

紀伊半島の風土病－ ALS・Parkinsonism/ Dementia 症候群

Amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia syndrome in the
Kii peninsula of Japan. An endemic neurodegenerative disease

三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学／教授

葛原 茂樹

はじめに

太平洋の熊野灘に面し、和歌山・三重両県にまたがる紀伊半島南岸一帯は牟婁地方と呼ばれる(図1)。明治以降、この地域に多数の筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者が発生していることが医学の文献に記載されるようになり¹⁾、風土病あるいは牟婁病という名で呼ばれた²⁾。和歌山県立医大の木村・八瀬らは1960年代に牟婁地域全体の疫学調査を行い、古座川・穂原両地区ではわが国の他地域の100倍以上のALS高有病率が認められたことを報告した³⁾⁴⁾。また、これらのALSは神経病

理的には上位・下位の運動ニューロン変性に加えて、多数のアルツハイマー神経原線維変化(NFT)が中枢神経系に出現し、ALSの世界一の集積地であるグアム島のチャモロ人のALSとの類似性が注目され、紀伊ALSと呼ばれる³⁾⁵⁾⁶⁾。

グアムのALS集積地には、NFTが多発し老人斑を欠く独特の疾患・パーキンソン認知症複合(PDC: parkinsonism-dementia complex)も集積している⁷⁾⁸⁾。高集積の原因が特定されないままに、1980年代になってグアム⁹⁾と紀伊半島¹⁰⁾ではALS多発が終焉したことが報告された。しかし、著者人らは1993年から94年にかけて穂原地区から3名のALS患者が受診したことを契機に、かつての集積地の調査を開始し、今なお多数のALS患者発生が続いていること、ALSよりも高頻度にPDC患者が存在することを見出した⁴⁾¹¹⁾。ここに報告するのは、これらの調査研究の成果である。

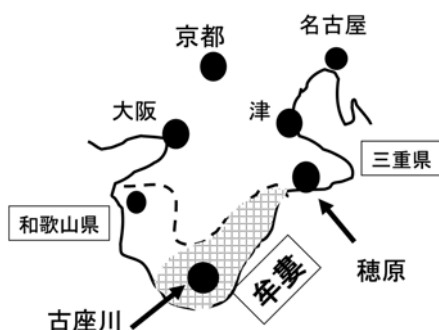


図1 紀伊半島のALS-parkinsonism-dementia症候群集積地
格子線部分が牟婁地方。

1. 患者有病率(図2)

穂原地区の全住民を対象にした疫学調査は1969年に八瀬ら³⁾、1986年に著者ら⁴⁾によって実施された。比較すると住民数が減少しているにもかかわらず有病者数は増加していた。特にPDC患

* Shigeki Kuzuhara, M.D.: Department of Neurology, Mie University School of Medicine
現) 鈴鹿医療科学大学 教授、三重大学 名誉教授

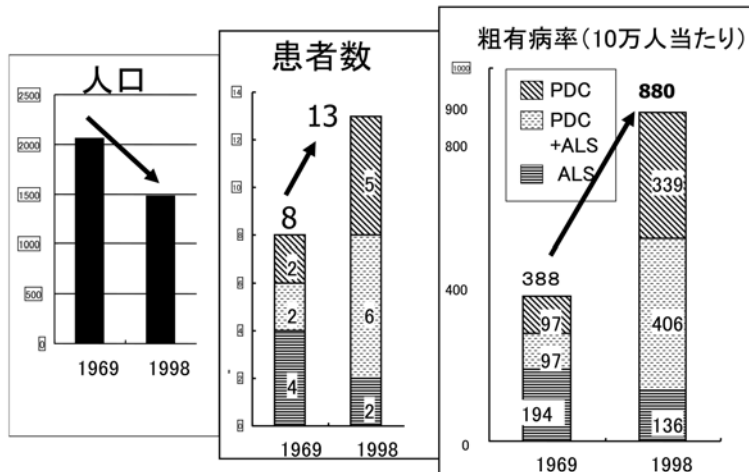


図2 全住民対象のALS/PDCの有病率調査
1969年(木村・八瀬)と1998年(葛原ら)のデータの比較

者が多いこと、純粋ALSは少数で、PDCにALSを合併した例が大部分で、粗有病率で見ると全ALS症例は10万人当たり、240(1969年)から440(1986年)に増加していた。

2. 臨床像(図3)

1996-1999年の4年間に確認した26例の臨床像の解析結果を示す¹²⁾。初発症状からは、運動ニューロン症状4例(四肢筋萎縮1、球麻痺3)、パーキンソン症状8例、認知機能障害13例、発話障害1例であった。運動ニューロン初発例をALS例、他をPDC例として、その後に加わった症状を見ると、ALS例は基本的に障害が運動ニューロン症状の範囲内に止まるのに対して、PDC例では筋萎縮や上位運動ニューロン症状が加わり、最終的には「parkinsonism-dementia + ALS」症候群の病像を示した。

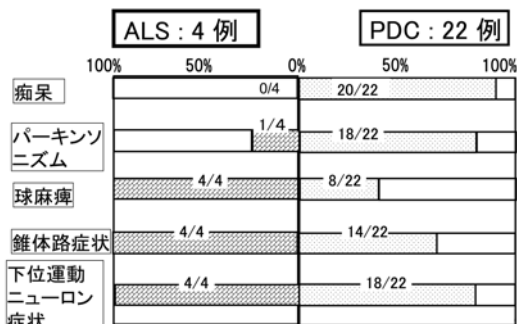


図3 経過中に出現した神経・精神症状
(1996-1999の4年間に認められた26例について)

3. 脳画像所見(図5)

PDC典型例では、発症時には形態画像に著変はないが、進行すると側頭葉と前頭葉が萎縮し、海馬も高度に萎縮する(図4)。SPECTで前頭側頭部に著明な脳血流低下が見られ、脳画像上は前頭側頭葉変性症に似た所見を呈する¹³⁾。

4. 神経病理学的所見

3家系における臨床病型と神経病理学的所見を表1に示す¹⁴⁾。特徴的なこととして、同一家系

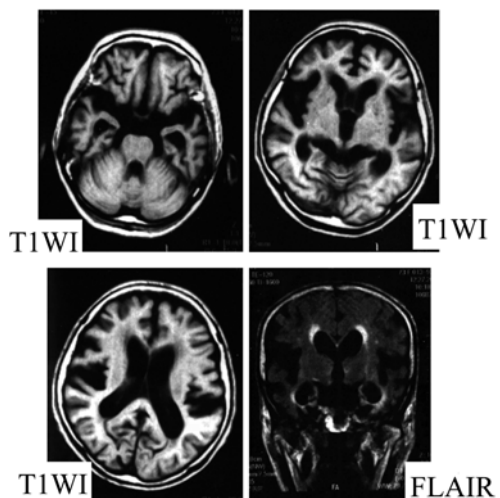


図4 Kiiパーキンソン認知症複合のMRI
73歳女性。66歳発症。罹病期7年。認知症とパーキンソン症状の後にALS症状が加わった。側頭葉と前頭葉に高度の萎縮を認め、特に海馬の萎縮が著明である。

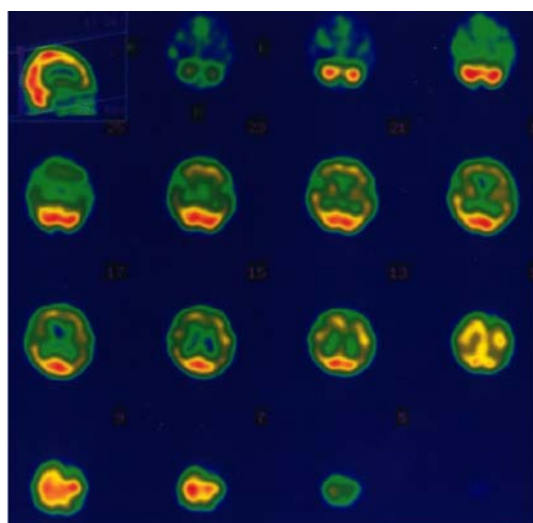


図5 図3と同じ症例の SPECT
MRI で萎縮が認められた前頭・側頭部に顕著な
血流低下が認められる。

表1 神経病理学的所見（ALS/PDC 3家系8例）

臨床病型	死亡年齢	性	ALS 病変	NFT LB	老人斑
ALS	49	M	+++	++	-
ALS	66	F	+++	+	-
PDC	70	F	++	+++	-
PDC	76	F	NA	+++	++
PDC+ALS	59	F	++	+++	-
Dementia	63	M	NA	+++	++
ALS-Dementia	66	F	++	+++	+
Dementia+ALS	77	M	++	+++	-

内に様々な臨床病型が共存すること、及び臨床病型は異なっても病理所見はほぼ同じで、古典的

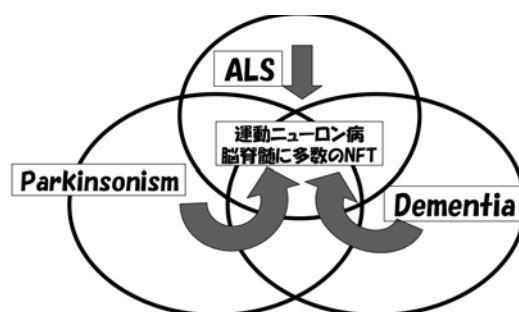


図7 ALS-Parkinsonism-Dementia の構造

ALS 病変（上位と下位の運動ニューロン変性所見、プニナ小体出現、ユビキチン陽性封入体陰性）と中枢神経系に広範に多数のNFTが出現（脳幹、海馬、側頭葉に特に顕著）することであった（図6）。レビー小体は数例に少数認められたのみで、老人斑の出現は1例のみであった。つまり、臨床表現型がALSかPDCかに関係なく神経病理学的所見は基本的には同一であり、両者は単一疾患であることを示唆している（図7）。また、この病理所見は、グアムALS/PDCと基本的に同一で、tauopathy without amyloid deposition と表現することができる。

5. タウ蛋白異常症（tauopathy）としての紀伊ALS-parkinsonism-dementia 症候群

本症候群の中枢神経系に多発するNFTは、電顕的には80 nm周期のpaired helical filaments（PHF）であり、アルツハイマー病のNFTと同じであった¹¹⁾。

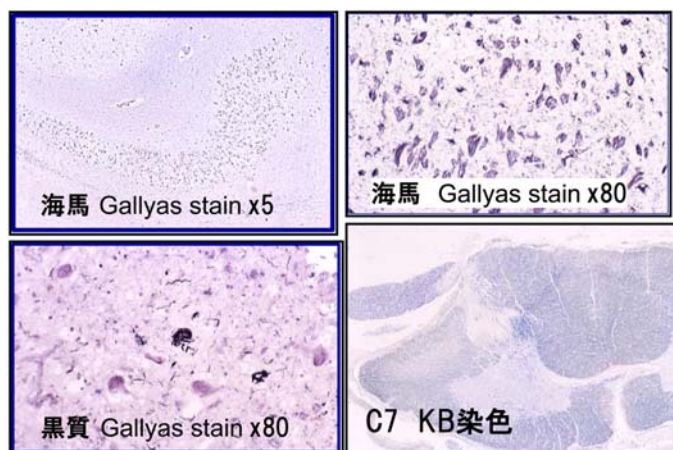
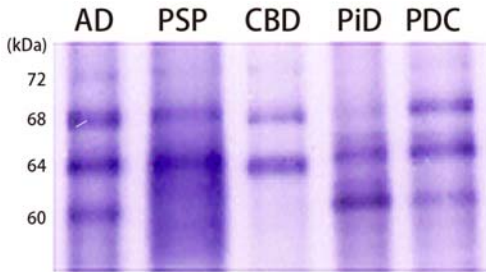


図6 紀伊PDCにALSが重なった60歳症例の神経病理学的所見
海馬と側頭葉皮質、黒質、青斑核を中心に、大脳皮質、基底核、脳幹諸核に広範に
NFTが多数出現する。脊髄は側索変性と前角細胞の脱落というALS病変を呈する。



AD: アルツハイマー病
PSP: 進行性核上性麻痺
CBD: 大脳皮質基底核変性症
PiD: ピック病
PDC: 紀伊半島パーキンソン認知症複合

図8 脳タウ蛋白の生化学的解析

1. 遺伝素因説

- 単一遺伝子異常
- 多遺伝子異常
- 下記の既知の遺伝子の解析結果⇒ 異常な変異や多型なし
 - Apo E 多型: アルツハイマー病
 - SOD1 遺伝子変異: 優性遺伝家族性 ALS
 - Tau 遺伝子変異: FTDP-17
 - Tau 遺伝子多型: 進行性核上性麻痺リスク

2. 環境因

- 感染症
- ミネラル異常
 - Ca 代謝異常/重金属
- 植物に含まれる神経毒摂取
 - ソテツの実に含まれる神経毒(BMAA)
 - 熱帯植物(Corossol)の果実と葉

表2 神経変性疾患高集積の原因仮説

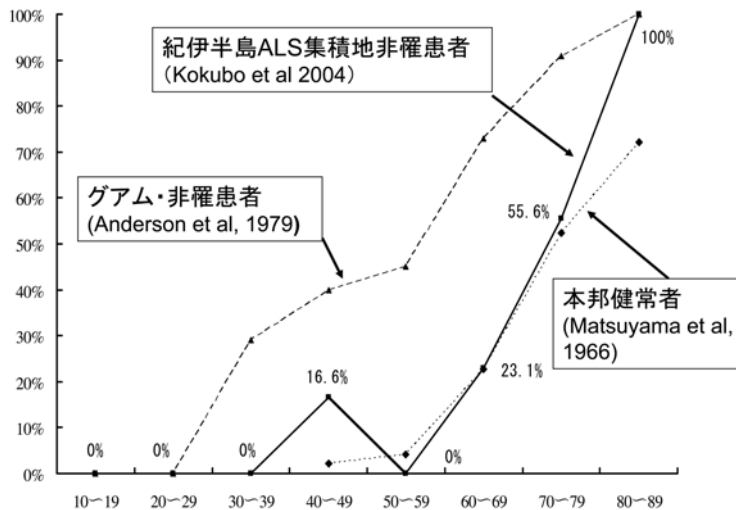


図9 神経疾患非罹患患者における脳 NFT 出現率

グラムチャモロ人では若年期から高頻度に NFT が出現するのに対して、紀伊半島の ALS 集積地の非罹患患者の出現率は日本の健康者における出現率と同じである。

タウ蛋白の Western blot (図8) では、アルツハイマー病と同じ 60, 64, 68kD の 3 本のバンドが認められ、64, 68kD の 2 本バンドの進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核変性症や 60, 64kD の 2 本バンドのピック病・前頭側頭型認知症とは構成が異なっていた¹¹⁾¹⁵⁾。つまり、脳に蓄積する異常タウ蛋白は、アルツハイマー病とはタウ蛋白は共通であるがアミロイド蓄積を伴わない点で病態が異なり、進行性核上性麻痺／大脳皮質基底核変性症や、ピック病とは生化学的に isoform 組成が異なり、これらとは別のグループの tauopathy と考えられる。

6. タウ蓄積の病的意義 (図 9)

グラムのチャモロ人では、非神経疾患患者群において、既に30歳代から高率に NFT の出現を認めることから、Anderson ら¹⁶⁾ はこの所見を ALS/PDC に特有の病的な所見ではなく、人種的なバックグラウンドである可能性を指摘した。著者ら¹⁷⁾ はこの点を紀伊半島 ALS 集積地住民脳において検討した結果、非罹患患者ではその出現はわが国の健康者における所見と同じく低率であったので、NFT 多発は本症特有の病的所見であると結論した。

7. 神経変性疾患高集積の原因

特定の地域の住民に ALS と PDC が異常に高い割合で発生することは、この地域環境あるいは住民に疾患発生の要因が高密度に集積していることを示唆する。従来から、遺伝素因と環境因の両面から様々な原因仮説（表 2）が提唱されてきた^{6) 18) 19) 20) 21)}。特定の集落や部族内発生、あるいは家系内発生から遺伝性疾患が疑われたが、穂原地区では発症者の 70% 以上に家族内発生が認められるが、その伝達形式は古典的メンデルの法則に従っていない²²⁾。認知症や ALS、タウ異常症の原因あるいはリスクであることが判明している既知の遺伝子には、表 2 に示すように異常は認めなかった²²⁾。また、環境因説として、飲用水のミネラル、食物中の神経毒摂取（ソテツ、大コウモリ、トゲバンレイシ）など、様々な仮説が提唱されたが、実証されたものはなく^{23) 24)}、今なお原因不明である。著者らは遺伝素因も大きな発症要因と考えて、発症に関与する遺伝子を新潟大学と共同研究で解析中である。

おわりに

紀伊半島の一部に高集積が認められる ALS-parkinsonism-dementia 症候群について、その研究の歴史、臨床病理学的所見、タウ異常症としての側面、原因仮説と研究の現状について概説した。

参考文献

- 1) 三浦謹之助. 筋萎縮性側索硬化症にして所謂延髄球麻痺の症状を呈するもの（臨床講義）. 神経誌. 10:366-369, 1911
- 2) 葛原茂樹, 小久保康昌, 成田有吾. パーキンソニズム痴呆複合－グアム, 西ニューギニア, 紀伊半島の地域性神経変性痴呆症候群. Dementia. 10:378-390, 1996
- 3) Shiraki H, Yase Y. Amyotrophic lateral sclerosis in Japan. In Hand book of clinical neurology (edited by Vinken PJ, Bruyn GW), vol 22, System disorders and atrophies, Part II, North Holland, Amsterdam, p353-419, 1975
- 4) 葛原茂樹. 紀伊半島の ALS の疫学. 神経内科. 54:13-19, 2001
- 5) Yase Y, Matsumoto N, Azuma K., Nakai Y, Shiraki H. Amyotrophic lateral sclerosis. Association with schizophrenic symptoms and showing Alzheimer's tangles. Arch Neurol. 27:118-128, 1972
- 6) Yase Y, Yoshida S, Kihira T, Wakayama I, Komoto J. Japanese contribution to neuropathology: Kii ALS dementia. Neuropathol. 21:105-109, 2001
- 7) Hirano A, Kurland LT, Krooth RS, Lessell S. Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam: I . Clinical features. Brain. 84:642-661, 1961
- 8) Hirano A, Malamud N, Kurland T. Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam: II . Pathological features. Brain. 84:662-679, 1961
- 9) Garruto RM, Yanagihara R, Gajdusek DC. Disappearance of high-incidence amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam. Neurology. 35:193-198, 1985
- 10) 吉田宗平. シンポジウム I : 筋萎縮性側索硬化症の成因をめぐって－ 1. ALS 多発地における環境要因とアルミニウムのニューロン変性への関与について. 臨床神経. 31:1310-1312, 1991
- 11) Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, Narita Y, Yabana T, Hasegawa M, Iwatsubo T. Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan: clinical and neuropathological study and tau analysis. Ann Neurol. 49:501-511, 2001
- 12) 小久保康昌, 葛原茂樹. 紀伊半島多発地域の筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン痴呆 複合の臨床神経学および神経病理学的検討. 臨床神経. 41:769-774, 2001
- 13) Kokubo Y, Kuzuhara S. Neuroradiological study on amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in the Kii peninsula of Japan. Arch Neurol. 60:1257-1261, 2003
- 14) 葛原茂樹. 紀伊半島の ALS-parkinsonism-dementia の家族性発症例. 神経内科. 50:137-145, 1999

- 15) Itoh N, Ishiguro K, Arai H, Kokubo Y, Sasaki R, Narita Y, Kuzuhara S. Biochemical and ultrastructural study of neurofibrillary tangles in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex in the Kii peninsula of Japan. *J Neuropathol Exp Neurol.* 62:791-798, 2003
- 16) Anderson FH, Richardson EP, Okazaki H, Brody JA. Neurofibrillary degeneration on Guam - Frequency in Chamorros and non Chamorros with no known neurological disease. *Brain.* 102:65-77, 1979
- 17) Kokubo Y, Kuzuhara S. Neurofibrillary tangles of residents in ALS and parkinsonism-dementia complex focus in Kii, Japan. *Neurology.* 63:2399-2401, 2004
- 18) Yase Y. The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 2 (Aug 12):292-296, 1972
- 19) Spencer PS, Ohta M, Palmer VS. Cycad use and motor neurone disease in Kii peninsula of Japan. *Lancet.* 2 (Dec 19):1462-1463, 1987
- 20) Cox PA, Banack SA, Murch SJ. Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam. *PNAS.* 100:13380-13383, 2003
- 21) Yanagihara R. Infections as suspected cause. In *The mysterious diseases of Guam* (edited by Chen K-M, Allen Yeh), Taiwan, p193-197, 2004
- 22) 葛原茂樹. 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症・パーキンソン・痴呆複合の臨床遺伝学 — 従来の原因仮説, 家系例の紹介, 問題点 —. *神経進歩.* 48:769-777, 2004
- 23) Ahlskog JE, Waring SC, Kurland LT, Petersen RC, Moyer TP, Harmsen WS, Maraganore DM, O'Brien PC, Esteban-Santillan C, Bush V. Guamanian neurodegenerative disease: investigation of the calcium metabolism/heavy metal hypothesis. *Neurology.* 45:1340-1344, 1995
- 24) McGeer PL, Schwab C, McGeer EG, Haddock RL, Steele JC. Familial nature and continuing morbidity of the amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex of Guam. *Neurology.* 49:400-409, 1997

この論文は、平成17年7月23日(土) 第19回老年期痴呆研究会（中央）で発表された内容です。