

200400831A

厚生労働科学研究研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

神経皮膚症候群に関する調査研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 中山 樹 一 郎

平成17 (2005) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 神経皮膚症候群に関する調査研究-----1
中山樹一郎

II. 分担研究報告

1. 神経線維腫症1型の症例対照研究結果
三宅吉博-----6
2. 個人情報保護と神経線維腫症1定点モニタリングに関する研究
縣俊彦-----15
3. 結節性硬化症において減少する蛋白p40変部におけるtuberin hamartinの発現
-Tuberin, Hamartin とp40の関与-
片山一郎-----28
4. 結節性硬化症の遺伝子変異と臨床症状の関係について
大野耕策-----35
5. Ekerラットの大脳病変：ヒト結節性硬化症との比較
水口雅-----40
6. Insulin-like growth factorが与える malignant triton tumor細胞の浸潤能への影響
に関する研究
大塚藤男-----46
7. NF1,NF2遺伝子産物の細胞内シグナル解析と新規治療開発の基礎的研究
佐谷秀行-----52
8. 活性型ビタミンD3の外用によるカフェオレ斑の淡色化の機序の解明
中山樹一郎-----62
9. TSの分子標的治療
樋野興夫-----67

10. 神経線維腫症 1 における画像診断学 土田哲也	71
11. Pigmented neurofibroma の 2 例、脂腺過形成を伴った neurofibroma の 病理組織学的検討 占部和敬	76
12. びまん性神経線維腫(diffuse plexiform neurofibroma)手術例の検討 中川秀己	78
13. イリザロフ法による先天性下腿偽関節症の治療成績 中村耕三	87
14. 神経皮膚症候群の術後損傷神経に対する遺伝子導入を用いた神経再生 への可能性 吉田純	91
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	98

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

神経皮膚症候群に関する調査研究

主任研究者	中山 樹一郎	福岡大学医学部皮膚科	教授
分担研究者	大塚 藤 男	筑波大学臨床医学系皮膚科	教授
	大野 耕 策	鳥取大学医学部脳神経外科	教授
	片山 一 朗	大阪大学大学院医学研究科皮膚科	教授
	佐谷 秀 行	熊本大学大学院医学薬学研究部腫瘍医学	教授
	土田 哲 也	埼玉医科大学皮膚科	教授
	中川 秀 己	東京慈恵会医科大学皮膚科	教授
	中村 耕 三	東京大学大学院医学研究科整形外科	教授
	樋野 興 夫	順天堂大学医学部第二病理教授	教授
	水口 雅	東京大学大学院医学系研究科小児科	助教授
	吉田 純	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科	教授

A. 研究目的

近年、神経皮膚症候群に属する神経線維腫症 1 型 (NF1)、神経線維腫症 2 型 (NF2)、結節性硬化症 (TS) の責任遺伝子 (NF1 遺伝子、NF2 遺伝子、TSC1 遺伝子、TSC2 遺伝子) が同定され、その蛋白産物の細胞内機能が分子レベルで解明された。しかし、現在その治療は対症療法であり臨床的に大きな進展は見られていない。

本研究班は、分子、細胞レベルでのこれまでの知見を基に、新しい治療法の開発のために、組織的研究を行うことを主な目的とする。また、これまでの研究班で継続的に行われてきた全国調査を基に、治療指針が作製され公表されたが、新治療法の開発が実現されることによって、神経皮膚症

候群の治療の更なる質的向上が期待される。

主要研究分野は分子治療・予防的治療の基礎研究と臨床応用、治療指針に関連した臨床研究、全国規模の継続的疫学研究の 3 分野である。

分子治療の基礎研究では疾患モデル導入による病態解明を開始し、本症原因遺伝子を起点とするシグナリングの変化とその調節機序の解明を目指している。NF1 では siRNA による神経系細胞、皮膚線維芽細胞、皮膚メラノサイトなどの NF1 ノックダウン細胞の解析により、原因遺伝子を起点とするシグナル伝達の異常が本症での症状発現に一部関与することが解明され、様々な手法を駆使してシグナリングの機能を明らかにし新治療開発を目指す。結節性硬化症では TSC2 ノックダウン Esker

ラットを用いた腎腫瘍の疾患モデルを用いて、新たに見いだされた腫瘍抑制遺伝子を含めた多段階発がん過程を解析している。病態解明による新しい分子標的の設定により、本症に発生する腫瘍性病変の縮小や諸症状の軽減が期待されるだけでなく、腫瘍発生の抑制と癌進展防止などの予防的治療が将来可能になると考えられる。

患者 QOL の実態は全国規模での継続的な疫学調査で十分把握されている。個人情報保護法の施行を目前にして、調査継続に際して問題点を明らかにする必要がある。

現在の治療指針の主体となる対症療法を多施設で施行するとともに、レーザーに代わるパルスライト/高周波(フォト RF)治療器を用いた NF1 の色素斑治療、NF1 の骨病変(先天性下腿偽関節)に対する新しい手術法の検討、NF1 の巨大皮膚腫瘍や TS の腎腫瘍に TAE 治療の試みなど、現時点で応用可能な技術で着実に治療効果を高める試みを本年度も続け、新たなガイドラインに向けた臨床研究も行っていく。

B. 研究方法

最終年度である当該年度(3年目)は、これまでの基礎的研究をもとに NF1、NF2、TS の諸臓器の腫瘍性病変に対するサイトカイン、化学予防薬、分子標的遺伝子導入治療などをそれぞれ開発し、*in vivo* 動物モデルを用いた効果確認と、一部の治療では患者に対する試験投与を開始し臨床効果を検討する。

色素斑については NF1 遺伝子ノックダウン細胞を用いた疾患モデルでの発症機序解明と更に効果的な分子治療標的の決定を行う。

NF1、NF2 の原因遺伝子産物の機能に関する基

礎研究では、前年度のプロテオミクスによる網羅的解析で得られた結合蛋白の機能による調節機構を、SiRNA による NF1、NF2 遺伝子ノックダウン細胞で更に詳細に解析し、シグナルの修復/補足による治療の基礎的情報を得る。

TS の遺伝子解析と腫瘍の治療法に関しては、TSC 遺伝子の高精度の変異同定をもとにした出生前診断と腫瘍発症抑制のための予防的治療法の開発、遺伝子変異検索や関連蛋白の相互作用解明による重症化因子の同定による効果的治療開発を目指す。

倫理面での配慮として、本研究では遺伝子解析研究や遺伝子治療、遺伝子診療などに伴う研究・臨床面で倫理的問題が生じる可能性があり、ガイドラインに沿った十分な informed consent や患者の遺伝子情報の保護などの対策をとる。

C. 研究結果

①分子治療の基礎研究

1. NF1、NF2 の病態発症予防・治療のための neurofibromin および merlin を介した細胞内機能とシグナリングの解析

それぞれの分子を SiRNA により細胞内ノックダウンし、細胞の形態変化とプロテオミクスによるシグナリング解析を行った。両分子とも、細胞骨格系のダイナミックな再構築を引き起こすことが判明した。特に NF1 には上流の刺激を受けて、Ras-MAPK、PI3K、Rho-Rock-LIMK-coffilin シグナルなど細胞骨格形成関連分子による細胞運動能調節作用に関わることが明らかにされた。NF2 は細胞骨格系だけでなく、核内での転写制御による増殖抑制や、アポトーシス制御に関与し、NF1 と一部細胞内シグナルを共有している可能性が示唆さ

れた (佐谷)。

2. TS において減少する蛋白 p40

TS で特異的に減少する蛋白 p40 を同定し、精神発達遅滞との相関、hamartin、tuberin との結合が確認された。また患者リンパ球の tuberin, hamartin 発現量をウェスタンブロットで検査することで TSC1、TSC2 の遺伝子型を簡単に同定できる方法の開発を試みた (片山)。

3. Eker ラットの腎腫瘍の signal therapy

Hamartin と tuberin がインシュリン・シグナル伝達系で機能することが示された。遺伝学的な解析から予測された TSC signaling pathway (Akt-mTOR-S6K) に基づいて mTOR 阻害剤 rapamycin による分子標的治療を、Tsc2 KO マウスの腎がん細胞のヌードマウス移植で示した。

Eker rat の腎腫瘍に対し、rapamycin を腹腔内投与した。強発現していたリン酸化型 S6K の発現は消失し、rapamycin の作用が確認出来たが病変には変化を認めなかった。背部に rapamycin 徐放カプセルを埋め込んだところ、腫瘍は縮小したが残り mTOR とは異なる発がん signal pathway の存在が示唆された (樋野)。

4. Eker ラットの大脳病変のヒト TS との比較

ヒト結節性硬化症患者の脳を対象とする研究は、脳組織の入手や遺伝子変異検出の困難さや遺伝的、臨床的不均一性などの問題があり分子病理学的究明には Eker ラット大脳病変病変との比較が有用である。本年度は、Eker ラットの動物モデルとしての意義を検証する目的で大脳病変の異同を検討した。病変部位別の発生頻度、皮質結節の構成細胞、皮質下過誤腫病変の病理組織像の相違などが認められた。側脳室上衣下病変の組織所見は類似していた (水口)。

5. NF2 の手術治療により傷害された神経の機能

回復に関する研究

NF2 患者に発生する前庭神経鞘腫の摘出時の神経機能温存を目的とする研究を行った。神経栄養因子やアポトーシス抑制因子を発現する単純ヘルペスウイルスベクターのラット脊髄損傷モデルにおいて軸索再生の効果を検討し、神経皮膚症候群の前庭神経鞘腫術後に問題となる神経損傷に対し有効な治療法となりうる可能性が示唆された (吉田)。

6. NF1 患者の triton 腫瘍由来の培養細胞の性状分析、浸潤能検討

NF1 患者の予後不良な Malignant triton tumor (MTT) を細胞培養し、細胞外基質への浸潤能について検討した。Invasion assay において MTT 細胞では neurofibroma、dermatofibrosarcoma protuberans 細胞と比較して強い浸潤能が認められた。浸潤能はさらに insulin-like growth factor-I (IGF-I) により MTT 特異的に増強された。細胞外基質をリガンドとする integrin 分子の発現では alpha3 integrin subunit の細胞表面における発現レベルの有意な増強が見られ、MTT 細胞の悪性動態において integrin 分子発現調節を介し IGF-I が重要な役割を果たす可能性が考えられた (大塚)。

②既に実用化されている治療法の応用

1. インターフェロン (IFN) による神経線維腫治療の効果の検討

IFN β および IFN γ の長期投与を各 1 名の NF1 患者に対して行ったが、神経線維腫に対する明らかな増大抑制効果は認められなかった。

IFN γ が TRAIL の発現を介して培養神経線維腫細胞にアポトーシス誘導することを DNA マイクロアレイによる遺伝子発現スクリーニングにより確認

したが、これを利用した IFN の抗腫瘍効果増強に関する検討で 2ME およびポリフェノールの一種である resveratrol など長期投与が可能な IFN 感受性増強物質が見出された。

2. NF1 ノックダウン細胞を用いたカフェオレ色素斑形成シグナル伝達機序の解明

培養ヒト線維芽細胞を用いて、neurofibromin (NF1 遺伝子産物、Ras 抑制因子) を siRNA によってノックダウンし、HGF と SCF の発現変化とビタミン D3 による影響を調べた。ノックダウン細胞ではコントロールに比べて HGF 発現が亢進したが、HGF 発現はビタミン D3 添加によって著しく抑制された。コントロール細胞ではビタミン D3 によって逆に HGF 発現が増加した。細胞内シグナルを検索したところ、NF ノックダウン細胞では Ras-GTP による epidermal growth factor receptor (EGFR) の発現亢進につづく c-Src 経路の活性化により HGF 発現が亢進すると考えられた。また、neurofibromin のノックダウンで増加した細胞表面の EGFR はビタミン D3 添加後に細胞内に取り込まれ、結果的に下流のリン酸化経路が抑制されて HGF 発現が低下すると考えられた (中山)。

3. NF1 における画像診断学

NF1 患者に生じる皮膚症状、視神経膠腫、中枢神経病変、褐色細胞腫、骨病変の診断に有用な画像診断法について検討し、臨床経過追跡に選択すべき検査法についてまとめた (土田)。

4. イリザロフ法による先天性下腿偽関節症の治療

NF1 に合併する難治性の疾患である先天性脛骨偽関節症に対してイリザロフ法による治療法を用いたところ、脚長差の改善と全症例における骨癒合がえられ有用性が示された (中村)。

③疫学調査と症例検討

1. 疫学調査

モニタリング調査では治療対象疾患として重症度分類の項目が追加された。重症度分類 4 と 5 の重症患者が 50%以上を占めており、公費負担のほとんどが特定疾患研究費であることから重症患者が調査対象者である疫学像が今回明らかになった。個人情報保護の担当医への啓蒙、インフォームドコンセントの免除規定の活用なども今後の継続的疫学調査に必要であると考えられた (縣)。

2. NF1 発症関連要因解明に関する症例対照研究

NF1 孤発例患者症例群 21 例 (男:13 例、女:7 例) 及び対照群 51 例 (男:29 例、女:22 例) から情報を得た。父親の間接喫煙が優位にリスクを高めた。父親の妊娠前、母親では妊娠中受動喫煙歴が有意にリスクを高める傾向を示した (三宅)。

3. TS の遺伝子変異と臨床症状の関係について

日本人の TS について約 140 人の遺伝子解析による変異検出を行ったところ、TSC2 が 49 例 TSC1 が 20 例であった。ナンセンス変異、欠失と挿入について臨床症状の重症度との相関を検討した。TSC2 変異は知的障害の重症例が多く、重症の点頭てんかんも高頻度であった。しかし、同じナンセンス変異でも臨床症状は多様であった (大野)。

4. びまん性神経線維腫手術例の検討

長径 5 cm 以上の切除例 39 例を検討した。発生部位は腰背部と四肢に多く、腰背部、殿部では出血量が多く、タニケットを使用できる四肢にくらべて自己血保存を含めた輸血の準備が必要である。小児期の早期褐色局面状態での切除が出血量も少なく輸血の必要がなく有用と考えられた (中川)。

5. メラニンと脂腺の増生を伴った神経線維腫の病理組織学的検討

免疫組織化学染色により腫瘍の bFGF、HGF、介

在小血管由来の因子などが陽性となり関与が示唆された（占部）。

D. 研究成果のまとめと結論

原因遺伝子産物の関連蛋白を含めて、病態を制御しているシグナル伝達系の同定がノックダウン、ノックアウトなどの新しい手法を用いた分子レベルでの細胞機能解析によって明らかにされた。神経皮膚症候群の症候の複雑さから、症候出現の要となるシグナル同定の成果が、分子治療や予防的遺伝子治療などの具体的な治療方法の開発に結びつくまでにはまだ究明すべき部分も多い。

患者 QOL 向上をはかる遺伝子治療として、術後に障害された神経系の再生治療に関して動物モデルでの有効性が確認できた。基礎的研究から出発した新しい治療の臨床応用の可能性が高まっている。

既存の治療薬や治療方法、治療機器を用いた新しい治療法の開発では、有用性が高く更に改善を加えることによって、ガイドラインに採用できる治療法が新たに複数見出された点は評価できる。従来の治療法を応用し、改良、工夫を加えることによって患者 QOL の向上が期待される。

定点モニタリングにおいて、協力施設における個人情報保護に関する問題が生じたため、報告患者数の低下が見られ、大規模な患者の継続的追跡による疫学研究面に問題を残した。

今後、プロテオミクスなどの新しい手法によって、シグナル分子の解明や、リン酸化などの翻訳後修飾反応を明らかにし、本症候群の分子治療と発症予防薬等の開発に重要な基礎的情報を更に蓄積することが重要である。

分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

神経線維腫症 1 型の症例対照研究結果

研究協力者 三宅吉博 福岡大学大学医学部公衆衛生学助教授

研究要旨

神経線維腫症 1 型は常染色体優性遺伝で浸透率はほぼ 100% である。約半数は new mutation である。new mutation の約 90% は父親由来の染色体で起こる。今回、両親へのなんらかの環境要因暴露が NF 1 遺伝子の new mutation を引き起こすかを検討するため、孤発例の患者を症例群とする症例対照研究を企画した。5 歳までにカフェ・オ・レ・スポット 6 カ所以上を認めた家族歴のない患者を症例群とし、対照群は病院でリクルートした。妊娠がわかる前について両親の生活習慣や生活環境を調査した。主治医は協力の得られた患者の両親に調査票を手渡し、事務局に郵送した。症例群 21 例と対照群 50 例より完全な情報を得た。父親の間接喫煙は有意にリスクを高めた。父親の能動喫煙と母親の妊娠中受動喫煙はリスクを高める傾向を認めた。喫煙曝露と孤発性神経線維腫症 1 型との関連を明らかにするためさらなる調査が必要である。

縣 俊彦 東京慈恵会医科大学環境保健医学
古村南夫、中山樹一郎
福岡大学医学部皮膚科

目的

神経線維腫症 1 型は von Recklinghausen 病とも呼ばれ、頻度が高い。常染色体優性遺伝で浸透率はほぼ 100% である。約半数は new mutation である。NF 1 遺伝子は染色体 17 番 (17q11.2) に座位する。その蛋白産物である neurofibromin は ras 癌遺伝子の腫瘍抑制遺伝子の一つと考えられている。new mutation の約 90% は父親由来の染色体で

起こる¹⁾。

家族歴のない孤発例を症例群とした米国の症例対照研究では、父親の年齢上昇が有意ではないがリスクを高める傾向にあった²⁾。軟部組織腫瘍の疫学レビューではダイオキシン等の暴露、インプラントがリスク要因の候補として論じられている³⁾。

今回、両親へのなんらかの環境要因暴露が NF 1 遺伝子の new mutation を引き起こすかを検討するため、孤発例の患者を症例群とする症例対照研究を実施した。

研究方法

(研究デザイン) 症例対照研究。

(対象者) 5歳までにカフェ・オ・レ・スポット6カ所以上を認めた家族歴のない患者を症例群とした。対照群は5歳以下の病院通院患者もしくは入院患者からリクルートした。

(調査対象医療機関) 11 大学病院、1 地方病院、国立生育医療センター。

(研究期間) 平成 15 年 6 月 1 日から平成 16 年 7 月 31 日まで。

(調査項目) 妊娠がわかる前について両親の生活習慣や生活環境を調査した。食事調査については短縮版の半定量食事摂取頻度調査票(妥当性の検証されている自記式食事歴法質問票)を用い、喫煙や粉塵の暴露、居住状況、自動車やコンピューターに関わる時間、アレルギー疾患を中心とする既往歴については、本研究用に開発した質問票を用いた。両親の性格調査も実施した。調査はすべて対象者の両親からの自己申告であった。

(調査実施要領) 主治医は研究期間に症例群、対照群の患者に調査の協力を依頼し、協力の得られた患者の両親に調査票を手渡した。同時に、主治医は協力者の氏名、連絡先を事務局に送付した。調査票は患者の両親が記入し、事務局に郵送した。事務局担当者は内容を吟味し、予め決められた基準にしたがって、記入ミスや記入誤りを電話で問い合わせた。郵送により食事の個人結果を対象者に返却した。対照群は、当初、症例群と受診医療機関、性および年齢をあわせた風邪症候群もしくは

は急性ウイルス性または細菌性肺炎その他急性感染症の患者(症例群1名につき対照群2名)としたが、十分な人数を得るに至らなかった。福岡大学病院小児科外来にて平成16年6月と7月に、マッチングを考慮せず、対照群のリクルートを行った。

(解析) 解析は多重ロジスティック回帰分析を用い、各要因の補正オッズ比を算出した。

結果

両親の年齢はリスク要因ではなかった。両親の電磁波に関する曝露は関連を認めなかった。母親の脂肪酸摂取がリスクを高める傾向を認めた以外、両親の栄養に関する要因についても関連を認めなかった。両親の死か衛生状況とアレルギー等の既往についても関連を認めなかった。喫煙について、父親の自宅受動喫煙は有意にリスクを高めた。父親の能動喫煙と母親の妊娠中受動喫煙はリスクを高める傾向を認めた。

考察

対象者数が少なく、統計的パワーは小さい。その上、思い出しバイアスの問題も非常に大きい。しかしながら、両親とも受動喫煙がリスクを高める可能性が示された。等しい確率で突然変異が生じるという仮説が正しいのかどうか詳細に検討するため、今後のさらなる研究が必要である。

文献

1. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 33-40.
2. Bunin GR, Needle M, Riccardi VM. Paternal age

and sporadic neurofibromatosis 1: A case-control study and consideration of the methodologic issues. *Genet Epidemiol* 1997; 14: 507-516.

3. Zahm SH, Fraumeni JF Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 1997; 24: 504-514.

A case-control study regarding the risk and preventive factors for sporadic neurofibromatosis type 1

Miyake Yoshihiro (Department of Public Health, Fukuoka University School of Medicine), Yokoyama Tetsuji (Department of Technology Assessment and Biostatistics, National Institute of Public Health), Sasaki Satoshi (Project of Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, National Institute of Health and Nutrition), Agata Toshihiko (Department of Public Health, Jikei University School of Medicine), Furumura Minao, Nakayama Juichiro (Department of Dermatology, Fukuoka University School of Medicine), Tanaka Keiko, Ushijima Kayo (Department of Public Health, Fukuoka University School of Medicine), Takahito Inoue, Akihisa Mitsudome (Department of Pediatrics, Fukuoka University School of Medicine), Sakamoto Naomasa (Department of Hygiene, Hyogo College of Medicine), Okamoto Kazushi (Department of Public Health, Aichi Prefectural College of Nursing and Health), Kobashi Gen (Department of Public Health,

Hokkaido University Graduate School of Medicine), Washio Masakazu (Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine), Inaba Yutaka (Department of Epidemiology, Juntendo University School of Medicine)

Neurofibromatosis 1 (NF1) is an autosomal dominant condition with virtually 100 percent penetrance by adulthood. About 50% of NF1 cases result from new mutations. About 90% of new mutations occur on the paternally derived chromosome. We conducted a case-control study of outpatients. The questionnaires ascertained environmental factors of parents of the child before pregnancy such as diet, smoking, and occupational exposure. Physicians in the collaborating hospitals handed a set of questionnaires to parents of the eligible patients. The parents filled out the two questionnaires and mailed them to the data management center. Complete data were obtained from 21 cases and 50 control subjects. Fathers' passive smoking at home was significantly associated with an increased risk of sporadic NF1. There was a tendency for a positive association of fathers' active smoking and mothers' passive smoking during pregnancy with the risk of sporadic NF1. Further investigation is needed to draw a conclusion as to the relationship between smoking and sporadic NF1.

Key words: neurofibromatosis type 1, case-control study

表1. 対象者リクルート状況

SN	大学名	症例群		対照群	
		男	女	男	女
1	福岡大学	2	1	20	18
2	岩手医科大学	2	0	4	0
3	山形大学	1	1	2	1
4	藤田保健衛生大学	1	0	1	0
5	京都大学	1	1	0	0
6	和歌山県立医科大	1	0	2	1
7	神戸大学	0	1	0	0
8	長崎大学	1	0	0	0
9	宮崎大学	1	1	0	0
10	琉球大学	1	0	0	0
11	国立成育医療セン	2	1	0	0
12	北九州市立医療セン	0	1	0	0
13	大阪大学	0	0	0	2

計	13	7	29	22
---	----	---	----	----

71

表2. 対象者の基本的特性

	症例群 (n = 20)	対照群 (n = 51)
子供・年齢		
0歳	3 (15.0%)	9 (17.7%)
1歳	1 (5.0%)	13 (25.5%)
2歳	5 (25.0%)	12 (23.5%)
3歳	3 (15.0%)	7 (13.7%)
4歳	4 (20.0%)	7 (13.7%)
5歳	4 (20.0%)	3 (5.9%)
子供・性別		
男	13 (65.0%)	29 (56.9%)
女	7 (35.0%)	22 (43.1%)
子供・子数		
第一子	11 (55.0%)	13 (25.5%)
第二子	8 (40.0%)	24 (47.0%)
第三子	1 (5.0%)	12 (23.5%)
第四子	0 (0.0%)	2 (3.9%)
母親・出生時年齢		
< 25	1 (5.0%)	0 (0.0%)
25 - 29	4 (20.0%)	17 (33.3%)
30 - 34	14 (70.0%)	20 (39.2%)
35 - 39	1 (5.0%)	11 (21.6%)
40 - 44	0 (0.0%)	3 (5.9%)
父親・出生時年齢		
< 25	0 (0.0%)	1 (2.0%)
25 - 29	4 (20.0%)	9 (17.6%)
30 - 34	7 (35.0%)	25 (49.0%)
35 - 39	4 (20.0%)	11 (21.6%)
40 - 44	5 (25.0%)	4 (7.8%)
45 +	0 (0.0%)	1 (2.0%)

表3. 母親の生活習慣・生活環境との関連

	症例群 (n = 20)	対照群 (n = 51)	年齢補正 オッズ比	95%信頼区間 トレンドP値
仕事	11 (55.0%)	22 (43.1%)	1.62	0.57-4.71
車の運転	16 (80.0%)	37 (72.6%)	1.53	0.45-6.17
パソコン	10 (50.0%)	26 (51.0%)	0.96	0.34-2.75
携帯電話	11 (55.0%)	33 (64.7%)	0.65	0.22-1.94
ドライヤー	13 (65.0%)	44 (86.3%)	0.29	0.08-1.00
マッサージ機	1 (5.0%)	1 (2.0%)	2.63	0.10-68.84
冬・電気カーベット	11 (55.0%)	22 (43.1%)	1.62	0.57-4.74
冬・電気毛布	2 (10.0%)	2 (3.9%)	2.72	0.31-24.13
電子レンジ	14 (70.0%)	40 (78.4%)	0.64	0.20-2.16
ガス炊飯器	1 (5.0%)	5 (9.8%)	0.48	0.02-3.27
I H電気炊飯器	11 (55.0%)	27 (52.9%)	1.09	0.38-3.15
I H以外電気炊飯器	7 (35.0%)	17 (33.3%)	1.08	0.35-3.18
妊娠時飲酒赤面	7 (35.0%)	18 (35.3%)	0.99	0.32-2.88
飲酒開始1-2年赤面	9 (45.0%)	25 (49.0%)	0.85	0.29-2.41
妊娠前喫煙	1 (5.0%)	9 (17.7%)	0.23	0.01-1.43
妊娠前自宅受動喫煙	13 (65.0%)	29 (56.9%)	1.41	0.49-4.31
妊娠前職場受動喫煙	10 (50.0%)	23 (45.1%)	1.22	0.43-3.48
気管支喘息	3 (15.0%)	4 (7.8%)	2.09	0.38-10.50
アトピー性皮膚炎	1 (5.0%)	7 (13.7%)	0.33	0.02-2.05
アレルギー性鼻炎	4 (20.0%)	13 (25.5%)	0.72	0.18-2.46
食物アレルギー等	1 (5.0%)	1 (2.0%)	2.75	0.10-75.30
妊娠前鉄剤	3 (15.0%)	4 (7.8%)	2.07	0.38-10.37
妊娠前鎮痛剤	5 (25.0%)	14 (27.5%)	0.88	0.25-2.78
膀胱炎	3 (15.0%)	4 (7.8%)	2.09	0.38-10.60
虫垂炎手術	2 (10.0%)	5 (9.8%)	1.02	0.14-5.29
ニキビ	9 (45.0%)	40 (78.4%)	0.22	0.07-0.66
年2回以上風邪	13 (65.0%)	32 (62.8%)	1.10	0.38-3.38
B型もしくはC型肝炎	1 (5.0%)	1 (2.0%)	2.75	0.10-75.30
妊娠前永久歯抜歯	4 (20.0%)	12 (23.5%)	0.81	0.20-2.79
妊娠前インプラント	1 (5.0%)	2 (3.9%)	1.31	0.06-15.66
ベット	2 (10.0%)	4 (7.8%)	1.32	0.17-7.62
妊娠中喫煙	0 (0.0%)	3 (5.9%)		
妊娠中受動喫煙	15 (75.0%)	27 (52.9%)	2.67	0.89-9.20
妊娠中食事制限	2 (10.0%)	10 (19.6%)	0.45	0.06-1.96
妊娠中医学的異常	3 (15.0%)	14 (27.5%)	0.46	0.10-1.67
妊娠中铁剤	6 (30.0%)	17 (33.3%)	0.85	0.26-2.60

		症例群 (n = 20)	対照群 (n = 51)	年齢補正 オッズ比	95%信頼区間	トレンドP値
水(g)	Q1	8 (40.0%)	15 (29.4%)	1.00		0.29
	Q2	7 (35.0%)	17 (33.3%)	0.77	0.22-2.69	
	Q3	5 (25.0%)	19 (37.3%)	0.49	0.13-1.79	
蛋白質(g)	Q1	5 (25.0%)	18 (35.3%)	1.00		0.38
	Q2	7 (35.0%)	17 (33.3%)	1.48	0.40-5.87	
	Q3	8 (40.0%)	16 (31.4%)	1.80	0.50-7.06	
脂質(g)	Q1	5 (25.0%)	18 (35.3%)	1.00		0.13
	Q2	5 (25.0%)	19 (37.3%)	0.94	0.23-3.94	
	Q3	10 (50.0%)	14 (27.5%)	2.57	0.74-9.92	
炭水化物(g)	Q1	9 (45.0%)	14 (27.5%)	1.00		0.29
	Q2	5 (25.0%)	19 (37.3%)	0.41	0.10-1.45	
	Q3	6 (30.0%)	18 (35.3%)	0.52	0.14-1.78	
灰分(g)	Q1	7 (35.0%)	16 (31.4%)	1.00		0.46
	Q2	8 (40.0%)	16 (31.4%)	1.15	0.33-4.05	
	Q3	5 (25.0%)	19 (37.3%)	0.60	0.15-2.24	
カルシウム(mg)	Q1	5 (25.0%)	18 (35.3%)	1.00		0.23
	Q2	6 (30.0%)	18 (35.3%)	1.20	0.31-4.89	
	Q3	9 (45.0%)	15 (29.4%)	2.16	0.61-8.40	
リン(mg)	Q1	5 (25.0%)	18 (35.3%)	1.00		0.58
	Q2	8 (40.0%)	16 (31.4%)	1.81	0.50-7.11	
	Q3	7 (35.0%)	17 (33.3%)	1.49	0.40-5.91	
鉄(mg)	Q1	6 (30.0%)	17 (33.3%)	1.00		0.82
	Q2	7 (35.0%)	17 (33.3%)	1.17	0.32-4.35	
	Q3	7 (35.0%)	17 (33.3%)	1.17	0.32-4.33	
ナトリウム(mg)	Q1	8 (40.0%)	15 (29.4%)	1.00		0.29
	Q2	7 (35.0%)	17 (33.3%)	0.77	0.22-2.64	
	Q3	5 (25.0%)	19 (37.3%)	0.49	0.12-1.79	
カリウム(mg)	Q1	6 (30.0%)	17 (33.3%)	1.00		0.93
	Q2	8 (40.0%)	16 (31.4%)	1.48	0.39-5.88	
	Q3	6 (30.0%)	18 (35.3%)	0.96	0.25-3.72	
レチノール(μg)	Q1	8 (40.0%)	15 (29.4%)	1.00		0.29
	Q2	7 (35.0%)	17 (33.3%)	0.76	0.21-2.66	
	Q3	5 (25.0%)	19 (37.3%)	0.49	0.12-1.79	
カロテン(μg)	Q1	9 (45.0%)	14 (27.5%)	1.00		0.46
	Q2	4 (20.0%)	20 (39.2%)	0.31	0.07-1.16	
	Q3	7 (35.0%)	17 (33.3%)	0.64	0.18-2.15	
ビタミンA(IU)	Q1	8 (40.0%)	15 (29.4%)	1.00		0.46
	Q2	6 (30.0%)	18 (35.3%)	0.62	0.17-2.20	
	Q3	6 (30.0%)	18 (35.3%)	0.62	0.17-2.19	
ビタミンB1 (mg)	Q1	6 (30.0%)	17 (33.3%)	1.00		0.58
	Q2	6 (30.0%)	18 (35.3%)	0.93	0.24-3.57	
	Q3	8 (40.0%)	16 (31.4%)	1.43	0.41-5.26	
ビタミンB2 (mg)	Q1	6 (30.0%)	17 (33.3%)	1.00		0.82
	Q2	7 (35.0%)	17 (33.3%)	1.17	0.32-4.33	
	Q3	7 (35.0%)	17 (33.3%)	1.17	0.32-4.33	
ナイアシン(mg)	Q1	7 (35.0%)	16 (31.4%)	1.00		0.93
	Q2	6 (30.0%)	18 (35.3%)	0.74	0.19-2.82	
	Q3	7 (35.0%)	17 (33.3%)	0.94	0.27-3.33	
ビタミンC(mg)	Q1	7 (35.0%)	16 (31.4%)	1.00		0.67
	Q2	7 (35.0%)	17 (33.3%)	0.93	0.25-3.45	
	Q3	6 (30.0%)	18 (35.3%)	0.75	0.20-2.82	

		症例群 (n = 20)	対照群 (n = 51)	年齢補正 オッズ比	95%信頼区間	トレンドP値
ビタミンE(mg)	Q1	5 (25.0%)	18 (35.3%)	1.00		0.82
	Q2	9 (45.0%)	15 (29.4%)	2.16	0.61-8.37	
	Q3	6 (30.0%)	18 (35.3%)	1.20	0.31-4.85	
コレステロール(mg)	Q1	7 (35.0%)	16 (31.4%)	1.00		0.58
	Q2	4 (20.0%)	20 (39.2%)	0.45	0.10-1.77	
	Q3	9 (45.0%)	15 (29.4%)	1.37	0.41-4.73	
塩分(g)	Q1	8 (40.0%)	15 (29.4%)	1.00		0.29
	Q2	7 (35.0%)	17 (33.3%)	0.77	0.22-2.64	
	Q3	5 (25.0%)	19 (37.3%)	0.49	0.12-1.79	
脂肪酸(g)	Q1	4 (20.0%)	19 (37.3%)	1.00		0.13
	Q2	7 (35.0%)	17 (33.3%)	1.96	0.50-8.59	
	Q3	9 (45.0%)	15 (29.4%)	2.85	0.77-12.24	
飽和脂肪酸(g)	Q1	5 (25.0%)	18 (35.3%)	1.00		0.38
	Q2	7 (35.0%)	17 (33.3%)	1.48	0.40-5.88	
	Q3	8 (40.0%)	16 (31.4%)	1.80	0.50-7.06	
一価不飽和脂肪酸(g)	Q1	6 (30.0%)	17 (33.3%)	1		0.23
	Q2	4 (20.0%)	20 (39.2%)	0.57	0.13-2.32	
	Q3	10 (50.0%)	14 (27.5%)	2.03	0.60-7.32	
多価不飽和脂肪酸(g)	Q1	4 (20.0%)	19 (37.3%)	1.00		0.13
	Q2	7 (35.0%)	17 (33.3%)	1.95	0.50-8.59	
	Q3	9 (45.0%)	15 (29.4%)	2.86	0.77-12.28	
n-3系脂肪酸(g)	Q1	4 (20.0%)	19 (37.3%)	1.00		0.23
	Q2	8 (40.0%)	16 (31.4%)	2.38	0.62-10.36	
	Q3	8 (40.0%)	16 (31.4%)	2.37	0.62-10.29	
n-6系脂肪酸(g)	Q1	4 (20.0%)	19 (37.3%)	1.00		0.13
	Q2	7 (35.0%)	17 (33.3%)	1.96	0.49-8.72	
	Q3	9 (45.0%)	15 (29.4%)	2.85	0.77-12.24	
マグネシウム(mg)	Q1	6 (30.0%)	17 (33.3%)	1.00		0.58
	Q2	6 (30.0%)	18 (35.3%)	0.94	0.25-3.58	
	Q3	8 (40.0%)	16 (31.4%)	1.42	0.40-5.20	
亜鉛(μg)	Q1	6 (30.0%)	17 (33.3%)	1.00		0.93
	Q2	8 (40.0%)	16 (31.4%)	1.42	0.40-5.18	
	Q3	6 (30.0%)	18 (35.3%)	0.94	0.25-3.58	
銅(μg)	Q1	6 (30.0%)	17 (33.3%)	1.00		0.58
	Q2	6 (30.0%)	18 (35.3%)	0.94	0.25-3.57	
	Q3	8 (40.0%)	16 (31.4%)	1.43	0.40-5.28	
水溶性食物繊維(g)	Q1	5 (25.0%)	18 (35.3%)	1.00		0.58
	Q2	8 (40.0%)	16 (31.4%)	1.81	0.50-7.16	
	Q3	7 (35.0%)	17 (33.3%)	1.49	0.40-5.91	
不溶性食物繊維(g)	Q1	8 (40.0%)	15 (29.4%)	1.00		0.68
	Q2	5 (25.0%)	19 (37.3%)	0.49	0.12-1.79	
	Q3	7 (35.0%)	17 (33.3%)	0.77	0.22-2.64	
総食物繊維(g)	Q1	8 (40.0%)	15 (29.4%)	1.00		0.46
	Q2	6 (30.0%)	18 (35.3%)	0.61	0.16-2.22	
	Q3	6 (30.0%)	18 (35.3%)	0.62	0.17-2.19	
ビタミンD(IU)	Q1	7 (35.0%)	16 (31.4%)	1.00		0.81
	Q2	5 (25.0%)	19 (37.3%)	0.60	0.15-2.25	
	Q3	8 (40.0%)	16 (31.4%)	1.15	0.33-4.06	
エタノール(g)	Q1	8 (40.0%)	15 (29.4%)	1.00		0.29
	Q2	7 (35.0%)	17 (33.3%)	0.78	0.22-2.68	
	Q3	5 (25.0%)	19 (37.3%)	0.49	0.13-1.79	

表4. 父親の生活習慣・生活環境との関連

		症例群	対照群	年齢補正		トレンドP値
		(n = 20)	(n = 50)	オッズ比	95%信頼区間	
職業曝露		1 (5.0%)	5 (10.0%)	0.49	0.03 - 3.42	
車の運転		20 (100.0%)	48 (96.0%)			
パソコン		12 (60.0%)	31 (62.0%)	0.87	0.30 - 2.62	
携帯電話		16 (80.0%)	45 (90.0%)	0.49	0.12 - 2.23	
ドライバー		9 (45.0%)	31 (62.0%)	0.53	0.18 - 1.53	
マッサージ機		1 (5.0%)	1 (2.0%)			
冬・電気カーペット		9 (45.0%)	20 (40.0%)	1.04	0.35 - 3.07	
冬・電気毛布		2 (10.0%)	2 (4.0%)	2.41	0.27 - 21.46	
電子レンジ		10 (50.0%)	23 (46.0%)	1.19	0.42 - 3.43	
妊娠時飲酒赤面		6 (30.0%)	15 (30.0%)	1.04	0.31 - 3.19	
飲酒開始1-2年赤面		6 (30.0%)	17 (34.0%)	0.85	0.26 - 2.56	
妊娠前喫煙		17 (85.0%)	33 (66.0%)	2.84	0.80 - 13.45	
妊娠前自宅受動喫煙		10 (50.0%)	14 (28.0%)	3.16	1.04 - 9.96	
妊娠前職場受動喫煙		19 (95.0%)	42 (84.0%)	3.68	0.61 - 71.11	
気管支喘息		1 (5.0%)	5 (10.0%)	0.42	0.02 - 2.88	
アトピー性皮膚炎		2 (10.0%)	2 (4.0%)	2.41	0.27 - 21.46	
アレルギー性鼻炎		4 (20.0%)	11 (22.0%)	0.84	0.21 - 2.90	
食物アレルギー等		1 (5.0%)	0 (0.0%)			
虫垂炎手術		3 (15.0%)	2 (4.0%)	3.84	0.59 - 31.30	
扁桃腺炎手術		1 (5.0%)	2 (4.0%)	1.14	0.05 - 12.64	
ニキビ		15 (75.0%)	36 (72.0%)	1.04	0.32 - 3.74	
年2回以上風邪		8 (40.0%)	26 (52.0%)	0.58	0.19 - 1.67	
妊娠前永久歯抜歯		3 (15.0%)	10 (20.0%)	0.67	0.14 - 2.56	
水(g)	Q1	5 (25.0%)	18 (36.0%)	1.00		0.62
	Q2	8 (40.0%)	15 (30.0%)	1.74	0.47 - 6.92	
	Q3	7 (35.0%)	17 (34.0%)	1.43	0.38 - 5.73	
蛋白質(g)	Q1	6 (30.0%)	17 (34.0%)	1.00		0.94
	Q2	7 (35.0%)	16 (32.0%)	1.15	0.31 - 4.35	
	Q3	7 (35.0%)	17 (34.0%)	0.96	0.26 - 3.69	
脂質(g)	Q1	7 (35.0%)	16 (32.0%)	1.00		0.46
	Q2	8 (40.0%)	15 (30.0%)	1.34	0.38 - 4.84	
	Q3	5 (25.0%)	19 (38.0%)	0.60	0.15 - 2.24	
炭水化物(g)	Q1	5 (25.0%)	18 (36.0%)	1.00		0.54
	Q2	8 (40.0%)	15 (30.0%)	2.02	0.55 - 8.06	
	Q3	7 (35.0%)	17 (34.0%)	1.54	0.41 - 6.19	
灰分(g)	Q1	7 (35.0%)	16 (32.0%)	1.00		0.59
	Q2	7 (35.0%)	16 (32.0%)	1.04	0.29 - 3.80	
	Q3	6 (30.0%)	18 (36.0%)	0.70	0.19 - 2.56	
カルシウム(mg)	Q1	7 (35.0%)	16 (32.0%)	1.00		0.59
	Q2	7 (35.0%)	16 (32.0%)	1.21	0.33 - 4.54	
	Q3	6 (30.0%)	18 (36.0%)	0.70	0.19 - 2.55	
リン(mg)	Q1	5 (25.0%)	18 (36.0%)	1.00		0.75
	Q2	8 (40.0%)	15 (30.0%)	1.95	0.53 - 7.83	
	Q3	7 (35.0%)	17 (34.0%)	1.27	0.33 - 5.14	
鉄(mg)	Q1	5 (25.0%)	18 (36.0%)	1.00		0.92
	Q2	10 (50.0%)	13 (26.0%)	3.15	0.87 - 12.68	
	Q3	5 (25.0%)	19 (38.0%)	0.94	0.23 - 3.96	
ナトリウム(mg)	Q1	7 (35.0%)	16 (32.0%)	1.00		0.92
	Q2	6 (30.0%)	17 (34.0%)	0.77	0.20 - 2.84	
	Q3	7 (35.0%)	17 (34.0%)	0.94	0.26 - 3.36	
カリウム(mg)	Q1	5 (25.0%)	18 (36.0%)	1.00		0.67
	Q2	8 (40.0%)	15 (30.0%)	2.04	0.55 - 8.17	
	Q3	7 (35.0%)	17 (34.0%)	1.37	0.36 - 5.49	
レチノール(μg)	Q1	7 (35.0%)	16 (32.0%)	1.00		0.45
	Q2	3 (15.0%)	20 (40.0%)	0.35	0.07 - 1.49	
	Q3	10 (50.0%)	14 (28.0%)	1.53	0.46 - 5.33	
カロテン(μg)	Q1	9 (45.0%)	14 (28.0%)	1.00		0.10
	Q2	7 (35.0%)	16 (32.0%)	0.70	0.20 - 2.41	
	Q3	4 (20.0%)	20 (40.0%)	0.32	0.07 - 1.19	
ビタミンA(IU)	Q1	8 (40.0%)	15 (30.0%)	1.00		0.72
	Q2	5 (25.0%)	18 (36.0%)	0.60	0.15 - 2.23	
	Q3	7 (35.0%)	17 (34.0%)	0.80	0.23 - 2.75	

		症例群	対照群	年齢補正	95%信頼区間	トレンドP値
		(n = 20)	(n = 50)	オッズ比		
ビタミンB1 (mg)	Q1	6 (30.0%)	17 (34.0%)	1.00		0.54
	Q2	9 (45.0%)	14 (28.0%)	1.58	0.44 - 5.90	
	Q3	5 (25.0%)	19 (38.0%)	0.66	0.16 - 2.64	
ビタミンB2 (mg)	Q1	5 (25.0%)	18 (36.0%)	1.00		0.87
	Q2	9 (45.0%)	14 (28.0%)	2.36	0.65 - 9.33	
	Q3	6 (30.0%)	18 (36.0%)	1.15	0.29 - 4.70	
ナイアシン (mg)	Q1	6 (30.0%)	17 (34.0%)	1.00		0.50
	Q2	9 (45.0%)	14 (28.0%)	1.47	0.40 - 5.70	
	Q3	5 (25.0%)	19 (38.0%)	0.64	0.15 - 2.58	
ビタミンC (mg)	Q1	7 (35.0%)	16 (32.0%)	1.00		0.63
	Q2	7 (35.0%)	16 (32.0%)	0.89	0.24 - 3.22	
	Q3	6 (30.0%)	18 (36.0%)	0.72	0.19 - 2.66	
ビタミンE (mg)	Q1	7 (35.0%)	16 (32.0%)	1.00		0.83
	Q2	6 (30.0%)	17 (34.0%)	0.84	0.22 - 3.09	
	Q3	7 (35.0%)	17 (34.0%)	0.87	0.24 - 3.11	
コレステロール (mg)	Q1	6 (30.0%)	17 (34.0%)	1.00		0.87
	Q2	8 (40.0%)	15 (30.0%)	1.36	0.38 - 5.08	
	Q3	6 (30.0%)	18 (36.0%)	0.91	0.24 - 3.47	
塩分 (g)	Q1	7 (35.0%)	16 (32.0%)	1.00		0.92
	Q2	6 (30.0%)	17 (34.0%)	0.77	0.20 - 2.84	
	Q3	7 (35.0%)	17 (34.0%)	0.94	0.26 - 3.36	
脂肪酸 (g)	Q1	7 (35.0%)	16 (32.0%)	1.00		0.46
	Q2	8 (40.0%)	15 (30.0%)	1.34	0.38 - 4.84	
	Q3	5 (25.0%)	19 (38.0%)	0.60	0.15 - 2.24	
飽和脂肪酸 (g)	Q1	8 (40.0%)	15 (30.0%)	1.00		0.17
	Q2	8 (40.0%)	15 (30.0%)	1.10	0.32 - 3.84	
	Q3	4 (20.0%)	20 (40.0%)	0.37	0.08 - 1.42	
一価不飽和脂肪酸 (g)	Q1	7 (35.0%)	16 (32.0%)	1.00		0.46
	Q2	8 (40.0%)	15 (30.0%)	1.34	0.38 - 4.84	
	Q3	5 (25.0%)	19 (38.0%)	0.60	0.15 - 2.24	
多価不飽和脂肪酸 (g)	Q1	6 (30.0%)	17 (34.0%)	1.00		0.67
	Q2	6 (30.0%)	17 (34.0%)	1.04	0.27 - 4.01	
	Q3	8 (40.0%)	16 (32.0%)	1.32	0.37 - 4.86	
n-3系脂肪酸 (g)	Q1	7 (35.0%)	16 (32.0%)	1.00		0.99
	Q2	5 (25.0%)	18 (36.0%)	0.63	0.16 - 2.39	
	Q3	8 (40.0%)	16 (32.0%)	0.98	0.28 - 3.54	
n-6系脂肪酸 (g)	Q1	5 (25.0%)	18 (36.0%)	1.00		0.62
	Q2	8 (40.0%)	15 (30.0%)	1.94	0.53 - 7.74	
	Q3	7 (35.0%)	17 (34.0%)	1.43	0.38 - 5.71	
マグネシウム (mg)	Q1	6 (30.0%)	17 (34.0%)	1.00		0.82
	Q2	7 (35.0%)	16 (32.0%)	1.20	0.33 - 4.50	
	Q3	7 (35.0%)	17 (34.0%)	1.16	0.32 - 4.37	
亜鉛 (μg)	Q1	7 (35.0%)	16 (32.0%)	1.00		0.63
	Q2	7 (35.0%)	16 (32.0%)	1.14	0.31 - 4.21	
	Q3	6 (30.0%)	18 (36.0%)	0.73	0.19 - 2.66	
銅 (μg)	Q1	5 (25.0%)	18 (36.0%)	1.00		0.58
	Q2	8 (40.0%)	15 (30.0%)	1.68	0.45 - 6.74	
	Q3	7 (35.0%)	17 (34.0%)	1.48	0.39 - 5.95	
水溶性食物繊維 (g)	Q1	7 (35.0%)	16 (32.0%)	1.00		0.46
	Q2	8 (40.0%)	15 (30.0%)	1.34	0.38 - 4.84	
	Q3	5 (25.0%)	19 (38.0%)	0.60	0.15 - 2.24	
不溶性食物繊維 (g)	Q1	8 (40.0%)	15 (30.0%)	1.00		0.45
	Q2	6 (30.0%)	17 (34.0%)	0.63	0.17 - 2.25	
	Q3	6 (30.0%)	18 (36.0%)	0.62	0.17 - 2.19	
総食物繊維 (g)	Q1	9 (45.0%)	14 (28.0%)	1.00		0.16
	Q2	6 (30.0%)	17 (34.0%)	0.52	0.14 - 1.82	
	Q3	5 (25.0%)	19 (38.0%)	0.40	0.10 - 1.44	
ビタミンD (IU)	Q1	5 (25.0%)	18 (36.0%)	1.00		0.59
	Q2	7 (35.0%)	16 (32.0%)	1.38	1.35 - 5.65	
	Q3	8 (40.0%)	16 (32.0%)	1.47	0.39 - 6.10	
エタノール (g)	Q1	5 (25.0%)	18 (36.0%)	1.00		0.91
	Q2	9 (45.0%)	14 (28.0%)	2.18	0.60 - 8.58	
	Q3	6 (30.0%)	18 (36.0%)	1.12	0.28 - 4.56	

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

個人情報保護と神経線維腫症 1 定点モニタリングに関する研究

研究協力者 縣 俊彦 東京慈恵会医科大学環境保健医学助教授

研究要旨

神経皮膚症候群に関する研究班と特定疾患の疫学に関する研究班では、過去の研究成果を踏まえ、神経線維腫症 1（NF1、レックリングハウゼン病）の全国疫学調査に加え、個人情報保護を踏まえた継続的定点モニタリング調査も実施することとなった。その主な目的は全国疫学調査の代替となるかの検討など、3点である。

神経線維腫症 1 の定点モニタリングは過去 3 回行われており（1997、1998、2000 年）、その間、神経皮膚症候群に関する研究班が担当する神経線維腫症 1 も特定疾患治療対象研究疾患（1998 年 5 月）となったこともあり、その患者実態の詳細把握は急務となった。

また、過去のモニタリング調査で、神経線維腫症 1 の特徴はある程度明確になり、今回これらの調査結果を踏まえ、2003 年の定点モニタリング調査を実施することとなり、本調査は今回が 4 回目である。

本調査は疫学研究倫理指針（平成 14 年 7 月、厚生労働省）に則り、福岡大学（神経皮膚症候群に関する研究班班長所属）、順天堂大学（特定疾患の疫学に関する研究班班長所属）の倫理委員会の承認を受けている研究事業である。しかし、2つの倫理委員会の承認を得るのに約半年を要した。調査は郵送法で行い、2003 年 11 月初旬、関連書類一式、72 モニター施設へ発送した。2004 年 5 月には督促を行った。調査拒否は 3 施設で、14 名の患者資料が収集されたが、過去の調査の 1/3-1/4 の数である。そして、患者の特性も過去の調査と多くの面で違いが見られた。

地域癌登録などを参考に個人情報保護法（2005 年 4 月完全実施）、インフォームドコンセントの取り扱い、調査方法なども検討する必要が確認された。

清水英佑、松平 透、佐野浩斎、中村晃士、
西岡真樹子

大塚藤男 筑波大学臨床医学系皮膚科
稲葉 裕、黒沢美智子

東京慈恵会医科大学環境保健医学

順天堂大学衛生学

新村真人 東京慈恵会医科大学皮膚科