

像上、両側性の乳頭体萎縮、前頭葉白質の萎縮を認める。症状としては記憶力障害と作話が特徴とされるが、応接や全般的知能は比較的たもたれる点に気をつける必要がある。この場合も本人の主訴としての「物忘れ」はまず存在しない。

てんかんが物忘れの原因となっていることがある。この場合、脳波検査が重要な意味を持つ。症状が変動すること、増悪因子として睡眠不足や飲酒が手がかりになる。いわゆるてんかん気質といわれる、時間経過の短い気分の変動の存在も参考になる。

呼吸不全で血中 CO₂ 濃度が上昇していて、物忘れの主訴をとる場合がある。この場合、四肢のチアノーゼが参考になることがある。血液ガス検査等の客観的検査が重要な意味を持つ。多くの場合、重篤な疾患の一部分症状としてきているわけだが、全身状態をみないとしばしば見逃される。

軽度意識障害が記憶障害と鑑別上問題となることも多い。画像による頭蓋内病変の存在の確認、脳波基礎律動の徐波化が診断上有用である。

診察法

必ず主たる介護者と一緒に受診してもらい、物忘れのレベルを評価すべきである。リバーミード行動記憶検査のうち、展望記憶（未来の記憶、約束記憶）の項目だけでも外来で行うと参考になる。私は問診開始時に、「診察はこれで終わりですといったら、次回の診察日はいつですかと必ず聞いて下さいね」と言う約束をする約束課題、神経学的所見をとる際に、「ハンカチをちょっと借りられませんか?」と借りて机の引き出しにしまい、「覚えていて、返して下さいと診察が終わったら言って下さいね」とする持ち物課題を行うことにしている。杖を借りても、対光反射をみる時眼鏡をどこかにしまっても構わ

ない。本人から反応がない場合、キューとして、「何か約束していませんか?」、「何かお借りしていませんか?」を渡す。これで二課題とも完全に忘れていたようであれば、記憶障害のある可能性が極めて高い。MRI については、通常の軸撮影では海馬の萎縮の評価は困難であり、容量スキャンを行い海馬に垂直な面で評価するか、Voxel based morphometry で実際に容積を計測し正常と比較することが推奨される。脳血流シンチでは、統計処理画像を用いての評価が推奨される。FDT-PET は、米国ではアルツハイマー病の標準検査となっているが、日本では保険適応になっていない。髄液タウ、リン酸化タウの高値、アミロイドβ蛋白の低値は特異度・感度 80% のレベルでアルツハイマー病の診断に寄与しスウェーデンでは標準検査となっているが、本邦ではタウ以外は医療検査として認められておらず、かつ保険適応になっていない。

まとめ

物忘れの訴えは他の訴えとちがいで、客観性を得るために必ず他者による情報が必要であること、実際それにより問題が生じているかどうかを確認することが重要である。

文献

- 1) Petersen RC et al.: Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol 58 (12): 1985-1992, 2001
- 2) 村山繁雄・他: 軽度認知機能障害の神経病理. 神経研究の進歩 48:441-449, 2004

著者連絡先

(〒173-0015)
 東京都板橋区栄町 35-2
 東京都老人総合研究所・老年病のゲノム解析研究チーム (神経病理)
 村山繁雄
 [E-mail: smurayam@tmig.or.jp]

嗜銀顆粒性痴呆

村山 繁雄 齊藤 祐子

■ はじめに

嗜銀顆粒性痴呆 argyrophilic grain dementia (AGD) は、1987年 Braak らにより、高齢者連続剖検例を Gallyas-Braak 鍍銀染色 (GB 染色) で検討する過程で見出された構造物、すなわち「嗜銀顆粒」(図1)の出現を基本とする。嗜銀顆粒は辺縁系を中心として出現するが、痴呆の責任病変が、嗜銀顆粒の出現でしか説明できない一群が、嗜銀顆粒性痴呆という疾患概念として提出された。Braak らによれば、高齢者の痴呆疾患では、Alzheimer 病 (AD) に次ぐ頻度とされたが、GB 染色自体の難易度が高く、英米圏では染色自体がほぼ不可能なため、黙殺されていた。その後、Tolnay らにより、これらがリン酸化タウより構成されている点でタウオパチーの一型であること、また微小管結合部位を4カ所持つ、4リピートタウを主体とする点でADと異なることが生化学的に明らかにされた。

Braak らの2,661剖検例の検討では、AGDは125例(5%)とAD 146例(6%)に次ぐ頻度である。しかし、ドイツ語圏では、病理サイドが細かい臨床症状を得ることができない状況があり、どういったタイプの痴呆を示すのかは不明のままとなっている。さらに、嗜銀顆粒の出現と認知機能障害の出現は平行ではないことが指摘されており、嗜銀顆粒自体を痴呆の責任病変としてよいかについては依然議論がある。本稿では嗜銀顆粒性痴呆の臨床像、嗜銀顆粒と痴呆との関連の2点について、現時点での知見を述べる。

嗜銀顆粒性痴呆の臨床像

嗜銀顆粒性痴呆の臨床像については、精神科剖検例の検討より、池田研二らは前頭・側頭葉型痴呆に分類している。

むらやま しげお 東京都老人総合研究所/老化臨床神経科学研究グループ(神経病理)グループリーダー
東京都老人医療センター/神経内科
さいとう ゆうこ 同 研究員

一方、Tolnay らによれば、AGDと診断した症例の介護者からのインタビューでは、ADと鑑別できないという(私信)。もし池田らの報告のように、前頭・側頭葉型痴呆が嗜銀顆粒性痴呆の中核症状であったとしたら、ADに次ぐ頻度を持つものが見逃されている可能性は考えにくく、臨床と病理に解離があることになる。

以下に当施設でのAGDの典型例の臨床経過を呈示する¹⁾。

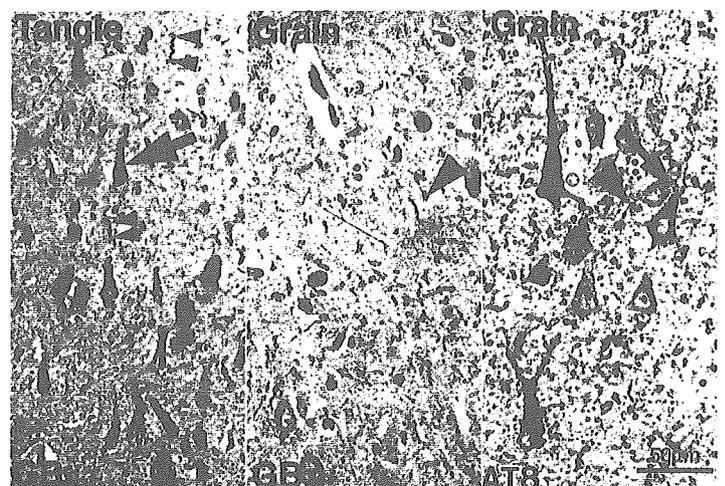
症例：79歳女性。主訴は物忘れ。家族歴・既往歴に神経疾患なし。夫と祖父の墓参りに行き、祖父の方だけ行って帰ってきたことを途中で気づくエピソードがあり、ぼけたのではないかと当施設物忘れ外来を初診した。簡易知能検査では正常範囲であり、不眠・焦燥感があることより、軽度のうつ状態との評価で経過観察とされた。本人としては、以前は記憶力がよかったのに、メモをとらないと覚えておれない自覚がはっきりとあり、80

図1 神経原線維変化と嗜銀顆粒の形態上の相違

左) Gallyas-Braak 鍍銀染色では、神経原線維変化は細胞内の線維状構造物として示され(矢印)、周囲に neuropil thread (矢尻) と呼ばれる糸状の構造を伴う。

中央) 嗜銀顆粒は顆粒状(矢尻)あるいはコイル状に観察される。

右) 抗リン酸化タウ抗体免疫染色では、嗜銀顆粒(矢尻)に加え、pretangle(矢印)が周辺に描出される。



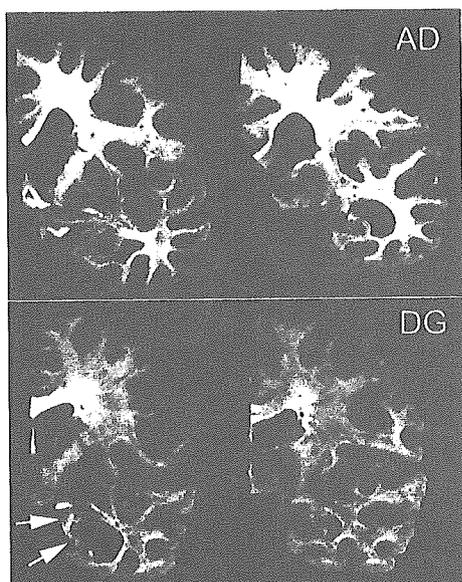


図 2 嗜銀顆粒性痴呆の肉眼所見

高齢者アルツハイマー病(AD)は、肉眼所見としては、海馬の後方への萎縮が目立つ。それに対し、嗜銀顆粒性痴呆(DG)では、海馬の前方優位の萎縮を認め、重症例では扁桃核も萎縮する。最もコンスタントに萎縮を示すのは、側頭葉・扁桃核移行部(迂回回、矢印)である。

歳時Kクリニック物忘れ外来を受診したが、やはり心配ないといわれた。実際黒板をメモ帳代わりに使っているのが、書く量が増えていることに長男も気づき、81歳時、M病院物忘れ外来を長男と一緒に受診した。Mini-Mental State Examination (MMSE)は29/30であったが、記憶スクリーニング検査を行い1.5 SD以上の低下を認め、記憶障害型軽度認知機能障害(MCI)のオリジナルな定義を満たす状態であった。MRIでは、左Sylvius裂の拡大が目立ち、脳血流シンチ(^{99m}Tc-HMPAO)では、前頭・側頭・頭頂・後頭葉皮質から基底核の左優位の血流低下を認めた。経過が長いこと、画像上の左右差が目立つことより、非定型ADと診断された。

この時点で骨髄異形性症候群が判明、当施設血液科を紹介され、入退院を繰り返した。83歳時でもMMSEは25/30で、頭部CTでは左優位の側頭葉前方の萎縮の進行が目立つのみであった。しかし物忘れは進行し、電話の相手が誰であったか、食事をとったことも忘れる状態となり、時に尿失禁が出現した。最期、貧血が進行し永眠された。神経病理学的には下記に記載する嗜銀顆粒ステージ3の所見で、AD病変は極めて軽度で、血管障害性病変は認めず、嗜銀顆粒性痴呆と診断された。

本例のように、在宅高齢者の地域医療を担当している、当施設での嗜銀顆粒性痴呆の大部分はADと診断され、前頭・側頭葉型痴呆様の症状を呈する症例は少数に過ぎないが、これら精神症状が強い症例のみ、精神科領域で問題と

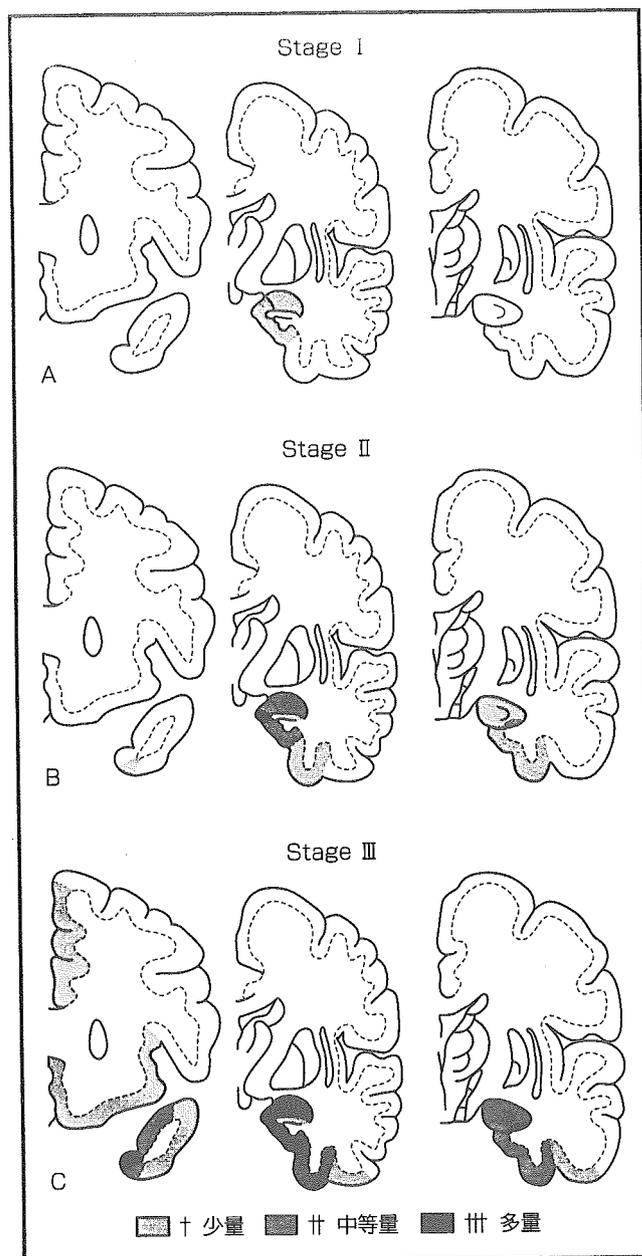


図 3 嗜銀顆粒のステージ (Saito ら⁴⁾より)

嗜銀顆粒は、側頭葉・扁桃核移行部(迂回回)周辺に出現し(ステージI)、側頭葉内側面を前後に拡がり(ステージII)、中隔・島回・縁上回に及ぶ(ステージIII)進展形式をとることが明らかとなった。

なっている可能性がある。ただ、頑固・易怒性は多くの症例に認められ、注意すべき点と考えられる。

嗜銀顆粒と痴呆の関係

嗜銀顆粒性痴呆例の最初の出会いは、ADと診断され神経原線維変化をほとんど認めない剖検例の診断に苦慮して

いた過程で、GB染色を施したところ、嗜銀顆粒の出現を多数認めたとに遡る。この症例において特徴的であったのは、側頭葉・扁桃核移行部(迂回回)が著しく萎縮している点であった²⁾。この点に着目し、当施設の連続剖検例を検討し、嗜銀顆粒を伴い痴呆を呈する症例では、迂回回の萎縮を常に伴うことが明らかとなった(図2)³⁾。

さらに、1995年よりの1,241例連続剖検例を、この観点より検討した。臨床病歴より認知機能障害の程度をClinical Dementia Rating Scaleを用いて評価した。さらに、抗アミロイドβ蛋白、リン酸化タウ、αシヌクレイン、ユビキチン抗体免疫組織化学染色と、Gallyas-Braak 鍍銀染色、改良メセナミン銀染色を全例に行い、老人斑、神経原線維変化、Lewy小体、嗜銀顆粒の有無と程度を評価した。老人斑と神経原線維変化については、Braak分類を用い、Lewy小体については、我々のステージ分類を用いた⁴⁾。脳血管障害については、画像と脳卒中発作の有無、さらに肉眼・組織病理学的所見で評価した。

以上の検討より、嗜銀顆粒は、初期に側頭葉・扁桃核移行部(迂回回)中心に出現(Stage I)、それが側頭葉内側面を前後に広がり(Stage II)、中隔、島回、前帯状回に及ぶ(Stage III)進展形式をとることが明らかとなった(図3)⁵⁾。平均年齢80.6歳の我々のシリーズでは、嗜銀顆粒を認めな

い症例が63.8%、Stage Iが18.9%、Stage IIが9.5%、Stage IIIが7.8%であり、加齢により出現頻度、ステージとも上昇することも明らかとなった。

嗜銀顆粒性痴呆は、前述のように、痴呆の責任病変として嗜銀顆粒以外に説明がつかない症例と定義されるが、この連続剖検1,241例中では、50例(4%)で、AD 105例(8.4%)に次ぐ頻度であり、Lewy小体型痴呆33例(2.7%)より多かった。これら50例とステージ分類を対照させると、45例がStage IIIで、5例がStage IIであった。また、Stage IIIの66例の症例を検討すると、47例が痴呆の記載を持ち、17例がCDR 0.5と評価され、知的に問題ないといえるのは2例のみであった。そのうち1例は自殺の既往があり、もう1例は極端な右優位の症例であった。

以上の点より、嗜銀顆粒性痴呆は、老人斑、神経原線維変化、Lewy小体と同様、老化関連構造物のひとつで、特定の様式を持った広がりを示し、閾値を超えた場合に認知機能障害を惹起する可能性が考えられた。

■ む す び

嗜銀顆粒性痴呆は新しい概念であるが、高齢者認知機能障害の責任病態として、ADとの鑑別が、今後問題になっていくと考えられる。

文 献

- 1) 齊藤祐子, 高山 豊, 大田雅嗣, 他. 長期経過を観察しえた嗜銀顆粒性痴呆の一剖検例. 第168回神経学会関東地方会(推薦). 2004. 3. 6.
- 2) Saito Y, Yamazaki M, Kanazawa I, et al. Severe involvement of the ambient gyrus in a case of dementia with argyrophilic grain disease. *J Neurol Sci.* 2002; 196: 71-5.
- 3) Saito Y, Nakahara K, Yamanouchi H, et al. Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. *J Neuropath Exp Neurol.* 2002; 61: 789-96.
- 4) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropath Exp Neurol.* 2004; 63: 742-9.
- 5) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. Staging of argyrophilic grains, an age-associated tauopathy. *J Neuropath Exp Neurol.* 2004; 63: 911-8.

誌上ディベート

認知症(痴呆)を伴うパーキンソン病と レビー小体型認知症(痴呆)は同じ疾患か

同じであるとの
立場から

東京都老人総合研究所老年病
ゲノム解析研究チーム(神経病理)研究部長

村山 繁雄

VS

区別するべきであるとの
立場から

国立精神・神経センター武蔵病院副院長

久野 貞子

認知症(痴呆)を伴うパーキンソン病と
レビー小体型痴呆は同じか違うか
—両論文に関するコメント—

順天堂大学医学部神経学教授

水野 美邦

本ディベートは問題点をよりクローズアップすることを目的としており、このテーマに対して、あえて一方の見地に立った場合の議論であって、必ずしも論者自身の確定した意見ではありません。

誌上ディベート

認知症(痴呆)を伴うパーキンソン病と
レビー小体型認知症(痴呆)は同じ疾患か

同じである 村山繁雄 ◎ 区別するべきである 久野貞子

同じであるとの立場から

東京都老人総合研究所老年病ゲノム解析研究チーム(神経病理)研究部長 村山繁雄

はじめに

レビー小体(Lewy body: LB)を伴うパーキンソン病(Parkinson's disease: PD)と、レビー小体型認知症(痴呆, 以下「痴呆」と表記する)(dementia with Lewy body: DLB)は、LB型 pure autonomic failure(PAF)とともに、レビー小体病(Lewy body disease: LBD)を形成する(図1)。LBはリン酸化 α シヌクレイン(psyn)を主構成成分とする凝集体である¹⁾。LBDは臨床病理学的概念であるが、あたかももう1つの α シヌクレイノパチーである多系統萎縮症が、オリブ小脳系、線条体・黒質系、自律神経系を3つの病変首座とするのと類似し、黒質・線条体系、新皮質・辺縁系、自律神経系を3つの病変首座とすると、理解しやすい。

しかし、PD自体は、LBDとは一致しない。少なくとも遺伝性PDにおいて、Park1とPark4を除いては、LBの出現は必須要件ではない。最近Park2のhomozygote²⁾、Park8の一群で、LBが記載されているが、これらは必須病変ではなく、PDにおけるLB

の問題をさらに複雑にしている。臨床的に、PDは、安静時振戦、寡動、姿勢反射障害、筋固縮を4徴とし、L-Dopaが効果をもつとして定義されており、アルツハイマー神経原線維変化と老人斑を基本病理とするアルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)とは概念が異なる。一方、DLBとは、痴呆を主症状とするが、病理学的に、LBの存在を特徴とする疾患である。PDに痴呆を伴っても、それがLBを伴うPDであるかどうかは不明であるから、臨床的に両者を区別するのは当然である。またPDは、一般に神経内科で経過を観察されることが多く、DLBは精神科で経過を診られることが多いので、臨床科の区別上も、両疾患を分けておくほうが混乱が少ない。

当施設にはPD関連の剖検例は260例近くあるが、その中でLBDに属するものは8割である。残りの一部はPark2、Park8を疑っているが、それらの症例も、高齢になれば認知障害の記載は存在する。したがって、PDの部分の臨床情報なしに、痴呆を伴うパーキンソン病(Parkinson's disease with dementia: PDD)とDLBが同じ

か違うかといってもナンセンスである。

しかし、同じであるとする立場で論議するようにとのことであるとする、病理学的にLB関連 α シヌクレイノパチーが原因と考えられ、剖検に付された症例において、PDDとDLBを区別するのに意味があるかどうかという議論ならば、展開可能である。

痴呆を伴う
パーキンソン病の定義

PDDとDLBは、第1回DLBコンセンサスガイドラインの、いわゆる1年ルールにより、PDで初発し、痴呆の発症がそれより1年以上後であればPDDと診断し、1年以下および痴呆で発症した例をDLBと呼ぶことになっている³⁾。ただし、われわれの施設のような、高齢者専門医療機関で、PDで初診された症例に認知機能検査を施すと、その時点で半数以上の症例が記憶障害を示す。この場合、Mini-Mental State Examination(MMSE)やWAIS-R(Wechsler Adult Intelligence Score Revised)では問題なく、WMS-R(Wechsler Memory Scale Revised)や

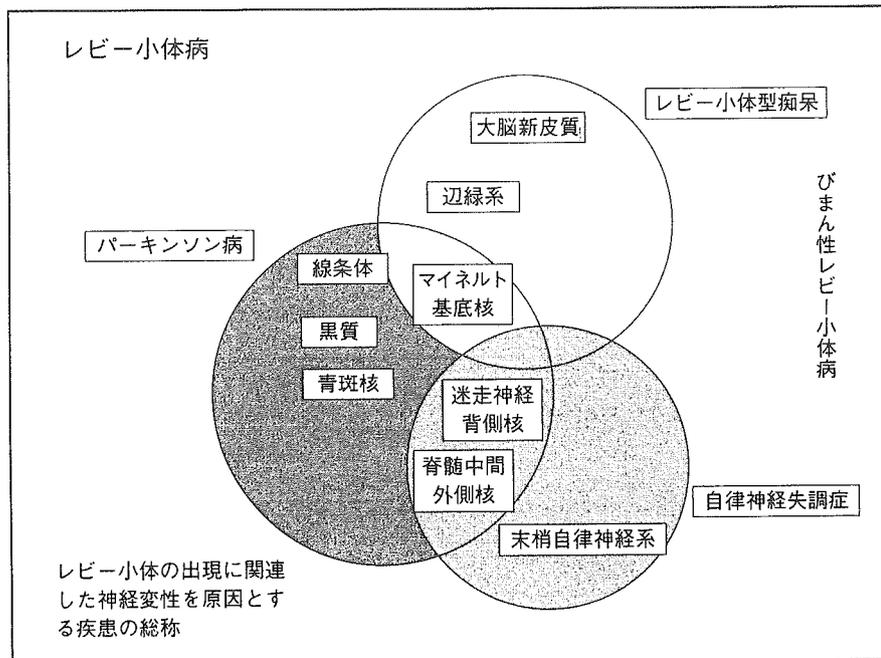


図1 パーキンソン病(PD)の病変の広がり
 レビー小体の出現するPDは、レビー小体の出現とそれによる変性を原因とする疾患の総称である、レビー小体病の一型である。黒質・線条体系は抗パーキンソン薬が有効な古典的PDの症状の原因となり、大脳新皮質・辺縁系・マイネルト基底核の病変は、認知障害と関連し、中枢・末梢自律神経系病変は、自律神経失調症状を引き起こす。

RBMT(Rivermead Behavioral Memory Test)では低値をとることが一般的である。つまり、記憶障害型軽度認知障害(amnestic MCI)の定義を満たすことになり、ある意味ではPDD, DLBのいずれについても準備状態であると考えられる。われわれは、PD クリニカルパスとして、他にFAB(Frontal Assessment Battery)と、SDS(Standard Depression Scale)を行っているが、これらの検査結果も、正常から逸脱している例が多い。この場合、痴呆発症までの期間といっても、痴呆の定義をどうするかによって、結論が変わってくるわけで、高齢者において、分類する意味はほとんどないこ

とになる。

PDDと臨床診断された症例中、高齢者ブレインバンク剖検例における神経病理学的所見は、LBD単独病変の例のほかに、AD合併例、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy:PSP)合併例、いわゆるstrategic infarctが加わっていたのが画像診断上見逃されていた例、などが含まれる。これらの例を考慮すると、PDDとDLBは明らかに異なることになる。したがって、PDDとは、LBDの病変以外もたず、コンセンサスガイドラインの1年ルールに従って、定義される群のみをそう呼ぶこととした。

レビー小体型痴呆の定義

次に問題となる、DLBの定義の問題について述べる。DLBは、日本においては、小阪らにより、純粋型、通常型に分けられている。純粋型は、老年性変化がほとんどない群、通常型は老年性変化を伴う群である。一方、欧米において、DLBは、純粋型しか一般には呼ばれておらず、通常型は、Lewy body variant of Alzheimer diseaseと呼ぶ立場が強い。これは、同じ疾患が国内と国外で別の名前と呼ばれていることを意味する(図2)。このことが、PDDとDLBが、同じか違うかの論議をさらに複雑にしている点である。AD病変、特に老人斑の存在が、皮質へのシヌクレイノパチーの進展に大きな影響を与えていることは、われわれの高齢者ブレインバンクを用いた検討からも明らかである⁴⁾。すなわち、大脳皮質に老人斑が多いほど、シヌクレイノ沈着も強い。これは、ADの存在下では、LBDの病変分布が修飾を受けることを意味する。一方、PDで、1年以上経ってから痴呆を呈した例で、一定以上のAD病変の合併例は、高齢者ブレインバンク中には2例しか存在しない。つまり、AD病変の合併という点を考慮に入れると、PDDは、DLBとは明らかに異なることになる。

しかし、ここで問題になるのは、日本あるいは欧米、いずれの立場が正しいのかという問題である。プレセニン1(PS1)変異の症例で、一見DLBにみえ、そのように一次報告された症例も、cotton wool plaqueの存在より

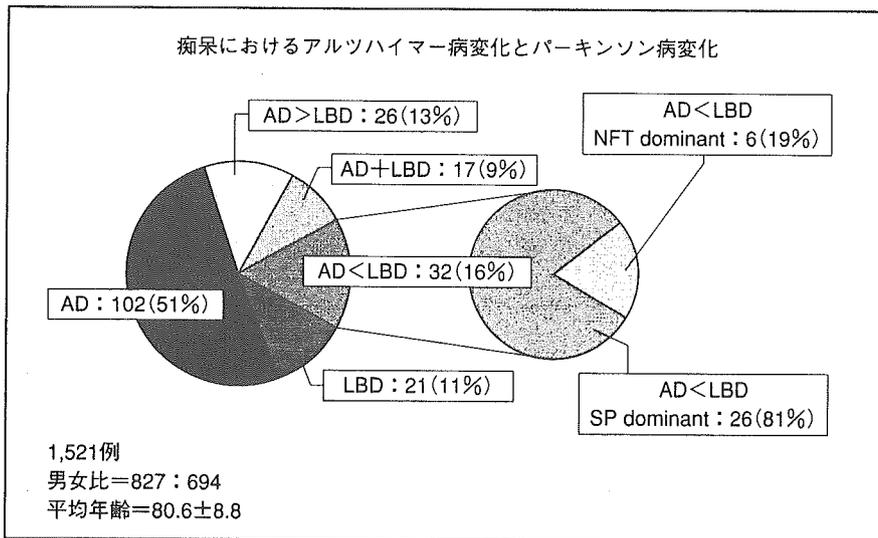


図2 痴呆におけるアルツハイマー病変化とレビー小体型パーキンソン病変化
高齢者ブレインバンク症例の検討では、AD変化、PD変化が痴呆に関係していると考えられる症例中、純粋なADが52%、純粋なレビー小体病(LBD)は11%、残り38%はさまざまな程度の両者の合併である。AD+LBDとは、Braakの神経原線維変化ステージIV以上で、老人斑ステージC以上、LBDの広がり黒質・線条体系、辺縁系・新皮質系、中枢・末梢自律神経系のすべてに及んでいる場合をそう呼んでいる。AD<LBDは、LBDの変化は確実にあるが、AD病変としては、老人斑ステージはCだが神経原線維変化ステージがⅢ以下のもの、および神経原線維変化ステージはⅢ以上だが老人斑ステージがB以下のものをそう分類している。日本においては、LBD、SP dominant AD<LBD、AD+LBDのすべてが、レビー小体型痴呆(DLB)と呼ばれている。一方、欧米においては、LBD単独しか、DLBの中には含めない傾向が強い。その場合、AD+LBD、AD<LBDは、ともにLewy body variant of Alzheimer diseaseの名で呼ばれている。

本態はむしろADであることが判明した症例が存在する⁹⁾。このような場合、この状態をもしDLBと呼ぶなら、DLBとPDDは明らかに異なる疾患である。すなわち、議論の前提として、ADを合併している症例をDLBに含めると、PDDとDLBは同一であるという議論は成立しなくなる。以上より、本論では、DLBをAD病変を伴わない症例に限定し、議論することにする。これらの症例について、臨床的には鑑別診断が不可能で、病理学的にしか区別できない2群について、同じか違うかという議論を展開するのは意味が

ない。これらの症例について、PDの中で、LBをもつPDとそれ以外を区別するのに、¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィは一定の有効性をもつと考え、われわれは原則として全例に施行している。一方、DLBの純粋型と通常型はこれでは区別できない。脳血流シンチ統計画像での後頭葉の血流低下でも、この両者の鑑別は不可能である。剖検例の検討からは、髄液バイオマーカー(表1)がこの両者の鑑別には有効と考えられる。われわれは現在、厚生労働省こころの健康科学「パーキンソン病ブレインリゾースの構築」研究費

を得て、クリニカルパスを作成し、多施設での検討を始めている。このなかでは、UPDRS(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)、RBMT、MMSE+長谷川式簡易痴呆スケール(HDS-R)、FAB、SDSに加え、髄液バイオマーカー、脳MRI、脳血流シンチ、MIBG心筋シンチを診断的前提として行うことにしている。これらを用いて、PDDと純粋型DLBが、臨床的に検出可能であるという前提で、以下の検討を加えた。

症例の抽出

上記の定義に基づき、高齢者ブレインバンクより、脳卒中発作がなく、LBD以外の変性病変をもたない症例群を、以下の基準で抽出した。①脳血管障害としては、脳卒中発作の既往がないか、脳血管障害が二次変性を伴わず、ピンスワンガー型白質病変を有さないこと、戦略拠点(優位半球尾状核・視床・海馬)を含まないこと。②Braakの老人斑ステージA以下、神経原線維変化ステージⅡ以下⁶⁾、嗜銀顆粒ステージⅠ⁷⁾以下、アミロイドアンギオパチーによる脳血管障害病変はなく、PSPの変化をもたないこと。われわれはDLBの診断については、黒質・線条体系、新皮質・辺縁系に加え、交感神経節前神経として脊髄中間外側核を抗psyn抗体免疫染色でスクリーニングを行っており、全系統に陽性所見があるもののみをDLBとしている。しかしながら、最近、節後交感神経として、交感神経節、副腎を検索対象に加えたところ、DLBとこれまで診断した症例で、psyn陽性所見が検出で

表1 髄液バイオマーカー

	τ	Pr	A β	HVA	5HIAA
AD	↑	↑	↓	→	→
PD/純粋型 DLB	→	→	→	↓	↓
通常型 DLB	→	→	↓	↓	↓
進行性核上性麻痺	→	→	→	↓	↓
神経原線維変化優位型痴呆	↗	↗	→	→	→
嗜銀顆粒性痴呆	↗	↗	→	→	→
皮質基底核変性症	→	→	→	→	→
クロイツフェルト-ヤコブ病	↑	↗	↓	→	→

剖検で確認した症例での髄液バイオマーカーとタウ(τ), リン酸化タウ(pr), アミロイド β (A β), HVA(homovanilic acid, ドパミン代謝産物), 5HIAA(5-hydroxy indole acetic acid, セロトニン代謝産物)の診断的意義。タウの沈着ないし組織の破壊は τ , prの上昇をもたらす, A β の沈着は, 髄液 A β の低下をもたらす。

きない症例が存在し, それらは新皮質に一定量以上のAD病変あるいは嗜銀顆粒性痴呆の病変を合併していることが判明した⁸⁾。したがって, PDDとDLBが同じであるという議論を進めるために, ADだけでなく, われわれが高齢者タウオパチーと呼んでいる, 嗜銀顆粒性痴呆, PSP, 神経原線維変化優位型痴呆のすべての合併を許さないことにした。

以上に基づき, 1995年以降の, 文書同意のもとにDNAを蓄積している連続開頭剖検1,552例より, PDDと純粋型DLBを選び出した。PDD, DLB全体は72例(4.6%)で, PDD 20例, DLB 52例。うちAD病変を, Braakの老人斑ステージCで, 神経原線維変化ステージIII以上を合併しているのが, PDDで2例(10%), DLBで23例(44.2%)であった。また, 嗜銀顆粒をステージII以上で合併している例がPDで1例(5%), DLBで13例(25%)であっ

た。血管障害を上記の基準で除外し, 老年性変化を除外すると, その結果10例が残り, うちPDDが4例, DLBが6例で, LBスコアが移行型のもの(DLBT)4例, 新皮質型(DLBN)2例であった。これらはapoE型ではDLBNの1例が $\epsilon 2/\epsilon 3$ であることを除き, すべて $\epsilon 3/\epsilon 3$ であった。男女比はPDDで1:1, DLBNで4:2であった。PDDのLBスコアはすべて移行型であった。ここまで症例を絞っても, PDDにはLBスコアから新皮質型である症例が1例もないことになり, DLBとはやはり異なることになってしまう。

仕方がないので, 純粋型DLBTとPDDを比較することにした。純粋型DLBTとDLBNの鑑別は, 臨床上是不可能であるのだが, 同じという主張のためにはその方法しかない。この両群を比較したところ, DLBTの4例はパーキンソン症状の記載がなかつ

た。ただし, この4例とも, 褥瘡, 誤嚥性肺炎が死因であった。この両者を比較すると, PDDのPD発症から死亡までの臨床経過は, 8, 12, 16, 20年であった。PDD例はすべて嚥下障害から誤嚥性肺炎を頻回に起こし, ADL低下が先行するかたちで認知機能障害を認めており, 認知機能障害の発症より死亡までの時期を正確に決定できなかった。一方DLBTのほうは, 痴呆発症より死亡までの期間は3ヵ月, 8ヵ月, 1年, 1年であった。これらの症例の黒質神経細胞の脱落の程度を比較すると, PDD群で明らかに高度であった。ただし, 辺縁系病変が強く, 新皮質病変が軽い傾向については, 両者は共通であると考えられた。マイネルト基底核病変について, 両者の差は明瞭でなかった。

以上の点より, エビデンスをもとに, 剖検例より検討していった場合, PDDとDLBについて, PDDとDLBTの辺縁系の病理と, マイネルト基底核病変については, 類似しているという点までは述べることができる。しかし, 黒質・線条体系病変には差があり, この点で同じという議論は結局できない。

おわりに

そもそもこのディベートの内容は, 神経内科と精神科が協力し, 精神症状, 神経学的所見を蓄積していったうえで, 神経病理学的に最終診断を行っていく試みの中で実証していくべきものであり, 机上の空論で扱うものではない。特に, 日本でDLBと診断されている症例については, 重複病理に対し

十分配慮する必要があること、それについてはPDDも同様であることを、高齢者医療を行っていく立場においては、十分配慮していく必要がある。

ただ、高齢者においては、DLB、PDDとも、LBDとして、認知・運動・自律神経機能障害のすべてに配慮して診ていかなければ、生命予後が不良である点で、DLBとPDDは同じ疾患であるという立場をとることは重要であることを主張し、結びとしたい。

文献

- 1) Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, et al : alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nat Cell Biol* 4 : 160-164, 2002
- 2) Pramstaller PP, Schlossmacher MG, Jacques TS, et al : Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 Parkin mutation carriers. *Ann Neurol* 58 : 411-422, 2005
- 3) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al : Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) ; Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47 : 1113-1124, 1996
- 4) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al : Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 63 : 742-749, 2004
- 5) Ishikawa A, Piao YS, Miyashita A, et al : A mutant PSEN 1 causes dementia with Lewy bodies and variant Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 57 : 429-434, 2005
- 6) Braak H, Braak E : Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82 : 239-259, 1991
- 7) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al : Staging of argyrophilic grains ; An age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 63 : 911-918, 2004
- 8) 文村優一, 齊藤祐子, 池村雅子, 他 : レヴィー小体病の, 末梢自律神経系の病理評価に, 副腎は有用である. *in* 第75回日本痴呆学会学術集会, 大阪, 2005 Sep.

誌上ディベート

認知症(痴呆)を伴うパーキンソン病と
レビー小体型認知症(痴呆)は同じ疾患か

区別するべきである 久野貞子 ◎ 同じである 村山繁雄

区別するべきであるとの立場から

国立精神・神経センター武蔵病院副院長 久野貞子

はじめに

パーキンソン病(Parkinson's disease; PD)は振戦、筋強剛、無動(寡動)、姿勢・歩行障害などの運動障害の症状を示すが、認知あるいは知的機能には異常がみられないと考えられていた。事実、1817年のJames Parkinsonによるこの疾患の最初の記載には「知能の障害を伴わない」と明記されている。しかし、PD治療の進歩によって高齢のPD患者数が増加するとともに、PDにおける認知障害あるいは認知症(痴呆、以下「痴呆」と表記する)の存在が報告されるようになった。認知障害・痴呆の発現は種々の機構に依存する。PDにおける痴呆にはどのような特徴がみられるのであろうか。本稿は、PDに伴う痴呆(Parkinson's disease with dementia; PDD)とレビー小体型痴呆(dementia with Lewy body; DLB)を比較、考察し、この両疾患は異なった疾患と考えるべき可能性が残されていることが示唆された。また、この可能性の検討には、今後、比較的均一な患者群を対象として解析することが必要と考えられた。

パーキンソン病における痴呆

アルツハイマー病にみられる認知障害・痴呆は大脳皮質の病変に由来するとされているが、進行性核上性麻痺のように大脳基底核の障害によっても皮質下痴呆と呼ばれる認知障害の発現が観察され¹⁾²⁾、以来、PDにおける認知障害が注目されるようになった。現在、PD患者の約40%³⁾~70%⁴⁾に痴呆が存在すると報告されている。

PD患者の認知障害はその疾患の初期の段階では、日常生活への影響が少なく、その障害の存在は神経心理的検査の実施によってはじめて明らかにされることが多い。その特徴は遂行機能の障害である⁵⁾。遂行機能とは、被験者自らが目標を設定し、計画を立て、効果的に行動を実施する能力である。したがって、遂行機能には注意、記憶、行動(動作)を含む複数の機能要素を必要とする。前頭葉の障害はしばしば遂行機能の障害を誘発するといわれているが、PD患者にみられる認知障害の性質は純粋な前頭葉障害に由来する症状とは必ずしも一致しないことが指摘されている⁶⁾。

PD患者の痴呆には加齢との密接な関係がみられ、50歳以下のPD患者には痴呆はほとんど存在しないが、80歳以上のPD患者ではその約70%に痴呆の合併が報告されている⁷⁾。しかし、PD発症後、認知機能が低下し始める時間経過は患者によって著しい差異がみられる。図1は、mini-mental state examination(MMSE)によってPD患者の発症後の認知機能の低下の時間経過を検討したものである⁸⁾。その結果は患者により異なり、ある患者群では発症後、10年未満の比較的短期間に認知機能が低下するのに対し、他の患者群では10年以上の比較的長期間において、はじめて認知機能の低下の傾向が認められる(図1)。さらに、認知機能の低下の傾向はみられるが、長期にわたっても典型的な痴呆を発現しない患者群も存在し、PDに伴う痴呆はきわめて多様であることが示唆された。

レビー小体型痴呆

PDにおける認知障害の主要な特徴は遂行機能の障害であるが、そのほかにも体で覚える手続き記憶あるいは感情認知にも障害がみられ、この疾患の

認知障害を正確に記載することは容易でない。現在、PDにおける認知障害とは「PDの発症後1年以上を経て発症した痴呆」という消極的な定義で、この障害を痴呆の性質、特徴によって明確に定義することは試みられていない⁹⁾。

痴呆、パーキンソンニズムを主症状として黒質、青斑核、大脳皮質、扁桃核に多数のレビー小体が出現する症候群はびまん性レビー小体病(diffuse Lewy body disease)と呼ばれ¹⁰⁾、この疾患に伴う痴呆はレビー小体型痴呆(DLB)と呼ばれる⁹⁾¹⁰⁾。当然、この疾患はPDにおける痴呆(PDD)と類似し、DLBとPDDは同一の疾患と考えるべきか、異なった疾患と考えるべきかという疑問が提起される¹¹⁾。

パーキンソン病痴呆の分類と レビー小体型痴呆との比較

DLBとPDDが同一疾患でなければ、両疾患の症状には差異がみられることが予測される。問題は、それはどの程度の差異かという点である。認知機能の障害に関しては、痴呆が軽度な場合は、DLBはPDDより強い遂行機能障害がみられている¹²⁾。また、幻覚・妄想などの精神症状は症状の初発時にはPDDではみられないが、DLBでは31%の患者で認められた¹³⁾。しかし、これらは定量的な差異であり、両疾患を質的に識別する指標になるとは考えられない。

ここで、われわれが考慮に入れなければならないのは、PDの経過、応答を解析する場合、対象とする患者は同

様な母集団に由来している必要があるという点である。もし、個々の患者の経過、応答の変動があまりに大きければ、これらの患者は同一母集団とみなせない可能性が考えられる。先に記載したように、PDに伴う痴呆の結果には、きわめて高い多様性がみられた(図1)。この点を考慮して、われわれは、痴呆が合併するタイミングに基づいて、PDDの患者を2群に分類することを試みた。われわれの施設で1年間入院した患者を調査した結果、PD運動症状発現後10年未満に痴呆を合併したPDD群の平均発症年齢(59.4歳)は、10年以上を経て痴呆を合併したPDD群(56.5歳)より高い傾向を示した。これらの2群の患者の初発症状は、10年未満に痴呆を合併したPDD群では約半数がakinetic-rigid(無動・筋強剛)

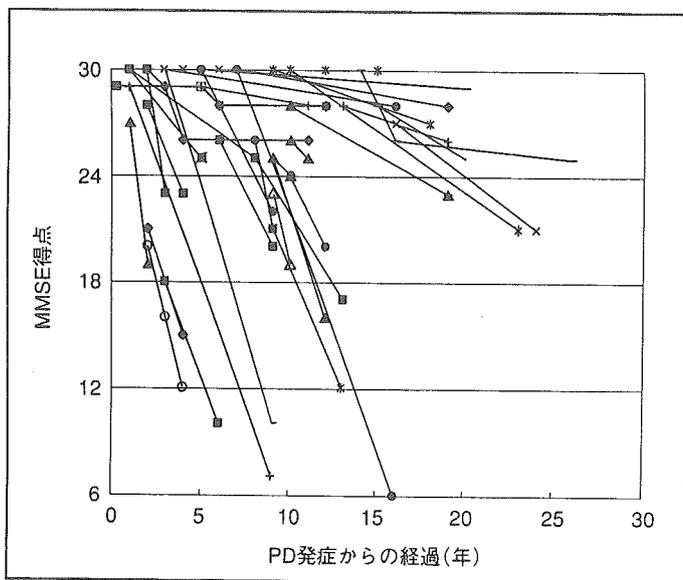


図1 PD患者の発症後の認知機低下発現の時間経過
認知機能は mini-mental state examination (MMSE) により測定した。各点は個々の異なったPD患者から得られた結果。
(文献8)の図1より引用)

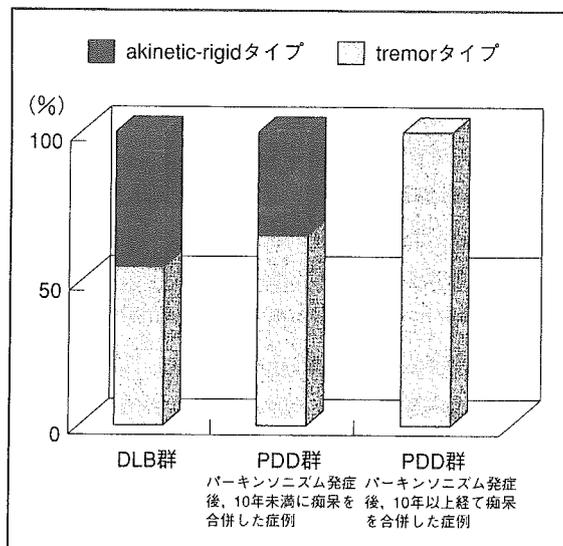


図2 DLB患者群、発症後10年未満に痴呆を合併したパーキンソン病痴呆群(中央のPDD群)、発症後10年以上を経て痴呆を合併したパーキンソン病痴呆群(右端)の初発症状の比較
(文献8)の図2より引用)

タイプで、DLB群と同様な結果であった。これに対して、10年以上を経て痴呆を合併したPDD群の8例の初発症状はすべてtremor(振戦)タイプであった(図2)。

本研究の結果においても、これまでの報告と同様に、DLBとPDDには明らかに類似性がみられた。しかし、DLBとパーキンソンニズム発症後10年を経て痴呆を合併した症例では、少なくとも、その症状の強弱において異なり、少なくとも患者マネジメントではDLBとPDDに対しては異なった対応が必要になることが予測された。今後、DLBとPDDにおける痴呆の病態生理が病理組織学的のみならず、分子レベルで解析されることが望まれる。特に、痴呆進行の時間経過の過程の理解がキーポイントと考えられる。

文 献

- 1) Albert ML, Feldman RG, Willis AL : The 'subcortical dementia' of supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37 : 121-130, 1974
- 2) 田丸冬彦 : 大脳基底核病変と知的機能障害. *神研の進歩* 39 : 305-310, 1995
- 3) Cummings JL : Intellectual impairment in Parkinson's disease ; Clinical, pathologic, and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1 : 24-36, 1988
- 4) Aasland D, Andersen K, Larsen JP, et al : Prevalence and characterization of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 60 : 387-392, 2003
- 5) Pillon B, Boller F, Lewy R, et al : Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. in *Handbook of neuropsychology* (2nd ed.). ed by Bolleer F, Cappa S Amsterdam, Elsevier, 311-371, 2001
- 6) Owen AM, Roberts AC, Hodges JR, et al : Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain* 116 : 1159-1175, 1993
- 7) Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N, et al : A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia ; Relationship to age and gender. *Arch Neurol* 49 : 492-497, 1992
- 8) 大江田知子, 久野貞子 : 痴呆を伴うパーキンソン病の臨床的側面. 山本光利 編, パーキンソン病痴呆の問題. 55-62, 2005
- 9) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al : Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) ; Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47 : 1113-1124, 1996
- 10) Kosaka K : Dementia and neuropathology in Lewy body disease. *Adv Neurol* 60 : 456-463, 1993
- 11) Aarsland D, Ballard CG, Halliday G : Are Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies the same entity? *Geriatr Psychiatry Neurol* 17 : 137-145, 2004
- 12) Cormack F, Aarsland D, Ballard C, et al : Pentagon drawing and neuropsychological performance in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 19 : 371-377, 2004
- 13) Noe E, Marder K, Bell KL, et al : Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 19 : 60-67, 2004

認知症(痴呆)を伴うパーキンソン病と レビー小体型痴呆は同じか違うか — 両論文に関するコメント —

順天堂大学医学部神経学教授 水野美邦

パーキンソン病は運動症状で発症しても、経過が長くなり、高齢化すると、認知機能障害が現れ、その中のかかりの症例が認知症(痴呆, 以下「痴呆」と表記する)を呈する。このような患者の大部分は、黒質に加え、大脳皮質にレビー小体が出現、マイネルト基底核の神経細胞が著明に減少している。このような病理所見は、Kosaka が提唱したレビー小体病の病理所見に合致する。レビー小体の分布がびまん性で多数であれば、びまん性レビー小体病(diffuse Lewy body disease ; DLBD), 主に大脳辺縁系を中心にレビー小体がみられ、数がそれほど多くなければ、limbic form に当たる。DLBD と limbic form は程度の差で、nosologic には同一疾患と考えられる。この点で、痴呆を伴うパーキンソン病は、nosologic には limbic form を含めた DLBD の診断名が妥当と考えられる。Braak らは、パーキンソン病の病変は延髄と嗅球に始まり、橋、中脳、間脳と廻り、最後に大脳皮質も障害されるとの仮説を提出しているが、運動症状に始まり痴呆が途中から出現する臨床の進展様式はこの仮説とも一致する。

一方レビー小体型痴呆(dementia with Lewy bodies ; DLB)の概念は、痴呆患者の中にアルツハイマー病とは異なる症状の進展を示す一群があることに注目して提唱されたものである。DLB の診断基準を満たした症例の脳には、脳幹のみならず大脳皮質にもレビー小体が出現し、Kosaka の DLBD の病理所見と本質的に同じである。したがって DLB と痴呆を伴うパーキンソン病は同一疾患で、nosologic には、DLBD であるとの議論が成り立つ。

しかし、こう割り切ることへの問題点は、最終病理所見が同じであるから発症機序も同じ同一疾患単位としてよいかという疑問である。痴呆が先行してパーキンソニズムが比較的軽い症例は確かに存在する。このような症例まで、Braak の仮説どおり脳幹から病変が始まっていると考えてよいのか。臨床症状からは、大脳皮質に病変が始まり、下行性に病変が進んだとしか思えない症例が存在する。したがって現状では、Kosaka の originality を尊重しつつ、臨床診断名としては、DLB を残し、その発症機序を明らかにする努力が重要であると考ええる。

Cerebrospinal fluid homovanillic acid levels are not reduced in early corticobasal degeneration

Kazutomi Kanemaru*, Kazuko Mitani, Hiroshi Yamanouchi

Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, 35-2 Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

Received 5 February 1998; received in revised form 24 February 1998; accepted 24 February 1998

Abstract

To investigate the contribution of nigral degeneration to the development of parkinsonism in the early stages of corticobasal degeneration (CBD), we measured the cerebrospinal fluid (CSF) levels of homovanillic acid (HVA) in patients with early CBD ($n = 5$), and compared the levels with those in patients with early Parkinson's disease ($n = 11$) and in normal subjects ($n = 13$). The mean CSF HVA level in the early CBD group (33.1 ± 6.0 ng/ml) did not differ significantly from that in the control group (37.1 ± 12.7 ng/ml), whereas that in the early Parkinson's disease group (19.0 ± 7.6 ng/ml) was reduced significantly ($P < 0.001$). This result suggests that neuronal cell loss in the substantia nigra and presynaptic nigrostriatal dopaminergic neuron dysfunction are mild in the early stages of CBD. © 1998 Elsevier Science Ireland Ltd.

Keywords: Corticobasal degeneration; Cerebrospinal fluid; Homovanillic acid

Patients with corticobasal degeneration (CBD) develop asymmetric parkinsonism associated with focal cortical signs, such as apraxia or aphasia [1,2,4–6]. Pathologically, marked depigmentation and neuronal cell loss in the substantia nigra occur in these patients [2–7], similar to that observed in Parkinson's disease patients. To investigate the contribution of nigral degeneration to the development of parkinsonism in the early stages of CBD, we measured the cerebrospinal fluid (CSF) levels of homovanillic acid (HVA), the major dopamine metabolite, in patients with early CBD, and compared the levels with those in patients with early Parkinson's disease. Although the CSF HVA level was reported as normal in one case of CBD [8], there have been no reports on CSF HVA levels in the early and late stages of CBD.

Eight patients with clinically diagnosed CBD (73.9 ± 5.3 years, mean \pm SD), including one with pathologically confirmed CBD, 11 patients with early Parkinson's disease (Hoehn and Yahr's stage 2, 77.1 ± 5.0 years), and 13 normal control subjects (76.8 ± 6.9 years) were examined. Control subjects consisted of eight patients with spondylosis

deformans and five patients without any neurologic disorders. Clinical diagnosis of CBD was based on cortical signs such as apraxia or aphasia and asymmetric parkinsonism (rigid-akinesia). In all CBD cases, ^{18}F -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography studies revealed asymmetric reduction of glucose uptake in the cerebrum and the striatum. The CBD patients were divided into two groups, CBD1 and CBD2, according to the severity of parkinsonism. Patients in CBD1 ($n = 5$, 71.8 ± 4.9 years, duration of the disease 2.2 ± 1.0 years) had mild asymmetric parkinsonism and could walk unassisted. Patients in CBD2 ($n = 4$, 76.5 ± 5.1 years, duration of the disease 5.0 ± 1.4 years) had severe parkinsonism and were bedridden. In the pathologically confirmed case of CBD, samples of CSF were collected in both stages.

After informed consent was obtained from each patient or family members, CSF was collected by lumbar puncture, with the patients in the lateral decubitus position. None of the patients took any anti-parkinsonian drugs when the lumbar puncture was performed. Three milliliters of CSF was used for routine examination, and an additional 2 ml was stored at -70°C until analysis. The CSF HVA level was measured by injection of 80 μl of the CSF into a high-performance liquid chromatography (HPLC) system

* Corresponding author. Tel.: +81 3 39641141; fax: +81 3 39641982.

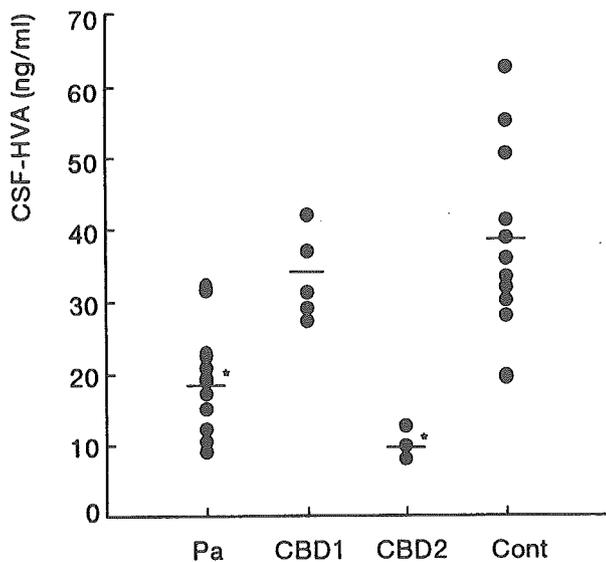


Fig. 1. CSF HVA concentrations in patients with early Parkinson's disease (Pa) or CBD and in control subjects (cont). Horizontal bars represent the mean concentrations. * $P < 0.001$ (vs. normal control group).

equipped with 16 electrochemical sensors (CEAS Model 5500, ESA, Bedford, MA, USA). Mean CSF HVA values were compared by ANOVA, with $P < 0.05$ being considered to indicate a statistically significant difference.

The mean CSF HVA level was 37.1 ± 12.7 ng/ml (mean \pm SD) in the control group ($n = 13$), 19.0 ± 7.6 ng/ml in the early Parkinson's disease group ($n = 11$), 33.1 ± 6.0 ng/ml in the CBD1 group ($n = 5$), and 9.5 ± 2.1 ng/ml in the CBD2 group ($n = 4$). The mean CSF HVA level in the early Parkinson's disease group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.001$). The mean CSF HVA level in the CBD1 group did not differ significantly from the control group, whereas that in the CBD2 group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.001$; Fig. 1).

We demonstrated that the CSF HVA level was not reduced in patients with early CBD, whereas in early Parkinson's disease patients, the level was reduced significantly. This result suggests that neuronal cell loss in the substantia nigra and presynaptic nigrostriatal dopaminergic neuron dysfunction are mild in the early stages of CBD, and become severe in the later stages. Postsynaptic dysfunction, such as loss of dopaminergic receptors in the striatum, and cortical deficits as well as presynaptic dysfunction should be considered in the development of parkinsonism in CBD. This finding is consistent with the absence of response to levodopa therapy in patients with CBD [1,5].

- [1] Gibb, W.R.G., Luthert, P.J. and Marsden, C.D., Corticobasal degeneration, *Brain*, 112 (1989) 1171–1192.
- [2] Ikeda, K., Akiyama, H., Iritani, S., Kase, K., Arai, T., Niizato, K., Kuroki, N. and Kosaka, K., Corticobasal degeneration with primary progressive aphasia and accentuated cortical lesion in superior temporal gyrus: case report and review, *Acta Neuropathol.*, 92 (1996) 534–539.
- [3] Lippa, C.F., Smith, T.W. and Fontneau, N., Corticonigral degeneration with neuronal achromasia: clinicopathologic study of two cases, *J. Neurol. Sci.*, 98 (1990) 301–310.
- [4] Rebeiz, J.J., Kolodny, E.H. and Richardson, E.P., Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia, *Arch. Neurol.*, 18 (1968) 20–33.
- [5] Riley, D.E., Lang, A.E., Lewis, A., Resch, L., Ashby, P., Hornykiewicz, O. and Black, S., Cortical-basal ganglionic degeneration, *Neurology*, 40 (1990) 1203–1212.
- [6] Schneider, J.A., Watts, R.L., Gearing, M., Brewer, R.P. and Mirra, S.S., Corticobasal degeneration: neuropathologic and clinical heterogeneity, *Neurology*, 48 (1997) 959–969.
- [7] Uchihara, T., Mitani, K., Mori, H., Kondo, H., Yamada, M. and Ikeda, K., Abnormal cytoskeletal pathology peculiar to corticobasal degeneration is different from that of Alzheimer's disease or progressive supranuclear palsy, *Acta Neuropathol.*, 88 (1994) 379–383.
- [8] Watts, R.L., Mirra, S.S., Young, R.R., Burger, P.C., Villier, J.A. and Heyman, A., Cortico-basal ganglionic degeneration (CBGD) with neuronal achromasia: clinical-pathological study of two cases, *Neurology*, 39 (Suppl. 1) (1989) 140.

Kazutomi Kanemaru
Hiroshi Yamanouchi

Assessment of CSF homovanillic acid levels distinguishes dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease

Received: 17 October 2001
Received in revised form: 15 January 2002
Accepted: 22 January 2002

Sirs: Dementia with Lewy bodies (DLB) is clinically characterized by fluctuating cognitive impairment, visual hallucinations and parkinsonism [4]. It is the second most common neurodegenerative disease that causes dementia after Alzheimer's disease (AD). One of the most distinct pathologic features in the brains of DLB patients is the prominent loss of nigrostriatal dopaminergic neurons similar to that in the brains of Parkinson's disease (PD) patients. The previous SPECT and PET studies have shown that the assessment of nigrostriatal dopaminergic functions is useful in distinguishing between DLB and AD patients [2, 6]. In the present study, we measured the CSF levels of homovanillic acid (HVA), a major dopamine metabolite, in DLB and AD patients. We report here that the assessment of CSF HVA levels is also a possible marker for distinguishing DLB patients from AD patients. Although Weiner et al. [7] previously reported that CSF HVA levels in DLB patients were lower than those in AD patients, the number of samples was small (DLB, $n = 8$) and they did not show the normal control levels of CSF HVA.

Sixty-five patients with PD without dementia (32 men and 33 women, 74.5 ± 5.6 years, mean

\pm SD), 14 patients with DLB (8 men and 6 women, 74.0 ± 7.8 years), 53 patients with AD (23 men and 30 women, 77.1 ± 6.8 years) and 34 normal control subjects (16 men and 18 women, 76.9 ± 6.4 years) were examined. There were no significant differences in age and gender among the four groups. The clinical diagnosis of DLB was based on the criteria of the consortium on DLB international workshop [4]. All the patients with DLB had at least two of the three core features of DLB (fluctuating cognition, recurrent visual hallucinations, and spontaneous parkinsonism). CT or MRI of the heads of these patients showed no focal brain lesions, including those of cerebrovascular disease. Thus, they were diagnosed as having probable DLB. The clinical diagnosis of AD was based on the NINCDS-ADRDA criteria [5]. The mean Mini-Mental State Examination (MMSE) scores (mean \pm SD) were 15.1 ± 5.4 (5 to 23) in the DLB group and 16.1 ± 5.1 (0 to 23) in the AD group. The difference in MMSE scores between the two groups was not significant. The mean Hoehn and Yahr scores were 2.08 ± 0.56 in the PD group and 2.13 ± 0.64 in the DLB group. All the AD patients had no apparent extrapyramidal signs and could walk unassisted. After informed consent was obtained, CSF samples were collected from the patients by lumbar puncture. None of the patients took any antiparkinsonian drugs, neuroleptics, or antidepressants when the lumbar puncture was performed. Three milliliters of CSF was used for routine examination, and an additional 2 ml was stored at -70°C until analysis. The CSF HVA levels were measured by injection of 80 μl of CSF into a high-performance liquid chromatography (HPLC) system equipped with 16 electrochemical sensors (CEAS Model 5500, ESA,

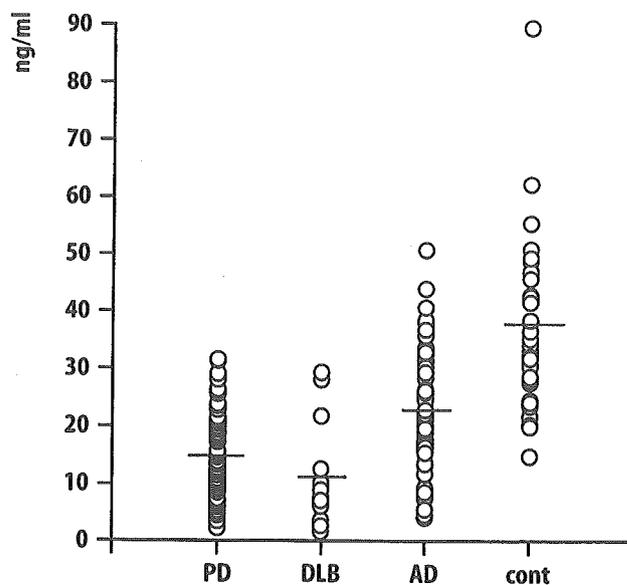
Bedford, MA, USA). The mean CSF HVA values were compared by ANOVA with post hoc Scheffe's analyses. The study protocol was reviewed and approved by the ethics committee of Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital.

CSF HVA levels were 37.1 ± 14.4 ng/ml in the control group, 14.5 ± 7.3 ng/ml in the PD group, 10.9 ± 9.0 ng/ml in the DLB group and 22.0 ± 10.9 ng/ml in the AD group (Fig. 1). CSF HVA levels were lower in the PD, DLB and AD groups than in the control subjects ($p < 0.001$, ANOVA). CSF HVA levels in the DLB and PD groups were much lower than those in the AD group ($p < 0.01$, ANOVA). The difference in CSF HVA levels between the PD and DLB groups was not significant. The cutoff value of 12.6 ng/ml could distinguish the DLB patients from the AD patients with a sensitivity of 78.6% and a specificity of 79.2%.

We demonstrated a prominent reduction in CSF HVA levels in DLB patients. This finding is compatible with the pathological features that nigrostriatal dopaminergic neurons are severely degenerated in the DLB brain. As previously reported, CSF HVA levels were also lower in AD patients than in the control subjects [1]. However, CSF HVA levels in DLB patients were much lower than those in AD patients. The analysis of CSF HVA levels may be useful in distinguishing DLB patients from AD patients.

Recently, we have shown that CSF A β 42 levels are decreased and CSF tau levels are normal in DLB patients [3]. Although our results should be confirmed by post-mortem examination, decreased A β 42, normal tau and decreased HVA levels may be the characteristic CSF features of DLB.

Fig. 1 CSF HVA levels in patients with Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB), or Alzheimer's disease (AD) and in control subjects (cont). Horizontal bars represent the mean value of each group.



References

1. Blennow K, Wallin A, Gottfries CG, et al. (1992) Significance of decreased lumbar CSF levels of HVA and 5-HIAA in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 13:107-113
2. Hu XS, Okamura N, Arai H, et al. (2000) ^{18}F -fluorodopa PET study of striatal dopamine uptake in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 55:1575-1576
3. Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H (2000) Decreased CSF amyloid β 42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 54:1875-1876
4. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. (1996) Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47:1113-1124
5. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34:939-944
6. Walker Z, Costa DC, Ince P, McKeith IG, Katona CLE (1999) In-vivo demonstration of dopaminergic degeneration in dementia with Lewy bodies. *Lancet* 354:646-647
7. Weiner MF, Risser RC, Cullum CM, et al. (1996) Alzheimer's disease and its Lewy body variant: a clinical analysis of post-mortem verified cases. *Am J Psychiatry* 153:1269-1273

K. Kanemaru, MD (✉) · H. Yamanouchi
 Department of Neurology
 Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
 35-2 Sakae-cho, Itabashi-ku
 Tokyo 173-0015, Japan
 Tel.: +81-3/39 64-11 41
 Fax: +81-3/39 64-19 82
 E-Mail: kazukane@tmgh.metro.tokyo.jp

Kazutomi Kanemaru
Hiroshi Yamanouchi

Assessment of CSF homovanillic acid levels distinguishes dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease

Received: 17 October 2001
Received in revised form: 15 January 2002
Accepted: 22 January 2002

Sirs: Dementia with Lewy bodies (DLB) is clinically characterized by fluctuating cognitive impairment, visual hallucinations and parkinsonism [4]. It is the second most common neurodegenerative disease that causes dementia after Alzheimer's disease (AD). One of the most distinct pathologic features in the brains of DLB patients is the prominent loss of nigrostriatal dopaminergic neurons similar to that in the brains of Parkinson's disease (PD) patients. The previous SPECT and PET studies have shown that the assessment of nigrostriatal dopaminergic functions is useful in distinguishing between DLB and AD patients [2, 6]. In the present study, we measured the CSF levels of homovanillic acid (HVA), a major dopamine metabolite, in DLB and AD patients. We report here that the assessment of CSF HVA levels is also a possible marker for distinguishing DLB patients from AD patients. Although Weiner et al. [7] previously reported that CSF HVA levels in DLB patients were lower than those in AD patients, the number of samples was small (DLB, $n = 8$) and they did not show the normal control levels of CSF HVA.

Sixty-five patients with PD without dementia (32 men and 33 women, 74.5 ± 5.6 years, mean

\pm SD), 14 patients with DLB (8 men and 6 women, 74.0 ± 7.8 years), 53 patients with AD (23 men and 30 women, 77.1 ± 6.8 years) and 34 normal control subjects (16 men and 18 women, 76.9 ± 6.4 years) were examined. There were no significant differences in age and gender among the four groups. The clinical diagnosis of DLB was based on the criteria of the consortium on DLB international workshop [4]. All the patients with DLB had at least two of the three core features of DLB (fluctuating cognition, recurrent visual hallucinations, and spontaneous parkinsonism). CT or MRI of the heads of these patients showed no focal brain lesions, including those of cerebrovascular disease. Thus, they were diagnosed as having probable DLB. The clinical diagnosis of AD was based on the NINCDS-ADRDA criteria [5]. The mean Mini-Mental State Examination (MMSE) scores (mean \pm SD) were 15.1 ± 5.4 (5 to 23) in the DLB group and 16.1 ± 5.1 (0 to 23) in the AD group. The difference in MMSE scores between the two groups was not significant. The mean Hoehn and Yahr scores were 2.08 ± 0.56 in the PD group and 2.13 ± 0.64 in the DLB group. All the AD patients had no apparent extrapyramidal signs and could walk unassisted. After informed consent was obtained, CSF samples were collected from the patients by lumbar puncture. None of the patients took any antiparkinsonian drugs, neuroleptics, or antidepressants when the lumbar puncture was performed. Three milliliters of CSF was used for routine examination, and an additional 2 ml was stored at -70°C until analysis. The CSF HVA levels were measured by injection of 80 μl of CSF into a high-performance liquid chromatography (HPLC) system equipped with 16 electrochemical sensors (CEAS Model 5500, ESA,

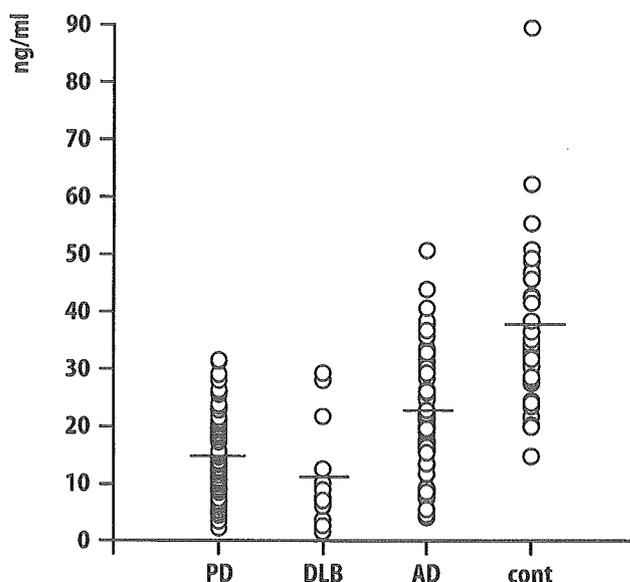
Bedford, MA, USA). The mean CSF HVA values were compared by ANOVA with post hoc Scheffé's analyses. The study protocol was reviewed and approved by the ethics committee of Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital.

CSF HVA levels were 37.1 ± 14.4 ng/ml in the control group, 14.5 ± 7.3 ng/ml in the PD group, 10.9 ± 9.0 ng/ml in the DLB group and 22.0 ± 10.9 ng/ml in the AD group (Fig. 1). CSF HVA levels were lower in the PD, DLB and AD groups than in the control subjects ($p < 0.001$, ANOVA). CSF HVA levels in the DLB and PD groups were much lower than those in the AD group ($p < 0.01$, ANOVA). The difference in CSF HVA levels between the PD and DLB groups was not significant. The cutoff value of 12.6 ng/ml could distinguish the DLB patients from the AD patients with a sensitivity of 78.6% and a specificity of 79.2%.

We demonstrated a prominent reduction in CSF HVA levels in DLB patients. This finding is compatible with the pathological features that nigrostriatal dopaminergic neurons are severely degenerated in the DLB brain. As previously reported, CSF HVA levels were also lower in AD patients than in the control subjects [1]. However, CSF HVA levels in DLB patients were much lower than those in AD patients. The analysis of CSF HVA levels may be useful in distinguishing DLB patients from AD patients.

Recently, we have shown that CSF A β 42 levels are decreased and CSF tau levels are normal in DLB patients [3]. Although our results should be confirmed by post-mortem examination, decreased A β 42, normal tau and decreased HVA levels may be the characteristic CSF features of DLB.

Fig. 1 CSF HVA levels in patients with Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB), or Alzheimer's disease (AD) and in control subjects (cont). Horizontal bars represent the mean value of each group.



References

1. Blennow K, Wallin A, Gottfries CG, et al. (1992) Significance of decreased lumbar CSF levels of HVA and 5-HIAA in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 13:107-113
2. Hu XS, Okamura N, Arai H, et al. (2000) ^{18}F -fluorodopa PET study of striatal dopamine uptake in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 55:1575-1576
3. Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H (2000) Decreased CSF amyloid β 42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 54:1875-1876
4. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. (1996) Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47:1113-1124
5. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34:939-944
6. Walker Z, Costa DC, Ince P, McKeith IG, Katona CLE (1999) In-vivo demonstration of dopaminergic degeneration in dementia with Lewy bodies. *Lancet* 354:646-647
7. Weiner MF, Risser RC, Cullum CM, et al. (1996) Alzheimer's disease and its Lewy body variant: a clinical analysis of post-mortem verified cases. *Am J Psychiatry* 153:1269-1273

K. Kanemaru, MD (✉) · H. Yamanouchi
 Department of Neurology
 Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
 35-2 Sakae-cho, Itabashi-ku
 Tokyo 173-0015, Japan
 Tel.: +81-3/3964-1141
 Fax: +81-3/3964-1982
 E-Mail: kazukane@tmgh.metro.tokyo.jp