

追悼特別寄稿

「レビー小体型認知症」疾患概念確立の歴史、および小阪憲司の業績について —わが師「小阪憲司」の思い出と私見を含めた随筆的報告—

鵜飼克行

**A history of the establishment of the disease concept “Lewy body disease” and the achievements of KOSAKA Kenji:
An essay including memories of my master ‘KOSAKA Kenji’ and my personal views**

Katsuyuki Ukai, MD, PhD

要約 「レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies: DLB)」、あるいは「レビー小体病 (Lewy body disease: LBD)」と呼ばれている神経変性疾患は、我が国の精神神経科医・小阪憲司 (横浜市立大学名誉教授) による 1976 年以降の一連の論文によって提言・確立されたと言っていい。その一方で、現在に至るまでに、小阪以外の多くの医師・研究者らの奮闘の連続が存在しており、それらの果実が現在の「DLB/LBD 概念」とも言える。この奮闘の歴史は古く、例えば、レビー小体が黒質に蓄積して、寡動・筋強剛・振戦などの運動症状を惹起する「パーキンソン病」の初の症例報告は 1817 年である。また、後に「レビー小体」と呼ばれるようになった神経細胞内封入体が、医学史上初めてパーキンソン病患者の脳幹で発見され、それが発表されたのは 1912 年である。この封入体が「レビー小体」と命名されたのは 1919 年である。これらの奮闘から始まり、「DLB/LBD 概念」の確立に至る「歴史の流れ」を、小阪憲司の論文や著作、関連する他の医師・研究者らの論文を基にして検討する。

Keywords: レビー小体型認知症, びまん性レビー小体病, パーキンソン病, レビー小体型認知症研究会, 小阪憲司.

1. はじめに

「レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies: DLB)」、あるいは「レビー小体病 (Lewy body disease: LBD)」と呼ばれている神経変性疾患は、我が国の精神神経科医・小阪憲司 (Kosaka Kenji, 横浜市立大学名誉教授) による 1976 年以降の一連の論文によって提言・確立されたと言っていい。その一方で、現在に至るまでに、小阪以外の多くの医師・研究者らの奮闘の連続が存在しており、それらの果実が現在の「DLB/LBD 概念」とも言える。

この奮闘の歴史は古く、例えば、レビー小体 (Lewy body: alpha-synuclein を主とする凝集体) が黒質に蓄積して寡動・筋固縮・振戦などの運動症状を惹起する「パーキンソン病

(Parkinson disease: PD)」の初の症例報告は 1817 年である。また、後に「レビー小体」と呼ばれるようになった神経細胞内封入体が医学史上初めて PD 患者の脳幹で発見され、それが発表されたのは 1912 年である。この封入体が「レビー小体」と命名されたのは 1919 年である。

これらの奮闘から始まり、「DLB/LBD 概念」の確立に至る「歴史の流れ」を、小阪憲司の論文や著作、関連する他の医師・研究者らの論文を基にして検討する。

なお、この「資料論文」は、小阪憲司・池田学 (大阪大学大学院医学系研究科精神医学講座教授) の共著に多くを負っていることを明記しておきたい³⁾。

本論では、「注釈」として、注・補の二つを多用する。「注:」とは「本文」に関する客観的な追加情報、「補:」は「本文」「注」の理解に有用な情報 (筆者の個人的経験・記憶・私見を含む)、である。

注 1: 本論を執筆するにあたり、筆者と小阪憲司先生の関係について、簡単に触れておきたい。

小阪先生は 1966 年から 1975 年まで、筆者の大学医局である名古屋大学医学部精神科に所属していた。筆者が精神

2023 年 2 月 10 日受付, 2023 年 4 月 27 日受理
総合上飯田第一病院 老年精神科

名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野
Department of Psychogeriatrics, Kamiida Daiichi
General Hospital

Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate
School of Medicine

科医になったのは1995年の春で、老年精神医学（認知症診療）を自分の専門と決めて研修を始めたのは1999年の春からである。

小阪先生は2000年頃、名古屋大学医学部精神科・神経病理学研究室（第4研究室）で、同室研究員を対象に時々講義を行っていた（研究室の指導者であった柴山漠人先生が主宰した勉強会）。また、筆者は2008年頃から、小阪先生に個人的にも教えを請うようになった（名古屋と横浜の間を往復した）。12年以上に及ぶメールでのやり取りも膨大な量であり、そのほとんどは紙媒体にして記録・保存してある。

2. パーキンソン病の発見、 その臨床神経病理学的特徴の確立

PDの発見者であるJames Parkinsonは、Englandの外科医・家庭医であった。彼は自分の患者3名と他3名（合計6名）を基に、PDの臨床所見を詳しく記載して、1817年（今から206年前）に論文「An essay on the shaking palsy」を発表した⁵¹⁾。

その約半世紀後（1868~80年頃か、我が国では「明治維新」の真っ最中）、France/ParisのSalpêtrière（サルペトリエール）病院で講義を行っていた精神神経病学者のJean-Martin Charcotは、この疾患を再発見して「Maladie de Parkinson」と命名し、PDの症状は振戦や麻痺だけではなく認知機能障害も起こることを指摘したという。

Parkinsonの最初の発表から約1世紀後の1912年、Fritz Heinrich Lewy（英語ではFrederick Henry Lewey）が、「Paralysis agitans」のタイトルで、詳細な「Pathologische Anatomie」の研究結果を論文化した³²⁾。LewyはPD患者のMeynert基底核と迷走神経背側核にEosin陽性の神経細胞内封入体を多数発見した。

その7年後の1919年、ロシア帝国生まれ（現ウズベキスタン）の神経病学者Constantin Trétiakoff（英名：Konstantin Nikolaevitch Tretiakoff）が、PDではこの封入体が脳幹黒質にも多数出現することを報告し、これを「レビー小体（corps de Lewy）」と命名した⁵⁶⁾。

注1：ロシア帝国は1917年のボルシェビキ革命で終焉しており、Parisに留学中だったTrétiakoffは、上記の論文で博士号を取得した。

注2：Alois Alzheimerが「アルツハイマー病」の最初の症例を発表したのは1906年、Alzheimerの師であるEmil Kaepelinが「Alzheimersche Krankheit」と命名したのは1910年であり、この頃のLewyとAlzheimerはKaepelin門下のcolleagues（同僚）であった。「ピック小体（Pick嗜銀球）」を発見したのもAlzheimerで1911年のことである。のちに満州医科大学の教授となったOnari Kiyoshi

（大成 潔）が「Picksche Krankheit」概念を提出したのは1923年である⁴⁹⁾。

この約35年後の1953年、Greenfield & Bosanquetが、PD患者には黒質でのレビー小体の発現が必発であり、パーキンソニズムとの関連を指摘した¹²⁾。

また、1960年に、Bethlem & Jagerが、PD（「idiopathic paralysis agitans」とも記載）患者には、脳幹諸核と自律神経系にレビー小体が多く分布することを明らかにした²⁶⁾。

注1：1915年頃から1920年代にかけて、原因不明の脳炎が世界中で流行した。最初の論文は、1917年のConstantin von Economoによる「Die Encephalitis lethargica」であり、このため「エコノモ脳炎（嗜眠性脳炎：不眠や昼夜逆転などの睡眠調節障害が生じた）」とも呼ばれた⁷⁾。

その後遺症として、パーキンソニズムが生じた（脳炎後パーキンソニズム）。「idiopathic paralysis agitans」の「idiopathic」とは、「脳炎後パーキンソニズムではない」の意味である。

エコノモ脳炎（および後遺症）の原因は、現在でも不明であるが、おそらく何らかのウイルス性感染症（からの自己免疫性疾患）だったと推測される。エコノモ脳炎の病変は、中脳だけでなく大脳基底核・視床下部にまで広く及んだため、パーキンソニズムや睡眠調節障害を惹起したと思われる。また、その病理はalpha-synucleinopathyではなくtauopathy(neurofibrillary tangles)であった。

注2：小阪先生は実際の臨床で、エコノモ脳炎後パーキンソニズムの患者を診たことがあるという。1980年頃までは、我が国にも存命の患者がいたようである。

これとほぼ同じ頃、神経薬理学の分野では、dopamineは「単なるadrenalineの前駆物質」ではなく、神経伝達物質の一つであること、大脳基底核（尾状核・被殻）でのdopamine濃度が高いこと、PD患者では尾状核・被殻でのdopamine濃度が著しく低下していること、などの発見が相次いだ。

これらの発見により、PD患者の脳幹のレビー小体の詳しい分布、脳幹黒質と大脳基底核との関連などが明らかとなり、レボドパ（LDOPA）の臨床応用も始まった。その有効性は驚愕に値するものであった。Parkinsonによる最初のPD症例の報告から、1世紀半後のことである。

注1：1900年に、高峰譲吉・上中啓三の二人がadrenalineの発見・抽出・結晶化に成功した。これは、人類史上初のホルモンの抽出・結晶化であった。

3. パーキンソン病と認知症の関連についての論争

LDOPA の臨床応用が始まったのとはほぼ同じ頃の 1961 年、Commonwealth of Massachusetts/ Boston に留学していた Okazaki Haruo (岡崎春雄) が、大脳皮質に多くのレビー小体 (類似構造物) がある認知症の 2 症例を報告した⁴⁸⁾。Okazaki は論文で、「レビー小体 (類似構造物)」を「Intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type)」と記している。

補 1 : おそらく、岡崎先生自身は「これはレビー小体だろう」と、個人的には思っていたに違いないが、残念ながら、それを証明できていない。そのためもあって、この論文は左程の注目を集めることが無かったのではないかと推測される。

注 1 : 1975 年に Ikeda Kenji (池田研二) らも大脳皮質に多くのレビー小体を認めた PD 症例を経験している (ただし、論文として正式に発表されたのは、Kosaka の「第一症例論文」の後の 1978 年である)¹⁶⁾。

1976 年、Kosaka Kenji (小阪憲司) らは、大脳皮質に多くのレビー小体を認める認知症の症例を英文で報告した²²⁾。

さらに 2 年後の 1978 年、Kosaka は同様の 3 症例を報告し、その中で、(1) 脳幹型と大脳皮質型のレビー小体の比較、(2) レビー小体と神経細胞死との関連、(3) レビー小体が扁桃核や前障にも好発すること、などを主張した

(数々の証拠を挙げて「レビー小体」と断定して、国際的に認められた)²³⁾。レビー小体と認知症との関連を医学史上初めて提起した論文であった (Kosaka の博士論文)。

1 年後の 1979 年、Hakim & Mathieson が、PD に認知症が高率に起こることを 34 例の剖検例を基に主張した (認知機能の低下があり得ることは、既に 1 世紀前に Charcot が指摘している)¹³⁾。しかし、認知症の原因は、PD に合併する「アルツハイマー病 (Alzheimer disease : AD)」のためと考えられた。また、翌 1980 年には、Boller らも同様の論文を発表した³⁾。このため、米国では、「PD 患者の認知症は AD が合併するため」という考え方が定着した。この頃の我が国では、PD に認知症が高率に起こるという見解に反対する神経内科医が多かったようである。例えば、PD 診療・研究の大家であった檜林博太郎先生もその一人であつたらしい。

注 1 : PD から認知障害が発症した場合、発症から 1 年未満に認知障害が発症した場合は「DLB」、1 年以上経ってから認知障害が発症した場合は「パーキンソン病認知症 (Parkinson disease dementia: PDD)」とすることになっている (いわゆる「one year rule」)。しかし、病理学的には、DLB と PDD は同じ (極めて類似) 疾患である。

小阪先生は、この「one year rule」には全く反対で、取りやめを主張し続けているが、未だに「DLB 改訂臨床診断基準 2017 (後述)³⁶⁾」に残っている。

補 1 : 誤解があるといけないので補則するが、小阪先生は「PDD という用語を使うな」と主張しているわけではない。臨床で便宜上 PDD という用語を使用するのはいいが、「医学的に DLB とは独立した PDD という疾患が存在する」という誤解の元になりかねない・その見解は間違っていると、危惧・主張しているのである。

4. 「レビー小体病」「びまん性レビー小体病」概念の提出

1975 年に名古屋大学医学部精神科から東京都精神医学総合研究所に転籍した小阪は、1977 年に西ドイツ (現 Deutschland) / München の Max-Planck (マックス・プランク) 精神医学研究所に留学した。その研究所の教授であった Mehraein との共著で、1979 年に Kosaka は大脳皮質にレビー小体が多発する認知症のドイツ人 2 症例を英文 (抄録は英・独両文) で報告し、AD の病理を合併してはいるが、「新しい認知症性疾患」である可能性を示唆した²⁴⁾。この症例報告論文は、欧州で初めてとなる DLB 報告であった。

補 1 : 小阪先生が名古屋大学から東京都精神医学総合研究所に移籍した理由については、「当時の名古屋大学は、まだまだ学生運動が盛んで、『研究は悪』という風潮だった。研究できる状況じゃなかった」と聞いている。この雰囲気は、筆者が名古屋大学医学部精神科に入局した 1995 年でも色濃く残っていた。

補 2 : 小阪先生の留学先は独国であつたので、筆者との共著論文での校正の時に、「英語はそんなに得意じゃないんだよ、ドイツ語の方がました」と謙遜していた。

独国から帰国した小阪は、1980 年に自験 20 剖検例に基づいて「レビー小体病 (LBD)」の概念を提唱した (邦文)²⁵⁾。Hakim & Mathieson や Boller らが、米国で「PD 患者の認知症は、AD が合併するため」と主張していたのと並行して、Kosaka は「新しい認知症性疾患の発見」を確信していたわけである。この論文の中で、小阪は LBD を 3 つの型に分類した。すなわち、(1) びまん型、(2) 移行型、(3) 脳幹型、である。

注 1 : 「脳幹型」LBD が PD に該当する。後述の DLBD には「びまん型」が該当する。

1996 年に、Kosaka は LBD の 4 つ目の型として「大脳型」を追加している (後述)²⁹⁾。

1984 年、Kosaka らは自験剖検 12 例を基に、新しい認知症性疾患として「びまん性レビー小体病 (DLBD)」の名

称を提唱した²⁶⁾。この頃は、Yoshimura Masahiro (吉村正博) や Ikeda Kenji ら (小阪と親交の深い colleagues) 日本人医師からの DLBD 症例の報告が相次いでいたが、欧米の医師からは 1 例が報告されたのみであった。しかし、Kosaka の上記「DLBD 論文」が発表されて、1985 年以降には欧米でも同様の報告が多く発表されるようになった。

1988 年、Kosaka らは脳幹型 LBD に認知症を伴う症例と伴わない症例があることを報告した²⁷⁾。脳幹型 LBD は、病理学的には PD に相当するが、大脳皮質にレビー小体がない段階でも認知症を発症し得るわけである。この場合の認知症の発症機序は二通りがあり、一つは (大脳の) AD 病理が影響している場合 (25%)、もう一つは (大脳に) AD 病理もないが、主に Meynert 基底核の障害による (皮質下性の) 認知症である (いわゆる「純粋型の脳幹型 LBD」で、75% が相当した)。

1990 年、Kosaka は日本で報告された 37 剖検例をまとめて、英語論文「DLBD in Japan」を発表した²⁸⁾。この論文では、DLBD は二つの型に分類された。すなわち、「通常型 (28 例)」と「純粋型 (9 例)」である。「通常型」の DLBD は、いろいろな程度の AD 病理を合併したタイプであり、「純粋型」の DLBD とは、AD 病理がほとんど認められないタイプである。一般的に (我が国では) 「純粋型」は「通常型」に比べると若年発症でパーキンソンニズムが目立つ (初発症状) 傾向がある。

補 1 : 筆者は、小阪先生から直接に、「純粋型の DLB は少なく、多くは通常型だ。DLB と AD は『兄弟』疾患だと思っている」と、教えられた。筆者が「AD に DLB 病理が被ってくるのか、DLB に AD 病理が被ってくるのか、どちらですか？」と聞いたときに、「どっちもあると思う」との答えだった。

1993 年、Deutschland/ Köln で開催されたドイツ精神医学会 150 周年記念シンポジウムに招待された Kosaka は、「純粋型の DLBD」の日本人例と欧米人例の比較を検討し講演した。面白いことに、欧米人の純粋型の発症年齢は、日本人とは異なり若年発症ではなく (日本人の純粋型は平均 39 歳発症)、通常型 (平均 69 歳発症) と変わりがなかった。この原因は不明のままであるが、近年では我が国でも純粋型の高齢化がみられるようである。

注 1 : この研究は、原稿化されたにもかかわらず、残念ながら発刊 (論文化) されなかった。ドイツ語での講演抄録は残っている。小阪先生自身による「レビー小体病」のドイツ語訳は、「Lewy-Körperchen Krankheit」である。

5. DLBD に関する国際ワークショップの開催

1995 年、DLBD に関する第 1 回目の国際ワークショップ

が England/Newcastle upon Tyne で開催された。この会議で、議論の末、「レビー小体型認知症 (DLB)」という名称が決定された。

1996 年に、その成果が、「Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of DLB (Consortium on DLB ガイドライン: CDLB ガイドライン, DLB 臨床病理診断基準)」として発表された³⁴⁾。この論文で DLB は、Kosaka の LBD 分類に基づいて、(1) 新皮質型、(2) 移行型 (辺縁型)、(3) 脳幹型、の 3 型に分類された。

補 1 : 筆者の意見だが、「新皮質型」は良い名称とは思えない。「びまん型」がいいと思う (後述)。

小阪先生は「DLB」という名称にも不満を持っていたが、「決まってしまったものはしょうがない」と苦笑していた。筆者も同感であって、これも決して良い名称とは言えないと思う。

小阪先生がどのような名称を望ましく思っているかについては、今も聞きそびれたままだが、筆者が想像するに、「LBD スペクトラム」という広い概念で把握すべき、という考え方ではないかと思う (DSM-5⁴⁾ 風に言えば、「Lewy pathology spectrum disorders」であろうか。

1997 年の第 2 回 DLB 国際ワークショップは Netherlands/ Amsterdam で開催され、Kosaka は「びまん型」「移行型」「脳幹型」に続く「第 4 の型」である「大脳型 LBD」を提唱し、DLB 分類に採用された。「大脳型」とは、大脳皮質のみにレビー小体が多く分布していて、脳幹にはほとんどない型である²⁹⁾。「大脳型」LBD の発見により、LBD におけるレビー小体の進展様式の仮説に重大な影響があった。これは章を別にして後述する。他にも、DLB は「うつ病と誤診されやすい」「REM 睡眠行動障害 (RBD) が高率で認められる」などの重要な臨床所見が確認された。

補 1 : DLB 分類に「大脳型」が加わったことにより、「新皮質型 (neocortical type)」と「大脳型 (cerebral type)」が並立することになった。これは初心者にとっては分かり難く、混乱の元であると思う。前述した通り、「新皮質型」を「びまん型 (diffuse type)」にした方が良いと思う (「びまん型」の方が、レビー小体の分布上も正確な表現である)。

同年 (1997 年)、Iseki Eizo (井関栄三) & Kosaka は、DLB に特徴的な神経病理学的所見として、「trans-entorhinal cortex に限局する海綿状変化」について報告した¹⁹⁾。

また同年、Polymeropoulos らが alpha-synuclein 遺伝子異常を発見し、さらに同年 Spillantini らがレビー小体の主成分

が alpha-synuclein であることを発表した^{52,54)}。Alpha-synuclein に対する抗体で免疫染色を行うことにより、20 年前 (1978 年) の Kosaka の見解である「脳幹のレビー小体と大脳皮質のレビー小体は同じもの」という主張が完全に正しかったと証明された。免疫染色によって、Lewy や Kosaka が Hematoxylin-Eosin 染色で記載していた「intraneuritic Lewy body」や「ghost Lewy body」、さらに微小構造である「Lewy neurite」までもが、誰でも明瞭に認識できるようになった。これらを一括して「レビー病理 (Lewy pathology)」と呼んでいる。

1999 年に Iseki・Kosaka らは、alpha-synuclein と tau の免疫二重染色を使い、一つの神経細胞内にレビー小体と神経原線維変化が併存することを報告した²⁰⁾。

2010 年に Kosaka & Manabe Yuta (眞鍋雄太) は、Kosaka が 1976 年に報告した DLBD 第一症例を、alpha-synuclein 免疫染色を使って、改めて組織病理の詳細を報告している³⁰⁾。1976 年の Hematoxylin-Eosin 染色主体の論文と四半世紀経った後の免疫染色のこの論文とを併読してみると興味深い^{22,30)}。

2003 年に第 3 回の国際ワークショップが Newcastle upon Tyne で開催され、その成果が「DLB 臨床診断基準・改訂版」として 2005 年に発表された³⁵⁾。この頃の米国では、まだ「DLB は AD の亜型 (Lewy body variant) である」という考え方が支配的であったという。しかし、小阪が提唱した「LBD」という用語は、alpha-synucleinopathy と共に (同義に)、「改訂版」に公式に (汎用用語) として、だ) が記載された。

注 1: 「LBD」と「alpha-synucleinopathy」は同義ではない。LBD ではない alpha-synucleinopathy の代表的疾患として「多系統萎縮症: MSA」がある。

補 1: 残念なことに、我が国の研究者が主張していた「MIBG 心筋シンチグラフィ」の重要性は軽視された (「示唆的特徴」ではなく、「支持的特徴」に分類された)。

筆者は、小阪先生が「欧米人は日本人の研究業績を認めない」と言うのを、何回か聞いた記憶がある。1970 年代に欧州に留学した実体験からかどうかは知らないが、筆者も「第 1 回 (1901 年) ノーベル医学賞をベーリングだけが受賞して、北里柴三郎が受賞できなかったのも同じ理由ですか」と尋ねたことを思い出す。

注 2: LBD 診断での MIBG 心筋シンチグラフィの有用性について、世界で最初に言及したのは、山田正仁 (Yamada Masahito) 先生らの研究と思われる。

2006 年には、Kosaka の根拠地である Yokohama (横浜) で、第 4 回国際ワークショップが開催された。この時でも、「DLBD を LBD スペクトラムとして把握する」ことは受け入れられなかった。「PD を LBD に含めるのは駄目」「DLB は AD の亜型」との欧米の主張を崩しきれなかったという。

小阪は、この第 4 回国際ワークショップ 2006 Yokohama の主宰を契機に、「レビー小体型認知症研究会 (The Japan DLB Research Association, DLB 研究会)」を創設した (詳細後述)。

同年 (2006 年)、Kosaka らは小規模な臨床研究を実施して、donepezil の DLB に対する有効性を報告した⁴⁰⁾。また、同じ年 (2006 年) に Ikeda Manabu (池田学) も donepezil の認知障害と BPSD (認知症の行動心理症状) に対する有効性について報告した¹⁷⁾。Ikeda は認知障害と BPSD が改善することによって介護負担も軽減されることを強調した。

さらに翌 2007 年から、Kosaka を中心として donepezil の国内臨床治験が開始された。その後は紆余曲折を経ながらも、Mori Etsuro (森悦朗)・Ikeda・Kosaka が主導した国内臨床治験において、DLB に対する donepezil の有効性が証明されて、2014 年に donepezil は世界初の「DLB 治療薬」として承認されるに至った^{18,39)}。

注 1: コリンエステラーゼ阻害薬が AD (のちに剖検で、AD ではなく DLB だったことが分かった) に有効なことが広く知られたのは、1987 年の Summers らの報告による⁵⁵⁾。

注 2: 世界初の「認知症治療薬」である donepezil は、我が国の製薬会社である「エーザイ株式会社」の杉本八郎らが開発した。Donepezil は、我が国では 1999 年に「AD 治療薬」として承認・発売された。米国では 1996 年に承認されており、杉本博士は 1998 年に「英国ガリアン賞」を受賞した。エーザイ株式会社と杉本博士が率いた研究員らは、2002 年に「恩賜発明賞」を受賞した。「ガリアン賞」の「ガリアン」とは、古代ローマ帝国時代の Greece の偉大な医学者であるガレノス (Galenus, AD129-200) に因んでおり、画期的な医薬品の開発者に贈られる賞である。

補 1: Meynert 基底核 (acetylcholine 系の起始核・大脳皮質への投射源) が、AD よりも DLB でよりシビアに障害されることは、神経病理学的には当初から明白だったらしい。小阪先生は、「donepezil は AD よりも DLB で著効するはずだ」と予言していたが、「当時は誰にも相手にしてもらえなかった」と苦笑していた。

注 3: 2006 年に、コリン作動系神経核として Meynert 基底核とともに代表的な中隔核 (海馬領域への投射) でも、AD より DLB での神経細胞脱落がより激しいことを

Fujishiro Hiroshige (藤城弘樹) らが報告した⁸⁾。

補2: Donepezil の有効性は用量依存的である。基本的には 10 mg/日の使用が推奨されている。筆者の意見だが、5 mg/日で ADL の改善が得られて・不満の無い生活が得られる場合に、敢えて 10 mg に増量する必要はないと思う。5 mg/日で認知機能や幻視などの BPSD が悪化・再燃した場合、その時点で 10 mg/日に増やせば、さらに効果が出ることを、筆者らは 2015 年に臨床報告した⁶⁰⁾。

Donepezil の最高用量は、我が国では 10 mg/日である (10 mg/日以上は使用不可能)。一方、米国では、(AD に対して) 23 mg/日まで使用可能である。筆者は日々の DLB 臨床で、「もしも 23 mg/日まで使用できたら・・・」という気持ちになる。

Donepezil は「パーキンソニズムを悪化させる」「易怒を生じやすい」と言われることがあるが、DLB の臨床で問題となることはほとんどない。「Pisa 症候群を惹起した」などの症例報告は散見するが、実際はさほど気にしないでいいと思う。もしも何らかのパーキンソニズムが生じたら、その時点で減量か、LDOPA の増量をすればいいと思う (Sulpiride などの副作用である oral dyskinesia のように、長期に亘る薬剤性後遺症にはならない)。また筆者は「易怒を生じやすい」とも思わない。DLB 以外の時には易怒が生じる場合は確かにあるので、もしも易怒が生じたら「DLB・AD 以外の疾患を誤診しているのでは？」と疑うべきと思う。

2015 年に Florida で国際 DLB カンファレンスが開催され、その成果が 2017 年に新たな「改訂臨床診断基準 2017」として発表された (図 1)³⁶⁾。この国際会議は、現在のところ、Kosaka が参加した最後の国際会議である。

2019 年に State of Nevada/ Las Vegas で開催された国際 DLB カンファレンスには、小阪先生は健康上の理由で参加を見送った。2022 年 6 月に Newcastle で開催された国際 DLB カンファレンスにも、小阪先生は参加しなかった。

注 1: 2009 年の Deutschland/ Kassel での国際会議で、Orimo Satoshi (織茂智之) が剖検症例を基にして MIBG 心筋シンチグラフィの有用性を論理的に主張し、欧米人にもその認識が広がったという。このため、「改訂臨床診断基準 2017」では³⁶⁾、MIBG 心筋シンチグラフィは「指標的バイオマーカー」に「格上げ」された (織茂先生は、上記に関する功績で 2007 年度の日本神経学会・「榎林賞」を受賞した)。

補 1: 図 1 は「改訂臨床診断基準 2017」論文の表紙³⁶⁾。この表紙には、First Author の McKeith IG の他、我が国の共

著者全員 (5 名) の自筆署名が記されている。すなわち、Orimo Satoshi, Yamada Masahito, Mori Etsuro, Fujishiro Hiroshige, そして Last Author である Kosaka Kenji である (筆者私有物)。

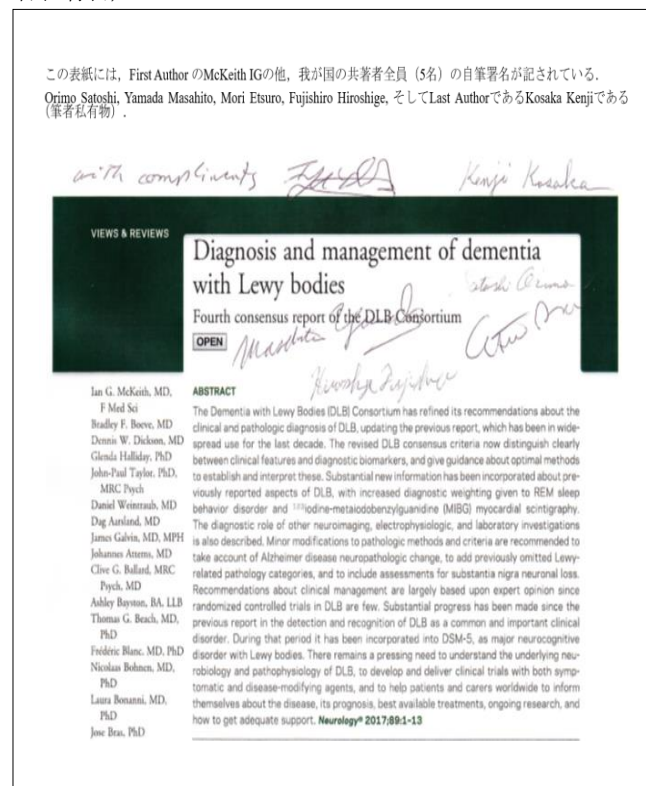


図 1. 「改訂臨床診断基準 2017」論文の表紙

補 2: 小阪先生は、署名/サイン (signature/autograph) を頼まれても、書くことはあまり好まなかった。理由を聞くと、「字が下手だから」とのことであった。筆者は日本語・英語の両方のサインを何回も貰って、どれも大切に保管してある。

現在 (2022 年)、少なくとも我が国では、小阪憲司が提唱した「DLBD を LBD スペクトラムとして把握する」「LBD には、PD と PDD も含まれる」という考え方は、ほぼ常識となった。また、欧米でも、「DLB は AD の亜型である」という考えの人は、ほとんど姿を消したようである。

1980 年の LBD 概念、1984 年の DLBD 概念の発表から、四半世紀以上の時間が必要だったわけだが、その長い間の研究の継続の結果が、この偉業に結実したと言えよう。

これらの功績により、小阪は 2013 年度の「朝日賞」を受賞した。

6. 大脳型レビー小体病、 およびレビー小体の進展経路仮説

「大脳型」のLBDの臨床病理学的症例報告は、1996年にKosakaらによって論文発表された²⁹⁾。その症例のレビー小体は、脳幹諸核にはほとんど存在しないにもかかわらず、大脳皮質と扁桃核には多数認められた。この「大脳型」LBDの発見により、LBDにおけるレビー小体の進展様式の仮説に大きな影響を及ぼすこととなった。

2008年にBraak & Trediciは、「PDにおけるLewy病理は、脳幹に始まり徐々に上行して大脳皮質に至る」という仮説（いわゆる「上向説」「Braak説」）を発表した^{4,5,15)}。しかし、「大脳型」LBDの存在は、「Lewy病理は、大脳皮質に始まり徐々に下降して脳幹に至ることもある」（いわゆる「下向説」「Kosaka説」）ことを示唆している。1988年にWakabayashi（若林孝一）らは、PD患者の腸管（食道を含む）のAuerbach神経叢やMeissner神経叢に多数のレビー小体が存在することを発表している⁶⁾。Braak仮説とこの事実により、現在では、①「Lewy病理は、腸管の神経叢に始まり、迷走神経系（副交感神経系、あるいは自律神経系）を上行して延髄の迷走神経背側核に至り、さらに縫線核から橋の青斑核や中脳の黒質へ上行する」という仮説が認知されつつある。

2008年にSengokuらは、②「Lewy病理は嗅球に始まり、扁桃核・大脳辺縁系に至り、さらに大脳皮質に広がる」という仮説を提唱し、これも認知されつつある⁵³⁾。両仮説（①②）とも、何らかの外的刺激（口腔・腸管内や鼻腔内）が、Lewy病理の発現の重要な因子となっていることを示唆しているように思われる。では、「大脳型」のLBD（DLB）は、どのような過程で形成されたのであろうか？「Lewy病理の発現に外的刺激が必要」という前提に立つならば、筆者が想像するに、Lewy病理は嗅球に始まり、扁桃核・Meynert基底核に至り、さらに大脳辺縁系・大脳皮質に広がるとともに、そこから「下向して」、徐々に黒質に至る、という経路になると思われる。

その一方で、「何らかの外的刺激がLewy病理の発現の重要な因子となっている」とは思い難い症例も存在する。「Pure autonomic failure（PAF：純粋自律神経不全症）」で初発するDLB症例のLewy病理の進展過程はどうなっているのだろうか？PAFの原因は交感神経節後線維の障害との関連が大きいとされている。Orimoらは、心外膜の心臓交感神経節後線維のLewy病理は、心臓交感神経節（星状神経節）や迷走神経背側核よりも早期に障害されることを指摘している⁵⁰⁾。最初に（心臓交感神経節や迷走神経背側核よりも早くに）心外膜内の心臓交感神経節後線維にLewy病理が生じ得るのであれば、ここでのLewy病理の発生とその進展は、Lewy病理進展の「第3の経路」ということになろう（外界とは直接には接していない。血液・組織液を媒介している）⁶⁰⁾。この経路が最初に侵され

るLBDの亜型が、PAF with Lewy bodiesの臨床像を呈するのかもしれない。

上記を纏めると、Lewy病理は現在のところ、少なくとも三つの経路から発生・進展する可能性が考えられることになる。すなわち、①腸管末梢神経・迷走神経系・迷走神経背側核・脳幹諸核、②鼻腔末梢嗅覚神経・嗅球・扁桃核・辺縁系・大脳および脳幹、③心臓交感神経節後線維・星状神経節・脳幹諸核、であろう。ただし、これらはあくまで仮説（想像）の段階である。

7. 我が国での「レビー小体型認知症研究会」と「レビー小体型認知症家族を支える会」の創設

2006年にKosakaが主宰した「第4回DLB国際ワークショップ in Yokohama」の後、小阪は「レビー小体型認知症研究会（DLB研究会）」を創設して、2007年から毎年11月に横浜で学術総会を開催するようになった（[レビー小体型認知症研究会：日本で発見された認知症とは-TOP-\(d-lewy.com\)](http://lewy.com)）。DLBに興味を持つ日本全国の少数精鋭の臨床医・研究者（精神科医・脳神経内科医・神経病理研究者等）が集まり、活発な議論を重ねる研究会となっている。

さらに、小阪は2008年に「レビー小体型認知症家族を支える会」を発足させた。これは、DLB研究会の中核医師だけでなく、DLBに携わる看護・介護・福祉・行政の関係者、さらにDLB患者とその家族が自由に入会できる「支える会」であり、午前中に「レビー小体型認知症家族を支える会・全国交流会」、午後からは「DLB研究会・学術総会」が開かれる、というスタイルである。

その後、「レビー小体型認知症家族を支える会」は、2014年に「レビー小体型認知症サポートネットワーク（DLBSN）」へ発展的組織改編を実施した（[レビー小体型認知症 サポートネットワーク -HOME-\(dlbsn.org\)](http://lewy.com)）。現在（2023年1月）では、全国19か所に拠点があり、それらを「エリア」と呼んでいる。各エリアには、代表1名、顧問医1名が必須で、それに協力する協力医やスタッフがおり、それぞれのエリアが独立して活動している（「本部」は存在しないが、小阪が総顧問医を務めている）

注1：「レビー小体型認知症研究会」の役員として、小阪先生が2018年まで12年間、「代表世話人」を務めた。その後、小阪先生の希望・指名で、代表世話人は池田学先生に引き継がれている（事務局長：内門大丈夫先生、世話人：40名（名誉代表・代表・事務局長を含む）、2023年1月現在）。

2019年秋にChinaのWuhan（武漢）にて発生した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）によるパンデミック

のため、2020年からの学術総会はWebでの開催となっている。

注2:「レビー小体型認知症サポートネットワーク (DLBSN)」の会費は、エリアによって異なると思われるが(筆者が顧問医を務める愛知エリアの会費は無料)、年1回開催される「全国交流会」への参加には毎年5000円程度(原則)が必要。しかし、COVID-19パンデミックのため、現在は従来通りの開催が不可能となっている。また、各エリアでの活動も大きな影響を受けている。

8. 日本発の研究を中心とした、 ここ十数年間のDLB診療の進歩

この最終章は、小阪の業績とは直接には関係ない事柄も含めて、いわば「小阪の弟子」とも言える人々を中心に、DLB診療に関する近年の報告について記す。

ただし、筆者は純粋な臨床医なので、基礎的な研究(神経病理学・解剖生理学・画像診断学・神経薬理学・遺伝子解析学・衛生統計学など)については専門外(素人)であり、ここに言及できない。また、英文の文献は、基本的に必要時以外には読まないで、ここに記述できない。この章は筆者の興味と知識を基にした偏った記述にならざるを得ないので、予めお詫びしておきたい。

(1) Zonisamideの抗PD作用の発見

2001年、Murata Miho(村田美穂)は、我が国で開発された「抗てんかん薬」のzonisamideが、PDにも著効した症例を報告した⁴¹⁾。その後、Murataらは国内臨床試験を実施して、その有効性を証明し、2009年にzonisamideは新しい「PD治療薬」としても承認された⁴²⁾。この功績で、村田は2009年度の日本神経学会・「梅林賞」を受賞した。

さらにMurata・Odawara Toshinari(小田原俊成)らは、zonisamideの「DLBに伴うパーキンソンニズム」への改善効果に関する国内臨床試験も実施して、その有効性を証明した⁴³⁾。その結果、2018年に「DLB治療薬(パーキンソンニズム)」としても承認された。またMurata・Odawaraらは、更なる治験の成果をまとめて、2020年に報告した⁴⁴⁾。さらに2022年に、OdawaraらはzonisamideのDLBへの長期に亘る有効性と安全性について報告した⁴⁷⁾。

注1:村田先生は梅林博太郎先生の指導を受けたことのある「弟子」とのこと(梅林先生は「droxidopaの生みの親」でもある)。一方、小田原先生は小阪先生の弟子の一人である。

注2:抗てんかん薬としてzonisamideを開発したのは、我が国の製薬企業である大日本製薬株式会社(現・住友ファーマ株式会社)である。Droxidopaを開発したのも我が

国の製薬企業:住友製薬株式会社(現・住友ファーマ株式会社)である。「DLB治療薬(パーキンソンニズム)」としてのzonisamideの有効性を村田先生・小田原先生らと共に研究して、国から承認を得たのは「大日本住友製薬株式会社(現・住友ファーマ株式会社)」である。

(2) DLBの早期発見への挑戦(REM睡眠行動障害・自律神経障害・嗅覚障害・パレイドリア・MIBG心筋シンチグラフィ・ポリソムノグラフィ、および「てんかん」との関連)

DLBにはdonepezilという有効な薬があり、認知機能やBPSDの改善だけでなく介護負担も軽減できる¹⁷⁾。DLBは記憶障害よりも、ADL(日常生活動作・活動)に影響する視覚認知障害やBPSDが先行することが多いので、介護者にとっても早期発見が望ましい。「早期発見」による「早期からの『非薬物療法の実践』」が、認知機能やBPSDの改善に重要であることは言うまでもない。「DLBの非薬物療法」の一つの実践モデル・具体的実践例については、筆者の別稿をご参照願いたい⁶⁰⁾。また、Hashimoto(橋本衛)らの嫉妬妄想への非薬物療法的介入の報告も興味深い¹⁴⁾。

DLBの早期発見のために、多くの研究が実施・報告されている。日本人を対象としたDLB早期発見に関する論文として、Fujishiro・Isekiらによる論文が有名である⁹⁾。その後もFujishiroらはDLB早期発見に関する論文を幾つも発表してDLB診療の進歩に貢献している^{10,11)}。また、UchiyamaらはDLBに伴う錯視の一つであるパレイドリア現象に着目した早期発見の手段(パレイドリアテスト)を開発した⁵⁸⁾。

ほとんど注目されていないが、筆者は「痛み」や「一過性てんかん性健忘(TEA)」が、LBDの超早期(「前駆期(prodromal stage)」、あるいは「プレ臨床期(pre-clinical stage)」)に生じ得る症状・合併疾患だと思っている。興味のある方は、筆者の別稿をご参照願いたい⁶⁵⁾。TEAとは、内側側頭葉てんかん(扁桃体・海馬周辺を起源とする焦点てんかん)の特殊型である。内側側頭葉はLBDでは最も早期に侵される部位の一つである(「焦点てんかん」とは、以前の「部分てんかん」と同意)。

(3) DLBのパーキンソンニズム治療に関しての進歩

最近のManabe & Odawaraの調査論文で、DLBに伴うパーキンソンニズムの治療で、多くの精神科医が未だに「抗コリン薬」(trihexyphenidyl, biperidenなど)を使用していることが明らかとなった^{33,46)}。俄かには信じ難いが、残念な事実と言うしかない。早期のPDに対しては有効かもしれないが、それ以外のLBDに対しては「抗コリン薬」(だけではなく、抗コリン作用のある薬はすべて)は禁忌

とすべきである。その理由は詳細に前述したとおりである。

「DLBに伴うパーキンソンニズム」への第一選択薬は、LDOPAであり、さらに zonisamide 25~50 mg/日 (50 mgの適応・承認は「wearing-off 現象」に対して) である。

補1: 筆者は幻視の悪化に注意しながら、ドパミンアゴニスト (rotigotine など) ・COMT 阻害薬 (opicapone など) ・droxidopa ・ istradefylline も併用することがある。脳神経内科医がよく使用する MAO-B 阻害薬は、BPSD 治療に (場合によっては、PD 治療や疼痛治療にも) 必要な「抗うつ薬」の使用に大きな制限がかかるため (併用禁忌薬が多いだけでなく、Washout 期間が異様に長い)、筆者は原則的に使用しないようにしている。

(4) DLB と老年期発症精神病の関係について

以前は、PD 患者に「PD 治療薬」(LDOPA・ドパミンアゴニスト・amantadine など) を投与すると、しばしば幻覚妄想状態を呈したことから、「PD 治療薬の副作用に幻覚妄想がある」と理解されてきた。しかし、現在では「PD 治療薬の副作用と言うより、DLB/LBD の症状である幻覚妄想が、PD 治療薬によって顕在化しただけ」という理解が、脳神経内科医の中でも主流となっている (と思う)。「『双極性障害』の患者に『抗うつ薬』を投与した時の『躁転』と同じ論理」と考えれば、分かりやすいであろう。

また、「『難治性うつ病』『精神病性うつ病』と診断されていた患者が、実は DLB であった」、「『統合失調症』と診断されていた患者が DLB であった」などの事例報告が多く見られるようになり、「昔から『遅発性パラフレニア・遅発性統合失調症・非定型精神病』とされてきた症例の多くは、実は DLB だったのではないか?」という疑いを、多くの精神科医が抱くようになってきた²⁰⁾。

2021 年の Utsumi Kumiko (内海久美子) らの論文は、その見解を示唆する有力なエビデンスの一つになっている⁶⁷⁾。また、2020 年の McKeith らの「前駆期 DLB」の包括的な論文では psychiatric-onset DLB として纏められている³⁷⁾。

補1: Utsumi 論文⁶⁸⁾ (2021 年) の結果/内容を、2019 年以前 (武漢コロナ・パンデミックの前) に知った筆者は、某学会場で内海先生と直接に個人的な討議をして、「いわゆる『Mitsuda Hisatoshi (満田久敏) の非定型精神病³⁸⁾』の症例の多くは DLB だったのだろう」との見解で一致した (「個人的な討議」から 4 年ほど経っている中で、内海先生の現在の見解は分からない)。

補2: 個人的な意見だが、35 歳以上で (いわゆる「内因性」の) 「統合失調症」を発症することは、まず無いのではないかと思う (つまり、脳の可塑性が大きい若い時にし

か統合失調症にはなれないのではないかと思う)。35 歳以上の高齢? で、統合失調症に類似した症状を初発した患者を診察する場合、(「精神科診療の原則」ではあるが) いつも以上の慎重さでもって、脳器質性・症状性の疾患を疑うべきであろう。

(5) DLB における幻視以外の幻覚についての研究

DLB の幻覚のほとんどは、言うまでもなく幻視である。幻視と他の精神症状との関連等を分析した Nagahama (長濱康弘) らの論文は興味深い⁴⁵⁾。

その次に幻聴が多いが、統合失調症の幻聴の様に、その患者を苦しめ・悩ませるような内容であることは、ほとんどない (と思う)。例えば、子供の泣き声・笑い声・童謡の歌声、虫の音、笛の音、エンジンの音、などの「日常的な音」の幻聴であることが多い。DLB の幻聴の特徴については、Tsunoda (津野田尚子) らによる論文に詳しい⁵⁷⁾。

幻聴の次に多いのは幻触である。DLB の幻触についての詳細な報告は、2019 年の筆者の報告が世界初である⁶²⁾ (と思う。DLB の幻触の特徴について興味のある方は、この別稿を御参照頂きたい)。

幻味と幻嗅の報告はほとんどない。

注1: 筆者は 2011 年に、五感覚すべての幻覚が出現した DLB 症例を報告しているが、このような症例は他に無い⁵⁹⁾ (小阪先生も、「そんな症例は経験したことも聞いたことも無い」とのことである。ご興味のある方は参照されたい)。

9. おわりに

「Kosaka Kenji (小阪憲司) の DLB 疾患概念確立への道」に関する主な業績について、以下に箇条書きに並べて、本稿を終わりとしたい。

1. 1976 年、自験 DLB 患者 1 名の臨床症状および剖検所見を含む臨床神経病理学的症例報告を英文で発表した。
2. 1978 年、同様の自験 DLB 患者 3 名の臨床神経病理学的症例報告を英文で発表。この論文で、「Eosin 陽性神経細胞内封入体が『レビー小体』であることの証明」「レビー小体と神経細胞死の関連」「レビー小体と認知症の関連」などの重要な発見が紹介された。
3. 1979 年、留学先のドイツで、欧州初の DLB 症例 (ドイツ人 2 名) の剖検報告をし、DLB が新しい「認知症」であることを示唆した。

4. 1980年, 自験20剖検例に基づき, 「レビー小体病(LBD)」概念を提出. この論文で, LBDを三つの亜型に分類し, そのうちの 하나가「パーキンソン病(PD)」に該当することを示した.
5. 1984年, 自験12剖検例に基づき, 「びまん性レビー小体病(DLBD)」概念を英論文にて提出. 欧米の常識であった「PDに生じる認知症はアルツハイマー(AD)病理が併発するため」という見解に反対して, DLBが新しい認知症性新患であることを主張した.
6. 1988年, 脳幹型LBDで, かつAD病理が無くても, 認知症が発症し得ることを英論文で発表した.
7. 1990年, 我が国で報告された37例のDLBD剖検例をまとめて, 英論文「DLBD in Japan」を発表. この論文で, DLBDには「通常型」と「純粋型」があることを明らかにした.
8. 1993年, ドイツ精神医学会150周年記念シンポジウムで, 「純粋型のDLBD」の日本人例と欧米人例の比較を検討し講演した.
9. 1995年, 第1回DLB国際ワークショップが開催. 初めての「DLB臨床診断基準」が作成された(Kosaka共著者).
10. 1997年, 第2回DLB国際ワークショップにて, LBDの3型に加え, 第4の型である「大脳型」があることを発表(英論文として, 前年の1996年に発刊). この「大脳型」は, 新しいDLB分類にも採用された.
11. 2003年, 第3回DLB国際ワークショップが開催. 「DLB臨床診断基準・改訂版」が作成された(Kosaka共著者).
12. 2006年, DLBに対するdonepezilの有効性を証明・報告した.
13. 同2006年, 小阪主宰の第4回DLB国際ワークショップをYokohama(横浜)で開催した.
14. 2007年, 「レビー小体型認知症研究会」を創設し, 最初の学術集会を開催した(以後, 毎年開催中).
15. 同2007年, DLBに対するdonepezilの国内臨床治験を開始した.
16. 2008年, 「レビー小体型認知症家族を支える会(現・レビー小体型認知症サポートネットワーク)」を設立した(以後, 毎年「全国交流会」を開催中).
17. 2014年正月, 「レビー小体型認知症の発見」の功績で, 「2013年度・朝日賞」を受賞した.
18. 同2014年, DLBに対するdonepezilの有効性を証明して, 世界初の「DLB治療薬」として承認を受けた.
19. 2015年, 国際DLBカンファレンス(Florida)開催. 新たな「DLB臨床診断基準・2017版(現在の最新版)」が作成された(Kosaka共著者).
20. 2018年, Murata・Odawaraらと共に, zonisamideの「DLBに伴うパーキンソニズム」への有効性を証明して, 「DLB治療薬(パーキンソニズム)」として承認を得た.

謝辞

この寄稿論文を, 令和5年3月16日午前9時40分に永眠された, 我が師, 小阪憲司先生に捧げます.

本資料論文の執筆に際し, 情報の提供を頂いた「エーザイ株式会社」「住友ファーマ株式会社」に感謝します.

DISCLOSURE

開示すべき利益相反は無い.

文献

1. Alzheimer A. (1907) Ueber eine eigenartigen Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiat* 64; 146-148.
2. Bethlem J., den Hartog Jager W.A. (1960) The incidence and characteristics of Lewy bodies in idiopathic paralysis agitans (Parkinson's disease). *J Neurol Psychiat* 23; 74-80.
3. Boller F., Mizutani T., Rossmann U., et al. (1980) Parkinson disease, dementia and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 7; 329-335.
4. Braak H., Del Tredici K., Rub U., et al. (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24; 197-211.
5. Braak H., Del Tredici K. (2008) Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology* 70; 1916-1925.
6. den Hartog Jager W.A., Bethlem J. (1960) The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous system in idiopathic paralysis agitans. *J Neurol Psychiat* 23; 283-290.
7. Economo C.V. (1917) Die Encephalitis lethargica. *Wiener klinische Wochenschrift (Leipzig and Vienna: Franz Deuticke)* 30; 581-585.
8. Fujishiro H., Umegaki H., Isojima D., et al. (2006) Depletion of cholinergic neurons in the nucleus of the medial septum and the vertical limb of the diagonal band in dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol* 111; 109-114.
9. Fujishiro H., Iseki E., Nakamura S., et al. (2013) Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics* 13; 128-138.
10. Fujishiro H., Nakamura S., Sato K., Iseki E. (2015) Prodromal dementia with Lewy bodies. *Geriatr Gerontol Int* 15; 817-826.

11. Fujishiro H., Okuda M., Iwamoto K., et al. (2019) Clinical profiles of late-onset psychiatric patients exhibiting incidental REM sleep without atonia. *J Neural Transmission* 126; 1095-1104.
12. Greenfield J.G., Bosanquet F.D. (1953) The brain stem lesions in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 10; 213-216.
13. Hakim A.M., Mathieson G. (1979) Dementia in Parkinson disease. A clinicopathological study. *Neurology* 29; 1209-1214.
14. Hashimoto M, Sakamoto S, Ikeda M. (2015) Clinical features of delusional jealousy in elderly patients with dementia. *J Clin Psychiatry* 76; 691-695.
15. Hawkes C.H., Del Tredici K., Braak H. (2007) Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 33; 599-614.
16. Ikeda K., Ikeda S., Yoshimura T., et al. (1978) Idiopathic Parkinsonism with Lewy-type inclusions in cerebral cortex. A case report. *Acta Neuropathol* 41; 165-168.
17. Ikeda M. (2006) Donepezil for BPSD in dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics* 6; 35-37.
18. Ikeda M., Mori E., Kosaka K., et al. (2013) Long-term safety and efficacy of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: Results from a 52-week, open-label, multicenter extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 36; 229-241.
19. Iseki E., Li F., Kosaka K. (1997) Close relationship between spongiform change and ubiquitin-positive granular structures in diffuse Lewy body disease. *J Neurol Sci* 146; 53-57.
20. Iseki E., Marui M., Kosaka K., Ueda K. (1999) Frequent coexistence of Lewy bodies and neurofibrillary tangles in the same neurons of patients with diffuse Lewy body disease. *Neurosci Lett* 265; 9-12.
21. Kanemoto H, Satake Y, Suehiro T, et al. (2022) Characteristics of very late-onset schizophrenia-like psychosis as prodromal dementia with Lewy bodies: a cross-sectional study. *Alzheimers Res Ther* 14; 137.
22. Kosaka K., Oyanagi S., Matsushita M., et al. (1976) Presenile dementia with Alzheimer-, Pick-, and Lewy body changes. *Acta Neuropathol* 36; 221-233.
23. Kosaka K. (1978) Lewy bodies in cerebral cortex; report of three cases. *Acta Neuropathol* 42; 127-134.
24. Kosaka K., Mehraein P. (1979) Dementia-Parkinsonism syndrome with numerous Lewy bodies and senile plaques in the cerebral cortex. *Arch Psychiatr Nervenkr* 226; 241-250.
25. 小阪憲司, 松下正明, 小柳新策ほか (1980) Lewy 小体病の臨床病理学的研究. *精神神経誌* 82 ; 292-311.
26. Kosaka K., Yoshimura M., Ikeda K., Budka H. (1984) Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree-- a new disease? *Clin Neuropathol* 3; 185-192.
27. Kosaka K., Tsuchiya K., Yoshimura M. (1988) Lewy body disease with and without dementia: a clinicopathological study of 35 cases. *Clin Neuropathol* 7; 299-305.
28. Kosaka K. (1990) Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 237; 197-204.
29. Kosaka K., Iseki E., Odawara T., Yamamoto T. (1996) Cerebral type of Lewy body disease. *Neuropathology* 17; 32-35.
30. Kosaka k., Manabe Y. (2010) The first autopsied case of diffuse Lewy body disease (DLBD): re-examination by recent immunostaining methods. *Neuropathology* 30; 458-462.
31. 小阪憲司, 池田学. (2010) レビー小体型認知症の臨床. 医学書院, 東京.
32. Lewy F.H. (1912) Paralysis agitans. *Pathologische Anatomie. Handbuch der Neurologie*, p920-958.
33. Manabe Y., Odawara T., Konishi O. (2019) Fact-finding survey on diagnostic procedures and interventions for parkinsonism accompanying dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics* 19; 345-354.
34. McKeith I.G., Galasko D., Kosaka K., et al. (1996) Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB). *Neurology* 47; 1113-1124.
35. McKeith I.G., Dickson D.W., Lowe J., et al. (2005) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 65; 1863-1872.
36. McKeith I.G., Boeve B.F., Dickson DW, et al. (2017) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Fourth consensus report of the DLB consortium. *Neurology* 89; 1-13.
37. McKeith I.G., Ferman TJ, Thomas AJ, et al. (2020) Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology* 94; 743-755.
38. Mitsuda H. (1965) The concept of "atypical psychoses" from the aspect of clinical genetics. *Acta Psychiatr Scand* 41; 372-377.
39. Mori E., Ikeda M., Kosaka K. (2012) Donepezil for dementia with Lewy bodies: A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 72; 41-52.
40. Mori S., Mori E., Iseki E., Kosaka K. (2006) Efficacy and safety of in patients with dementia with Lewy bodies: Preliminary findings from an open-label study. *Psychiat Clin Neurosci* 60; 190-195.
41. Murata M., Horiuchi E., Kanazawa I. (2001) Zonisamide has beneficial effects on Parkinson's disease patients. *Neurosci Res* 41; 397-399.
42. Murata M., Hasegawa K., Kanazawa I., et al. (2007) Zonisamide improves motor function in Parkinson disease. A randomized, double-blind study. *Neurology* 68; 45-50.
43. Murata M., Odawara T., Hasegawa K., Kosaka K., et al. (2018) Adjunct zonisamide to levodopa for DLB parkinsonism: A randomized double-blind phase 2 study. *Neurology* 90; e664-e672.
44. Murata M., Odawara T., Hasegawa K., Kosaka K., et al. (2020) Effect of zonisamide on parkinsonism in patients with dementia with Lewy bodies: A phase 3 randomized clinical trial. *Parkinsonism Relat Disord* 76; 91-97.
45. Nagahama Y, Okina T, Suzuki N, Matsuda M. (2010) Neural correlates of psychotic symptoms in dementia with Lewy bodies. *Brain* 133; 557-567.
46. Odawara T., Manabe Y., Konishi O. (2019) A survey of doctors on diagnosis and treatment of dementia with Lewy

- bodies: examination and treatment of behavioral and psychological symptoms. *Psychogeriatrics* 19; 310-319.
47. Odawara T., Hasegawa K., Kajiwara R., et al. (2022) Long-term efficacy and safety of zonisamide for treatment of parkinsonism in patients with dementia with Lewy bodies: An open-label examination of a phase three randomized controlled trial. *Am J Geriatric Psychiatry* 30; 314-328.
48. Okazaki H., Lipkin L.E., Aronson S.M. (1961) Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J Neuropathol Exper Neurol* 20; 237-244.
49. Onari K, Spatz H. (1926) Anatomische Beitrage zur Lehre von der Pickschen umschriebenen Grosshirnrinden-Atrophie ("Pickschen Krankheit"). *Z Ges Neurol Psychiat* 101 : 470-511.
50. Orimo S., Uchihara T., Nakamura A., et al. (2008) Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain* 131; 642-650.
51. Parkinson J. (1817) *An essay on the shaking palsy*. Sherwood, Neely, and Jones. London.
52. Polymeropoulos M.H., Lavedan C., Leroy E., et al. (1997) Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276; 2045-2947.
53. Sengoku R., Saito Y., Ikemura M., et al. (2008) Incidence and extent of Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging human olfactory bulb. *J Neuropathol Exp Neurol* 67; 1072-1083.
54. Spillantini M.G., Schmidt M.L., Lee V.M.Y., et al. (1997) Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388; 839-840.
55. Summers K.W., Majovski L.V., Marsh G.M., et al. (1986) Oral tetrahydro-aminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Eng J Med* 315; 1241-1245.
56. Trétiakoff C. (1919) Contribution a l'étude l'anatomie pathologique du Locus Niger de soemmering: avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. Jouve.
57. Tsunoda N, Hashimoto M, Ishikawa T, et al. (2018) Clinical features of auditory hallucinations in patients with dementia with Lewy bodies: A soundtrack of visual hallucinations. *J Clin Psychiatry* 79; 17m11623.
58. Uchiyama M, Nishio Y, Yokoi K, et al. (2012) Pareidolias: complex visual illusions in dementia with Lewy bodies. *Brain* 135; 2458-2469.
59. Ukai K., Aleksic B., Ishihara R., et al. (2011) Efficacy of donepezil for the treatment of visual and multiple sensory hallucinations in dementia with Lewy bodies. *Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics* 2; 56-58.
60. Ukai K., Fujishiro H., Iritani S., Ozaki N. (2015) Long-term efficacy of donepezil for relapse of visual hallucinations in patients with dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics* 15; 133-137.
61. 鶴飼克行. (2019) Pure autonomic failure で発症した約4年後にレビー小体型認知症と診断された1例: レビー病理の進展過程と前駆症状について. *Dementia Japan* 33; 243-248.
62. Ukai K. (2019) Tactile hallucinations in dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics* 19; 435-439.
63. Ukai K., Fujishiro H., Ozaki N. (2017) Effectiveness of low dose pregabalin in three patients with Lewy body disease and central neuropathic pain. *Psychogeriatrics* 17; 115-119.
64. Ukai K., Fujishiro H., Kosaka K., et al. (2017) Similarity of symptoms between transient epileptic amnesia and Lewy body disease. *Psychogeriatrics* 17; 120-125.
65. Ukai K., Ito M., Watanabe M. (2019) Transient epileptic amnesia accompanied by prodromal symptoms of dementia with Lewy bodies: the second case report in the literature. *Psychogeriatrics* 19; 622-623.
66. 鶴飼克行, 松井千恵, 加藤貴代ほか (2021) 生活改善療法とは何か? -多職種協働の重要性と臨床実践例の提示-. *日本認知症予防学会誌* 11; 35-48.
67. 内海久美子, 島山茂樹, 洞野綾子ほか (2017) DLBの初発症状と関連症状の発現率・性差, および前駆段階との関連: 脳血流 SPECT・MIBG 心筋シンチ・DaT スキャンシンチ検査と症状の関連性を通して. *老年精神医学雑誌* 28 ; 173-186.
68. Utsumi K., Fukatsu R., Hara Y., et al. (2021) Psychotic features among patients in the prodromal stage of dementia with Lewy bodies during longitudinal observation. *J Alzheimer's Disease* 83; 1917-1927.
69. Wakabayasi K., Takahashi H., Takeda S., et al. (1988) Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's Plexuses. *Acta Neuropathol* 76; 217-221.