

は上昇しているものの、CDは2008年からの3年間は微増にとどまっている。

臨床調査個人票を用いた疫学の強みは、データ数の多さと、仮の個人番号で年度ごとのデータを連結することが可能な点である。一方で、全員の患者が個人票を提出していない点、電子化が一部の地域でほとんど行われていない点や、死亡例・中断例の追跡が困難など、限界も存在する。この点を勘案した上で、個人票データの解析結果を解釈していく必要があるだろう。

E. 結論

UC, CDの患者数は増加し続けており、有病率は持続的に上昇傾向にある。今後も、基礎疫学指標の変化を継続的に観察していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Effects of family history on inflammatory bowel disease characteristics in Japanese patients. Kuwahara E, Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Watanabe M, Hibi T, Takebayashi T. J Gastroenterol. 2012 Sep;47(9):961-8

2) Reply to the letter by A. M. Bianco et al. regarding 'Effects of family history on IBD characteristics in Japanese patients'.

Kuwahara E, Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Watanabe M, Hibi T, Takebayashi T. J Gastroenterol. 2013 Jan;48(1):145-6.

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

図 1

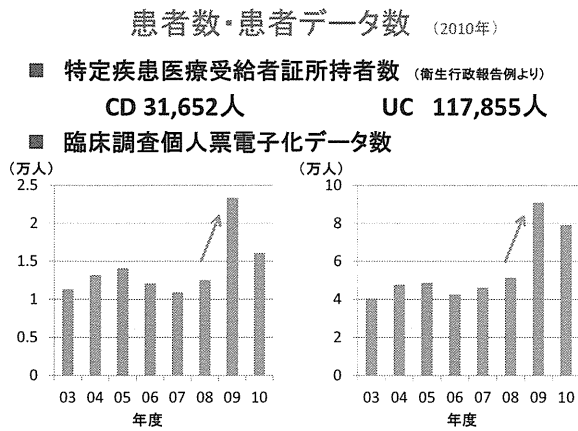


図 4

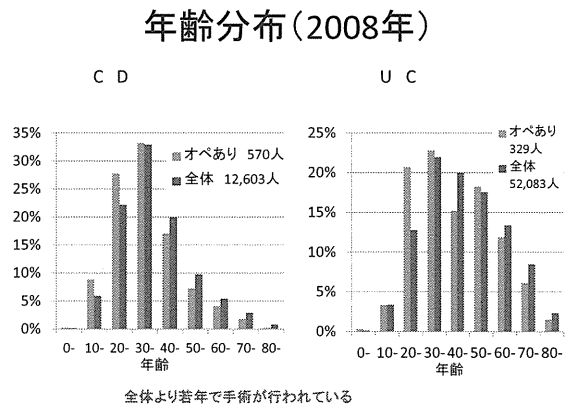


図 2

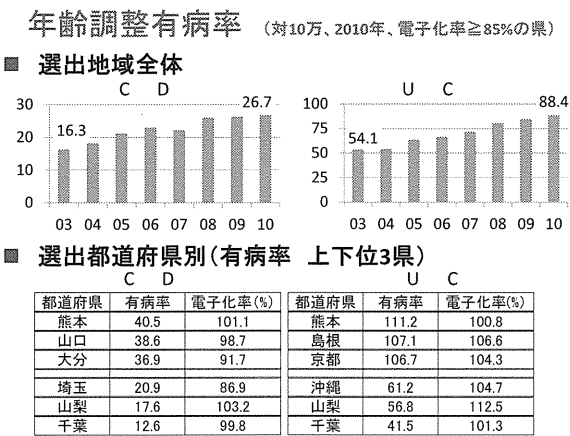


図 5

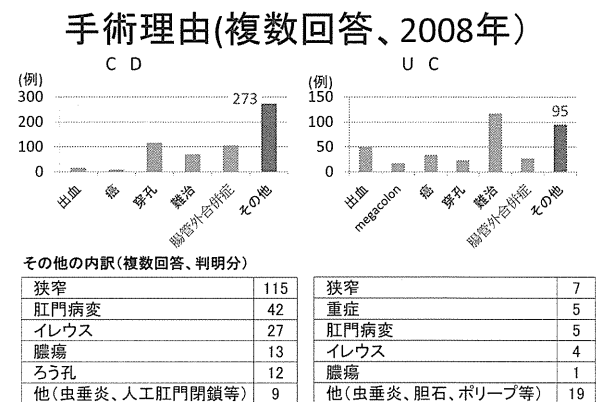


図 3

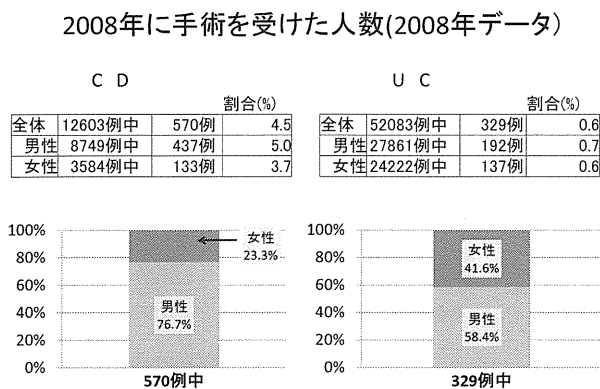


図 6

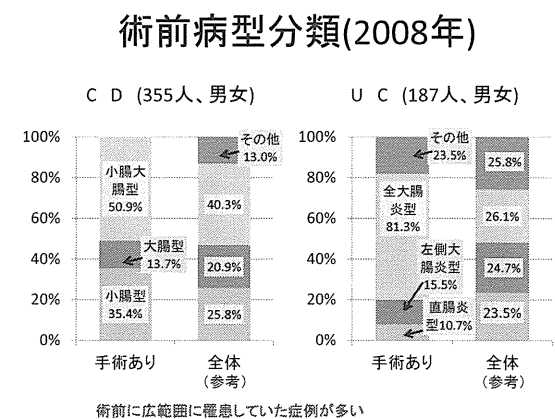


図 7

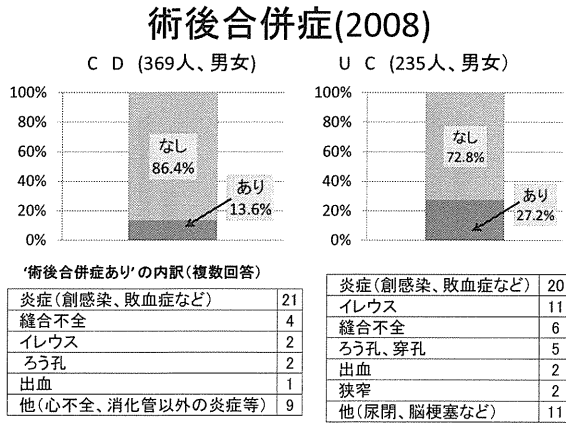


図 10

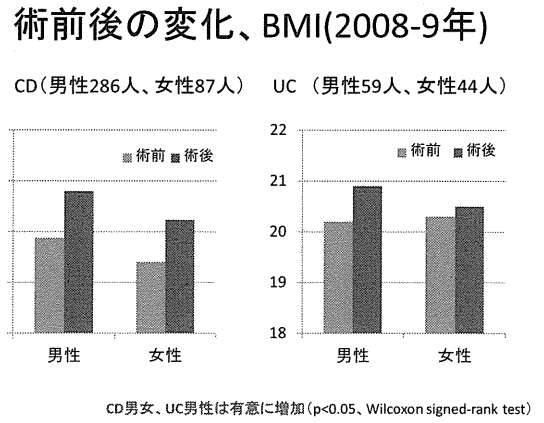


図 8

術前後の重症度の変化(2008-9年)

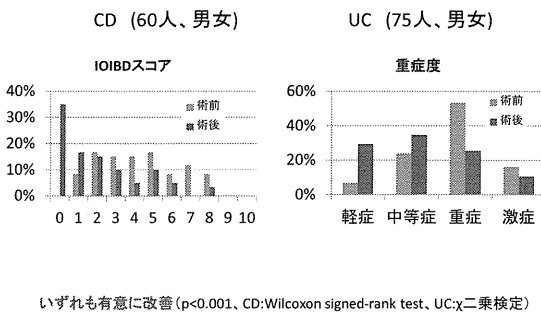


図 11

術前後の変化、Hb(2008-9年)

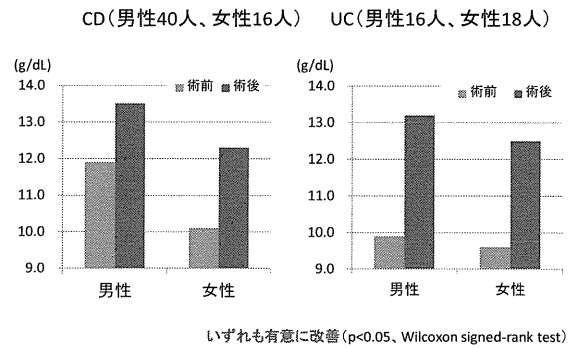


図 9

術前後の変化、BMI(2008-9年)

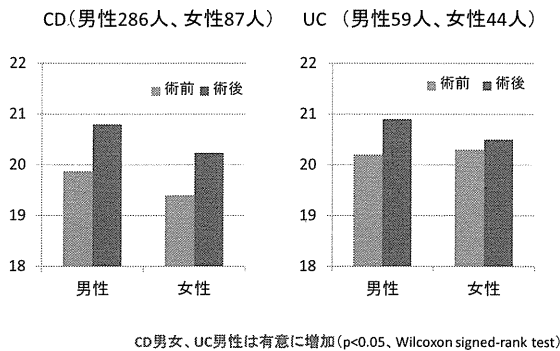


図 12

術前後の変化、IVH(2008-9年)

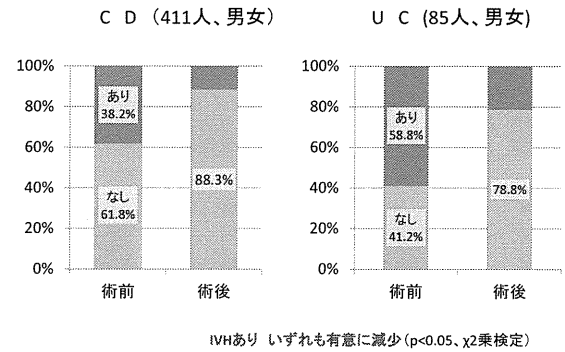


図 13

術前後の症状の変化(CD,2008-9年)

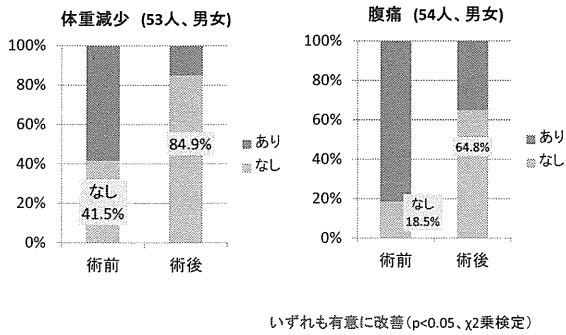


図 16

連結データの5年後重症度の変化
(2003-5年 → 2008-10年)

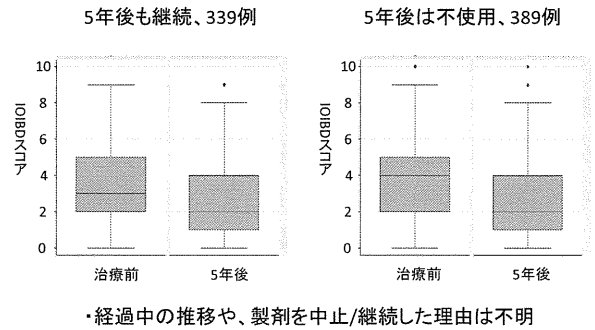


図 14

術前後の症状の変化(UC,2008-9年)

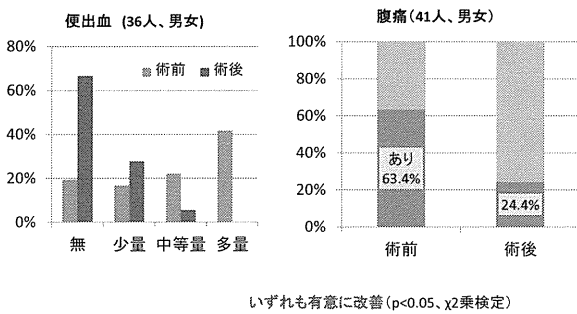


図 17

5年後のIOIBDスコアの変化量 (抗TNFα抗体製剤の有無別)
(5年後スコア) - (導入時スコア)

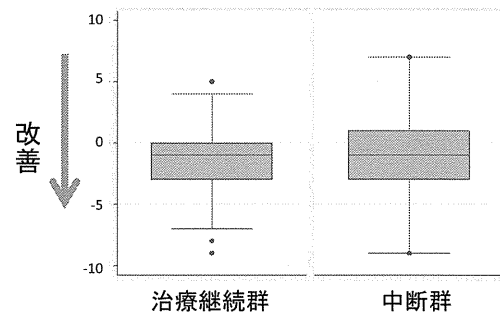
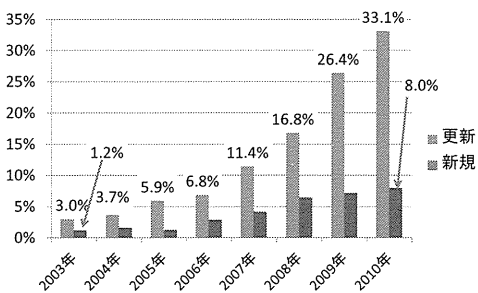


図 15

抗TNFα抗体製剤使用の推移2003-2010年
個人票への (記載数)/(全体数)、新規・更新別



潰瘍性大腸炎発生に対するリスク因子（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。情報収集は、2 種類の自記式質問票（生活習慣、食習慣）、医師記入用調査票、および潰瘍性大腸炎の臨床調査個人票を使用した。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 24 年 11 月末日時点における登録者のうち、潰瘍性大腸炎の診断から 1 年以上経過していた旧患 11 人、および当該症例に対応する対照 19 人を除外し、症例 106 人（平均年齢 40.3 歳）、対照 139 人（平均年齢 41.0 歳）を解析対象とした。多変量解析の結果、潰瘍性大腸炎発生に対する OR の上昇を認めた因子は、「潰瘍性大腸炎の家族歴（OR=3.10, P=0.090）」、「過去喫煙（禁煙）（OR=2.92, P=0.004）」、「過去飲酒（断酒）（OR=3.35, P=0.017）」、「ストレスイベント（OR=1.99, P=0.027）」、「豆腐摂取：週 2 回以上（OR=3.26, P=0.002）」、「納豆摂取：週 2 回以上（OR=2.07, P=0.052）」であった。「過去喫煙（禁煙）」に関しては、特に「喫煙開始年齢が早い者」、「1 日喫煙本数が多い者」、「喫煙期間が長い者」、「禁煙から 5 年以内」で OR 上昇が顕著であった。一方、OR 低下を認めた因子は、「虫垂炎既往（OR=0.35, P=0.049）」、「BMI 高値（OR=0.27, P=0.001）」、「口腔衛生（OR=0.32, P=0.003）」であった。このほか、関連が疑われるものの、対象者数不足のため統計学的有意性が不明瞭である項目も散見される。従って、今後も対象者の登録を継続し、これらの関連を確認することが重要である。

共同研究者

大藤 さとこ、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*（所属する研究者 53 人を文章末に記載）

使用した症例対照研究に基づいているため、特に「現在喫煙」によるリスク減少および「過去喫煙（禁煙）」によるリスク上昇は reverse causality（潰瘍性大腸炎に罹患したために喫煙をやめたという因果の逆転）の結果、検出されたにすぎないという可能性も指摘されてきた。

そこで、本研究では、incidence case（新患）を使用した症例対照研究により、潰瘍性大腸炎発生に対するリスク因子を検討する。また、その結果を元に「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」を算出し、近年の患者増の要因とその寄与の程度を提示することを目的とした。

A. 研究目的

近年、本邦のみならず、南欧、アジア諸国など世界各地において、潰瘍性大腸炎の有病率および罹患率が上昇している^{1,2)}。その背景には、環境因子をはじめとする未知のリスク因子の関与が示唆されている。

潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する過去の研究では、「炎症性腸疾患の家族歴」や「過去喫煙（禁煙）」によるリスク上昇、「虫垂切除歴」や「現在喫煙」によるリスク減少が報告されている³⁾。しかし、このような報告のほとんどが prevalent case（新患+旧患）を

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人とした。このうち1人は消化器科から、もう1人は他科（整形外科、眼科、総合診療部など）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。

平成24年11月末日時点で情報収集が完了した者を解析対象とした。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。連続変数のレベル分けは、可能な限り、対照群の三分位（あるいは四分位）となるように分類した。傾向性の検定では、各カテゴリーに連続した数値を割り当て、logistic regression model により P 値を算出した。多変量解析では、症例と対照の特性比較で有意差を認めた変数、および過去の研究結果から潰瘍性大腸炎のリスク因子と疑われる変数を、モデルに含めた。

また、多変量解析の結果を元に、寄与危険度割合（当該リスク因子の疾患に及ぼす寄与の程度）の算出を行った。寄与危険度割合は、過去の文献に基づき⁴⁻⁶、「症例における当該リスク因子の保有率×(OR-1)/OR」により算出した。

総ての解析は両側検定により行った。解析ソフトは、SAS, version 9.1 (SAS Institute, Inc., Cary, N. C., USA) を使用した。

（倫理面への配慮）

本研究の実施につき、大阪市立大学医学部・倫理審査委員会の承認を得た。また、必要に応じて、各調査施設においても倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

平成20年9月より対象者の登録を開始し、平成24年11月末日時点で情報収集が完了した者は合計321

人（症例136、対照185）であった。このうち、潰瘍性大腸炎の診断から1年以上経過していた旧患11人、および当該症例に対応する対照19人を除外し、最終的に症例106人、対照139人を unconditional logistic regression model による解析対象とした。conditional logistic regression model による検討では、1:1以上の matching pair であった合計71セット（症例71、対照113）を解析対象とした。

1. 症例の疾患特性（表1）

発病時の平均年齢は40.9歳であった。発病から本研究登録までの経過期間は平均7.0ヵ月で、発病から1年未満で登録された症例が9割強を占めた。重症度分類では、約半数の症例が中等症であった。罹患部位は、直腸型が22%であり、盲腸・回腸まで達している者は約3割であった。

2. 対照の診療科（図1）

消化器科と他科からほぼ1:1の割合で、対照の登録が得られていた。他科では、整形外科が最も多く、次いで総合診療科、腎臓内科、眼科、膠原病など様々な疾患からの登録が得られていた。

3. 症例と対照の特性比較（表2）

症例と対照の特性を比較したところ、症例の方が対照よりもBMI (kg/m²) が低い (mean 21.2 vs. 22.7, P=0.002)、虫垂炎既往が少ない(6% vs. 15%, P=0.019)、潰瘍性大腸炎の家族歴を有する者が多い(8% vs. 4%, P=0.102)、などの特徴を認めた。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。

4. 潰瘍性大腸炎の発生に対する主な関連因子(表3)

Unconditional model による多変量解析の結果、BMIが高い者ほど潰瘍性大腸炎の発生に対するORが低く、量反応関係も統計学的有意差を認めた (Trend P<0.001)。また、虫垂炎既往を有する者ではORが有意に低下した (OR=0.35, P=0.049)。一方、潰瘍性大腸炎の家族歴を有する者では、約3倍のOR上昇を認めた (OR=3.10, P=0.090)。非喫煙者と比較し過去喫煙者（禁煙者）では潰瘍性大腸炎発生に対するORが約3倍に上昇した (OR=2.92, P=0.004)。また、非飲酒者と比し、過去飲酒者（断酒者）では約3倍のOR上昇を認めた (OR=3.35, P=0.017)。

matching pair に限定した conditional model によ

る解析においても、同様の結果が得られた。しかし、解析対象が少なくなることで、95%信頼区間の幅が広くなり、検出力が低くなることが示唆された。

5. 過去喫煙（禁煙）と潰瘍性大腸炎発生との関連（表4）

現在喫煙者を除外し、過去喫煙（禁煙）の影響を検討したところ、「喫煙開始年齢が20歳以下」、「一日喫煙本数が21本以上」、「喫煙期間が17年以上」、「積算喫煙本数が15 pack-years以上」の者では、潰瘍性大腸炎の発生に対するORが有意に上昇した。すなわち、このような者が禁煙する際には特に注意が必要である。

また、禁煙後期間と潰瘍性大腸炎発生との関連を検討したところ、禁煙後5年未満の者ではORが約8倍に上昇した（OR=7.95, P<0.001）。一方、禁煙からの期間が長くなるにつれてOR上昇の程度は小さくなり、禁煙から10年以上経過するとORは1前後となった。

6. ストレスイベントと潰瘍性大腸炎発生との関連（表5）

過去1年間になんらかのストレスイベントがあった者では、潰瘍性大腸炎の発生に対するORが有意に上昇した（OR=1.99, P=0.027）。特に仕事関連のストレスイベント（転勤、退職、就職）でOR上昇が顕著であった。

7. 口腔衛生と潰瘍性大腸炎発生との関連（表6）

歯の数が28本揃っている者に比べて、28本未満（1本以上抜けている者）では潰瘍性大腸炎発生に対するORが1.60倍に上昇していたが、有意差は明らかではない。一方、歯磨き習慣が1日2回以上の者ではORの有意な低下を認めた（OR=0.32, P=0.003）。

8. 大豆製品の摂取状況と潰瘍性大腸炎発生との関連（表7）

過去1ヵ月の食習慣では、豆腐・納豆の摂取頻度が高いほど潰瘍性大腸炎に対するORが約3倍に上昇した。大豆製品に含まれる主な栄養素として、イソフラボンに着目した解析を行ったところ、イソフラボン・ダイズゼイン・ジェニスタインのいずれにおいても過去1ヵ月の摂取量の第3三分位で潰瘍性大腸炎の発生に対するORが有意に増加し、量反応関係も明らかであった（Trend P<0.05）。

また、これらの関連は、1年前の食習慣においても同様であった。

男女別で解析を行ったところ、男性よりも女性の方が大豆製品・イソフラボン摂取によるOR上昇が顕著であった。

9. 潰瘍性大腸炎発生に対する寄与危険度割合

Unconditional modelによる多変量解析の結果を元に、寄与危険度割合（当該リスク因子の疾患に及ぼす寄与の程度）を算出したところ、潰瘍性大腸炎の家族歴では6%、過去喫煙（禁煙）で25%、過去飲酒（断酒）で14%、イソフラボン高摂取で22%であった。

D. 考察

現時点の解析で、潰瘍性大腸炎発生との関連を認めた因子は、「潰瘍性大腸炎の家族歴」、「過去喫煙（禁煙）」、「過去飲酒（断酒）」、「ストレスイベント」、「豆腐・納豆摂取」によるOR上昇、「虫垂炎既往」、「BMI高値」、「口腔衛生」によるOR低下、などであった。

ただし、現時点では、「潰瘍性大腸炎の家族歴」との関連は、境界域の有意性にとどまり、統計学的有意差を検出するには至っていない。特に「潰瘍性大腸炎の家族歴」を有する人が少ないため、95%信頼区間の幅が広い。つまり、対象者数が少ないことによる検出力不足の可能性が示唆される。従って、今後、対象者数のさらなる蓄積により再検討する必要がある。

「過去喫煙（禁煙）」によるOR上昇は、これまでの研究報告と同様である。本研究ではincident case（潰瘍性大腸炎の新患）を対象としているため、「過去喫煙（禁煙）」によるOR上昇はreverse causalityによる見かけ上の関連とは考えにくい。また、禁煙後期間が短い者で顕著なOR上昇を示しており、禁煙からの期間が長くなると「非喫煙者」と同程度までORが低下している。これらの結果をみると、従来の指摘のとおり、「禁煙」が潰瘍性大腸炎の発生リスクと関連していることが示唆される。メカニズムとしては、禁煙による一過性の免疫機能亢進が考えられる⁷⁾。また、一日喫煙本数や喫煙期間による検討で、吸えば吸うほどORが高くなるという量反応関係があることを踏まえると、喫煙による曝露が多いほど「禁煙」した際の免疫学的な賦活作用も大きくなることが懸念される。従って、「未成年で喫煙を始めた者」、「1日喫煙本数が多い者」、「喫煙期間が長い者」が「禁煙」する際には、「禁煙後

5年間」は特に慎重な経過観察が必要であろう。過去の研究を鑑みると、「禁煙」の際に、ニコチンパッチを貼る⁸⁻⁹⁾等の対応が有用であるかもしれない。

このほか、ストレスイベントを有する者では、潰瘍性大腸炎発生に対するORが有意に上昇しており、ストレスイベントが疾病発生の引き金になっている可能性が考えられる。ストレスイベントの内容をみると、特に仕事関連のストレスイベント（転勤、退職、就職）でORの上昇が顕著であった。

口腔衛生との関連では、歯磨き習慣が1日2回以上の者ではORの有意な低下を認めた。この関連は、ミュータンス菌の感染により潰瘍性大腸炎の発生リスクが4倍に上昇することを示したKojimaらの報告¹⁰⁾を支持するものである。メカニズムとしては、歯磨き習慣によりミュータンス菌が排除され、潰瘍性大腸炎の発生が予防された可能性が考えられる。

食習慣においては、「大豆製品の高摂取」によるOR上昇を検出した。これらの関連は、「過去1ヵ月の食習慣」のみならず、潰瘍性大腸炎の発生前であろう「1年前の食習慣」においても同様に認められた。従って、「大豆製品の高摂取」と潰瘍性大腸炎発生との関連は、reverse causality（潰瘍性大腸炎に罹患したために食習慣を変えたという因果の逆転）による可能性は低いと考えている。しかし、これまでのところ、大豆製品・イソフラボンの高摂取と潰瘍性大腸炎との関連を示した報告はない。一方、イソフラボンがエストロゲン様構造を有していることを考慮し、エストロゲンと潰瘍性大腸炎との関連を示した報告をみると、経口避妊薬によるリスク上昇¹¹⁾、閉経後のホルモン補充療法によるリスク上昇¹²⁾、が報告されている。これらを考え合わせると、イソフラボン摂取によるエストロゲン類似作用により潰瘍性大腸炎の発生が関連した可能性が考えられる。男女別の解析で、女性で大豆製品・イソフラボン摂取によるOR上昇がより顕著に観察されたことも、このエストロゲン作用によるメカニズムを支持する結果と考える。

このほか、現時点の解析では、関連が疑われるものの、対象者数不足のため統計学的有意性が不明瞭である項目も散見される。例えば、受動喫煙によるOR上昇、コーヒー摂取によるOR低下、母親の出産年齢が高い者

でのOR上昇などについては、境界域の有意性にとどまっている（Data not shown）。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。

E. 結論

Incident case（潰瘍性大腸炎の新患）を対象とした多施設共同・症例対照研究を実施している。現時点の解析で、潰瘍性大腸炎発生との関連を認めた因子は、「潰瘍性大腸炎の家族歴」、「過去喫煙（禁煙）」、「過去飲酒（断酒）」、「ストレスイベント」、「豆腐・納豆摂取」によるOR上昇、「虫垂炎既往」、「BMI高値」、「口腔衛生」によるOR低下、などであった。

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（JR北海道厚生連札幌厚生病院 IBDセンター）、高後裕、稲場勇平（旭川医科大学 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（弘前大学医学部 光学医療診療部）、舟山裕士（東北労災病院 外科）、杉村一仁（新潟市民病院 消化器内科）、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（東京大学 腫瘍外科・血液外科）、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 炎症性腸疾患科）、鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院 消化器内科）、三浦総一郎、穂苅量太（防衛医科大学校 内科）、平田一郎（藤田保健衛生大学 消化管内科）、花井洋行（浜松南病院 消化器病・IBDセンター）、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）、山上博一、渡辺憲治（大阪市立大学大学院医学研究科 消化器内科学）、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)、吉岡和彦(関西医科大学香里病院 外科)、北野厚生(医療法人若弘会若草第一病院)、内藤裕二(京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科)、千葉勉、仲瀬裕志(京都大学大学院医学研究科 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 炎症性腸疾患センター)、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 内視鏡診療科)、松井敏幸、久部高司(福岡大学筑紫病院 消化器内科)、二見喜太郎(福岡大学筑紫病院 外科)、山崎博、光山慶一(久留米大学医学部 内科学講座消化器内科部門)、山本章二郎(宮崎大学医学部附属病院 内科学講座消化器血液学分野)、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)、吉村直樹(社会保険中央総合病院 内科・炎症性腸疾患センター)

参考文献

- 1) Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterol* 2004; 126: 1504-17.
- 2) Cosnes J et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol* 2011; 140: 17856-94.
- 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、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.
- 4) Bruzzi P, Green SB, Byar DP, et al. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol* 1985; 126: 904-14.
- 5) Miettinen OS. Proportion of disease caused or

- prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am J Epidemiol* 1974; 99: 325-31.
- 6) Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, et al. 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.
 - 7) Abraham N, Selby W, Lazarus R, 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: 139-46.
 - 8) Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Eng J Med* 1994; 330: 811-5.
 - 9) Thomas GAO, Rhodes J, Mani V, et al. Transdermal nicotine as maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Eng J Med* 1995; 332: 988-92.
 - 10) Kojima et al. Kojima A, Nakano K, et al. Infection of specific strains of *Streptococcus mutans*, oral bacteria, confers a risk of ulcerative colitis. *Sci Rep.* 2012 (In Press).
 - 11) Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol.* 1994; 140(3): 268-78.
 - 12) Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2012; 143(5): 1199-206.

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、乾未来、井手悠一郎、福島若葉、廣田良夫. 炎症性腸疾患の危険因子. *日本臨床* 2012; 70(s1): 52-55.
 - 2) 大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫. 【潰瘍性大腸炎

—長期経過観察例の諸問題】再燃の因子となるものは？ 臨床消化器内科 2011； 26(8)： 1115-24.

- 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、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.
- 4) 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.
- 5) 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. 症例の疾患特性

		case (N=106)	
		n	(%)
発病時年齢(歳)	mean (SD)	40.9	(13.8)
	median (range)	40.5	(18.6-74.8)
	<30	18	(25)
	30-39	18	(25)
	40-49	22	(30)
	50+	15	(21)
	不明	33	
発病からの期間(月)	mean (SD)	7.0	(21.6)
	median (range)	2.4	(0-172.8)
	4カ月未満	51	(70)
	4カ月以上1年未満	16	(22)
	1年以上	6	(8)
	不明	33	
重症度	軽症	26	(35)
	中等症	32	(43)
	重症	15	(20)
	劇症	1	(1)
	不明	32	
罹患部位	直腸	16	(21)
	結腸	34	(45)
	盲腸	23	(31)
	回腸	2	(3)
	不明	31	
腸管合併症	あり	1	(1)
	なし	74	(99)
	不明	31	

図1. 対照の診療科

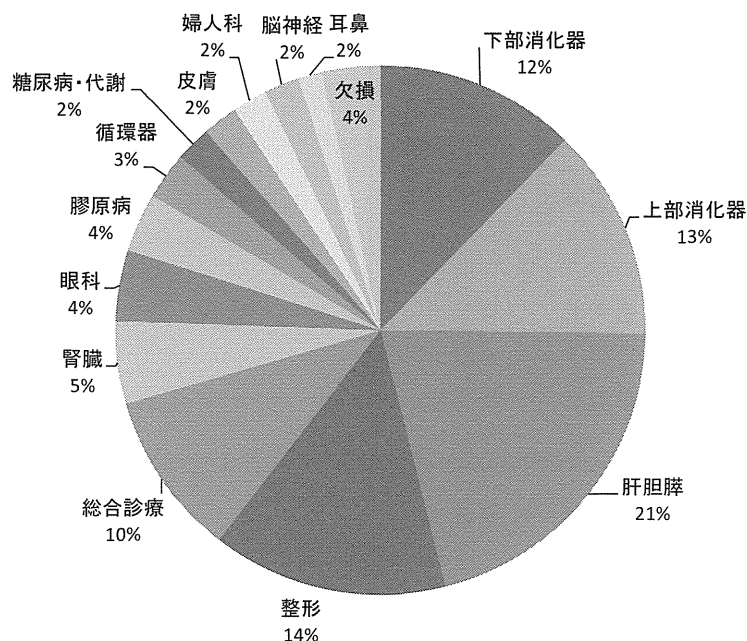


表2. 症例と対照の特性比較

変数		case (N=106)		control (N=139)		P value ^a
		n	(%)	n	(%)	
年齢(歳)	mean (SD)	40.3	(13.8)	41.0	(13.4)	0.611
	median (range)	39.7	(10.8-74.8)	40.5	(11.2-74.8)	
	<30	25	(24)	31	(22)	0.687
	30-39	29	(27)	37	(27)	
	40-49	30	(28)	39	(28)	
	50+	22	(21)	32	(23)	
性別	女性	40	(38)	59	(42)	0.457
BMI(kg/m ²)	mean (SD)	21.2	(3.3)	22.7	(3.8)	0.002
	median (range)	20.6	(13.9-29.6)	22.0	(14.5-34.0)	
	<21.1	59	(56)	49	(35)	0.002
	21.1-23.9	27	(25)	46	(33)	
	24.0+	20	(19)	44	(32)	
虫垂炎既往	あり	6	(6)	21	(15)	0.019
潰瘍性大腸炎家族歴	あり	9	(8)	5	(4)	0.102
喫煙習慣	なし	50	(47)	83	(60)	0.001
	過去喫煙(禁煙)	40	(38)	24	(17)	
	現在喫煙	16	(15)	32	(23)	
飲酒習慣	なし	29	(27)	48	(35)	0.021
	過去飲酒(断酒)	21	(20)	11	(8)	
	現在飲酒	56	(53)	80	(58)	

^a χ^2 検定、あるいはWilcoxon rank sum test.

表3. 潰瘍性大腸炎の発生に対する主な関連因子(多変量解析)

変数	Unconditional logistic regression model ^a					Conditional logistic regression model ^b						
	case (N=106)		control (N=139)		OR (95%信頼区間)	P value	case (N=71)		control (N=113)		OR (95%信頼区間)	P value
	n	(%)	n	(%)			n	(%)	n	(%)		
BMI(kg/m ²)	<21.1	59 (56)	49 (35)	1.00		42 (59)	39 (35)	1.00				
	21.1-23.9	27 (25)	46 (33)	0.38 (0.19-0.76)	0.006	20 (28)	38 (34)	0.45 (0.18-1.12)	0.087			
	24.0+	20 (19)	44 (32)	0.27 (0.13-0.60)	0.001	9 (13)	36 (32)	0.10 (0.03-0.40)	0.001			
				(Trend P<0.001)				(Trend P=0.001)				
虫垂炎既往	なし	100 (94)	118 (85)	1.00		67 (94)	98 (87)	1.00				
	あり	6 (6)	21 (16)	0.35 (0.12-0.99)	0.049	4 (6)	15 (13)	0.40 (0.10-1.53)	0.182			
潰瘍性大腸炎家族歴	なし	97 (92)	134 (96)	1.00		65 (92)	108 (96)	1.00				
	あり	9 (9)	5 (4)	3.10 (0.84-11.4)	0.090	6 (8)	5 (4)	3.16 (0.65-15.4)	0.154			
喫煙歴	なし	50 (47)	83 (60)	1.00		36 (51)	65 (58)	1.00				
	過去喫煙(禁煙)	40 (38)	24 (17)	2.92 (1.40-6.07)	0.004	27 (38)	20 (18)	3.34 (1.19-9.39)	0.022			
	現在喫煙	16 (15)	32 (23)	0.75 (0.34-1.66)	0.478	8 (11)	28 (25)	0.32 (0.09-1.09)	0.067			
				(Trend P=0.883)				(Trend P=0.235)				
飲酒歴	なし	29 (27)	48 (35)	1.00		21 (30)	40 (35)	1.00				
	過去飲酒(断酒)	21 (20)	11 (8)	3.35 (1.25-9.01)	0.017	14 (20)	11 (10)	3.49 (1.04-11.7)	0.044			
	現在飲酒	56 (53)	80 (58)	0.92 (0.48-1.74)	0.786	36 (51)	62 (55)	1.12 (0.46-2.71)	0.809			
				(Trend P=0.520)				(Trend P=0.965)				

^a 表内のすべての変数およびマッチング変数(年齢:4カテゴリー、性別)をモデルに含めた。

^b 表内のすべての変数をモデルに含めた。

表4. 過去喫煙と潰瘍性大腸炎発生との関連(現在喫煙者は除外)

変数	Unconditional logistic regression model ^a					Conditional logistic regression model ^b						
	case (N=90)		control (N=107)		OR (95%信頼区間)	P value	case (N=56)		control (N=79)		OR (95%信頼区間)	P value
	n	(%)	n	(%)			n	(%)	n	(%)		
喫煙開始年齢(歳)	never	50 (56)	83 (78)	1.00		32 (57)	61 (77)	1.00				
	<19	15 (17)	9 (8)	3.89 (1.32-11.5)	0.014	9 (16)	6 (8)	6.46 (1.11-37.6)	0.038			
	19-20	17 (19)	9 (8)	3.85 (1.36-10.9)	0.011	9 (16)	7 (9)	2.65 (0.71-9.92)	0.149			
	21+	8 (9)	6 (6)	2.22 (0.63-7.83)	0.215	6 (11)	5 (6)	2.54 (0.54-11.9)	0.236			
					(Trend P=0.015)				(Trend P=0.141)			
1日喫煙本数(本)	0	50 (56)	83 (78)	1.00		32 (57)	61 (77)	1.00				
	<15	11 (12)	8 (7)	2.76 (0.92-8.29)	0.070	7 (13)	7 (9)	2.18 (0.52-9.16)	0.286			
	15-20	16 (18)	12 (11)	2.73 (0.98-7.59)	0.054	11 (20)	8 (10)	2.93 (0.72-12.0)	0.134			
	21+	13 (14)	4 (4)	7.66 (1.87-31.3)	0.005	6 (11)	3 (4)	7.34 (0.80-67.6)	0.079			
					(Trend P=0.001)				(Trend P=0.033)			
喫煙期間(年)	0	50 (56)	83 (78)	1.00		32 (57)	61 (77)	1.00				
	<10	12 (13)	9 (8)	2.66 (0.94-7.55)	0.066	7 (13)	6 (8)	2.45 (0.62-9.61)	0.200			
	10-16	10 (11)	7 (7)	2.17 (0.65-7.32)	0.210	7 (13)	6 (8)	2.29 (0.48-10.9)	0.298			
	17+	18 (20)	8 (7)	6.74 (2.08-21.8)	0.002	10 (18)	6 (8)	7.11 (1.16-43.7)	0.034			
					(Trend P=0.001)				(Trend P=0.028)			
積算喫煙本数 (Pack-Years)	0	50 (56)	83 (78)	1.00		32 (57)	61 (77)	1.00				
	<4.5	11 (12)	8 (7)	2.52 (0.84-7.57)	0.100	7 (13)	4 (5)	3.43 (0.67-17.5)	0.138			
	4.5-14	8 (9)	8 (7)	1.89 (0.57-6.26)	0.301	7 (13)	8 (10)	1.75 (0.43-7.13)	0.438			
	15+	21 (23)	8 (7)	7.58 (2.38-24.2)	0.001	10 (18)	6 (8)	9.13 (0.95-88.3)	0.056			
					(Trend P<0.001)				(Trend P=0.041)			
禁煙後期間(年)	never	50 (56)	83 (78)	1.00		32 (57)	61 (77)	1.00				
	<5	20 (22)	6 (6)	7.95 (2.59-24.5)	<0.001	9 (16)	4 (5)	6.65 (1.23-36.0)	0.028			
	5-9	13 (14)	6 (6)	2.71 (0.81-9.08)	0.105	10 (18)	5 (6)	2.54 (0.56-11.5)	0.225			
	10-19	4 (4)	6 (6)	1.56 (0.38-6.53)	0.540	2 (4)	5 (6)	1.59 (0.18-14.1)	0.678			
	20+	3 (3)	6 (6)	0.95 (0.17-5.40)	0.951	3 (5)	4 (5)	1.82 (0.25-13.6)	0.558			
					(Trend P=0.250)				(Trend P=0.295)			

^a BMI(3分位)、虫垂炎既往、UC家族歴、飲酒歴、およびマッチング変数(年齢:4カテゴリー、性別)で調整

^b BMI(3分位)、虫垂炎既往、UC家族歴、飲酒歴で調整

表5. ストレスイベントと潰瘍性大腸炎発生との関連

変数		Unconditional logistic regression model ^a				Conditional logistic regression model ^b					
		case (N=106)		control (N=139)		case (N=71)		control (N=113)		OR (95%信頼区間)	P value
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)				
ストレスイベント	あり	79 (75)	79 (57)	1.99 (1.08-3.66)	0.027	51 (72)	61 (54)	2.09 (0.95-4.56)	0.065		
引っ越し	あり	4 (4)	4 (3)	1.65 (0.33-8.24)	0.540	4 (6)	2 (2)	2.34 (0.32-17.2)	0.406		
転勤	あり	8 (8)	4 (3)	4.86 (1.26-18.8)	0.022	5 (7)	3 (3)	4.21 (0.56-31.8)	0.163		
退職	あり	7 (7)	3 (2)	5.83 (1.32-25.8)	0.020	4 (6)	2 (2)	6.63 (0.78-56.0)	0.083		
就職	あり	13 (12)	5 (4)	4.55 (1.42-14.5)	0.011	10 (14)	3 (3)	8.46 (1.17-61.2)	0.035		
入学	あり	2 (2)	3 (2)	0.66 (0.10-4.24)	0.658	1 (1)	3 (3)	0.62 (0.03-13.2)	0.761		
病気	あり	25 (24)	38 (27)	0.62 (0.32-1.22)	0.165	17 (24)	31 (27)	0.70 (0.30-1.66)	0.418		
出産	あり	4 (4)	0 (0)			3 (4)	0 (0)				
結婚	あり	2 (2)	1 (1)	3.19 (0.26-38.8)	0.363	1 (1)	1 (1)	2.32 (0.12-43.3)	0.574		
離婚	あり	0 (0)	1 (1)			0 (0)	1 (1)				
別居	あり	1 (1)	1 (1)	1.77 (0.08-37.4)	0.713	0 (0)	1 (1)				
身内の死亡	あり	4 (4)	12 (9)	0.36 (0.10-1.27)	0.112	3 (4)	10 (9)	0.52 (0.10-2.72)	0.436		
その他	あり	37 (35)	29 (21)	1.80 (0.94-3.45)	0.078	24 (34)	19 (17)	3.02 (1.11-8.24)	0.031		

^a BMI(3分位)、虫垂炎既往、UC家族歴、飲酒歴、およびマッチング変数(年齢:4カテゴリー、性別)で調整

^b BMI(3分位)、虫垂炎既往、UC家族歴、飲酒歴で調整

表6. 口腔衛生と潰瘍性大腸炎発生との関連

変数	Unconditional logistic regression model ^a					Conditional logistic regression model ^b								
	case (N=106)		control (N=139)		Multivariate*			case (N=71)		control (N=113)		Multivariate*		
	n	(%)	n	(%)	OR	(95%CI)	p value	n	(%)	n	(%)	OR	(95%CI)	p value
歯の数(本)	<28	41 (39)	46 (33)	1.60	(0.79-3.24)	0.194	31 (44)	35 (31)	2.38	(0.98-5.78)	0.057			
	28	65 (61)	93 (67)	1.00			40 (56)	78 (69)	1.00					
入れ歯の使用	あり	10 (9)	13 (9)	0.95	(0.29-3.13)	0.938	5 (7)	9 (8)	0.46	(0.07-3.13)	0.428			
インプラント	あり	8 (8)	5 (4)	2.21	(0.56-8.81)	0.260	7 (10)	3 (3)	21.8	(1.59-299)	0.021			
はみがき(1日2回以上)	あり	74 (70)	117 (87)	0.32	(0.16-0.67)	0.003	51 (72)	94 (83)	0.41	(0.16-1.03)	0.057			
はみがき	1日1回以下	32 (30)	22 (16)	1.00			20 (28)	19 (17)	1.00					
	1日2回	46 (43)	81 (58)	0.31	(0.14-0.65)	0.002	28 (39)	67 (59)	0.28	(0.10-0.79)	0.016			
	1日3回以上	28 (26)	36 (26)	0.39	(0.16-0.96)	0.041	23 (32)	27 (24)	0.72	(0.24-2.10)	0.543			
				(Trend P=0.045)					(Trend P=0.679)					

^a BMI(3分位)、虫垂炎既往、UC家族歴、飲酒歴、およびマッチング変数(年齢:4カテゴリー、性別)で調整

^b BMI(3分位)、虫垂炎既往、UC家族歴、飲酒歴で調整

表7. 大豆製品の摂取状況と潰瘍性大腸炎発生との関連(Unconditional logistic regression model)

変数	過去1ヵ月				1年前			
	三分位			P for trend	三分位			P for trend
	1 (lowest)	2	3 (highest)		1 (lowest)	2	3 (highest)	
食品								
豆腐								
カテゴリー	月3回以下	週1回	週2回以上		月3回以下	週1回	週2回以上	
No. cases/controls	15/44	25/32	66/61		18/45	25/29	62/63	
Crude OR (95%CI)	1.00	2.29 (1.05-5.03)	3.17 (1.61-6.28)	0.001	1.00	2.16 (1.00-4.63)	2.46 (1.29-4.71)	0.009
Multivariate OR (95%CI) ^b	1.00	2.44 (1.03-5.82)	3.26 (1.53-6.94)	0.003	1.00	2.24 (0.98-5.11)	2.39 (1.16-4.91)	0.025
Multivariate OR (95%CI) in Male ^c	1.00	1.68 (0.53-5.34)	2.86 (1.09-7.51)	0.029	1.00	1.78 (0.60-5.24)	2.40 (0.93-6.15)	0.072
Multivariate OR (95%CI) in Female ^c	1.00	5.33 (1.02-27.9)	5.43 (1.17-25.3)	0.056	1.00	2.43 (0.56-10.6)	2.01 (0.55-7.34)	0.405
納豆								
カテゴリー	食べない	月1~4回	週2回以上		食べない	月1~4回	週2回以上	
No. cases/controls	33/59	39/48	34/30		30/58	44/50	31/29	
Crude OR (95%CI)	1.00	1.45 (0.80-2.65)	2.03 (1.06-3.88)	0.032	1.00	1.70 (0.94-3.10)	2.07 (1.06-4.04)	0.028
Multivariate OR (95%CI) ^b	1.00	1.47 (0.76-2.83)	2.07 (0.99-4.32)	0.049	1.00	1.60 (0.83-3.10)	2.06 (0.97-4.38)	0.054
Multivariate OR (95%CI) in Male ^c	1.00	1.64 (0.71-3.79)	1.43 (0.49-4.15)	0.390	1.00	1.93 (0.83-4.50)	1.18 (0.40-3.51)	0.511
Multivariate OR (95%CI) in Female ^c	1.00	1.33 (0.42-4.22)	3.03 (0.95-9.66)	0.060	1.00	1.22 (0.38-3.85)	3.42 (1.03-11.4)	0.047
栄養素								
イソフラボン								
Daily intake (mg/4184KJ) ^a	<5.34	5.34-10.6	10.7+		<5.39	5.39-11.2	11.3+	
No. cases/controls	20/45	31/46	55/46		22/45	38/46	46/46	
Crude OR (95%CI)	1.00	1.52 (0.76-3.04)	2.69 (1.40-5.19)	0.002	1.00	1.69 (0.87-3.29)	2.05 (1.06-3.93)	0.036
Multivariate OR (95%CI) ^b	1.00	1.42 (0.66-3.05)	2.86 (1.34-6.09)	0.005	1.00	1.60 (0.77-3.32)	1.99 (0.93-4.25)	0.079
Multivariate OR (95%CI) in Male ^c	1.00	1.27 (0.52-3.10)	2.21 (0.86-5.71)	0.104	1.00	1.61 (0.67-3.83)	1.18 (0.45-3.10)	0.651
Multivariate OR (95%CI) in Female ^c	1.00	1.56 (0.29-8.29)	3.88 (0.86-17.6)	0.037	1.00	1.36 (0.27-6.95)	3.35 (0.72-15.6)	0.059
ダイズゼイン								
Daily intake (mg/4184KJ) ^a	<2.03	2.03-4.10	4.11+		<2.03	2.03-4.26	4.27+	
No. cases/controls	20/45	31/46	55/46		22/45	38/46	46/46	
Crude OR (95%CI)	1.00	1.52 (0.76-3.04)	2.69 (1.40-5.19)	0.002	1.00	1.69 (0.87-3.29)	2.05 (1.06-3.93)	0.036
Multivariate OR (95%CI) ^b	1.00	1.42 (0.66-3.04)	2.85 (1.34-6.05)	0.005	1.00	1.61 (0.78-3.35)	2.00 (0.94-4.25)	0.077
Multivariate OR (95%CI) in Male ^c	1.00	1.20 (0.49-2.95)	2.16 (0.84-5.58)	0.118	1.00	1.50 (0.63-3.59)	1.14 (0.43-3.02)	0.714
Multivariate OR (95%CI) in Female ^c	1.00	1.80 (0.34-9.58)	4.23 (0.94-19.0)	0.032	1.00	1.57 (0.31-7.99)	3.68 (0.80-17.0)	0.051
ジェニスタイン								
Daily intake (mg/4184KJ) ^a	<3.31	3.31-6.63	6.64+		<3.32	3.32-6.98	6.99+	
No. cases/controls	20/45	29/46	57/46		22/45	38/46	46/46	
Crude OR (95%CI)	1.00	1.42 (0.70-2.86)	2.79 (1.45-5.36)	0.001	1.00	1.69 (0.87-3.29)	2.05 (1.06-3.93)	0.036
Multivariate OR (95%CI) ^b	1.00	1.35 (0.62-2.91)	2.95 (1.39-6.26)	0.004	1.00	1.60 (0.77-3.32)	1.99 (0.93-4.25)	0.079
Multivariate OR (95%CI) in Male ^c	1.00	1.20 (0.49-2.97)	2.31 (0.90-5.91)	0.086	1.00	1.61 (0.67-3.83)	1.18 (0.45-3.10)	0.651
Multivariate OR (95%CI) in Female ^c	1.00	1.37 (0.25-7.48)	3.96 (0.88-17.8)	0.029	1.00	1.36 (0.27-6.95)	3.35 (0.72-15.6)	0.059

^a密度法によるエネルギー補正後の摂取量(mg/4184KJ)に基づき、対照の3分位にて分類。

^bBMI(3分位)、虫垂炎既往、UC家族歴、飲酒歴、およびマッチング変数(年齢:4カテゴリー、性別)で調整

^cBMI(3分位)、虫垂炎既往、UC家族歴、喫煙歴、飲酒歴、およびマッチング変数(年齢:4カテゴリー)で調整。

クローン病のリスク因子に関する多施設共同・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：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、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班・班員の協力を得て、多施設共同・症例対照研究によりクローン病のリスク因子を検討する。

プロトコールおよび調査書式は、「潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する多施設共同・症例対照研究」と同様である。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（消化器科1人、他科1人）とする。これら症例と対照の登録は、各施設あたり年間2セット（症例2人＋対照4人）とし、前向きに継続して行う。情報収集には、2種類の自記式質問票（生活習慣、食習慣）、医師記入用調査票、およびクローン病の臨床調査個人票を用いる。

平成23年10月から登録を開始し、平成24年11月現在、103人を登録している。このうち、データ解析に付すことができる76人（33症例、43対照）について特性を検討した。症例についてみると、男性は67%、確定診断時の平均年齢は30歳、確定診断～調査依頼までの平均期間は1ヵ月であった。クローン病の家族歴を二親等まででみた場合、対照と比較して、症例で家族歴を有する者の割合が高かった（9% vs. 0%）。野菜、果物、カロテノイド、抗酸化ビタミン摂取量について、過去1ヵ月の食習慣と1年前の食習慣で検討したが、いずれの項目についても群間で有意差を認めなかった。次年度以降、症例と対照のマッチングを考慮した詳細なデータ解析を進める。

共同研究者

大藤 さとこ、福島 若葉、井手 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）、山上 博一、渡辺 憲治（大阪市立大学大学院医学研究科・消化器内科学）、長堀 正和、渡辺 守（東京医科歯科大学・消化器病態学）、For the Japanese Case-Control Study Group for Crohn's disease*（所属する研究者48人を文章末に記載）。

クローン病の特定疾患医療受給者証の交付件数が増加し、平成21年度には3万人に達した。しかし、その発生要因に関しては、遺伝的、細菌・ウイルスへの感染、食物成分、腸管の循環障害など様々な説があるものの、未だ解明には至っていない³⁾。

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、多施設共同・症例対照研究を実施する。

B. 研究方法

本研究班・班員が所属する全国40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する。

プロトコールおよび調査書式は、「潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する多施設共同・症例対照研究」と同

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¹⁻²⁾。本邦においても、

様である。

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80歳未満の患者とし、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6ヵ月以内であれば登録可能とした。除外基準は、現在、悪性新生物を有する者である。

対照は、症例と同じ施設を受診した患者のうち、各症例に対し、性、年齢（5歳階級：10歳未満、10～14歳、15～19歳、20～24歳、・・・、75～79歳）が対応する患者2人とする。このうち1人は消化器科から、もう1人は他科（整形外科、眼科、総合診療部など）から選出する。除外基準は、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、炎症性腸疾患の既往がある者、である。

参加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、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。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（DHQ: diet history questionnaire）」を使用する。このほか、症例の発症時期、病状などの臨床情報は、医師記入用調査票およびクローン病・臨床調査個人票を用いて収集する。

解析では、個人特性の差を多変量解析の手法により補正し、クローン病の発症に対する独立したリスク因子を明らかにする。

C. 研究結果

平成23年9月、大阪市立大学医学部・倫理審査委員会にて、本調査の実施に対する承認を得た。翌10月に、各参加施設に実施要領・調査書式等を送付し、倫理審査の承認を得た施設から対象者の登録を開始した。

平成24年11月現在、103人の対象者を登録している。このうち、医師記入用調査票が未返送（1人）、自記式質問票が対象者から未返送（21人）、自記式質問票の記入漏れ補完が未実施（5人）を除外すると、データ解析に付すことができるのは76人（33症例、43対照）であった。症例・対照のマッチング状況の内訳は、1:2 matched pairが15 pair、1:1 matched pairが8 pair（消化器科対照：4 pair、他科対照：4 pair）である。

表1に、症例の特性を示す。男性の割合は67%であった。年齢は、発病時、確定診断時、調査依頼時のいずれでも平均30歳であった。確定診断～調査依頼までの期間は、平均1ヵ月、中央値1ヵ月（範囲：0～5ヵ月）であった。

図1に、対照を登録した診療科の内訳を示す。最も多かった診療科は、消化器科対照では肝胆膵科（21%）、他科対照では総合診療科と整形外科（いずれも14%）であった。

症例と対照の特性のうち、基本情報を表1に示す。対照と比較して、症例はbody mass indexが低く（中央値：20 vs. 22 kg/m²）、急性感染性胃腸炎の診断の既往を有する者の割合が低かった（6% vs. 24%）。クローン病の家族歴を一親等でみると、症例・対照ともに家族歴を有する者はいなかったが、二親等まででみた場合、症例で家族歴を有する者の割合が高かった（9% vs. 0%）。性・年齢（matching condition）、喫煙状況、潰瘍性大腸炎の家族歴、急性感染性胃腸炎による入院歴、虫垂炎の既往（診断・手術とも）については、群間で有意差を認めなかった。

表3に、DHQの回答内容から推定した野菜、果物、カロテノイド、抗酸化ビタミン摂取量について、特性比較を行った結果を示す。摂取量は、密度法でエネルギー補正を行った。過去1ヵ月の食習慣と1年前の食習慣で検討したが、いずれの項目についても群間で有意差を認めなかった。

D. 考察

近年、世界各国でクローン病の有病率、罹患率が上昇していることから、当該疾病の原因を解明する重要性はさらに高くなっている。疫学分野でも様々な研究が実施されているが、分析疫学の原理に則ってクローン病発症のリスク因子を検討した研究は非常に少ない。

本研究は、潰瘍性大腸炎の症例・対照研究と同様、クローン病の新患患者（新規確定診断例）を症例として登録している。過去に報告されている症例対照研究では、新患患者に加え、有病患者も症例として登録している例もあるが、曝露とクローン病発症の時間性の担保が難しいことから、結果の解釈が困難になると懸念される。本研究で登録された症例は、確定診断から調査依頼までの期間が平均1ヵ月であり、診断後非常に速やかに登録されている。本研究は、わが国におけるクローン病のリスク因子について堅固なエビデンスを提供しうると期待できる。

本研究では症例と対照の性・年齢を対応させていることから、背景因子が似通う傾向になる。症例と対照の特性の差を鋭敏に検出するため、本来はマッチングを考慮したデータ解析（条件付きロジスティック回帰モデル）を行うべきであるが、現在のペア数では当該モデルの適用は難しいと考え、今年度は特性比較を行うにとどめた。

クローン病のリスク因子について過去の報告を系統的レビューした結果、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。また、過去の報告では、高リスク因子として「炎症性腸疾患の家族歴」「急性感染性胃腸炎既往」「虫垂切除歴」「現在喫煙」、低リスク因子として「野菜・果物摂取」が報告されている³⁾。本研究でこれらの項目について特性比較を行った結果、群間で有意差を認めた項目は、「急性感染性胃腸炎の診断の既往」「クローン病の家族歴(二親等まで)」のみであった。急性感染性胃腸炎については、むしろ

対照で既往を有する割合が高かったことから、現時点では、過去の報告と一致した結果はほとんど得られていない。次年度は、症例と対照のマッチングを考慮した詳細なデータ解析を進める。

E. 結論

クローン病の患者増の要因を明らかにするため、全国40施設の協力を得て、クローン病の新患患者を対象とした多施設共同・症例対照研究を実施している。平成24年11月現在、103人の対象者を登録しており、データ解析に付すことができる76人(33症例、43対照)について特性を検討した。症例でクローン病の家族歴を有する者の割合が有意に高かったが、その他の項目についてはほとんど有意差を認めなかった。次年度以降、症例と対照のマッチングを考慮した詳細なデータ解析を進める。

謝辞

* The Japanese Case-Control Study Group for Crohn's disease. に所属する研究者は以下のとおりである；本谷聡（JA北海道厚生連札幌厚生病院IBDセンター）、石黒陽（弘前大学医学部光学医療診療部）、佐々木巖（東北大学大学院医学系研究科病態学生体調節外科学）、鈴木健司（新潟大学歯学総合病院第三内科）、福田勝之（聖路加国際病院消化器内科）、猿田雅之（東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科）、篠崎大、今井浩三（東京大学医科学研究所附属病院）、清水俊明（順天堂大学医学部小児科学）、長堀正和、渡辺守（東京医科歯科大学消化器病態学）、日比紀文（慶応義塾大学医学部消化器内科）、飯塚文瑛（東京女子医科大学消化器病センター）、渡邊聡明（東京大学腫瘍外科・血管外科）、小林清典（北里大学東病院 消化器内科）、国崎玲子（横浜市立大学附属市民総合医療センター）、杉田昭（横浜市立市民病院炎症性腸疾患科）、鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科）、石毛崇（群馬大学大学院医学系研究科小児科）、三浦総一郎、穂苅量