

## 難病の症例対照研究の歴史、啓発、実施

三宅吉博

(愛媛大学大学院医学研究科 疫学・公衆衛生学)

### 【研究要旨】

本研究では、本邦における難病の症例対照研究の歴史を振り返りつつ、今後、難病の症例対照研究を実施する研究者への啓発を行う。また、近年リクルートを実施した潰瘍性大腸炎の症例対照研究の解析結果を報告する。平成5年度からの6年間、大野班において、プールドコントロールを用いた12難病の症例対照研究が実施された。平成11年度、稲葉班において症例対照研究を実施する目的で若手疫学者の公募があった。7名が選抜され、これを契機に様々な難病の症例対照研究が実施され、数多くの英文原著論文が公表されている。永井班終了後、難病の疫学班自体が継続して存在できなかつたことから、新規のプロジェクトは筆者が3年間班長を務めて実施した潰瘍性大腸炎の症例対照研究のみとなっている。厚生科研の臨床班においては、AMEDの先端的研究の対として、ガイドライン策定や疾病登録など3次予防に資する臨床研究が推進されているため、一次予防の発症関連要因の探索はほぼ考慮されていないという現実がある。厚生労働行政において、発症予防が第一義の政策になるべきであり、疾病登録一辺倒の方向性が続くとは考えにくい。近年のデータサイエンスの進展でわざわざ医師が疾病登録しなくても、難病の臨床データが揃う将来は間近である。このような時であるからこそ、改めて発症関連要因解明の研究が期待される。これまで培った難病症例対照研究の財産を次世代に継続すべく引き続き尽力しなければならない。

### A. 研究目的

希少疾患のリスク要因及び予防要因を解明するためには、大規模な前向きコホート研究ではなく実行可能な症例対照研究が選択される。本研究では、本邦における難病の症例対照研究の歴史を振り返りつつ、今後、難病の症例対照研究を実施する研究者への啓発を行う。また、近年リクルートを実施した潰瘍性大腸炎の症例対照研究の解析結果を報告する。

### B. 研究方法

#### 1) 難病の症例対照研究の歴史

厚生労働科学研究成果データベース及びPubMedを検索し、これまで実施された難病の症例対照研究の概要をまとめる。

#### 2) 難病の症例対照研究の啓発

難病の症例対照研究実施に必要な基礎知識や運営方法について、動画を作成する。

#### 3) 潰瘍性大腸炎の解析、論文執筆

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)

潰瘍性大腸炎の症例対照研究では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

### 1) 難病の症例対照研究の歴史

1988-1990年に特発性大腿骨頭壊死症118名、対照群236名により、喫煙、飲酒、職業との関連が報告された。

平成10(1998)年度、大野良之教授(名古屋大学医学部予防医学)が研究代表者である「特定疾患に関する疫学研究」班において、プールドコントロールを用いて、12難病(特発性拡張型心筋症、混合性結合組織病、全身性硬化症、特発性間質性肺炎、フォン・レックリングハウゼン病、潰瘍性大腸炎、ベーチェット病、後縦靭帯骨化症、膿疱性乾癬、突発性難聴、非ステロイド投与の特発性大腿骨頭壊死症、クローン病)の症例対照研究を実施し、曝露は同一尺度で情報を得た。発生要因と予防要因についての総括成績が示された。その成績を総合的にみると、多くの難病で洋風食事が発生危険要因で、和風食事が発生予防要因であった。原著論文として報告されていない。

平成11(1999)年度以降の3年間、稲葉裕教授(順天堂大学医学部衛生学)が研究代表者である「特定疾患の疫学に関する研究」班において、公募により若手疫学者7名が選ばれ、以下の症例対照研究に従事した。

後縦靭帯骨化症の症例群69名と地域健診受診者138名を対照群とした。後に病院対照126名を追加した。身体が硬い、中年期以降のBMI高値、糖尿病既往、高塩分食、低蛋白食、睡眠不足、タイプA傾向がリスク因子であった。

炎症性腸疾患では、潰瘍性大腸炎患者105名、ク

ローン病患者122名、病院対照454名で解析を行った。潰瘍性大腸炎ではビタミンC摂取が予防因子であり、菓子類摂取がリスクを高めた。クローン病では乳製品摂取が予防的であり、蛋白、脂質摂取がリスクを高めた。

特発性肺線維症104名、風邪、肺炎等感染症患者60名を対照群とした。飽和脂肪酸、肉類摂取がリスクを高めた。本研究では疫学班と臨床班のコラボレーションモデルを確立した。

平成14(2002)年度以降の3年間、稲葉裕教授(順天堂大学医学部衛生学)が研究代表者である「特定疾患の疫学に関する研究」班において、神経線維腫症1型20名、対照群51名のデータを収集した。父親の能動喫煙と母親の受動喫煙がリスクを高める傾向を示したが、論文公表に至らなかった。

筋萎縮性側索硬化症183名と366名の地域住民対照群を設定した。目標達成の努力と緑黄色野菜の少ない摂取がリスク要因であった。

全身性エリテマトーデス患者180名、対照群として短大生268名、地域住民191名をリクルートした。*TNFR II* 遺伝子多型など有意な関連を認めた。

平成17(2005)年度以降の6年間、永井正規教授(埼玉医科大学医学部公衆衛生学)が研究代表者である「特定疾患の疫学に関する研究」班では、和歌山において筋萎縮性側索硬化症108名と地域対照群697名の症例対照研究を実施した。

近畿と福岡において特発性パーキンソン病患者250名、病院対照群372名を構成した。栄養や遺伝子多型など多くの要因を解析した。

特発性大腿骨頭壊死症73名、対照群250名の症例対照研究が実施された。ステロイド全身投与歴と肝障害既往でリスクが高まった。

別途、ステロイドとアルコール以外の要因にも着目した特発性大腿骨頭壊死症の症例対照研究が実施された。

臨床班との共同研究として、炎症性腸疾患の症例対照研究が実施された。潰瘍性大腸炎132名と対照群171名、クローン病93名と対照群132名の対照群で構成された。イソフラボン摂取が潰瘍性大腸炎のリスクを高めた。

混合性結合組織病65名と対照群(学生、健診受診者、介護施設職員)261名で実施された。

平成27年(2015年)以降の3年間、三宅吉博教授(愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学)が

研究代表者である「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」で症例群  
384名と病院対照群666名が研究に参加した。

#### 各研究の論文リスト(2024年2月20日現在)

- 特発性大腿骨頭壊死症
    1. Am J Epidemiol. 1993 Mar 1;137(5):530-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116706.
  - 後縦靭帯骨化症
    1. J Epidemiol. 2004 Sep;14(5):168-73. doi: 10.2188/jea.14.168.
    2. J Bone Miner Metab. 2004;22(6):612-7. doi: 10.1007/s00774-004-0531-1.
    3. Spine (Phila Pa 1976). 2008 Jul 15;33(16):E553-8. doi: 10.1097/BRS.0b013e31817e9de2.
  - 炎症性腸疾患(稲葉班)
    1. Inflamm Bowel Dis. 2005 Feb;11(2):154-63. doi: 10.1097/00054725-200502000-00009.
  - 特発性肺線維症
    1. Ann Nutr Metab. 2004 Nov-Dec;48(6):390-7. doi: 10.1159/000082465.
    2. Ann Occup Hyg. 2005 Apr;49(3):259-65. doi: 10.1093/annhyg/meh090.
    3. Respirology. 2005 Sep;10(4):504-9. doi: 10.1111/j.1440-1843.2005.00742.x.
    4. Int J Tuberc Lung Dis. 2006 Mar;10(3):333-9.
  - 筋萎縮性側索硬化症
    1. Amyotroph Lateral Scler. 2007 Oct;8(5):300-4. doi: 10.1080/17482960701472249.
    2. Neuroepidemiology. 2009;32(4):251-6. doi: 10.1159/000201563.
    3. Ann Epidemiol. 2009 Jun;19(6):359-64. doi: 10.1016/j.annepidem.2009.01.015.
  - 全身性エリテマトーデス
    1. Mod Rheumatol. 2006;16(3):143-50. doi: 10.1007/s10165-006-0474-6.
    2. Lupus. 2009 Jun;18(7):630-8. doi: 10.1177/0961203309102809.
    3. Rheumatology (Oxford). 2009 Sep;48(9):1045-9. doi: 10.1093/rheumatology/kep166.
    4. J Rheumatol. 2009 Oct;36(10):2195-203. doi: 10.3899/jrheum.090181.
    5. Scand J Rheumatol. 2012 Mar;41(2):103-9. doi: 10.3109/03009742.2011.608194.
  - 6. J Rheumatol. 2012 Jul;39(7):1363-70. doi: 10.3899/jrheum.111609.
  - 7. Mod Rheumatol. 2014 May;24(3):448-52. doi: 10.3109/14397595.2013.843745.
  - 8. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Jul;66(7):1048-56. doi: 10.1002/acr.22282.
  - 9. Int J Rheum Dis. 2017 Jan;20(1):76-83. doi: 10.1111/1756-185X.12600.
- 筋萎縮性側索硬化症(和歌山)
    1. Amyotroph Lateral Scler. 2007 Jun;8(3):150-6. doi: 10.1080/17482960601179407.
  - 特発性パーキンソン病
    1. Nutrition. 2010 May;26(5):515-21. doi: 10.1016/j.nut.2009.05.021.
    2. J Neurol Sci. 2010 Jan 15;288(1-2):117-22. doi: 10.1016/j.jns.2009.09.021.
    3. Acta Neurol Scand. 2010 Dec;122(6):377-82. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01327.x.
    4. Br J Nutr. 2010 Sep;104(5):757-64. doi: 10.1017/S0007114510001005.
    5. J Neurol Sci. 2010 Jun 15;293(1-2):82-6. doi: 10.1016/j.jns.2010.03.002.
    6. Parkinsonism Relat Disord. 2010 Aug;16(7):447-52. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.04.009.
    7. Eur J Neurol. 2011 Jan;18(1):106-13. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03088.x.
    8. J Neurol Sci. 2010 Oct 15;297(1-2):15-8. doi: 10.1016/j.jns.2010.07.002.
    9. BMC Neurol. 2010 Nov 5;10:111. doi: 10.1186/1471-2377-10-111.
    10. Parkinsonism Relat Disord. 2011 Feb;17(2):112-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.11.018.
    11. J Neural Transm (Vienna). 2011 Sep;118(9):1335-44. doi: 10.1007/s00702-011-0612-y.
    12. Parkinsonism Relat Disord. 2011 Jul;17(6):446-50. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.02.016.
    13. J Neurol Sci. 2011 Jul 15;306(1-2):98-102. doi: 10.1016/j.jns.2011.03.035.
    14. BMC Neurol. 2011 Jul 7;11:83. doi:

- 10.1186/1471-2377-11-83.
15. BMC Neurol. 2011 Jul 25;11:89. doi: 10.1186/1471-2377-11-89.
  16. Eur J Neurol. 2012 May;19(5):681-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03600.x.
  17. Parkinsonism Relat Disord. 2012 Jun;18(5):557-61. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.02.016.
  18. BMC Neurol. 2012 Jul 28;12:62. doi: 10.1186/1471-2377-12-62.
  19. Drug Metab Pharmacokinet. 2013;28(2):138-43. doi: 10.2133/dmpk.dmpk-12-rg-075.
  20. J Neurol Sci. 2012 Dec 15;323(1-2):162-6. doi: 10.1016/j.jns.2012.09.008.
  21. J Neurol Sci. 2016 Mar 15;362:47-52. doi: 10.1016/j.jns.2016.01.021.
  22. Neurosci Lett. 2017 Mar 16;643:97-102. doi: 10.1016/j.neulet.2017.02.037.
- 特発性大腿骨頭壊死症(永井班)
    1. J Orthop Sci. 2010 Mar;15(2):185-91. doi: 10.1007/s00776-009-1439-3.
    2. Bone Joint J. 2013 Mar;95-B(3):320-5. doi: 10.1302/0301-620X.95B3.30856.
  - 炎症性腸疾患:潰瘍性大腸炎とクローン病(臨床班との共同研究)
    1. PLoS One. 2014 Oct 14;9(10):e110270. doi: 10.1371/journal.pone.0110270.
    2. J Gastroenterol Hepatol. 2019 Oct;34(10):1703-1710. doi: 10.1111/jgh.14642.
    3. PLoS One. 2019 Jun 7;14(6):e0216429. doi: 10.1371/journal.pone.0216429.
    4. Inflamm Bowel Dis. 2021 Apr 15;27(5):617-628. doi: 10.1093/ibd/izaa140.
    5. JGH Open. 2022 Dec 29;7(1):61-67. doi: 10.1002/jgh3.12857.
  - 混合性結合組織病
    1. Mod Rheumatol. 2014 Sep;24(5):788-92. doi: 10.3109/14397595.2013.863442.
  - 潰瘍性大腸炎(三宅班)
    1. Nutrition. 2021 Nov-Dec;91-92:111378. doi: 10.1016/j.nut.2021.111378.
    2. J Gastroenterol Hepatol. 2022 Apr;37(4):653-659. doi: 10.1111/jgh.15745.
    3. Cytokine. 2022 Jul;155:155901. doi:

10.1016/j.cyto.2022.155901.

4. J Gastroenterol Hepatol. 2023 Dec 10. doi: 10.1111/jgh.16439.

2) 難病の症例対照研究の啓発  
動画を作成した。

3) 潰瘍性大腸炎の解析、論文執筆

解析では、症例群 384 名、対照群 665 名を対象者とした。半定量食事摂取頻度調査票を用いて、過去 1 年間の平均的な栄養摂取量の情報を得た。コーヒー、カフェイン抜きコーヒー、紅茶、緑茶、烏龍茶、炭酸飲料、チョコレート菓子は、対照群の摂取頻度分布、総カフェイン摂取については、対照群の摂取分布に基づいて四分位して分析に用いた。

高頻度のコーヒー摂取及び炭酸飲料の摂取は、潰瘍性大腸炎発症リスクの低下と有意に関連しており、量-反応関係も有意であった。一方、チョコレート菓子の摂取は、潰瘍性大腸炎発症リスクを有意に高めていた。カフェイン抜きコーヒー、紅茶、緑茶、烏龍茶の摂取頻度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。総カフェイン摂取量は、潰瘍性大腸炎リスクと有意な負の関連を示した。

#### D. 考察

福島班が発足したことに伴い、一度、難病の症例対照研究の歴史を振り返ることにした。

難病の疫学班は昭和 47 年発足の「特定疾患疫学調査協議会」が原点とされている。昭和 51 年度から正式な研究班となり、北里大学の植松氏が 6 年間班長を務めた。昭和 57 年度からの 6 年間は名古屋大学の青木教授、昭和 63 年度からの 5 年間は自治医科大学の柳川教授、平成 5 年度からの 6 年間は名古屋大学の柳川教授が班長を務めた。大野班において、プールドコントロールを用いた 12 難病の症例対照研究が実施された。平成 11 年度、稲葉班において症例対照研究を実施する目的で若手疫学者の公募があった。7 名が選抜され、筆者はその末席に加わった。これを契機に複数の難病で症例対照研究が展開された。永井班終了後、難病の疫学班自体が継続して存在できなかったことから、新規のプロジェクトは筆者が 3 年間班長を務めて実施した潰瘍性大腸炎の症例対照研究のみとなっている。

厚生科研の臨床班においては、AMED の先端的研究の対として、ガイドライン策定や疾病登録など3次予防に資する臨床研究が推進されているため、一次予防の発症関連要因の探索はほぼ考慮されることはないという現実がある。厚生労働行政において、発症予防が第一義の政策になるべきであり、疾病登録一辺倒の方向性が続くとは考えにくい。近年のデータサイエンスの進展でわざわざ医師が疾病登録しなくても、難病の臨床データが揃う将来は間近である。このような時こそ、改めて発症関連要因解明の研究が期待される。これまで培った難病症例対照研究の財産を次世代に継続すべく引き続き尽力しなければならない。

## E. 結論

難病の症例対照研究は長い歴史の中で、一步一步着実に成果を創出している。今後もこれまで培ったノウハウを次世代に継承しなければならない。

## F. 参考文献

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tanaka K, Okubo H, Miyake Y, Nagata C, Furukawa S, Andoh A, Yokoyama T, Yoshimura N, Mori K, Ninomiya T, Yamamoto Y, Takeshita E, Ikeda Y, Saito M, Ohashi K, Imaeda H, Kakimoto K, Higuchi K, Nunoi H, Mizukami Y, Suzuki S, Hiraoka S, Okada H, Kawasaki K, Higashiyama M, Hokari R, Miura H, Miyake T, Kumagi T, Kato H, Hato N, Sayama K, Hiasa Y; Japan Ulcerative Colitis Study Group. Coffee and caffeine intake reduces risk of ulcerative colitis: a case-control study in Japan. J Gastroenterol Hepatol. 2023 Dec 10. doi: 10.1111/jgh.16439. Epub ahead of print. PMID: 38073066.

### 2. 学会発表

- 1) 田中景子、日本潰瘍性大腸炎研究グループ:カフェイン摂取と潰瘍性大腸炎リスクとの関連:症例対照研究、第34回日本疫学会学術総会、滋賀、2024.2.2

## H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし