

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 埼玉.

2-4. 紀平為子, 石口宏, 近藤智善, 他. 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, 他. 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, 他. 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

2-7. T Kihira, Kanno S, et al. Evaluation of the role of exogenous risk factors in patients with amyotrophic lateral sclerosis. 17<sup>th</sup> International Symposium on ALS/MND. Dec. 2006, Yokohama, Japan.

2-8. T Kihira, Hama K, Nakanishi I, et al. Longitudinal changes in age at onset and survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis in W Prefecture. 18<sup>th</sup> International Symposium on ALS/MND. Dec. 2007, Toronto.

2-9. 紀平為子, 梶本賀義, 大川真沙江, 他. 筋萎縮性側索硬化症の発症関連要因の検討-発症年次による発症年齢・罹病期間の変化について-第 4 回日本神経学会総会. 2007, 名古屋.

2-10. 紀平為子, 鈴木愛, 近藤智善, 他. 筋萎縮性側索硬化症脊髄における IGF-I, GSK の免疫組織学的検討-第 2 報-第 48 回日本神経病理学会. 2007, 東京.

2-11. 紀平為子, 浜喜和, 中西一郎, 他. 筋萎縮性側索硬化症における発症年齢・罹病期間の年代による変化 第 49 回日本神経学会総会 2008, 5 月, 横浜

2-12. 紀平為子, 鈴木愛, 若山育朗, 他. 紀伊半島と Guam 島筋萎縮性側索硬化症(ALS)における TDP-43 免疫組織学的検討. 第 49 回日本神経病理学会総会. 2008, 5 月, 東京.

2-13. T Kihira, Suzuki A, Kondo T, et al. Immunohistochemical expression of IGF-I and GSK in the spinal cord of Kii and Guam ALS patients. 19<sup>th</sup> International Symposium of ALS/MND, 3-5 November 2008, Birmingham.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

## 後縦靭帯骨化症の発症関連要因・予防要因の解明； 生活習慣と遺伝子多型に関する症例・対照研究

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）、鷺尾昌一（聖マリア学院大学）、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）、田中平三（甲子園大学）、日本後縦靭帯骨化症(OPLL)疫学研究グループ

### 研究要旨

OPLL 発症関連要因、予防要因を、遺伝、環境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 OPLL 予防対策に資することを目的として、症例・対照研究を行っている。従来の症例と病院対照を用いた研究において、多変量解析では、VDR FF 型、心筋梗塞の家族歴、40 歳時の高 BMI、野菜サラダの摂取不足 (<3 回/週)、長時間労働 (>80 時間/週) が有意な要因として検出された。今回は高血圧、血管新生・動脈硬化などに関わる可能性があるアンジオテンシノーゲン遺伝子 (AGT) 多型 (M235T) の関連を調べた。T のホモ (TT) の頻度は、OPLL 群で 65.1%、対照群で 63.5% と、両群間に有意差を認めなかった。また、VDR 遺伝子型ごと、40 歳時の高 BMI の有無ごとに TT 型の頻度を検討したが、有意な差を認めなかった。

### A. 研究目的

後縦靭帯骨化症 (OPLL) は、無症候から四肢麻痺までさまざまな症状を呈する、延髄に好発する特定疾患である。本症は日本人を含むアジア人種に多く、その頻度は一般集団で 1.9%~4.3% といわれ<sup>1)</sup>、また、性別では男性に多く、年齢では 60 歳代にピークがある<sup>2)</sup>。OPLL の発症危険要因としては、高塩分食、低動物性蛋白食といった食事要因が示唆されているが、相反する結果<sup>3)</sup> も見られている。しかしながら、現状では疫学的研究の数がいまだに少ない。一方、近年の分子生物学の進歩により、OPLL に関連するいくつかの素因候補遺伝子が報告されている<sup>3-7)</sup>。本研究の目的は、(1) OPLL 発症関連要因、予防要因の遺伝、環境の両要因からの解明、(2) 遺伝、環境要因の交絡、

共同作用の解明を行い、これらを特にハイリスク群に対しての効果的な OPLL 予防対策に資することである。

### B. 研究方法

調査研究対象は、北海道、愛知県、福岡県および佐賀県の 11 病院において過去 3 年以内に OPLL と診断された者 63 名および対照者である。対照者は、事故等で症例と同じ病院を受診した者のうち脊柱疾患のない者から、性、年齢をマッチさせて 126 名を選んだ。主治医あるいは検診担当者から文書を用いて説明を行い、同意が得られた者には、(1) 自記式質問調査票への回答、(2) 研究協力承諾書への記名、(3) 採血をお願いした。自記式質問票の内容は、(1) 現在および過去の身長・体重、(2) 既往・家族

歴、(3) 過去の食品摂取頻度、(4) 職業、作業環境、(5) 睡眠、休養、ストレス、運動、飲酒・喫煙、身体の柔軟性、性格傾向などについてである<sup>8)</sup>。得られた血液は EDTA 採血管で-20 度保存の後、遺伝子 DNA の抽出を行い、PCR-RFLP 法を用いたアンジオテンシノーゲン遺伝子 (AGT) M235T 多型のタイピングを行った。尚、本研究は、北海道大学倫理委員会および各施設の倫理委員会等において承認済みである。

### C. 研究結果

(1) AGT 多型の T のホモ (TT) の頻度は、OPLL 群で 65.1%、対照群で 63.5%と、両群間に有意差を認めなかった。

(2) VDR の遺伝子型ごと、40 歳時の高 BMI の有無ごとに TT 型の頻度を検討したところ、VDR ff or Ff 型においては、OPLL 群で 71.9%、対照群で 64.0%、VDR FF 型においては、OPLL 群で 58.1%、対照群で 62.2%、40 歳時の BMI が 24 以下においては、OPLL 群で 65.8%、対照群で 66.7%、40 歳時の BMI が 24 未満においては、OPLL 群で 64.0%、対照群で 62.1%と、いずれも有意な差を認めなかった。

### D. 考察

今回の研究で遺伝子タイピングを行った AGT の 235 番目のアミノ酸をコードする多型 (M235T) は、本態性高血圧、妊娠高血圧症候群への関与が報告されている<sup>9-11)</sup>。その後の研究<sup>12)</sup>で AGT 遺伝子の転写調節に関わるプロモーター領域の多型 G-6A (-6 番目の塩基がグアニンまたはアデニン) とほぼ 100%連鎖していることがわかった。すなわち M235 は-6G、T235 は-6A のマーカ

ーである。さらに In vitro の実験<sup>12)</sup>で、-6A は-6G に比べてプロモーター活性が高いことがわかった。一方、T235 (-6A) は、妊娠初期のトロホプラスト不完全侵入およびらせん動脈狭小化を通じて、妊娠中毒症発症に関連するとの報告<sup>13)</sup>もある。したがって、AGT は、血管新生・動脈硬化などに関わる可能性も示唆される。

今回は、OPLL との関連が報告されている VDR FF 型<sup>14)</sup> と肥満<sup>8,14)</sup> との交絡を見るためにサブグループ解析を行ったが、OPLL と AGT 多型との間の有意な関連は認めなかった。

### E. 結論

OPLL の詳細な病因や病態はいまだに不明であり、本症は、一種の症候群であるとも考えられる。

従来の我々のサブグループ解析の結果<sup>11)</sup>から、高血圧の既往や心筋梗塞の家族歴のような動脈硬化関連要因、ならびに身体の固さは、OPLL 発症においては、VDR FF 型とは独立のパスウェイを形づくっている可能性が強く示唆されている。

したがって、引き続き今後も動脈硬化、靭帯の柔軟性に関連する候補遺伝子についての検討を加えて更なる解析を進めたい。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Kobashi G, Ohta, K, Washio, M, Okamoto K, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Hata A, Inaba Y, Tanaka H, Japan Collaborative Epidemiological Study Group for Evaluation of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the

Spine (OPLL) Risk. *FokI* variant of vitamin D receptor gene and factors related to atherosclerosis associated with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL); a multi-hospital case-control study. *Spine* 33: E553-E558, 2008

2. 学会発表  
なし

G. 知的財産権の「出願・登録状況」  
なし

### 謝辞

日本後縦帯骨化症(OPLL)疫学研究グループ(50音順敬称略): 会田勝広(佐賀大学医学部整形外科)、浅見豊子(佐賀大学医学部附属病院リハビリテーション部)、安保裕之(北海道整形外科記念病院)、大澤良充(名古屋第一赤十字病院)、太田薫里(千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学)、大森博之(旭川医科大学公衆衛生学講座)、織田格(北海道整形外科記念病院)、金田清志(美唄労災病院)、川口 哲(札幌医科大学整形外科)、古梶正洋(美唄労災病院)、近藤 真(北海道整形外科記念病院)、塩崎一抄(いとう整形外科病院)、春藤基之(えにわ病院)、上金伸一(室蘭新日鐵病院)、長谷川匡一(北海道整形外科記念病院)、羽田 明(千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学)、佛淵孝夫(佐賀大学医学部整形外科)、前田 健(九州大学大学院医学研究院整形外科)、増田武志(えにわ病院)、山下俊彦(札幌医科大学整形外科)、吉本 尚(えにわ病院)、渡邊英夫(名古屋第一赤十字病院)

### 文献

- 1) Matsunaga S, Satou T: Epidemiology of the posterior longitudinal ligament. In: Yonenobu K, Satou T, Ono K (eds.) *Ossification of Posterior Longitudinal Ligament*. Springer-Verlag, Tokyo, Japan. 1997; 11-17.
- 2) Otsuka K, Terayama K, Yanagihara M, et al.: An epidemiological survey on ossification of ligaments in cervical and thoracic spine in individual over 50years of age. *J Jpn Orthop Assoc*, 1986; 60: 1087-1098.
- 3) Numasawa T, Koga H, Ueyama K, et al.: Human retinoic X receptor beta: complete genomic sequence and mutation search for ossification of posterior longitudinal ligament of the spine. *J Bone Miner Res*, 1999; 14: 500-508.
- 4) Koshizuka Y, Kawaguchi H, Ogata N, Ikeda T, Mabuchi A, Seichi A, Nakamura Y, Nakamura K, Ikegawa S. Nucleotide pyrophosphatase gene polymorphism associated with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *J Bone Miner Res* 2002; 17:138-44
- 5) Nakamura I, Ikegawa S, Okawa A, Okuda S, Koshizuka Y, Kawaguchi H, Nakamura K, Koyama T, Goto S, Toguchida J, Matsushita M, Ochi T, Takaoka K, Nakamura Y. Association of the human NPPS gene with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL). *Hum Genet* 1999; 104:492-7
- 6) Kamiya M, Harada A, Mizuno M, Iwata H, Yamada Y. Association between a polymorphism of the transforming growth

- factor-beta1 gene and genetic susceptibility to ossification of the posterior longitudinal ligament in Japanese patients. *Spine* 2001;26(11):1264-6; discussion 1266-7
- 7) Maeda S, Koga H, Matsunaga S, Numasawa T, Ikari K, Furushima K, Harata S, Takeda J, Sakou T, Komiya S, Inoue I. Gender-specific haplotype association of collagen alpha2 (XI) gene in ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *J Hum Genet* 2001;46:1-4
  - 8) Kobashi G, Washio M, Okamoto K, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Ohta K, Inaba Y, Tanaka H, Japan Collaborative Epidemiological Study Group for Evaluation of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine (OPLL) Risk. High body mass index after age 20 and diabetes mellitus are independent risk factors for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL) in Japanese; A case-control study in multiple hospitals. *Spine* 2004;29:1006-1010
  - 9) Hata A, Namikawa C, Sasaki M, Sato K, Nakamura T, Tamura K, Lalouel JM. Angiotensinogen as a risk factor for essential hypertension in Japan. *J Clin Invest* 93:1285-1287, 1994
  - 10) Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, Helin C, Nelson L, Namikawa C, Farrington PF, Ogasawara M, Suzumori K, Tomoda S, et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet* 4:59-61, 1993
  - 11) Kobashi G, Hata A, Shido K, Kato EH, Yamada H, Fujimoto S, Kishi R, Kondo K. Association of a variant of the angiotensinogen gene with pure type of hypertension in pregnancy in the Japanese: implication of a racial difference and significance of an age factor. *Am J Med Genet* 86: 232-236, 1999
  - 12) Inoue I, Nakajima T, Williams CS, Quackenbush J, Puryear R, Powers M, Cheng T, Ludwig EH, Sharma AM, Hata A, Jeunemaitre X, Lalouel JM. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *J Clin Invest* 1997; 99:1786-1797.
  - 13) Morgan T, Craven C, Lalouel JM, Ward K. Angiotensinogen Thr235 variant is associated with abnormal physiologic change of the uterine spiral arteries in first-trimester decidua. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:95-102.
  - 14) Kobashi G, Ohta, K, Washio, M, Okamoto K, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Hata A, Inaba Y, Tanaka H, Japan Collaborative Epidemiological Study Group for Evaluation of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine (OPLL) Risk. *FokI* variant of vitamin D receptor gene and factors related to atherosclerosis associated with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL); a multi-hospital case-control study. *Spine* 33: E553-E558, 2008

## 脂肪酸摂取とパーキンソン病リスクとの関連

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）  
佐々木 敏（東京大学大学院医学系研究科・社会予防疫学）  
清原 千香子（九州大学大学院医学研究院・予防医学）  
坪井 義夫、山田 達夫（福岡大学医学部・神経内科学）  
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、河村 信利（九州大学大学院医学研究院・神経内科学）  
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（国立病院機構南京都病院・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

不飽和脂肪酸が神経系に予防的であるという仮説が注目されている。今回、症例対照研究により日本人における各種脂肪酸摂取とパーキンソン病リスクとの関連を調べた。UK Parkinson's Disease Society Brain Bankのパーキンソン病診断基準（Step 1, Step 2）を満たす発症後6年以内の症例群249名と対照群として神経変性疾患或いは悪性疾患を有さない368名の外来及び入院患者を研究対象者とした。妥当性の検証された食事歴法質問調査票を用いて栄養に関する情報を得た。性別、年齢、居住地域、喫煙（パック年）、教育歴、body mass indexを補正した。アラキドン酸摂取の第1四分位に比較して、第4四分位では有意にパーキンソン病のリスクの高まりと関連を認めた。コレステロール摂取とパーキンソン病リスクとの間に有意な正の量-反応関係を認めた。総脂肪、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、n-3系不飽和脂肪酸、 $\alpha$ -リノレン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、n-6系不飽和脂肪酸、リノール酸、n-3/n-6比とは関連がなかった。アラキドン酸及びコレステロール摂取はパーキンソン病のリスクを高めるのかもしれない。

### A. 研究目的

栄養摂取はほとんどの主要疾患の発症や予防に重要である。脂肪酸は脳機能において重要な役割を果たしている。動物実験では、ドコサヘキサエン酸が脳における酸化ストレスを制御しているとの結果が得られている。ドコサヘキサエン酸による神経系に予防的な他のメカニズムとして、炎症、

シナプス後樹状細胞骨格蛋白、遺伝子転写、細胞伝達、カスパーゼ活性、細胞膜特性の制御が考えられる。また、脳では多価不飽和脂肪酸の濃度が高いため、過酸化脂質が生成されやすく、このことが神経変性に寄与しているのかもしれない。動物実験では脳の脂肪酸濃度は脂肪酸摂取に依存している。

過去の脂肪酸摂取とパーキンソン病との関連に関する疫学研究の結果は一致していない。魚介類摂取の多い日本において、脂肪酸摂取とパーキンソン病との関連に関する疫学研究がないため、本研究では、多施設病院ベースの症例対照研究によりその関連を調査した。

## B. 研究方法

### (対象者)

症例群候補者は 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発症後 6 年以下の患者である。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 11 施設でリクルートした。候補者のうち、250 名が研究に協力し、48 名が辞退した (参加率: 84%)。

対照群は福岡大学病院、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、神経変性疾患或いは悪性疾患と診断されおらず、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した。症例群とのマッチングは行わなかった。372 名が研究に協力し、156 名が辞退した (参加率: 70%)。

本研究で解析対象の要因に欠損或いは非論理的回答のある対象者を除いた。最終的に、症例群 249 名、対照群 368 名で解析を行った。各施設の倫理審査の承認を受けた。

### (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した。

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」を使用した。

### (統計解析)

性別、年齢、居住地域、喫煙 (バック年)、教育歴、body mass index を補正した。栄養要因は対照群に基づき、四分位して解析した。SAS を用いて、多変量ロジスティック回帰分析で補正オッズ比及び傾向性 P 値を算出した。

## C. 研究結果

表 1 に基本的特性を示す。対照群に比較して、症例群ではやせ傾向にあり、年齢が高く、非喫煙者が多い。

表 2 にオッズ比を示す。アラキドン酸摂取の第 1 四分位に比較して、第 4 四分位では有意にパーキンソン病のリスクの高まりと関連を認め、その正のトレンドも有意であった。コレステロール摂取とパーキンソン病リスクとの間に有意な正の量-反応関係を認めたが、第 4 四分位のオッズ比はわずかに有意ではなかった。総脂肪、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、n-3 系不飽和脂肪酸、 $\alpha$ -リノレン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、n-6 系不飽和脂肪酸、リノール酸、n-3/n-6 比とは関連がなかった。

表 3 に男女別の結果を示す。アラキドン酸及びコレステロール摂取とも正の関連は女性より男性で顕著であった。ただし、男女間の交互作用は有意ではなかった。

症例群を発症後 3 年以内に限定した解析では ( $n = 109$ )、アラキドン酸及びコレステロール摂取との正の量-反応関係はやや弱まった (各傾向性 P 値 = 0.08 and 0.06)。アラキドン酸の第 1 四分位から第 4 四分位までのオッズ比はそれぞれ 1.00, 1.19 (95% CI: 0.61-2.34), 1.20 (95% CI: 0.61-2.36), and 1.77 (95% CI: 0.94-3.40) であった。コレステロール摂取では 1.00, 0.91 (95% CI: 0.46-1.81), 1.19 (95% CI: 0.61-2.32), and 1.66 (95% CI: 0.89-3.14) であった。

## D. 考察

オランダの前向き研究では、総脂肪、不飽和シス型脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、n-3 系不飽和脂肪酸及び  $\alpha$ -リノレン酸摂取は有意にパーキンソン病のリスクの低下と関連する一方、飽和脂肪酸、コレステロール、不

飽和トランス型脂肪酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、n-6系不飽和脂肪酸、リノール酸、アラキドン酸摂取とは関連がなかった。The Health Professionals

Follow-up Study と the Nurses' Health Study のプール解析では、アラキドン酸摂取のみ有意にパーキンソン病のリスクを下げた。

イソフランはアラキドン酸由来の安定した酸化産物である。パーキンソン病で死亡した患者では、コントロール群に比較して、黒質のイソフラン濃度が有意に高かった。たくさんアラキドン酸を摂取すると酸化ストレスによりパーキンソン病を引き起こすのかもしれない。さらに、急性神経炎症の動物実験モデルでは、脳室に細菌のリポポリサッカライドを注入すると脳内のリノール酸、アラキドン酸及びアラキドン酸由来のプロスタグランジン E2 とプロスタグランジン D2 の濃度が高まった。多量のアラキドン酸摂取は炎症系を介してパーキンソン病のリスクを高めるのかもしれない。

フィンランドのコホート研究では、血清コレステロール値とパーキンソン病リスクとの間に有意な正の関連を認めた。本研究のコレステロール摂取に関する結果の一部は高コレステロール血症によるのかもしれない。しかしながら、オランダと米国のコホート研究では、血清コレステロール値とパーキンソン病リスクとの間に負の関連を認めた。

オランダと米国のコホート研究では、ドコサヘキサエン酸摂取とパーキンソン病との間に関連がなかった。本研究結果と合わせて、魚介類の摂取量に関わらず関連がないのかもしれない。ドコサヘキサエン酸由来の過酸化脂質がドコサヘキサエン酸の予防的な効果を相殺しているのかもしれない。

本研究の長所として、症例群で厳格な診断基準を採用したため、症例群の誤分類は考えにくい。方法論的な短所として、食事調査は妥当性が検証されているものの、摂取量は概算である。しかしながら、曝露の誤分類は非差異であり、過小評価となる。また、過去1ヶ月の食事調査であり、パーキンソンのため、食事変容が起こった可能性を排除できない。しかしながら、発症後3年未満の解析では、大きく結果が変わらなかった。対照群は3施設のみからリクルートされたため、症例群が生じた集団を代表していない。しかしながら、その3施設のみで症例群で解析したところ、アラキドン酸及びコレステロール摂取との正の量-反応関係は強まった。

#### E. 結論

本研究は日本初の脂肪酸摂取とパーキンソン病リスクとの関連に関する疫学研究である。アラキドン酸及びコレステロール摂取はパーキンソン病のリスクを高めるのかもしれない。脂肪酸摂取のパーキンソン病に対する影響に関するさらなる疫学研究が必要である。

#### F. 研究発表

なし。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。



表 1. 基本的特性

	n (%) or mean (SD)	
	Cases (n = 249)	Controls (n = 368)
Sex (%)		
Male	93 (37.4)	141 (38.3)
Female	156 (62.7)	227 (61.7)
Age (%)		
< 65 y	65 (26.1)	127 (34.5)
65- 69 y	61 (24.5)	99 (26.9)
= 70 y	123 (49.4)	142 (38.6)
Region of residence (%)		
Fukuoka	89 (35.7)	154 (41.9)
Kinki	160 (64.3)	214 (58.2)
Pack-years of smoking (%)		
None	185 (74.3)	222 (60.3)
0.1- 29.9	37 (14.9)	65 (17.7)
= 30.0	27 (10.8)	81 (22.0)
Education (%)		
< 10 y	51 (20.5)	77 (20.9)
10- 12 y	122 (49.0)	171 (46.5)
= 13 y	76 (30.5)	120 (32.6)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.3 (3.3)	23.0 (3.4)
Daily intake <sup>1</sup>		
Total energy (kJ)	8435.4 (2636.8)	8348.8 (3067.5)
Total fat (g)	57.9 (13.7)	56.3 (17.2)
Saturated fatty acids (g)	15.6 (4.6)	15.2 (5.7)
Monounsaturated fatty acids (g)	19.9 (5.6)	19.3 (6.6)
n-3 Polyunsaturated fatty acids (g)	2.9 (1.1)	2.8 (1.2)
a-Linolenic acid (g)	1.6 (0.6)	1.6 (0.7)
Eicosapentaenoic acid (g)	0.37 (0.25)	0.35 (0.25)
Docosahexaenoic acid (g)	0.60 (0.38)	0.56 (0.39)
n-6 Polyunsaturated fatty acids (g)	10.5 (3.0)	10.4 (3.4)
Linoleic acid (g)	10.2 (3.0)	10.2 (3.4)
Arachidonic acid (g)	0.15 (0.05)	0.14 (0.06)
Cholesterol (mg)	331.3 (129.5)	300.9 (132.5)

<sup>1</sup> Nutrient intake was adjusted for total energy intake using the residual method.

表2. 各種脂肪酸摂取とパーキンソン病リスクとの関連

Variable	Quartile				P for trend
	1 (lowest)	2	3	4 (highest)	
<b>Total fat</b>					
Intake (g/day) <sup>1</sup>	< 49.5	49.5- < 57.23	57.23- < 64.98	= 64.98	
No. cases/controls	54/92	62/92	74/92	59/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	1.15 (0.72- 1.83)	1.37 (0.87- 2.16)	1.09 (0.68- 1.75)	0.55
Multivariate OR (95% CI) <sup>2</sup>	1.00	1.01 (0.62- 1.66)	1.27 (0.78- 2.08)	1.07 (0.65- 1.76)	0.60
<b>Saturated fatty acids</b>					
Intake (g/day) <sup>1</sup>	< 12.24	12.24- < 15.04	15.04- < 18.00	= 18.00	
No. cases/controls	46/92	70/92	76/92	57/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	1.52 (0.95- 2.45)	1.65 (1.04- 2.65)	1.24 (0.76- 2.02)	0.38
Multivariate OR (95% CI) <sup>2</sup>	1.00	1.39 (0.84- 2.31)	1.60 (0.98- 2.63)	1.16 (0.69- 1.95)	0.54
<b>Monounsaturated fatty acids</b>					
Intake (g/day) <sup>1</sup>	< 16.46	16.46- < 19.32	19.32- < 22.60	= 22.60	
No. cases/controls	63/92	60/92	58/92	68/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	0.95 (0.60- 1.50)	0.92 (0.58- 1.46)	1.08 (0.69- 1.69)	0.78
Multivariate OR (95% CI) <sup>2</sup>	1.00	0.88 (0.54- 1.41)	0.83 (0.50- 1.36)	1.12 (0.70- 1.80)	0.66
<b>n-3 Polyunsaturated fatty acids</b>					
Intake (g/day) <sup>1</sup>	< 2.258	2.258- < 2.780	2.780- < 3.248	= 3.248	
No. cases/controls	61/92	71/92	57/92	60/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	1.16 (0.74- 1.82)	0.93 (0.59- 1.48)	0.98 (0.62- 1.56)	0.71
Multivariate OR (95% CI) <sup>2</sup>	1.00	1.09 (0.68- 1.74)	0.92 (0.56- 1.49)	0.93 (0.57- 1.51)	0.60
<b>a-Linolenic acid</b>					
Intake (g/day) <sup>1</sup>	< 1.27839	1.27839- < 1.5897	1.5897- < 1.880	= 1.880	
No. cases/controls	66/92	64/92	49/92	70/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	0.97 (0.62- 1.52)	0.74 (0.46- 1.19)	1.06 (0.68- 1.65)	0.95

Multivariate OR (95% CI) <sup>2</sup>	1.00	0.86 (0.53-1.38)	0.69 (0.41-1.13)	1.02 (0.63-1.64)	0.91
<b>Eicosapentaenoic acid</b>					
Intake (g/day) <sup>1</sup>	< 0.232	0.232- < 0.3155	0.3155- < 0.4708	= 0.4708	
No. cases/controls	64/92	59/92	67/92	59/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	0.92 (0.58-1.46)	1.05 (0.67-1.64)	0.92 (0.58-1.46)	0.88
Multivariate OR (95% CI) <sup>2</sup>	1.00	0.80 (0.50-1.28)	0.92 (0.58-1.48)	0.85 (0.53-1.37)	0.65
<b>Docosahexaenoic acid</b>					
Intake (g/day) <sup>1</sup>	< 0.370	0.370- < 0.522	0.522- < 0.727	= 0.727	
No. cases/controls	56/92	66/92	62/92	65/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	1.18 (0.75-1.87)	1.11 (0.70-1.76)	1.16 (0.73-1.84)	0.61
Multivariate OR (95% CI) <sup>2</sup>	1.00	1.06 (0.66-1.71)	0.98 (0.60-1.58)	1.08 (0.67-1.74)	0.86
<b>n-6 Polyunsaturated fatty acids</b>					
Intake (g/day) <sup>1</sup>	< 8.78	8.78- < 10.27	10.27- < 12.25	= 12.25	
No. cases/controls	66/92	59/92	58/92	66/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	0.89 (0.57-1.41)	0.88 (0.56-1.39)	1.00 (0.64-1.57)	0.98
Multivariate OR (95% CI) <sup>2</sup>	1.00	0.81 (0.50-1.32)	0.83 (0.51-1.34)	1.02 (0.63-1.64)	0.90
<b>Linoleic acid</b>					
Intake (g/day) <sup>1</sup>	< 8.54	8.54- < 10.04	10.04- < 11.938	= 11.938	
No. cases/controls	65/92	63/92	54/92	67/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	0.97 (0.62-1.52)	0.83 (0.52-1.32)	1.03 (0.66-1.61)	0.95
Multivariate OR (95% CI) <sup>2</sup>	1.00	0.89 (0.55-1.44)	0.79 (0.48-1.29)	1.06 (0.66-1.71)	0.91
<b>Arachidonic acid</b>					
Intake (g/day) <sup>1</sup>	< 0.1063	0.1063- < 0.136	0.136- < 0.171	= 0.171	
No. cases/controls	44/92	62/92	64/92	79/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	1.41 (0.87-2.29)	1.45 (0.90-2.36)	1.80 (1.13-2.88)	0.02
Multivariate OR (95% CI) <sup>2</sup>	1.00	1.33 (0.81-2.20)	1.34 (0.82-2.23)	1.73 (1.07-2.82)	0.03
<b>n-3/n-6 Polyunsaturated fatty acid ratio</b>					

Intake <sup>1</sup>	< 0.2139	0.2139- < 0.250	0.250- < 0.306	= 0.306
No. cases/controls	60/92	49/92	78/92	62/92
Crude OR (95% CI)	1.00	0.82 (0.51- 1.31)	1.30 (0.84- 2.03)	1.03 (0.65- 1.63)
Multivariate OR (95% CI) <sup>2</sup>	1.00	0.71 (0.43- 1.15)	1.16 (0.73- 1.85)	0.93 (0.58- 1.49)
Cholesterol				
Intake (mg/day) <sup>1</sup>	< 227.8	227.8- < 290.0	290.0- < 374.0	= 374.0
No. cases/controls	48/92	51/92	70/92	80/92
Crude OR (95% CI)	1.00	1.06 (0.65- 1.73)	1.46 (0.92- 2.34)	1.67 (1.06- 2.65)
Multivariate OR (95% CI) <sup>2</sup>	1.00	0.97 (0.58- 1.61)	1.33 (0.82- 2.18)	1.55 (0.96- 2.51)

<sup>1</sup> Quartiles were based on intake in g/day (except for cholesterol: mg/day) adjusted for energy intake using the residual method, except for quartiles for the ratio of n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids, which were based on crude intake in g/day.

<sup>2</sup> Adjusted for sex, age, region of residence, pack-years of smoking, years of education, and body mass index.

表3. 男女別の脂肪酸摂取とパーキンソン病リスクとの関連

Variable	Adjusted OR (95% CI) <sup>1</sup>				P for trend
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
Arachidonic acid					
Men	1.00	1.62 (0.75- 3.54)	1.29 (0.56- 3.00)	2.03 (0.96- 4.40)	0.11
Women	1.00	1.11 (0.57- 2.18)	1.27 (0.66- 2.44)	1.47 (0.77- 2.84)	0.20
Cholesterol					
Men	1.00	1.39 (0.62- 3.09)	1.80 (0.83- 3.96)	1.80 (0.86- 3.79)	0.09
Women	1.00	0.72 (0.37- 1.42)	1.00 (0.53- 1.93)	1.25 (0.66- 2.41)	0.23

<sup>1</sup> Adjusted for age, region of residence, pack-years of smoking, years of education, and body mass index.

## 能動喫煙及び受動喫煙とパーキンソン病リスクとの関連

田中 景子、三宅 吉博（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）  
佐々木 敏（東京大学大学院医学系研究科・社会予防疫学）  
清原 千香子（九州大学大学院医学研究院・予防医学）  
坪井 義夫、山田 達夫（福岡大学医学部・神経内科学）  
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、柴 信孝、河村 信利（九州大学大学院医学研究院・神経内科学）  
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

能動喫煙はパーキンソン病に予防的であるというエビデンスは欧米諸国においてはほぼ確立されている。しかしながら、アジア人における喫煙とパーキンソン病リスクとの関連については殆ど検討されていない。一方、受動喫煙においては、洋の東西を問わず、殆ど報告がない。今回、症例対照研究により日本人における能動喫煙及び受動喫煙とパーキンソン病リスクとの関連を調べた。UK Parkinson's Disease Society Brain Bank のパーキンソン病診断基準（Step 1, Step 2）を満たす発症後6年以内の症例群249名と対照群として神経変性疾患或いは悪性疾患を有さない369名の外来及び入院患者を研究対象者とした。各種情報は質問調査票により得た。性別、年齢、居住地、教育歴、職業曝露を補正した。喫煙経験は有意にパーキンソン病のリスクを低下させていた。また、累積喫煙とパーキンソン病との間には有意な負の量一反応関係を認めた。一方、職場及び家庭での受動喫煙とパーキンソン病のリスクとの間には統計学的に有意な関連は認めなかった。日本人においても、喫煙経験は、パーキンソン病発症に予防的であるのかもしれない。

### A. 研究目的

パーキンソン病発症の原因は未だあまりわかっていない。遺伝的要因も重要であるが、生活習慣に関連した環境要因も、重要な役割を演じていそうである。能動喫煙とパーキンソン病との関連を研究した多くの

症例対照研究では、能動喫煙はパーキンソン病に予防的であることを示している。さらにこれらの研究の中には、量一反応関係を報告している研究も多く、煙草曝露の増加に伴って、パーキンソン病のリスクが減少していくことを示した。このような負の

関連は、いくつかのコホート研究においても確認されている。しかしながら、喫煙とパーキンソン病との関連を報告した研究の大部分は西欧諸国で実施されており、日本人を始めとしたアジア人における報告は非常に少ない。アジア人におけるエビデンスの蓄積が必要である。

一方、受動喫煙とパーキンソン病との関連に関する疫学研究は洋の東西を問わず、殆ど見あたらない。今回我々は、多施設病院ベースの症例対照研究により、能動喫煙及び受動喫煙とパーキンソン病リスクとの関連を調査した。

## B. 研究方法

### (対象者)

症例群候補者は 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発症後 6 年以下の患者である。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 11 施設でリクルートした。候補者のうち、250 名が研究に協力し、48 名が辞退した (参加率: 84%)。

対照群は福岡大学病院、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、神経変性疾患或いは悪性疾患と診断されおらず、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した。症例群とのマッチングは行わなかった。372 名が研究に協力し、156 名が辞退した (参加率: 70%)。

本研究で解析対象の要因に欠損或いは非論理的回答のある対象者を除いた。最終的に、症例群 249 名、対照群 369 名で解析を行った。各施設の倫理審査の承認を受けた。

### (調査項目)

A) 生活習慣、生活環境、既往歴等に関する

情報は、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した。

### (統計解析)

性別、年齢、居住地域、教育歴、職業曝露を補正した。SAS を用いて、多変量ロジスティック回帰分析で補正オッズ比及び傾向性 P 値を算出した。

## C. 研究結果

表 1 に基本的特性を示す。症例群と対照群ともに、性別、居住地域、教育歴、職業曝露については、同じような分布を示した。対照群に比較して、症例群では年齢が高かった。

表 2 にオッズ比を示す。能動喫煙とパーキンソン病リスクとの関連について示す。喫煙経験はパーキンソン病リスクと有意な負の関連を示した。さらに、バック一年とパーキンソン病リスクとの間には有意な負の量-反応関係を認めた。症例群を発症後 3 年以内に限定した解析でも ( $n = 109$ )、同様の結果を得た。

表 3 に受動喫煙とパーキンソン病リスクとの関連を示す。職場及び家庭での受動喫煙とパーキンソン病リスクとの間には統計学的に有意な関連は認めなかった。

## D. 考察

今回の結果は、これまで西欧諸国で報告されてきた喫煙とパーキンソン病リスクとの関連の結果と一致していた。一方、我々の結果では、受煙との関連は認めなかった。これは過去に受動喫煙がパーキンソン病に予防的な傾向があることを報告した唯一の研究結果とは一致しなかった。

喫煙がパーキンソン病に影響を与える生物学的メカニズムは、未だ推測の段階であり、現時点で、いくつかの仮説がある。一つ目は、喫煙が monoamine oxidase (MAO) の活性を減少させるという仮説である。非喫煙者に比較して、喫煙者の脳では、MAO B が約 40% 減少しているという報告がある。MAO B はパーキンソン病を引き起こす

MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) という物質を活性化させる働きを持っているので、MAO B の抑制は、パーキンソ

ン病に予防的であるのかもしれない。2つめの仮説は、ニコチン自体に直接的な神経予防効果があるのかもしれない。ニコチンはドーパミン放出を促進する。ニコチンはまた、抗酸化作用をもっている。実験研究では、フェントン反応を抑制することが示されている。本研究では、受動喫煙とパーキンソン病との間には統計学的に有意な関連は認めなかった。このことより、煙草煙に含まれる副産物というよりもむしろ、煙草自体に含まれる何らかの物質に神経予防効果があるのかもしれない。

本研究の長所として、症例群で厳格な診断基準を採用したため、症例群の誤分類は考えにくい。短所として、喫煙の情報は質問調査票から得た。そのため、曝露データが不正確である可能性があり、その結果、曝露の誤分類が生じている可能性がある。しかしながら、曝露の誤分類は非差異であり、過小評価となる。今回の研究では、inclusion criteria を発症後 6 年以下の症例としたため、症例群には、incidence case と prevalent case の両方が含まれる。しかしながら、発症後 3 年未満の症例

に限定した解析でも、結果は大きく変わることはなかった。症例群は 11 施設でリクルートしたが、対照群はそのうちの 3 施設のみからリクルートした。このため、対照群は症例群が生じた集団を代表していない。しかしながら、その 3 施設のみで症例群で解析したところ、結果は変わらなかった。今回の解析では、パーキンソン病の家族歴を考慮することができなかった。

#### E. 結論

本研究では、西欧人と同様に日本人においても、能動喫煙はパーキンソン病発症のリスクを下げることを示した。受動喫煙とは関連を認めなかった。

#### F. 研究発表

なし。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表 1. 基本的特性

Variable	n (%)	
	Cases, n = 249	Controls, n = 369
Sex (male)	93 (37.4)	141 (38.2)
Age (years)		
<65	65 (26.1)	128 (34.7)
65-69	61 (24.5)	99 (26.8)
=70	123 (49.4)	142 (38.5)
Region of residence		
Kinki	160 (64.3)	215 (58.3)
Fukuoka	89 (35.7)	154 (41.7)
Educational level (years)		
<10	51 (20.5)	78 (21.1)
10-12	122 (49.0)	171 (46.3)
=13	76 (30.5)	120 (32.5)
Occupational exposure <sup>a</sup>	36 (14.5)	57 (15.5)

<sup>a</sup>Exposure to metal, wood, coal, stone and sand, asbestos, chalk, organic solvent, pesticide, herbicide, or fungicide for 10 or more hours per week for more than 1 year.



表2. 能動喫煙とパーキンソン病との関連

Smoking status	n (%)	Controls, n = 369		Crude OR	95% CI	Adjusted OR <sup>1</sup>	95% CI
		Cases, n = 249	Controls, n = 369				
Ever smoked							
No	185 (74.3)	222 (60.2)	1.00	1.00	1.00	1.00	
Yes	64 (25.7)	147 (39.8)	0.52	0.37-0.74	0.38	0.24-0.59	
Regular smoking							
Never	185 (74.3)	222 (60.2)	1.00	1.00	1.00	1.00	
Former	57 (22.9)	96 (26.0)	0.71	0.49-1.04	0.51	0.32-0.82	
Current	7 (2.8)	51 (13.8)	0.17	0.07-0.35	0.12	0.05-0.26	
Pack-years of smoking							
None	185 (74.3)	222 (60.2)	1.00	1.00	1.00	1.00	
0.1-29.9	37 (14.9)	65 (17.6)	0.68	0.43-1.06	0.50	0.29-0.83	
30.0+	27 (10.8)	82 (22.2)	0.63	0.49-0.79	0.52	0.39-0.69	
P for trend			<0.0001			<0.0001	

<sup>1</sup>Adjusted for sex, age, region of residence, educational level, and occupational exposure.

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

表 3. 受動喫煙とパーキンソン病との関連

Passive smoking status	n (%)	Controls		Crude OR	95% CI	Adjusted OR <sup>1</sup>	95% CI
		Cases (n = 185)	(n = 222)				
<b>Passive smoking at home</b>							
Never	63 (34.1)	75 (33.8)		1.00		1.00	
Ever	122 (66.0)	147 (66.2)		0.99	0.66-1.49	1.16	0.74-1.82
<b>Passive smoking at work</b>							
Never	92 (49.7)	115 (51.8)		1.00		1.00	
Ever	93 (50.3)	107 (48.2)		1.09	0.74-1.61	1.16	0.77-1.76

<sup>1</sup>Adjusted for sex, age, region of residence, educational level, and occupational exposure.

OR, odds ratio; CI, confidence interval

# 全身性エリテマトーデスの症例対照研究：

## Kyushu Sapporo SLE (KYSS) study.

### ペットの飼育と全身性エリテマトーデス発症のリスク

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、赤司浩一(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、太田薫里(放射線総合医学研究所)、岡本和土(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)、渥美達也、堀田哲也、保田晋助、片岡 浩、小池隆夫(北海道大学大学院)、近江雅代\*、城田智子、内田和宏、友納恵美子(中村学園大学)、深澤圭子(名寄市立大学)、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)

全身性エリテマトーデス(SLE)若い女性に好発し、紅斑、全身倦怠感、発熱、多発性関節炎など、全身性炎症病変を特徴とする自己免疫疾患であり、抗DNA抗体など細胞の諸構成成分に対する多彩な自己抗体の出現を特徴とする。家族内の発症率が高いが、双生児の片方がSLEの場合、他方がSLEを発症する確率は一卵性双生児に比べ二卵性双生児では低く、遺伝素因の存在が示唆されている。しかし、遺伝的素因だけでなく、環境要因の関与が示唆されており、レトロウイルス、EBウイルス等のウイルス感染や細菌感染もSLE発症と関係していると考えられている。ペットは人の健康増進、生命延長あるいは精神衛生に深く関わっていることを示す意味からコンパニオンアニマルと呼ばれることもあるが、人畜共通感染症を起こすリスクを有している<sup>5</sup>。今回、我々はSLE女性患者109名と健康女性634名において、ペットの飼育とSLE発症のリスクとの関係について検討した。SLE患者は対照に比べ、鳥を飼ったことのある者の割合が多かった。犬、猫、その他のペットの割合は両群間で差は認めなかった。鳥の飼育は年齢・地区・喫煙・飲酒で補正しても有意なリスクとはならなかった。一方、鳥の屋内飼育は年齢・地区・喫煙・飲酒で補正しても有意なSLE発症のリスク要因であった。発症5年以内の症例に限定して解析を行った場合、鳥の屋内飼育は年齢・地区を補正してもSLE発症のリスクを有意に上昇させていた(オッズ比=2.58、95%信頼区間:1.19, 5.61)が、喫煙・飲酒で追加補正するとリスクの上昇を示したものの、統計学的に有意ではなかった(オッズ比=1.91、95%信頼区間:0.83, 4.38)。このオッズ比の値は全症例を用いた解析の結果(オッズ比=1.98、95%信頼区間:1.20, 3.27)とほぼ同様であり、鳥の屋内飼育がSLE発症の有意なリスク要因である可能性は高いと考えられた。

キーワード：全身性エリテマトーデス、症例対照研究、遺伝要因

#### はじめに

全身性エリテマトーデス(Systemic Lupus Erythematosus, 以下SLEと略す)は若い女性に好発し、紅斑、全身倦怠感、発熱、多発性関節炎など、全身性炎症病変を特徴とする自己免疫疾患であり、抗DNA抗体など細胞の諸構成成分に対する多彩な自己抗体の出現を特徴とする<sup>1, 2)</sup>。病的な自己抗体が過剰に生産され、抗原抗体免疫複合体が臓器に沈着して実質臓器の傷害を起こす<sup>1, 2)</sup>。家族内の発症率が高いが、双生児の片方がSLEの場合、他方がSLEを発症する確率は一卵性双生児に比べ二卵性双生児では低く、遺伝素因の存在が示唆されている<sup>1, 2, 3)</sup>。しかし、遺伝的素因だけでなく、環境要因の関与が示唆されており<sup>1, 2, 3, 4)</sup>、レトロウイルス、EBウイルス等のウイルス感染や細菌感染もSLE発症と関係していると考えられている<sup>1, 2, 3, 4)</sup>。

ペットは人の健康増進、生命延長あるいは精神衛生に深く関わっていることを示す意味からコンパニオンアニマルと呼ばれることもあるが、人畜共通感染症を起こすリスクを有している<sup>5, 6)</sup>。今回、我々はペットの飼育とSLE発症のリスクとの関係について検討したので報告する。

ペットは人の健康増進、生命延長あるいは精神衛生に深く関わっていることを示す意味からコンパニオンアニマルと呼ばれることもあるが、人畜共通感染症を起こすリスクを有している<sup>5, 6)</sup>。今回、我々はペットの飼育とSLE発症のリスクとの関係について検討したので報告する。

#### 対象と方法

SLE患者を症例とし、健康人を対照とする症例対

照研究を行った。生活習慣と SLE の発症のリスクをみた研究<sup>7)</sup>で報告したように、症例は九州大学、佐賀大学、札幌医科大学の附属病院とその関連病院に通院する女性患者、九州地区の対照は女子看護学生、老人ホームの女性職員で、北海道地区の対照は住民健診に参加した女性である。研究参加者には自記式のアンケート調査と後日遺伝子多型測定を行なうための採血をお願いした。

統計解析は統計ソフト SAS を使用した。2 群の比較は、割合の比較を  $\chi^2$  検定で、平均値の比較を t 検定で行った。また、各要因の補正は多重ロジスティック分析を用いて行い、オッズ比と 95% 信頼区間を求めた。P<0.05 をもって有意とした。

### 倫理的配慮

本研究は九州大学、札幌医科大学、聖マリア短期大学（現聖マリア学院大学）、佐賀大学の研究倫理審査委員会の承認を得て行った。インフォームドコンセントの取得に関しては、遺伝子多型測定を行なうための採血は研究参加者からは書面で同意を得、調査票の同意はその提出を持って同意を得たとした。個人特定情報を削除し、関係のない ID を与え、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ている。

### 結果

表 1 に示すように、症例は対照に比べ、若く、喫煙者の割合が多く、飲酒者の割合が多い傾向を示した。SLE 患者と対照で地区の割合に差は認めなかった。表 2 にペットの飼育状況の比較を示す。対照に比べ、SLE 患者は鳥を飼ったことのある者の割合が多い傾向を示したが、統計学的には有意ではなかった。犬、猫、その他のペットの割合は両群間で差は認めなかった。表 3 にペットの屋内飼育状況の比較を示す。SLE 患者は対照に比べ、鳥を飼ったことのある者の割合が多かった。犬、猫、その他のペットの割合は両群間で差は認めなかった。表 4 に鳥の飼育と SLE 発症のリスクを示す。鳥の飼育は年齢・地区・喫煙・飲酒で補正しても有意なリスクとはならなかった。一方、鳥の屋内飼育は年齢・地区・喫煙・飲酒で補正しても有意な SLE 発症のリスク要因であった。表には示していないが、発症 5 年以内の症例に限定して解析を行った場合、鳥の屋内飼育は年齢・地区を補正しても SLE 発症のリスクを上昇させた（オッズ比=2.58、95%信頼区間：1.19, 5.61）。さらに喫煙・飲酒で追加補正するとリスクの上昇を示したものの、統計学的に有意ではなかった（オッズ比=1.91、95%信頼区間：0.83, 4.38）。

### 考察

喫煙は SLE の発症のリスクを高めるとされている<sup>2)</sup>が、本研究でも症例は対照に比べ喫煙者の割合が多かった。我々が以前に発表した生活習慣と SLE の発症のリスクをみた研究<sup>7)</sup>でも喫煙は有意なリスク要因であった。

飲酒は SLE の発症を予防するとされている<sup>2)</sup>が、本研究では飲酒者の割合が SLE 患者に多かった。飲酒者には非喫煙者に比べ、喫煙者が多い<sup>8, 9)</sup>ので、交絡<sup>10)</sup>により見かけ上、飲酒が SLE 発症のリスクのように見えている可能性も否定できない。我々が以前に発表した生活習慣と SLE の発症のリスクをみた研究<sup>7)</sup>では過度の飲酒は SLE 発症のリスクを上昇させたが、軽度の飲酒は北海道地区では SLE 発症のリスクを低下させていた。飲酒と SLE 発症に関しては、今後、研究参加者を増やして詳細な解析を行う予定である。

Nagai らの行った症例対照研究<sup>11)</sup>ではペットとして犬、猫、鳥、魚を飼育することはいずれも SLE 発症のリスクとは意味のある関係を認めなかった。本研究でも犬、猫、鳥、その他のペットは SLE 発症の有意な危険因子ではなかったが、屋内飼育のペットに限定してみると、犬、猫、その他のペットは有意な危険因子ではなかったが、屋内飼育の鳥は SLE 発症のリスクを上昇させていた。感染症は SLE 発症のリスクを上昇させ<sup>1, 2, 3, 4)</sup>、濃厚な接触がペット感染のリスクとなっている<sup>6)</sup>ので、屋内で飼うインコやオウム、カナリアなどの小鳥は濃厚に接触する機会が多いので、SLE 発症の危険因子となったのではないかと考えられた。屋外飼育の鳥には鶏なども含まれると考えられるので、本研究の鳥を屋内飼育に限定していない解析や Nagai らの研究<sup>11)</sup>で鳥が有意な危険因子とならなかったのは屋外飼育の飼い主との接触の程度が濃厚ではない鶏などのペットが含まれるからではないかと考えられた。

鳥からのペット感染はクラミジア感染であるオウム病が代表的である<sup>5, 6, 12)</sup>が、病鳥や保菌鳥の排泄物、分泌物、羽毛などの飛沫などにより感染する<sup>1, 2)</sup>。幼鳥では病原体が糞便や分泌液中に多量に含まれるので、飼い主との密な接触により感染すると考えられる<sup>12)</sup>。SLE 発症のリスクを上昇させる感染症としてはレトロウイルス、EBウイルス等のウイルス感染が示唆されている<sup>1, 2, 3, 4)</sup>が、クラミジア感染との関係をみた報告はなく、他の病原体の可能性も含め、鳥の飼育と SLE 発症の関係については、今後さらに研究を行う必要があると考えられた。

本研究は有病例を症例としているため、SLE 発症後時間が経過しており、発病後ペットを飼っていたことを発病前のことと混同している者が含まれている可能性も否定できない<sup>13)</sup>。発症 5 年以内の症例