

表1 天疱瘡のH13-17年度全国分臨床調査個人票入力率と各年の受給者数

年度	電子化データ数(入力率)		受給者数
	H17年入手分	H18年入手分	
H13	123(3.6%)	123(3.6%)	3,388 <sup>1)</sup>
H14	551(15.8%)	551(15.8%)	3,481 <sup>2)</sup>
H15	1,899(55.9%) (旧式 20)	2,165(63.7%)	3,399 <sup>3)</sup>
H16	1,907(55.4%)	2,254(64.3%)	3,504 <sup>4)</sup>
H17	—	1,670	

表2 H15年度の重症度別に見たH16年度の予後

H15年度	重症度	人数	H16年度				
			軽快	変化なし	悪化	不明	非継続
	軽症	164	—	125(76.2%)	3(1.8%)	5(3.0%)	31(18.9%)
	中等度	38	18(47.4%)	15(39.5%)	2(5.3%)	0	3(7.9%)
	重症	15	11(73.3%)	1(6.7%)	—	0	3(20.0%)
	計	217	29(13.4%)	141(65.0%)	5(2.3%)	5(2.3%)	37(17.1%)

---

## 4. 症例对照研究

---

## 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（放医研）、鷺尾 昌一（聖マリア学院大学）、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）、稲葉 裕（順天堂大学医学部・衛生学）、永井正規（埼玉医科大学・公衆衛生学）

### 研究要旨

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するALS患者で、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153名である。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2例を選んだ。「激しい運動（あり）」「目的達成のために努力（した）」「ストレス（多かった）」「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、かつ双方を有する者のオッズ比は1.1.2と最も高かった。栄養摂取量でも、カロテン、vitaminB1やEなど抗酸化に関連する栄養素の摂取が有意に低かった。この結果から、神経に対する攻撃因子（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

### A. 研究目的

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)</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、愛知県内在住の在宅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。

### B. 研究方法

症例は、愛知県内に居住するALS患者に2003年9月、2004年10月および2006年6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183名である。

対照群は症例と同じ居住地の選挙人名簿から症例1例に対し5名を無作為に選び、2004年4月、2005年3月および2006年9月に調査票を郵送にて配布した。今回の解析では、回答の得られた者のうち、症例と性・年齢（±2歳）が一致した366名を用い。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、症例に関しては患者個人の特定を防ぐという倫理的配慮から県の担当課から、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 logistic 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。

### C. 研究結果

症例と対照の基本的属性に関しては表1に示した。「激しい運動（あり）」「目的達成のために努力（した）」「ストレス（多かった）」「緑黄色野菜の摂取（少なかった）」が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。有意な関連の認められた要因のうち、「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）」群のオッズ比が最も高かった。

男女別に検討した結果、男女とも「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）」が有意リスク上昇要因として認められた。男でのみ「激しい運動（あり）」「ストレス（多かった）」が有意リスク上昇要因として認められた。男女とも有意な関連の認められた「目的達成のために努力（した）」と「緑黄色野菜の摂取（少なかった）」の相互作用を検討した結果、男では「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、一方女では「目的達成のために努力」の有無に関係なく「緑黄色野菜の摂取（少なかった）」のオッズ比が有意に高かった。（表2, 3）。

### D. 考察

今回の結果から、酸化ストレスの生成と関連する「目的達成のために努力（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。

男女別に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、男ではこの二つの要因が同時に存在した場合のみ、さらに女では「目的達成のため努力」の有無と関係なく「緑黄色野菜の摂取（少なかった）」が有意でかつ最も高いオッズ比を認めた。この結果から、ALSの発症において神経に対する防御因子と攻撃因子のバランスに性差が存在する可能性が示唆された。

### E. 結論

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 . Neuroepidemiology. 1999; 18:194-202

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.

F. 健康危険情報  
該当なし

G. 研究発表

I 論文発表

- 1 Okamoto K , Kihira T, Kondo T. et al., Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis; A case-control study in Japan. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2006 (in press).

II 学会発表

1. 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、永井正規. 筋萎縮性側索硬化症発症関連要因解明に関する疫学的研究. 日本疫学会. 2006、名古屋.
2. Okamoto K , Kihira T, Kondo T. et al., Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis; A case-control study in Japan. 第17回 ALS/MND 国際シンポジウム. 2006. 横浜
3. Kihira T, Okamoto K, Kondo T. et al., Evaluation of the role of exogenous risk factors in amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. 第17回 ALS/MND 国際シンポジウム. 2006. 横浜

表1 ALS症例群と対照群の属性の比較

	ALS患者 (n = 183)	対照 (n = 366)
男性 (%)	61.9%	61.9%
平均年齢 (標準偏差) (歳)	63.8(9.2)	64.2(9.6)

表2 各要因に対するオッズ比と95%信頼区間 (全体、男女別)

	全体	男	女
	OR(95% CI)	OR(95% CI)	OR(95% CI)
大げがや骨折 (あり)	1.24 (0.77-2.00)	1.26 (0.70-2.28)	1.16 (0.51-2.66)
激しい運動 (あり)	2.19 (1.12-4.25)	3.00 (1.44-6.26)	0.34 (0.04-3.06)
筋トレを日課	1.45 (0.57-2.29)	1.20 (0.56-2.56)	0.86 (0.15-4.83)
負けることが嫌い	1.34 (0.92-1.96)	1.32 (0.81-2.20)	1.39 (0.77-2.50)
目標達成ための努力 (した)	2.36 (1.14-4.85)	2.11 (1.45-3.11)	2.40 (1.28-4.51)
ストレス (多かった)	1.84 (1.26-2.68)	1.88 (1.15-3.06)	1.77 (0.98-3.20)
身体の硬さ (硬い方)	1.03 (0.71-1.52)	0.72 (0.44-1.19)	1.74 (0.94-3.21)
緑黄色野菜 (食べなかった)	2.41 (1.62-3.60)	2.22 (1.34-3.48)	3.10 (1.51-4.35)
喫煙習慣 (あり)	1.01 (0.65-1.58)	0.84 (0.49-1.44)	1.51 (0.81-3.23)
飲酒習慣 (毎日)	1.05 (0.69-1.61)	1.20 (0.63-2.28)	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頻度別オッズ比と95%信頼区間 (全体、男女別)

目標への努力	緑黄色野菜	全体	男	女
		OR(95% CI)	OR(95% CI)	OR(95% CI)
なし	高	1.00	1.00	1.00
なし	低	2.31 (1.26-4.22)	1.91 (0.91-4.01)	4.00 (1.23-12.8)
あり	高	1.74 (1.06-2.85)	1.67 (0.82-3.38)	1.78 (0.90-3.56)
あり	低	4.01 (2.33-6.91)	3.76 (1.89-7.48)	4.15 (1.63-10.6)

ALS の発症・進行に関連する危険因子の検討  
 -ALS 患者と非発症住民における生活習慣と栄養摂取に関する比較-

紀平為子、近藤智善 (和歌山県立医科大学・神経内科)、岡本 和士 (愛知県立看護大学・公衆衛生学) 阪本 尚正 (兵庫医科大学・衛生学)、小橋 元 (放射線医学研究所)、鷺尾 昌一 (聖マリア学院大)、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)、佐々木 敏 (独立行政法人国立健康・栄養研究所・栄養所要量策定企画・運営)、稲葉 裕 (順天堂大学医学部・衛生学)、永井正規 (埼玉医科大学・公衆衛生学)

「研究趣旨」紀伊半島南部では 1960 年代の疫学調査で筋萎縮性側索硬化症 (以下 ALS) の多発が示された。その後 1980 年代に一旦 ALS 発症率の低下が示されたが、最近の同地域での追跡調査ではやはり ALS 発症率の高値と発症年齢の高齢化が確認された。これらより、ALS の発症に環境要因や社会経済的要因の関与が推察される。本研究では ALS 発症に関連する要因を検討するため、県内 ALS 患者と対照群において生活・食習慣および血液中の元素測定を行った。アンケート調査は郵送法で自記式とした。さらに血中 Ca, Mg, Cu, Zn, PTH-intact, IGF-I 濃度を測定した。結果、ALS では負けん気が強く激しい運動をするがストレスを申告 (自覚) しない生活習慣を持つ傾向があり、食習慣では Ca 摂取量は多いがビタミン A, D, E 摂取が低い傾向が認められた。血中元素分析では Ca, Cu, Zn の低値を認めた。頸椎症、激しい運動、労働が ALS 発症あるいは増悪要因と推察されているが、本研究において上記の生活・食習慣による酸化ストレス障害、元素異常が ALS 発症/増悪に関連する可能性が考えられ今後さらに検討が必要である。

A. 研究目的

1960 年代の疫学調査で紀伊半島古座川地区<sup>1)</sup>、穂原地区、Guam 島南部において ALS の集積発症が明らかにされた<sup>2,3)</sup>。これら ALS 多発地では 1980 年代に一旦発症率の低下が示されたが、最近の疫学調査でやはり発症率の高値と発症年齢の高齢化が確認された<sup>4)</sup>。これらより、ALS 発症に環境要因や社会経済的要因の関与が推察される。本研究では、県内の ALS 患者と非発症住民 (以下、対照群) において生活・食習慣および血液中の元素測定を行い、ALS 発症に関連する要因を検討した。

B. 研究方法

和歌山県内の ALS 患者と対照群において生活習慣、食習慣につき郵送法で自記式アンケート調査を行った。生活・食習慣のアンケート票は県内 ALS 患者 92 名と住民検診に参加した県内非発症住民 259 名に送付、調査は平成 16 年度から 18 年度の住民基本検診時期に実施した。さらに血中 Ca, Mg, Cu, Zn, PTH-intact, IGF-I 濃度を測定した。血中生化学検査は ALS 患者 83 名は受診医療機関で採血、対照群 259 名は住民基本検診の際に採血した。検査方法は Ca: OCPC 法、Mg: キシリジルブルー法、Zn: 原子吸光分析法、

Cu: 比色法、IGF-I: RIA 固相法、PTH-intact: 電気化学発光免疫測定法 (ECLIA) で同一の検査機関に依頼した。本研究への参加に関し文書による同意を得た。また本研究計画は和歌山県立医科大学倫理審査委員会で承認された (No. 288, 289)。表 1 に対象者の属性を、図 1 に年齢分布を示した。

表 1. 血中生化学検査施行者の属性

	N	女性	男性	平均年齢	SD
対照群	259	150	109	60.3	15.9
ALS 患者	83	30	53	64.2	9.7

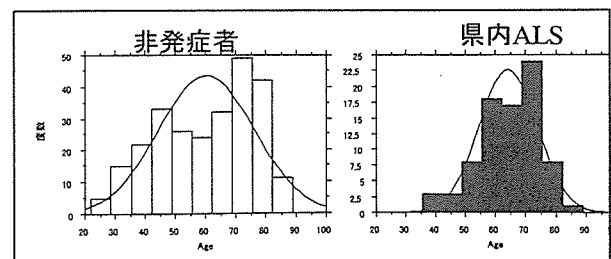


図 2. 血中生化学検査施行者の年齢分布

C. 研究結果

生活・食習慣のアンケート調査は県内 ALS 患者 22 名(回収率 24%)と、対照群 169 名(65%)から回答を得た。食習慣に関するアンケート調査では、年齢、性を適合させた脂質、糖質、蛋白質摂取量に ALS と住民で差を認めなかった。ビタミン摂取については、ALS 患者は対照群に比べビタミン A, D, E の摂取が低く、ビタミン C 摂取が高値であった。ミネラル摂取では ALS 患者では Ca、Zn 摂取が多く、Mg 摂取が低い傾向を認めた (表 2)。

表 2. 県内 ALS 患者と対照群における栄養摂取量の比較

	対照群 (n=169) Adj. Mean	ALS 患者 (n=22) Adj. Mean
脂質	36.7	39.9
タンパク質	51.1	51.3
糖質摂取量	216.9	222.2
ビタミン A	1931.7	1244.0
ビタミン D	254.0	188.1
ビタミン C	89.1	107.4
ビタミン E	7.03	5.02
Ca (mg)	352.8	386.8
Mg (mg)	190.9	179.2
Zn (mg)	6.25	6.79

生活習慣に関するアンケート調査では、「子供の頃の生水摂取(井戸水か水道水か)」、「大きなけがの経験がある」では県内 ALS 患者と対照群に差を認めなかった。県内 ALS 患者では「激しい運動をする」(p=0.13)、「野菜を食べなかった」(p=0.038)、「負けん気が強い」(p=0.083)と答えたものの割合が多く、一方「ストレスが多い」(p=0.076)と答えたものの割合は低かった(表 2)。

表 3. 生活習慣の比較  
子供の頃の飲み水

	N	井戸水 (%)	水道水 (%)	p
対照群	111	78.4	7.2	0.53
ALS 患者	29	72.4	13.3	

#### 大きなけが

	N	なし (%)	あり (%)	p
対照群	112	85.7	14.3	0.58
ALS 患者	26	86.7	13.3	

#### 激しい運動

	N	なし (%)	あり (%)	p

	N	なし *	あり (%)	p
対照群	110	94.5	5.5	0.13
ALS 患者	29	86.2	13.8	

#### 野菜を好んで食べましたか

	N	なし *	あり (%)	p
対照群	110	14.2	85.8	0.038
ALS 患者	29	31.0	69.1	

なし：食べなかった。あり：食べた

#### ストレスが多いか

	N	はい (%)	いいえ (%)	p
対照群	110	46.7	53.3	0.076
ALS 患者	29	30.0	70.0	

#### 負けん気

	N	なし (%)	あり (%)	p
対照群	110	54.5	45.5	0.083
ALS 患者	29	37.9	62.1	

次に生化学検査結果について、平均血清 Ca 値は ALS 9.02 mg/dl, 対照群 9.34 (p<0.0001), 平均血清 Cu 値は ALS 107.1μg/dl, 対照群 121.3 (p=0.0007)、平均血清 Zn 値は ALS 79.0 μg/dl, 対照群 105.9 (p<0.001) で ALS において有意な低値を認めた。血清アルブミン値は ALS 3.93±0.53 mg/dl (Mean±SD), 対照群 4.37±0.26, 平均 PTH-intact 濃度は ALS 34.7 pg/mL, 対照群 44.7 pg/ml (p=0.012) であり、ALS において有意な低値を認めた。血清 Ca 値は血中で約半分がアルブミンと結合するとされ、アルブミン値で補正する必要がある。ALS では血清アルブミン値(3.9±0.5mg/dl)は住民(4.37±0.26mg/dl)に比し有意に低値を示した。Payne の式を用いた血清アルブミン値による補正 Ca 値は ALS でむしろ高値を認めた (P=0.014)。年齢と性による補正 Ca 値は ALS で低い傾向を認めた。神経保護作用を有するとされる IGF-I は ALS と住民で差を認めなかった。

表 4. 血中元素分析

	対象	N	Mean±SD	adj. #	p
Ca	対照群	259	9.34±0.36	9.37	<0.0001
	ALS	78	9.02±0.46	9.08	
補正 Ca	対照群	259	8.97±0.35	9.05	0.014
	ALS	78	9.09±0.18	8.93	
Mg	対照	259	2.28±0.20	2.30	0.29



	群	53	2.24±0.20	2.27	
Cu	対照群	240	121.3±23.1	120.	0.0007
	ALS	37	107.1±26.3	6 98.6	
Zn	対照群	240	105.9±14.6	104.	<0.0001
	ALS	43	79.0±13.0	2 82.9	
PTH	対照群	175	44.7±18.2	44.2	0.012
	ALS	24	34.7±18.0	37.9	
IGF-I	対照群	175	126.4±49.2	125.	0.49
	ALS	28	119.1±51.4	2 131. 9	

Mean±SD, normal range, Ca: 8.6-10.8 mg/dl, Mg: 1.5-2.8 mg/dl, Cu: 78-131 ug/dl, Zn: 61-121 ug/dl. PTH: pg/mL, IGF-I: ng/mL, #: age, sex-adjusted Ca.

血清 Ca 値と年齢との関連の検討で、対照群では血清 Ca 値は年齢にかかわらずほぼ一定の値を示し、血清 PTH-intact 値もほぼ一定であった(図 2)。ALS 患者では血清 Ca 値測定を発症 2 年前後で行ったが、症例毎のばらつきが大きく、異常低値を示す例が認められた。PTH-intact 値は血中イオン化 Ca 値に反応して増減するが、全体として ALS で低値であった。しかし、個々の症例ではばらつきが大きかった(図 3)。

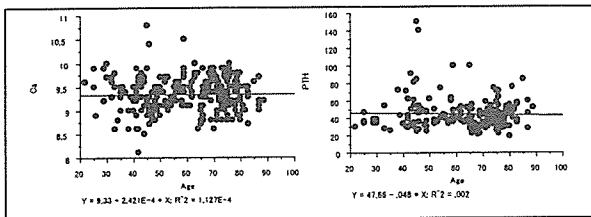


図 2. 対照群における年齢と血清 Ca, PTH-intact 濃度

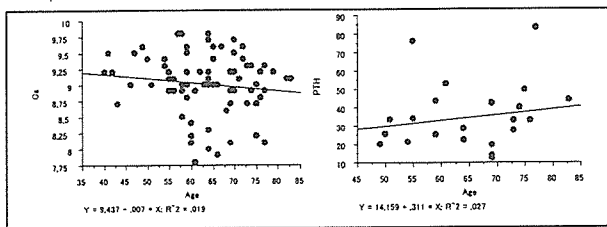


図 3. 県内 ALS 患者における年齢と血清 Ca, PTH-intact 濃度

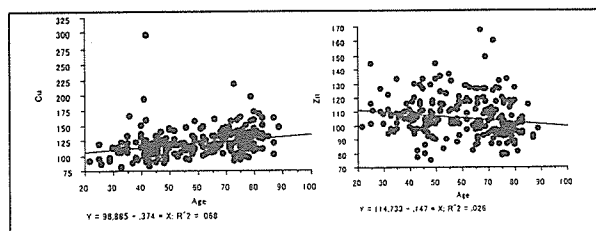


図 4. 対照群における年齢と血清 Cu, Zn 濃度

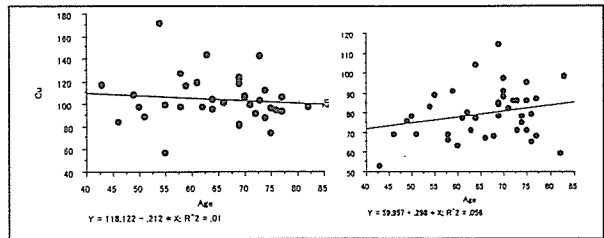


図 5. ALS 患者における年齢と血清 Cu, Zn 濃度

次に血清 Cu, Zn 濃度の年齢による変化を検討した。対照群では加齢による変化をほとんど認めなかった(図 4)。ALS 患者では対照群に比較すると Cu 値は加齢に伴い低下し、Zn は増加する傾向を認めたが、有意ではなかった(図 5)。

血清中 IGF-I 濃度は ALS と対照群で有意な差を認めなかった(表 4)。

#### D. 考察

本研究において、ALS患者ではアンケート調査による糖質、蛋白質、脂質摂取量に有意な差を認めなかった。また、Ca, Mg, Zn摂取量でも両者に有意な差を認めなかった。ビタミンA, D, Eの摂取はALSで低く、ビタミンC摂取はALSで多い傾向を認めた。生活習慣に関するアンケート調査では野菜を好んで食べますかの問いに「いいえ」と回答したALS患者が多かった。また、ALSでは激しい運動をよくするとの回答が多かったが、大きなけがや子供の頃の生水摂取についてはALSと対照群で有意差を認めなかった。血液生化学検査では、ALS患者において血清Ca, Cu, Zn値およびアルブミン値は正常範囲内であるが対照群に比較すると有意な低下を認めた。

ALSの原因や発病メカニズムはなお不明であるが、フリーラジカルによる細胞障害、superoxide dismutase (SOD1) 遺伝子異常、興奮性アミノ酸による細胞障害、Caイオンの細胞内流入によるCa induced neuronal death、neurofilament異常、一酸化窒素(NO)の細胞障害などが論議されている。ALS例の剖検脳脊髄組織の分析では、変性部位にCaやMn, Al含量の増加が示され、変性神経細胞の核、核小体、Bunina小体、NFTにAl, Caの沈着が検出された<sup>5)</sup>。実験的に家兎やマウスに低CaMg高Al飼料を慢性投与することで、脊髄前角神経細胞の減少や大脳皮質神経細胞脱落、抗PHF(異常リン酸化タ

ウ)抗体陽性の神経細胞の出現および皮膚においてALS類似の形態的变化が認められた<sup>5,6,7)</sup>。これらより、慢性的低CaMg高Al状態が神経系を障害すると考えられた。機序として慢性Ca欠乏によるPTH分泌増加、それによる消化管からの有害元素の吸収促進、骨からのCa遊離、脳脊髄内へのCa蓄積などが細胞障害性に作用する可能性が推察された<sup>3)</sup>。

細胞外Ca濃度は、CaイオンをリガンドとするCa感知受容体とPTHの相互作用を通じて狭い正常範囲内に維持されている。Ca感知受容体は副甲状腺内と甲状腺のカルシトニン産生細胞、脳腎に存在し高濃度のCaによって受容体が刺激されると、PTH分泌は抑制される。Ca濃度が正常値から7.5-8.0 mg/dLまで低下するとPTH分泌が基礎値の5倍まで急速に増加するとされる。本研究ではALS患者血清中のCa濃度は正常範囲内ではあるが、対照群より有意に低値を示した。これに対しPTH濃度の上昇は認められずむしろ低値を示した。ALS患者では測定された総Ca値は低値ではあるが血清アルブミン値が対照群に比較すると低いことから、血清イオン化Caは高く維持されている可能性が考えられた。ALS患者のアンケート調査からは、蛋白質やCaの摂取は対照群と差がないにもかかわらず、血清総Ca濃度やアルブミン濃度が低値を示すことの説明は困難である。ALSでは進行性に嚥下障害が出現するが、本研究による血液検査は多くの場合初診時に行っており、摂食障害が原因とは考えにくい。

次に血清Cu, Zn濃度について、ALS患者ではこれら元素が正常範囲内ながら対照群に比し低値を示した。Cu, Znは多くの酵素の必須成分である。欠乏原因として、低アルブミン血症、急激なストレス、食事性、慢性的な摂取量の不足、腸管からの吸収障害、利用の亢進あるいは排泄増加、組織への沈着などが考えられるが、ALSにおける低値の原因は不明である。Cu, ZnはSOD-1の必須成分であり、スーパーオキシドのラジカル消去に重要である。ALS血清中でこれら元素が低値を示したことはALSのフリーラジカル説など病因を考える上で興味深い。ALS患者におけるCa, Cu, Zn等必須元素の低値の原因として、供給不足、吸収障害、血中での結合タンパク低値、あるいは消費増大、組織への沈着/分布などさらに検討する必要がある。

次にALSの外因性疾患関連要因として、身体の過重労働や激しい運動の関与が報告されている<sup>9)</sup>。我々は、農業や鉄鋼業、交通関連の職業従事者がALS患者に多く、さらに頸椎症/頸

椎症性脊髄症の既往歴を有する例が多いことを報告した<sup>10)</sup>。本研究でもALS患者では、負けん気が強く、ストレスが多いかの質問には否定的回答をし、激しい運動を頻繁に行う生活習慣を有する例が多く認められた。慢性的なアルブミン低値や必須元素低値と心身の激しい運動がALS発症のトリガーや危険因子、症状の増悪因子として作用した可能性、あるいはこれらがALSの進行とともに出現した可能性などにつき今後さらに検討する必要がある。

#### E. 結論

ALS患者では、ビタミンA, D, Eの摂取が低く、血清Ca, Cu, Zn, PTH-intact濃度の低値を認めた。慢性的ミネラル欠乏や激しい心身の運動がALS患者の特徴であり、発症のトリガーあるいは増悪因子との関連をさらに検討する必要があると考えられた。

#### 文献

- 1) 木村潔、八瀬善郎、東雄司、他：筋萎縮性側索硬化症の研究 (I) 紀伊半島における地理医学的・疫学的及び遺伝学的研究 (その I) . 精神神経誌, 1963; 65:31-38.
- 2) 松本宣光：紀伊半島南部牟呂地方における筋萎縮性側索硬化症の疫学的遺伝学的研究. 和歌山医学, 1967; 18: 33-45, .
- 3) 八瀬善郎: 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症. 神経内科, 1975; 2: 17-24.
- 4) T Kihira, S Yoshida, M Hironishi, et al: Changes in the incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama prefecture, Japan. ALS and Other motor neuron disorders, 2005; 6: 155-63.
- 5) Kihira, T., S. Yoshida, K. Mitani, et al: ALS in the Kii Peninsula of Japan, with special reference to neurofibrillary tangles and aluminum. Neuropathol. 13, 125-136, 1993.
- 6) T Kihira, S Yoshida, T Kondo, et al: ALS-like skin changes in mice on a chronic low-Ca/Mg high-Al diet. J. Neurol. Sci. 2004; 219: 7-14.
- 7) Kihira T, Yoshida S, Yase Y, et al: Chronic low-Ca/Mg high-Al diet induces neuronal loss Neuropathology. 2002; 22: 171-179.
- 8) Scarmeas N, T Shih, Y stern, et al: Premorbid weight, body mass, and varsity athletics in ALS. Neurology, 2002; 59: 773-775.
- 9) Mandrioli J, P Faglioni, E Merelli, et al: The epidemiology of ALS in Modena, Italy. Neurology, 2003; 60: 683-689.
- 10) Kihira T, Kanno S, Miwa H, et al: The role of exogenous risk factors in amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. Amyotrophic Lateral Sclerosis. 2007 in print.

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

1-1. 紀平為子, 河本純子, 広西昌也, 三輪英人, 近藤智善. 和歌山県における筋萎縮性側索硬化症の疫学調査-従来の調査特に 1989-1993 年調査と 1998-2001 年調査との比較検討-. 神経内科 59, 526-523, 2003.

1-2. T Kihira, S Yoshida, T Kondo, Y Yase, S Ono. ALS-like skin changes in mice on a chronic low-Ca/Mg high-Al diet. J. Neurol. Sci. 2004; 219:7-14

1-3. T Kihira. Trace Elements and Nervous and Mental Diseases. JMAJ 2004;47:396-401.

1-4. T Kihira, S Yoshida, M Hironishi, K Okamoto, H Miwa, T Kondo. Changes in the incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama prefecture, Japan. ALS and Other motor neuron disorders. 2005; 6: 155-63.

1-5 Kihira T, Utunomiya H, Kondo T. Expression of FKBP12 and ryanodine receptors (RyRs) in the spinal cord of MND patients. Amyotrophic Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2005; 6: 94-99.

1-6. 浜喜和、紀平為子、大川真沙江、梶本賀義、檜皮谷泰寛、森田修平、中西一郎、三輪英人、近藤智善. 筋萎縮性側索硬化症患者における錐体外路症状の臨床的検討. 脳神経. 2006; 779-784: 2006.

1-7. Oyanagi K, Kawakami E, Kikuchi-Horie K, Ohara K, Ogata K, Takahama S, Wada M, Kihira T and Yasui M. Magnesium deficiency over generations in rats with special references to the pathogenesis of the parkinsonism-dementia complex and amyotrophic lateral sclerosis of Guam. Neuropathology 2006; 26: 115-128.

## 2. 学会発表

2-1. Tameko Kihira, MD<sup>1)</sup>, Kazushi Okamoto, MD<sup>2)</sup>, Seizi Kanno<sup>1)</sup>, MD, Hideto Miwa<sup>1)</sup>, MD, Tomoyoshi Kondo. Evaluation of the role of exogenous risk factors in amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan.

World Congress of Neurology 2005, Sydney, Australia.

2-2. 紀平為子<sup>1)</sup>、神埜聖治<sup>1)</sup>、浜喜和<sup>1)</sup>、三輪英人<sup>1)</sup>、近藤智善<sup>1)</sup>、岡本和士. ALSの発症関連要因に関する疫学的検討. 第47回日本神経学会総会. 2006, 東京.

2-3. 紀平為子、近藤智善、岡本 和士、阪本 尚

正、小橋 元、鷺尾 昌一、横山 徹爾、佐々木 敏、稲葉 裕、永井正規. 筋萎縮性側索硬化症の発症関連要因解明に関する疫学的検討-地域間格差の検討-H18年度厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班会議 平成 18 年 6 月、埼玉.

2-4. 紀平為子, 石口宏、近藤智善、入江真行、幸村陽子、榎本紗耶香、吉野孝、西嶋和代. 重症神経難病患者の在宅療養における災害時支援の試み. 第 3 回日本難病医療ネットワーク研究会、2006, 大阪

2-5. 紀平為子、村田顕也、鈴木愛、久保友美、三輪英人、近藤智善. 筋萎縮性側索硬化症脊髄における IGF-I, IGF-IR, IGF-II および IGF-IIR 免疫染色性について. 第 47 回日本神経病理学会. 2006, 岡山.

2-6. 紀平為子、近藤智善、岡本 和士、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、永井正規. 和歌山県における筋萎縮性側索硬化症発症関連要因解明に関する疫学的研究. 厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究班会議、平成 18 年 6 月、埼玉

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 全身性エリテマトーデスの発症に関連要因：Kyushu Sapporo SLE (KYSS) study

鷺尾昌一（聖マリア学院大学）、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（聖マリア学院大学）、小橋 元（放射線医学総合研究所）、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的要因と環境要因の交互作用を求めることを目的に症例対照研究を行った。症例は、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 患者とし、対照を九州地区では短期大学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。今回の解析では、既往歴、家族歴、遺伝子多型について、九州地区と北海道地区をまとめて検討した。既往歴では、手術（OR=1.88, 95%CI=1.24, 2.85）と輸血（OR=4.97, 95%CI=2.32, 10.64）が SLE 発症の関連要因であった。関節リウマチ（OR=4.91, 95%CI=0.82, 29.36,  $p=0.08$ ）もオッズ比の上昇を示したが、統計学的に有意ではなかった。脳卒中、心筋梗塞、糖尿病、喘息、アレルギー、蕁麻疹、膠原病、アトピー性皮膚炎、腎炎、赤痢は SLE の発症と意味のある関係を示さなかった。家族歴では SLE（OR=17.04, 95%CI=1.86, 156.35）、膠原病（OR=19.53, 95%CI=2.27, 168.31）、自己免疫疾患（OR=4.99, 95%CI=1.07, 23.22）が SLE の発症の関連要因であった。遺伝子多型では TNFR II 196R+（RR/RM）が SLE 発症の関連要因であった（vs. TNFR II 196R-（MM）：OR=2.00, 95%CI=1.32, 3.03）。CYP1A1(C)もオッズ比の上昇を示したが、統計学的に有意ではなかった（vs. CYP1A1(A/B)：OR=1.85, 95%CI=0.99, 3.48,  $p=0.05$ ）。GSTM1 の遺伝子多型では非欠損型と欠損型の間で SLE 発症のリスクに有意差を認めなかった。さらに TNFR II 196R 遺伝子多型での補正を加えると、既往歴では手術（OR=1.85, 95%CI=1.21, 2.82）、輸血（OR=4.75, 95%CI=2.19, 10.32）、家族歴では SLE（OR=18.17, 95%CI=2.00, 156.16）、膠原病（OR=17.31, 95%CI=2.03, 147.44）、自己免疫疾患（OR=4.41, 95%CI=0.96, 20.40）となり、補正を加えても手術と輸血の既往歴、SLE と膠原病の家族歴は SLE 発症の有意な関連要因であった。遺伝子多型では TNFR II 196R+（RR/RM）（vs. 196R-（MM）：OR=1.77, 95%CI=1.14, 2.77）だけではなく、CYP1A1(C)（vs. A/B：OR=1.89, 95%CI=1.001, 3.58）も統計学的に有意なオッズ比の上昇を認めた。今後、交互作用の検討を進めていく予定である。

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

【目的】全身性エリテマトーデス（SLE）の発症にかかわる遺伝的要因と環境要因の影響を検討する。

### 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関与が考えられている<sup>1, 2)</sup>。また、家族内発生が多く、遺伝的要因の関与が高いと考えられている。しかし、遺伝的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（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>。

今回、我々は、九州地区と北海道地区の二つの地域で同じ質問票を用いて、症例対照研究を行った。今回は特に、既往歴・家族歴と遺伝子多型の解析を行った。

【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。

表1に示すように、今回はSLE患者を女性に限定し、九州地区と北海道地区を合わせて解析した。SLE患者126名(九州地区75名、北海道地区51名:平均年齢 $26.6 \pm 11.1$ 歳)と対照427名(九州地区251名、北海道地区176名:平均年齢 $24.7 \pm 8.8$ 歳)を解析に使用した。なお、北海道地区ではSLE患者1例に対し、対照3~4名を5歳階級で年齢をマッチさせる様に選び、その年齢までの既往歴を対照の既往歴とした。

統計ソフトはSASを使用し、オッズ比と95%信頼区間を求めた。

### 倫理的配慮

九州大学、札幌医科大学、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た。参加者には書面でインフォームド・コンセントを得た。個人特定情報を削除し、関係のないID番号を与えた。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を行った。

### 結果

表2に示すように、既往歴では、手術(OR=1.88, 95%CI=1.24, 2.85)と輸血(OR=4.97, 95%CI=2.32, 10.64)がSLE発症の統計学的に有意な関連要因であった。関節リウマチ(OR=4.91, 95%CI=0.82, 29.36,  $p=0.08$ )もSLE発症のリスクの上昇を示したが、統計学的に有意ではなかった。脳卒中、心筋梗塞、糖尿病、喘息、アレルギー、蕁麻疹、膠原病、アトピー性皮膚炎、腎炎、赤痢はSLEの発症と意味のある関係を示さなかった。表3に示すように、家族歴ではSLE(OR=17.04, 95%CI=1.86, 156.35)、膠原病(OR=19.53, 95%CI=2.27, 168.31)、自己免疫疾患(OR=4.99, 95%CI=1.07, 23.22)がSLEの発症の関連要因であった。表4に示すように、遺伝子多型ではTNFR II 196R+ (RR/RM)がSLE発症の関連要因であった(vs. TNFR II 196R- (MM): OR=2.00, 95%CI=1.32, 3.03)。CYP1A1(C)もSLE発症のリスクの上昇を示したが、統計学的に有意ではなかった(vs. CYP1A1(A/B): OR=1.85, 95%CI=0.99, 3.48,  $p=0.05$ )。GSTM1の遺伝子多型では非欠損型と欠損型の間でSLE発症のリスクに有意差を認めなかった。遺伝子多型をお互いに補正した場合、TNFR II 196R+ (RR/RM) (vs. 196R- (MM): OR=1.77, 95%CI=1.14, 2.77)だけではなく、CYP1A1(C) (vs. A/B: OR=1.89, 95%CI=1.001, 3.58)も統計学的に有意なSLE発症のリスクの上昇を認めた。

表5、表6に示すように、TNFR II 196R 遺伝子多型での補正を加えると、SLE発症のリスクは、既往歴では手術(OR=1.85, 95%CI=1.21, 2.82)、輸血(OR=4.75, 95%CI=2.19, 10.32)、家族歴ではSLE(OR=18.17, 95%CI=2.00, 165.16)、膠原病(OR=17.31, 95%CI=2.03, 147.44)、自己免疫疾患(OR=4.41, 95%CI=0.96, 20.40)となり、補正を加えても手術と輸血の既往歴とSLEと膠原病の家族歴は有意な危険因子であった。

### 考察と結論

今回の解析では地区を補正要因として、九州地区と北海道地区をまとめて解析した。手術と輸血の既往歴とSLEと膠原病の家族歴はSLE患者に多く認められるTNFR II 196Rの遺伝子多型<sup>5)</sup>で補正しても統計学的に有意な関連要因であった。手術がSLE発症のリスクを高めるというこの結果は永井ら<sup>2,3)</sup>の報告と一致する。ストレスだけではなく、何らかの感染が関与している可能性も否定できない。粗オッズ比では、遺伝子多型ではTNFR II 196R (RR/RM vs. MM)のみに有意なSLE発症のリスクをみとめたが、TNFR II 196Rの遺伝子多型(RR/RM vs. MM)で補正するとCYP1A1(C vs. A/B)も統計学的に有意なSLE発症のリスクの上昇を認めた。血清TNFR IIレベルはSLEの病勢と関係があることが報告されており、免疫系と関与すると考えられるが、それだけではなく、芳香族アミンの代謝にかかわるCYP1A1がSLE発症のリスクを上昇させることがわかった。自身の免疫だけではなく、外部からの毒物の代謝に関与する遺伝子もSLEの発症に関与していることがわかった。喫煙はSLE発症の危険因子であることはすでに研究班の仕事として報告した<sup>6)</sup>が、喫煙のリスクの評価の際にはTNFR II 196Rだけではなく、CYP1A1の遺伝子多型も含めて環境要因と遺伝子多型の交互作用を検討する必要があると考えられた。

### 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.
- 6) Washio M, Horiuchi T, Kiyohara C, et al: Smoking, drinking, sleeping habits, and other lifestyle factors and the risk of systemic lupus erythematosus in Japanese females: findings from the KYSS study. *Mod Rheumatology* 2006; 16: 143-150.

健康危険情報  
なし

研究発表  
論文発表

1. Washio M, Horiuchi T, Kiyohara C, et al: Smoking, drinking, sleeping habits, and other lifestyle factors and the risk of systemic lupus erythematosus in Japanese females: findings from the KYSS study. *Mod Rheumatology* 2006; 16: 143-150.

学会発表

1. 堀内 孝彦, KYSS Study Group : 全身性エリテマトーデスの症例対照研究 : 遺伝要因の検討.

第 50 回日本リウマチ学会総会・学術総会、平成 18 年 4 月 23-26 日、長崎。

2. 高橋裕樹, KYSS Study Group : 全身性エリテマトーデスの症例対照研究. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術総会、平成 18 年 4 月 23-26 日、長崎。
3. 鷺尾昌一, KYSS Study Group : 全身性エリテマトーデスの発症の関連要因: Kyushu Sapporo SLE (KYSS) study. 第 77 回日本衛生学会総会、平成 19 年 3 月 25-28 日、大阪。

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(聖マリア学院大学)、小橋 元(放射線医学総合研究所)、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

表 1. 対象の特性

	SLE	対 照
全 体	126	427
九 州	75	251
北海道	51	176
年齢 (歳)	26.6±11.1	24.7±8.8
女性 (%)	100	100

表 2. SLE 発症のリスク (既往歴)

既往歴	SLE N=126	対照 N=427	粗オッズ比 (95%CI)	年齢・地区補正OR (95%CI)
がん	2	4	1.71 (0.31-9.42)	1.04 (0.18-6.03)
脳卒中	1	0	10.22 (0.41-252.4)	ND
心筋梗塞	0	0	ND	ND
糖尿病	1	1	3.41 (0.21-54.88)	1.59 (0.09-29.31)
喘息	3	26	0.38 (0.11-1.26)	0.39 (0.12-1.33)
関節リウマチ	4	2	6.97 (1.26-38.49)	4.91 (0.82-29.36)
アレルギー	12	44	0.91 (0.47-1.79)	0.93 (0.47-1.85)
蕁麻疹	16	44	1.27 (0.69-2.33)	1.20 (0.64-2.25)
膠原病	4	0	31.41 (1.68-587.40)	ND
アトピー性皮膚炎	8	48	0.54 (0.25-1.16)	0.58 (0.26-1.27)
腎炎・腎臓病	7	10	2.45 (0.91-6.58)	2.01 (0.73-5.54)
赤痢	1	3	1.13 (0.12-10.97)	0.60 (0.06-6.09)
手術	65	154	1.89 (1.26-2.82)	1.88 (1.24-2.85)
輸血	19	13	5.65 (2.71-11.81)	4.97 (2.32-10.64)

表 3. SLE 発症のリスク (家族歴)

既往歴	SLE N=126	対照 N=427	粗オッズ比 (95%CI)	年齢・地区補正OR (95%CI)
がん	27	86	1.08 (0.66-1.76)	1.00 (0.60-1.65)
脳卒中	12	27	1.56 (0.77-3.18)	1.24 (0.58-2.61)
心筋梗塞	5	19	0.89 (0.32-2.43)	0.77 (0.27-2.18)
糖尿病	16	52	1.05 (0.58-1.91)	1.01 (0.55-1.86)
喘息	10	43	0.77 (0.38-1.58)	0.87 (0.42-1.81)
関節リウマチ	6	10	2.09 (0.74-5.85)	2.14 (0.75-6.05)
アレルギー	8	42	0.62 (0.28-1.36)	0.65 (0.29-1.43)
蕁麻疹	9	32	0.95 (0.44-2.05)	1.03 (0.47-2.24)
SLE	4	1	13.97 (1.55-126.12)	17.04 (1.86-156.35)
膠原病	6	1	21.30 (2.54-178.64)	19.53 (2.27-168.31)
自己免疫疾患	4	3	4.63 (1.02-20.99)	4.99 (1.07-23.22)



表4. SLE 発症のリスク (遺伝子多型)

遺伝子多型	SLE N=126	対照 N=427	粗オッズ比 (95%CI)	相互補正OR (95%CI)
TNFR11 196R+ (RR/RM vs. MM)	53	114	2.00 (1.32-3.03)	1.77 (1.14-2.77)
CYP1A1 (C vs. A or B)	16	37	1.85 (0.99-3.48)	1.89 (1.00-3.58)
GST M1 (非欠損型 vs. 欠損型)	57	231	0.97 (0.63-1.48)	ND

表5. SLE 発症のリスク (既往歴・遺伝子多型補正)

既往歴	SLE N=126	対照 N=427	年齢・地区補正OR (95%CI)	TNFR11追加補正OR (95%CI)
手術	65	154	1.88 (1.24-2.85)	1.85 (1.21-2.82)
輸血	19	13	4.97 (2.32-10.64)	4.75 (2.19-10.32)

表5. SLE 発症のリスク (家族歴・遺伝子多型補正)

既往歴	SLE N=126	対照 N=427	年齢・地区補正OR (95%CI)	TNFR11追加補正OR (95%CI)
SLE	4	1	17.04 (1.86-156.35)	18.17 (2.00-165.16)
膠原病	6	1	19.53 (2.27-168.31)	17.31 (2.03-147.44)
自己免疫疾患	4	3	4.99 (1.07-23.22)	4.41 (0.96-20.40)

## A case control study of systemic lupus erythematosus:

### Kyushu Sapporo SLE (KYSS) study.

Masakazu Washio (St. Mary's College), Chikako Kiyohara, Takahiko Horiuchi, Hiroshi Tsukamoto, Mine Harada (Kyushu University Graduate School of Medical Sciences), Toyoko Asami, Takao Hotokebuchi, Osamu Ushiyama, Yoshifumi Tada, Kohei Nagasawa (Saga University), Hiroko Kodama, Saburo Ide (St. Mary's College), Gen Kobashi (National Institute of Radiological Science), 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, Yasuhisa Shinomura (Sapporo Medical University School of Medicine), Takashi Abe (Kushiro City General Hospital), Hisato Tanaka (Tanaka Hospital), Norihiko Nogami (Wakakusaryoikuen Hospital), Yutaka Inaba (Juntendo University School of Medicine), Masaki Nagai (Saitama Medical School)

The etiology of systemic lupus erythematosus (SLE) is not elucidated although both environmental and genetic factors play a pivotal role. To investigate risk factors for developing SLE, gene-environment, a case-control study of SLE was conducted. SLE patients were compared with controls (i.e., junior college students, care workers in nursing homes 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 others were 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. Two medical histories (i.e., operation and blood transfusion) increased the risk of SLE while three family histories (i.e., SLE, collagen disease, and autoimmune disease) were associated with the risk of SLE. R positive genotype of *TNFR II* as well as C genotype of *CYP1A1* increased the risk of SLE. Even after controlling for polymorphism of the tumor necrosis factor receptor gene (*TNFR II*), medical history of operation and medical history of blood transfusion as well as family history of SLE and family history of collagen disease increased the risk of SLE.

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

## 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(三越厚生事業団三越診療所)、齋藤京子(独立行政法人国立健康・栄養研究所)、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(放射線医学総合研究所)、阪本尚正(兵庫医科大学・衛生学)、鷺尾昌一(聖マリア学院大学)

### 要 約

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。本研究は皮膚 *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。研究デザインは横断研究で、20～69歳の健康な男女で明らかな皮膚疾患を有しないボランティアを対象とする。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(大きなライフイベント)はアンケート調査により把握する。333名(男性124名、女性209名)を対象として調査を行い、うち21名は再現性確認のために1週間後に再調査した。皮膚菌体量は、女性では入浴等の清潔な習慣等、男性では外出時間等の社会的な特徴および大きなライフイベントと関連が認められた。また、女性の40歳代で菌体量が少なく、サルコイドーシスの年齢分布と類似しているという興味深い知見が得られた。

### A. 背景と研究目的

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* (*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す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間接的に検証することが可能になると期待される。

## B. 研究方法

### 1) 対象

20～69 歳の健康な男女ボランティアを職域において募る。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)と、生活習慣・ストレス

との関連を、共分散分析により年齢調整したうえで解析する。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、個人情報外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。

## C. 研究結果

### 1) 調査人数と再現性

2006 年 5 月に東京都内の職域において男女 20～69 歳の健康なボランティア 333 名(男性 124 名、女性 209 名)を対象として調査を行った。調査対象者の性年齢分布は表1の通りである。

表1. 調査対象者の性年齢別人数

年齢(歳)	男性	女性	計
20-29	19	56	75
30-39	34	72	106
40-49	26	25	51
50-59	36	43	79
60-69	9	13	22
計	124	209	333

このうち 21 名は、P.acnes 定量の再現性確認のために約1週間後に再測定した。2つの測定値間の順位相関係数は 0.61 で、中等度の相関が確認された(図1)。

### 2) 性年齢別 P.acnes 菌体量

性年齢別 P.acnes 菌体量を図2に示す。女性の 40