

Dietary glycemic index	65.1 (4.7)	65.4 (5.3)
Cholesterol (mg)	331.3 (129.5)	300.9 (132.5)
Vitamin E (mg)	8.5 (2.4)	8.4 (2.9)
β -carotene (μ g)	3021.7 (1630.9)	3126.0 (2024.7)
Vitamin B ₆ (mg)	1.3 (0.4)	1.3 (0.4)
Alcohol (g)	5.5 (15.4)	10.0 (25.8)
Iron (mg)	7.5 (1.9)	7.6 (2.2)

* Nutrient and food intake were adjusted for total energy intake using the residual method except for the dietary glycemic index

表2. コーヒー、紅茶、日本茶・中国茶及びカフェイン摂取とパーキンソン病との関連

Variable	Quartile				P for trend
	1 (lowest)	2	3	4 (highest)	
Coffee					
Intake (g/day)*	<26	26 to <122	122 to <243	243<	
No. cases/control subjects	76/92	73/92	65/92	35/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	0.96 (0.62- 1.48)	0.86 (0.55- 1.33)	0.46 (0.28- 0.75)	0.004
Multivariate OR (95% CI)†	1.00	0.92 (0.58- 1.44)	0.80 (0.50- 1.28)	0.52 (0.30- 0.90)	0.02
Black tea					
Intake (g/day)*	<-0.5	-0.5 to <8.7	8.7 to <20.8	20.8<	
No. cases/ control subjects	67/92	84/92	49/92	49/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	1.25 (0.81- 1.93)	0.73 (0.46- 1.17)	0.73 (0.46- 1.17)	0.05
Multivariate OR (95% CI)†	1.00	1.13 (0.71- 1.82)	0.61 (0.36- 1.02)	0.58 (0.35- 0.97)	0.005
Japanese and Chinese teas					
Intake (g/day)*	<295	295 to <492	492 to <840	840<	
No. cases/ control subjects	84/92	56/92	64/92	45/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	0.67 (0.43- 1.04)	0.76 (0.49- 1.18)	0.54 (0.34- 0.85)	0.02

Multivariate OR (95% CI) [†]	1.00	0.63 (0.39- 1.02)	0.73 (0.45- 1.18)	0.59 (0.35- 0.995)	0.08
Caffeine					
Intake (mg/day) [*]	<194	194 to <315	315 to <496	496<	
No. cases/ control subjects	88/92	70/92	55/92	36/92	
Crude OR (95% CI)	1.00	0.80 (0.52- 1.22)	0.63 (0.40- 0.97)	0.41 (0.25- 0.66)	0.0002
Multivariate OR (95% CI) [†]	1.00	0.76 (0.48- 1.21)	0.64 (0.40- 1.04)	0.46 (0.27- 0.78)	0.003

^{*}Quartiles were based on intake in g/day (except for caffeine: mg/day) adjusted for energy intake using the residual method.

[†]Adjusted for sex, age, region of residence, educational level, pack-years of smoking, body mass index, the dietary glycyemic index, and intake of cholesterol, vitamin E, β -carotene, vitamin B₆, alcohol, and iron

表3. 職業とパーキンソン病との関連

Category	n (%)		Adjusted ORs ^a	95% CI
	Cases, n = 249	Controls, n = 369		
Professional or technical	20 (8.0)	45 (12.2)	0.59	0.32-1.06
Manager or official	36 (14.5)	47 (12.7)	1.20	0.69-2.06
Clerical or related occupation	63 (25.3)	76 (20.6)	1.36	0.91-2.04
Sales	19 (7.6)	36 (9.8)	0.87	0.47-1.56
Service	12 (4.8)	22 (6.0)	0.80	0.37-1.67
Protective service	4 (1.6)	3 (0.8)	2.73	0.56-14.86
Farming, fishing, or forestry	11 (4.4)	16 (4.3)	0.95	0.41-2.15
Transport or communication	10 (4.0)	9 (2.4)	1.74	0.65-4.74
Production	39 (15.7)	48 (13.0)	1.11	0.68-1.81
Materials handling	0	2 (0.5)	—	—
Construction or extraction	14 (5.6)	21 (5.7)	1.25	0.59-2.60

* Adjusted for sex, age, region of residence, educational level, and pack-years of smoking

表4. 職業曝露とパーキンソン病との関連

Category	n (%)		Adjusted ORs ^a	95% CI
	Cases, n = 249	Controls, n = 369		
Any	36 (14.5)	61 (16.5)	0.90	0.56-1.43
Metal	6 (2.4)	7 (1.9)	1.26	0.38-4.01
Wood	5 (2.0)	10 (2.7)	0.95	0.28-2.89
Asbestos	1 (0.4)	7 (1.9)	0.23	0.01-1.40
Coal	2 (0.8)	2 (0.5)	1.02	0.12-8.97
Stone or sand	4 (1.6)	3 (0.8)	1.98	0.39-11.18
Solvents	7 (2.8)	12 (3.3)	1.10	0.38-2.95
Chalk	5 (2.0)	6 (1.6)	1.18	0.32-4.18
Pesticide	15 (6.0)	28 (7.6)	0.75	0.37-1.46
Herbicide	12 (4.8)	19 (5.2)	0.87	0.39-1.88
Fungicide	7 (2.8)	12 (3.3)	0.94	0.34-2.47

* Adjusted for sex, age, region of residence, educational level, and pack-years of smoking

飲酒とパーキンソン病リスクとの関連

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）
三宅 吉博、田中 景子（福岡大学医学部公衆衛生学）
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（福岡大学医学部内科学第五）
三木 隆己（大阪市立大学大学院医学研究科老年内科学）
福山 秀直（京都大学大学院医学研究科附属高次脳機能総合研究センター）
吉良 潤一、栄信 孝（九州大学大学院医学研究院神経内科）
谷脇 考恭（久留米大学医学部内科学講座）
紀平 為子（和歌山県立医科大学神経内科）
大江田 知子（国立病院機構宇多野病院神経内科）
藤井 直樹（国立病院機構大牟田病院神経内科）
藤村 晴俊（国立病院機構刀根山病院神経内科）
杉山 博（国立病院機構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

いくつかの研究により飲酒はパーキンソン病のリスクを低下させることが示されているが、その他の多くの研究は有意な負の関連の検出に至っていない。今回、症例・対照研究により飲酒とパーキンソン病の関連を検討した。

症例は、11施設においてUK Parkinson's Disease Society Brain Bankのパーキンソン病診断基準（Step1, Step2）を満たすと神経内科医が診断した患者のうち、診断後6年以内の者である（ $n = 214$ ）。対照は、症例を登録した11施設のうち、3施設に通院中もしくは入院中の患者である（ $n = 327$ ）。自記式質問票により「ピーク時（最もアルコールを飲んでいた時期）」の情報を収集した。Yokoyamaらによる2項目の質問で飲酒後のflushing状況を調査し、ALDH2活性の代理変数として検討した。調整変数は、性、年齢、居住地、喫煙、就学年数、BMI、flushing状況、高血圧・脂質異常症・糖尿病による服薬歴、および各種栄養素の推定摂取量である。

飲酒頻度、1日あたりのエタノール摂取量、週あたりのエタノール摂取量は、いずれもパーキンソン病と関連しなかった。アルコール種類別に検討した場合、日本酒のみ、1日あたりのエタノール摂取量とパーキンソン病に正の関連を認めた。パーキンソン病に対する飲酒とflushing状況の交互作用は有意ではなかった。

本研究は「ピーク時の飲酒」について検討したが、得られた結果は、「飲酒とパーキンソン病に関連なし」とする過去の多くの報告と一致していた。日本酒とパーキンソン病の正の関連については過去に報告がなく、偶然による可能性は否定できないが、アルコールの種類により飲酒とパーキンソン病の関連が異なるという報告はある。また、本研究では、飲酒とflushing状況の交互作用は認めなかった。

A. 研究目的

いくつかの研究により飲酒はパーキンソン病のリスクを低下させることが示されているが、その他の多くの研究は有意な負の関連の検出に至っていない。また、飲酒とパーキンソン病の関連を ALDH2 活性状況が修飾している可能性も考えられる。パーキンソン病に対する飲酒と ALDH2 活性の交互作用を検討した研究は、検索した限りでは症例・対照研究 1 件のみであり、ALDH2 genotype にかかわらず、パーキンソン病患者は対照と比較して飲酒量が有意に少ないという報告であった。

今回、症例・対照研究の手法により飲酒とパーキンソン病の関連を検討した。また、ALDH2 活性の代理変数として飲酒後の flushing 状況を調査し、パーキンソン病に対する飲酒との交互作用を検討した。

B. 研究方法

症例は、福岡及び近畿地区の 11 施設において UK Parkinson's Disease Society Brain Bank のパーキンソン病診断基準 (Step1, Step2) を満たすと神経内科医が診断した患者のうち、各施設に通院中で、診断後 6 年以内の者である。登録は 2006 年 4 月 1 日から 2008 年 3 月 31 日まで実施し、症例候補 298 人のうち、250 人が同意した (参加率 84%)。

対照は、症例を登録した 11 施設のうち、福岡大学病院、大阪市立大学医学部附属病院、国立病院機構宇多野病院の 3 施設に通院中もしくは入院中の患者で、神経変性疾患と診断されていない者である。症例とのマッチングは行わなかった。登録は 2006 年 4 月 1 日から 2008 年 3 月 31 日まで実施

し、対象候補 528 人のうち、372 人が同意した (参加率 70%)。

生活習慣、生活環境、既往歴等に関する情報は、パーキンソン病のリスク要因に関する系統的レビュー結果に基づき、本研究用に作成された質問調査票により収集した。飲酒については、「ピーク時 (最もアルコールを飲んでいた時期)」の情報を収集した。ALDH2 活性の代理変数として、Yokoyama らによる 2 項目の質問で飲酒後の flushing 状況を調査し、never flushing/former flushing/current flushing に分類した。

食習慣に関する情報は、妥当性が検証されている佐々木らの「自記式食事歴法質問票 (DHQ)」により収集した。

今回の調査では、飲酒に関する質問のレイアウトに不備があり、断酒者についてピーク時飲酒の詳細情報を収集できていなかった。そのため、本検討では断酒者 69 人 (32 症例、37 対照) を解析対象から除外した。解析に使用した要因の情報が欠損値の者 12 人をさらに除外し、214 症例、327 対照を最終解析対象とした。

飲酒に関する変数は 3 カテゴリー (「以前から飲まない」を 1 カテゴリー、および「現在飲んでいる」者について対照の分布に基づき中央値で 2 分した 2 カテゴリー) に分類した。調整変数は、性、年齢、居住地域、喫煙 (パック年)、就学年数、BMI、flushing 状況 (never flushing, former/current flushing)、高血圧・脂質異常症・糖尿病による服薬歴、および各種栄養素の推定摂取量 (カフェイン、コレステロール、ビタミン E、ビタミン B6、鉄、グリセミック・インデックス) とした。

解析には SAS を使用し、多変量ロジステ

イック回帰分析でオッズ比 (OR) および 95%信頼区間 (CI) を算出した。また、飲酒と flushing 状況に関する変数の積項をモデルに含めることにより、統計学的交互作用を検討した。

C. 結果

表 1 に特性比較を示す。症例は、対照と比較して、高齢でやせ傾向にあった。また、喫煙したことがない、高血圧・脂質異常症・糖尿病による服薬歴がない、カフェイン摂取量が少ない者が多かった。飲酒状況、flushing 状況については群間で有意差を認めなかった。

表 2 に、ピーク時の飲酒とパーキンソン病の関連を示す。飲酒頻度、1 日あたりのエタノール摂取量、週あたりのエタノール摂取量は、いずれもパーキンソン病と有意に関連しなかった。

表 3 に、アルコール種類別の検討結果を示す。日本酒のみ、1 日あたりのエタノール摂取量とパーキンソン病に正の関連を認めた（「飲まない」を基準とすると、1 日あたりのエタノール摂取量 $\geq 66.0\text{g}$ の調整 OR : 3.39、95%CI : 1.10-11.0、傾向性の P 値 : 0.001）。

表 4 に、ピーク時の飲酒とパーキンソン病の関連を flushing 状況で層化したものを示す。パーキンソン病に対する飲酒と flushing 状況の交互作用は、飲酒頻度、1 日あたりのエタノール摂取量、週あたりのエタノール摂取量のいずれについても認めなかった（各変数の最大カテゴリーと flushing 状況に関する交互作用の P 値 : 飲酒頻度で 0.22、1 日あたりのエタノール摂取量で 0.37、週あたりのエタノール摂取量

で 0.18）。アルコール種類別に検討した場合も、交互作用は有意ではなかった。

D. 考察

本研究は「ピーク時の飲酒」について検討したが、得られた結果は、「飲酒とパーキンソン病に関連なし」とする過去の多くの報告と一致していた。

「飲酒とパーキンソン病に負の関連あり」と報告している過去の論文によると、ビール、蒸留酒、ワインが予防的である可能性を指摘しているものもある。一方で、「パーキンソン病を発症する者は、元来、飲酒を避ける性格を有している」という仮説も、完全には否定できていない。なお、日本酒とパーキンソン病の正の関連については、検索した限りでは報告がない。偶然により得られた可能性は否定できないが、アルコールの種類により飲酒とパーキンソン病の関連が異なるという報告はある。

本研究では、飲酒と flushing 状況の交互作用は認めなかった。*In vitro* の実験では、エタノールが 6-hydroxydopamin の毒性を増強すると報告されている。また、synthetic proteasome inhibitor を使用してパーキンソン病のラットモデルを作成する過程で、媒体としてエタノールを添加した場合、エタノール単独でも黒質線条体のドパミンが減少することが観察されている。エタノールの代謝産物であるアルデヒドもパーキンソン病の病態に関連しているとすれば、ALDH2 活性がその作用を修飾している可能性がある。しかし、ドパミン作用系の機能維持に重要な役割を持つとされている retinoic acid の合成には、ALDHではなく、ADH が関与しているとの報告もある。

本研究の長所は、症例の登録にあたって厳格な診断基準を適用し、誤分類を最小限にしたことである。また、系統的レビューに基づく質問調査票の作成により、交絡因子の影響を幅広く調整することが可能であった。飲酒については、過去の報告の多くは平均飲酒量を検討しているが、本研究ではピーク時の飲酒を検討した。パーキンソン病患者では、運動器系以外の症状として消化器症状を認めることがあり、発症の20年以上前に便秘を自覚していたことが、その後のパーキンソン病のリスクを高めるといふ報告もある。このような消化器症状が飲酒習慣に影響を与えるとすれば、パーキンソン病患者では平均飲酒量が過小評価される可能性がある。ピーク時の飲酒に関する情報は、パーキンソン病患者における飲酒量の過小評価を避けるため、合理的な指標の1つかもしいない。

本研究の最大の限界点は、断酒者について飲酒の情報を収集できていなかったという点である。解析から除外した断酒者69人は、解析対象541人と比較して、男性、高齢者、喫煙者、就学年数が長い者、糖尿病による服薬歴を有する者、の各割合が有意に高かった。本研究対象集団におけるこれまでの検討の結果、喫煙や糖尿病による服薬歴がパーキンソン病のリスクを低下させることが報告されている。一方で、高齢であることはパーキンソン病の最大のリスク因子である。解析対象から断酒者で除外したことによる偏りは否定できないが、その方向や程度については推定が困難である。

本研究の症例は、発症後6年以内の者を登録しているため、新規症例 (incident case) と有病症例 (prevalent case) の両方

が含まれる。追加解析として、発症後3年未満の症例に限定した検討を行ったが、関連が大きく変わることはなかった。また、本研究の対照は、症例を登録した11施設のうち3施設で登録したため、症例を生み出す source population を代表していない。そのため、症例を3施設から登録した者に限って再解析したところ、こちらについてもほぼ同様の関連が得られた。

E. 結語

本研究では、日本酒に限定した場合の1日あたりエタノール摂取量を除き、ピーク時の飲酒とパーキンソン病に有意な関連を認めなかった。また、飲酒と flushing 状況の交互作用は認めなかった。

F. 研究発表

(論文発表)

Fukushima W, Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Alcohol drinking and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *BMC Neurol.* 2010 Nov 5;10:111.

(学会発表)

福島若葉, 三宅吉博, 田中景子, 佐々木敏, 清原千香子, 廣田良夫, 永井正規. 飲酒とパーキンソン病リスクとの関連. 第21回日本疫学会学術総会. 2011年1月21日~22日, 札幌市.

G. 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. 特性比較

Variable	n (%) or mean (SD)		P-value
	Cases (N = 214)	Controls (N = 327)	
Sex (%)			0.86
Male	73 (34.1)	114 (34.9)	
Female	141 (65.9)	213 (65.1)	
Age (y)	67.9 (8.5)	66.4 (8.6)	0.04
Region of residence (%)			0.43
Fukuoka	81 (37.9)	135 (41.3)	
Kinki	133 (62.2)	192 (58.7)	
Pack-years of smoking (%)			0.007
None	164 (76.6)	211 (64.5)	
0.1- 29.9	28 (13.1)	55 (16.8)	
= 30.0	22 (10.3)	61 (18.7)	
Education (%)			0.74
< 10 y	39 (18.2)	64 (19.6)	
10- 12 y	110 (51.4)	157 (48.0)	
= 13 y	65 (30.4)	106 (32.4)	
Body mass index (kg/m ²)	22.4 (3.3)	23.0 (3.3)	0.04
Current drinking (%)			0.71
No	115 (53.7)	181 (55.4)	
Yes	99 (46.3)	146 (44.7)	
Alcohol flushing status (%)			0.39
Never flushing	107 (50.0)	166 (50.8)	
Former flushing	4 (1.9)	2 (0.6)	
Current flushing	103 (48.1)	159 (48.6)	
Presence of medication history (%)			
Hypertension	50 (23.4)	123 (37.6)	0.0005
Hypercholesterolemia	20 (9.4)	52 (15.9)	0.028
Diabetes mellitus	9 (4.2)	29 (8.9)	0.038
Daily intake ^a			
Total energy (kJ)	8418.6 (2546.8)	8388.6 (3145.4)	0.90
Caffeine (mg/4184KJ)	153.0 (112.2)	194.6 (139.2)	0.0001
Cholesterol (mg/4184KJ)	157.8 (60.0)	147.7 (60.9)	0.06
Vitamin E (mg/4184KJ)	4.2 (1.2)	4.2 (1.2)	0.88
Vitamin B-6 (mg/4184KJ)	0.6 (0.2)	0.6 (0.2)	0.94
Iron (mg/4184KJ)	3.8 (0.9)	3.8 (1.0)	0.47
Dietary glycemic index	64.9 (4.7)	65.4 (5.2)	0.27

^a Nutrient intake was adjusted for total energy intake using the density method, except for dietary glycemic index.

表 2. ピーク時飲酒とパーキンソン病との関連

Alcohol drinking during “peak” period ^a	n (%)		Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)	Adjusted OR ^c (95% CI)
	Cases (N=214)	Controls (N=327)			
Frequency					
Non-drinker	115 (53.7)	181 (55.4)	1.00	1.00	1.00
< 6 days per week	63 (29.4)	77 (23.6)	1.29 (0.86-1.93)	1.46 (0.90-2.36)	1.29 (0.78-2.13)
= 6 days per week	36 (16.8)	69 (21.1)	0.82 (0.51-1.30)	1.13 (0.61-2.10)	0.96 (0.50-1.81)
<i>P</i> for trend			0.70	0.50	0.96
Amount per day (ethanol, g)					
Non-drinker	115 (53.7)	181 (55.4)	1.00	1.00	1.00
0.1-65.9	46 (21.5)	73 (22.3)	0.99 (0.64-1.53)	1.20 (0.72-1.97)	1.07 (0.64-1.80)
= 66.0	53 (24.8)	73 (22.3)	1.14 (0.75-1.74)	1.75 (0.97-3.20)	1.46 (0.79-2.71)
<i>P</i> for trend			0.58	0.07	0.26
Amount per week (ethanol, g)					
Non-drinker	115 (53.7)	181 (55.4)	1.00	1.00	1.00
0.1-219.3	41 (19.2)	73 (22.3)	0.88 (0.56-1.38)	1.11 (0.67-1.83)	0.98 (0.58-1.65)
= 219.4	58 (27.1)	73 (22.3)	1.25 (0.82-1.90)	2.09 (1.13-3.91)	1.79 (0.95-3.39)
<i>P</i> for trend			0.38	0.03	0.11

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

^a Defined as period during which the subject’s alcohol consumption was the highest.

^b Adjusted for sex, age, region of residence, pack-years of smoking, years of education, body mass index, alcohol flushing status, and presence of medication history for hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes.

^c Adjusted for sex, age, region of residence, pack-years of smoking, years of education, body mass index, alcohol flushing status, presence of medication history for hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes, dietary intake of caffeine, cholesterol, vitamin E, vitamin B6, iron, and dietary glyceemic index.

表3. ピーク時飲酒とパーキンソン病との関連 (アルコール種類別)

Alcohol drinking amount per day during “peak” period (ethanol, g) ^a	n (%)	Controls (N=327)		Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)	Adjusted OR ^c (95% CI)
		Cases (N=214)				
Beer						
Non-drinker	127 (59.4)	195 (59.6)		1.00	1.00	1.00
0.1-65.9	75 (35.1)	121 (37.0)		0.95 (0.66-1.37)	1.14 (0.72-1.79)	0.99 (0.61-1.59)
= 66.0	12 (5.6)	11 (3.4)		1.68 (0.71-3.97)	2.23 (0.84-5.97)	2.13 (0.80-5.82)
<i>P</i> for trend				0.62	0.19	0.39
Japanese sake (rice wine)						
Non-drinker	146 (68.2)	261 (79.8)		1.00	1.00	1.00
0.1-65.9	58 (27.1)	59 (18.0)		1.76 (1.16-2.66)	2.42 (1.44-4.11)	2.27 (1.34-3.89)
= 66.0	10 (4.7)	7 (2.1)		2.55 (0.96-7.17)	3.10 (1.04-9.71)	3.39 (1.10-11.0)
<i>P</i> for trend				0.002	0.001	0.001
Shochu (a distilled alcoholic beverage made in Japan)						
Non-drinker	180 (84.1)	273 (83.5)		1.00	1.00	1.00
0.1-65.9	18 (8.4)	32 (9.8)		0.85 (0.46-1.55)	1.07 (0.54-2.08)	1.01 (0.50-1.98)
= 66.0	16 (7.5)	22 (6.7)		1.10 (0.56-2.15)	1.50 (0.69-3.21)	1.29 (0.59-2.78)
<i>P</i> for trend				0.98	0.34	0.58
Wine						
Non-drinker	187 (87.4)	294 (89.9)		1.00	1.00	1.00
0.1-65.9	24 (11.2)	32 (9.8)		1.18 (0.67-2.06)	1.21 (0.66-2.21)	1.06 (0.57-1.95)
= 66.0	3 (1.4)	1 (0.3)		4.72 (0.60-95.7)	6.88 (0.75-153)	6.11 (0.67-134)
<i>P</i> for trend				0.24	0.18	0.36
Whisky						

Non-drinker	177 (82.7)	283 (86.5)	1.00	1.00	1.00
0.1-65.9	30 (14.0)	38 (11.6)	1.26 (0.75-2.11)	1.62 (0.89-2.94)	1.60 (0.88-2.93)
= 66.0	7 (3.3)	6 (1.8)	1.87 (0.61-5.88)	2.72 (0.82-9.34)	2.25 (0.67-7.83)
<i>P</i> for trend			0.17	0.03	0.06

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

^a Defined as period during which the subject's alcohol consumption was the highest.

^b Adjusted for sex, age, region of residence, pack-years of smoking, years of education, body mass index, alcohol flushing status, and presence of medication history for hypertension, hypercholesterolemia and diabetes.

^c Adjusted for sex, age, region of residence, pack-years of smoking, years of education, body mass index, alcohol flushing status, presence of medication history for hypertension, hypercholesterolemia and diabetes, dietary intake of caffeine, cholesterol, vitamin E, vitamin B6, iron, and dietary glyceemic index.

表 4. ピーク時飲酒とパーキンソン病との関連 (flushing 状況で層化)

Alcohol drinking during "peak" period ^a	n (%)	Controls (N=166)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)	Adjusted OR ^c (95% CI)
Never flushing					
Frequency					
Non-drinker	79 (73.8)	127 (76.5)	1.00	1.00	1.00
< 6 days per week	23 (21.5)	24 (14.5)	1.54 (0.81-2.92)	1.65 (0.80-3.44)	1.32 (0.60-2.93)
= 6 days per week	5 (4.7)	15 (9.0)	0.54 (0.17-1.44)	0.78 (0.22-2.54)	0.61 (0.17-1.99)
P for trend			0.82	0.67	0.77
Amount per day (ethanol, g)					
Non-drinker	79 (73.8)	127 (76.5)	1.00	1.00	1.00
0.1-65.9	17 (15.9)	21 (12.7)	1.30 (0.64-2.61)	1.33 (0.61-2.87)	1.07 (0.47-2.43)
= 66.0	11 (10.3)	18 (10.8)	0.98 (0.43-2.16)	1.54 (0.54-4.39)	1.11 (0.37-3.31)
P for trend			0.80	0.32	0.82
Amount per week (ethanol, g)					
Non-drinker	79 (73.8)	127 (76.5)	1.00	1.00	1.00
0.1-219.3	19 (17.8)	23 (13.9)	1.33 (0.68-2.59)	1.46 (0.69-3.09)	1.18 (0.53-2.63)
= 219.4	9 (8.4)	16 (9.6)	0.90 (0.37-2.11)	1.24 (0.42-3.60)	0.89 (0.29-2.66)
P for trend			0.85	0.44	0.99
Former/current flushing					
Frequency					
Non-drinker	36 (33.6)	54 (33.5)	1.00	1.00	1.00
< 6 days per week	40 (37.4)	53 (32.9)	1.13 (0.63-2.04)	1.12 (0.56-2.26)	0.97 (0.47-2.02)
= 6 days per week	31 (29.0)	54 (33.5)	0.86 (0.47-1.59)	0.98 (0.43-2.26)	0.84 (0.35-2.00)
P for trend			0.64	0.96	0.68

Amount per day (ethanol, g)								
Non-drinker	36 (33.6)	54 (33.5)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
0.1-65.9	29 (27.1)	52 (32.3)	0.84 (0.45-1.55)	0.97 (0.48-1.97)	0.84 (0.40-1.77)	0.84 (0.40-1.77)	0.84 (0.40-1.77)	0.84 (0.40-1.77)
= 66.0	42 (39.3)	55 (34.2)	1.15 (0.64-2.06)	1.38 (0.61-3.17)	1.16 (0.49-2.74)	1.16 (0.49-2.74)	1.16 (0.49-2.74)	1.16 (0.49-2.74)
<i>P</i> for trend			0.63	0.44	0.71	0.71	0.71	0.71
Amount per week (ethanol, g)								
Non-drinker	36 (33.6)	54 (33.5)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
0.1-219.3	22 (20.6)	50 (31.1)	0.66 (0.34-1.26)	0.79 (0.38-1.64)	0.66 (0.30-1.43)	0.66 (0.30-1.43)	0.66 (0.30-1.43)	0.66 (0.30-1.43)
= 219.4	49 (45.8)	57 (35.4)	1.29 (0.73-2.29)	2.06 (0.88-4.96)	1.82 (0.75-4.53)	1.82 (0.75-4.53)	1.82 (0.75-4.53)	1.82 (0.75-4.53)
<i>P</i> for trend			0.33	0.13	0.23	0.23	0.23	0.23

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

^a Defined as period during which the subject's alcohol consumption was the highest.

^b Adjusted for sex, age, region of residence, pack-years of smoking, years of education, body mass index, and presence of medication history for hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes.

^c Adjusted for sex, age, region of residence, pack-years of smoking, years of education, body mass index, presence of medication history for hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes, dietary intake of caffeine, cholesterol, vitamin E, iron, and dietary glycemic index.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

喫煙習慣と潰瘍性大腸炎発生との関連（多施設共同・症例対照研究）

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」班の班員所属施設の協力を得て、平成20年9月より多施設共同・症例対照研究を実施している。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、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人を選出している。喫煙習慣を含む生活習慣、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実施した。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った。解析には logistic regression model を使用し、潰瘍性大腸炎発生に対する各要因のオッズ比（OR）および95%信頼区間（95%CI）を算出した。

平成22年10月31日時点における登録者のうち、prevalent case と判断した症例および当該症例に対応する対照を除外し、症例64人（平均年齢40.0歳）、対照63人（平均年齢37.7歳）を解析対象とした。

過去の報告と同様に、「過去喫煙」ではORの上昇（OR=4.47, 95%CI=1.61-12.4）、「現在喫煙」ではORの低下（OR=0.76, 95%CI=0.24-2.45）を認めた。特に、「喫煙開始年齢が20歳未満」の者では潰瘍性大腸炎に対するOR上昇が明瞭であった。また、「1日喫煙本数」、「喫煙期間」、「積算喫煙本数」では、いずれも有意な量反応関係を認めた。これら喫煙との正の関連は、重症型あるいは結腸型の潰瘍性大腸炎に対して、より顕著であった。

今後、対象者数の蓄積により、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

潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する過去の研究では、「過去喫煙」によるリスク上昇、「現在喫煙」によるリスク減少が報告されている。しかし、このような報告のほとんどが prevalent case を使用した症例対照研究

に基づいているため、特に「現在喫煙」のリスク減少は reverse causality による可能性も指摘されてきた。そこで、本研究では、incidence case を使用した症例対照研究により、「喫煙習慣」と潰瘍性大腸炎発生との関連を検討した。

B. 研究方法

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

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人とする。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。

喫煙習慣を含む生活習慣、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実施した。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った。

解析には logistic regression model を使用し、潰瘍性大腸炎発生に対する各要因のオッズ比 (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 22 年 10 月 31 日時点における登録者 155 人（症例 77 人、対照 78 人）のうち、

診断から 6 カ月以上経過していた prevalent case 13 人および当該症例に対応する対照 15 人を除外し、症例 64 人（平均年齢 40.0 歳）、対照 63 人（平均年齢 37.7 歳）を解析対象とした。

症例の疾患重症度は、軽症 31%、中等症 48%、重症 21% である。また、罹患部位は直腸のみ 31%、結腸・盲腸型 69% であった。発病から本調査登録までの期間は平均 3.8 カ月であり、1 年未満の者が 96% を占めた。一方、対照の内訳は、消化器内科 34 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。

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 BMI が低い (mean 21.6 vs. 22.6, $P=0.167$)、虫垂炎既往が少ない (6% vs. 10%, $P=0.493$)、IBD 家族歴が多い (8% vs. 2%, $P=0.098$)、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。

潰瘍性大腸炎発生と各種背景因子との関連を表 2 に示す。BMI が高い者ほど、潰瘍性大腸炎発生に対する OR が低下していた (Trend $P=0.061$)。また、統計学的有意差を検出するには至っていないが、虫垂炎既往を有する者では潰瘍性大腸炎発生に対する OR 低下を認めた (OR=0.58, 95%CI=0.13-2.67)。潰瘍性大腸炎の家族歴を有する者における OR 上昇は境界域の有意性を示した (OR=8.19, 95%CI=0.77-86.7)。また、過去の報告と同様に、過去喫煙では OR の上昇 (OR=4.47, 95%CI=1.61-12.4)、現在喫煙では OR の低下 (OR=0.76, 95%CI=0.24-2.45) を認めた。

喫煙歴との関連を詳細に検討したところ

(表3)、喫煙開始年齢が20歳未満の者では潰瘍性大腸炎に対するOR上昇が明瞭であった(OR=3.54, 95%CI=1.18-10.6)。また、1日喫煙本数、喫煙期間、積算喫煙本数では、いずれも量反応関係が有意あるいは境界域の有意性を示した。禁煙後年数は少ない群で、潰瘍性大腸炎発生に対するORが明瞭となった(OR=13.0, 95%CI=2.91-58.1)。

これら喫煙歴と潰瘍性大腸炎発生との関連を潰瘍性大腸炎の重症度別に検討したところ、重症型の潰瘍性大腸炎に対してより顕著な正の関連を示した(表4)。

また、潰瘍性大腸炎の罹患部位別に検討したところ、直腸型の潰瘍性大腸炎に対しては喫煙歴との関連は明らかではなかったが、結腸・盲腸型の潰瘍性大腸炎に対して喫煙歴の関連がより明瞭となった(表5)。

D. 考察

これまでの研究では、「過去喫煙」によるリスク上昇、「現在喫煙」によるリスク低下という報告が多いため¹⁻¹¹⁾、「喫煙習慣」は潰瘍性大腸炎発生の予防因子ではないかという仮説が提唱されている。しかし、これらの報告の多くは、「prevalent case：過去〇〇年以内に潰瘍性大腸炎を発生した患者」を症例とした症例対照研究に由来している²⁻¹⁰⁾。Prevalent caseを症例とした場合、限られた期間内で解析に耐えうる症例数を確保することができる反面、結果の解釈におけるいくつかの限界点が指摘されている。例えば、Prevalent caseでは診断から調査に至るまでの期間に、疾患発生以前の生活習慣を変えている可能性がある。このため、疾患発生以前の生活習慣を思い出しにくかったり(poor recall)、「疾患発生のために変化

させた後の生活習慣」と「疾患発生」との関連を検出してしまう危険性(因果の逆転：reverse causality)を伴っている。「喫煙習慣」と「潰瘍性大腸炎」との関連について、ほぼ一貫した結果が報告されているにも拘わらず仮説にとどまっている一因として、reverse causalityの可能性が否定できないことが挙げられる。

そこで、本症例対照研究ではreverse causalityの可能性を最小限とするため、

「incident case：初めて潰瘍性大腸炎の確定診断を受けた患者」を症例として選出することとした。現時点では登録数はまだ十分ではないものの、過去の研究と同様に、「過去喫煙」と潰瘍性大腸炎発生との正の関連を検出した。一方、過去の研究と異なり、「現在喫煙」との関連はやや不明瞭である。この理由として、①検出力不足の可能性、②incident caseを対象としたことによる影響、が考えられる。もし、登録数が十分に蓄積した段階においても、「現在喫煙」と潰瘍性大腸炎発生との関連が不明瞭であれば、過去の報告の多くはreverse causalityの影響を検出していたに過ぎないという可能性が高くなるであろう。従って、今後も登録を継続し、これらの関連を確認することが重要と考えている。

本研究では、「喫煙習慣」と潰瘍性大腸炎発生との関連は、1日喫煙本数・喫煙期間・積算喫煙本数のいずれにおいても量反応関係が明瞭であった。さらに「喫煙習慣」との関連は、疾患の重症度や罹患部位にも関連している可能性が示唆される。過去の研究においても、1日喫煙本数・喫煙期間・積算喫煙本数と潰瘍性大腸炎との関連は明らかな量反応関係が認められている⁵⁾。従

って、潰瘍性大腸炎の発生に「喫煙習慣」の蓄積による影響が関与している可能性が考えられる。

禁煙後年数を検討したところ、禁煙からの期間が短い群で、潰瘍性大腸炎発生のリスクが顕著であった。過去の研究においても、禁煙後の期間が短い群で潰瘍性大腸炎の発生が多いことが示されている^{4,5,11)}。本研究結果は、この点においても過去の研究結果と一致している。

現在のところ、「過去喫煙」の潰瘍性大腸炎発生に対するメカニズムは不明である。喫煙は免疫抑制作用を有する可能性があるため¹²⁾、禁煙により喫煙の免疫抑制作用が途絶えることが発症のきっかけとなっている可能性などが考えられている。また、喫煙に含まれるニコチンには、腸管粘膜の強化促進作用があることが示されている¹²⁾。実際、ニコチンの潰瘍性大腸炎に対する治療効果を検討した報告もある^{13,14)}。従って、禁煙によりニコチンの腸管粘膜保護作用がなくなる反動で潰瘍性大腸炎の発生が促されている可能性も考えられている。いずれにおいても、現時点ではまだ仮説にすぎず、メカニズムについてはさらなる研究の蓄積が必要である。

本研究の *limitation* として、症例1 + 対照2のセットが不完全であることが挙げられる。しかし、現時点において、対照群に、偶々、消化器内科患者と他科患者が同程度に分布していたため、対照患者層の偏りを示すには至らなかった。今後、症例と対照のセットを同時に登録することを促すなどの工夫が必要である。

E. 結論

Incident case を対象とした多施設共同の症例対照研究においても、過去の研究と同様に、「過去喫煙」と潰瘍性大腸炎との関連が示唆された。「喫煙習慣」との関連は、潰瘍性大腸炎の重症度および罹患部位にも関連している可能性が考えられる。今後、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、