

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  
（H27-難治等(難)-一般-033）  
分担研究報告書

全身性エリテマトーデスの症例対照研究実施に向けた質問調査票開発のための文献レビュー

研究分担者： 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  
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**

全身性エリテマトーデスのリスク要因に関するエビデンスは国際的にも乏しい。日本人においても同様に、環境要因、遺伝的要因に関する質の高いエビデンスは非常に少ない。早急にエビデンスを蓄積する必要がある。

今後、全身性エリテマトーデスの症例対照研究を実施するに当たり、質問調査票を開発する準備として、全身性エリテマトーデスのリスクと関連する環境要因について、文献を調べた。

喫煙、ホルモン補充療法と経口避妊薬、アルコール摂取でメタ・アナリシスが実施されていた。喫煙、ホルモン補充療法と経口避妊薬で有意にリスクが高まり、適度な飲酒では有意に予防的であった。個別の研究では、出生時過体重、早産、ストレスや手術歴がリスクを高め、3人以上の子どもがいることが予防的であった。

栄養摂取については、過去にビタミンD摂取との関連を報告した論文があるが、有意な関連ではなかった。今後は、栄養についても半定量食事摂取頻度調査票を用いて詳細な情報を得るのが望ましい。

**A．研究目的**

全身性エリテマトーデスの平成 26 年度における医療受給者証所持者数は 63,622 名である。全身性エリテマトーデスのリスク要因に関するエビデンスは国際的にも乏しい。環境要因、遺伝的要因ともに質の高い日本人のエビデンスがとても少なく、エビデンスを蓄積する必要がある。過去に難病の疫学研究班が中心となって、症例対照研究が実施され、幾つかのエビデンスは創出されている<sup>1-9)</sup>。しかしながら、さらに日本人のエビデンスを蓄積する必要がある。今後、全身性エリテマトーデスの症例対照研究を実施するに当たり、質問調査票を開発する準備として、全身性エリテマトーデスのリスクと関連する環境要因について、文献を調べた。

**B．研究方法**

全身性エリテマトーデスと関連する環境要因について、メタ・アナリシスが存在する場合、その結果をまとめた。メタ・アナリシスがいない場合、代表的な結果をまとめた。

**C．研究結果**

**C - 1 ) 喫煙**

2015 年に公表されたメタアナリシスには 11 の症例対照研究と 2 つのコホート研究が含まれた。尚、11 症例対照研究のうち、3 症例対照研究はわが国の研究である。非喫煙に対する現在喫煙の pooled odds ratio (OR) は 1.56 (95% CI: 1.26-1.95) であり、統計学的に有意な正の関連を認めた<sup>10)</sup>。

**C - 2 ) ホルモン補充療法と経口避妊薬**

2014 年に公表されたメタアナリシスにおいて、2 つのコホート研究を統合したホルモン補充療法の pooled rate ratio (RR) は 1.96 (95% CI: 1.51-2.56) であり、統計学的に有意な正の関連を認めた<sup>11)</sup>。4 つの症例対照研究を統合した経口避妊薬の pooled RR は 1.44 (95% CI: 1.00-2.08) と統計学的に有意にリスクを高めた<sup>11)</sup>。

**C - 3 ) 飲酒**

2008 年の 6 症例対照研究と 1 つのコホート研究によるメタアナリシスによると、適度な

飲酒による pooled OR は 0.72 (95% CI: 0.55-0.95)であり、統計学的に有意に予防的であった<sup>12)</sup>。

#### C - 4) その他

アメリカの Nurses' Health Study によると、出生時過体重と早産がリスクを高めた<sup>13)</sup>。鷲尾らの症例対照研究では、ストレス<sup>7)</sup>と手術歴<sup>9)</sup>がリスクを高め、3人以上の子どもがいること<sup>9)</sup>が予防的であった。

#### D . 考察

栄養摂取については、過去にビタミンD 摂取との関連を報告した論文があるが、有意な関連は認めなかった。今後は、栄養についても半定量食事摂取頻度調査票を用いて詳細な情報を得るのが望ましい。

#### E . 結論

喫煙やアルコールなど、環境要因が全身性エリテマトーデスの発症に影響している可能性が高い。故に、症例対照研究により、日本人のエビデンスを蓄積することは合理的である。

#### 文献

1. Washio M, Horiuchi T, Kiyohara C, et al. Smoking, drinking, sleeping habits, and other lifestyle factors and the risk of systemic lupus erythematosus in Japanese females: findings from the KYSS study. *Mod Rheumatol*. 2006; 16: 143-150.
2. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, et al. Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 polymorphisms and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Lupus*. 2009; 18: 630-638.
3. Horiuchi T, Washio M, Kiyohara C, et al. Combination of TNF-RII, CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and the risk of Japanese SLE: findings from the KYSS study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 1045-1049.
4. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, et al. Cigarette smoking, STAT4 and TNFRSF1B polymorphisms, and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *J Rheumatol*. 2009; 36: 2195-2203.
5. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, et al. Risk modification by CYP1A1 and GSTM1

polymorphisms in the association of cigarette smoking and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Scand J Rheumatol*. 2012; 41: 103-109.

6. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study in a Japanese population. *J Rheumatol*. 2012; 39: 1363-1370.
7. Takahashi H, Washio M, Kiyohara C, et al. Psychological stress in a Japanese population with systemic lupus erythematosus: finding from KYSS study. *Mod Rheumatol*. 2014; 24: 448-452.
8. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, et al. Modifying effect of N-acetyltransferase 2 genotype on the association between systemic lupus erythematosus and consumption of alcohol and caffeine-rich beverages. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66: 1048-1056.
9. Washio M, Takahashi H, Kobashi G, et al. Risk factors for development of systemic lupus erythematosus among Japanese females: medical history and reproductive factors. *Int J Rheum Dis*. 2015 Jul 14. doi: 10.1111/1756-185X.12600. [Epub ahead of print].
10. Jiang F, Li S, Jia C. Smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and cumulative meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2015; 34: 1885-1892.
11. Rojas-Villarraga A, Torres-Gonzalez JV, Ruiz-Sternberg AM. Safety of hormonal replacement therapy and oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9: e104303.
12. Wang J, Pan HF, Ye DQ, et al. Moderate alcohol drinking might be protective for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2008; 27: 1557-1563.
13. Simard JF, Karlson EW, Costenbader KH, et al. Perinatal factors and adult-onset lupus. *Arthritis Rheum*. 2008; 59: 1155-1161.

#### F . 研究発表

- 1 . 論文発表

1. Tanaka K, Miyake Y, 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. Vitamin D receptor gene polymorphisms, smoking, and risk of sporadic Parkinson's disease in Japan. *Neurosci Lett.* 2017; 643: 97-102.

2. 三宅吉博. 自己免疫疾患の発症関連環境要因. *医学のあゆみ.* 2016; 258: 905-908.

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