

abovementioned findings could be attributed to an increase in the senility rate in the population. Between 2000 and 2008, the age-adjusted incidence in ALS for women in K area, especially in the Kozagawa district, was high, indicating an increase in that the incidence of ALS among women in this area after 2000. The factors responsible for the high incidence of ALS in this area remain to be clarified.

(Received: August 3, 2009, Accepted: September 9, 2009)

Key words : focus area, Kii-ALS, incidence, parkinsonism-dementia complex (PDC)

はじめに

1911年、三浦謹之助により紀伊半島における筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) の多発が最初に報告された。1960年代には、紀伊半島古座川地区 (Kzg 地区)¹⁾、穂原地区 (H 地区)²⁾、グアム島南部、西ニューギニアにおいて ALS の集積発症が明らかにされ³⁾、紀伊半島南部地域では欧米に比して ALS 有病率が 100~150 倍高いと報告された⁴⁻⁶⁾。その後これら多発地域での ALS 発症率は低下を示し⁷⁾、1980年代には激減、さらにグアム島では ALS 多発は消失したと報告された⁸⁾。これより、多発地での ALS 発症に環境要因の関与が推察され、地域の土壌、水質の調査がなされたが、病因はいまだ解明されていない⁹⁾。われわれは紀伊半島の ALS 症例について継続的に調査してきたが、紀伊半島南部地域で 2000 年以降も新たな発症が認められている^{10,11)}。1980年代に激減したと考えられていた ALS が、最近でも新規に発症していることから、紀伊半島において ALS 多発が現在も継続しているかを検討することは、発症関連要因の解明、さらに病因解明に重要と考えられる。

I. 目的

本研究では、紀伊半島に位置する和歌山県南部地域における ALS 多発地の 1 つである古座川・古座・串本地域 (K 地域) において、年代による ALS 発症率の変化を検討し、同地域の ALS 多発の動向を明らかにした。さらに、本地域の ALS 症例の臨床的特徴の年代による変化を明らかにした。

II. 方法

和歌山県立医科大学でこれまで実施してきた紀伊半島 ALS 多発地域の ALS 調査のうち、本稿では、特に K 地域の住民を対象とした同一の方法による調査の記録から

症例を抽出し年代による発症率の変化と臨床像の特徴を検討した。調査期間は、1967~1971 年 (第 I 期)⁴⁾、1989~1999 年 (第 II 期)、2000~2008 年 (第 III 期) で、これらの期間において同一の方法を用いて調査を行った。具体的には、各部落の開業医、診療所医師、役場・役場支所に駐在する保健師と職員および保健所保健師に面接して情報収集し、対象疾患を持つ可能性のある住民を訪問診察するというものである。本地域の医師には、運動ニューロン疾患を疑う症例を含む ALS 症例の受診状況について聴き取り調査を行った。さらに、毎年の住民検診、難病相談、健康相談会、家庭訪問などの機会に筆者らが参加して上記の医療関係者、役場職員らから聞き取り調査を行い、運動ニューロン疾患疑い例の情報収集と訪問診察を実施、El Escorial criteria に基づき ALS の診断を行った。本研究に当たっては、地域の医療関係者に本疾患の十分な知識を啓発し、住民にも本調査について説明し同意を得て診察した。本研究の期間中、1989~1993 年¹²⁾と 2000~2005 年¹⁰⁾には和歌山県内の全医療機関を対象とした ALS アンケート調査を本研究と並行して実施した。また 1966 年には古座川流域に沿った 5 地区の全住民 (6,191 人) の house-to-house 調査がなされている^{1,2,4-6)}が、これらの既報値から調整発症率を算出し、本研究における ALS の発症頻度の年代による変化を考察した。

本研究では症例の選択基準として、次の①~③を満たすこととした。① El Escorial criteria ALS 診断基準で probable と definite ALS 例とし、原発性側索硬化症、脊髄性進行性筋萎縮症 (SPMA)、および痙性対麻痺と考えられる症例は除外した。②生年月日、発症年齢、初発症状、転帰が明らかな症例で、K 地域出身・居住者である ALS 症例のうち、同地域に 18 年以上居住歴を有する ALS 症例は採用し、それ以外の ALS 症例は除外した。③パーキンソン症状や認知症で発症し、その後 El Escorial criteria ALS 診断基準を満たした症例も対象疾患として含めた。居住期間については、グアム島のチャモロ移民の研究で ALS 発症までの環境曝露期間が幼少期から青年期の最低 18 年間と報告されている¹³⁾ことを参考

Table 1 Clinical features of ALS patients in K area

Period	ALS n	age at onset (Mean±S.D.)	M/F (ratio)	Site of initial symptom (%)					
				Upper ext.	Lower ext.	Bulbar	Parkinsonism	Dementia	Others
I	10	54.9±10.9	6/4 (1.5)	8 (80)	2 (20)	0.0	0.0	0.0	0.0
II	11	59.8±11.3	7/4 (1.8)	4 (36.4)	1 (9.1)	2 (18.2)	3 (27.3)	1 (9.1)	0.0
III	12	68.6±12.7*,**	5/7 (0.7)	4 (33.3) #	3 (25)	3 (25)	0.0	0.0	2 (16.7)

* p<0.05 when compared to the mean age at onset of II

** p<0.01 when compared to the mean age at onset of I

p=0.05 compared to that of I (Pearson's chi-square test)

[Abbreviation] ext : extremity

Table 2 Changes in the incidence of ALS in K area

Duration	Area (population)	Crude incidence (men, women)	Adjusted incidence in 2000 census (men, women) [95%CI]	References
I (1967-1971)	K (33,219)	6.0 (5.7, 2.8)	4.7 (5.7, 2.8) [-2.7, 12.0]	Present study
II (1989-1999)	K (26,405)	3.8 (5.2, 2.6)	2.9 (4.8, 1.3) [-3.1, 14.8]	Present study
III (2000-2008)	K (23,357)	5.7 (3.1, 7.9)	2.3 (0.6, 4.0) [-3.6, 9.5]	Present study
I (1967-1971)	Kzg (6,078)	13.2 (20.7, 6.3)	12.4 (20.7, 5.1) [-15.6, 40.4]	Present study
II (1989-1999)	Kzg (4,193)	10.8 (41.3, 8.9)	9.4 (17.7, 2.4) [-22.2, 53.0]	Present study
III (2000-2008)	Kzg (3,426)	9.7 (0, 17.5)	4.5 (0, 8.8) [-17.9, 26.9]	Present study
1965	Kzg (6,191)	14.4 (14.1, 4.6)	13.3 (19.7, 7.5) [-11.1, 37.6]	1)
1989-1993	Kzg (4,193)	9.54 (20.7, 0)	9.1 (19.3, 0) [-13.2, 18.8]	12)
1998-2002	Kzg* (9,468)	10.6 (14.1, 7.7)	6.6 (9.5, 4.2) [-9.8, 22.9]	10)

Kzg* contained Koza-Cho

にした。2000 年以降の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)。

III. 結 果

K 地域での ALS 症例は、I 期では 10 例、II 期では 11 例、III 期に 12 例を選択基準に合致する新規発症者として診断した (Table 1)。ALS の平均発症年齢は I 期、II 期、III 期と近年になるに従い有意な高齢化が認められ、III 期の平均発症年齢は 68.6 歳であった。これは I 期に比して 13.7 歳の高齢化であった (Table 1)。男女比は I 期、II 期は 1.5, 1.8 とほぼ同様であるが、III 期は 0.7 と低値を示し男女比に逆転がみられた。

初発症状を患者の主訴から、上肢症状、下肢症状、球症状 (仮性球麻痺を含む)、パーキンソン症状、認知症状、その他 (発症部位が上肢・下肢・球部に分類できない例、呼吸障害で発症した例) に分け各時期で比較した。上肢症状で発症した例は、I 期では 80%、II 期では 36.4%、III 期では 33.3% と I 期に比べ II、III 期で減少を示した (Pearson's chi-square test, p=0.05)。一方、下肢発症例は、II 期で少ない傾向だが、I 期、III 期はほぼ同様の出現率であった。球症状発症例は I 期では認めなかった

が、II 期 18.2%、III 期 25% と近年増加傾向が認められたが有意ではなかった。II 期ではパーキンソン症状や認知症状で発症した例が 27.3% 認められた。III 期では、球麻痺で発症した 1 例が経過中に著明な筋強剛、認知症を呈し ALS/PDC (parkinsonism-dementia complex) と診断された。家族歴について、II 期では家系内で ALS/PDC を示す例が認められたが、I 期、III 期では家族歴を有する例は認めなかった。また、全期を通して血族結婚は認めなかった。家族歴や随伴症状については現時点での情報であり、後に判明することもある。

K 地域の年平均粗発症率は、I、II、III 期でそれぞれ 6.0, 3.8, 5.7/人口 10 万人当たり (以下同様) であり、I 期と III 期でほぼ同様であった (Table 2)。K 地域の中でも特に ALS 多発地区とみなされてきた Kzg 地区では、I、II、III 期で粗発症率それぞれ 13.2, 10.8, 9.7 であり、近年やや減少傾向ではあるものの、やはり粗発症率の高値が持続していることが明らかになった。男女別に粗発症率の変化をみると、K 地域の男性では I 期 5.7 に比べ III 期 3.1 と減少傾向を認めたが、女性では I 期 2.8 から III 期 7.9 へと増加を認めた。特に Kzg 地区においては、男性では I 期 20.7 であったが、III 期は発症が認められなかったのに対して、女性では I 期 6.3 から III 期 17.5

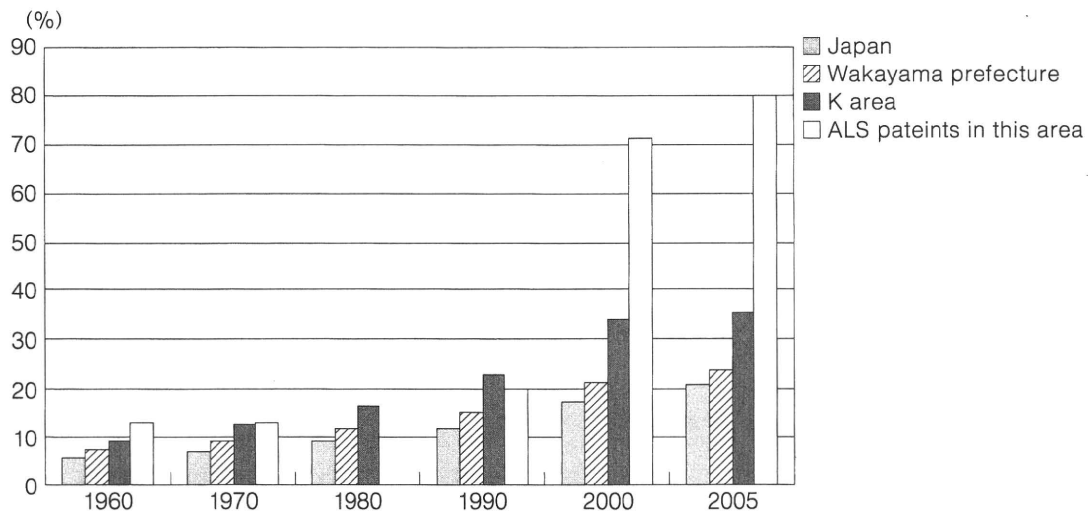


Fig. 1

Changes in senility rate in the population of K area, people in Japan, and ALS patients in K area were shown. The senility rate among the ALS patients has recently become much higher than that in the populations of K area and Japan.

へと著明な増加を認めた。

次に、年代による人口構成の違いを考慮して発症率を比較するため 2000 年の全国国勢調査人口を用い、I, II, III 期の年齢調整発症率を算出した。K 地域の年齢調整発症率は I 期 4.7 から III 期 2.3 へと減少がみられ、Kzg 地区についても、I 期 12.4 から III 期 4.5 へと減少を認めた。しかしながら、男女別に年齢調整発症率をみると女性で著明な増加が認められた。すなわち、男性の年齢調整発症率は K 地域 I 期 5.7 から III 期 0.6 へと減少し、Kzg 地区では I 期 20.7 から III 期 0 へと激減を認めたが、これに対して K 地域の女性では I 期 2.8 から III 期 4.0 へと増加がみられ、特に Kzg 地区女性では、I 期 5.1 から III 期 8.8 へと著明な増加を認めた。そこで、既報の Kzg 地区の粗発症率から 2000 年の国勢調査人口を用い年齢調整発症率を新たに算出し、I, II, III 期の結果と比較した。1965 年の既報値から得られた年齢調整発症率 13.3, 1989~1993 年の既報値から得られた年齢調整発症率 9.1 であり、これは I 期 II 期の値とよく一致していた。1998~2002 年の既報値からの調整発症率は 6.6 で、この時期には 1989~1993 年や 1965 年の値に比し減少傾向を示した点はよく合致すると考えられた。さらに 1998~2002 年の既報値において男性のほうが女性に比して発症率高値が確認された。

当地域において発症率の変化に人口構成の影響が大きいと考えられ、当地域の 65 歳以上の人口に占める老年人口割合の年次変化を日本全国の老年人口割合と比較した。K 地域では、1970 年の老年人口割合 12.6%であった

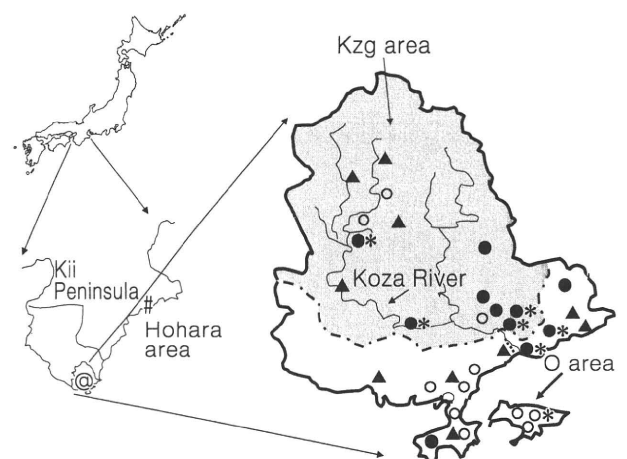


Fig. 2 Residences of the ALS patients were plotted on a map according to the period of onset

▲ : onset from 1967-1971, ● : onset from 1989-1999, ○ : onset from 2000-2008. The residence of the patients spanned the entire area. @ : K area, dotted area indicates Kzg area. # : Hohara area. * : patients with ALS/PDC.

が 2000 年には 34.2%と、日本全国や和歌山県の老年人口割合の増加に比して急峻な増加を示した (Fig. 1)。さらに、2005 年の全国の老年人口割合 21.0%, 和歌山県 24.1%に比して K 地域は 35.3%と着実に増加傾向を示している (和歌山県統計課国勢調査結果 市町村別年齢 3 区分別人口から計算)。一方、同地域の ALS 患者において発症年齢が 65 歳以上の患者の占める割合は、住民の老年人口割合よりもさらに急激に増加を示し、1970 年では 13%であったが、2000 年以降 71%以上の高値を認めた。

Table 3 ALS/PDC patients in K area

Family	Patients	Calendar year at onset	Age at onset	Sex	Family history	Symptoms
OK	# 1	1995	71	F	—	ALS followed by parkinsonism
HY	# 2	1995	63	F	Propositus	Dementia followed by ALS and parkinsonism
	# 3	1994	58	M	#2's brother	ALS
ST	# 4	1990	53	M	Propositus	Parkinsonism followed by ALS
	# 5	1977	64	F	#4's mother	ALS and parkinsonism
	# 6	1972	31	M	#4's brother	ALS
M	# 7	1996	60	F	#8's cousin	Parkinsonism followed by ALS
	# 8	1989	64	F	Propositus	ALS
K	# 9	2002	80	M	—	ALS and parkinsonism

#5 and #6 were not included in this study according to the research periods.

[Abbreviation] PDC : parkinsonism-dementia complex

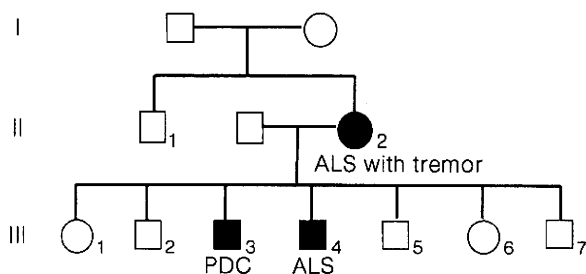


Fig. 3 Family tree of the ST family

発症例の地理的分布を検討するため、症例の居住地を発症年代別に図示した (Fig. 2)。山間部、河川沿い、海岸線沿いの地域に散在性に発症がみられた。I 期, II 期, III 期による発症例の地理的分布に明らかな差異を認めなかったが、III 期では大島 (O) 地区からの発症者がみられる点が特徴的であった。

K 地区の ALS/PDC につき、I, II, III 期間中に家族性発症の 5 症例 3 家系、および家族歴のない 2 症例を認めた (Table 3)。さらに、期間中ではないが同一家族内の 2 症例が 1970 年代に認められた。年代別に ALS/PDC の症例数をみると、I 期では認めず、II 期に 6 症例、III 期に 1 症例であった。頭部 MRI を撮影できた後述の症例 # 4 では前頭側頭型の脳萎縮と脳幹特に中脳被蓋の著明な萎縮を認めた。ALS/PDC の典型的症例の臨床経過を次に提示した。

〔HY 家系〕 症例 # 2. 67 歳, 女性

主 訴 意欲低下と右手の萎縮

既往歴 特記事項なし

家族歴 弟 (症例 # 3) が典型的 ALS。血族結婚なし

居住歴 生来 K 地域に在住

現病歴 199 X 年頃より悲観的で淋しいなどと不安発

作が頻回となった。2 年後、次第に意欲低下がみられ、同じことを繰り返し言うようになった。この頃、両手の筋萎縮に気づいた。3 年後には認知症 (改訂長谷川式簡易知能評価スケール 16/30 点) が出現し、次第に書字困難、前傾姿勢となり尿失禁も出現した。4 年後の神経学的診察では、無欲状顔貌で、失見当識、失計算、記憶力の著明な低下と保続、反響言語を認めた。さらに仮面様顔貌、小声、Myerson 徴候陽性、眼球運動は saccadic で上下転に軽度の障害、顔面筋と舌の萎縮と線維束攣縮、口すばめ反射陽性、下顎反射は亢進、軟口蓋反射・嘔吐反射の消失、嚥下障害を認めた。運動系では、頸部に中等度の筋強剛と後屈を認め、両側上下肢にび慢性筋萎縮、特に両側第一背側骨間筋、大腿内転筋に著明な筋萎縮と線維束攣縮を認めた。徒手筋力テスト (6 段階評価、右、左) では、頸部の保持は可能で、頸部伸展および屈曲は 3 +、上肢近位筋は (4 -, 4 -)、手指伸展屈曲は両側 2、下肢は大腿四頭筋 (4 -, 3 +)、大腿内転筋両側 3、前脛骨筋両側 3、腓腹筋両側 3 であった。両上肢に鉛管様筋強剛、Westphal 徴候陽性を認めた。歩行は支持にて可能だが、前屈姿勢で後方突進現象が陽性であった。200X 年 5 月窒息により他界した。

〔ST 家系〕 症例 # 4. 69 歳, 男性 (Fig. 3, III - 3) 本例は既報例^{14,15)}である。

主 訴 手のふるえ、発語減少と構音障害

既往歴 特記事項なし

家族歴 弟、母が ALS。SOD1 遺伝子検索にて変異なし。血族結婚なし

居住歴 K 地域出身で 20 歳まで在住

現病歴 199 X 年 53 歳時、安静時振戦と書字が小さいことに気づき、某神経内科を受診しパーキンソン病と診

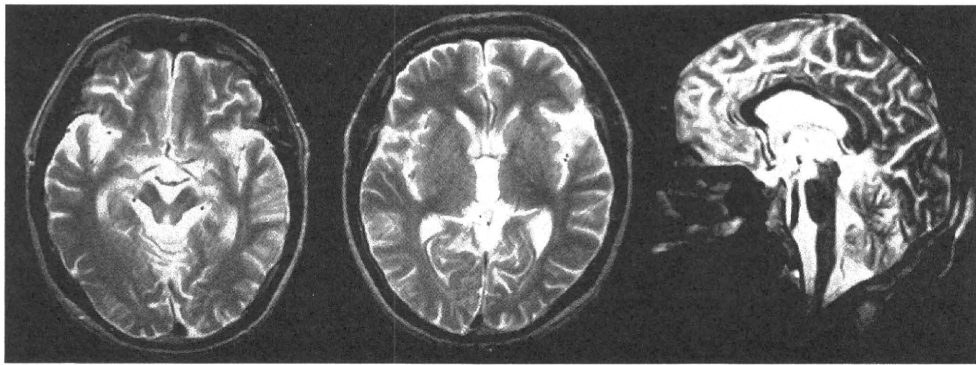


Fig. 4 Brain MRI findings (T₂-weighted image)

Marked atrophy in the tegmentum of the midbrain and moderate atrophy in the frontal and temporal lobes were observed in a patient (III-3, ST).

断された。その後無気力・無表情となり、発語が減少し、56歳時には転倒傾向が出現した。57歳時、歯磨き・洗顔などを制止されるまで続ける保続症状が進行した。同年、某神経内科に入院した。意識は清明。自発語が極めて少ない状態であったが、時・場所などの見当識や記憶力はほぼ保たれていた。簡単な計算(100-7)は不可であった。Myerson 徴候陽性、無動と姿勢反射障害などのパーキンソン症状を認め、さらに顔面筋萎縮、球麻痺、舌萎縮と舌線維束攣縮、開口・嚥下障害を認めた。筋電図検査で舌と四肢に神経原性変化が認められた。抗パーキンソン病薬により発動性が向上し時に発語可能となったが、パーキンソン症状に対する効果は一定程度にとどまった。嚥下障害に対し胃瘻を造設し、58歳時呼吸困難のため呼吸器を装着した。60歳時には、挺舌・開口困難、頸部は過伸展位、両上肢の歯車様筋固縮と parkinsonian hand、背側骨間筋の萎縮、両下肢のび慢性筋萎縮を示し paraplegia in extension の状態となった。深部腱反射は下顎反射亢進、四肢では筋固縮のため導出困難だったが、右 Babinski 徴候陽性を認めた。徒手筋力テストでは、上肢は三角筋(2, 2-), 上腕二頭筋(3, 2-), 上腕三頭筋(2, 2-), 手首伸展両側3-, 手首屈曲両側3+, 長拇指伸展両側1, 下肢は伸展位で筋強剛あり、大腿四頭筋両側4のレベルであった。経過中感覚障害はなく、膀胱・直腸障害や褥瘡を認めなかった。200X年、呼吸障害のため他界した。本例の57歳時の頭部MRIでは著明な中脳被蓋部の萎縮、両側前頭側頭葉の萎縮、第三脳室の拡大を認めた(Fig. 4)。

IV. 考 察

本研究では、紀伊半島南部に位置するK地域の1967～

2008年の一定期間でのALS発症例を検討した。K地域のALS粗発症率について、I期(1967～1971年)とIII期(2000～2008年)ではそれぞれ年平均6.0/10万人(以下同様)、5.7でほぼ同様であった。K地域の中でもKzg地区は特にALS発症の多い地区とされ、1965年Kzg地区の粗発症率14.4¹⁾、1989～1992年の粗発症率9.4¹²⁾と報告されたが、本研究においてもI期、II期、III期共にこれらの報告値と同様の高値を示していた。他地域の報告では、全国の一般的な発症率は0.4～2.6/10万人¹⁶⁾とされている。イタリアでは2000～2004年の粗発症率2.90で、1995～1999年の値と比較して変化がないと報告された¹⁷⁾。一方、ニュージーランドでは粗発症率が1985年1.6から2006年3.3へと増加し、人口の高齢化との関連が推察されている¹⁸⁾。これらの報告では、人口構成による調整はなされていないので単純には比較できないが、粗発症率のみをみるとK地域では現在でもこれらの報告値よりも高い値を示しており、過疎化と高齢化の進む本地域での医療上の重要な問題点と考えられる。当地域と他地域の人口構成を比較すると、K地域、特にKzg地区では老年人口割合が1990年以降急激に増加し、和歌山県や日本全国に比してもその増加は著しかった。さらに当地域のALS発症者の年齢構成は、住民よりも一層急激な高齢化を示しており、平均発症年齢においても近年は約13.7歳の高齢化が認められた。これらより、K地域でのALS粗発症率の高値には高齢化の影響が大きく、今後もさらに増加する可能性が考えられた。

高齢化の影響を除外して同地域でのALS発症率の年次変化を検討するため、I期、II期、III期での粗発症率および1965年、1989～1993年、1998～2002年の既報値を2000年の国勢調査人口に調整し比較した。K地域の調整発症率は、II期以降低下傾向を認め全国平均とほぼ同

様の値を示した。しかし、Kzg 地区では、I、II期の値は1965年の既報値¹⁾や1989～1992年の既報値¹²⁾から算出した値とほぼ同様であったことから、1999年までは多発が持続していたと考えられた。III期では前述の既報値から算出した値やI期、II期の値に比して約半減していたが、やはりKzg地区では全国レベルより約2倍の高頻度を確認した。さらに、男女別にK地域の調整発症率をみると女性の発症率がI期2.8に比しIII期では4.0と高値であり、特にKzg地区ではIII期の女性の調整発症率は8.8と著しい高値を示した。男女別に高齢化の影響を調整した結果、女性でのALS発症率はK地域、特にKzg地区において近年増加傾向と考えられた。

このように、本研究で2000年以降ALSの男女比に逆転がみられ、女性の調整発症率が増加していたことは注目すべきと考える。1965年の報告^{1,2)}では、Kzg地区で男女比2.5:1、同地域の1973～1994年の死亡小票情報からのALS男女比1.44:1であり¹⁹⁾、さらにI期、II期、III期の性年齢調整発症率の結果を合わせ考えると、2002年以前はK地域およびKzg地区においてALSの発症率は他地域¹⁶⁻¹⁸⁾同様に男性優位と考えられた。III期で男女比が逆転した理由として、K地域で女性の調整発症率が高いことから女性の発症者が増加していることが大きな要因と考えられた。それ以外に、男性調整発症率の低下から男性患者の発症低下や男性患者の集積が不十分であった可能性も考慮する必要がある。ALSの発症に関するリスク要因として、加齢、身体的重労働や頸椎症、外傷、重金属への曝露などが指摘されている^{20,21)}。H地域のALS/PDCでは尿中8-hydroxydeoxyguanosine/creatinine ratioが対照に比し高値を示し、核酸に対する酸化ストレスが発症に関与すると推察されている²²⁾。K地域では1960年代、1970年代の生活様式に比較すると、山林・漁業従事などの労働条件、生活様式、食生活共に改善されており²¹⁾、これら外的要因の変化が特に男性の調整発症率低下に繋がった可能性が考えられた。一方、女性では年齢の影響を調整した後も調整発症率の増加が認められた。したがって、女性でのこの結果は単に高齢化の影響によるものではなく、発症自体の増加によると考えられた。当地域で何らかの発症関連要因が特に女性において作用していることが推察され、今後さらに症例を集積し追跡調査を継続する必要がある。

K地域におけるALSの初発症状について、I期では上肢症状が多かったのに比して、III期では球麻痺・仮性球麻痺症状の増加傾向が認められた。1985～2003年の近畿地方を中心とする地域におけるALS症例の初発症状の検討では、上肢発症39%、下肢発症37%、球発症18%

とされている²³⁾。K地域の症例でもIII期以降球症状発症は25%であり、ほぼ同様の傾向と考えられた。発症年齢がI期に比しIII期で有意な高齢化を示していることから、球症状発症は高齢化による影響が大きいと考えられた²⁴⁾。

次に、グアム島や紀伊半島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PDC、あるいはALS/PDCが挙げられる^{2,8,11,25-28)}。H地区のALS症例の臨床症状として、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が多く、筋萎縮や進行性球麻痺で初発し錐体路症状を欠く例などが報告されている。PDCの臨床症状は、動作緩慢、筋強剛などのパーキンソン症状や発語量低下で発症し徐々に進行、L-DOPA反応性は不良で、さらに前頭葉-皮質下性の特徴を示す認知症状やMRI所見が認められ、経過中に多くの例でALS症状が出現すると報告されている^{2,11,28-30)}。K地域でも家族歴を有するALS/PDCが7症例3家系、家族歴のないALS/PDCが2症例認められた。当地域で認められたALS/PDC症例においても、筋強剛、振戦とともに意欲低下、発語量低下、保続傾向など前頭葉症状が認められ、さらにALS症状が出現している。頭部MRIが施行できた例では前頭側頭葉萎縮と中脳被蓋萎縮を認め、H地区症例のMRI所見³⁰⁾と類似すると考えられた。K地域のPDC例の病理所見の確認はまだなされていないが、グアム島やH地区と同様の臨床症状を呈するALS/PDCが、頻度は少ないが本地域でも認められたことは重要と考える。H地区のALS/PDCでは、グアム島のALS/PDC同様、家族歴が70～80%と高く^{2,3,8,11,28,29)}、近年、高齢化、女性優位、球麻痺の増加が特徴的とされ²⁹⁾、さらにALSが減少・消滅しPDCが主体となっている^{7,28,29)}。一方、K地域における症例では、ALS/PDCの頻度は高くなく、孤発性のALSが主体である点が相違点だが、高齢化、女性発症の増加、球麻痺の増加は同じ傾向と考えられた。K地域のALS症例がグアム島や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。また、K地域では発症者の居住地の分布は、H地区に比較すると山間部に広範囲に散在していた^{1,2)}。I、II期に発症者のなかったO地区からIII期に発症者が認められたことは、何らかの環境要因の変化による可能性も考えられ追跡調査の必要がある。

結 語

本研究で、紀伊半島南部に位置するK地域で2000年以

降も ALS の粗発症率の高値が続いていることが確認された。これは、男女別に年齢調整発症率を検討した結果、男性では住民の高齢化による影響が大きいと考えられた。一方、女性では年齢調整発症率が高値であったことから、単に高齢化の影響ではなく女性の発症率が増加していることによると考えられた。H地域と同様にK地域でも、ALS 発症年齢の高齢化、女性発症例の増加、球麻痺症例の増加が最近の特徴であった²⁷⁾。また、多発地に特徴的な ALS/PDC や、家系内に PDC を有する ALS 例がK地域でも認められた。今後さらに症例の集積を行い、性差による環境要因・生活習慣など発症関連要因の検索を継続する必要があると考えた。

謝辞

貴重な研究データを快くご提供下さり、また本研究に常に励ましと御助言を賜った関西医療大学八瀬善郎先生、関西医療大学学長 吉益文夫先生に深謝致します。症例#4の臨床データをご提供頂きました日本赤十字社和歌山医療センター川村真弓先生、北野病院神経センター神経内科 伊藤秀文先生、日下博文先生に深謝致します。

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)特定疾患の疫学に関する研究班(主任研究者 永井正規)、神経変性疾患に関する調査研究班(主任研究者 葛原茂樹)からの援助を得て行った。

文 献

- Kimura K: Studies of amyotrophic lateral sclerosis in the Kozagawa district in the Kii Peninsula. *Jpn Wakayama Med J* 9: 177-119, 1965
- 八瀬善郎, 松本宣光, 吉益文夫, 上田高司, 上林雄史郎, 他: 筋萎縮性側索硬化症の研究—遺伝疫学的・臨床病理学的研究および本病の発病機序に関する考察—。医学のあゆみ 85: 221-229, 1973
- Kurland LT, Mulder DW: Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. 1. Preliminary report on geographic distribution, with special reference to the Mariana Islands, including clinical and pathological observations. *Neurology* 4: 355-378, 438-448, 1954
- 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 18: 33-45, 1967
- 八瀬善郎: 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症。神経内科 2: 17-24, 1975
- 松本宣光, 上林雄史郎, 上田高司, 八瀬善郎, 吉益文夫: 紀伊半島南部古座川流域における運動ニューロン疾患の追跡調査。臨床神経 14: 36-40, 1974
- 吉田宗平: シンポジウム I: 筋萎縮性側索硬化症の成因をめぐって 1. ALS 多発地における環境要因とアルミニウムのニューロン変性への関与について。臨床神経 31: 1310-1312, 1991
- Garruto RM, Yanagihara R, Gajdusek DC: Disappearance of high incidence ALS and PDC on Guam. *Neurology* 35: 193-198, 1985
- Yase Y: The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet* II: 292-296, 1972
- Kihira T, Yoshida S, Hironishi M, Miwa H, Okamoto K, et al: Changes in the incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 6: 155-163, 2005
- Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, Narita Y, Yabana T, 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* 49: 501-511, 2001
- Yoshida S, Uebayashi U, Kihira T, Kohmoto J, Wakayama I, et al: Epidemiology of motor neuron disease in the Kii Peninsula of Japan, 1989-1993: Active or disarranging focus? *J Neurol Sci* 155: 146-155, 1998
- Garruto RM, Gajdusek C, Chen KM: Amyotrophic lateral sclerosis among Chamorro migrants from Guam. *Ann Neurol* 8: 612-619, 1980
- 吉田宗平: 紀伊半島古座川地区 ALS の 1 家系にみられた parkinsonism-dementia complex (PDC) —その臨床的特徴—。神経内科 49: 126-127, 1998
- 吉田宗平, 紀平為子, 河本純子, 吉田博信, 八瀬善郎: 紀伊半島筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の最近の疫学像—Migration study を中心として—。神経内科 41: 369-376, 1994
- 近藤喜代太郎: 神経変性疾患と遺伝・環境の交絡。Annual Review 神経, 中外医学社, 東京, 1991, pp371-382
- Cio A, Mora G, Calvo A, Mazzini L, Bottacchi E, et al: Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population-based study. *Neurology* 72: 725-731, 2009
- Murphy M, Quinn S, Young J, Parkin P, Taylor B: Increasing incidence of ALS in Canterbury, New Zealand: a 22-year study. *Neurology* 71: 1889-1895, 2008
- 上林雄史郎, 松本宣光, 八瀬善郎: 紀伊半島における運動ニューロン疾患の疫学的研究—過去 10 年間の死亡統計にみられる地域特性及び年次変化について。臨床神経 15: 443-449, 1975
- 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: 150-156, 2007
- 紀平為子, 岡本和士, 坂本尚正, 小橋 元, 鷺尾昌一, 他: ALS 多発地における発症・進行に関連する危険因子の検

討一生活・食週間調査の3年間のまとめ一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, pp152-158

- 22) Morimoto S, Kuzuhara S, Kokubo Y: Increased oxidative stress in patients with amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex in the Kii Peninsula, Japan. *Mov Disord* 24: 123-126, 2009
- 23) 木村文治, 藤村智恵子, 石田志門, 細川隆史, 佐藤智彦, 他: 筋萎縮性側索硬化症の伸展様式一呼吸症状出現時正常に保持された四肢・球機能の検討一. *臨床神経* 47: 140-146, 2007
- 24) Kihira T, Yoshida S, Okamoto K, Kazimoto Y, Okawa M, et al: Survival rate of patients with amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama Prefecture, Japan, 1966-2005. *J Neurol Sci* 268: 95-101, 2008
- 25) Yase Y, Matsumoto N, Azuma K, Nakai Y: Amyotrophic lateral sclerosis. Association with schizophrenic symptoms and showing Alzheimer's tangles. *Arch Neurol* 27: 118-128, 1972

- 26) Hirano A, Malamud N, Elizan T: Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex on Guam. *Arch Neurol* 15: 35-51, 1966
- 27) Oyanagi K, Makifuchi T, Ohtoh T, Chen K-M, van der Schaaf T, et al: Amyotrophic lateral sclerosis of Guam: the nature of the neuropathological findings. *Acta Neuropathol* 88: 405-412, 1994
- 28) 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 Suppl* 12: S108-113, 2005.
- 29) 小久保康昌, 葛原茂樹: 紀伊半島多発地域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* 41: 769-774, 2002
- 30) Kokubo Y, Kuzuhara S: Neuroradiological study of patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex on the Kii peninsula of Japan. *Arch Neurol* 60: 1257-1261, 2003

BRAIN and NERVE

神経研究の進歩

2009年8月号 (Vol.61 No.8)

【月刊】1部定価2,730円(本体2,600円+税5%)
2009年 年間予約購読料 35,460円(税込)
電子ジャーナル閲覧オプション付 46,100円(税込)

特集

神経・筋疾患の分子標的治療

主要目次

運動ニューロン疾患の分子標的治療……………坂野晴彦、他
遺伝性パーキンソン病研究の最前線—分子標的治療にむけて
……………今居 譲、他
筋ジストロフィーの分子標的療法……………松尾雅文、他
多発性硬化症の分子標的医薬開発の現状……………山村 隆
プリオン病と治療戦略の最近の動向……………坂口末廣
ボツリヌス毒素によるてんかんの治療……………加藤啓子、他
TRPV1と片頭痛の分子標的治療……………清水利彦
■総説
下垂体腺腫の病態・治療と最近の動向……………松野 彰
舞踏運動の鑑別診断……………下畑享良、他

●原著
物忘れ外来(memory clinic)における超高齢認知症患者
(oldest-old dementia)の検討……………小林三恵、他
●症例報告
同名性暗点を認めた前脈絡叢動脈領域梗塞の1例……………中江啓晴、他
多彩な脳神経症状を呈したcephalic tetanusの1例
……………富士井睦、他
情動で笑い発作が誘発された前頭葉てんかんの1例
……………山崎康博、他
●連載
神経学を作った100冊(32)……………作田 学

最近の特集テーマ

2009年 7月号(増大号) 脳腫瘍研究の最前線—遺伝子解析から治療まで
6月号 脊椎・脊髄外科の最近の進歩

5月号 Restless legs syndrome
4月号(増大号) 大脳基底核—分子基盤から臨床まで



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23

【販売部】TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804

E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替: 00170-9-96693

携帯サイトはこちら





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*

紀平 為子¹⁾²⁾ 岡本 和士³⁾ 吉田 宗平¹⁾
近藤 智善²⁾ 永井 正規⁴⁾

Key Words : Kii-ALS, risk, Ca, Cu/Zn, intact-PTH

はじめに

わが国の紀伊半島古座川地区、穂原地区、Guam 島南部は1960年代に筋萎縮性側索硬化症(ALS)の頻度が世界の他地域に比し10~100倍に及び、有病率は紀伊半島古座川地区で73.9/10万人、紀伊半島南部その他の地域33.3~20.0/10万人、穂原地域152.7/10万人と報告された^{1)~4)}。しかし最近では、1960年代に比して年齢調整発症率の低下傾向が認められ、ALS発症に環境要因の関与が推察されている⁵⁾。紀伊半島やGuam島多発地の環境調査では、土壌や飲用水に含まれる必須元素(Ca, Mg)の低値と有害元素(Al, Mn)の高値が両地域に共通して認められたことから慢性Ca欠乏状態による神経細胞障害が推察された⁶⁾⁷⁾。しかし、和歌山県内在住のALS患者と多発地住民において、元素代謝に関する検討はいまだなされていない。本研究の目的は、県内のALS患者と非多発地住民との比較から、多発地住民の血清中および食事

中の元素量の特徴を明らかにすることにある。

方 法

1. 調査対象者

ALS多発地として和歌山県古座川地区、非多発地として県内花園地区を選定した。花園地区は紀伊半島山間部に位置し、1970年から現在までALS症例を認めていない(担当保険師からの聴き取り調査、ALSアンケート調査および特定疾患ALS個人調査表による)。多発地住民および非多発地(対照)住民においては、住民検診に際し40歳以上の参加者を対象とした。

ALS患者(kALS)としては、和歌山県出身で県内在住のALS患者のうち2000年1月1日から2007年12月31日の期間に和歌山県立医科大学神経内科を受診し、El Escorial World Federation of Neurology Criteria⁸⁾に基づき診断したdefiniteまたはprobableの基準に該当する者を対象とした。なお、和歌山県出身で県外在住のALS患者と家族性ALS

* Metal analysis of inhabitants in a high-incidence area of amyotrophic lateral sclerosis and patients with the disease in Kii Peninsula, Japan. (Accepted September 30, 2010).

¹⁾ Tameko KIHARA, M.D. & Sohei YOSHIDA: 関西医療大学保健医療学部(☎590-0482 大阪府泉南郡熊取町若葉2-11-1); Department of Health Sciences, Kansai University of Health Sciences, Osaka 590-0482, Japan.

²⁾ Tomoyoshi KONDO, M.D.: 和歌山県立医科大学神経内科; Department of Neurology, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan.

³⁾ Kazushi OKAMOTO, M.D.: 愛知県立大学看護学部公衆衛生学; Department of Public Health, Aichi Prefectural College of Nursing and Health, Nagoya, Aichi, Japan.

⁴⁾ Masanori NAGAI, M.D.: 埼玉医科大学公衆衛生学; Department of Hygiene and Public Health, Saitama Medical University, Saitama, Japan.

表1 調査対象者の属性

	K area	kALS	Control
Number	432	74	273
Women	259	26	159
Men	173	48	114
Mean age \pm S.D.	63.8 \pm 10.6	63.9 \pm 9.7	64.0 \pm 13.5

多発地住民(K住民), kALSおよび対照として非多発地住民において平均年齢に有意差を認めなかった。

患者, さらに経口による食事摂取が不可能なALS患者は本研究から除外した。

2. 栄養摂取調査

栄養摂取調査は自己記入式食品頻度質問票(self-administered food frequency questionnaire: FFQ)⁹⁾を使用し, 過去1カ月間の食物摂取頻度につき面接法で調査した。食物摂取の評価は標準食物比較票(fifth revised and enlarged edition, Science and Technology Agency, 2000)を使用した。栄養アンケート調査は, 2004年から2005年間に実施した。

3. 血清元素等分析

ALS患者では, 原則的に初診時に血清中Ca, Mg, Cu, Zn, 無機リン, アルブミン濃度, intact-PTHを測定した。ALS初発症状出現から本検査までの期間は平均16カ月(最小1カ月, 最大60カ月)であった。住民の採血は2004年から2007年間の住民検診に際し実施した。

Caの測定はorthocresolphthalein complexone (OCPC)法, Mgは吸光法, CuとZnはflameless

atomic absorption法, intact-PTHはelectrochemoluminescence(ECLIA)法で測定した。

アンケート調査および血液検査に当たっては患者と対象者に本研究責任者から文書と口頭による説明を行い文書による同意を得てから実施した。本研究は和歌山県立医科大学倫理委員会の承認を得た(No. 289)。

統計: 群間比較において, 平均値や頻度は一元配置分散分析にて, 連続変数はStudent's t-test, Mann-Whitney testを, カテゴリー化された数値には χ^2 乗検定を行った。

結 果

K住民とkALSおよび対照住民の属性を示した(表1)。各群の平均年齢に有意差を認めなかった。

1. 栄養摂取調査

K住民とkALS, 対照の食品摂取頻度から換算した栄養摂取パターンを表2に示した。K住民では, 総カロリーは対照に比し有意に高値であったが, 総カロリーに対する脂質割合が有意に低く, 炭水化物の割合が有意に高値であった。Ca, Mg, Znの摂取量はK住民と対照で有意差を認めなかった。

kALSでは, 総カロリー, 蛋白, 脂質, 炭水化物, Ca, Mg, Znの摂取量において対照に比し有意な低値を示した。一方, 総カロリーに対する炭水化物の摂取割合は有意な高値を示した。

表2 FFQによる食品摂取割合の比較

	Inhabitants in K area (n=140)	Patients with kALS (n=22)	Control (n=183)
Total energy (kcal)	1,934.6 \pm 674.1*	1,377.41 \pm 675.3*	1,776.4 \pm 564.7
Protein (g)	66.9 \pm 24.1	46.9 \pm 28.1*	61.6 \pm 22.3
Fat (g)	45.1 \pm 21.1	35.3 \pm 21.7*	46.3 \pm 18.6
Carbohydrate (g)	289.1 \pm 101.1	209.3 \pm 100.4*	255.5 \pm 87.3
Protein/energy ratio (%)	14.0 \pm 2.9	13.5 \pm 2.8	13.8 \pm 2.4
Fat/energy ratio (%)	21.4 \pm 6.8**	23.1 \pm 7.4	23.6 \pm 7.1
Carbohydrate/energy ratio (%)	61.7 \pm 10.9**	61.9 \pm 10.2*	58.6 \pm 10.8
Ca (mg)	497.6 \pm 271.9	360.2 \pm 222.9*	431.0 \pm 270.0
Mg (mg)	244.5 \pm 89.1	169.8 \pm 85.5*	222.4 \pm 77.4
Zn (mg)	7.7 \pm 3.0	5.5 \pm 4.3*	7.5 \pm 2.9

Mean \pm S.D. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.001$ when compared with those of controls.

K住民では, 総カロリーに対する炭水化物摂取割合が高値で, 脂質摂取割合が低値であった。kALSでは, 総カロリー, 蛋白, 脂質, 炭水化物, Ca, Mg, Znの摂取量が有意に低値を示し, 一方, 総カロリーに対する炭水化物摂取割合が高値を示した。

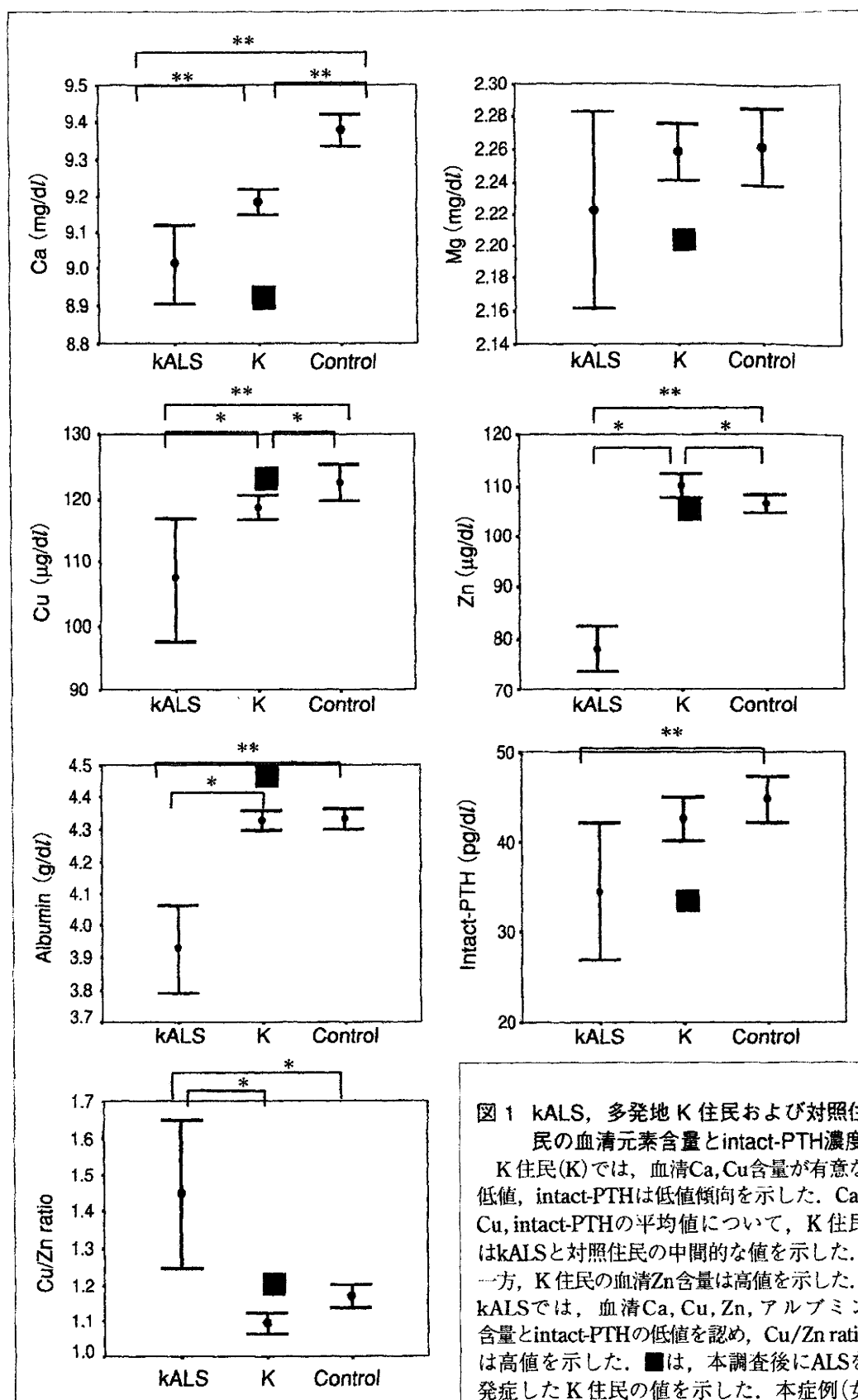


図1 kALS, 多発地 K 住民および対照住民の血清元素含量とintact-PTH濃度

K 住民(K)では、血清Ca, Cu含量が有意な低値、intact-PTHは低値傾向を示した。Ca, Cu, intact-PTHの平均値について、K 住民はkALSと対照住民の中間的な値を示した。一方、K 住民の血清Zn含量は高値を示した。kALSでは、血清Ca, Cu, Zn, アルブミン含量とintact-PTHの低値を認め、Cu/Zn ratioは高値を示した。■は、本調査後にALSを発症した K 住民の値を示した。本症例(女性)は、2005年10月、72歳時本調査に参加し、その2年7ヵ月後に構音障害でALSを発症したが、発症前の血清元素測定で、血清CaとI-PTH低値が認められた。グラフ中の●とバーは平均値と95%CIを示す。*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ 。

2. 血清元素とCu/Zn比

多発地 K 住民では、血清Ca値、血清Cuが対照に比べ有意に低値($p < 0.01$)で、一方、血清Znが有意な高値を示した($p < 0.01$, 図1)。血清アルブ

ミン値は対照と比し変化なく、したがって、アルブミン補整Ca値¹⁰⁾が低値を示した。K住民では、血清Zn濃度と血清Ca濃度は負の相関を示した(モル濃度の比較, $Y=2.691-12.551 \times X$; $R^2=0.545$)。K住民のintact-PTH濃度は対照と有意差なく、低Ca血症にかかわらずむしろ低値傾向を示した。K住民の血清Ca, Cu, およびintact-PTH濃度の平均値はkALSと対照の中間的な値を示した。本調査に参加したK住民の一人が後にALSを発症した。本症例(女性)は、2005年10月、72歳時に本研究の血清生化学検査に参加した。この時は神経症状を認めなかったが、その2年7カ月後、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、神経内科を受診した。構音障害と舌萎縮、上下肢筋萎縮、舌に線維束攣縮、深部腱反射亢進が認められALSと診断した。発症前に実施した本研究の血清生化学検査で、血清Caとintact-PTH低値が認められた(図1)。

kALSでは、血清中のCa, Cu, Zn, アルブミン値およびintact-PTH濃度が対照に比し有意な低値を示した($p<0.01$)。Cu/Zn比は、kALSで対照に比し有意な高値を示した($p<0.05$, 図1)。kALSでは、血清中のCa, アルブミン, Cuおよびintact-PTH値は初発症状出現から検査までの期間との間に明らかな相関を認めなかった(それぞれ $R^2=0.027, 0.013, 0.01, 0.00017$)。一方、血清Zn値は初発症状出現から検査までの期間が長くなるに従い低下傾向を、Cu/Zn比は上昇傾向がみられた(それぞれ $Y=84.518-0.261 \times X$, $R^2=0.14$, $Y=1.255+0.006 \times X$, $R^2=0.067$)。

考 察

ALS多発地の環境要因としてこれまで河川や土壌の元素分析がなされてきたが、和歌山県内ALS患者と多発地住民の元素分析はいまだ検討されておらず、本研究が最初である。kALSは、対照と比較して食品摂取頻度調査で総エネルギーに対する糖質摂取割合の高値とCa, Mg, Zn摂取不足が認められた。kALSの血清生化学検査では、血清中Ca, Cu, Zn低値およびintact-PTHの低値が認められ、これらは初発症状出現からの期間とは相関なく、初期から低下がみられた。さらにCu/Zn比の高値が認められた。糖質摂取割合の

高値は、愛知県在住ALS患者の調査からALS発症の危険因子である可能性が示唆されたが¹¹⁾、本研究の結果はこれを支持するものであった。次に多発地K住民においても、糖質摂取割合の高値、血清CaとCu低値、intact-PTH低値傾向を認め、これはkALSと類似の傾向であった。さらに、一例ではあるが本研究に参加したK住民から後にALSが発症した。この症例においても発症前に血清Ca低値、intact-PTH低値を示していた。K住民の血清Ca低値は従来から指摘されている飲用水や河川のCa含量の著しい低値を反映していると考えられたが、intact-PTHは上昇していなかった。この理由として、長期間低Ca状態に曝露された結果、副甲状腺の疲弊や加齢により機能低下をきたしている可能性、Ca以外の元素が代償性に増加している可能性¹²⁾、イオン化Ca値が高い可能性などが考えられた。多発地K住民において、ALSと関連が推察される元素や栄養摂取割合の平均値がいずれもkALSと対照群の中間に位置していた。この結果は、多発地K住民はALS発症のなんらかのリスクを有すると推測されることから、今後の積極的な発症予防対策の必要性を示唆する有用かつ重要な知見と考えられた。

ALSと血清Caに関する報告は、MND患者の前向き研究¹³⁾、孤発性ALS患者における検討¹⁴⁾、Guam島のChamorro人ALS患者とパーキンソンニズム認知症複合(parkinsonism dementia complex: PDC)患者での検討¹⁵⁾、Guam島の神経変性疾患患者での検討¹⁶⁾などがあるが、明らかなCa代謝異常は認められなかった。しかし最近、Guam ALSとPDC患者で、Ca, Mgなど微量金属の細胞内平衡を調節するtransient receptor potential melastatin 7(*TRPM 7*)と*TRPM 2*の遺伝子多型が認められ、発症関連要因との関連が推察されている¹⁷⁾。紀伊半島穂原地区のALSおよびPDC患者では*TRPM 7*の遺伝子多型は認められなかったが¹⁸⁾、多発地K住民とkALSにおいても、今後Ca代謝関連の遺伝子多型を検索する必要がある。

Cu, ZnはSOD1など生体内で多数の酵素活性に必須の元素であり、過剰でも欠乏でも神経細胞障害性に作用する¹⁹⁾²⁰⁾。Cu/Zn比の高値は加齢に関連した疾患での酸化的ストレスの指標とされている²¹⁾。kALSでCu/Zn比高値が認められ、

これは経過に伴って上昇を示す傾向があったことからALS臨床経過と関連して酸化的ストレスが増大する可能性が考えられた。ALS療養上で、炭水化物摂取割合や必須元素補給など食事内容の調整による血清元素の補正が重要と考えられた。

多発地 K 住民においては血清CaとCuは低値、一方、血清ZnはCa濃度と負の相関を示し高値であったことから、低Ca状態下でZn過剰状態が惹起されていると考えられた¹²⁾²²⁾。多発地 K 住民では、慢性的な微量元素不均衡状態に加え、加齢、身体的過重労働、頸椎症や頸椎症性脊髄症などが重畳する機会が多く神経細胞の脆弱性を有する可能性が推察された。

ま と め

本研究で、筋萎縮性側索硬化症患者(kALS)と非多発地住民の比較から多発地 K 住民の食事摂取と血清元素の特徴を初めて報告した。kALSと K 住民はともに総エネルギーに対する炭水化物摂取割合が高く、血清Ca低値、intact-PTH低値傾向を示した。さらにkALSではCu/Zn比高値が認められ、K 住民ではCaと負の相関を示してZn高値が認められるなど、kALSと K 住民に共通してCa低値と元素間平衡異常があると考えられた。多発地住民とkALSで認められたこれらの特徴が発症のリスク要因であるかさらに追求する必要がある。

本研究に常に温かい励ましと御助言を賜りました関西医療大学・八瀬善郎先生、the State University of New York at Binghamton, Ralph M. Garruto先生に心より御礼を申し上げます。花園地区検診に多大のご協力をいただきました和歌山県立医科大学・有田幹雄先生、同保健看護学部・内海みよ子先生、服部園美先生、古座川地区検診にご協力いただきました和歌山県立医科大学・小林喜和先生に深謝いたします。本研究の一部は科学研究費補助金(No. 16590511)、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、神経変性疾患に関する調査研究班および特定疾患の疫学に関する研究班から助成をうけた。

文 献

- 1) Kimura K. Studies of amyotrophic lateral sclerosis in the Kozagawa district in the Kii Peninsula. Jpn

Wakayama Med J 1965 ; 9 : 177-92.

- 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, 松本宣光, 吉益文夫, ほか. 筋萎縮性側索硬化症の研究—遺伝疫学的・臨床病理学的研究および本病の発病機序に関する考察—. 医学のあゆみ 1973 ; 85 : 221-9.
- 4) Yase Y. The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. Lancet 1972 ; 2 : 292-6.
- 5) 紀平為子, 吉田宗平, 村田顕也, ほか. 紀伊半島南部地域における筋萎縮性側索硬化症—和歌山県内多発地域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.
- 6) Garruto RM, Yase Y. Neurodegenerative disorders of the Western Pacific : the search for mechanisms of pathogenesis. TINS 1986 ; 9 : 368-74.
- 7) Garruto RM, Yanagihara R, Gajdusek DC, et al. Concentrations of heavy metals and essential minerals in garden soil and drinking water in the Western Pacific. In : Chen KM, Yase Y, editors. *Amyotrophic lateral sclerosis in Asia and Oceania*. 1984. p. 265-330.
- 8) Subcommittee on Motor Neuron Disease/Amyotrophic lateral Sclerosis of World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and El Escorial "Clinical Limits of Amyotrophic Lateral Sclerosis" Workshop Collaborators. El Escorial World Federation of Neurology criteria for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 1994 ; 124 Suppl : 96-107.
- 9) Wakai K, Egami I, Kato K, et al. A simple food frequency questionnaire for Japanese diet—Part I. Development of the questionnaire, and reproducibility and validity for food groups. J Epidemiol 1999 ; 9 : 216-26.
- 10) Payne RB, Carver ME, Morgan DB. Interpretation of serum total calcium : effects of adjustment for albumin concentration on frequency of abnormal values and on detection of change in the individual. J Clin Pathol 1979 ; 32 : 56-60.
- 11) Okamoto K, Kihira T, Kondo T, et al. Nutritional status and risk of amyotrophic lateral sclerosis in

- Japan. Amyotroph Lateral Scler 2007 ; 8 : 300-4.
- 12) Linder MC, Zerounian NR, Moriya M, et al. Iron and copper homeostasis and intestinal absorption using the Caco2 cell model. Biometals 2003 ; 16 : 145-60.
 - 13) Mallette LE, Patten B, Cook JD, et al. Calcium metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. Dis Nerv Syst 1977 ; 38 : 457-61.
 - 14) Sato Y, Honda Y, Asoh T, et al. Hypovitaminosis D and decreased bone mineral density in amyotrophic lateral sclerosis. Eur Neurol 1997 ; 37 : 225-9.
 - 15) 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 : 42-8.
 - 16) Ahlskog JE, Waring SC, Kurland LT, et al. Guamanian neurodegenerative disease : Investigation of the calcium metabolism/heavy metal hypothesis. Neurology 1995 ; 45 : 1340-4.
 - 17) Hermosura MC, Nayakanti H, Dorovkov MV, et al. 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.
 - 18) 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 Neuropsychiatry Genet 2009 ; apr 29. [Epub ahead of print]
 - 19) Lobner D, Canzoniero LMT, Manzerra P, et al. Zinc-induced neuronal death in cortical neurons. Cell Mol Biol 2000 ; 46 : 797-806.
 - 20) Stork CJ, Li YV. Intracellular zinc elevation measured with a "calcium-specific" indicator during ischemia and reperfusion in rat hippocampus : a question on calcium overload. J Neurosci 2006 ; 26 : 10430-7.
 - 21) Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F, et al. Copper/zinc ratio and systemic oxidant load : effect of aging and aging-related degenerative dis-

eases. Free Radic Biol Med 1998 ; 25 : 676-81.

- 22) Levenson CW. Trace metal regulation of neuronal apoptosis : from genes to behavior. Physiol Behav 2005 ; 86 : 399-406.

<Abstract>

Metal analysis of inhabitants in a high-incidence area of amyotrophic lateral sclerosis and patients with the disease in Kii Peninsula, Japan.

by

Tameko KIHIRA, M.D., ²⁾Kazushi OKAMOTO, M.D.,
Sohei YOSHIDA, ¹⁾Tomoyoshi KONDO, M.D. &
³⁾Masanori NAGAI, M.D.

from

Department of Health Sciences, Kansai University of
Health Sciences, Osaka 590-0482, Japan, and
¹⁾Department of Neurology, Wakayama Medical
University, Wakayama, Japan, and ²⁾Department of
Public Health, Aichi Prefectural College of Nursing
and Health, Nagoya, Aichi, Japan and ³⁾Department
of Hygiene and Public Health, Saitama Medical
University, Saitama, Japan.

The incidence of ALS is still higher in the southern part of the Kii Peninsula than other areas in the world, and Ca/Mg deficiency in drinking water is characteristic of this area. To clarify roles of environmental factors, dietary intake and serum metal contents were examined in ALS patients in Kii Peninsula (n = 74), inhabitants in a high-incidence ALS area (K area, n = 432) and controls (n = 273). The ALS patients showed lower serum Ca, intact-PTH, Cu and Zn contents ($p < 0.01$), and higher Cu/Zn ratios ($p < 0.05$), and a shortage of dietary Ca and Zn intake ($p < 0.05$) with higher proportion of carbohydrate intake out of total energy compared to controls. Inhabitants of K area showed the similar characteristics as the ALS patients. An imbalance of minerals might have an important role for development of ALS in Kii Peninsula.

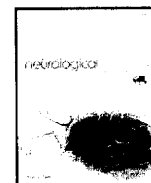
* * *



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns



Case-control study of risk of Parkinson's disease in relation to hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in Japan

Yoshihiro Miyake^{a,*}, Keiko Tanaka^a, Wakaba Fukushima^b, Satoshi Sasaki^c, Chikako Kiyohara^d, Yoshio Tsuboi^e, Tatsuo Yamada^e, Tomoko Oeda^f, Takami Miki^g, Nobutoshi Kawamura^h, Nobutaka Sakae^h, Hidenao Fukuyamaⁱ, Yoshio Hirota^b, Masaki Nagai^j
Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group¹

^a Department of Public Health, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

^b Department of Public Health, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

^c Department of Social and Preventive Epidemiology, School of Public Health, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

^d Department of Preventive Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

^e Department of Neurology, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

^f Clinical Research Institute and Department of Neurology, Utano National Hospital, Kyoto, Japan

^g Department of Geriatrics and Neurology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

^h Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

ⁱ Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

^j Department of Public Health, Saitama Medical University Faculty of Medicine, Saitama, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 January 2010

Received in revised form 1 March 2010

Accepted 5 March 2010

Available online 29 March 2010

Keywords:

Autonomic failure

Diabetes mellitus

Hypercholesterolemia

Hypertension

Japan

Parkinson disease

ABSTRACT

This case-control study investigated the associations of a history of hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes mellitus with the risk of Parkinson's disease (PD) in Japan. Included were 249 cases within 6 years of onset of PD. Controls were 368 inpatients and outpatients without a neurodegenerative disease. Data on the vascular risk factors and confounders were obtained from a self-administered questionnaire. The vascular risk factors were defined based on drug treatment. Adjustment was made 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 glycemic index. The proportions of hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes mellitus prior to the onset of PD were 23.7%, 9.6%, and 4.0%, respectively, in cases. Hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes mellitus were significantly associated with a decreased risk of PD: the adjusted ORs were 0.43 (95% CI: 0.29–0.64), 0.58 (95% CI: 0.33–0.97), and 0.38 (95% CI: 0.17–0.79), respectively. No significant differences were observed in the association of vascular risk factors with the risk of PD between men and women. We found evidence of significant inverse associations of hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes mellitus with the risk of PD in Japan. Further well-designed investigations of the association of vascular risk factors with the risk of PD are needed, particularly large-scale prospective studies in Asia.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

As well as in Western countries, hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes mellitus are important risk factors for coronary heart disease in Japan [1,2]. According to epidemiological studies in Western countries, these vascular risk factors might be related to an increased risk of dementia and Alzheimer's disease [3–6] although a null association between diabetes and the risk of Alzheimer's disease

was reported [7,8]. In two prospective studies in Japan, hypertension was associated with an increased risk of vascular dementia whereas no relationship was observed between hypertension and the risk of Alzheimer's disease [9,10].

Conflicting findings have emerged from epidemiological studies investigating the relationship between the above-mentioned vascular risk factors and the risk of Parkinson's disease (PD) [11–27]. Inverse associations were shown between these vascular risk factors and PD in several studies [11–18]. On the other hand, three studies found positive relationships between hypercholesterolemia or diabetes mellitus and the risk of PD [25–27]. To our knowledge, there has been only one study conducted in Japan on the relationship between hypercholesterolemia and PD, with results showing that plasma levels of total cholesterol did not differ significantly between 36 PD patients

* Corresponding author. Department of Public Health, Faculty of Medicine, Fukuoka University, 7-45-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan. Tel.: +81 92 801 1011x3311; fax: +81 92 863 8892.

E-mail address: miyake-y@fukuoka-u.ac.jp (Y. Miyake).

¹ Other members of the Study Group are listed in the Appendix.

and 29 control subjects [23]. A prospective study of males of Japanese ancestry in Hawaii reported that hypertension, serum cholesterol, and diabetes were not related to the risk of PD [20].

In a case-control study of Japanese, we found that cholesterol intake was significantly related to an increased risk of PD [28] whereas we observed a significant inverse relationship between smoking and the risk of PD [29]. For the current report, we investigated the relationship between a history of hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes and the risk of PD using data from the above-mentioned case-control study [28,29].

2. Methods

2.1. Study population

PD cases were recruited at 3 university hospitals and 1 national hospital in Fukuoka Prefecture, the largest prefecture in Kyushu Island in southern Japan, and 3 university hospitals, 3 national hospitals, and 1 municipal hospital in Osaka, Kyoto, and Wakayama Prefectures, which are part of the Kinki region located in the midwestern part of the mainland. Eligible cases were patients who were within 6 years of the onset of PD and who presented at one of the 11 collaborating hospitals between April 1, 2006 and March 31, 2008. PD was diagnosed by the collaborating neurologists according to the UK PD Society Brain Bank clinical diagnostic criteria [30]. The neurologists in charge invited 298 eligible PD patients to take part in our case-control study, and 250 patients agreed whereas 48 patients refused (response rate: 84%).

Recruitment of control subjects was conducted at departments other than departments of neurology of 3 of the 11 collaborating hospitals: a university hospital in Fukuoka Prefecture and a university hospital and a national hospital in the Kinki region (orthopedic surgery, ophthalmology, otorhinolaryngology, plastic surgery, and oral surgery) during the period from April 1, 2006 to March 31, 2008. Control subjects were inpatients and outpatients without a neurodegenerative disease and were not, individually or in larger groups, matched to cases. A total of 528 patients were asked by their attending physicians or our research nurses to participate in our case-control study as control subjects. Finally, 372 patients agreed whereas 156 refused (response rate: 70%).

Excluded were 1 case and 4 controls because of missing data on the factors under investigation. The final analysis included 249 cases and 368 controls. The ethics committees of the 11 collaborating hospitals approved the protocol of our case-control study.

2.2. Measurements

Cases and control subjects filled out a set of 2 self-administered questionnaires and mailed them to the data management center or handed them to research nurses. Research technicians completed missing or illogical data by telephone or direct interview.

One of the self-administered questionnaires inquired about sex, age, smoking habits, education, leisure-time exercise, and a history of hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes mellitus. Hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes mellitus were defined as being present when cases had received antihypertensive, cholesterol-lowering, and diabetic medications, respectively, prior to the onset of PD or when controls had received such medications at the time of answering the questionnaires. As part of our case-control study, blood pressures were not measured. Also, venous blood samples were not taken; therefore data on blood cholesterol and glucose were not available in the current study.

A second questionnaire was a self-administered, comprehensive, diet history questionnaire (DHQ) that was used to assess dietary habits during the preceding month. Detailed descriptions of the methods used for calculating dietary intake and the validity of the

DHQ were published elsewhere [31,32]. Estimates of daily intake of foods (total of 150 foods), energy, and selected nutrients were calculated using an ad hoc computer algorithm for the DHQ, which was based on the Standard Tables of Food Composition in Japan [33,34]. Information on dietary supplements was not used in the calculation of dietary intake. The dietary glycemic index (a measurement of carbohydrate quality), which was inversely associated with PD in our case-control study [35], was calculated according to a procedure described elsewhere [36]. In a validation study of 92 Japanese women and 92 Japanese men, Pearson's correlation coefficients between the DHQ and 16-day weighed dietary records were 0.42 and 0.49 for cholesterol, 0.50 and 0.58 for the dietary glycemic index, 0.42 and 0.48 for vitamin E, 0.74 and 0.82 for alcohol, and 0.55 and 0.53 for coffee, respectively ([36]; S Sasaki, unpublished observations, 2006). Our DHQ also included questions about height and weight. Body mass index was calculated by dividing self-reported body weight (kg) by the square of self-reported height (m).

2.3. Statistical analysis

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 glycemic index were selected *a priori* as potential confounding factors. Region of residence was classified into 2 categories (Fukuoka and Kinki); pack-years of smoking into 3 (none, 0.1–29.9, and ≥ 30.0); years of education into 3 (< 10 , 10–12, and ≥ 13 years); and leisure-time exercise into 2 (less than once a week and at least once a week). Age, body mass index, and dietary variables were used as continuous variables.

Logistic regression analysis was applied to estimate crude odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) of PD relative to selected vascular risk factors. Multiple logistic regression analysis was used to adjust for the potential confounding factors. All computations were performed using the SAS software package version 9.1 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

3. Results

About 40% of both cases and controls were male and lived in the Fukuoka region (Table 1). Compared with control subjects, cases were more likely to be older, thinner, and engaged in exercise, report never having smoked, and have a high intake of cholesterol and a low intake of alcohol and coffee. There were no differences between cases and controls with regard to sex, region of residence, education, and other dietary variables.

Table 2 provides crude and adjusted ORs and the 95% CIs for the risk of PD in relation to selected vascular risk factors. Hypertension was significantly associated with a decreased risk of PD. Adjustment 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 glycemic index slightly strengthened the inverse association: the adjusted OR was 0.43 (95% CI: 0.29–0.64). Likewise, hypercholesterolemia was independently inversely related to the risk of PD after allowance for the potential confounding factors: the adjusted OR was 0.58 (95% CI: 0.33–0.97). Additionally, an independent inverse relationship was found between diabetes mellitus and the risk of PD: the adjusted OR was 0.38 (95% CI: 0.17–0.79).

In a sensitivity analysis restricted to males, the adjusted ORs for hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes mellitus were 0.38 (95% CI: 0.19–0.72), 0.55 (95% CI: 0.18–1.54), and 0.34 (95% CI: 0.11–0.91), respectively. The corresponding figures in females were 0.47 (95% CI: 0.28–0.78), 0.54 (95% CI: 0.28–1.02), and 0.39 (95% CI: 0.11–1.20), respectively. No significant differences were observed in the association with the vascular risk factors and PD between men and

Table 1
Characteristics of study population.

	n (%) or mean (SD)		P-value
	Cases (N=249)	Controls (N=368)	
Sex (%)			0.81
Male	93 (37.4)	141 (38.3)	
Female	156 (62.7)	227 (61.7)	
Age (y)	68.5 (8.6)	66.6 (8.5)	0.006
Region of residence (%)			0.13
Fukuoka	89 (35.7)	154 (41.9)	
Kinki	160 (64.3)	214 (58.2)	
Pack-years of smoking (%)			0.0004
None	185 (74.3)	222 (60.3)	
0.1–29.9	37 (14.9)	65 (17.7)	
≥30.0	27 (10.8)	81 (22.0)	
Education (%)			0.81
<10 years	51 (20.5)	77 (20.9)	
10–12 years	122 (49.0)	171 (46.5)	
≥13 years	76 (30.5)	120 (32.6)	
Leisure-time exercise (%)			0.0004
Less than once a week	82 (32.9)	174 (47.3)	
At least once a week	167 (67.1)	194 (52.7)	
Body mass index (kg/m ²)	22.3 (3.3)	23.0 (3.4)	0.01
Daily intake			
Total energy (kJ)	8435.4 (2636.8)	8348.8 (3067.5)	0.71
Cholesterol (mg)	333.5 (197.5)	299.4 (166.9)	0.03
Coffee (g)	119.5 (142.0)	172.4 (209.3)	0.0002
Vitamin E (mg)	8.6 (4.2)	8.4 (4.1)	0.49
Alcohol (g)	5.7 (15.5)	9.9 (27.2)	0.01
Dietary glycemic index	65.1 (4.7)	65.4 (5.3)	0.39

women ($P = 0.65, 0.98$, and 0.92 for homogeneity of OR for hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes mellitus, respectively).

4. Discussion

The current case-control study found that hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes mellitus were significantly related to a decreased risk of PD after adjustment for the confounders under investigation.

Significant inverse relationships between hypertension and diabetes mellitus and the risk of PD were shown by crude analysis in a case-control study conducted in Israel [12]. A case-control study in Italy found that high systolic blood pressure and high blood glucose were independently related to a reduced risk of PD whereas no association was observed between blood cholesterol and PD [11]. Taking blood pressure medication was significantly inversely related

Table 2
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 glycemic index.

to the risk of PD whereas an association with diabetes was not significant in a nested case-control study in the US [13]. A case-control study of Australians found a significant inverse relationship between hypertension and PD [14]. In a US case-control study, diabetes mellitus was significantly inversely associated with the risk of PD in men whereas a null association with diabetes mellitus was observed in women [18]. A cohort study in the Netherlands showed an inverse relationship between serum total cholesterol levels and the risk of PD, especially in women [16]. Use of cholesterol-lowering drugs and higher serum low density lipoprotein cholesterol levels were associated with a decreased risk of PD in a US case-control study [17]. In a pooled analysis from the Health Professionals Follow-up Study and the Nurses' Health Study, higher self-reported total serum cholesterol in 1990 was associated with a decreased risk of PD; however, a self-reported history of physician-diagnosed hypertension, high cholesterol, or diabetes was not related to the risk of PD [15]. These observations are in partial agreement with our results. The current findings are not consistent with those of a prospective study conducted in Finland reporting that a higher serum total cholesterol concentration and a history of type 2 diabetes were related to an increased risk of PD [25,26]. The present results are also not consistent with those of studies showing a null association with hypertension [19–22] and those of studies that showed a null [19–22] or positive [27] association with diabetes. These discrepancies may be explained by differences in the study population and design.

In the previously cited large prospective study in the US, the average values for systolic blood pressure among individuals with PD before the diagnosis were similar to those among individuals without PD although a small but significant decline in systolic blood pressure among those with PD was observed after the diagnosis [15]. This finding might result from autonomic dysfunction in PD patients [37,38]. Our results on the inverse association with hypertension might be ascribed to decreased sympathetic activity, although in the current study hypertension was defined according to the use of antihypertensive medications prior to the onset of PD. Likewise, inverse relationships with hypercholesterolemia and diabetes in this study might be explained by autonomic failure. Alternatively, with respect to the inverse association with hypertension, McCann et al. suggested an advantageous effect of persistent elevation of brain perfusion [14]. The inverse relationship with hypercholesterolemia might be attributable to the strong association between levels of serum cholesterol and coenzyme Q10 [39]. Serum cholesterol is one of the most important determinants of serum levels of coenzyme Q10, the electron acceptor for complexes I and II in mitochondria and a potent antioxidant, which appeared to slow the progressive deterioration of function in PD [39,40]. Beal et al. reported that oral treatment of aged mice with coenzyme Q10 caused a significant attenuation of the loss of striatal dopamine and dopaminergic axons caused by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine [41]. On the other hand, the inverse relationship with hypercholesterolemia is likely to be at variance with our previous finding that higher dietary cholesterol intake was significantly related to an increased risk of PD [28]. Moreover, the inverse association with diabetes is likely to contradict the hypothesis that insulin may increase dopamine transporter mRNA in the substantia nigra and regulate brain dopamine concentrations [42] and our previous result showing an inverse relationship between the dietary glycemic index and PD [35].

The current study had methodological advantages. Cases were identified based on strict diagnostic criteria and thus the possibility of misclassification of PD is negligible. The response rate among cases was high (84%). Extensive information on potential confounders was adjusted for. Changes in diet, weight [43], and physical activity [44] in PD patients have been shown to occur before the diagnosis, which could influence the vascular risk factors under study. Although selected dietary factors, body mass index, and leisure-time exercise were controlled for, we cannot rule out residual confounding because

such data among cases were collected after the diagnosis. However, the results of a sensitivity analysis confined to cases less than 3 years from onset ($n = 109$) were similar to those in the overall analysis. The adjusted ORs (95% CIs) for hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes were 0.58 (0.34–0.95), 0.82 (0.41–1.56), and 0.15 (0.02–0.53), respectively.

Weaknesses of the present study should be borne in mind. Control subjects were inpatients and outpatients without neurodegenerative diseases. Therefore, it is uncertain whether our controls provided an estimate of the prevalence of exposure in the population from which our cases arose, although the response rate was reasonable (70%). According to data from the Hisayama Study, a population-based cohort study in the town of Hisayama adjoining Fukuoka City, the prevalence of hypertension (systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg, diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg, or current use of antihypertensive medication), dyslipidemia (serum total cholesterol level ≥ 5.7 mmol/L, high-density lipoprotein cholesterol level < 1.0 mmol/L, triglyceride level ≥ 1.7 mmol/L, or current use of antihyperlipidemic medication), and diabetes (fasting plasma glucose level ≥ 7.0 mmol/L, 2-h postloading glucose level ≥ 11.1 mmol/L, or medical history of diabetes) was 49.4%, 46.4%, and 16.6%, respectively, in 524 males aged 40 years or older, and 37.6%, 54.1%, and 6.6%, respectively, in 877 females aged 40 years or older [45]. The prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in this study was 44.7%, 11.4%, and 16.3%, respectively, in male controls, and 35.2%, 19.8%, and 7.1%, respectively, in female controls. The results of the present study are not likely to be distorted because of selection bias, at least in terms of hypertension and diabetes. The prevalence of hypercholesterolemia in our controls was not likely to be overestimated. Because the definition of the exposures under study was based on self-reported drug treatment, there was a loss of patients with milder disease. The consequence would introduce a bias toward the null. Because our control subjects were selected from 3 of the 11 collaborating hospitals at which cases were recruited, controls were not representative of the population from which the cases were drawn. However, the results of a sensitivity analysis restricted to cases who were recruited from 3 hospitals associated with control recruitment ($n = 153$) were similar to those in the overall analysis. The adjusted ORs (95% CIs) for hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes were 0.44 (0.27–0.70), 0.54 (0.27–1.04), and 0.37 (0.13–0.88), respectively.

We found evidence of significant inverse associations of hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes mellitus with the risk of PD in Japan. The reasons underlying these associations are unknown. However, the reduced prevalence of hypertension, dyslipidemia, and diabetes mellitus in PD has been proposed as caused by the generalized sympathetic denervation that is amply documented in PD, with reduced catecholamines and cortisol production [11]. Autonomic failure might be an early manifestation of the neurodegenerative process underlying PD [46,47]. Further well-designed investigations of the association of vascular risk factors with the risk of PD are needed, particularly large-scale prospective studies in Asia.

Acknowledgments

This study was supported by Health and Labour Sciences Research Grants, Research on Intractable Diseases, Research Committee on Epidemiology of Intractable Diseases from the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan.

Appendix A

Other members of the Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group are as follow: Yasuhiko Baba and Tomonori Kobayashi (Department of Neurology, Faculty of Medicine, Fukuoka University); Hideyuki Sawada, Eiji Mizuta, and Nagako Murase (Clinical Research Institute and Department of Neurology, Utano National Hospital); Tsuyoshi Tsutada and Hiroyuki Shimada (Department of Geriatrics

and Neurology, Osaka City University Graduate School of Medicine); Jun-ichi Kira (Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University); Tameko Kihira and Tomoyoshi Kondo (Department of Neurology, Wakayama Medical University); Hidekazu Tomimoto (Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine); Takayuki Taniwaki (Division of Respiratory, Neurology, and Rheumatology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine); Hiroshi Sugiyama and Sonoyo Yoshida (Department of Neurology, Minamiai-Kyoto National Hospital); Harutoshi Fujimura and Tomoko Saito (Department of Neurology, Toneyama National Hospital); Kyoko Saida and Junko Fujitake (Department of Neurology, Kyoto City Hospital); Naoki Fujii (Department of Neurology, Neuro-Muscular Center, National Omuta Hospital); Masatoshi Naito and Jun Arimizu (Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University); Takashi Nakagawa, Hirofumi Harada, and Takayuki Sueta (Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Fukuoka University); Toshihiro Kikuta and George Umemoto (Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University); Eiichi Uchio and Hironori Migita (Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Fukuoka University); Kenichi Kazuki, Yoichi Ito, and Hiroyoshi Iwaki (Department of Orthopaedic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine); Kunihiro Siraki and Shinsuke Ataka (Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Osaka City University Graduate School of Medicine); Hideo Yaname and Rie Tochino (Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine); Teruichi Harada (Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine); Yasushi Iwashita, Motoyuki Shimizu, Kenji Seki, and Keiji Ando (Department of Orthopedic Surgery, Utano National Hospital).

References

- [1] Miyake Y, Fukuoka Heart Study Group. Risk factors for non-fatal acute myocardial infarction in middle-aged and older Japanese. *Jpn Circ J* 2000;64:103–9.
- [2] NIPPON DATA80 Research Group. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J* 2006;70:1249–55.
- [3] Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology* 1999;53:1937–42.
- [4] Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001;322:1447–51.
- [5] Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004;61:661–6.
- [6] Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005;64:277–81.
- [7] Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2001;154:635–41.
- [8] Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB, Au R, Green RC, Farrer LA, et al. Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study. *Arch Neurol* 2006;63:1551–5.
- [9] Fujishima M, Kiyohara Y. Incidence and risk factors of dementia in a defined elderly Japanese population: the Hisayama study. *Ann N Y Acad Sci* 2002;977:1–8.
- [10] Yamada M, Mimori Y, Kasagi F, Miyachi T, Ohshita T, Sasaki H. Incidence and risks of dementia in Japanese women: Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Neurol Sci* 2009;283:57–61.
- [11] Scigliano G, Musicco M, Soliveri P, Piccolo I, Ronchetti G, Girotti F. Reduced risk factors for vascular disorders in Parkinson disease patients: a case-control study. *Stroke* 2006;37:1184–8.
- [12] Herishanu YO, Medvedovski M, Goldsmith JR, Kordysh E. A case-control study of Parkinson's disease in urban population of southern Israel. *Can J Neurol Sci* 2001;28:144–7.
- [13] Paganini-Hill A. Risk factors for Parkinson's disease: the leisure world cohort study. *Neuroepidemiology* 2001;20:118–24.
- [14] McCann SJ, LeCouteur DG, Green AC, Brayne C, Johnson AG, Chan D, et al. The epidemiology of Parkinson's disease in an Australian population. *Neuroepidemiology* 1998;17:310–7.
- [15] Simon KC, Chen H, Schwarzschild M, Ascherio A. Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:1688–95.
- [16] de Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Serum cholesterol levels and the risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2006;164:998–1002.

- [17] Huang X, Chen H, Miller WC, Mailman RB, Woodard JL, Chen PC, et al. Lower low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:377–81.
- [18] Powers KM, Smith-Weiler T, Franklin GM, Longstreth Jr WT, Swanson PD, Checkoway H. Diabetes, smoking, and other medical conditions in relation to Parkinson's disease risk. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:185–9.
- [19] Tan EK, Tan C, Fook-Chong SM, Lum SY, Chai A, Chung H, et al. Dose-dependent protective effect of coffee, tea, and smoking in Parkinson's disease: a study in ethnic Chinese. *J Neurol Sci* 2003;216:163–7.
- [20] Grandinetti A, Morens DM, Reed D, MacEachern D. Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 1994;139:1129–38.
- [21] Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 1993;43:1173–80.
- [22] Ho SC, Woo J, Lee CM. Epidemiologic study of Parkinson's disease in Hong Kong. *Neurology* 1989;39:1314–8.
- [23] Sohmiya M, Tanaka M, Tak NW, Yanagisawa M, Tanino Y, Suzuki Y, et al. Redox status of plasma coenzyme Q10 indicates elevated systemic oxidative stress in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2004;223:161–6.
- [24] Teunissen CE, Lütjohann D, von Bergmann K, Verhey F, Vreeling F, Wauters A, et al. Combination of serum markers related to several mechanisms in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:893–902.
- [25] Hu G, Antikainen R, Jousilahti P, Kivipelto M, Tuomilehto J. Total cholesterol and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2008;70:1972–9.
- [26] Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care* 2007;30:842–7.
- [27] Pressley JC, Louis ED, Tang MX, Cote L, Cohen PD, Glied S, et al. The impact of comorbid disease and injuries on resource use and expenditures in parkinsonism. *Neurology* 2003;60:87–93.
- [28] Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, Tsuboi Y, et al. Dietary fat intake and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *J Neurol Sci* 2010;288:117–22.
- [29] Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, et al. Active and passive smoking and risk of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* in press. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01327.x.
- [30] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–4.
- [31] Sasaki S, Yanagibori R, Amano K. Self-administered diet history questionnaire developed for health education: a relative validation of the test-version by comparison with 3-day diet record in women. *J Epidemiol* 1998;8:203–15.
- [32] Sasaki S, Ushio F, Amano K, Morihara M, Todoriki T, Uehara Y, et al. Serum biomarker-based validation of a self-administered diet history questionnaire for Japanese subjects. *J Nutr Sci Vitaminol* 2000;46:285–96.
- [33] Science and Technology Agency. Standard Tables of Food Composition in Japan. 5th revised and enlarged ed. Tokyo, Japan: Printing Bureau of the Ministry of Finance; 2005 (in Japanese).
- [34] Science and Technology Agency. Standard Tables of Food Composition in Japan, fatty acids section. 5th revised and enlarged ed. Tokyo, Japan: Printing Bureau of the Ministry of Finance; 2005 (in Japanese).
- [35] Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, et al. Dietary glycemic index is inversely associated with the risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Nutrition* 2010;26:515–21.
- [36] Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Okubo H, Hirota N, Notsu A, et al. Reproducibility and relative validity of dietary glycaemic index and load assessed with a self-administered diet-history questionnaire in Japanese adults. *Br J Nutr* 2008;99:639–48.
- [37] Mesec A, Segal S, Trost M, Pogacnik T. The deterioration of cardiovascular reflexes in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1999;100:296–9.
- [38] Pavese N, Rimoldi O, Gerhard A, Brooks DJ, Piccini P. Cardiovascular effects of methamphetamine in Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2004;19:298–303.
- [39] Kaikkonen J, Nyyssönen K, Tuomainen TP, Ristomaa U, Salonen JT. Determinants of plasma coenzyme Q10 in humans. *FEBS Lett* 1999;443:163–6.
- [40] Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, Beal MF, Haas R, Plumb S, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol* 2002;59:1541–50.
- [41] Beal MF, Matthews RT, Tieleman A, Shults CW. Coenzyme Q10 attenuates the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) induced loss of striatal dopamine and dopaminergic axons in aged mice. *Brain Res* 1998;783:109–14.
- [42] Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 2004;3:169–78.
- [43] Chen H, Zhang SM, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A. Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;53:676–9.
- [44] Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernán MA, Ascherio A. Physical activity and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:664–9.
- [45] Yasuda M, Kiyohara Y, Hata Y, Arakawa S, Yonemoto K, Doi Y, et al. Nine-year incidence and risk factors for age-related macular degeneration in a defined Japanese population the Hisayama study. *Ophthalmology* 2009;116:2135–40.
- [46] Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006;396:67–72.
- [47] Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Maraganore DM, et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 2009;73:1752–8.

Dietary intake of antioxidant vitamins and risk of Parkinson's disease: a case–control study in Japan

Y. Miyake^a, W. Fukushima^b, K. Tanaka^a, S. Sasaki^c, C. Kiyohara^d, Y. Tsuboi^e, T. Yamada^e, T. Oeda^f, T. Miki^g, N. Kawamura^h, N. Sakae^h, H. Fukuyamaⁱ, Y. Hirota^b, M. Nagai^j and Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group*

^aDepartment of Public Health, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka; ^bDepartment of Public Health, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka; ^cDepartment of Social and Preventive Epidemiology, School of Public Health, The University of Tokyo, Tokyo; ^dDepartment of Preventive Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka; ^eDepartment of Neurology, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka; ^fClinical Research Institute and Department of Neurology, Utano National Hospital, Kyoto; ^gDepartment of Geriatrics and Neurology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka; ^hDepartment of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka; ⁱHuman Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto; and ^jDepartment of Public Health, Saitama Medical University Faculty of Medicine, Saitama, Japan

Keywords:

case-control study, diet, Japan, Parkinson's disease, vitamin C, vitamin E, α -carotene, β -carotene

Received 31 January 2010

Accepted 26 March 2010

Background: Antioxidant vitamins are expected to protect cells from oxidative damage by neutralizing the effects of reactive oxygen species. However, epidemiological evidence regarding the associations between antioxidant vitamin intake and Parkinson's disease (PD) is limited and inconsistent. We investigated the relationship between dietary intake of selected antioxidant vitamins, vegetables and fruit and the risk of PD in Japan using data from a multicenter hospital-based case-control study. **Methods:** Included were 249 patients within 6 years of onset of PD. Controls were 368 inpatients and outpatients without a neurodegenerative disease. Information on dietary factors was collected using a validated self-administered diet history questionnaire. Adjustment was made for sex, age, region of residence, pack-years of smoking, years of education, body mass index, dietary intake of cholesterol, alcohol, total dairy products, and coffee and the dietary glycemic index.

Results: Higher consumption of vitamin E and β -carotene was significantly associated with a reduced risk of PD after adjustment for confounders under study: the adjusted odds ratio in the highest quartile was 0.45 (95% confidence interval [CI]: 0.25–0.79, P for trend = 0.009) for vitamin E and 0.56 (95% CI: 0.33–0.97, P for trend = 0.03) for β -carotene. Stratified by sex, such inverse associations were significant only in women. No material relationships were shown between intake of vitamin C, α -carotene, cryptoxanthin, green and yellow vegetables, other vegetables, or fruit and the risk of PD.

Conclusions: Higher intake of vitamin E and β -carotene may be associated with a decreased risk of PD.

Introduction

Parkinson's disease (PD) originates from a complicated interplay among genetic and environmental factors, with aspects of mitochondrial dysfunction and oxidative stress [1,2]. Oxidative stress results from an imbalance between biochemical processes leading to the

generation of reactive oxygen species and those associated with the removal of reactive oxygen species [2]. Thus, antioxidant vitamins are expected to protect cells from oxidative damage by neutralizing the effects of reactive oxygen species [3].

A limited number of epidemiological studies examined the associations of dietary intake of vitamin E, vitamin C, α -carotene, and/or β -carotene with the risk of PD [4–15]. To our knowledge, only three studies showed that dietary vitamin E intake was significantly associated with a reduced risk of PD [4–6], whereas no study found an inverse relationship between the intake of vitamin C, α -carotene, or β -carotene and PD.

Correspondence: Y. Miyake, Department of Public Health, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka 814-0180, Japan (tel.: +81 92 8011011; fax: +81 92 8638892; e-mail: miyake-y@fukuoka-u.ac.jp).

*Other members of the Study Group are listed in the Appendix.