

学位論文題名

パーキンソン病の発症要因についての研究

— 経時的疫学調査を基礎として —

学位論文内容の要旨

パーキンソン病 (PD) の疫学調査は欧州を中心に 1960 年代から検討されてきた。これら欧米の調査では PD 粗有病率は、人口 10 万人対 100-180 人以上と算定され、地域差、人種間での差違が指摘されている。本邦では厚生省研究班として、1978 年京都府下 4 町、1979 年鹿児島県全域での疫学調査が実施され各々 49.5 と 36.6 と報告されたため、本邦の PD 粗有病率は 50 人/10 万人で欧米に比し低率であると考えられてきた。しかし 1980 年から 1990 年代初めに鳥取県、島根県で疫学調査が実施され、その粗有病率は 80-97 人/10 万人であり、本邦の PD 有病率は欧米に近い値であると推定されるにいたった。われわれは 1994 年に岩見沢市での特定疾患個人調査票、神経内科医へのアンケート、地元医療機関へのアンケート調査を基に疫学的検討を行ない、粗有病率が 95.8/10 万人であるとする結果を得ていた。

本研究は岩見沢市での PD 疫学調査を再度、かつ悉皆調査を行い、PD 有病率の変化、地域性、特徴について欧米との比較検討することで発症要因の解明に一助となることを目的とした。

北海道・岩見沢市は札幌から北へ 40Km に位置する農村地区であるが、近年は札幌のベッドタウンへと変貌してきている。65 歳以上の高齢人口は 1994 年に 12.8%であったが、1999 年には 18.6%、2000 年には 19.4%と急速に高齢人口の増加が認められている。日本全体の高齢人口が年平均 0.5%上昇し、1999 年当時のそれが 16.7%であることと比較しても、岩見沢市は本邦の典型的な小都市と位置付けられる。

今回の疫学調査は一次調査、二次調査と 2 段階に分けて実施した。1998 年 7 月で岩見沢市に居住する 40 歳以上の全住民を対象にアンケート調査を施行した。アンケートは往復はがきにて、質問票を郵送した。総数 28,329 通を発送し、調査期間を 1998 年 7 月から 1999 年 4 月までとした。二次調査は、一次調査で PD が示唆された住民を対象に戸別訪問、外来来院、保健所等で神経学的診察を行い、PD の確定を行った。調査期間は 2000 年 1 月から 2000 年 10 月 31 日とした。郵送総件数 28,329 件中、同一世帯と思われた 1,196 件も含めて 14,696 通が回収された (回収率 51.8%)。

一次調査で PD 疑いと考えられた症例は 152 名、男性 52 名、女性 100 名、男女比は 1:1.92、平均年齢 69±4.7 歳 (男性 73±5.3 歳、女性 66.0±6.2 歳) であった。

二次調査では、一次調査で登録された 152 名のうち、すでに PD として 78 例が確定されており、これらの症例は除外して、今回の調査で診察および画像診断 (MRI 検査、CT 検査を含む) を行った 74 名の中で新たにパーキンソン病 11 名が追加された。その他の診断として脳血管障害 52 例、PSP (進行性核上性麻痺) 2 例、MSA (多系統萎縮症)

1例、薬剤性パーキンソン症候群5例、本態性振戦2例、その他1例があった。

この78例に新たな11例を追加した今回の調査でPD確定例が89例となった。

89名の内訳は男性38名、女性51名で男女比1:1.34、平均年齢72±10.2歳(男性74±7.8歳、女性71±10.7歳)、PDの粗有病率は104.6人/10万人(CI:信頼区間、95%CI 82.6-126.3人)、男性94.20人(95%CI 64.3-124.1人)、女性114.0人(95%CI 82.7-145.3人)であった。年齢別補正有病率では男性94.20人/10万人、女性は114.0人/10万人と女性が高い有病率を示した。訂正有病率は、2000年の人口構成を基準として算出し、96.67/10万人(95%CI 75.8-117.6人)であった。年齢別補正有病率の結果では55歳-59歳までに上昇を始め、60歳代から80歳までは上昇を示すが、それぞれの年齢別有病率に有意な差を認めず($p < 0.001$)、60歳以上また60歳未満における比較でも有意な差($p < 0.001$)は認めなかった。

発症年齢と性差、年齢と性差についての検討ではともに有意水準1%の危険率では有意な差はみられなかった。初発症状を振戦、寡動、歩行障害の3つに分類すると、振戦で初発した症例が37例(41.7%)、寡動では41例(46.1%)、歩行障害は10例(11.2%)であり、寡動で発症する症例が多くみられた。PDの重症度分類(Hoehn and Yahrの分類)では平均3.1(SD 0.7)(5段階評価)(1-5)であった。

発症からの平均罹病期間は6.4±5.1年(1-37年)で男性7.5年(1-30年)、女性5.9年(1-37年)と男性が女性より罹病期間が長かった。

アジア地域では、1985年Liらが中国の6都市(Changsha, Chengtu, Guangzhou, Harbin, Shanghai, Yinchuan)で50歳以上の住民を対象にdoor to doorの調査を行い、粗有病率が44人/10万人、訂正有病率が57人で、平均年齢が63.3±11.6歳、男女比は3.7:1と男性に多いと報告した。本調査がアジアでのPD有病率の基礎データとなり、欧米との比較でアジアでのPD有病率が低いとされてきた。しかし1996年Wangらの台湾での疫学調査で、粗有病率が119人/10万人、また2001年に台湾のIlan郡での調査では訂正有病率が130.1人/10万人と欧米との差異がないことが指摘された。

1994年岩見沢市のPD調査では人口10万人対で95.8人と報告したが、6年が経過した2000年の本研究では104.6人と着実に増加しており、人口高齢化と相関が認められることが要因と考えられた。またPDの有病率は年齢とともに高頻度になり、70歳以降では男性での有病率が高かった。年齢、性別に関して、PDは年齢依存性の要素のほかに、男性、女性はそれぞれ異なった危険因子を有する可能性が示唆される。本邦のPD有病率は欧米と比較して低いと指摘されていたが、鹿児島鹿屋市、1978年に調査された同じ京都府下4町村、さらに米子市の最近の調査では、人口10万人対で、各々124人、156人、117人と報告されており、本研究でも人口10万人対で104人であり、欧米との有病率の差はかつて考えられたほどの大きな差はなく、診断精度の向上、対象人口の高齢化、生活の欧米化、PDに対する国民の理解・関心の高まりなどの要因が関与すると考えられ、今後ますますPDの有病率増加が予測されるであろう。さらに環境要因なども考慮しつつPDの疫学調査を継続実施することによりPDの発症要因の解明を続ける必要がある。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 田 代 邦 雄
副 査 教 授 真 野 行 生
副 査 教 授 岸 玲 子

学位論文題名

パーキンソン病の発症要因についての研究

— 経時的疫学調査を基礎として —

パーキンソン病 (PD) の疫学調査は欧州を中心に 1960 年代から検討されてきた。これら欧米の調査では PD 粗有病率は、人口 10 万人対 100-180 人以上と算定され、地域差、人種間での差違が指摘されている。本邦では厚生省研究班として、1978 年京都府下 4 町、1979 年鹿児島県全域での疫学調査が実施され各々 49.5 と 36.6 と報告されたため、本邦の PD 粗有病率は 50/10 万人で欧米に比し低率であると考えられてきた。しかし 1980 年から 1990 年代初めに鳥取県、島根県で疫学調査が実施され、その粗有病率は 80-97/10 万人であり、本邦の PD 有病率は欧米に近い値であると推定されるにいたった。本研究は岩見沢市で 1994 年に行った PD 疫学調査を基に、再度かつ悉皆調査を行い、PD 有病率の変化、地域性、特徴について欧米との比較検討することで発症要因の解明に一助となることを目的とした。

北海道・岩見沢市は札幌から北へ 40Km に位置する農村地区である。65 歳以上の高齢人口は 1994 年に 12.8%であったが、1999 年には 18.6%、2000 年には 19.4%と急速に高齢人口の増加が認められている。日本全体の高齢人口が年平均 0.5%上昇し、1999 年当時のそれが 16.7%であることと比較しても、岩見沢市は本邦の典型的な小都市と位置付けられる。今回の疫学調査は一次調査、二次調査と 2 段階に分けて実施した。1998 年 7 月で岩見沢市に居住する 40 歳以上の全住民を対象にアンケート調査を施行した。アンケートは往復はがきにて、質問票を郵送した。総数 28,329 通を発送し、調査期間を 1998 年 7 月から 1999 年 4 月までとした。二次調査は、一次調査で PD が示唆された住民を対象に戸別訪問、外来来院、保健所等で神経学的診察を行い、PD の確定を行った。調査期間は 2000 年 1 月から 2000 年 10 月 31 日とした。一次調査で PD 疑いと考えられた症例は 152 名、男性 52 名、女性 100 名、男女比は 1 : 1.92、平均年齢 69 ± 4.7 歳 (男性 73 ± 5.3 歳、女性 66.0 ± 6.2 歳) であった。二次調査では、一次調査で登録された 152 名のうち、すでに PD として 78 例が確定されており、これらの症例は除外して、今回の調査で診察および画像診断 (MRI 検査、CT 検査を含む) を行った 74 名の中で新たにパーキンソン病 11 名が追加された。この 78 例に新たな 11 例を追加した今回の調査で PD 確定例が 89 例となった。

89名の内訳は男性38名、女性51名で男女比1:1.34、平均年齢72±10.2歳（男性74±7.8歳、女性71±10.7歳）、PDの粗有病率は104.6/10万人（CI:信頼区間、95%CI 82.6-126.3人）、男性94.20（95%CI 64.3-124.1人）、女性114.0（95%CI 82.7-145.3人）であった。年齢別補正有病率では男性94.20/10万人、女性は114.0/10万人と女性が高い有病率を示した。訂正有病率は、2000年の人口構成を基準として算出し、96.67/10万人（95%CI 75.8-117.6人）であった。1994年岩見沢市のPD調査では人口10万人対で95.8と報告したが、6年が経過した2000年の本研究では104.6と増加、またPDの有病率は年齢とともに高く、70歳以降では男性での有病率が高かった。年齢、性別に関して、PDは年齢依存性の要素のほか、女性では60歳台と80歳台で高いという2峰性が存在し、男性、女性はそれぞれ異なった危険因子を有する可能性が示唆された。また本研究での有病率104.6は欧米の有病率と比べても大きな差はなく、診断精度の向上、対象人口の高齢化、生活の欧米化、PDに対する国民の理解・関心の高まりなどの要因が関与すると考えられ、今後ますますPDの有病率増加が予測され、今後さらに環境要因なども考慮しつつPDの疫学調査を継続実施することによりPDの発症要因の解明を続ける必要があることを示した。

公开发表にあたり、副査の真野教授より、有病率の人種間また都会と田舎の差、鉱山などの環境因子について、次に副査の岸教授より一次調査での未回答者、またPDの男女差の危険因子の検討について、最後に主査の田代教授より年齢別有病率で2峰性を示すことの意義、疫学調査を行う際の対象人口について質問並びにコメントがなされたが、申請者は自らのデータや論文を引用し概ね妥当な回答をおこなった。

この論文は厚生科学研究班・班会議、日本神経学会、および国際学会でも発表され今後のPDの発症要因解明に寄与することが期待された。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。