

## 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（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、篠村恭久（札幌医科大学）、阿部 敬（市立釧路総合病院）、田中寿人（田中病院）、野上憲彦（若楠療育園）、稲葉 裕（順天堂大学）、永井正規（埼玉医科大学）

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九州大学病院・佐賀大学病院とその関連病院（九州地区）、札幌医科大学病院とその関連病院（北海道地区）において通院中の SLE 患者を症例とし、対照を九州地区では短大生と老人ホームの職員から、北海道地区では地域の住民健診の参加者から募集した。生活習慣、既往歴、生殖歴などに関する自記式質問票による調査を行った。また、同意の得られた一部の参加者からは遺伝子多型測定のための採血を行った。

喫煙は九州地区、北海道地区のいずれの地区でも SLE 発症のリスクを増加させていた。飲酒では、週4回以上の飲酒が九州地区でリスクを増加し、週1-3回の飲酒は北海道地区でリスクを減少させていた。

週3日以上以上の運動は SLE 発症のリスクを九州地区、北海道地区のいずれでも増加させる方向に働いたが、北海道地区では統計学的に有意ではなかった。十分な睡眠は九州地区でのみ SLE 発症のリスクを減少させた。今後、症例を増やすとともに、Tumor necrosis factor の遺伝子多型 TNFR11 196R、や煙草煙中の有害物質である芳香族の代謝に関連する遺伝多型 Cytochrome P4501A1(CYP1A1)と Gultathione S transferase M1 (GSTM1)との交互作用について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、症例対照研究、遺伝子多型、環境要因、交互作用

### はじめに

全身性エリテマトーデス（SLE）は典型的な自己免疫疾患で、膠原病の代表疾患である。SLE は15-40歳の妊娠可能な女性に多く、その発症に性ホルモンの慣用が考えられている<sup>1, 2)</sup>。また、家族内発生が多く、遺伝要因の関与が高いと考えられている。しかし、遺伝要因だけで全てが決定されるのではなく、遺伝的に感受性が高い者に、環境要因が作用して自己抗体が産生され、SLE が発症するのではないかと考えられている<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、輸血などによるウイルス感染<sup>1, 2, 3)</sup>、⑦HLA-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, TNFR）受容体遺伝子（TNFR11）の遺伝子多型が危険因子として報告されている<sup>5)</sup>。

今回、我々は、九州地区と北海道地区の異なる地域で同じ質問票をもちいて、症例対照研究を行った。今回は特に、喫煙などの生活習慣についての解析を行った。

### 方法

九州大学病院・佐賀大学病院とその関連病院（九州地区）、札幌医科大学病院とその関連病院（北海道地区）において通院中の SLE 患者を症例とし、対照を九州地区では短大生と老人ホームの職員から、北海道地区では地域の住民健診の参加者から募集した。生活習慣、既往歴、生殖歴などに関する自記式質問票による調査を行った。また、同意の得られた一部の参加者からは遺伝子多型測定のための採血を行った。2002年から2005年の間に、九州地区では SLE 患者180名、対照340名、北海道地区では SLE 患者71名、対照188名の協力が得られた。九州地区では、22名の男性（SLE 患者11名、対照11名）と91名の発症後10年以上経過した SLE 患者を研究対象から除外した。このため、九州地区では女性 SLE 患者78名と女性対照329名（看護学生251名と老人ホーム職員78名）を解析対象とした。北海道地区では住

民対象の年齢の範囲（20歳から69歳）に合わない年齢が19歳以下または70歳以上のSLE患者7名と発症後10年以上経過したSLE患者29名を除外した。このため、解析対象者は女性SLE患者35名とT町の住民健診に参加した女性対照188となった。

思い出しバイアスをさけるために（1）診断後10年以内と（2）診断後5年以内の2つの症例群を設定した。九州地区は南日本に、北海道地区は北日本に位置し、生活習慣も異なると考えられること、対照群が各地区で異なるため、九州地区と北海道地区のそれぞれにおいて、SLE発症のリスクを求めた。SASを使用し、九州地区、北海道地区で各要因に対する年齢で補正したオッズ比と喫煙・飲酒で補正したオッズ比を求めた。

また、遺伝子多型のタイピングが終了している九州地区では遺伝子多型（TNFR2 196R, CYP1A1, GSTM1）相互の相互作用の検討をおこなった。TNFR2 196RはSLEに多く認められる遺伝子多型であり、CYP1A1とGSTM1/SLEはSLEの危険因子と報告されている煙草の有害物質（芳香族炭化水素）の代謝に関与する遺伝子多型である。

### 倫理的配慮

札幌医科大学、九州大学、聖マリア学院短期大学、佐賀大学、北海道大学の倫理委員会の承認を得ている。参加者には書面でインフォームド・コンセントを得ている。個人特定情報は削除され、関係のないID番号を与えている。さらに、九州大学の情報管理者のもとで、別の管理番号からなるIDで質問票と遺伝子多型との情報の連結が行われるようになっている。

### 結果

#### 【九州地区での解析の結果】

発症10年の患者を症例として用いた解析（表1）では十分な睡眠は年齢・飲酒・喫煙で補正した後のSLE発症のリスクを55%減少させた（オッズ比=0.45、95%信頼区間=0.22-0.88）。これとは逆に、1日30分以上歩くことは年齢・飲酒・喫煙で補正したSLE発症のリスクを2倍増加させた（オッズ比=2.07、95%信頼区間1.14-3.76）。週3回以上の余暇の運動は年齢・飲酒・喫煙で補正したSLE発症のリスクを66%減少させたが、リスクの減少は統計学的には有意ではなかった（オッズ比=1.66、95%信頼区間=0.94-2.91）。喫煙経験者（現在喫煙者・禁煙者）は年齢・飲酒で補正したSLE発症のリスクを増加させた（vs 未喫煙者：オッズ比=1.94、95%信頼区間=1.09-3.45）。現在喫煙者は年齢・飲酒で補正したSLE発症のリスクを増加させた（vs 未喫

煙者：オッズ比=1.97、95%信頼区間=1.06-3.65）。禁煙者も年齢・飲酒で補正したSLE発症のリスクを増加させたが、統計学的には有意ではなかった（vs 未喫煙者：オッズ比=1.85、95%信頼区間=0.62-5.50）。週に4日以上飲酒は週1日未満の飲酒に比べ、年齢・喫煙で補正したSLE発症のリスクを増加させた（オッズ比=3.89、95%信頼区間=1.29-11.74）。

発症5年以内の患者を症例として用いた解析（表2）では十分な睡眠（オッズ比=0.47、95%信頼区間=0.18-1.22）は年齢・飲酒・喫煙で補正したSLE発症のリスクを減少させ、週3回以上の余暇の運動（オッズ比=1.85、95%信頼区間=0.82-4.17）と1日30分以上の歩行（オッズ比=1.56、95%信頼区間=0.72-3.36）は年齢・飲酒・喫煙で補正したSLE発症のリスクを増加させたが、いずれも統計学的には有意ではなかった。これに対して、喫煙経験者（現在喫煙者・禁煙者：オッズ比=2.24、95%信頼区間=1.04-4.81）と現在喫煙者（オッズ比=2.45、95%信頼区間=1.10-5.49）は未喫煙者に比べ、年齢・飲酒で補正したSLE発症のリスクを統計学的に有意に増加させ、週4日以上飲酒（vs 週1日未満：オッズ比=7.09、95%信頼区間=1.97-25.41）は年齢・飲酒補正後も有意なSLE発症の危険因子であった。

#### 【北海道地区での解析の結果】

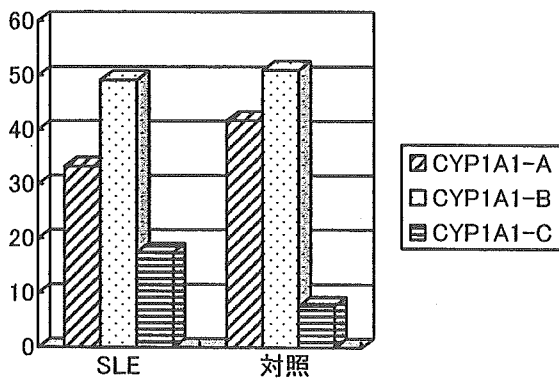
発症10年の患者を症例として用いた解析（表3）では喫煙経験者（現在喫煙者・禁煙者）は年齢で補正したSLE発症のリスクを統計学的に有意に増加させた（vs 未喫煙者：オッズ比=2.41、95%信頼区間=1.01-5.74）が、飲酒で補正するとリスクの増加は統計学的に有意ではなくなった（オッズ比=2.44、95%信頼区間=0.98-6.03）。禁煙者（オッズ比=9.07、95%信頼区間=1.11-74.74）は未喫煙者に比べ、年齢・飲酒補正後のSLE発症のリスクを統計学的に有意に、現在喫煙者（オッズ比=2.19、95%信頼区間=0.87-5.76）は境界域に増加させた。一方、週1-3日の飲酒（オッズ比=0.32、95%信頼区間=0.11-0.98）は週1日未満の飲酒に比べ68%年齢・喫煙補正後のSLE発症のリスクを減少させた。

発症5年以内の患者を症例として用いた解析（表4）では週3回以上の余暇の運動（オッズ比=2.81、95%信頼区間=0.94-8.37）は境界域に年齢・飲酒・喫煙補正後のSLE発症のリスクを増加させた。未喫煙者に比べ、喫煙経験者（現在喫煙者・禁煙者：オッズ比=2.66、95%信頼区間=0.93-7.57）と現在喫煙者（オッズ比=2.50、95%信頼区間=0.86-7.25）は年齢・飲酒で補正したSLE発症のリスクを増加させ、週1-3日の飲酒（オッズ比=0.37、95%信頼区間=0.11-1.29）は週1日未満の飲酒に比べ、年齢・喫煙で補正した

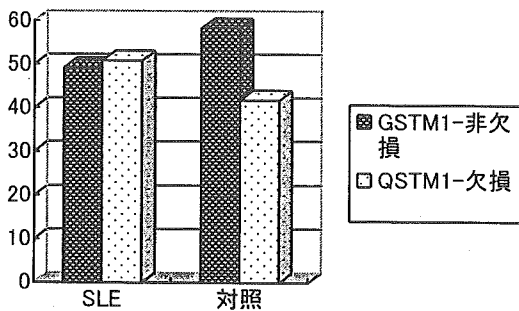
SLE 発症のリスクを減少させたが、いずれも統計学的には有意ではなかった。

【九州地区での遺伝子多型の解析】

遺伝子多型の TNFR II の測定が完了しているのは症例 85 例、対照 261 例で、平均年齢 (SD) は症例 (診断時) 27.9 (10.4) 歳、対照 (調査時) 21.3 (4.2) 歳であった。症例は男性 7 (8.2%)、女性 78 (91.8%)、対照は男性 10 (3.8%)、女性 251 (96.2%)、 $P=0.10$ 、TNFR II (196R 型) は症例 38 (44.7%)、対照 72 (27.6%)、 $p=0.003$ 、そのうち、CYP1A1 と GSTM1 の測定が完了しているのは、症例 63 例、対照 261 例。症例は CYP1A1 の A:21 (33.3%)、B:31 (49.2%)、C:11 (17.5%)、対照は A:108 (41.4%)、B:133 (51.0%)、C:20 (7.7%)、 $p=0.05$ 、



GSTM1 非欠損型は症例 35 (55.6%)、対照 136 (52.1%)、 $p=0.62$ 。



TNFR II (196R 型) では症例は CYP1A1 A:12 (44.4%)、B:9 (33.3%)、C:6 (22.2%)、対照は A: 30 (41.7%)、B:35 (48.6%)、C:7 (9.7%)、 $p=0.53$ 、症例は A+B: 21 (77.8%)、C:6 (22.2%)、対照は A+B: 65 (90.3%)、C:7 (9.7%)、 $p=0.10$ 、GSTM1 非欠損型は症例 14 (51.9%)、対照 43 (59.7%)、 $p=0.48$ 、TNFR II (196M 型) で症例は CYP1A1 の A:9 (25.0%)、B:22 (61.1%)、C:5 (13.9%)、対照は A: 78 (41.3%)、B:98 (51.9%)、C:13 (6.9%)、 $p=0.04$ 、症例は A+B: 24 (82.8%)、C:5 (17.2%)、対照は A+B: 126 (94.0%)、C:8 (6.0%)、 $p=0.04$ 、GSTM1 非欠損型は症例 93 (49.2%)、対照

21 (58.3%)、 $p=0.32$ 。

考 察

喫煙が SLE のリスク要因、飲酒が予防要因であるというかどうかについては完全に意見が統一されているわけではない。しかし、今回の結果は喫煙がリスクであるという研究を支持するものである。バイアスを避けるために、5 年以内の症例に限定しても、10 年以内の症例まで使用してもオッズ比の方向に変化はなかった。また、九州地区でも北海道地区でも同じような傾向を示した。喫煙と遺伝子多型との交互作用の検討では 10 年以内の症例で検討しても良いと考えられた。また、九州地区と北海道地区を合わせて検討することも可能であると考えられる。現在、北海道地区の遺伝子多型の測定を行っており、交互作用の検討を行う予定である。

飲酒については、高頻度と低頻度で方向が逆になった。先行研究では、飲酒はリスクを上げるというものではなく、リスクを下げるか、無関係というものしかない。高頻度でリスクを上げるというのは、女性で高頻度に飲酒をしなければいけないという状態を見ているだけかもしれない。しかし、交互作用の検討では、飲酒は、低頻度と高頻度に分けて考える必要があるかもしれない。

いずれの場合でも、地区別の検討を行ってから、両者を合わせた解析を行う予定である。また、その際には地区は補正要因として検討する予定である。このほか、生殖歴、既往歴、家族歴などについても交互作用を検討する予定である。

TNFR II の 196R 型と 196M 型では CYP1A1 の C の分布に差があり、両遺伝子多型に交互作用の存在が示唆された。これらの遺伝子多型と喫煙との交互作用を検討するときには、両者を一緒に検討する必要があると考えられた。

現在、北海道地区の症例と対照の遺伝子多型のタイピング中である。また、九州地区では新たな対照のデータは入力中であり、遺伝子多型の測定のための採血も終了している。

文 献

- 1) Rus V, Hochberg MC: The epidemiology of systemic lupus erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH (eds), Dubois' s 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 (全身性エリテマトーデス). 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, Tread 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: 2819-2827.

健康危険情報  
なし

#### 研究発表 論文発表

1. 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.
2. 岡本和士、紀平為子、近藤智善、阪本尚正、小橋元、鷺尾昌一、三宅吉博、横山徹爾、佐々木敏、稲葉裕：筋萎縮側索硬化症患者におけるQOLの変化とその関連要因に関する検討。厚生指標 52：29-33、2005.

#### 学会発表

1. 清原千香子(九州大学大学院予防医学)、KYSS Study Group (特定疾患の疫学に関する研究班)：生活習慣と全身性エリテマトーデス発生の関連、第64回日本公衆衛生学会、平成17年9月14日-16日、札幌。  
KYSS Study Group (Kyushu Sapporo SLE study group)の構成員は以下のとおりである。  
鷺尾昌一(札幌医科大学)、清原千香子、堀内孝彦、塚本浩、原田実根(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)、永井正規(埼玉医科大学)

#### 知的財産の出願登録状況

特許取得	なし
実用新案	なし
その他	なし

## Case control study of systemic lupus erythematosus (SLE)

Masakazu Washio (Sapporo Medical University), Takahiko Horiuchi, Chikako Kiyohara, Hiroshi Tsukamoto, Mine Harada (Kyushu University), Toyoko Asami, Takao Hotokebuchi, Osamu Ushiyama, Yoshifumi Tada, Kohei Nagasawa (Saga University), Hiroko Kodama, Saburo Ide (St. Mary's Junior College), Gen Kobashi (Hokkaido University), 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), Tetsuji Yokoyama (National Institute of Public Health), Asae Oura, Hiromu Suzuki, Mitsuru Mori, Hiroki Takahashi, Motohisa Yamamoto, Yasuhisa Sinomura (Sapporo Medical University), Takashi Abe (Kushiro City General Hospital), Hisato Tanaka (Tanaka Hospital), Norihiko Nogami (Wakakusuryouikuen Hospital), Yutaka Inaba (Juntendo University), Masaki Nagai (Saitama Medical School).

Many risk factors have been proposed for systemic lupus erythematosus (SLE). However, there is little information about the relationship between life styles and SLE in Japan. Two case control studies were conducted in Kyushu, southern Japan, and in Hokkaido, northern Japan, to examine the relationship between lifestyles and development of SLE in females. The participants were 78 patients and 329 controls in Kyushu and 35 patients and 188 controls in Hokkaido. Smoking was associated with an increased risk of SLE after adjusting for age in both regions. However, in Hokkaido, this association between smoking and SLE did not reach statistical significance after adjusting for alcohol drinking. The present study suggests that smoking may increase the risk of SLE among Japanese females. In Kyushu, polymorphisms of genes were evaluated. Compared with controls, more SLE patients had R positive genotype of TNFR2 and C genotype of CYP1A1. Further studies are needed to evaluate gene-environmental interactions.

**Key word:** SLE, case control study, genetic factor, environmental factor, gene-environmental interaction

表1. 九州地区での解析の結果(発症10年以内の患者を症例として使用)

要因	年齢補正 オッズ比(95%信頼区間)	年齢・飲酒・喫煙補正 オッズ比(95%信頼区間)
1日の睡眠時間		
7時間未満	1.00	1.00
7時間以上	1.01(0.58-1.79)	1.01(0.56-1.81)
規則正しい睡眠習慣		
なし	1.00	1.00
あり	1.40(0.84-2.34)	1.61(0.94-2.75)
十分な睡眠(主観的)		
なし	1.00	1.00
あり	0.45(0.23-0.87)	0.45(0.22-0.88)
仕事や家庭でのストレス		
なし	1.00	1.00
あり	1.74(0.88-3.41)	1.54(0.78-3.04)
1日の歩行時間		
30分未満	1.00	1.00
30分以上	2.00(1.13-3.56)	2.07(1.14-3.76)
1週間の余暇の運動		
3日未満	1.00	1.00
3日以上	1.64(0.94-2.84)	1.66(0.94-2.91)
喫煙習慣		
未喫煙	1.00	1.00
現在喫煙・禁煙	2.24(1.29-3.88)	1.94(1.09-3.45)
未喫煙	1.00	1.00
現在喫煙	2.27(1.25-4.13)	1.97(1.06-3.65)
禁煙	2.11(0.72-6.16)	1.85(0.62-5.50)
飲酒習慣		
週に1日未満	1.00	1.00
週に1日以上	2.18(1.17-4.04)	1.80(0.94-3.44)
週に1日未満	1.00	1.00
週に1-3日	1.43(0.67-3.02)	1.28(0.60-2.76)
週に4日以上	5.47(1.92-15.34)	3.89(1.29-11.74)

表2. 九州地区での解析の結果(発症5年以内の患者を症例として使用)

要因	年齢補正 オッズ比 (95% 信頼区間)	年齢・飲酒・喫煙補正 オッズ比 (95% 信頼区間)
1日の睡眠時間		
7時間未満	1.00	1.00
7時間以上	0.75(0.34-1.68)	0.74(0.32-1.73)
規則正しい睡眠習慣		
なし	1.00	1.00
あり	1.34(0.68-2.69)	1.67(0.80-3.48)
十分な睡眠(主観的)		
なし	1.00	1.00
あり	0.51(0.21-1.26)	0.47(0.18-1.22)
仕事や家庭でのストレス		
なし	1.00	1.00
あり	1.56(0.64-3.71)	1.13(0.46-2.79)
1日の歩行時間		
30分未満	1.00	1.00
30分以上	1.78(0.83-3.82)	1.85(0.82-4.17)
1週間の余暇の運動		
3日未満	1.00	1.00
3日以上	1.57(0.75-3.29)	1.56(0.72-3.36)
喫煙習慣		
未喫煙	1.00	1.00
現在喫煙・禁煙	3.17(1.56-6.46)	2.24(1.04-4.81)
未喫煙	1.00	1.00
現在喫煙	3.51(1.66-7.44)	2.45(1.10-5.49)
禁煙	1.92(0.41-9.05)	1.42(0.29-7.02)
飲酒習慣		
週に1日未満	1.00	1.00
週に1日以上	4.17(1.99-8.74)	3.20(1.45-7.07)
週に1日未満	1.00	1.00
週に1-3日	2.64(1.09-6.42)	2.32(0.93-5.78)
週に4日以上	11.13(3.54-35.01)	7.09(1.97-25.41)

表3. 北海道地区での解析の結果(発症10年以内の患者を症例として使用)

要因	年齢補正 オッズ比(95%信頼区間)	年齢・飲酒・喫煙補正 オッズ比(95%信頼区間)
1日の睡眠時間		
7時間未満	1.00	1.00
7時間以上	0.60(0.14-2.69)	0.58(0.13-2.52)
規則正しい睡眠習慣		
なし	1.00	1.00
あり	1.07(0.44-2.57)	1.34(0.53-3.37)
十分な睡眠(主観的)		
なし	1.00	1.00
あり	1.33(0.57-3.12)	1.43(0.60-3.40)
仕事や家庭でのストレス		
なし	1.00	1.00
あり	1.49(0.51-4.33)	1.49(0.50-4.46)
1日の歩行時間		
30分未満	1.00	1.00
30分以上	1.03(0.44-2.44)	1.13(0.46-2.79)
1週間の余暇の運動		
3日未満	1.00	1.00
3日以上	1.63(0.62-4.28)	1.82(0.67-4.95)
喫煙習慣		
未喫煙	1.00	1.00
現在喫煙・禁煙	2.41(1.01-5.74)	2.44(0.98-6.03)
未喫煙	1.00	1.00
現在喫煙	2.12(0.86-5.18)	2.19(0.87-5.56)
禁煙	8.38(1.10-63.79)	9.07(1.11-74.41)
飲酒習慣		
週に1日未満	1.00	1.00
週に1日以上	1.22(0.51-2.94)	0.95(0.37-2.43)
週に1日未満	1.00	1.00
週に1-3日	0.48(0.17-1.33)	0.32(0.11-0.98)
週に4日以上	1.20(0.33-4.33)	0.62(0.15-2.58)

表4. 北海道地区での解析の結果(発症5年以内の患者を症例として使用)

要因	年齢補正 オッズ比(95%信頼区間)	年齢・飲酒・喫煙補正 オッズ比(95%信頼区間)
1日の睡眠時間		
7時間未満	1.00	1.00
7時間以上	0.50(0.10-2.45)	0.52(0.11-2.59)
規則正しい睡眠習慣		
なし	1.00	1.00
あり	0.75(0.28-2.01)	0.89(0.32-2.45)
十分な睡眠(主観的)		
なし	1.00	1.00
あり	0.97(0.37-2.55)	0.98(0.37-2.61)
仕事や家庭でのストレス		
なし	1.00	1.00
あり	1.39(0.41-4.69)	1.46(0.42-5.10)
1日の歩行時間		
30分未満	1.00	1.00
30分以上	0.82(0.32-2.13)	0.82(0.30-2.20)
1週間の余暇の運動		
3日未満	1.00	1.00
3日以上	2.38(0.84-6.71)	2.81(0.94-8.37)
喫煙習慣		
未喫煙	1.00	1.00
現在喫煙・禁煙	2.56(0.95-6.96)	2.66(0.93-7.57)
未喫煙	1.00	1.00
現在喫煙	2.38(0.85-6.62)	2.50(0.86-7.25)
禁煙	5.31(0.66-42.79)	5.87(0.67-51.19)
飲酒習慣		
週に1日未満	1.00	1.00
週に1日以上	1.20(0.45-3.24)	0.88(0.30-2.53)
週に1日未満	1.00	1.00
週に1-3日	0.58(0.16-1.63)	0.37(0.11-1.29)
週に4日以上	1.16(0.28-4.89)	0.60(0.12-2.98)

## 生活習慣・ストレスと *Propionibacterium acnes* の皮膚菌体量との関連 に関する横断研究 —サルコイドーシスの症例対照研究に向けて—

横山徹爾(国立保健医療科学院・技術評価部)、江石義信(東京医科歯科大学・病理部)、横山雅子((財)三越厚生事業団三越診療所)、中島正光(広島大学大学院分子内科・第二内科)、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全身性非乾酪性肉芽腫性疾患であるが、近年、その肺病変部に *Propionibacterium acnes* (*P. 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。一方、皮膚 *P. acnes* の菌体量は個人差が大きいことも指摘されているがその理由は明らかでない。目的:皮膚 *P. acnes* の菌体量と生活習慣・ストレス要因との関連を探索し、今後の研究推進のための基礎的知見を得ることを目的とする。すなわち、本研究によって皮膚 *P. acnes* の菌体量と関連の大きい生活習慣・ストレス要因が明らかになれば、将来の研究においてそれらの生活習慣・ストレス要因とサルコイドーシスとの発症リスクとの関連を調べること、*P. acnes* を介在してサルコイドーシスが発症してゆくという仮説を検証することが可能になると期待される。研究デザイン:横断研究対象:20~69歳の健康な男女でサルコイドーシスおよび明らかな皮膚疾患を有しない人間ドック等を受診したボランティア。*P. acnes* の定量:顔面鼻部の皮脂を採取し、定量的PCR法を用いて *P. acnes* 菌体量を定量する。生活習慣・ストレスの把握:アンケート調査により把握する。統計解析:生活習慣・ストレスと、*P. acnes* 菌体量との関連を、重回帰分析を用いて明らかにする。

### 背景

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* (*P. 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。そのため、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。

そこで本研究では、健康な一般の男女ボランティアを対象として生活習慣とストレスに関するアンケート調査と皮膚の *P. acnes* 菌体量との相関を明らかにし、アンケート調査により菌体量の推定を試みる。

## 目 的

皮膚 *P. acnes* の菌体量と生活習慣・ストレス要因との関連を探索的に解析して関連の強い要因を明らかにし、それに基づいて *P. acnes* 菌体量の予測式を作成し、今後の研究推進のための基礎的知見を得ることを目的とする。すなわち、本研究によって皮膚 *P. acnes* の菌体量と関連の大きい生活習慣・ストレス要因が明らかになれば、将来の研究においてそれらの生活習慣・ストレス要因とサルコイドーシスの発症リスクとの関連を調べることで、*P. acnes* を介在してサルコイドーシスが発症してゆくという仮説を検証することが可能になると期待される。

## 対象と方法

### 1) 対象

20～69 歳の健康な男女ボランティアを人間ドック等の受診者から募る。ただし、サルコイドーシスの既往歴がある者、皮膚疾患等により顔の皮脂の採取が困難な者を除く。

### 2) *P. acnes* の定量法

皮膚の *P. acnes* は市販のエステ用の小型吸引装置を用いて1分間かけて鼻部の皮膚から採取する。吸引時間1分は、標準的な使い方の範囲内である。採取時刻と気温を記録する。皮膚と接する吸引カップに付着した皮脂を滅菌済み綿棒でぬぐい取り、管理番号を付した小型のチューブに入れて直ちにドライアイス入りのアイスボックスで 0℃以下に冷却し、その後-20℃以下で冷凍保存する。定量的 PCR 法により *P. acnes* の DNA 量を定量する。

### 3) 生活習慣・ストレスの把握

皮脂採取と同じ日に、自記式質問票を用いて生活習慣・ストレスを調査する。調査項目は、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)が含まれる。前半は主に *P. acnes* への環境曝露の指標、後半は主に宿主要因に関する項目である。SRRSは、Holmes TH ら(1967)によって開発されたライフ・イベントに関連するストレスを評価するための尺度であり、日本人を対象とした先行研究(症例対照研究)<sup>6)</sup>でSRRS得点とサルコイドーシスのリスクに強い関連が報告されていることから、本研究でもこれを採用した。

### 4) 統計解析方法

*P. acnes* 菌体量(対数変換値)を目的変数、生活習慣・ストレスの項目を説明変数として単回帰および重回帰分析を行い、*P. acnes* 菌体量との関連が強い項目を探索し、予測式を作成する。

本研究は同様の先行研究がなく探索的であることから標本数の設計は困難であるが、要因保有群と非保有群との間の菌体量(対数変換値)の差が標準偏差の 0.5 倍(中等度の関連)の場合に、要因保有率 25%の項目を説明変数(2値変数)として回帰分析を行い、回帰係数の誤差率(推定値の標準誤差÷母回帰係数)15%で推定するために必要な標本数として、約 250 例とした。

### 5) 倫理的配慮

「疫学研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省)」に従って実施する。国立保健医療科学院および協力医療機関の倫理審査委員会の承認を得る。研究対象者には担当医から説明し書面によるインフォームド・コンセントを得る。また、個人情報が入部に漏洩することがないように、識別番号を用いて連結可能匿名化を図る。連結表は協力医療機関内において厳重に管理する。欠損値等に関しては担当医を介して補足調査を行う。研究結果に関しては統計解析の結果のみを示し、個々の研究対象者を特定できる情報が公表されることはない。

## 今後の計画

年度内に調査開始し、来年度前半期までに結果をまとめる予定である。

## 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 Bakteriologie Mikrobiologie Hygiene (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. Respiratory. 2003; 8: 186-91.

# パーキンソン病のリスク要因の系統的レビュー

三宅 吉博、田中 景子（福岡大学医学部・公衆衛生学）  
福島 若葉、大藤 さとこ、廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学）  
清原 千香子（九州大学大学院医学研究院・予防医学）  
横山 徹爾（国立保健医療科学院・技術評価部）  
佐々木 敏（国立健康・栄養研究所・栄養所要量策定企画・運営）  
坪井 義夫、山田 達夫（福岡大学医学部・内科学第五）  
三木 隆己（大阪市立大学大学院医学研究科・老年内科学）  
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・予防医学講座・老年保健医学）  
鷺尾 昌一（札幌医科大学・公衆衛生学）  
永井 正規（埼玉医科大学・公衆衛生学）

## 要 約

パーキンソン病のリスク要因について、Pubmed でより系統的網羅的に過去の論文を検索し、まとめた。289 編の論文がヒットした。要約から考慮すべき論文 108 編を選んだ。喫煙が多くの論文でリスクを下げていた。職業や職業上の曝露について、多くの報告があったが、一致した結論は得られていない。栄養要因についても一致した結果は得られていない。既往歴との関連について、高血圧既往がリスクを下げるという報告が 3 編認められた。うつ病がリスクを高めるという論文は 4 編あった。多くの種類の遺伝子多型との関連が報告されているが、明らかなエビデンスは得られていない。症例対照研究を実施する場合、診断後一年以内の患者をリクルートするのが望ましい。環境要因と遺伝要因とも情報を得るべきである。

## 目 的

パーキンソン病は特定疾患の中で患者数の最も多い疾患のひとつである。パーキンソン病のリスク要因と予防要因の解明は予防医学上、最も重要な課題のひとつである。

今回、パーキンソン病の症例対照研究を実施すべく、検討すべきリスク要因を網羅的に評価する目的で、系統的レビューを行った。

## 研究方法

Pubmed により、検索をした。キーワードとして risk AND (parkinson OR parkinson's disease) AND ("ecological study" OR "cross-sectional" OR "case-control" OR

cohort OR prospective OR rct) AND (human OR men OR women)とした。English, Humans で制限した。1995 年以降 2005 年 5 月までの論文とした。

## 結果

289 編の論文がヒットした。要約から考慮すべき論文 108 編を選んだ。Table 1 は環境要因との関連について、65 編の論文の結果をまとめた。喫煙が多くの論文でリスクを下げていた。職業や職業上の曝露について、多くの報告があったが、一致した結論は得られていない。特に、農薬については、関連のない論文とリスクを高めるという報告が半々であった。栄養要因についても一致した結果は得られていない。井戸水摂取は 12 編の論

文で検討されているが、リスクを高める、リスクを下げる、関連がないと全く一致していない。コーヒー摂取がリスクを下げるという報告が多い。野菜、果物、脂質摂取との関連については、報告が少ない。既往歴との関連について、高血圧既往がリスクを下げるという報告が3編認められた。うつ病がリスクを高めるという論文は4編あった。Table 2に遺伝子多型との関連について43編の論文の結果をまとめた。多くの種類の遺伝子多型との関連が報告されているが、明らかなエビデンスは得られていない。Table 3とTable 4に各要因の結果をまとめた。表中の番号は文献番号である。

### 考察

症例対照研究では環境要因だけでなく遺伝子多型についても検討すべきである。環境要因について、発症関連要因を探索するという第一の目的を達成するためには、新規発症の患者を症例群とする必要がある。診断後1年以内というクライテリアが合理的であろう。今回のレビューに基づき、開発した質問調査票と食事歴法質問調査票を活用する。血清による検査データについては、調査する必要はないので、遺伝子の献体は血液である必要はない。口腔粘膜から採取するので良いと考える。

### 文献

1. Koldkjær OG, Wermuth L, Bjerregaard P. Parkinson's disease among Inuit in Greenland: organochlorines as risk factors. *Int J Circumpolar Health*. 2004; 63 Suppl: 366-368.
2. Firestone JA, Smith-Weller T, Franklin G, Swanson P, Longstreth WT Jr, Checkoway H. Pesticides and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study. *Arch Neurol*. 2005; 62: 91-95.
3. Nuti A, Ceravolo R, Dell'Agnello G, Gambaccini G, Bellini G, Kiferle L, Rossi C, Logi C, Bonuccelli U. Environmental factors and Parkinson's disease: a case-control study in the Tuscany region of Italy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004; 10: 481-485.
4. Park J, Yoo CI, Sim CS, Kim HK, Kim JW, Jeon BS, Kim KR, Bang OY, Lee WY, Yi Y, Jung KY, Chung SE, Kim Y. Occupations and Parkinson's disease: a multi-center case-control study in South Korea. *Neurotoxicology*. 2005; 26: 99-105.
5. Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Rodriguez C, Thun MJ. Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the cancer prevention study II cohort: the modifying effects of estrogen. *Am J Epidemiol*. 2004; 160: 977-984.
6. Akira U, Mieko O. Life style risks of Parkinson's disease: Association between decreased water intake and constipation. *J Neurol*. 2004; 251 Suppl: VII/18-VII/23.
7. Hernán MA, Logroscino G, Rodríguez LAG. A prospective study of alcoholism and the risk of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2004; 251 Suppl: VII/14-VII/17.
8. Galanaud JP, Elbaz A, Clavel J, Vidal JS, Corrèze JR, Alperovitch A, Tzourio C. Cigarette smoking and Parkinson's disease: a case-control study in a population characterized by a high prevalence of pesticide exposure. *Mov Disord*. 2005; 20: 181-189.
9. Park J, Yoo CI, Sim CS, Kim JW, Yi Y, Jung KY, Chung SE, Kim Y. Occupations and Parkinson's disease: a case-control study in South Korea. *Ind Health*. 2004; 42: 352-358.
10. Chrysostome V, Tison F, Yekhlef F, Sourgen C, Baldi I, Dartigues JF. Epidemiology of multiple system atrophy: a prevalence and pilot risk factor study in Aquitaine, France. *Neuroepidemiology*. 2004; 23: 201-208.
11. Currie LJ, Harrison MB, Trugman JM, Bennett JP, Wooten GF. Postmenopausal estrogen use affects risk for Parkinson disease. *Arch Neurol*.

- 2004; 61: 886-888.
12. Pals P, Van Everbroeck B, Grubben B, Viaene MK, Dom R, van der Linden C, Santens P, Martin JJ, Cras P. Case-control study of environmental risk factors for Parkinson's disease in Belgium. *Eur J Epidemiol.* 2003;18: 1113-1114.
  13. Gorell JM, Peterson EL, Rybicki BA, Johnson CC. Multiple risk factors for Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2004; 217: 169-174.
  14. Abbott RD, Ross GW, White LR, Sanderson WT, Burchfiel CM, Kashon M, Sharp DS, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Environmental, life-style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: recent findings from the Honolulu-Asia Aging Study. *J Neurol.* 2003; 250 Suppl: III/30-III/39.
  15. Chen H, Zhang SM, Hernán MA, Schwarzschild MA, Willett WC, Colditz GA, Speizer FE, Ascherio A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2003; 60: 1059-1064.
  16. Chen H, Zhang SM, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A. Dietary intakes of fat and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol.* 2003; 157: 1007-1014.
  17. Hernán MA, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Alcohol consumption and the incidence of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2003; 54: 170-175.
  18. Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT Jr, Swanson PD, Checkoway H. Parkinson's disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes. *Neurology.* 2003; 60: 1761-1766.
  19. Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA, Kawachi I, Ascherio A. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003; 18: 646-651.
  20. Bower JH, Maraganore DM, Peterson BJ, McDonnell SK, Ahlskog JE, Rocca WA. Head trauma preceding PD: a case-control study. *Neurology.* 2003; 60: 1610-1615.
  21. Baldi I, Lebailly P, Mohammed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues JF, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol.* 2003; 157: 409-414.
  22. Chen H, Zhang SM, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A. Diet and Parkinson's disease: a potential role of dairy products in men. *Ann Neurol.* 2002; 52: 793-801.
  23. Petrovitch H, Ross GW, Abbott RD, Sanderson WT, Sharp DS, Tanner CM, Masaki KH, Blanchette PL, Popper JS, Foley D, Launer L, White LR. Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Arch Neurol.* 2002; 59: 1787-1792.
  24. Tsai CH, Lo SK, See LC, Chen HZ, Chen RS, Weng YH, Chang FC, Lu CS. Environmental risk factors of young onset Parkinson's disease: a case-control study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002; 104: 328-333.
  25. Schuurman AG, van den Akker M, Ensink KTJL, Metsemakers JFM, Knottnerus JA, Leentjens AFG, Buntinx F. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology.* 2002; 58: 1501-1504.
  26. Checkoway H, Powers K, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT Jr, Swanson PD. Parkinson's disease risks associated with cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake. *Am J Epidemiol.* 2002; 155: 732-738.
  27. Elbaz A, Peterson BJ, Yang P, Van Gerpen JA, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Ahlskog JE, Rocca WA. Nonfatal cancer preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Epidemiology.* 2002; 13: 157-164.
  28. Benedetti MD, Maraganore DM, Bower

- JH, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study. *Mov Disord.* 2001; 16: 830-837.
29. Behari M, Srivastava AK, Das RR, Pandey RM. Risk factors of Parkinson's disease in Indian patients. *J Neurol Sci.* 2001; 190: 49-55.
  30. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol.* 2001; 50: 56-63.
  31. Kirkey KL, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Gorell JM. Occupational categories at risk for Parkinson's disease. *Am J Ind Med.* 2001; 39: 564-571.
  32. Herishanu YO, Medvedovski M, Goldsmith JR, Kordysh E. A case-control study of Parkinson's disease in urban population of southern Israel. *Can J Neurol Sci.* 2001; 28: 144-147.
  33. Paganini-Hill A. Risk factors for parkinson's disease: The leisure world cohort study. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 118-124.
  34. Elbaz A, Manubens-Bertran JM, Baldereschi M, Breteler MM, Grigoletto F, Lopez-Pousa S, Dartigues JF, Alperovitch A, Rocca WA, Tzourio C, EUROPARKINSON Study Group. Parkinson's disease, smoking, and family history. *J Neurol.* 2000; 247: 793-798.
  35. Preux PM, Condet A, Anglade C, Druet-Cabanac M, Debrock C, Macharia W, Couratier P, Boutros-Toni F, Dumas M. Parkinson's disease and environmental factors. Matched case-control study in the Limousin region, France. *Neuroepidemiology.* 2000; 19: 333-337.
  36. Johansen C. Exposure to electromagnetic fields and risk of central nervous system disease in utility workers. *Epidemiology.* 2000; 11: 539-543.
  37. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord.* 2000; 15: 669-677.
  38. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH, Tanner CM, Masaki KH, Blanchette PL, Curb JD, Popper JS, White LR. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA.* 2000; 283: 2674-2679.
  39. Johnson CC, Gorell JM, Rybicki BA, Sanders K, Peterson EL. Adult nutrient intake as a risk factor for Parkinson's disease. *Int J Epidemiol.* 1999; 28: 1102-1109.
  40. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1999; 14: 928-939.
  41. Taylor CA, Saint-Hilaire MH, Cupples LA, Thomas CA, Burchard AE, Feldman RG, Myers RH. Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: a New England-based case control study. *Am J Med Genet.* 1999; 88: 742-749.
  42. Tsui JKC, Calne DB, Wang Y, Schulzer M, Marion SA. Occupational risk factors in Parkinson's disease. *Can J Public Health.* 1999; 90: 334-337.
  43. Werneck ALDS, Alvarenga H. Genetics, drugs and environmental factors in Parkinson's disease. A case-control study. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999; 57: 347-355.
  44. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG, Richardson RJ. Occupational exposure

- to manganese, copper, lead, iron, mercury and zinc and the risk of Parkinson's disease. *Neurotoxicology*. 1999; 20: 239-247.
45. Elbaz A, Grigoletto F, Baldereschi M, Breteler MM, Manubens-Bertran JM, Lopez-Pousa S, Dartigues JF, Alperovitch A, Tzourio C, Rocca WA, EUROPARKINSON Study Group. Familial aggregation of Parkinson's disease: a population-based case-control study in Europe. *Neurology*. 1999; 52: 1876-1882.
  46. Fall PA, Fredrikson M, Axelson O, Granerus AK. Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in southeastern Sweden. *Mov Disord*. 1999; 14: 28-37.
  47. Anderson C, Checkoway H, Franklin GM, Beresford S, Smith-Weller T, Swanson PD. Dietary factors in Parkinson's disease: the role of food groups and specific foods. *Mov Disord*. 1999; 14: 21-27.
  48. McCann SJ, LeCouteur DG, Green AC, Brayne C, Johnson AG, Chan D, McManus ME, Pond SM. The epidemiology of Parkinson's disease in an Australian population. *Neuroepidemiology*. 1998; 17: 310-317.
  49. Smargiassi A, Mutti A, De Rosa A, De Palma G, Negrotti A, Calzetti S. A case-control study of occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease in the Emilia-Romagna region of Italy. *Neurotoxicology*. 1998; 19: 709-712.
  50. Savitz DA, Checkoway H, Loomis DP. Magnetic field exposure and neurodegenerative disease mortality among electric utility workers. *Epidemiology*. 1998; 9: 398-404.
  51. Logroscino G, Marder K, Graziano J, Freyer G, Slavkovich V, Lojacono N, Cote L, Mayeux R. Dietary iron, animal fats, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998; 13 Suppl: 13-16.
  52. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Richardson RJ. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology*. 1998; 50: 1346-1350.
  53. Savitz DA, Loomis DP, Tse CK. Electrical occupations and neurodegenerative disease: analysis of U.S. mortality data. *Arch Environ Health*. 1998; 53: 71-74.
  54. Tzourio C, Rocca WA, Breteler MM, Baldereschi M, Dartigues JF, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, The EUROPARKINSON Study Group. Smoking and Parkinson's disease. An age-dependent risk effect? *Neurology*. 1997; 49: 1267-1272.
  55. de Rijk MC, Breteler MMB, den Breeijen JH, Launer LJ, Grobbee DE, van der Meché FGA, Hofman A. Dietary antioxidants and Parkinson disease. The Rotterdam Study. *Arch Neurol*. 1997; 54: 762-765.
  56. Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, Jeng JS, Chang YC, Chen SY, Chen RC. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology*. 1997; 48: 1583-1588.
  57. Hellenbrand W, Seidler A, Robra BP, Vieregge P, Oertel WH, Joerg J, Nischan P, Schneider E, Ulm G. Smoking and Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Int J Epidemiol*. 1997; 26: 328-339.
  58. Scheider WL, Hershey LA, Vena JE, Holmlund T, Marshall JR, Freudenheim. Dietary antioxidants and other dietary factors in the etiology of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1997; 12: 190-196.
  59. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG, Richardson RJ. Occupational exposures

- to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology*. 1997; 48: 650-658.
60. Davis JW, Grandinetti A, Waslien CI, Ross GW, White LR, Morens DM. Observations on serum uric acid levels and the risk of idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 1996; 144: 480-484.
  61. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, Oertel WH, Ulm G, Schneider E. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology*. 1996; 46: 1275-1284.
  62. Rocca WA, Anderson DW, Meneghini F, Grigoletto F, Morgante L, Reggio A, Savettieri G, Di Perri R. Occupation, education, and Parkinson's disease: a case-control study in an Italian population. *Mov Disord*. 1996; 11: 201-206.
  63. De Michele G, Filla A, Volpe G, De Marco V, Gogliettino A, Ambrosio G, Marconi R, Castellano AE, Campanella G. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in southern Italy. *Mov Disord*. 1996; 11: 17-23.
  64. Martyn CN, Osmond C. Parkinson's disease and the environment in early life. *J Neurol Sci*. 1995; 132: 201-206.
  65. Semchuk KM, Love EJ. Effects of agricultural work and other proxy-derived case-control data on Parkinson's disease risk estimates. *Am J Epidemiol*. 1995; 141: 747-754.
  66. Tan EK, Chan DKY, Ng PW, Woo J, Teo YY, Tang K, Wong LP, Chong SS, Tan C, Shen H, Zhao Y, Lee CGL. Effect of MDR1 haplotype on risk of Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2005; 62: 460-464.
  67. Mamah CE, Lesnick TG, Lincoln SJ, Strain KJ, de Andrade M, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA, Farrer MJ, Maraganore DM. Interaction of alpha-synuclein and tau genotypes in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2005; 57: 439-443.
  68. Groen JL, Kawarai T, Toulina A, Rivoiro C, Salehi-Rad S, Sato C, Morgan A, Liang Y, Postuma RB, St George-Hyslop P, Lang AE, Rogaeva E. Genetic association study of PINK1 coding polymorphisms in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2004; 372: 226-229.
  69. Tan EK, Drozdziak M, Bialecka M, Honczarenko K, Klodowska-Duda G, Teo YY, Tang K, Wong LP, Chong SS, Tan C, Yew K, Zhao Y, Lee CGL. Analysis of MDR1 haplotypes in Parkinson's disease in a white population. *Neurosci Lett*. 2004; 372: 240-244.
  70. Lin JJ, Yueh KC, Chang CY, Chen CH, Lin SZ. The homozygote AA genotype of the alpha1-antichymotrypsin gene may confer protection against early-onset Parkinson's disease in women. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004; 10: 469-473.
  71. Healy DG, Abou-Sleiman PM, Ahmadi KR, Muqit MMK, Bhatia KP, Quinn NP, Lees AJ, Latchmann DS, Goldstein DB, Wood NW. The gene responsible for PARK6 Parkinson's disease, PINK1, does not influence common forms of parkinsonism. *Ann Neurol*. 2004; 56: 329-335.
  72. Clarimon J, Eerola J, Hellström O, Tienari PJ, Singleton A. Paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and Parkinson's disease in a Finnish population. *Neurosci Lett*. 2004; 367: 168-170.
  73. Elbaz A, Levecque C, Clavel J, Vidal JS, Richard F, Amouyel P, Alperovitch A, Chartier-Harlin MC, Tzourio C. CYP2D6 polymorphism, pesticide exposure, and Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004; 55: 897.

74. Spadafora P, Annesi G, Pasqua AA, Serra P, Cirò Candiano IC, Carrideo S, Tarantino P, Civitelli D, De Marco EV, Nicoletti G, Annesi F, Quattrone A. NACP-REP1 polymorphism is not involved in Parkinson's disease: a case-control study in a population sample from southern Italy. *Neurosci Lett.* 2003; 351: 75-78.
75. Eerola J, Hernandez D, Launes J, Hellström O, Hague S, Gulick C, Johnson J, Peuralinna T, Hardy J, Tienari PJ, Singleton AB. Assessment of a DJ-1 (PARK7) polymorphism in Finnish PD. *Neurology.* 2003; 61: 1000-1002.
76. Engelborghs S, Dermaut B, Goeman J, Saerens J, Mariën P, Pickut BA, Van den Broeck M, Serneels S, Cruts M, Van Broeckhoven C, De Deyn PP. Prospective Belgian study of neurodegenerative and vascular dementia: APOE genotype effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74: 1148-1151.
77. Tan EK, Chung H, Zhao Y, Shen H, Chandran VR, Tan C, Teoh ML, Yih Y, Pavanni R, Wong MC. Genetic analysis of Nurr1 haplotypes in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2003; 347: 139-142.
78. Wang J, Si YM, Liu ZL, Yu L. Cholecystokinin, cholecystokinin-A receptor and cholecystokinin-B receptor gene polymorphisms in Parkinson's disease. *Pharmacogenetics.* 2003; 13: 365-369.
79. Zheng K, Heydari B, Simon DK. A common NURR1 polymorphism associated with Parkinson disease and diffuse Lewy body disease. *Arch Neurol.* 2003; 60: 722-725.
80. Drożdżik M, Bialecka M, Myśliwiec K, Honczarenko K, Stankiewicz J, Sych Z. Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene: a possible link between environmental and genetic factors in Parkinson's disease. *Pharmacogenetics.* 2003; 13: 259-263.
81. Tan EK, Tan Y, Chai A, Tan C, Shen H, Lum SY, Fook-Cheong SMC, Teoh ML, Yih Y, Wong MC, Zhao Y. Dopamine D2 receptor TaqIA and TaqIB polymorphisms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003; 18: 593-595.
82. Lin JJ, Yueh KC, Chang DC, Chang CY, Yeh YH, Lin SZ. The homozygote 10-copy genotype of variable number tandem repeat dopamine transporter gene may confer protection against Parkinson's disease for male, but not to female patients. *J Neurol Sci.* 2003; 209: 87-92.
83. Ross OA, McCormack R, Maxwell LD, Duguid RA, Quinn DJ, Barnett YA, Rea IM, El-Agnaf OMA, Gibson JM, Wallace A, Middleton D, Curran MD. mt4216C variant in linkage with the mtDNA TJ cluster may confer a susceptibility to mitochondrial dysfunction resulting in an increased risk of Parkinson's disease in the Irish. *Exp Gerontol.* 2003; 38: 397-405.
84. Elbaz A, Levecque C, Clavel J, Vidal JS, Richard F, Corrèze JR, Delemotte B, Amouyel P, Alperovitch A, Chartier-Harlin MC, Tzourio C. S18Y polymorphism in the UCH-L1 gene and Parkinson's disease: evidence for an age-dependent relationship. *Mov Disord.* 2003; 18: 130-137.
85. Tan EK, Tan C, Shen H, Chai A, Lum SY, Teoh ML, Yih Y, Wong MC, Zhao Y. Alpha synuclein promoter and risk of Parkinson's disease: microsatellite and allelic size variability. *Neurosci Lett.* 2003; 336: 70-72.
86. Levecque C, Elbaz A, Clavel J, Richard F, Vidal JS, Amouyel P, Tzourio C, Alperovitch A, Chartier-Harlin MC. Association between Parkinson's disease and polymorphisms in the nNOS and iNOS genes in a community-based case-control study. *Hum Mol Genet.*

- 2003; 12: 79-86.
87. Wu RM, Cheng CW, Chen KH, Shan DE, Kuo JW, Ho YF, Chern HD. Genetic polymorphism of the CYP2E1 gene and susceptibility to Parkinson's disease in Taiwanese. *J Neural Transm.* 2002; 109: 1403-1414.
  88. Kelada SN, Costa-Mallen P, Costa LG, Smith-Weller T, Franklin GM, Swanson PD, Longstreth WT Jr, Checkoway H. Gender difference in the interaction of smoking and monoamine oxidase B intron 13 genotype in Parkinson's disease. *Neurotoxicology.* 2002; 23: 515-519.
  89. Furuno T, Landi MT, Ceroni M, Caporaso N, Bernucci I, Nappi G, Martignoni E, Schaeffeler E, Eichelbaum M, Schwab M, Zanger UM. Expression polymorphism of the blood-brain barrier component P-glycoprotein (MDR1) in relation to Parkinson's disease. *Pharmacogenetics.* 2002 ;12: 529-534.
  90. Wang J, Zhao CY, Si YM, Liu ZL, Chen B, Yu L. ACT and UCH-L1 polymorphisms in Parkinson's disease and age of onset. *Mov Disord.* 2002 ;17: 767-771.
  91. Nicoletti G, Annesi G, Tomaino C, Spadafora P, Pasqua AA, Annesi F, Serra P, Caracciolo M, Messina D, Zappia M, Quattrone A. No evidence of association between the alpha-2 macroglobulin gene and Parkinson's disease in a case-control sample. *Neurosci Lett.* 2002; 328: 65-67.
  92. Maraganore DM, Farrer MJ, McDonnell SK, Elbaz A, Schaid DJ, Hardy JA, Rocca WA. Case-control study of estrogen receptor gene polymorphisms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002; 17: 509-512.
  93. Buchanan DD, Silburn PA, Chalk JB, Le Couteur DG, Mellick GD. The Cys282Tyr polymorphism in the HFE gene in Australian Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett.* 2002; 327: 91-94.
  94. Lin JJ, Yueh KC, Chang DC, Lin SZ. Association between genetic polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2002; 199: 25-29.
  95. Hernán MA, Checkoway H, O'Brien R, Costa-Mallen P, De Vivo I, Colditz GA, Hunter DJ, Kelsey KT, Ascherio A. MAOB intron 13 and COMT codon 158 polymorphisms, cigarette smoking, and the risk of PD. *Neurology.* 2002; 58: 1381-1387.
  96. Maraganore DM, Hernandez DG, Singleton AB, Farrer MJ, McDonnell SK, Hutton ML, Hardy JA, Rocca WA. Case-control study of the extended tau gene haplotype in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2001; 50: 658-661.
  97. Farin FM, Hitosis Y, Hallagan SE, Kushleika J, Woods JS, Janssen PS, Smith-Weller T, Franklin GM, Swanson PD, Checkoway H. Genetic polymorphisms of superoxide dismutase in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001; 16: 705-707.
  98. Tan EK, Nagamitsu S, Matsuura T, Khajavi M, Jankovic J, Ondo W, Ashizawa T. Alcohol dehydrogenase polymorphism and Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2001; 305: 70-72.
  99. Wu RM, Cheng CW, Chen KH, Lu SL, Shan DE, Ho YF, Chern HD. The COMT L allele modifies the association between MAOB polymorphism and PD in Taiwanese. *Neurology.* 2001; 56: 75-82.
  100. Mellick GD, Silburn PA. The ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 gene S18Y polymorphism does not confer protection against idiopathic Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2000; 293: 127-130.
  101. Harhangi BS, de Rijk MC, van Duijn CM, Van Broeckhoven C, Hofman A,