

## ALS 多発と干物摂取との因果関係解明に関する検討

岡本和士<sup>1)</sup>

江上いすず<sup>2)</sup> 紀平為子<sup>3)</sup> 葛原茂樹<sup>4)</sup> 小久保康昌<sup>5)</sup>

1) 愛知県立大学看護学部・疫学

2) 名古屋文理大学<sup>3)</sup> 関西医療大学<sup>4)</sup> 鈴鹿医療科学大学

5) 三重大学大学院地域イノベーション学研究科

### 研究要旨

[目的] 紀伊半島南部ではかつて ALS の多発が認められていたが、近年では発症率の低下が認められてきた。これまで、この変化に影響を与えた要因、特に環境及び生活関連要因の解明に関する検討は私の知る限り皆無である。かつて発表者は ALS の発症に栄養要因が関連することを報告した。そこで、本研究では物が ALS 多発の容疑要因としての可能性を探ることを目的に、ALS の多発地である紀伊半島と非多発地域の栄養要因を比較検討に加え、愛知県で行われた症例対照研究の結果も踏まえ、因果関係を判定する 5 条件を用いて、干物と ALS の多発の因果関係に関する検討を行った。[方法] 対象は 2004 年に多発地と非多発地の 15 歳以上の住民を対象に行った横断調査の参加者と、2004 年に行った症例対照研究の 1183 名の症例と 407 名の対照を用いた。食事内容および食生活習慣に関する情報は 97 項目からなる自記式の食品頻度摂取調査から得た。因果関係の有無の判定には、疫学研究で用いられている判断基準である「関連の時間性」「関連の一致性」「関連の強固性」「関連の特異性」「関連の整合性」の 5 つの条件を用いた。

[結果] 症例対照研究から干物を多く摂取するものの ALS のリスクは有意に高いとする結果から、「関連の時間性」が、さらに干物の摂取頻度の増加とともにそのリスクも有意に上昇していたことから「関連の強固性」が確認された。また多発地の K 町と対照の H 村の比較でも、干物を多く摂取することによるリスクは 4 倍高く、しかも有意であった。このことから「関連の一致性」が確認された。症例対照研究で干物の高頻度摂取が ALS 発症リスクと有意な関連を有することを認め、さらに多発地である K 町と O 町で干物の高頻度者の割合が愛知対照群に比べ顕著に高かったことから、「関連の特異性」が確認された。多発地における「過酸化物が多く含まれている干物の摂取頻度が高かったこと」「酸化の進んでいた干物であったこと」の特徴は、諸家の報告により支持されるものであったことから、「関連の整合性」が確認された。[結論] 干物の摂取と ALS 発症の因果関係を「判定基準」に基づき検討した結果、判定基準の 5 条件をいずれも満たしていたため、干物の摂取と ALS 発症の間に因果関係が成り立つ、干物が ALS 多発の危険因子であった可能性が認められた。特に本研究から、酸化の進んだ干物を頻回に摂取していたことが、ALS のリスクを増幅させた可能性が示唆された

### 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。さらに、近年は発症率の低下が報告されてきた。この変化には主に生活関連要因の影響が大きいと推測されるも、その解明に関する検討は、私の知る限り皆無である。23 年度の班会議で、因果関係は明らかでないが ALS

の多発地域の住民の食事内容から油脂の酸化の指標である過酸化脂質を多く含む干物とその容疑要因である可能性を報告した。そこで本研究では干物がALS 多発の容疑要因としての可能性を探ることを目的に、ALS の多発地である紀伊半島と非多発地域の栄養要因を比較検討に加え、愛知県で行われた症例対照研究の結果も踏まえ、因果関係を判定する5条件を用いて、干物とALS の多発の因果関係に関する検討を行った。

## B. 研究方法

対象は2004年に多発地と非多発地の15歳以上の住民を対象に行った横断調査の参加者と、2004年に行った症例対照研究の1183名の症例と407名の対照を用いた。食事内容および食生活習慣に関する情報は97項目からなる自記式の食品頻度摂取調査から得た。干物の摂取頻度に関しては「毎日1回以上摂取」を高頻度摂取とし、それ以外の食品に関しては低頻度「めったに食べない～週1回以下」を低頻度摂取、「週に4-5回あるいは毎日」を高頻度の2群に分類した。肉類の摂取においては3つの異なる種類のうち1つでも頻回に摂取する者を「頻回摂取」とした。食品の摂取頻度は低頻度(めったに食べない/週1回以下)と高頻度(週に4-5回あるいは毎日)の2群に分類した。肉類の摂取においては3つの異なる種類のうち1つでも頻回に摂取する者を「高頻度摂取」とした。

因果関係の有無の判定には、疫学研究で用いられている判断基準である「関連の時間性」「関連の一致性」「関連の強固性」「関連の特異性」「関連の整合性」の5つの条件を用いた。

## C. 研究結果及び考察

### 1. 関連の時間性

愛知県で行った症例対照研究において、要因の調整後も干物を週1回以上摂取する者のオッズ比に変化が認められず、かつ有意であったことから干物の高頻度摂取は独立した危険因子であることが認められた。この結果は「要因が結果に対

し、時間的に先行していること」の条件を満たしているため、関連の時間性が確認された。時間の先行性が認められた。

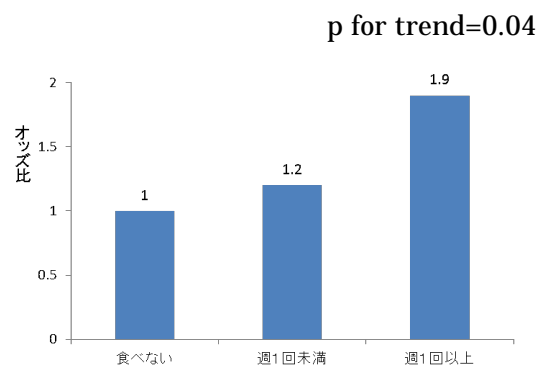
表1. 愛知県における症例対照研究の結果

要因	粗オッズ比	調整オッズ比
干物の高頻度摂取 (週1回以上)	<b>1.8(1.1-2.8)</b>	<b>1.8(1.1-2.8)</b>
A型行動パターン yes)		2.3(1.5-3.5)
緑黄色野菜 (Less frequent)		2.5(1.6-4.0)
性		

### 2. 関連の強固性

摂取頻度の増加に伴い、ALS のリスクは有意な上昇(p for trend=0.04)を認めた。この結果は、「要因と結果の間に密接な関係が認められること、相対危険比あるいはオッズ比が高いこと、統計的検定において有意であること、量-反応関係が認められること」の条件を満たしているため、関連の強固性が確認された。

図1. 干物の摂取頻度別オッズ比



### 3. 関連の一致性

干物を週3回以上摂取する者のALS に対するリスクはK 町ではH 村に比べて4倍高く、かつ有意であった。したがって、愛知県の症例対照研究の結果と同様の結果を示したことから、「異なった研究方法、研究者、研究対象者でおこなわれた疫学研究で、全て同じような結果が認められること」の条件を満たしているため、関連の

一貫性が確認された。

表 2. K 町と H 村との比較

要因	オッズ比
干物の高頻度摂取 (週 3 回以上)	4.0 (2.4-6.6)

#### 4. 関連の特異性

多発地である K 町と O 町における高頻度摂取者 (週 1 回以上) の割合は、H 村および愛知対照群に比べ高かった (図 1)。15 歳までの食品別摂取頻度の比較において、大島町に居住していた者のうち干物を毎日 1 回以上摂取する者の割合は、15 歳まで町外にいた者のそれに比べ高かった。これらの結果と、干物の高頻度摂取が ALS 発症リスクと有意な関連を有することを認めたことを考え合わせると、「要因と結果の間に特異的な関係が認められること。仮説としての要因と結果が必要かつ十分条件であること」の条件を満たしているため、関連の特異性が確認された。

図 2. 地域別干物摂取頻度者 (週 3 回以上) 割合の比較

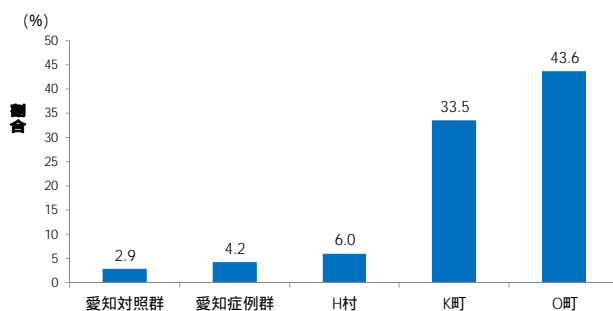
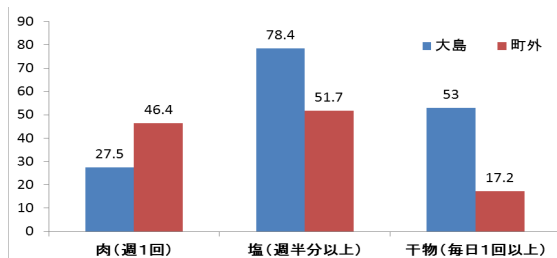


図 3 15 歳までの食品頻度摂取の比較



#### 5. 関連の整合性

多発地である O 町はおよび K-ALS での酸化ストレスの指標である 8-OHdG が、対照地域に比べ

て高値であった。さらに、H 町にて行った 3 日間の陰膳法の調査にて、酸化して 4 名はいずれも 1 日 1 食以上過酸化物を多く含む干物を摂取していた。原は活性酸素種 (ROS) および活性窒素種 (RNS) などの産生で引き起こされる酸化ストレスが神経細胞の脆弱性を高めることを報告している。したがって、多発地におけるこれらの事実は原の報告を裏付けるものと考えられた。

さらに、また、K 町では昔より巡回販売が行われ、奥地では干物を数日かかって手に入れており、また O 町の住民が 15 歳の頃、干物は最短 1 日、最長 1 週間、常温下で保管されていた。干物は、天日乾燥時間が長くなるほど過酸化脂質が増加し、また加熱することにより、さらに過酸化が進行する」との報告がある。報告者は購入時と購入 7 日後のアジの干物の過酸化物質を測定した結果、購入 7 日後では 104 と購入時 (50) の約 2 倍であった。これらの事実を考え合わせると、酸化の進んだ干物を多く摂取していたことが ALS 多発の一因と考えられた。

多発地における「過酸化物質が多く含まれている干物の摂取頻度が高かったこと」「酸化の進んでいた干物であったこと」の特徴は、諸家の報告により支持されるものであった。従って、「従来の理論や経験と矛盾しないこと」の条件を満たしているため、関連の整合性が確認された。

#### E. 結論

干物の摂取と ALS 発症の因果関係を「判定基準」に基づき検討した結果、判定基準の 5 条件をいずれも満たしていたため、干物の摂取と ALS 発症の間に因果関係が成り立津ことが確認された。従って、干物が ALS 多発の危険因子であった可能性が認められた。特に本研究から、酸化の進んだ干物を頻回に摂取していたことが、ALS のリスクを増幅させた可能性が示唆された

## **F.健康危険情報**

なし

## **G.研究発表**

### **2.学会発表**

1. 岡本和土，紀平為子，小久保康昌，葛原茂樹.日本における判別分析による ALS の予後進展状況の予測に関する研究. 日本疫学会(大阪),2013 . 1月.

2. 岡本和土，紀平為子，小久保康昌，葛原茂樹.判別分析による ALS の予後進展状況の予測に関する研究.

日本神経学会(東京). 2013、6月.

## **H.知的所有権の取得状況（予定を含む）**

なし