

歳代で低く、60歳代で高値であった。男性ではそのような関連は認められなかった。

図1. 同一対象者を1週間後に再測定した場合のP.acnes細菌数(log)の再現性

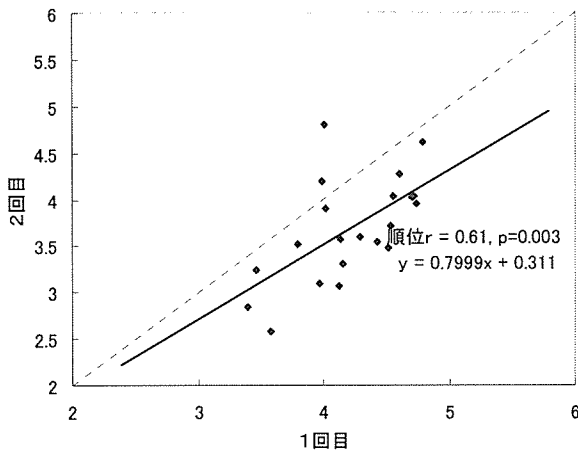
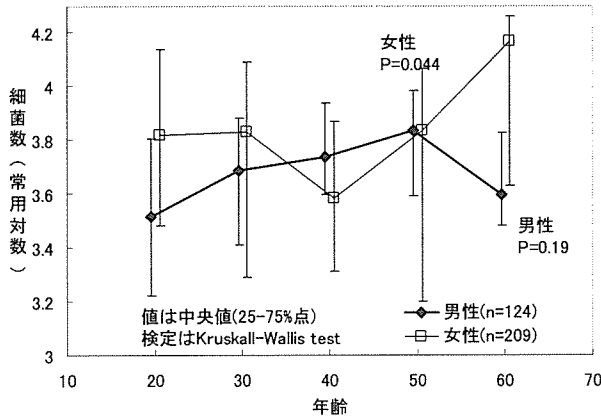


図2. 性年齢別P.acnes菌体量



3) 生活習慣と P.acnes 菌体量

表2に、主な生活習慣と P.acnes 菌体量との関係を示す。男女別に年齢調整平均でみると、女性では「自宅の家具に、ほこりが積もりやすい」、「お風呂に入る頻度」、「髪を洗う頻度」といった清潔に関連した項目と有意な逆相関が認められ、また、「ファンデーションを直す頻度」とは有意な正相関があった。男性では「平日の外出時間」が長い者で菌体量は少なかった。

4) アレルギー疾患等既往と P.acnes 菌体量

男性のアトピー性皮膚炎「あり」の者(n=9)の方が P.acnes 菌体量が有意に少なかった。他は明らかな関連は認められなかった。

5) 大きなライフイベントと P.acnes 菌体量

最近1年間の大きなライフイベントを社会的再適応評価尺度(SRRS)を用いて測定し、P.acnes 菌体量との関連を分析した結果を表4に示す。総合スコアでみると、男性では300以上の(ライフイベントが多い)者で菌体量がやや多く、女性ではスコアが中程度の者で菌体量が最も少なかった。個別の項目では、男性では「経済状態の変化」等が、女性では「余暇の変化」との関連が認められた。

表2. 生活習慣と皮膚P.acnes菌体量(年齢調整)

| | 男性(n=124) | | | 女性(n=209) | | |
|-------------------------------------|-----------|--------------|------|--------------|---------|------|
| | 割合 | 年齢調整平均* | SE | 割合 | 年齢調整平均* | SE |
| 自宅の家具に、ほこりが積もりやすい | | | | | | |
| よく感じる | 31% | 3.59 | 0.08 | 40% | 3.81 | 0.09 |
| 時々感じる | 53% | 3.70 | 0.06 | 54% | 3.64 | 0.08 |
| ほとんど感じない | 16% | 3.75 | 0.10 | 6% | 3.37 | 0.21 |
| | | t検定 P= 0.16 | | t検定 P= 0.028 | | |
| 睡眠時間 | | | | | | |
| 6時間未満 | 20% | 3.77 | 0.10 | 24% | 3.79 | 0.11 |
| 6~7時間未満 | 45% | 3.64 | 0.06 | 44% | 3.75 | 0.09 |
| 7時間以上 | 35% | 3.67 | 0.08 | 32% | 3.53 | 0.10 |
| | | t検定 P= 0.50 | | t検定 P= 0.063 | | |
| 平日の外出時間 | | | | | | |
| 8時間未満 | 25% | 3.87 | 0.08 | 20% | 3.74 | 0.12 |
| 8~12時間未満 | 17% | 3.63 | 0.10 | 42% | 3.73 | 0.08 |
| 12時間以上 | 58% | 3.62 | 0.06 | 38% | 3.59 | 0.10 |
| | | t検定 P= 0.015 | | t検定 P= 0.24 | | |
| どのくらいの頻度でお風呂に入りますか(シャワーも含む) | | | | | | |
| ほぼ毎日 | 85% | 3.68 | 0.05 | 93% | 3.64 | 0.07 |
| 週に5~6回 | 6% | 3.71 | 0.16 | 4% | 3.96 | 0.25 |
| 週に4回以下 | 8% | 3.66 | 0.14 | 3% | 4.19 | 0.31 |
| | | t検定 P= 0.96 | | t検定 P= 0.039 | | |
| どのくらいの頻度で髪を洗いますか | | | | | | |
| 毎日2回以上 | 7% | 3.36 | 0.15 | 6% | 3.38 | 0.23 |
| 毎日1回 | 73% | 3.69 | 0.06 | 79% | 3.65 | 0.07 |
| 2日に1回以下 | 20% | 3.73 | 0.09 | 15% | 3.88 | 0.13 |
| | | t検定 P= 0.096 | | t検定 P= 0.042 | | |
| ファンデーションを1日にどのくらいの頻度で塗り直しますか | | | | | | |
| ほとんど直さない | - | - | - | 33% | 3.51 | 0.10 |
| 1~2回 | - | - | - | 58% | 3.78 | 0.08 |
| 3回以上 | - | - | - | 9% | 4.03 | 0.20 |
| | | | | t検定 P= 0.004 | | |

*値は常用対数値

表3. アレルギー疾患等既往と皮膚P.acnes菌体量(年齢調整)

| | 男性(n=124) | | | 女性(n=209) | | |
|-----------|-----------|---------|-------|-----------|---------|------|
| | 割合 | 年齢調整平均* | SE | 割合 | 年齢調整平均* | SE |
| ツ反 | | | | | | |
| 陽性 | 49.2% | 3.57 | 0.08 | 43% | 3.84 | 0.09 |
| それ以外 | 50.8% | 3.69 | 0.07 | 57% | 3.67 | 0.09 |
| | | P= 0.23 | | P= 0.17 | | |
| | | なしとの差 P | | なしとの差 P | | |
| アトピー性皮膚炎 | 7% | -0.40 | 0.018 | 7% | -0.11 | 0.63 |
| 気管支喘息 | 7% | 0.00 | 0.99 | 10% | -0.19 | 0.27 |
| 接触性皮膚炎 | 2% | -0.19 | 0.55 | 3% | 0.21 | 0.49 |
| じんま疹 | 6% | 0.03 | 0.87 | 14% | 0.10 | 0.49 |

*値は常用対数値

D. 考察

サルコイドーシスの頻度は、女性では40歳代で少ない2峰性であることがよく知られているが、その理由は明らかでない。本研究では P.acnes の菌体量は女性の40歳代で少なく、サルコイドーシスの年齢別頻度分布と類似傾向があった。男性に関しては年齢と菌体量の間に明らかな関連は認められなかった。これは記述疫学であり、直ちに P.acnes 原因説を支持

する証拠とはならないが、仮説設定の根拠の一つとして興味深い知見といえるだろう。

表4. 社会的再適応評価尺度(SRRS)と皮膚P.acnes菌体量(年齢調整)

| | 男性(n=124) | | | | 女性(n=209) | | | |
|------------|-----------|---------|------|--------|-----------|--------|------|-------|
| | あり% | ありなしの差* | SE | P | あり% | ありなしの差 | SE | P |
| 妻(夫)の死 | 1% | -0.62 | 0.45 | 0.17 | 0% | 0.16 | 0.78 | 0.83 |
| 近親者の死 | 13% | 0.06 | 0.12 | 0.62 | 25% | -0.07 | 0.12 | 0.59 |
| 親友の死 | 7% | 0.13 | 0.16 | 0.42 | 5% | -0.15 | 0.25 | 0.55 |
| 自分のけがや病 | 22% | 0.14 | 0.10 | 0.17 | 33% | -0.08 | 0.11 | 0.47 |
| 家族の病気 | 23% | -0.03 | 0.10 | 0.77 | 26% | -0.13 | 0.12 | 0.29 |
| 離婚 | 1% | 0.27 | 0.45 | 0.55 | 1% | 0.20 | 0.43 | 0.65 |
| 夫婦の別居 | 2% | 0.08 | 0.26 | 0.75 | 2% | -0.28 | 0.34 | 0.41 |
| 婚姻関係の調停 | 0% | | | | 0.5% | -0.71 | 0.75 | 0.35 |
| 妻(夫)とのトラブル | 5% | -0.17 | 0.19 | 0.36 | 2% | 0.35 | 0.34 | 0.30 |
| 親戚とのトラブル | 3% | 0.16 | 0.23 | 0.49 | 6% | -0.19 | 0.22 | 0.39 |
| 結婚 | 6% | -0.17 | 0.18 | 0.33 | 10% | -0.08 | 0.18 | 0.66 |
| 妊娠 | 5% | -0.14 | 0.19 | 0.45 | 6% | 0.12 | 0.22 | 0.60 |
| 妻(夫)の就職や | 4% | 0.11 | 0.21 | 0.60 | 7% | -0.27 | 0.21 | 0.20 |
| 性生活上の問題 | 2% | 0.97 | 0.25 | 0.0002 | 2% | -0.19 | 0.34 | 0.58 |
| 新しく家族が増え | 7% | -0.05 | 0.16 | 0.73 | 7% | -0.12 | 0.21 | 0.56 |
| 一家団らん時の | | | | | | | | |
| 家族の数の変化 | 12% | 0.09 | 0.12 | 0.47 | 14% | -0.21 | 0.15 | 0.17 |
| 息子や娘が家を | 6% | 0.09 | 0.18 | 0.62 | 5% | -0.32 | 0.25 | 0.19 |
| 軽度の法律違反 | 7% | 0.06 | 0.17 | 0.71 | 1% | -0.01 | 0.43 | 0.98 |
| 留置場などへの | 0% | | | | 0% | | | |
| 退職 | 4% | -0.15 | 0.23 | 0.53 | 9% | 0.06 | 0.18 | 0.74 |
| 転職 | 7% | 0.03 | 0.17 | 0.85 | 12% | 0.09 | 0.16 | 0.59 |
| 解雇 | 0% | | | | 0% | | | |
| 仕事上の責任の | 35% | -0.14 | 0.09 | 0.099 | 27% | 0.11 | 0.12 | 0.36 |
| 上司とのトラブル | 5% | 0.28 | 0.19 | 0.15 | 8% | -0.26 | 0.19 | 0.17 |
| 職場の配置換え | 35% | -0.14 | 0.09 | 0.11 | 20% | -0.04 | 0.13 | 0.78 |
| 自分自身の輝か | 6% | -0.23 | 0.18 | 0.20 | 4% | -0.17 | 0.26 | 0.50 |
| しい成功 | | | | | | | | |
| 労働時間や労働 | 27% | -0.13 | 0.08 | 0.11 | 29% | 0.18 | 0.12 | 0.11 |
| 条件の変化 | | | | | | | | |
| 経済状態の変化 | 21% | -0.25 | 0.09 | 0.004 | 22% | 0.09 | 0.13 | 0.51 |
| 100万円以上の借 | 21% | -0.07 | 0.11 | 0.49 | 6% | -0.38 | 0.21 | 0.077 |
| 100万円未満の借 | 7% | 0.13 | 0.17 | 0.42 | 8% | 0.08 | 0.19 | 0.68 |
| 借金やローンのト | 2% | 0.07 | 0.27 | 0.79 | 1% | -0.27 | 0.53 | 0.61 |
| 就学・卒業・退学 | 6% | -0.32 | 0.18 | 0.072 | 7% | 0.15 | 0.20 | 0.47 |
| 転校 | 2% | -0.10 | 0.32 | 0.75 | 0% | | | |
| 転居 | 11% | -0.04 | 0.14 | 0.75 | 18% | -0.25 | 0.14 | 0.069 |
| 長期休暇 | 8% | -0.04 | 0.15 | 0.76 | 14% | 0.10 | 0.15 | 0.51 |
| 生活条件の変化 | 18% | -0.07 | 0.11 | 0.53 | 20% | 0.25 | 0.13 | 0.062 |
| 余暇の変化 | 14% | 0.12 | 0.12 | 0.32 | 20% | 0.33 | 0.13 | 0.010 |
| 宗教活動の変化 | 1% | 0.66 | 0.45 | 0.14 | 0% | | | |
| 社会活動の変化 | 5% | -0.32 | 0.19 | 0.089 | 4% | 0.32 | 0.27 | 0.24 |
| 睡眠習慣の変化 | 13% | 0.00 | 0.12 | 0.98 | 20% | 0.08 | 0.13 | 0.55 |
| 親戚つき合いの | 5% | -0.01 | 0.19 | 0.96 | 6% | -0.22 | 0.23 | 0.33 |
| 食習慣の変化 | 15% | 0.05 | 0.11 | 0.64 | 13% | 0.15 | 0.15 | 0.32 |
| 個人的な習慣の | 12% | 0.21 | 0.13 | 0.10 | 11% | 0.14 | 0.17 | 0.41 |
| SRRS合計スコア | | | | | | | | |
| <200 | 78% | 0 (基準) | - | | 72% | 0 (基準) | - | |
| 200-299 | 17% | -0.02 | 0.11 | 0.88 | 16% | -0.29 | 0.15 | 0.048 |
| 300以上 | 6% | 0.34 | 0.17 | 0.051 | 13% | 0.02 | 0.16 | 0.90 |

SRRS とサルコイドーシスのリスクを分析した症例対照研究⁶⁾では、SRRS のスコアが高い(ライフイベントが多い)者ほど高リスクであるという報告がなされている。本研究では男性でのみ、SRRS 得点が 300 点以上の者で P.acnes 菌体量が多い(P=0.051)という関連があり、これも興味深い一致といえるだろう。しかし、女性では SRRS 得点と菌体量は U 字型の関連であった。

P.acnes 菌体量は個人差が非常に大きく、1週間の間隔をあけて再度採取しても比較的再現性は良好であった。この個人差を規定する要因として生活習慣との関連を調べた研究はこれまで知られていない。女性では入浴等で清潔な習慣がある者ほど菌体量が少なかったが、男性では明らかでなく、単に清潔であ

ることが主要な規定因子になっているわけではないようである。

今後、同様の調査票を用いてサルコイドーシスの症例対照研究を進めることで、P.acnes 原因説に対する間接的な証拠が得られる可能性があるであろう。

E. 結論

P.acnes 皮膚菌体量は女性では入浴等の清潔な習慣等、男性では外出時間等の社会的な特徴および大きなライフイベントと関連が認められた。また、女性の 40 歳代で菌体量が少なく、サルコイドーシスの年齢分布と類似しているという興味深い知見が得られた。

文 献

- Inaba Y, Minowa M, Osaki Y, et al. ed. Recent Statistical Data Book of Intractable Diseases in Japan. Research Committee on Epidemiology of Intractable Diseases, The Ministry of Health and Welfare of Japan. 1996; 22-23.
- 横山徹爾, 田中平三, 千田金吾, 佐藤篤彦, 工藤翔二. 難治性サルコイドーシス定義のための予後調査. 厚生省特定疾患調査研究事業特定疾患に関する疫学研究班平成 10 年度研究業績集. pp.185-189. 1999.
- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999; 16: 149-73.
- Abe C, Iwai K, Mikami R, et al. Frequent isolation of Propionibacterium acnes from sarcoidosis lymph nodes. Zentralbl Bakteriologie Mikrobiologie Hygiene (A) 1984; 256: 541-7.
- Ishige I, Usui Y, Takemura T, et al. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. Lancet 1999; 354: 120-3.
- Yamada Y, Tatsumi K, Yamaguchi T, et al. Influence of stressful life events on the onset of sarcoidosis. Respiriology. 2003; 8: 186-91.

パーキンソン病の症例対照研究運営中間報告

三宅 吉博、田中 景子（福岡大学医学部・公衆衛生学）
福島 若葉、廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学）
清原 千香子（九州大学大学院医学研究院・予防医学）
横山 徹爾（国立保健医療科学院・技術評価部）
佐々木 敏（国立健康・栄養研究所・栄養疫学プログラム）
坪井 義夫、山田 達夫（福岡大学医学部・内科学第五）
三木 隆己（大阪市立大学大学院医学研究科・老年内科学）
福山 秀直（京都大学大学院医学研究科・附属高次脳機能総合研究センター）
吉良 潤一、栄 信孝（九州大学大学院医学研究院・神経内科）
谷脇 考恭（久留米大学医学部・内科学講座）
紀平 為子（和歌山県立医科大学・神経内科）
大江田 知子（国立病院機構宇多野病院・神経内科）
藤井 直樹（国立病院機構大牟田病院・神経内科）
藤村 晴俊（国立病院機構刀根山病院・神経内科）
杉山 博（国立病院機構南京都病院・神経内科）
斎田 恭子（京都市立病院・神経内科）
永井 正規（埼玉医科大学・公衆衛生学）

研究要旨

日本におけるパーキンソン病の有病率は人口10万人当たり約100人とされており、難病の一つである。これまでの疫学研究では多くのリスク要因が指摘されているが、未だ一定の見解は得られていない。本研究では、パーキンソン病のリスク要因として環境要因及び遺伝要因を評価し、さらにそれらの交互作用を明らかにすることにより、個々人に最適なオーダーメイドの予防医学を探索することを最終目的とする。調査内容は生活習慣、環境、既往歴等に関する質問調査票、食事歴法質問調査票、口腔粘膜細胞による遺伝子解析である。現在、症例群は11施設（6大学病院、4国立病院機構、1市立病院）においてリクルートを実施している。合計177名が質問調査票に同意をし、そのうち、162名が遺伝子解析研究にも同意をした。対照群は2大学病院においてのみリクルートを実施している。合計177名が質問調査票に同意をし、1名のみ遺伝子解析研究を同意しなかった。来年度、症例群を数多く登録している施設において、可能な限り、対照群をリクルートすることを検討する。国立精神・神経センター武蔵病院において症例群及び対照群のリクルートを検討する。少なくとも300例の症例群確保を目指す。

A. 研究目的

日本におけるパーキンソン病の有病率は人口10万人当たり約100人とされており、難病の一つである。

これまでの疫学研究では多くのリスク要因が指摘されているが、未だ一定の見解は

得られていない。一部の若年発症例は家族性であることより、遺伝素因の関与も示唆されている。

本研究では、パーキンソン病のリスク要因として生活習慣・生活環境要因及び遺伝要因を評価し、さらにそれらの交互作用を

明らかにすることにより、個々人に最適なオーダーメイドの予防医学を探索することを最終目的とする。

B. 研究方法

(研究デザイン)

症例・対照研究とする。

(調査期間)

平成 18 年 4 月 1 日から平成 20 年 3 月 31 日までとする。

(対象者)

A) 採用基準

① 症例：

UK Parkinson's Disease Society Brain Bank のパーキンソン病診断基準 (Step 1、Step 2) を満たすと神経内科医が診断した患者で、各研究協力施設に通院中もしくは入院中であり、診断後 6 年未満の者を候補とする。

② 対照：

福岡大学病院または大阪市立大学医学部附属病院に入院中もしくは通院中の患者で、パーキンソン病と診断されておらず、パーキンソン病のリスク要因と関連がないと考えられる疾患 (感染症、骨折、外傷、白内障等) で受療している者を候補とする。1 症例に対し、性、年齢 (5 歳階級)、居住エリア (福岡あるいは近畿) をあわせた対照 2 人を選定する。

(調査項目)

A) 生活習慣、生活環境、既往歴等に関する情報：

パーキンソン病のリスク要因の系統的レビューに基づき、本研究用に開発した質問調査票を使用する。

B) 食習慣に関する情報：

すでに妥当性を検証されている、「自記式食事歴法質問票」を使用する。

C) 遺伝情報：

口腔粘膜細胞より遺伝子を抽出する。

(倫理面および個人情報に関する配慮)

研究実施に関する情報公開を行う。また、

対象者が不利益を被ることなく、研究への参加を拒否できる機会を設ける。

個人情報をご各研究協力施設から研究事務局に提供することに関しては、対象者に文書により説明し、文書による同意を得る。個人情報は調査以外の目的には使用せず、厳重に管理する。

質問票により収集した情報は全て数値化する。また、遺伝子解析にあたっては、本研究に参加し、対象者の登録および試料の採取を行う研究協力機関における倫理委員会が選定した個人情報管理責任者により、すべての情報を連結可能匿名化した上で実施し、最終的な集計解析に付す。

(結果公表時の研究機関および研究者名の取り扱い)

論文執筆の際の著者陣は、解析・論文執筆を担当した各研究者個人および Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group とし、本研究に参加した全ての医療機関の施設名、医師名を Study Group の一員として、論文の Appendix に列記することを原則とする。

C. 研究結果

福岡大学医学部、大阪市立大学大学院医学研究科、国立病院機構宇多野病院、京都大学大学院医学研究科、京都市立病院、九州大学大学院医学研究科、久留米大学医学部、国立病院機構大牟田病院、国立病院機構刀根山病院、国立病院機構南京都病院、和歌山県立医科大学の倫理審査の承認を受けた。

平成 19 年 1 月 15 日現在の症例群の登録状況を以下に示す。質問調査票のみ同意を得た人数と括弧内は質問調査票及び遺伝子解析研究の両方に同意をした人数を示す。

| | |
|----------------|---------|
| 福岡大学医学部 | 50 (50) |
| 大阪市立大学大学院医学研究科 | 16 (16) |
| 京都大学大学院医学研究科 | 5 (0) |
| 九州大学大学院医学研究科 | 4 (4) |
| 久留米大学医学部 | 0 (0) |
| 和歌山県立医科大学 | 0 (0) |
| 国立病院機構宇多野病院 | 71 (68) |
| 国立病院機構大牟田病院 | 8 (7) |
| 国立病院機構刀根山病院 | 4 (4) |

| | |
|-------------|---------|
| 国立病院機構南京都病院 | 0 (0) |
| 京都市立病院 | 13 (13) |

合計 177 名が質問調査票に同意をし、そのうち、162 名が遺伝子解析研究にも同意をした。

対照群は福岡大学病院と大阪市立大学医学部附属病院でリクルートを実施し、

| | |
|----------------|-----------|
| 福岡大学医学部 | 103 (103) |
| 大阪市立大学大学院医学研究科 | 74 (73) |

合計 177 名が質問調査票に同意をし、1 名のみ遺伝子解析研究を同意しなかった。

D. 考察

症例対照研究を実施する上で、最も困難な点は対照群を確保することである。本研究では、ポピュレーションベースではなく、病院ベースの症例対照研究を採用した。本来、症例群の生じた施設においてマッチングの上、対照群をリクルートすべきである。しかしながら、コストと人材確保の観点から、本研究では事務局を設置している福岡大学と大阪市立大学においてのみ対照群をリクルートする方法を採用した。

恐らくこの方法で臨床系の学術論文への掲載を拒否される大きな理由にはなりにくいと考えられる。しかしながら、疫学系の学術論文への掲載では不十分な研究デザインであるとの指摘は免れない。

一方、実行可能性を考慮すると、大学病院では各科の壁が大きく整形外科等に対照群のみリクルートすることを依頼することは抵抗が大きいようである。その上、倫理審査を修正の上再申請をしなければならず大きな負担を強いることになる。また大学病院以

外では専門性に偏りがあるため十分な対照群を確保することが困難な場合もあり得る。

以上の観点を鑑み、来年度、特に症例群を数多く登録している施設において、可能な限り、対照群をリクルートすることを検討する。実際、国立病院機構宇多野病院では、整形外科の理解を得、倫理審査の修正版を再申請した。京都市立病院においても対照群のリクルートができるよう、神経内科の担当医師に相談をしている。

研究全体の対象者数の確保については、最低症例群目標値の 200 名は現在の枠組みで十分に達成されると考える。しかしながら、400 名の目標に到達するために、さらなる施設の参加を検討すべきである。現在、国立精神・神経センター武蔵病院において症例群及び対照群のリクルートを検討している。

E. 結論

来年度は国立病院機構宇多野病院において対照群のリクルートを実施する。また国立精神・神経センター武蔵病院において症例群及び対照群のリクルートを検討する。少なくとも症例群 300 名以上の確保を目指す。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

特発性大腿骨頭壊死症の発生要因 —多施設共同症例・対照研究（進捗状況）—

阪口 元伸、福島 若葉、廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学）
藤岡 幹浩、久保 俊一（京都府立医科大学大学院医学研究科・運動器機能再生外科学）
田中 隆（医療法人朋愛会 朋愛病院）

研究要旨

特発性大腿骨頭壊死症（ION）の発生要因を検討するため、多施設共同の症例・対照研究を実施した。症例は、協力機関の整形外科を2002年1月以降に初診し、過去1年以内に初めてIONと確定診断された者とした。対照は、同一機関整形外科を受診した患者のうち、性および年齢を対応させた他疾患患者5例までとした。症例73例、対照252例を解析対象とした多変量解析の結果は、昨年度に報告済みである。

上記解析を行った時点における臨床および疫学情報には、一部に記入もれ箇所を認めるため、現在、欠損データを補完するための再調査を行っている。今後、補完終了後に再解析を行い、ION発生に関する各種要因についてより詳細に検討する予定である。

A. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症（ION）の関連要因については、これまでの症例・対照研究により、アルコール愛飲歴あるいはステロイド全身投与歴を有する者におけるリスクの上昇が報告されている^{1), 2)}。しかし、アルコールとの関連におけるflusher/ non-flusher statusの影響や、ステロイド非投与に対する投与のリスクは未だ不明である。そこで、①飲酒に関してflusher/non-flusher statusを考慮すること、②ステロイド非投与に対する投与のリスクを算出すること、を主たる目的とし、多施設共同研究を実施した。なお、1997年より実施している定点モニタリングシステムにより報告された新患症例をみても、背景因子にステロイド全身投与歴・アルコール愛飲歴の両方を有しない者が全体の約13%、女性では約20%に認める^{3), 4)}。そこで、アルコールおよびステロイド以外の要因の解明にもつなげたい。

B. 研究方法

1. 対象

1) 症例設定

採用基準：「特発性大腿骨頭壊死症に関する研

究班（主任研究者：久保俊一）」が運営する「定点モニタリングシステム」にて報告された新患症例のうち、初診日が2002年1月以降の者とした。すなわち、2002年1月以降に協力機関の整形外科を初診し、特発性大腿骨頭壊死症診断基準（厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班、平成7年度報告書）により、初診日の過去1年以内に初めて診断が確定したものとした。

除外基準：①外傷性大腿骨頭壊死症、②アルコール精神病による入院歴を有する者、③潜水病あるいは潜函病などの減圧症が原因と推定される者、とした。

2) 対照設定

採用基準：症例の初診日（または確定診断日）以降、同一機関整形外科を初診した他疾患患者のうちで、性、年齢（5歳階級）が対応する最初の5例までとした。病院対照のみとし、症例1例に対して対照5例までを選定した。

除外基準：症例の除外基準に加え、変形性股関節症を除外した。

2. 方法

1) 情報収集

臨床情報：「特発性大腿骨頭壊死症 患者一対

照研究に関する調査票（医師記入）」により情報収集を行った。要約記入者は協力医師または臨床担当医師とした。

疫学情報：「健康と生活習慣についての質問票（本人記入）」により郵送法にて情報収集を行った。flusher/ non-flusher の判定は Yokoyama らの開発した 2 項目からなる質問⁵⁾にて行った。具体的には、少量の飲酒による顔面紅潮の有無を 2 つの時期（初めて飲んだ頃と現在）について質問し、「初めて飲んだ頃に顔が赤くなった」と答えた者は、現在の回答に拘らず flusher と判定、「両時期ともに顔が赤くならない」と答えた者を non-flusher と判定した。この判定法の reliability は極めて高く、ALDH-2 遺伝子型を gold standard とした場合、感度 96%、特異度 80%とされている⁵⁾。

2) 倫理的配慮

「疫学研究に関する倫理指針」⁶⁾に基づき、参加拒否を可能とする必要があるため、意思表示を示す返信用ハガキを同封するとともに、拒否の場合でも一切不利益はないことを明示した。また、収集した情報の取扱いに当たっては、個人情報保護の観点より十分配慮した。なお、本研究は、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た。

3) 統計学的解析

Conditional logistic regression model を用いて、オッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (95%CI) を算出した。ただし、flusher/non-flusher 別の解析では、unconditional logistic regression model を用いた。

C. 研究結果および進捗状況

症例 73 例、対照 252 例を解析対象とした多変量解析の結果は、昨年度に報告済みである。その主要結果は、①経口ステロイド使用（ステロイド全身投与）歴を有する者で OR 28.6 (95%CI: 7.1-115.6) と有意な上昇、②飲酒習慣については、flusher と比較して non-flusher では有意なリスク上昇を認めなかったが、週当たりの飲酒量 250g 以上のカテゴリーにおいて OR 3.1 (95% CI: 1.09-9.04)、さらに drink-years においても最大カテゴリーで OR 4.4 (95% CI: 1.25-15.3) と有意なリスク上昇、③喫煙習

慣については、現在の喫煙および 1 日喫煙本数において有意な正の関連、④既往歴では、肝障害の既往で OR 4.9 (95% CI: 1.13-21.3) と有意なリスク上昇、であった⁷⁾。

上記解析を行った時点における臨床および疫学情報には、一部に記入もれ箇所を認めるため、現在、欠損データを補完するための再調査を行っている。今後、補完終了後に再解析を行い、ION 発生に関する各種要因についてより詳細に検討する予定である。

D. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

E. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

参考文献

- 1) Felson DT, Anderson JJ: A cross-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. *Lancet*, 1987; 1: 902-906.
- 2) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, et al: Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiology*, 1993; 137: 530-538.
- 3) 田中隆、山本博司、廣田良夫、竹下節子：特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング ー5 年間の集計結果ー。厚生労働省特定疾患対策研究事業骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 平成 13 年度研究報告書。1-3, 2002
- 4) 田中隆、山本博司、廣田良夫、竹下節子：特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング ー5

年間のまとめー。厚生労働省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 平成 11～13 年度研究報告書. 1-4, 2002

- 5) Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, et al: Reliability of flushing questionnaire and the ethanol patch test in screening for inactive aldehyde dehydrogenase-2 and alcohol-related cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 1997; 6: 1105-1107.
- 6) 疫学研究に関する倫理指針. 文部科学省、厚生労働省. 2002 年 6 月
- 7) 田中隆、福島若葉、廣田良夫、ほか：特発性大腿骨頭壊死症の発生要因 -多施設共同症例・対照研究-. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症調査研究班 平成 17 年度 総括・分担研究報告書. 7-13, 2006

潰瘍性大腸炎のリスク要因に関する検討（文献的考察と研究計画）

大藤さところ、福島若葉、植村小夜子、廣田良夫
（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

研究要旨

近年、本邦における潰瘍性大腸炎の患者数が増加している。その背景には環境要因をはじめとする、新しいリスク因子の出現が示唆される。そこで、潰瘍性大腸炎の患者数増加を説明する要因を検討するため、症例対照研究を計画している。

症例対照研究の調査協力機関は、潰瘍性大腸炎に関する臨床研究班の班員の所属施設である。症例は過去3年以内に初めて診断を受けた潰瘍性大腸炎患者、対照は症例と同じ施設に通院している他疾患患者から選出する予定である。マッチング要因は性・年齢（5歳階級）とする。生活習慣、生活環境、既往歴などに関する情報収集は、潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する系統的レビューに基づき本研究用に開発した自記式質問票を使用する。食習慣に関しては、すでに妥当性が検証されている「自記式食事歴法質問票」を使用する。

系統的レビューの結果、検討すべき主たる要因として、兄弟数、母乳栄養、小児期の感染曝露歴、measles vaccine を含むワクチン接種歴、ペット飼育、喫煙、飲酒、虫垂手術を含む既往歴、炎症性腸疾患の家族歴、経口避妊薬、各種食事因子などが考えられた。今後は、症例対照研究手法により「潰瘍性大腸炎発症のリスク因子を解明する」という側面から、患者増加を説明する要因を検討する。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の有病率および罹患率は、南欧、アジア諸国、および発展途上国において低いとされていたが、近年、上昇傾向を認めている。本邦においても、潰瘍性大腸炎の公費補助の申請数が大幅に増加し、平成17年には7万7千人に達する(図1)。その背景には環境因子をはじめとする、新しいリスク因子の出現が示唆されている。そこで、潰瘍性大腸炎の増加を説明する要因を検討するため、症例対照研究を計画し

た。

B. 研究方法

症例対照研究の調査協力機関は、潰瘍性大腸炎に関する臨床研究班の班員の所属施設である。症例は過去3年以内に初めて診断を受けた潰瘍性大腸炎患者、対照は症例と同じ施設に通院している他疾患患者から選出する。マッチング因子は性・年齢（5歳階級）とする。

生活習慣、生活環境、既往歴などに関する

る情報収集は、潰瘍性大腸炎のリスク要因に関する系統的レビューに基づき本研究用に開発した自記式質問票を使用して行う。食習慣に関しては、すでに妥当性が検証されている「自記式食事歴法質問票」を使用する。

C. 研究結果（進捗状況）

本研究用の自記式質問票を作成するため、過去に報告されたリスク要因に関する情報収集を行った。Pubmed を用いて過去 10 年間の文献検索を行った。キーワードは、risk AND ulcerative colitis AND (ecological study OR cross-sectional study OR case-control study OR cohort study OR randomized control trial) AND (human OR men OR women) とし、English, Humans で制限した。合計 480 編の論文が該当したが、このうち要約から考慮すべき論文 40 編を選択した¹⁾⁻⁴⁰⁾。

このうち潰瘍性大腸炎の発症関連要因を検討した研究は、コーホート研究が 8 編、症例対照研究が 25 編であった。

高リスク因子として、高年齢、白人、アジア人種、ユダヤ民族、炎症性腸疾患 (IBD) 家族歴、maternal infection、急性感染性胃腸炎既往、成人期の虫垂切除、小児期の受動喫煙、過去喫煙、経口避妊薬、bedroom sharing、年上の兄弟数、西洋食、チョコレート、コーラ、コーヒー、菓子類摂取、左利き、11~16 歳の猫飼育歴なし、などが報告されていた (表 1-3)。

低リスク因子として、男性、(別の研究では女性)、多胎、母乳栄養、年下の兄弟数、小児期 (20 歳未満) の虫垂切除 (特に虫垂炎を伴ったもの)、18 歳以降の MMR ワク

チン接種、現在喫煙、飲酒、citrus fruits、ビタミン C、マグネシウム摂取、stuffed pet、11 歳までの猫飼育歴なし、が報告されていた (表 4)。

兄弟数、母乳栄養、虫垂切除、現在喫煙、過去喫煙、飲酒、measles vaccination (MMR、MCV vaccine を含む) に関しては、関連を認めなかったという報告も数編認められた。

心理ストレス、扁桃腺切除歴は、潰瘍性大腸炎との関連を認めなかった。ヘリコバクター・ピロリ関連、A 型肝炎ウイルス感染、通園歴、水泳、引越し、ペット飼育など小児期の感染曝露を示す因子との関連は明らかではなかった (表 5)。

潰瘍性大腸炎の増悪と関連を示す因子としては、卵、肉類をはじめとする蛋白質摂取、脂肪摂取、アルコールが挙げられており、季節では冬と比較すると春が多いとのことであった (表 6)。

D. 考察

近年、世界の各国で潰瘍性大腸炎の有病率、罹患率が上昇している。その原因をさぐるべくさまざまな研究が実施されているが、潰瘍性大腸炎発症のリスク因子を検討した疫学研究は非常に少ない。

2004 年の総説⁴¹⁾では、複数の研究から一貫した報告が認められるという事実に基づき、高リスク因子として炎症性腸疾患の家族歴、低リスク因子として過去喫煙、虫垂切除歴を挙げている。その他の因子に関しては、報告数が限られていたり一貫した結果が得られていないため、未だ確立されたものではない。また、「socioeconomic status」が高いほど炎症性腸疾患の発症リスクが高

い」という研究結果より「衛生仮説：感染の曝露歴は炎症性腸疾患の発症を低下させる」が提唱されているが、一貫した結論は得られていない。

従って、今まで示唆されてきた関連因子を検証し、かつ新たな関連因子を模索するためには、新たな研究を実施する必要がある。また、潰瘍性大腸炎発症のリスク因子を明らかにすることは、近年の患者増を検討する際のエビデンスとなろう。

E. 結論

潰瘍性大腸炎の患者増の要因を検討すべく、症例対照研究を計画している。過去の研究報告のレビューにより、検討すべき主たる要因として、兄弟数、母乳栄養、小児期の感染曝露歴、measles vaccine を含むワクチン接種歴、ペット飼育、喫煙、飲酒、虫垂手術を含む既往歴、炎症性腸疾患の家族歴、経口避妊薬、各種食事因子などが考えられた。

今後は、症例対照研究手法により「潰瘍性大腸炎発症のリスク因子を解明する」という側面から、患者増加を説明する要因を検討する。

参考文献

- 1) Luis Alberto Garcia Rodriguez, Ana Ruigomez, and Julian Panes. Acute Gastroenteritis Is Followed by an Increased Risk of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1588-1594.
- 2) S. M. Montgomery, D. L. Morris, R. E. Pounder, et al. Asian ethnic origin and the risk of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol* 1999; 11: 543-546.
- 3) D. L. Morris, S. M. Montgomery, M. L. Galloway, et al. Inflammatory bowel disease and laterality: is left handedness a risk? *Gut* 2001; 49: 199-202.
- 4) Ned Abraham, Warwick Selby, Ross Lazarus, et al. Is smoking an indirect risk factor for the development of ulcerative colitis? An age- and sex- matched case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 139-146.
- 5) M. Frisch and G. Gridley. Appendectomy in Adulthood and the Risk of Inflammatory Bowel Diseases. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1175-1177.
- 6) L. M. Kurina, M. J. Goldacre, D. Yeates, et al. Appendectomy, tonsillectomy, and inflammatory bowel disease: a case-control record linkage study. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 551-554.
- 7) Kurata J H. Dietary and Other Risk Factors of Ulcerative Colitis: A Case-Control Study in Japan. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 166-171.
- 8) Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al, and Epidemiology Group of the Research Committee on Inflammatory Bowel Disease in Japan. Dietary Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Case-Control Study in

- Japan. *Inflamma Bowel Dis* 2004; 11: 154-163.
- 9) I. E. Koutroubakis, I. G. Vlachonikolis, A. Kapsoritakis, et al. Appendectomy, Tonsillectomy, and Risk of Inflammatory Bowel Disease: Case-Controlled Study in Crete. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 225-230.
 - 10) A E Duggan, I Usmani, K R Neal, et al. Appendectomy, Childhood hygiene, *Helicobacter pylori* status, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut* 1998; 43: 494-498.
 - 11) Fabiola Delco, and Amnon Sonnenberg. Military History of Patients With Inflammatory Bowel Disease: An Epidemiological Study Among US Veterans. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1457-1462.
 - 12) Maurice G. Russel, Leopold G. Engels, Jean W. Muris, et al. 'Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 243-249.
 - 13) Xose F. Fraga, Mercedes Vergara, Carlos Medina, et al. Effect of smoking on the presentation and clinical course of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 683-687.
 - 14) Charles N. Bernstein, Patricia Rawsthorne, Mary Cherang, et al. A Population-Based Case Control Study of Potential Risk Factors for IBD. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 993-1002.
 - 15) Charles N. Bernstein, Andre Wajda, and James F. Blanchard. The Clustering of Other Chronic Inflammatory Diseases in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Gastroenterology* 2005; 129: 827-836.
 - 16) S Baron, D Turck, C Leplat, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut* 2005; 54: 357-363.
 - 17) S. M. Montgomery, M. Lambe, A. J. Wakefield, et al. Siblings and the Risk of Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1301-1308.
 - 18) Giovanni Corrao, Antonella Tragnone, Renzo Caprilli, et al. and Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 397-404.
 - 19) Nakamura Y and Labarthe DR. A case-control study of Ulcerative Colitis with Relation to Smoking Habits and Alcohol Consumption in Japan. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 902-911.
 - 20) Sugisaki K, Maekawa S, Mori K, et al. Self - limited Colitis during the

- Course of Rubella and Cytomegalovirus Infection in an Immunocompetent Adult. *Internal Medicine* 2004; 43: 404-409.
- 21) Yuji Amano, Yoshinori Kushiya, Yoshiko Takahashi, et al. Prevalence of Ileo-Colonic Ulcerative Lesions in Chronic NSAIDs Users. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1193.
 - 22) A. Garrido, M. J. Martinez, J. A. Ortega, et al. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease in the Northern area of Huelva. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004; 96: 687-91.
 - 23) Berrin Bagci Ceyhan, Sait Karakurt, Hikmet Cevik, et al. Bronchia Hyperreactivity and Allergic Status in Inflammatory Bowel Disease. *Respiration* 2003; 70: 60-66.
 - 24) Jesper Hallas, David Gaist, and Henrik Toft Sorensen. Does Appendectomy Reduce the Risk of Ulcerative Colitis? *Epidemiology* 2004; 15: 173 - 178.
 - 25) Morten Frisch, Christoffer Johansen, Lene Mellemkjaer, et al. Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. *Surgery* 2001; 130: 36-43.
 - 26) Roland E. Andersson, Gunnar Olaison, Curt Tysk, et al. Appendectomy and Protection Against Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 808-814.
 - 27) Robert L. Davis, Piotr Kramarz, Kari Bohlke, et al. for the Vaccine Safety Datalink Team. Measles-Mumps-Rubella and Other Measles-Containing Vaccines Do Not Increase the Risk for Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study From the Vaccine Safety Datalink Project. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001; 155: 354-359.
 - 28) Mark A. Feeney, Frank Murphy, Andrew J. Clegg, et al. A case-control study of childhood environmental risk factors for the development of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 529-534.
 - 29) Nagamura M, Iizuka B, Torii A, et al. for the Tokyo Gut Club. Appendectomy Protects against the Development of Ulcerative Colitis and Reduces Its Recurrence: Results of a Multicenter Case-Controlled Study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1123-1126.
 - 30) Laura E. Derby and Hershel Jick. Appendectomy Protects against Ulcerative Colitis. *Epidemiology* 1998; 9: 205 - 207.
 - 31) Gent A E, Hellier R H, Grace R H, et al. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet* 1994; 343: 766-767.
 - 32) Kurata J H, Nakamura Y, Kobayashi M, et al. A Case-Control Study of Ulcerative Colitis in Japan. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18: 72-79.
 - 33) Eyal Klement, Regev V Cohen,

- Jonathan Boxman, et al. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. J Clin Nutr 2004; 80: 1342-52.
- 34) I E Koutroubakis, and I G Vlachonikolis. Appendectomy and the Development of Ulcerative Colitis: Results of a Metaanalysis of published Case-Control Studies. Am J Gastroenterol 2000; 95: 171-176.
- 35) Jiong Li , Bente Norgard, Dorte Hansen Precht, et al. Psychological Stress and Inflammatory Bowel Disease : A Follow - up Study in Parents Who Lost a child in Denmark. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1129-1133.
- 36) Danielle L. morris, Scott M. Montgomery, Nick P. Thompson, et al. Measles Vaccination and Inflammatory Bowel Disease: A National British Cohort Study. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3507-12.
- 37) Nick P. Thompson, Scott M. Montgomery, Mike E. J. Wadsworth, et al. Early Determinants of inflammatory bowel disease: use of two national longitudinal birth cohorts. Eur J Gastroenterol 2000; 12: 25-30.
- 38) S Ljowtt, C J Seal, E phillips, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis : a prospective cohort study. Gut. 2004; 53: 1479 - 1484.
- 39) Sarah L. Jowett, Chris J. Seal, Elizabeth Phillips, et al. Dietary beliefs of people with ulcerative colitis and their effect on relapse and nutrient intake. Clin Nutr 2004; 23: 161-170.
- 40) James D. Lewis, Faten N. Aberra, Gary R. Lichtenstein, et al. Seasonal Variation in Flares of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol 2004; 126: 665-673.
- 41) Edward V. Loftus, Jr. Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences. Gastroenterol 2004; 126: 1504-1517.

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

潰瘍性大腸炎医療受給者証交付件数の推移

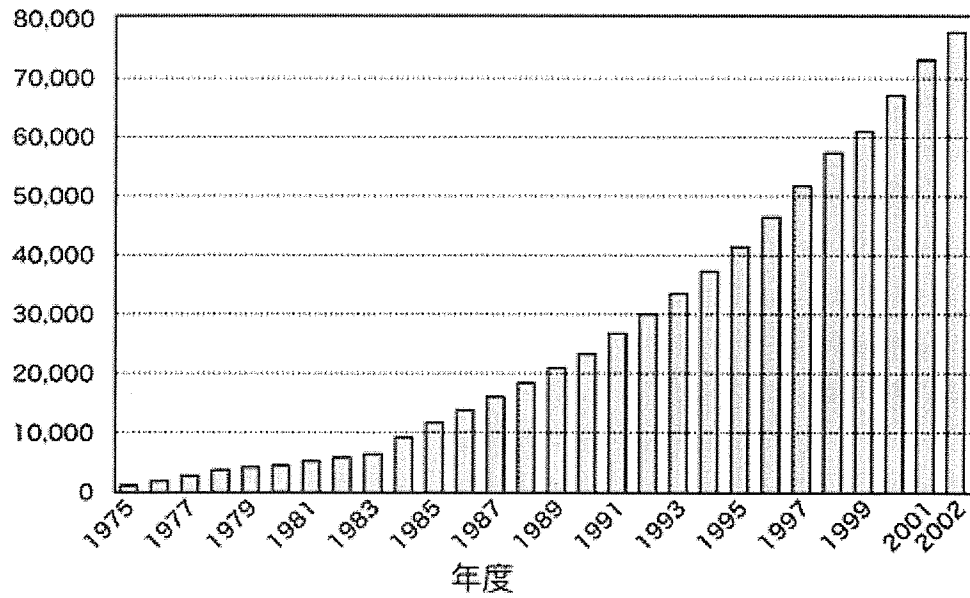


図1. 潰瘍性大腸炎医療受給者証交付件数の推移

(出展：難病情報センター・ホームページ)

表 1. 潰瘍性大腸炎 (UC) もしくは炎症性腸疾患 (IBD)発症のリスクを上げる因子 (コホート研究)

| Ref. No | Type | Subjects | Exposure | Outcome | Age | Results |
|---------|--------------------------|--|-----------------|------------------|-------------|--|
| 1 | Cohort study | Acute infectious gastroenteritis: 43013, free of gastroenteritis: 50000 | 急性感染性胃腸炎 | ①IBD発症、 ②UC発症 | 20-74 | ①IBD・・・急性感染性胃腸炎：HR=2.4 (1.7-3.3), 胃腸炎罹患から1年以内のIBD発症に限ると、HR=4.1 (2.2-7.4), ②UC・・・急性感染性胃腸炎：HR=2.3 (1.5-3.6), 胃腸炎罹患から1年以内のIBD発症に限ると、HR=3.7 (1.8-7.5) |
| 2 | Cohort study | British birth cohort | ethnic origin | IBD発症 | 26歳まで 追跡 | Asian/British: OR=7.02(2.39-20.65) |
| 3 | prospective cohort study | 17,921 subjects (1970 British Cohort Study+National Child Development Study) | left handedness | UC発症 | | OR=2.12(0.92-4.90) |

表 2. 潰瘍性大腸炎 (UC) 発症のリスクを上げる因子 (症例対照研究)

| Ref. No | Type | Subjects | matching condition | Exposure | Age | Results |
|---------|---|---|---|-----------------------------|------------------------------|--|
| 1 | Nested case-control study | case: 95, control: 2000 | frequency matching: age, sex, calendar year | 急性感染性胃腸炎 | 20-74 | 急性感染性胃腸炎 : OR=2.1 (1.4-3.4), 胃腸炎のときの抗生剤使用 : OR=2.9 (1.5-5.7) |
| 4 | hospital based case-control study | case : 102, control : 102 | age, gender | background factors | 28±14 (female), 35±12 (male) | Ex-smoker: OR=2.69(1.17-6.16), Passive smoking in childhood: OR=1.81(0.96-3.43), Family history of IBD: OR=6.42(2.40-17.1) |
| 5 | hospital based case-control study | case: 6,172 male UC patients, control: | age, race | appendectomy in adulthood | 19-101 | OR=1.6(1.3-2.1) |
| 6 | hospital based case-control study | case: 7,273, control: 749,322 | hospital | appendectomy, tonsillectomy | | Appendectomy over the age of 20 years: OR=1.21(0.98-1.47) |
| 7 | hospital based case-control study | case: 101, control: 143 | | | | Western foods was significantly increased risk of ulcerative colitis (trend p=0.04). Former smokers had an increased risk. |
| 8 | multicenter hospital based case-control study | UC case: 111, control: 219 | age, gender, hospital | dietary factors | 15-34 | 菓子類 : OR=2.86 (1.24-6.57) |
| 9 | case-control study | case: 134, control: 134 | gender, age, educational | background factors | 50.06±17.68 | Family history: OR=5.409(1.155-25.317), Former smokers: OR=2.602(1.269-5.333) |
| 10 | case-control study | case: 213, control: 337 | age, gender | background factors | | 11~16歳までの猫飼育 (-) : OR=1.38(0.9-2.1) |
| 11 | case-control study | IBD case: 10,544 (UC: 5,754, Crohn: 4,790), control: 42,026 | | background factors | | Age(10歳増加毎) : OR=1.05(1.03-1.07), whites: OR=2.11(1.95-2.27) |
| 12 | case-control study | hospital case: 398, population control: 616 | | background factors | | Ex-smoker: OR=2.4(1.6-3.5), Chocolate: OR=2.5(1.8-3.5), Cola drink: OR=1.6(1.1-2.3), Coffee: OR=1.2(0.9-1.7) |
| 13 | case-control study | case: 97, control: 140 (first-degree relatives) | closest-in-age brother or sister | smoking status | | non-smoker/smoker: OR=3.2(1.1-9.9) |
| 14 | population based case-control study | case: 217, control: 433 | age, gender, geographic | background factors | 18-50 | ユダヤ民族 : OR=7.46(2.33-23.89), IBD家族歴 : OR=2.23(1.27-3.9), past smoker : OR=1.62(1.14-2.32) |

表 2 (continued).

| Ref. No | Type | Subjects | matching condition | Exposure | Age | Results | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---|------|---|--|-------------|--|----------------|---------------|-----------------------|--|--|--------------|------|------|-----|------------------|-----------------|-------|-----------------|-----------------|------|-----------------|-----------------|--------|----------|----------|-----------------------------------|--|--|--------------|------|------|----|-----------------|-----------------|------|-----------------|-----------------|------|-----------------|-----------------|--------|----------|----------|------------------|--|--|--------------|------|------|------|-----------------|-----------------|---------|-----------------|-----------------|-------|-----------------|-----------------|--------|----------|----------|
| 15 | population based case-control study | UC case: 3879, control: 38674 | age, gender, geographic | 併存症 | | UC患者は一般集団と比較して、喘息、気管支炎、関節炎、多発性硬化症、慢性腎疾患、心膜炎、乾癬の合併率が1.33~3.99倍高い。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16 | population based case-control study | UC case: 60, control: 60 | age, gender, geographic | background factors | 17未満 | IBD家族歴：OR=12.5 (2.2-71.4)、妊娠中の病気：OR=8.9 (1.5-52)、bedroom, sharing：OR=7.1 (1.9-27.4) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17 | population based case-control study | case: 15,823, control: 79,546 | age, geographic residence | sibling size | | older sibling (3+): OR=1.15(1.07-1.24) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 18 | population based case-control study | case: 594, control: 594 | age, gender, geographic residence | smoking, breastfeeding, contraceptive use | | Former smoker: OR=3.0(2.1-4.3), no breastfeeding: OR=1.5(1.1-2.1), current user of contraceptive: OR=1.6(0.9-3.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19 | population based case-control study | case: 384, control: 384 | age, sex, geographic residence | smoking status, alcohol status | | former smoker: OR=1.67(0.97-2.88) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Table Dose-response relations between ulcerative colitis and smoking.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Odds ratio†</th> </tr> <tr> <th>current smoker</th> <th>former smoker</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No. of cigarettes/day</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>never smoked</td> <td>1.00</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td><15</td> <td>0.56(0.28-1.13)‡</td> <td>1.15(0.55-2.38)</td> </tr> <tr> <td>15-24</td> <td>0.21(0.10-0.43)</td> <td>1.83(0.86-3.88)</td> </tr> <tr> <td>≥ 25</td> <td>0.22(0.09-0.57)</td> <td>2.87(0.86-9.58)</td> </tr> <tr> <td>Trend§</td> <td>p<0.0001</td> <td>p=0.0372</td> </tr> <tr> <td>Duration of smoking habit (years)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>never smoked</td> <td>1.00</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td><5</td> <td>1.44(0.54-3.86)</td> <td>0.78(0.30-1.97)</td> </tr> <tr> <td>5-14</td> <td>0.30(0.14-0.65)</td> <td>1.25(0.53-2.84)</td> </tr> <tr> <td>≥ 15</td> <td>0.16(0.07-0.36)</td> <td>3.71(1.29-10.6)</td> </tr> <tr> <td>Trend§</td> <td>p<0.0001</td> <td>p=0.0351</td> </tr> <tr> <td>Cigarette-years*</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>never smoked</td> <td>1.00</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td><100</td> <td>0.86(0.42-1.79)</td> <td>1.43(0.64-3.16)</td> </tr> <tr> <td>100-499</td> <td>0.16(0.07-0.34)</td> <td>1.14(0.53-2.44)</td> </tr> <tr> <td>≥ 500</td> <td>0.14(0.06-0.46)</td> <td>5.37(1.01-28.6)</td> </tr> <tr> <td>Trend§</td> <td>p<0.0001</td> <td>p=0.1382</td> </tr> </tbody> </table> <p>* The daily average number of cigarettes multiplied by the number of years that a participant smoked. † Adjusted for age and alcohol drinking habits. ‡ Numbers in parentheses, 95% confidence interval. § Test for linear trend.</p> | | | | | | | | Odds ratio† | | current smoker | former smoker | No. of cigarettes/day | | | never smoked | 1.00 | 1.00 | <15 | 0.56(0.28-1.13)‡ | 1.15(0.55-2.38) | 15-24 | 0.21(0.10-0.43) | 1.83(0.86-3.88) | ≥ 25 | 0.22(0.09-0.57) | 2.87(0.86-9.58) | Trend§ | p<0.0001 | p=0.0372 | Duration of smoking habit (years) | | | never smoked | 1.00 | 1.00 | <5 | 1.44(0.54-3.86) | 0.78(0.30-1.97) | 5-14 | 0.30(0.14-0.65) | 1.25(0.53-2.84) | ≥ 15 | 0.16(0.07-0.36) | 3.71(1.29-10.6) | Trend§ | p<0.0001 | p=0.0351 | Cigarette-years* | | | never smoked | 1.00 | 1.00 | <100 | 0.86(0.42-1.79) | 1.43(0.64-3.16) | 100-499 | 0.16(0.07-0.34) | 1.14(0.53-2.44) | ≥ 500 | 0.14(0.06-0.46) | 5.37(1.01-28.6) | Trend§ | p<0.0001 | p=0.1382 |
| | Odds ratio† | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | current smoker | former smoker | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| No. of cigarettes/day | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| never smoked | 1.00 | 1.00 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <15 | 0.56(0.28-1.13)‡ | 1.15(0.55-2.38) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15-24 | 0.21(0.10-0.43) | 1.83(0.86-3.88) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥ 25 | 0.22(0.09-0.57) | 2.87(0.86-9.58) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trend§ | p<0.0001 | p=0.0372 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duration of smoking habit (years) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| never smoked | 1.00 | 1.00 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <5 | 1.44(0.54-3.86) | 0.78(0.30-1.97) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5-14 | 0.30(0.14-0.65) | 1.25(0.53-2.84) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥ 15 | 0.16(0.07-0.36) | 3.71(1.29-10.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trend§ | p<0.0001 | p=0.0351 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cigarette-years* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| never smoked | 1.00 | 1.00 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <100 | 0.86(0.42-1.79) | 1.43(0.64-3.16) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 100-499 | 0.16(0.07-0.34) | 1.14(0.53-2.44) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥ 500 | 0.14(0.06-0.46) | 5.37(1.01-28.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trend§ | p<0.0001 | p=0.1382 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

表3. リスクを上げる因子 (その他)

| Ref. No | Type | Subjects | matching condition | Exposure | Outcome | Age | Results | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|---------------------------------|---|--------------------|--------------------|----------|----------------------------|--|--|----------|----------|----------------------------|---------|--|----------------------|--------------|-----------|-------------------|--------------|-----------|----------------------|--------------|------------|----------|---------|-------|------------------------|------------|------------|----------------------------|---------|----------|--------------------|--|--|------------------|-------|--------|------------|-------|------|-----------------------------|------------|-----------|
| 20 | case study | サイトメガロウイルスに感染した患者1人 | | サイトメガロウイルス感染 | UC発症 | 22 | This case indicates that UC-like self-limited colitis can occur in an immunocompetent individual during the course of CMV infection . | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 21 | retrospective multicenter study | 大腸ファイバーを施行された1,719人 (M : F=997 : 722) | | NSAID使用 | 大腸の潰瘍性病変 | | NSAIDs使用者157人中5人 (3.2%) に大腸の潰瘍性病変を認めた。Non-user (1562人) では8人に潰瘍性病変を認めた。潰瘍性病変の存在が、NSAIDs使用者では有意に高かった。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 22 | retrospective study | UC case: 40, 比較群: 30 with crohn's disease | | background factors | UC発症 | 44.7±19.32 | Age(1歳増加毎) : OR=1.05(1.00-1.10) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 23 | 比較研究 | IBD患者30人(UC:19, CD:11) 比較群: 健常者16人 | | アレルギー疾患、気道過敏性 | IBD | IBD=42±14 control S =32±11 | Table clinical characteristics of the IBD patients (means±SD) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>subjects</th> <th>controls</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Duration of disease ,years</td> <td>5.3±4.8</td> <td></td> </tr> <tr> <td>respiratory symptoms</td> <td>15/30 (50%)a</td> <td>1/16 (6%)</td> </tr> <tr> <td>allergic symptoms</td> <td>14/30 (47%)b</td> <td>1/16 (6%)</td> </tr> <tr> <td>skin test positively</td> <td>15/30 (50%)c</td> <td>2/16 (13%)</td> </tr> <tr> <td>IgE,IU/l</td> <td>191±306</td> <td>39±37</td> </tr> <tr> <td>subjects with high IgE</td> <td>11/30(37%)</td> <td>2/16 (13%)</td> </tr> <tr> <td>peripheral eosinophilia ,%</td> <td>3.1±3.3</td> <td>1.9 ±1.4</td> </tr> <tr> <td>lung function test</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FEV1predicted ,%</td> <td>96±18</td> <td>105±15</td> </tr> <tr> <td>FEV1/FVC,%</td> <td>83±11</td> <td>87±8</td> </tr> <tr> <td>abnormal lung function test</td> <td>8/30(27%)d</td> <td>0/16 (0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a OR : 9.0, p<0.04. b OR : 13, p<0.007. c OR : 7.0, p<0.02. d OR : 12, p<0.04.</p> | | subjects | controls | Duration of disease ,years | 5.3±4.8 | | respiratory symptoms | 15/30 (50%)a | 1/16 (6%) | allergic symptoms | 14/30 (47%)b | 1/16 (6%) | skin test positively | 15/30 (50%)c | 2/16 (13%) | IgE,IU/l | 191±306 | 39±37 | subjects with high IgE | 11/30(37%) | 2/16 (13%) | peripheral eosinophilia ,% | 3.1±3.3 | 1.9 ±1.4 | lung function test | | | FEV1predicted ,% | 96±18 | 105±15 | FEV1/FVC,% | 83±11 | 87±8 | abnormal lung function test | 8/30(27%)d | 0/16 (0%) |
| | subjects | controls | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duration of disease ,years | 5.3±4.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| respiratory symptoms | 15/30 (50%)a | 1/16 (6%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| allergic symptoms | 14/30 (47%)b | 1/16 (6%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| skin test positively | 15/30 (50%)c | 2/16 (13%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IgE,IU/l | 191±306 | 39±37 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| subjects with high IgE | 11/30(37%) | 2/16 (13%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| peripheral eosinophilia ,% | 3.1±3.3 | 1.9 ±1.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| lung function test | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FEV1predicted ,% | 96±18 | 105±15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FEV1/FVC,% | 83±11 | 87±8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| abnormal lung function test | 8/30(27%)d | 0/16 (0%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

表 4. 潰瘍性大腸炎 (UC) 発症のリスクを下げる因子

| Ref. No | Type | Subjects | matching condition | Exposure | Age | Results |
|---------|-----------------------------------|--|--|-----------------------------|-----------|---|
| 24 | a population based cohort study. | 虫垂切除を行った234,559人 exposed: 虫垂切除後のUC発症、 unexposed: 虫垂切除前のUC発症 | | Appendectomy | 0-80+ | The ratio of the standardized ulcerative colitis incidence rate after appendectomy to the analogous rate before appendectomy was 0.74 (0.62-0.88). |
| 25 | population based cohort | exposed cohort : 虫垂切除術を受けた154,434人、 unexposed cohort: 虫垂切除を受けなかった212,963人、 unexposed: 虫垂切除歴のない212,963人 | age, gender, geographic residence | Appendectomy | 50歳未満 | RR=0.87(0.69-1.07) OR=0.74(0.64-0.86), Appendectomy with perforated appendicitis: OR=0.59(0.34-0.99), Appendectomy with non-perforated appendicitis: OR=0.75(0.62-0.90), Appendectomy with lymphadenitis: OR=0.48(0.27-0.83), Appendectomy between 10 and 19 years: OR=0.50(0.37-0.66) |
| 27 | case-control study | Source Population: 4 HMO, IBD case: 142 (UC: 67, Crohn: 75), control: 432 | sex, HMO, birth year | MMR vaccine, MCV vaccine | | MMR over the age of 18: OR for IBD=0.16(0.04-0.68) |
| 10 | case-control study | case: 213, control: 337 | age, gender | background factors | | 11歳までの猫飼育(-): OR=0.68(0.4-1.0), Appendectomy: OR=0.20(0.1-0.4) |
| 11 | case-control study | IBD case: 10,544 (UC: 5,754, CD: 4,790), control: 42,026 | | background factors | | Male: OR=0.83(0.71-0.96) |
| 12 | case-control study | hospital case: 398, population control: 616 | | background factors | | Current smoker: OR=0.4(0.3-0.6), Citrus fruits: OR=0.5(0.4-0.8), Stuffed pet: OR=0.6(0.4-0.9) |
| 6 | hospital based case-control study | case: 7,273, control: 749,322 | hospital | appendectomy, tonsillectomy | | Appendectomy under the age of 20 years: OR=0.48(0.30-0.73), Appendectomy between 10 and 14 years: OR=0.29(0.09-0.68) |
| 28 | hospital based case-control study | case: 137, control: 137 | birth date, sex | background factors | 16-45 | Appendectomy under 17 years: OR=0.05(0.01-0.51), |
| 29 | hospital based case-control study | case: 325, control: 325 | age, sex | Appendectomy | 38.9±13.7 | OR=0.355(0.208-0.603) |
| 30 | hospital based case-control study | case: 716, control: 2,747 | age, sex, practice, length of membership in the practice | Appendectomy | | OR=0.5(0.3-0.9) |