

授与番号	甲第 1834 号
------	-----------

論文内容の要旨

パーキンソン病における骨粗鬆症の発症病態に関する骨代謝関連検査を用いた臨床的検討
(鈴木啓生, 大浦一雅, 山原可奈子, 金正門, 田口啓太, 高橋海, 高橋健太, 岩岡和博, 前田哲也)

(岩手医学雑誌 72 巻, 4 号 2020 年 10 月掲載予定)

I. 研究目的

パーキンソン病(Parkinson's disease, PD)は運動症状を主徴とする神経変性疾患である。これらに起因する易転倒性に加え, PD では骨塩量が低下しているため骨折の危険性が高い。骨粗鬆症は, 筋力低下や低栄養, 運動不足が発症リスクであり, PD の病態自体に関わらず加齢による運動機能低下や栄養障害などが PD の骨粗鬆症に関与していると考えられる。一方で, PD における骨粗鬆症の背景病態として, 血中活性型ビタミン D ($1\alpha, 25$ -dihydroxy vitamin D, VD) 低下と高カルシウム(calcium, Ca)血症による代償性副甲状腺機能低下症などの代謝異常の報告があり, 骨粗鬆症には PD 自体の病態の関与も示唆される。しかし, これまで運動障害や加齢などの交絡因子を除外した検討の報告はない。本研究では骨密度測定と骨代謝関連血液マーカーを用いて PD における骨粗鬆症の病態を明らかにすることを目的とした。

II. 対象と方法

対象は岩手医科大学医学部附属病院及び内丸メディカルセンター外来通院あるいは入院中の PD 及び慢性期脳血管障害(cerebrovascular disease, CVD)患者とし, 前向きに連続症例として登録した。両群で年齢と性別, 罹病期間を調査し, PD 群では movement disorder society version unified PD rating scale (MDS-UPDRS) および Hoehn and Yahr (H&Y) 重症度も評価した。栄養状態と日常生活活動度(Activity of daily life, ADL)の指標として modified Rankin Scale (mRS)と body mass index (BMI)も評価した。骨代謝関連血液マーカーは, 骨形成指標として骨型アルカリフォスファターゼ, 低カルボキシル化オステオカルシン, インタクト I 型プロコラーゲン-N-プロペプチドを測定した。骨吸収指標には I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド(type I collagen cross-linked N-telopeptide, NTX), 酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ 5b (tartrate-resistant acid phosphatase 5b, TRACP)を測定した。その他総ホモシステイン, VD, インタクト副甲状腺ホルモン, イオン化カルシウム, Ca, 無機リンを測定した。骨密度は二重エネルギー X 線吸収測定法による骨密度測定法により第 2-4 腰椎正面と両側大腿骨頸部を測定した。若年成人平均値(young adult mean, YAM)を算出し, YAM 値 70%未満を骨粗鬆症を有する群とした。

III. 研究結果

1. 臨床背景:両群とも 50 例の患者を登録. 両群間で性別, 年齢, BMI, mRS に有意差は認めなかった.
2. 両群の骨代謝関連血液マーカー:TRACP が PD 群では CVD 群に比して高値であった ($p=0.0191$). VD は PD 群では CVD 群に比して低値であった ($p<0.001$).
3. 両群の骨密度:腰椎, 両側大腿骨頸部のいずれの部位も PD 群が CVD 群に対して低値であった ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.0027$).
4. PD 群における骨粗鬆症の有無による比較:骨粗鬆症を有する PD 群は有さない PD 群と比較して女性が多く ($p<0.001$), BMI 低値 ($p<0.001$), MDS-UPDRS part IV 高値 ($p=0.0117$), H&Y 重症度が高度 ($p=0.0065$) であり, NTX ($p<0.001$) および TRACP ($p=0.004$) が有意に高値であった.
5. 骨粗鬆症を有する PD 群および CVD 群の比較:骨粗鬆症を有する患者数は PD 群が有意に多かった ($p<0.001$). 両群の比較では, 臨床背景項目では有意差は認めなかった. 骨代謝関連血液マーカーでは, VD が PD 群で有意に低値を認めた ($p=0.032$).

IV. 結 語

骨粗鬆症における PD 自体の病態の関与について解明するために, 疾患対照群として CVD を設定し, 性別や年齢などの臨床背景を一致させて交絡因子を除外した上で, 骨密度と骨代謝関連マーカーを用いて比較試験を行った. ADL の指標とした mRS も両群で有意差を認めず, 運動機能を一致させた状態での比較においても PD は有意に骨粗鬆症が多いことが明らかとなった. また, PD では骨吸収マーカーである TRACP の上昇と, VD の低下を認め, PD における骨粗鬆症の病態には骨吸収の亢進と VD 低下に関連する骨形成不全の関与が示唆された. また, 骨粗鬆症を有する PD では MDS-UPDRS part IV が高値であり, 臨床重症度も骨粗鬆症に関与することが示唆された. 病態を明らかにすることで PD の骨折防止に向けた治療介入に有益であると考えられた.

論文審査担当者

主査 教授 村上 秀樹 (整形外科学講座)

副査 教授 土井田 稔 (整形外科学講座)

副査 講師 工藤 雅子 (内科学講座：神経内科・老年科学分野)

骨粗鬆症におけるパーキンソン病自体の病態の関与について解明するために、疾患対照群として慢性期脳血管障害を設定し、性別や年齢などの臨床背景を一致させて交絡因子を除外した上で、骨密度と骨代謝関連マーカーを用いて比較試験を行った。ADLの指標としたmRSも両群で有意差を認めず、運動機能を一致させた状態での比較においてもパーキンソン病は有意に骨粗鬆症が多いことが明らかとなった。また、パーキンソン病では骨吸収マーカーであるTRACPの上昇と、Vitamin Dの低下を認め、パーキンソン病における骨粗鬆症の病態には骨吸収の亢進とVitamin D低下に関連する骨形成不全の関与が示唆された。また、骨粗鬆症を有するパーキンソン病ではMDS-UPDRS part IVが高値であり、臨床重症度も骨粗鬆症に関与することが示唆された。病態を明らかにすることでパーキンソン病の骨折防止に向けた治療介入に有益であると考えられた。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

対照群として慢性期脳血管障害を選択した理由は、骨粗鬆症に対するADLの影響を取り除き運動機能を一致するためであった事、パーキンソン病自体にVitamin Dの代謝異常が関連している可能性があることなど、試問に対して的確な回答が得られた。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

参考論文

- 1) Van den Bos F, Speelman AD, Samson M, et al.: Parkinson's disease and osteoporosis. *Age Ageing* 42, 156-162, 2013.
- 3) Bezza A, Ouzzif Z, Naji H, et al.: Prevalence and risk factors of osteoporosis in patients with Parkinson's disease. *Rheumatol Int* 28, 1205-1209, 2008.
- 3) Abou-Raya S, Helmii M, Abou-Raya A.: Bone and mineral metabolism in older adults with Parkinson's disease. *Age Ageing* 38, 675-680, 2009.
- 4) Newmark HL and Newmark J: Vitamin D and Parkinson's disease-a hypothesis. *Mov Disord* 22, 461-468, 2007.