

## Environmental Factors and Multiple Sclerosis : A Systematic Review

Yuki SATO<sup>1)</sup>, Yuka INAMURA<sup>1)</sup>, Yuki SENDA<sup>1)</sup>,  
Risa ITOU<sup>1)</sup>, Maki ONO<sup>1)</sup>, Natsuko MIMATA<sup>1)</sup>,  
Takahiko HIRAI<sup>1)</sup>, Chikayoshi NARITA<sup>1)</sup>, Ryuta YANO<sup>1)</sup>,  
Junichi MARUYAMA<sup>1)</sup>, Junko OKADA<sup>1)</sup>, Keiko TANAKA<sup>2)</sup>  
and Yoshihiro MIYAKE<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Third-year Medical Student, Faculty of Medicine, Fukuoka University

<sup>2)</sup>Department of Public Health, Faculty of Medicine, Fukuoka University

**Abstract :** Multiple sclerosis (MS) is one of the most common idiopathic inflammatory demyelination diseases of the central nervous system, but its etiology still remains to be elucidated. This study conducted a systematic review in regard to evidence of a relationship between environmental factors and MS. The review identified 66 articles for analysis out of 412 papers that had been published since 2000 and which were selected by an electronic search of the PubMed database using keywords relevant to epidemiological studies. Conflicting data thus obtained regarding the relationship between various environmental factors and the incidence of MS. As a result, the evidence was therefore deemed to be inadequate to infer the presence or absence of a causal relationship between various environmental factors and MS. However, the evidence did suggest a positive association between MS and smoking, Epstein-Barr viral infections, and a family history of MS. The application of these findings to Asian populations, including Japan, may not be appropriate because all of reviewed studies were carried out in Western countries. Further studies on the incidence of MS are therefore required to definitively identify and confirm the existence of relationship between environmental factors and MS, especially in Japan.

**Key words :** Environmental factors, Systematic review, Multiple sclerosis, Evidence based preventive medicine

## 多発性硬化症の発症関連環境要因： 系統的レビュー根拠に基づく医学 (EBM): 社会医学実習

佐藤 友紀<sup>1)</sup> 稲村 有香<sup>1)</sup> 千田 友紀<sup>1)</sup>  
伊東 里紗<sup>1)</sup> 大野 麻紀<sup>1)</sup> 三股奈津子<sup>1)</sup>  
平井 貴彦<sup>1)</sup> 成田 央良<sup>1)</sup> 矢野 竜大<sup>1)</sup>  
丸山 隼一<sup>1)</sup> 岡田 淳子<sup>1)</sup> 田中 景子<sup>2)</sup>  
三宅 吉博<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>福岡大学医学部3年生

<sup>2)</sup>福岡大学医学部公衆衛生学

**要旨 :** 今回我々は、社会医学実習の一環として、根拠に基づく医学の実際を学んだ。対象疾患として多

発性硬化症 (MS) をとりあげ、発症関連環境要因に関するエビデンスをまとめた。科学論文検索システムである PubMed を活用し、環境要因と MS との関連に関する疫学論文を検索した。最新のものから 2000 年までさかのぼって、合計 66 編の原著論文を収集した。環境要因として、身体状態、生活習慣、既往歴、家族歴、服薬状況、予防接種、職業曝露など、様々な要因について検討されていた。しかしながら、統計学的に有意な関連を示した要因は少なく、関連がみられないと報告された要因が多かった。今回検討した論文に日本人を対象とした研究は存在しなかった。欧米人を対象とした研究結果がそのまま日本人にも当てはまるかは定かではない。日本人の MS 発症の環境要因を検討するためには、今後、日本人におけるエビデンスの蓄積が重要になるであろう。

キーワード：環境要因，系統的レビュー，多発性硬化症，根拠に基づく予防医学

## はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) は多彩な臨床形態を有する炎症性脱髄疾患である。病理学的特徴には、T 細胞、特に CD8 陽性細胞障害性 T 細胞、形質細胞、マクロファージ及び活性化ミクログリアなどの炎症細胞浸潤、脱髄、ならびに反応性グリオシスがあげられ、最近では軸索障害と消失、髄鞘再生も強調されている<sup>1)</sup>。脱髄は中枢神経系全体に広がるが、その好発部位は視神経、脳幹、脊髄、小脳、大脳半球脳室周囲である。MS の主な臨床病型には、再燃寛解型多発性硬化症 (relapsing-remitting MS: RRMS)、二次性進行性多発性硬化症 (secondary progressive MS: SPMS)、一次性進行性多発性硬化症 (primary progressive MS: PPMS) の 3 つが存在する。

発生機序では、中枢神経の髄鞘あるいは髄鞘形成細胞である乏突起神経膠細胞に対する自己免疫機序により発生すると考えられている。抗原に感作された class 組織適合性抗原を表面にもつ CD4+ Th1T 細胞がその effector 細胞で、標的である髄鞘の破壊に関与する。

初期病変は小血管壁や白質へのリンパ球と単球の浸潤が進行し、TNF mRNA や iNOS が豊富に発現されているにもかかわらず、初期には髄鞘は完全に保たれている。それに遅れて広範なマクロファージ浸潤に伴う脱髄がみられる。古い病巣は灰白色調が増しグリオシスを伴い硬くなる。病変が強いと二次的に軸索も破壊され、臨床的にも回復困難となるが、軸索障害は新鮮な脱髄病巣でも初期から見られ、脳の萎縮を来すことが最近報告されている。

ところで臨床の場合においては、臨床的な判断に際し、関係した文献を見つけ出し、その妥当性を評価し、眼前の患者の状態に適応していかどうかを検討するという一連の行為が重要となる。医学的な意思決定や評価は論理的かつ客観的に行うことが大切であり、そのためには疫学研究により得られる根拠を基にした臨床医学を理解

しなければならない。これが根拠に基づく医学 (evidence-based medicine: EBM) の本質であり、これによって、患者自身もより信頼性の高い研究結果に基づいた情報や医療を受けることができる。

そこで我々は、社会医学実習の一環として、EBM の実際を学ぶこととした。今回の実習では、人を対象とした疫学研究のうち、MS のリスク要因を調べた疫学研究を系統的に収集し、MS 発症と関連する環境要因に関するエビデンスをまとめた。

## 方 法

現在 (2009 年 7 月 10 日) から 2000 年 1 月 1 日までさかのぼって、英語学術誌に掲載された原著論文を系統的に収集した。米国国立医学図書館が、管理・運営している Medline と呼ばれるデータベースを活用した。これは、インターネット上では Pub-Med の名前で無料で公開されており、今回の実習では、「multiple sclerosis AND risk AND (cohort OR case-control OR cross-sectional) NOT polymorphism」という検索式を用いて、目的の原著論文を収集した。その結果、412 編の論文が抽出された。このうち、レビュー論文と英語以外の言語で執筆された論文を除外した。論文のタイトルと抄録内容を吟味し、コホート研究あるいは症例対照研究であることが明らかで、環境要因と MS 発症との関連を検討した原著論文を 66 編抽出した。

各論文から抽出した内容は、調査した国、対象者数、性別、年齢、調査方法である。さらにその論文で検討されている環境要因と MS 発症との関連についてまとめた。

具体的には、補正後の相対危険あるいはオッズ比と 95% 信頼区間を検討した。必要がある場合、傾向性 P 値を検討した。傾向性 P 値では、0.05 未満を有意とした。各要因と、MS 発症との関連性の判定として、相対危険 (オッズ比) もしくは傾向性 P 値が統計学的に有意に正の関連を認めた場合、有意にリスクを高めると解釈し、

と表記した。また、相対危険(オッズ比)もしくは傾向性P値が統計学的に有意に負の関連を認めた場合、有意にリスクを下げると解釈し、-と表記した。さらに、相対危険(オッズ比)および傾向性P値ともに統計学的に有意な関連が認められなかった場合、統計学的に有意な関連を認めないと解釈し、-と表記した。

## 結 果

環境要因を身体状況、家族構成、生活習慣、食習慣、職業及び職業曝露、既往歴、薬剤歴、予防接種及びワクチン、家族歴、その他に大きく分類しその結果を表に示す。

身体状況とMS発症との関連では、出産状況、妊娠回数、利き手、血液型などの関連が検討されていた。妊娠回数とMS発症との関連について検討した論文は2編あったが<sup>34, 36)</sup>、いずれも関連は認められなかった。利き手について調べた論文は1編あり<sup>4)</sup>、右利きに比較して、左利きでは正の関連が報告されていた。

家族構成との関連では、兄弟数、出生時の父母の年齢、パートナー数、双子の性別、年下兄弟との年齢差などとの関連が検討されていた。兄弟数について調べた論文は7編あり<sup>2, 29, 33, 37, 42, 43, 66)</sup>、7編中2編で負の関連<sup>37, 42)</sup>、つまり有意にリスクを下げる事が報告されていた。そのうち年上の兄弟数について調べた論文は3編あり<sup>29, 37, 42)</sup>、3編中1編<sup>42)</sup>で負の関連が認められた。年下の兄弟数について調べた論文は3編あり<sup>29, 37, 42)</sup>、3編中2編<sup>37, 42)</sup>で負の関連が認められた。出生時の父母の年齢について調べた論文は2編あり<sup>29, 42)</sup>、1編で父の年齢との間に正の関連を認めた<sup>42)</sup>。双子の性別について調べた論文は1編あり<sup>42)</sup>、異なる性別で負の関連が認められた。年下兄弟との年齢差について調べた論文は1編あり<sup>37)</sup>、年齢差が大きいほど予防的であった。

生活習慣との関連では、喫煙、飲酒、運動、夏の戸外での活動レベルなどについて検討されていた。喫煙について調べた論文は8編あり<sup>2, 20, 22, 27, 49, 50, 57, 61)</sup>、8編中7編<sup>20, 22, 27, 49, 50, 57, 61)</sup>で正の関連、つまり有意にリスクを高めることが報告されていた(表1)。飲酒について調べた論文は2編あり<sup>2, 27)</sup>、そのうち1編で負の関連が認められた<sup>2)</sup>。夏の戸外での活動レベルについて調べた論文は1編あり<sup>24)</sup>、戸外での活動時間が長くなるほど、MS発症のリスクは下がる事が報告されていた。運動について調べた論文は1編あり<sup>57)</sup>、正の関連が認められた。

食習慣との関連については、血中の25-ヒドロキシビタミンD、コーヒー、牛肉、母乳、唐辛子、n-6多価不飽和脂肪酸などとの関連が検討されていた。25-ヒドロキシビタミンDとの関連を調べた論文は1編あり<sup>25)</sup>、白人では負の関連が認められたが、黒人においては、25-ヒ

ドロキシビタミンDとMS発症との間には、統計学的に有意な関連は認めなかった。コーヒーの摂取について調べた論文は1編あり<sup>27)</sup>、正の関連が認められた。牛肉の摂取について調べた論文は1編あり<sup>49)</sup>、正の関連が認められた。母乳の摂取について調べた論文は2編あり<sup>2, 58)</sup>、1編で負の関連が認められたが<sup>58)</sup>、1編では関連を認めなかった<sup>2)</sup>。唐辛子の摂取について調べた論文は1編あり<sup>58)</sup>、負の関連が認められた。n-6多価不飽和脂肪酸の摂取について調べた論文は1編あり<sup>65)</sup>、正の関連が認められた。

職業及び職業曝露では、不健全な労働状況、職業的状况、職業上の手腕の振動などとの関連が検討されていた。不健全な労働状況についての論文は1編あり<sup>2)</sup>、負の関連が認められた。職業についての論文は1編あり<sup>8)</sup>、肉体労働者に比較して、知的労働者、農業従事者では正の関連が認められ、自営業者では、関連を認めなかった。職業曝露として、紫外線、有機溶媒、金属煙・粉塵などについて検討されていた。有機溶媒についての論文は2編あり<sup>28, 49)</sup>、2編とも関連は認められなかった。紫外線についての論文は1編あり<sup>8)</sup>、負の関連が認められた。

既往歴との関連を調べた論文は32編あった。水痘の既往歴との関連を調べた論文は10編あり<sup>2, 5, 6, 13, 19, 44, 48, 49, 58, 63)</sup>、3編で正の関連<sup>13, 19, 58)</sup>、1編で負の関連を認めた<sup>5)</sup>。残りの6編では関連を認めなかった。風疹の既往歴について調べた論文は6編あり<sup>2, 5, 44, 49, 57, 63)</sup>、1編で負の関連が認められた<sup>2)</sup>。伝染性単核球症の既往歴について調べた論文は4編あり<sup>41, 48, 63, 67)</sup>、4編全てで正の関連が認められた(表2)。抗EB核抗原抗体について調べた論文は5編あり<sup>15, 36, 37, 63, 69)</sup>、5編全てで正の関連を認めた(表2)。単純ヘルペスウイルスについて調べた論文は1編あり<sup>19)</sup>、正の関連が認められた。インフルエンザの既往歴について調べた論文は1編あり<sup>19)</sup>、正の関連が認められた。エンテロウイルスについて調べた論文は1編あり<sup>35)</sup>、正の関連が認められた。クラミジア肺炎の既往歴について調べた論文は2編あり<sup>47, 54)</sup>、そのうち1編で正の関連が認められた<sup>54)</sup>。喘息の既往歴について調べた論文は4編あり<sup>17, 26, 31, 66)</sup>、そのうち1編で正の関連<sup>26)</sup>、1編で負の関連が認められた<sup>66)</sup>。自己免疫疾患との関連について調べた論文は2編あり<sup>49, 57)</sup>、1編で正の関連が認められた<sup>49)</sup>。偏頭痛との関連について調べた論文は1編あり<sup>49)</sup>、正の関連が認められた。炎症性腸疾患の既往歴について調べた論文は1編あり<sup>56)</sup>、負の関連が認められた。頭蓋外傷との関連について調べた論文は4編あり<sup>11, 32, 49, 57)</sup>、そのうち1編で正の関連が認められた<sup>57)</sup>。癌との関連について調べた論文は1編あり<sup>57)</sup>、正の関連が認められた。

薬剤とMS発症との関連について調べた論文は5編あった<sup>2, 30, 31, 34, 66)</sup>。経口避妊薬について調べた論文は3

編あり<sup>2) 34) 36)</sup>、3編とも関連を認めなかった。抗生物質について調べた論文は1編あり<sup>30)</sup>、過去3年間のペニシリン使用日数について負の関連が認められた。鎮静性ヒスタミン1受容体拮抗薬について調べた論文は1編あり<sup>31)</sup>、負の関連が認められた。

予防接種及びワクチンとの関連では、B型肝炎、水痘、麻疹、風疹、ムンプスなどのワクチン接種、及びワクチン接種後経過年数、B型肝炎ワクチン接種回数などについて検討されていた。B型肝炎の予防接種について調べた論文は6編あり<sup>6) 18) 23) 45) 52) 64)</sup>、そのうち1編で正の関連が認められた<sup>45)</sup>。水痘の予防接種について調べた論文は1編あり<sup>49)</sup>、正の関連が認められた。ムンプスの予防

接種について調べた論文は2編あり<sup>6) 49)</sup>、ともに正の関連が認められた。麻疹の予防接種について調べた論文は4編あり<sup>6) 46) 49) 52)</sup>、そのうち2編<sup>6) 49)</sup>で正の関連、つまり有意にリスクを高めることが報告された。風疹の予防接種について調べた論文は3編あり<sup>6) 49) 52)</sup>、そのうち1編で正の関連が<sup>49)</sup>、1編で負の関連<sup>52)</sup>が認められた。

家族歴との関連では、MS、自己免疫疾患、糖尿病、甲状腺炎、関節リウマチ、偏頭痛、視力障害、流行性耳下腺炎、風疹との関連が検討されていた。MSの家族歴について調べた論文は6編あり<sup>2) 17) 20) 42) 49) 57)</sup>、すべてで正の関連が認められた。自己免疫疾患について調べた論文は3編あり<sup>17) 49) 57)</sup>、すべてで正の関連が報告されてい

表1 喫煙との関連

文献番号	年	国	研究デザイン	研究対象者			要因	頻度/カテゴリー 相対危険/オッズ比 (95%信頼区間)	傾向性 P値	関連					
				人数	性別	年齢(歳)									
2	2008	ブラジル	症例対照研究	症例81	男26	39.5	喫煙	無	有	2.0 (0.9-4.3)					
					女55	(平均)		1							
				対照81	男26	38.5		有							
					女55	(平均)		1							
20	2008	デンマーク	症例対照研究	症例604			喫煙 (本/日)	0	1-10	11-20	>20				
				対照619				1	1.3	1.6	2.5				
								(1.0-1.7)	(1.1-2.3)	(1.4-4.4)					
22	2007	フランス	症例対照研究	症例129	男46	11.5	親の喫煙の曝露	無	有	2.12 (1.43-3.15)					
					女83	(平均)		1							
				対照1038	男385	11.3	親の喫煙の曝露 (≥10歳)	無	有	2.49 (1.53-4.08)					
					女653	(平均)		1							
								親の喫煙の曝露 (<10歳)	無	有	1.47 (0.73-2.96)				
27	2006	セルビア	症例対照研究	症例196	男56	33.6	喫煙	無	有	1.6 1.7					
					女154	(平均)		1							
								喫煙本数 (本/日)	0	≤15	≥16				
								喫煙期間 (年)	0	≤19	≥20				
49	2003	イタリア	症例対照研究	症例140	男50	42.1	喫煙	無	有	1.5 (0.9-2.4)					
					女90	(平均)		1							
								現在の喫煙	無	有	1.9 (1.1-3.2)				
50	2003	ノルウェー	コホート研究	22312		40-47	喫煙	無	有	1.81 (1.13-2.92)					
				発症86				1							
57	2001	カナダ	症例対照研究	症例197	男女		喫煙	無	有	1.6 (1.0-2.4)					
				対照202				1							
								喫煙 (本/日)	0	0<10	10-20	20-40	≥40		
									1	0.7	1.4	1.9	5.5		
										(0.3-1.5)	(0.8-2.4)	(1.2-3.2)	(1.7-17.8)		
61	2001	アメリカ	コホート研究	238371	女	25-55	喫煙(バック年)	0	有	1.1 (0.8-1.6)	10-24	≥25	1.7 (1.2-2.4)	0.04	
				発症314				1							
								喫煙	無	過去	現在				
									1	1.2	1.6				
										(0.9-1.6)	(1.2-2.1)				

表 2 伝染性単核球症及び EB ウイルス感染との関連

文献 番号	年	国	研究デザイン	研究対象者			要因	頻度/カテゴリー 相対危険/オッズ比 (95%信頼区間)				傾向性 P 値	関連						
				人数	性別	年齢(歳)													
15	2008	アメリカ	症例対照研究	病例126	男80 女46	17-40	抗 EB 核抗原抗体	4 倍抗体価が上昇するごとのオッズ比				↑							
				対照252	男160 女92	17-39		1.82 (1.38-2.41)											
36	2005	アメリカ	症例対照研究	症例83	男54 女29	17-39	EBV VCA に対する IgG	無	有			—							
				対照166	男108 女58			1	1.3 (0.6-2.9)										
											EBV VCA に対する IgA	無	有			—			
												1	2.0 (0.13-3.2)						
											EBNA 複合体	無	有			↑			
												1	3.0 (1.3-6.5)						
											EBNA-1	無	有			↑			
												1	3.0 (1.2-7.3)						
											EBNA-2	無	有			—			
												1	2.1 (0.9-4.8)						
						Diffuse early antigen	無	有			—								
							1	0.81 (0.27-2.5)											
						Restricted early antigen	無	有			—								
							1	1.5 (0.4-5.0)											
						サイトメガロウイルス	無	有			—								
							1	1.2 (0.6-2.5)											
37	2005	オーストラリア	症例対照研究	症例136	男44 女92	EB ウイルス抗体価 (EBNA + VCA)	低い	中等度	高い	非常に高い	↑								
				対照272	男88 女184		1	0.94 (0.41-2.15)	3.77 (1.91-7.47)	15.64 (5.42-45.10)									
41	2004	イギリス	コホート研究	642930	男女	伝染性単核球症	無	有			—								
							1	2.17 (0.79-4.77)											
						伝染性単核球症感染後 経過年	< 1	1-4	5-9	10+	↑								
							0	0 (0-25.4)	0 (0-6.30)	4.01 (0-6.73)			1.48-8.93						
48	2004	デンマーク	症例対照研究	症例53 対照53	男女 女92	6-32	伝染性単核球症					↑							
53	2003	アメリカ	コホート研究	発症83	男性54 女性29	17-39	IgG to EBV VCA	4 倍抗体価が上昇するごとのオッズ比				↑							
								1.8 (1.2-2.8)											
													IgA to EBV VCA	4 倍抗体価が上昇するごとのオッズ比				—	
														1.4 (0.74-2.5)					
													EBNA 複合体	4 倍抗体価が上昇するごとのオッズ比				↑	
														2.3 (1.6-3.4)					
													EBNA-1	4 倍抗体価が上昇するごとのオッズ比				↑	
1.7 (1.3-2.3)																			
						EBNA-2	4 倍抗体価が上昇するごとのオッズ比				↑								
							1.4 (1.1-1.9)												
						Diffuse early antigen	4 倍抗体価が上昇するごとのオッズ比				—								
							1.2 (0.89-1.7)												
						Restricted early antigen	4 倍抗体価が上昇するごとのオッズ比				—								
							1.5 (1.0-2.3)												



							サイトメガロウイルス 4倍抗体価が上昇するごとのオッズ比					
							1.1 (0.83-1.4)					
59	2001	アメリカ	症例対照研究 (NHS, NHSII)	症例144 対照288	女		VCA 抗体	無 1	有 9			
							(1.8-45.2)					
							EBNA 抗体	無 1	有 8.3			
							(1.6-43.8)					
							CMV 抗体	無 1	有 0.8			
							(0.5-1.2)					
63	2001	アメリカ	症例対照研究 (NHS, NHSII)	症例301 対照1416 (健康)	女		伝染性単核球症	無 1	有 2.2			
							(1.6-3.0)					
							伝染性単核球症罹患年齢	無 1	0-5	6-10 0.9	11-15 1.9	>15 2.2
							(0.1-8.7) (0.8-4.2) (1.5-3.2)					
							伝染性単核球症	無 1	有 2.8			
							(1.6-5.0)					
							検査確定伝染性単核球症	無 1	有 4.1			
							(1.8-9.2)					
67	2000	イギリス	症例対照研究	症例225 対照900	男68 女157 男272 女628	20-60	伝染性単核球症	無 1	有 5.5			
							(1.5-19.7)					

た。糖尿病の家族歴について調べた論文は2編あり<sup>17) 49)</sup>、1編で正の関連が認められた<sup>49)</sup>。甲状腺炎の家族歴<sup>17)</sup>、偏頭痛の家族歴<sup>49)</sup>、視力障害の家族歴<sup>57)</sup>、流行性耳下腺炎の家族歴<sup>57)</sup>、風疹の家族歴<sup>57)</sup>について調べた論文はそれぞれ1編ずつあり、正の関連が認められた。関節リウマチの家族歴について調べた論文は2編あり<sup>17) 49)</sup>、1編で正の関連が認められた<sup>49)</sup>。

最後にその他の要因との関連では、動物への接触との関連を調べた論文は5編あり<sup>2) 49) 57) 58) 63)</sup>、3編で正・負両方の関連が認められた<sup>49) 57) 58)</sup>。また、思春期の女性<sup>10)</sup>、誕生月が5月である場合において<sup>39)</sup>、正の関連が認められ、有意にリスクを高めることが報告されていた。

## 考 察

MSは多因子性の疾患であり、遺伝的な体質の上に何らかの環境要因が作用することによって発症すると考えられる。従って、発症のリスクとなる環境要因を見出すことは非常に意義深い。

今回、症例対照研究及びコホート研究によって検討されたMSの環境要因に関する論文66編を収集し、検討した。しかし、その中で統計学的に有意な関連を示した要因は一部で、関連がみられないと報告された要因が多かった。

身体状況においては、出産状況、利き手、妊娠回数、

血液型などについて取り上げられていた。いずれの要因についても研究数が不十分であるため、結論を導くことはできない。

家族構成については、兄弟数との関連について比較的多くの論文で取り上げられていた。兄弟数が多い場合はMS発症のリスクを下げるかもしれない。

生活習慣に関しては、喫煙との関連に関する報告が多かった。現時点では、確実なエビデンスを得るに至らないが、喫煙はMSのリスクを高める可能性があるのかもしれない。しかしながら、喫煙がどのようなメカニズムでMSのリスクを高めるのかは、未だ明らかになっていない。煙草中の何らかの物質が免疫調節機能に影響を及ぼしているのかもしれない。あるいは、MS発症の第一段階では、血液脳関門の漏出が示唆されていることから、煙草成分が血液脳関門に直接的な影響を与えているのかもしれない。また、煙草成分の何らかの物質が、中枢神経系への直接毒性を持っているのかもしれない<sup>61)</sup>。適度な飲酒はMSの発症リスクを下げるという報告が1編あった。一方、運動についてはリスクを高めるとい報告が1編のみ認められていた。

食習慣について検討していた論文は少なかった。また、検討項目が多岐にわたっており、食習慣とMS発症リスクについて、結論を述べることができない。

職業においては、紫外線、有機溶媒、金属煙・粉塵への曝露などが取り上げられていた。しかしながらエビデンスが少なく、結論が得られない。

既往歴については、EB ウイルス関連の報告が多かった。抗 EB 核抗原抗体 (EBNA) 陽性及び伝染性単核球症の既往が MS の発症リスクを高める可能性があるのかもしれない。水痘ウイルスに関する論文は数多く報告されていたが、有意にリスクを高める報告は少なかった。また、風疹ウイルスに関する論文も数多く報告されていたが、そのほとんどで統計学的に有意な関連を認めなかった。EB ウイルス感染をはじめ、水痘、風疹等の感染症既往と MS リスクとの関連については長い間議論が続いている。これらのウイルスは、直接宿主のリンパ球に影響を及ぼし、自己反応性 T 細胞や抗体の出現を促進するのかもしれない<sup>63)</sup>。頭蓋外傷の既往歴やクラミジア感染歴に関しては、いくつかの論文で取り上げられていたが、それぞれ 1 編のみリスクを高める報告があった。

薬剤との関連では、経口避妊薬、抗生物質について多く取り上げられていた。しかしながらほとんどで有意な関連を認めなかった。

予防接種及びワクチンについては、ほとんどが B 型肝炎、麻疹、風疹について取り上げられていた。その多くで関連は認められなかったものの、B 型肝炎ワクチンと麻疹ワクチンではリスクを高めるという報告も認められた。

家族歴では、MS の家族歴との関連が計 4 編の論文で検討されており、その全てでリスクを高めた。

その他の要因としては、様々な要因が検討されていたが、そのほとんどが動物との接触に関するものだった。しかしながら、その関連の方向性は一致していなかった。

通常、エビデンスの確実性については、「確実なエビデンス (数多くの質の高い疫学研究があり、その多くの結果が一致しているもの)」、「可能性の高いエビデンス (確実には劣るが、質の高い疫学研究がいくつかあり、その多くの結果が一致しているもの)」、「可能性のあるエビデンス (質の高い疫学研究がいくつかあり、そのうちのいくつかで支持する結果が出ているが、反対の結果を得たものもあるもの)」、「不十分なエビデンス (研究数が少ないか、研究の質が低く、結果の信頼度が低いもの)」の 4 段階のレベルに分けて考える必要がある。例えば、非常に多くの疫学研究において、ほぼ一致した結果を得られているため、「野菜・果物の摂取ががんに予防的である」というのは、確実なエビデンスといえる。一方、たった一つの疫学研究の結果では、信頼度が低く、確かな結論を論じることは不可能である。今回のレビューでは、各種環境要因と MS 発症リスクとの関連に関する 66 編の疫学論文より産出された結果について検討した。この中には MS 発症リスクと関連がある可能性がある要因、エビデンスの不十分な要因が含まれていた。本来、

根拠に基づく医療・予防医学では、確実なエビデンス或いは、可能性の高いエビデンスに基づき実践すべきであることは言うまでもない。この観点から、今回の我々のレビューの結果、喫煙及び、抗 EB 核抗原抗体陽性及び伝染性単核球症の既往は、結果の一致度は高いものの、上記の 4 段階のエビデンスレベルに照らし合わせると、「確実なエビデンス」あるいは「可能性の高いエビデンス」ではなく、「可能性のあるエビデンス」と判断するのが妥当である。従って、現時点において、MS の第一予防に限定すれば、禁煙や、EB ウイルス感染阻止を予防方法として考慮するには至らないと結論づけるべきである。しかしながら、一方で、喫煙は肺がんなどいくつかの疾患のリスク要因であるという確実なエビデンスが存在しており、健康全体を考慮すると、予防医学において禁煙は重要であるといえる。結論としては、現時点では、MS のリスク要因に関する疫学研究が少なく、確実なエビデンス或いは可能性の高いエビデンスを示すことは不可能である。今後の MS を対象とした疫学研究によるエビデンスの蓄積が期待される。

今回の結果を解釈する際には以下の点について注意が必要である。まず第一に、今回の系統的レビューでは、英語の論文のみに限定した。このため、日本語をはじめ、他の言語で報告された結果は考慮できなかった。また、2000 年以前の論文は収集の対象外とした。さらに 2000 年以降の論文であっても、たった 1 つの検索式のみで文献を検索したために、環境要因と MS 発症との関連に関する全ての論文を網羅できていない可能性が高い。第二に、今回取り上げた 66 編の論文で、日本人を対象とした研究は無かった。そのため、今回得られたエビデンスが日本人にも当てはまるかどうかは不明である。このようなことから、今回の結果だけで、各種環境要因と MS 発症リスクに関して、明確な結論を述べることはできない。日本人の MS 発症の環境要因を検討するためには、今後の日本人におけるエビデンスの蓄積が重要になるであろう。

現在、日本の医療においては根拠に基づいた医学が実践されている場面は多くない。今後、医療関係者自身が根拠に基づく医学の重要性を理解し、根拠に基づく医学を可能な限り患者に提供していくことが日本の医療に求められているであろう。今回の実習のごとく EBM の本質を学ぶ機会は意義深い。

## 文 献

- 1) 調輝男, 齋田孝彦. 多発性硬化症の病理学 多発性硬化症の疾患概念・病院・診断基準. 日本臨牀. 2003; 61: 1280-1291.
- 2) Silva KR, Alvarenga RM, Fernandez Y, Fernandez O, Alvarenga H, Thuler LC: Potential risk factors for

- multiple sclerosis in Rio de Janeiro : a case-control study. *Arq Neuropsiquiatr.* 67 : 229-234, 2009.
- 3 ) Massa J, O'Reilly E, Munger KL, Delorenze GN, Ascherio A : Serum uric acid and risk of multiple sclerosis. *J Neurol.* in press
  - 4 ) Gardener H, Munger K, Chitnis T, Spiegelman D, Ascherio A : The relationship between handedness and risk of multiple sclerosis. *Mult Scler* 15 : 587-592, 2009.
  - 5 ) Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M ; KID-SEP Study Group : Clinically observed chickenpox and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. *Am J Epidemiol* 169 : 1260-1266, 2009.
  - 6 ) Ramagopalan SV, Valdar W, Dyment DA, DeLuca GC, Yee IM, Giovannoni G, Ebers GC, Sadovnick AD ; Canadian Collaborative Study Group : Association of infectious mononucleosis with multiple sclerosis. A population-based study. *Neuroepidemiology* 32 : 257-262, 2009.
  - 7 ) Massa J, Munger KL, O'Reilly EJ, Levin LI, Ascherio A : Serum titers of IgG antibodies against tetanus and diphtheria toxoids and risk of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 208 : 141-142, 2009.
  - 8 ) Westberg M, Feychting M, Jonsson F, Nise G, Gustavsson P : Occupational exposure to UV light and mortality from multiple sclerosis. *Am J Ind Med* 52 : 353-357, 2009.
  - 9 ) Schuz J, Waldemar G, Olsen JH, Johansen C : Risks for central nervous system diseases among mobile phone subscribers : a Danish retrospective cohort study. *PLoS One* 4 : e4389, 2009.
  - 10 ) Ramagopalan SV, Valdar W, Criscuoli M, DeLuca GC, Dyment DA, Orton SM, Yee IM, Ebers GC, Sadovnick AD ; Canadian Collaborative Study Group : Age of puberty and the risk of multiple sclerosis : a population based study. *Eur J Neurol* 16 : 342-347, 2009.
  - 11 ) Pflieger CC, Koch-Henriksen N, Stenager E, Flachs EM, Johansen C : Head injury is not a risk factor for multiple sclerosis : a prospective cohort study. *Mult Scler* 15 : 294-298, 2009.
  - 12 ) Huss A, Spoerri A, Egger M, Roosli M ; Swiss National Cohort Study : Residence near power lines and mortality from neurodegenerative diseases : longitudinal study of the Swiss population. *Am J Epidemiol* 169 : 167-175, 2009.
  - 13 ) Rodriguez-Violante M, Ordonez G, Bermudez JR, Sotelo J, Corona T : Association of a history of varicella virus infection with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 111 : 54-56, 2009.
  - 14 ) Ramagopalan SV, Herrera BM, Valdar W, Dyment DA, Orton SM, Yee IM, Criscuoli M, Atkins K, Ebers GC, Sadovnick AD : No effect of birth weight on the risk of multiple sclerosis. A population-based study. *Neuroepidemiology* 31 : 181-184, 2008.
  - 15 ) Wang H, Munger KL, Reindl M, O'Reilly EJ, Levin LI, Berger T, Ascherio A : Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies and multiple sclerosis in healthy young adults. *Neurology* 71 : 1142-1146, 2008.
  - 16 ) Ramagopalan SV, Valdar W, Dyment DA, DeLuca GC, Orton SM, Yee IM, Criscuoli M, Ebers GC, Sadovnick AD ; Canadian Collaborative Study Group : No effect of preterm birth on the risk of multiple sclerosis : a population based study. *BMC Neurol* 8 : 30, 2008.
  - 17 ) Alonso A, Hernan MA, Ascherio A : Allergy, family history of autoimmune diseases, and the risk of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 117 : 15-20, 2008.
  - 18 ) Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M, Suissa S, Tardieu M : Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 161 : 1176-1182, 2007.
  - 19 ) Krone B, Pohl D, Rostasy K, Kahler E, Brunner E, Oeffner F, Grange JM, Gartner J, Hanefeld F : Common infectious agents in multiple sclerosis : a case-control study in children. *Mult Scler* 14 : 136-139, 2008.
  - 20 ) Lidegaard O, Svendsen AL : Sexual habits before multiple sclerosis : a national case-control study. *Mult Scler* 14 : 67-72, 2008.
  - 21 ) Massa J, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A : Plasma titers of antibodies against Epstein-Barr virus BZLF1 and risk of multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 28 : 214-215, 2007.
  - 22 ) Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S ; KID-SEP study group : Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 130 : 2589-2595, 2007.
  - 23 ) Hocine MN, Farrington CP, Touze E, Whitaker HJ, Fourrier A, Moreau T, Tubert-Bitter P : Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating events : reanalysis of a case-control study using the self-controlled case series method. *Vaccine* 25 : 5938-5943, 2007.
  - 24 ) Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI : Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol* 254 : 471-477, 2007.
  - 25 ) Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A : Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 296 : 2832-2838, 2006.
  - 26 ) Ponsonby AL, Dwyer T, van der Mei I, Kemp A, Blizzard L, Taylor B, Kilpatrick T, Simmons R : Asthma onset prior to multiple sclerosis and the contribution of sibling exposure in early life. *Clin Exp Immunol* 146 : 463-470, 2006.
  - 27 ) Pekmezovic T, Drulovic J, Milenkovic M, Jarebinski M, Stojisavljevic N, Mesaros S, Kisic D, Kostic J : Lifestyle factors and multiple sclerosis : A case-control study in Belgrade. *Neuroepidemiology* ; 27 : 212-216, 2006.
  - 28 ) Kutting B, Uter W, Drexler H : Is occupational expo-



- sure to solvents associated with an increased risk for developing systemic scleroderma? *J Occup Med Toxicol* 1: 15, 2006.
- 29) Bager P, Nielsen NM, Bihrmann K, Frisch M, Wohlfart J, Koch-Henriksen N, Melbye M, Westergaard T : Sibship characteristics and risk of multiple sclerosis : a nationwide cohort study in Denmark. *Am J Epidemiol* 163 : 1112-1117, 2006.
- 30) Alonso A, Jick SS, Jick H, Hernan MA : Antibiotic use and risk of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol* 163 : 997-1002, 2006.
- 31) Alonso A, Jick SS, Hernan MA : Allergy, histamine 1 receptor blockers, and the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 66 : 572-575, 2006.
- 32) Goldacre MJ, Abisgold JD, Yeates DG, Seagroatt V : Risk of multiple sclerosis after head injury : record linkage study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77 : 351-353, 2006.
- 33) Sadovnick AD, Yee IM, Ebers GC ; Canadian Collaborative Study Group : Multiple sclerosis and birth order : a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 4 : 611-617, 2005.
- 34) Alonso A, Jick SS, Olek MJ, Ascherio A, Jick H, Hernan MA : Recent use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 62 : 1362-1365, 2005.
- 35) Kuusisto H, Hyoty H, Kares S, Kinnunen E, Saarelainen M, Elovaara I : Enteroviruses and the risk of MS in the Finnish Twin Cohort. *Eur J Neurol* 12:707-709, 2005.
- 36) Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, Peck CA, Lennette ET, Spiegelman D, Ascherio A : Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 293 : 2496-2500, 2005.
- 37) Ponsonby AL, van der Mei I, Dwyer T, Blizzard L, Taylor B, Kemp A, Simmons R, Kilpatrick T : Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 293 : 463-469, 2005.
- 38) Wagner HJ, Munger KL, Ascherio A : Plasma viral load of Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 11 : 833-834, 2004.
- 39) Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC ; Canadian Collaborative Study Group : Timing of birth and risk of multiple sclerosis : population based study. *BMJ* 330 : 120, 2005.
- 40) Basso O, Campi R, Frydenberg M, Koch-Henriksen N, Bronnum-Hansen H, Olsen J : Multiple sclerosis in women having children by multiple partners. A population-based study in Denmark. *Mult Scler* 10 : 621-625, 2004.
- 41) Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, Yeates D : Multiple sclerosis after infectious mononucleosis : record linkage study. *J Epidemiol Community Health* 58 : 1032-1035, 2004.
- 42) Montgomery SM, Lambe M, Olsson T, Ekblom A : Parental age, family size, and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 15 : 717-723, 2004.
- 43) Ahlgren C, Andersen O : No major birth order effect on the risk of multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 24 : 38-41, 2005.
- 44) Bager P, Nielsen NM, Bihrmann K, Frisch M, Hjalgrim H, Wohlfart J, Koch-Henriksen N, Melbye M, Westergaard T : Childhood infections and risk of multiple sclerosis. *Brain* 127 : 2491-2497, 2004.
- 45) Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H : Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis : a prospective study. *Neurology* 63 : 838-842, 2004.
- 46) Pekmezovic T, Jarebinski M, Drulovic J : Childhood infections as risk factors for multiple sclerosis : Belgrade case-control study. *Neuroepidemiology* 23:285-288, 2004.
- 47) Munger KL, DeLorenze GN, Levin LI, Rubertone MV, Vogelmann JH, Peck CA, Peeling RW, Orentreich N, Ascherio A : A prospective study of Chlamydia pneumoniae infection and risk of MS in two US cohorts. *Neurology* 62 : 1799-1803, 2004.
- 48) Haahr S, Plesner AM, Vestergaard BF, Hollsberg P : A role of late Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 109 : 270-275, 2004.
- 49) Zorzon M, Zivadinov R, Nasuelli D, Dolfini P, Bosco A, Bratina A, Tommasi MA, Locatelli L, Cazzato G : Risk factors of multiple sclerosis : a case-control study. *Neurol Sci* 24 : 242-247, 2003.
- 50) Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A : Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 61 : 1122-1124, 2003.
- 51) van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor BV, Butzkueven H, Kilpatrick T : Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis : case-control study. *BMJ* 327 : 316, 2003.
- 52) DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB, Shinefield HR, Mullooly JP, Likosky W, Chen RT ; Vaccine Safety Datalink Research Group, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention : Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 60 : 504-509, 2003.
- 53) Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, Peck CA, Lennette ET, Spiegelman D, Ascherio A : Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *JAMA* 289 : 1533-1536, 2003.
- 54) Munger KL, Peeling RW, Hernan MA, Chasan-Taber L, Olek MJ, Hankinson SE, Hunter D, Ascherio A : Infection with Chlamydia pneumoniae and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 14 : 141-147, 2003.
- 55) Riise T, Moen BE, Kyvik KR : Organic solvents and the risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 13 : 718-

- 720, 2002.
- 56) Tremlett HL, Evans J, Wiles CM, Luscombe DK : Asthma and multiple sclerosis : an inverse association in a case-control general practice population. *QJM* 95 : 753-756, 2002.
- 57) Ghadirian P, Dadgostar B, Azani R, Maisonneuve P : A case-control study of the association between socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis. *Can J Public Health* 92 : 281-285, 2001.
- 58) Tarrats R, Ordonez G, Rios C, Sotelo J : Varicella, ephemeral breastfeeding and eczema as risk factors for multiple sclerosis in Mexicans. *Acta Neurol Scand* 105 : 88-94, 2002.
- 59) Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, Spiegelman D, Hernan MA, Olek MJ, Hankinson SE, Hunter DJ : Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis : a prospective study. *JAMA* 286 : 3083-3088, 2001.
- 60) Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Spiegelman D, Willett WC, Ascherio A : Intakes of carotenoids, vitamin C, and vitamin E and MS risk among two large cohorts of women. *Neurology* 57 : 75-80, 2001.
- 61) Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A : Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol* 154 : 69-74, 2001.
- 62) Casetta I, Invernizzi M, Granieri E : Multiple sclerosis and dental amalgam : case-control study in Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology* 20 : 134-137, 2001.
- 63) Hernan MA, Zhang SM, Lipworth L, Olek MJ, Ascherio A : Multiple sclerosis and age at infection with common viruses. *Epidemiology* 12 : 301-306, 2001.
- 64) Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, Walker AM : Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 344 : 327-332, 2001.
- 65) Zhang SM, Willett WC, Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A : Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis among two large cohorts of women. *Am J Epidemiol* 152 : 1056-1064, 2000.
- 66) Hernan MA, Hohol MJ, Olek MJ, Spiegelman D, Ascherio A : Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 55 : 848-854, 2000.
- 67) Marrie RA, Wolfson C, Sturkenboom MC, Gout O, Heinzlef O, Rouillet E, Abenhaim L : Multiple sclerosis and antecedent infections : a case-control study. *Neurology* 54 : 2307-2310, 2000.

(平成21. 7.24受付, 21.12. 8受理)