

要約

1. パーキンソン病では、喫煙と発症に逆相関関係を示す報告が多いが、パーキンソン病では喫煙にて認知症発症が多く、禁煙すべきである。
2. 以前はアルツハイマー病に対しても喫煙が抑制的に働くという報告がなされていたが、近年の疫学調査で喫煙はアルツハイマー病発症の危険因子であることが示された。

キーワード：喫煙、パーキンソン病、アルツハイマー病、ロツテルダム研究

1. 喫煙と神経変性疾患

喫煙は、肺がんや慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患、冠動脈疾患、悪性新生物などの危険因子の筆頭に挙げられる。一方、喫煙と神経疾患の係わりは、脳卒中に対しては、循環器疾患と同様に、重大な危険因子とみなされているが、パーキンソン病やアルツハイマー病の発症には喫煙がむしろ抑制的に働くという見方が受け入れられてきた。以前、神経内科医のなかには、パーキンソン病やアルツハイマー病になりたくないのに喫煙するという者までいた。本稿では、喫煙と代表的な神経変性疾患であるパーキンソン病とアルツハイマー病について述べる。

2. パーキンソン病について

(1) パーキンソン病とは

パーキンソン病は、中年以降の発症が多く、振戦・筋固縮・無動・姿勢保持障害・歩行障害などを主な症候とし、徐々に進行する原因不明の神経変性疾患のなかで最も頻度の多い疾患である（有病率は、人口10万人あたり100～150人）。その病態として、脳幹部にある黒質のメラニンを含有しドパミンを産生する神経細胞が変性・脱落をきたし、この神経細胞が線維連絡をもつ線条体においてドパミンが欠乏することにより神経機能に障害をきたすことがわかっている。

(2) 喫煙とパーキンソン病

喫煙とパーキンソン病の関係に注目した最初の報告は、1966年、KahnとHammondによるもので、喫煙者ではパーキンソン病の死亡率が低いことが指摘されている¹⁾²⁾。

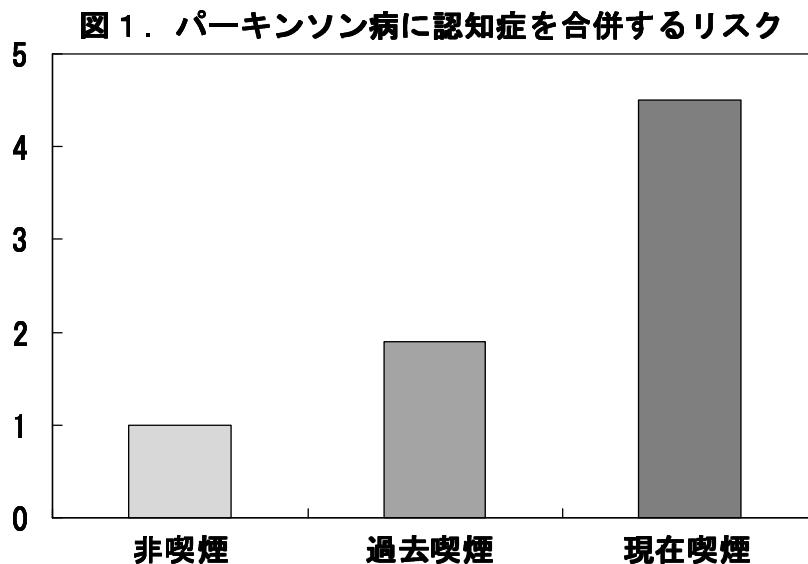
その後、パーキンソン病患者では喫煙率が低い、喫煙を始める年齢が遅い、喫煙をするパーキンソン病患者は喫煙本数が少ない、喫煙期間が短いなどの傾向が報告され、喫煙率

とパーキンソン病の発症率の間には負の相関関係が存在すると報告されている³⁾⁻⁶⁾。その後いくつかの疫学調査結果でも、同様の報告がなされ、喫煙にはパーキンソン病の予防効果が存在するという見方が受け容れられてきた⁷⁾。本邦でも同様の検討が行われ、諸外国と同じ結果が示されている。

(3) 病前性格や認知症の合併

パーキンソン病の発症危険因子としては、喫煙との逆相関のほかに病前性格との関連が挙げられ、本病患者には、小心・内向的・責任感が強いこと・完全癖・予定尊重的傾向が指摘されている。この病前性格が喫煙率を下げる要因となる可能性も考えられている。

認知症のないパーキンソン病患者 180 例を平均 3.6 年間追跡した調査では、認知症を合併する相対危険度は、喫煙者は非喫煙者の 2 倍、現在の喫煙者は 4.5 倍、過去の喫煙者は 1.9 倍で、喫煙はパーキンソン病に認知症を合併する危険因子と考えるべきである⁸⁾⁹⁾。



長田 乾：喫煙と神経疾患：脳神経 56(3)：205-223, 2004

(4) 機序

喫煙がパーキンソン病の発症に抑制的に作用する薬理的機序としては、タバコに含まれるニコチンの薬理作用が第一に挙げられる。ニコチンには、黒質神経細胞のニコチン性アセチルコリン受容体を刺激して、神経終末からドパミンの放出を促進する作用があり、また、カテコールアミン代謝の律速酵素であるチロシン水酸化酵素の遊離を促進する。さらに、パーキンソン病患者の剖検脳では、ニコチン性アセチルコリン受容体が減少していることが知られている。したがって、ニコチンが、ニコチン性アセチルコリン受容体を介してドパミン代謝に影響を与える可能性が考えられる¹⁰⁾。

5) 神経保護作用?

喫煙とパーキンソン病の発症が逆相関する傾向から、喫煙には神経保護作用があると結論する論文も多く見受けられる¹¹⁾。これに対して、Riggs は、喫煙者は非喫煙者よりも早くから死亡率が上昇することから、パーキンソン病の発症年齢に両群で差がなければ、喫煙者では非喫煙者に比べて、パーキンソン病の発症が少ないという結果に導かれると説明し、喫煙に神経保護作用が存在するためではないと結論した¹⁰⁾。

3. アルツハイマー病について

(1) アルツハイマー病とは

アルツハイマー病は、認知症をきたす神経変性疾患としては、最も多く、現在では、認知症全体の約 50%がアルツハイマー病と考えられている。本病では大脳皮質に神経原線維変化と老人斑がみられ、老人斑にはアミロイドが沈着している。またアルツハイマー病では、マイネルト基底核に変性がおこる。ここにはアセチルコリンを神経伝達物質とするニューロンが多く存在することが知られており、コリンエステラーゼ阻害薬による認知機能改善の理論的根拠となっている。

(2) 喫煙が抑制的?

喫煙がアルツハイマー病の危険因子か否かについては、これまで議論があった。疫学調査、家族例と孤発例の比較などから、喫煙を含むニコチンの摂取がニコチン性アセチルコリン受容体よりドパミン神経系に作用し、アルツハイマー型認知症の発症を減少させるという説がよく知られていた¹¹⁾¹²⁾。

(3) ロッテルダム研究

ロッテルダム研究は、1990 年から約 8000 人を対象に行われている大規模前向きコホート研究である。1998 年に Lancet に発表された論文では、アルツハイマー病の危険因子の一つである「アポリポ蛋白 E 4」遺伝子の $\epsilon 4$ 対立遺伝子 (APOE $\epsilon 4$) の有無を検査し追跡調査を行っている。55 歳以上の認知症のない 6870 人を平均 2.1 年追跡した結果、146 例の認知症が発症し、そのうち 105 例がアルツハイマー病であった。発症の相対危険度は過去喫煙群、喫煙群それぞれでは、全認知症発症では APOE $\epsilon 4$ 欠損者群で 1.9、3.2、APOE $\epsilon 4$ 有群で 1.0、1.4、アルツハイマー病発症では APOE $\epsilon 4$ 欠損群では 2.4、4.6、有り群では 0.9、0.6 であった。つまり、APOE4 欠損群では喫煙によって全認知症もアルツハイマー病も増えるのに、APOE $\epsilon 4$ 有り群では喫煙しても発症は増えず抑制された¹³⁾。

2007 年の Rotterdam 研究の報告では、55 歳以上 (平均年齢 69.5 歳) の男女 6868 人を対象に、平均 7.1 年間に渡って調査を行った。調査対象者の 22.6%は喫煙の習慣があり、41.6%は過去に喫煙習慣があった。7 年後の調査では、対象者の 10.3%が認知症と診断さ

れ、そのうちの4分の3がアルツハイマー病であった。調査開始時に喫煙習慣があった人は、非喫煙者に比べ喫煙者は認知症1.47倍、アルツハイマー病1.56倍の発症であった。同様にAPOEε4遺伝子欠損群で増加していた。血管性認知症の増加はなく、また過去喫煙者はアルツハイマー病や血管性認知症との関連がなかった¹⁴⁾。

(4) メタ解析

2007年に発表された19の疫学研究のメタ分析では、喫煙によりアルツハイマー病の発症のリスクが1.79倍に有意に上昇するという結果が得られている。また同報告では、受動喫煙についても、本症の発症リスクが上昇する旨の調査結果も得られている¹⁵⁾。

米国の高齢者を対象とした追跡調査や、アルツハイマー病患者を対象とした聞き取り調査結果などに基づいた研究でも、喫煙によりアルツハイマー病の危険度が高まるとのレポートがある¹⁶⁾⁻¹⁹⁾。

(5) 機序

喫煙によりアルツハイマー病の発症が増加するメカニズムとして、喫煙により酸化ストレスが加わり、フリーラジカルが増加し、炎症過程が促進されることや、喫煙によりニコチン性アセチルコリン受容体の感受性が低下する可能性などの理由が考えられる。

4. おわりに

パーキンソン病に関しては、喫煙量と発症率の間に逆相関が存在することが多く報告されているが、それを否定する報告も散見され、まだ結論は得られていない。しかし喫煙がパーキンソン病の発症を抑制するという可能性があっても、喫煙による発がん等の他疾患の危険性は桁違いに大きく、むしろ喫煙はパーキンソン病に認知症を合併する危険因子であるため、喫煙する利点はない。今後、ニコチンやニコチン性アセチルコリン受容体の機能解明を通して、パーキンソン病の病態や治療薬開発に役立てる基礎的研究が重要であろう。

アルツハイマー病では、過去には喫煙が発症に抑制的に働くとする報告もあったが、近年の大規模疫学調査の結果から喫煙は危険因子であることがわかった。認知症予防のためには、禁煙が必要である。

参考文献

- 1) Kahn HA: The dorn study of smoking and mortality among U.S. veterans: Report of eight and one-half years of observation. Epidemiological approaches to the study of cancer and other chronic diseases. National Cancer Institute Monograph 19, 1996, pp1-125.

- 2) Hammond EC: Smoking in relation to the death rates of one million men and women. In Epidemiological study of cancer and other chronic diseases, National Cancer Institute Monograph 19, 1996, pp127-204.
- 3) Baron JA: Cigarette smoking and Parkinson' s disease. *Neurology* 36:1490-1496, 1986.
- 4) Baron JA, Greenberg ER: Parkinson' s disease and smoking. *Arch Neurol* 44:1110-1111, 1987.
- 5) Godwin-Austen RB, Lee PN, Marmot MG, et al: Smoking and Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45:577-581, 1982.
- 6) Hellenbrand W, Seidler A, Robra BP, et al: Smoking and Parkinson' s disease: a case-control study in Germany. *Int J Epidemiol* 26:328-339, 1997.
- 7) Hernan MA, Zhang SM, Rueda-deCastro AM, et al: Cigarette smoking and the incidence of Parkinson' s disease in two prospective studies. *Ann Neurol* 50:780-786, 2001.
- 8) Levy G, Tang MX, Cote LJ, et al: Do risk factors for Alzheimer' s disease predict dementia in Parkinson' s disease? An exploratory study. *Mov Disord* 17:250-257, 2002.
- 9) 長田 乾: 喫煙と神経疾患: 脳神経 56(3):205-223, 2004.
- 10) Riggs JE: Cigarette smoking and Parkinson disease: the illusion of a neuroprotective effect. *Clin Neuropharmacol* 15:88-99, 1992.
- 11) Fratiglioni L, Wang HX: Smoking and Parkinson' s and Alzheimer' s disease: review of the epidemiological studies. *Behav Brain Res* 113:117-120, 2000.
- 12) Lee PN : Smoking and Alzheimer' s disease : a review of the epidemiological evidence. *Neuroepidemiology* 13:131-144, 1994.
- 13) Ott A, Slooter JC, Hofman A, et al: Smoking and risk of dementia and Alzheimer' s disease in a population-based cohort study: the Rotterdam study. *Lancet* 351:1840-1843, 1998.
- 14) Reitz C, den Heijer T, van Duijn C, et al: Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease: The Rotterdam Study. *Neurology* 69:998-1005, 2007.
- 15) Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, et al: Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 166:367-78, 2007.
- 16) French LR, Schuman LM, Mortimer JA, et al: A case-control study of dementia of the Alzheimer type. *Am J Epidemiol* 121:414-421, 1985.
- 17) Heyman A, Wilkinson WE, Stafford JA, et al: Alzheimer' s disease: a study of epidemiological aspects. *Ann Neurol* 15:335-341, 1984.
- 18) Joya1 JL, Pardo CA, Londono JL: Risk factors in clinically diagnosed Alzheimer' s disease: a case-control study in Colombia (South America). *Neurobiol Aging* 11:296, 1990.
- 19) Shalat SL, Seltzer B, Pidcock C, et al: Risk factors for Alzheimer' s disease: a case-control study. *Neurology* 37:1630-1633, 1987.