

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09360

研究課題名(和文) 水素水飲水によるパーキンソン病に対する多施設共同無作為化2重盲検試験

研究課題名(英文) Randomized double blind multi center trial of hydrogen water for Parkinson's disease

研究代表者

頼高 朝子(Yoritaka, Asako)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：90245720

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：水素分子はパーキンソン病(PD)疾患モデル動物のドパミン神経細胞の減少を抑制した。この事実を基にレボドパ内服中のPD患者に対して水素水を48週間飲水させた無作為化二重盲検試験でその症状を改善させた。初期及び進行例を含めたPD患者に対象拡大し72週に延長し、無作為化二重盲検並行群間試験を14施設で実施した。レボドパ未内服の患者を含めた178例を登録し、水素水群91例とプラセボ群86例に試験水を1日1L飲水した。水素水による有害事象は認めなかった。主要評価であるPD評価スケールの開始時から72週目までの変化量は水素水群とプラセボ群で統計学的な有意差は認めず、有効性は認めなかった。

研究成果の概要(英文)：Oxidative stress is involved in Parkinson's disease (PD) progression. Hydrogen (H₂)-water reduced oxidative stress and dopaminergic neuronal cell loss in a PD model. We previously performed a randomized double-blind study where drinking H₂-water for 48 weeks led to significant improvement in PD patients treated with levodopa. To confirm this result using a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial. One hundred and seventy-eight participants with PD (154 taking levodopa and 24 not taking levodopa) were enrolled in 14 hospitals. Participants drank 1000 ml of H₂-water or placebo water per day. The changes in total Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) score from baseline to the 72nd week were used as the primary endpoint. There were no significant differences (t-test; p > 0.05) in the total UPDRS score between the H₂-water and placebo groups. H₂-water was safe; however, H₂-water did not show a beneficial effect in PD patients.

研究分野：脳神経内科

キーワード：パーキンソン病 水素水 酸化ストレス 多施設共同無作為化二重盲検試験

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病はアルツハイマー病に次ぐ神経変性疾患であり、10万人に150人が発症する。多くの薬剤により運動症状は改善したが、運動合併症や非運動合併症により、生活は障害されている。副作用のない治療薬の開発が待たれている。パーキンソン病は酸化ストレスが病因に何らかの関与があるという傍証が多数報告されている。酸化ストレスを減じる治療法はビタミン E をはじめとして試みられているが多施設共同試験で効果を得られたものはない。脳虚血再灌流モデル動物の活性酸素腫であるヒドロキシラジカルを「水素分子 (H₂)」は、選択的に還元して細胞障害を保護した。パーキンソン病疾患モデル動物のドパミン神経細胞の減少を水素分子は抑制した。この事実をもとに研究責任者は、レボドパ内服中の少数のパーキンソン病患者に対して、水素分子を飽和させた水素水 1 リットルを 48 年間飲水させる無作為化二重盲検試験でその症状を改善させた*。

* Yoritaka A, et al. Pilot study of H₂ therapy in Parkinson's Disease: A Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial. Movement Disord 2013; 28:836-9.

2. 研究の目的

上記パイロット試験から、本研究では初期及び進行例を含めたより多くのパーキンソン病患者に対象を拡大し、飲水期間も 48 週から 72 週間に延長し、水素水のパーキンソン病に対する進行抑制効果、症状改善効果、安全性を多施設で評価した。特に初期の患者で有効性が確認されれば、疾患修飾作用があることを示唆することもできる。無作為化二重盲検並行群間多施設共同試験で実施することにより学術的に高い客観性で明確な有効性の提示という目標とし、パーキンソン病患者の症状の改善を目指した。

3. 研究の方法

(1) 対象患者の登録: Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) のガイドラインに従い無作為化二重盲検プラセボ並行群間 (1:1) 試験を行った。

パーキンソン病と診断された患者 (UK Brain Bank 診断基準)

レボドパ製剤、アゴニスト、他制限薬に入る抗パーキンソンニズム薬のいずれも 8 週間以内に変更、追加していないこと (薬剤の規定有)

Modified Hoehn & Yahr 重症度 (H & Y) が 5 度の重度の患者は除く

認知症がないこと (MMSE で 25 点以上であること) 嚥下障害がないこと等

開始時の 8 週前の抗パーキンソン治療薬に変更がないこと

上記患者、および除外基準に合致しない患者に対し書面にて同意を得られた患者を登録した。

(2) 評価

主要評価項目

水素水治療前と 72 週後の評価スケールである Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) 合計スコアの変化量として t-test を行った。評価は Intention to Treat とした。

副次的評価項目

開始時、8 週後、24 週後、48 週後、72 週後及び終了後 8 週のそれぞれ時点での水素水治療前との UPDRS 合計スコアの変化、H & Y 重症度の変化。患者アンケートである PDQ-39 の変化量とした。

抗パーキンニズム薬・制限薬の追加増量により試験終了となるまでの期間を生存確率曲線で Log-Rank test を行った。

安全性評価

血液検査、有害事象を確認する。

観察時期	開始時	8 週後、24 週後、48 週後、72 週後又は終了時	終了後 8 週
同意取得、選択基準、除外基準			
UPDRS、Hoehn & Yahr stage PDQ-39			
血液検査			
身体所見			
有害事象			

(3) 試験方法: 二重盲検化しそれぞれの自宅に試験水を送付し、毎日 1 リットルの試験水を飲水する。全員のデータを固定したのち盲検を解除した。割り付けは年齢 (65 歳で分ける) とレボドパ治療の有無により分けた。

(4) 試験水: 水素水は「水素水 7.0」(エコモインターナショナル社製・MiZ 株式会社提供)にて作成、水素濃度は作成時 7.0ppm とした。500ml のペットボトル内に専用のキットを用い作られた。プラセボ水には使用済みのキットを使用し、水の中の酸素濃度を水素水と同じにするため一般の飲料水のペットボトルで用いられる窒素を充填した。500ml のペットボトルを 1 日 2 本ずつ飲水した。開栓すると水素が減少するため、開栓して 3 時間以内に飲水するようにした。

(5) 試験登録: UMIN000010014 に登録した。

(6) 倫理審査: 2013 年 12 月の順天堂大学医学部附属順天堂医院病院倫理審査委員会で承認された。

4. 研究成果

(1) 開始時の臨床所見

以下の 14 施設で、178 例のパーキンソン病患者を登録し試験を行った。

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科、順天堂大学医学部附属静岡病院 脳神経内科、順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科、順天堂大学医学部附属練馬病院 脳神経内科、順天堂大学医学部附属越谷病院 神経内科、岩手医科大学附属病院 神経内科、青森県立中央病院 脳神経センター、秋田県

立脳血管研究センター 神経内科、名古屋大学医学部附属病院 神経内科、洛和会みささぎ病院 神経内科、福岡大学医学部病院 神経内科、あべ神経内科クリニック、北野病院 神経内科、東京臨海病院 神経内科。
 登録時の 178 名の臨床所見、治療内容は本研究のプロトコールと合わせて BMC Neurology 2016; 16:66 に記載した。男性 85、女性 93 例、年齢 64.2 ± 9.2 (平均 ± 2 SD) 歳、罹病期間 6.8 ± 4.5 年、レボドパ 1 日内服量 344 ± 202.8mg、H & Y 2.1 ± 0.6、UPDRS 23.7 ± 11.8、PDQ-39 34.4 ± 24.2 の患者を 2013 年 4 月から 2015 年 9 月までに登録した。
 評価の全例の評価終了は 2017 年 4 月 27 日、盲検解除は 2017 年 6 月 25 日であった。
 図 1 に登録患者のフローチャートを示した。

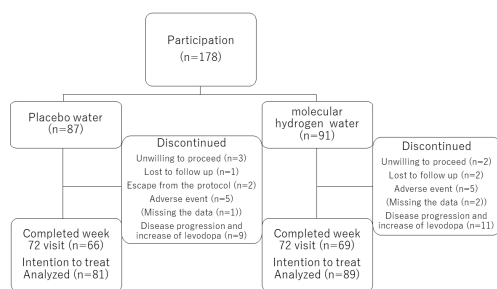


図 1 登録患者のフローチャート
 水素水群は 91 例、プラセボ水群は 87 例、年齢はそれぞれ、63.8 ± 9.5 歳、64.7 ± 8.9 歳、罹病期間は 6.6 ± 4.3、6.7 ± 4.5 年、男女は、49 : 42、36 : 51、レボドパ内服患者 85.7%、87.4%、レボドパ 1 日内服量 342.9 ± 209.1mg、341.1 ± 190.6mg、ウェアリングオフ有する割合 32.2%、33.0%、H & Y 2.0 ± 0.6、2.0 ± 0.7、UPDRS 総計 24.3 ± 11.8、23.3 ± 12.1、UPDRS part III(運動能力) 15.4 ± 7.9、15.3 ± 8.2、PDQ-39 総計 35.3 ± 25.2、33.5 ± 23.3 と 2 群間で開始時 0 週目の臨床所見に有意差は認めなかった。

(2) 忍容性と安全性評価

11 例の水素水群と 9 例のプラセボ水群が病状の進行のためにレボドパを増量するなどして脱落した。有害事象(AE) は表 2 のとおり

表 2 有害事象

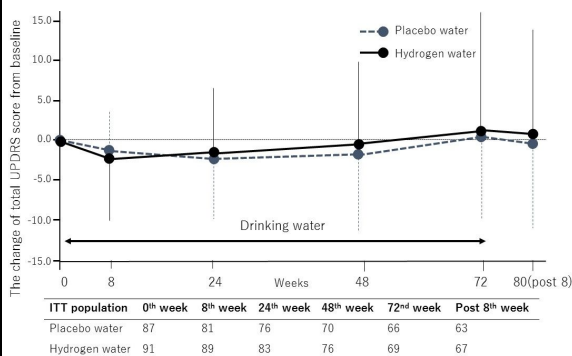
Characteristic	Placebo water	H2-water
	n = 87	n = 91
Patients with any AEs	9	6
Patients with any severe AEs	2	3
Patients who discontinued test owing to any AEs	5	5
Malignant tumor (discontinued)	1 (1)	2 (2)
Dyskinesia	2	1
Fall (discontinued)	1 (1)	0
Bone fracture (discontinued)	1	1 (1)
Pollakisuria (discontinued)	1 (1)	0
Rhabdomyolysis (discontinued)	0	1 (1)
Pneumonia (discontinued)	1 (1)	0
Renal disturbance (discontinued)	1 (1)	0
Hepatic disturbance	1	0
Phlegmone (discontinued)	0	1 (1)

であるが、水素水自体による有害事象は認めなかった。

(3) 効果

主要評価項目

図 2 開始時から各評価時の UPDRS 総計の変化量



開始時から 72 週目の UPDRS 総計の変化は水素水群 1.6 ± 14.0、プラセボ水群 0.8 ± 9.6 と両群間に有意差 (t-test; p = 0.939, ANOVA; p = 0.538) は認めなかった。

副次的評価項目

UPDRS の part II、part III、H & Y 重症度、PDQ-39 の変化量は二群間で差はみられなかった。小グループに分けて検討した。以下順に水素水群：プラセボ水群で示す。

男性 4.5 ± 11.4 : 3.5 ± 6.5、
 女性 -1.8 ± 16.0 : -0.7 ± 10.8、
 65 歳未満 4.0 ± 14.3 : 0.8 ± 9.1、
 65 歳以上 -0.8 ± 13.4 : 0.9 ± 10.2、
 レボドパ未内服群 -0.4 ± 11.9 : 7.0 ± 6.8、
 レボドパ内服群 1.9 ± 1.9 : -0.1 ± 9.7、
 H & Y 重症度 2 未満の初期の患者 28 例 4.3 ± 18.1 : 5.6 ± 6.9
 H & Y 重症度 3 以上の 22 例 -1.7 ± 18.9 : 5.8 ± 17.8

これら全てにおいて有意差を認めず効果は得られなかった。重症化によるプロトコールからの脱落は Kaplan-Meier, Log-rank test にて有意差は認めなかった。

(4) 考察

72 週間の毎日 1 リットルの水素水する多施設共同二重盲検無作為化並行群間試験は前回のパイロット試験より早期の患者を含め、より長い期間で試験を行ったが、前回試験で得られたような、パーキンソン病に対する効果は認めなかった。また、初期の患者に限った分析でも改善効果は認めず、疾患修飾効果は得られなかった。一方、プラセボ群、水素水群とも UPDRS で開始時から 3 点の悪化にとどまっていた。これまでのパーキンソン病の治療薬を目的とした多施設共同試験のプラセボ群をみると DATATOP study の 2 か月目で

14.0点、QE3 trialが16か月目で6.9点、pioglitazone studyが44週で5.3点の悪化であった。パーキンソン病患者の飲水量を調査した大塚らの報告によると1日341 ± 209 ml とパーキンソン病がない人に比べ有意差をもって250mlも少ない。1リットルの飲水をするのが何らかの効果があつた可能性はある。飲水量を増量したことにより便秘を改善し腸内環境を改善させ薬剤の吸収を改善させている可能性はあるが、特に証明はしていない。

本試験の限界としては、パーキンソン病の薬剤が効いている時間であるON時間の評価のみに限り、薬剤が効いていないOFF時間の評価は行っていないこと、超早期のパーキンソン病は登録できていないことである。本試験のプラセボ水は水素水と見た目ではわからないようにしているため、使用済みキットをペットボトルの中に水素水ボトルと同じように挿入してある。このため、わずかに水素分子が混入している可能性を疑い、名古屋大学医学系研究科神経遺伝情報学・大野欽司、伊藤美佳子氏に依頼し測定した。0.16 ± 0.16 ppm (n = 30) (oxidation reduction potential (ORP) method using ENH-1000 (Trustlex Inc., Osaka, Japan)) とプラセボ水としては問題のないレベルと判断した。

結論

水素水1日1リットルの飲水はパーキンソン病の患者さんに安全ではあるものの改善効果は認めなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

共著者は20名以上になるので割愛しました。

[雑誌論文](計2件)

Yoritaka A, et al. 他21名 A randomized double-blind multi-center trial of hydrogen water for Parkinson's disease: protocol and baseline characteristics. BMC Neurol 2016;16:66 DOI 10.1186/s12883-016-0589-0. 査読あり

Yoritaka A, et al. 他24名 A randomized double-blind multi-center trial of hydrogen water for Parkinson's disease. Movement Disorders. In press. 査読あり

[学会発表](計8件)

Yoritaka A et al. A randomized double-blind multi-center trial of hydrogen water for Parkinson's disease: protocol and baseline characteristics. 第57回日本神経学会学術大会 2016年5月18日-21日

頼高朝子、他21名ら .A randomized

double-blind multi-center trial of hydrogen water for Parkinson's disease: protocol and baseline characteristics. シンポジウム 分子状水素医学生物学会設立記念大会 2016年5月28-29日 横浜

頼高朝子 水素水のパーキンソン病に対するパイロット試験 水素水治療の可能性 第16回日本抗加齢学会総会ランチョンセミナー 水素水の可能性を考える! -最先端研究から日常生活への取り入れ方まで- 2016年6月10-12日 横浜

Asako Yoritaka, 他23名. A randomized double-blind multi-center trial of hydrogen water for Parkinson's disease. 23rd World Congress of Neurology 2017年9月16-21日 京都

Yoritaka A, et al. 他24名. A randomized double-blind multi-center trial of hydrogen water for Parkinson's disease Advances in Alzheimer's and Parkinson's therapies (AAT-AD/PD) 15-18 March 2018 Torino Italy

他5件 特に最終結果が出てからは4件学会にて報告し公布に努めた。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

頼高朝子 (Yoritaka, Asako)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号: 90245720

(2) 研究分担者

深江治郎 (Fukae, Jiro)
福岡大学・医学部・准教授
研究者番号: 10338395

渡辺宏久 (Watanabe, Hirohisa)
名古屋大学・医学部・特任教授
研究者番号: 10378177

三輪英人 (Miwa, Hideto)
順天堂大学・医学部・先任准教授
研究者番号: 50231626

志村秀樹 (Shimura, Hideki)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号: 50286746

河尻澄宏 (Kawajiri, Sumihiro)
順天堂大学・医学部・助教
研究者番号: 30445522

下泰司 (Shimo, Yasushi)
順天堂大学・医学部・先任准教授

研究者番号： 70286714

前田 哲也 (Maeda, Tetsuya)
岩手医科大学・医学部・准教授
研究者番号： 70359496

大塚 千久美 (Maeda, Tetsuya)
岩手医科大学・医学部・講師
研究者番号： 40364343

山田 大介 (Yamada, Daisuke)
順天堂大学・医学部・助教
研究者番号： 30757539

(3)連携研究者
なし

(4)研究協力者
富山誠彦 (Tomiyama Masahiko)
青森県立中央病院

阿部隆志 (Abe, Takashi)
あべ神経内科クリニック

平沢基之 (Hirasawa, Motoyuki)
東京臨海病院

木原武士 (Kihara, Takeshi)
洛和会みささぎ病院

斎木英資 (Saiki, Hidemoto)
北野病院

鈴木千賀子 (Suzuki, Tikako)
Karolinska Institutet Medical University
Department of Molecularmedicine

風間明日香 (Kzama, Asuka)
希望病院

大野 欽司 (Ohno, Kinji)
名古屋大学・医学部・教授

伊藤美佳子 (Ito, Mikako)
名古屋大学・医学部・講師