

博士(医学) 渡部晃司

学位論文題名

パーキンソン病の症例・対照研究

学位論文内容の要旨

[研究目的]

1983年，1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine(MPTP)が黒質線条体系のドーパミンニューロンを中心とする神経細胞の変性を起こすことをLangstonらが報告して以来，本症の病原物質の検索が盛んになり，これに構造の似たtetrahydroisoquinoline(TIQ)が脳および一部の食品に存在することも確認された。

本症は20歳代から始る長い潜行過程を経て，黒質の細胞数が1/5に減じてようやく臨床的に発現すると推定されている。本研究ではこの点を踏まえながら，幼少期にまで遡って本症に罹患し易い生活様式を明らかにし，また既存の病因仮説を疫学的に評価することを目的とした。

## [研究方法]

直接面接による症例・対照研究（期間；1991年6月から1992年8月）を用いた。患者は北海道大学神経内科で診断された確実例95名、住民対照190名（性、年齢±1歳、居住地域を一致）。調査内容は食事、飲酒・喫煙、運動・スポーツ・体格、交際・対人関係、性格、子供およびその他で計218変数である。食事、運動・スポーツについては幼少期から60歳（一部、発症直前）までを4つの年代群別に調査した。分析方法は全変数の5段階回答データについて「有り」「無し」の2通りに統合し、症例、対照の2区分とで $2 \times 2$ 分割表を作成しFisherの両側検定を行い、オッズ比と95%信頼区間を求めた。多変量解析はUnconditional logistic解析で、ここで求めた $\beta$ 値をもとにlogistic modelにおけるオッズ比を算出した。

## [研究結果]

### 1. 個々の変数ごとの分析

1) 食事；幼少から40歳までの時期で蛋白質、ビタミン類、繊維質の摂取不良が見られ、とりわけ思春期に三大栄養素、ビタミン

類および繊維質の摂取不足が認められる。

一方、40歳以降の食生活との関連は薄い。

2) 飲酒・喫煙； 嘸酒傾向。 嘸煙傾向。

(Smoking Index < 500でオッズ比が高い。)

3) 運動・体格； 若い頃に運動神経が悪く、  
体が硬く、瞬発力がない、体育・運動嫌い。  
肌の色が白い（色白）。一日の体調  
変化がない。

4) 交際・対人関係； 本・新聞を読まない。  
筆不精。電話をかけない。友達が訪ねて  
来ない・訪ねない。団体に積極的に参加  
しない。リーダーには絶対になりたくない  
い。余り外出しない。

5) 性格； 非社交的。無口。世話好きではない。  
ゆっくり喋る。余りいろいろしゃしない。  
責任感が強くない。

6) 子供（第一子）の成長（乳幼児の頃）；  
おそれりや微細運動ができるようになる  
のが遅い。余り動き回らない。

## 2. 複数の変数が存在した場合の分析 と複合効果

多変量ロジスティック解析（ステップワイズ法）を用いて、他の変数の影響を補正した

場合を検討した。独立性の高い変数は幼少から小学校までの時期で果物の摂取不足、20歳から39歳までの時期で運動嫌い、色白、筆不精、非社交的など次の9変数であった。このなかからステップワイズ法により最終的に中学校から19歳までの時期で果物の摂取不足、色白、筆不精、非社交的の4変数が検出された。これら4変数を用いて複合効果のモデルを作ったが、持たなかった場合を1とすると、これらすべてを持った場合の複合のオッズ比は76.25と高値を示した。

### [考察]

#### 1. 食事

もし本症がTIQとその関連物質の食物を介した長期曝露で生じるとすれば、媒介となる食品を対照に比べ多く摂取している筈である。しかし今回これらの外因性物質の確認されている食品の過剰摂取は否定され、むしろ若年期から壮年期にかけての栄養摂取不足が浮彫りとなつた。すなわち本研究によつて幼少期から壮年期にかけて蛋白質、ビタミン類、繊維質の摂取不良がみられ、とりわけ思春期に三大栄養素、ビタミン類および繊維質の摂取

不足が認められ、この時期の食品摂取不足が本症の発症に大きく関連していると思われた。

## 2. 飲酒・喫煙

喫煙および飲酒のオッズ比が低く、これらは本症の抑制因子の可能性がある。他の研究において喫煙者および飲酒者においてチトクロームP450の活性の上昇が認められ、また本症患者はチトクロームP450dbIに対する遺伝子Xbaの遺伝子型の欠損が健常者に比べて多いことも報告されており、既知の知見と矛盾しない結果であった。

## 3. 運動・体格など

敏捷性に欠ける、体が硬い、運動神経が悪いなど本症の主要症状が出現する以前から本症の素地を備えているようにも思われた。

色白のオッズ比が有意に高かったが、本症の有病率からみると、皮膚のメラノサイト（メラニン含有細胞）数とは逆に白人>黄種人>黒人の順番になる。この頻度勾配が人種差なのか、社会的要因を含めた環境要因の反映なのかは不明である。

## 4. 精神・社会活動

従来の知見のように非社交的、無口、友人

や親戚を余り訪ねない、余り外出しないなど行動範囲が広くなく、内向的で、外部との接触や外部からの刺激を嫌う傾向にあるが、一方で決してリーダーになりたくないなど頑固な一面を見せた。

### 5. 複数の変数が同時に存在した場合の検討および複合効果

多変量ロジスティック解析（ステップワゴン法）を用いて最終的に得られた9変数は既存の知見に矛盾しないものであり、このなかから4変数を選択し、その複合効果により著明な発症率の増加が推定された。

#### [結語]

本症に罹患しやすい生活様式は以下の通りである。

- 1) 幼少期から蛋白質、ビタミン、繊維質等の摂取に乏しく、とくに思春期に炭水化物、蛋白質、脂質の三大栄養素の摂取不足がある。
- 2) 嫌煙傾向、嫌酒傾向がある。
- 3) 若い頃から運動嫌いで不活発である。
- 4) 色白、一日の体調変化がない。
- 5) 交際・対人関係が乏しい。

- 6) 非社交的，無口，世話好きではなく，行動範囲が狭く，外部との接触を嫌う。
- 7) 第一子は乳幼児の頃，おすわり，微細運動ができるようになるのが遅い。あまり動き回らない。

以上のように食事，運動など身体的活動性，精神・社会活動性などすべてが過少傾向を示した。

多変量ロジスティック解析を行い，中学校から19歳までの時期で果物の摂取不足，色白，筆不精，非社交的の4変数が最終的に検出され，これらを用いて複合効果のモデルを作ったが，持たなかつた場合を1とすると，これらすべてを持った場合の複合のオッズ比は76.25と高値を示した。

黒質の細胞の減少が青年期から始まることを考慮すれば，今回の調査は主要症状が出現する以前の病態変化の過程を側面から観察していたに過ぎない可能性もあるが，著明な神経変性を生じているとは考えにくい幼少期においても，身体的および精神・社会活動的にも過少傾向を示したことは明らかである。

## 学位論文審査の要旨

主査教授 近藤喜代太郎  
副査教授 田代邦雄  
副査教授 金田清志

### 学位論文題名

#### パーキンソン病の症例・対照研究

老年期の進行性変性疾患では遺伝素因に永年のライフスタイルの影響が累積しておきるといわれる。パーキンソン病の原因は不明であるが神経毒の検索が盛んになった。本研究ではこの神経毒に似た構造を持つ物質が脳および一部の食品に存在する報告を基に、それらの物質を含む食品の長期曝露に着目し、本症発症との関連を検証した。本症は20歳代から始る長い潜行過程を経て、黒質の細胞数が1/5に減じてようやく臨床的に発現すると推定されるので、本研究では幼少期にまで遡って本症に罹患し易い生活様式を明らかにした。

研究方法は直接面接による症例・対照研究法を用いた。対象は北海道大学神経内科で診断された患者95名、住民対照190名(性、年齢±1歳、居住地域を一致)。調査内容は食事、飲酒・喫煙、運動・スポーツ・体格、交際・対人関係、性格、子供およびその他で計218変数である。

単変量解析の結果は、

- 1) 幼少から40歳までの時期で蛋白質、ビタミン類、繊維質の摂取不良が見られ、とりわけ思春期に三大栄養素、ビタミン類および繊維質の摂取不足が認められた。一方、40歳以降の食生活との関連は薄い。
- 2) 嫌酒傾向、嫌煙傾向。
- 3) 若い頃に運動神経が悪く、体が硬く、瞬発力がない、体育・運動嫌い。肌の色が白い（色白）。一日の体調変化がない。
- 4) 本・新聞を読まない。筆不精。電話をかけない。友達が訪ねて来ない。訪ねない。団体に積極的に参加しない。リーダーには絶対になりたくない。余り外出しない。
- 5) 非社交的。無口。世話好きではない。ゆっくり喋る。余りいらいらしない。責任感が強くない。
- 6) その他。第一子はおそれりや微細運動ができるようになるのが遅い。余り動き回らない。

ついで、多変量解析を用いて、他の変数の影響を補正した場合を検討し、独立性の高い9変数が検出された。このなかから1)中学校から19歳までの時期で果物の摂取不足、2)色白、3)筆不精、4)非社交的の4変数を用いて複合効果を評価した。4変数を持たなかつた場合を1とすると、すべてを持った場

合の複合オッズ比は 76.25倍と高値を示した。

今回、神経毒の担体とされている食品の過剰摂取が否定され、むしろ若年期から壮年期にかけての栄養摂取不足が示唆された。注目すべき点は幼少期から壮年期にかけて蛋白質、ビタミン類、繊維質の摂取不良がみられ、とりわけ思春期に三大栄養素、ビタミン類および繊維質の摂取不足が認められ、この時期の食品摂取不足が本症の発症に大きく関連していると思われたことにある。

運動・スポーツに関しては本症の主要症状が出現する以前から本症の素地を備えているようにも思われた。色白のオッズ比が有意に高かったが、本症の有病率からみると、皮膚のメラノサイト（メラニン含有細胞）数とは逆に白人 > 黄色人種 > 黒人の順番になる。この頻度勾配が人種差なのか、社会的要因を含めた環境要因の反映なのかは不明である。

今回の成績の顕著な点は食事、身体的活動性、精神・社会活動性などのすべてが過少傾向を示した事にある。

黒質の細胞の減少が青年期から始まるところば、今回の調査は症状の出現以前の、疾病変化を側面から観察していたに過ぎない可能性もある。しかしながら著明な神経変性を生じているとは考え難い幼少期においても、身体的および精神・社会活動的にも過少傾向を示したことが注目される。

本研究は患者数が多い、代表的な神経変性

疾患であるパーキンソン病が若年からのライフスタイルと強く相関することを世界で初めて立証したものの、本症の黒質変性が若年から生じるとされた予想とも対応し、その学問的価値は極めて高く、医学博士の学位に値する。