

201510100A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

潰瘍性大腸炎の発症関連及び予防要因解明を
目的とした症例対照研究

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三宅 吉博

平成28(2016)年4月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

潰瘍性大腸炎の発症関連及び予防要因解明を
目的とした症例対照研究

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三宅 吉博

平成28(2016)年4月

目 次

I. 総括研究報告	
潰瘍性大腸炎の発症関連及び予防要因解明を 目的とした症例対照研究 三宅吉博 (資料) 研究協力医療機関一覧	1
II. 分担研究報告	
1. 潰瘍性大腸炎の発症関連及び予防要因解明を 目的とした症例対照研究：研究計画書作成 古川慎哉、田中景子、日浅陽一、横山徹爾、三宅吉博 (資料) 研究計画書	9
2. 潰瘍性大腸炎の発症関連及び予防要因解明を 目的とした症例対照研究：質問調査票作成 田中景子、古川慎哉、永田知里、三宅吉博 (資料) 質問調査票	23
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	83
IV. 研究成果の刊行物・別刷	85

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
総括研究報告書

潰瘍性大腸炎の発症関連及び予防要因解明を目的とした症例対照研究
(H27-難治等(難)-一般-033)

研究代表者 三宅 吉博 愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学 教授

研究要旨

潰瘍性大腸炎の発症と関連する環境要因及び遺伝要因解明のため、症例対照研究を実施している。

症例群は、80歳未満で潰瘍性大腸炎の診断から1年未満とする。各研究協力医療機関において、症例群候補者より研究事務局（愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座内）への個人情報の提供に関し、署名による同意を得る。研究事務局より研究に関する詳細な説明をした後、最終的な研究参加の同意を得、質問調査票への回答と遺伝子検体として口腔粘膜細胞の採取を行う。対照群は、基本的に愛媛大学医学部附属病院整形外科及び耳鼻咽喉科・頭頸部外科の入院患者からリクルートしている。

平成27年度末で43機関が研究協力に同意し、その内、25医療機関で倫理審査の承認を得ている。平成27年12月23日時点で、潰瘍性大腸炎の症例群31名、対照群13名よりデータを得ていたが、平成28年3月31日においては症例群62名、対照群42名よりデータを得ている。

28年度も、引き続き対象者数の拡大を目指す。

研究分担者

日浅 陽一
愛媛大学大学院医学研究科消化器・内分泌・代謝内科学
教授
古川 慎哉
愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学
准教授
田中 景子
愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学
助教
永田 知里
岐阜大学大学院医学研究科疫学・予防医学
教授
横山 徹爾
国立保健医療科学院生涯健康研究部
部長

ある。

生活習慣や生活環境、さらには遺伝子多型の頻度の違いから、欧米の疫学研究で得られたエビデンスを安易に日本人に適用することはできない。日本人を対象とした疫学研究で得られたエビデンスを活用することで、日本人のための潰瘍性大腸炎の予防方法を体系的に開発できる可能性が高まる。

国外の研究で潰瘍性大腸炎と関連するいくつかの環境要因（Clin Epidemiol 2013;5:237-47）と遺伝要因（Ann Gastroenterol 2014;27:294-303）が報告されているが、未だエビデンスが十分に蓄積されていない。国内ではこれまで2つの症例対照研究が実施されたが、遺伝情報が収集されておらず、現時点で栄養に関する2原著論文が報告されているのみである（Inflamm Bowel Dis 2005;11:154-63、PLoS One 2014;9:e110270）。

本研究では、栄養摂取や喫煙曝露等の生活環境、生活習慣に関する情報を詳細に収集し、遺伝情報も収集することで、環境要因及び遺伝要因と潰瘍性大腸炎リスクとの関連、さらには、遺伝要因と環境要因の交互作用を評価することができる。遺伝要因と環境要因の交互作用が明らかになれば、日本人において、

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の罹患率や有症率は世界的にも増加しており、潰瘍性大腸炎の発症関連要因及び予防要因を解明し、発症を抑制する保健的介入方法を確立することは喫緊の課題で

オーダーメイドにより潰瘍性大腸炎を予防するエビデンスの確立に向け、極めて価値ある貢献をすることができる。

潰瘍性大腸炎の特定疾患医療受給者証所持者数は、平成元年に20,813名であったが、平成25年度には155,116名と顕著に増加し、今や潰瘍性大腸炎は全特定疾患の中で最も医療受給者証所持者数が多い。潰瘍性大腸炎の予防方法を提案することで、発症を抑制することができれば、厚生労働行政に資するとともに、国民全体の保健水準向上が期待でき、将来的な医療費抑制にも貢献できる。

B. 研究方法

1. 研究協力医療機関、対象者、研究期間

当初、全国26医療機関の研究協力の内諾を得ていたが、2機関が辞退した。その後19機関を追加し、平成27年度末までに43機関が研究協力の同意し、その内、25医療機関で倫理審査の承認を得ている。研究参加を検討している機関、倫理審査申請中の機関については今後、状況を確認する。

症例群は80歳未満で潰瘍性大腸炎の診断から1年未満とする。

対照群は病院対照とする。症例群1名につき、2名の対照群を選定する。5歳階級別に年齢、性別、医療機関をマッチさせ、潰瘍性大腸炎或いはクローン病と診断されておらず、下痢や腹痛の症状のない外来或いは入院患者とする。危機管理の観点で、以下の状況を考慮しておく。対照群を選定できない協力医療機関が出現した場合は、別の特定の医療機関で年齢と性別をマッチさせた対照群を選定する。さらには、研究の進行上、マッチングを行うことが困難な状況になった場合は、厳密なマッチングにこだわらず、対照群の人数確保に重点を置く。

症例群400例、対照群800例を目標として症例対照研究を実施している。

研究期間として、

(登録期間) 研究許可日～平成29年3月末(平成30年3月末まで延長する可能性がある)

(解析期間) 登録終了から15年とする。

2. 調査項目

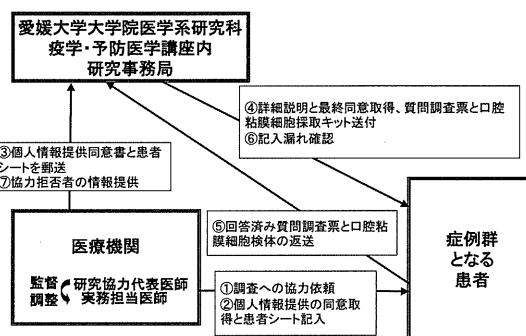
半定量食事摂取頻度調査票および本研究用に関与した生活習慣、生活環境、既往歴、家族歴等に関する質問票調査(家族構成、家族との人間関係、職業、職業曝露、学歴、年収、喫煙、居住環境、身体活動、睡眠、母乳摂取歴、飲酒

歴、感染症や生活習慣病、虫垂切除などの手術歴などの既往歴と家族歴、薬剤使用状況、便秘、口腔衛生、アレルギー、うつ症状、過去1年ライフ・イベント、ストレス等に関する質問を含む)を用いる。症例群においては、医師が記入する使用薬物、重症度に関する患者シートを使用して情報を得る。

生体試料については、対象者自身により検査用綿棒を用いて口腔粘膜細胞検体を採取する。

3. 調査運営方法

対象者のリクルート概念図を示す。



- ① 医師から対象候補者に調査協力と個人情報の研究事務局(愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座内)への提供の依頼を行う。
- ② 同意が得られれば個人情報提供同意書に署名をもらい、説明文書を手渡す。
- ③ 患者シートに対象者の連絡先、重症度等の情報を記入し、署名済み個人情報提供同意書と共に研究事務局に郵送する。
- ④ 研究事務局より電話で詳細な説明をし、最終的な同意を得た場合、質問調査票と口腔粘膜細胞採取キットを研究対象者宅に送付する。
- ⑤ 研究対象者は回答済み質問調査票と採取済み口腔粘膜細胞を研究事務局に送付する。
- ⑥ 研究事務局は記入漏れや合理的でない回答を研究対象者に問い合わせ、すべての回答を得た後、薄謝(500円図書カード)を研究対象者に送付する。

本研究協力機関においては、症例群及び対照群において、本研究参加に協力いただけなかった場合もしくは個人情報の愛媛大学への提供を拒否された場合、患者シートに同意を得られなかった症例群及び対照群の候補者の年齢と性別を記入し、本研究事務局に知らせ

る（電子メールやFAX）。

当初、各医療機関に1名の症例群に対し、2名の対照群のリクルートを依頼していたが、大多数の研究協力医療機関にとって、対照群のリクルートが困難であることから症例群のみリクルートを依頼することにした。対照群については、愛媛大学医学部附属病院整形外科及び耳鼻咽喉科・頭頸部外科の入院患者を対象候補者として年齢、性別のマッチングを考慮してリクルートを行っている。

また、全国の潰瘍性大腸炎の患者家族会を統括するNPO法人IBDネットワークを通じて本研究を広報しており、本研究に参加の意思のある発症後1年未満の患者は研究事務局に問い合わせる。主治医に診断日、投薬状況、重症度を問い合わせ、発症後1年未満であると確認できた上で、最終的な同意を得た後、上記④からの手順で情報を得る。

（倫理面への配慮）

平成27年5月25日に愛媛大学医学部臨床研究倫理審査委員会、平成27年6月24日に愛媛大学大学院医学研究科ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を得た。

順次、協力医療機関における倫理審査の承認を得ている。

研究協力医療機関で、研究参加と愛媛大学への個人情報の提供に関する同意を得る。

愛媛大学内研究事務局より研究対象者に研究目的等について記載した資料を用いて電話で説明を行い、書面による同意を得る。一旦同意した場合でも、参加者が不利益を被ることなく研究参加の協力を拒否できる機会を保証する。

研究代表者と業務の範囲と責任を明らかにする契約を締結した研究事務局スタッフがインフォームド・コンセントを受けるのに必要な説明を行い、その他インフォームド・コンセントを受けるのに必要な業務を行う。

対象者が研究参加に賛意を示しているものの行為能力に制限があり、有効なインフォームド・コンセントを与えることができないと客観的に判断され、やむをえず代諾が必要な場合は、同意書署名欄の下に代諾の理由と、代諾者の研究対象者との関わりを明記する。代諾者選定の基本的考え方は、後見人や保佐人、配偶者、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者とする。

未成年者の対象者については、親権者等の

代諾者からインフォームド・コンセントを受ける。その際、同意書署名欄の下に代諾の理由と、代諾者の研究対象者との関わりを明記する。当該研究対象者が中学校等の課程を修了している又は16歳以上の未成年者であり、かつ、研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断されるときは、当該研究対象者からもインフォームド・コンセントを受ける。

研究対象者には同意撤回の機会を保証し、それを担保するため、研究事務局に研究対象者の問い合わせに対応する窓口を常設する。研究事務局において同意撤回内容（どの試料・情報についてどのような撤回を希望されているのか）を確認し、該当する調査資料・生体試料を廃棄する。なお、学会などで発表されたデータ、研究用のデータセットとしてすでに固定されてしまったデータなど、廃棄作業が極めて過大であったりする等の事情により破棄できないことがあることを前提に同意を得ておくものとし、どのような廃棄処理を行ったかについては文書で回答する。

研究事務局が収集した質問調査票、生体試料の持つ情報等の個人情報、研究対象者に危険や不利益が及ばないように厳格に管理する。

研究の実施と運営においては、個人情報を扱うことが必須となるため、研究事務局において個人情報保護・安全管理マニュアル（ゲノム指針に準拠）を定め、研究対象者に危険・不利益が及ばないように管理を徹底する。しかし、遺伝情報は個人に固有の情報であり、いくつかの条件が揃った場合に、公開された匿名データの遺伝学的な特徴から個人を特定することが出来ないわけではない。そのことを前提に、研究において研究者が個人を特定することがないことと、遺伝情報を用いる医学研究の意義を伝え、理解を求める方針とする。

本研究で収集した全ての対象者の遺伝情報の匿名化は愛媛大学で実施する。匿名化については、愛媛大学の規定に沿って行い、個人情報、遺伝子解析研究を行う前に、愛媛大学大学院医学系研究科医療情報学において研究対象者の氏名、生年月日等、すなわち、個人を特定することができる情報を除去する。また、連結可能匿名化においては、対応表を個人情報管理者の下で厳重に保管する。なお、研究対象者からの情報開示が求められた場合等、再連結が必要になった場合には、個人情

報管理者がその正当な理由を認め再連結の求めに応じる。この場合においても、個人情報の漏洩については細心の注意を払う。

個人情報管理者に石原謙教授、個人情報分担管理者に満田憲昭教授、個人情報管理補助者に本研究代表者及び研究分担者とする。研究事務局にて付与された個人識別番号を用いて、個人情報、質問調査票、生体試料の持つ情報等及び遺伝情報が管理されている。個人情報管理責任者において、新たな符号を用いて連結可能匿名化により、個人情報を削除した質問調査票等からの情報及び遺伝情報からなるデータを作成する。

遺伝子解析により、提供者が受ける不利益としては、遺伝子解析結果が外部に漏れた場合、社会における不当な差別などにつながる可能性が考えられる。しかし、潰瘍性大腸炎は単一の遺伝子の変異によって起こる疾患ではないため、遺伝子解析結果は、対象者およびその家族の疾病予防、診断、治療方針に、直ちに影響することはないと予想される。しかし、万が一の漏洩による不利益を防ぐため、個人情報は、研究実施担当者に匿名化され、研究成果を公表する際には個人が特定される形では公表しないことにする。

調査試料は施錠可能なフリーザーで、調査情報については、電子媒体はパソコンと学内限定のネットワークで接続されているファイル共有サーバー（NAS）（外部ネットワークには接続されていない）で管理し、これらのフリーザー、パソコン及びファイル共有サーバー（NAS）は、指紋認証のある部屋に設置する。また、紙媒体は指紋認証のある部屋の施錠可能な収納庫で保管し、セキュリティ対策を万全に行う。

調査試料・情報（データ修正履歴や研究ノートを含む）は研究事務局が設置されている愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座において、登録期間終了後15年間保存する。研究者が交代した場合でも研究組織は継続的に保たれ、保存される調査試料・情報は適正に管理される。

その後については、連結可能匿名化を行った上で将来の研究のためや事後的に検証するために、研究事務局において長期間保存し活用する。

C. 研究結果

本研究用に生活習慣、生活環境、既往歴、家族歴等に関する質問調査票を開発した。この質

問調査票には、家族構成、家族との人間関係、職業、職業曝露、学歴、年収、喫煙、居住環境、身体活動、睡眠、母乳摂取歴、飲酒歴、感染症や生活習慣病、虫垂切除などの手術歴などの既往歴と家族歴、薬剤使用状況、便秘、口腔衛生、アレルギー、うつ症状、過去1年ライフ・イベント、ストレス等に関する質問を含む。栄養については、岐阜大学大学院医学研究科疫学・予防医学が開発した半定量食事摂取頻度調査票を活用することとした。

平成27年5月25日に愛媛大学医学部臨床研究倫理審査委員会、平成27年6月24日に愛媛大学大学院医学研究科ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を得た。これを受けて研究協力の内諾を得ていた全国26医療機関に倫理審査の申請を依頼したが、2機関が辞退した。その後平成27年12月までに7機関が調査に参加し、さらに、平成28年1月から3月までの間に12機関が調査に参加した。最終的に平成27年度末で43機関が研究協力に同意し、その内、25医療機関で倫理審査の承認を得ている。平成27年度末現在で、研究参加を検討している機関、倫理審査申請中の機関があり、平成28年度に適宜対応する。

研究計画書では各医療機関に1名の症例群に対し、2名の対照群もリクルートすることを第一の運営手順としていた。ただ、これまで難病の疫学研究において特発性肺線維症やパーキンソン病の症例対照研究を実施した経験上、各研究協力医療機関における対照群リクルートについては実行可能性が高くないと考えていたため、研究計画書に「危機管理の観点で、以下の状況を考慮しておく。対照群を選定できない協力医療機関が出現した場合は、別の特定の医療機関で年齢と性別をマッチさせた対照群を選定する。さらには、研究の進行上、マッチングを行うことが困難な状況になった場合は、厳密なマッチングにこだわらず、対照群の人数確保に重点を置く。ただし、このような状況とならないよう、最大限努力する。」と記載していた。愛媛大学医学部附属病院整形外科及び耳鼻咽喉科・頭頸部外科より対照群リクルートへの協力について快諾を得、両科の入院患者を系統的にリクルートできる状況を得た。そこで、研究協力医療機関においては、症例群のリクルートに集中して頂くことで、できるだけ多数の症例群を愛媛大学にご紹介頂くことを期待して、全ての研究協力医療機関で症例群のみ

クルートをする運営方法に変更した。

結果として、平成27年12月23日時点で、潰瘍性大腸炎の症例群31名、対照群13名よりデータを得ていたが、平成28年3月31日においては症例群62名、対照群42名よりデータを得ることができ、平成28年1月から3月までの3ヶ月間で各群約30名増加した。

研究協力医療機関ごとの倫理審査状況と対象者の登録状況を資料として表に示す。

D. 考察

臨床の先生方にとって、可能な限り手間のかからないリクルートの運営方法を採用している。対照群のリクルートについては、各研究協力医療機関で実施せず、研究事務局が責任を持って対照群のリクルートを行うことが研究運営上、合理的であることが確認できた。一方で、研究デザインの観点では、医療機関をマッチングすることができず、方法論的な大きな欠点となる。少ない研究費でより多くの研究対象者を確保するという観点でやむを得ないことと考える。パーキンソン病の症例対照研究では11医療機関で症例群のリクルートを行い、その内の3医療機関で対照群のリクルートを行った。この欠点を十分に認識して論文を執筆することが不可欠である。

E. 結論

28年度以降についても、この方針を維持し、さらなる研究協力医療機関の確保と対象者数の拡大を目指す。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, Sasaki S, Tsuboi Y, Oeda T, Shimada H, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M, Nakamura Y, Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. *PARK16* polymorphisms, interaction with smoking, and sporadic Parkinson's disease in Japan. *J Neurol Sci.* 2016; 362: 47-52.

2. 学会発表

なし

H. 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

	機関名	代表者氏名	倫理審査 取得状況	症例群 登録数	対照群 登録数
1	愛媛県立新居浜病院内科	芝田直純	承認	1	0
2	愛媛県立中央病院消化器内科	二宮朋之	承認	12	0
3	愛媛大学医学部附属病院	池田宜央	承認	20	3内 2 整形 24 耳鼻 11
4	浦岡胃腸クリニック	浦岡正義	承認	0	0
5	岡山大学大学院医歯薬学総合研究 科消化器・肝臓内科学	岡田裕之	申請中	0	0
6	香川県立中央病院消化器内科	稲葉知己	承認	4	0
7	香川大学医学部消化器・神経内科学	正木勉	承認	0	0
8	金沢大学大学院医学系研究科恒常性 制御学	金子周一	承認	0	0
9	京都大学医学部附属病院内視鏡部	仲瀬裕志	申請中	0	0
10	慶応義塾大学医学部内科学教室消化 器内科	金井隆典	承認	0	0
11	済生会松山病院内科	村上英広	承認	1	0
12	滋賀医科大学消化器・血液内科	安藤朗	承認	1	0
13	島根大学医学部第二内科	木下芳一	承認	0	0
14	市立宇和島病院消化器内科	岡本傳男	承認	4	1
15	近森病院消化器内科	栄枝弘司	承認	0	0
16	東京医科歯科大学大学院医歯学総 合研究科消化器病態学分野	渡辺守	申請中	0	0
17	東京山手メディカルセンター消化 器内科	吉村直樹	申請中	0	0
18	兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内 科部門	中村志郎	承認	0	0
19	広島大学大学院医歯薬保健学研究科 内視鏡医学	田中信治	承認	0	0
20	福井大学医学部第二内科	中本安成	申請中	0	0
21	福岡大学筑紫病院消化器内科	松井敏幸	承認	2	0
22	防衛医科大学校消化器内科	穂苅量太	承認	3	4
23	北海道厚生農業協同組合連合会札幌 厚生病院	本谷聡	申請中	0	0
24	北海道大学大学院医学研究科内科 学講座消化器内科学分野	坂本直哉	申請中	0	0
25	松山市民病院	水上祐治	承認	4	0

26	宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野	下田和哉	申請中	0	0
27	山形大学医学部内科学第二講座	上野義之	承認	3	0
28	山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学	坂井田功	承認	0	0
29	横浜市立大学附属市民総合医療センター炎症性腸疾患(IBD)センター	国崎玲子	申請中	0	0
30	住友別子病院	鈴木誠祐	承認	4	0
31	三豊総合病院消化器内科	安原ひさ恵	承認	0	0
32	村上記念病院内科	村上匡人	承認	2	0
33	浜松南病院消化器病・IBDセンター	花井洋行	申請中	0	0
34	東近江総合医療センター消化器内科	辻川知之	申請中	0	0
35	須崎くろしお病院内科	一森俊樹	承認	0	0
36	浦添総合病院消化器病センター	金城福則	申請中	0	0
37	大阪医科大学第二内科	樋口和秀	申請中	0	0
38	関西医科大学医学部内科学第三講座	岡崎和一	申請中	0	0
39	新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野	寺井崇二	申請中	0	0
40	札幌医科大学医学部消化器・免疫・リウマチ内科学講座	仲瀬裕志	申請中	0	0
41	弘前大学大学院医学研究科消化器血液内科学講座	福田眞作	申請中	0	0
42	北里大学医学部消化器内科学	小泉和三郎	申請中	0	0
43	東大和病院	横山潔	承認	1	0

倫理審査承認済み 25 / 43

症例群登録数 62 名

対照群登録数 42 名

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

潰瘍性大腸炎の発症関連及び予防要因解明を目的とした症例対照研究：
研究計画書作成

研究分担者：	古川 慎哉	愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学	准教授
	田中 景子	愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学	助教
	日浅 陽一	愛媛大学大学院医学研究科消化器・内分泌・代謝内科学	教授
	横山 徹爾	国立保健医療科学院生涯健康研究部	部長
研究代表者：	三宅 吉博	愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学	教授

研究要旨

潰瘍性大腸炎の発症と関連する環境要因及び遺伝要因解明のため、症例群 400 名と対照群 800 名を目標とする症例対照研究を実施するため研究計画書を策定した。

症例対照研究で最も力を入れるべきポイントは対照群のリクルートである。また、症例群、対照群に関わらず、リクルートにおける臨床の先生方の負担を可能な限り軽減することも重要である。

これまで難病の疫学研究班が関与した症例対照研究の調査運営方法、とりわけ平成18、19年に福岡と近畿で実施したパーキンソン病の症例対照研究における調査運営手法を参考にした。

臨床の現場においては症例群の基準を満たす症例群の候補者に、簡単な研究の説明の後、愛媛大学研究事務局に個人情報を提供する同意を取得し、患者シートに投薬状況と重症度を記載して研究事務局に送付する。その後の最終的な研究参加の同意取得、質問調査票や遺伝子検体のやりとりは研究事務局が対応する。

パーキンソン病の研究と同様に、各研究協力医療機関で対照群をリクルートすることは困難であることが確認でき、基本的に愛媛大学病院で対照群をリクルートすることにした。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎は全特定疾患の中で最も医療受給者証所持者数が多い。平成 25 年度には 155,116 名の医療受給者証所持者数となったが、疫学的には稀な疾患であり、コホート研究よりも症例対照研究によりリスク要因を評価することが合理的である。

国外の研究では一定数の症例対照研究が実施され、潰瘍性大腸炎と関連するいくつかの環境要因 (Clin Epidemiol 2013;5:237-47) と遺伝要因 (Ann Gastroenterol 2014;27:294-303) が報告されているが、未だ確立したエビデンスは得られていない。国内ではこれまで2つの症例対照研究が実施されたが、遺伝情報が収集されていないだけでなく、症例群の総数がそれぞれ 131 名と 126 名であった (Inflamm Bowel Dis 2005;11:154-63、PLoS One 2014;9:e110270)。また、それぞれの症例対

照研究で原著論文が 1 編ずつ報告されている。

本研究では、栄養摂取や喫煙曝露等の生活環境、生活習慣に関する情報を詳細に収集し、遺伝情報も収集することで、環境要因及び遺伝要因と潰瘍性大腸炎リスクとの関連、さらには、遺伝要因と環境要因の交互作用を評価することを目的とする。

症例対照研究で最も力を入れるべきポイントは対照群のリクルートである。また、症例群、対照群に関わらず、リクルートにおける臨床の先生方の負担を可能な限り軽減することも重要である。今回、症例群 400 名と対照群 800 名を目標とする症例対照研究の研究計画書を策定した。

B. 研究方法

前述した国内の潰瘍性大腸炎の症例対照研

究だけでなく、これまで難病の疫学研究班が関与した症例対照研究の調査運営方法、とりわけパーキンソン病の症例対照研究における調査運営手法を参考にして、本研究用の研究計画書を策定した。

(倫理面への配慮)

研究計画書には、十分な倫理面に関する文書を記述することとした。

C. 研究結果

資料として策定した研究計画書を示す。

D. 考察

通常の多施設共同研究では、各医療機関でインフォームド・コンセントの取得、質問調査票や生体試料のデータ取得を実施する必要があり、臨床の先生方の負担が多い。本研究では、症例群の基準を満たす症例群の候補者に、簡単な研究の説明の後、愛媛大学研究事務局に個人情報を提供する同意を取得し、患者シートに投薬状況と重症度を記載して研究事務局に送付するという負担の少ないリクルートの運営方法を採用している。

対照群のリクルートについては、医療機関、性別、年齢をマッチングするという観点で、各研究協力医療機関に症例群 1 名につき、2 名の対照群を選定することとした。ただし、これまでの経験上、各研究協力医療機関で対照群をリクルートすることは困難であるため、危機管理の観点で別の医療機関で対照群をリクルートすることにした。実際、パー

キンソン病の症例対照研究では 11 医療機関で症例群のリクルートを行い、その内の 3 医療機関で対照群のリクルートを行った。本研究では基本的に愛媛大学病院で対照群をリクルートすることにした。これは重大な方法論的欠点であるが、この欠点を十分に認識して論文を執筆する必要がある。

E. 結論

現実的な研究計画書を策定できた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 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

日本潰瘍性大腸炎研究 研究計画書

1. 研究の名称

日本潰瘍性大腸炎研究 (Japan Ulcerative Colitis Study)

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業の研究課題名：
潰瘍性大腸炎の発症関連及び予防要因解明を目的とした症例対照研究

2. 研究の実施体制

本研究の統括機関は愛媛大学である。本研究に、研究代表者をおき、研究全体を統括する。

研究代表者（統括責任者）：

愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座 教授 三宅吉博

研究分担者：

- ① 愛媛大学大学院医学系研究科消化器・内分泌代謝内科学 教授 日浅陽一
医療機関等の調整および調査項目の統括
- ② 愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座 准教授 古川慎哉
医療機関等の調整等統括
- ③ 愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座 助教 田中景子
研究事務局運営、研究対象者対応等統括
- ④ 岐阜大学大学院医学系研究科疫学・予防医学分野 教授 永田知里
栄養疫学の統括
- ⑤ 国立保健医療科学院生涯健康研究部 部長 横山徹爾
統計解析の統括

研究協力者：

1. 愛媛県立新居浜病院内科 医監内科部長 芝田直純
2. 愛媛県立中央病院消化器内科 部長 二宮朋之
3. 愛媛大学医学部附属病院光学医療診療部 准教授 池田宜央
4. 浦岡胃腸クリニック 院長 浦岡正義
5. 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器・肝臓内科学 教授 岡田裕之
6. 香川県立中央病院消化器内科 院長補佐（診療科長） 稲葉知己
7. 香川大学医学部消化器・神経内科学 教授 正木勉

8. 金沢大学大学院医学系研究科恒常性制御学 教授 金子周一
9. 京都大学医学部附属病院内視鏡部 部長 仲瀬裕志
10. 慶応義塾大学医学部内科学教室消化器内科 教授 金井隆典
11. 済生会松山病院内科 主任部長 村上英広
12. 滋賀医科大学消化器・血液内科 教授 安藤朗
13. 島根大学医学部第二内科 教授 木下芳一
14. 市立宇和島病院消化器内科 部長 岡本傳男
15. 近森病院消化器内科 主任部長 栄枝弘司
16. 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科消化器病態学分野
教授 渡辺守
17. 東京山手メディカルセンター消化器内科（炎症性腸疾患センター）
部長 吉村直樹
18. 兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内科部門 教授 中村志郎
19. 広島大学大学院医歯薬保健学研究科内視鏡医学 教授 田中信治
20. 福井大学医学部第二内科 教授 中本安成
21. 福岡大学筑紫病院消化器内科 教授 松井敏幸
22. 防衛医科大学校消化器内科 教授 穂苅量太
23. 北海道厚生農業協同組合連合会札幌厚生病院
副院長兼 IBD センター長 本谷聡
24. 北海道大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野 教授 坂本直哉
25. 松山市民病院 副院長兼消化器内科部長 水上祐治
26. 宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野 教授 下田和哉
27. 山形大学医学部内科学第二講座 教授 上野義之
28. 山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学 教授 坂井田功
29. 横浜市立大学附属市民総合医療センター炎症性腸疾患（IBD）センター
担当部長 国崎玲子
30. 住友別子病院 理事長 鈴木誠祐
31. 三豊総合病院消化器内科 医長 安原ひさ恵
32. 村上記念病院内科 院長 村上匡人
33. 浜松南病院消化器病・IBDセンター センター長 花井洋行
34. 東近江総合医療センター消化器内科 副院長 辻川知之
35. 須崎くろしお病院内科 医師 一森俊樹
36. 浦添総合病院消化器病センター 顧問 金城福則
37. 大阪医科大学第二内科 教授 樋口和秀
38. 関西医科大学医学部内科学第三講座 教授 岡崎和一

39. 新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野 教授 寺井崇二
40. 札幌医科大学医学部消化器・免疫・リウマチ内科学講座 教授 仲瀬裕志
41. 弘前大学大学院医学研究科消化器血液内科学講座 教授 福田眞作
42. 北里大学医学部消化器内科学 主任教授 小泉和三郎
43. 東大和病院 内視鏡センター長 横山潔

研究事務局：

愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座内に設置する。

3. 研究の目的及び意義

本邦では、潰瘍性大腸炎の特定疾患医療受給者証所持者数は、平成元年に20,813名であったが、平成25年度には155,116名と顕著に増加し、今や潰瘍性大腸炎は全特定疾患の中で最も医療受給者証所持者数が多い。潰瘍性大腸炎の罹患率や有病率は世界的にも増加しており、潰瘍性大腸炎の発症関連要因及び予防要因を解明し、発症を抑制する保健的介入方法を確立することは喫緊の課題である。

国外の研究で潰瘍性大腸炎と関連するいくつかの環境要因と遺伝要因が報告されているが、未だエビデンスが十分に蓄積されていない。国内ではこれまで2つの症例対照研究が実施されたが、遺伝情報が収集されておらず、現時点で栄養に関する2原著論文が報告されているのみである。

生活習慣や生活環境、さらには遺伝子多型の頻度の違いから、欧米の疫学研究で得られたエビデンスを安易に日本人に適用することはできない。日本人を対象とした疫学研究で得られたエビデンスを活用することで、日本人のための潰瘍性大腸炎の予防方法を体系的に開発できる可能性が高まる。

このような予防方法を確立するためには、地道ではあるが疫学的なエビデンスを一つ一つ蓄積する以外に方法はない。

本研究では、栄養摂取や喫煙曝露等の生活環境、生活習慣に関する情報を詳細に収集し、遺伝情報も収集することで、環境要因及び遺伝要因と潰瘍性大腸炎リスクとの関連、さらには、遺伝要因と環境要因の交互作用を評価することができる。遺伝要因と環境要因の交互作用が明らかになれば、日本人において、オーダーメイドにより潰瘍性大腸炎を予防するエビデンスの確立に向け、極めて価値ある貢献をすることができる。

4. 研究の方法及び期間、及び

5. 研究対象者の選定方針

研究デザイン：

症例対照研究

対象地域：

日本

予定対象者数及び設定根拠：

症例群 400 例、対照群 800 例を目標とすることで、十分な統計学的パワーが期待される。

対象者の定義（適格基準）：

症例群：

80 歳未満で、本研究協力医療機関の消化器専門医による潰瘍性大腸炎の診断から 1 年未満の者。

対照群：

病院対照とする。症例群 1 名につき、2 名の対照群を選定する。5 歳階級別に年齢、性別、医療機関をマッチさせ、潰瘍性大腸炎或いはクローン病と診断されておらず、下痢や腹痛の症状のない外来或いは入院患者とする。1 名は消化器内科の患者とし、もう 1 人は消化器内科以外の科（整形外科等）を受診している者が望ましい。

危機管理の観点で、以下の状況を考慮しておく。対照群を選定できない協力医療機関が出現した場合は、別の特定の医療機関で年齢と性別をマッチさせた対照群を選定する。さらには、研究の進行上、マッチングを行うことが困難な状況になった場合は、厳密なマッチングにこだわらず、対照群の人数確保に重点を置く。ただし、このような状況とならないよう、最大限努力する。

除外基準：

質問調査票の記入などについて、本人または代諾者から同意の得られない者は、研究対象から除外する。

研究期間：

（登録期間） 研究許可日～平成 29 年 3 月末（平成 30 年 3 月末まで延長する可能性がある）

（解析期間） 登録終了から 15 年

統計解析の方法：

多変量ロジスティック回帰分析等を用いて解析を行う。

調査内容：

半定量食事摂取頻度調査票および本研究用に開発した質問票調査（生活習慣、生活環境、既往歴、家族歴等に関する質問調査票では、家族構成、家族との人間関係、職業、職業曝露、学歴、年収、喫煙、居住環境、身体活動、睡眠、母乳摂取歴、飲酒歴、感染症や生活習慣病、虫垂切除などの手術歴などの既往歴と家族歴、薬剤使用状況、便秘、口腔衛生、アレルギー、うつ症状、過去1年ライフ・イベント、ストレス等に関する質問を含む）を用いる。症例群においては、医師が記入する身体測定、使用薬物、血液所見、重症度等に関する患者シートを使用する。

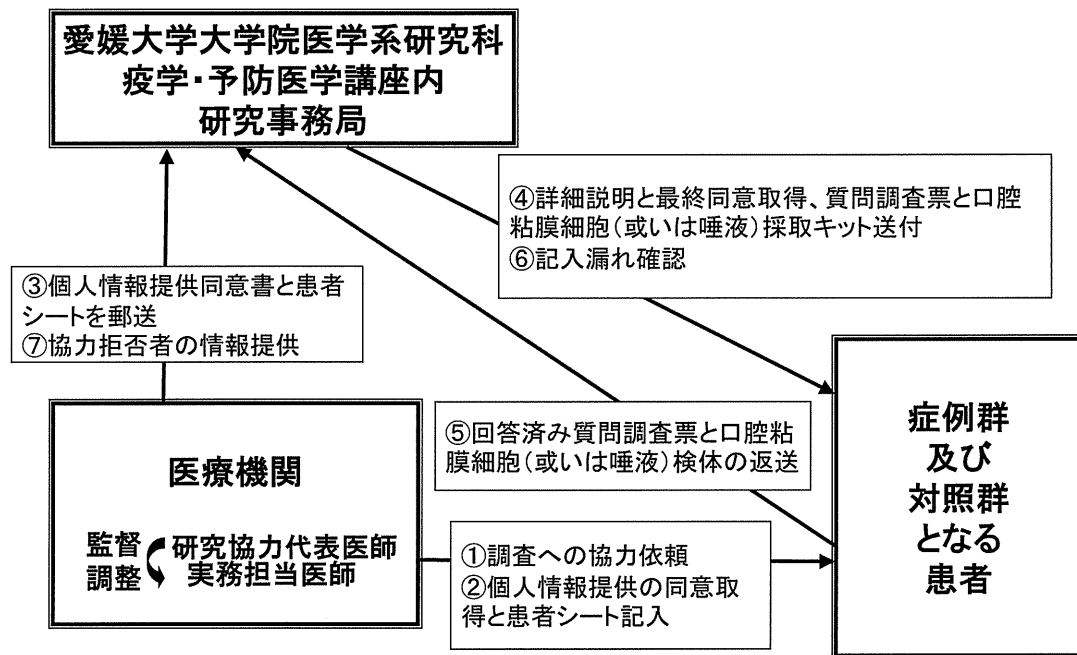
生体試料の収集：

対象者自身により口腔粘膜細胞（或いは唾液）（遺伝子解析用）を採取する。

症例群のリクルート運営：

- ① 医師から対象候補者に調査協力と個人情報の研究事務局（愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座内）への提供の依頼を行う。
- ② 同意が得られれば個人情報提供同意書に署名をもらい、説明文書を手渡す。
- ③ 患者シートに対象者の連絡先、重症度等の情報を記入し、署名済み個人情報提供同意書と共に研究事務局に郵送する。
- ④ 研究事務局より電話で詳細な説明をし、最終的な同意を得た場合、質問調査票と口腔粘膜細胞（或いは唾液）採取キットを研究対象者宅に送付する。
- ⑤ 研究対象者は回答済み質問調査票と採取済み口腔粘膜細胞（或いは唾液）を研究事務局に送付する。
- ⑥ 研究事務局は記入漏れや合理的でない回答を研究対象者に問い合わせ、すべての回答を得た後、薄謝（500円図書カード）を研究対象者に送付する。

ただし、愛媛大学内研究事務局と各医療機関との間で、スカイプなどによるビデオ通話が可能な場合、個人情報提供同意書に署名後、直ちにその場で、症例群候補者に愛媛大学研究事務局スタッフがビデオ通話で詳細説明を行い、最終同意を取得する。



また、全国の潰瘍性大腸炎の患者家族会を統括する NPO 法人 IBD ネットワークを通じて本研究を広報する。本研究に参加の意思のある発症後 1 年未満の患者は研究事務局に問い合わせる。主治医に診断日、投薬状況、重症度を問い合わせ、発症後 1 年未満であると確認できた上で、最終的な同意を得た後、上記④からの手順で情報を得る。

対照群のリクルート運営：

症例群より最終的な同意を得た後、研究事務局から当該症例群がリクルートされた医療機関に同意を得た事実を伝える。その際、その症例群の個人識別番号も提示する（電子メールや FAX）。医療機関では、5 歳階級別に年齢、性別をマッチさせた潰瘍性大腸炎或いはクローン病と診断されておらず、下痢や腹痛の症状のない外来或いは入院患者を消化器内科或いは他科よりリクルートする。

リクルート運営方法は症例群と同じ方法を採用するが、患者シートに、該当する症例群の個人識別番号と主病名を記載する一方、重症度等の情報は不要である。