

報告番号	香大医博乙 第 279号
------	--------------

## 学位論文の内容の要旨

氏名	坂東伸泰
----	------

論文題目	Preliminary evidence that rivastigmine-induced inhibition of serum butyrylcholinesterase activity improves behavioral symptoms in Japanese patients with Alzheimer's disease
------	--

**(論文要旨)**

【はじめに】リバスチグミンはアセチルコリンエステラーゼのみならず、ブチリルコリンエステラーゼ (butyrylcholinesterase; BuChE)も阻害するという特徴を有する。最近になり、国内後期第Ⅱ/第Ⅲ相試験の事後解析として血漿中BuChE活性阻害とADAS-Jcog. (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale日本語版)との関連性が報告された。それによると、血漿中BuChE活性阻害は用量依存的に認められ、血漿中BuChE活性を40%以上阻害するグループではADAS-Jcog.の総合得点が改善したが、特に記憶ドメインで有意な改善が見られたと述べられている。一般診療において、測定が簡便な血清BuChE活性でリバスチグミン治療効果がある程度予測できれば、バイオマーカーとして血清BuChE活性を経時的に検査することで①治療効果が高い患者とそうでない患者とが識別できる、②血液検査を考慮しながら増量のタイミングを計れる、というメリットが考えられる。

【目的】リバスチグミンを使用したアルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease; AD) 患者の血清BuChE活性阻害率と認知機能、客観的行動評価、患者の意欲ならびに介護者の負担改善効果について検討した。

【対象および方法】当科外来受診した新規リバスチグミン単独投与、軽度～中等度 AD 患者 61 名を解析対象とし、24 週間観察した。AD の診断については DSM-IV の AD 診断基準で probable AD と診断でき、臨床症状、頭部 MRI、SPECT、血液検査等からレビー小体型認知症や脳血管認知症、甲状腺機能低下に伴う認知症など AD 以外の認知症を除外した。さらに、リバスチグミン投与前の MMSE が 10 点未満の患者も解析対象から外した。リバスチグミンは用法・用量に準じて、全例 4.5mg/日の導入量で投与を開始し、4 週間毎に 4.5mg 維持量の 18mg/日まで増量した。認知機能は MMSE (Mini-Mental State Examination)、客観的行動評価尺度は改定クリクソン尺度 (Japanese version of modified Crichton Geriatric Behavioral Rating Scale; CGBRS)、意欲の尺度は (Vitality Index; VI)、そして介護者負担尺度は (Japanese version of Zarit Burden Inventory; ZBI) を用い投薬前後でそれぞれスコアリングを行った。全般的臨床評価は CGI-C (Clinical Global Impression of Change scale) により、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」、の 7 段階で評価した。血清 BuChE 活性 (測定方法: p-ヒドロキシベンゾイルコリンを基質とする紫外部測定法、院内基準値; 229~521U/L) は院内での通常の生化学検査 (肝機能マーカー) として測定した。尚、通常、血清 BuChE 活性は肝機能マーカーとして測定されているため、同時に AST (GOT) (院内基準値; 8~38U/L), ALT (GPT) (院内基準値; 4~44U/L) についても測定し、血清 BuChE 活性の低下がリバスチグミンの薬理作用に基づくかの判断指標とした。

【結果】全患者において血清BuChE活性はリバスチグミン投与前後で有意に低下 ( $p < 0.001$ ) し、MMSE score、VI score、CGBRS scoreで有意な改善が認められた。臨床上BuChE阻害剤の効果発現に必要なBuChE活性阻害率は40%以上と報告されているため、全患者を血清BuChE活性阻害率40%以上 (高阻害率群 high inhibitory rate; HIR) と40%未満 (低阻害率群 low inhibitory rate; LIR) の2群に分けて検討した。その結果、両群ともMMSE score、VI score、CGBRS scoreでは有意に改善が認められたが、特にHIR群でCGBRSのサブスケールにおいて協調性、落ち着きのなさ、余暇 ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.007$ ,  $p < 0.001$ ) が、さらにVIのサブスケールにおいてはリハビリ・活動 ( $p = 0.005$ ) が有意に改善していた。

【結論】今回、血清BuChE活性阻害率の程度に関わらず、認知機能、客観的行動評価、意欲において有意な改善が見られたが、特に協調性のなさ、落ち着きのなさ、あるいは活動性低下が見られるAD患者における有効な血清BuChE活性阻害率は40%以上必要であることが示唆された。(1417文字)

掲載誌名	Geriatric and Gerontology International		
	第 巻, 第 号		
(公表予定) 掲載年月	2016 年 8 月 (オンライン公表)	出版社 (等) 名	Japan Geriatrics Society
Peer Review	(有) 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。