

## 最近の研究

A $\beta$  は生理的に脳内に存在する蛋白質で、アミロイド前駆蛋白 (APP) から  $\beta$ -セクレターゼと  $\gamma$ -セクレターゼによって切り出されて産生される。通常はその後速やかに酵素的分解を受けている。したがって、産生速度と分解速度の平衡によって A $\beta$  の濃度が決まる。産生速度の亢進や分解速度の低下により A $\beta$  の蓄積が生じ、AD が生じると考えられている。西道らのグループにより分解酵素のなかでも、律速段階を担う主要分解酵素であるネプリライシンが同定された<sup>57)</sup>。AD や生理的に加齢により脳内で減少すると考えられており、今後、ネプリライシンを増加させる方法の検索が期待されている。

画像診断法の開発のなかで、現在、最も期待されているのが A $\beta$  の画像化である。A $\beta$  に対する高親和性で、PET や SPECT 画像としてとらえられるトレーサーの開発が現在進んでおり、脳内に沈着している状況が、分布、量的にも判断できるようになりつつある。この方法で、新しい AD の診断基準が構築される可能性がある。

一方、生前に明らかに認知症を発症していない患者が、病理学的に AD と診断される例の存在が報告されてきている<sup>58)</sup>。今後、AD の病理を有しながら、症候的に認知症を発症させない背景因子の解明も期待される。

現在、AD の治療のなかで、病初期もしくは発症前より A $\beta$  の沈着を防ぐことが最も効果的と考えられ、治療のためにも早期に診断することの重要性が高まっている。さらに、臨床症状の特徴から、もの忘れがあり、不安感が強いが、早期に診断がつかない場合、家庭内、社会的に齟齬が生じている。自己健康管理が困難となり、さまざまな病気がより進行した状況でやっと周囲が気づくこともしばしば経験される。AD は進行性の疾患であり、早期に診断し、早期介入・早期治療により、実りある人生を送る期間を延長する努力が、いま求められている。

(片山 禎夫)

### 文 献

- 1) Drachman DA, Leavitt J : Memory and the cholinergic system. a relationship to aging? Arch Neurol 30 : 113-121, 1974
- 2) Bowen DM, Smith CB, White P, et al : Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. Brain 99 : 459-496, 1976
- 3) Davies P, Maloney AJ : Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. Lancet 2 : 1403, 1976
- 4) Perry EK, Perry RH, Blessed G, et al : Changes in brain cholinesterases in senile dementia of Alzheimer type. Neuropathol Appl Neurobiol 4 : 273-277, 1978

- 5) Davies P, Verth AH : Distribution of muscarinic acetylcholine receptor in normal and Alzheimer's-type dementia brains. *Brain Res* 138 : 385-392, 1977
- 6) Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, et al : Alzheimer's disease and senile dementia : loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 215 : 1237-1239, 1982
- 7) Davies P, Katzman R, Terry RD : Reduced somatostatin-like immunoreactivity in cerebral cortex from cases of Alzheimer disease and Alzheimer senile dementia. *Nature* 288 : 279-280, 1980
- 8) Glenner GG, Wong CW : Alzheimer's disease : initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 120 : 885-890, 1984
- 9) Robakis NK, Ramakrishna N, Wolfe G, et al : Molecular cloning and characterization of a cDNA encoding the cerebrovascular and the neuritic plaque amyloid peptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 84 : 4190-4194, 1987
- 10) Tanzi RE, Gusella JF, Watkins PC, et al : Amyloid beta protein gene : cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 235 : 880-884, 1987
- 11) Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, et al : The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 325 : 733-736, 1987
- 12) St George-Hyslop PH, Tanzi RE, Polinsky RJ, et al : The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 235 : 885-890, 1987
- 13) Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al : Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 349 : 704-706, 1991
- 14) Yankner BA, Duffy LK, Kirschner DA : Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid beta protein : reversal by tachykinin neuropeptides. *Science* 250 : 279-282, 1990
- 15) Ihara Y, Nukina N, Miura R, et al : Phosphorylated tau protein is integrated into paired helical filaments in Alzheimer's disease. *J Biochem (Tokyo)* 99 : 1807-1810, 1986
- 16) Mori H, Kondo J, Ihara Y : Ubiquitin is a component of paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Science* 235 : 1641-1644, 1987
- 17) Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, et al : Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau : sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron* 3 : 519-526, 1989
- 18) Sergeant N, Watzel A, Delacourte A : Neurofibrillary degeneration in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration : tau pathologies with exclusively "exon 10" isoforms. *J Neurochem* 72 : 1243-1249, 1999
- 19) Murayama S, Mori H, Ihara Y, et al : Immunocytochemical and ultrastructural studies of Pick's disease. *Ann Neurol* 27 : 394-405, 1990
- 20) Delacourte A, Sergeant N, Watzel A, et al : Vulnerable neuronal subsets in Alzheimer's and Pick's disease are distinguished by their tau isoform distribution and phosphorylation. *Ann Neurol* 43 : 193-204, 1998

- 21) Cummings JL, Benson DF : Cortical dementia. *Dementia : a clinical approach*, ed by Cummings JL, Benson DF, 2nd ed., Boston, Butterworths, 1992, pp 45-64
- 22) 松下正明 : 脳障害部位よりみた痴呆の分類と Alzheimer 型痴呆. *日本臨床* 46 : 1521-1525, 1988
- 23) Knibb JA, Xuereb JH, Patterson K, et al : Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. *Ann Neurol* 59 : 156-165, 2006
- 24) Verkkoniemi A, Somer M, Rinne JO, et al : Variant Alzheimer's disease with spastic paraparesis : clinical characterization. *Neurology* 54 : 1103-1109, 2000
- 25) American psychiatric association : *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 3rd ed., Washington DC, American Psychiatric Association, 1987
- 26) World health organization : *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders ; clinical descriptions and diagnostic guidelines*, Geneva, WHO, 1992
- 27) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al : 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, 1984
- 28) American psychiatric association : *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed., Washington DC, American Psychiatric Association, 1994, pp 123-163
- 29) Friston KJ : Analyzing brain images ; principles and overview. *Human brain function*, ed by Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, et al, San Diego, Academic Press, 1997, pp 25-41
- 30) Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T, et al : Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging : is Alzheimer disease an exaggerated aging process? *AJNR Am J Neuroradiol* 22 : 1680-1685, 2001
- 31) 松田博史 : 老年痴呆の画像診断 (MRI). *日内会誌* 94 : 41-48, 1995
- 32) Minoshima S, Giordani B, Berent S, et al : Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 42 : 85-94, 1997
- 33) Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, et al : Reduction of beta-amyloid peptide 42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 38 : 643-648, 1995
- 34) Shoji M, Kanai M, Matsubara E, et al : Taps to Alzheimer's patients : a continuous Japanese study of cerebrospinal fluid biomarkers. *Ann Neurol* 48 : 402, 2000
- 35) Mori H, Hosoda K, Matsubara E, et al : Tau in cerebrospinal fluids : establishment of the sandwich ELISA with antibody specific to the repeat sequence in tau. *Neurosci Lett* 186 : 181-183, 1995
- 36) Itoh N, Arai H, Urakami K, et al : Large-scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 50 : 150-156, 2001
- 37) Ishiguro K, Ohno H, Arai H, et al : Phosphorylated tau in human cerebrospinal fluid is a diagnostic marker for Alzheimer's disease. *Neurosci*

- Lett 270 : 91-94, 1999
- 38) Shoji M, Matsubara E, Murakami T, et al : Cerebrospinal fluid tau in dementia disorders : a large scale multicenter study by a Japanese study group. *Neurobiol Aging* 23 : 363-370, 2002
  - 39) Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al : Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 349 : 704-706, 1991
  - 40) Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al : Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375 : 754-760, 1995
  - 41) Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, et al : Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 376 : 775-778, 1995
  - 42) Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al : Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261 : 921-923, 1993
  - 43) Namba Y, Tomonaga M, Kawasaki H, et al : Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Res* 541 : 163-166, 1991
  - 44) Saito Y, Ruberu NN, Harada M, et al : In situ detection of apolipoprotein E epsilon 4 in archival human brain. *Neuroreport* 15 : 1113-1115, 2004
  - 45) Khachaturian ZS : Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 42 : 1097-1105, 1985
  - 46) Tierney MC, Fisher RH, Lewis AJ, et al : The NINCDS-ADRDA work group criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer's disease : a clinicopathologic study of 57 cases. *Neurology* 38 : 359-364, 1988
  - 47) Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al : Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). part II. standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 41 : 479-486, 1991
  - 48) Mann DM, Yates PO, Marcyniuk B : Some morphometric observations on the cerebral cortex and hippocampus in presenile Alzheimer's disease, senile dementia of Alzheimer type and Down's syndrome in middle age. *J Neurol Sci* 69 : 139-159, 1985
  - 49) Braak H, Braak E : Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 82 : 239-259, 1991
  - 50) Crook R, Verkkoniemi A, Perez-Tur J, et al : A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1. *Nat Med* 4 : 452-455, 1998
  - 51) Haan MN, Jagust WJ, Galasko D, et al : Effect of extrapyramidal signs and Lewy bodies on survival in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 59 : 588-593, 2002
  - 52) Fujino Y, Wang DS, Thomas N, et al : Increased frequency of argyrophilic grain disease in Alzheimer disease with 4R tau-specific immunohistochemistry. *J Neuropathol Exp Neurol* 64 : 209-214, 2005
  - 53) Mohs RC, Doody RS, Morris JC, et al : A 1-year, placebo-controlled

- preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 57 : 481-488, 2001
- 54) Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, et al : A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. the galantamine USA-10 study group. *Neurology* 54 : 2269-2276, 2000
- 55) Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al : Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 400 : 173-177, 1999
- 56) Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, et al : Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide : a case report. *Nat Med* 9 : 448-452, 2003
- 57) Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al : Identification of the major Abeta 1-42-degrading catabolic pathway in brain parenchyma : suppression leads to biochemical and pathological deposition. *Nat Med* 6 : 143-150, 2000
- 58) Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA, et al : Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life. findings from the Nun study. *JAMA* 275 : 528-532, 1996

## 認知症を伴うパーキンソン病， レヴィー小体型認知症

### ■パーキンソン病の認知症の疫学

パーキンソン病はアルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) に次いで多い神経変性疾患である。本邦での有病率は人口 10 万人に約 100 人とされており、発症年齢のピークは 50 歳代から 60 歳代にかけてであるが、20 歳代から 80 歳代までの幅広い年齢層での発症が知られている。また、パーキンソン病患者の寿命は一般人口の平均余命に近づいてきている。これらより、高齢のパーキンソン病患者が増加するとともに、認知症の合併が問題となってきている。日本での正確な統計はないが、1988 年に 27 の報告をまとめた Cummings らは認知症の合併率をおよそ 40% と見積もっている<sup>1)</sup>。パーキンソン病の認知症を考える時に重要なのは、年齢である。50 歳以下での認知症の合併率が 0% であるのに対して 80 歳を越えると合併率が 69% とする報告<sup>2)</sup>や、前向き検討の開始時には 70 歳以下の認知症合併率が 9% で 70 歳以降では 37% であったが、5 年間の前向き検討後はそれぞれ 17% と 62% に増加したという結果<sup>3)</sup>も報告されており、高齢化がパーキンソン病の認知症合併率を増加させることが明らかとなってきている。また、パーキンソン病患者の認知症発症率についても、年齢を一致させた正常対照群と比較して 4~6 倍<sup>4)</sup>高いと報告されている。

パーキンソン病患者が認知症を合併する危険因子には以下のものがあるとされている。すなわち、パーキンソン病患者の高齢化と高齢でのパーキンソン病発症、L-dopa による治療開始初期の意識障害や精神症状の出現、構音障害や体幹の症状、顕著な無動、特に発話流暢性などの認知機能テストの低得点、うつ、喫煙である。最近、アパシー（無関心）の重要性が、米国神経学会診療ガイドラインに追加された。アポ E ε4 アリルは、AD の危険因子であるが、パーキンソン病患者の認知症の危険因子かどうかには議論がある<sup>5)</sup>。一般に認知症は介護の場面における主な危険因子であるが、パーキンソン病も例外ではない。認知症を合併したパーキンソン病患者は、合併していない患者よりも生存率が低い<sup>3,4)</sup>。

## パーキンソン病の認知症の原型とその周辺

パーキンソン病の認知症の原型は、実行機能障害である<sup>6)</sup>。認知症を呈していないパーキンソン病でも実行機能障害が存在する<sup>7)</sup>が、認知症を合併した時にはさらに広汎かつ重度の実行機能障害が明らかとなる。

認知症を合併したパーキンソン病では注意力が低下し、かつ変動するようになる。認知症を合併したパーキンソン病の記憶障害の程度はAD患者に比較して軽度であり、ヒントや手がかりによって記憶能力が改善することから新しい情報を把持することはできるが、再生する際に障害があると考えられている。加えて、認知症を合併したパーキンソン病患者では、実行機能検査の点数が記憶と相関しているとも報告されている<sup>8)</sup>。ここでの実行機能とは、計画を立てる、組織する、目標指向性の行動を制御する機能のことで、実行機能が障害されると概念形成、根底に潜むルールの発見、問題解決、計画立案、セットの変換と維持に障害が生じる。パーキンソン病患者は内的な手がかりを使用して行動することに障害があるが、外的な手がかりを利用することはできる。つまり、新しい刺激によく反応することが問題であり、前頭葉損傷患者によくみられる保続による間違いは少ない。よって、パーキンソン病における実行機能障害は、前頭葉皮質の障害によるものとは異なっている。

パーキンソン病患者の視空間機能障害は、運動機能障害が進行するほどに顕著となるが、知能低下とは無関係に存在することもある。視空間機能障害は計画立案や配列の決定、そして戦略を自己決定することを必要とする複雑な作業をする時にはっきりするため、前頭葉機能を多く必要とする課題で異常を示すと考えられている。

認知症を合併したパーキンソン病患者における言語や行為の障害は、AD患者に比べて軽度である。ADに比べて、より強く障害されているのは語の流暢性である。ADほどではないが障害として現れるものとしては、呼称障害、自発話中の情報量が少ない、複雑な文を理解できないなどの症状であるが、これらは認知症の合併の有無には左右されないともされている。パーキンソン病の失行については観念運動障害についての報告があるが<sup>9)</sup>、通常は失行を認めないとされている。以上のようにパーキンソン病では呼称障害や流暢性の障害などの言語機能の障害を認めるが、真の意味での言語機能障害を反映しているものではなく、ここでも実行機能障害が関連しているものと推定されている。つまり、パーキンソン病患者はあらかじめ提示されていたルールを用いるといった内的な手がかりを使って探索することに障害がある。

認知症を合併したパーキンソン病では、多種の行動障害や性格変化が現れてくる。認知症を合併したパーキンソン病患者のほぼすべてに性格変化<sup>7)</sup>が生じるとする報告もある。また、抑うつ症状の頻度はAD患者に比較して、認知症を合併したパーキンソン病患者により多い。また、認知症を合併した

パーキンソン病では、あまり問題にならないものまで含めると70%に幻視を認めるとされており、これはADの25%に比較して極めて高頻度である。幻覚はパーキンソン病においてより重篤であるが、常軌を逸した行動、激昂、脱抑制、過敏性、多幸福感、感覚鈍麻などはADのほうが重篤である。ところで、パーキンソン病患者の一部に、辺縁系や海馬の障害を示唆する健忘を合併することが知られており、これらの症例は病初期にはAD類似の言語機能障害を伴っていた。その病態はパーキンソン病とADの合併、またはアルツハイマー型の病理変化が影響していると推定された。

パーキンソン病の主な神経化学的障害はドパミン作動性神経の脱落に由来し、このドパミンの枯渇は無動および認知機能の低下と相関すると考えられていた<sup>10)</sup>。MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) に暴露した患者ではドパミン作動性ニューロンに限局した病変が生じるが、これらの患者でも実行機能障害、視空間機能障害、流暢性の障害が現れており<sup>11)</sup>、上記の考えが支持されてきた。また、尾状核に投射する黒質の内側部分に位置するドパミン作動性ニューロンの消失が認知症と相関するとの報告もある<sup>12)</sup>。しかし、認知機能障害はL-dopaがほとんど無効な運動症状である歩行、姿勢、構音障害に強く相関することから、ドパミン経路以外の神経機構が認知機能障害に関与しているとする報告や<sup>13)</sup>、ドパミン作動性ニューロンの消失と認知症には関連がないとする報告もある<sup>14)</sup>。以上のように、ドパミン作動性ニューロンの障害が認知症に関連しているのかについては意見が分かれている。

ノルアドレナリン作動性ニューロン障害の関与については、認知症を合併したパーキンソン病では青斑核におけるニューロンの消失と、ノルアドレナリンの枯渇の程度が強いことが示されている。認知症を合併していないパーキンソン病では、注意力のスコアと髄液中のMHPG (4-hydroxy-3-methoxyphenylglycol: ノルエピネフリンの代謝産物) 濃度との間に相関があることも報告されており<sup>15)</sup>、パーキンソン病における認知症への関与が推定される。

セロトニン作動性ニューロンについては、縫線核のニューロン数の減少と、基底核、海馬、前頭葉皮質のセロトニン量の減少が報告されているが、認知症の有無による差を認めておらず、セロトニンの認知症への関与は不明である。このセロトニンニューロンの障害はうつと関連があると考えられている。

コリン作動性ニューロンの変性は、認知症を伴うパーキンソン病の認知機能低下に重要な役割を演じている。マイネルト基底核の高度な変性と、大脳皮質のコリン作動性ニューロンによる神経支配の減少がパーキンソン病患者において報告されてきた<sup>16)</sup>。しかも、このマイネルト基底核の変性が認知機能障害や認知症に関連することが明らかになった<sup>17)</sup>。認知症のないパーキンソン病患者であっても少量の抗コリン薬の投与により、記憶障害を引き起こすことも報告されており、パーキンソン病患者に抗コリン薬を投与すると認知機能障害を惹起することがあるという臨床経験に一致する。



パーキンソン病の主病変は、黒質から投射されるドパミンニューロンの変性であり、この部位の変性が高度であるほど認知症を合併しやすいと考えられてきた。実際に、黒質内側部分の変性の程度が認知症と関連するという報告がある。しかし、臨床経験上、パーキンソン病の初期から認知症を合併し四肢の運動症状と認知症の程度が相関していない症例があること、特に若年症例でL-dopaの内服前後の運動症状の改善ほどには認知機能の変動しないこと、認知症を合併した場合には、L-dopaによって幻覚と妄想が悪化するなどの疑問点があった。パーキンソン病の病理学的検討が進み、大脳辺縁系・大脳皮質病変の存在が明らかとなってきた。

### ■ パーキンソン病に合併するアルツハイマー病変と皮質のレヴィー小体

以上、パーキンソン病に合併した認知症について論じてきたが、これは最初に臨床症候によるパーキンソン病とこれに合併した認知症の診断があり、皮質下認知症として解剖学的、神経化学的、そして神経病理学的にその病態生理を解析したものである。

ところが、神経病理学的に皮質のAD病変とレヴィー小体の存在が明らかとなり混乱がもたらされた。

#### 1. 認知症を合併したパーキンソン病にはアルツハイマー病変が同時に出現している

前節でもふれたが、AD病変の合併が目された。Bollerら<sup>18)</sup>はパーキンソン病患者剖検例のなかで、重度の認知症を合併している症例では全例に大脳皮質にアルツハイマー型の病変が検出されたのに対して、認知症を合併していない症例で同様の病理所見を認めた症例はごく少数であったと報告した。Braak<sup>19)</sup>らは、進行したパーキンソン病においてはAD病変が出現し始めており、stage III以上のAD病理がパーキンソン病の知能低下の原因であると述べている。パーキンソン症状を持つ610例の連続剖検の結果では<sup>24)</sup>、レヴィー小体型のパーキンソン病と診断された症例の30%が認知症を合併しており、その大半が主にアルツハイマー型の病変を有していた。そして、パーキンソン病の病理所見のみを呈していた認知症合併例は3~3.5%にすぎない<sup>20)</sup>と報告された。

#### 2. パーキンソン病の認知症に影響を与える皮質または辺縁系のレヴィー小体病理

Kosakaら<sup>21)</sup>はレヴィー小体病35症例の臨床病理学的検討で、認知症を合併したパーキンソン病の11症例全例において皮質にレヴィー小体を見いだ

しており, 認知症を認めなかった 12 症例では脳幹のみにレヴィー小体を認めたとしている。そして, 全例に老人斑を認めている。レヴィー小体が皮質に出現することと認知機能の低下には関連があると考えられるようになってきている。つまり, AD 病理とは無関係に, レヴィー小体の皮質内密度が高いほどパーキンソン病患者の認知機能が低下する<sup>22)</sup>との報告が多い。レヴィー小体の主な構成成分である  $\alpha$ -シヌクレインに対する抗体を用いた病理学的検討でも, パーキンソン病の皮質内レヴィー小体は AD 病理とは独立して認知機能に関連していることが明らかになってきている<sup>23)</sup>。

レヴィー小体はパーキンソン病に特徴的な病理変化であるが, 大脳皮質には出現しないと考えられてきた。しかし, 皮質のレヴィー小体が見いだされる認知症性疾患が認識されるようになり, 病理学的診断から後方視的に臨床症候が解析されるようになった。すると, パーキンソン症状が軽度かあるいは全く認められない認知症症例や, AD と診断されていた症例にも大脳皮質にレヴィー小体を認める症例が報告されるようになった。これには, レヴィー小体の主な構成蛋白が  $\alpha$ -シヌクレインであることが見いだされ,  $\alpha$ -シヌクレインに対する抗体を用いて免疫組織化学的にレヴィー小体を検索できるようになったことが大きく寄与している。その結果, 病理学的にレヴィー小体の出現を特徴とする認知症性疾患として多くの診断名が提案され, そのなかには, diffuse Lewy body disease, Lewy-body dementia, the Lewy-body variant of Alzheimer's disease, senile dementia of Lewy body type, dementia associated with cortical Lewy bodies などがある。これらの混乱を解決するために dementia with Lewy body と診断名を統一し, その臨床診断のためのコンセンサスガイドライン<sup>24)</sup>が 1996 年に作成された。最新の dementia with Lewy body (DLB) の臨床診断基準は 2005 年 12 月に発表された第 3 版<sup>25)</sup>である。

こうして, パーキンソン病に伴う認知症という概念は, レヴィー小体の出現を特徴とする認知症性疾患 (dementia with Lewy body) に含有されることとなった。この疾患概念では臨床診断にパーキンソン症状を必須としなくなり, むしろ AD との差違が検討されることとなった。

## 病理学的にレヴィー小体の出現を特徴とする認知症性疾患 (dementia with Lewy body ; DLB) の臨床診断

第 3 版以前のガイドラインは, 特異性は高いものの感度が低いことが問題となっていた。特に中核症状のなかの「意識の変容」をとらえにくいことと, 新皮質に神経原線維変化を有する DLB 症例<sup>26)</sup>では 3 つの中核症状 (意識の変容, 幻視, パーキンソン症状) が認められることが少なく, AD に特徴的な

高度の記憶障害を呈することが指摘されるなどの問題点が明らかとなり、第3版ではいくつかの改変が加えられ（表1）、解説されている。

### 1. 必須症状

必須症状には進行性の精神機能障害により、さまざまな不自由をきたすことが挙げられている。DLB患者は、認知機能の障害だけでなく神経精神学的異常や運動障害、そして睡眠や自律神経障害により社会的または職業機能に障害をきたしていることから、このような表現になっていると考えられる。特にこのDLBの認知機能障害には皮質の機能障害に加えて、注意機能欠損、実行機能障害、視空間障害といった機能異常が含まれる。皮質障害を主とするADと比較すると、DLBでは呼称や短期および中期記憶は比較的保たれるが、語の流暢性や視覚による認知と実行が強く障害されているという点が鑑別になる。特に問題なのは、DLB患者ではmini-mental state examination (MMSE)などの全般的な知能をみるテストが正常判定となることがしばしば経験されることである。

ところで、臨床的にはパーキンソン病患者の経過をみていくと、数年の経過で認知症を合併してくる症例がある。この、パーキンソン病に認知症を合併した症例 (Parkinson disease with dementia ; PDD) はDLBと異なっているのかという疑問が生じる。認知症を認めないパーキンソン病、PDD、DLBには差があるのかという点については、まず、錐体外路症状ではPDDとDLBの両者とも姿勢反射障害が顕著な症例が目立つが、認知症のないパーキンソン病患者では振せんが主体のサブタイプと姿勢反射障害が主体のサブタイプはほぼ等しい割合で存在すること、PDD症例の臨床症状はDLB症例と区別が付きにくいことから、以上の3者は連続した病態のなかにあるという考え方が主流となっている。

しかし、以前のガイドラインには1年ルールがあり、DLBは認知症が出現したのと同様か、その1年以内にパーキンソン症状が出現した場合とされていた。これに対して、PDDはパーキンソン病と確定診断された1年以上のちに認知症を合併した時に用いられてきた。このDLBとPDDの違いについては、症状の初発年齢がDLBではより高齢で、時間的経過が異なる点を除けば大きな差異がないと考えられるようになった。これまで両者に差がないと報告されているものには、認知機能、注意力、神経精神学的特徴、睡眠障害、自律神経機能障害、パーキンソン症状の型と重症度、抗精神病薬に対する反応性、コリンエステラーゼ阻害薬に対する反応性などがある。しかし、これらの症候に寄与するレヴィー小体病理、 $\alpha$ -シヌクレイン、ADの病理変化、ニューロンの減少、そして神経化学的変化のそれぞれについての評価はいまだに定まっていない。1年ルールによるDLBとPDDの分類法に対しては、 $\alpha$ -シヌクレインの異常そのものであるレヴィー小体病において、その自然経過の一時期を見ているにすぎない分類法であるという批判があるが、今後の

表 1 レヴィー小体型認知症 (DLB) の臨床診断基準

- 1) possible または probable DLB の診断に必須な症状  
 正常な社会的または職業機能に障害をきたす程度の進行性認知機能障害の存在。  
 初期には記憶障害が目立たないこともあるが進行すると明らかになる。  
 注意, 実行機能, 視空間機能の障害が特に目立つこともある。
- 2) 中核症状 (probable DLB には 2 つが, possible DLB には 1 つが必要)  
 (a) 注意や明晰さの著明な変化を伴う認知機能の変動  
 (b) 構築され, 具体的な内容の繰り返される幻視体験  
 (c) 特発性のパーキンソン症状
- 3) DLB を示唆する徴候 (1 つ以上の中核症状と以下のうち 1 つ以上が認められれば probable DLB。  
 中核症状がなく以下のうち 1 つ以上が認められれば possible DLB. Probable DLB は以下の特徴のみでは診断できない。)  
 (a) REM 睡眠行動障害  
 (b) 抗精神病薬への過敏性  
 (c) SPECT または PET で, 基底核にドパミン・トランスポーターの取り込み低下
- 4) DLB を支持する徴候 (頻繁に認められるが診断特異性が証明されていないもの)  
 (a) 繰り返す転倒と失神  
 (b) 一過性の, 原因不明の意識消失  
 (c) 重篤な自律神経障害, たとえば起立性低血圧や尿失禁  
 (d) 幻視以外の幻覚  
 (e) 系統的な妄想  
 (f) うつ  
 (g) CT/MRI で側頭葉内側部分が比較的保たれている  
 (h) SPECT/PET で後頭葉を含む大脳全体の取り込みが低下  
 (i) MIBG 心筋シンチグラフィの異常 (取り込み低下)  
 (j) 側頭葉に一過性鋭波を伴う脳波の徐波化
- 5) DLB の可能性の少ないもの  
 (a) 局所性神経徴候や画像で裏づけられる脳血管障害の存在  
 (b) 臨床像を説明しうる身体疾患や他の脳病変の証拠の存在  
 (c) 認知症が高度に進行した時点ではじめてパーキンソン症状のみが合併した場合
- 6) 症状の時間的な出現順序  
 パーキンソン症状が出現する以前または同時に認知症が認められた場合は DLB と診断する。認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson disease dementia ; PDD) はパーキンソン病であることが明らかな患者に認知症が出現した場合に使用する。実際の現場では臨床的に最も適切な診断名を使用するが, 一般的な用語であるレヴィー小体病などが有用なこともある。DLB と PDD の区別が必要な調査研究の際には認知症とパーキンソン症状の発症間隔が 1 年以内か否かの 1 年ルールを適用することが推奨される。1 年ルール以外の時間間隔を適用するとデータの収集や研究結果の比較に混乱をきたすだけであろう。臨床病理学的検討や治験などの研究の場合には, DLB と PDD という表現型はレヴィー小体病や  $\alpha$ -synucleinopathy といった範疇のなかで総括的に扱われることもある。

(McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al for the Consortium on DLB : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB Consortium. Neurology 65 : 1863-1872, 2005 より引用, 改変)

分子・遺伝学的研究と治療法の発展のためには有用な記述法であるという理由で第3版においても採用されている。ただし、研究目的でDLBとPDDの両者を扱う場合にはこれらを総合してLewy body diseaseまたは $\alpha$ -synucleinopathyといった範疇に含めてよいとしている。

## 2. 中核症状

### 1) 意識の変容

DLB患者に認められる意識の変容はせん妄に類似しているが、せん妄のようにはっきりそれと同定できないものである。この意識の変容は認知、機能的な能力、覚醒度の上下動からなる。たとえば、認知機能検査の結果が毎日50%も変動する、黙り込むか混乱し立つこともできないかと思えば、会話ができる時もある、閉眼し昏迷状態で覚醒させられない状態かと思うと意識清明となり口頭命令に従えるなどである。意識の変容の有無を確認するために介護者に質問するのだが、たとえば「患者さんが考えていることが支離滅裂だったり理屈に合わないことを言う時がありますか」、「昨夜よく眠っていたはずなのに日中に何度もぼーっとしていたことがありますか」、「夜7時前までに2時間以上眠っていることがありますか」、「長い時間、中空を見つめていることがありますか」などと問いかけると情報が得られやすい。意識の変容は健常者やAD患者そして血管性認知症患者とDLB患者を鑑別する際に有用であるが、パーキンソン病ではL-dopaのオフ状態との区別に注意しなくてはならない。

### 2) 幻 視

繰り返す複雑な幻視は、DLBの臨床診断に最も有用な症状の1つで、病初期から認められる。家族や介助者からの情報に基づくスクリーニング方法に、幻視の程度と頻度を判定するNeuropsychiatric inventory (NPI)<sup>27)</sup>がある。ただ、このNPIは幻視以外の幻覚と明確に区別するためのものではない。病理学的には初期から幻視を認める症例ほどレヴィー小体の量が多く、幻視の程度が側頭葉と扁桃核のレヴィー小体の量と相関すると報告されている<sup>28)</sup>。しかし、DLBの脳血流の検討では後頭葉の視覚領に一致した部位の血流低下<sup>29)</sup>が報告されており、また神経化学的には幻視と大脳皮質のアセチルコリン低下が関連するとされ、いまだ幻視の病態生理は解明されたとはいえない。

### 3) パーキンソン症状

DLBの錐体外路症状にはあまり特徴がないとする報告もあるが、姿勢反射障害、歩行障害、仮面様顔貌がより顕著で振せんが少ないといった傾向がある。認知機能障害を合併すると判定が難しいなどの問題点はあるが、運動機能障害の評価にはunified Parkinson's disease rating scale (UPDRS)が用いられる。認知機能障害のないパーキンソン病に比べてL-dopaに対する反応性は乏しいことから線条体の変性が関与していると推定されている。

### 3. DLB を示唆する徴候

#### 1) REM 睡眠行動障害

REM 睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder ; RBD) とは, REM 睡眠期に鮮やかでびっくりするような夢とともに現れる単純または複雑な運動行為で, 睡眠ポリグラフィでみると筋緊張が保たれているのが特徴である. この症状は DLB, パーキンソン病, multiple system atrophy (MSA ; 多系統萎縮症) などの synucleinopathy で認められ, タウオパチーやアミロイドパチーではまれである. 問診はベッドパートナーに, 「夜間, 突然叫ぶことがありますか」, 「夢のままに行動することがありますか」などと質問するとよい.

#### 2) 抗精神病薬への過敏性

DLB 患者が抗精神病薬に過敏に反応して, パーキンソン症状の悪化とともに, 意識障害となり死亡することが報告されており, 診断目的などで D<sub>2</sub> 受容体遮断薬を使用してはならない. しかし実際には, DLB 患者に対して定型または非定型抗精神病薬が処方されていても過敏性が認められないことが多い. よって, 過敏性が認められないことが DLB を否定する根拠にはならないが, もしも過敏性が認められれば DLB を示唆することになる.

#### 3) SPECT または PET

<sup>18</sup>F-deoxyglucose を用いた PET や <sup>99m</sup>Tc-HMPAO による SPECT では DLB と AD の鑑別は困難であるが, 後述する後頭葉の血流低下が参考になる場合もある. これに対して, シナプス前ドパミン・トランスポーターシステムの機能画像を用いて黒質線条体経路の末端での取り込みを検討すると, DLB には取り込み低下を認めるが AD では正常となることが鑑別に役立つ<sup>30)</sup>. この機能画像に用いられるリガンドはいくつかあるが, いずれもシナプス前ニューロン変性の指標となるため特発性パーキンソン病, MSA, 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy ; PSP) でも異常を呈するため注意が必要である.

### 4. 支持する徴候

DLB 患者にしばしば認められるが, 疾患特異性に欠ける徴候がある. そのなかには失神, 転倒, 特に病初期からの尿失禁, 便秘などがあり, なかでも転倒の原因は, 主に起立性低血圧や洞結節過敏によるものと考えられている. また, 幻視以外の幻覚や系統的な妄想, うつなども挙げられるが老年期精神病との鑑別が難しいことが多い. 他の画像診断で有用とされているものには, DLB の MRI では側頭葉内側面と海馬の容積が比較的保たれることや, 被殻の萎縮が目立つこと, そして後頭葉について, MRI では萎縮を認めないが血流低下 (SPECT, 図 1) と代謝低下 (PET) がみられる<sup>29,31)</sup> ことがあるといった所見である. また, 心筋の交感神経節後線維の障害を判定できる [I-123] metaiodobenzyl guanidine (MIBG)<sup>32)</sup> 心筋シンチグラフィ (図 2) では, DLB において高率に集積が低下することが報告されており AD との鑑別に有用

## II. 各 論

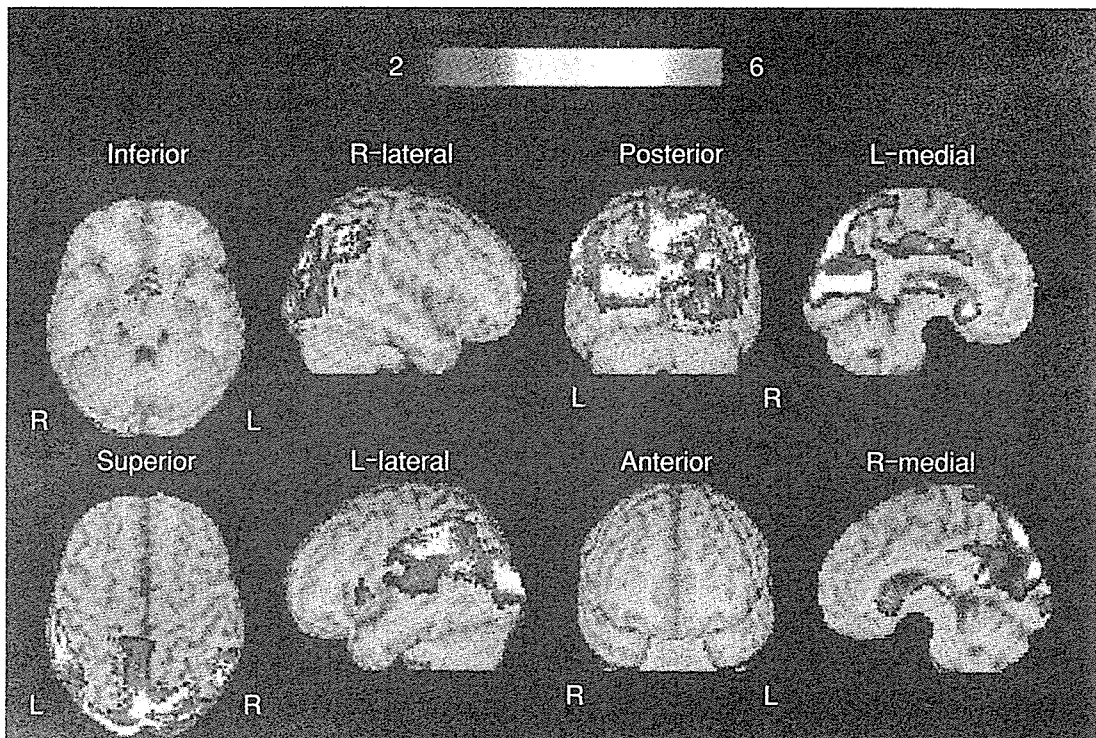


図 1 ECD-SPECT の画像統計解析 (easy Z-score imaging system)  
61 歳女性, 臨床診断は DLB. 血流の有意低下部位を Z-score で示す (閾値は 2). 後頭葉に血流低下を認める.

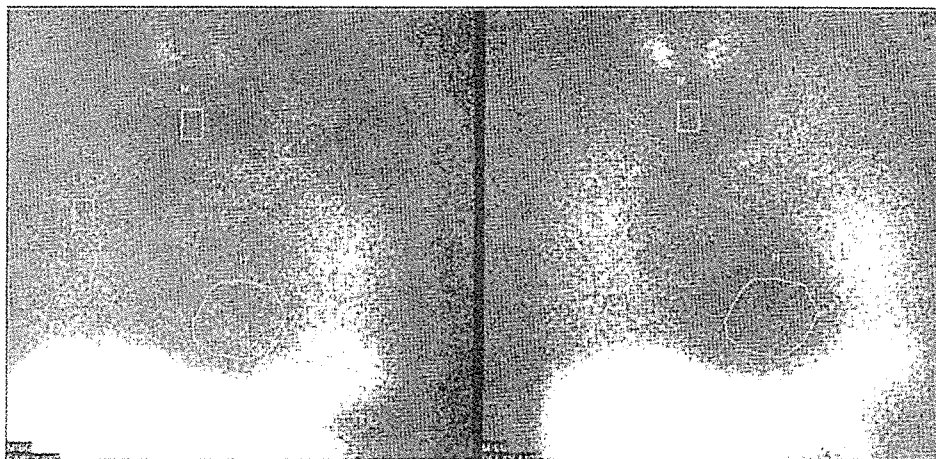


図 2 The H/M ratio of [ $^{123}\text{I}$ ] MIBG 心筋シンチグラフィ  
65 歳男性, 臨床診断は DLB. 左が early scan で H/M 比は 1.24, 右は delayed scan で H/M 比は 1.09 と著明に低下している (当院のカットオフ値は 1.8).

である。DLB の脳波は初期からの徐波化, 周波数の変動, 側頭葉に一過性の徐波が出現するなどの特徴があるとされている。

## 家族性パーキンソン病における遺伝子診断

近年, 多くの家族性パーキンソン病の原因遺伝子が見いだされており, 特に  $\alpha$ -シヌクレインの triplication では認知症を合併することが報告されている。遺伝子の解析は, 家族歴のあるパーキンソン病の診断と病態の解明に大きく寄与するものと思われ, これまで報告のあった家族性パーキンソン病の遺伝子と臨床像について概説する。

まず, その存在が確実な遺伝子は  $\alpha$ -シヌクレイン, Parkin, PINK 1, DJ-1, LRRK 2 である。そして, ほぼ確実な UCHL 1, NR4A2, synphilin-1 と, 連鎖解析でその存在が示唆されている PARK 3, 9, 10, 11 が挙げられる。

### $\alpha$ -シヌクレイン (PARK1)

1997年, ギリシャとイタリアの家系において  $\alpha$ -シヌクレイン遺伝子に A53T の missense mutation が見つかった<sup>33)</sup>。遺伝形式は常染色体優性で浸透率は 85%。臨床症状は L-dopa が有効な特発性のパーキンソン病で, 発症年齢は 30~50 歳代で, 平均 45 歳と比較的若く, 病理学的検索では黒質の変性とレヴィー小体が認められている。さらに, ドイツでは A30P, スペインでは E46K の point mutation が報告された<sup>34,35)</sup>。スペインの症例は 50~65 歳に発症し, 死亡時の年齢が 64~75 歳である。約半数に安静時の振せんを認め, 全例が車いすまたは寝たきりに至っている。検索が可能であった 8 症例中 4 例には進行期に認知症が合併しており, 2 例には幻視を認めている。病理学的には皮質および皮質下諸核にレヴィー小体を認めたと報告されている。

次に  $\alpha$ -シヌクレイン遺伝子 triplication<sup>36)</sup>の報告がある。これは, Iowa kindred と呼ばれる認知症を伴うパーキンソン病の大家系で, 常染色体優性遺伝形式をとっている。発症年齢は若く 24~48 歳, 臨床症状は特発性パーキンソン病と区別ができず, L-dopa に対する反応性は初期には良好であるが急速に効果時間が短縮していく。また, 初期から視空間機能障害と自覚的な記憶障害を認め, 進行期には前頭葉機能障害と記憶障害が現れる。神経病理学的には黒質と青斑核のニューロンの消失と, 主として大脳皮質にレヴィー小体が認められている。また,  $\alpha$ -シヌクレイン遺伝子 duplication<sup>37)</sup>を認めた家系の報告でも常染色体優性遺伝形式をとるが, triplication の家系と異なり発症年齢は比較的遅く, 表現型も認知症を合併せず特発性パーキンソン病と区別できないと報告されている。自験例では認知症の発症をみているが, 年齢の要素を考えている<sup>38)</sup>。これらの報告から, 異常な  $\alpha$ -シヌクレインの発現や蛋白の過剰が病態生理として推定されている。特に, triplication と duplication では認知症の合併に差があるため,  $\alpha$ -シヌクレインには gene dose effect があるものと考えられている。また, 最近  $\alpha$ -シヌクレイン遺伝子多型がその発現量を介してレヴィー小体病の危険因子になることが明らかとな



り<sup>39)</sup>、今後の研究課題と考えられる。

### Parkin (PARK2)

1998年に報告され<sup>40)</sup>、PARK 1 ( $\alpha$ -シヌクレイン遺伝子)と異なり常染色体劣性遺伝形式をとる。発症は10歳代と若年で緩徐に進行する。パーキンソン病の四徴候が左右対称性に現われ、精神症状、ジストニア、腱反射亢進、症状の日内変動が認められる。L-dopaに対する反応性は極めて良好で、しばしば病初期からdopa誘発性のジスキネジアを呈する。ParkinはE3ユビキチンリガーゼであり、プロテアソームによる分解に関与していることからユビキチン-プロテアソーム系の機能障害が病態として考えられている。これまでの報告では、常染色体劣性遺伝のパーキンソン病家系のうち最大で約50%がParkin遺伝子の変異によっているとされ、孤発例でも20歳以下に発症した若年性パーキンソン病の場合には多くの症例にParkin遺伝子変異を認めている。しかし、40歳以降のパーキンソン病例でParkin遺伝子の異常を認めることは少なくなる。最近、Parkin遺伝子変異の保因者がパーキンソン病の発症危険因子を有するかが検討されている。

### PINK1 (PARK6)

PINK1は、PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10) induced kinase-1の略である。このPINK1遺伝子のホモ接合体変異が若年発症の常染色体劣性遺伝形式をもつパーキンソン病の原因遺伝子<sup>41)</sup>であることが報告された。PINK1はプロテインキナーゼの働きをもつミトコンドリア蛋白をコードしている遺伝子である。最初、このPINK1の変異は近親婚のある3家系で見いだされたが、その後9家系での報告が相次いだ。その臨床像はParkinのそれと類似しており、20~30歳代に発症し、緩徐進行性で、L-dopaによく反応する。しかし、ParkinやDJ-1と比べて病初期からのジストニアは少ないとされている。

### DJ-1 (PARK7)

DJ-1遺伝子異常<sup>42)</sup>は常染色体劣性遺伝形式である。DJ-1に由来する多くの機能のうち、パーキンソン病に関連して注目されているのは、酸化ストレスからニューロンを保護する作用である。臨床症状の大部分はParkin遺伝子異常と類似しており、若年発症でL-dopaへの反応性がよい。また、進行は緩徐で精神症状や局所的なジストニアを認めるとされている。しかし、臨床像の記載が少数例にとどまっており、神経病理学的特徴についても未報告である。

### LRRK2 (PARK8)

相模原の大家系<sup>43)</sup>から遺伝子座が12p11.2-q13.1に決定され、2004年に

LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2) がその原因遺伝子であることが見いだされた<sup>44)</sup>。この LRRK2 には 52 ものエクソンがあり 2,527 のアミノ酸からなる dardarin 蛋白をコードしている。この LRRK2 の蓄積が黒質で報告されている<sup>45)</sup>。臨床的には常染色体優性遺伝形式で、40~80 歳に非対称性のパーキンソン症状で発症し振せんとう寡動が目立つ。L-dopa に対する反応性は良い。しかし、この遺伝子異常を持つ症例の神経病理学的所見は多岐にわたっている。レヴィー小体の出現は症例により不定で、しかもほぼ純粋な黒質変性の症例もあれば、進行性核上性麻痺様のタウオパチーを呈する例もあるなど多彩である。また、高齢発症の孤発性パーキンソン病の数%はこの遺伝子異常を有するが、レヴィー小体を持つため、病理学的には遺伝子異常を持たない例と区別がつかないと報告されている<sup>46)</sup>。これは、ゲノム研究の重要性を示唆している。

### **UCHL1, NR4A2, synphilin-1**

UCHL1<sup>47)</sup>、NR4A2<sup>48)</sup>、そして synphilin-1<sup>49)</sup>の遺伝子変異も報告されているが、連鎖解析ではなく候補遺伝子のランダムシーケンスによって見いだされたものである。

#### **UCHL1 (PARK5)**

Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCHL1) はユビキチン-プロテアソーム分解経路に含まれる脱ユビキチン酵素の一群である。ドイツにおいて UCHL1 遺伝子の missense mutation を持つ姉弟例が報告された。この姉弟は 51 または 49 歳時に安静時振せんとうで発症し、固縮、寡動、姿勢反射障害に進行している。両者とも L-dopa に対する反応性が良好であり、典型的なパーキンソン病である。遺伝型は常染色体優性遺伝で、不完全な浸透率を示すと報告されている。

#### **NR4A2 (NURR1)**

NR4A2 遺伝子変異が、晩年発症の常染色体優性遺伝形式をもつパーキンソン病の原因として報告された。NR4A2 ノックアウトマウスでは黒質のドパミンニューロンの変性は生じないが、ヘテロ接合体のノックアウトマウスでは MPTP の神経毒性に対する感受性が増していたとされる。

#### **Synphilin-1**

Synphilin-1 はレヴィー小体の一構成成分であり、 $\alpha$ -シヌクレインと Parkin の両方と相互作用を示す。Missense mutation を持つ孤発性パーキンソン病の 2 症例が報告され、共通の先祖を持つことから家族性パーキンソン病の原因遺伝子と推定されている。

### PARK3, 9, 10, 11

PARK 3, 9, 10, 11 は、連鎖解析によりそれぞれ 2p13, 1p36, 1p32, 2q36-37 にマッピングされることが報告されているが、遺伝子の特定には至っていない。

## DLB の病理診断

本来, DLB とはいくつかの臨床症状を特徴とする臨床病理学的な疾患概念である。DLB の神経病理学的診断に必要なのは、臨床的に認知症を呈する症例の脳のどこかにレヴィー小体が見つかることである。しかし、レヴィー小体の検出方法の感度が高まるにつれて AD 脳の多くが DLB の病理学的診断基準に一致するようになり、神経原線維変化を大量に認める例や扁桃核にのみレヴィー小体が限局して出現する例<sup>50)</sup>の臨床症状は DLB のそれに一致しないことも明らかになった。このような症例が含まれることが DLB の臨床診断基準の感度が低いことの一因になっていると考えられている。

以上のことから、2005 年 12 月に発表された第 3 版<sup>25)</sup>ではレヴィー小体の病理と AD 病理の両方を半定量化し、「より DLB の可能性がある」かどうかという割りつけを行うものになっている。その方法には 2 つあり、1 つはレヴィー小体病の型を分類するもの (表 2) で、さらにレヴィー小体病理と AD 病理の程度の比較によりどちらの病態に近いかを判別するものである (表 3)。

## 治 療

### 1. L-dopa, D<sub>2</sub>-アゴニスト, 抗コリン薬

パーキンソン病の認知機能障害に対する L-dopa の効果には限界がある。もちろんドパミンによる神経伝達を高めることが情報処理、ワーキングメモリー、注意の内的制御に多少は影響しているようだが、実際は L-dopa による覚醒度や気分の改善による非特異的な効果が大きいようである。しかも、認知症を合併している場合には L-dopa の副作用である錯乱や精神病的症状が出現しやすいため、さらにその効果が不明確になりやすい。しかし、パーキンソン病の運動機能の改善には L-dopa が第一選択薬であることに変わりはなく、パーキンソン病であればほぼ確実に運動症状の改善が期待できる。よって、認知症を合併したパーキンソン病あるいは DLB の運動症状の改善には L-dopa を少量から始めて漸増する投与法が望ましい。D<sub>2</sub>-アゴニストの併用については副作用としての精神症状が発現した場合に原因薬剤の特定が難しくなり、血中半減期の長い薬剤もあるため投与には慎重であるべきと考える。

表 2 脳幹, 辺縁系, 新皮質におけるレヴィー小体関連病理のパターンに基づく, レヴィー小体型の割り付け

レヴィー小体型病理	脳幹			前脳基底部/辺縁系				新皮質		
	第 9-10 脳神経核	青斑核	黒質	マイネルト 基底核	扁桃核	移行嗅内野	帯状回	側頭葉	前頭葉	頭頂葉
脳幹優位型	1~3	1~3	1~3	0~2	0~2	0~1	0~1	0	0	0
辺縁型 (移行型)	1~3	1~3	1~3	2~3	2~3	1~3	1~3	0~2	0~1	0
びまん性新皮質型	1~3	1~3	1~3	2~3	3~4	2~4	2~4	2~3	1~3	0~2

各脳部位の解剖学的定義は初版のコンセンサスガイドライン (Neurology 1996; 47: 1113-1124) による。0: なし, 1: 軽度 (疎なレヴィー小体またはレヴィー突起), 2: 中等度 (低倍率で 1 個以上のレヴィー小体と, 疎なレヴィー突起), 3: 重度 (低倍率で 4 個以上のレヴィー小体と, 散在するレヴィー突起), 4: 最重度 (無数のレヴィー小体と無数のレヴィー突起)

(McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al for the Consortium on DLB: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology 65: 1863-1872. 2005 より引用, 改変)

表 3 病理学的所見が, 臨床的なレヴィー小体型認知症症候群に関連している可能性の判定

レヴィー小体型病理	アルツハイマー型病理		
	NIA-Reagan 軽度 (Braak stage 0-II)	NIA-Reagan 中等度 (Braak stage III-IV)	NIA-Reagan 高度 (Braak stage V-VI)
脳幹優位型	低	低	低
辺縁型 (移行型)	高	中	低
びまん性新皮質型	高	高	中

NIA; National Institute on Aging.

(McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al for the Consortium on DLB: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology 65: 1863-1872. 2005 より引用, 改変)

抗コリン薬はそれ自体が認知機能を低下させるので投与すべきでない。

## 2. コリンエステラーゼ阻害薬 (cholinesterase inhibitors; ChEIs)

パーキンソン病の認知症にはコリン作動性ニューロンの障害が深く関わっている。ChEI の有用性について最初に報告したのは Hutchinson ら<sup>51)</sup>であり, 認知症を合併したパーキンソン病患者にタクリンを投与したところ認知機能と行動異常が改善され, 無為と幻覚にも有効であった。また, 運動症状の悪化は認めなかった。ドネペジルについては DLB についての報告があり, 振せんが多少悪化したものの, 錯乱, 精神症状, 認知障害に有効であったとされている。Rivastigmine についても DLB 症例を対象とした大規模二重盲