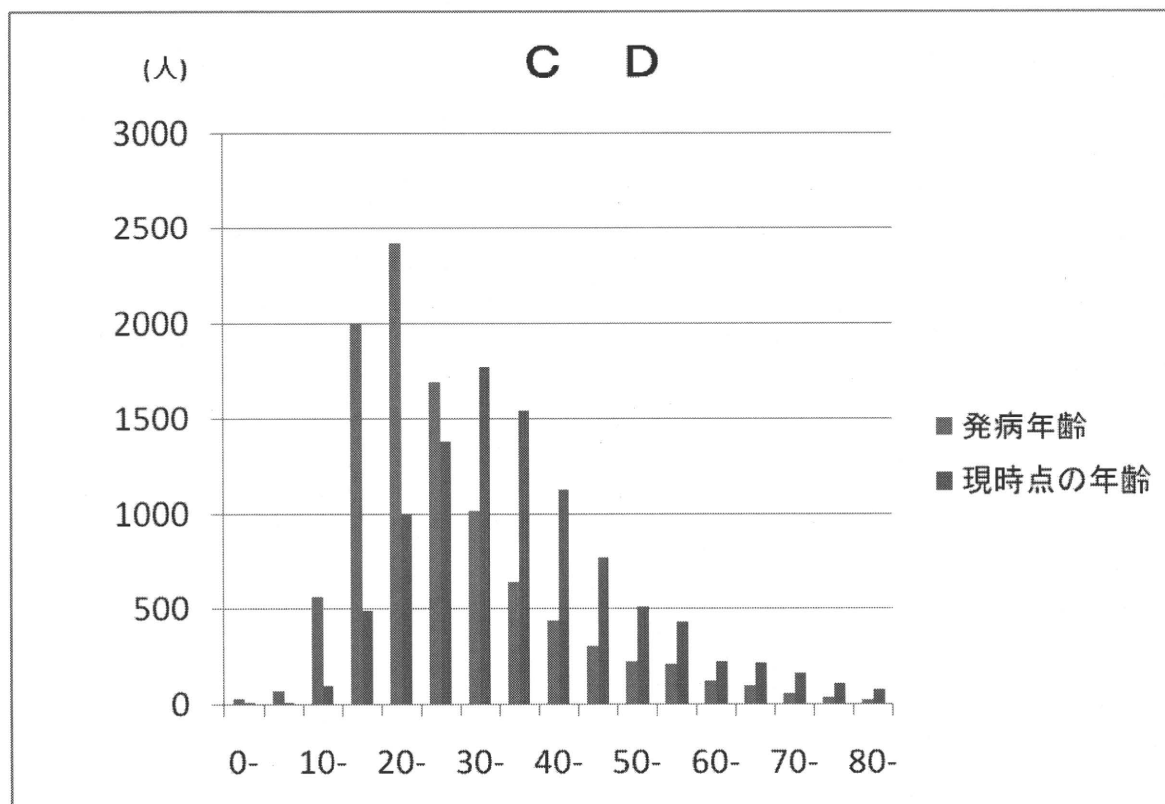
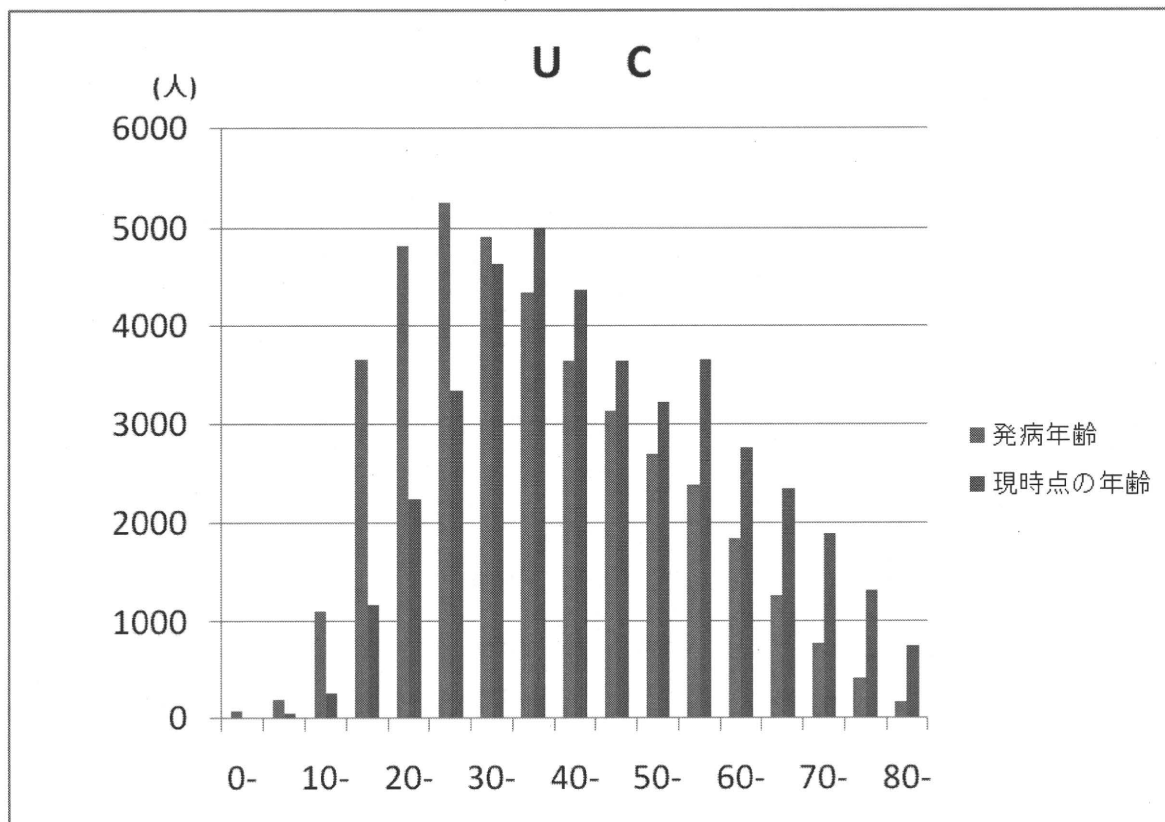
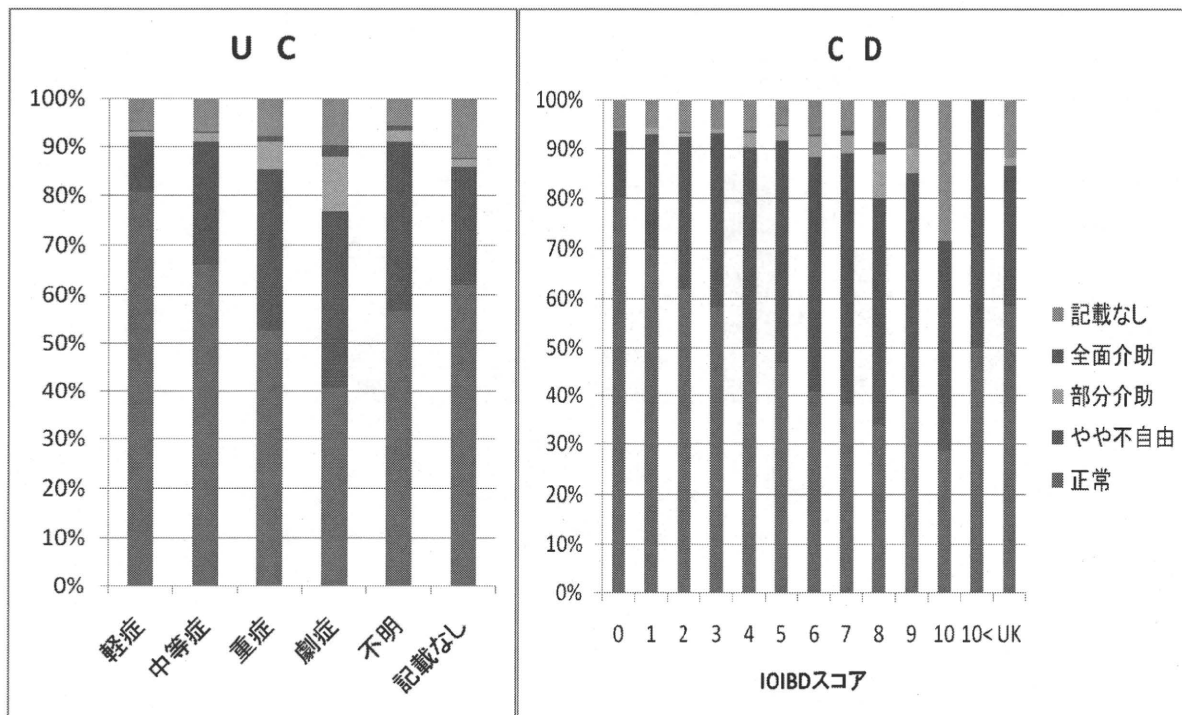


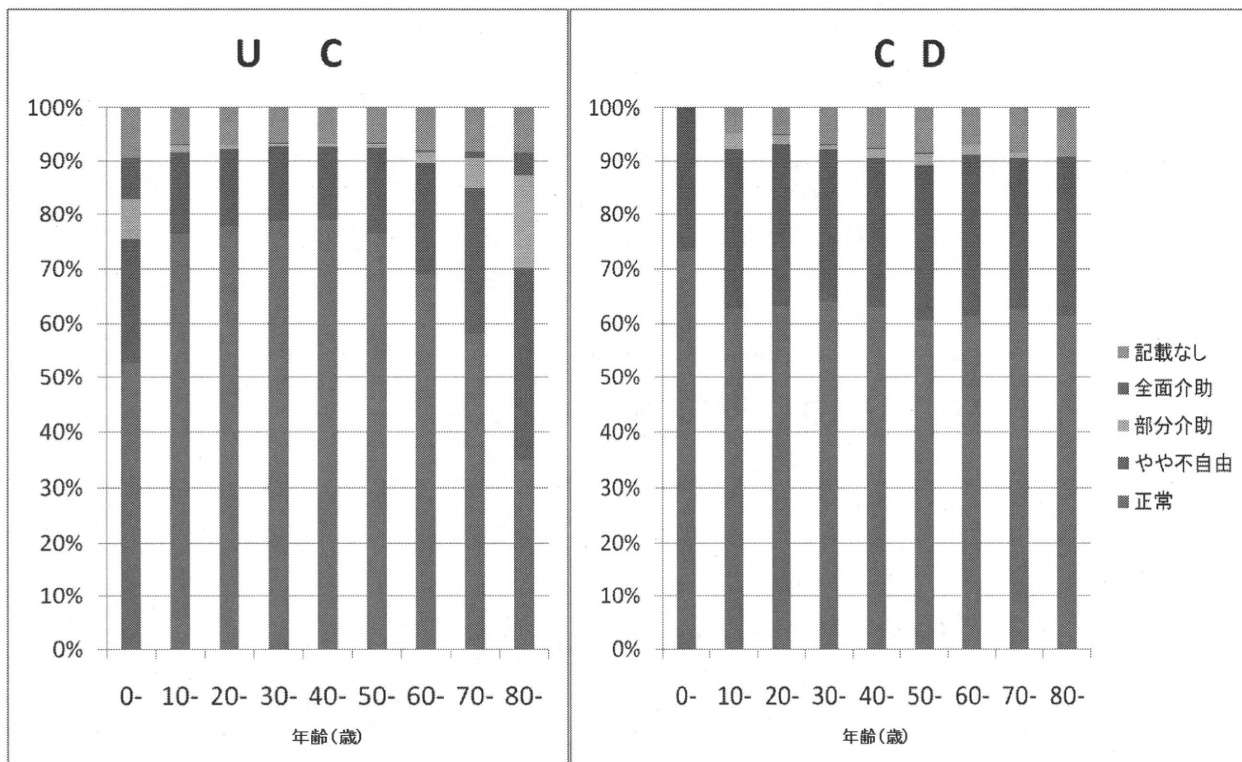
【図3】発病年齢と現在の年齢（UC、CD、2007年）



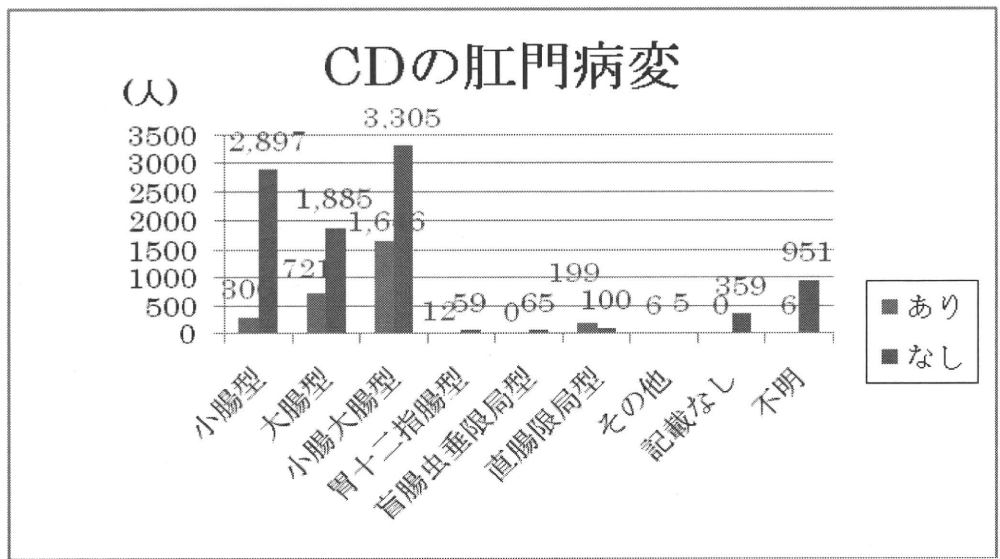
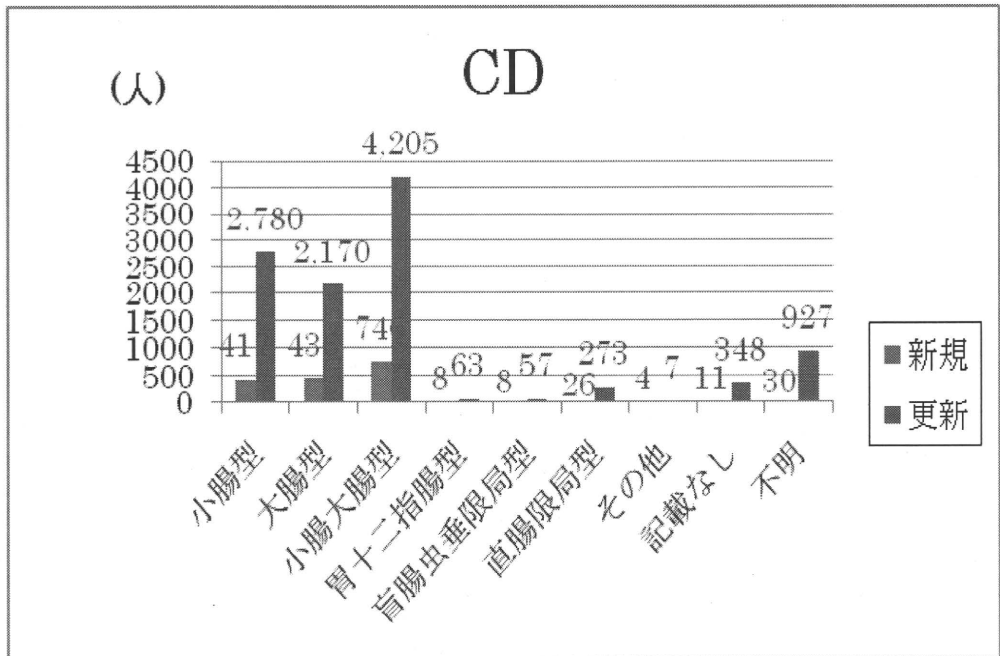
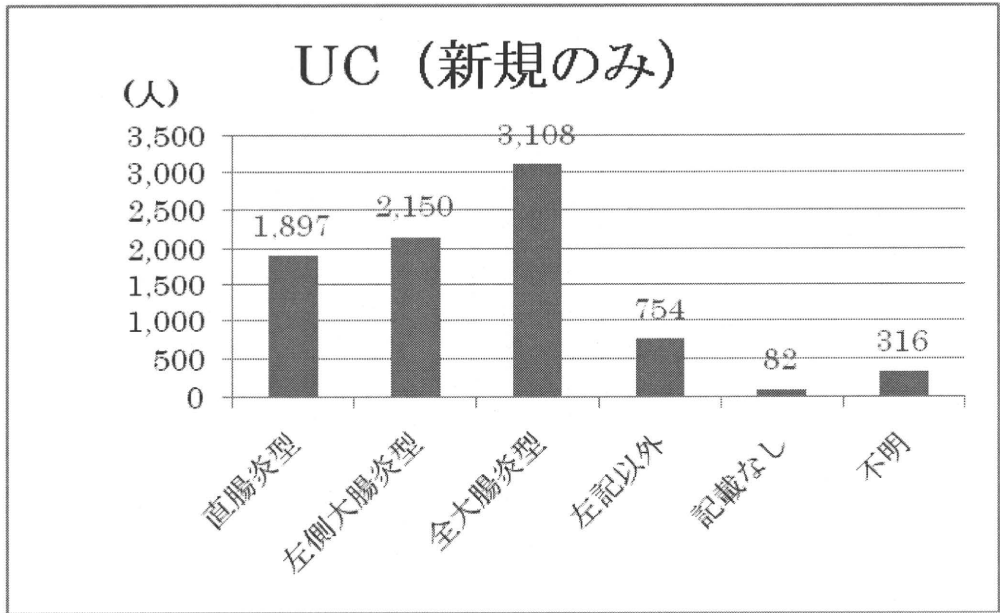
【図4】重症度と日常生活(UC、CD、2007年)



【図5】年齢と日常生活 (UC, CD、2007年)



【図6】 罹患部位による病型分類 (UC、CD、2008年)



【図7】重症度の変遷

UC

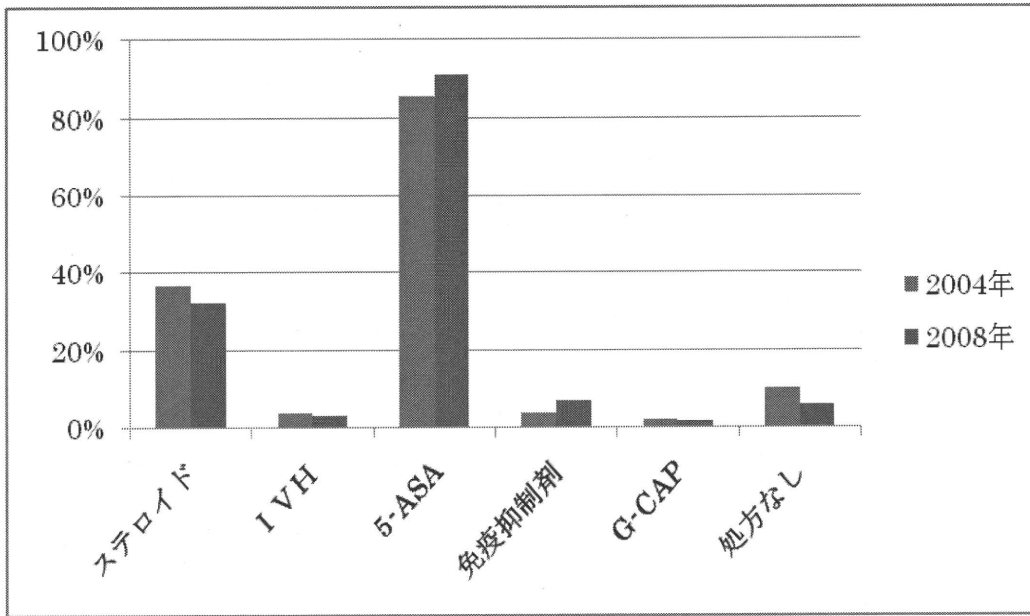
		重症度 2008					合計
		軽症	中等症	重症	劇症	不明	
重症度 2004	軽症	8434	3571	392	41	138	12576
	中等症	3533	1500	179	12	81	5305
	重症	498	196	11	1	11	717
	劇症	24	15	1	0	0	40
	不明	207	96	8	0	3	314
合計		12696	5378	591	54	233	18952

CD

		IOIBD2008 スコア				合計
		寛解	軽症	重症	激症	
IOIBD2004 スコア	寛解	844	581	294	125	1844
	軽症	653	415	203	69	1340
	重症	325	231	124	39	719
	激症	139	96	43	11	289
合計		1961	1323	664	244	4192

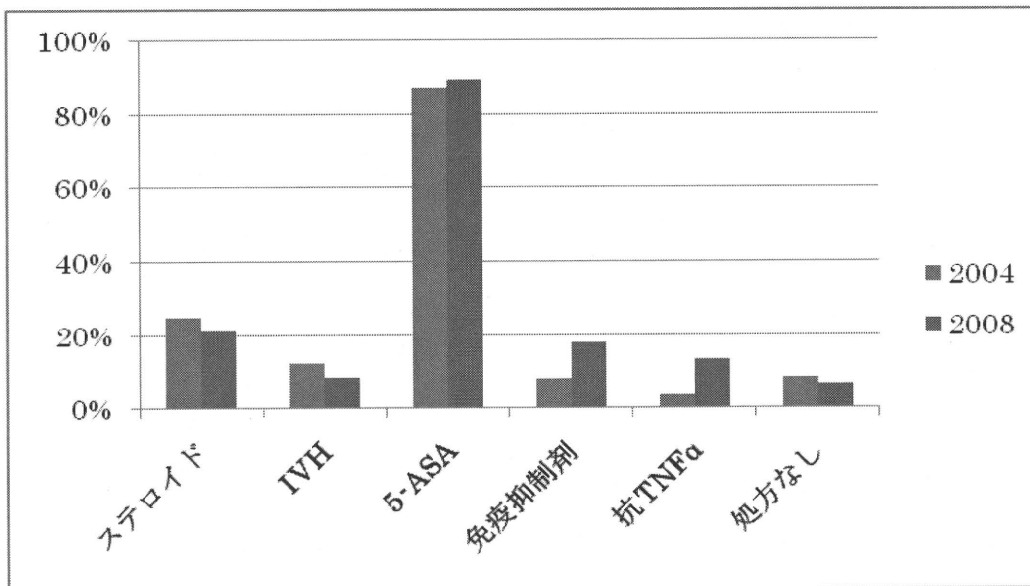
【図8】内科的治療の変化

UC



	ステロイド	IVH	5ASA	免疫抑制剤	G-CAP	処方なし	全体症例数
2004年	36.6	3.6	85.6	3.8	1.84	10.2	53872
2008年	32.3	3.1	91.0	6.9	1.5	5.5	51335

CD



	ステロイド	IVH	5ASA	免疫抑制剤	抗TNFα	処方なし	全体症例数
2004年	25.1	12.2	87.3	7.7	3.4	7.9	15113
2008年	21.4	8.2	89.6	18.2	13.4	5.3	12516

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

分担研究報告書

食習慣と潰瘍性大腸炎発生との関連（多施設共同・症例対照研究）

研究分担者 廣田 良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎のリスク因子を検討するため、本研究班・班員が所属する全国 38 施設の協力を得て、多施設共同の症例対照研究を実施している。症例は調査施設において初めて潰瘍性大腸炎の診断を受けた患者、対照は症例と同じ施設に通院している他疾患患者のうち各症例に対し性・年齢（5 歳階級）が対応する患者 2 人を選出している。生活習慣、生活環境、既往歴などに関する情報収集は、自記式質問表を使用して実施した。潰瘍性大腸炎の発症時期、病状などの臨床情報については、臨床調査個人票を用いて情報収集を行った。解析には logistic regression model を使用し、潰瘍性大腸炎発生に対する各要因のオッズ比（OR）および 95%信頼区間（95%CI）を算出した。

平成 22 年 12 月 21 日時点における登録者のうち、prevalent case と判断した症例および当該症例に対応する対照を除外し、症例 52 人（平均年齢 40.0 歳）、対照 56 人（平均年齢 35.9 歳）を解析対象とした。

過去の報告と同様に、「肉・魚・卵」の接種頻度が高い者では潰瘍性大腸炎発生に対する OR 上昇を認めた。また、「和菓子・洋菓子摂取」に関しても、摂取頻度が高い者における OR は増加を示した。このほか、「貝類の摂取」による OR 上昇、「紅茶摂取」による OR 上昇、「コーヒー摂取」による OR 低下を示した。これらの関連は、量反応関係も明らかであった。

栄養素に関する解析には約 200 セットの対象者数を要する。今後、対象者数の蓄積により栄養素に関する検討を深めることは、メカニズム等の考察にも資することとなる。

共同研究者：

大藤さとこ、乾 未来、福島若葉（大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学）、山上博一、渡辺憲治（大阪市立大学大学院医学研究科・消化器器官制御内科）、長堀正和、渡辺 守（東京医科歯科大学消化器病態学）；The Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis.

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する過去の研究では、「砂糖類の摂取」によるリスク上昇¹⁻³⁾、「肉・卵などの蛋白質摂取」によるリスク上昇^{1,4-6)}が報告されている。しかし、このような報告のほとんどが prevalent case（旧患+新患）を使用した症例対照研究に基づいているため、診断後に変えた食事因子と潰瘍性大腸炎との関連を示しているに

すぎないという Reverse causality の可能性も指摘されてきた。そこで、本研究では、incidence case（UC 新患）を使用した症例対照研究により、食習慣と潰瘍性大腸炎発生との関連を検討した。

B. 研究方法

本研究班・班員が所属する全国38施設の協力を得て、症例対照研究の手法により研究を実施中である。

症例は調査施設において初めて潰瘍性大腸炎の診断を受けた患者、対照は症例と同じ施設に通院している他疾患患者のうち、各症例に対し性・年齢（5 歳階級）が対応する患者 2 人とした。このうち 1 例は、消化器内科（外科）の患者から選出し、もう 1 例は他科（整形外科、眼科、総合診療部など）の患者から選出している。調査施設に過度の負担を掛けることなく、長期的に対象者の登

録を継続できるよう、各調査施設において症例と対照のセットを1年間に2セット登録することとした。

生活習慣、生活環境、既往歴などに関する情報収集は、自記式質問票を使用して実施した。食習慣に関しては、自記式食事歴法質問票を用いて過去1カ月および1年前の食物摂取頻度を調査した。潰瘍性大腸炎の発症時期、病状などの臨床情報については、臨床調査個人票を用いて情報収集を行った。

解析には logistic regression model を使用し、各要因のオッズ比 (OR) および 95%信頼区間 (95% CI) を算出した。食物摂取頻度のレベル分けは、対照群の3分位とした。また、過去1カ月の食物摂取頻度については、診断後に変化させた後の食習慣である可能性もあるため、「最近1年間に食習慣の変化がなかった者」に限定した解析も実施した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施につき、各調査施設の倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

調査協力が得られた38施設において、平成20年9月より対象者の登録を開始した。平成22年12月21日時点における登録者のうち、診断から6カ月以上経過していた prevalent case および当該症例に対応する対照を除外し、症例52人(平均年齢40.0歳)、対照56人(平均年齢35.9歳)を解析対象とした。

症例と対照の背景因子を比較したところ、症例の方が対照と比しBMIが低い(mean 21.5 vs. 22.9, $P=0.083$)、虫垂炎既往が少ない(4% vs. 9%, $P=0.284$)、IBD家族歴が多い(10% vs. 2%, $P=0.076$)、などの特徴を認めた(表1)。また、喫煙歴、飲酒歴においても症例と対照の特性に差を認めた。

肉・魚・卵の摂取頻度と潰瘍性大腸炎発生との関連を表2に示す。「過去1カ月の食習慣」では、鶏肉・牛肉・ハム・ソーセージ・ベーコンの摂取頻度が高いほど潰瘍性大腸炎発生に対するORが

上昇しており、ベーコン摂取によるOR上昇は境界域の有意性を示した。魚摂取に関しては、統計学的有意差は明らかではないものの白身魚・背の青い魚・赤身魚・魚介練り製品の摂取頻度が高い者ほど潰瘍性大腸炎発生に対するORが上昇していた。このほか、貝類の摂取頻度が高い者では、潰瘍性大腸炎の発生に対するOR上昇を認め、これは統計学的有意性を示した。卵の摂取に関しても、摂取頻度が高くなるほどORは上昇を示した。これらの関連は、「1年前の食習慣」においてもほぼ同様の傾向を示した(表2)。また、過去1カ月の食物摂取頻度について、最近1年間に食習慣の変化がなかったものに限定した場合、これらの関連はより顕著に認められた(data not shown)。

菓子類・飲料の摂取頻度と潰瘍性大腸炎発生との関連を表3に示す。「過去1カ月の食習慣」では、和菓子(小豆・あんを含むもの)・洋菓子・ビスケット・クッキー類・ゼリーの摂取頻度が高い者ほど潰瘍性大腸炎発生に対するORが上昇しており、和菓子・洋菓子摂取との正の関連は統計学的有意性を示した。飲料では、紅茶摂取によるOR上昇、コーヒー摂取によるOR低下を認めた。これらの関連は、「1年前の食習慣」においてもほぼ同様の傾向を示した(表2)。また、過去1カ月の食物摂取頻度について、最近1年間に食習慣の変化がなかったものに限定した場合、これらの関連はより顕著に認められた(data not shown)。

D. 考察

UC新規診断例を対象とした本症例対照研究においても、過去の研究と同様に、「肉・魚・卵摂取」によるOR上昇、「和菓子・洋菓子摂取」によるOR上昇を検出した。また、このほか、「貝類の摂取」によるOR上昇、「紅茶摂取」によるOR上昇、「コーヒー摂取」によるOR低下を示した。これらの関連は、「1年前の食習慣」においても、「最近1年間に食習慣の変化がなかった者」に限定した場合でも認められたため、reverse causalityの可能性は低いと考えている。ただし、現時点では登録数が少ないため、統計学的有意性が不明瞭である

項目もある。従って、今後も登録を継続し、これらの関連を確認することが重要と考えている。また、十分な登録数が得られれば、蛋白質摂取量や砂糖摂取量、微量元素、カフェインなどとの関連を検討すべく、栄養素の解析にも着手する予定である。

食物は腸に対して直接的な刺激を与えるため注目すべき因子である。しかし、現在のところ、「食事因子」の潰瘍性大腸炎発生に対するメカニズムは不明である。例えば、菓子類、ソフトドリンクなど砂糖摂取量の増加により、腸内細菌層が変化し潰瘍性大腸炎の発症リスクが上昇するという仮説がある。卵、肉などの蛋白摂取に関しては、その代謝物である硫黄成分が腸粘膜に毒性を有するという仮説に基づき、潰瘍性大腸炎発生との関連が注目されている。しかし、現在のところ一貫した結果が得られておらず、さらなる研究の蓄積が必要である。

E. 結論

Incident caseを対象とした多施設共同の症例対照研究においても、過去の研究と同様に、「肉・魚・卵摂取」や「和菓子・洋菓子摂取」と潰瘍性大腸炎発生との関連が示唆された。今後、対象者数の蓄積により、これらの関連を検証するとともに、栄養素に関する解析をも進める予定である。

謝辞

*The Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis.に所属する研究者は以下のとおりである；本谷 聡（札幌厚生病院・第一消化器科）、今井 浩三、有村 佳昭（札幌医科大学・第一内科）、高後 裕（旭川医科大学内科学講座・消化器／血液腫瘍制御内科学分野）、飯塚 政弘（秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター）、石黒 陽（弘前大学・光学医療診療部消化器血液内科）、舟山 裕士（東北労災病院・大腸肛門外科）、杉村 一仁（新潟市民病院・消化器科）、長堀 正和、渡辺 守（東京医科歯科大学・消化器病態学）、村松 正明（東京医科歯科大学難治疾患研究所・

分子疫学）、日比 紀文、井上 詠（慶応義塾大学医学部・消化器内科）、亀岡 信悟、板橋 道朗（東京女子医科大学・第二外科）、渡邊 聡明（帝京大学・外科）、工藤 進英、大塚 和朗（昭和大学横浜北部病院・消化器センター）、小林 清典（北里大学東病院・消化器内科）、中島 淳、高橋 宏和（横浜市立大学附属病院・消化器内科）、杉田 昭（横浜市立市民病院・外科）、鈴木 康夫（東邦大学医療センター佐倉病院・内科）、三浦 総一郎、穂苅 量太（防衛医科大学校・内科）、花井 洋行（浜松南病院・消化器病／IBDセンター）、平田 一郎（藤田保健衛生大学・消化管内科）、楠 正人（三重大学大学院医学系研究科・消化管／小児外科学）、藤山 佳秀、安藤 朗（滋賀医科大学・消化器内科）、大藤 さとこ、乾 未来、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）、山上 博一、渡辺 憲治（大阪市立大学大学院医学研究科・消化器器官制御内科）、飯島 英樹（大阪大学大学院・消化器内科学）、岡崎 和一（関西医科大学・消化器肝臓内科）、北野 厚生（医療法人若弘会若草第一病院）、内藤 裕二（京都府立医科大学医学部）、千葉 勉、仲瀬 裕志（京都大学・消化器内科）、藤井 久男（奈良県立医科大学・消化器／総合外科）、松本 譽之、福永 健（兵庫医科大学・内科学下部消化管科）、池内 浩基（兵庫医科大学・外科）、石原 俊治（島根大学医学部・内科学講座第2）、田中 信治、上野 義隆（広島大学病院・光学医療診療部）、松井 敏幸、久部 高司（福岡大学筑紫病院・消化器科）、二見喜太郎（福岡大学筑紫病院・外科）、片岡 寛章（宮崎大学医学部・病理学講座 腫瘍・再生病態学分野）、稲津 東彦（宮崎大学医学部・内科学講座 循環体液制御学分野）、坪内 博仁（鹿児島大学大学院歯学総合研究科・消化器疾患／生活習慣病学）、金城 福則（琉球大学医学部附属病院・光学医療診療部）

参考文献

- 1) Reif S, Klein I, Farbstein M, et al. Pre-illness dietary factors in

inflammatory bowel disease. Gut.1997; 40: 754-60.

- 2) Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Dietary Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Case-Control Study in Japan. Inflamm Bowel Dis 2005; 11: 154-163.
- 3) Russel MG, Engels LG, Muris JW, 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: 243-9.
- 4) Tragnone A, Valpiani D, Miglio F, et al. Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7: 47-51.
- 5) Halfvarson J, Jess T, Magnuson A et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: A co-twin control study of a Swedish-Danish twin population. Inflamm Bowel Dis 2006; 12: 925-33.
- 6) Bernstein CN, Rawsthorne P, Cherang M et al. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. Am J Gastroenterol. 2006; 101: 993-1002.

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫、押谷伸英、渡辺 憲治、長堀 正和、渡辺 守、For the Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis. 潰瘍性大腸炎のリスク因子—多施設共同・症例対照研究より. IBD Research 2009; 3(4): 271-276.
- 2) 武林 亨、朝倉敬子、大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫:【これからの IBD 研究における研究班の使命は】総括的疫学解析による疾病構造変化の追

究. IBD Research 2008; 2(1): 28-37.

3) 大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫、押谷 伸英、渡辺 憲治、長堀 正和、渡辺 守 The Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis*: 潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する症例対照研究. 大腸疾患 NOW 2009 ; 177-82.

2. 学会発表 なし

H. 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

表1. 特性比較

		Case (N=52)		Control (N=56)		p value
		n	(%)	n	(%)	
年齢	mean (SD)	40.0	(13.9)	35.9	(12.5)	0.166
	median (range)	37.8	(19.4-74.8)	35.9	(11.2-67.8)	
	<30	15	(29)	20	(36)	0.162
	30-39	12	(23)	17	(30)	
	40-49	13	(25)	11	(20)	
	50+	12	(23)	8	(14)	
性別	男性	31	(60)	34	(61)	0.907
	女性	21	(40)	22	(39)	
BMI	mean (SD)	21.5	(3.0)	22.9	(4.0)	0.083
	median (range)	21.3	(15.2-28.1)	22.1	(15.7-34.0)	
	<21.0	24	(46)	19	(34)	0.068
	21.0-23.9	18	(35)	17	(30)	
	24.0+	10	(19)	20	(36)	
虫垂炎既往	なし	50	(96)	51	(91)	0.284
	あり	2	(4)	5	(9)	
潰瘍性大腸炎家族歴	なし	47	(90)	55	(98)	0.076
	あり	5	(10)	1	(2)	
喫煙歴	never	22	(42)	39	(70)	<0.0001
	ever	26	(50)	5	(9)	
	current	4	(8)	12	(21)	
飲酒歴	never	15	(29)	23	(41)	0.113
	ever	17	(33)	9	(16)	
	current	20	(38)	24	(43)	
食習慣の変化(最近1年間)	なし	36	(69)	42	(75)	0.504
	あり	16	(31)	14	(25)	
変えた理由	病気のため	14	(88)	10	(71)	0.272
	その他	2	(13)	4	(29)	

表2. 肉・魚・卵の摂取頻度とUC発症との関連

変数	過去の1カ月の食習慣						1年前の食習慣					
	症例 n (%)	対照 n (%)	OR	95%CI	p値	多変量解析*	症例 n (%)	対照 n (%)	OR	95%CI	p値	多変量解析*
鶏肉	月3回以下	14 (27)	19 (34)	1.00			15 (29)	18 (32)	1.00			
	週1回	15 (29)	18 (32)	1.13 (0.43-2.99)	0.804	0.95 (0.27-3.31)	14 (27)	21 (38)	0.80 (0.31-2.10)	0.850	0.85 (0.18-2.28)	0.498
	週2回以上	23 (44)	19 (34)	1.64 (0.66-4.12)	0.290	2.65 (0.81-8.57)	23 (44)	17 (30)	1.62 (0.64-4.11)	0.306	2.81 (0.88-9.59)	0.080
				(Trend p=0.280)		(Trend p=0.100)			(Trend p=0.278)		(Trend p=0.073)	
豚肉	月3回以下	17 (33)	16 (29)	1.00			13 (25)	12 (21)	1.00			
	週1回	15 (29)	15 (27)	0.94 (0.35-2.53)	0.904	1.81 (0.52-6.29)	15 (29)	17 (30)	0.81 (0.29-2.32)	0.701	1.15 (0.31-4.27)	0.839
	週2回以上	20 (38)	25 (45)	0.75 (0.31-1.85)	0.537	1.09 (0.34-3.45)	24 (46)	27 (48)	0.82 (0.32-2.14)	0.686	0.90 (0.27-2.95)	0.859
				(Trend p=0.526)		(Trend p=0.961)			(Trend p=0.716)		(Trend p=0.796)	
牛肉	月1回以下	16 (31)	16 (29)	1.00			13 (25)	15 (27)	1.00			
	月2~3回	10 (19)	15 (27)	0.67 (0.23-1.92)	0.453	1.47 (0.37-5.78)	11 (21)	12 (21)	1.06 (0.35-3.19)	0.921	2.00 (0.49-8.16)	0.334
	週1回以上	26 (50)	25 (45)	1.04 (0.43-2.52)	0.931	2.74 (0.77-9.78)	28 (54)	29 (52)	1.11 (0.45-2.76)	0.816	1.94 (0.58-6.53)	0.283
				(Trend p=0.849)		(Trend p=0.113)			(Trend p=0.813)		(Trend p=0.322)	
レバー	食べなかった	33 (63)	42 (75)	1.00			29 (56)	40 (71)	1.00			
	食べた	19 (37)	14 (25)	1.73 (0.76-3.95)	0.195	1.75 (0.60-5.08)	23 (44)	16 (29)	1.98 (0.89-4.40)	0.092	1.50 (0.55-4.12)	0.431
ハム・ソーセージ	月1回以下	15 (29)	18 (32)	1.00			10 (19)	16 (29)	1.00			
	月2~3回	10 (20)	18 (32)	0.73 (0.27-2.03)	0.550	1.55 (0.42-5.67)	11 (21)	17 (30)	1.04 (0.35-3.10)	0.951	1.90 (0.45-8.03)	0.383
	週1回以上	26 (51)	20 (36)	1.56 (0.63-3.84)	0.333	2.50 (0.75-8.30)	31 (60)	23 (41)	2.16 (0.83-5.61)	0.115	2.72 (0.79-9.33)	0.113
				(Trend p=0.282)		(Trend p=0.130)			(Trend p=0.080)		(Trend p=0.112)	
ベーコン	食べなかった	24 (46)	32 (57)	1.00			18 (35)	31 (55)	1.00			
	月1~3回	12 (23)	14 (25)	1.14 (0.45-2.91)	0.780	1.89 (0.51-5.55)	15 (29)	14 (25)	1.85 (0.73-4.68)	0.198	3.71 (1.09-12.7)	0.037
	週1回以上	16 (31)	10 (18)	2.13 (0.82-5.52)	0.118	2.81 (0.83-9.45)	19 (37)	11 (20)	2.98 (1.16-7.64)	0.023	3.54 (0.99-12.6)	0.052
				(Trend p=0.135)		(Trend p=0.091)			(Trend p=0.021)		(Trend p=0.037)	
魚の干物	食べなかった	18 (35)	29 (52)	1.00			15 (29)	26 (46)	1.00			
	月1~3回	21 (40)	13 (23)	2.60 (1.05-6.45)	0.039	2.55 (0.83-7.79)	23 (44)	19 (34)	2.10 (0.87-5.06)	0.099	2.07 (0.71-6.04)	0.183
	週1回以上	13 (25)	14 (25)	1.50 (0.58-3.90)	0.409	1.82 (0.51-6.47)	14 (27)	11 (20)	2.21 (0.80-6.08)	0.126	1.84 (0.48-7.00)	0.371
				(Trend p=0.271)		(Trend p=0.238)			(Trend p=0.095)		(Trend p=0.261)	
青とどを食べる魚	食べなかった	18 (35)	22 (39)	1.00			16 (31)	21 (38)	1.00			
	月1~3回	24 (46)	24 (43)	1.22 (0.53-2.84)	0.640	0.90 (0.30-2.70)	24 (46)	27 (48)	1.17 (0.50-2.73)	0.723	0.88 (0.30-2.59)	0.810
	週1回以上	10 (19)	10 (18)	1.22 (0.42-3.58)	0.715	0.65 (0.15-2.79)	12 (23)	8 (14)	1.97 (0.65-5.95)	0.230	1.20 (0.28-5.07)	0.804
				(Trend p=0.664)		(Trend p=0.584)			(Trend p=0.258)		(Trend p=0.879)	
ツナ缶(油漬)	食べなかった	21 (40)	24 (43)	1.00			19 (37)	22 (39)	1.00			
	月1~3回	25 (46)	25 (45)	1.14 (0.51-2.56)	0.746	1.37 (0.46-4.05)	26 (50)	28 (50)	1.08 (0.48-2.43)	0.862	1.18 (0.41-3.43)	0.760
	週1回以上	6 (12)	7 (13)	0.98 (0.28-3.38)	0.974	0.45 (0.09-2.31)	7 (13)	6 (11)	1.35 (0.39-4.72)	0.638	0.72 (0.14-3.62)	0.689
				(Trend p=0.907)		(Trend p=0.597)			(Trend p=0.665)		(Trend p=0.859)	
うなぎ	食べなかった	34 (65)	41 (73)	1.00			31 (60)	37 (66)	1.00			
	食べた	18 (35)	15 (27)	1.45 (0.64-3.29)	0.378	0.68 (0.22-2.07)	21 (40)	19 (34)	1.32 (0.60-2.89)	0.488	0.48 (0.16-1.43)	0.187
白身の魚	月1回以下	10 (19)	19 (34)	1.00			12 (23)	18 (32)	1.00			
	月2~3回	18 (35)	16 (29)	2.14 (0.77-5.93)	0.144	3.89 (1.00-15.1)	20 (38)	19 (34)	1.58 (0.60-4.14)	0.353	3.28 (0.90-11.9)	0.072
	週1回以上	24 (46)	21 (38)	2.17 (0.83-5.69)	0.115	3.72 (1.00-13.9)	20 (38)	19 (34)	1.58 (0.60-4.14)	0.353	3.41 (0.89-13.0)	0.073
				(Trend p=0.139)		(Trend p=0.077)			(Trend p=0.375)		(Trend p=0.095)	

*性別、年齢、BMI、虫垂炎既往、潰瘍性大腸炎家族歴、喫煙習慣、飲酒習慣で調整

表2. 肉・魚・卵の摂取頻度とUC発症との関連 (Continued)

変数	過去1カ月の食習慣						1年前の食習慣								
	症例 n (%)	対照 n (%)	OR	95%CI	p値	多変量解析* OR	95%CI	p値	対照 n (%)	OR	95%CI	p値	多変量解析* OR	95%CI	p値
背の青い魚(いわし・ さば・さんま・あじ・ ほっけ・にしんなど)	月1回以下	13 (25)	21 (38)	1.00		1.00		0.281	11 (21)	20 (36)	1.00		1.00		0.234
	月2~3回	16 (31)	18 (32)	1.44 (0.55-3.77)	0.483	1.97 (0.57-6.80)	0.281	0.228	19 (37)	19 (34)	1.82 (0.89-4.81)	0.228	2.11 (0.62-7.18)	0.234	
	週1回以上	23 (44)	17 (30)	2.19 (0.86-5.56)	0.101	2.35 (0.70-7.77)	0.170	0.084	22 (42)	17 (30)	2.35 (0.89-6.21)	0.084	2.31 (0.65-8.19)	0.193	
赤みの魚(まぐろ・さ け・かつおなど)	週1回未満	10 (19)	17 (30)	1.00		1.00		0.887	11 (21)	16 (29)	1.00		1.00		0.919
	週1回	16 (31)	22 (39)	1.24 (0.45-3.40)	0.681	1.10 (0.31-3.84)	0.887	0.953	17 (33)	24 (43)	1.03 (0.38-2.77)	0.953	0.94 (0.27-3.24)	0.919	
	週2回以上	26 (50)	17 (30)	2.60 (0.96-7.01)	0.059	2.04 (0.60-6.91)	0.253	0.124	24 (46)	16 (29)	2.18 (0.81-5.90)	0.124	2.06 (0.60-7.06)	0.250	
魚介類製剤	食べなかった	10 (19)	16 (29)	1.00		1.00		0.262	12 (23)	15 (27)	1.00		1.00		0.342
	月1回	7 (13)	15 (27)	0.75 (0.23-2.47)	0.632	0.67 (0.15-3.07)	0.607	0.436	7 (13)	14 (25)	0.63 (0.19-2.04)	0.436	0.48 (0.10-2.21)	0.342	
	月2回以上	35 (67)	25 (45)	2.24 (0.87-5.75)	0.093	2.01 (0.59-6.80)	0.262	0.363	33 (63)	27 (48)	1.53 (0.61-3.81)	0.363	1.51 (0.45-5.07)	0.505	
えび・かに	月1回以下	26 (50)	25 (45)	1.00		1.00		0.343	23 (44)	24 (43)	1.00		1.00		0.215
	月2~3回	20 (38)	17 (30)	1.13 (0.48-2.64)	0.776	2.18 (0.73-6.53)	0.165	0.562	21 (40)	17 (30)	1.29 (0.55-3.04)	0.562	2.00 (0.67-5.97)	0.215	
	週1回以上	6 (12)	14 (25)	0.41 (0.14-1.24)	0.115	0.49 (0.11-2.14)	0.343	0.265	8 (15)	15 (27)	0.56 (0.20-1.56)	0.265	0.41 (0.10-1.68)	0.216	
いかつこ	食べなかった	20 (38)	16 (29)	1.00		1.00		0.314	15 (29)	15 (27)	1.00		1.00		0.758
	月1回	7 (13)	15 (27)	0.37 (0.12-1.14)	0.083	0.40 (0.09-1.76)	0.228	0.270	8 (15)	15 (27)	0.53 (0.17-1.63)	0.270	0.53 (0.13-2.22)	0.382	
	月2回以上	25 (48)	25 (45)	0.80 (0.34-1.89)	0.611	0.99 (0.30-3.19)	0.979	0.810	29 (56)	26 (46)	1.12 (0.46-2.72)	0.810	1.15 (0.35-3.77)	0.824	
かき	食べなかった	42 (81)	49 (88)	1.00		1.00		0.314	42 (81)	47 (84)	1.00		1.00		0.758
	食べた	10 (19)	7 (13)	1.87 (0.58-4.76)	0.340	1.99 (0.52-7.55)	0.314	0.667	10 (19)	9 (16)	1.24 (0.46-3.35)	0.667	1.23 (0.33-4.51)	0.758	
	食べなかった	19 (37)	27 (48)	1.00		1.00		0.386	18 (35)	25 (45)	1.00		1.00		0.203
他の貝類すべて	月1回	8 (15)	16 (29)	0.71 (0.25-1.99)	0.516	0.53 (0.13-2.23)	0.386	0.252	6 (12)	16 (29)	0.52 (0.17-1.59)	0.252	0.38 (0.09-1.69)	0.203	
	月2回以上	25 (48)	13 (23)	2.73 (1.12-6.66)	0.026	5.84 (1.67-20.5)	0.006	0.032	28 (54)	15 (27)	2.59 (1.08-6.20)	0.032	4.13 (1.28-13.3)	0.018	
	食べなかった	27 (52)	18 (32)	1.00		1.00		0.386	25 (48)	19 (34)	1.00		1.00		0.18
魚のたまご	月1回	9 (17)	19 (34)	0.32 (0.12-0.85)	0.023	0.27 (0.08-0.92)	0.036	0.440	12 (23)	16 (29)	0.57 (0.22-1.48)	0.250	0.45 (0.13-1.52)	0.198	
	月2回以上	16 (31)	19 (34)	0.56 (0.23-1.37)	0.205	0.64 (0.20-2.01)	0.440	0.179	15 (29)	21 (38)	0.54 (0.22-1.32)	0.179	0.67 (0.22-2.07)	0.486	
	食べなかった	32 (62)	33 (59)	1.00		1.00		0.609	28 (54)	32 (57)	1.00		1.00		0.863
佃煮類(海苔佃煮を 除く)	月1~3回	14 (27)	13 (23)	1.11 (0.45-2.73)	0.819	0.96 (0.30-3.01)	0.938	0.609	17 (33)	15 (27)	1.30 (0.55-3.06)	0.555	0.91 (0.29-2.80)	0.863	
	週1回以上	6 (12)	10 (18)	0.62 (0.20-1.90)	0.402	0.69 (0.16-2.90)	0.609	0.645	7 (13)	9 (16)	0.89 (0.29-2.70)	0.835	0.84 (0.20-3.58)	0.812	
	食べなかった	42 (81)	45 (80)	1.00		1.00		0.825	41 (79)	41 (73)	1.00		1.00		0.338
塩辛類	食べなかった	10 (19)	11 (20)	0.97 (0.38-2.53)	0.957	0.87 (0.26-2.97)	0.825	0.825	11 (21)	15 (27)	0.73 (0.30-1.79)	0.495	0.56 (0.17-1.85)	0.338	
	食べた	10 (19)	21 (38)	1.00		1.00		0.276	11 (22)	19 (34)	1.00		1.00		0.592
	週1回以下	15 (29)	17 (30)	1.85 (0.67-5.16)	0.238	2.01 (0.57-7.06)	0.276	0.102	14 (27)	18 (32)	1.34 (0.49-3.72)	0.570	1.40 (0.41-4.81)	0.592	
たまご(鶏卵1個程度)	週2~3回	27 (52)	18 (32)	3.15 (1.21-8.23)	0.019	2.75 (0.82-9.22)	0.102	0.102	26 (51)	19 (34)	2.36 (0.92-6.11)	0.076	1.84 (0.57-5.92)	0.309	
	週4回以上														0.309
	食べなかった														0.309

*性別、年齢、BMI、虫垂炎既往、潰瘍性大腸炎家族歴、喫煙習慣、飲酒習慣で調整

表3. 菓子・飲料の摂取頻度と潰瘍性大腸炎発症との関連

変数	過去の月の食習慣						1年前の食習慣										
	症例 n (%)	対照 n (%)	単変量解析			多変量解析*			症例 n (%)	対照 n (%)	単変量解析			多変量解析*			
			OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値			OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値	
せんべい	食べなかった	21 (40)	22 (39)	1.00			1.00			20 (38)	20 (36)	1.00			1.00		
	月1~4回	20 (38)	25 (45)	0.84	(0.36-1.94)	0.679	1.04	(0.36-3.01)	0.940	17 (33)	15 (26)	1.13	(0.45-2.87)	0.792	1.44	(0.46-4.48)	0.532
	週2回以上	11 (22)	9 (16)	1.28	(0.44-3.71)	0.649	1.79	(0.45-7.19)	0.412	15 (29)	21 (38)	0.71	(0.29-1.77)	0.467	0.81	(0.23-2.80)	0.737
					(Trend p=0.778)			(Trend p=0.847)							(Trend p=0.480)		(Trend p=0.345)
スナック菓子 (ポテトチップスは除く)	食べなかった	21 (40)	16 (28)	1.00			1.00			17 (33)	14 (25)	1.00			1.00		
	月1~3回	14 (27)	20 (36)	0.53	(0.21-1.37)	0.191	0.81	(0.25-2.64)	0.720	16 (31)	19 (34)	0.89	(0.26-1.83)	0.460	1.02	(0.31-3.42)	0.970
	週1回以上	17 (33)	20 (36)	0.85	(0.26-1.62)	0.353	1.44	(0.44-4.72)	0.550	19 (36)	23 (41)	0.68	(0.27-1.73)	0.418	1.11	(0.33-3.71)	0.865
					(Trend p=0.353)			(Trend p=0.485)							(Trend p=0.437)		(Trend p=0.491)
和菓子 (小豆・あんを含むもの)	月1回以下	18 (35)	26 (46)	1.00			1.00			19 (34)	25 (45)	1.00			1.00		
	月2回~4回	20 (38)	23 (41)	1.26	(0.54-2.94)	0.599	1.72	(0.55-5.42)	0.356	19 (34)	24 (43)	1.04	(0.45-2.43)	0.925	1.17	(0.38-3.58)	0.788
	週2回以上	14 (27)	7 (13)	2.89	(0.97-8.58)	0.056	4.84	(1.07-22.0)	0.041	14 (32)	7 (12)	2.63	(0.89-7.79)	0.081	3.81	(0.88-16.6)	0.075
					(Trend p=0.071)			(Trend p=0.062)							(Trend p=0.120)		(Trend p=0.164)
和菓子 (小豆・あんを含まないもの)	食べなかった	29 (56)	29 (52)	1.00			1.00			27 (52)	28 (50)	1.00			1.00		
	月1回	8 (16)	9 (16)	0.89	(0.30-2.62)	0.831	0.67	(0.17-2.69)	0.576	7 (13)	8 (14)	0.81	(0.29-2.85)	0.868	0.47	(0.11-2.05)	0.314
	月2回以上	15 (28)	18 (32)	0.83	(0.35-1.96)	0.677	0.96	(0.31-2.99)	0.938	18 (35)	20 (36)	0.93	(0.41-2.14)	0.870	0.79	(0.27-2.35)	0.677
					(Trend p=0.671)			(Trend p=0.941)							(Trend p=0.864)		(Trend p=0.978)
洋菓子 (カスターラを含む)	月1回以下	7 (13)	8 (14)	1.00			1.00			15 (29)	18 (32)	1.00			1.00		
	月2~3回	25 (48)	33 (59)	0.95	(0.38-2.41)	0.920	2.08	(0.59-7.21)	0.250	17 (33)	20 (36)	1.02	(0.40-2.62)	0.967	2.34	(0.68-8.08)	0.179
	週1回以上	20 (39)	15 (27)	1.67	(0.65-4.26)	0.286	4.29	(1.11-16.6)	0.035	20 (38)	18 (32)	1.33	(0.52-3.40)	0.547	2.61	(0.70-9.75)	0.154
					(Trend p=0.288)			(Trend p=0.155)							(Trend p=0.538)		(Trend p=0.211)
ビスケット・クッキー類	食べなかった	13 (25)	21 (38)	1.00			1.00			15 (29)	18 (32)	1.00			1.00		
	月1~3回	20 (39)	18 (32)	1.79	(0.70-4.60)	0.223	4.35	(1.10-17.2)	0.037	18 (35)	19 (34)	1.14	(0.44-2.91)	0.789	2.16	(0.68-8.90)	0.171
	週1回以上	19 (36)	17 (30)	1.81	(0.70-4.68)	0.224	3.93	(0.97-15.9)	0.055	19 (36)	19 (34)	1.20	(0.47-3.06)	0.702	1.69	(0.47-6.06)	0.421
					(Trend p=0.230)			(Trend p=0.315)							(Trend p=0.705)		(Trend p=0.814)
アイスクリーム	月1回以下	23 (44)	22 (39)	1.00			1.00			21 (40)	21 (38)	1.00			1.00		
	月2~3回	20 (38)	15 (27)	1.28	(0.52-3.10)	0.592	2.28	(0.68-7.82)	0.180	20 (39)	16 (28)	1.25	(0.51-3.05)	0.624	1.67	(0.52-5.40)	0.390
	週1回以上	9 (17)	19 (34)	0.45	(0.17-1.21)	0.115	0.68	(0.19-2.45)	0.558	11 (21)	19 (34)	0.58	(0.22-1.51)	0.263	0.87	(0.25-2.95)	0.817
					(Trend p=0.167)			(Trend p=0.373)							(Trend p=0.316)		(Trend p=0.648)
チョコレート	食べなかった	18 (35)	15 (27)	1.00			1.00			14 (28)	11 (20)	1.00			1.00		
	月1~3回	20 (38)	15 (27)	1.11	(0.43-2.90)	0.829	4.87	(1.14-20.9)	0.033	19 (36)	18 (32)	0.83	(0.30-2.30)	0.719	1.85	(0.47-7.28)	0.381
	週1回以上	14 (27)	26 (46)	0.45	(0.18-1.15)	0.096	1.73	(0.45-6.69)	0.426	19 (36)	27 (48)	0.55	(0.21-1.48)	0.238	1.14	(0.30-4.32)	0.847
					(Trend p=0.086)			(Trend p=0.277)							(Trend p=0.213)		(Trend p=0.576)
あめ・キャンディ・キャラメル・ガム	食べなかった	18 (35)	13 (23)	1.00			1.00			13 (23)	16 (31)	1.00			1.00		
	月3回以下	18 (35)	29 (52)	0.45	(0.18-1.13)	0.089	0.37	(0.12-1.17)	0.090	29 (52)	20 (38)	0.56	(0.22-1.42)	0.221	0.66	(0.21-2.14)	0.490
	週4回以上	16 (30)	14 (25)	0.83	(0.30-2.27)	0.710	0.74	(0.21-2.69)	0.652	14 (25)	16 (31)	0.83	(0.33-2.59)	0.887	0.87	(0.23-3.28)	0.840
					(Trend p=0.698)			(Trend p=0.583)							(Trend p=0.900)		(Trend p=0.873)
ゼリー	食べなかった	21 (40)	33 (49)	1.00			1.00			31 (55)	24 (46)	1.00			1.00		
	月1~3回	17 (33)	14 (25)	1.91	(0.78-4.67)	0.157	2.77	(0.90-8.57)	0.077	17 (30)	17 (33)	1.29	(0.55-3.05)	0.559	2.05	(0.67-6.23)	0.206
	週1回以上	14 (27)	9 (26)	2.44	(0.90-6.65)	0.080	3.55	(0.98-12.9)	0.054	8 (15)	11 (21)	1.78	(0.62-5.10)	0.286	3.44	(0.89-13.3)	0.073
					(Trend p=0.057)			(Trend p=0.025)							(Trend p=0.272)		(Trend p=0.148)

*性別、年齢、BMI、虫垂炎既往、潰瘍性大腸炎家族歴、喫煙習慣、飲酒習慣で調整

表3.菓子・飲料の摂取頻度と潰瘍性大腸炎発症との関連 (Continued)

変数	過去1カ月の食習慣						1年前の食習慣					
	症例 n (%)		対照 n (%)		単変量解析*		症例 n (%)		対照 n (%)		単変量解析*	
	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値
緑茶・麦茶・ウーロン茶 (その他の中国茶を含む)	週4回以下	15 (28)	13 (23)	1.00			16 (31)	13 (23)	1.00			1.00
	毎日1~3回	18 (35)	26 (46)	0.60 (0.23-1.56)	0.295	0.54 (0.15-1.89)	0.333	26 (46)	0.53 (0.21-1.38)	0.193	0.50 (0.14-1.77)	0.283
	毎日4回以上	19 (37)	17 (31)	0.97 (0.36-2.61)	0.950	0.91 (0.25-3.32)	0.888	17 (31)	0.91 (0.34-2.42)	0.847	0.89 (0.25-3.18)	0.854
				(Trend p=0.970)		(Trend p=0.753)			(Trend p=0.927)		(Trend p=0.659)	
紅茶	週1回未満	28 (54)	34 (61)	1.00			27 (52)	34 (61)	1.00			1.00
	週1~3回	12 (23)	14 (25)	1.04 (0.42-2.61)	0.932	1.60 (0.49-5.17)	0.436	14 (25)	1.08 (0.43-2.71)	0.871	1.67 (0.51-5.44)	0.400
	週4回以上	12 (23)	8 (14)	1.82 (0.65-5.08)	0.252	3.87 (0.99-15.2)	0.052	8 (14)	2.05 (0.74-5.65)	0.167	4.30 (1.08-17.3)	0.034
				(Trend p=0.299)		(Trend p=0.138)			(Trend p=0.201)		(Trend p=0.072)	
コーヒー	週1回未満	25 (48)	13 (23)	1.00			13 (25)	25 (45)	1.00			1.00
	週1回~毎日1回	18 (35)	27 (48)	0.35 (0.14-0.85)	0.021	0.40 (0.12-1.27)	0.120	23 (44)	0.33 (0.13-0.81)	0.012	0.39 (0.12-1.25)	0.113
	毎日2回以上	9 (17)	16 (29)	0.29 (0.10-0.84)	0.023	0.17 (0.04-0.79)	0.023	16 (31)	0.33 (0.12-0.92)	0.034	0.20 (0.05-0.85)	0.030
				(Trend p=0.015)		(Trend p=0.005)			(Trend p=0.022)		(Trend p=0.009)	
ココア	週1回未満	45 (87)	53 (94)	1.00			45 (87)	53 (94)	1.00			1.00
	週1回以上	7 (13)	3 (6)	1.08 (0.15-7.96)	0.940	0.79 (0.10-6.50)	0.194	3 (6)	1.18 (0.16-8.71)	0.112	0.82 (0.10-6.96)	0.210
紅茶・コーヒー・ココアに入れ るクリームやミルク (牛乳は含まない)	入れない	13 (25)	17 (31)	1.00			13 (25)	17 (30)	1.00			1.00
	時々入れる	6 (12)	10 (19)	0.79 (0.23-2.72)	0.702	1.06 (0.24-4.70)	0.941	6 (12)	0.79 (0.23-2.72)	0.702	1.06 (0.24-4.70)	0.941
	殆ど又はいつも入れる	33 (63)	28 (50)	1.54 (0.64-3.71)	0.336	1.48 (0.49-4.48)	0.491	33 (63)	1.54 (0.64-3.72)	0.336	1.48 (0.49-4.48)	0.491
				(Trend p=0.277)		(Trend p=0.225)			(Trend p=0.277)		(Trend p=0.225)	
紅茶・コーヒー・ココアに入れ る砂糖 (人工甘味料は除く)	入れない	16 (31)	16 (29)	1.00			16 (31)	16 (29)	1.00			1.00
	時々入れる	10 (19)	9 (16)	1.11 (0.36-3.46)	0.856	0.90 (0.21-3.78)	0.886	10 (19)	1.11 (0.36-3.46)	0.856	0.90 (0.21-3.78)	0.886
	殆ど又はいつも入れる	26 (50)	31 (55)	0.84 (0.35-2.00)	0.691	1.05 (0.34-3.29)	0.929	26 (50)	0.84 (0.35-2.00)	0.691	1.05 (0.34-3.29)	0.929
				(Trend p=0.655)		(Trend p=0.940)			(Trend p=0.655)		(Trend p=0.940)	

*性別、年齢、BMI、虫垂炎既往、潰瘍性大腸炎家族歴、喫煙習慣、飲酒習慣で調整

表3.菓子・飲料の摂取頻度と潰瘍性大腸炎発生との関連 (Continued)

変数	過去1カ月の食習慣						1年前の食習慣					
	症例 n (%)	対照 n (%)	単変量解析			p値	症例 n (%)	対照 n (%)	単変量解析			p値
			OR	95%CI	OR				95%CI	OR	95%CI	
コーラ・無果汁ジュース・ 清涼飲料水・スポーツドリンク	22 (42)	28 (50)	1.00		1.00	22 (42)	28 (50)	1.00		1.00		
週1回未満	22 (42)	18 (32)	1.56	(0.67-3.59)	0.301	22 (42)	18 (32)	1.56	(0.67-3.59)	0.300	1.62 (0.53-4.94)	
週1~3回	8 (16)	10 (18)	1.02	(0.34-3.01)	0.974	8 (16)	10 (18)	1.02	(0.34-3.01)	0.974	1.11 (0.27-4.56)	
週4回以上			(Trend p=0.713)					(Trend p=0.713)			(Trend p=0.394)	
ノーカロリー・清涼飲料・ ダイエットコーラ	42 (80)	43 (77)	1.00		1.00	42 (80)	43 (77)	1.00		1.00		
週1回未満	10 (20)	13 (23)	0.64	(0.20-2.10)	0.459	10 (20)	10 (23)	0.64	(0.20-2.10)	0.459	0.52 (0.13-2.00)	
週1回以上												
100%果汁ジュース (トマトジュース・野菜ジュース は除く)	26 (50)	33 (59)	1.00		1.00	26 (50)	33 (59)	1.00		1.00		
週1回未満	10 (20)	9 (16)	1.41	(0.50-3.98)	0.516	10 (20)	9 (16)	1.41	(0.50-3.98)	0.516	1.35 (0.38-4.83)	
週1回	16 (30)	14 (26)	1.45	(0.60-3.51)	0.409	16 (30)	14 (26)	1.45	(0.60-3.51)	0.409	1.41 (0.47-4.29)	
週2回以上			(Trend p=0.380)					(Trend p=0.380)			(Trend p=0.286)	
100%以外の果汁ジュース (トマトジュース・野菜ジュース は除く)	26 (50)	33 (59)	1.00		1.00	26 (50)	33 (59)	1.00		1.00		
週1回未満	10 (20)	9 (16)	1.79	(0.60-5.38)	0.299	10 (20)	9 (16)	1.79	(0.60-5.38)	0.299	3.39 (0.90-12.8)	
週1回	16 (30)	14 (26)	0.31	(0.06-1.57)	0.156	16 (30)	14 (26)	0.31	(0.06-1.57)	0.156	0.07 (0.01-1.00)	
週2回以上			(Trend p=0.462)					(Trend p=0.618)			(Trend p=0.618)	
トマトジュース	46 (88)	51 (91)	1.00		1.00	46 (88)	51 (91)	1.00		1.00		
週1回未満	5 (12)	5 (9)	4.58	(0.50-42.42)	0.180	5 (12)	5 (9)	4.58	(0.50-42.42)	0.180	3.95 (0.39-40.34)	
週1回以上												
野菜ジュース (果物との混合を含む)	27 (52)	34 (61)	1.00		1.00	27 (52)	34 (61)	1.00		1.00		
週1回未満	15 (29)	16 (30)	1.18	(0.50-2.81)	0.707	15 (29)	16 (30)	1.18	(0.50-2.81)	0.707	0.90 (0.29-2.73)	
週1回	10 (19)	6 (9)	2.10	(0.68-6.51)	0.199	10 (19)	6 (9)	2.10	(0.68-6.51)	0.199	2.10 (0.53-8.34)	
週2回以上			(Trend p=0.224)					(Trend p=0.127)			(Trend p=0.127)	

*性別、年齢、BMI、虫垂炎既往、潰瘍性大腸炎家族歴、喫煙習慣、飲酒習慣で調整

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
分担研究報告書

クローン病の発症関連因子に関する検討（文献的考察と研究計画）

研究分担者 廣田 良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授

研究要旨：近年、クローン病の患者数が増加傾向にある。しかし、その増加要因については明らかではない。そこで、クローン病の増加を説明する因子を検討するため、症例対照研究を計画した。

「潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する症例対照研究」と同様のプロトコールにて、症例対照研究を実施する。症例は調査施設において初めてクローン病の診断を受けた患者、対照は症例と同じ施設に通院している他疾患患者のうち各症例に対し性・年齢（5歳階級）が対応する患者2人を選出する。調査施設に過度の負担を掛けることなく、長期的に対象者の登録を継続できるよう、各調査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。生活習慣、生活環境、既往歴などに関する情報収集は、クローン病のリスク因子に関する系統的レビューに基づき作成した自記式質問票を使用して行う。このほか、クローン病の発症時期、病状などの臨床情報については、臨床個人調査票を用いて、情報収集を行う予定である。

本研究にて検討すべき因子を明確化するため、クローン病の発症関連因子に関する系統的レビューを行った結果、母乳栄養、小児期の感染曝露歴、喫煙、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。

共同研究者：

大藤さとこ、井出悠一郎、乾 未来（大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学）

A. 研究目的

クローン病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、クローン病の公費補助の申請数が大幅に増加し、平成20年度には2万9千人に達する(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、クローン病の増加を説明する因子を検討するため、症例対照研究を計画した。

B. 研究方法

検討すべき因子を明確にするため、2010年4月23日時点でPubMedに登録されていた過去10年間の論文から、クローン病のリスク因子に関する文献について検索を行った。キーワードは、crohn disease AND risk AND (cross-sectional study OR

case-control study OR cohort study) NOT polymorphismとし、English, Humansで制限した。

該当した論文のうち、TitleおよびAbstractから考慮すべきものを選定し、内容を一定のフォームにまとめた。

C. 研究結果

該当論文は598編であった。このうち、①クローン病患者における他疾患(大腸がん、PSC、胆石、骨粗鬆症、骨折等)のリスク因子を検討したもの85編、②病理所見、画像所見、診断、症状、治療、予後に関するもの380編、③遺伝子に関する研究54編、④医療費に関する研究1編、⑤記述疫学10編、⑥クローン病の研究ではないもの2編」を除外し、最終的に論文66編をレビューの対象とした¹⁾⁻⁶⁶⁾。このうちクローン病の発症関連因子を検討した研究は、コホート研究が12編、症例対照研究が35編であった。

これらの文献レビューの結果を、Table1-1とTable1-2(特に病態に関するもの)に示す。また、

以下にクローン病の高リスク因子、低リスク因子、関連を認めなかった因子、クローン病の増悪と関連を示す因子を列挙する。

高リスク因子 (Table 1-1)

- 高年齢
- 白人
- ユダヤ人
- 炎症性腸疾患 (IBD) 家族歴
- 急性感染性胃腸炎既往
- 虫垂切除
- アレルギー性鼻炎
- 現在喫煙
- 小児期の受動喫煙
- 経口避妊薬
- 高年齢での出産
- 西洋食
- コーヒー摂取
- 菓子類摂取
- 肉類摂取
- 脂肪摂取

低リスク因子 (Table 1-1)

- 母乳栄養
- MMR ワクチン接種
- 過去喫煙
- 野菜摂取
- 果物摂取
- 乳製品摂取

なお、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)、乳製品摂取、肉類摂取に関しては、関連を認めなかったという報告も数編認められた。

関連を認めない因子 (Table 1-1)

- 性別
- 運動頻度
- 兄弟数
- 居住地域 (urban vs rural)

- 膀胱炎
- 左利き
- 小児期の感染曝露歴
- 通園歴
- 水泳
- 引越し頻度
- ペット飼育

クローン病の増悪と関連のある因子 (Table 1-2)

- タンパク質摂取 (肉類、卵)
- 脂肪摂取

D. 考察

近年、世界の各国でクローン病の有病率、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、クローン病発症のリスク因子を検討した疫学研究は非常に少ない。

複数の研究で、高リスク因子として炎症性腸疾患の家族歴、虫垂切除歴、現在喫煙、低リスク因子として過去喫煙が挙げられている。その他の因子に関しては、報告数が限られており、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。

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、クローン病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るだろう。

E. 結論

クローン病の患者増の因子を検討すべく、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、検討すべき主たる因子として、母乳栄養、小児期の感染曝露歴、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。

これらの項目は、現在実施中の潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する症例対照研究にて使用している調査票に含まれており、同一プロトコール、調

査票により検討可能である。

参考文献

- 1) Lian L, Fazio VW, Lavery IC, et al. Evaluation of association between pre-colectomy thrombocytosis and the occurrence of inflammatory pouch disorders. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52(11): 1912-8.
- 2) Dassopoulos T, Nguyen GC, Talor MV, et al. ;NIDDK IBD Genetics Consortium, Burek CL, Brant SR. NOD2 mutations and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies are risk factors for Crohn's disease in African Americans. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(2): 378-86.
- 3) Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. Shared familial aggregation of susceptibility to autoimmune diseases. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(9): 2845-7.
- 4) Makredes M, Robinson D Jr, Bala M, et al. The burden of autoimmune disease: a comparison of prevalence ratios in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61(3): 405-10.
- 5) Joossens M, Van Steen K, Branche J, et al. Familial aggregation and antimicrobial response dose-dependently affect the risk for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16(1): 58-67.
- 6) Standaert-Vitse A, Sendid B, Joossens M, et al. *Candida albicans* colonization and ASCA in familial Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(7): 1745-53.
- 7) Essers JB, Lee JJ, Kugathasan S, et al. ; NIDDK IBD Genetics Consortium. Established genetic risk factors do not distinguish early and later onset Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15(10): 1508-14.
- 8) Fujita T. Is Crohn's disease associated with appendectomy or appendicitis? *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(5): 1324.
- 9) Malekzadeh F, Alberti C, Nouraei M, et al. Crohn's disease and early exposure to domestic refrigeration. *PLoS One*. 2009; 4(1): e4288.
- 10) van der Heide F, Dijkstra A, Weersma RK, et al. Effects of active and passive smoking on disease course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15(8): 1199-207.
- 11) Asakura H, Suzuki K, Kitahora T, et al. Is there a link between food and intestinal microbes and the occurrence of Crohn's disease and ulcerative colitis? *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23(12): 1794-801.
- 12) Heyman MB, Garnett EA, Shaikh N, et al. Folate concentrations in pediatric patients with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89(2): 545-50.
- 13) Ponsonby AL, Catto-Smith AG, Pezic A, et al. Association between early-life factors and risk of child-onset Crohn's disease among Victorian children born 1983-1998: a birth cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15(6): 858-66.
- 14) Hildebrand H, Malmborg P, Askling J, et al. Early-life exposures associated with antibiotic use and risk of subsequent Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43(8): 961-6.
- 15) Lowe AM, Roy PO, B-Poulin M, et al. Epidemiology of Crohn's disease in Québec, Canada. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15(3): 429-35.
- 16) Aamodt G, Bukholm G, Jahnsen J, et al. ; IBSSEN Study Group. The association between

- water supply and inflammatory bowel disease based on a 1990–1993 cohort study in southeastern Norway. *Am J Epidemiol.* 2008; 168(9): 1065–72.
- 17) Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, et al. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008; 135(3): 781–6.
- 18) Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, et al. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(6): 1443–50.
- 19) Waddell LA, Rajić A, Sargeant J, et al. The zoonotic potential of *Mycobacterium avium* spp. paratuberculosis: a systematic review. *Can J Public Health.* 2008; 99(2): 145–55.
- 20) Bentley RW, Keenan JI, Gearry RB, et al. Incidence of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in a population-based cohort of patients with Crohn's disease and control subjects. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(5): 1168–72.
- 21) Koloski NA, Brett L. Animal farm: do our four-legged friends hold the answer to inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14(8): 1163–4.
- 22) D'Souza S, Levy E, Mack D, Israel D, et al. Dietary patterns and risk for Crohn's disease in children. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14(3): 367–73.
- 23) Melmed GY, Fleshner PR, Bardakcioglu O, et al. Family history and serology predict Crohn's disease after ileal pouch–anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 2008; 51(1): 100–8.
- 24) Ernst A, Jacobsen B, Østergaard M, et al. Mutations in CARD15 and smoking confer susceptibility to Crohn's disease in the Danish population. *Scand J Gastroenterol.* 2007; 42(12): 1445–51.
- 25) Radon K, Windstetter D, Poluda AL, et al.: Chronische Autoimmunerkrankungen und Kontakt zu Tieren (Chronic Autoimmune Disease and Animal Contact) Study Group. Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case-control study. *Pediatrics.* 2007; 120(2): 354–61.
- 26) Amre DK, D'Souza S, Morgan K, et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(9): 2016–25.
- 27) Kugathasan S, Fiocchi C. Progress in basic inflammatory bowel disease research. *Semin Pediatr Surg.* 2007; 16(3): 146–53.
- 28) Kaplan GG, Pedersen BV, Andersson RE, et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a population-based cohort study in Sweden and Denmark. *Gut.* 2007; 56(10): 1387–92.
- 29) Tuvlin JA, Raza SS, Bracamonte S, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: trends in familial and sporadic cohorts. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13(5): 573–9.
- 30) Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, et al. Does cigarette smoking influence the phenotype of Crohn's disease? Analysis using the Montreal classification. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(3): 577–88.
- 31) Abubakar I, Myhill DJ, Hart AR, et al. A case-control study of drinking water and dairy products in Crohn's Disease—further investigation of the possible role of *Mycobacterium avium* paratuberculosis. *Am J*

- Epidemiol. 2007; 165(7): 776-83.
- 32) Mahid SS, Minor KS, Stromberg AJ, et al. Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13(4): 431-8.
- 33) Brant SR, Wang MH, Rawsthorne P, et al. A population-based case-control study of CARD15 and other risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(2): 313-23.
- 34) Halfvarson J, Jess T, Magnuson A, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a co-twin control study of a Swedish-Danish twin population. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12(10): 925-33.
- 35) Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M, et al. Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non-Hispanic Whites: characterization of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(5): 1012-23.
- 36) Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, et al. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(5): 993-1002.
- 37) Amre DK, Lambrette P, Law L, et al. Investigating the hygiene hypothesis as a risk factor in pediatric onset Crohn's disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(5): 1005-11.
- 38) Cosnes J, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Prior appendectomy and the phenotype and course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(8): 1235-42.
- 39) Cross RK, Jung C, Wasan S, et al. Racial differences in disease phenotypes in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12(3): 192-8.
- 40) Jantchou P, Turck D, Baldé M, et al. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: results of a pediatric, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82(2): 485-6.
- 41) Lakatos PL, Szalay F, Tulassay Z, et al. ; Hungarian IBD Study Group. Clinical presentation of Crohn's disease. association between familial disease, smoking, disease phenotype, extraintestinal manifestations and need for surgery. *Hepatogastroenterology.* 2005; 52(63): 817-22.
- 42) Firouzi F, Bahari A, Aghazadeh R, et al. Appendectomy, tonsillectomy, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study in Iran. *Int J Colorectal Dis.* 2006; 21(2): 155-9.
- 43) Van Ranst M, Joossens M, Joossens S, et al. Crohn's disease and month of birth. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11(6): 597-9.
- 44) Van Kruiningen HJ, Joossens M, Vermeire S, et al. Environmental factors in familial Crohn's disease in Belgium. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11(4): 360-5.
- 45) Baron S, Turck D, Leplat C, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut.* 2005; 54(3): 357-63.
- 46) Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. ; 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. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11(2): 154-63.
- 47) Garrido A, Martínez MJ, Ortega JA, et al. Epidemiology of chronic inflammatory bowel