

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

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三宅 吉博

平成29(2017)年4月

## 目 次

### I . 総括研究報告

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 三宅吉博	-----	1
---	-------	---

### II . 分担研究報告

1 . 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：研究運営 日浅陽一、古川慎哉、田中景子、横山徹爾、安藤 朗、 三宅吉博 (資料) 研究計画書	-----	5
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 質問調査票開発のための文献レビュー 田中景子、三宅吉博	-----	20

III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	23
----------------------	-------	----

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））  
総括研究報告書

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ている。

研究協力医療機関においては、症例群のみリクルートしている。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、愛媛大学より後日、電話で行う旨、説明して頂く。その際、個人情報提供に関する同意書に署名を頂く。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する。以後のやり取りは愛媛大学研究事務局と対象者間で行う。

対照群については、性別と年齢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ている。

平成29年3月25日時点で、75機関が研究に協力している。症例群324名、対照群474名が研究参加に同意した。

次年度前半までリクルートを継続し、目標人数の達成を目指す。

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、遺伝要因に関する、日本人における質の高いエビデンスが非常に少なく、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。

**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

**助教**

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;5:237-47 ) 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 名を目標とする症例対照研究を実施運営している。

平成 28 年度より研究対象疾患として全身性エリテマトーデスを追加した。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がとてもなく、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が創出されている<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

### 1．潰瘍性大腸炎の症例対照研究

昨年度、策定した研究計画書に基づき、多施設で研究を実施運営している。

研究協力医療機関においては、症例群のみリクルートしている。これは、臨床の先生方の負担を軽減するためである。研究協力医療機関では、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、後日、愛媛大学より電話で行う旨、説明して頂く。その際、個人情報提供に関する同意書に署名を頂く。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する。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、最終的な同意を得る。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する。対象者は回答済み質問調査票と検体を事務局に送付する。記入漏れ等は対象者と事務局間で確認を行う。

また、症例群の対象者数を確保する目的で、研究協力医療機関の拡大に努めた。

対照群については、性別と年齢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ている。

### (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ている。

### 2．全身性エリテマトーデスのリスク要因レビュー

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。

## C．研究結果

### 1．潰瘍性大腸炎の症例対照研究

平成 28 年 4 月 1 日時点で、43 機関が研究協力を同意し、その内、25 医療機関で倫理審査の承認を得た。また症例群 62 名、対照群 42 名が研究参加に同意した。

以後、研究協力医療機関が増加し、研究参加に同意した人数も大幅に増加した。

平成 29 年 3 月 25 日時点で、75 機関が研究に協力している。症例群 324 名、対照群 474 名が研究参加に同意した。

## **2. 全身性エリテマトーデスのリスク要因レビュー**

### 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) 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。

## **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負担の少ないリクルートの運営方法を採用している。

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が、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リスク要因レビュー**

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**

### **1. 潰瘍性大腸炎の症例対照研究**

年度後半から対象者数の拡大が顕著となった。次年度前半までリクルートを継続し、目標人数の達成を目指す。

## **2. 全身性エリテマトーデスのリスク要因レビュー**

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 . 健康危険情報**  
なし
- G . 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
- 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

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

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：  
研究運営

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	助教
	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
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ている。

研究協力医療機関では、症例群のみリクルートを行っている。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、後日、愛媛大学より電話で行う旨、説明して頂く。その際、個人情報提供に関する同意書に署名を頂く。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する。以後のやり取りは愛媛大学研究事務局と対象者間で行う。

対照群については、性別と年齢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ている。

平成29年3月25日時点で、75機関が研究に協力している。症例群324名、対照群474名が研究参加に同意した。

次年度前半までリクルートを継続し、目標人数の達成を目指す。

**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 名を目標とする症例対照研究を実施運営している。

**B．研究方法**

昨年度、策定した研究計画書（資料）に基

づき、多施設で研究を実施運営している。

研究協力医療機関においては、症例群のみリクルートしている。これは、臨床の先生方の負担を軽減するためである。研究協力医療機関では、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、後日、愛媛大学より電話で行う旨、説明して頂く。その際、個人情報提供に関する同意書に署名を頂く。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する。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、最終的な同意を得る。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する。対象者は回答済み質問調査票と検体を事務局に送付する。記入漏れ等は対象者と事務局間で確認を行う。

また、症例群の対象者数を確保する目的で、研究協力医療機関の拡大に努めた。

対照群については、性別と年齢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ている。

#### **（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ている。

#### **C．研究結果**

平成 28 年 4 月 1 日時点で、43 機関が研究協力を同意し、その内、25 医療機関で倫理審査の承認を得た。また症例群 62 名、対照群 42 名が研究参加に同意した。

以後、研究協力医療機関が増加し、研究参加に同意した人数も大幅に増加した。

平成 29 年 3 月 25 日時点で、75 機関が研究に協力している。症例群 324 名、対照群 474 名が研究参加に同意した。

#### **D．考察**

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負担の少ないリクルートの運営方法を採用している。

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が、この欠点を十分に認識して論文を執筆する必要がある。

#### **E．結論**

年度後半から対象者数の拡大が顕著となった。次年度前半までリクルートを継続し、目標人数の達成を目指す。

#### **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



# 日本潰瘍性大腸炎研究 研究計画書

## 1. 研究の名称

日本潰瘍性大腸炎研究 (Japan Ulcerative Colitis Study)

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業の研究課題名：  
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

## 2. 研究の実施体制

本研究の統括機関は愛媛大学である。本研究に、研究代表者をおき、研究全体を統括する。

### 研究代表者（統括責任者）：

愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座 教授 三宅吉博

### 研究分担者：

愛媛大学大学院医学系研究科消化器・内分泌代謝内科学 医療機関等の調整および調査項目の統括	教授	日浅陽一
愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座 医療機関等の調整等統括	准教授	古川慎哉
愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座 研究事務局運営、研究対象者対応等統括	助教	田中景子
岐阜大学大学院医学系研究科疫学・予防医学分野 栄養疫学の統括	教授	永田知里
国立保健医療科学院生涯健康研究部 統計解析の統括	部長	横山徹爾

### 研究協力者：

1. 愛媛県立新居浜病院内科 医監内科部長 芝田直純
2. 愛媛県立中央病院消化器内科 部長 二宮朋之
3. 愛媛大学医学部附属病院光学医療診療部 准教授 池田宜央
4. 浦岡胃腸クリニック 院長 浦岡正義
5. 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器・肝臓内科学 教授 岡田裕之
6. 香川県立中央病院消化器内科 院長補佐(診療科長) 稲葉知己
7. 香川大学医学部消化器・神経内科学 教授 正木勉
8. 金沢大学大学院医学系研究科恒常性制御学 教授 金子周一
9. 京都大学医学部附属病院内視鏡部 部長 仲瀬裕志
10. 慶応義塾大学医学部内科学教室消化器内科 教授 金井隆典

# 日本潰瘍性大腸炎研究 研究計画書

11. 済生会松山病院内科 主任部長 村上英広
12. 滋賀医科大学消化器・血液内科 教授 安藤朗
13. 島根大学医学部第二内科 教授 木下芳一
14. 市立宇和島病院消化器内科 部長 岡本傳男
15. 近森病院消化器内科 主任部長 栄枝弘司
16. 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科消化器病態学分野  
教授 渡辺守
17. 東京山手メディカルセンター消化器内科(炎症性腸疾患センター)  
部長 吉村直樹
18. 兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内科部門 教授 中村志郎
19. 広島大学大学院医歯薬保健学研究科内視鏡医学 教授 田中信治
20. 福井大学医学部第二内科 教授 中本安成
21. 福岡大学筑紫病院消化器内科 教授 松井敏幸
22. 防衛医科大学校消化器内科 教授 穂苅量太
23. 北海道厚生農業協同組合連合会札幌厚生病院  
副院長兼 IBD センター長 本谷聡
24. 北海道大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野 教授 坂本直哉
25. 松山市民病院 副院長兼消化器内科部長 水上祐治
26. 宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野 教授 下田和哉
27. 山形大学医学部内科学第二講座 教授 上野義之
28. 山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学 教授 坂井田功
29. 横浜市立大学附属市民総合医療センター炎症性腸疾患(IBD)センター  
担当部長 国崎玲子
30. 住友別子病院 理事長 鈴木誠祐
31. 三豊総合病院消化器内科 医長 安原ひさ恵
32. 村上記念病院内科 院長 村上匡人
33. 浜松南病院消化器病・IBDセンター センター長 花井洋行
34. 東近江総合医療センター消化器内科 副院長 辻川知之
35. 須崎くろしお病院内科 医師 一森俊樹
36. 浦添総合病院消化器病センター 顧問 金城福則
37. 大阪医科大学第二内科 教授 樋口和秀
38. 関西医科大学医学部内科学第三講座 教授 岡崎和一
39. 新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野 教授 寺井崇二
40. 札幌医科大学医学部消化器・免疫・リウマチ内科学講座 教授 仲瀬裕志
41. 弘前大学大学院医学研究科消化器血液内科学講座 教授 福田眞作
42. 北里大学医学部消化器内科学 主任教授 小泉和三郎

# 日本潰瘍性大腸炎研究 研究計画書

43. 東大和病院 内視鏡センター長 横山潔
44. 宇和島市立津島病院 院長 玉井正健
45. NTT 西日本松山病院 内科部長 中村早苗
46. 大洲中央病院 院長 大久保啓二
47. 済生会今治病院 内視鏡センター長 川崎敬太郎
48. 済生会西条病院 院長 岡田眞一
49. 市立大洲病院 内科部長 今峰聡
50. 瀬戸内海病院 院長 小堀陽一郎
51. こうちクリニック胃腸科・内科 院長 矢野哲也
52. 公益財団法人化学療法研究会化学療法研究所附属病院 内視鏡部副部長・国際医療福祉大学臨床医学研究センター 准教授 安積貴年
53. 矢野内科 院長 矢野誠
54. 釧路労災病院 内科部長 高橋一宏
55. 西条市立周桑病院 内科診療部長 藤澤友樹
56. 秋山クリニック 院長 秋山弘彦
57. かとう歯科 理事長 加藤弘正
58. 川崎医科大学消化管内科学 教授 塩谷昭子
59. 高松赤十字病院 消化器科部長 柴峠光成
60. HITO 病院 内科部長 扇喜真紀
61. 福山医療センター 消化器内科医長・内視鏡センター長 豊川達也
62. 徳島大学大学院医歯薬学研究部地域総合医療学 特任教授 岡久稔也
63. 愛媛大学大学院医学系研究科地域医療学講座 教授 川本龍一
64. 徳山中央病院 副院長 斎藤満
65. ふるかわ内科クリニック 院長 古川恵理
66. 西川内科・消化器クリニック 院長 西川芳之
67. 大橋胃腸肛門科外科医院 副院長 大橋勝久
68. 石川クリニック 院長 石川直人
69. 杏林大学医学部附属病院消化器内科 教授 久松理一
70. クリニック池田 院長 池田宣聖
71. おおぞら病院 院長 吉田直彦
72. たかさきクリニック胃腸科・内科 院長 高崎元宏
73. 愛媛県立南宇和病院 内科副医長 川上貴正
74. 東海大学医学部附属八王子病院 消化器内科 渡辺勲史
75. 渡辺病院 病院長 渡辺英生

# 日本潰瘍性大腸炎研究 研究計画書

## 研究事務局：

愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座内に設置する。

## 3. 研究の目的及び意義

本邦では、潰瘍性大腸炎の特定疾患医療受給者証所持者数は、平成元年に20,813名であったが、平成25年度には155,116名と顕著に増加し、今や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。潰瘍性大腸炎の罹患率や有病率は世界的にも増加しており、潰瘍性大腸炎の発症関連要因及び予防要因を解明し、発症を抑制する保健的介入方法を確立することは喫緊の課題である。

国外の研究で潰瘍性大腸炎と関連するいくつかの環境要因と遺伝要因が報告されているが、未だエビデンスが十分に蓄積されていない。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おらず、現時点で栄養に関する2原著論文が報告されているのみである。

生活習慣や生活環境、さらには遺伝子多型の頻度の違いから、欧米の疫学研究で得られたエビデンスを安易に日本人に適用することはできない。日本人を対象とした疫学研究で得られたエビデンスを活用することで、日本人のための潰瘍性大腸炎の予防方法を体系的に開発できる可能性が高まる。

このような予防方法を確立するためには、地道ではあるが疫学的なエビデンスを一つ一つ蓄積する以外に方法はない。

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ができる。遺伝要因と環境要因の交互作用が明らかになれば、日本人において、オーダーメイドにより潰瘍性大腸炎を予防するエビデンスの確立に向け、極めて価値ある貢献をすることができる。

## 4. 研究の方法及び期間、及び

## 5. 研究対象者の選定方針

### 研究デザイン：

症例対照研究

### 対象地域：

日本

# 日本潰瘍性大腸炎研究 研究計画書

## 予定対象者数及び設定根拠：

症例群 400 例、対照群 800 例を目標とすることで、十分な統計学的パワーが期待される。

## 対象者の定義（適格基準）：

### 症例群：

80 歳未満で、本研究協力医療機関の消化器専門医による潰瘍性大腸炎の診断から 4 年未満の者。

### 対照群：

病院対照とする。症例群 1 名につき、2 名の対照群を選定する。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する。1 名は消化器内科の患者とし、もう 1 人は消化器内科以外の科（整形外科等）を受診している者が望ましい。

危機管理の観点で、以下の状況を考慮しておく。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。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。ただし、このような状況とならないよう、最大限努力する。

## 除外基準：

質問調査票の記入などについて、本人または代諾者から同意の得られない者は、研究対象から除外する。

## 研究期間：

（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）

（解析期間）登録終了から 15 年

## 統計解析の方法：

多変量ロジスティック回帰分析等を用いて解析を行う。

## 調査内容：

半定量食事摂取頻度調査票および本研究用に開発した質問票調査（生活習慣、生活環境、既往歴、家族歴等に関する質問調査票では、家族構成、家族との人

# 日本潰瘍性大腸炎研究 研究計画書

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、医師が記入する身体測定、使用薬物、血液所見、重症度等に関する患者シートを使用する。

## 生体試料の収集：

対象者自身により口腔粘膜細胞（或いは唾液）(遺伝子解析用)を採取する。

## 症例群のリクルート運営：

医師から対象候補者に調査協力と個人情報の研究事務局(愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座内)への提供の依頼を行う。

同意が得られれば個人情報提供同意書に署名をもらい、説明文書を手渡す。患者シートに対象者の連絡先、重症度等の情報を記入し、署名済み個人情報提供同意書と共に研究事務局に郵送する。

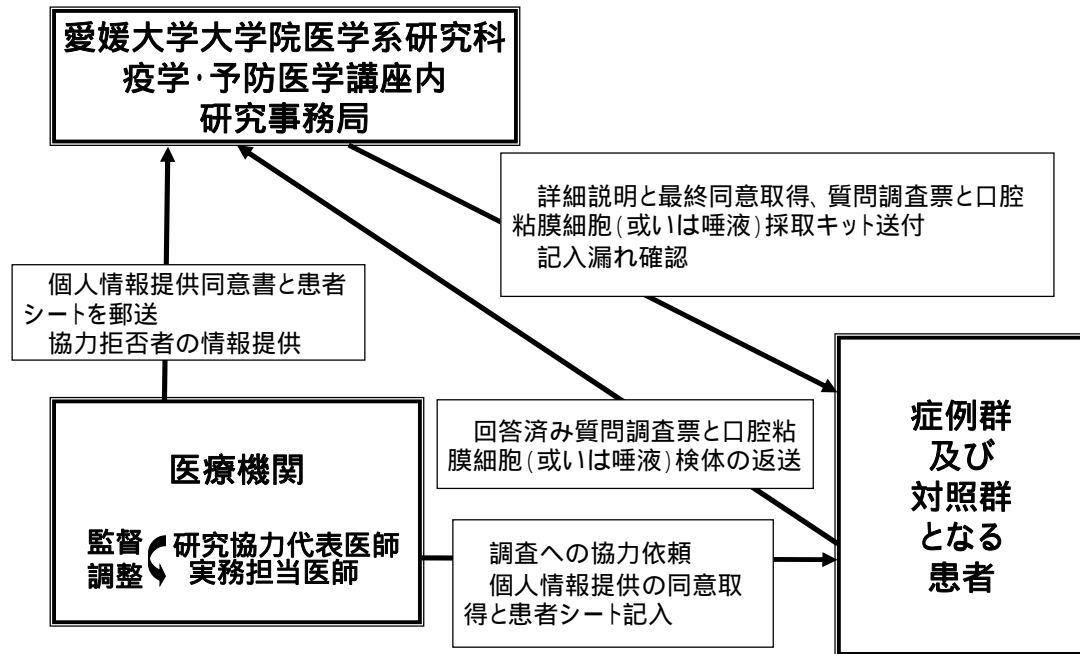
研究事務局より電話で詳細な説明をし、最終的な同意を得た場合、質問調査票と口腔粘膜細胞（或いは唾液）採取キットを研究対象者宅に送付する。

研究対象者は回答済み質問調査票と採取済み口腔粘膜細胞（或いは唾液）を研究事務局に送付する。

研究事務局は記入漏れや合理的でない回答を研究対象者に問い合わせ、すべての回答を得た後、薄謝（500円図書カード）を研究対象者に送付する。

ただし、愛媛大学内研究事務局と各医療機関との間で、スカイプなどによるビデオ通話が可能な場合、個人情報提供同意書に署名後、直ちにその場で、症例群候補者に愛媛大学研究事務局スタッフがビデオ通話で詳細説明を行い、最終同意を取得する。

# 日本潰瘍性大腸炎研究 研究計画書



また、全国の潰瘍性大腸炎の患者家族会を統括する NPO 法人 IBD ネットワークを通じて本研究を広報する。本研究に参加の意思のある診断後 4 年未満の患者は研究事務局に問い合わせる。主治医に診断日、投薬状況、重症度を問い合わせ、診断後 4 年未満であると確認できた上で、最終的な同意を得た後、上記からの手順で情報を得る。

## 対照群のリクルート運営：

症例群より最終的な同意を得た後、研究事務局から当該症例群がリクルートされた医療機関に同意を得た事実を伝える。その際、その症例群の個人識別番号も提示する（電子メールや FAX）。医療機関では、5 歳階級別に年齢、性別をマッチさせた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を消化器内科或いは他科よりリクルートする。

リクルート運営方法は症例群と同じ方法を採用するが、患者シートに、該当する症例群の個人識別番号と主病名を記載する一方、重症度等の情報は不要である。

## 研究拒否者の情報提供：

本研究協力機関においては、症例群及び対照群において、本研究参加に協力いただけなかった場合もしくは個人情報の愛媛大学への提供を拒否された場合、

# 日本潰瘍性大腸炎研究 研究計画書

患者シートに同意を得られなかった症例群及び対照群の候補者の年齢と性別を記入し、本研究事務局に知らせる（電子メールやFAX）。

## 6. 研究の科学的合理性についての根拠

潰瘍性大腸炎の発症と関連する環境要因及び遺伝要因、さらにはそれらの相互作用を調べることができる日本で最初の症例対照研究である。日本人におけるエビデンスを創出でき、本研究はグローバルな観点でも極めて学術的価値のある貢献をすることができる。

## 7. インフォームド・コンセントを受ける手続き

研究協力医療機関で、研究参加と愛媛大学への個人情報の提供に関する同意を得る。

愛媛大学内研究事務局より研究対象者に研究目的等について記載した資料を用いて電話で説明を行い、書面による同意を得る。一旦同意した場合でも、参加者が不利益を被ることなく研究参加の協力を拒否できる機会を保障する。

研究代表者と業務の範囲と責任を明らかにする契約を締結した研究事務局スタッフがインフォームド・コンセントを受けるのに必要な説明を行い、その他インフォームド・コンセントを受けるのに必要な業務を行う。

対象者が研究参加に賛意を示しているものの行為能力に制限があり、有効なインフォームド・コンセントを与えることができないと客観的に判断され、やむをえず代諾が必要な場合は、同意書署名欄の下に代諾の理由と、代諾者の研究対象者との関わりを明記する。代諾者選定の基本的考え方は、後見人や保佐人、配偶者、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者とする。

未成年者の対象者については、親権者等の代諾者からインフォームド・コンセントを受ける。その際、同意書署名欄の下に代諾の理由と、代諾者の研究対象者との関わりを明記する。当該研究対象者が中学校等の課程を修了している又は16歳以上の未成年者であり、かつ、研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断されるときは、当該研究対象者からもインフォームド・コンセントを受ける。

研究対象者には同意撤回の機会を保障し、それを担保するため、研究事務局に研究対象者の問い合わせに対応する窓口を常設する。研究事務局において同意撤回内容（どの試料・情報についてどのような撤回を希望されているのか）を確認し、該当する調査資料・生体試料を廃棄する。なお、学会などで発表されたデータ、研究用のデータセットとしてすでに固定されてしまったデータなど、廃棄作業が極めて過大であったりする等の事情により破棄できないことが



# 日本潰瘍性大腸炎研究 研究計画書

あることを前提に同意を得ておくものとし、どのような廃棄処理を行ったかについては文書で回答する。

## 8. 個人情報等の取り扱い

研究事務局が収集した質問調査票、生体試料の持つ情報等の個人情報は、研究対象者に危険や不利益が及ばないように厳格に管理する。

研究の実施と運営においては、個人情報を扱うことが必須となるため、研究事務局において個人情報保護・安全管理マニュアル（ゲノム指針に準拠）を定め、研究対象者に危険・不利益が及ばないように管理を徹底する。しかし、遺伝情報は個人に固有の情報であり、いくつかの条件が揃った場合に、公開された匿名データの遺伝学的な特徴から個人を特定することが出来ないわけではない。そのことを前提に、研究において研究者が個人を特定することがないことと、遺伝情報を用いる医学研究の意義を伝え、理解を求める方針とする。

本研究で収集した全ての対象者の遺伝情報の匿名化は愛媛大学で実施する。匿名化については、愛媛大学の規定に沿って行い、個人情報は、遺伝子解析研究を行う前に、愛媛大学大学院医学系研究科医療情報学において研究対象者の氏名、生年月日等、すなわち、個人を特定することができる情報を除去する。また、連結可能匿名化においては、対応表を個人情報管理者の下で厳重に保管する。なお、研究対象者からの情報開示が求められた場合等、再連結が必要になった場合には、個人情報管理者がその正当な理由を認め再連結の求めに応じる。この場合においても、個人情報の漏洩については細心の注意を払う。

個人情報管理者に石原謙教授、個人情報分担管理者に満田憲昭教授、個人情報管理補助者に本研究代表者及び研究分担者とする。研究事務局にて付与された個人識別番号を用いて、個人情報、質問調査票、生体試料の持つ情報等及び遺伝情報が管理されている。個人情報管理責任者において、新たな符号を用いて連結可能匿名化により、個人情報を削除した質問調査票等からの情報及び遺伝情報からなるデータを作成する。

場合によっては、研究協力医療機関の倫理審査に従い、当該医療機関において、その医療機関の対象者の遺伝情報の連結可能匿名化を行う。

## 9. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

研究対象者の利益としては、薄謝（500円図書カード）が得られる。また、本研究への参加により、日本における環境要因と体質（遺伝要因）の双方を考慮した潰瘍性大腸炎の予防に関するエビデンスの構築に貢献することができる。

研究対象者に生じる負担として質問調査票への回答、記入漏れ等についての研究事務局からの問い合わせなどに対応するための時間を要することである。

# 日本潰瘍性大腸炎研究 研究計画書

遺伝子解析により、提供者が受ける不利益としては、遺伝子解析結果が外部に漏れた場合、社会における不当な差別などにつながる可能性が考えられる。しかし、潰瘍性大腸炎は単一の遺伝子の変異によって起こる疾患ではないため、遺伝子解析結果は、対象者およびその家族の疾病予防、診断、治療方針に、直ちに影響することはないと予想される。しかし、万が一の漏洩による不利益を防ぐため、個人情報、研究実施担当者に匿名化され、研究成果を公表する際には個人が特定される形では公表しないことにする。

## 10. 試料・情報の保管方法及び廃棄方法

調査試料は施錠可能なフリーザーで、調査情報については、電子媒体はパソコンと学内限定のネットワークで接続されているファイル共有サーバー（NAS）（外部ネットワークには接続されていない）で管理し、これらのフリーザー、パソコン及びファイル共有サーバー（NAS）は、指紋認証のある部屋に設置する。また、紙媒体は指紋認証のある部屋の施錠可能な収納庫で保管し、セキュリティ対策を万全に行う。

調査試料・情報（データ修正履歴や研究ノートを含む）は研究事務局が設置されている愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座において、登録期間終了後15年間保存する。研究者が交代した場合でも研究組織は継続的に保たれ、保存される調査試料・情報は適正に管理される。

その後については、連結可能匿名化を行った上で将来の研究のためや事後的に検証するために、研究事務局において長期間保存し活用する。

## 11. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究の進捗状況や調査試料・情報の管理状況等について、愛媛大学医学部倫理審査委員会の規定に沿って、定期的に文書で報告を行う。

## 12. 研究の資金および利益相反について

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）による研究費で実施される。ただし、その他の公的資金や企業や財団からの寄付や契約（受託研究を含む）を活用する可能性もある。

愛媛大学では「愛媛大学大学院医学系研究科及び医学部等に係る利益相反ポリシー」を定めている。本研究はこのポリシーに基づいて実施する。企業や財団からの寄付や契約でまかなわれる場合は、愛媛大学医学部等利益相反専門委員会で審議される。

本研究に基づく発明を特許として申請する場合には、申請する発明に関与した者並びに研究代表者が共同で行う。特許の帰属に関しては、関係する研究機

# 日本潰瘍性大腸炎研究 研究計画書

関の規定の範囲内で、申請する発明に関与した者の間で協議し決定する。

## 13. 研究に関する情報公開の方法

本研究に関する成果は論文、学会発表により学術的に報告する。加えて、本研究に関するホームページを作成し、広く社会に還元する。一方、個人情報に関わることは含めない。尚、本研究は症例対照研究であるので事前に公的データベースへの登録は行わない。

## 14. 本研究対象者等およびその関連者からの相談等への対応

研究事務局で対応をする。(TEL: 089-960-5282; FAX: 089-960-5284; Email: epi-res@m.ehime-u.ac.jp)

## 15. 代諾者からのインフォームド・コンセントについて

研究参加に賛意を示しているものの行為能力に制限があり、有効なインフォームド・コンセントを与えることができないと客観的に判断され、やむをえず代諾が必要な場合は、同意書署名欄の下に代諾の理由と、代諾者の研究対象者との関わりを明記する。代諾者選定の基本的考え方は、後見人や保佐人、配偶者、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者とする。

未成年者の対象者については、親権者等の代諾者からインフォームド・コンセントを受ける。

## 16. インフォームド・アセントについて

成人でインフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される典型例として、傷病により意識不明の状態となっている患者或いは昏睡状態となっている人が考えられる。このような状態で研究に参加することは不可能である。ただし、代諾者が本研究へのインフォームド・コンセントを与える場合には理解力に応じた説明を口頭で十分に行うことを考慮する。

未成年者で、当該研究対象者が中学校等の課程を修了している又は16歳以上であり、かつ、研究を実施されることに関して、判断能力を欠くと判断される時、また、当該研究対象者が中学校等の課程を未修了であり、かつ、16歳未満の時、理解力に応じた説明を口頭で十分に行うことを考慮する。

## 17. 第12.5の規定について

本研究では、第12の5の規定は活用しない。

# 日本潰瘍性大腸炎研究 研究計画書

## 18. 研究対象者への経済的負担又は謝礼について

本研究対象者が本研究に参加することによる経済的負担はない。本研究参加に対する謝礼としてすべての回答が完了次第、500円図書カードを送付する。

## 19. 侵襲による重篤な事象の対応

本研究は生活習慣等に関する質問調査票に回答し、口腔粘膜細胞（或いは唾液）を採取するのみであるので、身体的及び精神的な「侵襲」を伴わない研究である。

## 20. 健康被害に対する補償

本研究では、「侵襲」を伴わないので健康被害は生じない。

## 21. 通常の診療を超える医療行為を伴う研究による研究実施後の医療の提供

本研究は該当しない。

## 22. 本研究による研究対象者および子孫への受け継がれる遺伝的特徴に関する重要な知見が得られる場合の対応

解析結果の開示に関し、対象者の希望の有無にかかわらず、研究対象者個人には通知しない。特に、本研究では遺伝子解析結果を通知・開示しない方針である。潰瘍性大腸炎は特定の遺伝子の関与の程度が明らかでない、いわゆる「遺伝病でない疾患」であり、遺伝子診断を行うことは、「本研究の目的外」ということになる。また、本研究における解析の精度及び検査結果の個人への連結性の管理については、臨床検査としての個人の診断を前提としたものではなく、精度や確実性に欠けている場合があり、そのような不確かな結果は返すべきではない。つまり、本研究で得られる個人の遺伝子解析結果は、多くの場合、その人の健康状態などを評価するための情報としての精度や信頼性に乏しいため、研究対象者に知らせるに足る十分な意義がなく、むしろ無用な混乱を招く恐れがある。また、膨大な遺伝情報を適切に開示するために、その準備と遺伝カウンセリングに多くの作業量と時間がかかるため、本来の研究の実施に著しい支障を及ぼす恐れがある。

原則的に、遺伝カウンセリングは行わないが、必要な場合には、愛媛大学医学部附属病院や本研究協力医療機関など遺伝カウンセリングが受けられる施設を紹介する。

## 23. 本研究に関する業務の委託

本研究では、質問調査票のデータ入力業者に委託する。研究事務局と委託

# 日本潰瘍性大腸炎研究 研究計画書

先で情報漏えいに関する契約を結ぶ。

## **24. 将来の研究のため及び他の研究機関に提供する可能性**

将来、試料・情報を研究に用いる場合は、改めてその研究計画を愛媛大学医学部倫理審査委員会に諮り、承認を受けた上で倫理指針を遵守し利用する。

本研究で収集され研究事務局に保管された調査資料・生体試料を本研究以外の研究に提供する場合(バンクや公的データベース登録を含む)、利用希望者(公的研究機関や企業など)は、調査資料・生体試料の具体的な利用目的と利用方法、期待される成果、研究費財源について記載した研究計画書を研究代表者に申請する。研究代表者及び研究分担者は研究計画書を科学性と倫理性の面から審査し、許可・不許可の決定をする。許可された研究は、愛媛大学医学部倫理審査委員会の審査を受け、承認された場合にのみ、調査資料・生体試料の提供を行う。

## **25. モニタリングおよび監査の実施について**

本研究は症例対照研究であり、モニタリングおよび監査は実施しない。しかしながら、研究代表者と研究分担者は常日頃、適正な研究運営に細心の注意を払う。

2015年4月16日第1版  
2015年6月25日第2版  
2015年8月6日第3版  
2015年9月16日第4版  
2015年11月10日第5版  
2016年2月2日第6版  
2016年3月12日第7版  
2016年6月11日第8版  
2016年6月29日第9版  
2016年8月2日第10版  
2016年9月16日第11版  
2016年10月13日第12版  
2016年11月18日第13版  
2016年12月19日第14版  
2017年2月20日第15版

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・アナリシがない場合、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



雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	643	97-102	2017
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	258	905-908	2016