

つの水酸基が含まれており、溶媒中の H⁺と可換な H⁺存在部位が 8 箇所存在しているので、8 カ所全てのプロトンが交換した場合には、軽水での MS 値に比べて 8 (m/z) 大きな値がでると予想されたが、1 (m/z) 大きな値が得られた。MS 値の生じ方は軽水分析の場合とよく似ているのでグリチルリチン酸を観測していると考えてよいと思われる。図 6-C,D から、図 6-A,B と比較すると交換性プロトンが観測されており、グリチルリチン酸を観測していると考えられた。

また、TLC による検討ではプラセボにおいて検出された青色のスポットは、展開溶媒及び R_f値から糖質あるいは配糖体と推測された。

E. 結論

本研究では、漢方方剤「抑肝散」によるアルツハイマー病に伴う精神症状・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 相試験として実証することを到達目標としている。今回我々は、抑肝散エキスの LC-NMR-MS を用いた化学分析を継続するとともに、2009 年に新規開発された「抑肝散」プラセボについて、日本薬局方収載確認試験

法に関する評価の一環として TLC を用いた化学分析を行い、両者の成分比較を行った。

この結果、グリチルリチン酸標準品と抑肝散の LC-NMR-MS の比較から、抑肝散エキスにはグリチルリチン酸が確実に存在していることが確認された。

また、TLC による検討では、抑肝散エキスとそのプラセボ薬について成分比較を行なった。その結果プラセボ薬には目立った成分は含まれず、実薬には広範囲の極性に多くの成分が認められた。

F. 健康危険情報

本研究において健康に危険を及ぼすような情報は無い。

G. 研究発表

1. 誌上発表 なし
2. 学会発表等 なし

H. 知的所有権の取得状況

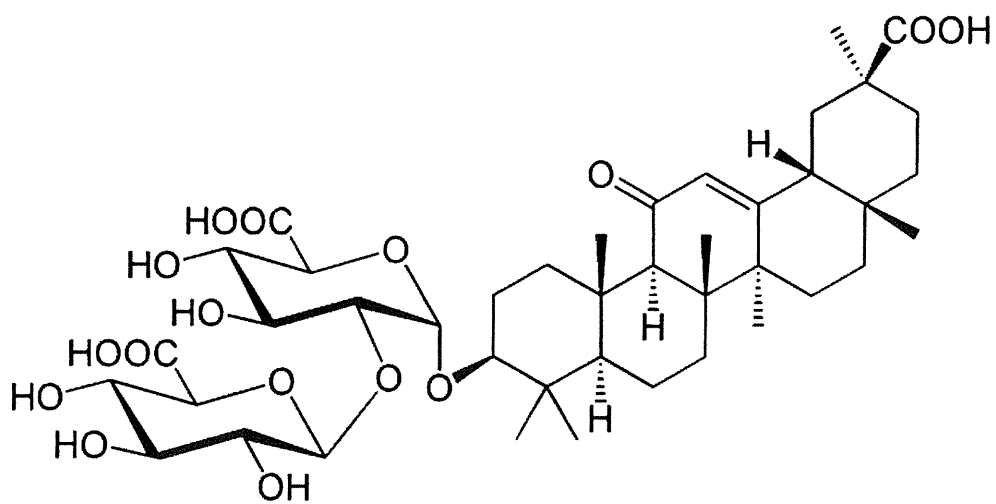
1. 取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 MS 測定条件

| | | | |
|-----------------------------|------------|-------------------------|-----------|
| Mode | | Tune SPS | |
| Mass Range Mode | Std/Normal | Target Mass | 800 m/z |
| Ion Polarity | Positive | Compound Stability | 90 % |
| Ion Source Type | ESI | Trap Drive Level | 100 % |
| Alternating Ion Polarity | off | Optimize | Normal |
| Current Alternating Ion Pol | Positive | Smart Parameter Setting | active |
| Divert Valve | to Source | | |
| Tune Source | | Trap | |
| Trap Drive | 48.2 | Rolling | on |
| Octopole RF Amplitude | 150.0 Vpp | Rolling, Averages | 2 cts |
| Lens 2 | -60.0 Volt | Scan Begin | 100 m/z |
| Capillary Exit | 135.1 Volt | Scan End | 1100 m/z |
| Dry Temp (Set) | 320 °C | Averages | 8 Spectra |
| Nebulizer (Set) | 30.00 psi | Max. Accu Time | 500000 µs |
| Dry Gas (Set) | 7.00 l/min | ICC Target | 30000 |
| HV Capillary | 4000 V | Charge Control | on |
| HV End Plate Offset | -500 V | | |

表2 NMR 測定条件

| | | | |
|--------------------|-------------------|---------------------|----------------------|
| General | | NUC1 | 1H |
| PULPROG | lclpncwps | P1 [µs] | 10.00 |
| TD | 16384 | P18 [µs] | 100000.00 |
| NS | 1024 | PL1 [dB] | 5.30 |
| DS | 4 | PL1W [W] | 5.47828245 |
| SWH [Hz] | 16025.64 | SF01 [MHz] | 800.2019942 |
| AQ [s] | 0.5112308 | SP6 [dB] | 53.98 |
| RG | 512 | SP6W [W] | 0.00007425 |
| DW [µs] | 31.200 | SPNAM6 | p_automation |
| DE [µs] | 20.00 | SPOAL6 | 0.500 |
| D1 [s] | 3.0000000 | SPOFFS6 [Hz] | 0.00 |
| D8 [s] | 0.1000000 | Channel f2 | |
| D11 [s] | 0.0300000 | NUC2 | 13C |
| d12 [s] | 0.0000200 | PL2 [dB] | 0.00 |
| d13 [s] | 0.0000040 | PL2W [W] | 110.27181244 |
| l6 | 30 | PL21 [dB] | 26.00 |
| l7 | 1 | PL21W [W] | 0.27699026 |
| TD0 | 1 | SF02 [MHz] | 201.2108424 |
| Channel f1 | | | |



化学式： $C_{42}H_{62}O_{16}$

分子量： 822.94

図1 グリチルリチン酸の化学構造

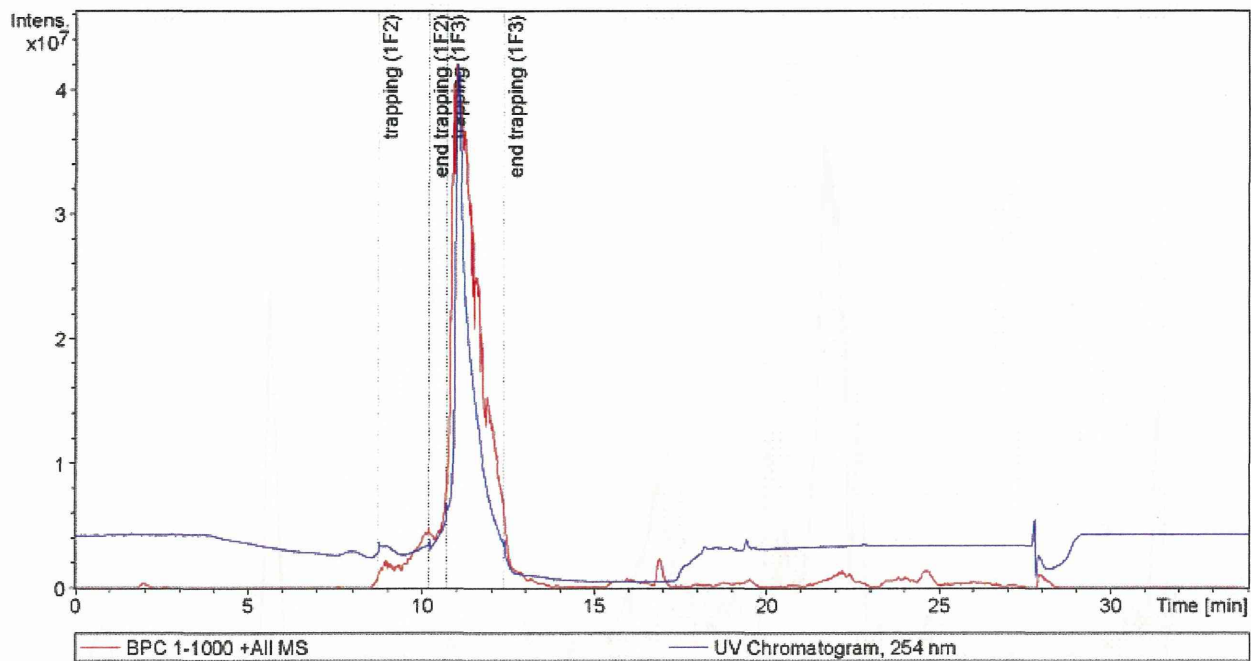


図 2-A グリチルリチン酸標準品の UV, BPC スペクトル

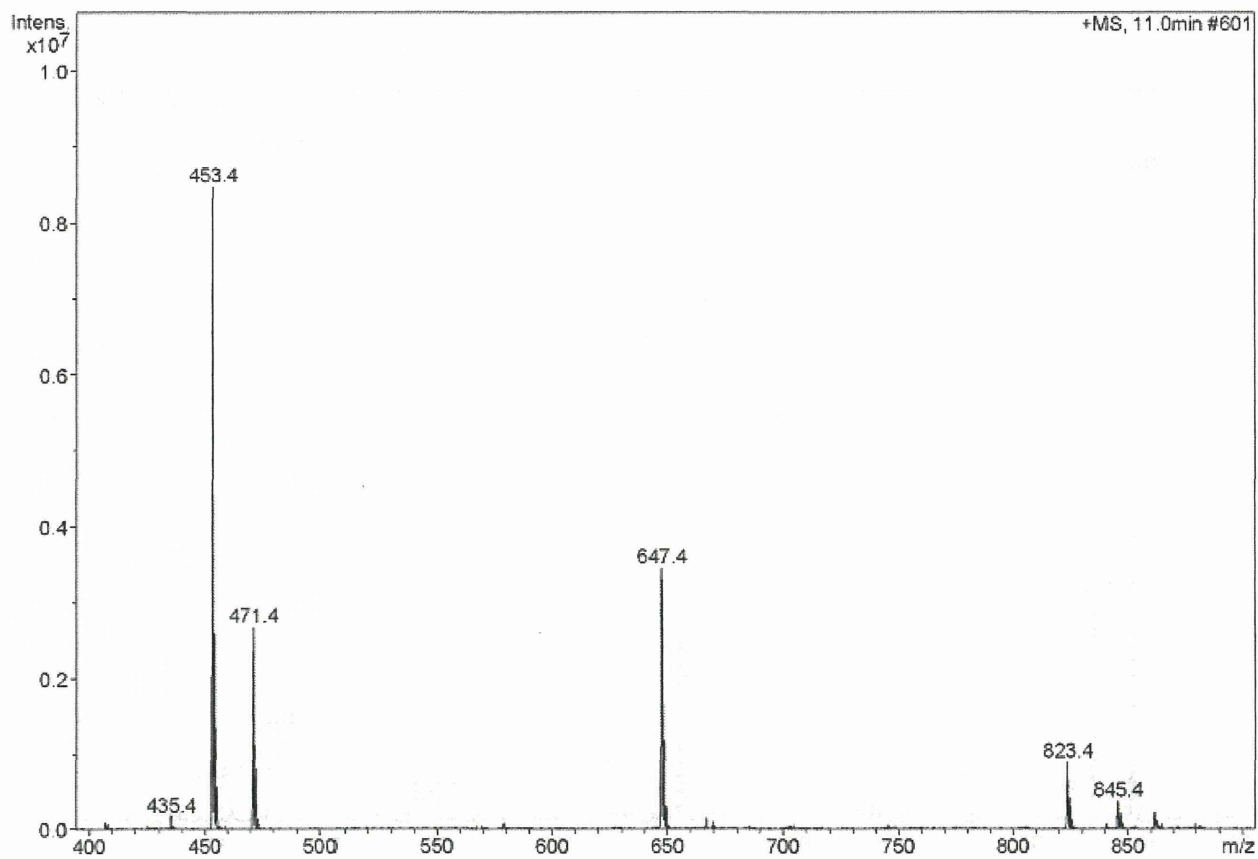


図 2-B グリチルリチン酸標準品主ピークの MS (m/z) 値

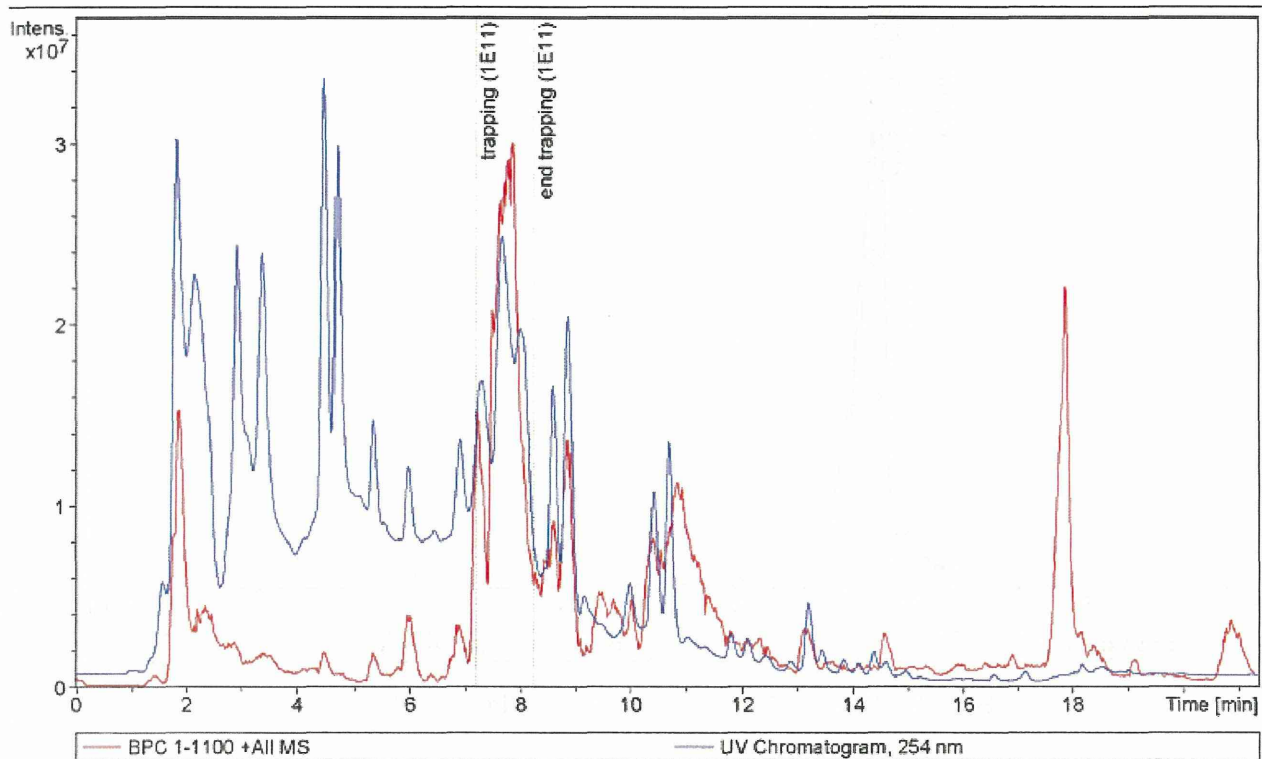


図 3-A 抑肝散エキスの UV, BPC スペクトル

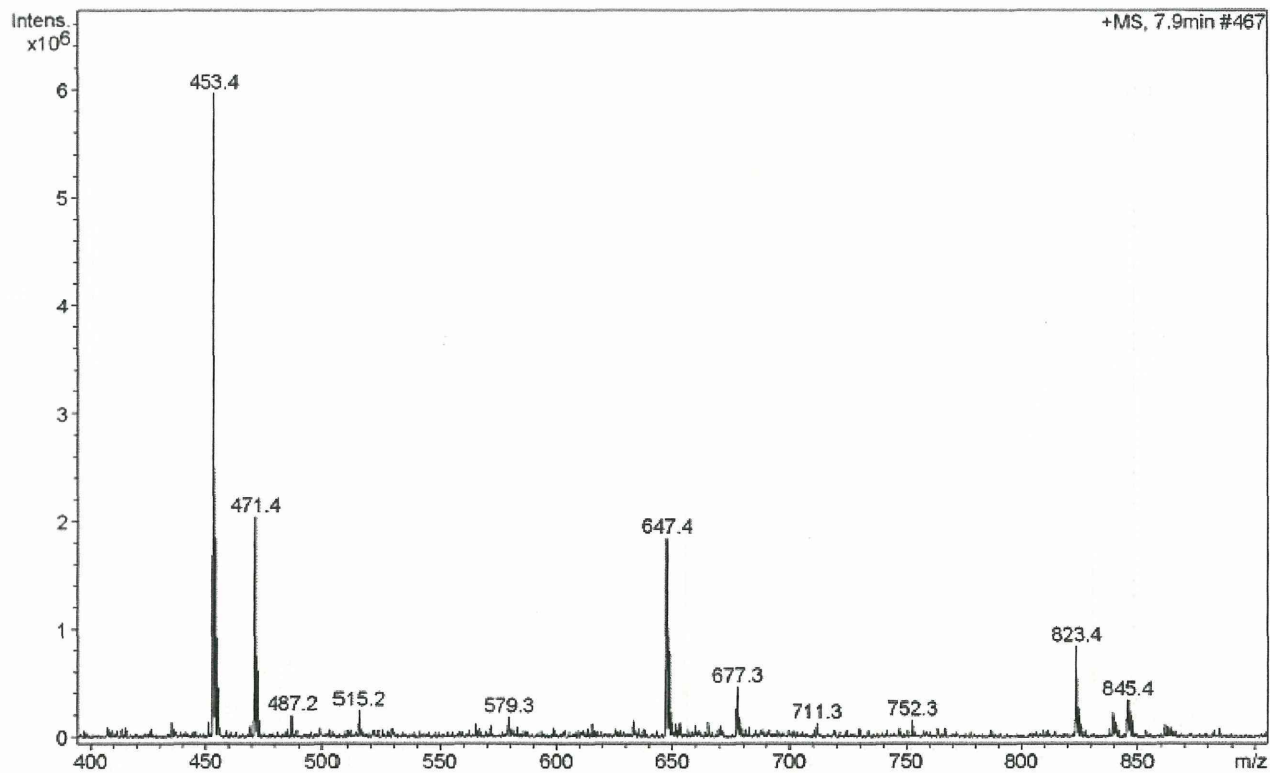


図 3-B 抑肝散エキスの主ピークの MS (m/z) 値

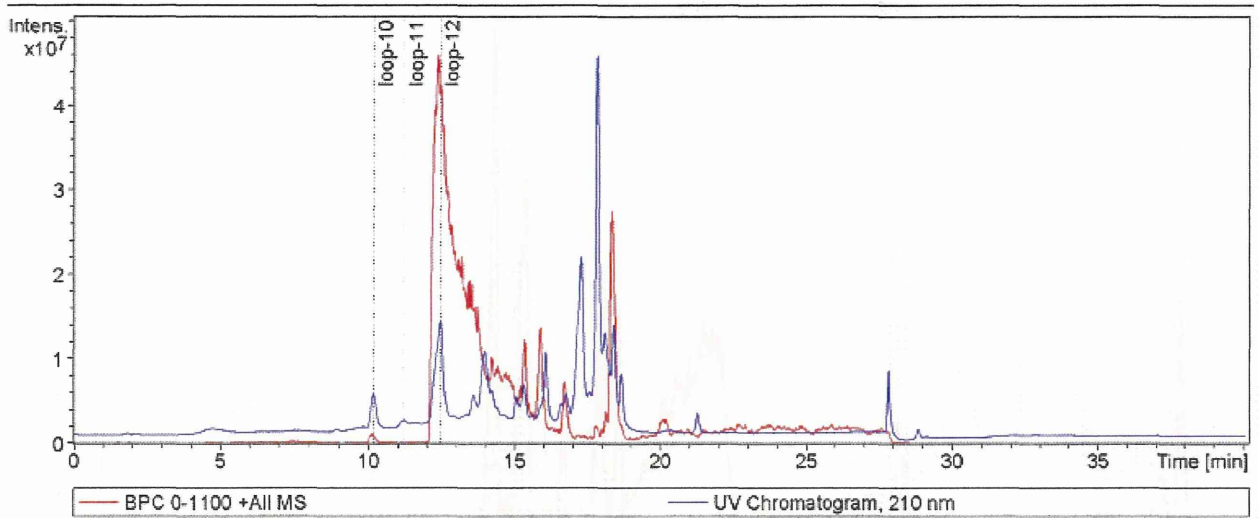


図 4-A グリチルリチン酸標準品の UV, BPC スペクトル

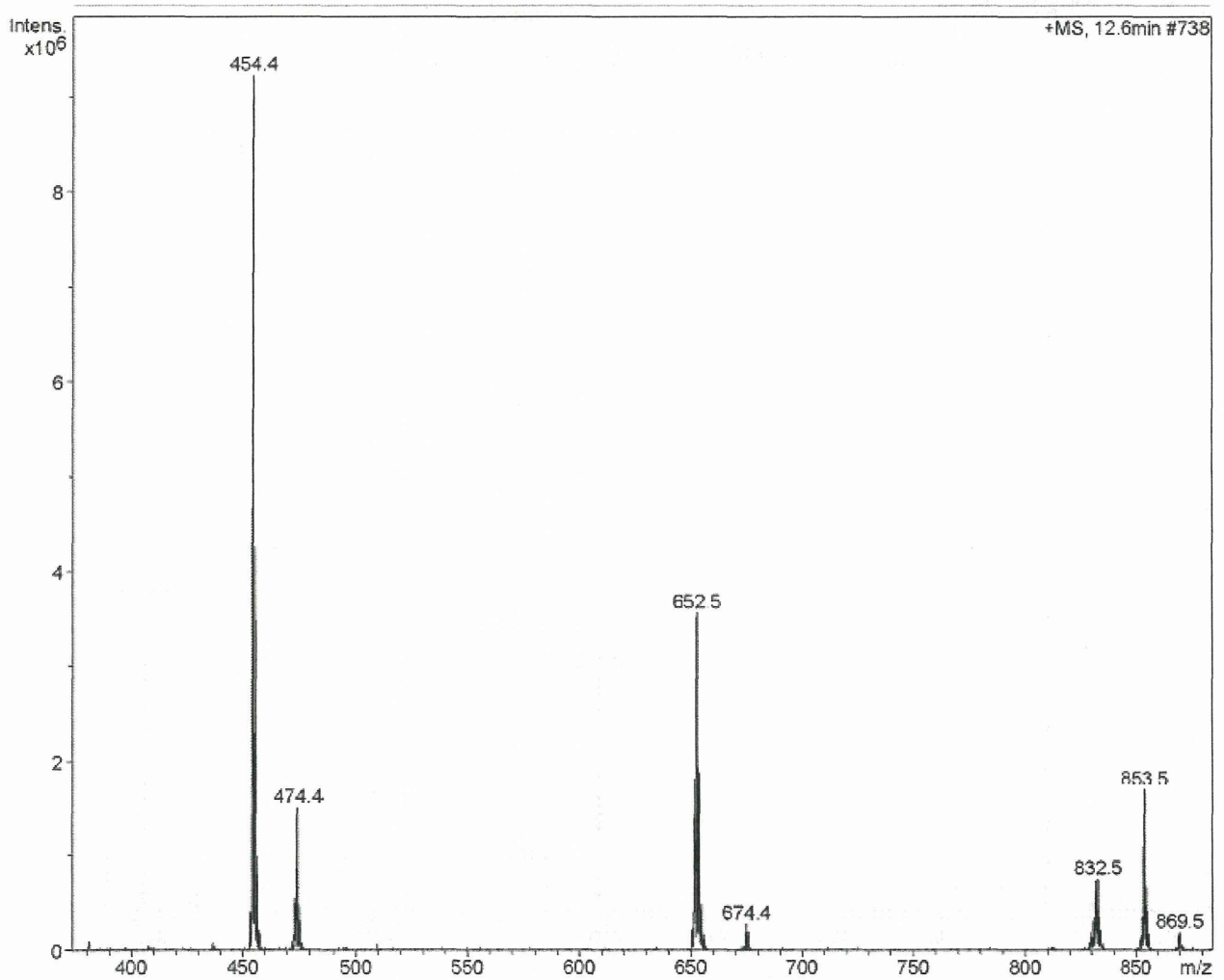


図 4-B グリチルリチン酸標準品主ピークの MS (m/z) 値

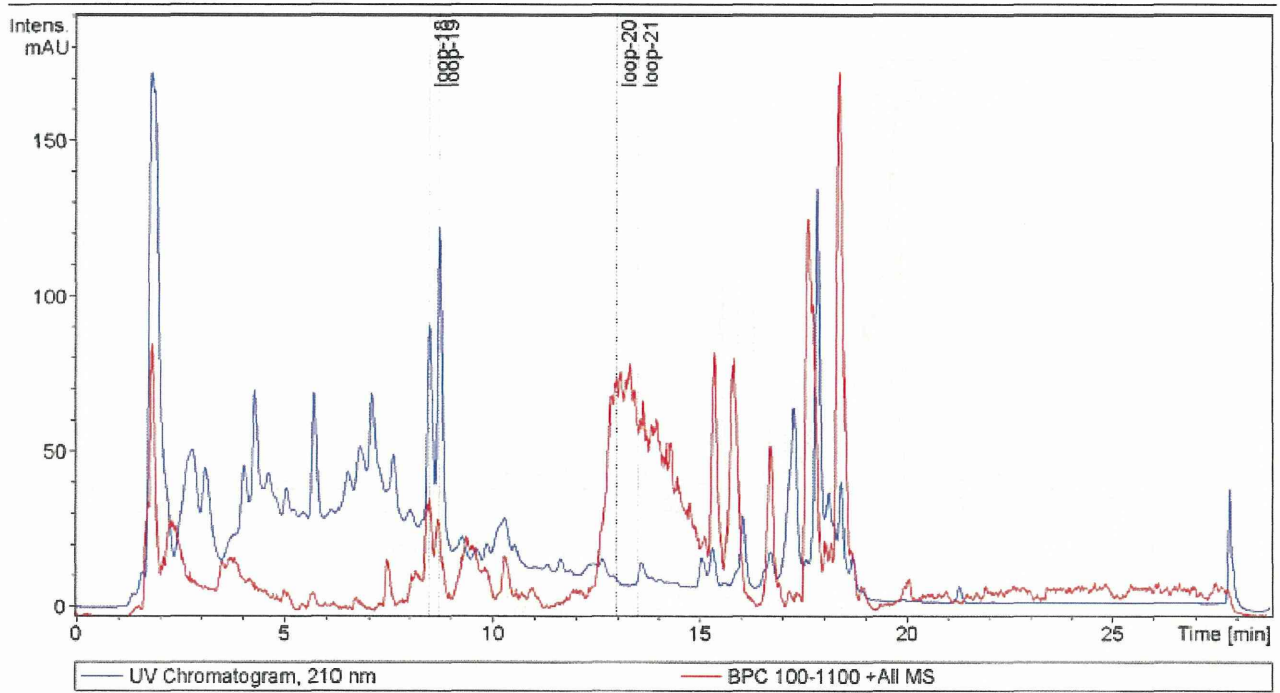


図 5-A 抑肝散エキスの UV, BPC. スペクトル

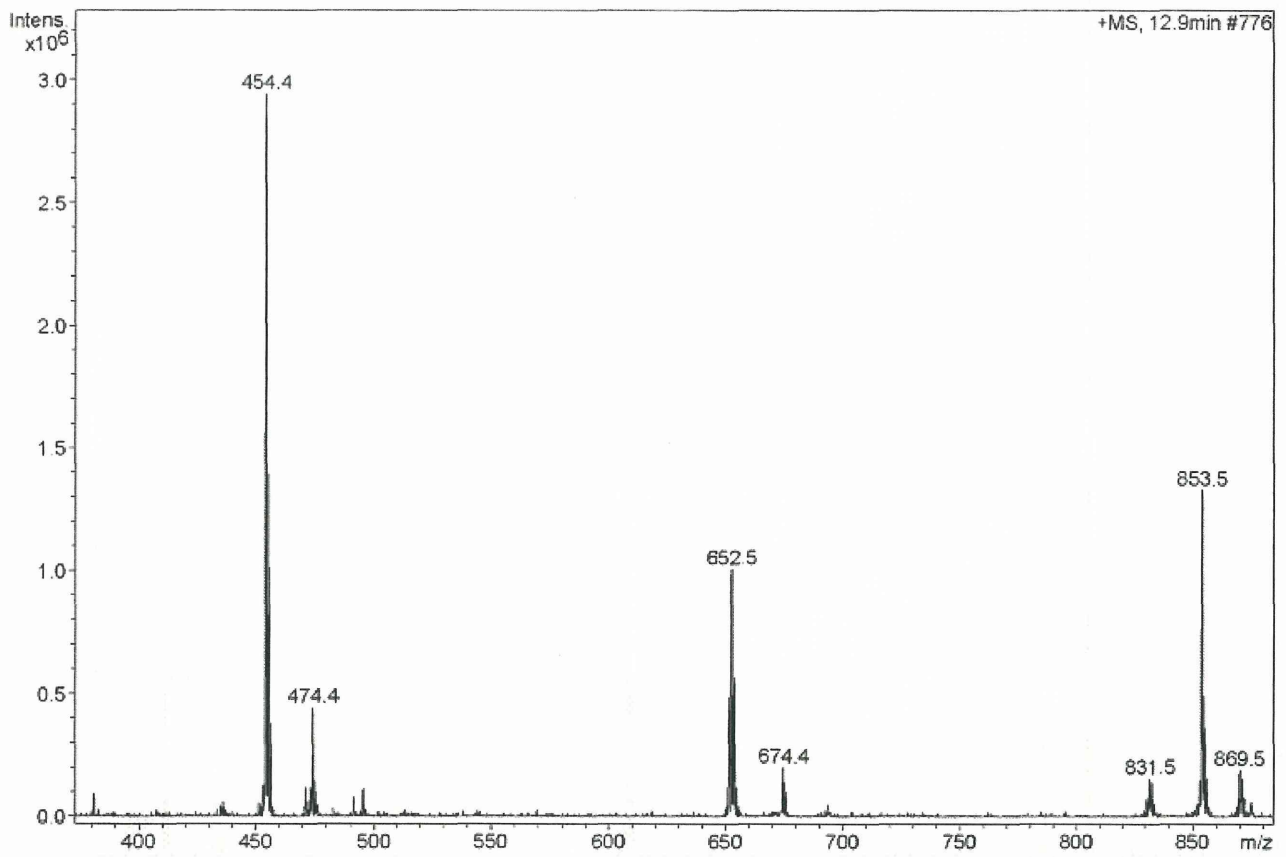


図 5-B 抑肝散エキスの主ピークの MS (m/z) 値

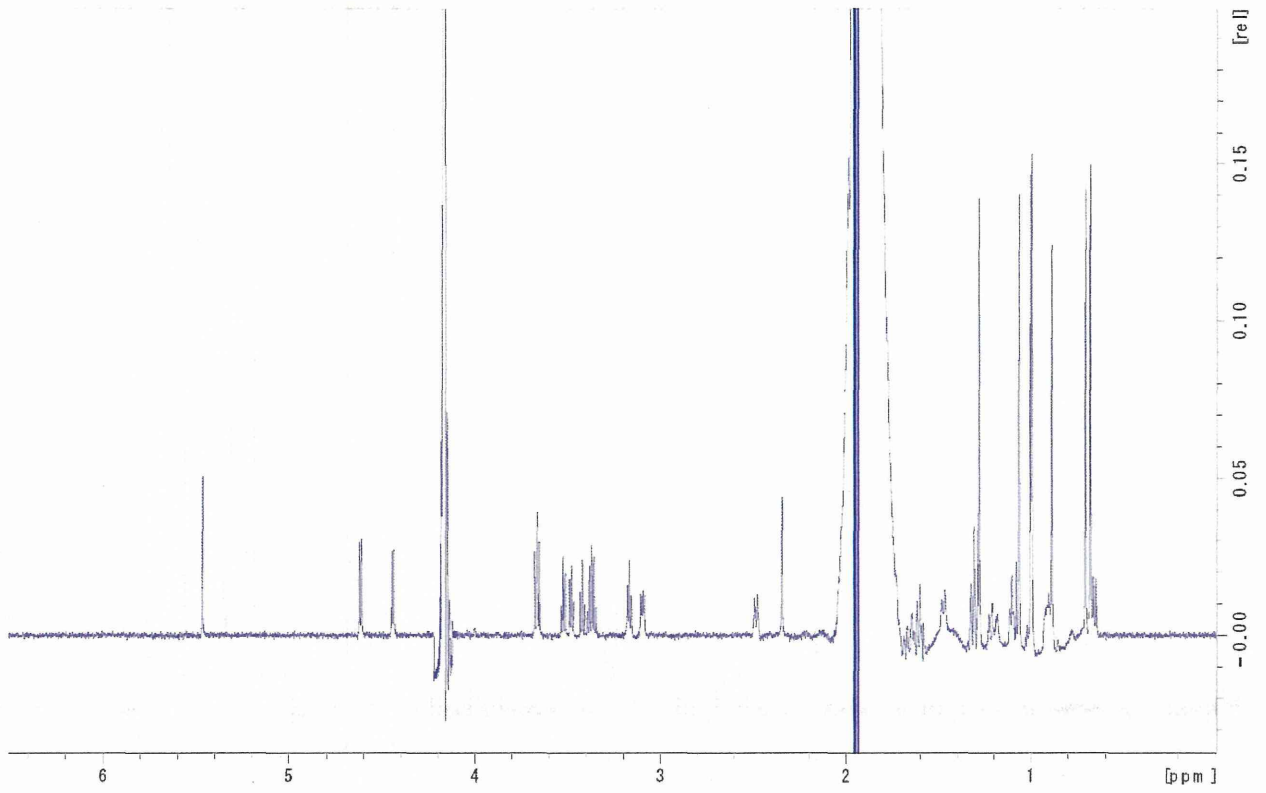


図 6-A グリチルリチン酸標準品の NMR スペクトル(重水分析)

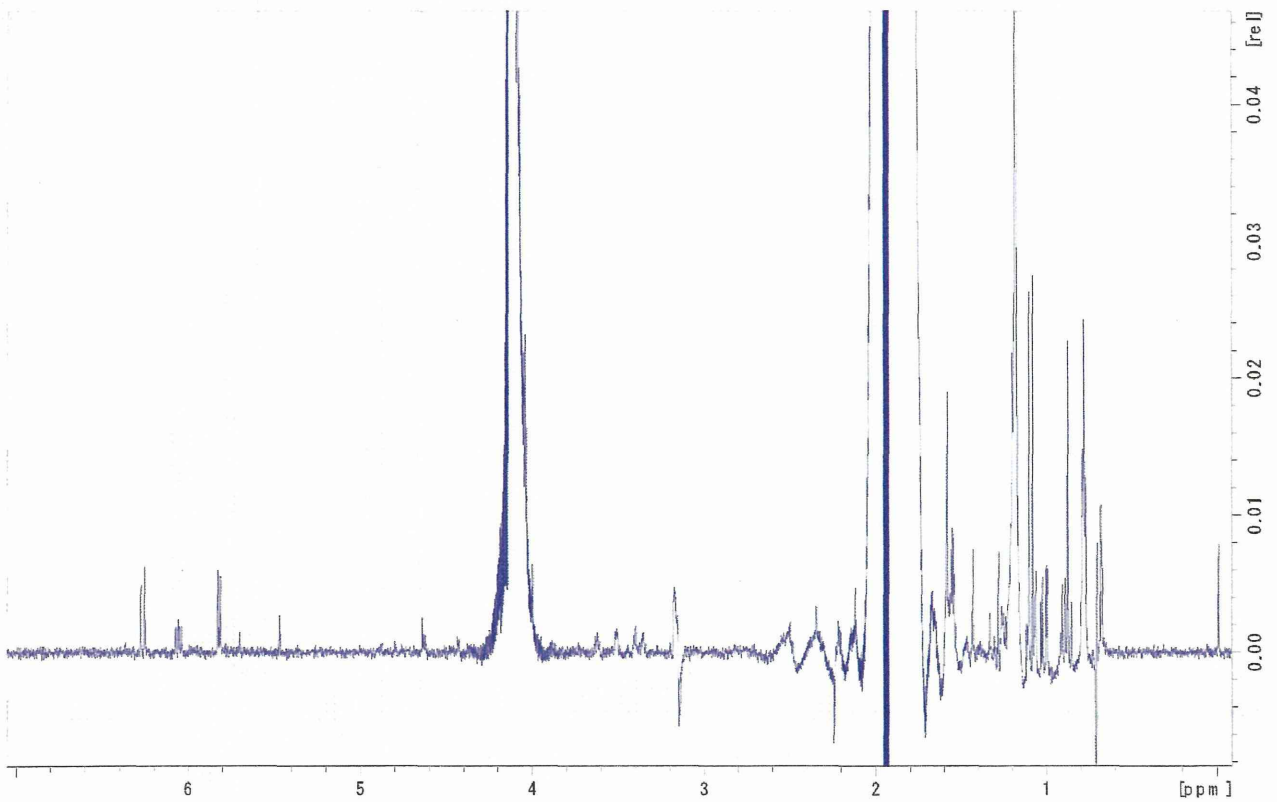


図 6-B 抑肝散エキスの NMR スペクトル(重水分析)

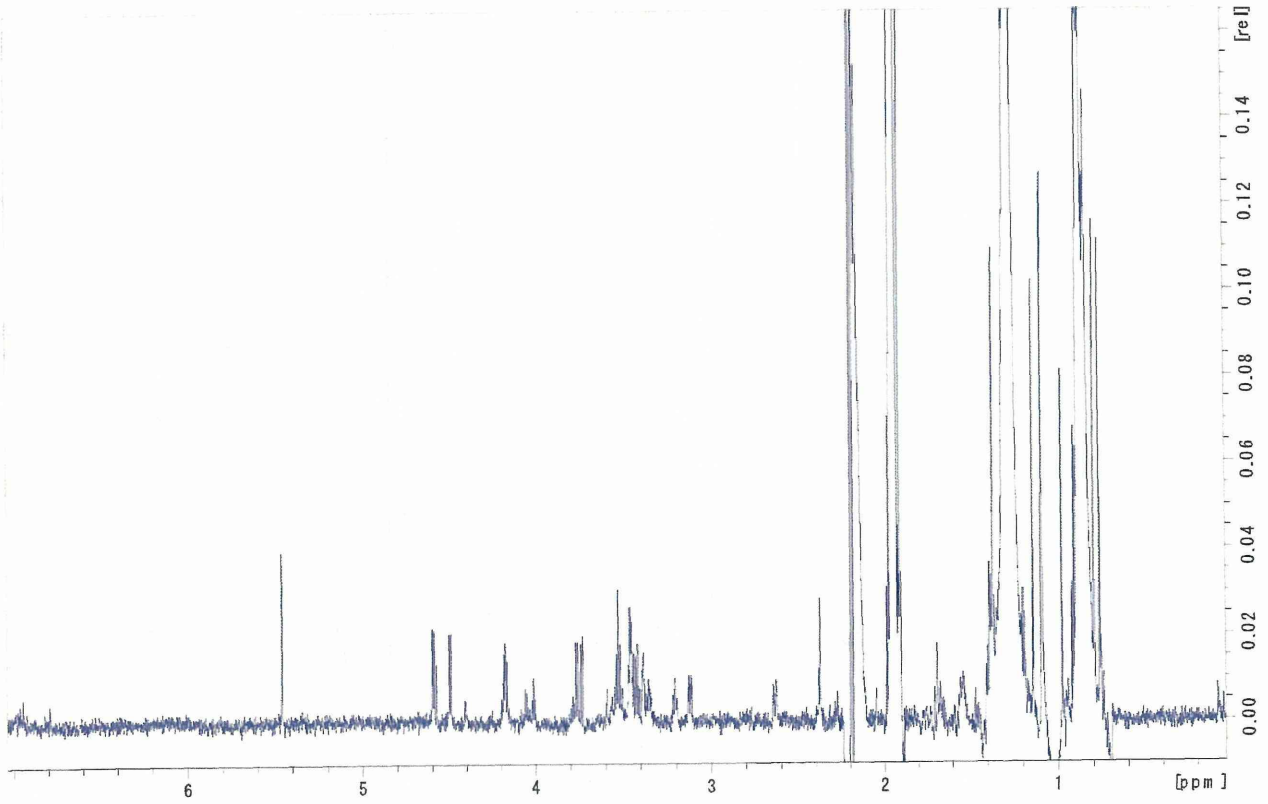


図 6-C グリチルリチン酸標準品の NMR スペクトル(軽水分析)

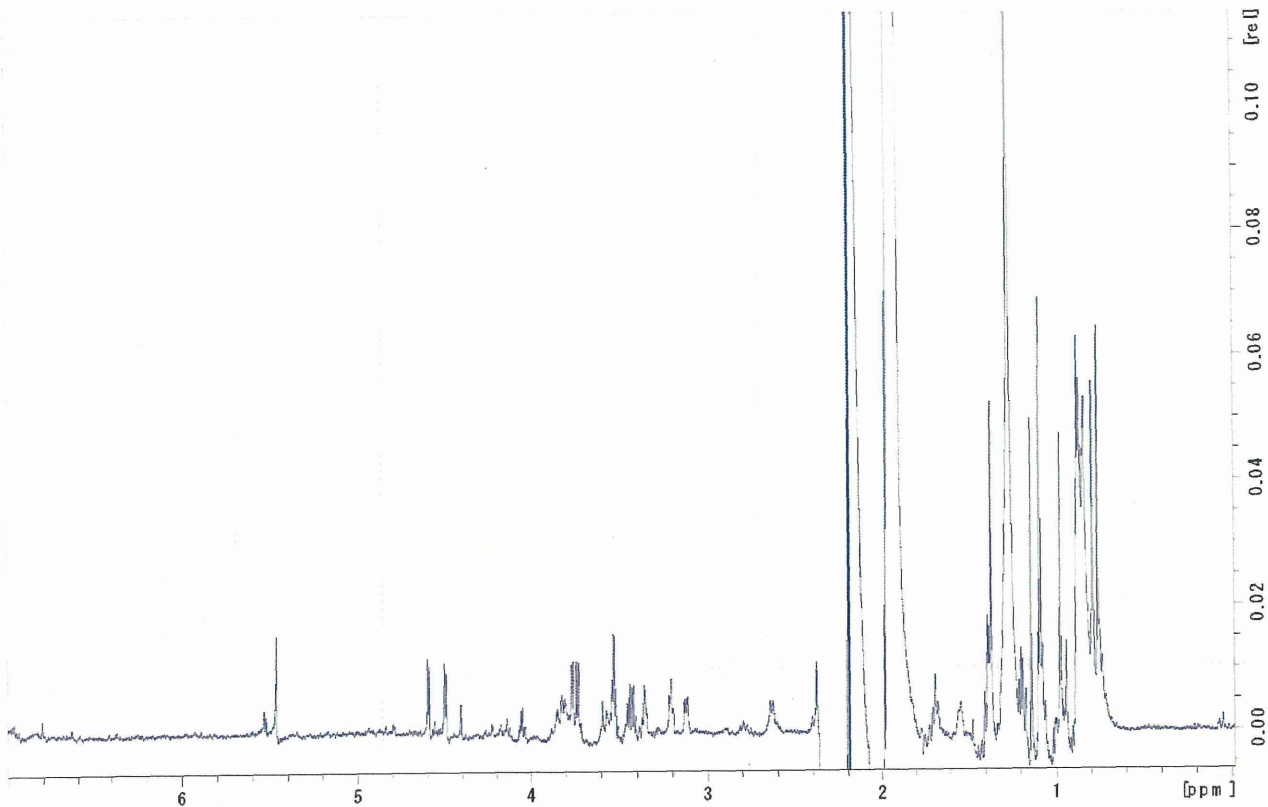


図 6-D 抑肝散エキスの NMR スペクトル(軽水分析)

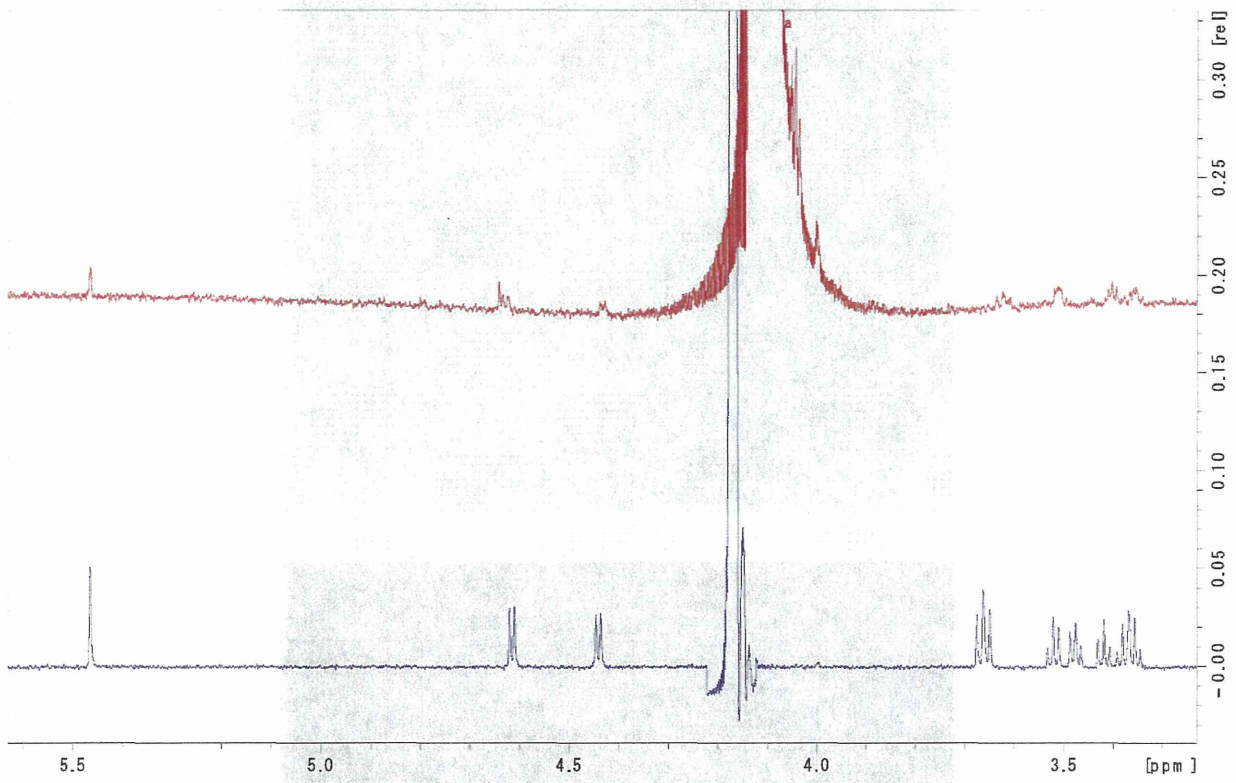


図 6-E 抑肝散エキス(上)とグリチルリチン酸標準品(下)の
NMR スペクトル比較(重水分析)

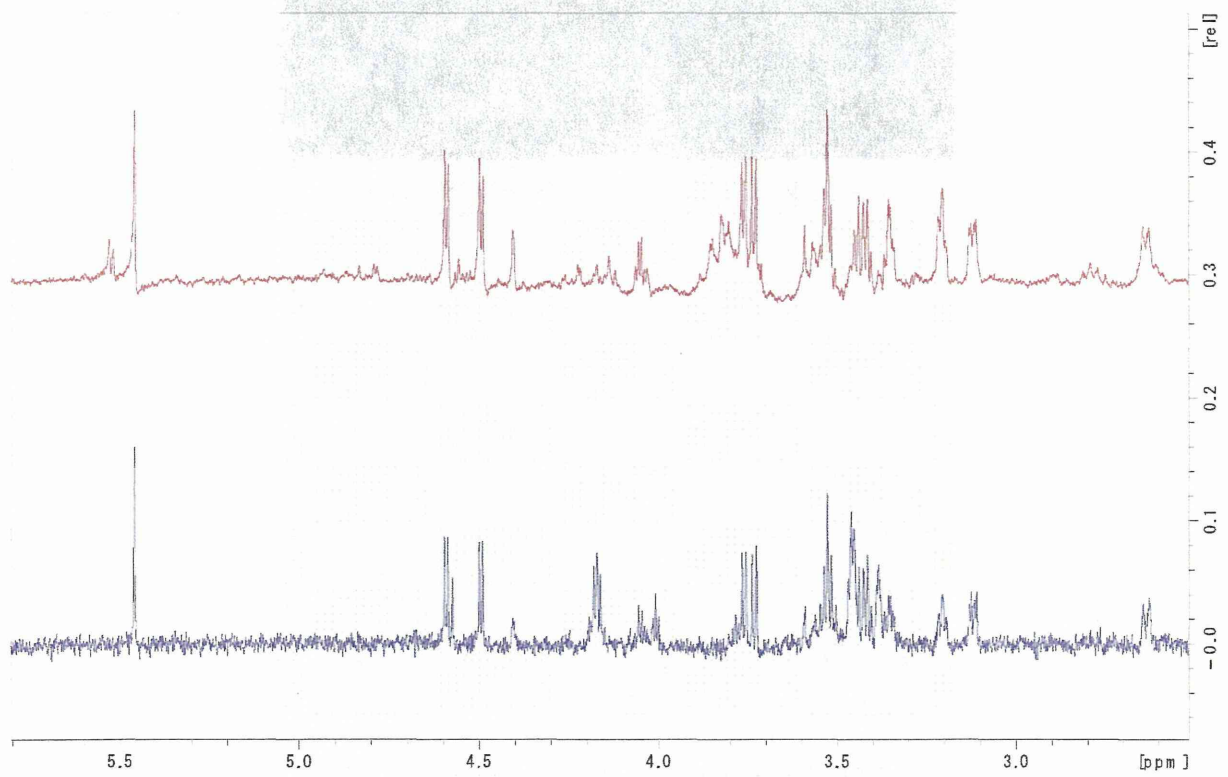
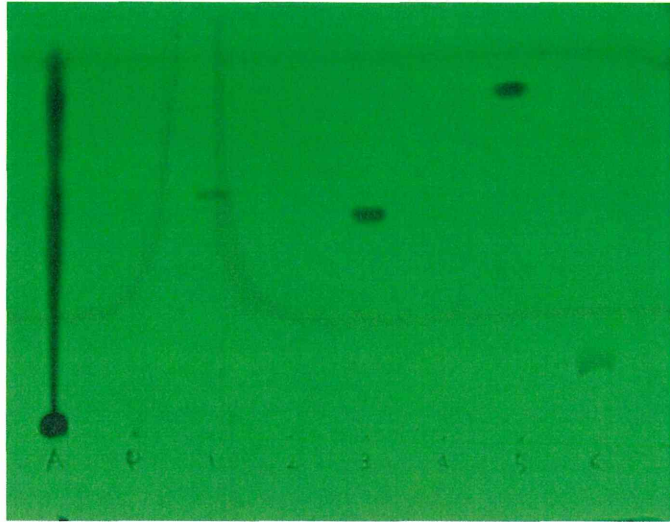
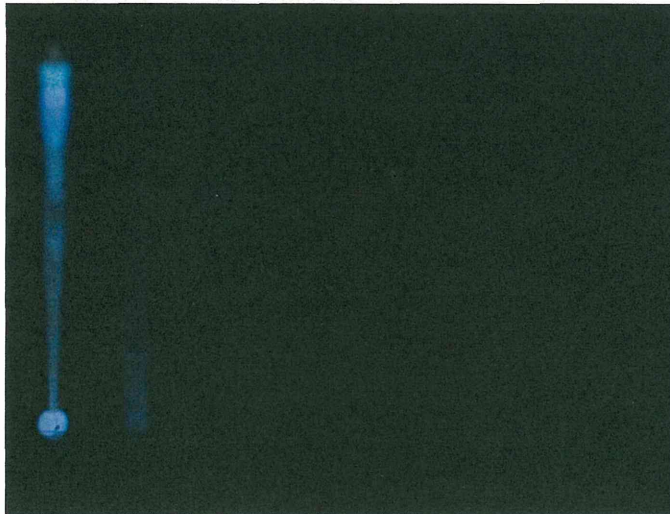


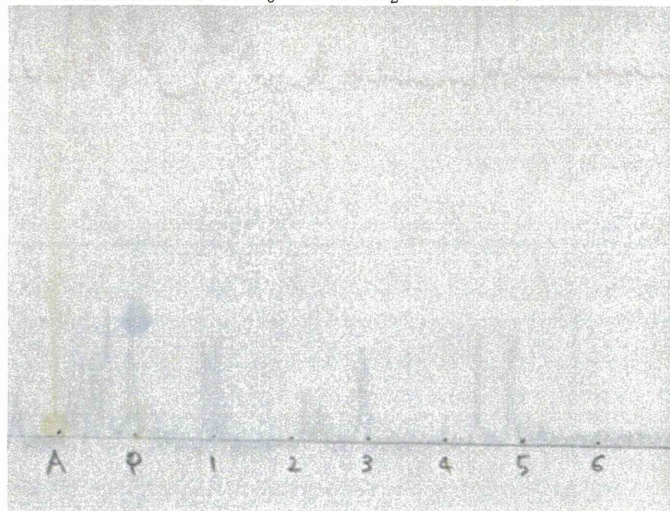
図 6-E 抑肝散エキス(上)とグリチルリチン酸標準品(下)の
NMR スペクトル比較(軽水分析)



展開溶媒 (CHCl₃:MeOH:H₂O=6:4:0.8) 254 nm

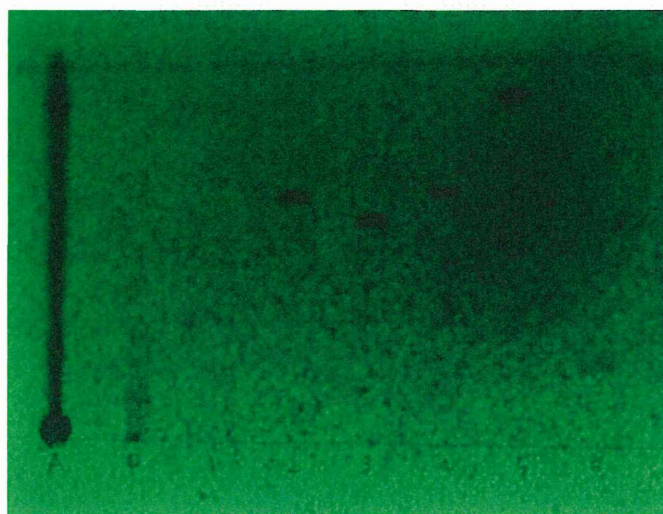


展開溶媒 (CHCl₃:MeOH:H₂O=6:4:0.8) 366 nm

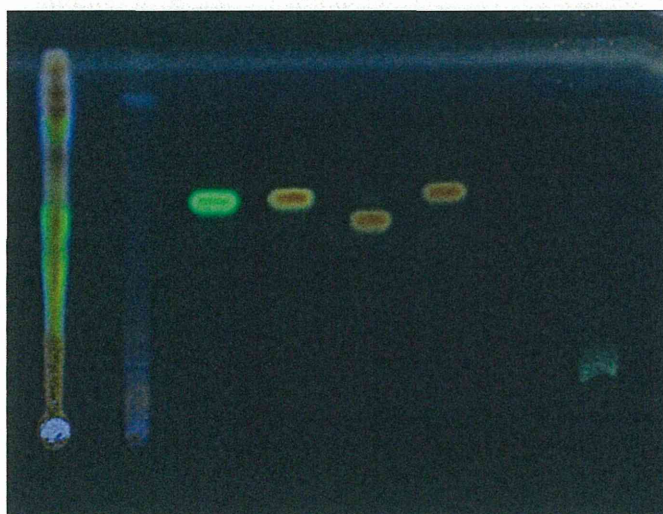


展開溶媒 (CHCl₃:MeOH:H₂O=6:4:0.8) 白色光

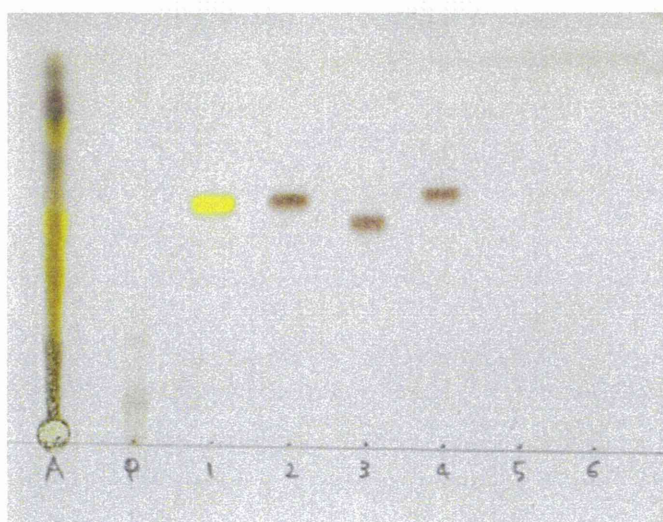
A:抑肝散エキス P:プラセボ 1:リキリチン 2:サイコサポニンA 3:サイコサポニンB2 4:サイコサポニンB 5:リンコフィリン 6:グリチルリチン酸



展開溶媒 (CHCl₃:MeOH:H₂O=6:4:0.8) 254 nm dil.H₂SO₄ △



展開溶媒 (CHCl₃:MeOH:H₂O=6:4:0.8) 366 nm dil.H₂SO₄ △



展開溶媒 (CHCl₃:MeOH:H₂O=6:4:0.8) 白色光 dil.H₂SO₄ △

A: 抑肝散エキス P: プラセボ 1: リキリチン 2: サイコサポニンA 3: サイコサポニンB2 4: サイコサポニンB 5: リンコフィリン 6: グリチルリチン酸

図7 抑肝散エキス、プラセボ及び各種標準物質の TLC パターン

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 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 教授

研究協力者 梅垣 宏行 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 講師

研究要旨

本研究では、大学附属病院における抑肝散の使用の実態を把握することを目的に、大学附属病院の老年内科における抑肝散の処方例を電子カルテから抽出し、その背景を検討した。

2010年1月1日から2011年12月31日までの2年間に19例(男性42.0%)に抑肝散の処方が行われていた。処方を受けた患者の平均年齢は79.7±6.1歳で、平均処方期間は21.7±25.1週であった。副作用にて処方が中止された例は1例のみ(浮腫)であった。老年内科専門医の多い大学附属病院老年内科では、認知症のBPSDに対する薬剤として、抑肝散の処方がよく行われているといえる。

A. 研究目的

名古屋大学附属病院老年内科では、高齢者医療の診療を行っており、認知症の患者も多い。高齢の認知症患者に対する治療薬の選択には、様々な配慮が必要である。最近、抑肝散は認知症患者のBehavioral Psychological Symptom with Dementia (BPSD)に有効な薬剤とし広く認識されるようになってきた。本研究では、大学附属病院における抑肝散の使用の実態を把握することを目的に、大学附属病院の老年内科における抑肝散の処方例を電子カルテから抽出し、その背景を検討した。

B. 研究方法

名古屋大学附属病院老年内科にて2010年1

月1日から2011年12月31日までに抑肝散の処方が行われた症例を電子カルテから抽出しその背景を検討した。

(倫理面への配慮)

データについては、匿名化をして解析をした。

C. 研究結果

期間中に119例(男性42.0%)に抑肝散の処方が行われた(表)。全例が認知症と診断されており、BPSDに対して使用されていた。副作用にて処方が中止された例は1例のみ(浮腫)であった。処方を受けた患者の平均年齢は79.7±6.1歳で、平均処方期間は21.7±25.1週であった。抗認知症薬や抗精神病薬の併用がない例は41例(34.4%)で、78例には抗認

| | N (%男性) | 年齢 (mean±SD) | 服用期間(mean±SD) | P 値 |
|-----------------------|-----------|--------------|---------------|--------|
| 抑肝散 (アリセプト/抗精神病薬併用含む) | 119(42.0) | 21.7±25.1 | 21.7±25.1 | |
| 抑肝散のみ | 41(43.9) | 78.3±6.7 | 14.3±22.2 | 0.015* |
| 他剤併用あり | 78(41.0) | 80.0±6.1 | 25.6±25.8 | |
| 抗精神病薬併用なし | 100(42.0) | 79.1±6.5 | 20.8±24.7 | |
| 抑肝散のみ | 41(43.9) | 78.3±6.7 | 14.3±22.2 | 0.029* |
| アリセプト併用 | 59(40.7) | 79.6±6.3 | 25.2±25.5 | |
| 抗精神病薬併用あり | 19(42.1) | 81.3±5.4 | 26.6±27.5 | |
| グラマリール | 10(50.0) | 81.4±6.1 | 22.9±24.2 | 0.554 |
| リスパダール | 9(33.3) | 81.2±4.8 | 30.7±31.8 | |
| | | | (weeks) | |
| *p<.05 | | | | |

知症薬や抗精神病薬が同時に処方されていた。抗精神病薬の併用が行われたのは、19例(16.0%)であり、チアプリドが10例、リスパダールが9例であった。抑肝散単独で処方された例よりも、抗認知症薬・抗精神病薬が併用されていた例の方が、抑肝散の処方期間が有意に長かった(14.3 Vs. 25.6週、 $p=0.015$)。統計的な有意差は認めなかったが、リスパダールとの併用例で処方期間が30.7週と長かった。

D. 考察

大学附属病院老年内科では、抑肝散の処方がよく行われている。処方例の平均年齢は、歳と高かった。大学附属病院老年内科には老年内科専門医が多く、認知症専門医も所属している。抑肝散の安全性・有効性が老年内科専門医に認識されていることが推察される。実際に副作用での中止は、1例(0.8%)のみと少なく安全性は高いものと思われた。

抗認知症薬や抗精神病薬の併用がなく抑肝

散単独で処方される例も、34.4%と比較的多く認められた。

平均の処方期間は21.7週であり、BPSDが治まると処方が中止されていた。リスパダールとの併用は9例と少なく、統計学的な有意差は認めなかったが、リスパダールとの併用例で処方期間が30.7週と長かった。これは、BPSDの重症度が高いためであろうと考えられる。

今後、抑肝散の有効性・安全性のデータがさらに蓄積されることが期待される。

E. 結論

老年内科専門医の多い大学附属病院老年内科では、認知症のBPSDに対する薬剤として、抑肝散の処方がよく行われている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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—に関する研究

研究分担者 鷺見 幸彦 国立長寿医療研究センター 脳機能診療部長

研究要旨: アルツハイマー型認知症患者 4 例の 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 を主要評価項目にして検討した。研究継続を妨げるような重篤な有害事象はみられなかった。主要評価項目の 4 週目の NPI-Q-J では 1 例が改善、1 例が悪化、2 例が不変であった。

共同研究者

櫻井 孝 (国立長寿医療研究センターもの忘れセンター外来部長)

遠藤 英俊 (国立長寿医療研究センター内科総合診療部部长)

三浦 久幸 (国立長寿医療研究センター在宅医療支援診療部部长)

服部 英幸 (国立長寿医療研究センター行動・心理療法部部长)

文堂 昌彦 (国立長寿医療研究センター脳神経外科医長)

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、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した。

B. 研究方法

対象はほぼ確実なアルツハイマー型認知症患者。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」4 例 年齢は 77-83 歳 (平均 80.75 歳) 全例女性 同伴者は全例夫と娘であった。

プラセボ 7.5g/日群 (以下プラセボ群)、抑肝散 7.5g/日群 (以下抑肝散群) とも 1 日 7.5g を 2-3 回に分割し経口投与した。プラセボ群は、最初の 4 週間はプラセボを服用し、その後 8 週間は抑肝散 7.5g/日投与した。抑肝散群は、抑肝散 7.5g/日を 12 週間 服用した。また試験期間中において、BPSD の悪化によりやむを得ず使用する場合 (本人、および介護者に精神的、肉体的危害が及ぶ場合) は、

併用禁止薬である下記薬剤の使用をレスキュー薬として例外的に認めた。ただし、可能な限り少量で最少回数の使用とした。レスキュー薬を用いた場合には、CRF のレスキュー薬の使用記載欄に使用量、試用期間を記載し、その情報を副次エンドポイントとして後ほど解析する。評価はプライマリーエンドポイントとして 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として、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) を用いた。±2 点以内を不変とし NPI-Q-J では 3 点以上の減少を改善、3 点以上の増加を悪化とした。

MMSE-J では 3 点以上の増加を改善、3 点以上の減少を悪化と判定した。安全性評価項目としては 1) 血液学的検査・血液生化学的検査・理学検査 2) 有害事象の有無で判定した。

(倫理面への配慮)

本研究は当センターの倫理・利益相反委員会の承認を受けて行われた。

C. 研究結果

研究継続を妨げるような重篤な有害事象はみられなかった。有害事象としては血圧の変動がみられたがいずれも軽微であった。またレスキュー薬を使用した例はなかった。

| | | 0 週 | 4 週 | 8 週 | 12 週 |
|-------|---------|-----|-----------|-----------|----------|
| Case1 | NPI-Q-J | 12 | 13 | 18 | 21 |
| | MMSE-J | 23 | 25 | 24 | 24 |
| Case2 | NPI-Q-J | 16 | <i>10</i> | 15 | <i>8</i> |
| | MMSE-J | 13 | <i>16</i> | <i>17</i> | 13 |
| Case3 | NPI-Q-J | 10 | 16 | <i>6</i> | 17 |
| | MMSE-J | 25 | 23 | 22 | 21 |
| Case4 | NPI-Q-J | 13 | 11 | <i>8</i> | 17 |
| | MMSE-J | 11 | 11 | 11 | 11 |

太字は悪化 イタリックは改善

主要評価項目の 4 週目の NPI-Q-J では 1 例が改善、1 例が悪化、2 例が不変であった。

8 週間後には 2 例が改善、2 例が不変、12 週間では 1 例は改善が持続したが 3 例は悪化していた。

D. 考察

本プロトコルでは安全に研究がおこなわれ、遂行上も大きな問題はみられなかった。効果に関しては今後の全症例の検討結果が期待される。

E. 結論

4 例のアルツハイマー病患者に抑肝散の治療を行い終了した。1 例が改善を示した。

重篤な有害事象はみられなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) 鷺見幸彦:認知症の治療・ケアガイド アルツハイマー病 月刊薬事, 2012; 54(10):37-42
- 2) 鷺見幸彦:診断・症候・鑑別診断 Alzheimer 病 認知症診療 Q&A92(編 中島健二 和田健二)中外医学社, 東京, 2012; P35-39
- 3) 鷺見幸彦:アルツハイマー病診療最前線における課題と展望 認知症の身体合併症医療はどうあるべきか 老年精神医学雑誌, 2012; 23:101-107

2.学会発表

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|--|---------------|-------------------------------|-------|-----|------|---------|
| 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？ | 中島健二, 和田健二 | 認知症診療 Q&A 92 | 中外医学社 | 東京 | 2012 | 11-14 |
| 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 | 中島健二, 和田健二 | 認知症診療 Q&A 92 | 中外医学社 | 東京 | 2012 | 133-136 |
| 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 が、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 | 中島健二, 和田健二 | 認知症診療 Q&A 92 | 中外医学社 | 東京 | 2012 | 176-179 |
| 鷺見幸彦 | 診断・症候・鑑別診断 | 中島健二, 和田健二 | Alzheimer 病 認知症診療 Q&A92 | 中外医学社 | 東京 | 2012 | 35-39 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|----------------------|-----------------|---------|------|
| Atsushi Araki, Kouichi 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) | 7-17 | 2012 |
| 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) | 18-28 | 2012 |
| 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) | 563-564 | 2012 |

| | | | | | |
|--|---|-----------------------|----------|---------|------|
| Nagai K, Akishita M, Shibata S, Kobayashi Y, Yamada Y, Kimura S, Machida A, Toba K, <u>Kozaki K</u> | Relationship between testosterone and cognitive function in elderly men with dementia | J Am Geriatr Soc. | 60(6) | 1188-9 | 2012 |
| 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) | 569-572 | 2012 |
| 小林義雄, 長谷川浩, 守屋佑貴子, 輪千安希子, 中居龍平, <u>神崎恒一</u> , 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) | 731-739 | 2012 |
| Akishita M, Ishii S, Kojima T, <u>Kozaki K</u> , 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, 布村明彦, 玉置寿男 | Priorities of healthcare outcomes for the elderly | J Am Med Dir Assoc | in press | | |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 鷺見幸彦 | 認知症の治療・ケアガイド アルツハイマー病 | 月刊薬事 | 54(10) | 37-42 | 2012 |
| 鷺見幸彦 | アルツハイマー病診療最前線における課題と展望 認知症の身体合併症医療はどうあるべきか | 老年精神医学雑誌 | 23 | 101-107 | 2012 |