

パーキンソン病の疫学

中島 健二¹⁾ 楠見 公義¹⁾ 渡邊 保裕¹⁾
久野 宣年¹⁾ 高橋 和郎¹⁾

1) 鳥取大学医学部神経内科

Epidemiology of Parkinson's disease

Kenji Nakashima¹⁾ Masayoshi Kusumi¹⁾ Yasuhiro Watanabe¹⁾
Nobutoshi Kuno¹⁾ Kazuro Takahashi¹⁾

1) Division of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University

要約

パーキンソン病の頻度並びに危険要因について我々の成績を中心に述べた。鳥取県米子市では1992年に有病率107.3(対人口10万人)であった。これは欧米とほぼ同じで、人種差は少ないと考えた。男女比は1:2.1であり、女性に多かった。1980年に比べ1992年には患者数が101人から142人に、有病率(対人口10万人)は80.6から107.3に増加し、訂正有病率(標準人口:1990年の全国人口統計)は、1980年が103.9、1992年には94.0であり、有病率の増加は主として人口高齢化により生じ、若年例はむしろ若干減少している傾向が見られた。今回の患者・対照研究では、農業の経験、農薬使用歴、井戸水とは関連を認めなかったが、環境要因についてはさらに検討を要すと考えられた。若年患者と老年患者の病前性格の比較では、働き者、深く考えることが差を示した。本症においては、若年患者と高齢患者は分けて考える必要があると考えられた。

Abstract

An epidemiological study of Parkinson's disease (PD) was carried out in Yonago. On the incidence day, April 1, 1992, the prevalence rate was 107.3 per 100,000 population (males 66.5 and females 144.6). The age- and sex-adjusted prevalence rate was 94.0 per 100,000 population in 1992, using the 1990 Japanese population as the standard population. The number of patients and the prevalence rate had increased, but the age- and sex-adjusted prevalence rate had decreased, when compared with those studied in 1980. The number and prevalence of older patients had increased, and those of younger patients had decreased in 1992.

We examined case-control studies in 45 patients with PD (10 male, 35 female, mean age 68 years, 30-81 years) and 45 age- and sex-matched control subjects. The relation between PD patients and positive family history for PD was not observed. We could not find significant associations between PD and the exposure to industrial chemicals, agricultural work, well-water drinking and pesticides, although the odds ratio of the relation between PD and the drinking water was high: 2.67. One of the reasons why the relations were not significant, especially concerning well-water drinking, may be the small number of subjects and the small size of the area where the subjects lived. Positive relationships between PD patients and some life styles and between PD patients and some pre-onset personality types were seen. Between 12 young PD patients (younger than 59 years) and 33 old PD patients (older than 60 years), some differences were observed in pre-onset personalities: hard-working types and those absorbed in deep thought. Young PD is different from old PD, at least in part.

《Key words》 prevalence, case-control study, drinking water, environmental factors

別刷請求宛先: 中島健二

〒683 米子市西町86 鳥取大学医学部神経内科

Reprint Requests to Kenji Nakashima, Division of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, 86 Nishi-machi, Yonago, Tottori 683 Japan

はじめに

パーキンソン病は高齢者に多く見られる。我が国は急速に高齢化社会を迎えようとしており、患者の増加が予想される。一方、原因としては遺伝や加齢などの宿主側要因と共に、いくつかの環境要因が重なって発症すると考える多要因原因説が推定されている (表1)。

表1 多要因原因説

1. 宿主側要因
 - 1) 遺伝的要因 (性・人種を含む)
 - 2) 身体的要因: 年齢
 - 3) 精神的原因 (病前性格)
 - 4) ライフスタイル
2. 環境要因
 - 1) 好品、食生活・食習慣: 非喫煙、非飲酒
 - 2) 社会生活・地理的要因: 居住地 (農業・工業汚染地域)、井戸水
 - 3) 職業要因: 農業・工業
 - 4) 化学的要因: 科学物質 (除草剤・殺虫剤、石油汚染物質)
 - 5) その他: 感染、頭部外傷

本稿では、パーキンソン病の頻度とその変遷並びに危険要因について、我々の成績¹⁾を含めて述べる。なお、有病率・年間発症率は対人口10万人で示す。

I. パーキンソン病の頻度

1. 米子市における成績

鳥取県米子市は人口が約13万人で、全国に比すと高齢者が多い。この地域は人口の移動が比較的少なく、人口に比して神経内科医も多く地域の医師との連絡も密であって、疫学調査に適している。大学及び市内の大病院は、神経内科医により診断されたカルテについて調査した。開業医にはアンケートにより調査し、その回収率はほぼ100%であった。調査は1992年と1994年の二回行った。初回調査には発症していても医療機関をまだ受診していなかった患者が受診する、あるいは開業医が診ていた症例が進行して神経内科専門医を受診するようになることから、2年の間隔をおいて調査日を1992年4月1日として二回調査した。このようにして、患者の洩れを除いた。

米子市における本症患者数は142人 (男42人、女100人)、有病率は107.3 (男66.5、女144.6) であり^{1,2)}、年代別有病率では加齢と共に高くなる傾向を示した (図1)。1990年の全国人口統計を基準とした訂正有病率は94.0であった。男女差が

存在し、女性に多かった。年間発症率は11.4であった (表2)。

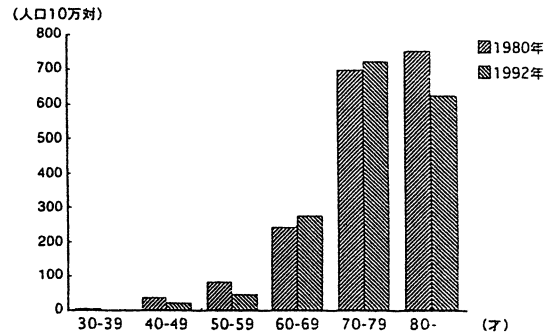


図1 米子市におけるパーキンソン病の頻度 1980年と1992年の比較

2. パーキンソン病有病率に関する他の報告

有病率は50から200程度とする報告が多い (表2) が、以下の点に注意する必要がある。第一に、治療法の発達により有病率が変化する。第二に、対象集団の年齢構成が問題で、高齢者社会で検討すれば有病率は高くなる。第三に、対象疾患の問題がある。欧米からの報告は、特発性パーキンソン病のみならず他のパーキンソン症候群を含んでいる場合がある。水野は欧米の報告の約3分の2が特発性パーキンソン病であるとして比較するのが適当であるとしている³⁾。これらを考慮すると、有病率に関するこれまでの報告に大きな差はない。

以前には本邦の本症有病率は50程度で、白人より少ないと考えられてきた (表2)。これには調査が一回のみで患者を見逃した可能性があるなどの理由により有病率が低く算出されていたとも考えられる。最近の検討はいずれも100に近い値^{1,2,4~6)}である。山陰地方^{1,2,4,5)}のみならず北海道⁶⁾における調査でも同様であったところから、本邦における地域差は少ないと考えられる。我々は、現在の本邦パーキンソン病有病率は約100と考えている。なお、年間発症率に関する他からの報告は5から20であり (表2)、我々の結果に一致する。

3. 米子市における12年間の変動

我々の教室では1980年⁴⁾と1992年²⁾に同一の方法により同一地区で頻度調査を行い、12年間の変動を検討した¹⁾。1992年は1980年に比すと人口形

表2 パーキンソン病の頻度に関する報告
(文献¹⁾に文献^{5, 6, 20)}を追加)

報告者	地域(国)	調査年	有病率	男女比	発症率
諸外国					
Garland	Leeds (UK)	1952	60		
Kurland	Rochester (USA)	1955	187		22.8
Nobrega et al.	Rochester (USA)	1965	157		19.3
Kessler	Baltimore (USA)	1967~69	White 125.0 Black 21.4	1:0.9 1:0.3	
Broman	Goteberg (Sweden)	1960	70		
Pollock & Hornabrook	Wellington (NZ)	1962	96.7		
Gudmundsson	Iceland	1963	162.3	1:0.9	16.0
Jenkins	Victoria (Australia)	1965	84.3		7.0
Brewis et al.	Carlisle (UK)	1966	112.5		12.1
Warttila & Rinne	Turku (Finland)	1971	120.1	1:1.4	16.6
Dupont	Aarhus (Denmark)	1972	84		8.7
Rosati et al.	Sardinia (Italy)	1972	65.6	1:0.8	4.9
Reef	Johannesburg (SA)	?	White 159 Nonwhite 4.1		
Lombard & Gelfand	Central Africa	1976	White 78.6 Nonwhite 4.0		
Schoenberg et al.	Mississippi (USA)	1978	total 201.5 White 185.3 Black 227.3	1:2	
Sutcliffe et al.	Northampton (UK)	1982	108.4	1:1.1	
Li et al.	(China)	1983	44		
Witch et al.	Aberdeen (UK)	1984	164		
D' Alessandro et al.	(San Marino)	1986	152	1:1	
Morgante et al.	Sicilia (Italy)	1987	257.2	1:1.3	
Bharucha et al.	Bombay (India)	1985	328.3		
Mayeux et al.	Washington, NY (USA)	1988~1990	99.4		
Granieri et al.	Ferrara (Italy)	1988	164.8	1:0.9	10.0
Beghi et al.	Arcisate (Italy)	1988	148	1:2.2	
	SanGiovanniRotondo	1989	190	1:1	
Caradoc-Davies et al.	Dunedin (NZ)	1990	110.4		
本邦報告					
西谷ら	京都	1978	41.2		
高橋ら	愛知	1979	55.0		
井形ら	鹿児島	1980	37.3		
Harada et al.	Yonago	1980	80.6	1:1.5	10.2
Okada et al.	Izumo	1985	82.0	1:2.7	
Tashiro	Iwamizawa	1993	98.2	1:1.4	
今回の成績	米子	1992	107.3	1:2.1	11.4

態は高齢者が増加し、若年者が減少していた^{1,2)}。1980年に比べ1992年にはパーキンソン病患者数が101人から142人に増加し、有病率は80.6から107.3に増加した。発症率は1975年から1979年が10.2だったのに対し、1988年から1992年は11.4であり、わずかに増加していた程度であった²⁾。さらに、1990年の全国人口を基準とした訂正有病率では、1980年が103.9であったのに対し1992年には94.0であり、軽度ながら減少する傾向を示した。患者の平均年齢を比較すると、1980年は68.0歳だったのに対して1992年には72.0歳と約4歳高くなっていた。人口高齢化と共に患者数・有病率は増加し、平均年齢も高齢化していた。

ところで、1980年に比べ1992年には60歳以上の高齢患者が増加し、60歳未満の若年患者が減少していた(図1)。発症年齢についても、55歳以上の発症が増加して55歳未満の発症が減少していた。これには、若年性パーキンソニスムは家族性

の場合も多く、この遺伝性疾患が減少していることや、環境の変化などにより若年患者が減少した可能性が考えられる。Caradoc-Daviesらは1990年のニュージーランドにおける調査を、1962年の同国での調査や1984年の英国での調査と比較し、65歳以下の患者が減少していると報告した⁷⁾。彼らは、その原因として環境要因の変化により本症の若年での発生が少なくなっていることや、若年者ではL-dopa大量投与に伴い生存期間が逆に短縮したことなどの可能性を指摘した⁷⁾。

II. パーキンソン病の危険要因

1. 加齢

本症発症には加齢の影響が大きい。老化においては障害の修復能力が低下する。種々の原因により生じた障害に対し、通常は修復が行われて問題になることは少ない。ところが、老人においてはこの修復能力低下のため神経変性が生じる。本症にミトコンドリア異常が関連することが指摘されている⁹⁾。加齢と共に、活性酸素・過酸化脂質あるいは蛋白質障害、さらには環境毒などの毒性刺激により黒質神経細胞のミトコンドリア呼吸が少しずつ障害され、やがて一定の域を越えることにより神経変性に至るという考え方もある⁹⁾。

2. 遺伝性

パーキンソン病の多くは孤発性であり遺伝性ではない。しかし、家族集積性も見られ、同胞に患者が存在すると本症を発症する率が高くなる⁸⁾。また、若年性パーキンソニスムではしばしば家族性に見られる。Lazzariniら¹⁰⁾は211例の本症患者の家族歴を詳細に検討することにより、浸透率の低い常染色体優性遺伝の可能性を指摘した。近藤はいくつかの遺伝要因と多くの環境要因による多遺伝説を考えている⁸⁾。最近、薬物解毒酵素であるP-450IID6の遺伝子異常を示す者にパーキンソン病発症者が多いことが指摘された。このような遺伝的素因を持った者は種々の環境毒の解毒がうまく行われないうちに、結果として環境毒が生体に作用してパーキンソン病を発症する、という機序も考えられるようになってきた¹¹⁾。

3. 人種差

パーキンソン病の基本病変は中脳のメラニン含有神経細胞の変化であり、皮膚のメラニンすなわち皮膚の色と本症発症との関連に興味を持たれてきた。以前より、本症は白人に多く黒人に少なく、黄色人はその中間を示すとする考えもあった。しかし、いくつかの問題点も指摘されてきている。まず、対象集団の年齢構成の問題があり、白人集団の方が年齢構成が高齢であるために有病率が高い可能性がある。また、経済状況や医療水準の問題もある。患者が医療機関を受診しなければ患者を把握できない。従って、貧困のため医療機関を受診できずすれば、有病率は低くなる。前述のごとく本邦有病率は100を越え、欧米の値に近似してきていることから、これまで考えられてきたほどには人種差は大きくないと考えられる。さらに、本症の病前ライフスタイルについて、日本食を好まない人に本症発症が多いことが指摘され⁸⁾、欧米と本邦における有病率の差を考える上で興味深い。一方、前述のP-450IID6異常はアジア人に比して白人に多いことが指摘され、本症発症における遺伝的素因が白人に強い可能性も考えられ、今後の検討が期待される。

Schoenbergらはミシシッピーにおいてdoor-to-doorによる調査を行い、白人と黒人の間では有病率に差はないと報告した¹²⁾。さらに彼らは同様の調査をアフリカにおいても施行し、アフリカの黒人はアメリカの黒人に比して、有病率が年齢を補正しても約5分の1の頻度であったことから、人種差よりも環境要因が重要であるとした¹³⁾。

4. 性差

男女差に関するこれまでの報告の結果は一致していない(表1)。米子市における男女比は1980年に1:1.7であったが、1992年では1:2.1であり、男女差がより著明になっていた。また、1988年度全国特定疾患受給者数によると、男8,213例、女12,273例でやはり女性に多い¹⁴⁾。また、他地区の調査^{5,6)}においても女性に多い傾向が見られている(表2)。従って、本邦では女性患者が男性より多いと考えられる。

5. ライフスタイル、病前性格

個人のライフスタイルが本症に関連することが指摘され⁸⁾、1) 野菜・海草の摂取が少ない、日本的食事でない、2) 喫煙・飲酒をしない、3) 趣味が少ない、4) 仕事中心で生活の場が狭い、5) 運動が少ない、6) 病前性格として、非社交性、無口、小心、きちょうめん、陰気、内向的、働き者、深く考える、新しいことに慣れない、心配性などの人にパーキンソン病が発症しやすいとされている⁸⁾。我々も患者・対照研究により病前のライフスタイルについて検討し、同様の傾向を認めた(表3)。すなわち、習慣性便秘との関連

表3 患者・対照研究

	オッズ比	χ^2 値	有意差 (ns: $p>0.05$)
近親者にパーキンソン病患者	0	0	ns
農業・飲料水・農薬(除草剤)			
農業の経験	1.25	0.06	ns
飲料水(井戸水)	2.67	1.45	ns
農薬使用の経験	1.29	0.06	ns
生活習慣			
野菜少ない	2.17	1.89	ns
海草少ない	1.36	0.35	ns
日本的食事でない	0.5	0.17	ns
偏食	1.4	0.08	ns
習慣性便秘	2.5	3.05	ns ($p<0.10$)
喫煙歴がない	2.0	0.44	ns
家族に喫煙する人なし(小児期)	0.85	0.04	ns
家族に喫煙する人なし(成人期)	1.13	0	ns
飲酒歴がない	1.0	0.13	ns
趣味が少ない	4.67	6.25	$p<0.05$
仕事中心	2.0	1.71	ns
生活の場が狭い	3.0	5.04	$p<0.05$
運動量少ない	1.08	0	ns
病前性格			
非社交的	2.43	3.38	ns ($p<0.10$)
無口	5.0	6.72	$p<0.01$
小心	1.5	0.64	ns
きちょうめん	1.22	0.05	ns
陰気	2.83	4.35	$p<0.05$
内向的	5.5	11.12	$p<0.01$
働き者	0.7	0.24	ns
深く考える	1.08	0	ns
新しいことに慣れにくい	1.57	0.5	ns
心配性	1.44	0.41	ns

パーキンソン病患者 45例 (男 10例、女 35例)
平均年齢 68歳 (30歳~81歳)
対照: 性・年齢をマッチさせた 45例

は弱かったが、これは対照群でも便秘を訴えた者が比較的多かったためと考えられた。非喫煙についてはオッズ比は高かったが、対象の多くが女性であったため明らかな関連性を示さなかった。ただ、家族の非喫煙のオッズ比は低く、タバコそのものの影響よりも病前性格としての喫煙しないと

いうきまじめさなどに関連する可能性が考えられた。また、趣味が少ない、生活の場が狭い、非社会的、無口、陰気、内向的といった項目と関連性がみられた(表3)。

ところで、前述のごとく近年若年パーキンソン病患者が減少している傾向が見られた。そこで、病前性格の調査結果について、若年患者(59歳以下)と老年患者(60歳以上)で比較した。働き者であったという点と、物事を深く考える傾向であったという点が異なり、若年患者では趣味などを持って人生を楽しみながら生き、あまりくよくよしないという傾向が見られた(図2)。これらの

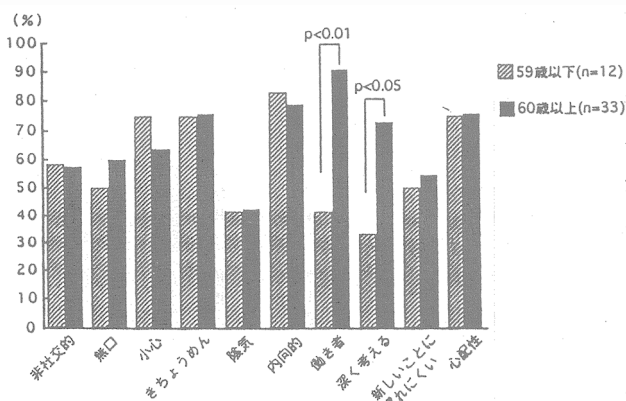


図2 パーキンソン病の病前性格：若年患者(59歳以下)と高齢患者(60歳以上)の比較

病前性格・ライフスタイルが本症発症とどのような関連を有すかは今後さらに検討を要すと考える。

6. 環境要因

MPTPの発見以来、本症発症に環境要因の関与が強く疑われるようになってきた。MPTPはミトコンドリア複合体Iを抑制し、ミトコンドリア呼吸障害を生じる。その結果として黒質の神経細胞が障害され、パーキンソン症状を呈するに至る。通常のパーキンソン病においても同様の機序が考えられている。工業化と共に環境中に種々の有毒物質が増加し、この為には本症発症が増加していることも考えられる。農村より工業化地域住民の方が本症の発症率が高いとする指摘もある¹⁵⁾。石油汚染物質摂取によりパーキンソニズムを発症したとする報告もある¹⁶⁾。また、パラコートなどの農

薬もMPTP類似構造を有す。除草剤・殺虫剤などにより本症発症が増加する可能性を指摘する報告も見られる^{17,18)}。Kollerら¹⁷⁾は住居地域、飲料水の水源、職業等について調査し、農村地域の居住や井戸水飲料が本症発症と関連する可能性を指摘した。Semchukら¹⁸⁾も、パーキンソン病患者の職業歴について調査し、職業のため除草剤を使用したことが本症発症に関連する可能性を報告した。以上のごとく、危険要因としての工業汚染や農薬汚染などの環境要因についても注目する必要がある。しかし、これらの関連は明らかでないとする否定的な報告もある¹⁹⁾。

我々も患者対照研究により環境要因との関連について検討した(表3)。まず、患者の居住地区から工業・農業などとの関連や水道の発達との関連を検討したが、関連は明らかではなかった。すなわち、人口の多いところに患者も多く、人口の少ないところは患者も少ない傾向であった。次に、近親患者の有無、農業の経験、飲料水すなわち水道水あるいは井戸水の使用、農薬や除草剤の使用歴について検討したが、病前におけるこれらの項目と本症との関連は認められなかった。この要因の一つには米子市という比較的均一な地区での調査という点がある。

環境要因が大きな関与をしてパーキンソニズムが発症した例も実際に存在する。しかし、すべてのパーキンソン病患者に共通の原因として働く環境要因は、いまだ明らかでない。

7. 危険要因の相互作用

上述の危険要因が単独で本症を生じるのではなく、個体側要因と環境要因の相互作用により本症の病的過程が促進され、さらに加齢も関与して発症する可能性が考えられる。前述のごとく、脂溶性神経毒の解毒酵素であるP-450IID6遺伝子異常のような遺伝的素因を持っている者にいくつかの環境毒が作用し、その解毒がうまく働かない為に本症が発症する機序も考えられている。遺伝的要因と環境要因の関与による本症発症の機序として注目される。これらの発症要因・発症機序については、今後さらに検討が必要である。

文献

- 1) 中島健二、楠見公義、他：パーキンソン病の基礎と臨床、疫学 治療 76:1107-1112, 1994
- 2) 中島健二、楠見公義、他：鳥取県米子市におけるパーキンソン病の疫学 精神・神経・筋疾患の頻度、発症要因及び予防に関する研究 平成4年度研究報告書、1993, pp34-36
- 3) 水野美邦：疫学 パーキンソン病、星和書店、1984, pp 4 - 6
- 4) Harada H, Nishikawa S, et al: Epidemiology of Parkinson's disease in a Japanese city. Arch Neurol 40:151-154, 1983
- 5) Okada K, Kobayashi S, et al: Prevalence of Parkinson's disease in Izumo City, Japan. Gerontology 36:340-344, 1990
- 6) Tashiro K: Epidemiology of Parkinson's disease in Japan. Stern MB (ed): International Medical Symposium on Parkinson's Disease. Vol. 1: Overview of Parkinson's disease, NCM Publishers, New York, 1994, pp7-8
- 7) Caradoc-Davies TH, Weatherall M, et al: Is the prevalence of Parkinson's disease in New Zealand really changing? Acta Neurol Scand 86:40-44, 1992
- 8) 近藤喜代太郎：パーキンソン病における環境と遺伝の交絡 神経進歩 33:759-765, 1989
- 9) 水野美邦、池邊紳一郎、他：パーキンソン病の発症機序とドーパミンニューロン死のメカニズム 細胞工学 12:779-785, 1993
- 10) Lazzarini AM, Myers RH, et al: A clinical genetic study of Parkinson's disease: Evidence for dominant transmission. Neurology 44:499-506, 1994
- 11) Tsuneoka Y, Matsuo Y, et al: A novel cytochrome P-450IID6 mutant gene associated with Parkinson's disease. J Biochem 114:263-266, 1993
- 12) Schoenberg BS, Anderson DW, et al: Prevalence of Parkinson's disease in the biracial population of Copiah County, Mississippi. Neurology 35:841-845, 1985
- 13) Schoenberg BS, Osuntokun BO, et al: Comparison of the prevalence of Parkinson's disease in black populations in the rural United States and in rural Nigeria: Door-to-door community studies. Neurology 38:645-646, 1988
- 14) 柳川洋、中村好一、他：20 パーキンソン病特定疾患治療研究医療受給者調査報告書(1988年度分) その1 基本的な集計解析、1990, pp.100-103
- 15) Tanner CM, Chen B, et al: Environmental factors and Parkinson's disease: A case-control study in China. Neurology 39:660-664, 1989
- 16) Tetrud JW, Langston JW, et al: Parkinsonism caused by petroleum waste ingestion. Neurology, 44:1051-1054, 1994
- 17) Koller W, Vetere-Overfield B, et al: Environmental risk factors in Parkinson's disease. Neurology 40:1218-1221, 1990
- 18) Semchuk KM, Love EJ, et al: Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. Neurology 42:1328-1335, 1992
- 19) Stern M, Dulaney E, et al: The epidemiology of Parkinson's disease. A case-control study of young-onset and old-onset patients. Arch Neurol 48:903-907, 1991
- 20) Beghi E, Monticelli ML, et al: The prevalence of Parkinsonism in Italy: An epidemiological survey of the disease in General Practice. Mov Disord 9:403-408, 1994