

学位論文審査結果の要旨

氏名	西川 厚嗣
審査委員	主査 川本 龍一 副査 渡部 祐司 副査 石前 峰斉 副査 越智 博文 副査 濱口 直彦

論文名 能動喫煙及び受動喫煙と潰瘍性大腸炎リスクとの関連：日本における症例対照研究

審査結果の要旨

【背景】

潰瘍性大腸炎（UC）は、世界的に最も一般的な炎症性腸疾患である。欧米では UC を含む炎症性腸疾患の発症率が横ばいであるのに対し、日本などのアジア諸国では著しい増加がみられている。UC の病因については未だ不明であるが、遺伝的要因と環境的要因の両方が関与していると考えられ、そうした環境的要因の一つである喫煙は UC の発症に影響を及ぼす可能性が指摘されている。これまでに欧米の報告から、能動喫煙が予防的であるとの報告がなされているが、アジア人を対象とした疫学研究の報告は少ない。本研究では、日本における多施設共同症例対照研究のデータを用いて、能動喫煙および受動喫煙と UC の発症リスクとの関連について検討した。

【方法】

対象者は、2015年7月1日から2017年9月31日の間に過去4年以内に UC と診断された患者とした。UC の診断は、臨床症状、内視鏡検査、組織検査、放射線検査に基づきなされ、他の疾患は除外された。UC 群の候補者として選ばれた 446 人のうち、384 人が研究参加に同意した（86%）。対照となったのは、UC やクローン病と診断されていない下痢や腹痛症状のない患者であり、その多くは、愛媛大学の4つの診療科と愛媛県内の歯科医院、さらに愛媛県内の2つの病院と診療所、埼玉県内の大学病院から選ばれた 713 人のうち 666 人が研究参加に同意した（93%）。自記式質問調査用紙を用いて性別、年齢、喫煙歴、家庭や職場における受動喫煙への曝露、飲酒歴、UC の家族歴、教育レベルに関する情報を得た。非喫煙者は、生涯の喫煙本数が 100 本

未満と定義し、喫煙経験者は、調査時までには生涯の喫煙本数が 100 本以上を喫煙した者とした。現在の喫煙は、生涯で 100 本以上を喫煙し、調査時に喫煙を続けていることとした。家庭での受動喫煙は、少なくとも 1 年以上喫煙者と同居している場合とし、職場での受動喫煙は、少なくとも 1 人の喫煙者と 1 年以上一緒に働いていた場合とした。喫煙の有無による UC のオッズ比 (OR) および 95% 信頼区間 (CI) を推定するために、潜在的な交絡因子 (性、年齢、飲酒歴、体格指数、虫垂切除歴、UC の家族歴、教育歴) で調整した多重ロジスティック回帰分析が実施された。

【結果】

UC 患者 384 例中、重症度 (寛解、軽度、中等度、重度、データ欠損に分類) の分布は、56 (14.6%)、258 (67.2%)、53 (13.8%)、3 (0.8%)、14 (3.6%) であった。喫煙歴のない UC 患者と比較して、喫煙歴のある UC 患者では発症リスクが増加した (調整 OR: 1.70、95% CI: 1.23-2.37)。一方、現在の喫煙と UC の発症リスクに関連は認められなかったものの、過去の喫煙は UC の発症リスクを増加させた (調整 OR: 2.40、95% CI: 1.67-3.45)。また、喫煙のパック年と UC の発症リスクとの間に量-反応関係が認められた (P for trend = 0.006)。過去に喫煙歴のない UC 患者 207 人と対照 400 人について受動喫煙の影響を検討したところ、家庭における受動喫煙は UC の発症リスクを上昇させた (調整 OR: 1.90、95% CI: 1.30-2.79)。さらに、受動喫煙のパック年と UC の発症リスクと間には量-反応関係が認められた (P for trend = 0.0003)。愛媛県内の病院および診療所から募集した症例 167 人と対照 661 人に限定して行われた感度分析では、現在の喫煙と UC の発症リスクとの間には有意な負の関連が認められた (調整 OR: 0.39、95% CI: 0.16-0.84)。過去と現在の受動喫煙について、症例 206 人と対照 400 人に限定した感度分析では、受動喫煙のない患者と比較して、過去と現在の受動喫煙は UC の発症リスク上昇と有意に関連しており、各々の調整 OR (95% CI) は 1.67 (1.10-2.53) と 2.43 (1.42-4.18) であった。

【結語】

本研究では欧米での報告のような能動喫煙による予防的影響は確認できず、逆に喫煙歴および受動喫煙は、UC の発症リスクとなることが示唆された。

本論文の公開審査会は、令和 4 年 8 月 23 日に開催された。申請者は、本研究の意義と内容について英語で明確に発表した。審査委員からは、①UC の発症率が欧米では横ばいであるのに対してアジアで増えているのはなぜか、②対象の症例数や年齢構成と居住地、③UC の診断基準と対照群の背景疾患、④虫垂炎の既往歴、UC の家族歴、教育レベル、遺伝的背景などの影響、⑤能動喫煙と受動喫煙 (家庭と職場)、過去と現在の喫煙に関する定義、⑥喫煙曝露期間や禁煙期間の影響、⑦喫煙と UC の発症部位や重症度との関係、⑧愛媛県内のみでの検討で現在の喫煙と UC の発症リスクとの負の関連について、⑨アルコールや運動習慣などの他のリスク因子の影響、⑩現在の喫煙と UC の発症リスクとに関連がなかったのはなぜか、⑪腸内細菌や免疫学的機序の影響、⑫クローン病との比較、⑬発がんとの関係、⑭今後の展望等について広範に渡る質問がなされた。申請者は、これらに対し、いずれにも的確に回答した。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。