

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 月中旬に 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 22 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 を組み合わせ判定する。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/2r98520000016n92-img/2r98520000016vzz.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.,

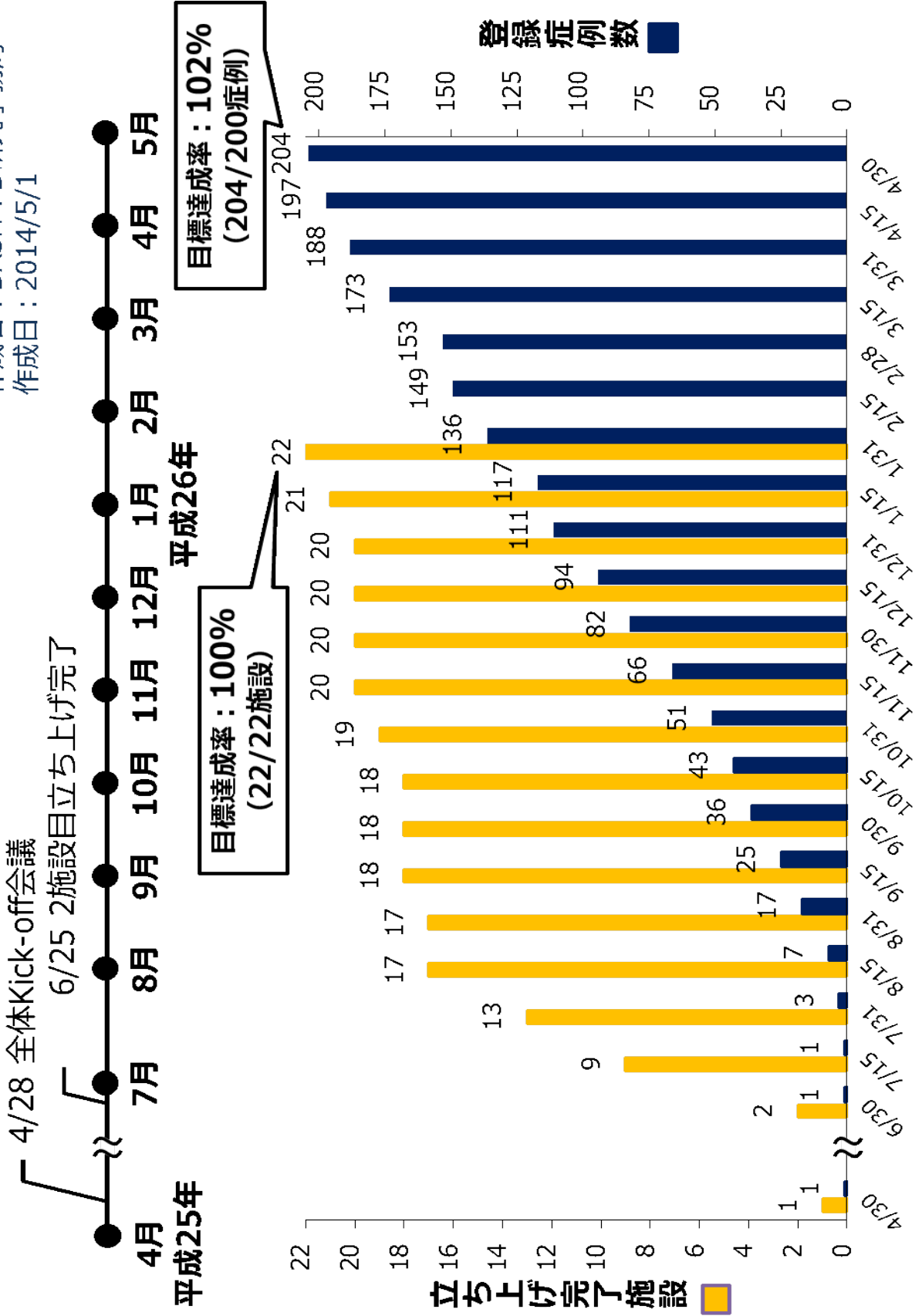
- Suzuki M., Kikuchi A., Aoki M., Takeda A., RNAi-mediated silencing of VPS35 exacerbates phenotypic and locomotor abnormalities in alpha-synuclein transgenic drosophila, XX WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Geneva, Switzerland, 2013.
- 9) Takeda A., Hyposmia and cholinergic deficiency in Parkinson Disease, The 13th International Parkinson Disease Symposium in Takamatsu, Takamatsu, Japan, 2014.
- 10) 武田篤、【榎林賞記念講演】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