

注) この RCT は日本東洋医学会 EBM 委員会がその質を保証したものではありません

## 5. 精神・行動障害

### 文献

Takeyoshi K, Kurita M, Nishino S, et al. Yokukansan improves behavioral and psychological symptoms of dementia by suppressing dopaminergic function. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2016; 12: 641-9. Pubmed ID: 27042075, 臨床試験登録: UMIN000006146

#### 1. 目的

認知症患者における神経伝達物質に及ぼす抑肝散 (TJ-54) の有効性を評価

#### 2. 研究デザイン

ランダム化比較試験 (RCT)

#### 3. セッティング

病院 精神科 1 施設

#### 4. 参加者

2009 年 1 月から 2010 年 8 月に認知症で入院患者。90 名  
在宅介護、老人ホームや同様の施設で認知症の行動的および心理的症状 (BPSD) を管理できなくなり、病院で BPSD の治療を受けた患者。

除外基準:

研究開始から 4 週間以内の他の薬物試験への参加患者。  
リスペリドン、抑肝散、またはフルボキサミンに対する過敏症患者。  
研究を妨害する可能性のあるあらゆる種類の重度または不安定な疾患患者。

#### 5. 介入

Arm 1: 抑肝散投与群 ツムラ抑肝散エキス顆粒 (2.5-7.5 g/日) 27 名

Arm 2: リスペリドン投与群 (0.5-2.0mg/日) 27 名

Arm 3: フルボキサミン投与群 (25-200mg/日) 27 名

投与期間は、8 週間

用量調整は、患者の臨床反応に応じて、治験責任医師の裁量で行われました。抑肝散は 2.5g/日、リスペリドンは 0.5 または 1.0mg/日、フルボキサミンは 25 または 50mg/日の単位で増量された。

#### 6. 主なアウトカム評価項目

リスペリドン、抑肝散、フルボキサミンは、以前の研究で認知症の行動的および心理的症状 (BPSD) の治療に同等の有効性を示し、それらの作用メカニズムは互いに異なる。シナプスシグナル伝達を介していくつかの行動症状または心理的症状を媒介する重要な役割として、モノアミンが注目を集めている。本研究の主要な目的は、BPSD 患者の各薬剤による治療によって変動するモノアミンを明らかにし、カテコールアミン代謝物の血漿レベルが薬理的治療と相関しているかどうかを判断。血漿中のドーパミンの代謝物であるホモバニリン酸 (HVA)、およびノルアドレナリンの代謝物である 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) を、高速液体クロマトグラフィーによって分析し、三群間比較し、0, 2, 4, 6, 8 週ごとに評価。  
BPSD と認知機能は、それぞれ NPI-NH 評価尺度と MMSE を使用して評価。

#### 7. 主な結果

8 名が選定基準より除外され、82 名の入院患者を対象。最終的に、8 週間の治療を完了した患者 42 名の患者 (抑肝散群: 17 名; リスペリドン群: 9 名; フルボキサミン群: 16 名) を分析。抑肝散群は、血漿ホモバニリン酸レベルがベースラインから有意に低下 ( $p < 0.05$ )。逆に、リスペリドンおよびフルボキサミン群は、ベースラインからの血漿ホモバニリン酸レベルに有意な変化認めない。すべての群で、NPI-NH 合計スコアを大幅に低下させ、MMSE スコアは有意な変化は観察されなかった。

#### 8. 結論

抑肝散には、ドーパミン D2 受容体に部分アゴニスト作用を及ぼすことが知られているガイソシンジンメチルエーテルが含まれている。抑肝散の摂取による BPSD の改善は、アリピプラゾールの効果と同様のドーパミン作動性機能の抑制によって起こることが示唆されている。本研究において、抑肝散は、ドーパミン放出を抑制することにより認知症の BPSD を改善させることが判明。すべての群で、NPI-NH 合計スコアを大幅に低下させ、MMSE スコアは有意な変化は観察されなかった。

#### 9. 漢方的考察

なし

#### 10. 論文中の安全性評価

記載なし

#### 11. Abstractor のコメント

抑肝散の BPSD に対する作用機序の基礎的研究として、亜鉛欠乏モデルにおける海馬のグルタミン酸異常放出抑制やグルタミン酸を介した興奮毒性に対する神経保護作用などの報告がある。また、認知症患者では、コリン神経系、セロトニン神経系、ドーパミン神経系、グルタミン酸神経系や GABA 神経系を含む様々な神経系の異常が認められる。本研究結果より、抑肝散は、ドーパミン放出抑制していることが明らかにしている。ドーパミンは、認知症のみならず、他の精神疾患にも関連深い神経伝達物質であることから、抑肝散の他の精神疾患の効果に関して研究が進むことが望まれる。

#### 12. Abstractor and date

加藤 育民 2021.2.1