

潰瘍性大腸炎の症例対照研究：抗酸化物質摂取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）
研究協力者：永田知里（岐阜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、症例対照研究を実施した（症例群 384 名、対照群 666 名）。今回、抗酸化物質摂取と潰瘍性大腸炎リスクとの関連を検討した。

性別、年齢、喫煙、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。ビタミンC摂取第一四分位に比較して、第四四分位では、潰瘍性大腸炎のリスクが有意に低下し、傾向性P値も有意であった（adjusted OR= 0.53, 95%CI: 0.36-0.79, *P* for trend = 0.01）。

カロテン摂取第一四分位に比較して、第四四分位では、潰瘍性大腸炎のリスク上昇と有意に関連し、傾向性P値も有意であった（adjusted OR= 1.54, 95%CI: 1.06-2.23, *P* for trend = 0.01）。レチノール摂取第一四分位に比較して、第四四分位では、潰瘍性大腸炎のリスクが有意に低下し、傾向性P値も有意であった（adjusted OR= 0.66, 95%CI: 0.46-0.96, *P* for trend = 0.0498）。ビタミンE、カロテン、クリプトキサンチン摂取は潰瘍性大腸炎リスクと有意な関連を認めなかった。愛媛に限定した感度分析では、ビタミンC摂取との有意な負の関連及びカロテン摂取との有意な正の関連を認めた。レチノール摂取との負の関連はわずかながら有意ではなくなった。

世界で初めてレチノール摂取と潰瘍性大腸炎リスクとの予防的な関連を報告した。方法論的欠点として、対照群の大部分は愛媛県でリクルートしたことである。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、*J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1703-1710）。また、それぞれの症例対照研究で原著論文が 1~2 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、抗酸化物質摂取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4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。

栄養素の摂取量については、残渣法により総エネルギー摂取を補正した。対照群における摂取量を4分位し、最も摂取の少ない群を基準として、性別、年齢、喫煙、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%信頼区間を計算した。

感度分析として、対象者を愛媛に限定し、症例群167名、対照群662名で解析を行った。

（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。

抗酸化物質摂取と潰瘍性大腸炎リスクとの

関連

ビタミンC摂取第一4分位に比較して、第四4分位では、潰瘍性大腸炎のリスクが有意に低下し、傾向性P値も有意であった（adjusted OR= 0.53, 95%CI: 0.36-0.79, P for trend = 0.01）。ビタミンE摂取は潰瘍性大腸炎と有意な関連を認めなかった。カロテン摂取第一4分位に比較して、第四4分位では、潰瘍性大腸炎のリスク上昇と有意に関連し、傾向性P値も有意であった（adjusted OR= 1.54, 95%CI: 1.06-2.23, P for trend = 0.01）。カロテン摂取は潰瘍性大腸炎リスクと有意な関連を認めなかった。レチノール摂取第一4分位に比較して、第四4分位では、潰瘍性大腸炎のリスクが有意に低下し、傾向性P値も有意であった（adjusted OR= 0.66, 95%CI: 0.46-0.96, P for trend = 0.0498）。クリプトキサンチン摂取は潰瘍性大腸炎リスクと有意な関連を認めなかった。

愛媛に限定した感度分析では、ビタミンC摂取との有意な負の関連及びカロテン摂取との有意な正の関連は認められた。レチノール摂取との負の関連はわずかながら有意ではなくなった。一方で、カロテン摂取と潰瘍性大腸炎リスクとの間に有意な正の関連を認めた。

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ことにした。これは重大な方法論的欠点である。両群とも愛媛に限定した感度分析を行うことで対応した。

抗酸化物質摂取と潰瘍性大腸炎リスクとの関連

今回のビタミンC摂取と潰瘍性大腸炎リスクとの関連の結果は、イランにおける症例群62名、対照群124名の研究結果(J Res Med Sci. 2018; 23: 679)と一致している。本研究は当方の知る限り、世界で初めてレチノール摂取と潰瘍性大腸炎リスクとの予防的な関連を報告した。潰瘍性大腸炎患者でビタミンAサプリメントが臨床的な改善に有効であった(Complement Ther Med. 2018; 41: 215-219)。カロテン摂取と潰瘍性大腸炎リスクに関する報告はない。

本研究の長所は、一定の規模で症例対照研究を実施し、半定量食事摂取頻度調査票を用いて栄養素摂取の情報を得た。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、思いつき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、レチノール摂取と潰瘍性大腸炎リスクとの予防的な関連を明らかにした。今後は、ビタミンD、イソフラボン等の栄養や食品摂取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
 1. 三宅吉博. シンポジウム 20. 生活習慣と関節リウマチ(環境要因). シンポジスト. 関節リウマチの発症関連環境要因. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会(2019/04/17. 京都)

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