

学位論文の要旨

認知症治療薬の適正使用に関する研究 ～ドネペジルとメマンチンの精神科薬物療法に対する有用性の 検討～

大学院薬学研究科医療薬学専攻 中村友喜

(指導教員：三輪高市)

序論

現在、アルツハイマー型認知症 (Alzheimer-type Dementia : AD) の中核症状の治療には、コリンエステラーゼ阻害薬 (cholinesterase inhibitor : ChEI) であるドネペジル塩酸塩 (donepezil hydrochloride : DNP)・ガランタミン臭化水素酸塩・リバスチグミンと *N*-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗薬であるメマンチン塩酸塩 (memantine hydrochloride : MEM) の 4 種類が処方されている。これらの治療薬は AD の進行抑制効果については基本的な差はないが、認知症の原因疾患や重症度、剤型、肝機能や腎機能、認知症に伴う行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia ; BPSD) などによって使い分けされている。また、AD 患者の BPSD に精神科薬物療法を実施する場合、加齢に伴う生体機能の変化や身体合併症治療薬と向精神薬の相互作用、認知症の進行に伴う自己の状態表出の困難化などに注意が必要である。

そこで本研究では薬剤師の視点から、精神症状が改善され、有害事象や日常生活動作 (activities of daily living : ADL) に対する悪影響は最小限となる薬物療法を組み立てるために、DNP と MEM の臨床での問題点を整理し、対策を提案することで、AD 患者に対してより有効かつ安全な薬物療法を提供できることを目的とした。

第 1 章 AD 患者における認知症治療薬と向精神薬に関する処方調査

精神科病院に入院する AD 患者では、BPSD に対して向精神薬が処方されることが多い。しかし、抗精神病薬やベンゾジアゼピン (benzodiazepine : BZD) 系薬の有害事象から、誤嚥性肺炎や転倒骨折等の ADL に影響する重大なアクシデントに発展することもある。そこで、AD 患者における ChEI と MEM の処方状況と抗精神病薬と睡眠薬の併用及び投与量に関する処方調査を実施した。

当該患者 84 例を ChEI 単剤群、MEM 単剤群、ChEI・MEM 併用群、認知症治療薬処方なし群の 4 群に分類し解析した結果、ChEI 単剤群では、睡眠薬の処方率は他の群よりも有意に高く、睡眠薬のジアゼパム (diazepam : DAP) 換算値は認知症治療薬処方なし群及び MEM 単剤群よりも有意に高かった。このことから、ChEI によって中枢神経系

が精神病症状を誘発しない程度に興奮したことによって、睡眠薬の処方率や DAP 換算値が増加したものと推察された。また、MEM 単剤群では、BZD 系睡眠薬の処方率は他の群よりも有意に低く、DAP 換算値は認知症治療薬服用なし群と有意差がなかったことから、MEM の鎮静効果によって睡眠薬投与量の抑制につながったものと考えられた。

第 2 章 ペントバルビタール誘発睡眠による DNP と MEM のマウスの睡眠への影響

第 1 章から得られた ChEI と MEM の睡眠薬に関する考察について、DNP と MEM の睡眠への影響をマウスで検証した。ddY 系雄性マウスに DNP または MEM を腹腔内投与した後にペントバルビタールを腹腔内投与 (45mg/kg) し、正向反射消失までの時間 (睡眠潜時) 及び正向反射消失から回復までの時間 (睡眠時間) を測定した。その結果、睡眠潜時は、0.03mg DNP 投与群で有意に延長した。睡眠時間については、MEM 投与群で延長傾向がみられたが有意差は確認できなかった。この結果は、第 1 章で示された DNP の ChEI による中枢神経系の軽度な興奮の可能性を支持するものと考えられた。

第 3 章 液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) を用いた DNP と MEM の血清中濃度同時測定系の開発

AD 患者に対して DNP と MEM を用いる場合の注意点として、DNP は加齢に伴う肝機能の低下に、MEM は糸球体ろ過率や腎血流量の低下によって、半減期が延長する可能性があることがあげられる。薬剤師が有効性と安全性の高い臨床用量を医師に提案するためには、DNP や MEM の血清中濃度は重要な指標の一つである。DNP または MEM の濃度を独立に測定すること分析法はこれまでも報告されているが、DNP と MEM を AD の患者血清を用いて同時に測定した報告はない。さらに、従来分析方法では、血清からの薬物抽出方法が複雑であるが、臨床応用のためには、そのような操作は単純かつ迅速であり、想定される血清濃度の範囲内で高い再現性が得られなければならない。また、採血の必要性を低減するためには、少量の血清による分析が望ましい。本研究では、内部標準にフェナセチンを用いた LC/MS/MS によって、マウスに投与した DNP と MEM の血清濃度を同時に測定する簡便で迅速かつ正確な方法を開発した。

この測定法における前処理は内部標準を含む混合有機溶媒による除タンパクのみで血清濃度を測定することができた。また、各化合物の検量線は、臨床上の血清薬物濃度の範囲内で良好な直線性を示した。これらより、本研究で確立された血清中濃度測定法はヒトにも応用可能であると考えられた。

第 4 章 AD 患者における DNP・MEM の血清中濃度の測定

第 3 章の測定法を用いて AD 患者の DNP と MEM の血清濃度を測定した。

5 mg DNP を投与群の血清中 DNP 濃度は 26 ± 6 ng/mL (n=4) であり、20 mg MEM を投与した群の血清中 MEM 濃度は 123 ± 50 ng/mL (n=4) であった。DNP の毒性発現域である 50 ng/mL を超える患者が 1 名みられた。この患者には DNP の有害事象は発生していなかったが、消化器症状（悪心・嘔吐など）や循環器症状（徐脈・洞性不整脈など）、呼吸障害、縮瞳などのコリン作動性の副作用のモニタリングをしながら、DNP の代謝を阻害するような薬剤の併用は避け、必要であれば投与量の減量を医師に提案すべきであると考えられた。

また、MEM の血清中濃度は AD 患者の体重にも影響されることが明らかになり、MEM の処方時には腎機能に加えて、患者の体重についても考慮する必要があることが示唆された。対象患者は DNP と MEM に加えて、1～9 剤の薬剤を併用していたことを考慮すると、この方法は DNP と MEM を 選択的に同時に定量する有効な方法であり、AD 患者に対する効果的かつ安全な薬物療法の提供に貢献できるものと考えられた。

結論

AD 患者に対して精神科薬物療法を実施する場合、低用量の DNP で精神症状の悪化の可能性があるため、精神症状に対する向精神薬の併用の前に、DNP の服薬状況や代謝に影響を及ぼす薬剤の併用などにも注目する必要があること、MEM の投与量を決定する際には、過鎮静を引き起こす向精神薬の併用を避けるとともに、患者の腎機能や体重にも着目する必要があることが示唆された。また、今回開発した血清中濃度測定法を用いることで有効性はあるが有害事象は回避できる投与量の決定が可能となり、薬剤師が処方提案を行う際の一助となるものと考えられた。

論文審査結果の要旨

【判定結果】

当委員会は、中村友喜氏による学位申請論文の審査および口述による諮問を行った結果、博士（薬学）の学位を授与されるに相応しいと判断した。

【判定理由】

申請された論文は、認知症治療薬の適正使用に関する研究で、処方調査から基礎的な動物実験、そして液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析 (LC/MS/MS) を用いた測定法の開発、それを用いた臨床研究で構成されており、認知症患者に対してより有効かつ安全な薬物治療を確立する報告である。

第一章では、精神科病院に入院するアルツハイマー病患者の 84 例におけるコリンエステラーゼ阻害剤と *N*-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体拮抗薬の処方状況と抗精神病薬と睡眠薬の併用及び投与量に関する処方調査を調べている。その結果、コリンエステラーゼ阻害剤の興奮に注意し、NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンを有効に用いることでベンゾジアゼピン系睡眠薬の投与を抑制され、転倒骨折等の有害事象回避につながる可能性を見出した。

第二章では、ペントバルビタール誘発睡眠によるコリンエステラーゼ阻害剤と NMDA 受容体拮抗薬のマウスの睡眠への影響を調べている。その結果、入眠潜時をコリンエステラーゼ阻害剤であるドネペジル塩酸塩は有意に延長し、NMDA 受容体拮抗薬のメマンチンでは有意な差を認めなかったことから、第一章で示したコリンエステラーゼ阻害剤が中枢神経の軽度な興奮の可能性を支持する可能性を見出した。

第三章では、LC/MS/MS を用いたドネペジル塩酸塩およびメマンチンの血清中濃度同時測定系を開発したものである。中村氏は、内部標準にフェナセチンを用いた LC/MS/MS によって、マウスに投与したドネペジル塩酸塩およびメマンチンの血清中濃度を同時に測定する簡便で迅速かつ正確な方法を開発し、ヒトにも応用可能であることを見出した。

第四章は、第三章で開発した LC/MS/MS を用いたドネペジル塩酸塩およびメマンチンの血清中濃度同時測定をヒトに応用したものである。その結果、アルツハイマー病患者の血清からドネペジル塩酸塩およびメマンチンの血清中濃度を同時にかつ特異的に定量することを見出し、効果的かつ安全な薬物療法の提供に貢献できる可能性を見出した。

以上の研究は、認知症治療薬の適正使用の基礎となるとともに、認知症患者の効果的薬物療法の開発に結びつく可能性を有する点で評価でき、博士の学位を授与することに値する。