

Tanaka N, Okabe S, Tsuji S, Ugawa  
Y Hanajima R, Terao Y, Shirota Y,  
Ohminami S, Tsutsumi R Shimizu T,  
Tanaka N, Okabe S, Tsuji S, Ugawa Y.  
Triad-conditioning transcranial  
magnetic stimulation in Parkinson's  
disease. Brain Stimul. 7(1):74-9, 2014

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

## 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

研究分担者：氏名 服部 信孝<sup>1)</sup>

1) 順天堂大学大学院研究科 神経学講座

### 研究要旨

パーキンソン病は振戦，無動，固縮，姿勢反射障害を中心に運動症状が前景に立つ神経変性疾患であるが，近年，運動症状以外にも嗅覚障害，認知症，自律神経障害など多彩な非運動症状が合併することが知られるようになった。また，嗅覚障害の重症度は認知機能障害の予測因子となることが示唆されている。今回，嗅覚障害が重度の症例に関してドネペジルを投与することで認知機能障害の進展および嗅覚障害の改善を認めるかに関する多施設共同研究が開始され患者を enroll した。また，これらの患者に関して頭部 MRI による画像解析を行い，嗅覚障害が強い症例は嗅覚路の拡散テンソルは異常を認めなかったが，前帯状回，前帯状回，右紡錘状回，左上前頭回皮質の容積が低下しており，認知機能障害との関連が示唆された。

### A：研究目的

パーキンソン病は振戦，無動，固縮，姿勢反射障害が前景となる疾患であるが，近年，嗅覚障害，認知機能障害，精神症状，自律神経障害などの多彩な非運動症状が問題となることが報告されている。特に，認知機能障害は患者のみならず，介護者にも負担になることが知られている。また，認知機能障害が出現すると抗 Parkinson 病約の副作用である幻覚や精神症状が出現しやすくなることが報告されている。そのため認知機能障害を早期発見して予防する事はパーキンソン病の治療に重要である。最近，本研究の主任研究者であ

る東北大学，武田篤らのグループより嗅覚障害が重度である場合 3 年後には認知機能障害が発症するリスクがあることを明らかにした。つまり，嗅覚障害は認知機能障害の predictor になり得ることが示唆される。そこで，本研究では嗅覚障害が重度のパーキンソン病に対して，治療介入を行い，認知症の発症を抑制出来るかどうかを検討する事が目的である。また，研究分担の当施設では頭部 MRI 画像を用いて重度嗅覚障害がある症例における変化を明らかにすることを目的とする。

## B : 研究方法

本研究は多施設共同、二重盲検、無作為化プラセボ対照比較試験である。外来通院中で重度嗅覚障害を示す PD 患者を無作為に実薬群、プラセボ群の 2 群に割り付け、3 年 (156 週) 後の PD 認知症の発症率を比較する。実薬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、プラセボ群には標準治療にプラセボを追加する。認知機能障害は Mini-Mental State Examination (MMSE), Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)により認知機能評価を行う。嗅覚障害に関しては PD の嗅覚障害に関する評価として報告されている OSIT-J を用いる。運動機能に関しては unified PD rating scale (UPDRS)-part III および MDS-UPDRS を用いて評価する。また、これらの症例について拡散テンソル像・拡散尖度画像、3D-T1 強調像を撮像した。その後、各種テンソルパラメータ map を計算し、age match した正常群との画像統計解析を用いた群間比較、各種臨床指標との相関解析を行った。

### 倫理面への配慮

本研究で選択したドネペジルについてはすでに 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。但し、一般的に抗コリン剤が PD の治療に用いられていることから、ドネペジルは PD には慎重投与であるため、運動機能低下が発現または疑われる場合の対処法を予め定め、副作用対策を徹底する。ただし、これまでに報告された認知症を伴う PD に対するドネペジル治療では運動障害は悪化せず、むしろ認知機能障

害や転倒防止に有用であると報告されている。認知症が発症した場合は直ちに治療を開始する旨を周知徹底し、無駄に研究を持続させない。なお、同意説明の際には、研究に不参加でも、研究途中で同意を撤回しても、全ては患者本人又は代諾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。また、割付による不利益は無いものとする。

## C : 研究結果

OSIT-J で 4 点以下を重度嗅覚障害と判断し、本臨床研究の選択基準を満たし、除外基準を満たさなかった 6 症例にドネペジル実薬およびプラセボを投与した。1 症例は経過観察器で薬剤の内服に誤りがありドネペジル実薬を内服したため中止となり、1 症例は吐き気が強く服薬できず脱落した。残りの 4 症例に関しては安全に継続できている。また、6 症例以外に本研究の基準を満たさなかった症例並びにコントロール群を合わせた 17 症例に関して voxel based morphometry を用いた相関解析の結果、前帯状回、右紡錘状回、左上前頭回皮質の容積と OSIT-J score との間に相関が検出された (uncorrected  $P < 0.005$ )。また、左上側頭回、左中前頭回皮質の容積と UPDRS-III score に相関が認められた (uncorrected  $P < 0.005$ )。

拡散テンソル解析では OSIT-J, UPDRS-III score と有意相関する領域は認められていない。

## D : 考察

拡散テンソルで嗅覚径路に明らかな障害はみとめず、二次嗅覚野として知られる前帯状回

が低下していた事より, PD における嗅覚障害は一次的な障害というよりも嗅覚を皮質で判別する能力が低下している可能性が考えられた。また, 嗅覚障害は認知機能障害に相関する可能性が示唆されており, 抗コリンエステラーゼ阻害薬が症状を改善させる可能性が期待できる。

#### E : 結論

嗅覚障害は皮質の機能障害を反映している可能性が画像的にも裏付けられ, 認知機能障害の predictor になり得ることが示唆された。今後, ドネペジルが認知機能障害に有用であるかどうか検討を続ける。

#### F : 健康危険情報

1 症例について, 軽度の吐き気で内服出来ず脱落した。検討中止後速やかに改善しており, 特に追加治療は必要なかった。吐き気はドネペジルの副作用として知られている。

#### G : 研究発表

##### 1 : 論文発表

- 1) Kamagata K, Motoi Y, Tomiyama H, Abe O, Ito K, Shimoji K, Suzuki M, Hori M, Nakanishi A, Sano T, Kuwatsuru R, Sasai K, Aoki S, Hattori N. Relationship between cognitive impairment and white-matter alteration in Parkinson's disease with dementia: tract-based spatial statistics and tract-specific analysis. *Eur Radiol*. 2013 Jul;23(7):1946-55.
- 2) Yoritaka A, Shimo Y, Takanashi M, Fukae J, Hatano T, Nakahara T, Miyamoto N, Urabe T, Mori H, Hattori

N. Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: prevalence and risks. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Aug;19(8):725-31.

- 3) Kubo S, Hatano T, Takanashi M, Hattori N. Can parkin be a target for future treatment of Parkinson's disease? *Expert Opin Ther Targets*. 2013 Oct;17(10):1133-44.
- 4) Kamagata K, Tomiyama H, Motoi Y, Kano M, Abe O, Ito K, Shimoji K, Suzuki M, Hori M, Nakanishi A, Kuwatsuru R, Sasai K, Aoki S, Hattori N. Diffusional kurtosis imaging of cingulate fibers in Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging*. 2013 Nov;31(9):1501-6.
- 5) 波田野 琢, 久保 紳一郎, 服部 信孝.【神経内科医・脳神経外科医が知っておきたい精神症状、徴候】 神経心理学的症候群 Dopamine dysregulation syndrome, *Clinical Neuroscience* 31 巻 11 号 Page1305-1307, 2013
- 6) 波田野 琢、服部 信孝. パーキンソン病患者の服薬状況に関するアンケート調査、*Pharma Medica* 31 (5) : 101-107, 2013.05

##### 2 : 学会発表

- 1) 江口博人、今泉美佳、塚口ケネス、福嶋佳保里、佐藤栄人、船山 学、斉木臣二、波田野琢、久保紳一郎、今居譲、永松信哉、服部信孝. *Parkin ノックアウトマウス*における放出機構の検討. 第 54 回日

- 本神経学会学術大会、東京国際フォーラム、2013年5月29日～6月1日、東京
- 2) 王子 悠、森 聡生、波田野琢、久保紳一郎、服部信孝. GBA 変異によるグルコシルセラミダーゼの局在の検討、第54回日本神経学会学術大会、東京国際フォーラム、2013年5月29日～6月1日、東京
- 3) 森 聡生、王子 悠、波田野琢、久保紳一郎、服部信孝. PLA2G6 における細胞内局在の検討、第54回日本神経学会学術大会、東京国際フォーラム、2013年5月29日～6月1日、東京
- 4) 船山 学、安藤真矢、李 元哲、柏原健一、村上善勇、石津暢隆、豊田千純子、野口克彦、橋本貴司、中野直樹、佐々木良元、小久保康昌、葛原茂樹、大垣光太郎、山下 力、吉野浩代、波田野琢、富山弘幸、服部信孝. 日本人パーキンソン病における VPS35 D620N 変異の同定、第54回日本神経学会学術大会、東京国際フォーラム、2013年5月29日～6月1日、東京
- 5) 城 崇之、金井数明、西岡健弥、高梨雅史、波田野琢、服部信孝. MSA-P の臨床像と自然史、第54回日本神経学会学術大会、東京国際フォーラム、2013年5月29日～6月1日、東京
- 6) 奥住 文美、波田野琢、久保紳一郎、王子悠、森聡生、服部信孝. パーキンソン病患者の服薬状況に関するアンケート調査、第7回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、2013年10月10日～12日、京王プラザホテル、東京
- 7) 頼高朝子、下泰司、高梨雅史、波田野琢、服部信孝. パーキンソンの症状、合併症

と薬剤投与量の検討、第7回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、2013年10月10日～12日、京王プラザホテル、東京

**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

「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」

研究分担者：村田美穂<sup>1)</sup>

研究協力者：塚本 忠<sup>1)</sup>

1) 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

**研究要旨** 重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病患者が認知機能障害をおこしうるとい  
先行研究にのっとり、ドネペジルによる予後改善効果を明らかにするための多施設共同研  
究をおこなった。スクリーニングはすでに診療で行っていた T&T オルフクトメトリーを  
用い、これと OSIT-J との結果を比較することができた。T&T の嗅覚度 4 以上が OSIT-J  
の 4 点以下に相当した。当院では今年度 2 症例参加した。

**A：研究目的**

重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病患者が  
認知機能障害をおこしうるとい先行研究に  
のっとり、ドネペジルによる予後改善効果を  
明らかにする。

く、OSIT-J で 4 点以下 (T&T 嗅覚度 4 以上)  
は 20%程度で、さらにこのうち MMSE26 点  
以上は 10%程度であった。  
本研究には今年度 2 症例が参加した。

**B：研究方法**

ランダム化二重盲検試験の多施設共同研究  
(倫理面への配慮) 当センター倫理委員会の  
承認を得て行っている。

**D：考察**

患者の 10%程度が候補になると思われたが、  
実際には 2 例のみの参加となった。

**C：研究結果**

当院では今年度 2 症例が参加した。  
これまで、嗅覚障害は診療目的で T&T オル  
フクトメーターを用いて評価していた。今  
回、本研究のために、OSIT-J にて再検したと  
ころ、OSIT-J の 4 点以下は T&T の嗅覚度 4  
以上に相当し、斉藤ら (日本味と匂学会誌  
2001;8:143-149) の先行研究の結果を裏付け  
る結果を得た。パーキンソン病患者では嗅覚  
低下は 90%以上に認めるが、中等度程度が多

**E：結論**

今後この研究を適切に進める。

**F：健康危険情報** なし

**G：研究発表**

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

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** なし

分担研究報告書

## 相模原病院に於ける研究進捗状況

研究分担者：氏名 長谷川一子<sup>1)</sup>

研究協力者：氏名 公文綾<sup>1)</sup>、小林由香<sup>1)</sup>、荻原和美<sup>1)</sup>、石山宮子<sup>1)</sup>

1) 国立病院機構相模原病院神経内科

### 研究要旨

「重度嗅覚障害を有するパーキンソン病患者にドネペジルを投与することにより、認知症の合併が抑制される」との作業仮説のもとに多施設共同二重盲検試験を開始した。当院の目標登録症例数は10症例であり、現時点で1症例の脱落があったが、目標数に到達することができた。現時点では認知症発現はなく、重大な副作用の事例はない。

### A：研究目的

主任研究者の作業仮説である「重度嗅覚障害はパーキンソン：以下PDの認知症発症の予測因子である」を元に、重度嗅覚障害を呈し、かつ認知機能が正常なるPD患者に対してドネペジルを投与することにより認知症発症リスクが軽減するかを多施設共同研究で開始した。

### B：研究方法

認知障害を示さない通院中で重度嗅覚障害があるPD患者で、本研究の参加同意が得られた症例を対象とし、ドネペジルをランダム化二重盲検試験：RCTに組み入れた。エンドポイントは認知症発症もしくは研究終了時。  
(倫理面への配慮)

試験実施に当たって、当院の倫理委員会に本研究遂行に対する承認を得ると同時に、臨床研究の指針を遵守した。

### C：研究結果

当院の目標登録患者数は10症例で比較的早期に研究に組み入れることができた（男性4名、女性6名）。組み入れが早期の患者はすでに26週に達している。なお、1症例は希望により脱落した。現時点では参加症例に、認知機能の発現や重大な副作用事例はない。

### D：考察

医師主導治験に類似した形態での研究に参加した。参加目標症例に達し、当院での研究進捗状況は良好であった。

### E：結論

RCTを開始し、日本発のPD認知症のドネペジルによる抑制効果の証明が待たれる。

### F：健康危険情報

なし

G : 研究発表

1 : 論文発表

- 1) The Multiple system atrophy research collaboration. mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. NEJM. 2013 ; 369 : 233-244.
- 2) Teruo Yokoyama,1,3 Miyako Ishiyama,2 Kazuko Hasegawa,1 Toshiki Uchihara<sup>3</sup> and Saburo Yagishita<sup>2</sup>. Case Report Novel neuronal cytoplasmic inclusions in a patient carrying SCA8 expansion mutation. Neuropathology2013.doi:10.1111/neup.1242.
- 3) 長谷川一子. パーキンソン病治療に於ける DDS 開発へのメディカルニーズ ; 「DDS 製剤の開発・評価と実用化手法」 ; 技術情報協会 ; 2013.
- 4) 長谷川一子. 疫学 ; ジストニアのすべてー最新の治療指針ー ; 診断と治療社 ; 2013. p 5-8.
- 5) 長谷川一子. 豊島至 ; 一次性遺伝性ジストニアの診断と治療 ; ジストニアのすべてー最新の治療指針ー ; 診断と治療社 ; 2013. P48-52.
- 6) ハンチントン病研究グループ ; ハンチントン病と生きるーよりよい療養のためにー ; 神経変性疾患に関する研究班編 ; 2013.
- 7) 長谷川一子 ; ハンチントン病 ; 疫学, 臨床症状, 検査, 診断, 治療・効果判定・リハビリテーション, 経過・予後, 患者・家族への指導・アドバイス, 看護師・コメディカルなどへの指導・アドバイス ; 認知症ハンドブック ; 医学書院 ; 2013. p 721-748.
- 8) 堀内恵美子, 長谷川一子 ; パーキンソン病治療におけるドパミンアゴニストの位置づけは? ; あなたも名医! ここを押さえる! パーキンソン病診療. 34のギモンに答える. ; 日本医事新報社 ; 2013. p 64-68.
- 9) 長谷川一子 ; 不随意運動をきたす疾患 Huntington 病, 顔面痙攣/眼瞼痙攣, 痙性斜頸/書痙, 本態性振戦 ; ジェネラル診療シリーズ すべての内科医が知っておきたい神経疾患の見方, 考え方とその対応 症状疾患へのアプローチの基本から鑑別と治療, コンサルテーションまでわかる ; 羊土社 ; 2013. p203-211.
- 10) 痙性対麻痺 ; ジェネラル診療シリーズ すべての内科医が知っておきたい神経疾患の見方, 考え方とその対応 症状疾患へのアプローチの基本から鑑別と治療, コンサルテーションまでわかる ; 羊土社 ; 2013. p276-278.
- 11) 長谷川一子. Parkinson 病およびその他の運動障害. ハリソン内科書日本語版 4 版. p 2872-2888. 2013.
- 12) 長谷川一子. その他の変性疾患 ; アクチュアル 脳・神経疾患の臨床. パーキンソン病と運動異常 ; 中山書店 ; 2013. p 469-476.
- 13) 長谷川一子 ; 高尿酸血症には新家保護作用があるか? No ; MDSJ Letters(6). p 1-3.
- 14) 長谷川一子 ; Meige 症候群 ; 今日の治療指針 ; 2013. p 823-24.
- 15) 長谷川一子 ; パーキンソン病の非運動症状の治療ー自律神経症状を中心に ; 自律神経(50). p 21-23. 2013.



- 16) 長谷川一子; 実地医家の薬物療法の基本  
一薬の選択と使用の指針; Medical  
Practice(30).p13-27.2013.
- 17) 長谷川一子, 石田篤子, 加藤睦子, 原輝  
文; パーキンソン病を対象としたロピニ  
ロール塩酸塩錠 (レキップ錠) の長期使  
用に関する特定使用成績調査; Progress  
in Medicine(33). P929-955.2013.
- 18) 長谷川一子; パーキンソン病の振戦と抑  
うつ症状に対するプラミペキソールの効  
果—徐放薬と速放錠の第Ⅲ相試験のサブ  
解析—Frontiers in Parkinson's  
disease(6);p49-47
- 19) 長谷川一子; restless legs syndrome ;  
Cliniccal  
neuroscience(31).p1325-27.2013.
- 20) 長谷川一子; 進行期の患者さんに伝えた  
いパーキンソン病の治療と自己管理の基  
本. マックス(41). p1-5.2013.

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

# 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

研究分担者：祖父江元<sup>1)2)</sup>、渡辺宏久<sup>1)2)</sup>

研究協力者：中村友彦<sup>2)</sup>、水谷泰彰<sup>2)</sup>、原 敬<sup>2)</sup>、原一洋<sup>2)</sup>、平山正昭<sup>3)</sup>

1) 名古屋大学脳とこころの研究センター

2) 名古屋大学神経内科

3) 名古屋大学保健学科

**研究要旨：**PDにおける嗅覚異常と心臓交感神経の検討では、パーキンソニズム発症2年以内の早期PDで、OSIT-Jスコアと心臓交感神経系各種指標は相関し、発症前から両病変は同じように障害される可能性が示された。また、進行例も含めたPDの検討では、側頭葉内側、主として扁桃体病変との関連が考えられる痛み関連体性感覚誘発電位検査のN1/P1比は健常者に比べてPDで有意に低下し、OSIT-Jスコアとも相関していた。両指標の異常に扁桃体をはじめとする辺縁系病変の関与が考示唆された。

### A：研究目的

パーキンソン病（PD）における嗅覚低下と自律神経障害との関係を検討する。

### B：研究方法

DASH-PD研究において、重度嗅覚低下のあるPDを10例登録しているが、同時にPDにおける嗅覚低下と、1)心臓交感神経系および2)痛みとの関係を検討した。

1) パーキンソニズム出現2年以内で認知症の無いPD23例に対し、OSIT-J、ヘッドアップティルト試験、ノルアドレナリン負荷試験、ドブタミン負荷試験、心筋MIBGシンチグラフィ、バルサルバ試験を行った。

2) PD42例に対して、痛み関連体性感覚誘発電位検査とOSIT-J試験を行った。

（倫理面への配慮）

名古屋大学医学部附属病院倫理委員会の承認の下、研究を行った。

### C：研究結果

1) パーキンソニズム出現2年以内で認知症の無いPDでは、OSIT-Jのスコアは、ノルエピネフリン試験やドブタミン負荷試験の血圧上昇、心筋MIBGシンチグラフィの集積低下、バルサルバ試験の第III相からベースラインまで血圧の回復する時間、第IV相における血圧のオーバーシュートの程度と相関していた。

2) 痛み関連体性感覚誘発電位とOSIT-Jとの関係では、責任部位として側頭葉内側面、特に扁桃体との関連が報告されているN1/P1の振幅がPDでは健常者に比べて有意に低下しており、N1/P1はOSIT-Jのスコアと有意に相関していることを示した。

### D：考察

発症早期のPDにおいて、OSIT-J試験と心臓交感神経系の各種指標が相関していたこと

から、PD では premotor の時期から、嗅覚系と心臓交感神経が同時に進行する可能性が考えられた。Braak 仮説では、PD 病変は迷走神経背側核から始まる提唱され、また最近の研究では嗅神経から始まる一群も多いことが示されているが、premotor の時点で複数の非運動症状が障害されていることを考えると、multi-hit 仮説も考えていく必要があると思われた。

PD における嗅覚低下は嗅覚認知の低下として理解されており、OSIT-J スコアの低下は嗅神経以外に、扁桃体、梨状野、扁桃体周囲皮質など辺縁系の病変との関連が示唆されている。今回評価した痛み関連体性感覚誘発電位における N1/P1 低下の起源は、側頭葉内側、主として辺縁系病変を反映するとの先行研究を認めるが、N1/P1 は OSIT-J スコアと相関していることと合わせ、PD における辺縁系病変を反映している可能性を考えた。

## E : 結論

PD では、発症早期から嗅覚低下と心臓交感神経系の異常に相関関係を認め、premotor の段階から、同様に障害されている可能性が示唆された。また、PD において嗅覚試験や痛み関連体性感覚誘発電位異常の発現に、辺縁系病変、特に扁桃体病変は重要な役割を果たしていると考えられ、今後のさらなる検討が必要である。

## F : 健康危険情報

特になし。

## G : 研究発表

### 1 : 論文発表

1) Mizutani Y, Nakamura T, Okada A, et

al. Hyposmia and cardiovascular dysautonomia correlatively appear in early-stage Parkinson's disease.

Parkinsonism Relat Disord. [Epub ahead of print]

2) Nakamura T, Hirayama M, Hara T, et al. Role of cardiac sympathetic nerves in preventing orthostatic hypotension in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2014 Jan 14. [Epub ahead of print]

3) Watanabe H, Senda J, Kato S, et al. Cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with visual hallucination. Mov Disord. 2013;28:1732-6.

4) Hara K, Watanabe H, Ito M, et al. Potential of a new MRI for visualizing cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20:157-61.

5) Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. N Engl J Med. 2013;369:233-44.

6) Watanabe H, Sobue G. A milestone on the way to therapy for MSA. Lancet Neurol. 2013;12:222-3.

7) Hara T, Hirayama M, Mizutani Y, et al. Impaired pain processing in Parkinson's disease and its relative association with the sense of smell. Parkinsonism Relat Disord. 2013;19:43-6.

## 2 : 学会発表

- 1) Watanabe H, Senda J, Kato S, et al.  
Cortical and Subcortical Brain Atrophy  
in Parkinson's Disease With Visual  
Hallucination. 17th International  
congress of Parkinson's disease and  
movement disorders, Stdney, Australia,  
2013.6
- 2) 水谷 泰彰、原 敬史、中村 友彦ほか. 早  
期パーキンソン病における嗅覚障害と自  
律神経障害の関連
- 3) 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京,  
2013.5
- 4) 原 敬史、水谷 泰彰、中村 友彦ほか. パ  
ーキンソン病患者における痛み関連脳電  
位の検討
- 5) 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京,  
2013.5

## H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

### 1 : 特許取得

特になし。

### 2 : 実用新案登録

特になし。

### 3 : その他

特になし。

分担研究報告書

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

研究分担者：伊東秀文<sup>1)</sup>

研究協力者：梶本賀義<sup>1)2)</sup>

1) 公立大学法人和歌山県立医科大学神経内科

2) 独立行政法人労働者健康福祉機構和歌山ろうさい病院神経内科

研究要旨

【目的】当院における重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病（PD）を対象としたドネペジルの予後改善効果に関する研究（DASH-PD 研究）の進捗状況を報告する。【方法】DASH-PD 研究は多施設共同無作為二重盲検研究である。概要として、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、ドパミン補充療法を含む標準治療に加え、投与群にはドネペジルを、非投与群にはプラセボを投与し、3 年間の追跡調査にて PD 認知症の発症率を比較する臨床研究である。当院では 11 名の PD（男:女=8:3、平均年齢 68.5±4.4 歳、平均罹病期間 5.4±3.1 年、Hoehn-Yahr stage 1.7±0.5、OSIT-J 2.1±1.0 点、MMSE 29.1±0.7）がエントリーした。【結果】2014 年 4 月末時点で 11 名の全例とも有害事象なく、研究観察を継続している。4 名の PD に対して 26 週評価を終了したが、認知機能、パーキンソン症状の変化はない。【結論】当院からは 11 名の重度嗅覚障害を認める PD 患者を DASH-PD 研究にエントリーした。現在、全例、脱落なく、観察を継続している。

A：研究目的

L-DOPA 療法に代表される抗パーキンソン病薬によって、パーキンソン病（PD）の運動症状の改善が得られる。一方で PD の進行期に認知機能障害を合併する PD 認知症（PDD）の症例においては、その運動症状以上に認知機能障害によって患者の QOL が損なわれることが予想される。従って PD に随伴する認知機能障害を早期より治療できれば、長期予後の改善に結びつくと思われる。しかし、発

症早期の PD は認知機能障害のない症例が多い。近年、武田らにより重度嗅覚障害を示す PD が 3 年間のフォローアップによって PDD に進展したことが報告された（Brain135:161-169, 2012）。また彼らは、PDD において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、また嗅覚障害が辺縁系のコリン低下と関連すると報告し（Brain 133:1747-54, 2010）、認知機能障害、すなわち深刻なコリン低下は重度嗅覚障害から始まる可能性を示

した。そこで武田らにより多施設共同研究である「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」(DASH-PD 研究)が計画され、我々も同研究に参加している。今回、当院での DASH-PD 研究症例の進捗状況について報告する。

## B：研究方法

DASH-PD 研究は無作為二重盲検試験である。研究方法の概要を以下に示す。

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、26 週ごとに認知機能およびパーキンソン症状の評価を行う。3年後の PDD の発症率を両群で比較する。投与群に対して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。

重度嗅覚障害は嗅覚テスト (OSIT-J, 第一薬品産業株式会社) により判定し、認知機能は Mini Mental State Examination (MMSE), Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised (ACE-R) や Clinical Dementia Rating (CDR) により評価する。パーキンソン病の重症度や臨床症状については、Hoehn-Yahr stage および MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) を用いて行う。

当院では、DASH-PD 研究に 11 名の PD 患者をエントリーした。患者背景としては、男性 8 名、女性 3 名で、エントリー時点での平均年齢が  $68.5 \pm 4.4$  歳、平均罹病期間が  $5.4 \pm 3.1$  年であった。Hoehn-Yahr stage は  $1.7 \pm 0.5$  で、MDS-UPDRS は Part I が  $8.0 \pm 4.9$ 、part II が  $9.3 \pm 5.3$ 、part III が  $22.0 \pm 10.0$ 、part IV が  $1.2 \pm 1.9$  であった。OSIT-J は  $2.1 \pm 1.0$  点で、

いずれの症例も 4 点以下の重度嗅覚障害を伴っていた。MMSE は  $29.1 \pm 0.7$  と全例で認知機能障害はなく、ACE-R が  $83.9 \pm 7.3$ 、CDR が  $0.4 \pm 0.2$  であった。

(倫理面への配慮)

研究評価において得られた臨床情報は連結可能匿名化を行い、個人情報外部に漏れることがないように管理されている。なお当該研究は和歌山県立医科大学倫理審査委員会にて承認を得ている。

## C：研究結果

現時点 (2014 年 4 月末) で 11 名中 4 名に対して 26 週目の認知機能評価を行った。26 週時点での MMSE は  $28.8 \pm 1.3$ 、ACE-R  $86.8 \pm 6.7$ 、CDR  $0.4 \pm 0.3$  であった。また Hoehn-Yahr stage  $1.8 \pm 0.5$ 、MDS-UPDRS は Part I  $11.8 \pm 5.7$ 、part II  $15.5 \pm 9.4$ 、part III  $21.8 \pm 4.2$ 、part IV  $0.8 \pm 1.5$  であった。11 症例について、有害事象はなく、脱落症例はみられていない。また 26 週目の評価が終了した 4 例に関しても認知機能障害の発症はなく、パーキンソン病の症状悪化はなかった。

## D：考察

二重盲検試験のため、PD 患者 11 例の服用薬剤がドネペジルかプラセボかのいずれかは不明である。26 週の段階で少なくとも全例で有害事象は出現していない。またパーキンソン症状も認知機能も有意な変化、悪化は認められていない。今後も研究経過の観察を継続する予定である。

## E：結論

当院における DASH-PD 研究の進捗状況を報告した。エントリーした 11 名は現在も中断な

く、研究観察を継続している。

2：実用新案登録

なし

**F：健康危険情報**

3：その他

特になし

なし

**G：研究発表**

1：論文発表

なし

2：学会発表

- 1) 中西一郎, 伊東秀文. 進行期パーキンソン病患者に対するロピニロール徐放錠の使用経験第 54 回日本神経学会学術大会 2013. 5. 29-6. 1 東京国際フォーラム
- 2) 廣西昌也, 伊東秀文. 天候の変化はパーキンソン病患者の症状変動に影響を与えるか? 第 54 回日本神経学会学術大会 2013. 5. 29-6. 1 東京国際フォーラム
- 3) 阪田麻友美, 近藤智善, 伊東秀文. パーキンソン病治療における八升豆の可能性 (UPDRS における運動能力検査項目の検討). 第 54 回日本神経学会学術大会 2013. 5. 29-6. 1 東京国際フォーラム
- 4) 梶本賀義, 森めぐみ, 伊東秀文. パーキンソン病における認知機能と視運動機能の検討. 第 54 回日本神経学会学術大会 2013. 5. 29-6. 1 東京国際フォーラム
- 5) 河本恭裕, 伊東秀文, 綾木孝, 高橋良輔. パーキンソン病患者の中脳黒質の Lewy 小体における apoptosome 関連タンパク質の集積. 第 54 回日本神経学会学術大会

**H：知的所有権の取得状況（予定を含む）**

1：特許取得

なし

## 分担研究報告書

# 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

研究分担者：佐々木秀直<sup>1)</sup>

研究協力者：矢部一郎<sup>1)</sup>、加納崇裕<sup>1)</sup>、北川まゆみ<sup>1)</sup>

1) 北海道大学大学院医学研究科神経内科

### 研究要旨

重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病を対象としたドネペジルの認知機能障害発症の予防効果および安全性を評価することを目的とした多施設共同自主臨床研究を遂行するため、院内体制ならびに必須文書の整備を行った。平成25年10月18日に北海道大学病院自主臨床研究事務局の承認を得て、研究を開始。平成26年2月28日現在、11名の患者を登録した。

### A：研究目的

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認知機能障害発症の予防効果をプラセボとの二重盲検試験により評価する。また同時に本剤の安全性についても併せて評価する。

### B：研究方法

本研究は3年間にわたる多施設共同研究である。まず試験薬（ドネペジルおよびプラセボ）の搬入など研究を実施する体制を整備した。嗅覚試験（OSIT-J）および認知機能検査（MMSE）にてOSIT-J 4点以下、MMSE 26点以上の候補パーキンソン病患者の抽出にあわせて、研究責任医師、分担医師、その他施設内外の関係者を集め、院内のキックオフミーティングを開催した。平成25年10月19日から患者に対する説明同意を開始した。同意を得た患者の臨床情報を研究事務局に連絡し、事務局よ

り割り付けされた薬剤番号の薬剤を患者に朝食後1錠服用してもらい、経過観察を行った。（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」ならびに関連法規則を遵守する。また、研究実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書など、本研究に関する実施医療機関の長へ提出すべき文書を整え、北大病院自主臨床研究の審議を経て、平成25年10月18日に承認を得た。本研究は多施設共同研究であり、全実施医療機関での審査委員会の承認を受けている。

### C：研究結果

平成26年2月28日現在、11名の患者から同意を得て、本研究に登録した。そのうち1名が嘔気により、もう1名が自覚的パーキンソン症状の悪化により脱落した。残る9名については特に問題無く経過観察中である。



#### **D：考察**

責任医師、分担医師、その他施設内外の関係者の協力により、本臨床研究を行うための施設内の整備を行い試験が開始された。現時点で順調に研究が遂行されている。

#### **E：結論**

現時点では評価を完遂し、データ固定を行った被験者はないため、ドネペジルの有効性および安全性について記載できる事項はない。

#### **F：健康危険情報**

特記事項なし

#### **G：研究発表**

##### **1：論文発表**

該当なし

##### **2：学会発表**

該当なし

#### **H：知的所有権の取得状況（予定を含む）**

##### **1：特許取得**

該当なし

##### **2：実用新案登録**

該当なし

##### **3：その他**

該当なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧

発表者名	論文タイトル	発表誌	巻・号	ページ	出版年
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
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
Hasegawa T, Kikuchi A, Takeda A.	Pathogenesis of multiple system atrophy	Neurology and Clinical Neuroscience	1	189-194	2013
Kamagata K, Motoi Y, Tomiyama H, Abe O, Ito K, Shimoji K, Suzuki M, Hori M, Nakanishi A, Sano T, Kuwatsuru R, Sasai K, Aoki S, Hattori N.	Relationship between cognitive impairment and white-matter alteration in Parkinson's disease with dementia: tract-based spatial statistics and tract-specific analysis.	European Radiology	23(7)	1946-55	2013

発表者名	論文タイトル	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Yoritaka A, Shimo Y, Takanashi M, Fukae J, Hatano T, Nakahara T, Miyamoto N, Urabe T, Mori H, Hattori N.	Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: prevalence and risks.	Parkinsonism and Related Disorders	19(8)	725-731	2013
Kubo S, Hatano T, Takanashi M, Hattori N.	Can parkin be a target for future treatment of Parkinson's disease?	Expert Opinion on Therapeutic Targets	17(10)	1133-1144	2013
Kamagata K, Tomiyama H, Motoi Y, Kano M, Abe O, Ito K, Shimoji K, Suzuki M, Hori M, Nakanishi A, Kuwatsuru R, Sasai K, Aoki S, Hattori N.	Diffusional kurtosis imaging of cingulate fibers in Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging.	Magnetic Resonance Imaging	31(9)	1501-1506	2013
Furusawa Y, Mukai Y, Kawazoe T, Sano T, Nakamura H, Sakamoto C, Iwata Y, Wakita M, Nakata Y, Kamiya K, Kobayashi Y, Sakamoto T, Takiyama Y, Murata M.	Long-term effect repeated lidocaine injections into the external oblique for upper camptocormia in Parkinson's disease.	Parkinsonism and Related Disorders	19	350-354	2013
Mori-Yoshimura M, Oya Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M.	Respiratory dysfunction in patients severely affected by GNE myopathy (distal myopathy with rimmed vacuoles)	Neuromuscular Disorders	23	84-88	2013
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.	Clinical Neurophysiology	124	354-363	2013