
レビー小体型認知症の病態と診療

Pathology and clinical practice of dementia with Lewy bodies

東京医科大学高齢総合医学分野 准教授

馬原孝彦*

はじめに（レビー小体型認知症の黎明期）

1980年に「レビー小体病（脳幹型・移行型・びまん型）」が小阪により提唱された。1984年にその中の「レビー小体病びまん型」は「びまん性レビー小体病（現在のレビー小体型認知症）」と名称変更（小阪、吉村ら）された。1986年より馬原は、東京都老人総合研究所・臨床病理部（神経病理）研究生として神経病理を学んだ。この時期をレビー小体型認知症（DLB）の黎明期と考えている。

当時は「大脳皮質レビー小体を HE 染色で見つけられたら、神経病理の初心者から初級者に格上げだね」と言われていた。黒質のレビー小体は HE 染色で容易に同定できるが、大脳皮質レビー小体の HE 染色での同定は初心者には困難であった。当時の研究生馬原の素朴な疑問は「汎発性レビー小体病の大脳皮質のレビー小体は見つけるのが大変なほど少ないのに、それで認知症発症に影響しているのだろうか？」であった。

DLB の認知機能障害の真の原因病態は??

あれから 30 年が過ぎ、DLB の臨床診断基準（2017 年改訂版）が確立し、 α シヌクレイン蛋白コンフォメーション異常症である α シヌクレイノパチーとしてのレビー小体病の病態概念もほぼ確立した。免疫組織化学にて皮質レビー小体（ α シヌクレインの沈着）は容易に検出できるようになった。

しかし今も皮質 α シヌクレイン（レビー小体）病変と認知機能障害の関連性は明確ではない。DLB ではアルツハイマー（AD）病理が合併することが多いことが当初より指摘されていた。現在は DLB での

AD 病理による細分類としては、Pure・Common・AD form の 3 型が一般的であろう。Pure form は AD 病理が少なく、その頻度は 10%以下とされている。Common form は AD 病理を伴い、AD form は AD の病理基準を満たす型で DLB の約 10%とされている。AD 病理に DLB の認知機能障害の原因を積極的に求めるなら、DLB と AD での認知機能障害の差異についての説明が必要となる。すなわち DLB では注意・遂行機能障害などが顕著で、エピソード記憶障害は軽度の例もある。

Pure form での認知症の存在を示す自験例を報告しているが、詳細な臨床所見を評価した DLB pure form 剖検例の蓄積が病態解明に必要と考える。

1988年にレビー小体のユビキチン化が葛原、井原らにより報告され、それを利用し免疫組織化学染色法にて 1991年に Dickson らは海馬 CA2-3 の Lewy neurites を報告した。 α シヌクレインは神経突起にも蓄積する。認知機能障害への関与が推測される。

DLB のパーキンソニズムは、なぜ非典型例が多くて L-DOPA が効かないのか？

「認知症を伴うパーキンソン病（PDD）」とは、パーキンソン病で発症し一年以上経過した後に認知症を発症する病態である。その病理所見は DLB と区別がつかない。PDD では少なくとも初期の時点では L-DOPA が著効する。なのに DLB のパーキンソニズムは非典型例が多くて L-DOPA の反応性はパーキンソン病に劣る。よって、DLB の諸症状の中であり治療に難渋する症状である。つまり運動症状改善のベネフィットが少なく、精神症状悪化のリスク

* Takahiko Umahara: Departments of Geriatric Medicine, Tokyo Medical University
現) 水野記念リハビリテーション病院 脳神経内科

があるので、さらに背景病理が不明で治療に自信が持てないので、L-DOPA の増量に躊躇してしまうことがある。最近ゾニサミドが DLB のパーキンソニズムに対して効能追加となった。DLB のパーキンソニズムの病理的背景の再検討が求められている。

今できること：レビー小体病は全身疾患である

DLB では交感神経節・消化管神経叢・心臓神経叢などにレビー小体が発見される。認知機能障害以外の自律神経症状などが生命予後への影響が強い。便秘症に対しても、十分に注目し、適切な対応（老年医学的アプローチ）が重要と考える。便秘症は易怒性を出現させたりせん妄の原因となることもある（認知症疾患ガイドライン 2017）。

一般の加齢による消化管機能の変化は、消化管の運動機能の低下、消化管粘膜および平滑筋の萎縮、アウエルバッハ・マイスナー神経叢の神経細胞数の減少、直腸反射の低下、小腸粘膜の萎縮と腸液分泌量の低下などである。これらの加齢変化に DLB による自律神経障害が重なり、DLB の便秘症の病態となる。女性は若年期より便秘症の罹患率が高く、高齢女性は便秘対応に比較的慣れている。しかし男性は高齢となり急に罹患率が上昇するので、より慎重な便秘対応指導が必要となる。刺激性下剤は慢性便秘症に対しての長期連用は避けるべきとされている。高齢者は腎機能低下例が多く酸化マグネシウム長期

内服による高マグネシウム血症発症に注意が必要である。自験レビー小体病高齢者 20 例でルビプロストンの忍容性について検討し、副作用としては下痢 1 例で、「カプセルが飲みにくいので飲みたくない」との 1 例の脱落例があった。ルビプロストンの主要副作用である嘔気の訴えは 0 例だったのでレビー小体病高齢者に使用しやすい薬剤と認識している。

結語

1980 年代のレビー小体病の黎明期を説明した。DLB の認知機能障害の原因をどこに求めるかの現状を概説した。DLB と PDD の病理所見は区別できないのになぜ DLB ではパーキンソニズムが非定型なのかについての検討が必要と論じた。DLB は全身病であり便秘の管理も重要と指摘した。

参考図書

- 1) 認知症テキストブック 日本認知症学会編
- 2) 認知症疾患ガイドライン 2017 日本神経学会監修
- 3) パーキンソン病ガイドライン 2018 日本神経学会監修
- 4) 健康長寿診療ハンドブック 日本老年医学会編集/発行

この論文は、平成 30 年 7 月 28 日（土）第 32 回老年期認知症研究会で発表された内容です。