

パーキンソン病の自然史

服部 信孝

下 泰司

波田野 琢

順天堂大学 神経学講座

パーキンソン病(PD)の自然史を明らかにするため、当院でPDと診断され2009年2月から2014年9月までの間に死亡した症例に関して診療記録をもとに後ろ向きに調査を行った。発症時の平均年齢は67.6歳、平均死亡年齢は78.9歳、平均経過年数は11.3年であった。死亡原因は誤嚥性肺炎が最も多く51%に認められた。発症年齢と経過年数は負の相関があるが、平均死亡年齢は発症が60歳未満、60から69歳、70歳以上の3群に分けて比較すると60歳未満で発症した症例は早期に死亡する傾向であった。認知症は74.2%の症例に認め、認知症までの平均発症年数は8.7年、認知症発症から死亡までは2.4年であった。発症年齢と認知症までの経過年数は負の相関を示した。70歳未満で認知症になった症例は平均余命12年であったが、70歳以上で認知症を発症した場合は平均4.4年であった。胃瘻を作成した5症例は作成から死亡まで平均94.8日であった。PDの自然史を把握することで治療の選択、患者本人や介護者への生活指導に有用であり、今後、多施設で検討し正確な経過を把握する必要があると考えられる。

A. 研究目的

パーキンソン病(PD)は無動、固縮、振戦、姿勢反射障害などの運動機能障害が前景に認められる神経変性疾患である。予後が改善したことで、様々な非運動症状が生活の質に影響を与える事が明らかになっており、症状に応じて治療方針の的確な選択や日常生活指導などの対応が求められる。そのため本疾患の経過を正確に把握して、予後に影響を与える因子を抽出することは治療の選択、患者本人や介護者への生活指導に有用である。本研究はPDの自然史を把握するために当院で死亡したPD患者の経過において予後に影響を与える因子について検討した。

B. 研究方法

当院でPDと診断され2009年2月から2014年9月までの間に死亡した35症例（男性18症例、女性17症例）の経過に関して、診療記録をもとに後ろ向きに調査を行った。診断基準は無動に加えて、固縮、姿勢反射障害、振戦のうち一つ以上の症状をみとめ、経過と共に進行し、抗PD薬の投与で有効性をみとめる症例とした。また、パーキンソニズムの原因となり得

る既往を持つ症例、神経放射線検査でパーキンソン症候群を疑わせるような症例は除外した。統計はGraphPad Prismによりpaired t-test, Dunette's multiple comparison testを行いp値が0.05以下を有意とし、相関関係はPearsonの相関係数を求めた。また、Cox回帰分析はSPSSにより解析を行った。データに関しては全員を匿名化し、ファイルにパスワードを設定しており倫理的に配慮した。

C. 研究結果

発症時の平均年齢67.6歳、死亡時平均年齢78.9歳、平均経過年数11.3年であった。認知症を発症するまでの平均年数は8.7年であり、認知症発症から死亡までの平均年数は2.4年であった。運動合併症に関してはウェアリングオフ現象の方が有病者多く平均7.6年で発症した。L-ドパ誘発性ジスキネジアは必ずウェアリングオフと同時に発症しており、平均7.8年で発症していた。約3分の1の症例に骨折を合併しており、骨折するまでの平均年数は8.4年であった。また、胃瘻を作成してから死亡までの平均日数は94.8日であり、最長でも半年であった(表1)。

Item	Year (*Day)	症例数
発症時平均年齢	67.6±10.20	N=35
死亡時平均年齢	78.89±9.26	N=35
死亡までの平均経過年数	11.28±8.83	N=35
死亡前の平均Yahr	4.11±0.83	N=35
認知症発症までの平均年数	8.73±5.20	N=26
認知症発症から死亡までの平均年数	2.38±2.61	N=26
WO発症までの平均年数	7.57±4.24	N=21
WO発症から死亡までの平均年数	4.38±3.31	N=21
LID発症までの平均年数	7.79±4.48	N=14
LID発症から死亡までの平均年数	5.43±3.23	N=14
骨折するまでの平均年数	8.36±5.44	N=13
骨折してから死亡までの平均年数	5.00±4.14	N=13
胃瘻作成から死亡までの平均日数	94.80±55.39*	N=5

表 1. 事象から死亡までの平均年数 (*は日数)

パーキンソン病の死亡に関する因子として最もリスクが高いものは発症年齢と精神症状の有無であった (表 2)

Variables	Hazard ratio	95% CI	P
発症年齢	1.14	1.07-1.23	<0.001
初発症状	1.31	0.66-2.60	0.44
認知症有無	1.01	0.23-4.90	0.93
幻覚有無	0.79	0.11-23.9	0.82
精神症状有無	5.13	1.10-23.8	0.04
LID有無	0.43	0.13-1.46	0.18
尿道カテーテル有無	0.285	0.05-1.22	0.08
気管切開有無	3.43	0.55-1.22	0.19
胃瘻有無	0.16	0.03-1.00	0.05
骨折有無	0.65	0.21-2.05	0.47

Cox回帰分析

表 2. パーキンソン病の死亡に関係する因子

死亡原因の内訳としては肺炎が最も多く 51%であった (図 1) . 肺炎が原因で死亡した症例と、それ以外が原因で死亡した症例についての死亡時平均年齢および死亡までの年数に有意差は認めなかった (図 2) .

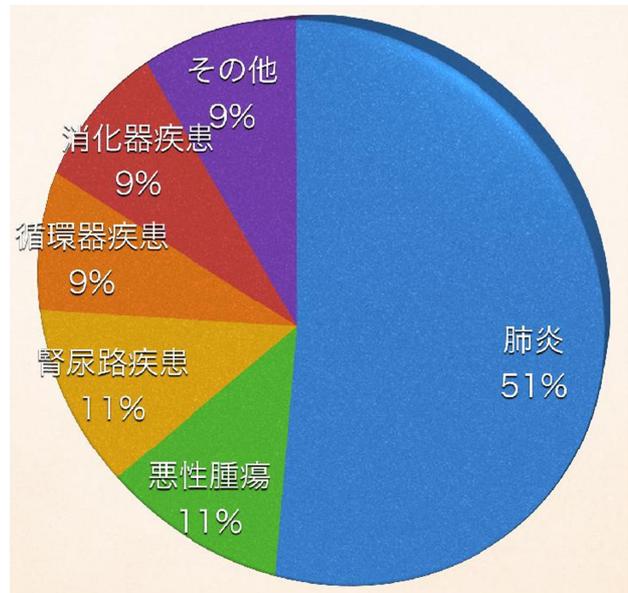


図 1. 死亡原因の内訳

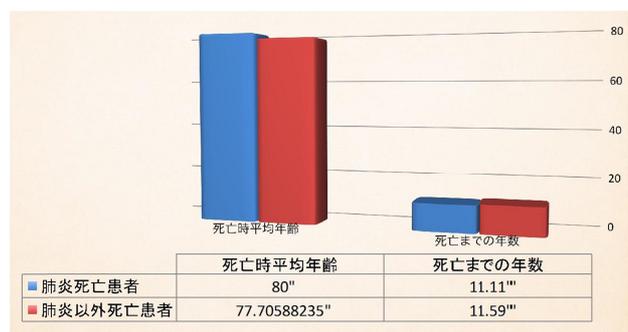
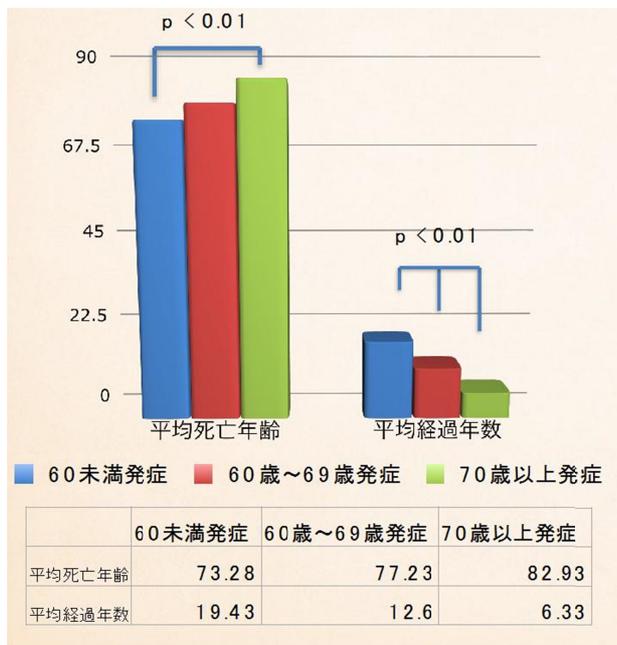


図 2. 死亡原因が肺炎と肺炎以外の疾患で比較して死亡までの年数、死亡時年齢に大きな差はみとめない

発症年齢と経過年数には負の相関($r=0.72$)をみとめ、発症年齢と死亡年齢は正の相関を示した ($r=0.829$) (図 3B) . さらに、発症が60歳未満、60歳から69歳、70歳以上の3群で比較検討を行った . 60歳未満で発症した群の平均死亡年齢は73.3歳、平均経過年数は19.34年であり、60歳から69歳で発症した群の平均死亡年齢は77.23歳、平均経過年数は12.6年、70歳以上で発症した群では平均死亡年齢は82.9歳、平均経過年数は6.3年であった . 各群に関して分散分析による統計学的処理を行ったところ、平均死亡年齢は60歳未満と比較して70歳以上発症した症例の方が有意に高かったが、発症年齢が上昇するに従い平均経過年数は有意に低下した ($p<0.01$) (図 3 A) .

(A)



(B)

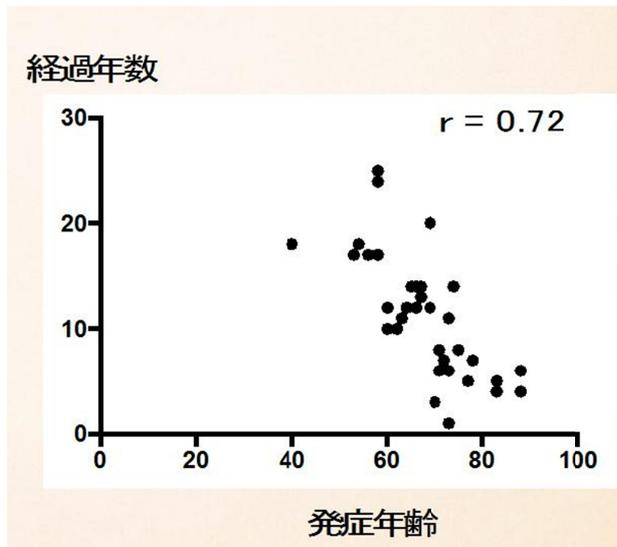
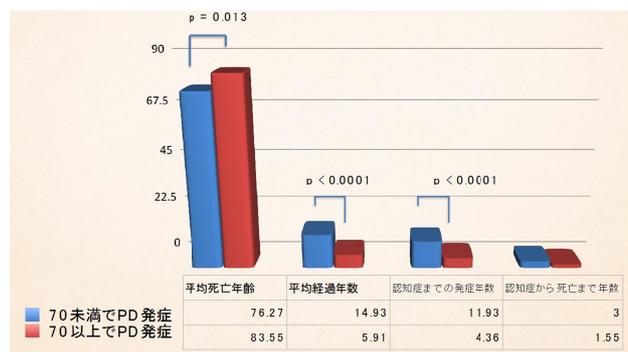


図3. 発症年齢と経過年数は負の相関がある。三群に分けてANOVAで解析(A), 年齢と経過年数について相関関係を算出(B).

発症年齢と認知症が出現する期間は負の相関を認めた ($r=0.761$) (図4B). 認知症を合併した症例について、70歳未満でPDを発症した症例と70歳以上でPDを発症した症例の二群に分けて検討を行った。70歳未満でPDを発症し認知症を合併した群は平均死亡年齢76.3歳、平均経過年数14.9年、認知症ま

での発症年数11.9年、認知症発症から死亡までの年数3年であり、70歳以上でPDを発症し認知症を合併した群は平均死亡年齢83.6歳、平均経過年数5.9年、認知症までの発症年数4.4年、認知症発症から死亡までの年数1.55年であった。これらの群について統計学的処理を行ったところ、70歳以上でPDを発症し認知症を合併した群の方が有意に平均死亡年齢は高いが ($p=0.013$)、平均経過年数、認知症までの発症年数は70歳未満でPDを発症し認知症を合併した群の方が有意に長かった ($p<0.0001$) (図4A)

(A)



(B)

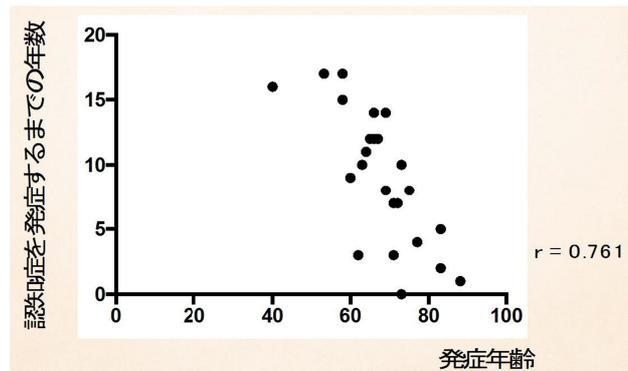


図4 発症年齢と認知症が出現する期間は負の相関がある。二群に分けてANOVAで解析(A), 発症年齢と認知症発症までの経過に関して相関関係を算出

D. 考察

Kempsterらは病理学的な検討でPDと診断された129症例について後方視的検討を行い、死亡時の年齢と発症年齢に相関は認めていないと報告している (Brain 2010: 133: 1755-1762). しかし、本検討では早期に発症した症例ほど死亡年齢が有意差を持って低かった。死亡原因は既報告と同様に肺炎が最も多

く約半数であった。肺炎と肺炎以外の疾患で経過に差は無く、必ずしも肺炎が生存期間を縮める因子ではないことが判明した。認知症が出現してからの予後は平均2.3年であった。Kempsterらの報告でも約3.3年で死亡すると報告されており(Brain 2010: 133; 1755-1762), 認知症は予後不良の因子である事が判明した。つまり、認知症の早期発見及び治療介入が重要であると考えられた。既報告と同様、高齢で発症した場合は認知症の発症期間が短かった。認知症が前景となるLewy小体型認知症と、パーキンソン病が前景となる認知症を伴うPDとの違いは加齢変化の始まりに規定されている可能性があると考えられた。胃瘻を作成した症例は5症例のみであったが作成後の予後は著しく悪かった。そのため、胃瘻の適応は慎重に検討すべきと考えられた。本研究では35症例の検討であり少人数のためデータの解釈は慎重に行う必要がある。また、当院は特定機能病院であり急性期の症例のみが対象になっているため病院の特性によるバイアスが結果に大きな影響を与えている可能性を考慮する必要がある。これらの点を考慮すると、今後は多施設による検討が必要と考えられる。また、prospectiveな検討を行うことでどのような因子が症状に影響を与えるかが明らかにする事が可能となる。

E. 結論

PD の自然史を明らかにすることは経過を踏まえた治療の選択を判断する際に役立つ事が期待できる。今後は 多施設で死亡した症例の自然史を後方視的な検討を行うと同時に 前方視的な経過観察試験を行い本邦における PD の自然史を明らかにする事が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hatano T, Funayama M, Kubo SI, et al.

Identification of a Japanese family with LRRK2 p.R1441G-related Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2014;35:2656.e17-23

Fukae J, Ishikawa KI, Hatano T, et al. Serum uric acid concentration is linked to wearing-off fluctuation in Japanese Parkinson's disease patients. J Parkinsons Dis. 2014;4:499-505

Kamagata K, Tomiyama H, Hatano T, et al A preliminary diffusional kurtosis imaging study of Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging. Neuroradiology 2014;56:251-8.

Hatano T, Hattori N, Kawanabe Tet al. An exploratory study of the efficacy and safety of yokukansan for neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease. J Neural Transm 2014;121:275-81

2. 学会発表

Hatano T, Funayama M, Kubo S-I et al. Identification of a Japanese family with Parkinson's disease due to the LRRK2 p.R1441G mutation. Movement Disorders Society 18th international congress of Parkinson's disease and movement disorders, Stockholm Sweden June 8-12, 2014

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし