

小腸大腸型が多く、4割であった。

#### 5) 連結データを用いた重症度の変遷

同一患者を含む集団について、2004年度と2008年度の重症度分布を比較すると、UCではほぼ同じ分布、CDでは若干寛解者が2008年で多かった。

#### 6) 内科的治療の変化

UC、CDとも処方を受けていない患者の割合が減少していた。また、免疫抑制剤の処方割合が増えていた。CDでは抗TNF $\alpha$ 抗体製剤の処方割合が著明に増加していた。

#### 7) 男女別病型分類

UCでは、新規例では男女とも全大腸炎が多いが、特に男性が多かった。更新例では男女とも全大腸炎型が減り、直腸炎型が多くなった。CDでは新規例、更新例とも小腸大腸型が多く半数近くを占めていた。次いで、男性では大腸型が、女性では小腸型が多かった。

#### 8) 病型分類別の重症度

UCでは、病型を問わず新規例より更新例に軽症が多かった。罹患部位が広範囲になるほど重症例が多くなった。新規、更新例とも病型別の重症度には男女差は見られなかった。CDも同様に、新規例より更新例に寛解が多かった。新規例では小腸型はその他に比べて寛解が多く、大腸型、小腸大腸型に重症が多くみられた。病型別の重症度には男女差は見られなかった。

#### 9) 連結データを用いた重症度の変遷

UCでは男性959人、女性742人が連結可能であり、2004年に中等症以上であった男性543人のうち52%、女性390人のうち69%が軽症になっていた。CDでは男性252人、女性92人が連結可能であり、2004年に軽症以上であった男性197人のうち55%、女性78人のうち54%が寛解になっていた。

#### 10) 外科治療

UCでは52083例中329例(男性27861例中192例、女性24222例中137例)、CDでは12603例中570例(男性8749例中437例、女性3584例中133例)が第1回手術を受けたと記載された。

男女比はUC1:0.71、CD1:0.30であった。CDもUCも全体より若年で手術が行われていた。手術理由は複数回答で記載され、CDはその他が最多で、次いで他に穿孔、腸管外合併症が多かった。UCでは難治が最多であった。術前病型分類は、全体の病型分類に比べて広範囲に罹患していた症例が多かった。術後合併症は、CDで13.6%、UCで27.2%に認められた。

術前後の変化は有意に改善したものが多く見られた。重症度、ヘモグロビン、IVH治療例の割合はCD、UCそれぞれ有意に改善していた(CD:重症度  $p<0.001$  Wilcoxon signed-rank test, ヘモグロビン 男性  $p=0.002$ 、女性  $p<0.001$  Wilcoxon signed-rank test, IVHの割合  $p<0.001$   $\chi^2$ 二乗検定, UC:重症度  $p<0.001$   $\chi^2$ 二乗検定, ヘモグロビン 男性  $p=0.003$ 、女性  $p<0.001$ 、Wilcoxon signed-rank test, IVHの割合  $p=0.02$ 、fisherの正確確率検定)。BMIはCDでは男女とも、UCでは男性のみ有意に術後に増加していた(CD:男女とも  $p<0.001$ , UC:男性  $p=0.01$ , 女性  $p=0.48$ , いずれも Wilcoxon signed-rank test)。症状も改善していた。CDでは体重減少、腹痛とも減少し(いずれも  $p<0.001$   $\chi^2$ 二乗検定)、UCでは便出血、腹痛が減少していた( $p<0.001$ ,  $\chi^2$ 二乗検定)。

#### 11) 内科治療の変遷

抗TNF $\alpha$ 抗体製剤の使用は2003年では新規1.2%、更新3.0%の頻度であったが、年々増加し、2010年には新規8.0%、更新33.1%であった。連結データを用いた重症度の変遷は、5年後も継続された例が339例、5年間の内に中断された例が389例であった。治療前のIOIBDスコアの中央値は継続使用例が3、中断例が4であり、5年後の中央値は継続例も中断例も2であった。いずれも使用後にスコアは改善していた。経過中の重症度の推移や、製剤を中止した理由は不明である。

#### 12) 小児の記述疫学

年齢調整有病率は人口10万人あたりCDでは2.0、UCは4.2であった。2011年のデータによ

ると、発症年齢が16歳以下の小児はCD 2476人、UC 4194人であった。性差ではCD 男性:女性=1.8:1.0、UC 男性:女性=1.1:1.0であった。成人の性差と同様であった。

家族内発症として、CDはCDの、UCはUCの家系内発生の割合を小児と成人それぞれに2003年から2011年の新規登録者のデータを解析した。CD、UCともにいずれの年度においても小児は成人よりも高く、Dは成人で1.3-3.1%、小児で2.4-5.1%、UCでは成人2.6-3.3%、小児は4.9-10.5%であった。小児の家系内発症はCD、UCともに有意な増加は見られなかった(コクランアーミテージ検定, CD:p=0.28, UC:p=0.10)。

小児の重症度については(図8)、2011年の新規登録患者のうち、16歳以下のCD患者ではIOIBDスコアの平均値は1.71(中央値3)、更新登録患者では平均値3.39(中央値1)であり、新規・更新登録ともに成人よりも高かった。UC患者では新規登録患者は中等症が最も多く、更新登録患者では軽症の占める割合が最も多かった。

#### 1.3) UC軽症例の予後

UC軽症例のうち、発病から1年以内の患者は約40%が軽症、約45%が中等症、10%が重症であった。発病から5年以上経過した例については、7割程度が軽症にとどまっていた。発症時に軽症だった例は、8年後に6割程度が軽症のままであり、残りは中等症以上に再燃していた。また、罹病期間を問わず3年間継続して軽症だった例は、6年後に約75%が軽症にとどまった。再燃のリスクファクターとして、初発時軽症例ではステロイド使用、手術、便回数、便性、出血の有無、病変の広がり、血中ヘモグロビン濃度、血清アルブミン濃度が、3年間持続軽症例ではステロイド使用、便回数、病変の広がり、血清アルブミン濃度がそれぞれ関係していた。病理所見も関係する可能性も示唆された。

#### 1.4) 調査項目について班員の希望(H23年度)

26名より回答を得た。

1) 臨床調査個人票の既存データで解析が可能なもの

・年齢により、病像に差があるかどうか(小児対成人、高齢者対非高齢者)

・発症年齢の違いによる病像・経過の違い

・重症度の時代的変遷

・内科的治療の時代的変遷

・病型別手術率

・手術症例の予後(手術翌年の状態の解析)

・腸管外合併症の頻度・種類および重症度・難治性との関連

・寛解後の再燃・増悪因子の解析(個人票の情報範囲内)

2) 病歴調査や質問票調査の追加で実施可能な横断的解析

・喫煙・虫垂切除と発症(病像)の関連

・妊娠出産に関すること(頻度、発症や重症度との関連)

・癌化に関すること

・食事に関すること

・精神的因子(ストレスなど)に関すること

・アレルギー性疾患との関連

3) 患者登録などが必要な縦断的解析

・軽快患者の割合、社会的活動の程度(社会復帰率)

・個々の症例の経時的変化に関すること

(重症度、病変範囲、長期各種薬剤、特に免疫調整薬投与例、術後予後、再燃率、癌化率、体格や成長について)

4) アンケートの自由記載欄に対する回答

制度そのものや調査内容に関する意見が見られた。

・限られた時期に多くの書類を作成せねばならず、非常に負担であり記載内容の信頼性低下にもつながっている。

・調査項目を吟味するべき

#### D. 考察

有病率の算出については、特定疾患医療受給者証を所持していない患者も存在するため、実

際は算出値より高い可能性がある。両疾患とも有病率は上昇していた。

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、精度に欠ける点や、必ずしも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、死亡例・中断例の追跡が困難など、限界も存在する。これらを勘案した上で、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) 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) 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

書籍として以下のものあり。

1) 桑原絵里加、朝倉敬子. 炎症性腸疾患の疫学. 胃と腸 48 : 547-553, 2013

2) 桑原絵里加、朝倉敬子、武林亨. わが国と世界の IBD 疫学の概要. 炎症性腸疾患の外科治療, pp2-5, メジカルビュー社 東京, 2013 年

3) 桑原絵里加、朝倉敬子、武林亨 : 炎症性腸

疾患の疫学 罹患率、有病率、家族内発症 IBD 炎症性腸疾患を究める (渡辺守編) pp12-17 メジカルビュー 東京 2011 年

4) 朝倉敬子、武林亨 : 有病率・発病率・死亡率、炎症性腸疾患 (日比紀文編) pp248-250 医学書院 東京 2010 年

5) 朝倉敬子、武林亨 : 年齢・臨床経過別頻度、炎症性腸疾患 (日比紀文編) pp251-253 医学書院 東京 2010 年

6) 朝倉敬子、武林亨 : 発症因子としての生活因子、炎症性腸疾患 (日比紀文編) pp259-261 医学書院 東京 2010 年

## 2. 学会発表

1) 中村 孝裕、桑原絵里加、西脇祐司 : 小児と成人の炎症性腸疾患 臨床調査個人票データを用いた記述疫学研究、第 72 回日本公衆衛生学会総会、三重、2013 年 10 月 25 日

2) 桑原絵里加、朝倉敬子、武林亨、西脇祐司、井上詠、日比紀文、渡辺守. 臨床調査個人票を用いた炎症性腸疾患の家族歴に関する解析. 第 22 回日本疫学会学術総会、東京

## 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

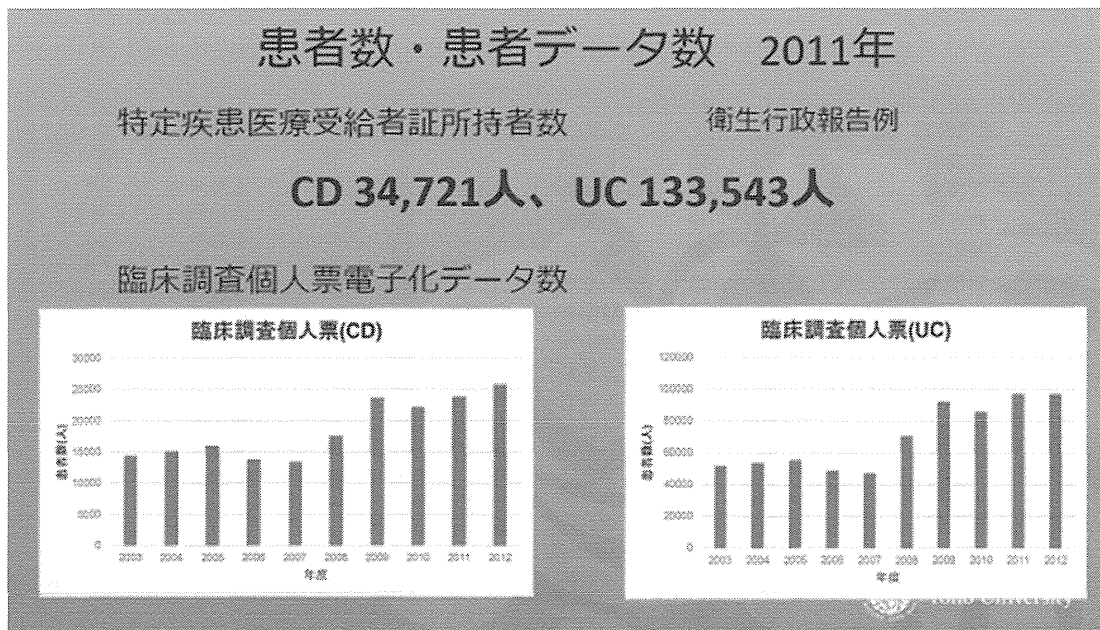


図 2

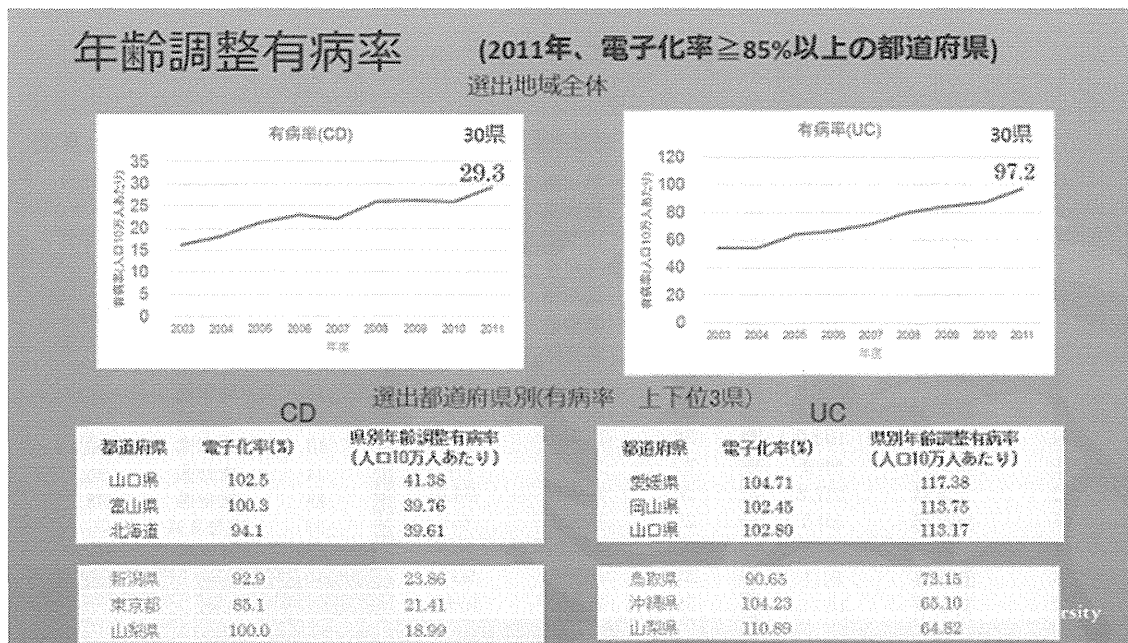


図 3

### 都道府県別電子化率、CD 2011年

都道府県	電子化率(%)	都道府県	電子化率(%)	都道府県	電子化率(%)
1 北海道	94.1	17 石川県	78.1	33 岡山県	97.8
2 青森県	103.7	18 福井県	104.3	34 広島県	4.2
3 岩手県	103.3	19 山梨県	100.0	35 山口県	102.5
4 宮城県	93.6	20 長野県	12.1	36 徳島県	0.3
5 秋田県	98.7	21 岐阜県	100.0	37 香川県	7.5
6 山形県	47.2	22 静岡県	102.1	38 愛媛県	102.0
7 福島県	9.1	23 愛知県	9.9	39 高知県	101.8
8 茨城県	80.8	24 三重県	71.9	40 福岡県	0.2
9 栃木県	104.9	25 滋賀県	0.0	41 佐賀県	0.0
10 群馬県	101.7	26 京都府	100.0	42 長崎県	106.9
11 埼玉県	97.6	27 大阪府	8.5	43 熊本県	98.1
12 千葉県	100.9	28 兵庫県	102.7	44 大分県	92.4
13 東京都	85.1	29 奈良県	0.0	45 宮崎県	97.8
14 神奈川県	70.6	30 和歌山県	94.3	46 鹿児島県	34.1
15 新潟県	92.9	31 鳥取県	87.0	47 沖縄県	103.9
16 富山県	100.3	32 島根県	101.1		



 Toho University

図 4

### 都道府県別電子化率、UC 2011年

都道府県	電子化率(%)	都道府県	電子化率(%)	都道府県	電子化率(%)
1 北海道	94.6	17 石川県	90.6	33 岡山県	102.5
2 青森県	92.8	18 福井県	107.0	34 広島県	7.4
3 岩手県	102.7	19 山梨県	110.9	35 山口県	102.8
4 宮城県	94.9	20 長野県	27.0	36 徳島県	0.0
5 秋田県	99.6	21 岐阜県	99.7	37 香川県	12.7
6 山形県	49.0	22 静岡県	103.7	38 愛媛県	104.7
7 福島県	9.1	23 愛知県	66.5	39 高知県	103.7
8 茨城県	101.0	24 三重県	69.0	40 福岡県	0.2
9 栃木県	103.4	25 滋賀県	0.3	41 佐賀県	0.1
10 群馬県	103.0	26 京都府	102.4	42 長崎県	110.6
11 埼玉県	98.4	27 大阪府	14.0	43 熊本県	96.4
12 千葉県	101.8	28 兵庫県	64.3	44 大分県	95.3
13 東京都	89.5	29 奈良県	0.1	45 宮崎県	98.9
14 神奈川県	79.6	30 和歌山県	49.7	46 鹿児島県	55.2
15 新潟県	92.1	31 鳥取県	90.7	47 沖縄県	104.2
16 富山県	102.9	32 島根県	103.3		

 Toho University

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 25 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、および対照に含まれていたクローン病患者 7 人を除外し、症例 128 人（平均年齢 41.1 歳）、対照 170 人（平均年齢 42.6 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=3.09）」、「禁煙（OR=2.33）」、「断酒（OR=3.62）」、「豆腐：週 2 回以上（OR=2.31）」、「魚の干物：週 1 回以上（OR=2.14）」、「洋菓子：週 1 回以上（OR=2.10）」、「ゼリー：週 1 回以上（OR=1.87）」、「もも摂取（OR=2.25）」、「イソフラボン高摂取（OR=2.29）」、「鉄高摂取（OR=2.51）」、「レチノール高摂取（OR=2.46）」、であった。一方、OR 低下を認めた因子は、「虫垂炎既往（OR=0.26）」、「BMI 高値（OR=0.30）」、「急性胃腸炎既往（OR=0.26）」、「口腔衛生（OR=0.51）」、「チーズ：月 1-3 回（OR=0.55）」、「コーヒー：毎日 2 回以上（OR=0.45）」、などであった。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（ストレスイベント、母親の出産時年齢、和菓子、乳飲料、レバー、みかん、銅、ビタミン B1、EPA 摂取など）については、今後の対象者の蓄積により、関連の有無が明瞭となろう。

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 60 人を文章末に記載）。

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<sup>1, 2)</sup>。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<sup>3)</sup>。しかし、このような報告のほとんどが prevalent case (新患+旧患) を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、検出されたと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。

## 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25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<sup>4-6)</sup>、「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25年11月末日時点で情報収集が完了した者は合計316人 (症例139、対照177) 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、および対照に含まれていたクローン病患者7人を除外し、最終的に症例128人、対照170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80セット (症例80、対照126) 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 41.5 歳であった。発病から本研究登録までの経過期間は平均 10.2 ヶ月で、発病から 1 年未満で登録された症例が約 9 割を占めた。重症度分類では、軽症・中等症が約 8 割であった。罹患部位は、直腸型が 23% であり、盲腸・回腸病変を有する者は約 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、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 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) が低い (mean 21.1 vs. 22.7,  $P < 0.001$ )、虫垂炎既往が少ない (5% vs. 18%,  $P = 0.002$ )、潰瘍性大腸炎の家族歴を有する者が多い (7% vs. 3%,  $P = 0.099$ )、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 ( $OR = 0.26$ ,  $P = 0.006$ )、潰瘍性大腸炎の家族歴を有する者では OR 上昇を認めた ( $OR = 3.09$ ,  $P = 0.086$ )。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 2 倍以上に上昇した ( $OR = 2.33$ ,  $P = 0.015$ )。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 ( $OR = 3.62$ ,  $P = 0.005$ )。

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. 既往歴と潰瘍性大腸炎発生との関連 (表 4)

虫垂炎既往について、詳細に検討したところ、特に入院を要した虫垂炎や手術治療を要した虫垂炎で OR の低下が顕著であった。

そのほかの既往歴では、急性胃腸炎の既往を有する者で、潰瘍性大腸炎発生に対する OR が有意に低下した (unconditional model による  $OR = 0.26$ ,  $P = 0.002$ ; conditional model による  $OR = 0.18$ ,  $P = 0.011$ )。罹患年齢は 20 歳未満でも 20 歳以上でも OR の低下は同程度であった。罹患の回数が増えるほど OR の低下は著明であり、罹患時に抗生物質投与を受けていた者では OR の有意な低下を認めた (unconditional model による  $OR = 0.12$ ,  $P = 0.005$ )。

#### 6. ストレスイベントと潰瘍性大腸炎発生との関連 (表 5)

unconditional model による検討では、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 が上昇した ( $OR = 1.74$ ,  $P = 0.052$ )。matching pair に限定した conditional model による解析においても、同様の OR 上昇を認めたが、有意差は得られていない。個々のストレスについてみると、特に仕事関連のストレスイベント (転勤、退職、就職) で顕著な OR 上昇を認めた。

#### 7. 口腔衛生と潰瘍性大腸炎発生との関連 (表 6)

歯が 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 上昇を認めたが、有意差は明らかではない。入れ歯の使用は、潰瘍性大腸炎の発生との関連を認めなかったが、インプラントの使用については conditional model による検討で 14 倍の OR 上昇を認めた。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

(unconditional model による  $OR = 0.51$ ,  $P = 0.041$ )、conditional model による検討でも OR 低下は同程度であった。



## 8. 出生時から小児期の要因 (表 7)

Unconditional model による多変量解析の結果、母親の出産時年齢が 30 歳以上の者では、OR の上昇を認め、境界域の有意性を示した

(OR=1.75、P=0.096)。低出生体重児、母乳栄養、人工乳の開始時期、通園状況、感染症、ワクチン接種との関連は明らかではない。一方、小児期に牛乳を 1 日 1 回以上飲んでいた者では、潰瘍性大腸炎発生に対する OR が約半分に低下していた。

## 9. 食品摂取頻度と潰瘍性大腸炎発生との関連 (表 8)

潰瘍性大腸炎の発症前と考えられる 1 年前の食習慣において、潰瘍性大腸炎に対する有意な OR 上昇を認めた因子は、魚の干物(週 1 回以上)、豆腐(週 2 回以上)、洋菓子(週 1 回以上)、ゼリー(週 1 回以上)、もも(摂取)、であった。一方、OR 低下を認めた因子は、チーズ(月 1 回以上)、れんこん(月 2 回以上)、こんにゃく(週 1 回以上)、ほしぶどう(摂取)、コーヒー(毎日 2 回以上)、コーヒーに入れるミルク、などであった。

## 10. 食品類別の摂取量と潰瘍性大腸炎発生との関連 (表 9)

食品類別にまとめると、豆類の摂取で OR 上昇、きのこ類の摂取で OR 低下を認めたほかは、穀類、菓子類、野菜類、果実類、魚介類、肉類、卵類、乳類、などとの関連は明らかではなかった。

## 11. 大豆製品の摂取と潰瘍性大腸炎発生との関連 (表 10)

1 年前の食習慣では、大豆製品の総摂取量が多いもので、約 2 倍の OR 上昇を認めた。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)。

## 12. 各栄養素の摂取量と潰瘍性大腸炎発生との

## 関連 (表 11)

蛋白質、脂質、炭水化物といった主要栄養素と潰瘍性大腸炎発生との関連は明らかではない。一方、微量元素のうち、鉄の摂取量が多い者では、過去 1 ヶ月の食習慣においても 1 年前の食習慣においても約 2 倍の OR 上昇を認めた。ビタミンに関しては、レチノールの第 3 三分位で有意な OR 上昇を認めた。ビタミン B1 摂取では OR が低下する傾向を認めた。

## 13. 脂肪酸と潰瘍性大腸炎発生との関連 (表 12)

潰瘍性大腸炎の発症前と考えられる 1 年前の食習慣では、脂肪酸と潰瘍性大腸炎発生との関連は明らかではなかった。

## 14. 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 5%、過去喫煙(禁煙)で 20%、過去飲酒(断酒)で 14%、洋菓子で 15%、イソフラボン高摂取で 24%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)」、「魚の干物(週 1 回以上)」、「豆腐(週 2 回以上)」、「洋菓子(週 1 回以上)」、「ゼリー(週 1 回以上)」、「もも(摂取)」、「イソフラボン高摂取」、「鉄高摂取」、「レチノール高摂取」、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。

「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。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<sup>7)</sup>。

本研究では「過去飲酒（断酒）」による OR 上昇を認めたが、これまでの研究報告をみると、飲酒習慣と潰瘍性大腸炎発生との関連は一貫していない<sup>8,9)</sup>。なお、前述のとおり、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、「過去飲酒（断酒）」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。メカニズムを含め、今後、詳細な検討が必要である。

食習慣に関して、潰瘍性大腸炎の発生と関連を認めた因子は、「魚の干物（週 1 回以上）」、「豆腐（週 2 回以上）」、「洋菓子（週 1 回以上）」、「ゼリー（週 1 回以上）」、「もも（摂取）」、「イソフラボン高摂取」、「鉄高摂取」、「レチノール高摂取」などであるが、このうち「洋菓子」の摂取による OR 上昇については、これまでの研究報告と一致している<sup>10)</sup>。メカニズムは不明であるが、砂糖摂取量が増加することによる腸内細菌層の変化が関与している可能性が考えられる。

prevalent case を使用した過去の研究では、潰瘍性大腸炎の下痢症状で不足した体内の糖분을補うために、患者が砂糖類を好んで食べるという reverse causality の可能性も指摘されているが、本研究では、incident case を用いたこと、潰瘍性大腸炎の症状発現前であろう 1 年前の食習慣についても同様の関連を認めることから、reverse causality による可能性が低いと考えている。

「イソフラボンの高摂取」による OR 上昇については、これまでに同様の報告はなく、本研究が初めての報告である。しかし、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すると<sup>11,12)</sup>、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。

潰瘍性大腸炎発生に対する OR 低下を認めた因子としては、BMI 高値、虫垂炎既往、急性胃腸炎既往、口腔衛生、チーズ、きのこ、こんにゃく、コーヒー、などが挙げられた。

虫垂炎既往については、過去の報告と同様である<sup>13)</sup>。特に虫垂炎に対する手術治療を受けた者で OR 低下が顕著であったことも、過去の研究報告を支持するものである。この関連のメカニズムについては、虫垂の炎症自体が潰瘍性大腸炎の発生と関連している可能性、虫垂切除が腸粘膜の免疫システムに影響を与えている可能性、などが考えられている。

急性胃腸炎既往による OR 低下については、過去の研究報告と一致していない<sup>14)</sup>。しかし、急性胃腸炎に罹患した際の抗生物質使用で OR 低下が特に顕著であったことを考慮すると、消化管への感染曝露があった際に抗生物質治療で腸内 Flora を整えることが、発症予防に関与している可能性を示唆する結果であるかもしれない。

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<sup>15)</sup> 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。

食習慣では、チーズ、きのこ、こんにゃく、コーヒー摂取による OR の低下を認めたが、これらの食品には、潰瘍性大腸炎患者が避けることが望ましいと一般的に言われているものも含まれている。従って、1 年前の食習慣で関連を認めるとはいえ、reverse causality の可能性を懸念されるかもしれない。実際、食事と潰瘍性大腸炎の発症との関連を検討するための研究は、実施が大変難しい。その理由には、食習慣の poor recall、消化器症状のために診断前でも食習慣を無意識に変えている可能性、などが挙げられる。しかし、本研究では incident case を使用

していることや、発病から1年以内の症例が約9割を占めていることから「1年前の食習慣」が発病前の食習慣をあらわしていると考えて相違ないであろう。ただし、本研究は症例対照研究という後ろ向きの観察研究デザインであるため、「1年前の食習慣」で関連を認めた因子であっても reverse causality の結果、観察されたにすぎないという可能性を完全に否定することはできない。従って、これら食事因子と潰瘍性大腸炎発生との因果性については、前向き観察研究デザインで検証することが必要であるかもしれない。

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、ストレスイベント、母親の出産年齢、乳飲料、銅の摂取による OR 上昇については、境界域の有意性にとどまっている。これらの関連の有無については、登録数の更なる蓄積により、明瞭となってくるであろう。

## 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」、「禁煙」、「断酒」、「豆腐：週2回以上」、「魚の干物：週1回以上」、「洋菓子：週1回以上」、「ゼリー：週1回以上」、「もも摂取」、「イソフラボン高摂取」、「鉄高摂取」、「レチノール高摂取」による OR 上昇、「虫垂炎既往」、「BMI 高値」、「急性胃腸炎既往」、「口腔衛生」、「チーズ：月1-3回」、「コーヒー：毎日2回以上」による OR 低下などであった。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（ストレスイベント、母親の出産時年齢、和菓子、乳飲料、レバー、みかん、銅、ビタミン B1、EPA 摂取など）については、今後の対象者の蓄積により、関連の有無が明瞭とな

ろう。

## 謝辞

\* 共同研究者の欄に記載した者以外に、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）、大塚和郎（東京医科歯科大学 消化器病態学）、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、小形典之（昭和大学横浜北部病院 消化器センター）、小林清典、横山薫（北里大学東病院 消化器内科）、中島淳、高橋宏和、日暮琢磨（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）、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）、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)、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)、藤田浩(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学)、坪内博仁(鹿児島市立病院)、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, 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, 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, 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) Jiang L, et al. Risk factors for ulcerative colitis in a Chinese population: an age-matched and sex-matched case-control study. *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41(3):280-4.
- 9) Nakamura Y, Labarthe DR. A case-control study of ulcerative colitis with relation to smoking habits and alcohol consumption in Japan. *Am J Epidemiol.* 1994; 140(10):902-11.
- 10) Sakamoto N, 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: 154-63.
- 11) Nikov GN, et al. Interactions of dietary estrogens with human estrogen receptors and the effect on estrogen receptor-estrogen response element complex formation. *Environ Health Perspect.* 2000; 108: 867-72.
- 12) Kuiper GGJM, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor  $\beta$ . *Endocrinology.* 1998; 139: 4252-63.
- 13) Hallas J, Gaist D, Sorensen HT: Does appendectomy reduce the risk of ulcerative colitis? *Epidemiology* 2004; 15: 173-8.
- 14) Rodriguez LAG, et al. Acute Gastroenteritis Is Followed by an Increased Risk of Inflammatory Bowel

Disease. Gastroenterology 2006; 130: 1588-94.

- 15) Kojima et al. Infection of specific strains of Streptococcus mutans, oral bacteria, confers a risk of ulcerative colitis. Sci Rep. 2012; 2: 232.

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、渡辺 憲治、廣田 良夫. 【潰瘍性大腸炎・クローン病 実地医家は増え続ける患者をどのように診ていくか】 セミナー/実地医家が知っておくべき実地診療に必要な診断プロセス 炎症性腸疾患はなぜ、増えているのか? 疫学と環境因子. Medical Practice 2012;29(7);1119-1120.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

- 5) 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.
- 6) 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=128)	
		n	( % )
発病時年齢(歳)	mean (SD)	41.5	( 14.7 )
	median (range)	42.4	( 15.1-74.8 )
	<30	23	( 26 )
	30-39	20	( 22 )
	40-49	23	( 26 )
	50+	24	( 27 )
	不明	38	
発病からの期間(月)	mean (SD)	10.2	( 34.5 )
	median (range)	3	( 0-276 )
	4カ月未満	58	( 64 )
	4カ月以上1年未満	22	( 24 )
	1年以上	10	( 11 )
	不明	38	
重症度	軽症	37	( 42 )
	中等症	35	( 40 )
	重症	16	( 18 )
	劇症	0	( 0 )
	不明	40	
罹患部位	直腸	20	( 23 )
	結腸	39	( 44 )
	盲腸	26	( 30 )
	回腸	3	( 3 )
	不明	40	
腸管合併症	あり	1	( 1 )
	なし	86	( 99 )
	不明	41	

図1. 対照の診療科

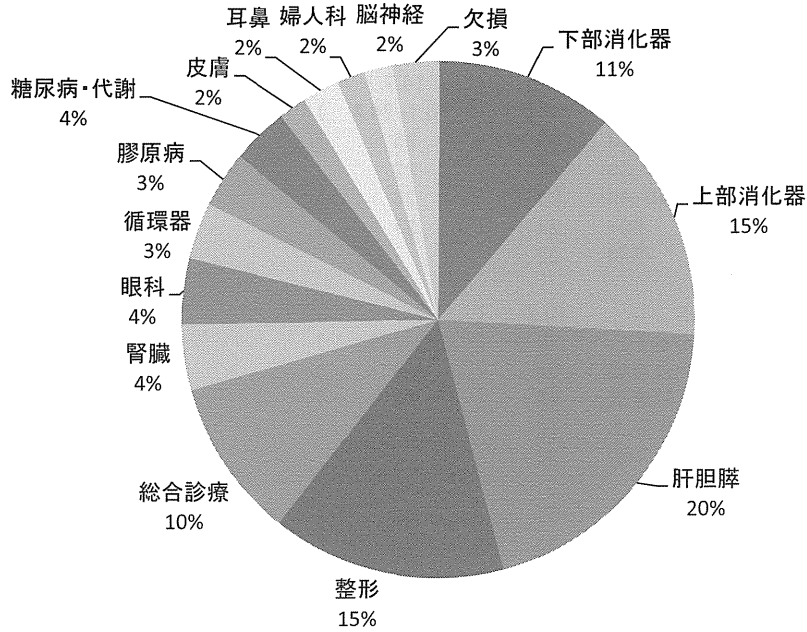


表2. 症例と対照の特性比較

変数		case (N=128)		control (N=170)		P value <sup>a</sup>
		n	( % )	n	( % )	
年齢(歳)	mean (SD)	41.1	( 14.5 )	42.6	( 14.6 )	0.360
	median (range)	40.1	( 10.8-74.8 )	41.4	( 11.2-78.5 )	
	<30	30	( 23 )	37	( 22 )	0.445
	30-39	34	( 27 )	40	( 24 )	
	40-49	31	( 24 )	43	( 25 )	
	50+	33	( 26 )	50	( 29 )	
性別	女性	54	( 42 )	83	( 49 )	0.255
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	mean (SD)	21.1	( 3.4 )	22.7	( 3.9 )	<0.001
	median (range)	20.5	( 13.9-31.0 )	21.9	( 14.5-34.0 )	
	<21.0	70	( 55 )	59	( 35 )	<0.001
	21.0-23.6	32	( 25 )	54	( 32 )	
	23.7+	26	( 20 )	57	( 34 )	
虫垂炎既往	あり	7	( 5 )	30	( 18 )	0.002
潰瘍性大腸炎家族歴	あり	9	( 7 )	5	( 3 )	0.099
喫煙習慣	なし	65	( 51 )	100	( 59 )	0.002
	過去喫煙(禁煙)	45	( 35 )	31	( 18 )	
	現在喫煙	18	( 14 )	39	( 23 )	
飲酒習慣	なし	36	( 28 )	63	( 37 )	0.011
	過去飲酒(断酒)	25	( 20 )	14	( 8 )	
	現在飲酒	67	( 52 )	93	( 55 )	

<sup>a</sup>  $\chi^2$ 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 <sup>a</sup>					Conditional logistic regression model <sup>b</sup>				
	case (N=128)		control (N=170)		OR ( 95%信頼区間 ) P value	case (N=80)		control (N=126)		OR ( 95%信頼区間 ) P value
	n ( % )	n ( % )	n ( % )	n ( % )						
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	<21.0	70 ( 55 )	59 ( 35 )	1.00	45 ( 56 )	44 ( 35 )	1.00			
	21.0-23.6	32 ( 25 )	54 ( 32 )	<b>0.40 ( 0.21-0.74 ) 0.004</b>	22 ( 28 )	42 ( 33 )	0.54 ( 0.24-1.25 )	0.153		
	23.7+	26 ( 20 )	57 ( 34 )	<b>0.30 ( 0.15-0.59 ) &lt;0.001</b> (Trend P<0.001)	13 ( 16 )	40 ( 32 )	<b>0.22 ( 0.08-0.65 ) 0.006</b> (Trend P=0.006)			
虫垂炎既往	なし	121 ( 95 )	140 ( 82 )	1.00	76 ( 95 )	108 ( 86 )	1.00			
	あり	7 ( 5 )	30 ( 18 )	<b>0.26 ( 0.10-0.68 ) 0.006</b>	4 ( 5 )	18 ( 14 )	<b>0.33 ( 0.10-1.16 ) 0.084</b>			
潰瘍性大腸炎家族歴	なし	119 ( 93 )	165 ( 97 )	1.00	74 ( 93 )	121 ( 96 )	1.00			
	あり	9 ( 7 )	5 ( 3 )	<b>3.09 ( 0.85-11.2 ) 0.086</b>	6 ( 8 )	5 ( 4 )	3.30 ( 0.74-14.7 )	0.118		
喫煙歴	なし	65 ( 51 )	100 ( 59 )	1.00	42 ( 53 )	72 ( 57 )	1.00			
	過去喫煙(禁煙)	45 ( 35 )	31 ( 18 )	<b>2.33 ( 1.18-4.60 ) 0.015</b>	30 ( 38 )	24 ( 19 )	<b>2.73 ( 1.06-7.05 ) 0.038</b>			
	現在喫煙	18 ( 14 )	39 ( 23 )	0.63 ( 0.31-1.30 ) 0.210 (Trend P=0.454)	8 ( 10 )	30 ( 24 )	<b>0.28 ( 0.09-0.90 ) 0.032</b> (Trend P=0.131)			
飲酒歴	なし	36 ( 28 )	63 ( 37 )	1.00	24 ( 30 )	47 ( 37 )	1.00			
	過去飲酒(断酒)	25 ( 20 )	14 ( 8 )	<b>3.62 ( 1.49-8.78 ) 0.005</b>	16 ( 20 )	12 ( 10 )	<b>4.23 ( 1.35-13.3 ) 0.014</b>			
	現在飲酒	67 ( 52 )	93 ( 55 )	1.02 ( 0.57-1.82 ) 0.945 (Trend P=0.791)	40 ( 50 )	67 ( 53 )	1.36 ( 0.60-3.10 ) 0.460 (Trend P=0.624)			

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 表内のすべての変数をモデルに含めた。

表4. 既往歴と潰瘍性大腸炎発生との関連

変数	Unconditional logistic regression model <sup>a</sup>					Conditional logistic regression model <sup>b</sup>						
	case (N=128)		control (N=170)		OR (95%信頼区間)	P value	case (N=80)		control (N=126)		OR (95%信頼区間)	P value
	n	(%)	n	(%)			n	(%)	n	(%)		
虫垂炎	never	121 (95)	140 (82)	1.00		76 (95)	108 (86)	1.00				
	ever	7 (5)	30 (18)	<b>0.26 (0.10-0.68)</b>	<b>0.006</b>	4 (5)	18 (14)	0.33 (0.10-1.16)	0.084			
罹患年齢(歳)	never	121 (95)	140 (82)	1.00		76 (95)	108 (86)	1.00				
	<17	0 (0)	15 (9)	Not applicable		0 (0)	10 (8)	Not applicable				
	17+	7 (5)	15 (9)	0.59 (0.21-1.64)	0.310	4 (5)	8 (6)	0.75 (0.19-2.98)	0.685			
罹患回数	0	121 (95)	140 (83)	1.00		76 (95)	108 (86)	1.00				
	1	6 (5)	20 (12)	0.32 (0.11-0.91)	0.033	4 (5)	13 (10)	0.48 (0.13-1.80)	0.275			
	2+	1 (1)	9 (5)	0.14 (0.02-1.28)	0.082	0 (0)	5 (4)	Not applicable				
	欠損		1	(Trend P=0.008)								
抗生物質投与	0	121 (98)	140 (91)	1.00		76 (97)	108 (92)	1.00				
	なし	1 (1)	4 (3)	0.15 (0.01-1.94)	0.146	1 (1)	3 (3)	0.30 (0.02-3.65)	0.344			
	あり	2 (2)	10 (6)	0.27 (0.05-1.39)	0.117	1 (1)	6 (5)	0.38 (0.04-3.75)	0.408			
	欠損	4	16	(Trend P=0.059)		2	9	(Trend P=0.254)				
入院	0	121 (95)	140 (82)	1.00		76 (95)	108 (86)	1.00				
	なし	2 (2)	8 (5)	0.43 (0.09-2.15)	0.303	2 (3)	4 (3)	2.62 (0.34-20.1)	0.354			
	あり	5 (4)	22 (13)	0.22 (0.07-0.67)	0.008	2 (3)	14 (11)	0.14 (0.03-0.74)	0.021			
	欠損			(Trend P=0.005)				(Trend P=0.039)				
手術	0	121 (95)	140 (82)	1.00		76 (95)	108 (86)	1.00				
	なし	2 (2)	10 (6)	0.39 (0.08-1.90)	0.243	1 (1)	5 (4)	0.82 (0.08-8.65)	0.869			
	あり	5 (4)	20 (12)	0.22 (0.07-0.69)	0.010	3 (4)	13 (10)	0.26 (0.06-1.09)	0.065			
	欠損			(Trend P=0.005)				(Trend P=0.066)				
急性胃腸炎	never	114 (90)	128 (81)	1.00		70 (90)	92 (79)	1.00				
	ever	12 (10)	31 (19)	0.26 (0.11-0.60)	0.002	8 (10)	24 (21)	0.18 (0.05-0.68)	0.011			
	欠損	2	11			2	10					
罹患年齢(歳)	never	114 (90)	128 (81)	1.00		70 (90)	92 (79)	1.00				
	20歳未満	3 (2)	14 (9)	0.19 (0.05-0.76)	0.018	3 (4)	13 (11)	0.17 (0.02-1.14)	0.068			
	20歳以上	9 (7)	17 (11)	0.30 (0.11-0.84)	0.021	5 (6)	11 (9)	0.19 (0.04-1.04)	0.056			
	欠損	2	11	(Trend P=0.004)		2	10	(Trend P=0.015)				
罹患回数	0	114 (90)	128 (82)	1.00		70 (90)	92 (81)	1.00				
	1	9 (7)	13 (8)	0.53 (0.19-1.48)	0.223	5 (6)	9 (8)	0.29 (0.05-1.81)	0.185			
	2+	3 (2)	16 (10)	0.10 (0.02-0.45)	0.002	3 (4)	13 (11)	0.16 (0.03-0.92)	0.040			
	欠損	2	13	(Trend P=0.001)		2	12	(Trend P=0.025)				
抗生物質投与	0	114 (95)	128 (86)	1.00		70 (95)	92 (86)	1.00				
	なし	3 (3)	7 (5)	0.35 (0.07-1.67)	0.188	1 (1)	5 (5)	0.08 (0.001-4.55)	0.218			
	あり	3 (3)	13 (9)	0.12 (0.03-0.53)	0.005	3 (4)	10 (9)	0.21 (0.04-1.20)	0.079			
	欠損	8	22	(Trend P=0.003)		6	19	(Trend P=0.048)				
入院	0	114 (90)	128 (82)	1.00		70 (90)	92 (81)	1.00				
	なし	9 (7)	24 (15)	0.28 (0.11-0.71)	0.007	5 (6)	18 (16)	0.10 (0.02-0.56)	0.009			
	あり	3 (2)	5 (3)	0.28 (0.05-1.71)	0.168	3 (4)	4 (4)	0.71 (0.11-4.61)	0.722			
	欠損	2	13	(Trend P=0.006)		2	12	(Trend P=0.126)				

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 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 <sup>a</sup>				Conditional logistic regression model <sup>b</sup>					
		case (N=128)		control (N=170)		case (N=80)		control (N=126)		OR ( 95%信頼区間 )	P value
		n ( % )	n ( % )	n ( % )	n ( % )	n ( % )	n ( % )				
ストレスイベント	あり	94 ( 73 )	102 ( 60 )	1.74 ( 0.99-3.04 )	0.052	56 ( 70 )	72 ( 57 )	1.51 ( 0.75-3.07 )	0.250		
引っ越し	あり	5 ( 4 )	5 ( 3 )	1.42 ( 0.34-5.97 )	0.633	5 ( 6 )	2 ( 2 )	2.35 ( 0.37-15.2 )	0.369		
転勤	あり	8 ( 6 )	5 ( 3 )	3.15 ( 0.91-10.9 )	0.070	5 ( 6 )	4 ( 3 )	2.19 ( 0.43-11.2 )	0.346		
退職	あり	7 ( 5 )	4 ( 2 )	4.45 ( 1.13-17.6 )	0.033	4 ( 5 )	2 ( 2 )	4.64 ( 0.67-32.3 )	0.121		
就職	あり	14 ( 11 )	10 ( 6 )	2.00 ( 0.79-5.06 )	0.143	10 ( 13 )	5 ( 4 )	4.10 ( 0.82-20.5 )	0.087		
入学	あり	2 ( 2 )	3 ( 2 )	0.74 ( 0.11-4.89 )	0.754	1 ( 1 )	3 ( 2 )	0.64 ( 0.02-17.2 )	0.790		
病気	あり	30 ( 23 )	47 ( 28 )	0.68 ( 0.38-1.24 )	0.212	19 ( 24 )	35 ( 28 )	0.75 ( 0.36-1.59 )	0.456		
出産	あり	5 ( 4 )	1 ( 1 )	5.28 ( 0.53-52.3 )	0.155	3 ( 4 )	0 ( 0 )	Not applicable			
結婚	あり	3 ( 2 )	1 ( 1 )	3.46 ( 0.32-37.8 )	0.309	1 ( 1 )	1 ( 1 )	1.59 ( 0.08-30.6 )	0.759		
離婚	あり	1 ( 1 )	1 ( 1 )	2.61 ( 0.12-58.5 )	0.545	0 ( 0 )	1 ( 1 )	Not applicable			
別居	あり	1 ( 1 )	1 ( 1 )	1.65 ( 0.08-35.8 )	0.749	0 ( 0 )	1 ( 1 )	Not applicable			
身内の死亡	あり	6 ( 5 )	14 ( 8 )	0.46 ( 0.15-1.41 )	0.176	4 ( 5 )	12 ( 10 )	0.50 ( 0.13-1.97 )	0.320		
その他	あり	44 ( 34 )	35 ( 21 )	1.87 ( 1.04-3.37 )	0.038	27 ( 34 )	23 ( 18 )	2.87 ( 1.14-7.25 )	0.026		
その他・仕事関連	あり	24 ( 19 )	19 ( 11 )	1.45 ( 0.69-3.03 )	0.329	17 ( 21 )	10 ( 8 )	2.16 ( 0.82-5.73 )	0.122		
その他・仕事以外	あり	20 ( 16 )	16 ( 9 )	2.06 ( 0.92-4.58 )	0.077	10 ( 13 )	13 ( 10 )	1.94 ( 0.59-6.39 )	0.274		

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 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 <sup>a</sup>					Conditional logistic regression model <sup>b</sup>						
	case (N=128)		control (N=170)		OR ( 95%信頼区間 )	P value	case (N=80)		control (N=126)		OR ( 95%信頼区間 )	P value
	n	( % )	n	( % )			n	( % )	n	( % )		
歯の数(本)	28	74 ( 58 )	104	( 61 )	1.00		43 ( 54 )	81 ( 64 )	1.00			
	<28	54 ( 42 )	66	( 39 )	1.39 ( 0.74-2.64 )	0.307	37 ( 46 )	45 ( 36 )	2.10 ( 0.89-4.93 )	0.089		
入れ歯の使用	なし(歯数=28)	74 ( 58 )	104	( 61 )	1.00		43 ( 54 )	81 ( 64 )	1.00			
	なし(歯数<28)	40 ( 31 )	47	( 28 )	1.39 ( 0.73-2.66 )	0.320	29 ( 36 )	34 ( 27 )	2.13 ( 0.90-5.01 )	0.085		
	あり	14 ( 11 )	19	( 11 )	1.43 ( 0.47-4.31 )	0.525	8 ( 10 )	11 ( 9 )	1.63 ( 0.31-8.62 )	0.564		
				(Trend P=0.358)				(Trend P=0.177)				
インプラント	なし(歯数=28)	74 ( 58 )	104	( 61 )	1.00		43 ( 54 )	81 ( 64 )	1.00			
	なし(歯数<28)	45 ( 35 )	58	( 34 )	1.33 ( 0.69-2.56 )	0.400	29 ( 36 )	41 ( 33 )	1.73 ( 0.69-4.32 )	0.242		
	あり	9 ( 7 )	8	( 5 )	1.96 ( 0.57-6.74 )	0.286	8 ( 10 )	4 ( 3 )	14.1 ( 2.01-98.4 )	0.008		
				(Trend P=0.234)				(Trend P=0.015)				
はみがき(1日2回以上)	なし	33 ( 26 )	30	( 18 )	1.00		20 ( 25 )	22 ( 17 )	1.00			
	あり	94 ( 74 )	140	( 82 )	0.51 ( 0.26-0.97 )	0.041	60 ( 75 )	104 ( 83 )	0.62 ( 0.27-1.42 )	0.256		
	欠損	1										
はみがき	1日1回以下	33 ( 26 )	30	( 18 )	1.00		20 ( 25 )	22 ( 17 )	1.00			
	1日2回	61 ( 48 )	95	( 56 )	0.49 ( 0.25-0.96 )	0.039	36 ( 45 )	74 ( 59 )	0.51 ( 0.21-1.24 )	0.136		
	1日3回以上	33 ( 26 )	45	( 26 )	0.55 ( 0.25-1.23 )	0.146	24 ( 30 )	30 ( 24 )	0.89 ( 0.33-2.39 )	0.819		
	欠損	1			(Trend P=0.170)				(Trend P=0.954)			

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> BMI(3分位)、虫垂炎既往、UC家族歴、飲酒歴で調整

表7. 出生時から小児期(10歳まで)の要因と潰瘍性大腸炎発生との関連

変数	Unconditional logistic regression model <sup>a</sup>					Conditional logistic regression model <sup>b</sup>						
	case (N=128)		control (N=170)		OR (95%信頼区間)	P value	case (N=80)		control (N=126)		OR (95%信頼区間)	P value
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)								
母親の出産時年齢(歳)	<26	28 (22)	55 (34)	1.00		21 (27)	44 (36)	1.00				
	26-29	42 (34)	56 (35)	1.34 (0.68-2.61)	0.397	25 (32)	41 (34)	1.63 (0.63-4.22)	0.316			
	30+	55 (44)	51 (31)	1.75 (0.91-3.38)	<b>0.096</b>	31 (40)	37 (30)	1.75 (0.67-4.54)	0.254			
	欠損	3	8	(Trend P=0.095)		3	4	(Trend P=0.268)				
出生体重(g)	2500+	94 (91)	127 (91)	1.00		61 (94)	96 (92)	1.00				
	<2500	9 (9)	12 (9)	0.69 (0.25-1.88)	0.467	4 (6)	8 (8)	0.63 (0.12-3.44)	0.592			
	欠損	25	31			15	22					
母乳栄養(カ月)	<5	37 (35)	44 (33)	1.00		22 (34)	30 (30)	1.00				
	5-11	37 (35)	42 (31)	1.44 (0.70-2.95)	0.320	22 (34)	33 (33)	1.05 (0.36-3.10)	0.929			
	12+	31 (30)	49 (36)	1.11 (0.52-2.38)	0.789	20 (31)	38 (38)	0.68 (0.20-2.30)	0.540			
	欠損	23	35	(Trend P=0.750)		16	25	(Trend P=0.589)				
人工乳	なし	55 (47)	67 (46)	1.00		33 (46)	46 (42)	1.00				
	3カ月以降に開始	29 (25)	37 (26)	0.86 (0.42-1.76)	0.681	19 (27)	28 (26)	0.99 (0.34-2.91)	0.986			
	2カ月以前に開始	33 (28)	41 (28)	0.71 (0.35-1.46)	0.348	19 (27)	35 (32)	0.87 (0.29-2.56)	0.794			
	欠損	11	25	(Trend P=0.349)		9	17	(Trend P=0.795)				
保育園・幼稚園への通園	あり	106 (83)	148 (88)	0.47 (0.18-1.19)	0.109	68 (85)	113 (90)	0.45 (0.09-2.36)	0.343			
	欠損		1				1					
感染症の既往	麻疹	あり	60 (47)	79 (46)	1.04 (0.61-1.79)	0.880	35 (44)	60 (48)	0.97 (0.48-1.97)	0.939		
	風疹	あり	32 (25)	47 (28)	0.70 (0.38-1.27)	0.241	20 (25)	40 (32)	0.70 (0.30-1.67)	0.425		
	水痘	あり	81 (63)	91 (54)	1.34 (0.77-2.30)	0.299	49 (61)	70 (56)	1.97 (0.86-4.51)	0.108		
	欠損		1									
流行性耳下腺炎	あり	58 (45)	64 (38)	1.29 (0.76-2.18)	0.342	35 (44)	48 (38)	1.35 (0.65-2.77)	0.420			
	欠損	1				1						
溶連菌感染症	あり	1 (1)	1 (1)	1.34 (0.07-25.6)	0.846	1 (1)	1 (1)	4.54 (0.08-269)	0.468			
	欠損		1				1					
ヘルパンギーナ	あり	1 (1)	1 (1)	1.19 (0.07-19.8)	0.903	0 (0)	1 (1)					
手足口病	あり	8 (6)	10 (6)	0.95 (0.33-2.72)	0.925	4 (5)	6 (5)	0.75 (0.13-4.22)	0.745			
膀胱炎	あり	3 (2)	3 (2)	1.60 (0.22-11.4)	0.640	1 (1)	3 (2)	0.67 (0.04-12.1)	0.787			
中耳炎	あり	15 (12)	32 (19)	0.54 (0.26-1.14)	0.107	9 (11)	26 (21)	0.47 (0.18-1.25)	0.130			
扁桃腺炎	あり	38 (30)	52 (31)	0.99 (0.57-1.72)	0.964	26 (33)	36 (29)	1.22 (0.54-2.75)	0.636			
	欠損		2				2					
ワクチン接種歴	麻疹	あり	75 (59)	85 (50)	1.36 (0.79-2.35)	0.270	51 (64)	63 (50)	1.72 (0.81-3.64)	0.158		
	欠損		1				1					
	風疹	あり	46 (36)	45 (26)	1.25 (0.70-2.21)	0.453	29 (36)	33 (26)	1.31 (0.62-2.77)	0.482		
	欠損		1				1					
	水痘	あり	29 (23)	34 (20)	1.08 (0.57-2.05)	0.815	16 (20)	28 (22)	0.91 (0.38-2.19)	0.830		
	欠損		1				1					
	流行性耳下腺炎	あり	34 (27)	44 (26)	0.84 (0.46-1.52)	0.565	21 (26)	35 (28)	1.20 (0.53-2.72)	0.672		
	欠損		1				1					
牛乳摂取	6回/週まで	71 (56)	75 (44)	1.00		43 (55)	48 (38)	1.00				
	1日1回	41 (33)	70 (41)	0.52 (0.29-0.93)	<b>0.028</b>	25 (32)	56 (44)	0.36 (0.15-0.87)	<b>0.023</b>			
	1日2回以上	14 (11)	25 (15)	0.46 (0.20-1.06)	<b>0.067</b>	10 (13)	22 (17)	0.50 (0.18-1.41)	0.189			
	欠損	2		(Trend P=0.022)		2		(Trend P=0.056)				

<sup>a</sup> 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<sup>b</sup> BMI(3分位)、虫垂炎既往、UC家族歴、飲酒歴で調整