

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1923 号

Galantamine Response Associates with Agitation and the Prefrontal Cortex in Patients with Alzheimer' s Disease

(アルツハイマー病患者においてガラントミンの効果は易怒性と前頭前野血流に関連する)

中山 茶千子 (なかやま さちこ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

アルツハイマー病 (AD) は進行性の認知機能障害と、行動・心理症状 (BPSD) を認める。BPSD は、介護負担の増大を招き、患者の予後に影響することが明らかになっており、BPSD のコントロールは AD 治療において重要な意味を持つ。AD 剖検脳を用いた解析ではアセチルコリンエステラーゼの低下と BPSD の関連が示され、BPSD に対するコリンエステラーゼ (ChE) 阻害薬の効果は報告されている。本邦で承認されているドネペジル、リバスチグミン、ガラントミンの中で、ガラントミンは ChE 阻害作用の他に、ニコチン性アセチルコリン受容体を介するアロステリック作用を有し、他の 2 剤とは異なる薬理作用を持つ。

本研究は、ガラントミン投与による BPSD および介護負担の変化を評価し、ガラントミン有効例の特徴を明らかにすることを目的とした。

対象は、平均年齢は 76.9 ± 5.8 歳、罹患期間は 2.75 ± 2.62 年、Mini-Mental State Examination (MMSE) は 20.0 ± 3.7 点の軽症 AD50 人を対象とした。

ガラントミンを漸増しながら 16mg/日、効果不十分例には 24mg/日で 12 週間投与し、治療評価項目として MMSE, 日本語版 Neuropsychiatric Inventory (NPI), 日本語版 Zarit Caregiver Burden Interview (ZBI) を用い、ベースラインから投与後 12 週における推移を比較した。また、投与開始前に ¹²³I-N-isopropyl-iodoamphetamine (IMP)-single photon emission computed tomography (SPECT) を施行した。

投与前後の MMSE, NPI および ZBI の合計点数は有意な差は認めなかった。ガラントミン有効例の特徴を明らかにするために、NPI の下位項目の有無で 2 群に分け比較すると、ベースラインで易怒性を有する群は、無い群と比較して、ZBI の合計点数が有意に低下していた。その 2 群で SPECT 画像を比較すると、易怒性を有する群は、右前頭前野の血流亢進を認めた。ベースラインで易怒性を認め、ガラントミン治療により ZBI が 6 点改善した 1 例は、投与開始後 20 ヶ月後の SPECT 画像にて、投与開始前に認めた右前頭前野の血流亢進が抑制されており、ガラントミンが同部位の血流亢進に作用していることを支持する所見であった。

易怒性と前頭前野の関連は、機能画像を用いた研究で血流低下との関連が報告されているが、本研究では血流亢進との関連を示した。さらに、ガラントミンが前頭前野の血流亢進を抑制することが、

ZBI の軽減に関連していることを支持する所見を得た。

軽度 AD で易怒性を認める症例、脳血流 SPECT にて右前頭前野の血流亢進を認める症例は、ガラントミン治療により介護負担が軽減する可能性がある。