

アルツハイマー型老年期認知症に対する
「ヤマブシタケ子実体」食品、「山伏乃賜玉®」の臨床効果

大友英一¹⁾、清水通隆²⁾、小松靖弘³⁾

社会福祉法人浴風会、浴風会病院¹⁾、東京都

杉並区高井戸西 1-1-2-1、168-8535

サン・バイオケミカル株式会社²⁾ 東京都

中央区新川 2-2-1-314、104-0033

金沢医科大学 代替基礎医学講座³⁾ 石川県

河北郡内灘町大学 1-1、920-0293

はじめに

高齢化と共にアルツハイマー型老年期認知症の増加は確実で有り、本症への対応が 21 世紀の最大の医学的、社会的課題の一つである。

アルツハイマー型老年期認知症の原因は不明であるが、抗認知症の医薬品開発が各国で進められている。現在、我が国で唯一認可されている抗認知症医薬品はアリセプトである。一方では、少しでもアルツハイマー型老年期認知症に効果を示す物については可能な限り臨床で試めしてみる事が望まれる。この様な観点から本調査で取り扱った「山伏乃賜玉®」(サン・バイオケミカル株式会社、東京都中央区新川 2-2-1、製造販売)は食用キノコであるヤマブシタケから作られた栄養食品(健康補助食品)である。ヤマブシタケは中国では宮廷の薬膳料理に使われた食材として知られている。科学的には河岸^{1,2)}らがヤマブシタケから神経成長因子の産生を促進させる効果を持つ化合物、ヘリセノン(hericenone)類、エリナシン(erinacine)類の存在を明らかにし、さらに動物試験においてエリナシン A の経口摂取試験で脳組織の一部で NGF が顕著に増加することを観察している³⁾。また、藤原^{4,5)}らは詳細にその生物学的作用を報告しており、興味あるキノコである。

アルツハイマー型老年期認知症については種々のコホート研究が行われており、魚を多く食べる食生活ではアルツハイマー型老年期認知症の発症が少ないことが認められ、アルツハイマー型老年期認知症と生活習慣とが関連する可能性が報告されている。従って、アルツハイマー型老年期認知症は生活習慣の改善により予防可能な疾患の可能性が考えられる事から有効な予防手段となる食品の検索も精力的に進められている。

筆者は少数のアルツハイマー型老年期認知症患者に対する「山伏乃賜玉®」の効果を認め、更に、他の医療施設との共同調査において同様な結果を観察し

ている。また、笠原⁶⁾らは高齢障害者（脳血管障害、パーキンソン病、脊髄小脳変性症など）に対し、対照に比較して有意な改善効果も報告している。

今回、「山伏乃賜玉®」のアルツハイマー型老年期認知症患者に対する効果について初期的臨床試験を実施し、その有効性、有用性を明確にするために本研究を企画し、検討したので報告する。

対象と方法

対象

1. 初期的臨床試験

社会福祉法人浴風会病院の外来に通院しているアルツハイマー型老年期認知症患者7例（男5例、女2例）であり、年齢は74～89歳（平均82歳）であった。これらの患者は一般的には軽症例と判断され機能的自立度評価 FIM (Functional Independence Measure) はコミュニケーション及び社会的認知の項のみに問題があるレベル、4～5の段階で、他の FIM の項目には殆ど問題の少ないか、無い例であった。

2. 本臨床試験

対象は社会福祉法人浴風会、浴風会病院の外来に家族が付き添って通院しているアルツハイマー型老年期認知症患者で本調査への参加について家族が同意している症例で有る。アルツハイマー型老年期認知症の診断はDSM-IV-TRの基準に従って行った。また、重症度はやはり、この基準に従い、軽度から中等度の症例である。症例の総数は18例で、男性が10例、女性は8例であった。年齢は66歳から86歳で、平均は74.4±6.9歳である。

方法

少なくとも3ヶ月間、臨床症状の変化が認められなくなった18例である。「山伏乃賜玉」1.5gを朝、夕2回、3ヶ月間投与した。

効果判定

筆者がアルツハイマー型老年期認知症の中核症状と言っている記銘力、記憶力、判断力、見当識障害、計算力障害などの評価は Mini-Mental State Examination(MMSE)により行った。また、周辺症状の評価は同居する家族、ショートステイなどに際し、接する機会がある介護士などが本剤服用後に観察した患者の言動を聞き取り調査により、また来診時の医師への対応の変化などにより行った。

投与前後の MMSE 点数の変化については、1～5 点の上昇は有効、変動の無い場合は無効とし、点数が 1～5 低下した場合を悪化と判定した。なお、1 点の上昇例については家族からの聞き取り調査を行い、最終判定を行った。また、本剤投与前後で各種臨床検査（血液生化学的検査、尿、糞便検査、心電図検査など）を行った。

統計処理

統計処理は関連のある 2 群の順位尺度差の検定をウイルコクソン符号付順位検定法 (Wilcoxon signed ranks test) を用いたノンパラメトリック検定で行い、危険率 5% 以下 ($p \leq 0.05$) をもって“有意差有り”とした。尚、この治療研究は社会福祉法人浴風会病院の治験委員会の承認を受けている

結果

1. ヤマブシタケの有効性に関する初期的試験

筆者が認知症の中核症状と命名している狭義の知的状態の MMSE では、1 例において 15 点から 22 点に上昇し、著効を示した例を除き、明確な MMSE の全般的な変化は認められなかった。しかし、表 1 に示したように筆者が周辺症状と命名している意欲低下・無関心・自発性・鬱状態・幻覚・妄想、異常行動・徘徊等には殆どの例で何らかの好ましい改善が認められた。

2. 本臨床試験

この初期的臨床試験研究において「山伏乃賜玉」は認知症患者に周辺症状の改善が確実に見られたので症例数を増やし、本臨床試験を試みた。

臨床症状の改善は周辺症状を中心に認められた。MMSE の値について、「山伏乃賜玉®」投与前後の物を表 2 に示した。表から解るように改善を示した患者は 18 名中 11 例 (61.1%)、無効は 5 症例 (22.2%) および悪化は 2 症例 (11.1%) という結果であった。しかし、ある特定のドメインに反応が大きいと言う事はなかった。表に示したように、MMSE 値の変化は僅かでも点数(1～5 点)の上昇した症例は 14 例(77.8%)、不変は 1 例(5.8%)、低下(1～5 点)は 3 例 (16.7%)であった。MMSE が 1 点上昇した患者は 5 例であった。MMSE が 1 点の改善を示した患者 5 例 (27.8%) の中の 2 例については家族から症状の聞き取り調査を行った結果から改善が認められた事から有効症例とし、他 3 例は無効症例とした。

有効と判断された 11 例、悪化、無効と判断された 7 例の MMSE の「山伏乃賜玉®」投与前後の変化を図 1 に示した。図から解るように、改善を示した症

例のMMSE の変化は明確であった。一方、症状改善が認められなかった症例では図からも解るように、MMSE の悪化が3例、無変化が1例であり、またMMSE が1点の上昇数値を示した3例については家族、介護者からの聞き取り調査の結果、症状の改善効果が有ったとは判断できなかつたため、これらは無効症例とした。

改善を示した臨床周辺症状は初期的試験で見られたように①判断力、理解力がやや普通に近づいたと考えられる。②性格が穏やかになった、③明るく積極的となった、④表情が明るくなった、⑤積極的に外に出かけるようになった、⑥買物がまともになった、⑦動作が少し早くなった、⑧他の人との対話が多くなった、⑨昔の几帳面さがやや戻った、⑩幻覚、妄想が少なくなったなどであった、これらの変化はいずれも同居している家族、あるいは介護士が観察した結果である。更に、外来における医師への対応が明るくなり、また対応が早くなった症例も経験された。

一方悪化したと言えるのは、①記憶力の低下が少し進んだ者がいた。②いろいろな事に積極性が少なくなったなどであった。

尚、表として示していないが、同時に実施した一般血液生化学的臨床検査、尿検査、心電図検査結果から摂取前後で異常検査値は認められず、また心電図パターンに特別な変化は認められず、「山伏乃賜玉®」安全性の高い栄養食品である事が確かめられた。

患者18名のMMSE 値の結果について統計処理をしたところ、同順位補正後の p 値が 0.0208 であることから「山伏乃賜玉®」摂取前後では有意 ($p < 0.05$) に差があった。

考察

アルツハイマー型老年期認知症の原因は未だ不明な点が多く、その原因究明の研究が世界的に進められている。治療薬の開発も活発に進められているが、この疾患を完治させる薬剤は未だ開発されていないのが現状である。有効な薬剤が開発されていない事と、アルツハイマー型老年期認知症は食生活を中心とする生活習慣との関連から予防可能な疾患の可能性が考えられる事から有効な予防手段となる食品の検索も精力的に進められている。このような状況にあつて、古く中国で宮廷の薬膳料理に使われた食材として使われていたヤマブシタケが注目されている。本キノコについて河岸^{1,2)}らは神経成長因子の産生を促進させる効果を持つ化合物、ヘリセノン (hericenone) 類、エリナシン (erinacine)

類の存在を明らかにした。更に河岸ら³⁾はラットを用いた試験でエリナシンAの経口投与により海馬、青斑組織のNGF量が顕著に上昇することを報告した。また、藤原^{4,5)}らは脳梗塞モデル動物を用いてその薬理学的作用について詳細に報告しており、ヤマブシタケは臨床医学的にも興味のある食用キノコと考えられる。

この様な事実から筆者は栄養補助食品として市販されているヤマブシタケ子実体粉末食品（商品名：「山伏乃賜玉®」、サン・バイオケミカル株式会社（東京都中央区新川 2-2-1 製造販売）の臨床効果に付いて明らかにする事を目的に今回の研究を企画し、結果で述べたように臨床研究で本製品は軽度の認知症患者の周辺症状に対して有意差を以て改善する事が明らかになり、アルツハイマー型老年期認知症患者の治療、予防に有効であると考えられた。

ところで、筆者は今回の臨床研究の他に、本結果を基に更に、症例数を増やし、また他の施設においても同様の結果が得られるか、否かについて確認する臨床試験研究を試みた。その試験においても同様に試験参加者は1日3g（朝夕食後それぞれ1.5gずつ）を服用して、3ヵ月後の認知症の重症度・その他の症状について投与前のそれと比較した。

即ち認知症薬剤治療が継続されているアルツハイマー型認知症患者で社会福祉法人浴風会病院及び他の医療施設の入院患者及び特別養護老人ホーム入所のアルツハイマー型老年期認知症例で検証した。対象症例は21例（男7例、女14例、平均年齢85.5歳±6.6歳、71歳～98歳）であった。認知症の診断、重症度判定にはMini-Mental State Examination(MMSE)、改訂長谷川式簡易知的機能検査スケール(HDS-R)、臨床的認知度評価尺度(Clinical Dementing Rating, CDR)等を使用した。重症例は15例、中等症は4例、軽症2例であった。

また、この臨床試験参加の患者は認知症の薬物療法を行っていたが、症状の変化が3か月以上に渡って見られなくなった症例であった。この予備的臨床試験結果では中核症状である記銘力・記憶力障害等の明らかな改善は認められなかった。しかし、投与前後でMMSEの施行可能であった10例では点数の増加は1から2点に終わったが、点数の減少した例はなかった。周辺症状の改善は14例(66.7%)に認められ、無効4例19.1%、悪化3例(14.2%)であった。重症度別の改善度は重症例71.4%、中等症別では75%、軽症例で50%であった。改善した症状は意欲低下・無関心・自発性・うつ状態・幻覚・妄想、異常行動・徘徊などであった。尚1例の異常性の強い例ではこれが消失し、服用後は性格が変わったように穏やかになった。この試験でも特筆すべき副作用は認められず臨床検査上も特に問題となる変化はなかった。

この様に今回の臨床研究と予備的臨床研究で明らかのように、本栄養食品には

アルツハイマー型老年期認知症の症状改善に一定の有用な効果を示す作用があると判断された。しかし、その詳細な作用機序は不明であり、今後の研究によって明らかにされなければならない。これまでに作用機序の一つとしてヤマブシタケ子実体には抗酸化作用、血小板凝集抑制作用の有る事も報告されており⁴⁾「山伏乃賜玉®」についても抗酸化活性について検討したところ、明確な抗酸化活性を認めており（データ未発表）、これらの作用も脳保護作用に寄与してアルツハイマー型老年期認知症の症状改善の作用に関わっているものと考えられた。

また、神経細胞は周知の様に刺激、情報を身体全体に伝達している細胞である。このために神経細胞は長い神経突起を有して他の細胞と連絡し、その役割を果たしている。この様な特殊な機能を支えているのが神経栄養因子（**neurotrophic factor, NTF**）と呼ばれるものである。この NTF の詳細な機能については不明のところが多いが、この NTF の中で最もよく特性が解明されている物質として神経成長因子、**Nerve Growth Factor(NGF)**と呼ばれるものがある。NGF は末梢交感神経細胞、知覚神経細胞、記憶や学習に関係する前脳基底核コリン作動性神経細胞、コリン作動性神経細胞等の分化促進、生存、機能維持作用を有するとされている。^{7~10)}この神経路はアルツハイマー型老年期認知症で障害されている神経路とよく似ている。この様な事から NGF がアルツハイマー型老年期認知症と関連が深く、原因として NGF の欠乏を考える説も出現している。この NGF に関してヤマブシタケが含有しているヘリセノン、エリナシンには NGF の合成を促進させる効果が報告されている^{1, 4)}。また、これらの化合物はラットの試験では経口摂取により脳関門を通過して海馬、青斑組織で NGF の産生を促進することが認められている³⁾。この様な事から「山伏乃賜玉」は NGF を介してアルツハイマー型老年期認知症の病変を予防あるいは発現抑制に働き、臨床症状の改善に関与している可能性が強いと考えられる⁹⁾。

ヤマブシタケには長い食経験が有り、副作用は特に認められず、安心、安全な食品である事が確認され、今回の介入試験でアルツハイマー型老年期認知症に統計学的に有意差を持って「山伏乃賜玉®」に有効性を認めた事は今後更なる基礎、臨床研究を行い、有効性について詳細に検証していく価値のある食品と言える。

尚、今回は敢えて非投与群の対照群を設けていない。それは、筆者らの経験からアリセプトを投与して 3 ヶ月間が経過して、その症状に全く改善を認めていない認知症患者にそれ以上の期間、同様の薬剤を継続投与して症状が改善した症例は観察していない事と、また食品であるヤマブシタケに相当する対照食品が存在しない事から対照群を設定する事が出来なかったからである。

結論

アルツハイマー型老年期認知症に対し「ヤマブシタケ」粉末食品である「山伏乃賜玉」を3ヶ月投与し投与前と比較した。その結果、中核症状では知的機能の評価方法と云い得るMMSEで僅かであるが点数の増加を認めた。又周辺症状であるうつ状態・幻覚・妄想・徘徊等症状の改善を認めた。副作用はなく本剤はアルツハイマー型老年期認知症に積極的に投与を試みてよいものと結論される。

謝辞

本試験の統計学的処理に付きましてご協力を頂き、また貴重なご助言を賜りました秋田大学名誉教授、吉崎克明先生に深謝いたします。

参考文献

- 1 河岸洋和:キノコの機能性とそれを司る物質. Food Style, 21: 70-73, 2003
- 2 河岸洋和:キノコ由来の細胞機能調節物質. Nippon Nogeikagaku Kaishi 68:1671-1667, 1994
- 3 河岸洋和:キノコからの生体機能分子の探索. 化学工業、57:783—787、2006
- 4 藤原道弘:山伏茸機能性食品の品質と薬理作用. 福岡大学 薬学部 臨床疾患薬理学教室, 2004 (11月6日)
- 5 藤原道弘、他:ヤマブシタケの脳神経保護効果. Food & Food Ingredients J. Jpn, 211: 141-147, 2006
- 6 笠原浩一郎、他:ヤマブシタケの高齢障害者への効果. 群馬医学, 78(別冊) 77-81 (平成13年12月1日)
- 7 古川昭栄、石川美子: Pandysautomia その基礎と臨床、自律神経細胞と成長、機能維持、修復と神経成長因子。神経進歩、33:237-248、1989
- 8 古川昭栄、河岸洋和: 神経成長因子 (NGF) の生理的意義とその合成促進物質 化学と生物、29: 640-646、1991

9 Whitemore SR & Seiger A.: The expression, localization and functional significance of beta nerve growth factor in the central nervous system.

Brain Res, 12: 439-464, 1987

10 Hepler DJ, et al: Lesions in nucleus basalis magnocellularis and medial septal area of rats produce qualitatively similar memory impairments. J.Neurosci. Apr. 5(4):

866-873, 1985

表 1.

痴呆の進行が遅くなった	2 例
徘徊が消失した	1 例
外出先から迷うことなく帰宅出来るようになった	1 例
性格が穏やかになった	1 例
怒りっぽさが軽減した	1 例
整理整頓など几帳面な性格に戻った	1 例

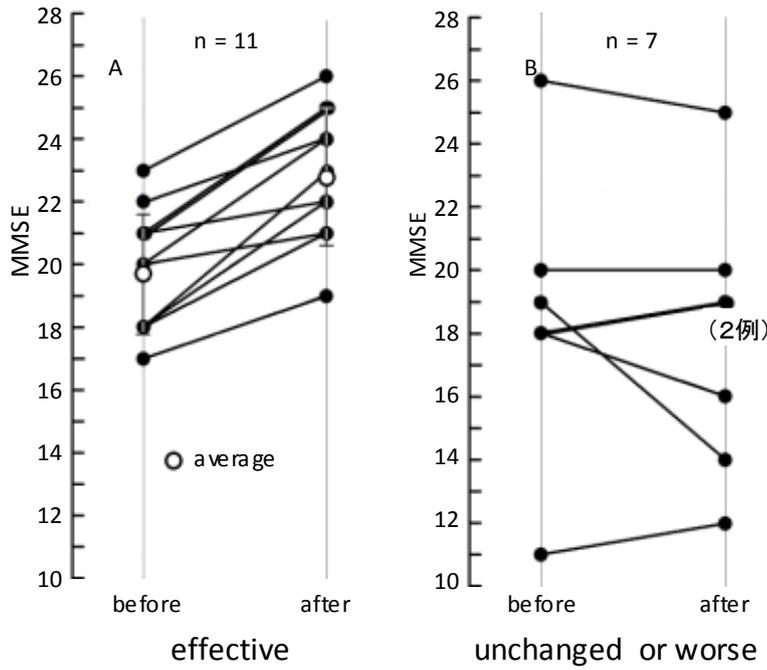
予備臨床試験 7 名に見られたヤマブシタケ摂取後の周辺症状の改善例

表 2.

	患者		MMSE			判定
		年齢	摂取前	摂取後	前後の差	
1	A (F)	66	22	24	2	有効
2	B (F)	69	18	23	5	有効
3	C (M)	86	21	25	4	有効
4	D (M)	87	20	20	0	無効
5	E (M)	80	18	22	4	有効
6	F (M)	79	11	12	1	無効
7	G (F)	72	20	24	4	有効
8	H (F)	80	18	19	1	無効
9	I (M)	64	26	25	-1	悪化
10	J (F)	81	18	16	-2	悪化
11	K (M)	81	23	26	3	有効
12	L (M)	73	19	14	-5	悪化
13	M (F)	80	18	21	3	有効
14	N (F)	69	21	25	4	有効
15	O (M)	84	18	19	1	無効
16	P (M)	80	21	22	1	有効
17	Q (M)	79	20	21	1	有効
18	R (F)	84	17	19	2	有効

患者の年齢、「山伏乃賜玉®」投与前後の MMSE 値の変化

☒ - 1



有効例(A)並びに無効例または悪化例(B)のMMSE変化