
5. 患者フォローアップ調査

わが国の拡張型心筋症の予後と予後要因

－全国疫学調査10年後の予後調査より－

中川 秀昭、櫻井 勝、中村 幸志、森河 裕子（金沢医科大学・公衆衛生学）
松森 昭（京都大学大学院・医学研究科・循環内科学）

研究要旨

わが国の拡張型心筋症患者の予後（10年生存率）および予後規定要因を明らかにするために、1999年実施の全国疫学調査2次調査対象症例の10年後の予後調査を実施した。全国疫学調査2次調査症例1,944例のうち1,482例について10年後の予後を追跡した。原則として医療機関からの予後情報の提供を受け、追跡中断例では市町村への住民票請求により生死の確認を行った。追跡を行った1,482例中、追跡期間中に654例が死亡し、全体での10年生存率は56%であった。1998年中に初めて診断された399例での10年生存率は60%であった。予後関連要因に関する単変量解析においては、年齢、低いBMI、高いNYHA分類、左脚ブロック、高い心胸比、高い左室拡張期径、高い左室径指数、低い左室駆出率が、予後不良の要因であった。重要な要因をモデルに含むCox比例ハザードモデルによる多変量解析では、男性、高齢、低いBMI、高いNYHA分類、高い左室径指数が互いに独立して有意に高いハザード比を示し、予後不良要因と考えられた。医療機関による偏りのないわが国での本症患者の長期予後が明らかになった。

A. 研究目的

拡張型心筋症は原因不明の心筋疾患であり、重症例では致死的であり、本症の克服は社会的な課題でもある。近年、特発性心筋症の治療は、薬物療法や外科的手術、心臓移植等多様化しており、その予後予測は治療法の選択の上でも重要である。わが国における拡張型心筋症患者の予後については、厚生省特発性心筋症研究班が1983年に報告して以来¹⁾、全国規模でわが国を代表するデータを示したものはなかった。したがってここ20年来でわが国での本症患者の予後がどの程度改善したのかについては明らかにな

っておらず、特に病院規模などによる偏りのない全国レベルでの調査が必要であった。また大規模な予後調査がないため、わが国の近年の本症患者の予後規定要因や治療内容による予後の違いも十分明らかになっていない。

全国患者数推定および臨床疫学像を明らかにするために1999年に厚生省特定疾患の疫学研究班と特発性心筋症研究班（臨床班）が共同で実施した特発性心筋症全国疫学調査では、2次調査において1,932例の本症患者の検査・治療等の諸データが得られている²⁾⁻⁶⁾。われわれはこれまで、2次調査報告症例を対象とした5年後の予後調査を実施し、拡張型心筋症の5年生存率は73%

であることを明らかにした。また、拡張型心筋症の予後を規定する要因として性、年齢、NYHA心機能分類、左室径指数、左室駆出率があることを報告した⁷⁾。今回、わが国の拡張型心筋症患者の長期予後を明らかにすべく、10年後予後調査を行ったので、その結果を報告する。

B. 研究方法

1. 対象

1999年に厚生労働科学研究特定疾患の疫学研究班と特発性心筋症研究班（臨床班）が共同で実施した特発性心筋症全国疫学調査の第2次調査（臨床疫学像調査）において調査された1998年受診の拡張型心筋症患者1,944例を調査対象とした。

2. 調査方法

全国疫学調査2次調査に協力された全国220の医療機関に対して、郵送にて1999年報告症例の2008年末現在の予後を確認した。調査項目は高い協力率・回収率を得るため、予後を知るための必要最小限にとどめ、①最終生存確認年月、②生死の別、③死亡している場合は死因、④転院者・通院中止者の住所（住民基本台帳、住民票を利用しての生死の確認のため）とした。転院者・通院中止者で追跡が中断されている症例については、市町村への住民票請求による生死の確認を行った。

3. 倫理的配慮

研究計画全体として、①特定疾患の疫学調査研究班における特発性心筋症予後調査主任研究者の中川秀昭が所属する金沢医科大学倫理委員会、および②特発性心筋症調査研究班（臨床班）の予後調査主任研究者である松森昭が所属する京都大学医学部倫理委員会の2つの倫理審査委

員会の承認を得た。

本調査は1999年に全国患者数を把握するために実施した全国疫学調査の2次調査資料報告症例について予後調査を実施するものだが、当該調査から10年を経ており、かつ多人数を対象としているため、現時点で対象者全員からインフォームドコンセントをとるのは困難である。そこで「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）に基づいて、以下のような倫理的配慮を行った。

1) 倫理審査委員会の承認：研究全体の実施計画に関して、研究を遂行する金沢医科大学、京都大学の2大学倫理委員会の承認を得た。

2) 資料の匿名化：2次調査票は、個人識別情報のファイルAと臨床症状に関するファイルBとに分割し、ファイルAを基に予後調査を実施する。個人情報管理者を研究グループ外の金沢大学医学部保健学科の城戸照彦教授に依頼した。ファイルAを含めた研究班が所持する個人情報関連資料すべては個人情報管理者が管理し、調査事務局（金沢医科大学）にはおかない。個人情報管理者から調査医療機関に対して、予後調査用の調査用紙を発送した。研究班研究者が入手できる予後情報は匿名化され、個人情報の保護は担保される。

③研究計画、研究結果の公表：本研究の方法は倫理的配慮も含めて、研究成果と一緒に広く社会に公表する。

4. データ解析

ベースラインの各種予後要因のカテゴリごとにKaplan-Meier法で10年間の生存率曲線および10年生存率を算出し、カテゴリ間の生存率の有意差をlog-rank testにて検定した。さらに、各種予後要因のカテゴリ別の多変量調整ハザード比をCox比例ハザードモデルにて算出した。性・年齢のみ調整したモデルと、重要な要因を同時に含む多変量調整モデルを検討した。

C. 研究結果

表 1 に示すとおり、全国疫学調査 2 次調査で報告された拡張型心筋症患者 1,944 例中、2008 年末時点で 1,482 例の生存状態が確認された。このうち追跡期間中に 654 例が死亡しており、全体での 10 年生存率は 55.9%であった。また、1998 年に初めて診断された 521 例においては、399 例の生存状態が確認され、10 年生存率は 59.9%であった。

追跡開始時点の各種要因の状況を表 2 に示す。女性の割合は 28%で、60 歳以上は 47%を占めた。予後関連要因に関する単変量解析 (log-rank test) においては、高齢、低い肥満度、高い NYHA 分類、左脚ブロック、心胸比拡大、左室拡張期径拡大、高い左室径指数、左室駆出率低下が、統計学的に有意な予後不良の要因であった。

性・年齢を調整した各種予後要因カテゴリ別の総死亡ハザード比(表 2)では、年齢 60 歳以上 (30 歳未満と比較)、BMI 20 未満 (BMI 20 以上 25 未満と比較)、NYHA class II、III、IV (NYHA class I と比較)、完全左脚ブロックあり、左室拡張末期径 70mm 以上 (50mm 未満と比較)、左室径指数 37mm 以上 (32mm 未満と比較)、左室駆出率 40%未満 (50%以上と比較) が有意なハザード比の上昇を認め、女性、心房細動あり (洞調律と比較) が有意なハザード比の低下を認めた。

性・年齢モデルで 10 年生存と有意な関連を認めた 8 要因に関して、これらの変数をすべてモデルに含む Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行った (表 3)。性、年齢、BMI、NYHA 心機能分類、心房細動の有無、左室径指数が、互いに独立して有意に 10 年生存と関連していた。これらの変数と独立して有意に 5 年生存と関連していた左室駆出率は、10 年生存とは独立した有意な関連は認めなかった。Wald 統計量を見ると、年齢に次いで、NYHA 心機能分類が予後との

関連が強く、NYHA 心機能 class 1 上昇するごとに 1.3 倍有意な死亡リスクの上昇を認めた。また、5 年生存とは比較的強く関連した左室径指数などの各種検査値については 10 年生存との関連はそれほど強くはなかった。

心房細動は洞調律と比較し、単変量解析、多変量解析ともに有意に 10 年後予後良好と関連していた。これらの関連には治療などの影響が疑われたため、抗凝固薬、抗血小板薬に着目し、これらの薬剤使用の有無別に心房細動と 10 年後予後との関連を検討した (表 4)。心基礎調律が洞調律のものでは、薬剤使用なしの 10 年生存率 58%、薬剤使用有 48%、基礎調律が洞調律以外 (心房細動、心房粗動、ペースメーカー調律) のものでは、薬剤使用なしの 10 年生存率 52%、薬剤使用有 61%と、洞調律の抗凝固薬、抗血小板薬の使用者では 10 年後予後が非常に悪かった。

D. 考察

わが国における拡張型心筋症患者の予後については、厚生省特発性心筋症研究班が 1983 年に報告して以来¹⁾、全国規模でわが国を代表するデータを示したものはなかった。したがってここ 20 年来でわが国での本症症例の予後がどの程度改善したのかについては明らかになっていなかった。また 1983 年の調査でも対象となったのは研究班班員が所属する大学病院および規模の大きな公立病院であり、中小の医療機関における症例を含めたわが国における本症症例の予後を明らかにしたのは初めてのことといえる。また、医療機関において予後不明であった症例について、市町村への住民票請求を活用して高い追跡率が得られたのは、疫学研究班と臨床研究班との初めての共同研究によるものであり、偏りがなく、精度の高い予後が明らかになったと言える。

1983 年のわが国の特発性心筋症研究班による

報告¹⁾では、昭和49年に15施設から報告された603例を追跡し、5年生存率は54%、10年生存率は36%と報告されている。しかし、近年ではβ遮断薬等の薬物による心不全治療の改善を中心に内科的、外科的治療は大幅に変化しており、現在では予後の改善が予想された。今回の検討では、より大規模な集団の予後調査から、5年生存率は73%、10年生存率56%と良好であった。予後改善の要因として、もちろん治療法の進歩が挙げられるが、そのほかに、検診の普及により自覚症状のない段階での発見が増えたことや、心臓超音波検査の普及により偶然発見される症例が多くなったこともあるだろう。また、今回の調査対象医療機関は中小の医療機関も含まれており、重量例の多い大学病院を中心とした従来の報告に比べて軽症例が多く含まれている可能性もある。

10年生存と関連する要因として、年齢、肥満の有無、NYHA心機能分類、心電図基本調律、完全左脚ブロックの有無、胸部レントゲン心胸郭比、心臓超音波検査による左室拡張末期径、LVD指数、左室駆出率が10年生存と関連していた。この中でも、年齢、性別、NYHA心機能分類、LVD指数は互いに独立して10年生存と関連していた。これらの結果は5年生存を予測する要因⁷⁾と同様であった。一方、これまでも多くの研究で拡張型心筋症の予後と関連すると報告され、本対象者においても上記要因と独立して5年生存と関連を認めた左室駆出率については、上記要因と独立した有意な10年生存との関連は認められなかった。左室駆出率の低下は、心拡大や心不全症状とも良く関連するため、これらの要因を同一のモデルに入れて解析した結果、左室駆出率との関連が有意でなくなった可能性がある。実際、カプランマイヤー法や性・年齢調整比例ハザードモデルにおいては、直線的な有意な生存との関連を認めており、左室駆出率が10年予後を反映する要因であることは否定できず、予

後を考える際に左室駆出率が有用でないことを意味する訳ではない。

今回の検討の結果、心房細動は洞調律よりも予後が有意に良好であった。心房細動では、抗凝固・抗血小板薬などの薬剤治療が予後に影響する可能性が考えられたため、抗凝固療法の有無別に心房細動等不整脈と予後の関連を検討した。抗凝固薬使用のない洞調律のものでは不整脈で抗凝固療法を行っている者と同様の予後であったが、抗凝固療法を行っている洞調律者は予後が非常に不良だった。洞調律で抗凝固療法を受けているものは、虚血性心疾患や脳卒中など動脈硬化性疾患を有する者である可能性があり、これらの基礎疾患が洞調律者の予後を悪化させている可能性がある。今回の検討では心房細動の有無につき抗凝固療法に注目して詳細な解析を行ったが、β遮断薬や抗不整脈など他の治療方法も交絡として今回の結果に影響している可能性もあり、今後は治療方法なども踏まえた詳細な予後の解析が必要である。また、今回の検討では死因について検討されていないことなども限界がある。これらの点を踏まえて、今後も引き続き分析を進める予定である。

B. 結論

わが国における拡張型心筋症患者の5年生存率は73%、10年生存率は56%だった。年齢、肥満の有無、NYHA心機能分類、心電図基本調律、完全左脚ブロックの有無、胸部レントゲン心胸郭比、心臓超音波検査による左室拡張末期径、LVD指数、左室駆出率が10年生存と関連していた。この中でも、年齢、性別、NYHA心機能分類、LVD指数は互いに独立して10年生存と関連していた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) 河合忠一、ほか： 特発性心筋症の予後調査．厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和 57 年度研究報告集．1983; 63-66.
- 2) 中川秀昭、森河裕子、三浦克之、篠山重威、松森昭、中山登美子、玉腰暁子、大野良之、川村孝．特発性心筋症の全国疫学調査成績．厚生省特定疾患調査研究事業．特定疾患の疫学に関する研究班平成 11 年度研究業績集（主任研究者稲葉裕）．2000; 49-54.
- 3) 中川秀昭、三浦克之、森河裕子、篠山重威、松森昭、玉腰暁子、大野良之、川村孝．特発性心筋症の臨床疫学像—全国疫学調査 2 次調査より—．厚生科学研究特定疾患調査研究事業．特定疾患の疫学に関する研究班平成 12 年度研究業績集（主任研究者稲葉裕）．2001; 97-103.
- 4) 松森昭、長谷川浩二、篠山重威、中川秀昭、森河裕子、三浦克之．特発性心筋症の全国疫学調査．厚生科学研究特定疾患調査研究事業．特発性心筋症調査研究班平成 12 年度研究報告集（班長篠山重威）．2001; 40-60.
- 5) Miura K, Nakagawa H, Morikawa Y, Sasayama S, Matsumori A, Hasegawa K, Ohno Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide survey. *Heart* 2002; 87:126-130.
- 6) Matsumori A, Furukawa Y, Hasegawa K, Sato Y, Nakagawa H, Morikawa Y, Miura K, Ohno Y, Inaba Y, Sasayama S. Epidemiologic and clinical characteristics of cardiomyopathies in Japan: results from nationwide surveys. *Circ J* 2002; 66(4):323-336.
- 7) Miura K, Matsumori A, Nasermoaddeli A, Soyama Y, Morikawa Y, Sakurai M, Kitabatake A, Nagai M, Inaba Y, Nakagawa H. Prognosis and prognostic factors in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Japan. *Circ J* 2008; 72: 343-8.

表 1. 拡張型心筋症の 10 年生存率

	全国疫学調査 第 2 次調査対象者数	生存状態確認者数 (2008 年末現在)	死亡者数	10 年生存率
全体	1,944	1,482 (76.2%)	654	55.9%
1998 年に初めて診断	521	399 (76.6%)	160	59.9%

表 2. 拡張型心筋症 10 年生存率と関連する要因

	N	死亡数	10 年 生存率	P for log-rank test	Age, sex-adjusted hazard ratio
性別					
男性	1068	476	55.4	0.463	1 0.82 (0.69-0.98)
女性	414	178	57.0		
年齢 (歳)					
30 歳未満	82	20	75.6	<0.001	1 1.28 (0.81-2.02) 2.87 (1.83-4.49)
30-59 歳	693	223	67.8		
60 歳以上	701	407	41.9		
Body mass index (kg/m ²)					
20.0 未満	269	141	47.6	<0.001	1.41 (1.15-1.74) 1 0.90 (0.72-1.12)
20.0-24.9	652	282	56.4		
25.0 以上	303	110	63.7		
特発性心筋症の家族歴					
なし	1116	487	56.4	0.178	1 1.37 (0.98-1.92)
あり	79	39	50.6		
NYHA 心機能分類					
Class I	286	67	76.6	<0.001	1 2.02 (1.54-2.64) 2.82 (2.14-3.71) 2.49 (1.78-3.48)
Class II	572	259	54.7		
Class III	400	222	44.5		
Class IV	140	72	48.6		
心電図 基礎調律					
洞調律	1011	461	54.4	<0.001	1 0.71 (0.58-0.86) 1.50 (0.90-2.52) 1.42 (0.87-2.31)
心房細動	358	132	63.1		
心房粗動	21	15	28.6		
ペースメーカーリズム	28	19	32.1		
心電図 左室高電位					
なし	813	346	57.4	0.920	1 0.96 (0.82-1.14)
あり	539	234	56.6		
心電図 完全左脚ブロック					
なし	1072	461	57.0	<0.001	1 1.30 (1.05-1.62)
あり	188	99	47.3		
胸部レントゲン 心胸郭比 (%)					
50 未満	203	67	67.0	<0.001	1 1.14 (0.84-1.54) 1.31 (0.98-1.76) 1.61 (1.22-2.12)
50-54	316	120	62.0		
55-59	332	144	56.6		
60 以上	510	256	49.8		

表 2. 拡張型心筋症 10 年生存率と関連する要因 (つづき)

	N	死亡数	10 年 生存率	P for log-rank test	Age, sex-adjusted hazard ratio
心臓超音波検査 左室拡張末期径 (mm)					
50 未満	93	35	62.4	<0.001	1
50-59	439	160	63.6		0.94 (0.64-1.36)
60-69	580	267	54.0		1.23 (0.86-1.77)
70 以上	300	157	47.7		1.63 (1.12-2.37)
心臓超音波検査 左室径指数 (mm/m ²)					
32 未満	174	58	66.7	<0.001	1
32-36	334	110	67.1		0.93 (0.68-1.28)
37-41	317	145	54.3		1.50 (1.10-2.04)
42-46	196	101	48.5		1.69 (1.22-2.35)
47 以上	164	100	39.0		2.51 (1.79-3.53)
心臓超音波検査 左室駆出率 (%)					
50 以上	168	49	70.8	<0.001	1
40-49	219	77	64.8		1.24 (0.87-1.77)
30-39	325	150	53.9		1.73 (1.25-2.40)
20-29	274	143	47.8		2.20 (1.59-3.05)
20 未満	144	72	50.0		2.40 (1.67-3.45)

表 3. 拡張型心筋症の 10 年間の死亡と関連する要因 (多変量調整ハザード比^{*})

	ハザード比	(95%信頼区間)	χ^2	p
性別(女性)	0.60	(0.47-0.79)	13.9	<0.001
年齢(10 歳上昇あたり)	1.37	(1.26-1.55)	52.6	<0.001
Body mass index (1 上昇あたり)	0.96	(0.93-1.00)	4.6	0.032
NYHA 心機能分類 (1 上昇あたり)	1.31	(1.16-1.46)	17.3	<0.001
心電図 心房細動あり	0.64	(0.48-0.85)	9.6	0.002
心電図 完全左脚ブロックあり	0.92	(0.68-1.26)	0.2	0.619
UCG 左室駆出率(10%低下あたり)	1.04	(0.96-1.14)	0.9	0.330
UCG LVD index (10%上昇あたり)	1.17	(1.01-1.35)	4.6	0.031

*上記のすべての変数を同時にに入れて解析した際のハザード比。

表 4. 拡張型心筋症の不整脈の有無と抗凝固薬の使用との 10 年生存に与える影響

	N	死亡数	10 年生存率	P for log-rank test
洞調律				
抗凝固・抗血小板薬なし	629	264	58.0	0.0068
抗凝固・抗血小板薬あり	382	197	48.3	
洞調律以外				
抗凝固・抗血小板薬なし	113	54	52.2	0.0493
抗凝固・抗血小板薬あり	294	112	61.9	

わが国の肥大型心筋症の予後と予後要因

—全国疫学調査 10 年後の予後調査より—

中川 秀昭、櫻井 勝、中村 幸志、森河 裕子（金沢医科大学・公衆衛生学）
松森 昭（京都大学大学院・医学研究科・循環器内科学）

研究要旨

わが国の肥大型心筋症患者の予後（10 年生存率）および予後規定要因を明らかにするために、1999 年実施の全国疫学調査 2 次調査対象症例の 10 年後の予後調査を実施した。全国疫学調査 2 次調査症例 2,148 例の報告医療機関に対して調査票を郵送し 2008 年末現在の生存情報の確認を行い、追跡中断例では市町村への住民票請求により生死の確認を行った。追跡可能であった 1,577 例中、10 年間で 490 例が死亡し、全体での 10 年生存率は 69%であった。1998 年中に初めて診断された 383 例の 10 年生存率は 72%であった。予後関連要因に関する単変量解析においては、性、高齢、低い肥満度、糖尿病既往、高い NYHA 分類、心房細動、左脚ブロック、心尖部肥大なし、高い心胸郭比、低い左室駆出率が予後不良の要因であった。重要な要因をモデルに含む Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、患者の加齢、低い BMI、高い NYHA 分類、高い心胸郭比、低い左室駆出率、心室中隔壁厚が、互いに独立して有意に高いハザード比を示し、予後不良要因と考えられた。中でも高い心胸郭比、低い左室駆出率は 10 年生存との関連が最も強く、心胸郭比 5%上昇あたりのハザード比は 1.38 (95%信頼区間 1.21-1.57)、左室駆出率の 10%低下あたりの多変量調整ハザード比は 1.28 (95%信頼区間 1.16-1.42) であった。医療機関による偏りのないわが国での本症患者の長期予後が明らかになった。

A. 研究目的

肥大型心筋症は原因不明の心筋疾患であり、重症例では突然死や心不全を引き起こすため、本症の克服は社会的な課題でもある。わが国における肥大型心筋症患者の予後については、厚生省特発性心筋症研究班が 1983 年に報告して以来¹⁾、全国規模でわが国を代表するデータを示したものはなかった。したがってここ 20 年来でわが国での本症患者の予後がどの程度改善したのかについては明

らかになっておらず、特に病院規模などによる偏りのない全国レベルでの調査が必要であった。また大規模な予後調査がないため、わが国の近年の本症患者の予後規定要因や治療内容による予後の違いも十分明らかになっていない。

全国患者数推定および臨床疫学像を明らかにするために 1999 年に厚生省特定疾患の疫学研究班と特発性心筋症研究班（臨床班）が共同で実施した特発性心筋症全国疫学調査では、2 次調査において 2,134 例の本症患者の検査・治療等の諸デー

タが得られている²⁾⁶⁾。われわれはこれまで、2次調査報告症例を対象とした5年後の予後調査を実施し、肥大型心筋症の5年生存率は84%であること、また、拡張型心筋症の予後を規定する要因として年齢、NYHA心機能分類、心胸郭比、左室駆出率があることを報告した⁷⁾。今回、わが国の肥大型心筋症患者の長期予後を明らかにすべく、10年後予後調査を行ったので、その結果を報告する。

B. 研究方法

1. 対象

1999年に厚生労働科学研究特定疾患の疫学研究班と特発性心筋症研究班（臨床班）が共同で実施した特発性心筋症全国疫学調査の第2次調査（臨床疫学像調査）において220診療科から報告された1998年に医療機関を受診した肥大型心筋症患者2,148例を対象とした。

2. 調査方法

全国疫学調査2次調査に協力された全国220の医療機関に対して、郵送にて1999年報告症例の2008年末現在の予後を確認した。調査項目は高い協力率・回収率を得るため、予後を知るための必要最小限にとどめ、①最終生存確認年月、②生死の別、③死亡している場合は死因、④転院者・通院中止者の住所（住民基本台帳、住民票を利用した生死の確認のため）とした。転院者・通院中止者で追跡が中断されている症例については、市町村への住民票請求による生死の確認を行った。

3. 倫理的配慮

研究計画全体として、①特定疾患の疫学調査研究班における特発性心筋症予後調査主任研究者の中川秀昭が所属する金沢医科大学倫理委員会、および②特発性心筋症調査研究班（臨床班）の予後調査主任研究者である松森昭が所属する京都大学

医学部倫理委員会の2つの倫理審査委員会の承認を得た。

本調査は1999年に全国患者数を把握するために実施した全国疫学調査の2次調査資料報告症例について予後調査を実施するものだが、当該調査から10年を経えており、かつ多人数を対象としているため、現時点で対象者全員からインフォームドコンセントをとるのは困難である。そこで「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）に基づいて、以下のような倫理的配慮を行った。

1) 倫理審査委員会の承認：研究全体の実施計画に関して、研究を遂行する金沢医科大学、京都大学の学倫理委員会の承認を得た。

2) 資料の匿名化：2次調査票は、個人識別情報のファイルAと臨床症状に関するファイルBとに分割し、ファイルAを基に予後調査を実施する。個人情報管理者を研究グループ外の金沢大学医学部保健学科の城戸照彦教授に依頼した。ファイルAを含めた研究班が所持する個人情報関連資料すべては個人情報管理者が管理し、調査事務局（金沢医科大学）にはおかない。個人情報管理者から調査医療機関に対して、予後調査用の調査用紙を発送した。研究班研究者が入手できる予後情報は匿名化され、個人情報の保護は担保される。

③研究計画、研究結果の公表：本研究の方法は倫理的配慮も含めて、研究成果と一緒に広く社会に公表する。

4. データ解析

ベースラインの各種予後要因のカテゴリごとにKaplan-Meier法で10年間の生存率曲線および10年生存率を算出し、カテゴリ間の生存率の有意差をlog-rank testにて検定した。さらに、各種予後要因のカテゴリ別の多変量調整ハザード比をCox比例ハザードモデルにて算出した。性・年齢のみ調整したモデルと、重要な要因を同時に含む多変量調整モデルを検討した。

C. 研究結果

表 1 に示すとおり、全国疫学調査 2 次調査で報告された肥大型心筋症患者 2,148 例中、2008 年末時点で 1,577 例の生存状態が確認された。このうち追跡期間中に 490 例が死亡しており、全体での 10 年生存率は 68.9%であった。また、1998 年に初めて診断された 495 例においては、383 例の生存状態が確認され、10 年生存率は 72.1%であった。

追跡開始時点の各種要因の状況を表 2 に示す。女性の割合は 29.0%で、60 歳以上は 57.6%を占めた。80%以上の症例が NYHA 分類の I か II であった。予後関連要因に関する単変量解析 (log-rank test) においては、性別(女性)、患者の加齢、低い肥満度、糖尿病の既往、高血圧の既往、高い NYHA 分類、心房細動、完全左脚ブロックあり、高い心胸郭比、低い左室駆出率、心尖部肥厚なし、心室中隔壁肥厚が、統計学的に有意な予後不良の要因であった (表 2)。

性・年齢を調整した各種予後要因のハザード比 (表 2) を算出したところ、BMI20 未満の症例と比較し、20-25、25 以上の症例ともに有意なハザード比の低下を認めた。糖尿病の既往は有意に予後不良であった。NYHA 分類 I に比べて、III は 3 倍以上、IV は 6 倍以上予後不良であった。心電図所見では、心房細動のハザード比は 2.04、完全左脚ブロックありのハザード比は 2.11 と有意に上昇していた。心尖部肥厚のある症例は有意に予後良好であった。心胸比は上昇とともに予後不良となり、50%未満に比べ 60%以上の死亡リスクは 2.39 倍となった。左室駆出率も低下とともに予後不良となり、50%以上に比べ、30-39%で有意に予後不良であった。

重要な 11 要因全てをモデルに含む Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、患者の加齢、低い BMI、高い NYHA 分類、高い心胸郭比、左脚ブロック、低い左室駆出率が、互いに独立して有意に高いハザード比を示し、予後不良要因と考え

られた (表 3)。Wald 統計量を見ると、年齢に加え、低い左室駆出率と高い心胸郭比との関連が最も強く、左室駆出率の 10%低下あたりの多変量調整ハザード比は 1.48 (95%信頼区間 1.13-1.93)、心胸郭比の 5%上昇あたりのハザード比は 1.38 (95%信頼区間 1.21-1.57) であった。

D. 考察

わが国における肥大型心筋症患者の予後については、厚生省特発性心筋症研究班が 1983 年に報告して以来¹⁾、全国規模でわが国を代表するデータを示したものはなかった。したがってここ 20 年来でわが国での本症症例の予後がどの程度改善したのかについては明らかになっていなかった。本研究では 10 年生存率が 69%であり、厚生省特発性心筋症研究班が 1983 年調査に報告した 10 年生存率 81.8%¹⁾と比較し生存率は悪く、欧米からの報告 74%⁸⁾により近い値だった。1983 年調査と比較し予後が改善しなかった理由としては、肥大型心筋症の場合は疾病による致死率がもともと高くないため、20 年間の治療法の発達に伴う予後改善効果を、死亡をエンドポイントとした調査では評価できていない可能性がある。本調査と同時に施行した致死率の高い拡張型心筋症の予後の検討では、1983 年調査と 2008 年調査で 10 年生存率は 36%から 56%まで改善している。これは 20 年間の医療技術の進歩の影響と考えられ、肥大型心筋症でも生存率は改善せずとも、有病者の心機能悪化や生活の質は改善しているのかもしれない。今後は生存以外をエンドポイントとした調査で明らかにしていく必要がある。生存率の改善を認めなかったもうひとつの理由として、調査対象医療機関の違いが考えられる。1983 年の調査対象となったのは研究班班員が所属する大学病院および規模の大きな公立病院であり、調査対象医療機関が限定されていた。その意味では、本調査は、中小の医療機関に通院中の症例を含めた、わが国を代表する本

症患者の予後を明らかにした初めての調査といえる。今回の調査では、医療機関において予後不明であった症例について、市町村への住民票請求を活用して高い追跡率が得られたのは、疫学研究班と臨床研究班との初めての共同研究によるものであり、偏りがなく、精度の高い予後が明らかになったと言える。

10年生存と関連する要因として、年齢、性別、BMI、高血圧合併の有無、糖尿病合併の有無、NYHA心機能分類、胸部レントゲンにおける心胸郭比、心電図の基本調律、完全左脚ブロックの有無、心臓超音波検査による左室駆出率、心室中隔壁厚、心尖部肥厚の有無が挙げられた。このうち、年齢、BMI、NYHA心機能分類、心胸郭比、左室駆出率、心室中隔壁厚が各々独立して10年生存と関連していた。

年齢以外の要因として、心胸比が他の要因とは独立して最も予後と強い関連を認めた。また、左室駆出率低下も独立した強い予測因子であった。これらの結果は、5年生存との関連と同様であった。一方で5年生存とは有意な関連を認めなかったBMIや心室中隔壁厚とも10年生存は各要因と独立した有意な関連を認めた。これまでの肥大型心筋症の予後の報告でも、心室中隔の壁肥厚は予後と関連するという報告もあり⁹⁾、その結果に合致した結果であるが、関連の強さは強くなかった。欧米と比較し、アジアでは心尖部肥厚型が多く、高度の左室流出路狭窄を来すものは少ないことが知られており、そのような心筋症の型の違いが心室中隔壁厚と予後との関連の違いに影響している可能性がある。

BMIと予後については、BMIの大きいものほど予後が良好であった。今回の対象者は、有病者の1998年時点のBMIをもとに解析を行っており、心不全にともなういそうなどの影響が考えられる。今回の調査では解析できないが発症前の体重をもとにした解析、あるいは本研究でも1998年に発症した診断された495例に限定した詳細な解析を行

うことで、よりBMIと予後との関連、心筋症患者でも肥満の方が予後が良いのか、について明確になると思われる。

心尖部肥厚が良好な予後と関連することは欧米からも報告があったが、わが国でも同様であった。また、心房細動による予後悪化についてはすでに報告があったが¹⁰⁾、われわれの分析では他の要因を調整した場合有意な要因とはならなかった。

以上、いくつかの新たな独立した予後予測要因が明らかになったとともに、従来指摘されていたいくつかの要因は予後との関連を示さなかった。メカニズムは不明であるが、アジア系民族における肥大型心筋症が欧米白人におけるものと若干異なる可能性がある。一方、今回の検討では死因について検討されていないこと、また、治療内容が考慮されていないことなどの限界がある。さらに詳細な分析を進める予定である。

E. 結論

医療機関による偏りのないわが国での本症患者の予後が明らかになった。予後要因の中では、左室駆出率低下と心胸比上昇がそれぞれ独立して重要な予後予測要因であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) 河合忠一、ほか： 特発性心筋症の予後調査。厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和57年度研究報告集。1983; 63-66.
- 2) 中川秀昭、森河裕子、三浦克之、篠山重威、松森昭、中山登美子、玉腰暁子、大野良之、川村孝。特発性心筋症の全国疫学調査成績。厚生省特定疾患調査研究事業。特定疾患の疫学に関する研究班平成11年度研究業績集（主任研究者稲葉裕）。2000; 49-54.
- 3) 中川秀昭、三浦克之、森河裕子、篠山重威、松森昭、玉腰暁子、大野良之、川村孝。特発性心筋症の臨床疫学像—全国疫学調査2次調査より—。厚生科学研究特定疾患調査研究事業。特定疾患の疫学に関する研究班平成12年度研究業績集（主任研究者稲葉裕）。2001; 97-103.
- 4) 松森昭、長谷川浩二、篠山重威、中川秀昭、森河裕子、三浦克之。特発性心筋症の全国疫学調査。厚生科学研究特定疾患調査研究事業。特発性心筋症調査研究班平成12年度研究報告集（班長篠山重威）。2001; 40-60.
- 5) Miura K, Nakagawa H, Morikawa Y, Sasayama S, Matsumori A, Hasegawa K, Ohno Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide survey. *Heart* 2002; 87:126-130.
- 6) Matsumori A, Furukawa Y, Hasegawa K, Sato Y, Nakagawa H, Morikawa Y, Miura K, Ohno Y, Inaba Y, Sasayama S. Epidemiologic and clinical characteristics of cardiomyopathies in Japan: results from nationwide surveys. *Circ J* 2002; 66(4):323-336.
- 7) Nasermoaddeli A, Miura K, Matsumori A, Soyama Y, Morikawa Y, Kitabatake A, Inaba Y, Nakagawa H. Prognosis and prognostic factors in patients with hypertrophic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide study. *Heart* 2007; 93: 711-5.
- 8) Maron BJ, Casey SA, Hauser RG, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:882-888.
- 9) Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA*. 1999 ;281:650-5.
- 10) Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2517-24.

表1. 肥大型心筋症の10年生存率

	全国疫学調査 第2次調査対象者数	生存状態確認者数 (2008年末現在)	死亡者数	10年生存率
全体	2,148	1,577 (73.4%)	490	68.9%
1998年に初めて診断	495	383 (77.4%)	107	72.1%

表2. 肥大型心筋症10年生存率と関連する要因

	N	死亡数	10年生存率	P for log-rank test	Age, sex-adjusted hazard ratio	
性別						
男性	1119	327	70.8	0.0099	1	
女性	458	163	64.4			1.21 (1.01-1.47)
年齢 (歳)						
30歳未満	132	20	84.9	<0.0001	1	
30-59歳	531	78	85.3			0.97 (0.80-1.58)
60歳以上	908	391	56.9			3.36 (2.16-5.51)
Body mass index (kg/m ²)						
20.0未満	178	76	57.3	<0.0001	1	
20.0-24.9	712	216	69.7			0.71 (0.58-0.87)
25.0以上	394	97	75.4			0.61 (0.47-0.78)
特発性心筋症の家族歴						
なし	999	309	69.1	0.2850	1	
あり	198	53	73.2			1.03 (0.77-1.39)
糖尿病の既往						
なし	1311	402	69.3	0.018	1	
あり	129	55	57.4			1.41 (1.07-1.89)
高血圧の既往						
なし	977	282	71.1	0.002	1	
あり	465	163	65.0			1.03 (0.85-1.25)
NYHA心機能分類						
Class I	940	220	76.6	<0.0001	1	
Class II	372	152	59.1			1.64 (1.34-2.01)
Class III	61	41	32.8			3.77 (2.70-5.25)
Class IV	12	10	16.7			6.99 (3.69-13.3)
心電図 基礎調律						
洞調律	1329	374	71.9	<0.0001	1	
心房細動	110	61	44.6			2.04 (1.56-2.67)
心房粗動	12	9	25.0			3.18 (1.64-6.16)
ペースメーカーリズム	9	7	22.2			4.53 (2.14-9.58)
心電図 左室高電位						
なし	450	142	68.4	0.5633	1	
あり	1008	300	70.2			0.89 (0.73-1.09)
心電図 完全左脚ブロック						
なし	1284	380	70.4	0.0088	1	
あり	43	19	55.8			2.11 (1.32-3.36)

表 2. 肥大型心筋症 10 年生存率と関連する要因 (つづき)

	N	死亡数	10年生存率	P for log-rank test	Age, sex-adjusted hazard ratio
胸部レントゲン 心胸郭比 (%)					
50 未満	370	71	80.8	<0.0001	1
50-54	465	125	73.1		1.01 (0.80-1.28)
55-59	278	98	64.8		1.30 (1.01-1.68)
60 以上	192	105	45.3		2.39 (1.85-3.09)
心臓超音波検査 心室中隔厚 (mm)					
11 未満	126	31	75.4	0.0303	1
11-15	550	167	69.6		0.93 (0.68-1.28)
16-20	477	137	71.3		0.89 (0.67-1.19)
21-25	205	74	63.9		1.35 (0.97-1.87)
26 以上	102	41	59.8		1.65 (1.12-2.42)
心臓超音波検査 心尖部肥大					
なし	724	245	66.2	0.0003	1
あり	550	135	75.5		0.64 (0.52-0.80)
心臓超音波検査 左室駆出率 (%)					
50 以上	279	84	69.9	<0.0001	1
40-49	443	109	75.4		0.79 (0.59-1.05)
30-39	238	77	67.7		1.16 (0.85-1.58)
20-29	101	41	59.4		1.46 (1.01-2.12)
20 未満	68	43	36.8		1.25 (0.96-1.61)

表 3. 肥大型心筋症の 10 年間の死亡と関連する要因 (多変量調整ハザード比)

	ハザード比 (95%信頼区間)	χ^2	p
性別 (女性)	0.73 (0.51-1.05)	2.9	0.090
年齢 (10 歳上昇当たり)	1.54 (1.35 - 1.76)	41.5	<0.001
Body mass index (1 上昇当たり)	0.93 (0.89-0.97)	12.6	<0.001
糖尿病あり	1.31 (0.79 - 2.19)	1.1	0.296
NYHA 心機能分類 (1 上昇当たり)	1.50 (1.21-1.86)	13.4	<0.001
胸部 XP 心胸郭比 (5%上昇当たり)	1.38 (1.21-1.57)	23.8	<0.001
心電図 完全左脚ブロックあり	1.57 (0.75-3.29)	1.4	0.236
心電図 心房細動あり	1.18 (0.75-1.86)	0.5	0.472
UCG 左室駆出率 (10%低下当たり)	1.28 (1.16-1.42)	23.1	<0.001
UCG 心室中隔壁 (10mm 上昇当たり)	1.48 (1.13-1.93)	8.3	0.004
UCG 心尖部肥厚あり	0.77 (0.57-1.04)	2.9	0.087

*上記のすべての変数を同時にに入れて解析した際のハザード比。

パーキンソン病患者の抑うつ症状と摂食・嚥下障害との関連

—3年間の結果のまとめ—

大西浩文, 韓 萌, 森 満 (札幌医科大学医学部・公衆衛生学)

野中道夫, 千葉 進 (札幌山の上病院)

山内理香, 保月隆良, 林 貴士, 久原 真,

今井 富裕, 下濱 俊 (札幌医科大学医学部神経内科学講座)

研究要旨

我々は2008年から2010年にかけて札幌医科大学附属病院通院中のパーキンソン病(PD)患者を対象とし、抑うつ質問票(BDI-II)と嚥下障害質問票(PDQ)とを用いた抑うつ症状と嚥下障害との関連の調査を行ってきた。断面調査においては抑うつカテゴリが重症となるにつれて嚥下障害の頻度が高くなるという有意な関連が認められた。さらにPD患者の抑うつ症状が将来的な嚥下障害発生・進展のリスクとなるかを明らかにするための追跡調査を行ったが、新規嚥下障害の発生が少なかったこともあり、初年度の抑うつ重症度と1年後、2年後で新規嚥下障害発生には統計学的に有意な関連は認められなかった。また抑うつ軽症群と重症群における3年間の摂食・嚥下障害の得点の変化、および摂食・嚥下障害の有無での3年間のBDI-II得点の変化を解析したところ、軽症群と重症群との間に有意な摂食・嚥下障害の得点差は認められるものの、抑うつ状態と時間の交互作用は認められず、二群間の得点の変動に差異は認められない結果であった。両者の因果関係を示すためには、対象者数を増やすことに加えて、新規患者のエントリーを行うことや追跡調査期間を長く設定するなどの工夫が必要であると考えられた。

A. 研究目的

多発性脳梗塞患者の仮性球麻痺では、抑うつ症状などと嚥下障害が合併する事が知られているものの、パーキンソン病(PD)患者における抑うつ症状と嚥下障害に関する報告は少ない¹⁾。PDでは抑うつ症状の合併頻度が高く、それにより患者とその家族のQOLを著しく低下させる²⁾。さらに、PD患者において誤嚥性肺炎は死因の上位を占め、嚥下障害を予防あるいは早期発見する

ことは、生命予後のみならずADL・QOLの維持においても極めて重要である^{3, 4)}。我々は2008年から2010年にかけてPD患者を対象に抑うつ症状と摂食・嚥下障害との関連について、断面調査および追跡調査を行ってきた。今回は3年間の調査結果のまとめを報告する。

B. 研究方法

札幌医科大学附属病院と札幌山の上病院

の神経内科に通院する PD 患者のうち、2008 年の初年度断面調査で登録し、追跡調査に同意の得られた 83 名での解析と、追跡対象登録後 2010 年 1 月までに随時参加登録を行った断面調査のみの対象を加えた計 127 名での解析を行った。「BDI-II 質問票」を用いて抑うつ症状を調査し、さらにパーキンソン病患者のための「摂食・嚥下障害質問票」(PDQ)により全員の嚥下障害の状況を調査した。BDI-II 質問票得点により 0~13 点を極軽症、14 点~19 点を軽症、20 点~28 点を中等症、29 点~63 点を重症と判定し、本質問票で極軽症、軽症と判定された者を抑うつ軽症群、中等症、重症と判定された者を抑うつ重症群と定義した。また摂食・嚥下障害に関しては 15 の質問への回答によって点数化し、11 点以上を嚥下障害ありと判定した。追跡対象に関しては 2009 年、2010 年にも同様の調査を行っている。傾向性の検定や抑うつ軽症群と重症群における 3 年間の PDQ 得点の変化、および摂食・嚥下障害の有無での 3 年間の BDI-II 得点の変化に関して、3 年間の得点データのある者を対象とした繰り返し測定分散分析および欠損者や断面調査のみの対象も含めた線形混合モデルによる解析を行った。統計解析には SPSS15.0J を使用し、有意水準は $p < 0.05$ とした。

(倫理面への配慮)

断面調査と追跡調査において、すべての研究対象者には主治医からインフォームド・コンセントを取ってから調査票一式を渡され、帰宅後に記入してもらい郵送してもらうことによって回収した。回収した調査表は研究者により厳重に管理され、さらに患者氏名を研究協力者番号に置き換え、

個人が特定できないように工夫をした。なお、本研究は札幌医科大学倫理審査委員会の承認を得ており、対象患者全例から文書による同意を得ている。

C. 研究結果

1. 断面調査

BDI-II 質問票の得点から抑うつを極軽症、軽症、中等症、重症の 4 群に分けると、各抑うつカテゴリにおける嚥下障害の保有頻度に関しては、極軽症群の 13.9%に対して、軽症群では 33.3%、中等症群では 50.0%、重症群では 80.0%と抑うつカテゴリが重症となるにつれて嚥下障害保有頻度は有意に増加した (図 1)。

PDQ 得点 11 点以上の摂食・嚥下障害の有無を従属変数とした多重ロジスティック回帰分析を行うと、各抑うつカテゴリのオッズ比は極軽症群を 1 として、軽症群では 3.28 ($p=0.065$, 95%CI : 0.93-11.55), 中等症群では 13.44 ($p=0.001$, 95%CI : 3.10-58.16), 重症群では 30.35 ($p=0.001$, 95%CI : 5.65-162.97) であった (表 1)。

2. 追跡調査

2008 年に追跡対象としてエントリーされた 83 名のうち 2 年間の追跡期間中で死亡、転院、PD 重症化による回答困難などの理由により計 11 名が脱落となった。よって残りの 72 名が解析対象となった。脱落者と非脱落者の間で初年度の対象背景を比較したが、明らかな差異は認められなかった。

2008 年の調査で嚥下障害がない (PDQ 得点 < 11 点) 54 名から、追跡期間中に新たに嚥下障害を認めた (PDQ 得点 \geq 11 点) のは 10 名であった。抑うつカテゴリとの関連では、BDI-II 分類の中等症と重症を合わせた

抑うつ重症群 8 名から 3 名に、極軽症と軽症を合わせた抑うつ軽症群 46 名から 7 名に嚥下障害発生が認められたが、2 群間の発生頻度に関して統計学的な有意差は認められなかった (表 2)。

また、抑うつ重症群と抑うつ軽症群における摂食・嚥下障害の得点の変化に関しては、重症群では 2008 年 14.4 点, 2009 年 13.3 点, 2010 年 13.1 点; 軽症群では 2008 年 6.4 点, 2009 年 7.0 点, 2010 年 7.2 点であった。3 年分のデータがある 72 名に関して Repeated measure ANOVA で解析をした結果では、重症群と軽症群との間に有意な摂食・嚥下障害の得点差は認められるものの、抑うつ状態と時間の交互作用は認められず ($p=0.384$)、二群間で摂食・嚥下障害の得点の時間的変動に差異は認められない結果であった (図 2)。データの一部欠損者や断面抑うつ調査のみの対象も含めた線形混合モデルによる解析も行ったが同様の結果であった。さらに初年度の摂食・嚥下障害の得点により、摂食・嚥下障害あり群となし群に分けて、その後の BDI-II 得点の変化を検討した。嚥下障害あり群では 2008 年 21.1 点, 2009 年 21.6 点, 2010 年 21.0 点であり、嚥下障害なし群では 2008 年 12.3 点, 2009 年 13.7 点, 2010 年 14.5 点であった。こちらも同様に摂食・嚥下障害の有無の二群に有意な得点差は認められるものの、その後の得点の時間的変化に有意な差は認められなかった ($p=0.557$) (図 3)。

D. 考察

一般的に PD 患者の摂食・嚥下障害は全患者の約 57% に認められ、病初期から存在することもあることが知られている。これまでは PD 患者の嚥下障害は運動障害のみに

起因すると考えられていた。口唇の振戦と舌の不随意運動のため、口腔から咽頭へ食塊の移送障害が生じ、流涎も見られ、また嚥下反射の遅延と喉頭挙上不良のため、食道入口部が十分に開大できず、食物残渣の咽頭残留が生じるため不顕性誤嚥になりやすい。しかし近年では嚥下運動先行期での障害が重要視されるようになってきている。

PD 患者の抑うつ症は、疲労感が強い⁵⁾ 他、食欲 (意欲) 低下⁶⁾ と集中力低下が特徴である⁷⁾。患者は食欲がなく、無気力さを感じるため食事時間の延長が余儀なくされる。これは患者の疲労度をさらに増す結果、摂食困難と嚥下障害が進む原因と考える。また集中力の低下は漫然とした摂食・嚥下動作につながり、結果的に誤嚥リスクが増大すると考えられる。

今回は 3 年間のデータによる断面調査の結果として、抑うつカテゴリが重症となるほど嚥下障害の頻度は増加し、抑うつ極軽症群と比較すると中等症では嚥下障害の保有リスクが約 13 倍、重症では約 30 倍のリスクとなった。しかし横断研究においては抑うつ症状と摂食・嚥下障害との間に強い関連が認められたが、時間的な変化を検討しても明らかな関連を示すことはできなかった。

断面研究においては抑うつ症状と摂食・嚥下障害との間に有意な関連を認めたにもかかわらず、前向き追跡研究では時間的な変化や明らかな因果関係を示すことができなかった原因として以下の要因が挙げられる。二施設での患者登録であり解析対象者数が限られたこと、追跡期間が 3 年と短いこと、イベントの発生数が少なかったこと、罹病期間や治療の影響などにより抑うつ症状や摂食・嚥下障害の変化が小さかったこ

とである。PD はもともと経過が緩徐な疾患であることや、すでに治療中の患者においては、治療効果により症状が安定するために運動症状のみならず、抑うつ症状や嚥下障害の状態の変動も抑えられ、短期間では変化が乏しい可能性が考えられた。抑うつと嚥下障害はどちらも原因・結果となりうるため、互いの因果関係の程度を独立して評価することは困難である可能性が考えられる。PD においてはドーパミンの枯渇による視床下部と新皮質などの脳領域への影響は抑うつの神経性要因になり、他方で PD の罹病と増悪は抑うつの反応性要因になる。このために PD 患者の摂食・嚥下障害は運動障害と精神障害から直接的・間接的に影響されるため、本研究において両者が時間的に平行に推移する関連が認められた一つの要因である可能性が考えられる。最近、Walker らが PD 患者に対する嚥下障害のアンケート調査からも同様な結果が得ている⁸⁾。

本研究は臨床診療に役に立つ PD 患者の嚥下障害のスクリーニング検査として PD 患者専用の調査票と市販の抑うつ質問紙 BDI を使用した。PD 患者専用の抑うつ調査票は現在まだ開発されておらず、BDI がしばしば PD 患者の抑うつ検査として利用されている。その有用性については多く評価され、特にカットオフ値の設定について柔軟な対応が必要と指摘されている⁹⁻¹⁰⁾。一方、本研究は自記式調査票である限界として、抑うつの強い者ほど嚥下障害を強く訴えてしまう可能性があり、嚥下造影や内視鏡のような画像診断や、水飲み試験による確認など客観的な嚥下障害の指標も取り入れる必要が推奨されている¹¹⁾。

また今回の調査では確認できなかったが、

PD という疾患の特徴から On-off 現象のある者ではどちらの状況で回答したかも検討することが必要である。今後、抑うつと嚥下障害の双方の影響を調べるためには、嚥下障害がない患者のみならず、嚥下障害がもつ患者も対象者にする必要がある。さらに、調査ごとの得点変化から嚥下障害と抑うつの関連を調べることも必要ではないかと考える。

E. まとめ

断面調査の結果においては、抑うつと嚥下障害には強い関連が認められたが、縦断的検討においては因果関係を示すには至らなかった。しかし、両者が併存する可能性が高いことが示されたことから、たとえ運動症状が軽度あるいはコントロール良好であっても、抑うつや嚥下障害のどちらか一方が認められた者に対しては他方の存在も念頭に置いたケアが必要になると考えられる。さらに時間的な前後関係を示すためには、新規患者のエントリーを行うことや追跡調査期間を長く設定するなどの工夫が必要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Han Meng, Hirofumi Ohnishi, Michio Nonaka, Rika Yamauchi, Takayoshi, Hozuki, Takashi Hayashi, Masaki Saitoh, Shin Hisahara, Tomihiro Imai, Shun Shimohama, Mitsuru Moril: Relationship between dysphagia and depressive states in patients with Parkinson's disease. In posting

2) 韓萌, 大西浩文, 森満, 野中道夫, 今井富裕, 他: パーキンソン病患者の抑うつ症

状と嚥下障害との関係. 総合リハビリテーション, 2010, 38(7)677-683

3)韓萌, 大西浩文, 野中道夫, 山内理香, 他:パーキンソン病患者のQOLに対する抑うつの影響. 北海道公衆衛生学雑誌, 2010, 22(3)102-106

2. 学会発表

1)韓萌, 大西浩文, 森満, 林貴士, 久原真, 他:パーキンソン病患者の抑うつ症状と摂食・嚥下障害との関連—追跡調査2年目の中間報告—. 第62回 北海道公衆衛生学会, 旭川, 2010.9.18

2)Han M, Hirofumi Ohnishi, Michio Nonaka, Rika Yamauchi, et al: A prospective study on relationship between Depressive States and Dysphagia in Patients with Parkinson's disease. The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region, Segendai, Japan, 1.9-10. 2010

3)韓萌, 大西浩文, 森満, 林貴士, 久原真, 他:パーキンソン病患者の抑うつ症状と摂食・嚥下障害について—札幌医大神経内科外来連続症例での検討—. 第61回 北海道公衆衛生学会, 札幌, 2009.11.12-13

4)韓萌, 大西浩文, 森満, 他:運動症状の重症度とは独立して、抑うつ症状の重症度がパーキンソン病患者の嚥下障害と関連した. 第15回 日本摂食・嚥下リハビリテーション学会, 名古屋, 2009.8.28-29

5)韓萌, 大西浩文, 野中道夫, 森満, 他:パーキンソン病患者の抑うつ症状と摂食・嚥下障害との関連. 第19回日本疫学会, 金沢, 2009.1.23-24

6)韓萌, 大西浩文, 森満, 他:パーキンソン病患者のADLとQOLに対する抑うつ

の影響. 第60回北海道公衆衛生学会, 札幌, 2008.11.13-14

G. 特許取得

なし

H. 文献

1) Manor Y, Balas M, Giladi N, et al: Anxiety, depression and swallowing disorders in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 15: 453-456. 2009

2) Leopold NA, Kages MC: Laryngeal deglutition movement in Parkinson's disease. *Neurology* 48:373-376, 1997

3) Nakashima K, Maeda M, Tabata M, et al: Prognosis of Parkinson's disease in Japan. *Eur Neurol* 38(Suppl 2): 60-63, 1997

4) Troche MS, Sapienza CM, Rosenbek JC: Effects of bolus consistency on timing and safety of swallow in patients with Parkinson's disease. *Dysphagia* 23: 26-32, 2008

5) Lou JS, Kearns G, Oken B, et al: Exacerbated physical fatigue and mental fatigue in Parkinson's disease. *Mov Disord* 16: 190-196, 2001

6) Starkstein SE, Preziosi TJ, Forrester AW, et al: Specificity of affective and autonomic symptoms of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53: 869-873, 1990

7) Higginson CI, Wheelock VL, Carroll KE, et al: Recognition memory in Parkinson's disease with and without dementia: evidence inconsistent with the