

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	認知症患者における行動・心理症状発現と第2世代治療薬の体内動態との関連				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	賀川 義之
	研究分担者	所属・職名	静岡てんかん・神経医療センター・臨床研究部長	氏名	小尾 智一
		所属・職名	静岡てんかん・神経医療センター・治験管理主任	氏名	山本 吉章
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	大澤 隆志
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	谷澤 康玄
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	賀川 義之

講演題目	認知症患者における行動・心理症状発現と第2世代治療薬の体内動態との関連
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【目的】認知症は、中核症状の認知障害と周辺症状の行動・心理症状（Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia：BPSD）に大別される。BPSDでは興奮、幻覚等が現れ、日常生活に支障をきたすだけでなく、介護者の負担を過大にさせる。本研究では、第2世代認知症治療薬の血漿中濃度を測定し、体内動態に関与するタンパク質の遺伝子多型を検出して、体内動態に及ぼす因子を同定する。その上で、BPSDの発現と第2世代認知症治療薬の薬物動態との関係を明らかにすることを目的とした。本研究は静岡てんかん・神経医療センター及び静岡県立大学の研究倫理委員会の承認を受けた上で実施した。</p> <p>【成果】第2世代認知症治療薬メマンチン（MEM）の血漿中濃度は高速液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で測定した。ヒトでの治療濃度域で良好な直線性が得られ、真度及び精度はFDAのガイドラインを満たしていた。MEM服用者77名を対象として検討したところ、MEMの血漿中濃度/投与量比（CD比）と血清シスタチンC値から求めた推定糸球体濾過率（eGFR_{cys}）には有意な負の相関（$R = 0.355$）がみられ、腎排泄型であるMEMの血漿中濃度が腎機能の影響を受けることが明らかになった。MEMの排泄トランスポーター発現への関与が示唆されている <i>NR112</i> の遺伝子多型はMEMのCD比に有意な影響を与えなかった。血漿中MEM濃度が200 ng/mL以上の患者では重度のBPSD発現（NPIスコア>20）はみられなかった。一方、血漿中MEM濃度と認知機能の重症度（MMSEスコア）との相関はみられなかった。MEMとドネペジル（DPZ）の併用患者において、DPZ単独投与時の場合と同様、DPZの血漿中濃度が高濃度域にある患者ではBPSDが軽度であった。以上から、MEMの体内動態は腎機能の影響を受けること、血漿中濃度の高値がBPSDの重篤化を惹起することは確認されなかった。ガラントミン(GAL)及びリバスチグミン(RIV)については、LC-MS/MSを用いる測定法を開発しており、患者検体を集積しつつ解析を進めている。</p> <p>【今後の展望】MEMはNMDA受容体に作用することから、高い血中濃度はBPSDの悪化要因になるのではないかと危惧があった。しかし、本研究結果より、MEMの高血中濃度に起因する有害事象はみられなかったことの臨床的意義は大きい。今後さらに症例を集積して検討していく。</p> <p>参考文献；Yoshiyuki Kagawa, et al. Impact of Plasma Donepezil Concentration on Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Patients with Alzheimer's Disease. <i>Dement Geriatr Cogn Disord Extra</i> 2021 Dec;11:264-272.</p>