

## 神経難病に関する共通項目を用いた検討結果

柴崎智美 永井正規 太田晶子 仁科基子

(埼玉医科大学公衆衛生学)

### 研究要旨

2003年度の臨床調査個人票 234,789 件のうち、神経難病 63,939 件を用いて、神経難病による受給者の性年齢分布、発病時年齢分布、平均発病後期間、日常生活や社会活動の現状と、身体障害者手帳取得や要介護認定の状況を明らかにした。発病後の期間が長かったのは、ライソゾーム病(19.3年)で、最も短かったのはプリオン病(1.5年)であった。神経変性疾患、遅発性ウイルス疾患では、全介助の者、入院中の者、身体障害者手帳取得者が多く、ADLが低下している。ライソゾーム病、多発性硬化症、重症筋無力症では就労者の割合が比較的高いが、ライソゾーム病では身体障害者手帳取得者の中で1級の割合が高く、一部重篤な患者が含まれていることが予想された。脊髄小脳変性症では、平均発病後期間が長く、身体障害者手帳取得者の割合が高い。今後、生命予後を含め、予後の把握への応用など、臨床調査個人票の利活用についてさらに検討する必要がある。

#### A. 目的

特定疾患治療研究事業の対象患者の認定業務の効率化、難病患者動向の全国規模での把握、個々の情報の都道府県毎の一元管理を行うことを目的として、厚生労働省の指導の元 2001年度から特定疾患医療受給者証の交付申請時に添付する臨床調査個人票の内容については電子入力が行われてきた。2003年10月より、特定疾患医療受給者証交付申請の方法が変更され、それに伴い臨床調査個人票の様式も変更された。その結果、更新の受給者全員が毎年10月1日に申請を行うことになり、毎年の受給者の実態を明らかにすることが可能になった。また、いくつかの疾患で軽快した者については、登録者証を交付し、受給者証は交付されないため、受給者数が従来と変化する可能性が生じた。そこで、電子入力された臨床調査個人票の情報を利用し、医療受給している神経難病患者の実態を明らかにする。特に、臨床調査

個人票共通項目で把握可能な、患者の性年齢、発病時年齢、日常生活状況、身体障害者手帳や要介護認定など社会保障制度の利用状況について、神経難病患者全体ならびに、疾患毎の特徴を明らかにする。

#### B. 方法

特定疾患治療研究事業対象 45 疾患について 2004年12月7日現在電子入力された 2003年度の臨床調査個人票 234,789 件のうち、神経難病 63,939 件を用いて、臨床調査個人票の共通項目部分(発病時年齢、日常生活状況、社会生活状況、身体障害者手帳取得状況とその等級、40歳以上について介護認定状況とその要介護度)について、性別、年齢階級別、疾患別に集計を行う。特に、神経難病による医療受給者の発病時年齢分布、日常生活・社会活動状況、身体障

患者福祉手帳の取得状況や要介護認定状況を性別、疾患別に集計する。

発病時年齢より、平均発病後期間を性別、疾患別に明らかにし、発病後期間別の日常生活全介助の割合を明らかにする。

本報告では、神経難病としては、難治性疾患克服研究事業の中で神経・筋疾患に分類されている疾患で治療研究対象疾患となっている、プリオン病、亜急性硬化性全脳炎、脊髄小脳変性症、多系統萎縮症、副腎白質ジストロフィー・筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、ハンチントン病、ライソゾーム病、多発性硬化症、重症筋無力症、モヤモヤ病の14疾患をとりあげた。

### C. 結果

#### 1. 平均発病後期間

発病後の期間が長かったのは、ライソゾーム病(19.3年)、脊髄小脳変性症(11.8年)、重症筋無力症(11.3年)、ハンチントン病(11.1年)であった。最も短かったのはプリオン病(1.5年)であった(表1)。

表1. 発病後期間(年)の平均値と標準偏差、性・疾患別

疾患	総数				男			女		
	人数	平均	SD	人	平均	SD	人	平均	SD	
特定疾患全体	215,658	9.9	8.7	87,959	9.0	8.3	127,699	10.5	8.9	
38 プリオン病	122	1.5	2.4	55	1.3	1.9	67	1.6	2.7	
41 亜急性硬化性全脳炎	43	9.1	5.9	22	9.0	5.2	21	9.3	6.6	
16 脊髄小脳変性症	7,202	11.8	9.7	3,585	11.7	9.8	3,617	11.9	9.7	
27 多系統萎縮症	3,129	7.2	6.5	1,687	7.1	6.4	1,442	7.3	6.6	
45 副腎白質ジストロフィー	46	8.5	5.9	45	8.6	5.9	1	2.0	-	
8 筋萎縮性側索硬化症	3,067	5.3	5.7	1,845	5.5	5.9	1,222	4.9	5.4	
20_1 進行性核上性麻痺	660	5.0	3.9	403	4.6	3.7	257	5.6	4.2	
20_2 大脳皮質基底核変性症	239	4.4	3.5	110	4.7	3.3	129	4.1	3.6	
20_3 パーキンソン病	28,595	9.0	6.5	11,764	8.8	6.6	16,831	9.2	6.5	
23 ハンチントン病	269	11.1	7.2	120	10.3	6.8	149	11.7	7.6	
44 ライソゾーム病	127	19.3	12.2	82	18.6	11.1	45	20.7	14.0	
2 多発性硬化症	4,354	9.7	8.2	1,347	9.3	7.9	3,007	9.9	8.4	
3 重症筋無力症	6,027	11.3	10.1	2,020	9.7	9.5	4,007	12.0	10.2	
24 モヤモヤ病	4,390	9.0	8.4	1,509	8.9	8.1	2,881	9.1	8.5	

#### 2. 日常生活状況

神経難病全体では、全介助・部分介助併せて50%を占めており、特に遅発性ウイルス疾患(70~80%)、神経変性疾患(40~50%)で全介助の割合が高い(図1)。

#### 3. 社会活動状況

神経難病全体では、就労者が少なく在宅療養(男55.9%、女44.6%)、入院(男9.8%、女11.0%)が多い。特にプリオン病では入院の割合が男女とも70%をこえ高い。神経変性疾患のうち筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、ハンチントン病では入院が多い。ライソゾーム病、多発性硬化症、重症筋無力症では就労者の割合が特定疾患全体よりも高い(表2)。

図1. 日常生活状況、疾患別

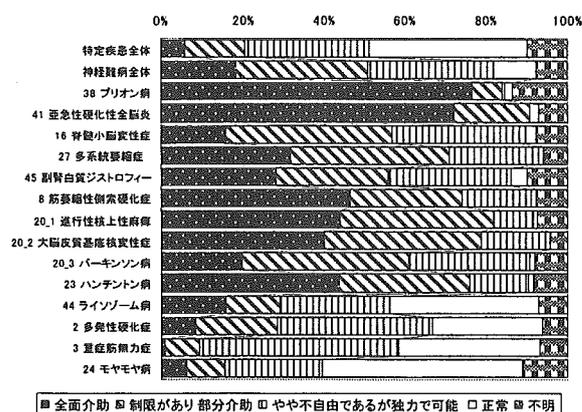


表2-1. 社会活動状況、疾患別(男)

疾患	就労	就学	家事労働在宅療養	入院	入所	その他
特定疾患全体	42.1	4.0	7.1	29.8	5.1	1.1
神経難病全体	16.0	2.4	6.2	55.9	9.8	3.1
38 プリオン病	-	-	-	12.7	76.4	1.8
41 亜急性硬化性全脳炎	5	9.1	-	68.2	13.6	4.5
16 脊髄小脳変性症	14.8	0.8	6.1	60.1	6.6	4.3
27 多系統萎縮症	7.0	0.2	3.9	67.4	14.4	3.3
45 副腎白質ジストロフィー	16.7	4.2	6.3	39.6	12.5	4.2
8 筋萎縮性側索硬化症	8.5	0.2	2.8	59.4	21.5	1.2
20_1 進行性核上性麻痺	1.7	-	1.2	72.1	18.8	3.6
20_2 大脳皮質基底核変性症	2.6	-	5.2	60.9	20.0	6.1
20_3 パーキンソン病	7.9	0.2	6.6	65.4	9.6	3.7
23 ハンチントン病	2.4	-	3.1	46.5	37.0	7.1
44 ライソゾーム病	49.5	6.5	6.5	25.8	4.3	2.2
2 多発性硬化症	43.9	5.9	6.0	32.1	6.0	1.5
3 重症筋無力症	47.9	4.2	11.1	26.6	2.7	0.2
24 モヤモヤ病	38.3	24.1	5.7	14.5	4.7	2.2

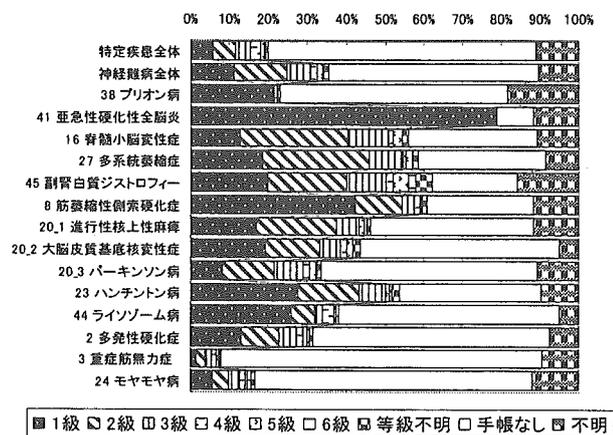
表2-2. 社会活動状況、疾患別(女)

疾患	就労	就学	家事労働在宅療養	入院	入所	その他	
特定疾患全体	18.8	2.9	41.2	21.9	4.7	1.7	1.0
神経難病全体	6.9	2.4	24.3	44.6	11.0	5.3	0.9
38 プリオン病	-	-	2.9	14.5	73.9	2.9	-
41 亜急性硬化性全脳炎	-	19.0	-	52.4	23.8	-	-
16 脊髄小脳変性症	3.5	0.8	24.2	52.0	8.8	5.0	1.0
27 多系統萎縮症	1.7	0.1	13.6	60.3	16.2	5.7	0.5
45 副腎白質ジストロフィー	-	-	100	-	-	-	-
8 筋萎縮性側索硬化症	1.1	0.2	7.9	53.9	27.1	3.5	0.6
20_1 進行性核上性麻痺	-	-	7.2	50.0	25.8	10.2	2.3
20_2 大脳皮質基底核変性症	0.7	-	10.4	61.9	12.7	8.2	1.5
20_3 パーキンソン病	1.2	0.0	18.0	55.0	12.5	7.6	0.9
23 ハンチントン病	-	0.6	4.4	51.3	28.5	11.4	0.6
44 ライソゾーム病	31.3	6.3	27.1	22.9	4.2	6.3	-
2 多発性硬化症	20.9	3.4	35.9	28.9	7.2	1.3	0.4
3 重症筋無力症	16.6	3.8	50.3	20.7	2.8	0.6	0.8
24 モヤモヤ病	23.4	17.4	30.7	10.8	6.8	1.7	1.6

4. 身体障害者手帳取得状況

神経難病全体では、身体障害者手帳を取得している者は35%と特定疾患全体より高い。特に亜急性硬化性全脳炎、運動失調疾患、変性疾患で高い傾向にある。亜急性硬化性全脳炎では取得者全員が1級である。さらに、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、ライソゾーム病では取得者のうちの1級の者の占める割合が高い(52~69%) (図2)。

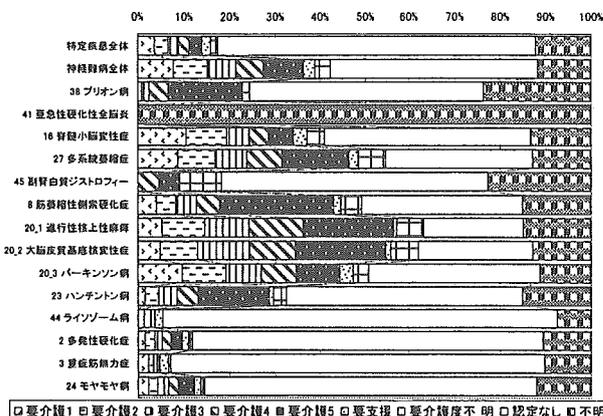
図2. 身体障害者手帳の所持状況・疾患別



5. 要介護認定状況

神経難病で要介護認定を受けている者は40歳以上の40%を越えており、パーキンソン病関連疾患、多系統萎縮症では50%を越えている(図3)。

図3. 要介護認定状況・疾患別



6. 発病後期間別の日常生活状況

多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症の受給者では、発病後早期から日常生活が全介助の者が多く、発病後5~9年の受給者ではさらにADLが悪い者が多くなることが明らかになった。

D. 考察

臨床調査個人票の解析は、治療研究事業対象疾患の疾患別のADL、社会保障制度の利用状況、臨床像の解明を可能にし、臨床的、疫学的に大変重要な情報をもたらす。従来臨床的にはよく知られた事実を数値として示すことができるが、実際の量としてどれ位を占めるのかといった点では新しい知見が多い。しかし、これらの解析は、現在受給している者についての結果であり、早期に受給しなくなった者(治療、死亡など)の影響についても考慮し結果を解釈する必要がある。また、疾患毎に医療受給者の臨床像を明らかにすることができ、日常生活の現状や治療法別の臨床像を明らかにすることができる。受給者のIDが個人毎に1つの番号であれば、毎年受給中止開始状況を明らかにすることができ、特に中止した者の理由(死亡、軽快治療など)を調査することにより、医療受給者の生命予後を明らかにすることができる。疾患別や治療法別の予後を明らかにすることによって、疾患毎に改善目標にすべき予後の種類の違いを整理し、重点的に対策をとることが

可能となる。しかし、今回用いた個人票は 2004 年 12 月 7 日現在で入力された個人票であるが、2002 年度地域保健老人保健事業報告の受給者数と比較しおよそ 44%となっており、決して入力状況としては満足な状況ではない。この原因としては、特定の都道府県において入力が進んでいない現状があり、今後さらに入力が進むことによって、地域別の有病率、社会保障制度の利用状況等の比較が可能となる。また、連結可能匿名化データとしての利用が可能性や受給中止理由を確認する項目追加についても検討を加えていく必要がある。

#### E. まとめ

電子入力された 2003 年度臨床調査個人票データを用いて、神経難病による受給者の性年齢分布、発病時年齢分布、平均発病後期間、日常生活や社会活動の現状と、身体障害者手帳取得や要介護認定の状況を明らかにした。今後、生命予後を含め、予後の把握への応用など、臨床調査個人票の利活用についてさらに検討する必要がある。

この報告は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）神経変性疾患に関する調査研究班ワークショップ（平成 17 年 8 月 26 日、東京）で報告した内容をまとめたものである。

#### F. 文献

永井正規 ほか：電子入力された臨床調査個人票に基づく特定疾患治療研究医療受給者調査報告書、特定疾患の疫学に関する研究班、2005 年

#### G. 健康危険情報

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得	なし
実用新案登録	なし
その他	なし

---

## 4. 症例对照研究

---

## 後縦靭帯骨化症の発症関連要因・予防要因の解明； 生活習慣と遺伝子多型に関する症例・対照研究

小橋 元 (北海道大学大学院医学研究科・老年保健医学)、岡本和士 (愛知県立看護大学・公衆衛生学)、鷺尾昌一 (札幌医科大学・公衆衛生学)、阪本尚正 (兵庫医科大学・衛生学)、佐々木敏 (国立健康・栄養研究所)、三宅吉博 (福岡大学医学部・公衆衛生学)、横山徹爾 (国立保健医療科学院・技術評価部)、田中平三 (国立健康・栄養研究所)、日本後縦靭帯骨化症(OPLL)疫学研究グループ

### 要 約

OPLL 発症関連要因、予防要因を、遺伝、環境要因のそれぞれについて、相互の交絡、共同作用とともに解明し、特にハイリスク群に対しての効果的な OPLL 予防対策に資することを目的として、症例・対照研究を行っている。遺伝子解析への同意が得られた症例 63 例と性年齢をマッチさせた病院対照 126 例および住民対照 126 例を用いた Nucleotide Pyrophosphatase 遺伝子 IVS15-14T→C 多型の C の遺伝子頻度は、OPLL 症例群で 0.024、病院対照群で 0.016、住民対照で 0.016 であり、OPLL 症例と対照との間に有意差は認めなかった。

OPLL の発症には、様々な候補遺伝子が考えられる。今後これらの検討をさらに効率よく進め、生活習慣との交互作用の解析を行っていききたい。

キーワード：後縦靭帯骨化症、生活習慣、遺伝子多型、症例・対照研究、遺伝・環境相互作用

### はじめに

後縦靭帯骨化症 (OPLL) は、無症候から四肢麻痺までさまざまな症状を呈する、延髄に好発する特定疾患である。本症は日本人を含むアジア人種に多く、その頻度は一般集団で 1.9%~4.3%といわれ、また、性別では男性に多く、年齢では 60 歳代にピークがある。OPLL の発症危険要因としては、高塩分食、低動物性蛋白食といった食事要因が示唆されているが、相反する結果も見られており、疫学的研究の数がいまだに少ない現状である。

一方、OPLL に関連する素因候補遺伝子としては、近年、collagen alpha2 (XI)、TGF- $\beta$  1、retinoic X receptor  $\beta$  (RXR $\beta$ ) 遺伝子多型 (+140A→T および +561C→CC)、nucleotide pyrophosphatase 遺伝子多型等が報告されている。

本研究の目的は、(1) OPLL 発症関連要因、予防要因の遺伝、環境の両要因からの解明、(2) 遺伝、環境要因の交絡、共同作用の解明を行い、これらを特にハイリスク群に対しての効果的な OPLL 予防対策に資することである。

平成 12 年 11 月から平成 13 年 10 月末までの研

究機関において、症例 78 例、対照 62 例から調査票が回収された。症例 69 例と住民対照 138 例 (いずれも北海道) を用いた症例・対照研究の結果、

(1) 身体が硬い、(2) 中年期以降の高 BMI、(3) 糖尿病の既往、(4) 高塩分食、低蛋白食、(5) 睡眠不足、(6) 闘争的性格傾向が OPLL に関連していた。また、同意が得られたものについての Lipoprotein Lipase 遺伝子 Hind III 多型では H+ の遺伝子頻度が OPLL 症例群で 0.80、病院対照群で 0.84、住民対照で 0.76、ビタミン D 受容体遺伝子 Fok I 多型では F の遺伝子頻度が OPLL 症例群で 0.63、病院対照群で 0.63、住民対照で 0.60、COL11A2 遺伝子 Glu272Lys (G→A) 多型の A の遺伝子頻度は、OPLL 症例群で 0.31、病院対照群で 0.22、住民対照で 0.26、COL11A2 遺伝子 T634A の A の遺伝子頻度は、OPLL 症例群で 0.30、病院対照群で 0.22、住民対照で 0.23

今回の研究期間においては、(1) 症例および対照者数の増加と、各地方の病院対照を用いた症例対照研究、(2) 解析する遺伝子数の増加および遺伝・環境相互作用の検討を行う予定である。

## 方法

調査研究対象は、北海道、愛知県、福岡県および佐賀県の計 12 病院において過去 3 年以内に OPLL と診断された者および対照者である。対照者は、(1) 事故等で症例と同じ病院を受診した者、あるいは (2) 北海道某町住民検診受診者のうち脊柱疾患のない者から、性、年齢をマッチさせて選んだ。主治医あるいは検診担当者から文書を用いて説明を行い、同意が得られた者には、(1) 自記式質問調査票への回答、(2) 研究協力承諾書への記名、(3) 採血をお願いした。自記式質問票の内容は、(1) 現在および過去の身長・体重、(2) 既往・家族歴、(3) 過去の食品摂取頻度、(4) 職業、作業環境、(5) 睡眠、休養、ストレス、運動、飲酒・喫煙、身体の柔軟性、性格傾向などについてである。得られた血液は EDTA 採血管で -20°C 保存している。本研究は、北海道大学倫理委員会および各施設の倫理委員会等において承認済みである。

## 結果

症例 108 例と性年齢をマッチさせた病院対照 216 例および住民対照 216 例を用いた症例・対照研究の結果、(1) 身体が硬い、(2) 40 歳時の高 BMI、(3) 糖尿病、高血圧の既往、(4) 低蛋白食、(5) 闘争的性格傾向が OPLL に関連していた。遺伝子解析への同意が得られた症例 63 例と性年齢をマッチさせた病院対照 126 例および住民対照 126 例を用いた Nucleotide Pyrophosphatase 遺伝子 IVS15-14T→C 多型の C の遺伝子頻度は、OPLL 症例群で 0.024、病院対照群で 0.016、住民対照で 0.016 であり、OPLL 症例と対照との間に有意差は認めなかった (表 1)。

## 考察

OPLL の発症には、骨粗鬆症関連遺伝子、糖尿病関連遺伝子、高血圧関連遺伝子、エストロゲン関連遺伝子など、様々な候補遺伝子が考えられる。今後これらの検討をさらに効率よく進め、生活習慣との交互作用の解析を行っていきたい。

### 日本後縦靭帯骨化症(OPLL)疫学研究グループ

メンバー (50 音順、敬称略) :

会田勝広 (佐賀医科大学整形外科)、浅見豊子 (佐賀医科大学附属病院リハビリテーション部)、安保

裕之 (北海道整形外科記念病院)、大澤良充 (名古屋第一赤十字病院)、太田薫里 (千葉大学大学院医学研究院公衆衛生)、大森博之 (旭川医科大学公衆衛生)、織田格 (北海道整形外科記念病院)、金田清志 (美唄労災病院)、川口 哲 (札幌医科大学医学部整形外科) 古梶正洋 (小林病院)、近藤真 (北海道整形外科記念病院)、塩崎一抄 (いとう整形外科病院)、春藤基之 (我汝会えにわ病院)、上金伸一 (室蘭新日鐵病院)、長谷川匡一 (北海道整形外科記念病院)、羽田明 (千葉大学大学院医学研究院公衆衛生)、佛淵孝夫 (佐賀医科大学整形外科)、前田健 (九州大学大学院医学研究院整形外科)、増田武志 (哲仁会えにわ病院)、山下敏彦 (札幌医科大学医学部整形外科) 吉本尚 (我汝会えにわ病院)、渡邊英夫 (名古屋第一赤十字病院)

## 文献

- 1) Matsunaga S, Satou T: Epidemiology of the posterior longitudinal ligament. In: Yonenobu K, Sato T, Ono K (eds.) Ossification of Posterior Longitudinal Ligament. Springer-Verlag, Tokyo, Japan. 1997; 11-17.
- 2) Otsuka K, Terayama K, Yanagihara M, et al.: An epidemiological survey on ossification of ligaments in cervical and thoracic spine in individual over 50years of age. J Jpn Orthop Assoc, 1986; 60: 1087-1098.
- 3) Musha Y: Etiological study of spinal ligament ossification with special reference to dietary habits and serum sex hormones. J Jpn Orthop Assoc, 1990; 64: 1059-1071.
- 4) Wang PN, Chen SS, Liu HC, et al.: Ossification of the posterior longitudinal ligament of the spines. A case-control risk factor study. Spine, 1999; 24: 142-144.
- 5) 大野良之、橋本 勉: 生活習慣と難病発生. 医学のあゆみ、1999; 190: 1031-1033
- 6) Numasawa T, Koga H, Ueyama K, et al.: Human retinoic X receptor beta: complete genomic sequence and mutation search for ossification of posterior longitudinal ligament of the spine. J Bone Miner Res, 1999; 14: 500-508.
- 7) Koshizuka Y, Kawaguchi H, Ogata N, Ikeda

- T, Mabuchi A, Seichi A, Nakamura Y, Nakamura K, Ikegawa S. Nucleotide pyrophosphatase gene polymorphism associated with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *J Bone Miner Res* 2002; 17:138-44
- 8) Nakamura I, Ikegawa S, Okawa A, Okuda S, Koshizuka Y, Kawaguchi H, Nakamura K, Koyama T, Goto S, Toguchida J, Matsushita M, Ochi T, Takaoka K, Nakamura Y. Association of the human NPPS gene with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL). *Hum Genet* 1999; 104:492-7
- 9) Kamiya M, Harada A, Mizuno M, Iwata H, Yamada Y. Association between a polymorphism of the transforming growth factor-beta1 gene and genetic susceptibility to ossification of the posterior longitudinal ligament in Japanese patients. *Spine* 2001;26(11):1264-6; discussion 1266-7
- 10) Maeda S, Koga H, Matsunaga S, Numasawa T, Ikari K, Furushima K, Harata S, Takeda J, Sakou T, Komiya S, Inoue I. Gender-specific haplotype association of collagen alpha2 (XI) gene in ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *J Hum Genet* 2001;46:1-4
- 11) Kobashi G, Washio M, Okamoto K, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Ohta K, Inaba Y, Tanaka H, Japan Collaborative Epidemiological Study Group for Evaluation of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine (OPLL) Risk. High body mass index after age 20 and diabetes mellitus are independent risk factors for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL) in Japanese; A case-control study in multiple hospitals. *Spine* 2004;29:1006-1010
- 12) Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Ohta K, Inaba Y, Tanaka H, Japan Collaborative Epidemiological Study Group for Evaluation of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine (OPLL) Risk. Dietary factors and risk of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spines (OPLL); findings from a case-control study in Japan. *J Bone and Mineral Metabosim* (in press)
- 13) Washio M, Kobashi G, Okamoto K, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Ohta K, Inaba Y, Tanaka H, Japan Collaborative Epidemiological Study Group for Evaluation of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine (OPLL) Risk. Sleeping habit and other life styles in the prime of life and risk for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL): a case-control study in Japan. *J Epidemiol* 14:168-173, 2004

A case-control study to detect lifestyle and genetic risk factors for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spines

Kobashi Gen (Department of Health for Senior Citizens, Hokkaido University Graduate School of Medicine), Okamoto Kazushi (Aichi Prefectural College of Nursing & Health, Department of Public Health), Washio Masakazu (Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine), Sakamoto Naomasa (Department of Hygiene, Hyogo College of Medicine), Sasaki Satoshi ((National Institute of Health and Nutrition), Miyake Yoshihiro (Department of Public Health, Fukuoka University School of Medicine), Yokoyama Tetsuji (Department of Technology Assessment and Biostatistics, National Institute of Public Health) and Tanaka Heizo (National Institute of Health and Nutrition), Japan Collaborative Epidemiological Study Group for Evaluation of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine (OPLL) Risk.

A case-control study has been carried out in order to detect and confirm risk factors in lifestyles and genetic variants for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spines (OPLL). Analyzing the self-administered questionnaire and genetic variants obtained from 63 patients with OPLL in 12 collaborate hospitals, and 126 population controls and 126 hospital controls, which age and sex are matched with cases, respectively. IVS15-14T → C polymorphism of Nucleotide Pyrophosphatase gene was typed by PCR-RFLP method. No significant differences were found in frequencies of C allele between OPLL cases and controls (0.024 in OPLL cases, 0.016 in population controls and 0.016 in hospital controls). Further study using larger subjects and DNA typing are going to be carried out in a couple of years.

**Key words:** ossification of the posterior longitudinal ligament of the spines, lifestyles, genetic variants, case-control study, gene-environment interaction

表1 OPLL 症例および対照における Nucleotide Pyrophosphatase 遺伝子 IVS15-14T→C 多型の分布

	症例 (n=63)	病院対照 (n=126)	住民対照 (n=126)
TT	60(95.2%)	122(96.8%)	122(96.8%)
TC	3(4.8%)	4(3.2%)	4(3.2%)
CC	0(0%)	0(0%)	0(0%)
C の遺伝子頻度	0.024	0.016	0.016

## 筋萎縮性側索硬化症の発症関連要因・予防要因の解明； 生活習慣と食事要因に関する症例・対照研究

岡本 和士（愛知県立看護大学・公衆衛生学）、紀平 為子、近藤 智善（和歌山県立医科大学・神経内科）、小橋 元（北海道大学大学院医学研究科・老年保健医学）、鷺尾 昌一（札幌医科大学・公衆衛生学）、阪本 尚正（兵庫医科大学・衛生学）、佐々木 敏（国立健康・栄養研究所）、三宅 吉博（福岡大学医学部・公衆衛生学）、横山 徹爾（国立保健医療科学院・技術評価部）、田中 平三（国立健康・栄養研究所）、稲葉 裕（順天堂大学医学部・衛生学）、永井正規（埼玉医科大学・公衆衛生学）

### 要 約

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の発症関連要因・予防要因を解明するために、生活習慣および食事要因のそれぞれについて、相互の交絡、共同作用とともに解明し、特にハイリスク群に対しての効果的なALS予防対策に資することを目的とした症例・対照研究を行った。症例は愛知県内に居住するALS患者で、2003年9月と2004年10月に行った郵送による自記式調査票にて回答の得られた153名である。対照は症例と同じ居住地域の選挙人名簿から、症例1例につき性・年齢（±2歳）が一致する者2例を選んだ。

「激しい運動（あり）」「目的達成のために努力（した）」「ストレス（多かった）」「緑黄色野菜の摂取（少なかった）」がALSの有意リスク上昇要因として認められ、かつ双方を有する者のオッズ比は11.2と最も高かった。栄養摂取量でも、カロテン、vitamin B1やEなど抗酸化に関連する栄養素の摂取が有意に低かった。この結果から、神経に対する攻撃因子（ストレス）と防御因子（抗酸化力）のバランスの崩れた状態、すなわち防御因子よりも攻撃因子が優位な状態がALSの発症と関連する可能性が示唆された。

キーワード：筋萎縮性側索硬化症、症例・対照研究、生活習慣、食事要因、ストレス

### A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)はフリーラジカルによる運動ニューロンの損傷が原因といわれ、随意運動だけが進行性に動作できなくなる疾患であり、筋肉そのものの疾患でなく、筋肉を動かす運動ニューロンがおかされる疾患である。「ルー・ゲーリック病」とも呼ばれている。その特徴として、この疾患の多くは60歳以降に発症し、その生存期間は平均的には3年から5年、患者の5年後の生存率が20%とされている。ALSは特発性と、遺伝性の（一族に起こる）ものの2つのタイプもち、その多くは前者の特発性ALSが症例の90%以上をしめる特徴を有する。

本症の発症関連要因として低カルシウム摂取および低マグネシウム摂取といった食事要因が示唆されてきた<sup>1), 2), 3), 4)</sup>。しかし、これらの検討の多くは単要因について行われ<sup>4), 5), 6), 7)</sup>、要因間の交互作

用に関する検討は、ほとんど皆無であり、原因の解明に至っていない。

そこで、本研究は筋萎縮性側索硬化症（ALS）の発症に関わる生活環境要因と食事要因の個々の要因に加え、その相互作用に関する特性を解明することを目的として、症例対照研究の手法を用いて、愛知県内在住の在宅ALS患者と一般住民の生活要因および食事要因に関する特性の比較に加え、その相互作用について検討を行った。

### B. 研究方法

症例は愛知県内に居住するALS患者のうち、2003年9月と2004年10月に行った郵送による自記式調査票にて回答の得られた153名である。

対照は症例と同じ居住地域の選挙人名簿から、症例1例につき性・年齢（±2歳）が一致する者2例を選んだ。

調査方法は症例、対照とも郵送による自記式の

アンケート調査を行った。調査用紙は、症例に関しては患者個人の特定を防ぐという倫理的配慮から県の担当課から、対照に関しては事務局から直接対象者に配布し、回収は症例、対照いずれも直接事務局（愛知県立看護大学）へ郵送とした。調査期間は約1ヶ月間とした。調査票の調査項目のうち、本検討では症例及び対照の共通の検討要因として1)生活習慣関連要因（主に身体的および精神的ストレス関連項目）、2)食品摂取頻度調査票による食事内容（症例では発病1年前、対照では調査1年前でいずれも配偶者による記入）を用いた。解析にはオッズ比（OR）と95%信頼区間（95%CI）の算出には conditional logistic regression model を用いた。

なお、本研究計画は愛知県立看護大学倫理委員会の承認を受けた。

### C. 研究結果

症例と対照の基本的属性に関しては表1に示した。「激しい運動（あり）」「目的達成のために努力（した）」「ストレス（多かった）」「緑黄色野菜の摂取（少なかった）」が有意リスク上昇要因として認められた。「喫煙習慣」と「飲酒習慣」とは有意な関連は認めなかった（表2）。有意な関連の認められた要因のうち、「目的達成のために努力（した）」と「緑黄色野菜（少なかった）」の相互作用を検討した結果、「目的達成のために努力（した）」かつ「緑黄色野菜の摂取（少なかった）」群のオッズ比が最も高かった。栄養調査の結果では、症例のエネルギー摂取量は対照に比べ低い傾向（ $p=0.08$ ）にあった。エネルギー摂取量補正後も、症例は対照に比べ糖質摂取量とその糖質摂取割合とマグネシウムは有意に高く、脂質蛋白摂取量とそれらの摂取割合、カロテン、ビタミンB1、ビタミンE、および亜鉛の各摂取量は有意に低かった。（表4、5）。

### D. 考察

今回の結果から、酸化ストレスの生成と関連する「目的達成のため努力（した）」と除去と関連する「緑黄色野菜の摂取（少なかった）」がALSの有意リスク上昇要因として認められた。この結果はALSの発症には、喫煙や飲酒のような外的な要因によるものでなく、目的達成への努力のように、自身にストレスを課すという側面から生成された酸化ストレスが関連する可能性が示唆され

た。さらに、酸化ストレス生成関連要因と除去関連要因の相互作用を検討した結果、この二つの要因が同時に存在した場合のみ、有意でかつ最も高いオッズ比を認めた。また、栄養摂取の面でも活性酸素を除去する役割を持つSOD活性の中心的役割のある亜鉛摂取量やビタミンが症例で有意に低かった。

### E. 結論

神経に対する攻撃因子（酸化ストレス）と防御因子（抗酸化力）のバランスの崩れた状態、すなわち防御因子よりも攻撃因子が優位な状態がALSの発症と関連する可能性が示唆された。

### 文 献

- 1) Mitani K.: Relationship between neurological diseases due to aluminium load, especially amyotrophic lateral sclerosis, and magnesium status. *Magnes Res*, 1992; 5: 203-213
- 2) Durlach J, Bac P, Durlach K, et al: Are age-related neurodegenerative linked with various types of magnesium depletion? *Magnes Res*, 1997;10: 339-353
- 3) Bergoni m, Vinceti M, Pietrini V, et al: Environmental exposure to trace elements and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control studies. *Environ Res*, 2002; 89: 116-123.
- 4) Longnecker Mp, Kamel F, Umbach DM et al: dietary intake of calcium, magnesium and antioxidants in relation to risk of Amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*, 2000; 19: 210-216.
- 5) Nelson LM, Mattin C, Longstreth WT Jr, McGuire V: Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. II Diet. *Am J Epidemiol*, 2000; 151: 164-173.
- 6) Nelson LM, Mattin C, Longstreth WT Jr, McGuire V. Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. I Cigarette smoking and alcohol consumption. *Am J Epidemiol*, 2000; 151: 156-163.
- 7) Kamel F, Umbach DM, Munsut TL et al.

Association of cigarette smoking with  
amyotrophic lateral sclerosis.  
Neuroepidemiology. 1999; 18:194-202

F. 健康危険情報  
該当なし

G. 研究発表

I 論文発表

1. Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Tanaka H, Inaba Y. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Japan, 1995-2001. J Epidemiol, 15:20-3, 2005
2. 岡本 和士、紀平為子、近藤智善、阪本 尚正、小橋 元、鷺尾 昌一、三宅 吉博、横山 徹爾、佐々木 敏、稲葉 裕. 筋萎縮性側索硬化症患者におけるQOLの変化とその関連要因に関する検討. 厚生の指標, 52(5):29-33, 2005.

II 学会発表

岡本 和士、紀平為子、近藤智善、阪本 尚正、小橋 元、鷺尾 昌一、三宅 吉博、横山 徹爾、佐々木 敏、稲葉 裕、永井正規. 筋萎縮性側索硬化症発症関連要因解明に関する疫学的研究. 日本疫学会. 2005、大津.

表1 ALS症例群と対照群の属性の比較

	症例 (n = 153)	対照 (n = 306)
男性 (%)	60.3%	60.3%
平均年齢 (標準偏差) (歳)	63.7(9.2)	63.4(10.6)

表2 多変量解析結果

	症例 (n=153)	対照 (n=306)	オッズ比 (95% 信頼区間)
大げがや骨折 (あり)	22.4%	23.3%	0.95 (0.46-1.94)
激しい運動 (あり)	13.1%	8.1%	1.72 (0.63-4.71)
筋トレを日課	8.3%	6.0%	1.44 (0.42-4.99)
負けることが嫌い	61.9%	53.5%	1.41 (0.85-2.61)
目標達成ための努力 (した)	69.0%	50.0%	2.36 (1.14-4.85)
ストレス (多かった)	57.6%	54.7%	1.13 (0.61-2.09)
身体の硬さ (硬い方)	62.8%	51.1%	1.59 (0.82-2.94)
緑黄色野菜(食べなかった)	57.6%	37.2%	2.33 (1.25-4.35)
喫煙習慣 (あり)	54.1%	58.1%	0.85 (0.46-1.56)
飲酒習慣 (毎日)	35.3%	31.4%	1.20 (0.63-2.28)

表3 目標への努力の有無と緑黄色野菜摂取別多変量解析結果

目標への努力	緑黄色野菜	症例 (n=153)	対照 (n=306)	オッズ比 (95% 信頼区間)
少	高	46.4%	65.9%	1.00
少	低	41.4%	28.1%	1.90 (1.25-3.44)
高	高	4.4%	4.7%	1.45 (0.61-3.47)
高	低	7.7%	1.2%	11.2 (3.78-33.0)

表4 栄養摂取量別オッズ比の比較(エネルギー量調整)

	Odds ratio (95%CI)				<i>p</i> for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
栄養摂取量					
総エネルギー (Kcal)	1.00	0.87 (0.49-1.57)	0.82 (0.45-1.47)	0.85 (0.49-1.49)	<i>p</i> =0.08
タンパク質 (g)	1.00	0.57 (0.29-1.14)	0.48 (0.21-1.08)	0.49 (0.18-1.34)	<i>p</i> =0.23
脂質 (g)	1.00	0.47 (0.23-0.93)	0.17 (0.79-0.35)	0.08 (0.04-0.20)	<i>p</i> =0.00
糖質 (g)	1.00	1.63 (0.86-3.07)	2.03 (0.96-4.29)	3.84 (1.52-9.73)	<i>p</i> =0.00
栄養摂取割合 (%)					
タンパク質	1.00	0.74(0.43-1.24)	0.70 (0.41-1.19)	0.53 (0.30-0.93)	<i>p</i> =0.04
脂質	1.00	0.39(0.23-0.64)	0.25 (0.14-0.44)	0.22 (0.13-0.39)	<i>p</i> =0.00
糖質	1.00	1.10(0.24-2.39)	1.29 (0.75-2.23)	2.36 (1.88-4.01)	<i>p</i> =0.00

表5 ビタミンおよびミネラル摂取量別オッズ比の比較(エネルギー量調整)

	Odds ratio (95%CI)				<i>p</i> for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
ビタミン A (mg)	1.00	0.66 (0.38-1.14)	0.62 (0.35-1.11)	0.63 (0.33-1.18)	<i>p</i> =0.15
β-carotene (mg)	1.00	1.14 (0.78-2.28)	0.82 (0.46-1.15)	0.67 (0.36-1.23)	<i>p</i> =0.04
ビタミン B1 (mg)	1.00	0.41 (0.23-0.73)	0.26 (0.13-0.50)	0.20 (0.09-0.43)	<i>p</i> =0.00
ビタミン C (mg)	1.00	0.81 (0.44-1.16)	0.71 (0. 1-1.25)	0.65 (0.37-1.15)	<i>p</i> =0.08
ビタミン E (mg)	1.00	0.60 (0.33-1.08)	0.54 (0.27-1.06)	0.47 (0.21-1.07)	<i>p</i> =0.04
カルシウム(mg)	1.00	1.18 (0.63-2.22)	0.97 (0.54-1.73)	0.76 (0.49-1.51)	<i>p</i> =0.22
マグネシウム(mg)	1.00	0.84 (0.45-1.89)	1.36 (0.66-2.34)	2.32 (0.90-5.97)	<i>p</i> =0.05
亜鉛 (mg)	1.00	0.64 (0.31-1.33)	0.48 (0.25-0.90)	0.44 (0.17-1.13)	<i>p</i> =0.04

A case-control study to detect risk factors for amyotrophic lateral sclerosis  
— Lifestyle and nutritional factors —

Okamoto Kazushi (Aichi Prefectural College of Nursing & Health, Department of Public Health), Kihira Tameko, Kondo Tomoyosi (Department of Neurology, Wakayama Medical University), Kobashi Gen (Department of Health for Senior Citizens, Hokkaido University Graduate School of Medicine), Washio Masakazu (Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine), Sakamoto Naomasa (Department of Hygiene, Hyogo College of Medicine), Sasaki Satoshi ((National Institute of Health and Nutrition), Miyake Yoshihiro (Department of Public Health, Fukuoka University School of Medicine), Yokoyama Tetsuji (Department of Technology Assessment and Biostatistics, National Institute of Public Health), and Inaba Yutaka (Department of Hygiene, Juntendo University School of Medicine)

A case-control study has been carried out from 2002 to 2004 in order to detect and confirm risk factors in lifestyles and nutritional factors for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). We will plan to analyze the self-administered questionnaire obtained from 153 patients diagnosed in previous 3 years, and 306 age and sex matched population-based controls randomly selected from among eligible voters, using the mail survey. Much effort to reach one's goal and fewer intakes of green and yellow vegetables were significantly associated with an increased risk of ALS. The greatest effect on risk for SAH was for combination of much effect of to reach one's goal and fewer intakes of green and yellow vegetables. Cases had significantly higher level of intakes and of carbohydrate and magnesium, while lower level of fat, protein, carotene, vitamin B1 and E, and zinc than controls. These findings suggest that the condition that the oxidation attack for motor neuron exceeds the defense may be associated with the development of ALS.

**Key words:** amyotrophic lateral sclerosis, lifestyles, food, case-control study, oxidative stress

## 筋萎縮性側索硬化症の発症関連要因解明に関する疫学的検討

紀平 為子、近藤 智善（和歌山県立医科大学・神経内科）、岡本 和士（愛知県立看護大学・公衆衛生学）、阪本 尚正（兵庫医科大学・衛生学）、小橋 元（北海道大学大学院医学研究科・予防医学講座・老年保健医学）、鷺尾 昌一（札幌医科大学・公衆衛生学）、三宅 吉博（福岡大学医学部・公衆衛生学）、横山 徹爾（国立保健医療科学院・技術評価部）、佐々木 敏（独立行政法人国立健康・栄養研究所・栄養所要量策定企画・運営）、稲葉 裕（順天堂大学医学部・衛生学）、永井 正規（埼玉医科大学・公衆衛生学）

### 研究要旨

ALS発症に環境や社会経済的要因など外因の関与が推察されている。本研究ではALS発症に関連する外的要因を検討するために、ALS多発地と非多発地において地域間格差を検討した。方法は、和歌山県南部地域（古座町、古座川町）と非多発地である和歌山県山間部の花園村において住民検診の際に食習慣と生活習慣につきアンケート調査を行った。食習慣の調査では、多発地住民では非多発地住民に比し、糖質摂取量、糖質摂取割合が有意に高く、亜鉛摂取量および脂肪摂取割合が有意に低かった。生活習慣調査では多発地では子供の頃に水道水の利用が低い傾向を認めた。さらに血中Ca、Mg、Cu、Zn、およびアルブミン濃度を測定した。結果、多発地住民では特に男性でCa摂取量は多いにもかかわらず血中Caおよびアルブミン濃度が有意に低値を示した。多発地の高齢者ではMgの低値を認めた。血中亜鉛含量は男性では有意差を認めなかったが多発地女性では高値を認めた。多発地では血中Ca、Mg、アルブミン低値とZn高値が特徴で、必須元素の慢性的不足状態の存在が推察された。これら多発地の特徴が、ALS発症あるいは増悪要因としてどのように関連するか今後さらに検討する必要がある。

### A. 研究目的

わが国の紀伊半島古座川地区、穂原地区、Guam島南部は1960年代の調査でALSの頻度が世界の他地域に比し10-100倍に及び、紀伊半島古座川地区では1963年木村ら<sup>1)</sup>の報告で有病率は73.9/10万人、紀伊半島南部その他の地域でも33.3-20.0/10万人、穂原地域では152.7/10万人と報告された<sup>2,3)</sup>。その後の追跡調査では発症率の低下と発症年齢の高齢化が認められている<sup>4)</sup>。Guam島でも同様に1960年代にALSの多発が注目されたが、最近では発症率の著しい低下が示されている。これらより、ALS発症に環境要因や社会経済的要因の関与が推察されている。本研究ではALS発症に関連する外的要因を検討するために、ALS多発地と非多発地において地域間格差を検討した。

### B. 研究方法

ALS多発地として和歌山県南部地域（古座・古座川町）と非多発地である和歌山県山間部の花園村において住民検診の際に生活習慣、栄養摂取につきアンケート調査を行った。さらに血中元素濃度を測定した。花園村は紀伊半島中部の山間部に位置し、2002年～2004年の県内ALSアンケート調査ではALSの報告がなく、過去約10年間ALSと診断された例はなかった（担当保険師および特定疾患ALS個人調査表による）。一方古座・古座川地域では1998-2002年の年平均発症率が人口10

万人当たり男性7.34、女性3.18と高値を認めた。多発地のうち古座地域は太平洋に面し最近交通の便が改善され産業人口の年齢構成が変化している。今回は山間部である古座川地域と非多発地花園村とを比較した。

食習慣については、自己記入式アンケートを使用し、面接法で調査した。

生活習慣について、大げが、激しい運動、負けん気、努力、ストレス、身体の硬さ、喫煙、飲酒につき自己記入式アンケートを使用し、面接法で調査した。さらに血液検査として、血中Ca、Mg、Cu、Zn濃度およびアルブミン濃度を測定した。アンケート調査および血液検査に当たっては本研究責任者から文書と口頭による説明を行い文書による同意を得てから実施した。本研究は和歌山県立医科大学倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

生活習慣、栄養アンケート調査は平成16年から17年に実施、古座・古座川町ではH16年度は6月6日、7月25日、10月24日、11月12日に実施、H17年度は7月10日、10月16日、10月30日に実施した。花園村ではH16年度は4月17-18日、11月16-17日、H17年度は4月16-17日に実施した。対象地域のH12年10月1日現在の人口構成を表1に示した。15歳以上の就業者数と産業につき総務省統計局「国勢調査報告書」に基づき表2に示した。花園村と古座川町では人口に差があるが、老年人口割合は

ほぼ同様であった。

表 1 対象地域の人口

	人口	男性：女性	65歳以上人口
非多発地	614	300:314	37.30%
多発地	3726	1662: 2063	42.62%

産業の比較では両地域とも1次産業、2次産業、3次産業の人口分布はほぼ同様であった。

表 2 対象地域の産業

	1次産業	2次産業	3次産業
非多発地(283)	15.5%	22.3%	62.2%
多発地(1432)	14.3%	20.5%	65.2%

本研究の対象者の属性を表3に示した。

表3 対象の属性

	非多発地(n=193)	多発地(n=130)
性別		
男性	34.4	50.0
女性	65.3	50.0
年齢	54.7±13.5	60.7±13.9
身長	159.3±11.6	155.8±8.1
体重	60.3±13.1	53.4±9.0
BMI	23.6±3.8	22.0±2.7

アンケート調査による食物摂取の比較を表4に示した。非多発地に比べ多発地ではエネルギーと糖質摂取量が有意に高値であった。非多発地に比べ、脂肪摂取割合は多発地で有意に低く、糖質摂取割合は有意に高かった。

表 4 摂取量の比較

	非多発地(n=183)	多発地(n=140)	p
エネルギー	1776.4±564.7	1934.6±674.1	0.03
タンパク質	60.6	65.0	0.76
糖質摂取量	271.2	289.2	0.02
Ca	440.4	492.3	0.84
Mg	242.4	244.5	0.79
Zn	8.1	7.6	0.04
脂肪割合	23.6±7.1	21.4±6.8	0.005
糖質割合	58.6±10.8	61.7±10.9	0.01

次にミネラル摂取量の比較では、Ca摂取量とMg摂取量については多発地と非多発地で有意な差を認めなかった。性年齢エネルギー摂取量調整後のZnの摂取量の比較では多発地住民は非多発地住民に比べ有意に低かった。

生活習慣の比較では非多発地では「子供の頃の飲み水として水道水」と回答した例が12.0%、多発地では4.3%であり、多発地で有意に低い値を示した。「おおきな外傷の既往があるか」の問いには「ある」との回答は両地域で差を認めなかった。「激しい運動を日常的に行なっているか」の問いで「行っている」との回答は両地域で差を認めなかった。その他負けん気、目的達成のための努力など両地域で有意な差を認めなかった。「緑黄色野菜をよくたべますか」の問いではよく食べるの回答が多発地では少ない傾向であった(表5)。

表5 生活習慣の比較

	非多発地(183)%	多発地(140)%	有意性
飲み水	12.0	4.3	0.076
大きなけが	13.4	13.6	0.549
激しい運動	5.5	5.1	0.538
緑黄色野菜の摂取(多い)	80.1	72.8	0.083

血中元素分析では多発地住民において血中Ca値が低い傾向を認めた。血中MgとCuは両地域で有意な差を認めなかった。血中Zn値は多発地住民で有意に高い値を認めた(表6)。

表6 血中元素分析

	地域	N	Mean±SD	
Ca	非多発	290	9.28±0.35	<.0001
	多発	191	8.96±0.72	
Mg	非多発	290	2.26±0.18	NS
	多発	191	2.25±0.19	
Cu	非多発	177	119.51±21.27	NS
	多発	153	120.31±18.97	
Zn	非多発	290	108.12±15.90	0.0002
	多発	191	114.50±16.29	

男女別に血中元素を比較するとCaは男女ともに多発地で低値を認めた。Znは多発地女性で有意に高値を認め、血清Cuも多発地女性で高い傾向があった。Mg値は男女とも両地域で有意差を認めなかった。Caは血中でアルブミンと80%結合するため血清Ca値をアルブミン値で補正する必要がある。多発地では血清アルブミン値が有意に低値を示したが、補正Ca値は非多発地

8.84±0.30 mg/dl, 多発地8.76±0.69であった。有意差は認められないが多発地ではやはり血中Ca値の低い傾向を認めた。補正Ca値を年齢別に検討すると、多発地では60-69歳で最も低い値を示し、これは非多発地住民に比べ有意に低値であった(P=0.04)。Mgは80歳以上の多発地住民では有意に低値を認め(p<0.0029)、Znは60-69歳多発地住民で有意に高値を示した(p<0.001)。

#### D. 考察

本研究の結果をまとめると、1:多発地(古座川)住民では非多発地(花園村)住民に比し、糖質摂取量、糖質摂取割合が有意に高く、Zn摂取量および脂肪摂取割合が有意に低かった。2:古座川住民では、子供の頃に飲用水としてわき水や井戸水の利用が多かった。3:古座川住民では、60歳代-69歳代で血清Ca、補正Caの有意な低値、血清Zn高値、および80歳代以降の血清Mg値の低値を認めた。

ALSの原因や発病メカニズムはなお不明であるが、仮説としてフリーラジカルによる細胞障害、superoxide dismutase (SOD1)遺伝子異常、興奮性アミノ酸であるグルタミン酸による細胞障害、Caイオンの細胞内流入によるCa induced neuronal death、neurofilament異常、一酸化窒素(NO)の細胞障害などが論議されている。多発地ALSではこれら以外に特に環境要因、中毒、人種的特異性などが検討されてきた。多発地での1960-70年代の環境調査では、土壌や生活用水に含まれる必須元素(Ca, Mg)の低値と有害元素(Al, Mn)の高値が認められた。多発地ALS例の剖検脳脊髄組織の分析では、変性部位にCaやMn, Alなどの増加が示され、変性神経細胞の核、核小体、Bunina小体、NFTにAl, Caの沈着が検出された<sup>5)</sup>。実験的に、低CaMg高Al飼料の慢性投与で家兎、マウスの脊髄前角神経細胞の減少や大脳皮質神経細胞脱落、抗PHF(異常リン酸化タウ)抗体陽性の神経細胞の出現およびALS類似の皮膚の形態的変化が認められた<sup>5,6,7)</sup>。これらより、低CaMg状態では消化管からの有害元素の吸収が促進され、脳脊髄内に蓄積し細胞障害性に作用する可能性が推察された<sup>3)</sup>。

本研究では、多発地住民では飲用水として井戸水わき水を使用することが多く、加齢によりCa, Mgの血清濃度の低下を認めたことから、これら必須元素の供給不足、吸収障害、血中での結合タンパク低値などの関与が推察された。

次に身体の過重労働や運動とALS発症との関連についても報告がなされている。ALSではスポーツや労働など身体の激しい運動を日常的に行う習慣が有意に高いとの報告<sup>8)</sup>、農業従事者に多いとの報告<sup>9)</sup>がなされている。本研究では、両地域とも同様の産業形態と年齢構成を示しており、アンケートでも身体の

激しい運動や労働の項目では有意な差を認めなかった。慢性的な必須元素低値が、どのようにALS多発と関連するのか、症状を増悪する可能性、あるいはALS症状発現のトリガーや危険因子として作用する可能性などにつき今後さらに検討する必要があると考える。

#### E. 結論

古座川住民では、子供の頃にわき水や井戸水の摂取が多く、血清Ca低値、Zn高値を認めた。慢性的Ca欠乏Zn過剰がALS多発地の特徴と考えられた。

これらの要因とALS発症との関連はさらに検討する必要がある

#### 文献

- 1) 木村潔、八瀬善郎、東雄司、他：筋萎縮性側索硬化症の研究(1)紀伊半島における地理医学的・疫学的及び遺伝学的研究(そのI)。精神神経誌, 1963; 65:31-38.
- 2) 松本宣光：紀伊半島南部牟呂地方における筋萎縮性側索硬化症の疫学的遺伝学的研究。和歌山医学, 1967; 18: 33-45, .
- 3) 八瀬善郎：紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症。神経内科, 1975; 2: 17-24.
- 4) T Kihira, S Yoshida, M Hironishi, et al: Changes in the incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama prefecture, Japan. ALS and Other motor neuron disorders, 2005; 6: 155-63.
- 5) Kihira, T., S.Yoshida, K.Mitani,et al: ALS in the Kii Peninsula of Japan, with special reference to neurofibrillary tangles and aluminum. Neuropathol. 13, 125-136, 1993.
- 6) T Kihira, S Yoshida, T Kondo, et al: ALS-like skin changes in mice on a chronic low-Ca/Mg high-Al diet. J. Neurol. Sci. 2004; 219: 7-14.
- 7) Kihira T, Yoshida S, Yase Y, et al: Chronic low-Ca/Mg high-Al diet induces neuronal loss Neuropathology. 2002; 22: 171-179.
- 8) Scarmeas N, T Shih, Y stern,et al: Premorbid weight, body mass, and varsity athletics in ALS. Neurology, 2002; 59: 773-775.
- 9) Mandrioli J, P Faglioni, E Merelli,et al: The epidemiology of ALS in Modena, Italy. Neuology, 2003; 60: 683-689.

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1-1. 紀平為子, 河本純子, 広西昌也, 三輪英人, 近藤智善. 和歌山県における筋萎縮性側索硬化症の疫学調査-従来の調査特に1989-1993年調査と1998-2001年調

査との比較検討- 神経内科 59, 526-523, 2003.

1-2. T Kihira, S Yoshida, T Kondo, Y Yase, S Ono. ALS-like skin changes in mice on a chronic low-Ca/Mg high-Al diet. *J. Neurol. Sci.* 2004; 219:7-14

1-3. T Kihira. Trace Elements and Nervous and Mental Diseases. *JMAJ* 2004; 47:396-401.

1-4. T Kihira, S Yoshida, M Hironishi, K Okamoto, H Miwa, T Kondo. Changes in the incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama prefecture, Japan. *ALS and Other motor neuron disorders.* 2005; 6: 155-63.

1-5 Kihira T, Utunomiya H, Kondo T. Expression of FKBP12 and ryanodine receptors (RyRs) in the spinal cord of MND patients. *Amyotrophic Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2005; 6: 94-99.

## 2. 学会発表

2-1. 紀平為子、広西昌也、三輪英人、近藤智善：和歌山県における筋萎縮性側索硬化症の疫学調査，第45回日本神経学会総会。2004，東京。

2-2. 紀平為子，鈴木愛，久保友美，三輪英人，近藤智善。筋萎縮性側索硬化症(ALS)脊髄における運動神経細胞脱落とmicrogliaについて。第45回日本神経病理学会。2004，群馬。

2-3. 西嶋和代，紀平為子，近藤智善：和歌山県におけるALS療養形態の現状と在宅療養困難なALS例について。第1回日本難病医療ネットワーク研究会。2004，福岡。

2-4. T Kihira, S Yoshida, M Hironishi, H Miwa, T Kondo: Changes in the incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. 15<sup>th</sup> International Symposium of ALS/MND. 2004, Philadelphia.

2-5. 紀平為子，近藤智善，岡本 和士，阪本 尚正，小橋 元，鷺尾 昌一，三宅 吉博，横山 徹爾，佐々木 敏，稲葉 裕：和歌山における既存資料を用いた筋萎縮性側索硬化症発症関連要因に関する疫学的研究。厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究班 平成16年度第2回総会。2004。

2-6. 紀平為子，西嶋和代，近藤智善。平成16年度和歌山神経難病医療ネットワークの活と療養困難なALS例について厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特定疾患の地域支援体制の構築に関する研究班」平成16年度研究班会議 2004。

2-7. Tameko Kihira, MD<sup>1)</sup>, Kazushi Okamoto, MD<sup>2)</sup>, Seizi Kanno<sup>3)</sup>, MD, Hideto Miwa<sup>3)</sup>, MD, Tomoyoshi Kondo. Evaluation of the role of exogenous risk factors in amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. *World Congress of Neurology* 2005, Sydney, Australia.

2-8. 紀平為子，近藤智善，岡本 和士，阪本 尚正，小橋 元，鷺尾 昌一，三宅 吉博，横山 徹爾，佐々木 敏，稲葉 裕，永井正規。和歌山県における筋萎縮性側索硬化症発症関連要因解明に関する疫学的研

究。厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究班会議、平成17年12月5-6日、埼玉

2-9. 紀平為子，近藤智善，入江真行，本山由利菜，吉野孝，西嶋和代。PCネットワークによる地域療養支援体制の構築の試み。第2回日本難病医療ネットワーク研究会、2005，仙台。

2-10. 紀平為子<sup>1)</sup>，浜喜和<sup>1)</sup>，三輪英人<sup>1)</sup>，近藤智善<sup>1)</sup>，岡本和士：筋萎縮性側索硬化症の発症関連要因に関する疫学的検討—第1報—第46回日本神経学会総会。2005，鹿児島。

2-11. 紀平為子，鈴木愛，久保友美，三輪英人，近藤智善。筋萎縮性側索硬化症(ALS)脊髄におけるmicrogliaの機能について第46回日本神経病理学会。2005，栃木。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし