

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460753

研究課題名(和文) 和歌山県ALS多発地における認知症とパーキンソン認知症複合の発症状況に関する研究

研究課題名(英文) Incidence of dementia and Parkinsonism-dementia complex (PDC) in Wakayama prefecture with previous high incidence of ALS/PDC

研究代表者

廣西 昌也 (Hironishi, Masaya)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：80316116

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：和歌山県南部においてはかつて筋萎縮性側索硬化症(ALS)の多発がみられた。また紀伊半島と同様にALSの多発があったGuam島では、ALSは減少しパーキンソン認知症複合(PDC)と認知症の増加が観察されている。本研究においては、和歌山県における現在のALSの発症状況と、PDCおよび認知症の発症状況を検討した。その結果、ALSの発症率の増加は現在認められず、またPDCの発症も確認できなかった。さらにかつて特にALSの多発がみられていた和歌山県南部のK町において認知機能全町調査を行ったが、現在の日本の他の認知症有病率と比較してK町の認知症の有病率の高さは確認されなかった。

研究成果の概要(英文)：A high incidence of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) has been observed in the southern part of Wakayama Prefecture. Furthermore, the incidence of ALS is known to be high among Chamorro people in Guam Island. Although the incidence of ALS has decreased, Parkinson & dementia complex (PDC) and Guam dementia remain prevalent in Guam. This study aims to investigate the current incidence of ALS and the presence of PDC in Wakayama Prefecture as well as the prevalence of dementia in K town of southern Wakayama with an especially high incidence of ALS noted previously. We observed that an upsurge in the incidence of ALS awaits recognition and that the onset of PDC was not confirmed. Furthermore, a dementia screening survey in K town revealed that the prevalence of dementia in K town is not higher than that estimated in other studies in Japan.

研究分野：神経内科学

キーワード：紀伊半島 和歌山県 筋萎縮性側索硬化症 パーキンソン認知症複合 認知症

1. 研究開始当初の背景

(1) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）の発症率は世界的に比較的一定しているが、紀伊半島、グアム、ニューギニアの一部の地域では、一時期発症率・有病率が著しく高い時期が存在した。ALS 多発地の疫学の推移を評価し、診断・研究技術の進歩を生かしながら、地域的要因や、遺伝子学的要因との関連を継続的に詳細に検討していくことは、ALS の発症原因を解明し、治療法を開発する上で非常に重要である。

(2) 紀伊半島の ALS に関しては、1911 年に東大の三浦謹之助が、和歌山県に ALS の多発地が存在することを報告し¹⁾、1960 年代に和歌山県立医科大学の木村・八瀬らが和歌山県古座川地区および三重県徳原地区において著しく ALS の有病率が高いことを報告した²⁾。また 1950 年代、1960 年代にはグアム島の現地民族であるチャモロ族において、他の地域の約 100 倍にもおよぶ ALS の多発がみられた。チャモロ族でみられた ALS は紀伊 ALS と病理学的に共通点が多く、同じスペクトラムの疾患である可能性が高い。グアムや紀伊半島においては、後に発症率・有病率が大幅に減少し、近代化による生活様式の変化が影響していると考えられている。

(3) 一方、グアム島での ALS を研究する過程において、Hirano はパーキンソン病に認知症を伴ったパーキンソン認知症複合（PDC）という新しい疾患を発見した。三重県の徳原地区で葛原らが剖検による神経病理学的な検討と疫学的な調査を行ったところ 1990 年以降も発症が続いていた³⁾。和歌山県古座川地区の PDC の存在は長らく不明であったが、1980 年代、1990 年代に 2 名の PDC と考えられる症例が確認されている。しかしながら、和歌山県の ALS 多発地域において 2013 年現在における PDC の状況は不明であり、また剖検症例はなく、病理学的な検討はできていない。

(4) 最近のグアムでの研究によると、かつて ALS 患者が多発した現地のチャモロ族において高齢での認知症発症が増加しており、症状はアルツハイマー病に類似するが、神経病理学的には老人斑を欠き、ALS/PDC にみられる神経原線維変化を認めるといふ⁴⁾。このことは、同一の環境的あるいは遺伝的素因によってかつては ALS の多発が生じていたが、その後生活環境などの変化により、疾患の表現型が変化してきている可能性がある。古い時期には特定の条件において ALS が多発し、その後は PDC へ、また現在では認知症に移

行しているという仮説が成り立つ。

2. 研究の目的

(1) 和歌山 ALS 多発地域における現在の ALS および PDC の発症状況と患者分布を明らかにする。

(2) 和歌山県の ALS/PDC 患者における ALS 原因遺伝子の関連を包括的に検討する。

(3) 和歌山元 ALS 多発地域における PDC の発症状況と患者分布を明らかにする。

3. 研究の方法

1) 和歌山県下における ALS/PDC 患者の発症状況調査

2014 年 9 月-12 月に、和歌山県下の内科、脳神経外科、精神科、整形外科を標榜する全病院・診療所に対して 2013 年における ALS 患者の動向に関するアンケート調査を行った（本研究は和歌山県立医科大学倫理委員会の承認を得た）。アンケートには、2013 年 1 月 1 日より 12 月 31 日の間に当該医療機関を受診、入院した ALS 患者に関する情報の記載を依頼した。内容はプライバシーに考慮したものとし、質問項目はイニシャル、性、生年月、管轄保健所、出身地、症状発現月とした。アンケート結果をもとに、2013 年 12 月 31 日における ALS の有病率と 2013 年の ALS の発症率を算出した。各保健所管轄地域毎に、粗有病率および粗発症率、また 2000 年の米国年齢別人口により性と年代別人口構成による、補正後の有病率および発症率を算出した。

また、和歌山県立医科大学附属病院神経内科の診療開始時点（1999 年 4 月）より 2015 年 10 月の 16 年 6 ヶ月において当科に受診・入院した ALS 患者のうち、同意を得られた 41 名について ALS 発症関連遺伝子についての検討を行った。

3) ALS 多発地域における認知症有病率調査

古座川町は Kii ALS が多発していた時期に最も患者集積がみられた地域である。本研究においては、古座川町の A、B、C、D、E 各地区の 65 歳以上の住民 1506 人（全人口 2898 人）に対し、保健師の訪問による DASC-21

（The Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care

System-21 items：地域包括ケアシステムにおける認知症総合アセスメント⁷⁾）を用いた全町認知症スクリーニング検査を 2015 年 10 月より 2016 年 3 月にかけて行った。施行に際しては、古座川町内の診療所にて行う、もしくは保健師の訪問により行った。古座川町の

5 地区それぞれにおいて、DASC-21 が 31 点以上（認知症の疑い）の住民の割合比較し、認知症の発症が高い地区の有無を検討した。

4. 研究成果

1) 和歌山県の 2013 年 ALS 有病患者数・発症患者数

図 1. 和歌山県の 2013 年 ALS 有病患者数・発症患者数



表 1. 和歌山県の 2013 年 ALS 有病率・発症率 (／10 万人)

	粗有病率	調整有病率*	粗発症率	調整発症率*
男	12.09	6.08	1.91	0.92
女	7.54	4.04	0.57	0.43
計	9.68	5.08	1.20	0.69

* 2000 年米国人人口構成によって調整

図 2. 県内地域別粗有病率・発症率 (／10 万人)



アンケート送付施設 762 施設中、439 施設 (51%) から返答を得た。神経内科医専門医が常勤する病院・診療所および地域中核病院からは全施設返答を得た。図 1 に和歌山県 2013 年の ALS 有病患者数および発症患者数を示す。またそれをもとに算出した和歌山県の 2013 年 ALS 有病率・発症率 (／10 万人) を表 1 に示す。また図 2 に県内地域別粗有病率・発症率 (／10 万人) を示す。2009 年度の全日本の特定疾患申請からの粗有病率は 9.9 (男 11.8, 女 8.2)、粗発症率は 2.2 (男 2.2, 女 1.8)⁵⁾。1998-1999 年におけるヨーロッパでの粗発症率は 2.16 (男 3.0, 女 2.4)⁶⁾ であり、和歌山県全体および各地域別における発症率の高さは認められなかった。またこのアンケート調査において、2013 年における PDC の発症は確認できなかった。

2) 和歌山県立医科大学附属病院神経内科受診 ALS 患者 (1999 年 4 月～2015 年 10 月)

に対する ALS 発症遺伝子異常スクリーニング検査

表 2 は 1999 年 4 月～

2015 年 10 月の期間に和歌山県立医科大学附属病院神経内科を受診

表 2. 受診 ALS 患者内訳

出身地	人数
紀北	59
紀中	28
紀南	12 (うち古座川町出身は3名)
大阪府	15
その他	17
不明	79

(入院を含む) した ALS 患者の内訳である。これらの患者のうち同意が得られた 41 名に対して遺伝子検査を行った (男性 23 名、女性 18 名)。

FUS, SQSTM1, SOD1, VCP, SIGMAR1, TARDBP, OPTN, ANG, PFN1, UBQLN2 の 10 遺伝子について Ion PGM によるアンプリコンシークエンスでの解析を用いたスクリーニング解析を施行したが、原因変異として妥当なものは同定できなかった。

(3) ALS 元多発地域 (古座川町) における認知症発症状況

図 3. 古座川町のプロフィール



表 3. 古座川町各地区の高齢化率と調査率

	全人口	高齢者人口	高齢化率	調査人数	調査率
K町全体	2898	1506	52.0%	1272	84.5%
男	-	612	-	522	85.3%
女	-	894	-	720	80.5%
A地区	1325	571	43.1%	486	85.1%
男	-	238	-	202	84.9%
女	-	333	-	284	85.3%
B地区	622	310	49.8%	236	76.1%
男	-	118	-	92	78.0%
女	-	192	-	144	75.0%
C地区	137	95	69.3%	86	90.5%
男	-	42	-	38	90.5%
女	-	53	-	48	90.6%
D地区	313	185	59.1%	153	82.7%
男	-	75	-	62	82.7%
女	-	110	-	91	82.7%
E地区	501	345	68.9%	311	90.1%
男	-	139	-	128	92.1%
女	-	206	-	183	88.8%

図 3 に示すように古座川町は和歌山県の南部に位置する山間部地域である。地理的行政区分として 5 地区にわかれ、町全体としての高齢化率は 52% と非常に高い。表 3 に示すように、本調査では全体として 84.5% の高い調査率を得ることができた。

図 4 は本研究で得られた DASC-21 の得点別人数分布である。得点分布のパターンは東京都における調査⁷⁾と著変はみられない。

図 5 に DASC-21 が 31 点以上の住民の割合を示す (31 点以上が認知症疑い)。全町で 10.9%、男性が 8.4%、女性は 13.1% であった。図 6

図4. 古座川町調査における DASC-21 得点分布

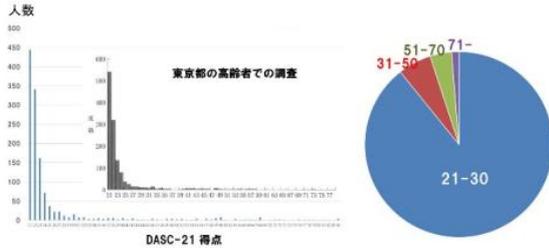


図5. DASC-21 が 31 点以上の住民の割合



図6. 町内各地区の DASC-21 が 31 点以上の住民の割合

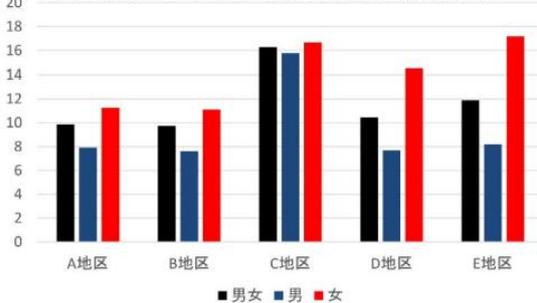
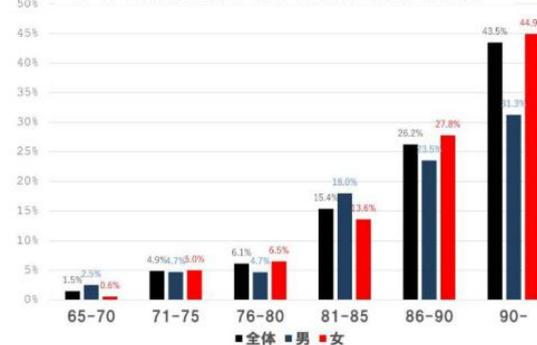


図7. 年齢別の DASC-21 が 31 点以上の住民の割合



に町内各地区の DASC-21 が 31 点以上の住民の割合を示す。高齢化率の高い C 地区と E 地区において 31 点以上の割合が高かった。E 地区においては男性と女性において 31 点以上の住民の割合の差が顕著であった。また図 7 に示すように、90 歳以上の男性では 31 点以上の住民の割合が低かった。古座川町は非常に高齢化の進んだ地域であるが、DASC-21 が 31 点以上 (認知症疑い) の比率は 10.9%、2009 年に朝田らによって行われた認知症調査における認知症有病率 (12.4%~19.6%)⁸⁾ に比較して高いとは言えなかった。古座川町内各地区における DASC-21 が 31 点以上の住民の比率の比較では、高齢化率が著しく高い C 地区と E 地区で 31 点以上の比率が高かった。K 町在住の高齢男性で認知機能が良好である傾向がみられた。超高齢化地域である K

町において DASC-21 が 31 点以上の住民の比率が低かった点について、認知症により生活が困難になった場合、町内での生活を継続できなくなり町外に転居している可能性などもあり、明確な理由は明らかでない。結論として、古座川町においては Guam 島のように認知症有病率の上昇は確認できなかった。

<引用文献>

1. 三浦謹之助、及能謙一、筋萎縮性側索硬化症にして所謂延髄球麻痺の症状を呈するもの、神経学雑誌、10 卷、1911、366-369
2. Kimura K, et al. Epidemiological and geomedical studies on ALS and allied diseases in Kii peninsula (Japan). Preliminary report. Proc Jpn Acad 37, 1961, 417-420
3. Kuzuhara S, 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, 2000, 501-511
4. Galasko, D, et al. Prevalence of dementia in Chamorros on Guam: Relationship to age, gender, education, and APOE. Neurology 68, 2007, 1772-1781
5. Doi Y, et al. Prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. J Epidemiol, 24, 2014, 494-499
6. Logroscino G, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 81, 2010, 385-390
7. 栗田主一ら、地域在住高齢者を対象とする地域包括ケアシステムにおける認知症アセスメントシート (DASC-21) の内的信頼性・妥当性に関する研究、老年精神医学雑誌、26、2015、675-686
8. 朝田隆、厚労科研 (長寿科学研究事業) 平成 21-22 報告書。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① 辻郁在、中山宜昭、綾木孝、廣西昌也、伊東秀文、紀伊 ALS における免疫組織化学的検討、和歌山医学、69、2018、14-19

[学会発表] (計 5 件)

- ① 廣西昌也ら。和歌山県における筋萎縮性側索硬化症の発症状況と発症関連遺伝子に関する研究。第 57 回日本神経学会学術

- 集会、神戸、平成 28 年 5 月
- ② Hironishi M, et al. Updated epidemiological assessment of amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama prefecture, Japan, using data from the Japanese Specified disease treatment research program. The 23th World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, 2017
 - ③ Yasui M, Nakayama Y, Hironishi M, Ito H. Assessment of the motor cortex using susceptibility-weighted imaging in patients with amyotrophic lateral sclerosis. The 23th World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, 2017
 - ④ Tsuji K, Nakayama Y, Ayaki T, Hironishi M, Ito H. Comparative immunohistochemical study on the past and the recent Kii amyotrophic lateral sclerosis patients. The 23th World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, 2017
 - ⑤ 廣西昌也ら、紀伊 ALS/PDC 多発地域における認知症有病率、第 59 回日本神経学会学術集会、札幌、2018 年 5 月

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

なし

6. 研究組織

6. 研究組織

(1) 研究代表者

廣西昌也（HIRONISHI, Masaya）
和歌山県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：8 0 3 1 6 1 1 6

(2) 研究分担者

伊東秀文（ITO, Hidefumi）
和歌山県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：2 0 2 5 0 0 6 1

高 真守（KOH, Jinsoo）
和歌山県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：2 0 5 5 4 6 2 9

紀平為子（KIHIRA, Tameko）
関西医療大学・保健医療学部・教授
研究者番号：3 0 2 2 5 0 1 5