論文

フェルラ酸，α-グリセロホスホコリン，イチョウ葉エキスおよびビタミンＣを含む錠剤の６か月摂取が軽度認知障害を有する高齢者に与える影響 －無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験-

石井 有理*・松岡 小百合*・江田 諭司*・大濱 寧之*・由井 慶*・矢部 真**・板東 邦秋**

Effects of supplement contained ferulic acid, alpha-glycerophosphocholine, Ginkgo biloba extract and vitamin C on the cognitive function of the elderly with mild cognitive impairment -A randomized double-blind, placebo-controlled, parallel group comparative clinical study-

Yuri Ishii*, Sayuri Matsuoka*, Satoshi Eda*, Yasuyuki Ohama*, Kei Yui*, Makoto Yabe**, Kuniaki Bandoh**

要約 軽度認知障害（MCI）を有する65歳以上の男女を対象に，フェルラ酸，α-GPC（α-グリセロホスホコリン），イチョウ葉エキスおよびビタミンＣを含有する製剤（Active）の影響を無作為化プラセボ対照二重盲検並行群比較試験により検討した．その結果，摂取後６ヶ月の時点でMMSEスコアの変化量がPlacebo群は-0.61±0.54であったのに対し，Active群は0.57±0.38であり，両群間で差のある傾向が示された（p=0.069）．さらに，65歳以上75歳未満の部分集団解析ではPlacebo群，Active群のMMSEスコアの変化量はそれぞれ-0.25±0.41，1.20±0.44であり両群間で有意な差が確認された（p=0.0495）．また，MCIに関連する自覚症状の変化では，「自信がもどってきた」，「なんとなく感じる不安や心配が減った」，「外にでる機会が増えた」，「買い物や約束などをうっかり忘れる事が減った」という質問に対し，「すごく感じる」「やや感じる」の回答率がActive群において有意に高いもしくは高い傾向を示した．これらの結果から，本製剤がMCIを有する高齢者における認知機能の改善および自覚症状に対し有効である事が示唆された．

Keywords：サプリメント，MCI，RCT，MMSE，フェルラ酸

1. はじめに

65歳以上の高齢者の認知症患者数と有病率の推計についてみると，2012年は認知症患者数が462万人と65歳以上の高齢者の７人に１人（有病率15.0%）であったが，2025年には５人に１人になると見込まれている1)．また，認知症の発症予備軍であると考えられている軽度認知障害（Mild Cognitive Impairment，以下MCI）を有する65歳以上の高齢者が，2012年の段階で約400万人と推計されており，認知症患者と合わせると65歳以上の３人に１人が認知症とその予備軍に該当するといわれている2,3)．MCIの概念はPetersonらのグループが提唱したものが我が国でも最も一般的に用いられている4)．認知症の根本的な治療法が確立されていない現状を踏まえ，認知症へのコンバート率が高いMCIの段階を早期に見極め，早期介入を行う事が重要であると考えられている．

MCIの早期介入の手段の１つとして機能性成分を含む食品の利用がある．イネや小麦などに多く含まれるフェルラ酸は高い抗酸化作用があり5)，Aβ42オリゴマーの形成阻害6)，アルツハイマー病モデル動物でのβアミロイド蓄積抑制および認知機能改善作用7,8)，アミロイド注入ラットでの細胞死抑制作用9)，神経幹細胞増殖作用10)，アセチルコリンエステラーゼ阻害活性11)，タウタンパク質のリン酸化抑制作用が報告されている12)．また，フェルラ酸とガーデンアンゼリカ抽出物を配合した製剤を被験食品としたオープン試験における，アルツハイマー型認知症に対する有用性が報告されている13)．α-グリセロホスホコリン（以下，α-GPC）は，生体内で神経伝達物質であるアセチルコリンに変換されるとともに脳血液関門を通過する事から，アセチルコリンの前駆体であり，脳へのコリン補給体として利用されている14,15)．α-GPCは血管性認知症やア

2017年６月20日受付，2018年５月７日受理
＊ 株式会社ファンケル 総合研究所
FANCL Research Institute, Fancl Corporation
＊＊ 医療法人順神会 ばんどうクリニック
Bandoh Clinic, Jyunshinkai Medical Corporation

ルツハイマー型認知症だけではなく若い健常者や中年，高齢者の脳機能の改善が報告されている 16-19). イチョウ葉エキスは, フラボノイド配糖体やテルペンラクトンを含み, 血小板凝集抑制作用，抗酸化作用，神経保護作用 22-25), βアミロイド神経原線維の形成抑制および毒性低下が報告されている 26,27). また, 臨床試験も多数報告されており, 認知症の精神神経症状，特に無関心，睡眠／夜間行動，うつ，異常行動に対する有効性が報告されているが，認知障害または認知症に関する有用性については一貫する結果は示されていない 29-31). ビタミン C は強い抗酸化作用を有するほか，フェルラ酸との組み合わせによる SOD 活性, ATP 産生の亢進などが報告されている 32). そこで，我々はこれらの成分を複合的に配合した製剤を開発し，MCI に対する有用性を検証したので報告する.

2. 方法と対象

2.1 倫理

本試験は, 倫理的, 科学的及び医学的妥当性の観点から, 中央倫理審査委員会（医療療法人社団心和会 足立共済病院治験審査委員会）において審査され, 承認（2016 年 1 月 28 日承認）を得て実施した. 本試験は，ヘルシンキ宣言に則り,「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した. 対象者に対して試験実施前に同意説明文書を用いて説明を行い, 対象者本人の自由意思に基づいた同意を文書により得て試験に組み込んだ. 本試験は, 医療法人順神会ばんどうクリニックにて 2016 年 3 月から 11 月の期間に実施した.

2.2 対象

被験者は年齢 65 歳以上の男女の内, 以下の 1)～6)の選定基準を満たし, 除外基準に抵触しない者とした. 選定基準は 1)記憶障害の訴えが本人又は家族から認められている, 2)日常生活動作は正常, 3)全般的認知機能は正常, 4)年齢や教育レベルの影響のみでは説明できない記憶障害が存在する, 5)認知症ではない（CDR≦0.5）, 6)MMSE スコアが 22 点～26 点, ADAS-Jcog 合計スコア 5～15 点のどちらか一方もしくは両方を満たす者, とした. 除外基準は, 1)認知機能および認知症の予防・改善を目的とした医薬品（コリンエステラーゼ阻害薬（アリセプト, レミニール，イクセロンパッチ, リバスタッチパッチ）, NMDA 受容体拮抗薬（メマリー）, 脳循環代謝改善薬（サアミオン，セロクラール，ケタス，ルシドリール））を使用中または使用予定の者, 2)認知機能および認知症の予防・改善を目的とした漢方薬（抑肝散, 四物湯, 当帰芍薬散, 当帰建中湯, 補中益気湯, 紫雲膏, 当帰湯など）を常用している者, 3)認知機能および認知症の予防・改善を目的とした健康食品（フェルラ酸, DHA, フォスファチジルコリン類, アラキドン酸, イチョウ葉, フォスファチジルセリン, クルクミンなどが含まれている製品）を常用している者, 4)認知機能に影響を及ぼす精神疾患（統合失調症, 躁病, うつ病, 重篤な心疾患, 薬物によるせん妄, アルコール依存など）を患っている者（ただし, 過去に患い, 現在, 完治している者は除外としない）, 5)精神症状（錯乱, 幻覚, 妄想, 異常行動など）により抗精神病薬の治療を受けている者, 6)認知機能に影響を及ぼす代謝性疾患（甲状腺機能低下, ビタミン B12 低下など）を患っている者, 7)肝疾患, 腎疾患を患っている者または腎機能が低下している者（eGFR≦20 mL/min）, 8)2 型糖尿病で HbA1c>8.4%, インスリン療法中またはインスリン分泌促進薬を服用されている者, 9)慢性閉塞性肺疾患の方で在宅酸素療法中または％FEV1<30％の者, 10)本態性高血圧または高脂血症（脂質異常症）でコントロール不良の者, 11)10 年以内に頭部外傷を負い, 手術や入院した者, 12)過去に脳出血, クモ膜下出血, 心肥大・心不全, 虚血性心疾患, 腎硬化症, 大動脈解離, 脳梗塞を患った事がある者, 13)悪性腫瘍の治療を受けている者, 14)本試験以外の臨床試験やモニター（食品, 医薬品, 化粧品, 塗布薬）に参加中の者または参加予定の者, 15)その他, 試験責任医師が被験者として不適当と判断した者, とした.

2.3 試験食品

試験食品は被験食品と対照食品の 2 種類とした. 被験食品は 1 日摂取量 6 粒中に, 有効成分としてフェルラ酸 300 mg, α-GPC 150 mg, イチョウ葉エキス 120 mg, ビタミン C80 mg を含む錠剤（以下, Active）とした. 対照食品は上記の有効成分を含まず, 被験食品に使用した賦形剤のみを使用し重量, 外観ともに被験食品と区別のつかない製剤（以下, Placebo）とした. なお, 各試験食品は 1 日分をアルミ個包装に充填し, 摂取方法は 1 日 1 回 1 包（6 粒）を朝食後に水と共に摂取させた.

2.4 評価

試験は無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験で, 摂取期間は 6 ヶ月とした. 背景調査として, 生年月日, 性別, MCI に対する通院歴, MCI に対する現在の治療方法, その他の疾病歴（現病歴）, 服薬中の医薬品, 常用しているサプリメント, 運動習慣, 登録時もしくは直近のデータがある場合は脳 MRI を元にした脳萎縮の程度（normal, mild, moderate, severe）を調査した.

摂取前, 摂取 3 ヶ月後および摂取 6 か月後に, 認知機能を評価する神経心理検査として世界スタンダードな手法の内, 簡便で主にスクリーニングの目的で用いられている Mini-Mental State Examination（以下, MMSE）と 33), 主にアルツハイマー型認知症の認知機能障害を評価する日本語版 Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale（以下, ADAS-Jcog）の 2 種類の検査を実施した 34, 35). これらの検

査結果および被験者の状態を総合して摂取 3 か月後および摂取6か月後の時点で全般改善度を4段階(軽度認知障害が著しく改善した，軽度認知障害がやや改善した，変化なし，認知機能に低下がみられた)で医師が評価した．さらに，摂取 6 ヶ月後にMCIに関連すると思われる日常の心理・行動に関するアンケート(以下，自覚症状アンケート)を実施した．安全性については，各被験者について 1. 安全(試験期間中に有害事象が認められなかった．あるいは有害事象が見られたが試験食品との因果関係はなし)，2. 安全でない(摂取期間中に副作用が見られた)3. 安全性不明(試験期間中に有害事象が見られたが因果関係が不明であった)のいずれかの評価を行った．主要評価項目は試験責任医師による全般改善度とし，副次評価項目はMMSEスコア， ADAS-Jcogスコアおよび自覚症状アンケートとした．

試験期間中は，生活習慣(食事内容，運動習慣，職業・職種など)を大きく変更しない事，体調不良や疾患などで医療機関を受診した場合は次回問診時に医師に報告する事，新たなサプリメントの使用を禁止する事，脳機能改善を目的とした医薬品(漢方を含む)を使用しない事および検査前日は暴飲暴食を控え十分な睡眠をとり禁酒する事，を指示した．

2.5 統計解析

有効性の解析集団は，割付後 1 度でも試験食品を摂取し，3か月後または6か月後のデータが1つ以上ある者とした．また，安全性の解析集団は割付対象者全員とした．検定はノンパラメトリックな項目の群間比較は Wilcoxon の順位和検定またはカイ 2 乗検定，パラメトリックな項目の群間比較は student t-test，群内比較は paired t-test を用いた．統計解析は，JMP11.1.1(SAS)を用いて実施し，有意水準は両側検定で5%未満とした．

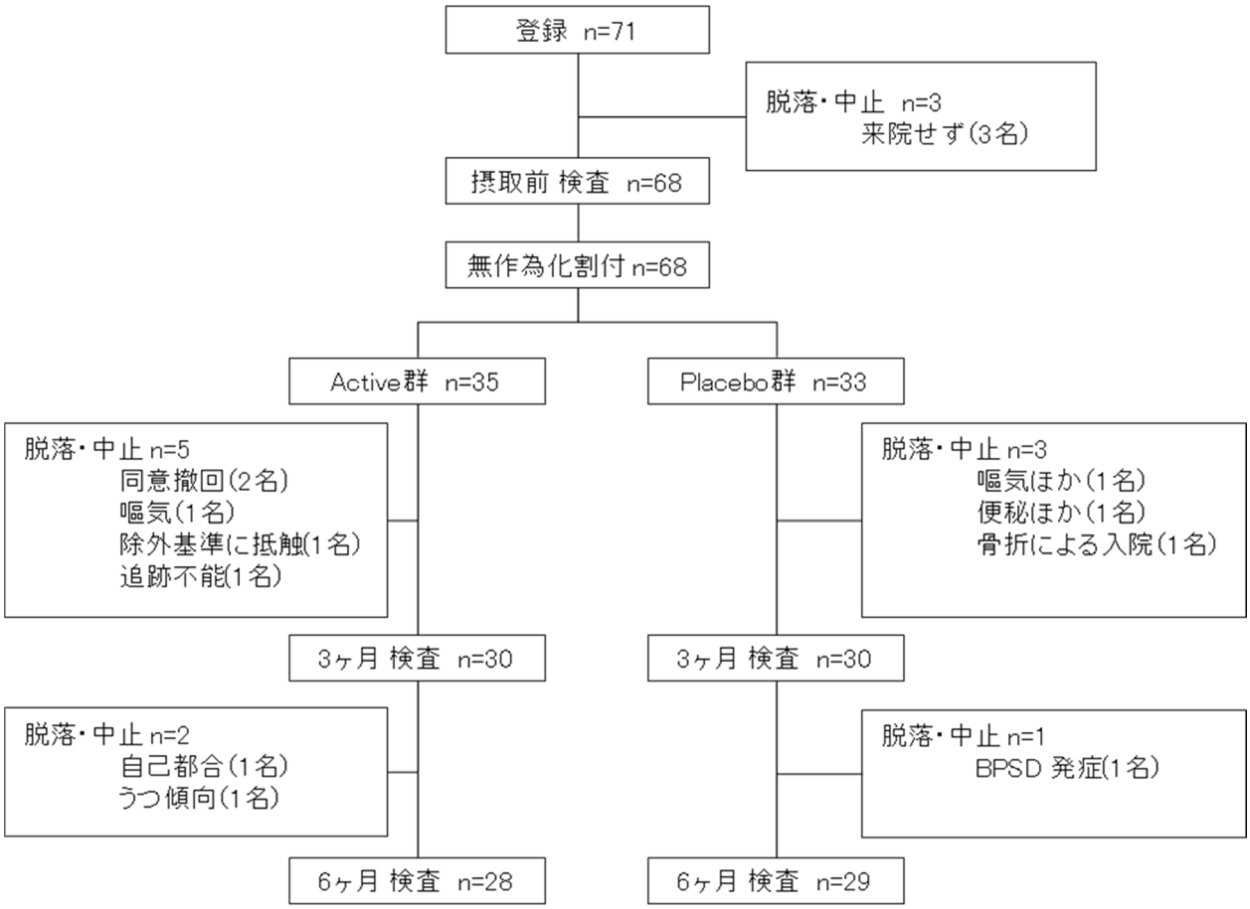

図1 試験のフローダイアグラム

3. 結果

本試験の被験者のフローダイアグラムを図 1 に示した. 登録被験者数は 71 名, その内 3 名が割付前に自己都合により脱落した為, 割付対象者は 68 名であった. 介入開始後に Active 群において 5 名が脱落・中止(同意撤回(2 名), 嘔気(1 名), 除外基準に抵触(1 名), 追跡不能(1 名)), Placebo 群において 3 名が脱落・中止(嘔気・爪の化膿(1 名), 便秘・肺炎・逆流性食道炎(1名), 骨折による入院(1名))し, 3ヶ月検査受験者は Active 群が 30 名, Placebo 群が 30 名であった. さらに, 6ヶ月の検査前に Active 群の 2 名が脱落・中止(自己都合, ストレスによるうつ傾向で認知機能低下のため中止), Placebo 群の 1 名が脱落・中止(ストレスによる認知機能低下および BPSD 発現のため中止)となり, 6ヶ月検査受検者は Active 群が 28 名, Placebo 群が 29 名であった. なお, MMSE については 2 件欠損値があった為, 解析対象は 3ヶ月の時点で Active 群 30 名, Placebo 群 29 名, 6ヶ月の時点で Active 群 28 名, Placebo 群 28 名であった.

68 名の被験者背景を表 1 に示した. Active 群は 35 名(男性 16 名, 女性 19 名)で平均年齢 76.1 歳, Placebo 群は 33 名(男性 9 名, 女性 24 名)で平均年齢 77.3 歳であった. 被験者の内, MCI の診断を受けて 1 年以内の者が 45 名, 2 年～4 年以内が 22 名, それ以上が 1 名であった. 試験食品摂取前の MMSE スコアは Active 群, Placebo 群の順に 26.9±2.2, 27.8±2.1, ADAS-Jcog 合計スコアは 7.1±2.1, 7.0±1.9 でいずれも群間差はなかった.

全般改善度の結果を表 2 に示した. 摂取 6 ヶ月後の時点で軽度認知障害が「著しく改善した」, 「やや改善した」の合計が Active 群では 60.7%, Placebo 群で 51.7%と Active 群の方が高い結果であったが, 3 ヶ月, 6 ヶ月いずれの時点においても群間で有意差はみられなかった.

MMSE スコアと ADAS-Jcog スコアの結果をそれぞれ表 3-1, 表 3-2 に示した. MMSE 合計スコアは摂取前と比較して 6 ヶ月の時点で, Active 群は 26.9±0.4 から 27.5±0.4 に上昇し, Placebo 群は 27.9±0.4 から 27.5±0.5 に低下したが, いずれ

表1 被験者背景

項目	単位	Active (n = 35) mean ± S.D	Min	Max	Placebo (n = 33) mean ± S.D	Min	Max	*P*-value*
年齢	歳	76.1 ± 6.2	65	88	77.3 ± 6.7	65	91	0.449
MCIの通院歴	年	1.0 ± 1.2	0	4	1.6 ± 2.0	0	11	0.128
MMSE	点	26.9 ± 2.2	22	30	27.8 ± 2.1	22	30	0.083
ADAS-Jcog (合計)	点	7.1 ± 2.1	3	13	7.0 ± 1.9	3	12	0.829
脳委縮の程度	人	normal 11 mild:18 moderate:4 severe:1 評価無し:1			normal 9 mild:15 moderate:5 severe:2 評価無し:2			0.523

*:Student t-test, Wilcoxonの順位和検定

表2 全般改善度

評価時期	割付群	単位	全般改善度 認知障害が著しく改善した	やや改善した	変化なし	認知機能に低下がみられた	*P*-value*
3ヶ月	Active (n = 30)	n数	5	12	10	3	0.356
		%	(16.7)	(40.0)	(33.3)	(10.0)	
	Placebo (n = 30)	n数	2	12	13	3	
		%	(6.7)	(40.0)	(43.3)	(10.0)	
6ヶ月	Active (n = 28)	n数	4	13	9	2	0.403
		%	(14.3)	(46.4)	(32.1)	(7.1)	
	Placebo (n = 29)	n数	3	12	10	4	
		%	(10.3)	(41.4)	(34.5)	(13.8)	

* Wilcoxonの順位和検定

も有意な変動ではなく，群間の有意差もなかった．MMSE の下位検査スコアは，時間の見当識において Placebo 群の 6 ヶ月時点で4.8±0.1から4.9±0.1へと有意(p=0.043)に上昇し，場所の見当識において Active 群の 6 ヶ月時点で 4.8±0.1 から5.0±0.0へと有意(p=0.022)に上昇した．また，計算 serial7's においては摂取前値で Placebo 群 4.2±0.2，Active 群 3.1±0.3 と群間で有意差がみられた(p=0.005)．しかし，6 ヶ月の時点では Active 群では 3.1±0.3 から 3.5±0.3 へと上昇し，Placebo 群では4.2±0.2から3.8±0.3へと低下した為(いずれも有意差なし)，6 ヶ月の時点では有意な群間差はなかった．ADAS-Jcogの合計スコアは両群とも3ヶ月，6ヶ月時点で摂取前と比較して有意に数値が改善したが，各評価時期で群間差はみられなかった．ADAS-Jcog の下位検査については，単語再生において両群ともスコアの改善が見られ，Placebo 群は有意な改善，Active 群は改善傾向であったが，いずれの時点でも群間差はなかった．同様に単語再認においても，3 ヶ月時点では両群ともに有意なスコア改善，6 ヶ月時点では Placebo 群のみ有意な改善で，いずれの時点でも群間差はなかった．

MMSE 合計スコアおよび ADAS- Jcog 合計スコアについて，摂取前値からの変化量(⊿)の推移を図 2 に示した．Active 群の⊿MMSE 合計スコアは，3ヶ月の時点では-0.03±0.47 で摂取前からの変化はみられないが，6 ヶ月の時点で 0.57±0.38 とスコアの上昇が見られた．一方，Placebo 群は 3 ヶ月，6 ヶ月の順に-0.48±0.48，-0.61±0.51 と徐々にスコアの低下が見られた．両群を比較すると，6 ヶ月の時点で Active 群は Placebo 群に対し変化量が大きい傾向が確認された(p=0.069)．さらに，前期高齢者(65 歳以上 75 歳未満)と後期高齢者(75 歳以上)

表3-1 MMSEの経時変化

項目	割付群	摂取前	3ヶ月	6ヶ月	P-value* 群間比較 摂取前	群間比較 3ヶ月	群間比較 6ヶ月	群内比較 3ヶ月	群内比較 6ヶ月
MMSE 合計	Active	26.9±0.4	26.8±0.5	27.5±0.4	0.074	0.437	0.955	0.944	0.147
	Placebo	27.9±0.4	27.4±0.5	27.5±0.5				0.321	0.242
時間の見当識	Active	4.7±0.1	4.7±0.2	4.8±0.1	0.699	0.178	0.552	1.000	0.375
	Placebo	4.8±0.1	4.9±0.0	4.9±0.1				0.161	0.043
場所の見当識	Active	4.8±0.1	4.9±0.1	5.0±0.0	0.172	0.179	0.322	0.264	0.022
	Placebo	4.9±0.1	5.0±0.0	5.0±0.0				0.161	0.161
単語再生(物品名の復唱)	Active	3.0±0.0	3.0±0.0	3.0±0.0	0.322	−	−	−	−
	Placebo	2.9±0.1	3.0±0.0	3.0±0.0				0.326	−
注意(計算 Serial 7's)	Active	3.1±0.3	3.1±0.3	3.5±0.3	0.005	0.181	0.580	1.000	0.252
	Placebo	4.2±0.2	3.7±0.3	3.8±0.3				0.105	0.118
単語再認(物品名の想起)	Active	2.4±0.1	2.3±0.2	2.4±0.2	0.579	0.243	0.212	0.489	0.857
	Placebo	2.3±0.2	2.0±0.2	2.0±0.2				0.255	0.213
物品呼称	Active	2.0±0.0	2.0±0.0	2.0±0.0	−	−	−	−	−
	Placebo	2.0±0.0	2.0±0.0	2.0±0.0				−	−
文章復唱	Active	1.0±0.0	1.0±0.1	1.0±0.0	1.000	0.706	0.561	0.712	1.000
	Placebo	1.0±0.0	1.0±0.0	0.9±0.0				1.000	0.573
観念運動(3段階の口頭命令)	Active	3.0±0.0	2.9±0.1	3.0±0.0	−	0.673	−	0.326	−
	Placebo	3.0±0.0	3.0±0.0	3.0±0.0				0.326	−
読解(書字命令)	Active	1.0±0.0	1.0±0.0	1.0±0.0	0.322	0.313	−	0.326	0.326
	Placebo	1.0±0.0	1.0±0.0	1.0±0.0				0.326	−
文章書字	Active	0.9±0.0	1.0±0.0	0.9±0.1	0.647	0.561	0.397	0.573	0.326
	Placebo	0.9±0.1	0.9±0.0	0.9±0.0				0.663	0.573
構成行為(図形模写)	Active	1.0±0.0	0.9±0.0	1.0±0.0	0.561	0.582	0.322	0.326	1.000
	Placebo	0.9±0.0	1.0±0.0	1.0±0.0				0.573	0.326

mean ± S.E.，*：群間比較 student t-test，群内比較 paired t-test(vs 0w)

表3-2 ADAS-Jcogの経時変化

項目	割付群	摂取前	3ヶ月	6ヶ月	P-value* 群間比較 摂取前	群間比較 3ヶ月	群間比較 6ヶ月	群内比較 3ヶ月	群内比較 6ヶ月
ADAS-Jcog 合計	Active	7.2 ± 0.4	6.0 ± 0.6	5.9 ± 0.5	0.858	0.726	0.758	0.002	0.005
	Placebo	7.1 ± 0.3	6.3 ± 0.6	5.7 ± 0.5				0.010	0.004
単語再生（物品名の復唱）	Active	3.6 ± 0.3	3.2 ± 0.3	3.1 ± 0.3	0.603	0.934	0.662	0.146	0.063
	Placebo	3.8 ± 0.2	3.3 ± 0.2	3.3 ± 0.3				0.027	0.018
口頭言語能力	Active	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	–	–	–	–	–
	Placebo	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0				–	–
言語の聴覚的理解	Active	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	–	–	–	–	–
	Placebo	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0				–	–
自発話における喚語困難	Active	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	–	–	–	–	–
	Placebo	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0				–	–
口頭命令に従う	Active	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.490	0.430	0.618	1.000	0.537
	Placebo	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.1 ± 0.0				1.000	0.264
手指および物品呼称	Active	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	–	0.322	–	–	–
	Placebo	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.0				–	–
構成行為（図形模写）	Active	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.325	0.770	0.828	0.663	0.713
	Placebo	0.1 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1				0.184	0.103
観念運動（5段階の口頭命令）	Active	0.5 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.054	0.560	0.559	0.088	0.133
	Placebo	0.1 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.1 ± 0.1				0.415	0.713
見当識	Active	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.2 ± 0.1	1.000	0.305	0.869	0.057	0.103
	Placebo	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.1				0.070	0.184
単語再認（物品名の想起）	Active	2.3 ± 0.3	1.9 ± 0.3	2.1 ± 0.3	0.883	0.897	0.394	0.034	0.370
	Placebo	2.4 ± 0.3	1.9 ± 0.3	1.8 ± 0.3				0.047	0.030
テスト教示の再生能力	Active	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	–	–	–	–	–
	Placebo	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0				–	–

mean ± S.E., *: 群間比較 student t-test, 群内比較 paired t-test (vs 0w)

で集団を分けた部分集団解析では（図 3），前期高齢者の部分集団において，Active 群の⊿MMSE 合計スコアは 3 ヶ月，6 ヶ月の順に 0.64 ±0.94，1.20±0.51 と徐々に改善が見られたが，Placebo 群は-0.40±0.58，-0.25±0.41 と摂取前値よりも低下していた．群間では，Placebo 群と比較して Active 群の⊿MMSE 合計スコアは有意に高値を示した（p=0.0495）．また，後期高齢者の部分集団においては，Placebo 群では 3 ヶ月，6 ヶ月の順に-0.53±0.67，-0.75±0.70 と徐々にスコアが低下したが，Active 群では 6 ヵ月の時点で 0.22±0.51 と摂取前値のスコアが維持された．⊿ADAS-Jcog 合計スコアについては，両群ともに 3 ヶ月，6 ヶ月の順に徐々にスコアが低下し，各評価時期における群間差はみられなかった．

MCI に関する行動・心理症状に関する 10 項目のアンケートの結果を表 4 に示した．「自信がもどってきた」の項目において群間で差がみられ（p=0.041），「やや感じる」と回答した人数は Active 群で 28 人中 13 人（46.4%），Placebo 群 29 人中 8 人（27.6%）と Active 群の方がその比率は高かった．また，「なんとなく感じる不安や心配が減った」，「外にでる機会が増えた」，「買い物や約束などをうっかり忘れる事が減った」の問いに対しても,群間で有意差は無いものの同様の傾向が見られた（検定結果はそれぞれ p=0.060，0.062，0.057）．「何となく感じる不安や心配が減った」の問いに対して，「すごく減った」または「減った」と回答した比率は Active 群，Placebo 群の順に 46.5%，27.6%，「外にでる機会が増えた」に対して「すごく増えた」または「増えた」と回答した比率は 39.3%，17.2%，「買

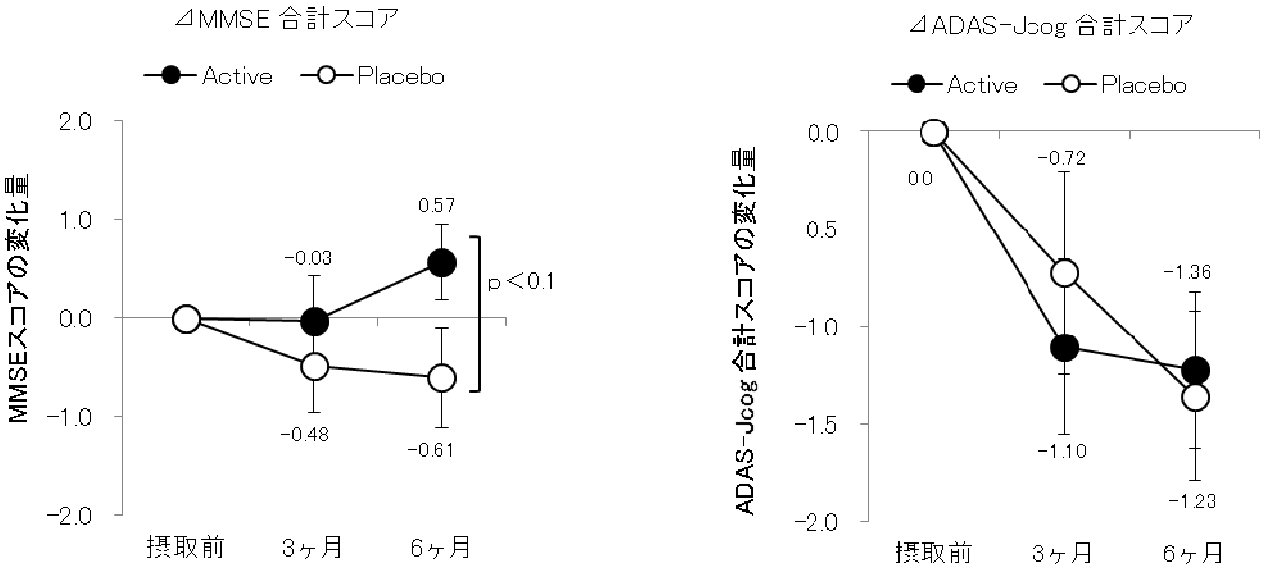

図2　⊿MMSE 合計スコアおよび⊿ADAS-Jcog 合計スコア
Mean±S.E., *P*-value：student t-test (vs placebo)，(A)⊿MMSE，(B)⊿ADAS-Jcog，●：Active，○：Placebo.

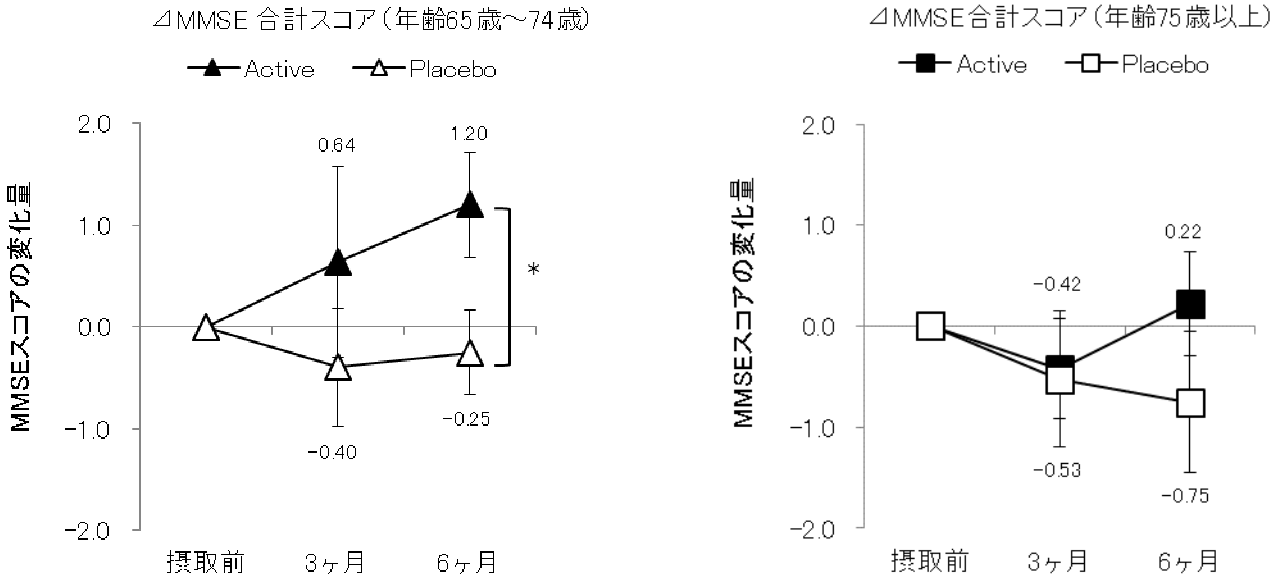

図3　⊿MMSEスコアの年齢別部分集団解析
Mean±S.E., *: *P*< 0.05 student t-test (vs placebo)，(A) 解析対象集団 65歳～74歳，▲：Active (3ヶ月 n=11，6ヶ月 n=10)，
△：Placebo (3ヶ月 n=10，6ヶ月 n=8)．(B) 解析対象集団 75歳以上，■：Active (3ヶ月 n=19，6ヶ月 n=18)，□：Placebo (3ヶ月 n=19，6ヶ月 n=20)．

い物や約束などをうっかり忘れる事が減った」に対して「減った」と回答した比率は42.9%，20.7%といずれもActive群の方が高い比率であった．なお，試験食品の継続利用に関する質問で「継続したい」と回答した比率はActive群42.7%，Placebo群 17.2%と Active 群の方が継続希望者の比率は高かった．安全性について，判定結果と有害事象の詳細を表 5，表 6 にそれぞれ示した．安全性解析対象 68 例において，「安全ではない」と判定された人数は両群とも 0 例で，「安全性不明」と判定された人数はそれぞれ Active 群 2 例，Placebo 群 1 例であったActive群において追跡不能の為，判定不能の例が1例みられた．有害事象発現率は Active 群 10 例(28.6%)17 件，Placebo 群 6 例(18.2%)9 件，そのうち試験食品との因果関係が「あり」の事象(副作用)はActive群，Placebo群ともに 0 例であり，「不明(判定不能)」の症例は Active 群 4 例(11.4%)6 件，Placebo 群 1 例(3.0%)3 件で，有害事象発現率に群間で有意差は認められなかった．重篤な有害事象と

して，Active 群に中等度の変形性関節症 1 例，中等度の腎盂腎炎 1 例が発現したが，いずれも症状は回復・消失し試験食品との因果関係は「関連なし」と判断された．重篤以外の重要な有害事象（試験の中止・脱落原因となった有害事象）は，Active 群に 3 例 5 件，Placebo 群に 4 例 7 件みられた．これらの事象のうち試験食品との因果関係が否定されない事象は Active 群 2 例 3 件（嘔気・不安，便秘），Placebo 群 1 例 3 件（便秘・肺炎・逆流性食道炎）であった．

表4 実感アンケート

質問	割付群	回答（人数）				無回答（人数）	*P*-value*
		すごく感じる	やや感じる	あまり感じない	いいえ		
あたまがスッキリした感じがする	Active	1	8	17	1	1	0.212
	Placebo	0	7	18	4	0	
気持ちが明るくなった	Active	0	9	18	1	0	0.886
	Placebo	0	12	13	4	0	
自信がもどってきた	Active	0	13	15	0	0	0.041
	Placebo	0	8	16	5	0	
物事に集中できるようになった	Active	2	9	17	0	0	0.241
	Placebo	0	9	16	3	1	

質問	割付群	回答（人数）				無回答（人数）	*P*-value
		すごく改善した	やや改善した	変わらない	悪化した		
イライラや怒りっぽさが改善された	Active	1	7	20	0	0	0.583
	Placebo	0	8	19	2	0	
なんとなく感じる不安や心配が減った	Active	1	12	15	0	0	0.060
	Placebo	0	8	18	3	0	
寝つきや眠りが改善された	Active	1	6	20	1	0	0.321
	Placebo	0	4	24	1	0	

質問	割付群	回答（人数）				無回答（人数）	*P*-value
		すごく増えた	やや増えた	変わらない	減った		
外にでる機会が増えた	Active	0	11	17	0	0	0.062
	Placebo	2	3	22	2	0	

質問	割付群	回答（人数）				無回答（人数）	*P*-value
		すごく減った	減った	変わらない	増えた		
買い物や約束などをうっかり忘れる事が減った	Active	0	12	15	1	0	0.057
	Placebo	0	6	20	3	0	

質問	割付群	回答（人数）				無回答（人数）	*P*-value
		楽しくなった	少し楽しくなった	変わらない	人と話したくない		
人と話すのが楽しくなった	Active	2	7	19	0	0	0.541
	Placebo	5	3	18	3	0	

質問	割付群	回答（人数）				無回答（人数）	*P*-value
		状態が改善したので、今後も継続摂取したい	状態が維持できているので、今後も継続摂取したい（安心の為）	変化が感じられなかったので、継続摂取したいとは思わない	体調が悪化したので、継続は無理である		
サプリメントの継続について	Active	2	10	14	2	0	0.059
	Placebo	0	5	22	2	0	

*：Wilcoxonの順位和検定，無回答は検定から除外．

表5 安全性判定

割付群	安全性判定[a]			判定不能	合計	*P*-value[b]
	1. 安全	2. 安全でない	3. 安全性不明			
Active	32	0	2	1[c]	35	0.575
Placebo	32	0	1	0	33	

a：安全（試験期間中に有害事象が認められなかった。あるいは有害事象が見られたが試験食品との因果関係はなし）、安全ではない（摂取期間中に副作用が見られた）、安全性不明（試験期間中に有害事象が見られたが因果関係が不明であった）
b：Wilcoxonの順位和検定
c：追跡不能の為

表6 有害事象一覧

割付群	試験の継続又は 脱落・中止	事象名	重症度[a]	重篤度	重篤度_詳細[b]	転帰[c]	試験食品との因果関係[d]
Active	継続	変形性膝関節症	中等度	重篤	4)	回復・消失	なし
	継続	腎盂腎炎	中等度	重篤	4)	回復・消失	なし
	中止・脱落	うつ傾向	軽度	非重篤	—	不変	なし
		認知機能の低下	中等度	非重篤	—	不変	なし
	中止・脱落	嘔気	軽度	非重篤	—	回復・消失	不明（判定不能）
		不安な気分	軽度	非重篤	—	回復・消失	不明（判定不能）
	継続	下痢	軽度	非重篤	—	不変	不明（判定不能）[e]
	継続	便秘	軽度	非重篤	—	不変	不明（判定不能）[e]
		便秘	中等度	非重篤	—	不変	不明（判定不能）[e]
	中止・脱落	便秘	軽度	非重篤	—	回復・消失	不明（判定不能）
	継続	めまい	中等度	非重篤	—	軽快	なし
	継続	腰痛の悪化	中等度	非重篤	—	軽快	なし
		感覚の低下	軽度	非重篤	—	不変	なし
		胸部、胃の痛み	中等度	非重篤	—	軽快	なし
		頭痛	軽度	非重篤	—	軽快	なし
		抑うつ傾向	軽度	非重篤	—	不変	なし
	継続	腰痛	軽度	非重篤	—	回復・消失	なし
Placebo	中止・脱落	BPSD	中等度	非重篤	—	不変	なし
	継続	頭痛	軽度	非重篤	—	回復・消失	なし
	中止・脱落	嘔気	軽度	非重篤	—	回復・消失	なし
		爪の間の化膿	軽度	非重篤	—	回復・消失	なし
	中止・脱落	便秘	軽度	非重篤	—	回復・消失	不明（判定不能）
		肺炎	軽度	非重篤	—	軽快	不明（判定不能）
		逆流性食道炎	軽度	非重篤	—	回復・消失	不明（判定不能）
	継続	めまい	中等度	非重篤	—	不変	なし
	中止・脱落	右手首の骨折	中等度	非重篤	—	不変	なし

表中のグレー反転は中止・脱落した被験者を示す。
a：重症度；軽度（日常生活に特に支障をきたさない）の有害事象、中等度（日常生活に支障をきたす）の有害事象、重度（日常生活がほとんど送れない）の有害事象、生命を脅かすまたは不能となる有害事象、死亡に至る有害事象
b：重篤度_詳細；1）死亡に至るもの、2）生命を脅かすもの、3）永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、4）治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの、5）子孫に先天異常を来すもの
c：転帰；回復・消失：臨床検査値が正常化あるいは摂取前値へ回復、症状・所見が消失した場合、軽快：程度が1段階改善。軽度の症状については、症状、所見がほぼ消失し臨床検査値については正常付近あるいは摂取前値付近に回復した場合、不変：症状、所見、臨床検査値の変化がほとんどない場合、悪化：症状、所見、臨床検査値の増悪が見られる場合、不明：転居などのため、症状、所見、検査値の追跡に手を尽くしたが、経過を終えなかった場合
d：食品との因果関係；なし：有害事象の直接的原因が試験食品以外に明白に考えられる場合、または有害事象の原因を試験食品とすることに、時間的関連性やその他の医学理由が考えられない場合、あり：試験食品と明白な関連性がある、または試験食品以外の要因によるものとは考えにくい場合、不明：試験食品との因果関係が情報不足のため、判定できない場合
e：有害事象発生時の因果関係は「不明」であったが，安全性の最終判定は総合的な判断から「1. 安全」とした

4. 考察

本試験ではMCIを有する65歳以上の被験者に，フェルラ酸，α-GPC，イチョウ葉エキスおよびビタミンCを含有する製剤を6ヶ月間摂取させ，その有用性を検討した．有効性評価においては，6ヶ月検査でMMSEスコアの変化量がActive群で高い傾向が示され，さらに65歳～74歳の前期高齢者を対象にした部分集団解析でPlacebo群と比較してActive群の方が有意に高い事が示された．MMSEスコアにおいて年齢層による効果の差がみられた事から，被験食品の作用は年齢的に早い段階からの利用が有効である可能性が示唆された．また，MCIに関連すると考えられる心理的な変化や行動の変化に関する自覚症状アンケートでは，「自信の消失」，「不安や心配」，「外出機会の低下」，「物忘れ」といった症状の改善比率がActive群で高くみられる事が確認された．認知症において，記憶障害などの中核症状だけではなく，易刺激性，焦燥・興奮，脱抑制，異常行動，妄想，幻覚，うつ，不安，多幸感，アパシー，夜間行動異常，食行動異常などの心理・行動症状は本人だけではなく介護者の負担の増加と社会生活を困難にする為，その治療においては重要な課題とされている．同様にMCIにおいても，認知機能の低下だけではなく，それによって生じる気持ちや生活の質の低下という問題が浮上するが，本試験においてMMSEだけではなく自覚症状アンケートで様々な効果が見られた事はQOLの改善という観点から，非常に大きな成果であるといえる．本試験の被験食品（Active）に含まれる各成分は，アセチルコリンエステラーゼ阻害作用，コリン補給作用，血流改善作用，神経保護作用などさまざまな作用が報告されている．しかし，認知症やMCIに対する臨床評価という観点では，フェルラ酸は単独での有用性は報告されておらず，α-GPCは経口では1,200 mg以下での有効性は報告されていない．また，イチョウ葉エキスについては，認知症やMCIに対する臨床研究は多数報告されているが，その評価に関する見解は一貫していない．すなわち，それぞれの成分は単独ではMCIに対して十分なエビデンスがあるとはいえないが，本試験では，これらの成分を複合的に組み合わせることによって，各成分が相加または相乗的に作用し認知機能の改善や心理，行動面での改善につながったと推察される．

認知症もしくは認知機能の評価を目的とした神経心理テストは多々あり，試験の目的やデザイン，対象とする被験者の症状によって選択される．本試験で使用したMMSEは主に認知症のスクリーニングや認知機能の経過追跡などに使用され33)，ADAS-Jcogは主にアルツハイマー型認知症の認知機能の経時的変化の評価に利用される34,35)．認知症やMCIを対象にした試験では，複数の神経心理テストを併用することが多いが，検査法によって異なる結果を示すことがある．本試験においても，MMSEでは改善効果がみられADAS-Jcogではそれがみられなかった．その要因として，両検査の下位検査項目の違いが考えらえる．MMSEでは，「注意」の指標として「計算 serial7's」が設定されているが，ADAS-Jcogでは「注意」の評価に特化した項目はおかれていない．そして，本試験においては，「計算serial7's」の結果がMMSE全体スコアの結果に大きく影響していると考えられ，これが本試験において2つの神経心理テストで異なる結果が得られた一因である推測される．また，本試験においては，ADAS-JcogはPlacebo群でも経時的なスコアの改善がみられ，試験に対する慣れや学習効果の影響が否定できない結果であった，一方，MMSEはPlacebo群ではスコアの改善はみられず，評価方法として適していたと考えられた．これらの事は，介入前後における認知機能の変化を評価する試験では，対照群の設置とともに複数の検査法を用いる事が重要であることを示している．

現状，MCIと加齢に伴う健常な脳機能の変化を明確に区別する手段はなく，MCIの確定診断法は確立されていない．しかし，MCIから認知症へのコンバート率が非MCIのヒトに比べて高く4)，一方でMCIが固定した，あるいは進行性の症状ではなく，MCIから非MCIへのリバート率も14%～44%と高い事から，MCIの早期発見と早期介入が重要だと言われている36,37)．したがって，MCIの概念を広く周知させ，記憶力や集中力の低下が気になり始めたら，物忘れ外来，神経内科および精神科などを受診し早めに専門医の診断と治療を受ける事が重要である．また，現時点ではMCIに対する抗認知症薬の利用は認められていない事から，MCIに対しては，食生活や運動習慣および睡眠の改善，家庭や社会などの周囲の配慮，そして認知障害に対して有用なサプリメントの利用など，包括的な介入が必要だと考えられる．

5. 利益相反

本論文の研究資金は株式会社ファンケルより出資された．

文献

1） 平成28年版高齢社会白書, http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2016/html/zenbun/index.html

2） Bowen J, Teri L, Kukull W, McCormick W, McCurry SM, Larson EB, (1997), Progression to dementia in patients with isolated memory loss, Lancet, 349, 763-765

3） Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG,

Cummings JL, DeKosky ST, (2001), Practice parameter; Early detection of dementia; Mild cognitive impairment (an evidence-based review), Neurology, 56, 1133-1142

4） Peterson RC, Smith GE, Warning SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokman E, (1999), Mild cognitive impairment; clinical characterization and outcome, Arch Neurol, 56, 303-308

5） Perluigi M, Joshi G, Sultana R, Calabrese V, De Marco C, Coccia R, Cini C, Butterfield DA, (2006), In vivo protective effects of ferulic acid ethyl ester against amyloid-beta peptide 1-42-induced oxidative stress, Neurosci Res, 84, 418-426

6） Mori T, Koyama N, Guillot-Sestier MV, Tan J, Town T, (2013), Ferulic acid is a nutraceutical β-secretase modulator that improves behavioral impairment and alzheimer-like pathology in transgenic mice, PLoS One, 8, e55774

7） Cui L, Zhang Y, Cao H, Wang Y, Teng T, Ma G, Li Y, Li K, Zhang Y, (2013), Ferulic acid inhibits the transition of amyloid-β42 monomers to oligomers but accelerates the transition from oligomers to fibrils, Journal of Alzheimer's Disease, 37, 19-28

8） Yan JJ, Jung JS, Kim TK, Hasan A, Hong CW, Nam JS, Song DK, (2013), Protective effects of ferulic acid in amyloid precursor protein plus presenilin-1 transgenic mouse model of Alzheimer disease, Biol Pharm Bull, 36, 140-143

9） Jin Y, Fan Y, Yan EZ, Liu Z, Zong ZH, Qi ZM, (2006), Effects of sodium ferulate on amyloid-beta-induced MKK3/MKK6-p38 MAPK-Hsp27 signal pathway and apoptosis in rat hippocampus, Acta Pharmacol Sin, 27, 1309-1316

10） Yabe T, Hirahara H, Harada N, Ito N, Nagai T, Sanagi T, Yamada H, (2010), Ferulic acid induces neural progenitor cell proliferation in vitro and in vivo, Neuroscience, 165, 515-524

11） Luo Y, Zhao HP, Zhang J, Wang J, Yang WL, Yang M, Liao ZG, (2012), Effect of ferulic acid on learning and memory impairments of vascular dementia rats and its mechanism of action, Acta pharmaceutica Sinica, 47, 256-260

12） 渡邉知倫, (2016), 脳機能改善食品素材の開発と応用 (監修：太田明一), 222-238, シーエムシー出版, 東京

13） 中村重信, 佐々木健, 阿瀬川孝治, 伊丹昭, 伊藤達彦, 原龍夫, 河野和彦, 松田桜子, 水野裕, 宮原覚, 折笠秀樹, 遠藤英俊, (2008), Ferulic acid と garden angelica 根抽出物製剤 ANM176TM がアルツハイマー病患者の認知機能に及ぼす影響, Geriatric Medicine, 46, 1511-1519

14） Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline, (1998), Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline, 390, National Academies Press, Washington D.C.

15） Moliner P, Abbiati G, Colombo M, (1993), Pharmacokinetics of choline alphoscerate in the healthy volunteer, Le Basi Razionali della Terapia, 23, 75-80

16） De Jesus Moreno Moreno M, (2003), Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial, Clin Ther, 25, 178-193

17） Di Perri R, Coppola G, Ambrosio LA, Grasso A, Puca FM, Rizzo M, (1991), A multicentre trial to evaluate the efficacy and tolerability of alpha-glycerylphosphorylcholine versus cytosine diphosphocholine in patients with vascular dementia, J Int Med Res, 19, 330-341

18） Canal N, Franceschi M, Alberoni M, Castiglioni C, De Moliner P, Longoni A, (1991), Effect of L-alpha-glyceryl-phosphorylcholine on amnesia caused by scopolamine, Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 29, 103-107

19） Moglia A, Bergonzoli S, de Moliner P, (1990), Effect of a GFC in brain mapping changes in patients with age associated memory impairment (AAMI). Le Basi Razionali della Terapia, 20, 83-89

20） Koch E, (2005), Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of Ginkgo biloba extracts, Phytomedicine, 12, 10-16

21） Oyama Y, Fuchs PA, Katayama N, Noda K, (1994), Myricetin and quercetin, the flavonoid constituents of Ginkgo biloba extract, greatly reduce oxidative metabolism in both resting and Ca2+- loaded brain neurons, Brain Res, 635, 125-129

22） Defeudis FV, (2002), Bilobalide and neuroprotection, Pharmacol Res, 46, 565-568

23） Wang X, Qin ZH, Shi H, Savitz SI, Qin AP, Jiang Y, Zhang HL, Protective effect of Ginkgolids(A+B) is associated with inhibition of NIK/IKK/IkappaB/NF-kappaB signaling pathway in a rat model of permanent focal cerebral ischemia, Brain Res, 1234, 8-15

24） Ahlemeyer B, Krieglstein J, (2003), Pharmacological

studies supporting the therapeutic use of Ginkgo biloba extract for Alzheimer's disease, Pharmacopsychiatry, 36, S8-14

25) Chandrasekaran K, Mehrabian Z, Spinnewyn B, Chinopoulos C, Drieu K, Fiskum G, (2002), Bilobalide, a component of the Ginkgo biloba extract (EGb 761), protects against neuronal death in global brain ischemia and in glutamate-induced excitotoxicity, Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 48, 663-669

26) Luo Y, Smith JV, Paramasivam V, Burdick A, Curry KJ, Buford JP, Khan I, Netzer WJ, Xu H, Butko P, (2002), Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761, Proc Natl Acad Sci USA, 99, 12197-12202

27) Longpré F, Garneau P, Christen Y, Ramassamy C, (2006), Protection by EGb 761 against beta-amyloid-induced neurotoxicity: involvement of NF-kappaB, SIRT1, and MAPKs pathways and inhibition of amyloid fibril formation, Free Radic Biol Med, 41, 1781-1794

28) Bachinskaya N, Hoerr R, Ihl R, (2011), Alleviating neuropsychiatric symptoms in dementia: the effects of Ginkgo biloba extract EGb 761. Findings from a randomized controlled trial, Neuropsychiatr Dis Treat, 7, 209-215

29) Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC, Arnold AM, Ives DG, Rapp SR, Saxton J, Lopez OL, Dunn LO, Sink KM, DeKosky ST, (2009), Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial, JAMA, 302, 2663-2670

30) Birks J, Grimley Evans J, (2007), Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia, Cochrane Database Syst Rev, 18, CD003120

31) Janssen IM, Sturtz S, Skipka G, Zentner A, Velasco Garrido M, Busse R, (2010), Ginkgo biloba in Alzheimer's disease: a systematic review, Wien Med Wochenschr, 160, 39-546

32) Yogeeta SK, Raghavendran HR, Gnanapragasam A, Subhashini R, Devaki T, (2006), Ferulic acid with ascorbic acid synergistically extenuates the mitochondrial dysfunction during beta-adrenergic catecholamine induced cardiotoxicity in rats, Chemico-Biologycal Interactions, 163, 160-169

33) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. (1975), "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, J Psychiatr Res, 12, 189-198

34) Mohs RC, Rosen WG, Davis KL, (1983), A new rating scale for Alzheimer's disease, Am J Psychiatry, 141, 1356-1364.

35) 本間昭, 福沢一吉, 塚田良雄, 石井徹郎, 長谷川和夫, Mohs RC, (1992), Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本版の作成, 老年精神医学雑誌, 3, 647-655

36) Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JPG, Mayeux R, (2008) Frequency and course of mild cognitive impairment in amultiethnic community, Ann Nertol, 63, 494-506

37) Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M, (2015), A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial, The Lancet, 385, 2255-226