

**A case-control study to detect lifestyle and genetic risk factors for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spines**

Kobashi Gen (Department of Preventive Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine), Okamoto Kazushi (Aichi Prefectural College of Nursing & Health, Department of Public Health), Washio Masakazu (Kitakyushu-Tsuyazaki Hospital), Sakamoto Naomasa (Department of Hygiene, Hyogo College of Medicine), Sasaki Satoshi (Epidemiology and Biostatistics Division, National Cancer Center Research Institute East), Miyake Yoshihiro (Department of Public Health, Kinki University School of Medicine), Yokoyama Tetsuji (Department of Epidemiology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University), Tanaka Heizo (National Institute of Health and Nutrition) and Japan Collaborative Epidemiological Study Group for Evaluation of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine (OPLL) Risk.

A case-control study is being carried out in order to detect and confirm risk factors in lifestyles and genetic variants for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spines (OPLL). Self-administered questionnaires and whole blood samples of 63 patients with OPLL in 11 collaborate hospitals, 126 controls from the hospitals (HP controls) and 126 controls from health check up in a town (population controls), which are both sex and age-matched to the cases, have been obtained.

Frequencies of allele F (wild type) of the FokI variant of VDR gene are 0.34 in OPLL cases, 0.46 in the HP controls, and 0.44 in the population controls, suggesting that the frequency is significantly lower in the OPLL cases than the controls ( $p < 0.05$ ). Frequencies of allele h (mutant type) of the HindIII variant of LPL gene are 0.79 in OPLL cases, 0.80 in the HP controls, and 0.79 in the population controls, and there are no significant difference among them. Further, the frequency of the subjects with the past history of hypertension is significantly higher in the OPLL cases (35%) than those in the HP controls (23%) and in the population controls (22%) ( $p < 0.05$ ).

Further genotypings, particularly including candidate genes for hypertension, and multivariate analyses for gene-environmental interaction are needed to be carried out in the near future.

**Key words:** ossification of the posterior longitudinal ligament of the spines, lifestyles, genetic variants, case-control study, gene-environment interaction

## 筋萎縮性側索硬化症の発症関連要因・予防要因の解明； 生活習慣と食事要因に関する症例・対照研究

岡本和士（愛知県立看護大学・公衆衛生学）、紀平為子、近藤智善（和歌山県立医科大学・神経内科）、小橋元（北海道大学大学院医学研究科・老年保健医学）、鷲尾昌一（札幌医科大学・公衆衛生学）、阪本尚正（兵庫医科大学・衛生学）、佐々木敏（国立健康・栄養研究所）、三宅吉博（福岡大学医学部・公衆衛生学）、横山徹爾（国立保健医療科学院・技術評価部）、田中平三（国立健康・栄養研究所）、稲葉裕（順天堂大学医学部・衛生学）

### 要 約

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の発症関連要因・予防要因を解明するために、生活習慣および食事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ALS予防対策に資することを目的とした症例・対照研究を行った。症例は愛知県内に居住し2003年9月と2004年10月に行った郵送による自記式調査票にて回答の得られた者のうち、過去3年以内にALSと診断された者90名とした。対照は症例と同じ居住地域の選挙人名簿から、症例1例につき性・年齢（±2歳）が一致する者1例を選んだ。「目的達成のために努力（した）」「緑黄色野菜の摂取（少なかった）」はALSの有意リスク上昇要因として認められ、かつ双方を有する者のオッズ比は5.6と最も高かった。この結果から、神経に対する攻撃因子（酸化ストレス）と防御因子（抗酸化力）のバランスの崩れた状態、すなわち防御因子よりも攻撃因子が優位な状態がALSの発症と関連する可能性が示唆された。

キーワード：筋萎縮性側索硬化症、症例・対照研究、生活習慣、食事要因、ストレス

### はじめに

筋萎縮性側索硬化症(ALS)はフリーラジカルによる運動ニューロンの損傷が原因といわれ、随意運動だけが進行性に動作できなくなる疾患であり、筋肉そのものの疾患でなく、筋肉を動かす運動ニューロンがおかされる疾患である。「ルー・ゲーリック病」とも呼ばれている。その特徴として、この疾患の多くは60歳以降に発症し、その生存期間は平均的には3年から5年、患者の5年後の生存率が20%とされている。ALSは特発性と、遺伝性の（一族に起こる）ものの2つのタイプもち、その多くは前者の特発性ALSが症例の90%以上をしめる特徴を有する。

本症の発症関連要因として低カルシウム摂取および低マグネシウム摂取といった食事要因が示唆されてきた<sup>1),2),3),4)</sup>。しかし、これらの検討の多くは単要因について行われ<sup>4),5),6),7)</sup>、要因間の交互作

用に関する検討は、ほとんど皆無であり、原因の解明に至っていない。

そこで、本研究は筋萎縮性側索硬化症（ALS）の発症に関わる生活環境要因と食事要因の個々の要因に加え、その相互作用に関する特性を解明することを目的として、症例対照研究の手法を用いて、知県内在住の在宅ALS患者と一般住民の生活要因および食事要因に関する特性の比較に加え、その相互作用について検討を行った。

### 方 法

症例は愛知県内に居住するALS患者に2003年9月と2004年10月に行った郵送による自記式調査票にて回答の得られた191名のうち、過去3年以内にALSと診断された者90名とした。

対照は症例と同じ居住地域の選挙人名簿から、症例1例につき性・年齢（±2歳）が一致する者

1例を選んだ。

調査方法は症例、対照とも郵送による自記式のアンケート調査を行った。調査用紙は、症例に関しては県の担当課から、対照に関しては事務局から直接対象者に配布し、回収は症例、対照いずれも直接事務局（愛知県立看護大学）へ郵送とした。調査期間は約1ヶ月間とした。調査票の調査項目のうち、本検討では症例及び対照の共通の検討要因として1)生活習慣関連要因（主に身体的および精神的ストレス関連項目）、2)食品摂取頻度調査票による食事内容（症例では発病1年前、対照では調査1年前でいずれも配偶者による記入）を用いた。解析にはオッズ比（OR）と95%信頼区間（95%CI）の算出には conditional regression model を用いた。

なお、本研究計画は愛知県立看護大学倫理委員会の承認を受けた。

## 結 果

症例と対照の基本的属性に関しては表1に示した。

「目的達成のために努力（した）」「緑黄色野菜の摂取（少なかった）」はALSの有意リスク上昇要因として認められた。「喫煙習慣」と「飲酒習慣」とは有意な関連は認めなかった（表2）。有意な関連の認められた「目的達成のために努力（した）」と「緑黄色野菜（少なかった）」の相互作用を検討した結果、「目的達成のために努力（した）」かつ「緑黄色野菜の摂取（少なかった）」群のオッズ比が5.6と最も高く、かつ有意であった（表3）。栄養摂取量及び充足率との関連では、症例群では対照群に比べ、総エネルギー摂取量、糖質摂取量、マグネシウム摂取量及び食物繊維摂取量が有意に低かった（表4）。

## 考 察

今回の結果から、酸化ストレスの生成と関連する「目的達成のため努力（した）」と除去と関連する「緑黄色野菜の摂取（少なかった）」がALSの有意リスク上昇要因として認められた。この結果はALSの発症には、喫煙や飲酒のような外的な要因によるものでなく、目的達成への努力のように、自身にストレスを課すという側面から生成された酸化ストレスが関連する可能性が示唆された。さらに、酸化ストレス生成関連要因と除去関連要因の相互作用を検討した結果、この二つの要因が同時に存在した場合のみ、有意でかつ最も高いオッズ比を認めた。また、栄養摂取の面でも活性酸素を除去する役割を持つSOD活性の中心的役割のある亜鉛摂取量が症例で有意に低かった。

この結果から、神経に対する攻撃因子（酸化ストレス）と防御因子（抗酸化力）のバランスの崩れた状態、すなわち防御因子よりも攻撃因子が優位な状態がALSの発症と関連する可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) Mitani K.: Relationship between neurological diseases due to aluminium load, especially amyotrophic lateral sclerosis, and magnesium status. *Magn Res*, 1992; 5: 203-213
- 2) Durlach J, Bac P, Durlach K, et al: Are age-related neurodegenerative linked with various types of magnesium depletion? *Magn Res*, 1997;10: 339-353
- 3) Bergoni m, Vinceti M, Pietrini V, et al: Environmental exposure to trace elements and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control studies. *Environ Res*, 2002; 89: 116-123.
- 4) Longnecker Mp, Kamel F, Umbach DM et al:

dietary intake of calcium, magnesium and antioxidants in relation to risk of Amyotrophic lateral sclerosis. Neuroepidemiology, 2000; 19: 210-216.

- 5) Nelson LM, Mattin C, Longstreth WT Jr, McGuire V: Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. II Diet. Am J Epidemiol. 2000; 151: 164-173.
- 6) Nelson LM, Mattin C, Longstreth WT Jr, McGuire V. Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. I Cigarette smoking and alcohol consumption Am J Epidemiol. 2000; 151: 156-163.
- 7) Kamel F, Umbach DM, Munsut TL et al: Association of cigarette smoking with amyotrophic lateral sclerosis. Neuroepidemiology. 1999; 18:194-202

#### 健康危険情報

なし

#### 研究発表

##### 論文発表

1. Okamoto K, Washio M, Kobashi G, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Ohta K, Tanaka H, Inaba Y. Descriptive Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Japan, 1995-2001. J Epidemiol 15:20-23. 2005.
2. Okamoto K, Washio M, Kobashi G, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Ohta K,

Inaba Y, Tanaka H: Japan Collaborative Epidemiological Study Group for Evaluation of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine Risk. Dietary habits and risk of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spines (OPLL):findings from a case-control study in Japan. Journal of Bone and Mineral Metabolism 22:612-617. 2004.

##### 学会発表

1. 岡本和士、小橋 元、阪本尚正、佐々木 敏、三宅吉博、鷺尾昌一、横山徹爾、稲葉 裕。  
わが国における 1995 年から 2001 年までの既存統計に基づく筋萎縮性側索硬化症の記述疫学特性の検討。日本疫学会（山形）、2004，1 月。
2. 後縦靭帯骨化症の発症関連要因の解明に関する症例・対照研究－食生活要因との関連について－。岡本和士、小橋 元、鷺尾昌一、阪本尚正、佐々木敏、三宅吉博、横山徹爾、田中平三、稲葉 裕、日本後縦靭帯骨化症(OPLL)疫学研究グループ。日本疫学会（福岡）、2004，1 月。

##### 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特許取得	なし
実用新案登録	なし
その他	なし

表1 ALS症例群と対照群の属性の比較

	ALS患者 (n = 90)	対照 (n = 90)
男性 (%)	60.5%	60.5%
平均年齢 (標準偏差) (歳)	63.0 (9.0)	62.9 (9.0)

表2 多変量解析結果

	症例 (n=90)	対照 (n=90)	オッズ比(95% 信頼区間)
大げがや骨折 (あり)	22.4%	23.3%	0.95 (0.46-1.94)
激しい運動 (あり)	13.1%	8.1%	1.72 (0.63-4.71)
筋トレを日課	8.3%	6.0%	1.44 (0.42-4.99)
負けることが嫌い	61.9%	53.5%	1.41 (0.85-2.61)
目標達成ための努力 (した)	69.0%	50.0%	2.36 (1.14-4.85)
ストレス (多かった)	57.6%	54.7%	1.13 (0.61-2.09)
身体の硬さ (硬い方)	62.8%	51.1%	1.59 (0.82-2.94)
緑黄色野菜(食べなかった)	57.6%	37.2%	2.33 (1.25-4.35)
喫煙習慣 (あり)	54.1%	58.1%	0.85 (0.46-1.56)
飲酒習慣 (毎日)	35.3%	31.4%	1.20 (0.63-2.28)

表3 目標への努力の有無と緑黄色野菜摂取別多変量解析結果

目標への努力	緑黄色野菜	症例 (n=90)	対照 (n=90)	オッズ比 (95% 信頼区間)
少	高	14.3%	36.5%	1.00
少	低	16.3%	16.2%	2.57 (0.76-8.72)
高	高	30.6%	29.7%	2.63 (0.91-7.58)
高	低	38.8%	17.6%	5.64 (1.89-16.8)

表4 栄養摂取量および充足率の比較 (総エネルギー量補正後)

		対照 (n=90)	症例 (n=90)	有意性
<b>栄養摂取量</b>				
総エネルギー	(Kcal)	2019.4±923.5	2339.8±774.6	p=0.017
糖質摂取量	(g)	280.7±130.	335.5±145.1	p=0.01
蛋白質摂取量	(g)	72.2±33.3	77.3±23.3	p=0.26
脂質摂取量	(g)	54.2±28	56.9±18.7	p=0.49
カルシウム摂取量	(g)	592.4±425.4	605.1±267.6	p=0.82
マグネシウム摂取量	(g)	254.3±118.8	301.1±99.6	p=0.007
亜鉛摂取量	(g)	8.6±3.5	9.6±3.5	p=0.06
ビタミンC摂取量	(g)	121.0±96.2	127.0±77.3	p=0.65
食物繊維摂取量	(g)	11.8±5.5	14.2±5.2	p=0.005
<b>充足率</b>				
総エネルギー	(%)	111.2±50.5	132.9±48.7	p=0.028
糖質摂取量	(%)	94.5±42.6	119.0±55.2	p=0.01
蛋白質摂取量	(%)	130.3±62.0	138.0±51.8	p=0.46
脂質摂取量	(%)	128.1±68.9	126.3±42.1	p=0.85
カルシウム摂取量	(%)	106.9±75.0	103.0±45.7	p=0.72
マグネシウム摂取量	(%)	91.5±41.0	109.3±37.9	p=0.02
亜鉛摂取量	(%)	81.6±33.3	91.7±34.3	p=0.064
ビタミンC摂取量	(%)	123.0±106.9	126.4±79.2	p=0.84
食物繊維摂取量	(%)	68.4±32.8	80.4±33.2	p=0.043

**A case-control study to detect risk factors for amyotrophic lateral sclerosis**  
**—Lifestyle and nutritional factors—**

Okamoto Kazushi (Aichi Prefectural College of Nursing & Health, Department of Public Health), Kihira Tameko, Kondo Tomoyosi (Department of Neurology, Wakayama Medical University), Kobashi Gen (Department of Health for Senior Citizens, Hokkaido University Graduate School of Medicine), Washio Masakazu (Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine), Sakamoto Naomasa (Department of Hygiene, Hyogo College of Medicine), Sasaki Satoshi ((National Institute of Health and Nutrition), Miyake Yoshihiro (Department of Public Health, Fukuoka University School of Medicine), Yokoyama Tetsuji (Department of Technology Assessment and Biostatistics, National Institute of Public Health), and Inaba Yutaka (Department of Hygiene, Juntendo University School of Medicine)

A case-control study has been carried out since 2002 in order to detect and confirm risk factors in lifestyles and nutritional factors for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). We will plan to analyze the self-administered questionnaire obtained from 90 patients diagnosed in previous 3 years, and 90 age and sex matched population-based controls randomly selected from among eligible voters, using the mail survey. Much effort to reach one's goal and fewer intakes of green and yellow vegetables were significantly associated with an increased risk of ALS. The greatest effect on risk for SAH was for combination of much effect of to reach one's goal and fewer intakes of green and yellow vegetables. Cases had significantly higher level of intakes and of total energy, carbohydrate, magnesium, zinc and dietary fiber than controls. These findings suggest that the condition that the oxidation attack for motor neuron exceeds the defense may be associated with the development of ALS.

**Key words:** amyotrophic lateral sclerosis, lifestyles, food, case-control study, oxidative stress

## サルコイドーシスの症例対照研究計画

横山徹爾(国立保健医療科学院・技術評価部)、中島正光(広島大学大学院分子内科・第二内科)、江石義信(東京医科歯科大学・病理部)、三宅吉博(福岡大学医学部・公衆衛生学)、佐々木敏(独立行政法人国立健康・栄養研究所)、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・老年保健医学)、阪本尚正(兵庫医科大学・衛生学)、鷺尾昌一(札幌医科大学・公衆衛生学)

### 研究要旨

サルコイドーシスは原因不明の疾患であるが、その病理像から何らかの外来抗原に対するIV型アレルギー反応である可能性が高く、その抗原に対して発症しやすい宿主要因が加わって起きると考えられている。近年、サルコイドーシスの病変部に *Propionibacterium acnes* の菌体の集積が認められることから *P. acnes* 原因説が注目されている。また、ライフイベント等の心理ストレスも *P. acnes* に対する宿主側の反応の変化をおこす可能性が考えられる。しかし、*P. acnes* は皮膚の常在菌であるため、横断的な研究デザインでは、因果関係の判断は困難である。本研究では、健康な男女ボランティアを対象として生活習慣に関する質問票から皮膚の *P. acnes* 菌量を予測する方法を開発し、その質問票を用いて多施設共同の症例・対照研究を行い、サルコイドーシス発病前の *P. acnes* 菌量を推定して症例と対照とで比較することで、*P. acnes* 原因説に対して疫学的な仮説検証を行う。

### 目的

サルコイドーシスは原因不明の全身性非乾酪性肉芽腫性疾患である。わが国では女性にやや多く(M:F=1:1.4)、年齢分布は20歳代と50歳代にピークを有する明らかな2峰性であり<sup>1)</sup>、また臨床経過は予後良好群と予後不良群に分かれ<sup>2)</sup>、寒い地域に多いなど、記述疫学的に興味深い特徴を有する。その病理像から何らかの外来抗原に対するIV型アレルギー反応である可能性が高く<sup>3)</sup>、何らかの抗原に対して発症しやすい宿主要因が加わって起きると考えられており、この仮説に基づいて抗原となっている外因を調査することで発症機序の解明に繋がる可能性があると思われる。

近年、サルコイドーシスの病変部に *Propionibacterium acnes* の菌体の集積が認められることから *P. acnes* 原因説が注目されている<sup>4, 5)</sup>。また、発病前に大きなライフイベント等の心理ストレスが多いことが最近の症例対照研究等で明らかになっており、これも *P. acnes* に対する反応の変化が機序となる可能性が考えられている<sup>6)</sup>。しかし、*P. acnes* は皮膚

の常在菌であるため、横断的な研究デザインを用いている限り、因果関係を検証するのは難しい。従って、サルコイドーシス発病前の *P. acnes* 曝露状況を定量する手段を開発し、症例対照研究の手法を用いて *P. acnes* 曝露とサルコイドーシス罹患リスクとの関連を分析することが望まれるが、今のところそのような手段は存在せず、生活習慣等と *P. acnes* 曝露量との関連すら明らかになっていない。

そこで、生活習慣・ストレスから皮膚の *P. acnes* 菌体量を推定するための調査票を開発し、これを症例対照研究等の疫学研究に応用して *P. acnes* 原因説を検証することを目的として、研究計画をたてて準備を進めている。

### 対象と方法

研究は2つの段階に分かれる。(1) *P. acnes* 菌体量推定のための質問票の妥当性検討と、(2) その質問票を用いた症例対照研究である。

*P. acnes* 菌体量推定のための質問票の妥当性検討では、健康な一般の男女ボランティア(複数の検診



機関受診者)を対象として生活習慣に関するアンケート調査を行うと同時に、皮脂を採取してP. acnes 菌体量を定量し、アンケート調査を用いたP.acnes 菌体量の予測式を作成する。

アンケートに含まれる項目は、最も長く居住した市町村、自宅の造り、自宅のカビの生えやすさ、ほこりの積もりやすさ、部屋の換気、睡眠時間、外出時間、寝具の種類、布団を干す頻度、シーツを替える頻度、寝室・居間の掃除回数、入浴・洗髪・洗顔・歯磨きの頻度、うがい・手洗いの習慣、にきびのできやすさ、フケ・垢・汗のでやすさ、髪型、既往歴、食物・薬物アレルギー、婚姻状況、ペット飼育歴、職業、喫煙歴、最近の大きなライフ・イベント(社会的再適応評定尺度:SRRS)等である。前半は主にP.acnes への環境曝露の指標、後半は宿主要因に関する項目である。

皮膚のP. acnes は小型の吸引装置によって鼻部の皮膚から採取し、速やかに凍結保存し、PCR法によりP. acnes のDNA量を定量する。アンケート調査項目と、P. acnes 菌量との関係を解析し、重回帰分析によりP. acnes の皮膚菌量の推定式を作成する。

症例対照研究では、過去にサルコイドーシスの予後調査を実施した施設を中心として<sup>2)</sup>、研究への参加を呼びかける。サルコイドーシスは診断後3年以内の症例とし、対照は、各地域の検診受診者から選ぶ。症例・対照ともに100名ずつとする。妥当性を評価した調査票を用いて、発病前の生活習慣を調査し、皮膚のP. acnes 菌体量を予測式から推定し、症例と対照とで比較を行い、P. acnes 原因説の検定を行う。

なお、全ての研究は、「疫学研究に関する倫理指針」に準じて研究計画をたて、所属機関の倫理審査委員会の承認と、研究対象者への説明と同意を得たうえで、研究を実施する。

#### 今後の計画

倫理審査を行った後、検診機関の協力を得て、P.acnes 菌体量予測式作成のための妥当性研究を実施する。それと同時に、症例対照研究への参加協力を依頼し、研究を進める。

## 文献

1. Inaba Y, Minowa M, Osaki Y, et al. ed. Recent Statistical Data Book of Intractable Diseases in Japan. Research Committee on Epidemiology of Intractable Diseases, The Ministry of Health and Welfare of Japan. 1996; 22-23.
2. 横山徹爾, 田中平三, 千田金吾, 佐藤篤彦, 工藤翔二. 難治性サルコイドーシス定義のための予後調査. 厚生省特定疾患調査研究事業特定疾患に関する疫学研究班平成10年度研究業績集. pp.185-189. 1999.
3. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999; 16: 149-73.
4. Abe C, Iwai K, Mikami R, et al. Frequent isolation of Propionibacterium acnes from sarcoidosis lymph nodes. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg (A) 1984; 256: 541-7.
5. Ishige I, Usui Y, Takemura T, et al. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. Lancet 1999; 354: 120-3.
6. Yamada Y, Tatsumi K, Yamaguchi T, et al. Influence of stressful life events on the onset of sarcoidosis. Respirology. 2003; 8: 186-91.

#### 健康危険情報

なし

#### 研究発表

##### 論文発表

1. Yoshihiro Miyake, Satoshi Sasaki, Tetsuji Yokoyama, Kingo Chida, Arata Azuma, Takafumi Suda, Syoji Kudoh, Naomasa Sakamoto, Kazushi Okamoto, Gen Kobashi, Masakazu Washio, Yutaka Inaba, Heizo Tanaka, Japan Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. Vegetable, fruit, and cereal intake and risk of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan.

Annals of Nutrition and Metabolism  
48:390-397 2004.

2. Yoshihiro Miyake, Satoshi Sasaki, Tetsuji Yokoyama, Kingo Chida, Arata Azuma, Takafumi Suda, Syoji Kudoh, Naomasa Sakamoto, Kazushi Okamoto, Gen Kobashi, Masakazu Washio, Yutaka Inaba, Heizo Tanaka. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. Annals of Occupational Hygiene (in press).
3. Naomasa Sakamoto, Suminori Kono, Kenji Wakai, Yoshihiro Fukuda, Masamichi Satomi, Takashi Shimoyama, Yutaka Inaba, Yoshihiro Miyake, Satoshi Sasaki, Kazushi Okamoto, Gen Kobashi, Masakazu Washio, Tetsuji Yokoyama, Chigusa Date, Heizo Tanaka, and The Epidemiology Group of the Research Committee on Inflammatory Bowel Disease in Japan. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. Inflammatory Bowel Diseases 11(2):154-163. 2005.
4. Kazushi Okamoto, Gen Kobashi, Masakazu Washio, Satoshi Sasaki, Tetsuji Yokoyama, Yoshihiro Miyake, Naomasa Sakamoto, Kaori Ohta, Yutaka Inaba, Heizo Tanaka, and Japan Collaborative Epidemiological Study Group for Evaluation of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine (OPLL) Risk. Dietary habits and risk of OPLL; findings from a case-control study in Japan. Journal of Bone and Mineral Metabolism 22:612-617. 2004.
5. Masakazu Washio, Gen Kobashi, Kazushi Okamoto, Satoshi Sasaki, Tetsuji Yokoyama, Yoshihiro Miyake, Naomasa Sakamoto, Kaori Ohta, Yutaka Inaba, Heizo Tanaka, and Japan Collaborative Epidemiological Study Group for Evaluation of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine (OPLL) Risk. Sleeping habit and other life styles in the prime of life and risk for

ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL): a case-control study in Japan. Journal of Epidemiology. 14:168-173. 2004.

6. Gen Kobashi, Masakazu Washio, Kazushi Okamoto, Satoshi Sasaki, Tetsuji Yokoyama, Yoshihiro Miyake, Naomasa Sakamoto, Kaori Ohta, Yutaka Inaba, Heizo Tanaka, and Japan Collaborative Epidemiological Study Group for Evaluation of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine (OPLL) Risk. High body mass index after age 20 and diabetes mellitus are independent risk factors for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine in Japanese subjects: a case-control study in multiple hospitals. Spine. 29(9):1006-10. 2004.

#### 学会発表

1. 岡本和士, 小橋元, 鷺尾昌一, 阪本尚正, 佐々木敏, 三宅吉博, 横山徹爾, 稲葉裕. わが国における 1995 年から 2001 年までの既存統計に基づく筋萎縮性側索硬化症の記述疫学特性の検討. 第 14 回日本疫学会学術総会. 平成 16 年 1 月 23 日, 山形
2. 三宅吉博, 佐々木敏, 横山徹爾, 千田金吾, 吾妻安良太, 須田隆文, 工藤翔二, 阪本尚正, 岡本和士, 小橋元, 鷺尾昌一, 稲葉裕, 田中平三, 日本特発性肺腺維症研究グループ. 脂肪酸および肉類摂取と特発性肺腺維症との関連に関する症例対照研究. 第 14 回日本疫学会学術総会. 平成 16 年 1 月 23 日, 山形

#### 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特許取得	なし
実用新案登録	なし
その他	なし

## 全身性エリテマトーデスの症例対照研究

鷲尾昌一（札幌医科大学）、清原千香子、堀内孝彦、塚本 浩、原田実根、古庄憲浩、林 純（九州大学大学院）、浅見豊子、佛淵孝夫、牛山 理、多田芳史、長澤浩平（佐賀大学）、児玉寛子、井手三郎（聖マリア学院短期大学）小橋 元（北海道大学大学院）、岡本和士（愛知県立看護大学）、阪本尚正（兵庫医科大学）、佐々木 敏（国立健康・栄養研究所）、三宅吉博（福岡大学）、横山徹爾（国立保健医療科学院）、大浦麻絵、鈴木 拓、森 満、高橋 裕樹、山本元久（札幌医科大学）、阿部 敬（市立釧路総合病院）、稲葉 裕（順天堂大学）

全身性エリテマトーデス (SLE) の発症にかかわる遺伝要因と環境要因の交互作用を求めることを目的に、内科（膠原病外来）を受診している SLE 患者を症例群とし、短期大学の学生対照や住民健診参加者からなる住民対照をもちいて、SLE のリスク要因を検討した。SLE 患者 44 例(発症 5 年以内)は、学生対照 268 例と比べ、喫煙者 (49% vs. 18%)、飲酒者 (42% vs. 11%)、膠原病 (7% vs. 0%) に罹ったことのある者、手術経験者 (48% vs. 24%)、ピル使用経験者 (16% vs. 6%) の割合が多かった。また、SLE 患者（現在の年齢が 30～60 歳女性）123 例は住民対照（同 30～60 歳女性）190 例と比較して、慢性関節リウマチ (7% vs 1%)、蕁麻疹 (15% vs. 6%)、膠原病 (5% vs. 0%) に罹ったことのある者、手術の既往 (61% vs. 36%)、輸血の経験 (22% vs. 7%)、膠原病の家族歴 (4% vs 1%) のある者が多かった。遺伝子多型が測定できた SLE 患者 63 例と学生対照 261 例との遺伝子多型の比較では、SLE 患者は腫瘍壊死因子 (Tumor necrosis factor, TNF) 受容体遺伝子 (*TNFR II*) の遺伝子多型 (RR、RM、MM) の R+ (RR または RM) が多く認められた (43% vs. 28%)。喫煙は SLE 発症のリスクを高めるので、たばこ煙中の有害物質である芳香族炭化水素の代謝に関与する第 1 相薬物代謝酵素 Cytochrome P4501A1 (*CYP1A1*) と第 2 相薬物代謝酵素 Glutathione S-transferase M1 (*GSTM1*) の遺伝子多型を検査したが、SLE 患者では *CYP1A1-Msp I* 遺伝子多型 (A、B、C) のうち、発がん物質を多く生成する C 型の割合が多かった (18% vs. 8%)。一方、発がん物質を無毒化する *GSTM1* の遺伝子多型 (非欠損型、欠損型) では非欠損型の割合に差を認めなかった (56% vs. 52%)。学生対照では喫煙の有無で遺伝子多型の分布に差は認めなかったが、SLE 患者では *TNFR II* の遺伝子多型の R+ が喫煙者に多く認められた (78% vs. 22%)。今後、さらに、遺伝子多型の測定を行い、交互作用を検討していく予定である。

キーワード：全身性エリテマトーデス、遺伝子多型、環境要因、交互作用、患者対照研究

### はじめに

全身性エリテマトーデス (SLE) の発症は典型的な自己免疫疾患で、膠原病の代表的疾患である。SLE は 15~40 歳の妊娠可能な年齢の女性に多く、発症に性ホルモンの関与が考えられている<sup>1, 2)</sup>。

また、家族内発生が高く、遺伝要因の関与が大きいと考えられる<sup>1, 2)</sup>。しかし、遺伝子だけでなく、全てが決まるのではなく、遺伝的に感受性の高い者に、環境要因が作用して自己抗体が産生され、SLE が発症すると考えられる<sup>1, 2)</sup>。

SLE 発症の関連要因としては、1) 閉経後のホルモン療法 (エストロゲン)、月経不順などの卵巣ホルモン<sup>1,2,3,4)</sup>、2) 蕁麻疹、薬物アレルギーの既往歴<sup>2,4)</sup>、3) 喘息、自己免疫疾患の家族歴<sup>3,4)</sup>、4) 肉を多く摂取するなどの食習慣<sup>4)</sup>、5) 喫煙<sup>4)</sup>、6) 外科手術、輸血などによるウィルス感染<sup>1,2,3)</sup>、7) HLA-DR の HLA 抗原<sup>1)</sup>などが危険因子として、8) ミルクや乳製品<sup>4)</sup>、9) アルファー・トコフェロールなどの抗酸化物質<sup>1,4)</sup>が予防因子として報告されている。

遺伝子多型としては腫瘍壊死因子 (Tumor necrosis factor, TNF) 受容体遺伝子 (*TNFR II*) の遺伝子多型が危険因子として報告されている<sup>5)</sup>。

遺伝子多型と、SLE 発症の関連要因を組み合わせた研究デザインとしては、喫煙などのリスク要因の代謝に係る遺伝子多型の交互作用をみるものであっても良いと考えられる。

## 方 法

全身性エリトマトーデス (SLE) の発症にかかわる遺伝要因と環境要因の交互作用を求めることを目的に、九州大学、佐賀大学、札幌医科大学とその関連施設を受診している SLE 患者 180 例 (男性 11 例、女性 169 例)、聖マリア学院短期大学の学生 268 例 (男性 11 例、女性 257 例)、T 町健康診断参加者 191 例 (女性 191 例) をもとに、症例群と対照群を作成し、環境要因と遺伝要因を比較検討した。

解析予定の遺伝子は、1) SLE 発症のリスクを高めるとされる *TNFR II* の遺伝子多型 (RR、RM、MM)、2) SLE 発症のリスクを高める喫煙の際の有害物質とされる芳香族炭化水素の代謝に関与する第 1 相薬物代謝酵素 Cytochrome P4501A1 (*CYP1A1*) の *Msp I* 遺伝子多型 (A、B、C) と第 2 相薬物代謝酵素 Glutathione S-transferase M1 (*GSTM1*) の遺伝子多型 (非欠損型、欠損型) を調べた。

対象者には、発症関連要因に関する質問票を配布し、同時に遺伝子多型の検査のための採血を行った。

質問票の質問項目は 1) 本人の既往歴、2) 親・兄弟の既往歴、3) 手術歴、輸血歴、4) 運動、睡眠など生活習慣、5) ストレス、6) 労働時間やシフト勤務など労働状況、7) 喫煙・飲酒、8) 食習慣、9) 月経や出産など生殖に関する項目からなっていた。

倫理的事項としては、1) 札幌医科大学、九州大学、佐賀大学、聖マリア学院短期大学の各施設の倫理委員会で承認を得た。2) インフォームド・コンセントの際には、対象者からは署名入りの同意を頂いた。3) プライバシー保護の方法として連結不可能匿名化を行った。4) 連結不可能匿名化の前であれば、参加者が同意を取り消した場合には、その人のデータと試料は破棄することとした。5) 遺伝子解析者への試料提供は匿名化として行い、個人には遺伝子解析の結果は知らせなかった。結果は集団の結果としてのみ、公表することとしている。6) 匿名化したデータの提供をうけ、疫学者が解析した。

統計解析は札幌医科大学公衆衛生学講座のパーソナルコンピュータを用いて行い、統計ソフト SAS を使用した。P<0.05 をもって有意とした。

## 結 果

表 1 に示すように、思い出しバイアスを避けるために、発症 5 年以内に限定した SLE 患者 44 例と学生対照 238 例との比較では、SLE 患者は学生対照と比べ、喫煙者、習慣的飲酒者、膠原病に罹ったことのある者、手術の経験者、ピル使用経験者の割合が多かった。一方、慢性関節リウマチや蕁麻疹に罹った者や輸血経験者の割合、初潮の年齢には両群間で統計学的有意差は認めなかった。

表1. 発病5年以内のSLE患者と学生の比較

	SLE (n=44)	学生 (n=268)	p 値
男性/女性	4/44	11/257	0.15
年齢 (歳)	33.6±12.3	21.3±4.1	<0.01
発症年齢 (歳)	30.9±12.2	21.3±4.1*	<0.01
喫煙または禁煙	48.8%	18.1%	<0.01
習慣的飲酒	41.9%	11.3%	<0.01
慢性関節リウマチ	2.3%	2.2%	0.99
蕁麻疹	6.8%	9.7%	0.54
膠原病	6.8%	0%	<0.01
手術	47.6%	23.9%	<0.01
輸血	4.4%	1.0%	0.18
ピル使用経験	16.2%	5.7%	<0.01
初潮年齢 (歳)	12.6±1.8	12.2±1.4	0.21

\*: 調査時の年齢を使用

表2. 現在の年齢範囲 (30~60歳) をそろえた女性SLE患者と住民対照の比較

	SLE (n=123)	健診参加者 (n=190)	p 値
男性/女性	0/123	0/190	
年齢(歳)	43.0±8.8	47.4±8.3	<0.01
発症年齢 (歳)	28.9±9.5	47.4±8.3*	<0.01
喫煙または禁煙	28.7%	27.8%	0.87
習慣的飲酒	17.4%	23.4%	0.20
慢性関節リウマチ	6.5%	0.5%	<0.01
蕁麻疹	15.5%	5.8%	<0.01
膠原病	4.9%	0%	<0.01
手術	60.5%	35.9%	<0.01
輸血	21.7%	6.9%	<0.01
膠原病の家族歴	4.1%	0.5%	<0.01
ピル使用経験	13.5%	11.9%	0.69
初潮年齢 (歳)	12.9±1.6	13.0±1.3	0.33

\*: 調査時の年齢を使用

また、表2に示すように、治療に対する歴史的背景や生活習慣をそろえるために、現在の年齢範囲を30~60歳にそろえた女性SLE患者123例と女性住民対照190例の比較では、SLE患者は発病前のことを訊いているにもかかわらず、住民対照に比べ、慢性関節リウマチ、蕁麻疹、膠原病に罹ったことのある者、手術の既往、輸血の経験、膠原病の家族歴のある者が多かった。一方、喫煙者や禁煙者などの喫煙経験者の割合、習慣的飲酒者の割合や初潮年齢には両群間で統計学的有意差は認めなかった。

表3. SLE患者と学生の遺伝子多型の比較

	SLE (n=63)	学生 (n=261)	p 値
男性/女性	5/58	10/251	0.16
<i>TNFR II</i> * (R+/R-)	27/36	72/189	0.02
<i>CYP1A1</i> ** (A/B/C)	21/31/11	108/133/20	<0.05
<i>GSTM1</i> *** (+/-)	35/28	136/125	0.62

*TNFR II* \*: Tumor necrosis factor II (RR, RM/ MM)

*CYP1A1* \*\*: *CYP1A1-Msp I* 遺伝子多型

*GSTM1* \*\*\*: Glutathione S-transferase M1 (非欠損型/欠損型)

表3に示すように、SLE患者63例と学生対照261例との遺伝子多型(年齢で変化することのないと考えられる)の比較では、SLE患者は対照に比べ、*TNFR II*の遺伝子多型(RR, RM, MM)のうち、RR+RM(R+)が多く認められた。肺がんのリスクを高めるたばこ煙中の有害物質である芳香族炭化水素の代謝に関する遺伝子多型を調べてみると、SLE患者では*CYP1A1-Msp I*多型(A, B, C)のうち、発がん物質を多くつくるC型の割合が多かった。一方、発がん物質を解毒する*GSTM1*の遺伝子多型(非欠損型、欠損型)では、非欠損型の割合に差を認めなかった。

また、表には示していないが、学生対照では喫

煙の有無で遺伝子多型の分布に差は認めなかったが、SLE 患者では *TNFR II* の遺伝子の R+ が喫煙者に多く認められた(RR, RM vs. MM; 77.8% vs. 22.2%, p=0.02)。

### 考 察

種々の生活環境要因のうち、SLE 患者は学生対照に比べ、喫煙者 (49% vs. 18%)、飲酒者 (42% vs. 11%)、手術経験者 (48% vs. 24%)、ピル使用経験者 (16% vs. 6%) の割合が多かった。しかし、学生 (平均年齢 21.3±4.1 歳) は SLE 患者の発症年齢 (30.9±12.2 歳) や実年齢 (33.6±12.3 歳) と比較して若いので、リスクへの暴露の機会が少ないと考えられるので、そのためとも考えられる。一方、SLE 患者と女性住民対照との比較では、SLE 患者は発病前のことを訊いているにもかかわらず、住民対照に比べ、慢性関節リウマチ (7% vs. 1%)、蕁麻疹 (15% vs. 6%)、膠原病 (5% vs. 0%) に罹ったことのある者、手術の既往 (61% vs. 36%)、輸血の経験 (22% vs. 7%)、膠原病の家族歴 (4% vs. 1%) のある者が多かった。学生対照とは逆に、住民対照 (47.4±8.3 歳) との比較では SLE 患者は実年齢 (43.0±8.8 歳)、発症年齢 (28.9±9.5 歳) とも若いので、住民対照はリスクの曝露をむしろ多めに見積もっていると考えられる。SLE 患者は学生対照との比較でも、住民対照との比較でも手術経験者の割合が多く、手術が SLE 発症のリスクである可能性が示唆された。

年齢で変化することのないと考えられる遺伝子多型の検討では、Morita ら<sup>5)</sup> の調査結果と同様に SLE 患者は対照に比べ、*TNFR II* 遺伝子多型の R+ (45% vs. 28%) が多く認められた。

学生対照との比較でリスク要因の可能性が考えられた喫煙関連の遺伝子多型では、SLE 患者では、芳香族炭化水素の代謝に関する第 1 相薬物代謝酵素 *CYP1A1 Msp I* 遺伝子多型 (A、B、C) のうち C 型の割合が多かったが、第 2 相薬物代謝酵素 *GSTM1* の遺伝子多型 (非欠損型、欠損型) には対照と SLE 患者では差はなく、有害物質の解毒の部

分ではなく、産生の部分に関わる酵素が SLE の発症に関与していると考えられた。

交互作用の検討では、学生対照では喫煙の有無で遺伝子多型の分布に差は認めなかったが、SLE 患者では *TNFR II* の遺伝子多型の R+ が多く認められた。その他の環境要因の有無では学生対照と SLE 患者には遺伝子多型の分布に統計学的な有意差は認めなかった。症例も対照もまだ、遺伝子多型を測定している例数が少ないので今後、例数を増やしていく予定である。

### 文 献

- 1) Rus V, Hochberg MC.: The epidemiology of systemic lupus erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH (eds), Dubois' Lupus Erythematosus (6<sup>th</sup> ed). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2002; 65-83.
- 2) 永井正規: 難病とその他の疾患、SLE (全身性エリトマトーデス). 日本疫学会編、疫学ハンドブック、重要疾患の疫学と予防. 南江堂、東京. 1998; 260-262.
- 3) Nagai M, Hirohata T, Matsumoto Y, et al: A case control study of female systemic lupus erythematosus in Japan. Eur J Public Health 1993; 3: 172-176.
- 4) Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, et al: Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1998; 41: 1714-1724.
- 5) Morita C, Horiuchi T, Tsukamoto H, et al: Association of tumor necrosis factor receptor type II polymorphism 196R with systemic lupus erythematosus in the Japanese. Arthritis Rheum 2001; 44: 2819-282

健康危険情報

なし

研究発表

論文発表

1. Kobashi G, Washio M, Okamoto K, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Ohta K, Inaba Y, Tanaka H, Japan Collaborative Epidemiological Study Group for Evaluation of Ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL) risk: High body mass index after age 20 and diabetes mellitus are independent risk factors for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL) in Japanese; a case-control study in multiple hospitals. Spine 29: 1006-1010,2004.
2. Nakayama Y, Washio M, Mori M. Oral health conditions in patients with Parkinson's disease. J Epidemiol 14: 143-150,2004.
3. Washio M, Kobashi G, Okamoto K, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Ohta K, Inaba Y, Tanaka H, Japan collaborative epidemiological study group for evaluation of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL) risk. Sleeping habit and other life styles in the prime of life and risk for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL): a case-control study in Japan. J Epidemiol 14: 168-173, 2004.
4. Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Ohta K, Inaba Y, Tanaka H, Japan Collaborative Epidemiological Study Group for Evaluation

of Ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL) risk: Dietary habits and risk of ossification of the posterior longitudinal ligaments of the spine (OPLL); findings from a case-control study. J Bone Miner Metab 22: 612-617, 2004.

5. Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Tanaka H, Inaba Y. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Japan, 1995-2001. J Epidemiol 15: 20-23,2005.

学会発表

1. KYSS Study Group (Kyushu Sapporo SLE study group) 全身性エリテマトーデス発生の関連要因：遺伝子多型と環境要因。第15回日本疫学会、大津、2005. 1.

KYSS Study Group\* の構成員は以下のとおり。

鷲尾昌一、清原千香子、堀内孝彦、塚本 浩、原田実根、古庄憲浩、林 純、浅見豊子、佛淵孝夫、牛山 理、多田芳史、長澤浩平、児玉寛子、井手三郎、小橋 元、岡本和士、阪本尚正、佐々木 敏、三宅吉博、横山徹爾、大浦麻絵、鈴木 拓、森 満、高橋 裕樹、山本元久、阿部 敬、稲葉 裕。

知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特許取得	なし
実用新案登録	なし
その他	なし

# A case control study of systemic lupus erythematosus

Masakazu Washio (Sapporo Medical University School of Medicine), Chikako Kiyohara, Takahiko Horiuchi, Hiroshi Tsukamoto, Mine Harada, Norihiro Furusyo, Jun Hayashi (Kyushu University Graduate School of Medical Sciences), Toyoko Asami, Takao Hotokebuchi, Osamu Ushiyama, Yoshifumi Tada, Kohei Nagasawa (Saga Medical School), Hiroko Kodama, Saburo Ide (St. Mary's Junior College), Gen Kobashi (Hokkaido University Graduate School of Medicine), Kazushi Okamoto (Aichi Prefectural College of Nursing and Health), Naomasa Sakamoto (Hyogo College of Medicine), Satoshi Sasaki (National Institute of Health and Nutrition), Yoshihiro Miyake (Fukuoka University School of Medicine), Yokoyama Tetsuji (National Institute of Public Health), Asae Oura, Hiromu Suzuki, Mitsuru Mori, Hiroki Takahashi, Motohisa Yamamoto (Sapporo Medical University School of Medicine), Takashi Abe (Kushiro City General Hospital), Yutaka Inaba (Juntendo University School of Medicine)

The etiology of systemic lupus erythematosus (SLE) is not elucidated although genetic factors play a pivotal role. Cigarette smoking has been causally linked to the development of SLE. The toxins in cigarette smoke potentially interact with DNA, causing genetic mutations and gene activation that may lead to the development of SLE. It is possible that individual responses to these insults may be genetically determined or that cigarette smoke may be synergistic with other environmental exposures. To investigate gene-environment, environment-environment and gene-gene interactions, a case-control study of SLE was conducted. SLE patients were compared with two sources of controls (i.e., junior college students and population controls from health check up in a town). Two types of genes such as immune function and metabolic genes were examined. One was polymorphism of the tumor necrosis factor receptor gene (*TNFR II*), which is a promising genetic risk factor for SLE, and the other was polymorphisms of the cytochrome P 4501A1 (*CYP1A1*) and glutathione S-transferase M1 genes (*GSTM1*), which are involved in the metabolism of toxins derived from cigarette smoke. Compared with junior college students, more SLE patients smoked, drank, underwent operation, received blood transfusion, used pills and had R positive genotype of *TNFR II* and C genotype of *CYP1A1*. In addition, R positive genotype of *TNFR II* was more common in smokers than in non-smokers among SLE patients while the proportion did not differ between smokers and nonsmokers among junior college students. On the other hand, compared with population controls from health check up, more SLE patients had suffered from rheumatic arthritis, urticaria, or collagen disease, underwent operations, received blood transfusions, and a family history of collagen disease. Further studies are needed to make complex interactions clear because sample size of our study was still small.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, environmental factors, genetic factors, gene-environmental relationship, case-control study



## 発生関連要因・予防要因の解明

阪本尚正(兵庫医科大学・環境予防医学)、  
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)、  
佐々木 敏(国立健康・栄養研究所・栄養所要量策定企画・運営担当)、  
三宅吉博(福岡大学医学部・公衆衛生学)、  
横山徹爾(国立保健医療科学院・技術評価部)、  
鷲尾昌一(札幌医科大学・公衆衛生学)、  
稲葉 裕(順天堂大学医学部・衛生学)、

### 要約

この3年間に、我々は、筋萎縮性側索硬化症、神経線維腫症等で、食習慣、生活環境因子等に重点をおいた症例対照研究を実行に移すことができた。患者数の比較的少ない特定疾患の性質上、多施設において研究を遂行しても十分な症例の確保に時間を要する疾患もあり、継続的な研究による症例数のさらなる蓄積が期待された。また、従来の研究施設、主治医、患者間の研究モデルに加え地域自治体、患者組織等との連携による新たな症例対照研究のモデルが示された。

キーワード:筋萎縮性側索硬化症、神経線維腫症、サルコイドーシス、症例対照研究、  
食物摂取頻度調査、危険因子

### はじめに

特定疾患の発症には遺伝的因子と環境因子の相互作用が考えられている。近年、遺伝的因子については多くの知見が得られているが、食習慣、生活環境因子と発症の関係については不明な点が多い。健康日本21運動が推進され、生活習慣病予防が重視されるなか、特定疾患発症に関わる食習慣、生活環境因子についての我々の研究は有用かつ重要な位置づけにある。

平成11年度より13年度の前期3年間に、我々は、IBD、IPF、OPLL、SLEについて、食習慣、生活環境因子と特定発症の関係を検討するための症例対照研究を行った。

後期3年間において、従来のテーマであるOPLL、

SLEについては遺伝子と環境の相互作用に関する検討を加え、また新たに、筋萎縮性側索硬化症、神経線維腫症等で、食習慣、生活環境因子等に重点をおいた症例対照研究を実行に移すことができた。サルコイドーシスについては従来知見をレビューし、新しい仮説の下での計画をたてた。

特定疾患は、患者数の比較的限られていることによる症例数確保の問題、療養期間が長期にわたることによる、本人、患者家族の負担増等による調査協力への問題等の性質上、倫理上十分に配慮したうえで、時間をかけて参加者の確保が望まれる。今回、神経線維腫症は、対照が患児とその両親であり、多施設共同研究を遂行しても十分な症例の確保に時間を要する事が示された。また、筋萎縮性側索硬化症においては、従

来の研究施設、主治医、患者間の研究モデルに加え地域自治体、患者組織等との連携による新たな症例対照研究のモデルが示された。一方、サルコイドーシスにおいては、皮膚常在菌の検出等に有用な簡便な手法の開発を進めている。

### 方法および結果

詳細は各疾患報告に記述されている。神経線維種症においては、多医療施設における病院内対照を用いた症例対照研究、筋萎縮性側索硬化症においては、地域自治体、患者組織を通じた症例対照研究を実行し、サルコイドーシスについては、健診受診者による健康対照を用いた症例対照研究が計画中である。

### 結論

特定疾患患者は明解な治療法に会えず、長期にわたり緩解と憎悪を繰り返し入退院を重ねる例が多い。また、筋萎縮性側索硬化症等在宅で家族の支援のもと日々の生活環境の中で疾患の悪化防止と社会復帰への賢明な努力を続けている例も多い。これらの患者において、生活の大部分は、管理された環境、食糧の病院内ではなく、多様性に富む家庭を中心とした通常の食環境、生活環境である。これら日常の食習慣、生活習慣の特定疾患の発症、進展、増悪にあたる影響についてより一層の研究が求められている。高血圧、高脂血症、糖尿病等はその発症、進展、増悪に日常の食習慣、生活習慣が重要な影響を与えることが様々な疫学調査からも証明され、「生活習慣病」として広く認知されている。特定疾患の一部においても、「生活習慣病的側面」が認識され、リスクの高い食習慣、生活習慣の改善により、その発症、進展、増悪の予防ができないであろうか。今回の我々の研究成果で指摘されたいくつかの生活、食習慣因子が上記の問題解明に資することが期待される。

特定疾患の予防の可能性を探るためにも今後、特定疾患発症に関わる食習慣、生活環境因子についての研究は益々重要になるとと思われる。特定疾患

の症例対照研究については、患者数、患者年齢、疾患の重症度、個別疾患の特徴等に適切に対応した研究モデルを提案することにより、より受容度が高く質の高い研究結果がえられる可能性が期待された。

### 文献

- 1) 阪本尚正、岡本和士、小橋 元、佐々木 敏、三宅吉博、横山徹爾、鷺尾昌一、稲葉 裕(2003) 発生関連要因・予防要因の解明.厚生労働科学研究 研究費補助金特定疾患対策研究事業「特定疾患の疫学に関する研究」平成 14 年度総括・分担研究報告書 42-45,2003.
- 2) 小橋 元、岡本和士、鷺尾昌一、阪本尚正、佐々木 敏、三宅吉博、横山徹爾、田中平三、OPLL 疫学研究グループ (2003) 後縦靭帯骨化症の発生関連要因・予防要因の解明.厚生労働科学研究 研究費補助金特定疾患対策研究事業「特定疾患の疫学に関する研究」平成 14 年度総括・分担研究報告書 7-9,2003.
- 3) 鷺尾昌一、清原千香子、堀内孝彦、原田実根、浅見豊子、佛淵孝夫、井出三郎、岡本和士、小橋 元、阪本尚正、佐々木 敏、三宅吉博、横山徹爾、森 満、稲葉 裕(2003)全身性エリテマトーデスの症例対照研究.厚生労働科学研究 研究費補助金特定疾患対策研究事業「特定疾患の疫学に関する研究」平成 14 年度総括・分担研究報告書 10-12,2003.
- 4) 三宅吉博、横山徹爾、佐々木 敏、阪本尚正、岡本和士、小橋 元、鷺尾昌一、稲葉 裕(2003)神経線維種症 1 型の症例対照研究計画.厚生労働科学研究 研究費補助金特定疾患対策研究事業「特定疾患の疫学に関する研究」平成 14 年度総括・分担研究報告書 13-41,2003.
- 5) 岡本和士、小橋 元、鷺尾昌一、阪本尚正、佐々木 敏、三宅吉博、横山徹爾、田中平三、稲葉 裕 (2003)筋萎縮性側索硬化症の発生関連要因・予防要因の解明.厚生労働科学研究 研究費補助金特定疾患対策研究事業「特定疾患の疫学に関する研究」平

成 14 年度総括・分担研究報告書 46-48,2003.

6) Kobashi G, Washio M, Okamoto K, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Ohta K, Inaba Y, Tanaka H and Japan Collaborative Epidemiological Study Group for Evaluation of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine (OPLL) Risk. High body mass index after age 20 and diabetes mellitus are independent risk factors for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL) in Japanese; A case-control study in multiple hospitals. Spine 29.1006-1010, 2004.

7) Kazushi Okamoto<sup>1</sup>, Gen Kobashi<sup>2</sup>, Masakazu Washio<sup>3</sup>, Satoshi Sasaki<sup>4</sup>, Tetsuji Yokoyama<sup>5</sup>, Yoshihiro Miyake<sup>6</sup>, Naomasa Sakamoto<sup>7</sup>, Kaori Ohta<sup>1</sup>, Yutaka Inaba<sup>8</sup>, Heizo Tanaka<sup>9</sup>, and Japan Collaborative Epidemiological Study Group for Evaluation of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine (OPLL) Risk. Dietary factors and risk of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spines (OPLL); findings from a case-control study in Japan. Journal of Bone and Mineral Metabolism.vol 22 No 6 in print 2004.

8) Masakazu Washio<sup>1</sup>, Gen Kobashi<sup>2</sup>, Kazushi Okamoto<sup>3</sup>, Satoshi Sasaki<sup>4</sup>, Tetsuji Yokoyama<sup>5</sup>, Yoshihiro Miyake<sup>6</sup>, Naomasa Sakamoto<sup>7</sup>, Kaori Ohta<sup>2</sup>, Yutaka Inaba<sup>8</sup>, Heizo Tanaka<sup>9</sup>, and Japan Collaborative Epidemiological Study Group for Evaluation of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine (OPLL) Risk. Sleeping habit and other life styles in the prime of life and risk for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL): a case control study in Japan. Journal of Epidemiology 14,168-71,2004.

9) Miyake Satoshi Sasaki Tetsuji Yokoyama Kingo Chida Arata Azuma Takafumi Suda Shoji Kudoh Naomasa Sakamoto Kazushi Okamoto Gen Kobashi Masakazu Washio Yutaka Inaba Heizo Tanaka Japan

Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. Vegetable, Fruit, and Cereal Intake and Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japan. Annals of Nutrition and Metabolism.48:390-397.2004.

10) Yoshihiro Miyake Satoshi Sasaki Tetsuji Yokoyama Kingo Chida Arata Azuma Takafumi Suda Shoji Kudoh Naomasa Sakamoto Kazushi Okamoto Gen Kobashi Masakazu Washio Yutaka Inaba Heizo Tanaka Japan Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. Occupational and Environmental Factors and Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japan. Annals of Occupational Hygiene, 2004 in print.

11) Naomasa Sakamoto, Suminori Kono, Kenji Wakai, Yoshihiro Fukuda, Masamichi Satomi, Takashi Shimoyama, Yutaka Inaba, Yoshihiro Miyake, Satoshi Sasaki, Kazushi Okamoto, Gen Kobashi, Masakazu Washio, Tetsuji Yokoyama, Chigusa Date, Heizo Tanaka, and The Epidemiology Group of the Research Committee on Inflammatory Bowel Disease in Japan. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. Inflammatory Bowel Diseases 11(2):154-163.2005.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特許取得           なし

実用新案登録       なし

その他               なし

---

## 2. 医療受給者の臨床調査個人票による 患者実態調査とその体系的利用

---