

## 学位論文審査の結果の要旨

平成 28 年 2 月 4 日

審査委員	主査	西山 成			印
	副主査	埜地 一			印
	副主査	三木 崇弘			印
願出者	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				
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。)				
<p>〔要旨〕</p> <p>【目的】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、アルツハイマー病(AD)患者ではその変化がより顕著である。AD患者では 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し、健常高齢者に比べて睡眠が断片化し、全体的に睡眠は浅くなる。メマンチンは非競合的 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬として働き、AD の進行抑制効果を発揮する。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。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】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。メマンチンは 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 PSG、Mini-Mental State Examination (MMSE)、Neuropsychiatric Inventory (NPI) を実施した。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】研究を完遂できた対象は 12 名(79.0±4.1 歳 男性 4 名 女性 8 名)であった。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。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。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。</p> <p>【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 発生の機序はドパミン系の機能低下が関与すると考えられている。ドパミンと NMDA 受容体</p>					

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。

本研究に関する学位論文審査委員会は平成28年1月25日に行われた。

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関してPSGという睡眠構造を客観的に評価できるツールを用いて、その睡眠が改善するということを指摘したものであり、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は当該分野において実用的意義があり、学術的価値も高い。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定した。

審査においては

- ・ PLMSの発生機序について
- ・ メマンチンの内分泌機能へ与える影響について
- ・ 若年性ADへの効果ははたして同様のものか否か
- ・ 他の抗認知症薬(コリンエステラーゼ阻害薬)で睡眠へ与える影響に差があるか
- ・ パーキンソン病関連疾患での効果はどうか
- ・ ドパミン類似物質を投与した場合の健常者とAD患者の場合の違いはどう考えるか
- ・ PLMSの減少率と臨床的効果の意義について
- ・ 入院による環境変化がどの程度影響したか
- ・ メマンチンの副作用である傾眠の影響はどうか
- ・ 対象集積の手順や方法論について
- ・ メマンチン投与前の加療の有無について
- ・ 不眠に対してのベンゾジアゼピンなどの使用の有無について
- ・ 今研究のような「結果が得られやすい」と考えられる患者の特徴はあるか
- ・ メマンチン投与によるドパミン機能改善の機序について
- ・ 今回のように朝分1投与の薬剤が夜間の睡眠状態改善に寄与するのはなぜか

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応答し、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	Acta Neuropsychiatrica			第	卷, 第	号
(公表予定) 掲 載 年 月	2015年 11月	出版社(等)名	Cambridge University Press			

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。