

## 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