

【 1 】

氏 名	たかのまさつぐ 高野 雅嗣
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第645号
学位授与の日付	平成26年9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（神経）)
学位論文題目	Effects of memantine on event-related potentials in Alzheimer's disease under donepezil treatment (塩酸ドネペジルにて加療中のアルツハイマー病患者における事象関連電位を用いたメマンチンの作用の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 下 田 和 孝 (副査) 教授 金 彪 教授 上 田 秀 一

論 文 内 容 の 要 旨

【 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) 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、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition text revision (DSM-IV-TR)分類とthe National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) 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を継続、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±2.4mg/day)した。塩酸ドネペジルを継続したまま、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価尺度-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Behavioral Pathology in Alzheimer's disease (Behave-AD)を施行した。Behave-ADは、ADに特徴的なbehavioral and psychological symptoms of dementia (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時間生物学的条件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での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100ms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60-80ms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割合は、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た。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。

【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た。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

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、中等度から高度のアルツハイマー病 (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。しかしながら、メマンチンがADの認知機能を改善する生理的機序は十分には解明されていない。申請者は、塩酸ドネペジルで治療中のAD患者21名にメマンチンを追加投与し、認知機能を評価するため、event-related potentials (ERPs) をもちいて検討した。メマンチンは5mgより開始し20mgまで漸増、3か月間維持量を継続した。その前後で、心理検査には、認知機能全般を評価するMini-Mental State Examination (MMSE) と行動心理症状を反映するBehavioral Pathology in Alzheimer's disease (Behave-AD) を施行した。また、ERPsには2音弁別オドボール課題を用い、受動課題、計数課題をそれぞれで計測した。21名中、メマンチン投与後にMMSEで改善または変化なしの患者は11名であった。またメマンチン投与後にMMSEが悪化したのは10名であった。ERPsは、MMSE改善群で、頭皮上PzにおいてN1の振幅が有意に増高した一方、MMSE悪化群ではN1振幅が減高した。ERPsのN1成分とは、聴覚刺激が到達してから約100msの潜時で、上側頭回や頭頂葉から発現する頭頂部優位に陰性の一部内因成分を含む外因性の聴覚誘発電位であり、注意力に関連するとされる。メマンチンがこの領域を刺激し注意力が上昇した結果、MMSEスコアの改善をもたらす可能性が示唆され、ERPsは、メマンチンの認知機能改善をもたらす生理的機序の解明および客観的評価に有効であると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、メマンチンが認知機能改善をもたらす生理学的機序を明らかにする上で、塩酸ドネペジルで加療中の中等度から重度のAD患者を対象とし、非侵襲的なERPや神経心理学的検査を用いて前向きかつ客観的に評価したものである。本検討の内容は大学倫理委員会に申請し承認を受け、すべての症例に検査・治療についての副作用についての説明をおこない同意を得ている。以上より、本研究方法是妥当なものと判断できる。

【研究結果の新奇性・独創性】

これまでの報告では、中等度から高度ADに対する塩酸ドネペジルとメマンチン併用療法についての認知機能改善効果は確認されているが、作用機序の異なる2剤の併用療法の認知機能改善効果や、認知機能に影響をもたらす基本となる生理学的機序については、結論が出ていない。また、その生理学的機序を解明する上でERPを用いた研究はなされておらず、ERPを用いてメマンチンの認知機能改善に及ぼす生理学的機序についての可能性を示唆している。以上より、本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、適切な対象群の設定の下、正しい研究手法と適切な統計解析を用いて得られたデータに基づき、論理的に考察を展開しており、AD患者におけるERP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生理学的機序の解明および客観的評価として有効であると結論を導き出しており、結論は妥当と考える。

【当該分野における位置付け】

今まで明らかになっていない、メマンチンの作用機序を、ERPを用いた新たな方法で明らかにした。この新知見は臨床的に重要かつ大変有益なもので、当該分野への貢献度も高いと評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、認知症診療に携わり、臨床神経学や神経生理学の知見を学んだうえで、仮説をたて、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。それに基づいて作成した論文は当該領域の国際誌への掲載が受理されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は、質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。従って、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Neuroscience and Biomedical Engineering

1 : 34-39, 2013