

## 論文審査の結果の要旨

### **Yokukansan improves behavioral and psychological symptoms of dementia by suppressing dopaminergic function**

抑肝散はドパミン放出を抑制することにより認知症の行動心理学的症候を  
改善させる

日本医科大学大学院医学研究科 精神・行動医学分野

大学院生 武吉 健児

Neuropsychiatric Disease and Treatment, Volume 12 2016 掲載予定

認知症では、見当識障害や記憶力障害などが中核症状であるが、介護・医療現場における喫緊の課題は、行動心理学的症候 (behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD) への対応である。メタ解析では、非定型抗精神病薬の行動心理学的症候への有効性が示されているものの、抗精神病薬は高齢の認知症患者の死亡率の増加と関連づけられており、抗精神病薬に代わる薬物療法が求められている。

申請者らは以前に、行動心理学的症候に対してリスペリドン、抑肝散、フルボキサミンが同等の有効性を持ち、一方で、抑肝散、フルボキサミンがリスペリドンに比べ忍容性が高いことを報告した。これらの3剤は共通してモノアミンに作用すると考えられるものの、その作用機序は明らかでない。そこで、申請者は、認知症患者の行動心理学的症候に対して、これらの薬物が投与された際の血中モノアミン代謝産物の変化を経時的に測定し、行動心理学的症候に対する3剤の作用機序を検討した。

対象は行動心理学的症候を伴う認知症で入院した患者で、無作為に3群に割り当て、リスペリドン (0.5-2.0mg/day)、抑肝散 (2.5-7.59/day)、フルボキサミン (25-200mg/day) を投与し治療した。その結果、3群いずれの群でもベースラインに比べ8週間後に行動心理症候評価スケールが有意に低下していた。血漿 MHPG については3群いずれの群においても治療に伴う有意な変化を認めなかったものの、抑肝散群において、治療6, 8週間後に血漿 HVA の有意な低下が認められた。

抑肝散の成分の一つであるガイソジンメチルエーテルにはドパミン D2 受容体に対するパーシャルアゴニスト作用があることが知られている。抑肝散群ではドパミン代謝産物 HVA が治療経過と共に有意に低下していたことから、抑肝散はドパミン系に作用して認知症患者の行動心理症候を改善したと考えられた。

本研究は、認知症の行動心理学的症候の治療において抑肝散がドパミン代謝産物である HVA を有意に低下させることを初めて明らかにした。さらに行動心理学的症候の発現にドパミン系が関与している可能性を示した研究としても意義がある。

学位論文第二次審査においては、薬剤のドパミン系に対する作用機序、どのような行動心理症候パターンに抑肝散が有効か、薬剤以外の要因の関与などについて、多岐にわたる質疑が行われ、いずれに対しても適切な回答が得られた。

以上から、学位論文として価値あるものと認定した。