

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月24日現在

機関番号：81304

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591107

研究課題名（和文）ハンチントン病の舞踏症状に対する漢方薬の効果と検証

研究課題名（英文）

A crossover study of a traditional Asian medicine for Huntington's disease

研究代表者

岩崎 鋼 (IWASAKI KOH)

独立行政法人国立病院機構西多賀病院 臨床研究部 臨床研修部長

研究者番号：90396432

研究成果の概要（和文）：抑肝散のハンチントン病（HD）における不随意運動などに対する効果を検証するため、two-way crssover study を行った。Total UHDRS ( $p=0.067$ ) 及び Maximal Chorea ( $p=0.055$ ) 及び Maximal Dystonia ( $p=0.073$ ) について投与により有意な変化を示す傾向が認められた。本研究に於いて抑肝散は HD 患者における UHDRS、とりわけ Chorea 並びに Dystonia を改善する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：A two-way crossover study of a traditional Asian herbal medicine yokukansan (YKS) was conducted for Huntington's disease (HD). YKS showed a tendency for improvement of Total Unified Huntington's Disease Rating Scale, Maximal Chorea, and Maximal Dystonia.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：神経内科学

キーワード：臨床神経治療学

## 1. 研究開始当初の背景

ハンチントン病(HD)は常染色体優性である huntingtin 遺伝子において異常な CAG repeat が生じることにより発症する神経難病である。若年から壮年期において不随意運動で発症し、次第に特有の舞踏様症状を来し日常生活に著しい困難を生じるとともにやがて重度の認知症を併発し死に至る。その舞踏様症状は本人に多大な苦痛をもたらし日常生活を大きく阻害する要因となる。現在

HD の舞踏様症状に対して用いられる薬物としてハロペリドール、ペルフェナジン、チアプリドなどのドパミン受容体拮抗薬が挙げられるが必ずしも十分な効果は期待できないことも多く、却って錐体外路症状や悪性症候群、認知機能低下などの有害事象が知られている。漢方薬は一般に抗精神病薬に比較すれば有害事象は少なく、その有用性が確認できれば慢性疾患にも応用しやすいと考えられる。我々は従来、漢方薬抑肝散（よくかん

さん) が高齢者認知症の心理行動学的症状 (BPSD) に有効であること (J Clin Psych 2005) を報告した。抑肝散の効果は脳内アストロサイトによるグルタミン酸の取り込みを抑肝散が促進することによるとする報告が最近出され、グルタミン酸の過剰産生が主要な病理機序である HD にも有効である可能性が示唆される。先頃我々が行った4名の HD 患者を対象とした予備的な研究では、抑肝散投与により4名全員に舞踏症状の改善が確認された。

## 2. 研究の目的

HD については原因遺伝子が特定され病態像の解明など基礎的研究は大いに進歩したが、臨床治療に関してはここ10年来画期的な知見は全くと言ってよいほど得られていない (Rosenblatt A et al Neurology 2006, BonelliRM et al, Expert OpinPharmacother 2007)。リスペリドンなど非定型抗精神病薬やバルプロ酸の効果は限定的で、臨床的には今でもハロペリドールなどの古典的抗精神病薬を主体とした治療に頼らざるを得ないのが現状である。多くの患者は多数の抗精神病薬などを処方され、それでも病勢の進行を抑えきれていない。本研究に先立って我々は既に4名の長期罹患 HD 患者に対し抑肝散を2ヶ月投与しその効果を UHDRS-m で測定し、さらに全員の舞踏症状を治療前後で DVD に撮影した。その結果4名全員で著しい舞踏症状の抑制を観察した。極めて少数例だが舞踏症状の変化は極めて顕著であり、UHDRS-m の改善は平均20点に及んだ。当該患者が全て15年以上の病歴を有し日常生活がほぼ全介助、認知機能は MMSE が実施不可能なレベルである点を考慮するとこれは瞠目すべき結果であると考えられる (Movement Disorder in submission)。直近の研究では抑肝散はグルタミン酸代謝に深く関係することが次第

に明らかになっており、HD の病理機序を勘案すると HD の原因治療薬となる可能性すら秘めている。一方我々が既に報告した認知症の精神症状に対する効果などの研究によれば抑肝散の注意すべき副作用としては含有する甘草による低カリウム血症 (頻度不明) が挙げられるが定期的な採血によって安全に運用することが可能である。HD が一生治療を要する慢性疾患であることを考慮すればこの安全性もまた注目に値する。しかしながら、我々のデータはまだわずか4例の症例集積研究に留まるのであり、その真の効果を見極めるには当然ながら拡大研究を必要とする。そこで今回は対照群を拡大し、ランダムに2群に分け、前期処方群、後期処方群としてクロスオーバー試験を計画した。

## 3. 研究の方法

本研究は平成21年度から23年度まで行われた。

### 平成21年度

平成21年度は研究計画の策定と参加諸機関の倫理委員会への申請、対象患者のピックアップ、患者及び家族への研究の説明と同意の取得、前期及び後期投与群への割り付けなどを行った。

<対象>

A. 適格条件 以下の全ての条件を満たす患者を研究対象と定める。

1. ICD-10 により臨床的に HD と診断され、特異性を有する IT15 遺伝子の CAG repeat において異常伸張が認められる。
2. 研究開始時の UHDRS-m においてスコア3以上の項目が一つ以上ある。
3. 研究開始前6週間以内に測定した血清カリウム値が施設基準内である。
4. 年齢：40歳以上80歳未満
5. 性別：不問
6. 入院中か或いは専門医を定期通院中で

あり、今後1年定期的観察が可能。

7. 入院ないし施設入所である場合、入院・入所後1年間以上経過している。
8. 研究期間中に介護者（家族、施設職員は問わない）を固定できる。

#### B. 非適格条件

以下の項目の一つでも該当する症例は除外する。

1. 悪性腫瘍を合併している。
2. 重篤かつ患者の生命に影響を及ぼすと判断されるその他の疾患を合併している。
3. ICD-10の診断基準に従ったHD以外の神経変性疾患を合併している。
4. アルコール依存症、薬物依存、代謝性中毒または炎症などにより譫妄を有する。
5. 経口薬投与が不可能である。
6. 本研究の開始前4週間以内に持続性抗精神病薬（デカン酸ハロペリドール、チアプリドなど）を使用開始した。
7. その他主治医が不相当と判断した患者

<研究機関と倫理委員会への申請>

本研究に参加したのは以下の機関と研究者である。なお肩書きは研究開始当時であり、研究代表者である岩崎鋼が途中から国立病院機構西多賀病院臨床研修部長に転職したため以後は同院で研究を継続した。

1. 東北大学病院漢方内科（岩崎鋼准教授・主任研究者、沖津玲奈大学院生・研究協力者、高山真大学院生・研究協力者、門馬靖武大学院生・研究協力者）
2. 東北大学病院神経内科（菊池昭夫助教・分担研究者）
3. 国立病院機構米沢病院（飛田宗重院長・研究協力者）

<介入群と割り付け>

本研究では前期治療群、後期治療群の2つの介入群を設定した。参加者は東北大学病院

漢方内科の登録センターに設置したコンピュータで発生させた乱数表を用いてランダムに2群に分けた。

#### 平成22年度

平成22年度は患者への治療介入と有効性、安全性に関するデータ収集、および統計解析を行った。

<治療介入>

治療期間を前期、後期に分け、各群に抑肝散を交互に投与してクロスオーバー試験を行った。すなわち前期治療群では医療用漢方エキス製剤抑肝散一日7.5g（分三）を12週間投与し（前期）、その後12週間投与を中止して観察を継続した（後期）。後期治療群では前期は投与をせず、後期に投与を行った（投与方法は前期治療群と同様）。

<有効性評価>

①有効性評価項目とその実施時期

- (1) 不随意運動、舞踏症状:UHRS-mのトータルスコアと項目別スコア（介入前、前期終了時、後期終了時）
- (2) 認知機能: Mini Mental State Examination(MMSE)のトータルスコア（実施時期同上）
- (3) 日常生活動作: Barthel Index（実施時期同上）

<安全性評価>

- (1) 有害事象（低カリウム血症を含む）
- (2) 脱落率

以上の各項目は沖津玲奈、高山真、門馬靖武がそれぞれの機関に出向いて収集する。

<統計解析>

有効性については（1）～（3）の各尺度について統計ソフト JMP 6.2.0 for Mac を用い

・各群に於ける変化を Wilcoxon signed rank sum test により検定した。

・ 介入全体の各尺度に及ぼした影響、及び前期投与、後期投与の影響について Residual Maximum Likelihood method により検定した。

安全性については有害事象の発生率及び脱落率を集計した。

#### 4. 研究成果

Total UHDRS (p=0.067) 及び Maximal Chorea (p=0.055) は開始前値を補正した場合抑肝散投与で有意な差を示す傾向が見られた。また Total UHDRS (p=0.089) 及び Maximal Dystonia (p=0.073) については補正を行わない場合でも投与により有意な変化を示す傾向が認められた。P<0.05 で有意な変数は認められなかった。この間錐体外路症状の増悪他有害事象は認められなかった。本研究に於いて抑肝散は HD 患者における UHDRS、とりわけ Chorea 並びに Dystonia を改善する可能性が示唆された。

#### 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2件)

Yokukansan, a traditional Japanese medicine, ameliorates memory disturbance and abnormal social interaction with anti-aggregation effect of cerebral amyloid  $\beta$  proteins in amyloid precursor protein transgenic mice. Fujiwara H, Takayama S, Iwasaki K, Tabuchi M, Yamaguchi T, Sekiguchi K, Ikarashi Y, Kudo Y, Kase Y, Arai H, and Yaegashi N. Neuroscience Vol 180, 28 April 2011, Pages 305-313

Open label trial to evaluate the efficacy and safety of yokukansan a traditional Asian medicine, in dementia with Lewy bodies. Koh Iwasaki, Kenji Kosaka, Hideo Mori,, Reina Okitsu, Katsutoshi Furukawa, Yuta Manabe,, Mitsuhiro Yoshita, : Aya Kanamori,, Nobuo Ito, Kenji Wada, MD, PhD, Michio Kitayama, MD,, Jun Horiguchi,, Shuhei Yamaguchi,, Ryuji Fukuhara,, Shinji Ouma, Seigo Nakano, Mamoru

Hashimoto, Toru Kinoshita. JAGS 2011 May;59(5) 936-938

[学会発表] (計2件)

Iwasaki K et al. "A crossover study of a traditional Asian herbal medicine for Huntington's disease" Poster presentation. The XIX World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders Shanghai, China Sunday DECEMBER 11, 2011-Wednesday DECEMBER 14, 2011

Iwasaki K et al. Efficacy and safety of yokukansan, a traditional Asian medicine, for BPSD in Dementia with Lewy Bodies. 7<sup>th</sup> International Congress on Mental Dysfunctions & Other Non-Motor Features in PARKINSON'S DISEASE. 11 December, 2010 Barcelona, Spain.

[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

岩崎 鋼 (IWASAKI KOH)

独立行政法人国立病院機構西多賀病院

臨床研究部 臨床研修部長

研究者番号：90396432

(2) 研究分担者

菊池 昭夫 (KIKUCHI AKIO)  
東北大学 医学研究科 助教  
研究者番号：80463785

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：