
光トポグラフィを用いた 抗認知症薬の作用と効果発現の検討

Consideration in action and effect of anti-dementia medications
by NIRS (Near-infrared spectroscopy)

島根大学医学部精神医学講座

和氣 玲*

諸言

近年の高齢化に伴い、我が国における認知症患者の絶対数は年々増加している。2012年、認知症患者数は300万人を超え、2002年の140万人から、この10年間で倍増していることが厚生労働省の推計で明らかになっている¹⁾。中でもアルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease; AD) は、脳血管性認知症、レビー小体型認知症と並んで、国内では最も多いタイプの認知症であり、もの忘れなどの記憶障害、判断力の低下、見当識障害などを主な症状とする進行性の神経変性疾患である。ADは病気が進行すると、日常生活すべてにおいて介護が必要な状態となり、Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) と呼称される。興奮、易怒性、徘徊などの行動・心理症状を伴うこともあり、患者本人のみならず家族の身体的及び精神的負担が極めて大きい疾患の一つである。

ADの治療薬は、これまで国内ではドネペジル塩酸塩しか認可されていなかったが、新たに2つのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が追加となり、これらの治療効果について様々な報告が出てきている。また、ドネペジルはレビー小体型認知症の適応が新たに追加になった。ガランタミンには、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用以外にも、ニコチン受容体に結合しアセチルコリンの放出を増強するアロス

テリック作用があり、ドネペジルで治療効果が認められない患者さんにおいても効果を発揮する可能性がある。特に、興奮・攻撃性、不安、脱抑制、異常行動に有意な効果を認めるという特徴があり、半減期が短いため、1日に2回飲む必要があるが、半減期が短いことによる利点も報告されている²⁾。リバスチグミンはアセチルコリンエステラーゼだけでなく、他にもアセチルコリンの分解に関わる酵素であるブチリルコリンエステラーゼまで阻害する作用がある。つまり、アセチルコリンの分解に関わる酵素をダブルで阻害する。貼るだけで薬を作用させることが出来るという利点もある。

2011年1月、新たに中等度から高度ADの治療薬として、メマンチン塩酸塩が製造販売承認を取得した。脳内のアセチルコリンを増やし、神経間の伝達をスムーズにすることにより認知症を改善するドネペジルに対し、メマンチンは神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体であるN-メチル-Dアスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartate; NMDA) と結合することにより、グルタミン酸過剰による神経細胞傷害を防ぐという作用を有する。このようにメマンチンはドネペジルとは異なる作用機序を有するため、ドネペジルとの併用療法が可能であり、国内外の数多くの臨床試験においてその有用性が評価されている^{3,4,5)}。

ただし、いずれの薬剤も一定期間の認知機能を改

* Rei Wake: Department of Psychiatry, Shimane University Faculty of Medicine

善し、認知機能障害の進行を抑制する効果を持つが、病態そのものを改善する薬剤とはいえない。そこで、AD の早期診断・早期治療が重要な課題となっている。AD の早期診断に関しては、SPECT、PET、fMRI などを用いた研究が広く行われ、一定の知見が得られているが、これらには大規模な施設を必要とし、放射能による被曝をはじめとする侵襲性や多大なコストを要するなど、いくつかの問題点も抱えている。

そこで本研究では、中等度および高度 AD 患者における、ドネペジルで治療中のメマンチン追加、またはガラントミン新規投与の認知機能、BPSD に加え、介護負担に及ぼす影響とその関連について評価した。さらに NIRS を用い、メマンチンの効果と脳血流との関連についても詳細な検討を行った。

対 象

対象は、島根大学医学部附属病院精神科神経科または医療法人同仁会あさひクリニックに通院中の外来患者のうち Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV) および International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10) の診断基準で AD と診断された患者群で、ドネペジル投与メマンチン併用群（併用群、 $n=19$ 、 77.9 ± 9.8 歳）とドネペジル投与メマンチン非投与群（対照群、 $n=18$ 、 79.8 ± 4.6 歳）の 2 群に分割した。また、新規ガラントミン投与群（ $n=8$ 、 81.1 ± 4.2 歳）とドネペジル単独群（ $n=14$ 、 80.0 ± 4.1 歳）の 2 群に分割した。

方 法

メマンチンの併用群はドネペジルの治療を継続し、メマンチンを 24 週間、反復経口投与した。メマンチンの投与は 5mg/日より開始し、1 週間に 5mg ずつ増量していき 20mg/日を維持量とした。ガラントミンは 8mg/日より開始し、2 週間に 8mg ずつ増量していき 24mg/日を維持量とした。登録時、登録 4 週後、12 週後、24 週後の 4 回にわたり、Clinical Global Impression - Improvement scale（臨床全般印象改善度；CGI-I）、Mini-Mental State Examination (MMSE)、Clock Drawing Test（時計描画テスト；CDT）、Neuropsychiatric Inventory（行動および心理症状の評価；NPI）、Japanese version of the ZaritBurden Interview（介護負担の評価；J-ZBI）および Near-infrared spectroscopy（近赤外分光法；NIRS）を測定した。

本研究は、島根大学医学部倫理委員会の審査を受け、承認を得て行った。被験者及び家族に対しては、書面にて研究の目的、検査の内容等を事前に説明し、

署名による参加の同意を得た。

結 果

症状全般の評価では、CGI-I で 4 週の時点から併用群と対照群との間に有意な差が認められ、認知機能の評価では、MMSE では 24 週から、CDT では 12 週の時点から併用群と対照群との間に有意な差が認められた。新規ガラントミンの認知機能の評価では、MMSE で 12 週の時点から、CDT では 24 週の時点からガラントミン群とドネペジル群との間に有意な差が認められた。BPSD の評価では、NPI で 24 週の時点からガラントミン群とドネペジル群との間に有意な差が認められた。

BPSD の評価では、NPI で 12 週の時点から併用群と対照群との間に有意な差が認められた。NPI の項目別スコアについては、投与 24 週後の時点では、妄想／興奮／うつ・不快／不安／無為・無関心／易刺激性・不安定性／異常行動において、併用群と対照群との間に有意な差が認められた。介護負担の評価では J-ZBI で 12 週の時点からガラントミン群とドネペジル群との間に有意な差が認められた。

介護負担の評価では、J-ZBI で 12 週の時点から併用群と対照群との間に有意な差が認められた。J-ZBI の下位項目 22 項目中の 8 項目で、併用群と対照群との間に有意な差が認められた。NIRS 測定については、Oxy-Hb 積分値の 0 週からの変化量を、併用群と対照群とで比較したところ、24 週において CH5（右中前頭回）および CH7、CH8（左上前頭回）において、投与群と対照群の間で有意な差が認められた。また、この 3 つのチャンネルの平均値と、MMSE、CGI-I のスコアとの間に有意な正の相関が認められた。血流の評価では、NIRS 測定で左上前頭回に当たる CH8 においてガラントミン群の Oxy-Hb 量が保たれていることが観察されたが、FDR 補正の結果、両群の間に統計学的な有意差は認められなかった。

考 察

現在まで抗認知症薬は 4 剤認可されている。私たちは、認知症の鑑別を行い、その認知症にあった治療の選択を行い、患者様、家族や介護を負担する方の人生を少しでも良くしていく必要があると感じている。このためにも、私たちは、それぞれの薬剤の知識や特徴を知り、今後の高齢化社会に向けて認知症の患者様にどのタイミングでどの薬剤を選択するかという大事な選択を任されている。本研究ではコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジルと併用し

た際のメマンチンの有効性を、認知機能や BPSD、介護負担などの評価尺度を用いて評価を行った。認知機能の評価では、メマンチン併用は MMSE で 24 週から、CDT で 12 週、ガラントミンでは 24 週の時点から併用、新規群と対照群との間に有意な差が認められた。今回の検討からも、AD の中核症状である認知機能障害に対するメマンチンやガラントミンの有効性が示唆されており、進行性の変性疾患である AD 患者で認知機能の悪化を抑制できたことの臨床的意義は大きいものと考えられる。BPSD を評価する NPI や介護負担を評価する J-ZBI における得点変化量の継時的推移でも、メマンチン併用群、ガラントミン新規群とも有意な差が認められた。さらに前頭葉の脳血流については、上前頭回を中心とするいくつかのチャンネルで有意な脳血流減少抑制を認めた。これらの所見から認知機能の低下が抑制され、介護負担の軽減につながったのではないかと推察した。今後はさらに症例数を重ね、その他の抗認知症薬を含めた大規模な研究を行う必要がある。

結 語

中等度および高度 AD は、患者にとって苦痛であるとともに介護者の大きな負担も伴う疾患である。本研究では、中等度から高度 AD 患者にメマンチン追加投与または、ガラントミンを投与することにより、前頭前野の血流低下が抑制され、総合的な臨床症状、認知機能、BPSD を改善し、介護者の介護負担を軽減させることが示唆された。

参考文献

- 1) 厚生労働省, 2012. 報道発表資料「認知症高齢者数について」
- 2) Herrmann N et al : Am J Geriatr Psychiatry 2005
- 3) 中村祐, 本間昭, 北村伸, 吉村功, 2011. 新規 NMDA 受容体拮抗剤であるメマンチン塩酸塩の中等度から高度アルツハイマー型認知症に対する第Ⅲ相試験: 有効性及び安全性の検討. 老年精神医学雑誌 22, 464-73.
- 4) Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I, Memantine Study Group, 2004. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA 291(3): 317-24.
- 5) Tomoko Araki, Rei Wake, Tsuyoshi Miyaoka, Kazunori Kawakami, Michiharu Nagahama, Motohide Furuya, Erlyn Limoa, Kristian Liaury, Sadayuki Hashioka, Kenta Murotani and Jun Horiguchi, 2014: The effects of combine treatment of memantine and donepezil on Alzheimer's Disease patients and its relationship with cerebral blood flow in the prefrontal area. International Journal of Geriatric Psychiatry 29(9): 881-889.

この論文は、平成 27 年 4 月 25 日 (土) 第 20 回中・四国老年期認知症研究会で発表された内容です。