

## 主論文の要旨

Subjects at risk of Parkinson's disease in health checkup  
examinees: cross-sectional analysis of baseline data of  
the NaT-PROBE study

健康診断受診者からパーキンソン病のハイリスク者を抽出：  
NaT-PROBE 研究のベースラインデータの横断解析

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野

(指導：勝野 雅央 教授)

服部 誠

## 【緒言】

認知症やパーキンソン病(PD)を含む神経変性疾患では、異常蛋白質の蓄積が臨床症状の発症に10~20年以上先行して生じていることが明らかになってきており、発症前に病態を抑制することの重要性が認識されてきている。特に、PDでは、運動症状発症時にはすでに50~60%以上の中濃黒質におけるドパミン神経細胞が脱落していることが報告されていることから、自覚症状のないPDハイリスク者を可能な限り早期に同定する方法を確立することが重要である。近年、PDでは神経症状の発症10~20年前から便秘などの自律神経障害やレム期睡眠行動異常症(RBD)、嗅覚障害などのprodromal症状を呈することが知られている。一方で、日本人の一般人口におけるprodromal症状の保有率は十分に明らかになっておらず、神経症状を発症する前のハイリスク者を抽出する方法は不明であった。そこで、我々は、久美愛厚生病院(岐阜県高山市)、だいどうクリニック(愛知県名古屋市)の健診センターと連携し、これらの施設の健診受診者を対象としたPDのprodromal症状に関する調査とハイリスク者のレジストリ構築を目的に本研究を実施した。

## 【対象と方法】

共同研究機関の健診受診者に対して、Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms (SCOPA-AUT)、Self-administered Odor Question (SAOQ)、REM Sleep Behavior Disorder Screening Scale (RBDSQ)、Beck Depression Inventory-Second Edition (BDI-II)、Epworth Sleepiness Scale (ESS)、Physical Activity Scale for the Elderly (PASE)を実施した。50歳以上の健診受診者のうち、自律神経障害、嗅覚障害、RBDの3つのprodromal症状のうち2つ以上で上位10%の異常値を有する者をハイリスク群、prodromal症状を1つも有しない者を正常群と定義し、両群の質問紙および健診での身体測定値、採血結果を比較検討した。

## 【結果】

2017年3月から2018年3月の間に、12,378名の健診受診者にアンケートを配布し、回答者は4,953名(40.0%)であった(Fig.1)。各prodromal症状のスコアの90パーセンタイル値をカットオフと定義した場合、SCOPA-AUTは10、SAOQは90.0%、RBDSQは5、BDI-IIは16、ESSは14、PASEは247がカットオフ値であった。これらのカットオフ値に基づき、50歳以上の健診受診者2,726名の中から、自律神経障害、嗅覚障害、RBDのうち2つ以上で異常を有するハイリスク者155名(5.7%)を同定した(Fig.2)。これらのハイリスク者では、うつや日中の眠気といった他のprodromal症状のスコアも高値であり、全てのprodromal症状でPD患者、レビー小体型認知症(DLB)患者に近似したスコアを示していた(Table 1)。また、ハイリスク群ではSCOPA-AUTの全てのサブスコアが高値を示し、PD患者に類似した広汎な自律神経障害を有することが明らかとなった。健診の採血結果の解析では、男性のハイリスク者において、ヘモグロビン(Hb)、赤血球数(RBC)、ヘマトクリット(Hct)といった貧血に関するマーカー

や、総コレステロール(T-Cho)、LDL コレステロール(LDL-Cho)が低値であった (Table 2)。

### 【考察】

本研究の結果、質問紙による簡便な方法で、50歳以上の健診受診者の約6%がPDハイリスク者に該当することが明らかとなった。質問紙調査は低侵襲、安価であり、専門医以外でも実施可能なPDのリスク評価法である。本研究におけるアンケートの完全回答率が40%あったことから、同様の手法を用いて日本人一般人口における大規模調査が可能であることが示唆された。

先行研究において、2つ以上のprodromal症状を有するものでは、prodromal症状を有しない者と比較してPD発症率が10倍以上高いことや、PD患者の90.3%が発症前にprodromal症状を有しており、その中央値は4つであったことが報告されていることから、本研究ではprodromal症状を網羅的に聴取することを目的とした。本研究の結果、日本人一般人口におけるprodromal症状のスコア分布と保有率が明らかとなり、今後健診コホートを利用した神経疾患のリスク評価が加速することが期待される。

本研究で抽出したハイリスク群では、全てのprodromal症状のスコアが患者に近似した異常値を示したことや、正常群と比較して全てのSCOPA-AUTのサブ項目のスコアが高値を示し、患者に類似した広汎な自律神経障害を示したことが特徴であった。また、ハイリスク群のうち71名(45.8%)が50代と比較的若年であったことから、PD発症前の病態解析や将来の疾患修飾療法の対象として適切なターゲットである可能性が示唆された。

男性のハイリスク群では、Hb, RBC, Hctなど貧血に関する項目が低値を示した。先行研究において、若年時の貧血は将来のPD発症のリスク因子であることが報告されており、特にPD発症の20~29年前の貧血がPD発症と最も強い相関を示していた。別のコホート研究では、貧血の中で、特に鉄欠乏性貧血が将来のPD発症との関連が大きいことが報告されている。また、男性のハイリスク群ではT-Cho, LDL-Choが低値を示していた。先行研究において、スタチンを内服していないコホートにおいて、男性ではT-ChoやLDL-Choが高い群で将来のPD発症率が低いことが報告されており、本研究の結果と矛盾しないものであった。

本研究は、質問紙によりハイリスク者を抽出することを目的としたため、運動機能、認知機能、DaT SPECTなどの画像検査、嗅覚検査、自律神経機能検査など他覚的なデータが不足している。質問紙は簡便に実施できる一方、同一の被験者においても結果の再現性が乏しいといった弱点がある。質問紙によって抽出したハイリスクコホートの中から、prodromal PDの診断精度を上げるためには、より詳細な臨床データの蓄積が必要である。そこで我々は、本研究で抽出したハイリスク者に対して、運動・認知機能、嗅覚検査、DaT SPECTなどのイメージングを含んだ二次精査を進めている。

### 【結論】

日本人の健康診断コホートを活用してPDのprodromal症状に関する大規模調査を

実施した結果、50 歳以上の健診受診者の約 6%が複数の prodromal 症状を有するハイリスク者であることが明らかとなった。男性のハイリスク者ではヘモグロビンやコレステロール値が低値を示し、PD 発症のリスク因子であるという先行研究の結果と矛盾しない結果が得られた。質問紙による簡便な方法で PD のリスク評価が可能であることが明らかとなり、今後はハイリスク者に対して運動・認知機能、嗅覚検査、DaT SPECT などのイメージングを含んだ二次精査を前向きに実施し、ハイリスク者の臨床像や自然歴を明らかにすることが重要と考えられた。