

Title	西ニューギニア地域における神経変性疾患の実態に関する縦断的研究
Author(s)	奥宮, 清人; 和田, 泰三; 藤澤, 道子; 石根, 昌幸; 坂本, 龍太; 平田, 温; Eva Garcia Del Saz; 瀬口, 春道; Paulina Watofa; Indrajaya Manuaba; Andreas L. Rantetampang; 小久保, 康昌; 葛原, 茂樹; 稲村, 哲也; 松林, 公蔵
Citation	ヒマラヤ学誌 : Himalayan Study Monographs (2014), 15: 169-174
Issue Date	2014-03-28
URL	https://doi.org/10.14989/HSM.15.169
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

西ニューギニア地域における神経変性疾患の 実態に関する縦断的研究

奥宮清人^{1),2)}、和田泰三²⁾、藤澤道子²⁾、石根昌幸³⁾、坂本龍太⁴⁾、
平田温⁵⁾、Eva Garcia Del Saz⁶⁾、瀬口春道⁷⁾、Paulina Watofa⁸⁾、
Indrajaya Manuaba⁸⁾、Andreas L. Rantetampang⁹⁾、小久保康昌¹⁰⁾、
葛原茂樹¹¹⁾、稲村哲也¹²⁾、松林公蔵²⁾

- 1) 総合地球環境学研究所
- 2) 京都大学東南アジア研究所
- 3) やすぎクリニック
- 4) 京都大学白眉プロジェクト
- 5) 北秋田市民病院神経内科
- 6) 高知大学国際地域連携センター
- 7) 神戸女子大学・健康福祉学部
- 8) チェンデラワシ大学 医学部
- 9) チェンデラワシ大学 公衆衛生学科
- 10) 三重大学大学院地域イノベーション学研究科
- 11) 鈴鹿医療科学大学 保健衛生学部医療福祉学科
- 12) 放送大学

キーワード：西ニューギニア、神経変性疾患、筋委縮性側索硬化症、パーキンソン症候群

1. 背景

1962年より1980年にかけて、Gajdusekらにより、7000人の人口を擁する地域に、97人の筋委縮性側索硬化症(ALS)と19人のパーキンソン症候群が見いだされた^{1,2)}。一方、多発地域のひとつであったグアムや紀伊では、1980年代に神経変性疾患の急激な減少が報告された³⁻⁹⁾。西ニューギニアにおいても、Spencerらにより、ALSの消失の可能性が報告された。1987年に、7000人の人口を擁するIa河流域での調査にて、2例のALSと3例のパーキンソン症候群が報告されたが、1990年には、ALSは発見されず、3例のパーキンソン症候群のみ見られたためである¹⁰⁾。しかし、Gajdusek以降の調査は、このSpencerのみであり、現状は明らかでない。土壌や飲料水中のカルシウムやマグネシウムの欠乏や、そてつの実の神経毒などが病因に関与しているという仮説があるが、現在のところまだ確証はない^{1,2,14-19)}。また、グア

ムや紀伊では、環境の変化により、ALSが極度に減少し、PDCや認知症が相対的に増えていると報告されているが、社会経済的な変化がまさに起きつつある西ニューギニアではまだ調査が始まったばかりで詳細は明らかでない²⁰⁻²¹⁾。

2. 目的

以下の2つを明らかにすることを目的とした。

(1) 多発地域およびその周辺部での神経変性疾患および、他の神経疾患の横断的、縦断的調査の続行により、疾病の病型、頻度とその変化の推移を追跡する。

(2) 同一患者および家族内の患者において、継時的にALS、パーキンソン症候群、認知症の合併の詳細について明らかにする。生活習慣病や老化と、変性疾患の病態や予後との関連を調べる。

3. 方法

地域住民の検診により、神経変性疾患の種類、病型と頻度の把握を行った。イリアンジャヤ中央高地南岸において、各村の在住民を possible-definite ALS²²⁾、パーキンソニズム²³⁾、PDC、認知症の有無を診断し、その頻度を現地医療スタッフと協力して、熟練した神経内科医、フィールド医学者を継続派遣し、新たな当該患者を診断、登録するとともに、前年度患者を追跡調査することにより、疾患の性質、疾病学的分類を確立した。神経変性疾患患者の家族についても詳細に診察をおこない、家族内発症の有無を明らかにした。現地の人口統計²⁴⁾をもとに、点粗有病率を計算した。

4. 結果

2001年より2012年までに我々は現地研究者と協力し、西ニューギニアの60症例の神経変性疾患を調査し、病型を分類した。1) 運動ニューロン疾患28例、そのうち下位運動ニューロン疾患：1例、Possible ALS（上位運動ニューロン徴候が優位）：10例（認知症はいずれもなし、家族歴ありは2例）、Probable-definite ALS：17例（認知症ありは3例、家族歴ありは6例）であった。2) パーキンソニズムと possible-definite ALS の合併例：13例、そのうち認知症の合併は5例、家族歴の合併は2例であった。5) パーキンソン症候群：16例、そのうち認知症の合併は1例、家族歴の合併は6例であった。6) その他、PMR (Poliomyeloradiculitis) 2例、DRD (Dopa responsive dystonia) 1例であった。以上より、西ニューギニア地域の神経変性疾患は、現在も多発していることが判明した。ALSとパーキンソニズムの症状が同一患者で重複しており、認知症の合併と家族内発症も認められた点は、紀伊やグアムのALS/PDCと酷似しており、この3地域の疾患は同一疾患である可能性が非常に高まった。

Probable-definite ALS の点粗有病率を、2007年のパデ、2010年のIa河、Edera河、Dumut河流域の村で調べると、少なくとも73-133/10万人と高率であり、パーキンソニズムと possible-definite ALS の合併例でも同様に、53-98/10万人と高率であった。

5. 考察

これまでの成果により、西ニューギニア地域では、筋委縮性側索硬化症 (ALS) は、1975年のGajdusekらの報告時の410-650/10万人 (Ia河、Edera河、Dumut河流域の村) に比べて減少はしているものの、現在においても、少なくとも、世界の地域の有病率 (6人/10万人)²⁵⁻³⁰⁾ と比較して明らかに多発していた。特記すべきは、パーキンソニズムと possible-definite ALS の合併例も多かったことである。

グアムや紀伊では従来、ALSとともに、PDCが多発し、ALSとパーキンソニズムと認知症の一個体での合併と、家族メンバーにおいても種々の組み合わせによる合併が見られた³¹⁻³⁴⁾。しかし、グアムや紀伊では近年、ALSが減少しパーキンソニズムや認知症が優位になっているが、まだALSが多発している西ニューギニア地域における、神経変性疾患 (ALS, パーキンソニズム, 認知症, その他の疾患) の実態を調査し、その環境要因と遺伝的要因との関与をさぐるものが今後必要である。最近の我々の研究成果において、ALSとパーキンソニズムの症状が同一患者で重複しており、認知症の合併と家族内発症も少なからず認められた。これにより、紀伊やグアムのALS/PDCと酷似していることが判明し、この3地域の疾患は同一疾患である可能性が非常に高まった。紀伊のALS/PDCでは、病理研究により、グアムの症例との類似が報告された³²⁻³⁴⁾。一方、紀伊やグアムの遺伝学的な要因の関与はまだ一部の症例に限られているのみである³⁵⁻³⁸⁾。今後、現地のチェンデラワシ大学の神経内科医、人類学、公衆衛生学者と協力しながら、西ニューギニアの患者について、遺伝学的要因と環境要因との関連を今後も調査していく必要がある。ALS、パーキンソン病、認知症は、超高齢社会をむかえている本邦でも増加が予想され、きわめて重要な疾患であるが、その病態は依然として不明である。西ニューギニア地域においては、この3大神経変性疾患である、ALS、パーキンソン病、認知症の症候が同一患者および、家族内で発症するというきわめて特異的な疾患である。グアムや紀伊でも依然、病因の解明にはいたっておらず、まだ多発している西ニューギニアの調査により、これらの変性疾患の病態解明への糸口がつかめる可能性がある。最近

はこの地域でも、糖尿病や高血圧などの生活習慣病とともに脳血管疾患も増加している可能性があり、高齢化や生活習慣病とALSやパーキンソニズムの病型の関係についても調査していく必要がある。

6. 結論

西ニューギニア地域では、筋委縮性側索硬化症(ALS)は、1980年台のGajdusekらの報告に比べて減少はしているものの、現在においても、少なくとも世界標準と比較して明らかに多発していた。また、パーキンソニズムとALSの合併例が多かった。今後も引き続き調査の続行が必要であるとともに、従来いわれた多発地域以外の地域もあわせて比較調査することにより、環境要因と生態学的な病因の追求、現地の保健、医療機関への報告や診断の感化、さらに遺伝子・病理学的検査を協力して行なうための連携体制の確保につとめることにより、病因に向けた新たな展望が開ける可能性が示唆された。

7. 今後の展望

- (1) 現地医療、保健関係者と、調査結果をふまえた情報交換を密に行い、協体制の確保につとめながら、神経変性疾患の治療やケアを進める必要がある。同時に、遺伝子検査や病理学的調査の協体制を整える。
- (2) 神経変性疾患と、種々の感染症、高血圧、貧血、糖尿病、呼吸器疾患、その他の慢性疾患の有無についてもチェックし、神経変性疾患と生活変化や生活習慣病との関連を調べる。
- (3) 以下の方法で老化に関する総合的機能評価を実施し、老化と神経変性疾患との関連を調べる。
 - ①血圧ほか形質人類学的測定
 - ②神経行動機能検査、認知機能検査
 - ③採血による諸種血液生化学的検査、経皮的酸素分圧測定
 - ④主観的QOLに関する評価
- (4) ライフスタイルに関する要因分析：同居、仕事や運動習慣、居住環境、食事習慣を調べ、神経変性疾患との関連を分析する。

参考文献

- 1) Gajdusek DC, Salazar AM. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonian syndromes in high incidence among the Auyu and Jakai people of West New Guinea. *Neurology* 1982;32:107-26.
- 2) Gajdusek DC. Foci of amyotrophic lateral sclerosis in high incidence in isolated populations of East Asia and the Western Pacific. In: Lewis P Rowland, ed. *Human Amyotrophic Lateral Sclerosis*. New York: Raven Press 1982:363-93.
- 3) Kurland LT, Mulder DW. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. 1. Preliminary report on geographic distribution and special reference to the Mariana Islands, including clinical and pathologic observations. *Neurology* 1954;4:438-48.
- 4) Hirano A, Kurland LT, Krooth RS, et al. Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. I. Clinical features. *Brain* 1961;84:642-61.
- 5) Hirano A, Malamud N, Kurland LT. Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. II. Pathological features. *Brain* 1961;84:662-79.
- 6) Kimura K, Yase Y, Higashi Y, et al. Epidemiological and geomedical studies on ALS and allied diseases in Kii peninsula (Japan): preliminary report. *Proc Jpn Acad* 1961;37:417-20.
- 7) Shiraki H, Yase Y. Amyotrophic lateral sclerosis in Japan. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of clinical neurology Vol. 22, System disorders and atrophies, Part II*. Amsterdam: Elsevier Science 1975:353-419.
- 8) Garruto RM, Yanagihara R, Gajdusek DC. Disappearance of high incidence ALS and PDC on Guam. *Neurology* 1985;35:193-8.
- 9) Yoshida S.[Environmental factors in western Pacific foci of ALS and a possible pathogenetic role of aluminum (Al) in motor neuron degeneration] (in Japanese with English abstract). *Rinsho Shinkeigaku [Clin Neurol]* 1991;31:1310-2.
- 10) Spencer P, Palmer VS, Ludolph AC. On the

- decline and etiology of high-incidence motor system disease in West Papua (Southwest New Guinea). *Mov Disord* 2005;20(Suppl 12):S119-126.
- 11) Plato CC, Garruto RM, Galasko D, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Guam: changing incidence rates during the past 60 years. *Am J Epidemiol* 2003;157:149-57.
 - 12) Galasko D, Salmon D, Gamst A, et al. Prevalence of dementia in Chamorros on Guam: relationship to age, gender, education, and APOE. *Neurology* 2007;68:1772-81.
 - 13) Plato CC, Galasko D, Garruto RM, et al. ALS and PDC of Guam: forty-year follow-up. *Neurology* 2002;58:765-73.
 - 14) Banack SA, Cox PA. Biomagnification of cycad neurotoxins in flying foxes: implications for ALS-PDC in Guam. *Neurology* 2003;61:387-9.
 - 15) Yase Y. The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 1972;2(7772):292-6.
 - 16) Garruto RM, Yanagihara R. Contributions of isolated Pacific populations to understanding neurodegenerative diseases. *Folia Neuropathol* 2009;47(2):149-70.
 - 17) Spencer PS, Nunn PB, Hugon J, et al. Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science* 1987;237(4814):517-22.
 - 18) Spencer PS, Ohta M, Palmer VS. Cycad use and motor neuron disease in Kii peninsula of Japan. *Lancet* 1987;2(8573):1462-3.
 - 19) Cox PA, Sacks OW. Cycad neurotoxins, consumption of flying foxes, and ALS-PDC disease in Guam. *Neurology* 2002;58(6):956-9.
 - 20) Wada T, Matsubayashi K, Okumiya K, et al. Health status and subjective economic satisfaction in West Papua. *Lancet* 2002;360:951.
 - 21) Okumiya K, Fujisawa M, Ishine M, et al. [Fieldwork survey of neurodegenerative diseases in West New-Guinea in 2001-02 and 2006-07] (in Japanese). *Rinsho Shinkeigaku [Clin Neurol]* 2007;47:977-8.
 - 22) Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical Limits of ALS" Workshop Contributors. *J Neurol Sci* 1994;124:96-107.
 - 23) Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-42.
 - 24) Kantor Statistics Distrik Edera. Laporan Kependudukan, Kabupaten Mappi Distrik Edera 2006 (December).
 - 25) Armon C. Amyotrophic lateral sclerosis. In: Neuroepidemiology from principles to practice. USA: Oxford University Press 2004:162-87.
 - 26) McGuire V, Longstreth WT Jr, Koepsell TD, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in three counties in western Washington state. *Neurology* 1996 ;47:571-3.
 - 27) Sorenson EJ, Stalker AP, Kurland LT, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1925 to 1998. *Neurology* 2002; 23:280-2.
 - 28) O'Toole O, Traynor BJ, Brennan P, et al. Epidemiology and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in Ireland between 1995 and 2004. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:30-2.
 - 29) Chiò A, Mora G, Calvo A, et al. Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population-based study. *Neurology* 2009;72:725-31.
 - 30) Factor-Litvak P, Al-Chalabi A, Ascherio A, et al. Current pathways for epidemiological research in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013;14(Suppl 1):33-43.
 - 31) Rodgers-Johnson P, Garruto RM, Yanigahara R, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam: a 30-year evaluation of clinical and neurological trends. *Neurology* 1986;36:7-13.
 - 32) Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, et al. Familial

- amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan: clinical and neuropathological study and tau analysis. *Ann Neurol* 2001;49:501-11.
- 33) Kuzuhara S, Kokubo Y. Atypical parkinsonism of Japan: amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan (Muro disease): an update. *Mov Disord* 2005;20(Suppl 12):S108-13.
- 34) Kuzuhara S, Kokubo Y. Amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia complex in the Kii peninsula of Japan (Muro disease): a review on recent research and new concept. In: Michael J. Strong, ed. Amyotrophic lateral sclerosis and the frontotemporal dementias. Oxford: Oxford University Press 2012:39-54.
- 35) Tomiyama H, Kokubo Y, Sasaki R, et al. Mutation analyses in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan. *Mov Disord* 2008;23(16):2344-8.
- 36) Hermosura MC, Nayakanti H, Dorovkov MV, et al. A TRPM7 variant shows altered sensitivity to magnesium that may contribute to the pathogenesis of two Guamanian neurodegenerative disorders. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102(32):11510-5.
- 37) Hara K, Kokubo Y, Ishiura H, et al. TRPM7 is not associated with amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex in the Kii peninsula of Japan. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B(1):310-3.
- 38) Ishiura H, Takahashi Y, Mitsui J, et al. C9ORF72 Repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii peninsula of Japan. *Arch Neurol* 2012;69(9):1154-8.

Summary

Longitudinal Study for Neuro-degenerative Diseases in Papua, Indonesia

Kiyohito Okumiya^{1),2)}, Taizo Wada²⁾, Michiko Fujisawa²⁾, Masayuki Ishine³⁾, Ryota Sakamoto⁴⁾, Yutaka Hirata⁵⁾, Eva Garcia Del Saz⁶⁾, Harimichi Seguchi⁷⁾, Paulina Watofa⁸⁾, Indrajaya Manuaba⁸⁾, Andreas L. Rantetampang⁹⁾, Yasumasa Kokubo¹⁰⁾, Shigeki Kuzuhara¹¹⁾, Tetsuya Inamura¹²⁾, Kozo Matsubayashi²⁾

- 1) Research Institute for Humanity and Nature, Kyoto, Japan
- 2) Center for Southeast Asian Studies, Kyoto University, Kyoto, Japan
- 3) Yasugi Clinic, Shimane, Japan
- 4) Hakubi Project, Kyoto University, Kyoto, Japan
- 5) Kitaakita Municipal Hospital, Akita, Japan
- 6) Center for Regional & International Collaboration, Kochi University, Kochi, Japan
- 7) Kobe Women's University, Hyogo, Japan
- 8) Faculty of Medicine, Cenderawasih University, Papua, Indonesia
- 9) Faculty of Public Health, Cenderawasih University, Papua, Indonesia
- 10) Graduate School of Regional Innovation Studies, Mie University, Mie, Japan
- 11) Faculty of Health Science, Suzuka University of Medical Science, Mie, Japan
- 12) Open University of Japan

We diagnosed 64 cases of neurological diseases, in the survey during 2001 to 2012, consisting of 1) ALS; 17 cases of probable and definite ALS, 10 cases of possible ALS, including three cases with cognitive impairment (CI), 2) 13 cases of ALS and/or parkinsonism including five cases with CI, 3) 19 cases of parkinsonism including one case with CI, 4) 2 cases of poliomyelorradiculitis, 5) one case of Dopa responsive dystonia. Crude point prevalence rate of pure ALS was estimated at least 73-133/100,000 people and that of overlap of ALS and parkinsonism was at least 53-98/100,000 by the survey in Bade in 2007 and in the villages along Edera and Dumut rivers in 2010. Though lower than the prevalence previously reported, the recent prevalence of ALS in this region of Papua is still higher than the global average.