

201415102A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 康夫

平成 27 (2015) 年 3 月

序

炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease:IBD)、潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis : UC) とクローン病 (Crohns disease : CD)、は一端寛解に至っても大部分の患者がその後も再燃と寛解を繰り返しながら慢性に経過する難治性炎症性腸疾患である。未だ病因・病態不明のため完治に至る根治療法はなく、長期に渡る通院加療あるいは頻回の入院加療を強いられ就学・就業あるいは結婚・出産といった日常生活に支障をきたし、QOL が大きく損なわれる患者が少なくないことから指定難病と共に特定医療費助成対象疾患の一つに認定されている。

IBD はそのような難治性疾患にも関わらず本邦における患者数の増大は著しく、UC 約 16 万人、クローン病約 4 万人と IBD 患者 20 万人の時代に達し、世界でも有数の IBD 罹患国と言っても過言でない状況になっている。従って、適正な診断基準と治療戦略を確立し QOL を高めた診療体制を構築することは、国民医療福祉の向上にとって極めて重要かつ急務の課題となっている。

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班は過去 40 年にわたり、本邦における IBD の実態を明らかにし発症要因の解明に向けた疫学研究、時代に即した診断基準や治療指針の作成・改訂、新規治療法の確立と適正運用を目指す多施設共同臨床研究の推進、病因・病態の解明を目指す基礎研究など広範囲な研究実績によって厚生労働省難治性疾患対策事業において多大なる貢献を果たしてきた。

平成 26 年度から厚生労働省難病対策研究事業が変革され、難病治療開発に繋がる基礎研究を推進する「実用化研究事業」と、難病疫学研究や診断・治療指針作成そして広報活動を担う「政策研究事業」に二分化された。「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班も、基礎研究分野は「実用化研究事業」の一環として新たな研究体制が東京医科歯科大学消化器内科教授渡辺守先生を研究代表責任者として再スタートし、臨床分野は「政策研究事業」の一環として私が研究代表責任者として 3 年間引き継ぐ重責を担うことになった。

渡辺守・前班長のご尽力によって、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」は世界的業績を輩出する研究班に育て上げられた。その偉大なる研究班を引き継ぎ一層の発展をめざす責務を完遂するため、本年度より 3 年間継続する新たな研究体制を組織した。本研究班では新たに大きく 5 つの骨子を掲げ、研究分担者の先生を中止にそれぞれの骨子に沿った具体的プロジェクト案を立案して頂き一部は既にスタートを切った。2 回の総会を開催活発に終了し、前班から引き継いだものを含めた全てのプロジェクト完遂に向け初年度が終了したので業績集として発刊することができた。各プロジェクト計画立案と実行に多大なるご尽力をいただいている分担研究者および協力研究員の諸先生方に深く御礼申し上げると共に、本研究班組織に際して多大なるご助言ご支援をいただいた前班長渡辺守先生および元班長北里大学研究所 IBD 研究所日比紀文先生にこの場をお借りして深謝申し上げます。

平成 27 年 3 月

研究代表者 鈴木康夫

目 次

I. 総括研究報告	1
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 鈴木 康夫(東邦大学医療センター 内科学講座)	
II. 分担研究報告	
1 疫学・研究成果公表プロジェクト	
潰瘍性大腸炎発症に対するリスク因子(多施設共同・症例対照研究)	7
西脇 祐司(東邦大学医学部社会医学/衛生学)	
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	20
西脇 祐司(東邦大学医学部社会医学/衛生学)	
臨床調査個人票データを用いた記述疫学・分析疫学研究	30
西脇 祐司(東邦大学医学部社会医学/衛生学)	
2 広報活動/専門医育成プロジェクト	
国民・患者・一般医に対する啓発・専門医育成プロジェクト	38
長堀 正和(東京医科歯科大学医学部 消化器内科)	
広報活動/専門医育成プロジェクト	43
藤谷 幹浩(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)	
3 新たな診断基準案作成	
潰瘍性大腸炎・クローン病の診断基準および重症度基準の改変	51
松井 敏幸(福岡大学筑紫病院 消化器内科)	
カプセル内視鏡所見に基づいたクローン病診断基準の確立	54
松本 主之(岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野)	
4 ガイドラインの改訂	
炎症性腸疾患診療ガイドラインの改訂	58
上野 文昭(大船中央病院)	
5 標準化を目指した治療指針の改訂	
潰瘍性大腸炎治療指針改訂	60
中村 志郎(兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座(内科部門))	
クローン病治療指針改訂	62
中村 志郎(兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座(内科部門))	

6 増悪・再燃因子の解析と対策プロジェクト

- 潰瘍性大腸炎における急性増悪・再燃因子の前向き実態調査(特に腸管感染症について)・ 64
岡崎 和一(関西医科大学消化器肝臓内科)
- 炎症性腸疾患合併症とリスク因子の解析…………… 67
岡崎 和一(関西医科大学消化器肝臓内科)
- 炎症性腸疾患における生物学的製剤治療の医療経済学的効果に関する研究の結果解析と
今後の展望…………… 69
藤谷 幹浩(旭川医科大学 消化器血液腫瘍制御内科学)
- 免疫修飾的治療下の炎症性腸疾患患者に対するインフルエンザワクチン接種の有効性の
検討～「予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究：
廣田班」との共同研究～…………… 75
渡辺 憲治(大阪市立総合医療センター)

7-a) 的確な診断・治療の確立プロジェクト – 診断面から –

- 潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡の有用性とアトラス作成の試み…………… 77
緒方 晴彦(慶應義塾大学医学部 内視鏡センター)
- 内視鏡的に活動性病変を有する潰瘍性大腸炎臨床的寛解例に対する治療介入の意義…………… 79
緒方 晴彦(慶應義塾大学医学部 内視鏡センター)
- 潰瘍性大腸炎の予後予測、粘膜炎症評価における新規内視鏡画像強調表示の有用性に
関する検討…………… 82
内藤 裕二(京都府立医科大学 消化器内科)
- クローン病小腸病変に対するバルーン小腸内視鏡とMREの比較試験Progress Study：
国内多施設共同試験…………… 84
渡辺 憲治(大阪市立総合医療センター)

7-b) 的確な診断・治療の確立プロジェクト – バイオマーカー –

- IBD新規バイオマーカーとしてのLRGの実用化…………… 86
飯島 英樹(大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学)
- 遺伝子メチル化解析による潰瘍性大腸炎関連大腸癌高リスク群絞り込みの検討…………… 89
田原 智満(藤田保健衛生大学消化管内科)
- ガスクロマトグラフ質量分析計による潰瘍性大腸炎の診断および病勢評価マーカー探索…………… 91
吉田 優(神戸大学大学院医学研究科 内科学講座消化器内科学分野)
- CAP治療効果予測因子としての温感の意義に関する研究…………… 93
飯塚 政弘(秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター)
- 潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、便潜血反応と
中長期予後との関連の検討…………… 95
金井 隆典(慶應義塾大学医学部消化器内科)

全ゲノム・エピゲノム解析を用いた炎症性腸疾患の包括的解析および治療戦略の確立・・・	98
本谷 聡(JA北海道厚生連札幌厚生病院IBDセンター)	

7-c) 的確な診断・治療の確立プロジェクト ―治療面から―

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」ホームページの作成 (的確な診断・治療の確立プロジェクト総括を含む).....	100
松本 主之(岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野)	

「的確な診断・治療の確立プロジェクト―治療面から―」クローン病の小腸狭窄に対する 内視鏡的拡張療法.....	102
松本 主之(岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野)	

医師主導型多施設共同臨床研究「アダリムマブと免疫調節剤併用中の寛解CD患者における 免疫調節剤休薬の検討」.....	105
久松 理一(慶應義塾大学医学部内科学)	

多施設共同臨床試験「難治性潰瘍性大腸炎に対するタクロリムスとインフリキシマブの 治療効果比較試験」.....	107
松岡 克善(東京医科歯科大学消化管先端治療学)	

特殊型炎症性腸疾患におけるアダリムマブとステロイドの前向き無作為化比較試験 Castle Study : 国内多施設共同試験.....	109
渡辺 憲治(大阪市立総合医療センター)	

8 癌サーベイランス法の確立

潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立.....	111
渡邊 聡明(東京大学腫瘍外科)	

潰瘍性大腸炎癌合併例における臨床病理学的検討.....	114
渡邊 聡明(東京大学腫瘍外科)	

潰瘍性大腸炎、Crohn病に合併した小腸、大腸癌の特徴と予後―第10報― ―Crohn病に合併した直腸肛門管癌のsurveillance program確立についての提案―.....	117
杉田 昭(横浜市立市民病院 炎症性腸疾患センター)	

潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡におけるNBIと色素内視鏡の比較試験 Navigator Study : 国内多施設共同前向きランダム化比較試験.....	120
渡辺 憲治(大阪市立総合医療センター)	

9 外科系プロジェクト

クローン病肛門病変の重症度の検討.....	122
二見喜太郎(福岡大学筑紫病院外科)	

クローン病肛門病変に対する人工肛門症例の検討.....	126
二見喜太郎(福岡大学筑紫病院外科)	

クローン病術後療法に関する調査研究---Infliximab術後併用療法.....	129
福島 浩平(東北大学大学院分子病態外科学分野 消化管再建医工学分野)	

Crohn病手術例の再発危険因子の検討 —多施設共同研究によるprospective study(案)—	132
杉田 昭(横浜市立市民病院 炎症性腸疾患センター)	
クローン病術後吻合部潰瘍に関する調査研究	135
藤井 久男(奈良県立医科大学附属病院 中央内視鏡・超音波部)	
潰瘍性大腸炎術後の小腸病変について—出血を中心に— (サイトメガロウイルス腸炎を含む) 第1報	141
福島 浩平(東北大学大学院分子病態外科学分野 消化管再建医工学分野)	
回腸囊炎に関する調査研究—「寛解」の定義と今後の方向性	144
福島 浩平(東北大学大学院分子病態外科学分野 消化管再建医工学分野)	
潰瘍性大腸炎術後のPouch機能の検討—術後早期機能率、長期機能率、Pouch failureの 要因と治療	147
池内 浩基(兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座)	
潰瘍性大腸炎術後血栓塞栓症のスクリーニングの前向き研究(中間報告)	149
板橋 道朗(東京女子医科大学第二外科)	
潰瘍性大腸炎に対する外科治療の変遷における腹腔鏡下大腸全摘術の位置付けおよび 有用性・安全性に関する研究	152
渡邊 昌彦(北里大学医学部外科学)	
小児潰瘍性大腸炎症例の外科治療—手術適応、術式、長期予後—	154
池内 浩基(兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座)	
10 合併症/副作用への対策プロジェクト	
合併症/副作用への対策プロジェクト 総括	156
仲瀬 裕志(京都大学医学部附属病院内視鏡部)	
合併症/副作用への対策プロジェクト —CMV感染合併UCに対する治療適正化—	160
仲瀬 裕志(京都大学医学部附属病院内視鏡部)	
潰瘍性大腸炎に合併するサイトメガロウイルス(CMV)再活性化症例の予後の検討	165
長沼 誠(慶應義塾大学医学部内視鏡センター)	
潰瘍性大腸炎患者腸液中のサイトメガロウイルス DNA PCR診断と病理診断および 血中 CMV antigenemia との比較	168
金城 福則(浦添総合病院 消化器病センター)	
炎症性腸疾患における血栓症発症の頻度および危険因子に関する多施設共同研究	170
藤谷 幹浩(旭川医科大学 消化器血液腫瘍制御内科学)	
日本人IBDにおけるチオプリンの早期白血球減少と脱毛はNUDT15遺伝子多型で 予測可能である	175
木内 喜孝(東北大学高度教養教育学生支援機構・臨床医学開発室)	

mucosal PCR法をマーカーとしたCMV感染合併潰瘍性大腸炎の治療適正化	177
松浦 稔(京都大学医学部附属病院消化器内科)	
炎症性腸疾患における骨代謝障害に関する実態調査—多施設共同研究に向けて—	181
松浦 稔(京都大学医学部附属病院消化器内科)	
11 炎症性腸疾患患者の特殊型への対策プロジェクト	
炎症性腸疾患合併妊娠—前向き観察型研究—	185
穂苅 量太(防衛医科大学校内科学)	
高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握—前向き多施設共同研究の計画—	190
穂苅 量太(防衛医科大学校内科学)	
高齢者中等症潰瘍性大腸炎におけるステロイドvs血球成分除去療法の前向き観察型比較試験の提案	194
穂苅 量太(防衛医科大学校内科学)	
小児IBD最新治療の実施状況に関する全国調査	197
清水 敏明(順天堂大学医学部小児科)	
12 腸内細菌プロジェクト	
腸内細菌プロジェクト：潰瘍性大腸炎とFaecalibacterium prausnitzii	201
安藤 朗(滋賀医科大学内科学講座消化器内科)	
難治性腸疾患に対する健常人糞便移植の安全性および有効性の検討	204
金井 隆典(慶應義塾大学医学部消化器内科)	
13 内科治療における個別化と最適化	
潰瘍性大腸炎・クローン病の内科治療における個別化と最適化	206
中野 雅(北里大学北里研究所病院内視鏡センター)	
潰瘍性大腸炎における生物学的製剤の個別化と最適化	210
小林 拓(北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター)	
eNOS遺伝子多型(活性)による潰瘍性大腸炎個別化治療のための基礎的研究	214
佐々木誠人(愛知医科大学消化器内科)	
14 希少疾患プロジェクト	
腸管ベーチェット診療コンセンサスステートメント改訂案の検証	216
松本 主之(岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野)	
腸管ベーチェットとtrisomy 8の関連性の実態調査	233
松本 主之(岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野)	
III. 研究成果に関する一覧	237
IV. 学会発表に関する一覧	251
V. 知的財産権・社会活動報告	271

VI. 研究事業報告	277
VII. 研究成果の別刷り	303
VIII. 研究成果の刊行物	377
IX. 研究班構成	445

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
総括研究報告書

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

研究代表者 鈴木康夫 東邦大学医療センター内科学講座 教授

研究要旨：本研究班は、1973年以降炎症性腸疾患に関する研究を長年牽引してきた研究班における臨床研究分野の継続と一層の発展を期して本年度から新たに組織したものである。本研究班では新たに5つの研究骨子を掲げ、その骨子に沿った数多くのプロジェクト研究を開始した。即ち、1) 本邦における炎症性腸疾患の包括的疫学研究を進展させること、2) 炎症性腸疾患患者のQOL向上と診療の適正化の指針を作り上げること、3) 各種臨床的課題の解決に向け、多施設共同臨床試験を計画実施すること、4) 研究成果を広く発信し、実地医療における適正な炎症性腸疾患診療の普及を図ること、5) 本疾患の重要性に関する国民的認知の普及に努めること、を目標とした。疫学研究においては、IBDの疾病構造の変遷を解析し将来の患者動向を予測、発症・増悪因子を抽出、適切な医療体制構築に寄与することを目指す研究プロジェクトを実施することとした。QOLの高い診療の適正化においては、従来の診断基準の見直し改訂、新規診療体制に合わせた臨床個人調査票の改訂、現状に即した内科・外科・小児治療指針・ガイドラインの改訂作業を実施した。多施設共同臨床研究の推進としては、最適な内科治療の確立を目指す多施設共同臨床研究の推進する目的で、診断面・バイオマーカー・治療法に関する数多くのプロジェクトが立案・実施開始また、された。また、最適な外科治療法・実施開始された。また、前研究班から継続されてきたIBDに関連する各種癌の実態を明らかにし早期発見を目指すサーベイランス法を確立するプロジェクトが進行した。実臨床に広く本研究成果を普及させる目的で、班研究成果報告会を実施した。国民に向けた炎症性腸疾患啓蒙として、患者向け治療内容を解説する冊子の改訂が終了し発刊となった。また炎症性腸疾患の新規治療法の可能性を探る腸内細菌叢の解析と便移植法の臨床研究成果が報告された。

A. 研究目的

本申請研究は、1973年以降「難治性炎症性腸管障害」に関する研究を長年に渡り牽引してきた研究班の継続とさらなる発展を目指し、いまだ原因不明で難治例・重症例を数多く有するにもかかわらず患者数の増大が著しい潰瘍性大腸炎・クローン病の診断・治療法の確立と患者のQOL向上、および医療経済の適正化を図り国民福祉と社会貢献を目指すものである。

B. 研究方法

平成26年度から厚生労働省難病対策研究事業が変革され、本研究班は難病疫学研究や診断・治療

指針作成そして広報活動を担う「政策研究事業」の一環として発足した。前班長渡辺守先生が主任研究者を務めた研究班の臨床部門の継続とさらなる発展を期し、大きく5つの骨子を掲げ新たに任命させていただいた研究分担者の先生を中心にそれぞれの骨子に沿った具体的プロジェクト案を立案し実施を開始した。

疫学研究では、臨床調査個人票を中心に包括的疫学解析を施行し、炎症性腸疾患の疾患構造変遷を明確化を目指した。また、本邦では遺伝的素因以外の生活環境や食事内容の欧米化に一致して患者数が増加していることから、本疾患発症の外的リスク因子存在の可能性が示唆されることから、

主に食事を中心とした外的発症要因の症例対象研究を行った。また、日比・渡辺研究班から継続し蓄積された腸内細菌叢の変動と疾患発症および病態への影響を探る研究を推進し、難治性患者に対する新規治療法の可能性としての便移植法の研究を推進する。

免疫抑制剤や抗体製剤など各種新規治療法が臨床実施可能内になったことより、本邦にとって真に有用な治療法を検討する目的で多施設共同臨床研究を立案・遂行する。

本邦が世界をリードする優れたMRI/CT/バルーン内視鏡検査法という画像診断技術を駆使し炎症性腸疾患の病勢・治療評価に役立てる新規画像診断法を開発・確立に向けた研究を組織した。

前研究班で実施されてきた炎症性発癌サーベイランス研究を推し進め、炎症性腸疾患合併早期癌診断法を確立する研究を推進した。

新たに蓄積された治療法・診断法のエビデンスに基づき、逐年的に実施してきた診断基準・重症度基準の改訂を行うことにした。

QOLの向上を目指す外科治療法の工夫と、術後合併症の実態を明らかにし適切な改善策を構築するために各種外科系多施設臨床研究が組織した。炎症性腸疾患に各種存在する合併症の実態を明らかにして、その適切な対処法を確立することにした。

また、患者数の見込まれる高齢者および小児患者の増加が見込まれることからその実態と対応に関し研究を開始した。

本研究成果を広く発信し本疾患の医学的・社会的重要性に関する国民的認知の普及をめざし一般医家・患者への啓発を行うことで診療体系の均一化と質的向上を図ることを目標とした。

具体的プロジェクト項目を以下に記す。

1 疫学プロジェクト

1-a リスク因子に関する多施設共同・症例対照研究

1-b 炎症性腸疾患の記述疫学—臨床調査個人票電子化データより

2 広報活動／専門医育成プロジェクト

3 新たな診断基準案作成

4 ガイドラインの改訂

—日本消化器病学会との連携—

5 標準化を目指した治療指針の改訂

6 増悪・再燃因子の解析と対策プロジェクト

7 的確な診断・治療の確立プロジェクト

7-a 診断面から

7-b バイオマーカーから

7-c 治療面から

8 癌サーベイランス法の確立

8-a 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立

8-b Crohn病に合併した大腸癌の surveillance program 確立

9 外科系プロジェクト

9-a 外科的治療法の工夫

9-b 外科治療後の再燃防止

9-c 合併症/副作用への対策プロジェクト

10 炎症性腸疾患患者の特殊型への対策プロジェクト

10-a 妊娠出産の転帰と治療内容に関する多施設共同研究

10-b 高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握

10-c 小児期発症炎症性腸疾患の治療に関する全国調査

11 腸内細菌プロジェクト

12 内科治療における個別化と最適化

13 希少疾患プロジェクト

倫理面への配慮

各種プロジェクトの遂行に際しては、厚生科学審議会の「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」などに準じて、1) 倫理審査委員会で研究の適否などを議論・審査し承認を得る。2) 意義と必要性を説明しその自由意思に基づき同意を得られた場合のみ検体提供を受ける。検体提供の有無によって治療など不利益などを被ることはない。3) 個人のプライバシーの保護を厳密に行う。4) 希望に応じ検体提供者やその保護者への研究結果の説明を行う。5) 研究目的でのみ検体を使用し、その他の目的では使用

しない等、人権および利益の保護をおこなうように配慮している。また、臨床治験においては1)倫理委員会および医薬品等臨床研究審査委員会で審議し承認を得る。2)被験者の自由意思に基づいて同意を得られた場合のみ治験参加とする。

C. 研究結果

本研究成果をプロジェクトごとに1年間の結果および経過に関して総括する。

1 疫学プロジェクト

1- a リスク因子に関する多施設共同研究

前研究班で既に潰瘍性大腸炎各種発症危険因子特に、平成26年度は、「飲酒習慣」や「衛生仮説」とUC発症との関連について検討し、「断酒」した者ではUC発症に対するORが約3倍に上昇した。また、衛生仮説との関連では、「急性胃腸炎の既往」を有する者でUC発症に対するORの低下を認めた。

クローン病発症に関する危険因子の検討では、中間解析で虫垂炎の診断既往、食事からのクリプトキサンチン摂取を認めたが、未だ症例数が不十分であり今後の解析が待たれる。

1- b 炎症性腸疾患の記述疫学—臨床調査個人票電子化データより

UC, CDの医療受給者数は増加し続けており、臨床調査個人票を用いた有病率は持続的に上昇傾向にある。軽症から中等症以上への移行に関連する因子として、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。一方、発症時中等症例が軽症に移行することに関連する因子は、Hb高値であり、若年発症、出血量が中等-多量、ステロイド使用は、軽症への移行を妨げる方向に関連する因子であった。

2 広報活動/専門医育成プロジェクト

渡辺班から継続し一般医向け研究成果報告会を千葉県地区ですべて終了し、奈良県地区においても本年度3月に終了予定となった。今後は一般医

向け講演会資料ともなる「一目で分かるIBD」の改訂作業を開始するワーキンググループを立ち上げた。また、IBD専門医を育成するプログラム創成の試みとして、北海道地区におけるクラウド型電子カルテシステムを用いたコホート研究が進行中である。国民向け啓蒙活動として、一般人向け「治療内容」の改訂冊子の発刊に至った。

3 新たな診断基準案作成

新規CD例を対象として診断実態に関する多施設調査を行ない現行の基準は良好な機能を有していると考えられた。疑診例の記載に、鑑別を要する疾患にベーチェット病を加えることになり、疑診例に関する記述を一部改めた。

臨床個人票に基づき軽症発症者の長期的な病勢の推移を解析し多くが軽症のまま推移することが解明された。

4 ガイドラインの改訂

—日本消化器病学会との連携—

前研究班により開始された潰瘍性大腸炎とクローン病診療ガイドラインを統合した新しい炎症性腸疾患ガイドライン策定に向けた作業が進行中で、日本消化器病学会の採用したGRADEシステムに準じた手法を用いて、作成委員会最終案が取り纏められ、近日評価委員会に諮られる予定である。

5 標準化を目指した治療指針の改訂

クローン病の治療指針の改訂では、抗TNF- α 抗体製剤導入に伴う結核併発リスクに関する医学的な対応について記載を追加、内科治療指針で栄養療法を行う場合の経腸栄養剤の選択について詳細を追記し、外科治療指針では周術期管理に「術後ステロイドカバー」の詳細を付記し新たに「クローン病術後管理治療指針」の項を追加された。

潰瘍性大腸炎の治療指針改訂では、抗TNF- α 抗体製剤導入に伴う結核併発リスクに関する医学的な対応について記載を追加し、修正点として重症例のステロイド治療に関しプレニゾロンの1日最大投与量、ならびに重症例で当初のステロイド治療が無効な場合の内科治療の改訂を行った。外科治療指針では、周術期管理において「術後ステロイドカバー」に

関する注意を付記された。

6 増悪・再燃因子の解析と対策プロジェクト

本研究ではわが国の IBD 患者における各種合併症について実態をアンケート調査する準備が開始された。また、増悪因子として重要な腸管感染症の合併に関しての調査も継続中である。

サイトメガロウイルス (CMV) 感染は潰瘍性大腸炎 (UC) 難治化の一因と考えられているが、CMV 感染合併 UC に対する適切な免疫制御療法や抗ウイルス剤の有効性については一定の見解が得られていない。CMV 感染合併 UC に対する治療適正化に向けて、大腸粘膜における CMV-DNA を定量化できる mucosal PCR 法を指標として、CMV 感染合併 UC に対する適切な免疫制御療法と抗ウイルス剤の投与基準の明確化を目的とした多施設共同前向き臨床試験のプロトコールを立案した。

7 的確な診断・治療の確立プロジェクト

7-a 診断面から

新たに低侵襲の大腸カプセル内視鏡検査法の実施が可能になったことから、潰瘍性大腸炎における大腸カプセル内視鏡アトラスを作成し、広く公表する研究がスタートすることになった。

7-b バイオマーカーから

便中カルプロテクチンを用いて日本人潰瘍性大腸炎における既存マーカーとの比較、および長期予後との関連を明らかにし便中カルプロテクチンの臨床的有用性を明らかにする研究が新たにスタートすることになった。

7-c 治療面から

数多くの治療法に関する多施設共同臨床研究が計画され進行中である。これらの研究を円滑かつ迅速に遂行することを目的にホームページの作成を開始し迅速な参加遂行が期待される。

8 癌サーベイランス法の確立

8-a 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立

潰瘍性大腸炎に対するサーベイランス内視鏡検査における至適生検採取法を明らかにするために欧米で実施されている random biopsy と本邦で提唱された target biopsy との比較臨床試験にお

ける症例登録を終了した。現在、データの最終解析が終了し英文論文投稿を予定している。

8-b Crohn 病に合併した大腸癌の surveillance program 確立

Crohn 病に合併した直腸、肛門管癌に対する surveillance program の確立を目的に pilot study (案) を作成しその有用性、安全性を検証したところ、本 program は安全で、癌発見率が高く、surveillance program として有効であると考えられた。

9 外科系プロジェクト

9-a 外科的治療法の工夫

潰瘍性大腸炎の術後肛門機能が維持できずに人工肛門を必要とする pouch 非機能 (pouch failure) 症例が存在することから、本邦における症例集積研究を開始することとした。

9-b 外科治療後の再燃防止

クローン病では術後再発が高度に認められることから、再発危険因子を正確に抽出することが重要で多施設共同で prospective study を行うことにし、再発因子としての検討項目、再発の定義、検査方法などについて適正なプロトコールを作成し、検討を開始する予定である。

9-c 合併症/副作用への対策プロジェクト

潰瘍性大腸炎 に合併するサイトメガロウイルス腸炎の診断法・治療法の確立に向けた検討、炎症性腸疾患患者に対するステロイド投与による骨代謝への影響を前向きに検討する検討が開始された。

10 炎症性腸疾患患者の特殊型への対策プロジェクト

10-a 妊娠出産の転帰と治療内容に関する多施設共同研究

生物学的製剤・免疫調節剤の使用の現状を正確に把握し、それら薬剤の日本人女性における妊娠初期 (器官形成期) への影響を多施設共同前向き観察研究を行う計画をした。

10-b 高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握

高齢者炎症性腸疾患患者治療の現状を把握し、予後に直結するリスク因子の発見を目指す多施設

共同前向き研究を計画した。

10-c 小児期発症炎症性腸疾患の治療に関する全国調査を開始

難治性小児症例は、成長障害など不可逆的障害の出現する前の手術が望まれることから小児 UC 症例を集積し、手術適応、術式、長期予後について検討することにした。

1 1 腸内細菌プロジェクト

n-酪酸を産生する *F. prausnitzii* と潰瘍性大腸炎の疾患活動性との相関を検討し疾患活動性と有意に逆相関したことより、潰瘍性大腸炎の病態に *F. prausnitzii* が強く関与するとともに、そのプロバイオティクスとしての可能性が示唆された。近年糞便微生物移植療法 (fecal microbiota transplants ; FMT) を難治性潰瘍性大腸炎患者に対する安全性および有効性を探索的に検討する臨床試験を開始した。

1 2 内科治療における個別化と最適化

投与開始早期の血中濃度測定を利用し潰瘍性大腸炎のインフリキシマブ寛解導入効果を予測する研究、インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎疾患患者に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較する研究を開始する。

1 3 希少疾患プロジェクト

これまで 2007 年日比班において第 1 版腸管ベーチェット診療コンセンサスステートメントを作成し、2012 年には抗 TNF α 抗体製剤 (インフリキシマブ) の使用状況に合わせて改訂、さらに 2013 年には保険承認に伴いアダリムマブを標準治療に組み入れた改訂版を作成してきた。今回、この 2013 年改訂版が現在の治療現場で周知されているか、また内容についてコンセンサスが得られているかの全国アンケート調査を計画した。

ベーチェット病の一部の患者に骨髄異形性症候群 (MDS) が合併することが知られており、特に trisomy 8 を有する症例が多数を占める。一方、trisomy 8 を有する MDS では消化管病変を合併しやすいことも報告されている。本調査では trisomy8 に合併する消化管病変と腸管ベーチェ

ット病の相違点を明らかにすることで病態解明へつなげることを目的とし、まず本邦の実態を明らかにすべく全国調査を開始する。

D. 結論

本邦における炎症性腸疾患患者の実態を正確に把握し将来動向を的確に予測、適正な診断・治療法を確立することは炎症性腸疾患患者の QOL 増大ばかりでなく医療経済の適正化にも大いに寄与し、社会経済と国民福祉の充実に貢献すること大である。内科・外科・小児科を問わず全国から 200 人を超える専門医が参加する本研究班は、まさに全日本体制の研究班として、新たな難病対策研究事業体制のもと、それらの目標達成に向け大いなる成果を上げるものと期待される。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
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

潰瘍性大腸炎発症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 西脇 祐司 東邦大学医学部社会医学／衛生学 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎（Ulcerative colitis：UC）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 医療機関の協力を得て、多施設共同の症例対照研究を実施した。症例は、2008 年 9 月～2014 年 3 月の期間に、各協力医療機関で初めて UC の診断を受けた患者、対照は当該症例と同じ医療機関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 人を選出した。情報収集は、自記式質問票（生活習慣、食習慣）、医師記入用調査票、および UC 臨床調査個人票を使用した。解析には logistic regression model を使用し、UC 発症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。

登録者 375 人（症例 161 人、対照 214 人）のうち、自記式質問票への回答が得られたのは 325 人（症例 143 人、対照 182 人）である（回答率：87%）。このうち、UC 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 132 人、対照 175 人を解析対象とした。主要因子で調整した多変量解析の結果、「断酒」した者では UC 発症に対する OR が約 3 倍に上昇しており、特に、最もお酒を飲んでいた頃の「飲酒頻度が週 4 回以上」「飲酒期間が 5 年以上」で有意な OR 上昇を示した。また、衛生仮説との関連では、調査した項目のうち、「急性胃腸炎の既往」を有する者で、UC 発症に対する OR の低下を認めた（OR=0.26）。特に、「急性胃腸炎の罹患回数が多い者」、「罹患時に抗生物質投与を受けた者」では、OR の低下がより顕著であった。

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（大阪市立大学大学院医学研究科・消化器内科）

渡辺憲治（大阪市立総合医療センター・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）

鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院・消化器内科）

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

（Ulcerative colitis：UC）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。

UC のリスク因子に関する過去の研究をレビューしたところ、「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」によるリスク減少については、ある程度、一貫した結果が報告されていた³⁾。しかし、その他の因子については、報告数が限られていたり一貫した結果が得られていないため、未だ確立されたものではない。また、「socioeconomic status が

高いほど炎症性腸疾患の発症リスクが高い」という研究結果に基づき「衛生仮説：幼少期の感染歴は炎症性腸疾患の発症を低下させる」が提唱されているが、結論は得られていない。

そこで、本研究では、incidence case（新患）を使用した症例対照研究により、UC 発症に対するリスク因子を検討することを主な目的とした。特に、平成 26 年度は、「飲酒習慣」や「衛生仮説」と UC 発症との関連について検討したので、報告する。

B. 研究方法

研究デザインは、本研究班・班員が所属する全国 38 医療機関の協力による、多施設共同症例対照研究である。2008 年 9 月～2014 年 3 月までの期間に、各協力医療機関で初めて UC の診断を受けた患者を「症例」とした。「対照」は、当該症例と同じ医療機関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）から選出した。協力医療機関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、各協力医療機関において「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。

情報収集は、自記式質問票と医師記入用調査票、UC 臨床調査個人票を用いた。自記式質問票では、基本特性（性別、年齢、身長、体重）、既往歴（虫垂炎など）、UC 家族歴、生活習慣（喫煙習慣、飲酒習慣など）に加えて、衛生仮説関連項目として社会経済的要因

（学歴、収入）、兄弟数、出生順、通園歴、幼少期の衛生環境、感染症既往などの情報を得た。また、医師記入用調査票では、疾患名、診断日などの情報を収集し、UC 臨床調査個人票では、UC の発症時期や病状などの情報を得た。

解析には unconditional 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、マッチング変数（年齢、性別）に加えて、症例と対照の特性比較で有意差を認められた変数、および過去の研究結果から UC のリスク因子と疑われる変数で、補正した。総ての解析は両側検定により行った。解析ソフトは SAS, version 9.3 (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

2008 年 9 月～2014 年 3 月の研究期間中に、登録された症例 161 人、対照 214 人のうち、自記式質問票への回答が得られたのは、症例 143 人、対照 182 人である（回答率：87%）。このうち、UC 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 132 人、対照 175 人を解析対象とした。

1) 症例の基本特性（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 10.0 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、中等症がそれぞれ約 4 割であった。罹患部位は、直腸型が 22%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、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/m^2) が低い (mean 21.3 vs. 22.7, $P < 0.001$)、虫垂炎既往が少ない (6% vs. 18%, $P = 0.002$)、潰瘍性大腸炎の家族歴を有する者が多い (8% vs. 3%, $P = 0.058$)、禁煙した者が多い (35% vs. 18%, $P = 0.002$) などの特徴を認めた。

4) 飲酒歴との関連 (表 3、表 4)

表 2 の変数で補正し、多変量解析を行った。飲酒歴について、調査票の回答どおりに解析したところ、症例の方が、断酒した者が多く、UC 発症に対する OR は約 3 倍に上昇していた (表 3)。しかし、その断酒理由を見ると、UC 診断のために断酒した者が 37% を占めており、因果の逆転 (reverse causality) の影響が考えられた。そこで、症例の約 9 割が発症から 1 年未満で本研究に登録されていたという結果を考慮し、1 年前の飲酒状況に基づき解析を行なった。しかし、断酒による OR 上昇は、統計学的有意性を保持していた ($OR = 3.54$, $P = 0.004$)。さらに、2 年前の飲酒状況に基づき解析したが、断酒による OR 上昇は、境界域の有意性を保持していた ($OR = 2.78$, $P = 0.064$)。

飲酒習慣と UC 発症との関連について詳細に検討したところ (表 4)、特に、最もお酒を飲んでいた頃の「飲酒頻度が週 4 回以上」「飲酒期間が 5 年以上」の者で、有意な OR 上昇を認めた。また、1 回当たりのエタノール摂取量と飲酒頻度、飲酒期間を掛けあわせた「積算摂取エタノール量」では、摂取量が多い者で約 2 倍の OR 上昇を認めた (表 4)。

5) 衛生仮説との関連 (表 5 ~ 表 8)

社会経済的要因 (学歴、収入) と UC 発症との関連は明らかではなかった。また、兄弟数や通園歴との関連も認めなかった (表 5)。

幼少期 (10 歳まで、10 歳以降) の衛生環境として、ペット飼育や掃除頻度、井戸水の使用など 10 項目について検討したが、いずれも UC 発症との明らかな関連を示さなかった (表 6)。

また、小児期の主要感染症についても、関連を認めなかった (表 7)。

しかし、急性胃腸炎の既往歴を有する者では、UC 発症に対する OR が 0.26 に低下した (表 8)。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 UC 発症に対する OR はより低下しており、量反応関係は有意差を認めた。また、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 ($OR = 0.12$, $P = 0.005$)。

D. 考察

本研究では「過去飲酒 (断酒)」による OR 上昇を認めたが、これまでに、「断酒」と UC 発症との関連を示した報告はない。ただし、わが国で実施された過去の研究では、「非飲酒者・断酒者・月 3 回以下の飲酒者」と比べると、「週 1 回以上の飲酒者」で OR が下がるという報告であり、「断酒」の影響を十分に考慮されていなかった可能性がある⁴⁾。しかし、中国やイタリアで実施された調査結果においても、「断酒」と UC との関連は認めていない^{5, 6)}。

飲酒習慣と UC 発症との関連を症例対照研究で検討する場合、本研究のように incident case (UC の新患) を症例とした場合でも、調査時の飲酒状況に基づき検討すると、UC の症状発生のために「断酒」した者の影響で、「断酒」による見かけ上の OR 上昇を検出しよう (因果の逆転: reverse causality)。そこで、本研究では、1 年前の飲酒習慣や 2 年前の飲酒習慣に着目し、検討したが、「断酒」による OR 上昇は境界域の有意性を保持しており、reverse causality による見かけ上の関連では説明できないと考えられた。また、最もお

酒を飲んでいた頃の「飲酒頻度が週4回以上」「飲酒期間が5年以上」でUC発症に対するORが上昇していたことも、過去の飲酒習慣がUC発症に影響している可能性を示唆している。

メカニズムについては、アルコール飲料に含まれる硫酸塩の関与を示した報告がある⁷⁾。「硫酸塩は腸粘膜を障害する」という実験研究結果⁸⁾も考慮すると、飲酒により腸粘膜が障害されているところに「断酒」というfactorが加わることで、免疫系が刺激されUC発症に関与した可能性が考えられる。

衛生仮説との関連については、検討した様々な項目のうち、「急性胃腸炎の罹患歴」でのみ、有意なOR低下を認めた。それ以外の項目で明らかな関連を認めなかったことについては、例数不足の影響や、本邦では衛生環境が整っており、差を検出できなかった可能性が考えられる。

UC発症に対する衛生仮説の提唱は、「Hot water tapのある家庭で5倍クローン病になりやすい」という研究報告がきっかけとなっている⁹⁾。同研究ではHot water tapとUC発症との関連は認めていないが、その後、ecological studyにより「高収入の環境でUCになりやすい」「腸内感染が少ないとUCになりやすい」という結果が示された¹⁰⁾。また、複数の症例対照研究で、高学歴の者や兄弟数が多い者で、UCを発症しやすいという結果が報告されるようになった¹¹⁻¹³⁾。しかし、その一方で関連を認めなかったという報告もある¹⁴⁾。また、関連を示した報告でも、衛生仮説に関する様々な項目について検討しているものの、総ての項目で同様の結果が得られているものではない。一方、「急性胃腸炎の感染」については、UCに予防的に働いているという報告が散見される^{10,11)}。

本研究では、社会経済的要因や兄弟数との関連を検出しなかったが、「急性胃腸炎の感染歴」によるOR低下は過去の研究と一致している。過去の研究報告によると、そのメカニ

ズムとして、腸内への感染暴露が、腸内免疫の確立に関与し、UC発症に関与した可能性を考えているようである^{10,11)}。

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・症例対照研究において、「飲酒習慣」と「衛生仮説」を検討したところ、「断酒」によるUC発症リスクの増加、「急性胃腸炎の既往」によるUC発症リスクの低下が示唆された。

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）、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) 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: 902-911.

5) Jiang L, Xia B, Li J, 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: 280-284.

6) Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, et al. Coffee and alcohol use and the risk of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 530-534.

7) Florin THJ, Neale G, Goretski S, et al. The sulfate content of foods and beverages. *J Food Composition Anal* 1993; 6: 140-151.

8) Ohkusa T. Production of experimental ulcerative colitis in hamsters by dextran sulfate sodium and changes in intestinal microflora. *Jpn J Gastroenterol* 1985; 82: 1327-1336.

9) Gent AE, Hellier MD, Grace RH, et al. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet* 1994; 343: 766-767.

10) Green C, Elliott L, Beaudoin C, et al. A population-based ecologic study of inflammatory bowel disease: searching for etiologic clues. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 615-623.

11) Lopez-Serrano P, Perez-Calle JL, Perez-Fernandez MT, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1464-1471.

12) Boneberger A, Weiss EH, Calvo M, et al. Environmental factors in infancy and ulcerative colitis in the central south of Chile: a case-control study. *J Crohn Colitis* 2011; 5: 392-396.

13) Chu KM, Watermeyer G, Shelly L, et al. Childhood helminth exposure is protective