

京都大学	博士 (医学)	氏名	大井 和起
論文題目	<p>Low-dose perampanel improves refractory cortical myoclonus by the dispersed and suppressed paroxysmal depolarization shifts in the sensorimotor cortex (難治性皮質ミオクローヌス改善効果における、低用量ペランパネルが一次感覚運動皮質の突発性脱分極変位におよぼす分散遅延と抑制効果の解明)</p>		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>ペランパネル (PER) は近年、難治性皮質ミオクローヌス治療に極めて有用であることが報告されているが、その作用機序や治療に伴う臨床脳波的機構は明らかではない。難治性皮質ミオクローヌス患者における治療効果とその臨床生理学的変化について検討した。</p> <p>方法：対象は 2016～2017 年に京都大学医学部附属病院及び医仁会武田病院に通院する 18 例 (男性 10 名、平均年齢 48.4±16.2 歳) で、難治性皮質ミオクローヌスを呈する進行性ミオクローヌスてんかんである Unverricht-Lundborg disease (ULD) 7 名、良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん (BAFME) 6 名、dentatorubral-pallidoluyisian atrophy (DRPLA) 2 名、Gaucher disease 1 名、及び Lance-Adams syndrome (LAS) 2 名とし、後方視的症例蓄積研究を行った。</p> <p>治療開始前後でミオクローヌス重症度スコア、Activities of daily life (ADL) スコア、突発性脱分極変位 (PDS) に相当する巨大体性感覚誘発電位 somatosensory evoked potential (巨大 SEP) の記録検査を行い、さらに投与量、副作用及び PER 血中濃度との相関評価を行った。巨大 SEP に関しては、N20、P25、N33 の潜時及び P25、N33 振幅を測定し、治療前後での各成分の変化及びその変化量に対するミオクローヌス重症度スコア、ADL スコア、PER 血中濃度との相関を検討した。</p> <p>結果: 1) ミオクローヌススコアは $2.8 \pm 0.8 \rightarrow 1.8 \pm 0.8$ ($p < 0.001$)、ADL スコアは $13.8 \pm 7.9 \rightarrow 10.2 \pm 6.7$ ($p < 0.001$) と改善し、giant SEP の振幅は P25 で $13.5 \pm 6.5 \mu V \rightarrow 9.1 \pm 4.5 \mu V$ ($p < 0.003$)、N33 で $21.2 \pm 12.1 \mu V \rightarrow 14.4 \pm 7.1 \mu V$ ($p = 0.035$) といずれも有意に低下していた。潜時に関しては N20 のみ $18.2 \pm 1.6 \text{ ms} \rightarrow 18.9 \pm 1.54 \text{ ms}$ ($p = 0.007$) と有意に延長していた。2) Δ振幅低下と Δ潜時延長は P25 で有意な相関を示し、PDS の分散遅延と抑制が示唆された。3) 特に P25 及び N33 の Δ潜時延長は ADL スコア改善及び PER 血中濃度とそれぞれ有意な相関を示した。4) 副作用は 18 例中 8 例で認めたが、いずれも軽症であった。5) 観察期間 9.15±17.2 ヶ月における PER 投与量は平均 $3.2 \pm 2.1 \text{ mg/day}$、平均血中濃度は $234.3 \pm 168.0 \text{ ng/mL}$ であり、比較的低用量で、重篤な副作用や投薬中止例なく薬剤忍容性は高かった。</p> <p>考察と結論: PER は AMPA 受容体の選択的拮抗薬としてシナプス後膜に作用し、Ca²⁺の流入を妨げることで神経細胞の過興奮を抑制する。これにより PDS である巨大 SEP の発生機構において、異常神経細胞の異常興奮の分散遅延と抑制、即ち潜時延長と振幅低下が生じた。その結果として、特に低用量でも分散遅延による同期化が低下したことで、電撃的な瞬時のミオクローヌスの軽減を示したと考える。特に一次感覚運動皮質の指標である P25 潜時延長と臨床項目の相関から、PER が同部位における上記の神経細胞への興奮性を低下させる機序を臨床において初めて明らかにした。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

ペランパネル (PER) は AMPA 受容体の選択的拮抗薬である。本研究では難治性皮質ミオクローヌス患者における PER の治療効果とその臨床生理学的意義について検討した。難治性皮質ミオクローヌスに対して PER 投与を受けた 18 例で後方視的症例蓄積研究を行った。治療開始前後での臨床尺度 (ミオクローヌススコア、Activities of daily life (ADL) スコア)、突発性脱分極変位 (PDS) に相当する巨大体性感覚誘発電位 (巨大 SEP) の変化、さらに巨大 SEP の各成分の変化量と PER 血中濃度・臨床尺度との相関評価を行った。

その結果、1) ミオクローヌススコア、ADL スコアの改善、巨大 SEP の振幅低下は有意であった。2) P25 の潜時延長変化量と振幅低下変化量、3) P25 及び N33 の潜時延長変化量と ADL スコア改善及び PER 血中濃度は、それぞれ有意な相関を示した。

以上の研究は、PER が既存抗てんかん薬とは異なる機序でシナプス後膜に作用し、PDS である巨大 SEP の発生機構の観点から、潜時延長と振幅低下が一次感覚運動皮質の神経細胞の PDS の分散遅延と抑制を反映することを示唆した。PER の少量投与が抗ミオクローヌス効果を示す機構の解明に貢献し、進行性ミオクローヌスてんかん等での難治性皮質ミオクローヌスの治療への応用に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 3 年 3 月 4 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。