

主論文の要旨

Longitudinal analysis of premotor anthropometric and  
serological markers of Parkinson's disease

〔 パーキンソン病の運動症状出現前の身体測定および  
血清学的マーカーの縦断的分析 〕

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)

横井 克典

## 【緒言】

パーキンソン病(PD)は、アルツハイマー病に次いで2番目に多い神経変性疾患である。PDは、無動、筋強剛、静止時振戦、姿勢反射障害といった運動徴候、および認知障害、神経精神障害、睡眠障害、自律神経障害などの非運動症状を特徴とする疾患である。特に便秘、レム睡眠行動障害(RBD)、嗅覚減退症、うつ病などの非運動症状は、運動症状出現前(臨床的診断前)の運動前/前駆症状として知られている。これらの症状は運動症状出現の15~20年前に現れるため、PDの発病は運動症状の発症より前に脳内の変化が起きていると考えられている。

PDを含む神経変性疾患では、疾患の発症を予測するための発症前バイオマーカーが近年注目されている。例えば、アルツハイマー病(AD)や筋萎縮性側索硬化症(ALS)での血清ニューロフィラメント、ADでの髄液中アミロイド $\beta$ やタウ等である。

これまでも健診や過去の受診歴を元にした研究は存在し、PD患者では若年時の平均身長が低いことや、体重減少が診断の数年前に始まることが特定されている。また、貧血は運動症状の発症20年以上前より認めることや、総コレステロールおよび低密度リポタンパク質(LDL)コレステロール(それぞれT-ChoおよびLDL-Cho)の高値や尿酸の高値はPDの発症リスクを下げることも示唆されている。

しかし、PDの運動症状発現前のバイオマーカーの縦断的な変化についてはほとんど知られていない。本研究の目的は、PDの運動症状出現前の身体的および血清学的指標を縦断的に調べ、運動症状出現前のバイオマーカーの候補を探ることである。

## 【対象及び方法】

久美愛厚生病院ならびに名古屋大学にPDで通院中の患者で、MIBG心筋シンチグラフィまたはOsit-J(嗅覚テスト)で異常値を呈する患者より同意取得を試み、同意した患者を対象とした。発症前の健診データを持たないもの、家族歴やPD以外の神経変性疾患を罹患するもの等を除外した。

健常者は、大同病院健診センターの定期健康診断を受診中で、4年以上の受診歴があり、健診結果の利用に同意している患者を対象とした。PD患者での運動症状出現前のデータと比較するために、健常者の健康診断の最終受診時の年齢をPD患者の運動症状出現年とmatchさせた。

一般的な健康診断の各検査項目を解析の対象とした。身体測定項目として、身長、体重、肥満阻止数(BMI)、収縮期血圧(BP)、拡張期BPを、血清学的項目として、白血球(WBC)、ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット(Ht)、赤血球、血小板(Plt)、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、T-Cho、中性脂肪、LDL-Cho、高密度リポタンパク質(HDL)コレステロール(HDL-Cho)、ヘモグロビンA1c(HbA1c)、Cr、尿酸(UA)、総タンパクの各項目を解析した。

いずれの項目も、PD患者では運動症状出現年を、健常者では最終健診年をベースラインとした。ベースラインで差を認める項目を中心に混合モデルを用いて縦断的に評価した。推定値と95%信頼区間は発症前17年から発症後13年までの1年おきに計算

し、最適なモデルを選択した。2 群間の連続変数の分布は Student's *t*-test や the Mann-Whitney *U*-test を用いて比較し、カテゴリ変数の分布はカイ 2 乗検定を用い、パラメータ間の相関はピアソンの相関係数を用いて解析をした。

## 【結果】

合計 133 人の PD 患者と、年齢および性別が一致する 187 人の健常者より、発症前の健診結果を持つ 45 人の PD 患者 (22 人の男性と 23 人の女性)、4 年以上の健診の受診歴を持ち、神経疾患の既往や PD の家族歴、発症前の非運動症状を持たない 120 人の健康者 (60 人の男性と 60 人の女性) を分析した。

まず、PD 群と健常者群の各項目のベースライン値を男女別に比較した。男性では、体重、BMI、Ht、T-Cho、LDL-Cho、Cr で PD 群と健康者群との間に有意差があり、すべての項目で PD 患者群の方が低値を認めた。女性では、収縮期 BP、拡張期 BP、AST、T-Cho で有意差がみられ、AST、収縮期 BP、拡張期 BP の値は女性の PD 患者で高かったのに対し、他の値は PD 患者で低値を認めた。

運動症状出現前の変化を検討するために、身体測定のうちベースラインで差が認められた身長、体重、BMI、収縮期 BP、拡張期 BP を男女それぞれで混合モデルを用いて分析した。身長、体重、BMI の値は運動症状出現前の変化は男女ともに観察されず、一方、収縮期および拡張期 BP の値は、女性の PD 患者で運動症状出現前に上昇し、運動症状の発現が近づくにつれて健常者との差は減少した。これらの傾向は男性では認められなかった (Fig.1 A-E)。次に、各項目の実際のデータを発症前 5 年毎に区切って箱ひげ図で比較した。収縮期および拡張期 BP の増加は、女性の PD 患者の運動開始の 6 年以上前に観察されたが、混合モデルと同様に、健常者との差は進行とともに減少した (Fig.1 F,G)。

次に、ベースラインで有意な差を示した血液検査項目の Ht、AST、T-Cho、LDL-Cho、Cr の項目を混合モデルを用いて解析した。男性の PD 患者では、運動症状出現前に Ht 値が低下し始めた (Fig.2 A)。AST、Cr は運動症状出現前では、どちらの性別でも変化は認められなかった (Fig.2 B,E)。T-Cho および LDL-Cho 値は、男性 PD 患者の運動症状の発症前に減少を認め、発症後に進行性の低下を示したが、女性では発症前の減少はなく、発症後より減少を認めた (Fig.2 C,D)。箱ひげ図で比較すると、男性の PD 患者の Ht 値は、運動開始の 1~5 年前で健常者より減少していた (Fig.2 F)。女性の AST は発症 1~10 年前で高値を認めた (Fig.2 G)。男性の PD 患者の血清 T-Cho レベルは、運動症状発現の 1~5 年前に減少し始めたが、女性では運動症状発症後にのみ値が減少した (Fig.2 H)。血清 LDL-Cho レベルについても同様の結果が得られた (Fig.2 I)。

## 【考察】

収縮期・拡張期血圧の正常高値を運動症状出現前の女性に認めたが、男性では認めなかった。過去の報告で、女性 PD 患者における血圧上昇の原因としてエストロゲンや自律神経障害が示唆されている。エストロゲンは血圧や PD の発症機序にも関わっ

ており、今回の結果の性差に寄与している可能性がある。

男性 PD 患者の Ht は低値だが、Hb は正常であった。過去の報告でも、貧血は PD 発症のリスク要因と指摘されている。非貧血性の鉄欠乏状態では、Hb が正常で Ht は低値を認めることがあり、今回の結果はこの状態を示していると考えられる。閉経前の女性は閉経後の女性よりフェリチンの値が少なく、PD の発症年齢は閉経年齢前後が多く、性差に影響を与えた可能性が考えられる。

T-Cho と LDL-Cho は男性では運動症状出現前より、女性では運動症状出現後より低下し始めていた。過去の報告で、特に男性において T-Cho ならびに LDL-Cho の高値は PD の発症リスクを低減させると言われている。コレステロールの制御障害は様々な経路で神経系に影響を与え、様々な神経変性疾患で存在が指摘されている。PD でも脂質代謝異常と発症の関連が言われており、食事での脂質の摂取が PD の発症の予防因子ともいわれている。しかし、PD 発症とコレステロールの詳細な因果関係は明らかでない。PD 患者では、運動症状発現前に  $\alpha$ -シヌクレインが腸管へ蓄積し、脂質吸収を阻害している可能性がある。また、エストロゲンやアポリポタンパク E による脂質代謝の亢進が性差を生み出している可能性もある。

#### 【結語】

本研究の結果、女性の PD 患者では運動症状出現前の血圧が上昇し、男性の患者では Ht 値、T-Cho、LDL-Cho が運動症状出現前に低下することが明らかになった。