

特集Ⅰ

「環境と神経障害」

(臨床環境 4 : 12~18, 1995)

筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

—紀伊半島河川のCa, Mg含有量と死亡率の関連について—

吉田宗平¹⁾ 上林雄史郎¹⁾ 松本宣光¹⁾ 八瀬善郎²⁾

1) 和歌山県立医科大学神経病研究部

2) 関西鍼灸短期大学神経病センター

Amyotrophic lateral sclerosis

Relationship between the mortality rates and calcium and magnesium contents in the rivers, the Kii Peninsula of Japan

Sohei Yoshida¹⁾ Yushiro Uebayashi¹⁾ Nobuteru Matsumoto¹⁾ Yoshiro Yase²⁾

1) Division of neurological diseases, Wakayama Medical College

2) Research center of Neurological Diseases, Kansai College of Oriental Medicine

要約

紀伊半島沿岸の各河川の水質とALSの地域別年間平均死亡率との関連を文献学的に再検討し、得られた資料から両者の相関分析を試みた。地域別平均Ca, Mg含有量は、紀伊半島南部ほど低く、逆に、平均年間死亡率は高くなり、平均年間死亡率は、平均Ca含有量とは $r = -0.789$ ($p < 0.005$)、平均Mg含有量とは $r = -0.827$ ($P < 0.001$) と極めて高い負の相関を示した。すなわち、ALS発症には、長期のCa, Mg欠乏が環境要因として関与しているものと推定される。

Abstract

A steady decline in the annual incidence rate of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the Kii Peninsula of Japan has been observed since World War II, resulting in "focus extinction". It strongly indicated the participation of environmental factors in the occurrence of ALS, i. e., habitual foods and drinking waters.

Based on previous epidemiological and geological studies, we have examined the relationship between the mortality rates of ALS and calcium (Ca) and magnesium (Mg) contents in the rivers along the sea coast of the Kii Peninsula, using Pearson's correlation coefficient. It revealed that toward the south, the mortality rates were increasing with a decrease of Ca and Mg contents in the rivers. The most southern part of Muro district belongs to the old tertiary stratum, lacking of Ca and Mg in its soils and waters: the mortality rate was the highest. Furthermore, the mortality rate was strongly and negatively correlated with the Ca and Mg contents in the rivers; $r = -0.789$ ($p < 0.005$) and $r = -0.827$ ($p < 0.001$), respectively.

The results suggest that the mortality rates of the Kii ALS patients may reflect their geological/geochemical status, i. e., a prolonged low intake of Ca and Mg from foods and drinking waters.

〈Key words〉 amyotrophic lateral sclerosis, calcium, magnesium, mortality rate, the Kii Peninsula of Japan

別刷請求宛先：吉田宗平

〒640 和歌山市九番丁27 和歌山県立医科大学神経病研究部

Reprint Requests to Sohei Yoshida, Division of Neurological Diseases, Wakayama Medical College, 9-27, Wakayama 640 Japan

はじめに

これまで筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の多発地には、紀伊半島、グアム、西ニューギニアおよびオーストラリアのグルート・アイランドが挙げられている¹⁾。しかし、近年、西大平洋のALSおよびパーキンソン痴呆 (PD) の多発地グアムと同様に紀伊半島の和歌山県古座川・三重県穂原両地区においてもALS患者の発症は激減し、紀伊半島における多発地の『消滅』が指摘されている。著者も両地区においてそれぞれ1980, 1981年以降その発症を見ないことを1991年5月の第32回日本神経学会総会において報告した²⁾。すなわち、これらの多発地域では家族内発症を見るものの遺伝的浸透率は低いことを合わせ考えると、その集積発症には遺伝要因よりも環境要因が強く関与していたと思われる。

現在までに、紀伊半島およびグアムの両多発地における環境要因として、第一にこれまで私どもが指摘してきた環境中ミネラルのアンバランス、すなわち、カルシウム (Ca) やマグネシウム (Mg) の欠乏とアルミニウム (Al) やマンガン (Mn) の過剰暴露³⁾、第二にグアムのチャモロ族が常食としていた蘇鉄 (Cycad) の実に含まれる興奮性アミノ酸 (BMAA) の関与⁴⁾が推定されている。

紀伊半島の環境要因を見ると、蘇鉄の実を常用する風習はなく、これまで集積発症の見られた古座川の三尾川地区は、地質学的に古第三紀 (牟婁層群) に属し、多量の降雨のため河川や飲料水中のCaやMg含有量が極めて低いことが指摘されて来た⁵⁾。一方、グアムにおいては、ALS/PDともに南部のUmatac村に高い集積性を示すが、河川や飲料水中のCaやMgは極めて低く、また、Umatac-redと呼ばれる土壌はボーキサイトを主成分としAlやMnが多量に含まれると云われる⁶⁾。また、この環境条件は第三の多発地西ニューギニアでも酷似することがGajudsekら (1980)⁷⁾により報告されて、また、第四のグルート・アイランドも類似する土壌と云われている。

紀伊半島において、上林ら (1975)⁸⁾により1960年代初期からの和歌山、三重、奈良と大阪府

南部を含めた死亡票検索 (1967年前後の5年間の平均年間死亡率) が行われた。紀伊半島全体ではほぼ1.0以上の死亡率を示す地域は、三重県志摩半島と和歌山県中部日高郡を結ぶ線以南の沿岸地域に当たり、南下するほど死亡率が高くなった。すなわち、中央構造線以南の地質学的に特定の水系と死亡率の高い地域が関連すると推定された。

それ故、本稿では、紀伊半島沿岸の地質学的な各水系の水質と地域別年間平均死亡率との関連を文献学的に再検討し、得られたデータから両者の相関関係の分析を試みた。更に、古座川地区の地質環境要因の特徴と牟婁地方ALSの神経病理学的特異性についても一考察を加えた。

対象および方法

解析の対象とした運動ニューロン疾患 (MND) のデータは、Fig.1に示す如く、上林ら (1975)⁸⁾

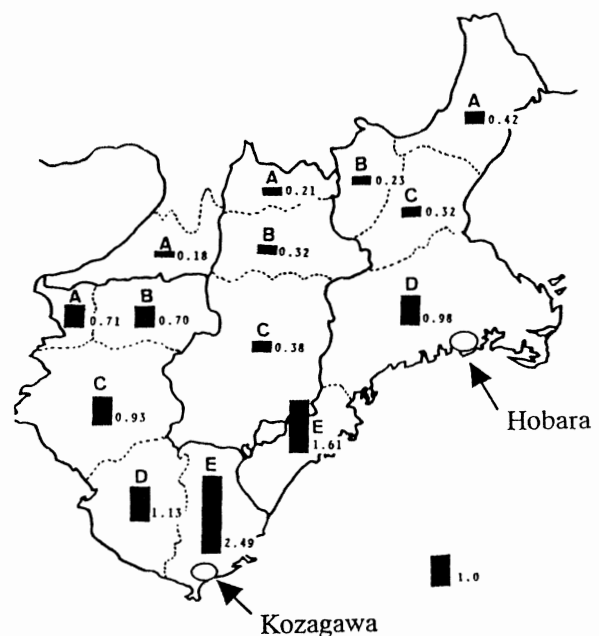


Fig.1 Average annual age-adjusted mortality rates of ALS in the Kii Peninsula of Japan. A higher mortality rate was observed in the middle-southern than in the northern part of Wakayama and Mie prefectures (Modified Uedayashi, 1980)

が、紀伊半島を構成する4府県すなわち大阪南部 (A)、和歌山県 (A, B, C, D, E)、三重県 (A, B, C, D, E) 及び奈良県 (A, B, C) において死亡票総数

約35万枚を検索して得た各地域別の平均年間死亡率である。ただし、三重県Bと奈良県A, B, C地域については、適当な河川のデータがなく対象から除外した。調査期間は、1962-1971年までの10年間で、和歌山県のみは1959-1971年までの13年間である。

対象疾患としての運動ニューロン疾患 (MND) は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、脊髄性進行性筋萎縮症 (SPMA)、進行性球麻痺 (PBP) を含め、それらの病名が死亡もしくはその他の身体症状の欄に記載のあるものはすべて含まれている。

一方、紀伊半島沿岸地域の河川の水質は、小林(1960)⁹⁾による日本の地域別河川の分析データに加え、1973年および1980年に紀伊半島多発地即ち古座川・穂原両地区を中心とする八瀬らの河川の水質調査データを利用し、上記各地域別の河川の平均Ca, Mg含有量を求めた。

紀伊半島沿岸各地域別の年間平均死亡率と河川の平均Ca, Mg含有量との関連性をPearsonの積率相関係数 (r) を用い解析した。

結果

1) 紀伊半島31河川と近畿地方28河川および日本全国225河川のCa, Mg平均含有量をFig. 2に示した。和歌山県古座川地区の古座川から添野川、三重県海山町銚子川と穂原地区伊勢路川にCa, Mg

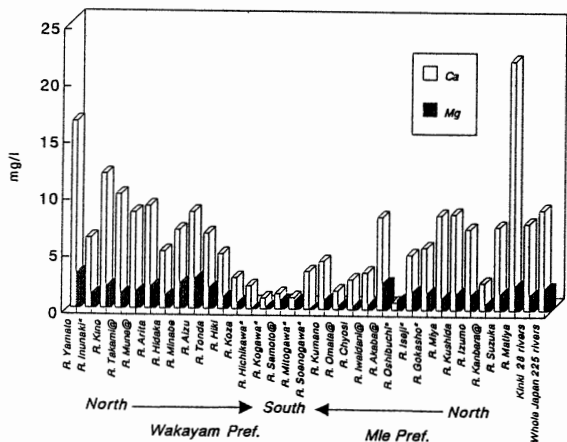


Fig.2 Average calcium (Ca) and magnesium (Mg) contents in the rivers, the Kii Peninsula of Japan (Kobatachi 1960). @:examined by Yase(1973); *:Yase(1980)

Table 1 Population, average annual age-adjusted mortality rate, and average content of calcium(Ca) and magnesium(Mg) in the rivers, the Kii Peninsula of Japan.

	Population		average annual age-adjusted mortality rate	Average content	
	1965	1970		Ca (mg/l)	Mg (mg/l)
Osaka A	785,820	851,585	0.18	11.3	2.1
Wakayama A	381,176	418,637	0.71	11.8	1.9
Wakayama B	186,782	184,145	0.7	8.4	1.5
Wakayama C	219,201	211,287	0.95	7.4	2.0
Wakayama D	140,762	136,561	1.13	5.7	1.4
Wakayama E	99,054	92,106	2.49	2	0.3
Mie A	552,599	594,736	0.42	14.6	1.8
Mie B*	125,671	123,703	0.32	-	-
Mie C	257,415	263,040	0.32	7.1	1.3
Mie D	455,927	448,462	0.98	5.5	1.3
Mie E	122,855	113,142	1.61	3.4	0.6
Nara A*	267,504	341,407	0.23	-	-
Nara B*	429,184	469,052	0.32	-	-
Nara C*	129,277	119,701	0.38	-	-
Kinki Dist.			0.65	7.6	1.3
Whole Japan			0.6	8.8	1.9

*: Regions, which were excluded from analysis.

含有量が極めて低い値を認めた。

2) 上記上林らの死亡票に基づく調査⁸⁾から紀伊半島沿岸各地域別の人口(1965, 1970年)、平均年間死亡率および各河川の平均Ca, Mg含有量をTable 1に示した。

3) Table 1の紀伊半島沿岸10地域すなわち大阪南部(A)、和歌山県(A, B, C, D, E)、三重県(A, C, D, E)と近畿地方ならびに全日本の平均年間死亡率と各地域別河川の平均Ca, Mg含有量の関連をFig. 3に図示した。紀伊半島沿岸10地域の平

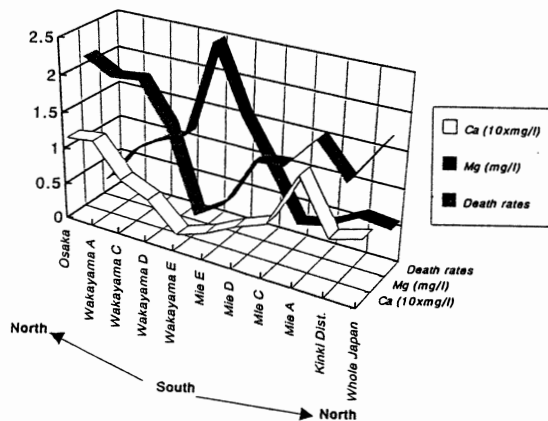


Fig.3 Relationship between the mortality rates of ALS and calcium(Ca) and magnesium(Mg) contents in the river of 10 districts along the sea coast of the Kii Peninsula.

均年間死亡率は、南部に行くほど高く、逆に河川の平均Ca, Mg含有量は、極めて低値を示した。

4) 上記の関連を相関分析すると (Fig. 4)、

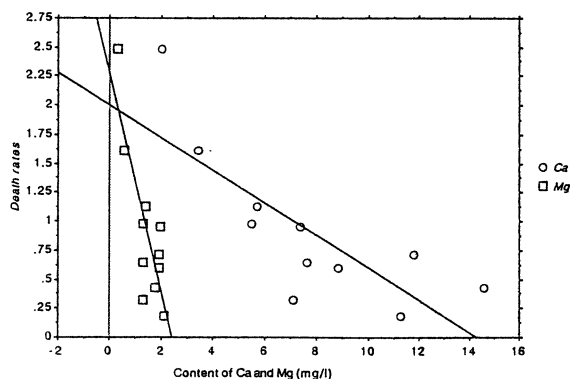


Fig. 4 Correlation coefficients between the mortality rates of ALS and calcium (Ca) and magnesium (Mg) contents. The mortality rates were strongly and negatively correlated with the Ca and Mg contents in the rivers; $r = -0.789$ ($p < 0.005$) and $r = -0.827$ ($p < 0.001$), respectively.

平均年間死亡率と平均Ca含有量は $r = -0.789$ ($p < 0.005$)で、平均年間死亡率と平均Mg含有量は $r = -0.827$ ($p < 0.001$)と極めて高い負の相関を示した。

考察

1901年三浦謹之助は、本邦において筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の第一例を報告し¹⁰⁾、その後本症が紀伊半島に多発することを最初に指摘した (1911)¹¹⁾。彼は、当時既に「紀伊国尾鷲町付近に本病の多数に発頭するは、如何なる原因に依るものなるか研究を要すべき疑問なり」とその原因究明の重要性を提言している。更に遡れば、正保年間 (1644-1647) に発行された本朝故事因縁集には「紀州古座在不幸人。紀州古座ト云ウ所ニテハ、父母ニ不幸ノ者ハ、路ヲ歩ムコト叶ワズ、終ニ蹇 (あしなえ) トナレリ。」と記載され、三百五十余年以前よりこの病気の存在が紀南の牟婁地方で知られていたらしい。また、一名「牟婁病」として昔より村の故老たちの間で知られていた。

三浦の指摘以後、紀伊半島におけるALSの多発性に関する報告は十指に余るが¹²⁾、本格的な疫学

調査は、1960年以降である。1961年には、米国 NIH 科学研究補助金による「紀伊半島における ALS 調査研究班」が結成され、三重県海山町と南島町に、人口10万当たり33.3と19.8という高い有病率 (prevalence) が見出された¹³⁾。一方、木村ら (1963)¹³⁾ は、和歌山県東牟婁郡古座川町に、また八瀬ら (1967)¹⁴⁾ は、三重県度会郡南勢町穂原に、有病率が人口10万当たり、それぞれ73.9および152.7の極めて高い頻度を見出した。

木村の手記¹⁵⁾によると、1960年12月4日木村と八瀬は、古座川地区の患者検診を行っている。当時の開業医神崎医師によると「この地区の村人は平素は茶粥を常食としており、山間の峡谷で耕地が狭く野菜が乏しいから、春には挙って山菜、特に、ワラビやゼンマイを採取してそれを乾燥保存して常用し、飲料水は山からの湧水を笕 (カケヒ) で、台所に引き、桶にためて飲用に供して」いた。また、木村は、長年の鮎つりの経験から「他の河川の石に比べると珪藻のつきかたが極めて貧弱」であることに気付き、倉敷農業生物研究所の小林純教授に問い合わせた。そして、「日本の河川は世界各国の河川水に比べると、一般に塩分が少なく、ミネラル、特にCaとMgとの含有量が世界中で最も低」く、中でも紀伊半島古座川と広島の大田川のCa, Mg含有量が日本で一番低いことが判明した⁹⁾。古座川地区の三尾川地域は、地質学上古第三紀 (牟婁層群) に属し、その非耕土中にはCa, Mgの含有量は極めて少なく、最も患者の集積発症を見た地域であった。一方、気候の上でも古座川流域の中流から奥地に向け、降雨量が著しく多く年間4000mmを越える。その為、長年に渡る降雨のため土壤中のCa, Mgなどミネラルの溶出が激しい⁵⁾。

上林ら⁸⁾ は、人口10万当たりほぼ1.0以上の高死亡率を示す地域は、三重県志摩半島と和歌山県中央部日高郡を結ぶ線以南の海岸線に沿った地で、これまで報告された多発地はすべてこの地域に含まれることを指摘した。しかし、Edgarら (1973)¹⁶⁾ のカリフォルニアとワシントンの死亡率の調査報告では、緯度とは関連を示さず、また、本邦においても新潟と福岡の死亡率に相違はない¹⁷⁾。

それ故、紀伊半島における南部に死亡率の高い傾向は、本半島独自の地質学的特殊性に由来するものと推定された。

今回の結果から、紀伊半島沿岸各地域別の年間平均死亡率と河川の平均Ca, Mg含有量とが極めて高い負の相関性を示すことが確認された。また、これまで放射化分析や荷電粒子励起蛍光X線分析によりグアムや紀伊半島のALS/PDの中樞神経組織 (CNS) には、AlやCaが増加し、しかも、CaとAlやMnが正相関して沈着しており、赤外線吸収法によると化学構造上Ca-hydroxyapatiteを形成していることが解った²⁾。これらの事は、長期にわたるCa, Mg欠乏状態のもとでsecondary hyperparathyroidismを来し、Ca, Mgと共にAl, Mnなど環境金属の吸収と中樞神経組織への移行が促進されて、運動ニューロンにmetal-induced calcifying degenerationを惹き起こすとの八瀬⁶⁾の作業仮説を支持する。

一方、白木と八瀬 (1991) ら¹⁸⁾ は、紀伊半島牟婁地方のALSには、孤発性ALSに共通する脊髄運動ニューロンの初期病変 (chromatolysis, spheroids, Bunina bodiesなどのintracytoplasmic inclusions) に加え、a) 海馬を中心とするAlzheimer神経原線維変化 (NFT) の多発 (precocious senility) やb) 小脳における異所性 multinucleated Purkinje cellsの高頻度の出現 (congenital anomalies) など一地域特異性を示唆する神経細胞病変が存在することを見出した。更に、a) の細胞病変の地域特異性は、多発地グアムのALS/PDに顕著で、痴呆を示さない若いグアム住民にも大脳皮質にはNFTが多数出現し¹⁹⁾、Alに対し強い感受性を持つことが解った。一方、我々が紀伊半島のALS14剖検例につき、その出身地をretrospectiveに調べたところNFTを有するものは、牟婁地方あるいはもう一つの多発地三重県熊原地区に極めて限局し、地質学的には古第三紀の牟婁層群上に分布していた²⁰⁾。また、b) の細胞病変の特異性についても、孤発性ALSにおいてspinal cord深部白質に同様なectopic neuronsが高頻度に存在することが指摘されており、先天的なneuronal migrationの異常がALS中樞神経系に推定

されてる²¹⁾。我々の牟婁地方から移住後発症したALS患者の調査²⁰⁾ では、多発地環境における最小曝露期間は、4、5年で、その後17~58年を経て発症しているものがあつた。即ち、幼少時期以前に既に多発地環境要因に暴露されている可能性が充分推定される。一方、牟婁地方からの移住者の第二世代には、グアムからカリフォルニアへのGuam emigrantsの第二世代²²⁾ と同様に、ALSの発症を未だ認めていない。それ故、遺伝的浸透率は低く、遺伝形式としてはmultifactorial inheritanceと考えられ、その素因として多発地の環境要因に対する個体の中樞神経系における感受性あるいは脆弱性が推定される。また、環境要因としては、幼少期以前 (胎生期を含め) の極めて早期に関与する可能性が推定される。

藤田ら (1977) ²³⁾ は、大島住民を対照とし古座川の七川地区住民とのCa代謝の比較研究を行ったが、山間の古座川住民の骨皮質は薄く、腰痛の頻度が有意に高かった。大島住民は、主に漁業に従事しており、魚介類から豊富にCaを摂取していると考えられる。事実大島住民からは、ALS患者の発症を未だ見ない。一方、蘇鉄 (Cycad) の実は山間部の古座川地区は寒冷の為、自生しないが、大島には多く自生し、住民にはその実で遊ぶ風習があると云われる²⁰⁾。それ故、古座川地区においては、蘇鉄の実に含まれる興奮性アミノ酸 (BMAA) の本症への関与⁴⁾ は否定的であつた。

最近家族性ALSの遺伝子異常、即ち、Cu/Zn superoxide dismutase geneのmutationが発見され²⁴⁾、ALS発症の要因と推定されているが、これらはALS全体の約1%を占めるに過ぎない。しかし、紀伊半島中部のALSでは、過酸化脂質を分解するglutathione peroxidaseにco-factorとして重要な働きをするセレンウム (Se) の相対的低下²⁵⁾ が指摘されており、また、CaやAlもfree radicalsの生成には促進的に関与する^{26, 27)} ことから、ALS発症機序を考える上で今後検討すべき重要な課題と思われる。

文献

- 1) 八瀬善郎：筋萎縮性側索硬化症—一般的傾向と西太平洋多発地における疫学像。神経進歩 33：741-751, 1989
- 2) 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
- 3) Shiraki H & Yase Y: Amyotrophic lateral sclerosis in Japan. Handbook of Clinical Neurology Vol.22. System disorders and Atrophies, Part II. Chapter 16, Vinken PJ & Bruyn GW (eds), North-Holland Publishing Company, Amsterdam 1975, pp353-419
- 4) Spencer PS, Nunn PB, et al : Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin. Science 237: 517-522, 1987
- 5) 木村 潔：紀伊半島における筋萎縮性側索硬化症の疫学的、遺伝学的ならびに地理医学的研究。ビタミン 28：1-9, 1963
- 6) 八瀬善郎：筋萎縮性側索硬化症。代謝 17：703-712, 1980
- 7) Gajdusek DC & Salazar AM: Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonian syndromes in high incidence among the Auyu and Jakai people of West New Guinea. Neurology 32: 107-126, 1982
- 8) 上林雄史郎、松本宣光、八瀬善郎：紀伊半島における運動ニューロン疾患の疫学的研究—過去10年間の死亡統計に見られる地域特性及び年次変化について—。臨床神経 15：443-449, 1975
- 9) Kobayashi J: A chemical study of the average quality and characteristics of river waters of Japan. Ber Ohara Inst fur Landwirtschaft Biol, Bd. XI, Heft 3, pp313-358, 1960
- 10) 三浦謹之助：筋萎縮性側索硬化症に就いて。神経誌 1：1-15, 1901
- 11) 三浦謹之助：筋萎縮性側索硬化症にて所謂延髄球麻痺の症状を呈するもの。神経誌 10：366-369, 1911
- 12) 八瀬善郎：紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症。神経内科 2：17-24, 1975
- 13) 木村 潔、八瀬善郎、他：筋萎縮性側索硬化症の研究(1)紀伊半島における地理医学的、疫学的及び遺伝学的研究(その1)。精神神経誌 65：31-38, 1963
- 14) 八瀬善郎：紀伊半島における筋萎縮性側索硬化症の疫学的研究。神経進歩 17：30-33, 1973
- 15) 木村 潔：『筋萎縮性側索硬化症(牟婁病又は蹇え病)(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)又はアミトロ研究の思い出』京都大学陸上競技部蒼穹会、木村 潔先生傘寿記念特集号、蒼穹 26：12-17, 1980
- 16) Edgar AH, Brody JA, et al : Amyotrophic lateral sclerosis mortality among native-born and migrant residents of California and Washington. Neurology 23: 48-51, 1973
- 17) 勝木馬之助、荒木淑郎：Motor Neuron Diseaseの疫学的研究と臨床診断上の問題点。精神神経誌 64：85, 1962
- 18) Shiraki H & Yase Y: Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia in the Kii Peninsula: comparison with the same disorders in Guam and with Alzheimer's disease. Handbook of Clinical Neurology, Vinken PJ, Bruyn GW, et al (eds), Vol.15(59): Disease of the Motor System(Vianneyde Jong, JMB, ed), Elsevier Science Publishers BV, 1991, pp273-300
- 19) Anderson FH, Richardson EPJr, et al: Neurofibrillary degeneration on Guam: Frequency in Chamorros and non-Chamorros with no known neurological disease. Brain 102: 65, 1977
- 20) 吉田宗平、紀平為子、他：紀伊半島筋萎縮性側索硬化症(ALS)の最近の疫学像—Migration studyを中心として。神経内科 41：369-376, 1994

- 21) Kozlowski MA, Williams C, et al : Heterotopic neurons in spinal cord of patients with ALS. *Neurology* 39: 644, 1989
- 22) Torres JBS, Iriarte LLG, et al : Amyotrophic lateral sclerosis among Guamanians in California. *California Medicine* 86: 385, 1957
- 23) Fujita T, Okamoto Y, et al : Calcium metabolism in aging inhabitants of mountain versus seacoast communities in the Kii Peninsula. *J Amer Geriat Soc* 25: 254-258, 1977
- 24) Rosen DR, Siddique T, et al : Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362: 59-62, 1993
- 25) 真野行生、高柳哲也、他：筋萎縮性側索硬化症と水銀濃度。臨床神経 30：1275-1277, 1990
- 26) Braughler JM, Duncan LA, et al : Calcium enhances in vitro free radical-induced damage to brain synaptosomes, mitochondria, and cultured spinal cord neurons. *J Neurochem* 45: 1288-1293, 1985
- 27) Kong S, Liochev S, et al : Aluminum (III) facilitates the oxidation of NADH by the superoxide ion. *Free Rad Biol Med* 13: 79-81, 1992