

京都大学	博士（医学）	氏名	朴 貴瑛
論文題目	Low body mass index and life prognosis in Parkinson's disease (パーキンソン病患者の低 BMI と生命予後の関係)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>パーキンソン病 (Parkinson's Disease; PD) 患者は、歩行機能や嚥下機能の障害のみられない発症早期、または運動症状の発症前から継続して体重減少を認める。Body mass index (BMI) は一般的な栄養状態の指標として広く用いられている。PD において BMI 減少は運動症状の急速な増悪による機能予後不良との関連が示されているが、生命予後との関連については不明であった。</p> <p>本研究では PD 患者において低 BMI と生命予後の関連を後方視的研究にて明らかにした。対象は 2006 年 1 月から 2013 年 4 月までの間に当院で加療された 889 名の PD 連続症例のうち、診療録から身長、体重、罹病期間、ヤール重症度分類、認知症、精神症状、ウェアリングオフ、ジスキネジア、内服薬について診療情報が得られた 651 名で、最初に身長、体重を測定した日を観察開始日と定義し 2014 年 4 月まで観察した。低 BMI を BMI<18.5 と定義し、解析はすべて男女別に行った。</p> <p>観察期間は 39 (26) ヶ月(平均 (標準偏差))、対象は 651 名 (女性 380 名) でこのうち 79 名 (女性 41 名) が死亡した。男女とも最多の死因は肺炎 (男性 20 名 52.6%、女性 11 名 26.8%) で主として誤嚥性肺炎であった。BMI は男性 22.0 (3.4)、女性 20.6 (3.7) で、BMI の分布には性差があり、男性に比し女性で左方移動していた。まず、臨床的特徴の生命予後への影響を Kaplan-Meier 曲線により検討した。その結果、低 BMI (< 18.5 vs \geq 18.5)、mH-Y stage が重症 (4-5 vs 1-3)、認知症あり、精神症状あり、高レボドパ使用量 (体重あたり、中央値にて二分) の 5 つの因子が生命予後不良に有意に関連していた (log-rank 検定)。ついで、これら有意な関連を示した 5 つの因子、年齢、および罹病期間を予後因子とした Cox 比例ハザードモデルにより、生命予後への影響を解析したところ、男性は BMI < 18.5 が有意な生命予後不良因子で、調整ハザード比は 3.8 (95%信頼区間 1.9~7.9, $p < 0.001$) であった。これに対し、女性では低 BMI は有意な死亡予測因子ではなかった。(調整ハザード比 1.8 [0.9~3.5], $p = 0.084$) 一般人口において BMI と死亡率とのあいだには J パターンまたは U パターンの関連があること、BMI 分布には性差があることから、男女別に BMI により 3 分割し、高 BMI 群、低 BMI 群のハザード比 (中央 BMI 群を参照群とする) を算出した。年齢、罹病期間、ヤール重症度分類で調整した Cox 比例ハザードモデルでは、男性のみで低 BMI 群は有意に予後不良であった (調整ハザード比 3.9 (1.4~10.6), $p = 0.009$)。一方、女性では、BMI の分布は男性よりも低く偏位しているにもかかわらず、低 BMI 群の生命予後は参照群と統計的差異はなかった。</p> <p>男性では BMI 低値が生命予後不良の指標であったのに対し、女性では指標とならなかった理由として、男性はもともと女性より体脂肪が少なく徐脂肪体重が多いため、重度の体重減少がおこると体蛋白の重要な構成成分である徐脂肪体重も失うこととなるが、女性では体脂肪が多いため徐脂肪体重を失う程度が男性よりも少なく、生命予後に影響しにくいことが推察された。</p> <p>本研究にて低 BMI は男性 PD 患者にとって生命予後不良因子であり、女性では予後不良因子ではなく、BMI 減少が生命予後に与える影響には性差があった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

パーキンソン病 (Parkinson's Disease; PD) 患者は、発症早期、または運動症状の発症前から継続して体重減少を呈する。PD 患者の Body Mass Index (BMI) 減少は機能予後不良と関連するとされるが、生命予後との関連は不明であった。

本研究では PD 患者の本研究参加時の低 BMI と生命予後との関連を後方視的研究にて明らかにした。対象は 889 名の PD 連続症例のうち、診療録から情報が得られた 651 (男性 271、女性 380) 名で、解析はいずれも男女別に行った。39 ± 26 ヶ月(平均 ± 標準偏差)の観察期間中に、79 (男性 38、女性 41) 名が死亡した。BMI は男性 22.0 ± 3.4、女性 20.6 ± 3.7 で、女性での分布は男性に比し低く偏位していた。本研究開始時の年齢、罹病期間、および Kaplan-Meier 分析にて生命予後と関連の見られた因子を予測因子とした Cox 比例ハザードモデルでは、男性のみ低 BMI (BMI < 18.5) が有意な生命予後不良因子であった。また、BMI で 3 分割し、高 BMI 群、低 BMI 群のハザード比 (中央 BMI 群を参照群とする) を算出すると、男性のみで低 BMI 群は有意に予後不良であった。女性は男性よりも BMI が低く偏位しているにもかかわらず、低 BMI 群は予後不良ではなかった。

以上の研究は PD の低 BMI と生命予後との関連性を解明することに貢献し、日常臨床診療の向上に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 1 月 10 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降