

## 分担研究報告書

# 当院における DASH-PD 研究に関する

## 平成 26 年度の進捗状況について

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労災病院神経内科

### 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）の平成 26 年度の進捗状況について報告する。【方法】DASH-PD 研究は多施設共同無作為二重盲検研究で、平成 25 年より当院でも参加している。研究概要は重度嗅覚障害をもつ PD 患者に対してドネペジル投与群とプラセボ投与群の 2 群にわけて、認知症の発症の有無を 3 年間で追跡調査する研究である。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）をエントリーしている。【結果】平成 26 年 7 月に 1 名が汎血球減少症の合併を理由に薬剤の投与を中止したが、この症例を含めて 2015 年 2 月末時点において 11 名の全例で認知症の発症は認めていない。中止例を除いた 10 名の内訳は、男:女=7:3、Hoehn-Yahr stage 1.7±0.5、OSIT-J 2.1±1.0 点、MMSE 29.1±0.7 で、研究薬剤の投与を続けている。【結論】当院では、DASH-PD 研究にエントリーした 11 名のうち、1 名が合併症のため研究薬剤を中止したが、その他の PD 患者 10 名について追跡調査を継続している。

### 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 したことが報告された（Brain135:161-169,

## 分担研究報告書

2012)。また彼らは、PD 認知症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) が計画された。我々の施設でも同研究に平成 25 年より参加している。今回、当院での DASH-PD 研究症例の平成 26 年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。患者は 3 年間の追跡調査を行い、認知症を発症するかどうかを評価していく。

当院では本研究に 11 名の PD 患者をエントリーし、平成 25 年より追跡調査を続けている。エントリー時の患者背景としては、男性 8 名、女性 3 名、平均年齢 68.5±4.4 歳、平均罹病期間 5.4±3.1 年、OSIT-J は 2.1±1.0 点であった。認知機能評価としては、CDR が 0.4±0.2、MMSE は 29.1±0.7、ACE-R が 83.9±7.3 であった。Hoehn-Yahr stage が 1.7±0.5 で、MDS-UPDRS は Part I 8.0±4.9、part II 9.3±5.3、part III 22.0±10.0、part IV 1.2±1.9 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

平成 26 年に 1 名が汎血球減少を合併したため、研究薬剤 (3 年間の盲検性を保つため、実薬かプラセボかは不明) を中止した。本症例は中止した時点で認知症を発症しておらず、今後、服用開始時点から 3 年後に認知機能とパーキンソン症状を再評価する予定で観察中である。

平成 27 年 2 月末現在、10 名の患者の 52 週後評価が終了している。男性 7 名、女性 3 名で、認知機能は CDR 0.4±0.3、MMSE 29.7±0.7、ACE-R 90.1±6.5 で、10 例とも認知症の発症は認めていない (図 1)。一方、パーキンソン症状は、Hoehn-Yahr stage 1.9±0.3、MDS-UPDRS は Part I 11.7±7.5、part II 14.8±8.4、part III 22.7±8.0、part IV 3.0±3.3 であった (図 2)。

## 分担研究報告書

図 1 認知機能の変化

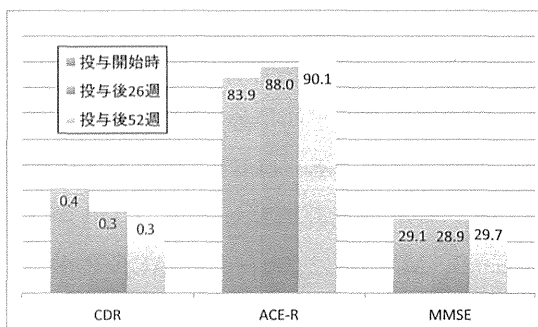
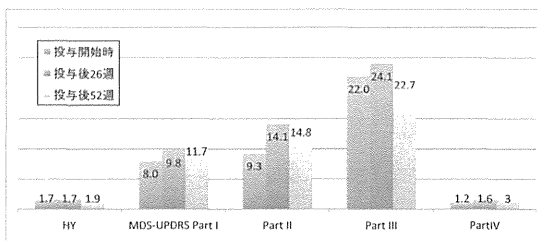


図 2 パーキンソン症状の変化



### 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

特になし

2：学会発表

特になし

### 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

### D：考察

1例で汎血球減少の合併により、薬剤投与を中止した。中止例を含め、全例が二重盲検試験のため、服用薬剤が実薬かプラセボかは現時点で不明である。服用後52週評価の段階で認知症の発症は認められておらず、引き続き、追跡調査を継続していく。中止例に関しても服用開始後3年たった時点で認知症の有無を評価する予定である。

### E：結論

当院におけるDASH-PD研究の平成26年度進捗状況を報告した。中止例を含め、引き続き追跡調査を継続する。

### F：健康危険情報

特になし

## 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：矢部一郎<sup>1)</sup>

研究協力者：佐々木秀直<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3月29日までに、13名の患者を登録した。その後、3名が脱落し、平成27年3月2日現在10名の患者で研究が進捗中である。

#### 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3月29日現在、13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

## 分担研究報告書

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、更に1名が自己判断にて脱落した。残る10名については特に問題無く観察研究が進行中である。

### 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

## 分担研究報告書

# パーキンソン病における嗅覚障害と自律神経障害との関連

研究分担者：朝比奈 正人<sup>1)2)</sup>

研究協力者：荒木信之<sup>2)</sup>、山中義崇<sup>2)</sup>、山本達也<sup>2)</sup>、平野成樹<sup>2)</sup>

桑原 聡<sup>2)</sup>

1) 千葉大学大学院医学研究院総合医科学

2) 千葉大学大学院医学研究院神経内科学

### 研究要旨

パーキンソン病では病初期あるいは運動症状発現前から嗅神経および自律神経に $\alpha$ -シヌクレイン病理が出現することが指摘されている。しかし、これらの病変が嗅神経と自律神経に一律に発現するのか、各々の部位で進展過程が異なるのかについては不明である。我々は、病初期かつ治療の影響がない未治療のパーキンソン病 50 例において心循環自律神経機能検査と嗅覚検査を行った。検査結果では嗅覚検査と自律神経機能検査との間には有意な相関は得られなかった。この結果は嗅覚と自律神経の $\alpha$ -シヌクレイン病理の進展過程が必ずしも一律ではないことを意味しているのかもしれない。

### A：研究目的

パーキンソン病（PD）では嗅覚が病初期あるいは運動症状発現前からしばしば障害され、PD における認知症発現の予測因子となる可能性が指摘されている。一方、レビー小体型認知症や認知症を伴う PD では起立性低血圧などの自律神経不全症の程度が顕著であることが知られており、自律神経障害と認知機能障害には関連がある可能性がある。しかし、PD における嗅覚障害と自律神経機能障害との関連を詳細に検討した報告はない。我々は病初期かつ治療薬の影響を受けていない未治療 PD において嗅覚検査、head-up tilt 試験、心拍変動検査を施行し、PD における嗅覚と自律神経機能の関連について検討する。

### B：研究方法

対象は未治療の PD50 例（平均年齢  $67 \pm 8$  歳、罹病期間  $1.6 \pm 0.9$  年、Hoehn and Yahr 重症度  $1.7 \pm 0.7$ ）。症例にはいずれも検査後に抗パーキンソン病薬が投与され、運動症状の改善が確認され、かつ 2 年以上経過を追えた症例とした。いずれの症例も British Brain Bank の PD 診断基準を最終的に満たした。自律神経機能に影響を与えるような心疾患・不整脈、PD 以外の神経疾患、腎不全、肝不全などをもつ症例は除外された。

嗅覚の評価には、スティック型嗅覚同定能力検査法（Odor Stick Identification Test for Japanese：OSIT-J）を用いた<sup>1)</sup>。OSIT-J では 12 種類のおいさを同定させ、正解した数

## 分担研究報告書

を得点とした（12点満点）。

自律神経検査として head-up tilt 試験と心拍変動検査を施行した。Head-up tilt 試験は電導 tilt 台を用い、安静臥位の血圧と脈拍を測定後、70 度に台を傾け、10 分間血圧と脈拍を測定した。起立性低血圧の診断基準は「収縮期血圧が 20 mmHg 以上あるいは拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下し、持続する状態」と定義した<sup>2)</sup>。心拍変動検査は、安静臥位にて心電図 R-R 間隔を測定し、100 拍の R-R 間隔の標準偏差を平均で除した%比率である心電図 R-R 間隔変動係数 (CV<sub>R-R</sub>) を算出した。さらに 300 拍の心電図 R-R 間隔をスペクトル解析し、低周波の積算パワー (LF, 0.04-0.14 Hz, 呼吸性変動が主な要因で主に副交感神経機能を反映する)、高周波の積算パワー ((HF, 0.15-0.4 Hz, 主に圧受容器反射による変動を反映し、交感神経活動による変動を含む)、LF/HF 比を指標に用いた<sup>3)</sup>。

OSIT-J スコア、年齢、罹病期間および Hoehn and Yahr 重症度と自律神経検査の各項目との関連をスピアマンの順位相関係数を用いて解析した。

全被験者から文章にて同意を得た。この研究の計画は千葉大学大学院医学研究院の倫理委員会で承認を得た。

### C : 研究結果

PD 患者の OSIT-J の平均値は  $4.5 \pm 3.2$  (範囲 0-11) であった。OSIT-J が低下していたのは (7 点以下) は 39 例 (78%) であった。Head-up tilt 試験と心拍変動検査の結果を表 1 に示す。起立性低血圧を呈したのは 11 例 (22%)、CV<sub>R-R</sub> 値が低値を示したのは 8 例 (16%) であった。

表 1. 自律神経検査の結果

臥位収縮期血圧 (mmHg)	130.6 ± 17.7
臥位拡張期血圧 (mmHg)	72.4 ± 10.5
臥位脈拍 (/分)	73.1 ± 11.2
起立時収縮期血圧検査 (mmHg)	-7.6 ± 12.7
起立時拡張期血圧変化 (mmHg)	-1.8 ± 9.0
起立時脈拍変化 (/分)	5.1 ± 9.0
CV <sub>R-R</sub> (%)	2.26 ± 1.33
LF	1.70 ± 0.53
HF	1.63 ± 0.64
HF/LF	-0.66 ± 0.45

OSIT-J と年齢、経過年数、H&Y 重症度、臥位血圧、臥位脈拍、起立時血圧変化、CV<sub>R-R</sub> 値、LF、HF、HF/LF との相関解析では、年齢との間で負の相関傾向がみられたが

( $p=0.06$ 、図 1)、有意な相関を示した項目はなかった。

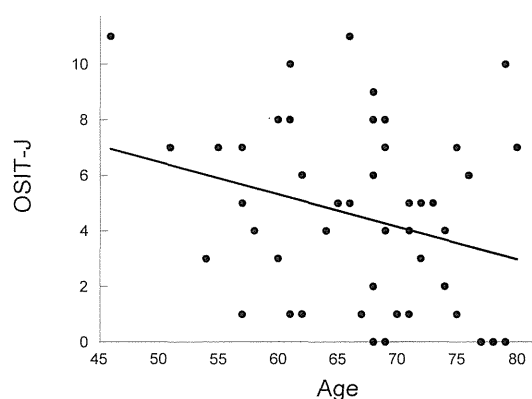


図 1. OSIT-J の得点と加齢の関係

嗅覚低下群 (OSIT-J 7 点以下) と嗅覚正常群 (OSIT-J 8 点以上) で患者背景と自律神経検査の各項目を比較した (表 2)。嗅覚正常群では嗅覚低下群に較べて女性の比率が高かったが、その他の項目では 2 群間で有意な差は認められなかった。

## 分担研究報告書

表2. OSIT-Jの低得点群と正常群の比較

	低得点群	正常得点群	p値
女:男	17 : 24	8 : 1	0.02
年齢	67.6 ± 7.3	64.2 ± 9.0	NS
経過年数	1.8 ± 0.6	1.4 ± 0.5	NS
H&Y重症度	1.8 ± 0.6	1.7 ± 0.9	NS
収縮期血圧 (mmHg)	131.4 ± 17.8	126.7 ± 17.9	NS
拡張期血圧 (mmHg)	72.9 ± 10.8	70.1 ± 9.5	NS
脈拍 (/分)	73.9 ± 11.8	69.6 ± 7.5	NS
起立時収縮期血圧変化 (mmHg)	-8.7 ± 13	-2.3 ± 10.8	NS
起立時拡張期血圧変化 (mmHg)	-2.3 ± 9.5	0.9 ± 5.8	NS
CV <sub>R-R</sub> (%)	2.2 ± 1.0	2.6 ± 2.3	NS
Log LF	1.7 ± 0.5	1.7 ± 0.5	NS
Log HF	0 ± 0.5	-0.1 ± 0.5	NS
Log LF/HF	1.6 ± 0.6	1.6 ± 0.7	NS

### D : 考察

Braak 仮説によれば $\alpha$ -シヌクレイン病理は嗅神経、消化管壁在神経叢、交感神経節後線維などから始まり、中枢に進展していくとされる<sup>4)</sup>。Braakの仮説は、特発性PDの発症に環境因子が関与しており、環境因子に侵されやすい鼻腔、消化管などから $\alpha$ -シヌクレイン病理が始まるとする推測に基づいている。実際、消化管の壁在神経叢<sup>5,6)</sup>や嗅球<sup>7)</sup>には $\alpha$ -シヌクレイン病理が病初期あるいは運動症状発現前に出現する。しかし、交感神経節後線維の病変、特にMIBG心筋シンチグラフィで確認される心交感神経終末病変は、体外環境にさらされる部位ではなく、体外に存在する環境因子で単純に説明ができない。一方、 $\alpha$ -シヌクレイン病理が嗅神経、消化管壁在神経叢、交感神経節後線維に一律かつ同時期に生じるのか、あるいは症例により $\alpha$ -シヌクレイン病理の発現分布に違いがあるのかは明らかにされていない。

起立性低血圧の病態としては、一般に下肢

の末梢抵抗血管の収縮不全が重要であり、PDの起立性低血圧の発現には下肢血管を支配する交感神経節後神経の障害が関与していると考えられている。今回の検討では起立性低血圧の程度とOSIT-Jの得点の間に有意な相関は得られなかった。また、拍変動の指標のうち主に心交感神経活動を反映するLFおよび心交感/副交感活動の比を示すLF/HF<sup>8)</sup>とOSIT-Jの得点の間にも相関を認めなかった。これらの結果は交感神経節後線維と嗅神経の $\alpha$ -シヌクレイン病理が必ずしも同時期に一律に発現していないことを示しているのかもしれない。しかしながら、嗅覚検査と心筋MIBGシンチグラフィとの関連をみた検討では、嗅覚機能とMIBGの心筋集積には正の相関がみられとする報告がある<sup>9)</sup>。

今回の検討では、主に心副交感神経活動を反映する心拍変動の指標であるHFとOSIT-Jの間にも有意な相関は認められなかった。PDでは黒質よりも早期に心副交感神経活動を調節する迷走神経背側運動核に $\alpha$ -シヌクレイン病理が出現するが<sup>4,7)</sup>、それよりも早く $\alpha$ -シヌクレイン病理は消化管壁在神経叢<sup>5)</sup>や嗅球<sup>7)</sup>に出現するとされる。このように $\alpha$ -シヌクレイン病理の発現時期が迷走神経背側運動核と嗅球では異なるために、今回検討した病初期のPD例においてはHFとOSIT-Jの間に相関がみられなかった可能性がある。

今回の検討で自律神経検査結果とOSIT-Jの得点に相関がみられなかったのは、病変の程度とそれによる機能低下が必ずしも比例しないためである可能性も考えられる。実際、PDでは黒質のドパミン作動線維の脱落が一定の水準を超えるまでは運動症状は発現しない。病初期においては、嗅覚低下は多くのPD例で認められるが、自律神経機能に関しては



## 分担研究報告書

自律神経に病変が生じていてもそれによる機能低下がみられる症例も多くないため、嗅覚機能と自律神経機能に相関がみられなかった可能性がある。

### 引用文献

- 1) 戸田英樹, 三輪高喜, 斉藤幸子, 他. ステック型嗅覚同定能力検査法(OSIT)の簡易版における臭素選択法と3臭選択への適用. *Aroma Research* 2006;7:330-335.
- 2) Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011;21:69-72.
- 3) Kautzner J, Camm AJ. Clinical relevance of heart rate variability. *Clin Cardiol* 1997;20:162-168.
- 4) Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:79-84.
- 5) Braak H, de Vos RA, Bohl J, et al. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006;396:67-72.
- 6) Visanji NP, Marras C, Hazrati LN, et al. Alimentary, my dear Watson? The challenges of enteric alpha-synuclein as a Parkinson's disease biomarker. *Mov Disord* 2014;29:444-450.

- 7) Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- 8) Iijima M, Osawa M, Momose M, et al. Cardiac sympathetic degeneration correlates with olfactory function in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:1143-1149.

### E : 結論

未治療かつ病初期のPDにおいて嗅覚障害と心循環系自律神経機能障害の間に明らかな相関は認められなかった。この結果は、 $\alpha$ -シヌクレイン病理が嗅神経と自律神経において必ずしも一律に進展するのではないことを意味しているのかもしれない。

### F : 健康危険情報

健康被害がでた事例はない。

### G : 研究発表

#### 1 : 論文発表

- 1) Asahina M, Mathias CJ, Katagiri A, Low DA, Vichayanrat E, Fujinuma Y, Yamanaka Y, Kuwabara S. Sudomotor and cardiovascular dysfunction in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014;4:385-93.
- 2) Masuda H, Asahina M, Oide T, Wakita H, Sekiguchi Y, Araki N, Kuwabara S. Antemortem detection of colonic  $\alpha$ -synuclein pathology in a patient with pure autonomic failure. *Neurol.* 2014;261:2451-2.

### 分担研究報告書

- 3) Yamamoto T, Uchiyama T, Sakakibara R, Taniguchi J, Kuwabara S. The subthalamic activity and striatal monoamine are modulated by subthalamic stimulation. *Neuroscience*. 2014;259:43-52.
- 4) Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Yamaguchi C, Ohno S, Nomura F, Yanagisawa M, Hattori T, Kuwabara S. Time-dependent changes and gender differences in urinary dysfunction in patients with multiple system atrophy. *NeuroUrol Urodyn*. 2014;33:516-23.
- 5) 朝比奈正人：Parkinson 病の心循環および発汗自律神経機能—病変の進展過程およびバイオマーカーの観点から—。神経内科 81(3): 268-275, 2014.
- 6) 山中 義崇、朝比奈 正人：パーキンソン病とピロリ菌。 *Frontiers in Parkinson Disease* 2014;7:216-218.
- 7) 朝比奈正人：自律神経障害（シャイ・ドレーガー症候群を含む）。今日の治療指針 2015 年版（Volume 57）、医学書院、東京、2015、896-897 頁。
- 2：学会発表
- 1) 朝比奈正人。Symposium 8 自律神経の臨床 発汗機能の解析。第 55 回日本神経学会 2014 年 5 月 21～24 日、博多
- 2) 朝比奈正人。シンポジウム 4 パーキンソン病の発汗障害・皮膚血流障害。パーキンソン病の精神性発汗。第 67 回日本自律神経学会総会 2014 年 10 月 30～31 日、さいたま市。
- 3) 朝比奈正人。シンポジウム 6 神経内科領域における心循環障害の病態と治療。臥位高血圧の病態と治療。第 32 回日本神経治療学会総会 2014 年 11 月 20～22 日、東京ドームホテル、東京。
- 4) 朝比奈正人、山本達也：教育講演 1. パーキンソン病の排尿障害と性功能異常—評価と治療。第 8 回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS、2014 年 10 月 2～4 日、京都。
- 5) 朝比奈正人。リレーレクチャー 自律神経の診かた。心循環障害・発汗障害の問診。第 67 回日本自律神経学会総会 2014 年 10 月 30～31 日、さいたま市。
- 6) 杉山淳比古、山中義崇、織田史子、荒木侶之、渋谷和幹、竹田勇輔、朝比奈正人、桑原聡：化学療法と自家末梢血幹細胞移植で改善した純粋自律神経不全型 AL アミロイドニューロパチー 55 歳男性例。第 32 回日本神経治療学会総会 2014 年 11 月 20～22 日、東京ドームホテル、東京。
- 7) 山本達也、内山智之、樋口佳則、平野成樹、山中義崇、朝比奈正人、桑原聡：パーキンソン病 DBS 施行患者における PDQ-39 の経時的変化—当院の現状。第 32 回日本神経治療学会総会 2014 年 11 月 20～22 日、東京ドームホテル、東京。
- 8) Araki N, Asahina M, Katagiri A, Poudel A, Fujinuma Y, Yamanaka Y, Kuwabara S. Chilblain in Parkinson's disease. 4th Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress, 28-30 November 2014, Pattaya, Thailand
- 9) 山本達也、内山智之、樋口佳則、平野成樹、朝比奈正人、山中義崇、桑原聡：パーキンソン病 DBS 施行患者における PDQ-39 の経時的変化—当院の現状。第 8

### 分担研究報告書

- |   |               |
|---|---------------|
| 回パーキンソン病・運動障害疾患コング<br>レス、2014年10月2～4日、京都. | 3：その他<br>特になし |
|---|---------------|
- 10) 平野成樹、朝比奈正人、桑原聡：パーキンソン病と進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症を区別する徴候についての横断調査. 第8回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス、2014年10月2～4日、京都.
- 11) 荒木信之、山中義崇、藤沼好克、片桐明、Anupama Poudel、桑原聡、朝比奈正人. 認知症を伴うレビー小体病の胃電気活動. 第55回日本神経学会 2014年5月21～24日、博多
- 12) 荒木信之、朝比奈正人、新井洋、片桐明、Anupama Poudel、藤沼好克、山中義崇、桑原聡：パーキンソン病における凍瘡の頻度と治療薬との関連. 第13回釧路ニューロサイエンスワークショップ、2014年7月4～5日、釧路
- 13) 平野成樹、朝比奈正人、桑原聡：パーキンソン病と進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症を区別する徴候についての横断調査. 第13回釧路ニューロサイエンスワークショップ、2014年7月4～5日、釧路
- 14) 平野成樹、朝比奈正人他：右上肢の使いづらさと振戦を主訴とする32歳男性例. 第29回日本大脳基底核研究会、2014年8月23～24日、青森.

#### 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

## 分担研究報告書

# パーキンソン病における嗅覚障害、 前頭葉機能と歩行障害との関連に関する研究

研究分担者：飯嶋 睦<sup>1)</sup>

研究協力者：吉澤浩志<sup>1)</sup>、戸田晋央<sup>1)</sup>

1) 東京女子医科大学 神経内科

### 研究要旨

パーキンソン病（PD）の歩行障害には運動機能障害に加えて認知機能低下が関与するとされている。一方、PDにおいて重度の嗅覚障害は認知機能の予後予測因子となりうることを示唆されている。PDにおける歩行障害と前頭葉機能および嗅覚障害との関連性を検討する。今年度はPDの歩行を携帯歩行計により検討した。PDの歩行は、歩幅が小さく、力が弱く、歩行速度が遅く、ステップ時間変動係数は大きかった。計算負荷により歩行速度の低下とステップ時間変動が増大した。

### A：研究目的

パーキンソン病（PD）における歩行障害と前頭葉機能、嗅覚障害との関連性を検討する。

### B：研究方法

1) 歩行評価は携帯歩行計を腰に装着し、10mの距離を自然歩行、計算負荷歩行の2条件で記録し、専用解析ソフトウェアにより歩行周期(秒)、歩行率(歩/分)、力強さ(G)、速度(m/分)、歩幅(cm)を解析した。

2) 前頭葉機能は Frontal Assessment Battery(FAB)により評価した。

3) 嗅覚同定機能は odor stick identification test for Japanese (OSIT-J)により評価した。

(倫理面への配慮)

DASH-PD 研究および歩行研究は東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

### C：研究結果

1) 10m 歩行解析：臨床的に認知症がない、Mini-Mental State Examination が正常な、50～83 歳（平均 67.7 歳）の PD 患者 30 例と年齢を合致させた非 PD 20 例を比較検討した。PD 群では歩行速度、歩幅、力強さが有意に低下 ( $p < 0.001$ ) し、ステップ時間の変動の有意な増大 ( $p < 0.001$ ) を認めた。PD 患者では計算負荷により歩行速度が低下し、ステップ時間の変動が増大した。

2) DASH-PD 研究にエントリーした 10 例の FAB の総得点は 18 点中、 $14.2 \pm 1.9$  点 (平均  $\pm$ SD) であった。OSIT-J の得点は  $2.2 \pm 1.1$  点であった。

3) 前頭葉機能、嗅覚同定機能と歩行との関連

今後、前頭葉機能、嗅覚同定機能と歩行の各要素との関連を検討していく。

## 分担研究報告書

### D：考察

PD 患者では歩行中に他のタスク（二重課題）を負荷すると歩行に悪影響を及ぼすとされ、今回の検討でも計算負荷において歩行速度が低下し、ステップ時間変動係数が増大した。この結果は PD では複数の情報処理を並列的に遂行できず、情報処理の分配能力の低下に起因することが推察される。また、認知機能低下と転倒やすくみとの関与が報告されている。特に前頭葉には選択的注意や処理速度に関与する機能があり、今後、前頭葉機能と歩行の関連性、および嗅覚低下群と前頭葉機能や歩行要素の差異などを検討していく。また、DASH-PD 登録患者でのドネペジル投与による前頭葉機能および歩行機能の推移を検討していく。

### E：結論

PD 患者の歩行を携帯歩行計により評価した。PD の歩行は、歩幅が小さく、力が弱く、歩行速度が遅い、またステップ時間変動係数は大きく、計算負荷により増大した。今後、注意や処理速度に関与する前頭葉機能と歩行要素との関連を検討していく。

### F：健康危険情報

なし

### G：研究発表

なし

#### 1：論文発表

- 1) 飯嶋 睦：パーキンソン病の早期診断における検査法. 東京女子医大雑誌 84 Extra: 35-41, 2014.
- 2) 飯嶋 睦：パーキンソン病の嗅覚障害.

Medical Science Digest 40:16-18, 2014.

- 3) Iijima M, Osawa M, Maruyama K, Uchiyama S, Kitagawa K. Self-Reported Adherence after overnight switching from immediate- to extended-release pramipexole in Parkinson's disease. *Advanced in Parkinson's disease* 4,13-19, 2015.

#### 2：学会発表

- 1) 戸田晋央、飯嶋 睦、内山真一郎. 携帯歩行計によるパーキンソン病患者の定量的歩行解析. 第 55 回日本神経学会総会、2014 年 5 月、福岡
- 2) 戸田晋央、飯嶋 睦、北川一夫. パーキンソン病患者における 10m 歩行解析. 第 8 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、2014 年 10 月、京都

### 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

# パーキンソン病における歩行障害の客観的評価

## - 携帯歩行計を用いたドネペジル内服の評価を中心として -

研究分担者：織茂 智之<sup>1)</sup>

研究協力者：北菌 久雄<sup>1)</sup>，飯嶋 睦<sup>2)</sup>，大熊泰之<sup>3)</sup>

1) 関東中央病院 神経内科

2) 東京女子医科大学 神経内科

3) 順天堂大学医学部附属静岡病院 脳神経内科

### 研究要旨

パーキンソン病の歩行に影響を及ぼす薬剤について障害の客観的な評価は重要である。我々は、ドネペジルがパーキンソン病の歩行にどのような影響を及ぼすかを明らかにする事を目的に、DASH-PD 参加患者に、治験薬投与前後に携帯歩行計を用いて検討した。8例の患者において、携帯歩行計を用いた運動、歩行、睡眠時の長時間連続加速度記録が得られ、薬物治療の客観的評価に有用である可能性が示唆された。

### A：研究目的

抗コリンエステラーゼ阻害薬はアルツハイマー病、レビー小体型認知症、認知症を伴うパーキンソン病の認知機能障害に対して有用である。一方でパーキンソン病の運動症状に対し、抗コリンエステラーゼ薬と全く反対の作用を有する抗コリン薬が奏功する事も知られており、日常的に使用されている。しかし抗コリンエステラーゼ薬のパーキンソン病患者の歩行に対する客観的な評価は行われていない。

本研究の目的は、DASH-PD 参加患者に、治験薬(ドネペジルまたはプラセボ)投与前後に携帯歩行計を装着し、ドネペジルが運動症状、特に歩行にどのような影響を及ぼすのかを検討する事である。

### B：研究方法

本研究は当施設の倫理審査委員会の承認を得て、患者からインフォームドコンセントを得て実施した。DASH-PD に参加している

8例のパーキンソン病患者に、治験薬投与前後に携帯歩行計（3軸加速度計）を装着し、日常生活における運動、歩行、睡眠時の各種パラメーターをオフラインで計測した。

### C：研究結果

8例のパーキンソン病患者において、携帯歩行計を用いた 24 時間前後の長時間連続加速度記録が得られた。歩行率、歩行加速度、運動量などの分析が可能であった。日内変動を有する患者では、歩行率や歩行加速度の変化が認められた（結果は解析中）。

### D：考察

携帯歩行計（3軸加速度計）による 24 時間における運動、歩行、睡眠時の長時間記録が

## 分担研究報告書

可能であることが明らかにされ、薬物治療の客観的評価に有用である可能性が示唆された。  
今後治験薬投薬前後の記録解析を行う。

### E：結論

3軸加速度計によるパーキンソン病の歩行分析は有用であり、薬効評価に使用できる。

### F：健康危険情報

問題無し

### 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（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

### パーキンソン病における歩行障害の客観的評価

- 携帯歩行計を用いたドネペジル内服の評価を中心として -

研究分担者：大熊 泰之<sup>1)</sup>

研究協力者：野田 和幸<sup>1)</sup>、飯嶋 睦<sup>2)</sup>、織茂智之<sup>3)</sup>

- 1) 順天堂大学医学部附属静岡病院 脳神経内科
- 2) 東京女子医科大学 神経内科
- 3) 関東中央病院 神経内科

#### 研究要旨

パーキンソン病の歩行障害の客観的な評価は重要である。我々は携帯歩行計を用いて歩行のさまざまな側面を評価している。今回は外来通院中のパーキンソン病患者に携帯歩行計（3軸加速度計）を装着し、自宅環境（日常生活）における長時間記録を試みた。歩行率、歩行加速度、運動量、転倒など各種パラメーターの計測を行い、ドネペジルなどの薬効評価に堪えうることを確認された。

#### A：研究目的

パーキンソン病において歩行障害・転倒は患者の QOL を著しく低下させる。本研究の目的は、1) 歩行障害・転倒の客観的評価方法の確立と、2) 薬剤投与前後における歩行障害の客観的評価である。

#### B：研究方法

本研究は当施設の倫理審査委員会の承認を得て、患者からインフォームドコンセントを得て実施した。外来通院中のパーキンソン病患者に携帯歩行計（3軸加速度計）を装着し、病院内歩行および日常生活中における歩行時の各種パラメーターをオフラインで計測した。6例において薬剤投与前後での記録を行った。

#### C：研究結果

同意を得たパーキンソン病患者において、携帯歩行計を用いた24時間から40時間の長時間連続加速度記録が得られた。歩行率、歩行加速度、運動量、転倒などの分析が可能であった。日内変動を有する患者では、歩行率や歩行加速度の変化が認められた。DASH-PDに参加した6例で、ドネペジル/プラセボ投薬前後の記録が可能であった（結果は解析中）。

#### D：考察

携帯歩行計（3軸加速度計）による歩行障害の長時間記録が可能であることが明らかにされ、薬物治療の客観的評価に有用である可能性が示唆された。今後、ドネペジルなどの



## 分担研究報告書

投薬前後の記録解析を行う。

### E：結論

3軸加速度計によるパーキンソン病の歩行分析は有用であり、薬効評価に使用できる。

### F：健康危険情報

問題無し

### 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（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

# 京都府立医科大学における研究進捗状況

研究分担者：徳田 隆彦<sup>1)</sup>

### 1) 京都府立医科大学分子脳病態解析学

**研究要旨** 重度嗅覚障害はパーキンソン病(PD)患者における認知機能障害発症の予測因子であるとする先行研究をもとに、重度嗅覚障害を有するが認知機能障害がない PD 患者において、ドネペジルの認知機能障害発症予防効果を明らかにするための多施設共同研究に参加した。4 症例をエントリーした。ドネペジルの投与による重篤な副作用は全例で認めなかったが、1 症例が脱落症例となった。現在は 3 症例の追跡を継続しており、現時点で認知症の発症はない。

#### A：研究目的

主任研究者の武田らが発表している「重度嗅覚障害はパーキンソン病(PD)患者における認知機能障害発症の予測因子である」という仮説をもとに、重度嗅覚障害を有するが認知機能障害がない PD 患者において、ドネペジルの認知機能障害発症予防効果を明らかにする。

#### B：研究方法

ランダム化二重盲検試験の多施設共同研究である。当科では京都府立医科大学病院通院中で参加条件を満たす PD 患者を対象として、同意を得た上でエントリーし、プロトコールに則って経過を観察している。エンドポイントは認知症発症あるいは研究終了時。

(倫理面への配慮)

京都府立医科大学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ている。

#### C：研究結果

当科では 4 症例(男性 2 名、女性 2 名)をエントリーした。最初の症例は 2015 年 4 月に 78 週の評価を行う予定である。症例 2(男性)は、急に来院しなくなり連絡も取れず、脱落となった。他の 3 症例は、現時点ではエンドポイントには達していない。4 症例全てで重篤な副作用は出現していない。

#### D：考察

脱落症例は独居の患者で、スタディ・パートナーが存在せず、そのことも脱落の要因になった。残りの 3 症例で、引き続きプロトコールに準じて研究を継続していく。

#### E：結論

今回のランダム化二重盲検試験の多施設共同研究により重度嗅覚障害を有する PD 患者の認知機能・運動症状の自然経過およびドネペジルの PD 認知症発症抑制効果の有無が明

## 分担研究報告書

らかになることが期待される。

### 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

- 1) Taguchi K, Watanabe Y, Tsujimura A, Tatebe H, Miyata S, Tokuda T, Mizuno T, Tanaka M: Differential expression of alpha-synuclein in hippocampal neurons. PLoS ONE 2014; 9(2): e89327.
- 2) Kasai T, Tokuda T, Ishii R, Ishigami N, Tsuboi Y, Nakagawa M, Mizuno T, El-Agnaf OMA: Increased  $\alpha$ -synuclein levels in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol. 2014; 261(6): 1203-1209.
- 3) Tsujimura A, Taguchi K, Watanabe Y, Tatebe H, Tokuda T, Mizuno T, Tanaka M: Lysosomal enzyme cathepsin B enhances the aggregate forming activity of exogenous  $\alpha$ -synuclein fibrils. Neurobiol Dis. 2014; 73C: 244-253.

#### 2：学会発表

- 1) Tokuda T: Biochemical biomarkers for Parkinson's disease and related disorders, 13th International Parkinson's Disease Symposium in Takamatsu, 高松, 2014.2.22.
- 2) Tokuda T: Which biomarkers may be useful as objective outcome measures for clinical trials? 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, 2014.6.12.
- 3) 徳田隆彦: 神経疾患をバイオマーカーで診断? 第44回新潟神経学夏期セミナー, 新潟, 2014.8.2.

4) Tatebe H, Tokuda T, Ishi R, Kasai T, Mizuno T:  $\alpha$ -Synuclein is present as a monomer in CSF. The 37th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 横浜, 2014.9.13.

5) Tokuda T: Extracellular  $\alpha$ -synuclein species: usefulness as a biomarker for Parkinson's disease, and their degradation system. The 37th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 横浜, 2014.9.13.

6) 徳田隆彦, 近藤正樹, 松島成典, 水野敏樹, 中川正法: [F-18]-FDDNP-PET によるパーキンソン症候群の鑑別診断. 日本認知症学会学術集会(第33回), 横浜, 2014.12.1.

### 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

# 秋田大学での「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」の状況

研究分担者：菅原 正伯<sup>1)</sup>

研究協力者：鎌田 幸子<sup>2)</sup>、大川 聡<sup>3)</sup>、三瓶 結<sup>1)</sup>

1) 秋田大学医学部附属病院 神経内科

2) 秋田大学医学教育部

3) 秋田大学医学部循環型医療教育システム学講座

### 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予後改善効果に関する研究」の研究計画書に従って、エントリー症例の診療を継続している。3例の診療を継続中。継続の障害となるAEはなく、認知症発症例はいない。

### A：研究目的

認知症発症リスクを嗅覚低下でスクリーニングし、塩酸ドネペジルで治療介入することにより認知症発症を抑止し、パーキンソン病（PD）患者の予後を改善しうるかを検討する。

### B：研究方法

「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」の研究計画書に従った。

（倫理面への配慮）

秋田大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会（研究審査委員会）で承認を得ている（申請番号 1017）。

### C：研究結果

1名で文書同意が得られなかった。3名が

プロトコルに従って、治療研究を継続中。継続に支障をきたす有害事象は生じていない。認知症の発症に至ったケースはない。同意を得ることのできなかったケースは背景に抑うつが存在していた。のちに認知症が疑われ脳血流シンチを施行。Alzheimer病（AD）パターンの血流低下を認めた。

H26年度に見守りゲイトを購入。振戦増悪例に対する定量化に用いる予定であったが、振戦増悪例は存在しなかった。PD患者の歩行障害の検討の前に、脊髄小脳変性症患者の歩行解析を試みている。

### D：考察

嗅覚低下はAD発症のマーカーとしても有用であるとされている。嗅覚低下を示すPD患者のPETによる検討では、前頭葉、後頭葉