



コーヒーと健康

お話のポイント

～コーヒーとパーキンソン病～

- パーキンソン病は、アルツハイマー病に次ぎ多い神経変性疾患で、神経伝達物質ドパミンの不足から運動障害などが起こる。
- カフェインの入ったコーヒーの摂取で、パーキンソン病の発症リスクが低減することが報告されている。
- パーキンソン病の患者では血清カフェイン濃度が低いという新発見があり、早期診断への応用が期待されている。



順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科教授

1985年順天堂大学医学部卒業，同大学院修了。医学博士。2006年から現職。専門はパーキンソン病，神経疾患全般。近著として，「順天堂大学が教えるパーキンソン病の自宅療法」(主婦の友社)がある。

服部 Nobutaka Hattori 信孝氏

身近な飲み物として多くの方に愛されているコーヒー。第一線で活躍される研究者の先生方に語っていただく本シリーズでは、これまで生活習慣病や肥満、胃の健康、水分補給、カフェイン、仮眠、覚醒と睡眠、緑茶と抹茶の可能性、肝臓の健康といった話題をお送りしてきました。今回は、パーキンソン病や神経疾患研究がご専門の服部先生にコーヒーとパーキンソン病についてお話を伺いました。

インタビューアー：ネスレ日本株式会社 ウエルネスコミュニケーション室 室長 福島洋一

— パーキンソン病とは —

パーキンソン病は、アルツハイマー病に次ぎ多い神経変性疾患で、日本での有病率は10万人あたり150人程度と推定されています。現在の日本でのパーキンソン病患者数は20万人程度と推計されており¹⁾、決して珍しい疾患ではありません。加齢はパーキンソン病の重要なリスク因子で、日本での有病率は65歳以上の場合100人あたり1人、80歳以上の場合100人あたり3人と高まります。高齢化に伴い今後患者数のさらなる増加が予想され、2030年には世界でパーキンソン病の患者は3000万人に達すると言われています。

パーキンソン病は中脳の黒質のドパミン神経細胞が減少することにより発症します。ドパミンは、身体をスムーズに動かす指令を脳から伝達する神経伝達物質です。ドパミンは、黒質の神経細胞から線条体の神経細胞に到達して指令を伝達します(図1)。しかし、この黒質のドパミン神経細胞が老化や酸化ストレスなどで壊れる

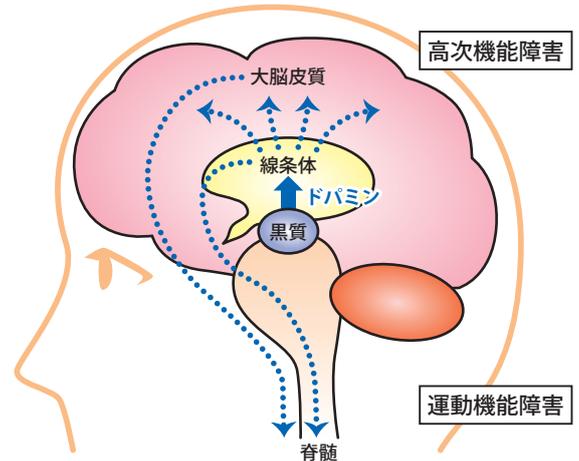


図1. パーキンソン病とは

中脳の黒質のドパミン神経細胞が減少し、線条体のドパミンが不足することにより様々な症状が現れる(矢印は指令の流れを示す)。

ことにより、線条体でのドパミンが不足することが、パーキンソン病の運動症状が現れる主な理由と考えられています。

パーキンソン病の主な症状は^{しんせん}振戦、筋強剛、運動緩慢の運動症状です^{1,2)}。振戦は、手足のふるえのことで、パー

☉☉☉ コーヒーと健康 ☉☉☉

キンソン病では静止時に現れ、患者の7~8割にみられます。筋強剛は、従来は筋固縮と呼ばれ、筋肉が硬くなる症状で、パーキンソン病の初期からほとんどの患者にみられます。パーキンソン病の運動緩慢でよく知られている症状は、歩き出しの一步が踏み出せないすくみ足で、歩行開始や方向転換の時などにみられます。すくみ足は発症からある程度経ってから現れますが、すべての患者にみられるわけではありません。パーキンソン病ではこれらの運動症状に左右差がみられるのが特徴で、ふるえが右側から始まった場合、右側の筋肉が硬くなり、右側の動作が緩慢となります。その他、姿勢保持障害は進行期に現れる症状で、身体のバランスを保つことが難しいので転びやすくなります。

また、パーキンソン病は睡眠障害、精神・認知・行動障害、嗅覚障害(嗅覚低下)、自律神経障害(便秘、起立性低血圧、頻尿)など多彩な非運動症状も現れることがあります^{1,2)}。アルツハイマー病では、運動機能はあまり低下しませんが高次脳機能障害を呈します。一方、パーキンソン病では運動機能障害があり、かつ、ある程度経過すると認知症も併発する場合があります、日常生活への影響や介護者への負担が大きいと考えられます。

現在のパーキンソン病の診断は運動症状に基づき行われます。検査法などが近年進歩するなかで、2015年に国際パーキンソン病・運動障害学会により提唱された新たな診断基準³⁾は重要な情報となります。日本ではかなり高額な検査も保険の適用になるため、運動症状からパーキンソン病が疑われる場合には、主に他の疾患を除外するため血液検査や画像検査を行い総合的に判断します。保険の事情が違う海外では、運動症状とドパミン補充療法に対する反応で診断基準を満たせるという意見もあるようです。しかし、より正確で早期に診断するため通常の採血から判定できるマーカーの発見が求められています。

パーキンソン病は脳内のドパミンが減少することにより起こるため、レボドパ製剤(イーシードパール[®]など)を使ったドパミン補充療法が治療の中心となります。ドパミンは服用しても血液脳関門を通過できないため、血液脳関門を通過できるドパミンの元となるレボドパ製剤を服用します。また、ドパミン受容体の働きを活性化させるドパミン受容体作動薬もよく使われます。パーキ

ンソン病は難病に指定されていますが、近年治療が進み、早期発見と早期治療をすることで予後が良いことがわかってきています。しかし、なかには整形外科、精神科、普通の内科に受診して診断が遅れる場合もあり、正しい診断と適切な治療を受けるため神経内科医による診察が重要となります。

— パーキンソン病のリスク因子 —

パーキンソン病の発症の原因は未だわかっていませんが、遺伝因子と環境因子が相互に作用して発症すると考えられています^{1,4,5)}。多くのパーキンソン病のリスク遺伝子が報告されていますが、なかでも α -シヌクレイン遺伝子はパーキンソン病発症に密接に関与することが知られています。また、今までの疫学研究からパーキンソン病発症との関連を示唆するいくつかの環境因子が報告されています。Martinoらのシステムティックレビューによると(表1)⁶⁾、パーキンソン病発症のリスク低下と関連する因子として、コーヒー、紅茶、また抗酸化作用を有するカフェイン、ニコチン(喫煙)、ビタミンEなどが報告されています。一方、パーキンソン病発症のリスク上昇と関連する因子として、パーキンソン病の家族歴、頭部外傷の既往、農薬への曝露又は農業従事などが報告されています。便秘や気分障害は、パーキンソン病が発症する(運動症状が現れる)前の症状(前駆症状)である可能性が考えられます。

表1. パーキンソン病のリスク因子⁶⁾

リスク低下と関連する因子	リスク上昇と関連する因子
コーヒー	パーキンソン病の家族歴
紅茶	頭部外傷の既往
カフェイン	農薬
喫煙	農薬
ビタミンE	便秘
	気分障害

— コーヒーとパーキンソン病に関する研究 —

パーキンソン病とコーヒーに関する疫学研究は割と古くからあります。ハワイ在住の日系米国人を対象にした大規模前向きコホート研究では、コーヒー摂取とパーキンソン病発症のリスク低下との関連性が長期間評価され⁷⁾、その後複数の疫学研究で追試が行われています。

☪☪☪ コーヒーと健康 ☪☪☪

米国食事摂取基準2015年版の諮問委員会の報告書では⁸⁾、コーヒー摂取とパーキンソン病発症のリスク低下との関連は、中等度のレベルの科学的根拠をもって確認されていると記されています。この報告書は、コーヒー(カフェイン)がパーキンソン病発症を低下させるかどうかを評価した計3つの研究結果(システマティックレビューとメタ解析)⁹⁻¹¹⁾に基づいています。そのうちの一つである2014年のQiとLiのメタ解析によると⁹⁾、コーヒーを飲まない人に比べて飲む人ではパーキンソン病のリスクが有意に低下すること、コーヒー3杯/日程度で最もリスク低下がみられ(相対危険度0.71;95%信頼区間0.64~0.79)、コーヒー3杯/日以上でのリスク低下はほぼ同程度であると報告されています(図2)。また、コーヒー摂取とパーキンソン病のリスク低下との関連性は、喫煙を調整しても同様であり(3杯/日の相対危険度[95%信頼区間],0.72[0.65~0.81]),男性の方が女性よりやや強いことが認められています(3杯/日の相対危険度[95%信頼区間],男性0.68[0.59~0.78],女性0.76[0.63~0.93])。この報告には日本人を対象としたケースコントロール研究が1報掲載されています。これらの結果は、Costaらによるメタ解析¹⁰⁾の結果と一貫性のあるものでした。

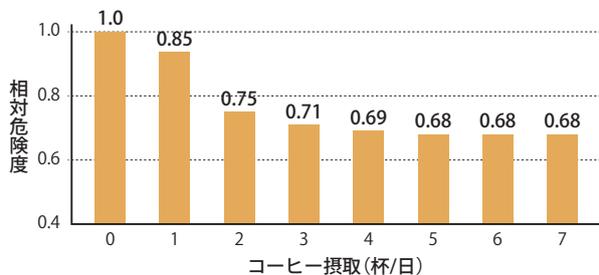


図2. コーヒー摂取とパーキンソン病のリスクとの関連⁹⁾

計13報の観察研究(計901,764名)を解析対象に、コーヒー非摂取に対するコーヒー摂取(1~7杯/日)の相対危険度を計算した。

なぜコーヒー摂取がパーキンソン病のリスク低下と関連するのかについてのメカニズムは、明らかになっていませんが、その一つとしてカフェインの関与が推測されています。多くの化学物質は血液脳関門を通過できませんが、カフェインは通過して脳へ入ります。カフェインは、アデノシンがアデノシンA2A受容体に結合するのをブロックすることにより覚醒作用を発揮すると考えられています。アデノシンA2A受容体は、線条体でドパミンD2受容体と併存しており、カフェインがアデノシン受容体をブロックするとドパミンD2受容体も刺激さ

れる可能性が考えられます。また、ドパミンは、神経伝達物質のうち、その代謝過程で活性酸素を生じやすいため、抗酸化物質としてのカフェインがドパミン神経細胞変性の保護作用を発揮する可能性も考えられます¹²⁾。

— 服部先生のグループの研究 —

最近の研究より、パーキンソン病が発症する10年以上くらい前から黒質のドパミン神経細胞の変性が進行し、便秘、睡眠障害、嗅覚低下などの前駆症状が現れると考えられるようになってきました。しかし、現在のパーキンソン病の診断は運動症状が現れる段階での主観的判定により行われるため、早期の段階での客観的な診断法の確立が必要です。私達の研究グループは、血液検査によるバイオマーカーを探索するうちに、パーキンソン病の患者で血中のカフェイン濃度が低下していることを見出しました。引続き私達は、パーキンソン病の患者のカフェイン代謝を調べ、カフェインがパーキンソン病の診断マーカーとして有用かどうか検討するための本研究¹³⁾を実施しました。

認知症のないパーキンソン病で通院中の患者108名(患者群)、及び患者と年齢を一致させた健康人31名(対照群)から血清を採取し、カフェインとその代謝産物11種の濃度を液体クロマトグラフィー質量分析で測定しました。なお、測定結果への影響を避けるため、採血前の運動を避け、一晩絶食(12~14時間)の条件下で採血を行い、また日常摂取している飲料中のカフェイン摂取量は、日本食品安全委員会のガイドラインを用いて換算しました。

その結果、血清カフェイン濃度(平均値±標準偏差)は、対照群79.1±91.5pmol/10μLに比べ、患者群23.5±22.4pmol/10μLで有意に低下していました(図3)。しかし、飲料中のカフェイン摂取量(平均値±標準偏差)は、対照群115.8±69.2mg/日、患者群107.5±67.3mg/日で群間に差は認められませんでした(図3)。また、ほぼ全てのカフェイン代謝産物濃度も対照群に比べ患者群で低下していました。患者群ではパーキンソン病の重症度に関連なく血清カフェイン濃度とカフェイン代謝産物濃度が低下していたことから、血清カフェイン濃度とカフェイン代謝産物濃度の組み合わせにより、かなり正確にパーキンソン病を診断できる可能性が示されました。

☉☉☉ コーヒーと健康 ☉☉☉

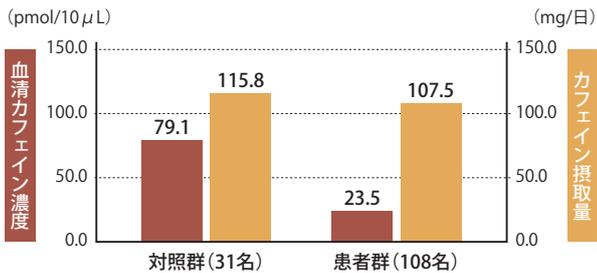


図3. 血清カフェイン濃度とカフェイン摂取量(対照群と患者群)¹³⁾
各群の左側のデータは血清カフェイン濃度の平均値 (pmol/10 μL), 右側のデータはカフェイン摂取量の平均値 (mg/日) を示す。血清カフェイン濃度は対照群に比べ患者群で有意に低かったが、カフェイン摂取量は群間に差はなかった。

さらに、患者のカフェイン分解に関与する遺伝子を解析したところ、患者群と対照群との差が認められませんでした。この結果から、パーキンソン病の患者ではカフェインの分解促進ではなく、カフェインの吸収低下により血中濃度が低下してカフェインの神経保護的な作用が発揮されにくい可能性が示唆されました。

通常の採血から得られる微量の血清がパーキンソン病の診断マーカーとして利用できれば、患者に負担が少なく、かつ、正確、簡便、迅速な診断が可能になります。また、従来の基準で判定が難しい早期パーキンソン病のより正確な診断が可能になります。さらに、パーキンソン病の患者では腸管からのカフェイン吸収障害が想定されるため、経皮など他の経路から適切な量のカフェインを投与することによりパーキンソン病の進行抑制や発症予防につながる可能性があります。今後カフェインを利用したパーキンソン病の新たな診断法や治療法の開発が期待されます。

— 服部先生のコーヒーとの出会い —

コーヒーを飲み始めたのは大学に入ってからで、当時はコーヒーにミルクや砂糖を入れて飲んでおり美味しいと思った記憶はあまりありません。結婚してからかもしれません、いつしかブラックで飲むようになりました。現在は、コーヒーメーカーで簡単にコーヒーを入れられるのでよく飲んでます。朝夕は家で飲みますし、職場でも診察前、会議の前後、デスクワークの時など、1日5～6杯飲んでます。コーヒーの香りや味わいが好きです。

— 管理栄養士・栄養士へのメッセージ —

私達は、普段の食事が糖尿病など生活習慣病だけではなく、パーキンソン病や脳の病気にも影響があるのでは

ないかと考え、現在データをとっているところです。様々な疾病の予防や治療において食事は非常に大切で、今後の栄養士さんの活躍が期待されていると思います。

インタビューを終えて



パーキンソン病は、循環器疾患や肝がん、2型糖尿病と並び、コーヒー(カフェイン)の摂取により発症リスクが低減する可能性が高い疾患として知られていました。

2017年に血中カフェイン濃度がパーキンソン病リスクと関係するという国内外で注目される報告が出されました。今回、同分野の第一人者であり研究を指揮した服部先生にインタビューを実現することができました。血液採取をすることが多い日本の医療事情に合わせ、疾患の早期発見のためのマーカー開発という研究を始め、今回の発見に至ったこと、また血中カフェインレベルの個人差はさらなる発見の糸口になる可能性があることなど、パーキンソン病の基本的な考え方から最新の研究展望まで幅広くお話を聞くことができました。

最先端の医療現場での活躍、そして今後のさらなる研究の展開に期待したいです。服部先生、エキサイティングで興味深いお話の数々、ありがとうございました。☉
<2018年6月16日順天堂大学(文京区)でインタビュー>

引用文献

- 1) 日本神経学会(監修). パーキンソン病診療ガイドライン. (2018) 医学書院.
- 2) 服部信孝. 順天堂大学が教えるパーキンソン病の自宅療法. (2014) 主婦の友社.
- 3) Postuma RB, et al.: Mov Disord 30, 1591-601 (2015)
- 4) Ascherio A & Schwarzschild MA.: Lancet Neurol 15, 1257-72 (2016)
- 5) Kalia LV & Lang AE.: Lancet 386, 896-912 (2015)
- 6) Martino R, et al.: Neurotoxicology 61, 132-41 (2017)
- 7) Ross GW, et al.: JAMA 283, 2674-9 (2000)
- 8) Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee.: Part D. Chapter 5. Department of Health and Human Services and Department of Agriculture. <https://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/PDFs/10-Part-D-Chapter-5.pdf> (2018年7月閲覧)
- 9) Qi H & Li S.: Geriatr Gerontol Int 14, 430-9 (2014)
- 10) Costa J, et al.: J Alzheimers Dis 20, S221-38 (2010)
- 11) Ishihara L & Brayne C.: Nutr Res Rev 18, 259-82 (2005)
- 12) Metro D, et al.: J Clin Transl Endocrinol 10, 22-7 (2017)
- 13) Fujimaki M, et al.: Neurology 90, e404-e11 (2018)

お問い合わせ先

ネスレ日本株式会社 ウェルネスコミュニケーション室
「コーヒーと健康」事務局
〒140-0002 東京都品川区東品川2-20天王洲郵船ビル
Tel: 03-5772-6894 10:00~17:00 (土・日・祝・年末年始除く)



ネスレの「コーヒーと健康」に関するページはこちら

<http://www.nestle.co.jp/nhw/coffee>

「コーヒーと健康」インタビュー記事アーカイブは ↓こちら↓
<http://www.nestle.co.jp/nhw/coffee/interview>