

潰瘍性大腸炎の症例対照研究及び甲状腺クリーゼ疾病登録

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）
研究協力者：木村映善（国立保健医療科学院）

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、喫煙曝露及び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。

非喫煙に比較して、過去喫煙では、潰瘍性大腸炎リスクが上昇した。一方、現在喫煙では、リスクが低下した。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、10 pack-year未満、及び10 pack-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。

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。

世界で初めて受動喫煙と潰瘍性大腸炎リスクとの関連及び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。

我が国において、甲状腺クリーゼは年間約 150 例発症し、致死率は 10%以上である。後遺症として、不可逆的な神経学的障害が少なからず認められる。赤水研究班では、「甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017」を作成した。この診療ガイドラインの有用性を検証するとともに、甲状腺クリーゼの予後に影響を与える要因を解明することを目的に、甲状腺クリーゼの多施設前向きレジストリー研究を実施している。愛媛大学大学院医学系研究科は Vanderbilt 大学と End User License Agreement (EULA) 契約をし、REDCap による疾病登録システムを自施設のサーバに自前システムとして構築した。

既存情報（性別、年齢、発症時期、合併症、既往歴、身体所見、血液検査データ、画像検査データ、治療状況等）を収集している。

令和元年3月20日現在、95名の医師が疾病登録システムに登録している。甲状腺クリーゼ患者54名の情報が登録されている。

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。

コントロール不良な甲状腺機能中毒症では、感染、手術、ストレスを誘因として高熱、循環不全、ショック、意識障害などを来し、生命の危険を伴う場合がある。このような生命を脅かすような甲状腺中毒状態は甲状腺クリーゼと呼ばれている。発症機序は不明であり、臨床的所見によって定義されている。多臓器における非代償性状態を特徴とし、高熱、循環不全、意識障害、下痢、黄疸などを呈する。的確に甲状腺クリーゼを診断し、早期に治療を開始することが肝要である。我が国においては、年間約 150 例発症し、致死率は 10% 以上である。後遺症として、不可逆的な神経学的障害 (低酸素性脳症、廃用性萎縮、脳血管障害、精神症) が少なからず認められる。赤水研究班では、「甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017」を作成した。この診療ガイドラインの有用性を検証するとともに、甲状腺クリーゼの予後に影響を及ぼす要因を解明することを目的に、甲状腺クリーゼ多施設前向きレジストリー研究を実施している。

B．研究方法

I) 潰瘍性大腸炎

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。

II) 甲状腺クリーゼ疾病登録

調査運営：

米国 Vanderbilt 大学が開発したデータ集積管理システムである REDCap は Web 上でデータベースの構築と管理ができ、多施設のデータを簡便かつ安全に集積できるシステムで、アカデミック医学研究では世界標準になりつつある画期的な臨床研究支援ツールである。愛媛大学大学院医学系研究科は Vanderbilt 大学と End User License Agreement (EULA) 契約をし、自施設のサーバに自前システムとして構築している。

赤水研究班 (和歌山医科大学医学部内科学第一講座) において登録医師と認められた医師の氏名、メールアドレス及びユーザーネーム (メールアドレスの @ 以前と定める) が愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座に電子メール添付エクセルファイルで送られる。

愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座では、その情報に基づき、登録医師を REDCap に登録する。

登録医師は REDCap から送付される電子メールに従い、各自でパスワードを設定する。尚、パスワードは各登録医師が管理する。

患者を登録する際、調査対象者番号が REDCap により自動で割り振られる。各登録医師は対応表に、調査対象者番号、氏名、カルテ番号を記入する。各登録医師は対応表を所属機関内で厳重に（鍵のかかるキャビネットなどで）保管する。

診断後 1 ヶ月までに 1 回目の登録を完了する。診断後 6 ヶ月時に 2 回目の登録を完了する。2 回目の登録で追跡調査は終了する。

登録内容：

既存情報（性別、年齢、発症時期、合併症、既往歴、身体所見、血液検査データ、画像検査データ、治療状況等）を収集する。

1 回目の登録では入院から 1 ヶ月後に性別・年齢等の患者基本情報及び予後に関する情報を回答・入力する。2 回目の登録では入院から 6 ヶ月後に予後に関する情報のみ回答・入力する。

（倫理面への配慮）

I) 潰瘍性大腸炎

各参加施設の倫理審査の承認を受けた。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ている。

II) 甲状腺クリーゼ疾病登録

インフォームド・コンセントの手続きを簡略化する。

患者情報を提供する登録医療機関では次の 4 つの手続きを行う。

（1）登録医療機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備している

（2）登録医師が患者情報の提供に関する記録を作成し、3 年間保管する

（3）研究の内容を対象患者に通知あるいは公開する

（4）患者情報が匿名化されている（対応表が適切に管理されている）

愛媛大学が行うべき手続きは、次の 4 つである。

（5）登録医療機関が講じた（1）～（4）の措置を確認して記録に残す

（6）登録医療機関の名称、住所、長の氏名も記載する

（7）研究が終了した日から 5 年間、記録を

保管する

（8）研究の内容を対象患者に通知あるいは公開する

尚、（5）および（6）の手続きは、登録医療機関で（1）および（2）の手続きに用いた書類のコピーを愛媛大学に送付してもらうことで対応する。

ここで平成 29 年 6 月の「試料・情報の提供に関する記録の作成・保管等について」

（http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1914_01.pdf）を考慮する。提供元から愛媛大学の REDCap に登録された情報及び本研究計画書を参照することで、提供元が情報の提供に関する記録を作成する際の内容をすべて把握できる。つまり、提供元の機関が提供先である愛媛大学に問い合わせをすればいつでも記録を確認できる体制が構築されることとなる。提供先の愛媛大学が当該記録を保管しており、提供元の機関の記録作成・保管の義務を代行可能となる。提供元の機関はこれに基づいて、本来行うべき記録作成と保管を愛媛大学に代行させることができる。

平成 30 年 1 月 22 日付で愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。

平成 30 年 4 月 4 日付で和歌山県立医科大学の倫理審査委員会の承認を得た。

C．研究結果

I) 潰瘍性大腸炎

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、10 pack-year 未満、及び 10 pack-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。

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)。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)。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)。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。

II) 甲状腺クリーゼ疾病登録

令和元年 3 月 20 日現在、95 名の医師が疾病登録システムに登録している。甲状腺クリーゼ患者 54 名の情報が登録されている。

D. 考察

1) 潰瘍性大腸炎

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。

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。

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、思い出しバイアスの可能性を否定できない。

II) 甲状腺クリーゼ疾病登録

様々な難病において、疾病登録の実施が推奨されている。疾病登録を行う目的をしっかりと考える必要がある。

甲状腺クリーゼでは、予後に影響する要因を解析することが第一の目的である。故に、相当多くの臨床情報を収集する。

登録情報が多くなると、登録医師の負担が増える。登録が開始された後、実行可能性について、注意深く観察する必要がある。

E. 結論

日本人における難病のリスク要因及び予防要因に関するエビデンスの蓄積が極めて重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

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