

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14年度総括・分担研究報告書（主任研究者 稲葉 裕）、2003;0-12.

10. 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.
11. 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.
12. 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.

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. ベ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. 混合性結合組織病の診断基準 (厚生省 MCTD 調査研究班、1996年改訂)

混合性結合組織病の概念:

全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎などに見られる症状や所見が混在し、血清中に抗U1RNP抗体が見られる疾患である。

I. 共通所見

1. レイノー現象
2. 指ないし手背の腫脹

II. 免疫学的所見

抗U1RNP抗体陽性

III. 混合所見

A. 全身性エリテマトーデス様所見

1. 多発性関節炎
2. リンパ節主張
3. 顔面紅班
4. 心膜炎または胸膜炎
5. 白血球減少 ($4000/\mu\text{L}$ 以下) または血小板減少 ($100,000/\mu\text{L}$ 以下)

B. 強皮症様所見

1. 手指に限局化した皮膚硬化
2. 肺線維症、拘束性換気障害 (%VC = 80%以下) または肺拡散能低下 (%DLco = 70%以下)
3. 食道蠕動低下または拡散

C. 多発性筋炎様所見

1. 筋力低下
2. 筋原性酵素 (CK) 上昇
3. 筋電図における筋原性異常所見

診断:

1. Iの1所見以上が陽性
 2. IIの所見が陽性
 3. IIIのA,B,C項のうち、2項目以上につき、それぞれ1所見以上が陽性
- 以上の3項を満たす場合を混合性結合組織病と診断する。

付記:

1. 抗U1RNP抗体の検出は二重免疫拡散法あるいは酵素免疫測定法 (ELISA) のいずれでもよい。ただし、二重免疫拡散法が陽性でELISAの結果と一致しない場合には、二重免疫拡散法を優先する。
2. 以下の疾患標識抗体が陽性の場合には混合性結合組織病の診断は慎重に行う。
 - 1) 抗Sm抗体
 - 2) 高力価の抗二本鎖DNA抗体
 - 3) 抗トポイソメラーゼ1抗体 (抗Scl-70抗体)
 - 4) 抗Jo-1抗体
3. 肺高血圧症を伴う抗U1RNP抗体陽性例は、臨床所見が十分にそろわなくても、混合性結合組織病に分類される可能性が高い。

混合性結合組織病予防のための生活習慣調査

この研究調査は、厚生科学研究「特定疾患の疫学に関する研究班」と「混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究班」が共同で行うものです。

混合性結合組織病は、みなさんがもともと持っている遺伝的な体質、生活習慣・生活環境など、多くの原因の絡み合いで起こります。私達は遺伝的な体質と生活習慣から、混合性結合組織病の発症の可能性を事前に予測し、予防したり進行を食い止めたりできないだろうかと考えております。

そのために、食事、運動、休養などについて質問調査へのご協力をお願い申し上げます。これらの情報は、あわせて多面的に解析し、統計学的に処理した上で総合評価し、将来の混合性結合組織病発症予防に役立てます。

個人のプライバシーは遵守いたします。回答結果は個人の氏名をはずして研究センターへ送り、単なる数字の形として解析いたします。従って個人情報表にできることは絶対ありません。

どうぞ、以上の趣旨をご理解いただき、ご協力いただけましたら幸いです。

(注：全身性エリテマトーデスの場合は「混合性結合組織病」を「全身性エリテマトーデス」に変更する。)

▼あなた自身のことについてお尋ねいたします。

1. 性別と年齢をお答えください。

() 歳、 性別 (1. 女性、 2. 男性)

2. 一番最後に卒業した学校は次のどれですか？

1 中学校 2 高校 3 専門学校・短大 4 大学・大学院

3. あなたは結婚していますか？

1 未婚 2 既婚 (配偶者と同居) 3 死別・離婚・別居

4. あなたのこの病気になる前の身長と体重を教えてください。

身長 _____ cm

体重 _____ kg

5. この病気を診断されたのは何歳の時ですか

_____ 歳の頃

6. これまで一番長く住んでおられたのはどこですか？

1) 国内 (_____ 県 _____ 市・町・村 _____ 区)

2) 海外 (国名 _____)

以下の質問は、混合性結合組織病と診断される前のことについてお尋ねいたします。

(注：全身性エリテマトーデスの場合は「混合性結合組織病」を「全身性エリテマトーデス」に変更する。)

▼ペットのことについてお尋ねします。

1. この病気になる前に自宅で以下のような動物 (家畜も含む) を1年以上屋内あるいは屋外で飼ったことがありますか？

◎犬 1 はい (通算 _____ 年、屋内 屋外) 2 いいえ

◎猫 1 はい (通算 _____ 年、屋内 屋外) 2 いいえ

◎鳥 1 はい (通算 _____ 年、屋内 屋外) 2 いいえ

◎金魚など 1 はい (通算 _____ 年、屋内 屋外) 2 いいえ

◎その他 1) はい (通算 _____ 年、屋内 屋外) 2) いいえ

何を飼ってましたか (複数記入可) (_____)

▼次にあなたの健康状態についてお尋ねします。

1. この病気になる前のこれまでに治療を受けた病気の番号を選び、その時期を記入してください

- | | | | |
|------------|-------------|-----------|---------|
| 1 がん | 2 脳卒中 | 3 心筋梗塞 | 4 糖尿病 |
| 5 喘息 | 6 関節リウマチ | 7 アレルギー | 8 じんましん |
| 9 膠原病 | 10 アトピー性皮膚炎 | 11 腎炎、腎臓病 | 12 赤痢 |
| 13 その他 () | | | |

(番号) 時期 :

- () 歳頃, () 歳頃, () 歳頃, () 歳頃,
() 歳頃, () 歳頃, () 歳頃, () 歳頃

2. あなたのご両親、ご兄弟がかかったことのある病気に印をつけてください

- | | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> 1 がん | <input type="checkbox"/> 2 脳卒中 | <input type="checkbox"/> 3 心筋梗塞 |
| <input type="checkbox"/> 4 糖尿病 | <input type="checkbox"/> 5 喘息 | <input type="checkbox"/> 6 関節リウマチ |
| <input type="checkbox"/> 7 アレルギー | <input type="checkbox"/> 8 じんましん | <input type="checkbox"/> 9 全身性エリテマトーデス |
| <input type="checkbox"/> 10 膠原病 | <input type="checkbox"/> 11 自己免疫性疾患 | <input type="checkbox"/> 12 アトピー性皮膚炎 |
| <input type="checkbox"/> 13 腎炎、腎臓病 | | |

3. あなたは外科的手術を受けたことがありますか？

- 1 はい (輸血の有無 ある ない ____年前) 2 ない

▼次にこの病気になる前のあなたの生活習慣についてお尋ねします。

1. 一日に平均どのくらい歩いていましたか？

- 1 1時間以上 2 30分以上 3 15分以上 4 それ以下

2. 運動などで汗をかくほど身体を動かす事がどの程度ありましたか？

- 1 ほぼ毎日 2 週に3-4日 3 週に1-2日 4 それ以下

3. 一日の睡眠時間はあわせておよそどのくらいでしたか？

- 1 9時間以上 2 約7-8時間 3 約5-6時間 4 5時間未満

4. 睡眠時間は規則正しかったですか？

- 1 規則正しかった 2 やや規則正しかった
3 やや不規則だった 4 不規則だった

5. 睡眠は十分にとれていたと思いますか？

- 1 睡眠は十分だった 2 やや不足きみだった 3 睡眠不足だった

6. 家事や仕事の精神的ストレスはありましたか？

- 1 ある 2 ややある 3 あまりない 4 全くない

▼次にあなたの仕事についてお尋ねします。

1-1. あなたはこれまで仕事に従事されたことはありますか？

- 1 ある 2 ない

以下の設問はこれまで仕事に従事されたことがある方のみお答え下さい。

1-2. あなたが今までに一番長く従事された仕事の内容は何ですか？

今のお仕事 ()
一番長くされたお仕事 () 年数 () 年

1-3. 労働時間は、働き盛りの頃の1年間を平均して、週に何時間ぐらいでしたか？

週に () 時間ぐらい

1-4. 仕事は交代勤務制でしたか？ 1 はい 2 いいえ

▼次にこの病気になる前のあなたの喫煙習慣についてお尋ねします。

1. あなたはこの病気になる前までに喫煙したことがありましたか？

- 1 吸ったことはない
2 吸っていた
3 すでに禁煙していた (歳頃)

禁煙の理由_____

2 または 3 と答えた方のみ、以下の設問にお答え下さい。

2. 習慣的に喫煙するようになったのは何歳の頃ですか？ _____ 歳頃

3. この病気になる前までに何年間喫煙していたことになりますか？
_____ 年間

4. 主に吸っていたたばこの種類はどれですか？

- 1 紙巻たばこ 2 きざみたばこ 3 葉巻たばこ 4 パイプたばこ

5. ふだん平均して1日どのくらい吸いましたか？ _____ 本

6. 一番吸っていた時の量は1日どのくらいでしたか？ _____ 本

7. どのくらいの長さまで吸ってから捨てましたか？

- 1 半分以下 2 1/2-1/3 ぐらい 3 3/4 以上

8. たばこを吸う時に煙を吸い込みましたか？

- 1 ふかすだけ 2 口のなかだけ 3 肺まで深く

9. これまでもっとも多く吸っていたたばこの銘柄は何ですか？

銘柄： _____

▼次にこの病気になる前のあなたの飲酒習慣についてお尋ねします。

1. あなたはこの病気になる前にお酒を飲んだことがありましたか？

- 1 飲まない
2 宴会等の席で飲む程度 (週1回未満)
3 週1-3回飲む
4 週4-5回飲む
5 殆ど毎日 (週6回以上) 飲む
6 禁酒した (_____ 歳頃)

禁酒の理由 _____

1以外の方のみ、以下の設問にお答え下さい。

2. 習慣的に飲酒するようになったのは何歳の頃ですか？ _____ 歳頃

3. この病気になる前に何年間飲酒していたことになりますか？ _____ 年間

4. 一回に飲むお酒の量の合計は平均してどれくらいでしたか？一晩に飲むものすべてに○をつけてください。

ビール (大びんに換算して)	<input type="checkbox"/> 1 本	<input type="checkbox"/> 2 本	<input type="checkbox"/> 3 本	<input type="checkbox"/> 4 本	<input type="checkbox"/> 5 本以上
日本酒	<input type="checkbox"/> 1 合	<input type="checkbox"/> 2 合	<input type="checkbox"/> 3 合	<input type="checkbox"/> 4 合	<input type="checkbox"/> 5 合以上
ウイスキー (ダブル)	<input type="checkbox"/> 1 杯	<input type="checkbox"/> 2 杯	<input type="checkbox"/> 3 杯	<input type="checkbox"/> 4 杯	<input type="checkbox"/> 5 杯以上
ワイン (グラス)	<input type="checkbox"/> 1 杯	<input type="checkbox"/> 2 杯	<input type="checkbox"/> 3 杯	<input type="checkbox"/> 4 杯	<input type="checkbox"/> 5 杯以上
焼酎 (お湯などで割って)	<input type="checkbox"/> 1 杯	<input type="checkbox"/> 2 杯	<input type="checkbox"/> 3 杯	<input type="checkbox"/> 4 杯	<input type="checkbox"/> 5 杯以上
その他 (種類 _____)	<input type="checkbox"/> 1 杯	<input type="checkbox"/> 2 杯	<input type="checkbox"/> 3 杯	<input type="checkbox"/> 4 杯	<input type="checkbox"/> 5 杯以上

▼次にこの病気になる前の飲み物についてお尋ねします。

	飲まない	日に	日に	日に	日に	日に
	1杯未満	1杯	2~3杯	4~6杯	7~9杯	10杯以上
1. 日本茶 (緑茶)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

	飲まない 1杯未満	日に 1杯	日に 2~3杯	日に 4~6杯	日に 7~9杯	日に 10杯以上
2. 紅茶	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
3. ウーロン茶	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
4. 健康茶 (種類: _____)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
5. コーヒー	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
6. ココア	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
7. 牛乳	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
8. 乳酸菌飲料	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9. ジュース・コーラなど	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
10. 水	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

▼この病気になる前の食事についてお尋ねします。

	食べない 週1回未満	週 1回	週 2~3回	週 4~6回	ほぼ毎日 1回	毎日 2~3回
1. ごはん	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
2. パン	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
3. めん類	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
4. トマト、かぼちゃ、ピーマン、ほうれん草、 などの緑黄色野菜	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
5. 大根、きゅうり、れんこん、なす、ごぼう、 などの淡色野菜	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
6. 玉葱、にんにく、ねぎ	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
7. ブロッコリー、キャベツ、芽キャベツ、カリフラワー	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
8. いも類	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9. きのこと類	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
10. 魚料理	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
11. とり肉料理	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
12. 牛・豚肉料理	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
13. ハム・ソーセージ	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
14. 卵・たまご料理	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
15. 豆腐・納豆・煮豆	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

	食べない	週 週1回未満	週 1回	週 2~3回	週 4~6回	ほぼ毎日 1回	毎日 2~3回
16. かんきつ類 (みかん、はっさく、夏みかん、オレンジ、グレープフルーツ)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	
17. その他の果物 (りんご、柿、バナナ、いちご、キウイフルーツなど)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	
18. 洋菓子	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	
19. 和菓子	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	
20. ファーストフード (ハンバーガー、フライドチキン、ドーナッツなど)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	

▼最後に、女性の方に、月経や出産のことについてお尋ねします。

1. はじめて月経があった年齢を教えてください _____ 歳
2. 最後の月経があった (閉経) 年齢を教えてください _____ 歳
3. 出産をした年齢を教えてください
 第一子 _____ 歳
 第二子 _____ 歳
 第三子 _____ 歳
 第四子 _____ 歳
 第五子 _____ 歳
4. この病気になる前の流産の回数を教えてください _____ 回
5. この病気になる前に治療・手術を受けた病気を選び、その時期と、卵巣摘出の有無を記入してください
 子宮内膜症 … 治療 (_____ 歳頃) ・手術 (_____ 歳頃 ・卵巣摘出: 片方・両方)
 子宮筋腫 … 治療 (_____ 歳頃) ・手術 (_____ 歳頃 ・卵巣摘出: 片方・両方)
 子宮ガン … 治療 (_____ 歳頃) ・手術 (_____ 歳頃 ・卵巣摘出: 片方・両方)
 卵巣ガン … 治療 (_____ 歳頃) ・手術 (_____ 歳頃 ・卵巣摘出: 片方・両方)
6. この病気になる前、経口避妊薬 (ピル) や婦人科治療でホルモン剤を使用したことがありますか?
1 ない
2 ある … 時期 () 歳頃 理由 ()

御協力ありがとうございました。ご記入漏れがないかどうか、今一度お確かめください。

多発性硬化症の発症関連環境要因 ：系統的レビュー

田中 景子、三宅 吉博（福岡大学医学部・公衆衛生学）

研究要旨

多発性硬化症（Multiple Sclerosis: MS）は多彩な臨床形態を有する炎症性脱髄疾患である。MS の発症には遺伝的要因、ウイルス感染、自己免疫の関わりが示唆されているが、原因は不明のままである。今回我々は、各種環境要因と MS 発症との関連に関する疫学研究を対象にレビューを実施した。PubMed を活用し、2009 年 7 月 10 日から 2000 年 1 月 1 日までさかのぼって、合計 66 編の原著論文を収集した。環境要因として、身体状態、生活習慣、既往歴、家族歴、服薬状況、予防接種、職業曝露など、多くの要因について検討されていた。しかしながら、統計学的に有意な関連を示した要因は少なく、関連がみられないと報告された要因が多かった。しかしながら、喫煙習慣、EB ウイルス感染及び家族歴については、比較的多くの論文で検討されており、関連の一致度も高かった。これらの要因は、MS 発症のリスクを高めるのかもしれない。今回検討した論文で、日本人を対象とした研究は無かった。欧米人を対象とした研究結果がそのまま日本人にも当てはまるかどうかは不明である。日本人の MS 発症の環境要因を検討するためには、今後、日本人におけるエビデンスの蓄積が重要である。

A. 研究目的

多発性硬化症（Multiple Sclerosis : MS）は多彩な臨床形態を有する炎症性脱髄疾患である。病理学的特徴には、T 細胞、特に CD8 陽性細胞障害性 T 細胞、形質細胞、マクロファージ及び活性化ミクログリアなどの炎症細胞浸潤、脱髄、ならびに反応性グリオースがあげられ、最近では軸索障害と消失、髄鞘再生も強調されている¹⁾。脱髄巣は中枢神経系全体に広がるが、その好発部位は視神経、脳幹、脊髄、小脳、大脳半球脳室周囲である。MS の主な臨床病型には、再燃寛解型多発性硬化症

（relapsing-remitting MS : RRMS）、二次性進行性多発性硬化症（secondary progressive MS : SPMS）、一次性進行性多発性硬化症（primary progressive MS : PPMS）の 3 つが存在する。

発生機序では、中枢神経の髄鞘あるいは髄鞘形成細胞である乏突起神経膠細胞に対する自己免疫機序により発生すると考えられている。抗原に感作された class II 組織適

合性抗原を表面にもつ CD4 + Th1T 細胞がその effector 細胞で、標的である髄鞘の破壊に関与する。

初期病変は小血管壁や白質へのリンパ球と単球の浸潤が進行し、TNF α mRNA や iNOS が豊富に発現されているにもかかわらず、初期には髄鞘は完全に保たれている。それに遅れて広範なマクロファージ浸潤に伴う脱髄がみられる。古い病巣は灰白色調が増しグリオースを伴い硬くなる。病変が強いと二次的に軸索も破壊され、臨床的にも回復困難となるが、軸索障害は新鮮な脱髄病巣でも初期から見られ、脳の萎縮を来すことが最近報告されている。

本研究では、MS のリスク要因を調べた前向きコホート研究あるいは症例対照研究を系統的網羅的に収集し、MS 発症と関連する環境要因に関するエビデンスをまとめた。

B. 研究方法

2009 年 7 月 10 日現在から 2000 年 1 月 1

日までさかのぼって、英語学術誌に掲載された原著論文を PubMed を用いて、系統的に収集した。今回のレビューでは、

「“multiple sclerosis” AND risk AND (cohort OR case-control OR cross-sectional) NOT polymorphism」という検索式を用いた。その結果、412 編の論文が抽出された。このうち、レビュー論文と英語以外の言語で執筆された論文を除外した。論文のタイトルと抄録内容を吟味し、コホート研究あるいは症例対照研究であることが明らかで、環境要因と MS 発症との関連を検討した原著論文を 66 編抽出した。

各論文から抽出した内容は、調査した国、対象者数、性別、年齢、調査方法である。さらにその論文で検討されている環境要因と MS 発症との関連についてまとめた。

具体的には、補正後の相対危険あるいはオッズ比と 95% 信頼区間を検討した。必要がある場合、傾向性 P 値を検討した。傾向性 P 値では、0.05 未満を有意とした。各要因と、MS 発症との関連性の判定として、相対危険（オッズ比）もしくは傾向性 P 値が統計学的に有意に正の関連を認めた場合、有意にリスクを高めると解釈し、↑と表記した。また、相対危険（オッズ比）もしくは傾向性 P 値が統計学的に有意に負の関連を認めた場合、有意にリスクを下げると解釈し、↓と表記した。さらに、相対危険（オッズ比）および傾向性 P 値ともに統計学的に有意な関連が認められなかった場合、統計学的に有意な関連を認めないと解釈し、—と表記した。

C. 研究結果

環境要因を身体状態、家族構成、生活習慣、食習慣、職業曝露、既往歴、薬剤歴、予防接種及びワクチン、家族歴、その他に大きく分類しその結果を表に示す。

はじめに、身体状況と MS 発症との関連を表 1 に示す。出産状況、妊娠回数、利き手、血液型などとの関連が検討されていた。妊娠回数と MS 発症との関連について検討した論文は 2 編あったが^{34,66)}、いずれも関連は認められなかった。利き手について調べた論文は 1 編あり⁴⁾、右利きに比較して、左利きでは正の関連が報告されていた。

家族構成との関連を表 2 に示す。兄弟数、出生時の父母の年齢、パートナー数、双子の性別、年下兄弟との年齢差などとの関連が検討されていた。兄弟数について調べた論文は 7 編あり^{2,29,33,37,42,43,66)}、7 編中 2 編で負の関連^{37,42)}、つまり有意にリスクを下げることで報告されていた。そのうち年上の兄弟数について調べた論文は 3 編あり^{29,37,42)}、3 編中 1 編⁴²⁾で負の関連が認められた。年下の兄弟数について調べた論文は 3 編あり^{29,37,42)}、3 編中 2 編^{37,42)}で負の関連が認められた。出生時の父母の年齢について調べた論文は 2 編あり^{29,42)}、1 編で父の年齢との間に正の関連を認めた⁴²⁾。双子の性別について調べた論文は 1 編あり⁴²⁾、異なる性別で負の関連が認められた。年下兄弟との年齢差について調べた論文は 1 編あり³⁷⁾、年齢差が大きいほど予防的であった。

生活習慣との関連を表 3 に示す。喫煙、飲酒、運動、夏の戸外での活動レベルなどについて検討されていた。喫煙について調べた論文は 8 編あり^{2,20,22,27,49,50,57,61)}、8 編中 7 編^{20,22,27,49,50,57,61)}で正の関連、つまり有意にリスクを高めることが報告されていた。飲酒について調べた論文は 2 編あり^{2,27)}、そのうち 1 編で負の関連が認められた²⁾。夏の戸外での活動レベルについて調べた論文は 1 編あり²⁴⁾、戸外での活動時間が長くなるほど、MS 発症のリスクは下がることが報告されていた。運動について調べた論文は 1 編あり⁵⁷⁾、正の関連が認められた。

食習慣との関連を表 4 に示す。血中の 25-ヒドロキシビタミン D、コーヒー、牛肉、母乳、唐辛子、n-6 多価不飽和脂肪酸などとの関連が検討されていた。25-ヒドロキシビタミン D との関連を調べた論文は 1 編あり²⁵⁾、白人では負の関連が認められたが、黒人においては、25-ヒドロキシビタミン D と MS 発症との間には、統計学的に有意な関連は認めなかった。コーヒーの摂取について調べた論文は 1 編あり²⁷⁾、正の関連が認められた。牛肉の摂取について調べた論文は 1 編あり⁴⁹⁾、正の関連が認められた。母乳の摂取について調べた論文は 2 編あり^{2,58)}、1 編で負の関連が認められたが⁵⁸⁾、1 編では関連を認めなかった²⁾。唐辛子の摂取について調べた論文は 1 編あり⁵⁸⁾、負の関連が認められた。

n-6 多価不飽和脂肪の摂取について調べた論文は 1 編あり⁶⁵⁾、正の関連が認められた。

職業及び職業曝露との関連を表 5 に示す。不健全な労働状況、職業的状況、職業上の手腕の振動などとの関連が検討されていた。不健全な労働状況についての論文は 1 編あり²⁾、負の関連が認められた。職業についての論文は 1 編あり⁸⁾、肉体労働者に比較して、知的労働者、農業従事者では正の関連が認められ、自営業者では、関連を認めなかった。職業曝露として、紫外線、有機溶媒、金属煙・粉塵などについて検討されていた。有機溶媒についての論文は 2 編あり^{28,49)}、2 編とも関連は認められなかった。紫外線についての論文は 1 編あり⁸⁾、負の関連が認められた。

既往歴との関連を表 6 に示す。既往歴との関連を調べた論文は 32 編あった。水痘の既往歴との関連を調べた論文は 10 編あり^{2,5,6,13,19,44,48,49,58,63)}、3 編で正の関連^{13,19,58)}、1 編で負の関連を認めた⁵⁾。残りの 6 編では関連を認めなかった。風疹の既往歴について調べた論文は 6 編あり^{2,6,44,49,57,63)}、1 編で負の関連が認められた²⁾。伝染性単核球症の既往歴について調べた論文は 4 編あり^{41,48,63,67)}、4 編全てで正の関連が認められた。抗 EB 核抗原抗体について調べた論文は 5 編あり^{15,36,37,53,59)}、5 編全てで正の関連を認めた。単純ヘルペスウイルスについて調べた論文は 1 編あり¹⁹⁾、正の関連が認められた。インフルエンザの既往歴について調べた論文は 1 編あり¹⁹⁾、正の関連が認められた。エンテロウイルスについて調べた論文は 1 編あり³⁵⁾、正の関連が認められた。クラミジア肺炎の既往歴について調べた論文は 2 編あり^{47,54)}、そのうち 1 編で正の関連が認められた⁵⁴⁾。喘息の既往歴について調べた論文は 4 編あり^{17,26,31,56)}、そのうち 1 編で正の関連²⁶⁾、1 編で負の関連が認められた⁵⁶⁾。自己免疫疾患との関連について調べた論文は 2 編あり^{49,57)}、1 編で正の関連が認められた⁴⁹⁾。偏頭痛との関連について調べた論文は 1 編あり⁴⁹⁾、正の関連が認められた。炎症性腸疾患の既往歴について調べた論文は 1 編あり⁵⁶⁾、負の関連が認められた。頭蓋外傷との関連について調べた論文は 4 編あり^{11,32,49,57)}、そのうち 1 編で正の関連が認められた⁵⁷⁾。癌との関連について調べた論文は 1

編あり⁵⁷⁾、正の関連が認められた。

薬剤との関連について表 7 に示す。薬剤と MS 発症との関連について調べた論文は 5 編あった^{2,30,31,34,66)}。経口避妊薬について調べた論文は 3 編あり^{2,34,66)}、3 編とも関連を認めなかった。抗生物質について調べた論文は 1 編あり³⁰⁾、過去 3 年間のペニシリン使用日数について負の関連が認められた。鎮静性ヒスタミン 1 受容体拮抗薬について調べた論文は 1 編あり³¹⁾、負の関連が認められた。

予防接種及びワクチンとの関連を表 8 に示す。B 型肝炎、水痘、麻疹、風疹、ムンプスなどのワクチン接種、及びワクチン接種後経過年数、B 型肝炎ワクチン接種回数などについて検討されていた。B 型肝炎の予防接種について調べた論文は 6 編あり^{6,18,23,45,52,64)}、そのうち 1 編で正の関連が認められた⁴⁵⁾。水痘の予防接種について調べた論文は 1 編あり⁴⁹⁾、正の関連が認められた。ムンプスの予防接種について調べた論文は 2 編あり^{6,49)}、ともに正の関連が認められた。麻疹の予防接種について調べた論文は 4 編あり^{6,46,49,52)}、そのうち 2 編^{6,49)}で正の関連、つまり有意にリスクを高めることが報告された。風疹の予防接種について調べた論文は 3 編あり^{6,49,52)}、そのうち 1 編で正の関連が⁴⁹⁾、1 編で負の関連⁵²⁾が認められた。

家族歴との関連を表 9 に示す。MS、自己免疫疾患、糖尿病、甲状腺炎、関節リウマチ、偏頭痛、視力障害、流行性耳下腺炎、風疹との関連が検討されていた。MS の家族歴について調べた論文は 6 編あり^{2,17,20,42,49,57)}、すべてで正の関連が認められた。自己免疫疾患について調べた論文は 3 編あり^{17,49,57)}、すべてで正の関連が報告されていた。糖尿病の家族歴について調べた論文は 2 編あり^{17,49)}、1 編で正の関連が認められた⁴⁹⁾。甲状腺炎の家族歴¹⁷⁾、偏頭痛の家族歴⁴⁹⁾、視力障害の家族歴⁵⁷⁾、流行性耳下腺炎の家族歴⁵⁷⁾、風疹の家族歴⁵⁷⁾について調べた論文はそれぞれ 1 編ずつあり、正の関連が認められた。関節リウマチの家族歴について調べた論文は 2 編あり^{17,49)}、1 編で正の関連が認められた⁴⁹⁾。

最後にその他の要因との関連を表 10 に示す。動物への接触との関連を調べた論文は 5 編あり^{2,49,57,58,63)}、3 編で正・負両方の関連

が認められた^{49,57,58})。また、思春期の女性¹⁰、誕生日が5月である場合において³⁹、正の関連が認められ、有意にリスクを高めることが報告されていた。

D. 考察

MSは多因子性の疾患であり、遺伝的な体質の上に何らかの環境要因が作用することによって発症すると考えられる。従って、発症のリスクとなる環境要因を見いだすことは非常に意義深い。

今回、症例対照研究及びコホート研究によって検討されたMSの環境要因に関する論文66編を収集し、検討した。しかし、その中で統計学的に有意な関連を示した要因は一部で、関連がみられないと報告された要因が多かった。

身体状況においては、出産状況、利き手、妊娠回数、血液型などについて取り上げられていた。いずれの要因についても研究数が不十分であるため、結論を導くことはできない。家族構成については、兄弟数との関連について比較的多くの論文で取り上げられていた。兄弟数が多い場合はMS発症のリスクを下げるかもしれない。

生活習慣に関しては、喫煙との関連に関する報告が多かった。現時点では、確実なエビデンスを得るに至らないが、喫煙はMSのリスクを高める可能性があるかもしれない。しかしながら、喫煙がどのようなメカニズムでMSのリスクを高めるのかは、未だ明らかになっていない。煙草中の何らかの物質が免疫調節機能に影響を及ぼしているのかもしれない。あるいは、MS発症の第一段階では、血液脳関門の漏出が示唆されていることから、煙草成分が血液脳関門に直接的な影響を与えているのかもしれない。また、煙草成分の何らかの物質が、中枢神経系への直接毒性を持っているのかもしれない⁶¹)。適度な飲酒はMSの発症リスクを下げるという報告が1編あった。一方、運動についてはリスクを高めるという報告が1編のみ認められていた。

食習慣について検討していた論文は少なかった。また、検討項目が多岐にわたっており、食習慣とMS発症リスクについて、結論を述べることができない。

職業においては、紫外線、有機溶媒、金属煙・粉塵への曝露などが取り上げられていた。しかしながらエビデンスが少なく、結論が得られない。

既往歴については、EBウイルス関連の報告が多かった。抗EB核抗原抗体(EBNA)陽性及び伝染性単核球症の既往がMSの発症リスクを高める可能性があるのかもしれない。水痘ウイルスに関する論文は数多く報告されていたが、有意にリスクを高める報告は少なかった。また、風疹ウイルスに関する論文も数多く報告されていたが、そのほとんどで統計学的に有意な関連を認めなかった。EBウイルス感染をはじめ、水痘、風疹等の感染症既往とMSリスクとの関連については長い間議論が続いている。これらのウイルスは、直接宿主のリンパ球に影響を及ぼし、自己反応性T細胞や抗体の出現を促進するのかもしれない⁶³)。頭蓋外傷の既往歴やクラミジア感染歴に関しては、いくつかの論文で取り上げられていたが、それぞれ1編のみリスクを高める報告があった。

薬剤との関連では、経口避妊薬、抗生物質について多く取り上げられていた。しかしながらほとんどで有意な関連を認めなかった。

予防接種及びワクチンについては、ほとんどがB型肝炎、麻疹、風疹について取り上げられていた。その多くで関連は認められなかったものの、B型肝炎ワクチンと麻疹ワクチンではリスクを高めるという報告も認められた。

家族歴では、MSの家族歴との関連が計4編の論文で検討されており、その全てでリスクを高めた。

その他の要因としては、様々な要因が検討されていたが、そのほとんどが動物との接触に関するものだった。しかしながら、その関連の方向性は一致していなかった。

今回のレビューでは、各種環境要因とMS発症リスクとの関連に関する66編の疫学論文より産出された結果について検討した。この中にはMS発症リスクと関連がある可能性が比較的高い要因、関連がある可能性が低い要因、関連しないと思われる要因が含まれていた。今回の結果を解釈する際には以下の点について注意が必要である。まず第一に、今回の系統的レビューでは、英語の論文のみ

に限定した。このため、日本語をはじめ、他の言語で報告された結果は考慮できなかった。また、2000年以前の論文は収集の対象外とした。さらに2000年以降の論文であっても、たった1つの検索式のみで文献を検索したために、環境要因とMS発症との関連に関する全ての論文を網羅できていない可能性が高い。第二に、今回取り上げた66編の論文で、日本人を対象とした研究は無かった。そのため、今回得られたエビデンスが日本人にも当てはまるかどうかは不明である。このようなことから、今回の結果だけで、各種環境要因とMS発症リスクに関して、明確な結論を述べることはできない。日本人のMS発症の環境要因を検討するためには、今後の日本人におけるエビデンスの蓄積が重要になるであろう。

E. 結論

環境要因とMSリスクとの関連に関する疫学研究の結果は一致していない。また、日本人を対象とした疫学研究は存在しない。日本人のMS発症の環境要因を検討するためには、今後、日本人におけるエビデンスの蓄積が重要である。

参考文献

- 1) 調輝男, 齋田孝彦. 多発性硬化症の病理学 多発性硬化症の疾患概念・病院・診断基準. 日本臨牀. 2003; 61: 1280-1291.
- 2) Silva KR, Alvarenga RM, Fernandez Y, et al. Potential risk factors for multiple sclerosis in Rio de Janeiro: a case-control study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009; 67: 229-234.
- 3) Massa J, O'Reilly E, Munger KL, et al. Serum uric acid and risk of multiple sclerosis. *J Neurol.* in press
- 4) Gardener H, Munger K, Chitnis T, et al. The relationship between handedness and risk of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009; 15: 587-592.
- 5) Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, et al. Clinically observed chickenpox and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. *Am J Epidemiol.* 2009; 169: 1260-1266.
- 6) Ramagopalan SV, Valdar W, Dymont DA, et al. Association of infectious mononucleosis with multiple sclerosis. A population-based study. *Neuroepidemiology.* 2009; 32: 257-262.
- 7) Massa J, Munger KL, O'Reilly EJ, et al. Serum titers of IgG antibodies against tetanus and diphtheria toxoids and risk of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2009; 208: 141-142.
- 8) Westberg M, Feychting M, Jonsson F, et al. Occupational exposure to UV light and mortality from multiple sclerosis. *Am J Ind Med.* 2009; 52: 353-357.
- 9) Schüz J, Waldemar G, Olsen JH, et al. Risks for central nervous system diseases among mobile phone subscribers: a Danish retrospective cohort study. *PLoS One.* 2009; 4: e4389.
- 10) Ramagopalan SV, Valdar W, Criscuoli M, et al. Age of puberty and the risk of multiple sclerosis: a population based study. *Eur J Neurol.* 2009; 16: 342-347.
- 11) Pflieger CC, Koch-Henriksen N, Stenager E, et al. Head injury is not a risk factor for multiple sclerosis: a prospective cohort study. *Mult Scler.* 2009; 15: 294-298.
- 12) Huss A, Spoerri A, Egger M, et al. Residence near power lines and mortality from neurodegenerative diseases: longitudinal study of the Swiss population. *Am J Epidemiol.* 2009; 169: 167-175.
- 13) Rodríguez-Violante M, Ordoñez G, Bermudez JR, et al. Association of a history of varicella virus infection with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009; 111: 54-56.
- 14) Ramagopalan SV, Herrera BM, Valdar W, et al. No effect of birth weight on the risk of multiple sclerosis. A population-based study. *Neuroepidemiology.* 2008; 31: 181-184.
- 15) Wang H, Munger KL, Reindl M, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies and multiple sclerosis in healthy young adults. *Neurology.* 2008; 71: 1142-1146.
- 16) Ramagopalan SV, Valdar W, Dymont DA,

- et al. No effect of preterm birth on the risk of multiple sclerosis: a population based study. *BMC Neurol.* 2008; 8: 30.
- 17) Alonso A, Hernán MA, Ascherio A. Allergy, family history of autoimmune diseases, and the risk of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2008; 117: 15-20.
 - 18) Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161: 1176-1182.
 - 19) Krone B, Pohl D, Rostasy K, et al. Common infectious agents in multiple sclerosis: a case-control study in children. *Mult Scler.* 2008; 14: 136-139.
 - 20) Lidegaard Ø, Svendsen AL. Sexual habits before multiple sclerosis: a national case-control study. *Mult Scler.* 2008; 14: 67-72.
 - 21) Massa J, Munger KL, O'Reilly EJ, et al. Plasma titers of antibodies against Epstein-Barr virus BZLF1 and risk of multiple sclerosis. *Neuroepidemiology.* 2007; 28: 214-215.
 - 22) Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, et al. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain.* 2007; 130: 2589-2595.
 - 23) Hocine MN, Farrington CP, Touzé E, et al. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating events: reanalysis of a case-control study using the self-controlled case series method. *Vaccine.* 2007; 25: 5938-5943.
 - 24) Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol.* 2007; 254: 471-477.
 - 25) Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006; 296: 2832-2838.
 - 26) Ponsonby AL, Dwyer T, van der Mei I, et al. Asthma onset prior to multiple sclerosis and the contribution of sibling exposure in early life. *Clin Exp Immunol.* 2006; 146: 463-470.
 - 27) Pekmezovic T, Drulovic J, Milenkovic M, et al. Lifestyle factors and multiple sclerosis: A case-control study in Belgrade. *Neuroepidemiology.* 2006; 27: 212-216.
 - 28) Kütting B, Uter W, Drexler H. Is occupational exposure to solvents associated with an increased risk for developing systemic scleroderma? *J Occup Med Toxicol.* 2006; 1: 15.
 - 29) Bager P, Nielsen NM, Bihrmann K, et al. Sibship characteristics and risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Am J Epidemiol.* 2006; 163: 1112-1117.
 - 30) Alonso A, Jick SS, Jick H, et al. Antibiotic use and risk of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol.* 2006; 163: 997-1002.
 - 31) Alonso A, Jick SS, Hernán MA. Allergy, histamine 1 receptor blockers, and the risk of multiple sclerosis. *Neurology.* 2006; 66: 572—575.
 - 32) Goldacre MJ, Abisgold JD, Yeates DG, et al. Risk of multiple sclerosis after head injury: record linkage study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77: 351-353.
 - 33) Sadovnick AD, Yee IM, Ebers GC, et al. Multiple sclerosis and birth order: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 611-617
 - 34) Alonso A, Jick SS, Olek MJ, et al. Recent use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2005; 62: 1362-1365.
 - 35) Kuusisto H, Hyöty H, Kares S, et al. Enteroviruses and the risk of MS in the Finnish Twin Cohort. *Eur J Neurol.* 2005; 12: 707-709.
 - 36) Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, et al. Temporal relationship between elevation of epstein-barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA.* 2005; 293: 2496-2500.
 - 37) Ponsonby AL, van der Mei I, Dwyer T, et

- al. Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2005; 293: 463-469
- 38) Wagner HJ, Munger KL, Ascherio A. Plasma viral load of Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2004; 11: 833-834.
- 39) Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ*. 2005; 330: 120.
- 40) Basso O, Campi R, Frydenberg M, et al. Multiple sclerosis in women having children by multiple partners. A population-based study in Denmark. *Mult Scler*. 2004; 10: 621-625.
- 41) Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, et al. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis: record linkage study. *J Epidemiol Community Health*. 2004; 58: 1032-1035.
- 42) Montgomery SM, Lambe M, Olsson T, et al. Parental age, family size, and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology*. 2004; 15: 717-723.
- 43) Ahlgren C, Andersen O. No major birth order effect on the risk of multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2005; 24: 38-41.
- 44) Bager P, Nielsen NM, Bihrmann K, et al. Childhood infections and risk of multiple sclerosis. *Brain*. 2004; 127: 2491-2497.
- 45) Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, et al. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*. 2004; 63: 838-842.
- 46) Pekmezovic T, Jarebinski M, Drulovic J. Childhood infections as risk factors for multiple sclerosis: Belgrade case-control study. *Neuroepidemiology*. 2004; 23: 285-288.
- 47) Munger KL, DeLorenze GN, Levin LI, et al. A prospective study of Chlamydia pneumoniae infection and risk of MS in two US cohorts. *Neurology*. 2004; 62: 1799-1803.
- 48) Haahr S, Plesner AM, Vestergaard BF, et al. A role of late Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2004; 109: 270-275.
- 49) Zorzon M, Zivadinov R, Nasuelli D, et al. Risk factors of multiple sclerosis: a case-control study. *Neurol Sci*. 2003; 24: 242-247.
- 50) Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology*. 2003; 61: 1122-1124.
- 51) van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ*. 2003; 327: 316.
- 52) DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol*. 2003; 60: 504-509.
- 53) Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, et al. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *JAMA*. 2003; 289: 1533-6.
- 54) Munger KL, Peeling RW, Hernán MA, et al. Infection with Chlamydia pneumoniae and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology*. 2003; 14: 141-147.
- 55) Riise T, Moen BE, Kyvik KR. Organic solvents and the risk of multiple sclerosis. *Epidemiology*. 2002; 13: 718-720.
- 56) Tremlett HL, Evans J, Wiles CM, et al. Asthma and multiple sclerosis: an inverse association in a case-control general practice population. *QJM*. 2002; 95: 753-756.
- 57) Ghadirian P, Dadgostar B, Azani R, et al. A case-control study of the association between socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis. *Can J Public Health*. 2001; 92: 281-285.
- 58) Tarrats R, Ordoñez G, Rios C, et al. Varicella, ephemeral breastfeeding and eczema as risk factors for multiple sclerosis in Mexicans. *Acta Neurol Scand*. 2002; 105: 88-94.
- 59) Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, et al. Epstein-Barr virus antibodies and risk

- of multiple sclerosis: a prospective study. JAMA. 2001; 286: 3083-3088.
- 60) Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, et al. Intakes of carotenoids, vitamin C, and vitamin E and MS risk among two large cohorts of women. Neurology. 2001; 57: 75-80.
- 61) Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. Am J Epidemiol. 2001; 154: 69-74.
- 62) Casetta I, Invernizzi M, Granieri E. Multiple sclerosis and dental amalgam: case-control study in Ferrara, Italy. Neuroepidemiology. 2001; 20: 134-137.
- 63) Hernán MA, Zhang SM, Lipworth L, et al. Multiple sclerosis and age at infection with common viruses. Epidemiology. 2001; 12: 301-306.
- 64) Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. N Engl J Med. 2001; 344: 327-332.
- 65) Zhang SM, Willett WC, Hernán MA, et al.. Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis among two large cohorts of women. Am J Epidemiol. 2000; 152: 1056-1064.
- 66) Hernán MA, Hohol MJ, Olek MJ, Spiegelman D, Ascherio A. Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. Neurology. 2000; 55: 848-854.
- 67) Marrie RA, Wolfson C, Sturkenboom MC, et al. Multiple sclerosis and antecedent infections: a case-control study. Neurology. 2000; 54: 2307-2310.

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表1 身体状況との関連

文献 番号	年	国	研究デザイン	研究対象者			要因	頻度/カテゴリー 相対危険/オッズ比 95%信頼区間				傾向性 P値	関連	
				人数	性別	年齢(歳)								
2	2008	ブラジル	症例対照研究	症例81	男26 女55	39.5 (平均)	出産状況	帝王切開 1	正常 0.8 (0.3-2.1)				-	
				対照81	男26 女55	38.5 (平均)			血液型	AB型 1	AB型以外 1.5 (0.4-6.7)			
4	2009	アメリカ	コホート研究 NHS	121701 発症210	女	30-55	利き手	右利き 1	利き手変更強要 1.79 (0.57-5.65)	両利き 0.99 (0.52-1.87)	左利き 1.62 (1.04-2.53)		↑	
14	2008	カナダ	症例対照研究	症例6188	男1500 女4688	48.7 (平均)	出生体重						-	
				対照1640	男1190 女450	48.8 (平均)								
16	2008	カナダ	症例対照研究	症例6585	男1606 女4979	49.0 (平均)	早産児						-	
				対照2509	男1792 女717	50.9 (平均)								
34	2005	アメリカ	症例対照研究	症例106	女	33.4 (平均)	妊娠回数	0	1	≥2				-
				対照1001		33.7 (平均)		最終妊娠後の経過月 数	非妊娠 1	>6	≤6	現在妊娠		
66	2000	アメリカ	コホート研究	NHS 121700	女	30-55	妊娠回数	0	1	2	3	≥4	0.48	-
				発症180				1	0.8	0.8	0.9	1.1		
				NHS II 116671		25-42				(0.6-1.2)	(0.6-1.2)	(0.6-1.4)	(0.6-1.7)	
				発症133										

表2 家族構成との関連

文献 番号	年	国	研究デザイン	研究対象者			要因	頻度/カテゴリー 相対危険/オッズ比 95%信頼区間				傾向性 P値	関連		
				人数	性別	年齢(歳)		無	有	2	≥3			≥4	
2	2008	ブラジル	症例対照研究	症例81	男26	39.5	兄弟、姉妹	無	有						
				対照81	女55	(平均)		1	0.5						
29	2005	デン マーク	コホート研究	1903625 発症1036	男26 女55	38.5 (平均)	第1子	無	有						
								1	1.6						
33	2005	カナダ	コホート研究	37331	男 女		年上の兄弟数	無	1	2	≥3				
								1	1.14	1.06	1.08				
									(0.98-1.29)	(0.84-1.34)	(0.74-1.56)				
								年下の兄弟数	無	1	2	≥3			
									1	0.94	0.90	0.74		0.44	
								兄弟数	無	1	2	3	≥4		
									1	1.12	1.12	1.06	0.75	0.08	
									(0.89-1.42)	(0.88-1.42)	(0.80-1.42)	(0.49-1.14)			
								自身が多胎	いいえ	はい					
								1	0.68						
	(0.38-1.20)														
出生時の母の年齢	<20	20-24	25-29	30-34	>34										
1.19	1	0.96	0.97	0.46											
	(1.00-1.42)		(0.82-1.13)	(0.74-1.28)	(0.17-1.24)										
出生時の父の年齢	<20	20-24	25-29												
1.23	1	0.99													
	(0.89-1.70)		(0.85-1.15)												
	30-34	35-39	40-44	≥44											
1.00	1.05	0.80	1.60												
	(0.82-1.21)	(0.79-1.40)	(0.47-1.38)	(0.91-2.81)											
37	2005	オースト リア	症例対照研究	症例136 対照272	男44 女92 男88 女184		出生順位	0	1	2	≥3				
								1	0.98	0.87	1.27		0.58		
									(0.53-1.83)	(0.43-1.79)	(0.66-2.45)				
							年下の兄弟数	0	1	2	≥3				
								1	0.70	0.33	0.34		0.001		
									(0.38-1.28)	(0.15-0.71)	(0.17-0.7)				
							年下兄弟との年齢差	弟妹無	6<	2<6	2>				
								1	1.18	0.55	0.31		0.001		
									(0.44-3.18)	(0.3-1)	(0.16-0.61)				
							6歳までの累積兄弟- 年	<1	1-<3	3-<5	≥5				
								1	0.57	0.40	0.12		0.002		
									(0.33-0.98)	(0.19-0.92)	(0.02-0.88)				
40	2004	デン マーク	コホート研究	151328 発症213	女		パートナーの人数	1	≥2						
								1	1.04						
									(0.77-1.41)						
42	2004	スウェー デン	症例対照研究	症例4443 対照24194			年下の兄弟数	0	1	2	≥3				
								1	0.92	0.92	0.77				
									(0.85-0.99)	(0.83-1.03)	(0.68-0.87)				
							年上の兄弟	無	1	2	≥3				
								1	1.06	0.87	0.83				
									(0.98-1.14)	(0.78-0.97)	(0.72-0.96)				
							双子	無	同性	異性					
								1	0.82	0.59					
									(0.59-1.13)	(0.37-0.95)					
							出生時の父の年齢	<21	21-25	26-30	31-35	36-40			
								1.05	1	1.08	1.13	1.23			
									(0.82-1.34)	(0.96-1.20)	(1.00-1.29)	(1.06-1.42)			
									41-45	46-50	51-55	>55			
									1.27	1.04	2.00	0.85			
									(1.06-1.52)	(0.80-1.35)	(1.35-2.96)	(0.32-2.23)			
							出生時の母の年齢	<21	21-25	26-30	31-35	36-40			
								1.05	1	1.02	1.01	0.95			
									(0.92-1.21)	(0.92-1.12)	(0.89-1.13)	(0.82-1.11)			
									41-45	46-50					
									1.11	1.57					
									(0.88-1.40)	(0.71-3.49)					
43	2004	スウェー デン	症例対照研究				出生順位								
66	2000	アメリカ	コホート研究	NHS 12170(発症180 NHS II 116671 発症133	女	30-55 25-42	子供の数	0	1	2	3	≥4	0.48		
								1	0.8	0.8	0.9	1.1			
									(0.5-1.3)	(0.6-1.2)	(0.6-1.4)	(0.6-1.7)			

表3 生活習慣との関連

文献 番号	年	国	研究デザイン	研究対象者			要因	頻度/カテゴリー 相対危険/オッズ比 95%信頼区間				傾向性 P値	関連	
				人数	性別	年齢(歳)		無	有					
2	2008	ブラジル	症例対照研究	症例81	男26	39.5	喫煙	無	有					-
				対照81	女55	(平均)		1	2.0					
2	2008	ブラジル	症例対照研究	症例81	男26	38.5	飲酒	無	有					↓
				対照81	女55	(平均)		1	0.3					
20	2008	デンマーク	症例対照研究	症例604			喫煙	0	1-10	11-20	>20			↑
				対照619				(本/日)	1	1.3	1.6	2.5		
22	2007	フランス	症例対照研究	症例129	男46	11.5	親の喫煙の曝露	無	有				↑	
				対照1038	女83	(平均)		1	2.12					
					男385	11.3	親の喫煙の曝露	無	有				↑	
					女653	(平均)		1	2.49					
			親の喫煙の曝露	無	有				-					
			(<10歳)	1	1.47									
24	2007	ノルウェー	症例対照研究	症例111		1931-1980	夏の戸外での活動	無	有				↓	
				対照246		生まれ		(16-20歳時)	0.55					
						1931-1980	夏の戸外での活動	無	有				-	
		生まれ	(11-15歳時)	0.74										
				夏の戸外での活動	無	有				↓				
				(6-10歳時)	0.71									
27	2006	セルビア	症例対照研究	症例196	男56	33.6	喫煙	無	有				↑	
				対照210	女154	(平均)		1	1.6					
						34.0	喫煙本数	0	≤15	≥16				↑
						(平均)		(本/日)	1	1.5	1.7			
							喫煙期間	0	≤19	≥20				↑
								(年)	1	1.5	1.7			
							強いお酒	週に1回	毎日				↑	
			1	6.7										
			ビール	週に1回	毎日				-					
				1	0.5									
						ワイン	週に1回	毎日				-		
							1	0.1						
49	2003	イタリア	症例対照研究	症例140	男50	42.1	喫煙	無	有				-	
				対照131	女90	(平均)		1	1.5					
50	2003	ノルウェー	コホート研究	22312		40-47	喫煙	無	有				↑	
				発症86				1	1.81					
57	2001	カナダ	症例対照研究	症例197	男女		喫煙	無	有				↑	
				対照202				1	1.6					
							喫煙	0	0<10	10-20	20-40	≥40		
			(本/日)	1	0.7	1.4	1.9	5.5						
61	2001	アメリカ	コホート研究	238371	女	25-55	喫煙(バック年)	0	1-9	10-24	225			0.04
				発症314				1	1.1	1.6	1.7			
							喫煙	無	過去	現在				↑
				1	1.2	1.6								