

全国スモン患者におけるパーキンソン病発症頻度前向き調査（第2報）

—— 平成 20 年から平成 28 年度まで ——

吉田 宗平（関西医療大学神経病研究センター）
小長谷正明（鈴鹿病院神経内科）
小西 哲郎（がくさい病院神経内科）
橋本 修二（藤田保健衛生大衛生学講座）
森岡 聖次（南和歌山医療センター）
藤木 直人（北海道医療センター神経内科）
千田 圭二（岩手病院神経内科）
亀井 聡（日本大学医学部神経内科）
祖父江 元（名古屋大学大学院内科学系神経内科分野）
坂井 研一（南岡山医療センター神経内科）
藤井 直樹（大牟田病院神経内科）

研究要旨

薬害キノホルム発生後 50 余年を経て、全国 SMON 患者は加齢に伴い変性神経疾患の好発年齢に達している。加齢 (aging) の背景には酸化ストレスの関与が推定されており、キノホルム (clioquinol; 以下 CQ) の神経毒性には、遷移金属の chelate/ionophore 作用による酸化ストレス (mitochondria 障害) の関与が指摘されている^{1,2)}。そこで、老年期に達したスモン患者において、キノホルムの長期暴露が老年性変性疾患の一つ Parkinson 病 (以下 P 病) の発症頻度に影響を与えていないかどうかを調査してきた。まず、平成 4 年から平成 20 年の 15 年間に P 病を併発した SMON 患者に関して後ろ向き調査 (retrospective study) を行い、女性 SMON 患者に P 病併発者が多いことを報告した³⁾。次いで、その結果を踏まえ平成 20 年度から 27 年度まで前向き調査 (prospective study) を行い、SMON 患者における P 病併発頻度は、70 - 80 歳代で一般人口における発病頻度より高く、特に女性患者では約 3 倍の危険度 (odds 比) が見られたことを、前回経過報告した⁴⁾。今回は、観察期間を更に 1 年延長した結果を報告する。前回同様に、全年齢層における SMON 患者における P 病併発の危険度 (odds 比) は、対照とした一般人口 (和歌山県) における年齢別 P 病発病率⁵⁾を基準として外挿すると、男女全体としては 1.29 倍、年齢別では 70-79 歳で 2.23 倍であった。特に、女性 SMON 患者においては、全年齢層で odds 比 1.92、特に 70-79 歳で 2.85、80 歳以上でも 2.38 と、いずれも統計的に P 病併発の有意に高いリスクが再確認された。

A. 研究目的

これまで、平成 4 年から平成 19 年の 15 年間に遡って、後ろ向き (retrospective) に行った全国スモン患者における P 病発症頻度調査³⁾の結果を人年法により

評価して、女性 SMON 患者にその頻度が高く、地区別では北海道地区や近畿地区、特に和歌山県においても P 病併発者が一般人口よりも高いことを報告してきた。しかし、全国 SMON 現状調査により集積され

たデータベースを利用した後ろ向き調査 (retrospective study) では、検診時の P 病診断基準や case assessments の地域差が大きく、調査の精度に問題が残った。そのため、平成 20 年度以降のスモン現状調査の中で、地区リーダーを中心に UK brain bank PD 診断基準に基づく前向き調査 (prospective study) を提唱した⁵⁾。今回は、その平成 20~27 年までの前向き調査の結果を報告した⁴⁾。今回は、更に 1 年延長して、再確認された結果のまとめにつき報告する。

葉害発生後 50 年以上を経て、老年性神経変性疾患の好発年齢に達した SMON 患者、特に女性に P 病が高頻度に併発しており、その早期発見は今後の恒久対策上重要であり、また、未だ不明なキノホルムの神経毒性機序の解明の手がかりとしても重要である。

B. 研究対象・方法

平成 20~28 年に亘り、全国地区リーダーを中心に調査票 (UK brain bank PD 診断基準：ただし、step 4 として DLB を追加) 送付し、年度毎に新規 P 病の併発を確認された SMON 患者を調査票に記載し、患者同意の上、各地区リーダーに取りまとめ返信して頂いた。ただし、その解析には、全国集計された平成 20~27 年度までの正味 8 年間に亘り、観察された SMON 患者数を母集団とした。この期間に観察された年齢別・性別の P 病併発 SMON 患者数を分子とし、それぞれの区分における総 SMON 患者数を分母として、人年法により 10 万人当たり P 病併発頻度を求めた。次いで、一般対照人口と比較するため 1997 年和歌山全県

民 (約 100 万人) における P 病発症頻度調査 (人年法) データから推計された年齢別・性別の 10 万人当たりの期待人数を基準値⁶⁾として外挿して、両者の頻度の差を Fisher の直接確率法により、odds 比 (95% 信頼区間 [95% CI (Confidence interval)]) を求め、その際、危険率 $p < 0.05$ 以下を統計的に有意差があると判定した。

C. 結果

この 8 年間に於いて、UK brain bank PD 診断基準にて、症候性 parkinsonism 5 例、probable P 病 1 例、definite P 病 5 例、DLB 1 例の調査票による報告を受けた。データ解析には、L-DOPA responsive な probable P 病 1 例と DLB 1 例も含めて、上記のうち計 7 例 (男性 1、女性 6 人) を P 病併発者として見なして、解析の対象とした (表 1)。

このうち 7 名中 3 名に MIBG シンチグラムで取り込み低下の報告があった。SMON の発症時期は昭和 41~45 年で、SMON の平均発症年齢は 36.4 ± 8.3 歳であった。SMON 重症度は 2 が 2 名、3 が 4 名および 4 が 1 名であった。併発症状としては、うつは 7 人中 6 名、なし 1 名、不明 1 名で、認知症はあり 1 名、なし 5 名、不明 1 名であった。地理的分布は、北海道地区 1 名、関東地区 1 名、近畿地区 1 名、中国・四国地区 2 名、九州地区 2 名と、やや関西地方に多い傾向を示した。

P 病発症者は、男女全体においては SMON 患者 288 人/10 万人に対して一般対照者 223 人/10 万人 (odds

表 1 パーキンソン病 (Parkinson disease) を併発したスモン患者 (平成 20~27 年の 8 年間)

症例	性別	発症推定年代 (歳)	発症地区	SMON 重症度	H-Y 分類	最終診断	MIBG 心筋シンチ	L-DOPA 効果	抑うつ	認知症
1	男	70~79	北海道	2	-	3	集積低下	あり	あり	なし
2	女	80~89	関東	3		3	集積低下	あり	あり	なし
3	女	80~89	近畿	3	-	2	-	あり	あり	なし
4	女	70~79	中国・四国	3		3	-	あり	あり	なし
5	女	70~79	中国・四国	3		3	-	-	あり	なし
6	女	70~79	九州	2		3	-	-	あり	-
7	女	70~79	九州	4	-	4	集積低下	-	-	あり

最終診断 (UK brain bank PD 診断基準)

- 1 症候性 parkinsonism
- 2 Parkinson disease の可能性が高い (step 1, 2)
- 3 definite Parkinson disease (step 3): H-Y 分類 ~
- 4 Dementia with Lewy bodies: DLB (追加項目)

表 2 全スモン患者におけるパーキンソン病併発頻度の比較検討（平成 20 年から 27 年の 8 年間）

全 体	スモン患者群			対照群 (W 県一般人口)	Odds 比	95%信頼区間 (95% CI)	Fisher の直接 確率法 (p-value)
	観察人年	観察実数	10 万人当たりの患者数	10 万人当たりの期待患者数			
49 歳以下	15	0	0	0			
50-59 歳	138	0	0	10			
60-69 歳	917	0	0	36			
70-79 歳	2361	5	212	95	2.23	[1.75, 2.88]	p = 0.0000
80 歳以上	2615	2	76	81	0.94	[0.67, 1.30]	n.s.
合計	6046	7	288	222	1.29	[1.08, 1.55]	p < 0.005

表 3 女性スモン患者におけるパーキンソン病併発頻度の比較検討（平成 20 年から 27 年の 8 年間）

女 性	スモン患者群			対照群 (W 県一般人口)	Odds 比	95%信頼区間 [95% CI]	Fisher の直接 確率法 (p-value)
	年齢構成	観察人年	観察実数	10 万人当たりの患者数			
49 歳以下	11	0	0	1			
50-59 歳	69	0	0	12			
60-69 歳	666	0	0	45			
70-79 歳	1582	4	253	89	2.85	[2.23, 3.67]	p = 0.0000
80 歳以上	1973	2	101	64	1.58	[1.14, 2.19]	p < 0.005
合計	4301	6	354	211	1.68	[1.41, 2.00]	p = 0.0000

表 4 男性スモン患者におけるパーキンソン病併発頻度の比較検討（平成 20 年から 27 年の 8 年間）

男 性	スモン患者群			対照群 (W 県一般人口)	Odds 比	95%信頼区間 [95% CI]	Fisher の直接 確率法 (p-value)
	年齢構成	観察人年	観察実数	10 万人当たりの患者数			
49 歳以下	4	0	0	1			
50-59 歳	69	0	0	9			
60-69 歳	251	0	0	26			
70-79 歳	779	1	128	103	1.24	[0.95, 1.63]	n.s.
80 歳以上	642	0	0	116			
合計	1745	1	128	255	0.50	[0.40, 0.62]	p = 0.0000

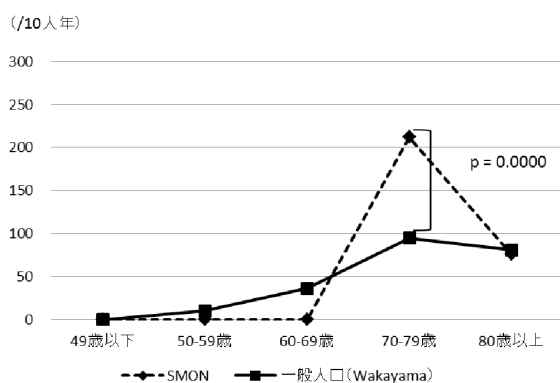


図 1 全スモン患者と和歌山県一般人口における Parkinson 病の年齢別発症率（/10 万人年）の比較

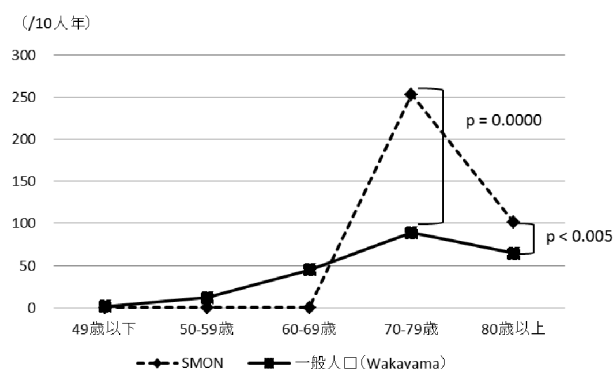


図 2 女性スモン患者と和歌山県一般女性人口における Parkinson 病の年齢別発症率（/10 万人年）の比較

比 = 1.29, 95% CI 1.08-1.55, $p < 0.005$)、特に好発する 70-79 歳では SMON 患者 212 人对一般対照者 95 人 (odds 比 = 2.23, 95% CI 1.75-2.88, $p = 0.0000$) と、い

ずれも SMON 患者に P 病発症のリスクが有意に高かった (表 2、図 1)。女性全体では、SMON 患者 354 人对一般対照者 211 人 (odds 比 = 1.68, 95% CI 1.41-2.00,

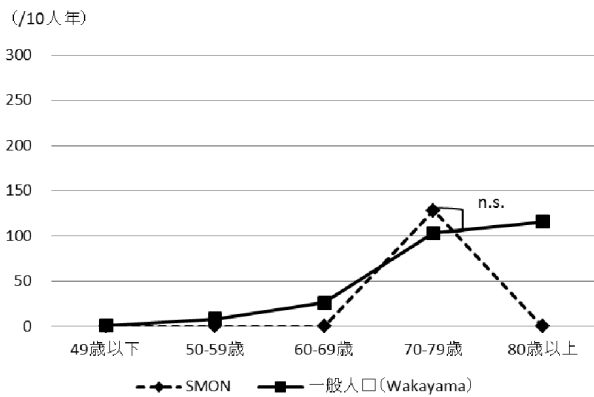


図3 男性スモン患者と和歌山県一般男性人口における Parkinson 病の年齢別発症率 (/10 万人年) の比較

$p = 0.0000$)、年齢別には 70-79 歳で SMON 患者 253 人対一般対照者 89 人 (odds 比 = 2.85, 95% CI 2.23-3.67, $p = 0.0000$) および 80 歳以上で SMON 患者 101 人対一般対照者 64 人 (odds 比 = 1.57, 95% CI 1.14-2.19, $p = 0.0000$) と、いずれも女性 SMON 患者に有意に高いリスクを認めた (表 3、図 2)。一方、男性全体では、SMON 患者 128 人対一般対照者 255 人 (odds 比 = 0.50, 95% CI 0.40-0.62, $p = 0.0000$) と有意にリスクが低く、好発年齢の 70-79 歳でも SMON 患者 128 人対一般対照者 103 人 (odds 比 = 1.24, 95% CI 0.95-1.63, n.s.) と有意差はなかった (表 4、図 3)。

D. 考察

全国スモン患者における Parkinson 病 (以下 P 病) の併発頻度調査を、先ず、スモン現状調査票のパーキンソン症状の項目にて「あり」とされた患者を抽出して、後ろ向き (retrospective)³⁾ に P 病の併発頻度を調査してきた。しかし、地区間でアンケートの回収率や最終的な診断率の差異が大きく、なお正確な発症率の推定には問題が残った。そのため、平成 20 年度以降現在まで、各地区リーダーの協力を得て、診断基準を明確にして、前向き (prospective) に調査することにより、case assessment の精度をあげて検討してきた^{4,5)}。今回は、前回に引き続き 1 年延長した平成 20 年から 28 年までの観察期間における P 病併発調査票による報告例で、全国 SMON 患者の総観察人数 (母集団) が集計可能であった平成 27 年までの 8 年間におけるまとめを報告した。

これまで、本邦における PD の疫学調査については、Muangpaisan ら (2009)⁷⁾ がアジアにおける PD の有病率および発症率に関する systematic review を行っている。その中で、大規模な一般人口における調査 (population-based study) における発症率、特に性別年齢階層別発症率 (sex- and age-specific annual incidence rates) を記載した報告は、本邦では我々が 1998 年和歌山県下で行った population-based study⁶⁾ のみであった。そこで、一般人口 (和歌山県全体約 100 万人) における調査 P 病の性別年齢階層別発症率を、今回の調査では基準値として外挿して、SMON 患者における P 病発症率 (人年法) を比較検討した。

この 8 年間にける前向き調査 (prospective study) では、診断基準と case assessments が向上により、和歌山県一般人口における P 病発症頻度⁶⁾と比較して、SMON 患者全体としては、odds 比は 1.29 (95% CI 1.08-1.55, $p < 0.0005$) と有意に P 病発症のリスクが高いことが確認できた。年齢層別には、特に老年期神経変性疾患の好発年齢である 70-79 歳で、やはり発症のリスクが高く、odds 比は 2.23 (95% CI 1.75-2.88, $p = 0.0000$) であった。男女別では、女性全体では、odds 比 1.68 (95% CI 1.41-2.00, $p = 0.0000$) と SMON 患者に有意にリスクが高く、好発年齢の 70-79 歳および 80 歳以上では、odds 比 2.85 (95% CI 2.23-3.67, $p = 0.0000$) と 1.57 (95% CI 1.14-2.19, $p < 0.005$) とそれぞれ有意に高いリスクを示した。一方、男性全体では odds 比 0.50 (95% CI 0.40-0.62, $p = 0.0000$) と有意に低いリスクで、好発年齢でも有意差はみられなかった。これは、キノホルムの感受性に性差があるとも考えられるが、全国スモン患者数の男女比は約 1 : 2 と女性の人数が圧倒的に多く、男性患者では、なお観察人数 (母集団) が少ないことの影響も考慮する必要がある。

これらの SMON 患者の発症時期は、昭和 41 ~ 45 年の SMON 集団発生の時期で、その平均発症年齢は 36.4 ± 8.3 歳であった。これらの SMON 患者 (コホート集団) が、キノホルム (clioquinol ; 以下 CQ) の大量暴露後 40 年余を経て、老年期神経変性疾患の好発年齢 (70 歳以上) となった時期に、P 病発症の高い発症リスクを示したと考えられる。それ故、CQ によ

る酸化ストレス (mitochondria 障害)^{1,2)} が、遺伝的脆弱性等と相まって、加齢に伴い P 病発症を促進した可能性が考えられる。CQ の神経毒性のメカニズムは、未だ明らかではないが、Fe, Cu や Zn など遷移金属に対する強い chelators/ ionophores として、ミトコンドリアや SOD 1 を阻害する。それ故、長期に亘る CQ の大量暴露は、生体への強い酸化ストレスを与え⁸⁾、加齢を促進すると考えられる。

今後、こうした長期に亘る前向き調査 (prospective study) を継続して、症例を集積することも重要であるが、如何に SMON 患者における P 病併発の危険因子として関わっているか、を実験疫学的見地からも検証していくことが必要である。

E. 結論

全国的な前向き調査 (prospective study) により、SMON 患者の P 病併発頻度は同世代一般人口の発病頻度より、特に 70 歳以上で有意に高く、女性では約 2-3 倍高い odds 比を示すことを再度確認した。加齢に伴い好発年齢に達した SMON 患者においては、過去のキノホルム暴露が、酸化ストレスの促進により P 病発症のリスク因子として強く関与していると推定された。しかし、その実態の解明のためは、今後他の交絡因子の関与も含め実験疫学的レベルでも検証する必要がある。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) Arbser JL, Kreaft S-K, van Leeuwen R, et al.: Clioquinol-Zinc Chelate: A Candidate Causative Agent of Subacute Myelo-Optic Neuropathy, *Molecular Medicine* 4: 665-670, 1998.
- 2) Ding W-Q, Liu B, Vaught JL, Yamauchi H, Lind SE: Anticancer activity of Antibiotic clioquinol, *Cancer Res* 65: 3389-3395, 2005.
- 3) 吉田宗平, 紀平為子, 小長谷正明, 小西哲郎, 橋本修二, 盛岡聖次: 全国スモン患者におけるパーキンソン病の発症頻度調査 (第二報), 厚生労働科学

研究補助金 (難治性疾患克服事業), 平成 22 年度総括・分担報告書, p 124-128, 2011.

- 4) 吉田宗平, 小長谷正明, 小西哲郎, 橋本修二, 森岡聖次, 藤木直人, 千田圭二, 亀井 聡, 祖父江元, 坂井研一, 藤井直樹: 全国スモン患者におけるパーキンソン病発症頻度前向き調査の経過報告 平成 20 年から平成 27 年度まで (第 1 報), 厚生労働科学研究補助金 (難治性疾患克服事業 (難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))), 平成 28 年度総括・分担報告書, p 163-167, 2016.
- 5) 吉田宗平, 紀平為子, 盛岡聖次, 小西哲郎, 小長谷正明, 橋本修二: 全国スモン患者におけるパーキンソン病の発症頻度の前向き研究について—和歌山県における自験例の意義と全国集計の状況—, 厚生労働科学研究補助金 (難治性疾患克服事業), 平成 23 年度総括・分担報告書, p 156-158, 2012.
- 6) Morioka S, Yoshida S et al.: Incidence of Parkinson disease in Wakayama, Japan. *J Epidemiol* 12(6): 403-407, 2002.
- 7) Muangpaisan W, Hori H, Brayne C: Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Asia. *J Epidemiol* 19(6): 281-293, 2009.
- 8) Kawamura K, Kuroda Y, Sogo M, Fujimoto M, Inui T, and Mitui T: Superoxide dismutase as a target of clioquinol-induced neurotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun.* 452(1): 181-185, 2014.

謝辞

今回の長期間に亘る前向き調査 (prospective study) において、貴重な症例を報告頂いた荏原病院神経内科大竹敏之先生、徳山医師会病院神経内科森光光紀先生、南岡山医療センター拓井研一先生、鹿児島大学神経内科橋口昭夫先生をはじめ、貴重な情報を提供して頂いた諸先生方に、改めて深く御礼申し上げます。