

- 37) Agata Toshihiko, Shimizu Hidesuke, Takagi Hirofumi, Hayakawa Tosaku, Ryu Shuhei, Sasaki Keiitiro, Kinjo Yoshihide, Inaba Yutaka, Otsuka Fujio, Niimura Michito. A study of lish nodules(LN) of NF1(neurofibromatosis 1) in Japan. Journal of AOPO(Asia Pacific Academy of Ophthalmology) 2005:20:261-2
- 38) Hwangbo S, Kim J, Kim H, Kim J, Kang C, Lee H. Two separated ileal adenocarcinomas in neurofibromatosis type 1. Yonsei Med J. 2007 Dec 31;48(6):1039-42.
- 39) Links Castori M, Majore S, Romanelli F, Didona B, Grammatico P, Zambruno G. Association of segmental neurofibromatosis 1 and oculodermatologic spectrum in a 24-year-old female. Eur J Dermatol. 2007 Dec 18;18(1):22-25
- 39) Farhi D, Bastuji-Garin S, Khosrotehrani K, Vidaud D, Bellane C, Revuz J, Wolkenstein P. Neurofibromatosis 1: analysis of the demand for prenatal diagnosis in a French cohort of 361 patients. Am J Med Genet A. 2008 Jan 15;146(2):159-65.

F. 健康危険情報 (該当せず)

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 - 1) 西川浩昭, 縣 俊彦, 稲葉裕, 黒沢美智子. 全国調査から見た神経線維腫症1の疫学像. 第72回日本民族衛生学会, 横浜(2008.11) 第74巻付録 p60-1
 - 2) 縣 俊彦, 西川浩昭, 稲葉裕, 黒沢美智子. 全国調査から見た結節性硬化症(TSC)の患者疫学像. 第72回日本民族衛生学会, 横浜(2008.11) 第74巻付録 p62-3
 - 3) T Agata, H Yanagisawa, A Tamakoshi, K Saiki, Y Inaba, M Kurosawa, H Ishihara, K Kimura, K Kubo. A nation-wide chronological, epidemiological and statistical study of H MV in Japan. epidemiological and statistical study of H MV in Japan. 54th Respiratory Congress International, Anaheim USA 2008.12

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 性・年齢別対象者数

	男性	女性	計
10歳未満	115 (19.3%)	144 (20.8%)	259 (20.2%)
10~19歳	107 (18.0%)	94 (13.6%)	201 (15.6%)
20~29歳	87 (14.6%)	127 (18.3%)	214 (16.6%)
30~39歳	80 (13.4%)	126 (18.2%)	206 (16.0%)
40~49歳	69 (11.6%)	56 (8.1%)	125 (9.7%)
50~59歳	67 (11.3%)	57 (8.2%)	124 (9.6%)
60歳以上	70 (11.8%)	89 (12.8%)	159 (12.3%)
計	595	693	1,288

表2 診療科別対象者数

	男性	女性	計
眼科	23 (3.8%)	24 (3.4%)	47 (3.6%)
形成外科	78 (12.9%)	116 (16.7%)	194 (14.9%)
耳鼻咽喉科	10 (1.7%)	13 (1.9%)	23 (1.8%)
小児科	94 (15.5%)	93 (13.4%)	187 (14.4%)
神経内科	18 (3.0%)	9 (1.3%)	27 (2.1%)
整形外科	47 (7.8%)	43 (6.2%)	90 (6.9%)
精神科	2 (0.3%)	5 (0.7%)	7 (0.5%)
脳神経外科	46 (7.6%)	52 (7.5%)	98 (7.5%)
皮膚科	287 (47.4%)	341 (48.9%)	628 (48.3%)
計	605	696	1,301

表3 受療状況

	男性	女性	計
主に入院	24 (4.1%)	10 (1.5%)	34 (2.7%)
主に通院	463 (78.2%)	545 (80.7%)	1,008 (79.5%)
入院と通院	64 (10.8%)	75 (11.1%)	139 (11.0%)
転院	11 (1.9%)	12 (1.8%)	23 (1.8%)
その他	12 (2.0%)	13 (1.9%)	25 (2.0%)
不明	18 (3.0%)	20 (3.0%)	38 (3.0%)
計	592	675	1,267

 $\chi^2=8.092$ $p=0.151$

表4 経過別人数

	男性	女性	計
軽快	20 (3.5%)	19 (2.9%)	39 (3.1%)
不変	377 (65.2%)	440 (66.2%)	817 (65.9%)
徐々に悪化	116 (20.1%)	134 (20.2%)	250 (20.1%)
急速に悪化	4 (0.7%)	3 (0.5%)	7 (0.6%)
死亡	7 (1.2%)	3 (0.5%)	10 (0.8%)
不明	54 (9.3%)	64 (9.7%)	118 (9.5%)
計	578	663	1,241

 $\chi^2=2.962$ $p=0.706$

結節性硬化症 (TSC) 全国調査成績

縣 俊彦、柳澤裕之(東京慈恵会医科大学・環境保健医学講座)、稲葉裕、黒沢美智子(順天堂大学衛生学)、金城 芳秀(沖縄県立看護大、大学院)、柳修平(東京女子医大、大学院)、河正子(東京大学、大学院ターミナルケア学)、佐伯圭一郎(大分看護情報大学、大学院、保健情報)、島田三恵子(大阪大学大学院医学系研究科)、西川浩昭(日本赤十字豊田看護大)、太田晶子、永井正規(埼玉医科大学公衆衛生学)、久保田由美子、中山樹一郎(福岡大・皮膚科)、新村真人(東京慈恵会医科大学皮膚科)、大塚藤男(筑波大、皮膚科) 上原里程、中村好一(自治医大公衆衛生)

研究要旨

TSC全国調査、2次調査により情報が得られた患者355名を分析対象とした(回収率41.9%)。

性・年齢別患者数は、10歳未満、10~19歳がともに30%程度見られ、小児発症が多い。診療科別患者数は、男女とも6.7割が小児科の患者であり、次いで皮膚科、脳外科の順であった。

家族歴は、男12.1%、女17.0%で、医療公費負担受給状況では、男性68.7%、女性67.1%で、日常生活に関しては「社会生活をしている」が男78.7%、女74.7%、「社会生活が困難」が男19.3%、女22.7%で、受療状況は男女とも「主に通院」が8割強と最も多く、次に「入院と通院」が多く、性差はなかった。

経過は、不変(男79.2%、女68.0%)が多く性差が見られた(カテゴリー統合後)。臨床症状では「痙攣発作あり」が男35.1%、女32.7%で性差はなかった。「痙攣発作あり」の場合の「治療によるコントロール可能」は59%程度で、「不可能」例も多い。また、精神発達遅滞に関しては軽度(男29.3%、女25.0%)、高度(男35.7%、女32.5%)ともかなり多く重要な問題である。

A. 研究目的

結節性硬化症(TSC)はプリングル病とも呼ばれ、全身に過誤腫(良性腫瘍)が生じる常染色体性優性遺伝疾患で原因遺伝子は染色体9,16番に存在する。皮膚と神経系に異常がみられ、母斑症グループに属する。古くは、顔面血管線維腫、てんかん、知的障害の3症状(3主徴)により確定診断してきたが、診断技術の進歩に伴い、知的障害や、痙攣発作のない軽傷例も多数確認されるようになった¹⁾⁻²⁰⁾。それに伴い、全身の種々の症状で診断されることも多くなり、臨床疫学像も変化していると推測される。今回、2006年に実施の全国調査の結果から、TSCの患者疫学像について報告する。

B. 研究方法

1次調査:2006年度にNF1、NF2および結節性硬化症の患者が受診する可能性の高い眼科、形成外科、耳鼻咽喉科、小児科、神経内科、整形外科、精神科、脳神経外科、皮膚科の9科20,690診療科から規模を考慮し、6,345診療科を抽出した(抽出率31%)。抽出した診療科に対し、2005年での該当患者の診療の有無について調査し、4,100診療科から回答を得た(回答率65%)。回答が得られた4,100診療科のうち、TSCの「患者あり」の診療科は402(9.6%)、患者数は849名であった。

2次調査:1次調査でTSCの患者ありと回答した402診療科に対し、該当患者の詳細な情報に関する調査を実施した。調査項目は、

性、生年月日、年齢、居住地などの個人属性の他、推定発症年月日、初診年月日、診断年月日、公費負担の有無およびその種類、受療状況と死亡の場合の剖検内容、家族歴の有無およびその種類、日常生活の状況、疾患の経過、臨床症状の有無および程度(痙攣発作とコントロール、精神発達遅滞、IQ、顔面血管線維腫等、多発性爪囲線維腫、色素脱失斑、気胸、労作時呼吸困難)等である。解析にはSAS9.1を用いた²¹⁾⁻³³⁾。

(倫理面への配慮)

調査票の個人情報に含まれない部分の解析であるので、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

2次調査により情報が得られた患者から記載に著しい欠落がある者を除き、355名を分析対象とした(回収率41.9%)。性・年齢別患者数は、表1に示す。10歳未満、10~19歳がともに30%程度見られ、小児発症が多い。診療科別患者数を表2に示す。男女とも6,7割が小児科の患者であり、次いで皮膚科、脳外科の順であった。

家族歴では、男12.1%、女17.0%の者に家族歴が見られたが、性差は見られなかった。医療公費負担の受給状況では、男性68.7%、女性67.1%とほぼ同率で、性差はなかった。日常生活に関しては「社会生活をしている」が男78.7%、女74.7%、「社会生活が困難」が男19.3%、女22.7%で性差はなかった。男女別の受療状況を表3に示した。男女とも「主に通院」が8割強と最も多く、次に「入院と通院」が多く、性差はなかった。

男女別の経過を表4に示した。不変(男79.2%、女68.0%)が多く性差が見られた(カテゴリー統合後)。臨床症状では「痙攣発作あり」が男35.1%、女32.7%で性差はなかった。「痙攣発作あり」の場合の「治療によるコントロール可能」は59%程度で、「不可能」例も多い。また、精神発達遅滞に関しては軽度(男

29.3%、女25.0%)、高度(男35.7%、女32.5%)ともかなり多く重要な問題である。

D. 考察

最近本症に対する治療も進歩してきており、凍結凝固療法、ビタミンD3内服療法などが有効な治療として知られているが痙攣発作のコントロールなどは充分ではない。今回のTSC全国調査の結果では、徐々に悪化例が、特に女性で多いが、今後は治療面、行政対応など詳細な調査、検討を進める予定である。

E. 結論

TSC全国調査、2次調査により情報が得られた患者355名を分析対象とした(回収率41.9%)。

性・年齢別患者数は、10歳未満、10~19歳がともに30%程度見られ、小児発症が多い。診療科別患者数は、男女とも6,7割が小児科の患者であり、次いで皮膚科、脳外科の順であった。

家族歴は、男12.1%、女17.0%で、医療公費負担受給状況では、男性68.7%、女性67.1%で、日常生活に関しては「社会生活をしている」が男78.7%、女74.7%、「社会生活が困難」が男19.3%、女22.7%で、受療状況は男女とも「主に通院」が8割強と最も多く、次に「入院と通院」が多く、性差はなかった。

経過は、不変(男79.2%、女68.0%)が多く性差が見られた(カテゴリー統合後)。臨床症状では「痙攣発作あり」が男35.1%、女32.7%で性差はなかった。「痙攣発作あり」の場合の「治療によるコントロール可能」は59%程度で、「不可能」例も多い。また、精神発達遅滞に関しては軽度(男29.3%、女25.0%)、高度(男35.7%、女32.5%)ともかなり多く重要な問題である。

文献

- 1) Sasongko TH, Wataya-Kaneda M, Koterazawa K, Gunadi, Yusoff S, Harahap IS, Lee MJ, Matsuo M, Nishio H. Novel mutations in 21 patients with tuberous sclerosis complex and variation of tandem splice-acceptor sites in TSC1 exon 14. *Kobe J Med Sci.* 2008 May 23;54(1):E73-81.
- 2) Hohman DW, Noghrehkar D, Ratnayake S. Lymphangiomyomatosis: A review. *Eur J Intern Med.* 2008 Jul;19(5):319-24. Epub 2007 Dec 26.
- 3) Meikle L, Pollizzi K, Egnor A, Kramvis I, Lane H, Sahin M, Kwiatkowski DJ. Response of a neuronal model of tuberous sclerosis to mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors: effects on mTORC1 and Akt signaling lead to improved survival and function. *J Neurosci.* 2008 May 21;28(21):5422-32.
- 4) Camposano SE, Major P, Halpern E, Thiele EA. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia.* 2008 Jul;49(7):1186-91.
- 5) O'Callaghan FJ, Martyn CN, Renowden S, Noakes M, Presdee D, Osborne JP. Subependymal nodules, giant cell astrocytomas and the tuberous sclerosis complex: a population-based study. *Arch Dis Child.* 2008 Sep;93(9):751-4. Epub 2008 May 2.
- 6) Sheehan J, Ionescu A, Pouratian N, Hamilton DK, Schlesinger D, Oskouian RJ Jr, Sansur C. Use of trans sodium crocetin for sensitizing glioblastoma multiforme to radiation: laboratory investigation. *J Neurosurg.* 2008 May;108(5):972-8.
- 7) Chorianopoulos D, Stratakos G. Lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *Lung.* 2008 Jul-Aug;186(4):197-207. Epub 2008 Apr 12. Review.
- 8) Montcalm-Smith EA, Fahlman A, Kayar SR. Pharmacological interventions to decompression sickness in rats: comparison of five agents. *Aviat Space Environ Med.* 2008 Jan;79(1):7-13.
- 9) Tolin DF, Diefenbach GJ, Flessner CA, Franklin ME, Keuthen NJ, Moore P, Piacentini J, Stein DJ, Woods DW; Trichotillomania Learning Center Scientific Advisory Board. The trichotillomania scale for children: development and validation. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2008 Sep;39(3):331-49. Epub 2008 Jan 8.
- 10) de Vries PJ, Watson P. Attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC): rethinking the pathways to the endstate. *J Intellect Disabil Res.* 2008 Apr;52(Pt 4):348-57. Epub 2007 Dec 19.
- 11) Wang XF, Lin RY, Wang SZ, Zhang LP, Qian J, Lu DR, Wen H, Jin L. Association study of variants in two ion-channel genes (TSC and CLCNKB) and hypertension in two ethnic groups in Northwest China. *Clin Chim Acta.* 2008 Feb;388(1-2):95-8. Epub 2007 Oct 22.
- 12) Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, Halpern EF, Thiele EA. Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav.* 2007 Dec;11(4):506-13. Epub 2007 Oct 23.
- 13) Oliveras-Vergés A, Espel-Masferrer E. Elevated basal hepcidin levels in the liver may inhibit the development of malaria infection: another piece towards solving the malaria puzzle? *Med Hypotheses.* 2008;70(3):630-4. Epub 2007 Sep 4.
- 14) Buraczynska M, Baranowicz-Gaszczyk I, Borowicz E, Ksiazek A. TGF-beta1 and

TSC-22 gene polymorphisms and susceptibility to microvascular complications in type 2 diabetes. *Nephron Physiol.* 2007;106(4):p 69-75. Epub 2007 Jul 2.

15) Meikle L, Talos DM, Onda H, Pollizzi K, Rotenberg A, Sahin M, Jensen FE, Kwiakowski DJ. A mouse model of tuberous sclerosis: neuronal loss of Tsc1 causes dysplastic and ectopic neurons, reduced myelination, seizure activity, and limited survival. *J Neurosci.* 2007 May 23;27(21):5546-58.

16) Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, van Nieuwenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review. *Epilepsia.* 2007 Aug;48(8):1477-84. Epub 2007 May 1. Review.

17) Gallagher-Thompson D, Gray HL, Tang PC, Pu CY, Leung LY, Wang PC, Tse C, Hsu S, Kwo E, Tong HQ, Long J, Thompson LW. Impact of in-home behavioral management versus telephone support to reduce depressive symptoms and perceived stress in Chinese caregivers: results of a pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007 May;15(5):425-34.

18) Jansen FE, Van Huffelen AC, Van Rijen PC, Leijten FS, Jennekens-Schinkel A, Gosselaar P, Van Nieuwenhuizen O; Dutch Collaborative Epilepsy Surgery Programme. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: the Dutch experience. *Seizure.* 2007 Jul;16(5):445-53. Epub 2007 Apr 6.

19) de Vries PJ, Hunt A, Bolton PF. The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC): a postal survey of UK families. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2007 Feb;16(1):16-24. Epub 2007 Jan 31.

20) Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Moss

J. Sporadic lymphangioliomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangioliomyomatosis: comparison of CT features. *Radiology.* 2007 Jan;242(1):277-85. Epub 2006 Nov 14.

21) 縣俊彦. 臨床医学研究の方法論・SASの概要、臨床医 2000;26:9:2118-23.

22) 縣俊彦. 臨床医学研究の方法論・SAS-DATAステップ、臨床医 2000;26:10:2274-8.

23) 縣俊彦. 臨床医学研究の方法論・SAS-PROCステップ、臨床医 2000;26:11:2430-3.

24) 加納克己、縣俊彦(共著). 医学生物学のためのパソコン統計解析. 1-188南江堂, 東京, 1985

25) 縣俊彦. やさしい保健統計学. 1-194 南江堂, 東京, 1993

26) 縣俊彦. 産業医学セミナー. 1-177 ソウル: 順天郷大学. 1994.

27) 縣俊彦. やさしい栄養・生活統計学, 1-216, 南江堂, 1997

28) 縣俊彦. 基本医学統計学・その医学研究への応用, 1-227, 中外医学社, 1997

29) 縣俊彦. やさしい保健統計学: 改訂2版, 1-202 南江堂, 東京, 1998

30) 縣俊彦編著. EBM(Evidence-Based Medicine): 臨床医学研究の方法論. 1-202 東京: 中外医学社. 1998

31) 縣俊彦編著. 基本医学統計学・EBM、医学研究への応用: 改訂2版, 1-188, 中外医学社, 1999

32) 縣俊彦編著. EBMのための新GCPと臨床研究, 1-217, 中外医学社, 1999

33) 縣俊彦編著. EBM(Evidence-Based Medicine): 医学研究、診療の方法論, 1-227 中外医学社, 2000

F. 健康危険情報(該当せず)

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

- 1) 西川浩昭、縣 俊彦、稲葉裕、黒沢美智子.
全国調査から見た神経線維腫症 1 の疫学像. 第
72 回日本民族衛生学会、横浜(2008.11) 第 74
巻付録 p60-1
- 2) 縣 俊彦、西川浩昭、稲葉裕、黒沢美智子. 全国
調査から見た結節性硬化症 (TSC) の患者疫学
像. 第 72 回日本民族衛生学会、横浜(2008.11)
第 74 巻付録 p62-3
- 3) T Agata, H Yanagisawa, A Tamakoshi, K Saiki, Y
Inaba, M Kurosawa, H Ishihara, K Kimura, K
Kubo. A nation-wide chronological,
epidemiological and statistical study of
HMV in Japan. epidemiological and
statistical study of HMV in Japan.

54th Respiratory Congress International,
Anaheim USA 2008.12

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 性・年齢別患者数

	男性	女性	計
10歳未満	49 (33.1%)	40 (27.2%)	89 (30.2%)
10～19歳	44 (29.7%)	42 (28.6%)	86 (29.2%)
20～29歳	23 (15.5%)	21 (14.3%)	44 (14.9%)
30～39歳	21 (14.2%)	30 (20.4%)	51 (17.3%)
40～49歳	7 (4.7%)	7 (4.8%)	14 (4.8%)
50～59歳	2 (1.4%)	7 (4.8%)	9 (3.1%)
60歳以上	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
計	148	147	295

表2 診療科別患者数

	男性	女性	計
神経内科	5 (3.5%)	12 (8.9%)	17 (6.1%)
脳外科	10 (7.0%)	13 (9.6%)	23 (8.3%)
眼科	8 (5.6%)	8 (5.9%)	16 (5.8%)
耳鼻科	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
小児科	97 (68.3%)	79 (58.5%)	176 (63.5%)
皮膚科	14 (9.9%)	16 (11.9%)	30 (10.8%)
形成外科	0 (0.0%)	4 (3.0%)	4 (1.4%)
精神科	4 (2.8%)	2 (1.5%)	6 (2.2%)
その他	3 (2.1%)	1 (0.7%)	4 (1.4%)
計	142	135	277

表3 受療状況別患者数

	男性	女性	計
主に入院	5 (3.1%)	5 (3.2%)	10 (3.1%)
主に通院	140 (86.4%)	136 (87.2%)	276 (86.8%)
入院と通院	9 (5.6%)	9 (5.8%)	18 (5.7%)
転院	5 (3.1%)	4 (2.6%)	9 (2.8%)
死亡	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
他、不明	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
計	162	156	318

$$\chi^2=2.390 \quad p=0.881$$

表4 経過別患者数

	男性	女性	計
軽快	10 (6.5%)	11 (7.2%)	21 (6.8%)
不変	122 (79.2%)	104 (68.0%)	226 (73.6%)
徐々に悪化	16 (10.4%)	35 (22.8%)	51 (16.6%)
急速に悪化	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
死亡	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
不明	5 (3.3%)	3 (2.0%)	8 (2.6%)
計	154	153	307

$$\chi^2=9.557 \quad p=0.022$$

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（関西医療大学）、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（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・人材育成部）、稲葉 裕（実践女子大学）、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・予防要因のうち、これまで報告が極めて少ない食事要因についてその関連を解明し、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、2004年4月、2005年3月および2006年9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2例を選んだ。栄養摂取量において、糖質摂取量の高摂取群では低摂取群に比べオッズ比は有意に高く、脂肪摂取量、飽和脂肪酸、一価及び多価不飽和脂肪酸では有意に低かった。栄養摂取割合において、糖質の高摂取割合群は低摂取割合群に比べオッズ比は有意に高く、脂肪摂取割合では有意に低かった。食品摂取量において野菜及び果物全体および果物摂取量および緑黄色野菜摂取量での高摂取群は低摂取群に比べオッズ比は有意に低かった。抗酸化ビタミンにおいて、β-caroteneのみ高摂取群では低摂取群に比べオッズ比は有意に低かった。これらの結果から、栄養面においても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、栄養摂取状況特に、三大栄養素、各種脂肪酸及び抗酸化ビタミンの摂取状況との関連に関する報告は極めて少ない。

食事要因との関連について検討を行った。

そこで、本研究は筋萎縮性側索硬化症（ALS）の発症に関わる栄養摂取状況に関する特性を解明することを目的として、愛知県内在住の在宅ALS患者と一般住民を対象とした症例対照研究を行った。

B. 研究方法

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366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、栄養摂取状況については食品摂取頻度調査票を用いて、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

栄養摂取量において、糖質摂取量の高摂取群では低摂取群に比べオッズ比は有意に高く、一方脂肪摂取量では、高摂取群のオッズ比は有意に低かった。栄養摂取割合においても、摂取量と同様、糖質の高摂取割合群は低摂取割合に比べ、オッズ比は有意に高く、脂肪摂取割合では有意に低かった(表2)。脂肪酸との関連において、飽和脂肪酸、一価及び多価不飽和脂肪酸ではいずれも高摂取群ほどオッズ比は有意に低かった(表3)。食品摂取量において野菜及び果物全体および果物摂取量および緑黄色野菜摂取量での高摂取群は低オッズ比は有意に低かった(表4)。抗酸化ビタミンにおいて、 β -caroteneのみ高摂取群では低摂取群に比べオッズ比は有意に低かった。しかし、有意な関連は認められなかったが、ビタミンCおよびビタミンEの高摂取群のオッズ比は低摂取群に比べ低かった(表5)。

D. 考察

本研究にて糖質の高摂取群が有意リスク上昇要因であることを認めた。高糖質摂取がフリーラジカルの生成や superoxide や nitric oxide (NO)

の過剰産生を介し細胞のアポトーシスを誘発するとの報告がある。一方、緑黄色野菜摂取量や果物摂取量の高摂取群が有意リスク低下要因であったこと、生活習慣要因にて「緑黄色野菜が少ない」が有意リスク上昇要因であったこととほぼ一致していた。また、抗酸化ビタミンの β -caroteneのみ高摂取群が有意に低下していたが、ビタミンCおよびビタミンEも有意ではないが高摂取群ほどリスクの退化が認められた。これらの結果は、栄養摂取の面でも、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

E. 結論

ALS発症において生活習慣のみでなく、栄養摂取状況に限った場合でも、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. Neuroepidemiology. 1999; 18:194-202

F. 研究発表

I 論文発表

- 1 Okamoto K, Kihira T, Kondo T. et al., Fruits and vegetable intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. Neuroepidemiology. 2008 (in press).

II 学会発表

1. 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. 2008、東京.
2. Okamoto K, Kihira T, Fruits and vegetable intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. 第19回ALS/MND 国際シンポジウム. 2008. Birmingham

表1 A L S症例群と対照群の属性の比較

	A L S患者 (n = 183)	対照 (n = 366)
男性 (%)	61.9 %	61.9 %
平均年齢 (標準偏差) (歳)	63.8 (9.2)	64.2 (9. 6)

表2 栄養素摂取量別オッズ比と95%信頼区間

	Cut points (g)*			OR (95% CI)			P for Trend
	T1/T2	T2/T3	T1	T2	T3		
摂取量							
たんぱく質 (g)	59.1	81.7	1.00	0.97(0.56-1.66)	0.77 (0.36-1.65)	0.50	
炭水化物 (g)	230.8	295.4	1.00	1.51 (0.89-2.58)	2.14 (1.05-4.36)	0.042	
脂肪 (g)	44.9	65.7	1.00	0.57(0.34-0.95)	0.41 (0.21-0.80)	0.008	
摂取割合							
たんぱく質 (%)	50.4	57.8	1.00	0.75 (0.48-1.16)	0.68 (0.39-1.05)	0.069	
炭水化物 (%)	13.1	15.1	1.00	1.63 (0.96-2.75)	2.90 (1.77-4.76)	0.000	
脂肪 (%)	22.7	28.3	1.00	0.96 (0.62-1.46)	0.39 (0.24-0.66)	0.001	

*Adjusted to a mean energy intake of 2122 Kcal/d (8882 KJ/d)

表3 各種脂肪酸摂取頻度別オッズ比と95%信頼区間

	Cutpoints(g)*			OR (95% CI)			p for trend
	T1/T2	T2/T3	T1	T2	T3		
飽和脂肪酸 (g)	12.0	18.6	1.00	0.64 (0.39-1.02)	0.30 (0.16-0.58)	0.038	
一価不飽和脂肪酸 (g)	15.4	23.7	1.00	0.71 (0.43-1.17)	0.35 (0.18-0.69)	0.003	
多価不飽和脂肪酸 (g)	11.1	15.2	1.00	0.85 (0.51-1.42)	0.58 (0.40-0.96)	0.044	
n-3 系脂肪酸 (g)	2.0	2.8	1.00	0.75 (0.46-1.21)	1.14 (0.70-1.87)	0.61	
n-6系脂肪酸 (g)	7.3	10.1	1.00	0.82 (0.51-1.31)	1.24 (0.80-1.92)	0.31	

表4 野菜及び果実の摂取量別オッズ比と95%信頼区間

Variables	Quartile of intake				P for trend
	1	2	3	4	
野菜及び果実					
Sex and age adjusted	1.00	0.82 (0.50-1.35)	0.66 (0.40-1.10)	0.57 (0.34-0.97)	p=0.03
Multivariate adjusted ^a	1.00	0.92 (0.55-1.56)	0.77 (0.45-1.32)	0.61 (0.39-1.29)	p=0.04
果実					
Sex and age adjusted	1.00	0.81 (0.49-1.33)	0.73 (0.44-1.22)	0.51 (0.30-0.87)	p=0.008
Multivariate adjusted	1.00	0.83 (0.50-1.38)	0.79 (0.47-1.34)	0.57 (0.33-1.01)	p=0.02
野菜					
Sex and age adjusted	1.00	0.89 (0.53-1.49)	0.92 (0.55-1.54)	0.77 (0.45-1.31)	p=0.37
Multivariate adjusted	1.00	0.95 (0.55-1.63)	0.98 (0.57-1.69)	0.80 (0.44-1.44)	p=0.51
緑黄色野菜					
Sex and age adjusted	1.00	0.99 (0.58-1.72)	1.11 (0.65-1.89)	0.80 (0.52-1.57)	p=0.51
Multivariate adjusted	1.00	0.95 (0.54-1.98)	1.09 (0.62-1.91)	0.83 (0.50-1.61)	p=0.69
その他の野菜					
Sex and age adjusted	1.00	0.53 (0.32-0.88)	0.89 (0.54-1.45)	0.50 (0.30-0.85)	p=0.06
Multivariate adjusted	1.00	0.61 (0.35-1.05)	1.12 (0.65-1.93)	0.63 (0.35-1.13)	p=0.43

^aOdds ratio were separately calculated for each dietary variables adjusted for age, sex, body mass index, smoking habit, drinking habit and behavior pattern.

表5 β -carotene, ビタミンC and ビタミンE 摂取量別オッズ比と95%信頼区間

Variables	Quartile of intake				p for trend
	1	2	3	4	
β-carotene					
Sex and age adjusted	1.00	1.24 (0.76-2.05)	0.81 (0.47-1.39)	0.69 (0.40-1.21)	p=0.08
Multivariate adjusted ^a	1.00	0.92 (0.63-2.03)	0.78 (0.44-1.38)	0.66 (0.35-1.23)	p=0.04
Vitamin C					
Sex and age adjusted	1.00	0.71 (0.42-1.20)	0.77 (0.45-1.30)	0.84 (0.50-1.41)	p=0.57
Multivariate adjusted ^a	1.00	0.73 (0.43-1.25)	0.78 (0.45-1.36)	0.83 (0.46-1.47)	p=0.59
Vitamin E					
Sex and age adjusted	1.00	0.67 (0.40-1.14)	0.60 (0.35-1.05)	0.89 (0.61-1.63)	p=0.96
Multivariate adjusted ^a	1.00	0.71 (0.40-1.26)	0.66 (0.34-1.27)	0.99 (0.54-2.42)	p=0.78

和歌山県内 ALS 多発地における最近の新発症例の背景要因について

紀平 為子（関西医療大学・保健医療学部）、石口 宏（新宮市立医療センター）、村田 顕也（和歌山県立医科大学・神経内科）、近藤 智善（和歌山県立医科大学・神経内科）、吉田 宗平（関西医療大学・保健医療学部）、岡本 和士（愛知県立看護大学・公衆衛生学）、小久保 康昌（三重大学医学部・神経内科）、葛原 茂樹（国立精神・神経センター病院）、永井 正規（埼玉医科大学・公衆衛生学）

「研究趣旨」1960年代、紀伊半島南部において筋萎縮性側索硬化症（以下 ALS）の多発が報告された。1980年代の追跡調査では発症率の低下が示され、同地域の ALS は激減したと考えられてきた。しかし、2000年以降も同地域から新たな発症例が認められている。本研究は、紀伊半島南部における ALS 多発の確認と新規発症例における発症関連要因の検索を目的とし、1960年代の多発地 ALS 調査、1990年代調査、および2000年以降の調査結果を比較検討した。Kozagawa 町と Kusimoto 町（Koza を含む）での ALS 発症例は、2000年以降、12例を確認した。さらに2005-2008年間に限ると新規症例が5例認められた。Kozagawa 町・Kusimoto 町における粗発症率は年 5.4/10万人（2005年国勢調査）であった。この値は、1998年-2002年に行った Koza・Kozagawa 地域での結果とほぼ同様であり、国内外の他地域と比較すると高値と考えられた。臨床的には、多発地 ALS の特徴である ALS/PDC や PDC の家族歴を有する ALS 例が認められた。しかし、新規症例は全例孤発性 ALS で、パーキンソン症状や認知症状を認めなかった。今後の追跡調査が必要である。本研究において、紀伊半島南部地域で ALS 多発が確認され、多発地住民を対象とした調査研究に参加した住民からの新規発症者が確認された。多発地における発症関連要因の検索を今後さらに継続する必要がある。

A. 研究目的

1960年代の疫学調査で紀伊半島 Kozagawa 地区¹⁾、H 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、グアム島では ALS 多発は消失したと報告された。しかし、紀伊半島南部地域では2000年以降も新たな発症例が認められている^{4,5)}。本研究は、紀伊半島南部における ALS 多発の確認と発症関連要因の検討を目的とし、過去の症例と最近の症例について、発症頻度と臨床的特徴を比較検討した。

B. 研究方法

紀伊半島 ALS 多発地域における1960年代の ALS 調査、1990年代 ALS 追跡調査、および2000年以降の調査結果を比較した。1960年代調査は和歌山県立医科大学神経病研究部八瀬善郎教授を中心とする地域住民検診による ALS 調査、1990年代調査は和歌山県立医科大学吉田らによる追跡調査、2000年以降は筆者らによる全県医療機関へのアンケート調査と住民検診による調査であり、保健所保健師や地域の医師の協力を得て行った。1960年代と1990年代の ALS 症例は記録から、生年月日、発症年齢、初発症状、住所、

転帰の明らかな症例で、しかも Kozagawa 町と Kusimoto 町（Koza を含む）居住者について検討した。これらの症例と2000年以降の新規発症例の臨床的特徴を比較検討した。

次に、2003年-2005年に行った多発地住民を対象とした調査研究に参加した住民の中から、今回新たな ALS 発症例が確認された。発症前の検査結果（血中 Ca, Mg, Cu, Zn, intact-PTH (1-PTH), IGF-I 濃度）を多発地住民および県内 ALS 患者の値と比較し、本例の特徴を検討した。

本研究計画は和歌山県立医科大学倫理審査委員会承認された（No. 288, 289）。

C. 研究結果

Kozagawa 町と Koza 町、Kusimoto 町での ALS 症例は、1950年-1979年間に記録から選択基準に合致する11例を確認、1980年-1999年間では10例、2000年以降12例を確認した。さらに2005-2008年間に限ると新規症例が5例認められた。Kozagawa 町・Kusimoto 町（行政区画の変更により Koza を含む）の粗発症率は年 5.4/10万人（2005年国勢調査）であった（表1）。このうち Kozagawa 町のみを取り出して1965年の報告¹⁾と比較すると、ALS 粗発症率はほぼ同様の高値と算出された（1965年報告、Koza・Kozagawa 14.4、

本報告 Kozagawa 14.6)。この地域の ALS 発症頻度の年代別推移を図 1 に示した。

表 1. Kozagawa 町・Kusimoto 町の ALS 発症例と発症率

期間	ALS*	発症率 (報告年)
1950-1979 年	11 例	14.4 (1965 年)
1980-1999 年	10 例	9.54 (1993 年)
2000-2008 年	12 例	6.0 (本報告)
2005-2008 年	5 例	5.4 (本報告)

*: 選択基準にあう例。人口、Kozagawa('05) 3,426 人、Kusimoto('05) 19,931 人。

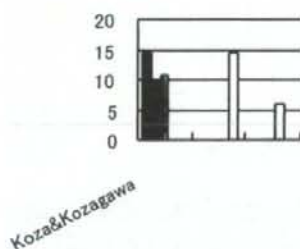


図 1. ALS 粗発症率の年代別推移

次に、発症例の地理的分布を検討するため症例の居住地を年代別に図示した (図 2)。年代による発症例の分布に明らかな差異を認めなかったが、2000 年以降 Oosima 地区からの発症者がみられる点が特徴的であった。

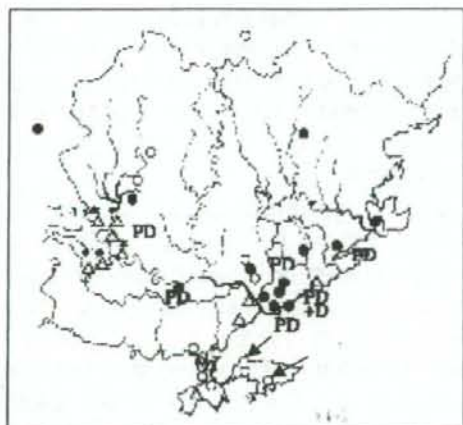


図 2. 多発地域における 1950 年-2008 年間の症例の分布。住所、発症年齢、発症年、性別、初発症状、確定診断のいずれかが不明な症例は

除いた。*: 1957 年-1961 年発症例、△: 1950 年-1979 年の発症例、●: 1980 年-1990 年の発症例、○: 2000 年以降発症例、←: Oosima 地区

2005 年-2008 年の新規発症例について発症年、年齢、性、家族歴、住所、初発症状、および随伴症状として錐体外路症状と認知症状を検討した (表 2)。

表 2. 2005 年-2008 年の新規発症例

症例	年齢	性	家族歴	住所*	初発症状	随伴症状
1	70	M	-	S	呼吸困難	-
2	57	F	-	K	上肢脱力	-
3	85	M	-	O	下肢脱力	-
4	75	F	-	K	構音障害	-
5	77	F	-	K	嚥下障害	-

*: 住所は個人情報保護のため省略した。

新規発症例の発症年齢は平均 72.8 ± 10.4 歳であり 1950 年-1960 年代発症例の平均 63 ± 12.0 歳に比較して高齢化が確認された。家族歴は全例で認められなかった。初発症状は高齢者では構音・嚥下障害が多い傾向が認められた。また、これら新規発症例では、確定診断時にはパーキンソン症状や認知症状を認めなかった。ただし家族歴や随伴症状については、後になって明らかになることもあるため、更に継続的な追跡調査を要す。

表 3. Kozagawa 町・Kusimoto 町の ALS/PDC 家系

家系	症例・発症年	年齢	性	家族歴	症状
OK	OK 1995	71	F	-	ALS, Pism
HY	KK 1993	62	F	発端者	D, ALS, Pism
	HY 1994	58	M	KK の弟	ALS
ST	ST 1990	60	M	発端者	Pism, ALS
	ST 1977	64	F	ST の母	ALS, Pism
	SH 1972	31	M	ST の弟	ALS
M	TF 1996		F	MK の従姉	Pism, ALS
	MK	64	F	発端者	ALS

Pism: パーキンソン症状、D: 認知症

Kozagawa 町・Kusimoto 町の ALS/PDC につき、追跡調査によって現在までに 3 家系、および孤発と考えられる 1 例を認めた (表 3)。M 家系の MK 症例は孤発性の ALS と考えられていたが、2008 年の追跡調査において、家系内にパーキンソン症状で発症し 8 年後に ALS 症状を呈した例

が明らかになったため、ALS/PDC の家系であると判断された。

次に本研究では、調査研究に参加した住民の中から新たな ALS 発症者が認められた。発症 2 年前の検診時の採血結果を再検討した。

症例は 75 歳女性で、200X 年 72 歳時に調査研究に参加した。この時点では神経症状は認められなかった。2 年後、しゃべりにくさに気づき、近医耳鼻科や内科を受診して後、2008 年 5 月神経内科にて ALS の確定診断を受けた。本例の血清検査データを住民、県内 ALS 例と比較した(表 4)。血清 Ca 値は、Kozagawa 住民と県内 ALS では対照住民に比し有意な低下を認めた(各 $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$)。本例ではさらに低値を示した。I-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 ($p < 0.05$)。本例でも低値を示した(表 4)。

表 4. 血清 Ca と I-PTH 濃度

	Ca (mg/dl)	I-PTH (pg/ml)
対照	9.37±0.37	44.5±15.8
Kozagawa	9.01±0.33*	41.3±13.9
県内 ALS	9.02±0.46*	36.4±16.0*
本例	8.9	32

血清 Cu 値は、対照住民と Kozagawa 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 Kozagawa 住民において対照住民に比し有意な高値を認め、県内 ALS では有意な低値を示した。本例では Cu 値は Kozagawa 住民と同様であったが Zn 値は Kozagawa 住民に比し低値であった(表 5)。

表 5. 血清 Cu と Zn 濃度

	Cu (mg/dl)	Zn (μg/dl)
対照	120.86±21.9	108.4±15.2
Kozagawa	120.2±10.0	114.3±16.4*
県内 ALS	104.8±25.0*	79.5±14.0*
本例	123	103

神経保護作用を有するとされる IGF-I は対照住民と Kozagawa 住民間で有意な差を認めなかったが、県内 ALS では高値を示す傾向が見られた。本例は対照および Kozagawa 住民の平均値とほぼ同様であった(表 6)。

表 6. 血清 IGF-I 濃度

	IGF-I (ng/dl)	対照との有意性
対照	120.9±42.5	
Kozagawa	119.0±42.7	P=0.72
県内 ALS	133.6±55.3*	P=0.13
本例	120	

D. 考察

本研究において、2005年～2008年間の紀伊半島南部地域の Kozagawa 町・Kusimoto 町における粗発症率は年 5.4/10 万人(2005 年国勢調査)であった。この値は、1998 年～2002 年の Koza・Kozagawa 地域 ALS 調査結果⁴⁾とほぼ同様であり、国内外の他地域と比較すると高値と考えられた⁹⁾。和歌山県南部地域における ALS 発症率は、1960 年代の報告と比較すると減少傾向とも考えられるが、地域を限定すると 1965 年の報告値とほぼ同様の値であった。これより、同地域では現在も高い発症率が継続していると考えられた。

Guam 島や紀伊半島 H 地区の多発地 ALS の臨床的特徴として、パーキンソン症状と認知症の合併する Parkinson-dementia complex (PDC)、あるいは ALS/PDC が挙げられる^{5,7)}。家系内に ALS 症例と PDC、あるいは認知症を呈する症例が認められることもある。Kozagawa 町・Kusimoto 町でも 1990 年代の調査と 2000 年以降の調査で PDC の家系が 3 家系、家族歴はないが ALS/PDC が 1 症例認められた。多発地の臨床的特徴である ALS/PDC や家系内に PDC や認知症を有する ALS 例が本地域でも再確認された。ただし、今回の新規 ALS 発症例では、現時点で家族歴はなく、パーキンソン症状や認知症状を認めなかったことから、PDC の頻度は他の多発地^{5,7)}ほどには高くないと考えられた。本地域の ALS 症例が Guam 島や H 地区のそれと同一の特徴を有するか今後さらに経過を追跡する必要がある。

発症者の年代別の地理的分布は、ほぼ均一と考えられた。山間部、Kozagawa 沿いの地域、および海岸沿いの地域ともに発症が認められた。H 地区に比較すると、Koza・Kusimoto 地域ではより広い範囲に散在性に分布していることが明らかになった。2000 年以降、Oosima 地区からも発症者がみられていることは、何らかの環境要因の変化(水源など)を反映するのかもしれない。

次に、Kozagawa 町では住民の血清 Ca の低値が特徴であり、また和歌山県内の ALS 患者でも血清 Ca と I-PTH の低値を認め、本研究班で報告し

た⁸⁾。多発地住民の中から新たに発症した例において、発症前の血液検査で血清 Ca 低値、I-PTH 低値を呈していたことは注目に値する。Ca など金属元素代謝異常が発症の関連要因として作用する可能性が推察され、今後さらに検討する必要がある。

E. 結論

本研究で、紀伊半島南部でALSの多発が続いていることが確認された。また、多発地に特徴的なALS/PDCや、家系内にPDCや認知症を有するALS例が当地域でも認められた。多発地住民を対象とした調査研究に参加した住民からの新たな発症があったことから、今後さらに追跡調査を行い、症例の集積と、環境要因、生活要因などを含めた発症関連要因の検索を継続する必要があると考えた。

文献

- 1) Kimura K. Studies of amyotrophic lateral sclerosis in the Kozagawa district in the Kii Peninsula. *Jpn Wakayama Med J.* 1965; 9: 177-192
- 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) Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii Peninsula of Japan: clinical and neuropathological study and tau analysis. *Ann Neurol* 2001; 49: 501-511.
- 6) Mandrioli J, P Faglioni, E Merelli, et al: The epidemiology of ALS in Modena, Italy. *Neurology*, 2003; 60: 683-689.
- 7) Oyanagi K, Makifuchi T, Ohtoh T, et al. Amyotrophic lateral sclerosis of Guam: the nature of the neuropathological findings. *Acta Neuropathol* 1994; 88: 405-412.
- 8) 紀平為子、岡本和士、坂本尚正、他。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・食週間調査の3年間のまとめ—厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業特定疾患の疫学に関する研究 平成19年度総括・分担研究報告書 pp. 152-158.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1-1. 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
 - 1-2. T Kihira. Trace Elements and Nervous and Mental Diseases. *JMAJ* 2004; 47:396-401.
 - 1-3. 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.
 - 1-4 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.
 - 1-5. 浜喜和、紀平為子、大川真沙江、他。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.
 - 1-6. Oyanagi K, Kawakami E, Kikuchi-Horie K, et al. 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.
 - 1-7. Okamoto K, Kihira T, Kondo T, et al. Nutritional status and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8: 300-304.
 - 1-8. T Kihira, A Suzuki, T Kubo, et al. 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, et al. The role of exogenous risk factors in amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama Japan. *Amyotrophic Lateral Scler.* 2007; 8:150-6.
 - 1-10. Kihira T, S Yoshida, K Okamoto, et al. Survival rate of patients with amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama Prefecture, Japan, 1966 to 2005. *J Neurol Sci* 2008; 268: 95-101.
- #### 2. 学会発表
- 2-1. Kihira T, Kazushi Okamoto, Seizi Kanno, et al.. 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、神埜聖治、浜喜和、他。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、他。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