

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。

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。

C. 研究結果

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。

D. 考察

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。

E. 結論

今回の解析では、GSTs の遺伝子多型とパーキンソン病との間に有意な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. CYP s 遺伝子多型とパーキンソン病との関連

Polymorphism	Cases (%) (n=238)	Controls (%) (n=370)	P _{HWE} in controls	OR (95% CI)	
				Crude	Adjusted*
GSTM1					
Presence	115 (50.7)	172 (46.6)		1.0 (ref.)	1.0 (ref.)
Null	122 (49.3)	197 (53.4)		0.93 (0.67-1.28)	0.91 (0.65-1.27)
GSTT1					
Presence	137 (57.8)	190 (51.4)		1.0 (ref.)	1.0 (ref.)
Null	100 (42.2)	179 (48.5)		0.77 (0.56-1.08)	0.82 (0.58-1.15)
GSTP1 rs1695					
Ile/Ile (AA)	170 (71.4)	255 (68.9)	0.07	1.0 (ref.)	1.0 (ref.)
Ile/Val (AG)	65 (27.3)	110 (29.7)		0.89 (0.62-1.27)	0.90 (0.62-1.32)
Val/Val (GG)	3 (1.26)	5 (1.35)		0.90 (0.21-3.81)	1.05 (0.24-4.55)
GSTO1 rs11191972					
CC	185 (79.5)	294 (74.5)	0.86	1.0 (ref.)	1.0 (ref.)
CT	46 (19.3)	72 (19.5)		1.02 (0.67-1.53)	1.17 (0.75-1.79)
TT	7 (1.81)	4 (1.08)		2.78 (0.80-9.63)	2.85 (0.80-10.2)
GSTO1 rs4925					
Ala/Ala (CC)	187 (78.6)	294 (79.7)	0.90	1.0 (ref.)	1.0 (ref.)
Ala/Asp (CA)	45 (18.9)	71 (19.2)		1.00 (0.66-1.51)	1.16 (0.75-1.79)
Asp/Asp (AA)	6 (2.52)	4 (1.08)		2.36 (0.66-8.47)	2.44 (0.66-9.09)
GSTO2 rs2297235					
AA	184 (77.3)	293 (79.2)	0.82	1.0 (ref.)	1.0 (ref.)
AG	47 (19.8)	73 (19.7)		1.03 (0.68-1.54)	1.19 (0.78-1.83)
GG	7 (2.94)	4 (1.08)		2.79 (0.80-9.65)	2.87 (0.80-10.3)
GSTO2 rs156697					
Asn/Asn (AA)	121 (51.1)	194 (52.6)	0.87	1.0 (ref.)	1.0 (ref.)
Asn/Asp (AG)	94 (39.7)	148 (40.1)		1.02 (0.72-1.44)	1.09 (0.76-1.56)
Asp/Asp (GG)	22 (9.28)	27 (7.32)		1.31 (0.71-2.40)	1.41 (0.75-2.65)

*Adjusted for age, sex, smoking status, pesticide exposure and region.

潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する多施設共同症例対照研究
(進捗状況)

大藤 さとこ、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）、
押谷 伸英、渡辺 憲治（大阪市立大学大学院医学研究科・消化器器官制御内科）、長堀 正
和、渡辺 守（東京医科歯科大学・消化器病態学）；The Japanese Case-Control Study Group for
Ulcerative Colitis*.

研究要旨

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の協力を得て、多施設共同の症例対照研究を実施し、潰瘍性大腸炎のリスク因子を検討する。

症例は初めて潰瘍性大腸炎の診断を受けた患者とした。対照は症例と同じ施設に通院している他疾患患者のうち、各症例に対し性・年齢（5歳階級）が対応する患者2人を選出する。調査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、各調査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、自記式質問票を使用して行う。このほか、潰瘍性大腸炎の発症時期、病状などの臨床情報については、臨床調査個人票を用いて情報収集を行う。

調査協力が得られた39施設において、平成20年9月より対象者の登録を開始した。平成21年11月5日時点における登録者数は、合計122人（症例55人、対照67人）である。症例と対照の背景因子を比較したところ、症例の方が対照と比し肥満者が少ない（26% vs. 50%, $P=0.011$ ）、虫垂炎既往が少ない（7% vs. 14%, $P=0.347$ ）、IBD家族歴が多い（7% vs. 0%）、などの特徴を認めた。喫煙歴と潰瘍性大腸炎との関連については、「過去喫煙」でORの上昇（4.70, 95%CI=1.29-17.1）、「現在喫煙」でORの低下（0.21, 95%CI=0.02-1.92）を認めた。また、1日喫煙本数が多いほどORが上昇しており（Trend $P=0.071$ ）、15本以上では境界域の有意差を認めた（OR=3.84, 95%CI=0.97-15.2）。積算本数の検討でも、本数が多いほどORが上昇する傾向があった。

今後は、対象者登録を継続し、喫煙と潰瘍性大腸炎の関連について検証するとともに、その他のリスク因子の解析をも進める予定である。

A. 研究目的

近年、潰瘍性大腸炎の有病率および罹患率が上昇しており、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、多施設共同の症例対照研究を実施し、潰瘍性大腸炎のリスク因子を検討する。

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。対照は、症例と同じ施設に通院している他疾患患者のうち、各症例に対し性・年齢（5歳階級）が対応する患者2人とした。このうち1例は、消化器内科（外科）の患者から選出し、もう1例は他科（整形外科、眼科、総合診療部など）の患者から選出する。調査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に、各調査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。このほか、潰瘍性大腸炎の発症時期、病状などの臨床情報については、臨床調査個人票を用いて情報収集を行う。

解析には conditional logistic regression model を使用し、潰瘍性大腸炎発症に対する各種要因のオッズ比 (OR) および 95% 信頼区間 (95% CI) を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施につき、各調査施設の倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

調査協力が得られた 39 施設において、平成 20 年 9 月より対象者の登録を開始した。平成 21 年 11 月 5 日時点における登録者数は、合計 122 人（症例 55 人、対照 67 人）である。

症例の平均年齢は 40.3 歳であり、男性が 53% を占める。疾患の重症度は、軽症 28%、中等症 53%、重症 19% である。一方、対照の内訳は、消化器内科 38 人（脂肪肝、ウイルス肝炎、ポリープ、慢性胃炎など）、他科 29 人（整形外科、皮膚科、耳鼻科、神経内科など）であった。

情報収集が完了した症例 54、対照 50 を対象として、症例と対照の背景因子を比較したところ、症例の方が対照と比し肥満者が少ない (26% vs. 50%, $P=0.011$)、虫垂炎既往が少ない (7% vs. 14%, $P=0.347$)、IBD 家族歴が多い (7% vs. 0%)、などの特徴を認めた (表 1)。また、喫煙歴、飲酒歴においても症例と対照の特性に差を認めた。

喫煙歴と潰瘍性大腸炎との関連についての解析結果を表 2 に示す。単変量解析では、「過去喫煙」で OR の上昇 (4.70, 95% CI=1.29-17.1)、「現在喫煙」で OR の低下 (0.21, 95% CI=0.02-1.92) を認めた。また、1 日喫煙本数が多いほど OR が上昇しており (Trend $P=0.071$)、15 本以上では境界域の有意差を認めた (OR=3.84, 95% CI=0.97-15.2)。積算本数の検討でも、本数が多いほど OR が上昇する傾向があった。なお、BMI や飲酒歴で調整後も、信頼区間の幅は広くなるものの同様の関連を検出した。

D. 考察

今まで、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少ない。

また、過去の多くの症例対照研究では、「prevalent case (new case + old case): 過去○○年以内に診断された患者」を使用しており、reverse causalityの問題が指摘されてきた。特に、潰瘍性大腸炎の患者は、その消化器症状のために診断前でも生活習慣を無意識に変えている可能性があり、このため過去の生活習慣に関する poor recall が生じた可能性（情報バイアス）が否定できなかった。

そこで、現在、実施中の症例対照研究では、reverse causalityの可能性を最小限とすべく、prevalent case を症例とするのではなく、「incident case (new case only): 初めて潰瘍性大腸炎の確定診断を受けた患者」を症例とし、前向きに継続した症例登録を行っている。

また、対照に関しては、消化器内科（外科）と他科患者から2種類の対照を選択している。一般に、消化器内科（外科）の対照との比較では潰瘍性大腸炎に対する関連因子の影響を過小評価、他科の対照との比較では潰瘍性大腸炎に対する関連因子の影響を過大評価することが考えられ、結果の解釈に還元できるよう研究デザインの段階でこれらを考慮した手法を選択した。

一般に、ある1研究の結果は仮説提唱にすぎず、仮説から結論を導く過程には複数の研究からの「一貫したエビデンスの蓄積」が必要とされる。しかし、潰瘍性大腸炎の

ように特定疾患に属する疾患は患者数が限られているため、仮説を検証するための複数の研究を各地で実施するのは困難である。実際、この特定疾患に特有の背景のために報告数が限られていることで仮説提唱にとどまっているリスク因子は多々存在する。

これを克服する手段として、実施中の症例対照研究では「対象者の登録を継続することとした。もし、示唆されたリスク因子が潰瘍性大腸炎の発生と真の因果関係を有しているなら、対象者の蓄積を重ねる毎に算出される信頼区間の幅が徐々に狭くなり、真の相対危険に近づくことが期待される。逆に、対象者の蓄積とともに相対危険、信頼区間がそのような方向性で算出されなければ、初期に得られた関連は偶然により検出されたものにすぎないと解釈することができる。「対象者登録の継続性」は、1研究から示唆されたリスク因子（仮説）が潰瘍性大腸炎の発生と真の因果関係を有するものとして結論づけられるかどうかについての判断に、有用な手法と考える。

対象者の登録開始から約1年が経過した現時点において、登録数は限られているものの、これまでの研究で示唆されている因子を同様に検出しえたことは、研究の妥当性を支持するものと考えている。今後は、「対象者登録の継続」により、示唆されたリスク因子を検証することが必要と考えている。また、喫煙と潰瘍性大腸炎発生との関連については、過去喫煙の禁煙時期や禁煙理由も考慮し、結果を詳細に解釈していく予定である。登録数の蓄積により検出力が上がれば、その他のリスク因子についても検討可能となろう。

E. 結論

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の班員が所属する全国 39 施設の協力を得て、多施設共同の症例対照研究を実施している。現在、各施設からの登録は徐々に安定してきており、現時点の対象者においても、喫煙と潰瘍性大腸炎との関連が示唆されている。今後は、対象者数の蓄積により、喫煙との関連を検証するとともに、その他のリスク因子の解析をも進める予定である。

謝辞

*The Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis.に所属する研究者は以下のとおりである；本谷 聡(札幌厚生病院・第一消化器科)、今井 浩三、有村 佳昭(札幌医科大学・第一内科)、高後 裕(旭川医科大学内科学講座・消化器／血液腫瘍制御内科学分野)、飯塚 政弘(秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター)、石黒 陽(弘前大学・光学医療診療部消化器血液内科)、舟山 裕士(東北労災病院・大腸肛門外科)、杉村 一仁(新潟市民病院・消化器科)、長堀 正和、渡辺 守(東京医科歯科大学・消化器病態学)村松 正明(東京医科歯科大学難治疾患研究所・分子疫学)、日比 紀文、井上 詠(慶応義塾大学医学部・消化器内科)、亀岡 信悟、板橋 道朗(東京女子医科大学・第二外科)、渡邊 聡明(帝京大学・外科)、工藤 進英、大塚 和朗(昭和大学横浜北部病院・消化器センター)、小林 清典(北里大学東病院・消化器内科)、中島 淳、高橋 宏和(横浜市立大学附属病院・消化器内科)、杉田 昭(横浜市立市民病院・外科)、鈴木 康夫(東邦大学医療

センター佐倉病院・内科)、三浦 総一郎、穂苅 量太(防衛医科大学校・内科)、花井 洋行(浜松南病院・消化器病／IBD センター)、城 卓志、佐々木 誠人(名古屋市立大学大学院医学研究科・消化器／代謝内科学)、平田 一郎(藤田保健衛生大学・消化管内科)、楠 正人(三重大学大学院医学系研究科・消化管／小児外科学)、藤山 佳秀、安藤 朗(滋賀医科大学・消化器内科)、伊藤 裕章((財)田附興風会医学研究所北野病院・消化器センター)、大藤 さとこ、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)、押谷 伸英、渡辺 憲治(大阪市立大学大学院医学研究科・消化器器官制御内科)、飯島 英樹(大阪大学大学院・消化器内科学)、岡崎 和一(関西医科大学・消化器肝臓内科)、吉岡 和彦(関西医科大学附属枚方病院・外科)、北野 厚生(医療法人若弘会若草第一病院)、内藤 裕二(京都府立医科大学医学部)、千葉 勉、仲瀬 裕志(京都大学・消化器内科)、藤井 久男(奈良県立医科大学・消化器／総合外科)、松本 譽之、福永 健(兵庫医科大学・内科学下部消化管科)、池内 浩基(兵庫医科大学・外科)、石原 俊治(島根大学医学部・内科学講座第2)、田中 信治、上野 義隆(広島大学病院・光学医療診療部)、松井 敏幸、久部 高司(福岡大学筑紫病院・消化器科)、二見 喜太郎(福岡大学筑紫病院・外科)、片岡 寛章(宮崎大学医学部・病理学講座 腫瘍・再生病態学分野)、稲津 東彦(宮崎大学医学部・内科学講座 循環体液制御学分野)、坪内 博仁(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・消化器疾患／生活習慣病学)、金城 福則(琉球大学医学部附属病院・光学医療診療部)

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫、
押谷 伸英、渡辺 憲治、長堀 正和、渡辺 守、

For the Japanese Case-Control Study Group for
Ulcerative Colitis. 潰瘍性大腸炎のリスク因
子—多施設共同・症例対照研究より. *IBD
Research* 2009; 3(4): 271-276.

2) 武林亨、朝倉敬子、大藤さとこ、福島若
葉、廣田良夫：【これからのIBD研究におけ
る研究班の使命は】総括的疫学解析による
疾病構造変化の追究. *IBD Research* 2008;
2(1): 28-37.

3) 大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫、押谷
伸英、渡辺 憲治、長堀 正和、渡辺 守
The Japanese Case-Control Study Group for

Ulcerative Colitis*:潰瘍性大腸炎のリスク因
子に関する症例対照研究. *大腸疾患 NOW*
2009 ; 177-82.

2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含
む）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

表1. 特性比較

変数	case (N=54)		control (N=50)		P値*
	n	(%)	n	(%)	
年齢(歳)	<39	29 (54)	25 (50)		0.706
	39+	25 (46)	25 (50)		
性別	男性	27 (50)	23 (46)		0.683
	女性	27 (50)	27 (54)		
BMI(kg/m ²)	<23	40 (74)	25 (50)		0.011
	23+	14 (26)	25 (50)		
アレルギー既往	なし	30 (56)	27 (55)		0.963
	あり	24 (44)	22 (45)		
虫垂炎既往	なし	50 (93)	43 (86)		0.347
	あり	4 (7)	7 (14)		
クローン病家族歴	なし	54 (100)	50 (100)		not applicable
	あり	0 (0)	0 (0)		
潰瘍性大腸炎家族歴	なし	50 (93)	50 (100)		0.119
	あり	4 (7)	0 (0)		
喫煙歴	never	29 (54)	35 (70)		0.002
	ever	21 (39)	5 (10)		
	current	4 (7)	10 (20)		
飲酒歴	never	19 (51)	22 (76)		0.069
	ever	18 (49)	7 (24)		
	current	17 (31)	21 (42)		
母乳栄養(カ月)	<8	23 (48)	21 (47)		0.904
	8+	25 (52)	24 (53)		

* X²検定 or Fisher exact test

表2. 喫煙と潰瘍性大腸炎との関連

	case (N=54)		control (N=50)		単変量解析		多変量解析*			
	n	(%)	n	(%)	OR	(95%信頼区間)	P value	OR	(95%信頼区間)	P value
	喫煙歴									
never	29	(54)	35	(70)	1.00			1.00		
ever	21	(39)	5	(10)	4.70	(1.29 - 17.1)	0.019	9.77	(1.51 - 63.0)	0.017
current	4	(7)	10	(20)	0.21	(0.02 - 1.92)	0.166	0.23	(0.02 - 2.48)	0.225
										(Trend P=0.879)
喫煙開始年齢(歳)										
never	29	(54)	35	(70)	1.00			1.00		
<20	13	(24)	5	(10)	2.45	(0.55 - 11.0)	0.241	3.00	(0.51 - 17.6)	0.223
20+	12	(22)	10	(20)	1.78	(0.53 - 6.05)	0.354	2.32	(0.49 - 10.9)	0.287
										(Trend P=0.178)
1日喫煙本数(本)										
0	29	(54)	35	(70)	1.00			1.00		
<15	7	(13)	8	(16)	1.05	(0.28 - 4.03)	0.941	1.83	(0.41 - 8.20)	0.432
15+	18	(33)	7	(14)	3.84	(0.97 - 15.2)	0.055	4.32	(0.73 - 25.6)	0.107
										(Trend P=0.098)
喫煙期間(年)										
0	29	(55)	35	(70)	1.00			1.00		
<12	7	(13)	7	(14)	2.00	(0.51 - 7.80)	0.318	2.33	(0.50 - 10.8)	0.280
12+	17	(32)	8	(16)	1.58	(0.45 - 5.56)	0.480	1.46	(0.26 - 8.26)	0.666
										(Trend P=0.392)
積算喫煙本数(本)										
0	29	(55)	35	(70)	1.00			1.00		
<120	4	(8)	7	(14)	0.90	(0.20 - 4.06)	0.896	1.12	(0.21 - 5.97)	0.896
120+	20	(38)	8	(16)	2.71	(0.78 - 9.48)	0.118	3.52	(0.61 - 20.4)	0.160
										(Trend P=0.185)

conditional logistic regression model

*BMI、飲酒歴で調整

特発性大腿骨頭壊死症の発生関連要因に関する 多施設共同症例・対照研究（研究計画）

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）

山本 卓明、岩本 幸英（九州大学大学院医学研究院臨床医学部門整形外科学分野）

中村 博亮（大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学）

研究要旨

わが国における特発性大腿骨頭壊死症（ION）の発生関連要因は、「IONに関する調査研究班（以下、ION臨床班）」が過去3回にわたり実施してきた多施設共同症例・対照研究により系統的に解明されてきた。第1回目の研究では、ステロイド全身投与歴を有しないION患者を症例とし、飲酒および喫煙の即時効果と累積効果を明らかにした。第2回目は、SLE患者あるいは腎移植患者を対象としてステロイド投与量・投与方法の影響を詳細に検討し、1日平均投与量で最も鮮明な関連を認めることを示した。第3回目の研究では、誘因にかかわらず、総てのION患者を症例とすることで「ステロイド非投与に対する投与のリスク」を算出し、そのインパクトを明らかにした。一方、ION臨床班で運営している定点モニタリングシステム、あるいは2005年実施の全国疫学調査の集計結果によると、ステロイド全身投与歴およびアルコール愛飲歴の両者を有しない症例が10%程度報告されている。しかし現状では、ステロイド・アルコール以外の要因の影響について、十分な論拠が蓄積されていない。

以上の背景を考慮し、研究班として実施する新たな多施設共同症例・対照研究を計画した。今回の主たる目的は、ステロイド・アルコール以外の要因も含めて幅広く調査することである。

本報告書では研究計画を提示する。なお、本計画について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ており、現在、ION臨床班班員が所属する27施設から参加の了承を得ている。今後、各施設で倫理審査申請を行い、次年度より対象者登録を開始する。

A. 研究目的

わが国における特発性大腿骨頭壊死症（ION）の発生関連要因は、「IONに関する調査研究班（以下、ION臨床班）」が過

去3回にわたり実施してきた多施設共同症例・対照研究により、系統的に解明されてきた。第1回目の研究では、ステロイド全身投与歴を有しないION患者を症例とし、

飲酒および喫煙の即時効果と累積効果を明らかにした^{1,2)}。第2回目は、SLE患者あるいは腎移植患者を対象としてステロイド投与量・投与法の影響を詳細に検討し、1日平均投与量で最も鮮明な関連を認めることを示した^{2,4)}。第3回目の研究では、誘因にかかわらず、総てのION患者を症例とすることで「ステロイド非投与に対する投与のリスク」を算出し、そのインパクトを明らかにした⁵⁾。

一方、ION臨床班で運営している定点モニタリングシステム、あるいは2005年実施の全国疫学調査の集計結果によると、ステロイド全身投与歴およびアルコール愛飲歴の両者を有しない症例が10%程度報告されている^{6,7)}。しかし現状では、ステロイド・アルコール以外の要因の影響について、十分な論拠が蓄積されていない。

以上の背景を考慮し、研究班として実施する新たな多施設共同症例・対照研究を計画した。今回の主たる目的は、ステロイド・アルコール以外の要因も含めて幅広く調査することである。過去の研究と比較した特色は、以下の通りである。

1. 1施設あたり年間2セットの症例・対照を、前向きに継続して登録

従来の症例・対照研究における症例は、「過去〇〇年以内（あるいは〇〇年以降、現在まで）に診断されたION患者」のように、診断された期間を限って定義していた。

今回の症例・対照研究では、対象者の登録を前向きに継続するデザイン（prospective case-control study）を採用し、対象者数の拡大について柔軟性を持たせる。また、無理のない目標登録数の設定

により、ION患者が多い施設に負担が集中することを回避する。

2. 佐々木らの「自記式食事歴法質問票（Self-administered diet history questionnaire, DHQ）」の使用

ION発生のメカニズムとしては、ステロイド投与に伴う酸化ストレスや脂質代謝異常の他、凝固能異常の関与が示唆されている。従って、抗酸化物質、脂質、ビタミンK等、食習慣の観点からも検証すべき仮説は多い。一方、過去3回にわたり実施してきた多施設共同症例・対照研究では、食習慣について詳細な検討が行われていない。また、過去の文献の系統的レビューの結果をみても、IONと食習慣の関連についての報告はない⁸⁾。

今回、すでに妥当性が検証された佐々木らの質問票を使用することにより、食品・栄養素の両面から食習慣を調査し、発生メカニズム解明の一端に資する。

B. 研究方法

1. デザイン

多施設共同症例・対照研究

2. 参加施設

ION臨床班の班員が所属し、本研究への参加に同意した施設

3. 対象者

1) 症例設定

① 採用基準

- ・ 参加施設の整形外科を初診した患

者で、ION 臨床班の診断基準により、初めてIONと確定診断された20～74歳の日本人。

- ・ 他院で確定診断後に紹介受診した患者の場合は、確定診断が紹介受診前1ヵ月以内であるもの。

② 除外基準

- ・ 二次性（症候性）大腿骨頭壊死症を有する者
- ・ アルコール性精神症状で入院歴がある者、認知症を有する者（質問票への回答内容の信頼性に影響するため）

2) 対照設定

① 対照の種類

病院対照のみとし、症例・対照比は1:2とする。

② 採用基準

- ・ 症例の初診日以降、同一施設を初診した日本人患者。
- ・ 各症例に対し、性、年齢（5歳階級：20～24、25～29、…、70～74）が対応する患者2例。
- ・ 1例は整形外科の患者、もう1例は他科（膠原病内科、総合診療科など）の患者から選出。

③ 除外基準

- ・ IONの既往がある者
- ・ 変形性股関節症を有する者（IONの進行例と鑑別困難な場合があるため）
- ・ 二次性（症候性）大腿骨頭壊死症を有する者
- ・ アルコール性精神症状で入院歴がある者、認知症を有する者（質問票

への回答内容の信頼性に影響するため）

3) 症例・対照の登録期間および目標登録数

- ・ 参加施設における倫理審査承認後より登録を開始する。
- ・ 1施設あたり年間2セット（2症例・4対照）を、前向きに継続して登録する。

4. 情報収集

1) 生活習慣・既往歴：自記式質問票

系統的レビュー結果に基づき、過去に報告されている主要な関連要因を網羅

2) 食習慣：佐々木らの「自記式食事歴法質問票（DHQ）」

3) 臨床情報

① 初診時の血液検査所見

通常の保険診療の範囲内で測定された、既存情報を利用

② ステロイド全身投与に関する情報

投与歴、対象疾患、投与期間、最高投与量、パルス有無、その後のION有無

③ ION 定点モニタリング新患調査票の記載内容（症例のみ）

5. 統計解析

条件付き多重ロジスティック回帰モデルにより多因子の影響を補正し、IONに対する各要因の調整オッズ比を算出する。

（倫理面への配慮）

本研究計画については、調査事務局を置く大阪市立大学大学院医学研究科において

倫理委員会の承認を得た（平成 21 年 11 月 26 日）。

C. 今年度の進捗状況等

本研究計画については、当初、血液試料を採取し、血清・血漿中の脂質代謝関連項目（アポリポ蛋白など）、抗カルジオリピン抗体、ATⅢなど、バイオマーカーを測定することも予定していた。しかし、①血液試料を採取する場合は対照を他科患者から登録することが困難になると予想されること、②血液試料採取の必要性および測定するバイオマーカー項目の明確化、③倫理面の確保、等について ION 臨床班班員から意見が出されていた。より実行可能性の高い研究計画に向けて改訂を行った結果、血液試料は採取せず、質問票による情報収集のみ行うことで班員の合意を得た。

本研究計画が大阪市立大学大学院医学研究科の倫理委員会で承認された後、ION 臨床班班員の所属施設を対象に参加を依頼した。平成 22 年 1 月 15 日現在、表 1 に示す 27 施設から参加の承諾を得ている。

今後、各施設で倫理審査申請を行い、次年度より対象者登録を開始する予定である。

参考文献

- 1) 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 Epidemiol.* 137: 530-538, 1993.
- 2) Hirota Y, Hotokebuchi T, Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; nationwide epidemiologic studies in Japan. *Osteonecrosis- Etiology, Diagnosis and Treatment*, ed. by Urbaniak JR and Jones JP Jr, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, Illinois, pp 51-58, 1997.
- 3) 廣田良夫, 竹下節子, 杉岡洋一, ほか: ステロイドの種々投与法と特発性大腿骨頭壊死症との関連—SLE 患者における症例・対照研究. 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 年度研究報告書, 17~22 頁, 1996.
- 4) 廣田良夫, 佛淵孝夫, 竹下節子, ほか: ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生要因—腎移植患者における症例・対照研究. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成 10 年度研究報告書, 169~174 頁, 1999.
- 5) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, Kubo T, Hirota Y, for the Idiopathic ONF Multicenter Case-Control Study Group. Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a nationwide multicenter case-control study in Japan. *J Orthop Sci* (in press).
- 6) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査—二次調査最終結果—. 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 18 年度総括・分担研究報告書, 32~38 頁, 2007.
- 7) 福島若葉, 阪口元伸, 廣田良夫, ほか:

定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の臨床像— 新患症例についての 10 年間のまとめ—. 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 20 年度総括・分担研究報告書, 281～287 頁, 2007.

- 8) 福島若葉, 阪口元伸, 廣田良夫, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の関連要因に関する系統的レビュー. 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 20 年度総括・分担研究報告書, 189～220 頁, 2007.

D. 研究発表

論文発表	なし
学会発表	なし

E. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特許取得	なし
実用新案登録	なし
その他	なし

表 1. 参加施設一覧（平成 22 年 1 月 15 日現在）

旭川医科大学	京都府立医科大学	東京大学
大分大学	久留米大学	長崎大学
大阪市立大学	神戸大学	名古屋大学
大阪大学	札幌医科大学	広島大学
鹿児島大学	昭和大学	北海道大学
金沢医科大学	信州大学	三重大学
金沢大学	諏訪赤十字病院	宮崎大学
関西労災病院	東京医科歯科大学	山形大学
九州大学	東京医科大学	横浜市立大学

小児炎症性腸疾患の発症関連要因・予防要因の解明； 母児の生活習慣と遺伝子多型に関する症例・対照研究

小橋 元、太田薫里（放射線医学総合研究所）、岡本和士、吹田麻耶（愛知県立看護大学）、鷺尾昌一（聖マリア学院大学）、杉森裕樹（大東文化大学）、片平遡彦（東洋大学）、白石弘美（人間総合科学大学）、若井建志、前川厚子、青山京子、竹井留美（名古屋大学）、伊藤美智子（全国社会保険協会連合会）、小松喜子（水戸薬局）、内山 幹（慈恵医大柏病院）、羽田 明（千葉大学）、日本小児 IBD 疫学研究グループ（仮称）

研究要旨

我々は、患者および正常対照者に参加いただき、症例・対照研究を行う予定である。複数のフィールドにおいて、父母および児の生活習慣・環境要因調査と、唾液または口腔粘膜採取からの DNA タイピングを行い、小児炎症性腸疾患の発症要因・予防要因の解明を目指すことを計画している。本研究期間においては、まずその準備として、文献レビューをもとに、質問調査票の項目を検討した。

A. 研究目的

炎症性腸疾患（IBD）の疫学研究および素因遺伝子の研究は、従来精力的に行われてきた。しかし、IBD の発症機構および予防要因に関してはまだまだ未解明な点が多く、今後ますますの研究遂行が求められるところである。

小児 IBD は、遺伝要因および母親および患者（小児）自身の生活習慣・環境要因の交互作用により発症すると考えられるが、成人発症の IBD に比べて、発症までの生活時間が短く、母親にとっては妊娠中・育児期という特別に時期であるために、振り返り調査が行いやすく、またもし予防要因が解明された場合には、母子保健領域からの介入が可能であるというメリットがある。

今回、我々は、患者および正常対照者に参加いただき、症例・対照研究を行う予定である。複数のフィールドにおいて、父母

および児の生活習慣・環境要因調査と、唾液または口腔粘膜採取からの DNA タイピングを行い、小児 IBD 発症要因・予防要因の解明を目指すことを計画している。

本研究期間においては、前回の文献レビューの結果をもとに、質問調査票の項目の検討を行った。

B. 研究方法

前回、「小児、children、infant」、「炎症性腸疾患、inflammatory bowel disease」、「疫学、epidemiology」、「症例対照研究、case-control study」、「発症要因、危険要因、risk factor」のキーワードにて PubMed 等にて文献検索を行い、その要旨をまとめた。その結果をもとに質問調査票を立ち上げている。

C. 研究結果

日本小児 IBD 研究会および同研究審査委

員会にてプレゼンテーションを行い、研究会からの正式な許可をいただいた。現在、同研究会の主要なメンバーの先生方（7病院）と連絡を取り合いながら、また、新たな資料（Pediatric Inflammatory Bowel Disease）を入手し、調査票を慎重に煮詰めている段階である。

調査票に検討中の項目は、フェイスシート、母親・父親の既往歴家族歴 特にアレルギー疾患、本人、両親の利き手、家族構成（大家族かどうか）、両親の関係、妊娠分娩歴・不妊治療の有無、妊娠分娩経過・合併症の有無、母児の体重増加やつわり、妊娠中毒症なども含めて母子手帳に遡り詳細に聴取、母親の妊娠前の喫煙状況、母親の妊娠中の喫煙状況、母親の分娩後の喫煙状況、父親の喫煙状況、児の受動喫煙状況、住宅（建築様式と築年数）、母乳栄養か人工栄養か（混合の場合は割合を）、母親の妊娠中および育児中の食事摂取頻度、特に脂質に着目、本人の食事、離乳食とその時期も、本人の睡眠、本人の身体活動、本人の生育環境（両親の仕事、実家との距離・関係、両親との関係、一人部屋の有無、保育園幼稚園など）、ストレスなどである。

D. 考察

文献レビューの結果、以下のことが示唆された。(1) クロウン病 (CD) は潰瘍性大腸炎 (UC) に比べ、能動喫煙の影響はほぼ同様に認められたが、母親の妊娠中の喫煙および受動喫煙の影響を受けやすいことが認められた。このことは UC と CD の病態が異なることを示唆する。(2) 人工栄養は有意な発症要因であり、母乳栄養が IBD 発症リスクを低下させる。(3) 人工栄養では

IgA の防御低下と高リノール酸の両方の可能性がある。(4) 母親の食事内容は母乳成分に影響する (5) Low BMI, 血小板高値、IBD の家族歴と関連する。(6) CD は Low BMI の傾向、UC は高 BMI の傾向があり、このことは UC と CD の病態が異なることを示唆する。(7) 虫垂炎切除は UC の、裕福な生活はクローン病のリスク低下と関連していた。(8) 低身体活動、短い睡眠時間は有意、発症 1 年前のストレス過多も関連。ソーシャルサポートや家族要因も関連するかもしれない。(9) 早期産や不妊治療と有意な関連が認められた。多胎・低出生体重・人工栄養と交絡する可能性がある。

本研究においては、上記内容を反映させた調査票により、いかに少ないパイアスで、情報を得ることができるかが非常に重要なポイントとなる。その点に留意して、今後さらに慎重に研究を進める予定である。

E. 結論

今後調査内容を検討し、研究を進めていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uchiyama K, Nakamura M, Kubota T, Yamane T, Fujise K, Tajiri H.: Thiopurine S-methyltransferase and inosine triphosphate pyrophosphohydrolase genes in Japanese patients with inflammatory bowel disease in whom adverse drug reactions were induced by azathioprine /

- 6-mercaptopurine treatment.
Journal of Gastroenterology 2009;
44(3): 197-203
- 2) Uchiyama K, Nakamura M,
Odahara S, Katahira K, Shiraishi H,
Ohkusa T, Fujise K, Tajiri H.: n-3
polyunsaturated fatty acid diet
therapy for patients with
inflammatory bowel disease.
Inflammatory Bowel Disease *in
press*
2. 学会発表
- 1) Kan Uchiyama, Shunichi Odahara,
Takahiro Kubota, Tateki Yamane,
Toshifumi Ohkusa, Hisao Tajiri:
Adverse reactions of
azathioprine/6-mercaptopurine
treatment, thiopurine
S-methyltransferase and inosine
triphosphate pyrophosphohydrolase
genes in Japanese patients with
inflammatory bowel disease. DDW
(AGA), Chicago, Gastroenterology,
136(5), Suppl. 1, May 2009, Pages
A-208
- 2) Kan Uchiyama, Makoto Nakamura,
Shunichi Odahara, Tateki Yamane,
Kiyohiko Katahira, Hiromi Shiraishi,
Toshifumi Ohkusa, Hisao Tajiri: The
diet therapy for achieving a dietary
n-3/n-6 ratio of approximately 1
increase the remission-maintenance
rate in patients with inflammatory
bowel disease. DDW (AGA), Chicago,
Gastroenterology, 136(5), Suppl. 1,
May 2009, Pages A-523

G. 知的財産権の「出願・登録状況
なし

混合性結合組織病の症例対照研究

鷲尾昌一（聖マリア学院大学）、廣田良夫（大阪市立大学大学院）、永井正規（埼玉医科大学）、清原千香子、堀内孝彦（九州大学大学院）、多田芳史、長澤浩平（佐賀大学）、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）、森 満、高橋裕樹（札幌医科大学）、渥美達也、（北海道大学大学院）、近江雅代（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）、田中廣壽（東京大学医科学研究所）、川畑仁人（東京大学）、高崎芳成（順天堂大学）、桑名正隆（慶應義塾大学）、岡田 純（北里大学）、川口鎮司（東京女子医科大学）、吉田俊治（藤田保健衛生大学）、三森明夫（国立国際医療センター）、藤井隆夫、三森経世（京都大学大学院）

結合組織病(以下 MCTD)は原因不明の自己免疫疾患で、男女比は1:13~16 で女性に多く、好発年齢は30~40 歳代である。MCTD に認められる特徴的な症状と検査所見としてはレイノー現象と抗 U1RNP 抗体陽性であるが、抗 U1RNP 抗体陽性は MCTD だけではなく、全身性エリテマトーデス（以下 SLE）や強皮症、多発性筋炎・皮膚炎、関節リウマチなどほかの膠原病・リウマチ性疾患にも認められるほか、抗 U1RNP 抗体陰性であっても SLE や強皮症、多発性筋炎の混合所見を認めることがあり、これらの症状や検査所見は MCTD に特異的なものではない。このため、海外には MCTD という疾患概念を否定する医師もいる。海外では MCTD 発症のリスクを検討した研究はあるが、MCTD 単独の発症リスクについてはよく解っていない。海外とは対照的に、わが国では抗 U1RNP 抗体陽性というだけで安易に MCTD の診断がなされている場合もあるようである。また、厚生労働省の MCTD 診断基準は治療および予後に差がないという理由で、ある一つの膠原病の診断基準を満足する症例や複数の膠原病の診断基準を重複して満たす症例が含まれている。このため、MCTD の発症リスクを検討するための症例対照研究は SLE などの他の膠原病の診断基準を満足する場合は症例から除外するかどうかなど、診断基準をはっきりと定め、共通の疾患単位を症例として症例対照研究を行う必要があり、疫学班と臨床班が共同で症例対照研究を行い、MCTD の発症リスクを解明することは大変意義深いことである。研究計画：MCTD 患者 1 例、SLE 患者 2 例と一般対照を用いた症例対照を行う。MCTD 患者と SLE 患者は膠原病の専門医がいる施設を選定し、参加協力を依頼し、対照は疫学班でリクルートする。九州地区、本州地区、北海道地区の施設の参加を予定している。自記式の調査票による調査とし、SLE の症例対照研に用いた項目を中心に、月経関連の項目（初潮の時期、妊娠回数、出産回数、ピルの使用など）、生活習慣（飲酒、喫煙、運動、睡眠時間、睡眠の規則正しさ、ストレスなど）、食生活（野菜、肉類、魚、豆類、ご飯、パンなど）、既往歴（手術歴、輸血歴などを含む）、家族歴（両親、きょうだいの膠原病などの既往歴）のほか、身長、体重についても情報の提供を依頼する。MCTD、SLE、各々の性と年齢（5 歳階級でマッチ）をマッチさせた症例対照研究を行い、MCTD 発症のリスクを明らかにするとともに、SLE 発症のリスクとの違いも検討する。

キーワード：混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス、症例対照研究、危険因子

A. 研究目的

混合性結合組織病（Mixed Connective Tissue Disease, 以下 MCTD と略す）は 1972 年に Sharp¹⁾ によって提唱された疾患で、全身性エリテマトーデス（Systemic Lupus Erythematosus, 以下 SLE と略す）、強皮症、多発性筋炎にみられる症状が混在し、血清学的に抗 U1RNP 抗体陽性を特徴とする。

MCTD は原因不明の自己免疫疾患で、1982 年に厚生省の特定疾患に指定されている^{2, 3, 4)}。男女比は1:13~16 で女性に多く、好発年齢は30~40 歳代である²⁾。MCTD に認められる特徴的な症状と検査所見としてはレイノー現象と抗 U1RNP 抗体陽性で

ある²⁾が、抗 U1RNP 抗体陽性は MCTD だけではなく、SLE や強皮症、多発性筋炎・皮膚炎、関節リウマチなどほかの膠原病・リウマチ性疾患にも認められるほか、抗 U1RNP 抗体陰性であっても SLE や強皮症、多発性筋炎の混合所見を認めることがあり、これらの症状や検査所見は MCTD に特異的なものではない^{2, 3, 4)}。このため、海外には MCTD という疾患概念を否定する医師もいる^{2, 3)}。

海外では結合組織病(Connective Tissue Disease) 発症のリスクを検討した研究^{5, 6)}はあるが、結合組織病には SLE や強皮症、多発性筋炎・皮膚炎、関節リウマチ、overlap 症候群などほかの膠原病・リウマチ性疾患が含まれており⁷⁾、MCTD 単独の発症リ

スクについてはよく解っていない。

わが国では MCTD は厚生労働省の特定疾患に指定されており、その診断基準についても検討が行われている^{2, 3, 4)}。藤井³⁾は海外とは対照的に、わが国では抗 U1RNP 抗体陽性というだけで安易に MCTD の診断がなされているようであると述べている。厚生労働省の MCTD 診断基準 (表1)⁴⁾は治療および予後に差がないという理由で、ある一つの膠原病の診断基準を満足する症例や複数の膠原病の診断基準を重複して満たす症例が含まれている⁸⁾。

このため、MCTD の発症リスクを検討するための症例対照研究では除外基準を含めた診断基準をはっきりと定め、共通の疾患単位を症例として症例対照研究を行う必要があり、疫学班と臨床班が共同で症例対照研究を行い、MCTD の発症リスクを解明することは大変意義深いことである。

MCTD 発症には睡眠時間などの生活習慣が不規則、食生活のバランスの乱れが関係しているが、その発症のリスク要因は類似疾患である強皮症とは異なっていると報告されている⁴⁾。このため、今回は同じ MCTD の類似疾患である SLE を念頭に置き、リスク因子の検討を行う。

B. 方法

1) 対象と方法

MCTD 患者 1 例、SLE 患者 2 例と一般対照を用いた症例対照を行う。研究参加施設は臨床班と相談し、膠原病の専門医がいる施設を選定し、協力をお願いする。臨床班の施設が本州地区のみであるので、疫学班が SLE の症例対照研究を行っている九州地区と北海道地区の施設にも参加をお願いする予定である。対照は疫学班でリクルートする。

自記式の調査票 (資料) による調査とし、SLE の症例対照研に用いた項目を中心に、月経関連の項目 (初潮の時期、妊娠回数、出産回数、ピルの使用など)、生活習慣 (飲酒、喫煙、運動、睡眠時間、睡眠の規則正しさ、ストレスなど)、食生活 (野菜、肉類、魚、豆類、ご飯、パンなど)、既往歴 (手術歴、輸血歴などを含む)、家族歴 (両親、きょうだいの膠原病などの既往歴) のほか、身長、体重についても情報の提供を依頼する。

2) 倫理的配慮

聖マリア学院大学、京都大学大学院の倫理審査委員会の承認を得た。今後、各施設の倫理委員会での承認後、症例対照研究を行う予定である。書面と口頭で研究参加を依頼し、対象者からの同意は無記名の質問票の回収をもって同意が得られたとする。

C, D. 予想される結果と考察

疫学班がこれまで行ってきた SLE の症例対照研

究^{10,11,12)}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。

MCTD 単独の発症リスクをみた研究ではないが、Henekens ら⁵⁾は乳房のインプラントが結合組織病の発症のリスクを高めると報告したが、Janowsky ら⁶⁾の meta-analysis はその関係を否定している。

E. 結語

今回、MCTD と SLE のそれぞれの発症要因の比較を行うことで、MCTD の発症のリスクがさらに明確になると考えられる。

【文 献】

1. Sharp GC, Irvine WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease. An apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52: 148-159.
2. 藤井隆夫、三森経世. 混合性結合組織病. *からだの科学* 2008; 256 : 79-84.
3. 藤井隆夫. 混合性結合組織病. *総合臨床* 2007. ; 56 (3) : 518-523.
4. 東條 毅. 混合性結合組織病. 大野良之、田中平三、中谷比呂樹、他編、難病の最新情報、疫学から臨床・ケアまで. 南山堂、東京、2000; 354-357
5. Henekens CH, Lee IM, Cook NR, et al. Self-reported breast-implants and connective-tissue diseases in females health professionals, a prospective cohort study. *JAMA* 1996; 275: 616-621.
6. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analysis of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 2000; 342: 781-790.
7. Gaubitz M. Epidemiology of connective disorders. *Rheumatology* 2006; 45: iii3-iii4.
8. 高橋芳成. 膠原病の診断基準をどう使うか、有用性と適応上の問題点. *Medical Practice* 2003; 20: 550-557.
9. 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