

## 最近1か月間の主食とみそ汁

普段もっともよく使っていたごはん茶碗は、

(ひとつに○を)

子ども用	女性用	男性用	小どんぶり	大どんぶり
------	-----	-----	-------	-------

普段もっともよく使っていたみそ汁碗の大きさは、

(ひとつに○を)

小さめ	中(家庭用)	大きめ	どんぶり
-----	--------	-----	------

白米以外のごはんを定期的に食べていましたか(食べたり食べなかったり場合は、「いいえ」としてください)

はい	いいえ
----	-----

それはおもに

どの食事でしたか(該当するすべてに○を)

朝食

昼食

夕食

間食または夜食

どれでしたか(ひとつに○を)

麦ごはん

胚芽米

5分づき米

7分づき米

玄米

## 最近1か月間によく食べたパン類、めん類の種類

①まれにしか食べなかったもの(1か月に1回未満)に「0(ゼロ)」をつけてください。

②次に、食べた頻度の高いものから順に、順番をつけてください。  
同じくらいの頻度で食べるものには同じ順番をつけてください。

【記入例】	
最近1か月間に めん類を食べたひとは、	順番
そば・うどん・冷麦・そうめん	1
インスタント麺・カップ麺	2
上記以外の中華麺	2
スパゲッティ・パスタ類	0

例

最近1か月間に めん類を食べたひとは、	順番
そば・うどん・冷麦・そうめん	
インスタント麺・カップ麺	
上記以外の中華麺	
スパゲッティ・パスタ類	

最近1か月間に パンなど(以下の食品を食べたひとは、	順番
食パン、フランスパン、サンドイッチ ハンバーガー、おかずパン 菓子パン(あんパンなど)	
バター・ロール	
クロワッサン、デニッシュ	
ドーナツ	
ピザ	
お好み焼き、たこ焼き	
ホットケーキ	
コーンフレーク	

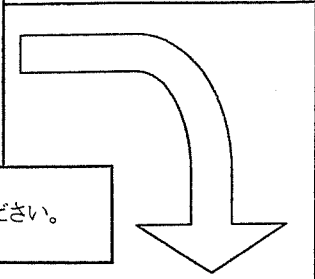
あと少しです。  
がんばれ!!

最近1か月間の 主食・みそ汁・欠食 の回数と 1食に食べたおみそ汁の量

015

- 「ごはん」と「みそ汁」の1回に食べた量は、自分がよく食べているお茶碗やみそ汁碗で何杯と答えてください。  
○市販のおにぎりは、1.5個で「女性用茶碗1杯」  
○にぎりずし1人前は「女性用茶碗2杯」
- 「パン類」の1回に食べた量は、  
○食パン6枚切りを、フランスパンは2cm厚さ3切れ程度を、その他のパンは中くらいの大きさ1個を、お好み焼き、ピザは小1枚を、枚数、個数の単位とします。
- 「めん類」は一般的な「1人前」を基準にして考えてください。

- 飲み物だけや簡単なおかずだけの主食のない食事は、食事には含めないでください。
- 「ごはん」については、カレーライス、どんぶり物、おにぎり、すし など、すべてのごはんの合計をお答えください。
- 「パンなど」「めん類」の種類は、左ページをみてください。



		1週間に食べた回数 (もっとも適切なひとつを○で囲んでください)							平均した1食当りの量 (少数の記入も可能です。)		
朝食 (朝食兼用を除く)	食べた日数	一週間に <input type="text"/> 回									
	ごはん	毎日食べた場合はここ							一の位	小数点以下	
		0	1	2	3	4	5	6	7	<input type="text"/>	杯
	パンなど	0	1	2	3	4	5	6	7	<input type="text"/>	枚・個
	めん類	0	1	2	3	4	5	6	7	<input type="text"/>	人前
みそ汁	0	1	2	3	4	5	6	7	<input type="text"/>	杯	
昼食 (朝食兼用を含む)	食べた日数	一週間に <input type="text"/> 回							一の位	小数点以下	
	ごはん	0	1	2	3	4	5	6	7	<input type="text"/>	杯
	パンなど	0	1	2	3	4	5	6	7	<input type="text"/>	枚・個
	めん類	0	1	2	3	4	5	6	7	<input type="text"/>	人前
	みそ汁	0	1	2	3	4	5	6	7	<input type="text"/>	杯
夕食	食べた日数	主食の代わりに お酒を飲んだ日も含めてください。 一週間に <input type="text"/> 回							一の位	小数点以下	
	ごはん	0	1	2	3	4	5	6	7	<input type="text"/>	杯
	パンなど	0	1	2	3	4	5	6	7	<input type="text"/>	枚・個
	めん類	0	1	2	3	4	5	6	7	<input type="text"/>	人前
	みそ汁	0	1	2	3	4	5	6	7	<input type="text"/>	杯
間食・夜食 (上記の3食以外すべて)	ごはん	0	1	2	3	4	5	6	7	<input type="text"/>	杯
	パンなど	0	1	2	3	4	5	6	7	<input type="text"/>	枚・個
	めん類	0	1	2	3	4	5	6	7	<input type="text"/>	人前
	みそ汁	0	1	2	3	4	5	6	7	<input type="text"/>	杯

いままでのどの質問にも含まれていなかった食べ物や飲み物で、  
あなたが、最近1か月間に毎週1回以上 食べたり飲んだりした物があったら  
なまえと食べた回数を教えてください。

記入すべき食べ物・飲み物がない場合は ○をつけてください。

なし

食べ物や飲み物のなまえ (できるだけ具体的に記入してください)	頻度 (回数) (ひとつに○を)				
	毎日2回以上	毎日1回	週4~6回	週2~3回	週1回
	毎日2回以上	毎日1回	週4~6回	週2~3回	週1回
	毎日2回以上	毎日1回	週4~6回	週2~3回	週1回
	毎日2回以上	毎日1回	週4~6回	週2~3回	週1回
	毎日2回以上	毎日1回	週4~6回	週2~3回	週1回
	毎日2回以上	毎日1回	週4~6回	週2~3回	週1回

あなたの 最近1か月間の およその「からだの動かし方」を考えて下さい  
待によく動いた日ではなく、もっともぶつうの1日(平日)を考えてください。  
もっとも適当だと思うものひとつを○で囲んでください

軽い

大部分の時間は座って事務、勉強、談話などしていた場合。  
歩くのが1時間くらい、立っているのが3時間くらいの場合  
事務作業(家事があまりない人)

中程度

家事や機械の操作、接客、軽い農作業などで立ち仕事の時間が多かった場合。  
歩くのが2時間くらい、立っているのが6~7時間くらいだった場合  
ほとんどの家事や、事務作業以外で室内で働いてる人、屋外で軽めの仕事をしてた人

やや重い

農業、漁業、建築などで、1日のうち1時間くらいは重い筋作業をしていた場合。  
立ったり歩いたり9時間くらい、そのうえに筋肉を使う仕事を1時間くらいしていた場合  
屋外で働く人の中で、少し重い労働をしていた人

重い

木材の運搬、農繁期の農耕作業のような、重い肉体労働の場合。  
立ったり歩いたり9時間くらい、そのうえに筋肉を使う仕事を2時間以上していた場合  
屋外で働くひとの中で、かなり重い労働をしていた人

これで終わりです お疲れ様でした  
せっかくご記入いただいたても、記入もれ・記入のあやまりがあると、正しい結果が出ません。  
正しい結果を出すために、もう一度よく確かめてください。

ゴール!!



## あなたの食事習慣 --食事質問票の結果--



あなたの食べ方について注意したい基本的なことをまとめました。

質問票への答え方によって結果がうまくでない場合があります。また、結果(数値)はあくまでも目安として考えてください。

所属	〇〇町
ID	△△
なまえ	〇〇〇 △△△
氏名	〇〇 △△様

記入日	〇〇/△△/〇△
年齢	〇〇 歳
性別	女性
身長	〇△ cm
体重	△△ kg

### 【エネルギー・3大栄養素・アルコール】(エネルギー源やからだを作るために必要な栄養素)

#### 【エネルギー(カロリー)】

多すぎず、少なすぎず、  
適当な量があります。

身体活動レベル(3段階評価)	ふつう	
身体活動レベルを加味した推定必要エネルギー	2050 kcal/日	
食事調査から計算したエネルギー摂取量	2723 kcal/日	差 33 %

推定必要エネルギーと摂取エネルギーのちがいが±20%程度未満の場合は、ほぼ適当なエネルギー摂取であると考えましょう。

それよりも多い場合や少ない場合は、食べすぎや食べ足りない可能性があります。それよりも、質問票にうまく答えられなかった可能性のほうが大きいと思われます。また、この質問票は実際に食べているエネルギーよりも少しだけ(5%くらい)低めに出る傾向があるようです。

一般的には、エネルギーの過不足は、摂取量ではなく、体重の増減で考えます。体重が増えてきている場合は、「食べすぎ」よりも「運動不足」を考えましょう。習慣的にじゅうぶんな運動をして、極端にたくさん食べないようにするのが望ましいエネルギー管理の考え方です。

ボディ・マス・インデックス(BMI)が18.5~25.0kg/m <sup>2</sup> で、体重にあまり増減がない場合はほぼ適切な体格と考えてよいでしょう。	あなたのBMI 17.9 kg/m <sup>2</sup>
--	-----------------------------------

#### 【3大栄養素のバランス】

##### たんぱく質

摂取量が推奨量に満たない場合は少し気をつけましょう。  
エネルギーバランスが20%以上の場合は注意しましょう。

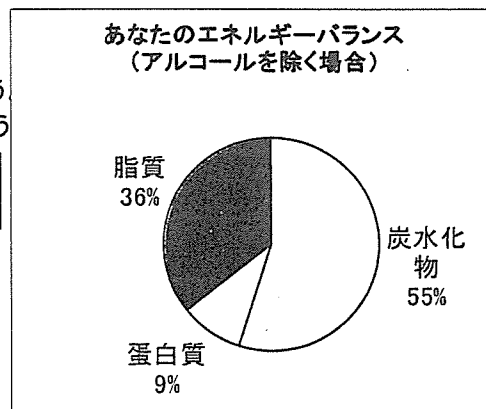
あなたの摂取量は、およそ	47 g/日
あなたの推奨量	50 g/日 以上

##### 脂質

20%から30%程度にしましょう。  
特に、30%を超えている場合は気をつけましょう。

##### 炭水化物

50%から70%程度にしましょう。  
少なめの場合や多めの場合には、どの栄養素に問題があるのか、バランスを考えてみましょう。



#### 【アルコール】

アルコールはそのエネルギーだけでなく、アルコールそのものの健康への悪影響が懸念されます。1日に日本酒にして1合以上飲んでいる場合は節酒をこころがけましょう。できれば、2日で1合(1日に半合)程度までにしたいところです。

あなたのアルコール摂取量 0 g/日 (0合/日)

【ご注意】質問票への答え方の誤差をできるだけ小さくして評価するために、栄養素の摂取量は、「推定エネルギー必要量」を摂取しているものと仮定して計算しました。

ID=△△

## 【ミネラル・ビタミン・食物繊維】（おもにからだを整える栄養素）

## 【ミネラル（無機質）】

**食塩**：日本人がもっとも気をつけなければならないミネラルです。

必要な量は1日あたり1.5グラム程度です。  
目標量よりももっと積極的に控えたい栄養素です。

あなたの摂取量は、およそ	13.3 g/日
あなたの目標量	8 g/日未満

**カリウム**：高血圧を予防する作用があります。精製した穀物を除く植物性食品に広く含まれていますが、調理・加工の途中で失われやすいために、日本人では摂取不足になりがちです。

目標量を超えてたくさん食べたい栄養素です。

あなたの摂取量は、およそ	1670 mg/日
あなたの目標量	2700 mg/日以上

**カルシウム**：骨の形成にたいせつな栄養素です。日本人は不足がちな栄養素の代表です。

目標量を超えてたくさん食べたい栄養素です。  
成長期の子どもに特にたいせつです。  
閉経後の女性は、じゅうぶんな運動も必要です。

あなたの摂取量は、およそ	360 mg/日
あなたの目標量	600 mg/日以上

**鉄**：ヘモグロビンの形成にたいせつな栄養素です。不足すると鉄欠乏性貧血になります。

生理のある女性は多めに食べる必要があります。  
生理の時の出血が多い人や、妊娠中、授乳中の  
女性はさらにたくさん食べる必要があります。

あなたの摂取量は、およそ	7.1 mg/日
あなたの推奨量	10.5 mg/日以上

## 【ビタミン】

極端な食事でなければ、ほとんどのビタミン欠乏症が起こることはありませんが、いくつかのビタミンを豊富に食べることが好ましいと考えられています。

**カロテン**：ビタミンAの仲間のカロテンは、がんの発生を予防すると考えられています。

カロテンは緑黄色野菜に多く含まれています。  
食べたい量は定められていませんが、  
3 mg以上は食べたいところです。

あなたの摂取量は、およそ	0.5 mg/日
--------------	----------

**ビタミンC**：がんや心臓病の予防にも関係している可能性が考えられています。

果物や野菜に豊富に含まれています。  
推奨量を超えてたくさん食べたい栄養素です。

あなたの摂取量は、およそ	93 mg/日
あなたの推奨量	100 mg/日以上

## 【食物繊維】

循環器疾患（特に心筋梗塞）やがんの予防に関係している可能性が考えられています。

あなたの摂取量は、およそ	9.2 g/日
あなたの目標量	17 g/日以上

特定の栄養素や食品に偏った食事を長く続けていると、さまざまなひずみを生じます。

特定の病気に罹っている場合を除いては、薬や補助食品に頼る前に、自分の食事を見直し、まんべんなく、栄養素を取れるような習慣を身につけてください。

## 【用語の解説です】

**推定エネルギー必要量**：性別、年齢、身体活動レベル（およそのからだの動かし方）から推定したあなたのエネルギー必要量です。この量を食べていると体重は一定に保たれると考えられます。しかし、実際にはエネルギー必要量にはかなりの個人差があり、この推定値とうまく合わない場合もあります。推定エネルギー必要量を気にするよりも、体重を定期的に測るほうがたいせつだと考えられています。

**推奨量**：これ以上の量を食べていれば、不足はほとんど起こらないと考えられる量です。つまり、推奨量以上を食べている人は、じゅうぶんに食べていると考えられます。

**目標量**：これ以上の量を食べていれば、生活習慣病にかかりにくいと考えられる量です。つまり、生活習慣病にかかりたくない人には、これ以上食べることがお勧め、という量です。食塩だけは、「これ未満」というように、向きが逆になっていきますのでご注意ください。また、目標量を食べているから安心、とは考えないでください。生活習慣病は栄養だけでなく、運動不足や喫煙、肥満など、さまざまな原因で起こります。栄養以外にも目を向け、総合的な予防を心がけてください。

---

## VII. 研究成果の刊行に関する 一覧表

---

## 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
柴崎智美 永井正規	男性の全身性エリテマトーデス；臨床症状における性差	性差と医療	Vol.3 No.6	55-59	2006
Washio M, Horiuchi T, Kiyohara C, Kodama H, Tada Y, Asami T, Takahashi H, Kobashi G, Abe T, Tanaka H, Nogami N, Harada M, Tsukamoto H, Ide S, Nagasawa K, Ushiyama O, Hotokebuchi T, Okamoto K, Sakamoto N, Sasaki S, Miyake Y, Yokoyama T, Mori M, Oura A, Sinomura Y, Suzuki H, Yamamoto M, Inaba Y, Nagai M	Smoking, drinking, sleeping habits, and other lifestyle factors and the risk of systemic lupus erythematosus in Japanese females: findings from the KYSS study	Japan College of Rheumatology	16	143-150	2006
石島英樹 永井正規	パーキンソン病関連疾患の性差	性差と医療	Vol.3 No.7	59-64	2006
太田晶子 永井正規	サルコイドーシスの臨床症状における性差	性差と医療	Vol.3 No.8	73-77	2006
Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A, Ohno Y, Inaba Y, Sakai H	A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy : from a nationwide prospective study	Nephrol Dial Transplant	21	2800-2808	2006
土井由利子 横山徹爾 川南勝彦 石川雅彦	特定疾患治療研究対象疾患と国際疾病分類(ICD-10, 9, 8)に基づく死因コードの対応	日本公衆衛生雑誌	第53巻 第10号	777-786	2006
太田晶子 永井正規 仁科基子 柴崎智美 石島英樹 泉田美知子	臨床調査個人票から得られる難病の発病年齢	日本公衆衛生雑誌	第54巻 第1号	3-14	2007
太田晶子 永井正規 仁科基子 柴崎智美 石島英樹 泉田美知子	特定疾患医療受給者の実態－疾患別・性・年齢別受給者数とその時間的变化－	日本公衆衛生雑誌	第54巻 第1号	32-42	2007
泉田美知子 永井正規 仁科基子 柴崎智美 太田晶子 石島英樹	特発性血小板減少性紫斑病患者の初期の臨床症状とその時間的变化	血栓止血学会雑誌	第18巻 第1号	53-60	2007

---

## VIII. 研究成果の刊行物・別刷

---



# 男性の全身性エリテマトーデス： 臨床症状における 性差

The Feature of the Male Patients of Systemic Lupus Erythematosus: Sex Difference in a Clinical Symptom

埼玉医科大学医学部公衆衛生学

柴崎 智美 永井 正規

Satomi SHIBAZAKI

Masaki NAGAI

## Key Words

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus), 臨床調査個人票 (clinical data of patients with intractable disease receiving financial aid for treatment)

## はじめに

全身性エリテマトーデス (Systemic Lupus Erythematosus: SLE) は自己免疫疾患の代表であり、1972年に特定疾患治療研究事業の対象疾患として医療費公費負担制度が適用されて以来、病態や治療法、受給者数などが明らかにされてきた。2003年度の医療受給者数は地域保健老人保健事業報告<sup>1)</sup>によれば5万1,865人(男性5,261人, 女性4万6,604人: 男性/女性=0.11)と潰瘍性大腸炎、パーキンソン病関連疾患に次いで多く、中年女性に好発する疾患としてよく知られている。SLEの病因としては、遺伝的要因、リンパ球のアポトーシスの障害、性ホルモンなどが挙げられているが、いまだに明らかになっていない。このように女性に多い疾患であると認識されているSLEにおいても、女性受給者に対する男性受給者の比が年度を追うごとに徐々に高くなり、男性SLEの医

療受給者が増加していることがこれまで報告されてきた<sup>2,3)</sup>。男性受給者数増加の原因として、男性における有病率、罹患率の上昇の可能性があるが、医療受給者数の変化の理由を検討するためには、社会保障制度の変化や特定疾患医療費公費負担制度に関する知識の普及など、病気であってもこれまで受給しなかった者が受給するようになったこと、また感度の高い検査法の開発や普及、診断基準の整備など、これまで診断されなかった者が診断されるようになったことなど、広い意味での社会的な要因によるものについての配慮が必要である。男性SLE受給者数増加について原因説明が待たれるところである。

## 臨床症状、検査所見による診断基準

SLEの診断については米国リウマチ協会の分類基準(表1)が標準的に用いられており、わが国でも一般的

に使用されている。臨床経過中、経時的あるいは同時に11項目中4項目以上を満たす場合、SLEと診断可能であるとされており、病初期にはこの分類基準11項目中4項目を同時に満たすことは多くないことも臨床的にはよく知られている。また、発病初期に重篤な症状を呈する場合もあるため、蝶型紅斑、円板状紅斑、日光過敏症などの特異的な症状や、抗二本鎖DNA (ds-DNA) 抗体、抗Sm抗体などの特異的抗体陽性を1つ以上呈する場合には、分類基準にはない腎生検や皮膚生検所見を参考に総合的に判断するのが一般的である<sup>4)</sup>。

さて、特定疾患治療研究事業対象疾患については2003年度より、特定疾患の医療受給の申請時に提出される臨床調査個人票が電子入力されるようになった。臨床調査個人票は、受給者の性、年齢、推定発病年齢、受療状況、ADL、要介護度、身体障害者手帳交付の有無のほか、各疾患ごとに臨床症状、検査所見、治療方法、合併症等の情報が含まれている。これまでは、これらの情報が、系統的に集計解析されることがなかったが、都道府県によって電子入力されることになったため、これが可能になった。2003年度に電子入力された臨床調査個人票は、受給者全体の50%弱であるが、入力状況に性、年齢別に大きな偏りが見られないため、疾患ごとの臨床症状についての検討が可能である<sup>5)</sup>。そこでこのデータを用いて、わが国のSLEの受給者（男性2,297人、女性2万1,009人）の臨床症状を明らかにする。特に発病後1年未満の受給者の臨床症状の性差に注目し、男性SLEの初診時の臨床症状の特徴について概説する。

## SLEの医療受給者の性差

### 受給者数の性差

医療受給者数は、男性では30歳代と50歳代、女性では40～50歳代に多く（図1）、発病から現在までの期間は男性9.5年、女性13.2年と、女性の方が長い。最近1年以内に発病した受給者に限ってみると、年齢分布は男女ともに2峰性を示し、女性では30歳代、50歳代、男性では25～34歳と65～74歳で多くなっている（図2）。

表1 SLE分類のための1997年改定基準（米国リウマチ学会）

- 1) 顔面（頬部）紅斑
- 2) 円板状皮疹（ディスクイド診）
- 3) 光線過敏症
- 4) 口腔潰瘍（無痛性で口腔あるいは鼻咽喉に出現）
- 5) 非びらん性関節炎（2関節以上）
- 6) 漿膜炎
  - a) 胸膜炎 または
  - b) 心膜炎
- 7) 腎障害
  - a) 0.5g/day以上または+++以上の持続性蛋白尿 または
  - b) 細胞性円柱
- 8) 神経障害
  - a) 痙攣 または
  - b) 精神障害
- 9) 血液異常
  - a) 溶血性貧血
  - b) 白血球減少症 (<4,000/ $\mu$ L)
  - c) リンパ球減少症 (<1,500/ $\mu$ L) または
  - d) 血小板減少症 (<100,000/ $\mu$ L)
- 10) 免疫異常
  - a) 抗二本鎖DNA抗体陽性
  - b) 抗Sm抗体陽性 または
  - c) 抗リン脂質抗体陽性
    - ① IgGまたはIgM抗カルジオピリン抗体の異常値
    - ② ループス抗凝固因子陽性
    - ③ 梅毒血清反応生物学的偽陽性のいずれかによる
- 11) 抗核抗体陽性

臨床経過中、経時的あるいは同時に上記11項目中4項目以上を満たす場合、全身性エリテマトーデスと診断可能である。

### 臨床症状の性差

女性では、顔面紅斑、光線過敏症、血液学的異常、関節炎、免疫学的異常を持つ者が多く、それに対して男性では円板状皮疹、血小板減少が多い。年齢が高くなると所見を持つ者が減るのは、顔面紅斑、血液学的異常、免疫学的異常であり、逆に年齢とともに増えるのは、関節炎、漿膜炎である。円板状皮疹を持つ者の割合は、女性では年齢が高くなると低下するが、男性では10歳未満と50歳代で多くなっており、性差がみられる（図3）。

### 発病初期の臨床症状の性差

発病後1年未満の受給者の臨床症状をみると、顔面紅斑、光線過敏症、口腔内潰瘍、関節炎を持つ者の割合は、男性より女性で有意に高くなっており、円板状皮疹、漿膜炎、腎病変、血小板減少は有意に男性で高い

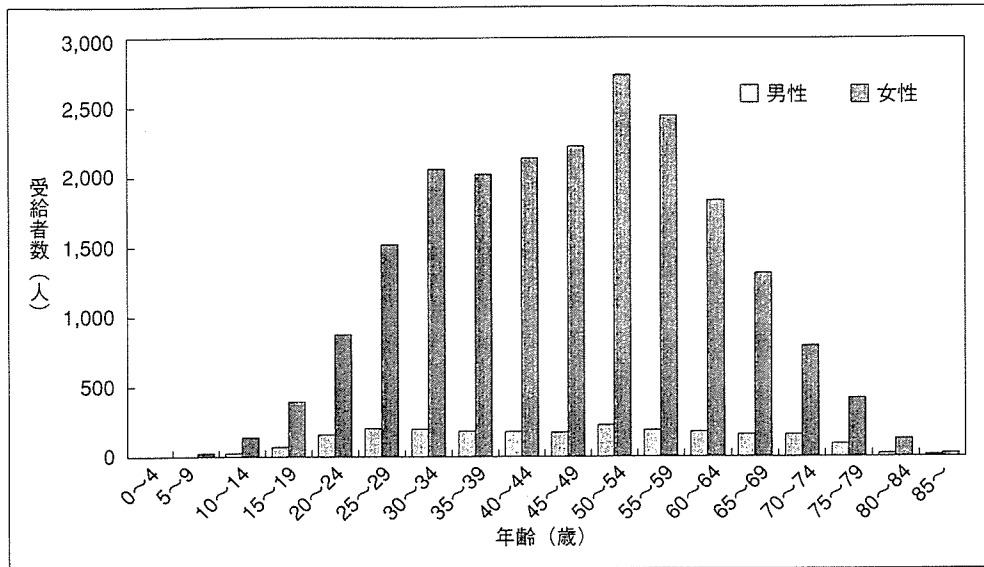


図1 性別年齢階級別受給者数

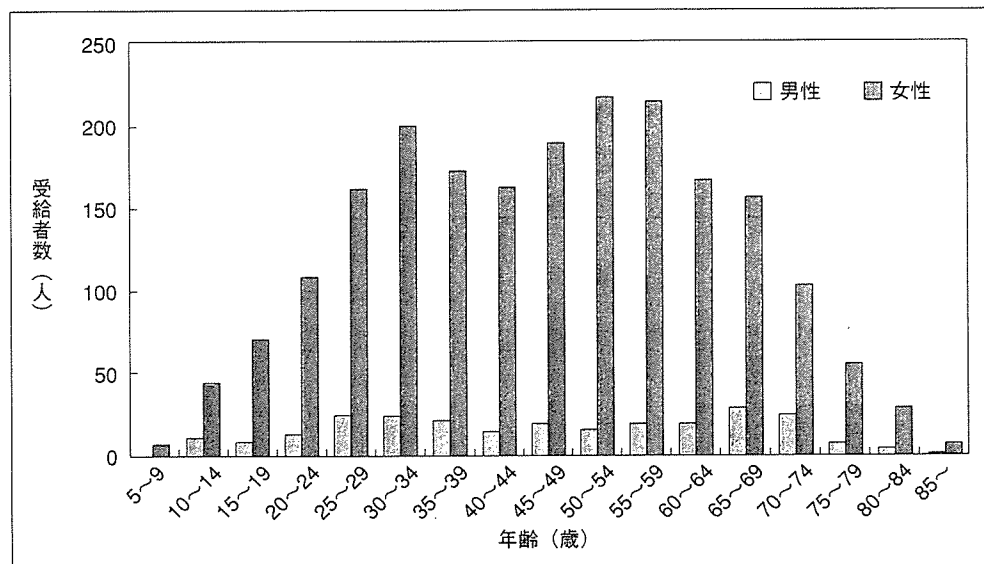


図2 性別年齢階級別発病後1年未満の受給者数

(図4)。女性に多いのは、従来SLEに特徴的とされている所見であり、男性で多いのは、SLEに特異的ではない所見であることが認められる。

### まとめ

SLEは、性比がもともと低く、女性に多い疾患としてよく知られており、これまで男性に着目した研究はあまりみられない。SLEのように皮膚症状など特異的な症状

がよく知られている疾患では、より典型的、特異的な症状を有する場合には診断されやすく、そうでない場合には、診断されにくくなる。また、SLEは女性に多いことがよく知られている疾患であり、女性では医師がSLEを強く疑って詳細な検査を実施し診断するが、男性では医師が疑わないためにSLEの診断を受けにくいことがあるのではないかと考えられる。

臨床調査個人票の解析から、蝶型紅斑、光線過敏症、

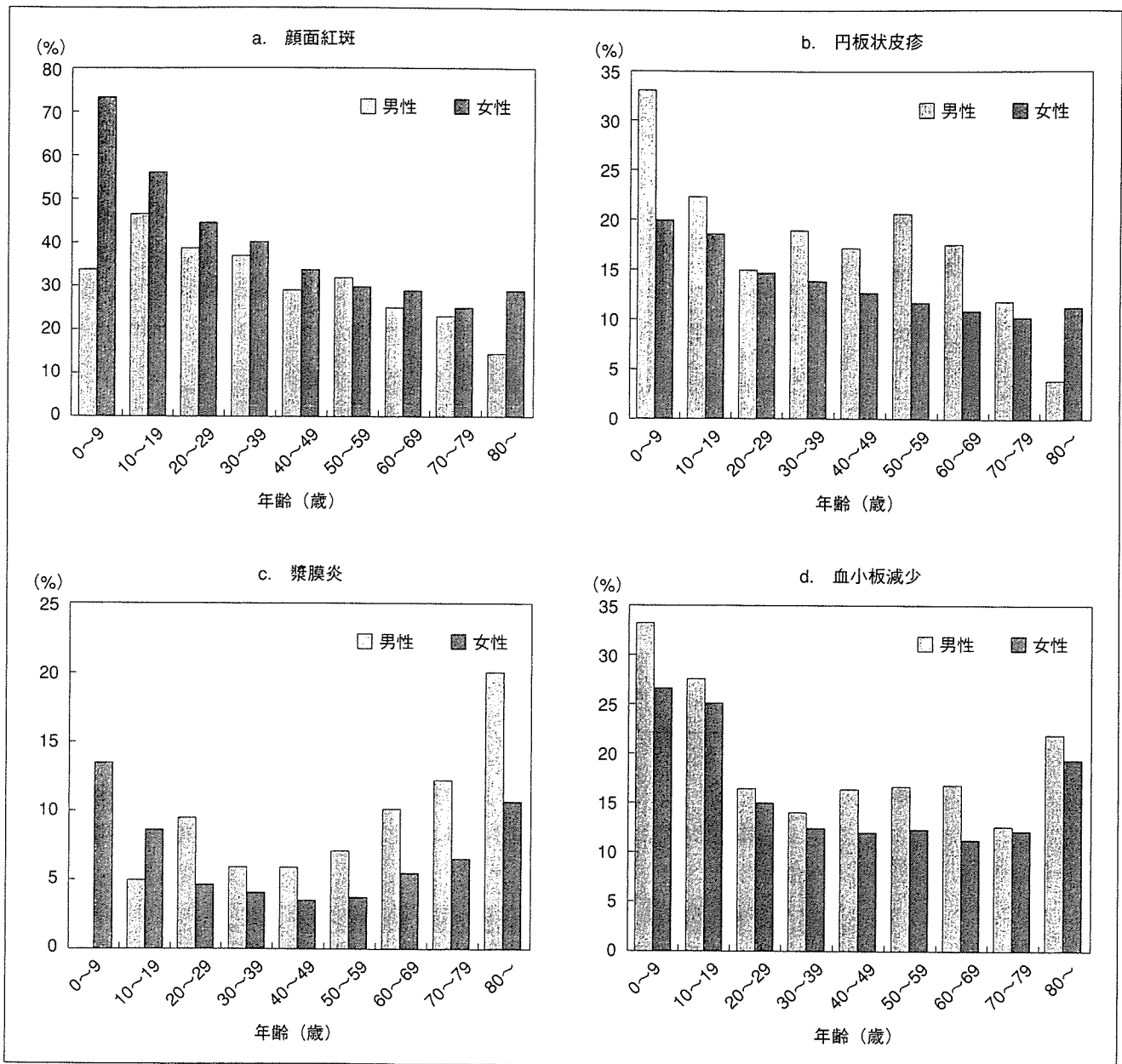


図3 性別年齢階級別症状・所見のある者の割合

口腔内潰瘍、関節炎の症状を持つ割合が女性で高く、男性では漿膜炎、腎病変といった内部臓器病変を持つ割合が高い結果が得られた。男性のSLEは、臨床症状が比較的非典型的な例が多いため臨床症状だけで診断されにくく、他の疾患の除外や詳細な検査をして初めて診断される者が多く含まれているのではないかと考えられた。最近の検査技術の進歩、普及、保険適応の拡大などによ

り、免疫検査等の特殊検査が比較的受けやすくなってきた。SLEについても特殊な検査を行うことによって臨床症状が非典型的な症例の診断がされやすくなった可能性があり、これら検査技術の進歩が男性SLE患者の増加に影響しているのではないかと考えられた。また、男性のSLEでは発病後1年未満の受給者の年齢が女性と比べて高く、発病後期間は男性で短いといった性差があること

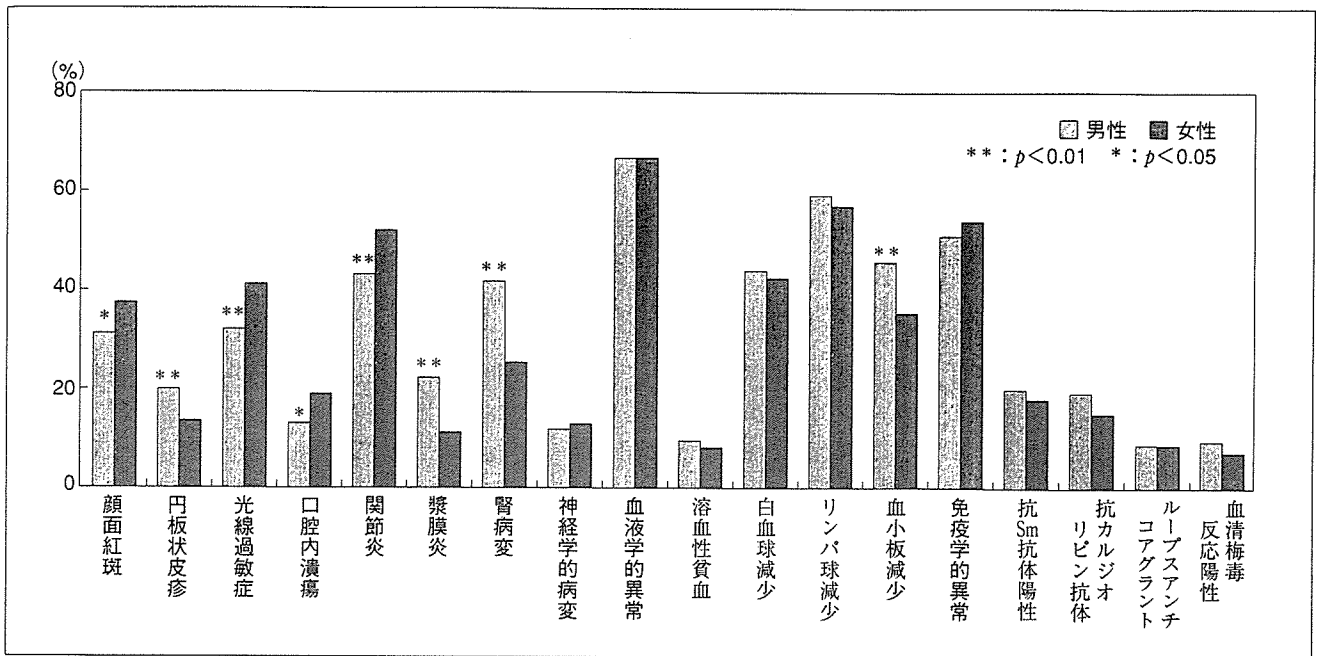


図4 性別臨床症状・所見のある者の割合

も明らかになった。

SLEの臨床症状の性差を中心に男性SLEの特徴を概説した。男性では女性と比較して非特異的な症状を持つSLEが多いことを念頭に置いて日常の診療にあたる必要がある。また、男性SLEについては、機序、重症度、予後などまだ解明されていない点が多く、今後男性SLE患者の重症度、予後などの特徴を明らかにし、女性のSLEとの性差を明らかにすると同時に、ホルモンや環境の変化、喫煙などの生活習慣との関連について明らかにする必要がある。SLEをひとまとめにすると全国の受給者数は5万人を越えるが、男性SLEは全国の受給者数が6,000人に満たない疾患であり、これらを検討するには、単一の医療機関で研究を進めることは難しいことが予想される。今後男性SLEの発病と関連する要因、特に環境要因についての多施設共同での疫学研究や基礎的研究が期待される。

本稿は平成16年度厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患

克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究班による「電子入力された臨床調査個人票に基づく特定疾患治療研究医療受給者調査報告書」<sup>5)</sup>の一部をまとめたものである。

#### 参考文献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部(編)：平成15年度地域保健・老人保健事業報告(地域保健編)，財団法人厚生統計協会，2005。
- 2) 柴崎智美，仁科基子，太田晶子ほか：医療受給者の性比の検討。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究：平成15年度総括・分担研究報告書。163-171，2004。
- 3) 柴崎智美，仁科基子，太田晶子ほか：全身性エリテマトーデスの性比の変化の特徴。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究：平成15年度総括・分担研究報告書。172-176，2004。
- 4) 奥健志，瀧美達也，小池隆夫：全身性エリテマトーデスの診断基準・活動基準・重症度 内科95：1438-1444，2005。
- 5) 永井正規，太田晶子，仁科基子，柴崎智美(編)：電子入力された臨床調査個人票に基づく特定疾患治療研究医療受給者調査報告書。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，2005。

Masakazu Washio · Takahiko Horiuchi  
Chikako Kiyohara · Hiroko Kodama · Yoshifumi Tada  
Toyoko Asami · Hiroki Takahashi · Gen Kobashi  
Takashi Abe · Hisato Tanaka · Norihiko Nogami  
Mine Harada · Hiroshi Tsukamoto · Saburo Ide  
Kohei Nagasawa · Osamu Ushiyama · Takao Hotokebuchi  
Kazushi Okamoto · Naomasa Sakamoto  
Satoshi Sasaki · Yoshihiro Miyake · Tetsuji Yokoyama  
Mitsuru Mori · Asae Oura · Yasuhisa Sinomura  
Hiromu Suzuki · Motohisa Yamamoto · Yutaka Inaba  
Masaki Nagai

## Smoking, drinking, sleeping habits, and other lifestyle factors and the risk of systemic lupus erythematosus in Japanese females: findings from the KYSS study

Received: January 4, 2006 / Accepted: March 17, 2006

**Abstract** Many risk factors have been proposed for systemic lupus erythematosus (SLE). However, there is little information about the relationship between lifestyles 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.

**Key words** Epidemiology · KYSS study · Risk factors · Systemic lupus erythematosus (SLE)

### Introduction

The Japanese Ministry of Health and Welfare designated systemic lupus erythematosus (SLE) as an intractable disease because there is no established way to cure or prevent it.<sup>1</sup> It is a serious, chronic inflammatory autoimmune disease that affects many tissues and organs.<sup>2–4</sup> The frequency is 8–10 per 100 000 in the general Japanese population,<sup>4</sup> and females are 9–10 times more likely to suffer from SLE than males.<sup>4</sup> Serdula and Rhoads<sup>5</sup> reported that the age-adjusted prevalence of SLE was greater in Japanese (18.2 per 100 000) than Caucasians (5.8 per 100 000) in Hawaii, but

M. Washio · H. Takahashi · M. Mori · A. Oura · Y. Sinomura · H. Suzuki · M. Yamamoto  
Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan

T. Horiuchi · C. Kiyohara · M. Harada · H. Tsukamoto  
Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka, Japan

M. Washio (✉) · H. Kodama · S. Ide  
Department of Community Health and Clinical Epidemiology,  
St. Mary's College, 422 Tsubuku-hon-machi, Kurume 830-8558,  
Japan  
Tel. +81-942-35-7271; Fax +81-942-34-9125  
e-mail: washio@st-mary.ac.jp

Y. Tada · T. Asami · K. Nagasawa · O. Ushiyama · T. Hotokebuchi  
Faculty of Medicine, Saga University, Saga, Japan

G. Kobashi  
Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

T. Abe  
Kushiro City General Hospital, Kushiro, Japan

H. Tanaka  
Tanaka Hospital, Saga, Japan

N. Nogami  
Wakakusuryouikuen Hospital, Tosu, Japan

K. Okamoto  
Aichi Prefectural College of Nursing and Health, Nagoya, Japan

N. Sakamoto  
Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan

S. Sasaki  
National Institute of Health and Nutrition, Tokyo, Japan

Y. Miyake  
Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka, Japan

T. Yokoyama  
National Institute of Public Health, Saitama, Japan

Y. Inaba  
Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

M. Nagai  
Saitama Medical School, Saitama, Japan

they could find no reason for the high prevalence of SLE in Japanese ancestry.

The etiology of SLE has not yet been elucidated in detail, although genetic factors as well as environmental factors are thought to play a role in its development.<sup>2,4</sup> Several studies have demonstrated that smoking is a risk factor for SLE,<sup>6-10</sup> while it has been suggested that drinking alcohol decreases the risk.<sup>6,7,10</sup> Several investigators reported the following as risk factors for SLE among the Japanese population: smoking,<sup>6</sup> family histories of asthma<sup>6</sup> and collagen disease,<sup>6</sup> medical histories of operation<sup>11</sup> and blood transfusions,<sup>11</sup> working in a cold environment,<sup>11</sup> skin sensitivity to sunlight,<sup>11</sup> first menstrual period occurred at age 15 or later,<sup>6</sup> menstrual irregularity,<sup>12</sup> the frequent intake of meat,<sup>12</sup> while drinking alcohol<sup>6</sup> and milk<sup>6</sup> reduced the risk of SLE. However, there is little information about the relationship between lifestyles and SLE among the Japanese population.<sup>6,11</sup> In addition, these studies<sup>6,11</sup> showed only age- and sex-adjusted risk of SLE. Thus, the present study was conducted to investigate the influence of smoking, drinking, sleeping habits, and other lifestyle factors on the development of SLE in Japanese women.

## Methods

### Profile of Kyushu Sapporo SLE (KYSS) study

The Kyushu Sapporo SLE (KYSS) study was a case control study to evaluate risk factors for SLE. From 2002 to 2005, cases were recruited from outpatients of Kyushu University Hospital and Saga University Hospital and their collaborating hospitals in Kyushu while eligible cases were outpatients of Sapporo Medical University Hospital and its collaborating hospital in Hokkaido during the period from 2004 to 2005.

All patients fulfilled the American College of Rheumatology 1982 revised criteria for SLE.<sup>13</sup> Controls were recruited from nursing college students and care workers in nursing homes in Kyushu while in Hokkaido controls were recruited from participants of a health checkup in a local town.

Kyushu is located in the extreme southwestern edge of Japan and has a temperate climate (the world swimming championship series were held in Fukuoka). On the other hand, Hokkaido is the northernmost island of Japan and has a subarctic climate (the Winter Olympics were held in Sapporo).

A self-administered questionnaire was obtained from SLE patients and controls, along with written informed consent for cooperation in the study. A section of the participants also agreed to donate blood samples, which were stored until use for DNA extraction and genotyping of the candidate genes of SLE.

The present study was approved by the institutional review boards of Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Sapporo Medical University, and each of the other institutions involved.

### Subjects and methods in this study

In Kyushu, 180 out of 332 SLE patients (54.2%) agreed to participate in this study while 71 out of 145 SLE patients (49.0%) agreed in Hokkaido. On the other hand, 340 volunteers (262 nursing college students and 78 care workers in nursing homes) agreed to participate in this study as controls in Kyushu while 188 female participants of a health checkup in a local town agreed to take part in this study as controls in Hokkaido. Thus, a self-administered questionnaire was obtained from 180 SLE patients and 340 controls and 71 SLE patients and 188 controls in Kyushu and Hokkaido, respectively. Cases were asked to complete the self-administered questionnaire about lifestyles before the diagnosis of SLE. From among the Kyushu subjects, 11 patients and 11 controls were excluded because they were males, and 91 patients treated for SLE for more than 10 years were excluded because we were afraid that they might have been confused about when various lifestyle habits were followed, i.e., before or after the diagnosis of SLE. Thus, in the Kyushu study cases were 78 female patients and controls were 329 female volunteers (251 nursing college students and 78 care workers in nursing homes). From among the Hokkaido subjects, 7 patients were excluded because they did not fit the criteria for the ages of participants of a health checkup (i.e., between 20 and 69 years), and 29 others, who had been treated for SLE for more than 10 years, were excluded in order not to include inaccurate information about lifestyles before the diagnosis of SLE. Thus, in Hokkaido cases were 35 female patients and controls were 188 female volunteers (participants of a health checkup in a local town).

Since the number of cases was small in the present study, we could not exclude the patients treated for SLE for 5-9 years in the first analysis. To obtain accurate information before the diagnosis of SLE, however, we conducted a case control study with the patients treated for SLE for less than 5 years as well. Thus, we used two types of case: (1) patients treated for SLE for less than 10 years and (2) patients treated for SLE for less than 5 years.

Tables 1 and 2 display the age distributions of the two patient groups (age at the diagnosis of SLE) and the control group (age at the time of the survey), respectively.

### Statistical analysis

A conditional logistic model was applied to evaluate the odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (CIs) for SLE. Because smoking is suggested as a risk factor for SLE<sup>6-10</sup> and drinking is suggested as a factor that decreases the risk of SLE,<sup>6,7,10</sup> we used age, smoking, and drinking as other risk factors for SLE to estimate adjusted ORs in relation to lifestyle factors. Age was treated as a continuous variable, and indicator variables were used for smoking and alcohol drinking. We treated current and former smokers as smoking positive while those who drank 1 day/week or more were defined as having a drinking habit. Ages at the time of the survey were used for controls whereas the ages

**Table 1.** Number of patients and controls in Kyushu, southern Japan, stratified by age

Age (years)	Case A ( <i>n</i> = 78)	Case B ( <i>n</i> = 38)	Control K ( <i>n</i> = 329)
10–19	15 (19.2)	8 (21.1)	73 (22.2)
20–29	33 (42.3)	12 (31.6)	188 (57.1)
30–39	15 (19.2)	10 (26.3)	17 (5.2)
40–49	9 (11.5)	4 (10.5)	27 (8.2)
50–59	3 (3.9)	3 (7.9)	20 (6.1)
60–69	3 (3.9)	1 (2.6)	4 (1.2)
Mean (SD)	30 (12)	31 (13)	26 (11)

Values are expressed as number (%) or mean (SD)

Case A: patients treated for SLE for less than 10 years; Case B: patients treated for SLE for less than 5 years; Control K: nursing college students and care workers in nursing homes

**Table 2.** Number of patients and controls in Hokkaido, northern Japan, stratified by age

Age (years)	Case C ( <i>n</i> = 35)	Case D ( <i>n</i> = 24)	Control H ( <i>n</i> = 188)
20–29	16 (45.7)	10 (41.7)	1 (0.5)
30–39	9 (25.7)	6 (25.0)	42 (22.3)
40–49	6 (17.1)	5 (20.8)	51 (27.1)
50–59	2 (5.7)	1 (4.2)	93 (49.5)
60–69	2 (5.7)	2 (8.3)	1 (0.5)
Mean (SD)	34 (12)	35 (13)	47 (8)

Values are expressed as number (%) or mean (SD)

Case C: patients treated for SLE for less than 10 years; Case D: patients treated for SLE for less than 5 years; Control H: participants of a health checkup in a local town

at diagnosis were used for the SLE patients. All statistical analyses were conducted by use of a statistical analysis system package (SAS Institute, Cary, NC, USA). In this paper, we present the results for Kyushu and Hokkaido separately because the characteristics of controls were different between the two regions. In addition to age-adjusted ORs, we also report ORs adjusted for age, smoking, and drinking.

## Results

Analyses of the patients treated for SLE in Kyushu, southern Japan

Tables 3 and 4 summarize the ORs for SLE and 95% CIs in relation to lifestyle factors (i.e., sleeping habits, leisure-time physical exercise, and smoking and alcohol drinking) in Kyushu, southern Japan.

As shown in Table 3, the analyses of all the patients treated within 10 years (case A) revealed that sufficient sleep was associated with a 55% reduced risk of SLE even after adjusting for age, smoking and alcohol drinking (OR = 0.45, 95% CI = 0.22 – 0.88). In contrast, after adjusting for age, smoking and alcohol drinking, walking showed a two-fold increased risk (30 min/day or more vs less than 30 min/day: OR = 2.07, 95% CI = 1.14 – 3.76) while leisure-time physical exercise showed a 66% increased risk (OR = 1.66, 95% CI = 0.94 – 2.91), but its 95% CI was rather wide.

Smoking increased the risk of SLE (current and former smokers vs never smokers: OR = 1.94, 95% CI = 1.09 – 3.45) even after adjusting for age and alcohol drinking. Current

smokers (OR = 1.97, 95% CI = 1.06 – 3.65) as well as former smokers (OR = 1.85, 95% CI = 0.62 – 5.50) showed an increased age- and drinking-adjusted OR compared with never smokers, but the 95% CI for former smokers was rather wide. High-frequency drinkers (4–5 days/week or more vs less than 1 day/week: OR = 4.49, 95% CI = 1.43 – 14.08) showed an increased risk compared with never or seldom drinkers even after adjusting for age and smoking.

In Kyushu, current and former smokers were more likely to be drinkers than never smokers in both SLE patients (48.3% vs 12.5%, *P* < 0.01) and controls (26.6% vs 9.7%, *P* < 0.01) while current and former smokers were less likely to keep regular hours than never smokers only in SLE patients (41.4% vs 68.8%, *P* = 0.02) (not shown in the table).

In a mirror image, drinkers were more likely to have smoking experience than nondrinkers in both SLE patients (40.5% vs 16.7%, *P* < 0.01) and controls (70.0% vs 26.3%, *P* < 0.01). (not shown in the table). On the other hand, compared with nondrinkers, drinkers were less likely to practice leisure-time physical exercise 3 days/week or more in SLE patients (10.0% vs 43.9%, *P* < 0.01) but more likely to do so in controls (34.9% vs 20.4%, *P* = 0.03). Drinkers were more likely to feel psychological stress than nondrinkers only in controls (88.4% vs 73.9, *P* = 0.04).

The analyses of the patients treated for SLE for less than 5 years (case B) are presented in Table 4. After adjusting for age, smoking and drinking, sufficient sleep showed a decreased OR (OR = 0.47, 95% CI = 0.18 – 1.22) while walking (OR = 1.85, 95% CI = 0.82 – 4.17) and leisure-time physical exercise (OR = 1.56, 95% CI = 0.72 – 3.36) showed



**Table 3.** Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for SLE according to lifestyle factors among the patients treated for SLE for Less than 10 years in Kyushu (case A)

Lifestyle factors	Case no.	Control no.	Age-adjusted OR (95% CI)	Multivariate-adjusted OR (95% CI)
Sleeping hours				
Less than 7 h/day	53	242	Reference	Reference
7 h/day or more	25	87	1.01 (0.58–1.79)	1.01 (0.56–1.81)
Kept regular hours				
No	32	170	Reference	Reference
Yes	46	159	1.40 (0.84–2.34)	1.61 (0.94–2.75)
Had sufficient sleep				
No	16	37	Reference	Reference
Yes	62	292	0.45 (0.23–0.87)	0.45 (0.22–0.88)
Felt psychological stress				
No	13	79	Reference	Reference
Yes	65	250	1.74 (0.88–3.41)	1.54 (0.78–3.04)
Walked				
Less than 30 min/day	20	155	Reference	Reference
30 min/day or more	58	174	2.00 (1.13–3.56)	2.07 (1.14–3.76)
Leisure-time physical exercise				
Less than 3 days/week	51	256	Reference	Reference
3 days/week or more	27	73	1.64 (0.94–2.84)	1.66 (0.94–2.91)
Smoking habit				
Never smokers	48	261	Reference	Reference
Current and former smokers	29	64	2.24 (1.29–3.88)	1.94 (1.09–3.45)
Never smokers	48	261	Reference	Reference
Current smokers	24	49	2.27 (1.25–4.13)	1.97 (1.06–3.65)
Former smokers	5	15	2.11 (0.72–6.16)	1.85 (0.62–5.50)
Drinking habit				
Less than 1 day/week	57	284	Reference	Reference
1 day/week or more	20	43	2.18 (1.17–4.04)	1.80 (0.94–3.44)
Less than 1 day/week	57	284	Reference	Reference
1–3 days/week	11	37	1.43 (0.67–3.03)	1.29 (0.60–2.77)
4–5 days/week or more	9	6	6.22 (2.10–18.44)	4.49 (1.43–14.08)

Multivariate-adjusted OR: adjusted for age, smoking and drinking

increased ORs, but none of these three factors reach the point of significance. In contrast, even after adjusting for age and alcohol drinking, current and former smokers (OR = 2.24, 95% CI = 1.04 – 4.81) and current smokers (OR = 2.45, 95% CI = 1.10 – 5.49) showed an increased OR compared with never smokers. On the other hand, those with a drinking habit (drinking 1 day/week or more) showed an increased age and smoking adjusted OR (OR = 3.20, 95% CI = 1.45 – 7.07). High-frequency of drinking was a strong risk factor for SLE (4–5 days/week or more vs less than 1 day/week: OR = 8.22, 95% CI = 2.21 – 30.50) even after controlling for age and smoking.

Analyses of the patients treated for SLE in Hokkaido, northern Japan

Tables 5 and 6 illustrate the ORs for SLE and 95% CIs in relation to lifestyles (i.e., sleeping habits, leisure-time physical exercise, and smoking and alcohol drinking) in the patients treated for SLE in Hokkaido.

Table 5 shows the result of analyses of all the patients treated for SLE for less than 10 years (case C). Smoking

(current and former smokers) showed a significantly increased age-adjusted OR (vs never smokers: OR = 2.41, 95% CI = 1.01 – 5.74) but the 95% CI for smoking became rather wide after adjusting for alcohol drinking (OR = 2.44, 95% CI = 0.98 – 6.03). On the other hand, after adjusting for age and alcohol drinking, former smokers (OR = 9.07, 95% CI = 1.11 – 74.74) showed a significantly increased risk of SLE compared with never smokers while current smokers (vs never smokers: OR = 2.19, 95% CI = 0.87 – 5.76) showed a marginally increased risk. In contrast, after adjusting for age and smoking, both low frequency of drinking (1–3 days/week) and high frequency of drinking (4–5 days/week or more) failed to show any meaningful association with the development of SLE.

Among Hokkaido controls, current and former smokers were more likely to be drinkers than never smokers (43.4% vs 14.6%,  $P < 0.01$ ) (not shown in the table). Current and former smokers were less likely to keep regular hours (45.3% vs 75.0%,  $P < 0.01$ ), and to have sufficient sleep than never-smokers (32.1% vs 51.2%). Drinkers were more likely to have smoking experience than nondrinkers in controls (54.8% vs 21.3%,  $P < 0.01$ ) while they were less likely to keep regular hours than their counterparts (40.5% vs

**Table 4.** Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for SLE according to lifestyle factors among the patients treated for SLE for less than 5 years in Kyushu (case B)

Lifestyle factors	Case no.	Control no.	Age-adjusted OR (95% CI)	Multivariate-adjusted OR (95% CI)
Sleeping hours				
Less than 7 h/day	28	242	Reference	Reference
7 h/day or more	10	87	0.75 (0.34–1.68)	0.74 (0.32–1.73)
Kept regular hours				
No	16	170	Reference	Reference
Yes	22	159	1.34 (0.68–2.69)	1.67 (0.80–3.48)
Had sufficient sleep				
No	7	37	Reference	Reference
Yes	31	292	0.51 (0.21–1.26)	0.47 (0.18–1.22)
Felt psychological stress				
No	7	79	Reference	Reference
Yes	31	250	1.56 (0.64–3.71)	1.13 (0.46–2.79)
Walked				
Less than 30 min/day	11	155	Reference	Reference
30 min/day or more	27	174	1.78 (0.83–3.82)	1.85 (0.82–4.17)
Leisure-time physical exercise				
Less than 3 days/week	25	256	Reference	Reference
3 days/week or more	13	73	1.57 (0.75–3.29)	1.56 (0.72–3.36)
Smoking habit				
Never smokers	20	261	Reference	Reference
Current and former smokers	17	64	3.17 (1.56–6.46)	2.24 (1.04–4.81)
Never smokers	20	261	Reference	Reference
Current smokers	15	49	3.51 (1.66–7.44)	2.45 (1.10–5.49)
Former smokers	2	15	1.92 (0.41–9.05)	1.42 (0.29–7.02)
Drinking habit				
Less than 1 day/week	22	284	Reference	Reference
1 day/week or more	15	43	4.17 (1.99–8.74)	3.20 (1.45–7.07)
Less than 1 day/week	22	284	Reference	Reference
1–3 days/week	8	37	2.65 (1.09–6.44)	2.33 (0.94–5.82)
4–5 days/week or more	7	6	12.75 (3.89–41.76)	8.22 (2.21–30.50)

Multivariate-adjusted OR: adjusted for age, smoking and drinking

73.6%,  $P < 0.01$ ). There was no meaningful association between lifestyle-related factors among the Hokkaido SLE patients.

Analyses restricted to the patients treated for SLE for less than 5 years (case D) are shown in Table 6. Leisure-time physical exercise (3 times/week or more vs less than 3 times/week: OR = 2.81, 95% CI = 0.94 – 8.37) showed a marginally increased risk of SLE after adjusting for age, smoking and alcohol drinking. Compared with never smokers, current and former smokers (OR = 2.66, 95% CI = 0.93 – 7.57), and current smokers (OR = 2.50, 95% CI = 0.86 – 7.25) showed a nonsignificantly increased OR adjusted for age and drinking while either low frequency of drinking (1–3 days/week) or high frequency of drinking (4–5 days/week or more) showed no meaningful relation to the risk of SLE.

## Discussion

Systemic lupus erythematosus is a chronic inflammatory autoimmune disease,<sup>2,4</sup> and subjective sleep quality is reported to influence immunity.<sup>14</sup> These findings suggest that

good sleeping habits may reduce the risk of SLE. However, there is little information about the relationship between sleep hygiene and the risk of SLE except the study by Nagai et al.,<sup>11</sup> who reported that sleeping 8 h/day or more failed to reduce the risk of SLE. In the present study, neither the length of sleep nor keeping regular hours showed any meaningful relation to the development of SLE. In contrast, the case control study in Kyushu revealed that sufficient sleep decreased the risk of SLE although it failed to show any meaningful association with SLE in Hokkaido. The following possibilities may explain the different results in the two regions. Firstly, controls in Kyushu were not free from selection bias because the lifestyles of nursing college students and care workers may be different from those of the general population. Another explanation is that this result may be a chance phenomenon, because the number of SLE patients analyzed in both regions was small. An additional study is needed to clarify whether quality of sleep influences the development of SLE.

Physical activity is reported to reduce the risk of cancer<sup>15,16</sup> and coronary artery disease.<sup>17</sup> However, as with sleep hygiene, there is little information about leisure-time physical exercise and the risk of SLE. Nagai et al.<sup>11</sup> reported that

**Table 5.** Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for SLE according to lifestyle factors among the patients treated for SLE for less than 10 years in Hokkaido (case C)

Lifestyle factors	Case no.	Control no.	Age-adjusted OR (95% CI)	Multivariate-adjusted OR (95% CI)
Sleeping hours				
Less than 7 h/day	4	8	Reference	Reference
7 h/day or more	31	180	0.60 (0.14–2.69)	0.58 (0.13–2.52)
Kept regular hours				
No	19	63	Reference	Reference
Yes	16	125	1.07 (0.44–2.57)	1.34 (0.53–3.37)
Had sufficient sleep				
No	20	100	Reference	Reference
Yes	15	88	1.33 (0.57–3.12)	1.43 (0.60–3.40)
Felt psychological stress				
No	6	53	Reference	Reference
Yes	29	135	1.49 (0.51–4.33)	1.49 (0.50–4.46)
Walked				
Less than 30 min/day	13	57	Reference	Reference
30 min/day or more	22	131	1.03 (0.44–2.44)	1.13 (0.46–2.79)
Leisure-time physical exercise				
Less than 3 days/week	26	139	Reference	Reference
3 days/week or more	9	49	1.63 (0.62–4.28)	1.82 (0.67–4.95)
Smoking habit				
Never smokers	12	132	Reference	Reference
Current and former smokers	22	53	2.41 (1.01–5.74)	2.44 (0.98–6.03)
Never smokers	12	132	Reference	Reference
Current smokers	19	50	2.12 (0.86–5.18)	2.19 (0.87–5.56)
Former smokers	3	3	8.38 (1.10–63.79)	9.07 (1.11–74.41)
Drinking habit				
Less than 1 day/week	22	144	Reference	Reference
1 day/week or more	13	42	1.22 (0.51–2.94)	0.95 (0.37–2.43)
Less than 1 day/week	22	144	Reference	Reference
1–3 days/week	4	24	0.71 (0.20–2.51)	0.60 (0.16–2.22)
4–5 days/week or more	9	18	1.91 (0.65–5.65)	1.34 (0.44–4.34)

Multivariate-adjusted OR: adjusted for age, smoking and drinking

neither outdoor sports nor physical activity had any meaningful association with SLE. In the present study, walking showed a significantly increased risk of SLE and leisure-time physical exercise showed a marginally increased risk while sufficient sleep was associated with a significantly decreased risk of SLE in Kyushu. On the other hand, in Hokkaido, neither walking nor sufficient sleep showed any meaningful association with SLE, although leisure-time physical exercise showed a marginally increased risk. Kyushu is located in the extreme southwestern part of Japan with a temperate climate, and summer sports are popular. On the other hand, Hokkaido is the northernmost island of Japan with a subarctic climate, where winter sports are popular. Because skin sensitivity to sunlight increases the risk of SLE,<sup>10,11</sup> walking, which was a significant risk factor only in southern Japan, may be a surrogate of staying outdoors under the sunlight. Further studies are needed to clarify this.

Several investigators<sup>6–10</sup> have suggested that smoking is a risk factor for SLE. Mongey and Hess<sup>18</sup> stated that tobacco smoke contained chemical risk factors for SLE (i.e., hydrazine and its derivatives). Ghaussy et al.<sup>8</sup> reported a significantly increased risk of SLE in both current and former

smokers. In contrast, the studies by Nagata et al.<sup>6</sup> and Hardy et al.<sup>7</sup> showed that the increased risk of SLE existed only in current smokers. On the other hand, Sanchez-Guerrero et al.<sup>19</sup> and Cooper et al.<sup>20</sup> reported no association with smoking history (i.e., current, former, or never-smoker) and the risk of SLE. In the present study, compared with never smokers, current and former smokers showed an increased OR. However, only a marginally increased risk of SLE was seen in Hokkaido whereas in Kyushu a significantly increased risk was seen. These findings may be explained by the fact that the number of subjects was small in the present study.

Several reports suggested that alcohol drinking may prevent the development of SLE,<sup>6–10</sup> whereas others disclosed no association between alcohol drinking and risk of SLE.<sup>9,11</sup> In the present study, there was no meaningful association between alcohol drinking and risk of SLE in Hokkaido. However, in Kyushu, high frequency drinkers showed an increased risk. It is possible to partly explain these findings in the following ways. Firstly, these results may be a chance phenomenon, because the number of subjects was small in the present study. Another explanation is that high frequency drinkers may include heavy drinkers or binge drink-

**Table 6.** Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for SLE according to lifestyle factors among the patients treated for SLE for less than 5 years in Hokkaido (case D)

Lifestyle factors	Case no.	Control no.	Age-adjusted OR (95% CI)	Multivariate-adjusted OR (95% CI)
Sleeping hours				
Less than 7 h/day	3	8	Reference	Reference
7 h/day or more	21	180	0.50 (0.10–2.45)	0.52 (0.11–2.59)
Kept regular hours				
No	14	63	Reference	Reference
Yes	10	125	0.75 (0.28–2.01)	0.89 (0.32–2.45)
Had sufficient sleep				
No	15	100	Reference	Reference
Yes	9	88	0.97 (0.37–2.55)	0.98 (0.37–2.61)
Felt psychological stress				
No	4	53	Reference	Reference
Yes	20	135	1.39 (0.41–4.69)	1.46 (0.42–5.10)
Walked				
Less than 30 min/day	10	57	Reference	Reference
30 min/day or more	14	131	0.82 (0.32–2.13)	0.82 (0.30–2.20)
Leisure-time physical exercise				
Less than 3 days/week	16	139	Reference	Reference
3 days/week or more	8	49	2.38 (0.84–6.71)	2.81 (0.94–8.37)
Smoking habit				
Never smokers	8	132	Reference	Reference
Current and former smokers	16	53	2.56 (0.95–6.96)	2.66 (0.93–7.57)
Never smokers	8	132	Reference	Reference
Current smokers	14	50	2.38 (0.85–6.62)	2.50 (0.86–7.25)
Former smokers	2	3	5.31 (0.66–42.79)	5.87 (0.67–51.19)
Drinking habit				
Less than 1 day/week	15	144	Reference	Reference
1 day/week or more	9	42	1.20 (0.45–3.24)	0.88 (0.30–2.53)
Less than 1 day/week	15	144	Reference	Reference
1–3 days/week	3	24	0.73 (0.18–3.0)	0.60 (0.14–2.60)
4–5 days/week or more	6	18	1.80 (0.54–5.99)	1.20 (0.33–4.31)

Multivariate-adjusted OR: adjusted for age, smoking and drinking

ers. In the present study, drinkers were more likely to feel psychological stress than nondrinkers among controls in Kyushu, and psychological stress showed an increased OR in Kyushu although it failed to be a significant risk factor for SLE. Heavy drinkers and binge drinkers may have felt emotional stress, which is a risk factor for SLE.<sup>21</sup>

There are some limitations to our study. First, cases were not newly diagnosed SLE patients but patients treated for SLE for less than 10 years in both Kyushu and Hokkaido. The patients may have changed their lifestyles after the development of SLE. They may have quit smoking, drinking heavily, or participating in outdoor sports. On the other hand, their sleep quality may have become poorer because SLE female patients are more likely to suffer from poor sleep quality than healthy females.<sup>22,23</sup> Therefore, risk factors for SLE such as smoking, high frequency of drinking, and leisure-time physical exercise may have been underestimated, whereas preventive factors such as sleep sufficiency may have been overestimated. Second, our cases were not free from selection bias because half of eligible SLE patients did not agree to participate in this study. Some of them refused to participate in this study after we asked them to donate blood samples for DNA extraction and

genotyping of the candidate genes of SLE. Third, our controls were not free from selection bias either because they were not randomly selected from the general population. In Kyushu, controls were recruited from nursing college students and care workers in nursing homes. Their lifestyles may be different from the general population. However, the risk of SLE from smoking may have been underestimated in Kyushu because the high prevalence of smoking among nursing students and nurses is a serious social problem.<sup>24–26</sup> On the other hand, in Hokkaido, controls were participants in a health checkup in a local town. They may well have had more healthy lifestyles than the general population. Fourth, we cannot clearly explain the reason why high frequency of alcohol consumption increased the risk of SLE in Kyushu but did not in Hokkaido. Last, although SLE is thought to be a multi-factorial disease in which complex environmental and genetic factors interact,<sup>2,4</sup> we did not evaluate genetic factors in this paper.

On the other hand, this study has its strengths as well. The present study showed that there was a common risk factor in the two different regions of Kyushu, southern Japan, and Hokkaido, northern Japan, even though controls were not matched. Although there are some studies on