

Peninsula Of Japan. -Analysis of Cerebrospinal
Fluid Phosphorylated Tau-. The International
Conference on Frontotemporal Dementias.

Indianapolis,USA, 10/6-8

32. Funabe S, Saito Y, Hatsuta H, Sugiyama M,
Murayama S: Olfactory epithelium in Lewy body
disease. 86th Annual Meeting of American
Association of Neuropathologists, June 10-13, 2010
Philadelphia, PA

33. Murayama S, Saito Y, Hatsuta H, Funabe S,
Sugiyama M: Brain Bank for Aging Research
Project, Tokyo, Japan. 2010 International
Conference of Alzheimer disease June 7-13, 2010,
Waikiki

34. Murayama S, Takao M, Akatsu H, Saito Y:
Japanese Brain Bank Network for Neuroscience
Research. 2010 International Congress of
Neuropathology, Salzburg, September 11- 15, 2010.

35. Murayama S, Saito Y, Shimizu J, Akiyama H,
Hasegawa M: Consortium for motor neuron disease
and frontotemporal dementia, Japan. FTD2010,
October 13-15, 2010, Indiana, U.S.A

H.知的所有権の取得状況（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 なし

Ⅱ. 分担研究報告

平成 22 年度 班会議 プログラム

○日程：平成 23 年 1 月 8 日（土）10：00～16：00

○会場：愛知県産業労働センター 10 階 1006

（敬称略）

10：00～10：05

開会挨拶

研究代表者 小久保康昌

10：05～10：30

紀伊 ALS/PDC Historical Review

葛原茂樹

鈴鹿医療科学大学

座長 小久保康昌

10：30～12：00

I シンポジウム 最近の疫学と環境要因に関して

座長 葛原茂樹

1. ALS 多発地における栄養学的特性の解明に関する疫学的研究

岡本和士

愛知県立大学

2. 有病率と飲料水中ミネラルの変遷ー三重県H地区からの報告ー

小久保康昌

三重大学

3. 古座川串本地域の ALS 発症頻度と生活・環境要因に関する検討ー和歌山県K地域からの報告ー

紀平為子

関西医療大学

12：00～13：00

< 昼 食 > 事務連絡

13：00～14：20

Ⅲ iPS 細胞、疾患関連遺伝子

座長 辻 省次

4. 牟婁病からの iPS 細胞の作製

江良沢実

熊本大学

5. 紀伊 ALS/PDC 患者由来 iPS 細胞樹立と運動ニューロンへの分化誘導

広川佳史

三重大学

6. 全ゲノム配列解析の紀伊 ALS/PDC への応用と展望

辻 省次

東京大学

7. 牟婁病の地域集積性に対するミトコンドリア DNA ハプロタイプを用いた研究

後藤雄一

国立精神・神経医療研究センター

14：20～14：35

< コーヒーブレイク >

14：35～15：55

Ⅱ Proteinopathy

座長 村山繁雄

8. 紀伊 ALS/PDC における OPTN 蛋白の神経病理学的検討

森本 悟

東京都健康長寿医療センター

9. 紀伊 ALS/PDC 患者脳に蓄積するタウの解析

長谷川成人

東京都精神医学総合研究所

10. tau oligomer の解析

高島明彦

理化学研究所

11. 牟婁病の神経病理学的検討ータウと TDP43

村山繁雄

東京都健康長寿医療センター

12. 今後の研究の展望

小久保康昌

三重大学

15：55～16：00 閉会挨拶

葛原茂樹

牟婁病の実態の把握と治療指針作成班 研究代表者 小久保康昌
三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻神経感覚医学講座神経病態内科学分野
〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174 TEL：059-231-5107 FAX：059-231-5082

E-mail: kii-project@clin.medic.mie-u.ac.jp

班会議議事録

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
牟婁病の実態の把握と治療指針作成班

平成 22 年度班会議 開催報告

牟婁病の実態の把握と治療指針作成班による平成 22 年度班会議は、平成 23 年 1 月 8 日（土曜日）に、愛知県名古屋市中村区の愛知県産業労働センター10 階会議室にて開催された。

総演題数は、13 題で、参加者数は 28 名であった。8 日午前 10 時から始まった班会議は、活発な討論が行われプログラム通りに進行し、午後 4 時に閉会した。

2011 年 2 月 4 日 研究代表者 小久保康昌 記

牟婁病（紀伊 ALS・パーキンソニズム・認知症候群）の Historical Review

葛原茂樹
鈴鹿医療科学大学

研究要旨：紀伊半島牟婁地方に古くから風土病として存在する ALS について、歴史的にレビューした。最初の記載は江戸時代中期に遡るが、明治の医学書には牟婁地方での ALS 多発が報告されており、第二次大戦後の木村・八瀬らの大規模疫学調査により多発が証明された。1980 年代に ALS 多発の終焉が報告されたが、1990 年代に著者らのその持続発生を確認し、パーキンソン・認知症複合（PDC）の存在も確認した。多発の原因については、環境因・遺伝子解析でも明らかになっていない。近年、純粋 ALS の激減、PDC など認知症を伴う病型の激増が確認され、その原因究明が進行中である。

A. 研究目的

紀伊 ALS 研究の歴史をレビューする。

B. 研究方法

過去の文献検索による。

（倫理面への配慮）

文献検索ではあるので、特に問題になるものはなかった。

C. 研究結果

1. 地理的背景と研究前史

熊野灘に面する紀伊半島の南岸一帯は、江戸時代までは紀伊国の牟婁とよばれていた。明治の廃藩置県により東半分は北牟婁郡と南牟婁郡として三重県に編入され、西半分は和歌山県の東牟婁郡と西牟婁郡になり今日に至っている（図 1）。この地域には、「古座の足萎え病」と呼ばれた風土病の伝承があり、文字として残っている最初の記載は、八瀬によれば江戸中期（元禄二年発行）の因果・因縁譚、奇談を集めた「本朝故事因縁集」の第 92 話「紀州古座庄不孝人」とされる。また、明治末にはわが国の神経学の創始者である三浦謹之助によって、紀伊から伊勢にかけての紀伊半島南岸に ALS が多発することが指摘され、その後も牟婁地域の医療施設から ALS 多発が報告された。

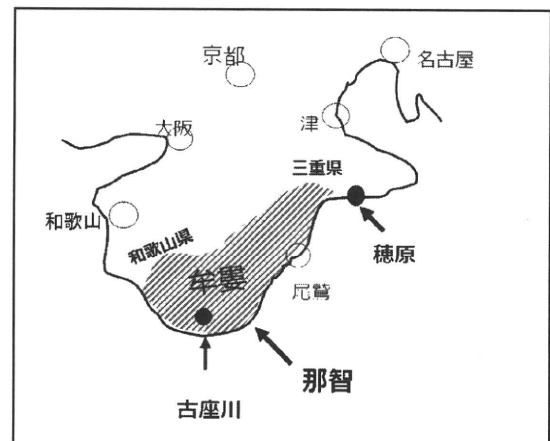


図 1 紀伊半島と牟婁地方（斜線）

2. 木村・八瀬らによる大規模疫学研究成果

このような医学的観察から得られた推察が、大規模な疫学的調査によって実証されたのは 1960 年代で、当時の和歌山県立医科大学精神科教授の木村潔と講師として研究を担った八瀬善郎の貢献によるものである。彼らは牟婁の風土病である「古座の足萎え病」が筋萎縮性側索硬化症（ALS）であることを明らかにしただけでなく、牟婁地方の広範な疫学調査によって、和歌山県の古座川と三重県の穂原の 2 地区にグアム島と並ぶ ALS 高集積地があることを発見した。その後の研究によって、紀伊半島集積地の ALS は神経病理学的には通常の ALS の病理所見に加えて、中枢神経系にアルツハイマー神経原線維

変化 (NFT: Alzheimer neurofibrillary change [tangle]) が多発するという特徴があり、世界的に ALS 高集積地として知られるグアム ALS と共通した所見を呈することから、紀伊 ALS として区別され、もう一つの ALS 高集積地である西ニューギニアの ALS を含めて、西太平洋高集積地 ALS と総称されるようになった。

3. 多発の原因研究と多発の終息

紀伊半島の高集積地 ALS (紀伊 ALS) 研究は、米国のグアム病研究グループと共同しながら進められ、特に特異な疫学と原因解明に大きな注目が集まり、遺伝、感染、食物、水質などの環境因について、多くの成果が発表された。八瀬らは、紀伊半島とグアムの ALS 高集積地では、飲用水中の微量元素異常 (カルシウムとマグネシウムの低値、アルミニウムとマンガンの高値) があることに注目し、カルシウム代謝異常により神経変性が引き起こされるというミネラル仮説を提唱した。また、Spencer らは、グアムで ALS 多発の原因として疑われていたソテツの実に含まれる神経毒 (BMAA) による中毒説を唱えたが、紀伊半島住民が中毒を起こすほどのソテツの実を漢方薬として接種して居るという仮説は、事実に基づいたものではなかった。結局、両仮説とも動物実験で ALS 病変を作成することはできず、ヒトにおいても原因であることを実証できなかった。このように、特定の地域に多発する原因の解明がなされないままに、グアムと紀伊半島の高集積地 ALS の発生が激減していき、1980 年代にはこれらの地域での高頻度発生は終焉したことが相次いで報告された。

4. 著者らによる多発地再発見

1990 年に三重大学に神経内科が新設され、教授として着任した著者は、かつて高集積地であった穂原地区から 1 年間に 3 名の ALS 患者が受診したことを契機に再調査を開始した。その結果、この地区では ALS 多発がなおも持続していること、剖検例では NFT 出現を伴うことを確認した。さらに、この地区では比較的速い経過で進行するパーキンソニズムと認知症を主徴とする症例も多発していることが明らかに

なり、数年間の観察後に得られた剖検例において、著明な前頭側頭葉の萎縮と、老人斑を伴わない中枢神経系での広範な NFT 多発が認められ、グアムのパーキンソン・認知症複合 (PDC: parkinsonism-dementia complex) と同質の疾患であることを確定した。この地区では ALS と PDC は同一患者、同一家系に出現していることから、著者らは、両疾患は臨床病理学的には同じスペクトル上の疾患と考え、同じ原因によって発生している可能性が高いという仮説の元に研究を進めた。

5. 最近の知見

(1) 病理学的所見と脳の病的生化学について

グアム PDC と臨床的・病理学的に同じ特徴を持つ特異な疾患である紀伊 PDC の存在を確認した。肉眼的に前頭葉と側頭葉に先端部優位の著明な萎縮が認められ、病理組織学的には、脳幹の諸核、側頭葉と前頭葉皮質に細胞脱落と多数の NFT 出現が認められた。アミロイド β の集積や老人斑は認められない点は、グアム PDC の特徴と同一であった。この他に、中脳黒質や青斑核の神経細胞脱落と NFT 出現、ALS の所見である錐体路の変性、脊髄前角細胞の脱落とブニナ小体も、臨床的に ALS 症状を合併していたかどうかに関係なくほぼ全例に認められた。紀伊 ALS の神経病理学的所見は PDC と著変なかったが、脊髄の ALS 病変が PDC よりは高度であったのに対して、NFT の出現パターンは同じでも出現量は PDC よりは少なかった。中枢神経系に出現する NFT の生化学的性質は、ウェスタンブロットで 3 リピートタウと 4 リピートタウがほぼ等量出現するアルツハイマー病と同じパターンを示した。

(2) TDP-43

近年、ALS と前頭側頭型認知症の特異的神経封入体として注目されている TDP-43 についても検討した。検討した紀伊 ALS/PDC の全例に、海馬歯状核と脊髄に TDP-43 陽性封入体を認めた。その結果、紀伊 ALS/PDC は、臨床表現型は ALS、認知症、パーキンソニズムを 3 主徴とし、病理学的には運動ニューロンの選択的変性に加えて脳幹と側頭葉・前頭葉の神経変性と NFT および TDP-43 陽性封入体出現を、生化学

学的にはリン酸化タウ蛋白と TDP-43 蛋白が蓄積する combined tauopathy and TDP-43 proteinopathy ということになり、この発症に遺伝素因、環境因、加齢が関わっていると推定される。

(3) 遺伝子解析

穂原地区の発症者では 70%以上に家族歴があること、高集積地外に転出して数 10 年を経ても発症が見られることは、遺伝素因の関与を示唆する。アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、ALS、家族性パーキンソニズムについて、現在までに解明されている遺伝子異常を解析したが、異常は認められなかった。また、グアムの ALS/PDC のリスク遺伝子とされているカルシウム/マグネシウム膜イオンチャネル transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) 遺伝子変異も認められなかった。

(4) 疫学像の変遷

穂原地区の ALS/PDC 患者を、運動ニューロン症状だけの純粋 ALS 患者と、認知症合併例 (PDC, PDC に ALS 続発例、認知症合併 ALS の 3 種類) とに分けて、1950 年から 2004 年までの 55 年間の人口 10 万人当たりの年間発生率 (5 年間平均、1985 年人口に年齢補正) を見ると (図 2)、ALS は激減し、PDC を主体とする認知症合併病型が 1990 年以降に激増しており、1970 年代にグアムで見られたと同じ傾向が、紀伊半島 ALS 多発地域でも起こった明らかになった。

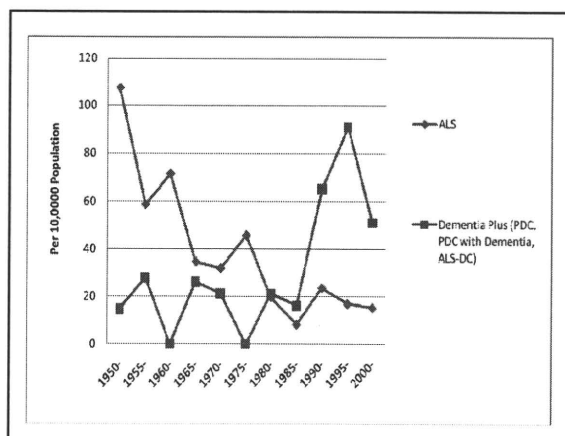


図 2 穂原地区の純粋 ALS (青) と認知症合併病型 (赤: PDC, PDC に ALS 合併、認知症に ALS 合併) の 5 年間平均発生率 (1985 年人口に年齢補正)

5. 西太平洋 ALS/PDC の疫学像の変遷

紀伊半島とグアム島では、かつて高頻度に発生した ALS が激減し、PDC はなお相当数が持続発生している。近年、グアムのチャモロ人では高齢発症の認知症 (late life dementia) が激増し、その中の一部はアミロイド老人斑を伴うアルツハイマー病であるのに対して、老人斑が殆ど出現せず PDC と同じ NFT だけが見られる特殊なグアム認知症が報告されている。このことは、同じ遺伝素因を有する ALS 高集積地住民において、未知の環境因の何らかの変化によって、神経変性疾患の発生率や臨床病型が変化していることを示唆する (図 3)。栄養状態の改善や高齢化もその要因の一つであろうが、ALS や PDC のような難攻不落に見える疾患の病態・病像を変化させる要因が明らかにされれば、これら難病の予防や治療への道が拓けてくることが期待される。

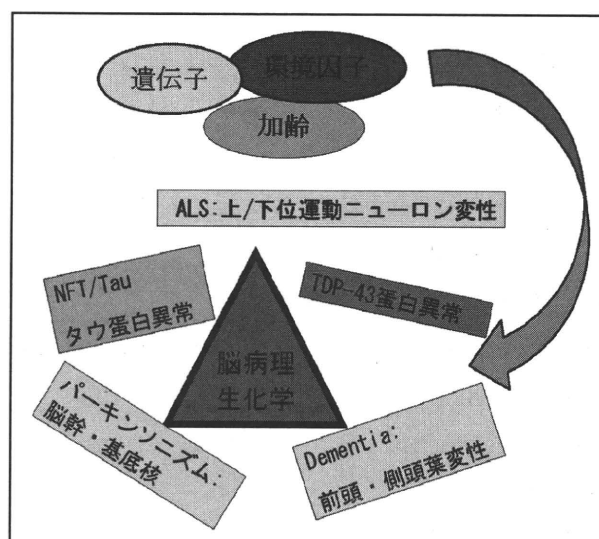


図 3 紀伊 ALS/PDC の発症要因と病変・病態・臨床病型の仮説

D. 考察と結論

紀伊半島牟婁地方に古くから風土病 (牟婁病) として知られていた ALS と PDC の認識と記録の歴史、木村・八瀬らによる ALS 高集積地の発見と原因解明の研究、多発の終息説、著者らによる ALS 多発の再発見と PDC の存在の確認、分子生物学的研究の到達点と疫学像の変遷、グアム研究も含めた近年の研究

成果と疾患概念について、レビューした。詳細については著者の総説（文献6）を参照されたい。

参考文献

- 1) 本朝故事因縁集卷之四．九十二 「紀州古座庄不孝人」．江戸青物町万屋清兵衛、大坂雁金屋庄兵衛版、元禄二畏巳巳歳三月吉辰 （日野龍夫編、『京都大学蔵 大惣本稀書集成』第八巻、臨川書店、京都 p 62
- 2) 三浦謹之助，及能謙一筋萎縮性側索硬化症にして所謂延髄球麻痺の症状を呈するもの．神経誌 10:366-369,1911
- 3) Kimura K, Yase Y, Higashi Y, et al. Epidemiological and geomedical studies on ALS and allied diseases in Kii peninsula (Japan). Preliminary report. Proc Jpn Acad 37:417-420,1961
- 4) Yase Y, Yoshida S, Kihira T, et al. Japanese contribution to neuropathology: Kii ALS dementia. Neuropathology 21:105-109,2001
- 5) Kuzuhara S, Kokubo Y. Atypical parkinsonism of Japan: amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan (Muro disease): An update Mov Disord 20(Suppl. 12):S108-S113,2005
- 6) 葛原茂樹．続・日本人の発見した神経疾患．牟婁病－紀伊 ALS・パーキンソン・認知症複合．Brain & Nerve163:119-129, 2011

F. 健康危険情報

現時点では明らかになったものはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Lin Li, Funayama M, Tomiyama H, et al. No evidence for pathogenic role of GIGYF2 mutation in Parkinson disease in Japanese patients. Neurosci Let. 2010;479 : 245-248.
- 2) Hara K, Kokubo Y, Ishiura H, et al: TRPM7 is not associated with amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex in the Kii peninsula of Japan. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet
- 3) 葛原茂樹．紀伊半島の ALS／パーキンソン認知症複合．医学のあゆみ 2010;235 : 731-736.
- 4) 葛原茂樹．続・日本人の発見した神経疾患．牟婁病－紀伊 ALS・パーキンソン・認知症複合．Brain & Nerve163:119-129, 2011

2. 学会発表

共同演者のみ

H. 知的所有権の取得状況（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：なし

ALS 多発地における栄養摂取状況の解明に関する疫学的研究

岡本 和士¹⁾ 紀平 為子²⁾、江上いすず³⁾、小久保 康昌⁴⁾、
葛原茂樹⁵⁾

愛知県立大学看護学部・疫学¹⁾ 関西医療大学²⁾、名古屋文理大学³⁾、
三重大学医学部・神経内科⁴⁾、鈴鹿医療科学大学⁵⁾

研究要旨

本研究は紀伊半島における神経難病の原因の解明とこの病気の発症予防に寄与することを目的に、和歌山県 K 地区と三重県 H 地区に居住する 20 歳以上の全住民と対照地区とした和歌山県 Ha 地区を対象に郵送法によるアンケート調査にて、食習慣および栄養摂取状況を把握することにある。栄養摂取量および摂取割合では、Ha 地区に比べ K 地区と H 地区の糖質摂取割合は高く、脂質摂取割合は少なかった。食品摂取量に関して、Ha 地区に比べ K 地区と H 地区の主食イモ類の摂取量は多く、肉類摂取量は少なかった。さらに和歌山県 K 地区の高率地区と低率地区の比較からも同様の傾向を認めた。これらの結果から、高糖質摂取のような神経に対する攻撃因子（ストレス）が抗酸化に関連する脂肪の低摂取量のような防御因子（抗酸化力）よりも攻撃因子が優位な状態が示唆されたことから、多発地に対する発症予防を目的とした栄養学的な介入の必要性が考えられた。

A. 研究目的

紀伊半島南部は、神経難病である筋萎縮性側索硬化症と認知症を伴うパーキンソン症候群の多発地帯であることが、以前から知られている。さらに、本地域にはパーキンソン病に似た運動障害と認知症を特徴とするパーキンソン認知症複合と呼ばれる疾患も多く見られる。これまでに飲み水や食べ物などの環境要因に関する調査研究は行われてきたが、未だその原因は不明である。そこで、**本研究の目的は、紀伊半島における神経難病の原因の解明とこの病気の発症予防に寄与することを目的に、多発地と知られている和歌山県 K 地区と三重県 H 地区に居住する 20 歳以上の全住民と対照地区とした和歌山県内の Ha 地区の対象に郵送法によるアンケート調査を行い、対照地区の比較から多発地区の食習慣および栄養摂取状況の特徴を明らかにすることにある。**

B. 研究方法

1. 調査対象：1) 地域別比較：多発地区として和歌山県 K 地区と三重県 H 地区とも住民基本台帳から抽出された 20 歳以上の全住民の、対照地区として

2) 町内別比較：和歌山県 K 地区を高率地区と低率地区に分けて比較した。

2. 調査方法：調査は郵送による自記式のアンケート調査を行った。調査用紙の配布は事務局から直接対象者に配布し、回収は直接事務局（愛知県立大学）への郵送とした。調査期間は約 1 ヶ月間とした。調査票の調査項目として、1) 生活習慣関連要因、2) 身体的および精神的ストレス関連項目を用い、さらに 3) 栄養摂取状況については食品摂取頻度調査票を用いた。

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. 回収状況について

K 地区では 2956 件に対し 526 件で回収率 17.8%、M 地区では 1096 件に対し 206 件で回収率 18.8%であった。

表 1 回収状況

	K 地区	H 地区
発送数	2956	1096
回答者数	526	206
回答率	17.8%	18.8%
栄養調査回答者	521	176

2. 食生活関連要因の比較

飲水方法に関し、子どもの頃に井戸水の者の割合と現在も井戸水の割合はいずれも Ha 地区に比べて、K 地区と H 地区ので高率であった。地元でとれた食材を半分以上使用するおよび割合は Ha 地区に比べて、両地域ともほぼ同様であった。しかし、K 地区でのイタドリやゼンマイを食べる割合は Ha 地区および H 地区に比べ高かった。

表 1 食生活習慣の比較

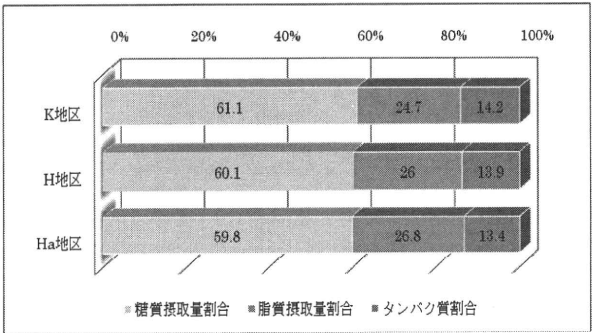
	K 地区	H 地区	Ha 地区
子どもの頃の 飲水方法(井戸水)	36.6	61.7	8.6
現在の飲水方法 (井戸水)	22.6	18.6	17.3
地元の食材を 半分以上利用	17.7	10.7	6.6
イタドリや ゼンマイの摂取	32.0	9.0	29.5

3. 栄養摂取状況の比較について

1) 栄養摂取割合の比較

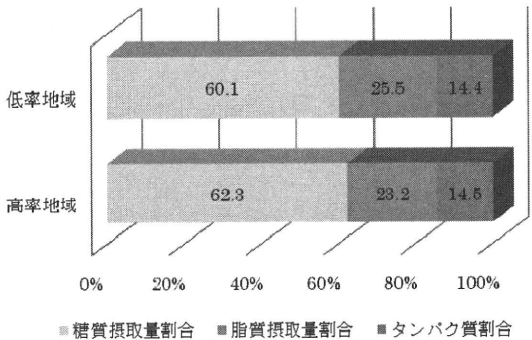
①地区別比較

三大栄養素の摂取割合の比較では、Ha 地区に比べ K 地区と H 地区の糖質摂取割合は高く、脂質摂取割合は低かった。



2) K 地区内地域別比較

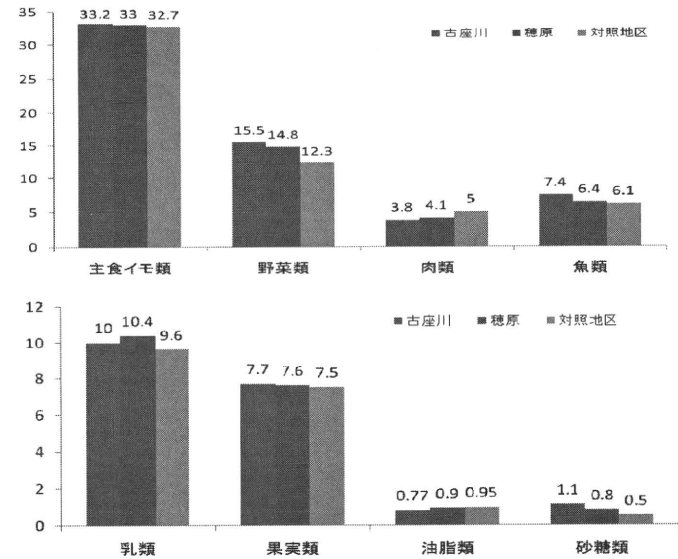
低率地域と比べて、高率地区の糖質摂取割合は高く、脂質摂取割合は低かった。



②食品摂取割合について

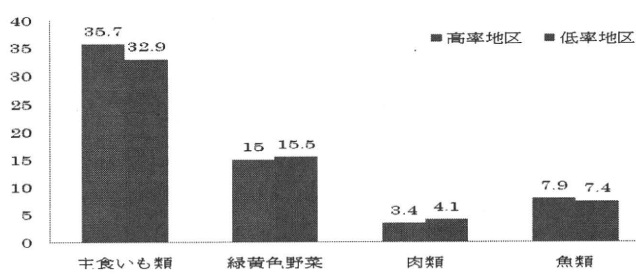
①地区別比較

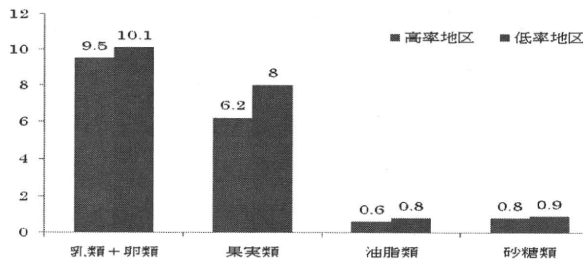
食品摂取割合においては、Ha 地区に比べ K 地区および H 地区の主食イモ類、野菜類および魚類摂取割合は高く、油脂類及び肉類の摂取割合は低かった。



②町内の地域別比較

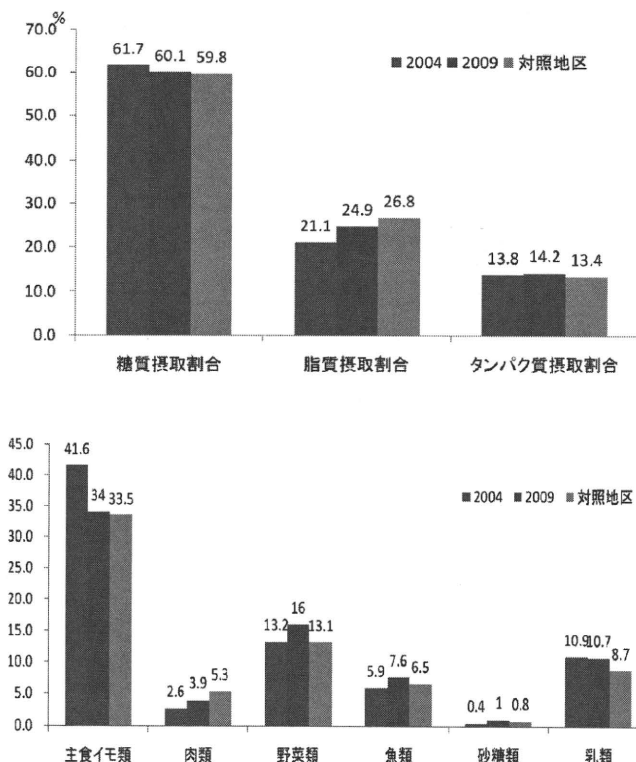
低率地区に比べ、高率地区は主食いも類の摂取割合のみ高く、その他の食品摂取割合はいずれも低かった。





3) 和歌山県内 K 地区の栄養摂取状況の経年変化 (2004 年と 2009 年の比較)

2004 年実施した栄養調査結果との比較では、栄養素摂取量では糖質摂取割合は減少に、脂質摂取割合は増加に転じ、また食品別摂取割合でも主食イモ摂取割合は増加に、肉類摂取割合は増加に転じていたが、いずれも対照地区と比較すると糖質摂取割合および主食イモ摂取割合は依然高値、脂質摂取割合および肉類摂取割合は低値であった。



D. 考察

本研究において、多発地区と対照地区および、和歌山県内 K 地区の高率地域と低率地区の間で食生活習慣及び栄養摂取状況を比較した結果を下記に示す。

	多発地区 vs. 対照地区	K 地区内 高率地区 vs. 低率地区
生活状況		
子どもの頃の飲水方法（水道水以外）	高	高
現在における井戸水の利用割合	高	高
地元食材の利用割合	高	高
栄養摂取状況		
糖質摂取割合	高	高
脂質摂取割合	低	低
主食イモ摂取割合	高	高
肉類摂取割合	低	低

多発地区と対照地区および、和歌山県内 K 地区の高率地域と低率地区とも共通に栄養摂取状況では糖質摂取割合は高く、脂肪摂取割合は低く、主食イモ摂取割合は高く、肉類摂取割合は低いとする結果を認めた。さらに、食生活習慣でも地元食材の摂取割合も共通に高かった。以上から、本研究にて、栄養面における疫学特性として多発地区および高率地区共通に①糖質摂取割合が高く、摂取割合が低い②主食イモ摂取割合は高く、肉類摂取割合は低い③地元食材の利用頻度が高いが認められた。これらの知見は、ALS の症例対照研究において認められた糖質の高摂取割合群は低摂取割合に比べ、一方脂質の低摂取割合群は高摂取割合群に比べ、いずれもオッズ比は有意に高いとする報告とほぼ一致していた。高糖質摂取では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ことが、一方、脂質では神経保護作用を有すること報告されている。

今回、両地区共通の栄養に関する疫学特性が得られたこと、さらにこの疫学特性が症例対照研究とほぼ一致した結果であったことから、多発地においては、栄養面において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にある可能性が示唆された。

E. 結論

多発地及び高率地区共通の疫学特性から、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示唆されたことから、多発地に対する発症予防を目的とした栄養学的な介入の必要性が考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.*2007; 8 : 300-304.
2. 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.* 2007; 8 : 150-156.
3. Okamoto K, Kihira T, Kondo T, Kobashi G, v Washio M, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Inaba Y, Nagai M, Fruit and Vegetable Intake and Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Japan, *Neuroepi.* 2009; 32 : 251-256.
4. 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: A Case-Control Study in Japan, *Ann Epidemiol.*2009; 19 : 359-364.

2. 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
3. Okamoto K , Kihira T, Dietary pattern and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. 第20回 ALS/MND 国際シンポジウム. 2009. Berlin
4. Okamoto K , Kihira T, Gender differences in the relationship between lifestyle factors and risk of amyotrophic lateral sclerosis. 第21回 ALS/MND 国際シンポジウム. 2009. Berlin Orland.

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

有病率と飲料水中ミネラルの変遷 —三重県H地区からの報告—

〔班 員〕 氏名：小久保康昌

所属：三重大学医学部

〔共同研究者〕 氏名：紀平為子 1、吉田宗平 1、岡本和士 2、葛原茂樹 3

所属：1: 関西医療大学保健医療学部、2: 愛知県立大学看護学部、
3: 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部

研究要旨

〔目 的〕紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合 (Kii ALS/PDC、牟婁病) 多発地区である三重県 H 地区において疫学調査と水質調査を行い、両者の関連を推論する。

〔方 法〕① 疫学調査：対象は、三重県 H 地区住民 1,152 人。方法は、H 地区において、区長、民生委員からの情報を下に、認知症、ALS、パーキンソン症状の一次スクリーニングを行った。疑い例について神経学的診察を行い ALS/PDC を抽出した。

② 水質調査：対象は、H 地区の地下水 2 ヲ所、井戸水 8 ヲ所、谷水 1 ヲ所、町水道 13 ヲ所、河川水 2 ヲ所。H 地区周辺地区の井戸水、町水道、非多発地区市営水道と比較した。

〔結果〕① 一次スクリーニング結果；粗有病率(%) 30 歳代 1.8、40 歳代 0.9、50 歳代 0.65、60 歳代 0.9、65-69 歳 0、70-74 歳 8.79、75-79 歳 11.1、80-84 歳 24.7、85 歳以上 42.6。年齢補正有病率 2,125.6/10 万人。このうち少なくとも ALS/PDC は 12 名で、粗有病率 1041.7/10 万人。ALS/PDC 12 名の内訳は、PDC 6 例、認知症主体が 5 例、パーキンソン症状に錐体路徴候が overlap した症例 1 例で純粋な ALS はなかった。② Ca 値 (mg/L) : H 地区の地下水 8.8 (7.5-10.1)、井戸水 4.88 (2.5-7.3)、谷水 3.4、町水道 7.03 (6.8-7.5)、河川水 5.1 (3.1-7.1)。H 地区周辺地区の井戸水 2.25 (2.1-2.4)、町水道 11.05 (9.6-14.9)、非多発地区市営水道 11.45 (8.8-14.1)。

Mg 値 (mg/L) : H 地区の地下水 1.95 (1.9-2.0)、井戸水 1.33 (0.8-1.9)、谷水 1.5、町水道 1.58 (1.5-1.6)、河川水 1.35 (1.1-1.6)。H 地区周辺地区の井戸水 2.35 (0.9-3.8)、町水道 2.6 (2.1-3.9)、非多発地区市営水道 11.45 (8.8-14.1)。

〔考察〕① H 地区における多発が持続していることを確認した。病型としては、ALS が減少し、PDC と Dementia が主体となっていることがわかった。② かつての飲料水であった井戸水、谷水の低 Ca、低 Mg を確認できた。この傾向は、H 地区周辺でも認められた。③ 現在、町水道となり飲料中の Ca、Mg 値の改善が認められた。このことが、病型の変化に影響を与えているかどうか、今後の検討が必要である。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合 (ALS/PDC、牟婁病) の環境要因として、飲料水中のミネラルや微量金属値の異常が報告されてきた。ALS/PDC の多発地である、三重県 H 地区における過去と現在の飲料水中のミネラルおよび微量金属の変化について検討した。また、疫学調査を行い、最近の有病率の変化や疾患 phenotype の変遷との関係について検討した。

B. 研究方法

1) ALS/PDC の疫学調査：対象は、三重県 H 地区住民 1,152 人。方法は、H 地区において、区長、民生委員からの聞き取り情報を下に、認知症、ALS、パーキンソン症状を有する住民の一次スクリーニングを行った。疑い例について神経学的診察を行い ALS/PDC を抽出し、有病率を明

らかにした。また、臨床診断例における phenotype を明らかにし、過去の報告と比較した。

2) 水質調査：対象は、H 地区の地下水 2 ヲ所、井戸水 8 ヲ所、谷水 1 ヲ所、町水道 13 ヲ所、河川水 2 ヲ所。および、H 地区周辺地区の井戸水、町水道、非多発地区市営水道から取水し比較した。検査項目は、Ca, Mg, Cu, Zn, Fe, Al, Mn, Mo, Se, Pb, Hg 含量を ICP 発光分析と ICP 質量分析により検討した。

C. 研究結果

1) ALS/PDC の疫学調査

H 地区における 2010 年 4 月 30 日時点での認知症、ALS、パーキンソン症状のいずれかを有する症例の粗有病率(%)は、30 歳代 1.8、40 歳代 0.9、50 歳代 0.65、60 歳代 0.9、65-69 歳 0、70-74 歳 8.79、75-79 歳 11.1、80-84 歳 24.7、85 歳以上

42.6 であった。年齢補正有病率は、2,125.6/10 万人であった。図に多発地域内の各地区ごとのデータを示す。(図 1)

図 1

認知症、パーキンソン症状、筋萎縮症 疫学調査
H 地区 447戸、 1152人 (2010年4月30日 現在)

	人口 (2010.4.30)	平均年齢 (歳)	患者数	患者の平均年齢	粗有病率 / 10万 人・年	年齢補正有病率 日本人人口 / 10万 人・年
H 地区	352	51.3	18	67.5	5113.6	2330.0
I 地区	444	51.0	30	79.3	6756.8	2306.2
S 地区	125	53.2	12	67.3	9571.1	1851.2
H 地区	50	59.4	4	67.3	8000	1554.1
O 地区	131	54.3	9	90.5	6870.2	2586.8
合計	1152	52.2	73		6337	2125.6

このうち少なくとも ALS/PDC は 12 名で、粗有病率は、1041.7/10 万人であった。ALS/PDC 12 名の内訳は、PDC6 例、認知症主体例が 5 例、パーキンソン症状に錐体路徴候が overlap した症例が 1 例で、純粋な ALS はなかった。(図 2, 3)

図 2

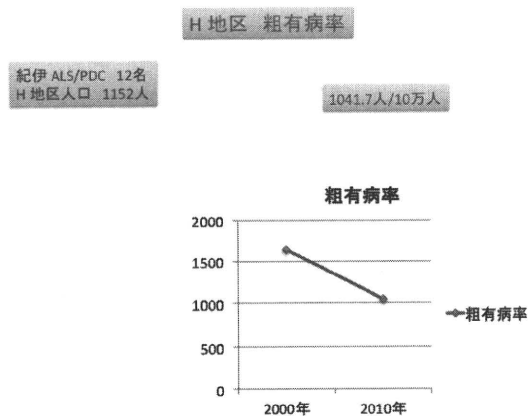


図 3

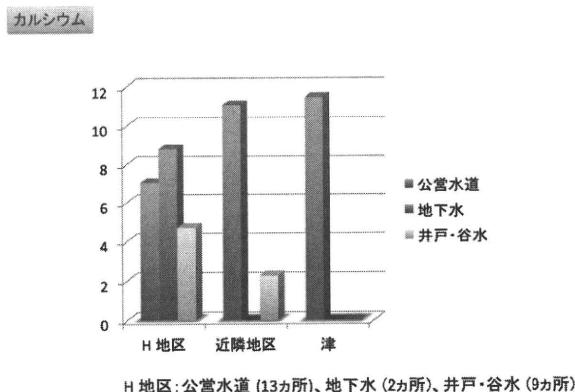
臨床像の変化 In 2010

	臨床像	年齢	発症年齢	罹病期間
1	D with A	86	72	14
2	D	93	82	11
3	D	86	74	12
4	PDC	71	58	13
5	D with A	82	75	7
6	PDC	82	71	11
7	PDC	71	61	10
8	PDC	80	72	8
9	PDC	73	60	13
10	D	85	84	1
11	PDC	71	56	15
12	A with P	63	60	3
	平均 (Max-Min)	78.0 (85-93)	68.8 (56-94)	9.8 (1-15)

2) 水質調査

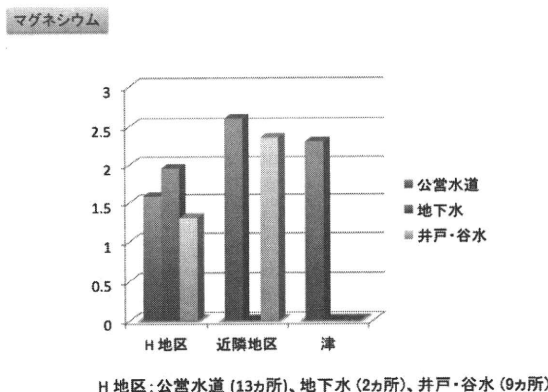
H 地区では、1975 年に簡易水道として町水道が整備され、以降飲料水として利用されている。それまでは、井戸水、谷水、貯水した雨水等を利用していた。そこで、過去と現在の飲料水中のミネラル、微量元素濃度を測定、比較した。Ca 値 (平均値、() 内は、range) (mg/L) (図 4) : H 地区の地下水 8.8(7.5-10.1)、井戸水 4.88(2.5-7.3)、谷水 3.4、町水道 7.03(6.8-7.5)、河川水 5.1(3.1-7.1)。H 地区周辺地区の井戸水 2.25(2.1-2.4)、町水道 11.05(9.6-14.9)、非多発地区市営水道 11.45(8.8-14.1)。

図 4



Mg 値 (平均値、() 内は、range) (mg/L) (図 5) : H 地区の地下水 1.95(1.9-2.0)、井戸水 1.33(0.8-1.9)、谷水 1.5、町水道 1.58(1.5-1.6)、河川水 1.35(1.1-1.6)。H 地区周辺地区の井戸水 2.35(0.9-3.8)、町水道 2.6(2.1-3.9)、非多発地区市営水道 11.45(8.8-14.1)。

図 5



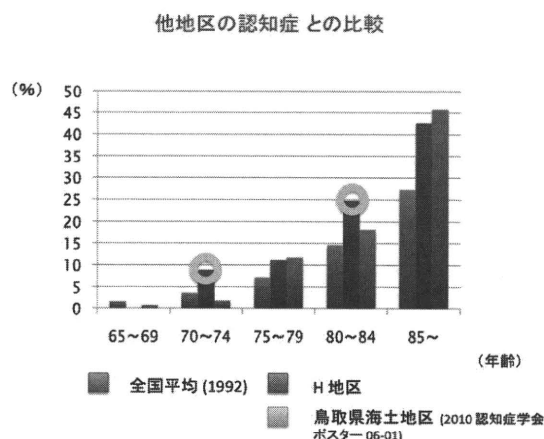
その他の Ca, Mg, Cu, Zn, Fe, Al, Mn, Mo, Se, Pb, Hg 含量値については、異常はなかった。

D. 考察

紀伊半島南部に多発する牟婁病 (ALS/PDC)には、三重県 H 地区と和歌山県 K 地区の 2 大集積地が知られている。1960 年代の H 地区の有病率は、152.7/10 万人(1967 年, 1969 年)、K 地区の有病率は、73.9/10 万人 (1963 年)であった。その後、1980 年代にかけて有病率の減少あるいは多発地の消滅が報告された。2000 年の葛原らの調査によって、H 地区での多発継続が報告された。今回、2010 年時点での疫学調査を行い、有病率を明らかにした。

一次スクリーニングとして H 地区住民 1,152 人 (2010 年 4 月 1 日現在) の中で、認知症、パーキンソン症状、ALS 症状のいずれかを発症している住民をピックアップした。この中で、なんらかの原因による認知症症状を呈した住民の年代別割合を、全国平均値と鳥取県海士町のデータと比較した (図 6)。

図 6

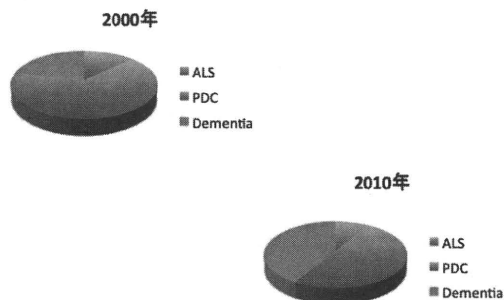


これによると、高齢化とともに罹患%が上昇することは、3 つのデータで共通であるが、H 地区では、特に 70~74 歳と 80~84 歳で罹患%が高値であった。また、一次スクリーニング陽性者の中から、ALS/PDC に該当する症例を抽出したところ、12 名を確認出来た。このデータをもとに 2000 年調査時の有病率と比較したものが図 2 である。有病率の減少を認めるものの現在も依然として極めて高い値を示していることがわかった。

次に ALS/PDC (牟婁病)と診断した症例の臨床亜型の変遷について検討した。(図 7)

図 7

Clinical Subtype の変化



2000 年は、認知症のみの症例への関心が高くなかったので単純比較は出来ないが、認知症症例の高齢化、全体に占める比率の増加および、ALS 症例の減少が明らかであった。

次に、これまでに多発地で報告されている飲料水中のミネラルと微量金属の含有量について検討した。結果から、かつての飲料水である井戸水、谷水については、低 Ca, 低 Mg が確認できた。また、この傾向は、H 地区の周辺地域でも同様の傾向を認めた。一方、現在の飲料水である簡易水道での Ca, Mg 値は、改善を認めた。この理由として、井戸水と比較して簡易水道は、水採取の深度が井戸よりも深く、より深い水層からの採取のためと考えられた。

和歌山県で、古座川水系の水道を引水した O 地区において、近年新たな ALS 患者の多発が、紀平らによって報告されている。H 地区における飲料水中の Ca や Mg 濃度の変化と ALS/PDC の臨床病型の変化とのなんらかの関連について、慎重に検討する必要がある。

E. 結論

- ① H 地区における多発が持続していることを確認した。病型としては、ALS が減少し、PDC と Dementia が主体となっていることがわかった。
- ② かつての飲料水であった井戸水、谷水の低 Ca, 低 Mg を確認できた。この傾向は、H 地区周辺でも認められた。
- ③ 現在、町水道となり飲料中の Ca, Mg 値の改善が認められた。このことが、病型の変化に影響を与えているかどうか、今後の検討が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1-1. Lin Li, Manabu Funayama, Hiroyuki Tomiyama, Yuanzhe Li, Hiroyo Yoshino, Ryogen Sasaki, Yasumasa Kokubo, Shigeki Kuzuhara, Yoshikuni Mizuno, Nobutaka Hattori. No evidence for pathogenic role of GIGYF2 mutation in Parkinson disease in Japanese patients Neuroscience Letters 479(2010)245-248.

1-2. 紀平為子、吉田宗平、村田顕也、石口宏、近藤智善、河本純子、岡本和士、小久保康昌、葛原茂樹. 紀伊半島南部地域における筋萎縮性側索硬化症-和歌山県内多発地における最近の発症率の推移と臨床像の変化- BRAIN and NERVE 2010, 62, 72-80.

1-3. Naito Y, Matsuo K, Kokubo Y, Narita Y, Tomimoto H. Higher-dose glutathione therapy for Parkinson's disease in Japan: is it really safe? Mov Disord. 2010 May 15;25(7):962; author reply 962-3.

2. 学会発表

2-1. 紀平為子、吉田宗平、石口宏、広西昌也、近藤智善、岡本和士、小久保康昌、葛原茂樹. W 県内筋萎縮性側索硬化症多発地における発症率の推移と環境要因の検討. 第 51 会日本神経学会総会、2010 年、横浜.

2-2. T Kihira, S Yoshida, T Kondo, K Okamoto, Y Kokubo, S Kuzuhara. A follow-up study on ALS in the Koza/Kozagawa/Kushimoto focus area of the Kii Peninsula from the 1960s to the 2000s: A new cluster of ALS. 21st International Symposium on ALS/MND. Orlando, USA 11 - 13 December 2010

2-3. Y Kokubo, Y Nakayama, S Kuzuhara. A Biological Marker of Amyotrophic Lateral Sclerosis /Parkinsonism-Dementia Complex of The Kii Peninsula Of Japan. -Analysis of Cerebrospinal Fluid Phosphorylated Tau-. The International Conference on Frontotemporal Dementias. Indianapolis,USA, 10/6-8

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

古座川串本地域の ALS 発症頻度と生活・環境要因に関する検討—和歌山県 K 地域からの報告

紀平為子¹⁾、吉田宗平¹⁾、岩井恵子²⁾、和田幸子²⁾、森永聡美²⁾、岡本和士³⁾
小久保康昌⁴⁾、葛原茂樹^{5),4)}
¹⁾ 関西医療大学保健医療学部、²⁾ 関西医療大学保健看護学部、³⁾ 愛知県立大学看護学部
⁴⁾ 三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学、⁵⁾ 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部

「研究趣旨」 和歌山県古座川・串本 (K) 地域および大島(O)地区 (K 地域に含まれるが 2000 年以前は ALS の発症を認めなかった)における筋萎縮性側索硬化症(ALS)の発症と環境・生活要因の関与を検討するため、ALS 疫学調査、水質調査および本地域の ALS 患者と住民の血清元素測定を実施しその関連を考察した。K 地域で 2000-2009 年間に ALS15 例を認め年齢性調整発症率 3.5/10 万人、O 地区に限ると 8.1/10 万人(2000 年国勢調査人口)と高値であった。水質調査では、K 地域と O 地区で水道水の平均 Ca 含量は対照地区に比し著しい低値を示した。血清元素測定では K 地域の ALS 例、O 住民はともに対照に比し Ca, Zn 低値、Cu/Zn 比の高値、尿中 8OHdG 高値を示し、酸化ストレスの増大が推察された。O 地区では 2000 年以降 ALS 発症率が増加を示しているが、この発症頻度増加と 1975 年に水源を K 地域河川に変更されたこと、および今回血清必須元素の低下がみられた事との関連が推察された。ALS 発症の危険因子検索のため、今後さらに本地域での ALS 調査を継続する必要がある。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の多発地 Guam 島では 1980 年代以降発症率の低下が示され、外的要因の発症への関与が推察されきた。しかし、本疾患発症に関与する外的要因はまだ解明されていない。一方、和歌山県内の古座川・串本 (K) 地域では 1960 年代に比し減少傾向ではあるもののなお高頻度に ALS 発症が認められている。特にこれまで ALS 症例を認めなかった K 地域内大島(O)地区で新規発症がみられ、その原因を究明する事が重要課題である。本研究では、発症の関連要因解明のため、本地域での ALS 発症率の年次推移と水質変化、本疾患患者と住民の血清元素含量の関連を検討した。

B. 研究方法

1) ALS の疫学調査：K 地域の医療機関に郵送法と聴き取り法で ALS 調査を実施した。昨年度に引き続き、1967 年から 2009 年間のうち同一の調査方法にて実施された 3 期間、すなわち 1967 年から 1971 年間 (第 I 期)、1989 年から 1999 年間 (第 II 期)、2000 年から 2009 年間 (第 III 期) の ALS 発症頻度を、2000 年の全国国勢調査人口に基づき年齢、性調整発症率を算出し、時期による発症率の推移を明らかにした。
2) 水質調査は、昨年実施した河川水、水道水、井戸水の ICP 発光分析と ICP 質量分析による Ca, Mg, Cu, Zn, Fe, Al, Mn, Mo, Se, Pb, Hg 含量について患者と住民の血清中含量との関連を検討した。
3) 患者と住民の検診と生化学検査を実施した。K 地域の ALS 患者と K 地域に含まれ近年 ALS 症例

が多発している大島地区(O)住民 (60 歳以上) を対象に神経学的診察と血清元素測定、尿中 8OHdG 測定を行った。対照は ALS 発症頻度の低い和歌山県内 Ha 地区住民とした。調査は文書による同意を得て実施した。

C. 研究結果

1) ALS の疫学調査

2000-2009 年間に K 地域で ALS15 例 (ALS 14 例、ALS/PDC 1 例、このうち O 地区で ALS 2 例、ALS/PDC 1 例) が認められた。2000 年の全国国勢調査人口を用いた K 地域の年齢性調整発症率 3.5/10 万人、O 地区に限ると 8.1/10 万人であった。K 地域では、ALS 発症率が I 期に比し II 期で全国平均まで減少したが、III 期には軽度上昇し男女比の逆転を認めた。大島地区では III 期に高発症率が確認された (表 1)。

表 1.K 地域と O 地区の ALS 発症率の推移

期間	地域(人口)	粗発症率	年齢性調整発症率
I	K (33,219)	6.0	4.7 (5.7, 2.8) [-2.7, 12.0]
II	K (26,405)	3.8	2.9 (4.8, 1.3) [-3.1, 14.8]
III	K (23,357)	6.4	3.5 (2.6, 3.3) [-4.1, 11.1]
I	O (2,798)		0
II	O (1,667)		0
III	O (1,069)		8.1 (10.4, 6.7) [-45.8, 62.0]

I 期：1967-1971 年間、II 期：1989-1999 年間、
III 期：2000-2009 年間。

2) 水質調査

O 地区では 1975 年から古座川を水源とした水道

設備が完備され飲用水として利用されている。今回測定した O 地区の水道水中 Ca 含量は平均 3ppm で、対照地区と比較し著明な低値を示した。古座川水道水、古座川河川水、古座川井戸水の Ca 含量も同様にきわめて低値を示した。一方 O 地区の井戸水、O 地区内の河川水（大川）、山からの採り水（天水）の Ca 含量は対照地区と同様の値であった。

3) 検診と生化学検査

住民検診対象者 632 名のうち、参加者 131 名 (20.7%, 男性 28 名、女性 103 名) で平均年齢 75.3 歳 (S.D. 7.6) であった。参加者のうち 1 例に parkinsonism-dementia complex が疑われた。神経学的診察の結果、深部腱反射亢進者が 23.0% に、Babinski 徴候陽性者 3.1%、小手筋などの筋萎縮を示す者が 3.1% に認められた。Snout reflex など前頭球路障害を疑わせる者 8.5%、パーキンソン症状は 3.1% に認められた。高次脳機能として改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) と前頭葉機能評価として FAB を実施した。HDS-R 20 点未満者と FAB 12 点未満者の割合を図 1 に示した。HDS-R 20 点未満者は、70 歳代で 9.6%、80 歳代で 31.8% であり、1985 年大塚らの推定値 (年齢階級を著者により編集) に比して高値であった。FAB での 12 点未満者の割合は 80 歳代で 50% であった。

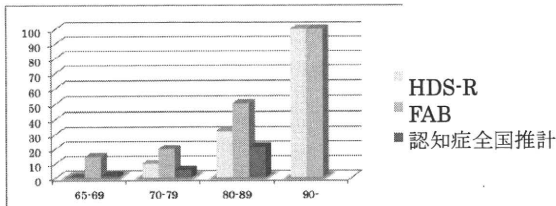


図 1. O 地区住民検診における HDS-R 20 点未満者と FAB 12 点未満者の年代別分布

K 地域の ALS 患者は 2010 年 11 月現在、地域内に 7 例、地域外で 2 例療養中である。今回は、K 地域在住の 6 例 (男性 4 例、女性 2 例) から本研究へ参加の同意が得られた。全例、家族歴なく、上位下位運動ニューロン障害を示す古典的 ALS の病像であった。明らかな認知症やパーキンソン症状、錐体外路症状を認めなかった。

O 住民と K 地域 ALS 患者の血清元素分析結果を表 2 に示した。血清 Ca 含量は、O 住民で有意な低下、K 地域 ALS で著明低下を示した。O 住民では、無機リン高値、intact PTH 高値を認めた。

表 2. 血清 Ca, 無機リン、intact PTH 値の比較

	Ca (mg/dl)	無機リン (mg/dl)	iPTH (pg/ml)
対照	9.38 (0.34)	3.28(0.48)	34.1(15.4)
O 住民	9.25 (0.36)*	3.60(0.43)#	49.2(19.2) #
K-ALS	8.94 (0.32)#	3.38 (0.73)	36.7(9.3)

K-ALS: K 地域 ALS, iPTH: intact PTH

*: $p < 0.05$, #: $p < 0.01$, Mean (S.D)

血清 Zn 値は、O 住民と K 地域 ALS とともに低値を示したが、血清 Cu 値に差を認めず、従って Cu/Zn 比が高値を示した。尿中 8-OHdG は K 地域 ALS で有意な高値、O 住民でも高値を認めた (表 3)。

表 3. 血清 Zn, Cu, 尿中 8OHdG の比較

Zn (μg/dl)	Mean (S.D.)	p
対照	105 (19.9)	
O 住民	67.5 (10.8)	< 0.0001
K-ALS	56.3 (16.1)	< 0.0001

Cu(μg/dl)	Mean (S.D.)	p
対照	114.9 (22.6)	
O 住民	114.1 (22.9)	0.83
K-ALS	130.7 (41.8)	0.16

尿 8OHdG (ng/ml)	Mean (S.D.)	p
対照	8.55 (7.0)	
O 住民	10.93 (8.3)	
K-ALS	19.6 (8.4)	0.004

K-ALS: K 地域 ALS

さらに、従来の多発地 K 住民と O 住民、および和歌山県内 ALS 患者の血清 Ca 値、intact PTH 値を比較した。K 住民と和歌山県内 ALS 患者は 2000-2007 年間に測定した。血清 Ca 値は、和歌山県内 ALS 患者が最も低く、次いで K 住民、O 住民の順に低値を示した。intact PTH は、O 住民において対照に比し有意な高値を示し、また、K 住民、和歌山県内 ALS 患者との比較でも高値であった。一方、K 住民と和歌山県内 ALS 患者では血清 Ca 低値に関わらず intact PTH の上昇が認められないことが特徴的であった (図 2)。

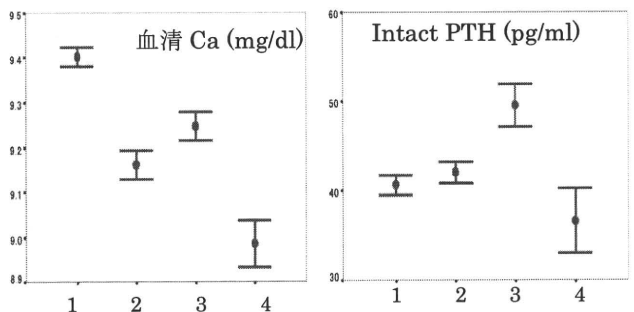


図 2. K 住民、O 住民、和歌山県内 ALS 患者における血清 Ca 値と intact PTH 値の比較

1: 対照, 2: K 住民, 3: O 住民, 4: 和歌山県内 ALS

D. 考察

紀伊 ALS の多発に関する環境要因の検索は、木村、八瀬ら^{1,2)}が最初に多発地域の土壌・水質中の Ca/Mg 欠乏を発見し、発症に関わる要因として報告したことに始まる。Guam 島、西ニューギニア

などの ALS 多発地でも同様の水質・土壌の元素変化が示され、多発地に共通した特徴であることが確認された³⁾。その後、水質中の必須元素の欠乏は、生活・食習慣の西欧化などにより改善され、これに伴い最近では多発地の ALS 発症率は低下したと考えられてきた。しかし、本研究において新たに古座川を水源とする O 地区に、人口が少ないため長期的検討を要するが、2000-2009 年間の ALS 発症率の高値が認められた。今後、前向きに追跡調査をする必要がある。

O 地区の水質調査では、飲用水中の Ca 含量が対照に比較し極めて低いため、住民血清中のこれら元素含量に影響がないか調査した。O 住民では有意な血清 Ca 低値、無機リン高値、および intact PTH 高値を認めた。無機リンや intact PTH の反応は、血清 Ca 低値に対する比較的急性変化と考えられた。O 地区では 1975 年以前は天水、井戸水など地区内の水源から飲用として利用していたことから、この血清 Ca 低値は水源の変更による可能性が考えられた。一方、K 地区住民と和歌山県内 ALS 患者、特に K 地域 ALS 患者では、著明な血清 Ca 低値にかかわらず intact PTH が低いことが特徴であった。この理由の一つとして、慢性的低 Ca 血症による金属間相互作用など何らかの代償機転が働いた可能性、副甲状腺機能の疲弊、あるいは細胞内外 Ca²⁺平衡に関するレセプターの障害などが推察された。O 住民では低 Ca 環境への暴露が最近の 35 年間と考えられるのに対し、K 地域では従来から古座川を水源とし極めて長期間あるいは継代的な暴露が考えられる。暴露期間の差が両住民の血清 intact PTH 値の差異に影響したと推察した。

さらに、K 住民、O 住民、和歌山県内 ALS 患者特に K 地域の ALS 患者では、血清 Ca 低値に加え、血清 Zn 値が著明な低値を示した。一方、血清 Cu 値には差がなく、従って酸化ストレス障害の一つの指標⁴⁾である Cu/Zn 比は高値を示した。さらに DNA の酸化障害の指標である尿中 8OHdG は、O 住民と K 地域 ALS 患者で対照に比し高値を示した。これより、O 地区住民と K 地域 ALS 患者では酸化ストレスの増大が考えられた。水質中の Ca 欠乏により毒性金属元素の相対的増加による酸化ストレス増大を介した神経細胞障害が当地域の ALS における一つの危険因子と推察された。また、牟婁病では古典的 ALS 症状に加え、認知症状やパーキンソン症状を呈する PDC の存在が特徴的である⁵⁾。O 住民で HDS-R での 20 点未満の割合が、大塚の全国推定値⁶⁾ (年齢階級につき著者により編集)に比し多い傾向がみられ、FAB の低得点者や前頭球路障害を疑う者も少なからず認められた。O 地区の一般住民で認知症や FTD の頻度につき、今後追跡調査する必要がある。さらに当地での ALS 多発と環境要因につき調査を継続し、必須元素補充など食習慣への介入を考慮する必要がある。

表 4. ALS と血清 Ca

著者	対象	結果
Patten BM et al. 1976	MND 患者 39 例	20%の患者に血清 Ca 値異常、50%以上の患者で X-P 上骨変化。
Mallette LE, et al. 1977	MND 患者 12 例の前向き研究	2 例が軽度の血清 Ca 低値と intact-PTH 高値
Yanagihara R, et al. 1984	Guam 島 ChamorroALS 患者 16 例と PDC 患者 33 例	6 例で iPTH 上昇、腸管からの Ca 吸収は ALS 2 例、PD 4 例で低下、骨量は有意に低下。
Ahlsgog JE, et al. 1995	Guam 島の神経変性疾患患者 12 名	Ca 代謝と重金属吸収に明らかな異常を指摘できない
Sato Y et al. 1997	孤発性 ALS 患者 11 例	8 例に血清 PTH 高値、6 例に ionized Ca の上昇
Rodriguez GE, et al. 2003	孤発性 ALS41 例	3 例に血清 Ca 低下、4 例にリン酸塩増加。2 例で PTH 上昇

表 5. ALS とその他の金属元素

元素	著者	対象
Pb	Protective	F Kamel, 2008, Barbeito, 2010
	Toxic	F Kamel, 2002, Fang, 2010, Praline, 2007
Hg	Protective	Johnson and Atchison, 2008, Barber, 1978, Sienko, 1990
	Toxic	Kantarjian, 1961
Zn	Protective	Ermilova et al, 2005
	Toxic	Post et al, 2008 Groeneveld et al, 2003
Cu	Protective	Hottinger et al, 1997
	Toxic	Amesano et al, 2009
Fe	Toxic/Protective	George et al, 2010, 2008
Mo	Protective	Tokuda et al, 2008
Mn	Toxic	Calne et al, 1994
Al	Toxic	Klazo et al, 1964, Perl et al, 1982 Yoshida et al, 2007, Kihira et al, 2004
Cd	Toxic	Huang et al, 2006

文献的には、多発地および孤発性 ALS 患者の血清で Ca 代謝が調査され、少数例において Ca 代謝障害が示されたが、一定の統計的な有意性を示すものではなく、ALS 患者における Ca 代謝異常は否定的、あるいはすでに代償されていると見なされてきた⁷⁾ (表 4)。さらに Ca 以外の重金属による ALS 原因説も一定の結論には至っていない。重金属への暴露は神経細胞に毒性ではあるが、逆に少量の暴露では SOD1 マウスや ALS 患者の検討でむしろ保護的に作用するとの報告がみられる (表 5)。

金属イオンは生体の種々の酵素の構成要素として、またチャネルや細胞内シグナル系での作用など広範な機能を有し、欠乏でも過剰でも障害性に作用する。ALS 発症のリスク要因として、細胞内外の Ca^{2+} 濃度を調節する機構 (TRPM, TRPV, CaSR など)、その遺伝子多型や遺伝子異常が多発地の特徴的な環境と複合的に作用する可能性が考えられ、今後の検討が重要である。

E. 結論

近年水質変化のあった O 地区で、ALS 発症率の増加が認められた。O 地区では、飲用水中の Ca 低値が認められた。さらに O 地区住民と K 地域 ALS 患者で、血清 Ca 低値、Zn 低値を認め、酸化的ストレスの増大が認められた。慢性的な低 Ca 環境への暴露が ALS 発症の関連要因である可能性が考えられた。今後低 Ca 環境への暴露と ALS 発症の関連につき、本地域の症例と住民の調査を継続し、さらに必須元素補充など食生活への介入を含め検討する必要がある。

文献

- 1) Kimura K. Studies of amyotrophic lateral sclerosis in the Kozagawa district in the Kii Peninsula. *Jpn Wakayama Med J*. 9: 177-19, 1965
- 2) Yase, Y. The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet* II: 292-296, 1972
- 3) Garruto RM, Yanagihara R, Gajdusek DC. Disappearance of high incidence ALS and PDC on Guam. *Neurology* 35: 193-198, 1985
- 4) Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F, et al. Copper/zinc ratio and systemic oxidant load: effect of aging and aging-related degenerative diseases. *Free Radic. Biol. Med.* 1998; 25: 676-681.
- 5) 小久保康昌、葛原茂樹. 紀伊半島多発地域の筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン痴呆複合の臨床神経学および神経病理学的検討. *臨床神経学* 41: 769-774, 2002.
- 6) 大塚俊男. 日本における痴呆性老人数の将来推計、平成 9 年の「日本の将来推計人口」をもとに. *日精協誌* 2001; 20: 65-69.
- 7) Yanagihara R, Garruto RM, Gajdusek DC, et al. Calcium and vitamin D metabolism in Guamanian Chamorros with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia. *Ann Neurol* 1984; 15: 42-48.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1-1. Kihira T, Suzuki A, Kondo T, et al. Immunohistochemical expression of IGF-I and GSK in the

spinal cord of Kii and Guamanian ALS patients. *Neuropathology*, 2009; 29: 548-558.

1-2. 紀平為子、吉田宗平、村田顕也、石口宏、近藤智善、河本純子、岡本和士、小久保康昌、葛原茂樹. 紀伊半島南部地域における筋萎縮性側索硬化症-和歌山県内多発地における最近の発症率の推移と臨床像の変化- *BRAIN and NERVE* 2010, 62, 72-80.

1-3. 紀平為子、岡本和士、吉田宗平、近藤智善、永井正規. 和歌山県内筋萎縮性側索硬化症多発地における元素の特徴に関する疫学的検討. *神経内科* 2010, 73, 507-512.

1-4. Y Miyake, K Tanaka, W Fukushima, S Sasaki, C Kiyohara, Y Tsuboi, T Yamada, T Oeda, T Miki, N Kawamura, N Sakae, H Fukuyama, Y Hirota, M Nagai, 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, 15, 82-86.

2. 学会発表

2-1. 紀平為子、吉田宗平、石口宏、広西昌也、近藤智善、岡本和士、小久保康昌、葛原茂樹. W 県内筋萎縮性側索硬化症多発地における発症率の推移と環境要因の検討. 第 51 会日本神経学会総会、2010 年、横浜.

2-2. T Kihira, S Yoshida, T Kondo, K Okamoto, Y Kokubo, S Kuzuhara. A follow-up study on ALS in the Koza/Kozagawa/Kushimoto focus area of the Kii Peninsula from the 1960s to the 2000s: A new cluster of ALS. 21st International Symposium on ALS/MND. Orlando, USA 11 - 13 December 2010

2-3. 紀平為子、村田顕也、近藤智善. 和歌山県における災害時難病患者支援計画および個別支援計画の策定状況. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 重症難病患者の地域医療体制の構築に関する研究班 平成 22 年度 班会議、東京 (都市センターホテル) 平成 23 年 1 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし