

【背景】

アルツハイマー病患者(Alzheimer's disease: AD)患者では、海馬や大脳皮質におけるアセチルコリン(acetylcholine: ACh)レベルや ACh 合成酵素活性の低下が認められる。これによりアセチルコリン仮説が提唱され、アセチルコリンエステラーゼ(acetylcholinesterase: AChE)の働きを阻害し、シナプス間隙の ACh レベルを増加させる塩酸ドネペジルなどの AChE 阻害薬が開発された。

また、中等度から重度の AD 患者の治療薬には、メマンチンがある。メマンチンは、N-methyl-D-aspartate (NMDA)受容体の拮抗作用があり、過剰なグルタミン酸による NMDA 受容体の活性化を抑制することにより神経細胞保護作用、及び記憶・学習機能障害抑制作用を有する薬剤である。さらに、中等度から高度の AD に対し、認知機能障害の進行を抑制し、攻撃性、行動障害等の行動・心理症状の進行を抑制する。中等度から重度 AD 患者に、ドネペジル単独群とドネペジルとメマンチン併用群で比較したところ、併用群で、認知機能、行動面の有意な改善が認められた。この研究に基づき、塩酸ドネペジルとメマンチンの併用療法は推奨されている。しかしながら、この併用療法の認知機能に影響をもたらす病態機序は、不明である。

【目的】

脳波をもちいた事象関連電位(event-related potentials: ERPs)は、特定の刺激により誘発されたヒトの情報処理過程を電気生理学的反応として示される電位であり、AD や軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)の研究に広く用いられている。今回われわれは、塩酸ドネペジルで治療中の AD 患者にメマンチンを追加投与し、認知機能を評価するため、ERPs をもちいて評価した。また、メマンチンによって改善された認知機能の機序を調べるために、メマンチンの投与後の Mini Mental State Examination(MMSE)の結果で改善した群、悪化した群の 2 群にわけ ERPs を評価した。

【対象と方法】

対象は、DSM-IV TR(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、 4th edition text revision)分類と NINCDS-ADRDA (the National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)分類で、probable AD と診断された AD 患者 21 名(平均年齢、 70 ± 9 歳; 男性 8 名、女性 13 名)。患者は 1 年以内に頭部 MRI 検査を施行し、脳血管性認知症や水頭症などの器質性認知症を否定した。また、大うつや、他の神経疾患、採血検査異常値による認知症を除外した。すべての患者は、6 か月以上前から塩酸ドネペジルの継続、メマンチンを投与する少なくとも 3 か月前から塩酸ドネペジルの服用量を変更せず維持(平均投与量 8.2 ± 2.4 mg/day)した。塩酸ドネペジルの継続したまま、メマンチンは 5mg/day より開始し、1 週ごとに 5mg/day ずつ増量し、4 週間で 20mg/day まで到達後、3 か月間維持量を継続した。その間、他の薬の追加はなかった。メマンチンを投与する前と 3 か月後に、神経心理学的検査と ERPs を同日午後、2 時間以内に施行した。

神経心理学的検査には、中核症状を評価する改長谷川式簡易知能評価スケール(the revised Hasegawa dementia scale: HDS-R)、MMSE とアルツハイマー病評定尺度-認知-日本版

(the Japanese version of the Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale: ADAS-J cog)をもちいた。HDS-R と MMSE は認知症のスクリーニング検査で、ともに 30 点を満点とし、点数が高くなるほど認知機能が保たれていることを示す。ADAS-J cog は、AD 患者の重症度や症状の変化をみるためにもちいられる。0-70 点で採点され、得点が高いほど認知機能の低下が示される。また、行動心理症状を評価するため Behave-AD を施行した。Behave-AD は、AD に特徴的な BPSD を反映している。

脳波の電極の配置は、国際 10/20 法に準じた頭皮上の 20 チャンネルとした。すべての脳波検査はサーカディアンリズムを統一するため午後 2 時に脳波検査室でおこなった。

ERPs は、2 音弁別オドボール計数課題条件とし、刺激は 80dB のトーンバースト、提示時間は 100 ミリ秒、提示時間は 1.5 秒とし、パラダイムは標準刺激を 1000Hz、80%、標的刺激を 2000Hz、20%とした。まず初めに受動課題をおこない、その後、頭の中で標的刺激を数える計数課題をおこなった。ERPs は、Pz における N1 および P3 の頂点潜時・振幅を計測した。

メマンチン投与前と投与後 3 か月後に施行した 21 名の神経心理学的検査と ERPs のデータを、対応のある t 検定をもちいて解析し、危険率 5%を有意とした。

さらに、メマンチンの認知機能改善の病態生理を評価するために、メマンチンの投与前後の MMSE スコアの変化によって、改善した群と悪化した群の 2 群に分け、神経心理学的検査と ERPs のデータを解析し（対応のある t 検定）比較した。本研究の内容は、当院の生命倫理委員会に申請し、承認を得た。

【結果】

本研究において全員がメマンチン 20mg/day を継続し、重篤な有害事象はみられなかった。

21 例の全体で、メマンチンの投与前後において、HDS-R、MMSE、ADAS-J cog、Behave-AD に有意な変化は認めなかった。聴覚課題は全員が遂行できたが、標的課題の計数パフォーマンスは、80%未満であり不良であった。N1 および P3 成分の頂点潜時、振幅は、受動課題、計数課題ともに前後で有意な差は認めなかった。

21 名を MMSE の前後のスコアによって 2 群にわけ、メマンチン投与後に MMSE スコアが改善または変化なしの患者は 11 名、メマンチン投与後に MMSE のスコアが悪化したのは 10 名であった。この 2 群の臨床背景に差はみられなかった。

ERPs は、受動課題においてのみ有意な結果がでた。MMSE 改善群で、脳波上 Pz において N1 振幅がメマンチン投与後に有意に増高し、N1 頂点潜時は、延長傾向を示した。MMSE 悪化群で、N1 振幅が有意に減高し、P3 振幅が減高傾向であった。

【考察】

メマンチンの有効性を評価する検査法として電気生理学的検査である脳波や、ERPs で薬効評価の報告は少ない。そこでわれわれは、時間分解能が高く、SPECT や PET に比べ安価で、非侵襲的に認知機能を客観的に評価することが可能な ERPs をもちい、AD 患者の特徴を調べた。

ERPs の N1 成分は聴覚刺激後約 100 ms の潜時で頭頂部優位に陰性に現れる外因性の聴

覚誘発電位である。注意プロセスに関連するとされ、上側頭回が発生の起源と考えられている。過去の研究で、AD 患者では、N1 振幅が低下し潜時が延長すると報告されている。

一方 P3 は、認知処理を反映する内因性の ERP 成分であり、P3a (novelty P3) と P3b (狭義の P3) の 2 つの成分が重なったものである。P3a は P3b と比較し潜時が 60-80 ms 短く、前頭-中心部寄りに分布している。P3a は注意の定位に、P3b は認知符号化処理の終結あるいは作業記憶の更新に関連するといわれている。P3a は、タスクがなく注意が向かないような受動的な場合に観察され、P3b は、2 音弁別計数課題などのタスク負荷のある場合に観察できる。これは作業記憶に関連があり、情報処理資源の配分量を反映するとされ、認知機能を評価するために臨床でも利用されている。

計数課題において、標的課題の数を数える正解のパーセンテージは、80%未満であり(通常は 90%以上を評価可能とする)、ERPs から得られた結果を正確に評価することは困難であった。そのためわれわれは、認知症患者を対象にしていることから計数課題の他、受動課題を施行し評価した。

ERPs 成分と各神経伝達物質との関係について、アセチルコリンを反映するものとして聴性中潜時反応(middle latency auditory evoked response: MLR)の P1 成分、ドーパミンの機能を反映するものとしては P3a が示唆されている。

本研究において、メマンチン投与により、MMSE スコアの改善群で、脳波上の Pz において、N1 の振幅が有意に増高し、MMSE スコアの悪化群で N1 振幅が減高した。この結果は、メマンチンが頭頂部あるいは側頭部を刺激する可能性があることを示唆した。すなわち、メマンチンがこの領域を刺激し注意が高まった結果、MMSE スコアに改善をもたらしたと考えられた。なぜ、N1 におけるメマンチンの効果が、計数課題ではなく、受動課題にのみ有意になったのかという点については、計数課題のパフォーマンスが不良であったことが考えられる。パフォーマンスが不良になることにより本来の脳活動を示す電位が乱れ、オンライン上で得られた総加算波形に影響したと思われる。一方で、メマンチンが選択的注意ではなく、潜在的受動的な注意を増加させる可能性があることを示唆した。また、今回 P3a に有意差が出なかった理由として、P3a は薬効的にドーパミン機能を反映するので、グルタミン酸系のメマンチンの影響は反映されなかったことが考えられた。これらの所見は、メマンチンが頭頂部あるいは側頭部に関連した潜在的かつ、受動的な注意を増加させる可能性があることを示唆した。

ERPs を使用した AD 患者におけるメマンチンの作用についての研究は、さらなる症例の蓄積が望まれた。

【結論】

AD 患者における ERPs のオドボール受動課題は、メマンチンが認知機能改善をもたらす病態の解明に役立ち、薬効評価として感受性が高く、遂行機能が低下した症例においても客観的評価として有効であると思われる。