

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者： 武田 篤（国立病院機構仙台西多賀病院）
3. 研究開発の成果

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、平成26年4月末までに204例のエントリーを完了した。前年度に引き続き、本年度も追跡調査を継続したが、これまでのデータ解析の結果、追跡期間が1.5年に達した症例（2015年6月末の時点で105例）に対して、中止例が21例（約20%）でイベント発生件数が5例（約5%）であった。先行研究では重度嗅覚障害のあるPDでは3年間で40%のイベント発生が見られたが、印象として観察期間終了間際にイベント発生が集中していた。これまでのイベント発生時期として1年以内が2/5、2年目が3/5になっており、先行研究と同様に追跡期間後半に向けてイベント発生件数が伸びて来る可能性はあるものの、このまま3年で追跡期間を区切ることにより、十分なイベント数の確保が困難となる可能性が否定できない。本研究の最大の目的はドネペジルの先行投与（嗅覚低下時点での投与）により認知症の発症を遅らせることが安全にできると言うことを検証することであり、イベント発生数が少なく、差異を統計的に検証できないことになると本試験自体の意味もなくなってしまう可能性もある。以上から、追跡期間を3年から4年間に延長する研究計画の修正を申請し、平成27年11月1日付けで追跡期間を3年間から4年間とする研究計画の変更が受理された。

平成27年度末時点で、エンドポイント到達例が10例、中止例が41例（試験薬投与開始前3例、開始後38例）それぞれ報告されている。今までのところ21件（17例）に重篤な有害事象が発生している。うち13件については試験薬との因果関係が無いと判断された。8件については試験薬との因果関係が否定できないと判断されたが、7件はその後問題なく回復し、1件は経過フォロー中である（くも膜下出血）。現在残りの153例について継続して経過を観察中である。