

1. 研究の意義と目的

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による受療者数が大幅に増加し、平成 17 年には 7 万 7 千人に達した。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。

本邦における疫学的アプローチの歴史としては、1988-1990 年、1990-1992 年にそれぞれ実施された症例対照研究の結果が英文の原著論文として発表されている。しかしその後は、1999-2000 年、2000-2001 年実施分の症例対照研究の結果が各 1 編ずつ報告されているのみであり、近年の患者数増加を説明する要因についての論拠は十分に蓄積されていない。

一方、2004 年の総説によると、潰瘍性大腸炎のリスク因子としてほぼ一貫した結論が得られているものは、炎症性腸疾患の家族歴（リスク増加）、喫煙、虫垂切除歴（リスク低下）のみである。砂糖摂取や脂肪摂取、母乳栄養、経口避妊薬などはリスク因子として疑われているものの、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」という研究結果に基づき「衛生仮説：幼少期の感染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、結論は得られていない。

そこで、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の班員・研究協力者を通じて広く症例および対照を収集し、多施設共同による症例対照研究を実施する。過去の研究では統計学的有意に到らなかった要因も、患者数増加が認められる現在においてはより鋭敏に検出されると期待できる。本研究では、以下の点を明らかにすることを主な目的とする。

- ① 過去の研究結果より疑われているリスク因子を検証する。過去の症例対照研究では「過去〇〇年以内に診断された患者」を症例としている場合が多く、「病気の発生により変化した生活習慣」と「病気」の関連を検討している可能性（reverse causality）が否定できなかった。本研究では前向きに症例を収集し、reverse causality の可能性を最小限とする。
- ② 新しいリスク因子として、特に「衛生仮説 Hygiene hypothesis」を検討する。この中には、予防接種、感染歴、飲用水、便所形態、などが含まれる。

従来、諸外国で行われたクローン病と潰瘍性大腸炎に係る衛生仮説に関する研究では、クローン病でより強い関連が報告されているが、一貫した見解は得られていない。また本邦では、未だ衛生仮説に関する疫学研究は報告されていない。
- ③ 食習慣に関しては、すでに妥当性が検証された自記式食事歴法質問票により、食品・栄養素の両面から詳細に検討する。
- ④ 本研究結果より、「潰瘍性大腸炎患者のうち、当該リスク因子によって説明できる割合」や「当該リスク因子を有する潰瘍性大腸炎患者のうち、当該リスク因子によって説明できる割合」を検討し、患者増の要因とその寄与の程度を提示する。

2. 研究方法、症例対照の設定

1) 実施方法

本研究班の班員および研究協力者が所属する施設または関連病院の協力を得て、症例対照研究の手法により研究を実施する。

ただし、本研究方式においては患者を広範に収集することが可能となる反面、参加施設が多岐にわたるため収集情報の比較性を損なう危険性が存在する。従って統一的調査を進めるに当たっては、情報収集の全過程を極力簡略化し、必須事項に絞ることによって、参加施設の総てが実行可能でかつ均一な情報を収集できる方法を採用する必要がある。

2) 症例設定

① 登録期間

参加施設における倫理審査承認後より開始し、前向きに登録する。

② 採用基準

参加施設を受診した患者で、本研究班の診断基準により、初めて潰瘍性大腸炎と確定診断された 80 歳未満の日本人。他院で確定診断後に紹介受診した患者の場合は、その確定診断が紹介受診前 3 ヶ月以内であるもの。

③ 除外基準

- ・ 現在、悪性新生物を有する者

3) 対照設定

① 対照の種類

病院対照のみとし、症例・対照比は 1 : 2 とする。

② 採用基準

症例把握の日以降、同一施設を受診した患者のうちで、各症例に対し、性、年齢（5 歳階級：*0 ~*4 歳，*5 ~*9 歳）が対応する患者 2 例。このうち 1 例は、消化器内科（内科）の患者から選出し、もう 1 例は他科（整形外科、眼科など）の患者から選出。

③ 除外基準

- ・ 現在、悪性新生物を有する者
- ・ 現在、1 週間以上下痢・腹痛が続いている者
- ・ 潰瘍性大腸炎の既往のある者

4) 症例・対照の提出

各参加施設において、症例と対照のセットを 1 年間に 2 セット登録する。

3. 調査作業分担

1) 使用する書式・質問票

- ① 様式1「ご協力のお願い」
- ② 様式2「同意文書」
- ③ 様式3「UC症例対照研究に関する調査票（医師記入用）」
- ④ 様式4「潰瘍性大腸炎 臨床調査個人票」（コピー可）
- ⑤ 調査用封筒（3種類の自記式質問票と返信用封筒を同封）： 対象者記入用
 - 1. 「健康と生活習慣についての質問票」
 - 2. 「あなたの食習慣を詳しく知るための質問票（過去1ヵ月）」
 - 3. 「あなたの食習慣を詳しく知るための質問票（1年前）」

2) 参加施設にて実施

- ① 担当医師は、対象者に対し、様式1「ご協力のお願い」を用いて、研究概要を説明。

同意を得た場合、

- ② 対象者に、様式2「同意文書」を記載してもらった後、様式2の3枚目（ご本人用）を手渡す。
- ③ 対象者に、様式1「ご協力のお願い」とともに、調査用封筒を手渡す。
- ④ 上記②・③と同日に、様式3「調査票（医師記入用）」の担当医師記入欄を記載し、様式2「同意文書」と併せて施設の代表医師に手渡す。
- ⑤ 施設の代表医師は、様式3「調査票（医師記入用）」の代表医師記入欄を記載した後、様式2「同意文書」と様式3「調査票（医師記入用）」のそれぞれ2枚目（事務局郵送用）（+ UC患者の場合、様式4「臨床調査個人票」）を事務局に郵送する。

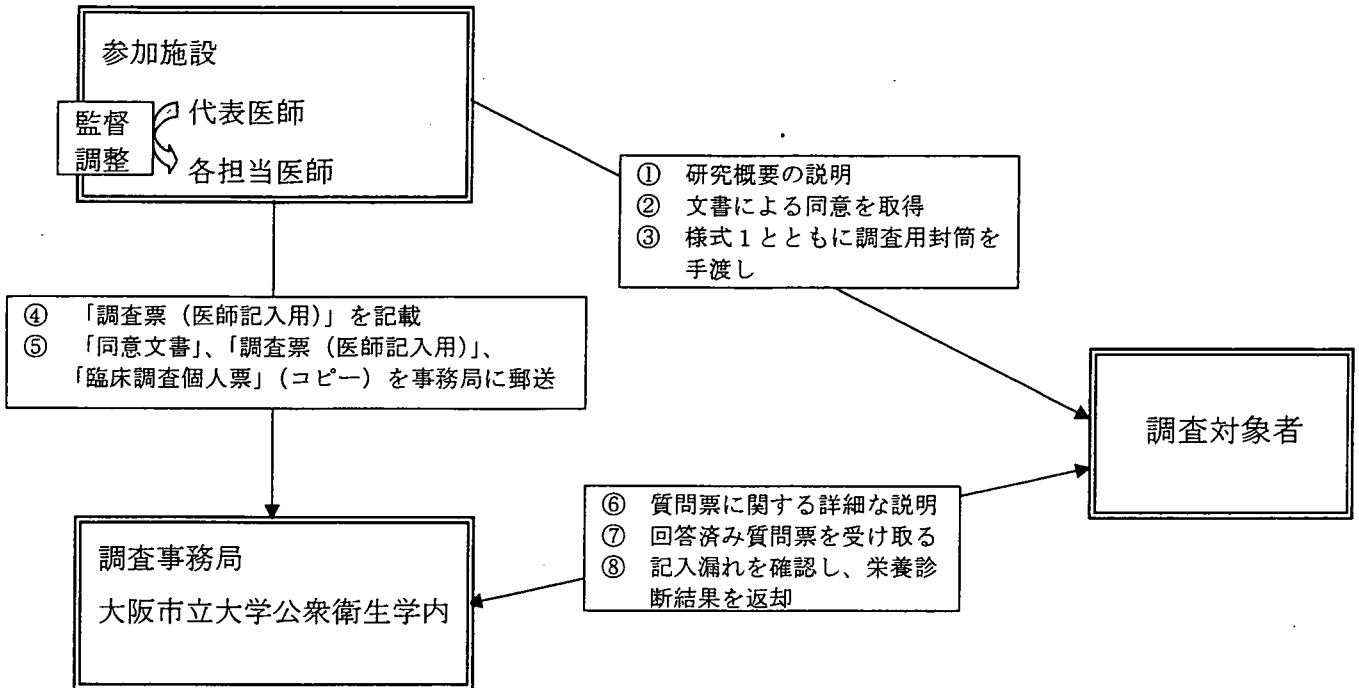
同意を得られなかった場合

- ② 参加率算出のため、様式3「調査票（医師記入用）」のみ、事務局に郵送する。記載の仕方は同意を得た場合と同様とする。

3) 調査事務局にて実施

- ⑥ 様式2「同意文書」と様式3「調査票（医師記入用）」を受け取った後、対象者に連絡し、研究全般の詳細な説明を行う。
- ⑦ 対象者から、3種類の回答済み質問票を受け取る。1ヵ月たっても返送のない場合は、督促を行う。
- ⑧ 質問票の記入漏れを確認し、栄養診断結果を対象者に返す。

～～概念図～～



4. 代表医師記入欄の記載例（ 様式3「調査票（医師記入用）」 ）

① 2007年に、2番目に登録された症例の場合

(UC患者の場合)
 調査年(2007 年) の (1例目 ・ 2例目) の症例

(対照患者の場合)
 (1例目 ・ 2例目) の症例に対応する (1例目 ・ 2例目) の対照

② 2007年の2番目に登録された症例に対応する2例目の対照の場合

(UC患者の場合)
 調査年(年) の (1例目 ・ 2例目) の症例

(対照患者の場合)
 (1例目 ・ 2例目) の症例に対応する (1例目 ・ 2例目) の対照

「健康と生活習慣に関する疫学調査」

ご協力をお願い

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業研究班
大阪市立大学 公衆衛生学教授 廣田 良夫
東京医科歯科大学 消化器内科学教授 渡辺 守

＜調査の目的＞

近年、食習慣の欧米化・生活環境の変化などがさまざまな病気と関連していることが指摘されています。

私たちは、厚生労働省の研究班として、生活習慣と健康に関する調査を行っております。

「疫学」という手法を用いて、多くの人のデータを統計解析し、「生活習慣と健康との関連」を調べます。病気に罹る人を一人でも少なくするための、貴重な資料として活用し、予防に役立てたいと思っています。

調査の趣旨をご理解いただき、是非とも、私たちの調査にご協力いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

● ご協力いただきたい内容

- ① 生活習慣などに関するアンケート
- ② 食事栄養に関するアンケート（栄養診断結果をお返しします）
- ③ 診療情報の提供

～ 協力の自由について ～

- ・ 調査にご協力いただけない場合であっても、そのことでいかなる不利益も受けることはありません。
- ・ ご協力の取り止めをご希望の場合は、アンケート記入・回収後であっても、下記の連絡先までご連絡ください。あなたの情報を速やかに消去いたします。

～ 個人情報の保護について ～

- ・ この調査から得られる情報は、プライバシー保護のため、個人が特定できないような単なる数字の情報に変換して厳重に管理いたします。
- ・ 調査の結果を公表する場合にも、個人名が出ることは絶対にありません。

～ アンケートの書き方について ～

- ・ 後日、事務局からお電話で説明させていただきます。このため、「下記事務局にあなたのお名前と電話番号などを知らせること」について、ご了解いただきたくお願いいたします。

事務局 大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3
TEL:06-6645-3756

「健康と生活習慣に関する疫学調査」
同意文書

調査責任者

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業研究班

大阪市立大学

公衆衛生学 教授

廣田 良夫 殿

東京医科歯科大学

消化器内科学教授

渡辺 守 殿

私は、「健康と生活習慣に関する疫学調査」のうち、質問票による調査について、文書による説明を受けました。

また、「調査の目的、協力の内容、協力の自由、個人情報の保護」について、十分理解しました。

ついては、

- ・ 「質問票への記入」に協力します。
- ・ 「診療情報の提供」に同意します。
- ・ 「事務局に名前、電話番号などを知らせること」に同意します。

平成 年 月 日

ご本人 氏名 _____

(ご本人が 20 歳未満の場合)

保護者 氏名 _____ (続柄)

電話番号①(平日の 9:00-17:00 に、ご連絡可能な番号):

() _____

電話番号②(不在時連絡用, FAX も可):

() _____

実物は 3 枚複写

- 1 枚目 (参加施設用)
- 2 枚目 (事務局郵送用)
- 3 枚目 (ご本人様控え)

12 潰瘍性大腸炎 臨床調査個人票

(1. 新規)

ふりがな			性別	1. 男 2. 女	生 年 月 日	1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成	年 月 日 生	(満 歳)
氏 名								
住 所	郵便番号			出 生		発病時在住		
	電 話 ()			都 道 府 県		都 道 府 県		
発 病 年 月	1. 昭和 2. 平成	年 月 (満 歳)	初診年月日	1. 昭和 2. 平成	年 月 日	保 険 種 別	1. 政 2. 組 3. 船 4. 共 5. 国 6. 老	
身 体 障 害 者 帳	1. あり (等級 ____ 級) 2. なし		介 護 認 定	1. 要介護 (要介護度 ____)		2. 要支援 3. なし		
生 活 状 況	社会活動 (1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 (____)) 日常生活 (1. 正常 2. やや不自由であるが独力で可能 3. 制限があり部分介助 4. 全面介助)							
受 診 状 況 (最近6か月)	1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院 (____/月) 4. 往診あり 5. 入通院なし 6. その他 (____)							
発症と経過 (具体的に記述)								
【WISH入力不要】								
前 医	1. あり (医療施設名・担当医名・電話 _____) 2. なし							
病 態								
臨床経過	1. 初回発作 2. 再燃緩解 3. 慢性持続 (1. 初回 2. 再燃) 4. 急性電撃 5. 不明							
入院回数	合計 () 回 (現施設 () 回、他施設 () 回)							
難 治 性	1. あり (1. 6か月以上活動期 2. 2回/年以上の再燃) 2. なし							
病期・重症度								
重症度 (*下記参照) (平成 年 月 日)	1. 軽症 2. 中等症 3. 重症 4. 激症 5. 不明 (下記参照) *							
病変の拡がり								
最近の罹患部位 (平成 年 月 日)	1. 直腸 2. 結腸 (1. S状 2. 下行 3. 横行 4. 上行) 3. 盲腸 4. 回腸 5. 不明							
腸管合併症	1. あり () 2. なし							
潰瘍性大腸炎家系内発生	1. あり (続柄 _____) 2. なし							
クローン病家系内発生	1. あり (続柄 _____) 2. なし							
内科的治療								
現在の治療 (術後合併症に対する 治療を含む)	ステロイド	1. あり 2. なし						
	IVH	1. あり 2. なし						
	5-ASA製剤	1. あり 2. なし						
	免疫抑制剤	1. あり 2. なし						
	その他 ()							
薬剤による副作用	1. あり (症状又は所見: _____) 2. なし							
外科的治療								
手術理由	1. 出血 2. 巨大結腸症 3. 癌 4. 穿孔 5. 難治 6. 腸管外合併症 () 7. その他 ()							
手術日・術式	1回目:平成 年 月 日 (術式: _____) 2回目:平成 年 月 日 (術式: _____)							
術後合併症	1. あり () 2. なし							
肉眼的及び組織学的所見	所 見 ()							
糞便病原性微生物検出 (平成 年 月 日)								
1. あり (微生物名 _____) 2. なし								

潰瘍性大腸炎の臨床的重症度による分類

	重 症	中 等 症	軽 症
①排便回数	6回以上	重症と軽症の中間	4回以下
②顕血便	(+++)		(+) ~ (-)
③発熱	37.5℃以上		37.5℃以上の発熱がない
④頻脈	90/分以上		90/分以上の頻脈なし
⑤貧血	Hb 10g/dl 以下		Hb 10g/dl 以下の貧血なし
⑥赤沈	30mm/h 以上		正常

注) 軽 症: 上記の6項目を全て満たすもの

中等症: 上記の軽症、重症の中間にあたるもの

重 症: ①及び②の他に全身症状である③又は④のいずれかを満たし、かつ6項目のうち4項目を満たすもの

劇 症: 重症の中でも特に症状が激しく重篤なものをいう。発症の経過により急性電撃型と再燃劇症型に分けられる。

劇症の診断基準は

(1) 重症基準を満たしている。

(2) 15回/日以上の血性下痢が続いている。

(3) 38.5℃以上の持続する高熱である。

(4) 10,000/mm³以上の白血球増多がある。

(5) 強い腹痛がある。

臨床症状及び所見			
身長	cm	体重	Kg
項目	最近の所見	項目	最近の所見
1 主症状	平成 年 月 日	3 注腸造影検査	平成 年 月 日
(1) 排便回数 (2) 便の性状 出血性状 (3) 腹部 自発痛 (4) 体温 (5) 脈拍	() 回/日 1. 多 2. 中 3. 小 4. 無 1. 水様 2. 泥状 3. 有形 1. あり 2. なし (部位:) () °C () /分	検査施行 (1) 連続性病変 (2) ハウストラ消失 (3) 粘膜面粗糙 (4) びらん・潰瘍 (5) 偽ポリポーシス	1. 検査あり 2. 検査未施行 1. あり 2. なし 1. あり 2. なし 1. あり 2. なし 1. あり 2. なし 1. あり 2. なし
2 血液検査	平成 年 月 日	4 内視鏡所見	平成 年 月 日
検査施行 (1) 赤血球数 (2) ヘモグロビン (3) 白血球数 (4) 赤沈 (1時間) (5) CRP (6) 総蛋白 (7) アルブミン	1. 検査あり 2. 検査未施行 () ×10 ⁴ /mm ³ () g/dl () /mm ³ () mm () mg/dl () g/dl () g/dl	検査施行 (1) 血管透見像消失 (2) 易出血性 (3) 粗糙又は細顆粒状 粘膜 (4) びらん・潰瘍 (5) 偽ポリポーシス (6) 連続性病変	1. 検査あり 2. 検査未施行 1. あり 2. なし 1. あり 2. なし 1. あり 2. なし 1. あり 2. なし 1. あり 2. なし 1. あり 2. なし
		5 生検病理所見	平成 年 月 日
		検査施行 (1) びまん性炎症性細胞 浸潤 (2) びらん (3) 陰窩膿瘍 (4) 杯細胞の減少又は消失 (5) 腺の配列異常 (6) 異形成	1. 検査あり 2. 検査未施行 1. あり 2. なし 1. あり 2. なし 1. あり 2. なし 1. あり 2. なし 1. あり 2. なし
鑑別診断 (以下の疾患が鑑別できること)			
① 感染性腸炎 (細菌性赤痢、アメーバ赤痢、日本住血吸虫症、大腸結核、 キャンピロバクター腸炎など)		1. 鑑別できる	2. 鑑別できない
② 放射線照射性大腸炎		1. 鑑別できる	2. 鑑別できない
③ 虚血性大腸炎		1. 鑑別できる	2. 鑑別できない
④ 薬剤性大腸炎		1. 鑑別できる	2. 鑑別できない
⑤ クロウン病		1. 鑑別できる	2. 鑑別できない
⑥ 腸型パーチェット		1. 鑑別できる	2. 鑑別できない
⑦ リンパ濾胞増殖症		1. 鑑別できる	2. 鑑別できない
医療上の問題点			
【WISH入力不要】			
医療機関名			
医療機関所在地			
電話番号 ()			
医師の氏名			
印 記載年月日：平成 年 月 日			
(軽快者の症状が悪化した場合のみ記載)			
症状が悪化したことを医師が確認した年月日		平成 年 月 日	
特定疾患登録者証交付年月日		平成 年 月 日	

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、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。

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)・4)}。

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⁴⁾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. Appendicectomy, 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 Kushiyama, 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. *Respration* 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, Dorthe 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 ulverative 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

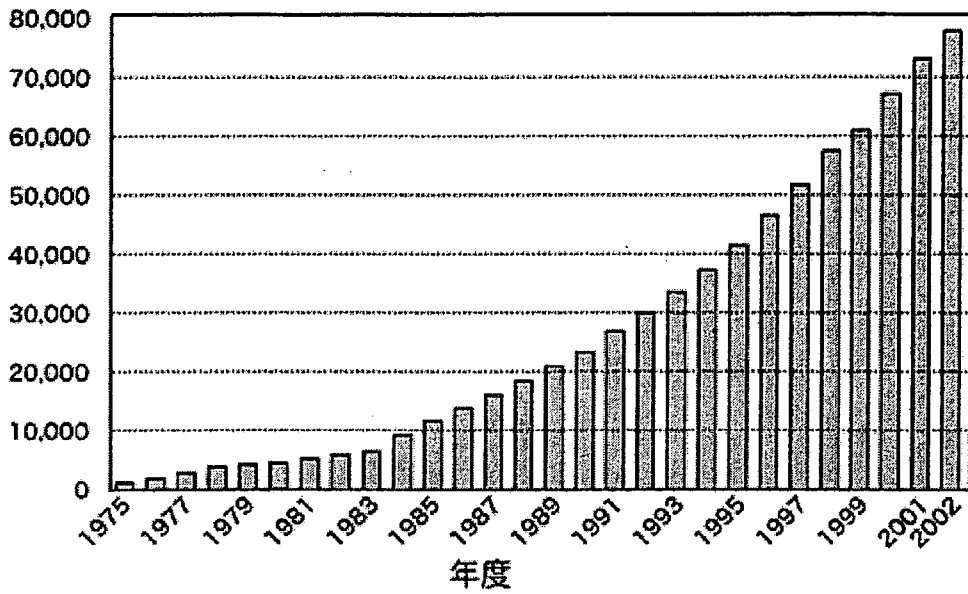


図1. 潰瘍性大腸炎医療受給者証交付件数の推移

(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、心臓炎、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)、妊娠中の病氣: 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, gender, 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)

	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)
Trends§	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)
Trends§	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)
Trends§	p<0.0001	p=0.1382

* 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.

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>FEV1/predicted ,%</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>									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			FEV1/predicted ,%	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																																											
FEV1/predicted ,%	96±18	105±15																																									
FEV1/FVC,%	83±11	87±8																																									
abnormal lung function test	8/30(27%) ^d	0/16 (0%)																																									
<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>																																											