

# 神経難病における疼痛に特徴的な客観的指標及び運動感 覚閾値の変動を基盤とした中枢神経感作の研究 実施計画書

研究責任者

眞野 智生

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経機能再生学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

TEL : 06-6210-8435 FAX : 06-6210-8434

E-mail : [mano@neuromod.med.osaka-u.ac.jp](mailto:mano@neuromod.med.osaka-u.ac.jp)

2017年12月12日 計画書案 第1版作成

## 目次

1	<b>概要</b> .....	4
2	<b>目的</b> .....	4
	痛み及び異常感覚を呈する神経難病患者の脳内回路を多角的に評価する . . . . .	4
3	<b>背景</b> .....	4
4	<b>対象</b> .....	5
4.1	<b>選択基準</b> .....	5
4.2	<b>除外基準</b> .....	5
4.3	<b>募集方法</b> .....	6
5	<b>方法</b> .....	6
5.1	<b>研究デザイン</b> .....	6
5.2	<b>登録</b> .....	6
5.3	<b>観察・検査項目</b> .....	6
5.4	<b>中止基準</b> .....	7
5.5	<b>併用療法</b> .....	8
6	<b>有害事象報告</b> .....	8
6.1	<b>有害事象の定義</b> .....	8
6.2.1	<b>重篤な有害事象の報告手順</b> .....	9
6.2.2	<b>重要な有害事象の報告手順</b> .....	9
6.2.3	<b>その他の有害事象の報告手順</b> .....	9
6.3	<b>新たな安全性情報の報告</b> .....	9
7	<b>研究実施期間</b> .....	9
8	<b>症例数及び設定根拠</b> .....	9
9	<b>評価項目</b> .....	9
9.1	<b>採取する情報</b> .....	9
9.2	<b>使用する診療情報</b> .....	10

10	<b>記録の収集および管理</b> .....	10
11	<b>倫理的事項</b> .....	10
12.1	<b>インフォームド・コンセント</b> .....	10
	<b>代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き、または、代諾者等の選定方針並び必要性、また、アセントを得る場合はその手続き</b> .....	11
	代諾者は、被験者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これに準じる者をいう。本研究は、認知症の患者を対象にしており、十分な同意能力に欠ける可能性もあり、代諾者の同意を選択基準とした。 .....	11
12.2	<b>個人情報情報の保護</b> .....	11
13	<b>研究費用</b> .....	12
13.1	<b>資金源および利益の衝突</b> .....	12
13.2	<b>研究に関する費用</b> .....	12
14	<b>健康被害に対する補償</b> .....	12
15	<b>研究成果の公表</b> .....	12
19	<b>研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策</b> .....	13
20	<b>研究に関する情報公開の方法</b> .....	13
	本研究の概要は、国立大学附属病院長会議が設置している公開データベース（UMIN-CTR）に、本研究の実施に先立って登録され、公開される。また、研究の進捗を適宜更新し、研究の終了についても遅延なく報告する。 .....	13
21	<b>研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応</b> .....	13
22	<b>通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応</b> .....	13
	本研究終了後は、本研究で使用した医療機器による医療提供は行わない。 .....	13
23	<b>研究対象者から取得された情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容</b> .....	13

2 次利用する可能性がある（具体的に：神経難病患者の後方視的研究や脳機能解析研究のための患者背景などの情報収集に使用する可能性がある） .....	14
<b>24 研究組織</b> .....	14
.....	14
<b>25 文献</b> .....	14

## 1 概要

一次運動野刺激による痛み及び異常感覚の軽減が多く報告されており、運動野刺激による運動野内介在ニューロンの可塑性変化による運動感覚野の皮質下神経回路（運動感覚ゲーティング）の正常化が考えられている。一方で、神経難病患者も痛みや異常感覚を訴える症例が少なくない。痛みや異常感覚の原因として、感覚神経への直接的な侵害に伴う痛みや異常感覚と、大脳皮質レベルで生じる痛みや異常感覚の大きく 2 種類が存在するのではないかと推測されているが、後者は既存の神経学では説明が十分な説明ができていない。我々は、神経難病の痛み及び異常感覚においても、脳内ネットワークの不適切な機能再構築によって生じているという可能性を考えている。この病態を調査すべく、皮質興奮性、機能的脳内ネットワークを疼痛及び異常感覚を呈する神経難病患者にて解析を行う。

## 2 目的

痛み及び異常感覚を呈する神経難病患者の脳内回路を多角的に評価する。

## 3 背景

神経難病において、解剖学や組織学では説明がつかない非特異的な臨床症状に遭遇するケースは少なくない（文献 - ）。これらの症状の多くが、薬物治療のみでは十分な効果が得られず、QOL 阻害する大きな因子になっているにも関わらず、アンメットニーズな状態である。既存の神経学では説明が不十分で、原因不明とされることから精神的な問題と判断されていることも多い。

神経難病の異常感覚や疼痛の病態は、従来の単純な局所の脱抑制と過興奮では説明できないため、脳内ネットワークの不適切な機能再構築によって生じていると推測されている（文献 ）。近年の脳科学研究にて、一次運動野に深部感覚神経の一部が、一次感覚野に運動線維の一部の終末が接続することが実証されており、運動と感覚の出入力が密に干渉することが明らかになってきている。また、神経変性による慢性的な運動感覚障害により、一次運動野と一次感覚野における運動感覚ゲーティングが均衡破綻することも提唱されている。この提唱を示唆すべく、一部の神経難病患者においては脳活動異常が報告されている。我々は、神経障害性疼痛における一次運動野に対する反復経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS)による除痛効果を報告しており、運動感

覚野の皮質下神経回路による運動野内介在ニューロンの可塑性変化が関与していると推測している。異常感覚や疼痛と脳活動との関連を明らかにするうえで、functionalMRIなどの神経機能評価やTMSを使用した生理学的評価は、客観的指標の有力な評価ツールと考えられる。神経難病の大脳皮質レベルでの神経接続の異常と中枢性感作を、運動感覚ゲーティングを基盤とし、運動障害と感覚障害を中心に調査する。

#### 4 対象

神経難病患者。

神経難病の内訳として、パーキンソン関連疾患（パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺など）20症例、運動ニューロン関連疾患（筋萎縮性側索硬化症、球脊髄性筋萎縮症など）10症例、スモン5症例、失調疾患（脊髄小脳変性症など）5症例、筋疾患（筋ジストロフィー、遠位型ミオパチーなど）10症例

以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

##### 4.1 選択基準

- 1) 年齢が30歳以上80歳未満の患者
- 2) 神経難病であることが診断されており、診断後1年以上経過した患者
- 3) 四肢及び体幹・顔面に原疾患及び併存疾患では説明がつかない痛みや異常感覚を呈している患者または、痛みや異常感覚がない患者
- 4) 本臨床研究への参加について本人の同意及び患者本人だけでなく家族等の代諾者の同意が文書で得られている患者

##### 4.2 除外基準

- 1) 高度認知症の患者（MMSE 18）
- 2) 重度の失語、高次脳機能障害の患者
- 3) 重大な精神疾患を有する患者  
過去1年間で薬物乱用又は依存症（アルコール依存症を含む）の既往を有する患者、又は合併している患者
- 4) 自殺願望のある患者（BDI-II 第9項が2又は3）
- 5) てんかん発作の既往のある患者
- 6) 心臓ペースメーカーなどの植込み型心臓刺激装置、植込み型補助心臓を使用している患者
- 7) 脳深部刺激装置を使用している患者
- 8) 頭部に金属（入れ墨やアートメイクなどを含めますが、チタン製品は除きます）の植え込みのある患者
- 9) 妊娠中の患者
- 10) 質問票に答えることができない患者

- 11) 自発的同意能力を有さない患者
- 12) 同意取得以前の6ヵ月以内に他の治験または臨床研究で介入を受けた患者
- 13) その他、研究責任医師または分担医師が本研究の対象として不適当と判断した患者

#### 4.3 募集方法

大阪大学医学部附属病院神経内科または脳神経外科に通院中または通院していた患者より募集する。

### 5 方法

#### 5.1 研究デザイン

症例観察研究

介入なし

患者には本研究について口頭および紙面にて説明を行い、研究参加について同意を得る。適格性を確認の後、症例登録し、検査にて評価を行う。

#### 5.2 登録

症例の登録

以下の手順で、症例を登録する。

- 1) 本研究実施につき、倫理委員会の承認が得られた後、症例の募集を開始する。
- 2) 本研究の対象症例の同意を得た後、研究担当医師は適格性確認を行う。
- 3) 症例登録後、調査票に記入する。関係書類は保管し、一括管理する。

#### 5.3 観察・検査項目

期間前評価

- 1) 患者背景
- 2) 神経学的所見
- 3) MMSE
- 4) 痛み及び感覚異常の評価 (VAS、SFMPQ-2、PDAS)
- 5) アンケート (日本語版 physical activity scale for the elderly、生涯運動量アンケート)

検査時評価 (有痛時、無痛時)

- 1) 神経学的所見
- 2) 痛み及び感覚異常の評価  
(VAS、SFMPQ-2、PDAS)
- 3) 末梢神経伝道速度検査

4) TMS による運動皮質機能検査

5) Functional MRI 検査\*

6) 脳波検査\*

\*：一部の患者には，同意のもと，fMRI (functional magnetic resonance imaging)検査により，運動野との安静時機能的結合解析などを行う可能性がある．fMRI・脳波検査に関しては，研究費負担で行う．

四肢及び体幹・顔面に原疾患及び併存疾患では説明がつかない痛みや異常感覚を呈している患者において，痛みや異常感覚が変動する患者においては，有痛時，無痛時の二回の評価を行う．

痛みや異常感覚がない患者においては，無痛時の評価を行う．

評価指標の概要

- ・ MMSE: 認知機能評価
- ・ VAS、SFMPQ-2、PDAS：痛みの評価指標

	期間前評価	有痛時	無痛時
患者背景	○		
神経学的所見	○	○	○
MMSE	○		
痛み及び感覚異常の評価	○	○	○
運動量アンケート	○		
末梢神経電導速度検査		○	○
TMSによる運動皮質機能検査		○	○
Functional MRI検査		○*	○*
脳波検査		○*	○*

#### 5.4 中止基準

個々の患者の研究中止について

研究担当医師は何らかの理由で研究継続が不可能と判断した場合には，中止し，中止・脱落の日付・時期，中止・脱落の理由，経過をカルテならびに CRF に明記するとともに，中止・脱落時点で必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う．

中止基準

被験者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合

登録後に適格性を満足しないことが判明した場合

原疾患の悪化のため、検査が好ましくないと判断された場合

合併症の増悪により検査の継続が困難な場合

妊娠が判明した場合

研究全体が中止された場合

その他の理由により、医師が研究を中止することが適当と判断した場合

中止後の対応（検査・処置や追跡期間等）

上記の中止基準によって中止された場合、医師は当該患者に対して、必要と考えられる検査・処置を行う。追跡期間は2週間とする。特に、有害事象発生により中止した場合は、可能なかぎり原状に回復するまでフォローする。

注意：いずれの場合も、中止の理由を症例報告書に記載する。

研究全体の中止について

1. 研究責任医師は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。

(1) 刺激の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。

(2) 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが非常に困難であると判断されたとき。

(3) 予定症例数または予定期間に達する前に研究の目的が達成されたとき。

2. 研究責任医師は、報告された勧告をもとにして上記の事項を検討し研究継続の可否を決定する。

研究の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長にその理由とともに文書で報告する。

## 5.5 併用療法

併用可能療法

研究開始前より使用中の合併症治療薬は併用可能とする。原則として、同意取得後から検査日までは投薬内容の変更は行わない。投薬内容が変更になった場合は、研究継続について医師による確認を行う。

## 6 有害事象報告

### 6.1 有害事象の定義

#### 6.1.1 有害事象

有害事象とは自主臨床研究の開始後に研究対象者に生じたあらゆる好ましくない若しくは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動も含む）、症状、または病気のことであり、必ずしも当該研究との因果関係の有無は問わない。自主臨床研究実施中に既存の疾患、症状、徴候（併存症などを指し、原病は含まない）が増悪した場合も含む。

#### 6.1.2 重篤な有害事象

大阪大学医学部附属病院の「人を対象とする医学系研究における重篤な有害事象及び不具合等の報告・対応に関する標準業務手順書」参照

## 6.2 有害事象の報告

報告の対象となる有害事象：研究期間中の全ての重篤な有害事象，研究終了（中止）後に関連性が疑われる重篤な有害事象について報告すること

### 6.2.1 重篤な有害事象の報告手順

大阪大学医学部附属病院の「人を対象とする医学系研究における重篤な有害事象及び不具合等の報告・対応に関する標準業務手順書」に従い，報告を行う．

### 6.2.2 重要な有害事象の報告手順

重篤な有害事象の基準を満たさないが，重要な有害事象の条件を満たす場合は，速やかに重篤な有害事象の報告に準じて報告を行う

### 6.2.3 その他の有害事象の報告手順

その他の有害事象については，大阪大学医学部附属病院の「人を対象とする医学系研究における重篤な有害事象及び不具合等の報告・対応に関する標準業務手順書」に記載した手順により，症例報告書に記載する．

## 6.3 新たな安全性情報の報告

研究責任者は，研究対象者の安全又は当該研究の実施に悪影響を及ぼす可能性のある重大な新たな安全性に関する情報を入手した場合は，文書により病院長へ報告する．また，現在研究治療中の研究対象者へ新たな安全性情報を知らせ，研究治療の継続について確認する．

## 7 研究実施期間

実施承認後 ～ 西暦 2020 年 3 月 31 日

## 8 症例数及び設定根拠

予定症例数：50 症例

予定症例数の設定根拠：実現性を考慮して設定した．

## 9 評価項目

### 9.1 採取する情報

#### 1) 電気生理学的検査

- ・採取の方法：電気刺激および磁気刺激（侵襲性有）
- ・情報の保管場所（大阪大学大学院医学系研究科脳神経機能再生学）

- ・新規取得情報
- 2) 放射線画像
  - ・採取の方法：functional MRI（侵襲性有）
  - ・情報の保管場所（大阪大学大学院医学系研究科脳神経機能再生学）
  - ・新規取得情報
- 3) 脳波検査
  - ・採取の方法：脳波検査（侵襲性無）
  - ・情報の保管場所（大阪大学大学院医学系研究科脳神経機能再生学）
  - ・新規取得情報
- 4) アンケート情報
  - ・採取の方法：質問紙（侵襲性無）
  - ・情報の保管場所（大阪大学大学院医学系研究科脳神経機能再生学）
  - ・新規取得情報

## 9.2 使用する診療情報

年齢、性、病名、罹病期間、発症年齢、初発症状、嗜好歴（喫煙および飲酒の有無）、合併症、既往症、服用薬剤名、運動機能スコア、痛みスコア・身長・体重

## 10 記録の収集および管理

研究責任医師は、研究等の実施に係わる必須文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を保存し、研究終了報告日から5年又は研究結果の最終公表日から3年又は論文等の発表から10年のいずれか遅い日まで保管し、適切に廃棄する。

## 11 倫理的事項

本研究は、「ヘルシンキ宣言」（2013年改訂）および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成29年2月28日改正）を遵守して実施する。

### 12.1 インフォームド・コンセント

本研究実施に先立ち、担当医師は倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を対象患者に渡し、下記事項を説明したうえで、本研究の参加について自由意思による同意を文書で得る。

研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨  
研究機関の名称及び研究責任者の氏名（共同研究機関の名称及び研究責任者の氏名を含む）

研究の目的及び意義

研究の方法（研究対象者から取得された情報の利用目的を含む）及び期間

- 研究対象者として選定された理由
- 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨
- 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- 研究に関する情報公開の方法
  - 研究対象者等の求めに応じて，研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
  - 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む）
  - 情報の保管及び廃棄の方法
  - 研究の資金源等，研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等，研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
  - 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
  - 研究対象者等への経済的負担又は謝礼について
- 他の治療方法等に関する事項
- 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
  - 研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
  - 研究対象者から取得された情報について，同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には，その旨と同意を受ける時点において想定される内容
- モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が，当該研究対象者に関する情報を閲覧する旨

**代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き、または、代諾者等の選定方針並びに必要性、また、アセントを得る場合はその手続き**

代諾者は，被験者の親権を行う者，配偶者，後見人その他これに準じる者をいう．本研究は，認知症の患者を対象にしており，十分な同意能力に欠ける可能性もあり，代諾者の同意を選択基準とした．

**12.2 個人情報の保護**

研究実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は，被験者の秘密保護に十分配慮する．症例報告書を作成する際には，個人を識別する情報の全部または一部を取り除き，代わりに識別コードを付し，匿名化を行なう．対応表は，個人情報管理者齋藤洋一が，施錠された書庫にて厳重に保管する．

研究の結果を公表する際は，被験者を特定できる情報を含めないようにする．

研究の目的以外に，研究で得られた被験者のデータを使用しない．

## 13 研究費用

### 13.1 資金源および利益の衝突

当該研究は脳神経機能再生学の運営経費及び厚労科研費で実施する。また、脳神経機能再生学は帝人ファーマからの共同研究費で主に運営されているが、利益相反に関しては、臨床研究利益相反審査委員会に申告している。

### 13.2 研究に関する費用

本研究における評価項目については通常の診療の範囲内である。

下記に該当する場合は研究費から負担する。

研究等のために追加となる fMRI や脳波等の費用。研究室等で行う特殊な検査等の費用は研究費により支払う。

## 14 健康被害に対する補償

本研究の実施に伴い、健康被害が生じた場合、研究担当医師は速やかに適切な治療、その他必要な措置を講じ、提供される治療には健康保険を適用する。

## 15 研究成果の公表

本研究の結果は、しかるべき学会に発表し、論文として報告する。

## 16 研究の科学的合理性の根拠

本研究にて、これまで未解明であった神経難病患者の痛みや異常感覚のメカニズムの解明が可能となり、将来的に新たな治療法の創出が期待できる。また、痛みや異常感覚の客観的指標を確立することで、今後の臨床研究における評価項目として利用することが期待できる。

## 17 情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法

### 研究者等の責務

(1) 研究者等は、研究に用いられる情報および当該情報に係る資料（以下「情報等」という。）を正確なものとするため、それらの収集、整理、保管および分析にあたり万全の注意を払うものとする。

(2) 研究者等は、情報等を可能な限り長期間保管するよう努めるものとし、少なくとも、当該研究の終了について報告した日から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告した日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管するものとする。

### 研究責任者の責務

(1) 研究責任者は、人体から取得された情報等を保管するときは、研究計画書

にその方法を記載するとともに、研究者等が情報等を正確なものにするよう指導・管理し、人体から取得された情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。

(2) 研究責任者は、(1)の規定による管理の状況について研究機関の長へ少なくとも年1回報告するものとする。また研究を終了ないし中止するときは、当該研究で用いた人体から取得された情報等の管理の状況を明らかにする資料を添えて、研究機関の長へ報告するものとする

## 18 研究機関の長への報告内容及び方法

研究者等は当該研究機関のルールに則り、以下の報告を行う。

- ・本研究の進捗状況
- ・重篤な有害事象
- ・研究計画書からの逸脱
- ・研究計画書の変更
- ・研究終了の報告

## 19 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

安全性に関するガイドラインや、当院における使用経験から、頭痛・めまい・しびれなどが生じる可能性があるため、検査前に状態については口頭にて確認する。

## 20 研究に関する情報公開の方法

本研究の概要は、国立大学附属病院長会議が設置している公開データベース（UMIN-CTR）に、本研究の実施に先立って登録され、公開される。また、研究の進捗を適宜更新し、研究の終了についても遅延なく報告する。

## 21 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者から相談等があった場合は、原則、当該研究対象者の医療機関の研究者等が対応する。

## 22 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

本研究終了後は、本研究で使用した医療機器による医療提供は行わない。

## 23 研究対象者から取得された情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供される可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

2次利用する可能性がある(具体的に:神経難病患者の後方視的研究や脳機能解析研究のための患者背景などの情報収集に使用する可能性がある)

## 24 研究組織

### 24.1 研究代表者

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経機能再生学 眞野智生  
〒565-0871 吹田市山田丘 2-2  
TEL:06-6210-8435 FAX:06-6210-8434

### 24.2 研究事務局

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経機能再生学  
事務局責任者: 沖西香苗  
〒565-0871 吹田市山田丘 2-2  
TEL:06-6210-8435 FAX:06-6210-8434

### 24.3 実施医療機関及び研究責任者

大阪大学医学部附属病院 脳神経外科 齋藤洋一  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2 番 15 号  
TEL. 06-6879-5640

### 24.4 統計責任者

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経機能再生学  
細見晃一  
〒565-0871 吹田市山田丘 2-2  
TEL:06-6210-8435 FAX:06-6210-8434

実施計画書の作成支援(統計的事項), 統計解析計画書の作成, データの解析・集計などの研究の統計的事項に関わる業務を行う。

### 24.5 データマネジメント責任者

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経機能再生学  
後藤雄子  
データベースが症例報告書の内容を正確に反映するように適正なデータ管理を行う。

## 25 文献

*Chiò A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol. 2017*

*Feb;16(2):144-1572 )*

*Kubo S, Hamada S, Maeda T, Uchiyama T, Hashimoto M, Nomoto N, Kano O, Takahashi T, Terashi H, Takahashi T, Hatano T, Hasegawa T, Baba Y, Sengoku R, Watanabe H, Kadowaki T, Inoue M, Kaneko S, Shimura H, Nagayama H. A Japanese multicenter survey characterizing pain in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2016 Jun 15;365:162-6.*

*Konagaya M. SMON: toxicity of clioquinol and the status quo. Brain Nerve. 2015 Jan;67(1):49-62.*

*Colosimo C, Morgante L, Antonini A, Barone P, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo MG, Ceravolo R, Ciccarelli G, Gaglio RM, Giglia L, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatrate R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Del Dotto P, Simoni L, Marconi R; PRIAMO STUDY GROUP. Non-motor symptoms in atypical and secondary parkinsonism: the PRIAMO study. J Neurol. 2010 Jan;257(1):5-14*

*Hosomi K, Seymour B, Saitoh Y. Modulating the pain network--neurostimulation for central poststroke pain. Nat Rev Neurol. 2015 May;11(5):290-9.*