

当院で経験したレビー小体型認知症 (DLB) の 8 例における意識障害に対するタキシフォリンの有効性の検討

クリニック院長

要旨：

DLB (Dementia with Lewy Bodies, レビー小体型認知症) は 2007 年の東京都健康長寿医療センター研究所による神経病理診断の報告によれば約 20%と報告されており¹⁾、近年の高齢者においては急速に増加しているとみられる。2017 年になって診断基準が改訂されたものの²⁾、診断基準の感度の低さ、正診率の低さが以前から指摘されている。初期から記憶障害が目立たない事も一因と言われ、早期診断のために、2020 年、McKeith らは「DLB への進展を示唆する様々な症候を伴う認知症発症前段階 (Prodromal DLB)」と定義し、軽度認知障害発症型 (DLB-MCI)、せん妄発症型 (DLB-delirium)、精神症状発症型 (DLB-psychiatric) の 3 つに分類している³⁾。実際に筆者の DLB 症例経験でもせん妄～変容性の意識混濁に至る症例が 20%程度存在した。意識障害の治療については、リバスチグミン (コリンエステラーゼ阻害薬)、シチコリン (CDP コリン) などの有用性が報告されているが⁴⁾、DLB 特有の薬剤過敏性という特徴により、薬剤性 EPS (錐体外路症状)、迷走神経反射による失神、心臓不整脈 (QT 延長、高度徐脈など) という副作用の問題が数多く指摘され⁵⁾、加齢とともに副作用リスクが高まる高齢者が長期連用する事が困難であり、断念せざるをえない症例も少なくなかった。そこで筆者はグルタチオンを増やす可能性のあるタキシフォリンに着目し、上記の理由で薬剤が使用困難な 2~3 の症例に試用して、せん妄～変容性意識混濁に対して明確な覚醒効果を確認した。その後も症例経験を重ね、8 例について効果を検討した。特にグルタチオン点滴治療で顕著な反応を示す症例に対して個別差はあるもののタキシフォリンによる覚醒維持の可能性が期待できる。

キーワード：レビー小体型認知症、認知症発症前段階、せん妄発症型、薬剤過敏性、タキシフォリン

緒言

DLB は 1976 年に発見されたびまん性レビー小体病を基本として確立された疾患で⁶⁾、多くは老年期に発症し、注意・遂行機能・視空間認知の著明な障害を主とした進行性の認知機能低下をきたす疾患である。2017 年に改訂された臨床診断基準によれば、注意や明晰さの著明な変化を伴う認知の変動、繰り返す具体的内容の幻視、レム睡眠行動異常症、特発性のパーキンソニズムの 4 つが中核的特徴とされている²⁾。一方で、せん妄は軽度の意識障害であり、様々な程度の意識変容を伴うと定義されている⁷⁾。興奮・幻覚・妄想などの陽性精神症

状が主体の過活動型せん妄と昼夜の睡眠覚醒リズムが乱れ、日中の活動性が低下して認知機能障害が消長を繰り返す低活動型せん妄がある⁸⁾。先述の Prodromal DLB における精神症状発症型とせん妄発症型の臨床像は、これらの両者とほぼ近似していると言っても過言ではない。せん妄は外因性精神障害とされており⁹⁾、せん妄の原因疾患として脳の一次的病変として DLB が存在するとも言えるし、DLB の行動心理症状と言われている陽性症状と陰性症状の多くがせん妄であるとも言え、両者を区別する事は難しい。

これまで DLB の主要症状に対して様々な神経系薬剤が試されてきたが、特に 75 歳以上の高齢者 DLB においては薬剤の副作用リスクを上回る治療効果（ベネフィット）を得られにくい症例も少なくない。その重症度も極めて多様であるのが DLB の特徴であり、副作用を意識しながらの微細な用量調整も現実的に実践するには特に臨床的個別差の大きい高齢者 DLB においては困難を極め、加齢や病状進行ステージを想定した長期的予後を予測しての対応が困難である。神経伝達物質に直接的に作用する薬物治療だけでは限界があると考え、このたび、意識障害が深刻な進行期の DLB においても、タキシフォリンによる抗酸化治療は DLB の意識障害に対する新たな治療法の選択枝として今後期待がもてると考えた。

方法

当院を受診した DLB と診断した 8 例を選択した。対象は 2017 年に Neurology に McKeith らが記載した新しい診断基準において Probable DLB に該当する症例とした。診断基準の中核的特徴である (1) 注意や覚醒レベルの顕著な変動を伴う認知の変動 (2) 繰り返し出現する具体的な幻視 (3) レム睡眠行動異常症 (4) 特発性パーキンソニズムのうち、(1) を含む事を必須とし、(1) を含む 2 つ以上の中核的特徴が存在する症例とした。

それぞれの症例について年齢・性別、起立性血圧変動、意識レベル (Japan Come Scale にて評価し、その時点で最も悪いレベルを採用)、パーキンソニズム重症度 (ヤール分類)、精神症状、認知機能低下の重症度、レム睡眠行動異常症について分析した。

結果

臨床病型としては、パーキンソニズム先行型が 5 例、軽度認知機能障害先行型が 3 例であった。年齢は 72 歳から 87 歳、男性が 3 例、女性が 5 例であった。臥位から立位の血圧変動 (起立性血圧低下・平均値) は 10mmHg 以下が 1 例、10~20mmHg が 4 例、20~30mmHg が 3 例であった。意識レベルは Japan Coma Scale で I が 3 例、II が 4 例、III が 1 例であった。パーキンソニズムについてはすべての症例において経過中に歩行困難に至っており、2 例は歩行不可 (ヤール 4.5) 1 例は歩行器にて自立 (ヤール 4)、3 例は介助なしで歩行可能 (ヤール 3) であった。ヤール 2 は 2 例であった。精神症状は 7 例で幻視 (幻覚)、3 例で妄想を伴った。認知機能は軽度 (HDS-R 15 以上) 4 例、中等度 (HDS-R 10~15) 3 例、重度 (HDS-R 10 点以下、または評価不能) 1 例であった。経過中にレム睡眠行動異常症をきたしたのは 7 例であった。8 例すべてにタキシフォリン 36mg/day から開始し 54mg/day へ増量し維持した。すべての症例において、程度の差はあれど、意識レベルの改善が確認された (表 1)。一方でパーキンソニズムについては明確な変化はみられなかった。

考察

実際の DLB の症例においては、初期から高率に注意・覚醒レベルの変動が確認され、それが認知機能の変動と評価・認識されるわけだが、これは変動性の意識障害といえる。初期では意識障害は軽度であり、DLB においては他の認知症性変性疾患とは違い、疾患それ自体の症状として、慢性的にせん妄に類似した状態であり、程度の差はあれど、多くの症例においては認知症の中核症状がせん妄（軽度の意識障害）と言える。さらに病状が進行したステージになれば、朦朧状態（中等度～高度の意識障害）に至る症例が臨床現場では数多く散見される。朦朧状態とは意識の広がり狭くなった状態で、様々な意識混濁が加わる¹⁰⁾。脳幹（中脳・橋・延髄）の中央に存在する脳幹網様体は覚醒と睡眠に深く関与しており、脳幹網様体賦活系は橋中部から上行して視床・大脳皮質に投射して賦活系に作用する。この上行性システムは意識レベルと密接な関連性を保っている¹⁰⁾。意識混濁には、ぼんやりした状態（錯乱）、放置すると眠る状態（傾眠）、さらに強く眠る状態（嗜眠）があり¹⁰⁾、いずれも DLB の経過中にはよく見られるものである。DLB において最も重要かつ深刻な症状は、これらの多様で複雑な意識障害であると言えるが、診断基準において、この意識障害については十分に反映されておらず、明確な記載が見当たらない。

DLB の意識障害の治療方法としては、一般的にはコリンエステラーゼ阻害薬やシチコリン (CDP コリン) が推奨されている⁴⁾。しかし、前者に関しては特にドネペジル、リバスチグミンにおいて、薬剤性パーキンソニズム (EPS、錐体外路症状) が用量依存性に常に問題になりうる¹¹⁾。マイネルト核からのアセチルコリン作動性ニューロンは中脳黒質に一部分布し、ここからのドパミン放出を阻害していると言われている。コリンエステラーゼ阻害薬を増量するとこれが助長されてしまう。この事はドネペジルの添付文書にも「日常生活動作が制限され、薬物治療を要するほどの錐体外路症状を有する場合、本剤の投与により、錐体外路症状の悪化の発現率が高まる傾向がみられている事から、症状に応じて減量または中止などの適切な処置を行うこと」と 2019 年 6 月に改訂・追記されている¹²⁾。さらにドパミンを阻害する事によってせん妄が誘発されやすい。過活動型せん妄の誘発により興奮・幻覚・妄想などの陽性精神症状が悪化する事も少なくない。また後者に関しては、ドパミンとノルアドレナリンを賦活するため、パーキンソニズムを起こしにくいという事で推奨されているが⁴⁾、DLB においては起立性低血圧を起こしうる心臓と交感神経節における交感神経の脱神経の影響で迷走神経が過緊張を起こしやすいという特徴があり、通常以上に迷走神経反射を高率に起こし、支持的特徴にもある、失神（一過性無反応）という症状として現れやすい。アセチルコリン賦活過剰により、副交感神経の過剰亢進による致死的な心臓不整脈（高度徐脈、QT 延長など）を誘発するリスクを除外できないのが現実である。

グルタチオンは抗酸化治療としてすでに汎用されているが、薬剤誘発性のせん妄や DLB の意識障害に対しても明確な効果が確認されている¹³⁾。アセチルコリン賦活作用はないため、コリンエステラーゼ阻害薬やシチコリンのような問題は起きないが、グルタチオンの大量投与は、短期的には効果があるものの、効果が継続しないため、点滴静注による反復投与を

実施せざるをえない。また長期的な大量投与によってグルタミン酸過剰によるニューロン死を助長させて、変性疾患そのものの病態を悪化させる危険性がある。実際に筆者がグルタチオンを長期間投与した複数の症例では、初期は著効していたが、長期に継続する事によって効果が失活するだけでなく、逆に病状進行を助長しているかのような転帰を辿る症例が散見された。

ケルセチンやタキシフォリンは抗酸化サプリメントとして海外では汎用されており、脳内のグルタチオンを増加させるといわれていたが、進行したステージの DLB において意識レベルを改善させるという直接的な効果がここまであるとは予測できなかった。タキシフォリンは脳幹網様体賦活系に何らかの作用をしている可能性がある。一方でパーキンソン病に対しては複数の症例において変化が確認できないという事は、アセチルコリンにもドパミンにも作用を及ぼしていない可能性が高いと考えられる。

薬剤過敏性で、アセチルコリンとドパミン双方のニューロンの減衰状態という DLB の病態を考えれば、タキシフォリンは DLB 治療の第一選択になりうると期待できる。

タキシフォリンは、シベリアのカラマツから抽出された天然フラボノイドであり、ロシアの研究者によって抗糖化作用と抗酸化作用（活性酸素の減少）、血管炎症の抑制による脳血管保護・脳血流改善、脳内アミロイドβの産生減少、ドパミンニューロン死の減少という効果が指摘されている。¹⁴⁾ 脳血流低下、脳内アミロイドβ産生増加、ドパミンニューロン死という DLB の病態生理を考慮すれば、できれば、Prodromal のステージ、より早期からの導入が望ましいと考える。

アセチルコリン

表1 タキシフォリンが意識障害に奏功したレビー小体型認知症 (DLB) の8例

A	S	OH	Park	Psy	RBD	Cog	Cons (Bef)	Cons(Aft)
72	M	10~20	Y-4		+	Moderate	II-30	I-2~3
78	F	0~10	Y-3	H	+	Mild	I-3	0
82	M	10~20	Y-2	H		Mild	II-10	0
82	F	10~20	Y-3	H	+	Mild	I-2	0
83	F	20~30	Y-4.5	H+D	+	Moderate	II-30	I-2~3
86	M	20~30	Y-2		+	Mild	I-3	0
86	F	20~30	Y-3	H+D	+	Moderate	II-10	I-1~2
87	F	10~20	Y-4.5	H+D	+	Severe	III-100	II-10

A) 年齢 S) 性別 OH) 起立性低血圧 Park) パーキンソニズム (ヤール分類)
 Psy) 精神症状 H; 幻覚 D; 妄想 RBD) レム睡眠行動異常症
 Cog) 認知機能低下 HDS-R 15以上 Mild 10~15 Moderate 10以下 Severe
 Cons) 意識レベル (Bef) タキシフォリン服用前 (Aft) タキシフォリン服用後

参考文献

- 1) Saito Y, et al : Neuropathology of mild cognitive impairment. *Neuropathology* 27 : 578-584, 2007
- 2) McKeith IG et al : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB Consortium, *Neurology* 65 : 1863-1872, 2005
- 3) McKeith IG et al : Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies : *Neurology* 94 : 743-755, 2020
- 4) 河野和彦 : コウノメソッドでみる MCI 軽度認知障害. 日本医事新報社 ; pp99-100
- 5) 平川亘 : 明日から役立つ認知症のかんたん診断と治療. 日本医事新報社 ; pp117,347
- 6) Kosaka K et al : Diffuse type of Lewy body disease. A progressive dementia with numerous corical Lewy bodies and senile changes of various degree. A new disease? *Clinical Neuropathology* 1984 : 3 :185-192
- 7) 平沢秀人、他 : 臨床精神医学講座 10 器質・症状性精神障害. 中山書店、pp10-26 1997
- 8) Meagher D,et al : A New data-based motor subtype schema for delirium. *J Neuropsychiatry Clinical Neuroscience* 20 : 185-193, 2008
- 9) Lipowski ZJ : *Derilium ; Acute confusional state*. Oxford University Press, New York,1990
- 10) 浦上克哉 (編) 藤木稔 : 老年医学の基礎と臨床II ワールドプランニング、pp112-113
- 11) 河野和彦 : コウノメソッドでみる認知症の歩行障害・パーキンソニズム. 日本医事新報社 : pp39-41
- 12) 医薬品安全対策情報 (Drug Safety Update) 医療用医薬品の注意改訂 : No.280 pp11,2019.6
- 13) 平川亘 : 明日から役立つ認知症のかんたん診断と治療. 日本医事新報社 : pp351-358
- 14) Saito S et al : Taxifolin inhibits amyloid- β oligomer formation and fully restores vascular integrity and memory in cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathology Commun* 5 : 26, 2017