

文 献

- 1) Rus V, Hochberg MC: The epidemiology of systemic lupus erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH (eds), Dubois' s Lupus Erythematosus (6th 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) 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学術総会、第15回国際リウマチシンポジウム、プログラム集. 221. 2006.
- 4) 千葉寛. 8章 薬物代謝の個体差、遺伝的多型、年齢差、性差、人種差および種差. 加藤 隆一 鎌滝 哲也、編、薬物代謝学—医療薬学・毒性学の基礎として (第二版)、東京化学同人、東京、2000: 159-174.
- 5) 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 Rheumatol 2006; 16: 143-150.
- 6) Cooper GS, Treadwell EL, Dooley MA, et al: N-acetyl transferase genotypes in relation to risk of developing systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2004; 31: 76-80.
- 7) Rychlik-Sych M, Stretkiewicz J, Gawronska-Szklarz B, et al: Pharmacol Rep 2006; 58: 22-29.

(OR=2.19, 95%CI=1.09-2.89) と経口避妊薬 (OR=2.48, 95%CI=1.06-5.80) は非 RA 型においてのみ、リスクを上昇させた。年齢を補正すると飲酒は有意な関連要因ではなくなった (RA 型: 年齢補正 OR=0.57, 95%CI=0.07-4.88、非 RA 型: 年齢補正 OR=1.51, 95%CI=0.76-2.99)。

考 察

全身性エリテマトーデス (SLE) の病因には遺伝要因と環境要因の相互の関連が示唆されている^{1, 2)}。Cooper ら⁶⁾ は N-アセチル化転移酵素 2 (N-acetyltransferases 2: NAT2) と髪の毛の染料との交互作用の可能性について報告しているが、NAT2 と SLE 発症のリスクに関しては関係を認める報告⁶⁾ と認めない報告⁷⁾ があり、一定していない。

そこで、SLE 女性患者 101 名と健常女性 251 名において、NAT2 の遺伝子多型と環境要因を比較した。NAT2 の RA の割合は SLE が健常者に比べ少なかった (12.9% vs 30.3%, $p<0.01$, OR=0.34)。喫煙経験者の割合は非 RA (SA;IA) では SLE が健常者に比べ多かった (25.3% vs 13.1%, $p=0.01$) が、RA では SLE と健常者で差はなかった (23.1% vs 25.0%, $p=0.88$)。飲酒者の割合は非 RA (SA;IA) では SLE が健常者に比べ多かった (19.4% vs 9.8%, $p=0.03$) が、RA では SLE と健常者で差はなかった (7.7% vs 13.2%, $p=0.58$)。経口避妊薬の使用経験者の割合は非 RA (SA;IA) では SLE が健常者に比べ多かった (16.3% vs 3.2%, $p<0.01$) が、RA では SLE と健常者で差はなかった (0% vs 11.3%, $p=0.20$)。

年齢を補正しても RA 型と非 RA 型の両方で 12 歳以前の初潮がリスクを下げた (RA 型: 年齢補正 OR=0.20, 95%CI=0.05-0.7、非 RA 型: 年齢性 OR=0.45, 95%CI=0.27-0.76) のに対し、喫煙 (年齢補正 OR=2.19, 95%CI=1.09-2.89) と経口避妊薬 (年齢補正 OR=2.48, 95%CI=1.06-5.80) は非 RA 型においてのみ、リスクを上昇させた。

以上より、SLE の発症に NAT2 の遺伝子多型が関与しており、喫煙などの環境要因の作用も NAT2 の遺伝子多型により異なっている場合がある可能性が示唆された。

今後、北海道地区での遺伝子の測定も行い、検討を重ねていく予定である。

健康危険情報

なし

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

研究発表

論文発表

1. Okamoto K, Kihira T, Kondo T, Kobashi G, Washio M, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Inaba Y, Nagai M. Nutritional status and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. Amyotrophic lateral sclerosis 1: 1-5, 2007.

学会発表

1. 鷺尾昌一、KYSS Study Group.

全身性エリテマトーデス発症の関連要因：食事因子を中心に：KYSS study.

第18回日本疫学会、

平成20年1月25日-26日、東京。

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 (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 (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)

N-acetyltransferases 2 and risk of systemic lupus erythematosus (SLE) : a case control study

Masakazu Washio (St. Mary's College), Takahiko Horiuchi, Chikako Kiyohara, Hiroshi Tsukamoto, Mine Harada (Kyushu University), Tbyoko Asami, Takao Hotokebuchi, Osamu Ushiyama, Yoshifumi Tada, Kohei Nagasawa(Saga University), Hiroko Kodama, Saburo Ide (St. Mary's 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), Yoshio Hirota (Osaka City University), 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 association between N-acetyltransferases 2 (NAT2) genotype and the development of SLE. Therefore, a case control study was conducted to examine the relationship between NAT2 genotype and the development of SLE in females. The participants were 101 patients and 251 controls in Kyushu, southern Japan. Even after controlling age, menarche before at the age of 12 year-old was associated with a decreased risk of SLE in both rapid acetylation genotype and slow acetylation genotype. However, smoking and oral contraceptives were associated with an increased risk of SLE only in slow acetylation genotype group. These finding suggest that the interaction between NAT2 and specific exposures such as smoking may play a role in the development of SLE.

Key word: SLE, case control study, genetic factor

全身性エリテマトーデスの症例対照研究： 食習慣との関連性を中心に

鷲尾昌一（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（放射線総合医学研究所）、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（東京大学大学院）、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、篠原恭久（札幌医科大学）、阿部 敬（市立釧路総合病院）、田中久人（田中病院）、野上憲彦（若楠療育園）、廣田良夫（大阪市立大学大学院）、稲葉 裕（順天堂大学）、永井正規（埼玉医科大学）

研究要旨

全身性エリテマトーデス（SLE）の病因には遺伝要因と環境要因の相互の関連が示唆されている。KYSS Study（Kyushu Sapporo SLE Study）は 生活習慣の異なる九州地区と北海道地区の両方で、同じ質問票を用いて、症例対照研究を行うことで、SLEのリスク要因を明らかにしようとしてきた。今回は食事についての解析を行った。九州地区（症例167例、対照308例）と北海道地区（症例78例、対照190例）を別々に解析した。症例、対照ともいずれも女性のみを解析に使用した。毎日パンを食べる人はパンを食べる頻度が週に4~6回よりも少ない人に比べ、年齢を補正したSLE発症のリスクは九州地区では年齢補正ORは1.94（95%CI：1.18, 3.19）、北海道地区では年齢補正ORは2.42（95%CI：1.14, 5.15）であった。これは喫煙で補正しても有意であった。九州地区（年齢・喫煙補正OR=1.90、95%CI：1.15, 3.14）、北海道地区（年齢・喫煙補正OR=2.48、95%CI：1.17, 5.28）。ご飯、麺類、緑黄野菜、淡色野菜、玉葱・にんにく・葱、ブロッコリー・キャベツ、イモ類、きのこ類、魚料理、鶏肉料理、牛・豚肉料理、ハム・ソーセージ、卵・卵料理、豆腐・納豆・煮豆、かんきつ類、その他の果物、洋菓子、和菓子、ファーストフードなどのほかの食事や、緑茶、紅茶、ウーロン茶、コーヒー、ココア、牛乳、乳酸菌飲料、ジュース・コーラ、水のなどの飲み物は統計学的な有意なリスクとはならなかった。欧米の報告では肉を多く摂取することがSLE発症のリスクと報告されており、毎日パンを食べる人は食生活が欧米化しており、そのことがSLE発症のリスクとなっている可能性がある。和食の場合、肉料理でも野菜が多いので、リスクとならなかった可能性は否定できない。

キーワード：全身性エリテマトーデス、症例対照研究、食事要因

はじめに

全身性エリテマトーデス（SLE）の発症は典型的な自己免疫疾患で、膠原病の代表的疾患である。SLEは15-40歳の妊娠可能な年齢の女性に多く、発症に性ホルモンの関与が考えられている^{1, 2)}。また、家族内発生が高く、遺伝要因の関与が大きいと考えられる^{1, 2)}。しかし、遺伝子だけで、全てがきまるのではなく、遺伝的に感受性の高い者に、環境要因が作用して自己抗体が産生され、SLEが発症すると考えられる^{1, 2)}。

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^{1, 2, 3, 4, 5)}、2)蕁麻疹、薬物アレルギーの既往歴^{2, 4)}、3)喘息、自己免疫疾患の家族歴^{3, 4)}、4)肉を多く摂取するなどの食習慣^{4, 5)}、5)喫煙⁴⁾、6)外科手術、輸血などによるウィルス感染^{1, 2, 3)}、7)HLA-DRのHLA抗原¹⁾などが危険因子として、8)ミルクや乳製品⁴⁾、9)アルファートコフェロールなどの抗酸化物質^{1, 4)}が予防因子として報告されている。

方法

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、佐賀大学、札幌医科大学とその関連施設を受診しているSLE女性患者を症例群とし、対照群としては九州地区では女子看護学生、女性老人ホーム職員を北海道地区では女性住民健診参加者を対照群として、九州地区（症例167例、対照308例）と北海道地区（症例78例、対照180例）で各々症例対照研究を行った。

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

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

倫理的事項としては、1)札幌医科大学、九州大

学、佐賀大学、聖マリア学院大学の各施設の倫理委員会で承認を得た。2) インフォームド・コンセントの際には、対象者からは署名入りの同意を頂いた。3) プライバシー保護の方法として連結不可能匿名化を行った。4) 遺伝子解析者への試料提供は匿名化として行い、個人には遺伝子解析の結果は知らせなかった。結果は集団の結果としてのみ、公表することになっている。5) 匿名化したデータの提供をうけ、疫学者が解析するデザインとした。

統計解析は聖マリア学院大学のパーソナルコンピュータを用いて行い、統計ソフト SAS を使用し、オッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (95% CI) を求めた。本報告書では食事要因を中心に報告する。

結果

【九州地区での解析の結果】

喫煙 (年齢補正 OR=1.72、95%CI=1.03-2.87) は SLE 発症のリスクとなっていたが、飲酒 (年齢補正 OR=1.26、95%CI=0.71-2.25) は統計学的に有意なリスクではなかった。

表 1 に食生活と SLE 発症のリスクとの関係を示す。

表 1. 九州地区での解析の結果

食生活の要因	年齢補正オッズ比 (95% 信頼区間)
日本茶 (4-6 杯/日+)	1.05 (0.60-1.84)
紅茶 (1 杯/日+)	1.13 (0.62-2.07)
コーヒー (4-6 杯/日+)	1.01 (0.58-1.79)
牛乳 (2-3 杯/日+)	0.87 (0.42-1.79)
米飯 (2-3 回/日+)	1.20 (0.76-1.90)
パン (1 回/日+)	1.94 (1.18-3.19)*
麺類 (4-6 回/週+)	1.19 (0.59-2.40)
ファーストフード (2-3 回/日+)	1.47 (0.83-2.60)
ほうれん草・トマト (2-3 回/日+)	0.51 (0.23-1.11)#
大根・かぶ (2-3 回/日+)	0.60 (0.27-1.29)
玉葱・大蒜 (2-3 回/日+)	0.67 (0.27-1.61)
キャベツ (2-3 回/日+)	0.28 (0.05-1.59)
イモ類 (1 回/日+)	0.54 (0.25-1.16)
きのこ (1 回/日+)	0.55 (0.22-1.34)
さかな (4-6 回/週+)	0.69 (0.40-1.21)
とり肉 (2-3 回/週+)	1.05 (0.65-1.70)
牛・豚肉 (1 回/日+)	0.64 (0.27-1.55)
ソーセージ (2-3 回/週+)	0.92 (0.52-1.62)
卵・たまご料理 (2-3 回/日+)	1.03 (0.38-2.77)
豆腐・納豆 (4-6 回/週+)	0.62 (0.38-1.02)#
かんきつ類 (1 回/週+)	0.75 (0.46-1.22)
その他の果物 (1 回/週+)	1.13 (0.68-1.89)
洋菓子 (4-6 回/週+)	0.94 (0.51-1.72)
和菓子 (2-3 回/週+)	0.82 (0.48-1.24)

*:p<0.05, #:p<0.1

パン (1 日に 1 回以上/1 日に 1 回未満、年齢補正 OR=1.94、95%CI=1.18-3.19) は SLE 発症のリスクを有意に上昇させ、ほうれん草・トマト (毎日 2~3 回以上/毎日 1 回以下、年齢補正 OR=0.51、95%CI=0.23-1.11)、豆腐・納豆 (週 4~6 回以上/週 3 回以下、年齢補正 OR=0.62、95%CI=0.38-1.02) は SLE 発症のリスクを低下させる傾向を示した。

年齢と喫煙で補正してもパン食 (補正 OR=1.90、95%CI=1.15-3.14) は有意な SLE 発症のリスクとなっていた。

【北海道地区での解析の結果】

喫煙 (年齢補正 OR=2.36、95%CI=1.31-4.26) は SLE 発症のリスクとなっていたが、飲酒 (年齢補正 OR=1.16、95%CI=0.61-2.18) は統計学的に有意なリスクではなかった。

表 2 に食生活と SLE 発症のリスクとの関係を示す。

表 2. 北海道地区での解析の結果

食生活の要因	年齢補正オッズ比 (95% 信頼区間)
日本茶 (4-6 杯/日+)	1.45 (0.59-3.55)
紅茶 (1 杯/日+)	1.68 (0.69-4.10)
コーヒー (4-6 杯/日+)	1.07 (0.42-2.75)
牛乳 (2-3 杯/日+)	0.51 (0.19-1.36)
米飯 (2-3 回/日+)	0.82 (0.43-1.53)
パン (1 回/日+)	2.42 (1.14-5.15)*
麺類 (4-6 回/週+)	1.59 (0.56-4.53)
ファーストフード (2-3 回/日+)	1.80 (0.68-4.78)
ほうれん草・トマト (2-3 回/日+)	1.27 (0.56-2.87)
大根・かぶ (2-3 回/日+)	0.91 (0.40-2.07)
玉葱・大蒜 (2-3 回/日+)	0.77 (0.26-2.32)
キャベツ (2-3 回/日+)	0.58 (0.11-3.09)
イモ類 (1 回/日+)	0.37 (0.13-1.08)
きのこ (1 回/日+)	0.56 (0.17-1.78)
さかな (4-6 回/週+)	1.22 (0.65-2.29)
とり肉 (2-3 回/週+)	1.01 (0.54-1.88)
牛・豚肉 (1 回/日+)	1.53 (0.45-5.14)
ソーセージ (2-3 回/週+)	1.09 (0.50-2.36)
卵・たまご料理 (2-3 回/日+)	0.31 (0.04-2.65)
豆腐・納豆 (4-6 回/週+)	0.54 (0.30-0.99)*
かんきつ類 (1 回/週+)	1.04 (0.56-1.97)
その他の果物 (1 回/週+)	0.62 (0.32-1.21)
洋菓子 (4-6 回/週+)	1.22 (0.41-3.64)
和菓子 (2-3 回/週+)	1.24 (0.60-2.55)

*:p<0.05, #:p<0.1

パン (1 日に 1 回以上/1 日に 1 回未満、年齢補正 OR=2.42、95%CI=1.14-5.15) は SLE 発症のリスクを有意に上昇させ、豆腐・納豆 (週 4~6 回以上/週 3 回以下、年齢補正 OR=0.54、95%CI=0.30-0.99) は SLE 発症のリスクを低下させた。イモ類 (1 日 1

回以上/1日1回未満、年齢補正 OR=0.37、95%CI=0.13-1.08)はSLE発症のリスクを低下させる傾向を示した。

年齢と喫煙で補正してもパン食(補正 OR=2.48、95%CI=1.17-5.23)は有意なSLE発症のリスクとなっていた。

考 察

全身性エリテマトーデス(SLE)の病因には遺伝要因と環境要因の相互の関連が示唆されている。KYSS Study(Kyushu Sapporo SLE Study)は生活習慣の異なる九州地区と北海道地区の両方で、同じ質問票を用いて、症例対照研究を行うことで、SLEのリスク要因を明らかにしようとしてきた⁵⁾。我々はすでに喫煙が九州地区、北海道地区でもSLE発症のリスクであることを明らかにし、報告した⁵⁾。

今回は食事要因についての解析を行った。九州地区(症例167例、対照308例)と北海道地区(症例78例、対照190例)を別々に解析した。症例、対照ともいずれも女性のみを解析に使用した。ほぼ毎日パンを食べる人はパンを食べる頻度が週に4~6回よりも少ない人に比べ、年齢を補正したSLE発症のリスクは九州地区では年齢補正ORは1.94(95%CI:1.18, 3.19)、北海道地区では年齢補正ORは2.42(95%CI:1.14, 5.15)であった。これは喫煙で補正しても有意であった。九州地区(年齢・喫煙補正OR=1.90、95%CI:1.15, 3.14)、北海道地区(年齢・喫煙補正OR=2.48、95%CI:1.17, 5.28)。ご飯、麺類、緑黄野菜、淡色野菜、玉葱・にんにく・葱、ブロッコリー・キャベツ、イモ類、きのこ類、魚料理、鶏肉料理、牛・豚肉料理、ハム・ソーセージ、卵・卵料理、豆腐・納豆・煮豆、かんきつ類、その他の果物、洋菓子、和菓子、ファーストフードなどのほかの食事や、緑茶、紅茶、ウーロン茶、コーヒー、ココア、牛乳、乳酸菌飲料、ジュース・コーラ、水のなどの飲み物は統計学的な有意なリスクとはならなかった。肉を多く摂取することがSLE発症のリスクと報告されており^{4,5)}、毎日パンを食べる人は食生活が欧米化しており、そのことがSLE発症のリスクとなっている可能性がある。Minamiら⁵⁾は宮城県で調査を行い、肉を良く食べる者はめったに食べない者に比べ、SLE発症のリスクが高いと報告しているが、我々の調査では九州地区も北海道地区もSLE発症のリスクとはならなかった。今回の調査では牛・豚肉料理という質問をしたので、野菜が多い肉料理と豚カツやピフテキの区別ができていないので、肉料理がリスクとならなかった可能性は否定できない。

ハワイで行われた研究ではSLEの有病率は白人(5.8/10万)にくらべ、日系人(18.2/10万)に多

いことが報告されており⁶⁾、日本人はSLEを発症しやすいのかもしれない。わが国女性のSLE罹患は10万対3.7である²⁾が、食生活の欧米化により、SLEを発症する人が増えるとすれば、今後、増加していくことが予想される。食生活におけるリスク要因を増加させないようにして、日本人におけるSLEを発症率の増加を食い止める必要がある。

文 献

- 1) Rus V, Hochberg MC: The epidemiology of systemic lupus erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH (eds), Dubois' s Lupus Erythematosus (6th 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) Minami Y, Sasaki T, Komatsu S, et al: Female systemic lupus erythematosus in Miyagi prefecture, in Japan: a case control study of dietary and reproductive factors. Tohoku J Exp Med 1993; 169: 245-252.
- 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 Rheumatol 2006; 16: 143-150.
- 7) Seruda MK, Rhoads GG: Frequency of systemic lupus erythematosus in different ethnic groups in Hawaii. Arthritis Rheuma 1979; 22: 328-333.

健康危険情報

なし

研究発表

論文発表

1. Okamoto K, Kihira T, Kondo T, Kobashi G, Washio M, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Inaba Y, Nagai M. Nutritional status and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. Amyotrophic lateral sclerosis 1: 1-5, 2007.

学会発表

1. 鷺尾昌一、KYSS Study Group.
全身性エリテマトーデス発症の関連要因：食事因子を中心に：KYSS study.
第18回日本疫学会、
平成20年1月25日-26日、東京。

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（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

Dietary habits and risk of systemic lupus erythematosus (SLE): a case control study

Masakazu Washio (St. Mary's College), 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 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 (Tokyo University), 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), Yoshio Hirota (Osaka City University), 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 167 female patients and 308 female controls in Kyushu and 78 female patients and 190 female controls in Hokkaido. Females who ate bread more than once a day showed an increased risk of SLE even after adjusting for age in both regions while those who ate soy bean products (i.e., soy bean curd, fermented soy beans) more than 4-6 times a week showed a non-significantly decreased risk in Kyushu and a significantly decreased risk in Hokkaido. These findings suggest that Western style dietary habits may increase the risk of SLE.

Key word: SLE, case control study, dietary factor

パーキンソン病の症例対照研究運営最終報告

三宅 吉博、田中 景子（福岡大学医学部・公衆衛生学）
福島 若葉、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）
佐々木 敏（国立健康・栄養研究所・栄養疫学プログラム）
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）
福山 秀直（京都大学大学院医学研究科・附属高次脳機能総合研究センター）
吉良 潤一、栄 信孝（九州大学大学院医学研究院・神経内科）
谷脇 考恭（久留米大学医学部・内科学講座）
紀平 為子（和歌山県立医科大学・神経内科）
大江田 知子（国立病院機構宇多野病院・神経内科）
藤井 直樹（国立病院機構大牟田病院・神経内科）
藤村 晴俊（国立病院機構刀根山病院・神経内科）
杉山 博（国立病院機構京都病院・神経内科）
斎田 恭子（京都市立病院・神経内科）
永井 正規（埼玉医科大学・公衆衛生学）

研究要旨

日本におけるパーキンソン病の有病率は人口 10 万人当たり約 100 人とされており、難病の一つである。これまでの疫学研究では多くのリスク要因が指摘されているが、未だ一定の見解は得られていない。本研究では、パーキンソン病のリスク要因として環境要因及び遺伝要因を評価し、さらにそれらの交互作用を明らかにすることにより、個々人に最適なオーダーメイドの予防医学を探索することを最終目的とする。調査内容は生活習慣、環境、既往歴等に関する質問調査票、食事歴法質問調査票、口腔粘膜細胞による遺伝子解析である。現在、症例群は 11 施設（6 大学病院、4 国立病院機構、1 市立病院）においてリクルートを実施している。合計 241 名が質問調査票に同意をし、そのうち、233 名が遺伝子解析研究にも同意をした。対照群は 2 大学病院と 1 国立病院機構においてのみリクルートを実施している。合計 353 名が質問調査票と遺伝子解析研究に同意した。暫定的な解析では、職業曝露、喫煙、頭部外傷はパーキンソン病のリスクと関連を認めなかった。既往歴では、神経症が有意にパーキンソン病のリスクを高めた。

A. 研究目的

日本におけるパーキンソン病の有病率は人口 10 万人当たり約 100 人とされており、難病の一つである。

これまでの疫学研究では多くのリスク要因が指摘されているが、未だ一定の見解は得られていない。一部の若年発症例は家族性であることより、遺伝素因の関与も示唆

されている。

本研究では、パーキンソン病のリスク要因として生活習慣・生活環境要因及び遺伝要因を評価し、さらにそれらの交互作用を明らかにすることにより、個々人に最適なオーダーメイドの予防医学を探索することを最終目的とする。

B. 研究方法

(研究デザイン)

症例・対照研究とする。

(調査期間)

平成 18 年 4 月 1 日から平成 20 年 3 月 31 日までとする。

(対象者)

A) 採用基準

① 症例：

UK Parkinson's Disease Society Brain Bank のパーキンソン病診断基準 (Step 1、Step 2) を満たすと神経内科医が診断した患者で、各研究協力施設に通院中もしくは入院中であり、診断後 6 年未満の者を候補とする。

② 対照：

福岡大学病院、大阪市立大学医学部附属病院または国立病院機構宇多野病院に入院中もしくは通院中の患者で、パーキンソン病と診断されておらず、パーキンソン病のリスク要因と関連がないと考えられる疾患(感染症、骨折、外傷、白内障等)で受療している者を候補とする。

(調査項目)

A) 生活習慣、生活環境、既往歴等に関する情報：

パーキンソン病のリスク要因の系統的レビューに基づき、本研究用に開発した質問調査票を使用する。

B) 食習慣に関する情報：

すでに妥当性を検証されている、「自記式食事歴法質問票」を使用する。

C) 遺伝情報：

口腔粘膜細胞より遺伝子を抽出する。

(倫理面および個人情報に関する配慮)

研究実施に関する情報公開を行う。また、対象者が不利益を被ることなく、研究への参加を拒否できる機会を設ける。

個人情報をご各研究協力施設から研究事務局に提供することに関しては、対象者に文書により説明し、文書による同意を得る。個人情報は調査以外の目的には使用せず、厳重に

管理する。

質問票により収集した情報は全て数値化する。また、遺伝子解析にあたっては、本研究に参加し、対象者の登録および試料の採取を行う研究協力機関における倫理委員会が選定した個人情報管理責任者により、すべての情報を連結可能匿名化した上で実施し、最終的な集計解析に付す。

(結果公表時の研究機関および研究者名の取り扱い)

論文執筆の際の著者陣は、解析・論文執筆を担当した各研究者個人および Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group とし、本研究に参加した全ての医療機関の施設名、医師名を Study Group の一員として、論文の Appendix に列記することを原則とする。

C. 研究結果

(登録状況)

福岡大学医学部、大阪市立大学大学院医学研究科、国立病院機構宇多野病院、京都大学大学院医学研究科、京都市立病院、九州大学大学院医学研究科、久留米大学医学部、国立病院機構大牟田病院、国立病院機構刀根山病院、国立病院機構南京都病院、和歌山県立医科大学の倫理審査の承認を受けた。

平成 19 年 12 月 3 日現在の症例群の登録状況を以下に示す。質問調査票のみ同意を得た人数と括弧内は質問調査票及び遺伝子解析研究の両方に同意をした人数を示す。

福岡大学医学部	52 (52)
大阪市立大学大学院医学研究科	18 (18)
京都大学大学院医学研究科	5 (0)
九州大学大学院医学研究科	18 (18)
久留米大学医学部	2 (2)
和歌山県立医科大学	12 (12)
国立病院機構宇多野病院	69 (67)
国立病院機構大牟田病院	5 (5)
国立病院機構刀根山病院	19 (18)
国立病院機構南京都病院	27 (27)
京都市立病院	14 (14)

合計 241 名が質問調査票に同意をし、そのうち、233 名が遺伝子解析研究にも同意をした。

対照群は福岡大学病院、大阪市立大学医学

部附属病院及び国立病院機構宇多野病院でリクルートを実施し、

福岡大学医学部	136 (136)
大阪市立大学大学院医学研究科	121 (121)
国立病院機構宇多野病院	96 (96)

合計 353 名が質問調査票と遺伝子解析研究に同意した。

(生活環境と既往歴との関連)

データ入力の終了した症例群 236 名、対照群 347 名のデータを活用して、生活環境及び既往歴とパーキンソン病のリスクとの関連について、表に結果を示す。職業上の金属等の曝露、殺虫剤や除草剤の曝露はパーキンソン病と関連を認めなかった。飲酒歴、喫煙歴及び受動喫煙も関連がなかった。既往歴については、神経症の既往がパーキンソン病のリスクを有意に 2.2 倍高めた。脳卒中と手術歴は有意にパーキンソン病のリスク低下と関連を認めた。生活習慣病関連、ウイルス肝炎、アレルギー既往とは関連を認めなかった。頭部外傷についても関連がなかった。

D. 考察

症例対照研究を実施する上で、最も困難な点是对照群を確保することである。本研究では、ポピュレーションベースではなく、病院ベースの症例対照研究を採用した。本来、症例群の生じた施設とマッチングをして、対照群をリクルートすべきである。しかしながら、コストと実際的な運営面の観点から、本研究では事務局を設置している福岡大学と大阪市立大学及び症例群の最も多い国立病院機構宇多野病院においてのみ対照群をリクルートした。

恐らくこの方法で臨床系の学術論文への掲載を拒否される大きな理由にはなりにくいと考える。しかしながら、疫学系の学術論文への掲載では不十分な研究デザインであるとの指摘は免れない。

研究全体の対象者数の確保について、最低症例群目標値の 200 名を達成した。現在、福岡大学病院以外のリクルートは終了したが、今年度末まで福岡大学病院において研究対象者のリクルートを継続する。

暫定的ではあるが、生活環境及び既往歴とパーキンソン病のリスクとの関連について解析を行った。職業上の曝露がリスクを高めるという結果が過去に見られたが、本研究では関連を認めなかった。喫煙については、多くの過去の研究で予防的との結果が得られたが、本研究では関連がなかった。過去の研究では頭部外傷がリスクを高めるという結果が得られていたが、本研究では関連がなかった。神経症の既往が有意にリスクを高めていた。そううつ病は 1.7 倍リスクを高めていたが、統計学的に有意ではなかった。精神疾患とパーキンソン病との間に関連があるのかもしれない。さらなる詳細な解析を行い、論文にまとめたい。

E. 結論

少ない研究費の中、概ね良好にデータを集めることができた。質問調査票の記入漏れもほぼない状況であり、遺伝子の検体をほぼ全ての対象者から得ることができた。今後は、このデータを活用して、多くの疫学研究論文としてのエビデンスを産出しなければならない。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表. 環境要因・既往歴とパーキンソン病のリスクとの関連

環境要因	症例群 (n = 236)	対照群 (n = 347)	粗オッズ比 (95%信頼区間)
職業曝露	23 (9.8%)	33 (9.5%)	1.03 (0.58-1.79)
職業上殺虫剤	20 (8.5%)	22 (6.3%)	1.37 (0.72-2.57)
職業上除草剤	16 (6.8%)	15 (4.3%)	1.61 (0.78-3.35)
職業上除菌剤	8 (3.4%)	11 (3.2%)	1.07 (0.41-2.69)
自宅殺虫剤	106 (44.9%)	172 (49.6%)	0.83 (0.60-1.16)
自宅除草剤	29 (12.3%)	39 (11.2%)	1.11 (0.66-1.84)
自宅除菌剤	33 (14.0%)	67 (19.3%)	0.68 (0.43-1.06)
喫煙			
非喫煙	155 (65.7%)	230 (66.3%)	1.00
過去喫煙	60 (25.4%)	84 (24.2%)	1.06 (0.72-1.56)
現在喫煙	21 (8.9%)	33 (9.5%)	0.94 (0.52-1.68)
自宅受動喫煙	147 (62.3%)	220 (63.4%)	0.95 (0.68-1.34)
職場受動喫煙	135 (57.2%)	206 (59.4%)	0.92 (0.65-1.28)
現在飲酒後赤面	91 (38.6%)	154 (44.4%)	0.79 (0.56-1.10)
当初飲酒後赤面	98 (41.5%)	164 (47.3%)	0.79 (0.57-1.11)
飲酒			
非飲酒	112 (47.5%)	172 (49.6%)	1.00
過去飲酒	29 (12.3%)	39 (11.2%)	1.14 (0.66-1.95)
現在飲酒	95 (40.3%)	136 (39.2%)	1.07 (0.75-1.53)
入れ歯	118 (50.0%)	176 (50.7%)	0.97 (0.70-1.35)
インプラント	13 (5.5%)	25 (7.2%)	0.75 (0.37-1.48)
高血圧	92 (39.0%)	138 (39.8%)	0.97 (0.69-1.36)
高脂血症	40 (17.0%)	57 (16.4%)	1.04 (0.66-1.61)
糖尿病	34 (14.4%)	40 (11.5%)	1.29 (0.79-2.11)
狭心症・心筋梗塞	29 (12.3%)	33 (9.5%)	1.33 (0.78-2.26)
脳卒中	2 (0.9%)	16 (4.6%)	0.18 (0.03-0.63)
胃十二指腸潰瘍	31 (13.1%)	35 (10.1%)	1.35 (0.80-2.26)
慢性胃炎	39 (16.5%)	42 (12.1%)	1.44 (0.90-2.30)
大腸ポリープ	33 (14.0%)	46 (13.3%)	1.06 (0.65-1.72)
B型肝炎	5 (2.1%)	9 (2.6%)	0.81 (0.25-2.38)
C型肝炎	9 (3.8%)	11 (3.2%)	1.21 (0.48-2.97)
肝硬変	4 (1.7%)	6 (1.7%)	0.98 (0.25-3.47)
脂肪肝	13 (5.5%)	22 (6.3%)	0.86 (0.41-1.72)
結核	26 (11.0%)	26 (7.5%)	1.53 (0.86-2.71)
慢性気管支炎	7 (3.0%)	19 (5.5%)	0.53 (0.20-1.22)
気管支喘息	11 (4.7%)	18 (5.2%)	0.89 (0.40-1.90)
アトピー性皮膚炎	7 (3.0%)	14 (4.0%)	0.73 (0.27-1.78)
アレルギー性鼻炎	28 (11.9%)	58 (16.7%)	0.67 (0.41-1.08)
そううつ病	15 (6.4%)	13 (3.8%)	1.74 (0.81-3.79)
神経症	24 (10.2%)	17 (4.9%)	2.20 (1.16-4.25)
がん	17 (7.2%)	31 (8.9%)	0.79 (0.42-1.45)
頭部外傷	33 (14.0%)	41 (11.8%)	1.21 (0.74-1.98)
手術歴	170 (72.0%)	277 (79.8%)	0.65 (0.44-0.96)

特発性大腿骨頭壊死症の発生要因 —多施設共同症例・対照研究—

阪口 元伸、福島 若葉、廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学）
藤岡 幹浩、久保 俊一（京都府立医科大学大学院医学研究科・運動器機能再生外科学）
田中 隆（医療法人朋愛会 朋愛病院）

研究要旨

特発性大腿骨頭壊死症（ION）の発生要因を検討するため、多施設共同の症例・対照研究を実施した。症例は、協力機関の整形外科を2002年1月以降に初診し、過去1年以内に初めてIONと確定診断された者とした。対照は、同一機関整形外科を受診した患者のうち、性および年齢を対応させた他疾患患者5例までとした。Conditional logistic regression modelにより、各要因のオッズ比（OR）と95%信頼区間（95%CI）を算出した。

症例73例、対照252例を解析対象とした多変量解析の結果は、平成17年度に報告済みである。しかし、上記解析を行った時点における臨床および疫学情報には、一部に記入もれ箇所を認めたため、平成18年度～19年度にかけて欠損データを補完するための再調査を行った。

今回、欠損データの補完を終えた症例73例、対照250例を最終解析対象とし、ステロイド非投与に対する投与のリスクおよび新たな発生要因の検討を行った。多変量解析の結果、ステロイド全身投与歴を有する者のORは31.2（95%CI: 7.93-122.7）と有意な上昇を認めた。また、既往歴では、肝障害の既往でOR 4.03（95%CI: 1.10-14.8）と有意なリスク上昇を認めた。

A. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症（ION）の関連要因については、これまでの症例・対照研究により、アルコール愛飲歴あるいはステロイド全身投与歴を有する者におけるリスクの上昇が報告されている^{1), 2)}。しかし、アルコールとの関連におけるflusher/ non-flusher statusの影響や、ステロイド非投与に対する投与のリスクは未だ不明である。そこで、①飲酒に関してflusher/non-flusher statusを考慮すること、②ステロイド非投与に対する投与のリスクを算出すること、を主たる目的とし、多施設共同研究を実施した。なお、1997年より実施している定点モニタリングシステムにより報告された新患症例をみても、背景因子にステロイド全身投与歴・アルコール愛飲歴の両方を有しない者が全体の約13%、女性では約20%に認める^{3), 4)}。そこで、アルコールおよびステロイド以外の要因の解明にもつなげたい。

B. 研究方法

1. 対象

1) 症例設定

採用基準：「特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究班（主任研究者：久保俊一）」が運営する「定点モニタリングシステム」にて報告された新患症例のうち、初診日が2002年1月以降の者とした。すなわち、2002年1月以降に協力機関の整形外科を初診し、特発性大腿骨頭壊死症診断基準（厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班、平成7年度報告書）により、初診日の過去1年以内に初めて診断が確定したものとした。

除外基準：①外傷性大腿骨頭壊死症、②アルコール精神病による入院歴を有する者、③潜水病あるいは潜函病などの減圧症が原因と推定される者、とした。

2) 対照設定

採用基準：症例の初診日（または確定診断日）

以降、同一機関整形外科を初診した他疾患患者のうち、性、年齢（5歳階級）が対応する最初の5例までとした。病院対照のみとし、症例1例に対して対照5例までを選定した。

除外基準：症例の除外基準に加え、変形性股関節症を除外した。

2. 方法

1) 情報収集

臨床情報：「特発性大腿骨頭壊死症 患者－対照研究に関する調査票（医師記入）」により情報収集を行った。要約記入者は協力医師または臨床担当医師とした。

疫学情報：「健康と生活習慣についての質問票（本人記入）」により郵送法にて情報収集を行った。flusher/non-flusherの判定はYokoyamaらの開発した2項目からなる質問⁵⁾にて行った。具体的には、少量の飲酒による顔面紅潮の有無を2つの時期（初めて飲んだ頃と現在）について質問し、「初めて飲んだ頃に顔が赤くなった」と答えた者は、現在の回答に拘らず flusher と判定、「両時期ともに顔が赤くならない」と答えた者を non-flusher と判定した。この判定法については、ALDH-2 遺伝子型を gold standard とした場合、感度 96%、特異度 80%とされている⁵⁾。

2) 倫理的配慮

「疫学研究に関する倫理指針」⁶⁾に則り、参加拒否を可能とする必要があるため、意思表示を示す返信用ハガキを同封するとともに、拒否の場合でも一切不利益はないことを明示した。また、収集した情報の取扱いに当たっては、個人情報保護の観点より十分配慮した。なお、本研究は、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た。

3) 統計学的解析

Conditional logistic regression model を用いて、オッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (95%CI) を算出した。

C. 研究結果および考察

症例 73 例、対照 252 例を解析対象とした多変量解析の結果は、平成 17 年度に報告済みである⁷⁾。しかし、上記解析を行った時点における臨床

および疫学情報には、一部に記入もれ箇所を認めため、平成 18 年度～19 年度にかけて欠損データを補完するための再調査を行った。

今回、欠損データの補完を終えた症例 73 例、対照 250 例を最終解析対象とし、既往歴および薬剤使用歴に焦点をあてた検討を行った。

1) 症例・対照の一般特性（表 1）

症例・対照の一般特性を表 1 に示す。現在の身長、体重、20 歳時の体重、body mass index は、症例・対照間で有意差を認めなかった。1 週間あたりの飲酒量および 1 日あたりの喫煙本数は症例の方が有意に多かった(ともに $p=0.031$)。

2) 既往歴と ION リスク（表 2）

単変量解析では、肝障害、高脂血症、痛風の既往において、境界域の有意差をもって OR の上昇を認めたが、多変量解析では、肝障害の既往のみが OR 4.03 と有意な上昇を示した。

3) 薬剤使用歴と ION リスク（表 3）

単変量解析では情報収集した 5 種の薬剤すべてについて有意な OR の上昇が観察されたが、特にステロイド全身投与歴で OR 14.3 と著明な上昇を認めた。多変量解析の結果でも、OR 31.2 は際だっており、ステロイド非投与に対する投与のリスクが初めて算出された。

D. 結論

ステロイド投与・非投与にかかわらず、すべての ION を対象とした症例・対照研究において、ステロイド非投与に対する投与のリスクが初めて算出された。また、肝障害の既往が ION のリスクファクターであることが示唆された。

E. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

F. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

参考文献

- 1) Felson DT, Anderson JJ: A cross-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. *Lancet*, 1987; 1: 902-906.
- 2) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, et al: Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiology*, 1993; 137: 530-538.
- 3) 田中隆、山本博司、廣田良夫、竹下節子：特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング－5年間の集計結果－。厚生労働省特定疾患対策研究事業骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 平成 13 年度研究報告書. 1-3, 2002
- 4) 田中隆、山本博司、廣田良夫、竹下節子：特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング－5年間のまとめ－。厚生労働省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 平成 11～13 年度研究報告書. 1-4, 2002
- 5) Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, et al: Reliability of flushing questionnaire and the ethanol patch test in screening for inactive aldehyde dehydrogenase-2 and alcohol-related cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 1997; 6: 1105-1107.
- 6) 疫学研究に関する倫理指針。文部科学省、厚生労働省。2002 年 6 月
- 7) 廣田良夫、田中隆、福島若葉：特発性大腿骨頭壊死症の発生要因－多施設共同症例・対照研究－。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 17 年度総括・分担報告書. 244-249, 2006

表 1. 症例, 対照間の一般特性比較

	症例	対照	<i>p</i> *
対象者数 (男/女)	73 (46/27)	250 (149/101)	0.600
年齢 (歳)	45.3 (20-79) Med=44	47.4 (18-79) Med=48	0.241
身長 (cm)	163.8 (141-182) Med=164.5	164.0 (125-186) Med=165.0	0.880
体重 (kg)	59.7 (40-91) Med=58	60.9 (41-95) Med=60	0.641
20 歳時体重 (kg)	55.3 (40-85) Med=55	56.6 (40-130) Med=55	0.387
Body mass index (kg/m ²)	22.2 (16.4-32.0) Med=22.0	22.5 (15.2-31.4) Med=22.2	0.502
1 週間のエタノール摂取量 (g/週)	262.5 (0-1579.2) Med=114.0	172.0 (0-3633.7) Med=54.0	0.031
1 日喫煙本数 (本/日)	14.1 (0-55) Med=15	11.5 (0-80) Med=1	0.031

対象数以外の値は平均値 (範囲)、Med.=中央値

* 統計学的解析は χ^2 検定、または Wilcoxon 順位和検定を使用

表 2. 既往歴と特発性大腿骨頭壊死症

		症例	対照	Crude Odds Ratio		Adjusted Odds Ratio*	
		n (%)	n (%)	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
肝障害	+	7 (10)	13 (5)	2.42 (0.92-6.35)	0.072	4.03 (1.10-14.8)	0.035
	-	66 (90)	236 (95)	1		1	
膵炎	+	1 (1)	5 (2)	0.73 (0.08-6.81)	0.780		
	-	72 (99)	244 (98)	1			
高血圧	+	9 (12)	29 (12)	1.27 (0.53-3.00)	0.594		
	-	64 (88)	220 (88)	1			
糖尿病	+	2 (3)	14 (6)	0.55 (0.12-2.48)	0.440		
	-	70 (97)	234 (94)	1			
高脂血症	+	30 (42)	73 (30)	1.79 (1.00-3.20)	0.050	1.79 (0.78-4.12)	0.168
	-	42 (58)	174 (70)	1		1	
痛風	+	14 (19)	27 (11)	2.01 (0.96-4.20)	0.065	2.06 (0.70-6.10)	0.191
	-	58 (81)	221 (89)	1		1	

*調整変数：肝障害, 高脂血症, 痛風, 経口ステロイド, 喫煙 (pack-years), 飲酒 (drink-years).

表 3. 薬剤使用歴と特発性大腿骨頭壊死症

		症例	対照	Crude Odds Ratio		Adjusted Odds Ratio*	
		n (%)	n (%)	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
胃腸薬	+	44 (62)	88 (36)	3.31 (1.81-6.05)	0.000	1.53 (0.60-3.92)	0.371
	-	27 (38)	158 (64)	1		1	
ビタミン剤	+	25 (36)	43 (18)	3.24 (1.71-6.16)	0.000	1.72 (0.55-5.35)	0.351
	-	45 (64)	200 (83)	1		1	
ステロイド (経口)	+	44 (62)	29 (13)	14.3 (6.36-32.2)	0.000	31.2 (7.93-122.7)	0.000
	-	27 (38)	210 (87)	1		1	
ステロイド (軟膏)	+	18 (26)	30 (13)	2.22 (1.14-4.30)	0.019	0.23 (0.05-0.96)	0.043
	-	52 (74)	207 (87)	1		1	
睡眠薬	+	19 (27)	38 (16)	2.41 (1.19-4.87)	0.014	1.87 (0.58-6.00)	0.294
	-	51 (73)	203 (84)	1		1	

*調整変数：肝障害, 高脂血症, 痛風, 上記薬剤使用歴, 喫煙 (pack-years), 飲酒 (drink-years).

潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する検討
－多施設共同症例・対照研究－（研究計画）

大藤 さとこ、福島 若葉、植村 小夜子、廣田 良夫
（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

研究要旨

潰瘍性大腸炎の有病率および罹患率は、南欧、アジア諸国、および発展途上国において低いとされていたが、近年、上昇傾向を認めている。その背景には環境要因をはじめとする、新しいリスク因子の出現が示唆されている。そこで、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の班員および研究協力者が所属する施設または関連病院の協力を得て、症例・対照研究の手法により潰瘍性大腸炎のリスク因子を検討する。

症例は調査施設において初めて潰瘍性大腸炎の診断を受けた患者を前向きに登録する。また、症例と同じ施設に通院している他疾患患者から、1症例につき2人の対照を選出する。マッチング因子は性・年齢（5歳階級）とする。参加施設に過度の負担を掛けることなく、長期的に対象者の登録を継続できるよう、各参加施設において症例と対照のセットを1年間に2セット登録することとした。

生活習慣、生活環境、既往歴などに関する情報収集は、潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する系統的レビューに基づき本研究用に開発した自記式質問票を使用して行う。食習慣に関しては、すでに妥当性が検証されている「自記式食事歴法質問票」を使用する。

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の班会議にて、調査施設の代表者に本研究計画を説明し、実行可能性についての賛同を得た。また、質問票など研究にて使用する書式および実施要領を作成した。今後、各調査施設における倫理審査の承認を経て、実際の運営を行う予定である。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の有病率および罹患率は、南欧、アジア諸国、および発展途上国において低いとされていたが、近年、上昇傾向を認めている。本邦においても、潰瘍性大腸炎の特定疾患医療受給者数が大幅に増加し、平成17年には7万7千人に達した。その背景には環境因子をはじめとする、未知のリスク因子の関与が示唆されている。

そこで、潰瘍性大腸炎のリスク因子を検討するため、多施設共同の症例・対照研究を計画した。

B. 研究方法

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の班員および研究協力者が所属する施設または関連病院の協力を得て、症例対照研究の手法により研究を実施す

る。症例は調査施設において初めて潰瘍性大腸炎の診断を受けた患者を前向きに登録する。また、症例と同じ施設に通院している他疾患患者から、1 症例につき 2 人の対照を選出する。マッチング因子は性・年齢（5 歳階級）とする。参加施設に過度の負担を掛けることなく、長期的に対象者の登録を継続できるよう、各参加施設において症例と対照のセットを 1 年間に 2 セット登録することとした。

生活習慣、生活環境、既往歴などに関する情報収集は、潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する系統的レビューに基づき本研究用に開発した自記式質問票を使用して行う。食習慣に関しては、すでに妥当性が検証されている「自記式食事歴法質問票」を使用する。

C. 進捗状況

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の班会議にて、調査施設の代表者に本研究計画を説明し、実行可能性についての賛同を得た。また、質問票など研究にて使用する書式および実施要領を作成した。調査で使用する自記式質問票に関しては、系統的レビューにより示唆された要因に、班員が個別に着目している項目を加えた。今後、各調査施設における倫理審査の承認を経て、実際の運営を行う予定である。

D. 考察

潰瘍性大腸炎の多施設共同症例対照研究を計画するにあたり、最近 10 年間に報告された潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する系統的レビューを行った。その結果、潰瘍性

大腸炎の有病率や罹患率が増加している原因を見出すために、さまざまな研究が実施されているが、潰瘍性大腸炎発症のリスク因子を検討した分析疫学研究は非常に少ないことが判った。

また、潰瘍性大腸炎のリスク因子としてほぼ一貫した結論が得られているものは、炎症性腸疾患の家族歴、過去喫煙（リスク増加）、虫垂切除歴（リスク低下）のみである。砂糖摂取や脂肪摂取などの食事因子や母乳栄養¹⁾、経口避妊薬の服用²⁾、胃腸炎既往³⁾などはリスク因子として疑われてはいるものの、報告数が限られており、得られた結果も一貫していない。また、「Socioeconomic status が高いほど炎症性腸疾患の発症リスクが高い」という研究結果をもとに「衛生仮説：感染曝露により潰瘍性大腸炎の発生リスクが減少する」が提唱され注目を集めているが、未だ研究は緒についたばかりである⁴⁾。

一方、本邦における疫学的アプローチの歴史としては、1988-1990 年、1990-1992 年、1999-2000 年、2000-2001 年、にそれぞれ実施された症例対照研究の結果が報告されている⁵⁻⁹⁾。

1988-1990 年の地域住民を対象とした研究では、特定疾患医療の受給を受け始めた潰瘍性大腸炎患者（症例）と健康診断受診者（対照）を比較し、過去喫煙が潰瘍性大腸炎に対するオッズ比を上昇、現在喫煙および飲酒がオッズ比を低下させることを報告している^{5,6)}。1990-1992 年に全国 20 施設の病院で実施された研究では、過去 3 年以内に発症した潰瘍性大腸炎患者と他疾患患者を比較し、西洋食の高摂取、特に朝食にパンを高頻度に食べる、もしくはマー

ガリンを高頻度に摂食するとオッズ比が 2~3 倍に上昇することを認めている⁷⁾。1999-2000 年に全国 7 施設の病院で実施された研究では、潰瘍性大腸炎で通院中の患者 (prevalent case) と整形外科に通院中の患者を比較したところ、虫垂切除歴は潰瘍性大腸炎に対するオッズ比を 0.36 に低下させたが、扁桃腺切除については明らかな関連を認めなかった⁸⁾。2000-2001 年に全国 13 施設の病院で実施された研究では、過去 3 年以内に潰瘍性大腸炎の診断を受けた患者 (prevalent case) と他疾患患者を比較し、菓子類の摂取で潰瘍性大腸炎に対するオッズ比が上昇、ビタミン C の摂取でオッズ比が減少することを報告している⁹⁾。ただし、その考察にも記載されているように、Prevalent case を選択しているため、recall bias の可能性は否定できない。

今までに実施されてきた研究の結果、虫垂切除歴、過去喫煙、西洋食パターン、砂糖類の摂取が潰瘍性大腸炎の発生と関連している可能性が示唆されている。しかし、近年の患者数増加を説明する要因についての論拠を蓄積させるためには、さらなる研究の実施が必要である。過去の研究では統計学的有意に到らなかった要因も、患者数増加が認められる現在においてはその効果がより鋭敏に検出される可能性がある。

潰瘍性大腸炎は患者数が限られているため、リスク因子の検討にはコホート研究よりも症例対照研究が用いられることが多い。ただし、過去の症例対照研究では「prevalent case (new case + old case): 過去〇〇年以内に診断された患者」を症例としている場合が多く、「病気の発生により変化した生活習慣」と「病気」の関連を検討

している可能性 (reverse causality) が否定できない。従って、reverse causality の可能性を最小限とするような研究手法により、今まで示唆されてきた関連因子を検証するとともに、新たな関連因子を探求する必要がある。

E. 結論

潰瘍性大腸炎の患者増の要因を検討するため、多施設共同の症例・対照研究を計画している。

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の班会議にて、調査施設の代表者に本研究計画を説明し、実行可能性についての賛同を得た。また、質問票など研究にて使用する書式および実施要領を作成した。今後、各調査施設における倫理審査の承認を経て、実際の運営を行う予定である。

参考文献

- 1) Klement E, Cohen RV, Boxman J, et al. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *J Clin Nutr* 2004; 80: 1342-52.
- 2) Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, et al. Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 397-404.
- 3) Rodriguez LAG, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2006; 130: