

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：33916

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19750

研究課題名(和文)アルツハイマー型認知症に対する炭酸リチウムの効果と安全性の検討

研究課題名(英文)Lithium for mild-to-moderate Alzheimer's disease: A randomized double-blind, placebo-controlled study

研究代表者

松永 慎史(Matsunaga, Shinji)

藤田保健衛生大学・医学部・講師

研究者番号：30726641

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：これまでの研究結果から、炭酸リチウムはアルツハイマー型認知症の認知機能障害の進行を抑制する効果が示唆されている。2015年度に、我々は既報のランダム化比較試験の系統的レビューとメタ解析を行い、炭酸リチウムがアルツハイマー型認知症に対して認知機能障害の進行抑制効果を持つ可能性があることを報告した。これらの結果を踏まえ、我々は日本人のアルツハイマー型認知症を対象とした、炭酸リチウムの有効性、および安全性に関する二重盲検、プラセボ対照、ランダム化比較試験を開始した。現在、本試験は症例登録中である。

研究成果の概要(英文)：Previous studies suggest that lithium inhibits the progression of cognitive dysfunction of Alzheimer disease. In 2015, we conducted a systematic review and a meta-analysis of randomized controlled trials and reported that lithium may have the effect of inhibiting the progress of cognitive dysfunction on Alzheimer disease. Based on these results, we started a double-blind, placebo-controlled, randomized controlled trial on the efficacy and safety of lithium on Alzheimer disease for Japanese population. Currently, this trial is recruiting subjects.

研究分野：老年精神医学

キーワード：アルツハイマー型認知症 リチウム ランダム化比較試験

### 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー型認知症において、Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3) の過活動は、記憶障害やタウの過剰リン酸化やアミロイド 蛋白の産生を増加させることが示唆されている<sup>1)</sup>。炭酸リチウムは双極性障害の気分安定薬として使用されているが、GSK-3 の阻害作用をもつことも報告されている<sup>2)</sup>。昨今、アルツハイマー型認知症や軽度認知機能障害に対する炭酸リチウムの効果と安全性を検討したランダム化比較試験がいくつか報告されており、認知機能障害の進行抑制効果や髄液中のリン酸化タウを低下させたことが報告されている<sup>3-5)</sup>。加えて、我々は先行研究として、これまで行われた炭酸リチウムに対するランダム化比較試験のメタ解析を現在行っているが、その結果では認知機能の面で炭酸リチウムがプラセボ対照群に有意差をもって優っている結果が得られており、今回の研究でも同様の結果が期待できる。また、今回の研究結果と先行研究の結果に対して系統的レビューとメタ解析を行い、エビデンスを高めることで、新たなアルツハイマー型認知症治療薬として患者や家族、治療者にとって有益なエビデンスとなることが期待できると考えた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、日本人アルツハイマー型認知症患者(軽度~中等度)に対し、炭酸リチウムのプラセボ対照、二重盲検、ランダム化比較試験を行い、炭酸リチウムの効果および安全性を評価することである。

### 3. 研究の方法

本研究は、単施設(藤田保健衛生大学病院)で行われ、アルツハイマー型認知症を対象とした、炭酸リチウムのプラセボ対照、二重盲検、ランダム化比較試験として実施した。対象は、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V(DSM-V)のProbable Alzheimer's Diseaseの診断基準を満たし、かつClinical Dementia Ratingで1もしくは2点の軽度から中等度のアルツハイマー型認知症とした。

主な選択基準は、外来及び入院の患者(介護施設からの通院も可)で、本研究で設定している有効性評価を適切に行える生活環境にある患者、本研究に必要な検査・観察が可能となる視力・聴力(眼鏡・補聴器使用可)を有した患者、文書による同意取得が可能な患者(代理人・家族による同意を必要とする)とした。主な除外基準は、アルツハイマー型認知症以外の認知症を合併する患者、DMS-V基準のうつ病エピソードに合致する患者、炭酸リチウムに対する薬物過敏症の既往ある患者、炭酸リチウム投与が禁忌と考えられる患者、重篤な合併症(New York Heart Association ~度の心不全等)を有し、その管理が不良な患者、腎機能障害

(クレアチニンクリアランス<30)の患者、てんかん患者、アルコール中毒または薬物依存症の既往のある患者、重度な薬物アレルギーのある患者、研究期間中に、生活環境が変わること(施設入所など)が予定されている患者とした。

割り付けは中央登録を行い、対象者、治療者、評価者に対して盲検化された。割り付け方法はコンピューターで作成した乱数表を用いた。同意取得後、研究対象者を炭酸リチウム群(300 $\mu$ g/day、1日1回朝食後)とプラセボ群(1日1回朝食後)に無作為割り付けを行い、52週間経口投与した。観察期間は52週とし、4週、12週、26週、52週、脱落時で効果と安全性の評価を行った。

併用薬・併用療法に関しては、ゾルピデム、ゾピクロン、プロチゾラム、エスゾピクロン、身体疾患(高血圧など)で服用中の薬剤は、薬物代謝酵素へ影響が乏しいと考えられる薬剤のみ、使用可とした。併用制限薬は、抗認知症薬(ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチン)を内服している場合、内服開始し6カ月以上経過している場合は試験期間中に用法・用量の変更を行わなければ使用可とした。上記以外の向精神病薬と抑肝散を試験開始時に内服している場合、試験期間中に用法・用量の変更を行わなければ使用可とした。

主要評価項目はベースラインから薬剤投与開始52週後のリチウム投与群とプラセボ対照群ADAS-cogの平均値の変化量とした。副次評価項目はベースラインから薬剤投与開始52週後の、リチウム投与群とプラセボ対照群MMSE、NPI、DAD、頭部MRI(VSRAD)の平均値の変化量の比較とした。安全性評価項目はすべての理由による脱落率、有害事象による脱落率、UKU副作用尺度、バイタル、血液学的検査、血液生化学的検査とした。

解析方法として、主要評価項目・副次評価項目の解析対象集団はfull analysis set、データ欠損に対してはlast observation carried forwardにより補完、ベースラインからエンドポイントの2群の変化量の比較の検定には、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行う。脱落率、有害事象の2群間の発生率の比較の検討には、<sup>2)</sup>検定を行う。

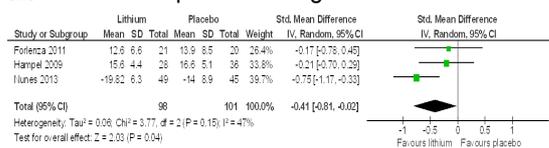
研究対象者数は、先行研究<sup>3)</sup>から、effect size = 5.82, standard deviation = 15.5, = 0.05(両側), = 0.5の条件で計算したところ、各群50例と推定され、炭酸リチウム薬群50例、対照群50例とした。

### 4. 研究成果

本試験の先行研究として、2015年度において、我々はアルツハイマー型認知症に対する炭酸リチウムの既報のランダム化比較試験の系統的レビューとメタ解析を行い、その有効性と安全性を検討した。我々は、系統

的な文献検索を行い、合計3本のランダム化比較試験を抽出した<sup>3-5)</sup>。そのメタ解析の結果、炭酸リチウム群はアルツハイマー型認知症の認知機能障害に対して、プラセボ群と比較して進行抑制効果を認めた (standardized mean difference (SMD) = -0.41, 95% confidence interval (CI) = -0.81 to -0.02, p = 0.04, I<sup>2</sup> = 47%, 3 studies, n = 199) (図1)。

図1 Forest plot of cognitive function



一方で、髄液中のリン酸化タウ濃度 (weight mean difference (WMD) = 4.15, 95% CI = -21.33 to 29.64, p = 0.75, I<sup>2</sup> = 71%, two studies, n = 102), 髄液中の総タウ濃度 (WMD = 68.07, 95% CI = -77.09 to 213.24, Z = 0.92, p = 0.36, I<sup>2</sup> = 74%, two studies, n = 102), 髄液中のアミロイド 42 濃度 (SMD = -30.31, 95% CI = -96.62 to 36.01, Z = 0.90, p = 0.37, I<sup>2</sup> = 0%, two studies, n = 102) に炭酸リチウム群とプラセボ群間で統計学的有意差は認めなかった。安全性に関しては、全ての事象に関する脱落率、有害事象に関する脱落率、有害事象の発生率、死亡率に関して、炭酸リチウムとプラセボ間で統計学的有意差は認めなかった。上記結果を同年に Journal of Alzheimer's disease に報告し<sup>6)</sup>, Alzheimer's Association International Conference 2015 で発表した。

上記結果を踏まえ、研究計画について再考し、炭酸リチウムの適応外使用における倫理面や安全性の検討を多職種で行い、炭酸リチウムの投薬量として、安全性の観点から低用量での介入が望ましいという結論に至り、既報のランダム化比較試験<sup>3)</sup>で有効性が示されている最低容量の 300 µg/day に設定することとした。2015 年 11 月に倫理審査委員会の承認をえた。また、臨床試験登録システム (UMIN, ID: UMIN000020128) へ登録を行った。その後、炭酸リチウムの低用量での安定性の確認を薬剤部と連携して行い、2016 年より症例登録を開始した。2018 年 3 月時点で 25 例の症例登録が終了している。現時点で試験中止を必要とするような重篤な有害事象は認めていない。今後、症例登録を増やして、引き続き臨床研究を遂行していく予定である。

#### <引用文献>

- 1) Hooper C, Killick R, Lovestone S. J Neurochem. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. 2008 Mar;104(6):1433-9. Epub 2007 Dec 18.
- 2) Stambolic V, Ruel L, Woodgett

JR. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 activity and mimics wingless signalling in intact cells. Curr Biol. 1996 Dec 1;6(12):1664-8.

- 3) Nunes MA, Viel TA, Buck HS. Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res. 2013 Jan;10(1):104-7.
- 4) Hampel H, Ewers M, Burger K, Annas P, Mortberg A, Bogstedt A, Frolich L, Schroder J, Schonknecht P, Riepe MW, Kraft I, Gasser T, Leyhe T, Moller HJ, Kurz A, Basun H. Lithium trial in Alzheimer's disease: A randomized, singleblind, placebo-controlled, multicenter 10-week study. J Clin Psychiatry. 2009 Jun;70(6):922-31.
- 5) Forlenza OV, Diniz BS, Radanovic M, Santos FS, Talib LL, Gattaz WF. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: Randomised controlled trial. Br J Psychiatry. 2011 May;198(5):351-6.
- 6) Matsunaga S, Kishi T, Annas P, Basun H, Hampel H, Iwata N. Lithium as a Treatment for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis. J Alzheimers Dis. 2015;48(2):403-10.

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

Shinji Matsunaga; Taro Kishi; Peter Annas; Hans Basun; Harald Hampel; Nakao Iwata. Lithium as a Treatment for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis. 査読有. 2015;48(2):403-10. doi: 10.3233/JAD-150437.

〔学会発表〕(計1件)

Shinji Matsunaga; Taro Kishi; Peter Annas; Hans Basun; Harald Hampel; Nakao Iwata. Alzheimer's Association International Conference 2015. Washington.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

名称:  
発明者:

権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松永 慎史 (Matsunaga, shinji)  
藤田保健衛生大学・医学部・認知症・高齢  
診療科  
研究者番号：30726641

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

### (4) 研究協力者

( )