

図 1 : 血小板数最低値 3 万/mm³ 未満、有症者割合の時間的変化

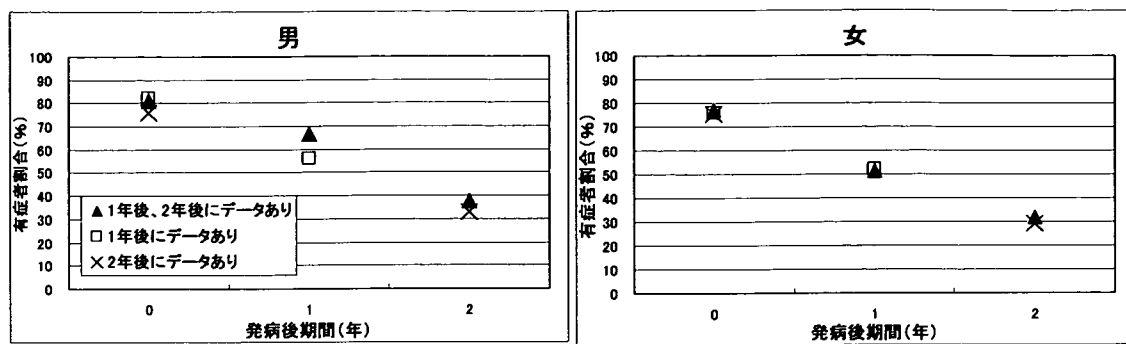


図 2 : 出血症状、有症者割合の時間的変化

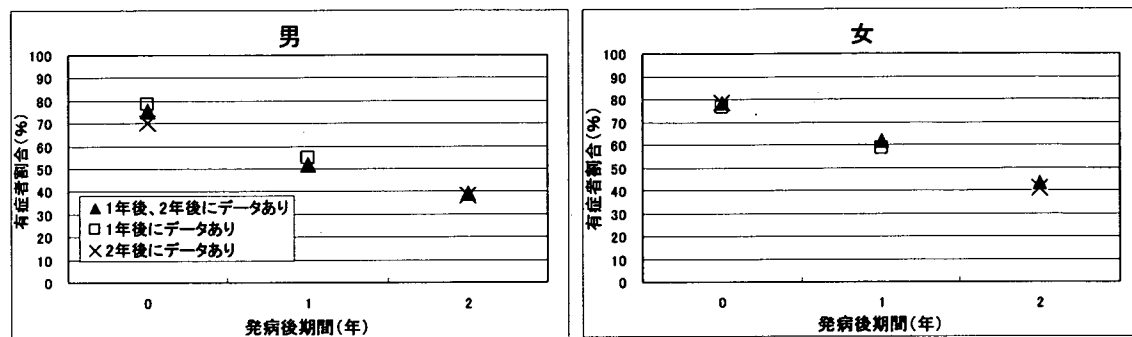


図 3 : 紫斑、有症者割合の時間的変化

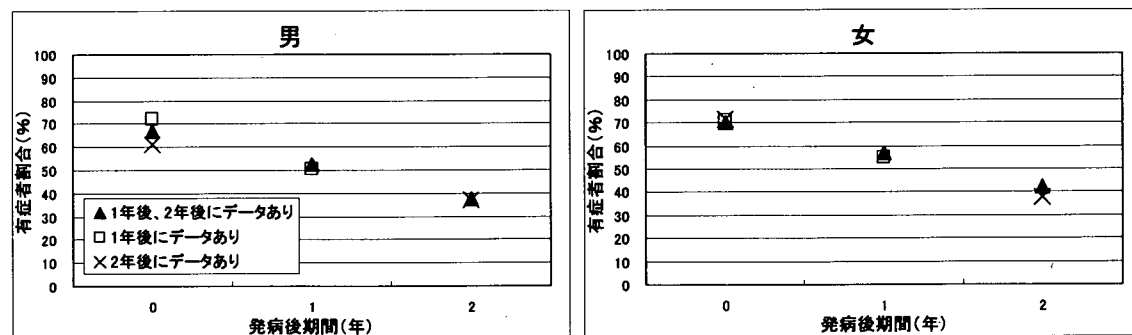


図 4 : 歯肉出血、有症者割合の時間的変化

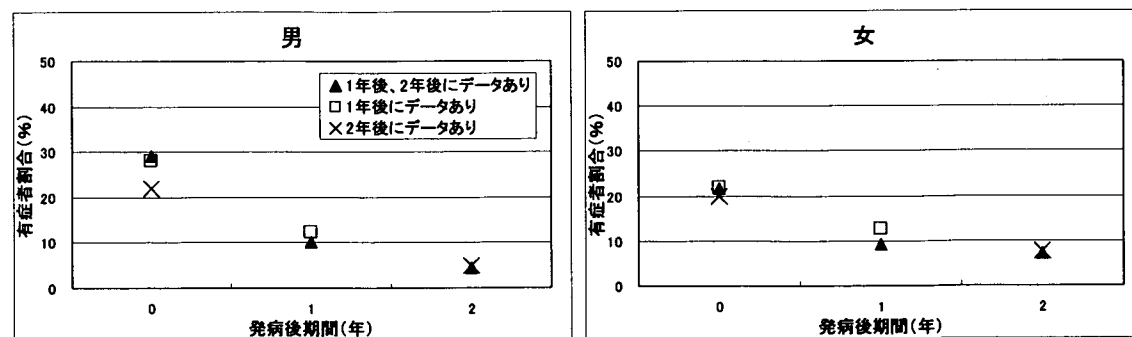


図 5：鼻出血、有症者割合の時間的変化

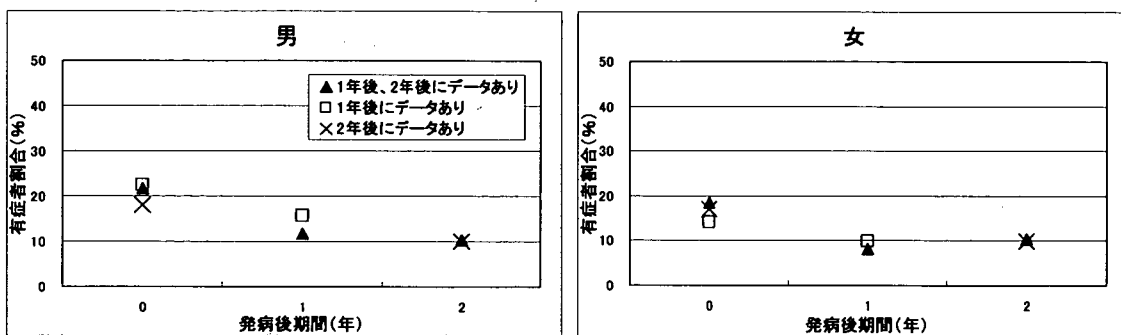


図 6：血尿、有症者割合の時間的変化

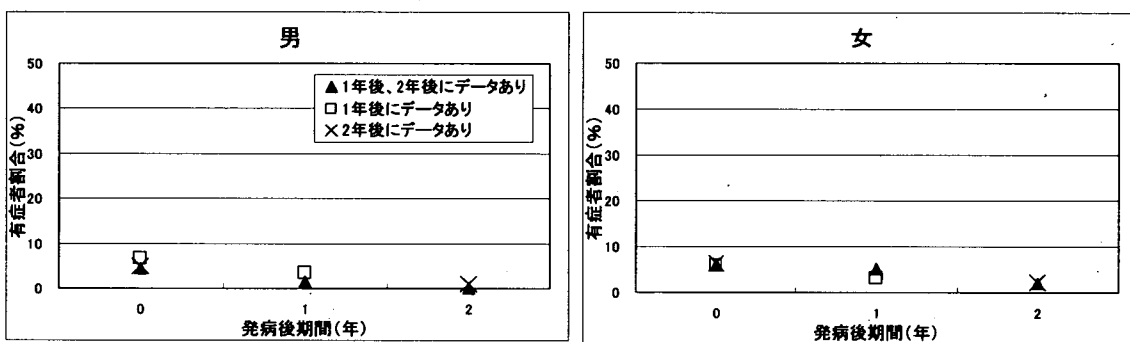


図 7：下血、有症者割合の時間的変化

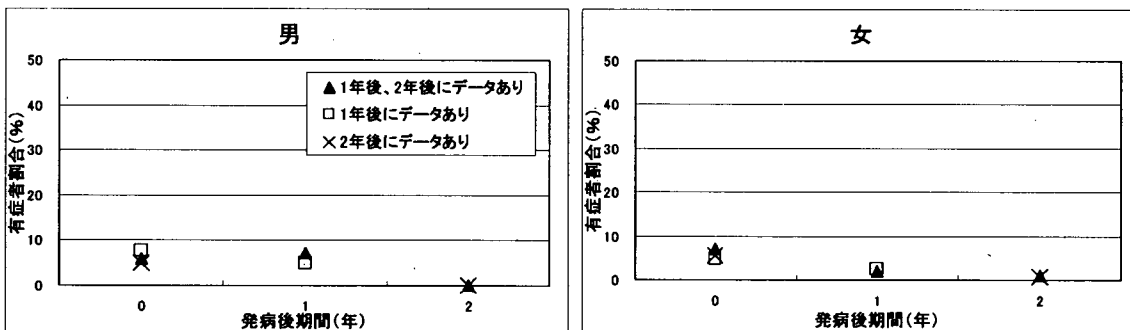


図 8：月経過多、有症者割合の時間的変化

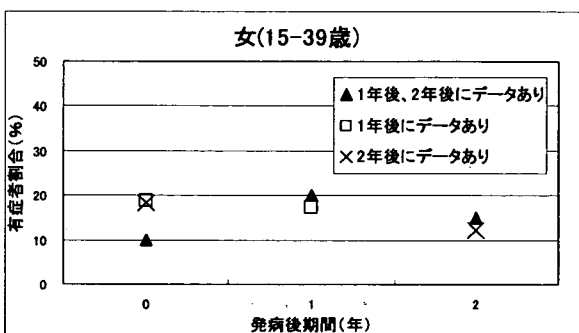
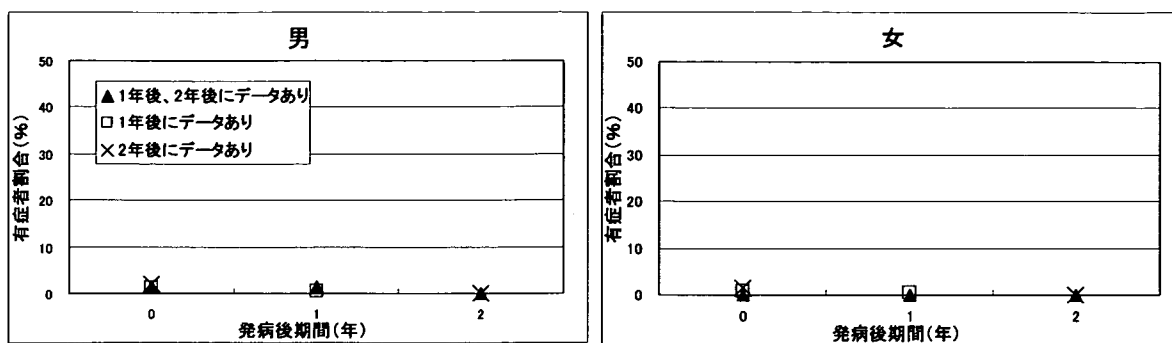


図9：脳内出血、有症者割合の時間的変化



4. 症 例 对 照 研 究

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（放医研）、鷺尾 昌一（聖マリア学院大学）、阪本 尚正（兵庫医科大学・衛生学）、佐々木 敏（東大医・社会予防疫学）、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）、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

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、2004年10月および2006年6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183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）が一致する者を1～4名選んだ。男女別に検討した結果、男女とも「目的達成のために努力（した）」「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。男でのみ「激しい運動（あり）」「ストレス（多かった）」が有意リスク上昇要因として認められ、関連に性差が認められた。愛知県と和歌山県の検討から、共通に「目的達成のために努力（した）」「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最も高かった。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。

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^{1), 2), 3), 4)}。しかし、これらの検討の多くは単要因について行われ^{4), 5), 6)}、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

1. 対象及び方法

症例は、愛知県内に居住するALS患者に2003年9月、2004年10月および2006年6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183名である。

対照群は症例と同じ居住地の選挙人名簿から症例1例に対し5名を無作為に選び、2004年4月、2005年3月および2006年9月に調査票を郵送にて配布した。今回の解析では、回答の得られた者の

うち、症例と性・年齢（±2歳）が一致した407名を用い、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

2. 調査用紙の作成過程について

まず、文献検討および患者及びその家族からの聞き取り調査から、基本的生活習慣（喫煙、飲酒、食生活習慣など）身体的・精神的ストレス関連要因（激しい運動、精神的ストレスの有無など）に関する調査項目を設定した後、精神的ストレスに関連する尺度として、行動パターンとの関連を調べる目的で17項目からなるA型行動パターン評価尺度を、ストレス評価には社会的再適応尺度

（SRRS）など種々の評価尺度と、患者様からの要望としての患者背景要因を呼び食事関連要因を含め約120項目からなる調査票の作成を行った。

そこで、この調査票の実施可能性について、患者会の代表と検討を行ったところ、質問項目が多すぎるため記入は困難との回答を得た。そこで、記入負担軽減のため、評価尺度の単純化例えばA型行動パターン評価尺度を「目標達成のため努力しますか」とし、その単純化の妥当性の検討を行う作業を、他の評価尺度についても行った。

そこで、社会的再適応尺度（SRRS）については「精神的なストレスは多い方でしたか」に、A型行動パターン評価尺度は「目標達成のため努力しますか」と「人に負けることが嫌いでしたか」への単純化を行った。さらに、緑黄色野菜の摂取の多寡に関しては、栄養摂取量との比較を行いその妥当性を検討した。このような作業後に、質問項目を約80項目にまで減じることができた。

次に、ALS患者様の場合、患者本人よりも代理人の記入が考えられるために、予備調査として健常者を用いて回答者本人と代理人の回答の一致性の検討を行い、 $kappa$ 0.4以上の項目を採用した

3. 解析方法

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

1. 男女別比較

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。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。

男女別に検討した結果、男女とも「目的達成のために努力（した）」「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。男でのみ「激しい運動（あり）」「ストレス（多かった）」が有意リスク上昇要因として認められた。男女とも有意な関連の認められた「目的達成のために努力（した）」と「緑黄色野菜の摂取（少なかった）」の相互作用を検討した結果、男では「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、一方女では「目的達成のために努力」の有無に関係なく「緑黄色野菜の摂取（少なかった）」のオッズ比が有意に高かった。（表2,3）。

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。

男女別に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、男ではこの二つの要因が同時に存在した場合のみ、さらに女では「目的達成のため努力」の有無と関係なく「緑黄色野菜の摂取（少なかった）」が有意でかつ最も高いオッズ比を認めた。この結果から、ALSの発症において神経に対する防御因子と攻撃因子のバランスに性差が存在する可能性が示唆された。

2. 他地域との比較

今回、愛知県で得られた結果の妥当性の検討を目的として、愛知県と同様和歌山県における在宅のALS特定疾患受給者と症例とし、一般住民を対照とした症例対照研究を行った。

【対象および方法】

愛知県：症例183名と、対照として性・年齢（±2歳）を一致させた407名(1:1~1:4)

和歌山県：症例44名と、対照として性・年齢（±2歳）を一致させた193名(1:1~1:4)

【結果】愛知県の結果同様、表4に示すように和歌山県における検討においても、「負けん気が強かった」「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）」はALSの有意リスク上昇要因として認められた。「喫煙習慣」とは有意な関連は認めなかったが、「飲酒習慣」とは有意な関連を認めた。表5に示すように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(OR=6.7, 95%CI 1.9-23.5)が最も高かった。

E. 考察

今回の結果から、男女ともストレスの生成と関連する「目的達成のため努力（した）」とその除去と関連する「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ストレスが関連する可能性が示唆された。さらに、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、男ではこの二つの要因が同時に存在した場合のみ、さらに女では「目的達成のため努力」の有無と関係なく「緑黄色野菜の摂取（少なかった）」が有意でかつ最も高いオッズ比を認めた。この結果から、ALSの発症において神経に対する防御因子と攻撃因子のバランスに性差が存在する可能性が示唆された。

さらに、和歌山県との比較から、愛知県の結果と同様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）」「ストレス（あった）」、及び除去と関連する「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。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。この結果から、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。

F. 結論

ALSの発症において神経に対する防御因子と攻撃因子のバランスに性差が存在する可能性が示唆された。両県における検討から、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。今後、和歌山県における症例数を増やすとともに、両地域において現在解析を進めている栄養調査結果を用いて、生活要因および食事要因に関する特性及びその相互作用についての検討を行う予定である。

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 : *Neuroepidemiology*. 1999; 18:194-202
- 4) Longnecker Mp, Kamel F, Umbach DM et al: dietary intake of calcium, magnesium and antioxidants in relation to risk of Amyotrophic lateral sclerosis.
- 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 . *Epidemiol*,2000; 151: 164-173. *Neuroepidemiology*, 2000; 19: 210-21

F 健康情報

該当なし

G 研究発表

I 論文発表

1. 石井英子, 清水美代子, 岡本和士. 人工呼吸器装着者の主介護者と従介護者の介護負担感の比較. *医学と生物学*, 151(4), 100-106, 2007.
2. Kihira T, Yoshida S, Hironishi M, Miwa H, Okamoto K, Kondo T. Changes in the incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 6(3), 155-163, 2005.
3. Okamoto K, Washio M, Kobashi G, Sasaki S,

Sakamoto N, Ohta K, Yokoyama T, Miyake Y, Inaba Y, Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Japan, 1995-2001. *J Epidemiol*, 15(1), 20-23, 2005.

4. Washio M, Okamoto K, Kobashi G, Sasaki S, Sakamoto N, Ohta K, Yokoyama T, Miyake Y, Inaba Y, Nagai M. Smoking, drinking, sleeping habits and other lifestyle factors and the risk of systemic lupus erythmatosus in Japanese females: finding from the KYSS study. *Mod Rheumatol*, 16, 143-150, 2006.
5. Kihira T, Kanno S, Miwa H, Okamoto K, Kondo T. The role of exogenous risk factors in amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. *Amyotroph Lateral Scler*. 8(3), 150-156, 2007.
6. Okamoto K, Kihira T, Kondo T, Kobashi G, Washio M, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Inaba Y, Nagai M.. Nutritional status and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *Amyotroph Lateral Scler*. 8(5), 300-304, 2007.
7. Okamoto K, Kihira T, Kondo T, Kobashi G, Washio M, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Inaba Y, Nagai M.. Lifestyle factors and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *Amyotroph Lateral Scler*. 2007 (in print).

II 学会発表

1. Okamoto K, Kihira T, Kondo T. Lifestyle factors and risk of amyotrophic lateral sclerosis ; A case-control study in Japan. 17th International Symposium on ALS/MND (Yokohama). 2006.
2. Kihira T, Kanno S, Miwa H, Okamoto K, Kondo T. The role of exogenous risk factors in amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. 17th International Symposium on ALS/MND (Yokohama). 2006.
3. Kihira T, Hama K, Nakanishi I, Hiwatani Y,

Kazimoto T, Okawa M, Miwa M, *Okamoto K*,
Kondo T. Longitudinal changes in age at onset
and survival in patients with amyotrophic
lateral sclerosis in w prefecture. 18th
International Symposium on
ALS/MND (Tront). 2007.

2. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1) 特許取得

なし

2) 実用新案登録

なし

3) その他

・調査票作成の過程

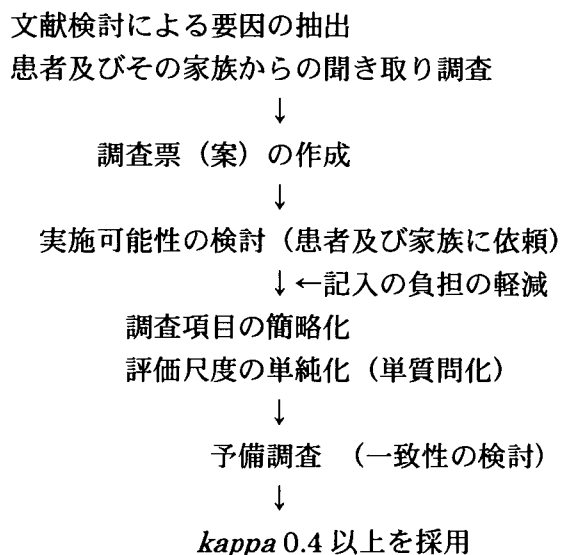


表1 ALS症例群と対照群の属性の比較

	ALS患者 (n = 183)	対照 (n = 407)
男性 (%)	60. 8%	59. 1%
平均年齢 (標準偏差) (歳)	63.7 (9.1)	63.4 (10.6)

表2 各要因に対するオッズ比と95%信頼区間（全体、男女別）

	全体		男		女	
	OR(95% CI)	OR(95% CI)	OR(95% CI)	OR(95% CI)	OR(95% CI)	OR(95% CI)
大げがや骨折（あり）	1.24 (0.77-2.00)	1.26 (0.70-2.28)	1.16 (0.51-2.66)			
激しい運動（あり）	2.19 (1.12-4.25)	3.00 (1.44-6.26)	0.34 (0.04-3.06)			
筋トレを日課	1.45 (0.57-2.29)	1.20 (0.56-2.56)	0.86 (0.15-4.83)			
負けることが嫌い	1.34 (0.92-1.96)	1.32 (0.81-2.20)	1.39 (0.77-2.50)			
目標達成ための努力（した）	2.36 (1.14-4.85)	2.11 (1.45-3.11)	2.40 (1.28-4.51)			
ストレス（多かった）	1.84 (1.26-2.68)	1.88 (1.15-3.06)	1.77 (0.98-3.20)			
身体の硬さ（硬い方）	1.03 (0.71-1.52)	0.72 (0.44-1.19)	1.74 (0.94-3.21)			
緑黄色野菜(食べなかった)	2.41 (1.62-3.60)	2.22 (1.34-3.48)	3.10 (1.51-4.35)			
喫煙習慣（あり）	1.01 (0.65-1.58)	0.84 (0.49-1.44)	1.51 (0.81-3.23)			
飲酒習慣（毎日）	1.05 (0.69-1.61)	1.20 (0.63-2.28)	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頻度別オッズ比と95%信頼区間(全体、男女別)

目標への努力	緑黄色野菜	全体		
		OR(95% CI)	男	女
なし	高	1.00	1.00	1.00
なし	低	2.31 (1.26-4.22)	1.91 (0.91-4.01)	4.00 (1.23-12.8)
あり	高	1.74 (1.06-2.85)	1.67 (0.82-3.38)	1.78 (0.90-3.56)
あり	低	4.01 (2.33-6.91)	3.76 (1.89-7.48)	4.15 (1.63-10.6)

表4 多変量解析結果(生・年齢調整)

	愛知		和歌山	
	Odds Ratio	(95%CI)	Odds Ratio	(95%CI)
大げがや骨折(あり)	1.24	(0.77-2.00)	1.08	(0.38-3.09)
激しい運動(あり)	2.19	(1.12-4.25)	2.85	(0.80-10.1)
筋トレを日課	1.45	(0.57-2.29)	2.11	(0.40-11.4)
負けることが嫌い	1.34	(0.92-1.96)	2.62	(1.17-5.88)
目標達成ための努力(した)	2.36	(1.14-4.85)	2.25	(1.01-5.36)
ストレス(多かった)	1.84	(1.26-2.68)	2.38	(1.03-5.01)
身体の硬さ(硬い方)	1.03	(0.71-1.52)	0.72	(0.44-1.19)
緑黄色野菜(食べなかった)	2.41	(1.62-3.60)	2.56	(1.05-5.88)
喫煙習慣(あり)	1.01	(0.65-1.58)	1.75	(0.57-5.26)
飲酒習慣(毎日)	1.05	(0.69-1.61)	0.58	(0.32-1.67)

表5. 努力の有無と緑黄色野菜摂取の多寡別多変量解析結果

目標への努力	緑黄色野菜	愛知		和歌山	
		OR(95% CI)	OR(95% CI)	OR(95% CI)	OR(95% CI)
なし	多	1.00	1.00 (Ref)		
なし	少	2.31(1.26-4.22)	3.15(0.83-12.0)		
あり	多	1.74(1.06-2.85)	3.81(1.37-10.6)		
あり	少	4.01(2.33-6.91)	6.72(1.92-23.5)		

ALS 多発地における発症・進行に関連する危険因子の検討
-生活・食習慣調査の3年間のまとめ-

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(放射線医学研究所)、鷺尾 昌一(聖マリア学院大)、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)

「研究趣旨」和歌山県の位置する紀伊半島南部、グアム島、西ニューギニアでは1960年代の疫学調査で筋萎縮性側索硬化症(以下ALS)の多発が示された。その後1980年代に一旦ALS発症率の低下が示されグアム島ではALS多発は消失したとされた。しかし、最近の和歌山県南部地域での追跡調査では1960年代に比較すると減少傾向を示すもののやはりALS発症率の高値と発症年齢の高齢化が確認された。これらより、ALSの発症に環境要因や社会経済的要因の関与が推察され、さらに同地域ではこれらの要因が継続していると推定される。本研究ではALS発症に関連する要因を検討するため、県内非発症対照住民と多発地住民および県内ALS患者において生活・食習慣および血液中の元素測定を行った。アンケート調査は郵送法で自記式とした。さらに血中Ca, Mg, Cu, Zn, PTH-intact, IGF-I濃度を測定した。結果、多発地では対照に比しわき水使用が多く、エネルギー摂取量、蛋白質、亜鉛、およびビタミンC摂取が高い傾向を認めた。ALSでは負けん気が強く激しい運動をするがストレスを申告(自覚)しない生活習慣を持つ傾向があり、食習慣ではCa摂取量は各群と比較して差が認められないが、エネルギー摂取、蛋白質、およびビタミンE摂取が低い傾向が認められた。ビタミンC摂取はALSで高い傾向を認めた。血中元素分析では多発地住民では血清Ca, Cu, Znの低値を認めた。ALS患者では血清Ca, Cu, Zn低値を示したが、血清アルブミンによる補正Caは対照と差を認めなかった。頸椎症、激しい運動、労働がALS発症あるいは増悪要因と推察されているが、本研究において多発地住民とALS患者で認められた生活・食習慣と血清元素濃度の特徴が酸化ストレス障害を惹起しやすいと推定された。これらがALS発症/増悪に関連する可能性が考えられ今後さらに検討が必要である。

A. 研究目的

1960年代の疫学調査で紀伊半島古座川地区¹⁾、穂原地区、Guam島南部、西ニューギニアにおいてALSの集積発症が明らかにされた^{2,3)}。これらALS多発地では1980年代に一旦発症率の低下が示されグアム島での多発は消失したと報告された。しかし、最近の和歌山県南部地域での疫学調査では1960年代に比較すると減少を示すがやはり発症率は他地域に比し高値であり、さらに発症年齢の高齢化が確認された⁴⁾。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、県内の非発症住民と多発地住民、さらに県内ALS患者において生活・食習慣および血液中の元素測定を行い、ALS発症に関連する要因を検討した。

B. 研究方法

和歌山県内の多発地であるK地域とN地域(N地

域では生活・食習慣において最近著しい変化を示している)および県内非発症住民(以下、C住民)と県内ALS患者において生活習慣、食習慣につき郵送法で自記式アンケート調査を行った。生活・食習慣のアンケート票は県内ALS患者92名と住民検診に参加したC住民279名、K住民176名、N住民242名に送付、採血は住民基本検診時期に実施し血中Ca, Mg, Cu, Zn, PTH-intact, IGF-I濃度を測定した。ALS患者95名の採血は受診医療機関で実施した。検査方法はCa: OCPC法、Mg: キシリジルブルー法、Zn: 原子吸光分析法、Cu: 比色法、IGF-I: RIA固相法、PTH-intact: 電気化学発光免疫測定法(ECLIA)で同一の検査機関に依頼した。研究期間は平成16年度から18年度とした。本研究への参加に関し文書による同意を得た。また本研究計画は和歌山県立医科大学倫理審査委員会で承認された(No. 288, 289)。

表 1 に対象の属性を示した。

表 1. 対象の属性

	N	女性	男性
C 住民	279	164	115
年齢		60.3±14.7	58.5±15.8
N 住民	242	151	91
年齢		55.0±12.8	60.8±9.5
K 住民	176	106	70
年齢		67.4±9.5	69.3±9.6
ALS	95	35	60
年齢		63.1±9.7	64.1±10.0

C. 研究結果

生活・食習慣のアンケート調査は県内 ALS 患者 22 名(回収率 24%)と、C 住民 169 名(65%)、N 住民 140 名(58%) K 住民 138 名(78%)から回答を得た。食習慣に関するアンケート調査では、年齢、性を適合させた脂質、糖質、蛋白質摂取量について K 住民ではエネルギー摂取量、糖質摂取量が C 住民に比し多く、脂肪割合が有意に低い結果であった ($p < 0.005$)。ALS 患者ではエネルギー摂取量が低値を示した。蛋白質摂取量は K 住民では住民 C に比し高く、ALS では低値であった。ビタミン E では K, N, C 住民で差を認めなかったが ALS で低値を示した。ビタミン C は N, K 住民および ALS でむしろ高い結果が得られた。ミネラル摂取では Ca, Mg 摂取について各住民群間で差を認めなかったが、Zn 摂取は K 住民と ALS 患者で低い傾向を認めた (表 2)。

表 2. アンケート票による栄養摂取量の比較

摂取量	住民	N	Mean	SD	P
エネルギー	C	169	1776.4	564.7	
	N	140	1903.2	483.0	
	K	138	1934.6	674.1	*
	ALS	22	1377.4	675.3	*
蛋白質	C	169	61.6	22.3	
	N	140	67.5	19.7	
	K	138	66.9	24.1	*
	ALS	22	46.9	28.1	*
ビタミン E	C	169	7.03	2.65	
	N	140	7.46	2.70	
	K	138	7.31	3.10	
	ALS	22	5.02	2.82	
ビタミン C	C	169	98.5	67.7	
	N	140	131.3	87.4	
	K	138	118.8	88.2	*
	ALS	21	117.2	195.4	*

生活習慣に関するアンケート調査では、「子供の頃の生水摂取(井戸水か水道水か)」に関して K 住民は井戸水使用が多く認められた ($p < 0.08$) が、近隣の N 住民および ALS 患者では C 住民と差を認めなかった(表 3-1)。水道設備は K 地

域ではまだ普及しておらず、地域河川水を利用した簡易水道となっている。「大きなけがの経験があるか」の質問では各住民間に差を認めず、さらに県内 ALS 患者でも C 住民に比し差を認めなかった(表 3-2)。

表 3-1. 生活習慣の比較-子どもの頃の飲み水

住民(n)	水道水	C 住民との有意性
C (183)	12.0%	
N (140)	16.2%	
K (140)	4.3%	p=0.08
ALS (26)	13.8%	p=0.53

表 3-2. 生活習慣の比較-大きなけが

住民(n)		C 住民との有意性
C (183)	13.4%	
N (140)	15.1%	
K (140)	13.6%	p=0.55
ALS (26)	13.3%	p=0.58

激しい運動に関しては、住民間で差を認めなかった。県内 ALS 患者では 13.8%が「激しい運動をする」($p=0.13$)と答え C, N, K 住民に比し多い傾向を認めたが有意差は認められなかった(表 3-3)。

表 3-3. 生活習慣の比較-激しい運動

住民(n)		C 住民との有意性
C (183)	5.5%	
N (140)	5.7%	
K (140)	5.1%	
ALS (26)	13.8%	p=0.13

「負けん気が強い方ですか」の問いに K 住民では強いとの回答が 32.6%と低い傾向が認められた($p=0.1$)。これは K 住民で高齢者が多かったことも考慮する必要がある。ALS 患者では「負けん気が強い」と答えたものの割合が多かった($p=0.08$, 表 3-4)。

表 3-4. 生活習慣の比較-自分は負けん気が強いですか

住民(n)	強い	C 住民との有意性
C (183)	40.1%	
N (140)	39.3%	
K (140)	32.6%	p=0.10
ALS (29)	62.1%	p=0.08

一方「ストレスが多いですか」の質問に対し ALS 患者では肯定する割合は低かった($p=0.08$) 表 3-5)。住民間ではストレスについて差を認め

なかった。

表 3-5. 生活習慣の比較-ストレスが多いですか

住民 (n)	多い	C 住民との 有意性
C (183)	50.6%	
N (140)	58.5%	
K (140)	48.1%	p=0.38
ALS (29)	30.0%	p=0.08

「野菜を好んで食べましたか」の質問では住民間で有意な差を認めなかったが、ALS 患者では「食べた」との回答が有意に少なく、さらに「野菜を食べなかった」との回答を選択した割合が多く認められた(p=0.04)。

表 3-6. 生活習慣の比較-野菜を好んで食べますか

住民 (n)	食べた	C 住民との 有意性
C (110)	80.1%	
N (140)	71.0%	
K (140)	72.8%	p=0.08
ALS (29)	62.1%	p=0.04

次に血液生化学検査結果について、K 住民では C 住民に比し血清 Ca 値の有意な低下を認めた(表 4, p<0.01)。N 住民では C 住民と K 住民の中間的な値を示し、C 住民との比較では有意差を認めなかった。ALS では有意な低下を認めた(p<0.05)。血清 Ca 値は血中で約半分がアルブミンと結合するとされ、アルブミン値で補正する必要がある。ALS では血清アルブミン値(3.9±0.54 mg/dl)は C 住民(4.4±0.28 mg/dl)に比し有意に低値を示した。Payne の式を用いた血清アルブミン値による補正 Ca 値は ALS と C 住民で有意差を認めなかった。C 住民、K 住民(4.3±0.26)および N 住民(4.4±0.29)間でアルブミン値に有意差を認めなかった。

表 4. 血清 Ca, 補正 Ca, intact PTH 濃度

住民	Ca (mg/dl)	補正 Ca	Intact PTH (pg/ml)
C	9.37±0.37	9.02±0.36	44.5±15.8
K	9.01±0.33*	8.75±0.29*	41.3±13.9
N	9.30±0.35	8.80±0.29	46.4±17.2
ALS	9.02±0.46*	9.08±0.41	36.4±16.0*

Intact PTH 値は血中イオン化 Ca 値に反応して増減するが、全体として ALS で低値であった。しかし、個々

の症例ではばらつきが大きかった(表 4)。

血清 Cu 値は C 住民と N 住民、K 住民で有意な差を認めなかった。ALS では有意な低値を認めた。血清 Zn 値は K 住民において C 住民に比し有意な高値を認め、ALS では有意な低値を認めた(表 5)。

表 5. 血清 Cu, Zn 濃度

	Cu (mg/dl)	Zn (μg/dl)
C 住民	120.86±21.9	108.4±15.2
K 住民	120.2±10.0	114.3±16.4*
N 住民	118.0±17.2	107.2±29.1
ALS	104.8±25.0*	79.5±14.0*

血清 Ca 値と年齢との関連の検討で、C 住民では血清 Ca 値は年齢にかかわらずほぼ一定の値を示し、血清 PTH-intact 値もほぼ一定であった(図 1)。ALS 患者では血清 Ca 値測定を発症 2 年前後で行ったが、症例毎のばらつきが大きく、異常低値を示す例が認められた。PTH-intact 値は全体として ALS で低値であったが、個々の症例ではばらつきが大きかった(図 2)。

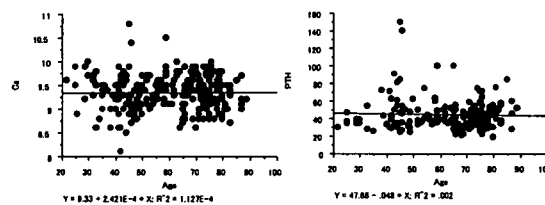


図 1. 対照 C 住民における年齢と血清 Ca, PTH-intact 濃度

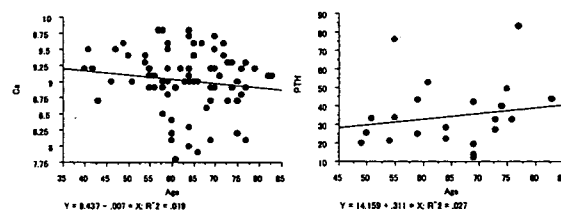


図 2. 県内 ALS 患者における年齢と血清 Ca, PTH-intact 濃度

次に血清 Cu, Zn 濃度の年齢による変化を検討した。C 住民では加齢により血清 Cu 値は軽度増加し、血清 Zn 値は傾度低下する傾向を認めた(図 3)。

一方 ALS 患者では加齢に伴い血清 Cu 値は低下し、血清 Zn 値は増加する傾向を認めたが、有

意ではなかった (図 4)。

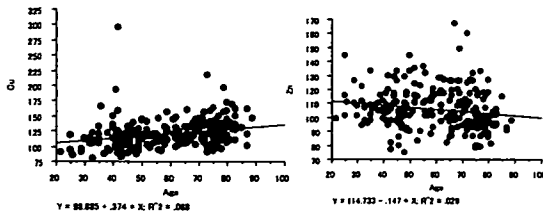


図 3. 対照 C 住民における年齢と血清 Cu, Zn 濃度

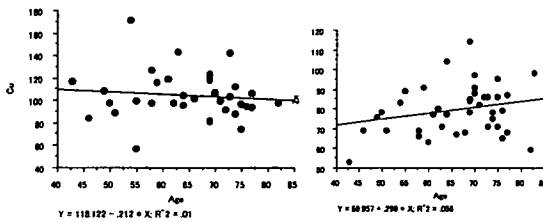


図 4. ALS 患者における年齢と血清 Cu, Zn 濃度

神経保護作用を有するとされる IGF-I は C 住民と K 住民間で有意な差を認めなかったが、近隣の N 住民では有意に高値であった。ALS と C 住民で差を認めなかった (表 6)。IGF-I は加齢により低下したため、N 住民の高値には年齢の影響もあると考えられる。

表 6. 血清 IGF-I 濃度

	IGF-I (ng/dl)	C 住民との有意性
C 住民	120.9 ± 42.5	
K 住民	119.0 ± 42.7	P=0.72
N 住民	141.1 ± 29.6	P=0.02
ALS	133.6 ± 55.3*	P=0.13

D. 考察

生活習慣のアンケート調査では、多発地 K 住民は子どもの頃に飲用水としてわき水を使用した例が多かった。県内山間部では地域の河川水からの簡易水道設備が普及している。K 地域、N 地域では飲用水の水源は 1960 年代と同一である。N 地域では交通の便が改善され流通の普及により生活・食生活に著しい変化が認められるが、K 地域は山間部でありおおきな変化はないとみられる。アンケート票による栄養調査では、多発地 K 住民では対照 C 住民に比しエネルギー摂取量、蛋白質、糖質割合、亜鉛、およびビタミン C 摂取が高い傾向を認めた。一方、ALS 患者では生活習慣として、負けん気が強く激しい運動をするがストレスを申告 (自覚) しない傾向

があり、食習慣では、エネルギー摂取、蛋白質、およびビタミン B 摂取が低い傾向が認められた。Ca, Mg, Zn 摂取には ALS 患者と住民間で有意な差を認めなかった。ビタミン A, D, E の摂取は ALS で低く、ビタミン C 摂取は ALS で多い傾向を認めた。さらに生活習慣に関するアンケート調査で、野菜を好んで食べますかの問いに「いいえ」と回答した ALS 患者が多かった。また、ALS では激しい運動をよくするとの回答が多かったが、大きなけがや子供の頃の生水摂取については ALS と対照 C 住民で有意差を認めなかった。

次に ALS の外因性疾患関連要因として、身体の過重労働や激しい運動の関与が報告されている⁵⁾。我々は、ALS 患者では農業や鉄鋼業、交通関連の職業従事者が多く、さらに頸椎症/頸椎症性脊髄症の既往歴を有する例が多いことを報告した⁶⁾。本研究でも ALS 患者では、負けん気が強く、ストレスが多いかの質問には否定的回答をし、激しい運動を頻繁に行う生活習慣を有する例が多く認められた。

血清元素測定では、多発地 K 住民では対照 C 住民に比し血清 Ca, 補正 Ca が有意に低値、血清 Zn は有意に高値を示した。Intact PTH, 無機 P は差を認めなかった。最近生活・食習慣に著しい変化が認められている N 住民においては、血清 Ca, Mg, Cu, Zn は対照 C 住民と比し有意差を認めなかったが、K 住民と同様に補正 Ca 値は低値を示した。これらから、多発地住民では慢性的 Ca 摂取不足や何らかの Ca 代謝の変化があると推定された。ALS 患者では血清 Ca, Cu, Zn 値およびアルブミン値は対照 C 住民に比し有意な低下を示したが、補正 Ca 値は有意差を認めなかった。

ALS の原因や発病メカニズムはなお不明であるが、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、プロテアソーム阻害などが論議されている。多発地の環境分析的検討では飲用水や土壌中の Ca, Mg が低値であること、さらに多発地 ALS 症例の剖検脳脊髄組織の分析で変性部位に Ca や Mn, Al 含量の増加が認められ、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⁷⁾。実験的に家兎やマウスに低 Ca Mg 高 Al 飼料を慢性投与すると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、皮膚の ALS 類似の形態的变化が認められた^{7,8,9)}。

これらより、慢性的低CaMg高Al状態が神経系を障害すると考えられた。慢性Ca欠乏によるPTH分泌増加、それによる消化管からの有害元素の吸収促進、骨からのCa遊離、脳脊髄内へのCa蓄積などが細胞障害性に作用する可能性が推察された³⁾。本研究では上記の仮説を検討するために多発地住民を生活習慣の違いによって2地域に分け、従来と類似の生活習慣を示しているK住民と最近著しく変化したN住民および県内対照C住民で比較した。K住民では血清Caとアルブミン補正Ca値はともに低値を示し、PTHも低値であった。また、N住民では血清Ca値やその他の血清元素値は対照C住民と同様であった。N住民でこれら元素が対照と変わらなかった理由としてN住民では血清アルブミン値が高値であり生活習慣の変化を反映している可能性が考えられた。しかし、N住民において補正Ca値は低値を示した。KおよびN住民では飲用水の水源が同一であり、血清補正Ca値の低値はCa含量の低い飲用水による可能性が考えられた。PTHが低値を示したことは、前述の仮説とは異なった結果で本多発地住民に特徴的な何らかのCa代謝の変化などが推察された。

細胞外Ca濃度は、CaイオンをリガンドとするCa感受受容体とPTHの相互作用を通じて狭い正常範囲内に維持されている。Ca感受受容体は副甲状腺内と甲状腺のカルシトニン産生細胞、脳、腎に存在している。高濃度のCaによって受容体が刺激されると、PTH分泌は抑制される。Ca濃度が正常値から7.5~8.0 mg/dLまで低下するとPTH分泌が基礎値の5倍まで急速に増加するとされる¹⁰⁾。本研究ではALS患者血清中のCa値は対照C住民に比し有意な低値を示した。これに対しPTH濃度の上昇は認められずむしろ低値を示した。ALS患者のアンケート調査からは、蛋白質やCaの摂取は対照群と差がないにもかかわらず、血清総Ca濃度やアルブミン濃度が低値を示すことの説明は困難である。ALSでは進行性に嚥下障害が出現するが、本研究による血液検査は多くの場合初診時に行っており、摂食障害が原因とは考えにくい。

次に血清Cu, Zn測定では、K住民でZn高値が認められた。Ca欠乏状態では元素間相互作用によりZnなど他元素の吸収が増加するとされ¹¹⁾、K住民の血清Zn高値は血清Ca低値による可能性が考えられた。Znは多くの酵素の必須成分であり神経細胞に保護作用がある一方、過剰なZnは虚血や酸化的ストレス下で神経細胞障害性に作用すると報告されている¹²⁾。多発地住民の血清Zn高値がどのような意味を有するか今後さ

らに検討が必要である。

ALS患者では血清Cu, Znは対照C住民に比し低値を示した。Cu, Znの低下の原因として一般的に低アルブミン血症、急激なストレス、食事性、慢性的な摂取量の不足、腸管からの吸収障害、利用の亢進あるいは排泄増加、組織への沈着などが知られている。血清アルブミン低値とともに血清Cu, Zn低値が認められたことから、これらが発症初期から認められるのか、あるいは経過とともに出現するか、消費増大や組織への沈着/分布などによるのか等さらに検討する必要がある。Cu, ZnはSOD-1の必須成分であり、スーパーオキシドのラジカル消去に重要である。ALS血清中でこれら元素が低値を示したことはALSのフリーラジカル消去能の低下が推察され、病因を考える上で興味深い。慢性的なアルブミン低値や必須元素低値と心身の激しい運動がALS発症のトリガーや危険因子、症状の増悪因子として作用した可能性、あるいはこれらがALSの進行とともに出現した可能性などにつき今後さらに検討する必要がある。

最近Guam ALSとPD患者で細胞内Ca, Mg濃度平衡に関する蛋白であるtransient receptor potential melastatin (TRPM) 2,7の変異が発見され、これらの変異と環境要因との相互作用 (gene-environmental interaction) による病因への関与が推察されている¹³⁾。本研究によるALS多発地住民の特徴がALSの発症にリスク要因として関与するのか、今後さらに遺伝と環境要因の相互作用に関して検討が必要である。

E. 結論

多発地住民ではアルブミン補正Ca値とPTHの低値や亜鉛高値が認められ、飲用水などのCa含量の低下を反映していると考えられた。また、ALS患者でも血清Ca, Cu, Zn, PTH-intact濃度の低値を認めた。本研究による多発地住民の特徴はALS患者とは必ずしも同じではないが、慢性的ミネラル欠乏や激しい心身の運動などが発症のトリガーあるいは増悪因子として作用するか、関連をさらに検討する必要があると考えた。

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 (I) 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) Mandrioli J, P Faglioni, E Merelli, et al: The epidemiology of ALS in Modena, Italy. *Neurology*, 2003; 60: 683-689.

6) Kihira T, Kanno S, Miwa H, Okamoto K, Kondo T: The role of exogenous risk factors in amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama Japan. *Amyotrophic Lateral Scler*. 2007; 8:150-6.

7) 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.

8) 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.

9) Kihira T, Yoshida S, Yase Y, et al: Chronic low-Ca/Mg high-Al diet induces neuronal loss. *Neuropathology*. 2002; 22: 171-179.

10) Brown EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Amer J Med* 1999; 106: 238-253.

11) Weisstaub A, de Ferrer PR, Zeni S, de Portela ML. Influence of low dietary calcium during pregnancy and lactation on zinc levels in maternal blood and bone in rats. *J Trace Elem Med Biol*. 2003; 17: 27-32.

12) Tonder N, Johansen FF, Frederickson CJ, Zimmer J, Diemer NH. Possible role of zinc in the selective degeneration of dentate hilar neurons after cerebral ischemia in the adult rat. *Neuroscience Lett*. 1990; 109: 247-252.

13) Hermosura MC, Nayakanti H, Dorovkov MV, Calderon FR, Ryazanov AG, Haymer DS and Garruto RM. A TRPM7 variant shows altered sensitivity to magnesium that may contribute to the pathogenesis of two Guamanian neurodegenerative disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 11510-5.

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.

1-6. 浜喜和、紀平為子、大川真沙江、梶本賀義、檜皮谷泰寛、森田修平、中西一郎、三輪英人、近藤智善. 筋萎縮性側索硬化症患者における錐体外路症状の臨床的検討. *脳神経*, 2006; 779-784: 2006.

1-7. Oyanagi K, Kawakami E, Kikuchi-Horie K, Ohara K, Ogata K, Takahama S, Wada M, Kihira T and Yasui M. Magnesium deficiency over generations in rats with special references to the pathogenesis of the parkinsonism-dementia complex and amyotrophic lateral sclerosis of Guam. *Neuropathology* 2006; 26: 115-128.

1-8. T Kihira, A Suzuki, T Kubo, Kondo T. Expression of insulin-like growth factor-II and leukemia inhibitory factor antibody immunostaining on the ionized calcium-binding adaptor molecule 1-positive microglia in the spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neuropathology* 2007; 27: 257-68.

1-9. Kihira T, Kanno S, Miwa H, Okamoto K, Kondo T: The role of exogenous risk factors in amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama Japan. *Amyotrophic Lateral Scler*. 2007; 8:150-6.

2. 学会発表

2-1. Tameko Kihira, MD¹⁾, Kazushi Okamoto, MD²⁾, Seizi Kanno¹⁾, MD, Hideto Miwa¹⁾, 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*.

2-2. 紀平為子¹⁾、神埜聖治¹⁾、浜喜和¹⁾、三輪英人¹⁾、近藤智善¹⁾、岡本和士. ALSの発症関連要因に関する疫学的検討. 第47回日本神経学会総会, 2006, 東京.

2-3. 紀平為子、近藤智善、岡本和士、阪本尚正、小橋元、鷺尾昌一、横山徹爾、佐々木敏、稲葉裕、永井正規. 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-地域間格差の検討- H18年度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18年 埼玉.

2-4. 紀平為子、石口宏、近藤智善、入江真行、幸村陽子、榎本紗耶香、吉野孝、西嶋和代. 重症神経難病患者の在宅療養における災害時支援の試み. 第3回日本難病医療ネットワーク研究会, 2006, 大阪

2-5. 紀平為子、村田顕也、鈴木愛、久保友美、三輪英人、近藤智善. 筋萎縮性側索硬化症脊髄におけるIGF-I, IGF-IR, IGF-IIおよびIGF-IIR免疫染色性について. 第47回日本神経病理学会. 2006, 岡山.

2-6. 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18年6月、埼玉

2-7. Tameko Kihira, Kanno S, Miwa H, Kondo T, Okamoto K. Evaluation of the role of exogenous risk factors in patients with amyotrophic lateral sclerosis. 17th International Symposium on ALS/MND. Dec. 2006, Yokohama, Japan.

2-8. Tameko Kihira, Hama K, Nakanishi I, Hiwatani Y,

Okawa M, Miwa H, Kazushi Okamoto, Tomoyoshi Kondo.
Longitudinal changes in age at onset and survival in
patients with amyotrophic lateral sclerosis in W Prefecture.
18th International Symposium on ALS/MND. Dec. 2007,
Toronto.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

全身性エリテマトーデスの症例対照研究： N-アセチル転移酵素遺伝子多型との関連性

鷺尾昌一（聖マリア学院大学）、清原千香子、堀内孝彦、塚本 浩、原田実根（九州大学大学院）、浅見豊子、佛淵孝夫、牛山 理、多田芳史、長澤浩平（佐賀大学）、児玉寛子、井手三郎（聖マリア学院大学）小橋元（放射線総合医学研究所）、岡本和士（愛知県立看護大学）、阪本尚正（兵庫医科大学）、佐々木 敏（東京大学大学院）、三宅吉博（福岡大学）、横山徹爾（国立保健医療科学院）、大浦麻絵、鈴木 拓、森 満、高橋裕樹、山本元久、篠原恭久（札幌医科大学）、阿部 敬（市立釧路総合病院）、田中久人（田中病院）、野上憲彦（若楠療育園）、廣田良夫（大阪市立大学大学院）、稲葉 裕（順天堂大学）、永井正規（埼玉医科大学）

研究要旨

全身性エリテマトーデス（SLE）の病因には遺伝要因と環境要因の相互の関連が示唆されている。そこで、SLE 女性患者 101 名と健常女性 251 名において、N-アセチル化転移酵素 2（N-acetyltransferases 2：NAT2）の遺伝子多型と環境要因を比較した。NAT2 の RA（Rapid acetylator）の割合は SLE が健常者に比べ少なかった（12.9% vs 30.3%, $p < 0.01$ ）。喫煙経験者の割合は非 RA（Slow acetylator, Intermediate acetylator）では SLE が健常者に比べ多かった（25.3% vs 13.1%, $p = 0.01$ ）が、RA では SLE と健常者で差はなかった（23.1% vs 25.0%, $p = 0.88$ ）。飲酒者の割合は非 RA（SA, IA）では SLE が健常者に比べ多かった（19.4% vs 9.8%, $p = 0.03$ ）が、RA では SLE と健常者で差はなかった（7.7% vs 13.2%, $p = 0.58$ ）。経口避妊薬の使用経験者の割合は非 RA では SLE が健常者に比べ多かった（16.3% vs 3.2%, $p < 0.01$ ）が、RA では SLE と健常者で差はなかった（0% vs 11.3%, $p = 0.20$ ）。初潮が早いこと（12 歳以前）は NAT2 の遺伝子多型によらず SLE が対照に比べ少なかった（RA: 23.1% vs 66.8%, $p < 0.01$, 非 RA: 44.1% vs 66.1%, $p < 0.01$ ）。SLE の発症に NAT2 の遺伝子多型が関与している可能性が示唆された。

キーワード：全身性エリテマトーデス、症例対照研究、遺伝要因

はじめに

全身性エリテマトーデス（SLE）の発症は典型的な自己免疫疾患で、膠原病の代表的疾患である。SLE は 15-40 歳の妊娠可能な年齢の女性に多く、発症に性ホルモンの関与が考えられている^{1, 2)}。また、家族内発生が高く、遺伝要因の関与が大きいと考えられる^{1, 2)}。しかし、遺伝子だけで、全てがきまるのではなく、遺伝的に感受性の高い者に、環境要因が作用して、SLE が発症すると考えられる^{1, 2)}。

遺伝疫学的データから、SLE の病因に遺伝要因が大きく関与することが示唆されており、我々のこれまでの研究結果から第 1 相薬物代謝酵素 CYP1A1 の遺伝子多型が SLE 発症リスクに関与している可能性が示された³⁾。つまり、薬物代謝酵素能の不全も SLE 発症感受性遺伝子として重要であることが示唆された。

N-アセチル化転移酵素（N-acetyltransferases 2：

NAT2）はチトクローム P450（Cytochrome P450, CYP）などと同様に個体差が報告されている第二相薬物代謝酵素（アセチル抱合）である⁴⁾。NAT2 は、結核治療薬イソニアジド（INH）や潰瘍性大腸炎などに用いられるサラゾスルファピリジンなどの臨床的に重要な薬物代謝に関与している。遺伝子的多型は NAT2 活性が高い表現型である即時型（Rapid acetylator, RA）と低い表現型である遅延型（Slow acetylator, SA）およびその中間である中間型（Intermediate acetylator, IA）を規定している。日本人では野生型 NAT2*4 と 3 種類の変異アレル（NAT2*5、NAT2*6、NAT2*7）が存在することが報告されている。

これまで、全身性エリテマトーデス（SLE）の発症にかかわる遺伝要因と環境要因の交互作用を求めることを目的に、九州大学、佐賀大学、札幌医科大学とその関連施設を受診している SLE 女性患者を症例群とし、対照群としては九州地区では女子看護学生、女性老人ホーム職員を北海道地区では女性住民健診

参加者を対照群として、九州地区と北海道地区で各々症例対照研究を行ってきた⁵⁾。

方法

対象者には、発症関連要因に関する質問票を配布し、同時に遺伝子多型の検査のための採血を行った。

倫理的事項としては、1) 札幌医科大学、九州大学、佐賀大学、聖マリア学院大学の各施設の倫理委員会承認を得た。2) インフォームド・コンセントの際には、対象者からは署名入りの同意を頂いた。3) プライバシー保護の方法として連結不可能匿名化を行った。4) 遺伝子解析者への試料提供は匿名化として行い、個人には遺伝子解析の結果は知らせなかった。結果は集団の結果としてのみ、公表することにしている。5) 匿名化したデータの提供を受け、疫学者が解析するデザインとした。

今回は、九州地区の SLE 女性患者 101 名と健常女性 251 名において NAT2 の遺伝子多型と環境要因を比較した。

統計解析は聖マリア学院大学のパーソナルコンピュータを用いて行い、統計ソフト SAS を使用し、オッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (95% CI) を求めた。P<0.05 をもって有意とした。

結果

表 1 に SLE 患者と対照の NAT2 の遺伝子多型の分布の違い、表 2 に環境要因の違いを示す。

表 1. NAT2 遺伝子多型の分布

遺伝子多型	SLE 患者 (n=101)	対照 (n=251)	p 値
即時型(RA)	13(12.9)	76(30.3)	<0.01
中間型(IA)	62(61.4)	121(48.2)	
遅延型(SA)	26(25.7)	54(21.5)	
RA	13(12.9)	76(30.3)	<0.01
IA+SA	88(87.1)	175(69.7)	

RA: Rapid acetylator

IA: Intermediate acetylator

SA: Slow acetylator

表 2. 環境要因と SLE 発症のリスク

要因	SLE	対照	p 値
喫煙経験(含禁煙)	n=100 25(25.0)	n=251 42(16.7)	0.08
飲酒(1回/週+)	n=100 18(18.0)	n=251 27(10.8)	0.07
初潮(12歳以前)	n=97 40(41.2)	n=247 160(64.8)	<0.01
経口避妊薬	n=99 14(14.1)	n=228 13(5.8)	0.02

SLE 患者は対照に比べ、即時型(RA)の割合や初潮が 12 歳以前の者が少なく、経口避妊薬の使用経験者の割合が多かった。また、喫煙経験者、週 1 日以上の飲酒習慣者の割合が多い傾向を示した。

表 3 に SLE 発症のオッズ比と 95% 信頼区間を示す。

表 3. SLE 発症のリスク

要因	年齢補正オッズ比 (95%信頼区間)
NAT2(RA)	0.33(0.17-0.66)
喫煙経験	1.61(0.89-2.89)
飲酒	1.51(0.76-2.99)
初潮(12歳以前)	0.45(0.27-0.76)
経口避妊薬	2.48(1.06-5.80)

遺伝子多型の即時型(RA)と初潮が 12 歳以前はリスクを減少させ、経口避妊薬の使用経験はリスクを上昇させた。また、喫煙経験者、飲酒はリスクを上昇させる傾向を示した。

表 4、表 5 に NAT2 の遺伝子多型の即時型 (RA 型) と非即時型 (非 RA 型: 中間型・遅延型) に分けて環境要因を比較したものを示す。

表 4. 環境要因と SLE 発症のリスク(RA 型)

要因	SLE	対照	p 値
喫煙(含禁煙)	n=13 3(23.1)	n=76 19(25.0)	0.88
飲酒(1回/週+)	n=13 1(7.7)	n=76 10(13.2)	0.58
初潮(12歳以前)	n=13 3(23.1)	n=76 47(66.8)	<0.01
経口避妊薬	n=13 0(0)	n=70 8(11.4)	0.20

表 5. 環境要因と SLE 発症のリスク(非 RA 型)

要因	SLE	対照	p 値
喫煙(含禁煙)	n=87 22(25.3)	n=175 23(13.1)	0.01
飲酒(1回/週+)	n=87 17(19.5)	n=174 17(9.8)	0.03
初潮(12歳以前)	n=84 37(44.1)	n=171 113(66.1)	<0.01
経口避妊薬	n=86 14(16.3)	n=156 5(3.2)	0.02

表には示していないが、年齢を補正して、NAT2 の遺伝子多型の即時型 (RA 型) と非即時型 (非 RA 型: 中間型・遅延型) に分けて環境要因をみると、RA 型と非 RA 型の両方で 12 歳以前の初潮がリスクを下げた (RA 型: OR=0.20, 95%CI=0.05-0.78 非 RA 型: OR=0.45, 95%CI=0.27-0.76) のに対し、喫煙