

201218003A

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24年度  
総括・分担研究報告書

研究代表者 荒井啓行

平成25(2013)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24年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 荒井啓行

平成25(2013)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 ----- 17  
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 ----- 19  
松井敏史(独立行政法人国立病院機構 久里浜医療センター)
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  
レビー小体病患者に対する抑肝散投与の効果に関する研究 ----- 23  
神崎恒一(杏林大学医学部 高齢医学)
4. 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 ----- 29  
荒木信夫(埼玉医科大学 神経内科)
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 ----- 31  
松原悦朗(弘前大学大学院医学研究科 脳神経内科学講座)
6. 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 ----- 33  
池田将樹(群馬大学医学部 神経内科、老年病研究所附属病院 神経内科)
7. 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 ----- 37  
布村明彦(山梨大学医学工学総合研究部 精神神経医学)
8. 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 ----- 41  
嶋田裕之(大阪市立大学 老年内科・神経内科)

9. 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	45
伊東大介(慶應義塾大学医学部 神経内科)	
10. 基礎薬理学, プラセボ識別試験	49
鳥居塚和生(昭和大学 薬学部)	
11. 抑肝散プラセボ分析に関する研究	57
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)	
12. 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	75
葛谷雅文(名古屋大学大学院医学系研究科 地域在宅医療学・老年科学)	
13. 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	77
鷺見幸彦(国立長寿医療研究センター)	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	81
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	

## I . 総括研究報告

平成 24 年度総括研究報告書  
厚生労働省科学研究費補助金

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 —

研究代表者名 荒井啓行 (東北大学加齢医学研究所・教授)

**研究要旨** : 最終登録期限【平成24年10月末】までに目標症例数140例を超える147例(抑肝散群75例、プラセボ群70例、誤登録2例)を登録した。抑肝散群71例、プラセボ群65例が有効性解析対象となった。主要評価項目として指定したNPI-Q-Jの投与4週後の変化量は、実薬群で-2.3点、プラセボ群で-2.0点と実薬群の方が0.4ポイント優っていたが統計学的には有意ではなかった( $p=0.52$ 、施設間差を考慮しても $p=0.35$ )。よって、抑肝散によるアルツハイマー病 BPSD 軽減効果は示されなかった。サブグループ解析において、年齢74歳以下では75歳以上に比較して実薬群での有効性が高い傾向が見られた( $p=0.077$ )。また、Mini-Mental State Examination (MMSE) スコアが20点以下では21点以上に比して実薬群での有効性が高い傾向が見られた( $p=0.086$ )、74歳以下でMMSEが20点以下のサブグループ(N=12)では、興奮・攻撃性のNPI-Q-J下位項目において実薬群の有意な有効性が示された( $p=0.025$ )

平成24年度分担研究者リスト

浦上 克哉(鳥取大学医学部保健学科)

高橋智(故人、岩手医科大学・神経内科・老年科)

松井敏史(国立病院機構久里浜医療センター)

神崎恒一(杏林大学医学部・高齢医療科)

荒木信夫(埼玉医科大学附属病院・神経内科学)

松原悦朗(弘前大学医学系研究科・脳神経内科)

池田将樹(群馬大学病院・神経内科)

布村明彦(山梨大学医学工学総合研究部・精神神経医学)

嶋田裕之(大阪市立大学病院・老年科・神経内科)

伊東大介(慶応義塾大学病院・神経内科)

葛谷雅文(名古屋大学大学院医学系研究科・地域在宅医療学・老年科学)

鷺見幸彦(国立長寿医療研究センター・神経内科)

鳥居塚和生(昭和大学・薬学部)

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(東北大学臨床試験推進センター)

朝田隆(2010年度のみ、筑波大学精神医学)

**A. 研究目的**

認知症診断においては、記憶障害や言語機能低下などの中核症状の存在が必須であるが、家庭で認知症患者を介護する家族にとって最も深刻で心理的負担の大きい問題は妄想などの精神症状や暴力などの問題行動である。これらの症状に対して Behavioral and Psychological

Symptoms of Dementia(BPSDと略称される)という用語を用いることが国際学会等で提唱されている。これまでの研究から BPSD は介護負担感を増強する最大の要因であるため、認知症患者を抱える家族の介護負担の軽減を計る対策としてまずこのBPSDへの対応が第一となることが示されている(Tanji et al. 2005)。認知症におけるBPSD軽減効果としての抑肝散の有効性と安全性が、単盲験無作為化比較試験によって2005年初めて報告された(Iwasaki et al. 2005a)。その後、少数例ではあるがレビー小体型認知症における有効性と安全性(Iwasaki et al. 2005b)、多施設共同クロスオーバー試験における有効性と安全性(Mizukami et al. 2009)、抗精神病薬併用時における長期有効性と安全性(Monji et al. 2009)、塩酸ドネペジルによるアルツハイマー病標準治療を行なっている患者群における抑肝散上乗せの有効性と安全性(Okahara et al. 2009)なども示されている。しかし、これらいずれの臨床試験においてもプラセボが未開発であったため「プラセボを対照としてのエビデンスレベルの高い比較研究」ではなかった。本研究は、構成生薬やプラセボの成分比較や味覚試験などの基礎薬理的検討を行ないつつ、漢方方剤抑肝散によるアルツハイマー病BPSD軽減効果の検証をプラセボを対照とした無作為化比較試験として実施するものである。今年度は最終年度であるため、①平成23年度末までに70例が登録されたので、平成24年度は新たに70例以上の症例を追加し目標症例数である140例を達成する；②有害事象の発生をモニターする；③データセンターにおいてプラセボ群に対する抑肝散投与群の有効性を解析する。ことを目標とする。

#### < 関連文献 >

Tanji H, Ootsuki M, Matsui T. Dementia caregiver's burden and use of public services. *Geriatrics & Gerontology International* 5:102-106, 2005

Iwasaki K, Maruyama M, Tomita N. et al. Effect of a traditional Chinese herbal medicine for cholinesterase inhibitor-resistant visual hallucinations and neuropsychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies. *J. Clin. Psychiatry* 66:1612-1613, 2005a

Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M. et al. A Randomized Observer-Blind Controlled Trial of a Traditional Chinese Medicine, Yi-Gan San, on Behavioral and Psychological Symptoms and Activities of Daily Living in Dementia Patients. *J. Clin. Psychiatry* 66:248-252, 2005b.

Mizukami K, Asada T, Kinoshita T et al. A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 12:191-9.2009

Monji A, Takita M, Samejima T. et al. Effect of yokukansan on the behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly patients with Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 33:308-11, 2009

Okahara K, Ishida Y, Hayashi Y. et al. Effects of

Yokukansan on behavioral and psychological symptoms of dementia in regular treatment for Alzheimer's disease. Prog Neuropsychopharmacol Psychiatry.34:532-6. 2010

## 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:

24年度も引き続き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に加え研究協力施設の追加認定をおこなった。その結果、研究分担施設は、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・弘済院附属病院(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。研究協力施設としては、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. 班会議議事録

2-1 平成24年度 第1回 研究班会議(5月23日、東京)での報告と概要  
(全般的な方向性)

- 症例登録の遅れは震災の影響だけでは説明困難。改善すべき点として、症例登録拡充に向けて具体的な方策が必要との指摘。140例に達することを評価委員会として強く要望すること。
- 本日90例に到達したが、各施設の目標症例数(残り症例数)を現実的な数字に見直した。達成困難とのことであれば早急に他施設に振り替えることを考えますので連絡下さい。
- 国民の税金で行なう研究なので、成果達成義務があること、未達の場合、参加施設全体の連帯責任となるので、症例登録に全施設ご協力いただきたい。

(NPI-Q 評価の統一について)

- 各項目の質問に入る前に全体的にこの4週間の変化をどうとらえているか確認すると、情報提供者は過去を振り返ることができるので、そうした機会をつくと良い。
- 1つの印象的な出来事に対して混乱しているときには、受け止めつつも質問の内容に戻していくようにする。
- 質問に文章が2つ(2項目)ある場合は、どちらか一方があてはまれば良い。
- 評価に際しては前回のコピーは必ずとって置き、それを見ながら2回目以降の評価を実施する(微妙な違いを評価する)。比べるのは1回目の評価ではなく、前回の評価。



(CRF 記入上の注意)

- 担当医師が最終確認を行なう。
- 訂正印は不要。二重線で消す。
- 検査値の単位は全て記入する。基準値(単位)が変更になった場合は変更届けをする。
- 有害事象は無しの場合、全ての項目に grade「0」と記入。
- MMSE, NPI-Q スコアについて web 症例登録時と異なる場合、CRF の方に正しいスコアを記入する。
- CRF 提出時にはコピーをお忘れなく。

(その他)

- 重篤な副作用(胆石症)について、既に効果安全性委員会で試験継続可の判断。現在倫理委員会審議中。
- 症例登録用のサーバが復旧した。ご迷惑をお掛けしました。
- 次回班会議は老年医学会中、6/29 夕方に行なう予定。

2-2 平成 24 年度 第2回 研究班会議(6月29日、東京)での報告と概要

平成 24 年 6 月 29 日(金)17:00~18:00

東京国際フォーラム G603 会議室

出席者:

荒井 啓行 先生(東北大学 老年医学)

古川 勝敏 先生(東北大学 老年医学)

佐藤 弘康 氏(東北大学病院 臨床試験推進センター)

矢作 由紀恵 氏(東北大学病院 臨床試験推進センター)

池田 将樹 先生(群馬大学 神経内科)

嶋田 裕之 先生(大阪市立大学 老年科・神経内科)

梅垣 宏行 先生(名古屋大学病院老年病科)

伊東 大介 先生(慶應義塾大学 神経内科)

鷺見 幸彦 先生(国立長寿医療研究センター)

中西 亜紀 先生(大阪市立弘済院附属病院 神経内科部長)

小柴 ひとみ 氏(杏林大学 高齢医学)

佐々木 貴浩 先生(埼玉医科大学)

谷口 美也子 氏(鳥取大学 生体制御学)

● 今回は「目標症例数:140 症例を達成するために、どのようにするか」を議論するためにお集まりいただいた。

● (前回の班会議まとめ)

● 厚労省による科研費研究の中間評価結果: 症例登録の進捗が良くないことから、交付金額の減額があったが、試験は継続となった。

● 試験終了が本試験のゴールではない。日本の伝統医学のプレゼンスを上げ、米国開発(PII, PIII)を行なうという目標もある。

● 前回の班会議では、症例登録拡充に向けての具体的な方策として各施設の目標症例数(目標達成までの症例数)を現実的な数字に見直した。昨日(6月28日)現在、97 症例、各施設の登録状況および「目標達成までの症例数」は添付1の通り。6月単月では登録は6例であり、若干ペースダウンしている。

● 8月のお盆休みによる影響を考えると、実質あと3ヶ月で目標達成するためは今後12-13例/月の登録が必要。前回の班会議

からの状況を各施設に確認したい。

- (各施設の状況)
- 杏林大学:初診患者からは全てNPI-Qを取っているが、サブスコアの選択基準で2点に満たないケースが多い。これらの患者を追跡していけば、登録できるかもしれない。月1-2例の登録を目指す、残り5例の登録は厳しいかもしれない。→「目標達成までの症例数」を-1の4例とする。
- 久里浜アルコール症センター:残り4症例は実施可能。
- 信生病院(鳥取大学):目標までの2症例は実施可能。
- 倉敷平成病院:来週1例登録予定。全体的に軌道に乗り始めたので、目標の4症例は達成可能。
- 老年病研究所(群馬大学):候補患者が1例あり、登録できそう。残り2例は達成可能。
- 慶應義塾大学:初診は毎日診ており、新患は月に10例ほどいる。また精神科と神経内科の協力体制を構築したので残り1症例がんばりたい。
- 山梨大学、日下部記念病院:日下部記念病院としては残り1症例は可能。目標まで2例だが、1例については山梨大学と調整する予定である。→「目標達成までの症例数」を-1の3例とする。
- 大阪市立大学:教授が1例登録できそう。残り3例は可能。
- 埼玉医科大学:スクリーニングは継続してきたが、NPIサブスコアが満たないなどで登録できなかった。外来で自分まで患者が回っ

てこないことがあったので、体制を整えた。残り1例は登録可能。

- 山形厚生病院:残り6例は実施可能。
- けいめい記念病院:残り4名は実施可能。
- あおば脳神経外科:現在候補患者がいない。残り2例は他施設で調整して欲しいとの依頼あり。→東北大で実施する。
- 野村宏神経内科:残り2例は実施可能。
- 国立長寿研:7月に1例登録する。選択基準であるNPI-Qサブスコアの2点が厳しい。CRCがスクリーニングを実施している。神経内科以外の科にも手を伸ばし、分担医師を増やしたので登録が促進する可能性はあるが、残り5例は確約できない(4例になるかもしれない)。→「目標達成までの症例数」を-1の4例とする。
- 大阪市立弘済院:医師4名体制で実施している。来週本格的にスタートする予定。年間700名の新患を診ているが抑肝散が処方されているケースや、精神科で状態の悪い患者も多い。目標までの4症例の実施可能性については1ヶ月スクリーニングし感触を見てから判断したい。→目標までの症例数については保留。
- (目標達成までの症例数の調整)
- 全体的に-5例。(会場では追加で実施できる施設はなし)東北大で+4例実施する。けいめい記念病院でさらに2症例登録可能か打診する。
- (CRF記入上の注意点)
- 担当医師が最終確認を行なう。訂正印は不要、二重線で消す。検査値の単位は全て記入する。基準値(単位)が変更になった場合は変更届けをする。有害事象は無しの場合

合、全ての項目に grade「0」と記入。MMSE、NPI-Q スコアについて web 症例登録時と異なる場合、CRF の方に正しいスコアを記入する。CRF 提出時にはコピーを忘れないようにするなど。

- (重篤な有害事象)
- けいめい記念病院で発生した胆石症について、既に効果安全性委員会で試験継続可の判断
- (全体を通して)
- 8 月のお盆を考慮すると、7 月に如何に多くの症例を登録できるかが「かぎ」となる。来週から 7 月が始まるがスクリーニング・登録の方、進めていただきたい。
- 4 例登録していただくと、プラセボと実薬が半々になる可能性が高い。この点を意識して NPI-Q 評価を実施していただきたい。また出来る限り 4 症例登録していただくようお願いしたい。
- 次回の班会議は 10/6(土)東京にて実施する。場所、時間等は後日連絡する。

2-3 平成 24 年度 第3回 研究班会議(10月6日、東京)での報告と概要

平成 24 年 10 月 6 日(土)16:00~17:00

東京八重洲倶楽部 11 会議室

(症例登録状況と目標症例数)

- 本日 10/6 現在、135 例。先月単月で 19 例ご登録いただいた。ご尽力に感謝いたします。
- 目標症例数を 140 例に設定してきたが、誤登録が 2 例あることから 142 例とする。
- ただし現時点で解析に使えない症例が 15 例(誤登録 2 例、4 週前中止脱落 6 例、5 週~12 週途中脱落 7 例)あることから、142 例を超えて登録していかななくてはならない。第

2 相の臨床試験なので、目標症例数の 1 割程度のオーバーは可能。

(今後の症例登録終了について)

- 早期に目標 142 例達成しても、10 月中は継続して登録し症例数を増やしていただきたい(データセンターから連絡するが、その場合 11 月の新規同意取得は控えて欲しい)。10 月中に目標達成しない場合は、11/8 の最終登録日まで継続して登録してください。

(スケジュール)

- 11/8 最終登録日までに目標達成すれば、1 月末試験完了後、データ・クリーニングと盲検下レビュー・症例固定を行い 3 月中旬にキーオープンを予定している。4 月初旬に解析結果、5/31 までに厚労省へ報告書提出。
- 学会発表は 2013 年 10 月米国開催の Clinical Trials Conference on Alzheimer's disease (CTAD, 演題〆切 2013 年 6 月)を目指す。
- 論文に関しては候補 ANN NEUROL (IF: 10.749)。1 例登録した施設は Author とするが、複数名の場合は状況をみて決めたい。

(図書カードについて)

- 謝礼の図書カードの申請は漏れのないよう確実にお願いします(H24 年 2 月末日まで)。最終評価が完了した症例については 4 回分、中止脱落でも参加した回数分を H24 年度内にお渡し願います。

3. 患者選択基準と主要評価項目について  
患者選択基準と主要評価項目については、平成 22 年度報告書に詳細が記載されているので簡単に示す。対象症例は DSM-III-R の診断基準

で「認知症」とされ、NINCDS-ADRDA の診断基準で「ほぼ確実なアルツハイマー型認知症」とされている患者。エントリーから遡り過去 1 年以内に頭部 CT または頭部 MRI 撮像が施行されている(ペースメーカー、動脈瘤クリップ、人工弁、人工内耳その他、体内に MRI により支障が及ぶ金属が入っている場合は MRI の撮像を行なわない)以下の基準を満たす患者。

- 1) 年齢:55 歳以上 84 歳以下(同意取得時)
- 2) DSM-III-R および NINCDS-ADRDA の診断基準で「ほぼ確実なアルツハイマー型認知症」と診断されていること。
- 3) 治療開始時の NPI-Q-J トータルスコアが 4 点以上あること。
- 4) 治療開始時の NPI-Q-J サブスコアで「興奮/攻撃性」、「被刺激性/不安定」の 2 項目の合計が 2 点以上あること。
- 5) 治療開始予定日より 4 週間以内に実施された血清カルシウム値が施設基準値内にあること。
- 6) 受診区分:原則外来(家族と同居する外来患者)とする。但し、次の条件を満たした場合は入院・入所も可とする。条件:入院・入所から 4 週間以上経過していること、試験期間中の受診区分の変更は行わないこと。
- 7) 試験期間中、信頼できる研究援助者を伴っており、文書による同意が得られること(信頼できる研究援助者とは、心身ともに健康であり、週に最低 10 時間以上被験者との接触があり、同一人物が 12 週までのすべての診察に同行できることが条件である。)
- 8) Mini-Mental-State Examination-J (MMSE-J) で 10-26 点

9) 本人ならびに代諾者から本試験への文書による参加同意が得られた患者(本人が同意能力を欠く場合は、代諾者のみから取得する。)

10) 併用制限薬は 4 週間前から用法や用量を変えずに服用し、また併用禁止薬を服用していないことが確認されていること(添付書類 1 参照)。

プライマリーエンドポイントは、治療 4 週後の Neuropsychiatric Inventory-Q-J (NPI-Q-J)、セカンダリーエンドポイントは上記以外の有効性評価項目(治療 4 週間以外の NPI-Q-J および Mini-Mental-State Examination-J (MMSE-J) および安全性評価項目、およびレスキュー薬の使用量とした。NPI-Q-J は、質問紙を用いた(半)構造化面接方式で、自己記入式ではなく、臨床心理士等の専門医療スタッフが実施し、一般に心理検査などを行う場合に使っている診察室など、周囲の気にならない場所で行なう。

出現している症状が多い場合や情報提供者が介護負担を多く感じているの場合、時間がかかる傾向があるがそれでも概ね 15 分以内には終了できる。J-ADNI において杉下守弘と朝田隆により日本語訳が作成された(2007 年)ので本抑肝散臨床試験に活用することを決定した。従来の NPI との相違は、質問項目の大幅な減少により、回答者の負担を軽減できること;時間が短縮できること;評価項目は 10 項目から 12 項目へ増加し、0, 1, 2, 3 点の 4 段階で評価するため最大合計点数は 36 点となる。松本、池田らにより従来の NPI と同等の妥当性と信頼性が確認されている。12 項目は、①妄想 ②幻覚 ③興奮・攻撃性 ④憂鬱・不快 ⑤不安 ⑥意気揚揚・多幸 ⑦アパシー・無関心 ⑧脱抑制 ⑨被刺激性・不安定 ⑩行為の異常 ⑪睡眠 ⑫食欲と

食行動の異常で構成されている。ベースライン(0週目)で状態像を0, 1, 2, 3点の4段階で評価し、以降4, 8, 12週目では「変化」を質問し、重症度の評価する。例えば、0週目でとてもひどい=重症度3との評価の場合、4週目で「前回と変わりません」であれば、重症度は1ではなく3のままである。8週目に「前回ほどではなく少し落ち着きました」であれば、重症度2と判定する。前回のVisitでの評価をベースにして変化を聞くことで重症度評価を行なうのがこの方法の特徴である。セカンダリーエンドポイントであるMini-Mental-State Examination-J(Folsteinら、1975 [20]; 杉下版日本語Ver. 2012、文化評論社)は従来よりAD治療薬の治験にスクリーニングテストとして使われてきた。場所の見当識、時間の見当識、3単語の即時再生、注意(Serial-7)、遅延再生、言語(呼称、復唱、読文、書字、理解)と視覚構成(Interlocking Pentagon)によって成り立つ簡易的認知機能検査である。30点満点で得点が高いほどよい。

## C. 研究結果

### 1. 被験者登録状況の経緯

平成24年3月末までに約70例の登録数であった。平成24年4月12例、5月11例、6月6例、7月11例、8月5例、9月18例、10月16例の登録がなされ、累積登録数は147例であった。内訳は抑肝散群75例、プラセボ群70例、誤登録2例であった。抑肝散群75例の中で10例は試験を完遂できず中止となった。理由は同意撤回1例、有害事象1例、合併症の悪化3例、事後不適格1例、その他4例であった。全体として有効性解析対象は71例、安全性解析対象は72例となった。一方、プラセボ群70例の中で6例は試験を完遂できず中止となった。理由は有害

事象1例、合併症の悪化2例、事後不適格1例、その他2例であった。全体として有効性解析対象は65例、安全性解析対象は65例となった。主要評価項目不完備例は抑肝散群で4例(5%)、プラセボ群5例(7%)と両群で差はなかった( $p=0.652$ )。また、中止例においても両群で差はなかった( $p=0.63$ )。従って本試験の信頼性に問題はないと判断された。中止例の理由としては、1)夫が整形外科に入院することになり、家族からの情報提供が得られなくなったため;2)近医から、併用禁止薬である漢方薬が処方されたため;3)治療開始前に不顕性誤嚥性肺炎を併発し、摂食困難となったため;4)治療開始前に脳出血発症のため意識障害みられ摂食困難となったため;5)上部消化管出血が完治しないため試験に入ることなく終了等が挙げられ、いずれも中止することが妥当であると認められた。

### 2. 施設別登録症例数

平成24年10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3例、東北大学・こだまホスピタル21例、杏林大学8例、久里浜アルコール症センター11例、鳥取大学・信生病院・倉敷平成病院8例、群馬大学・老年病研究所附属病院11例、慶応義塾大学2例、山梨大学3例、大阪市立大学12例、弘前大学1例、埼玉医科大学2例、仙台富沢病院8例、けいめい記念病院13例、仙台青葉脳神経外科病院6例、野村宏脳神経内科クリニック5例、あずま通りクリニック4例、名古屋大学6例、植松神経内科クリニック14例、国立長寿医療研究センター4例、大阪市立弘済病院4例の計147症例となった。



### 3. ベースラインでの被験者の属性

	抑肝散群(N=75)					プラセボ群(N=70)				
	平均 人数	中央値 %	標準偏差	最小値	最大値	平均 人数	中央値 %	標準偏差	最小値	最大値
性別 男性	33	44%				28	40%			
性別 女性	42	56%				42	60%			
年齢	78.3	80	5.4	65	85	78.5	80	5.1	65	85
身長	153.5	153.45	10.3	126.1	176	152.1	150.1	8.5	133.8	170.5
体重	50.9	49.7	11.1	30.2	82.3	51.3	51.65	9.4	33.9	74.7
収縮期血圧	131.4	130	17.0	94	163	133.2	134	18.2	82	179
拡張期血圧	72.4	71	11.0	45	98	73.4	72	11.0	50	99
アルツハイマー病の罹病期間	46.5	30	81.3	1	700	34.3	26.5	24.0	2	108
既往歴 有り	15	20%				18	26%			
呼吸器疾患	3					4				
循環器疾患	1					4				
腎疾患	1					2				
肝・胆道疾患	4					1				
精神疾患	0					0				
脳卒中を含む神経疾患	3					3				
その他	6					8				
薬物アレルギー 有り	1	1%				0	0%			
合併症 有り	42	56%				46	66%			
呼吸器疾患	1					2				
循環器疾患	31					27				
腎疾患	1					1				
肝・胆道疾患	2					1				
精神疾患	0					1				
脳卒中を含む神経疾患	1					4				
その他	21					33				
試験開始前の禁止薬の使用	1	1%				0	0%			
制限薬の使用	53	71%				52	74%			
合併症治療薬の使用	47	63%				47	67%			
併用療法	0	0%				2	3%			
認知機能に影響を与える局所病変 有り	0	0%				1	1%			
浮腫 有り	1	1%				3	4%			
心拍数	71.4	72	12.4	52	111	71.6	72	10.5	31	93
シリアル7スコア	2.2	2	1.6	0	5	2.1	1	1.7	0	5
MMSE	19.7	20	3.9	10	26	19.0	19.5	4.4	10	27
見当識	5.6	6	2.0	0	9	5.6	5	2.5	0	10
記銘	2.9	3	0.4	1	3	2.8	3	0.5	1	3
単語の逆唱	2.7	2.5	1.9	0	5	2.3	2	2.0	0	5
再生	0.4	0	0.8	0	3	0.5	0	0.9	0	3
呼称	2.0	2	0.0	2	2	2.0	2	0.3	0	2
復唱	0.9	1	0.3	0	1	0.9	1	0.3	0	1
理解	2.7	3	0.6	0	3	2.6	3	0.7	0	3
読字	0.9	1	0.2	0	1	0.9	1	0.3	0	1
書字	0.8	1	0.4	0	1	0.7	1	0.4	0	1
描画	0.7	1	0.4	0	1	0.7	1	0.5	0	1
情報提供者 研究援助者	73	97%				69	99%			
情報提供者 その他	2	3%				1	1%			
NPI-Q-J	9.6	9	4.2	4	26	9.4	9	4.4	4	24
妄想	0.8	0	1.0	0	3	0.9	0	1.1	0	3
幻聴・幻覚	0.2	0	0.7	0	3	0.3	0	0.6	0	3
興奮・攻撃性	1.7	2	0.7	0	3	1.7	2	0.7	0	3
憂鬱・不快	0.8	1	0.9	0	3	0.5	0	0.8	0	2
不安	1.0	1	1.0	0	3	1.0	1	1.0	0	3
意気揚々・多幸感	0.3	0	0.7	0	3	0.3	0	0.6	0	2
アパシー・無関心	1.0	1	0.9	0	3	0.8	1	0.9	0	3
脱抑制	0.4	0	0.7	0	2	0.5	0	0.8	0	3
被刺激性・不安定	1.7	2	0.6	0	3	1.8	2	0.7	0	3
行為の異常	0.6	0	0.8	0	2	0.6	0	0.9	0	3
睡眠	0.7	0	0.8	0	3	0.7	0	0.9	0	3
食欲と食行動の異常	0.4	0	0.7	0	2	0.3	0	0.7	0	3

図 1 : ベースラインでの各群被験者の属性

#### 4. 施設ごとの4週後のNPI-Q-J の変化量の多様性

年齢(平均±標準偏差)は抑肝散群で78.3±5.4歳、プラセボ群で78.5±5.1歳であった。MMSE-J(平均±標準偏差)は抑肝散群で19.7±3.9点、プラセボ群で19.0±4.4点であった。NPI-Q-J(平均±標準偏差)は抑肝散群で9.6±4.2点、プラセボ群で9.4±4.4点であった。NPI-Q-Jの下位項目である興奮・攻撃性は抑肝散群で1.7±0.7点、プラセボ群で1.7±0.7点であった。被刺激・不安定性は抑肝散群で1.7±0.6点、プラセボ群で1.8±0.7点であった。併用禁止薬は抑肝散群で1例あった。併用制限薬は抑肝散群で71%、プラセボ群で74%であったが、主としてドネペジルなどのコリンエステラーゼ阻害薬と新規認知症治療薬のメモリーであった。両群で男女差はなかった。

#### 4. プライマリーエンドポイントとセカンダリーエンドポイント

有効性の主要評価項目であるNPI-Q-Jスコアは、抑肝散群で9.6±4.3点から7.3±4.3点へ改善( $p < 0.001$ )、プラセボ群で9.5±4.5点から7.5±5.3点へ改善( $p < 0.001$ )したが、この差 $0.4 \pm 3.2$ は有意ではなく( $p = 0.523$ )、抑肝散の有効性を証明できなかった。副次エンドポイントである、8週及び12週におけるNPI-Q-JやMMSE-Jにおいても有意差は得られなかった。

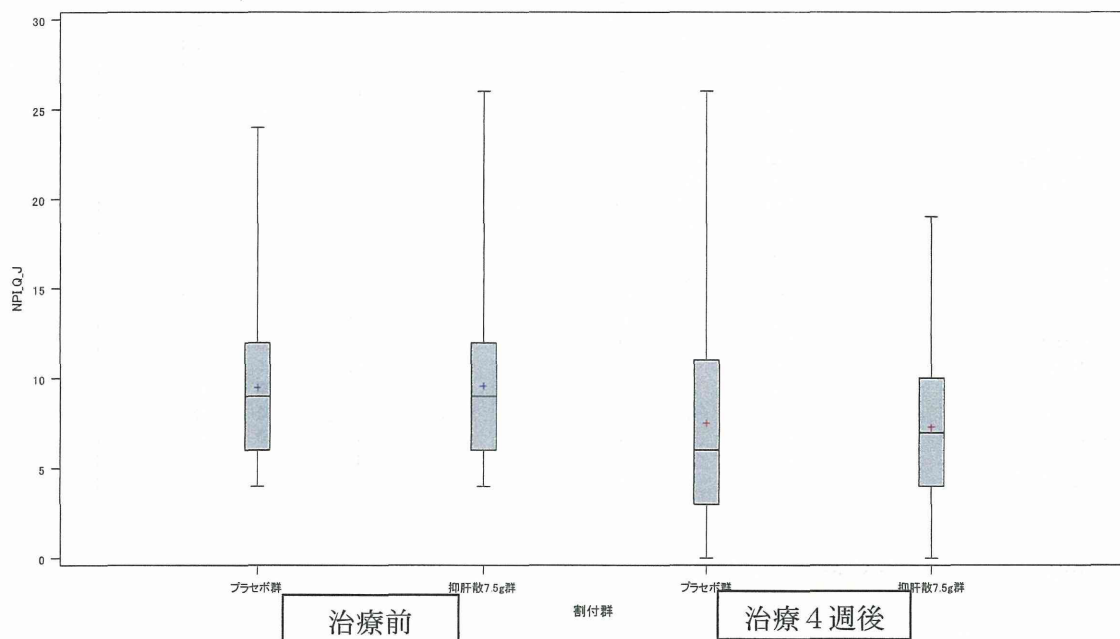
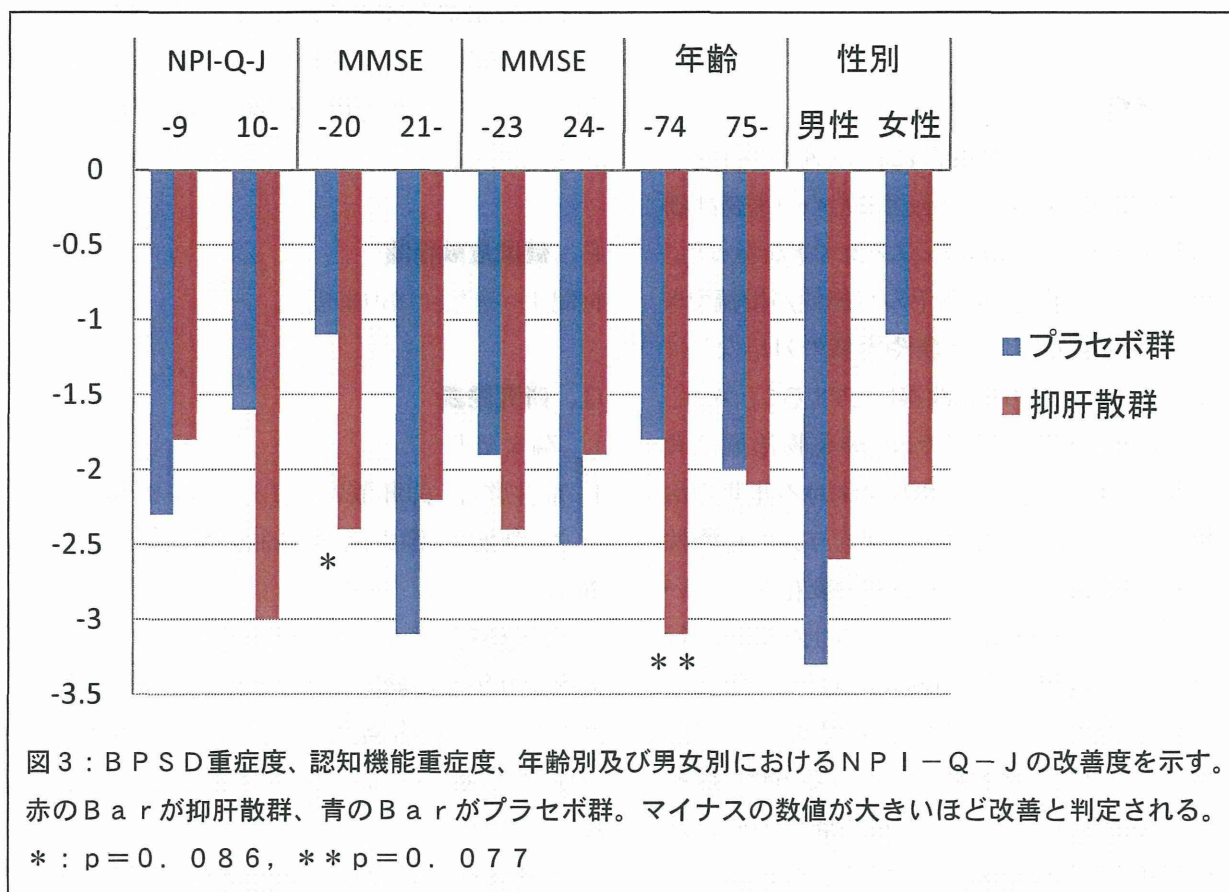


図2：ベースラインと治療4週後のNPI-Q-Jのスコア。抑肝散群とプラセボ群における変化量において有意差は認められなかった。

5. サブグループ解析(図3)



サブグループ解析において、年齢74歳以下では75歳以上に比較して実薬群での有効性が高い傾向が見られた(p=0.077)。また、Mini-Mental State Examination(MMSE)スコアが20点以下では21点以上に比して実薬群での有効性が高い傾向が見られた(p=0.086)。年齢74歳以下かつMMSEが20点以下のサブグループ(N=12)では、興奮・攻撃性のNPI-Q-J下位項目において実薬群の有意な有効性が示された(p=0.025)。NPI-Q-Jのすべての下位項目における4週後の変化量は両群で有意差はなかった。

6. 重篤な有害事象および副作用  
3例において重篤な有害事象が認められた。

- CaseID32 発症日:2012年1月30日、けいめい記念病院、有害事象名:急死、因果関係なし、治療継続:中止
- CaseID63 発症日:2012年5月8日、けいめい記念病院、有害事象名:胆石症発作、因果関係なし、治療継続:中止
- CaseID95 発症日:2012年6月10日、久里浜アルコール症センター、有害事象名:食思不振、因果関係:おそらく有、治療継続:軽快したため継続

7. 4週までに観察されたその他の有害事象  
低カリウム血症は抑肝散群で5.5%、プラセボ群で0%であった。浮腫は抑肝散群・プラセボ群ともに2%であった。GOTの変動(上昇)は抑肝散群で6%、プラセボ群で8%であった。食思



不振は抑肝散群で1%、プラセボ群で2%であった。

#### D. 考察

本研究において、抑肝散によるアルツハイマー病 BPSD 軽減効果を実証するための主要評価項目で有意差を達成することはできなかった。考えられる理由として以下の可能性が指摘できる。1) BPSDは自覚症状や家族の対応などによっても悪化したりまた改善したりすることが知られている。今回の研究では、非薬物治療は考慮されておらず、プラセボ群における非薬物治療がBPSDに対して改善効果を与えた可能性が考えられる。2) NPI-Q-Jの変化量において施設間差が大きかった。5例以上の登録が行なわれた9施設の中で4施設においてプラセボ群の方に改善効果が高いという結果であった。NPI-Qは従来のNPIと同等の妥当性と信頼性が確認されているが、班員の間での使用経験が浅く不慣れであった可能性が考えられる。しかし、前期高齢者に属し比較的重症度の高い(進行した)サブグループで抑肝散の有効性を示唆する傾向が見られたことは今後の研究における患者選択基準のよりはっきりした方向性を指し示していると考えられる。女性、MMSE < 20点、年齢 < 75歳というエントリー基準を追加して第3相臨床試験を行なうことは真陰に検討されるべきであろう。

#### E. 結論

最終登録期限【平成24年10月末】までに目標症例数140例を超える147例(抑肝散群75例、プラセボ群70例、誤登録2例)を登録した。この中で抑肝散群71例、プラセボ群65例が有効性解析対象となった。主要評価項目に指定したNPI-Q-Jの4週後の変化量は、実薬群で-2.3点、プラセボ群で-2.0点と実薬群の方が優

っていたが統計学的には有意ではなかった( $p=0.52$ 、施設間差を考慮しても $p=0.35$ )。よって、本試験(第2相試験)において抑肝散によるアルツハイマー病 BPSD 軽減効果は示されなかった。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことはありません。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 荒井啓行 抑肝散のエビデンスーBPSD に対する効果ー 漢方医学 Vol.36 No.2 113-120、2012
2. 荒井啓行 アルツハイマー病を背景にした軽度認知障害の診断ー米国国立老化研究所/アルツハイマー病協会合同作業グループからの提言 Cognition and Dementia Vol.11 No.3 19-27、2012
3. 荒井啓行、古川勝敏、筒井美穂、冨田尚希 特集 認知症治療の最前線ー包括的ケアを踏まえた新しい治療戦略 総説・認知症発症前診断と先制医療をめぐって Geriatric Medicine Vol.51 No.1 11-15、2012
4. 荒井啓行/山崎都 EBMによる老年医学領域の漢方の使い方 大内尉義監修、ライフサイエンス社、2012年5月

##### 2. 学会発表

1. Arai H. Recent topics in Diagnostic and Therapeutic Approach in Alzheimer's dementia. The 8<sup>th</sup> International Symposium on Geriatrics and Gerontology.「Dementia and Sarcopenia」 Feb. 16, 2013, Ohbu, Aichi

## 併用禁止薬(スクリーニング4週間前から研究終了まで併用してはいけない)

1. 抗コリン作用の強い抗うつ剤	
三環系抗うつ剤	
一般名	主な商品名
塩酸イミプラミン	トフラニール
塩酸クロミプラミン	アナフラニール
マレイン酸トリミプラミン	スルモンチール
塩酸アミトリプチリン	トリプタノール
塩酸ノルトリプチリン	ノリレン
塩酸ロフェプラミン	アンプリット
アモキサピン	アモキサン
塩酸ドレスピン	プロチアデン
四環系抗うつ剤	
一般名	主な商品名
塩酸マプロチリン	ルジオミール
塩酸ミアンセリン	テトラミド
マレイン酸セチプチリン	テシプール

2. 抗精神病薬	
定型抗精神病薬	
一般名	主な商品名
塩酸クロルプロマジン	ウインタミン, コントミン
塩酸クロルプロマジン・塩酸プロメタジン・フェノバル合剤	ベゲタミンA, ベゲタミンB
レボメプロマジン	ヒルナミン, レボトミン
フルフェナジン	フルメジン, フルデカシン
ペルフェナジン	ピーゼットシー, トリラホン
プロクロルペラジン	ノバミン
マレイン酸トリフロペラジン	トリフロペラジン
プロペリシアジン	ニューレプチル
ハロペリドール	セレネース
デカン酸ハロペリドール	ハロマンズ, ネオペリドール
プロムペリドール	インプロメン
塩酸フロロピパミド	プロピタン
スピペロン	スピロピタン
塩酸モペロン	ルバトレン
チミペロン	トロペロン
塩酸スルトプリド	ベルネチール
ネモナプリド	エミレース
スルピリド	ドグマチール, アビリット, ミラドール
塩酸チアプリド	グラマリール
オキシベルチン	ホーリット
カルピプラミン	デフェクトン
塩酸クロカプラミン	クロフェクトン
塩酸モサプラミン	クレミン
ピモジド	オーラップ
ゾテピン	ロドピン
非定型抗精神病薬	
一般名	主な商品名
リスベリドン	リスバダール
フマル酸クエチアピン	セロクエル
塩酸ペロスピロン水和物	ルーラン
アリピプラゾール	エビリファイ



オランザピン	ジプレキサ, ジプレキサザイデイス
ブロナンセリン	ロナセン

## 3. 抑肝散を含む漢方薬

併用制限薬(スクリーニング4週間前から研究終了まで用法容量を変更しない)

1. 抗不安薬	
一般名	主な商品名
クロチアゼパム	リーゼ
エチゾラム	デパス
フルタゾラム	コレミナール
プロマゼパム	レキソタン, セニラン
クロルジアゼポキシド	コントロール, バランス
メタゼパム	レスミット
ジアゼパム	セルシン, ホリゾン, ソナコン
クロキサゾラム	セパゾン
フルジアゼパム	エリスパン
クロラゼプ酸ナリウム	メンドン
メキサゾラム	メレックス
プラゼパム	セダプラン
ロフラゼプ酸エチル	メイラックス
フルトプラゼパム	レスタス
パシプロラエキス	パシフラミン
塩酸ヒドロキシジン	アタラックス, アタラックスP
臭化カルシウム	ブロカル
クエン酸タンドスピロン	セディール
アルプラゾラム	コンスタン, ソラナックス
抱水クロラール	抱水クロラール
ロラゼパム	ワイパックス

2. 睡眠薬	
バルビツール酸系睡眠薬	
一般名	主な商品名
バルビタール	バルビタール
セコバルビタールナトリウム	アイオナール・ナトリウム
ペントバルビタールカルシウム	ラボナ
ペントバルビタールナトリウム	ネンブタール
アモビルビタール	イソミタール
フェノバルビタール	フェノバール
フェノバルビタールナトリウム	ワコビタール, ルピアール
ベンゾジアゼピン系睡眠薬	
一般名	主な商品名
トリアゾラム	ハルシオン
フルニトラゼパム	サイレース, ロヒプノール
ニメタゼパム	エリミン
エスタゾラム	ユーロジン
ニトラゼパム	ベンザリン, ネルボン
塩酸フルラゼパム	ベノジール, ダルメート
フルラゼパム	インスミン
ハロキサゾラム	ソメリン
クアゼパム	ドラール
塩酸リルマザホン	リスミー
ロルメタゼパム	エバミール, ロラメット

プロチゾラム	レンドルミン, レンドルミンD
非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	
一般名	主な商品名
トリクロホスナトリウム	トリクロリール
ブロムワレリル尿素	プロバリン
ラメルテオン	ロゼレム
酒石酸ゾルピデム	マイスリー
ゾピクロン	アモバン

## 3. 抗コリン作用の少ない抗うつ薬

SSRI	
一般名	主な商品名
マレイン酸フルボキサミン	デプロメール, ルボックス
塩酸パロキセチン水和物	パキシル
塩酸セルトラリン	ジェイゾロフト
SNRI	
一般名	主な商品名
塩酸ミルナシبران	トレドミン
その他の抗うつ薬	
一般名	主な商品名
塩酸トラゾドン	レスリン, デジレル

## 4. エストロゲンおよびエストロゲン様化合物

一般名	主な商品名
エストラジオール	エストラダーム, エストラーナ, フェミエスト
安息香酸エストラジオール	オバホルミン
プロピオン酸エストラジオール	エストルモンデポー, オバホルモンデポー
吉草酸エストラジオール	プロギノンデポー, ペラニンデポー
エチニルエストラジオール	プロセキソール
エストリオール	エストリール, ホーリン
プロピオン酸エストリオール	エストリールデポー
結合型エストロゲン	プレマリン

## 5. 抗認知症薬

一般名	主な商品名
ドネペジル	アリセプト
ガランタミン	レミニール
リバスチグミン	イクセロンパッチ, リバスタッチパッチ
メマンチン	メモリー

## 6. 抗けいれん、てんかん薬

一般名	主な商品名
バルプロ酸	デパケン, ハイセレニン, セレニカ
フェニトイン	アレビアチン
ゾニサミド	エクセグラン

## 7. イチョウ葉エキス

7. イチョウ葉エキス	
-------------	--