

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本薬物脳波学会雑誌 (2003.07) 5巻1号:14～17.

ドネペジル投与により長期間ADAS-Jcog上の改善が維持されたアルツハイマー病の1例における経時的脳波変化

田村義之, 高田利弘, 千葉茂, 高崎英気, 田端一基, 石丸雄二, 石本隆広, 布村明彦, 猪俣光孝, 直江寿一郎

ドネペジル投与により長期間 ADAS-Jcog 上の改善が維持されたアルツハイマー病の 1 例における経時的脳波変化

旭川医科大学医学部精神医学講座¹⁾、旭川圭泉会病院²⁾

田村義之¹⁾、高田利弘²⁾、千葉 茂¹⁾、高崎英気¹⁾、田端一基¹⁾、石丸雄二¹⁾、石本隆広¹⁾、布村明彦¹⁾、猪俣光孝²⁾、直江寿一郎²⁾

Longitudinal EEG changes in a case of Alzheimer's disease with long-term improvement in ADAS-J cog after the treatment of donepezil

Department of Psychiatry and Neurology, Asahikawa Medical College¹⁾
Asahikawa Keisenkai Hospital²⁾

Yoshiyuki Tamura¹⁾, Toshihiro Takada²⁾, Shigeru Chiba¹⁾,
Hideki Takasaki¹⁾, Kazuki Tabata¹⁾, Yuji Ishimaru¹⁾, Takahiro Ishimoto¹⁾,
Akihiko Nunomura¹⁾, Mitsutaka Inomata²⁾, Juichiro Naoe²⁾

【はじめに】

塩酸ドネペジル（以下、ドネペジル）は、軽度から中等度のアルツハイマー病において痴呆症状の進行を抑制することが認められている。認知機能については、米国における臨床試験において、服用開始後 38 週目まで ADAS-cog (Alzheimer's disease Assessment Scale-cognitive subscale) の改善がみられ、その後は年間平均 6.6 点のペースで悪化すると報告されている¹⁾。

一方、アルツハイマー病の診断および病態評価は、認知機能検査や形態画像検査の他に、生理学的脳機能検査として脳血流 SPECT および定量脳波の有用性が報告されている。今回、我々はドネペジル投与により 81 週と長期間にわたって ADAS-J cog 上の改善が維持されたアルツハイマー病の 1 例を経験した。本症例の局所脳血流量の変化、および経時的脳波変化について検討したので報告する。

【症例】

患者：66 歳、女性。
主症状：記憶減弱および見当識障害。
家族歴：特記すべきことはない。
教育歴：中学校卒業。

既往歴：両眼の緑内障。

生活歴：23 歳時に結婚し、2 子をもうけたが、夫の浮気が原因で 40 歳時に離婚した。60 歳時、長男の結婚を契機に長男夫婦と同居したが、嫁との折り合いが悪くなったため、63 歳時より単身生活をしていた。

現病歴：平成 7 年夏頃（60 歳時）より不眠、抑うつ傾向が出現した。平成 9 年（61 歳時）より物忘れが目立ち、友人との約束を忘れて、同じことを何度も繰り返すようになった。また、平成 11 年 5 月（63 歳時）より、長女が家のお金や登記書を盗んだと被害的になったり、旅行で宿泊したホテルを自宅のアパートと間違えることもあった。同時期より、家の掃除もほとんどしなくなるなど家事能力の低下が認められたため、平成 12 年 5 月 25 日（64 歳時）に精査、治療を目的として旭川医科大学付属病院精神科神経科に入院した。

初診時現症：談話内容は単純で表現力に乏しいものの、質問に対する応答は迅速であり、意識障害は認められなかった。神経学的に異常所見は認められなかった。近接記憶障害、地誌的・時間的見当識障害、および視覚構成障害が認められ、改訂長谷川式簡易知能評価スケールは 30 点満点で 16 点であった。

血液生化学検査：軽度の高脂血症以外は正常。血清梅毒反応は陰性。ニコチン酸、ビタミンB12、および葉酸の血中濃度も正常範囲内であった。脳MRI検査：頭蓋内に明らかな異常陰影は認められず、両側側頭葉の軽度萎縮が認められた。脳血流SPECT (^{99m}Tc -HMPAO) 検査：両側側頭葉および頭頂葉に軽度の血流低下が認められた。

脳波検査：基礎律動は約10Hzであり、出現率は乏しく、やや左側優位に出現していた。徐波の混入はほとんどみられず、全般性に速波の混入が認められた。

治療経過：病歴および検査所見からアルツハイマー病と診断した。同年8月22日(65歳時)からドネペジル1日3mgの投与を開始したが、消化器症状等の副作用は認められず、1週間後に1日5mgに増量した。また、認知機能の評価として、ADAS-Jcogを経時的に施行した。投与開始時の得点は15.8点であったが、投与開始7週間には8.3点を示し、最大7.5点の改善がみられた。その後、約4週毎の評価では10.0点から12.7点の間を推移し、投与81週間においても11.3点と投与開始前に比較して4.5点の改善が維持された。

【ドネペジル投与前後の局所脳血流量の変化】
OMライン+45mmの水平断画像について upper frontal 領域および parietal 領域を、OMライン+65mmの水平断画像について middle temporal 領域および occipital 領域を関心部位として設定し、ドネペジル投与前と投与後89週目について、それぞれ比較した。半球間でやや左右差を認めたが、特に middle temporal 領域および parietal 領域において、ドネペジル投与後に軽度の低下が認められた(右半球では、middle temporal 領域は47.5から40.1ml/100g/minに、parietal 領域は46.6から40.5 ml/100g/minに低下した)。

【ドネペジル投与前後の経時的定量脳波学的変化】

ドネペジル投与前後の経時的脳波変化を周波数解析を用いて検討した。脳波は国際10-20法に従い、両耳を基準電極として単極導出にて記録した。解析区間は視察的に安静、閉眼、覚醒状態でアーチファクトの混入の少ない5.0秒の脳波記録を1エポックとして計8エポック、すなわち40秒を抽出した。高速フーリエ変換により、 δ (2.0-4.0 Hz)、 $\theta 1$ (4.0-6.0 Hz)、 $\theta 2$ (6.0-8.0 Hz)、 $\alpha 1$ (8.0-10.0 Hz)、 $\alpha 2$ (10.0-13.0 Hz)、 β (13.0-20.0 Hz) の6つの周波数帯域毎に絶対パワー値(以下、パワー)を算出した。今回は、左前頭部、頭頂部お

よび後頭部について検討した。

前頭部では、ドネペジル投与後も $\theta 2$ パワーの軽度増加が認められた。投与後8週目には $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ および β パワーの減少が認められたが、その後は $\alpha 1$ および $\alpha 2$ パワーはほぼ一定の値で経過した。頭頂部においても、投与後8週目に一過性に $\alpha 2$ および β パワーの減少が認められたが、その後は投与前の数値が維持された。後頭部では、 $\alpha 2$ および β パワーの軽度増加が認められた。

【考察】

アルツハイマー病では、症状の進行に伴い頭頂葉から側頭葉、後頭葉にかけての血流低下がみられ、その後は前頭葉の血流低下がみられるようになることが報告されている。また、アルツハイマー病に対するアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の投与前後における脳血流SPECT所見を比較した研究として、Staffら²⁾は前頭葉と側頭葉の血流増加がみられることを、Nakanoら³⁾は前部帯状回や前頭前野の血流低下が抑制されることを報告している。本症例において、特に側頭葉および頭頂葉において血流低下が認められことは、認知機能の改善が長期間維持されたこととは矛盾する所見であり、局所脳血流量の変化はサブクリニカルなレベルでの症状の進行を反映している可能性があると考えられた。

アルツハイマー病の脳波変化については、病期の進行に従って α 波および β 波の減少、 δ 波および θ 波の増加が認められ、それらが痴呆の重症化とともに増強していくことが知られている。また、アルツハイマー病に対するドネペジル長期投与の定量脳波学的研究として、Koganら⁴⁾はドネペジル投与3-6カ月後の脳波変化について、側頭-頭頂部の θ パワーが減少することを報告しており、Tamuraら⁵⁾も頭頂部および後頭部における $\theta 2$ パワーの減少と $\alpha 2$ パワーの増加を報告している。本症例において、頭頂部の $\alpha 1$ および $\alpha 2$ パワーはドネペジル投与後89週目まで投与前の数値が維持され、後頭部の $\alpha 2$ パワーは軽度増加が認められたことは、長期間ADAS-Jcog上の改善が維持されたことを反映していると考えられた。

【まとめ】

ドネペジル投与により長期間ADAS-Jcog上の改善が維持されたアルツハイマー病の1例を報告した。脳血流SPECTでは、ドネペジル投与後も特に側頭葉および頭頂葉の血流低下が認められた。脳波パワーの経時的変化では、頭頂部の $\alpha 1$ パワー、 $\alpha 2$ パワーはドネペジル投与前の数値が維持され、後頭部の $\alpha 2$ パワーは軽度増加が認められた。以上の結果から、本症例にお

ける経時的脳波変化は、ドネペジル投与により長期間 ADAS-Jcog 上の改善維持されたことを反映していると考えられた。また、前頭部、頭頂部の $\theta 2$ パワーの増加が認められたことは、

SPECT 所見と同様に、サブクリニカルなレベルで症状の進行を反映している可能性が示唆された。

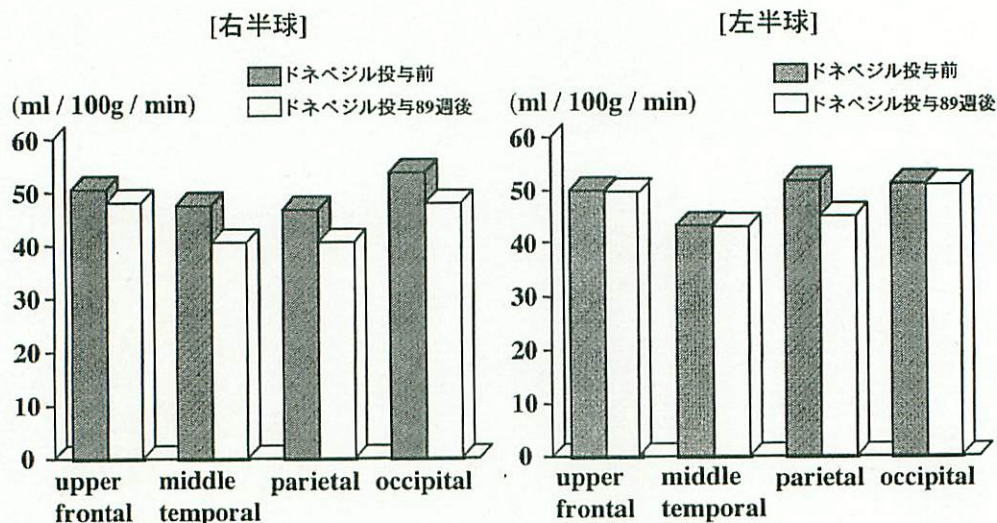


図1 本症例におけるドネペジル投与前後の局所脳血流量（脳血流SPECTによる）の比較

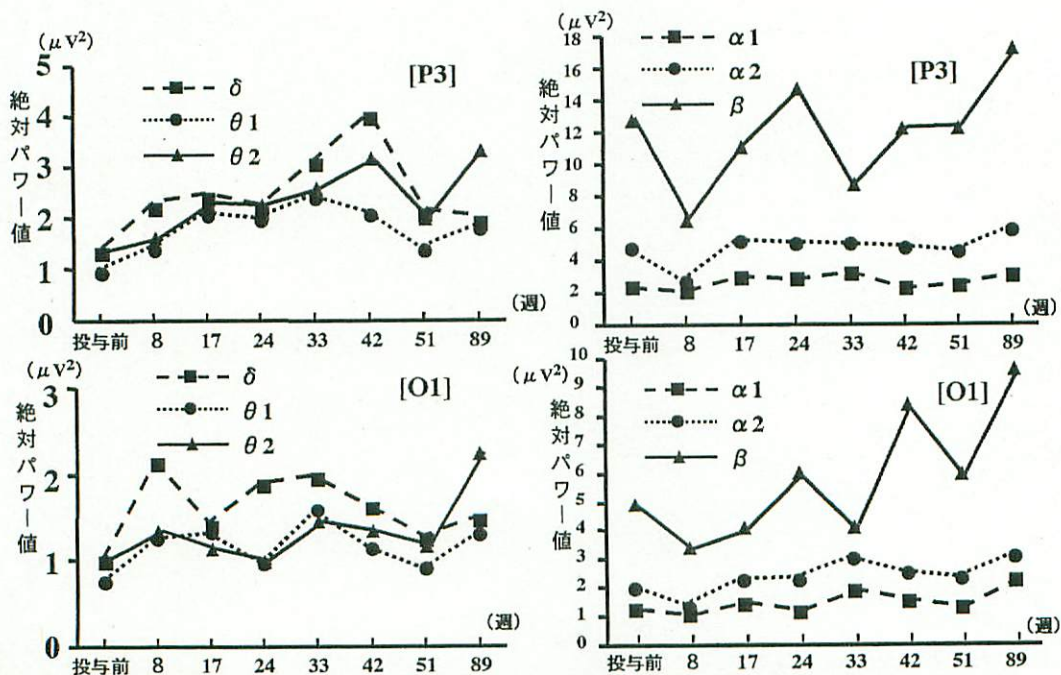


図2 ドネペジル投与前後の脳波パワー値の経時的変化

文献

- 1) Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, et al.: Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 10: 195-203 (2000)
- 2) Staff RT, Gemmell HG, Shanks MF, et al.: Changes in the rCBF images of patients with Alzheimer's disease receiving donepezil therapy. *Nucl Med Commun*, 21: 37-41 (2000)
- 3) Nakano S, Asada T, Matsuda H, et al.: Donepezil hydrochloride preserves regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. *J Nucl Med*, 42: 1441-1445 (2001)
- 4) Kogan EA, Korczyn AD, Virchovsky RG, et al.: EEG changes during long-term treatment with donepezil in Alzheimer's disease patients. *J Neural Transm*, 108: 1167-1173 (2001)
- 5) Tamura Y, Tabata K, Ishimaru Y, et al.: Effects of donepezil on quantitative EEG findings in patients with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*, 2:221 (2002)