

授与番号	甲第 1893 号
------	-----------

論文内容の要旨

A cross-sectional study of Parkinson's disease and the prodromal phase in community-dwelling older adults in eastern Japan
(日本の地域在住高齢者におけるパーキンソン病発症リスクに関する横断研究)
(田口 啓太, 岩岡 和博, 山口 隆, 野崎 亮太, 佐藤 裕里子, 寺内 貴廣, 鈴木 啓生, 高橋 海, 高橋 健太, 赤坂 博, 石塚 直樹)
(Clinical Parkinsonism & Related Disorders 7巻 令和4年5月電子掲載)

I. 研究目的

パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) 患者は社会の高齢化と共に増加している。疫学エビデンスは常に更新され正確に把握される必要がある。PD では運動症状出現の前段階として様々な非運動症状が先行し prodromal PD と捉えられている。2015年に Movement Disorders Society (MDS)により, prodromal PD リサーチクライテリアが発表され, 2019年にはその改訂が行われた。しかし, その煩雑性から住民コホート研究などへの適応は難しく, 日本では前向き研究すら実施されていない。

本研究ではPDおよびprodromal PDの有病率を明らかにすることを主な目的とした。PD発症前予測率を用いPD発症前リスク因子の特徴についても明らかにする。

II. 研究対象ならび方法

対象は我々が運営する岩手県紫波郡矢巾町に在住の65歳以上の住民を対象とした前向きコホート研究 (YAHABA study) から動員した。YAHABA studyは地域高齢者における脳血管障害, 認知症, PDなどの神経疾患の発症リスクに関する前向きコホート研究であり, 発症に関する追跡調査が2016年から継続して行われている。既にベースライン調査を終えた962名について, 認知症および重篤な全身疾患を有する者を除外した906名を対象とした。

Prodromal PDの調査には同リサーチクライテリアのオリジナル版と改訂版を参照して作成した, 全21項目, 発症前リスク因子としては18項目からなる自己記入式調査表を使用した。本調査表はリスクマーカーに採用されている遺伝子検査と経頭蓋エコー下黒質高輝度所見, 前駆マーカーに採用されているポリソムノグラフィーで証明されたレム睡眠行動異常症 (rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD), ドパミントランスポーターの神経放射線学的検査における明確な異常, unified PD rating scale (UPDRS) あるいはMDS-UPDRSによる明確なパーキンソニズムなどが自己記入困難であるため評価項目から除外して作成され, PD発症者を対象とする先行研究により有効性の検証が実施済みである。調査票に基づいてPD発症前予測率をprodromal PD calculator*を用いて算出し, 本研究では発症前予測率が0.3以上の者をprodromal PDと定義した。

統計学的に PD と prodromal PD の粗有病率を求め、PD 発症前リスク因子の特徴を検討した。また、発症前予測率 0.3 で対象者を 2 群に分け高リスク群と低リスク群について PD 発症前リスク因子を比較検討した。

*; <https://www.movementdisorders.org/MDS/Members-Only/Prodromal-PD-Calculator.htm>

III. 研究結果

本研究対象者 906 名へ自己記入式調査票を郵送し電話などで回収率を高め、最終的に 714 人 (男性 329 人, 女性 383 人, 平均年齢 76.2 歳) から回答を得ることができた (回収率 78.9%)。65 歳以上の地域在住高齢者における PD の粗有病率は、年間 10 万人当たり 279.7 人であった。Prodromal PD の粗有病率は年間 10 万人当たり 5034.5 人であった。また PD 発症前予測率は 0.057 ± 0.121 であった。前駆症状としては、非喫煙者 (61.4%)、身体不活動 (47.0%)、農薬暴露歴 (30.7%)、排尿障害 (26.5%) が高頻度に認められた。一方、非該当と回答された前駆症状としては、血漿尿酸値 (18.0%)、神経因性起立性低血圧症 (7.8%)、レム睡眠行動異常症 (7.8%) などが高頻度であり、リスク因子としての尤度は高いが頻度は低く、prodromal PD では実際に経験する可能性が低いものと考えられた。

また、発症前予測率が 0.3 以上であった参加者は 35 名 (5.0%) であり、0.3 未満の参加者と比較して、神経原性起立性低血圧症 ($p < 0.01$)、嗅覚障害 ($p < 0.01$)、症候性起立性低血圧症 ($p < 0.01$)、日中過眠 ($p < 0.01$)、便秘症 ($p < 0.01$)、排尿障害 ($p < 0.01$)、認知機能障害 ($p < 0.01$)、抑うつ ($p < 0.01$) など、比較的尤度の高い項目が有意に高頻度に認められた。

IV. 結語

日本の 65 歳以上の地域在住高齢者における PD および prodromal PD の有病率を明らかにした。後者は日本では初の報告となった。また PD 発症前リスク因子についても明らかにすることができた。今回使用した調査票は PD および prodromal PD に関するコホート研究では有用性が高いと考えられたが、検出力は十分ではない可能性があるため得られた数値は少なく見積もった数値と考えられる。前向き研究により有効な改訂を検討する必要がある。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 特任教授 丹野 高三 (衛生学公衆衛生学講座)

副査 教授 人見 次郎 (解剖学講座：人体発生学分野)

副査 教授 板橋 亮 (内科学講座：脳神経内科・老年内科分野)

パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) では運動症状出現以前の病期を prodromal PD という概念で捉えている。Movement Disorders Society (MDS) による prodromal PD リサーチクライテリアが発表されたが、その煩雑性から住民コホート研究への適応は難しく、日本では前向き研究すら実施されていない。本論文は、地域在住高齢者の PD および prodromal PD の有病率と、PD 発症前リスク因子の特徴を明らかにするために、岩手県紫波郡矢巾町在住の 65 歳以上の住民 714 人を対象として、MDS によるリサーチクライテリアを参照して作成した自己記入式調査票を用いて調査、検証した論文である。PD の粗有病率は 10 万人当たり 279.9 人、prodromal PD の粗有病率は 10 万人当たり 5034.5 人であることを示した。また PD ハイリスク者では、神経原性起立性低血圧症、嗅覚障害、症候性起立性低血圧症、日中過眠、便秘症、排尿障害、認知機能障害、抑うつ等が有意に高頻度に認められた。本研究は prodromal PD の有病率を日本で初めて報告し、かつ、PD 発症前リスク因子の特徴を明らかにした論文である。

本論文は、PD および prodromal PD に関する地域ベースの前向きコホート研究を企画する際に役立つ有益な知見を示した研究といえる。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

本研究の対象者の選定方法、調査票の妥当性、研究限界、及び、今後の研究の展望について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。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) Parkinson 病患者を対象とした発症前リスク因子に関する後方視的検討 (田口 啓太, 他 7 名と共著)
運動障害, 31 巻, 3 号 (2021) : p1-11.
- 2) 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, 他 8 名と共著)
岩手医学雑誌, 72 巻, 5 号 (2020) : p191-204.