軽度アルツハイマー型認知症を対象とする八味地黄丸の有効性と安全性を評価する多施設共同,プラセボ対照，ランダム化比較試験

アルツハイマー型認知症（AD）は進行性の認知機能障害を呈する神経変性疾患であり、軽度 AD に対する治療として症状改善薬であるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬(AChEI)や Aβ を標的とした抗体製剤などがある。AChEI は内服遵守率が低く、効果が不十分である。また抗体製剤は脳内浮腫や微小出血などの副作用の問題、高額な医療費そして実施施設の制限がある。AD は認知症をきたす疾患の中で最も多く、男女比では 1 ： 2 と女性に多い疾患であり、今後も高齢人口は増加し続けることから、さらなる患者増が想定される。これらのことから、AD の新たな治療戦略の策定は喫緊の課題である。

加齢に伴う種々の症状と関連が深い漢方医学的な病態として「腎虚」があり、AD の病態が漢方医学的に八味地黄丸（HJG）のよい適応になるのではないかと考え、我々は先行研究として軽度 AD を対象とする HJG の認知機能に対する有効性と安全性を検討する多施設共同研究を実施した。その結果、HJG が AChEI のアジュバント効果を有し、特に女性において認知機能障害の悪化を遅らせる可能性やアスパラギン酸がその有効成分の一つである可能性を報告した。しかし、先行研究は症例数が結果的に少なかったこと（特に男性)、また適格基準を Mini Mental State Examination（MMSE）で 21 点以上のみとしたことから、被験者の中に 6 か月間の治療では認知機能の改善効果が低い軽度認知障害（MCI）の症例も含まれていた可能性があることから、より障害の進んだ軽度 AD での再検証が必要と考えた。そこで本試験では、MCI を除外した適格基準とし、多数例、多施設での二重盲検比較試験を行い、よりエビデンスレベルの高い研究で検証することを目的とする。具体的には適格基準の MMSE を 15〜26 点に変更、またベースライン時の ABC 認知症スケールが 86〜100，あるいは臨床認知症評価（CDR）グローバル スコア 1.0 を適格基準に追加する。さらに被験者数を 200 人とし、層別ブロックランダム化にて無作為に 2 群に分け、 AChEI に HJG エキス顆粒 7.5 g /日もしくはプラセボを上乗せして治療を行い、6 か月後に有効性と安全性を評価する。主要評価項目は治療開始日から 6 ヶ月後の ADAS-Jcog 変化量とし、副次的評価項目は、ADL 評価としての Disability assessment scale of dementia（DAD)、握力測定並びに Advanced Glycation End Products（AGEs　終末糖化産物）とする。本研究により、HJG の有効性や、性差による効果の違いが明確となれば、女性の割合が多い AD 患者にとって新たな治療の選択肢を増やすことにつながり、画期的な成果となる。

また現在、漢方メーカーからのプラセボの提供がなく、国内のプラセボ作製企業に依頼しても非常に高価であることから、韓国の Kyung Jin 製薬（株式会社ツムラの製品でプラセボ作製の実績あり）で作製したものを日本に輸入し、日本国内で試験薬を充填・分包するシステムを構築する。このシステムが確立されると、非常に安価で漢方薬のプラセボを作製することができるため、将来的に日本国内の漢方薬を用いた臨床研究に新たな道を切り開く端緒となる。