

ランダム化比較オープン試験による 抑肝散加陳皮半夏の認知機能に 関する臨床的検討 (第二報)

—抑肝散加陳皮半夏の血清中BDNF濃度に及ぼす影響について—

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 藤田 日奈、与茂田 敏



はじめに

2025年、65歳以上の高齢者のうち認知症の人は約700万人(5人に1人)に増加すると予測されている(厚生労働省認知症施策推進総合戦略)。軽度認知障害(MCI)とは、健常者と認知症の中間段階を指し、日常生活に支障がないものの約5年でその半数が認知症に移行すると言われており、MCIの段階で適切な予防や治療を行えば、認知症の発症を防ぐことや遅らせる可能性があると考えられている。

脳由来神経栄養因子(BDNF)は神経細胞の発生や成長、維持、修復に働き学習や記憶等において重要な働きをするタンパク質である。血液脳関門を通過でき、さらに大脳皮質のBDNF濃度と血清BDNFとの間に有意な正の相関が認められることが動物実験で報告されている¹⁾。また、アルツハイマー患者の脳、主に海馬や大脳皮質ではBDNF蛋白濃度およびBDNF mRNA発現が低下しており²⁾、認知機能の低下で血清BDNF濃度が低下するなど³⁾、脳あるいは血清BDNFと認知機能との関連が数多く報告されており、バイオマーカーとしての臨床的意義に関して研究が進められている。

我々は無作為並行群間比較試験による抑肝散加陳皮半夏(KB-83)の認知機能に関する臨床試験を実施し、中核症状のADAS-J cog. (Alzheimer's Disease Assessment Scale)や課題遂行時の脳酸素代謝を改善することを報告した⁴⁾。今回、KB-83の血清BDNF濃度に対する影響と認知症の前段階での有用性を検証する目的で解析を行った。

試験方法と結果

【対象】 既報⁴⁾のとおり、2012年11月～12月の間に富山県内3施設の入居者または通院者および職員のうち、55歳以上の成人男女で、体力は中等度で、やや消化器が弱く、疲れやすい、怒りやすい、イライラなどがあり、不眠症や軽い精神症状が認められる者46例に本試験参加への同意を得た。その後、参加不適とされた5例を除く41例を被験者とし、有効性は中止・脱落の3例を除いた38例で検討した。なお、本試験は公益社団法人石川県医師会治験審査倫理委員会の承認を得て実施された(UMIN-CTR臨床試験登録ID: UMIN000009232)。

【方法】 被験者を性別、年齢、Mini-Mental State Examination (MMSE) スコアで層別化し無作為に2群に分け、非投与群を対照とした並行群間比較試験とし、投与期間を4週間とした。投与群は、クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒®(KB-83、1日7.5g中に半夏5.0g、白朮4.0g、茯苓4.0g、川芎3.0g、陳皮3.0g、当帰3.0g、柴胡2.0g、甘草1.5g、釣藤鈎3.0gから抽出した抑肝散加陳皮半夏エキス粉末5,000mgを含有す

る)を分2(3.75g/回)で食前または食間に投与した。

投与開始時および4週間後に、問診、採血(BDNF、その他生化学検査等)、認知機能検査:MMSE、認知機能下位検査日本版:ADAS-J cog.、浜松ホトニクス社製NIRO-200NXによる脳酸素代謝測定を実施した。今回、認知症が疑われるMMSE23点以下群とMMSE24～30点(MMSE24点以上群)における層別解析を行った。

【結果】

1. 薬剤投与による中核症状に対する影響

図1に示したように、MMSE24点以上の被験者において試験開始時と終了時の変化量を群間で比較した場合、MMSEは群間に顕著な差は認められなかった(data not shown)が、ADAS-J cog.については投与群で Δ ADAS-J cog.が -3.2 ± 3.9 、対照群が -0.1 ± 2.5 となり、投与群で有意な改善が認められた。

2. 薬剤投与による血清BDNF濃度に対する影響

MMSE24点以上の被験者においては、図2に示したよう

図1 薬剤投与による Δ ADAS-J cog.に対する影響 (MMSE得点高低で層別解析)

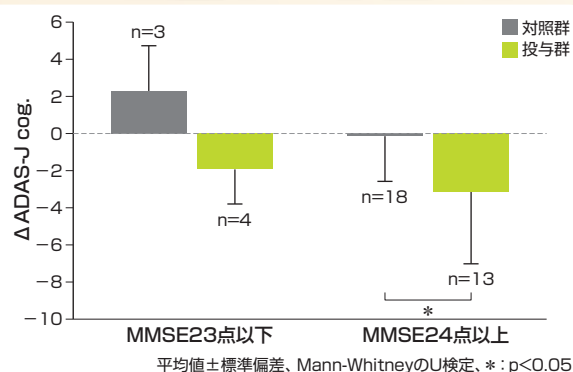
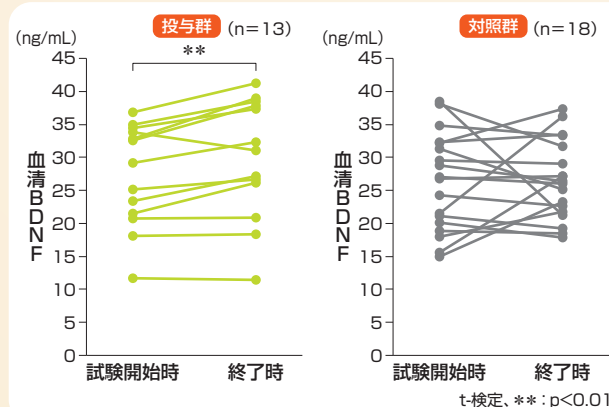


図2 MMSE24点以上の被験者における血清BDNF濃度の推移



に、投与群では試験開始時と比較して終了時に血清BDNF濃度が有意に増加したが、対照群では血清BDNF濃度の顕著な変化は認められなかった。試験開始時と終了時の血清BDNF濃度の変化量(Δ BDNF)を群間で比較した場合、試験開始時の血清BDNF濃度低値群(25ng/mL未満)においては対照群と投与群の間に有意差は認められなかったが、血清BDNF濃度高値群(25ng/mL以上)においては投与群で有意に Δ BDNFが高値を示し(data not shown)、特にMMSE24点以上群で顕著であった(図3)。

3. 血清 Δ BDNF濃度の試験開始時ADAS-J cog.あるいはMMSE得点高低での層別解析

試験開始時の認知機能高低で層別解析した結果、投与群ではADAS-J cog.15点未満群は15点以上群と比較して Δ BDNFが有意に高値を示し、認知機能高値でBDNFが増加した。一方、対照群については、認知機能低値でさらにBDNFが低値を示す傾向が認められた(図4)。MMSE得点高低、すなわち24点以上あるいは未満で層別解析した場合、有意差は認められなかったものの、ADAS-J cog.層別解析結果と同様の結果が認められた(data not shown)。

考察とまとめ

BDNFは、脳の虚血に対する抵抗性を亢進し、神経幹細胞を活性化させることで神経新生を促進することが知られている。また、BDNFは運動によって発現し、海馬を中心とした神経新生や肥大を促し、認知症予防を目的とした血中バイオマーカーとしての有用性が期待されている。

抑肝散加陳皮半夏がアルツハイマーモデルである嗅球摘出(OBX)マウスにおける記憶障害を改善し、海馬において記憶形成に重要なカルシウム/カルモデュリン依存性プロテインキナーゼII(CaMKII)活性を回復し、その結果、BDNFを増加することが明らかになっている⁵⁾。

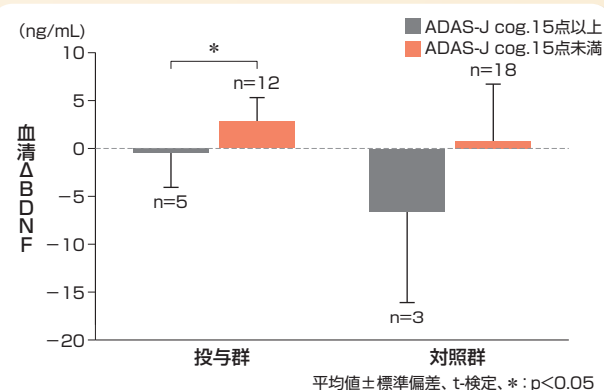
本試験の被験者は、認知症が疑われるMMSE23点以下および認知機能の低下がない軽度であるMMSE24~30点の幅広い範囲を対象としており、今回、BDNFの解析で、MMSE23点以下群と24点以上群に分割し層別解析した結果、認知症が疑われるMMSE23点以下を除いたMMSE24点以上群では、投与群は対照群と比較してADAS-J cog.得点の有意な改善と血清BDNFの有意な増加が確認され、BDNFの増加が認知機能改善の一因である可能性が示唆された。

アルツハイマー患者では、認知機能の低下に伴い血清BDNFが低下することが報告されているが、一方で疾患のス

テージ依存的に血清BDNF濃度が変化すること、すなわち、アルツハイマーの初期段階では血清BDNF濃度が健常者と比較して顕著に増加することが報告されている。このことは、早期の神経変性で補償的な修復メカニズムを反映した結果であり、神経細胞死に関与するアミロイド β の減弱作用を高めるのに貢献していると考えられている。今回試験開始時に、MMSE23点以下群では血清BDNF濃度と実行機能(ADAS-J cog.での単語再生正答数)との間に正の相関傾向が認められ(相関係数 ρ : 0.73、 $p=0.05$)、MMSE24点以上群では血清BDNF濃度と認知機能との間に顕著な関連は認められず、認知機能が低いにも関わらず血清BDNFが高値を示した被験者も確認しており、MMSE24点以上群では、認知機能が低い人で一部代償的にBDNF濃度が増加した可能性も考えられる。

アルツハイマー患者に対する疾患後期の介入では疾患への影響が認められず、早期に介入することでアルツハイマーへの移行を遅らせることができると考えられている⁶⁾。MCIでは、ADAS-J cog.得点が 10 ± 5 程度であるという報告もあり⁷⁾、今回図3、図4に示したように、認知機能の高低、すなわちADAS-J cog.15点以上あるいは未満で層別解析を行った結果、投与群では試験開始時において認知機能が高かった人(ADAS-J cog.15点未満群)ほど血清BDNF濃度が増加した。また、KB-83投与により血清BDNF濃度が試験開始時で高かった被験者で対照群と比較して血清BDNF濃度が増加した。以上の結果から、KB-83が特にMCI様領域の被験者に対して血清BDNFの補償的な修復メカニズムを増強させた可能性も考えられる。今回の層別解析では解析人数が少なく推測の域を超えないが、MCIの段階での介入による認知症への移行防止や効果指標としてのBDNFの可能性が考えられ、更なる検討が必要である。

図4 血清 Δ BDNF濃度におけるADAS-J cog.得点高低での層別解析



【参考文献】

- Karege F, et al.: postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets, *Neurosci Lett*, 16: 328: 261-264, 2002
- Michalski B, et al.: Pro-brain-derived neurotrophic factor is decreased in parietal cortex in Alzheimer's disease, *Brain Res Mol Brain Res* 111: 148-154, 2003
- Laske C, et al.: BDNF serum and CSF concentrations in Alzheimer's disease, normal pressure hydrocephalus and healthy controls. *J Psychiatr Res* 41: 387-394, 2007
- 藤田日奈 ほか: ランダム化比較オープン試験による抑肝散加陳皮半夏の認知機能に関する臨床的検討. *精神科* 23: 130-138, 2013
- Izumi H, et al.: Memory improvement by Yokukansankachimpingane and atracylenolide III in the olfactory bulbectomized mice. *Ad Alz Dis* 5: 35-45, 2016
- van Boxtel AG, et al.: Perioperative serum aspartate aminotransferase level as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 94: 1492-1498, 2012
- Podhorna J, et al.: Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale variants in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: change over time and the effect of enrichment strategies, *Alzheimers Res Ther* 8: doi: 10.1186/s13195-016-0170-5, 2016

図3 MMSE24点以上の被験者における薬剤投与による血清 Δ BDNF濃度に対する影響

