

## 学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部門	分子神経機能学
学籍番号	10D732	氏名	石川一朗
論文題目	The effect of memantine on sleep architecture and psychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease		
(論文要旨)			
<p>【背景・目的】</p> <p>アルツハイマー病(AD)患者では近時記憶の障害や実行機能の障害を中心とした緩徐に進行する認知機能障害を認める。また AD 患者では妄想や興奮、攻撃性の亢進というような認知症に伴う行動心理症状(BPSD)を認めることも知られている。</p> <p>高齢者では睡眠構造の変化や睡眠覚醒リズムの変化が生じることが多いが、AD 患者ではその変化がより顕著である。AD 患者では総睡眠時間の短縮のみならず、睡眠効率の低下や非レム睡眠 I 期の相対的増加、徐波睡眠の減少などが認められ、睡眠障害を呈する場合が多い。さらに periodic limb movement(PLM)指数や睡眠時無呼吸低呼吸指数が増加することで中途覚醒回数や覚醒時間が増加する原因となる。</p> <p>メマンチンは非競合的 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬であり、従来より用いられてきたコリンエステラーゼ阻害薬とは異なる機序で認知機能低下抑制効果を発揮する。メマンチンの BPSD 改善効果を示した報告は多く認められる。しかしメマンチンが AD 患者の睡眠構造に対してどのような影響を与えるかについては明らかにされていない。</p> <p>そこで本研究はメマンチンが AD 患者の睡眠構造に与える影響について終夜睡眠ポリグラフ検査(PSG)を用いて評価することを目的とした。</p> <p>【方法】</p> <p>2011年10月から2013年3月までに香川大学医学部附属病院精神科神経科へ入院した AD 患者を対象とした。</p> <p>メマンチンの投与方法は通常の使用法に則り、5 mg/日より開始して1週間ごとに5 mgずつ漸増し、20 mg/日とした。対象となる患者はメマンチン投与開始前と投与開始4週間経過後に各種検査を実施した。PSG では総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒回数、総睡眠時間当たりの各睡眠ステージの割合の変化、PLM 指数などの変化を評価した。</p> <p>認知機能評価尺度として Mini-Mental State Examination (MMSE)、BPSD の評価尺度として Neuropsychiatric Inventory (NPI)を用いた。</p> <p>本研究は香川大学医学部倫理委員会に承認を得ており、実施に当たり本人家族に文書にて説明を行い、同意を得た。</p> <p>【結果】</p> <p>期間中に入院した AD 患者は27名で、そのうち12名(79.0±4.1歳 男性4名 女性8名)の患者が研究を完遂できた。</p> <p>PSG の数値変化としては総睡眠時間が 254.0±56.6 分から 338.9±78.5 分(p&lt;0.01)、睡眠効率が 46.2±9.7%から 60.8±13.7%(p&lt;0.01)へそれぞれ増加した。総睡眠時間当たりの非レム睡眠 I 期の割合は 48.6±8.7%から 40.9±11.3%(p=0.02)へ減少、非レム睡眠 II 期の割合は 37.3±7.2%から 42.7±9.4%(p=0.02)へ増加した。単位時間当たりの中途覚醒が 9.7±4.8 回/時から 5.7±4.1 回/時(p&lt;0.01)、PLM 指数が 22.5±27.5 回/時から 16.6±24.3 回/時(p&lt;0.01)へそれぞれ減少した。</p> <p>NPI の合計値は投与前の 13.8±12.9 から 5.8±4.3(p&lt;0.01)へと改善した。NPI の下位項目においては不安が 1.8±1.5 から 0.7±1.2(p=0.04)、易刺激性/不安定性が 2.0±2.6 から 0.7±1.2(p=0.04)へと改善した。</p>			

MMSEの結果はメマンチンの投与前後で有意な変化は認められなかった。メマンチン投与による有害事象は認められなかった。

【考察】

高いPLM指数の患者では下肢の動きにより覚醒が導かれ、頻繁な睡眠の中断が起こる。PLMがおこる正確な機序はまだ解明されていないが、ドパミン系の機能低下が病態生理に関与すると考えられている。ドパミンとNMDA受容体との間の機能上の相互作用があることや、NMDA受容体機能の調整はドパミン作動シグナルの変化の原因となるということ、メマンチンがラットの前頭前皮質と線状体における細胞外ドパミン放出と代謝の有意な増加もたらすということなどから、メマンチンがドパミン作動性機能のレベル低下を回復させ、それによりPLM指数を低減させ、睡眠の分断化が改善させられるのではないかと考えられた。

【結論】

今回の研究から、メマンチンのPLMを減少させる特性により、睡眠の断片化の改善や総睡眠時間の延長などをもたらすことが証明された。

掲 載 誌 名	Acta Neuropsychiatrica			第	卷, 第	号
(公表予定) 掲 載 年 月	掲載受理 2015年10月24日	出版社(等)名	Cambridge University Press			
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。