

タイトル：簡易型高炭酸ガス換気応答装置のレビー小体型認知症への応用

著者：白神梨沙，本間敏明

所属：帝京大学ちば総合医療センター 第三内科（呼吸器）

キーワード：

Dementia with Lewy bodies、Hypercapnic ventilatory response、Rebreathing method、Prodrome、Early diagnosis

レビー小体型認知症、高炭酸ガス換気応答、再呼吸法、前駆症状、早期診断

**背景・目的：**レビー小体型認知症(DLB)では呼吸調節機能の一つである高炭酸ガス換気応答(HCVR)の低下を認め、診断に有用であるとの報告がある。これまで HCVR の測定はデュオグラフ KAY-100 を用いてきたが、生産中止となっている。今回、簡易型の HCVR 装置を開発し、この装置の DLB 診療における有用性を検討した。

**対象・方法：**DLB 患者 13 名、認知機能正常者 36 名を対象とした。通常型スパイロメータに空気貯留装置を装着し、簡易型 HCVR 装置とした。空気貯留装置装着前後でそれぞれの分時換気量( $\dot{V}E$ )と呼気終末二酸化炭素分圧( $P_{ET}CO_2$ )を測定し、変化量を求めた( $\Delta\dot{V}E$ 、 $\Delta P_{ET}CO_2$ )。  $\Delta\dot{V}E$  と  $\Delta\dot{V}E/\Delta P_{ET}CO_2$ 、それを体表面積(BSA)で除することで標準化した値( $\Delta\dot{V}E/\Delta P_{ET}CO_2/BSA$ )について検討した。

**結果：**DLB 群、認知機能正常群それぞれの  $\Delta\dot{V}E$  は  $4.3 \pm 2.7$ 、 $8.9 \pm 4.3$  l/min、 $\Delta\dot{V}E/\Delta P_{ET}CO_2$  は  $0.30 \pm 0.20$ 、 $0.60 \pm 0.46$  l/min/Torr、 $\Delta\dot{V}E/\Delta P_{ET}CO_2/BSA$  は  $0.20 \pm 0.13$ 、 $0.38 \pm 0.27$  l/min/Torr/m<sup>2</sup>であった。いずれも両群間で有意差を認めた。また、ROC 曲線分析では  $\Delta\dot{V}E$  の AUC が最も優れていた。

**結論：**今回開発した簡易型 HCVR 装置は DLB の HCVR を測定するのに有用であった。

はじめに

久山町研究は 1961 年から福岡県久山町で行われている疫学調査である。同研究では 1985 年に認知症の有病率が調査され、その後 1992 年、1998 年、2005 年、2012 年にも同様の調査が行われている<sup>1)</sup>。認知症の有病率は 1985 年の 6.8% から 1992 年の 4.6% に減少したが、1998 年の 5.3%、2005 年の 8.4%、2012 年の 11.3% と上昇傾向にある。また 2005 年の同研究<sup>2)</sup>で認知症疾患内の頻度はアルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease、以下 AD と略記)が 45.1% と最多で、ついで血管性認知症が 29.5%、レビー小体型認知症(Dementia with Lewy bodies、以下 DLB と略記)が 4.4% であったと報告されている。

DLB は、本邦の小阪らが 1980 年に提唱したレビー小体病<sup>3)</sup>や 1984 年に提唱したびまん性レビー小体病<sup>4)</sup>が基礎となり、1995 年に第 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た<sup>5)</sup>。その後、2017 年には第 4 回国際ワークショップが開催され、臨床診断基準の改定が行われている<sup>6)</sup>。病理学的には大脳、脳幹から自律神経系におよぶレビー小体の出現を特徴とする神経変性疾患と定義される<sup>7)</sup>。レビー小体成分の主体は  $\alpha$  シヌクレインであり、DLB と同様に病理学的にレビー小体を認めるパーキンソン病

(Parkinson's disease、以下 PD と略記)や多系統萎縮症(Multiple system atrophy、以下 MSA と略記)など $\alpha$ シヌクレインの異常沈着のみられる疾患は $\alpha$ シヌクレイノパチーと総称されている<sup>8)</sup>。

DLB は認知機能障害の変動、具体的な反復する幻視、レム期睡眠行動異常症(Rapid eye movement sleep behavior disorder、以下 RBD と略記)、パーキンソニズムを伴うことを中核的特徴とする進行性の認知症であり、起立性低血圧や尿失禁などの自律神経障害がみられ、繰り返す転倒や失神との関連も指摘され、なかには繰り返す心肺停止や突然死をきたす症例もある<sup>9),10)</sup>。そのため近年 DLB の前駆症状に着目した早期診断・治療の重要性が認識されており、RBD や嗅覚障害は DLB の前駆症状<sup>11)</sup>として早期発見のための有効性がよく知られているが、その他の前駆症状の有効性の確立も望まれている。

われわれは DLB に呼吸調節機能評価のひとつ、高炭酸ガス換気応答(Hypercapnic Ventilatory Response、以下 HCVR と略記)の異常低下を認め、診断に有用なことを報告してきた<sup>12)</sup>。これまで DLB の HCVR はデュオグラフ KAY-100(チェスト社製)を用いてきたが、現在、検査需要の低下や高価な機器であるため生産中止となっていて、HCVR の検査は簡単にはできない。このため

今回、われわれは新たに簡易型の HCVR 装置を開発し、この装置の DLB の診断への有用性を検討した。

## 対象と方法

### 1.対象

当センター呼吸器内科入院中の 60 歳以上の患者と共同研究施設(公益財団法人 報恩会 石崎病院、医療法人静風会 大垣病院)において、2005 年の臨床診断基準で Probable DLB と診断され、呼吸機能正常(%肺活量 $\geq$ 80%かつ 1 秒率 $\geq$ 70%)であった 13 名と呼吸機能正常かつ認知機能正常(Mini-Mental State Examination(以下、MMSE と略記)で 23 点以上)と診断された 36 名を対象とした。各施設における内訳は当センター(認知機能正常 11 名)、石崎病院(DLB 9 名)、大垣病院(DLB 4 名、認知機能正常 25 名)である。

### 2.方法

簡易型 HCVR 装置として、従来型のスパイロメータ CHEST GRAPH HI-105T<sup>®</sup> (チェスト社製)に直径 3.5cm、長さ 150cm の円筒を空気貯留装置とし、Flow Sensor Head に装着したものを作製した(図 1)。この装置は空気貯留装置

として死腔を増大させた形となり、この部位に呼気がとどまり、その空気を再吸入することにより、徐々に吸気中の二酸化炭素濃度を上昇させる仕組みである。

呼気終末二酸化炭素分圧 ( $P_{ET}CO_2$ ) の測定には CapnoTrue<sup>®</sup> ASP (bluepoint MEDICAL GmbH 社製) を用いた。CapnoTrue<sup>®</sup> ASP はモバイル型のパルスオキシ・カプノメータでディスプレイに  $P_{ET}CO_2$ 、吸気二酸化炭素分圧、経皮的動脈血酸素飽和度 ( $SpO_2$ )、呼吸数、心拍数が表示され、 $P_{ET}CO_2$  は 8 秒ごとに記録される。

被験者を安静座位とし、視覚刺激を遮断するため眼帯を装着した。まず空気貯留装置を未装着の状態では 3 分間の安静時呼吸を行わせ、分時換気量 ( $\dot{V}E$ ) を測定した。その後 5 分間の休息を挟み、空気貯留装置を装着し同様に 3 分間の安静時呼吸を行わせ  $\dot{V}E$  を測定した。 $P_{ET}CO_2$  はそれぞれの測定終了時の数値を採用した。装置の死腔などに起因する低酸素の刺激による換気応答で  $\dot{V}E$  の変動が起こることを除外するために 0.5 l/min の酸素投与下に  $SpO_2$  を測定し、低下しないことを確認しながら検査を行った。

動脈血二酸化炭素分圧 ( $PaCO_2$ ) の上昇に対する  $\dot{V}E$  の増加は生理的範囲内ではほぼ直線的に増加する<sup>13)</sup> ことから空気貯留装置装着前後でそれぞれの  $\dot{V}E$  と

$P_{ET}CO_2$ をプロットし、2点を結んだ直線の傾き( $\Delta\dot{V}E/\Delta P_{ET}CO_2$ )を求め、 $\Delta\dot{V}E/\Delta P_{ET}CO_2$ を体表面積(Body surface area、以下 BSA と略記)で除することで標準化した値( $\Delta\dot{V}E/\Delta P_{ET}CO_2/BSA$ )を算出した。 $\Delta\dot{V}E$ 、 $\Delta\dot{V}E/\Delta P_{ET}CO_2$ 、 $\Delta\dot{V}E/\Delta P_{ET}CO_2/BSA$ について検討した。

なお、本研究は「簡易型高炭酸ガス換気応答検査測定器によるレビー小体型認知症の診断の有用性についての検討」として帝京大学倫理委員会の審査、承認を受け(平成 29 年 4 月 12 日、帝倫 14-133-2 号)、本人の了承の元に実施している。

## 結果

身体データと呼吸機能検査の結果を表 1 に示す。DLB 群は 13 名(男 6 名、女 7 名、年齢  $79.1 \pm 9.9$  歳、平均  $\pm$  標準偏差)、認知機能正常群は 36 名(男 17 名、女 19 名、年齢  $73.4 \pm 6.8$  歳)であった。年齢、呼吸機能検査のいずれも両群間で有意差は認めなかった。

空気貯留装置装着前後での両群の各パラメータを比較した結果を表 2 に示す。

また、 $\Delta\dot{V}E$ 、 $\Delta\dot{V}E/\Delta P_{ET}CO_2$ 、 $\Delta\dot{V}E/\Delta P_{ET}CO_2/BSA$ の結果を図 2 に示す。△

$\dot{V}E$ 、 $\Delta\dot{V}E / \Delta P_{ET}CO_2$ 、 $\Delta\dot{V}E / \Delta P_{ET}CO_2/BSA$  のいずれも両群間で有意差を認められた( $P < 0.05$ )。そこで、この 3 つのパラメータの DLB 診断に対する優位性を DLB を陽性、認知機能正常を陰性とし、受信者動作特性曲線(Receiver Operating Characteristic curve、以下 ROC 曲線と略記)で検討した(図 3)。ROC 曲線分析の結果、それぞれの曲線下面積(Area Under the Curve、以下 AUC と略記)は 0.798、0.737、0.735、カットオフ値は 6.8 l/min、0.59 l/min/Torr、0.31 l/min/Torr/m<sup>2</sup>であった(表 3)。

DLB 群における MMSE と  $\dot{V}E$ 、 $\Delta\dot{V}E / \Delta P_{ET}CO_2$ 、 $\Delta\dot{V}E / \Delta P_{ET}CO_2/BSA$  のそれぞれの相関係数は-0.057、-0.137、-0.151 でいずれも有意な相関関係は認められなかった(図 4)。

## 考察

生体の恒常性を維持するために動脈血酸素分圧( $PaO_2$ )、 $PaCO_2$ 、pH の調節は重要である。呼吸はこれらの恒常性を維持するために末梢と中枢にある化学受容器を介した negative feedback 機構により化学調節をおこなっている。 $PaCO_2$  は主として延髄腹側に存在する中枢化学受容野を介して換気を刺激しているが、

この調節系の PaCO<sub>2</sub> の上昇に対する  $\dot{V}E$  の増加の程度を評価するのが HCVR である<sup>14)</sup>。HCVR の測定法には恒常状態(steady state)法<sup>15)</sup>、再呼吸法<sup>16)</sup>、二重制御法<sup>17)</sup>などがある。恒常状態法は装置が大がかりで複雑であることや測定に時間がかかることよりすたれており、二重制御法は呼気終末酸素分圧や P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> をそれぞれ独立に制御することができ、応用のきく検査法であるが、機器構造が複雑で大型になり、また設置費用も高額である。これまで使用してきたデュオグラフ KAY-100 は二重制御法であった。今回新たに開発した装置は再呼吸法を用いている。HCVR は体格や年齢、人種などに影響され個人差が大きい。Kunitomo ら<sup>18)</sup>は健常者の日本人における再呼吸法による HCVR は男性で  $1.00 \pm 0.15$  l/min/Torr/m<sup>2</sup>、女性で  $0.74 \pm 0.09$  l/min/Torr/m<sup>2</sup>であったと報告している。本研究では健常者における HCVR は  $0.38 \pm 0.27$  l/min/Torr/m<sup>2</sup>とこれまでの報告と比較し、値が低かった。Kronenberg ら<sup>19)</sup>は平均年齢がそれぞれ 25.6 歳の若年者と 69.6 歳の高齢者の男性で HCVR を測定し、それぞれの平均が  $3.4 \pm 0.5$  l/min/Torr、 $2.0 \pm 0.2$  l/min/Torr と加齢による低下があったと報告している。Kunitomo らの報告では被験者は平均 20 歳代であり、本研究では 70 歳代と高齢であり、HCVR 値が低かった原因として年齢が影響したものと考えている。

われわれがかつてデュオグラフ KAY-100 を用いて測定した HCVR では平均年齢  $69.3 \pm 4.7$  歳の健常者において  $0.49 \pm 0.07$  l/min/Torr/m<sup>2</sup> と今回の結果と近い値であった。

ROC 曲線分析の結果、 $\Delta \dot{V}E$  の AUC が最も優れていた。 $\Delta \dot{V}E$  は単一の指標であり、 $P_{ET}CO_2$  を測定する必要がなく簡便に測定できるが、 $\Delta \dot{V}E / \Delta P_{ET}CO_2$  の陰性的中率は高く、 $P_{ET}CO_2$  を測定したほうが正確と考えられる。

DLB は病初期には記憶障害が目立たない場合が少なくなく、高橋ら<sup>20)</sup>は DLB と診断された 55 例の初期診断名を後方視的に検討した結果、35%が大うつ病、11%が精神病症状を伴う大うつ病と診断されており、DLB と初期から診断されていたのは 22%であったと報告している。

記憶以外の認知機能(注意障害や視覚認知機能障害、遂行機能障害)、RBD、パーキンソニズム、嗅覚低下、顕著な自律神経障害、うつ症状などは記憶障害より先行して病早期からみられることが多く、Fujishiro ら<sup>11)</sup>の調査では記憶障害の発現時期と比較し、各臨床症状の平均発現時期は便秘で  $-9.3 \pm 13.8$  年、嗅覚障害  $-8.7 \pm 11.9$  年、抑うつ症状  $-4.8 \pm 11.4$  年、RBD  $-4.5 \pm 10.5$  年、立ちくらみ  $-1.2 \pm 6.5$  年であったと報告しており、これらの症状は前駆症状として DLB の早期診

断に有用と考えられている。Siderowf ら<sup>21)</sup>は PD においても運動症状が出現する前に嗅覚障害や便秘、RBD、うつおよび不安が前駆症状としてみられることを報告している。このようにうつ病や PD など他疾患と DLB の鑑別することはしばしば困難であり、これらを鑑別できる診断ツールが求められている。

Mizukami ら<sup>22)</sup>によれば、AD 患者で HCVR を測定したところ  $0.431 \pm 0.040$  l/min/Torr/m<sup>2</sup> で、正常群の  $0.466 \pm 0.094$  l/min/Torr/m<sup>2</sup> と差はみられず、また PD、MSA 患者で低酸素換気応答の低下は認められたが、HCVR の低下はみられなかったとする報告もある<sup>23)</sup>。また、高齢発症のうつ病患者に対して HCVR を測定し、HCVR が低下していた症例を追跡するとほとんどの症例でその後、DLB と診断されたとの報告もある<sup>24)</sup>。これらのことは DLB の HCVR は前駆期・早期から低下していること示唆している。このように疾病の鑑別診断をするために DLB を AD、PD、MSA から鑑別するツールとして HCVR は有用と考えられる。本研究で認知機能正常群の中にも HCVR が低下している症例があり、現時点では異常は認めていないが、注意深く経過観察中である。

DLB では抗精神病薬への過敏性や自律神経障害による Activities of Daily Living や Quality of Life の低下など予後の悪化につながる要因が多く、適切な

疾患マネジメントのためには早期診断が重要である。

今回の検討において、われわれが開発した簡易型 HCVR 装置でも、これまでの報告と同様に DLB 症例における HCVR の低下が示唆され、本装置でも HCVR の測定は可能であった。本装置はコンパクトで持ち運び可能なのでベッドサイドで施行でき、検査法も簡便でかつ侵襲性も低く、比較的安価で導入可能と考えられ専門医療機関以外でも実施可能である。

## 結論

今回開発した簡易型 HCVR 装置は DLB の診断補助ツールとして有用と考えられ、前駆期・早期から HCVR の低下がみられる DLB では早期診断にも有用と考えられる。

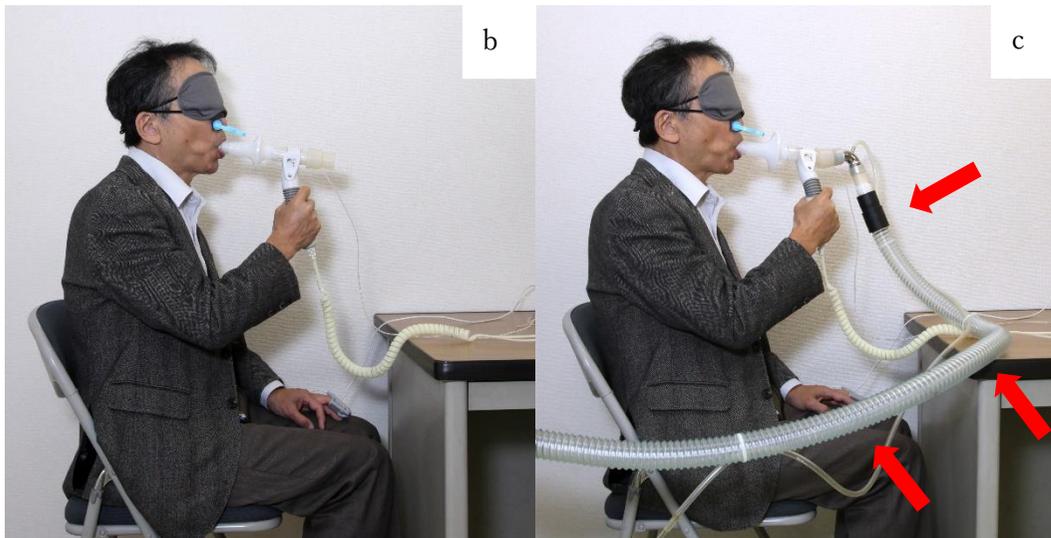


図1 簡易型高炭酸ガス換気応答装置と実際の測定風景

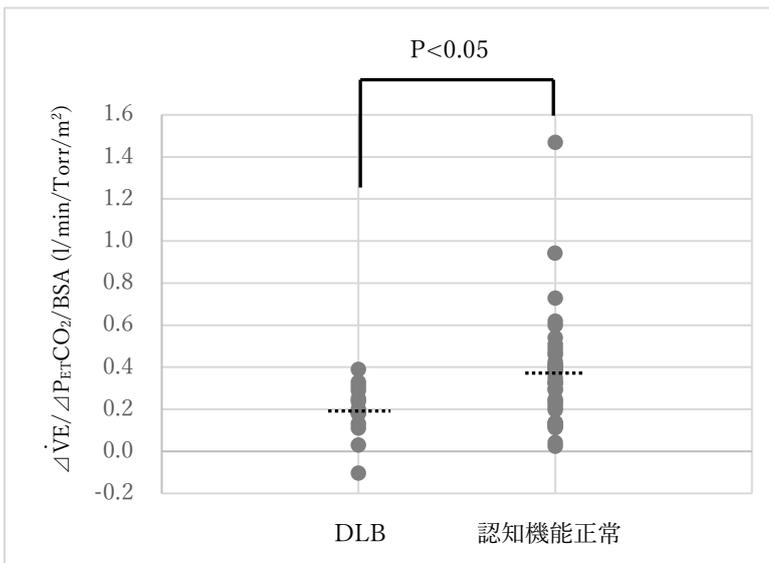
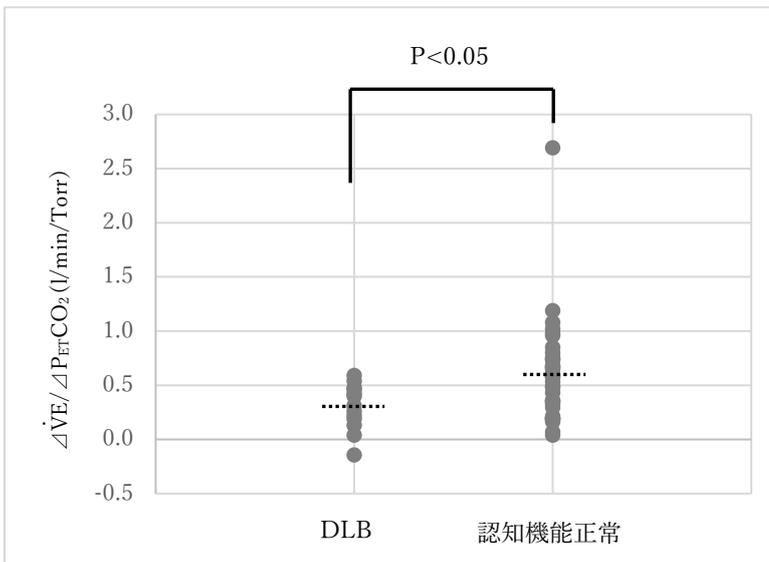
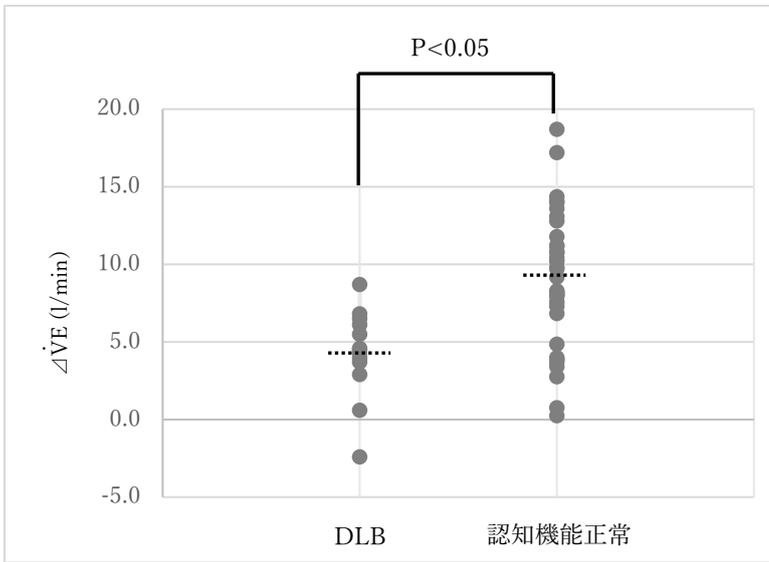
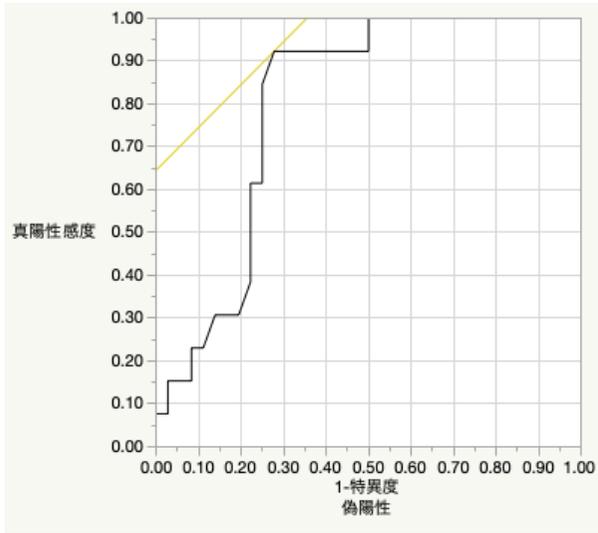
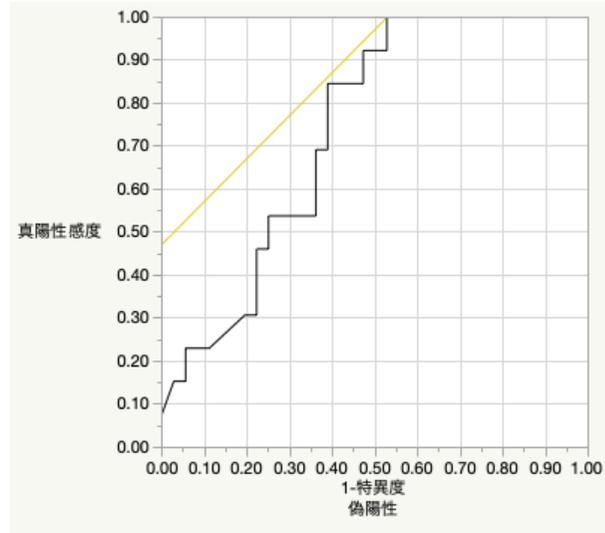


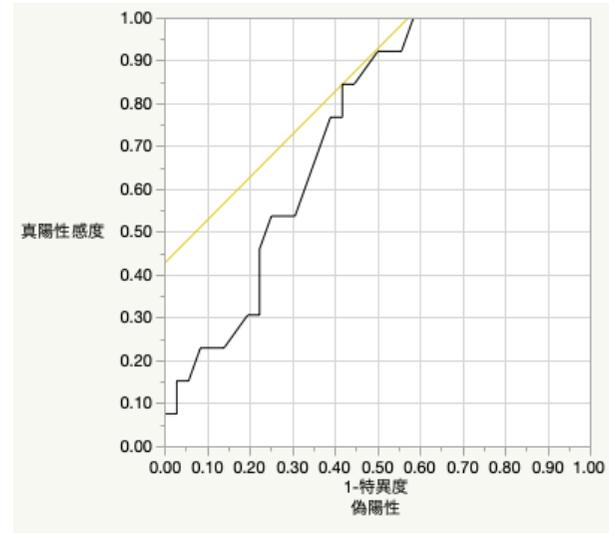
図2  $\Delta \dot{V}_E$ 、 $\Delta \dot{V}_E / \Delta P_{ET}CO_2$ 、 $\Delta \dot{V}_E / \Delta P_{ET}CO_2 / BSA$  の測定結果



$\Delta\dot{V}_E$



$\Delta\dot{V}_E / \Delta P_{ETCO_2}$



$\Delta\dot{V}_E / \Delta P_{ETCO_2} / BSA$

図3 各パラメータにおける ROC 曲線

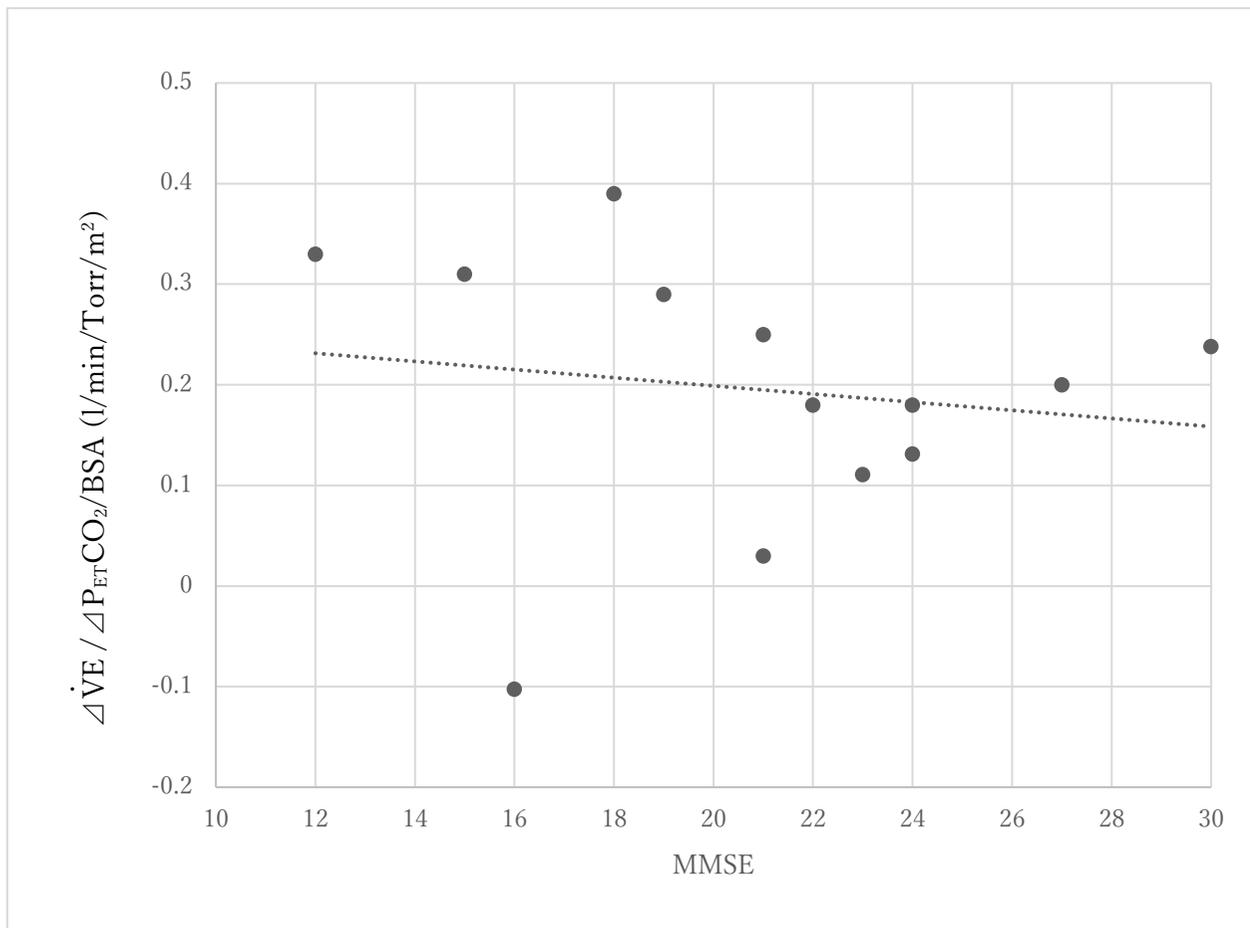


図4 DLB群におけるMMSEとHCVR( $\dot{V}E / \Delta P_{ET}CO_2/BSA$ )の相関関係

表1 身体データと呼吸機能検査(平均±標準偏差)

	DLB (n=13)	認知機能正常 (n=36)	P値
年齢	79.1±9.9	73.4±6.8	0.09
身長(cm)	152.0±12.1	159.2±8.4	0.08
体重(kg)	53.4±14.0	57.8±8.6	0.43
BSA	1.49±0.24	1.59±0.15	0.21
VC(l)	2.38±0.96	2.74±0.61	0.23
%VC	94±10	97±10	0.37
FVC(l)	2.26±0.88	2.61±0.57	0.21
FEV <sub>1</sub> (l)	1.75±0.60	2.08±0.54	0.08
FEV <sub>1</sub> /FVC(%)	79±8.3	79±7.2	0.90

表2 空気貯留装置装着前後での各パラメータの比較(平均±標準偏差)

空気貯留装置装着	DLB		認知機能正常		<i>p</i> 値	
	前	後	前	後	前	後
$P_{ET}CO_2$ (Torr)	30.1±6.0	46.1±7.8	30.4±4.3	47.2±8.4	0.83	0.68
SpO <sub>2</sub> (%)	97.6±1.4	98.7±0.6	96.8±1.6	98.5±1.1	0.12	0.40
$\dot{V}E$ (l/min)	10.4±2.5	14.7±2.7	10.3±3.5	19.2±6.2	0.87	0.001**
$\Delta P_{ET}CO_2$ (Torr)	16.0±4.4		16.8±5.2		0.64	
$\Delta \dot{V}E$ (l/min)	4.3±2.7		8.9±4.3		0.0009**	
$\Delta \dot{V}E / \Delta P_{ET}CO_2$ (l/min/Torr)	0.30±0.20		0.60±0.46		0.003**	
$\Delta \dot{V}E / \Delta P_{ET}CO_2 / BSA$ (l/min/Torr/m <sup>2</sup> )	0.20±0.13		0.38±0.27		0.004**	

*P*\*\*<0.05,DLB 群 VS 認知機能正常群

表 3 ROC 曲線解析の結果

	AUC	カットオフ値	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率
$\Delta \dot{V}E$	0.798	6.8	0.923	0.722	54.5%	96.3%
$\Delta \dot{V}E / \Delta P_{ET}CO_2$	0.737	0.59	1.000	0.4722	40.6%	100%
$\Delta \dot{V}E / \Delta P_{ET}CO_2 / BSA$	0.735	0.31	0.8462	0.5833	42.3%	91.3%

図 1：簡易型高炭酸ガス換気応答装置と実際の測定風景

a：簡易型 HCVR 装置、b：空気貯留装置装着前、c：空気貯留装置装着後。赤矢印は空気貯留装置を示す。

図 2： $\Delta \dot{V}E$ 、 $\Delta \dot{V}E / \Delta P_{ET}CO_2$ 、 $\Delta \dot{V}E / \Delta P_{ET}CO_2 / BSA$  の測定結果

いずれも両群間で有意差を認めた。破線は各群の平均値を示す。

図 3：各パラメータにおける ROC 曲線

図 4：DLB 群における MMSE と HCVR( $\Delta \dot{V}E / \Delta P_{ET}CO_2 / BSA$ )の相関関係

相関係数は-0.151 で有意な相関関係は認められなかった。

- 1) Ohara T, Hata J, Yoshida D, et al. Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community. *Neurology* 2017 ; 88 : 1925-32.
- 2) Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, et al. Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly : the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 ; 80 : 366-70.
- 3) 小阪憲司、松下正明、小柳新策、他. Lewy 小体病の臨床病理学的研究. *精神経誌* 1980 ; 82 : 292-311.
- 4) Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, et al. Diffuse type of Lewy body disease. A progressive dementia with numerous cortical Lewy bodies and senile changes of various degree. A new disease? *Clin Neuropathol* 1984 ; 3 : 185-92.
- 5) McKeith I, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996 ; 47 : 1113-24.
- 6) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017 ; 89 : 1-13.

- 7) Gelpi E, Navarro-Otano J, Tolosa E, et al. Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Mov Disord* 2014 ; 29 : 1010-8.
- 8) Wong YC, Krainc D.  $\alpha$ -synuclein toxicity in neurodegeneration : mechanism and therapeutic strategies. *Natur* 2017 ; 23 : 1-13.
- 9) 田口芳治, 高嶋修太郎, 田中耕太郎. 失神発作を前景とした Lewy 小体型認知症の 1 例. *精神医学* 2011 ; 53 : 89-90.
- 10) 岩崎靖, 横川ゆき, 饗場郁子, 他. 著明な自律神経障害を呈し、心肺停止をくりかえした Lewy 小体型痴呆の 1 剖検例. *臨床神経* 2006 ; 73 : 1223-9.
- 11) Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, et al. Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics* 2013 ; 13 : 128-38.
- 12) Homma T, Ogawa R, Kikuchi N, et al. Respiratory chemosensitivity in dementia with Lewy bodies. *J Jpn Resp Soc* 2007 ; 45 : 297–300.
- 13) Nielsen M, Smith H. Studies on the regulation in acute hypoxia;Preliminary report. *Acta Physiol Scand* 1951 ; 22 : 44-6.
- 14) 小川浩正, 南須原康行. 換気応答検査. 日本呼吸器学会肺生理専門委員会編

- 集. 臨床呼吸機能検査 第8版. 東京 : メディカルレビュー社 ;2016. P.221-32.
- 15) 秋山也寸史. 呼吸調節検査法とデータの読みかた. 川上義和編集. 呼吸調節のしくみ. 東京 : 文光堂 ;1997. p.115-32.
- 16) Read DJC. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann Med* 1967 ; 16 : 20-32.
- 17) Kawakami Y, Yoshikawa T, Asanuma Y, et al. A control system for arterial blood gases. *J Appl Physiol* 1981 ; 50 : 1362-6.
- 18) Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K, et al. Sex differences in awake ventilatory drive and abnormal breathing during sleep in eucapnic obesity. *CHEST* 1988 ; 93 : 968-76.
- 19) Kronenberg RS, Drage CW. Attenuation of the ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia with aging in normal men. *J Clin Invest* 1973 ; 52 : 1812-9.
- 20) 高橋晶、水上勝義、朝田隆. レビー小体型認知症(DLB)の前駆症状、初期症状. *老年精神医学雑誌* 2011 ; 22(Suppl.1) : 60-4.

- 21) Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson's disease : Concepts and definitions. *Mov Disord* 2012 ; 27 : 608-16.
- 22) Mizukami K, Homma T, Aonuma K, et al. Decreased ventilatory response to hypercapnia in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol* 2009 ; 65 : 614-7.
- 23) Tsuda T, Onodera H, Okabe S, et al. Impaired chemosensitivity to hypoxia is a marker of multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2002 ; 52 : 367-71.
- 24) Takahashi S, Mizukami K, Arai T, et al. Ventilatory response to hypercapnia predicts dementia with Lewy bodies in late-onset major depressive disorder. *J Alzheimers Dis* 2016 ; 50 : 751-8.

**Background/Objective:** Hypercapnic ventilatory response (HCVR) is a kind of respiratory regulatory function and the reduction has been reported in patients with dementia with Lewy bodies (DLB); therefore, it is useful in the diagnosis of DLB. Although the Duograph KAY-100 system has been used to measure HCVR, its production is now stopped. In this study, we developed a simple HCVR device and examined its usefulness in the diagnosis of DLB.

**Subjects/Methods:** The study included 13 patients with DLB and 36 age-matched healthy volunteers. We installed an air storage device in an ordinary spirometer as a simple HCVR device. Minute ventilation ( $\dot{V}_E$ ) and end-tidal carbon dioxide partial pressure ( $P_{ET}CO_2$ ) were measured before and after installation of the air storage device to evaluate the changes of these parameters ( $\Delta\dot{V}_E$  and  $\Delta P_{ET}CO_2$ , respectively). We determined  $\Delta\dot{V}_E$ ,  $\Delta\dot{V}_E/\Delta P_{ET}CO_2$ , and the standardized value calculated by dividing  $\Delta\dot{V}_E/\Delta P_{ET}CO_2$  by body surface area (BSA) [ $(\Delta\dot{V}_E/\Delta P_{ET}CO_2)/BSA$ ].

**Results:**  $\Delta\dot{V}_E$  was  $4.3 \pm 2.7$  and  $8.9 \pm 4.3$  L/min,  $\Delta\dot{V}_E/\Delta P_{ET}CO_2$  was  $0.30 \pm 0.20$  and  $0.60 \pm 0.46$  L/min/Torr, and  $(\Delta\dot{V}_E/\Delta P_{ET}CO_2)/BSA$  was  $0.20 \pm 0.13$  and  $0.38 \pm 0.27$  L/min/Torr/m<sup>2</sup> in patients with DLB and age-matched healthy volunteers, respectively, which showed significant differences between the two groups. Receiver operating characteristic curve analysis revealed that the area under the curve of  $\Delta\dot{V}_E$  is

the best.

**Conclusion:** The simple HCVR device that we developed in this study was useful to measure HCVR and thus to diagnose DLB.

## 著者役割一覧

白神梨沙：データの集積・解析、論文執筆

本間敏明：研究の構想・立案、論文校正

## 謝辞

本研究にさいしまして、レビー小体型認知症に関する専門的助言ならびに症例集積にご協力いただきました筑波大学大学院人間総合科学研究科スポーツ健康システム・マネジメント専攻ストレス・マネジメント領域 水上勝義 教授、装置開発にあたり技術的サポートをいただきましたチェスト株式会社 小泉充弘氏、西貝学 氏、健常人検査値提供ならびにご助言をいただきました医療法人静風会大垣病院 病院長 田口真源 先生に深謝いたします。