Osaka University Knowledge Archive

Title	Effect of Kihito Extract Granules on cognitive function in patients with Alzheimer-type dementia
Author(s)	東, 敬子
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/48882
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【42】

氏　　名	東（ひがし）　敬（けい）子（こ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２１５１８　号
学位授与年月日	平成 19 年 7 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学　位　論　文　名	Effect of Kihito Extract Granules on cognitive function in patients with Alzheimer-type dementia （アルツハイマー型認知症患者における認知機能に対する帰脾湯の効果）
論文審査委員	（主査） 教　授　川瀬　一郎 （副査） 教　授　武田　雅俊　　教　授　畑澤　　順

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

Alzheimer 型認知症は老年期を代表する認知症の１つで、わが国において本症の罹患率は高齢化と共に増加している。Alzheimer 脳の神経化学的研究では、大脳のアセチルコリン（以下 Ach）の低下、Ach 合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼ（以下 ChAT）活性の低下、大脳皮質コリン神経の起始核神経細胞の脱落などが報告されている。そこで本症の治療法として不足する Ach を補充することにより認知機能を改善させようとするコリン賦活療法が試みられ、donepezil、revastigmine、galanthamine などのアセチルコリンエステラーゼ（以下 AChE）阻害薬が登場した。一方、漢方薬の中にも Ach の代謝に影響を及ぼす生薬が報告されるようになった。13 種の生薬からな成る加味温胆湯（カミウンタントウ）は ChAT 活性を増強し Alzheimer 病の進行を防ぎ、その構成生薬の１つである遠志（オンジ）にその作用が強いことが報告された。加味温胆湯や遠志は本邦において保険適応薬剤ではないため、遠志が含まれていて昔から老年者に対し貧血、不安等に使用されてきた保険適応薬剤である帰脾湯（キヒトウ）を用いてその認知機能に対する改善効果と安全性を調べることを目的とした。

〔　方法ならびに成績　〕

対象は 75 名の Alzheimer 型老年期認知症患者で、DSM-IV の診断基準により Alzheimer 型痴呆と診断された入院患者のうち、Hachinski 虚血スコアが４点以下で Mini Mental State Examination（MMSE）スコアが 10～26 点を選択基準とした。コントロール不良の重篤な高血圧・糖尿病・高脂血症・心血管疾患や腎不全、精神障害と、Magnetic resonance imaging（MRI）にて明らかな脳梗塞を認める患者を除外した。帰脾湯に対するコントロール薬に、構成生薬が茯苓（ブクリョウ）以外すべて異なり、遠志を含まず、認知機能に影響があるという報告がなく、同じ漢方薬として味・色・形状が似ており、老年者によく用いられてきた牛車腎気丸を選んだ。75 名を未治療群、牛車腎気丸群（GJG 群）、帰脾湯群（Kihito 群）に無作為に割付け、GJG 群と Kihito 群にはそれぞれ牛車腎気丸（7.5 g/日）と帰脾湯（7.5 g/日）を毎食後、３ケ月間服用させた。試験前と服薬３カ月後に３群に対しそれぞれ MMSE、activities of daily living（ADL）を行ない、single photon emission computed tomography（SPECT）による脳血流量の測定を行なった。

試験期間中、６名が服薬継続を拒否し、２名が医学的事由以外の理由で転院になり、１名が骨折により ADL 低下

し、２名が副作用のため服薬を中止し試験中断となった。服薬継続拒否の理由は漢方薬の飲みづらさによるものであり、副作用は、GJG 群は下痢、Kihito 群は血圧の上昇であったが服薬中止にて改善した。また３群間で試験期間中の生化学的検査に差は認められなかった。試験完了した 64 名（未治療群 20 名、GJG 群 24 名、Kihito 群 20 名）に対して統計学的解析を行なった。MMSE スコアは Kihito 群で未治療群・GJG 群に比べ治療３カ月後に有意に上昇していた。特に見当識障害と注意力の項目で有意な改善を認めた。ADL は試験期間で有意な変化はなく、３群間でも有意な差は認められなかった。また脳血流量は服薬前後で Kihito 群に有意な血流変化は認められなかった。

〔　総　　括　〕

MMSE スコアは Kihito 群において治療後およそ２点の増加を認め、これは他の漢方薬で報告されている改善度や Donepezil での改善度に類似していた。未治療群や GJG 群では悪化または無変化であるのに対し、Kihito 群で MMSE が改善したことは、帰脾湯が Alzheimer 型認知症の患者に対し有用であることを示唆する。帰脾湯が認知機能を改善させる機序について、遠志の持つ ChAT 活性増強作用が挙げられる。また、脳血流の上昇の可能性について、本研究では Kihito 群と GJG 群で有意な差は認めなかったが、測定方法の定量性、被験者数などについて検討課題である。

本研究で、Kihito の認知機能障害に対する安全性が確認され、見当識障害と注意力の項目で有意な改善を認めるなどの有用性が示唆されたことより、今後、多数例での更なる検討が期待される。

論文審査の結果の要旨

アルツハイマー型認知症に対し、漢方薬の生薬成分の遠志（オンジ）は、アセチルコリントランスフェラーゼ活性増強を介して抗認知症効果があるとされる。本論文は、遠志を含み一般臨床で使用しうる漢方薬で、老年者の貧血・不安に対して使用される帰脾湯（キヒトウ）について、認知機能に対する効果と安全性を検討したものである。

帰脾湯治療群と対照薬の牛車腎気丸（ゴシャジンキガン）治療群、非治療群の３群に分け、３ケ月の試験前後の認知機能、日常生活活動、SPECT による脳血流量の変化を調べた。いずれの群でも安全性には問題がなく、帰脾湯群でのみ有意な認知機能の改善を認めた。日常生活活動の指標には変化がなく、脳血流は増加傾向を認めるに留まった。認知機能改善の程度は、現在本邦で使用しうる唯一の薬剤であるドネペジルに関する既報と比較しても同程度であり、臨床応用に向けて更なる研究が期待される成績である。以上により、本論文は学位の授与に値すると考える。