

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¹⁾

研究協力者：梶本賀義¹⁾²⁾

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。

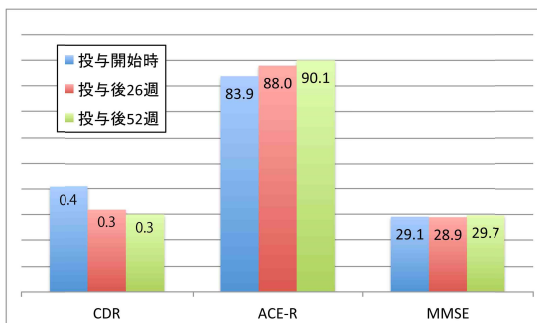
C：研究結果

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



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

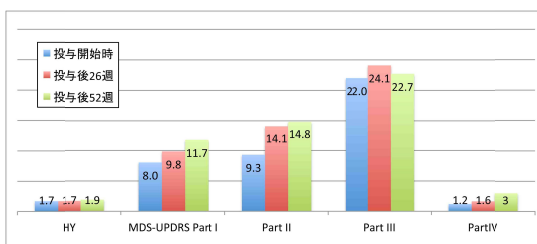
2：実用新案登録

特になし

3：その他

特になし

図 2 パーキンソン症状の変化



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