

氏名	おのざわ りえこ 小野澤 里衣子		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1710 号		
学位授与の日付	平成 30 年 3 月 15 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	The impact of early morning off in Parkinson's disease on patient quality of life and caregiver burden （パーキンソン病における early morning off : 患者 QOL 及び介護者への影響）		
論文審査委員	（主査） 福岡大学	教授	坪井 義夫
	（副査） 福岡大学	教授	有馬 久富
	福岡大学	教授	井上 亨
	福岡大学	教授	塩田 悦仁

内 容 の 要 旨

【目的】

パーキンソン病は、アルツハイマー型認知症に次いで有病率が高い進行性の神経変性疾患であり、高齢化に伴い患者数が増加している。治療の進歩によりパーキンソン病患者も健常者とほぼ同等の生命予後を得るようになったが一方で生活の質（Quality of Life : 以下 QOL）が低い。パーキンソン病の QOL は進行と共に低下することから、今後の治療は QOL の向上、維持を目的とするべきである。また慢性疾患であり介護が必要になる場合が多く、介護者の負担軽減も考慮すべき課題である。パーキンソン病に対するドパミン系治療は運動症状の改善、QOL の向上に寄与するが、薬効が不安定である。患者を対象としたアンケートでも、約 70% の患者に薬効が不十分な時間帯があり、半数以上が夜間や早朝にも薬効不足を認識していることが示された。今回早朝に運動症状が悪化をすることを early morning-off（以下 EMO）と規定し、EMO が患者の QOL や介護者負担に与える影響について検討を行った。

【対象と方法】

全国パーキンソン病友の会会員 8001 名を対象に、郵送調査を行った。患者用、介護者用の 2 種類のアンケート用紙を用い、調査項目は、患者に対し、年齢、性別、就労状況、Hoehn&Yahr 重症度、罹病期間、使用薬剤、QOL（Parkinson's disease questionnaire-8: PDQ-8）、EMO の有無、EMO の頻度（日/週）、EMO による問題点とした。

介護者に対し、年齢、性別、就労状況、同居の有無、患者との関係、介護の負担感（独自アンケート）、EMOの有無、EMOの頻度（日/週）、EMOによる問題点とした。PDQ-8は各被験者のPDQ-8-SI（PDQ-8 summary index）を算出し、EOMの有無別に記述統計量を求めた。二群間の比較にはStudentのt検定を用いた。また単変量ロジスティック回帰分析を使用して、Hoehn&Yahr重症度（ステージIII以上、またはステージII以下）と介護負担を調べ、多変量ロジスティック回帰分析を用いて、患者の年齢、介護者の年齢、罹病時間、患者との関係、およびHoehn&Yahr重症度を調整したEMO有無による介護負担を調べた。

【結果】

調査期間中に患者、介護者の双方から回答が得られたのは2155名であった。患者の平均年齢は70.7 ± 7.9歳、性別は女性が54.1%であった。Hoehn&Yahr重症度はStageⅢが36.4%と最も多く、罹病期間は7年以上が63.6%と多かった。EMOは患者全体の79.8%に認められ、重症度で最も軽度のHoehn&Yahr Stage Iでも52.4%に認められた。EMOで困ることとして、患者では「着替えがしにくい」が68.0%と最も多く、次いで、「トイレに行きにくい」が44.2%でみられ、介護者でも「着替えの介助」が47.0%で最も多く、次いで、「トイレの介助」が28.8%であった。PDQ-8-SIスコアはEOMある群で42.3 ± 20.2で、EMOのない群の30.7 ± 20.1より有意に高かった（ $p < 0.0001$ ）。介護負担感もEMOがある群で増大しており、疾患重症度の影響を除外するため、Hoehn&Yahr重症度等を因子として、調整オッズ比を算出したが、未調整のオッズ比とほぼ同様で高かった。（ $p < 0.0001$ ）このことから、EMOは疾患重症度による影響を受けず、介護負担感を増大させる因子の一つと考えられた。

【結論】

今回の調査より、EMOは約80%の患者に認められ、早期パーキンソン病患者でも発現することが確認された。またEMOは患者の日常活動動作に影響を及ぼし、QOLに影響することがわかった。またEMOは介護負担感も増大させていた。我々は今回の調査を踏まえ、EMOが患者と介護者共々のQOLを低下させ、介護負担を増大させていることを把握し、必要に応じた医学的介入や適切な情報収集をすべきである。

審査の結果の要旨

本論文は、パーキンソン病患者に生じる「起床時の動きにくさ」Early morning off（以下EMO）症状がQuality of Life（以下QOL）に影響を与えているかどうか検討する目的で調査を行った。パーキンソン病はアルツハイマー型認知症に次いで有病率の高い進行性の

神経変性疾患であり約 14 万人が罹患し、患者数は増加している。治療の進歩によりパーキンソン病患者も健常者とはほぼ同等の生命予後を得ることができるようになった。しかし QOL は疾患の進行とともに低下し、QOL の向上、維持は重要な課題である。またパーキンソン病では、慢性的な疾患の進行と共に、介護が必要になる場合が多く、介護者の負担軽減も考慮すべき課題である。今回、パーキンソン病患者の QOL 並びに介護者の QOL を確認し、EMO があることでこれらの QOL がさらなる低下を来していることを確認した。

1. 斬新さ

パーキンソン病患者の生命予後の改善に比して未だ QOL は低く、ドパミン系治療の合併症としてみられる運動合併症はさらに QOL 低下を招く。起床時の動きにくさ(EMO)は運動合併症に先行し頻度が高い症状で、この症状に着目して調査を行った。本研究はアンケート調査で約 2000 人からの回答が得られ、分析した。EOM の頻度を多数例で検討した点、患者の QOL との関連を検討した点、さらに介護者負担との関連を示した点が本研究の斬新さである。

2. 重要性

今回の研究では患者の 80%に EMO の自覚があり、重症度の低い発症早期の患者でも約 50%にみられ、EMO による日常生活動作の低下を明らかにした。また患者と介護者の QOL が EMO により低下していることを示した。QOL 低下は健康余命の短縮を招くため、EMO を新たな運動合併症の一徴候として認識し、診断ツールの開発や必要に応じた治療介入の必要性を示した点で重要性が高い。

3. 研究方法の正確性

本研究は全国のパーキンソン病友の会会員 8001 人を対象に調査を実施した。2 つのタイプのアンケート（患者用と介護者用）が会員あてに送られ、アンケート記入後は郵送にて回収した。調査期間中、2632 人のパーキンソン病患者と 2206 人の介護者から応答が得られ、患者と介護者の両方から応答が得られたのは 2155 例であった。母集団も多く統計解析で有意差がでていることから、結果の正確性は高い。

4. 表現の明瞭性

本研究は上述の通り大規模な調査である。統計学的に検討を行い、EMO があることで患者の QOL は有意に低下しており、介護者においても EMO が介護負担を増大させる因子の一つであることが明らかであった。

5. 主な質疑応答

以上の研究内容について、審査員より質問をいただいた。

Q1: EMO は薬効不足が原因なのか？

A1: 薬効不足が原因の一つであると考えられる。パーキンソン病はドパミン欠乏による症状が強く、レボドパを内服し脳内でドパミンを増加させることで速やかな薬効が得られ

るが、半減期の関係で作用時間が短い。現在ドパミンアゴニスト徐放錠など長時間型のドパミン製剤も販売されているが、レボドパほどの効果がない。現在長時間作用するレボドパ製剤の開発が研究中である。

Q2: アンケート調査の結果、パーキンソン病重症度が軽い患者 (Hohen&Yahr Stage I) の回答が少ない。Stage I の中で EMO がある人だけ回答した可能性があるのでは？

A2: 確かに一般の比率から比べると少ない。診断される時点で Hohen&Yahr が Stage II ～ III 程度になっていることが多いことや、重症度が軽い患者は仕事の都合など、パーキンソン病友の会に入らないことが多いことが原因と考えている。

Q3: Stage I の患者の回答が少ないことにおいて limitation が書かれていない

A3: 論文の査読者にも指摘された。しかし、これに関してはやはりパーキンソン病友の会に入会している人の偏りがあるためこのような結果になったと考えている。

Q4: 有痛性ジストニアと EMO は関連あるのか？

A4: どちらも薬効不足で起こる現象である。EMO がみられる群に有痛性ジストニアを伴う患者が存在する。過去の報告ではジストニア患者に注目がなされていたが、今回の検討では有痛性ジストニアを含み EMO の罹患率が高いことが判明した。

Q5: レボドパ・カルビドパ経腸持続投与 (LCIG) で EMO は改善されるか？

A5: 起床時に注入されることで速やかに効果が表れ、EMO の短縮効果が内服と比べて期待できる。

Q6: 認知症との関連は？薬の飲み忘れなど

A6: 確かに認知症を合併し、内服アドヒアランスが悪いことが原因で EOM が生じている患者も含まれていることは推測される。ただ EMO は単なる薬効不足のみではなく、Stage が進むにつれ、リハビリテーション不足、Undermedication も加わり、また wearing-off の早期症状など多因子で発症すると考えている。

本論文は、内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明瞭性、および質疑応答の結果を踏まえ学位論文に値すると評価された。