
軽度アルツハイマー型認知症に対する 八味地黄丸の多施設共同研究

Multicenter collaborative study of Hachimijiogan for mild Alzheimer's disease

富山大学学術研究部医学系和漢診療学講座

貝沼 茂三郎*

はじめに

わが国は4人に1人が高齢者という超高齢社会を迎え、急増する認知症患者が大きな医療・社会問題となっている。またアルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease: AD) の有病率が急速に上昇している。今後もわが国の高齢人口は増加し続けると予測されているため、認知症の総合的な対策を講じることは喫緊の国民的課題である。一方で、軽度ADの治療薬としては現在、3種類のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (Acetylcholinesterase inhibitor, AChEI) が承認を受けている。いずれも症候改善薬として位置づけられているが、内服遵守率の低さなどが指摘されており、軽度ADに対する新たな症候改善薬が必要とされている。そこで我々は漢方薬の八味地黄丸に着目し、軽度アルツハイマー型認知症に対する有効性 (認知機能の改善効果など) ならびに安全性について多施設で検討したので報告する。

八味地黄丸のADに対する先行研究 (基礎研究)

1. 八味地黄丸はADモデルラットの空間記憶障害に対して改善作用があることが薬理的に実証された。この改善作用には背側海馬でのAcetylcholine遊離低下を改善していることが考えられた¹⁾。
2. 八味地黄丸はPC12細胞に対する神経様突起伸長作用を有し、その作用機序としてはCREB (cAMP-

responsive element binding protein ; c-AMP応答配列結合タンパク質) を介して突起伸長作用を示すことが明らかとなった²⁾。

軽度アルツハイマー型認知症に対する八味地黄丸の多施設共同研究³⁾

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) -VによってADと診断され、50歳以上85歳未満、Mini Mental State Examination (MMSE \geq 21) の軽度AD患者で、その標準的治療であるドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンのいずれかを3ヶ月前から用量を固定して内服している患者を対象被験者とする。被験者は層別ブロックランダム化にて無作為に2群に分けられ、八味地黄丸エキス顆粒7.5 g/日を上乘せして24週間治療を受ける群 (HJG群) と、そのまま経過観察した群 (Control群) に分けられる。主要評価項目は24週後のAlzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese version (ADAS-Jcog) 変化量、副次的評価項目は12週後のADAS-Jcog変化量、Instrumental Activity of Daily Life (IADL)、Apathy scale、Nueropsychiatric Inventory (NPI) -Q変化量とした。また同時に有害事象などの安全性についても検討することとした。

【結果】最終的な同意取得症例が77例 (HJG群39例、Control群38例) であったが、77例のうち登録前脱

* Mosaburou Kainuma: Department of Japanese Orinetal Medicine Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama

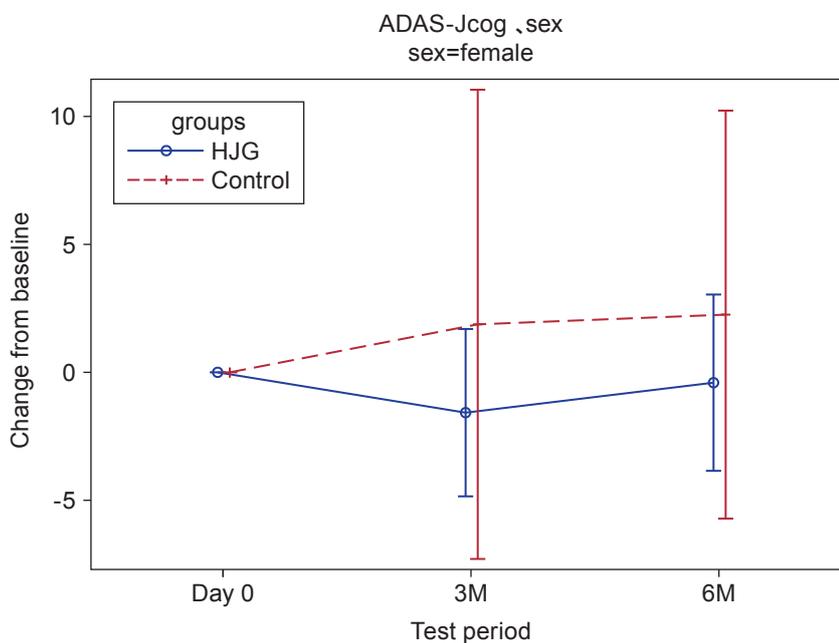
落症例3例を除き、試験開始した74例（HJG群39例、Control群35例）では、2群間の背景因子には大きな差は認められなかった。74例中、HJG群の1例が間質性肺炎・肝障害で試験中止となった。さらに服薬遵守率が75%以下の4例を除き、最終的には69例（HJG群34例、Control群35例）について統計解析を行った。主要評価項目である研究開始6ヶ月時点におけるベースラインからのADAS-Jcogの変化量において、HJG群とControl群で有意差は認められなかった（1.29; 90%CI, -0.74 to 3.32 P=0.293）。しかし、副次的評価項目において研究開始3ヶ月時点におけるベースラインからのADAS-Jcogの変化量においては、HJG群はControl群と比較して改善傾向が認められた（1.98; 90% CI, -0.17 to 4.14 P=0.130）。主要評価項目の部分集団解析を行ったところ、「性別」の部分集団解析では女性でHJG群がControl群と比較して3ヶ月および6ヶ月時点でいずれも有意な改善が認められた（3ヶ月：3.70; 90%CI, 0.50 to 6.91 P=0.059, 6ヶ月：2.90; 90%CI, 0.09 to 5.71, P=0.090）（図1）。また「年齢」では65歳以上でHJG群がControl群と比較して3ヶ月時点における変化量に有意な改善が認められた（2.35; 90%CI, 0.01 to 4.68 P=0.099）。その他の副次的評価項目であるIADL,

Apathy scale NPI-Q変化量においては、いずれも両群間において有意差は認められなかった。

八味地黄丸の薬理作用に関する研究（メタボローム解析）⁴⁾

前述の対象69例から2例（溶血のため解析不可）を除いた67例（HJG群: 33例、Control群: 34例）で八味地黄丸のバイオマーカーを検索するためにメタボローム解析を行った。その結果、6か月時点での女性群の比較でaspartic acid, 1-hexadecanol, 2-hydroxyisovaleric acid, 3-hydroxybutyric acid, and 3-hydroxyisobutyricにおいてHJG群とControl群の2群間において有意な変化が見られた。その中でaspartic acidだけがHJG群においてControl群と比較して有意な上昇が認められた。またその経時的な変化をみるとベースラインからの変化量において3ヶ月後では両群間に有意な変化は認められなかったが、6ヶ月後における変化量は両群間において有意差が認められた（0.0099（95%CI, 0.0015～0.0184、P=0.0223））（図2）。

さらに、HJGの投与による変動した主要代謝物を同定するため、Metaboalaysis5.0を用いたメタボロームデータをPLS-DA（parcial least squares



3M、6Mに有意な改善あり
 (3ヶ月: 3.70; 90%CI, 0.50 to 6.91, P=0.059, 6ヶ月: 2.90; 90%CI, 0.09 to 5.71, P=0.090)

図1 認知機能改善効果（女性）

HJGを投与した女性群においてコントロール群と比較して3ヶ月、6ヶ月後において認知機能の悪化を有意に遅らせることができた。特に6ヶ月後はHJG単独の効果と考えられた。

discriminant analysis) による多変量解析を行い、可視化した。その結果、PLS-DAで変数重要度を表すスコアであるVIP (Variable importance in the projection) スコアで、特に女性群でHJGを投与後

6ヶ月後においてコントロール群と比較してproline, tartaric acid, alanine, cystathionine, and aspartic acidのVIPスコアが1以上を示し、重要な代謝物と考えられた(図3)。以上の単変量ならびに多変量解析の

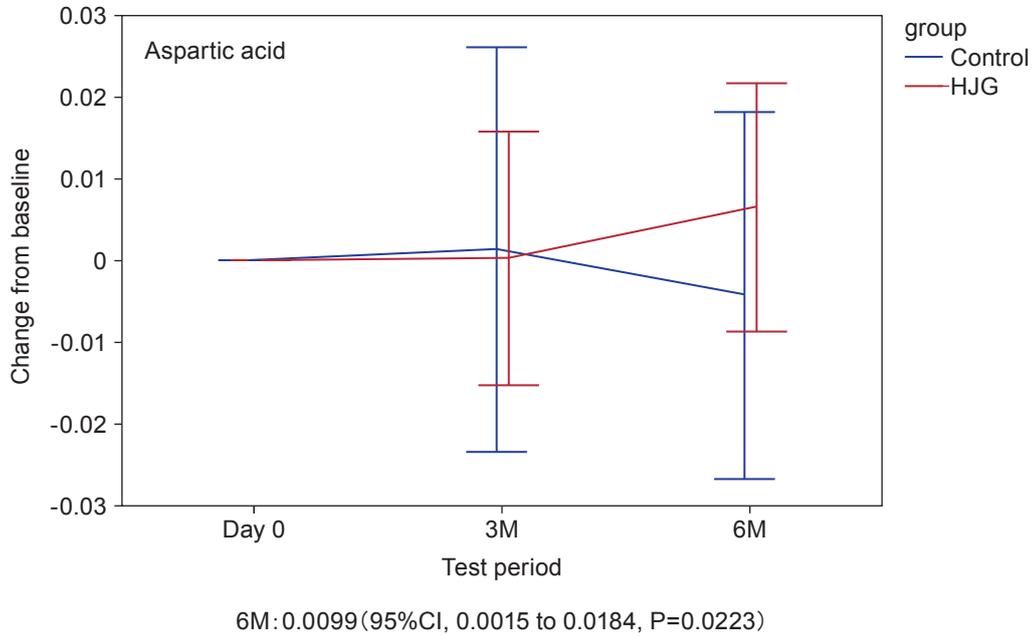


図2 アスパラギン酸の経時的変化

メタボローム解析においてHJGを投与した女性群においてアスパラギン酸が6ヶ月後にコントロール群と比較して有意に上昇していた。

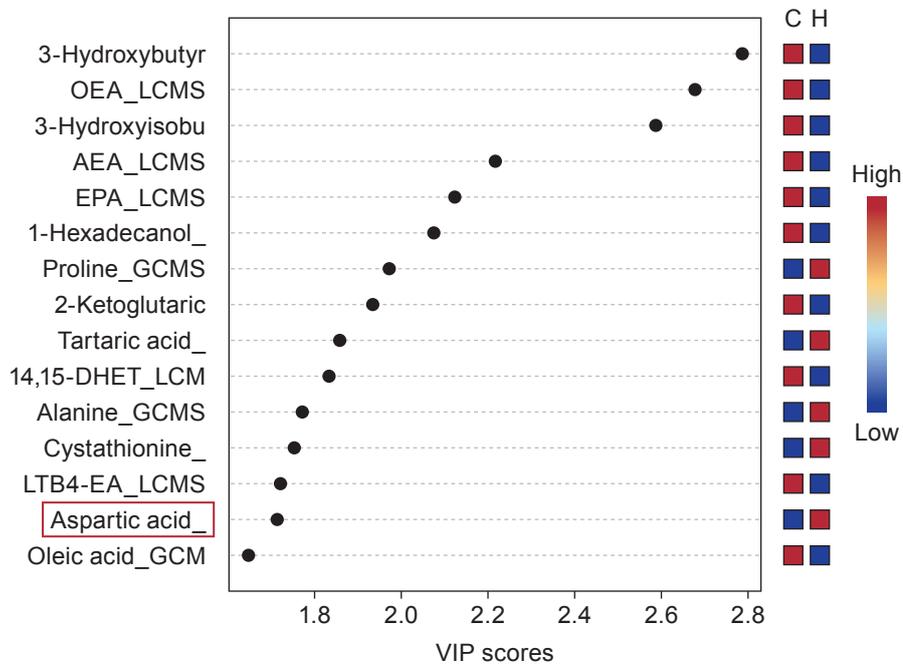


図3 メタボローム解析 (VIPスコア 女性)

メタボローム解析の多変量解析でアスパラギン酸がHJGを投与した女性群で有意に上昇していた。又それ以外のいくつかのメタボライトでも有意な上昇が認められた。

結果から八味地黄丸の認知機能の改善効果には aspartic acid が最も関与しているのではないかと考えられた。

最後に

今後ますます認知症に対する漢方薬の果たす役割は高まっていくと考えられる。

八味地黄丸の認知機能に対する効果ならびに薬理作用についてさらなる基礎・臨床研究を進めていきたい。

文献

- 1) Moriyama H, Mishima T, Kainuma M, Watanabe T, Nagao M, Takasaki K, Kaori Kubota K, Katsurabayashi S, Tsuboi Y, Iwasaki K. Effect of hachimijiogan on memory impairment induced by beta-amyloid combined with cerebral ischemia in rats. *Traditional & Kampo Medicine*. 4: 51-54, 2017
- 2) Kubota K, Fukue H, Sato H, Hashimoto K, Fujikane A, Moriyama H, Watanabe T, Katsurabayashi S, Kainuma M, Iwasaki K. The Traditional Japanese Herbal Medicine Hachimijiogan Elicits Neurite Outgrowth Effects in PC12 Cells and Improves Cognitive in AD

Model Rats via Phosphorylation of CREB. *Front Pharmacol*. 8: 850, 2017

- 3) Kainuma M, Ouma S, Kawakatsu S, Iritani O, Yamashita KI, Ohara T, Hirano S, Suda S, Hamano T, Hieda S, Yasui M, Yoshiiwa A, Shiota S, Hironishi M, Wada-Isoe K, Sasabayashi D, Yamasaki S, Murata M, Funakoshi K, Hayashi K, Shirafuji N, Sasaki H, Kajimoto Y, Mori Y, Suzuki M, Ito H, Ono K, Tsuboi Y. An exploratory, open-label, randomized, multicenter trial of hachimijiogan for mild Alzheimer's disease. *Front Pharmacol*. 13: 991982, 2022
- 4) Kainuma M, Kawakatsu S, Kim JD, Ouma S, Iritani O, Yamashita KI, Ohara T, Hirano S, Suda S, Hamano T, Hieda S, Yasui M, Yoshiiwa A, Shiota S, Hironishi M, Wada-Isoe K, Sasabayashi D, Yamasaki S, Murata M, Funakoshi K, Hayashi K, Shirafuji N, Sasaki H, Kajimoto Y, Mori Y, Suzuki M, Ito H, Ono K, Tsuboi Y. Metabolic changes in the plasma of mild Alzheimer's disease patients treated with Hachimijiogan. *Front Pharmacol*. 14: 1203349, 2023

この論文は、2024年7月27日（土）第37回老年期認知症研究会で発表された論文です。