

201218003B

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22年度～平成24年度
総合研究報告書

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22年度～平成24年度

総合研究報告書

研究代表者 荒井啓行

平成25(2013)年3月

目 次

I. 総合研究報告

1. 平成22年度総括研究報告書

- ◆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
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 老年医学分野)

- ◆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 保健学科生体制御学講座)

- ◆漢方薬による認知症治療の現状 ----- 11
朝田 隆(筑波大学 臨床医学系精神医学)

- ◆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(久里浜アルコール症センター)

- ◆認知症の周辺症状と介護負担感に関する抑肝散長期投与の効果 ----- 21
神崎恒一(杏林大学 医学部高齢医学)

- ◆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
高橋 智(岩手医科大学 神経内科・老年科分野)

- ◆臨床薬理学、プラセボ識別試験 ----- 29
鳥居塚 和生(昭和大学 薬学部)

- ◆「抑肝散」プラセボの味覚評価並びに化学分析に関する研究 ----- 33
川原信夫(医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター)

2. 平成23年度総括研究報告書

- ◆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
ープラセボ対照無作為化臨床第2比較試験ーに関する研究 ----- 45
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)

- ◆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比較試験ーに関する研究 ----- 53
浦上克哉(鳥取大学医学部 保健学科生体制御学講座)

- ◆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比較試験ーに関する研究 ----- 55
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)

- ◆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比較試験ーに関する研究 ----- 57
高橋 智(岩手医科大学 災害医学講座)

- ◆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 ----- 59
神崎恒一(杏林大学医学部 高齢医学)

- ◆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比較試験ーに関する研究 ----- 65
荒木信夫(埼玉医科大学 神経内科)

- ◆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比較試験ーに関する研究 ----- 67
松原悦朗(弘前大学大学院医学研究科 脳神経内科学講座)

- ◆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ー ----- 69
池田将樹(群馬大学医学部 神経内科)

- ◆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比較試験ーに関する研究 ----- 71
布村明彦(山梨大学医学工学総合研究部 精神神経医学)

- ◆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 ----- 73
嶋田裕之(大阪市立大学 老年内科・神経内科)

◆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 ーアルツハイマー病の根本治療を目指してー	77
伊東大介(慶應義塾大学医学部 神経内科)	
◆基礎薬理学, プラセボ識別試験	81
鳥居塚和生(昭和大学 薬学部)	
◆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	87
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)	

3. 平成24年度総括研究報告書

◆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 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	103
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)	
◆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	119
浦上克哉(鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座)	
◆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	121
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)	
◆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	125
神崎恒一(杏林大学医学部 高齢医学)	
◆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	131
荒木信夫(埼玉医科大学 神経内科)	
◆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	133
松原悦朗(弘前大学大学院医学研究科 脳神経内科学講座)	

◆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	135
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)	
◆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	139
布村明彦(山梨大学医学工学総合研究部 精神神経医学)	
◆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	143
嶋田裕之(大阪市立大学 老年内科・神経内科)	
◆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	147
伊東大介(慶應義塾大学医学部 神経内科)	
◆基礎薬理学, プラセボ識別試験	151
鳥居塚和生(昭和大学 薬学部)	
◆抑肝散プラセボ分析に関する研究	159
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)	
◆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	176
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)	
◆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	178
鷲見幸彦(国立長寿医療研究センター)	

添付資料1 試験実施計画

添付資料2 倫理委員会 審査通知書

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 別冊

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 別冊

I . 総合研究報告

1. 平成22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)

総括研究報告書

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—

研究代表者 荒井啓行

(東北大学加齢医学研究所 教授)

研究要旨:平成22年7月31日、9月25日および11月27日の計3回の班会議を行ない試験計画内容について策定を行なった。東北大学TRセンター内にデータセンターを設置した。平成23年1月15日キックオフ会議を開催し、平成23年3月31日、この試験計画案は東北大学医学系研究科第2倫理審査委員会からの承認を受けた。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味認識装置による識別の検討を行なった。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的検討を行なった。神崎恒一研究分担者は抑肝散長期投与による家族介護負担感軽減の検討を行なった。高橋智研究分担者は易怒性の指標に関連してMRIによる青斑核のイメージングを行なった。朝田研究分担者は、認知症に対する漢方治療の現状についてレビューを行なった。浦上克哉研究分担者と松井敏史研究分担者は平成23年度からの臨床試験に向けて抑肝散の長期投与に伴う安全性の確認を行なった

分担研究者氏名

- ・浦上 克哉
鳥取大学 医学部教授
- ・朝田 隆
筑波大学 大学院人間総合科学研究科教授
- ・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
- ・高橋 智
岩手医科大学准教授
- ・神崎恒一(鳥羽研二から交代)
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 センター長

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、介護者のうつの傾向を一層助長するこ

響も調査する。

Discussion

- (1) 成分分析は行うが、最終的にどの成分に効能があるかを突き止めることまではしない。
- (2) 飲み方(顆粒のまま飲む、水に溶いて飲む、ヨーグルトに溶いて飲む、等)の縛りは? 特に縛りは設けないこととする、

プロトコルの説明(荒井)

Discussion

- (1) NPI-Q-Jの利用について
これまでの10項目のデータによると、重症度によるは効果判定で有意差を得ることは可能であった。
- (2) NPI-Q-JとMMSE-J(いずれもJ-ADNIで用いているもの)
利用に際し版権がOKであることを確認する。
- (3) レスキュー薬をどうする?
 - (a) 非定形抗精神病薬をレスキュー薬としているが、レスキュー薬を使用した後の取り扱いをどうするか?
 - (b) また非定形抗精神病薬を安定量で服用している患者は研究の対象になりうるか?
 - (c) グラマリール、ドグマチールの扱いはこのままでいいか?
 - (d) 他の漢方薬(市販薬も含め)は使用禁止薬とする。
- (4) 血清カリウムが低下していた場合の対応
K 測定は二重盲検の開始時と終了時とオープンラベル試験の終了時の3点である。二重盲検終了時に低下していた場合は二重盲検前後のデータは利用可能とするか?
(二重盲検終了時/4週は、血清カリウムを測定し、データ判定後にオープン試験に登録可能か検討する必要がある)
- (5) (3),(4)の案件を含め、中止基準を明確に定める必要がある。
- (6) CTまたはMRIは必須条件とする。

- (7) NPI-Q-J、MMSE-J は前回のデータを確認しながら施行することとする。
- (8) Case report form をどう送るか?
全て web-based でやるのは不可能だと思われる。基本は紙媒体で行う予定。
- (9) 食前、食後の縛りはなくす。朝 2 包-夜 1 包でもよいとする。
- (10) 5g から研究を開始することはプロトコル違反となるが有害事象などの発現により 5g に変更した場合は、脱落とはしない。(最初の 4 週間 7.5g服用させることは可能であるが、4 週以降 7.5gの服用を継続することは厳しい症例もある)
- (11) Adherence の確認: 残薬確認、残薬回収はすべきとの意見多数。お薬手帳などは作成しない。
- (12) 薬の配布に関しては患者のエントリー後の配布は、タイムラグの点から反対意見が多数であった。薬は施設の状況に合った数をあらかじめ送付しておくこととする。薬の割り当てはエントリー直後に東北大学 TR センターから連絡するか、あらかじめ使用する順番を決めておくかは、東北大学 TR センターと相談して決定する。
- (13) 東北大学の倫理委員会に 10 月提出、その後 UMIN 登録

【選択基準】

- ・原則、在宅となっているが、グループホームなどは対象として問題ないか?

【NPI-Q-J】

- ・NPI-Q-Jトータルスコアが5点以上の患者を対象とする。/アパシーのみで2点くらいになる患者がいるがこれを対象とした場合、抑肝散の効果が見られないのでは? (対象となる症状を絞った方がよいのでは?)
- ・NPI-Q-Jの興奮・攻撃性の質問事項に「時々」と記載されているが、頻度を重症度に加えて判定するのか? 加えるなら、その基準が必要。

3.併用薬

定型および非定型抗精神病薬は併用禁止薬とする(試験の質を考慮、非定型抗精神病薬を飲んでいる患者は抑肝散は効かないのでは)。さらに三環系及び四環系抗うつ剤、漢方薬(市販のものも含む)も併用禁止薬とする。抗不安薬、睡眠薬、SSRI、SNRI、バルプロ酸、等は併用禁止薬(試験開始 4 週前から決まった容量を服用しており、試験期間中も服用量を変えない)とする。

登録手続き

データセンターより発表

Tel, Fax

倫理委員会承認通知書、施設登録書、施設基準値を FAX

1 月にキックオフミーティングと心理検査の講習会

山口教授

試験開始手順

データセンターより試験関連資料を実施施設宛に送付

有害事象

グレーディングについて、記載にない。

厚生労働省、

CTCAE version 4 (NCI で使われていたもの)

10021018 低カリウム血症

Grade 2 (-),

Grade 3 <3-2.5

Grade 4 <2.4

1-3 第 3 回班会議議事要録

2010 年 11 月 27 日(土)13 時

場所:八重洲会館(東京)

参加者:浦上克哉(鳥取大学)、神崎恒一(杏林大学)、高橋智(岩手医科大学)、小出(東原整形外科病院)、松原悦朗(弘前大学)、池田将樹(群馬大学)、伊東大介(慶應義塾大学)、嶋田裕之

(大阪市立大学)、(埼玉医科大学)、佐藤倫子(東北大学)、佐藤弘康(東北大学)、古川勝敏(東北大学)、荒井啓行(東北大学)、大槻真理(東北大学)

(1) プロトコールの概要の紹介 荒井啓行

a. NPI による inclusion criteria の説明

NIP の質問項目の中で妄想、興奮、うつ、不安、易刺激性が抑肝散の効果を認めやすい項目である。結論として以下を NPI の inclusion criteria とする。

A. トータルが 4 点以上が必要

かつ

B. 興奮、抑制で 2 点以上

b. 参加施設と各施設の担当症例数の概算

参加施設は 16

各施設 10 例を目標とする。

c. 今後の研究スケジュールs

1 月に仙台でキックオフミーティング施行。その際心理検査の講習会を行う。

2 月から患者のエントリーを目標にする。

d. Inclusion and exclusion criteria

○ 併用禁止薬と併用制限薬をプロトコールに添付。基本は抗精神病薬と三環系、四環系抗うつ薬は禁止薬とする。

○ 抑肝散の服用経験がある患者は除外

○ 抗認知症薬ドネペジルは併用制限薬とする。2011 年に発売予定のメマンチン、ガランタミンは現時点では薬剤リストに記載をしない。発売が近くなった時点でどのようなレギュレーションにするかを決定する。

e. MRI、CT の中央読影はしない。画像上の脳血管障害がどれだけ認知症に関与しているか、言い変えると AD+CVD(登録可)か AD+VaD(登録不可)の判断は各サイトの医師の判断とする。ラクナ梗塞の数、Fazekas スコ

interaction with anti-aggregation effect of cerebral amyloid β proteins in amyloid precursor protein transgenic mice.. Neuroscience. 2011 ;180:305-13.

- Arai H, Okamura N, Furukawa K, Kudo Y. Geriatric Medicine, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative and Biomarker Development. Tohoku J. Exp. Med. 2010; 221:87-95
- 荒井啓行 「私の認知症研究:第28回日本認知症学会会長講演」Dementia Japan, 2010

2. 学会発表

- 荒井啓行 臨床医からみた認知症医療の現状と課題、第15回静岡健康・長寿学術フォーラム、2010年10月15日、静岡
- 荒井啓行 認知症医療における漢方治療のEBM, 富山大学和漢薬研究所伝統医学フォーラム、2010年10月17日、富山

H. 知的財産の出願・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—

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、真のエビデンスと云い難い。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:

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

朝田 隆

筑波大学臨床医学系精神医学 教授

久永明人

筑波大学臨床医学系精神医学 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

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。

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、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。

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

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 週間後、8 週間後に実施された。

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 週間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、人參、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、多施設共同プラセボ

で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

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。

知障害の当帰芍薬散による治療効果—多施設共同研究, *Prog Med* 16:293-300, 1996.

文献

1) Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, et al.: A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-gan san for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry* 66: 248-252, 2005.

2) 田原英一, 新谷卓広, 森山健三ら: 高齢者の痴呆による陽性症状に抑肝散が奏効した2例, 漢方の臨床 50:105-114, 2003.

3) 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: 191-199, 2009.

4) Terasawa K, Shimada Y, Kita T, et al.: Choto-san in the treatment of vascular dementia: A double blind, placebo-controlled study. *Phytotherapy* 4: 15-22, 1997.

5) Iwasaki K, Kanbayashi S, Chimura Y, et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the Chinese herbal medicine “Ba wei di huang wan” in the treatment of dementia. *J Am Geriatr Soc* 52: 1518-21, 2004.

6) 萩野信義: 脳に対する当帰芍薬散(TJ-23)の作用様式—特にアルツハイマー病について—, 神経精神薬理 12:229-234, 1990.

7) Hagino N: An overview of Kampo medicine: Toki-Shakuyaku-San (TJ-23). *Phytother Res* 7: 391-394, 1993.

8) 稲永和豊, 台之尊啓次郎, 二宮嘉正ら: 老年期認

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

松井敏史

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 内科診療部長

研究要旨:22年度は本研究の1年目であり、分担研究者も本研究に協力するものとして3回の打ち合わせ会議に出席し、プロトコル作成に参画した。また、協力病院として、久里浜アルコール症センター倫理委員会に研究の詳細を諮り、平成23年1月に本研究は受理された。抑肝散の現在での投与人数・副作用状況を調査したが特段の副作用は認められず、認容性が高いことを確認した。

A. 研究目的

抑肝散が認知症患者の周辺症状、特に陽性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(ランダム化ドブコントロールトリアル)はいまだ成されておらず、より科学的な手法による効果確認が急務である。本研究は、東北大学加齢医学研究所の荒井啓行教授を中心とする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

東北大学加齢医学研究所老年科より提示される共通のプロトコルを用いて、4週間の二重盲検試験を行う。研究の同意・不同意に関して不利益がないよう、また検査の概要は各共同研究者の所属施設でも倫理委員会に諮ることを申し合わせた。当方も、平成22年7月11日、9月25日、11月27日と計3回の会議に出席し、プロトコルの作成といった過程に参画した。また、研究の前段階として、薬剤科の協力を得て当院に

おける抑肝散の処方と副作用の状況を調査した。

C. 研究結果

久里浜アルコール症センターでは、倫理委員会に提出する研究概要に関する書類を平成22年11月に作成・提出をし、平成23年1月に倫理委員会の審議を経て、承認された(1月18日)。また、平成23年1月時点での当院における抑肝散の処方人数は38名であったがいずれも副作用なく1ヶ月以上の投与がなされていた。

D. 考察

平成22年度は本研究の1年目にあたるが、打ち合わせ会議、倫理委員会での承認と当施設は順調に推移している。また抑肝散の認容性に関しても、低カリウム血症の報告があるが、十分なモニタリングを行うことで安全に研究が進められるものと考えられる。

E. 結論

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

認知症の周辺症状と介護負担感に対する抑肝散長期投与の効果

神崎恒一

杏林大学医学部高齢医学 教授

研究要旨:【目的】認知症患者に抑肝散を6カ月以上長期投与し、認知症の周辺症状、家族の介護負担感の変化を検討した。【方法】杏林大学もの忘れセンター通院中の患者のうち抑肝散を投与した56例(男性21名、女性35名、平均年齢 79.6 ± 6.2 歳)を対象として、投与前後で周辺症状(Dementia Behavior Disturbance Scale ; DBD), 家族の介護負担感(Zarit Burden Interview; ZBI)を評価し、変化を調べた。なお、非投与129例(男性53名、女性80名、平均年齢 78.2 ± 7.1 歳)を対照に設定した。【結果】投与前後でDBDに変化を認めなかったが(29.9 ± 16.8 pts \rightarrow 29.2 ± 14.9 pts)、ZBIは有意に低下した(35.1 ± 20.0 pts \rightarrow 28.9 ± 11.0 pts)。【結論】抑肝散の長期投与によって家族の介護負担感が軽減することが示された。

A. 研究目的

認知症の中核症状である記憶障害、見当識障害などに対して、妄想、幻覚、興奮、異常行動などの精神症状や問題行動は、認知症の行動心理学的症候(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia ;以下BPSDと略す)もしくは周辺症状と呼ばれ、近年その対応・治療について様々な報告がなされている。また、多くの研究により、BPSDは認知症の介護において介護負担感を増加させる最も大きな要因であることが示されており、BPSDに対する対症的治療は重要な意味をもつ。

抑肝散は小児の夜泣きや精神症状に対して用いられており、その後認知症のBPSDに対しても用いられるようになった。その効果について多

数の症例報告がされている。また、岩崎らは4週間の抑肝散の服用により基本的日常生活能力(以下基本的ADLと略す)が向上し、周辺症状が軽減したことを報告している。今回我々は抑肝散を長期投与した症例のADL、周辺症状、家族の介護負担感の変化について検討した。

B. 研究方法

対象:杏林大学もの忘れセンター通院症例の中から、記憶力障害およびBPSDの訴えがみられ、抑肝散を投与された56例(男性21名、女性35名、平均年齢 79.6 ± 6.2 歳)を対象としたアルツハイマー型認知症21名、脳血管性認知症4名、混合型認知症3名、前頭側頭葉変性症17名、レビー小体型認知症6名、軽度認知機能障害5名。

また、当センター通院連続症例のうち6カ月の評価期間で基本的ADL、周辺症状、認知機能、家族の介護負担感を評価できた129例(男性53名、女性80名、平均年齢78.2±7.1歳)を対照群とした。アルツハイマー型認知症66名、脳血管性認知症17名、混合型認知症12名、前頭側頭葉変性症10名、レビー小体型認知症6名、軽度認知機能障害18名。対照群は抑肝散投与群と比べて年齢、認知機能(Mini-Mental State examination: MMSE)の得点に有意な違いを認めなかった。

認知症および、軽度認知機能障害の鑑別診断は医師の診察、頭部SPECT, MRI, 各種心理検査の結果に基づいて、複数の医師の協議を経て決定された。

抑肝散投与開始前、投与開始6カ月後に基本的ADLはBarthel Index、周辺症状(Dementia Behavior Disturbance Scale; DBD)、家族の介護負担感をZarit Burden Interview日本語版(以下ZBIと略す)を用いて評価し、後方視的に検討した。結果は平均±標準偏差で示し、各群の比較は対応のあるt検定を用いた。統計学的有意水準はすべて5%未満で検定した。

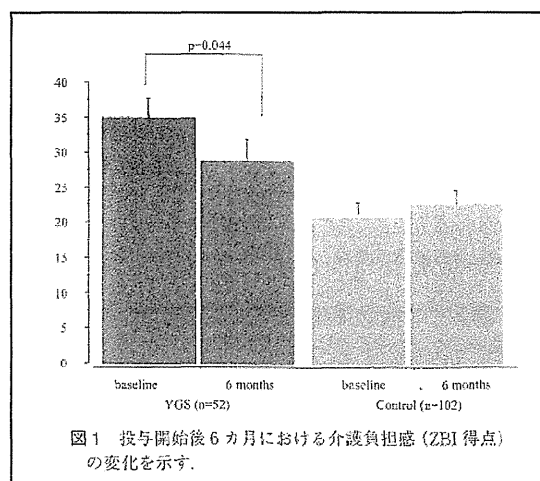
(倫理面への配慮)

本研究は各データを匿名化し、研究利用することを個々の患者ならびにその家族に説明し、文書で同意を得た。なお、本研究は杏林大学倫理委員会の承認を得て実行した。

C. 研究結果

抑肝散投与群のBarthel Indexは88.9±18.7pts → 92.5±9.5ptsと向上したが、有意差は認めなかった。なお、対照群は94.1±10.5pts → 90.3±16.2ptsへと有意に低下した(p=0.035)。DBDは投与前後において29.9±16.8pts → 29.2±

14.9ptsと変化を認めなかった。なお、対照群は18.8±13.7 pts → 22.5±14.6 ptsと有意な悪化を示した(p=0.0004)。一方、ZBIは抑肝散投与群において35.1±20.0 pts → 28.9±11.0ptsと有意に低下した(p=0.044) (図)。



また、Barthel IndexとZBIの得点には抑肝散投与群 $r=-0.36$ (p=0.0163)、対照群 $r=-0.47$ (p<0.0001)と、両群とも有意な相関を認めた。

D. 考察

抑肝散のBPSDに対する抑制効果は4週間の投与期間で報告されているが、長期投与の効果および抑肝散投与による介護負担感の変化についての報告はない。今回の検討ではADLおよびBPSDにおいて改善もしくは維持の傾向が認められ、長期投与においても岩崎らの報告と同様の傾向が示された。また、家族の介護負担感には有意に低下しており、6カ月以上基本的日常生活機能、周辺症状のレベルを維持することが介護負担感の軽減につながったと考えられる。DBDの下位項目を検討した結果、抑肝散の投与前後において有意に変化した項目は認められなかったものの、陽性症状に軽減する傾向が見られた。しかし、これらの精神症状に対する薬理的機序は未だ明らかにされておら