

201309027A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業(臨床研究・治験推進研究事業)

重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病を対象と
したドネペジルの予後改善効果に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 武田 篤

平成 26 (2014) 年 5 月

目 次

| | |
|---|----|
| I. 総括研究報告書 | 1 |
| 研究代表者 武田 篤 | |
| 重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病を対象としたドネペジルの予後改善効果に関する研究 | |
| II. 分担研究報告書 | |
| 1. 森 悦朗 | |
| ニオイ記憶課題・錯視課題によるパーキンソン病における認知症発症予測精度向上にむけた研究 | 11 |
| 2. 久永 欣哉 | |
| 宮城病院における研究の進捗状況 | 12 |
| 3. 宇川 義一 | |
| パーキンソン病での眼球運動障害 | 14 |
| 4. 服部 信孝 | |
| 重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病におけるドネペジルの予後改善効果および頭部 MRI を用いた画像解析に関する研究 | 17 |
| 5. 村田 美穂 | |
| 「当院における重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病を対象としたドネペジルの予後改善効果に関する研究」 | 21 |
| 6. 長谷川 一子 | |
| 相模原病院に於ける研究進捗状況 | 22 |
| 7. 祖父江 元 | |
| パーキンソン病の嗅覚異常と心臓交感神経系、痛みとの関係 | 25 |
| 8. 伊東 秀文 | |
| 当院での重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病を対象としたドネペジルの予後改善効果に関する研究の進捗状況 | 28 |

| | |
|---|----|
| 9. 佐々木 秀直 | |
| 重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病を対象としたドネペジルの予後改善効果に関する研究 | 31 |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 33 |
| IV. 研究成果に関する刊行物 | 39 |

I . 総括研究報告書

総括研究報告書

重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病を対象とした

ドネペジルの予後改善効果に関する研究

研究代表者：武田 篤

独立行政法人国立病院機構 仙台西多賀病院

研究分担者

森 悦朗（東北大学大学院医学系研究科 教授）

久永 欣哉（国立病院機構 宮城病院・臨床研究部 副院長）

宇川 義一（福島県立医科大学医学部医学科 教授）

服部 信孝（順天堂大学医学部老人性疾患病態治療研究センター 教授）

村田 美穂（国立精神・神経医療研究センター病院 特命副院長）

長谷川一子（国立病院機構 相模原病院 神経内科医長）

祖父江 元（名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 教授）

伊東 秀文（和歌山県立医科大学大学院医学研究科神経内科学 教授）

佐々木秀直（北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座 教授）

研究要旨

ドパミン補充療法によりパーキンソン病（以下 PD）の予後は目覚ましく改善したが、現在 PD の予後を規定する最も大きなリスク因子は随伴する認知障害であることが判明している。概ね 10 年以上の経過で半数以上の例に認知症が併発、20 年では 80% にまで達し、認知症を併発後の平均余命は 3 年程度であるとされている。即ち、薬剤によるドパミン補充がかなりの程度まで達成された現在、随伴する認知症に対する有効な治療法の開発こそが PD の長期予後を最も改善すると期待される。

海外の臨床試験により、ドネペジルなどコリンエステラーゼ阻害剤（抗 ChE 薬）の PD 認知症に対する有効性が示されている（本邦では適応外）。しかし認知症が発症してからの治療効果には限界がある。我々は、重度嗅覚障害を示す PD 患者群が、3 年以内に 40% の高頻度で認知症に陥ることを報告した（Brain 135:161-169, 2012）。本研究ではこれを応用して PD 認知症予備群を抽出し、治療介入することにより、予後を改善できるかどうか検証することを目的として計画された。

平成 25 年度には研究代表者の所属施設の移動など幾つかの変化があったが、最終的に全国 22 施設でエントリーを実施する多施設共同研究体制を構築した。さらに円滑な研究実施のために研究事務局を設置し、各施設のエントリー開始に先立って施設訪問を行い、立ち上げをサポートした。この結果、参加施設のエントリーが順調に推移し、平成 26 年 4 月中に 200 例のエントリーを完了した。これまでのところ、重篤な有害事象は発生せずに推移している。

A：研究目的

我々は重度嗅覚障害を示す PD 群で脳代謝が低下していること (Mov. Disord. 26:621-628, 2011)、さらに 3 年間の縦断研究で PD 認知症に移行したのは重度嗅覚障害群のみであったこと (Brain 135:161-169, 2012) を報告した。こうした研究結果により世界で初めて、以前から知られていた PD の嗅覚障害が認知症発症の最も的確な予測因子である事が明らかとなった。興味深いことに脳画像解析から、重度嗅覚障害群では当初から辺縁系を中心とする脳萎縮がみられるものの、その後の萎縮進行は目立たず、前頭葉と後頭葉を中心とする大脳皮質の代謝が徐々に低下することが示された。PD 認知症では前脳基底核のコリン系が比較的選択的に障害されていること、また嗅覚障害は辺縁系のコリン低下と関連することが先行研究で示されている (Brain 133:1747-54, 2010) が、我々の結果から重度嗅覚障害が深刻なコリン低下の開始を示す指標となることが示唆される。

PD 認知症や類縁疾患のレビー小体型認知症に対して抗 ChE 薬が有効であることは既に複数の臨床試験結果から示されている。しかしながら、運動障害がより重度で同時に強力なドパミン補充療法を要する PD 認知症では、認知症の発症後に抗 ChE 薬による治療を行っても早期の治療効果が得られ難く、その有効性には限界があった。一方で早期～発症前に PD 認知症を的確に診断する方法は未だ確立しておらず、治療介入のタイミングは遅れる事が多いのが現状である。そこで本研究では重度嗅覚障害をバイオマーカーとし、認知症発症前の PD 患者にドネペジルを投与、認知症へ移行するリスクの軽減が期待できる

かどうか検証することを目的とした。ドネペジルは既に PD 認知症に於いて有効性ととも安全性・忍容性に優れていることが報告されており (J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 76:934-939, 2005)、進行期 PD でしばしば問題となる転倒リスクを軽減する事も示唆されている (Neurology 75:1263-1269, 2010) ことから特に選択した。

これまでに PD の長期予後を改善できることが直接的に示された薬剤は無く、特に高齢者を中心とする医療改善につながる事が期待される。

B：研究方法

研究は研究代表者及び分担者の施設 (中核施設) さらに研究協力施設を合わせて、最終的に全国 2 2 施設で実施する体制とした。また、臨床研究の専門支援機関である株式会社 CLINICAL STUDY SUPPORT (CSS) に臨床研究全体の管理を委託する。ドネペジルの実薬とプラセボについては開発元であるエーザイ株式会社から供給を受けることとした。

本研究の予定期間は、全体としては平成 24 年度～29 年度までの 5 年間で計画している。初年度 (1 年目) は全体の実施準備を行い (例、症例報告書の作成、データ収集システムの構築、研究事務局の設置)、実施環境が整った施設 (例、倫理審査委員会の実施承認、施設における実施体制の構築) から、随時患者登録を開始することとした。1 年間 (1～2 年目) の患者登録の後、3 年間 (1～4 年目) の追跡を実施する計画である。最終年度 (5 年目) にはデータ解析を実施し、結果の評価及び考察を行い、研究報告書を作成する予定である。

研究代表者及び分担者は連絡網を整備し、

研究期間を通じて常に情報共有を行い、研究が安全かつ円滑に進捗するように努める。また、中央判定委員会を組織し、追跡期間終了後、データや解析結果を統一的に実施する。

本研究の目的は、重度嗅覚障害 PD に対するドネペジルの PD 認知症発症リスク改善効果の評価である。具体的には、重度嗅覚障害を示す PD 患者を無作為に投与群、非投与群の 2 群に割り付け、3 年後の PD 認知症の発症率を比較する。投与群にはドパミン補充療法を含む標準治療にドネペジルを追加し、非投与群には標準治療にプラセボを追加する。嗅覚障害の程度は、先行の縦断研究 (Brain 135:161-169, 2012) で用いた嗅覚テスト

(OSIT-J、第一薬品産業株式会社) により判定する。PD 認知症の診断は、Movement Disorder Society が提唱するアルゴリズム

(Mov. Disord. 22:2314-2324, 2007) に従い実施する。具体的には ACE-R と CDR を組み合わせる。診断は担当医のほか、中央判定委員会でも同じアルゴリズムに従い別途実施する。エンドポイントは PD 認知症発症までの期間とし、委員会評価を主要エンドポイント、医師評価を副次エンドポイントとする。目標登録症例数は、20%の脱落例を考慮し、各群約 100 例、両群約 200 例とする計画である (ログランク検定、有意水準 5%、検出力 80%)。

(倫理面への配慮)

ドネペジルについては本邦で開発され、すでに 10 年以上アルツハイマー型認知症に対する治療薬として使用されており、その有効性と安全性は確立している。また PD 認知症に対する臨床試験も海外で行われ有効性ととも、安全性・忍容性も確認されている (J.

Neurol. Neurosurg. Psychiatry 76: 934-939, 2005.)。但し、ドネペジルは PD には慎重投与であるため、プロトコルには、運動機能低下が発生または疑われる場合の対処法を記載し、副作用対策を徹底する。また、認知症が発症した場合は直ちに通常の治療を開始する旨、プロトコルに記載し、無駄に研究を持続させることがないように徹底する。

www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000016n92-img/2r9852000016vzz.pdf

本研究はヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省) に従って実施される。既に、東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会、及び研究を実施する各施設に於ける倫理委員会にて承認を受けている。本研究の実施にあたっては、個々の被検者に対して文書を用いた十分な説明によるインフォームドコンセントを得た上で、文書による同意書の提出を受けることを徹底することとする。なお説明には、研究に不参加でも、研究途中で同意を撤回しても、全ては研究対象者の自由意思であり、どのような選択をしても何ら不利益を被ることなく、通常治療を受けられることを必ず含めることとする。

本研究では、データマネジメントを適切に行い、データの質を担保することに尽力する。そのため、外部の専門支援機関に依頼し、臨床研究におけるデータマネジメントの知識と経験が豊富なデータマネジャーを担当責任者として配置する計画である。また、モニタリング及び監査を実施し、さらなる質の担保と研究の適切な実施を保証する。本研究は多施設共同で行われるため、こちらも外部機関に依頼し、全体で統一した基準及び方法でモニタリング及び監査を実施する予定である。本

年度はまず東北大学に於いてモニタリングを実施した。

C：研究結果

平成 25 年度は以下の成果を得た。

1. 割付システムの構築：

できるだけ偏りのない臨床研究を進めるために、パーキンソン病認知症の発症に最も大きく影響を与えると想定される患者年齢、罹病期間を割付因子とすることとした。その上で一施設あたり 10 例程度のエントリーを想定し 22 施設の多施設共同研究とすることを決定、研究参加施設毎に自動的に動的割付をするオンラインシステムを構築した。

2. データ収集システムの構築：

データ収集は Electric Data Capturing (ETC) にて実施することとした。本研究が厚生労働科学研究費により実施されることを考慮してサーバーは国内に保有し、データマネジメントおよびデータ品質管理を安全かつ適切に実施できる様にした。これにより症例報告書の作成支援、実施医療機関でのデータ収集からデータ固定、並びにデータベース構築までの一連の手順をスムーズに進め、かつ研究全体の管理が適切に実施できる体制を確立した。

3. 試験薬の準備と供給体制の確立：

試験薬であるドネペジルの研究用実薬およびプラセボの製造については、一般競争入札により選定された株式会社エーザイと契約し、平成 25 年 3 月に前期分が納品された。さらにその後の試験薬の割付・管理と各研究実施施設への供給体制を構築した。

4. 研究事務局の設置とモニタリング体制の確立：

研究事務局を設置し、専用のデスク・フリーダイヤル・TEL/FAX 機を設置した。これにより各研究参加施設から送付される登録票に従って症例登録を行い、各種の問い合わせに対応、さらに研究進捗管理表および被験者管理表を作成し、研究全体および被験者の進捗を管理する体制を確立した。

5. 研究実施体制の確立：

研究代表者および分担者の所属 9 施設に加えて、13 施設を研究協力施設として選定し、22 施設による共同研究体制を構築した。また上記 1)～4) とともに研究プロトコルの実施詳細を確定した。

6. 症例エントリーの開始：

平成 24 年度中にまず東北大学での症例エントリーを開始した。その後順次、参加各施設の実施体制を確立してエントリーを開始した(資料 1)。施設立ち上げは順調に推移し、最後に 2 施設を追加して 22 施設での実施体制が確立した(資料 1)。臨床研究の実施に関するサポート体制に施設間で差異が大きく、予想外に実施体制を構築するのに時間を要したが、年度後半には順調に症例エントリーが進む様になり、平成 25 年度中に 9 割以上のエントリーが完了、最終的に平成 26 年 4 月中に 204 例のエントリーを得て、登録を終了した(資料 2)。

これまでのところ試験薬であるドネペジルの投与によって生じたと考えられる重篤な有害事象は報告されていない。

【参考：次年度以降の研究計画】

[H26 年度以降の予定]

- 1) 多施設による症例追跡、データ収集を継続する。
- 2) 研究事務局では適宜ニュースレターを発行するなどして、多施設での進捗状況を管理する。
- 3) 中央判定委員会に於けるデータ管理を継続し、エンドポイントに達した症例を固定する。
- 4) 結果を解析し報告書を作成する。解析結果は英文学術誌に論文として公表する。

(企業との研究協力、共同研究の状況)

- ・臨床試験のマネジメント業務について株式会社 Clinical Study Support 社と契約することとなった。
- ・ドネペジルの実薬とプラセボ錠の供給について株式会社エーザイと契約し供給を受けた。
- ・一時販売中止となっていた嗅覚テスト (OSIT-J) の供給について、製造元である株式会社第一薬品産業に全面的な協力体制を得ることができた。また本研究終了後の継続的な販売の確約を得ている。

D：考察

初年度である平成 24 年度については概ね当初の計画通りに研究が円滑に進み、多施設共同研究の体制を整えることができた。次年度である平成 25 年度については、各参加施設の実施体制の構築に思いのほか時間を要した。構築の遅れた主な理由として、施設毎に臨床研究に対するサポート体制が全く異なっていることが挙げられるが、本邦の臨床研究支援体制は今後より充実させて行く必要が大きいと思われた。

本研究の成果により、例えば PD 認知症の発症が 20%減少すると仮定するだけでも大幅な医療費、介護費の削減が期待できる。本邦 15 万人と言われる PD の内、約 5 万人が認知症と推定されている。PD 認知症の介護度を要介護度 4~5 とすると、介護保険支給額は月一人当たり 20~30 万円となる。単純計算では、約 300 億円/年 (5 万人×20%×25 万円×12 か月) の介護費が削減できる。15 万人の内、重度嗅覚障害群は半分の約 7.5 万人と推計される。投薬に要する約 100 億円/年の薬剤費 (7.5 万人×日一人当たり 356 円×365 日) を差引いても、約 200 億円/年の費用削減が期待できる。

人口の高齢化にともない新たな認知症患者が増え続けており、以前にも増して医療現場では特別な配慮が必要となっている。本研究を通じて、認知症発症リスクの高い方々と医療関係者との接点が増加し、パーキンソン病および関連疾患に随伴した認知症について関心が高まることで副次的に医療向上にも貢献できる。

さらに我が国は世界有数の医薬品消費国のため、既存薬の利用拡大 (育薬) に適した環境である。臨床経験やその研究成果から発展した本研究から育薬による新たな医薬品開発のポイントが抽出でき、開発方法確立の一助となることが期待できると考えられた。

E：結論

以上の様に初年度に構築した多施設共同研究体制を基に、平成 25 年度は実際の実施体制を確立し、症例のエントリーを進めた。年度内に 9 割以上の症例登録を完了し、概ね予定通り進めることができた。

昨年度来、本臨床研究への参加を全国の医

療機関に呼びかけたところ、研究の意義が良く理解され多くの神経内科医療施設から協力の申し出があった。本研究への関心高さ、医療現場でのニーズの高さが確認できたが、実際に臨床研究を進めようとする、参加施設毎に臨床研究をサポートする体制の濃淡が大きい現状が浮き彫りになった。中には所属施設の各部門から全く援助の得られなかった研究者も存在し、研究者個人の熱意だけではどうにもならない現状が明らかとなった。今後、本邦から質の高い臨床研究を世界に向けて発信して行くためには、多くの施設で均質な臨床研究をより容易に進めることのできる様な全国的な体制作りをして行くことが必要であると思われた。本邦の臨床研究について、その質が世界的に問題視されている現在、我が国の健全な臨床研究の発展のためにも、こうした現状の改革は今後の大きな課題であると考えられた。

F：健康危険情報

特記すべき問題なし

G：研究発表

1：論文発表

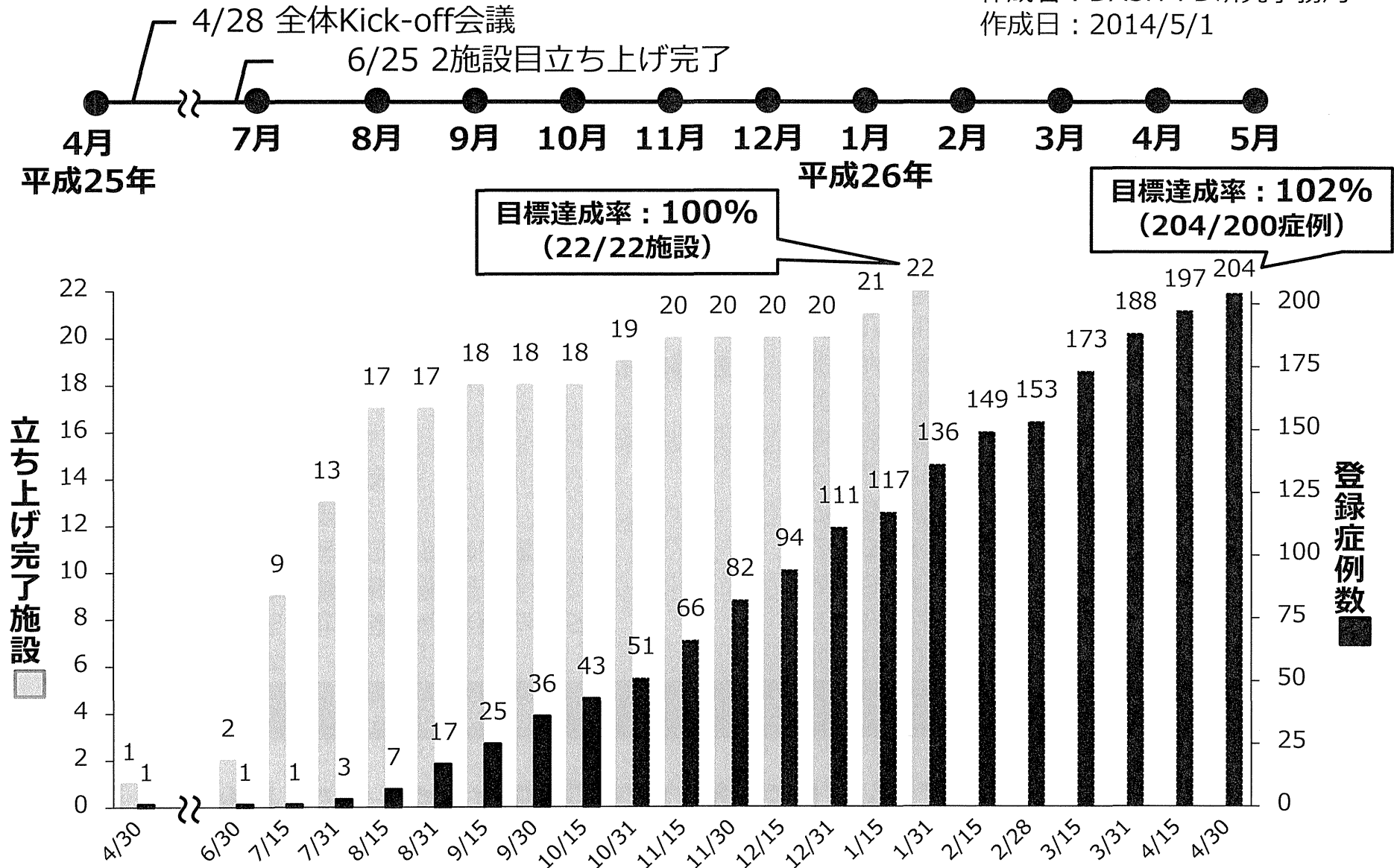
- 1) Kaneko K., Tano O., Kikuchi A., Hasegawa T., Tateyama M., Yoshioka M., Saito H., Watanabe O., Takeda A., Aoki M., Anti-voltage-gated potassium channel antibody is associated with chronic autonomic and sensory neuropathy, *J. Neurol.* 260:315–317, 2013.
- 2) Kikuchi A., Baba T., Hasegawa T., Kobayashi M., Sugeno N., Konno M., Miura E., Hosokai Y., Ishioka T., Nishio Y., Hirayama K., Suzuki K., Aoki M., Takahashi S., Fukuda H., Itoyama Y., Mori E., Takeda A., Hypometabolism in the supplementary and anterior cingulate cortices is related to dysphagia in Parkinson's disease: a cross-sectional and 3-year longitudinal cohort study, *BMJ Open* 3:e002249, 2013.
- 3) Hasegawa T., Kikuchi A., Takeda A., Pathogenesis of multiple system atrophy. *Neurology and Clinical Neuroscience* 1:189–194, 2013.
- 4) 菊池昭夫、武田篤、MSAの臨床症候 パーキンソニズム、特集：多系統萎縮症 (MSA) のすべて、*クリニカルニューロサイエンス* 31:301-304、2013.
- 5) 武田篤、パーキンソン病、「ガイドライン 外来診療 2013 (泉孝英編)」、p527-529、日経メディカル開発、2013.
- 6) 武田 篤、重度嗅覚障害はパーキンソン病 認知症の前駆徴候である、*臨床神経学* 53:91-97、2013.
- 7) 三浦 永美子、武田 篤、【パーキンソン病診療の新しい展開】パーキンソン病の非運動症状、*Mebio* 30:44-48、2013.
- 8) 三浦 永美子、武田 篤、レビー小体病、*Medical Practice* 30:1270-1272、2013.
- 9) 三浦 永美子、長谷川隆文、武田 篤、【遺伝子・再生医療研究から学ぶパーキンソン病】 PARK 遺伝子研究の現状:VPS35(PARK17)、*医学のあゆみ* 247:1083-1086、2013.
- 10) 武田 篤、パーキンソン病、随伴する認知症、そして嗅覚低下、*日本医事新報* 4684: 88-89、2014.

- 11) 武田 篤、【進化するパーキンソン病診療】
進化するパーキンソン病診断の考え方、
Progress in Medicine 34:213-216,
2014.
- 12) 田中洋康、高橋俊明、吉岡勝、今野秀彦、
武田篤、【これだけは知っておきたい！
内科医のための神経疾患診療】
Parkinson 病、内科 113: 869-872,
2014.
- 2 : 学会発表
- 1) Takeda A. Severe hyposmia is a
prodromal symptom of dementia in
Parkinson disease, 9th International
congress on mental dysfunction &
other non-motor features in
Parkinson's disease and related
disorders, Seoul, South Korea, 2013.
- 2) Kikuchi A. Baba T. Hasegawa T.
Sugeno N. Konno M. Aoki M. Takeda
A., Differentiating Parkinson's disease
from multiple system atrophy by [123I]
meta-iodobenzylguanidine myocardial
scintigraphy and olfactory test, 17th
International Congress of Parkinson's
Disease and Movement Disorders,
Sydney, Australia, 2013.
- 3) Sugeno N. Hasegawa T. Konno M.
Miura E. Kikuchi A. Aoki M. Takeda A.,
Nedd4 E3 ubiquitin ligase facilitates
the endosomal targeting of
alpha-synuclein, 17th International
Congress of Parkinson's Disease and
Movement Disorders, Sydney,
Australia, 2013.
- 4) Miura E. Hasegawa T. Konno M.
Sugeno N. Kikuchi A. Baba T. Aoki M.
Takeda A., RNAi-mediated knockdown
of VPS35 impairs α -synuclein
degradation by inhibiting the
maturation of cathepsin D, 17th
International Congress of Parkinson's
Disease and Movement Disorders,
Sydney, Australia, 2013.
- 5) Hasegawa T. Konno M. Miura E.
Sugeno N. Nagai Y. Fujikake N. Suzuki
M. Kikuchi A. Aoki M. Takeda A.,
RNAi-mediated silencing of VPS35
exacerbates phenotypic and locomotor
abnormalities in α -synuclein
transgenic drosophila, 17th
International Congress of Parkinson's
Disease and Movement Disorders,
Sydney, Australia, 2013.
- 6) Satake W. Ando Y. Tomiyama H.
Takeda A. Hasegawa K. Yamamoto M.
Murata M. Hattori N. Toda T., Search
for rare-variant risks of Parkinson's
disease by sequencing of candidate
genes and exome sequencing, 17th
International Congress of Parkinson's
Disease and Movement Disorders,
Sydney, Australia, 2013.
- 7) Kikuchi A., Takeda A., In vivo
visualization of α -synuclein depositions
in the human brain with multiple
system atrophy and Parkinson's
disease, 1st Annual MJFF
Alpha-Synuclein Imaging Summit,
New York, USA, 2013.
- 8) Hasegawa T., Konno M., Miura E.,
Sugeno N., Nagai Y., Fujikake N.,

- Suzuki M., Kikuchi A., Aoki M., Takeda A., RNAi-mediated silencing of VPS35 exacerbates phenotypic and locomotor abnormalities in alpha-synuclein transgenic drosophila, XX WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Geneva, Switzerland, 2013.
- 9) Takeda A., Hyposmia and cholinergic deficiency in Parkinson Disease, The 13th International Parkinson Disease Symposium in Takamatsu, Takamatsu, Japan, 2014.
- 10) 武田篤、【榊林賞記念講演】パーキンソン病を中心としたシヌクレイノパチーの病態研究、第 54 回日本神経学会学術大会、東京、2013.5.29-6.1.
- 11) 武田篤、【日本神経学会編纂診療ガイドラインの現況と将来展望】パーキンソン病ガイドラインの概要、第 54 回日本神経学会学術大会、東京、2013.5.29-6.1.
- 12) 武田篤、【イブニングセミナー：パーキンソン病の診断と治療 2013 ～臨床研究と臨床現場のクロストーク～】非運動機能異常を診断に用いるコツ、第 54 回日本神経学会学術大会、東京、2013.5.29-6.1.
- 13) 長谷川隆文、菅野直人、今野昌俊、三浦永美子、三好耕、浅沼幹人、菊池昭夫、青木正志、武田篤 DNAJC6 遺伝子異常によるパーキンソン病発症機序解析、第 54 回日本神経学会学術大会、東京、2013.5.29-6.1.
- 14) 武田篤、【共催シンポジウム】嗅覚低下とパーキンソン病認知症そしてレビー小体型認知症、第 22 回 日本脳ドック学会総会、仙台、2013.6.21-22.
- 15) Hasegawa T, Konno M, Miura E, Sugeno N, Nagai Y, Fujikake N, Suzuki M, Kikuchi A, Aoki M, Takeda A., RNAi-mediated knockdown of VPS35 impairs α -synuclein degradation by inhibiting the maturation of cathepsin D.、第 86 回日本生化学会大会、横浜、2013.9.11.- 13.
- 16) 武田篤、【ランチョンセミナー3】進行期パーキンソン病治療に於ける非ドパミン系薬剤の役割と位置付け、第 66 回 日本自律神経学会総会、名古屋、2013.10.24.
- H：知的所有権の取得状況（予定を含む）**
該当するものなし

資料 1 症例登録の推移

作成者：DASH-PD研究事務局
作成日：2014/5/1



資料 2 実施医療機関別 登録症例数

| 実施医療機関 | 立ち上げ完了日 | 登録症例数 |
|----------------------|------------|-------|
| 東北大学 | 2013/3/14 | 10 |
| 篠塚病院・北関東神経疾患センター | 2013/6/25 | 6 |
| 国立病院機構相模原病院 | 2013/7/1 | 10 |
| 順天堂大学医学部附属静岡病院 | 2013/7/1 | 12 |
| 竹田総合病院 | 2013/7/2 | 1 |
| 福島県立医科大学 | 2013/7/9 | 0 |
| 関東中央病院 | 2013/7/9 | 12 |
| 日本海総合病院 | 2013/7/10 | 9 |
| 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院 | 2013/7/12 | 22 |
| 国立病院機構宮城病院 | 2013/7/17 | 8 |
| 東京女子医科大学 | 2013/7/17 | 10 |
| 岡山旭東病院 | 2013/7/25 | 26 |
| 和歌山県立医科大学 | 2013/7/30 | 11 |
| 国立精神・神経医療研究センター病院 | 2013/8/6 | 2 |
| 京都府立医科大学 | 2013/8/6 | 4 |
| 順天堂大学 | 2013/8/9 | 7 |
| 名古屋大学医学部附属病院 | 2013/8/9 | 11 |
| 千葉大学医学部附属病院 | 2013/9/4 | 7 |
| 秋田大学医学部附属病院 | 2013/10/30 | 4 |
| 北海道大学 | 2013/11/12 | 13 |
| 国立病院機構仙台西多賀病院 | 2014/1/15 | 9 |
| 秋田県立脳血管研究センター | 2014/1/31 | 10 |

Ⅱ. 分担研究報告書

分担研究報告書

ニオイ記憶課題・錯視課題によるパーキンソン病における

認知症発症予測精度向上にむけた研究

研究分担者：森 悦朗¹⁾

研究協力者：馬場 徹¹⁾

1) 東北大学医学系研究科高次機能障害学

研究要旨

重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病患者を対象に運動障害・認知機能障害の評価を行い、認知症発症の危険因子の探索および治療介入効果の有無を検証している。

当研究室では更にニオイ記憶障害や錯視課題を用いた視空間認知機能障害の評価も行い、認知症の発症予測精度向上に向けた取り組みを行っている。

A：研究目的

パーキンソン病における認知症発症の予測精度向上を目指している。

B：研究方法

ニオイ記憶課題および錯視課題を用いた臨床評価を行い、その後の認知機能障害の変化を追跡する。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言に基づき、東北大学での倫理委員会での承認を経て行う。

C：研究結果

現在は研究エントリー時の評価が終わった段階であり、今後症状の変化を追跡していく。

D：考察

重度嗅覚障害に加えて、ニオイ記憶や視空間認知機能障害がパーキンソン病における認知症発症に関わっているかもしれない。

E：結論

今後更なる追跡・評価が必要

F：健康危険情報

特記事項無し

G：研究発表

1：論文発表

なし

2：学会発表

なし

H：知的所有権の取得状況（予定を含む）

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

なし

分担研究報告書

宮城病院における研究の進捗状況

研究分担者：久永欣哉¹⁾

研究協力者：松本有史¹⁾

1) 国立病院機構 宮城病院 神経内科

研究要旨

重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病患者に対するドネペジルのパーキンソン病認知症発症リスクの改善効果を検討するために、パーキンソン病患者で当研究の条件に合致した36名に対し嗅覚テストを施行した。重度嗅覚障害ありと判定されたのは15名で、そのうち7名から同意を得て治験薬の投与をおこなった。そのうち1名が錐体外路症状の増悪と頻尿がみられ、追跡中止となり、現在は6名に対し追跡を継続している。

A：研究目的

重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病患者に対するドネペジルのパーキンソン病認知症発症リスクの改善効果を検討する。

B：研究方法

当研究のプロトコール（二重盲検、無作為化プラセボ対照比較試験）に準じて、嗅覚テスト（Odour stick identification test for Japanese）、Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised、Clinical Dementia Rating、Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scaleなどを施行し、基準に該当した患者に治験薬の投与をおこなった。

（倫理面への配慮）

プロトコールに準じて患者の同意を得た（インフォームド・コンセント）。同意しなくても不利益はないことを説明した。

C：研究結果

年齢、重症度などにおいて当研究の条件に合致した36名に対し、患者の同意を得て嗅覚テストを施行した。当研究の判断基準で嗅覚障害ありと判定されたのは15名で、うち2名はテスト後に副鼻腔炎の存在が明らかになり、1名は認知機能テストで基準点に達しなかった。認知症状および鼻疾患がなく嗅覚障害ありと判断された患者の割合はこの3名を除外して33名中12名で、約36%であった。5名は研究への参加の了解が最終的に得られず、7名がエントリーとなった。うち1名が錐体外路症状の増悪と頻尿がみられ一旦休薬とし、これらの症状は改善した。患者の希望があり治験薬を再開したが同様の症状があり投薬を中止したところ改善した。治験薬との因果関係ありと判断し、追跡中止とした。

D：考察と結論

6名の患者において投薬の継続に問題なしと判断した。引き続きプロトコールに準じて

研究を進めていく。

E：健康危険情報

上述

F：研究発表

1：論文発表

なし

2：学会発表

なし

G：知的所有権の取得状況（予定を含む）

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

特になし

分担研究報告書

パーキンソン病での眼球運動障害

研究分担者：宇川義一¹⁾

研究協力者：榎本博之¹⁾

1) 福島県立医科大学・医学部・神経内科学講座

研究要旨

パーキンソン病の早期診断のバイオマーカーとして嗅覚障害を本研究班では、取り上げている。同様な観点から、眼球運動障害が早期診断のバイオマーカーとならないかと言う研究を施行した。我々のこれまでの論文とその他にパーキン病での眼球運動機能を解析した論文をレビューして、以下の結論を得た。眼球運動障害に3つの要素がある。上丘からの脱抑制により生じる visually guided saccade, 前頭葉からのインプットで生じる memory guided saccade, もう一つとして上丘からの脳幹眼球運動中枢への抑制障害で生じる、意図せず眼球が動いてしまう reflexive saccade である。これら各々が、四肢の運動症状を対応しており、上下肢・体幹などの症状出現前に、眼球運動障害が生じるかを検討する事、その症状と嗅覚障害の関連を見る事により、パーキンソン病の premotor period の診断の精度を上げることが出来る可能性がある。

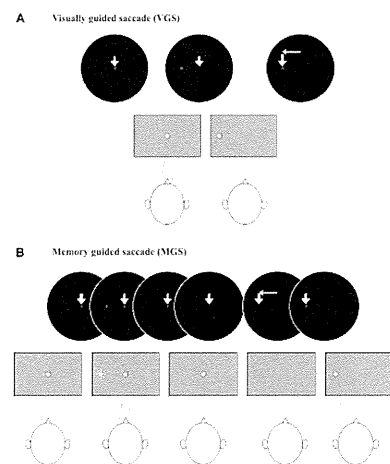
A：研究目的

嗅覚障害により premotor period のパーキンソン病診断を試みる本研究の中で、同様に早期診断に眼球運動が役立つか、眼球運動障害の進行と他の症状が関連するかを検討する意義は大きい。そこで、眼球運動障害に着目して本年度は研究を施行した。

B：研究方法

今回は、パーキンソン病での眼球運動障害に関する、これまでの我々の研究と他施設からの論文をレビューする事により、パーキンソン病患者での眼球運動障害の機序に迫った。

C：研究結果



一般的に saccade は、検査をおこなう測定方法から、visually guided saccade と memory guided saccade の2種類がある。前者は、ターゲットを見てすぐに運動を起こすタスクで、後者は記憶に頼り運動を起こすものである。

パーキンソン病患者では、早期患者では後者は障害されるが、前者は保たれる傾向が見られた。

進行した患者では、両者とも障害される傾向があった。一方、本来動いていけない時に、つい saccade をしてしまう reflexive saccade の出現頻度が進行したパーキンソン患者では増加していた。

D : 考察

これらの結果から、眼球運動を四肢の運動との analogy として以下の様に考える事が理解しやすいと提案したい。

memory guided saccade は、internally triggered movement の一つであり、大脳基底核が運動発現に大きく寄与する運動であり、パーキンソン病では早期から障害される。

visually guided saccade は、externally triggered movement の一つであり、小脳をはじめとして大脳基底核以外のシステムの関与もかなりあるタスクと考える。そこで、末期になるまで障害をまぬがれる。この現象は、四肢での paradoxial gait の機序と類似している。歩行において、自分で歩き出すのは internally triggered movement であり、パーキンソン病では障害が強い。それに対して、眼前の線をみて歩行を開始する運動は、線という外からの刺激を利用した externally triggered movement である。そこで、眼前の線をみるという外からの刺激を利用して、障害の少ないシステムを使用して、歩行が改善するという解釈が、paradoxial gait の機序に関する説明と考える。

一方、reflexive saccade は本来抑制が効いているはずの眼球運動が予期せず出現してしまう現象で、直接路の予期せぬ脱抑制と考え

る事ができる。この現象は、四肢で言えば、ジスキネジアであり、やはりパーキンソン病で出現する事がある。最適な運動の選択の障害と考えるのが、適切であろう。

E : 結論

memory guided saccade タスクの検査により、パーキンソン病患者の早期診断ができる可能性がある。また、眼球運動の障害パターンの経過を追うことにより、疾患の進行状況を定量的に判定出来る可能性もあり、治療経過を追うバイオマーカーとして眼球運動を用いる事ができるであろう。

F : 健康危険情報

なし

G : 研究発表

1 : 論文発表

- 1) Terao Y, Fukuda H, Shirota Y, Yugeta A, Yoshida M, Suzuki M, Hanajima R, Nomura Y, Segawa M, Tsuji S, Ugawa Y. Deterioration of horizontal saccades in progressive supranuclear palsy. Clin Neurophysiol 124: 354-363, 2013
- 2) Yasuo Terao, Hideki Fukuda, Yoshikazu Ugawa, Okihide Hikosaka. New perspectives on the pathophysiology of Parkinson's disease as assessed by saccade performance: A clinical review. Clinical Neurophysiology, Volume 124, Issue 8, August 2013, Pages 1491-1506
- 3) Hanajima R, Terao Y, Shirota Y, Ohminami S, Tsutsumi R Shimizu T,