

# Ferulic acid と garden angelica 根抽出物製剤 ANM176™ が アルツハイマー病患者の認知機能に及ぼす影響

中村重信<sup>1)\*</sup>・佐々木健<sup>2)\*</sup>・阿瀬川孝治<sup>3)\*</sup>・伊丹昭<sup>3)\*</sup>・伊藤達彦<sup>4)\*</sup>・清原龍夫<sup>5)\*</sup>・河野和彦<sup>6)\*</sup>・  
松田桜子<sup>7)\*</sup>・水野裕<sup>8)\*</sup>・宮原覚<sup>9)\*</sup>・折笠秀樹<sup>10)\*\*</sup>・遠藤英俊<sup>11)\*</sup>

1)なかむら しげのぶ：洛和会京都治験・臨床研究支援センター

2)ささき けん：きのこエスポアール病院

3)あぜかわ たかはる，いたみ あきら：医療法人三精会汐入メンタルクリニック

4)いとう たつひこ：福井県立すこやかシルバー病院

5)きよはら たつお：医療法人長寿会清原龍内科

6)こうの かずひこ：特定医療法人共和会共和病院

7)まつだ さくらこ：医療法人明和会琵琶湖病院

8)みずの ゆたか：特定医療法人杏嶺会いまいせ心療センター

9)みやはら さとる：宮原医院

10)おりがさ ひでき：富山大学大学院医学薬学研究部バイオ統計学・臨床疫学部門

11)えんどう ひでとし：国立長寿医療センター包括診療部

\*臨床研究医師

\*\*医学統計アドバイザー

Key words:アルツハイマー病, ferulic acid, garden angelica 根抽出物, ADAS-Jcog

## はじめに

アルツハイマー病(AD)に対する治療や予防はわが国では重大な課題である。最近、介護予防として、食品などによる認知症予防の重要性が強調されている。

漢方で古くから用いられてきた当帰や川芎は認知機能改善に効果があると伝承されてきた。最近、認知機能障害高齢者に韓国当帰抽出物製剤 INM176™<sup>1)</sup> やその植物抽出物が配合されている漢方製剤、当帰芍薬散が症状改善に効果のあることも報告されている<sup>2)</sup>。

AD 発症に amyloid  $\beta$  蛋白(A $\beta$ )が深く関与するとされている。ラット脳内に投与した A $\beta$ , scopolamine あるいは cycloheximide による学習障害が当帰や川芎に含まれる ferulic acid により回復されることが明らかにされた<sup>3,4)</sup>。A $\beta$  は海馬で炎症性 cytokine IL-1 $\beta$  を介して神経細胞死を起こすが、ferulic acid は protein kinase/extracellular signal-regulated kinase 系を賦活化して、A $\beta$  による神経細胞死を防ぐという神経保護効果が示唆されている<sup>5,6)</sup>。

また、garden angelica 根抽出物にも A $\beta$  による神経細胞障害を保護する作用のあることが明らかにされている<sup>4)</sup>。

これらの知見に基づき、予備試験として佐々木らは 2005 年 10 月より 6 ヶ月間、AD 患者 9 名に食品添加物規格の ferulic acid と garden angelica 根抽出物製剤 ANM176™ を投与した。日本語版 Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale (ADAS-Jcog) により評価して、認知機能改善を認めた。

この予備試験をもとに、9 名の認知症の専門医によって同意が得られた AD 患者 143 名を対象に、9 ヶ月間 ANM176™ を投与するオープン試験を行った。

本来ならば、二重盲検試験で効果を検証すべきであるが、市販の物質であるためオープン試験による群間比較により得られた効果について報告する。

## 対象と方法

### 対象

本試験に参加した専門医が所属する医療機関に通院している患者を対象とした。CDR1 以上、DSM-IV、NINCDS-ADRDA の診断基準で probable AD と診断され、さらに以下の条件を満たす者を対象とした。

1. 試験の遂行が可能と判断した外来通院患者で、家族から ANM176™ 試験に参加の同意が得られた者。医薬品投与中あるいはリハビリテーション施行中の患者も含めた。
2. 他の神経変性疾患合併患者は除外した。
3. ANM176™ 投与に際して、適切な補助や投与した記録のできる家族や介護者が存在すると判断された者。
4. donepezil-HCl (donepezil) を投与中の場合は投与後 1 年以上が経過した者。

対象総数は 143 名で男性 34 名、女性 109 名であった。年齢は 77.0 歳 (平均) ± 0.7 歳 (標準誤差) であった。そのうち、65 歳未満発症の若年発症の患者が 31 名、65 歳以上発症の高齢発症が 112 名であった。なお、軽度認知障害(MCI)と臨床的に診断された症例が 4 例含まれていた。

重症度別の検討を行なう目的で、ANM176™ 投与開始前の Mini Mental State Examination (MMSE) 得点により、24 点以上(m1 群)、20 点～23 点(m2 群)、11 点～19 点(m3 群)、10 点以下(m4 群)に分類した。また、ANM176™ 投与開始前の ADAS-Jcog の得点により、20 点未満(Aa1 群)、20 点～30 点未満(Aa2 群)、30 点以上(Aa3 群)に分類した。

### 方法

投与した物質は韓国 Scigenic 社から提供された食品添加物規格の ferulic acid と garden angelica 根抽出物成分を韓国 FDA 基準で配合した ANM176™ に日本国 GMP 適合認定工場にて酸化防止目的でビタミン C、ビタミン E を添加し、ブドウ糖で増量して顆粒化した 300mg を朝と晩に用いた。試験結果は事前に取り決めた分析方法により ANM176™ による認知機能改善度を検討した。

2007 年 2 月より 2008 年 5 月まで、対象患者について身体的な検索、ADAS-Jcog および MMSE を ANM176™ 投与開始前、投与 3、6、9 ヶ月後に同一試験者により施行した。

有害事象を検討する目的で、全例につき体重、脈拍、血圧、空腹時血糖、GOT、GPT、アルカリ・フォスファターゼ、 $\gamma$ -GTP、CK、BUN、CRP を測定した。

各群間の統計解析はMann-Whitney法による順位差検定を用いて行なった。解析はSPSS 11.0J を使用し、箱一ひげ法によって図示した。

投与開始時に ADAS-Jcog 得点により分類した群は Stern ら<sup>7)</sup>の投与開始時 ADAS-cog 得点別の自然経過による 9 ヶ月後の変化より低値、すなわち改善していた悪化抑制症例の全症例に対する割合(%)を計算した。

加えて、米国 National Institute Clinical Excellence により報告された、AD 進行モデルに基づいた ADAS-cog の得点上昇速度<sup>8)</sup>および Doody ら<sup>9)</sup>の donepezil 使用継続者の進行度と比較した。両者より自然経過の 9 ヶ月後の ADAS-cog 得点上昇を 4.8 とした。

悪化抑制率の解析は $\chi^2$ 検定を用いた。

## 結果

### 1. ANM176™ 投与による認知機能の経時的変化

ANM176™ 投与前, 投与 3, 6, 9 ヶ月後の認知機能検査結果が揃った者を対象として表 1 に示した。

表 1 AD 患者における ADAS-Jcog および MMSE 得点の ANM176™ 投与後の変化

	症例数	男:女	年齢 (歳)	3 ヶ月後	6 ヶ月後	9 ヶ月後
MMSE 得点変化	98 例	22:76	77.2±0.8	0.27±0.29	-0.12±0.35	-0.55±0.36
ADAS-Jcog 得点変化	98 例	22:76	77.2±0.8	-0.39±0.43	0.03±0.51	1.02±0.57
各亜群の ADAS-Jcog 得点変化						
若年発症 (<65 歳)	21 例	6:15	65.5±1.8	-0.02±0.81	2.12±1.15	4.07±1.59 <sup>&amp;</sup>
高齢発症 (≥65 歳)	77 例	16:61	80.3±0.6	-0.38±0.49	-0.37±0.55	0.36±0.56 <sup>&amp;</sup>
ドネペジル併用例	79 例	20:59	77.1±0.9	-0.19±0.47	0.40±0.56*	1.21±0.64
ドネペジル非併用例	17 例	1:16	78.3±1.6	-2.11±1.02	-2.57±1.08*	-0.32±1.34
m1 (≥24 点)	14 例	6:8	76.1±2.9	-0.86±1.05	-2.3±1.16	-1.66±1.22 <sup>#</sup>
m2 (20~23 点)	24 例	7:17	75.9±1.7	0.44±0.91	0.07±0.96	1.23±1.17
m3 (11~19 点)	45 例	6:39	79.2±1.1	-1.20±0.91	0.23±0.79	0.69±0.80
m4 (≤10 点)	13 例	3:10	73.5±2.5	1.34±1.10	1.35±1.63	4.71±1.89 <sup>#</sup>
Aa1 (<20 点)	47 例	15:32	75.7±1.2	-0.73±0.59	-0.58±0.60	-0.18±0.58 <sup>S</sup>
Aa2 (20~29.9 点)	24 例	4:20	80.9±1.6	-0.72±0.96	-0.55±1.30	0.88±1.47
Aa3 (≥30 点)	27 例	3:24	76.2±1.6	0.07±0.86	1.44±1.01	3.05±1.17 <sup>S</sup>
ドネペジル併用 a1 (Da1)	37 例	13:24	75.6±8.6	-0.14±0.64	-0.05±0.67	0.59±0.64
ドネペジル併用 a2 (Da2)	18 例	4:14	81.2±1.5	-0.06±1.07	0.69±1.51	1.30±1.78
ドネペジル併用 a3 (Da3)	24 例	3:21	76.2±1.8	-0.37±0.89	0.87±1.06	2.72±1.30
高齢発症 a1 (Sa1)	35 例	11:24	79.3±0.7	-0.36±0.62	-0.30±0.60	0.35±0.66
高齢発症 a2 (Sa2)	22 例	4:18	72.9±1.1	-0.97±1.00	-1.81±1.16	-0.91±1.35
高齢発症 a3 (Sa3)	20 例	1:19	79.2±1.3	0.25±1.09	1.11±1.20	1.81±1.35
文献による自然経過でみられる ADAS-cog 得点変化						
Caro らによる報告 <sup>8)</sup>				1.56	3.12	4.58
Doody らによる報告 <sup>9)</sup>				1.65	3.3	4.95
Stern らによる報告 <sup>7)</sup>						
Aa1 (<20 点)				1.75	3.5	5.25
Aa2 (20~29.9 点)				2.88	5.75	8.64
Aa3 (≥30 点)				3.25	6.5	9.75

数値は平均±標準誤差

<sup>&</sup>p=0.027, \*p=0.019, <sup>#</sup>p=0.014, <sup>S</sup>p=0.019 (Mann-Whitney 順位差検定による順位差検定)

#### 1) MMSE 得点に及ぼす影響

ANM176™ 投与患者の MMSE 得点は投与前より 3 ヶ月後平均 0.27 上昇し, 6 ヶ月後 0.12, 9 ヶ月後 0.55 低下した。

#### 2) ADAS-Jcog 得点に及ぼす影響

ANM176™ 投与患者の ADAS-Jcog 得点は投与前より 3 ヶ月後 0.39 低下し, 6 ヶ月後 0.03, 9 ヶ月後 1.02 上昇した。MMSE, ADAS-Jcog いずれも改善のピークは 3 ヶ月後に認められた。

#### 3) 若年発症例についての検討

65 歳以前発症の若年発症例の ADAS-Jcog 得点は ANM176™ 投与前と比較して, 3 ヶ月後 0.02 低下したが, 6 ヶ月後 2.12, 9 ヶ月後 4.07 上昇した。

#### 4) 高齢発症例についての検討

65歳以上発症の高齢発症例の ADAS-Jcog 得点は ANM176™ 投与前より 3 ヶ月後 0.38, 6 ヶ月後 0.37 低下したが, 9 ヶ月後 0.36 上昇した。若年発症例も高齢発症例も改善のピークは 3 ヶ月後に認めた。

高齢発症例の投与開始前と 9 ヶ月後の ADAS-Jcog 得点差は Mann-Whitney 法順位差検定で有意 ( $p=0.027$ ) に若年発症例より低かった (図 1a)。

#### 5) donepezil 併用の影響

ANM176™ と donepezil 併用, donepezil 非併用例の ADAS-Jcog の変化を比較した。併用例の ADAS-Jcog 得点は 3 ヶ月後 0.19 低下したが, 6 ヶ月後 0.40, 9 ヶ月後 1.21 上昇した。

donepezil 非併用例の ANM176™ 投与 3 ヶ月後の ADAS-Jcog 得点は 2.11, 6 ヶ月後 2.57, 9 ヶ月後 0.32 低下した。改善のピークは併用例では 3 ヶ月後に, 非併用例では 6 ヶ月後に認めた。

donepezil 非併用例の ANM176™ 開始前と 6 ヶ月後の ADAS-Jcog の差は Mann-Whitney 法順位差検定で有意 ( $p=0.019$ ) に併用例より低かった (図 1b)。

#### 6) MMSE による重症度別の検討

比較的軽度の m1 群の ANM176™ 投与 3 ヶ月後の ADAS-Jcog 得点は 0.86, 6 ヶ月後 2.3, 9 ヶ月後 1.66 低下した。

m2 群の ADAS-Jcog 得点は 3 ヶ月後 0.44, 6 ヶ月後 0.07, 9 ヶ月後 1.23 上昇した。m3 群の ADAS-Jcog 得点は ANM176™ 投与 3 ヶ月後 1.20 低下したが, 6 ヶ月後 0.23, 9 ヶ月後 0.69 上昇した。

比較的高度の m4 群の ADAS-Jcog 得点は ANM176™ 投与 3 ヶ月後 1.34, 6 ヶ月後 1.35, 9 ヶ月後 4.71 上昇した。

m1 群, m2 群では 6 ヶ月後に, m3 群では 3 ヶ月後にピークが認められたが, m4 群では改善のピークは認めなかった。

比較的軽度の m1 群の開始前と 9 ヶ月後 ADAS-Jcog 得点の差は Mann-Whitney 法順位差検定で有意 ( $p=0.027$ ) に比較的高度の m4 群より低かった (図 1c)。

#### 7) ADAS-Jcog による重症度別の検討

比較的軽度の Aa1 群の ADAS-Jcog 得点は 3 ヶ月後 0.73, 6 ヶ月後 0.58, 9 ヶ月後 0.18 低下した。

Aa2 群の ADAS-Jcog 得点は 3 ヶ月後 0.72, 6 ヶ月後 0.55 低下したが, 9 ヶ月後 0.88 上昇した。

比較的高度の Aa3 群の ADAS-Jcog 得点は 3 ヶ月後 0.07, 6 ヶ月後 1.44, 9 ヶ月後 3.05 上昇した。改善のピークは Aa1 群, Aa2 群では 3 ヶ月後に認められたが, Aa3 群では改善のピークは認めなかった (図 2)。

Aa1 群の ANM176™ 投与開始前と 9 ヶ月後の ADAS-Jcog 得点差は Mann-Whitney 法順位差検定で有意 ( $p=0.019$ ) に Aa3 群より低かった (図 1d)。

比較的軽度の donepezil 併用 Da1 群(ADAS-Jcog<20) では 3 ヶ月後 0.14, 6 ヶ月後 0.05 低下したが, 9 ヶ月後は 0.59 上昇した。

Da2 群(ADAS-Jcog;20~29.9)の ADAS-Jcog 得点は 3 ヶ月後 0.06 低下したが、6 ヶ月後には 0.69、9 ヶ月後には 1.30 上昇した。

比較的高度の donepezil 併用 Da3 群(ADAS-Jcog $\geq$ 30)の ADAS-Jcog 得点は 3 ヶ月後 0.37 低下したが、6 ヶ月後 0.87、9 ヶ月後 2.72 上昇した。Da1 群、Da2 群、Da3 群いずれも改善のピークは 3 ヶ月後に認めた。

比較的低度の高齢発症 Sa1 群(ADAS-Jcog<20) の ADAS-Jcog 得点は 3 ヶ月後 0.36、6 ヶ月後 0.30 低下したが、9 ヶ月後 0.35 上昇した。

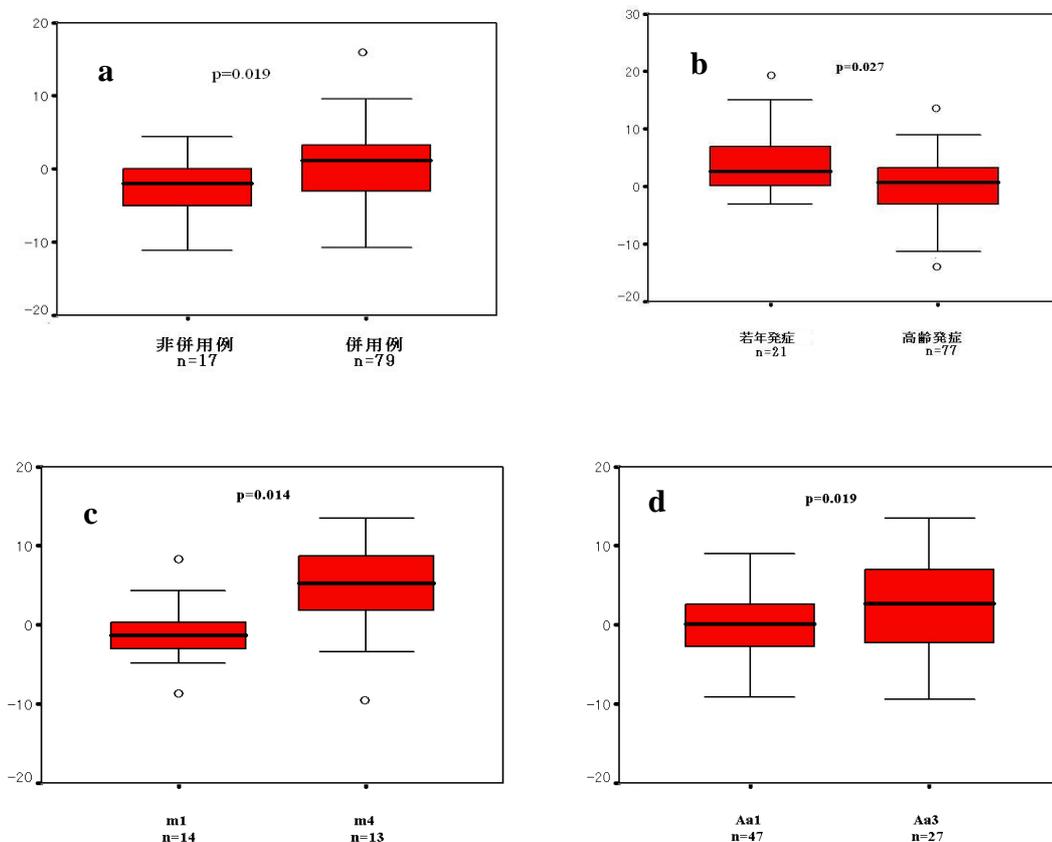
Sa2 群(ADAS-Jcog;20~29.9)の ADAS-Jcog 得点は 3 ヶ月後 0.97、6 ヶ月後 1.81、9 ヶ月後 0.91 低下した。

比較的高度の高齢発症 Sa3 群(ADAS-Jcog $\geq$ 30)の ADAS-Jcog 得点は 3 ヶ月後 0.25、6 ヶ月後 1.11、9 ヶ月後 1.81 上昇した。高齢発症 Sa1 群は 3 ヶ月後に、Sa2 群は 6 ヶ月後に改善のピークを認めたが、Sa3 群は改善のピークは認めなかった。

### 8) 軽度認知障害(MCI)についての検討

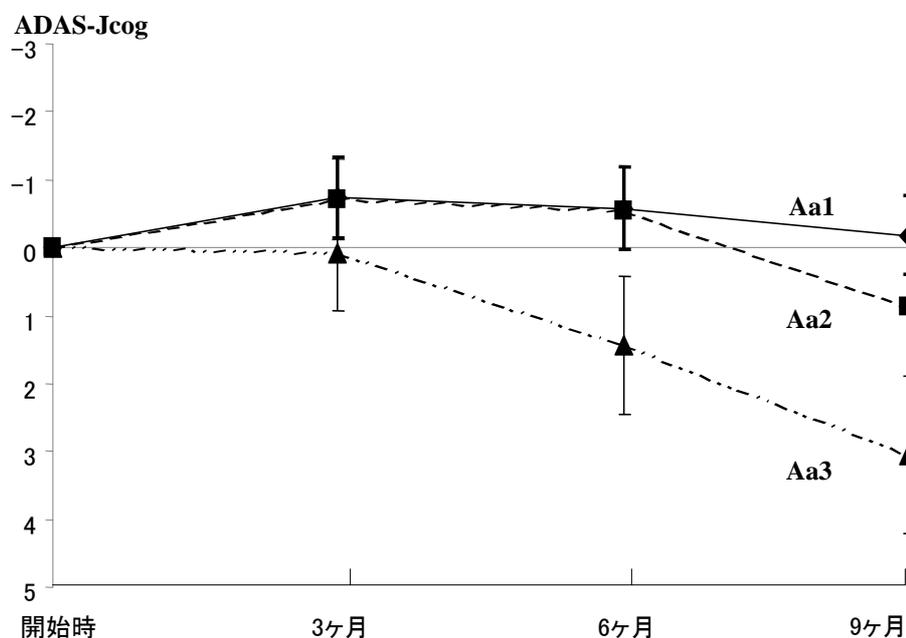
初診時 MCI と主治医が臨床的に診断した 4 例について検討した。ADAS-Jcog 検査データが揃っていたのは 3 例であり、全員女性で平均年齢は 73.3 歳であった。ANM176™投与前と比較して、ADAS-Jcog 得点は 3 ヶ月後に平均 3.3、6 ヶ月後に 5.9、9 ヶ月後でもなお 6.9 低下し続けていた。

図 1. 各グループ間の ADAS-Jcog 得点変化の比較



- a. 発症年齢による群間の比較  
ANM176™投与9ヶ月後の若年(65歳未満)発症, 高齢(65歳以上)発症例の ADAS-Jcog 得点変化を箱一ひげ法で示した。中央線は中央値を, 箱は 75, ひげは 95 percentile を, ○印は 95 percentile を外れた症例を示す。Mann-Whitney 法順位差検定で有意 (p=0.027) に高齢発症例が低値を示した。
- b. donepezil 併用例と非併用例の比較  
ANM176™投与6ヶ月後の donepezil 併用例, 非併用例の ADAS-Jcog 得点変化を箱一ひげ法で示した。Mann-Whitney 法順位差検定で有意 (p=0.019) に非投与例が低値を示した。
- c. 開始時 MMSE 得点による群間の比較  
ANM176™投与9ヶ月後の m1, m4 群の ADAS-Jcog 得点変化を箱一ひげ法で示した。Mann-Whitney 法順位差検定で有意 (p=0.014) に m1 群が低値を示した。
- d. 開始時 ADAS-Jcog 得点による群間の比較  
投与開始時の ADAS-Jcog 得点により Aa1 群(<20 点), Aa3 群(≥30)に分類した。9ヶ月後の Aa1, Aa3 群の変化を箱一ひげ法で示した。Mann-Whitney 法順位差検定で有意 (p=0.019) に Aa1 群が低値を示した。

図2. 開始時 ADAS-Jcog により分類した 3 群の ADAS-Jcog 得点の経時的変化



開始時 ADAS-Jcog 得点により Aa1 群(<20 点; 実線)47 例, Aa2 群(20~29.9 点; 破線 - - -)24 例, Aa3 群(≥30 点; - · - ·)27 例に分類し, ADAS-Jcog 得点の平均値を経時的に比較した。縦軸は ADAS-Jcog 得点変化を, 横軸は経過月数を示す。図中の縦線は標準誤差を示す。

## 2. 悪化抑制率

ANM176™投与9ヶ月後に ADAS-Jcog 得点変化を把握できた全症例について, 自然経過による9ヶ月後の ADAS-cog 得点上昇と比較した。予想された得点より下回った, すなわち悪化が抑制されたと考えられる症例数の全症例との割合を悪化抑制率とした (図3)。

比較的軽度の m1 群 14 例の 9ヶ月後の悪化抑制率は 92.9%, m2 群 24 例は 91.3%, m3 群 48 例は 77.1%, 比較的高度の m4 群 14 例では 50%であった。軽度群は  $\chi^2$  検定で有意 (p<0.025) に悪化が抑制された。

若年発症 22 例の 9ヶ月後の悪化抑制率は 72.7%, 高齢発症 78 例は 81.8%であった。高

高齢症例は $\chi^2$ 検定で有意 ( $p<0.05$ ) に悪化が抑制された。

donepezil 併用 81 例の 9 ヶ月後の悪化抑制率は 79%, 非併用 17 例は 83.7%であった。両群間で悪化の抑制率には有意な差は認めなかった。

ANM176™ 投与開始時の ADAS-Jcog 得点によって、重症度別に 3 分し、各群の自然経過による上昇 (表 1) と比較した。比較的軽度の Aa1 群 48 例の 9 ヶ月後の悪化抑制率は 92.1%, Aa2 群 24 例は 92.3%, 比較的高度の Aa3 群 28 例は 67.9%であった。比較的軽度群は $\chi^2$ 検定で有意 ( $p<0.025$ ) に悪化が抑制された。

比較的軽度の donepezil 併用 Da1 群 47 例の悪化抑制率は 92.5%, donepezil 併用 Da2 群 18 例は 88.9%, 比較的高度の donepezil 併用 Da3 群 25 例は 68.0%であった。donepezil 併用群でも比較的軽度例は $\chi^2$ 検定で有意に ( $p<0.05$ ) 悪化が抑制された。

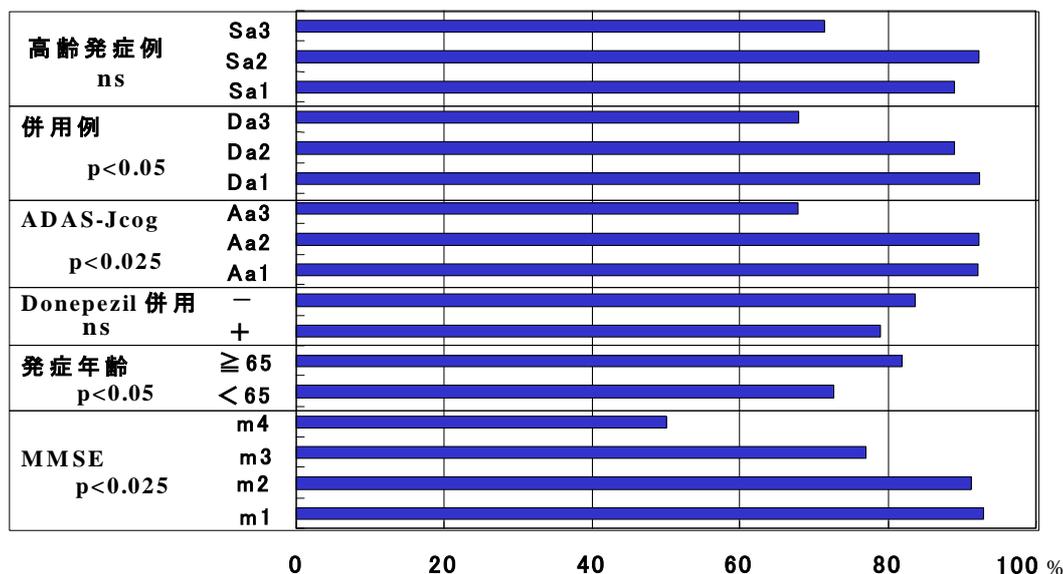
比較的軽度の高齢発症 Sa1 群 36 例の悪化抑制率は 88.9%, Sa2 群 26 例は 92.3%, 比較的高度の高齢発症 Sa3 群 21 例では 71.4%であった。高齢発症群では比較的軽度例と比較的高度例の間に $\chi^2$ 検定で有意の差は認められなかった ( $0.1>p>0.05$ ; 図 3)。

### 3.有害事象

全症例 143 例中、2 例が死亡、1 例が入院加療した。死亡例の内 1 例は参加承諾後、ANM176™ 投与前に死亡したもので、ANM176™ との関連性はなかった。他の 1 例は頻繁に徘徊した症例で、6 ヶ月後に交通事故で死亡した。本物質との因果関係はないと考えられる。

入院加療した症例は胃潰瘍の出血によるもので、ANM176™ との因果関係がないとはいえない。また、血圧、血液検査等の異常値が 23 例に認められたが、いずれも ANM176™ 投与前より存在したもので、重篤なものは認められなかった。

図 3. 各サブグループにおける悪化抑制率の比較



MMSE による 4 群、発症年齢による 2 群、donepezil 併用例と非併用例については文献<sup>8,9)</sup>の ADAS-cog の得点上昇速度を下回るものを悪化抑制例とした。それ以外の群については開始時の ADAS-cog 得点別の変化率を計算し<sup>7)</sup>(表 1)、計算値より低値のものを悪化抑制例とした。 $\chi^2$ 検定により有意差を求めた。横軸は投与後 9 ヶ月後に ADAS-Jcog 得点の予想値より抑制された症例の割合を示す。ns:有意差なし

## 考察

健康食品や漢方薬により、認知症を予防しようという試みは介護予防の施策にも沿って、最近頻繁に試みられている。しかし、それらの効果がエビデンスに基づいて証明されているものはほとんどない。

その理由として、既に発売されている商品であるため、**placebo** を用いた多数例による二重盲検試験が行い難いことが挙げられる。また、短期間の投与による効果の判定は比較的容易に実施可能であるが、長期にわたる試験は困難である。そのため、AD に対する治療効果について、**placebo** を用いて観察することに関して、患者側から同意が得にくい。

これらの事情から、本試験ではオープン試験による認知機能改善を検討した。その際、得られた結果を群間比較することによって、無作為比較対照試験とした。この方法は二重盲検試験には及ばないが、ある程度のエビデンスを呈するものと考えられる。

さらに、**ADAS-cog** を用いた検討により、AD 患者が自然経過による認知機能の低下にて 9 ヶ月間に 4.8 点上昇すると報告されている<sup>5,6)</sup>。しかし、環境や諸種の状況によって、変化の度合いは異なる。自然経過との比較のみで結論することには問題がある。

その一つとして、Stern ら<sup>7)</sup>は開始時の **ADAS-cog** 得点によって年間の **ADAS-cog** 得点の変化が異なると報告した。したがって本研究では開始時の **ADAS-Jcog** により 3 群に分類して、各群の得点変化も検討した。

本試験で、**ANM176™** 投与 9 ヶ月後に **ADAS-Jcog** は 1.02 点上昇した。前記の推計値<sup>5,6)</sup>4.8 と比較すると、認知機能低下の抑制が伺われる。一方、わが国で施行された **donepezil** の軽度～中等度 AD 患者に対する二重盲検比較試験の ITT 解析では、**placebo** により投与 24 週後 **ADAS-Jcog** は 0.11 上昇した<sup>10)</sup>。

本研究の全例の **ADAS-Jcog** 変化は 6 ヶ月後+0.03 であり、**placebo** の結果と大差はなかった<sup>10)</sup>。しかし、**donepezil** は軽度～中等度(MMSE10～26 点)AD 患者に投与された。本検討では MMSE10～26 点群の **ADAS-Jcog** 変化は 6 ヶ月後に-0.42 点、これに相当する Aa1 と Aa2 群は-0.57 であった。この値は **placebo** による得点上昇(+0.11)<sup>10)</sup>を下回っていた。

さらに、**placebo** 効果を回避する目的で群間比較を行い、有意差検定をした。その結果、比較的軽度群、高齢発症群、**donepezil** 非併用群では比較的高度群、若年発症群、**donepezil** 併用群と比較して、**ADAS-Jcog** 得点をより改善させた。これらの結果は **placebo** 効果のみで説明できるものではない。

**ADAS-cog** 得点低値例は中等値や高値例より年間の得点上昇は僅かである<sup>7)</sup>。本研究でも **ADAS-Jcog** 得点変化は m1 や Aa1 群で低かった。しかし、m3, Aa2 群, Sa2 群など **ADAS-Jcog** 中等値例での **ANM176™** 投与による **ADAS-Jcog** 得点の改善は本物質の効果を示唆するものである(表 1, 図 3)。

開始時 **ADAS-Jcog** 得点による年間変化率の差に関する報告はないため、**ADAS-cog** 得点変化を参考にして、悪化抑制率を検討した(図 3)。その結果、開始時 **ADAS-Jcog** 得点を考慮しない結果とは大差がなく(表 1, 図 2-3)、投与開始時 **ADAS-Jcog** 低値、中等値例も **ANM176™** により悪化が抑制されると考えられる。

軽度例では6ヶ月後よりも9ヶ月後に高度例との得点差が大きく、ANM176™投与の効果がより顕著となった。本物質に神経保護作用が認められるという基礎研究<sup>5,6)</sup>を裏付けている可能性がある。

本研究はADを対象としたが、主治医がMCIと臨床診断した例でADAS-Jcogで記憶障害以外の認知障害も認められたため、本試験に加えた。少数ではあるが、MCIとの診断例にANM176™を投与すると認知機能障害の改善が顕著であった。今後、適切な基準にて診断されたMCI患者にANM176™を投与した効果について詳細に検討することが望まれる。

発症時期によって若年発症例と高齢発症例を比較すると、高齢発症例で効果が顕著であった。若年発症のADは死亡率の高さ<sup>11)</sup>でも示唆されるように、進行が速い。そのため、ANM176™投与の効果が発現し難かった可能性もあるが、神経保護の観点からも重要な課題であるため、研究の発展が望まれる。

donepezil非併用例が併用例より効果が顕著であった。その理由として、donepezil非併用例は軽度や中等度の例であり、そのためにANM176™の効果が顕著であったとも考えられる。しかし、donepezil投与例で比較的高度であるDa3を除いたDa1, Da2のADAS-Jcog得点を非投与例と比較した。非投与例では変化は3ヶ月後-2.11, 6ヶ月後-2.57, 9ヶ月後-0.32であり、Da1とDa2の変化は3ヶ月後-0.11, 6ヶ月後+0.19, 9ヶ月後+0.89と高値であった。投与例と非投与例のADAS-Jcog得点変化の差は両群における重症度の差だけでは説明できない。

donepezilにも神経保護作用があることが報告されており<sup>12)</sup>、ANM176™の効果とオーバーラップしていた可能性もある。今後、その理由の詳細については基礎的な面からの検討も含めて期待される。

ANM176™の効果発現のピークが改善効果の強いほど後にずれる傾向があった(表1)。donepezil非併用例、m1群、Sa2群などでは6ヶ月後にピークを認めた。一方、m4群やAa3群などの比較的高度例では改善もなく、悪化する一方であった。さらに、donepezil非併用例でピークが6ヶ月後にあることを考えると、ANM176™の神経保護効果、予防効果も示唆される。

健康食品や漢方薬が高齢者の治療に頻繁に使用されている。しかし、それらのエビデンスは十分ではなく、確実なデータの積み重ねが必要である。もともと、健康食品や漢方薬は栽培方法、抽出方法、保存方法などに関する品質管理がクリティカルである。そのため、合成された薬物のようには一定の効果が得難い。

そのような問題を抱えながらも、二重盲検試験により効果の証明された健康食品もあるので<sup>13)</sup>、健康食品や漢方薬の効果を証明することが今後期待される。また、本報告で試みた群間比較なども考慮されたい。

## まとめ

Ferulic acid と garden angelica 根抽出物製剤 ANM176™ が AD 患者の認知機能に及ぼす影響を検討した。AD 患者 143 名に ANM176™ を 9 ヶ月間投与した。MMSE および

ADAS-Jcogにより認知機能を評価した。既存の報告による進行度と比較して、ADAS-Jcog得点の上昇が抑えられ、認知機能低下を防いだと考えられる。対象を開始時MMSEおよびADAS-Jcogにより重症度別に分類した。MMSE24点以上あるいはADAS-Jcog20点未満の比較的軽度例は比較的高度例と比較して、9ヶ月後の悪化が有意に抑制された。65歳以上の高齢発症例では若年発症例よりADAS-Jcog得点の有意な改善が認められた。Donepezil非併用例は併用例より、6ヶ月後のADAS-Jcog得点変化が有意に低下していた。ANM176<sup>TM</sup>は比較的軽度・高齢発症・donepezil非併用のAD患者での効果が期待できる。

#### 謝辞

本研究において、精力的に認知機能検査を行って下さいました、きのこエスポール病院吉村拓哉先生および統計計算について、ご教示賜りました洛和会音羽病院神経内科猪野正志博士に深く感謝致します。

#### 文献

- 1) Kim JH et al: A three month placebo-controlled clinical trial of INM176 in the old aged subjects with memory impairment. J Korean Neuropsychiatr Assoc 42:254-262, 2003.
- 2) 稲永和豊ほか：老年期認知障害の当帰芍薬散による治療効果. Progress in Medicine 16:293-300, 1996.
- 3) Yan JJ et al: Protection against  $\beta$ -amyloid peptide toxicity in vivo with long-term administration of ferulic acid. Br J Pharmacol 133:89-96, 2001.
- 4) Hsieh MT et al: Effects of ferulic acid on the impairment of inhibitory avoidance of performance in rats. Planta Med, 68:754-756, 2002.
- 5) Jin Y et al: Effects of sodium ferulate on amyloid-beta-induced MKK3/MKK6-p38 MAPK-Hsp27 signal pathway and apoptosis in rat hippocampus. Acta Pharmacol Sin 27:1309-1310, 2006.
- 6) Jin Y et al: Sodium ferulate prevents amyloid- $\beta$ -induced neurotoxicity through suppression of 38 MAPK and upregulation of ERK-1/2 and Akt/protein kinase B in rat hippocampus. Acta Pharmacol Sin 26:943-951, 2005.
- 6) Stern RG et al: A longitudinal study of Alzheimer's disease: Measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. Am J Psychiatry 151: 390-396, 1994.
- 7) Caro JJ et al: Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD) based on need for full-time care. Neurology, 57:964-971, 2001.
- 9) Doody RS et al: Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. Arch Neurol 58:427-433, 2001.
- 10) Homma A et al: Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease: 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. Dement Geriatr Cogn Disord 11:299-313, 2000.

- 11) Koedam EL et al: Early-onset dementia is associated with higher mortality. *Dement Geriatr Cogn Disord* 26:147-152, 2008.
- 12) Takada Y et al: Nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection by donepezil against glutamate neurotoxicity in rat cortical neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, 306: 772-777, 2003.
- 13) 東口高志ほか: C型慢性肝炎に対する *Lentinus edodes mycelia*-enriched Diet (L・E・M)の有効性および安全性に関する臨床的研究. *生物試料分析化学会誌*, 31:204-214, 2008.