

Guam島における筋萎縮性側索硬化症 (ALS) およびパーキンソン症候群・ 痴呆コンプレックス (PDC) の最近の疫学的検討

奥村 均¹⁾ Kwang-Ming Chen²⁾ Leonard T. Kurland³⁾

1) 北海道大学神経内科

2) Guam Memorial Hospital

3) Section of Clinical Epidemiology, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, MN

Recent Epidemiologic Study of Amyotrophic Lateral Sclerosis(ALS) and Parkinsonism-dementia complex(PDC) in Guam Island

Hitoshi Okumura¹⁾ Kwang-Ming Chen²⁾ Leonard T. Kurland³⁾

1) Department of Neurology, School of Medicine, Hokkaido University

2) Guam Memorial Hospital

3) Section of Clinical Epidemiology, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, MN.

要約

Guam島におけるWestern Pacific-form ALS(amyotrophic lateral sclerosis) 及びPDC(parkinsonism dementia complex) は原因不明の神経変性疾患である。疫学的研究により1950-1980年の30年間にその発病率が急速に減少し家族内発症が多いが明らかな遺伝形式を認めないことから、発病要因に環境要因の関与が示唆されている。Guam島におけるALSは1950年代に、PDCは1960年代に発病率のピークを示したが、その後両疾患とも急激に減少した。今回の調査では1980年代の10年間でALSは7.5/10万人、PDCは17.5/10万人とピーク時と比較し減少を示したが、減少の程度はALSと比較しPDCは緩やかであった。また最近10年間においてはALS、PDCの明らかな減少傾向は認めなかった。

Abstract

Western Pacific-form ALS (amyotrophic lateral sclerosis) and PDC (parkinsonism dementia complex) are neurodegenerative diseases with high incidence in the indigenous population of Guam. Epidemiologic studies showed the incidence rates of both ALS and PDC had rapidly declined over the past 30 years (1950-1980). Although both ALS and PDC are familial, the pattern of inheritance did not appear to be Mendelian. These epidemiologic data strongly suggest environmental factors as the cause of ALS and PDC. The incidence of ALS peaked in 1950s and PDC peaked in 1960s but thereafter the rapid decline had been reported. The present study for the years 1980 through 1989 showed the incidence of ALS was 7.5 per 100,000 and PDC was 17.5 per 100,000. Both incidence rates have decreased but the decline of PDC was less dramatic than ALS. In the recent decade(1980-1989), the trend of decline was less clear than before.

<Key Words>Guam, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Parkinsonism Dementia Complex, Incidence, Epidemiology

別刷請求宛先：奥村均

〒060 札幌市北区北14条西5丁目北海道大学付属病院神経内科

Reprint Requests to Hitoshi Okumura, Department of Neurology, School of Medicine, Hokkaido University, N-14, W-5, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060 Japan

はじめに

Guam島の筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, 以下ALS) およびパーキンソン症候群・痴呆コンプレックス (parkinsonism-dementia complex, 以下PDC) はGuam島の原住民であるChamorro人に多発していた神経変性疾患である。

1953年、Kurlandらが詳細な疫学的調査を行い、ALSがアメリカ本土を含めた世界平均の50~100倍を越える頻度で発症し、一方PDCは1961年にHiranoらによりChamorro人に特異な神経変性疾患として臨床病理学的に確立され、その発病率も1960年代前半に男性が人口10万人当たり50、1970年代前半に女性で人口10万人当たり30を越えていた^{1,2)}。

Guam島のALSとPDCは臨床的、病理学的、疫学的な共通点から、同一の原因による疾患ではないかと考えられている。

Garrutoらは1950年から1980年の30年間の疫学的調査を行い、Guam島でのALSおよびPDC発病率の激減を報告した³⁾。しかしながら、1980年以後のALS、PDCの発病率に関する詳細な疫学的検討はなされていない。

今回、1993年3月より1993年8月までGuam島に駐留しALSとPDCの疫学的検討を行ったのでここに報告する。

調査方法および登録

1. 調査背景

1956年、Guam島にNINCDS (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke) Research Centerが設立され、ALS、PDCなどの神経変性疾患の患者登録が1982年まで行われた。その後、NINCDS Research Centerで主任研究員を勤めたDr.K.M.ChenはGuam Memorial Hospitalで1982以降の患者登録を継続している。また、1990年よりDr. Kurlandを主任研究者としたMayo Project Research CenterがGuam大学に設立され、ALS、PDCの神経変性疾患の研究および登録がなされている。現在、Guam島においてDr.K.M.ChenとDr.J.C.Steeleが神経変性疾患の神経学的診療、登録を行っている。

2. 調査方法と症例集計・登録

NINCDS, Guam大学のMayo Research CenterとDr.Chenの診療記録および死亡診断書を閲覧しALS、PDCと診断された症例の集計、登録を行った。ALS、PDCと診断され集計された症例のうち下記の診断基準を満たした診断確定症例を登録した。

ALSは(1)進行性の筋萎縮、筋力低下を呈する、(2)痙性、腱反射亢進、病的反射の出現などの錐体路障害を認める、(3)感覚は正常、(4)神経原性変化を示す筋電図および正常な運動・感覚神経伝導速度、(5)可能であれば剖検で確認された症例を登録した。PDCは臨床的に(1)動作緩慢、筋固縮、振戦、姿勢反射障害の四徴候のうち少なくとも二つ以上をみとめる、(2)日常生活に介助、介護を要する進行性の認知障害を認め、他に類似の状態を呈する疾患がみられない、(3)可能であれば剖検で確認されている症例のみを登録した⁴⁾。

Guam島のALS、PDCともGuam島のChamorro人に特異な要因が疑われているため、今回の調査ではGuam島で出生したChamorro混血を含むChamorro人 (以下、Chamorro人と略す) 症例を対象として発病率を算定した。発病率の算定は1990年のcensusを用い年間発病率、経時的発病率を算出、検討した (Fig. 1)。

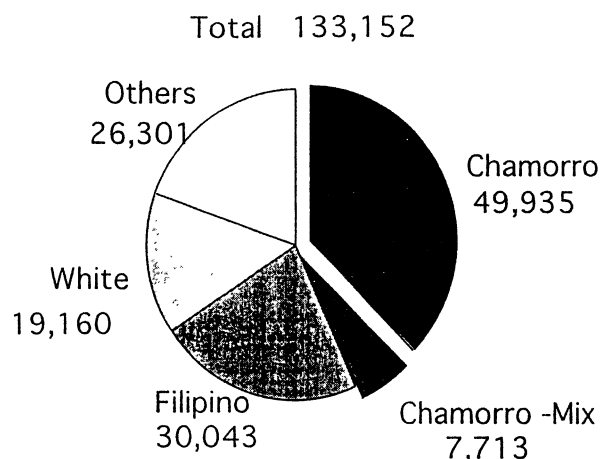


Fig.1 Population of Races on Guam (from 1990 Census)

結果

1. 患者の集計と登録

1993年4月までの診療記録、死亡診断書を閲覧検討した460例のうち、診断基準を満たし、1980年から1989年までの10年間に発症したALSは51例、PDC109例であった。ALS51例中9例、PDC109例中20例は剖検で確認された症例で、これらを登録症例とした。

2. ALS

1) 患者背景とincidence

a) 人種と出生地

ALS51症例のうちChamorro人以外はFilipino 6例、その他2例で、Guam島で出生したChamorro人症例は43例であった (Fig. 2)。

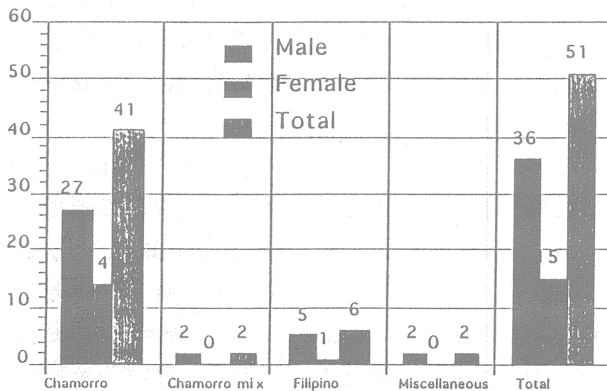


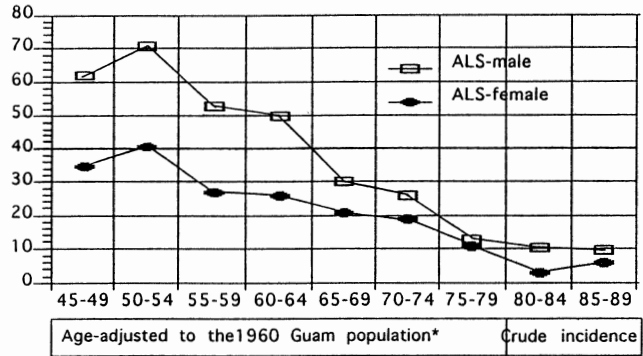
Fig.2 Numbers of ALS on Guam (1980-1989)

b) Incidence

年間発病率 (annual incidence) はGuam島で出生したChamorro人症例43例を対象として算定した。人口10万人当り7.5人のALS発症がみられ、男性10.2人、女性4.3人であった。1980年から1984年調査期間前半5年間では6.9人/10万人、1985年から1989年の後半5年間は8.0人/10万人であった。

発病率の経時的推移をみると、男性では明らかな増減はみられず、女性が1985年以降増加の傾向を示した (Fig. 3)。

年齢別発病率では男性が60歳前半から高率となり70歳前半にピークを認めた。一方、女性は明らかなピークを示さなかった。



* Adapted from Ralph M.Garruto, et al³⁾.

Fig. 3 Five-year average annual incidence rates for ALS per 100,000population (1945-1989)

2) 発症年齢、生存期間

ALS43例の内訳は男性29例、女性14例で男女比は1.6:1であった。ALSの平均発病年齢 (±標準偏差) は男性55.2歳 (±11.4)、女性55.1歳 (±10.4)、発症から気管切開あるいは呼吸器補助を要するまでの期間を生存期間とした生存期間月数は男性29例で44.1ヶ月 (±32.7)、女性14例で33.4ヶ月 (±17.8) であった。

また、対象症例43例中7例が剖検され、いずれもmariana型ALSの病理像を示した。

3. PDC

1) 患者背景とincidence

a) 人種

PDCは109症例を認め、そのうちGuam島で生ま

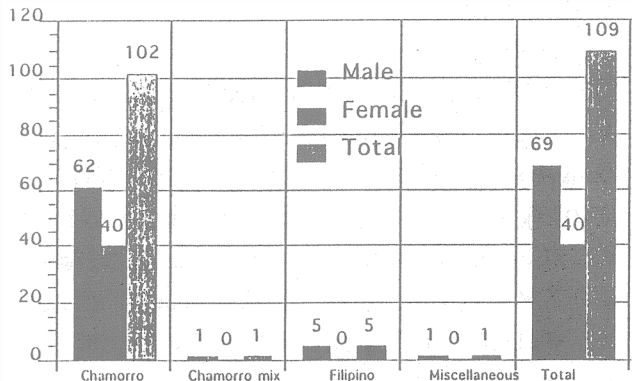


Fig. 4 Numbers of PDC on Guam (1980-1989)

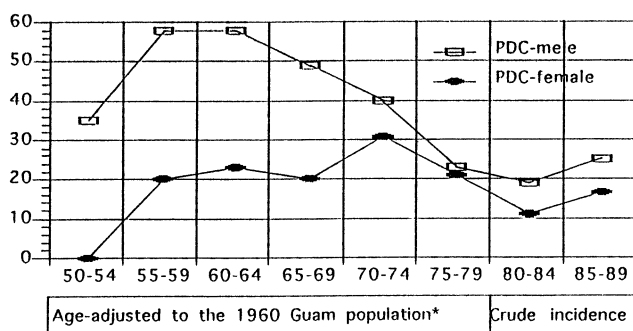
れたChamorro人症例は103例、Filipino症例5例、その他1例であった (Fig. 4)。

b) Incidence

ALS/PDCを呈する5例を含め、Guam島で出生

したChamorro人症例103例を対象として算定した。年間発病率は17.9人/10万人、1980年から1984年までの調査期間前半5年間の発病率は14.9/10万人、後半5年間(1985-1989)は20.8/10万人であった。

経時的発病率の推移は明らかな減少傾向はなく、男性症例、女性例とも1984年以降発病率の増加を認めた (Fig. 5)。



* Adapted from Ralph M. Garruto, et al.

Fig. 5 Five-year average annual incidence rates for PDC per 100,000 population (1950-1989)

年齢別発病率では男性が50歳後半から高率となり、70歳前半にピークがみられた。女性では50歳後半から高率となったが、明らかなピークを認めなかった。

2) 発症年齢、生存期間

PDC103例のうち男性63例、女性41例(男女比は1.5:1)であった。平均発病年齢(±標準偏差)は男性64.1歳(±8.4)、女性62.8歳(±7.2)、平均生存期間(年数)は男性症例42例で4.2年(±1.9)、女性症例23例で5.8年(±3.2)であった。

考察

Guam島のALS, PDCは未だ原因不明の疾患である。疫学的研究からは過去30年間にその発病率が急激に減少したことが明らかとなり、家族内発症が多いが明らかな遺伝形式を認めないことなどから、その発症に外因・環境要因の関与が強く推論されている^{5,6)}。特に第二次世界大戦後の生活環境の変化、飲料、食料事情の改善に伴ってその発症が減少したことから、金属やある種の神経毒が要因として考えられている。また、ALS, PDC

とはその臨床像は異なるが、疫学的および病理的に共通点が多く、共通の病因による疾患ではないかと考えられる。

今回検討した1980年から1989年の最近10年間のALSの平均発病率7.5/100,000は、1950年代の50~100/100,000の発病率に比して明らかな減少がみられた。しかしながらGuam島のALSの7.5/100,000という発病率は、メキシコ、イタリア、米国、フィンランドの多発地区以外の全世界諸地域の発病率、人口10万人当り男性0.31~2.91、女性0.22~2.29に比べると依然として高頻度である。また、その経時的発病率は調査期間中の10年間では明らかな減少はみられず、むしろ女性症例で軽度の増加傾向を認めた。

一方、PDCの発病率は17.3/100,000でありALS同様に1960年代の発病率が50/100,000以上と比較すると半減しているが、その低下率はALSに比べ低く、最近10年間の経時的発病率は男性症例、女性症例とも増加傾向を示した。従ってGuam島のALS, PDCの発症は減少を認めるが、その発病率は全世界的にみて依然として高頻度であり、1980年から1989年の10年間の経時的推移はALSにおいて女性症例のやや増加傾向を認めたことは注目すべきことといえる。

発病率増加の要因として1990年Guam大学にMayo Project Research Centerが設立され、調査活動が活発になったことによる登録症例の増加の影響もあるがALS, PDCの発症機序で推論されている外的、環境要因を考えるとその継続的な暴露、存在の可能性は否定できない。

さらに、ALS, PDCの発症年齢は従来の報告と比較し、高齢化が認められた。ALSの平均的発症年齢はJohnsonらの報告⁷⁾による1950年代、男性46.7歳、女性42.1歳、1970年代、男性51.9歳、女性52.5歳であったのに対して、今回1980年代、男性55.2歳、女性55.1歳であった。同様にPDCの平均発症年齢も1950年代、男性55.5歳、女性50.9歳、1970年代、男性59.5歳、女性58.9歳であり、今回男性64.1歳、女性62.8歳と発症年齢の高齢化がみられる。

年齢別発病率は男性症例でALS, PDCともその

ピークが70歳前半にみられたが、女性では従来報告された55-59歳、60-64歳のピークは目立たなくなっている⁸⁾。

平均生存期間の検討では、ALSの平均生存期間は男性44.1ヶ月、女性33.3ヶ月であった。今回、より正確な平均生存期間を算出するため月数で検討したが、従来の報告は年単位で検討されており、それらとの比較検討は単純にはできなかった。PDCの生存期間は男性4.2年、女性5.8年であり、男性は1950年代、4.5年、1970年代、5.6年に比較し短縮していた。PDCの平均発症年齢が60歳代であり、発症年齢の高齢化の影響も考慮する必要がある。ALS、PDCの疫学的推移の違いより、異なる成因の可能性もあり、今後も両疾患の推移を検討することはその成因、病態を解明する上で重要と思われる。

謝辞：本調査はDr. J. C. Steeleの指導、協力を受けて行われたことを深謝致します。

本研究は公益信託「生命の彩」ALS研究助成基金及び財団法人ファイザーヘルスリサーチ振興財団の助成を受け実施されました。

文献

- 1) Kurland LT, Mulder DW. Epidemiologic investigation of ALS. 1. Preliminary report on geographic distribution, with special reference to Mariana Islands, including clinical and pathologic observations. *Neurology* 4:355-378; & 4:438-448
- 2) Hirano A, Malamud N and Kurland LT: PDC. An epidemic disease on the island of Guam. I. Pathological features. *Brain*, 1961;84: 662-679
- 3) Garruto RM, Yanagihara R and Gajdusek DC: Disappearance of high-incidence amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam. *Neurology* 1985;35:193-198
- 4) Zhang ZX, Anderson DW, Mantel LM: Patterns of Acquired Parkinsonism-Dementia Complex on Guam 1944 Through 1985: *Arch Neurol* 1990;47:1019-1024
- 5) Garruto RM: Pacific paradigms of Environmentally-Induced Neurological Disorders: Clinical, Epidemiologic and Molecular Perspectives. *NeuroToxicology* 1991;12:347-378
- 6) Reed D, Labarthe D, Chen KM and Stallones R: A Cohort study of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam and Rota, *Am J Epidemiol* 1987;125:92-100
- 7) Johnson PR, Garruto RM et al: Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam: A 30 year evaluation of clinical and neuropathologic trends. *Neurology* 1986;36:7-13
- 8) Reed DM and Roody JA: Amyotrophic Lateral sclerosis and Parkinsonism-Dementia on Guam, 1945-1972 1. *Descriptive Epidemiology: Am J Epidemiol*, 1975;101:287-301