




## 学位論文審査の結果の要旨

平成29年 1月31日

審査委員	主 査	田 宮 隆 
	副 主 査	芳 地 一 
	副 主 査	舛 形 尚 
申 請 者	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	
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格      (該当するものを○で囲むこと。)	

【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。

本研究に関する学位論文審査委員会は平成29年1月31日に行われた。

本研究は、リバスチグミンを使用したAD患者の血清BuChE活性阻害率を検討したところ、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場合、有効な血清BuChE活性阻害率は40%以上必要であることを指摘したもので結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果としては、血清BuChE活性がバイオマーカーとして一般臨床の場で有用であることを指摘した点に意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士（医学）の学位論文に十分値するものと判断した。

審査においては、

1. BuChE活性のみ阻害した場合、認知機能がどうなるかについて検討した研究はあるか？
2. 今回、BuChE活性はフォローアップの途中段階でも測定しているか？
3. BuChE活性阻害率の高い群と低い群で糖尿病などの合併症に偏りはあったか？
4. BuChE活性阻害率に高低が生じる原因は？
5. ADのどの程度の患者に薬物が有効か？
6. BuChE活性を阻害した場合、アミロイドβの産生も抑制するのが？またそれを検討した研究はあるか？
7. フォローアップの途中段階でBuChE活性阻害率と評価尺度との検討は行ったか？
8. BuChE活性阻害率の高低で分けた検討で、クリクトン尺度やVI尺度で有意差が出た症状はADで临床上重要なのか？
9. BuChE活性阻害率は24週以上の長期フォローではどうなるのか？
10. 今回はBuChE活性阻害率を検討しているが、AChE活性阻害率の検討できないか？
11. BuChE活性やAChE活性の阻害率とPETとの相関を検討した研究はあるか？

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に回答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

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

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。