

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(簡易聴覚チェックの活用). 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

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

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

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 軽減効果は臨床の場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例でのリクルートが本プラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験には望ましいと考えられたが、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弘前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最後まで問題であった。

predromal AD, Pre-MCI, 生化学的、病理学的バックグラウンド。第31回日本認知症学会, つくば, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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:

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—

—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)—

池田将樹

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 に気付かずに過ごしていて、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まらぬ、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り、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易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)

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.

Ikeda M, Hirayanagi K, Arai M, Kakuda S, Makioka K, Furuta N, Kasahara H, Fujita Y,

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)

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。

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)

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)。

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 |

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—

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

嶋田裕之、

大阪市立大学 大阪市立大学老年内科・神経内科

研究要旨:本年度は最終的に12例の症例のエントリーを行い、昨年度と合わせて合計18例の同意取得例数となった。しかしその内4例は治験開始前に選択基準に合致せず脱落し、本年度の最終的な登録例数は8例であった。さらにそのうち1例は最初の1ヶ月で脱落、もう1例は2ヶ月目で脱落となり、最終的には6例が治験を完全に終了することができた。

A. 研究目的

アルツハイマー型認知症患者のBPSDに対して抑肝散の有効性を二重盲検試験にて評価する。

B. 研究方法

昨年同様に症例登録を行った。当院では治験事務局と協議の結果、院内CRCの協力を得られることが可能となったので症例の組み入れが行いやすくなった。すなわちCRCがentryにあたっての的確性の再確認、インターネットでの患者の登録、薬剤の確認、データの整理、ネットでの登録などを分業で行った。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪市立大学倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

患者の詳細を表1に示す。本年度は12例の症例エントリーを行い、昨年度と合わせて合計18例の同意取得例数となった。しかしその内1例は治験開始前のNPI-Q-Jが、1例はMMSE-Jが選択基準に当てはまらなかったため、組み込みできなかった。また1例は同意取得したもののすぐに撤回となったため、脱落、また1例は血液検査にてAST/ALTが基準値以上であったため脱落となった。そのため本年度の最終的な登録例数は8例であった。しかしその内1例は最初の1ヶ月で併用が禁止されている他の漢方薬を内服したため中止、またもう1例も2ヶ月目に被験者本人が帰郷することになったため脱落となり、最終的には6例が治験を終了することができた。

表1.

症例	年齢	性別	MMSE	NPI-Q-1 合計(興奮、 易刺激性)	
7	77	女	22	3 (0)	選択基準に合致せず
8	79	男	23	8 (2)	終了
9	81	男	26	12 (3)	終了
10	80	女	20	8 (2)	併用禁止薬使用のため中止
11	72	男	26	10 (6)	終了
12	72	男	-	-	同意撤回にて脱落
13	79	男	15	10 (4)	被験者が帰郷するため脱落
14	69	女	23	8 (4)	終了
15	80	女	11	10 (2)	終了
16	67	男	27	4 (2)	選択基準に合致せず脱落
17	83	女	20	7 (3)	終了
18	70	男	20	7 (2)	AST/ALT高値のため脱落

D. 考察

院内治験事務局と協力して行った結果、予定通りの症例数を組み入れることができた。本研究は多施設共同による二重盲検試験であるが、今年度が最終年度で有り、全体としても症例が予定通り組み入れられた。今後はデータ解析が重要と考えられる。

E. 結論

予定通りの症例の組み入れが行われた。

F. 研究発表 (平成24年度)

1. 論文発表

1. Takeuchi J, Shimada H, Ataka S, Kawabebe J, Mori H, Mizuno K, Wada Y, Shiomi S, Watanabe Y, Miki T.: Clinical Features of Pittsburgh

Compound-B-Negative Dementia. Dement Geriatr Cogn Disord . 2012 ;34 : 112 - 120.

2. Honjo Y, Ito H, Horibe T, Shimada H, Nakanishi A, Mori H, Takahashi R, Kawakami K. Derlin-1-immunopositive inclusions in patients with Alzheimer's disease. Neuroreport 11;23(10):611-615.
3. Tamura A, Sonoo M, Hoshino S, Iwanami T, Shimada H, Miki T, Shimizu T. Stimulus duration and pain in nerve conduction studies. Muscle and Nerve. 2012 47 (1):12 - 6.
4. Tsutsumi R, Hanajima R, Hamada M, Shirota Y, Matsumoto H, Terao Y, Ohminami S, Yamakawa Y, Shimada H, Tsuji S, Ugawa Y. Reduced Interhemispheric Inhibition in Mild Cognitive Impairment. Experimental Brain Research. 2012 218: 21 - 26.

1. 学会発表

1. 安宅鈴香、嶋田裕之、竹内潤、高橋和弘、和田康弘、武田景敏、山川義宏、田村暁子、山本圭一、伊藤和博、葛田強司、塩見進、中西亜紀、渡邊恭良、三木隆己：臨床的にADと診断されたがPiB-PETでFTLDが疑われた6症例の検討、第53回日本神経学会総会、2012、東京
2. 武田景敏、嶋田裕之、伊藤和博、安宅鈴香、竹内潤、山川義宏、山本圭一、正木秀樹、葛田強司、三木隆己：多発性硬化

症 (MS) の皮質病変 - Double inversion recovery (DIR)法を用いた検討- 第 53 回
日本神経学会総会、2012、東京

3. 田村暁子、園生雅弘、嶋田裕之、三木隆
巳：感覚神経における電気刺激の刺激持
続時間と疼痛強度の関連。第 53 回日本
神経学会総会、2012、東京
4. 安宅鈴香、嶋田裕之、竹内、正木秀樹、
中西亜紀、和田康弘、渡邊恭良、三木隆
己：前頭側頭葉変性症の PiB-PET による
アミロイドイメージング。第 54 回日本老年
医学会学術集、2012、東京
5. 嶋田裕之、認知症の画像・バイオマーカ
ー 第 3 回日本血管障害性認知障害研
究会 シンポジウム 2012、東京
6. 嶋田裕之：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むけて
画像 (MRI、PiB-PET) 第 31 回認知症学
会学術集会シンポジウム、2012 つくば
7. Jun Takeuchi, Hiroyuki Shimada,
Suzuka Ataka, Joji Kawabe, Hiroshi
Mori, Kei Mizuno, Yasuhiro Wada,
Susumu Shiomi, Yuyoshi Watanabe,
Takami Miki: Clinical features of
Pittsburgh Compound-B-negative
dementia, 2012 ,Vancouver, Canada.

G. 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

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Ⅱ相比較試験

伊東大介

慶應義塾大学医学部 神経内科

研究要旨: 認知症における介護において、最も深刻な問題である周辺症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia(BPSD)) に対しては、確立した治療はない。一方、抑肝散は小児の精神不安などに対して、母児同服処方として使用されている。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、「プラセボを用いたランダム化二重盲験比較試験」を目的に、NPI-Q を主要評価項目とし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。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。

当大学では、本研究に適した症例の選定を厳密に行い、神経心理検査、遺伝子解析、生化学的解析を駆使して症例エントリーの効率化を試みた。その結果、本研究に適した 2 症例をエントリーした。

A. 研究目的

認知症における介護において、最も深刻な問題である BPSD に対しては、確立した治療はない。一方、抑肝散は小児の夜泣きや離乳に伴う精神不安などに対して、母児同服処方として使用されている。認知症における有効性と安全性は、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。本研究では、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評価のため、「プラセボを用いたランダム化二重盲験比較試験」を行う。

B. 研究方法

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、4 週間後の NPI-Q を主要評価項目、4 週間後以外の NPI-Q 及び MMSE-J を副次評価項目としてプラセボ群に対する抑肝散 7.5g/日実薬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。

当大学では、対象患者の選定に際して NINCDS-ADRDA の診断基準以外に、厳格に診断するシステムの構築を目指した。すなわち、スクリーニング検査として Mini Mental Scale Examination (MMSE)、Clock Drawing Test (CDT)、レーヴン色彩マトリックス検査 (RCPM)、

Rey の 15 語記銘 (RAVLT)、Rey の複雑図形 (ROCFT)、WMS-R の論理的記憶 II、Trail Making Test (TMT)、Stroop Test、語流暢性課題 (Word fluency) を行い効率よく記憶、前頭葉機能を定量的に評価することを試みた。さらに、遺伝子解析 (apoE 遺伝子多型)、生化学的解析 (血清、髄液の $A\beta$ 42/40、リン酸化 tau の測定) を行いより診断技術の向上を目指した。

C. 研究結果

上記検査法を用いて、本研究に適した2症例のエントリーした。両症例とも典型的アルツハイマー型認知症と診断した。

症例 07-1: 治療開始時 MMSE 19 点、NPI 6 点、二重盲検後、MMSE 16 点、NPI 5 点、オープンラベル後、MMSE 21 点、NPI 3 点

症例 07-2: 治療開始時 MMSE 22 点、NPI 26 点、二重盲検後、MMSE 27 点、NPI 19 点、オープンラベル後、MMSE 24 点、NPI 4 点
両症例ともオープンラベル後 NPI の改善をみとめる。

D. 考察

上述のスクリーニング神経心理検査により検査時間の効率化が可能となった。遺伝子解析、生化学的解析 (血清、髄液の $A\beta$ 42/40、リン酸化 tau の測定) を行うことにより、本研究に適した2症例のエントリーが可能となった。

E. 結論

確立したスクリーニング神経心理検査、遺伝子解析、生化学的解析はアルツハイマー型認知

症患者の選定の効率化に有効であった。

抑肝散のプラセボ対照無作為化臨床第 II 相比較試験の最終結果が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito D*, Yagi T, Ikawa M, Suzuki N. Characterization of inclusion bodies with cytoprotective properties formed by seipinopathy-linked mutant seipin. *Hum Mol Genet.* 2012; 21(3): 635-646. (IF=7.636)
- 2) Yagi T, Kosakai A, Ito D*, Okada Y, Akamatsu W, Nihei Y, Nabetani A, Ishikawa F, Arai Y, Hirose N, Okano H, Suzuki N. Establishment of induced pluripotent stem cells from centenarians for neurodegenerative disease research. *PLoS One.* 2012; 7(7):e41572. (IF=4.092)
- 3) Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Koike M, Kuzumaki N, Hayakawa H, Nihira T, Kobayashi T, Ohyama M, Sato S, Takanashi M, Funayama M, Hirayama A, Soga T, Hishiki T, Suematsu M, Yagi T, Ito D, Kosakai A, Hayashi K, Shouji M, Nakanishi A, Suzuki N, Mizuno Y, Mizushima N, Amagai M, Uchiyama Y, Mochizuki H, Hattori N, Okano H*. Mitochondrial dysfunction associated with increased oxidative stress and

- alpha-synuclein accumulation in PARK2 iPSC-derived neurons and postmortem brain tissue. *Mol Brain*. 2012;5(1):35.
- 4) Nihei Y, Ito D*, Suzuki N. Roles of ataxin-2 in pathological cascades mediated by TAR DNA-binding Protein 43 (TDP-43) and Fused in Sarcoma (FUS). *J Biol Chem*. 2012; in press. (IF=4.773)
 - 5) Yagi T*, Osaka M, Ito D, Nihei Y, Ohira T, Takahashi S, Suzuki N. Drug-induced intracranial cystic lesion: a complication of antibiotic treatment via an Ommaya reservoir. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2012; in press.
 - 6) Ito D*, Okano H, Suzuki N. Accelerating progress in iPSC cell research for neurological diseases. *Ann Neurol*. 2012; 72(2): 167-174. (IF=11.089)
 - 7) 二瓶義廣, 伊東大介, 鈴木則宏. 家族性 ALS と sALS 発症関連遺伝子オーバービュー *Clinical Neuroscience* 2011; 29(9):1074-1075.
 - 8) 吉崎崇仁, 伊東大介, 鈴木則宏. 臨床経過と日常診療における診断・治療のポイント 12. 血管性認知症とその類縁疾患 認知症学 (下)2012; 315-319.
 - 9) 伊東大介 神経変性疾患における iPSC 細胞研究の現状と展望 —アルツハイマー病 iPSC 細胞の樹立と解析— 遺伝子医学 MOOK 2012; 22: 80-86.
 - 10) 伊東大介, 鈴木則宏. アルツハイマー病の根本治療への展望 *細胞工学* 監修 鈴木則宏/伊東大介 2012; 31(10): 1086-1089.
 - 11) 八木拓也, 伊東大介. iPSC 細胞技術を用いたアルツハイマー病の疾患モデリング. *細胞工学* 2012; 31(10): 1143-1148.
 - 12) 伊東大介, 鈴木則宏. アルツハイマー病克服への挑戦 *Medical science digest* 2012; 9: 422-423.
 - 13) 逢坂麻由子, 伊東大介. 疾患 iPSC 細胞を用いたアルツハイマー病研究」*Medical science digest* 2012; 9: 424-427.
 - 14) 伊東大介. 慶應義塾大学病院メモリークリニック・神経内科—精神・神経科合同診療科の試み— *Cognition and Dementia* 2012; in press.
 - 15) 吉崎崇仁, 伊東大介. あなたも名医！ここを押さえる！パーキンソン病診療 34 のギモンに答える日本医事新報社 2012; 113-117.
- ## 2.学会発表
- 1) 二瓶義廣, 吉崎崇仁, 伊東大介, 岡瑞紀, 高野晴成, 加藤隆, 田淵肇, 三村將, 鈴木則宏. 当院メモリークリニック通院患者における Ataxin2 遺伝子の CAG リピート数の検討. 第 109 回日本内科学会総会・講演会, 京都, 2012.4.
 - 2) 松本紘太郎, 中原仁, 伊東大介, 清水利彦, 高橋慎一, 鈴木則宏. エタネルセプト投与中に中枢神経系に多発する脱髄病変を来たした 27 歳女性例. 第 109 回日本内科学会総会・講演会, 京都, 2012.4.
 - 3) Ito D. Conjoint pathological cascades mediated by RNA-binding proteins, TDP-43, FUS and Ataxin-2. (シンポジウム) 第 53 回日本神経学会総会, 東京, 2012. 5

- 4) Yagi T, Ito D, Nihei Y, Ishihara T, Suzuki N. Progressive motor deficit linked to ER stress in mutant seipin transgenic mice. 第53回日本神経学会総会, 東京, 2012. 5
- 5) Nihei Y, Yagi T, Yoshizaki T, Ito D, Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Okano H, Suzuki N. Induced pluripotent stem cell models from spinal and bulbar muscular atrophy. 第53回日本神経学会総会, 東京, 2012. 5.
- 6) 伊東大介. 神経疾患 iPS 細胞の現状と展望 Overview. (シンポジウム) 第53回日本神経学会総会, 東京, 2012. 5.
- 7) 伊東大介. 神経変性疾患における iPS 細胞研究の急進展 -アルツハイマー病 iPS 細胞の樹立と解析- イブニングセミナー 第53回日本神経学会総会, 東京, 2012. 5.
- 8) 伊東大介. レビー小体型認知症を正しく理解する (シンポジウム) 第53回日本神経学会学術大会市民公開講座, 東京, 2012. 5.
- 9) 八木拓也, 小堺有史, 伊東大介, 岡田洋平, 赤松和土, 二瓶義廣, 鍋谷彰, 石川冬木, 広瀬信義, 岡野栄之, 鈴木則. Generation of iPS cells from centenarians for neurodegenerative disease research. 第31回日本認知症学会学術集会, 茨城, 2012. 10.

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 —

— 基礎薬理学, プラセボ識別試験 —

鳥居塚和生

昭和大学 薬学部 教授

要旨 実薬とプラセボの識別試験を実施することを分担研究の主たる目的としているが、味覚識別の一つのファクターとなる嗅覚の寄与に関する検討を実施した。即ち、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作成を目的として研究を行った。先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(カシヨウヨウサン)、類似処方の温経湯(ウンケイトウ)について比較検討した結果、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。またこのモデルは嗅球におけるドーパミンレベルの著しい低下とともに受動的回避課題の大幅な減衰を引き起こすが、これには嗅球における神経伝達物質の機能を持つとされる L-カルノシンが関与することを示し、中枢におけるドーパミン神経系制御に L-カルノシンが寄与することを明らかにした。今回、更にドーパミン再取り込み阻害薬ノミフェンシンを用い、ドーパミンの関与について検討を行い、生物学的力価測定法としての可能性を評価した。

A. 目的

実薬とプラセボの識別試験を実施することを分担研究の主たる目的としているが、平成 24 年度は味覚識別の一つのファクターとなる嗅覚の寄与に関する検討を継続実施した。即ち、実薬およびプラセボの識別に関わる因子として考えられる感覚として寄与するものは、味覚だけではなく視覚、嗅覚によるものの寄与も大きい。視覚においては剤型の形状や色調を調整することで対応が比較的たやすいが、嗅覚

はその識別能力は味覚に比べて数段に高く、プラセボ投与の際に与えている影響は少ない。

既に当研究室では嗅覚障害モデル動物による基礎検討を行い、嗅覚障害により嗅球での dopamine(DA)、3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC)量の低下を抑制することを見出している。昨年度までに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実施し、実薬およびプラセボ作成に

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った。併せて嗅覚障害による記憶学習能への影響、およびそれに対する漢方処方の経口投与の効果、脳内モノアミン類への影響について検討した。漢方処方としてはパイロット試験であることから、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(カシヨウヨウサン)および類似処方の温経湯(ウンケイトウ)を対象とした検討を行った。

本年度はドーパミン再取り込み阻害薬ノムフェンシンを用い、ドーパミンの関与について検討を行い、生物学的力価測定、評価法としての可能性を検討した。

B. 研究方法

1. 嗅覚障害モデルマウスの作成・被験薬投与プロトコール

1-1. 被験薬の調製

漢方処方の加味逍遙散および温経湯は、生薬より常法に従い調製した。すなわち1日分の生薬を煎じ器(ウチダ和漢薬)に入れ、水 600 mLを加えて40分煎じた。熱時綿栓ろ過し、室温になってから遠心分離した。上清を吸引ろ過後、凍結乾燥を行い、エキスを得た。

1-2. 投与実験

4-5週齢の雄性 ddY 系マウスあるいは C57BL /6 マウス を三協ラボあるいは日本 SLC より購入し実験に用いた。動物実験室にて1週間の馴化後、4匹ごとに対照群(Control)、嗅覚障害(OBL)対照群、加味逍遙散投与群(OBL-KSS)、温経湯投与群(OBL-UKT)の4群に分けた。被験薬は50mg/kg/day となるように水に溶解し、給水瓶

にて自由摂取させた。対照群には蒸留水を自由摂取させた。

1-3. 嗅覚障害

被験薬投与1週間後に以下の操作を行った。マウスをエーテル麻酔下にて上に仰向けに寝かせ、両側の鼻腔内にマイクロシリンジを用いて5%硫酸亜鉛 20 μ L を点鼻し嗅覚障害を惹起した(OBL)。対照群には日本薬局方 注射用水 蒸留水(LOT.K0K83,大塚製薬工業)を点鼻した。5%硫酸亜鉛は、硫酸亜鉛 7 水和物(SIGMA, LOT.113K0037)0.873g を蒸留水 10.0 mL に溶解して調整した。

なお別に、後投与実験として5%硫酸亜鉛点鼻後より温経湯(50mg/kg/day)を投与した実験も行った。

2. 記憶学習試験

OBL 処置 24 時間後に Step-through 型受動的回避学習試験装置を用い獲得試行を行った。電気刺激の強度は予備実験より 0.5mA, 3.2sec と設定した。獲得試行 24 時間, 48 時間, 96 時間後に記憶保持能の測定を行った。5分間(300sec)を観察時間としてそれ以降はカットオフした。自発運動量は記憶学習試験終了2日後にオープンフィールドを用いて測定した。

3. 脳の摘出、分画

オープンフィールド実験終了後、脳を摘出し直ちに液体窒素により凍結し、-80°Cにて冷凍保存した。脳分画は、ドライアイス存在下で脳アトラスに従って切り出しを行い、嗅球、大脳皮質、背側海馬、腹側海馬、中隔野、嗅内野、視床下部の7つに分画した。各組織切片