

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 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 武田 篤

平成 27 (2015) 年 5 月

目 次

・ 総括研究報告書 -----	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	
・ 分担研究報告書	
1. 森 悦朗	
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-----	18
2. 久永 欣哉	
宮城病院における研究の進捗状況-----	20
3. 宇川 義一	
パーキンソン病での眼球運動障害-----	22
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-----	25
5. 村田 美穂	
パーキンソン病患者の錯視出現について-----	29
6. 長谷川 一子	
相模原病院に於ける研究進捗状況-----	31
7. 祖父江 元	
重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病における扁桃体神経回路 -----	34
8. 伊東 秀文	
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 -----	37

9. 矢部 一郎	
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-----	40
10. 朝比奈 正人	
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-----	42
11. 飯嶋 睦	
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-----	48
12. 織茂 智之	
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 - -----	50
13. 大熊 泰之	
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 - -----	52
14. 徳田 隆彦	
京都府立医科大学における研究進捗状況-----	54
15. 菅原 正伯	
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1予後改善効果に関する研究」の状況-----	56
研究成果の刊行に関する一覧表 -----	58
研究成果に関する刊行物 -----	70

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 院長

分担研究者

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）
矢部 一郎（北海道大院医学研究科、神経内科学 准教授）
朝比奈正人（千葉大学院医学研究院、神経内科学 准教授）
飯嶋 睦（東京女子医大、神経内科学 准教授）
織茂 智之（公立学校共済組合関東中央病院、神経内科学 部長）
大熊 泰之（順天堂大学静岡病院、神経内科学 教授）
徳田 隆彦（京都府立医大、神経内科学 准教授）
菅原 正伯（秋田大学、神経内科学 講師）

総括研究報告書

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 年度中に全国 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。また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 月末までに 204 例のエントリーを完了した。これまでのところ、エンドポイント到達例が 1 例、脱落例が 33 例（試験薬投与開始前 3 例、開始後 30 例）それぞれ報告されている。有害事象発生例数は 115 件（62 例）であり、内 8 件について重篤な有害事象と報告されたが、そのうち試験薬との関連が有りまたは不明とされた 3 件についてはいずれも試験薬の中止により回復しており、他は試験薬とは関連なし報告され、研究の継続に問題はないと判断された。現在残りの 170 例について継続して経過を観察中である。

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確か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

総括研究報告書

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 2 2 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 年間に計画している。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

総括研究報告書

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

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した。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。

C：研究結果

平成 26 年度は以下の成果を得た。

1. エントリーの完了：

平成 26 年 4 月末までに目標を超える 204 例のエントリーを完了した。現在までにエンドポイントへの到達例が 1 例、脱落例が 33 例報告されており、170 例について研究を継続中である。これまでの有害事象発生例数は 115 件（62 例）であり、内 8 件について重篤な有害事象と報告された（表）が、そのうち試験薬との関連が有りまたは不明とされた 3 件についてはいずれも試験薬の中止により回復しており、他は試験薬とは関連なしと判断された。現在残りの 170 例について継続して経過を観察中である。

総括研究報告書

表 重篤な有害事象報告例

有害事象名	試験薬との因果関係	試験薬の投与	転帰
パーキンソン病急性増悪	無	継続	軽快
嘔気	無	継続	回復
大腿骨転子部骨折	無	継続	軽快
食欲不振の増悪	有	中止	回復
嗅覚過敏の増悪	有	中止	回復
悪性症候群疑い	不明	中止	回復
首さがり	無	継続	軽快
左下腿切傷	無	継続	軽快

2. モニタリングの実施：

研究事務局より参加施設に対するモニタリングを施行し、研究の質の担保に務めた。今年度は特にエントリー数の多かった4施設（東北大学病院、名古屋大学病院、順天堂大学病院、岡山旭東病院）についてモニタリングを行ったが、実施状況に大きな問題は指摘されなかった。モニタリングの実施の際、カルテ閲覧や閲覧室の使用について、少なくとも金額のカルテ閲覧料金や閲覧室使用料金が必要とされる施設もあり、今後の医師主導の臨床研究推進に向けて一つの課題であると思われる。

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、昨年度までと

同様に株式会社エーザイと契約し、平成26年3月に今年度分が納品された。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：

昨年度までに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、各種の問い合わせに対応し、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。その後もこの体制を維持し、個別の問い合わせについては迅速に事務局で対応、判断に迷う場合は直ちに研究代表者と協議する体制を堅持している。ほぼ毎週ニュースレターをメールにて発行して研究継続に関連した情報を共有し、問題点については注意を喚起している。

【参考：次年度以降の研究計画】

[H27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。

総括研究報告書

・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。現在、OSIT-Jについては医薬品または医療機器としての認定を受け、最終的に保険収載されることを目標に再開発が進行中である。

D：考察

初年度である平成24年度に多施設共同研究の体制を整え、平成25年度に、各参加施設の実施体制の構築を進めたが、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。その後順次施設の立ち上げが進み、平成26年4月末までに目標を上回る204例のエントリーを完了した。

これまでのところ、エンドポイント到達例が1例、脱落例が33例（試験薬投与開始前3例、開始後30例）それぞれ報告されている。有害事象発生例数は115件（62例）であり、内8件について重篤な有害事象と報告されたが、そのうち試験薬との関連が有りまたは不明とされた3件についてはいずれも試験薬の中止により回復しており、他は試験薬とは関連なしと判断された。現在残りの170例について継続して経過を観察中である。

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）を差し引いても、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思われた。

E：結論

平成26年4月末までに目標症例数を上回る204例のエントリーを完了し、現在までにエンドポイントに達した1例と脱落例33例を除く170例について観察を継続中である。

本臨床研究への参加について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

総括研究報告書

各関連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臨床研究の推進が困難である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) Sugeno N., Hasegawa T., Tanaka N., Fukuda M., Wakabayashi K., Oshima R., Konno M., Miura E., Kikuchi A., Baba T., Anan T., Nakao M., Geisler S., Aoki M., Takeda A., K63-linked ubiquitination by Nedd4-1 facilitates endosomal sequestration of internalized alpha-synuclein., *J. Biol. Chem.* 289: 18137-18151, 2014.
- 2) Miura E., Hasegawa T., Konno M., Suzuki M., Sugeno N., Fujikake N., Geisler S., Tabuchi M., Oshima R., Kikuchi A., Baba T., Wada K., Nagai Y., Takeda A., Aoki M., VPS35 dysfunction impairs lysosomal degradation of α -synuclein and exacerbates neurotoxicity in a *Drosophila* model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease* 71: 1-13, 2014.
- 3) Shoji Y., Nishio Y., Baba T., Uchiyama M., Yokoi K., Ishioka T., Hosokai Y., Hirayama K., Fukuda H., Aoki M., Hasegawa T., Takeda A., Mori E., Neural substrates of cognitive subtypes in Parkinson's disease: a 3-year longitudinal study., *PLoS One.* 9:e110547, 2014.
- 4) Takeda A., Baba T., Kikuchi A., Hasegawa T., Sugeno N., Konno M., Miura E., Mori E., Olfactory dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J. Parkinson Dis.* 4:181-187, 2014.
- 5) Stankovic I., Krismer F., Jesic A., Antonini A., Benke T., Brown RG., Burn DJ., Holton JL., Kaufmann H., Kostic VS., Ling H., Meissner WG., Poewe W., Semnic M., Seppi K., Takeda A., Weintraub D., Wenning GK., Cognitive impairment in multiple system atrophy: A position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS multiple system atrophy (MODIMSA) Study Group., *Movement Disorders* 29:857-867, 2014.
- 6) Baba T., Estrada-Bellmann I., Mori E., Takeda A., Visual function in Parkinson's disease., Chaudhuri KR., Tolosa E, Schapira AHV., & Poewe W. (ed.); *Non-motor symptoms of Parkinson's disease 2nded.*, p342-353, Oxford University Press, Oxford, UK, 2014.
- 7) 武田篤、馬場徹、パーキンソン病におけ

総括研究報告書

- る嗅覚障害と扁桃体、クリニカルニューロサイエンス 32:659-661、2014.
- 8) 武田篤、菊池昭夫、28. シヌクレイノパチーの分子イメージング：脳内環境・維持機構と破綻がもたらす疾患研究、遺伝子医学 MOOK26号, 185-189, 2014.
- 9) 吉岡勝、武田篤、パーキンソン病治療薬における剤形の使い分け、Brain Medical 26: 75-82, 2014.
- 10) 田中洋康、武田 篤、トピックス レビ-小体型認知症：アセチルコリンとドパミンのバランス説について、クリニシアン 61:1226-1231, 2014.
- 11) 武田 篤、パーキンソン病に於けるコリン系と認知機能そして嗅覚低下、臨牀と研究 91(11): 1534-1535、2014.
- 12) 谷口さやか、武田篤、パーキンソン病における prodromal phase の診断の進歩、「Annual Review 神経 2015（鈴木則宏、祖父江元、荒木信夫、宇川義一、川原信隆）」、p85-92、中外医学社 2015.
- 13) 武田 篤、パーキンソン病の内科的治療、「今日の治療指針：私はこう治療している 2015（山口徹、北原光夫、福井次矢、高木誠、小室一成）」、p890-894、医学書院 2015.
- 14) 武田 篤、パーキンソン病の運動症状治療の進歩、「神経疾患：最新の治療 2015-2017（小林祥泰、水澤英洋、山口修平）」、p37-40、南江堂 2015.
- 15) 大泉 英樹、武田 篤、医学と医療の最前線 神経変性疾患の発症前診断、日本内科学会雑誌 104(2):323-329、2015.
- 16) 武田 篤、パーキンソン病講座 発症の要因、難病と在宅ケア 20(12):33-35、2015.
- 17) 谷口 さやか、武田 篤、【神経変性疾患への新しい視点-プリオン仮説】パーキンソン病、Lewy 小体病および多系統萎縮症 ヒトでの シヌクレイン伝播（"感染"？）と新たな治療戦略、クリニカルニューロサイエンス 33(3):300-301、2015.

2：学会発表

- 1) Kikuchi A. Okamura N. Tashiro M. Hasegawa T. Sugeno N. Baba T. Konno M. Miura E. Oshima R. Furumoto S. Funaki Y. Iwata R. Takahashi S. Fukuda H. Arai H. Kudo Y. Yanai K. Itoyama Y. Aoki M. Takeda A., In vivo visualization of α -synuclein deposition by carbon-11-labeled 2-(2-[2-dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy)benzoxazole positron emission tomography in Parkinson's disease, 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden, 2014.
- 2) Stankovic I. Krismer F. Jesic A. Antonini A. Benke T. Brown R.G. Burn D.J. Holton J.L. Kaufmann H. Kostic V.S. Ling H. Meissner W.G. Poewe W. Semnic M. Seppi K. Takeda A. Weintraub D. Wenning G.K., Cognitive impairment in multiple system atrophy: A position statement by the neuropsychology task force of the MDS multiple system atrophy (MODMSA) study group, 18th International Congress of Parkinson's Disease and

総括研究報告書

- Movement Disorders, Stockholm, Sweden, 2014.
- 3) Satake W. Ando Y. Tomiyama H. Kashihara K. Mochizuki H. Murayama S. Takeda A. Hasegawa K. Tsuji S. Yamamoto M. Murata M. Hattori N. Toda T., Exome sequencing of Parkinson's disease in order to identify genetic variants with high disease-risk, 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden, 2014.
- 4) Oshima R. Hasegawa T. Sugeno N. Konno M. Miura E. Kikuchi A. Tamai K. Takeda A. Tanaka N. Aoki M., Functional ESCRT machinery is required for the clearance of aggregate-prone proteins associated with neurodegenerative diseases, 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden, 2014.
- 5) Sugeno N. Hasegawa T. Tanaka N. Oshima R. Konno M. Miura E. Kikuchi A. Baba T. Fukuda M. Geisler S. Aoki M. Takeda A., K63-linked ubiquitination by Nedd4 facilitates endosomal sequestration of internalized alpha-synuclein, 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden, 2014.
- 6) Takeda A., Hot Topics in Parkinson Disease, The 14th International Parkinson Disease Symposium in Takamatsu, Takamatsu, Japan, 2015..
- 7) 武田 篤、【教育講演】脳内の神経伝達物質と関連症候 パーキンソン病に於けるドパミン系・アセチルコリン系の低下とそれに伴う神経症候、第 38 回日本神経心理学学会総会、山形、2014.9.26-27.
- 8) 武田 篤、【シンポジウム】よくわかる大脳基底核の解剖と作用薬 パーキンソン病治療に於けるドパミン系と非ドパミン系作用薬、第 8 回日本パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、京都、2014.10.2-4.
- 9) 大嶋 龍司, 長谷川 隆文, 玉井 恵一, 三浦 永美子, 菊池 昭夫, 武田 篤, 田中 伸幸, 青木 正志, 小胞輸送制御因子 ESCRT 障害による異常蛋白蓄積・神経変性の関連、第 8 回日本パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、京都、2014.10.2-4.
- 10) 三浦 永美子, 長谷川 隆文, 今野 昌俊, 鈴木 マリ, 菅野 直人, 藤掛 伸宏, 大嶋 龍司, 菊池 昭夫, 馬場 徹, 和田 圭司, 永井 義隆, 武田 篤, 青木 正志, RNAi 法による VPS35 サイレンシングはカタプシン D 成熟障害を介し シヌクレイン蓄積・神経変性を誘導する、第 8 回日本パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、京都、2014.10.2-4.
- 11) 武田 篤、【シンポジウム】パーキンソン病の認知障害をめぐって：パーキンソン病の嗅覚障害と認知症、そして治療介入、第 33 回日本認知症学会学術集会、横浜、2014.11.29.-12.1.

H : 知的所有権の取得状況（予定を含む）

該当するものなし

総括研究報告書

モニタリング報告書

報告日：平成 26 年 11 月 14 日

研究課題名	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
モニタリング対象 実施医療機関名	東北大学
モニタリング立会人	仙台西多賀病院 武田篤先生 東北大学 馬場徹先生
モニタリング実施日時	平成 26 年 10 月 24 日（金）17 時 00 分～18 時 30 分
モニタリング担当者	DASH-PD 研究事務局 磯村達也，村上亜弥
モニタリングの目的	中央データモニタリングの結果を踏まえ，同意書及び有害事象・中止報告が診療記録と相違ないか等を実地にて確認する

モニタリング結果の概要（点検した内容の要約及び重要な発見事項あるいは事実）

- ・ 全登録例（10 例）のうち，8 例の同意書原本を確認した．確認できなかった 2 例（被験者識別コード：01-005，01-007）の同意書については後日引き続き探していただくよう武田先生と馬場先生に依頼した．
- ・ 有害事象とするかの判断等，有害事象の関連事項で困っていることはないことを確認した．
- ・ 01-009 の有害事象報告（発現日・事象名・経過）が診療記録（電子カルテ，紙カルテ）の内容と相違がないことを確認した．
- ・ 01-005 と 01-008 の中止報告（中止日・中止理由）が診療記録の内容と相違ないかを確認し，相違があると思われる項目について馬場先生に確認を依頼した（詳細は「講じられた若しくは講じられる予定の措置」を参照）．
- ・ 同意書はカルテ内，その他の研究関連資料は症例ファイル内に保管されていることを確認した．

講じられた若しくは講じられる予定の措置

- ・ 01-005 について
 - 試験薬の投与中止日がカルテに未記載であったため，記載を依頼した．投与中止日は残薬数から逆算した．
 - 「4 週」の入力画面で入力された有害事象（頭痛・吐気・振戦の増強）について，「有害事象」の入力画面にも入力するよう依頼した．
 - 有害事象による中止のため，患者さんの中止希望の理由が「震えの増悪」だけでなく「頭痛」「吐気」も含まれるのであれば，有害事象に「頭痛」「吐気」を追加するよう依頼した．
- ・ 01-008 について
 - 「4 週」の入力画面で入力された有害事象と，「中止」の備考欄に入力された「頭がぼーっとした」を「有害事象」の入力画面にも入力するよう依頼した．

モニターの見解

- ・ 本研究に関する資料は，ファイルに整理されていた．

総括研究報告書

備考
<ul style="list-style-type: none">・ 全登録例の入力内容について、データマネジメントの結果生じた疑義事項を問い合わせ資料にまとめ、馬場先生宛てに研究事務局から郵送し、後日対応いただく予定である。・ 今後データ入力を進捗に応じて進めていただくよう依頼した。

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」

総括研究報告書

モニタリング報告書

報告日：平成 27 年 3 月 31 日

総括研究報告書

研究課題名	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
モニタリング対象 実施医療機関名	名古屋大学医学部附属病院
モニタリング立会人	神経内科 渡辺宏久先生
モニタリング実施日時	平成 27 年 3 月 30 日（月）15 時 00 分～15 時 45 分
モニタリング担当者	DASH-PD 研究事務局 村上亜弥，岡香織，武藤友美子
モニタリングの目的	中央データモニタリングの結果を踏まえ，同意書及び有害事象・中止報告が診療記録と相違ないか等を実地にて確認する

モニタリング結果の概要（点検した内容の要約及び重要な発見事項あるいは事実）
<ul style="list-style-type: none"> 全登録例（11 例）の同意書原本を確認した。 事前に無作為抽出した 2 例（被験者識別コード：07-001，07-009）の試験薬投与開始日以降の経過について，電子カルテの内容を確認し，EDC システムに未報告の有害事象はないことを確認した（詳細は「講じられた若しくは講じられる予定の措置」を参照）。 有害事象とするかの判断は渡辺先生が行い，PD の自然経過によるものと判断された事象や以前から起こっている事象は有害事象として挙げていないことを確認した。 評価時点毎に服薬中の薬剤として追加・削除された薬剤があるが，自然経過の中で，現れたり消えたりする症状に応じて投与しているため，有害事象とはしていないことを確認した。 07-001 は総ビリルビン値が高値であるが，以前から総ビリルビン値の高い患者さんであり，他院でのフォローで特に治療が必要ないと判断されているため，有害事象ではないことを確認した。 緊急時キーコードの封筒 12 通が未開封であることを確認した。 データ収集に使用した紙媒体の資料・同意書については，症例ファイル内に保管されていることを確認した。
講じられた若しくは講じられる予定の措置
<ul style="list-style-type: none"> 07-001 の電子カルテの内容で，「不眠」や「頻尿」の記載があったため，合併症として報告するよう依頼した。 07-009 の電子カルテの内容で，「腰痛」「飛蚊症」の記載があった。「飛蚊症」は PD の症状と判断され有害事象としないことを確認した。「腰痛」は投与前の合併症として報告するよう依頼した。
モニターの見解
<ul style="list-style-type: none"> 同意書やワークシート等は症例ファイル内に整理・保管されていた。
備考
<ul style="list-style-type: none"> 電子カルテへのログインは，DASH-PD 実地モニタリング用に発行されたアカウントを使用した。 07-001・07-009 の入力内容について，データマネジメントの結果生じた疑義事項を問い合わせ資料にまとめ，渡辺先生に後日の対応を依頼した。 今後データ入力を進捗に応じて進めていただくよう依頼した。

モニタリング報告書

報告日：平成 27 年 4 月 8 日

総括研究報告書

研究課題名	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
モニタリング対象 実施医療機関名	順天堂大学医学部附属順天堂医院
モニタリング立会人	脳神経内科 波田野琢先生 薬剤部 大城靖先生 GCP センター 白鳥敦子様
モニタリング実施日時	平成 27 年 4 月 6 日（月）15 時 00 分～16 時 30 分
モニタリング担当者	DASH-PD 研究事務局 村上亜弥，安藤勝也
モニタリングの目的	中央データモニタリングの結果を踏まえ，同意書及び有害事象・中止報告が診療記録と相違ないか等を実地にて確認する

モニタリング結果の概要（点検した内容の要約及び重要な発見事項あるいは事実）
<ul style="list-style-type: none"> ・ 全登録例（7 例）の同意書原本を確認した。 ・ 有害事象とするかの判断等，有害事象の関連事項で困っていることはないことを確認した。 ・ 04-003 の有害事象報告（発現日・事象名・経過）が診療記録（電子カルテ，紙カルテ）の内容と相違ないかを確認し，相違があると思われる項目について波田野先生に確認を依頼した（詳細は「講じられた若しくは講じられる予定の措置」を参照）。 ・ 04-003 の Hb 値の低値は，WBC の値を誤って入力したものであり，合併症や有害事象ではないことを確認した。 ・ 04-004 の中止報告（中止日・中止理由）が診療記録の内容と相違ないことを確認した。 ・ 緊急時キーコードの封筒 8 通が未開封であることを確認した。 ・ 同意書や使用した紙媒体のワークシートは紙カルテ内に保管していることを確認した。 ・ 事前ヒアリングシートの「保管している試験薬の残薬数は，研究進捗状況と整合していますか？」の質問に対し「いいえ」と回答した理由は，試験薬の不足した症例があったため，であることを確認した（2014 年 7 月 2 日に波田野先生より研究事務局にメール連絡あり）。 ・ 04-001・04-005・04-007 は，試験継続中であることを確認した。 ・ 試験薬管理表で試験薬の残数等が管理されていることを確認した。
講じられた若しくは講じられる予定の措置
<ul style="list-style-type: none"> ・ 04-003 の診療記録で，「口渇」の他に，「眠気」「嘔気」「めまい」の記載があったため，波田野先生が有害事象と判断される事象を報告するよう依頼した。 ・ 04-003 について，「投与前」と「4 週」の Hb 値を正しい内容に修正するよう依頼した。 ・ 04-004 の診療記録で，04-004 が 4 週後に CK 値が 418 と高値であったため，波田野先生が有害事象と判断される場合は有害事象として報告するよう依頼した。
モニターの見解
<ul style="list-style-type: none"> ・ 紙カルテから電子カルテへの移行期であった。現状の本研究に関する各資料は，紙カルテに保管されていた。
備考
<ul style="list-style-type: none"> ・ 電子カルテへのログインは，DASH-PD 実地モニタリング用に発行されたアカウントを使用した。電子カルテの本格運用は，2015 年 5 月の連休明けから開始予定。 ・ 「服薬中の薬剤」の服薬理由で，「合併症」を選択する場合は「既往歴・合併症」の項目で合併症として報告されたものを意味するため，全症例を通して入力内容の修正を依頼した。 ・ 04-001・04-002・04-003・04-004 の入力内容について，データマネジメントの結果生じた疑義事項を問い合わせ資料にまとめ，波田野先生に後日対応いただくよう依頼した。 ・ 今後データ入力を進捗に応じて進めていただくよう依頼した。

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」

総括研究報告書

モニタリング報告書

報告日：平成 27 年 2 月 26 日

総括研究報告書

研究課題名	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
モニタリング対象 実施医療機関名	岡山旭東病院
モニタリング立会人	神経内科 柏原健一先生，CRC 西村美由紀氏
モニタリング実施日時	平成 27 年 2 月 20 日（金）15 時 00 分～16 時 30 分
モニタリング担当者	DASH-PD 研究事務局 村上亜弥，澤田孝之
モニタリングの目的	中央データモニタリングの結果を踏まえ，同意書及び有害事象・中止報告が診療記録と相違ないか等を実地にて確認する

モニタリング結果の概要（点検した内容の要約及び重要な発見事項あるいは事実）
<ul style="list-style-type: none"> 全登録例（26 例）のうち，25 例の同意書原本を確認した．確認できなかった 1 例（被験者識別コード：21-015）については，登録後に不適格と判明して中止となった際，同意書をシュレッダーで廃棄しており，どの患者であったかの特定も現状で困難とのことだった． 有害事象とするかの判断等，有害事象の関連事項で困っていることはないことを確認した． 21-002・21-003 の有害事象報告（発現日・事象名・経過）が電子カルテの内容と相違ないかを確認し，相違があると思われる項目について西村氏に確認を依頼した（詳細は「講じられた若しくは講じられる予定の措置」を参照）． 中止の判断等，中止の関連事項で困っていることはないことを確認した． 21-002・21-016 の中止報告（中止日・中止理由）が電子カルテの内容と相違ないことを確認した． 緊急時キーコードの封筒 26 通が未開封であることを確認した． データ収集に使用した紙媒体の資料・同意書については，症例ファイル内に保管されていることを確認した． 事前ヒアリングシートの「保管している試験薬の残薬数は，研究進捗状況と整合していますか？」の質問に対し「いいえ」と回答した理由は，1 名試験薬を紛失し前倒しで処方している症例がいたため，であることを確認した（2014 年 7 月 24 日に西村氏より研究事務局に電話連絡あり）．
講じられた若しくは講じられる予定の措置
<ul style="list-style-type: none"> 21-002 の有害事象 1 件目の転帰について，EDC システムには「回復」が選択されているが，電子カルテに「軽い嘔気あり」の記載があった．入力内容に問題がないか西村氏に確認を依頼した． EDC システムに入力された，21-002 の有害事象 3 件目の事象名「有害事象 1 及び 2 回復」は，新たな有害事象ではなく，1 件目と 2 件目の有害事象が回復したことの報告であることを確認した．転帰は各有害事象の「転帰」欄に入力し，誤って入力された 3 件目の有害事象については有害事象名を「有害事象 1 及び 2 回復」から「入力削除」に変更するよう依頼した． 21-002 の有害事象 4 件目の事象名として，EDC システムに「肩こり，頭痛，動悸」の入力があるが，電子カルテには「肩こり，頭痛，動悸」以外に「ふらつき」の記載もあったため，EDC システムへ追加入力が必要かの確認を西村氏に依頼した．また，発現日として EDC システムに「2014/01/14」の入力があるが，電子カルテには「12 月末」の記載があったため，発現日の修正を西村氏に依頼した． 有害事象と試験薬との因果関係が不明の場合は，その理由をコメント欄に入力するよう依頼した．試験薬の投与を「継続」と判断した理由，転帰確認日，転帰が未入力であることが多いため，入力を西村氏に依頼した．
モニターの見解

総括研究報告書

<ul style="list-style-type: none">登録例が多数であるが、同意書やワークシートは症例ファイル内に整理・保管されており、データ入力も評価後速やかに行われている。
備考
<ul style="list-style-type: none">21-002・21-003・21-005 の入力内容について、データマネジメントの結果生じた疑義事項を問い合わせ資料にまとめ、西村氏に確認を依頼した。後日の対応を依頼した。入力データに関する問い合わせ窓口は西村氏とする。問い合わせ対応の最終確認は、西村氏から柏原先生に依頼する。既往歴・合併症には、現状、気になるもののみ記載しているとのことだった。今後は研究事務局から問い合わせをし対応を依頼する。有害事象とするかの判断は柏原先生が行い、有害事象としない症状であってもメモとしてEDCシステム内の備考欄に入力していることを確認した。ACE-R と CDR の評価は臨床心理士、MDS-UPDRS の評価は柏原先生、試験薬の残薬数の確認は西村氏が行っている。MDS-UPDRS パート IV の 4.1 と 4.3 と 4.6 の空欄が多い。時間の入力がないと正常等の判定ができないため、適当と思われる時間を柏原先生と相談し入力するよう、西村氏に依頼した。CDR の回答者が「本人」が多い。患者本人の普段の生活を知っている方への確認を、柏原先生と西村氏に依頼した。今後増えてくる中止理由としては、認知機能が低下して転倒し、骨折等でそのまま施設に入所し、来院できなくなることが想定される、と柏原先生の発言があった。

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：森 悦朗（もり えつろう）¹⁾

研究協力者：馬場 徹（ばば とおる）¹⁾

1) 東北大学医学系研究科 高次機能障害学

研究要旨

本研究は、重度嗅覚障害を伴う認知症正常パーキンソン病患者に対してドネペジルを投与した場合、認知症へ移行するリスクをどの程度軽減できるかを検討するために行っている多施設共同、二重盲検、無作為化プラセボ対照比較試験である。研究全体では実薬群・プラセボ群100名ずつの登録が行われ、当院では10症例がエントリーすることとなっている。

A：研究目的

重度嗅覚障害を呈するPD患者に対するドネペジルのPD認知症発症リスクの改善効果を検討することである。

B：研究方法

多施設共同、二重盲検、無作為化プラセボ対照比較試験

（倫理面への配慮）

本研究は、世界医師会による「ヘルシンキ宣言（ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則）（2008年10月）」及び平成21年4月1日施行の「臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）」を遵守して実施する。

C：研究結果

当院で試験参加中の患者は追跡期間1～1.5年に到達しているが、現時点では認知症発症者は認めていない。だが、経時的な認知機能低下を認める症例も散見される。

D：考察

今後、認知症発症患者が増えてくることが予想される。

E：結論

3年間の観察期間終了時の認知発症率を検討する必要がある。

F：健康危険情報

重大な有害事象は生じていない。

分担研究報告書

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

宮城病院における研究の進捗状況

研究分担者：久永欣哉¹⁾

研究協力者：松本有史¹⁾

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、同意が得られた7名（前年度からの6名および新規1名）に治験薬の投与をおこない、プロトコールに準じて評価をおこなっている。

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ている。

（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。現在まで同意撤回の申し出はない。

C：研究結果

昨年度の報告より1名が追加となったため、全体としては以下のような概要である。すなわち、年齢、重症度などにおいて当研究の条件に合致した37名に対し、患者の同意を得て嗅覚テストを施行し、当研究の判断基準で嗅覚障害ありと判定されたのは16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34名中13名で、約38%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、8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。

分担研究報告書

D：考察と結論

7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：宇川義一¹⁾

研究協力者：榎本博之¹⁾、花島律子³⁾、寺尾安生²⁾

1) 福島県立医科大学・医学部・神経内科

2) 北里大学・医学部・神経内科

3) 東京大学大学院・医学系研究科・脳神経医学専攻・神経内科

研究要旨

パーキンソン病の病態生理・薬剤の病態に対する影響に関して、以下の二つの研究を行った。

一次運動野内在のリズムの解析: 3発刺激の条件刺激の後に一発の試験刺激を与える磁気刺激の実験方法により解析した。このリズムにパーキンソン病で異常があることを示し、疾患のバイオマーカーとなる可能性を示した。

運動野の可塑性に対する抗パーキンソン病薬の効果: QPSによる運動野の可塑性の検討を行い、可塑性に対する抗パーキンソン病薬の影響を検討した。L-ドーパは両方向性可塑性を増強した。この効果が薬剤の作用機序の一部を説明できる可能性がある。

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、疾患のバイオマーカーとして役立つ磁気刺激の検査がないかを検討した。また、抗パーキンソン病薬の作用機序の解明として、ヒトの脳での神経可塑性を検討する磁気刺激を用いた手法により、薬剤の可塑性への影響について検討した。

B：研究方法

今回は、一次運動野内在のリズムの解析を、3発刺激の条件刺激の後に一発の試験刺激を与える磁気刺激の実験方法により解析した。さらに、QPSによる運動野の可塑性の検討を

行い、可塑性に対する抗パーキンソン病薬の影響を検討した。

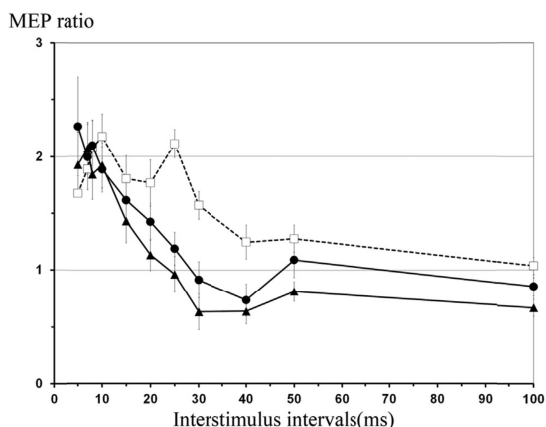
C：研究結果

一次運動野内在のリズムの解析(文献2)：

主な結果を下図に示す。

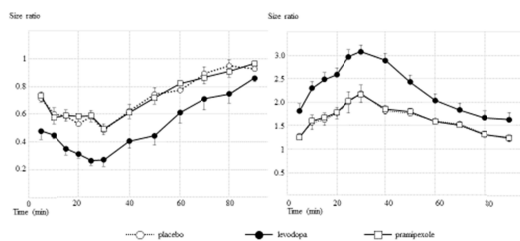
正常者の平均のタイムコースを□、パーキンソン病患者オン時を●、オフ時を▲で示す。横軸が刺激の時間間隔、縦軸がMEPの大きさをベースラインの反応との比率で示す。正常者で見られる25ms刺激間隔(40Hzのリズム)が消失している。

分担研究報告書



運動野の可塑性に対する抗パーキンソン病薬の効果(文献 5) :

偽薬負荷後の可塑性のタイムコースを示す。黒丸が L-DOPA 一錠負荷後のタイムコースで、白丸が偽薬での結果である。LTP も LTD もドパミン投与により、増強された。



D : 考察

一次運動野の内因性リズムに関しては、正常者では 40Hz のリズムがあるのに対して、パーキンソン病ではそのリズムが消失していた。このリズムの消失は、大脳基底核障害を反映していると考えられ、疾患のバイオマーカーとなる可能性がある。

一次運動野の可塑性がドパミンにより増強される事が判明した。この事実は、ドパミンが一次運動野の柔軟性を増すことを示唆し、

ドパミンのパーキンソン病に対する臨床効果の一部をこの機序が説明できる可能性がある。

E : 結論

パーキンソン病のバイオマーカーとなる可能性のある生理学的所見を発見した。今後、においの検査とともに、ドネペジルの効果を判定する客観的指標となるかもしれない。

ドパミンの抗パーキンソン病薬として機序の一部を説明できる可能性の生理学的所見を得た。今後、本研究を進めるうえで重要な情報を提供した。

F : 健康危険情報

なし

G : 研究発表

1 : 論文発表

- 1) 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. *Clin Neurophysiol*, 124 (8), 1491-1506, 2013
- 2) 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): 74-79, 2014
- 3) Sasada S, Kato K, Kadowaki S, Groiss SJ, Ugawa Y, Komiyama T, Nishimura Y. Volitional walking via upper limb muscle-controlled stimulation of the lumbar locomotion center in man. *J Neurosci*, 34(33):11131-11142. 2014

分担研究報告書

- | | |
|--|---|
| 4) Kashihara K, Kondo T, Mizuno Y,
Kikuchi S, Kuno S, Hasegawa K,
Hattori N, Mochizuki H, Mori H,
Murata M, Nomoto M, Takahashi R,
Terada A, Tsuboi Y, Ugawa Y,
Yamamoto M, Yokochi F, Yoshii F,
Stebbins GT, Tiley BC, Luo S, Wong L,
Lapelle NR, Goetz CG, MDS-UPDRS
Japanese Validation Study Group.
Official Japanese Version of the
International Parkinson and
Movement Disorder Society–Unified
Parkinson’s Disease Rating Scale:
Validation Against the Original
English Version. Mov Disord
Clinical Practice. 200-212, 2014,
doi:10.1002/mdc3.12058. 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 |
| 5) Enomoto H, Terao Y, Kadowaki S,
Nakamura K, Moriya A,
Nakatani-Enomoto S, Kobayashi S,
Hanajima R, Ugawa Y. Effects of
L-Dopa and pramipexole on plasticity
induced by QPS in human motor cortex.
J Neural Transmission (in press). 2015 | |
| 6) Watanabe T, Hanajima R, Shirota Y,
Ohminami S, Tsutsumi R, Shimizu T,
Hayashi T, Terao Y, Ugawa Y, Katsura
M, Kunimatsu A, Ohtomo K, Hirose S,
Miyashita Y, Konishi S. Effects of
rTMS over presupplementary motor
area on fronto-basal-ganglia network
activity during stop-signal task. J
Neurosci (in press). 2015 | |

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

分担研究報告書

パーキンソン病患者の錯視出現について

研究分担者：村田美穂¹⁾、

研究協力者：塚本 忠¹⁾、小林 恵¹⁾、西野 希¹⁾

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：我々はこれまで、パーキンソン病(PD)患者は健常人なら錯視が出現するはずの図形をみても錯視を認めない場合が多いことを報告した。その中で、Herrman 格子錯視、Kanizsa の三角形錯視、色彩拡散錯視が健常対照と比べて錯視の出現率が低いことを見いだした。健常人ならば惹起される錯視が PD で惹起されにくい理由を、視点を固定してしまい周りを見ていないため錯視現象(同化・抑制)が起こらないのではないかと仮定して視点の移動を調べる。

A：研究目的

非侵襲的に視点を追跡する装置

(EyeTracker®)を利用し、PD 患者で錯視図形を注視する時に視点がどのように動いているのかを検査する。

B：研究方法

対象は PD 患者 6 人(男 4,女 2)、健常対照(NC)4 人(男 1,女 3)。PD 群は男女比 4:2、平均年齢 64.3 歳、平均罹病期間 7.2 年、平均 Hoen&Yahr 度 2 度、平均 MMSE29.8/30。PD 群で幻覚がある症例は 1 例。NC 群は男女比は 1:3、平均年齢 55.8 歳。

健常対象と PD の間で、錯視出現率に差が出た Herrman 格子錯視、その変形、Kanizsa の三角形、その変形、色彩拡散錯視、その変形の 6 つの図形を 13 インチのモニタ画面で 10 秒ずつ注視させた。注視時の視点を EyeTracker®で非侵襲的に追

跡し解析した。検査を行なう部屋は同じ部屋で行い、証明は同一の条件とした。眼鏡をしていても視点追跡ができていることは較正する際に確認している。

C：研究結果

錯視の出現は NC 群では Herrman 格子錯視で 1 名のみ錯視が出現せず、他には出現した。この錯視非出現者には Kanizsa 三角形錯視でも錯視が出現しなかった。PD 群では Herrman 格子錯視で 3 名(50%)に錯視が出現せず、Kanizsa 三角形変形図では 3 名(50%)に錯視が出ず、色彩拡散図では 5 名(83%)に錯視が出現しなかった。

D：考察

Herrman 格子錯視、Kanizsa 三角形錯視、色彩拡散錯視などで、PD には錯視が出にくいのが、試行中の視点の動きを観察することで、PD では健常人にくらべて、視点の移動が少なく、1

分担研究報告書

点にとどまる時間が長い傾向が観察された。1
点を見つめることで周囲の錯視を生み出す図
形をみることができず、抑制・同化といった
錯視をもたらす現象が起きない可能性がある。

E：結論

健常人で出現する錯視現象が、PD ではでにく
い錯視図形がある。PD ではコントロールと比
べて、時間あたりに視点を変える数が少なく、
1 点に長時間留まる傾向（Herrman 格子錯視
で1視点あたり継続時間がPD群で平均0.610
秒、NC群で0.351秒）がある。

F：健康危険情報

特になし

G：研究発表

なし

1：論文発表

なし

2：学会発表

平成 27 年 5 月神経学会総会ポスター発表(予
定)

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

相模原病院に於ける研究進捗状況

研究分担者：長谷川一子¹⁾

研究協力者：公文綾¹⁾、小林由香¹⁾、荻原和美¹⁾、石山宮子¹⁾

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。当院の目標登録証例数は10症例の研究組み入れ後、現時点で8症例の継続ができていいる。現時点では8症例において認知症発現はなく、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、現在、研究を継続中である。

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）。介入研究の途中で2症例の脱落があったが、それぞれの事由は1症例は希望により脱落、2症例目は腹部手術（偶発症）のため他院入院による脱落であった。現在、8症例について継続研究を行っているが、最後に組み入れした症例も経過1年をすぎ、重大な副作用や明らかな認知障害の発現はない。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る。

E：結論

RCTを開始し、日本発のPD認知症のドネ

分担研究報告書

ペジルによる抑制効果の証明が待たれる。

(www.interscience.wiley.com).

DOI:10.1002/mdc3.12058

F：健康危険情報

なし

5) Mizuno Y, Nomoto N, Hasegawa K et al; Rotigotine vs ropinirole in advanced stage Parkinson's disease: a double-blind study. PRD 2014.

G：研究発表

1：論文発表

1) Yokoyama T, Ishiyama M, Hasegawa K, et al: Novel neuronal cytoplasmic inclusions in a patient carrying SCA8 expansion mutation. *Neuropathology* 34:27-31, 2014.

6) LV Kalia, AE Lang, K Hasegawa et al ;: Clinical correlations with Lewy body pathology in *LRRK2*-related Parkinson's disease. *JAMA Neurology*.2014

2) Yokoyama T, Nakamura S, Horiuchi E, Ishiyama M, Kawashima R, Nakamura K, Hasegawa K, et al: Late onset GM2 gangliosidosis presenting with motor neuron disease: an autopsy case. *Neuropathology* 2013

7) Takahashi Y, JaCALS et al: ERBB4 Mutations that Disrupt the Neuregulin-ErbB4 Pathway Cause Amyotrophic Lateral Sclerosis Type 19. *The American Journal of Human Genetics* 93, 900–905, November 7, 2013

3) Egawa N, Hasegawa K, et al: Response to comment on “ drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells. *Science translational Medicine* 2013

8) Watanabe H, Hasegawa K et al: Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 2014; Early Online: 1–7

4) Kashihara K, Kondo T, Mizuno Y, Kikuchi S, Kuno S, Hasegawa K et al: MDS-UPDRS Japanese Validation Study Group: Official Japanese Version of the International Parkinson and Movement Disorder Society–Unified Parkinson's Disease Rating Scale: Validation Against the Original English Version . *MovDisord* Published online 23 June 2014 in Wiley InterScience

9) 長谷川一子：ハンチントン病pp860-861. 今日の治療指針 私はこう治療している . 監修 山口徹 , 北原光夫 , 総編集 : 福井次矢 , 高木誠 , 小室一成 医学書院 2014

10) 長谷川一子：ジストニアの定義と分類 . 神経症候群(第2版) その他の神経疾患を含めて—日本臨床 新領域別症候群シリーズ 27 : 201-206 , 2014

11) 長谷川一子：ドパ反応性ジストニア：芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠

分担研究報告書

- 損症，セピアプテリン還元酵素（SR）
欠損症，チロシン水酸化酵素（TH）欠
損症，ピルボイル-テトラヒドロピオプ
テリン合成酵素（PTPS）欠損症．神経
症候群（第2版） その他の神経疾患を
含めて－日本臨床 新領域別症候群シ
リーズ 27：232-239，2014．
- 12) 長谷川一子：パーキンソン病の運動症状
とその病態生理 .MDSJ 第三回日本パ
ーキンソン病・運動障害疾患学会教育研
修会「明日から役立つパーキンソン病の
基礎」MDS pp27 - 31，2014.
- 13) 長谷川一子：Huntington 病 神経内科
研修ノート 永井良三総監修 診断と
治療者 pp290-292.2014
- 14) 長谷川一子：パーキンソン病の非運動症
状．難病と在宅ケア19：33-36，2013．
- 15) 長谷川一子：Huntington病と認知障害．
神経内科 80：24-33，2014
- 16) 長谷川一子：新規ドパミンアゴニストと
既存薬の使い分け．「進化するパーキン
ソン病診療」．Progress in Medicine
34：49-53，2014．
- 17) 長谷川一子：Huntington病と認知障害．
「症候性dementia」神経内科 80：
24-33，2014．
- 18) 長谷川一子，下村登喜夫，高橋一司，坪
井義夫：ドパミンアゴニスト徐放性製剤
の使い方とその治療戦略．Pharma
Medica 32：80-85，2014
- 19) 長谷川一子：パーキンソン病
ENTONI 166：96 - 101，2014．
- 20) 長谷川一子：脊髄小脳変性症のすべて
脊髄小脳変性症の症状と対応 難病と在
宅ケア 20：44 - 48，2014．
- 21) 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41：1 - 6，2013．
- 22) 長谷川一子：首下がり症候群．遺伝性脊
髄小脳変性症に伴う首下がり症候群
Machado-Joseph病など．神経内科81：
50-56，2014
- 23) 長谷川一子：Huntington病の症候・病
態から新たな薬物療法まで 神経治療学
31：552，2014．
- 24) 長谷川一子：神経変性疾患 パーキン
ソン病とパーキンソン病関連疾患．Brain
Nursing 30：82-84，2014．
- 25) 長谷川一子：神経変性疾患 ハンチント
ン病 .Brain Nursing 30：85-87，2014．
- 26) 堀内恵美子，長谷川一子：パーキンソン
病の振戦．治療96：1585-1589，2014．

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扁桃体神経回路

研究分担者：祖父江元¹⁾²⁾、渡辺宏久¹⁾²⁾

研究協力者：米山典孝²⁾、原一洋²⁾、伊藤瑞規²⁾、川畑和也²⁾

エピファニオ バガリナオ¹⁾

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

研究要旨

認知機能は正常で、重度嗅覚低下を呈するパーキンソン病を対象に、脳容積画像、拡散 MRI (TBSS)、安静時機能的 MRI (独立成分分析、扁桃体に関心領域を設定した seed based analysis) を用いた解析を行い、脳萎縮は軽微で、拡散 MRI で異常はなく、デフォルトモードネットワーク・セイリアンスネットワーク・エグゼクティブコントロールネットワークなどは保たれている段階から、扁桃体、特に基底外側複合体をハブとする神経回路が広範かつ高度に障害されていることを見出した。扁桃体神経回路破綻は、重度嗅覚低下を呈するパーキンソン病における認知症発現に重要な役割を果たしている可能性がある。

A：研究目的

パーキンソン病において重度嗅覚低下が認知機能低下と関連することは知られているが、その病態は明らかにされていない。今回、安静時機能的 MRI を用い、重度嗅覚低下 PD 群と嗅覚非低下 PD 群および健常群における脳内神経回路の状態を比較、検討する。

B：研究方法

MMSE 27 点以上で明らかな認知症を呈さないパーキンソン病を対象とし、Odor Stick Identification Test for Japanese (OSI-J) を用い、4 点以下を重度嗅覚低下としてスクリーニングを行った。全例で 3.0T 頭部 MRI を

施行し、撮影時に 2mm 以上の動きがあった症例は除外するとともに、ACE-R が 87 点未満であった症例も解析時に除外し、15 例を組み入れた。検査時年齢、罹病期間、ACE-R、MMSE、MDS-UPDRS I から IV で有意差の無いパーキンソン病 15 例、さらに検査時年齢、ACE-R、MMSE を一致させた 15 例をコントロールとして組み入れた。MRI の解析は、脳容積画像と Tract based spatial statistics (TBSS) に加え、安静時機能的 MRI では独立成分分析とともに、扁桃体の 3 種類の解剖学的領域（中心内側複合体、基底外側複合体、表層神経核）に関心領域を設定した seed based analysis を行った。

分担研究報告書

（倫理面への配慮）

名古屋大学倫理委員会にて承認を受け、文書による同意を得て研究を行った。

C：研究結果

重度嗅覚低下群では脳容積画像において右扁桃体に軽微な萎縮を認め、独立成分分析では、デフォルトモードネットワークなどの安静時脳機能ネットワークで軽微な異常を健常群に比して認めた。TBSS では明らかな異常を認めなかった。重度嗅覚低下のある群では、右基底外側複合体に関心領域を設定した seed based analysis において大脳皮質とのネットワークが広範かつ高度に障害されていた。

D：考察

重度嗅覚低下は、パーキンソン病における、認知症発症の危険因子であることが知られている。嗅神経は梨状野、嗅結節、扁桃体、嗅内野などに投射し、さらにこれらの領域は、眼窩前頭皮質、視床、視床下部、海馬体との連絡していることから、嗅神経から辺縁系への病理学的進展が病態の1つとして考えられる。しかしながら、臨床的には幻覚、遂行機能低下、視空間能低下など、パーキンソン病に伴う認知症で認められる症状との関連、病理学的には、前頭葉、頭頂葉連合野、視覚野への進展を考える場合には、別の病態を考慮する必要がある。

今回我々は、重度嗅覚低下のある群では、嗅覚低下の無い群に比べて基底外側複合体に関心領域を設定した seed based analysis にて大脳皮質との広範なネットワーク障害を認めることを示した。臨床的に認知機能は保たれており、大脳萎縮が軽微もしくは無く、TBSS は正常で、デフォルトモードネットワ

ーク、セイリアンスネットワーク、エグゼクティブコントロールネットワークなどの障害が軽微もしくは無い段階から扁桃体ネットワークの障害を認めることは、重度嗅覚低下とパーキンソン病の認知症との関係を考える上で重要な知見と考えられる。

現時点における問題点として、重度嗅覚低下群と非低下群において男女差を認めている点が挙げられる。男性と女性では脳容積に差があり、これが結果に影響を及ぼしている可能性があるため症例を追加して解析中である。

E：結論

重度嗅覚低下を呈するパーキンソン病では、認知機能が保たれている段階より扁桃体をハブとする神経回路に広範な障害を認める可能性がある。

F：健康危険情報

なし。

G：研究発表

1：論文発表

- 1) Tanaka Y, Tsuboi T, Watanabe H, et al. Voice features of Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. J Neurol. 2015. [Epub ahead of print]
- 2) Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, et al. Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014. [Epub ahead of print]

分担研究報告書

- 3) Mizutani Y, Nakamura T, Okada A, et al. Hyposmia and cardiovascular dysautonomia correlatively appear in early-stage Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20:520-4.
- 4) 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;20:409-14.
- 5) 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.

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 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ベ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ベジルを追加し、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。

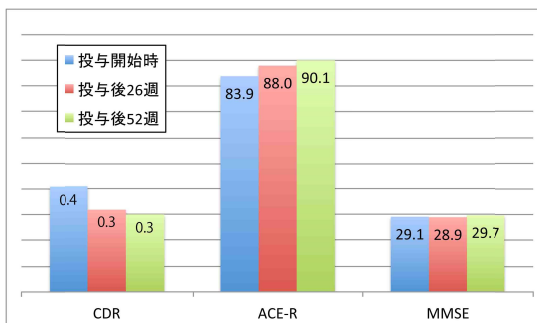
C：研究結果

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

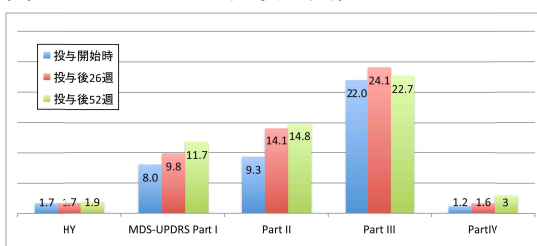
2：実用新案登録

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。中止例についても服用開始後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¹⁾

研究協力者：佐々木秀直¹⁾、加納崇裕¹⁾、北川まゆみ¹⁾

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¹⁾²⁾

研究協力者：荒木信之²⁾、山中義崇²⁾、山本達也²⁾、平野成樹²⁾
桑原 聡²⁾

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 α -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 α -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 PD 50 例 (平均年齢 67 ± 8 歳、罹病期間 1.6 ± 0.9 年、Hoehn and Yahr 重症度 1.7 ± 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¹⁾。OSIT - J では 12 種類のおいを同定させ、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²⁾。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_{R-R}) 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）、LH/HF 比を指標に用いた³⁾。

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 ± 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_{R-R} 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
$CV_{R-R}(\%)$	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_{R-R} 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。

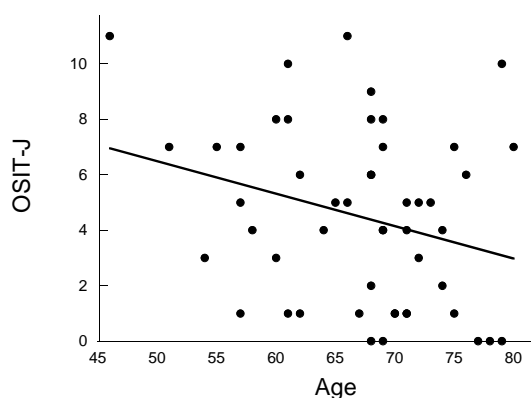


図 1 . OSIT-J の得点と加齢の関係

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 _{R-R} (%)	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 α -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⁴⁾。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 α -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^{5, 6)}や嗅球⁷⁾には α -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、 α -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 α -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 の得点の間で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/HF³⁾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 α -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⁸⁾。

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 α -シヌクレイン病理が出現するが^{4, 7)}、それよりも早く α -シヌクレイン病理は消化管壁在神経叢⁵⁾や嗅球⁷⁾に出現するとされる。このように α -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、 α -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 α -synuclein pathology in a patient with pure autonomic failure. *Neurol.* 2014;261:2451-2.

分担研究報告書

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。

3：その他

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¹⁾

研究協力者：吉澤浩志¹⁾、戸田晋央¹⁾

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が示唆されている。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 ± 1.9 点(平均 \pm SD)であった。OSIT-J の得点は 2.2 ± 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¹⁾

研究協力者：北園 久雄¹⁾，飯嶋 睦²⁾，大熊泰之³⁾

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、患者からインフォオ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、日常生活中における運動、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¹⁾

研究協力者：野田 和幸¹⁾、飯嶋 睦²⁾、織茂智之³⁾

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が確認された。

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、患者からインフォオ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¹⁾

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 α -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 α -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: α -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 α -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¹⁾

研究協力者：鎌田 幸子²⁾、大川 聡³⁾、三瓶 結¹⁾

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

分担研究報告書

のグルコース代謝の低下が示されている。認知症を発症するPDがDLB、ADの血流低下パターンをとるのか、またはそれ以外のパターンをとるのか、治療研究中の3例においても検討する。また、抑うつと認知症発症との関連も検討を要する。

E：結論

研究計画に従って3症例の経過を追跡中。

F：健康危険情報

なし

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

研究成果の刊行に関する一覧

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Sugeno N., Hasegawa T., Tanaka N., Fukuda M., Wakabayashi K., Oshima R., Konno M., Miura E., Kikuchi A., Baba T., Anan T., Nakao M., Geisler S., Aoki M., Takeda A.	K63-linked ubiquitination by Nedd4-1 facilitates endosomal sequestration of internalized alpha-synuclein	J. Biol. Chem.	289	18137 - 18151	2014
Miura E., Hasegawa T., Konno M., Suzuki M., Sugeno N., Fujikake N., Geisler S., Tabuchi M., Oshima R., Kikuchi A., Baba T., Wada K., Nagai Y., Takeda A., Aoki M., Takeda A.	VPS35 dysfunction impairs lysosomal degradation of alpha-synuclein and exacerbates neurotoxicity in a Drosophila model of Parkinson's disease.	Neurobiology of Disease	71	1-13	2014
Shoji Y., Nishio Y., Baba T., Uchiyama M., Yokoi K., Ishioka T., Hosokai Y., Hirayama K., Fukuda H., Aoki M., Hasegawa T., Takeda A., Mori E.	Neural substrates of cognitive subtypes in Parkinson's disease: a 3-year longitudinal study.	PLoS One	9	e110547	2014
Takeda A., Baba T., Kikuchi A., Hasegawa T., Sugeno N., Konno M., Miura E., Mori E.	Olfactory dysfunction and dementia in Parkinson's disease.	Journal of Parkinson's Disease	4	181-187	2014

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Stankovic I., Krismer F., Jesic A., Antonini A., Benke T., Brown RG., Burn DJ., Holton JL., Kaufmann H., Kostic VS., Ling H., Meissner WG., Poewe W., Semnic M., Seppi K., Takeda A., Weintraub D., Wenning GK.	Cognitive impairment in multiple system atrophy: A position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS multiple system atrophy (MODIMSA) Study Group.	Movement Disorders	29	857-867	2014
Grimaldi G, Argyropoulos GP, Boeheim A, Celnik P, Edwards MJ, Ferrucci R, Gales KJM, Groiss SJ, Hiraoka K, Kassavetis P, Lesage E, Manto M, Miall RC, Priori A, Sadnicka A, Ugawa Y, Ziemann U	Non-invasive cerebellar stimulation - a consensus paper.	Cerebellum	13(1)	121-138	2014
Matsuda S, Matsumoto H, Furubayashi T, Hanajima R, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y	The 3-second rule in hereditary pure cerebellar ataxia: a synchronized tapping study.	Plos One			(in press)
Matsuda S, Matsumoto H, Furubayashi T, Fukuda H, Hanajima R, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y.	Visual scanning area is abnormally enlarged in hereditary pure cerebellar ataxia	Cerebellum	DOI 10.1007/ s12311-0 14-0600- 5		2014
Matsuda S, Matsumoto H, Furubayashi T, Fukuda H, Emoto M, Hanajima R, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y	Top-Down but Not Bottom-Up Visual Scanning is Affected in Hereditary Pure Cerebellar Ataxia.	Plos One	DOI:10.1 371/jour nal.pone. 0116181		2014

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Watanabe T, Hanajima R, Shirota Y, Ohminami S, Tsutsumi R, Terao Y, Ugawa Y, Hirose S, Miyashita Y, Konishi S, Kunimatsu A, Ohtomo K	Bidirectional effects on inter-hemispheric resting-state functional connectivity induced by excitatory and inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation.	Hum Brain Mapping	35(5)	1896-905.	2014
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
Sasada S, Kato K, Kadowaki S, Groiss SJ, Ugawa Y, Komiyama T, Nishimura Y	Volitional walking via upper limb muscle-controlled stimulation of the lumbar locomotion center in man.	J Neuroscience	34(33)	11131-11142	2014

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Kashihara K, Kondo T, Mizuno Y, Kikuchi S, Kuno S, Hasegawa K, Hattori N, Mochizuki H, Mori H, Murata M, Nomoto M, Takahashi R, Terada A, Tsuboi Y, Ugawa Y, Yamamoto M, Yokochi F, Yoshii F, Stebbins GT, Tiley BC, Luo S, Wong L, apelle NR, Goetz CG, MDS-UPDRS Japanese Validation Study Group	Official Japanese Version of the International Parkinson and Movement Disorder Society–Unified Parkinson’s Disease Rating Scale: Validation Against the Original English Version.	Movement Disorders- Clinical Practice	1(3)	200-212,	2014
Enomoto H, Terao Y, Kadowaki S, Nakamura K, Moriya A, Nakatani-Enomoto S, Kobayashi S, Hanajima R, Ugawa Y	Effects of L-Dopa and pramipexole on plasticity induced by QPS in human motor cortex.	J Neural Transmission	(in press)		2015
WatanabeT, Hanajima R, Shirota Y, Ohminami S, Tsutsumi R, Shimizu T, Hayashi T, Terao Y, Ugawa Y, Katsura M, Kunimatsu A, Ohtomo K, Hirose S, Miyashita Y, Konishi S.	Effects of rTMS over presupplementary motor area on fronto-basal-ganglia network activity during stop-signal task.	J Neuroscience	(in press)		2015

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
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.	Neurobiology of Aging.	35	2656.e17-23	2014
Kamagata K, Tomiyama H, Hatano T, Motoi Y, Abe O, Shimoji K, Kamiya K, Suzuki M, Horii M, Yoshida M, Hattori N, Aoki S.	A preliminary diffusional kurtosis imaging study of Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging.	Neuroradiology.	56	251-8	2014
Mizuno Y, Nomoto M, Hasegawa K, Hattori N, Kondo T, Murata M, Takeuchi M, Takahashi M, Tomida T; on behalf of the Rotigotine Trial Group.	Rotigotine vs ropinirole in advanced stage Parkinson's disease: A double-blind study.	Parkinsonism and Related Disorders.	20(12)	1388-1393	2014
Saitoh Y, Fujikake N, Okamoto Y, Popiel HA, Hatanaka Y, Ueyama M, Suzuki M, Gaumer S, Murata M, Wada K, Nagai Y.	P62 Plays a Protective Role in the Autophagic Degradation of Polyglutamine Protein Oligomers in Polyglutamine Disease Model Flies.	Journal of Biological Chemistry.		[Epub ahead of print]	2014

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Nomoto M, Mizuno Y, Kondo T, Hasegawa K, Murata M, Takeuchi M, Ikeda J, Tomida T, Hattori N.	Transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	J Neurol.	261(10)	1887-93	2014
LV Kalia, AE Lang, L Hazrati, S Fujioka, ZK Wszolek, DW Dickson, OA Ross, V-M Van Deerlin, JQ Trojanowski, HI Hurtig, RN Alcalay, KS Marder, LN Clark, C Gaig, E Tolosa, J Ruiz-Martinez, J Marti Masso, I Ferrer, A Lopez de Munain, SM Goldman, B Schüle, J Langston, J Aasly, MT Giordana, V Bonifati, A Puschmann, M Canesi, G Pezzoli, A Maues de Paula, K Hasegawa, C Duyckaerts, A Brice, C Marras	Clinical correlations with Lewy body pathology in <i>LRRK2</i> -related Parkinson's disease.	JAMA neurology	72(1)	100-105	2015
Yokoyama T, Ishiyama M, Hasegawa K, Uchihara T, Yagishita	Novel neuronal cytoplasmic inclusions in a patient carrying SCA8 expansion mutation.	Neuropathology			2014

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Yokoyama T, Nakamura S, Horiuchi E, Ishiyama M, Kawashima R, Nakamura K, Hasegawa K, Yagishita S	Late onset GM2 gangliosidosis presenting with motor neuron disease: an autopsy case.	Neuropathology			2014
Tanaka Y, Tsuboi T, Watanabe H, et al.	Voice features of Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation.	Journal of Neurology	Epub ahead of print		2015
Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, et al.	Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	Epub ahead of print		2014
Mizutani Y, Nakamura T, Okada A, et al.	Hyposmia and cardiovascular dysautonomia correlatively appear in early-stage Parkinson's disease.	Parkinsonism Related Disorders	20 (5)	520-4.	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	20 (4)	409-14	2014

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
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)	157-61	2014
Matsushima M, Yabe I (corresponding author), Hirotani M, Kano T, Sasaki H.	Reliability of the Japanese version of the Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic Questionnaire.	Clinical Neurology and Neurosurgery	124	182-184	2014
Matsushima M, Yabe I, Uwatoko H, Shirai S, Hirotani M, Sasaki H.	Reliability of the Japanese version of the Berg Balance Scale.	Intern Med	53	1621-1624	2014
Yabe I, Ohta M, Egashira T, Sato K, Kano T, Hirotani M, Kunieda Y, Sasaki H	Effectiveness of zonisamide in patient with Parkinson's disease and various levodopa-induced psychotic symptoms.	Neurology and Clinical Neuroscience	2	201-203	2014
Hama Y, Yabe I, Wakabayashi K, Kano T, Hirotani M, Iwakura Y, Utsumi J, Sasaki H	Level of plasma neuregulin-1 SMDF is reduced in patients with idiopathic Parkinson's disease.	Neuroscience Letters	587	17-21	2015
Iijima M, Osawa M, Maruyama K, Uchiyama S, Kitagawa K	Adherence after overnight switching from immediate- to extended-release pramipexole in Parkinson's disease.	Advanced in Parkinson's disease	4	13-19	2015

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
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	9・2	e89327	2014
Kasai T, Tokuda T, Ishii R, Ishigami N, Tsuboi Y, Nakagawa M, Mizuno T, El-Agnaf OMA.	Increased α -synuclein levels in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease.	J Neurol.	261・6	1203-1209	2014
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 α -synuclein fibrils.	Neurobiology of Disease.	73C	244-253	2014
武田篤、馬場徹	パーキンソン病における嗅覚障害と扁桃体	クリニカルニューロサイエンス	32	659-661	2014
武田篤、菊池昭夫	シヌクレイノパチーの分子イメージング：脳内環境・維持機構と破綻がもたらす疾患研究	遺伝子医学MOOK	26	185-189	2014
吉岡勝、武田篤	パーキンソン病治療薬における剤形の使い分け	Brain Medical	26	75-82	2014
田中洋康、武田 篤	トピックス レビュー小体型認知症：アセチルコリンとドパミンのバランス説について	クリニシアン	61	1226-1231	2014
武田 篤	パーキンソン病に於けるコリン系と認知機能そして嗅覚低下	臨牀と研究	91	1534-1535	2014
谷口さやか、武田篤	パーキンソン病における prodromal phase の診断の進歩	Annual Review 神経		85-92	2015

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
大泉 英樹、武田 篤	医学と医療の最前線 神経変性疾患の発症前 診断	日本内科学会雑誌	104	323-329	2015
武田 篤	パーキンソン病講座 発症の要因	難病と在宅ケア	20	33-35	2015
谷口 さやか、武田 篤	【神経変性疾患への新 しい視点-プリオン仮 説】パーキンソン病、 Lewy 小体病および多 系統萎縮症 ヒトでの シヌクレイン伝播 (" 感染"?)と新たな治療戦 略	クリニカルニュー ロサイエンス	33	300-301	2015
村田美穂.	進化するパーキンソン 病診療	Prog.Med.	34	211-212	2014
村田美穂.	構音障害のリハビリテ ーションは有効か？ 「有効」の立場から	Frontiers in Parkinson Disease	7(1)	13-16	2014
山本敏之,村田美穂.編著	こうしょう！パーキン ソン症候群の摂食嚥下 障害	(アルタ出版)			2014
村田美穂.監修	スーパー図解 パーキ ンソン病	(株式会社法研)			2014
長谷川一子	Huntington 病と認知 障害	神経内科 80	80	24-33	2014
長谷川一子	新規ドパミンアゴニス トと既存薬の使い分け	Progress in Medicine	34	49-53	2014
長谷川一子, 下村登喜 夫, 高橋一司, 坪井義 夫	ドパミンアゴニスト徐 放性製剤の使い方とそ の治療戦略	Pahrma Medica	32	80-85	2014

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
長谷川一子	パーキンソン病	ENTONI	166	96-101	2014
長谷川一子	脊髄小脳変性症の症状と対応	難病と在宅ケア	20	44-48	2014
長谷川一子	首下がり症候群：遺伝性脊髄小脳変性症に伴う首沙汰離症候群－Machado-Joseph 病など	神経内科	81(1)	50-56	2014
長谷川一子	Huntington 病の症候・病態から新たな薬物療法まで	神経治療学	31(5)	552	2014
長谷川一子	パーキンソン病とパーキンソン病関連疾患	Brain Nursing	30	82-84	2014
長谷川一子	ハンチントン病	Brain Nursing	30	85-87	2014
堀内恵美子， 長谷川一子	パーキンソン病の振戦	治療（南山堂）	96	1585-1589	2014
長谷川一子	ハンチントン病	今日の治療指針		860-861	2014
長谷川一子	ジストニアの定義と分類	神経症候群 （日本臨床）	27	201-206	2014
長谷川一子	ドパ反応性ジストニア，芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症，セピアプテリン還元酵素欠損症，チロシン水酸化酵素欠損症，ピルボイル-テトラヒドロピオプテリン欠損症	神経症候群 （日本臨床）	27	232-239	2014

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
長谷川一子	Neurodegeneration with brain iron accumulation-1 NBIA 1	神経症候群（日本臨床）	27	284-288	2014
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
飯嶋 睦	パーキンソン病の嗅覚障害	Medical Science Digest	40	16-18	2014