

パーキンソン病と農薬ばく露に関するアンケート調査

尾崎 勇^{1) 2)}, 神成一哉^{1) 2)}, 馬場正之^{2) 3)}

- 1) 青森県立保健大学 健康科学部 理学療法学科
- 2) 一部事務組合むつ総合病院
- 3) 青森県立中央病院神経内科

要旨

【目的】パーキンソン病患者において、発病の危険因子と考えられている農薬ばく露について調査すること。
【方法】2013年7月から11月の間にA県S地方のM総合病院の神経内科外来に通院している患者に農薬ばく露に関するアンケート調査を実施した。調査票回収後にパーキンソン病(PD群)とパーキンソン病以外の神経疾患(Non-PD群)の2群に分類して解析を行った。【結果】PD群56名(男性14名,女性42名,平均年齢74.1±9.9歳(平均±標準偏差)),Non-PD群81名(男性29名,女性52名,平均年齢64.1±16.8歳)であった。農薬ばく露スコア(最高点が8点)の平均値はPD群3.2±2.6で,Non-PD群1.9±2.2で,2群間で平均値も分布の型も統計学的に有意に異なっていた。PD群では農業従事者の比率が高く,農薬ばく露の頻度が高かった。【結論】A県S地方ではパーキンソン病患者に占める農業従事者の比率,農薬ばく露の頻度ともに高かったことから,農薬ばく露がパーキンソン病発病の危険因子の1つであることが確認された。

キーワード: パーキンソン病, 農薬, 殺虫剤, 除草剤

はじめに

パーキンソン病は, 振戦, 無動, 固縮や姿勢反射障害を特徴とする運動異常症であり, 一般に中高年に発病し寛解することなく徐々に病状が進行する神経変性疾患である。少数例の家族性パーキンソン病では幾つかの原因遺伝子が特定されている一方, 大多数を占める特発性あるいは孤発性パーキンソン病は, 遺伝的素因と様々な環境因子に基づく多因子疾患と考えられている。環境因子の中でも麻薬の合成過程に発生する1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)による急性発症のパーキンソン病症例が報告¹⁾されてから, 神経毒性を有する殺虫剤などの化学物質がパーキンソン病を誘発する原因候補の1つとして注目されるようになった²⁾。2013年PezzoliとCeredaは³⁾, 2011年12月までに刊行された殺虫剤や有機溶剤のばく露とパーキンソン病発生に関する104論文についてメタ解析を行った結果, どの種類の殺虫剤, 除草剤, 有機溶剤もパーキンソン病発病リスクを高めると報告している。本邦においては, 農薬の慢性中毒の1つとして種々の精神神経疾患が起こりうることはたびたび指摘されてきた⁴⁾が, 著者らの知る限りパーキンソン病患者あるいは種々の神経変性疾患患者における農薬ばく露の頻度に関する疫学調査の報告は見当たらない。そこで, 本研究ではA県S地方のM総合病院の神経内科外来に通院しているパーキンソン病患者と他の神経疾患患者に農薬ばく露に関するアンケート調査を行った。

る疫学調査の報告は見当たらない。そこで, 本研究ではA県S地方のM総合病院の神経内科外来に通院しているパーキンソン病患者と他の神経疾患患者に農薬ばく露に関するアンケート調査を行った。

対象および方法

A県S地方のM総合病院の神経内科外来に通院している神経疾患患者を対象に農薬ばく露に関するアンケート調査を行った。著者らが作成したアンケート調査票の内容を図1に示す。農薬ばく露の可能性について, 8点を最高点として, 20歳前と20歳以後に分けて調査項目を配置した。アンケート調査は, M総合病院の研究倫理委員会の承認を得て, 2013年7月から11月までの間に実施した。神経内科外来に通院している再来患者さんにアンケート調査票を配布し無記名で記載してもらい, 外来看護師あるいは医師がアンケート調査票に患者IDを付した。なお自筆が困難な場合には, 外来看護師がアンケートについて説明して患者さんの同意を得た上で聞き取りを行い記載した。調査票回収後に個々のIDに基づいて, 性別, 年齢, カルテの臨床診断を調べて集計した後, パーキンソン病とパーキンソン病以外の神経疾患の2群に分類して解析を行った。パーキンソン

農薬に関するアンケート調査へのお願い

これは農薬に暴露した経験があるかどうかを調査するものです。農薬がパーキンソン病やその他の神経疾患の発症に影響しているかを調べるために行います。コンピュータで集計を行い、公表するときには個人が特定できないように配慮いたしますので、ありのままを教えてください。

なおアンケートにお答えいただき提出いただいた時点で、この調査に同意して下さったこととします。もしアンケートにお答えいただけなくても、あなたが不利益を被ることはありません。

当てはまる□にチェックして下さい

若い頃(～20才)

住んでいた場所 0 住宅街
 1 周囲に畑/田んぼがあった

実家の仕事 0 農業ではない
 1 農業(稲作, リンゴ・野菜など畑)

農薬の散布 0 全くやったことがない
 1 手伝ったことがある
 2 よく手伝っていた

20才以後

住んでいた場所 0 住宅街
 1 周囲に畑/田んぼがある

農業 0 やっていない
 1 農業している(稲作, リンゴ・野菜など)

農薬の散布 0 全くやったことがない
 1 少し散布したことがある
 2 自分で散布したり, 良く手伝っている

図1 アンケート調査票

病患者に関しては厚生労働省の難病申請の有無を調べた。新患者ならびに頼診となった入院患者さんにはアンケート調査票を配布しなかった。またパーキンソン病と農薬ばく露関連の地域対照として都市部のデータを取得するために、著者の一人が同じアンケート調査票を用いて、A県A市民病院において患者さんの同意を得た上で問診を行い記入した。性、年齢、難病申請の有無もM総合病院の場合と同様に調べて、参考資料とした。

統計学的解析にはIBM SPSS Statistics (version 21, IBM社製)を用いて、パーキンソン病群(以下、

PD群)とパーキンソン病以外の神経疾患群(以下、Non-PD群)を独立した2群と見立て、Mann-Whitney U検定とKolmogorov-Smirnov検定を行い、2群の母集団の間で分布に相違があるか否かを調べた。PD群においては農業従事の有無と農薬ばく露スコアの多寡が関与しているか否かについても検討した。

結果

1. M総合病院神経内科外来患者の調査結果について

アンケート調査票の回収率は 100%で、PD 群 56 名、Non-PD 群 81 名から回収できた。PD 群 56 名の内訳は男性 14 名、女性 42 名で、平均年齢は 74.1±9.9 歳 (mean±standard deviation(SD); age range, 48-94 歳)であり、33 名は厚生労働省の難病認定を受けていた。Non-PD 群 81 名の内訳は、男性 29 名、女性 52 名で、平均年齢は 64.1±16.8 歳 (mean±SD; age range, 18-90 歳)であった。その診断の内訳は、多い順に脊髄小脳変性症 11 名 (遺伝性小脳変性症の SCA6 が 8 名、SCA2 が 1 名、孤発例は 2 名)、脳血管障害 8 名、本態性振戦 7 名、重症筋無力症 5 名、多発性硬化症 4 名、ミエロパチー 4 名、多系統萎縮症 3 名、顔面けいれん 3 名、筋強直性ジストロフィー 2 名、慢性炎症性脱髄性多発神経炎 2 名、てんかん 2 名、筋萎縮性側索硬化症 2 名、その他 28 名であった。28 名の中には Fisher 症候群など種々の末梢神経障害患者が 7 名、進行性核上性麻痺 1 名、皮質基底核症候群 1 名、発作性運動誘発性舞踏アテトーシス (paroxysmal kinesigenic choreoathetosis, PKC) 1 名、認知症 1 名が含まれていた。

PD 群と Non-PD 群の農薬ばく露スコアの分布を図 2 に示す。PD 群のばく露スコアの平均値は、3.2±2.6(mean±SD, n=56)で、総得点(8点)の60%以上に相当するばく露スコア≥5は56例中16例(28.6%)であった。一方 Non-PD 群のばく露スコアの平均値

は、1.9±2.2(mean±SD, n=81)、ばく露スコア≥5の対象者は81例中10例(12.3%)であった。Mann-Whitney U検定では、Z値=-3.121, p=0.02(両側検定)と2群のサンプルの点の配置(順序関係)に偏りがあるという結果であった。Kolmogorov-Smirnov検定でもZ値=1.442, p=0.031(両側検定)で、PD群とNon-PD群の2群は分布の形が異なることが示された。

農薬ばく露と職業の関連については、PD群では20歳以降農業に従事していた人は56人中24人(42.9%, 男性4人, 女性20人)にのぼり、そのうち16人(うち)がばく露スコア≥5を示した。一方、Non-PD群では20歳以降農業に従事していた人は81人中19人(23.5%)で、ばく露スコア≥5を呈したのは8例であった。

2. A 市民病院神経内科外来患者の調査結果について

2013年7月から11月までの間、A市民病院神経内科外来ではパーキンソン病(PD)患者27名から農薬ばく露に関する問診を聴取できた。その内訳は男性11名、女性16名で、平均年齢は73.2±9.0歳(mean±SD; age range, 54-85)であり、16名は厚生労働省の難病認定を受けていた。A市民病院のPD患者の農薬ばく露スコアの分布を図3に示す。ばく露スコアの平均値は、2.2±2.4 (mean±SD, n=27)で

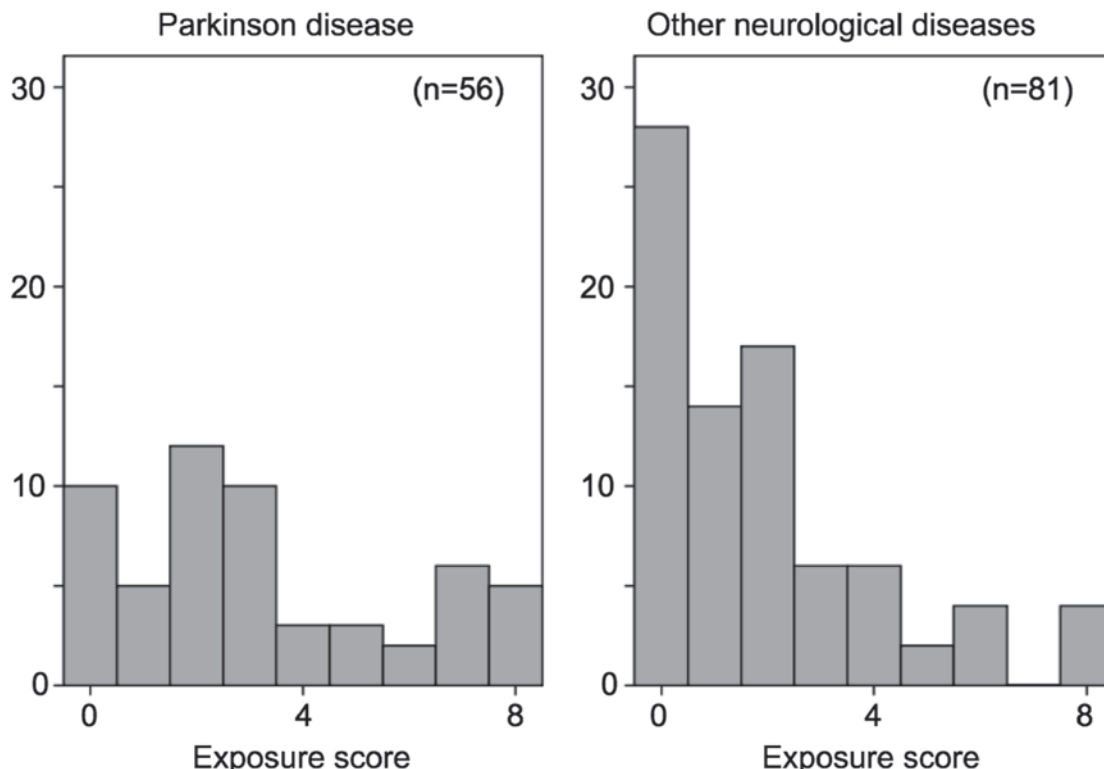


図2 M総合病院における神経疾患患者の農薬スコア度数分布

左コラムはパーキンソン病患者(PD群)、右コラムはパーキンソン病以外の神経疾患患者(Non-PD群)の農薬スコアの度数分布を示している。スコア≥5を示したのはPD群では56例中16例(28.6%)、Non-PD群では81例中10例(12.3%)であった。

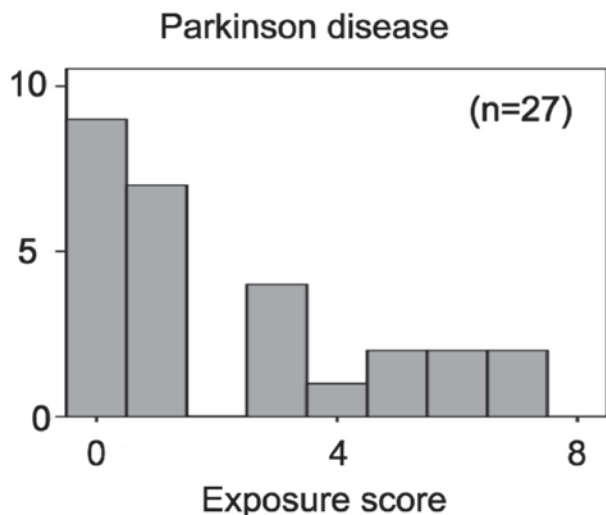


図3 A市民病院におけるパーキンソン病患者の農薬スコア度数分布

27例中6例(22.2%)がスコア ≥ 5 であることに注意。

ばく露スコア ≥ 5 の対象者は27例中6例(22.2%)であった。農薬ばく露と職業の関連については、20歳以降農業に従事していた人は27人中6人(22.2%,男性4人,女性2人)で、そのうち男性1人を除く5人がばく露スコア ≥ 5 を示した。スコア5に達しなかったこの男性は20歳までは都市部に住んでいて、農業とは縁がなかった。一方、20歳以降農業に従事していないがばく露スコア=5だったのは女性で、家が農業で農薬散布を手伝った経験を持っていた。

考察

A県S地方のM総合病院神経内科外来に通院している患者を対象に農薬ばく露に関するアンケート調査を行った結果、PD群では農業従事者の比率が高かったほか、PD群とNon-PD群ではばく露スコア分布の形が異なり、PD群ではばく露スコアが高いことが明らかになった。これは最近のメタ解析の結果³⁾に合致する結果であった。本研究では過去30-40年あるいはそれ以上に農薬ばく露のリスクがあったか否か、あった場合どの程度のリスクかに関する調査票であったので、農薬の種類や商品名に関する特定はあえてしなかった。PezzoliとCereda³⁾がまとめた結果によると、パーキンソン病のリスクは殺虫剤、除草剤、有機溶剤の種類によらず、いずれを使用しても高まるという。特に、パラコートやマネブでは危険率がおよそ2倍になる³⁾と言われており、2009年マネブは欧州では使用禁止薬剤に指定された。またマネブやロテノン(マウスなどのパーキンソン病動物モデル作成に使用されている⁵⁾)。M総合病院神経内科外来のPD群56人では成人以後の農業従事者が4割を占め、その2/3では5以上のばく露スコア高値で農薬散布の経験と関連がみられた。地域対照

として選んだA市民病院神経内科外来のPD患者27例の検討では、農業従事の割合は6人(22.2%)だったものの、そのうち5人がばく露スコア高値(≥ 5)を示した。殺虫剤や除草剤の吸収経路としては吸入あるいは経皮的の2種類が考えられるものの、いずれが主体であるかに関しては、これまでの文献的な検討からは明らかにされていない。

従来パーキンソン病の運動異常症は黒質のドーパミンニューロンの脱失が原因と考えられてきた。しかし、近年は嗅覚低下、自律神経症状、気分障害、睡眠異常、感覚障害、認知障害などの非運動症状の合併が多数報告されており、病理学的にもドーパミン系ニューロン以外に、ノルアドレナリン系ニューロン、セロトニン系ニューロン、アセチルコリン系ニューロンなど多系統障害が証明されている⁶⁾。とくに病原因子が鼻孔と消化管から侵入してその凝集体が嗅球から辺縁脳に達する、あるいは迷走神経を通じて脳幹に達するdual-hit hypothesisが提唱されている⁷⁾。このような病理学的な所見からは殺虫剤や除草剤の体内への侵入経路として吸入が考えられるが、農薬ばく露と嗅覚低下の出現率との関連については未だ明らかにされてはならず、今後の研究が待たれる。殺虫剤の殆ど全ては神経系に作用するが、ネオニコチノイド系などの特定の殺虫剤は病害虫だけではなくミツバチの神経系に作用し、帰巣本能が障害され死に至ることが知られ、EUではその使用が制限されている⁸⁾。散布する側の人間は農薬を微量でも吸入しないように、また経皮吸収しないように万全の処置をとることが将来のパーキンソン病発病のリスクを低減化するために必要だろう。

結論

M総合病院神経内科外来に通院している神経疾患患者を対象に農薬ばく露に関するアンケート調査を行った結果、パーキンソン病患者群ではその他の神経疾患患者群と比較して農薬ばく露スコア分布形が異なっていた。パーキンソン病患者群では成人以後の農業従事者がその他の神経疾患患者群よりも2.3倍多く、農薬ばく露スコアが有意に高かった。

謝辞

アンケートの実施に当たり、ご協力を賜りましたM総合病院内科外来部長相馬 悌先生(現 国民健康保険黒石病院院長)と内科外来看護師の皆様へ深謝致します。

文献

- 1) Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, et al: Chronic parkinsonism in humans due to a product of

- meperidine-analog synthesis. *Science*, 219(4587), 979–80, 1983
- 2) Tanner CM, Kamel F, Ross GW, et al: Rotenone, Paraquat, and Parkinson's disease. *Environmental Health Perspectives*, 119(6), 866-72, 2011
 - 3) Pezzoli G, Cereda E: Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology*, 80(22), 2035-41, 2013
 - 4) 松島松翠:農薬による人体の慢性障害:次世代への影響も含めて. 日本農村医学会雑誌, 52(6), 909-19, 2004
 - 5) Pan-Montojo F, Schwarz M, Winkler C, et al: Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. *Scientific Reports*, 2, Article number:898, 2012. doi:10.1038/srep00898.
 - 6) Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, et al: Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, 318(1), 121-34, 2004
 - 7) Hawkes CH, Del Tredici K, et al: Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 33(6), 599-614, 2007
 - 8) 農薬による蜜蜂の危害を防止するための我が国の取組(2015.9月改訂)。農林水産省のホームページから。
http://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_mitubati/pdf/qa270909.pdf (アクセス日2015年12月1日)

Questionnaire survey on exposure to agricultural chemicals and risk of Parkinson disease

Isamu Ozaki¹⁾²⁾, Kazuya Kannari¹⁾²⁾, Masayuki Baba²⁾³⁾

- 1) Department of Physical Therapy, Faculty of Health Sciences, Aomori University of Health and Welfare
- 2) Department of Medicine, Mutsu General Hospital
- 3) Department of Neurology, Aomori Prefectural Hospital

Abstract

【Purpose】 We conducted a questionnaire survey on exposure to agricultural chemicals and risk of Parkinson disease.

【Methods】 A short form of agricultural chemicals exposure questionnaire was developed. The questionnaire was administered to all patients who visited the outpatient clinic of Neurology, M General Hospital in the S district of A prefecture, between July 1 and November 30, 2013. The collected questionnaires were divided into two groups based on the clinical diagnosis of the patients; Parkinson disease (PD) group and other neurological diseases (Non-PD) group.

【Results】 PD group consisted of 56 patients (14 males, 42 females; mean age: 74.1±9.9 years (mean±standard deviation)). Non-PD group included 81 patients (29 males, 52 females; mean age: 64.1±16.8 years). The mean value of agricultural chemicals exposure score (the maximum score is 8) for PD group was 3.2±2.6 and that for Non-PD group, 1.9±2.2; The mean value and a pattern of distribution for agricultural chemicals exposure score differed between the two groups. In PD group, the ratio of the farmer was high compared to Non-PD group and thereby, the incidence of agricultural chemicals exposure also was high.

【Conclusions】 We found that, in the S district of A prefecture, the ratio of the farmer and the incidence of agricultural chemicals exposure are high in patients with PD and confirmed that agricultural chemicals exposure is one of the risk factors for PD.

Key word: Parkinson disease, Pesticide, Herbicide, Agricultural chemicals