

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	岡 瑞 紀
論文審査担当者	主 査	精神神経科学	三 村 將	
	放射線医学	陣 崎 雅 弘	内科学	鈴 木 則 宏
	衛生学公衆衛生学	武 林 亨		
学力確認担当者：			審査委員長：陣崎 雅弘	
			試問日：平成27年 7月13日	
<p>(論 文 審 査 の 要 旨)</p> <p>論文題名：Predicting the neural effect of switching from donepezil to galantamine based on singlephoton emission computed tomography findings in patients with Alzheimer's disease (アルツハイマー病患者におけるドネペジルからガランタミンへの切り替えのSPECTによる効果予測)</p> <p>本研究では、ドネペジルに反応しない軽度～中等度のアルツハイマー病患者36名に対し、ガランタミンへの薬剤切り替えを行うとともに、切り替え時のSingle Photon Emission Computed Tomography (SPECT)による脳血流所見が効果予測の指標となりうるかを検討した。ガランタミンへ切り替え後にNeuropsychiatry Inventory Brief Questionnaire Form (NPI-Q)におけるアパシー得点と、遂行機能を評価するDysexecutive Questionnaire (DEX)得点が有意に改善した。また、SPECTにおける前頭葉内複数領域のベースラインの局所脳血流が低いほど、薬剤切り替えに伴うアパシーと遂行機能障害の改善が大きいことが示された。ガランタミンはアパシーと遂行機能障害に関連する前頭葉機能に影響を与える可能性が示唆された。</p> <p>審査ではまず、質問票などに示された行動指標が正規分布していたかが問われた。ヒストグラムの検討により、指標としたデータはおおむね釣り鐘型で正規分布に従っていたが、より厳密に検討すべきであったと回答された。次に、局所脳血流と切り替え後の行動指標との関連について、両者が相関するだけではなく、局所脳血流が行動指標の変化を予測しうるのかと問われた。予測式を算出してはいないが、薬剤切り替え時の前頭葉脳血流値と、切り替え後の行動指標の変化に関する回帰分析により、前者は後者の予測となりうると回答された。また、脳血流SPECTを薬剤切り替え前後で撮像していない理由について問われた。これは本研究の限界の一つであり、脳血流の変化と行動指標の変化との関連は検証できていないと回答された。ガランタミンがアパシーと遂行機能障害に改善をもたらした作用機序は何かという質問に対しては、基礎研究における知見からガランタミンのニコチン系作用が想定されるが、本研究ではニコチン受容体への結合能などは測定しておらず、今後の課題であると回答された。本研究における薬剤切り替えの臨床的な意義については、アパシーと遂行機能障害は初期～中期の患者の生活の質に大きく影響する問題であると回答された。本研究とは反対に、ガランタミン非反応例をドネペジルへ切り替えた場合の効果はどう考えるかという質問に対しては、ドネペジルはガランタミンに比較してアセチルコリンエステラーゼ阻害作用が強いので、アセチルコリン作用賦活に鋭敏な患者に治療効果が期待できると回答された。最後に、核種としてN-isopropyl-¹²³I-p-iodoamphetamine (¹²³I-IMP)ではなく、^{99m}Tc-ethyl-cysteinate dimer (^{99m}Tc-ECD)を使用した理由について問われた。^{99m}Tc-ECDは¹²³I-IMPより若干早く脳内の血流分布の決定ができるため、本研究ではECDを使用した。しかし、¹²³I-IMPは血流低下部位と健常部位とのコントラストが特に内側側頭葉皮質などで優れているので、今後は¹²³I-IMPによる検討も行っていきたいと回答された。</p> <p>以上、本研究には今後さらに検討すべき課題が残されているものの、アルツハイマー病患者におけるコリンエステラーゼ阻害薬の切り替え効果の予測に関する神経基盤を、ベースラインの脳血流SPECTを用いてはじめて明らかにした点で、臨床的に有意義な研究であると評価された。</p>				