

な臨床病理学的研究は数少ないが^{15,16)}, high-あるいはintermediate-likelihoodのカテゴリーがDLB臨床症候群を呈する病理学的背景であることが報告され, DLBの多くが新皮質・びまん型LBDであることが明らかとなっている。

2. レビー小体病 (LBD) としての DLB

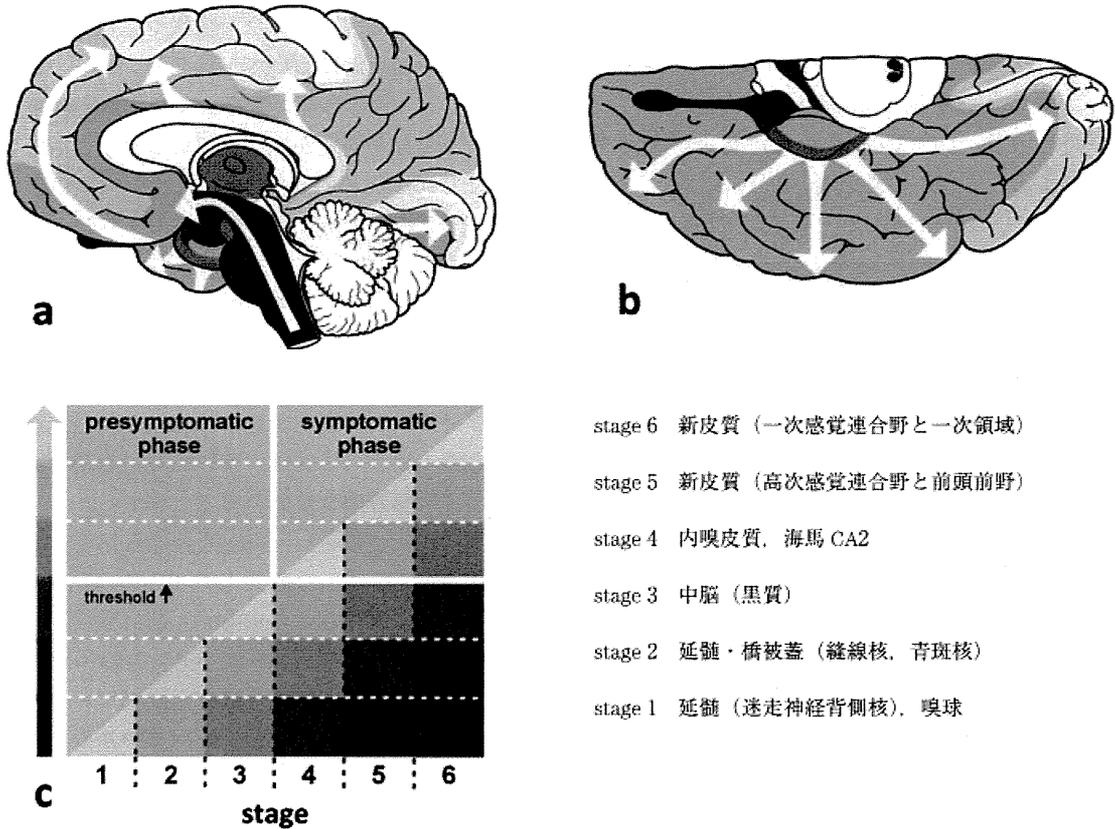
LBDは, 病理学的に脳内にレビー小体を認め, これに対応した臨床症状を呈する臨床病理学的疾患概念であり, Kosakaら³⁰⁾により提唱された。LBDは, DLBのほかにPDと純粋自律神経不全症 (pure autonomic failure ; PAF) を包含する。認知機能障害と精神症状を主症状とするDLBは大脳辺縁系・皮質を中心に障害され, パーキンソン症状を主とするPDは黒質など脳幹を中心に障害され, 自律神経症状を主症状とするPAFは末梢自律神経系を中心に障害される。つまり, 中心となる障害部位によって臨床診断が異なる一方で, 病期の進行とともに臨床症状は重複する。図1に示したように, DLBにおけるパーキンソン症状や自律神経症状をはじめとする各臨床症状の出現時期や程度は多様であり, 長期間に及ぶ。この多様性こそが, 臨床診断基準の中核症状の有無に依存することなく, LBDの臨床病理学的概念のなかでDLBをとらえることが必要な理由である。つまり, 多様な臨床症状の組合せを念頭におくことで, 個々の症例の診断に対する柔軟な対応が可能となる。

レビー病理の脳内進展過程を示すPD Braakステージでは^{6,7)}, 延髄の迷走神経背側核からレビー病理が出現し (stage 1), 脳幹部を上行性に橋被蓋 (stage 2)・黒質 (stage 3) を経由して大脳辺縁系, 新皮質へ至る (図2)。また, 迷走神経背側核と同時期から嗅球の前嗅核にレビー病理が出現する (stage 1)。この進展過程はPDを想定して作成されており, 黒質のドパミン神経細胞脱落による錐体外路症状の出現がPDの発症に相当し (stage 4), 病期の進展に伴って, 認知機能障害や幻覚などの精神症状が出現すると考えられている (stage 5-6)。最近の縦断的臨床病理研究に

よると, 生前にパーキンソン症状や認知機能障害を認めない剖検例において, 偶発的レビー小体病 (iLBD) が, 嗅覚異常, 便秘, うつ状態の頻度に相関することが明らかになっている^{1,39,44)}。さらに, これまでに2例の特発性RBD患者の剖検例が報告され, 両症例とも病理学的にレビー病理の存在が確認された^{4,46)}。すなわち, 嗅覚異常, 便秘, うつ状態やRBDがPD/DLBの発症に先行している事実と合致しており, iLBDとLBDの連続性を示唆している¹¹⁾。さらに, PD Braakステージに従わない剖検例の存在が数多く報告され¹⁴⁾, 早期から心臓・腸管自律神経, 副腎髄質, 脊髄中間外側核などの脳外病変を認めることが明らかとなっている^{12,20,38)}。つまり, LBDにおけるレビー病理の進展様式は, PDを想定したPD Braakステージに示されるものばかりでなく, 脳外病変も含めて多様であることを意味し, LBDの臨床経過が複数の亜型に分類される事実と合致している。

3. DLB/PDDの臨床亜型におけるアルツハイマー病理の役割

Hallidayら²⁴⁾は, LBD患者の20年以上に及ぶ臨床病理学的縦断研究において, PD/PDD/DLBの3亜型に分類し, 脳内アミロイド沈着とレビー病理の脳内の広がり相違があることを示した (図3)。PD亜型では, 若年発症で臨床経過が長期に及び, 末期に認知症を発症し, 病理学的にはPD Braakステージに合致するレビー病理の脳内進展様式を示した。PDD亜型では, 高齢発症で罹病期間が短く, 中期に認知症を発症し, その一部で老人斑を中心としたAD病理を伴っていた。DLB亜型は, 罹病期間が最も短く, 病初期から認知症を発症し, そのほとんどで皮質レビー小体の病変が強いと同時にAD病理を伴っていた。Duggerら¹⁰⁾は, DLB患者における縦断臨床病理学的検討において, RBDの有無による臨床亜型の相違について報告した。RBDを認めるDLB患者は, 男性が多く, 認知症の罹病期間が短く, 早期に中核症状が出現しており, 病理学的にAD病理の程度が弱かった。



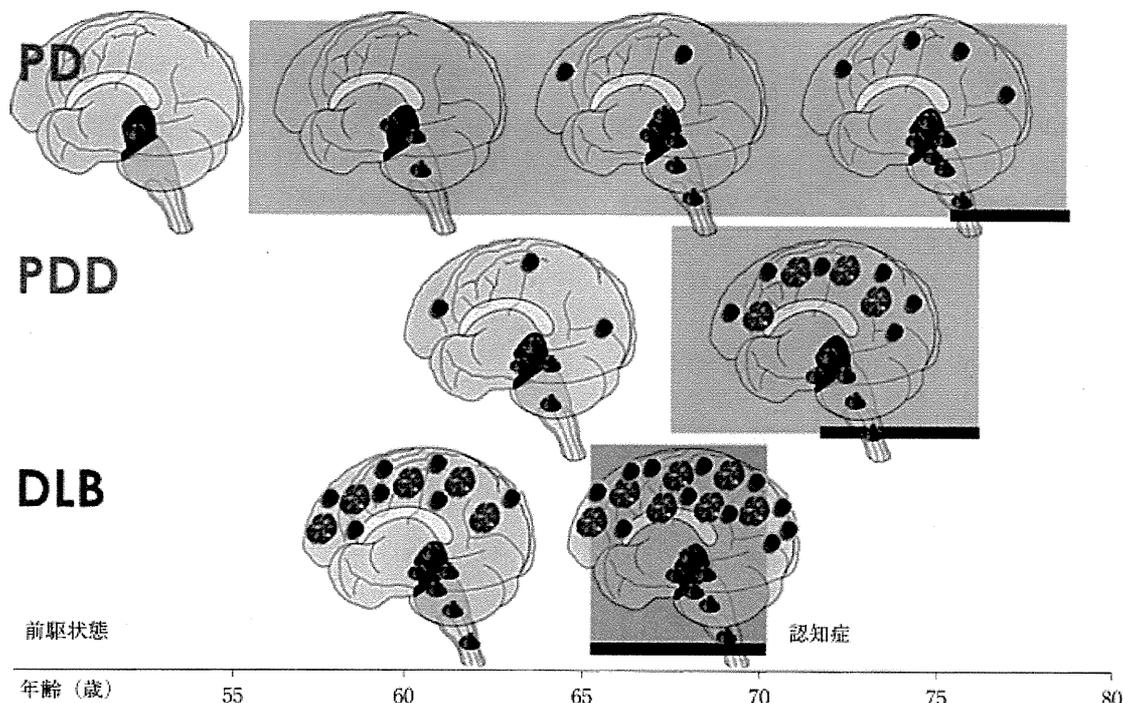
a: 大脳矢状断内側面。
 b: 大脳下面。
 c: stage 3で中脳黒質にレビー病理が出現し、stage 4でパーキンソン症状が生じる。
 (文献6, 7をもとに作成)

図2 パーキンソン病におけるレビー病理の脳内進展様式

筆者らは、30例のDLB/PDDの剖検脳を用いて、標準化されたBrainNet Europe (BNE) Consortiumの評価方法を用いて、アミロイド沈着の脳内分布と各病理所見、臨床症状の関係を比較検討した¹⁰⁾。BNEによる脳内アミロイド沈着は、0～Vの6ステージに分類され、一定の進展様式があることが示されている。すなわち、ステージIではアミロイド沈着が新皮質に限局し、ステージIIでは辺縁系皮質、ステージIIIでは間脳、ステージIVでは脳幹、ステージVで小脳に広がる。PDDの3例ではアミロイド沈着を認めなかったが、その他の症例では、びまん性老人斑を中心としたアミロイド沈着がさまざまな程度で脳内に分布して

- stage 6 新皮質 (一次感覚連合野と一次領域)
- stage 5 新皮質 (高次感覚連合野と前頭前野)
- stage 4 内嗅皮質, 海馬 CA2
- stage 3 中脳 (黒質)
- stage 2 延髄・橋被蓋 (縫線核, 青斑核)
- stage 1 延髄 (迷走神経背側核), 嗅球

いた。DLBとPDDの2群で神経原線維変化、レビー病理の程度に有意差を認めなかったが、アミロイドステージの中央値は、DLB群がPDD群よりも有意に高かった。また、アミロイド沈着の脳内分布とDLB/PDDの関係を検討するため、アミロイドステージ別に、パーキンソン症状と認知機能障害のいずれで初発していたかについて比較を行った。ステージ0では、初発症状はほとんどがパーキンソン症状であったが、アミロイドステージの進行に伴い、徐々に認知機能障害の割合が高くなり、ステージVでは全例が認知機能障害で初発し、DLBに相当した。PDDの皮質におけるアミロイド沈着の蓄積量と α -シヌクレインの蓄



中脳黒質におけるドパミン神経細胞脱落は、中脳の色の濃さに比例して脱落程度の強さを示した。ピンク色の脳幹型レビー小体と茶色の皮質型レビー小体を区別して表記し、大きく淡い茶色の円形は老人斑を示した。また、各臨床亜型の前駆・全罹病期間とともに認知機能障害を呈した平均期間を黒線で示した。

(Halliday GM, McCarun H: The progression of pathology in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 16: 653-661, 2010 より抜粋)

図3 PD/PDD/DLB に分類した臨床亜型における病理学的背景について

積量の間に関連関係があり、皮質アミロイド沈着によって α -シヌクレインの蓄積量が促進されることが報告されている^{12,30)}。DLBとPDDを含めたLBDにおける生前のUPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale) 運動スコアと黒質の神経細胞脱落の程度が相関することから²⁹⁾、黒質ドパミン神経細胞の脱落がパーキンソン症状を呈する閾値に達する時期と、アミロイド沈着によって促進されたレビー病理によって認知機能障害を生じる時期の前後関係によって、DLB/PDDの臨床亜型が決まると考えられた^{18,20,31)}。これは、いわゆる1-year ruleの操作的なDLB/PDDの定義ではなく、両者が臨床病理学的に連続性を有することを支持した結果であり、LBDの臨床亜型の決定過程において、AD病理が重要な役割を担っていると考えられる。

Ⅲ. 早期診断における今後の課題

高橋ら⁴²⁾は、DLBの臨床診断に至った55症例の初期診断名について、後方視的に検討し、そのうちの46%が大うつ病であったことを報告した。一方で、初期診断がDLBであった症例は22%に過ぎず、双極性障害、妄想性障害、疼痛性障害など診断名は多岐にわたっており、DLBの前駆・初期段階においては精神疾患と診断される頻度が高いことを示した。また、彼らはDSM-IVの大うつ病の診断基準を満たす167例のうち、23例(14%)がDLBと最終的に確定診断されたことを報告した。筆者らのDLBの78症例の検討では、18%の患者において、記憶障害の出現時に先行して、うつ病の診断で薬物治療が行われていた。筆者らの施設は、認知症疾患治療病棟を有してお

り、対象とした母集団が異なる可能性があるが、DLBでは比較的高頻度に抑うつ症状が前駆していると考えられた。さらに、高橋ら⁴²⁾は大うつ病患者における自律神経障害に注目し、DLBの臨床診断基準を満たす以前から高炭酸換気応答が低下することを明らかにした。また、DLBに移行した患者の20%以上に疾患特異性の高いRBDが認められたことも、DLBの鑑別診断に役立つと考えられる。

DLBは、前駆症状を含めると臨床経過が非常に長期間に及ぶ認知症疾患である。基底核のドーパミントランスポーターなどの画像検査が、PDの前駆状態の患者を検出することが可能であるように⁴¹⁾、DLBにおいても、今後は認知症の発症以前の前駆状態を検出することが可能になると考えられる。とくに特発性RBD患者が、すでに軽度の認知機能障害を呈していることが明らかとなっており、特発性RBDをDLBの前駆状態ととらえることが可能である⁵⁾。しかし、すべての特発性RBD患者が生前に認知症を発症するわけではないことや認知症の発症まで長期間に及ぶ症例が存在することから、前駆状態から認知症を発症する予測因子を明らかにする必要がある。Hamiltonら²⁵⁾は、病初期に視覚認知障害の強いDLB症例においては、認知機能障害の進行が速いことを臨床病理学的検討によって報告し、予後規定因子となる可能性を示している。また、前述したように、脳内のアミロイド沈着が皮質のレビー病理を促進する可能性が報告されており^{12,32)}、アミロイドイメージングによる脳内アミロイドの可視化がすでに臨床病理学的に実証されている^{6,31)}。

DLBの前駆・初期段階の症状が多様であり、その期間が長期に及ぶという事実は、日常診療においてDLBの前駆・初期段階の患者に遭遇する機会が決して少なくないことを意味する。そのため、認知症疾患のみならず、気分障害をはじめとした高齢期に精神症状を発症した患者においても、前駆症状や視覚認知障害の有無などを手がかりとしてDLBを疑うことが、DLBの早期診断につな

がると考えられる。

本研究は平成20-22年度文部科学研究費補助金「レビー小体型認知症の臨床・病理診断基準の妥当性の検討」と平成22-23年度厚生労働科学研究費補助金(認知症対策総合研究事業)「認知症の行動心理症状に対する原因疾患別治療マニュアルと連携クリニカルパス作成に関する研究」においてなされた成果の一部である。

文 献

- 1) Abbott RD, Ross GW, Petrovitch H, Tanner CM, et al.: Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Mov Disord*, **22** : 1581-1586 (2007).
- 2) Ballard C, Holmes C, McKeith I, Neill D, et al.: Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies; A prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, **156** : 1039-1045 (1999).
- 3) Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'Brien J, et al.: Fluctuations in attention; PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*, **59** : 1714-1720 (2002).
- 4) Boeve BF, Dickson DW, Olson EJ, Shepard JW, et al.: Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Med*, **8** : 60-64 (2007).
- 5) Boeve BF: REM sleep behavior disorder; Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci*, **1184** : 15-54 (2010).
- 6) Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, et al.: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, **24** : 197-211 (2003).
- 7) Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, et al.: Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, **318** : 121-134 (2004).
- 8) Brooks DJ: Imaging amyloid in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies with positron emission tomography. *Mov Disord*, **24** [Suppl. 2] : S742-747 (2009).
- 9) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, et al.: Research criteria for the diagnosis of

- Alzheimer's disease ; Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, **6** : 734-746 (2007).
- 10) Dugger BN, Boeve BF, Murray ME, Parisi JE, et al.: Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2011 (in press).
 - 11) Dickson DW, Fujishiro H, DelleDonne A, Menke J, et al.: Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, **115** : 437-444 (2008).
 - 12) Dickson DW, Fujishiro H, Orr C, DelleDonne A, et al.: Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*, **15** (Suppl. 3) : S1-5 (2009).
 - 13) Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Lin SC, et al.: Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, **77** : 875-882 (2011).
 - 14) Frigerio R, Fujishiro H, Ahn TB, Josephs KA, et al.: Incidental Lewy body disease ; Do some cases represent preclinical dementia with Lewy bodies? *Neurobiol Aging*, **32** : 857-863 (2011).
 - 15) Fujimi K, Sasaki K, Noda K, Wakisaka Y, et al.: Clinicopathological outline of dementia with Lewy bodies applying the revised criteria ; The Hisayama study. *Brain Pathol*, **18** : 317-325 (2008).
 - 16) Fujishiro H, Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al.: Validation of the neuropathologic criteria of the third consortium for dementia with Lewy bodies for prospectively diagnosed cases. *J Neuropathol Exp Neurol*, **7** : 649-656 (2008).
 - 17) Fujishiro H, Iseki E, Murayama N, Yamamoto R, et al.: Diffuse occipital hypometabolism on ¹⁸F-FDG PET scans in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder ; Prodrromal dementia with Lewy bodies? *PSYCHOGERIATRICS*, **10** : 144-152 (2010).
 - 18) Fujishiro H, Iseki E, Higashi S, Kasanuki K, et al.: Distribution of cerebral amyloid deposition and its relevance to clinical phenotype in Lewy body dementia. *Neurosci Lett*, **486** : 19-23 (2010).
 - 19) Fujishiro H : Retrospective survey of prodromal symptoms before clinical diagnosis of probable dementia with Lewy bodies. Abstract of Taiwan Society of Geriatric Psychiatry 7th Annual Conference, Taichung (in press).
 - 20) 藤城弘樹, 井関栄三 : レビー小体型認知症の神経病理. 老年精神医学雑誌, **22** : 139-146 (2011).
 - 21) 藤城弘樹, 井関栄三 : 非アルツハイマー型変性性認知症. (平井俊策編) よくわかって役に立つ認知症のすべて, 改訂第3版, 361-370, 永井書店, 東京 (2011).
 - 22) Gaenslen A, Swid I, Liepelt-Scarfone I, Godau J, et al.: The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord*, **26** : 653-658 (2011).
 - 23) Greffard S, Verny M, Bonnet AM, Beinis JY, et al.: Motor scale of the Unified Parkinson Disease Rating Scale as a good predictor of Lewy body-associated neuronal loss in the substantia nigra. *Arch Neurol*, **63** : 584-588 (2006).
 - 24) Halliday GM, McCann H : The progression of pathology in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci*, **16** : 653-661 (2010).
 - 25) Hamilton JM, Salmon DP, Galasko D, Raman R, et al.: Visuospatial deficits predict rate of cognitive decline in autopsy-verified dementia with Lewy bodies. *Neuropsychology*, **22** : 729-737 (2008).
 - 26) Iseki E, Marui W, Nihashi N, Kosaka K : Psychiatric symptoms typical of patients with dementia with Lewy bodies ; Similarity to those of levodopa-induced psychosis. *Acta Neuropsychiatr*, **14** : 237-241 (2002).
 - 27) 井関栄三 : レビー小体型認知症の精神症状・神経症状. 精神医学, **49** : 691-697 (2007).
 - 28) Jicha GA, Schmitt FA, Abner E, Nelson PT, et al.: Prodrromal clinical manifestations of neuropathologically confirmed Lewy body disease. *Neurobiol Aging*, **31** : 1805-1813 (2010).
 - 29) Josephs KA : Capgras syndrome and its relationship to neurodegenerative disease. *Arch Neurol*, **64** : 1726-1766 (2007).
 - 30) Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H : Diffuse type of Lewy body disease ; A progressive dementia with numerous cortical Lewy bodies and senile changes of various degree - A new disease? *Clin Neuropathol*, **3** : 185-192 (1984).
 - 31) 小坂憲司, 藤城弘樹 : レビー小体型病とアミロイド. *Dementia and Cognition*, **9** : 310-316 (2010).
 - 32) Lashley T, Holton JL, Gray E, Kirkham K, et al.: Cortical alpha-synuclein load is associated with amyloid-beta plaque burden in a subset of Parkinson's disease patients. *Acta Neuropathol*,

- 115 : 417-425 (2008).
- 33) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, et al.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies ; Third report of the DLB Consortium. *Neurology*, **65** : 1863-1872 (2005).
- 34) Metzler-Baddeley C, Baddeley RJ, Lovell PG, Laffan A, et al.: Visual impairments in dementia with Lewy bodies and posterior cortical atrophy. *Neuropsychology*, **24** : 35-48 (2010).
- 35) Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, et al.: Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies ; Cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol*, **50** : 358-365 (2001).
- 36) Molano J, Boeve B, Ferman T, Smith G, et al.: Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease ; A clinicopathological study. *Brain*, **133** : 540-556 (2010).
- 37) Molloy S, McKeith IG, O'Brien JT, Burn DJ : The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **76** : 1200-1203 (2005).
- 38) 村山繁雄：加齢におけるパーキンソン病関連病理の発現；高齢者連続剖検例を用いた全身病理検討。(山本光利編)パーキンソン病；病理学，自律神経系研究の進歩，34-45，中外医学社，東京(2004)。
- 39) Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Tanner CM, et al.: Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Mov Disord*, **21** : 2062-2067 (2006).
- 40) Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE : When does Parkinson disease start? *Arch Neurol*, **67** : 798-801 (2010).
- 41) Stern MB, Siderowf A : Parkinson's at risk syndrome ; Can Parkinson's disease be predicted? *Mov Disord*, **25** [Suppl. 1] : S89-93 (2010).
- 42) 高橋 晶, 水上勝義, 朝田 隆：レビー小体型認知症 (DLB) の前駆症状, 初期症状. 老年精神医学雑誌, **22** (増刊-I) : 60-64 (2011).
- 43) Tiraboschi P, Salmon DP, Hansen LA, Hofstetter RC, et al.: What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia? *Brain*, **129** : 729-735 (2006).
- 44) Tsopelas C, Stewart R, Savva GM, Brayne C, et al.: Neuropathological correlates of late-life depression in older people. *Br J Psychiatry*, **198** : 109-114 (2011).
- 45) Uchikado H, Lin WL, Delucia MW, Dickson DW : Alzheimer disease with amygdala Lewy bodies ; A distinct form of α -synucleinopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*, **65** : 685-697 (2006).
- 46) Uchiyama M, Isse K, Tanaka K, Yokota N, et al.: Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology*, **45** : 709-712 (1995).
- 47) Walker Z, Jaros E, Walker RWH, Lee L, et al.: Dementia with Lewy bodies ; A comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **78** : 1176-1181 (2007).
- 48) Yoshita M, Taki J, Yokoyama K, Noguchi-Shinohara M, et al.: Value of I-MIBG radioactivity in the differential diagnosis of DLB from AD. *Neurology*, **66** : 1850-1854 (2006).



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns

Early detection of dementia with Lewy bodies in patients with amnesic mild cognitive impairment using ^{123}I -MIBG cardiac scintigraphy

Hiroshige Fujishiro^{a,b,*}, Shinichiro Nakamura^{a,c}, Maiko Kitazawa^b, Kiyoshi Sato^{a,d}, Eizo Iseki^{a,b}

^a PET/CT Dementia Research Center, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center, Juntendo University School of Medicine, 3-3-20 Shinsuna, Koto-ku, Tokyo 136-0075, Japan

^b Department of Psychiatry, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center, Juntendo University School of Medicine, 3-3-20 Shinsuna, Koto-ku, Tokyo 136-0075, Japan

^c Department of Neurology, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center, Juntendo University School of Medicine, 3-3-20 Shinsuna, Koto-ku, Tokyo 136-0075, Japan

^d Department of Neurosurgery, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center, Juntendo University School of Medicine, 3-3-20 Shinsuna, Koto-ku, Tokyo 136-0075, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 September 2011

Received in revised form 24 September 2011

Accepted 4 November 2011

Available online xxx

Keywords:

[^{123}I] MIBG scintigraphy

[^{18}F]-FDG PET scan

REM sleep behavior disorder

Lewy body disease

Alzheimer's disease

Mild cognitive impairment

ABSTRACT

Increasing clinical attention has been focused on cardiac sympathetic denervation for the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) from Alzheimer's disease (AD) with the development of [^{123}I] metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy. Decreased MIBG uptake, which reflects cardiac sympathetic denervation, has been detected in DLB, but not in AD. However, the time course of detected cardiac sympathetic denervation is poorly understood in DLB. Herein, the authors report two patients with a clinical diagnosis of amnesic mild cognitive impairment (MCI) who had cardiac sympathetic denervation, detected by cardiac ^{123}I -MIBG scintigraphy, without the core clinical features of DLB. One amnesic MCI patient had nocturnal dream enactment behavior, consistent with clinically probable REM sleep behavior disorder (RBD), and converted to probable DLB with the development of recurrent visual hallucination and spontaneous parkinsonism two years after MCI is diagnosed. The other amnesic MCI patient exhibited occipital metabolic reduction on [^{18}F]-fluoro-D-glucose (FDG) positron emission tomography (PET) scan, which is the preferentially affected region in DLB patients, although she had no core or suggestive clinical features of DLB. Both patients had abnormal findings on electrocardiogram at annual health checkups despite having no cardiac-related symptoms. Detailed clinical examinations, including angiography and echocardiogram, revealed no overt etiology, supporting the idea that cardiac sympathetic denervation is due to underlying Lewy body disease. The clinical courses of these patients suggest that ^{123}I -MIBG cardiac scintigraphy is useful for the detection of DLB in the prodromal phase, even before core clinical features appear.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Cytoplasmic accumulation of fibrillar α -synuclein in Lewy bodies (LBs), the pathological hallmark of dementia with Lewy bodies (DLB), plays a pivotal role in the onset and progression of DLB [1,2]. The autonomic nervous system is vulnerable to α -synuclein pathology, and it may contribute to autonomic dysfunction in DLB [3,4]. Increasing clinical attention has been focused on cardiac sympathetic denervation for the differential diagnosis of DLB from Alzheimer's disease (AD) with the development of [^{123}I] metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy [1,5–7]. Decreased MIBG uptake, which reflects cardiac sympathetic denervation, has been detected in DLB, but not in AD [1,5–7]. Previous postmortem studies revealed that depletion of tyrosine hydroxylase (TH)-immunoreactive nerve fibers in the epicardium was observed in patients with DLB, who exhibited decreased MIBG uptake compared to patients with AD and normal controls

[1,4,8]. However, the time course of cardiac sympathetic degeneration is poorly understood in DLB, although many comparative diagnostic studies of AD and DLB have been performed [5–7]. In particular, it remains unclear whether decreased ^{123}I -MIBG uptake is observed in the prodromal state of DLB [9]. Herein, we report two patients with memory loss complaints without a clinical history of diabetic mellitus and ischemic heart disease. Although the cardiac function was angiographically normal in both patients, they exhibited decreased MIBG uptake in the prodromal phase. The clinical courses of these patients suggest that ^{123}I -MIBG cardiac scintigraphy can be useful for the detection of DLB, even before core clinical features appear.

2. Methods

2.1. Evaluation of cardiac sympathetic nervous activity

Both patients received an intravenous administration of 111 MBq of commercially available ^{123}I -MIBG between 9:00 and 10:00 AM. Static images were acquired using a dual-head scintillation camera (e-CAM, Toshiba, Tokyo, Japan) equipped with low- to medium-

* Corresponding author at: PET/CT Dementia Research Center, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center, Juntendo University School of Medicine, 3-3-20 Shinsuna, Koto-ku, Tokyo 136-0075, Japan. Tel.: +81 3 5632 3111; fax: +81 3 5632 3728.

E-mail address: fujishiro17@hotmail.co.jp (H. Fujishiro).

energy general-purpose (LMEGP) parallel-hole collimators. A 5-min static acquisition was made in the anterior view at 20 min (early) and 4 h (delayed) after the injection of ^{123}I -MIBG. Energy discrimination was centered on 159 keV with a 15% window. Planar imaging in the anterior projection was performed for 5 min. On each anterior planar ^{123}I -MIBG image, a polygonal region of interest (ROI) was manually drawn over the whole heart, including the left ventricular cavity, and the rectangular ROI was set on the upper mediastinum. The heart to mediastinum ratio (H/M ratio) was calculated for each early or delayed image in order to quantify cardiac ^{123}I -MIBG uptake as a fraction of the mean count per pixel in the heart ROI divided by that in the upper mediastinum ROI. No patients were taking any medication that could affect MIBG uptake.

2.2. ^{18}F -FDG PET scan procedure

The ^{18}F -FDG PET/CT scans were performed using a Discovery STEP scanner (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK). Mean transaxial spatial resolutions (full width at half maximum) at 1 cm and 10 cm off axis were 6.2 and 6.7 mm, respectively. The subjects fasted for at least 4 h prior to scanning. After intravenous administration of 185 MBq/2 ml ^{18}F -FDG, the subjects were kept in a dimly lit isolation room and instructed to remain still with their eyes open to avoid falling asleep. A set of transaxial images was obtained starting 40 min after the injection, using the standard 3D emission scan mode with a scan duration of 15 min. The images were reconstructed using 3D iterative reconstruction with correction for attenuation as measured by the transmission scan. The matrix size was 128×128 , the slice thickness was 3.3 mm, and 47 slices were taken for each patient. The ^{18}F -FDG PET images were analyzed using the 3D-SSP program of the NEUROSTAT developed by Minoshima et al. [10]. After anatomical standardization, peak cortical activity in the brain was measured, and the peak value was projected onto the standard brain surface. This procedure was repeated on a pixel-by-pixel basis covering the entire cortex of the brain, and 3D-SSP images of the cerebral metabolic rate of glucose (CMRglc) were created. As these CMRglc data were relative, the CMRglc image sets were normalized to the global activity. To create the images, the P value was calculated and translated into a Z-score before being superimposed onto 3D-SSP maps. The regional Z-score was examined using the stereotactic extraction estimation (SEE) method developed by Mizumura et al. [11], an analytical method for measuring regional Z-scores using a stereotactic ROI template from the Talairach Daemon. In order to evaluate the regional CMRglc decrease in both patients, the CMRglc for each patient was compared, using 3D-SSP analysis, with an age-matched normative database consisting of data from 77 normal healthy volunteers between 41 and 84 years of age (36 males and 41 females) [12], and the CMRglc decrease was expressed as a Z-score (normal mean – individual value/normal SD) and superimposed onto 3D-SSP maps. This study was approved by the Ethics Committee of Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center. Written informed consent was obtained from both patients.

2.3. Case reports

2.3.1. Patient 1

At 72 years of age, this Japanese man developed recurrent nocturnal dream enactment behavior and severe constipation. His past medical history has included appendicitis and prostatic hypertrophy. He has no history of smoking. Annual physical checkups have also revealed premature ventricular contraction (PVC) on the electrocardiogram (ECG) since 67 years of age, although the patient has no heart-related symptoms such as chest pain or dyspnea. Blood tests at 70 years of age disclosed slightly elevated serum brain natriuretic peptide (BNP) levels (51.4 pg/ml, normal range: 0–18.4 pg/ml), normal serum cholesterol levels, and normal HbA1c levels. Annual Holter

ECGs revealed only frequent PVCs from 70 to 76 years of age. Serial echocardiograms at 70 and 76 years of age revealed normal ejection fraction, normal valvular apparatus, and normal left ventricular outflow tract. When first seen in our memory clinic at 75 years of age, he also had progressive memory loss, urinary urgency, and anosmia in addition to recurrent nocturnal dream enactment behavior, consistent with clinically probable RBD. The neurologic examination was normal. He scored 27 points on the Mini-Mental State Examination (delayed memory 0/3); his neuropsychiatric results are summarized in Table 1. He was free of hallucinations and cognitive fluctuations. MRI findings of the brain were unremarkable (Fig. 1A). He exhibited reduced cardiac ^{123}I -MIBG levels (Fig. 2A), consistent with underlying Lewy body disease [13,14]. He was given a clinical diagnosis of amnesic MCI [15]. At 76 years of age he complained of recurrent chest discomfort and dyspnea on effort. In response to the reduced myocardial thallium-201 reuptakes on stress test induced by dipyridamole, coronary angiography was performed. The coronary arteries did not exhibit angiographically significant stenosis ($\leq 50\%$ diameter). There were no wall motion abnormalities, and the ejection fraction was normal. One year later, he developed visual hallucination and parkinsonism at the age of 77. He also presented with Capgras syndrome [16]. At this point, he scored 23 points on MMSE; his neuropsychiatric results are summarized in Table 1. ^{18}F -FDG PET scan revealed glucose hypometabolism in the posterior cingulate, parietal, and occipital regions (Fig. 3A). His clinical diagnosis was converted from amnesic MCI changed to probable DLB [1].

2.3.2. Patient 2

This is the case of a 62-year-old Japanese woman with progressive memory loss. Her past medical history has included hyperlipidemia at 48 years of age, anosmia at 51 years of age, and hypertension at 61 years of age. She has no history of smoking. Annual physical checkups have revealed ST depression at rest on ECG since 53 years of age, although the patient has no heart-related symptoms such as chest pain or dyspnea. In response to the disconcerting results of a clinical examination, including ST depression on ECG induced by a stress test, coronary angiography was performed at 57 years of age. Blood tests disclosed slightly elevated serum BNP levels (50.2 pg/ml), slightly elevated serum cholesterol levels (224 mg/dl, normal range: 150–219 mg/dl), and normal HbA1c levels. The coronary arteries were angiographically normal. There were no wall motion abnormalities, and the ejection fraction was normal. Serial echocardiograms at 57

Table 1

Clinical profiles of patients. MMSE: Mini-Mental State Examination, WMS-R: Wechsler Memory Scale – Revised, WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale-III, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, H/M: heart to mediastinum ratio, N.D.: not done.

	Patient 1		Patient 2
Sex	Male		Female
Duration of education (years)	16		12
Age	75	77	62
MMSE	27	23	25
WMS-R			
General memory	81	59	88
Verbal memory	90	67	94
Visual memory	71	50	81
Attention/concentration	103	92	131
Delayed recall	77	50	68
WAIS-III			
Full-scale IQ	110	93	106
Verbal IQ	117	105	109
Performance IQ	98	79	102
UPDRS motor score	0	18	0
^{123}I -MIBG scintigraphy			
Early H/M ratio	1.91	N.D.	1.86
Delayed H/M ratio	1.57		1.69

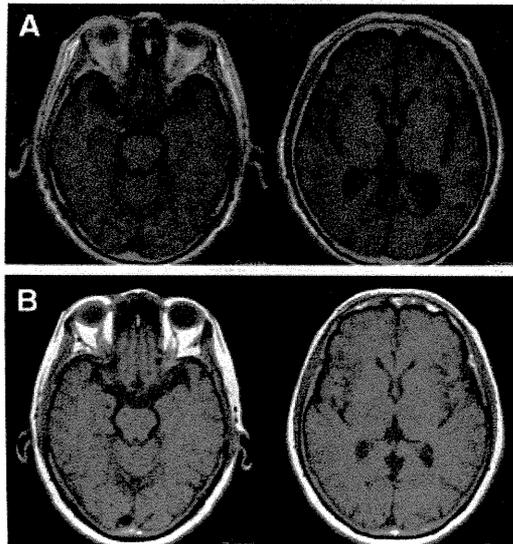


Fig. 1. MRI images of patients with a clinical diagnosis of amnesic mild cognitive impairment. T1-weighted horizontal images of patient 1 (A) and patient 2 (B).

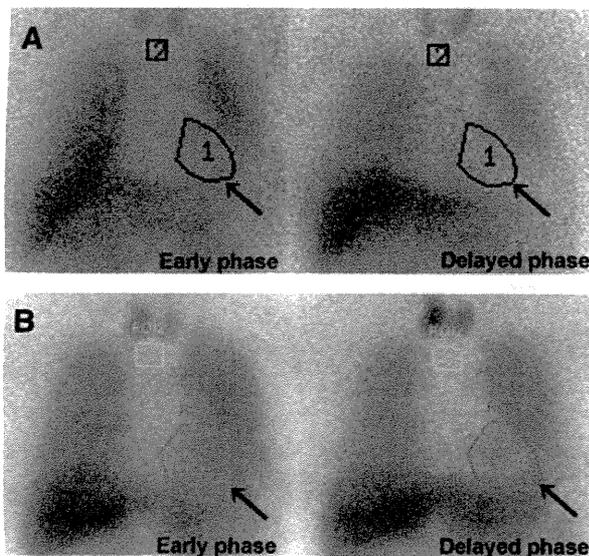


Fig. 2. Anterior planar images of ^{123}I -MIBG uptake of patients with a clinical diagnosis of amnesic mild cognitive impairment. Note that the cardiac ^{123}I -MIBG accumulation was strongly decreased in patient 1 (A) and patient 2 (B); arrow: heart.

and 60 years of age revealed a normal ejection fraction, normal valvular apparatus, and normal left ventricular outflow tract. In contrast, ST depression on ECG and a slight BNP elevation continue to be observed in the patient's annual physical checkups. She first visited our memory clinic with a complaint of memory loss at the age of 61. MRI findings of the brain were unremarkable (Fig. 1B). Her neuropsychiatric results at the age of 62 are summarized in Table 1. ^{18}F -FDG PET scan revealed glucose hypometabolism in the posterior cingulate, parietal, and occipital regions, which is the preferentially affected region in DLB patients [17] (Fig. 3B). Although she exhibited no core or suggestive features pointing toward a clinical diagnosis of DLB, she did exhibit reduced cardiac ^{123}I -MIBG levels similar to those of patients with probable DLB (Fig. 2B). She was given a clinical diagnosis of amnesic MCI [15].

3. Discussion

We reported two amnesic MCI patients who had cardiac sympathetic denervation, detected by cardiac ^{123}I -MIBG scintigraphy, without the core clinical features of DLB. Because patient 1 had clinically probable RBD in addition to memory loss, cardiac ^{123}I -MIBG scintigraphy was performed to determine the presence of underlying Lewy body disease, as previously reported [13,14]. He did show decreased MIBG uptake. His diagnosis was converted from amnesic MCI to probable DLB two years later, which is consistent with the prevailing evidence that RBD precedes the onset of DLB [2,18,19]. Patient 2 exhibited occipital metabolic reduction on ^{18}F -FDG PET scan, which is the preferentially affected region in DLB patients [17]. As such, cardiac ^{123}I -MIBG scintigraphy was performed to determine the presence of underlying Lewy body disease. Although she had no core or suggestive clinical features of DLB, she did show decreased MIBG uptake. A recent longitudinal clinicopathological study by Molano et al. revealed that clinically probable DLB is usually diagnosed when dementia appears in conjunction with more than two core features, and that this usually occurs 2 to 6 years after MCI is diagnosed [20]. Because it remains unknown whether patient 2 is presenting the prodromal state of DLB, continued follow-up of the patient will be needed. The clinical courses of these patients suggest that ^{123}I -MIBG cardiac scintigraphy can provide clues to the differential diagnosis of DLB from AD even before core clinical features appear.

In both patients, ECG on annual physical checkups revealed abnormal findings but did not identify any overt etiology. ^{123}I -MIBG scintigraphy, in contrast, which was performed to clarify a possible clinical diagnosis of underlying Lewy body disease, revealed cardiac sympathetic denervation, increasing the likelihood that abnormal ECG findings on annual physical checkups may be associated with Lewy body disease. Previous postmortem studies have reported the depletion of TH-immunoreactive nerve fibers in the epicardium in patients with Lewy body disease as well as in normal individuals with incidental Lewy bodies; the latter group is considered to represent a presymptomatic phase of Lewy body disease [3,4,21]. Although the

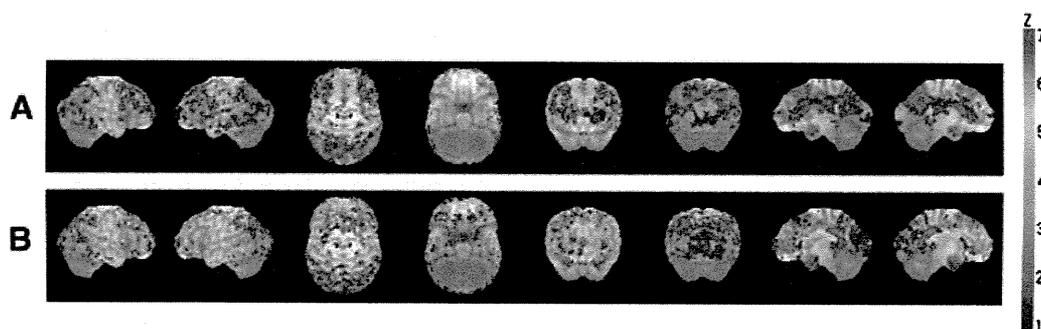


Fig. 3. ^{18}F -FDG PET scan findings of two patients. 3D-SSP images of glucose metabolism in patient 1 with a clinical diagnosis of probable DLB (A) and in patient 2 with a clinical diagnosis of amnesic mild cognitive impairment (B).

Please cite this article as: Fujishiro H, et al, Early detection of dementia with Lewy bodies in patients with amnesic mild cognitive impairment using ^{123}I -MIBG cardiac scintigraphy, J Neurol Sci (2011), doi:10.1016/j.jns.2011.11.012

functional consequences of cardiac sympathetic denervation prior to the onset of Lewy body disease are unclear, some previous studies have suggested that there is some cardiac involvement in the preclinical stages of Lewy body disease. Gonera et al., for example, reported an increased incidence of visits to cardiologists prior to the onset of PD, based on a retrospective case–control study [22]. Furthermore, recent studies revealed that patients with idiopathic RBD or PD have abnormal ECG [23,24]. Nakamura et al. reported that the administration of low-dose dobutamine, a beta-1 receptor agonist, revealed abnormal supersensitivity in cardiovascular responses in PD patients, although echocardiography has demonstrated normal ventricular systolic function under resting conditions [25]. In both patients, a stress test may unmask cardiac sympathetic denervation.

We have described the clinical courses of two patients in order to highlight the symptoms associated with Lewy body disease that appear prior to the onset of the classic clinical manifestations [26]. In a related study, Ross et al. recently reported that olfactory dysfunction and reduced bowel movement frequency late in life are associated with incidental Lewy bodies; that is, the presence of LBs in the brains of deceased individuals with no history of parkinsonism or dementia while alive [27,28]. Moreover, epidemiologic studies of the nonmotor manifestations of PD, such as constipation, anosmia, anxiety disorders, and RBD, have revealed that the preclinical period can begin at least 20 years prior to the onset of motor manifestations [26]. Both of our patients had a clinical history of anosmia or constipation beginning between 3 and 10 years prior to the onset of memory loss, suggesting that these clinical findings constitute the preceding symptoms of Lewy body disease before the onset of the classic clinical manifestations.

Increasing attention has been focused on identifying MCI patients with a higher risk of progression to dementia, since early pharmacological intervention delays disease progression, and several potential treatments for the conditions are under investigation [15]. Previous longitudinal studies have revealed that specific patterns on neuroimaging and psychological testing in MCI patients predict progression to AD [15]. However, the significance of these particular patterns in prodromal DLB patients remains unclear. Although Spiegel et al. [29] reported that some early-stage PD patients showed H/M ratios within a normal range on ^{123}I -MIBG scintigraphy, there is little information on ^{123}I -MIBG findings in early-stage DLB patients or in prodromal DLB patients. Moreover, approximately 8–17% of neurologically normal subjects over 60 years of age have Lewy bodies on postmortem examination, a process termed incidental Lewy body disease. In patients with iLBD, cardiac sympathetic denervation has been observed microscopically and is correlated with the distribution of Lewy body pathology in the brain, indicating a continuum between neurologically normal subjects with iLBD and patients in the early stages of Lewy body disease. It will be useful to establish a cut-off value between normal controls and early-stage Lewy body disease, because normal controls may include people with iLBD. Nagayama et al. [30] reported an autopsy case with a clinical diagnosis of multiple system atrophy (MSA) showing reduced myocardial MIBG uptake. This patient was pathologically verified as having iLBD in addition to MSA, suggesting that iLBD has an effect on MIBG findings. Further prospective studies will be needed to clarify the time course of the decreased MIBG uptake observed in DLB patients.

Acknowledgement

The assistance from and helpful discussions with Dr. Shinichiro Yamagami and Dr. Masaru Suzuki (Department of Cardiology and Department of Radiology, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Hospital) is greatly appreciated. This study was supported in part by the Anti-Aging Research Center of Juntendo University School of Medicine, The Ogasawara Foundation for the Promotion of Science and Engineering,

and Health and Labor Sciences Research Grants for Research on Dementia from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

References

- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005;65:1863–72.
- Fujishiro H, Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Graff-Radford NR, Uitti RJ, et al. Validation of the neuropathologic criteria of the third consortium for dementia with Lewy bodies for prospectively diagnosed cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008;67:649–56.
- Dickson DW, Fujishiro H, DelleDonne A, Menke J, Ahmed Z, Klos KJ, et al. Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2008;115:437–44.
- Fujishiro H, Frigerio R, Burnett M, Klos KJ, Josephs KA, DelleDonne A, et al. Cardiac sympathetic denervation correlates with clinical and pathologic stages of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1085–92.
- King AE, Mintz J, Royall DR, et al. Meta-analysis of ^{123}I -MIBG cardiac scintigraphy for the diagnosis of Lewy body-related disorders. *Mov Disord* 2011;26:1218–24.
- Sinha N, Firbank M, O'Brien JT. Biomarkers in dementia with Lewy bodies: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* in press, doi:10.1002/gps.2749.
- Yoshita M, Taki J, Yokoyama K, Noguchi-Shinohara M, Matsumoto Y, Nakajima K, et al. Value of ^{123}I -MIBG radioactivity in the differential diagnosis of DLB from AD. *Neurology* 2006;66:1850–4.
- Orimo S, Amino T, Itoh Y, Takahashi A, Kojo T, Uchihara T, et al. Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol* 2005;109:583–8.
- Fujishiro H, Iseki E, Murayama N, Yamamoto R, Higashi S, Kasanuki K, et al. Diffuse occipital hypometabolism on ^{18}F -FDG PET scans in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder: prodromal dementia with Lewy bodies? *Psychogeriatrics* 2010;10:144–52.
- Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1995;36:1238–48.
- Mizumura S, Kumita S, Cho K, Ishihara M, Nakajo H, Toba M, et al. Development of quantitative analysis method for stereotactic brain image: assessment of reduced accumulation in extent and severity using anatomical segmentation. *Ann Nucl Med* 2003;17:289–95.
- Iseki E, Murayama N, Yamamoto R, Fujishiro H, Suzuki K, Kawano M, et al. Construction of a ^{18}F -FDG PET normative database of Japanese healthy elderly subjects and its application to demented and mild cognitive impairment patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:352–61.
- Miyamoto T, Miyamoto M, Inoue Y, Usui Y, Suzuki K, Hirata K. Reduced cardiac ^{123}I -MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2006;67:2236–8.
- Miyamoto T, Miyamoto M, Suzuki K, Nishibayashi M, Iwanami M, Hirata K. ^{123}I -MIBG Cardiac Scintigraphy provides clues to the underlying neurodegenerative disorder in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2008;31:717–23.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement* 2011;7:270–9.
- Josephs KA. Capgras syndrome and its relationship to neurodegenerative disease. *Arch Neurol* 2007;64:1726–66.
- Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 2001;50:358–65.
- Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas LA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001;16:622–30.
- Boeve BF. REM sleep behavior disorder. Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder–neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184:15–54.
- Molano J, Boeve B, Ferman T, Smith G, Parisi J, Dickson D, et al. Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain* 2010;133:540–56.
- Frigerio R, Fujishiro H, Ahn TB, Josephs KA, Maraganore D, DelleDonne A, et al. Incidental Lewy body disease: do some cases represent preclinical dementia with Lewy bodies? *Neurobiol Aging* 2011;32:857–63.
- Gonera EG, van't Hof M, Berger HJ, van Weel C, Horstink MW. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:871–6.
- Postuma RB, Lanfranchi PA, Blais H, Gagnon JF, Montplaisir JY. Cardiac autonomic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2010;25:2304–10.
- Valappil RA, Black JE, Broderick MJ, Carrillo O, Frenette E, Sullivan SS, et al. Exploring the electrocardiogram as a potential tool to screen for premotor Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2296–303.
- Nakamura T, Hirayama M, Ito H, Takamori M, Hamada K, Takeuchi S, et al. Dobutamine stress test unmasks cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2007;263:133–8.
- Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol* 2010;67:798–801.

Please cite this article as: Fujishiro H, et al, Early detection of dementia with Lewy bodies in patients with amnesic mild cognitive impairment using ^{123}I -MIBG cardiac scintigraphy.... *J Neurol Sci* (2011), doi:10.1016/j.jns.2011.11.012

- [27] Abbott RD, Ross GW, Petrovitch H, Tanner CM, Davis DG, Masaki KH, et al. Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Mov Disord* 2007;22:1581–6.
- [28] Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Tanner CM, Davis DG, Nelson J, et al. Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Mov Disord* 2006;21:2052–7.
- [29] Spiegel J, Möllers MO, Jost WH, Fuss G, Samnick S, Dillmann U, et al. FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:552–61.
- [30] Nagayama H, Yamazaki M, Ueda M, Nishiyama Y, Hamamoto M, Katayama Y, et al. Low myocardial MIBG uptake in multiple system atrophy with incidental Lewy body pathology: an autopsy case report. *Mov Disord* 2008;23:1055–7.

[原著論文]

入所施設の認知症の行動心理学的徴候 (BPSD) で入院を依頼する要因の実態調査

矢山 壮^{*1}・繁信和恵^{*2}・山川みやえ^{*3}・牧本清子^{*3}・田伏 薫^{*2}

*1 千里金蘭大学看護学部、*2 財団法人浅香山病院、*3 大阪大学大学院医学系研究科

抄録

【目的】入所施設においてケアスタッフが対応困難により専門医療機関に入院依頼を検討する行動心理学的徴候 (BPSD) の内容を明らかにすることを目的とした。【方法】BPSDの測定尺度である日本語版 NPI-NH (Neuropsychiatric Inventory in Nursing Home) をもとに作成したアンケートを大阪府下の入所・入居施設 977 施設に郵送した。【結果】回収率は 41.0%であった。入院依頼を検討する BPSD は「興奮」が全施設の 77.1%と最も多かった。その下位項目は、「他人を傷つけたり、殴ったりしようとする」が最も多かった。次に多かった BPSD は「食欲と食行動の変化」(44.4%) で、下位項目では体重減少や食欲不振が最も多かった。そのほかに夜間徘徊などの迷惑行為が多かった。【考察】対応困難で入院依頼を検討する BPSD に共通してみられる特徴は、他の入所・入居者に影響があるものであった。また、異食などの行動の異常よりも体重減少や食欲不振などの身体的問題になりうるものも入院依頼を検討する要因であることがわかった。

Key words : BPSD, 対応困難, 入院検討, 入所施設

老年精神医学雑誌 22 : 1413-1421, 2011

序 言

現在、特別養護老人ホームに入所している利用者の 96.0%、介護老人保健施設では 93.2% が認知症であると報告されており、認知症患者の入所施設の利用率が高くなっている⁹⁾。

入所施設では認知症患者を受け入れるにあたり、行動心理学的徴候 (behavioral and psychological symptoms of dementia ; BPSD) である興奮や妄想などから入所者の自傷他害や入所者同士のトラブルなどの問題がある。

入所後も BPSD は興奮や易刺激性、脱抑制などは増加する傾向にある²⁰⁾。BPSD はケアスタッフの関わり方や環境調整などの非薬物療法や、適切な薬物治療により、改善が可能であることはこれまでも報告されている^{1,6,11,12)}。しかし、施設では

積極的に医療介入できないため、BPSD の対処方法として、ケアスタッフによる非薬物療法などが重要となってくる。ある県内の全グループホームのケアスタッフを対象に、BPSD の非薬物療法などの教育や研修経験について調査した研究では、74.3% のケアスタッフが研修の経験があったと報告されている¹⁷⁾。しかし、効果が確立されている非薬物療法がないため、入所施設で BPSD が増悪した場合は、施設での介護が困難になることがある。

その際に検討されるのが、認知症疾患治療病棟等を有する専門医療機関での BPSD に対する入院治療である。

入所施設における入所者の BPSD の出現状況や内容について調査した研究^{13,14,16,18)}や、BPSD によるケアスタッフの介護負担について調査した研究はあるが^{2,16)}、施設で対応困難になり、入院依頼を検討する具体的な BPSD の内容を調査した研究はほとんどない。

(受付日 2011年8月24日)

So Yayama, Kazue Shigenobu, Miyae Yamakawa, Kiyoko Makimoto, Kaoru Tabushi

*1 〒565-0873 大阪府吹田市藤代台5-25-1

本研究では、入所施設においてケアスタッフが対応困難になる具体的な BPSD の内容について調査し、専門医療機関に入院依頼を検討する BPSD を明らかにすることを目的とした。

I. 方法

1. 対象施設

大阪府下の介護老人保健施設協会、社会福祉協議会施設福祉部老人施設部会・大阪認知症高齢者グループホーム協議会に所属する特別養護老人ホーム、介護老人保健施設、グループホーム、全 977 施設を対象とした。

2. データ収集方法

調査票は各施設代表者へ郵送し、実際にケアに当たっているスタッフと協議して回答するように調査票で説明した。

3. 調査項目

施設の種類と過去 1 年間に各施設で専門医療機関に実際に BPSD のための入院治療を依頼した件数と日本語版 Neuropsychiatric Inventory in Nursing Home Version (NPI-NH)^{19,21)}をもとに、12 項目の各 BPSD がどのくらいの頻度、重症度、介護負担感になれば、専門医療機関に入院の依頼を検討するかを調査した。また NPI-NH で示される 12 項目の BPSD のそれぞれの下位項目である具体的な BPSD の内容についても調査した。

4. 調査期間

調査期間は 2009 年 10~11 月で、調査票は各施設に郵送で配布し、2009 年 11 月末日までに返信で回答を得た。

5. 分析方法

NPI-NH の 12 項目の BPSD について、累積度数や全施設での割合を算出した。12 項目の BPSD のそれぞれの下位項目の内容について、入院依頼を検討する施設数の割合は、下記の式により算出した。(NPI-NH の下位項目が入院依頼を検討すると答えた施設数) ÷ (NPI-NH の主項目の BPSD が入院依頼を検討すると答えた施設数) たとえば、NPI-NH の主項目のひとつである「興奮」を、入院依頼を検討する BPSD であると答えた施設数が

100 とする。この 100 の施設が「興奮」の下位項目を選択するため、分母になり、「他人を傷つけたり、殴ったりしようとする」の下位項目を選択した施設数が 50 とすると、これが分子となるため、割合は 50% となる。この 50% が下位項目の入院依頼を検討する施設数の割合になる。

また施設の種別での回収率の差の比較については χ^2 検定を実施した。分析ソフトは SPSS 12.0 を使用した。

6. 倫理的配慮

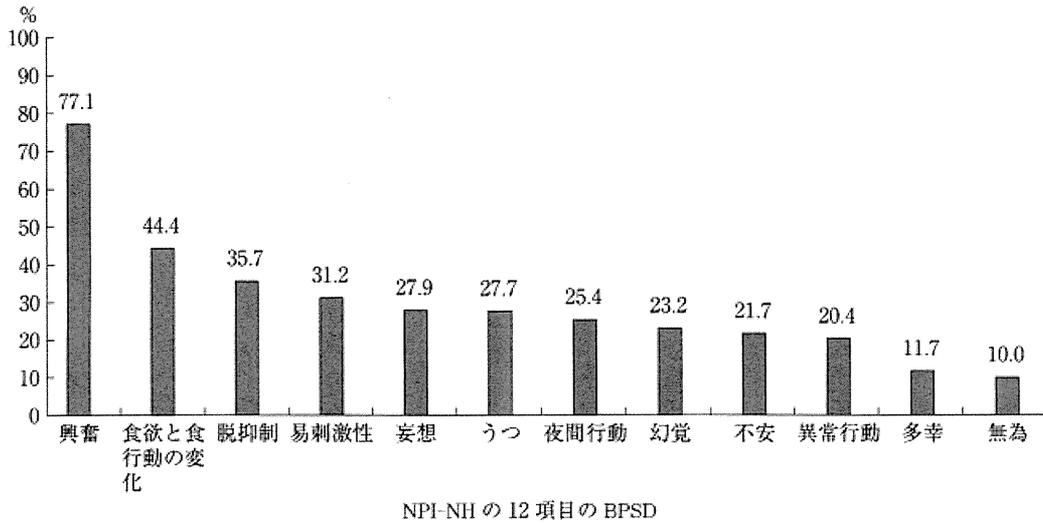
個人が特定されないよう無記名自記式質問紙を使用し、回答は自由意志によるもので、調査に協力しないことで何ら不利益を被るものではないことを説明した。アンケートの返送をもって本研究への参加を同意したとみなした。本研究は財団法人浅香山病院倫理委員会の承認および、対象施設が所属する大阪府の介護老人保健施設協会、社会福祉協議会施設福祉部老人施設部会・大阪認知症高齢者グループホーム協議会の承認を得て実施した。

II. 結果

回答があったのは調査票を配布した 977 施設のうち 401 施設で、その内訳は特別養護老人ホーム（認知症対応型）が 110 施設、特別養護老人ホーム（認知症非対応型）が 23 施設、介護老人保健施設（認知症対応型）が 45 施設、介護老人保健施設（認知症非対応型）が 44 施設、グループホームが 179 施設であった。回収率は全体で 41.0% であり、特別養護老人ホームでは 38.7%、介護老人保健施設では 53.5%、グループホームでは 40.0% であり、施設の種類により回収率が有意に異なった ($p < 0.05$)。

1. 専門医療機関への平均入院依頼件数

過去 1 年間の専門医療機関への 1 施設あたりの平均入院依頼件数は、特別養護老人ホーム（認知症対応型）0.35 件、特別養護老人ホーム（認知症非対応型）0.70 件、介護老人保健施設（認知症対応型）1.22 件、介護老人保健施設（認知症非対応型）1.23 件、グループホーム 0.36 件であり、全



複数回答, n = 401

図1 各 BPSD における入院依頼を検討する割合

体で1施設あたり0.57件であった。

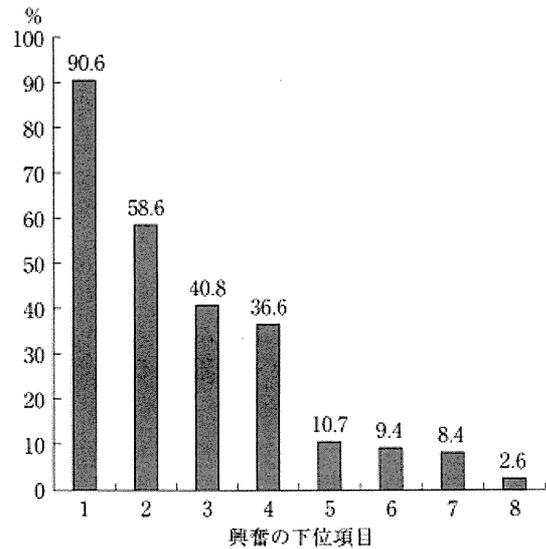
2. 入院依頼を検討する BPSD

入院を依頼する要因になる BPSD で最も多かったのは「興奮 (77.1%)」であった。次いで「食欲と食行動の変化 (44.4%)」「脱抑制 (35.7%)」が多かった (図1)。

「興奮」のなかでも多くの施設が入院依頼を検討する具体的なものは図2に示した。「他人を傷つけたり、殴ったりしようとする」「その他、攻撃的なあるいは興奮した行動をする」などの暴力行為や攻撃性、破壊行動は入院依頼を検討するものであったが、「介護をしようとしたときに混乱したり、入浴や更衣などの活動を拒否したりすることがある」「扱いにくくなるような他の行動をする」などの介護抵抗や介護拒否は入院依頼を検討するものでなかった。

「食欲と食行動の変化」のなかでは「体重が減少している」「食欲が不振になっている」「その他、なにか食欲や食行動の変化がある」の順で多かった (図3)。

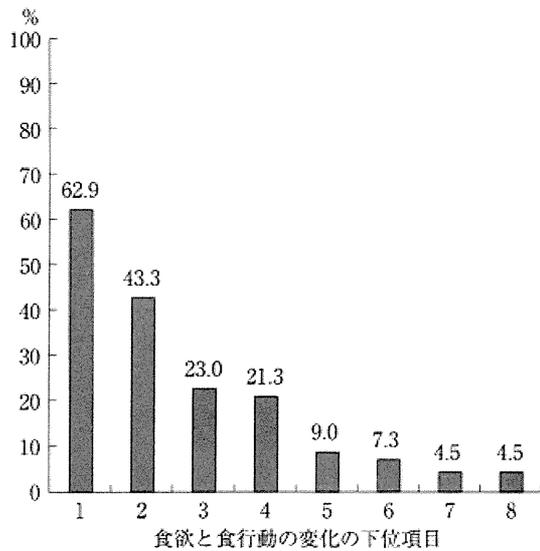
その他入院依頼を検討する BPSD の詳細な内容は、「脱抑制」のなかでは「他人を不適切に撫でたり、触ったり、抱きしめたりする」などのセク



複数回答, n = 309

- 1 : 他人を傷つけたり、殴ったりしようとする
- 2 : その他、攻撃的なあるいは興奮した行動をする
- 3 : ドアをばたんと閉めたり、家具を蹴ったり、ものを投げたりする
- 4 : 叫んだり、大きな騒音を出したり、悪態をついたりする
- 5 : 非協力的で他からの介護を拒否する
- 6 : 介護をしようとしたときに混乱したり、入浴や更衣などの活動を拒否したりすることがある
- 7 : 扱いにくくなるような他の行動をする
- 8 : 常に自分のやり方で物事をしたがる

図2 興奮における入院依頼を検討する割合



複数回答, n = 178

- 1: 体重が減少している
- 2: 食欲が不振になっている
- 3: その他, なにか食欲や食行動の変化がある
- 4: 一度に口の中に過量の食物を入れるなど, 普通でない食行動がある
- 5: 体重が増加している
- 6: 過量の甘い物や他の決まったタイプの食物を欲しがると, 好きな食物の種類に変化がある
- 7: 毎日まったく同じタイプの食物を食べたり, まったく同じ順序で食物を食べるなどの食行動を呈している
- 8: 普通以上に良好な食欲がある

図3 食欲と食行動の変化における入院依頼を検討する割合

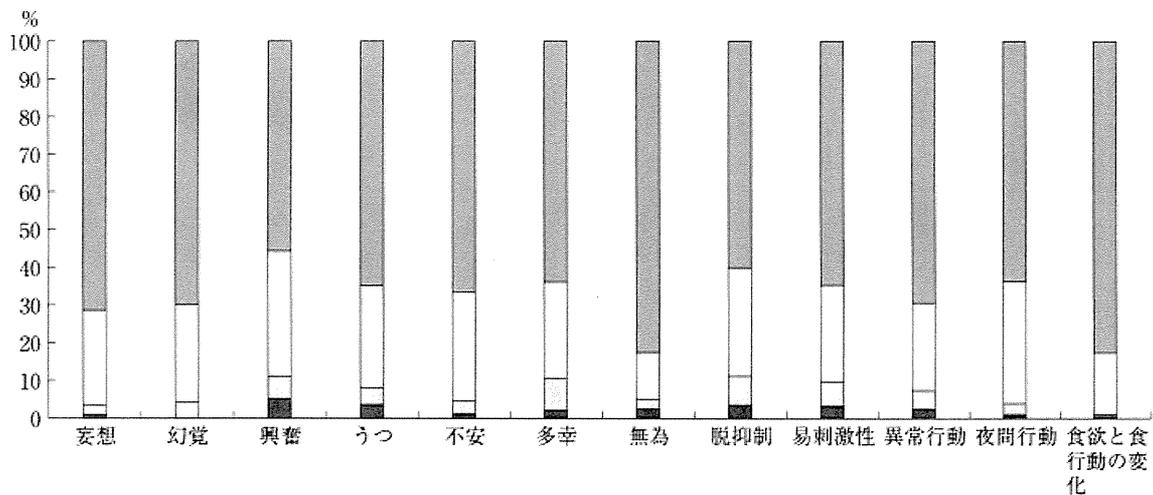
シュアリティに関連した項目の割合が高く、「易刺激性」のなかでは「瞬間的に怒る」, 「妄想」のなかでは「だれかが危害を加えようと企てていたり, 加えようと信じている」, 「うつ」では「死にたいと言ったり, 自殺について語ったりすることがある」, 「夜間行動」では「夜間に徘徊したり, 歩き回ったり, 不適切な行動を始めたりする」で割合が高かった。

3. 入院依頼を検討しないBPSD

対応困難でなく, 入院依頼を検討しないBPSDは主に「無為」や「多幸」で, 「会話を始めにくい」, 「予想される情動反応を示さない」, 「他の人にはおもしろくないことをおもしろがって笑ったりする」であった。また「脱抑制」や「妄想」のなかでも「まったく見ず知らずの人にあたかも知人であるかのように話しかける」や「配偶者が浮気をしていると信じている」は入院依頼を検討する割合が低かった。

4. 入院依頼を検討するBPSDの頻度, 重症度, 介護負担度

NPI-NHの12項目のBPSDのうち, 入院依頼を検討するBPSDの頻度, 重症度を図4と図5に示し, 介護負担度を表1に示した。いずれの



NPI-NHの12項目のBPSD

- 頻度4: 毎日あるいはほとんどずっと
- 頻度3: 週に数回だが毎日ではない
- 頻度2: ほとんど週に1度
- 頻度1: 週に1回未満

図4 入院依頼を検討するBPSDの頻度の度数分布の割合

BPSDも頻度、重症度、介護負担度が低い場合は、入院依頼を検討しないことがわかった。また、頻度、重症度のなかでは、とくに「無為」「異常行動」「食欲と食行動の変化」は低い値では入院依頼を検討しないことがわかった。

Ⅲ. 考 察

1. 入院依頼を検討する BPSD の詳細

本研究の結果、施設内では対処できず、入院依

頼を検討する BPSD は、他の入所者への暴力行為や攻撃性、破壊行為などの興奮や夜間徘徊、セクシュアリティに関連した行動、うつ状態からの希死念慮であった。逆に施設内で対処でき、入院依頼を検討しない BPSD は、無為や多幸であり、入院治療の必要性がないものであった。またどの BPSD でも頻度や重症度、負担度が低い場合は、入院依頼を検討しないことがわかった。

Brodaty ら³⁾は BPSD のなかでも攻撃性や抵抗

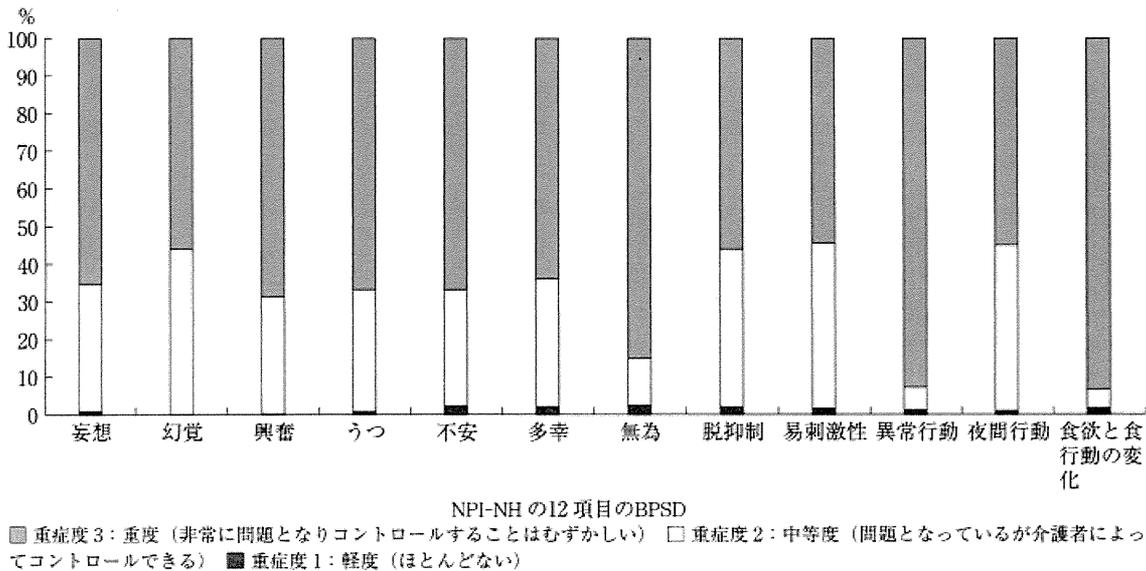


図5 入院依頼を検討する BPSD の重症度の度数分布の割合

表1 入院依頼を検討する BPSD の介護負担度の度数分布の割合

BPSD	介護負担度 0～2	介護負担度 3	介護負担度 4	介護負担度 5
妄想	2.7%	14.3%	53.6%	29.5%
幻覚	1.1	20.4	50.5	28.0
興奮	2.2	17.2	48.2	32.4
うつ	2.7	21.6	54.1	21.6
不安	1.1	23.0	49.4	26.4
多幸	4.3	23.4	51.1	21.3
無為	5.0	20.0	37.5	37.5
脱抑制	1.4	20.3	54.5	23.8
易刺激性	2.4	28.8	44.8	24.0
異常行動	2.4	17.1	56.1	24.4
夜間行動	1.0	19.6	53.9	25.5
食欲と食行動の変化	5.0	15.2	43.3	36.5

介護負担度の0～5の項目については先行研究^{19, 21)}参照。

などへの対応にケアスタッフが困難さを抱いていると報告している。本研究における「興奮」の結果では、他の入所・入居者やケアスタッフへの暴力行為や攻撃性、破壊行為は対応困難での入院依頼の理由になるが、ケアスタッフへの介護抵抗や介護拒否などの対応困難は入院依頼理由にならなかった。これは同じ対応困難なBPSDでも、自傷他害、とくに他の入所・入居者に対する影響のおそれがあるものに関しては入院依頼を検討するが、そうでないものに関しては施設内で対処できるものであると考えられる。

「食欲と食行動の変化」については、異食等の食行動そのものの異常よりも、体重減少や食欲不振によって対応困難になり、入院依頼を検討することがわかった。大西ら¹⁸⁾はグループホームでの調査により、ケアスタッフは異食よりも異常な食欲亢進・低下のほうが、対応が困難であると報告している。

このことからBPSD自体への治療が必要であるというよりも、体重減少や食欲不振などのBPSDから派生する低栄養などの身体的問題の悪化を予防するために、入院依頼を検討すると考えられる。

またその他のBPSDのなかで、対応困難で入院依頼理由になるものとしては、うつ状態からの希死念慮、夜間徘徊やセクシュアリティに関連した行動などであった。これらは国際老年精神医学会(IPA)のBPSDの特徴的症狀の分類ではグループIの「厄介で対処が難しい症状」として扱われているものであり⁸⁾、先行研究でも対応困難とされている症状であった¹⁸⁾。

これらの症状については、Herrmann⁹⁾はまずは非薬物的アプローチをとるよう提唱しており、環境調整、音楽療法、ペット療法などを試みることを勧めている。一方で、非薬物療法の効果が乏しい場合や症状の重症度が上がった場合に、薬物療法を試みるのが原則であるとされている⁴⁾。本研究の結果からも、これらの症状の頻度や重症度、介護負担度が高くなれば、ケアスタッフが対応困難となり入院依頼を検討する傾向があることが示唆された。したがって、専門医療機関では過度な

暴力行為や攻撃性、破壊行為といった激しい興奮や夜間徘徊などの言動、うつ状態からの希死念慮などを速やかに治療することが、施設からは望まれていると考えられる。

また入院依頼を検討しないBPSDは無為、多幸であり、うつの場合でも、希死念慮が含まれない、時々泣いたり、落ち込んだりする言動があるなどの状態で、これらの症状は施設内で対処できるBPSDであると考えられる。これらは、IPAのBPSDの特徴的症狀の分類ではグループIIIに当たり、「比較的処置しやすい症状」とされており⁸⁾、先行研究からも出現頻度は低いものであることが示唆されている¹⁸⁾。

また、同じ脱抑制や妄想でも、他害のおそれがあるものでは入院依頼を検討するが、「まったく見ず知らずの人にあたかも知人であるかのように話しかける」や「配偶者が浮気をしていると信じている」など他害のおそれがなく、攻撃性がないものに関しては施設内で対処できるものであり、脱抑制や妄想の内容によって入院依頼を検討するかどうか異なることが考えられた。

2. 本研究の臨床的応用

ケアスタッフのBPSDへの対応としては、室伏¹⁹⁾は乱暴・暴言への対応や大声・叫びの連呼への対応や性的・色情的行動への対応などを提唱している。その他の先行研究でも他者への暴力の対応や徘徊、介護拒否などへの対応で、介入結果を報告しているものもあるが^{7,10)}、症例報告レベルでの検討であり、十分なエビデンスは確立されておらず、また具体的なBPSDへの対応も標準化されていない。

本研究の結果では「興奮」のなかでも介護拒否などは多くの施設で対応できるBPSDであったが、暴力行為などは対応困難とする施設が多かった。今後、暴力行為などのBPSDのケアで効果があったケアについて、エビデンスとして検証していくことが必要と思われる。

また受け入れる側の専門医療機関も介護拒否などで入院依頼があった場合などは、入所施設での対応が可能な症例もあると思われる。入所施設と

相互にコミュニケーションを取り合い、医療機関で受け入れる BPSD についての医療機関と入所施設の双方での共通認識を構築し、適切な入院治療を進めていくことも重要である。

3. 本研究の限界と課題

本研究は大阪府内の施設のみを対象にしたため、全国の施設を反映しているとはいえない。また、本研究の対象施設の種類の回収率では有意差がみられた。先行研究はないが、施設内での研修体制、教育レベル、サポート体制、スタッフ配置などのシステムも入院依頼に影響を与えると考えられるが本研究では調査されていない。今後はこれらの要因がどの程度 BPSD の対処に影響するか調査が必要である。

加えて、本調査は実際に入院依頼したときの NPI-NH の評価を調査したものではなく、入院依頼を検討する BPSD の種類とその程度および介護負担の状態を調査したものである。そのため、入院依頼をした BPSD の実態とは異なる可能性がある。

現在、本研究のさらに詳細な分析として、施設の種類によって対応困難な BPSD の内容が異なるかどうか解析中であり、別途発表する予定である。

結 論

大阪府下の入所・入居施設へ、施設内では対処できず、入院依頼を検討する BPSD について郵送調査を行った。興奮、食欲と食行動の変化の順で多く、具体的には自傷他害のおそれがあるもので、他者への暴力行為や攻撃性、破壊行為などの興奮であった。また施設では対処しかねる身体的問題の体重減少や食欲不振によって、入院依頼を検討することがわかった。そのほかには、夜間徘徊、セクシュアリティに関連した行動、うつ状態からの希死念慮が入院依頼を検討する BPSD であった。

本研究は平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業「認知症の行動心理症状に対する原因疾患別の治療マニュアルと連携クリニカルパス作成に関する研究」において行われた。本調査

にご協力を賜りました施設の皆様に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Audrey D, Nathalie M, Xavier G, Elsa L, et al.: Non-pharmacological management of behavioral symptoms in nursing homes. *Int J Geriatr Psychiatry*, **24** (12) : 1386-1395 (2009).
- 2) Black W, Almeida OP : A systematic review of the association between the behavioral and psychological symptoms of dementia and burden of care. *Int Psychogeriatr*, **16** (3) : 295-315 (2004).
- 3) Brodaty H, Draper B, Low LF : Nursing home staff attitudes towards residents with dementia ; Strain and satisfaction with work. *J Adv Nurs*, **44** (6) : 583-590 (2003).
- 4) 橋本 衛 : BPSD の治療. *日老医誌*, **47** : 294-297 (2010).
- 5) Herrmann N : Recommendations for the management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Can J Neurol Sci*, **28** [Suppl. 1] : S96-S107 (2001).
- 6) 一宮洋介, 江渡 江, 木村通宏, 新井平伊 : 高齢者専門病院における Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) の検討. *順天堂医学*, **49** (1) : 97-101 (2003).
- 7) 加藤哲也 : 攻撃的態度を示す老人性痴呆疾患患者の看護 ; 問題的行動を受容・理解して. *日本精神科看護学会誌*, **45** (1) : 84-87 (2002).
- 8) 国際老年精神医学会 (日本老年精神医学会監訳) : BPSD 痴呆の行動と心理症状. アルタ出版, 東京 (2005).
- 9) 厚生労働省 : 介護サービス施設・事業所調査 (2007).
- 10) 久保川貞美, 伊藤達彦 : 他の入所者への暴力が続いた対応困難例. *老年精神医学雑誌*, **12** (7) : 763-768 (2001).
- 11) Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, et al.: Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia ; Systematic review. *Br Med J*, **329** (7457) : 75-79 (2004).
- 12) Livingston G, Johnston K, Katona C, Paton J, et al.: Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry*, **162** (11) : 1996-2021 (2005).
- 13) 松田千登勢, 佐瀬美恵子, 長畑多代, 臼井キミカ : 痴呆性高齢者の問題行動の経験頻度とその

- 認識について；老人保健施設の職員へのアンケート調査による解析. 大阪府立看護大学紀要, **6** (1) : 41-49 (2000).
- 14) 村山明彦, 上内哲男, 小松泰喜, 三谷 健ほか : 介護老人保健施設認知症棟における転倒予防マネジメント構築のための研究；入所者の認知症の行動・心理症状と転倒の関係. 総合リハビリテーション, **36** (12) : 1193-1197 (2008).
 - 15) 室伏君士 : 認知症高齢者へのメンタルケア. ワールドプランニング, 東京 (2008).
 - 16) 中山博識, 大西久男, 西川 隆 : 鳥根県内の老健施設における認知症の周辺症状と介護負担の実態調査. 鳥根医学, **30** (3) : 39-46 (2010).
 - 17) 新田静江, 上村奈美, 望月紀子 : グループホーム職員における認知症に伴う行動・心理症状 (BPSD) への対応に関する基礎的知識と就業経験の関連. 山梨大学看護学会誌, **7** (1) : 27-32 (2008).
 - 18) 大西丈二, 梅垣宏行, 遠藤英俊, 井口昭久 : グループホームにおける痴呆の行動心理学的症候 (BPSD) の頻度と対応の困難さ. 老年精神医学雑誌, **15** (1) : 59-67 (2004).
 - 19) 繁信和恵, 博野信次, 田伏 薫, 池田 学 : 日本語版 NPI-NH の信頼性・妥当性の検討. *BRAIN and NERVE* : 新研究の進歩, **60** (12) : 1463-1469 (2008).
 - 20) Wetzels R, Zuidema S, Jansen I, Verhey F, et al.: Course of neuropsychiatric symptoms in residents with dementia in long-term care institutions ; A systematic review. *Int Psychogeriatr*, **22** (7) : 1040-1053 (2010).
 - 21) Wood S, Cummings JL, Hsu MA, Barclay T, et al.: The use of the neuropsychiatric inventory in nursing home residents ; Characterization and measurement. *Am J Geriatr Psychiatry*, **8** (1) : 75-83 (2000).

Postal survey of the perceived needs for hospitalization associated with behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly care facilities

So Yayama*¹, Kazue Shigenobu*², Miyae Yamakawa*³, Kiyoko Makimoto*³, Kaoru Tabushi*²

* 1 *School of Nursing, Senri Kinran University*

* 2 *Asakayama General Hospital*

* 3 *Graduate School of Medicine, Osaka University*

Objective : The purpose of the study was to investigate the type of behavioral psychological symptoms of dementia (BPSD) for which elderly care facilities perceive the need for hospitalization for professional dementia care.

Methods : Questionnaires regarding the type and frequency of BPSDs were based on Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home Japanese version (NPI-NH) and mailed to 933 facilities in Osaka, Japan.

Result : Response rate was 41.0%. The most difficult BPSD considered for hospitalization was agitation (77.1%), followed by appetite changes (44.4%). For agitation, over 90% of the facilities considered "attempt to hurt or hit others" as a reason to request hospitalization. For appetite changes, weight change was the major reason to be considered for hospitalization (62.9%). Other specific items mentioned by responders were nighttime wandering, sexuality behavior, suicide ideation from depression.

Discussion : The survey elucidated the type of BPSDs with specific items for which the facility considered hospitalization. For agitation, potential for self-injury and injury to the others was considered a major reason. Appetite changes related to losing weight were a reason for hospitalization, while eating disorder such as allotriophagy and unusually good appetite were not.

Key words : BPSD, caring difficulty for BPSD, request hospitalization, facility