

Within 8 weeks of chotosan treatment, MMSE score increased significantly compared to control groups ($P < 0.01$), as well as Barthel index score ($P = 0.046$).

Experimental studies have demonstrated that chotosan has neuroprotective and pharmacological actions on several neurotransmitter systems. Chotosan treatment protects against ischemic brain lesions [50,51], and can reverse the change in expression of brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor, which are downregulated in the aged brain and in brains with ischemic lesions in mice [52]. Chotosan can also activate the acetylcholine neurotransmitter systems [53]. In addition, *Uncariae Uncis cum Ramulus*, one of the components of chotosan as well as in *yokukansan*, acts on 5-HT_{1A} receptors [54]. It is therefore possible that these pharmacological actions in part contribute to the improvement of BPSD in patients with VD, as well as cognitive function in patients with dementia.

Tokishakuyakusan

Tokishakuyakusan contains six herbal medicines: *Paeoniae Radix*, *Atractylodis Lanceae Rhizoma*, *Alismatis Rhizoma*, *Poria*, *Cnidii Rhizoma*, and *Angelicae Radix*. This medicine is usually used for treatment of women's physical conditions such as amenorrhea, infertility, and menopausal syndrome in patients with a weak constitution.

The use of tokishakuyakusan for treatment of BPSD has been demonstrated in a 12 week multi-center open trial that included 80 patients with dementia (average age, 78.4 years; VD, $n = 40$; AD, $n = 38$; mixed-type dementia, $n = 2$) [55]. It was found that tokishakuyakusan improved emotional lability, restlessness, and sleep disturbances ($P < 0.01$). In addition, tokishakuyakusan improved ADL and cognitive function (especially orientation and attention). Minimal adverse effects were observed in two patients.

An experimental study demonstrated that tokishakuyakusan activates cholinergic and dopaminergic neurons, receptors, and protein synthesis [56]. In addition, *Angelicae Radix*, a component of tokishakuyakusan, reportedly acts on the GABA transmission systems [57]. Thus, these pharmacological actions on the brain may be associated with the clinical effectiveness of tokishakuyakusan for treatment of BPSD.

A summary of Kampo medicines for BPSD is given in Table 1.

Conclusions

The major benefit of Kampo therapy is that it is safe, because it does not induce extrapyramidal and anticholinergic symptoms, and it has no adverse effects on ADL and cognitive function. In fact, some studies have demonstrated that Kampo therapy improves ADL and cognitive function. In addition, it is well documented that Kampo medicines have various neuroprotective actions. *Orengedokuto* and chotosan have protective effects against ischemic damage, as mentioned here. It has also been documented that tokishakuyakusan has free radical scavenging activity [58], and the ability to prevent apoptosis of neurons [56]. *Uncariae Uncis cum Ramulus*, a component of chotosan and *yokukansan*, has inhibitory effects on A β fibril aggregation [59]. Taken together, these actions are favorable for elderly patients with dementia.

Kampo medicine for treatment of BPSD, however, has some issues that remain to be resolved. First, there is still little evidence regarding the effectiveness and safety of Kampo therapy. Although the number of studies on Kampo therapy has been increasing, most are exclusively focused on *yokukansan*, which has yet to undergo a double-blind placebo-controlled clinical study. Furthermore, apathy is the most frequent symptom of BPSD, but no Kampo medicine has been found to be effective for the treatment of apathy. Accordingly, further clinical studies

Table 1 | Kampo medicines for BPSD

Parameters	Yokukansan	Orengedokuto	Chotosan	Tokisyakuyakusan
Dementia type	AD, DLB, FTD, VD	VD	VD	AD, VD
Symptoms improved	Agitation, aggression, irritability, hallucination, delusion, anxiety, aberrant motor behavior, sleep disturbance, delirium	Irritability, depression, anxiety	Sleep disturbance, delirium, hallucination, delusion	Lability, restlessness, sleep disturbance
Effect on cognitive function	None	Improvement	Improvement	Improvement
Effect on ADL	Improvement	Improvement	Improvement	Improvement
Adverse reactions	Hypokalemia, gastrointestinal symptoms	Gastrointestinal symptoms, liver dysfunction	Gastrointestinal symptoms	Gastrointestinal symptoms

AD, Alzheimer's disease; ADL, activities of daily living; BPSD, behavioral and psychological symptoms of dementia; DLB, dementia with Lewy bodies; FTD, frontotemporal dementia; VD, vascular dementia.

are required. Second, more basic studies are needed to elucidate the pharmacological mechanisms of Kampo therapy, particularly those regarding the processes involved in the metabolization of different Kampo medicines. Third, interactions between Western and Kampo medicines need to be investigated; it is particularly important to examine the efficacy and safety of combination therapy with Kampo and anti-dementia medicine, such as cholinesterase inhibitors and memantine.

Nevertheless, Kampo therapy is a promising pharmacotherapy and should be further utilized for treatment of BPSD due to its safety profile, particularly for patients who are intolerant of antipsychotic medicines, who have physical complications (including parkinsonism, gait disturbance, urinary disturbance, and emaciation), and who have DLB.

CONFLICT OF INTEREST

The author declares no conflicts of interest in this work.

REFERENCES

- Ballard C, Gray A, Ayre G. Psychotic symptoms, aggression and restlessness in dementia. *Rev. Neurol.* 1999; **155** (Suppl. 4): 44–52.
- Devanand DP, Jacobs DM, Tang MX *et al.* The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease. *Arch. Gen. Psychiatry* 1997; **54**: 257–263.
- Lawlor BA. Behavioral and psychological symptoms in dementia: the role of atypical antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry* 2004; **65** (Suppl. 11): 5–10.
- Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry* 1990; **147**: 1049–1051.
- Beeri MS, Werner P, Davidson M, Noy S. The cost of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in community dwelling Alzheimer's disease patients. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2002; **17**: 403–408.
- Srikanth S, Nagaraja AV, Ratnavalli E. Neuropsychiatric symptoms in dementia—frequency, relationship to dementia severity and comparison in Alzheimer's disease, vascular dementia and frontotemporal dementia. *J. Neurol. Sci.* 2005; **236**: 43–48.
- Perri R, Monaco M, Fadda L, Caltagirone C, Carlesimo GA. Neuropsychological correlates of behavioral symptoms in Alzheimer's disease, frontal variant of frontotemporal, subcortical vascular, and Lewy body dementias: a comparative study. *J. Alzheimers Dis.* 2014; **39**: 669–677.
- Matsumoto N, Ikeda M, Fukuhara R *et al.* Caregiver burden associated with behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly people in the local community. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2007; **23**: 219–224.
- Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; **46**: 130–135.
- Hart DJ, Craig D, Compton SA *et al.* A retrospective study of the behavioural and psychological symptoms of mid and late phase Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2003; **18**: 1037–1042.
- Borroni B, Agosti C, Padovani A. Behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy-bodies (DLB): frequency and relationship with disease severity and motor impairment. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2008; **46**: 101–106.
- Chiba Y, Fujishiro H, Iseki E *et al.* Retrospective survey of prodromal symptoms in dementia with Lewy bodies: comparison with Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2012; **33**: 273–281.
- Gupta M, Dasgupta A, Khwaja GA, Chowdhury D, Patidar Y, Batra A. Behavioural and psychological symptoms in poststroke vascular cognitive impairment. *Behav. Neurol.* 2014. doi: 10.1155/2014/430128
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L *et al.* Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; **51**: 1546–1554.
- Bathgate D, Snowden JS, Varma A, Blackshaw A, Neary D. Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol. Scand.* 2001; **103**: 367–378.
- Mourik JC, Rosso SM, Niermeijer MF, Duivenvoorden HJ, Van Swieten JC, Tibben A. Frontotemporal dementia: behavioral symptoms and caregiver distress. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2004; **18**: 299–306.
- Lanari A, Amenta F, Silvestrelli G, Tomassoni D, Parnetti L. Neurotransmitter deficits in behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease. *Mech. Ageing Dev.* 2006; **127**: 158–165.
- Herrmann N, Lanctôt KL. Atypical antipsychotics for neuropsychiatric symptoms of dementia: malignant or maligned? *Drug Saf.* 2006; **29**: 833–843.
- Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J. Am. Med. Assoc.* 2005; **294**: 1934–1943.
- Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J *et al.* Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N. Engl. J. Med.* 2005; **353**: 2335–2341.
- Torizuka K, Tatsuno I, Yabe T *et al.* For the improvement of life (QOL) in the aged. *Kampo Med.* 1999; **50**: 763–793, (in Japanese).
- Hara K. Clinical study on the effect of Yokukansan and its allied drugs to emotional disorder of the aged. *Kampo Med.* 1984; **35**: 49–54 (in Japanese).
- Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M *et al.* A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement

- of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J. Clin. Psychiatry* 2005; **66**: 248–252.
24. Mizukami K, Asada T, Kinoshita T *et al.* A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2009; **12**: 191–199.
 25. Monji A, Takita M, Samejima T *et al.* Effect of yokukansan on the behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly patients with Alzheimer's disease. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2009; **33**: 308–311.
 26. Okahara K, Ishida Y, Hayashi Y *et al.* Effects of yokukansan on behavioral and psychological symptoms of dementia in regular treatment for Alzheimer's disease. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2010; **34**: 532–536.
 27. Matsuda Y, Kishi T, Shibayama H, Iwata N. Yokukansan in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum. Psychopharmacol.* 2013; **28**: 80–86.
 28. Teranishi M, Kurita M, Nishino S *et al.* Efficacy and tolerability of risperidone, Yokukansan, and fluvoxamine for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a blinded, randomized trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013; **33**: 600–607.
 29. Mizukami K, Hatanaka K, Tanaka Y, Asada T. Five cases of Alzheimer's type dementia showing behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) successfully treated with yokukansan. *Kampo Med.* 2006; **57**: 655–660, (in Japanese with English abstract).
 30. Iwasaki K, Maruyama M, Tomita N *et al.* Effects of the traditional Chinese herbal medicine Yi-Gan San for cholinesterase inhibitor-resistant visual hallucinations and neuropsychiatric symptoms in patients with dementia with Lewy bodies. *J. Clin. Psychiatry* 2005; **66**: 1612–1613.
 31. Iwasaki K, Kosaka K, Mori H *et al.* Improvement in delusions and hallucinations in patients with dementia with Lewy bodies upon administration of yokukansan, a traditional Japanese medicine. *Psychogeriatrics* 2012; **12**: 235–241.
 32. Shinno H, Kamei M, Nakamura Y, Inami Y, Horiguchi J. Successful treatment with Yi-Gan San for rapid eye movement sleep behavior disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2008; **32**: 1749–1751.
 33. Kimura T, Hayashida H, Furukawa H, Takamatsu J. Pilot study of pharmacological treatment for frontotemporal dementia: effect of Yokukansan on behavioral symptoms. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2010; **64**: 207–210.
 34. Nagata K, Yokoyama E, Yamazaki T *et al.* Effects of Yokukansan on behavioral and psychological symptoms of vascular dementia: an open-label trial. *Phytomedicine* 2012; **19**: 524–528.
 35. Terawaki K, Ikarashi Y, Sekiguchi K, Nakai Y, Kase Y. Partial agonistic effect of yokukansan on human recombinant serotonin 1A receptors expressed in the membranes of Chinese hamster ovary cells. *J. Ethnopharmacol.* 2010; **127**: 306–312.
 36. Lai MK, Tsang SW, Francis PT *et al.* Reduced serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in the temporal cortex correlates with aggressive behavior in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2003; **974**: 82–87.
 37. Cantillon M, Brunswick R, Molina D, Bahro M. Buspirone vs. haloperidol: a double-blind trial for agitation in a nursing home population with Alzheimer's disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 1996; **4**: 263–267.
 38. Sato S, Mizukami K, Asada T. A preliminary open-label study of 5-HT_{1A} partial agonist tandospirone for behavioural and psychological symptoms associated with dementia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2007; **10**: 281–283.
 39. Egashira N, Iwasaki K, Ishibashi A *et al.* Repeated administration of Yokukansan inhibits DOI-induced head-twitch response and decreases expression of 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{2A} receptors in the prefrontal cortex. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2008; **32**: 1516–1520.
 40. Takeda A, Itoh H, Tamano H, Yuzurihara M, Oku N. Suppressive effect of yokukansan on excessive release of glutamate and aspartate in the hippocampus of zinc-deficient rats. *Nutr. Neurosci.* 2008; **11**: 41–46.
 41. Ito T. Regulatory effects of yokukansan-ka-Chimpi-Hange and Saiko-ka-ryukotsu-borei-to on function of the central nervous system in mice. *Prog. Med.* 1997; **17**: 823–830, (in Japanese).
 42. Miyazawa J. Study of the clinical efficacy of Yokukansankachimpinange on Alzheimer's disease. *Seishinka* 2009; **14**: 535–542, (in Japanese).
 43. Magome A. Effect of Yokukansankachimpinange on dementia. *Seishinka* 2011; **18**: 108–114, (in Japanese).
 44. Araki G. Effect of orengedokuto on dementia. *Rounenki Chiho* 1990; **4**: 110–117, (in Japanese).
 45. Otomo E, Togi H, Kogure K *et al.* Nokekansyogai ni taisuru Tsumura Orengedokuto no rinskyotekiuyosei. *Geriatr. Med.* 1991; **29**: 121–151, (in Japanese).
 46. Nagakawa H, Kogure K. Efficacy of Orengedokuto (TJ-15) in a model of chronic cerebral ischemia. In: Hosoya E, Yamamura Y (eds). *Recent Advances in the Pharmacology of Kampo (Japanese Herbal) Medicines*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1988; 213–218.
 47. Kondo Y, Kondo F, Asanuma M, Tanaka K, Ogawa N. Protective effect of Orengedokuto against induction of neuronal death by transient cerebral ischemia in the C57BL/6 mouse. *Neurochem. Res.* 2000; **25**: 205–209.
 48. Terasawa K, Shimada Y, Kita T. Chotosan in the treatment of vascular dementia: a double-blind, placebo-controlled study. *Phytomedicine* 1997; **4**: 15–22.

49. Suzuki T, Futami S, Igari Y *et al.* A Chinese herbal medicine, chotosan, improves cognitive function and activities of daily living of patients with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; **53**: 2238–2240.
50. Yokoyama K, Shimada Y, Hori E *et al.* Protective effects of Chotosan and hooks and stems of *Uncaria sinensis* against delayed neuronal death after transient forebrain ischemia in gerbil. *Phytomedicine* 2004; **11**: 478–489.
51. Yokoyama K, Shimada Y, Hori E *et al.* Effects of Chotosan and hooks and stems of *Uncaria sinensis* on antioxidant enzyme activities in the gerbil brain after transient forebrain ischemia. *J. Ethnopharmacol.* 2004; **95**: 335–343.
52. Zhao Q, Yokozawa T, Tsuneyama K *et al.* Chotosan (Diaoteng San)-induced improvement of cognitive deficits in senescence-accelerated mouse (SAMP8) involves the amelioration of angiogenic/neurotrophic factors and neuroplasticity systems in the brain. *Chin. Med.* 2011; **6**: 33.
53. Murakami Y, Zhao Q, Harada K, Tohda M, Watanabe H, Matsumoto K. Chotosan, a Kampo formula, improves chronic cerebral hypoperfusion-induced spatial learning deficit via stimulation of muscarinic M₁ receptor. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2005; **81**: 616–625.
54. Kanatani H, Kohda H, Yamasaki K *et al.* The active principles of the branchlet and hook of *Uncaria sinensis* Oliv. examined with a 5-hydroxytryptamine receptor binding assay. *J. Pharm. Pharmacol.* 1985; **37**: 401–404.
55. Inanaga K, Dainoson K, Ninomiya Y *et al.* Effects of Tokisyakuyakusan in patients with senile cognitive disorders. *Prog. Med.* 1996; **16**: 293–300, (in Japanese).
56. Hagino N. Kampo medicine and neuroendocrine – from here to molecular biology. *J. Trad. Med.* 1996; **13**: 105–117.
57. Liao JF, Jan YM, Huang SY, Wang HH, Yu LL, Chen CF. Evaluation with receptor binding assay on the water extracts of ten CNS-active Chinese herbal drugs. *Proc. Natl. Sci. Counc. Repub. China B* 1995; **19**: 151–158.
58. Ueda Y, Komatsu M, Hiramatsu M. Free radical scavenging activity of the Japanese herbal medicine Tokisyakuyakusan and its effect on superoxide dismutase activity, lipid peroxides, glutamate, and monoamine metabolites in aged rat brain. *Neurochem. Res.* 1996; **21**: 909–914.
59. Fujiwara H, Iwasaki K, Furukawa K *et al.* *Uncaria rhynchophylla*, a Chinese medicinal herb, has potent antiaggregation effects on Alzheimer's β -amyloid proteins. *J. Neurosci. Res.* 2006; **84**: 427–433.

原著論文

DLB の自律神経障害および睡眠

—— 多施設共同観察研究 ——

神戸泰紀・織茂智之・安田朝子・木之下徹・河野禎之
川瀬康裕・森田昌宏・奥村 歩・長光 勉・榊原隆次
水上勝義・朝田 隆・小阪憲司

[原著論文]

DLBの自律神経障害および睡眠
——多施設共同観察研究——

神戸泰紀^{*1}・織茂智之^{*2}・安田朝子^{*1}・木之下徹^{*1}・河野禎之^{*3}
川瀬康裕^{*4}・森田昌宏^{*5}・奥村 歩^{*6}・長光 勉^{*7}・榊原隆次^{*8}
水上勝義^{*9}・朝田 隆^{*10}・小阪憲司^{*11}

*1 医療法人社団 こたまこたまクリニック、*2 公立学校共済組合 関東中央病院、*3 筑波大学人間系障害科学域
*4 医療法人社団 川瀬神経内科クリニック、*5 特定医療法人薬山会 三島病院、*6 医療法人三妻会 おくむらクリニック
*7 医療法人社団 ながつクリニック、*8 東邦大学医療センター佐倉病院、*9 筑波大学体育系
*10 筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学、*11 医療法人社団ヒルデモア クリニック医療センター南

抄録

【目的】レビー小体型認知症 (DLB) の自律神経障害と睡眠について検討する。【方法】対象は医療機関8施設を受診するDLBの人および介護者27組、アルツハイマー型認知症 (DAT) の人および介護者15組、非認知症対照者 (ND) 17人。評価項目は、血圧、排尿、排便、体温調整・発汗、睡眠。【結果】坐位から臥位変換時の血圧上昇と臥位から立位変換時の血圧低下は、DLB群でのみ有意であった。I-PSSの合計点とQOLスコアは、女性においてDLB群はDAT群に比べて有意に高かった。排便回数は、緩下薬を使っている場合、DLB群はND群に比べて有意に少なかった。うつ熱の訴えはDLB群で有意に多かった。朝の目覚めの悪さはDLB群で有意に多かった。【結論】DLBでは自律神経障害と睡眠障害が有意に認められ、その評価と医療介入が重要である。

Key words : レビー小体型認知症, 自律神経障害, 睡眠障害

老年精神医学雑誌 25 : 1243-1253, 2014

I. 問題と目的

レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies ; DLB) は、アルツハイマー型認知症 (dementia of Alzheimer type ; DAT) に次いで多い変性性認知症疾患で、高齢の認知症の人の10数%~20数%を占める¹⁾。臨床診断基準では、進行性の認知機能低下に加え、①認知機能や注意力の変動、②具体的で繰り返される幻視、③特発性のパーキンソニズムのうち、2つ以上あればprobable DLB、1つではpossible DLBと診断する¹⁾。2005年の改訂時に加えられた支持的特徴のひとつである自

律神経障害には、血圧の変動、排尿障害、便秘、体温調整の障害、発汗障害がある^{2),3)}。これらは日常生活にさまざまな問題を引き起こすことがあるため、適切な理解と評価が必要不可欠である。以上を踏まえ、本研究では、DLBの自律神経障害と睡眠障害について、DATと比較しながらその特徴的な臨床像を描出し、実臨床で診ておきたい項目を抽出することを目的とした。

II. 方法

I. 対象および手続き

全国の5クリニック、3病院を受診し、調査参加の同意が得られたDLB (DAT合併例を含む) の本人および介護者27組、DATの本人および介護者15組、認知症に罹患していない対照者 (non-dementia ; ND) 17人を対象とした。

本研究は、DLBの人の日常生活での状態を知

(受付日 2014年1月6日、受理日 2014年8月18日)

Taiki Kambe, Satoshi Orimo, Asako Yasuda, Toru Kinoshita, Yoshiyuki Kawano, Yasuhiro Kawase, Masahiro Morita, Ayumi Okumura, Tsutomu Nagamitsu, Ryuji Sakakibara, Katsuyoshi Mizukami, Takashi Asada, Kenji Kosaka

*1 〒142-0063 東京都品川区荏原1-14-1

表1 研究協力施設および調査責任医師 (敬称略)

研究協力施設	責任医師
茨城県東茨城郡 石崎病院	水上勝義
東京都品川区 こだまクリニック	木之下徹
神奈川県横浜市 メディカルケアコート・クリニック	小阪憲司
新潟県三条市 川瀬神経内科クリニック	川瀬康裕
新潟県長岡市 三島病院	森田昌宏
岐阜県岐阜市 おくむらクリニック	奥村 歩
山口県防府市 ながみつクリニック	長光 勉

表2 対象者の選択除外基準

選択基準
1. レビー小体型認知症
・ CDLB ガイドライン改訂版によるレビー小体型認知症ほぼ確実 (probable DLB) の診断基準を満たす
2. アルツハイマー型認知症
・ DSM-IVによるアルツハイマー型認知症の診断基準を満たす
・ CDLB ガイドライン改訂版によるレビー小体型認知症の診断基準を満たさない
・ Hachinski の脳虚血スコアで6点以下である
3. 同意取得時の年齢が60歳以上の者
4. 外来または訪問診療にて受診している者
5. 研究に参加できる家族介護者がいる者
除外基準
1. 寝たきりの者
2. 本研究の施行が視覚、聴覚の障害あるいは失語等により不可能である者
3. 当該診断基準に従った当該疾患以外の神経変性疾患、統合失調症、双極性障害、大うつ等の疾患を併発した者
4. アルコール依存症、薬物使用、代謝性中毒または炎症等によりせん妄を有する者
5. その他主治医が不適当と判断した者

表3 各群の背景情報ならびに状態像

	DLB 群 (N = 27)	DAT 群 (N = 15)	ND 群 (N = 17)	χ^2 値または 多重比較結果
平均年齢 (SD)	79.8 (5.63)	83.0 (4.80)	79.4 (7.25)	n.s.
性別				
男性	15 (55.6%)	5 (33.3%)	6 (35.3%)	$\chi^2 = 2.68$
女性	12 (44.4)	10 (66.7)	11 (64.7)	n.s.
認知機能				
MMSE 平均得点 (SD)	18.7 (5.86)	16.3 (5.66)	26.9 (2.68)	DLB, DAT < ND
抑うつ				
(HDS 短縮版) 平均得点 (SD)	6.70 (3.56)	3.50 (2.13)	2.70 (1.86)	DLB > DAT, ND
ADL				
PSMS 平均得点 (SD)	3.20 (2.19)	3.80 (1.90)	6.00 (0.00)	DLB, DAT < ND

DLB: レビー小体型認知症, DAT: アルツハイマー型認知症, ND: 非認知症対照者
 多重比較は Tukey-Kramer 法による。不等号は5%水準で有意な群間差があったことを示す。

るための一時点評価研究 (観察研究) である。調査期間は2012年10月1日~2013年7月31日で、研究協力機関および責任医師は表1に示した。対

象者の選択除外基準を表2に、対象者 (本人) の背景情報を表3に示した。

2. 評価項目

1) 背景情報に関する項目

本人の年齢、性別を本人および介護者から、服薬状況を主治医、本人および介護者から聴取した。

2) 状態像に関する項目

a) 本人への聞き取り項目

(1) 認知機能

認知機能の全般的評価として、日本語版 MMSE (Mini-Mental State Examination)¹⁸⁾を実施した。

(2) 抑うつ状態

評価日から過去2週間における抑うつの評価として、日本語版 GDS (Geriatric Depression Scale) 短縮版²⁰⁾を実施した。GDS 短縮版は15項目からなり(得点範囲: 0~15点)、高得点であるほど抑うつ傾向が強い。

b) 介護者への聞き取り項目

(1) 本人の ADL

評価日から過去2週間における本人の日常生活動作 (activities of daily living; ADL) に関して介護者から聴取し、PSMS (Physical Self-Maintenance Scale)¹⁹⁾を用いて評価した。PSMS は日常生活の基本的な機能6項目を5段階で評価し(得点範囲: 0~6点)、低得点であるほど身体的自立度が低い。

3) 身体状態に関する評価項目

a) 血圧測定

以下の各時点で、収縮期および拡張期血圧値を記録した。

(1) 診察室での血圧測定

以下に示す順で血圧を測定した。測定方法は各医療機関の方法に従った。

①座った状態で、落ち着いたところで測定

②上記①の測定後すぐに仰臥位になって30秒後に測定

③仰臥位になってから3分後に測定

④上記③の測定後すぐに立位になって30秒後に測定(ただし、立てない、ふらつきや転倒のおそれがあるなどの場合は坐位での測定とした)

(2) 自宅での血圧測定

調査実施日もしくはその翌日に、各対象者が自動血圧計で食事開始直前および直後に血圧を測定した。

b) 医師による評価項目

(1) せん妄

評価日から過去2週間におけるせん妄の状態を、せん妄評価尺度98年改訂版 (Delirium Rating Scale-R-98; DRS-R-98)²¹⁾を用いて評価した。DRS-R-98は16項目からなり(得点範囲: 0~39点)、高得点であるほどせん妄が重度である。

c) 本人もしくは介護者への聞き取り項目

既存の尺度を除き、評価日から過去2週間における本人の身体状態に関して本人および介護者から聴取し、身体状態チェックリストを用いて評価した。本チェックリストは、DLBの人の身体症状などを評価するために本研究で作成され、血圧、排尿、排便、睡眠、発汗の5領域で構成されている。

(1) 血圧: 起立性低血圧に伴う自覚症状の頻度(4項目)、食後低血圧 (postprandial hypotension; PPH) に伴う自覚症状の頻度(1項目)。

(2) 排尿: 過活動膀胱スクリーニング検査である Overactive Bladder Symptom Score (OABSS)¹⁰⁾、前立腺肥大症に伴う症状としての排尿困難を評価する International Prostate Symptom Score (I-PSS)¹¹⁾、および、本研究で作成された排尿の問題に関する項目からなる。

OABSSは4項目からなり(得点範囲: 0~15点)。「急に尿がしたくなり、我慢がむずかしい」が2点(週に1回以上)以上、かつ合計点が3点以上であると、過活動膀胱が強く疑われる。また、高得点であるほど過活動膀胱症状が強い。

I-PSSは、排尿障害の自覚症状(7項目)とQOL(1項目)からなる。自覚症状得点は0~35点で、高得点であるほど排尿障害が重度である。QOLスコアは現在の排尿状態に対する満足度を表し、高得点であるほど不満である。

(3) 排便: Rome III¹²⁾による機能的便秘の診断基準に従ってその有無を判定する9項目、および

表 4 層別解析に用いた影響薬剤一覧 (一般名)

項目	層 (作用)	薬剤の種類	薬剤商品名
血圧	降圧作用があるものとして	降圧薬	アーチスト, アジルバ, アダラートCR, アムロジン, エックスフォージ, オルメテック, カルサクリン, カルブロック, コディオ, コニール, タナトリル, デジオバン, テノーミン, ニューロタン, ノルバスク, バイロテンシン, プロプレス, ヘルベッサーR, ミカルデイス, ミケランLA, ミニプレス, メインテート, ロンゲス
		狭心症治療薬	シグマート, ベルサンチン, ヘルベッサー
		利尿薬	ダイアート, ナトリックス, フルイトラン, ラシックス
血圧	昇圧作用があるものとして	昇圧薬	メトリジン
		パーキンソン病治療薬	ドプス
排尿	尿量を増やす作用があるものとして	利尿薬	ダイアート, ナトリックス, フルイトラン, ラシックス
	尿を止める作用があるものとして	過活動膀胱治療薬	ウリトス, ベシケア
	尿を出やすくする作用があるものとして	前立腺肥大治療薬	フリバス, プロスタール, ユリーフ
排便	緩下作用があるものとして	緩下薬	アローゼン, 安中散末芍薬甘草湯エキス末混合物, 酸化マグネシウム, 新レシカルボン (製), セチロ, センノサイド, プルゼニド, マグラックス, ラキソベロン
	便秘作用があるものとして	造血剤	フェルム, フェロミア
睡眠	睡眠作用があるものとして	抗不安薬, 睡眠薬	アモバン, セディール, セレナール, デバス, パキシル, ハルシオン, マイスリー, リスミー, レンドルミン, ロゼレム

薬剤の種類は「今日の治療薬」のカテゴリに準じた。

便もれ, 下痢, 緩下薬の使用に関する 3 項目。

(4) 発汗: DLB でしばしば報告されるうつ熱および発汗変化に関する 2 項目。

(5) 睡眠: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome; OSAS) および REM 睡眠行動異常症 (REM sleep behavior disorder; RBD) に関する項目。

OSAS に関しては、『睡眠呼吸障害研究会によるガイドライン』²⁴⁾を参照し, 睡眠時の無呼吸およびいびきに関する観察項目, および熟眠感のなさに関する 4 項目を作成した。また, これらの回答に基づいて OSAS 疑いの有無を判定した。

RBD に関しては, Mayo Sleep Questionnaire²⁵⁾を参照して作成した。

3. 分析方法

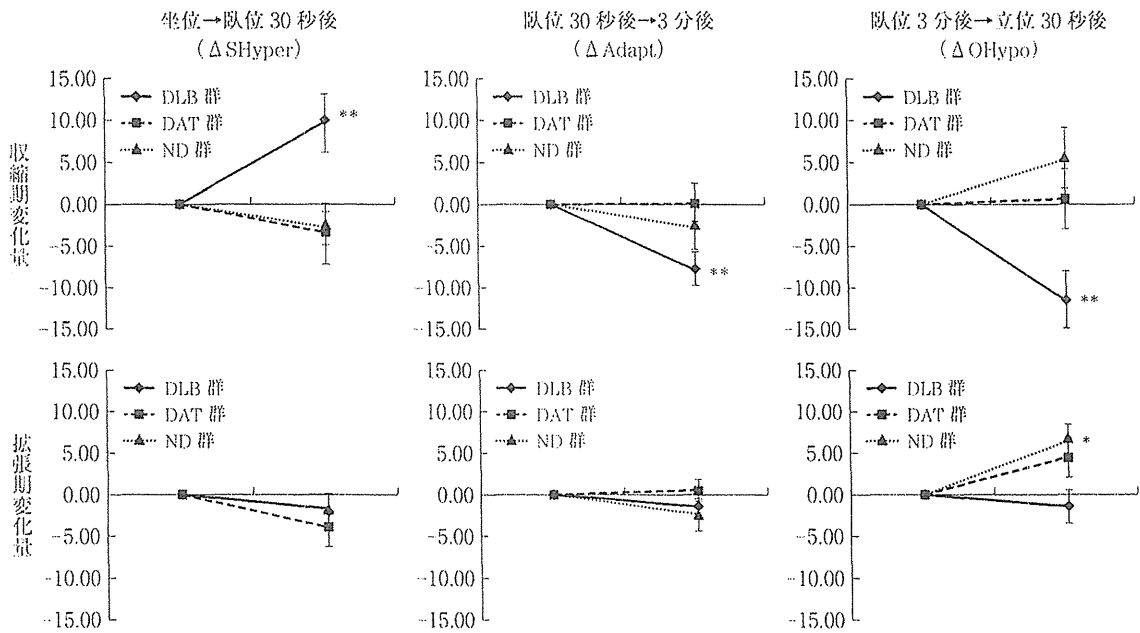
DLB の身体状態の特徴を知るために, DLB 群, DAT 群, ND 群の 3 群における各評価項目の差を

比較した。また, 身体状態に直接影響を及ぼしうる薬剤の有無によりデータが変わりうるかどうかを確認するために, 層別分析をあわせて行った (薬剤内訳は表 4 参照)。統計手法は, χ^2 検定 (傾向性の検定は Mantel-Haenzel 法) と多重比較 (Tukey-Kramer 法) による分析を用いた。

調査実施時の背景情報および状態像に関する情報についても同様の手法で分析した。

4. 倫理的配慮

本研究は, 特定非営利活動法人 (NPO 法人) 脳神経疾患地域医療福祉研究機構を主体とし, 各協力機関の責任医師 (本研究対象者の主治医) の参加を得て実施した。本研究の実施にあたっては, ヘルシンキ宣言の精神を尊重し, 本研究実施計画書および疫学研究に関する倫理指針 (平成 20 年 12 月 1 日一部改正) を遵守した。石崎病院については石崎病院倫理審査委員会において, 他の協



「値がゼロではない」ことの、Bonferroniの補正後の検定結果を示す：* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

図1 各群における姿勢変化に伴う平均血圧変化量

力機関についてはみずおクリニック治験審査委員会において、それぞれ本調査の倫理性・科学的妥当性および実施の適否につき審査を受け、同委員会の承認を受けたうえで本調査を実施した。なお、調査時には、調査内容および起こりうる結果について本人（疾患の性質上、DLBおよびDATの場合は代諾者による同意を必ず得た）および介護者（NDの場合は必要としない）に対して文書を用いて説明を行い、両者から文書同意を得た。また、個人情報保護法に基づき、本調査に係る個人情報の安全管理を十分に図った。

III. 結 果

1. 各群の背景情報ならびに状態像における特徴

3群の背景情報ならびに状態像の比較を行った(表3)。その結果、認知機能について、DLB群とDAT群は、ND群に比してMMSE平均得点が有意に低かった。DLB群とDAT群の間に有意差はなかった。抑うつについて、DLB群は、DAT群およびND群に比してGDS短縮版平均得点が有意に高かった。ADLについて、DLB群および

DAT群は、ND群に比してPSMS平均得点が有意に低かった。DLB群とDAT群の違いは認められなかった。平均年齢、性別には、有意な群間差は認められなかった。

2. 自律神経障害

1) 血圧

立位測定ができず坐位で行った人の数（該当者数/対象者数）は、DLB群：14/27、DAT群：6/15、ND群：2/17であった。

体位変換による血圧の変動をみるために、坐位時から臥位30秒後の血圧変化量(ΔSHyper)、臥位30秒後から臥位3分後の血圧変化量(ΔAdapt)、臥位3分後から立位30秒後の血圧変化量(ΔOHypo)を算出し、各群における平均血圧変化量を分析した。その結果、ベースライン血圧値には有意な群間差が認められなかった。しかし、平均血圧変化量については、DLB群の収縮期血圧においてのみ、ΔSHyper上昇、ΔAdapt低下、ΔOHypo低下がそれぞれ統計的に有意であった(図1)。

起立性低血圧(orthostatic hypotension; OH)

の診断基準²³⁾(収縮期 Δ OHyp ≤ -20 mmHg または拡張期 Δ OHyp ≤ -10 mmHg)に従うと、DLB群では13例(48%)が、DAT群、ND群ではそれぞれ1例がOH陽性であった。また、臥位高血圧(supine hypertension; SH)の判定基準を、他の報告¹⁹⁾を参照し、「OHを有し、かつ臥位30秒後収縮期血圧値 ≥ 150 mmHgあるいは同拡張期血圧値 ≥ 90 mmHg」とすると、DLB群の4例とDAT群の1例がSH陽性であった。

また、PPHを把握するために、各群における食前・食後の血圧変化量を検討した。その結果、DLB群の平均血圧変化量の低下が収縮期、拡張期ともに統計的に有意であった(表5)。DAT群、ND群では有意な変化は認められなかった。PPHの判定基準²⁴⁾(食後平均血圧値-食前平均血圧値 ≤ -20 mmHg。ただし、平均血圧値=(収縮期血圧値-拡張期血圧値)/3+拡張期血圧値)に従うと、DLB群3例とDAT群1例がPPH陽性であった。

アンケート項目では、横臥位から坐位変換時や坐位から立位変換時に、頭痛($\chi^2 = 9.41, p < .05$)、しびれ($\chi^2 = 9.99, p < .01$)を感じる人が、DAT群、ND群と比較してDLB群では有意に多かった。OHに関する項目の平均合計点は、DAT群、ND群に比してDLB群は5%水準で有意に高かった(DLB = 2.19 (SE .56), DAT = .40 (SE .27), ND = .59 (SE .30))。

血圧の各評価項目に関し、血圧に影響を及ぼす薬剤の有無による層別解析を行ったが、有意な違いはみられなかった。

2) 排尿

排尿評価項目については、解剖学的な性差を考慮して男女別に分析した。

女性では、I-PSS合計点、I-PSSのQOLスコアで、DLB群はDAT群よりも有意に高かった(表6)。OABSS合計点では有意差が認められなかった。男性においてはいずれも群間差は認められなかった。OABSSによる過活動膀胱の有無に関し、有意な傾向は認められなかった。

排尿評価の各項目では、女性では、「最近1か月に、排尿後に尿がまだ残っている感じがあ

表5 各群における食事前後の平均血圧変化量 単位: mmHg

	N	指標	平均	SE
DLB群	25	収縮期	-10.7	3.80*
		拡張期	-5.08	1.91*
DAT群	14	収縮期	-3.71	3.05
		拡張期	-3.79	2.22
ND群	15	収縮期	-0.87	4.00
		拡張期	-1.47	3.09

「値がゼロではない」ことの、Bonferroniの補正後の検定結果を示す: * $p < 0.05$

た」($\chi^2 = 8.24, p < .05$)、「最近1か月に、排尿途中に尿が途切れることがあった」($\chi^2 = 10.3, p < .05$)、「最近1か月に、尿の勢いが弱いことがあった」($\chi^2 = 7.76, p < .05$)および「今までに、排尿時すぐに尿が出ないことがあった」($\chi^2 = 10.3, p < .05$)の回答に有意な偏りがあり、DLB群ではこれらの症状がより多かった。男性では群による有意な偏りは認められなかった。

排尿評価項目に関し、排尿に影響を及ぼす薬剤の有無による層別解析を行ったが、有意な違いはみられなかった。

3) 排便

緩下薬使用の有無別に分析を行った。緩下薬を使用しているDLB群では、ND群に比べて週あたりの平均排便回数が有意に少なかった(表7)。それ以外の評価項目では有意な群間差は認められなかった。

上記項目に関し、便秘作用のある薬剤の有無による層別解析を行ったが、有意な違いはみられなかった。

4) 体温調整、発汗

DLB群では、うつ熱を訴える割合が有意に高かった($\chi^2 = 6.73, p < .05$)。発汗状態の変化については有意な群間差はなかった。

3. 睡眠

熟眠感については、「朝の目覚めはよかったか」という質問において、DLB群では「悪かった」と答える割合が有意に高かった($\chi^2 = 16.1, p < .001$)。また、1時間に無呼吸が5回以上観

察され
と判
RBI
き取
「就寝
大きい
中の
<.05
が有
な
による
それ
も高
(1.25)
以
の有
え、
して

表6 OABSS およびI-PSS 得点における群間比較

a. 男性

項目	DLB群			DAT群			ND群			多重比較結果 ^{*)}
	N	平均	SE	N	平均	SE	N	平均	SE	
OABSS 合計点	15	5.07	1.04	5	2.20	1.07	6	4.50	1.34	n.s.
I-PSS 合計点	15	7.47	1.53	5	8.00	3.56	6	9.83	3.95	n.s.
I-PSS QOLスコア	15	3.27	0.38	4	2.50	0.65	6	2.83	0.70	n.s.

b. 女性

項目	DLB群			DAT群			ND群			多重比較結果 ^{*)}
	N	平均	SE	N	平均	SE	N	平均	SE	
OABSS 合計点	12	5.17	1.07	10	3.50	1.18	11	2.73	0.65	n.s.
I-PSS 合計点	12	8.83	2.58	10	1.50	0.58	11	3.00	0.75	DLB > DAT
I-PSS QOLスコア	12	3.08	0.38	9	1.60	0.40	11	2.00	0.27	DLB > DAT

^{*)}Tukey-Kramer 法による。不等号は5%水準で有意な群間差があったことを示す。

表7 週あたりの平均便通回数と緩下薬の有無

単位:回

	DLB群			DAT群			ND群			多重比較結果 ^{*)}
	N	平均	SE	N	平均	SE	N	平均	SE	
緩下薬なし	14	6.29	0.82	13	6.08	0.47	10	5.70	0.72	n.s.
緩下薬あり	11	3.45	0.58	2	6.00	1.00	5	6.40	0.60	DLB < ND

^{*)}Tukey-Kramer 法による。不等号は5%水準で有意な群間差があったことを示す。

察され、かつ日中の眠気がある場合にOSAS疑いと判定した。該当者はDLB群1例のみであった。

RBDについては、「まどろみ時にはっきりと聞き取れる声でしゃべる」($\chi^2 = 10.5, p < .05$)、「就寝時に大声を出したりこぶしを突き出すなど大きい動きをする」($\chi^2 = 14.3, p < .01$)、「就寝中の動きが夢の内容と一致する」($\chi^2 = 5.10, p < .05$)という項目で、DLB群ではその該当頻度が有意に高かった。

なお、睡眠と関連する状態として、DRS-R-98によるせん妄平均得点を群間比較した。3群間にそれぞれ5%水準で有意差がみられ、DLB群は最も高く、ND群は最も低かった(DLB = 14.7 (SE 1.25), DAT = 7.20 (SE .79), ND = .00 (SE .00))。

以上の各項目に関し、睡眠に影響を及ぼす薬剤の有無による層別解析を行った。上記の結果に加え、DLB群で「就寝中の動きが夢の内容と一致」していた人の頻度は、薬剤を服用している場合に

有意に高かった($\chi^2 = 4.44, p < .05$)。そのほかに薬剤の有無による違いはみられなかった。

IV. 考察

1. 自律神経障害

1) 血圧

本研究の結果は、DLBの体位変換時における血圧調整不全を示唆するものであった。

DLBでは起立時に血圧が低下し、頭痛などの症状を伴うことが示された。OHはDLBの42~52%で認められる^{3,23,26)}。めまい、意識もうろう、意識消失などを引き起こし¹⁷⁾、転倒の原因にもなりうる。こうした症状がみられる際はOHを疑い、体位変換前後の血圧を測定する必要がある。

SH陽性例は、DLB 4例、DAT 1例であった。SHは左心室肥大の悪化や心血管系の障害を引き起こす可能性があり、治療介入が必要である¹⁸⁾。坐位から臥位変換時の血圧を測定し、緻密にモニ

タリングしていくことが求められる。現在、SHの定義は確立されていないが、治療介入の必要性からも、今後、SHの基準について検討していく必要がある。

PPHに関しては、DLBで食事による有意な血圧低下が認められた。PPHは、同じレビー小体病のスペクトラムであるパーキンソン病の運動症状の重症度が高い例に認められる¹⁰⁾。食事中や食後にぼんやりとしたり、めまいがする、食事が進まなくなる、ぐったりする、などの症状が認められた場合には、PPHの可能性を考えるべきである。

以上述べたように、DLBでは、体位変換時および食事により血圧が変動することが明らかになった。これらの血圧変動は、日常生活にさまざまな問題を引き起こすだけでなく、予後にもかかわるため重要である。

2) 排尿

DLBでは、女性で残尿感、排尿のしにくさが多く、その結果、排尿状態の満足度が低下していた。女性のみにも有意な群間差があったのは、前立腺肥大や尿道の長さが影響する男性に比べて、自律神経障害による排尿障害をより純粋に反映しているためと考えられた。

日中、夜間の頻尿や切迫性尿失禁は、DLBでしばしば認められる^{21,22)}。切迫性尿失禁はDLBの53%で認められ、DATよりも高率に合併することが報告されている²⁰⁾。

排尿の問題は生活の質を大きく損なう問題であり、適切な薬物的、非薬物的治療が重要である。

3) 排便

DLBでは、緩下薬を用いても調整がつきにくい頑固な便秘を有することが示唆された。

DLBでは、長期にわたり頑固な便秘に悩むことが多い。Incidental Lewy body disease (ILBD: 生前パーキンソンニズムを認めず、剖検で神経系にレビー小体が認められる病態で、発症前のレビー小体病と考えられる)においても腸管を含む末梢の自律神経系に α -シヌクレイン沈着がみられること^{4,23)}、レビー小体病では病早期より腸管蠕動運動障害を含む自律神経障害が認められること、

高率に便秘を認めることが報告されている¹⁾。

便秘は、時に腸閉塞や、腸管穿孔など命にかかわる問題を引き起こす場合もある。便秘の有無やその程度について積極的な聴取と介入を行うことが重要である。

4) 体温調整、発汗

本研究では、DLBで体温の調整がしにくくなっていることが示された。

DLBの発汗障害は四肢に多いとされ²⁰⁾、四肢遠位部での発汗調整を担う自律神経機能が低下しているとする報告²⁴⁾と矛盾しない。発汗過多については、顔、首、体幹で多くみられるが¹²⁾、発汗低下部位、過多部位については一定の見解がない。

体温調整や発汗の異常は、高齢の人に多い脱水を重症化させる可能性がある。医療的な検索を行ったうえで、生活上の工夫について適切な助言を行うべきである。

2. 睡眠

DLBでは、朝の目覚めがしばしば悪い。これは、DLBで伴いやすい抑うつ、悪夢、RBDや、睡眠時無呼吸症候群と関連することも推察された。本研究においてもその頻度の高さが改めて確認され、また睡眠薬や抗不安薬が修飾していることが示唆された。特発性RBDを長期追跡することで神経変性疾患を早期に発見できる可能性も報告されており¹⁰⁾、今後注目していくべきである。

せん妄については、DLB群で、よりせん妄に近い状態であることが示された。熟眠感と互いに関連している可能性やRBDとの関連も疑われる。

まとめ

以上、本研究では、DLBの自律神経および睡眠に関する状態像を網羅的に検討した。その結果、血圧、排尿、排便、発汗における自律神経障害および睡眠障害は、DAT、NDに比して、DLBにおいて顕著に認められた。本研究の評価項目は血圧測定と聞き取り項目であり、得られた知見は日常臨床で活用しやすいと考える。

本研究の対象となった各群の年齢、性別には有意差を認めず、また、ADL、認知機能の低下は、

DLB
ついで
有意
を反
ブリ
DI
れに
であ
医療

本
相反

1)

2)

3)

4)

5)

6)

7)

8)

9)

DLB群とDAT群の間で同等であった。抑うつについて、DLB群で、ND群やDAT群と比較して有意に得点が高かったのは、疾患の性質そのものを反映していると考えられた。これらより、サンプリングの等質性には問題はないと考えられた。

DLBの人が抱える身体症状はしばしば気づかれにくい。日々の暮らしにくさに直結する問題であり、日常診療における自律神経障害の評価と医療介入は重要である。

本研究は公益社団法人日本老年精神医学会の利益相反委員会の承認を受けた。

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) Akaogi Y, Asahina M, Yamanaka Y, Koyama Y, et al.: Sudomotor, skin vasomotor, and cardiovascular reflexes in 3 clinical forms of Lewy body disease. *Neurology*, **73** : 59-65 (2009).
- 3) Allan LM, Ballard CG, Allen J, Murray A, et al.: Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **78** : 671-677 (2007).
- 4) Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, et al.: Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol*, **119** : 689-702 (2010).
- 5) Boeve BF, Molano JR, Ferman TJ, Smith GE, et al.: Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in an aging and dementia cohort. *Sleep Med*, **12** (5) : 445-453 (2011).
- 6) Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, Spiller RC, et al.: Rome III ; The Functional Gastrointestinal Disorders. 3rd ed., 890, Degnon Associates, McLean, VA (2006).
- 7) 泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班 : EBMに基づく前立腺肥大症診療ガイドライン. 11-24. じほう. 東京 (2000).
- 8) Hoeldtke RD : Postprandial hypotension. *In Clinical Autonomic Disorders*, 2nd ed., ed. by Low PA, 737-746, Lippincott-Raven, Philadelphia (1997).
- 9) 銚石和彦, 池田 学, 牧 徳彦, 根布昭彦ほか : 日本語版 Physical Self-Maintenance Scale ならびに Instrumental Activities of Daily Living Scale の信頼性および妥当性の検討. *日本医師会雑誌*, **122** : 110-114 (1999).
- 10) Homma Y, Yoshida M, Seki N, Yokoyama O, et al.: Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome ; Overactive bladder symptom score. *Urology*, **68** (2) : 318-323 (2006).
- 11) Horimoto Y, Matsumoto M, Akatsu H, Ikari H, et al.: Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. *J Neurol*, **250** : 530-533 (2003).
- 12) Idiaquez J, Román GC : Autonomic dysfunction in neurodegenerative dementias. *J Neurol Sci*, **305** (1-2) : 22-27 (2011).
- 13) Jordan J, Biaggioni I : Diagnosis and treatment of supine hypertension in autonomic failure patients with orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens*, **4** (2) : 139-145 (2002).
- 14) 小阪憲司 : レビー小体型認知症 : 概念と診断・治療の実際. *総合臨牀*, **60** (9) : 1845-1850 (2011).
- 15) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, 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).
- 16) Mehagnoul-Schipper DJ, Boerman RH, Hoefnagels WH, Jansen RW : Effect of levodopa on orthostatic and postprandial hypotension in elderly Parkinsonian patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **56** : M749-755 (2001).
- 17) Metzler M, Duerr S, Granata R, Krismer F, et al.: Neurogenic orthostatic hypotension ; Pathophysiology, evaluation, and management. *J Neurol*, **260** : 2212-2219 (2013).
- 18) 森 悦朗, 三谷洋子, 山鳥 重 : 神経疾患患者における日本語版 Mini-Mental State テストの有用性. *神経心理学*, **1** (2) : 82-90 (1985).
- 19) Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, et al.: Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, **72** : 1296-1300 (2009).
- 20) Ransmayr GN, Holliger S, Schletterer K, Heidler H, et al.: Lower urinary tract symptoms in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease, and Alzheimer disease. *Neurology*, **70** : 299-303 (2008).
- 21) Sakakibara R, Ito T, Uchiyama T, Asahina M, et al.:

- Lower urinary tract function in dementia of Lewy body type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **76** : 729-732 (2005).
- 22) Schatz IJ, Bannister R, Freeman RL, et al.: Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology*, **46** : 1470 (1996).
- 23) Sonnesyn H, Nilsen DW, Rongve A, Nore S, et al.: High prevalence of orthostatic hypotension in mild dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **28** : 307-313 (2009).
- 24) 睡眠呼吸障害研究会 (編) : 成人の睡眠時無呼吸症候群 : 診断と治療のためのガイドライン. メディカルレビュー社. 東京 (2005).
- 25) Tamura T, Yoshida M, Hashizume Y, Sobue G : Lewy body-related α -synucleinopathy in the spinal cord of cases with incidental Lewy body disease. *Neuropathology*, **32** : 13-22 (2012).
- 26) Thaisethawatkul P, Boeve BF, Benarroch EE, Sandroni P, et al.: Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, **62** (10) : 1804-1809 (2004).
- 27) Trzepacz PT. 岸 泰宏. 保坂 隆. 吉川栄省ほか : 日本語版せん妄評価尺度 98 年改訂版. *精神医学*, **43** (12) : 1365-1371 (2001).
- 28) Winge K, Fowler CJ : Bladder dysfunction in Parkinsonism ; Mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord*, **21** : 737-745 (2006).
- 29) 矢富直美 : 日本老人における老人用うつスケール (GDS) 短縮版の因子構造と項目特性の検討. *老年社会科学*, **16** (2) : 29-36 (1994).

Autonomic dysfunction and sleep in dementia with Lewy bodies (DLB)

Taiki Kambe^{*1}, Satoshi Orimo^{*2}, Asako Yasuda^{*1}, Toru Kinoshita^{*1}, Yoshiyuki Kawano^{*3},
Yasuhiro Kawase^{*4}, Masahiro Morita^{*5}, Ayumi Okumura^{*6}, Tsutomu Nagamitsu^{*7},
Ryuji Sakakibara^{*8}, Katsuyoshi Mizukami^{*9}, Takashi Asada^{*10}, Kenji Kosaka^{*11}

* 1 *Kodama Clinic*

* 2 *Kanto Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers*

* 3 *University of Tsukuba, Faculty of Human Sciences, Division of Disability Sciences*

* 4 *Kawase Neurology Clinic*

* 5 *Mishima Hospital*

* 6 *Okumura Clinic, MRI Neuroscience Center*

* 7 *Nagamitsu Clinic*

* 8 *Toho University Sakura Medical Center*

* 9 *Faculty of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba*

* 10 *Department of Clinical Neuroscience, Graduate School of Comprehensive Human Sciences,
University of Tsukuba*

* 11 *Clinic Iin, Center Minami*

Objective : To assess autonomic function and sleep in persons with DLB

Methods : We studied 27 pairs each consisting of a person with DLB and his/her carer, 15 pairs each consisting of a person with dementia of Alzheimer type (DAT) and his/her carer, and 17 non-demented (ND) control subjects at eight medical institutions. Autonomic functions (blood pressure, urination, bowel movement, and body temperature regulation/sweating) and sleep were evaluated.

Results : In the DLB group only, blood pressure elevation at the time of conversion from a sitting position to decubitus and blood pressure decrease at the time of the conversion from decubitus to a standing position showed a significant change. In women, the I-PSS total score and QOL score in the DLB group were significantly higher than those in the DAT group. In the case involving taking laxative agents regularly, the DLB group showed significantly less stool frequency than the ND group. There were significantly many complaints of heat retention in the DLB group. There were also many persons in the DLB group that felt bad when waking up in the morning.

Conclusion : Autonomic dysfunction and sleep disorder are frequently observed in the DLB group and should be evaluated for possible intervention.

Key words : dementia with Lewy bodies, autonomic dysfunction, sleep disorder

Dementia Japan 第28巻 第2号 別冊

DLB の早期診断

水 上 勝 義

DLB の早期診断

水上 勝 義

1. はじめに

レビー小体型認知症 (DLB) は、大脳および脳幹部など広範な領域に、レビー小体という神経細胞内封入体が発現することを神経病理学的特徴とする、アルツハイマー型認知症 (AD) について多い変異性認知症疾患である。DLB の典型例は、幻視、認知機能の変動、パーキンソニズムなど特徴的な症状 (McKeith et al., 2005) を呈するため、診断はそれほど困難ではない。しかし早期には記憶障害がめだたないことが多く、またうつ症状や妄想症状などの精神症状や、自律神経症状をはじめとする身体症状で発症することも多いことから、早期診断はしばしば困難である。DLB と気づかず向精神薬の治療を行うことで、薬剤過敏性から思わぬ副作用が発現することがある。このため DLB と診断できなくとも、少なくともその可能性を念頭に置く必要がある。本稿では、DLB の早期症状の特徴を概観し、早期診断のポイントについて言及したい。

2. 早期 DLB と早期 AD の臨床的特徴の違い

DLB の早期には、記憶障害がめだたない一方で注意・遂行機能障害や視空間認知障害がめだつことが多い (McKeith et al., 2005)。軽度認知障害 (mild cognitive impairment, MCI) の臨床的特徴からの検討がある。Petersen らは DLB の MCI を、non amnesic MCI の multiple domain タイプに分類している (Petersen & Morris, 2005)。最近では Boeve ら (2012) が AD と DLB それぞれの MCI の臨床的特徴を比較している (図 1)。彼らも DLB の MCI は、non amnesic MCI の single domain と multiple domain が多いことを報告している。この点 amnesic MCI が圧倒的に多い AD とは明らかに異なる。ただし DLB 患者脳にはさまざまな程度にアルツハイマー病変が合併し、大脳皮質に神経原線維変化が発現する場合、記憶障害がめだつことにも留意する。MMSE 平均 23-24 点の早期 DLB 61 例と早期 AD 109 例の介護者に対して、現在みられる症状について調査した結果によれば、記憶障害は DLB 57.5%、AD 99.1% と AD に有意に高頻度であった (Auning et al., 2011)。ただし早期 DLB 患者の半数以上に記憶障害がみられることも示している。一方 DLB に有意に多くみられた症状は、幻視、ふらつきをともなう歩行の障害、振戦/筋固縮、転倒のしやすさで

Early diagnosis of DLB

Katsuyoshi Mizukami

筑波大学大学院人間総合科学研究科スポーツ健康システムマネジメント科学専攻 [〒112-0012 東京都文京区大塚 3-29-1 筑波大学東京地区 540]

Sports and Health Promotion, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba (Tokyo Bunkyo School Building, 3-29-1 Otsuka, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0012, Japan)

	ADのMCI	DLBのMCI
障害の強さ		
記憶	+ ~ +++	0 ~ ++
注意/遂行機能	0 ~ ++	+ ~ +++
言語	0 ~ ++	0 ~ +
視空間認知	0 ~ ++	+ ~ +++
MCIサブタイプの頻度		
aMCI-SD	3+	1+
aMCI-md	3+	2+
naMCI-SD	1+	3+
naMCI-md	1+	3+
早期の中核症状		レム睡眠行動障害
他の臨床的特徴		嗅覚障害, 自律神経障害 幻視, パーキンソニズム, 変動
バイオマーカー		
MRI	海馬萎縮	海馬萎縮めだたず
SPECT	頭頂側頭の血流低下	後頭葉の血流低下
CSF	Aβ ↓ タウ ↑	Aβ → または ↑ タウ → または ↓
SPECT	側頭頭頂領域の血流低下	後頭領域の血流低下
アミロイドPET	大脳皮質 ↑	大脳皮質 →

Boeve BF, Parkinsonism and Related Disorders 2012 より改変引用

図 1.

あった ($p < 0.001$)。また DLB と診断される前から、幻視は 77%、歩行の障害は 66%、振戦/筋固縮は 59%、せん妄や注意の変動は 43% の患者に認められた。すなわち DLB と診断される前に、認知機能障害以外の DLB の中核症状が高頻度で見られることになる。なおせん妄の既往については、85 例の DLB と 95 例の AD を対象にした最近の研究においても、DLB に有意に多い結果であった (DLB 25%, AD 7%, $p < 0.001$) (Vardy et al., 2013)。

3. DLB 診断あるいは記憶障害出現以前からみられる症状

Onofri らは、DLB と診断される以前に、しばしば身体症状が認められることを報告している。彼らによれば 15 例の検討から、87% の患者が心気症状を呈した (Onofri et al., 2010)。このほか消化器症状をともなう多発性の疼痛は 53%、麻痺様症状は 40%、感覚異常は 27% にみられた。ただし彼らはパーキンソン病でも、診断される以前から身体症状が多

く見られることを報告している。Fujishiro らは、記憶障害が出現する以前に見られる症状を検討した (Fujishiro et al., 2013)。その結果、記憶障害出現前に便秘が 76% の患者にみられ、平均 9.3 ± 13.8 年記憶障害出現に先行したという。このほか、嗅覚障害 (44%, 8.7 ± 11.9 年)、うつ (24%, 4.8 ± 11.4 年)、レム睡眠行動障害 (66%, 4.5 ± 10.5 年)、起立性めまい (33%, 1.2 ± 6.5 年) の順であった (図 2)。

これらの結果から、記憶障害や認知症と診断される以前に、DLB では多彩な症状がみられるため、これらの症状の存在を注意深く確認しながら、常に DLB の可能性を念頭におくことが大切である。

4. DLB の早期の精神症状

Borroni らによれば、DLB では早期からうつ、不安、焦燥、アパシー、易怒性、睡眠障害などの症状がおよそ半数の例に認められている。また Mori らもアパシー (75.0%)、幻覚 (58.3%)、うつ症状 (58.3%)、妄想 (33.3%) の出現頻度が高いという。これらの

報告から DLB では、早期から多彩な精神症状がみられることが示唆される。

4.1 DLB のうつ

DLB は早期から高率にうつ状態を呈する。またしばしば当初うつ病と診断されている。McKeith らは、紹介受診し DLB と診断された 8 例のうち 5 例は前医でうつ病と診断されていたことを報告している (McKeith et al., 1992)。またわれわれは、50 歳以上で発症しうつ病の診断で入院した患者の 13.8% がのちに DLB と診断変更されたことを報告した (Takahashi et al., 2009)。しばしば DLB がうつ病と診断される背景として、DLB の認知がまだ十分ではないこと、DLB と老年期うつ病の臨床像に類似点が多いこと、また DLB の症状が現れる前の前駆段階にうつ状態が出現することなどが挙げられる。死後剖検による神経病理診断から、DLB の割合は 20% 前後と考えられるが、最近報告された認知症対策総合研究事業「都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応。平成 23-24 年度総合研究報告書」によれば、認知症をとともなうパーキンソン病 (PDD) をふくめて DLB の割合は 4.3% とされ、実際診断される例は未だ少ないことが示唆される。

老年期うつ病は、認知機能障害として想起障害、注意障害、遂行機能障害がみられること、表情に乏しく、動作が緩慢になるなど、一見パーキンソン症状に類似した外観を呈することなど、DLB と類似した特徴を示すことが知られている。また老年期うつ病の精神症状として、しばしば心氣的傾向、焦燥、アパシーがめだち、また妄想やせん妄を伴いやすいこと等が挙げられている。これらの特徴も DLB でみられる特徴と類似している。DLB のうつと老年期うつ病を比較した我々の検討結果では、DLB のうつでは、焦燥、妄想、現実感の喪失、精神運動制止、心気、病識欠如がより高度であった (Takahashi et al., 2009)。すなわち DLB のうつは従来から指摘されている老年期うつ病の特徴がより強調された一面をもつともいえる。DLB の診断基準が確立したのは 1990 年代半ばだが、それよりかなり以前から老年期うつ病の臨床的特徴については論じられてい

ることから、老年期うつ病とされたなかに DLB が存在した可能性も推察される。

4.2 DLB の前駆段階でみられるうつ

認知機能の低下が全く見られない前駆段階でうつを示しうつ病と診断されることも少なくない。老年期うつ病と診断された 10 例のうち、のちに 7 例が認知症に進行し、そのうち 4 例に DLB の神経病理所見を認めたとする報告がある (Sweet et al., 2004)。また大うつ病の経過で死後、剖検で神経病理学的に DLB と診断された例 (Iritani S et al., 2008) が報告されている。この例は 81 歳時心気不安症状で発症し 2 年後うつ状態が出現し大うつ病と診断されたが、認知機能障害、パーキンソン症状、幻視などはいっさい認めなかった。しかし剖検所見では大脳皮質に広範に無数のレビー小体を認め、病理学的に common form of DLB と診断された。このほか、うつ病患者のうち、少量の抗うつ薬で錯乱状態を呈したり錐体外路症状が存在する場合、認知症に進行しやすいという Reding らの指摘も、DLB について述べていると考えられる (Reding et al., 1985)。さらにうつの既往は DLB のリスクを高めるとの報告 (Boot BP et al., Neurology, 2013) も、前駆段階でうつが出現する可能性を支持すると考えられる。

我々は、DLB のおよそ半数は初期診断としてうつ病と診断されていたことを報告している (高橋ら、老年精神医学雑誌, 2011)。うつ病と診断され、その後 DLB に移行した例の初期にみられた精神症状としては、喜びの喪失、アパシー、心気症状、希死念慮、妄想症状等が比較的多く見られた。また、DLB に移行する前のうつ病のタイプとしては、DSM-IV-TR の「メランコリー型の特徴を伴うもの」と、妄想を同時に示すタイプが 55.6% ともっとも多く、2 番目に多かったのは、その両者の特徴も示さないタイプで 27.8% であった (高橋ら, 2011)。また DLB の前駆段階のうつは、薬剤過敏性を示すものが多く、1 剤で過敏性の既往を示すものは 72.2%、2 剤で示したものは 38.9% に及んだ。