

# 全身性エリテマトーデスの症例対照研究： 遺伝子多型（STAT4 rs7574865 と TNFRSF1B rs1061622）の 違いによる喫煙の SLE 発症リスク —Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study—

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、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、篠村恭久（札幌医科大学）、阿部 敬（市立釧路総合病院）、田中寿人（田中病院）、野上憲彦（若楠療育園）、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）、豊島泰子（四日市医療看護大学）、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。家族内の発生率が高いが、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、SLE は発症するのではなく、喫煙などの環境要因の関与が示唆されている。今回、我々は症例 152 例と対照 517 例で、喫煙と STAT4 rs7574865 と TNFRSF1B rs1061622 遺伝子多型の SLE 発症のリスクを検討した。患者の年齢は現在  $41.2 \pm 12.9$  歳、診断時  $29.2 \pm 11.7$  歳、対照の年齢は  $31.9 \pm 31.9$  歳。喫煙経験者の SLE 発症のリスクは年齢・飲酒・地域補正オッズ比（vs. 喫煙未経験者） $= 2.86$ （95%CI: 1.78-4.60）と、喫煙経験は有意に SLE の発症リスクを上昇させた。生涯のタバコ暴露量（喫煙量）が多くなるほど SLE リスクは上昇した。STAT4 rs7574865 の TT 型は有意に SLE リスクと関連していた。TNFRSF1B rs1061622 の G アレルを保有する者では有意ではないが SLE リスクの上昇と関連していた。喫煙との multiplicative interaction（統計学的交互作用）は、両遺伝子多型とも有意ではなかったが、TNFRSF1B rs1061622 では喫煙者が G アレルと保有している場合は、この両者の additive interaction（生物学的交互作用）は SLE リスクの 49% の原因となっていた。これらの所見は遺伝子型の違いに係らず、喫煙は SLE 発症のリスクを上昇させることを示しており、タバコへの暴露を避け、減らす事が SLE 発症予防に大切であることが示唆された。

キーワード：全身性エリテマトーデス、症例対照研究、喫煙、遺伝子多型

## A. 研究目的

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>。家族内の発生率が高いが、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、SLE は発症するのではなく、環境要因の関与が示唆されている<sup>1, 2, 3, 4)</sup>。

我々がこれまで行ってきた SLE の症例対照研究<sup>5, 6, 7)</sup>で明らかになった SLE 発症の関連要因としては、生活習慣としては、喫煙と大量飲酒、鳥の屋内飼育が、既往歴としては膠原病、手術、輸血が、生殖歴関連ではピルの使用が、家族歴では SLE、膠原病、自己免疫疾患が、食生活関連ではパン食がリスク因子として、生活習慣関連では少量の飲酒、食生活関連では納豆・豆腐が予防因子であった。

今回、我々は喫煙と STAT4 遺伝子多型と TNFRSF1B 遺伝子多型の SLE 発症のリスクを検討したので報告する。

## B. 対象と方法

SLE 患者を症例とし、健常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>5, 6, 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。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。

今回は九州と北海道をまとめて解析し、症例 152 例と対照 517 例で、喫煙と STAT4 rs7574865 と TNFRSF1B rs1061622 遺伝子多型の SLE 発症リスクを検討した。なお、本研究は聖マリア学院大学、九州大学、札幌医科大学の研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

統計解析は統計ソフト STATA Ver. 10 を使用した。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。

## C. 結果

表には示していないが、患者の年齢は現在 41.2±12.9 歳、診断時 29.2±11.7 歳、対照の年齢は 31.9±31.9 歳であった。表 1 に示すように、喫煙経験者の SLE 発症のリスクは年齢・飲酒・地域補正オッズ比 (vs. 喫煙未経験者) = 2.86 (95%CI: 1.78-4.60) と、喫煙経験は有意に SLE の発症リスクを上昇させた。生涯のタバコ暴露量 (喫煙量) が多くなるほど SLE リスクは上昇した。表 2 に示すように、STAT4 rs7574865 の TT 型は有意に SLE リスクと関連していた。TNFRSF1B rs1061622 の G アレルを保有している者では有意ではないが SLE リスクの上昇と関連していた。表 3 と表 4 に示すように、喫煙との multiplicative interaction (統計学的交互作用) は、両遺伝子多型とも有意ではなかった。表 4 に示すように、TNFRSF1B rs1061622 では喫煙者が G アレルを保有している場合は、この両者の additive interaction (生物学的交互作用) は SLE リスクの 49%の原因となっていた。

## D. 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)<sup>8)</sup> 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。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。

今回は九州と北海道をまとめて解析し、症例 152 例と対照 517 例で、喫煙と遺伝子多型 (STAT4 rs7574865 と TNFRSF1B rs1061622) の SLE 発症のリスクと喫煙と遺伝子多型の交互を検討した。

今回の検討では現在喫煙者ではなく、禁煙者で有意な SLE 発症のリスクを認めた。しかし、生涯タバコ暴露量が多い者ほど SLE 発症のリスクは上昇しており、禁煙者において生涯タバコ暴露量が多いからではないかと考えられる。表には示していないが、実際に生涯タバコ暴露量 (パック年) を禁煙者と現在喫煙者と比較すると、禁煙者 (2.03, 95%CI: 1.87-2.18) は現在喫煙者 (1.63, 95%CI: 1.29-1.99) に比べ有意に多かった (p=0.039)。喫煙経験者は SLE 発症のリスクを有意に上昇させた (年齢・飲酒・地域補正オッズ比=2.86, 95%CI: 1.78-4.60)。

STAT4 遺伝子多型ならびに TNFRSF1B 遺伝子多型の SLE 発症のリスクを検討では STAT4 rs7574865 の TT 型は有意に SLE リスクと関連していた。一方、TNFRSF1B rs1061622 の G アレルを保有している者では有意ではないが SLE リスクの上昇と関連していた。

喫煙と STAT4 遺伝子多型の交互作用を見てみると、喫煙者で GG 遺伝子多型保有者 (年齢・飲酒・地域補正オッズ比=2.65, 95%CI: 1.35-5.21) と喫煙者で T アレル保有者 (年齢・飲酒・地域補正オッズ比=4.37, 95%CI: 2.22-8.62) において SLE 発症のリスクの上昇を認めたが、統計学的交互作用、生物学的交互作用、いずれの交互作用も認めなかった。一方、喫煙と TNFRSF1B 遺伝子多型の交互作用の検討では、喫煙者で TT 遺伝子多型保有者 (年齢・飲酒・地域補正オッズ比=2.39, 95%CI: 1.36-4.23) と喫煙者で G アレル保有者 (年齢・飲酒・地域補正オッズ比=5.42, 95%CI: 2.48-11.84) において SLE 発症のリスクの上昇を認め、生物学的交互作用のみを認めた。これらの所見は遺伝子型の違いに係らず、喫煙は SLE 発症のリスクを上昇させることを示しており、タバコへの暴露を避け、減らす事が SLE 発症予防に大切であることが示唆された。

## E. 結語

今回の研究より STAT4 rs7574865 と TNFRSF1B rs1061622 遺伝子多型は SLE 発症の関連要因であることが示唆された。しかし、喫煙との交互作用に関しては、喫煙と STAT4 遺伝子多型の間、喫煙と TNFRSF1B 遺伝子多型の間いずれにおいても統計学的交互作用を認めず、遺伝子型の違いに係らず、喫煙は SLE 発症のリスクを上昇させることを示していた。SLE 発症予防にはタバコへの暴露を避け、減らす事が大

切であり、若年女性に対する防煙教育と禁煙支援が重要であると考えられた。

## 【文 献】

1. 塩沢俊一. 全身性エリテマトーデス, Systemic Lupus Erythematosus (SLE). 膠原病学, 改定3版. 丸善株式会社, 東京, 2008, p321-356.
2. 宮坂信之, 藍沢茂雄. 自己免疫疾患, 全身性エリテマトーデス (SLE) systemic lupus erythematosus. (大野良之ほか編) 難病の最新情報, 疫学から臨床・ケアまで. 南山堂, 東京, 2000, p92-96.
3. 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, p260-262.
4. Mongvev AB, Hess EV. The role of environment in systemic lupus erythematosus and associated disorders. In: Wallace DJ, Hahn BH (eds), Dubois' Lupus Erythematosus, 6<sup>th</sup> edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002, p33-64.
5. 鷲尾昌一, 清原千香子, 堀内孝彦, 他. 全身性エリテマトーデスの症例対照研究. 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業, 特定疾患の疫学に関する研究, 平成16年度総括・分担研究報告書 (主任研究者 稲葉 裕). p38-43, 2005.
6. 鷲尾昌一, 清原千香子, 堀内孝彦, 他. 全身性エリテマトーデスの症例対照研究. 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業, 特定疾患の疫学に関する研究, 平成17年度総括・分担研究報告書 (主任研究者 永井正規). p 178-189, 2006.
7. 鷲尾昌一, 清原千香子, 堀内孝彦, 他. 全身性エリテマトーデスの関連要因:Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業, 特定疾患の疫学に関する研究, 平成18年度総括・分担研究報告書 (主任研究者 永井正規). p152-158, 2007.
8. 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 16: 143-150, 2006.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 論文発表

1. 鷲尾昌一, 清原千香子, 堀内孝彦, 多田芳史, 浅見豊子, 井手三郎, 小橋 元, 高橋裕樹, 渥美達也, 近江雅代, 廣田良夫, 稲葉 裕, 永井正規, 九州札幌SLE研究グループ. ペットの飼育と全身性エリテマトーデス発症のリスク, 九州札幌SLE研究 臨牀と研究 2009; 86: 492-495.
2. 鷲尾昌一, 横山徹爾, 堀内孝彦, 清原千香子, 多田芳史, 浅見豊子, 井手三郎, 小橋 元, 高橋裕樹, 渥美達也, 近江雅代, 廣田良夫, 稲葉 裕, 永井正規, 九州札幌SLE研究グループ. 食習慣と全身性エリテマトーデス発症のリスク, 九州札幌SLE研究 臨牀と研究 2009; 86: 1349-1355.
3. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Tada Y, Asami T, Ide S, Takahashi H, Kobashi G, the Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group. Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 polymorphisms and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. Lupus 2009; 18: 630-638.
4. Horiuchi T, Washio M, Kiyohara C, Tsukamoto H, Tada Y, Asami T, Ide S, Kobashi G, Takahashi H, the Kyushu Sapporo SLE study Group. Combination of TNF-RII, CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and the risk of Japanese SLE: findings from KYSS study. Rheumatology 2009; 48: 1045-1049.
5. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Tada Y, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H, the Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group. Cigarette smoking, STAT4 and TNFRSF1B polymorphisms and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. J Rheumatology 2009; 36: 2159-2203.

学会発表 なし

## H. 知的財産の出願登録状況

特許取得 なし

実用新案 なし

その他 なし

表1. 喫煙と全身性エリテマトーデスのリスク

喫煙状態と生涯タバコ暴露量	オッズ比 (95% 信頼区間)			
	粗オッズ比	P-値	補正オッズ比*	P-値
未喫煙	1.0 (基準)		1.0 (基準)	
禁煙	2.33 (1.51-3.61)	<0.0001	3.32 (2.00-5.53)	<0.0001
現在喫煙	1.34 (0.54-3.30)	0.523	1.46 (0.54-3.90)	0.455
喫煙経験あり (禁煙+現在喫煙)	2.12 (1.41-3.20)	<0.0001	2.86 (1.78-4.60)	<0.0001
未喫煙	1.0 (基準)		1.0 (基準)	
1 パック年 未満	1.40 (0.71-2.77)	0.333	2.19 (1.05-4.57)	0.037
1 ~ 5 パック年	2.39 (1.26-4.54)	0.008	3.09 (1.49-6.43)	0.003
5 パック年 超	2.54 (1.31-4.96)	0.006	3.22 (1.45-7.14)	0.004
P for trend		<0.0001		<0.0001

\*年齢・地区・飲酒補正

表2. 遺伝子多型 (*STAT4* rs7574865 genotypes, *TNFREF1B* rs1061622 genotypes) と全身性エリテマトーデスのリスク

遺伝子多型	オッズ比 (95% 信頼区間)			
	粗オッズ比	P-値	補正オッズ比*	P-値
<i>STAT4</i> rs7574865				
GG	1.0 (基準)		1.0 (基準)	
TG	1.41 (0.94–2.10)	0.094	1.31 (0.83–2.08)	0.242
TT	2.15 (1.19–3.89)	0.011	2.21 (1.10–4.68)	0.027
	P for trend =0.008		P for trend =0.029	
GT + TT	1.54 (1.06–2.24)	0.024	1.46 (0.95–2.25)	0.087
<i>TNFREF1B</i> rs1061622				
TT	1.0 (基準)		1.0 (基準)	
TG	1.53 (1.02–2.28)	0.038	1.59 (1.00–2.52)	0.049
GG	1.07 (0.11–10.36)	0.957	0.86 (0.07–10.14)	0.904
	P for trend =0.050		P for trend =0.075	
GT + GG	1.51 (1.02–2.25)	0.040	1.56 (0.99–2.47)	0.056

\*年齢・地区・飲酒補正

表3. 喫煙と遺伝子多型 (STAT4 rs7574865 genotypes) との交互作用

	オッズ比 (95% 信頼区間)			
	粗オッズ比	P-値	補正オッズ比*	P-値
GG 遺伝子多型 + 非喫煙	1.0 (基準)		1.0 (基準)	
GG 遺伝子多型 + 喫煙	2.09 (1.13–3.85)	0.017	2.65 (1.35–5.21)	0.005
T アレル キャリア + 非喫煙	1.52 (0.96–2.41)	0.072	1.36 (0.81–2.30)	0.248
T アレル キャリア + 喫煙	3.45 (1.90–6.24)	<0.0001	4.37 (2.22–8.62)	<0.0001
統計学的交互作用 (Multiplicative interaction measure)	1.08 (0.47–2.47)	0.854	1.21 (0.48–3.3)	0.681
生物学的交互作用 (Additive interaction measure)				
超過リスク (Relative excess due to interaction)	0.83 (-1.15–2.82)	0.412	1.37 (-1.46–4.20)	0.343
寄与割合 (Attributable proportion due to interaction)	0.24 (-0.26–0.74)	0.347	0.31 (-0.20–0.82)	0.234
シネジー インデックス (Synergy index)	1.53 (0.55–4.24)	0.414	1.66 (0.59–4.65)	0.336

\*年齢・地区・飲酒補正

表4. 喫煙と遺伝子多型 (*TNFRSF1B* rs1061622 genotypes) との交互作用

	オッズ比 (95% 信頼区間)			
	粗オッズ比	P-値	補正オッズ比*	P-値
TT 遺伝子多型 + 非喫煙	1.0 (基準)		1.0 (基準)	
TT 遺伝子多型 + 喫煙	1.92 (1.16-3.17)	0.011	2.39 (1.36-4.23)	0.003
G アレル キャリア + 非喫煙	1.38 (0.85-2.23)	0.186	1.33 (0.77-2.32)	0.307
G アレル キャリア + 喫煙	3.42 (1.73-6.74)	<0.0001	5.42 (2.48-11.84)	<0.0001
統計学的交互作用 (Multiplicative interaction measure)	1.29 (0.53-3.14)	0.576	1.70 (0.62-4.61)	0.300
生物学的交互作用 (Additive interaction measure)				
超過リスク (Relative excess due to interaction)	1.12 (-1.205-3.44)	0.345	2.65 (-1.35-6.65)	0.194
寄与割合 (Attributable proportion due to interaction)	0.33 (-0.18-0.84)	0.205	0.49 (0.07-0.92)	0.023
シネジー インデックス (Synergy index)	1.87 (0.57-6.21)	0.304	2.54 (0.80-8.09)	0.114

\*年齢・地区・飲酒補正

# 全身性エリテマトーデスの症例対照研究： 食習慣と全身性エリテマトーデス発症のリスク ——Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study——

鷲尾昌一（聖マリア学院大学）、横山徹爾（国立保健医療科学院）、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、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）、大浦麻絵、鈴木 拓、森 満、高橋 裕樹、山本元久、篠村恭久（札幌医科大学）、阿部 敬（市立釧路総合病院）、田中寿人（田中病院）、野上憲彦（若楠療育園）、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）、豊島泰子（四日市看護医療大学）、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、紅班、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。家族内の発生率が高いが、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、SLEは発症するのではなく、喫煙などの環境要因の関与が示唆されている。我々は既にSLE発症のリスクを調査するための症例対照研究を行い、喫煙や鳥の屋内飼育、パン食がSLE発症のリスクと関連していることを報告したが、今回は、食事との関連を中心に因子分析を追加して行い、さらなる検討を加えた。九州地区では、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。北海道地区ではパン（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。九州地区では飲料（ココア・牛乳・乳酸飲料）の因子得点が高い（摂取頻度が多い）者はSLE発症のリスクが高く（Q4/Q1：年齢・喫煙補正OR=2.56、95%CI=1.17-5.72）、北海道地区では野菜（緑黄野菜・淡色野菜・玉ねぎ・ブロッコリー・いも類・キノコ・豆腐/納豆）の因子得点が高い者はSLE発症のリスクが有意に低下した（Q4/Q1：年齢・喫煙補正OR=0.26、95%CI=0.09-0.74）。今回の研究の結果から、食生活の欧米化がSLE発症のリスクを上昇させる可能性が示唆された。本研究では対象者数が少ないため、詳細な解析はできなかったが、パン食やココア・牛乳・乳酸飲料などの飲料の摂取頻度が多いことがSLE発症のリスクを上昇させる一方、豆腐/納豆の大豆製品や緑黄野菜・淡色野菜・玉ねぎ・ブロッコリー・いも類・キノコ・納豆/豆腐などの野菜の摂取頻度が多いことがSLE発症のリスクを低下させ、欧米化した食生活がSLE発症のリスクとなる可能性が示唆された。

キーワード：全身性エリテマトーデス、症例対照研究、因子分析、食生活の欧米化

## A. 研究目的

全身性エリテマトーデス（以下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<sup>1,2)</sup>。また、

家族内発生多くが、遺伝的要因の関与が大きいと考えられる<sup>1,2)</sup>。しかし、遺伝子だけでなく、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<sup>1,2)</sup>。



SLE 発症の関連要因としては、1) 閉経後のホルモン療法 (エストロゲン)、月経不順などの卵巣ホルモン<sup>1, 2, 3, 4, 5)</sup>、2) 蕁麻疹、薬物アレルギーの既往歴<sup>2, 4)</sup>、3) 喘息、自己免疫疾患の家族歴<sup>3, 4)</sup>、4) 肉を多く摂取するなどの食習慣<sup>4, 5)</sup>、5) 喫煙<sup>4)</sup>、6) 外科手術、輸血などによるウィルス感染<sup>1, 2, 3)</sup>、7) HLA-DR の HLA 抗原<sup>1)</sup>などが危険因子として、8) ミルクや乳製品<sup>4)</sup>、9)  $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -カロチン、レチノールなどの抗酸化物質含む食事因子<sup>1, 4)</sup>が予防因子として報告されている。

我々がこれまで行ってきた SLE の症例対照研究<sup>6, 7, 8)</sup> 明らかになった SLE 発症の関連要因としては、生活習慣としては、喫煙と大量飲酒、鳥の屋内飼育が、既往歴としては膠原病、手術、輸血が、生殖歴関連ではピルの使用が、家族歴では SLE、膠原病、自己免疫疾患が、食生活関連ではパン食がリスク因子として、生活習慣関連では少量の飲酒、食生活関連では納豆・豆腐が予防因子であった。今回は、食事との関連を中心に因子分析を追加して行い、さらなる検討を加えたので報告する。

## B. 対象と方法

SLE 患者を症例とし、健常人を対照とする症例対照研究を行った。生活習慣と SLE の症例のリスクを検討した研究<sup>6)</sup> やペットの飼育と SLE の症例のリスクを検討した研究<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。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検査を行うための採血をお願いした。遺伝子多型検査を行うための採血は研究参加者から書面で同意を得、アンケート調査はその提出をもって同意が得られたとした。なお、本研究は、九州大学、佐賀大学、札幌医科大学、聖マリア学院大学の研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

統計解析は統計ソフト SAS (バージョン 9.1) を使用し、オッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (95%CI) を、多重ロジスティックモデルを用いて求めた。また、個々の食事要因の検討とは別に、各食品・飲料の摂取頻度の背景にある要因を抽出するために、因子分析を行った。その際、varimax 回転を行い、主因子法を用いて、固有値が 1 以上の因子を抽出した。各々の因子は、食習慣に関する観点から意味づけを行った。因子得点は全体の四分位によってカテゴリー分けし、最下位の四分位を基準とした、オッズ比 (OR)

と 95%信頼区間 (95%CI) を、多重ロジスティックモデルを用いて求めた。トレンド検定は、四分位の各カテゴリーに 1~4 の連続する整数を割り当てて行った。欠損値は、症例と対照を合わせた全体の中央値で補完した。ただし、5 項目以上が未回答であった者は解析から除外した。最終的に、九州地区で 131 症例、274 対照、北海道地区で 60 症例、133 対照、を解析対象とした。検定の際は、 $P < 0.05$  を統計学的に有意とみなした。

## C. 結果

### (1) 各食事要因のリスク

#### 【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。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。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。

### (2) 因子分析の結果

固有値が 1 以上の因子のうち、第 1~第 6 因子が食習慣に関する観点から意味づけが可能であった。表 3 に示すように、九州地区ではそれぞれ順に、“1. 野菜 (緑黄野菜・淡色野菜・玉ねぎ・プロコリー・

いも類・キノコ”、“2. 果物 (かんきつ類・その他の果物)”、“3. 肉”、“4. 菓子類 (洋菓子・和菓子)”、“5. 飲料 (ココア・牛乳・乳酸飲料)”、“6. 洋食 (パン食・コーヒー)”と解釈され、表4に示すように、北海道地区では順に、“1. 野菜 (緑黄野菜・淡色野菜・玉ねぎ・ブロッコリー・いも類・キノコ・豆腐/納豆)”、“2. 肉”、“3. 菓子 (洋菓子・和菓子)”、“4. 果物 (かんきつ類・その他の果物)”、“5. 飲料 (ココア・乳酸飲料・ジュース/コーラ)”、“6. 和食 (日本茶・非パン食)”と解釈された。

表5に示すように、九州地区では飲料 (ココア・牛乳・乳酸飲料) の因子得点が高い (摂取頻度が多い) 者はSLE発症のリスクが高く (Q4/Q1: 年齢・喫煙補正 OR=2.56、95%CI=1.17-5.72)、北海道地区では野菜 (緑黄野菜・淡色野菜・玉ねぎ・ブロッコリー・いも類・キノコ・豆腐/納豆) の因子得点が高い者はSLE発症のリスクが有意に低下した (Q4/Q1: 年齢・喫煙補正 OR=0.26、95%CI=0.09-0.74)。

#### D. 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)<sup>9)</sup>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。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<sup>9)</sup>。

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。これは年齢に加え、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北海道地区において、豆腐/納豆がSLE発症のリスクを下げた (年齢

補正OR=0.54、95%CI: 0.30, 0.99) 以外は、統計学的な有意な関係は見られなかった。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<sup>4, 5)</sup>、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<sup>6)</sup>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。

因子分析でパンがどのような食生活を反映しているかを検討してみると、九州地区ではパン食はコーヒーとともに第6因子としてグループ化でき、北海道地区では非パン食が日本茶とともに第6因子としてグループ化できた。これらの結果より、いずれの地区でもパン食は欧米化した食生活を反映していると考えられた。

因子分析で得られた食事因子を摂取頻度で検討してみると、九州地区ではココア・牛乳・乳酸飲料などの飲料の因子得点が高い (摂取頻度が多い) 者はSLE発症のリスクが高かった (Q4/Q1: 年齢・喫煙補正OR=2.56、95%CI=1.17-5.72)。ミルクや乳製品は予防因子となっていると解説しているCooperらの総説<sup>4)</sup>とは逆に九州地区において、ココア・牛乳・乳酸飲料などの飲料の因子得点が高い者はSLE発症のリスクが高くなっているが、これは牛乳のそのものがSLE発症のリスクを上げるのではなく、ココア・牛乳・乳酸飲料などの飲料を多く摂取する人は欧米化した食生活を送っているためではないかと考えられる。一方、北海道地区では緑黄野菜・淡色野菜・玉ねぎ・ブロッコリー・いも類・キノコ・納豆/豆腐などの野菜や大豆製品の因子得点が高い者でSLE発症のリスクが有意に低下した (Q4/Q1: 年齢・喫煙補正OR=0.26、95%CI=0.09-0.74)。α-トコフェロール、β-カロチン、レチノールなどの抗酸化物質含む食事因子<sup>1, 4)</sup>が予防因子として報告されているが、それだけではなく、今回の研究では豆腐/納豆はSLE発症のリスク (年齢補正OR=0.54、95%CI: 0.30, 0.99) を下げており、豆腐/納豆など日本の食習慣もSLE発症のリスクを低下させていると考えられる。

以上より、欧米化した食生活はSLE発症のリスクを高め、日本的な食生活はSLE発症のリスクを低下させると考えられるが、ハワイで行われた研究ではSLEの有病率は白人 (5.8/10万) に比べ、日本人 (18.2/10万) に多いことが報告されており<sup>11)</sup>、日本人は人種的に白人よりSLEを発症しやすいのかも

しれない。わが国女性の SLE 罹患率は 10 万対 3.7 である<sup>2)</sup>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、SLE 患者はさらに増加していくことが予想される。

SLE は 15-40 歳の妊娠可能な年齢の女性に好発する<sup>1, 2)</sup>が、わが国では 20 歳代、30 歳代の若い女性の喫煙率が上昇しており<sup>1, 2)</sup>、SLE 発症の可能性のある人たちが、SLE の危険因子である喫煙<sup>4, 9)</sup>に暴露する機会が増加している。タバコ対策は SLE 発症の予防に重要な役割を果たすと考えられるが、今回の研究では喫煙を補正しても食事因子は SLE 発症に関与していた。わが国では SLE のために受療し、公的医療費の受付を受けている患者は年々増加しており<sup>2)</sup>、食生活の過度の欧米化を防ぎ、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ことも必要であろう。

## E. 結語

今回の研究の結果から、食生活の欧米化が SLE 発症のリスクを上昇させる可能性が示唆された。本研究では対象者数が少ないため、詳細な解析はできなかったが、パン食やココア・牛乳・乳酸飲料などの飲料の摂取頻度が多いことが SLE 発症のリスクを上昇させる一方、豆腐/納豆の大豆製品や緑黄野菜・淡色野菜・玉ねぎ・プロコリー・いも類・キノコ・納豆/豆腐などの野菜の摂取頻度が多いことが SLE 発症のリスクを低下させ、欧米化した食生活が SLE 発症のリスクとなる可能性が示唆された。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<sup>11)</sup>、日本人は人種的に白人より SLE を発症しやすいと考えられるので、食生活の過度の欧米化を防ぐことが必要と考えられた。

## 【文 献】

1. Rus V, Hochberg MC: The epidemiology of systemic lupus erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH (eds), Dubois' s Lupus Erythematosus (6<sup>th</sup> ed). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2002; 65-83.
2. 永井正規: 難病とその他の疾患、SLE (全身性エリテマトーデス). 日本疫学会編、疫学ハンドブック、重要疾患の疫学と予防. 南江堂、東京、1998: 260-262.
3. Nagai M, Hirohata T, Matsumoto Y, et al: A case control study of female systemic lupus erythematosus in Japan. Eur J Public Health 1993; 3: 172-176.
4. Cooper GS, Dooley MA, Tread EL, et al: Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1998; 41: 1714-1724.
5. 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. 鷲尾昌一、清原千香子、堀内孝彦、他. 全身性エリテマトーデスの症例対照研究. 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業、特定疾患の疫学に関する研究、平成 16 年度総括・分担研究報告書 (主任研究者 稲葉 裕). 2005; 38-43.
7. 鷲尾昌一、清原千香子、堀内孝彦、他. 全身性エリテマトーデスの症例対照研究. 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業、特定疾患の疫学に関する研究、平成 17 年度総括・分担研究報告書 (主任研究者 永井正規). 2006; 178-189.
8. 鷲尾昌一、清原千香子、堀内孝彦、他. 全身性エリテマトーデスの関連要因: Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業、特定疾患の疫学に関する研究、平成 18 年度総括・分担研究報告書 (主任研究者 永井正規). 2007; 152-158.
9. 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.
10. 鷲尾昌一、清原千香子、堀内孝彦、他: ペットの飼育と全身性エリテマトーデス発症のリスク—九州札幌 SLE 研究. 臨牀と研究 2009; 86 (4): 492-495.
11. Seruda MK, Rhoads GG: Frequency of systemic lupus erythematosus in different ethnic groups in Hawaii. Arthritis Rheuma 1979; 22: 328-333.
12. 厚生統計協会編: 生活習慣病と健康増進対策. 国民衛生の動向・厚生 の 指 標 2008; 55 (9): 79-94.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 論文発表

1. 鷺尾昌一、清原千香子、堀内孝彦、多田芳史、浅見豊子、井手三郎、小橋元、高橋裕樹、渥美達也、近江雅代、廣田良夫、稲葉裕、永井正規、九州札幌SLE研究グループ。  
ペットの飼育と全身性エリテマトーデス発症のリスク、九州札幌SLE研究  
臨牀と研究 2009; 86: 492-495.
2. 鷺尾昌一、横山徹爾、堀内孝彦、清原千香子、多田芳史、浅見豊子、井手三郎、小橋元、高橋裕樹、渥美達也、近江雅代、廣田良夫、稲葉裕、永井正規、九州札幌SLE研究グループ。  
食習慣と全身性エリテマトーデス発症のリスク、九州札幌SLE研究。  
臨牀と研究 2009; 86: 1349-1355.
3. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Tada Y, Asami T, Ide S, Takahashi H, Kobashi G, the Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group. Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 polymorphisms and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. Lupus 2009; 18: 630-638.

4. Horiuchi T, Washio M, Kiyohara C, Tsukamoto H, Tada Y, Asami T, Ide S, Kobashi G, Takahashi H, the Kyushu Sapporo SLE study Group. Combination of TNF-RII, CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and the risk of Japanese SLE: findings from KYSS study. Rheumatology 2009; 48: 1045-1049.
5. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Tada Y, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H, the Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group. Cigarette smoking, STAT4 and TNFRSF1B polymorphisms and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. J Rheumatology 2009; 36: 2159-2203.

学会発表 なし

## H. 知的財産の出願登録状況

特許取得 なし  
実用新案 なし  
その他 なし

表1. 九州地区での食生活とSLE発症のリスク

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+)	<b>1.94 (1.18-3.19)*</b>
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&lt;0.05, #:p&lt;0.1

表2. 北海道地区での食生活とSLE発症のリスク

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+)	<b>2.42 (1.14-5.15)*</b>
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+)	<b>0.54 (0.30-0.99)*</b>
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&lt;0.05, #:p&lt;0.1

表3. 因子分析により抽出された因子とその因子負荷量(九州地区の食事)

	第1因子	第2因子	第3因子	第4因子	第5因子	第6因子
	野菜	果物	肉	菓子類	飲料	洋食
1. 日本茶(緑茶)	0.02	0.19	0.10	-0.09	0.06	0.08
2. 紅茶	0.09	-0.11	0.05	0.21	0.48	-0.10
3. ウーロン茶	0.00	0.10	0.13	0.00	0.05	0.02
5. コーヒー	0.01	0.10	-0.23	-0.06	-0.03	0.62
6. ココア	0.07	-0.16	0.11	-0.05	0.54	-0.02
7. 牛乳	0.14	0.08	-0.10	-0.07	0.70	0.28
8. 乳酸菌飲料	-0.07	0.31	0.11	-0.04	0.67	0.02
9. ジュース・コーラなど	-0.22	0.07	0.05	0.32	0.49	-0.16
10. 水	-0.03	0.06	0.10	-0.02	0.02	0.06
1. ごはん	0.22	0.23	0.28	-0.15	-0.14	-0.02
2. パン	0.03	-0.01	0.18	0.26	0.08	0.71
3. めん類	-0.01	-0.21	0.51	0.25	0.03	0.37
4. 緑黄色野菜	0.84	0.14	-0.01	-0.02	0.00	0.03
5. 淡色野菜	0.86	0.10	0.05	-0.02	0.03	0.02
6. 玉葱、にんにく、ねぎ	0.86	-0.02	0.10	-0.01	-0.06	0.05
7. ブロッコリーなど	0.76	0.12	0.06	0.05	-0.02	0.05
8. いも類	0.66	0.22	0.24	0.13	0.06	-0.03
9. きのこと類	0.62	0.33	0.24	0.10	0.08	-0.14
10. 魚料理	0.41	0.54	0.21	0.13	-0.02	0.00
11. とり肉料理	0.34	0.14	0.67	0.09	0.04	-0.25
12. 牛・豚肉料理	0.22	0.19	0.74	0.03	0.04	-0.09
13. ハム・ソーセージ	0.14	0.30	0.61	-0.01	0.11	0.25
14. 卵・たまご料理	0.37	0.30	0.26	-0.01	0.01	0.21
15. 豆腐・納豆・煮豆	0.43	0.32	0.21	-0.02	0.03	-0.03
16. かんきつ類	0.26	0.69	0.12	0.10	0.03	0.05
17. その他の果物	0.23	0.77	0.08	0.09	0.11	-0.01
18. 洋菓子	0.09	0.06	0.07	0.81	0.03	0.07
19. 和菓子	0.14	0.32	-0.02	0.75	-0.03	0.11
20. ファーストフード	-0.10	-0.18	0.31	0.47	0.19	0.10
固有値	4.56	2.34	2.28	1.83	1.82	1.39
寄与率	15.7%	8.1%	7.9%	6.3%	6.3%	4.8%

表4. 因子分析により抽出された因子とその因子負荷量(北海道地区の食事)

食品・飲料	第1因子	第2因子	第3因子	第4因子	第5因子	第6因子
	野菜	肉	菓子	果物	飲料	日本食
1. 日本茶(緑茶)	0.07	0.00	0.16	-0.01	0.03	<b>0.78</b>
2. 紅茶	-0.01	0.11	-0.03	0.10	-0.05	0.04
3. ウーロン茶	0.13	-0.23	0.01	-0.29	0.07	-0.05
5. コーヒー	0.08	0.08	-0.04	0.05	-0.01	0.01
6. ココア	-0.07	-0.08	-0.05	0.05	<b>0.71</b>	0.18
7. 牛乳	0.09	0.21	-0.04	0.32	0.06	0.03
8. 乳酸菌飲料	-0.05	0.26	0.04	0.14	<b>0.82</b>	0.04
9. ジュース・コーラなど	-0.08	-0.07	0.02	-0.10	<b>0.87</b>	-0.17
10. 水	0.08	0.02	-0.22	0.18	0.30	0.30
1. ごはん	0.23	-0.14	-0.02	-0.06	0.15	-0.03
2. パン	0.00	0.14	0.23	0.02	-0.10	<b>-0.57</b>
3. めん類	0.11	-0.10	0.02	-0.04	0.05	-0.03
4. 緑黄色野菜	<b>0.82</b>	0.01	-0.13	0.09	-0.09	0.09
5. 淡色野菜	<b>0.86</b>	0.06	-0.09	0.11	-0.12	0.07
6. 玉葱、にんにく、ねぎ	<b>0.79</b>	0.15	-0.08	-0.09	-0.08	0.09
7. ブロッコリーなど	<b>0.78</b>	0.26	0.09	0.00	0.09	-0.04
8. いも類	<b>0.75</b>	0.02	-0.04	0.02	0.03	-0.05
9. きのこと類	<b>0.86</b>	0.11	0.17	0.08	0.01	-0.15
10. 魚料理	0.35	0.05	0.36	0.13	-0.10	0.32
11. とり肉料理	0.31	<b>0.78</b>	0.10	0.06	0.01	-0.16
12. 牛・豚肉料理	0.10	<b>0.84</b>	0.02	-0.01	0.01	0.00
13. ハム・ソーセージ	0.18	<b>0.54</b>	0.29	-0.10	0.11	-0.03
14. 卵・たまご料理	0.19	0.28	0.30	0.03	0.05	-0.05
15. 豆腐・納豆・煮豆	<b>0.56</b>	-0.05	0.20	0.30	-0.07	0.26
16. かんきつ類	0.18	0.02	0.13	<b>0.82</b>	-0.01	0.12
17. その他の果物	0.06	-0.04	0.05	<b>0.85</b>	0.11	-0.14
18. 洋菓子	-0.15	0.22	<b>0.76</b>	0.02	0.03	-0.15
19. 和菓子	0.06	-0.03	<b>0.77</b>	0.14	-0.05	0.08
20. ファ・ストフード	-0.13	0.18	0.40	-0.02	0.21	-0.36
固有値	4.44	2.13	1.91	1.85	1.59	1.53
寄与率	15.3%	7.3%	6.6%	6.4%	5.5%	5.3%

表5. 食事の因子とSLE発症のリスク

九州地区			北海道地区		
因子	四分位	年齢・喫煙補正オッズ比 (95%信頼区間)	因子	四分位	年齢・喫煙補正オッズ比 (95%信頼区間)
1. 野菜 (いも類・キノコ類を含む)	Q1	1 (基準)	1. 野菜 (いも類・キノコ類・豆腐/納豆を含む)	Q1	1 (基準)
	Q2	0.95 (0.45-2.00)		Q2	0.66 (0.26-1.70)
	Q3	1.21 (0.58-2.52)		Q3	0.40 (0.15-1.11)
	Q4	0.75 (0.35-1.61)		Q4	<b>0.26 (0.09-0.74)*</b>
		トレスト P=0.63			トレスト P=0.007
2. 肉	Q1	1 (基準)	3. 肉	Q1	1 (基準)
	Q2	0.73 (0.34-1.58)		Q2	1.00 (0.36-2.78)
	Q3	1.05 (0.50-2.22)		Q3	0.82 (0.21-1.83)
	Q4	1.23 (0.59-2.57)		Q4	1.22 (0.46-3.28)
		トレスト P=0.41			トレスト P=0.83
3. 菓子類	Q1	1 (基準)	4. 菓子類	Q1	1 (基準)
	Q2	0.86 (0.41-1.82)		Q2	0.84 (0.31-2.29)
	Q3	0.85 (0.40-1.80)		Q3	1.80 (0.66-4.89)
	Q4	0.99 (0.47-2.07)		Q4	1.20 (0.44-3.29)
		トレスト P=0.96			トレスト P=0.44
4. 果物	Q1	1 (基準)	2. 果物	Q1	1 (基準)
	Q2	1.37 (0.66-2.87)		Q2	0.46 (0.16-1.38)
	Q3	1.24 (0.57-2.69)		Q3	1.14 (0.42-3.07)
	Q4	0.88 (0.29-1.55)		Q4	2.14 (0.79-5.80)
		トレスト P=0.34			トレスト P=0.069
5. 飲料 (ココア・牛乳・乳酸飲料)	Q1	1 (基準)	5. 飲料 (ココア・乳酸飲料・ジュース/コーラ等)	Q1	1 (基準)
	Q2	2.64 (1.21-5.75)		Q2	0.50 (0.19-1.37)
	Q3	1.77 (0.79-3.95)		Q3	0.41 (0.14-1.16)
	Q4	<b>2.56 (1.14-5.72)*</b>		Q4	0.82 (0.32-2.12)
		トレスト P=0.076			トレスト P=0.64
6. 日本食	Q1	1 (基準)	6. 洋食	Q1	1 (基準)
	Q2	0.75 (0.34-1.68)		Q2	0.83 (0.33-2.12)
	Q3	0.74 (0.34-1.65)		Q3	0.31 (0.11-0.87)
	Q4	1.46 (0.69-3.09)		Q4	0.62 (0.22-1.75)
		トレスト P=0.27			トレスト P=0.12

\*: p&lt;0.05



## 食事グリセミック・インデックスと パーキンソン病との関連

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）  
村上 健太郎、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

インシュリンが脳のドーパミン活性に関与している可能性がある。よって、グリセミック・インデックス（GI）或いはグリセミック・ロード（GL）の高い食事が、インシュリンを介して脳のドーパミン濃度を高めることにより、パーキンソン病のリスクを低下させることが期待される。

今回、症例対照研究により日本人における GI および GL 等炭水化物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、脂肪、ビタミン E、鉄、アルコール摂取を補正した。

食事グリセミック・インデックスが高いほど、パーキンソン病のリスクが低下するという統計学的に有意な量-反応関係を認めた。グリセミック・ロード、炭水化物、食物繊維摂取はいずれもパーキンソン病と有意な関連を認めなかった。

グリセミック・インデックスの高い食事は、パーキンソン病のリスク低下と関連しているのかもしれない。

### A. 研究目的

パーキンソン病は安静時振戦、筋固縮、寡動、姿勢保持反射傷害を主要症状とする神経変性疾患である。中脳黒質のドーパミ

ン神経細胞死を病態とするが、その原因は不明である。

インシュリンが脳のドーパミン活性に関与している可能性がある。よって、グリセ

ミック・インデックス (GI) 或いはグリセミック・ロード (GL) の高い食事が、インシュリンを介して脳のドーパミン濃度を高めることにより、パーキンソン病のリスクを低下させることが期待される。国間の生態学的な検討では、主食が米で GI の高い東洋諸国の方が、主食が米でなく GI の低い西洋諸国よりパーキンソン病の有症率が低い。本研究では、世界で初めて、これらの関連を症例対照研究の手法により、解析を行った。

## B. 研究方法

症例・対照研究とした。平成 18 年 4 月 1 日から平成 20 年 3 月 31 日までリクルートを行った。症例群は、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患者で、11 協力施設に通院中もしくは入院中であり、診断後 6 年以下の者とした。対照群は、福岡大学病院、大阪市立大学医学部附属病院、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した。

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て、生活習慣、生活環境、既往歴等に関する情報を得た。食習慣に関する情報は、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用いて得た。欠損データのない症例群 249 名、対照群 368 名で解析を行った。

食事歴法質問調査票の情報に基づき、グリセミック・インデックスとグリセミック・ロードを算出した。性別、年齢、居住地、喫煙、教育歴、BMI、脂肪、ビタミン E、鉄、アルコール摂取を補正した。

## C. 研究結果

食事グリセミック・インデックスが高いほ

ど、パーキンソン病のリスクが低下するという統計学的に有意な量-反応関係を認めた。しかしながら、第四四分位の補正オッズ比は有意ではなかった。

グリセミック・ロード、炭水化物、食物繊維摂取はいずれもパーキンソン病と有意な関連を認めなかった。

## D. 考察

グリセミック・インデックスの高い食事がインシュリンの分泌を促進し、それにより、脳のドーパミン濃度が上昇することで、パーキンソン病のリスクを下げたのかもしれない。しかしながら、本研究では、グリセミック・ロードと有意な関連を認めなかった。この理由として、グリセミック・ロードは食事での利用可能な炭水化物量に関する情報以上に有用な情報がないのかもしれない。

## E. 結論

グリセミック・インデックスの高い食事は、パーキンソン病のリスク低下と関連しているのかもしれない。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M for the Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Dietary glycemic index is inversely associated with the risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. Nutrition. in press.

### 2. 学会発表

なし。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表. 食事グリセミック・インデックス等炭水化物摂取とパーキンソン病リスクとの関連

	Q1 (lowest)	Q2	Q3	Q4 (highest)	P for trend
Available carbohydrate intake	46.2	52.5	57.0	63.6	
(% energy; median; range)	[12.29–49.80]	[49.81–54.80]	[54.81–59.63]	[59.64–83.58]	
n of cases and controls	59/92	60/92	61/92	69/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	1.02 (0.64–1.61)	1.03 (0.65–1.64)	1.17 (0.74–1.84)	0.50
Multivariate OR (95% CI)*†	1.00	0.95 (0.55–1.56)	1.14 (0.60–2.17)	1.58 (0.67–3.70)	0.28
Dietary fiber intake (g/1000	4.9	6.5	7.9	9.8	
kcal; median; range)	[2.11–5.75]	[5.76–7.25]	[7.26–8.60]	[8.61–18.86]	
n of cases and controls	59/92	79/92	54/92	57/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	1.34 (0.86–2.09)	0.92 (0.57–1.46)	0.97 (0.61–1.54)	0.49
Multivariate OR (95% CI)*	1.00	1.32 (0.79–2.21)	0.95 (0.52–1.74)	1.36 (0.65–2.85)	0.73
Dietary glycemic index	59.5	64.0	67.5	71.4	
(median; range)‡	[49.27–61.84]	[61.85–66.01]	[66.02–69.28]	[69.29–76.52]	
n of cases and controls	64/92	79/92	53/92	53/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	1.23 (0.80–1.91)	0.83 (0.52–1.32)	0.83 (0.52–1.32)	0.19
Multivariate OR (95% CI)*†	1.00	1.03 (0.64–1.66)	0.68 (0.41–1.15)	0.61 (0.34–1.09)	0.04
Dietary glycemic load (/1000	64.2	78.7	87.5	102.7	
kcal; median; range)‡	[30.20–72.49]	[72.50–83.01]	[83.02–93.68]	[93.69–157.88]	
n of cases and controls	55/92	67/92	60/92	67/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	1.22 (0.77–1.93)	1.09 (0.68–1.74)	1.22 (0.77–1.93)	0.52
Multivariate OR (95% CI)*†	1.00	1.03 (0.59–1.80)	0.93 (0.50–1.75)	1.24 (0.54–2.83)	0.77

\* Adjusted for sex (<65 y, 65–70 y, or = 70 y), region (Fukuoka or Kinki), pack-years of smoking (none, 0.1–29.9, or = 30.0), education (< 10 y, 10–12 y, or = 12 y), body mass index (kg/m<sup>2</sup>, continuous), fat intake (% energy, continuous), vitamin E intake (mg a-tocopherol/1000 kcal, continuous), iron intake (mg/1000 kcal, continuous), and alcohol intake (nondrinker, > 0% to < 1% energy, or = 1% energy).

† Also adjusted for dietary fiber intake (mg/1000 kcal, continuous).

‡ Glycemic index for glucose = 100.

## GSTs 遺伝子多型とパーキンソン病との関連

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、榮 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

GSTs の遺伝子多型がパーキンソン病発症に関与している可能性が考えられる。

遺伝情報及び質問調査票データの欠損のない症例群 238 名、対照群 370 名で解析を行った。遺伝子多型解析は TaqMan Genotype Assays (Applied Biosystems) で実施した。性別、年齢、居住地域、喫煙、農薬曝露を補正した。

GSTM1 の欠損、GSTT1 の欠損、GSTP1 rs1695、GSTO1 rs11191972、GSTO1 rs4925、GSTO2 rs2297235、GSTO2 rs156697 のいずれの遺伝子多型ともパーキンソン病と有意な関連を認めなかった。

GSTP1 rs1695、GSTO1 rs11191972、GSTO1 rs4925、GSTO2 rs2297235、GSTO2 rs156697 の遺伝子多型では、変異型の頻度が少なく、十分な統計学的パワーを有しなかったことが大きな欠点である。

### A. 研究目的

パーキンソン病は安静時振戦、筋固縮、寡動、姿勢保持反射傷害を主要症状とする神経変性疾患である。中脳黒質のドーパミン神経細胞死を病態とするが、その原因は不明である。

ドーパミン自体が神経系を含めた多くの細胞で、毒性とアポトーシスに関与することが知られている。アストロサイトに入ったドーパミンはアミノクロムに酸化される。アミノクロムは DT-diaphorase 或いは GSH

により代謝され、two-electron deletion により、リューコアミノクロムとなる。これは、毒性がない。しかしながら、アミノクロムが one-electron deletion により生じた leucoaminochrome *o*-semiquinone radical は、内因性の神経毒性を有する。glutathione S-transferases (GSTs) は、アミノクロムの one-electron deletion を阻害する。よって、GSTs の遺伝子多型がパーキンソン病発症に関与している可能性が考えられる。