

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））  
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H29-難治等(難)-一般-057）  
分担研究報告書

潰瘍性大腸炎の症例対照研究：喫煙曝露と潰瘍性大腸炎リスクとの関連

研究分担者：三宅吉博（愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学）

研究協力者：田中景子（愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学）

**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 384 名と対照群 666 名を目標とする症例対照研究を実施した。今回、喫煙曝露と潰瘍性大腸炎リスクとの関連を検討した。

性別、年齢、教育歴を補正し、多重ロジスティック回帰分析を用いて、オッズ比および95%信頼区間を推定した。非喫煙に比較して、過去喫煙では、潰瘍性大腸炎のリスクを上昇させていた。一方、現在喫煙では、リスクが低下していた。非喫煙者のみ（608名）で、受動喫煙との関連を解析したところ、家庭での受動喫煙無しに比較して、家庭での受動喫煙ありでは、有意にリスクが上昇していた。さらに受動喫煙の曝露年数と曝露本数の情報が得られた591名について、pack-yearの解析を実施したところ、0 pack-yearに比較して、10pack-year未満、及び10pack-year以上の調整済みオッズ比（95% 信頼区間）はそれぞれ、1.64(1.08-2.47)、1.99(1.29-3.07)であり、有意な量 反応関係を認めた（ $p$  for trend=0.001）。職場での受動喫煙と潰瘍性大腸炎リスクとの間には統計学的に有意な関連は認めなかった。

受動喫煙と潰瘍性大腸炎リスクとの関連に関する報告は過去に無く、世界に先駆けた研究である。方法的欠点として、今後さらなるエビデンスの蓄積が必要である。

**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し、症例群 400 名、対照群 800 名を目標とした症例対照研究を実施した。

今回、本データを活用し、喫煙曝露と潰瘍性大腸炎リスクとの関連を検討した。

**B．研究方法**

2016 年 7 月 1 日から 2018 年 3 月までの間に研究対象者をリクルートした。症例群の登録基準は、潰瘍性大腸炎の診断から 3 年未満で 80 歳未満とした。研究協力医療機関の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。研究事務局より生活習慣及び生活環境に関する詳細な自記式質問調査票（半定量食事摂取頻度調査票を含む）

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。

性別、年齢、教育歴を補正し、多重ロジスティック回帰分析を用いて、オッズ比および95%信頼区間を推定した。

#### （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。

### C. 研究結果

#### 研究対象者

症例群については、52機関から447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63名となった。最終的に症例群として計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。

#### 喫煙曝露と潰瘍性大腸炎リスクとの関連

非喫煙に比較して、過去喫煙では、潰瘍性大腸炎のリスクを上昇させていた（adjusted OR= 1.95, 95%CI: 1.43-2.75）。一方、現在喫煙では、リスクが低下していた（adjusted OR= 0.58, 95%CI: 0.35-0.93）。非喫煙者のみ（608名）で、受動喫煙との関連を解析したところ、家庭での受動喫煙無しに比較して、家庭での受動喫煙ありでは、有意にリスクが上昇していた（adjusted OR= 1.75, 95%CI: 1.24-2.48）。さらに受動喫煙の曝露年数と曝露本数の情報が得られた591名について、pack-yearの解析を実施したところ、0 pack-yearに比較して、10pack-year未満、及び10pack-year以上の調整済みORs(95% CIs)はそれぞれ、1.64(1.08-2.47)、

1.99 (1.29-3.07)であり、有意な量 反応関係を認めた（p for trend=0.001）。職場での受動喫煙と潰瘍性大腸炎リスクとの間には統計学的に有意な関連は認めなかった。

### D. 考察

#### 研究運営

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

#### 喫煙曝露と潰瘍性大腸炎リスクとの関連

今回の能動喫煙と潰瘍性大腸炎リスクとの関連の結果は、過去の日本人における疫学研究結果と一致している。一方、過去に、受動喫煙と潰瘍性大腸炎リスクとの関連に関する報告はなく、世界に先駆けた研究である。

本研究の長所は、質問調査票を用いて、生活習慣、生活環境に関する詳細な情報を得たこと、遺伝情報を得たこと、が挙げられる、一方、研究の短所としては、対照群の大部分は愛媛県でリクルートしており、症例群と必ずしもバックグラウンドが一致していない。また、症例群のリクルート基準が診断後4年未満であるため、思い出しバイアスの可能性を否定できない。

### E. 結論

症例群384名と対照群666名の潰瘍性大腸炎の症例対照研究を実施した。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。

世界で初めて、受動喫煙と潰瘍性大腸炎リスクとの関連を明らかにした。今後は、本データベースを活用して、母乳摂取、アルコール摂

取、ビタミン D、イソフラボン等の栄養摂取状況と潰瘍性大腸炎リスクとの関連について解析を進める。

**F．研究発表**

- 1．論文発表  
なし
- 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