

Original

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

岩手医科大学医学部, 内科学講座神経内科・老年科分野

(Received on January 17, 2020 & Accepted on February 14, 2020)

要旨

パーキンソン病における骨粗鬆症は骨折のリスクのため予防が重要である。骨代謝は性別, 年齢, 栄養状態や活動度に影響される。パーキンソン病は運動障害が主徴であり, これらを一致させた上で比較が必要だが, 同様の検討はない。本研究は慢性期脳血管障害を疾患対照とし, 骨密度と骨代謝マーカーを用いて病態を検討した。両群 50 例を前向きに登録した。パーキンソン病は骨密度低値, 酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ高値, 血清総ホモシステイン高値, 活性型ビタ

ミン D 低値であった。骨粗鬆症を有する両群間比較ではパーキンソン病は活性型ビタミン D 低値であった。パーキンソン病で骨粗鬆症を有する群はない群より女性が多く, body mass index 低値, 臨床重症度高値, 1 型コラーゲン架橋 N-テロペプチドと酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ高値であった。パーキンソン病の骨粗鬆症の病態には一般的リスクに加え骨吸収亢進とビタミン D 関連骨形成不全, パーキンソン病自体の重症度の関与が示唆された。

Key words : Parkinson's disease, osteoporosis, bone mineral density, bone turnover marker, movement disorder

I. 緒 言

パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) は振戦, 無動, 筋強剛, 姿勢保持障害などの運動症状を主徴とする神経変性疾患である。高齢者に好発するため, 社会の高齢化に伴って増加の一途を辿っており, 世界的にも急激な増加が想定されている¹⁾。治療にはドパミン補充療法が確立され²⁾, 重症化率および生命予後は著明に改善した³⁾。多くの治療薬が現在も開発されている一方で, 病気の進行とともにドパミン抵

抗性の体軸症状や姿勢保持障害が顕在化することも知られるようになった。パーキンソン病において, これらに起因する易転倒性⁴⁻⁸⁾は骨折の危険因子であり, 日常生活活動度 (Activity of daily life, ADL) のみならず生活の質 (Quality of life, QOL) にも大きな影響を及ぼす^{9, 10)}。また PD 患者は一般人と比較して骨塩量が低下していることが報告されている¹¹⁾。骨粗鬆症も骨折の危険因子である¹²⁻¹⁴⁾ことから, PD 患者は転倒・骨折の危険が高い疾患であるといえる。一般に, 骨粗鬆症は加齢とともに増加し, 運動機能の低下を招くとされる¹⁵⁾。女性では特に骨粗鬆症の発症リスクが高く, 大腿骨頸部骨折の

Corresponding author: Yoshio Suzuki
345 def@gmail.com

表 1. 本研究で用いた骨代謝関連血液マーカーの基準値

骨形成指標		
BAP (μg/l)	男性 : 3.7 - 20.9	女性 : 3.8 - 22.6
UCOC (ng/ml)	4.50 未満	
iPINP (ng/ml)	男性 : 18.1 - 74.1	女性 : 26.4 - 98.2
骨吸収指標		
NTX (nmolBCE/l)	男性 : 9.5 - 17.7	女性 : 10.7 - 24.0
TRACP (mU/dl)	120 - 590	
その他の指標		
tHcy (nmol/ml)	3.7 - 13.5	
VD (ng/ml)	欠乏 : 20.0 未満	不足 : 20.0 - 29.9
iPTH (pg/ml)	10 - 65	
iCa (mg/dl)	2.4 - 2.7	
Ca (mg/dl)	8.5 - 10.2	
iP (mg/dl)	2.4 - 4.3	

BAP, bone specific alkaline phosphatase; UCOC, undercarboxylated osteocalcin; iPINP, intact type I procollagen N-terminal propeptide; NTX, crosslinked N-telopeptide of type I collagen; TRACP, tartrate-resistant acid phosphatase 5b; tHcy, total homocysteine; VD, 1 α , 25-dihydroxy vitamin D; iPTH, intact parathyroid hormone; iCa, ionized calcium; Ca, calcium; iP, inorganic phosphate.

頻度も高いことがガイドラインにも記されている¹⁵⁾。骨粗鬆症には筋力低下や低栄養状態が関連し¹⁶⁻¹⁸⁾、運動不足もまた骨粗鬆症の主要な発症リスクとされている¹⁹⁾。そのためPD患者ではPD自体とは無関係に、運動機能低下や加齢による運動不足あるいは栄養障害などが二次的に骨粗鬆症の発症リスクとなっている可能性が考えられる。過去には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 α , 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と^{20, 21)}、高ホモシステイン (total homocysteine, tHcy) 血症²²⁾が報告されている。これらの結果はPDにおける骨粗鬆症にはPD自体の病態が関与している可能性を示唆している。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て行われた検討は報告されていない。

一般的に、骨粗鬆症の評価には二重エネルギー X 線吸収測定法 (dual energy X-ray absorptiometry, DXA) 法による X 線を用いた

骨塩量測定、すなわち骨密度測定が広く用いられている。また近年、骨代謝に関連する血液マーカーが複数開発され臨床の場で測定可能となっている (表 1)。これらは骨形成および骨吸収の状態を反映することから、わが国の骨粗鬆症ガイドラインにも骨代謝の病態評価に有用であると記されている¹⁵⁾。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. 研究材料および方法

対象は岩手医科大学医学部附属病院および附属内丸メデイカルセンター外来通院あるいは入院中のPD患者および慢性期脳血管障害 (cerebrovascular disease, CVD) 患者とし、それぞれ前向きに連続症例として登録した。本研究では、骨代謝に対する運動機能レベルの差による影響を除くために疾患対照群を設定し、疾患にはPD群と同程度の運動機能レベルを有すること、神経変性疾患以外であること、PDと

同程度に頻度が高いことを満たす神経疾患としてCVDを選択した。

動員規準について、PDでは、1) 年齢20歳以上のもの、2) 英国PD協会ブレインバンクの診断クライテリア²³⁾を満たすもの、3) minimal state examination (MMSE) が23点以上のもの、4) 治療薬の使用の有無や内容は問わないが投与開始されてから現在までの服用期間および用量が明確であるもの、5) 罹病期間が年単位で特定できているもの、6) 試験開始2週間前より治療内容が変更されていないもの、7) wearing offの有無やHoehn & Yahr (H&Y)重症度は問わない、8) 文書による同意が得られているもの、とした。CVDでは、1) 年齢20歳以上のもの、2) 治療薬の投与が開始されてから現在までの服用期間および用量が明確であるもの、3) 最終脳卒中から3ヵ月以上経過し明らかな再発のないもの、4) 試験開始2週間前より治療内容が変更されていないもの、5) 文書による同意が得られているもの、とした。除外基準として、PD群では、1) その他の神経疾患によるパーキンソニズムを呈するもの、2) 骨粗鬆症治療薬の使用歴があるもの、3) 研究に同意が得られなかったもの、とし、CVD群では、1) その他の神経疾患を有するもの、2) 骨粗鬆症治療薬の使用歴があるもの、3) 研究に同意が得られなかったものと設定した。

臨床背景として、両群で年齢と性別、罹病期間を調査し、PD群では加えて臨床重症度をmovement disorder society version unified PD rating scale (MDS - UPDRS) およびHoehn and Yahr (H&Y)重症度を用いて評価した。また栄養状態の指標としてbody mass index (BMI)を、日常生活での運動機能レベルの指標としてmodified rankin scale (mRS)を用いて両群を評価した。

本研究では以下の骨代謝関連血液マーカーを測定した。骨形成指標として骨型アルカリフォスファターゼ (bone specific alkaline phosphatase, BAP)、低カルボキシル化オステ

オカルシン (undercarboxylated osteocalcin, UOC), インタクトI型プロコラーゲン-N-プロペプチド (intact type I procollagen N-terminal propeptide, iPINP)を用いた。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)を用いた。その他の骨代謝関連指標として、血漿総ホモシステイン (tHcy)、活性型ビタミンD (VD)、インタクト副甲状腺ホルモン (intact parathyroid hormone, iPTH)、イオン化カルシウム (ionized calcium, iCa)、カルシウム (Ca)、無機リン (inorganic phosphate, iP)を用いた。血液採取は肘静脈から通常の静脈採血と同様の手法で行い、採取後速やかに血漿、血清を分離 (室温, 3000rpm, 1100g, 10分間)、測定までの期間は-80℃に保管した。測定は株式会社エスアールエル (新宿区, 東京) で一括して行った。骨密度測定には米国Norland社製XR-26 (Norland Co., White Plains, NY)を用い、DXA法により第2 - 4腰椎正面と両側大腿骨頸部の2ヵ所で測定した。得られた骨密度について若年成人平均値 (young adult mean, YAM)を算出し、骨粗鬆症予防と治療ガイドライン2015年版²¹⁾に基づき、両群ともにYAM値70%未満を骨粗鬆症を有する群とした。

結果については以下のように統計学的に解析した (Excel統計2018, BellCurve, SSRI, 新宿区, 東京)。PD群とCVD群の性差の比較には χ 二乗検定を用いた。また両群間の年齢, BMI, mRS, 骨密度, 骨代謝関連血液マーカーの比較には年齢, BMI, mRSを共変量として補正したANCOVA解析を用いた。PD群の中で骨粗鬆症の有無によるMDS-UPDRSとH&Y重症度の比較にはt検定を用いた。PDあるいはCVDの各群の臨床背景項目と骨密度および骨代謝関連血液マーカーの相関検定にはスピアマンの順位相関係数を用いた。全ての解析で有意水準を両

表 2. 臨床背景の比較

	PD 群	CVD 群	p 値
性別 (男性 : 女性)	27 : 23	32 : 18	0.269
年齢 (歳)	66.3 ± 10.5	70.2 ± 8.2	0.054
BMI (kg/m ²)	23.2 ± 3.4	24.4 ± 2.6	0.070
罹病期間 (年)	7.1 ± 4.3	8.6 ± 6.3	0.138
mRS	1.9 ± 0.9	1.6 ± 0.8	0.084
MDS-UPDRS, total	38.6 ± 16.7		
part I	7.5 ± 3.8		
part II	9.2 ± 6.6		
part III	20.3 ± 12.0		
part IV	1.7 ± 2.5		
H & Y stage	2.6 ± 0.8		
stage 1 (n)	5		
stage 2 (n)	15		
stage 3 (n)	26		
stage 4 (n)	4		

数値は平均値 ± 標準偏差を表す。

PD, Parkinson's disease; CVD, cerebrovascular disease; BMI, body mass index; mRS, modified Rankin scale; MDS-UPDRS, movement disorder society version unified PD rating scale; H&Y, Hoehn and Yahr; n, number.

表 3. 骨代謝関連血液マーカーの比較

	PD 群	CVD 群	p 値
骨形成指標			
BAP (µg/l)	13.9 ± 4.8	13.7 ± 5.9	0.693
UCOC (ng/ml)	5.6 ± 4.5	4.5 ± 4.7	0.334
iPINP (ng/ml)	53.7 ± 19.9	46.6 ± 32.8	0.209
骨吸収指標			
NTX (nmolBCE/l)	19.3 ± 10.6	16.6 ± 6.4	0.303
TRACP (mU/dl)	289.5 ± 97.1	240.3 ± 112.2	0.018
その他			
tHcy (nmol/ml)	11.1 ± 3.4	9.9 ± 2.8	0.014
VD (ng/ml)	17.1 ± 5.8	22.8 ± 8.0	0.005
iPTH (pg/ml)	35.3 ± 13.8	36.4 ± 12.4	0.649
iCa (mg/dl)	2.6 ± 0.1	2.6 ± 0.1	0.089
Ca (mg/dl)	9.3 ± 0.4	9.2 ± 0.3	0.912
iP (mg/dl)	3.5 ± 0.6	3.4 ± 0.5	0.394

数値は平均値 ± 標準偏差を表す。

PD, Parkinson's disease; CVD, cerebrovascular disease; BAP, bone specific alkaline phosphatase; UCOC, undercarboxylated osteocalcin; iPINP, intact type I procollagen N-terminal propeptide; NTX, crosslinked N-telopeptide of type I collagen; TRACP, tartrate-resistant acid phosphatase 5b; tHcy, total homocysteine; VD, 1,25-dihydroxy vitamin D; iPTH, intact parathyroid hormone; iCa, ionized calcium; Ca, calcium; iP, inorganic phosphate.

側 5% に設定した。本文中の数値は特に断りが
ない限り平均 ± 標準偏差で表した。

本研究は岩手医科大学倫理委員会の承認を得

て行われた (試験番号 MH2018-592)。参加同意
取得は文章による説明と十分な理解に基づいて
行われた。

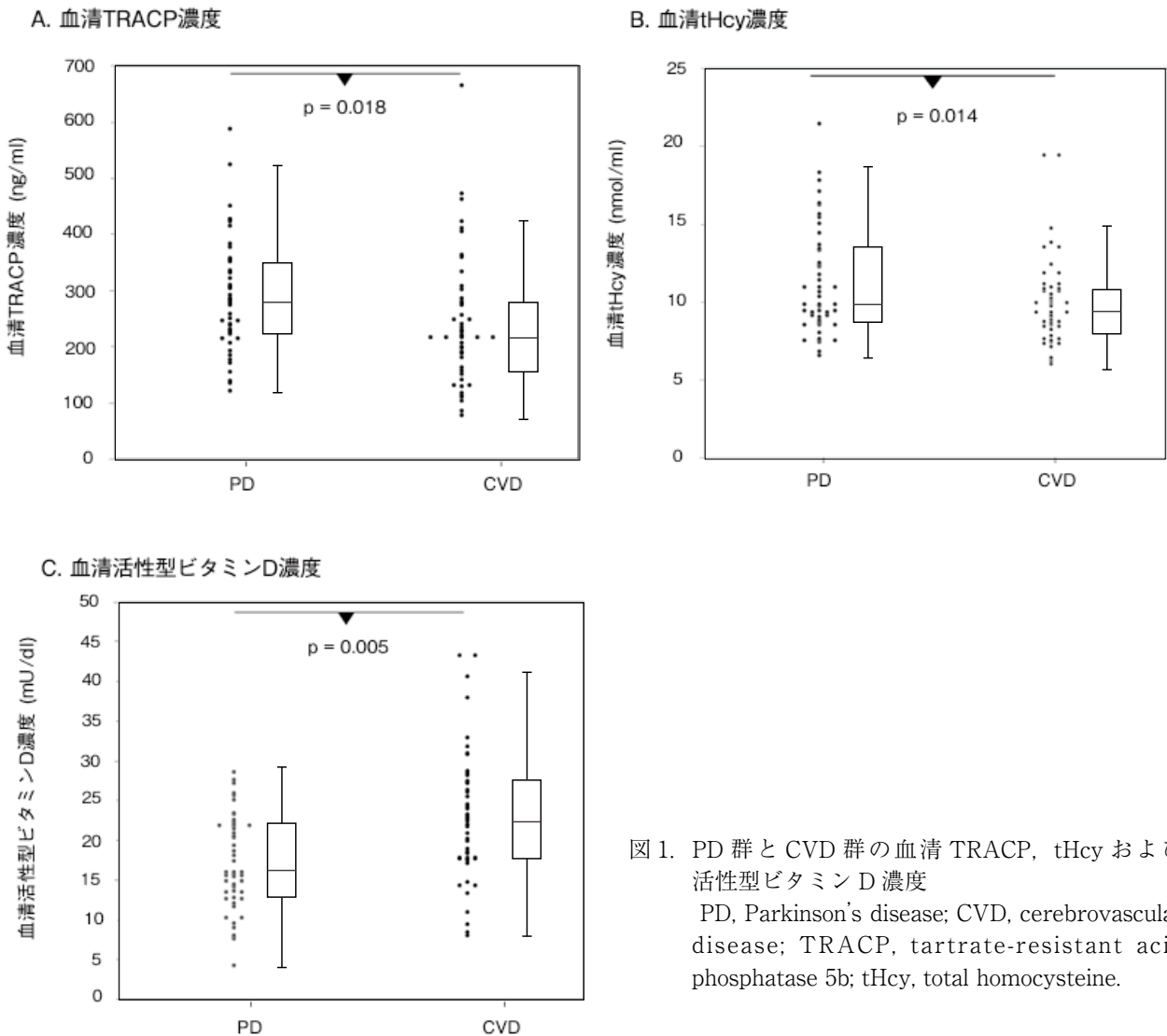


図1. PD群とCVD群の血清TRACP, tHcyおよび活性型ビタミンD濃度

PD, Parkinson's disease; CVD, cerebrovascular disease; TRACP, tartrate-resistant acid phosphatase 5b; tHcy, total homocysteine.

III. 結 果

1. 両群の臨床背景 (表2)

PD群50例(男性27例,女性23例)およびCVD群50例(男性32例,女性18例)を登録した。年齢はそれぞれ 66.3 ± 10.5 歳(41-84歳), 70.2 ± 8.2 歳(50-87歳)であった。各群の臨床背景を表2に記載した。PD群の臨床重症度はH&Y重症度が 2.6 ± 0.8 , MDS-UPDRSはpart Iが 7.5 ± 3.8 , part IIが 9.2 ± 6.6 , part IIIが 20.3 ± 12.0 , part IVが 1.7 ± 2.5 であった。両群間で性別($p = 0.269$),年齢($p = 0.054$)には有意差を認めなかった。また両群間でBMI

(PD群 23.2 ± 3.4 , CVD群 24.4 ± 2.6 , $p = 0.070$), mRS (PD群 1.9 ± 0.9 , CVD群 1.6 ± 0.8 , $p = 0.084$)にも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 (表3)

骨代謝関連血液マーカーの結果を表3に示した。TRACPがPD群では 289.5 ± 97.1 とCVD群の 240.3 ± 112.2 に対して有意に高値であった($p = 0.018$) (図1A)。また、血清総ホモシステインがPD群で 17.1 ± 5.8 とCVD群の 22.8 ± 8.0 に対して有意に低値であった($p = 0.014$) (図1B)。活性型ビタミンDがPD群で 17.1 ± 5.8 とCVD群の 22.8 ± 8.0 に対して有意に低値であっ

表 4. 各部位の骨密度の比較

	PD 群	CVD 群	p 値
腰椎			
骨塩量 (g/cm ²)	0.85 ± 0.21	1.01 ± 0.22	<0.001
YAM (%)	85.5 ± 21.1	101.9 ± 21.8	<0.001
左大腿骨頸部			
骨塩量 (g/cm ²)	0.61 ± 0.16	0.70 ± 0.14	<0.001
YAM (%)	76.7 ± 20.6	88.2 ± 17.6	<0.001
右大腿骨頸部			
骨塩量 (g/cm ²)	0.62 ± 0.16	0.70 ± 0.14	0.003
YAM (%)	78.6 ± 20.8	88.7 ± 17.2	0.003

数値は平均値 ± 標準偏差を表す。

PD, Parkinson's disease; CVD, cerebrovascular disease; YAM, young adult mean.

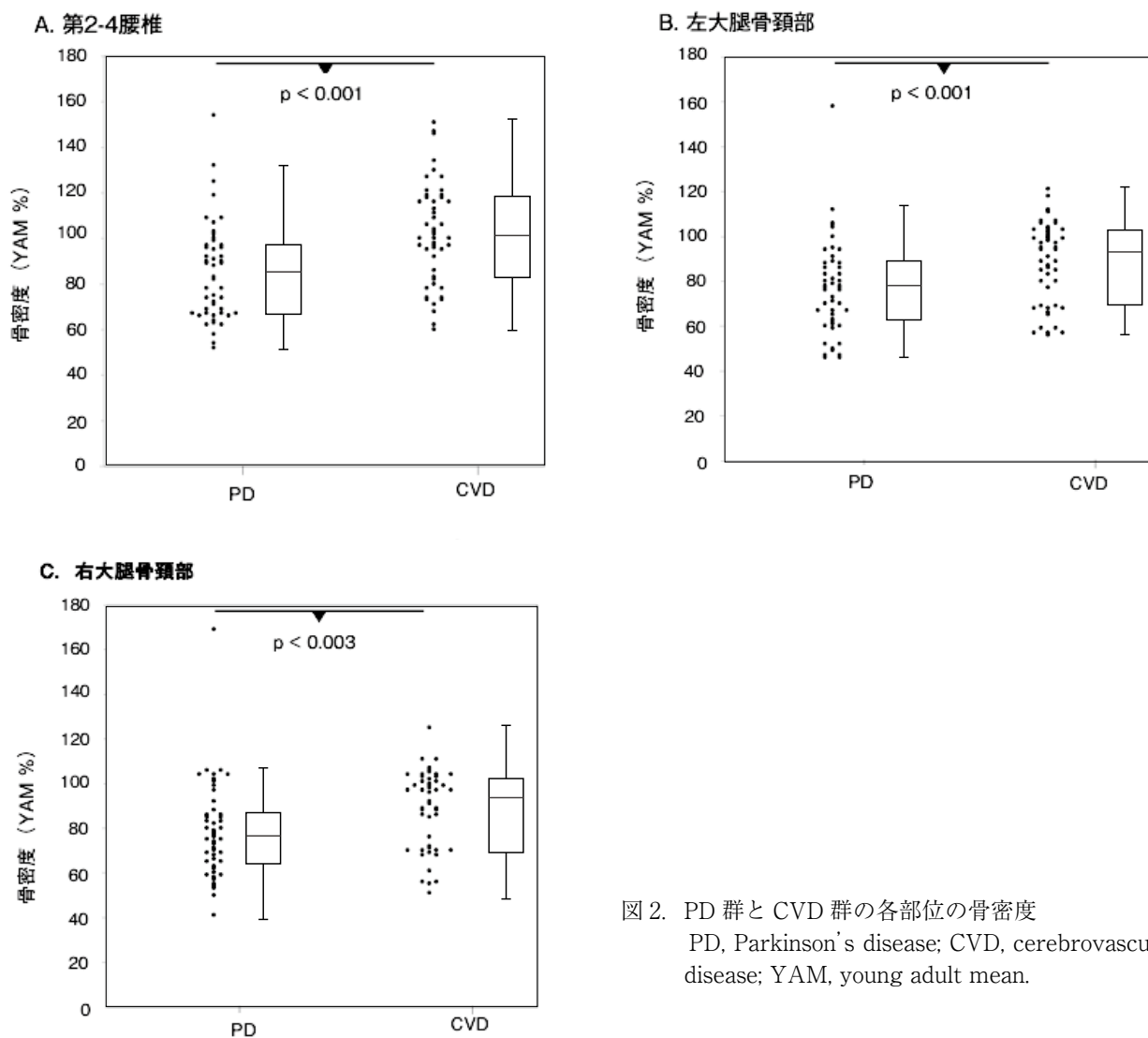


図 2. PD 群と CVD 群の各部位の骨密度
PD, Parkinson's disease; CVD, cerebrovascular disease; YAM, young adult mean.

表5. 骨粗鬆症の有無によるPD群の臨床および骨代謝関連血液マーカーの比較

	%YAM < 70%	%YAM ≥ 70%	p 値
性別 (男性 : 女性)	7 : 18	20 : 5	<0.001
年齢 (歳)	67.8 ± 9.8	64.8 ± 11.0	0.365
BMI (kg/m ²)	21.2 ± 2.9	23.9 ± 3.4	<0.001
罹病期間 (年)	7.6 ± 4.1	6.0 ± 4.6	0.055
mRS	2.1 ± 1.0	1.9 ± 0.8	0.395
MDS-UPDRS, total	41.4 ± 18.1	35.8 ± 14.5	0.186
part I	6.8 ± 3.4	6.8 ± 3.4	0.223
part II	10.2 ± 7.1	8.2 ± 5.8	0.222
part III	20.6 ± 12.3	19.9 ± 11.6	0.807
part IV	2.4 ± 2.6	0.8 ± 2.2	0.012
H & Y stage	2.8 ± 0.8	2.3 ± 0.8	0.007
stage 1 (n)	1	4	
stage 2 (n)	5	10	
stage 3 (n)	16	10	
stage 4 (n)	3	1	
BAP (μg/l)	15.5 ± 5.1	18.8 ± 13.9	0.346
UCOC (ng/ml)	6.4 ± 5.0	4.9 ± 4.2	0.080
iPINP (ng/ml)	59.5 ± 22.0	48.0 ± 17.4	0.066
NTX (nmolBCE/l)	19.9 ± 7.4	5.8 ± 5.1	<0.001
TRACP (mU/dl)	330.2 ± 105.5	257.3 ± 73.7	0.004
tHcy (nmol/ml)	10.9 ± 3.3	12.3 ± 3.6	0.120
VD (ng/ml)	15.6 ± 6.2	18.5 ± 5.0	0.102
iPTH (pg/ml)	36.0 ± 11.8	34.6 ± 15.5	0.751
iCa (mg/dl)	2.6 ± 0.1	2.6 ± 0.1	0.469
Ca (mg/dl)	9.2 ± 0.3	9.3 ± 0.4	0.242
iP (mg/dl)	3.6 ± 0.5	3.3 ± 0.7	0.060

数値は平均値 ± 標準偏差を表す。

PD, Parkinson's disease; YAM, young adult mean; BMI, body mass index; mRS, modified Rankin scale; MDS-UPDRS, movement disorder society version unified PD rating scale; H&Y, Hoehn and Yahr; n, number; n, number; BAP, bone specific alkaline phosphatase; UCOC, undercarboxylated osteocalcin; iPINP, intact type I procollagen N-terminal propeptide; NTX, crosslinked N-telopeptide of type I collagen; TRACP, tartrate-resistant acid phosphatase 5b; tHcy, total homocysteine; VD, 1,25-dihydroxy vitamin D; iPTH, intact parathyroid hormone; iCa, ionized calcium; Ca, calcium; iP, inorganic phosphate.

た ($p = 0.005$)。 (図 1C)。 その他の血液マーカーには両群間で有意な違いは認められなかった。

3. 両群の骨密度 (表 4)

骨密度は表 4 に示したように、第 2 - 4 腰椎、左大腿骨頸部、右大腿骨頸部のいずれの部位も PD 群が CVD 群に対して有意に低値であった ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.003$) (図 2)。 YAM 値で比較してもまた、PD 群が CVD 群に対していずれの部位も有意に低値であった ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.003$)。

4. PD 群における骨粗鬆症の有無による比較 (表 5)

PD 群を骨粗鬆症の有無により 2 群に分けて検討した結果を表 5 に示した。 症例数は各々 25 名ずつであった。 臨床背景に関しては、骨粗鬆症を有する PD 群は男性 7 名に対して女性 18 名と骨粗鬆症の無い群の男性 20 名に対する女性 5 名と有意に女性が多かった ($p < 0.001$)。 また、骨粗鬆症を有する PD 群では、有意に BMI 低値 ($p < 0.001$)、MDS-UPDRS part IV 高値 ($p =$

表6. 骨粗鬆症を有するPD群とCVD群の臨床および骨代謝関連血液マーカーの比較

	PD	%YAM \geq 70%	p 値
性別 (男性:女性)	7:18	1:12	
年齢 (歳)	67.8 \pm 9.8	72.2 \pm 7.2	0.130
BMI (kg/m ²)	25.7 \pm 3.7	25.7 \pm 3.4	0.122
罹病期間 (年)	7.6 \pm 4.1	9.1 \pm 8.2	0.762
mRS	2.0 \pm 0.9	1.1 \pm 1.0	0.307
BAP (μ g/l)	15.6 \pm 5.1	18.0 \pm 9.5	0.799
UCOC (ng/ml)	6.4 \pm 5.0	8.2 \pm 9.0	0.657
iPINP (ng/ml)	59.5 \pm 22.0	80.4 \pm 61.1	0.588
NTX (nmolBCE/l)	19.9 \pm 7.4	22.4 \pm 7.4	0.439
TRACP (mU/dl)	330.2 \pm 105.5	351.2 \pm 139.5	0.870
tHcy (nmol/ml)	10.7 \pm 3.1	10.6 \pm 4.0	0.849
VD (ng/ml)	15.6 \pm 6.2	20.2 \pm 9.2	0.032
iPTH (pg/ml)	35.2 \pm 10.3	43.2 \pm 16.7	0.249
iCa (mg/dl)	2.6 \pm 0.1	2.6 \pm 0.1	1.000
Ca (mg/dl)	9.2 \pm 0.4	9.2 \pm 0.5	0.671
iP (mg/dl)	3.7 \pm 0.5	3.5 \pm 0.6	0.531

数値は平均値 \pm 標準偏差を表す。

PD, Parkinson's disease; CVD, cerebrovascular disease; BMI, body mass index; mRS, modified Rankin scale; MDS-UPDRS, movement disorder society version unified PD rating scale; H&Y, Hoehn and Yahr; n, number; BAP, bone specific alkaline phosphatase; UCOC, undercarboxylated osteocalcin; iPINP, intact type I procollagen N-terminal propeptide; NTX, crosslinked N-telopeptide of type I collagen; TRACP, tartrate-resistant acid phosphatase 5b; tHcy, total homocysteine; VD, 1,25-dihydroxy vitamin D; iPTH, intact parathyroid hormone; iCa, ionized calcium; Ca, calcium; iP, inorganic phosphate.

0.012), H&Y 重症度が高度 ($p = 0.007$) であった。骨代謝関連血液マーカーに関しては、骨粗鬆症を有するPD群でNTX ($p < 0.001$) およびTRACP ($p = 0.004$) が有意に高値であった。なお、CVD群でも同様に行った解析ではいずれの項目にも有意な差異は認めなかった。

5. 骨粗鬆症を有するPD群およびCVD群の比較 (表6)

PD群およびCVD群のうち骨粗鬆症を有するものを比較検討した結果を表6に示した。症例数はPD群が25名に対しCVD群は13名でPD群が有意に多かった。これら両群の比較では、BMIおよびmRSには有意差は認められず、その他の臨床背景項目にも有意な違いは認めなかった。骨代謝関連血液マーカーでは、活性型ビタミンDがPD群で有意に低値を認めた ($p = 0.032$)。

IV. 考 察

本研究により、PDはCVDと比して骨粗鬆症が多いことが明らかになった。またPDにおける骨粗鬆症の病態には、骨代謝の異常としての骨吸収の亢進と、低VD血症と関連した骨形成の低下が関与し、さらにPDの臨床重症度が関与していることも明らかになった。PDでは健常者に比して骨密度が低下することは既にいくつかの研究で報告されている^{11, 16-18, 20, 21})。通常の健常対照比較試験では性別や年齢を一致させて行われるため、得られる結果はこれらの影響を除いたものと解釈できる。健常対照との比較試験の重要性はいうまでもないが、PDは運動障害を主徴とすることから健常人に比して運動機能低下や運動不足、加齢や重症度に関連した栄養障害が存在する可能性が否定できず、健常対照との比較では必ずしもPD自体による異常か

どうか明らかではなかった。本研究では神経変性疾患以外の神経疾患で、頻度的にも一般的なCVD患者を疾患対照とし運動機能などを一致させた上での対照比較試験を行ったことにより、これまでの報告に比して、よりPD自体に関連した骨粗鬆症の病態を明らかにすることができた。交絡因子の影響を除外するために統計学的な多変量解析などの手法が用いられるが、本研究は直接比較により得られた結果であることが重要である。

栄養状態や運動負荷が骨代謝に影響することは広く知られた事実である^{19, 24)}。PDは運動障害を主徴とする神経疾患であるため、本研究では運動障害の影響を除外する目的で疾患対照群を設定することとし、対照疾患にはCVDを選択した。栄養状態の評価には一般的にも汎用性の高いBMIを用い、運動障害や運動不足によるADLレベル評価にはmRSを用いた。mRSは脳血管障害患者の脱落症状によるADL評価の目的で汎用されているスケールであるが、近年、PDでも有用性が示されADL評価に広く用いられている^{25, 26)}。以上から、疾患対照群の設定およびCVDの選択は妥当性があると考えられ、結果(表2)にも示したように両群間には性別、年齢、BMI、mRSのいずれにも統計学的有意差は認めないことから交絡因子の影響は除外できていると考えられた。

本研究ではPD群はCVD群に比して血清TRACP高値を認めた。TRACPは酸性フォスファターゼの一種で破骨細胞内にて合成、分泌される酵素である。破骨細胞に特異的であるため血清TRACPは破骨細胞の活性を表しており、骨吸収の程度と骨リモデリングの状態を反映しているとされる^{27, 28)}。また血清TRACPは性別や年齢、ADLに関連した変動が知られており注意を要するが、本研究ではこれらを一致させた比較検討であることから影響はないと考えられた。既にPD群と健常対照群を比較した場合、PD群における血清TRACP高値が報告されて

いる²⁹⁾。本研究ではCVD群との比較で有意に高値であったことが示され、PDの病態と骨吸収亢進との関連性が示唆された。また、PD群をYAM値70%で骨粗鬆症を有する群あるいは骨粗鬆症を有しない群に分けて比較検討した結果からは、骨粗鬆症を有するPD群で有意に血清TRACP高値が観察された。一方、CVD群を同様に分けて行った検討では骨粗鬆症の有無で血清TRACPには差は認めなかった。すなわち、PD群の中には何らかの要因で骨吸収が亢進している一群が存在する可能性が示唆されるが、本研究では明らかにできない問題であるため今後の課題である。なお、PD群をYAM値70%で分けた検討は症例数が少ない上に、女性率の差も影響している可能性も否定できないと考えられた。

加えて、本研究ではPD群はCVD群に比して血清活性型ビタミンD低値を認めた。また、骨粗鬆症を有する患者だけの検討結果においても、骨粗鬆症を有するPD群は骨粗鬆症を有するCVD群に比して有意に血清活性型ビタミンD低値であった。以前からPDでは健常対照群と比較し血清中の活性型ビタミンDが有意に低下しているとの報告³⁰⁻³³⁾があり、血清活性型ビタミンDの低下は骨塩量減少に関連していることが示されている¹⁸⁾。本研究ではCVD群との比較で有意に低値であったことが示され、血清TRACPと同様に活性型ビタミンDの低下はPD自体あるいは神経変性疾患の病態との関連性が示唆された。PDではそもそも血清活性型ビタミンD低値が発症および進行のリスクであることが報告されており³²⁾、活性型ビタミンD不足は脳内のドパミン作動性ニューロン障害を引き起こすため、PDの病態に重要な役割を果たす可能性が示唆されている^{29, 31)}。以上より、後述するようにPDの発症および進行の病態との観点からも関心がもたれる。PD群を骨粗鬆症の有無で分けた比較検討結果では、血清活性型ビタミンDには有意な差異が認められず、

PDの病態そのものに血清活性型ビタミンDが関わっている可能性が考えられた。一方、一般的にも血清中の活性型ビタミンDは筋骨格系の状態を反映するとされており、その減少は筋肉の衰弱や転倒に関連する骨折の発生率の増加と相関するとの報告もある³⁴⁾。PDにおける骨粗鬆症に対しては病初期からの活性型ビタミンD補充などの治療介入が発症防止になる可能性があると考えられ、今後の研究課題としても重要と考えられた。

PD群をYAM値70%を用いて骨粗鬆症の有無で比較検討したところ、骨粗鬆症を有するPD群で有意に臨床重症度が高い結果が得られた。MDS-UPDRSとH&Y重症度は両者ともPDの臨床重症度評価に汎用される評価尺度である。MDS-UPDRS part IVは運動合併症の重症度を示すサブスケールであることから、部分的に臨床重症度を反映するとされる³⁵⁾。前述のようにこの比較検討には女性率に有意差があるため、性差の影響は除外できないものの、その一方で女性のPDにおける骨塩量低下はH&Y重症度と関連しているとの報告もある³⁶⁾。H&Y重症度と罹病期間の両方が骨塩量低下と関連しているとの報告もあり³⁷⁾、これらの報告結果から骨粗鬆症にはPD自体の臨床重症度が関与している可能性が示唆された。血清活性型ビタミンD低値が発症および進行のリスクであることと関連して³⁰⁾、骨粗鬆症の発症がPD発症および進行と関連している可能性もまた示唆された。PDの臨床重症度と骨粗鬆症は、血清中の活性型ビタミンDを介した一連の病態の上に別々に位置している可能性も考えられ、今後の研究対象としてとても興味深い。

過去には、PDではその病態による運動緩慢が骨塩量低下の主な要因との報告がある³⁸⁾。一般的にも運動不足は骨粗鬆症のリスクとされている。しかし本研究は、運動機能および運動不足に関して疾患対照を設定することにより交絡を除外して行い、PDにおける骨粗鬆症は単

に運動障害に起因する二次的な病態ではないことが示された。またPDでは、外出頻度の低下からビタミンDの活性化障害があり骨粗鬆症の原因であるとの報告がある³⁹⁾。通常、ビタミンDの活性化に必要な紫外線への曝露は1日15分程度とされ⁴⁰⁾、室内の窓越しであっても紫外線遮断がなければ十分とされていることから、外出頻度に関連した問題は現実的には極めて生じにくいと考えられる。

加えて、PD群ではCVD群と比較し血清総ホモシステインが高値であった。高ホモシステイン血症もまた骨粗鬆症の危険因子として知られている⁴¹⁾。ホモシステインは細胞外コラーゲンに結合することでコラーゲンの架橋形成を妨げる^{42,43)}。ことに加え、破骨細胞の分化を誘導し骨吸収を促進することで骨粗鬆症との関連が報告されている⁴⁴⁻⁴⁶⁾。PDではCVDと比較し骨粗鬆症が多いことも本研究で明らかとなったが、骨粗鬆症の多いPDで血清総ホモシステインが高値であったことはこれまでの報告と合致する結果であった。PDにおける骨粗鬆症には骨吸収の亢進が関連していることも、これまで報告されたホモシステインの働きから矛盾しないと考えられた。また、ホモシステインは神経毒性を有するとされ、血漿総ホモシステイン高値はPDやアルツハイマー型認知症などの神経変性疾患でも報告されている⁴⁷⁻⁴⁹⁾。そのためPDでは健常対照に比して血漿総ホモシステインが高値であるとの報告がある⁵⁰⁾。PDではドパミン補充療法が奏効するが、ドパミン代謝経路内でホモシステインが産生されることで治療に伴って血漿ホモシステインが上昇することもその一因と考えられている。ただ、これまでPDとCVDで血清総ホモシステイン量を比較した研究はなく、本研究においてPDではCVDと比較し血清総ホモシステイン量が高値であることが明らかとなった。前述の通りホモシステインは神経変性疾患の病態との関連が示唆されており、神経変性疾患であるPDでは脳血管障害で

ある CVD と比較し血清総ホモシステインが高値であったことはこれまでの報告を裏付ける結果と考えられた。神経変性疾患である PD における骨粗鬆症と高ホモシステイン血症にはその病態において相互に関連する要素があると考えられた。

本研究はその目的のため PD および CVD を研究対象と設定したことにより健常対照との比較検討が行われていない。また、PD および骨粗鬆症の実臨床に照らしても検討した被験者数は十分とはいえない。前向き登録を連続症例で行ってはいるものの、一つのコホートを対象としているため結果の解釈が限局的である可能性がある。本研究結果を検証するには健常対照も設けた多施設かつ大規模前向き研究が必要である。あるいは同程度の規模でも本研究と同等の品質管理下で第二コホート研究を行うことで検証することも可能と考えられる。

本研究では PD における骨粗鬆症に関する臨床的検討を報告した。PD は運動障害が主徴であるため交絡因子を除外するために疾患対照群を設定し、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。PD は有意に骨粗鬆症が多く、骨吸収亢進と活性型ビタミン D 低下に関連する骨形成不全、そして PD 自体の臨床重症度の関与が示唆された。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。

本研究遂行のため、血液サンプリングなどに貢献して頂いた当分野の石角陽子さん、坂本暁恵さんに心より感謝致します。

利益相反：著者には開示すべき利益相反はない。

References

- 1) **Dorsey ER** and **Bloem BR**: The Parkinson Pandemic-A Call to Action. *JAMA Neurol* **75**, 9-10, 2018.
- 2) **Fahn S**: The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. *Mov Disord* **30**, 4-18, 2015.
- 3) **Hoehn MM** and **Yahr MD**: Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* **17**, 427-442, 1967.
- 4) **Hippisley-Cox J** and **Coupland C**: Predicting risk of osteoporotic fracture in males and females in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScore. *BMJ* **339**, b4229, doi:10.1136/bmj.b4229, 2009.
- 5) **Pickering RM**, **Grimbergen YAM**, **Rigney U**, et al.: A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Mov Disord* **22**, 1892-1900, 2007.
- 6) **Latt MD**, **Lord SR**, **Morris JGL**, et al.: Clinical and physiological assessments for elucidating falls risk in Parkinson's disease. *Mov Disord* **24**, 1280-1289, 2009.
- 7) **Mak MKY** and **Pang MYC**: Fear of falling is independently associated with recurrent falls in patients with Parkinson's disease: a 1-year prospective study. *J Neurol* **256**, 1689-1695, 2009.
- 8) **Plotnik M**, **Giladi N**, **Dagan Y**, et al.: Postural instability and fall risk in Parkinson's disease: impaired dual tasking, pacing, and bilateral coordination of gait during the 'ON' medication state. *Exp Brain Res* **210**, 529-538, 2011.
- 9) **Voermans NC**, **Snijders AH**, **Schoon Y**, et al.: Why old people fall (and how to stop them). *Pract Neurol* **7**, 158-171, 2007.
- 10) 日本神経学会監修：パーキンソン病診療ガイドライン 2018, 医学書院, 東京, 2018.
- 11) **Di Monaco M**, **Vallero F**, **Di Monaco R**, et al.: Bone mineral density in hip fracture patients with Parkinson's disease: a case-control study. *Arch Phys Med Rehabil* **87**, 1459-1462, 2006.
- 12) **Pouwels S**, **Bazelier MT**, **Boer A**, et al.: Risk of fracture in patients with Parkinson's disease. *Osteoporos Int* **24**, 2283-2290, 2013.
- 13) **Pickering RM**, **Grimbergen YAM**, **Rigney U**, et al.: A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Mov Disord* **22**, 1892-1900, 2007.
- 14) **Gregson CL**, **Dennison EM**, **Compston JE**, et al.: Disease-specific perception of fracture risk and incident fracture rates: GLOW cohort study.

- Osteoporos Int **25**, 85-95, 2014.
- 15) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会: 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版, ライフサイエンス出版, 東京, 2015.
 - 16) **Abou-Raya S, Helmii M and Abou-Raya A.**: Bone and mineral metabolism in older adults with Parkinson's disease. *Age Ageing* **38**, 675-680, 2009.
 - 17) **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.
 - 18) **Van den Bos F, Speelman AD, Samson M, et al.**: Parkinson's disease and osteoporosis. *Age Ageing* **42**, 156-162, 2013.
 - 19) **Benedetti MG, Furlini G, Letizia Mauro, et al.**: The Effectiveness of physical exercise on bone density in osteoporotic patients. *Biomed Res Int* **2018**, 4840531, 2018.
 - 20) **Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, et al.**: Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* **65**, 1348, 2008.
 - 21) **Zhang HJ, Zhang JR, Mao CJ, et al.**: Relationship between 25-Hydroxyvitamin D, bone density, and Parkinson's disease symptoms. *Acta Neurol Scand* **140**, 274-280, 2019.
 - 22) **Santos EF, Busanello ENB, Miglioranza A, et al.**: Evidence that folic acid deficiency is a major determinant of hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease. *Metab Brain Dis* **24**, 257-269, 2009.
 - 23) **Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al.**: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **55**, 181-184, 1992.
 - 24) **Lloyd JT, Alley DE, Hawkes WG, et al.**: Body mass index is positively associated with bone mineral density in US older adults. *Arch Osteoporos* **9**, 175, 2014.
 - 25) **Taghizadeh G, Martinez-Martin P, Meimandi M, et al.**: Barthel Index and modified Rankin Scale: Psychometric properties during medication phases in idiopathic Parkinson disease. *Ann Phys Rehabil Med* **30185**, doi: 10.1016/j.rehab.2019.08.006, 2019.
 - 26) **Simuni T, Luo ST, Chou KL, et al.**: Rankin scale as a potential measure of global disability in early Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* **20**, 1200-1203, 2013.
 - 27) **Moss DW, Raymond FD, Wile DB, et al.**: Clinical and biological aspects of acid phosphatase. *Crit Rev Clin Lab Sci* **32**, 431-467, 1995.
 - 28) **Minkin C**: Bone acid phosphatase: tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of osteoclast function. *Calcif Tissue Int* **34**, 285-290, 1982.
 - 29) **Revilla M, de la Sierra G, Aguado F, et al.**: Bone mass in Parkinson's disease: a study with three methods. *Calcif Tissue Int* **58**, 311-315, 1996.
 - 30) **Newmark HL and Newmark J**: Vitamin D and Parkinson's disease-a hypothesis. *Mov Disord* **22**, 461-468, 2007.
 - 31) **Ozturk EA, Gundagdu I, Tonuk B, et al.**: Bone mass and vitamin D levels in Parkinson's disease: is there any difference between genders? *J Phys Ther Sci* **28**, 2204-2209, 2016.
 - 32) **Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, et al.**: Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* **65**, 1348-1352, 2008.
 - 33) **Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, et al.**: Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* **67**, 808-811, 2010.
 - 34) **van den Bergh JP, Bours SP, van Geel TA, et al.**: Optimal use of vitamin D when treating osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* **9**, 36-42, 2011.
 - 35) **Skorvanek M, Martinez-Martin P, Kovacs N, et al.**: Differences in MDS-UPDRS scores based on Hoehn and Yahr Stage and disease duration. *Mov Disord Clin Pract* **11**, 536-544, 2017.
 - 36) **Ishizaki F, Harada T, Katayama S, et al.**: Bone changes in Parkinson's disease. *No To Shinkei* **45**, 719-724, 1993.
 - 37) **Sato Y, Kaji M, Tsuru T, et al.**: Risk factors for hip fracture among elderly patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* **182**, 89-93, 2001.
 - 38) **van den Boss F, Speelman AD, Samson M, et al.**: Parkinson's disease and osteoporosis. *Age Ageing* **42**, 156-162, 2013.
 - 39) **Sato Y, Kikuyama M and Oizumi K**: High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson's disease. *Neurology* **49**, 1273-1278, 1997.
 - 40) Ministry of the Environment, Japan: Environmental health manual for ultraviolet radiation, pp. 24-25, 2008.
 - 41) **Herrmann M, Widmann T and Herrmann W**: Homocysteine-a newly recognised risk factor for osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* **43**, 1111-1117.

- 2005.
- 42) **Herrmann M, Tami A, Wildemann B, et al.:** Hyperhomocysteinemia induces a tissue specific accumulation of homocysteine in bone by collagen binding and adversely affects bone. *Bone* **44**, 467-475, 2009.
- 43) **Lubec B, Fang-Kircher S, Lubec T, et al.:** Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in patients with homocystinuria. *Biochim Biophys Acta* **1315**, 159-162, 1996.
- 44) **Herrmann M, Widmann T, Colaianni G, et al.:** Increased osteoclast activity in the presence of increased homocysteine concentrations. *Clin Chem* **51**, 2348-2353, 2005.
- 45) **Kim DJ, Koh JM, Lee O, et al.:** Homocysteine enhances apoptosis in human bone marrow stromal cells. *Bone* **39**, 582-590, 2006.
- 46) **Koh JM, Lee YS, Kim YS, et al.:** Homocysteine enhances bone resorption by stimulation of osteoclast formation and activity through increased intracellular ROS generation. *J Bone Miner Res* **21**, 1003-1011, 2006.
- 47) **Herrmann W:** Significance of hyperhomocysteinemia. *Clin Lab* **52**, 367-374, 2006.
- 48) **Sharma M, Tiwari M and Tiwari RK:** Hyperhomo cysteinemia: impact on neurodegenerative diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **117**, 287-296, 2015.
- 49) **Lippi G, Mattiuzzi C, Meschi T, et al.:** Homocysteine and migraine. A narrative review. *Clin Chim Acta* **433**, 5-11, 2014.
- 50) **Lee SH, Kim MJ, Kim BJ, et al.:** Hyperhomocysteinemia due to levodopa treatment as a risk factor for osteoporosis in patients with Parkinson's disease. *Calcif Tissue Int* **86**, 132-141, 2010.

Original

Abnormal bone turnover in patients
with osteoporosis in Parkinson's disease

Yoshio SUZUKI, Kazumasa OURA, Kanako YAMAHARA, Masato KIN,
Keita TAGUCHI, Kai TAKAHASHI, Kenta TAKAHASHI,
Kazuhiro IWAOKA and Tetsuya MAEDA

Division of Neurology and Gerontology,
Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Iwate Medical University, Yahaba, Japan

(Received on January 17, 2020 & Accepted on February 14, 2020)

Abstract

Osteoporosis in Parkinson's disease (PD) is an important issue for maintaining quality of life in patients with PD because osteoporosis is a risk factor of fracture. Bone metabolism is influenced by sex, age, nutrition and physical activity. Therefore, match-controlled studies of these influences are necessary to investigate the pathogenesis of osteoporosis in PD. In this study, we recruited 50 consecutive PD patients and sex- and age-matched 50 patients at the chronic stage of cerebrovascular disease (CVD) as disease controls who had the same body mass index and modified Rankin scale. Osteoporosis was evaluated with bone mineral density (BMD) and bone turnover markers. PD showed lower BMD, higher tartrate-

resistant acid phosphatase 5b (TRACP), higher total homocysteine and lower active vitamin D (VD) than CVD. Comparing between PD with osteoporosis and CVD with osteoporosis, PD with osteoporosis showed lower VD. Comparing between PD with and without osteoporosis, PD with osteoporosis showed female dominance, lower body mass index, higher unified PD rating scale part IV, higher Hoehn and Yahr stage, higher type 1 collagen cross-linked N-telopeptide and TRACP. This study suggests that enhanced bone resorption, VD-mediating bone remodeling failure, and disease severity are evident in patients with osteoporosis in PD, excepting other known risks for osteoporosis.
