

表 2. 多項超幾何分布の場合、患者推計数、分散

$$\text{推計数 } \alpha = \frac{\sum i \cdot N_i}{N/n}$$

$$\text{分散 } s^2 = \frac{\sum i^2 \cdot N_i / N - (\sum i \cdot N_i / N)^2}{n-1} \cdot n^3 (1/N - 1/n)$$

n: 対象機関数

i: 患者数

N: 回収機関数

N_i: 患者数 i の回収機関数

表 3. 在宅人工呼吸療法、非侵襲人工換気療法 6 疾患病態の推計患者数

	HOT	NCPAP	NPPV 在宅	NPPV 入院	TPPV 在宅	TPPV 入院
95%下限	105000	5900	6300	1900	1900	4300
平均値	124000	12400	7900	3000	2500	5800
95%上限	143000	18900	9500	4100	3100	7300

文 献

- 1) 橋本修二、川村孝、大野良之、縣点モニタリング—研究計画—、厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成 8 年度研究業績 41 ~ 3,1997
- 2) Poyhonen M, Kytola S, Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. J Med Genet. 2000 Aug;37(8):632-6.
- 3) Friedman J M. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet. 1999 Mar 26;89(1):1-6.
- 4) 新村真人. Recklinghauzen 病、日本臨床:50:増刊:168-175,1992
- 5) 縣俊彦、西村理明、高木廣文、稲葉裕. レックリングハウゼン病と結節性硬化症の疫学研究の現状. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成 5 年度研究業績 5 ~ 12,1994
- 6) 縣俊彦、西村理明、門倉真人、新村真人、本田まり子、舟崎裕記、大塚藤男、中内洋一、吉田純、玉腰暁子、川村孝、大野良之、高木廣文、稲葉裕. 神経皮膚症候群全国疫学調

査・第 1 次調査—中間報告—. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成 6 年度研究業績 5 ~ 9,1995

- 7) 縣俊彦、西村理明、門倉真人、新村真人、本田まり子、舟崎裕記、大塚藤男、中内洋一、吉田純、玉腰暁子、川村孝、大野良之、高木廣文、稲葉裕. 神経皮膚症候群の家系内発症に関する研究. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成 7 年度研究業績 5 ~ 10,1996
- 8) 縣俊彦、西村理明、浅尾啓子、清水英佑、新村真人、大塚藤男、玉腰暁子、川村孝、大野良之、高木廣文、稲葉裕. 非回答集団を考慮した NF 1 の有病率推計. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成 8 年度研究業績 5 ~ 9,1997
- 9) 縣俊彦、西村理明、浅尾啓子、清水英佑、新村真人、大塚藤男、玉腰暁子、川村孝、大野良之、高木廣文、稲葉裕. NF 1 患者の QOL と臨床症状に関する基礎的研究. 厚生省特

- 定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成8年度研究業績10～14,1997
- 10) 縣俊彦、西村理明、浅尾啓子、新村真人、大塚藤男、高木廣文、稲葉裕、玉腰暁子、川村孝、大野良之、柳修平. linear logistic regression modelにおける smoothing 効果の検討. 第16回 S A S ユーザー会研究論文集 129-136、1997.
- 11) 縣俊彦. 神経線維腫症1(NF1)の遺伝形式・家族歴に関する研究. 医学と生物学.135:1:17-21,1997
- 12) 縣俊彦. NF1(神経線維腫症1、レックリングハウゼン病)患者の疫学特性とQOLに関する研究. 医学と生物学.135:3:93-97,1997
- 13) 新村真人: 神経皮膚症候群、からだの科学:190:210-211,1996
- 14) 川戸美由紀、橋本修二、川村孝、大野良之、縣俊彦、大塚藤男「神経線維腫症1の定点モニタリング 1997・1998 調査成績」厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成10年度研究業績 119～126,1999
- 15) 縣俊彦、清水英佑、大塚藤男、大野良之、橋本修二、高木廣文、稲葉裕 「NF1の定点モニタリング重複把握者の特性」厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成11年度研究業績 2000、5-9
- 16) 縣俊彦、清水英佑、橋本修二、柳修平、稲葉裕、高木廣文、大塚藤男「NF1モニタリング調査の解析」厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成11年度研究業績 149-57,2000
- 17) 縣俊彦、豊島裕子、清水英佑、高木廣文、早川東作、稲葉裕、柳修平、大塚藤男.NF1 定点モニタリング1994-2000. 厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成12年度研究業績 2001:213-7.
- 18) 縣俊彦、豊島裕子、清水英佑、高木廣文、早川東作、稲葉裕、柳修平、大塚藤男. NF1 定点モニタリングの継続性と問題点. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成12年度研究業績. 2001:5-7.
- 19) 巽浩一郎、岡田修、栗山喬之、他: 日本における慢性肺気腫の実態、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成9年度報告書 1998:23-28.
- 20) 巽浩一郎、岡田修、栗山喬之、他: 呼吸不全6疾患の全国疫学調査ー我が国における若年性肺気腫の検討ー、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成9年度報告書 1998:29-35.
- 21) 巽浩一郎、岡田修、栗山喬之、他: 呼吸不全6疾患の全国疫学調査ー我が国における肺好酸球性肉芽腫症の検討ー、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成9年度報告書 1998:36-41.
- 22) 橋本修二、巽浩一郎、栗山喬之、他: 呼吸不全6疾患の全国疫学調査ー調査の回収状況と推計患者数ー、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成8年度報告書 1997:36-41.
- 23) 縣俊彦、清水英佑、玉腰暁子、他: COPD 全国疫学調査進捗状況. 厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成11年度研究業績 68-71,2000
- 24) 縣俊彦、豊島裕子、清水英佑、他. COPD 全国疫学調査ー1次調査中間報告ー. 厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成12年度研究業績 2001:77-72.
- 25) 香取美知子、石原英樹、木村謙太郎、他: NIPPV 療法を導入した慢性呼吸不全症例、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成8年度報告書 1997:72-3.
- 26) 石原英樹、木村謙太郎、渡辺敏、他: 本邦在宅人工呼吸療法の現状と課題(第2報)ー1997年調査結果、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成9年度報告書 1998:93-5.
- 27) 石原英樹、木村謙太郎、長谷川克子、他: 当院における非侵襲換気療法の現状、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成11年度報告書 2000:84-7.

The studies of point monitoring of NF1, COPD and HMV and clinical studies of UDCA and BF in Japan.

Agata Toshihiko (Department of Public Health, Jikei University School of Medicine)

Our studies in these 3 years were as follows: The study of point monitoring of NF1 (neurofibromatosis 1), A nation-wide epidemiological survey of COPD (Chronic obstructive pulmonary disease), *A nation-wide epidemiological survey of HMV (Home Mechanical Ventilation)* and Clinical studies (including randomized controlled trials) of ursodeoxycholic acid (UDCA) and bezafibrate (BF) in Japan.

In order to grasp epidemiological trends of neurofibromatosis 1 (NF1) patients in 1994-2000 in Japan, We did point monitoring (PM) survey of NF1 of 1999 to 72 divisions in 2000. The items of survey were epidemiological information (sex, age, family history and so on) and clinical factors. The responded rate of PM of NF1 of 1999 was 65% (46/71, rejection of survey=1). We had 455 patients in PM in 1999. The patients were divided into the ones who were grasped in 1999 (357 patients) and the others were grasped in 1997 and 1999 (98 patients).

We did epidemiological survey of COPD and HMV. And We estimated the patients number of these syndrome. We made estimation that the patients with chronic pulmonary emphysema were 60-73 thousands, those with chronic bronchitis were 29-44 thousands and those with complex type were 9-16 thousands, those with HOT were 105-143 thousands, those with NCPAP were 6-19 thousands, those with NPPV at home were 6-10 thousands, those with NPPV in hospitals were 2-4 thousands, those with TPPV at home were 2-3 thousands and those with TPPV in hospitals were 4-7 thousands by hyper geometric distribution. Clinical studies of UDCA and BF is now carrying into practice.

Key words : point monitoring, NF1 (neurofibromatosis 1), nation-wide survey, COPD (Chronic obstructive pulmonary disease), HMV (Home Mechanical Ventilation).

総括研究報告

平成 13 年度総括研究報告

主任研究者 稲葉 裕

目 的

人口集団内における各種難病の頻度分布を把握し、その分布を規定している要因（発生関連／予防要因）を明らかにすることを通じて、難病患者の発生・進展・死亡を防止し、患者の保健医療福祉の各面、さらには人生および生活の質（QOL）の向上に資するための方策をあらゆる疫学的手法を駆使して確立すること、および難病の保健医療福祉対策の企画・立案・実施のために有用な行政科学的資料を提供し、難病対策の評価にも関わることである。この目的に添って、3年計画の3年目の成果を、設定したプロジェクト別に研究目標（課題）と、どこまで到達できたかをできる限り明確に記述する。

プロジェクト研究課題と研究方法

疫学研究では初年度に新しいプロジェクト研究4件と継続研究9件を企画したが2年目に少し変更し9件が年度始めのプロジェクトである。

①発生関連要因・予防要因の解明

日本疫学会若手研究者からの公募により選出された研究者が中心となって実施してきた。対象疾患としては潰瘍性大腸炎（UC）とクローン病（CD）、後縦靭帯骨化症（OPLL）、特発性肺線維症（IPF）で、特に後縦靭帯骨化症については本人の承諾を得て遺伝子多型の検討を実施する。

②医療受給者の臨床調査票による患者実態調査とその体系的利用

平成11年度に臨床班へ配布される受給者臨床調査個人票の有効利用を図るため、個人情報保護に配慮し、電子媒体への入力とその利用に関する基本的なルールを確立する。各臨床班と協力して入力された個人票について解析可能な疾患を分析する。全国同一の調査票入力システムをオンラインで実施するための研究も併合された。

③難病患者の保健医療福祉ニーズ把握

パーキンソン病、ベーチェット病、難治性炎症性腸疾患の患者団体会員を対象に実施した調査結果の解析と評価を行う。行政機関については平成8年度の「ケアシステム研究班」の調査票を参考に、全国の保健所保健婦を対象に実施した調査を

分析する。

④特定の難病の全国疫学調査

調査は郵送法で、二段階方式を採用してきている。今年度は昨年1月に一次調査を実施した家族性バセドウ病、下垂体機能低下症の二次調査と本年1月に急性高度難聴の一次調査を実施した。

⑤ 1997 年度医療受給者の全国調査資料の分析集計

これまでの4会の受給者を対象とした1984年からの経年的変化を検討したものを作成する。

⑥地域ベースのコホート研究の実施

対人保健サービスの評価を目的に難病患者個人の臨床情報、疫学・保健・福祉情報、福祉サービス利用状況等の調査を実施し、保健所をベースとした難病患者情報システムを構築する。問題点や改善点を検討し、情報システムの有効性、実現可能性を明らかにする。

⑦特定の難病の予後調査

腎疾患、天疱瘡、ベーチェット病の予後調査を参考に今後の予後調査のあり方を検討する。

⑧行政資料による難病の頻度調査

特定疾患名とICD-10コードとの対応を検討し、特定疾患患者数の推計のために目的外使用の許可を得て、特定疾患の死亡統計については、1995～99年の人口動態調査死亡票（磁気テープ）で、性別年齢階級別死亡率、性別都道府県別年齢標準化死亡比（SMR）を算出する。患者調査に基づく特定疾患患者数の推計、受療率については平成11年患者調査を用いる。

⑨定点モニタリング・システムの運用と新たな疾患についての検討

特発性大腿骨頭壊死症とNF1の定点モニタリング・システムの運用を通して本システムの有効性と限界を検討する。

研究結果と成果

各プロジェクトの結果と成果を下記に示す。

①対象疾患、主な要因の検討、文献検索、臨床各班との検討を経て、潰瘍性大腸炎（UC）とクローン病（CD）、後縦靭帯骨化症（OPLL）、特発性肺線維症（IPF）を対象に症例対照研究のデザインを検討した。要因は宿主要因、特に遺伝子と生活習慣要因

の交互作用と生活習慣要因特に食生活要因を中心に発生要因を検討した。遺伝子の研究は後縦靭帯骨化症のみ実施可能となった。

各疾患で症例・対照が収集され、解析結果、UCはビタミンC、マグネシウム、きのこ類、バター摂取等が低リスク、菓子類摂取等が高リスク、CDは乳・乳製品類、コーヒー、アルコール摂取等が低リスク、蛋白質、脂質、一価・多価不飽和脂肪酸摂取等が高リスクであった。炎症性腸疾患(UC,CD)の症例対照研究は例数も多く、これまでに実施されてきた結果の確認以外にいくつかの新しい発見もあり国際的評価に耐えうる学術研究となった。OPLLは身体が硬い、中年期以降の高BMI、糖尿病の既往、高塩分食、低蛋白食、睡眠不足が高リスクであった。OPLLは糖尿病の既往が疑われ遺伝子多型の解析が間に合わなかったが、これも国際的に評価される研究になると判断している。IPFは粉塵化学物質曝露、脂質、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、肉類摂取等が高リスク、果物摂取は低リスクであった。特発性肺線維症は例数は少ないもののいくつかの食品がリスクとして取り上げられてきており、興味深い。

② 2000年度からは各臨床班で入力されたデータを用いて、受給者の性・年齢分布などを明らかにする予定だったが、県ごとに調査票の形式の異なる疾患が多く、解析可能となったのは僅かな疾患であった。2001年度からの方式変更(各都道府県で人力を行うオンライン方式)に協力した。新しいシステムが動き出したことで、社会的にも大きな意義が生じるようになった。有効利用についての研究は次の課題となる。

医療受給申請および臨床調査個人票の体系的利用として、医療受給者の特性や動向を把握する調査は継続していくことが重要である。平成13年度から県で入力して厚労省に直接個人調査データが送られ、コンピュータによる審査が実施され始めている。このシステムの利点欠点を十分に評価して、改善していくことは必要不可欠である。事業として定着するまで、研究班として協力し、調査個人票の有効利用を検討する必要がある。

③患者のニーズ把握のために、患者団体にアプローチし、パーキンソン病、パーキンソン病および炎症性腸疾患の各団体と交渉した。調査は各患者団体と協力して実施、解析した。パーキンソン病では医療・保健・福祉サービスの利用に関して専門医による医療相談利用者が多く、現在それらのサービスを受けていない人も専門医により医療相談と難病検診を希望していた。サービスに関する情報源は友の会誌や主治医が多かった。パーキンソン病は保健医療福祉サービスを利用している

のは全体の62%で訪問相談やデイサービス、専門医医療相談、訪問看護の利用が多かった。行政機関は難病保健活動を実施しているのはいわゆる政令市型より都道府県保健所の方が多く、実施に関わる活動内容は情報収集の整理・活用の推進、教育・研修の推進であった。保健医療福祉ニーズの把握は患者団体、保健所の調査は終了したが、医療施設・福祉施設の調査が必要である。ニーズも時代とともに変化するものであり、数年毎の調査か、何らかの事業に組み込む必要があると考える。

④ 2001年1月から家族性バセドウ病の全国疫学調査を実施し、患者数は2,850人(2,100-3,600)と推計された。下垂体機能低下症は7,100人(6,300-7,900)であった。それぞれの二次調査からは臨床疫学像が報告された。2002年1月には急性高度難聴の全国調査が開始された。全国調査2次調査の実実施計画については担当者の所属する施設や主任研究者の所属する大学倫理審査委員会の審査を受け承認を得た。

⑤1984年、1988年、1992年、1997年の医療受給者全国悉皆調査を集計、報告書(特定疾患治療研究医療受給者調査からみた受給者の継続状況 リンケージデータを用いた集計)を作成した。

⑥1998年に開始した研究で、平成11年に30の保健所の協力が得られ、1,563人のコホート集団が設定された。難病患者個人の臨床情報、疫学・保健・福祉情報、福祉サービス利用状況等についてのベースライン調査を実施した。疾患別のQOL、公的サービス利用状況などの解析も実施した。地域ベースのコホート研究は当初から長期フォローアップを考えている。少なくとも今後5年の追跡結果は確認したい。

⑦これまでの結果を参考に個人情報の保護を考慮した予後調査の在り方を検討した。難病の疫学情報で極端に不足しているのが予後調査の研究である。個人や一施設の追跡結果では国際的には通用しない。疫学専門家の参加したプロジェクトの設定が望まれる。QOL班との協力も必要である。

⑧特定疾患の死亡統計は1995～99年の人口動態調査死亡票(磁気テープ)で、性別年齢階級別死亡率、性別都道府県別年齢標準化死亡比(SMR)を算出した。1999年患者調査から特定疾患別性別総患者数の推計と受療率を算出し、報告した。

⑨特発性大腿骨頭壊死症の定点モニタリングは1997年より開始しており、2000年11月までの報告症例数を分析した。本モニタリングは背景因子の分布等記述疫学特性の経年変化を調べるのに、極めて有効な手法と考えられた。NF1については把握患者は455名である。99年定点モニタリ

ング調査の結果を 94 年、97 年の結果とリンクさせて比較した。

定点モニタリングシステムはモニタリングに適した疾患を選択する必要がある。多施設共同研究の体制作りが重要となる。

結 論

- ①潰瘍性大腸炎、クローン病、後縦靭帯骨化症、特発性肺線維症について、症例対照研究を実施し生活習慣との関連をある程度解明可能とした。特定疾患の症例対照研究のプロセスを確立できた。
- ②特定疾患治療研究事業の臨床個人調査票の個人情報保護と活用方法について検討した。実際には臨床班に届いた調査票の形式が県によって異なる疾患が多く、数疾患のみの解析となった。行政の要望で、診断基準や重症度基準のスクリーニングを視野に入れて、疾患ごとの全国統一の調査票入力様式の策定に協力した。2001年 4 月からシステムが動き始めた。
- ③炎症性腸疾患、ベーチェット病およびパーキンソン病の患者会の協力を得て、患者側のニーズを明らかにした。また全国保健所への質問紙調査により、保健所側の実情とニーズを可能な範囲で把握した。今後の難病研究に生かされる成果が得られたと判断している。
- ④3年間に10臨床班と共同で、27疾患の全国疫学調査を実施し、推計患者数と臨床疫学像を明らかにした。
- ⑤ 40 万人のデータを解析し、別冊として、1. 基本解析 2. 受療動向 3. 経年変化の 3 冊を発行した。
- ⑥ 30 保健所管内で、受給者約 1500 人の追跡調査を続けている。予後、QOL の研究に貴重な資料である。
- ⑦ IgA 腎症患者の予後調査で登録時点の腎機能低下の程度が累積腎透析導入率に影響していることが明確になった。天疱瘡、ベーチェット病の住民票による追跡を実施した。今後の多施設共同の予後調査方法について、対象者、観察開始時の設定、予後情報の内容、追跡期間、個人情報保護等の問題点を整理し検討を行った。多数の疾患を明らかにすることを考えていたが、3疾患のみに留まった。
- ⑧行政資料の再利用で、年度内に印刷ができたことは高く評価できるが、これを利用した解析までは踏み込めなかった。
- ⑨特発性大腿骨頭壊死症と NF1 の 2 疾患のみの実施であった。目的によって方法も異なり、他の

疾患への応用は今後の問題である。

それぞれのプロジェクトがわが国の難病対策の基礎的資料研究として有意義なものとする。

研究発表

< 論文発表 >

- ・ Miura K, Nakagawa H, Morikawa Y, Sasayama S, Matsumori A, Hasegawa K, Ohno Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide survey. *Heart* 2002;87:126-130.
- ・ Wakai K, Nakai S, Matsumoto S, Kawamura T, et al. Risk factors for IgA nephropathy: A case-control study with incident cases in Japan. *Nephron* . 90: 16-23.2002
- ・ 片平洸彦, 渋谷優子, 小松喜子, 他. 「難病患者の実態と保健医療福祉ニーズ-炎症性腸疾患 (IBD) の場合-(第 1 報)」社会医学研究, 第 19 号, 57-63.2001
- ・ 田中隆, 廣田良夫. 特発性大腿骨頭壊死症の疫学. *Monthly Book Orthopaedics* 14 (7): 1-5.2001
- ・ 玉腰暁子, 大野良之, 川村孝. 全国疫学調査による難病受療患者数の推計 —一九九六～一九九八年度の成績—. *日本医事新報* 4041: 25-29, 2001.
- ・ 片平洸彦「炎症性腸疾患は脂肪酸バランスの失調が原因？」 *食べもの通信*.19-20, 2001
- ・ 柴谷匡彦, 藤岡幹浩, 中村文紀, 上島圭一郎, 濱口裕之, 浅野武志, 久保俊一, 田中隆, 廣田良夫. 腎移植後大腿骨頭壊死症における薬剤投与量と壊死発生との関係. *HipJoint* 27: 341-344, 2001
- ・ 浅野武志, 井上重洋, 藤岡幹浩, 高橋謙治, 中村文紀, 上島圭一郎, 柴谷匡彦, 濱口裕之, 久保俊一, 田中隆, 廣田良夫. 腎移植後大腿骨頭壊死症の症例・対照研究. *Hip Joint* 27: 348-352, 2001
- ・ 中井義勝, 藤田利治, 久保木富房, 野添新一, 久保千春, 吉政康直, 稲葉裕, 末松弘行, 中尾一和, 摂食障害の臨床像についての全国調査. *精神医学* 43 (12): 1373-1378,2001
- ・ M Nakamura, G Whitlock, N Aoki, T Nakashima, T Hoshino, T Yokoyama, S Morioka, T, Kawamura, H Tanaka, T Hashimoto, Y Ohno. Japanese and Western Diet and Risk of Idiopathic Sudden Deafness: A Case-Control Study using Pooled Controls. *Int J Epidemiol* 2001
- ・ M Nakamura, N Aoki, T Nakashima, T Hoshino, T Yokoyama, S Morioka, T Kawamura, H Tanaka, T Hashimoto, Y Ohno, G Whitlock. Smoking, Alcohol, Sleep and Risk of Idiopathic Sudden Deafness: A

Case-Control Study using Pooled Controls. J Epidemiol 2001

・Lin Y, Tamakoshi A, Hasegawa T, Ogawa M, Ohno Y, Research committee on intractable pancreatic diseases. Associations of Alcohol Drinking and Nutrient intake with chronic pancreatitis: findings from a case-control study in Japan. The American journal of gastroenterology 96: 2622-2627, 2001.

・Maruyama K, Yoshida M, Nishio H, Shirakawa T, Kawamura T, et al. Polymorphism of renin-angiotensin system genes in childhood IgA nephropathy. Pediatr Nephrol ; 16: 350-355.2001

<学会発表>

・若井建志、川村 孝、他. 比例ハザードモデルを用いた予後予測スコアの作成： IgA 腎症予後調査による一例. 日本疫学会 2002

・田中隆、山本博司、近藤亨子、廣田良夫. ステロイド性大腿骨頭壊死症の発症要因－腎移植患者における症例・対照研究－. 第12回日本疫学会学術総会. 2002年

・浅野武志、高橋謙治、藤岡幹浩、上島圭一郎、城守国斗、山添勝一、大塚悟郎、志賀俊樹、澤田恒平、清水長司、中西源和、久保俊一、田中隆、廣田良夫. 特発性大腿骨頭壊死症の遺伝子解析－チトクローム P450 を対象にして－. 第28回日本股関節学会学術総会. 2001

・Nakagawa H, Miura K, Morikawa Y, Sasayama S, Matsumori A, Tamakoshi A, Ohno Y. The total number and the prevalence of patients from cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide epidemiological survey. 5th International Conference on Preventive Cardiology (Osaka) 2001

・太田晶子、仁科基子、柴崎智美、瀧上博司、永井正規. 地域保健事業報告にある特定疾患医療受給者情報の利用. 日本公衆衛生雑誌 特別付録 ;48(10):482.2001

・縣俊彦、高木廣文、稲葉裕、柳修平、継続的調査から見た NF1 患者の特性. 第66回日本民族衛生学会、第67巻付録 p222-3.2001

・仁科基子、瀧上博司、柴崎智美、永井正規、川村孝、大野良之. 特定疾患医療受給者の受療動向. 日本公衆衛生雑誌 特別付録;48(10):482. 2001

・伊津野孝、杉田稔、稲葉裕、黒沢美智子、他7名. 難病の評価に関する研究. 第60回日本公衆衛生学会総会抄録集. 48:10-480. 2001.

・片平洸彦、小松喜子、前川厚子、渋谷優子、神里みどり、山崎京子「炎症性腸疾患 (IBD) の予後と食生活 (第1報)」日本脂質栄養学会第10回大会, 2001

・片平洸彦、小松喜子、前川厚子、渋谷優子、神里みどり、山崎京子「炎症性腸疾患 (IBD) の予後と食生活 (第2報)」第60回日本公衆衛生学会, 2001

・小松喜子、片平洸彦、前川厚子、渋谷優子、神里みどり、山崎京子「難病患者の実態と保健医療福祉ニーズ－炎症性腸疾患 (IBD) の場合 (2)」第60回日本公衆衛生学会, 2001

I . 発生関連要因・予防要因の解明

炎症性腸疾患の症例対照研究

阪本 尚正 (兵庫医科大学・衛生学)、
古野 純典 (九州大学大学院医学研究科・予防医学)、
里見 匡迪、下山 孝 (兵庫医科大学・第四内科)、
稲葉 裕 (順天堂大学医学部・衛生学)、
三宅 吉博 (近畿大学医学部・公衆衛生学)、
佐々木 敏 (国立がんセンター研究所支所・臨床疫学研究部)、
岡本 和士 (愛知県立看護大学・公衆衛生学)、
小橋 元 (北海道大学大学院医学研究科・社会医学系予防医学)、
鷺尾 昌一 (北九州津屋崎病院・内科)、
横山 徹爾 (東京医科歯科大学難治疾患研究所・社会医学研究部門疫学)、
若井 建志 (名古屋大学大学院医学研究科・予防医学 / 医学推計・判断学)、
伊達 ちぐさ (大阪市立大学大学院 医学研究科・公衆衛生学)、
田中 平三 (国立健康・栄養研究所)

要 約

炎症性腸疾患(IBD:潰瘍性大腸炎(UC)およびクローン病(CD))の発症以前の食生活を検討するため、全国13医療施設においてIBDと確定診断後3年以内の患者(年齢15~34歳、UC105名、CD122名、)および病院対照(症例1名につき性、5歳年齢階級を一致させた非IBD患者1名)計454名につき5年前の食生活について、自記式質問票および食物摂取頻度調査を行った。本研究は兵庫医科大学倫理委員会の承認を受けた。解析ではUC、CD対照を一括し、**unconditional logistic model**により、性年齢調整オッズ比を算出した。その結果、栄養素、食品等を総合すると、リスク低下要因として、UCでは、ビタミンC、マグネシウム、きのこ類、バター、ドレッシング、ウーロン茶、CDでは乳・乳製品類、コーヒー、アルコール飲料類が関連した。一方、リスク上昇要因としてUCでは、菓子類、CDでは蛋白質、脂質、一価、多価不飽和脂肪酸、ビタミンE、n-3、n-6脂肪酸、砂糖、菓子、油脂類、魚介類、調味料、マーガリンが、両疾患リスク上昇要因として揚げ物、清涼炭酸飲料等が関連した。

キーワード: 炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、患者対照研究、食物摂取頻度調査、危険因子

はじめに

炎症性腸疾患(IBD:潰瘍性大腸炎(UC)およびクローン病(CD))は、ともに若年から壮年期に発症し、増悪

と緩解を繰り返しながら長い経過をたどる慢性疾患であり、その原因は単一の物ではなく、種々の遺伝的要因と、環境要因が複合していると考えられている。^{1,2)}食物因子は、環境要因の中でストレス、喫煙等の生活因

子と共に、本疾患発症に深く関わっている。また、食物は直接腸管を刺激することより、腸管上皮の粘液産生に関係する MUC3、食物抗原認識に関係する HLA、炎症過程における TNF 等、多様な遺伝的素因をもつ患者の発症にも影響を与えることが考えられる。今回、食物因子として、脂肪、n-3 系脂肪酸、食物繊維、ファーストフード、ショ糖などについて、より詳細に検討するため、厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班(臨床班)と共同のもと、IBD 患者に自記式食物摂取頻度調査⁴⁵⁾を行い栄養素や食品群の摂取量を推定し、対照群と比較、検討した。

方法

対象者設定にあたっては、発症後食事指導等によって従来の食生活に変化をきたしている可能性があり、発症以前の食生活に関して検討するため比較的発症後時間の経過してない若年者(年齢 15~34 歳)で確定診断後3年以内の患者に対し、5年前の食生活を調査した。診断は、臨床班所属の専門病院で熟練した医師の元で行われ、同研究班の定めた診断基準における確診例⁴⁶⁾についてのみ対象症例とした。

対照は、病院対照とし症例 1 名に対し、性、年齢階級(5 歳刻み)、外来・入院を同じくした非 IBD 患者を同一医療機関より 1 名選ぶ事とした。但し、受診理由が、がん(白血病、リンパ腫は可)、慢性腸疾患、虫垂炎、アレルギー疾患、痔瘻(痔核は可)の患者は除外した。目標症例数は IBD 200 名(UC、CD 各 100 名)、対照 200 名、合計 400 名とした。

調査では、臨床班の班員の所属医療機関のうち IBD 患者が比較的多く、症例を 10 例以上提供できる可能性のある、全国 13 施設(北海道 2、東北 2、関東 4、関西 2、九州 2、沖縄 1)に事務局から自記式調査票を送付し、症例・対照の選定、調査票の対象者への配布、回収は各機関担当者が行い、記入もれを確認する事とした。調査期間は平成 12 年 9 月末より翌 13 年 11 月末とした。

調査票を用いて収集する情報は、虫垂炎等の既往歴、小児期の健康状態、その他生活環境要因に関する質問項目、喫煙飲酒等の生活習慣、および食習慣(栄養素摂取量が推定可能な食物摂取頻度調査票を含む)とした。また、対象者に5年前の食生活習慣について尋ねるにあたり、過去の状況が思い出しやすいよう当時の生活環境についても(学生、就職、一人暮らしの有無等)若干の関連質問項目を加えた。

結果の分析では UC の対照と CD の対照を一括し、unconditional logistic model により、性および年齢を調整したオッズ比(OR)を算出した。栄養素および食品群の推定摂取量(総エネルギー摂取量で調整)については、摂取総エネルギーが同平均値の上下 2.5 倍を超える例は除外し、対照の四分位で症例を分類し、第 1 四分位に対する第 2-4 四分位のオッズ比を計算した。本研究計画は兵庫医科大学倫理委員会の承認を受けた。また研究参加者からは書面による同意(問診票に署名)を得た。

結果

条件を満たす分析対象者は UC 105 名、CD 122 名、対照 227 名であった。対照の疾患は、消化器疾患 36%、呼吸器疾患 26%、血液疾患 13%、筋骨格系および結合組織疾患(外因性損傷含む)11%、尿路生殖器疾患 4%、循環器疾患 3%、皮膚疾患その他 7%であった。特に消化器疾患内の内訳では、脱肛痔核その他肛門疾患(痔ろうを除く)42%、急性胃腸炎 22%、急性肝炎 5%、慢性肝炎 5%、慢性胃炎 4%、便秘 4%、膵炎 4%、胃潰瘍 4%、その他 10%であった。男女比は UC では、約 1:1 CD では約 2:1 であり、年齢構成では、UC は 25-29 歳階級が CD は 20-24 歳階級が約 30% で最も多かった。社会的背景としての学歴は、UC 症例で大学以上が少ないのを除き各症例対照間に構成に差は見られなかった(表 1)。

既往歴では、虫垂切除歴(OR 0.25)が UC に予防的に関連する傾向を示し、アトピー性皮膚炎の既往(OR 2.39)は CD に発症促進的に関連した。IBD の家

族歴 (OR UC6.08/CD5.63) は両疾患に発症促進的に関連した。生活習慣では、喫煙 (OR 0.30) が UC に、飲酒 (OR 0.55) が CD に予防的に関連した。アルコール以外の飲料摂取では、週 5 回以上のウーロン茶摂取 (OR 0.56) が UC、コーヒー摂取 (OR 0.48) が CD に予防的に関連したが、清涼・炭酸飲料摂取 (OR UC1.89/CD2.46) は両疾患に発症促進的に関連した。ファーストフードでは、UC においてインスタントラーメン (OR 2.32)、ポテトチップス・スナック菓子 (OR 2.24)、チョコレート (OR 1.94)、アイスクリーム・シェイク類 (OR 2.02) の週 1 回以上の摂取は発症促進的に関連した。また、A 型行動パターン (OR 1.85) は UC において、コーヒーや紅茶に砂糖を入れる習慣 (OR 1.91) や睡眠不足 (睡眠 6 時間未満 OR 3.59) は CD において発症促進的に関連した。

栄養素摂取量については、UC では、ビタミン C とマグネシウムが予防的に (表 2)、CD では蛋白質、脂質、一価、多価不飽和脂肪酸、ビタミン E、n-3 および n-6 脂肪酸がすべて発症促進的に関連していた (表 3)。食品群では、UC で菓子、油脂類に発生促進的傾向、果実類に予防的傾向、きのこ類に予防的関連が認められ (表 4)、CD ではいも、肉、パン類に発生促進的傾向、砂糖、菓子、油脂、魚介、調味料類に発症促進的関連を認め、果実、アルコール飲料類に予防的傾向、乳・乳製品類に予防的関連が認められた (表 5)。これらの結果は 5 年前の既往歴の項目において、食習慣に影響を与える可能性の高い交代性下痢、肛門部痔ろうの有症者を除いた検討をおこなった場合 (UC76 名、CD78 名、対照 190 名) でも大きく変化しなかった。個別の食品では週 5 回以上の揚げ物摂取 (OR UC4.44/CD3.56) は両疾患に発症促進的に、バター (OR 0.24/UC 対照)、ドレッシング摂取 (OR 0.27) は UC に予防的に、マーガリン摂取 (OR 2.54) は CD に発症促進的に関連した。

考 察

新規発症後 3、4 ヶ月以内に確定診断された、UC54

例、CD33 例の症状出現前の栄養摂取状況調査を、熟練した栄養士の聞き取りにより行った Reif (1997) らの結果²⁾では、砂糖の摂取は UC、CD のリスクを上昇させるが、果糖は低下させる傾向を示した。また、ビタミン C、マグネシウムは、UC、CD のリスクを低下させる傾向を示し、UC については今回の結果とほぼ一致した。上記を多く含む果物、野菜類の十分な摂取が総合的に UC のリスクを低下させている可能性が考えられた。しかし、Reif らの研究では、脂肪の摂取は、飽和、不飽和脂肪酸ともリスク要因となり、魚の摂取は予防的傾向を示していた。我々の結果では CD でのみ特に不飽和脂肪酸で、高いリスクを示し、バターよりもマーガリンがリスク要因とされ、魚介の摂取も高リスクを示した。CD 患者は UC に比較しより積極的に食事指導、成分栄養療法等を受けており、過去の食習慣についての recall bias も考慮せねばならないが、植物性脂肪の摂取、魚介の調理方法による食物抗原性の違い (魚介の生食の習慣) 等が CD 発症にあたる影響等について、今後の研究で詳細な検討が必要と思われる。

謝 辞

診療、教育、研究活動に大変ご多忙中にもかかわらず本調査に快くご協力頂きました、東京社会保険病院内科、弘前大学医学部第一内科、仙台日本赤十字病院内科、群馬県立がんセンター、長崎大学光学医療診療部、宮崎医科大学第二内科、東北大学生体調節外科、札幌医科大学第一内科、同第四内科、滋賀医科大学第二内科、大腸肛門病センター高野病院、琉球大学第一内科、東京女子医科大学第二外科、千葉大学第二内科、兵庫医科大学第四内科の諸先生方に深謝いたします。

文 献

- (1) Epidemiology Group of the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease in Japan: Dietary and

- other risk factors of ulcerative colitis. A case-control study in Japan. *J Clin Gastroenterol* 19: 166-171, 1994.
- (2) Presson PG, Ahlbom A, Hellers G: Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiology* 3: 47-52, 1992.
- (3) Russel MGVM, Stockbrugger RW: Epidemiology of inflammatory bowel disease: an update. *Scand J Gastroenterol* 31: 417-427, 1996
- (4) 阪本尚正、古野純典、里見匡迪、他: 厚生科学研究特定疾患研究対策事業「特定疾患の疫学に関する研究班」平成 12 年度研究業績集 11-13, 261-266, 2001.
- (5) Willet WC, Sampson L, Browne ML, et al. The use of a self-administered questionnaire to assess diet four years past. *Am J Epidemiol* 127: 188-199, 1988.
- (6) 難治性炎症性腸管障害調査研究班: 潰瘍性大腸炎、クローン病: 難病の診断と治療指針 1 六法出版. 116-133, 167-176, 1997.
- (7) Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T.: Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 40(6):754-60, 1997.

A case-control study of inflammatory bowel disease

Sakamoto Naomasa (Department of Hygiene, Hyogo College of Medicine), Kono Suminori (Department of Preventive Medicine, Kyushu University Graduate School of Medicine), Satomi Masamichi, Shimoyama Takashi (Department of Internal Medicine IV, Hyogo College of Medicine), Inaba Yutaka (Department of Epidemiology and Environmental Health, Juntendo University School of Medicine), Miyake Yoshihiro (Department of Public Health, Kinki University School of Medicine), Sasaki Satoshi (Epidemiology and Biostatistics Division, National Cancer Center Research Institute East), Okamoto Kazusi (Aichi Prefectural College of Nursing & Health, Department of Public Health), Kobasi Gen (Department of Preventive Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine), Washio Masakazu (Kitakyushu-Tsuyazaki Hospital), Yokoyama Tetsuji (Department of Epidemiology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University), Wakai Kenji (Department of Preventive Medicine / Biostatistics and Medical Decision Making, Nagoya University Graduate School of Medicine), Date Chigusa (Department of Public Health, Osaka City University Medical School), Tanaka Heizo (Department of Epidemiology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University)

To evaluate the role of dietary and other life-style factors in the etiology of inflammatory bowel disease (IBD), a hospital-based case-control study using a self-administered questionnaire was designed. Cases were patients aged 15-34 years with IBD (105 ulcerative colitis (UC), 122 Crohn disease (CD)) within 3 years after diagnosis. One control was recruited for each case, matching by sex, age, in-, out-patient status and hospital. A semi-quantitative food frequency method is used to estimate average intakes of nutrients and food groups five years ago. As for nutrients, Vitamin C and magnesium were negatively associated with UC risk, while protein, fat, mono-,poly-unsaturated fatty acids, vitamin E and n-3, n-6 fatty acids were positively associated with CD risk. For food groups, fungi were negatively associated with UC risk, while sugars, confectioneries, fats and oils, fish and shellfishes, and seasonings were positively, and, milk and dairy products, coffee, and alcoholic beverages were negatively associated with CD risk. For individual food items, butter and salad dressings were negatively associated with UC risk, while margarine were positively associated with CD risk, and fried foods were positively associated with both UC and CD risk. These findings suggested that dietary factors may be important for the prevention of IBD.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn disease, case-control study, food frequency questionnaire, risk factor.

表1 対象者の基本特性

	潰瘍性大腸炎 (UC)				クローン病 (CD)			
	症例		対照		症例		対照	
	N	%	N	%	N	%	N	%
性別								
男	53	50.5	53	50.5	87	71.3	87	71.3
女	52	49.5	52	49.5	35	28.7	35	28.7
年齢								
15-19	25	23.8	25	23.8	24	19.7	24	19.7
20-24	24	22.9	24	22.9	41	33.6	41	33.6
25-29	32	30.5	32	30.5	27	22.1	27	22.1
30-34	24	22.9	24	22.9	30	24.6	30	24.6
学歴(在学中含む)								
小・中学校	5	4.8	3	2.9	1	0.8	3	2.5
高校	33	31.4	31	29.8	39	32.2	36	29.5
専門学校・短大	37	35.2	25	24.0	33	27.3	32	26.2
大学・大学院	30	28.6	45	43.3	48	39.7	51	41.8

表2 推定栄養素摂取量四分位 (Q1-Q4) 別の潰瘍性大腸炎オッズ比^a

	区切り値 ^b				症例数				OR (95% CI)				Trend p
	Q1/Q2	Q2/Q3	Q3/Q4	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	
蛋白質 (g)	61.0	67.7	74.0	16	21	29	36	1.00	1.05 (0.47-2.36)	1.33 (0.60-2.96)	1.62 (0.72-3.63)	0.17	
脂質 (g)	47.2	58.0	65.5	15	36	16	35	1.00	2.08 (1.00-4.34)	0.87 (0.38-2.00)	1.93 (0.90-4.14)	0.39	
糖質 (g)	253	274	299	32	19	32	19	1.00	0.58 (0.29-1.18)	1.01 (0.53-1.94)	0.63 (0.31-1.30)	0.49	
カルシウム (mg)	342	445	595	28	17	31	26	1.00	0.44 (0.20-0.94)	0.77 (0.39-1.54)	0.56 (0.27-1.17)	0.33	
鉄 (mg)	7.2	8.4	9.5	17	29	23	33	1.00	1.34 (0.64-2.83)	0.96 (0.44-2.11)	1.31 (0.60-2.86)	0.72	
カリウム (mg)	1896	2197	2548	31	24	18	29	1.00	0.64 (0.32-1.28)	0.43 (0.20-0.89)	0.62 (0.30-1.28)	0.13	
ビタミンA (IU)	1518	2063	2716	26	26	22	28	1.00	0.89 (0.45-1.77)	0.67 (0.33-1.37)	0.77 (0.38-1.56)	0.37	
レチノール (μg)	236	339	481	17	34	24	27	1.00	1.90 (0.93-3.91)	1.15 (0.54-2.46)	1.27 (0.61-2.67)	0.99	
カロチン (μg)	871	1383	2013	23	26	22	31	1.00	0.84 (0.41-1.71)	0.72 (0.34-1.51)	0.99 (0.49-2.02)	0.94	
ビタミンC (mg)	48	69	107	34	22	22	24	1.00	0.53 (0.26-1.06)	0.50 (0.24-1.01)	0.44 (0.21-0.92)	0.031*	
飽和脂肪酸 (g)	13.2	16.0	19.1	21	25	25	31	1.00	0.93 (0.45-1.92)	1.01 (0.48-2.12)	1.08 (0.52-2.25)	0.77	
一価不飽和脂肪酸 (g)	16.9	21.3	24.4	10	40	22	30	1.00	3.46 (1.54-7.79)	1.90 (0.80-4.51)	2.48 (1.07-5.76)	0.30	
多価不飽和脂肪酸 (g)	11.5	14.0	16.3	11	43	27	21	1.00	3.13 (1.42-6.91)	1.97 (0.85-4.53)	1.62 (0.67-3.88)	0.97	
コレステロール (mg)	201	270	348	17	34	22	29	1.00	1.66 (0.80-3.42)	1.05 (0.49-2.27)	1.10 (0.51-2.39)	0.76	
ビタミンE (mg)	6.3	7.7	8.8	16	38	20	28	1.00	2.21 (1.07-4.57)	0.96 (0.43-2.15)	1.30 (0.59-2.91)	0.83	
食物繊維 (g)	8.6	10.3	12.4	30	23	26	23	1.00	0.61 (0.30-1.22)	0.69 (0.35-1.39)	0.50 (0.24-1.06)	0.10	
マグネシウム (mg)	223	242	263	35	23	16	28	1.00	0.56 (0.28-1.12)	0.40 (0.19-0.83)	0.53 (0.27-1.06)	0.043*	
亜鉛 (μg)	7932	8846	9481	21	24	26	31	1.00	0.84 (0.40-1.80)	0.83 (0.38-1.79)	0.99 (0.46-2.13)	0.95	
n-3 脂肪酸 (g)	2.1	2.7	3.2	13	36	25	28	1.00	2.23 (1.04-4.80)	1.61 (0.72-3.61)	1.59 (0.70-3.58)	0.68	
n-6 脂肪酸 (g)	9.1	11.1	12.9	13	37	30	22	1.00	2.32 (1.08-4.98)	1.85 (0.84-4.08)	1.48 (0.64-3.39)	0.74	
n-6/n-3 比	3.73	4.14	4.57	26	28	21	27	1.00	1.04 (0.53-2.03)	1.01 (0.49-2.08)	1.27 (0.64-2.54)	0.53	

a) 喫煙習慣を調整、対照は218名

b) 全対象者の平均エネルギー摂取量(2007kcal)に調整(n-6/n-3 比は除く)

(*: p < 0.05)

表3 推定栄養素摂取量四分位 (Q1-Q4) 別のクローン病オッズ比^a

	区切り値 ^b				症例数				OR (95% CI)				Trend p
	Q1/Q2	Q2/Q3	Q3/Q4	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	
蛋白質 (g)	61.0	67.7	74.0	20	32	30	38	1.00	1.63 (0.82-3.23)	1.67 (0.83-3.37)	2.35 (1.15-4.78)	0.026*	
脂質 (g)	47.2	58.0	65.5	21	30	27	42	1.00	1.44 (0.73-2.83)	1.41 (0.70-2.84)	2.34 (1.18-4.62)	0.019*	
糖質 (g)	253	274	299	37	28	28	27	1.00	0.71 (0.38-1.32)	0.68 (0.36-1.29)	0.63 (0.33-1.20)	0.16	
カルシウム (mg)	342	445	595	42	31	22	25	1.00	0.71 (0.39-1.30)	0.55 (0.29-1.06)	0.62 (0.32-1.20)	0.10	
鉄 (mg)	7.2	8.4	9.5	29	26	31	34	1.00	0.93 (0.48-1.79)	1.22 (0.63-2.35)	1.42 (0.72-2.79)	0.23	
カリウム (mg)	1896	2197	2548	38	36	22	24	1.00	0.98 (0.54-1.79)	0.64 (0.33-1.23)	0.68 (0.34-1.33)	0.14	
ビタミンA (IU)	1518	2063	2716	29	34	25	32	1.00	1.18 (0.63-2.21)	0.97 (0.49-1.89)	1.26 (0.66-2.44)	0.62	
レチノール (μg)	236	339	481	30	35	27	28	1.00	1.14 (0.61-2.13)	0.96 (0.50-1.85)	0.98 (0.51-1.87)	0.82	
カロチン (μg)	871	1383	2013	24	40	20	36	1.00	1.73 (0.91-3.28)	0.91 (0.44-1.87)	1.79 (0.90-3.54)	0.32	
ビタミンC (mg)	48	69	107	36	34	27	23	1.00	0.97 (0.53-1.79)	0.83 (0.43-1.59)	0.70 (0.35-1.39)	0.27	
飽和脂肪酸 (g)	13.2	16.0	19.1	32	28	28	32	1.00	0.88 (0.46-1.67)	0.87 (0.45-1.67)	1.12 (0.58-2.18)	0.77	
一価不飽和脂肪酸 (g)	16.9	21.3	24.4	21	28	30	41	1.00	1.32 (0.67-2.62)	1.60 (0.80-3.20)	2.15 (1.10-4.19)	0.021*	
多価不飽和脂肪酸 (g)	11.5	14.0	16.3	21	23	39	37	1.00	1.19 (0.58-2.42)	2.23 (1.13-4.40)	2.01 (1.01-3.99)	0.016*	
コレステロール (mg)	201	270	348	29	26	30	35	1.00	0.92 (0.48-1.78)	1.07 (0.56-2.05)	1.49 (0.76-2.90)	0.23	
ビタミンE (mg)	6.3	7.7	8.8	19	31	33	37	1.00	1.65 (0.82-3.31)	2.16 (1.06-4.41)	2.52 (1.22-5.24)	0.012*	
食物繊維 (g)	8.6	10.3	12.4	33	31	30	26	1.00	0.94 (0.50-1.75)	1.00 (0.53-1.89)	0.85 (0.43-1.69)	0.72	
マグネシウム (mg)	223	242	263	42	25	27	26	1.00	0.55 (0.29-1.04)	0.63 (0.34-1.17)	0.66 (0.34-1.27)	0.21	
亜鉛 (μg)	7932	8846	9481	23	45	24	28	1.00	2.03 (1.06-3.87)	1.09 (0.53-2.23)	1.27 (0.62-2.57)	0.88	
n-3 脂肪酸 (g)	2.1	2.7	3.2	17	30	33	40	1.00	1.86 (0.91-3.79)	2.22 (1.09-4.54)	2.88 (1.40-5.93)	0.005**	
n-6 脂肪酸 (g)	9.1	11.1	12.9	20	22	39	39	1.00	1.18 (0.57-2.44)	2.35 (1.18-4.68)	2.19 (1.10-4.34)	0.007**	
n-6/n-3 比	3.73	4.14	4.57	32	28	36	24	1.00	0.82 (0.44-1.56)	1.07 (0.58-1.99)	0.67 (0.35-1.30)	0.40	

a) 対照は218名

b) 全対象者の平均エネルギー摂取量 (2007kcal) に調整 (n-6/n-3 比は除く)

(*: p < 0.05, **: P < 0.01)

表4 推定食品群摂取量四分位 (Q1-Q4) 別の潰瘍性大腸炎オッズ比^a

	区切り値 (g) ^b				症例数				OR (95% CI)				Trend p
	Q1/Q2	Q2/Q3	Q3/Q4	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	
いも類	11.3	16.2	22.8	22	24	20	36	1.00	1.05 (0.51-2.16)	0.65 (0.30-1.40)	1.21 (0.61-2.42)	0.74	
砂糖類	2.5	3.2	4.5	33	19	29	21	1.00	0.44 (0.22-0.91)	0.73 (0.37-1.42)	0.51 (0.25-1.04)	0.16	
菓子類	3.0	7.0	13.0	12	24	31	35	1.00	1.78 (0.80-4.00)	2.04 (0.92-4.52)	2.28 (1.02-5.07)	0.055	
油脂類	10.5	14.1	18.3	15	23	35	29	1.00	1.41 (0.65-3.05)	2.09 (1.01-4.35)	1.77 (0.84-3.75)	0.086	
種実類	0.2	0.4	0.8	21	29	22	30	1.00	1.11 (0.54-2.27)	0.96 (0.46-2.01)	1.25 (0.61-2.58)	0.64	
豆類	33.5	48.7	66.1	30	18	22	32	1.00	0.46 (0.22-0.96)	0.58 (0.29-1.18)	0.78 (0.39-1.54)	0.69	
魚介類	26.4	42.1	64.4	22	18	29	33	1.00	0.73 (0.34-1.55)	1.03 (0.51-2.09)	1.07 (0.52-2.20)	0.64	
肉類	54.8	71.8	92.1	22	19	31	30	1.00	0.89 (0.42-1.88)	1.53 (0.77-3.06)	1.37 (0.69-2.73)	0.19	
卵類	14.7	28.4	43.1	21	29	23	29	1.00	1.29 (0.64-2.59)	0.96 (0.47-1.99)	1.04 (0.50-2.14)	0.85	
乳・乳製品類	46.8	160.3	265.6	16	32	22	32	1.00	1.52 (0.72-3.21)	1.07 (0.48-2.37)	1.41 (0.65-3.09)	0.67	
野菜類	100.1	147.5	195.5	25	27	22	28	1.00	0.93 (0.46-1.87)	0.75 (0.36-1.54)	0.85 (0.42-1.74)	0.55	
果実類	31.3	73.1	136.8	27	34	14	27	1.00	1.13 (0.58-2.20)	0.33 (0.14-0.75)	0.65 (0.32-1.35)	0.072	
きのこ類	2.0	4.2	10.9	22	36	27	17	1.00	1.44 (0.73-2.85)	0.83 (0.40-1.72)	0.46 (0.20-1.06)	0.034*	
藻類	0.8	1.3	2.0	25	27	28	22	1.00	0.89 (0.44-1.77)	0.95 (0.47-1.91)	0.64 (0.31-1.33)	0.28	
アルコール飲料類	1.3	2.4	172.3	28	30	27	17	1.00	1.05 (0.54-2.03)	0.90 (0.43-1.88)	0.65 (0.28-1.49)	0.36	
調味料類	22.7	29.4	34.6	24	31	26	21	1.00	1.09 (0.55-2.17)	0.91 (0.45-1.83)	0.83 (0.40-1.72)	0.52	
飯類	403.2	479.8	594.8	33	24	22	23	1.00	0.74 (0.38-1.45)	0.74 (0.37-1.48)	0.77 (0.38-1.57)	0.47	
パン類	4.9	9.2	23.4	16	22	34	30	1.00	1.09 (0.50-2.35)	1.72 (0.83-3.60)	1.52 (0.72-3.21)	0.15	
麺類	60.8	101.9	144.6	21	30	18	33	1.00	1.32 (0.66-2.64)	0.81 (0.38-1.73)	1.42 (0.71-2.84)	0.56	
緑黄色野菜類	27.8	54.3	88.2	28	28	19	27	1.00	0.82 (0.42-1.61)	0.47 (0.22-1.00)	0.70 (0.34-1.42)	0.20	
その他の野菜類	63.4	85.3	111.0	28	25	20	29	1.00	0.74 (0.37-1.48)	0.55 (0.26-1.13)	0.79 (0.40-1.57)	0.42	

a) 喫煙習慣を調整、対照は218名

b) 全対象者の平均エネルギー摂取量 (2007kcal) に調整

(*: p < 0.05)

表5 推定食品群摂取量四分位 (Q1-Q4) 別のクローン病オッズ比^a

	区切り値 (g) ^b			症例数				OR (95% CI)				Trend p
	Q1/Q2	Q2/Q3	Q3/Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	
いも類	11.3	16.2	22.8	23	26	34	37	1.00	1.06 (0.54 - 2.10)	1.60 (0.82 - 3.11)	1.72 (0.89 - 3.35)	0.059
砂糖類	2.5	3.2	4.5	23	24	36	37	1.00	1.04 (0.52 - 2.08)	1.68 (0.87 - 3.24)	1.72 (0.89 - 3.34)	0.048*
菓子類	3.0	7.0	13.0	20	29	32	39	1.00	1.42 (0.71 - 2.83)	1.82 (0.91 - 3.63)	2.37 (1.18 - 4.75)	0.012*
油脂類	10.5	14.1	18.3	18	30	32	40	1.00	1.76 (0.87 - 3.57)	1.93 (0.96 - 3.88)	2.31 (1.16 - 4.58)	0.022*
種実類	0.2	0.4	0.8	24	34	27	35	1.00	1.53 (0.79 - 2.96)	1.16 (0.59 - 2.27)	1.61 (0.83 - 3.12)	0.31
豆類	33.5	48.7	66.1	35	23	28	34	1.00	0.68 (0.35 - 1.32)	0.84 (0.44 - 1.58)	1.02 (0.55 - 1.92)	0.80
魚介類	26.4	42.1	64.4	21	26	31	42	1.00	1.30 (0.65 - 2.61)	1.64 (0.83 - 3.24)	2.60 (1.30 - 5.18)	0.005**
肉類	54.8	71.8	92.1	19	31	32	38	1.00	1.55 (0.78 - 3.09)	1.61 (0.81 - 3.21)	1.89 (0.96 - 3.71)	0.082
卵類	14.7	28.4	43.1	32	29	25	34	1.00	0.91 (0.48 - 1.71)	0.80 (0.42 - 1.54)	1.23 (0.65 - 2.33)	0.64
乳・乳製品類	46.8	160.3	265.6	35	41	25	19	1.00	1.22 (0.67 - 2.24)	0.68 (0.35 - 1.33)	0.55 (0.26 - 1.16)	0.047*
野菜類	100.1	147.5	195.5	24	45	18	33	1.00	1.95 (1.04 - 3.67)	0.84 (0.40 - 1.76)	1.52 (0.77 - 2.99)	0.68
果実類	31.3	73.1	136.8	35	42	21	22	1.00	1.16 (0.64 - 2.12)	0.63 (0.31 - 1.26)	0.64 (0.32 - 1.27)	0.084
きのこ類	2.0	4.2	10.9	29	37	27	27	1.00	1.27 (0.68 - 2.35)	0.97 (0.50 - 1.87)	1.02 (0.50 - 2.06)	0.85
藻類	0.8	1.3	2.0	26	27	35	32	1.00	1.08 (0.55 - 2.09)	1.43 (0.74 - 2.75)	1.33 (0.68 - 2.59)	0.30
アルコール飲料類	1.3	2.4	172.3	33	38	28	21	1.00	1.14 (0.62 - 2.10)	0.76 (0.38 - 1.50)	0.50 (0.24 - 1.06)	0.073
調味料類	22.7	29.4	34.6	17	36	28	39	1.00	2.26 (1.12 - 4.53)	1.85 (0.89 - 3.85)	2.49 (1.23 - 5.02)	0.036*
飯類	403.2	479.8	594.8	42	21	23	34	1.00	0.45 (0.23 - 0.87)	0.51 (0.26 - 0.98)	0.67 (0.36 - 1.25)	0.23
パン類	4.9	9.2	23.4	24	20	42	34	1.00	0.86 (0.42 - 1.75)	1.83 (0.97 - 3.48)	1.51 (0.79 - 2.91)	0.061
麺類	60.8	101.9	144.6	26	31	25	38	1.00	1.19 (0.62 - 2.28)	0.99 (0.50 - 1.93)	1.57 (0.83 - 2.98)	0.24
緑黄色野菜類	27.8	54.3	88.2	29	39	28	24	1.00	1.42 (0.76 - 2.63)	1.13 (0.57 - 2.22)	0.94 (0.47 - 1.88)	0.71
その他の野菜類	63.4	85.3	111.0	20	38	30	32	1.00	1.99 (1.02 - 3.89)	1.63 (0.81 - 3.28)	1.81 (0.90 - 3.63)	0.21

a) 対照は218名

b) 全対象者の平均エネルギー摂取量(2007kcal)に調整

(*: p < 0.05, **: P<0.01)

後縦靭帯骨化症の発症関連要因・予防要因の解明； 生活習慣と遺伝子多型に関する症例・対照研究

小橋 元（北海道大学大学院医学研究科・予防医学）、
岡本和士（愛知県立看護大学・公衆衛生学）、
鷺尾昌一（北九州津屋崎病院）、
阪本尚正（兵庫医科大学・衛生学）、
佐々木敏（国立がんセンター研究所支所・臨床疫学研究部）、
三宅吉博（近畿大学医学部・公衆衛生学）、
横山徹爾（東京医科歯科大学難治疾患研究所・社会医学研究部門疫学）、
田中平三（国立健康・栄養研究所）

要 約

OPLL 発症関連要因、予防要因を、遺伝、環境要因のそれぞれについて、相互の交絡、共同作用とともに解明し、特にハイリスク群に対しての効果的な OPLL 予防対策に資することを目的として、症例・対照研究を行う。病院症例と地域住民検診対照を用いた環境要因の検討結果では、(1) 身体が硬い、(2) 中年期以降の高 BMI、(3) 糖尿病の既往、(4) 高塩分食、低蛋白食、(5) 睡眠不足、(6) タイプ A 傾向が OPLL に関連していた。関連候補遺伝子多型（コラーゲン 11A2 遺伝子多型他）解析は、現在遂行中であり、今後は遺伝・環境相互作用の検討も含めて、研究をさらに進展させる予定である。

キーワード：後縦靭帯骨化症、生活習慣、遺伝子多型、症例・対照研究、
遺伝・環境相互作用

目 的

後縦靭帯骨化症（OPLL）は、無症候から四肢麻痺までさまざまな症状を呈する、延髄に好発する特定疾患である。本症は日本人を含むアジア人種に多く、その頻度は一般集団で 1.9%~4.3%といわれ¹⁾、また、性別では男性に多く、年齢では 60 歳代にピークがある²⁾。OPLL の発症危険要因としては、高塩分食、低動物性蛋白食といった食事要因が示唆されている^{3,4)} が、相反する結果⁵⁾ も見られている。しかしながら、現状では疫学的研究の数がいまだに少ない。

一方、近年の分子生物学の進歩により、OPLL に関連する素因候補遺伝子として、retinoic X

receptor β (RXR β) 遺伝子多型、コラーゲン 11A2 (COL11A2) 遺伝子多型などが報告されている^{6,7)}。

本研究の目的は、(1) OPLL 発症関連要因、予防要因の遺伝、環境の両要因からの解明、(2) 遺伝、環境要因の交絡、共同作用の解明を行い、これらを特にハイリスク群に対しての効果的な OPLL 予防対策に資することである。

方 法

調査研究対象は、美唄労災病院、哲仁会えにわ病院、小林病院、札幌通信病院、北海道整形外科記念病院、いとう整形外科病院、NTT 札幌病院、

新日鉄室蘭病院（以上北海道）、名古屋第一赤十字病院（愛知県）九州大学医学部附属病院（福岡県）および佐賀医科大学附属病院（佐賀県）の11病院において過去3年以内にOPLLと診断された者および対照者である。対照者は、(1)事故等で症例と同じ病院を受診した者、あるいは(2)北海道某町住民検診受診者のうち脊柱疾患のない者から、性、年齢をマッチさせて選んだ。主治医あるいは検診担当者から文書を用いて説明を行い、同意が得られた者には、(1)自記式質問調査票への回答、(2)研究協力承諾書への記名、(3)採血をお願いした。自記式質問票の内容は、(1)現在および過去の身長・体重、(2)既往・家族歴、(3)過去の食品摂取頻度、(4)職業、作業環境、(5)睡眠、休養、ストレス、運動、飲酒・喫煙、身体の柔軟性、性格傾向などについてである。得られた血液はEDTA採血管で-20℃保存の後、遺伝子DNAの抽出を行い、PCR-RFLP法、スナップショット法などを用いたCOL11A2遺伝子タイピング（エクソン6のGlu272Lys（G→A）多型およびイントロン6のT634A多型）を行っている。尚、本研究は、北海道大学倫理委員会および各施設の倫理委員会等において承認済みである。

結 果

【生活習慣】2001年12月現在、病院での調査票回収数は、症例90例（北海道73例、愛知7例、九州10例）、対照101例（北海道44例、愛知11例、九州46例）である。症例69例と性年齢をマッチさせた住民対象138例（いずれも北海道）を

用いた症例・対照研究の結果を表1、2に示した。(1)身体が硬い、(2)中年期以降の高BMI、(3)糖尿病の既往、(4)高塩分食、低蛋白食、(5)睡眠不足、(6)タイプA傾向がOPLLに関連していた。

【遺伝子多型】現在までに行ったOPLL症例20例、病院対照32例（いずれも北海道）についてのCOL11A2遺伝子タイピング（予備解析）結果を表3に示した。Glu272Lys（G→A）のAの遺伝子頻度は、OPLL症例0.33、対照0.19、またT634AのAの遺伝子頻度は、OPLL症例0.33、対照0.19であった。

考 察

OPLLは、実際に治療に携わる臨床医に聞くと、「身体が固い」「がっちりした」タイプ（OPLL体型）に多いとのことである。今回の疫学調査の結果は、高BMI、タイプA性格傾向を含めて、それを反映している可能性がある。食事要因等の結果も先行研究の報告と矛盾しない。しかしながら、今回解析に用いた対照は北海道の住民検診受診者である。症例と対照の間には、地域の遺伝的背景や伝統、文化の差は考えづらいが、地域特性や健康受診者効果等については慎重に考慮する必要がある。また、COL11A2遺伝子多型も、何らな機構でOPLL体型や、その後のOPLL発症に関連している可能性が高い。今後は、(1)遺伝子タイピングデータの追加および遺伝・環境相互作用の検討、(2)症例および対照者数の増加と、各地方の病院対照を用いた症例対照研究、を行うなど、本研究をさらに精力的に推進する予定である。

表1 OPLL 症例および住民対象の属性

	男性		女性	
	OPLL 症例(n=40)	住民対照(n=80)	OPLL 症例(n=29)	住民対照(n=58)
年齢	63.1±1.5	63.2±1.1	59.8±1.8	59.8±1.3
最終学校卒業(中退)年齢	16.6±0.5	17.4±0.3	16.4±0.3	16.5±0.3
初経年齢			13.9±0.3	13.9±0.2
現在の BMI	25.8±0.6	23.3±0.3*	25.9±0.9	23.4±0.4
20 歳代の BMI	24.7±1.5	23.7±0.9	22.5±0.8	22.8±1.5
40 歳代の BMI	25.5±0.5	23.0±0.2***	24.7±0.8	22.0±0.5*
過去最大の BMI	28.2±0.7	24.9±0.3***	28.9±1.0	24.3±0.6**

*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001 vs OPLL 症例

表2 OPLLに関連した要因

項目	要因	OPLL	対照	単変量解析	多変量解析
		(n=69)	(n=138)	OR(95%CI)	OR(95%CI)
既往歴	糖尿病	16(23%)	5(4%)	8.0(2.8-23.0)***	7.9(2.3-27.7)***
	首のけが	6(9%)	0(0%)	—	***
	むち打ち症	6(9%)	2(1%)	6.5(1.3-33.0)*	
	腰痛	26(38%)	29(21%)	2.3(1.2-4.3)*	
体格	40 歳時の BMI	39(59%)	33(26%)	4.1(2.2-7.7)***	4.1(2.0-8.3)***
5 年前の食事の摂取頻度	漬け物を週 4 回以上	29(42%)	38(28%)	1.9(1.0-3.5)*	
	野菜サラダを週 1 回未満	22(32%)	34(25%)	1.4(0.8-2.7)	
	煮た野菜を週 1 回未満	8(11%)	14(10%)	1.2(0.5-2.9)	
	炒めた野菜を週 1 回未満	11(16%)	15(11%)	1.6(0.7-3.6)	
	魚料理を週 1 回未満	8(11%)	8(6%)	2.1(0.8-5.9)	
	鶏肉料理を週 1 回未満	35(51%)	43(31%)	2.3(1.3-4.1)**	
	鶏肉入り料理を週 1 回未満	31(45%)	50(36%)	1.4(0.8-2.6)	
	牛・豚肉料理を週 1 回未満	24(35%)	40(29%)	1.3(0.7-2.4)	
	牛・豚肉入り料理を週 1 回未満	17(25%)	26(19%)	1.4(0.7-2.4)	
	ハム・ソーセージを週 1 回未満	33(48%)	42(30%)	2.1(1.2-3.8)*	
働き盛りの頃の生活	とうふ・納豆を週 3 回以下	35(51%)	34(25%)	3.1(1.7-5.8)***	2.8(1.4-5.8)***
	ごはんを 1 日 1 杯以下	15(22%)	15(11%)	2.3(1.0-5.0)*	
身体的特徴	1 日の睡眠時間が 5 時間未満	12(17%)	4(3%)	7.1(2.2-22.8)***	6.3(1.8-22.1)***
	睡眠時間が不規則	18(26%)	11(8%)	4.1(1.8-9.2)***	
	睡眠不足だったと思う	16(23%)	12(9%)	3.2(1.4-7.2)**	
飲酒・喫煙	人よりも身体が硬いほうである	54(78%)	79(57%)	2.7(1.4-5.2)**	
	30 歳代に喫煙	30(43%)	62(45%)	0.9(0.5-1.7)	
タイプ A 傾向	30 歳代にほぼ毎日飲酒	15(22%)	29(21%)	1.0(0.5-2.1)	
	あり(17 点以上)	37(54%)	51(37%)	2.0(1.1-3.5)	

単変量解析: 食事摂取頻度および飲酒・喫煙以外は、有意な関連(p<0.05)を認めた要因のみを示した

多変量解析: ステップワイズ法にてp<0.05であったもののみオッズ比を示した

*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001 vs OPLL 症例

鶏肉料理: 唐揚げ等、牛・豚肉料理: カツ、焼肉等、、牛・豚・鶏肉入り料理: 野菜等と一緒に料理

表3 OPLL 症例と対照におけるコラーゲン 11A2 遺伝子多型(予備解析)

	n	Glu272Lys(G>A)				A の遺伝子頻度	T634A			A の遺伝子頻度
		GG	GA	AA	A の遺伝子頻度		TT	TA	AA	
OPLL 症例	20	10	7	3	0.33	12	4	4	0.50	
対照	32	20	12	0	0.19	20	12	0	0.30	