

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業(臨床研究・治験推進研究事業)

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

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 武田 篤

平成 26 ( 2014 ) 年 5 月

# 目 次

● <b>総括研究報告書</b> -----	1
研究代表者 武田 篤	
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	
● <b>分担研究報告書</b>	
1. 森 悦朗	
ニオイ記憶課題・錯視課題によるパーキンソン病における認知症発症予測精度向上にむけた研究-----	11
2. 久永 欣哉	
宮城病院における研究の進捗状況-----	12
3. 宇川 義一	
パーキンソン病での眼球運動障害-----	14
4. 服部 信孝	
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-----	17
5. 村田 美穂	
「当院におけ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」-----	21
6. 長谷川 一子	
相模原病院に於ける研究進捗状況-----	22
7. 祖父江 元	
パーキンソン病の嗅覚異常と心臓交感神経系、痛みとの関係-----	25
8. 伊東 秀文	
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-----	28

9. 佐々木 秀直	
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-----	31
<b>研究成果の刊行に関する一覧表</b> -----	33
<b>研究成果に関する刊行物</b> -----	39

## 総括研究報告書

# 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

研究代表者：武田 篤

独立行政法人国立病院機構 仙台西多賀病院

### 研究分担者

森 悦朗（東北大学大学院医学系研究科 教授）  
久永 欣哉（国立病院機構 宮城病院・臨床研究部 副院長）  
宇川 義一（福島県立医科大学医学部医学科 教授）  
服部 信孝（順天堂大学医学部老人性疾患病態治療研究センター 教授）  
村田 美穂（国立精神・神経医療研究センター病院 特命副院長）  
長谷川一子（国立病院機構 相模原病院 神経内科医長）  
祖父江 元（名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 教授）  
伊東 秀文（和歌山県立医科大学大学院医学研究科神経内科学 教授）  
佐々木秀直（北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座 教授）

### 研究要旨

ドパミン補充療法によりパーキンソン病（以下 PD）の予後は目覚ましく改善したが、現在 PD の予後を規定する最も大きなリスク因子は随伴する認知障害であることが判明している。概ね 10 年以上の経過で半数以上の例に認知症が併発、20 年では 80% にまで達し、認知症を併発後の平均余命は 3 年程度であるとされている。即ち、薬剤によるドパミン補充がかなりの程度まで達成された現在、随伴する認知症に対する有効な治療法の開発こそが PD の長期予後を最も改善すると期待される。

海外の臨床試験により、ドネペジルなどコリンエステラーゼ阻害剤（抗 ChE 薬）の PD 認知症に対する有効性が示されている（本邦では適応外）。しかし認知症が発症してからの治療効果には限界がある。我々は、重度嗅覚障害を示す PD 患者群が、3 年以内に 40% の高頻度で認知症に陥ることを報告した（Brain 135:161-169, 2012）。本研究ではこれを応用して PD 認知症予備群を抽出し、治療介入することにより、予後を改善できるかどうか検証することを目的として計画された。

平成 25 年度には研究代表者の所属施設の移動など幾つかの変化があったが、最終的に全国 22 施設でエントリーを実施する多施設共同研究体制を構築した。さらに円滑な研究実施のために研究事務局を設置し、各施設のエントリー開始に先立って施設訪問を行い、立ち上げをサポートした。この結果、参加施設のエントリーが順調に推移し、平成 26 年 4 月中に 200 例のエントリーを完了した。これまでのところ、重篤な有害事象は発生せずに推移している。

## A：研究目的

我々は重度嗅覚障害を示す PD 群で脳代謝が低下していること (Mov. Disord. 26:621-628, 2011) さらに 3 年間の縦断研究で PD 認知症に移行したのは重度嗅覚障害群のみであったこと (Brain 135:161-169, 2012) を報告した。こうした研究結果により世界で初めて、以前から知られていた PD の嗅覚障害が認知症発症の最も的確な予測因子である事が明らかとなった。興味深いことに脳画像解析から、重度嗅覚障害群では当初から辺縁系を中心とする脳萎縮がみられるものの、その後の萎縮進行は目立たず、前頭葉と後頭葉を中心とする大脳皮質の代謝が徐々に低下することが示された。PD 認知症では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、また嗅覚障害は辺縁系のコリン低下と関連することが先行研究で示されている (Brain 133:1747-54, 2010) が、我々の結果から重度嗅覚障害が深刻なコリン低下の開始を示す指標となることが示唆される。

PD 認知症や類縁疾患のレビー小体型認知症に対して抗 ChE 薬が有効であることは既に複数の臨床試験結果から示されている。しかしながら、運動障害がより重度で同時に強力なドパミン補充療法を要する PD 認知症では、認知症の発症後に抗 ChE 薬による治療を行っても早期の治療効果が得られ難く、その有効性には限界があった。一方で早期～発症前に PD 認知症を的確に診断する方法は未だ確立しておらず、治療介入のタイミングは遅れる事が多いのが現状である。そこで本研究では重度嗅覚障害をバイオマーカーとし、認知症発症前の PD 患者にドネペジルを投与、認知症へ移行するリスクの軽減が期待できる

かどうか検証することを目的とした。ドネペジルは既に PD 認知症に於いて有効性ととも安全性・忍容性に優れていることが報告されており (J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 76:934-939, 2005) 進行期 PD でしばしば問題となる転倒リスクを軽減する事も示唆されている (Neurology 75:1263-1269, 2010) ことから特に選択した。

これまでに PD の長期予後を改善できることが直接的に示された薬剤は無く、特に高齢者を中心とする医療改善につながる事が期待される。

## B：研究方法

研究は研究代表者及び分担者の施設 (中核施設) さらに研究協力施設を合わせて、最終的に全国 22 施設で実施する体制とした。また、臨床研究の専門支援機関である株式会社 CLINICAL STUDY SUPPORT (CSS) に臨床研究全体の管理を委託する。ドネペジルの実薬とプラセボについては開発元であるエーザイ株式会社から供給を受けることとした。

本研究の予定期間は、全体としては平成 24 年度～29 年度までの 5 年間で計画している。初年度 (1 年目) は全体の実施準備を行い (例、症例報告書の作成、データ収集システムの構築、研究事務局の設置) 実施環境が整った施設 (例、倫理審査委員会の実施承認、施設における実施体制の構築) から、随時患者登録を開始することとした。1 年間 (1～2 年目) の患者登録の後、3 年間 (1～4 年目) の追跡を実施する計画である。最終年度 (5 年目) にはデータ解析を実施し、結果の評価及び考察を行い、研究報告書を作成する予定である。

研究代表者及び分担者は連絡網を整備し、

研究期間を通じて常に情報共有を行い、研究が安全かつ円滑に進捗するように努める。また、中央判定委員会を組織し、追跡期間終了後、データや解析結果を統一的に実施する。

本研究の目的は、重度嗅覚障害 PD に対するドネペジルの PD 認知症発症リスク改善効果の評価である。具体的には、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、3 年後の PD 認知症の発症率を比較する。投与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、非投与群には標準治療にプラセボを追加する。嗅覚障害の程度は、先行の縦断研究 (Brain 135:161-169, 2012) で用いた嗅覚テスト (OSIT-J、第一薬品産業株式会社) により判定する。PD 認知症の診断は、Movement Disorder Society が提唱するアルゴリズム (Mov. Disord. 22:2314-2324, 2007) に従い実施する。具体的には ACE-R と CDR を組み合わせ判定する。診断は担当医のほか、中央判定委員会でも同じアルゴリズムに従い別途実施する。エンドポイントは PD 認知症発症までの期間とし、委員会評価を主要エンドポイント、医師評価を副次エンドポイントとする。目標登録症例数は、20%の脱落例を考慮し、各群約 100 例、両群約 200 例とする計画である (ログランク検定、有意水準 5%、検出力 80%)。

(倫理面への配慮)

ドネペジルについては本邦で開発され、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 (J.

Neurol. Neurosurg. Psychiatry 76: 934-939, 2005.)。但し、ドネペジルは PD には慎重投与であるため、プロトコルには、運動機能低下が発生または疑われる場合の対処法を記載し、副作用対策を徹底する。また、認知症が発症した場合は直ちに通常の治療を開始する旨、プロトコルに記載し、無駄に研究を持続させることがないように徹底する。

[www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000016n92-img/2r98520000016vzz.pdf](http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000016n92-img/2r98520000016vzz.pdf)

本研究はヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省) に従って実施される。既に、東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会、及び研究を実施する各施設に於ける倫理委員会にて承認を受けている。本研究の実施にあたっては、個々の被検者に対して文書を用いた十分な説明によるインフォームドコンセントを得た上で、文書による同意書の提出を受けることを徹底することとする。なお説明には、研究に不参加でも、研究途中で同意を撤回しても、全ては研究対象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。

本研究では、データマネジメントを適切に行い、データの質を担保することに尽力する。そのため、外部の専門支援機関に依頼し、臨床研究におけるデータマネジメントの知識と経験が豊富なデータマネジャーを担当責任者として配置する計画である。また、モニタリング及び監査を実施し、さらなる質の担保と研究の適切な実施を保証する。本研究は多施設共同で行われるため、こちらも外部機関に依頼し、全体で統一した基準及び方法でモニタリング及び監査を実施する予定である。本

年度はまず東北大学に於いてモニタリングを実施した。

## **C：研究結果**

平成 25 年度は以下の成果を得た。

### 1. 割付システムの構築：

できるだけ偏りのない臨床研究を進めるために、パーキンソン病認知症の発症に最も大きく影響を与えると想定される患者年齢、罹病期間を割付因子とすることとした。その上で一施設あたり 10 例程度のエントリーを想定し 22 施設の多施設共同研究とすることを決定、研究参加施設毎に自動的に動的割付をするオンラインシステムを構築した。

### 2. データ収集システムの構築：

データ収集は Electric Data Capturing (ETC) にて実施することとした。本研究が厚生労働科学研究費により実施されることを考慮してサーバーは国内に保有し、データマネジメントおよびデータ品質管理を安全かつ適切に実施できる様にした。これにより症例報告書の作成支援、実施医療機関でのデータ収集からデータ固定、並びにデータベース構築までの一連の手順をスムーズに進め、かつ研究全体の管理が適切に実施できる体制を確立した。

### 3. 試験薬の準備と供給体制の確立：

試験薬であるドネペジルの研究用実薬およびプラセボの製造については、一般競争入札により選定された株式会社エーザイと契約し、平成 25 年 3 月に前期分が納品された。さらにその後の試験薬の割付・管理と各研究実施施設への供給体制を構築した。

### 4. 研究事務局の設置とモニタリング体制の確立：

研究事務局を設置し、専用のデスク・フリーダイヤル・TEL/FAX 機を設置した。これにより各研究参加施設から送付される登録票に従って症例登録を行い、各種の問い合わせに対応、さらに研究進捗管理表および被験者管理表を作成し、研究全体および被験者の進捗を管理する体制を確立した。

### 5. 研究実施体制の確立：

研究代表者および分担者の所属 9 施設に加えて、13 施設を研究協力施設として選定し、22 施設による共同研究体制を構築した。また上記 1) ~ 4) とともに研究プロトコルの実施詳細を確定した。

### 6. 症例エントリーの開始：

平成 24 年度中にまず東北大学での症例エントリーを開始した。その後順次、参加各施設の実施体制を確立してエントリーを開始した(資料 1)。施設立ち上げは順調に推移し、最後に 2 施設を追加して 22 施設での実施体制が確立した(資料 1)。臨床研究の実施に関するサポート体制に施設間で差異が大きく、予想外に実施体制を構築するのに時間を要したが、年度後半には順調に症例エントリーが進む様になり、平成 25 年度中に 9 割以上のエントリーが完了、最終的に平成 26 年 4 月中に 204 例のエントリーを得て、登録を終了した(資料 2)。

これまでのところ試験薬であるドネペジルの投与によって生じたと考えられる重篤な有害事象は報告されていない。

【参考：次年度以降の研究計画】

[H26 年度以降の予定]

- 1) 多施設による症例追跡、データ収集を継続する。
- 2) 研究事務局では適宜ニュースレターを発行するなどして、多施設での進捗状況を管理する。
- 3) 中央判定委員会に於けるデータ管理を継続し、エンドポイントに達した症例を固定する。
- 4) 結果を解析し報告書を作成する。解析結果は英文学術誌に論文として公表する。

(企業との研究協力、共同研究の状況)

- ・臨床試験のマネジメント業務について株式会社 Clinical Study Support 社と契約することとなった。
- ・ドネペジルの実薬とプラセボ錠の供給について株式会社エーザイと契約し供給を受けた。
- ・一時販売中止となっていた嗅覚テスト (OSIT-J) の供給について、製造元である株式会社第一薬品産業に全面的な協力体制を得ることができた。また本研究終了後の継続的な販売の確約を得ている。

## D：考察

初年度である平成 24 年度については概ね当初の計画通りに研究が円滑に進み、多施設共同研究の体制を整えることができた。次年度である平成 25 年度については、各参加施設の実施体制の構築に思いのほか時間を要した。構築の遅れた主な理由として、施設毎に臨床研究に対するサポート体制が全く異なっていることが挙げられるが、本邦の臨床研究支援体制は今後より充実させて行く必要が大きいと思われた。

本研究の成果により、例えば PD 認知症の発症が 20%減少すると仮定するだけでも大幅な医療費、介護費の削減が期待できる。本邦 15 万人と言われる PD の内、約 5 万人が認知症と推定されている。PD 認知症の介護度を要介護度 4~5 とすると、介護保険支給額は月一人当たり 20~30 万円となる。単純計算では、約 300 億円/年(5 万人×20%×25 万円×12 か月)の介護費が削減できる。15 万人の内、重度嗅覚障害群は半分の約 7.5 万人と推計される。投薬に要する約 100 億円/年の薬剤費(7.5 万人×日一人当たり 356 円×365 日)を差引いても、約 200 億円/年の費用削減が期待できる。

人口の高齢化にともない新たな認知症患者が増え続けており、以前にも増して医療現場では特別な配慮が必要となっている。本研究を通じて、認知症発症リスクの高い方々と医療関係者との接点が増加し、パーキンソン病および関連疾患に随伴した認知症について関心が高まることで副次的に医療向上にも貢献できる。

さらに我が国は世界有数の医薬品消費国のため、既存薬の利用拡大(育薬)に適した環境である。臨床経験やその研究成果から発展した本研究から育薬による新たな医薬品開発のポイントが抽出でき、開発方法確立の一助となることが期待できると考えられた。

## E：結論

以上の様に初年度に構築した多施設共同研究体制を基に、平成 25 年度は実際の実施体制を確立し、症例のエントリーを進めた。年度内に 9 割以上の症例登録を完了し、概ね予定通り進めることができた。

昨年度来、本臨床研究への参加を全国の医



療機関に呼びかけたところ、研究の意義が良く理解され多くの神経内科医療施設から協力の申し出があった。本研究への関心高さ、医療現場でのニーズの高さが確認できたが、実際に臨床研究を進めようとする、参加施設毎に臨床研究をサポートする体制の濃淡が大きい現状が浮き彫りになった。中には所属施設の各部門から全く援助の得られなかった研究者も存在し、研究者個人の熱意だけではどうにもならない現状が明らかとなった。今後、本邦から質の高い臨床研究を世界に向けて発信して行くためには、多くの施設で均質な臨床研究をより容易に進めることのできる様な全国的な体制作りをして行くことが必要であると思われた。本邦の臨床研究について、その質が世界的に問題視されている現在、我が国の健全な臨床研究の発展のためにも、こうした現状の改革は今後の大きな課題であると考えられた。

## F：健康危険情報

特記すべき問題なし

## G：研究発表

### 1：論文発表

- 1) Kaneko K., Tano O., Kikuchi A., Hasegawa T., Tateyama M., Yoshioka M., Saito H., Watanabe O., Takeda A., Aoki M., Anti-voltage-gated potassium channel antibody is associated with chronic autonomic and sensory neuropathy, *J. Neurol.* 260:315–317, 2013.
- 2) Kikuchi A., Baba T., Hasegawa T., Kobayashi M., Sugeno N., Konno M., Miura E., Hosokai Y., Ishioka T., Nishio Y., Hirayama K., Suzuki K., Aoki M., Takahashi S., Fukuda H., Itoyama Y., Mori E., Takeda A., Hypometabolism in the supplementary and anterior cingulate cortices is related to dysphagia in Parkinson's disease: a cross-sectional and 3-year longitudinal cohort study, *BMJ Open* 3:e002249, 2013.
- 3) Hasegawa T., Kikuchi A., Takeda A., Pathogenesis of multiple system atrophy. *Neurology and Clinical Neuroscience* 1:189–194, 2013.
- 4) 菊池昭夫、武田篤、MSAの臨床症候 パーキンソニズム、特集：多系統萎縮症（MSA）のすべて、*クリニカルニューロサイエンス* 31:301-304、2013.
- 5) 武田篤、パーキンソン病、「ガイドライン外来診療2013(泉孝英編)」、p527-529、日経メディカル開発、2013.
- 6) 武田 篤、重度嗅覚障害はパーキンソン病認知症の前駆徴候である、*臨床神経学* 53:91-97、2013.
- 7) 三浦 永美子、武田 篤、【パーキンソン病診療の新しい展開】パーキンソン病の非運動症状、*Mebio* 30:44-48、2013.
- 8) 三浦 永美子、武田 篤、レビー小体病、*Medical Practice* 30:1270-1272、2013.
- 9) 三浦 永美子、長谷川隆文、武田 篤、【遺伝子・再生医療研究から学ぶパーキンソン病】 PARK 遺伝子研究の現状：VPS35(PARK17)、*医学のあゆみ* 247:1083-1086、2013.
- 10) 武田 篤、パーキンソン病、随伴する認知症、そして嗅覚低下、*日本医事新報* 4684: 88-89、2014.

- 11) 武田 篤、【進化するパーキンソン病診療】  
進化するパーキンソン病診断の考え方、  
Progress in Medicine 34:213-216,  
2014.
- 12) 田中洋康、高橋俊明、吉岡勝、今野秀彦、  
武田篤、【これだけは知っておきたい！  
内科医のための神経疾患診療】  
Parkinson 病、内科 113: 869-872,  
2014.

## 2 : 学会発表

- 1) Takeda A. Severe hyposmia is a prodromal symptom of dementia in Parkinson disease, 9th International congress on mental dysfunction & other non-motor features in Parkinson ' s disease and related disorders, Seoul, South Korea, 2013.
- 2) Kikuchi A. Baba T. Hasegawa T. Sugeno N. Konno M. Aoki M. Takeda A., Differentiating Parkinson's disease from multiple system atrophy by [123I] meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and olfactory test, 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Sydney, Australia, 2013.
- 3) Sugeno N. Hasegawa T. Konno M. Miura E. Kikuchi A. Aoki M. Takeda A., Nedd4 E3 ubiquitin ligase facilitates the endosomal targeting of alpha-synuclein, 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Sydney, Australia, 2013.
- 4) Miura E. Hasegawa T. Konno M. Sugeno N. Kikuchi A. Baba T. Aoki M. Takeda A., RNAi-mediated knockdown of VPS35 impairs  $\alpha$ -synuclein degradation by inhibiting the maturation of cathepsin D, 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Sydney, Australia, 2013.
- 5) Hasegawa T. Konno M. Miura E. Sugeno N. Nagai Y. Fujikake N. Suzuki M. Kikuchi A. Aoki M. Takeda A., RNAi-mediated silencing of VPS35 exacerbates phenotypic and locomotor abnormalities in  $\alpha$ -synuclein transgenic drosophila, 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Sydney, Australia, 2013.
- 6) Satake W. Ando Y. Tomiyama H. Takeda A. Hasegawa K. Yamamoto M. Murata M. Hattori N. Toda T., Search for rare-variant risks of Parkinson's disease by sequencing of candidate genes and exome sequencing, 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Sydney, Australia, 2013.
- 7) Kikuchi A., Takeda A., In vivo visualization of  $\alpha$ -synuclein depositions in the human brain with multiple system atrophy and Parkinson's disease, 1st Annual MJFF Alpha-Synuclein Imaging Summit, New York, USA, 2013.
- 8) Hasegawa T., Konno M., Miura E., Sugeno N., Nagai Y., Fujikake N.,

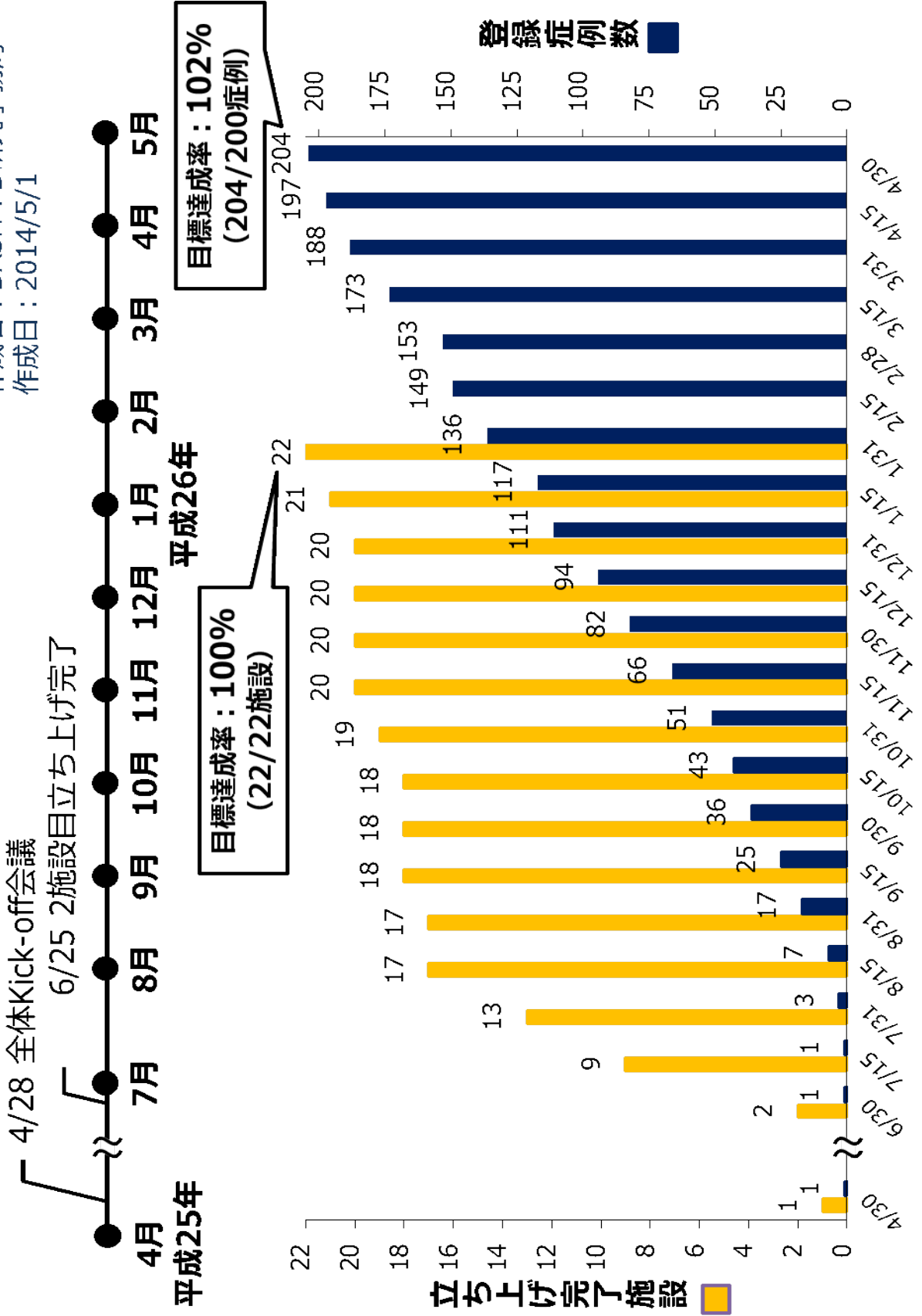
- Suzuki M., Kikuchi A., Aoki M., Takeda A., RNAi-mediated silencing of VPS35 exacerbates phenotypic and locomotor abnormalities in alpha-synuclein transgenic drosophila, XX WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Geneva, Switzerland, 2013.
- 9) Takeda A., Hyposmia and cholinergic deficiency in Parkinson Disease, The 13th International Parkinson Disease Symposium in Takamatsu, Takamatsu, Japan, 2014.
- 10) 武田篤、【榊林賞記念講演】パーキンソン病を中心としたシヌクレイノパチーの病態研究、第54回日本神経学会学術大会、東京、2013.5.29-6.1.
- 11) 武田篤、【日本神経学会編纂診療ガイドラインの現況と将来展望】パーキンソン病ガイドラインの概要、第54回日本神経学会学術大会、東京、2013.5.29-6.1.
- 12) 武田篤、【イブニングセミナー：パーキンソン病の診断と治療 2013 ~臨床研究と臨床現場のクロストーク~】非運動機能異常を診断に用いるコツ、第54回日本神経学会学術大会、東京、2013.5.29-6.1.
- 13) 長谷川隆文、菅野直人、今野昌俊、三浦永美子、三好耕、浅沼幹人、菊池昭夫、青木正志、武田篤 DNAJC6 遺伝子異常によるパーキンソン病発症機序解析、第54回日本神経学会学術大会、東京、2013.5.29-6.1.
- 14) 武田篤、【共催シンポジウム】嗅覚低下とパーキンソン病認知症そしてレビー小体型認知症、第22回日本脳ドック学会総会、仙台、2013.6.21-22.
- 15) Hasegawa T, Konno M, Miura E, Sugeno N, Nagai Y, Fujikake N, Suzuki M, Kikuchi A, Aoki M, Takeda A., RNAi-mediated knockdown of VPS35 impairs  $\alpha$ -synuclein degradation by inhibiting the maturation of cathepsin D.、第86回日本生化学会大会、横浜、2013.9.11.-13.
- 16) 武田篤、【ランチョンセミナー3】進行期パーキンソン病治療に於ける非ドパミン系薬剤の役割と位置付け、第66回日本自律神経学会総会、名古屋、2013.10.24.

#### **H : 知的所有権の取得状況（予定を含む）**

該当するものなし

# 資料1 症例登録の推移

作成者：DASH-PD研究事務局  
作成日：2014/5/1



## 資料2 実施医療機関別 登録症例数

実施医療機関	立ち上げ完了日	登録症例数
東北大学	2013/3/14	10
篠塚病院・北関東神経疾患センター	2013/6/25	6
国立病院機構相模原病院	2013/7/1	10
順天堂大学医学部附属静岡病院	2013/7/1	12
竹田総合病院	2013/7/2	1
福島県立医科大学	2013/7/9	0
関東中央病院	2013/7/9	12
日本海総合病院	2013/7/10	9
公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院	2013/7/12	22
国立病院機構宮城病院	2013/7/17	8
東京女子医科大学	2013/7/17	10
岡山旭東病院	2013/7/25	26
和歌山県立医科大学	2013/7/30	11
国立精神・神経医療研究センター病院	2013/8/6	2
京都府立医科大学	2013/8/6	4
順天堂大学	2013/8/9	7
名古屋大学医学部附属病院	2013/8/9	11
千葉大学医学部附属病院	2013/9/4	7
秋田大学医学部附属病院	2013/10/30	4
北海道大学	2013/11/12	13
国立病院機構仙台西多賀病院	2014/1/15	9
秋田県立脳血管研究センター	2014/1/31	10

## 分担研究報告書

# ニオイ記憶課題・錯視課題によるパーキンソン病における

## 認知症発症予測精度向上にむけた研究

研究分担者：森 悦朗<sup>1)</sup>

研究協力者：馬場 徹<sup>1)</sup>

1) 東北大学医学系研究科高次機能障害学

### 研究要旨

重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病患者を対象に運動障害・認知機能障害の評価を行い、認知症発症の危険因子の探索および治療介入効果の有無を検証している。  
当研究室では更にニオイ記憶障害や錯視課題を用いた視空間認知機能障害の評価もを行い、認知症の発症予測精度向上に向けた取り組みを行っている。

### A：研究目的

パーキンソン病における認知症発症の予測精度向上を目指している。

### B：研究方法

ニオイ記憶課題および錯視課題を用いた臨床評価を行い、その後の認知機能障害の変化を追跡する。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言に基づき、東北大学での倫理委員会での承認を経て行う。

### C：研究結果

現在は研究エントリー時の評価が終わった段階であり、今後症状の変化を追跡していく。

### D：考察

重度嗅覚障害に加えて、ニオイ記憶や視空間認知機能障害がパーキンソン病における認知症発症に関わっているかもしれない。

### E：結論

今後更なる追跡・評価が必要

### F：健康危険情報

特記事項無し

### G：研究発表

#### 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

### 宮城病院における研究の進捗状況

研究分担者：久永欣哉<sup>1)</sup>

研究協力者：松本有史<sup>1)</sup>

1) 国立病院機構 宮城病院 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患者に対するドネペジルのパーキンソン病認知症発症リスクの改善効果を検討するために、パーキンソン病患者で当研究の条件に合致した36名に対し嗅覚テストを施行した。重度嗅覚障害ありと判定されたのは15名で、そのうち7名から同意を得て治験薬の投与をおこなった。そのうち1名が錐体外路症状の増悪と頻尿がみられ、追跡中止となり、現在は6名に対し追跡を継続している。

#### A：研究目的

重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病患者に対するドネペジルのパーキンソン病認知症発症リスクの改善効果を検討する。

#### B：研究方法

当研究のプロトコール（二重盲検，無作為化プラセボ対照比較試験）に準じて、嗅覚テスト（Odour stick identification test for Japanese）、Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised、Clinical Dementia Rating、Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scaleなどを施行し、基準に該当した患者に治験薬の投与をおこなった。

（倫理面への配慮）

プロトコールに準じて患者の同意を得た（インフォームド・コンセント）。同意しなくても不利益はないことを説明した。

#### C：研究結果

年齢、重症度などにおいて当研究の条件に合致した36名に対し、患者の同意を得て嗅覚テストを施行した。当研究の判断基準で嗅覚障害ありと判定されたのは15名で、うち2名はテスト後に副鼻腔炎の存在が明らかになり、1名は認知機能テストで基準点に達しなかった。認知症状および鼻疾患がなくて嗅覚障害ありと判断された患者の割合はこの3名を除外して33名中12名で、約36%であった。5名は研究への参加の了解が最終的に得られず、7名がエントリーとなった。うち1名が錐体外路症状の増悪と頻尿がみられ一旦休薬とし、これらの症状は改善した。患者の希望があり治験薬を再開したが同様の症状があり投薬を中止したところ改善した。治験薬との因果関係ありと判断し、追跡中止とした。

#### D：考察と結論

6名の患者において投薬の継続に問題なしと判断した。引き続きプロトコールに準じて

研究を進めていく。

**E：健康危険情報**

上述

**F：研究発表**

**1：論文発表**

なし

**2：学会発表**

なし

**G：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**

特になし



## 分担研究報告書

# パーキンソン病での眼球運動障害

研究分担者：宇川義一<sup>1)</sup>

研究協力者：榎本博之<sup>1)</sup>

1) 福島県立医科大学・医学部・神経内科学講座

### 研究要旨

パーキンソン病の早期診断のバイオマーカーとして嗅覚障害を本研究班では、取り上げている。同様な観点から、眼球運動障害が早期診断のバイオマーカーとならないかという研究を施行した。我々のこれまでの論文とその他にパーキンソン病での眼球運動機能を解析した論文をレビューして、以下の結論を得た。眼球運動障害に3つの要素がある。上丘からの脱抑制により生じる visually guided saccade, 前頭葉からのインプットで生じる memory guided saccade, もう一つとして上丘からの脳幹眼球運動中枢への抑制障害で生じる、意図せず眼球が動いてしまう reflexive saccade である。これら各々が、四肢の運動症状を対応しており、上下肢・体幹などの症状出現前に、眼球運動障害が生じるかを検討する事、その症状と嗅覚障害の関連を見る事により、パーキンソン病の premotor period の診断の精度を上げることが出来る可能性がある。

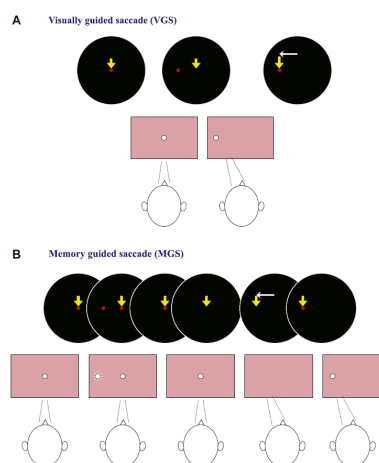
### A : 研究目的

嗅覚障害により premotor period のパーキンソン病診断を試みる本研究の中で、同様に早期診断に眼球運動が役立つか、眼球運動障害の進行と他の症状が関連するかを検討する意義は大きい。そこで、眼球運動障害に着目して本年度は研究を施行した。

### B : 研究方法

今回は、パーキンソン病での眼球運動障害に関する、これまでの我々の研究と他施設からの論文をレビューする事により、パーキンソン病患者での眼球運動障害の機序に迫った。

### C : 研究結果



一般的に saccade は、検査をおこなう測定方法から、visually guided saccade と memory guided saccade の2種類がある。前者は、ターゲットを見てすぐに運動を起こすタスクで、後者は記憶に頼り運動を起こすものである。

パーキンソン病患者では、早期患者では後者は障害されるが、前者は保たれる傾向が見られた。

進行した患者では、両者とも障害される傾向があった。一方、本来動いていけない時に、つい saccade をしてしまう reflexive saccade の出現頻度が進行したパーキンソン患者では増加していた。

#### **D：考察**

これらの結果から、眼球運動を四肢の運動との analogy として以下の様に考える事が理解しやすいと提案したい。

memory guided saccade は、internally triggered movement の一つであり、大脳基底核が運動発現に大きく寄与する運動であり、パーキンソン病では早期から障害される。

visually guided saccade は、externally triggered movement の一つであり、小脳をはじめとして大脳基底核以外のシステムの関与もかなりあるタスクと考える。そこで、末期になるまで障害をまぬがれる。この現象は、四肢での paradoxial gait の機序と類似している。歩行において、自分で歩き出すのは internally triggered movement であり、パーキンソン病では障害が強い。それに対して、眼前の線をみて歩行を開始する運動は、線という外からの刺激を利用した externally triggered movement である。そこで、眼前の線をみるという外からの刺激を利用して、障害の少ないシステムを使用して、歩行が改善するという解釈が、paradoxial gait の機序に関する説明と考える。

一方、reflexive saccade は本来抑制が効いているはずの眼球運動が予期せず出現してしまう現象で、直接路の予期せぬ脱抑制と考え

ることができる。この現象は、四肢で言えば、ジスキネジアであり、やはりパーキンソン病で出現する事がある。最適な運動の選択の障害と考えるのが、適切であろう。

#### **E：結論**

memory guided saccade タスクの検査により、パーキンソン病患者の早期診断ができる可能性がある。また、眼球運動の障害パターンの経過を追うことにより、疾患の進行状況を定量的に判定出来る可能性もあり、治療経過を追うバイオマーカーとして眼球運動を用いる事ができるであろう。

#### **F：健康危険情報**

なし

#### **G：研究発表**

##### **1：論文発表**

- 1) Terao Y, Fukuda H, Shirota Y, Yugeta A, Yoshida M, Suzuki M, Hanajima R, Nomura Y, Segawa M, Tsuji S, Ugawa Y. Deterioration of horizontal saccades in progressive supranuclear palsy. Clin Neurophysiol 124: 354-363, 2013
- 2) Yasuo Terao, Hideki Fukuda, Yoshikazu Ugawa, Okihide Hikosaka. New perspectives on the pathophysiology of Parkinson's disease as assessed by saccade performance: A clinical review. Clinical Neurophysiology, Volume 124, Issue 8, August 2013, Pages 1491-1506
- 3) Hanajima R, Terao Y, Shirota Y, Ohminami S, Tsutsumi R Shimizu T,

Tanaka N, Okabe S, Tsuji S, Ugawa Y,  
Hanajima R, Terao Y, Shirota Y,  
Ohminami S, Tsutsumi R, Shimizu T,  
Tanaka N, Okabe S, Tsuji S, Ugawa Y.  
Triad-conditioning transcranial  
magnetic stimulation in Parkinson's  
disease. Brain Stimul. 7(1):74-9, 2014

**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

# 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<sup>1)</sup>

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．今回，嗅覚障害が重度の症例に関してドネペジルを投与することで認知機能障害の進展および嗅覚障害の改善を認めるかに関する多施設共同研究が開始され患者を enroll した．また，これらの患者に関して頭部 MRI による画像解析を行い，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抗 Parkinson 病約の副作用である幻覚や精神症状が出現しやすくなることが報告されている．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を明らかにした．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る．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，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．また，研究分担の当施設では頭部 MRI 画像を用いて重度嗅覚障害がある症例における変化を明らかにすることを目的とする．

## 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．また，これらの症例について拡散テンソル像・拡散尖度画像，3D-T1 強調画像を撮像した．その後，各種テンソルパラメータ map を計算し，age match した正常群との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ともに，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．残りの 4 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に満たなかった症例並びにコントロール群を合わせた 17 症例に関して voxel based morphometry を用いた相関解析の結果，前帯状回，右紡錘状回，左上前頭回皮質の容積と OSIT-J score との間に相関が検出された (uncorrected  $P < 0.005$ ) ．また，左上側頭回，左中前頭回皮質の容積と UPDRS- score に相関が認められた (uncorrected  $P < 0.005$ ) ．拡散テンソル解析では OSIT-J, UPDRS- score と有意相関する領域は認められていない．

## 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。また、嗅覚障害は認知機能障害に相関する可能性が示唆されており、抗コリンエステラーゼ阻害薬が症状を改善させる可能性が期待できる。

## E：結論

嗅覚障害は皮質の機能障害を反映している可能性が画像的にも裏付けられ、認知機能障害の predictor になり得ることが示唆された。今後、ドネペジルが認知機能障害に有用であるかどうか検討を続ける。

## 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) Kamagata K, Motoi Y, Tomiyama H, Abe O, Ito K, Shimoji K, Suzuki M, Hori M, Nakanishi A, Sano T, Kuwatsuru R, Sasai K, Aoki S, Hattori N. Relationship between cognitive impairment and white-matter alteration in Parkinson's disease with dementia: tract-based spatial statistics and tract-specific analysis. *Eur Radiol*. 2013 Jul;23(7):1946-55.
- 2) Yoritaka A, Shimo Y, Takanashi M, Fukae J, Hatano T, Nakahara T, Miyamoto N, Urabe T, Mori H, Hattori

N. Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: prevalence and risks. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Aug;19(8):725-31.

- 3) Kubo S, Hatano T, Takanashi M, Hattori N. Can parkin be a target for future treatment of Parkinson's disease? *Expert Opin Ther Targets*. 2013 Oct;17(10):1133-44.
- 4) Kamagata K, Tomiyama H, Motoi Y, Kano M, Abe O, Ito K, Shimoji K, Suzuki M, Hori M, Nakanishi A, Kuwatsuru R, Sasai K, Aoki S, Hattori N. Diffusional kurtosis imaging of cingulate fibers in Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging*. 2013 Nov;31(9):1501-6.
- 5) 波田野 琢, 久保 紳一郎, 服部 信孝.【神経内科医・脳神経外科医が知っておきたい精神症状、徴候】神経心理学的症候群 Dopamine dysregulation syndrome, *Clinical Neuroscience* 31 巻 11 号 Page1305-1307, 2013
- 6) 波田野 琢, 服部 信孝. パーキンソン病患者の服薬状況に関するアンケート調査, *Pharma Medica* 31 (5) : 101-107, 2013.05

### 2：学会発表

- 1) 江口博人、今泉美佳、塚口ケネス、福嶋佳保里、佐藤栄人、舩山 学、斉木臣二、波田野琢、久保紳一郎、今居謙、永松信哉、服部信孝. *Parkin ノックアウトマウスにおける放出機構の検討*. 第 54 回日

- 本神経学会学術大会、東京国際フォーラム、2013年5月29日～6月1日、東京
- 2) 王子 悠、森 聡生、波田野琢、久保紳一郎、服部信孝 . GBA 変異によるグルコシルセラミダーゼの局在の検討、第 54 回日本神経学会学術大会、東京国際フォーラム、2013年5月29日～6月1日、東京
- 3) 森 聡生、王子 悠、波田野琢、久保紳一郎、服部信孝 . PLA2G6 における細胞内局在の検討、第 54 回日本神経学会学術大会、東京国際フォーラム、2013年5月29日～6月1日、東京
- 4) 船山 学、安藤真矢、李 元哲、柏原健一、村上善勇、石津暢隆、豊田千純子、野口克彦、橋本貴司、中野直樹、佐々木良元、小久保康昌、葛原茂樹、大垣光太郎、山下 力、吉野浩代、波田野琢、富山弘幸、服部信孝 . 日本人パーキンソン病における VPS35 D620N 変異の同定、第 54 回日本神経学会学術大会、東京国際フォーラム、2013年5月29日～6月1日、東京
- 5) 城 崇之、金井数明、西岡健弥、高梨雅史、波田野琢、服部信孝 . MSA-P の臨床像と自然史、第 54 回日本神経学会学術大会、東京国際フォーラム、2013年5月29日～6月1日、東京
- 6) 奥住 文美、波田野琢、久保紳一郎、王子悠、森聡生、服部信孝 . パーキンソン病患者の服薬状況に関するアンケート調査、第 7 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、2013年10月10日～12日、京王プラザホテル、東京
- 7) 頼高朝子、下泰司、高梨雅史、波田野琢、服部信孝 . パーキンソンの症状、合併症

と薬剤投与量の検討、第 7 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、2013年10月10日～12日、京王プラザホテル、東京

## 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

# 「当院におけ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」

研究分担者：村田美穂<sup>1)</sup>

研究協力者：塚本 忠<sup>1)</sup>

1) 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

**研究要旨** 重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病患者が認知機能障害をおこしうるとい  
先行研究にのっとり、ドネペジルによる予後改善効果を明らかにするための多施設共同研  
究をおこなった。スクリーニングはすでに診療で行っていた T&T オルファクトメトリーを  
用い、これと OSIT-J との結果を比較することができた。T&T の嗅覚度 4 以上が OSIT-J  
の 4 点以下に相当した。当院では今年度 2 症例参加した。

### A：研究目的

重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病患者が  
認知機能障害をおこしうるとい先行研究に  
のっとり、ドネペジルによる予後改善効果を  
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  
(倫理面への配慮) 当センター倫理委員会の  
承認を得て行っている。

### C：研究結果

当院では今年度 2 症例が参加した。  
これまで、嗅覚障害は診療目的で T&T オル  
ファクトメーターを用いて評価していた。今  
回、本研究のために、OSIT-J にて再検したと  
ころ、OSIT-J の 4 点以下は T&T の嗅覚度 4  
以上に相当し、斉藤ら(日本味と匂学会誌  
2001;8:143-149) の先行研究の結果を裏付け  
る結果を得た。パーキンソン病患者では嗅覚  
低下は 90%以上に認めるが、中等度程度が多

く、OSIT-J で 4 点以下(T&T 嗅覚度 4 以上)  
は 20%程度で、さらにこのうち MMSE26 点  
以上は 10%程度であった。  
本研究には今年度 2 症例が参加した。

### D：考察

患者の 10%程度が候補になると思われたが、  
実際には 2 例のみの参加となった。

### E：結論

今後この研究を適切に進める。

### 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 なし

2：学会発表 なし

### H：知的所有権の取得状況 なし



分担研究報告書

## 相模原病院に於ける研究進捗状況

研究分担者：氏名 長谷川一子<sup>1)</sup>

研究協力者：氏名 公文綾<sup>1)</sup>、小林由香<sup>1)</sup>、荻原和美<sup>1)</sup>、石山宮子<sup>1)</sup>

### 1) 国立病院機構相模原病院神経内科

#### 研究要旨

「重度嗅覚障害を有するパーキンソン病患者にドネペジルを投与することにより、認知症の合併が抑制される」との作業仮説のもとに多施設共同二重盲検試験を開始した。当院の目標登録症例数は10症例であり、現時点で1症例の脱落があったが、目標数に到達することができた。現時点では認知症発現はなく、重大な副作用の事例はない。

#### A：研究目的

主任研究者の作業仮説である「重度嗅覚障害はパーキンソン：以下PDの認知症発症の予測因子である」を元に、重度嗅覚障害を呈し、かつ認知機能が正常なるPD患者に対してドネペジルを投与することにより認知症発症リスクが軽減するかを多施設共同研究で開始した。

#### B：研究方法

認知障害を示さない通院中で重度嗅覚障害があるPD患者で、本研究の参加同意が得られた症例を対象とし、ドネペジルをランダム化二重盲検試験：RCTに組み入れた。エンドポイントは認知症発症もしくは研究終了時。  
(倫理面への配慮)

試験実施に当たって、当院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た。

#### C：研究結果

当院の目標登録患者数は10症例で比較的早期に研究に組み入れることができた(男性4名、女性6名)。組み入れが早期の患者はすでに26週に達している。なお、1症例は希望により脱落した。現時点では参加症例に、認知機能の発現や重大な副作用事例はない。

#### D：考察

医師主導治験に類似した形態での研究に参加した。参加目標症例に達し、当院での研究進捗状況は良好であった。

#### E：結論

RCTを開始し、日本発のPD認知症のドネペジルによる抑制効果の証明が待たれる。

#### F：健康危険情報

なし

## G : 研究発表

### 1 : 論文発表

- 1) The Multiple system atrophy research collaboration . mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy .NEJM .2013 ; 369 : 233-244 .
- 2) Teruo Yokoyama,1,3 Miyako Ishiyama,2 Kazuko Hasegawa,1 Toshiki Uchihara<sup>3</sup> and Saburo Yagishita<sup>2</sup> . Case Report Novel neuronal cytoplasmic inclusions in a patient carrying SCA8 expansion mutation .  
Neuropathology2013.doi:10.1111/neup.12.42 .
- 3) 長谷川一子 . パーキンソン病治療に於ける DDS 開発へのメディカルニーズ ; 「DDS 製剤の開発・評価と実用化手法」 ; 技術情報協会 ; 2013 .
- 4) 長谷川一子 . 疫学 ; ジストニアのすべて - 最新の治療指針 - ; 診断と治療社 ; 2013 . p5-8 .
- 5) 長谷川一子 . 豊島至 ; 一次性遺伝性ジストニアの診断と治療 ; ジストニアのすべて - 最新の治療指針 - ; 診断と治療社 ; 2013. P48-52 .
- 6) ハンチントン病研究グループ ; ハンチントン病と生きる - よりよい療養のために - ; 神経変性疾患に関する研究班編 ; 2013 .
- 7) 長谷川一子 ; ハンチントン病 ; 疫学 , 臨床症状 , 検査 , 診断 , 治療・効果判定・リハビリテーション , 経過・予後 , 患者・家族への指導・アドバイス , 看護師・コメディカルなどへの指導・アドバイス ; 認知症ハンドブック ; 医学書院 ; 2013 . p721-748 .
- 8) 堀内恵美子 , 長谷川一子 ; パーキンソン病治療におけるドパミンアゴニストの位置づけは ? ; あなたも名医 ! ここを押さえる ! パーキンソン病診療 . 34 のギモンに答える . ; 日本医事新報社 ; 2013 . p64-68 .
- 9) 長谷川一子 ; 不随意運動をきたす疾患 Huntington 病 , 顔面痙攣/眼瞼痙攣 , 痙性斜頸/書痙 , 本態性振戦 ; ジェネラル診療シリーズ すべての内科医が知っておきたい神経疾患の見方 , 考え方とその対応 症状疾患へのアプローチの基本から鑑別と治療 , コンサルテーションまでわかる ; 羊土社 ; 2013. p203-211 .
- 10) 痙性対麻痺 ; ジェネラル診療シリーズ すべての内科医が知っておきたい神経疾患の見方 , 考え方とその対応 症状疾患へのアプローチの基本から鑑別と治療 , コンサルテーションまでわかる ; 羊土社 ; 2013. p276-278 .
- 11) 長谷川一子 . Parkinson 病およびその他の運動障害 . ハリソン内科書日本語版 4 版 . p2872-2888 . 2013 .
- 12) 長谷川一子 . その他の変性疾患 ; アクチュアル 脳・神経疾患の臨床 . パーキンソン病と運動異常 ; 中山書店 ; 2013. p469-476 .
- 13) 長谷川一子 ; 高尿酸血症には新家保護作用があるか ? No ; MDSJ Letters(6). p1-3 .
- 14) 長谷川一子 ; Meige 症候群 ; 今日の治療指針 ; 2013. p823-24.
- 15) 長谷川一子 ; パーキンソン病の非運動症状の治療 - 自律神経症状を中心に ; 自律神経(50) . p21-23 . 2013 .

- 16) 長谷川一子; 実地医家の薬物療法の基本薬の選択と使用の指針 ; Medical Practice(30).p13-27.2013.
- 17) 長谷川一子, 石田篤子, 加藤睦子, 原輝文; パーキンソン病を対象としたロピニロール塩酸塩錠 (レキップ錠) の長期使用に関する特定使用成績調査 ; Progress in Medicine(33) . P929-955.2013.
- 18) 長谷川一子; パーキンソン病の振戦と抑うつ症状に対するプラミペキソールの効果 - 徐放薬と速放錠の第 Ⅱ 相試験のサブ解析 - Fronteers in Parkinson's disease(6);p49-47
- 19) 長谷川一子; restloess legs syndrome ; Cliniccal neuroscience(31).p1325-27.2013.
- 20) 長谷川一子; 進行期の患者さんに伝えたいパーキンソン病の治療と自己管理の基本 . マックス(41) . p1-5.2013.

**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

# パーキンソン病の嗅覚異常と心臓交感神経系、痛みとの関係

研究分担者：祖父江元<sup>1)2)</sup>、渡辺宏久<sup>1)2)</sup>

研究協力者：中村友彦<sup>2)</sup>、水谷泰彰<sup>2)</sup>、原 敬<sup>2)</sup>、原一洋<sup>2)</sup>、平山正昭<sup>3)</sup>

1) 名古屋大学脳とこころの研究センター

2) 名古屋大学神経内科

3) 名古屋大学保健学科

**研究要旨：**PDにおける嗅覚異常と心臓交感神経の検討では、パーキンソニズム発症2年以内の早期PDで、OSIT-Jスコアと心臓交感神経系各種指標は相関し、発症前から両病変は同じように障害される可能性が示された。また、進行例も含めたPDの検討では、側頭葉内側、主として扁桃体病変との関連が考えられる痛み関連体性感覚誘発電位検査のN1/P1比は健常者に比べてPDで有意に低下し、OSIT-Jスコアとも相関していた。両指標の異常に扁桃体をはじめとする辺縁系病変の関与が考示唆された。

### A：研究目的

パーキンソン病 (PD) における嗅覚低下と自律神経障害との関係を検討する。

### B：研究方法

DASH-PD 研究において、重度嗅覚低下のあるPDを10例登録しているが、同時にPDにおける嗅覚低下と、1) 心臓交感神経系および2) 痛みとの関係を検討した。

1) パーキンソニズム出現2年以内で認知症の無いPD23例に対し、OSIT-J、ヘッドアップティルト試験、ノルアドレナリン負荷試験、ドブタミン負荷試験、心筋MIBGシンチグラフィ、バルサルバ試験を行った。

2) PD42例に対して、痛み関連体性感覚誘発電位検査とOSIT-J試験を行った。

(倫理面への配慮)

名古屋大学医学部附属病院倫理委員会の承認の下、研究を行った。

### C：研究結果

1) パーキンソニズム出現2年以内で認知症の無いPDでは、OSIT-Jのスコアは、ノルエピネフリン試験やドブタミン負荷試験の血圧上昇、心筋MIBGシンチグラフィの集積低下、バルサルバ試験の第III相からベースラインまで血圧の回復する時間、第IV相における血圧のオーバーシュートの程度と相関していた。

2) 痛み関連体性感覚誘発電位とOSIT-Jとの関係では、責任部位として側頭葉内側面、特に扁桃体との関連が報告されているN1/P1の振幅がPDでは健常者に比べて有意に低下しており、N1/P1はOSIT-Jのスコアと有意に相関していることを示した。

### D：考察

発症早期のPDにおいて、OSIT-J試験と心臓交感神経系の各種指標が相関していたこと

から、PD では premotor の時期から、嗅覚系と心臓交感神経が同時に進行する可能性が考えられた。Braak 仮説では、PD 病変は迷走神経背側核から始まる提唱され、また最近の研究では嗅神経から始まる一群も多いことが示されているが、premotor の時点で複数の非運動症状が障害されていることを考えると、multi-hit 仮説も考えていく必要があると思われる。

PD における嗅覚低下は嗅覚認知の低下として理解されており、OSIT-J スコアの低下は嗅神経以外に、扁桃体、梨状野、扁桃体周囲皮質など辺縁系の病変との関連が示唆されている。今回評価した痛み関連体性感覚誘発電位における N1/P1 低下の起源は、側頭葉内側、主として辺縁系病変を反映するとの先行研究を認めるが、N1/P1 は OSIT-J スコアと相関していることと合わせ、PD における辺縁系病変を反映している可能性を考えた。

## E : 結論

PD では、発症早期から嗅覚低下と心臓交感神経系の異常に相関関係を認め、premotor の段階から、同様に障害されている可能性が示唆された。また、PD において嗅覚試験や痛み関連体性感覚誘発電位異常の発現に、辺縁系病変、特に扁桃体病変は重要な役割を果たしていると考えられ、今後のさらなる検討が必要である。

## F : 健康危険情報

特になし。

## G : 研究発表

### 1 : 論文発表

1) Mizutani Y, Nakamura T, Okada A, et

al. Hyposmia and cardiovascular dysautonomia correlatively appear in early-stage Parkinson's disease.

Parkinsonism Relat Disord. [Epub ahead of print]

2) Nakamura T, Hirayama M, Hara T, et al. Role of cardiac sympathetic nerves in preventing orthostatic hypotension in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2014 Jan 14. [Epub ahead of print]

3) Watanabe H, Senda J, Kato S, et al. Cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with visual hallucination. Mov Disord. 2013;28:1732-6.

4) Hara K, Watanabe H, Ito M, et al. Potential of a new MRI for visualizing cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20:157-61.

5) Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. N Engl J Med. 2013;369:233-44.

6) Watanabe H, Sobue G. A milestone on the way to therapy for MSA. Lancet Neurol. 2013;12:222-3.

7) Hara T, Hirayama M, Mizutani Y, et al. Impaired pain processing in Parkinson's disease and its relative association with the sense of smell. Parkinsonism Relat Disord. 2013;19:43-6.

## **2：学会発表**

- 1) Watanabe H, Senda J, Kato S, et al.  
Cortical and Subcortical Brain Atrophy  
in Parkinson's Disease With Visual  
Hallucination. 17th International  
congress of Parkinson's disease and  
movement disorders, Sydney, Australia,  
2013.6
- 2) 水谷 泰彰、原 敬史、中村 友彦ほか. 早  
期パーキンソン病における嗅覚障害と自  
律神経障害の関連
- 3) 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京,  
2013.5
- 4) 原 敬史、水谷 泰彰、中村 友彦ほか. パ  
ーキンソン病患者における痛み関連脳電  
位の検討
- 5) 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京,  
2013.5

## **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。

## 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

## 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：佐々木秀直<sup>1)</sup>

研究協力者：矢部一郎<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2月28日現在、11名の患者を登録した。

### 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2月28日現在、11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脱落した。残る9名については特に問題無く経過観察中である。

**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

研究成果の刊行に関する一覧

発表者名	論文タイトル	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Kaneko K, Tano O, Kikuchi A, Hasegawa T, Tateyama M, Yoshioka M, Saito H, Watanabe O, Takeda A, Aoki M.	Anti-voltage-gated potassium channel antibody is associated with chronic autonomic and sensory neuropathy	J. Neurol.	260	315-317	2013
Kikuchi A, Baba T, Hasegawa T, Kobayashi M, Sugeno N, Konno M, Miura E, Hosokai Y, Ishioka T, Nishio Y, Hirayama K, Suzuki K, Aoki M, Takahashi S, Fukuda H, Itoyama Y, Mori E, Takeda A.	Hypometabolism in the supplementary and anterior cingulate cortices is related to dysphagia in Parkinson's disease: a cross-sectional and 3-year longitudinal cohort study	BMJ Open	3	e002249	2013
Hasegawa T, Kikuchi A, Takeda A.	Pathogenesis of multiple system atrophy	Neurology and Clinical Neuroscience	1	189-194	2013
Kamagata K, Motoi Y, Tomiyama H, Abe O, Ito K, Shimoji K, Suzuki M, Hori M, Nakanishi A, Sano T, Kuwatsuru R, Sasai K, Aoki S, Hattori N.	Relationship between cognitive impairment and white-matter alteration in Parkinson's disease with dementia: tract-based spatial statistics and tract-specific analysis.	European Radiology	23(7)	1946-55	2013

発表者名	論文タイトル	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Yoritaka A, Shimo Y, Takanashi M, Fukae J, Hatano T, Nakahara T, Miyamoto N, Urabe T, Mori H, Hattori N.	Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: prevalence and risks.	Parkinsonism and Related Disorders	19(8)	725-731	2013
Kubo S, Hatano T, Takanashi M, Hattori N.	Can parkin be a target for future treatment of Parkinson's disease?	Expert Opinion on Therapeutic Targets	17(10)	1133-1144	2013
Kamagata K, Tomiya H, Motoi Y, Kano M, Abe O, Ito K, Shimoji K, Suzuki M, Hori M, Nakanishi A, Kuwatsuru R, Sasai K, Aoki S, Hattori N.	Diffusional kurtosis imaging of cingulate fibers in Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging.	Magnetic Resonance Imaging	31(9)	1501-1506	2013
Furusawa Y, Mukai Y, Kawazoe T, Sano T, Nakamura H, Sakamoto C, Iwata Y, Wakita M, Nakata Y, Kamiya K, Kobayashi Y, Sakamoto T, Takiyama Y, Murata M.	Long-term effect repeated lidocaine injections into the external oblique for upper camptocormia in Parkinson's disease.	Parkinsonism and Related Disorders	19	350-354	2013
Mori-Yoshimura M, Oya Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M.	Respiratory dysfunction in patients severely affected by GNE myopathy (distal myopathy with rimmed vacuoles)	Neuromuscular Disorders	23	84-88	2013
Terao Y, Fukuda H, Shirota Y, Yugeta A, Yoshida M, Suzuki M, Hanajima R, Nomura Y, Segawa M, Tsuji S, Ugawa Y.	Deterioration of horizontal saccades in progressive supranuclear palsy.	Clinical Neurophysiology	124	354-363	2013

発表者名	論文タイトル	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Terao Y, Fukuda H, Ugawa Y, Hikosaka O.	New perspectives on the pathophysiology of Parkinson's disease as assessed by saccade performance: A clinical review.	Clinical Neurophysiology	124, Issue8	1491-1506	2013
Hanajima R, Terao Y, Shirota Y, Ohminami S, Tsutsumi R Shimizu T, Tanaka N, Okabe S, Tsuji S, Ugawa Y.	Triad-conditioning transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease.	Brain Stimulation	7(1)	74-79	2014
Mizutani Y, Nakamura T, Okada A, et al.	Hyposmia and cardiovascular dysautonomia correlatively appear in early-stage Parkinson's disease.	Parkinsonism & Related Disorders	E-pub		2014
Hara K, Watanabe H, Ito M, et al.	Potential of a new MRI for visualizing cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy.	Parkinsonism & Related Disorders	20 (2)	157-161	2014
Nakamura T, Hirayama M, Hara T, et al.	Role of cardiac sympathetic nerves in preventing orthostatic hypotension in Parkinson's disease.	Parkinsonism & Related Disorders	E-pub		2014
Watanabe H, Senda J, Kato S, et al.	Cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with visual hallucination.	Movement Disorders	28 (12)	1732-1736	2014

発表者名	論文タイトル	発表誌	巻・号	ページ	出版年
The Multiple-System Atrophy Research Collaboration.	Mutations in COQ2in Familial and Sporadic Multiple-System Atrophy.	The New England Journal of Medicine	369 (3)	233-244	2013
Watanabe H, Sobue G.	A milestone on the way to therapy for MSA.	The Lancet Neurology	12 (3)	222-223	2013
Hara T, Hirayama M, Mizutani Y, et al.	Impaired pain processing in Parkinson's disease and its relative association with the sense of smell.	Parkinsonism & Related Disorders	19 (1)	43-46	2013
菊池昭夫 , 武田 篤	MSAの臨床症候 パーキンソニズム、特集：多系統萎縮症（MSA）のすべて	クリニカルニューロサイエンス	31	301-304	2013
武田 篤	重度嗅覚障害はパーキンソン病認知症の前駆徴候である	臨床神経学	53	91-97	2013
三浦 永美子 , 武田 篤	【パーキンソン病診療の新しい展開】パーキンソン病の非運動症状	Mebio	30	44-48	2013
三浦 永美子 , 武田 篤	レビー小体病	Medical Practice	30	1270-1272	2013
三浦 永美子 , 長谷川隆文 , 武田 篤	〔遺伝子・再生医療研究から学ぶパーキンソン病〕PARK 遺伝子研究の現状:VPS35( PARK17)	医学のあゆみ	247	1083-1086	2013
武田 篤	パーキンソン病、随伴する認知症、そして嗅覚低下	日本医事新報	4684	88-89	2014
武田 篤	【進化するパーキンソン病診療】進化するパーキンソン病診断の考え方	Progress in Medicine	34	213-216	2014

発表者名	論文タイトル	発表誌	巻・号	ページ	出版年
田中洋康, 高橋俊明, 吉岡勝, 今野秀彦, 武田篤	【これだけは知っておきたい! 内科医のための神経疾患診療】 Parkinson 病	臨床雑誌 内科	113	869-872	2014
波田野 琢, 久保 紳一郎, 服部 信孝	【神経内科医・脳神経外科医が知っておきたい精神症状、徴候】 神経心理学的症候群 Dopamine dysregulation syndrome.	Clinical Neuroscience	31 巻 11 号	1305-1307	2013
波田野 琢, 服部 信孝	パーキンソン病患者の服薬状況に関するアンケート調査	Pharma Medica	31(5)	101-107	2013
村田美穂	抗パーキンソン病薬	精神・神経の治療薬辞典		267-297	2013
村田美穂, 塚本忠	神経変性疾患 パーキンソン病	臨床病態学		100-107	2013
村田美穂, 塚本忠	神経変性疾患 ハンチントン病	臨床病態学		113-116	2013
村田美穂, 岡本智子	パーキンソン病とうつ	Japanese Journal of Geriatrics	50	753-754	2013
村田美穂	難病患者に見られるうつ病の対応策	難病と在宅ケア	19	39-42	2013
村田美穂	薬物療法の今	Journal of Clinical Rehabilitation	22	340-346	2013
古澤嘉彦, 村田美穂	パーキンソン病の在宅自己管理	Mebio	30	72-77	2013
村田美穂, 岡本智子	パーキンソン病におけるうつ	DEPRESSION JOURNAL	7	20-21	2013