

学位論文題名

Epidemiological and Clinical Patterns of Western Pacific  
Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Sporadic ALS  
Surveyed in Rochester, Minnesota, U.S.A. and  
Hokkaido, Japan : A Comparative study

(西太平洋型筋萎縮性側索硬化症とミネソタ州ロチェスター市及び  
北海道で観察した特発性筋萎縮性側索硬化症の疫学的及び臨床的比較研究)

学位論文内容の要旨

目的

筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis,以下ALS)は、運動ニューロンを進行性かつ選択的に障害する原因不明の神経変性疾患である。ALSは疫学的、病理学的に異なる3型に分けられ、孤発性(古典的)ALS、優性遺伝を呈する家族性ALS、および地域的特性を有するwestern pacific type ALSが知られている。なかでもWestern pacific type ALS(以下,Guam ALS)は、1954年にKurlandらによりアメリカ本土の50倍以上の有病率でGuam島のChamorro人に多発するALSとして報告されて、現在まで病因解明のため詳細な疫学的、臨床的検討がなされてきた。Guam ALSの病因については当初、遺伝性疾患の可能性が検討されたがメンデルの遺伝形式では説明できずcycas(蘇鉄)由来の神経毒とアルミニウムなどの金属代謝異常などの環境要因の関与が主に検討されてきた。

また1961年、Hiranoらは、錐体外路症状と痴呆症状を伴う神経変性疾患でGuam島のChamorro人に特有なparkinsonism-dementia complex(以下PDC)を報告した。PDCはGuam ALSと病理学的及び疫学的に共通点を有し同一疾患と考えられALS/PDCと称されることが多く、Guam ALSの病因を考える上で重要な疾患である。

1985年にGarrutoらは疫学的検討より1950年以後の30年間にGuam ALS及びPDCが激減しGuam ALS多発地が消滅しつつあることを発表、病因として金属代謝障害などの環境要因の関与を報告した。しかしGuam ALS及びPDCの激減には異なる報告があり、また病因についても環境要因のみでは説明できないとの報告もある。本研究では、1980年から1989年の10年間の疫学調査をGuam島にて実施し、Guam ALSの多発が消滅したのかにつき検討した。また発病率、発症年齢、生存期間などをRochester市及び北海道の孤発性ALSと比較しGuam ALSの臨床的特徴につき考察した。

方法

1. Guam ALS

(1) Guam大学/Mayo Clinic Research Centerの患者記録及びGuam Memorial

Hospitalの診療記録,(2) 1980年から1993年の死亡診断書を開覧し,Chamorro人で1980年~1989年の調査期間中に発症したALS症例を集計した。

## 2. 孤発性ALS

### 1) 米国,Rochester市

Mayo ClinicのRochester Epidemiology Project (REP)により管理されたRochester市全患者記録から1952年から1991年までの調査期間中に発症したALS症例を集計した。

### 2) 日本,北海道

(1) 北海道内の神経内科診療施設およびその関連施設,(2) 北海道内の主要医療施設へのアンケート調査,(3) 北海道内で特定疾患調査票で1980年から1989年までの調査期間中に発症したALS症例を集計した。

## 結果

### 1. Guam ALS

Guam島で発症したChamorro人ALSは43例であり、性別は男性29例,女性14例で、男女比は2.1:1であった。Guam ALSの平均年間発病率は人口10万人当り7.5人,男性10.2人,女性4.8人であった。平均発病年齢は55.5歳(男性例55.5歳,女性例55.4歳)であった。

## 2. 孤発性ALS

### 1 米国,Rochester市

米国,Rochester市では、発症した孤発性ALSは46例で男性23例,女性23例,男女比は1.2:1であり,年間平均発病率は2.3人/10万人(男性2.5人,女性2.1人)であった。発病年齢の平均値は68歳(男性68歳,女68歳)であった。

### 2 日本,北海道

日本,北海道では、発症した孤発性ALSは355例(男性216例,女性139例)であった。年間平均発病率人口10万人当たり0.6人(男性0.8人,女性0.5人),男女比は1.6:1であった。発病年齢の平均値は58.3歳(男性58.0歳,女58.7歳)であった。

## 考察

Guam ALSの発病率は孤発性ALSに比べ高く,性・年齢別補正発病率による比較ではRochester市の5.3倍,北海道の24.3倍,また文献的検討を加えた他の10地域との比較でも最も高い発病率を示した。北海道では専門施設,特定疾患症例以外にも主要医療施設へのアンケート調査も実施したが,人口が多く地域が広大であるため患者把握数が低い可能性があった。一方,Rochester市ではREPにより正確な疫学調査が可能で,高い発病率は患者把握の正確さを反映したものとイえた。Guam島Chamorro人に他地域,特にRochester市の5倍以上の発病がありGuam ALSの多発は消滅していないと考えられた。

孤発性ALSの年次別発病率は,Rochester市で40年間ほぼ一定で,北海道でも変動はなかった。Guam ALSでは調査期間中、1950年から1970年代にみられた減少傾向はなく高い発病率が持続していると考えられた。Guam ALSの発病年齢は,過去50年間徐々に高年齢化しており,1940年代と比較すると12.5歳上昇していた。

Guam ALSは1950年以後30年間に発病率,発症年齢など明らかな変化があった。その30年は,第二次世界大戦後Chamorro人の生活環境が大きく変化,すなわち急速に西洋化した時期にほぼ一致し,Guam ALSが外的要因により発病したとする根拠となった。GarrutoらはGuam ALSの消滅を予想したが,今回報告したように1980年以後も予想とは異なり,他地域より発病率は高く又減少傾向を示さず今後消滅するとは言えなかった。

Guam ALSの発症要因が継続して存在していると考えられた。発病要因として Chamorro人の生活習慣,Guam島の環境などの外的要因及び遺伝的要因の関与が主に考えられるが,結論を出すには継続して疫学調査を実施することが重要と考えられた。

#### 結論

Guam ALSの発病率は1950年以後の30年間に急激に減少し,多発地帯の消滅が予想された。しかし,1980年以後10年間の疫学調査では,Guam ALSは孤発性 ALSに比べ依然として高い発病率を示し明らかな減少傾向は認めなかった。Guam ALSの発症要因が継続して存在していると考えられ,今後も継続して疫学調査を実施することが病因確定に重要と考えられる。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 田 代 邦 雄

副 査 教 授 岸 玲 子

副 査 教 授 真 野 行 生

## 学 位 論 文 題 名

### Epidemiological and Clinical Patterns of Western Pacific Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Sporadic ALS Surveyed in Rochester, Minnesota, U.S.A. and Hokkaido, Japan : A Comparative study

(西太平洋型筋萎縮性側索硬化症とミネソタ州ロチェスター市及び北海道で観察した特発性筋萎縮性側索硬化症の疫学的及び臨床的比較研究)

Western Pacific type ALS (以下 Guam ALS) は Guam 島の Chamorro 人に多発する ALS として報告され、現在まで病因解明のため詳細な疫学的、臨床的検討がなされてきた。Guam ALS の病因については当初、遺伝性疾患の可能性が検討されたが Mendel の遺伝形式では説明できず cycas (蘇鉄) 由来の神経毒とアルミニウムなどの金属代謝異常などの環境要因の関与が主に検討されてきた。1985 年に Garruto らは疫学的検討より 1950 年以後の 30 年間に Guam ALS が激減し Guam ALS 多発地が消滅しつつあることを発表、病因として金属代謝障害などの環境要因の関与を報告した。しかし、Guam ALS の激減には異なる報告があり、また病因についても環境要因のみでは説明できないとの報告もある。本研究では、1980 年から 1989 年の 10 年間に Guam 島にて実施された疫学調査を基に、Guam ALS の多発が消滅したのかにつき検討した。また孤発性 ALS と比較するため、米国 Rochester 市において 1952 年から 1991 年までの期間中に発症した ALS 症例を集計、また北海道においては 1980 年から 1989 年までの期間中に発症した ALS 症例を集計し、これら米国、日本の孤発性 ALS との対比の上で Guam ALS の臨床的特徴につき考察した。その結果、Guam 島では Chamorro 人 ALS は 43 例、平均年間発病率は人口 10 万人当たり 7.5 人、平均発病年齢は 55.5 歳であった。一方、米国 Rochester 市での孤発性 ALS は 46 例、平均年間発病率は 2.3 人/10 万人、発病年齢の平均値は 68 歳であった。北海道では、孤発性 ALS は 355 例、平均年間発病率 0.6 人/10 万人、発病年齢の平均値は 58.3 歳であった。Guam ALS の発病率は孤発性 ALS に比べ Rochester 市の 5.3 倍、北海道の 24.3 倍と高い発病率を示し Guam ALS の多発は消滅していないと考えられた。また Guam ALS の発病年齢は、過去 50 年間徐々に高齢化しており 1940 年代と比較すると 12.5 歳上昇していた。Guam ALS は 1950 年以後 30 年

間に発病率、発症年齢など明らかな変化があり、Guam ALS が外的要因により発病したとする根拠となった。今回の報告は、Guam における ALS が、1980 年以後も Garruto らの予想とは異なり、他地域より発病率は高く、また減少傾向を示さず、今後消滅するとは言えない状況であり、Guam ALS の発症要因が継続して存在していると考えられた。発症要因として Chamorro 人の生活習慣、Guam 島の環境などの外的要因及び遺伝的要因の関与が主に考えられるが、結論を出すには継続して疫学調査を実施することが重要と考えられた。

公開発表にあたって、副査の真野教授より Guam ALS の発症年齢上昇は Guam 島 Chamorro 人の平均寿命の上昇との関連有るのではとの質問があり、それに対し申請者はその関連は考えらる旨を回答した。さらに Guam 島に多発する parkinsonism-dementia complex(PDC)の発病率の変化につき質問があり、Guam ALS と同様に継続して発症している旨の回答があった。次に副査の岸教授より Guam 島内での地域的な発症の差はないか、またその推移につき質問があり、申請者は南部地域にて特に発症が継続していると回答、また Guam 島フィリピン住民の ALS 発症率につき質問があり、約 2.0 人/10 万人で著明な増加は認めなかったと回答した。最後に主査の田代教授より調査期間に 9 例の剖検例があるが、その所見はどうか、また Guam ALS では他の孤発 ALS と比べて男女比が高く、男性が 2 倍以上であることについての質問があったが、その点の解明は明らかでないとの回答があった。また、1990 年以後の Guam ALS の発症につき質問があり、申請者は調査結果と論文を引用し 1990 年以後も Guam ALS の発症が継続していると回答した。

この論文は、申請者が実際に Guam 島及び Rochester に滞在し、また北海道の ALS 調査にも加わってまとめたものであり、Guam ALS の多発が消滅していないことを疫学的・臨床的に示し、今後 Guam ALS の病因解明する上で有用な論文とな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。