

4. 臨床試験の方法について

1) 目的

この臨床試験の目的は、アルツハイマー病の周辺症状に対する抑肝散の有効性と安全性を確かめることです。

2) 症例集積期間

平成23年3月～平成25年1月（2年間）

3) 方法

この試験で使用する薬剤は、抑肝散（顆粒剤）とプラセボ*の2種類です。この試験期間中のどこかでプラセボを服用していただく確率は2分の1です。どちらの薬剤を服用するかをあなたが選ぶことはできません。これらの薬剤を服用いただく治療期間は12週間です。

この試験では、あなたがどちらのグループになるかは、あなたにも担当医師にもわからないようになっています。これは、どの薬剤を使用しているかわからないようにすることにより、「薬」の本当の効果などを正確に評価するためです。この方法を二重盲検法**と言います。

*プラセボ：デキストリン（でんぷんの一種）等に食品添加物を加え試験薬（今回は抑肝散）と色・味が見分けがつかないようにしたもの。臨床試験においてプラセボを服用しても、症状が改善したり、副作用が出たりすることがあります。これは薬を飲んでいるという安心感あるいは逆に不安感がそのような影響を体に及ぼすためと考えられます。抑肝散にプラセボ以上の効果があるのか否か、薬としての本当の実力を評価するためにプラセボとの比較試験が行われます。

**二重盲検法：試験薬の有効性や安全性を評価するときに先入観などが入らないように、患者さんにも、担当医師にも試験薬と対照薬（今回はプラセボ）のどちらを使用しているかわからないようにして、両者を比較する方法です。

この試験への参加に同意をしていただいた後、もし患者さんが本試験に影響を及ぼす可能性がある薬を服用している場合、治療開始4週間前からその薬を中止あるいは制限をしていただきます（本試験に影響を与える薬を服用されていない患者さんはすぐに治療を開始していただけます）。それらの薬の中止、制限によってアルツハイマー病の症状が一時的に悪化する可能性があるかもしれませんが、症状の悪化が著しい場合は、参加施設においてレスキュー薬（緊急時使用薬）等を用い適切に治療を行います。

まず、抑肝散を1日7.5g（1日3包，1日2-3回）飲んでいただくグループ（抑肝散グループ）と、抑肝散のプラセボを1日7.5g飲んでいただくグループ（プラセボグループ）の2つのグループに分かれていただきます。抑肝散グループの方には12週間続けて抑肝散を飲んでいただきます。プラセボグループの方には12週間のうち4週間だけプラセボを飲んでいただくこととなりますが、12週間のうちいつプラセボが処方されるかは分からなくしてあります。

どちらのグループになるかは、無作為に割りつけられます。無作為に割りつけるとは、グループ間に偏りが生じないようにするために、作為を持たず（担当医師の主観が入らないように）患者さんに各グループに分かれていただく方法です。患者様がどちらのグループに入ったかは試験開始時も試験中も試験終了後もお教えすることはできません。

4) 試験スケジュール

	治療 4週前	治療 開始時	治療 4週後	治療 8週後	治療 12週後
同意説明・取得	◎				
画像検査(CT or MRI)	△※1				
患者背景の調査		◎			
登録・割付		◎			
MMSE-J		◎	◎	◎	◎
NPI-Q-J		◎	◎	◎	◎
血液学的検査		◎	◎	◎	◎
血液生化学的検査		◎	◎	◎	◎
体重		◎			◎
服薬状況(残薬回収)			◎	◎	◎
併用薬/レスキュー薬 投与状況		◎	◎	◎	◎
理学検査		◎	◎	◎	◎
有害事象			随時		

※1:これまでに実施していない場合

試験期間中は上記のスケジュールで病状観察、血液検査等を受けていただきます。

5) 検査・観察項目について

本試験においては以下の調査・検査を行います。

1. Neuropsychiatric Inventory-Q-J (NPI-Q-J) :

治療開始時からの終了(12週目)までの4週間毎に周辺症状を観察します(4

- 回)。12項目の質問が記載されています。およそ5分程度で終わります。
2. Mini-Mental-State Examination-J (MMSE-J) :
治療開始時からの終了(12週目)までの4週間毎に認知機能を観察します(4回)。11項目の質問が記載されています。およそ10分程度で終わります。
3. 血液検査(血液学的検査、血液生化学的検査) :
治療開始時からの終了(12週目)までの4週間毎に検査します(4回)。
血液学的検査項目:赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、血小板数(PLT)、ヘモグロビン(色素量:Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、末梢血液像(白血球分画:好中球、好塩基球、好酸球、単球、リンパ球)
血液生化学的検査項目:グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(AST〔GOT〕)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(ALT〔GPT〕)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ(γ -GTP)、血清総ビリルビン(T-BIL)、総コレステロール(TC)、トリグリセリド(中性脂肪: TG)、随時血糖値、クレアチンフォスフォキナーゼ(CPK)、電解質(Na、K、Cl、Ca、無機リン)
※1回の採血量は血液学検査と血液生化学検査を併せて約9mLです。
4. 理学検査:
治療開始時からの終了(12週目)までの4週間毎に浮腫の有無、血圧、心拍数を調べます(4回)。
5. 服薬および併用薬投与状況:
治療開始4週間からの終了(12週目)までの4週間毎に服薬状況を確認します(3回)。飲み残した薬剤(残薬)は全て回収しますので、来院時は忘れないように必ず持参してください。
6. 病状観察(有害事象) :
治療開始から患者さんの病状に関する観察を行います(治療期間中随時)。

6) 研究援助者について

本試験では、被験者様(患者様)は「研究援助者」の方とともに参加していただくこととなります。研究援助者とは被験者様の介護に携わっておられ、被験者様の日常生活の様子を十分に観察していただき、その評価、服薬の確認を行っていただく方を指します。研究援助者は本研究の情報聴取の際、常に被験者様に付き添っていただくことが必要となります。研究援助者となるための条件として以下の点が求められます。

- (1) 被験者との続柄について
続柄には特に制限はありません。
- (2) 1週間に10時間以上参加者と接触していること
被験者様の状態を評価するのに最低限1週間に10時間は必要と考えこの条件を設定しています。
- (3) 試験の期間中同一の人物が研究援助者を務めること
臨床試験期間を通して同じ方が研究援助者となっていただく必要があります。

5. 予想される効果(効き目)と副作用、その他不快な状態について

1) 効果について

抑肝散は本来煎じ薬である漢方薬を、飲みやすい顆粒剤としたもので、厚生労働省で承認され、すでに医療用漢方製剤として健康保険の適用を受けています。

抑肝散は神経症、不眠症や小児夜なきなどに使用され、その効果が確かめられています。この薬剤を飲んでいただくことによって、怒りっぽさ、不安、異常な行動等の症状改善が期待されます。

また、効果がなかった場合でも、患者さんの状態を詳細に観察しますので、今後の治療の方向性を判断する手掛かりになり、より適切な治療を行なうことができます。

2) 副作用について

抑肝散のおもな副作用として、これまでに、発熱、咳などの症状が発生する「間質性肺炎」、浮腫、低カリウム血症などが起こる「偽アルドステロン症」、脱力感などの症状が発現する「ミオパシー」、体がだるい、皮膚や白目が黄色くなるなどの症状が発現する「肝機能障害、黄疸(おうだん)」が報告されています。また、発疹、蕁麻疹(じんましん)などの「過敏症」、食欲不振、胃部不快感、悪心、下痢等の「消化器症状」が現れる可能性があります。その発生率については、未だ明確になる調査を行っていないため分かっておりません。以下表にまとめました。

副作用症状	症状
間質性肺炎	発熱、咳、呼吸困難、肺音の異常等が現れることがあります。
偽アルドステロン症	低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加等が現れることがあります。
ミオパシー	低カリウム血症の結果としてミオパシーがあらわれることがあります。脱力感、四肢(腕・脚)痙攣・麻痺等の異常が現れることがあります。
かんきのうしょうがい 肝機能障害、おうだん 黄疸	体がだるい、皮膚や白目が黄色くなるなどの症状がでる肝臓の病気で、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、 γ -GTPの上昇等を伴うことがあります。
かびんしょう 過敏症	発疹、発赤、蕁麻疹等が現れることがあります。
しょうかきしょうじょう 消化器症状	食欲不振、胃部不快感、悪心、下痢等が現れることがあります。

この他に現在予測できない副作用や危険性がある可能性もあります。抑肝散を服用していて何か変わった症状がみられたときには、症状がごく軽い場合であっても

すぐに担当医師に申し出て下さい。適切な治療を行います。

副作用に関する最新の情報をお知りになりたいときは、いつでも担当医師にお尋ね下さい。

この試験に参加されている期間中、新たに患者さんの試験継続に影響を与えるような情報を入手した場合には、直ちにお知らせいたします。

3) その他不快な状態について

「4. 臨床試験の方法について 3) 方法」でも述べましたが、この試験では、患者さん自身でどちらのグループがよいかを選ぶことはできません。

その他、採血や症状調査などを行います。

6. 健康被害が生じた場合について

この臨床試験は、これまでの試験結果に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。また、副作用の予防と発見には細心の注意を払う努力をいたします。

副作用に対する治療を早期に開始できるよう、少しでも異常な症状が現れたときはすぐにお知らせ下さい。直ちに試験を中止するなど適切な処置や治療を行い、誠意をもって対処いたします。その治療は一般診療に準じて保険診療により行われます。一般保険診療で対応が困難な場合は本試験が加入している臨床研究保険にて対処いたします。

7. 試験参加に伴う費用負担について

この試験では、お飲みいただく試験薬は無償で提供されます。

それ以外の検査費用および診察、薬剤等の費用は、患者さんが加入する健康保険が適応されることとなりますので、この試験に参加することにより通常の診療費用と比べて、負担が増えることはありません。

なお、試験協力への謝礼として、来院日毎に1000円分の商品券等をお渡しいたします。

8. 患者さんの個人情報の保護ならびに記録の保存について

患者さんのお名前や個人を特定される情報(病院でのID番号など)については、データとして登録されることはありません。

この試験は東北大学加齢医学研究所が厚生労働省科学研究費研究(認知症総合対策研究事業)として企画し、全国の約16の病院が参加しています。この試験で得られた結果は東北大学加齢医学研究所でまとめます。また、症例記録用紙などの記録は東北大学加齢医学研究所が試験終了後5年間保存します。この試験で得られた

成績を論文や学会などで公表しますが、個人が特定されるような形の発表はありません。

9. 試験への参加の自由と同意撤回の自由について

この試験に参加するかどうかについては、よく考えていただき、患者さん自身の自由な意思でお決めください。また、試験に参加することに同意された後、もしくは試験が始まった後でもいつでも同意を取り下げることができます。もし、お断りになっても、患者さんのこれからの治療に差し支えることは一切ありません。

10. 他の治療方法について

アルツハイマー病の認知症症状に対する治療薬としては、ドネペジル塩酸塩（アリセプト）があります。また、アルツハイマー病の周辺症状のうち、特定の症状（幻覚、妄想、うつ、不安、興奮等）に対しては、抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬等の向精神薬を使用した場合でも症状の軽減が期待されます。

11. 患者さんに守っていただきたいことについて

この試験に参加していただける場合は、次のことをお守りください。

- ①試験に参加している間は、担当医師の指示に従い、必ず診察、検査、投薬等を受けてください。何か都合の悪い場合は、必ず担当医師に連絡してください。
- ②他の薬との組み合わせで薬の作用が強まったり弱まったりすることがありますので、普段服用している薬や、他の病院から出された薬がある場合には、参加される前に必ず担当医師に伝えてください。

12. 試験終了後の対応

試験終了後は、試験中の診断結果、検査結果を参考とした上で、患者さんに適切な治療を行います。

13. 資料の閲覧

患者さんの希望により、他の患者さんの個人情報保護などに差し障りのない範囲内で、この試験の計画および方法の閲覧と結果についてお知らせします。

14. 研究資金および利益相反(当該企業等との利害関係)、知的財産権について

本研究は通常診療の範囲内、厚生労働科学研究および(株)ツムラから抑肝散の実

薬と抑肝散のプラセボの無償提供により実施します。

本研究は、東北大学の実施責任者のグループにより公正に行います。本研究における企業等との利害関係については、東北大学利益相反マネジメント委員会の審査と承認を得ております。また、本研究における企業等との利害関係に追加・変更が生じた場合はその都度、東北大学利益相反マネジメント委員会へ申告し審査を受けることにより、本研究の企業等との利害関係についての公正性を保ちます。

また、本試験において著作権等の知的財産権が生み出されることはありません。

15. この臨床試験の責任者について

この臨床試験は東北大学加齢医学研究所 脳科学研究部門 老年医学分野 教授 荒井啓行が研究代表者となり、厚生労働省科学研究費研究（認知症総合対策研究事業）（H22-認知症-一般-002）として実施されます。

またこの臨床試験は、東北大学の Peer Review および倫理委員会で、この試験を実施することが医学の進歩に役立つか、患者さんが不利益を被らないかなど、試験内容の科学性、倫理性について審査され承認を受けており、さらに参加施設の審査委員会（臨床試験審査委員会・倫理審査委員会）でも同様な審査が行われ承認を受けています。

※ 厚生労働省科学研究費の研究事業についてはホームページをご参照ください。

<http://www.mhlw.go.jp/index.shtml>

- はい いいえ (9) 試験への参加の自由と同意撤回の自由について
- はい いいえ (10) 他の治療方法について
- はい いいえ (11) 患者さんに守っていただきたいことについて
- はい いいえ (12) 試験終了後の対応
- はい いいえ (13) 資料の閲覧
- はい いいえ (14) この試験に係わる資金源、起こり得る利害の衝突や
関連組織との関わり
- はい いいえ (15) この臨床試験の責任者について
- はい いいえ (16) 臨床試験に関する窓口

同意日：平成 年 月 日

ご本人 氏名_____

代諾者 氏名_____

ご本人との続柄（ _____ ）

説明日：平成 年 月 日

所属_____

医師名_____

同意文書(研究援助者用)

東北大学病院長 里見進 殿

私は、「漢方方剤（抑肝散）によるアルツハイマー病BPSD軽減効果の検証
—プラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験—」の臨床試験に研究援助者として参加するにあたり、説明文書を受け取り、以下の内容について説明を受けました。

本試験の内容（目的と方法など）を十分に理解しましたので、今回の試験に研究援助者として参加することについて私の自由意思に基づいて同意いたします。

同意された項目については はい にチェックをお願いします。

- はい いいえ (1) 被験者との続柄について
- はい いいえ (2) 1週間に10時間以上参加者と接触していること
- はい いいえ (3) 試験の期間中同一の人物が研究援助者を務めること
- はい いいえ (4) 参加は自由意思であること
- はい いいえ (5) 参加しなくても今後不利益を被らないこと
- はい いいえ (6) この同意はいつでも撤回可能なこと

同意日：平成 年 月 日

研究援助者 氏名 _____

参加者ご本人との続柄 (_____)

説明日：平成 年 月 日

所属 _____

医師名 _____

(受付番号：2010-564)

様式第5号

倫理委員会
審査結果通知書

平成23年3月31日

実施責任者：古川 勝敏 殿

東北大学大学院医学系研究科長
山本 雅之



研究課題名：漢方方剤「抑肝散」によるアルツハイマー病 BPSD 軽減効果の
検証—プラセボ対照無作為化臨床第Ⅱ相比較試験

研究期間：西暦2011年3月-西暦2013年1月

申請のあった上記研究計画について、審査の結果下記のとおり判定しました。

記

判定

1. 承認する。
2. 条件付きで承認する。
3. 再提出。
4. 承認しない。
5. 該当しない。

条件又は変更勧告の内容及び理由

1. 「説明文に研究援助者の役割を明記して下さい。」への対応が不十分です。研究援助者の条件に、「服薬確認」を加えるべきです。

(注意)

「承認する」「条件付きで承認する」「再提出」の際のコメントへの対応方法については、「臨床研究に関する倫理申請手順書」にて確認してください。(「条件付きで承認する」の場合は持ち回り審査を行います。)

東北大学大学院医学系研究科倫理委員会審査済

第1

第2

倫理委員会委員長

谷内 一彦



アルツハイマー病患者さんの行動・心理症状 ※ (BPSD) に対する漢方薬：抑肝散ヨクカンサンの「臨床試験」 ～ご協力のお願い～

※BPSD：興奮、妄想、攻撃行動や徘徊などの症状

平成23年2月より、アルツハイマー病に随伴するBPSDに対して、漢方薬「抑肝散」の有効性を検証するため、厚生労働省からの科学研究費補助を受け、下記のような臨床試験を行うことになりました。研究の意義をご賢察の上、ぜひご協力を賜りますようお願い申し上げます。



ドイツの精神科医 アロイス・アルツハイマー医師

試験名

厚生労働省 認知症対策総合研究事業

「漢方方剤抑肝散による

アルツハイマー病 BPSD 軽減効果の検証

—プラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験—

試験の目的

アルツハイマー病では、記憶障害以外に BPSD として攻撃的行動・徘徊などの行動障害や興奮・妄想などの精神症状がみられる場合が多く、患者さんと介護者双方の生活の質を低下させます。当科では、そのような患者さんに漢方薬：抑肝散（ヨクカンサン）を使用してきました。この臨床試験の目的は、アルツハイマー病の BPSD に対する抑肝散の有効性と安全性を確かめることです。

研究代表者

東北大学病院 老年科 荒井啓行
 〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1

主な観察・検査項目

以下の項目について観察・検査を行います。

- ① BPSD の観察
- ② 認知機能の観察
- ③ 血液検査、画像検査等

試験期間

平成 23 年 2 月から
 平成 25 年 1 月まで



TOHOKU
UNIVERSITY

連絡先：東北大学病院老年科医局 TEL (022) 717-7182 FAX (022) 717-8498
 受付時間：月～金 午前9時～午後5時（祝祭日を除く）

連絡窓口（担当医師）：東北大学病院 老年科 古川勝敏・富田尚希

● 詳細は実施施設の担当医まで、ご相談下さるようお願い致します。

厚生労働科学研究費補助金(認知症対策総合研究事業)
分担研究報告書

漢方方剤「抑肝散」によるアルツハイマー病BPSD軽減効果の検証
—プラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験—

浦上克哉

(鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座 教授)

研究要旨: 信生病院もの忘れ外来にてBPSDを有するアルツハイマー病に対してプラセボ対照無作為化臨床比較試験を実施する。今年度は倫理審査委員会の承認が得られていないので、実際の治療には入っていない。プロトコルの検討、実施の際に必要な事項の確認、MMSE、NPQ-Iを実施する検者の講習会への参加(仙台)など行い、次年度すぐ研究に入れるように準備を進めた。

A. 研究目的

漢方方剤「抑肝散」はアルツハイマー病の行動精神症状(Behavioral and psychological symptoms of dementia:以下BPSDと略す)に効果があるという可能性を示唆する報告が近年多くなされている。しかし、これまでの多くの報告はオープン試験であり、真のエビデンスと言いが難い。そこで、今回、漢方方剤「抑肝散」のアルツハイマー病に対するBPSD軽減効果をプラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験にて大規模臨床試験を行うこととなった。我々は信生病院もの忘れ外来にてBPSDを有するアルツハイマー病に対してプラセボ対照無作為化臨床比較試験を実施する。

B. 対象と方法

信生病院外来を受診したBPSD有するアルツハイマー病患者を対象とする。選択基準は、信頼できるスタディパートナーを伴っていること、ほぼ確実なアルツハイマー病(Probable AD)と診断すること、エントリー時点までにCT/MRIが施

行されていることがあげられた。神経心理学的検査としてMini mental state examination (MMSE)、Neuropsychiatric inventory (NPI-Q-J)を行う。治療期間は12週間である。投与方法はプラセボ群、抑肝散7.5g/日群ともに1日7.5gを2～3回に分割し経口投与する。なお、有害事象が発現した場合7.5gから5gへの減量も可とする。

C. 研究結果

今年度は倫理審査委員会の承認が得られていないので、実際の治療には入っていない。プロトコルの検討、実施の際に必要な事項の確認、MMSE、NPQ-Iを実施する検者の講習会への参加(仙台)など行い、次年度すぐ研究に入れるように準備を進めた。

D. 研究成果

1. Urakami K, Diagnostic biomarker for early stage of Alzheimer's disease: Current state and view in the future. psychogeriatrics:

- 10(2)49-52,2010
2. 浦上克哉:「実地医家のための認知症の早期診断と治療」総合臨床59(4)627-629,2010
 3. 浦谷陽介、浦上克哉:「脳炎後症候群」精神科治療学25(289)52-53、2010
 4. 浦上克哉:「軽度認知障害の診療/積極的に治療介入すべき」内科 106(5)921-925、2010
 5. 浦上克哉:「記憶障害の診かた」臨床神経科学 29(2)196-197,2011
 6. 浦上克哉:「外来における認知症の初期診療の要点」診断と治療 99(3)419-423,2011
 7. 浦上克哉:「認知症の中核症状」臨床神経科学 29(3)267-269,2011
 8. 繁田雅弘、鈴木正彦、見市義亮、櫻井孝、高屋雅彦、浦上克哉:「アルツハイマー病診療のスキルアップを考える」老年精神医学雑誌 22、7-21,2011

厚生労働科学研究費補助金(認知症対策総合研究事業)
分担研究報告書

漢方薬による認知症治療の現状

分担研究者 朝田 隆 筑波大学臨床医学系精神医学 教授
久永明人 同 講師

要旨:アルツハイマー型認知症の中核症状に対する薬物療法としては、コリンエステラーゼ阻害薬が第一選択薬として定着している。一方、行動心理症状(BPSD)に対して薬物療法と必要とする場合は、抗精神病薬などの適応外使用を行わざるを得ないことから、さまざまな有害作用が問題となる。FDAの警告以来、認知症に対する漢方薬を用いた代替治療への期待が強まった。そこで2005年に岩崎らにより抑肝散の認知症への効果が報告され、とりわけBPSDに対する漢方薬治療が急速に脚光を浴びるようになった。漢方薬による認知症治療は、主としてBPSDへの効果を標的としているが、以前には中核症状への有効性も模索されたこともあった。このような背景を踏まえて、漢方薬のエビデンスをレビューした。本稿では、よくデザインされて実施されたRCTを中心に、エビデンス・レベルが高い論文を紹介した。なお漢方薬の実際の投与に当たっては、本来であれば、漢方医学的病態認識にもとづいて証を決定し、随証的に方剤を選択すべきである。しかしエビデンス構築のための不特定多数への投与を前提とした研究デザインそのものに馴染まないため、ここでは随証治療の立場を離れた。

A. 研究目的

認知症の行動心理症状(BPSD)に対する漢方薬のエビデンスをレビューする。研究方法

柴胡, 朮, 茯苓, 当帰, 川芎, 甘草の7つである。田原らは、2003年に抑肝散をBPSDに対して応用して症状を改善させたケース・シリーズを報告している²⁾。この臨床報告が契機となり、岩崎らのグループによって、抑肝散のトライアルがデザインされた。この論文の概要を紹介する。

B. 研究方法

多くの関連論文の中から、とくによくデザインされて実施されたRCTを中心に、エビデンス・レベルが高い論文についてその概要をまとめる。

対象

アルツハイマー型、血管性、レビー小体型の各認知症患者で、Mini-Mental State Examination(MMSE)24点未満、Neuropsychiatric Inventory(NPI)総計が6点より高値である60名が対象とされた。観察期間中に、2名が感染症の合併で、5名が抗精神病薬の投与を必要としたため、1名が薬剤性せん妄を合併したため脱落し、52名が解析対象となった。

C. 結果

I 抑肝散

1)BPSDへの効果を検討した岩崎らの報告¹⁾

背景

抑肝散は、明代の『保嬰撮要』が原典で、元来は小児の熱性痙攣、てんかん、夜驚症、不眠症などに用いられてきた方剤である。構成生薬は、釣藤鈎、

方法

抑肝散投与群 27 名には、ツムラ抑肝散エキス 7.5g(毎食前・分 3)は 4 週間投与された。コントロール群 25 名は、非投薬下で 4 週間経過観察された。BPSD は NPI により、認知機能は MMSE により、日常生活動作は Barthel Index により、試験開始時と 4 週経過時に評価がなされた。

結果

MMSE においては、両群間で有意な変化が認められなかった。抑肝散投与群においては、試験開始時と比較して Barthel Index は 56.4 ± 34.2 から 62.9 ± 35.2 、NPI 総計は 37.9 ± 16.1 から 19.5 ± 15.6 へと有意な改善が認められた。NPI のサブスケールでは、抑肝散投与群において、幻覚、不安、興奮などの項目で開始時と比較して有意な改善が認められた。コントロール群では BPSD の悪化に伴って 11 名でチアプリドの追加投与を要したが、抑肝散投与群でチアプリドの追加投与を要した患者はなかった。

まとめ

本論文は、精神科領域で初のおよくデザインされた漢方薬のトライアルとして注目された。研究デザインとしては、プラセボを置くことができなかったことが悔やまれるが、漢方薬のプラセボ作成の困難さを考えればやむを得ない。また、チアプリドを用いた症例もプラセボ群に含めて解析対象とされているが、特にレビー小体型認知症においては、しばしばチアプリド投与で BPSD も ADL もかえって悪化することから、これらの症例は脱落させて解析対象から除外すべきであったと思われる。しかし、後述する水上らの報告により、本論文の妥当性が支持されたため、その結果は揺るぎないものと考えられる。もうひとつの問題点として、認知症という多彩な疾患により構成されるヘテロな集団を一括して対象としており、病型別の検討はなされていないことが挙げられる。特に血管性認知症においては、MMSE を測度とすることの適切性も問われることになると思われ、これは今後の追

試における宿題的な事項となるであろう。このように、いくつかの問題点を後から挙げることはできるが、本論文がこの分野のパイオニア的研究であるのは確かである。認知症の分野に限らず漢方薬のエビデンスを構築する試みとしてもパイオニア的研究に相違ないことを鑑みれば、本論文の価値は高い。

臨床上の注意点

抑肝散は甘草含有方剤であるため、甘草による副作用としての偽アルドステロン症の出現に注意しなければならない。甘草による偽アルドステロン症の発症メカニズムの詳細は不詳であるが、グリチルリチンの腸肝循環による濃縮が影響すると推測されている。そのため、投与直後よりも、投与後 2-3 週程度経過してからの方が副作用が出現しやすい。症候としては、浮腫、低カリウム血症、血圧上昇などが想定されるが、浮腫のみが出現して血清カリウム値の低下を伴わない症例も多々あることに留意しておく必要がある。一般に高齢者では低カリウム血症の出現頻度は高いと言われており、用量が多いと発症リスクが上がることも考えられるため、ツムラ抑肝散エキスを用いる場合に、一律に 7.5g(分 3)で投与するのではなく、患者により、あるいは病状により 5g(分 2)や 2.5g(1 日 1 回投与)での少量投与も考慮すべきである。その他、当帰、川芎などの生薬に起因する胃粘膜障害にも注意を払うべきであろう。

2)水上らの多施設共同ランダム化試験³⁾

背景

岩崎らの報告以来、抑肝散の BPSD への効果が臨床現場で注目されるようになったため、さらなる科学的検証が求められるようになった。本研究は、そのようなニーズに応えるべくして企画された、クロスオーバー多施設共同ランダム化比較試験である。

対象

混合型を含むアルツハイマー型認知症ならびにレビー小体型認知症と診断された 106 名(55-85 歳)

が対象とされた。対象者の内訳は、外来患者 59 名（男性 20 名、女性 39 名、平均年齢 78.7±5.4 歳）、入院患者 47 名（男性 19 名、女性 28 名、平均年齢 78.5±6.7 歳）である。

方法

A 群 54 名は、最初の 4 週間ツムラ抑肝散エキス 7.5g(分3)を内服し、wash-out 期間なしに引き続き 4 週間非投与で経過観察とされた。B 群 52 名は、最初の 4 週間非投与で経過観察され、引き続き 4 週間ツムラ抑肝散エキス 7.5g(分 3)を内服した。BPSD は NPI により、認知機能は MMSE により評価された。日常生活動作の評価には、外来患者に対しては Instrumental Activities of Daily Living(IADL)が、入院患者に対しては Barthel Index が用いられた。これらの評価は開始時、4 週後、8 週後に実施された。

結果

両群とも NPI の総計は抑肝散投与開始時と比較して、4 週後に有意な改善が認められた。しかし、抑肝散非内服時には両群とも変化が認められなかった。また、NPI のサブスケールでは、A 群においては妄想、幻覚、興奮／攻撃性、焦燥感／易刺激性の各項目で抑肝散投与前後の改善が認められ、B 群においては興奮／攻撃性、うつ、不安、焦燥感／易刺激性の各項目で抑肝散投与前後の改善が認められた。

6 名の対象者においては副作用が出現した。内 3 名は嘔吐、下痢、嘔気、心窩部痛などの消化器症状で、抑肝散の投与を中止したところ、速やかに症状は消失した。2 名で低カリウム血症が認められ、そのうち 1 名は過鎮静を呈した。2 名とも抑肝散の投与を中止したところ、血清カリウム値が正常値に回復した。さらに 1 名では下腿浮腫が認められたが、錐体外路症状や幻覚などの重篤な副作用は認められなかった。

まとめ

本研究は、前項の岩崎らの追試である。総合病院

精神科だけではなく単科精神科病院も含めて対象者を幅広く募り、より客観性のある試験が遂行されている。また、本研究では、クロスオーバー法が用いられたが、A 群においては、抑肝散投与中止後も BPSD の改善効果が持続して認められた。その理由としては、抑肝散の中樞神経作用自体が持続したということも考えられなくはない。しかしそれ以上に、抑肝散の内服により BPSD が改善されたことを契機に、介護者の対応に変化が現れ、介護者との家族関係に何らかの改善がみられたことが、BPSD の病状経過に影響した可能性もあるだろう。

今後の課題としては、病型ごとの効果の違いを明らかにしていくこと、有効例ないしは無効例の予測因子を割り出していくことが求められる。

臨床上の注意点

抑肝散による副作用への注意については、前項で述べた通りである。本研究の結果から考察すれば、前項で述べたように、抑肝散投与中止後も BPSD への改善効果は速やかに消失することなく持続する可能性がある。したがって、漢方薬といえども漫然投与は避け、病状の改善を見届けながら加減して投与したり、漸減中止としたりすることも検討すべきである。

II 釣藤散

血管性認知症に対する釣藤散の効果

背景

釣藤散は、釣藤鈎、石膏、陳皮、半夏、麦門冬、茯苓、人参、菊花、防風、甘草、生姜からなる方剤である。従来より、脳血管障害、高血圧症、慢性頭痛などに対して用いられてきた。寺澤らは、血管性認知症に対する釣藤散の効果をも、多施設共同プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験を実施して検討した⁴⁾。

対象

DSM-III-R による認知症の診断基準に合致し、かつ Carlo Loeb 修正虚血点数 5 点以上で血管性認知

症と診断され、全身状態が安定し、本人または家族の同意が得られた139名(男50名、女89名、平均年齢76.6歳)が対象とされた。

方法

実薬群69名(男28名、女41名)に対しては、ツムラ釣藤散エキス7.5g(毎食後・分3)が12週間にわたり投与された。プラセボ群70名(男22名、女48名)に対しては、同量のプラセボ(毎食後・分3)が同じく12週間投与された。なお、プラセボは、ラクトース、デキストリン、マルトース、セルロースなどの成分から成り、事前に色調や味などを試験し、実薬と識別できない製剤をツムラが作成した。両群は、それぞれ4週毎に自覚症状、神経症候、精神症候、日常生活動作障害の重症度および改善度、改訂版長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)により評価され、12週後には、全般安全度、有用度も評価された。

結果

全般改善度(8週 $p<0.01$, 12週 $p<0.001$)、有用度(12週 $p<0.001$)、自覚症状(8週 $p<0.05$, 12週 $p<0.01$)、精神症候(4週 $p<0.05$, 8週 $p<0.001$, 12週 $p<0.001$)、日常生活動作(12週 $p<0.05$)において、実薬群ではプラセボ群より有意に改善していた。神経症候については、両群間に有意差が認められなかった。それぞれの症状では、会話の自発、表情の乏しさ、計算力の低下、知力全般、夜間せん妄、睡眠障害、幻覚もしくは妄想に対して、実薬群ではプラセボ群より有意に改善していた。HDS-Rは実薬群において高得点の傾向がみられたが、両群間に有意差は認められなかった。

まとめ

よくデザインされたRCTにより、血管性認知症に対する釣藤散の効果が示された。ただし、アルツハイマー型認知症では病状経過が比較的類似しているのに対して、血管性認知症は梗塞部位によって現れる症候に大きな差異があるため、今後は血管性認知症の各亜型による効果の違いも検討していく必要

がある。また、HDS-RやMini-Mental State Examination(MMSE)は、あくまでもアルツハイマー型認知症のように記銘力障害が主体となりつつ進行する認知症のスクリーニングツールであり、血管性認知症における認知障害の経過を追うのに適したツールではない。血管性認知症においては、いまだコンセンサスをもって神経心理学的評価法が確立されているわけではないため、認知機能の評価方法の工夫に課題が残る。

臨床上の注意点

釣藤散は石膏含有方剤であるため、寒涼性であり、徐々に冷えを強めるおそれがある。したがって、冷え症の患者への投与には注意しなければならない。また、長期投与で冷えを生じる可能性があるため、自覚的な冷えの問診、重ね着の程度や暖房器具や電気毛布の使用状況の把握、触診による四肢末梢の冷えや腹部の冷えの病態把握、可能であれば漢方医学的脈診による冷えの病態把握が経時的になされるべきである。また、甘草含有方剤であるため、抑肝散と同様に偽アルドステロン症の発現にも注意を払うべきである。

Ⅲ 八味丸

認知機能と内頸動脈血流量への効果

背景

八味丸(八味地黄丸)は、地黄、山茱萸、山薬、沢瀉、茯苓、牡丹皮、桂枝、附子の八味から成る丸薬である。煎剤として作られたエキス剤も多いが、伝統的な製法で作られた丸薬がウチダ八味丸Mとして薬価収載されている。八味丸は、漢方薬としてももともとアンチ・エイジングの薬であり、認知症に用いられても不思議はない薬物であるため、臨床現場ではしばしば投与されてきた。岩崎らは、八味丸の効用を改めて臨床医学的に検証するために、ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した⁵⁾。

対象

軽度から重度までの認知症患者 33 例(男性 7 例, 女性 26 例, 年齢 84.4 ± 7.8 歳)が対象とされた。病型別の内訳は, 脳血管障害を随伴するアルツハイマー病 30 例, アルツハイマー病 3 例であった。

方法

実薬群 16 例にウチダ八味丸 M 60 丸(6g)を, プラセボ群 17 例に同量のプラセボ(蜂蜜を混じた黒色米)をそれぞれ 8 週間投与し, 症状評価して投与前と比較した。さらに投薬中止後 8 週間で再度症状評価した。症状評価尺度としては MMSE, Barthel Index, 内頸動脈血流量による pulsatility index が用いられた。

結果

8 週経過後, 実薬群では MMSE が 13.5 ± 8.5 から 16.3 ± 7.7 へ, Barthel Index は 61.8 ± 34.6 から 78.9 ± 21.1 へ, pulsatility index は 2.5 ± 1.7 から 1.9 ± 0.5 へと, いずれも有意な改善がみられた。一方, プラセボ群では有意な変化がなかった。薬物投与中止 8 週後(開始時より 16 週後)には, 実薬群の MMSE, Barthel Index がプラセボ群と同程度にまで低下した。

まとめ

本研究の結果からは, 八味丸により認知機能, 日常生活動作, 内頸動脈の血流が改善される可能性のあることが示唆された。ただし, 観察期間が短期間であるため八味丸による改善効果が短期的にしか現れない可能性が考えられる。また MMSE の総点の改善だけをもって認知機能が改善したとまで言い切れるかどうかにも疑問が残る。さらに脳血管障害を随伴する症例がほとんどであったためアルツハイマー病への直接的な改善効果が現れたかどうかは判断できないことも問題点として挙げられる。

臨床上の注意点

本論文では, 八味丸投与により観察期間中に副作用はとくに出現しなかったと記述されている。しか

し, 八味丸は地黄を含むため, 地黄の副作用により胃粘膜障害を起こすことが少なからずある。通常は食後投与とすることが多い。重篤な場合は, 胃潰瘍穿孔をきたすことも報告されている。とりわけ認知症患者は, 疼痛の自覚が乏しかったり, 疼痛を適切に訴えられなかったりすることもあり, 胃粘膜障害の発見が遅れる可能性がある。したがって慎重に臨床経過を追い, 心窩部違和感を気にするそぶりがないか, 食欲低下が現れてきていないか, など行動面の変化を詳細に観察しておく必要がある。胃粘膜障害が疑わしい場合は, 八味丸の投与を中止し, 上部消化管内視鏡検査を行うべきである。また, 八味丸投与により不適切な賦活作用が現れ, 性的逸脱行動を呈することもあるため注意を要する。

IV 当帰芍薬散

認知症の症状全般への効果

背景

当帰芍薬散は芍薬, 茯苓, 朮, 沢瀉, 当帰, 川芎から成る方剤である。メーカーにより, 朮は白朮を使用しているエキス製剤と蒼朮を使用しているエキス製剤とがある。当帰芍薬散の中枢神経薬理については, 1990 年前後に, テキサス大学サン・アントニオ校の萩野らにより, 一連の基礎実験のデータが報告された⁶⁾⁷⁾。その効果を要約すると, 脳内アセチルコリン合成促進作用, 脳内ニコチン性アセチルコリン受容体刺激作用, 脳内アセチルコリン受容体合成促進作用, 脳内アセチルコリン遊離促進作用, 黒質ドーパミン作動性ニューロンのチロシン水酸化酵素活性刺激作用, ドーパミンおよびノルアドレナリンの遊離促進作用, 大脳皮質におけるドーパミン合成促進作用, 実験動物におけるスコポラミンによる空間記憶障害に対する改善作用, 脳内における神経細胞死に対する保護作用などが挙げられる。これらの基礎的知見にもとづき, 稲永らは当帰芍薬散の臨床効果を検証する目的で多施設共同オープン試験を行った⁸⁾。

対象

老年期認知障害 80 例(男性 25 例, 女性 55 例, 平均年齢 78.4 歳)が対象とされた。病型別の内訳は, 血管性認知症 40 例, アルツハイマー病 38 例, 混合型 2 例であった。

方法

ツムラ当帰芍薬散エキス 7.5g を 12 週間投与し, 認知症行動評価尺度(GBS スケール)を用いて評価した。

結果

最終全般改善度は, 中等度改善 16.3%, 軽度改善 62.5%であった。全般有用度は, 有用以上 24.1%, やや有用以上 64.6%であった。概括安全度は 95%以上が全く安全であった。GBS スケールによる重症度は, 知的機能全般重症度, 感情機能全般重症度, 睡眠障害全般, 精神症状全般が有意に改善しており, とりわけ睡眠障害, 幻覚, 妄想, 夜間せん妄の改善が優れていた。

まとめ

本報告に関しては, オープン試験であること, 認知症病型別に検討された研究デザインではないことが問題点として挙げられる。しかし, 基礎医学的研究の方が臨床研究よりも先行し, 現在でもなお当帰芍薬散の臨床効果について十分に考察されてきていない。その状況で多数例に臨床的検討を行い, さらに当帰芍薬散が標的とする症候の絞り込みを果たした点で有意義であると考えられる。

臨床上の注意点

当帰芍薬散は, 比較的副作用が出現しにくい方剤である。しかし, 当帰, 川芍は胃腸障害を起こしやすく, 胃粘膜障害の原因となることもあるため, 食事摂取状況を中心とした行動面の詳細な経過観察は不可欠であろう。胃腸虚弱の患者では, 当帰により下痢をきたすこともあるので, 便通についても経過を追わなければならない。

D. 考察

認知症に対する漢方薬は, 主としてその中核症状とされる認知機能障害と様々な精神症状と行動異常(BPSD)に対して用いられる。これらの症状に対する有効性のエビデンスが蓄積しつつある。臨床の場において漢方薬の有効性が広く認められてきている。

E. 結論

各種漢方薬(抑肝散、釣藤散、八味丸(八味地黄丸)、当帰芍薬散)については, それぞれの効果をよく知って処方することで, 症状改善に有効と考えられる。

F.健康危険情報

特記なし

G.研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H.知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得
 - 2.実用新案登録
 - 3.その他
- 以上、いずれもなし

6. 結語

認知症患者を対象としたエビデンスのある主な漢方方剤について述べた。保険診療でこれらの方剤を用いる際には, 方剤名が同じであっても, メーカーにより配合される生薬の種類, 産地, 含有成分などが異なっており, 薬効が同じわけではないことに注意しなければならない。すなわち, 漢方エキス製剤は, 方剤名が同じであっても, メーカーが異なれば別な薬剤である。また, 用いる方剤の添付文書に記載された適応病名が付されなければならないが, その際, 方剤名が同じであってもメーカーによって適応病名が異なっていることもあるため, 添付文書に書かれた適応病名を事前に確認しておくことが望まれる。