

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¹⁾

研究協力者：氏名 波田野 琢¹⁾

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。嗅覚障害が重度の症例に関してドネペジル有効性を検討する多施設共同研究に患者を enroll した。また、これらの患者 28 症例に関して頭部 MRI 拡散強調画像を解析した。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幻覚や精神症状が出現しやすくなり、患者の生活の質に多大な影響を与えることが知られている。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が明らかとなった。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た。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、早期より治療介入を行い、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。研究分担の当施設では本研究で enroll した症例に対して頭部 MRI 拡散強調画像を施行し、嗅覚障害と関連した画像変化を抽出し診断の一助になるかどうかを検討する事を目的とする。

分担研究報告書

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。今回 27 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 10 症例と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。また、1 症例に関しては不慮の交通事故で死亡されている。残りの 3 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 28 症例(男性 17 人、平均年齢 68.8 ± 8.0、平均ヤール重症度 2.8 ± 0.6)、並びにコントロール群 10 症例(男性 4 人、平均年齢 68.0 ± 12.2)を合わせた 38 症例に関して頭部 MRI の検討を行った。Tract Based Spatial Statistics (TBSS)、freesurfer、Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8)による画像解析の結果、右帯状回海馬部白質 fractional anisotropy (FA) と左前帯状回皮質厚、左下側頭回皮質厚が嗅覚障害スコアと相関傾向を示した。これらの定量値を独立変数とした重回帰分析の結果、右下側頭回皮質厚 ($\beta=0.418$ 、95% CI=1.

分担研究報告書

586 ~ 13. 484)、右海馬白質FA($\beta=0.409$ 、95% CI=8. 577 ~ 80. 252) が有意に嗅覚障害スコアに影響を与えることが示された。

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。

E : 結論

我々の研究結果から、右下側頭回皮質厚の減少が嗅覚障害の一因であることが示された。右下側頭回皮質厚測定が嗅覚障害のサロゲートマーカーとなる可能性がある。

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) Hatano T, Funayama M, Kubo SI, Mata IF, Oji Y, Mori A, Zabetian CP, Waldherr SM, Yoshino H, Oyama G, Shimo Y, Fujimoto KI, Oshima H, Kunii Y, Yabe H, Mizuno Y, Hattori N. Identification of a Japanese family with LRRK2 p. R1441G-related Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2014;35:2656. e17-23

2) Kamagata K, Tomiyama H, Hatano T, Motoi Y, Abe O, Shimoji K, Suzuki M, Hori M, Yoshida M, Hattori N, Aoki S. A preliminary diffusional kurtosis imaging study of Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging. *Neuroradiology* 2014;56:251-8.

2 : 学会発表

- 1) パーキンソン病における嗅覚障害と脳微細構造変化の相関解析～皮質厚、灰白質容積、白質変性の評価：第42回日本磁気共鳴医学会大会：鎌形 康司,波田野 琢,阿部 修,奥住 文美,堀 正明,鈴木 通真,下地 啓五,錦織 瞭,濱崎 望,佐藤 秀二,服部 信孝,青木 茂樹：2014年9月18～20日：京都
- 2) 高分解能 Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging を用いたパーキンソン病黒質変性の評価：第42回日本磁気共鳴医学会大会：鎌形 康司,波田野 琢,奥住 文美,堀 正明,阿部 修,鈴木 通真,錦織 瞭,下地 啓五,濱崎 望,鈴木 由里子,服部 信孝,青木 茂樹：2014年9月18～20日：京都
- 3) Identification Of A Japanese Family With Parkinson's Disease Due To The Lrrk2 P. R1441G Mutation; 18th International congress of Parkinson's disease and movement disorders. Hatano, T., Funayama, M., Kubo, S. -I., Mata, I. F., Oji, Y., Mori, A., Zabetian, C. P., Waldherr, S., Yoshino, H., Oyama, G., Shimo, Y., Fujimoto, K.

分担研究報告書

-I., Oshima, H., Kunii, Y.,
Yabe, H., Mizuno, Y., Hattori, N.
Stockholm Sweden June 8-12, 2014.

H：知的所有権の取得状況（予定を含む）

なし

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

なし