

201116009A

厚生労働科学研究費補助金  
(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  
ープラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験ーに関する研究  
(H22-認知症-一般-002)

平成23年度 総括・分担研究報告書  
研究代表者 荒井啓行

平成24(2012)年3月

厚生労働科学研究費補助金

(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—に関する研究

(H22-認知症-一般-002)

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 荒井啓行

平成24(2012)年3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

- 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  
ープラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験ーに関する研究 ----- 1  
研究代表者 荒井啓行(東北大学加齢医学研究所 老年医学分野)

## II. 分担研究報告書

1. 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  
ープラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験ーに関する研究 ----- 9  
浦上克哉(鳥取大学医学部 保健学科生体制御学講座)
2. 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  
ープラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験ーに関する研究 ----- 11  
松井敏史(久里浜アルコール症センター 認知症疾患医療センター)
3. 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  
ープラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験ーに関する研究 ----- 13  
高橋 智(岩手医科大学 災害医学講座)
4. 特発性正常圧水頭症患者のMRI所見ならびに髄液マーカーに関する考察 ----- 15  
神崎恒一(杏林大学医学部 高齢医学)
5. 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  
ープラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験ーに関する研究 ----- 21  
荒木信夫(埼玉医科大学 神経内科)
6. 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  
ープラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験ーに関する研究 ----- 23  
松原悦朗(弘前大学大学院医学研究科 脳神経内科学講座)
7. アルツハイマー病BPSDに対する介護者の初期対応について ----- 25  
池田将樹(群馬大学医学部 神経内科)
8. 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  
ープラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験ーに関する研究 ----- 27  
布村明彦(山梨大学医学工学総合研究部 精神神経医学)

9. 大阪市立大学老年科神経内科における抑肝散治験の経験 -----	29
嶋田裕之(大阪市立大学 老年内科・神経内科)	
10. 神経変性疾患由来iPS細胞の戦略的解析と再生医療への展開 －アルツハイマー病の根本治療を目指して－ -----	33
伊東大介(慶應義塾大学医学部 神経内科)	
11. 基礎薬理学, プラセボ識別試験 -----	37
鳥居塚和生(昭和大学 薬学部)	
12. 抑肝散プラセボの化学分析並びに色彩評価に関する研究 -----	43
川原信夫(独立行政法人 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター)	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	59
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	

# I . 総括研究報告

平成 23 年度総括研究報告書  
厚生労働科学研究費補助金(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—

研究代表者 荒井啓行

研究要旨:平成 23 年 6 月第 1 例目の患者登録が行なわれた。平成 23 年 10 月 1 日と平成 24 年 2 月 4 日の 2 回にわたり班会議を招集し、登録作業手順の確認や新規保険収載薬の取り扱い等について確認を行なった。その結果、平成 23 年度(平成 24 年 3 月 31 日まで)に計 70 症例が登録された。個別研究として、川原信夫研究分担者は抑肝散とプラセボの成分比較を LC-NMR-MS を用いて行なった。鳥居塚和生研究分担者は、嗅覚障害モデルマウスを用いて感覚器入力に対する行動薬理学的検討を行なった。神埼恒一研究分担者は特発性正常圧水頭症の MRI 所見並びに髄液マーカーに関する研究を行なった。高橋智研究分担者は取り繕い応答による記憶障害のスクリーニングを検討した。伊東大介研究分担者は神経変性疾患由来の iPSC 細胞を用いたアルツハイマー病再生医療への展開を検討した

平成 23 年度分担研究者リスト

- ・浦上 克哉 (鳥取大学・医学部教授)
- ・松井 敏史 (国立病院機構久里浜アルコール症センター内科診療部長)
- ・池田将樹 (群馬大学神経内科講師)
- ・伊東大介 (慶応義塾大学講師)
- ・布村明彦 (山梨大学精神科准教授)
- ・嶋田裕之 (大阪市立大学老年内科准教授)
- ・東海林幹夫 (弘前大学教授)
- ・荒木信夫 (埼玉医科大学教授)
- ・葛谷雅文 (名古屋大学教授)
- ・鷺見幸彦 (国立長寿医療研究センター部長)
- ・高橋 智 (岩手医科大学特命教授)
- ・神埼恒一 (杏林大学・医学部教授)

- ・鳥居塚和生 (昭和大学・薬学部教授)
- ・川原 信夫 (医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター)
- ・山口拓洋 (東北大学教授(データセンター))

A. 研究目的

本研究課題は、漢方方剤「抑肝散」によるアルツハイマー病に伴なう精神症状・問題行動の軽減効果を、プラセボを比較対照とした臨床第 2 相試験として実証しようとするものである。認知症において従来研究者が注目してきたのは主として中核症状であるが、患者を介護する家族にとって最も深刻な問題となるのは精神症状や問題行動、すなわち幻覚、妄想、脱抑

制、昼夜逆転、徘徊、易興奮性、介護への抵抗、暴言、抑うつ、意欲障害、不安、焦燥などの周辺症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia(BPSD))である。BPSDは**介護負担感を増強**する大きな要因であり、さらに重い介護負担感は、介護者の**うつの傾向**を一層助長することが指摘されている。認知症患者を抱える家族の介護負担の軽減を計るにはまずこのBPSDへの対策が第一となる。認知症における抑肝散の有効性と安全性を報告した研究は多いが、これまでは**プラセボ**が開発されなかったため、プラセボを比較対照として効果を検証した**エビデンスレベルの高い研究**は皆無であった。本研究では、生薬や**プラセボの成分比較**や**嗅覚・味覚試験の基礎薬理的検討**を行ないつつ、(株)ツムラから提供を受けた抑肝散及びそのプラセボを用いての臨床第2相試験を実施する計画である。平成22年度末までにすべての準備を終了。平成23年度は、①各施設毎に目標症例数を設定し患者登録を開始する。登録のスピードアップ化を計り月10例の登録を目指す。②有害事象発生をモニターし効果安全性委員会に諮る。③班会議を招集し、登録作業手順の確認や新規保険収載薬の取り扱い等について周知を行なう。④個別研究を促進する。ことを目標とした。

## B. 研究方法

1. 研究分担施設および研究協力施設の追加認定：  
症例登録を加速する必要があるため、平成23年度の研究分担施設および研究協力施設の

追加認定をおこなった。その結果、研究施設は、東北大学(代表施設 担当者 荒井啓行、古川勝敏、富田尚希)、杏林大学(担当者 神崎恒一)、久里浜アルコール症センター(担当者 松井敏史)、鳥取大学・倉敷平成病院(担当者 浦上克哉)、群馬大学(担当者 池田将樹)、慶応義塾大学(担当者 伊東大介)、山梨大学・日下部記念病院(担当者 布村明彦)、大阪市立大学・弘済院付属病院(担当者 嶋田裕之)、弘前大学(担当者 東海林幹夫、松原悦朗)、埼玉医科大学(担当者 荒木信夫)、名古屋大学(担当者 葛谷雅文)、国立長寿医療研究センター(担当者 鷺見幸彦)である。研究協力施設は、仙台富沢病院・山形厚生病院(協力者 藤井雅彦)、けいめい記念病院(協力者 岡原一徳)、倉敷平成病院(協力者 湧谷陽介)、仙台青葉脳神経外科病院(協力者 小川達次)、野村宏脳神経内科クリニック(協力者 野村宏)、あずま通りクリニック(協力者 小林直人)、植松神経内科クリニック(協力者 植松大輔)である。これらの施設における倫理審査委員会での手続きはすべて完了した。独自の倫理審査委員会を持たない施設においては東北大学において代替審査を行なった。

2. 倫理原則の順守:本試験の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言(2008年10月)の精神を遵守し、かつ本試験実施計画書ならびに「臨床研究に関する倫理指針」(平成21年4月1日施行)に遵守して実施した。

3. 基礎検討:嗅覚障害モデルマウスを用いて、感覚器入力に対する行動薬理的検討

を実施し、実薬およびプラセボ作成における生物学的評価基準の作成を目的として研究を行う。パイロット試験として既に分担研究者が抗不安作用を見出しデータの蓄積のある加味逍遙散(カショウヨウサン)、類似処方(温経湯(ウンケイトウ))について比較検討した。抑肝散プラセボについてにおいに関する評価の一環としてGC-MSを用いた化学分析を行なう。実薬とプラセボについて色彩評価を行ない、その共通点と相違点を数値化して評価を加えた。

### C. 研究結果

#### 1. 各施設からの登録者数の現況

平成 24 年 3 月末までの各施設における登録症例数は以下の通りである。岩手医科大学 1 例、東北大学 13 例、杏林大学 7 例、久里浜アルコール症センター 5 例、鳥取大学・信生病院・倉敷平成病院 2 例、群馬大学・老年病研究所付属病院 6 例、慶応義塾大学 1 例、山梨大学 0 例、大阪市立大学 4 例、弘前大学 0 例、埼玉医科大学 1 例、仙台富沢病院 0 例、けいめい記念病院 10 例、仙台青葉脳神経外科病院 4 例、野村宏脳神経内科クリニック 3 例、あずま通りクリニック 2 例、名古屋大学 2 例、植松神経内科クリニック 8 例、国立長寿医療研究センター 0 例の計 70 症例となった。

#### 2. 班会議議事録

平成 24 年 2 月 4 日 午後 2 時—4 時

場所: 東京駅八重洲倶楽部

内容:

##### 1. 配布資料の確認(荒井)

##### 2. 治験の背景と概要の説明(荒井)

介護負担感を決定する因子の研究:  
BPSD が大きな影響を持つ因子

「抑肝散」の単盲検試験の結果:NPIQ 得点の改善効果あり、ADL は落とさない

Donepezil 併用時の抑肝散の効果についての検討:改善効果あり

2009 年、ツムラが抑肝散のプラセボを開発、プラセボを対照とした二十盲検比較試験を厚生労働科研に申請;許可され、2010 年 3 月よりスタート予定であったが、震災により登録が遅延(本来 2011 年 3 月に開始予定であったが 6 月まで登録が遅延)。2012 年 11 月奨励登録終了予定。登録を加速しなければ目標の 140 例を達成が危ぶまれる。どうしたら登録が進むか、最近登録が伸びている施設からのプレゼンを予定している。

平成 24 年度新規登録施設:あずま通りクリニック、名古屋大学、国立長寿医療センター、植松神経内科、大阪市立病院  
現時点で 40 症例、全体で月に 10 例ずつの登録が必要。3 月までに 60 例を達成するのが直近の目標。

第 1 例目の登録をお願いします。

NPIQ 評価における重要ポイント:4 週時に 1.5 点減少で勝負あり。

##### 3. 新規施設の紹介

名古屋大学老年科:梅垣先生、倫理委員会承認済み、薬剤届いたばかり

長寿研:鷺見先生、2 月に倫理委員会承

認、薬剤届いたばかり

あずま通りクリニック:小林先生、東北大学で代理申請終了

植松神経内科クリニック:植松先生、ふだんから抑肝散を多く使用している

大阪高裁付属病院;中西先生(代理:島田先生)、2月に倫理委員会終了予定、CRCがいるので活用する予定。

#### 4. 実施プロトコルの確認(古川)

二重盲検なので、どこにプラセボが入るかは説明しないように。

-4週は必ずしも必要ない。

年齢は55歳以上84歳以下となっているが、今後要検討。

NPIQ トータルスコア4点以上、「興奮・攻撃性」「被刺激性・不安定」サブスコア合計2点以上。

血清カリウム値登録時に正常値(途中で低下してもそれだけではドロップアウトにはならない)

研究援助者:最低週10時間以上接している人

MMSE:10点から26点

アルツハイマー以外の疾患が疑われないこと

抑肝散の既往がある方は外す(non-responderである可能性大、盲検が保てない)

併用禁止薬:抗精神病薬、漢方薬

併用制限薬:アリセプト、メモリー、ベンゾジアゼピン

投与用法:7.5g/day、1日2、3回、5gまでの減量可能

施設登録:倫理審査委員会承認書。施設登録依頼書、臨床検査基準値一覧の3点をTRセンターへ

倫理委員会の代理審査も可能

被験者登録:インターネットを使うのは最初の登録時のみ。薬のコード番号をもらう目的10分ほど

登録時:MMSE10分、NPIQJ20分、採血、身体測定(体重)、

奨励報告書の提出は2週間以内

図書カードについて:今年度中にすべて使い切らなければならない規則、現在繰り越しができないが交渉中。使わないものは2月中に必ず東北大学に返送してほしい。その間登録する被験者がいても、図書カードは新年度に再送付するのでそれをお渡し願いたい。

(質問)驚見先生:レスキュー薬の決まりは?:リスパダール、グラマリールを必要最小限、プロトコルを確認してほしい。

#### 5. 登録についての説明(矢作)

試験開始までの手順:参加決定後、3点セットをデータセンター送付、CRF・薬剤の送付、開始

アカウントの発行:2通(アカウント連絡PDF(ログインID、パスワード)+PDFパスワード)

登録手順:インターネットブラウザから、ToRAに接続、ログインID、パスワードを入力、試

験名選択、メニューバーから症例登録を選択して登録する。日付は半角で入力。完了後適格性チェックのボタンを押す。問題あればその箇所を指摘される。確認を。登録が完了すると奨励番号が交付される。この番号と同じ薬剤を処方していただく。

パスワードの変更:メニューバーの下にパスワード変更のボタンがある。パスワードを忘れた場合は、「こちら」を押して確認。

注意事項1:複数の施設で参加している場合、被験者の施設のアカウントを使用すること。ご登録した場合は、改めて登録し直し、間違っただけは破棄する。

注意事項2:提出するものは CRF のみ。テスト用紙は送らないように。

(質問) 松井先生: URL は”http”ではなく”https”だった

#### 6. 最近登録が進んだ施設からの報告:

東北大学(富田)

杏林大学(小柴) 心理士(小柴)がチェック、該当しそうな患者を医師に報告

久里浜(松井) ひとり新患、のこり再来、NPIQJ

は MMSEJ とセットでルーチンに試行、松井先生がひとりで登録はすべて担当している。

群馬大学(池田) 介護者の負担については予め説明している、抑肝散はすでに使っている方が多いが、患者リストを作成して自覚症状・周辺症状のレビューが

大阪市立大学(藤井) 登録の段取りを CRC の

支援でよくするようにしている。院内 CRC と医師の分業ができていますので、医師は患者を探すことに専念できる。

(荒井コメント) 本来であれば、CRC を研究全体でアレンジすべきだが、研究費の問題があり用意できていない。すみません。

けいめい記念病院(岡原) donepezil 使ったら BPSD がよくなってしまったため 1 例登録できなかった。死亡例の報告: FAST 5, 81 歳男性、MMSE 22 点、NPI16 点、K 正常、アリセプト 3mg+治験薬処方、登録; 2 か月目の visit 前、ふろで急死。死因は急性心不全(推定)。抑肝散との因果関係は不明。抑肝散とアリセプト以外の処方なし。

7. 荒井より、神経心理検査(MMSEJ, NPIQJ)の講習会の再開催が必要か: 必要なし

8. 全体を通して(山口): 重篤な事象の発生時、まず 1 次報告をすぐに古川先生に送るように、より詳細な二次報告を 15 周以内に再送、古川先生が評価委員会に諮る、古川先生から各施設の長へ報告を。

心理検査は同一の検者が行う必要があるか(植松): 規定はない。

9. 適格基準の変更について(古川)

NPIQJ のサブスコアのしぼりを変えるか: 変えてもあまり登録は増える見込みはない。  
抑肝散使用の既往を外すか: 盲検性が保てないので難しい、Nonresponder が多いだろ

う。

(各先生からの意見)必ずしも Non-responder とは限らない。アドヒアランスの問題かもしれない。年齢の上限を上げられないか:変更をすると倫理申請を再提出しなければならない。

(データセンター佐藤より)すべての施設で再申請の認可がでなければ登録システムを変更できない。

(大阪市立病院島田先生より)grain が高齢になると増えてくるのがメモリーの研究会で言われていた。

(荒井より)VaD に対する抑肝散の効果が秋田脳研から報告されているので上げてもいいかも。

(鳥取大学より)アルツハイマー病が医学的に可能性が高い方なら 86 歳でもいいのでは。

(群馬大学より)80 代の受診が増えている。ただ MMSE はもともと 75 歳前後を対象にしたもので診断が悩ましい。

結論:年齢の上限は変更しない。

#### 10. 結果の報告について(荒井)

2013 年 3 月 解析予定、

直近の国際学会 CTAD(2013 年 10 月)、AAIC(2014 年 7 月)

論文発表 Ann Neurol が目安。

#### 11. 提案(荒井)

1. 平成 24 年度の予算配分は、平成 24 年 3 月末までの登録実数に応じた傾斜配分を行

う。

2. 分担研究者・研究協力者にかかわらず「4 週までの登録なくして Authorship なし」の原則を設ける。

#### 3. 効果安全性委員会報告

効果安全性評価委員会にて、けいめい記念病院から提出された有害事象報告(死亡例の報告:FAST 5, 81 歳男性、MMSE 22 点、NPI16 点、K 正常、アリセプト 3mg+治験薬処方、登録;2 か月目の visit 前、ふろで急死。死因は急性心不全(推定))を審議したが、治験薬との関連はないとの結論であった。

#### 4. 基礎薬理検討

嗅覚障害モデル動物が記憶学習障害の評価モデルの一つとなり、抑肝散の実薬およびプラセボを投与したときの生物学的力価の評価法になる可能性を明確にした。

一方、抑肝散エキスにはカンゾウ由来の成分が多く含まれることが明らかとなった。

#### D. 考察

平成 23 年 3 月 11 日に発生した東日本大震災によって研究代表施設である東北大学が被災し、また沿岸部被災地からの重症高齢患者受け入れを最優先したため通常の診療業務が不可能となったため、当初予定されていた登録開始が大幅に遅れたことは大変遺憾である。平成 23 年 6 月に至り第 1 例目が登録された。その後、班員や協力者の追加によって平成 23 年度(平成 24 年 3 月 31 日まで)に全国の施設で計 70 例が登録された。これは目標症例数の半数にあたる数値である。平成 23 年 11 月末ま

でに登録された患者数が19例のみであったことを考えると平成23年12月からの4カ月間に50例、月々12.5例の組み入れが行なわれたこととなり、登録のスピードアップ化が急速に図られたことが示された。このペースで登録を行えば、今後8カ月で70症例の登録を完了することは十分達成可能と思われた。平成24年5月以降各施設毎に新たな目標数を設定し、各施設での登録推進を求めて行く計画である。

## E. 結論

平成24年11月までに140症例を登録することは十分達成可能と思われる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 荒井啓行、工藤幸司、古川勝敏、富田尚希 MCIの概念とPreclinical ADの提唱。Cognition & Dementia 10:8-12, 2011
2. Furukawa K. Arai H. Earthquake in Japan. Lancet 2011;377:1652
3. Fujiwara H, Takayama S, Iwasaki K, Tabuchi M, Yamaguchi T, Sekiguchi K, Ikarashi Y, Kudo Y, Kase Y, Arai H, Yaegashi N. Yokukansan, a traditional Japanese medicine, ameliorates memory disturbance and abnormal social interaction with anti-aggregation effect of cerebral amyloid  $\beta$  proteins in amyloid

precursor protein transgenic mice.. Neuroscience. 2011 ;180:305-13

4. Arai H. A comprehensive strategy for dementia from primary prevention to end-stage management. Psychogeriatrics 2011;11:131-134
5. Furukawa K, Ikeda S, Okamura N, Tashiro M, Tomita N, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Cardiac positron-emission tomography images with an amyloid-specific tracer in familial transthyretin-related systemic amyloidosis. Circulation. 2012 ;125:556-7

### 2. 学会発表

1. Arai H. Traditional medicine in the treatment of dementia and Alzheimer's disease. Fall International Convention of the Pharmaceutical Society of Korea. Songdo , Incheon, Korea, Nov.9, 2011
2. Arai H. Current status of dementia research in Japan. The international symposium for 70<sup>th</sup> Anniversary of Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Nov.28-29, 2011
3. アルツハイマー病の制圧ーバイオマーカーを基盤とした予防戦略ー、第1回認知症予防学会特別講演II、2011年9月10日、米子
4. バイオマーカーを基盤としたアルツハイマー病臨床のパラダイムシフト、第39回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー「アルツハイマー病治療薬ー対症療法から根本治

療へー」2011年10月19日、東京

5. 根本治療薬時代を迎える認知症医療の課題。第51回日本核医学会学術総会シンポジウム3「増え続ける認知症における地域連携と治療の進歩」2011年10月27日、筑波

## II. 分担研究報告

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—

研究分担者 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、実際の治療に入ることができた。2症例をエントリーすることができ、現在進行中である。

#### A. 研究目的

漢方方剤「抑肝散」はアルツハイマー病の行動心理症状 (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を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

##### [症例1]

84歳男性。84か月の罹病期間を有するアルツハイマー型認知症で、被刺激性・不安定、アパシー、興奮・攻撃性が出現し来院。受診時の神経心理検査で、MMSE-J 20点、NPI-Q-J 5点、血液生化学検査でも異常がなく、エントリー基準を満足したので治験を開始した。

4週後の臨床症状では、被刺激性・不安定、興奮・攻撃性などの症状に改善傾向がみられ、穏

やかになったとの印象が得られた。神経心理検査ではMMSE-Jは20点と変化がなかったが、NPI-Q-Jは3点となり、2ポイントの低下を認めた。有害事象は見られず、血液生化学検査でも異常がなく、投与を継続した。

[症例2]

80歳、男性。36か月の罹病期間を有するアルツハイマー型認知症で、被刺激性・不安定、アパシー、興奮・攻撃性が出現し来院した。神経心理検査でMMSE-J 22点、NPI-Q-J 9点であった。血液生化学検査でも異常がなく、エントリー基準を満足したので治験を開始した。

厚生労働科学研究費補助金(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—

研究分担者 独立行政法人国立病院機構 久里浜アルコール症センター  
認知症疾患医療センター 診療部長 松井敏史

研究要旨:23年度は本研究の2年目であり、研究プロトコールと倫理委員会指針に従って、研究参加者の組み入れを行った。平成24年3月末日現在5名の組み入れを行い、特筆すべき有害事象はなく順調に経過している。分担研究者も本研究に協力するものとして本年度は計2回の打ち合わせ会議に出席した。

**A. 研究目的**

抑肝散が認知症患者の周辺症状抑制に効果のあることが報告されているが、プラセボを用いたRCT(ランダムイズドコントロールトリアル)はいまだなく、科学的な手法による効果確認が急務である。当方は抑肝散の効果に関する多施設RCT研究の分担者として研究に参画するものである。

**B. 研究方法**

研究に対する研究概要は倫理委員会平成23年1月18日に承認された。各施設共通のプロトコールを用いて、12週間の二重盲検試験を行った。平成23年度は順次、対象者の組み入れを行い、平成24年3月末日現在、5名が研究に参加し治験を継続している。

**C. 研究結果**

組み入れられた5名は、特記すべき有害事象もなかった。平成24年度は月に1例程度の組み

入れを行い、当施設の目標である10例の組み入れを達成する予定である。

**D. 考察**

平成23年度は組み入れを開始した。打ち合わせ会議では他施設の組み入れ状況の確認、全体での達成症例数の確認などが主な議題であった。東北大学より随時、各施設での治験の進行状況の連絡があり、当方も概ね順調に研究が推移していると思われる。

**E. 結論**

平成23年度は組み入れを開始し、順調に推移している。平成24年度中には当施設での目標症例数に達する予定である。

**F. 研究発表(平成23年度)**

1. 論文発表

- (1) Skoglund L, Matsui T, Freeman SH, et al.  
1. Novel progranulin Mutation Detected in 2

patients with FTLD. Alzheimer Dis Assoc Disord 25(2):173-8, 2011.

(2) Yokoyama A, Hirota T, Omori T, Yokoyama T, Kawakubo H, Matsui T, et al. 2011; Development of squamous neoplasia in esophageal iodine-unstained lesions and the alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes of Japanese alcoholic men. Int J Cancer.

(3) Yokoyama A, Tanaka Y, Yokoyama T, Mizukami T, Matsui T, et al. 2011; p53 protein accumulation, iodine-unstained lesions, and alcohol dehydrogenase-1B and aldehyde dehydrogenase-2 genotypes in Japanese alcoholic men with esophageal dysplasia. Cancer Lett 308(1):112-7.

(4) 松井敏史, 松下幸生, 樋口進 (2011) 【アルコール依存と併存症】 認知症. 精神科 18(6):611-617.

## 2. 学会発表

(1) Matsui T and Higuchi S ROLES OF ALDH2 IN ALCOHOL AND NON-ALCOHOL INDUCED ORGAN DAMAGE: NEW FINDINGS FROM BASIC AND CLINICAL RESEARCH. Symposium in RSoA meeting. June 27, 2011 in Atlanta.

(2) Matsui T, Matsushita S, Sakurai H, et al. Involvement of limbic-diencephalic circuit in alcoholic Korsakoff's syndrome. 平成23年11月13日 日本認知症学会学術集会 東京.

(3) 松井敏史 アルコール依存症とWernicke encephalopathy 平成24年2月3日 ビタミンB研究委員会 シンポジウム 京都.

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—

研究分担者 高橋 智 岩手医科大学 災害医学講座 特命教授

研究要旨: 取り繕い応答に留意して、『最近のニュースではどんなことがありましたか?』という質問を用いて、記憶障害のワンフレーズスクリーニングを検討した。取り繕い応答は、MCI の時期から中等度アルツハイマー病(AD)の時期まで、およそ 30%に認められ、記憶障害と強い相関を示した。取り繕い応答に着目することで、高率に記憶障害をスクリーニングすることが可能であった。

A. 研究目的

【目的】認知症に伴う BPSD は認知症早期から合併することが知られており、認知症早期発見が、BPSD 出現の予防、軽減につながる。取り繕い応答に着目して、記憶障害のワンフレーズスクリーニングの可能性を検証する。

B. 研究方法

対象は、MCI 110 例および AD 150 例である。AD の進行病期は FAST で評価し、対象全例に、MMSE および WMS-R を行い、『最近のニュースではどんなことがありましたか?』への回答パターンを検討した。回答は、正解(C)、不正確・古い(A)、取り繕い(S)、わからない(N)、の 4 つに分類した。

C. 研究結果

C の比率は MCI から AD FAST4、5、6 と進むに

つれて、32%、15%、8%、7%と低下し、N は 23%、33%、43%、57%と増加したが、S は、31%、30%、35%、14%と MCI から FAST5 に至るまで、高率に認められた。全例を対象とした WMS-R 下位検査項目粗点の検討では、言語性記憶粗点は、C 群 22±9、A 群 19±11、S 群 14±9、N 群 12±8 で、C 群と S 群および N 群、A 群と S 群および N 群の間にそれぞれ有意差( $p < 0.01$ )を認めた。

D. 考察

『最近のニュースではどんなことがありましたか?』という質問は、個人的なエピソードに関する記憶を問う質問と比較して、独居の高齢者や付き添いのいない患者の評価も可能で、記憶障害のスクリーニングに適している。

この質問において、MCI から中等度 AD の患者まで、約 30%の患者で認められ、その出現には、

前頭葉機能よりも、著明な記憶障害が関わっていることが示唆された。

#### E. 結論

本質問は、記憶障害のスクリーニングに有用であり、本質問に対する取り繕い応答の背景には、著明な記憶障害が関わっていることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Nagata K, Yokoyama E, Yamazaki T, Takano D, Maeda T, Takahashi S, Terayama Y. Effects of yokukansan on behavioral and psychological symptoms of vascular dementia: An open-label trial. *Phytomedicine* 2012;(in press)

Zou K, Liu S, Liu, Tanabe C, Maeda T, Terayama Y, Takahashi S, Komano Hi. Differential Appearance of Serum A $\beta$  43 and A $\beta$  42 in the Patients with Alzheimer's Disease. *Translational Medicine* 2012;(in press)

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録