

氏 名	内 山 浩 志 <small>うち やま こう じ</small>
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	乙第797号
学位授与の日付	令和2年10月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学 位 論 文 題 目	Association between passive smoking from the mother and pediatric Crohn's disease : a Japanese multicenter study (母親からの受動喫煙と小児クローン病との関連：日本における多施設共同研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 吉 原 重 美 (副査) 教授 入 澤 篤 志 教授 藤 田 朋 恵

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

能動喫煙及び受動喫煙は成人発症クローン病の危険要因であることが知られている。一方、小児発症クローン病においては、家族の喫煙による受動喫煙の影響が懸念事項の一つとして考えられるにもかかわらず、これまで疫学研究がほとんど行われていなかった。受動喫煙の問題は公衆衛生学において解決すべき喫緊の大きな問題の一つである。

【目 的】

小児クローン病に対する家族の喫煙による影響を評価するため、多施設共同での症例対照研究を行った。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学生命倫理委員会の承認を得て、研究参加者よりインフォームドコンセントを取得し、指針にしたがって実施した。

研究参加者（小児クローン病30人、健常者164人）の母親に自記式アンケート調査を行い、家族の喫煙に関する質問項目のうち、解析に最低限必要となる項目に全て回答した、小児発症クローン病22例と健常者（対照）135例を対象とした。

クローン病患者に対しては発症前の生活習慣であることを明確にした上で、家族の喫煙に関する3つの質問「①喫煙していましたか」「②1日に吸うタバコの本数は何本程度でしたか」「③お子さまの前でタバコを吸われていましたか」を「父親」「母親」「きょうだい」「祖父母」に分けて実施した。

研究参加者の基本属性及び家族の喫煙に関する回答結果について、両群間の比較はFisherの正確性検定、t検定を用い、 $p<0.05$ を有意とした。また、オッズ比を求めるためにロジスティック回帰分析を行った。さらに、タバコの煙の吸入摂取過程をモデル化して導いた、我々独自の量-反応モデルにて単変量解析、多変量解析を行った。また、感度分析としてExpectation-Maximization with Bootstrappingアルゴリズムによる多重代入法を行った。

【結 果】

研究参加者の基本属性のうち、性別に有意な差が見られた。家族の喫煙に関する有意差検定については、いずれも有意な差が見られなかった。しかしながら、量-反応モデルにおいて、母親からの受動喫煙のオッズ比の有意な増加が見られ、性別を調整したあとも母親からの受動喫煙のオッズ比に有意な増加が見られた。感度分析結果においても、母親からの受動喫煙のオッズ比は単変量解析、性別を調整した多変量解析ともに有意な増加を示した。

【考 察】

一般に行われている単変量解析、ロジスティック回帰分析では受動喫煙と小児クローン病との間に有意な関連は見られなかったが、新しく導入した量-反応モデルにおいて受動喫煙と小児クローン病との有意な関連を検出することが出来た。加えて、家族の中でも特に母親からの受動喫煙が小児クローン病と有意な関連を持っていることが示唆された。

これまでクローン病と受動喫煙に関する研究は幾つか報告されているが、小児クローン病と受動喫煙に関する先行研究としてはLashnerらによるものしかない。また、家族の中で誰からの受動喫煙がクローン病と関連するかを明らかにした研究はない。本研究では、東京電力福島第一原子力発電所事故におけるヨウ素131及びテルル132の吸入摂取量の研究（副論文1）で有効性を確立した吸入摂取モデリングを応用して導出した量-反応モデルを使用することにより、一般に行われている解析方法では検出不可能であった母親による受動喫煙と小児クローン病との関連を検出することが出来た。

感度分析の結果は、家族の喫煙に関する質問未回答者を除去（リストワイズ除去）して解析した結果と同様に、母親からの受動喫煙のオッズ比が有意に増加することを示した。この結果より、リストワイズ除去による解析において、選択バイアスが結果に影響するほど大きくはないと推察された。

【結 論】

本研究は、小児クローン病において母親からの受動喫煙が危険要因と考えられることを明らかにした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

能動喫煙及び受動喫煙は成人発症クローン病の危険要因であることが知られているが、小児発症クローン病においてはこれまで疫学研究がほとんど行われていなかった。申請論文では、家族の喫煙による受動喫煙の影響を明らかにすることを目的として、小児クローン病患者30人、健常対照者164人の母親に自記式アンケート調査を実施し、家族の喫煙に関する質問に回答が得られた小児クローン病

患者22例と健常者135例について検討した。その結果、1) 家族の喫煙に関する有意差検定についてはいずれも有意な差が見られなかったが、2) 量－反応モデルにおいて、母親からの受動喫煙のオッズ比の有意な増加が、また性別を調整した後の調整オッズ比にも有意な増加が見られ、3) 感度分析結果においても、母親からの受動喫煙のオッズ比は単変量解析、性別を調整した多変量解析ともに有意な増加を示すことが明らかとなった。これらの結果から、小児クローン病において母親からの受動喫煙は発症危険要因の1つであると考えられた。

【研究方法の妥当性】

申請論文は、特定疾患のクローン病の中でも特に周産期や乳幼児期の影響が大きいと考えられる、小児期発症型の発症危険要因を解明するための多施設共同研究のデータ解析に基づくものである。解析方法はFisherの正確検定やt検定に加えて、タバコの煙の吸入摂取を考慮した独自の量－反応モデルを考案して用い、さらに感度分析によりその結果を検証確認している。本研究方法は稀少疾患の疫学研究として妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

小児クローン病と受動喫煙に関する先行研究はLashnerらによる報告しかなく、その報告においても家族の中で誰からの受動喫煙が関連しているのかは明らかではない。申請論文では、独自の量－反応モデルを用いて、家族の中でも母親からの受動喫煙が小児クローン病の危険要因である可能性を初めて明らかにしている。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、適切な統計解析と感度分析を用いて、母親からの受動喫煙による発症オッズ比が有意に増加することを明らかにしている。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、環境衛生学、疫学、消化器病学、小児科学などの関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、稀少疾患の症例数の少なさを補うために実施された多施設症例対照研究のデータ解析において、量－反応モデルを使用した受動喫煙の影響評価を行い、母親からの受動喫煙が小児クローン病の危険要因の1つである可能性を示した。これは、小児クローン病のみならず、他の稀少疾患の研究の進歩にも大いに役に立つ大変意義深い成果である。

【申請者の研究能力】

申請者は、これまで公衆衛生学や環境衛生学の理論を学び、研究遂行に関わってきた。今回は1つの作業仮説のもとに、必要な数理モデルを立案して適切に解析を行い、貴重な知見を得た。そして、その研究成果をまとめた論文は当該領域の国際誌に掲載された。このことから、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

International Journal of Environmental Research and Public Health

(17 : 2926, 2020)