

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—

(分担)研究者 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。昨年度エントリーした2症例の継続評価と、本年度エントリーした3症例での評価を行った。

A. 研究目的

漢方方剤「抑肝散」のアルツハイマー病(AD)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ADで、昨年度エントリーした2症例と、本年度エントリーした3症例の評価を行った。

C. 研究結果

[症例1]84歳男性。84か月の罹病期間を有するAD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、MMSE-J 20点、NPI-Q-J 5点、血液生化学検査で異常がなく、エントリー基準を満足した。4週後はMMSE-J は20点、NPI-Q-Jは3点、8週後はMMSE-J 18点、NPI-Q-J 2点、12週後はMMSE-J 19点、NPI-Q-J 2点と改善傾向を示した。重篤な有害事象もなく、治療を終了した。

[症例2]80歳、男性。36か月の罹病期間を有するADで、被刺激性、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、血液生化学検査で異常

がなく、エントリー基準を満足した。4週後はMMSE-J 21点、NPI-Q-J 2点、8週後はMMSE-J 18点、NPI-Q-J 2点、12週後はMMSE-J 21点、NPI-Q-J 2点と改善傾向を示し、重篤な有害事象はなく終了した。

[症例3]70歳、男性。36か月の罹病期間を有するADで、被刺激性、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、血液生化学検査で異常がなく、エントリー基準を満足した。4週後はMMSE-J 21点、NPI-Q-J 6点、8週後はMMSE-J 22点、NPI-Q-J 5点、12週後はMMSE-J 22点、NPI-Q-J 6点と改善傾向を示し、重篤な有害事象は認めなかった。

[症例4]83歳、女性。24か月の罹病期間を有するADで、妄想、幻聴・幻覚、興奮・攻撃性などの症状が出現し来院した。登録時のMMSE-J 18点、NPI-Q-J 18点、血液生化学検査は異常がなく、エントリー基準を満足した。4週後はMMSE-J 24点、NPI-Q-J 17点、8週後はMMSE-J 15点、NPI-Q-J 16点、12週後はMMSE-J 18点、NPI-Q-J 19点であったが、重篤な有害事象はなく終了した。

[症例5]80歳、男性。14か月の罹病期間を有

するADで、アパシー、易怒性があり来院した。
MMSE-J 20点、NPI-Q-J 6点、血液生化学検査で異常がなく、エントリー基準を満足した。4週後はMMSE-J 28点、NPI-Q-J 6点、8週後はMMSE-J 27点、NPI-Q-J 5点、12週後はMMSE-J 28点、NPI-Q-J 5点であった。NPI-Q-Jが被刺激性の項目で1点低下しており、やや改善傾向と考えた。重篤な有害事象はなく、治療を無事終了した。

平成 24 年度厚生労働科学研究費(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

—プレセボ対照無作為化臨床第2相比較試験—

(H22-認知症一般-002)

研究分担者 独立行政法人国立病院機構 久里浜医療センター

認知症疾患医療センター 診療部長 松井敏史

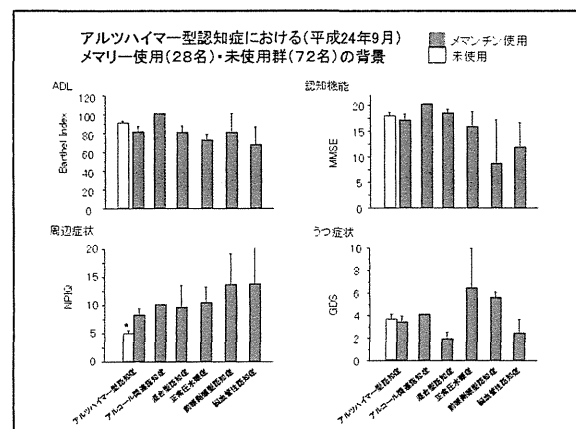
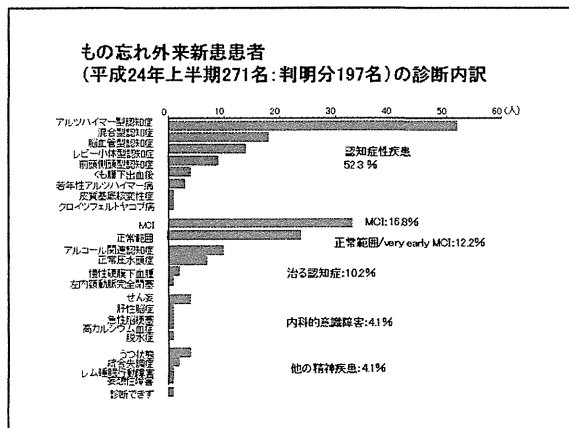
研究要旨:24 年度は本研究の最終年度であり、目標例数に達すべく、研究参加者の組み入れを行った。組み入れ期限までに当方では計 11 名を組み入れ、全症例が脱落なく研究を完了した。本年度は計2回の打ち合わせ会議に出席した。今回は本件に付随する調査として、抑肝散と使用と同様の効能を有する新しい抗認知症治療薬メマンチンの使用に関する背景因子の調査を行った。

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、新しい抗認知症治療薬のメマンチンにも同様の効果が期待されている。今回、メマンチン使用における認知症患者の背景因子を調査した。

B. 研究方法

久里浜医療センター認知症疾患医療センターもの忘れ外来を平成24年1月から6月にかけて新患で受診した患者271名を対象とした。全患者にBarthel index, MMSE, NPIQを含む包括的総合機能評価を行った。担当医の診察、画像検査の後、確定診断を行った。メマンチン使用群と非



使用群の間での包括的総合機能評価項目の差異を調査した。

C. 研究結果

平成24年上半期の物忘れ外来新患者271名のうち、197名が確定診断された。診断は多岐にわたったが(図1)、アルツハイマー型認知症が全患者の25%、認知症性変性疾患に限ると、50%を占めた。

また、各認知症の背景疾患のうちメマンチン使用群の包括的総合機能評価の各項目を、アルツハイマー型認知症の非使用群のそれと比較したところ、メマンチンの使用を決定付けるのは、認知症患者の周辺症状の程度であり、ADL、認知機能、うつ状態ではなかった。

D. 考察

本研究で行っているのは抑肝散のアルツハイマー型患者の周辺症状に関する効果を判定であるが、将来は他の認知症性疾患における効果、あるいは他の抗認知症薬との併用や使い分けが明らかになるものと思われる。

E. 結論

メマンチンは特にNPIQが高い患者で処方される傾向にあり、効果判定も認知機能検査だけでなく周辺症状の変化によってなされるのが適当と考えられる。

F. 研究発表 (平成24年度)

1. 論文発表

1) Maruyama K, Yokoyama A, Matsui T, Mizukami T, Mizukami Y, Sogawa K, Yokosuka O, Nomura F, Yokoyama T: Higher serum free glycerol levels in a group of alcoholics than in controls. Alcohol Clin Exp Res 36:1820-1826, 2012.

2) Yokoyama A, Hirota T, Omori T, Yokoyama T, Kawakubo H, Matsui T, Mizukami T, Mori S, Sugiura H, Maruyama K: Development of squamous neoplasia in esophageal iodine-unstained lesions and the alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes of Japanese alcoholic men. Int J Cancer 130:2949-2960, 2012.

3) 松井敏史, 横山顕, 遠山朋海, 吉村淳, 樋口祐子, 原幸子, 松下幸生, 樋口進: アルコール関連中枢・末梢神経障害. 臨床検査 56:1447-1455, 2012.

4) 松井敏史, 櫻井秀樹, 遠山朋海, 吉村淳, 松下幸生, 樋口進: アルコール依存症とWernicke's encephalopathy. ビタミン 86:630-635, 2012.

5) 松井敏史, 櫻井秀樹, 遠山朋海, 吉村淳, 松下幸生, 樋口進: アルコール認知症の画像解析. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 47:125-134, 2012.

2. 学会発表

1) Sakurai H, Matsui T, Toyama T, et al. Involvement of Limbic-diencephalic Circuits in Alcoholic Korsakoff's Syndrome - an MRI Study

by Voxel-based Morphometric Analysis (ポスタ
ー):16th Congress of International Society for
Biochemical Research on Alcoholism、Sapporo,
Sep 9th, 2012.

2) Matsui T, Yokoyama A, Mizukami T,
Matsushita S, Maruyama K and Higuchi S.
EFFECT OF A COMPREHENSIVE LIFESTYLE
MODIFICATION PROGRAM ON THE BONE
DENSITY OF MALE HEAVY DRINKERS. 16th
Congress of International Society for
Biochemical Research on Alcoholism、Sapporo,
Sep 9th, 2012.

平成 24 年度分担研究報告書

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(H22-認知症—一般-002)

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

研究分担者 神崎恒一 杏林大学医学部高齢医学(教授)

研究要旨:本研究ではレビー小体病患者2例に抑肝散を 8 週間投与し、NPI, NPI-D(NPI-Caregiver Distress Scale), MMSE, Barthel index, 脳血流シンチグラム(SPECT)の変化を調べた。症例1は 73 歳の男性。抑肝散投与前後で NPI(妄想)の改善、NPI-D(妄想)の改善、MMSE の改善(21→29), Barthel index(排泄)の改善、SPECT での平均脳血流量の改善(36.9→40.3)、3D-SRT の全般的改善が認められた。eZIS は不変であった。症例 2 は 83 歳の男性。抑肝散投与前後で NPI 不変(3→3)、NPI-D(妄想)の改善、MMSE の低下(20→17), Barthel index 不変、SPECT では平均脳血流量の改善(32.8→34.7)、3D-SRT では不変もしくは若干の改善、eZIS は若干改善が認められた。レビー小体病の BPSD に対する抑肝散の効果はこれまでに報告されているが、今回これと関連して脳血流にも改善が見られる可能性が示唆された。本研究では2例のみの結果であるため、今後症例数を増やして検討する必要がある。

A. 研究目的

認知症は記憶、記銘力の障害とともに感情障害、意欲低下、幻覚・妄想、焦燥などの精神症状や、徘徊、攻撃的行動などの行動症状といった障害が認められ、これらの症状は「認知症に伴う行動・心理症状(BPSD)」と呼ばれる。BPSDは家族をはじめ介護者の負担を増大させるため、医療、介護、福祉など様々な面で問題となる。日本神経学会が作成した痴呆疾患治療ガイドラインでは、BPSD

に対する薬物療法として非定型神経遮断薬、定型神経遮断薬、抗不安薬、抗うつ薬などの使用が示されているが、高齢認知症患者では、これら中枢神経作用薬に対して過鎮静などの有害事象が生じ易いため、必ずしも満足できる状況とは言えない。

その点、抑肝散は抗精神病薬にみられるような有害作用は少なく、安全性の面から高齢者に使用しやすい薬剤であり、高齢認知症患者の陽性症状(不穏行動など)に有用であるとの報告がなされている(田原英一ら:漢方

の臨床 2003)。また、岩崎らは抑肝散による認知症患者のBPSDとADL改善、レビー小体病患者における幻覚・幻視の改善効果を報告している(J Clin Psychiatry 2005)。

本研究はBPSDを有するアルツハイマー病患者に対する抑肝散の効果を NPI-Q-J, MMSE-J を指標に検討するものであるが、BPSDが現れるのはアルツハイマー病だけではない。レビー小体病は幻視を特徴とする疾患なので、レビー小体病はまた薬剤過敏性も特徴であり、抗精神病薬の使用は原則禁忌とされている。したがって、同患者に対しては抑肝散がよい適応となる。

そこで本研究ではレビー小体病患者に抑肝散を投与し、NPI, MMSE, basic ADL の変化を観察すると同時に脳血流に対する効果を脳血流シンチグラム(SPECT)で検討した。また、BPSD の改善は介護者の心理的、身体的負担を軽減することが予想されるので、これについて NPI-D(NPI-Caregiver Distress Scale)を用いて定量的に評価した。

B. 研究方法

杏林大学医学部付属病院もの忘れセンター通院中のレビー小体病患者で妄想、幻覚、興奮、易刺激性等の BPSD が認められた患者2例。抑肝散投与前ならびに投与8週後に NPI, NPI-D, MMSE, Barthel index, 脳血流シンチグラム(SPECT, 核種 ECD)を行い、前後で比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は杏林大学倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

2症例の背景ならびに抑肝散投与前後での各指標の変化を示す。

<症例1>73 歳男性。糖尿病、高血圧症、冠動脈疾患、脳梗塞、前立腺肥大あり。抑肝散服用前 NPI 2, NPI-D 1, MMSE 21/30, Barthel index 90/10

抑肝散服用 8 週後 NPI 0, NPI-D 0, MMSE 29/30, Barthel index 100/100。

SPECT の変化

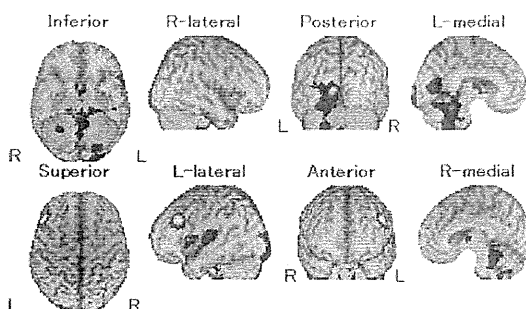
<平均脳血流量>

抑肝散服用前 36.9 ml/100g/min

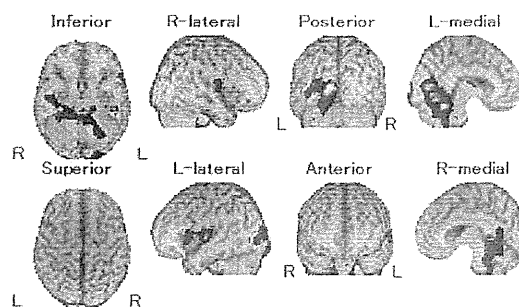
抑肝散服用後 40.3 ml/100g/min

<eZIS>

抑肝散投与前



抑肝散投与後



<3D-SRT>

抑肝散投与前

Segment	Right	Left	Segment	Right	Left
脳梁辺縁	37.37	37.67	G後大脳	35.74	35.12
中心前	36.08	35.60	H脳梁周囲	35.91	36.47
中心	37.22	39.34	Iレンズ核	36.18	32.31
頭頂	35.28	36.01	J視床	27.05	28.13
角回	37.12	35.84	K海馬	25.45	21.58
側頭	30.17	30.40	L小脳半球	36.76	36.30

抑肝散投与後

Segment	Right	Left	Segment	Right	Left
脳梁辺縁	47.20	46.79	G後大脳	42.85	41.59
中心前	44.94	43.62	H脳梁周囲	44.80	44.43
中心	46.22	50.07	Iレンズ核	41.95	40.54
頭頂	45.26	43.60	J視床	34.93	33.84
角回	45.20	42.96	K海馬	33.01	27.50
側頭	36.51	35.51	L小脳半球	42.90	41.82

<症例2>83 歳男性。前立腺肥大、高血圧、高脂血症あり。左優位で左右差のあるパーキンソン症状あり。メネシット服用。抑肝散服用前 NPI 3, NPI-D 1, MMSE 20/30, Barthel index 90/10

抑肝散服用 8 週後 NPI 3, NPI-D 0, MMSE 17/30, Barthel index 90/100。

SPECT の変化

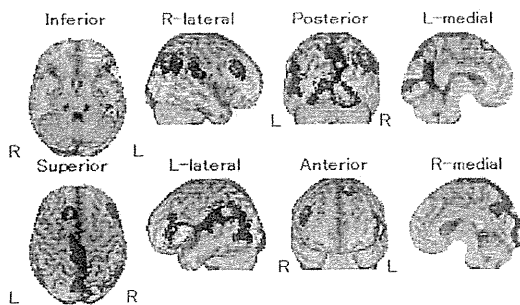
<平均脳血流量>

抑肝散服用前 32.8 ml/100g/min

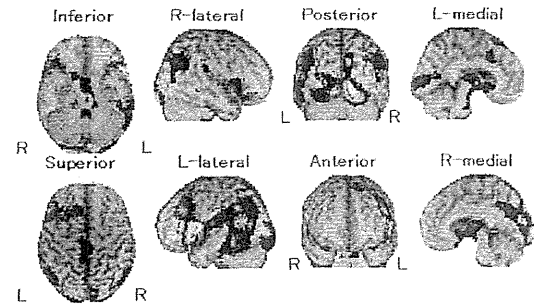
抑肝散服用後 34.7 ml/100g/min

<eZIS>

抑肝散投与前



抑肝散投与後



<3D-SRT>

抑肝散投与前

Segment	Right	Left	Segment	Right	Left
脳梁辺縁	32.12	31.28	G後大脳	32.26	31.90
中心前	32.69	31.68	H脳梁周囲	30.74	31.15
中心	35.13	34.39	Iレンズ核	37.25	35.85
頭頂	27.10	27.93	J視床	29.25	27.30
角回	29.14	30.14	K海馬	22.47	20.76
側頭	27.07	26.06	L小脳半球	46.60	43.73

抑肝散投与後

Segment	Right	Left	Segment	Right	Left
脳梁辺縁	34.63	33.76	G後大脳	32.95	33.84
中心前	33.50	31.50	H脳梁周囲	33.59	33.76
中心	40.07	36.96	Iレンズ核	33.12	35.13
頭頂	29.44	29.22	J視床	26.83	25.63
角回	29.90	28.99	K海馬	25.44	23.45
側頭	28.85	26.38	L小脳半球	45.82	43.61

D. 考察

本研究ではレビー小体病患者2例に抑肝散を投与し、BPSD (NPI)、介護者負担度 (NPI-D)、認知機能 (MMSE)、日常生活活動度 (Barthel index)、SPECT (Tc-ECD) の変化を観察した。

症例1ではNPIの改善(2→0、妄想の改善)、NPI-Dの改善(1→0、妄想の改善)、MMSEの改善(21→29)、Barthel index(90→100、排泄の改善)の改善、SPECTでの平均脳血流量(36.9→40.3)の改善、3D-SRTの全般的改善が認められた。eZISは不変であった。

症例2ではNPI不変(3→3)、NPI-Dの改善(1→0、幻覚の改善)、MMSEの低下(20→17)、Barthel index不変(90→90)、SPECTでは平

均脳血流量(32.8→34.7)の改善、3D-SRT では不変もしくは若干の改善、eZIS は若干改善が認められた。

レビー小体病の BPSD に対する抑肝散の効果はこれまですでに報告されているが、今回これと関連して脳血流にも改善が見られる可能性が示唆された。本研究では2例のみの結果であるため、今後症例数を増やして検討する必要がある。

E. 結論

レビー小体病患者2例に抑肝散を8週間投与し、NPI, NPI-D, MMSE, Barthel index, 脳血流シンチグラム(SPECT)の変化を調べた。2例とも NPI, NPI-D の若干の改善とともに脳血流にも改善が認められた。このような事象が広く認められるかどうかについて今後症例数を増やして検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Atsushi Araki, Koichi Kozaki, et al and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group: Long-term multiple risk factor interventions in Japanese elderly diabetic patients: The Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial—study design, baseline characteristics and effects of intervention. *Geriatr Gerontol Int* 12

(Suppl.1). 2012. 7-17 .

2) Atsushi Araki, Koichi Kozaki, et al and the Japanese Elderly Intervention Trial Research Group : Non - high-density lipoprotein cholesterol: an important predictor of stroke and diabetes-related mortality in Japanese elderly diabetic patients. *Geriatr Gerontol Int* 12(Suppl.1). 2012. 18-28 .

3) Kenji Toba, Kumiko Nagai, Sayaka Kimura, Yukiko Yamada, Ayako Machida, Akiko Iwata, Masahiro Akishita and Koichi Kozaki: New dorsiflexion measure device: A simple method to assess fall risks in the elderly. *Geriatr Gerontol Int* 12(3). 2012. 563-564 .

4) Nagai K, Akishita M, Shibata S, Kobayashi Y, Yamada Y, Kimura S, Machida A, Toba K, Kozaki K : Relationship between testosterone and cognitive function in elderly men with dementia. *J Am Geriatr Soc* 60(6). 2012. 1188-9.

5) 神崎恒一: 高齢者の総合機能評価と多職種連携. *日本老年医学会雑誌* 49(5). 2012. 569-572.

6) 小林義雄, 長谷川浩, 守屋佑貴子, 輪千安希子, 中居龍平, 神崎恒一, 鳥羽研二: 突発性正常圧水頭症とアルツハイマー型認知症の定量的画像指標の比較. *日本老年医学会雑誌* 49(6):2012. 731-739.

7) Akishita M, Ishii S, Kojima T, Kozaki K, Kuzuya M, Arai H, Arai H, Eto M,

Takahashi R, Endo H, Horie S, Ezawa K, Kawai S, Takehisa Y, Mikami H, Takegawa S, Morita A, Kamata M, Ouchi Y, Toba K: Priorities of healthcare outcomes for the elderly. J Am Med Dir Assoc, in press.

2. 学会発表

- 1) 神崎恒一: 高齢者の総合機能評価と多職種連携. 第 54 回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012.6.28.
- 2) 永井久美子, 秋下雅弘, 柴田茂貴, 小林義雄, 山田如子, 木村紗矢香, 町田綾子, 鳥羽研二, 神崎恒一: もの忘れ外来を受診した男性患者におけるテストステロンと認知機能経年変化との関連. 第 54 回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012.6.28.
- 3) 木村紗矢香, 山田如子, 町田綾子, 柴田茂貴, 杉浦彩子, 鳥羽研二, 神崎恒一: 高齢者の耳掃除と認知機能の関係. 第 54 回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012.6.28.
- 3) 山田如子, 木村紗矢香, 小林義雄, 中居龍平, 鳥羽研二, 神崎恒一: 認知症高齢者の入浴回数は認知機能の判断基準となり得るか. 第 54 回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012.6.28.
- 4) 須藤紀子, 神崎恒一: 急性期病院での高齢者虐待への取り組み. 第 54 回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012.6.29.
- 5) 永井久美子, 小林義雄, 園原和樹, 須藤紀子, 鳥羽研二, 神崎恒一: 脳皮質下虚血病変の局在と老年症候群の関連について. 第 54 回日本老年医学会学術集会, 東

京, 2012.6.29.

- 6) 柴田美帆, 柴田茂貴, 永井久美子, 須藤紀子, 長谷川浩, 神崎恒一: 老人保健施設通所利用者の難聴と認知症の実態(簡易聴覚チェッカーの活用). 第 54 回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012.6.29.
- 7) 神崎恒一: 認知症「老年医学の立場からみた認知症診断」. 健康長寿医療フォーラム in 大阪 2012, 大阪, 2012.8.25.
- 8) 神崎恒一: 認知症と向き合う. 平成 24 年度 ちょうふ市内・近隣大学等公開講座, 調布, 2012.10.12.
- 9) 柴田茂貴, 井上慎一郎, 大野一将, 宮城島慶, 須藤紀子, 長谷川浩, 神崎恒一: 器質化肺炎が先行し間接リウマチと診断された高齢女性患者の一例. 第 57 回日本老年医学会関東甲信越地方会, 東京, 2013.3.23.
- 10) 宮城島慶, 須藤紀子, 柴田茂貴, 杉山陽一, 神崎恒一: 高齢者重症肺炎に対する High flow nasal cannula oxygen therapy(HFNC)の経験. 第 57 回日本老年医学会関東甲信越地方会, 東京, 2013.3.23.

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
なし
- 3.その他
なし

平成 24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

研究分担者 荒木信夫

研究要旨: アルツハイマー型認知症患者の BPSD(精神症状や問題行動)に対する抑肝散の有効性について、4 週間後の NPI-Q-J を主要評価項目、4 週間後以外の NPI-Q-J、MMSE-J、レスキュー薬の使用量を副次評価項目として、プラセボ群に対する抑肝散 7.5g/日群の優越性を検討した。合わせて本剤の 12 週投与時の安全性についても検討した。多施設共同無作為化並行群間二重盲検比較試験である。本試験(第 II 相比較試験)にて良好な結果が得られた場合、第 III 相臨床試験(検証試験)の実施を検討している。

A. 研究目的

アルツハイマー型認知症患者の BPSD(精神症状や問題行動)に対する抑肝散の有効性について、プラセボ群に対する抑肝散 7.5g/日群の優越性を検討する。合わせて本剤の 12 週投与時の安全性についても検討する。

B. 研究方法

55 歳以上 84 歳以下で 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」と診断された患者に対して 4 週間後の NPI-Q-J を主要評価項目、4 週間後以外の NPI-Q-J、MMSE-J、レスキュー薬の使用量を副次評価項目とする。

C. 研究結果

2 症例について検討した。うち 1 例は期間中に他院通院を希望されたため中止された。有害事象はみられなかった。

D. 考察

1 例のみの検討であり、効果判定はできなかったが、有害事象は見られなかった。

E. 結論

本研究は多施設共同無作為化並行群間二重盲検比較試験であり、結果の集計・評価の結果が待たれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

平成 24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

分担研究者: 松原 悦朗 弘前大学大学院医学研究科・
脳神経内科学講座准教授

研究要旨: 弘前大学認知症関連疾患外来もしくは物忘れ外来にて BPSD を有するアルツハイマー病患者に対して、プラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験を実施する。比較的早期の認知症患者の診療と軽度認知障害がその受診患者の主体をしめる大学における外来診療の特殊性なため、BPSD を有する対象患者のリクルートが困難であったが、一例をリクルートし検証した。

A. 研究目的

漢方方剤「抑肝散」によるアルツハイマー病 BPSD 軽減効果は臨床の間ではその有効性が実感されているが、客観的エビデンスの提示には至っていない。今回、BPSD を有するアルツハイマー病患者に対して、プラセボ対照無作為化臨床第 2 相比較試験を実施し、この客観的エビデンス取得を目標とする。

被刺激性・不安定の 2 項目が 2 点以上、MMSE が 10-26 点のほぼ確実なアルツハイマー病患者である。治療期間は 12 週間、投与方法はプラセボ群、抑肝散群 7.5g/日である。

(倫理面への配慮)

本研究は、当該施設の倫理委員会の承認を受けて行った(平成 23 年 3 月 28 日付けで承認)。

B. 研究方法

弘前大学神経内科認知症関連疾患外来もしくは物忘れ外来を受診もしくは経過観察中で BPSD を有するアルツハイマー病患者を対象とした。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、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、神経心理検査で NPI-Q-J が 4 点以上(サブスコアで興奮・攻撃性、

C. 研究結果と D. 考察

症例登録番号 10-01 にて、無事 12 週のプラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験を完了した。特に有害事象の発生はなく、NPI-Q-J スコアは 12(Vor)-11(4w)-10(8w)-9(12w), MMSE-J スコアは 22(Vor)-17(4w)-21(8w)-19(12w)と推移した。もう一例のリクルートを試みたが、前年度同様、施設入所やスタディパートナー自身の不都合などリ

クルートを達成することができなかった。最低2例 predromal AD, Pre-MCI, 生化学的、病理
でのリクルートが本プラセボ対照無作為化臨床 学的バックグラウンド. 第31回日本認知症
第2相比較試験には望ましいと考えられたが、比 学会, つくば, 2012
較的早期の認知症患者の診療と軽度認知障害
がその受診患者の主体をしめる弘前大学におけ H. 知的財産権の出願・登録状況
る外来診療の特殊性なため、BPSD を有する対 なし
象患者のリクルートが最後まで問題であった。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

Takamura A, Sato Y, Watabe D, Okamoto Y, Nakata T, Kawarabayashi T, Oddo S, LaFerla FM, Shoji M, Matsubara E: Sortilin is Required for Toxic Action of A β Oligomers (A β Os): Extracellular A β Os Trigger Apoptosis, and Intraneuronal A β Os Impair Degradation Pathways. Life Sci. 91 : 1177-1186, 2012

Matsubara E, Takamura A: Molecular mechanism underlying A β immunotherapy: implications for the toxic action of A β oligomers. J Gerontol Geriat Res. S2:001. Doi:10.4172/2167-7182.S2-001, 2012

2. 学会発表

松原悦朗. トピックス徹底討論, 免疫療法. 第31回日本認知症学会, つくば, 2012

松原悦朗. アルツハイマー病の早期診断・治療のためのガイドラインに向けて:

平成 24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—

分担研究報告書

—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(続報)—

群馬大学医学部神経内科、(財)老年病研究所附属病院神経内科

研究分担者 池田将樹

研究要旨:アルツハイマー病にみられる BPSD は介護者に大きな負担を課すものであるが、患者だけでなく介護者、家族にも日常生活に大きな影響がみられることがある。長期におよぶ BPSD の対応には適切な薬物療法と介護・ケアが有効に行われることが重要であると考えられる。また、介護者が BPSD に気付かずにごろごろして、無意識のうちに精神的肉体的負担がかかっている場合も少なくない。BPSD を有するアルツハイマー病患者の介護者にどの症状が負担に感じ、またその初期にはどのように対応したかを検討した。昨年、本研究において同様の検討を行ったが、今回、対象者数を増やし、再検討を行った。

A. 研究目的

アルツハイマー病患者にみられる妄想、幻覚、興奮、異常行動などの精神症状や問題行動 (BPSD : behavioral and psychological symptoms of dementia)は、認知症の症状のなかで家族などの介護者に精神的肉体的負担となっている。アルツハイマー病の診断が下されて認知症が進行し、死に至るまでの罹病期間において BPSD への治療とともに介護・ケアの対応が必要とされるが、まだ十分に理解されているとは言い難い。患者に接する介護者についても、どのような対応をしているかを理解

することが重要であると考えたため、介護者にとってアルツハイマー病患者の BPSD の始まりに気付く内容・事柄を検討した。

B. 研究方法

対象:BPSD を示すアルツハイマー病の 11 症例について介護者からの聞き取りにおいて、最も負担に思われた BPSD の症状について NPI-J の項目を選んでもらい、集計した。BPSD の初期に介護者が気づいた BPSD の症状と対応について聞き取りを行った。

C. 研究結果

対象となったアルツハイマー病患者の NPI-J の項目では、(項目 3)興奮・攻撃性と(項目 9)被刺激性・不安定性が最も多くみられた(各 10 症例)。このほか、(項目 1)妄想(7 症例)、(項目 5)不安(6 症例)、(項目 7)アパシー・無関心(5 症例)、(項目 2)幻覚(4 症例)、(項目 8)脱抑制(4 症例)、(項目 4)憂鬱・不快(3 症例)、(項目 11)睡眠障害(3 症例)が挙げられた。

初期の BPSD として介護者が気付いた症状としては、易怒性(興奮あるいは被刺激性)が最も多く、介護者から誤りを指摘される時にみられることが多かった。これに対して介護者は我慢する、無視するなどの対応がほとんどであり、改善の方法をとらなかったのが全例であった。すなわち、BPSD がみられていても、担当医にも相談せず、どのように対応すればよいか分からずに過ごしており、認知症全般の進行にともない、BPSD も重度化して行った症例がほとんどであった。アルツハイマー病患者の介護者は BPSD がみられていても、認知症だからやむを得ない、我慢する、様子を見るしかないという対応が多く、またそのような場合、ケアマネジャーと相談せずに自分だけで悩んでいた、自らが不安になったり、気分の落ち込みがみられる症例もあった。認知症の場合、中核症状である記憶障害、実行機能障害による症状は理解できても、BPSD の認識が介護者においてまだ不十分であることが多い。したがって、疾患の説明や治療を進めるにあたっては、患者への接し方や対応方法についてわかりやすく丁寧にかつ具体的に理解してもらい、介護者だけで抱え込まずに、関係者を含めて種々の方法・手段を用いて適切な対応を行うことが望

ましいと考えられる。

D. 考察

前回の検討同様に、アルツハイマー病患者にみられる BPSD では、NPI-J の項目における興奮・攻撃性、被刺激性・不安定性が高頻度として確認された。これらの BPSD の症状に対して介護者が気付いていても、具体的な対応策をとらず、また担当医にも積極的に相談せず、我慢、無視といった患者との距離をとってしまう介護者の場合が多く、その場合には、自らが悩んだり、不安や気分の落ち込みが介護者にみられることもあった。認知症にみられる BPSD についての認識を広める必要があり、介護者の対応方法および、患者の治療も含めた適切な対応を医師やコメディカル・スタッフとともに考えていく必要がある。

E. 結論

アルツハイマー型認知症患者にみられる BPSD について、介護者が自分からケアマネジャーや担当医に相談せず、自分で抱え込んでいる場合が前回と同様にみられている。BPSD の重要性について理解して、介護者の対応方法、患者への治療内容も含めた適切な対応を探る必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ikeda M, Hirayanagi K, Arai M, Kakuda S, Makioka K, Furuta N, Takai E, Kasahara H,

Tsukagoshi S, Fujita Y, Amari M, Takatama M, Nakazato Y, Okamoto K. Encephalopathy with amyloid angiopathy and numerous amyloid plaques with low levels of CSF A β 1-40/A β 1-42. *Amyloid*.2012;19:186-90

Ikeda M, Yonemura K, Kakuda S, Tashiro Y, Fujita Y, Takai E, Hashimoto Y, Makioka K, Furuta N, Ishiguro K, Maruki R, Jun'ichi Y, Miyaguchi O, Tsukie T, Kuwano R, Yamazaki T, Yamaguchi H, Amari M, Takatama M, Harigaya Y, Okamoto K. CSF levels of phosphorylated tau and A \cdot 1-38/A \cdot 1-40/A \cdot 1-42 in Alzheimer's disease with PS1 mutations. *Amyloid* 2013 (in press)

Ikeda M, Hirayanagi K, Arai M, Kakuda S, Makioka K, Furuta N, Kasahara H, Fujita Y, Amari M, Takatama M, Nakazato Y, Okamoto K. Cerebral encephalopathy with cerebral amyloid angiopathy and numerous amyloid plaques presenting aberrant low levels of CSF A \cdot 1-40/A \cdot 1-42. AAIC2012: Alzheimer's Association International Conference. 14th-19th, 2012, Vancouver, Canada.

2.学会発表

池田将樹, 米村公江, 藤田行雄, 田代裕一, 橋本由紀子, 角田聡子, 高井恵理子, 山崎恒夫, 高玉真光, 甘利雅邦, 針谷康夫, 岡本幸市. AD と DLB における脳脊髄液の A \cdot (A \cdot 1-38, A \cdot 1-40, A \cdot 1-42) とリン酸化タウの検討. 第 53 回日本神経学会総会, 平成 24 年 5 月 23 日, 東京.

池田将樹、田代裕一、津田和寿、小平明果、有坂由紀子、水野裕司、山崎恒夫、樋口徹也、対馬義人、岡本幸市. 進行性失語症と考えられる症例の認知機能、脳脊髄液および神経放射線学的検討. 第 31 回日本認知症学会学術集会, 平成 24 年 10 月 27 日, つくば.

平成 24年度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- (H22-認知症-一般-002)

研究分担者 布村 明彦 山梨大学医学工学総合研究部精神神経医学准教授

研究要旨:アルツハイマー型認知症患者の BPSD に対する抑肝散の有効性について、プラセボ群に対する抑肝散 7.5g/日実薬群の優越性を検討する多施設共同ランダム化二重盲験比較試験に参画した。本研究分担施設では、3 例の症例登録を行い、試験を実施した。有効性の判定は本多施設共同研究の最終成果を俟たなければならないが、研究分担者らのアルツハイマー認知症の死後脳研究やバイオマーカー研究から、抑肝散の作用機序として酸化ストレス抑制を介する可能性が示唆された。

A. 研究目的

アルツハイマー型認知症患者の BPSD に対する抑肝散の有効性について、プラセボ群に対する抑肝散 7.5g/日実薬群の優越性を検討する。

本試験は、ヘルシンキ宣言(2008年10月改訂)及び「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年7月31日全部改訂)に従って実施した。また、試験計画は、山梨大学医学部倫理委員会の承認を得た(受付番号845)。

B. 研究方法

東北大学加齢医学研究所・荒井啓行教授を実施責任者とする多施設共同のプラセボ対照ランダム化二重盲験比較試験に研究分担者として参画する。対象は、山梨大学医学部附属病院精神科および医療法人財団加納岩日下部記念病院(山梨市)精神科の外来あるいは入院患者のうち、DSM-III R 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」とされた55歳以上84歳以下の患者である。(倫理面への配慮)

C. 研究結果

本研究分担施設では、アルツハイマー型認知症患者3例の症例登録を行い、試験を実施した。

[症例 1] 83 歳女性。試験開始時の MMSE-J 14 点, NPI-Q-J 6 点。試験 5 週目に急性上気道炎罹患による発熱と眠気などが出現したため、投与中止した。試験 4 週目の MMSE-J 12 点, NPI-Q-J 5 点。

[症例 2] 79 歳女性。試験開始時の MMSE-J 21 点, NPI-Q-J 4 点。12 週間の試験完了。終了時 MMSE-J 16 点, NPI-Q-J 1 点。

[症例 3] 78 歳女性。試験開始時の MMSE-J 26 点, NPI-Q-J 5 点。12 週間の試験完了。終了時 MMSE-J 26 点, NPI-Q-J 0 点。

本試験は二重盲験比較試験であるから, BPSD に対する抑肝散の有効性の判定は多施設共同研究の最終成果を俟たなければならない。

他方, 研究分担者らのアルツハイマー型認知症の死後脳研究やバイオマーカー研究からは, アルツハイマー型認知症早期の病態に慢性炎症や血流障害の結果生じる酸化ストレスが関連することが示唆された。

D. 考察

抑肝散は, 抗炎症作用(茯苓)や血流障害改善作用(当帰, 柴胡, 茯苓)を有することから, アルツハイマー型認知症に対して, 酸化ストレス抑制を介して作用する可能性がある。

E. 結論

アルツハイマー型認知症患者の BPSD に対する抑肝散の有効性については, 本多施設共同研究の最終結果を俟たなければならない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 布村明彦, 玉置寿男. アルツハイマー病診断のバイオマーカー —最近の進歩— 酸

化ストレスマーカー. 老年精神医学雑誌 24(2): 140-147, 2013

2) 布村明彦. 加齢と神経変性疾患における RNA 酸化傷害. Brain and Nerve 65(2): 179-194, 2013

3) 布村明彦. 「うつ病にも認知機能低下があり偽性認知症と呼ばれていますが, 認知症との区別にはどのような点に注意すればよいでしょうか?」. In: 認知症診療 Q&A 92. 中島健二, 和田健二(編)中外医学社, 東京, 2012, pp 11-14

4) 布村明彦. 「認知症の行動・心理症状 (BPSD) の背景となる病態を教えてください」. In: 認知症診療 Q&A 92. 中島健二, 和田健二(編)中外医学社, 東京, 2012, pp 133-136

5) 布村明彦. 「生活習慣病の治療が認知症発症予防に関連すると聞いたことがあります, 降圧薬, スタチンあるいは糖尿病治療薬のエビデンスを教えてください」. In: 認知症診療 Q&A 92. 中島健二, 和田健二(編)中外医学社, 東京, 2012, pp 176-179

6) Santos RX, Correia SC, Zhu X, Smith MA, Moreira PI, Castellani RJ, Nunomura A, Perry G. Mitochondrial DNA oxidative damage and repair in aging and Alzheimer's disease. Antioxid Redox Signal 2012 Dec 7. [Epub ahead of print]

7) Nunomura A, Moreira PI, Castellani RJ, Lee HG, Zhu X, Smith MA, Perry G. Oxidative damage to RNA in aging and neurodegenerative disorders. Neurotox Res 22(3):231-248, 2012

8) Santos RX, Correia SS, Zhu X, Lee HG, Petersen RB, Nunomura A, Perry G, Smith MA, Moreira PI. Nuclear and mitochondrial DNA oxidation in Alzheimer's disease. Free Radic Res 46(4):565-576, 2012

2. 学会発表

1) 第27回日本老年精神医学会（平成24年6月21-22日，さいたま市）

玉置寿男，田中宏一，布村明彦，小林慶太，安田あやの，大槻正孝，山口雅靖，藤井友和，北原裕一，安田和幸，小林 薫，松下裕，石黒浩毅，本橋伸高. 初老期・老年期のうつ病患者において血清中のBDNFとコリンエステラーゼは正相関する. 老年精神医学雑誌 23(増刊号-II):236, 2012

2) 1st International Symposium on Prion Chemical Biology and Enabling Technologies: Towards a Cure for Alzheimer's Disease (9-10 July 2012, The University of Sheffield, Sheffield,

England, UK)

Perry G, Wang X, Moreira P, Smith MA, Nunomura A, Zhu X. Oxidative stress and mitochondrial abnormalities in Alzheimer disease.

3) 第31回日本認知症学会(平成24年10月26日～28日，つくば市)

玉置寿男，北原裕一，安田和幸，田中宏一，大槻正孝，上村拓治，布村明彦. うつ病から認知症への transition を考える: 血漿ホモシステインと認知機能. Dementia Japan 26(4):117, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |