

神経疾患と環境因子

—多発性硬化症—

深澤俊行¹⁾ 濱田毅¹⁾ 森若文雄²⁾ 田代邦雄²⁾

1) 北祐会神経内科病院

2) 北海道大学神経内科

Neurological Disease and Environmental Factors

—Multiple Sclerosis—

Toshiyuki Fukazawa¹⁾ Takeshi Hamada¹⁾ Fumio Moriwaka²⁾ Kunio Tashiro²⁾

1) Hokuyukai Neurology Hospital

2) Department of Neurology, Hokkaido University School of Medicine

はじめに

多発性硬化症 (MS) の発症機序には免疫異常の関与が強く示唆されているが、その原因、言いかえればその発症の“きっかけ”はいまだ不明である。疾患感受性、あるいは疾患抵抗性といった遺伝的要因の関与に対する研究が近年特に盛んであるが、圧倒的に孤発例が多いという事実からも、遺伝的要因のみにてMSが発症するとは考えられない。いっぽう、特異な地理的分布、移住民の疫学調査、focalな多発地域の存在などから、発症のきっかけとしての環境因子の重要性が推定されている。環境因子としてはウイルスを中心とした何らかの感染が疑われているがいまのところ仮説に過ぎない。

また、発症頻度とは別に、MSの臨床像が人種間で異なることは以前から知られている。遺伝的素因の相違がその主因と考えられているが、環境因子の関与の可能性も否定できない。

ところで、北海道は日本の中で、歴史的、地理的、生物学的に特異な環境を有し¹⁾、したがって、北海道におけるMS患者の臨床像と他地域との比較は、MSの発症あるいは臨床像に対する環境因

子の関与を考える上で興味深い。

本稿では、まず、MSの発症と環境因子の関係についてのこれまでの知見を概説する。ついで、北海道在住のMS患者の臨床像と海外を含めた他地域とのそれを比較し、MSの原因あるいは臨床像に対する環境因子の関与の可能性を検討する。

環境因子の関与を支持する根拠

・特異な地理的分布

MSの有病率は世界の多くの地域で調査され、それが著しい地域差を示すことは有名である。

北ヨーロッパ、アメリカ合衆国北部、カナダ南部などは人口10万人対50-100以上と高い有病率を示し、南半球でも、ニュージーランド、オーストラリア南部は50-70と高い値を示している²⁾。一般に35度から50度の緯度の地域に多いが、その中でもさらに緯度に比例して高率とされる²⁾。この事実は、MS発症の外因説を支持するもっとも有力な根拠としていまなお覆されていない。確かにアメリカ合衆国³⁾、ヨーロッパ⁴⁾、オーストラリア⁵⁾、ニュージーランド⁶⁾などでは、同一国内でも緯度が高いほどMSが多く、何らかの環境因

子の関与を示唆している。わが国では系統的な有病率の検討がなく現時点で正確な地域差の検討は困難であるが、厚生省特定疾患医療受給者証交付件数で便宜的に地域差を検討したのが図1である。わが国の有病率にも南北差のあることが示唆

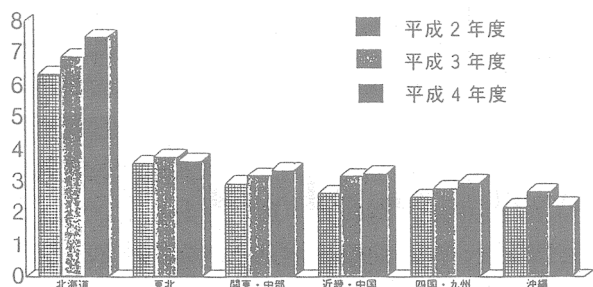


図1 日本の多発性硬化症の有病率 (人口10万人対)

され、今後、正確な疫学調査が重要と思われる。

また、オーストラリアの有病率は、最も高い報告でもイギリス、北ヨーロッパなどの2分の1程度であり、もともと同一の遺伝的素因を有していることを考えると、やはり何らかの環境因子の存在を考えざるを得ない。

いっぽう、わが国は、緯度という点からみればアメリカ大陸やヨーロッパのいわゆる高緯度地域と同様の環境に位置していながら、MSの有病率はこれらの地域と比べるとかなり低い。他のアジア、アフリカ地域でもやはり低い有病率が示されており、このことは、遺伝的要因の関与の重要性を示す根拠となっている。

・Focalな多発地域の存在

MSがFocalに多発している地域のあることは以前より数多く報告されている。特にスコットランド北部のOrkney島、Shetland島がよく知られている⁷⁾。これらの事実がMS発症の外因説の根拠の一つになっている。

・移住民の検討

高率発症地域から低率発症地域へ思春期以前に移住するとMSの発症率が低下することは、ヨーロッパ北部から南アフリカ⁸⁾ やオーストラリア⁵⁾ への移住民の検討などから示されている。これが事実ならば、MSの発症には環境因子の関与が重要で、しかも、それに対する暴露は思春期以前であることを示唆している。

環境因子とはいったい何か？

MSの発症年齢分布を10-15歳若い方へ移動させると小児のウイルス感染症の年齢分布に一致することなどから、MSの発症には古くから感染説が唱えられてきた。その後、ウイルス抗体の証明、ウイルスの証明、ウイルスによるヒトの脱髄疾患(亜急性硬化性全脳炎、進行性多巣性白質脳症など)の存在、ウイルスによる脱髄の動物モデル、ウイルス感染年齢とMS発症との関連性などから、感染としてはウイルス説が特に有力である。しかし、原因ウイルスの同定には成功しておらず、ごく一般的なウイルス、たとえば麻疹ウイルスなどの感染を契機としてMSが発症する可能性も十分にある。

多発性硬化症の臨床症状

従来、日本のMSの臨床症状は欧米諸国のそれと異なり^{9,10)}、1) Devic病を含む視神経脊髄型が多い。2) 初発症状として視力障害、とりわけ両側の視力障害が多い。3) 高度の視力障害を残すものが多い。4) Lhermitte徴候、Girdle sensation、有痛性筋痙攣、分節性知覚障害を示すものが多い、などの特徴を有すると言われている。しかし、特にDevic病の頻度は以前はMS全体の半数以上とされていたものが、最近の報告では数%以下にとどまるとされ、いちじるしい頻度の低下を示している^{1, 9, 11, 12)} (図2)。Devic病の減少は、診断基準の

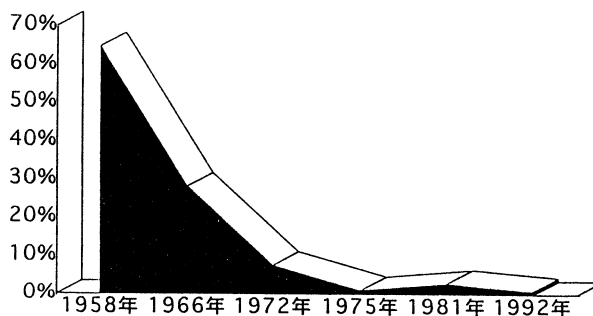


図2 Devic病の頻度の推移

変化や観察期間の違いに起因する部分も大きいと思われるが¹²⁾、生活パターンの変化など、日本人の生活環境の変化が影響している可能性も否定できない。

臨床症状の人種差、地域差を考える際には、遺伝的相違を考慮すると同時に、地域差にもとづいた生活環境の相違や発症の“きっかけ”としての外因の相違の可能性についても当然考慮しなければならない。

・北海道の地域特性¹⁾

北海道は日本の最北端、北緯42-46度に位置し、人口約600万人を有している。今から130年ほど前に最初の開拓が始まり、全国各地から開拓民が入墾した。先住民はアイヌであるが、その後急速に人口を減じている。北海道は津軽海峡によって他地域と境され、生物学的にも日本の他の地域と異なった特徴を有するとされ¹³⁾、その境界線としてのBkaliston線は有名である。

・臨床症状の比較

北海道在住のMS患者の臨床像に対するprospectiveな検討¹⁾では、Devic病はきわめて少なく、初発症状としての両側の視力低下も4%と低率であった(表1)。全体として、欧米のMSの臨

り、北海道でも全体の25%近い患者が経過中にATMを呈していた。臨床像の相違に対しては、遺伝的要因の関与も十分に検討すべきだが、環境因子の影響も無視できない。

・急性横断性脊髄症

これまでのいずれの報告からも、わが国のMS患者にATMが多いことはかなり特徴的といえる。遺伝的相違が主因と考慮されているが、ここでも当然環境因子の関与を否定できない。

いっぽう、われわれはATMを呈するMS患者において、ATMは単に症状のひとつにすぎないのではなく、MSの中でも特異な一群をなしている可能性を指摘してきた¹⁴⁻¹⁶⁾。それが事実とすれば、わが国のいわゆる特徴的なMS患者の一部はMSの中でも特殊な亜群あるいは別の機序で発症する疾患単位である可能性も考慮しなければならない¹⁷⁾。その場合、遺伝的要因の相違からの説明では不十分であり、環境因子の関与が重要と考えられる。

ATMを有したMSとそれ以外のMSの比較

臨床的に診断確実なMS73例を、経過中にATMを呈したA群21例とそれ以外のB群52例に分類し、臨床像、検査所見などを比較検討した結果の概略を以下に示す¹⁶⁾。

・臨床症状

性比ではA群でB群よりも女性に多い傾向を示したが有意差はなかった。発症年齢はA群で統計学的にB群よりも明らかに高い値を示した(図3)。初発症状はA群で視力低下にての発症が多く、両側の視力障害にての発症も比較的多かった。全体として、初発症状の頻度の内訳は、A群ではこれまでわが国で報告されてきたMSのそれにきわめて類似し、いっぽう、B群でのそれは欧米の報告に類似していた(表1)。経過中に認められた症状としては、脳幹症状、小脳症状、大脳症状はA群で有意に低頻度であり、わが国のMSに多いことが特徴とされる有痛性筋痙攣、Girdle sensationはA群で有意に高率であった。また、臨床症状から分類された臨床型では、A群の半数以上が視神経脊髄型であったのに対して、B群ではその約40%が多発性であり、欧米の報告に類似し

表1 初発症状の頻度の比較 (%)

	Total	A群	B群	英国 (1981)	九州 (1981)
	n=73	n=21	n=52	n=204	n=60
視力障害	25	43 ^a	17 ^a	25	48
一側	21	33	15	21	27
両側	4	10	2	3	22
しびれ、異常知覚	26	24	27	35	30
四肢・体幹の痛み	1	0	2		
三叉神経痛	1	0	2		
運動麻痺	32	38	29	19	27
複視	15	5	19	11	8
括約筋障害	10	24 ^b	4 ^b	5	7
構音障害	5	0	8	3	
めまい	4	5	4	3	0
顔面神経麻痺	4	0	6	3	
歩行不安定	15	10	17		

^a p = 0.022, ^b p = 0.018

(Fukazawa et al 1993¹⁶⁾ を改)

床像とこれまで報告されたわが国のMSの臨床像との中間的な印象がえられている¹⁾。いっぽう、従来のわが国の報告と同様に急性横断性脊髄症(acute transverse myelopathy, ATM)を呈する頻度が欧米に比べて圧倒的に多いことは特徴的であ

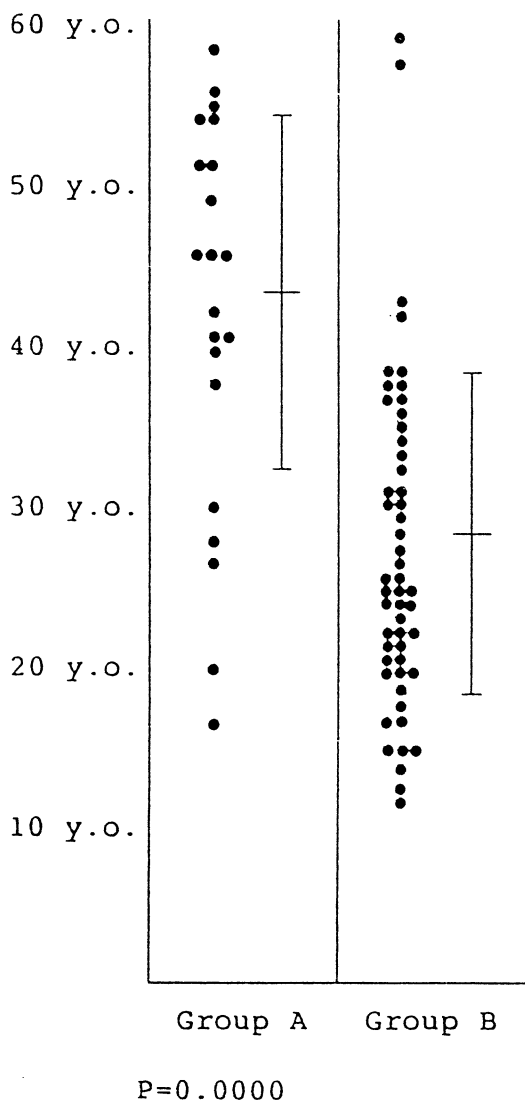


図3 初発年齢の比較

ていた(表2)。

・MRI所見

MSの診断、経過観察などにMRIはきわめて有用であるが、A群とB群のMRI所見の比較では、B群ではいわゆるMSに典型的とされる異常所見が比較的多いものに対して、B群では異常自体の頻度が低く、異常の程度もかなり軽度であることが示された。このことは、A群とB群で病変分布あるいは病理的变化に相違のある可能異性を示唆している¹⁵⁾。

表2 臨床症状から分類した臨床型

	A群	B群	英国 (1981)	九州 (1981)
	n=21	n=52	n=204	n=60
多発性*	5 ^a	38 ^a	43	27
視-脊-幹	10	14	9	22
視-脊-小	5	0	9	2
視-脊	52 ^b	4 ^b	6	13
視-幹-小	0	2	4	2
視-幹	0	6	6	5
視-小	0	0	0	2
脊-幹-小	10	10	3	2
脊-幹	10	4	2	0
脊-小	5	4		
脊-幹-大	0	4		
その他	5	15	15	28

視；視神経、脊；脊髄、幹；脳幹、小；小脳、大；大脳
多発性*；視、脊、幹、小、大のうち4系統以上の病変
が推定されるもの

^a p=0.0040. ^b p=0.0000

全体としてA群とB群はかなり異なった特徴を有し、A群は従来わが国のMSの特徴とされてきた特徴を数多く有し、いっぽうB群は欧米のそれに類似した特徴を示した。このことは、A群が特異な亜群を形成している可能性を示唆し、今後の基礎的研究が必要であると同時に、疫学調査などにおいても念頭に置くべき重要事項と思われる。当然、環境因子の関与も考慮しなければならない。さもなければ、今後の研究のうえで、MSの原因あるいは発症機序解明への重要な鍵を見逃す可能性がある。

おわりに

MSはその発症に遺伝的要因と環境因子の双方が関与する代表的な疾患のひとつといえる。最近、細胞生物学の進歩が著しいこともあり、遺伝的要因の解明への研究が特に盛んであるが、遺伝的要因のみにてMSが発症しないことは明白である。発症の“きっかけ”としての環境因子の解明は、発症予防や治療に直結する可能性もあり、き

わめて重要な課題である。

文献

- 1) Fukazawa T, Tashiro K, et al: Multiple Sclerosis in Hokkaido, the Northernmost Island of Japan: Prospective analyses of Clinical Features. *Internal Medicine* 31: 349-352, 1992
- 2) Martyn CN: The epidemiology of multiple sclerosis. Matthews WB(eds): *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone, New York, 1991, pp3-40
- 3) Kurtzke JF, Beebe GW, et al: Epidemiology of multiple sclerosis in U. S. veterans: 1. Race, sex, and geographic distribution. *Neurology* 29: 1228-1235, 1979
- 4) Kurtzke JF: Geographic distribution of multiple sclerosis: An update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurol Scand* 5: 65-80, 1980
- 5) Hammond SR, McLeod JG, et al: The epidemiology of multiple sclerosis in three Australian cities: Perth Newcastle and Hobart. *Brain* 111: 1-25, 1988
- 6) Skegg DCG, Corwin PA, et al: Occurrence of multiple sclerosis in the north and south of New Zealand. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 50: 134-139, 1987
- 7) Poskanzer DC, Walker AM, et al: The etiology of multiple sclerosis: Temporal-spatial clustering indicating two environmental exposures before onset. *Neurology* 31: 708-713, 1981
- 8) Dean G: Annual incidence, prevalence and mortality of multiple sclerosis in white South-African born and in white immigrants to South Africa. *Br Med J* 2: 724-730, 1967
- 9) Kuroiwa V, Igata A, et al: Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan. Clinical analysis of 1, 84 cases. *Neurology* 25: 845-851, 1975
- 10) Shibasaki H, McDonald W, et al: Racial modification of clinical picture of multiple sclerosis: Comparison between British and Japanese patients. *J Neurol Sci* 49: 253-271, 1981
- 11) Tsubaki T, Horikawa V, et al: Clinical and immunologic studies on multiple sclerosis. *Neurology(Minneap)* 26(6. part 2): 35-36, 1976
- 12) Satoyoshi E, Saku A, et al: Clinical manifestations and the diagnostic problems of multiple sclerosis in Japan. *Neurology(Minneap)* 26(6. part 2): 23-24, 1976
- 13) Blakiston TW: Japan in Yezo, with itineraries of distances on traveled routes, and a sketch map of Yezo. *Gazette Office, Yokohama*, 1883, pp37-43
- 14) Fukazawa T, Hamada T, et al: Acute transverse myelopathy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 100: 217-222, 1990
- 15) Fukazawa T, Miyasaka K, et al: MRI findings of multiple sclerosis with acute transverse myelopathy. *J Neurol Sci* 110: 27-31, 1992
- 16) Fukazawa T: Acute transverse myelopathy in multiple sclerosis: Clinical and laboratory analyses. *Hokkaido J Med Sci* 68: 79-95, 1993
- 17) Fukazawa T, Moriwaka F, et al: Anticardiolipine antibodies in Japanese patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 88: 184-189, 1993