

# I. 概念・歴史

## A 概念

レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) は、比較的新しい疾患概念であり、1995年に開かれた第1回国際ワークショップで提唱され、疾患概念とともに臨床および病理診断基準が作成されて1996年のNeurologyに掲載<sup>1)</sup>されて以来、臨床医の間でもよく知られるようになった。2003年の第3回国際ワークショップでは臨床および病理診断基準の改定がなされて2005年のNeurologyに掲載<sup>2)</sup>され、現在まで臨床および病理診断に幅広く用いられている。DLBは、小阪らによって1980年に提唱されたレビー小体病 (Lewy body disease)<sup>3)</sup>や1984年に提唱されたびまん性レビー小体病 (diffuse Lewy body disease: DLBD)<sup>4)</sup>を基礎としている。DLBは、現在欧米ではアルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease: AD) に次いで2番目に多い認知症とする報告が増え、本邦でもAD、血管性認知症 (vascular dementia: VaD) とともに3大認知症といわれるようになった。

このようにDLBは臨床・病学的疾患概念であり、一言でいうと、進行性の認知機能障害に加えて、特有の精神症状とパーキンソンズムを示す変性性認知症であり、病学的には大脳、脳幹から自律神経系に及ぶ神経細胞脱落とレビー小体の出現を特徴とする。このようなDLBの概念をよりよく理解するために、1995年の国際ワークショップで議論されたDLBの疾患概念と命名に至る道筋を、1996年のNeurologyの記載<sup>1)</sup>に基づいて以下に示す。

最近の神経病理学的研究は、認知症高齢者の脳幹や大脳皮質にレビー小体を有する症例を報告しており<sup>5-8)</sup>、これらは認知症高齢者剖検例の15~25%に認められ、レビー小体を伴わないADについて最も大きな病理グループとなっている。レビー小体の好発部位は、脳幹、皮質下核、辺縁系皮質、大脳皮質であり<sup>4,7)</sup>、脳幹や皮質下核のレビー小体は、神経細胞の細胞質内にあってHE染色により楕円形でエオジン好性に染まる封入体であり、従来は特発性パーキンソン病 (Parkin-

son's disease: PD) の病理学的指標として同定された。一方、大脳皮質のレビー小体は、境界不明瞭で、HE 染色などの通常染色では同定が困難であった。皮質にレビー小体をもつ症例では、ある程度の AD 病理、特に  $\beta$  アミロイド沈着やびまん性老人斑が多く例で認められるが、神経原線維変化は比較的少数に限られている<sup>9)</sup>。レビー小体と AD 病理の相対的な重要性の解釈により、これらの症例は様々な名称でよばれてきた。すなわち、diffuse Lewy body disease<sup>4,5,10)</sup>、AD with PD changes<sup>11)</sup>、senile dementia of Lewy body type<sup>7)</sup>、Lewy body variant of AD<sup>8)</sup>、dementia associated with cortical Lewy body<sup>12)</sup> などである。これらの名称は、おそらく臨床・病理学的に多様性を有する症例の類似のグループを現していると考えられる。今回のワークショップでは、これらの症例に対する包括的な名称として dementia with Lewy bodies (DLB) を用いることを提唱する。ここで議論された DLB の病理診断基準は、レビー病理と合併する他の変性ないし血管性病変との症状形成における相対的な重要性を特定することなく、病理学的にレビー小体の存在を認めることに基づいている。

いかなる特定の臨床症状が DLB に伴うかを決定するためにこれまでになされてきた予備的な試みは、剖検例のケースレポートの記載に基づいている<sup>4,5,7)</sup>。初期の操作的診断基準<sup>12,13)</sup>は、AD より DLB を示唆する重要な症状として、時にせん妄を伴う認知機能の動揺、顕著な精神症状、とくに幻視、特発性ないし抗精神病薬に対する過敏性によって生ずる錐体外路症状（パーキンソニズム）があげられている。ここで議論された DLB の臨床診断基準では、進行性の認知機能障害が必須であり、認知機能の動揺、繰り返しよく形成された幻視、特発性のパーキンソニズムを DLB に特徴的な症状としてあげている。

## B 歴史

DLB の歴史については、以下に小阪の総説<sup>14)</sup>にほぼ沿った形で概観する。

パーキンソン病 (PD) は、1817 年に Parkinson による “Shaking Palsy” のなかでその臨床像が初めて記載され<sup>15)</sup>、19 世紀末に Charcot によって PD と命名された。一方、PD の神経病理の基礎は 1912 年に Lewy (図 1) によるレビー小体の発見に始まった<sup>16)</sup>。1919 年にレビー小体と名づけた Tretiakoff により PD では黒質病理が重要であることが指摘された<sup>17)</sup>。その後、1950 年代に Greenfield と Bosanquet<sup>18)</sup>、次いで Bethlem と Den Hartlog<sup>19)</sup> によって PD では黒質や青斑核などの脳幹諸核にレビー小体が好発することが指摘され、PD の病理像が確立さ



図 1 ● Friedrich Heinrich Lewy



図 2 ● 小坂 憲司

れた。その後、PDの研究が進み、Carlsson<sup>20)</sup>やSano<sup>21)</sup>によりドパミン異常が明らかにされ、レボドパ (levodopa) による薬物療法が始まった。

Parkinson はPDでは認知機能は障害されないと記載したこともあり、PDの精神症状、とくに認知症が注目されるようになったのは1970年代になってからである。当時、レビー小体は脳皮質には出現しないか、出現しても稀で少数であるというのが通説であった。そして、1970年代の後半にはPDの認知症の大部分はADの合併によるという報告<sup>22,23)</sup>が注目された。しかし、小坂らが1976年以降、認知症とパーキンソニズムを主症状とし、レビー小体が脳幹の他に脳皮質や扁桃核にも多数出現する症例を相次いで報告して以来<sup>3,5,24-26)</sup>、同様の報告が本邦で次々と報告された。一方、欧米では1978年にFornoらが同様の症例を1例報告したのみであった<sup>27)</sup>。ただし、1961年にアメリカにいたOkazakiらが同様の2症例を報告しているが<sup>28)</sup>、この報告は小坂らが指摘するまで注目されることはなかった。ヨーロッパでは小坂らのドイツ人2例の報告が最初で<sup>26)</sup>、次いでドイツでのIkedaらの報告<sup>29)</sup>、オーストリアでのYoshimuraの報告<sup>30)</sup>がある。小坂(図2)は1980年に20剖検例に基づいてレビー小体病 (Lewy body disease) を<sup>3)</sup>、さらに1984年に11剖検例に基づいてびまん性レビー小体病 (diffuse Lewy body disease: DLBD) を提唱した<sup>5)</sup>。小坂らはこの論文のなかで、欧米ではDLBDが

表 1 ● DLB の臨床診断基準ガイドライン（文献 1 から改変）

1. 必須症状：進行性の認知機能障害
2. 中核症状（probable DLB には 2 つが、possible DLB には 1 つが必要）：
  - a. 注意や覚醒レベルの変動を伴う認知機能の動揺
  - b. 現実的で詳細な内容で、繰り返し現れる幻視
  - c. パーキンソニズムの出現
3. 支持症状：
  - a. 繰り返し転倒
  - b. 失神
  - c. 一過性の意識障害
  - d. 抗精神病薬に対する感受性の亢進
  - e. 系統的な妄想
  - f. 幻視以外のタイプの幻覚
4. 除外項目：

見逃されていることを強調したところ、1985 年から欧米でも相次いで DLBD 症例の報告が現われ、むしろ本邦より欧米で DLBD が注目されるようになり、1990 年になって senile dementia of Lewy body type<sup>7)</sup>、Lewy body variant of Alzheimer's disease<sup>8)</sup>などの名称もみられるようになった。小阪は、レビー小体病をレビー小体の分布から脳幹型(brainstem type)、移行型(transitional type)、びまん型(diffuse type)に分類し、脳幹型が PD であり、びまん型が DLBD に相当するとしている。また、DLBD を種々の程度の AD 病理を合併する通常型(common form)とそれを伴わない純粋型(pure form)に分類するべきであり、両者では発症年齢も臨床像も異なることを強調した<sup>4)</sup>。

その後、イギリスの研究者が同様の症例群に対する臨床診断基準の作成を試み<sup>12,13)</sup>、1995 年にイギリスのニューキャッスル アポン タインで第 1 回国際ワークショップが開催され、DLBD や類似の名称をつけられた症例群をまとめてレビー小体型認知症(DLB)と総称することやその臨床および病理診断基準(CDLB ガイドライン)が提唱され<sup>31)</sup>、その結果が 1996 年の Neurology に報告された<sup>1)</sup>。ここでは、DLB の臨床診断基準のためのガイドラインと、剖検時の病理像の評価や特徴に対する共通の枠組みが定められた。臨床診断基準は表 1 のごとくで、認知症に進行する進行性の認知機能障害を DLB の必須症状とした。このうちでも、注意障害や問題解決能力の乏しさ、視空間障害などが初期に目立つ。認知機能の動揺、繰り返しよく形成された幻視、特発性のパーキンソニズムは中核症状である。これらにより、probable DLB と possible DLB の基準が定められている。こ

の他に、DLBでしばしばみられる支持症状もあげられている。病理学的評価と診断基準では、脳幹と大脳皮質のレビー小体の存在が病理診断に必要な唯一の条件であるが、関連神経突起、AD病理、海綿状態もまた特徴的である。レビー小体を同定するための適切な染色方法を定め、皮質型レビー小体の出現頻度を評価するプロトコールを作成した。ここでは、小阪らのレビー小体病の分類に基づき、DLBは半定量的に評価されたレビー小体の分布により新皮質型 (neocortical type)、辺縁型または移行型 (limbic type or transitional type)、脳幹型 (brainstem type) の3型に分類された。AD病理もDLBでしばしばみられ、多くは老人斑であり、神経原線維変化は少ない。DLBとADの間の正確な名称学的関係は明確でなく、DLBとやがて精神症状を呈するPDの間関係も不確かであるとしている。

1996年以降、DLBは国際的に注目されるようになったが、その理由として臨床診断基準の提唱により臨床診断が可能となり、しかもその頻度が高く欧米ではADに次いで2番目に多い認知症であるという報告が相次いでなされたこと、レビー小体の主な構成成分が $\alpha$ -シヌクレイン蛋白であることが明らかにされ<sup>32)</sup>、大脳皮質のレビー小体が $\alpha$ -シヌクレイン免疫染色により染色されて剖検で発見されやすくなり、病理診断基準の適用が容易になったことがあげられる。病理診断基準で分類された3型においては、小阪らのDLBDはDLBの新皮質型にほぼ相当することになり、DLBはDLBDより広い意味を有し、小阪らのレビー小体病概念に近いが、そのうち認知症を主症状とするものに限られることになる。小阪らは、脳幹型、移行型、びまん型の3型に、さらに大脳型 (cerebral type) を加えている<sup>33)</sup>。

続く第2回の国際ワークショップは1998年にアムステルダムで開催され、その結果が1999年のNeurologyに記載されており<sup>34)</sup>、第1回の掲載以後の新しい知見が示されている。すなわち、臨床診断基準を用いたDLBの臨床診断の特異度は一般に85%以上であるが、感度は様々であるが低いことが多い。中核症状のうち、幻視とパーキンソンニズムにおける評価者間の信頼性は受け入れ可能であるが、認知機能の動揺についての信頼性には問題が残る。抑うつやレム睡眠行動障害は、DLB診断の支持症状として臨床診断基準に加えてよい。しかしながら、臨床診断基準はDLBの同定についての感度を上げることに對する研究者の努力とともに、現在の形で用いられるべきであるとしている。また、病理学的評価と診断基準では、研究や病理診断目的のために、ユビキチン免疫染色はレビー小体を