

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591543

研究課題名（和文）11C ドネペジル PET を用いたアルツハイマー病へのドネペジル治療効果

研究課題名（英文）Therapeutic effect of donepezil administration for patients with Alzheimer's disease as shown by [¹¹C]-donepezil PET

研究代表者

目黒 謙一（MEGURO KENICHI）

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90239559

研究成果の概要（和文）：

アセチルコリン分解酵素阻害薬は、アルツハイマー病（AD）に対する確立された対症療法である。しかし、臨床的効果に関しては個人差が大きい。本研究では、ドネペジル PET を用いて、同薬剤に対する反応群と非反応群の違いを検討し、その効果を、心理社会的介入を用いて評価した。その結果、反応群は基準時の Distribution Volume (DV) と 6 ヶ月間の変化率 (%DV) が非反応群よりも高い値を示した。反応群は、回想法や見当識訓練などの心理社会的介入に対して反応が良好であった。ドネペジル PET は経口的に投与されたドネペジルの臨床効果や、心理社会的介入の効果を予測できることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

The aim of the study was to predict donepezil responders among patients with Alzheimer disease (AD) based on cognitive tests and PET. [¹¹C]-Donepezil PET examinations were performed before and after treatment for 30 randomly selected patients. The distribution volume (DV), which indicates the density of donepezil binding sites, was calculated using Logan graphical analysis. The DV at baseline and %DV change in the responders were found to be higher than in the non-responders, and these drug-responders were also good responders to psychosocial intervention such as group reminiscence therapy and reality orientation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	700,000	210,000	910,000
2010 年度	700,000	210,000	910,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：ドネペジル・PET・アルツハイマー病・注意力

1. 研究開始当初の背景

高齢社会を迎えた本邦において、増加する認知症疾患への対策は急務である。原因疾患として最も多いアルツハイマー病は、進行性の神経変性疾患であり、根治薬がないため対症療法が治療の基本戦略とならざるを得ないのが現状である。

確立された対症療法薬であるドネペジルやガランタミン、リバスチグミン等のアセチルコリン分解酵素阻害薬は、アルツハイマー病患者の認知機能低下を遅延させるだけでなく、作業療法や音楽療法、見当識訓練、グループ回想法等の心理社会的介入に対する反応も向上させ、生活の質を向上させることが報告されている (Meguro M et al, Age & Ageing 2008; 37: 469-473)。

本邦で最も使用されている薬剤はドネペジルであるが、医療現場で患者を診療していると、同薬剤に対して反応を示す患者 (responder) と、あまり反応を示さない患者 (non-responder) がおり、臨床的な効果に関しては個人差が多いことが分かる。もし同薬剤の効果を投与前に予測できれば、適切な薬剤選択やその後の心理社会的介入への応用が期待できるが、その手法は確立されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、神経心理検査ならびにドネペジルの標識化合物をトレーサーとした PET 画像検査を用いて、ドネペジルに対する反応群 (responder) の特徴を検出することである。

3. 研究の方法

(1) 研究 1

連続外来アルツハイマー病患者 127 名のうち、除外基準を満たさなかった 80 名を対象とした。男性 27 名女性 53 名、平均年齢は 81.6 歳、平均教育年数は 8.4、平均 MMSE 点数は 17.9 であった。

アルツハイマー病の診断は NINCDS-ADRDA に準拠し、全例 MRI を施行し血管性認知症その他の原因を除外した。

除外基準は、①以前にドネペジルを処方されていること、②全般的認知機能検査 Mini-Mental State Examination (MMSE) 検査結果が 9 点以下で、教示の理解が困難であること、③抗精神病薬や抗うつ薬の服用をしていること、④脳梗塞や頭部外傷、甲状腺機能異常やビタミン B 系の低下等、認知機能に影響を与える全身疾患を有していること、

④MRI で脳血管疾患を認めること、である。

対象患者に投与前調査として MMSE、注意遂行機能として WAIS-R 下位項目である符号問題 (Digit Symbol subtest: DigSm)、Trail Making Test A を施行した。

ドネペジル 3 mg/日を経口投与し、嘔気などの副作用のないことを確認した後、5 mg/日に増量し 6 ヶ月間経過を観察した。

服薬コンプライアンスの評価として、血中濃度を測定した。また、6 ヶ月後に同様の神経心理検査による評価を行った。

MMSE ならびに臨床的観察法である Clinical Global Impression (CGI) scale を薬剤効果の判定に用いた。

(2) 研究 2

PET 検査時間の制限のため、80 名全員に検査をすることは困難であったため、80 名から無作為に 30 名を抽出した。男性 7 名女性 23 名、平均年齢は 80.4 歳、平均教育年数は 8.5、平均 MMSE 点数は 17.5 であった。

その対象者にドネペジル投与前ならびに投与後 6 ヶ月後に 2 回、 ^{11}C -donepezil PET 検査を施行した。PET 機種は SET-2400W PET (島津、日本)を用い、7 分間のトランスミッションスキャン後、188.7 (107.3) MBq (5.1 (2.9) mCi) のトレーサーを静脈投与し、60 分間のエミッションスキャンを施行した。動脈化静脈から採血し血中 RI 濃度をカウントした。

画像解析としては、直径 1 cm の楕円形の関心領域を小脳・線条体・視床・前頭葉・側頭葉・頭頂葉・後頭葉・前方帯状回・後方帯状回・海馬に設定し、小脳以外の関心領域から個々人の平均 RI 値を計算した。脳内のドネペジルが結合するアセチルコリン分解酵素阻害薬の濃度を反映するとされている Distribution volume (DV) を、Logan 法を用いて計算した。

そして、DV 値と神経心理検査その他との関係を検討した。

本研究は全例、文書による同意を得て行った。また東北大学大学院医学系研究科ならびに東北大学サイクロトン RI センターの倫理委員会の承認を得た。

研究のデザインを図 1 に示す。

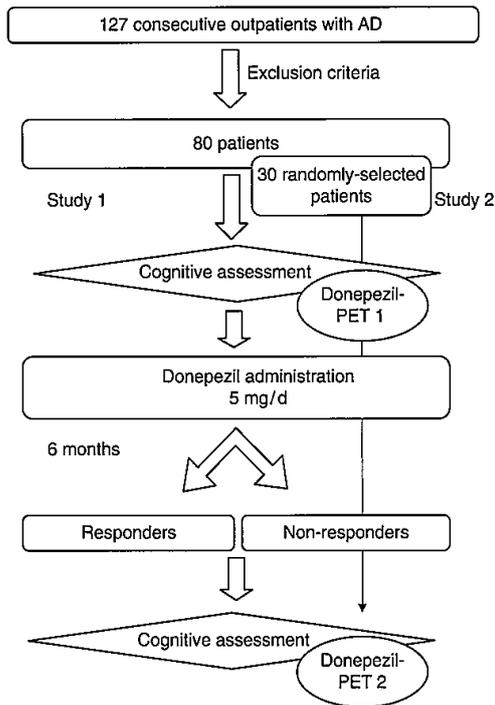


図1. 研究デザイン

4. 研究成果

(1) 研究1

MMSEおよびCGIにより、80名中35名が反応群 (responder) と判定された。

その反応群における基準時の符号問題検査は16.7 (5.3) (平均 (SD)) で、非反応群 (non-responder) の値13.9 (4.6) よりも有意に高い値を示した ($p < 0.05$)。

(2) 研究2

表1に示すように、30名中15名が反応群 (responder) で、基準時のDV量は、符号問題検査結果と正の相関を示した。

表1. 反応群 (responder) と非反応群 (non-responder) におけるDVおよび神経心理検査の結果

	Nonresponders (n = 15)	Responders (n = 15)	P
DV at baseline	14.6 (4.4)	19.1 (5.7)	0.021
%DV	-15.6 (3.3)	-44.8 (9.2)	0.006
MMSE	15.7 (3.5)	18.0 (3.0)	0.057
DigSm	11.9 (3.9)	16.7 (5.9)	0.022
TMTA	200.8 (128.7)	161.3 (118)	0.131

P values are from 1-tailed test.

Percentage change in the distribution volume (%DV) was calculated as $\%DV = (DV2 - DV1) / DV1 * 100$, where DV1 and DV2 indicate the DV at baseline and at 6 mo, respectively.

The U values in Mann-Whitney tests were 33 for DV at baseline, 0 for %DV, 40.5 for MMSE, 33.5 for DigSm, and 43 for TMTA.

DigSm indicates Digit Symbol test of Wechsler Adult Intelligence Scale Revised; DV, distribution volume; MMSE, Mini-Mental State Examination; TMTA, Trail-Making Test A.

また、表2に示すように、DVの6ヶ月間における変化量は、符号問題検査結果の変化量と正の相関を示した。

表2. 基準時のDV及びDVの変化量と神経心理検査の結果との相関

	DV at Baseline	P	%DV	P
Δ MMSE	0.168	0.228	-0.240	0.226
Δ DigSm	0.578	0.002	-0.667	0.009
Δ TMTA	0.183	0.208	-0.109	0.368
CGI	0.498	0.016	-0.794	0.002

The results are shown as Pearson correlation coefficients and P values from 1-tailed tests.

CGI indicates Clinical Global Impression; DigSm, Digit Symbol test of Wechsler Adult Intelligence Scale Revised; DV, Distribution volume, %DV, Rate of change of distribution volume from baseline to 6 months; MMSE, Mini-Mental State Examination; TMTA, Trail-Making Test A.

図2に典型例のドネペジルPET画像を示す。

反応群 (responder) の例は、77歳・教育年数8年の女性で、基準時のMMSEと符号問題検査結果は、20および25であった。

非反応群 (non-responder) の例は、84歳・教育年数6年の女性で、基準時のMMSEと符号問題検査の結果は、14および8であった。

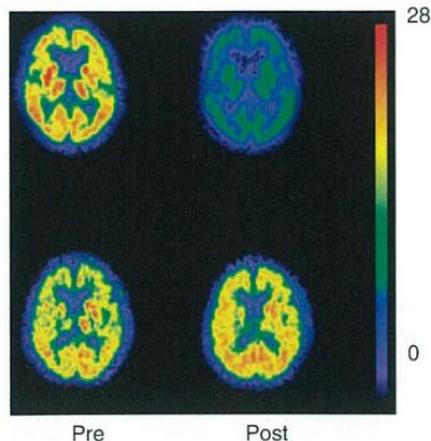


図2. 典型例のPET画像

上段に反応群 (responder)、下段が非反応群 (non-responder) の例を示す。

また、ドネペジルに対する反応群（responder）の判定は、MMSEおよびCGIにより行ったが、反応群のアルツハイマー病患者は殆ど症例において、ドネペジル投与後の心理社会的介入への導入がスムーズであった。

特に、個々人の遠隔記憶を聞きだして話してもらった回想法や、季節や日付などの見当識訓練の施行に際して、自発的な態度が見られたことが特徴である。これは、グループ回想法により社会性の向上が見られ、前方帯状回の糖代謝が増加したという先行研究を支持するものである（Akanuma K et al, Psychiatry Research: Neuroimaging 2011; 192(3): 183-187）。

以上より、ドネペジルPETはアルツハイマー病患者に対して経口的に投与されたドネペジルの臨床効果や、心理社会的介入の効果を予測できることが示唆された。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計1件）

①Masashi Kasuya, Kenichi Meguro, Nobuyuki Okamura, Yoshihito Funaki, Hiroyasu Ishikawa, Naofumi Tanaka, Ren Iwata, Kazuhiko Yanai. Greater responsiveness to donepezil in Alzheimer patients with higher levels of acetylcholinesterase based on attention task scores and a donepezil PET study Alzheimer Disease & Associated Disorders 査読有, Jun 9, 2011, Epub

〔学会発表〕（計0件）

〔図書〕（計1件）

①目黒謙一. 認知症医療学：自治体における認知症対策のために－田尻プロジェクトからの提言．新興医学出版社、2011年、東京．総198頁

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

目黒 謙一 (MEGURO KENICHI)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：90239559

(2) 研究分担者

岡村 信行 (OKAMURA NOBUYUKI)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：40361076

(3) 研究協力者

加藤 ゆり子 (YURIKO KATO)
東北大学・大学院医学系研究科・技術補佐員

中居 恵 (MEGURMI NAKAI)

東北大学・大学院医学系研究科・技術補佐員