

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））  
総合研究報告書

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、症例群400名と対照群800名を目標とする症例対照研究を実施、運営した。

研究協力医療機関においては、症例群のみリクルートした。本研究の概要を症例群候補者の患者に話し、詳細説明については、愛媛大学研究事務局より後日、電話で行う旨、説明して頂いた。その際、個人情報提供に関する同意書に署名を頂いた。担当医は患者シートに当該患者の投薬及び重症度に関する情報を記入し、署名済み個人情報提供同意書とともに愛媛大学研究事務局に郵送した。以後のやり取りは愛媛大学研究事務局と対象者間で行った。

対照群については、性別と年齢（5歳階級）をマッチさせて愛媛大学医学部附属病院や関連の医療機関でリクルートを行った。

最終的に症例群として52医療機関から計384名が研究に参加した。対照群は愛媛大学及び関連病院から666名が研究に参加した。

方法論的欠点として、愛媛大学医学部附属病院及び関連の医療機関で対照群をリクルートした点が挙げられる。

今後、このデータを活用することで、潰瘍性大腸炎の一次予防に資する数多くのエビデンスを創出できる。

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乏しい。日本人においても同様に、環境要因、遺伝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ために、半定量食事摂取頻度調査票以外の環境要因に関する質問調査票を開発した。

家族状況、居住状況、出生・乳幼児期状況、体格、職業、職業曝露、喫煙、受動喫煙、食行動、飲酒、居住環境、運動、睡眠、口腔状況、うつ症状、内服状況、既往歴、家族歴、ストレス状況、学歴、年収、生理状況等に関する質問を含んだ30ページから成る質問調査票を開発した。

半定量食事摂取頻度調査票を含めると約50ページから成る質問調査票で情報を得ることになる。

環境要因と全身性エリテマトーデスのリスクとの関連に関する数多くのエビデンスの創出に大きく貢献できる。また、全身性エリテマトーデス以外の自己免疫疾患の症例対照研究にも活用できる。

**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  
講師  
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  
安藤 朗  
滋賀医科大学消化器・血液内科  
教授

## 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 26 年度には 170,781 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: 237-247 ) 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: 154-163, 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 名を目標とした症例対照研究のリクルートが完了した。

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、遺伝要因ともに質の高い日本人のエビデンスも非常に少なく、リスク要因及び予防要因解明のため、エビデンスを蓄積していく必要がある。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

かのエビデンスが創出されている<sup>1-9)</sup>。しかしながら、リスク要因及び予防要因に関するエビデンスを確立するためには、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ために、半定量食事摂取頻度調査票以外の環境要因に関する質問調査票を開発した。

## B．研究方法

### 1．潰瘍性大腸炎の症例対照研究

当初、症例群は 80 歳未満で潰瘍性大腸炎の診断から 1 年未満とした。対象者数を増やす目的で、平成 28 年 6 月より潰瘍性大腸炎の診断後 4 年未満に変更した。

対照群は病院対照とした。症例群 1 名につき、2 名の対照群を選定することとした。当初、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した。一方、危機管理の観点で、当初より以下の状況を考慮した。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こととした。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ことも計画した。

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た。

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)とし、最終的に症例群については平成 29 年 9 月末までリクルートを行った。対照群は平成 29 年 12 月末までリクルートを行った。

(解析期間)登録終了から 15 年としている。

69 医療機関が症例群のリクルートの協力を申し出たが、最終的に 52 医療機関で症例群のリクルートを行った。

研究協力医療機関においては、原則症例群のみリクルートした。臨床の先生方の負担を軽減するため、本研究の概要を症例群候補者の患者に紹介頂くと同時に、研究内容の詳細な説明は、後日、愛媛大学研究事務局より、電話で行う旨、説明して頂いた。その際、個人情報提供に関する同意書に署名を頂いた。担当医は患者シートに当該患者の投薬及び重症度に関する情報を記入し、署名済み個人情報提供同意書とともに愛媛大学研究事務局に

郵送した。その情報に従い、愛媛大学研究事務局より電話で詳細な説明を行い、最終的な同意を得た。研究事務局より質問調査票と遺伝子検体（口腔粘膜細胞）採取の綿棒を対象者の自宅に送付した。対象者は回答済み質問調査票と検体を事務局に送付した。記入漏れ等は対象者と事務局間で確認を行った。

対照群については、性別と年齢（5歳階級）をマッチさせて愛媛大学医学部附属病院や関連の医療機関でリクルートを行った。

半定量食事摂取頻度調査票および本研究用に開発した生活習慣、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た。

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した。

### （倫理面への配慮）

個人情報提供同意書及び最終的な研究参加の同意書の2つの文書に署名による同意を得た。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。各協力医療機関の倫理審査委員会の承認を得た。

## 2. 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

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・アナリシがない場合、代表的な結果をまとめた。

このように作成されたエビデンステーブルとこれまで使用してきた質問調査票にもとづき、作成した。

## C. 研究結果

### 1. 潰瘍性大腸炎の症例対照研究

症例群については、52機関から446名の個人情報の提供に関する同意を取得した。しかしながら、詳細な説明を受けた後、研究参加を辞退した方、或いは一旦研究参加に同意し

たものの後日、同意撤回の申し出を受けた方が62名となった。最終的に症例群として384名が研究に参加した。対照群は愛媛大学及び関連病院から666名が研究に参加した。

## 2. 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

### 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>。

### 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>。

### 3) 適度な飲酒

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>。

### 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。

### 5) 質問調査票の開発

家族状況、居住状況、出生・乳幼児期状況、体格、職業、職業曝露、喫煙、受動喫煙、食行動、飲酒、居住環境、運動、睡眠、口腔状況、うつ症状、内服状況、既往歴、家族歴、ストレス状況、学歴、年収、生理状況等に関する質問を含んだ30ページから成る質問調査票を開発した。

栄養については、別途、妥当性の検証された半定量食事摂取頻度調査票を活用する。

## D . 考察

### 1 . 潰瘍性大腸炎の症例対照研究

一般的な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、臨床医にとって負担の少ないリクルートの運営方法を採用した。

対照群のリクルートについては、本来、各研究協力医療機関において症例群 1 名につき、1~4 名の対照群を選定すべきである。しかしながら、各研究協力医療機関で対照群をリクルートすることは非常に困難であったため、基本的に愛媛大学医学部附属病院及び関連の医療機関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ため、この欠点を十分に認識して論文を執筆する必要がある。

### 2 . 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

半定量食事摂取頻度調査票を含めると約 50 ページから成る質問調査票で情報を得ることになる。

## E . 結論

### 1 . 潰瘍性大腸炎の症例対照研究

症例群 400 名と対照群 800 名を目標としたが、最終的に症例群 384 名と対照群 666 名が研究に参加した。本邦では、過去最大の規模であり、遺伝情報も収集し、厚生行政に資するデータを集めることができた。今後、このデータを活用することで、本邦における潰瘍性大腸炎の一次予防に資する数多くのエビデンスを創出できる。

### 2 . 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

全身性エリテマトーデスの症例対照研究用の質問調査票を開発した。環境要因と全身性エリテマトーデスのリスクとの関連に関する数多くのエビデンスの創出に大きく貢献できる。また、全身性エリテマトーデス以外の自己免疫疾患の症例対照研究にも活用できる。

## 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.* 2017; 20: 76-83.
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 . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

1. 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. 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.
3. 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

#### 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