

全国スモン患者におけるパーキンソン病発症頻度調査

— 27 年間に亘る後ろ向き・前向き調査の統合による再検討 —

吉田 宗平 (関西医療大学神経病研究センター)

小西 哲郎 (京都からすま病院脳神経内科)

橋本 修二 (藤田医科大学医学部衛生学講座)

小長谷正明 (国立病院機構鈴鹿病院脳神経内科)

久留 聡 (国立病院機構鈴鹿病院脳神経内科)

研究要旨

1992～2018年の長期27年間に亘り、全国SMON患者(対象集団)におけるP病併発症例を、UKPDS Brain Bank Criteria(1992)を基準として、後ろ向き・前向き調査により集積し、その結果を統合して検討した。その結果の比較に当たっては、1997年度和歌山県一般人口(対象集団)におけるP病発症頻度調査における結果を利用した。人年法を用いて両集団のデータを本調査期間の中央年(2005年)における日本推計人口を基準集団として、性および年齢を調整して基準化(direct standardization)し、SMON患者におけるP病罹患率比(incidence rate ratio; IRR)を求めた。その結果、女性SMON患者においては、P病罹患率比は約2倍(IRR=2.07, 95% IC: 1.23~3.48, p=0.006)と有意に高いリスクを示し、男性では有意なリスクは認められなかった。世界的にはP病発症率のリスクは常に男性優位といわれる。そこで、両比較集団におけるP病発症の性差を検討した。SMON患者集団におけるP病罹患率比は、性・年齢の調整・基準化後も、著明な女性優位(IRR=0.16, 95% CI: 0.04~0.70, p=0.015)を示したが、対象集団には有意差は認めなかった。すなわち、この女性優位は、P病併発がSMON集団における性差とは独立した事象ではなく、一連の関連した事象であることが推定された。すなわち、SMON患者におけるP病併発は、初期のキノホルム神経毒性の影響が、加齢や遺伝・環境要因と共同して潜在的に関与している可能性が推定された。

A. 研究目的

欧米においては、実験的にはAlzheimer病(A病)のAPP2576トランスジェニックマウス脳内のamyloid- β 沈着の抑制^{1,2)}やParkinson病(P病)モデルマウスのMPTP神経毒性の抑制効果^{3,4)}が報告され、clioquinol(CQ)が血液脳関門を通過しうるmetal-protein attenuating compounds(MPACs)として再評価されるようになった⁵⁾。更に、臨床的にはCQ(PBT1)投与によるAlzheimer病(A病)患者の認知機能低下の遅延効果が報告された⁶⁾。これらの動向に

対して、本邦からはCQによる甚大なSMON薬害の経験から、その危険性について警告がなされた⁷⁾。しかし、その後もCQの代替薬(derivitive)であるPBT2によってA病の臨床試験が行われたが^{8,9)}、その臨床的有効性については、未だ明らかではない。SMON患者は、その発症から40数年以上経て高齢化によりA病やP病などの老年期神経変性疾患の好発年齢に達しているが、P病とCQとの関係については、臨床ならびに疫学的な知見は明らかではない。

そこで、まずSMON患者におけるP病発症頻度を

Table 1 Observed SMON cases at risk from 1992 to 2018, Wakayama population at risk in 1997, and Japanese population at risk in 2005

Age	Observed SMON cases at risk, observed from 1992 to 2018 (per person-years)			Wakayama population at risk in 1997 (per person-years)			Japanese population at risk in 2005 (per person-years)		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
≤ 49 years	136	309	445	324,000	330,000	654,000	37,747,000	36,559,000	74,306,000
50-59	501	1,299	1,800	71,000	75,000	146,000	9,504,000	9,619,000	19,123,000
60-69	1,762	4,062	5,824	66,000	74,000	140,000	7,735,000	8,302,000	16,037,000
70-79	2,580	6,297	8,877	38,000	56,000	94,000	5,319,000	6,623,000	11,942,000
80 ≤	1,560	5,494	7,054	14,000	32,000	46,000	2,042,000	4,316,000	6,358,000
Total	6,539	17,461	24,000	513,000	567,000	1,080,000	62,347,000	65,419,000	127,766,000
M/F ratio*	0.37			0.90			0.95		

* : M/F ratio = male / female cases, in total

検討するため、まず和歌山県下において平成4年から平成20年（1989～2008）までの20年間に亘る後ろ向き発病頻度調査（retrospective study）を行い、女性優位にP病発症頻度が高い傾向を認めた^{10, 11)}。次いで、スモンに関する調査研究班による「スモン現状調査個人票」の全国データベースを利用し、パーキンソン症状を持つ症例を抽出して、P病を確定診断するためのアンケート調査（retrospective study）を、平成4年から平成20年（1992～2007）の16年間を遡って行った^{12, 13, 14)}。その結果は、和歌山県下SMON患者におけるP病発症頻度調査の結果を支持するもので、女性優位なP病発病が、北海道や近畿で高率に認められた。更にその後第三の調査として、全国的な前向き調査（prospective study）を提案し¹⁵⁾、平成20～30年（2008～2018）の11年間に亘り、毎年の全国スモン現状調査と並行し、地区リーダーの協力を得て行った^{16, 17)}。今回は、その後二者の平成4から平成30年の27年間に亘る全国的後ろ向き・前向き調査（retrospective and prospective surveys）の統合結果を報告する。

B. 研究方法

平成4～30年（1992～2018）の27年間の長期間に亘り後ろ向き・前向きに観察された全国SMON患者を対象集団として、全国地区リーダーの協力のもとアンケートにより返答されたP病発病者の臨床記録を、UKPDS Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria（1992）¹⁸⁾を診断基準として再検討し、その結果を総括した。その解析に当たっては、平成9年度（1997）和歌山県一般人口（1,080,000人）におけるP病発病頻度調査データ¹⁹⁾を比較の対象とした。この和歌山県

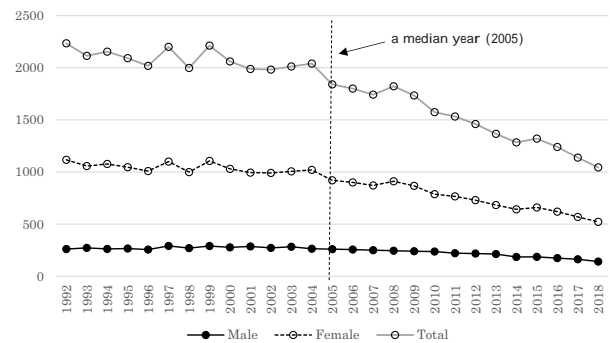


Fig. 1 Secular trends in observed numbers of SMON cases from 1992 to 2020

の全県下、一般人口（対象集団）におけるP病発病頻度調査は、性別・年齢別発病率（sex- and age-specific annual incidence rates）を求めた本邦では唯一のpopulation-based studyと報告されており²⁰⁾、その原データを利用して両集団におけるP病年間発病率を人年法により比較検討した。その比較に当たっては、本調査期間（1992～2018）の中央年、すなわち、平成17年（2005）における日本推計人口を用いて、直接法（direct method）により両集団のデータを基準化（standardization）し、Mantel-Haenszel rate法を用いて、年齢別・性別罹患率比（incidence rate ratio；IRR）と95%信頼区間を求め²¹⁾、また、P値が0.05以下の場合を統計学的に有意と判定した。なお、本研究は、関西医療大学研究倫理審査委員会にて承認されている（処理番号14-36）。

C. 研究結果

今回の全国スモン患者における27年間に亘るパーキンソン病頻度調査（1992～2018年）において、24,000人年のスモン患者（男性6,539、女性17,461人

Table 2 Incidences of Parkinson's disease (PD) cases observed in SMON-PD surveys from 1992-2018 and in Wakayama-PD survey in 1997

Age	Retrospective SMON-PD survey, 1992-2007			Prospective SMON-PD survey, 2008-20018			Total SMON cases with PD, 1992-2018			Wakayama-PD survey in 1997		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
40~49yrs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
50~59yrs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	9	15
60~69yrs	0	8	8	0	0	0	0	8	8	17	33	50
70~79yrs	1	3	4	1	4	5	2	7	9	35	46	81
80~yrs	0	1	1	0	3	3	0	4	4	16	19	35
Total	1	12	13	1	7	8	2	19	21	75	108	183
M/F ratio*	0.08			0.14			0.11			0.69		

* : M/F ratio = male / female cases, in total

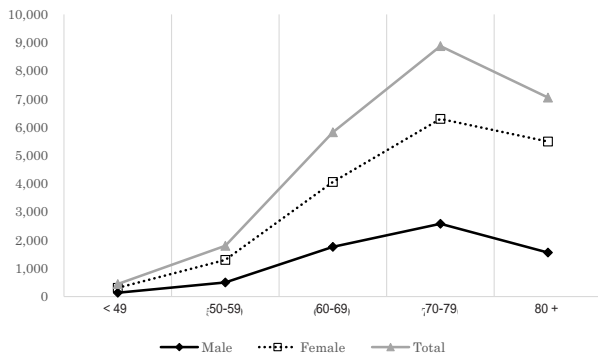


Fig. 2 Age distribution of SMON cases at risk (person-years) observed from 1997 to 2018

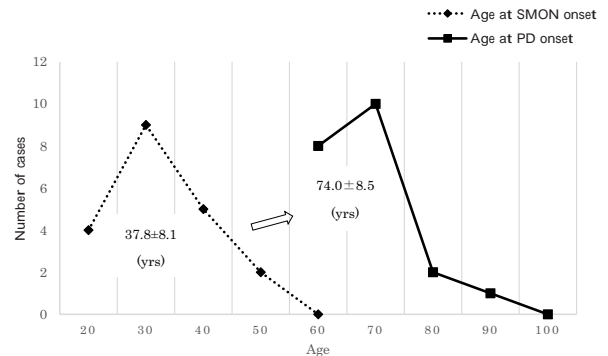


Fig. 3 Age distributions at onset of Subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) and Parkinson's disease (PD)

Table 3 Comparison of the incidence rates and incidence rate ratios (IRRs) between the SMON-PD surveys and Wakayama-PD survey, standardized by Japanese population in 2005

	Incidence rates		Incidence rate ratios (IRR)		
	Estimates (per 100,000 person-years)	95% confidence interval [lower bound, upper bound]	Estimates (IRR)	95% confidence interval [lower bound, upper bound]	p-values
Total age- and gender-adjusted					
SMON-PD surveys	24.2	[15.4, 38.3]	1.34	[0.83, 2.16]	p = 0.231
Wakayama-PD survey	18.1	[15.6, 20.9]			
Male age-adjusted					
SMON-PD surveys	6.6	[1.7, 26.4]	0.41	[0.10, 1.66]	p = 0.209
Wakayama-PD survey	16.3	[13.0, 20.4]			
Female age-adjusted					
SMON-PD surveys	41.1	[25.3, 66.5]	2.07	[1.23, 3.48]	p = 0.006
Wakayama-PD survey	19.8	[16.4, 23.2]			
Both genders combined age-adjusted					
SMON-PD surveys	29.5	[15.6, 43.6]	1.64	[1.01, 2.67]	p = 0.047
Wakayama-PD survey	18.0	[15.6, 20.9]			

年；男女比 = 0.37) を観察した (Table 1 and Fig. 1)。また、その年齢分布のピークは 70 歳代にあった (Fig. 2)。スモン観察人数の推移は、1992 年調査開始時点で、1,117 人 (男性 261、女性 856 人年；男女比 = 0.30)、その後減少し、最終年 2018 年には、522 人年 (男性 141、女性 381 人年；男女比 = 0.37) と半減していた (Fig. 1)。この間、合計 21 人のスモン患者において P 病発症者 (男性 2 人、女性 19 人；男女比 = 0.11) を確認した (Table 2)。

これら P 病を併発したスモン患者は、1959 年から 1970 年の日本におけるスモン多発期に 27 ~ 56 歳 (平均年齢 37.8 ± 8.1 歳) でスモンを発症し、その後 40 年近くを経て、P 病を 62 ~ 97 歳 (平均年齢 74.0 ± 8.5 歳) で併発していた (Fig. 3)。

スモン患者における P 病発症頻度をみると (Table 3)、全スモン患者の観察集団 24,000 人年において、年齢・性別年間発症率は 24.2/10 万人年 (95% 信頼区間: 15.4 ~ 38.3) で、これに対して、和歌山県一般人

Table 4 Comparison of gender difference in standardized incidence rate ratios (IRRs) between the Wakayama-PD survey and overall SMON-PD surveys

	Standardized incidence rates		Incidence rate ratios (IRRs)		
	Estimates (per 100,000 person-years)	95% confidence interval [lower bound, upper bound]	Estimates (IRR)	95% confidence interval [lower bound, upper bound]	p-values
Wakayama PD survey	age- and sex-adjusted				
Males	16.3	[13.0, 20.4]	0.82	[0.61, 1.10]	p = 0.190
Females	19.8	[16.4, 23.2]			
SMON-PD surveys	age- and sex-adjusted				
Males	6.6	[1.7, 26.4]	0.16	[0.04, 0.70]	p = 0.015
Females	41.1 [66.5]	[25.3, 66.5]			

口においては 18.1/10 万人年 (95% 信頼区間: 15.6 ~ 20.9) であった。両者を比較した年齢別・性別罹患率比 (IRR) は、1.34 (95% 信頼区間: 0.83 ~ 2.16, p = 0.22) とやや高い傾向を示したが、有意な差はなかった。

性別に検討すると (Table 3)、男性における P 病の年齢別発症率は、スモン患者においては 6.6/10 万人年 (95% 信頼区間: 1.7 ~ 26.4) で、これに対して、和歌山県男性人口 (513,000 人年) においては 16.3/10 万人年 (95% 信頼区間: 13.0 ~ 20.4) であった。両者を比較すると、年齢別罹患率比 (IRR) は、0.41 (95% 信頼区間: 0.10 ~ 1.66, p = 0.209) とスモン患者にやや低い傾向が見られたが、統計学的には有意差はなかった。一方、これに対して、女性患者における P 病の年齢別発症率は、スモン患者において 41.1/10 万人年 (95% 信頼区間: 25.3 ~ 66.5) で、これに対して和歌山県女性人口 (567,000 人年) においては、19.8/10 万人年 (95% 信頼区間: 16.4 ~ 23.2) で、年齢別罹患率比 (IRR) は、2.07 (95% 信頼区間: 1.23 ~ 3.48, p = 0.006) と、統計学的に有意で、約 2 倍 P 病発症のリスクが高いことが示された。

更に、スモン患者と和歌山一般人口における男女の差異を検討すると (Table 4)、スモン患者では、男女間の罹患率比 (IRR) は、0.16 (95% 信頼区間: 0.04 ~ 0.70, p = 0.015) と統計学的に有意に低値で、著明な女性優位を認めた。一方、和歌山県一般人口においては、0.82 (95% 信頼区間: 0.61 ~ 1.10, p = 0.190) と有意差は認められなかった。

最後に、男女区別なく全体的に比較すると (Table 3)、年齢別罹患率比 (IRR) は、1.64 (95% 信頼区間: 1.01 ~ 2.67, p = 0.047) と、スモン患者全体における P 病の発症リスクが統計学的にも有意に高いことが示された。

D. 考察

本調査に至った経過については、すでに上述したが、平成 4 年から平成 30 年度 (1992 ~ 2018) までの 27 年間に亘り、全国的に後向き・前向き調査 (retrospective and prospective study) を施行した。Muangpaisan ら (2009)²²⁾ により、1965 年から 2008 年の期間においてなされたアジアと世界における P 病の有病率と発症率に関する疫学調査の systemic review が報告され、今回の対象集団とした和歌山県一般人口 (1997 年) における P 病発症率は、西洋諸国の発症率よりもやや低いが、台湾における door-to-door survey による発症率とその年齢別発症率のパターンとはほぼ同一であった。一方、本邦から報告された他の疫学調査^{23, 24, 25)} では、有病率 (有病割合) のみが検討されており、発症率に関する記載はなく、対象群のデータとしては利用出来なかった。そのため、本調査の対象集団としては、上記の和歌山県における P 病発症頻度調査データを用いた。また、本調査は、27 年間の長期に亘ったため、データ解析に当たっては、本調査期間 (1992 ~ 2018 年) の中央年 (2005 年) における日本推計人口を基準集団 (standard population) として用い、直接法 (direct method) により両集団の年齢構成を基準化して検討した。

また、上記 Muangpaisan らの systemic review²²⁾ によると、P 病発症は、年齢 50 歳以前では稀であり、50 歳代では 10 万人当たり 10 ~ 18.5 であるが、60 歳以降急激に上昇して 70 歳代では 94.5 ~ 100.2 に至りピークを形成し、80 歳以降は漸次低下するとされている。一般に、P 病は 50 歳以前には稀であるが、それ以降はいずれの調査においても、発症率、有病率共に同様に 70 歳代でピークを示し、その後の 80 歳代では漸減するパターンを示すとされる^{22, 23, 24, 25)}。このパターンは、加齢に伴う諸種の遺伝因子変異や環境因子への暴露な

どが関連した集積効果によると考えられている。

今回の全国スモン患者におけるP病発病頻度調査の結果でも、全SMON患者におけるP病の罹患率比(IRR)は、特に女性において約2倍(2.07)高いが、そのP病併発年齢は70歳代にあった。一方、男性スモン患者においては、女性スモン患者に対して、罹患率比(IRR)は統計学的にも有意に低く、著明な性差を認めたが、和歌山県一般人口では、男女間の罹患率比(IRR)に有意な差は認められなかった。すなわち、全体としては、CQの過剰暴露と加齢によるP病の発病リスクの上昇が、特に女性SMON患者において特異に観察された。世界的にもP病の発病頻度における男女比(M/F ratio)は、1.5(0.7~2.4)^{22,23)}と常に男性優位で、また、アジアからの報告でも男女比は1~1.4と男性優位を示した²²⁾。このスモン患者における女性優位の傾向は、高齢化による影響を考慮しても、スモンに特異的と考えられた。

また一方で、上記のSMON患者におけるP病発病の一般疫学的調査との男女比の逆転は、全国SMON患者における男性患者の絶対数が、4割弱(M/F ratio=0.37)と女性SMON患者と比べ極めて少ないことに起因することも考えられる。しかし、男性SMON患者における罹患率は、年齢調整ならびに基準化され比較されており、その影響は補正されている。また、当初すでに笠井ら(1973, 1974)^{26,27)}は、スモン患者においては、同年齢の男女を比較すると、常に男性よりも女性に罹患率が高いこと(M/F ratio=0.48、すなわち、女性が2倍以上高い)、また、その傾向は、加齢により促進される(80歳、M/F ratio=0.19)と指摘している。その理由として、女性の体重は常に男性よりも7~8Kg軽く、その体重差は加齢により大きくなると報告し、一日当たり同量のCQが処方されても、女性ではその体重当たりの負荷 [(g)/body weight (Kg)/day] が大きくなると推論している。また、海外においても、スモン患者における女性優位(M/F=0.62)が報告されており、特にmyelo-optic neuropathy症状のすべてを発現した患者には、とりわけ女性が多く(M/F=0.38、2倍以上)、男性患者より多量にCQを服用する傾向があったと報告されている²⁸⁾。

一方、本邦においては、当初、推奨されたCQの常用投与量は1日0.6g(体重60Kgで換算で10mg/Kg)で、14日以内とされていた。しかし、その後大幅に増量され、1日2.0~3.0に達し、また、販売されたCQ含有薬剤も173品目にも及んだ³⁹⁾。実際、1日約3.7~5.4g(体重60Kgで換算;61~90mg/Kg)が19.9日、また、0.7~1.2g(体重60Kgで換算;11~20mg/Kg)が80日間と極めて多量に、長期に投与されていた²⁹⁾。また、亜急性または慢性の発病様式をとるSMONにおいては、生体総負荷量を1日(暴露濃度)と投与日数(暴露時間)に分けて、dose(1日量)-duration(投与日数)の関係を考慮して考えるべきとされ、1日量の多さと投与日数の長さに応じて、発病率が上昇することが指摘されている^{30,31)}。

全体として、SMON患者におけるP病発病には、その基底に加齢(aging)の影響が考えられるが、それに加えて過去のCQ大量暴露が40数年を経ても、一つの潜在的な危険因子として関与している可能性が示唆される。一方、これまで指摘されている環境因子としては、1983年MPTP暴露によるパーキンソン症状の数が報告されており³⁾、1980年代早期からP病と除草剤/殺虫剤暴露との関係が注目されるようになった。その一つに除草剤paraquatがあり、その構造はMPTPと類似し、実験動物にパーキンソン症状を引き起こすとされる^{32,33)}。疫学的にも、台湾からの報告では、paraquatのP病発病に関するodds ratioは3.22とされ、19論文のメタアナリシスの結果は、1.94(95% CI [1.49, 2.53])とされている^{34,35)}。その他殺虫剤rotenoneも、ミトコンドリアのcomplex Iの機序を阻害しoxidative stressを生じて、MTPTと同様に選択的にdopaminergic neuronsを阻害するとされている^{36,37)}。

一方、近年CQ-Zinc(Zn)のキレートが、ionophoreとして細胞内のZnレベルを上昇させることで、Znの吸収障害を来す遺伝性疾患acrodermatitis enteropathica(AE)の治療に役立つとの報告がなされている³⁸⁾、しかし、それとは逆にCQがCu、Fe、Znなど遷移金属のionophoreとしてcytotoxicに働くこと、また、ミトコンドリアの膨化やミトコンドリアの膜電位を消失させ、潜在的な抗ガン剤として働くこと^{39,40)}、

更に、CQはSOD-1の活性を阻害し、ROSを発生して、神経細胞のapoptosisを来すことが報告されている⁴¹⁾。すなわち、CQの毒性については、上記のMPTPやparaquatなどとも共通した作用機序を持つことが推定される。また一方で興味深いことには、一時的にrotenoneに暴露されたrodent modelsは、その後潜伏期を経て、中枢神経病理を発現するより前に、P病と類似して腸管系自律神経に機能的・病理学的変化を来すと報告されている^{42, 43, 44)}。P病と同様に、多くのSMON患者も種々の自律神経障害、例えば下肢の冷え、尿失禁、下痢便秘の交代症状などに悩んでいるが、パーキンソン症状を伴う4例のSMON患者のすべてにMIBG取り込み遅延がみられ、また、パーキンソン症状を伴わないSMON患者11例中の1例においてもMIBG取り込み遅延がみられたとの報告もある⁴⁵⁾。これは、P病発症前のsubclinical stageを示唆するのかもしれない⁴⁶⁾。

最後に、神経病理学者白木博次氏⁴⁷⁾は、キノホルム中毒の本質は、「軸索病変にある」と強調されているが、一方で、基底核領域(被殻、淡蒼球、黒質)には亜鉛顆粒や鉄反応が強く、神経細胞脱落は見られないが、汎発性のグリオシスが強いことを指摘されていた。また、延髄の迷走神経核でも同様の所見があるとされている。そして、C¹⁴を標識したキノホルム投与サル動物実験所見においては、それらの領域においても標識キノホルムの放射活性が高いこと、また、SNON剖検所見とも関連して「三価の鉄イオンの多い錐体外路中枢(被殻、淡蒼球、黒質)等では、放射活性は強くても、神経脱落はほとんど見られないという海馬とは逆の現象がある。これは不思議といえば不思議という他はないが、要は、現在の神経科学的研究は、まだこれらの謎解きに確たる返答ができていないと言ってよいだろう」と、当初から汎発性グリオシスの今後の潜在的な影響を問題提起されていた点は注目に値する。

E. 結語

CQは、その容量 反応関係において相反する作用を示すが、どちらの作用が強く関与するかは生体総負荷量に依存するとされている。しかし、本邦では諸外

国と比べて、CQ投与量が極めて多く、特に体重当たりのCQ1日投与量は、男性に比べ女性SMON患者に多く投与されていたと指摘されている。P病併発における約2倍の女性リスク高値は、もともとのSMON患者集団における女性人数が多い傾向(約2.7倍)とも共通しており、SMON発症とその後のP病併発は独立した事象ではなく、両者が一連の関連した事象であると推定された。一方、世界的な疫学調査においては、P病の発病リスクは常に男性優位とされるが、これとは逆にSMON患者においては女性優位で、高齢化を加味しても、SMON集団に特異な事象と考えられた。

謝辞

本研究の長期間に亘る当時の調査において、ご指導・ご教示や貴重な症例を報告して頂いた北海道医療センター神経内科藤木直人先生、岩手病院神経内科千田圭二先生、日本大学医学部神経内科教授亀井聡先生、名古屋大学大学院内科学系神経内科分野教授祖父江元先生、南岡山医療センター神経内科坂井研一先生、大牟田病院神経内科藤井直樹、兵庫中央病院神経内科船川格先生、南和歌山医療センター森岡聖次先生、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、鹿児島大学神経内科橋口昭大先生、愛媛大学老年・神経・総合診療内科越智博文先生など諸先生方には、貴重なご報告を頂き深く御礼申し上げます。

I. 文献

- 1) Ritchie GW, Bush AI, Mackinnon A et al.: Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. Arch Neurol. 60: 1685-1691, 2003.
- 2) Cherny RA, Atwood CS, Xilias ME et al.: Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits β -amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. Neuron. 30: 665-676, 2001.
- 3) Burns, R. S., LeWitt, P. A., Ebert, M. H., Pakkenberg, H., & Kopin, I. J. The clinical

- syndrome of striatal dopamine deficiency. Parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *N. Engl. J. Med.* 312: 1418-1421, 1985.
- 4) Kaur D, Yantiri F, Rajagopalan S, Kumar J, Mo JQ, Boonplueang R, Viswanath V, Jacobs R, Yang L, Beal MF, DiMonte D, Volitaskis I, Ellerby L, Cherry RA, Bush AI, and Anderson JK: Genetic or pharmacological iron chelation prevents MPTP-induced neurotoxicity in vivo: A novel therapy for Parkinson's disease. *Neuron.* 37: 899-909, 2003.
- 5) Doraiswamy PM, Fine AE: Metals in our minds: therapeutic implications for neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* 3: 431-434, 2004.
- 6) Ritchie GW, Bush AI, Mackinnon A, Macfarlane S, Mastwyk M, MacGregor L, Kiers L, Cherny RA, Li QX, Tammar A, Carrington D, Mavros C, Volitakis I, Xilinas M, Ames D, Davis S, Beyreuther K, Tanzi RE, Masters CL: Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. *Arch Neurol.* 60: 1685-1691, 2003
- 7) Tabira T: Clioquinol's return: Caution from Japan. *Science.* 292: 2251, 2001.
- 8) Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, Batsman S, Ames D, Harrison J, Masters CL, Targum S, Bush AI, Murdoch R, Wilson J, and Richie CW: Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 7 (9): 779- 786, 2008.
- 9) Faux NG, Richie CW, Gunn A, Rembach A, Tsatsanis A, Bedo J, Harrison J, Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, Ingelsson M, Masters CL, Tanzi RE, Cummings JL, Herd CM and Bush AI: PBT2 rapidly improves cognition in Alzheimer's disease: Additional phase II analyses. *Journal of Alzheimer's Disease.* 20: 509-516, 2010.
- 10) 吉田宗平, 鈴木俊明, 中吉隆之, 吉益文夫: スモン患者におけるパーキンソン病の頻度について. 厚生労働科学研究補助金 (特定疾患対策事業) スモンに関する調査研究班平成 15 年度総括・分担研究報告書. 2005, pp 89-90.
- 11) 吉田宗平, 紀平為子, 森岡聖次, 小西哲郎, 橋本修二: 全国スモン患者におけるパーキンソン病の発病頻度調査計画について. 厚生労働科学研究補助金 (特定疾患対策事業) スモンに関する調査研究班平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2008, pp 74-76.
- 12) 吉田宗平, 紀平為子, 森岡聖次, 小長谷正明, 小西哲郎, 橋本修二: 全国スモン患者におけるパーキンソン病の発病頻度調査 (第一報) 全国集計状況と和歌山県における再調査について. 厚生労働科学研究補助金 (特定疾患対策事業) スモンに関する調査研究班平成 15 年度総括・分担研究報告書. 2010, pp 105-108.
- 13) 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. 2011, pp 124-128.
- 14) 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について. 厚生労働科学研究補助金 (特定疾患対策事業) スモンに関する調査研究班平成 20~22 年スモン総括報告書. 2011, pp 76-81.
- 15) 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), スモンに関する調査研究, 平成 23 年度総括・分担報告書. 2012, pp 156-158.
- 16) 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), 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業 (難治性

- 疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）），スモンに関する調査研究，平成 27 年度総括・分担報告書．2016，pp 163-167.
- 17) 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（第 2 報）平成 20 年から平成 28 年度まで，厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））スモンに関する調査研究，平成 28 年度総括・分担報告書．2017，pp 197-201.
- 18) Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L and Lees AJ: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinic-pathological study of 100 cases. *JNNP*. 55: 181-184, 1992.
- 19) Morioka S, Sakata K, Yoshida S, Nakai E, Shiba M, Yoshimura N, and Hashimoto T: Incidence of Parkinson disease in Wakayama, Japan. *J. Epidemiol.* 12 (6): 403-407, 2002.
- 20) 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.
- 21) Rothman KJ, Greenland S, Lash LL. *Modern Epidemiology*, Third ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008, 258-282.
- 22) Kusumi M, Nakashima K, Harada H, Nakayama H, Takahashi K: Epidemiology of Parkinson's disease in Yonago City, Japan: comparison with a study carried out 12 years ago. *Neuroepidemiology*. 15 (4): 201-207, 1996.
- 23) Morikawa F, Tashiro K, Itoh K, Honma S, Okamura H, Kikuchi S, et al.: Prevalence of Parkinson's disease in Hokkaido, the northernmost island of Japan. *Intern. Med.* 35 (4): 276-279, 1996.
- 24) Kimura H, Kurimura M, Wada M, Kawamura T, Kurita K, Suzuki Y, et al.: Female preponderance of Parkinson's disease in Japan. *Neuroepidemiology*. 21 (6): 292-296, 2002.
- 25) Zhang ZX, Roman GC: Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an update review. *Neuroepidemiology*. 12: 195-208, 1993.
- 26) 笠井美智子：北海道におけるスモンの疫学的研究（第 1 報）. *日本衛生学会誌* 28 (3) : 315-323, 1973.
- 27) 笠井美智子：北海道におけるスモンの疫学的研究（第 2 報）スモンの性及び年齢素因の検討. *日本衛生学会誌*. 29 (2) : 312-320, 1974.
- 28) Baumgartner G, Gawel MJ, Kaser HE, et al. Neurotoxicity of halogenated hydroquinolines: clinical analysis of cases reported outside Japan. *J Neurol. Neurosurg. and Psychiat.* 42: 1073-1083, 1979.
- 29) Sobue I, Ando K, Iida M, Takayanagi T, Mukoyama M et al.: Subacute myelo-optic neuropathy in Japan. *Neurology India, Supple (1973a)*: 420-425, 1973.
- 30) 青木国雄，大谷元彦，祖父江逸郎，安藤一也：キノホルムとスモン発症に関する臨床疫学的研究. *日本公衆衛生雑誌*. 19 : 305, 1972.
- 31) 中江公裕，井形昭弘：SMON 発症とキノホルム投与状況との関連についての理論的考察. *医学のあゆみ*. 76 : 667, 1971.
- 32) Thiruchelvan M, Brockel BJ, Richfield EK, et al.: Potentiated and preferential effects of combined paraquat and maneb on nigrostriatal dopamine systems: environmental risk factors for Parkinson's disease? *Brain Res.* 873: 225-234, 2000.
- 33) McCormack AL, Thiruchelvan M, Manning-Bog AB: Environmental risk factors and Parkinson's disease: selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. *Neurobiol. Dis.* 10: 119-127, 2002.
- 34) Liou HH, Tsai MC, Ven CJ, et al.: Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology*. 48: 1583-1588, 1997.
- 35) Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S: A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology*. 21: 435-440, 2000.
- 36) Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, et al.:

- Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat. Neurosci.* 3: 1301-1306, 2000.
- 37) Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin J, Goldman SM, Korell M, Marras C, Bhudhikanok GS, Kasten M, Cade AR, Comyns K, Richards MB, Meng C, Priestley B, Fernandez HH, Cambi F, Umbach D, Blair A, Sandler DP and Langston JW: Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ. Health Perspect.* 119 (6): 866-872, 2011.
- 38) Moynahan EJ: Acrodermatitis enteropathica: a lethal inherited zinc deficiency disorder. *Lancet.* 2: 399-400, 1974
- 39) Feng P, Li TI, Guan ZX, et al.: Direct effect of zinc on mitochondrial apoptosis in prostate cells. *Prostate.* 52: 311-318, 2002.
- 40) Ding W-Q, Liu B, Vaught JI, Yamauchi H, and Lind SE: Anticancer activity of the antibiotic clioquinol. *Cancer Res.* 65 (8): 3389-3395, 2005.
- 41) Kawamura K, Kuroda Y, Sogo M, Fujimoto M, Inui T, and Mitsui T: Superoxide dismutase as a target of clioquinol-induced neurotoxicity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 452 (1): 181-185, 2014.
- 42) Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, et al.: Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology.* 57 (3): 456-462, 2001.
- 43) Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K: Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's plexuses staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci. Lett.* 396 (1): 67-72, 2006.
- 44) Greene JG, Noorian AR, Srinivasan S: Delayed gastric emptying and enteric nervous system dysfunction in the rotenone model of Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 218 (1): 154-161, 2009.
- 45) Konishi T and Fujiki N: The usefulness of [123I]-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in patients with subacute myelo-optico-neuropathy. *Neurology and Clinical Neurology.* 7: 57-60, 2019.
- 46) Myamoto T, Miyamoto M, Inoue Y, Usui K, Suzuki K, Hirata K. Reduced cardiac 123I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 67: 2236-2238, 2006.
- 47) 白木博次. 『全身病 しるびよる脳・内分泌系・免疫系汚染』第5章 有機塩素化合物の薬害, スモン. 東京, 藤原書店, 2001, pp 232-278.