

表3 食品別摂取量(g)

	1日当たり粗摂取量			1,000kcal 当たりの摂取量		
	SLE患者 (n=19)	対照 (n=57)		SLE患者 (n=19)	対照 (n=57)	
普通牛乳	76.3±98.5	52.2±72.1	n. s.	43.0±57.4	33.0±45.4	n. s.
鶏肉	25.8±17.1	31.5±19.7	n. s.	14.6±8.3	20.8±11.8	*
豚肉・牛肉	30.0±23.7	32.2±22.7	n. s.	15.8±9.7	20.8±12.8	n. s.
脂の多い魚	13.7±20.3	12.4±10.6	n. s.	6.8±7.6	8.3±8.4	n. s.
脂の少ない魚	19.9±22.5	13.0±14.3	n. s.	10.8±10.1	8.5±9.5	n. s.
たまご	35.1±24.4	34.6±21.6	n. s.	19.8±13.0	22.6±13.8	n. s.
とうふ	55.5±43.2	37.9±35.6	n. s.	29.1±19.8	24.8±23.0	n. s.
納豆	5.1±5.8	9.0±14.9	n. s.	3.3±4.0	5.8±9.8	n. s.
いも	64.2±59.1	37.1±27.9	n. s.	34.4±28.8	24.4±16.7	n. s.
レタス	14.4±13.0	26.4±21.5	*	7.9±6.1	16.6±11.9	**
葉野菜	46.0±40.84	41.1±26.5	n. s.	24.2±22.4	27.2±17.5	n. s.
キャベツ	38.2±39.3	36.6±27.4	n. s.	12.7±10.2	24.2±17.1	n. s.
にんじん	24.1±24.7	16.7±12.0	n. s.	16.0±10.8	11.1±7.7	n. s.
だいこん	29.8±25.8	16.4±17.4	*	20.1±14.6	10.4±9.8	*
根菜	39.8±33.9	39.7±29.6	n. s.	20.1±14.6	25.1±16.7	n. s.
トマト	11.4±9.4	21.4±18.1	*	6.5±5.2	14.6±14.0	**
きのこ	9.6±6.7	10.5±9.2	n. s.	5.4±3.5	6.6±5.5	n. s.
海草	12.0±11.0	10.8±12.2	n. s.	6.9±6.6	7.0±7.6	n. s.
洋菓子	31.5±34.6	23.9±22.5	n. s.	16.8±15.6	15.0±13.2	n. s.
和菓子	9.5±9.0	5.2±6.6	*	5.5±4.7	3.4±4.2	n. s.
せんべい	8.9±11.7	3.6±5.0	*	6.0±10.0	2.2±3.0	*
アイス	17.4±18.5	16.3±19.8	n. s.	9.6±10.5	11.2±14.0	n. s.
柑橘類	30.4±44.8	14.4±20.1	n. s.	19.6±36.5	9.3±12.8	n. s.
マヨネーズ	5.1±4.0	6.1±5.2	n. s.	2.9±2.0	3.4±3.1	n. s.
パン	46.5±33.2	30.0±25.3	*	26.7±16.9	20.0±15.7	n. s.
うどん	27.6±29.5	19.7±21.6	n. s.	16.6±18.7	13.7±14.9	n. s.
緑茶	327.6±225.1	201.5±211.1	*	192.7±141.9	130.5±150.3	n. s.
紅茶	89.6±134.8	146.8±200.5	n. s.	60.4±98.8	101.9±147.9	n. s.
コーヒー	107.4±151.3	90.3±127.4	n. s.	67.9±101.4	61.6±93.7	n. s.
果汁	49.5±69.6	36.3±49.4	n. s.	27.0±39.2	24.7±35.3	n. s.
めし	280.5±81.9	260.5±114.5	n. s.	167.8±56.3	174.3±71.0	n. s.
みそ汁	138.6±82.2	113.6±102.7	n. s.	79.8±47.9	75.1±65.0	n. s.
ビール	50.6±217.7	48.5±92.9	n. s.	30.4±130.7	31.3±60.5	n. s.
焼酎	5.1±18.0	13.1±38.8	n. s.	2.9±9.7	8.0±21.6	n. s.
ワイン	0	3.2±9.3	*	0	2.3±7.2	*
スープ	75.0±59.3	60.5±56.3	n. s.	15.0±26.5	40.8±26.6	n. s.
しょうゆ	1.3±0.4	1.4±0.4	n. s.	0.8±0.2	0.9±0.3	n. s.
調理食塩	3.0±1.3	2.8±1.0	n. s.	1.7±0.4	1.9±0.6	n. s.
調理油	15.2±7.9	14.7±5.2	n. s.	8.3±2.6	9.7±2.7	*
調理砂糖	2.4±1.3	2.1±1.0	n. s.	1.3±0.5	1.4±0.8	n. s.

平均±標準偏差 n. s. : not significant * : p<0.05 ** : p<0.01

循環器リスク、抗酸化物質、LRRK2多型、 ビタミンB類摂取、メタル摂取及び乳製品摂取と パーキンソン病リスクとの関連

三宅 吉博、田中 景子（福岡大学医学部・公衆衛生学）
福島 若葉、廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学）
佐々木 敏（東京大学大学院医学系研究科・社会予防疫学）
清原 千香子（九州大学大学院医学研究院・予防医学）
坪井 義夫、山田 達夫（福岡大学医学部・神経内科学）
三木 隆己（大阪市立大学大学院医学研究科・老年内科学）
福山 秀直（京都大学大学院医学研究科・附属高次脳機能総合研究センター）
吉良 潤一、栄 信孝、河村 信利（九州大学大学院医学研究院・神経内科学）
谷脇 考恭（久留米大学医学部・内科学講座）
紀平 為子（和歌山県立医科大学・神経内科）
大江田 知子（国立病院機構宇多野病院・神経内科）
藤井 直樹（国立病院機構大牟田病院・神経内科）
藤村 晴俊（国立病院機構刀根山病院・神経内科）
杉山 博（国立病院機構京都病院・神経内科）
斎田 恭子（京都市立病院・神経内科）
永井 正規（埼玉医科大学・公衆衛生学）

研究要旨

パーキンソン病のリスク要因及び予防要因解明のため、症例対照研究を実施した。

症例群は、UK Parkinson's Disease Society Brain Bankのパーキンソン病診断基準（Step 1、Step 2）を満たすと神経内科医が診断した患者で、11協力施設に通院中もしくは入院中であり、診断後6年以下の者249名とした。対照群は、福岡大学病院、大阪市立大学医学部附属病院、宇多野病院に入院中もしくは通院中の患者で、パーキンソン病と診断されておらず、パーキンソン病のリスク要因と関連がないと考えられる疾患（感染症、骨折、外傷、白内障等）で受療している者368名とした。遺伝子解析では症例群229名、対照群358名を対象とした。

高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、ビタミンE、βカロテン、ビタミンB6、鉄、マグネシウム、亜鉛摂取は有意にパーキンソン病のリスク低下と関連を認めた。LRRK2 Gly2385Argはパーキンソン病と有意な関連を認めた。喫煙との相互作用も認められた。

A. 研究目的

これまで海外で実施された疫学研究では、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症といった循環器系リスク要因とパーキンソン

病リスクとの間の関連で、一致した結果は得られていない。

酸化ストレスがパーキンソン病発症に関与していると考えられており、抗酸化ビタ

ミン類が細胞レベルで酸化による損傷を防御すると期待される。食事による抗酸化物質摂取とパーキンソン病リスクとの関連に関する疫学研究は少なく、ビタミンE摂取が予防的であるとの報告がある。

LRRK2 遺伝子は家族性パーキンソン病の原因遺伝子の一つとして見いだされた。*LRRK2* Gly2385Arg (rs34778348)は日本人と中国人でのみ報告された SNP であり、パーキンソン病と有意な関連が報告されている。

ビタミンB類は血中のホモシステイン濃度を下げること、パーキンソン病に予防的であるかもしれない。ビタミンB類摂取とパーキンソン病の疫学研究は少ない。

パーキンソン病の患者の黒質では亜鉛と鉄の濃度が上昇し、銅は低い。特に、鉄の上昇は酸化ストレスに影響し、ドパミン系細胞の減少とレビー小体形成に関与している可能性がある。これまで鉄摂取とパーキンソン病リスクとの関連は米国の4つの疫学研究で報告されている。

米国の3つのコホート研究で乳製品摂取とパーキンソン病との有意な正の関連が報告されている。

今回我々は、多施設病院ベースの症例対照研究により、上記要因とパーキンソン病リスクとの関連について解析した。

B. 研究方法

(対象者)

症例群候補者は UK Parkinson's Disease Society Brain Bank のパーキンソン病診断基準 (Step 1, Step 2) を満たすと神経内科医が診断した発症後6年以下の患者である。福岡大学医学部、大阪市立大学大学院医学研究科、国立病院機構宇多野病院、京都大学大学院医学研究科、京都市立病院、九州大学大学院医学研究科、久留米大学医学部、国立病院機構大牟田病院、国立病院機構刀根山病院、国立病院機構南京都病院、和歌山県立医科大学の11施設でリクルートした。候補者のうち、250名が研究に協力し、48名が辞退した (参加率: 84%)。

対照群は福岡大学病院、大阪市立大学医学部附属病院または国立病院機構宇多野病院に入院中もしくは通院中の患者で、神経変性疾患と診断されておらず、パーキン

ソン病のリスク要因と関連がないと考えられる疾患 (感染症、骨折、外傷、白内障等) で受療している者を候補とした。症例群とのマッチングは行わなかった。372名が研究に協力し、156名が辞退した (参加率: 70%)。

遺伝子検体については、症例群240名、対照群371名より同意を得て提供を受けた。

本研究で解析対象の要因に欠損或いは非論理的回答のある対象者を除いた。最終的に、症例群249名、対照群368名で解析を行った。*LRRK2* Gly2385Arg との関連に関する解析では、特発性パーキンソン病リスクとの関連を評価するため、パーキンソン病の家族歴のある症例群11名及び対照群12名を除外し、症例群229名、対照群358名を解析対象とした。

各施設の倫理審査の承認を受けた。

(調査項目)

A) 生活習慣、生活環境、既往歴等に関する情報は、パーキンソン病のリスク要因の系統的レビューに基づき、本研究用に開発した質問調査票を使用した。自記式食事歴法質問調査票を用いて、過去1ヶ月の食事について情報を得た。

(統計解析)

循環器系リスク要因との関連に関する解析では、性別、年齢、居住地域、教育歴、pack-years of smoking、余暇の運動、body mass index、総エネルギー摂取、食事のグリセミックインデックス、コレステロール摂取、ビタミンE摂取、コーヒー摂取、アルコール摂取を補正した。

抗酸化物質摂取との関連に関する解析では、性別、年齢、居住地域、教育歴、pack-years of smoking、body mass index、総エネルギー摂取を補正したコレステロール摂取、コーヒー摂取、アルコール摂取及び総乳製品摂取、食事のグリセミックインデックスを補正した。

LRRK2 Gly2385Arg との関連に関する解析では、性別、年齢、居住地域、喫煙歴を補正した。

ビタミンB類摂取との関連に関する解析では、性別、年齢、居住地域、教育歴、pack-years of smoking、body mass index、総

エネルギー摂取を補正したコレステロール摂取、ビタミンE摂取、ビタミンC摂取、βカロテン摂取、カフェイン摂取、アルコール摂取及び鉄摂取、食事のグリセミックインデックスを補正し、さらに4つのビタミンB類で相互に補正した。

メタル摂取との関連に関する解析では、性別、年齢、居住地、教育歴、pack-years of smoking、body mass index、総エネルギー摂取を補正したコレステロール摂取、ビタミンE摂取、ビタミンB6摂取、βカロテン摂取、カフェイン摂取及びアルコール摂取、食事のグリセミックインデックスを補正し、さらに鉄、マグネシウム、亜鉛、銅で相互に補正した。

総乳製品摂取との関連に関する解析では、性別、年齢、居住地、教育歴、pack-years of smoking、body mass index、総エネルギー摂取を補正したコレステロール摂取、ビタミンE摂取、ビタミンB6摂取、βカロテン摂取、カフェイン摂取、アルコール摂取及び鉄摂取、食事のグリセミックインデックスを補正した。

C. 研究結果

表1に循環器系リスク要因との関連を示す。高血圧、高コレステロール血症、糖尿病とも有意な負の関連を認めた。

表2に抗酸化ビタミン類摂取とパーキンソン病リスクとの関連について示す。ビタミンEとβカロテン摂取が多いほど、有意にパーキンソン病のリスク低下と関連を認めた。ビタミンC、αカロテン、クリプトキサンチン摂取とは関連がなかった。

表3に野菜、果物摂取とパーキンソン病リスクとの関連を示す。緑黄色野菜、その他の野菜、総果物摂取いずれも関連がなかった。

表4に *LRRK2 Gly2385Arg* とパーキンソン病リスクとの関連を示す。GG 遺伝子型に比較して、GA 遺伝子型では約2倍リスクが高まった。

表5に喫煙と *LRRK2 Gly2385Arg* との交互作用を示す。喫煙歴有りて GG 遺伝子型をもつものを基準として、喫煙歴がなく GA 遺伝子型を持つ人では、5.8倍リスク上昇と関連を認めた。加法の交互作用は統計学的に有意であった。

表6にビタミンB類摂取との関連を示す。ビタミンB6のみ統計学的に有意な負の関連を認めた。

表7にメタル摂取との関連を示す。鉄、マグネシウム、亜鉛摂取との間に有意な負の関連を認めた。銅及びマンガン摂取とは関連がなかった。

表8に乳製品、カルシウム、ビタミンD摂取との関連を示す。いずれの要因とも関連を認めなかった。

D. 考察

高血圧、高コレステロール血症、糖尿病とも有意な負の関連を認めた。パーキンソン病の初期症状である *Autonomic failure* による因果の逆の関連なのかもしれない。

ビタミンE、βカロテン摂取は有意に予防的であるかもしれない。ビタミンC、アルファカロテン、クリプトキサンチン、野菜、果物摂取とは関連がなかった。

パーキンソン病のリスク要因として、*LRRK2 Gly2385Arg* を確認した。この変異は中国人と日本人でのみ存在し、過去の研究結果と一致している。今回、喫煙との *additive interaction* を新規に見いだした。この変異のある人には、ニコチンが発症を抑える効果があるのかもしれない。

ビタミンB6のみ有意な負の関連を認めた。血中のホモシステインに対する影響かもしれないし、ビタミンB6自体の抗酸化作用によるのかもしれない。

The Health Professionals Follow-up Study と *The Nurses' Health Study* の *pooled analysis* では鉄摂取とパーキンソン病との間に正の関連を認め、本研究結果と一致しなかった。本研究ではマグネシウム、亜鉛摂取とも負の関連を認めた。

日本人は米国人より乳製品の摂取量が少ないため、関連が認められなかったのかもしれない。

本研究の長所として、症例群で厳格な診断基準を採用したため、症例群の誤分類は考えにくい。短所として、曝露の情報は質問調査票から得た。そのため、曝露データが不正確である可能性があり、その結果、曝露の誤分類が生じている可能性がある。しかしながら、曝露の誤分類は非差異であり、過小評価とな

る。

今回の研究では、inclusion criteria を発症後 6 年以下の症例としたため、症例群には、incidence case と prevalent case の両方が含まれる。しかしながら、発症後 3 年未満の症例に限定した感度分析と全体の解析結果で矛盾がなかった。症例群は 11 施設でリクルートしたが、対照群はそのうちの 3 施設のみからリクルートした。このため、対照群は症例群が生じた集団を代表していない。しかしながら、その 3 施設のみ感度分析結果は全体の解析結果とほぼ同じであった。

E. 結論

高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、ビタミン E、β カロテン、ビタミン B6、鉄、マグネシウム、亜鉛摂取は有意にパーキンソン病のリスク低下と関連を認めた。LRRK2 Gly2385Arg はパーキンソン病と有意な関連を認めた。喫煙との交互作用も認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M, Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Case-control study of risk of Parkinson's disease in relation to hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in Japan. *J Neurol Sci.* 2010; 293: 82-86.
2. Miyake Y, Tsuboi Y, Koyanagi M, Fujimoto T, Shirasawa S, Kiyohara C, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M, Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. LRRK2 Gly2385Arg polymorphism, cigarette smoking, and risk of sporadic Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *J Neurol Sci.* 2010; 297: 15-18.
3. Miyake Y, Fukushima W, Tanaka K, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda

T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M, Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Dietary intake of antioxidant vitamins and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Eur J Neurol.* 2011; 18: 106-113.

4. Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M, the Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Dietary intake of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and riboflavin and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Br J Nutr.* 2010; 104: 757-764.
5. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M, Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Lack of association of dairy food, calcium, and vitamin D intake with the risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Parkinsonism Relat Disord.* in press.

2. 学会発表

三宅吉博、田中景子、福島若葉、佐々木敏、清原千香子、廣田良夫、永井正規、福岡・近畿パーキンソン研究グループ、メタル摂取とパーキンソンリスクとの関連、第 21 回日本疫学会、札幌、2011

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

TABLE 1

Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for Parkinson's disease according to selected vascular risk factors.

Factor	n (%)		Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) ^a
	Cases (N = 249)	Controls (N = 368)		
Hypertension				
No	190 (76.3)	225 (61.1)	1.00	1.00
Yes	59 (23.7)	143 (38.9)	0.49 (0.34- 0.70)	0.43 (0.29- 0.64)
Hypercholesterolemia				
No	225 (90.4)	307 (83.4)	1.00	1.00
Yes	24 (9.6)	61 (16.6)	0.54 (0.32- 0.88)	0.58 (0.33- 0.97)
Diabetes mellitus				
No	239 (96.0)	329 (89.4)	1.00	1.00
Yes	10 (4.0)	39 (10.6)	0.35 (0.16- 0.69)	0.38 (0.17- 0.79)

^a Adjusted for sex, age, region of residence, pack-years of smoking, years of education, leisure-time exercise, body mass index, dietary intake of energy, cholesterol, vitamin E, alcohol, and coffee and the dietary glycaemic index.

Table 2 Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for Parkinson's disease by quartiles of intake of antioxidant vitamins

Variable	Quartile				P for trend
	1 (lowest)	2	3	4 (highest)	
Vitamin C					
Intake (mg/day) ^a	< 84.7	84.7- < 109.6	109.6- < 147.7	= 147.7	
No. cases/controls	60/92	52/92	64/92	73/92	
Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	0.71 (0.43- 1.19)	0.82 (0.49- 1.37)	0.92 (0.54- 1.55)	0.95
Vitamin E					
Intake (mg/day) ^a	< 7.19	7.19- < 8.44	8.44- < 9.759	= 9.759	
No. cases/controls	73/92	55/92	54/92	67/92	
Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	0.49 (0.29- 0.81)	0.41 (0.24- 0.71)	0.45 (0.25- 0.79)	0.009
α-Carotene					
Intake (μ g/day) ^a	< 137.5	137.5- < 262.6	262.6- < 504.3	= 504.3	
No. cases/controls	68/92	60/92	66/92	55/92	
Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	0.71 (0.43- 1.15)	0.69 (0.42- 1.13)	0.61 (0.36- 1.02)	0.08
β-Carotene					
Intake (μ g/day) ^a	< 1836.1	1836.1- < 2906.4	2906.4- < 4080.9	= 4080.9	
No. cases/controls	61/92	73/92	61/92	54/92	
Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	0.80 (0.48- 1.31)	0.64 (0.38- 1.08)	0.56 (0.33- 0.97)	0.03
Cryptoxanthin					
Intake (μ g/day) ^a	< 115.0	115.0- < 242.0	242.0- < 429.0	= 429.0	
No. cases/controls	63/92	42/92	50/92	94/92	

Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	0.52 (0.30- 0.87)	0.60 (0.35- 1.003)	1.16 (0.71- 1.89)	0.30
---------------------------------------	------	-------------------	--------------------	-------------------	------

^aQuartiles were based on intake adjusted for energy intake using the residual method.

^bAdjusted for sex, age, region of residence, pack-years of smoking, years of education, body mass index and dietary intake of cholesterol, alcohol, total dairy products, and coffee and the dietary glyceemic index.

Table 3 Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for Parkinson's disease by quartiles of intake of vegetables and fruit

Variable	Quartile				P for trend
	1 (lowest)	2	3	4 (highest)	
Total vegetables					
Intake (g/day) ^a	< 175.5	175.5- < 246.6	246.6- < 346.2	= 346.2	
No. cases/controls	62/92	70/92	61/92	56/92	
Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	0.81 (0.49-1.32)	0.70 (0.42-1.16)	0.69 (0.40-1.16)	0.14
Green and yellow vegetables					
Intake (g/day) ^a	< 61.1	61.1- < 92.9	92.9- < 131.7	= 131.7	
No. cases/controls	71/92	58/92	54/92	66/92	
Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	0.64 (0.39-1.03)	0.56 (0.34-0.93)	0.66 (0.40-1.08)	0.10
Other vegetables					
Intake (g/day) ^a	< 101.1	101.1- < 148.05	148.05- < 210.9	= 210.9	
No. cases/controls	57/92	75/92	64/92	53/92	
Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	1.10 (0.68-1.79)	0.90 (0.54-1.49)	0.78 (0.46-1.33)	0.25
Total fruit					
Intake (g/day) ^a	< 86.8	86.8- < 138.2	138.2- < 225.7	= 225.7	
No. cases/controls	56/92	56/92	69/92	68/92	
Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	0.94 (0.57-1.57)	0.98 (0.59-1.64)	0.97 (0.57-1.65)	0.96

^aQuartiles were based on intake adjusted for energy intake using the residual method.

^bAdjusted for sex, age, region of residence, pack-years of smoking, years of education, body mass index and dietary intake of cholesterol, alcohol, total dairy products, and coffee and the dietary glycemic index.

Table 4Association of *LRRK2* Gly2385Arg polymorphism with the risk of Parkinson's disease in Japanese

Genotype	Cases <i>n</i> (%)	Controls <i>n</i> (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) ^a
	(<i>N</i> = 229)	(<i>N</i> = 358)		
GG	199 (86.9)	335 (93.6)	1.00	1.00
GA	30 (13.1)	23 (6.4)	2.20 (1.24- 3.89)	2.06 (1.15- 3.69)

^a Adjusted for sex, age, region of residence, and smoking.**Table 5**Interaction between *LRRK2* Gly2385Arg polymorphism and smoking status regarding risk of Parkinson's disease in Japanese

Genotype	Ever smoked			
	No. cases/controls	Adjusted OR (95% CI) ^a	No. cases/controls	Adjusted OR (95% CI) ^a
GG	56/137	1.00	143/198	2.43 (1.50- 3.94)
GA	6/9	1.47 (0.49- 4.39)	24/14	5.76 (2.63- 12.61)

P for multiplicative interaction = 0.47Measures of additive interaction^b

Relative excess risk due to interaction (RERI) = 2.85 (95% CI: -1.44- 7.15)

Attributable proportion due to interaction (AP) = 0.50 (95% CI: 0.05- 0.94)

Synergy index (S) = 2.50 (95% CI: 0.75- 8.36)

^a Adjusted for sex, age, and region of residence.^b Statistically significant with RERI > 0, AP > 0, and S > 1 indicating additive interaction.

Table 6

Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for Parkinson's disease by quartiles of intake of B vitamins.

Variable	Quartile				P for trend
	1 (lowest)	2	3	4 (highest)	
Folate					
Intake ($\mu\text{g}/4184\text{kJ}/\text{day}$)	37- 137	138- 165	166- 204	205- 456	
No. cases/controls	73/92	71/92	59/92	46/92	
Multivariate OR (95% CI) ^a	1.00	1.00 (0.57-1.74)	0.97 (0.50-1.86)	0.93 (0.38-2.31)	0.87
Vitamin B₆					
Intake (mg/4184kJ/day)	0.14- 0.52	0.53- 0.62	0.63- 0.74	0.75- 1.37	
No. cases/controls	77/92	59/92	61/92	52/92	
Multivariate OR (95% CI) ^a	1.00	0.56 (0.33-0.94)	0.69(0.38-1.25)	0.48 (0.23-0.99)	0.10
Vitamin B₁₂					
Intake ($\mu\text{g}/4184\text{kJ}/\text{day}$)	0.3- 2.5	2.6- 3.6	3.7- 5.1	5.2- 19.9	
No. cases/controls	63/92	69/92	46/92	71/92	
Multivariate OR (95% CI) ^a	1.00	1.05 (0.63-1.74)	0.79 (0.45-1.38)	1.29 (0.69-2.44)	0.70
Riboflavin					
Intake (mg/4184kJ/day)	0.13- 0.57	0.58- 0.70	0.71- 0.84	0.85- 1.48	
No. cases/controls	65/92	75/92	55/92	54/92	
Multivariate OR (95% CI) ^a	1.00	0.90 (0.53- 1.54)	0.64 (0.34- 1.20)	0.58 (0.26- 1.28)	0.11

^aAdjusted for sex, age, region of residence, pack-years of smoking, years of education, body mass index and dietary intake of cholesterol, vitamin E, vitamin C, β -carotene, alcohol, iron, and coffee, the dietary glycemic index, and intake of other B vitamins.

Table 7

Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for Parkinson's disease by quartiles of intake of metals

Variable	Quartile				P for trend
	1 (lowest)	2	3	4 (highest)	
Iron					
Intake (mg/day) ^a	< 6.42	6.42- < 7.63	7.63- < 8.73	= 8.73	
No. cases/control subjects	71/92	80/92	51/92	47/92	
Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	0.68 (0.40- 1.17)	0.33 (0.17- 0.63)	0.24 (0.10- 0.57)	0.0003
Magnesium					
Intake (mg/day) ^a	< 234.2	234.2- < 269.8	269.8- < 312.9	= 312.9	
No. cases/control subjects	79/92	69/92	51/92	50/92	
Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	0.65 (0.38- 1.09)	0.41 (0.21- 0.78)	0.33 (0.13- 0.81)	0.007
Zinc					
Intake (µg/day) ^a	< 7.53	7.53- < 8.13	8.13- < 8.90	= 8.90	
No. cases/control subjects	69/92	56/92	63/92	61/92	
Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	0.56 (0.33- 0.94)	0.57 (0.33- 0.99)	0.50 (0.26- 0.95)	0.055
Copper					
Intake (µg/day) ^a	< 1.10	1.10- < 1.208	1.208- < 1.34	= 1.34	
No. cases/control subjects	78/92	60/92	54/92	57/92	
Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	0.73 (0.44- 1.21)	0.59 (0.33- 1.03)	0.72 (0.36- 1.44)	0.24
Manganese					
Intake (mg/day) ^a	< 3.32	3.32- < 4.20	4.20- < 5.45	= 5.45	

No. cases/control subjects	78/92	67/92	62/92	42/92
Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	0.87 (0.53- 1.43)	1.06 (0.60- 1.87)	0.92 (0.45- 1.87)

^a Quartiles were based on intake adjusted for energy intake using the residual method.

^b Adjusted for sex, age, region of residence, pack-years of smoking, years of education, body mass index and dietary factors including cholesterol, dietary glyceemic index, vitamin E, β-carotene, vitamin B₆, caffeine, alcohol, and iron, magnesium, zinc, and copper.

Table 8
Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for Parkinson's disease by quartiles of intake of dairy products, calcium and vitamin D.

Variable	Quartile				P for trend
	1 (lowest)	2	3	4 (highest)	
Total dairy products					
Intake (g/day) ^a	< 58.7	58.7- < 132.5	132.5- < 208.4	= 208.4	
No. cases/control subjects	57/92	59/92	69/92	64/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	1.04 (0.65- 1.65)	1.21 (0.77- 1.91)	1.12 (0.71- 1.78)	0.50
Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	1.01 (0.61- 1.67)	1.07 (0.64- 1.77)	0.85 (0.50- 1.45)	0.62
Milk					
Intake (g/day) ^a	< 18.2	18.2- < 68.5	68.5- < 149.3	= 149.3	
No. cases/control subjects	65/92	57/92	48/92	79/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	0.88 (0.55- 1.39)	0.74 (0.46- 1.18)	1.22 (0.79- 1.89)	0.48
Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	0.80 (0.48- 1.33)	0.62 (0.36- 1.04)	0.96 (0.59- 1.58)	0.75
Yogurt					
Intake (g/day) ^a	< 2.57	2.57- < 11.5	11.5- < 72.6	= 72.6	
No. cases/control subjects	66/92	50/92	70/92	63/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	0.76 (0.47- 1.21)	1.06 (0.68- 1.65)	0.96 (0.61- 1.50)	0.81
Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	0.70 (0.42- 1.16)	1.05 (0.63- 1.75)	0.79 (0.47- 1.31)	0.63
Cheese					
Intake (g/day) ^a	< 0.226	0.226- < 1.44	1.44- < 3.91	= 3.91	

No. cases/control subjects	65/92	72/92	48/92	64/92
Crude OR (95% CI)	1.00	1.11 (0.71- 1.73)	0.74 (0.46- 1.18)	0.99 (0.63- 1.55)
Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	1.26 (0.77- 2.05)	0.82 (0.49- 1.39)	0.99 (0.61- 1.62)
Ice cream				
Intake (g/day) ^a	< 2.01	2.01- < 8.65	8.65- < 18.13	= 18.13
No. cases/control subjects	68/92	67/92	50/92	64/92
Crude OR (95% CI)	1.00	0.99 (0.63- 1.54)	0.74 (0.46- 1.17)	0.94 (0.60- 1.47)
Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	0.98 (0.61- 1.59)	0.72 (0.43- 1.20)	0.85 (0.51- 1.40)
Calcium				
Intake (mg/day) ^a	< 421.6	421.6- < 539.8	539.8- < 669.2	= 669.2
No. cases/control subjects	61/92	59/92	70/92	59/92
Crude OR (95% CI)	1.00	0.97 (0.61- 1.53)	1.15 (0.73- 1.80)	0.97 (0.61- 1.53)
Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	0.77 (0.46- 1.29)	0.87 (0.50- 1.49)	0.69 (0.37- 1.30)
Vitamin D				
Intake (µg/day) ^a	< 7.129	7.129- < 9.30	9.30- < 12.82	= 12.82
No. cases/control subjects	66/92	47/92	69/92	67/92
Crude OR (95% CI)	1.00	0.71 (0.44- 1.14)	1.05 (0.67- 1.63)	1.02 (0.65- 1.59)
Multivariate OR (95% CI) ^b	1.00	0.65 (0.38- 1.09)	0.83 (0.50- 1.37)	0.82 (0.46- 1.47)

^a Quartiles were based on intake adjusted for energy intake using the residual method.

^b Adjusted for sex, age, region of residence, pack-years of smoking, years of education, body mass index and dietary factors including cholesterol, dietary glyceemic index, vitamin E, β-carotene, vitamin B₆, caffeine, iron, and alcohol.

カフェイン摂取、職業および職業曝露とパーキンソン病リスクとの関連

田中 景子、三宅 吉博（福岡大学医学部・公衆衛生学）
福島 若葉、廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学）
佐々木 敏（東京大学大学院医学系研究科・社会予防疫学）
清原 千香子（九州大学大学院医学研究院・予防医学）
坪井 義夫、山田 達夫（福岡大学医学部・神経内科学）
三木 隆己（大阪市立大学大学院医学研究科・老年内科学）
福山 秀直（京都大学大学院医学研究科・附属高次脳機能総合研究センター）
吉良 潤一、栄 信孝、河村 信利（九州大学大学院医学研究院・神経内科学）
谷脇 考恭（久留米大学医学部・内科学講座）
紀平 為子（和歌山県立医科大学・神経内科）
大江田 知子（国立病院機構宇多野病院・神経内科）
藤井 直樹（国立病院機構大牟田病院・神経内科）
藤村 晴俊（国立病院機構刀根山病院・神経内科）
杉山 博（国立病院機構南京都病院・神経内科）
斎田 恭子（京都市立病院・神経内科）
永井 正規（埼玉医科大学・公衆衛生学）

研究要旨

コーヒーやカフェイン摂取はパーキンソン病に予防的であるというエビデンスが欧米諸国において蓄積されている。しかしながら、アジア人におけるカフェイン摂取とパーキンソン病リスクとの関連についての報告は少ない。また、職業や職業曝露とパーキンソン病のリスクとの関連に関するエビデンスは一致していない。今回、症例対照研究により日本人におけるカフェイン摂取、職業及び職業曝露とパーキンソン病リスクとの関連を調べた。UK Parkinson's Disease Society Brain Bank のパーキンソン病診断基準（Step 1、Step 2）を満たす発症後 6 年以内の症例群 249 名と対照群として神経変性疾患を有さない 369 名の外来及び入院患者を研究対象者とした。各種情報は質問調査票により得た。コーヒー、紅茶、緑茶及び中国茶の摂取は有意にパーキンソン病のリスクを低下させていた。さらに、カフェイン摂取とパーキンソン病リスクとの間には有意な負の量-反応関係を認めた。一方、職業及び職業曝露とパーキンソン病のリスクとの間には統計学的に有意な関連は認めなかった。日本人においても、カフェイン摂取は、パーキンソン病発症に予防的であるのかもしれない。また、職業や職業曝露とパーキンソン病リスクとの関連について結論づけるためには、さらなる研究が必要である。

A. 研究目的

パーキンソン病発症の原因は未だあまりわかっていない。遺伝的要因も重要であるが、生活習慣に関連した環境要因も、重要

な役割を演じていそうである。コーヒーやカフェイン摂取とパーキンソン病との関連を研究した多くの症例対照研究では、カフェイン摂取はパーキンソン病に予防的であ

ることを示している。Hernanらのメタアナライシスによると、コーヒー摂取者では、非コーヒー摂取者に比較して、パーキンソン病のリスクが約30%減少することが報告されている。しかしながら、コーヒー摂取とパーキンソン病との関連を報告した研究の大部分は西欧諸国で実施されており、日本人を始めとしたアジア人における報告は少ない。アジア人におけるエビデンスの蓄積が必要である。さらに、コーヒー以外のカフェイン含有飲料（紅茶や緑茶等）についてのエビデンスは、洋の東西を問わず、非常に少ない。

一方、職業とパーキンソン病リスクとの関連に関する疫学研究結果は一致していない。いくつかの研究では、教育職、医療従事者、農業、殺虫剤曝露、重金属曝露、有機溶媒曝露でリスクが上がることを示しているが、関連がないと報告した研究も多い。

今回我々は、多施設病院ベースの症例対照研究により、コーヒー、コーヒー以外のカフェイン含有飲料、及びカフェイン摂取とパーキンソン病リスクとの関連、ならびに職業及び職業曝露とパーキンソン病リスクとの関連について解析した。

B. 研究方法

(対象者)

症例群候補者はUK Parkinson's Disease Society Brain Bankのパーキンソン病診断基準(Step 1, Step 2)を満たすと神経内科医が診断した発症後6年以下の患者である。福岡大学医学部、大阪市立大学大学院医学研究科、国立病院機構宇多野病院、京都大学大学院医学研究科、京都市立病院、九州大学大学院医学研究科、久留米大学医学部、国立病院機構大牟田病院、国立病院機構刀根山病院、国立病院機構南京都病院、和歌山県立医科大学の11施設でリクルートした。候補者のうち、250名が研究に協力し、48名が辞退した(参加率:84%)。

対照群は福岡大学病院、大阪市立大学医学部附属病院または国立病院機構宇多野病院に入院中もしくは通院中の患者で、神経変性疾患或いは悪性疾患と診断されおらず、パーキンソン病のリスク要因と関

連がないと考えられる疾患(感染症、骨折、外傷、白内障等)で受療している者を候補とした。症例群とのマッチングは行わなかった。372名が研究に協力し、156名が辞退した(参加率:70%)。

本研究で解析対象の要因に欠損或いは非論理的回答のある対象者を除いた。最終的に、症例群249名、対照群369名(カフェイン摂取との関連についての解析では368名)で解析を行った。

各施設の倫理審査の承認を受けた。

(調査項目)

A)生活習慣、生活環境、既往歴等に関する情報は、パーキンソン病のリスク要因の系統的レビューに基づき、本研究用に開発した質問調査票を使用した。自記式食事歴法質問調査票を用いて、過去1ヶ月の食事について情報を得た。

(統計解析)

カフェイン摂取との関連についての解析では、性別、年齢、居住地域、教育歴、pack-years、body mass index、グリセミックインデックス、コレステロール、ビタミンE、βカロテン、ビタミンB₆、アルコール及び鉄の摂取を補正した。

職業及び職業曝露との関連に関する解析では、性別、年齢、居住地域、教育歴、pack-yearsを補正した。職業の分類には、「労働省編職業分類表 平成11年版」を使用した。職業曝露は、1週間あたり10時間以上、職業的に曝露を受けた場合を、曝露ありと定義した。

SASを用いて、多変量ロジスティック回帰分析で補正オッズ比及び、カフェイン摂取との関連についての解析では、傾向性P値も算出した。

C. 研究結果

表1に基本的特性を示す。症例群と対照群ともに、性別、居住地域、教育歴については、同じような分布を示した。対照群に比較して、症例群では年齢が高かった。また、症例群では、非喫煙者が多かった。

表2にコーヒー、紅茶、緑茶及び中国茶、カフェイン摂取とパーキンソン病リスクと

の関連について示す。コーヒー摂取の最も少ない群に比較して、最も多い群では、パーキンソン病リスクと有意な負の関連を示した。量-反応関係も有意であった。紅茶と緑茶及び中国茶の摂取と、パーキンソン病のリスクとの間にも同様に、摂取の最も少ない群に比較して、最も多い群では、パーキンソン病リスクと有意な負の関連が認められた。紅茶では傾向性P値も統計学的に有意であった。カフェイン摂取とパーキンソン病リスクとの関連についても、統計学的に有意な負の関連を認めた。

表3に、職業とパーキンソン病リスクとの関連を示す。専門的・技術的職業はパーキンソン病リスクと負に関連する傾向が認められた ($P = 0.08$)。また、統計学的に有意ではなかったもの、保安の職業はオッズ比が2.7とリスクを高めていた。

表4に、職業曝露とパーキンソン病リスクとの関連を示す。石もしくは砂への曝露は約2倍リスクを高めたが、統計学的に有意ではなかった。職業曝露とパーキンソン病リスクの間に統計学的に有意な関連を示した物質はなかった。

D. 考察

1. コーヒー、紅茶、緑茶及び中国茶、並びにカフェイン摂取とパーキンソン病リスクとの関連について

今回の我々の結果は、これまで西欧諸国で報告されてきたコーヒーやカフェイン摂取とパーキンソン病リスクとの負の関連の結果と一致していた。また、今回、初めて、緑茶及び中国茶の摂取がパーキンソン病に予防的であることを示した。カフェイン摂取でさらに補正すると、コーヒー摂取、緑茶及び中国茶の摂取とパーキンソン病との負の関連は喪失したことから、これらの飲料の有益な効果の一端はカフェイン摂取、または、カフェイン摂取に関わる何らかの要因が担っていると考えられる。一方、紅茶摂取とパーキンソン病リスクとの関連は、カフェイン摂取の補正によって影響を受けなかった。この結果は、過去の研究結果と一致している。このことから、紅茶の予防的効果は、紅茶に含まれるカフェイン以外の物質によるもので

あるのかもしれない。

2. 職業及び職業曝露とパーキンソン病リスクとの関連について

今回の解析では、統計学的に有意な関連を示した職業や職業曝露物質はなかった。職業とパーキンソン病リスクとの関連について、海外の研究は少なからず存在するものの、対象集団の違いや、使用した職業分類の違いのため、これらの結果と直接比較することは難しい。我々の使用した職業分類では、専門的・技術的職業には、教育の職業、保健医療の職業が含まれる。カナダで実施された症例対照研究では、これらの職業はパーキンソン病のリスクを高めるという報告がある。一方、米国の症例対照研究では、関連がなかった。今回の解析では、対象者数が少ないため、このようなサブカテゴリーでの解析は不可能であった。

今回の解析では、農業及び、殺虫剤、除草剤、防かび剤への曝露はパーキンソン病のリスクとは関連を認めなかった。今回の我々の研究対象地域は、比較的都会で、農業従事者が少なかったことが、関連を検出できなかった原因の一つかもしれない。海外の先行研究では、殺虫剤への曝露は、リスクを高めるという報告がある。日本で使用されている殺虫剤、除草剤、防かび剤は海外のものとは、組成が異なっているのかもしれない。

3. 本研究の長所と欠点

本研究の長所として、症例群で厳格な診断基準を採用したため、症例群の誤分類は考えにくい。短所として、曝露の情報は質問調査票から得た。そのため、曝露データが不正確である可能性があり、その結果、曝露の誤分類が生じている可能性がある。しかしながら、曝露の誤分類は非差異であり、過小評価となる。今回の研究では、inclusion criteriaを発症後6年以下の症例としたため、症例群には、incidence caseとprevalent caseの両方が含まれる。しかしながら、発症後3年未満の症例に限定した解析でも、コーヒーやカフェイン摂取とパーキンソン病リスクとの関連の結果は大きく変わることはなかった。症例群は11施設でリクルートしたが、対照群はそのうちの3施設のみからリクルートした。この

ため、対照群は症例群が生じた集団を代表していない。しかしながら、その3施設のみ
の症例群で解析したところ、コーヒーやカフェイン摂取とパーキンソン病リスクとの関連の結果は変わらなかった。今回の解析では、パーキンソン病の家族歴を考慮することができなかった。

E. 結論

本研究では、西欧人と同様に日本人においても、コーヒーやカフェインの摂取はパーキンソン病発症のリスクを下げることを示した。職業及び職業曝露物質とは関連を認めなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

田中景子、三宅吉博、福島若葉、佐々木敏、清原千香子、廣田良夫、永井正規、福岡・近畿パーキンソン研究グループ、カフェイン摂取とパーキンソンリスクとの関連、第21回日本疫学会、札幌、2011

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表 1. 基本的特性

Variable	n (%) or Mean (SD)	
	Cases, n = 249	Controls, n = 369
Sex (male)	93 (37.4)	141 (38.2)
Age (years)		
<65	65 (26.1)	128 (34.7)
65-69	61 (24.5)	99 (26.8)
=70	123 (49.4)	142 (38.5)
Region of residence		
Kinki	160 (64.3)	215 (58.3)
Fukuoka	89 (35.7)	154 (41.7)
Educational level (years)		
<10	51 (20.5)	78 (21.1)
10-12	122 (49.0)	171 (46.3)
=13	76 (30.5)	120 (32.5)
Pack-years of smoking		
None	185 (74.3)	222 (60.2)
0.1-29.9	37 (14.9)	65 (17.6)
30.0=	27 (10.8)	82 (22.2)
Body mass index	22.3 (3.3)	23.0 (3.4)
Daily intake*		
Total energy (kcal)	2016.1 (630.2)	1995.4 (733.2)
Coffee (g)	119.0 (138.8)	172.7 (207.7)
Black tea (g)	23.8 (95.3)	27.8 (81.5)
Japanese and Chinese teas (g)	507.2 (407.1)	591.8 (453.0)
Caffeine (mg)	287.2 (193.8)	358.7 (224.0)