

パーキンソン病の長期予後に関わるフレイル要因に関する研究（20－30）

新畑 豊 国立長寿医療研究センター 神経内科部（部長）

研究要旨

パーキンソン病（PD）はアルツハイマー病に次いで頻度の高い神経変性疾患である。中核となる運動症状のみでなく自律神経障害や認知機能低下、うつなどの精神症状など多彩な非運動症状を呈する疾患であり、高齢者社会において ADL・QOL を低下させる大きな要因の一つとなる。入院 PD に関し、入院時の状態評価とともに退院後の ADL、生命予後などの調査を行った。また、外来通院 PD 患者の臨床所見、治療薬剤、自覚症状のデータベース化を進め解析するとともに、整形外科的側面から見た骨、姿勢異常の評価を行った。当センター地域包括ケア病棟に2週間以上の入院を行った PD およびレビー小体型認知症（DLB）患者を対象とした解析では、DLB 患者では入院時の FOIS スコアが PD/DLB 以外の患者群（nonLBD）に比べ有意に低くみられ、嚥下機能が低いことが示された。PD/DLB の 28%に退院後3年以内の死亡がみられた。死因の50%以上が全身衰弱と肺炎で占められ、PD/DLB 意外と異なる傾向がみられた。退院後から3年以内の死亡に関わる因子の分析では、運動能力、認知機能、うつの寄与は少なく、嚥下機能の寄与が高いことが示された。

外来通院患者に関して426名例につき、データベース化を行った。このデータベースからの解析では、年齢階層別に見ると高齢となるほど年間あたりのヤール重症度の進行が速くなることが示された。PD を75歳未満発症と75歳以上発症に分け高齢 PD の特徴を調べた。初発症状については、非高齢群に比較し高齢群は姿勢変化が有意に多く、転倒のイベントが多い傾向にあった。非運動症状については記憶障害が高齢者に有意に多かった。発症5年以内の症状については初発症状に比較して、非高齢群においても、姿勢変化、転倒の増加がみられた。非運動症状では、嗅覚障害が高齢者で有意に多かった。治療薬剤の種類については、高齢群で L-Dopa を中心とした加療が多く、抗 PD 薬剤の種類は高齢者群で少なかった。一方、PD の随伴症状に関連する薬剤については、高齢群では睡眠薬、排尿関連薬の使用が多く見られた。PD の自覚症状に関する解析では、非運動症状の多くの項目が運動症状の重症度であるヤール重症度が上がるほど増加する傾向が見られたが、嗅覚障害、疲労感については、ヤール重症度と関係なく、一定の割合にみられた。ロジスティック回帰分析の結果からは、姿勢異常・幻視はヤール重症度の関係が見られる一方、もの忘れと夜間頻尿は年齢による影響が有意であった。日中の眠気は重症度とともに年齢による影響がみられた。姿勢異常に関する全脊柱レントゲンの解析では、冠状面アライメント、矢状面アライメントの各測定パラメーターに異常が高頻度で見られ、矢状面で高度バランス不良とされる C7-SVA90mm 以上の患者は 45.2%と高率で、ヤール重症度別での C7-SVA は病期進行とともに増悪がみられた。四肢筋量は Sanada 基準での筋量サルコペニアを有す

る患者は 38.1%で住民健診でのサルコペニア有病率(20%)より多く、ヤール 3 以上では 48.0%と高率であった。

嚥下障害、易疲労感、脊椎アライメントの障害などに関連する要因の分析を進め、PD の機能的、生命的予後。QOL の改善に向け包括的な評価を進め、有効な介入につなげる必要がある。今後薬剤との関連等を含め詳細かつ縦断的な解析を行っていく。

主任研究者

新畑 豊 国立長寿医療研究センター 神経内科部 (部長)

分担研究者

山岡 朗子 国立長寿医療研究センター 神経内科部 (医師)

辻本 昌史 国立長寿医療研究センター 先端医療開発推進センター

治験・臨床研究推進部 治験・臨床研究推進室 (室長)

松井 寛樹 国立長寿医療研究センター 整形外科部 (医長)

A. 研究目的

パーキンソン病 (PD) の有病率は 1~3 人/1000 人程度であり、アルツハイマー病について多いと考えられる神経変性疾患である。65 歳以上の限ると有病率は 10 倍程度の頻度があり、社会の高齢化とともに今後さらに増加が見込まれている。一方レビー小体型認知症 (DLB) は病理学的に α シヌクレインの蓄積によるレビー小体を共通とする PD と同一スペクトラムのレビー小体病 (LBD) の一疾患であり、PD と DLB は臨床的にも病理学的にも区別が困難な例も存在する。PD の一部は認知症を併発し、DLB と臨床的に区別が困難な例も存在し、認知症の観点からも重要な位置づけをなす。PD の主たる症状は、無動と固縮を中心とする運動症状であるが、前屈・側屈などの姿勢異常、幻視や記憶障害、うつなどの精神症状、起立性低血圧をはじめとする自律神経症状、原因のはっきりしない疼痛ややせなど多彩な症状を示し ADL・QOL の悪化要因となり、高齢者のフレイル要因となる。また、高齢 PD では特に、しばしば転倒・骨折からさらに ADL を悪化させるため、骨粗鬆や姿勢障害の評価は重要である。

(1) 入院 PD/DLB 患者を対象とする研究：当センター地域包括ケア病棟に 2 週間以上の入院を行った PD/DLB 患者を対象として、フレイル因子、退院 3 か月後、1 年後の生活場所、ADL、QOL 指標の変化、転倒骨折合併等の分析を一般の高齢患者と対比し、入院後予後の分析を行う。

(2) 外来通院 PD/DLB 患者を対象とする研究：1) 外来通院 PD/DLB 患者のデータベース化を行った上、横断的な現状分析を行い、治療法や罹病機関、年齢階層別にみた重症度、重症化の速度の違い、非運動合併症、骨折合併などでの予後の変化の分析を行う。2) 縦断的に ADL・QOL・レム睡眠行動障害・睡眠障害・もの忘れ・幻覚・嚥下障害・流延・痛み等の

非運動症状の変化に関し外来通院患者を対象として分析を行う。3)姿勢障害に関わる研究：整形外科と共同し、運動障害の程度・骨粗鬆・筋肉量の低下やそのリスク要因、姿勢障害について評価を行い、転倒骨折予防に結びつける。

これらを統合し、LBD (PD/DLB) におけるフレイルの病態を明らかにするとともに、長期的な ADL・QOL 悪化の予防に関する介入法を検討する。

B. 研究方法

(1) 入院 PD/DLB 患者の退院後の ADL、QOL、予後の調査

当センター地域包括ケア病棟に 2 週間以上の入院を行った PD/DLB 患者を対象とした。

評価項目：

ADL (Functional Independence Measure (FIM) および Flow-FIM)、うつ尺度 (GDS-15)、認知機能 (MMSE+野菜想起)、嚥下機能 (Functional Oral Intake Scale: FOIS)、QOL (SF-8) *1、筋肉量 (BIA 法)。

退院 3 か月後、1 年後に、生活状況、歩行状態、転倒、骨折の有無などに関する郵送調査を行った。生命予後に関しては、郵送調査結果に加え、カルテ調査による情報の拾い上げを行った。

PD よび DLB の退院後 3 年までの長期生命予後を調査し、これに関わる要因を分析した。

(2) 外来通院 PD/DLB 患者を対象とする研究：外来通院 PD 患者の年齢、治療期間等から見た病態の差、および PD の運動症状、非運動症状、姿勢異常の経年変化と QOL、ADL に関わる要因の分析

以下に関する情報を診療録より収集し、データベース化を実施した。初診時症状：ヤール重症度、運動症状（振戦、固縮、動作緩慢、歩行障害、転倒、姿勢異常、嚥下）、精神症状（記憶障害、幻覚、レム睡眠行動障害、不眠、意欲、疲労感）、自律神経症状（便秘、排尿障害、発汗異常、浮腫）、嗅覚障害の自覚

調査時症状：ヤール重症度、運動症状（振戦、固縮、動作緩慢、歩行障害、転倒、姿勢異常、嚥下）、精神症状（記憶障害、幻覚、レム睡眠行動障害、不眠、意欲、疲労感）、自律神経症状（便秘、排尿障害、発汗異常、浮腫）、嗅覚障害の自覚、運動合併症（on-off、wearing-off、ジスキネジア）

PD 治療薬・その他の関連薬剤：a) 向精神病薬・鎮静薬・気分調整薬・抗うつ薬、b) 睡眠薬、c) 排尿関連薬、d) 便秘薬、e) 昇圧薬 d) 骨粗鬆症治療薬

姿勢障害・骨粗鬆症合併の有無：脊柱 X 線・MRI、骨塩・体組成定量結果、カルシウム値、血液検査結果（カルシウム、ビタミン D）

入院歴：PD による入院および合併症による入院（転倒・骨折、肺炎、尿路感染、その他）
姿勢異常に関し脊柱 X 線よりアライメントの評価を行う。

データベースを元に、発症年齢による症状や現状の治療法の差異、運動症状と非運動症

状の自覚とこれに関わる要因の分析、姿勢障害の程度とこれに関わる要因の分析等を進める。

(倫理面への配慮)

入院患者の分析に関しては、「フレイルという側面から見た、地域包括ケア病棟システムの意義に関する研究」として当センター倫理・利益相反委員会の承認をうけ、以前より継続的に研究を行ってきた。外来患者対象の研究に関しては「高齢レビー小体病患者の運動障害の進行・精神症状・姿勢異常の実態とこれに関わる要因に関する研究」として2020年に新たに当センター倫理・利益相反委員会の承認を受け行った。

C. 研究結果

(1) 入院PD/DLB患者の退院後生命予後に関わる因子の検討

2021年3月までの研究参加者は778名であり、このうち1回目の研究参加者720名を解析の対象とした。PDは63例（男性20例女性43例）、DLB36例（男性13例、女性23例）、PDでもDLBでもないもの（nonLBD）621例（男性207例、女性414例）であった。各群の地域包括ケア病棟入棟時（評価ポイントB）の年齢、認知機能（MMSE）、うつ尺度（GDS-15）、ADL（FIM運動スコア:FIMmot および FIM認知スコア:FIMcog）、嚥下状態尺度（FOIS）、BMIを表に示す。

	度数	年齢		B_MMSE		B_GDS		B_FIMmot		B_FIMcog		B_BMI		B_FOIS	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
PD	63	78.0	6.6 *	21.4	6.3	8.1	3.7 *	46.7	19.6 *	24.9	8.2	20.4	3.6	6.1	1.4
DLB	36	81.8	7.5	14.9	8.8 *	8.3	3.9 *	35.6	19.5 *	17.6	8.6 *	20.2	3.4	5.7	1.4 *
nonLBD	621	83.0	7.4	20.1	7.5	6.5	3.8	54.6	21.6	25.3	8.7	20.8	3.9	6.3	1.1

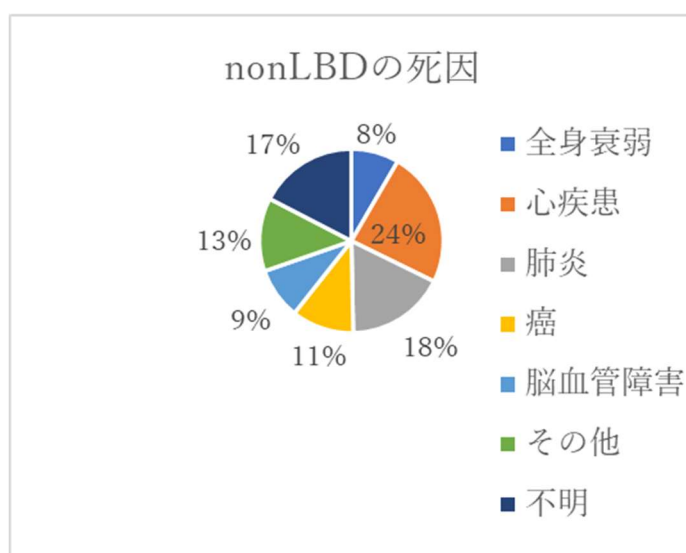
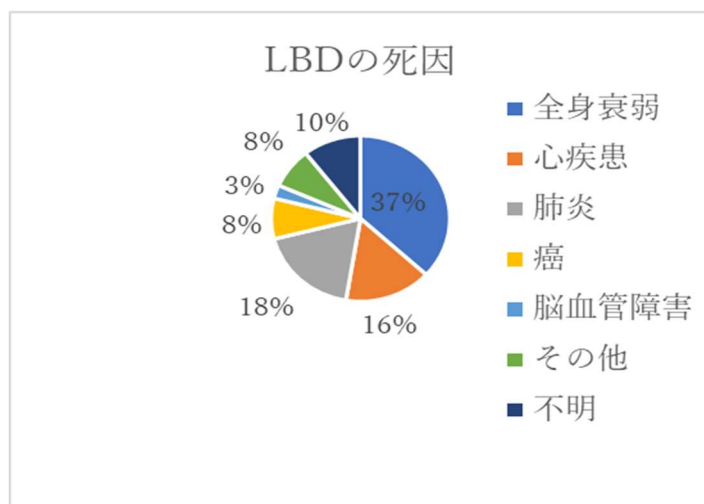
*は分散分析後の多重比較（Turkey HSD）でのnonLBDとの比較でP<0.05

PD群の平均年齢は有意に低く nonLBD がもっとも高齢であった。DLBはMMSE得点が低かった。PD・DLBはともにうつ尺度がより高くみられ、FIM運動スコアが低かった。BMIに3群の間の差は見られず、嚥下指標のFOISはDLBで低いスコアであった。

PDおよびDLBの長期生命予後

死亡時期						
総数	死亡退院	退院後1年 以内	退院後1～ 2年以内	退院後2～ 3年以内	総死亡数	
PD	63	2	5	6	2	15
DLB	36	3	5	2	3	13
計	99	5	10	8	5	28

2022 年 4 月までの時点で LBD 患者 99 名のうち 3 年以内の死亡が 28 名に確認された。3 年以後と追跡分も合わせると現時点で 38 名の死亡が確認された。死因の内訳を示す。



LBD の死因として最多は全身衰弱で、次いで肺炎、心疾患が多くみられた。一方 nonLBD では死因内訳として心疾患が多く、次いで肺炎、癌であった。

3 年内の生命予後に関する因子の検討

PD/DLB に関し退院日より 3 年以内の死亡がみられた群に関し、3 年以上生存群の間の入院時の状態の差を見た。3 年内死亡者 (D) と生存者 (A) の間には年齢、うつ尺度の差はないが、FIMmot、FIMcog、MMSE 得点、FOIS 得点、BMI に差がみられた。

	Death/Alive	度数	平均値	SD
年齢	D	28	80.7	8.1
	A	71	78.9	6.8
B_FIMmot	D	27	31.4	16.3 *
	A	71	47.1	19.9
B_FIMcog	D	27	18.1	8.6 *
	A	71	23.9	8.7
B_MMSE	D	26	15.4	8.5 *
	A	68	20.7	7.1
B_GDS	D	23	8.9	4.1
	A	67	7.9	3.6
B_FOIS	D	28	5.1	1.8 *
	A	71	6.3	1.0
B_BMI	D	28	19.2	2.7 *
	A	71	20.7	3.7

*t-test(p<0.05)

退院後から3年内の死亡に関連が深い因子を調べるために、死亡の有無を従属変数、FOIS、退院時BMI、退院時MMSE、FIMmot、FIMcogを共変量として二項ロジスティック回帰（変数増加法）を行った。FOISのみが有意な項目として検出され、オッズ比は0.635であった。

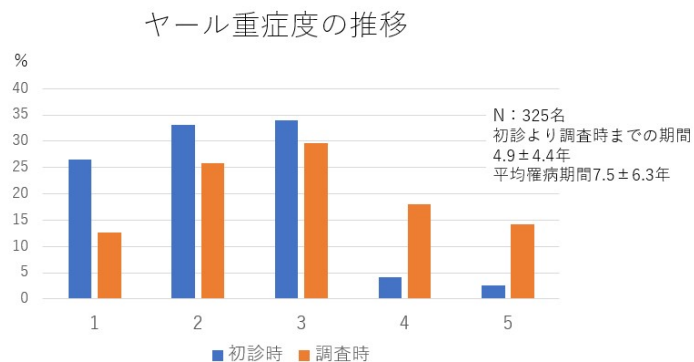
方程式中の変数

	B	標準誤差	Wald	df	有意確率	Exp(B)	EXP(B) の 95% 信頼区間	
							下限	上限
ステップ 1 ^a B_FOIS	-.454	.210	4.661	1	.031	.635	.421	.959
定数	1.604	1.267	1.603	1	.206	4.973		

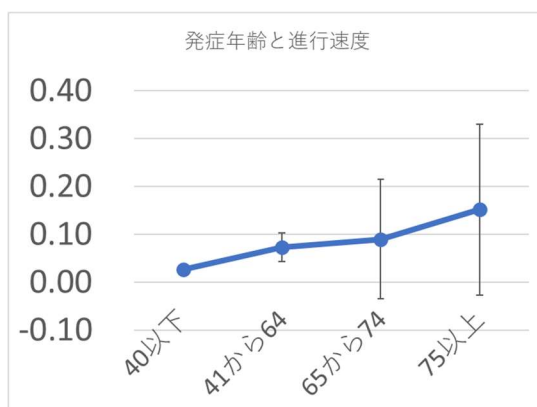
(2) 外来通院患者群のデータベース化と解析

通院PD病患者について初診時症状、初診からの症状変化、および加療経過を診療情報より抽出し、計426例に関するデータベース化作業を行った。治療薬との関連の解析を進めるため、薬剤については昨年度より詳細な情報集積を進めた。このうち2019年以後通院歴のあるPD/DLB患者397例の解析を行った。平均年齢は75.0±8.5才、罹病期間7.5±6.3年、発症より初診までは約2.7±4.1年であった。受診者の年齢分布は41～64才が10%、65～74才が33%、75才以上が57%であり、後期高齢者が過半数を占めた。

これらの集団において初診時と調査時の症状の変化を調べた。初診から調査時の期間は平均4.9±4.4年であった。ヤールの重症度の変化は以下の図のように重症化が見られた。

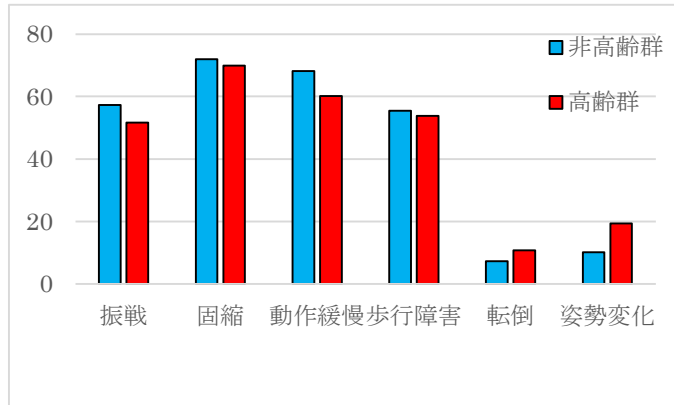


発症年齢で40才以下（若年性PD）、41才から64才、65才から74才、75才以上の4群に分けてみた場合、ヤール重症度の1年あたりの進行速度は、ばらつきも大きく統計学的に有意な差とではないが、年齢とともに早くなる傾向が見られた。41才から64才では0.073/年、75才以上では0.152/年と後期高齢者では約2倍の速度での増悪があることが示された。

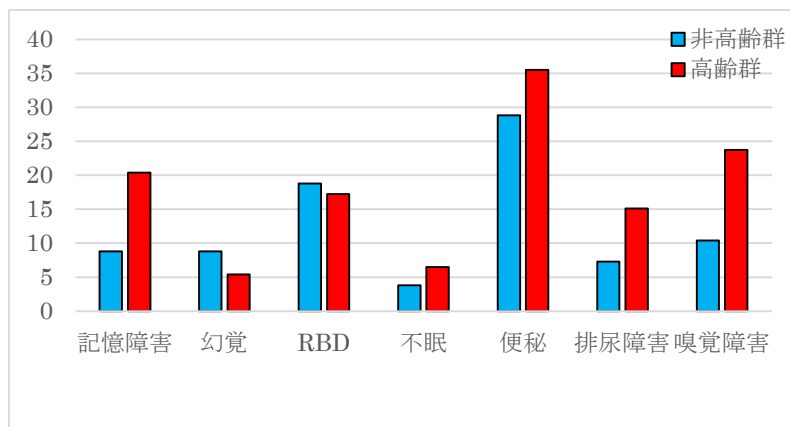


高齢発症PDの経過を評価するために、発症年齢により、75歳未満（以下非高齢群：N=260 男100人、女160人）、75歳以上（以下高齢群：N=93 男46人、女47人）の2群の比較を行った。初発症状については、PDの運動症状（図1）については、非高齢群に比較し高齢群は姿勢変化が有意に多く（ $P=0.007$ ）、転倒のイベントが多い傾向にあった。非運動症状については記憶障害が高齢者に有意に多かった（ $P=0.025$ ）。

図：PD 初発症状（運動症状）



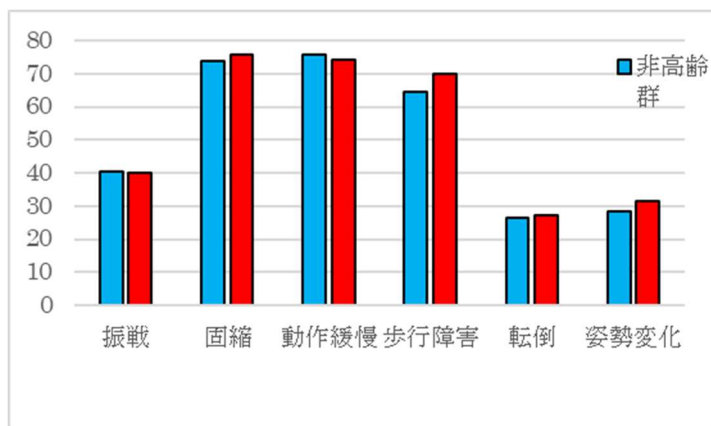
図：PD 初発症状（非運動症状） *RBD：レム睡眠行動障害（以下 RBD）



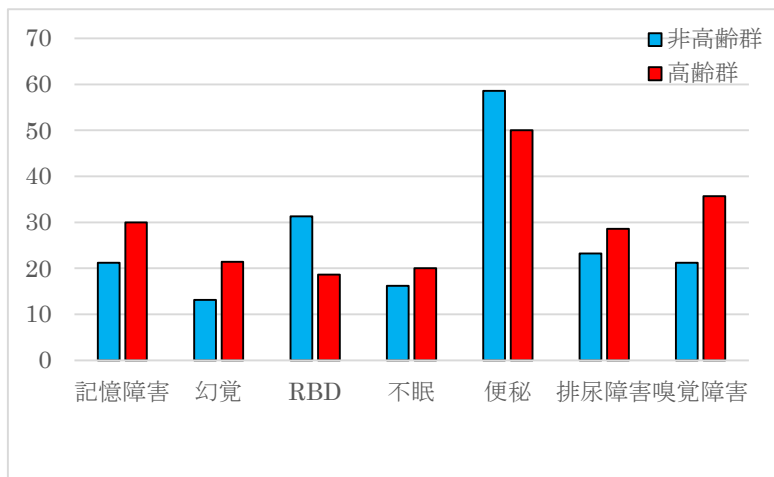
発症後5年以内の症状

発症後、5年以内の症状については初発症状に比較して、非高齢群においても、姿勢変化、転倒の症状が増加していく。非運動症状では、嗅覚障害が高齢者で有意に多かった ($P=0.037$)。

図：PD5 年以内の症状



図：PD5 年以内の症状 *RBD：レム睡眠行動障害（以下 RBD）



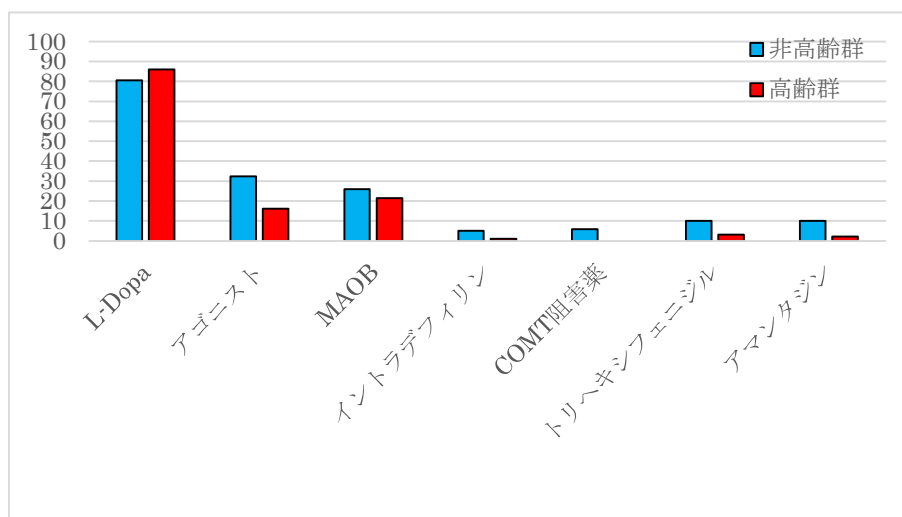
投与薬剤の分析

薬剤の種類については、高齢群で L-Dopa を中心とした加療となる傾向があると考えられ、抗 PD 薬剤の種類は高齢者群で少ない傾向を認めた（非高齢群 1.85 ± 1.189 、高齢群 1.35 ± 0.747 ; $P < 0.001$ ）。一方で関連薬剤は高齢群で多い傾向を認めた（非高齢群 0.59 ± 0.807 、高齢群 0.88 ± 1.01 ; $P < 0.001$ ）。薬剤別の比較において、抗 PD 薬（図 6）では非高齢群でドパミンアゴニスト（非高齢群 32.4%, 高齢群 16.1%; $P = 0.006$ ）、COMT 阻害（非高齢群 5.8, 高齢群 0%; $P = 0.043$ ）、トリヘキシフェニジル塩酸塩（非高齢群 10.1%, 高齢群 3.2%; $P = 0.031$ ）が多く投与されていた。一方、関連薬剤（図 7）については、高齢群では睡眠薬（非高齢群 2.2%, 高齢群 12.9%; $P = 0.003$ ）、排尿関連薬（非高齢群 3.6%, 高齢群 14%; $P = 0.008$ ）を多く使用していた。

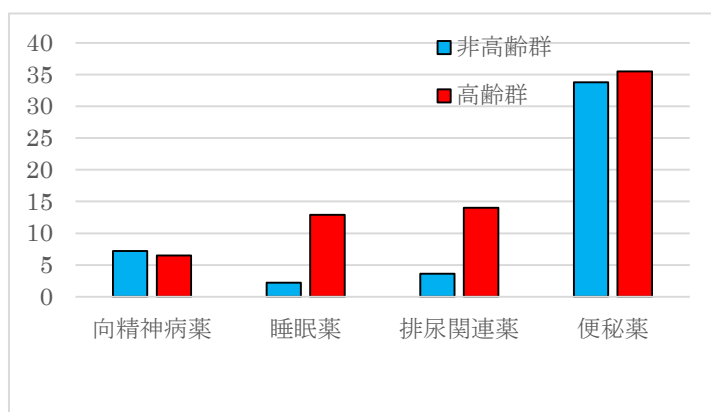
使用薬剤

	非高齢群	高齢群	P 値
抗パーキンソン薬（種類）	1.85±1.189	1.35±0.75	<0.001
関連薬剤（種類）	0.59±0.807	0.88±1.01	0.017

図：発症 5 年以内の抗 PD 薬使用頻度 *両群とも 5%以内の使用頻度の薬剤は除く



図：発症 5 年以内の関連薬剤使用頻度 *両群とも 5%以内の使用頻度の薬剤は除く

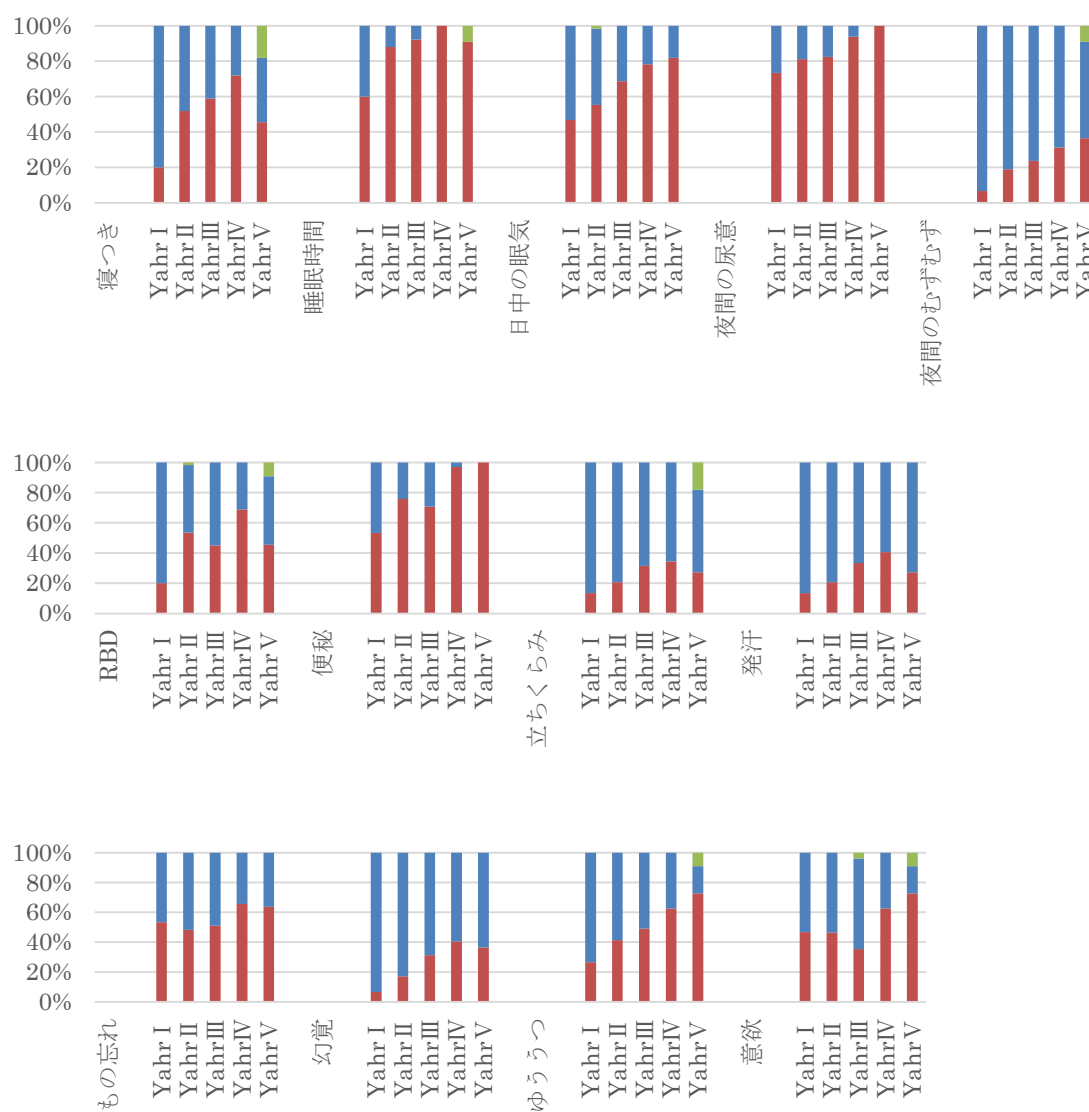


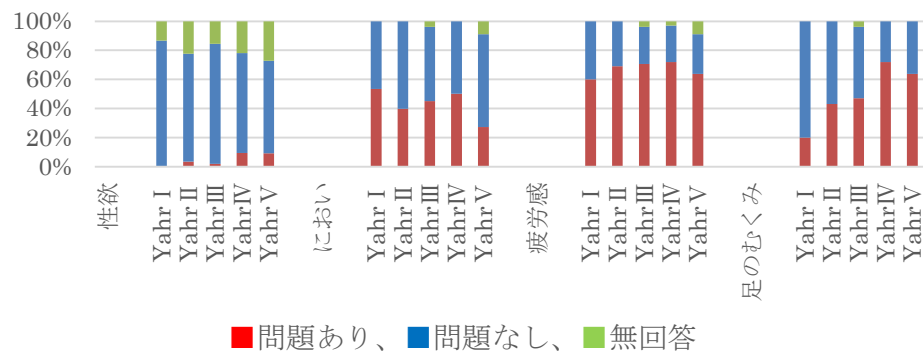
PD の自覚症状

PD の運動症状と非運動症状の自覚について解析した。対象は、PD の自覚症状評価把握のために用いている MASAC-PD31^{*3} に回答した PD、認知症を伴う PD (PDD)、DLB である。PD 患者は 167 名(男性 70 名 女性 97 名)で、年齢 73.5±8.6 歳、罹患年数 8.1±6.5 年で、Yahr 分類の内訳は、Ⅰ:15 名、Ⅱ:58 名、Ⅲ:51 名、Ⅳ:32 名、Ⅴ:11 名であった。PDD は 10 名(男性 5 名 女性 5 名)、年齢 76.7±5.4 歳、罹患年数 10.9±5.5 年、Yahr 分類の内訳は、Ⅰ:0 名、Ⅱ:3 名、Ⅲ:1 名、Ⅳ:4 名、Ⅴ:2 名であった。DLB は 15 名(男性 9 名 女性 6 名)

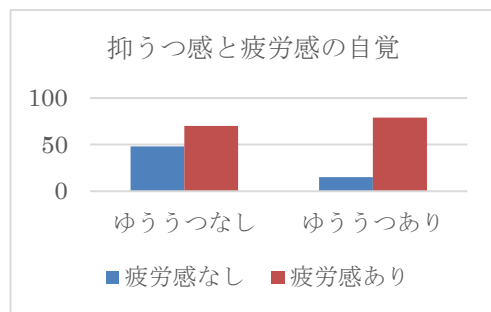
で、年齢 79.2 ± 4.1 歳、罹患年数 4.7 ± 3.2 年で、Yahr 分類の内訳は、I : 1 名、II : 5 名、III : 2 名、IV : 4 名、V : 2 名であった。

PD 患者について Yahr 重症度分類ごとの非運動症状の保有割合を下図に示した。Yahr 分類は運動症状についての重症度であるが、非運動症状の多くの項目が重症度があがるほど増加する傾向がみられた。しかしながら、嗅覚障害、疲労感については、重症度と関係なく、一定の割合にみられ、早期から存在しやすい症状であると考えられた。





ゆううつと疲労感の頻度の関係について χ^2 検定を行った。その結果、ゆううつ感があるものに有意に疲労感を持つもつ頻度が高く見られた (χ^2 検定、 $P<0.001$)。



姿勢障害および非運動症状に関わる要因の分析のため、ヤール重症度 (1-5)、調査時年齢、発症年齢、罹病期間を共編量とし、以下の項目の有無について2項ロジスティック回帰分析を行った。

姿勢障害・非運動症状と関連する因子の分析

従属変数	共変量	有意確率	オッズ比	オッズ比の 95%信頼区間	
				下限	上限
姿勢異常	ヤール分類	.007	1.632	1.145	2.325
幻視	ヤール分類	.014	1.473	1.080	2.009
もの忘れ	年齢	.000	1.102	1.052	1.155
夜間頻尿	年齢	.001	1.085	1.033	1.139
日中の眠気	ヤール分類	.018	1.496	1.070	2.091
	年齢	.024	1.050	1.006	1.096
疲労感	有意項目なし				

姿勢異常・幻視はヤール重症度に関係が見られた。もの忘れと夜間頻尿は年齢による影響が有意であった。日中の眠気は重症度とともに年齢による影響も有意であった。ヤールの重症度が上がるとともに薬剤の種類や量が増えるなどの要因があるとも考えられ、今後薬剤との関連も含め検討を進める。

PD の姿勢異常に関する研究

PD 42 名(男性 11 名、女性 31 名)の 全脊柱レントゲンの解析では、姿勢異常は前屈位 25 名、右屈位 18 名、左屈位 12 名で 30 度以上の側弯を有する患者は 7 名と何らかの姿勢異常を有する患者が高頻度にみられた。全脊柱レントゲンにおける冠状面アライメントで Cobb 角： 14.4 ± 13.0 度、C7-CSVL(右に shift が+表記)： $+12.3 \pm 33.5$ mm、矢状面アライメントでは PT (pelvic tilt)： 21.4 ± 10.3 度、SS(仙骨傾斜角)： 32.1 ± 8.8 度、PI (pelvic incidence)： 53.6 ± 11.4 度、腰椎前弯角： 34.0 ± 21.8 度、PI-LL： 19.6 ± 22.6 度、C7-SVA： 95.3 ± 76.5 mm、胸椎後弯角： 53.6 ± 11.4 度、C2-7 前弯角： 19.4 ± 20.9 度、C2-7 SVA： 46.7 ± 19.4 mm、T1 slope： 43.8 ± 19.9 度で、冠状面での側弯変形と冠状面、矢状面両方のバランス不良、PI-LL ミスマッチ、胸椎後弯角と T1 slope の上昇を認めた。矢状面で高度バランス不良とされる C7-SVA90mm 以上の患者は 45.2%と高率で、ヤール分類別の C7-SVA は 1 度：58mm、2 度：90.0mm、3 度：78.5mm、4 度：114.8mm、5 度：239.2mm でヤール 3 以上は平均 100mm を超えており、病期進行とともに高度バランス不良となることが考えられた。骨格筋評価は四肢筋量： 14.65 ± 2.88 kg、SMI： 6.26 ± 1.02 kg/m² で Sanada 基準での筋量サルコペニアを有する患者は 16 名(38.1%)で住民健診でのサルコペニア有病率(20%)より多く、ヤール 3 以上では 48.0%と高率であった。骨粗鬆症については腰椎 YAM 値：83.2%、大腿骨 YAM 値：72.3%と平均では 70%を割ることはなかったが、脊椎圧迫骨折を有する患者は 7 名(16.7%)で、何らかの骨粗鬆症薬を使用している患者は 13 名(31%)であった。

D. 考察と結論

昨年度の報告で示したように、当センター地域包括ケア病棟入院 PD の入院の原因の 40%近くが骨折によるものであり、Fried らの定義^{*2}に準じたフレイルの観点から見ると、PD は平均 5 歳程度年齢が上の非 PD 患者群と同程度のフレイル要素を持っている。今回 LBD として DLB を合わせて検討を行っているが、BMI は PD、DLB、nonLBD 共通に低値であった。嚥下機能尺度である FOIS は LEVEL7 の「制限なく経口摂取が可能」な状態から LEVE1 の「経口摂取なし」までの 7 段階で評価されるが、地域包括ケア病棟入院者では特に DLB で低スコアであった。PD は平均して nonLBD より FOIS は低スコアであったが、統計学的に有意な差ではなかった。生命予後に関しては LBD 患者の約 30%に入院から 3 年以内の死亡がみられた。死因としては nonLBD 患者では心疾患が最多で 25%近くを占めるのに

対し、LBD では全身衰弱が 37%と多く、次いで肺炎が 18%であった。全身衰弱は摂食不良におち入り、胃ろうなどの選択をせず自然死に近い形をとったものを多く含むと推定されるとともに、肺炎も誤嚥由来のことが多いことが推定される。これらは、LBD 患者の死因の高い割合が、嚥下障害に起因していることを推測させる結果である。LBD 患者において退院後 3 年以内の死亡に関わる要因の分析では、ADL スコア、認知機能スコア等の影響は少なく、FOIS のスコアが死亡に関わるオッズ比が高いことが示された。これらから嚥下機能を保つことが、生命予後の観点からは、より重要なファクターであると結論付けされ、その悪化予防が生命予後改善に重要であると考えられた。

外来通院 PD 患者のデータベースよりの分析では、平均発症年齢は約 67 才であった。従来、PD は 50 歳代に好発する疾患ととらえられており、平均発症年齢自体も高齢側にシフトしている可能性が考えられる。高齢者の絶対数が増え、高齢となってから発症するものが増えていること、PD に対する医療者の啓もうがすすみ、歩行障害があっても加齢変化として従来見過ごされていたものが診断されるようになった可能性などが考えられる。年齢階層別の進行速度では年齢とともに進行速度が速い傾向が見られた。発症年齢での比較検討では、75 才以上の高齢発症群とそれ以下の年齢で発症した群を比較すると、非高齢群に比較し高齢群は姿勢変化が有意に多く、転倒が多い傾向にあった。高齢発症の PD は 5 年以内の症状において、記憶障害を有意に多く認め、動作緩慢・歩行障害の増加の割合が高かった。治療内容に関しては、発症年齢を問わず L-DOPA が 75%以上に使用されていたが、特に高齢発症群では L-DOPA は約 90%に使用されており、投薬種類も少なく高齢者発症群で L-DOPA 単独治療が選択されているものが多いものと思われた。一方、関連症状に関する治療薬剤については、高齢群では睡眠薬、排尿関連薬を多く使用していた。これは PD の睡眠障害が高齢者に多く、また頻尿などの症状も高齢者で頻度が高い事を反映していると考えられる。

自覚症状からの検討では夜間の尿意は 70%以上に見られ、運動症状の進行とともにその頻度も増える事が示されている。他の多くの非運動症状の自覚も運動症状重症度であるヤール重症度の進行とともに頻度が増える事が示されたが、嗅覚の障害と疲労感に関しては、ヤール重症度が軽度の段階から比較的一定の割合で見られた。特に疲労感が高頻度に見られており、ゆううつ感とも関連していたが、疲労感と罹病期間や年齢の関与は少なかった。PD の QOL に関するスコア (SF-8) が、他の疾患の高齢者よりが低い事は、昨年度報告でも示したが、疲労感 PD の QOL を阻害する要因でともなるため、疲労感のないものとの比較分析を進め、薬剤他、適切な介入方を検討する必要がある。

姿勢障害の点では、PD 患者は脊柱アライメントも冠状面、矢状面ともにバランス不良となっており、病期が進行するにつれて、特に矢状面バランスが高度不良となっているため代償機構の破綻が起こっている可能性が示唆された。また、サルコペニアの合併率は一般住民よりも高くみられた。PD の姿勢異常に関しては、PD による筋トーンの障害、筋肉量の低下、治療薬剤の影響など多彩な要因がある。姿勢障害の状態の解析を縦断的な変化

を含め、関連要因を明らかにしていく必要がある。

人口の高齢化とともに PD 患者数は今後も増え続けると考えられる。PD の症状は運動そのものの重症度、運動症状合併症といわれる変動、姿勢変化、精神症状、認知機能低下、自律神経症状と非常に多彩であり、多数例をデータベース化し解析を進めることが、高齢 PD の ADL・QOL の悪化予防につながる薬剤治療、整形外科的介入などの検討に有効であると考えられる。また、データベース化により現状把握を行うことにより、当センターに期待される PD への薬剤治療などへの対応もしやすくなるものとする。

結論

PD 患者の生命予後には全般的な運動機能、認知機能などの影響は少なく嚥下機能の寄与が大きい。QOL の観点からは、ステージの早い段階から見られる易疲労感への介入などを考える必要がある。脊柱のアライメント不良が高率に見られ転倒リスクにつながりやすい。これらに関連する要因の分析を進め転倒骨折予防、姿勢異常や非運動症状を含めた包括的な評価を進め、有効な介入につなげる必要がある。

参考文献：

1. 福原俊一、鈴嶋よしみ、SF-8 日本語版マニュアル：特定非営利活動法人 健康医療評価研究機構、京都、2004
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. (2001) Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 56:M146-156
3. 野川茂ら 臨床神経 2011 ; 51 : 321-329

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表・原著

1. Nishihashi T, Sakurai K, Kato T, Iwata K, Kimura Y, Ikenuma H, et al. Patterns of Distribution of 18F-THK5351 Positron Emission Tomography in Alzheimer's Disease Continuum. J Alzheimers Dis. 2022;85(1):223-34. doi 10.3233/JAD-215024
2. Yasuno F, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Sakurai T, Arahata Y, et al. An evaluation of the amyloid cascade model using in vivo positron emission tomographic imaging. Psychogeriatrics. 2021;21(1):14-23. doi 10.1111/psyg.12589
3. Senda M, Ishii K, Ito K, Ikeuchi T, Matsuda H, Iwatsubo T, et al. A Japanese

- Multicenter Study on PET and Other Biomarkers for Subjects with Potential Preclinical and Prodromal Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;8(4):495-502. doi 10.14283/jpad.2021.37
4. Tsujimoto M, Suzuki K, Takeda A, Saji N, Sakurai T, Washimi Y. Differentiating Dementia with Lewy Bodies from Alzheimer's Disease Using the Fall Risk Evaluation Questionnaire [published online ahead of print, 2021 Oct 26]. *Intern Med.* 2021;10.2169/internalmedicine.8383-21. doi:10.2169/internalmedicine.8383-21
 5. Tsujimoto M. Reply to the letter titled, "Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease Sometimes Coexist" [published online ahead of print, 2022 Feb 1]. *Intern Med.* 2022;10.2169/internalmedicine.9108-21. doi:10.2169/internalmedicine.9108-21
 6. Hiroki Iida, Taisuke Seki, Yoshihito Sakai, Tsuyoshi Watanabe, Norimitsu Wakao, Hiroki Matsui, Shiro Imagam Low muscle mass affect hip fracture treatment outcomes in older individuals: a single-institution case-control study *BMC Musculoskelet Disord.* 2021 Mar 9;22(1):259. doi: 10.1186/s12891-021-04143-6.
 7. Yoshihito Sakai, Norimitsu Wakao, Hiroki Matsui, Tsuyoshi Watanabe, Hiroki Iida, Akira Katsumi Elevated red blood cell distribution width is associated with poor outcome in osteoporotic vertebral fracture *J Bone Miner Metab.* 2021 Nov;39(6):1048-1057. doi: 10.1007/s00774-021-01242-1.
 8. Yoshihito Sakai, Norimitsu Wakao, Hiroki Matsui, Tsuyoshi Watanabe, Hiroki Iida, Ken Watanabe Clinical characteristics of geriatric patients with non-specific chronic low back pain *Sci Rep.* 2022 Jan 25;12(1):1286. doi: 10.1038/s41598-022-05352-2.
 9. Hiroki Iida, Yoshihito Sakai, Taisuke Seki, Tsuyoshi Watanabe, Norimitsu Wakao, Hiroki Matsui, Shiro Imagam Bisphosphonate treatment is associated with decreased mortality rates in patients after osteoporotic vertebral fracture *Osteoporos Int.* 2022 May;33(5):1147-1154. doi: 10.1007/s00198-021-06264-z. Epub 2022 Jan 13.
 10. 松井寛樹、渡邊剛 二次骨折予防 老年医療グリーンノート p102-104 2021/1/5 出版(総説)
 11. 酒井 義人、若尾 典充、松井 寛樹、富田 桂介 高齢者の慢性疼痛における老化機序 *Journal of Spine Research (1884-7137)* 12 巻 6 号 Page800-807(2021.06)
 12. 若尾 典充、酒井 義人、松井 寛樹、富田 桂介、室谷 健太 骨粗鬆症性椎体骨

折後偽関節の危険因子、発生率、ADL への影響 Journal of Spine Research
(1884-7137)12 巻 5 号 Page744-750(2021. 05)

13. 酒井 義人、若尾 典充、松井 寛樹、富田 桂介 高齢者における非特異的慢性腰痛の身体組成学的特徴 Journal of Spine Research (1884-7137)12 巻 5 号
Page686-693(2021. 05)
14. 酒井 義人 渡邊 剛、若尾 典充、松井 寛樹、富田 桂介、小澤 悠人、森田 良文、伊藤 陽平、伊藤 忠、山崎 一徳 腰痛の病態解明に向けた新しいアプローチ 高齢者の固有感覚機能と腰痛 日本整形外科学会雑誌 (0021-5325)95 巻 4 号 Page217-223(2021. 04)

2. 学会発表

1. 佐竹 勇紀, 服部 誠, 横井 克典, 平賀 経太, 佐藤 茉紀, 鷺見 幸彦, 新畑 豊, 鈴木 啓介, 堀 明洋, 勝野 雅央. レビー小体病患者における尿中p75ECD濃度の上昇と認知機能との関連. 第15回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 2021. 7. 3 国内, ポスター.
2. 辻本 昌史, 鈴木 啓介, 横井 克典, 山岡 朗子, 堀部 賢太郎, 武田 章敬, 新畑 豊, 鷺見 幸彦. 高齢発症のパーキンソン病における症状、治療方法の検討. 第118回日本内科学会総会・講演会, 2021. 4. 9. ～11, 国内, 口頭.
3. 服部 誠, 横井 克典, 佐竹 勇紀, 平賀 経太, 坪井 崇, 佐藤 茉紀, 川島 基, 堀 明洋, 若井 正一, 鈴木 啓介, 新畑 豊, 鷺見 幸彦, 松川 則之, 勝野 雅央. レビー小体病ハイリスク者コホートの縦断解析, 第15回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 2021. 7. 3, 国内, ポスター.
4. Mio Shinozaki, Shigemi Yamamoto, Masanori Tanimoto , Yuichiro Tomita, Akiko Yamaoka , Hisayuki Miura , Takashi, Sakurai , Shosuke Satake , Izumi Kondo, Yutaka Arahata.
Predictors of post-acute care recovery of physical function in older inpatients. Regional IPA / JPS Meeting, September 16-18, 2021, 国内, ポスター.
5. Mio Shinozaki, Shigemi Yamamoto, Masanori Tanimoto , Yuichiro Tomita, Akiko Yamaoka , Hisayuki Miura , Takashi, Sakurai , Shosuke Satake , Izumi Kondo, Yutaka Arahata.
Exploration of factors that reduce post-acute care depression in elderly hospitalized patients. Regional IPA / JPS Meeting, September 16-18, 2021, 国内, ポスター.
6. 辻本昌史、鈴木啓介、横井克典、山岡朗子、堀部賢太郎、武田章敬、新畑豊、桜井孝、鷺見幸彦 転倒スコア(Fall Risk Index 21)によるレビー小体型認知症と

- アルツハイマー型認知症の鑑別 第 62 回日本神経学会学術大会、京都、2021 年
7. 辻本昌史、鈴木啓介、横井克典、山岡朗子、堀部賢太郎、武田章敬、新畑豊、鷺見幸彦 高齢発症のパーキンソン病における治療方法の検討 第 39 回日本神経治療学会学術集会、三重、2021 年
 8. 松井寛樹、酒井義人、若尾典充 下位腰椎骨粗鬆症性椎体骨折の入院保存治療成績第 50 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 2021/4/22-24 京都(オンデマンド)
 9. 松井寛樹、酒井義人、渡邊剛、若尾典充、小澤悠人、長田直祥 骨格筋量減少は高齢者骨粗鬆症性椎体骨折における予後不良因子 第 94 回日本整形外科学会学術総会 2021/5/20-21 東京(ハイブリッド)
 10. 松井寛樹、酒井義人、若尾典充、長田直祥 下位腰椎骨粗鬆症性椎体骨折の入院保存治療成績 第 30 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会 2021/10/1-2 名古屋
 11. 松井寛樹、酒井義人、渡邊剛、若尾典充、長田直祥、杉浦喬也 下位腰椎骨粗鬆症性椎体骨折における入院保存治療成績 第 9 回日本脆弱性骨折ネットワーク学術集会 2022/3/4-5 金沢(Web 開催)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項無し