
レビー小体型認知症の初期症状

Early symptoms of dementia of Lewy bodies

社会医療法人母恋 天使病院 精神科神経科/科長

山本 晋*

はじめに

レビー小体型認知症 (DLB) は認知症の主要な原因疾患であるが、症状や経過が多彩で複雑であり、診断が困難であったり誤診されることが多い。DLBの精神症状や行動障害 (BPSD) はその症状や程度が多様で動揺しやすく、精神科においてもしばしば対応に難渋することが多い。その一方で向精神薬など各種薬剤に過敏性を示すことがあり、過鎮静、意識障害、転倒、誤嚥などの副作用を生じることがある^{1,2)}。また抗認知症薬に良好な反応性を示す場合がある^{1,2)}。したがってDLBを初期の段階で適切に診断して治療に導入することが望ましい。そのためにはDLBの初期症状を知っておく必要があるが、幻視、レム睡眠行動障害 (RBD)、パーキンソン症状のようにわかりやすい特徴的な症状であるとは限らず、実際は各種身体愁訴、不安、抑うつなど、非特異的な精神症状であることが多い。筆者は前任の勤務地でDLBの初期症状に関する検討を継続して、それらを北海道精神神経学会で発表してきた。今回はDLBに特異的ではない身体症状や精神症状を初期症状として呈した3症例を提示して、若干の考察を行う。

症例

症例1 70代 女性

主訴：唾液がたまる、めまい、冷や汗、倦怠感

家族歴：父が認知症

既往歴：虫垂炎術後、難産で大量出血、真珠腫性中耳炎

合併症：狭心症 (ステント留置)

生活歴：学歴は高校卒の主婦、良妻賢母の典型。

病歴：几帳面で思いやりのある性格。気分障害のエ

ピソードなし。X-19年から不眠、唾液が溜まる、倦怠感、発汗、めまい、便秘などを訴え、他院脳神経内科を受診。自律神経失調症として加療 (抗うつ薬、抗不安薬など) されたが、症状は遷延した。X-3年夫の他界を機に、自宅に引きこもり、無気力になる。投げやりなことを言い、だらしなくなる。抑うつ症状は週単位で動揺した。X年生活が昼夜逆転、食事は夜1食程度。立ちくらみが出現。当院を受診。

現症・検査所見：自律神経症状と睡眠覚醒リズム障害が目立つ遷延した抑うつ状態を呈していた。幻視は否定、神経学的には明らかなパーキンソン症状なし、RBDなし。MMSE：26点 [Ala score:2+5x1-5/3x2=3.7]、CDR：0.5。血液生化学検査：異常なし。頭部MRI上海馬を含め大脳萎縮は目立たず、大脳白質に軽度の虚血性変化あり。脳血流シンチ (Tc-HMPAO/3DSSP) は前頭葉外側面・内側面・眼窩面に血流低下、MIBG心筋シンチのH/M比は早期像が1.42、後期像が1.12と著明な集積低下を認めた。

経過：臨床症状、経過および検査所見からレビー小体病 (LBD) を疑い、LBDによる自律神経症状、抑うつと判断した。ドネペジル (DPZ) を3mg/dから開始したところ、1ヶ月以内に表情が良くなり笑顔がみられた。冷や汗とめまいは消退、唾液の溜まりと倦怠感はやや改善、日中は起きて過ごせるようになった。DPZを5mgに増量したが用量依存性の改善はなかった。しかしX+1年治療開始半年後から発汗、浮遊感、めまいを訴え、自律神経症状、抑うつ症状は動揺性に経過した。夜間叫んだり飛び起きるなどのRBDも出現。身体的不調を訴えて内科に入退院を繰り返した。X+2年歩行が前屈・小刻みになった。自律神経症状とパーキンソン症状は日差変動が明らかで

* Shin Yamamoto, M.D., Ph.D.: Chief of Department of Psychiatry and Neurology, Tenshi Hospital, Social Medical Corporation Bokoi

あり、良い状態が2日、悪い状態が5日のサイクルを繰り返し、症状は夕方以降に軽快傾向にあった。進行性の認知障害、症状の動揺性、パーキンソン症状、RBDからprobable DLBと診断した。全身の痛みを訴え、専門機関で精査を受けたが内科的疾患は否定された。尿閉のため近医内科に入院した。X+3年寝たきり状態で経過、内科から抑うつ状態の悪化を疑われ、当院に入院。入院直後から高度の脱水と尿路感染症を背景としたDICを呈しており、他院に転院2週後に死亡した。

症例2 60代 女性

主訴：急に落ち着かなくなった

家族歴：母が認知症

既往歴：とくになし

合併症：とくになし

生活歴：学歴は大学卒、数年間高校教諭として稼働、結婚後は専業主婦。

病歴：素直でおとなしい性格。気分障害のエピソードなし。X年数日前まで自分で年金の手続きや旅行の準備をしていた。感冒などの体調不良もなかった。7月中旬朝から急に落ち着かなくなった。過去の出来事や不満をまとまりなくしゃべり続ける、紙に書き続ける、些細なことに感極まって泣き出す。日を追うごとに支離滅裂、情動不安定になり、夕方以降増悪。知人宅に行くと言い出し、家族が制止すると包丁を持ち出して興奮、このため8月初旬深夜に当院（当番病院）を受診した。

現症・検査所見：救急隊員に担がれて入室。「ちょっと待ってください」「東北の女です」などと繰り返し、診察室では中断なくしゃべり続けた。同日当院に医療保護入院とした。精神運動興奮状態のため保護室へ隔離、その後身体拘束を要した。

経過：入院時から37℃台の発熱を認め、髄液検査、血液生化学検査、頭部CT/MRIなどを行ったが、異常所見はなかった。神経学的には異常なく、EEGは不規則な8-9c/sの基礎波を認めた。ウイルス性脳炎が否定できなかったため、アシクロビルを投与した。発熱、せん妄状態は1週間で消退。この間ハロペリドール静注やリスペリドン内用液（RIS）を使用した。過敏性はなかった。その後は順調に経過、検査の前に不安、不眠を訴えやすい以外は問題なかった。1ヶ月半後に退院した。

前回退院後から約1年半は当院外来で投薬なしで経過観察をおこなったが、全く問題はなく、従前のように活動的に過ごしていた。X+3年1月末からハイ

になったり泣き出したりと情動が不安定になった。2月からは夜間に徘徊、不穏を繰り返し、同月中旬当院を再受診。言動がまとまらず、いきなり土下座をして謝り続けた。同日2回目の入院とした。精神運動興奮状態のため保護室への隔離を要した。発熱はなかった。RISを使用して数日で改善。過敏性はなかった。1ヶ月半後に退院した。退院後は家事以外に各種サークルに参加、順調に経過した。RISは漸減、退院10ヶ月後に中止した。

X+4年5月末から動悸を訴え、声や物音に敏感になり、家族の行動に過敏になった。思考がまとまらず、意味不明な談話となり、会話中頻繁に途絶した。6月中旬当院を再受診、RISを再開したが、症状は改善しなかったため、3回目の入院とした。今回は精神運動興奮は目立たず、思考の混乱と不安・焦燥が前景化していた。認知や情動には明らかな日差・日内変動を認め、これまで過敏性を示さなかったRISのみならず、少量のペロスピロンやクエチアピンにも過鎮静をきたし、アリピラゾール（APZ）少量で強い錐体外路症状が出現、中断後もパーキンソン症状が半年近く残遺した。夜間「幽霊がみえる」「裸の男の人が入ってきた」などと訴えることもあった。臨床的にはDLBと判断して、DPZ、抑肝散を使用した。効果は乏しかった。反応が悪く疎通はほとんどとれず、数日に1回程度短時間会話が成立する状態であった。嚥下障害が強く、経管栄養管理を要し、肺炎を合併した。寝たきり状態となり、他院に転院した。検査所見：頭部MRI（X年～X+3年）上海馬を含め大脳萎縮は目立たず、血管性病変は年齢相応。X年に施行した脳血流シンチ（Tc-HMPAO/3DSSP）では後頭葉・頭頂葉に血流低下がみられ、X+3年においては後頭葉の血流低下が進行していた。MIBG心筋シンチはX年、X+3年、X+4年に3回施行した。H/M比はX年、X+3年は低下を認めなかったが、X+4年に後期像が1.78と低下を示した。洗い出し率（WR）はX年で35.3%とすでに上昇を示していたが、X+3年に41.0%、X+4年に44.6%とWRはさらに亢進を示した。半減期（T1/2）はX年で6.87時間とすでに短縮を示していたが、X+3年に5.73時間、X+4年に4.67時間とT1/2はさらに短縮を示した。

症例3 60代 女性

主訴：不穏

家族歴：妹：統合失調症で自殺、弟：自殺、娘：気分障害+睡眠薬依存、母方親戚数名：精神科受診歴あり（不詳）

既往歴：子宮筋腫術後

合併症：右大腿骨頸部骨折術後、脊柱管狭窄症、高血圧症、糖尿病

生活歴：学歴は短大卒、デパート店員、化粧品販売などの稼働歴。30代で離婚、40代で再婚、以後専業主婦。

病歴：神経質でわがままな性格。20代前半から軽躁病エピソードとうつ病エピソードが出現。多弁、多動、浪費などの軽躁状態と不眠や精神運動抑制が続く抑うつ状態を繰り返した。精神科受診歴はなく、病相は数ヶ月続いて自然軽快を繰り返した。40代からは軽躁病相は目立たなくなり、年に数回うつ病相を繰り返すようになった。X-11年抑うつ気分、精神運動抑制、焦燥感、不眠、食欲低下、倦怠感、胃痛を訴えて当科を受診。抑うつ状態を呈していたが、過去の病歴から双極性障害と診断。リチウム (Li) : 600mg, アモキサピン (AMX) : 50mgなどを継続して、5年間は安定して経過した ([Li] : 0.3-0.6mEq/L)。X-6年多弁、高揚、易怒性、派手な服装など軽躁病エピソードが出現。左手の振戦が出現。Liの増量 (600→1200mg)、AMXの減量 (50→25mg) で対応。X-5年両上肢の振戦、理解の低下。AMXを中止するも振戦は改善せず。X-4年両上肢の振戦に対して、Liを減量 (1200→600mg)、バルプロ酸ナトリウム (VPA) : 800mgへの置換を行うも改善なし。X-3年服薬を忘れやすい。X-2年振戦は同様。歩行不安定。談話が迂遠でまとまらない。理解が悪い。X-1年情動が不安定。会話がかみ合わない。X年転倒して右大腿骨頸部内側骨折を受傷。整形外科に入院、骨接合術を施行。入院時から情動不安定であったが、術後から泣く、叫ぶ、笑うなど情動の易変性が著しく、拒食・拒薬、夜間不穏を呈し、当院に緊急入院とした。

現症・経過：入院当初は、傾眠がちで問いかけに返答はなく、疎通は全くとれず、情動失禁を呈し、体動は激しく、嚥下障害が著明。すべての向精神薬を中止して経管栄養を要した。3週目から不穏、疎通性、嚥下障害は徐々に改善。夜間に幻視体験があり、知らない男性が添い寝をした、亡き妹が立っていたなど詳細で具体的な訴えをした。意識障害が改善した入院1ヶ月半後のMMSEは13点 [Ala score: 0+5x0-5/3x3=-5]、注意、視覚認知、見当識の障害を主体 (近時記憶障害は維持) に中等度の認知障害を呈していた。神経学的には両上肢優勢に四肢の振戦、筋強剛、寡動、前屈小刻み不安定歩行など明らかなパーキンソン症状を呈していた。眼球運動障害はなかった。認知の動揺・幻視・パーキンソニズムからprobable

DLBと診断、DPZ : 5mgを開始、抑肝散 : 15gを併用、気分安定薬は中止した。DPZ開始6ヶ月後のMMSEは24点 [Ala score: 0+5x0-5/3x3=-5]に改善したが、注意・視覚認知の障害主体に軽度の認知障害が残遺した。うつ病相や軽躁病相は出現せず、入院9ヶ月後当院を退院、高齢者対応共同住居に入居した。

検査所見：頭部MRI上海馬を含め大脳萎縮は目立たず、大脳白質に軽度の虚血性変化あり。脳血流シンチ (Tc-HMPAO/3DSPP) は頭頂葉・後頭葉に加え、前頭葉にも広範な血流低下、MIBG心筋シンチのH/M比、WR、T1/2とも異常を認めなかった。

考察

症例1は、遷延する自律神経症状と抑うつ症状にDPZが有効であったDLB例である。DLBのレビー小体病理の進展については、パーキンソン病においてはBraak et alの消化管から始まって脳幹を上行して大脳に至る上行仮説がよく知られているが^{3,4)}、DLBにおいては嗅球、扁桃体から始まって下降する説⁵⁾や同時多発的に中枢神経や末梢神経から始まるという説もある。本例は自律神経症状が10数年持続した後に数年前から抑うつ状態を呈し、その後RBD、パーキンソン症状、認知障害が顕在化した。概ね末梢神経から中枢神経への上行性の進展と考えられる。

症例2は、2回のせん妄エピソードが前駆したDLB例である。4年前から2回のせん妄エピソードを繰り返し、いずれも短期間で改善、それ以外は従前と変わりなく家庭内・社会生活は維持できていた。当初はMCIと判断できる認知機能の低下もなく、抗精神病薬への過敏性もなかった。3回目のエピソードは思考の混乱と不安・焦燥が前景化、次第に認知の動揺、幻視、パーキンソン症状、過敏性を認め、DLBと診断した。脳血流シンチでは後頭葉の血流低下が進行、MIBGでは当初は集積低下を認めなかったが、4年後に低下に至り、しかしWR上昇とT1/2短縮は当初から認め、それらは進行した。H/M比よりもWR上昇とT1/2短縮が初期の異常所見になる可能性を示すものと思われる。

症例3は、双極性障害が前駆したDLB例である。本例は難治性の長い病歴のある軽躁病相、うつ病相がパーキンソン症状出現後から次第に消退し、代わりに認知障害、情動不安定が前景化して、精神運動興奮、幻視など定型的なDLB症状に発展した経過を呈した。またDPZや抑肝散によるDLBの治療により、気分安定薬を使用しなくても、観察期間は十分ではないが、軽躁・うつ病相が良好にコントロールされ

ている治療経過がある。本例は双極性障害との合併例という意見もあると思われるが、上記経過から双極性障害がDLBの単なる併存症状ではなく初期症状と考えている。双極性障害患者脳の神経病理学的検討は症例数は限られてはいるが、多くは嗜銀顆粒病理を呈したが、レビー小体病理を認めた例も報告されている⁶⁾。

結語

DLBの初期は認知症ではなく、精神疾患か身体疾患かパーキンソン症状かその組み合わせであり、DLBの初期症状は多彩である。今回の3症例以外にも様々な初期症状があるが⁷⁾、筆者の経験では以下のような症状も注意が必要である。幻視・錯視、幻聴、体感幻覚、妄想（嫉妬、被害、罪業）、初老期以降の抑うつ、アパシー、不安、性格変化、RBD、向精神薬への過敏性、パーキンソン病（治療）経過中の幻視や認知機能低下、神経画像検査など。これらがDLBを早期発見するための手がかりになると思われる。

文献

- 1) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65;1863-72, 2005
- 2) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89;88-100, 2017
- 3) Braak H, de Vos RA, Bohl J, et al: Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett.*,396;67-72, 2006
- 4) Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.*, 24;197-211, 2003
- 5) Saito Y, Murayama S. Braak's hypothesis and non-motor symptoms of Parkinson disease. *Brain Nerve.* 64;444-52, 2012
- 6) Shioya A, Saito Y, Arima K, et al: Neurodegenerative changes in patients with clinical history of bipolar disorders. *Neuropathology*, 35;245-53, 2015
- 7) Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, et al: Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics.* 13;128-38, 2013

この論文は、2019年10月5日（土）第23回北海道老年期認知症研究会で発表された内容です。