76　レビー小体病の発症前自然歴解明とバイオマーカー開発	勝野　雅央

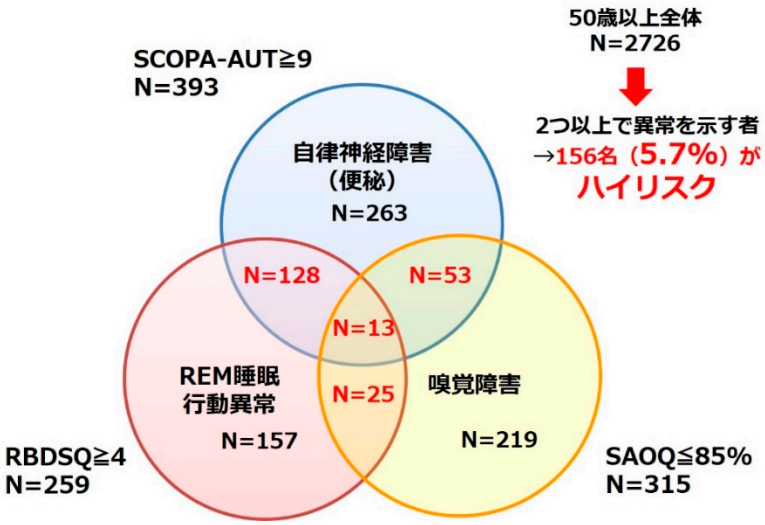
【目的】パーキンソン病（PD）およびレビー小体型認知症（DLB）は、いずれもα-シヌクレインの神経細胞内沈着を病理学的特徴としており、あわせてレビー小体病と呼ばれている。レビー小体病では神経症状の発症前から便秘や排尿障害などの自律神経障害、レム睡眠行動障害、嗅覚障害、うつ、日中の眠気などの prodromal 症状を高率に呈することが知られており、他の神経変性疾患と同様、自覚症状の発症前から分子病態が進行していると考えられている。神経変性を抑制するためには発症前のより早期の段階での治療介入が必要であるが、prodromal 症状の発現から神経症状の出現までの詳細な経過は十分明らかになっておらず、早期診断法や治療法のターゲットとなるバイオマーカーの同定が急務となっている。そこで我々は、prodromal 症状に関する質問紙を用いて健常者からレビー小体病発症のハイリスク者を抽出し、将来的に予防的治療法開発へと繋げることを目的として本研究を計画した。

【方法】高山久美愛厚生病院およびだいどうクリニックの健康診断（人間ドック）受診者に質問紙を用いてレビー小体病の prodromal 症状に関する調査を行い、50 歳以上で複数の非運動症状を有する者（ハイリスク者）を抽出し、その特徴を解析した。また並行して、レビー小体病患者の過去の健康診断データを解析して、疾患の発症や進行リスク因子および阻害因子を探索した。

【結果】人間ドック受診者 12,378 名に対してレビー小体病の prodromal 症状に関するアンケートを配布し、4,953 名（男性 2,641 名、女性 2,312 名）から回答を得た。年齢は 51.33±10.46 歳（20～87 歳）で、PASE（身体活動量）は 133.26±82.46、SCOPA-AUT（自律神経障害）は 4.96±4.16、SAOQ（嗅覚障害）は 96.53±10.55%、RBDSQ（レム睡眠行動障害）は 2.12±2.07、BDI-Ⅱ（うつ）は 7.00±6.62、ESS（日中の眠気）は 7.96±4.42 であった。50 歳以上かつ SCOPA-AUT、SAOQ、RBDSQ のうち 2 つ以上で 90 パーセンタイル以上の異常を示す者 155 名を見出し、レビー小体病のハイリスク群と定義した。ハイリスク群の年齢は 61.43±7.07 歳で、PASE は 123.10±79.54、SCOPA-AUT は 12.51±5.19、SAOQ は 82.37±19.79%、RBDSQ は 4.98±2.74、BDI-Ⅱは 11.97±8.32、ESS は 9.59±4.96 であり、全ての非運動症状のスコアが異常値を示していた。これらの数値は同時に収集したレビー小体病患者のデータとほぼ同等であり、高齢で複数の非運動症状を有する健診受診者がレビー小体病のハイリスク者であることが示唆された。

一方、パーキンソン病患者（男性 23 名、女性 21 名）の過去の健康診断結果を後方視的に解析したところ、発症前から Hb や LDL-c の低下がみられた。この結果は、上記の男性ハイリスク者とも共通しており、レビー小体病の preclinical 期に鉄や脂質の代謝異常が存在することが示唆された。

健診受診者における prodromal 症状の頻度



76. レビー小体病の発症前自然歴解明とバイオマーカー開発

勝野　雅央

名古屋大学 大学院医学系研究科 神経内科学

Key words：パーキンソン病，レビー小体型認知症，prodromal，REM 睡眠期行動異常

緒　言

パーキンソン病（PD）およびレビー小体型認知症（DLB）は、いずれもα-シヌクレインの神経細胞内沈着を病理学的特徴としており、あわせてレビー小体病と呼ばれている。レビー小体病患者の多くは、振戦、筋固縮、無動などの運動症状や、もの忘れ、幻覚などの認知機能障害が出現した後に初めて病院を受診し、診断される。しかし、レビー小体病では、神経症状を発症する数年～20 年以上前から、様々な非運動症状が出現する（prodromal 期）ことが知られており、生物学的な発症が臨床的発症よりも 20 年以上前であると考えらえるようになってきている［1］。これまでに、レビー小体病の代表的な非運動症状の一つであるレム睡眠行動障害の患者を 2～5 年前向きに観察すると 15～35%が、6～15 年観察すると 41～91.9%がα-シヌクレオパチー（パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症）を発症することなどが報告されているが［2］、他の非運動症状が将来のレビー小体病発症の予測にどの程度有用であるかは十分に解明されていない。

神経症状発症前の preclinical/prodromal 期の病態進行は、治療法開発を考える上でも極めて重要である。臨床的には、パーキンソン症状に対しては L-dopa を中心とした抗パーキンソン病薬、認知症状に対してはドネペジルなどの抗認知症薬が使用されるが、いずれも症候改善療法（symptomatic relief）であり、神経変性の進行を抑制するものではない。レビー小体病の病理学的変化の進行を抑制する疾患修飾療法（disease-modifying therapy）の開発が急務であるが、既存の臨床試験のほとんどが十分な成果を挙げられていない。その一因として、パーキンソン病では、運動症状の発症時にはドパミンニューロンの約 50～70%以上が脱落していることが知られており、病態抑止のためにはより早期の段階で診断し、治療につなげる必要性が指摘されている。すなわち、神経症状を有しない健常者の中から将来的にレビー小体病を発症するリスクを有する者を見出し疾患修飾療法を行うことが、レビー小体病をはじめとする神経変性疾患の治療法開発において重要である。そのためには、健常者からハイリスク者を効率的に検出するためのスクリーニング法の開発と、発症前において病態の進行や疾患修飾療法の薬効を判定するためのバイオマーカーの開発が必要である。

そこで我々は、健康診断と臨床診療を連結させたコホートを用い、prodromal 症状の発現から PD・DLB の発症までの自然歴を定量的指標を用いて明らかにするとともに、認知症の発症に関連するバイオマーカーを探索することを目的として本研究を実施した。

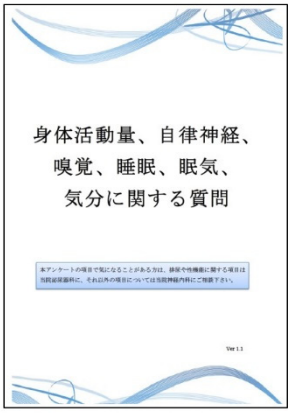
方　法

1.　健康診断受診者における prodromal 症状の調査

共同研究機関である高山久美愛厚生病院およびだいどうクリニックの健康診断（人間ドック）受診者（年間約 12,000 人）に質問紙を用いて非運動症状に関する調査を行った。質問紙としては PASE（身体活動量）、SCOPA-AUT（自律神経障害）、SAOQ（嗅覚障害）、RBDSQ（レム睡眠行動障害）、BDI-Ⅱ（うつ）、ESS（日中の眠気）を用い、全て自記式で実施した（表 1）。有効回答が得られた 50 歳以上の受診者のうち、SCOPA-AUT、SAOQ、RBDSQ のうち 2 つ以上の prodromal 症状を有する者（ハイリスク者）を抽出した。ハイリスク者における生活背景や SCOPA-AUT、SAOQ、RBDSQ 以外の prodromal 症状、および健診における血液検査結果を解析した。

表 1. 本研究で用いた prodromal 症状の質問紙

スケール	調査項目
SCOPA-AUT-J	自律神経障害（0～69点） (便秘, 排尿障害, 性機能障害, 発汗, 起立性低血圧など)
SAOQ	嗅覚障害（0～100%）
RBDSQ-J	REM期睡眠行動異常症（0～13点）
JESS	日中の眠気（0～24点）
BDI-Ⅱ	うつ（0～63点）
PASE	身体活動量



SCOPA-AUT-J= Japanese version of the Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms　SAOQ = Self-administered odor question
RBDSQ-J = the Japanese version of RBD screening scale　JESS = the Japanese version of Epworth Sleepiness Scale
BDI-Ⅱ = Beck Depression Inventory-Second Edition　PASE = Physical Activity Scale for the Elderly

✓ 回答の所要時間は約30～40分
✓ SCOPA-AUT-JとSAOQに関しては，日本人の正常値データがない

2.　レビー小体病の発症前の血液マーカー変化

名古屋大学医学部附属病院および共同研究機関において臨床的にパーキンソン病と診断されている患者のうち、神経症状の発症前に実施された健康診断の結果を有する者について、各検査項目の数値の推移を後方視的に解析した。検査項目としては健康診断で検査された以下の項目とした：WBC（$10^3/\mu$L）、Hb（g/dL）、RBC（$10^4/\mu$L）、Hct（%）、Plt（$10^4/\mu$L）、UA（mg/dL）、Cr（mg/dL）、HbA1c（%）、TG（mg/dL）、T-Cho（mg/dL）、HDL-Cho（mg/dL）、LDL-Cho（mg/dL）、AST（U/L）、ALT（U/L）、γ-GTP（U/L）、ALP（U/L）、T-bil（mg/dL）。

3.　倫理面の配慮

患者の診療情報および検体を用いた研究については、「人を対象とする臨床研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関わる倫理指針」を遵守した。また、名古屋大学大学院医学系研究科生命倫理審査委員会および関連する施設に設置されている倫理委員会に対し申請を行い、本研究の倫理性について第三者の立場から承認を得ることにより、倫理的妥当性を確保した上で本研究を実施した。本研究の意義、目的、方法、期間、当該研究に参加することで期待される利益および予想される不利益、当該研究に参加することで必然的に伴うと考えられる不快な状態、当該研究終了後の対応、当該研究に関わる個人情報の保護の方法等、文書を用いて詳細な説明を行った。研究への参加は当該者の自由意思によるものであり、研究参加後でも被験者の意思により文書にて参加撤回することは随時可能であること、不参加によっていかなる診療上の不利益を受けないことも説明文書に明示した。十分な説明を行い当該者の理解が得られたうえで文書による同意が得られた場合のみ、当該者が本研究に参加した。

結　果

1. 健康診断受診者における prodromal 症状の調査

共同研究機関の人間ドック受診者 12,378 名に対してレビー小体病の prodromal 症状に関するアンケートを配布し、40.0%にあたる 4,953 名（男性 2,641 名、女性 2,312 名）から回答を得た。回答者の年齢の範囲は 20～87 歳であった。得られた回答を解析した結果、本研究参加者において、身体活動量は女性で高く、自律神経障害、うつ、日中の眠気は女性に優位、嗅覚障害とレム睡眠行動障害は男性に優位であることが示された（表 2）。

表 2. 回答者全体の背景

	全受診者	男性	女性	P (unpaired t-test)
受診者数（n）	4953	2641	2312	
年齢（歳）	51.14 ± 10.43	52.18 ± 10.64	49.95 ± 10.06	<0.001
PDの家族歴（n, %）	212（4.3）	95（3.6）	117（5.1）	0.0114
Smoker(n, %)	943（19.0）	764（28.9）	179（7.7）	<0.001
Ex-smoker(n, %)	1186（23.9）	969（36.7）	217（9.4）	<0.001
Never smoker(n, %)	2791（56.3）	891（33.7）	1900（82.2）	<0.001
アルコール（n, %）	2092（42.2）	1400（53.0）	692（29.9）	<0.001
カフェイン(mg)	224.46 ± 145.48	225.49 ± 152.38	223.30 ± 137.23	0.599
牛乳（n, %）	1942（39.2）	896（33.9）	1046（45.2）	<0.001
乳製品（n, %）	2783（56.2）	1162（44.0）	1621（70.1）	<0.001
殺虫剤や農薬（n, %）	310（6.3）	259（9.8）	51（2.2）	<0.001
有機溶剤（n, %）	235（4.7）	203（7.7）	32（1.4）	<0.001
排便回数（回/週）	6.59 ± 3.69	7.33 ± 4.19	5.75 ± 2.81	<0.001

50 歳以上かつ SCOPA-AUT、SAOQ、RBDSQ のうち 2 つ以上で 90 パーセンタイル以上の異常を示す者 155 名を見出し、レビー小体病のハイリスク群と定義した。アンケートに異常がみられなかった正常群と比して、ハイリスク群では ex-smoker やアルコール摂取量が多く、殺虫剤・農薬や有機溶剤への暴露も高頻度であった（表 3）。

表 3. ハイリスク者の背景

	50歳以上全体	ハイリスク群	正常群	PD/DLB患者
受診者数（n, M:F）	2726（1531 : 1195）	156（114:42）	1653（900:753）	34（18:16）（PD 30: DLB 4）
年齢（歳）	58.81 ± 6.23	61.43 ± 7.07	58.63 ± 5.97	68.88 ± 7.68
PDの家族歴	122（4.5）	2（1.3）*	84（5.1）	3（8.8）
Smoker(n, %)	472（17.3）	27（17.3）	284（17.2）	1（2.9）
Ex-smoker (n, %)	766（28.1）	69（44.2）*	428（25.9）	11（32.4）
Never smoker (n, %)	1472（54.0）	59（37.8）*	930（56.3）	22（64.7）
アルコール（n, %）	1180（43.3）	80（51.3）*	695（42.0）	14（41.2）
カフェイン (mg)	235.80 ± 149.78	243.41 ± 202.27	236.88 ± 147.14	189.44 ± 122.51
牛乳（n, %）	1121（41.1）	66（42.3）	660（39.9）	13（38.2）
乳製品（n, %）	1553（57.0）	82（52.6）	948（57.4）	24（70.6）
殺虫剤や農薬（n, %）	237（8.7）	22（14.1）*	136（8.2）	7（20.6）
有機溶剤（n, %）	112（4.1）	12（7.7）*	63（3.8）	1（2.9）
排便回数（回/週）	6.65 ± 3.67	7.34 ± 5.02	6.58 ± 3.18	4.42 ± 2.37

＊：P<0.05, unpaired t-test

ハイリスク者では、SCOPA-AUT、SAOQ、RBDSQ 以外の prodromal 症状である BDI-Ⅱや ESS はともに正常群に比べて高値であり、全ての prodromal 症状のスコアが同時に収集したレビー小体病患者のデータとほぼ同等であった。また、レビー小体病 prodromal 期診断基準である Prodromal PD score［3］を算出すると、ハイリスク群は正常群に比べ有意に高値であった（表 4）。これらの結果から、高齢で複数の非運動症状を有する健診受診者がレビー小体病のハイリスク者であることが示唆された。

表 4. ハイリスク者における prodromal 症状

	50歳以上全体	ハイリスク群	正常群	PD/DLB患者
受診者数（n, M:F）	2726 （1531：1195）	156 （114:42）	1653 （900:753）	34（18:16） (PD 30: DLB 4)
年齢（歳）	58.81 ± 6.23	61.43 ± 7.07	58.63 ± 5.97	68.88 ± 7.68
PASE （身体活動量）	132.70 ± 82.91	123.10 ± 79.54	133.52 ± 83.00	118.44 ± 80.28
SCOPA-AUT （自律神経障害）	5.26 ± 4.24	12.51 ± 5.19*	3.61 ± 2.48	8.94 ± 6.42
SAOQ (嗅覚, %)	96.12 ± 11.86	82.37 ± 19.79*	99.50 ± 1.60	72.91 ± 34.31
RBDSQ （レム睡眠行動障害）	1.91 ± 1.97	4.98 ± 2.74*	1.29 ± 1.23	3.79 ± 2.25
BDI-Ⅱ （うつ）	6.55 ± 6.19	11.97 ± 8.32*	4.47 ± 3.76	9.29 ± 5.36
ESS （日中の眠気）	7.55 ± 4.27	9.59 ± 4.96*	6.32 ± 3.18	7.82 ± 3.79
Prodromal PD score	0.877 ± 1.56 （0.130～31.89）	3.70 ± 4.83* （0.195～31.89）	0.511 ± 0.414 （0.130～6.02）	

＊：P<0.05, unpaired t-test

また、ハイリスク群の質問紙回答時の健康診断結果を解析したところ、男性において血清 Hb、RBC、ヘマトクリット値などの貧血に関する項目と、T-Cho、LDL-Cho が低値であった（表 5）。女性に関しては、すべての項目で有意差を認めなかった。

表 5. ハイリスク者における健康診断結果

	ハイリスク群	正常群	P (unpaired t-test)
WBC（10^3/μL）	**5005 ± 1303**	**5323 ± 1397**	**0.023**
Hb（g/dL）	**14.8 ± 1.3**	**15.0 ± 1.1**	**0.032**
RBC（10^4/μL）	**466.9 ± 45.7**	**481.0 ± 37.3**	**<0.001**
Hct（%）	**43.3 ± 3.5**	**44.0 ± 2.9**	**0.010**
Plt（10^4/μL）	21.2 ± 5.6	22.2 ± 5.0	0.121
UA（mg/dL）	6.14 ± 1.28	6.11 ± 1.21	0.789
Cr（mg/dL）	0.92 ± 0.32	0.89 ± 0.15	0.217
HbA1c（%）	5.91 ± 0.68	5.93 ± 0.70	0.868
TG（mg/dL）	125.4 ± 84.8	125.6 ± 79.8	0.983
T-Cho（mg/dL）	**198.2 ± 36.1**	**207.4 ± 32.9**	**0.007**
HDL-Cho（mg/dL）	57.4 ± 15.2	58.9 ± 14.9	0.341
LDL-Cho（mg/dL）	**114.5 ± 30.3**	**123.0 ± 28.9**	**0.004**
AST（U/L）	23.7 ± 6.5	24.2 ± 10.0	0.601
ALT（U/L）	23.0 ± 11.4	24.6 ± 15.4	0.267
γ-GTP（U/L）	52.6 ± 55.0	48.6 ± 55.6	0.478
ALP（U/L）	210.8 ± 53.9	213.2 ± 55.5	0.668
T-bil（mg/dL）	0.93 ± 0.34	0.96 ± 0.37	0.511

2. レビー小体病の発症前の血液マーカー変化

発症前の健康診断結果を有する 44 名のパーキンソン病患者を組み入れ、発症前から発症後に至る各血液検査項目の推移をプロットし、健常者の結果と比較した。その結果、パーキンソン病患者では男性・女性ともに、発症前から Hb や LDL-c が低下する傾向が示された。Hb や LDL-c は男性ハイリスク者でも正常群に比べ低値であり、レビー小体病の preclinical／prodromal 期のバイオマーカーとなりうることが示された（図 1、2）。

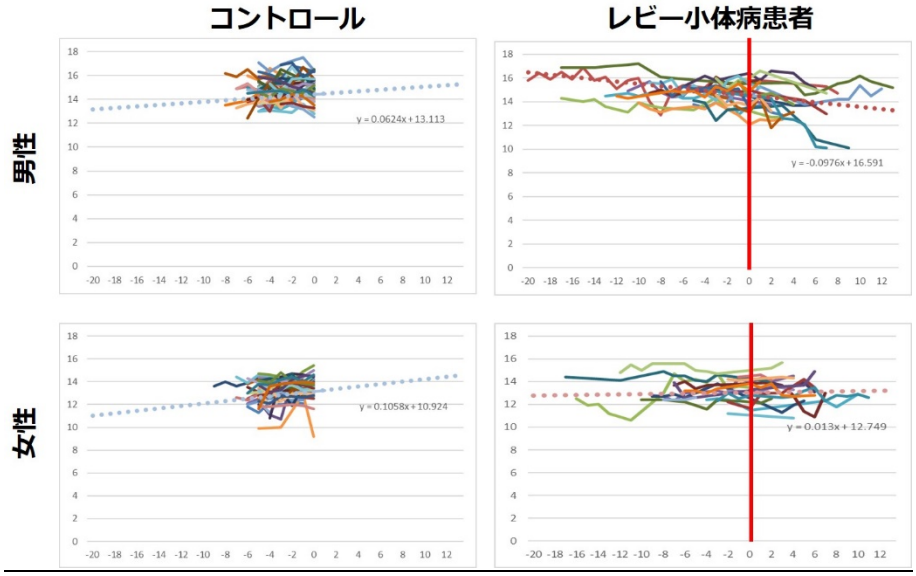


図 1. パーキンソン病患者における Hb の継時推移

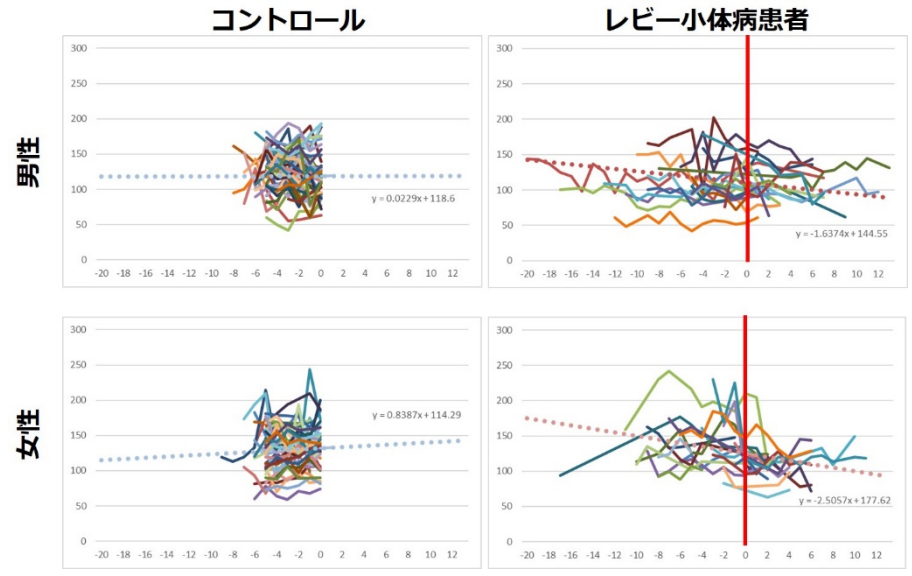


図 2. パーキンソン病患者における LDL-c の継時推移

考　察

本研究の開始時点で、レビー小体病の非運動症状のスケールに関して、日本人健常者におけるスコア分布やカットオフ値の報告が存在しなかった。1 年間で 4,953 名の健診受診者にアンケートにご協力いただき、PASE、SCOPA-AUT、SAOQ、RBDSQ、BDI-Ⅱ、ESS の日本人健常者におけるスコア分布が明らかとなった。この中に、50 歳以上で SCOPA-AUT、SAOQ、RBDSQ のうち 2 つ以上の異常を有する方が 155 名（50 歳以上の受診者の 5.6%）存在した。これらの健診受診者は BDI-Ⅱや ESS も高値を示しており、prodromal 期のレビー小体病であることが示された。これらの所見から、50 歳以上の受診者の 2～3%が prodromal 期のレビー小体病である可能性が示唆され、PD と DLB を合わせた我が国の患者数が 100 万人程度であることと矛盾しないと考えられた。

ハイリスク群と正常群の健診結果を解析した結果、男性のみ血清 Hb、RBC、ヘマトクリット値、T-Cho、LDL-Cho が低値であった。先行研究において、男性で T-Cho、LDL-Cho 高値群では PD 発症率が低いことが示されており［4］、本研究のハイリスク群と同様の結果であった。また、若年期に貧血を有していた者は 20 年～30 年後の PD 発症率が高いことも報告されており［5］、本研究のハイリスク群で貧血に関する項目が低値であったことと矛盾しない。

今後、ハイリスク者の画像マーカー（心筋 MIBG シンチグラフィー、DaT SPECT）や血液バイオマーカーの前向き解析を進めるとともに、ハイリスク者を対象とした先制治療の臨床試験を計画していく予定である。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、国立長寿医療研究センターの鷲見幸彦、新畑豊、鈴木啓介、久美愛厚生病院の堀明洋、だいどうクリニック健診センターの川島基である。

文　献

1） Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet. 2015 Aug 29;386(9996):896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3. Epub 2015 Apr 19.

2） Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Serradell M, Sanchez-Valle R, Vilaseca I, Lomeña F, Vilas D, Lladó A, Gaig C, Santamaria J. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. Lancet Neurol. 2013 May;12(5):443-53. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70056-5. Epub 2013 Apr 3.

3） Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday G, Joseph L, Lang AE, Liepelt-Scarfone I, Litvan I, Marek K, Obeso J, Oertel W, Olanow CW, Poewe W, Stern M, Deuschl G. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. Mov Disord. 2015 Oct;30(12):1600-11. doi: 10.1002/mds.26431. Review. PubMed PMID: 26474317.

4） Hong CT, Huang YH, Liu HY, Chiou HY, Chan L, Chien LN. Newly Diagnosed Anemia. Increases Risk of Parkinson's disease: A Population-Based Cohort Study. Sci Rep. 2016 Jul 14;6:29651. doi: 10.1038/srep29651. PubMed PMID: 27412825; PubMed Central PMCID: PMC4944159.

5） Rozani V, Gurevich T, Giladi N, El-Ad B, Tsamir J, Hemo B, Peretz C. Higher serum cholesterol and decreased Parkinson's disease risk: A statin-free cohort study. Mov Disord. 2018 Aug;33(8):1298-1305. doi: 10.1002/mds.27413. Epub 2018 Aug 25. PubMed PMID: 30145829.