

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

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 西脇 祐司 東邦大学医学部社会医学／衛生学 教授

研究要旨：近年のクローン病新規確定診断例における関連因子を明らかにするため、本研究班の班員が所属する 41 施設の協力を得て、多施設共同症例・対照研究を実施している。プロトコールおよび調査書式は、本研究班で実施の「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、1 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 26 年 12 月 11 日時点で登録されている 194 人のうち、データ解析に付することができる 149 人（63 症例、86 対照）を解析対象とした。多重ロジスティック回帰モデル（unconditional model）を用いて、クローン病に対する各因子の調整オッズ比（OR）を算出した。炎症性腸疾患の家族歴、虫垂炎の診断・手術既往、喫煙および食事因子（イソフラボンおよび抗酸化ビタミン・カロテノイド摂取）のうち、多変量解析で少なくとも境界域の有意差が検出された因子は、虫垂炎の診断既往（OR=3.01）、食事からのクリプトキサンチン摂取（過去 1 ヶ月：第 3 三分位の OR=3.17、1 年前：第 3 三分位の OR=2.49）であった。

今後は、「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」と同程度の登録数（約 160 症例 210 対照）を目標に、対象者登録を継続する。早期の目標達成に向けて、次年度は 1 施設あたり年間 3 セット（症例 3 人 + 対照 6 人）の登録を行う。

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（大阪市立大学大学院医学研究科・消化器内科学）、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）、For the Japanese Case-Control Study Group for Crohn's disease*（所属する研究者 55 人を文章末に記載）。

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、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。その発生要因に関しては、遺伝的素因、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。

本研究では、近年のクローン病新規確定診断例における関連因子を明らかにするため、多施

設共同症例・対照研究を実施する。特に食事因子について、曝露と結果の時間性(temporality)を極力担保するため、クローン病の有病例(prevalent case)ではなく、新規確定診断例(incident case)に限って登録する。

B. 研究方法

本研究班の班員所属施設の協力を得て、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、本研究班で実施の「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」と同じである。

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 歳未満の日本人患者とする。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 ヶ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、総合診療科など) 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、各施設において症例と対照のセットを 1 年間に 2 セット(症例 2 人 + 対照 4 人) 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³⁾ に基づき作成した自記式質問票を使用した。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)」を使用し、過去 1 ヶ月と 1 年前について情報を収集した。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の臨床調査個人票を用いて収集した。

統計解析では、喫煙状況について「禁煙した」と報告した者のうち、禁煙から調査依頼まで 1 年未満の者を「現在吸っている」と扱った。炎症性腸疾患の家族歴については、潰瘍性大腸炎・クローン病のいずれかについて 2 親等までの範囲で家族歴を認める場合に「あり」と定義した。食事因子については、DHQ の回答内容から推定した摂取量を密度法によりエネルギー補正し、対照の三分位でカテゴリー化した。

多変量解析の手法により個人特性の差を補正し、クローン病に対する各因子の調整オッズ比(OR)および 95% 信頼区間(CI) を算出した。食事因子については、第 1 三分位(最も摂取量が低いカテゴリー) を基準とした。本研究では症例と対照を性・年齢で対応させているため、本来は、マッチングを考慮した条件付き多重ロジスティック回帰モデル(conditional logistic model) を用いることが望ましい。しかし、当該モデルは discordant pair (症例・対照間で曝露状況が異なるペア) のみを使用するため、現時点の対象者数での適用は難しいと考えた。そのため、通常 of 多重ロジスティック回帰モデル(unconditional logistic model) を使用し、調整変数に性・年齢を加えて検討した。

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 で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。現在、41 施設の協力を得ている。

平成 26 年 12 月 11 日時点で、194 人の対象者を登録している。このうち、対象者から自記式質問票が未返送(33 人)、自記式質問票の記入漏れ補完が未実施(10 人) を除外すると、

データ解析に付すことができるのは 151 人となった。さらに、クローン病の incident case として扱うことができないと考えた 2 症例(確定診断から調査依頼が 6 ヶ月を超える:1 人、確定診断日が不明:1 人)を除外し、149 人(63 症例、86 対照)を解析対象とした。症例・対照のマッチング状況の内訳は、1:2 matched pair が 28 pair、1:1 matched pair が 16 pair (消化器科対照のみ登録:6 pair、他科対照のみ登録:10 pair) 症例のみ 19 人、対照のみ 14 人である。

表 1 に、63 症例の特性を示す。男性の割合は 70%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 29 歳であった。発病時年齢の情報が得られた 36 症例(57%)についてみると、発病~調査依頼の期間は平均 7 ヶ月、中央値 4 ヶ月(範囲:0~53 ヶ月)であった。確定診断から調査依頼までの期間は、平均 2 ヶ月、中央値 1 ヶ月(範囲:0~6 ヶ月)であった。

図 1 に、86 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(15%)であった。

症例と対照について、基本特性の比較を表 2 に示す。対照と比較して、症例は body mass index (BMI) が有意に低く(中央値:19.4 vs. 22.4 kg/m²)、虫垂炎の診断既往を有する者の割合が高い傾向を認めた(15% vs. 6%)。性・年齢(matching condition)、炎症性腸疾患の家族歴、虫垂炎による手術既往、喫煙状況については、群間で差を認めなかった。

表 2 に示した基本特性のうち、炎症性腸疾患の家族歴、虫垂炎の診断・手術の既往、喫煙状況について、クローン病との関連を示す(表 3)。虫垂炎の診断既往を有する者の OR は、境界域の有意性を伴って上昇した(調整 OR:3.01)。炎症性腸疾患の家族歴、虫垂炎の手術既往、喫煙状況については有意な関連を認めなかった。

喫煙については、喫煙本数、積算喫煙本数、禁煙後年数、喫煙開始年齢などの詳細についても検討したが、いずれもクローン病との有意な関連を認めなかった。

表 4 に、喫煙状況別にみた症例の特性を示す。現在喫煙者では、発病時年齢および確定診断時年齢が有意に高く($P=0.03$, <0.01)、腸管合併症の頻度が有意に高かった($P<0.01$)。確定診断時年齢と腸管合併症の頻度に関する有意差は、登録時年齢が 20 歳以上の対象者に限った場合も保たれていた。

図 2 に、大豆製品および関連栄養素とクローン病の関連を示す。摂取量の第 1 三分位を基準として、第 3 三分位(最も摂取量が高いカテゴリー)の調整 OR と 95%CI を示している。「総ての大豆製品」「ダイズゼイン」「ジェニスタイン」「イソフラボン」のいずれについても、有意な関連を認めなかった。

図 3 に、野菜・果物および抗酸化ビタミン・カロテノイドの摂取とクローン病の関連を示す。図 2 と同様、摂取量の第 1 三分位を基準として、摂取量の第 3 三分位の調整 OR と 95%CI を示している。過去 1 ヶ月のクリプトキサンチン高摂取の調整 OR は有意に上昇し、1 年前の摂取についても境界域の有意差を認めた(過去 1 ヶ月:第 3 三分位の OR=3.17、1 年前:第 3 三分位の OR=2.49)。その他の変数については関連を認めなかった。クリプトキサンチン摂取については、「発病~調査依頼が 4 ヶ月未満」(症例の中央値:4 ヶ月をカットオフとして使用)の症例に限定して検討した結果、OR の有意差は消失したが、OR の点推定値はほぼ変わらなかった(過去 1 ヶ月:第 3 三分位の OR=2.93、1 年前:第 3 三分位の OR=2.33)。

D. 考察

近年、世界各国でクローン病の有病率と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。

本研究の最大の特徴は、潰瘍性大腸炎の症例・対照研究と同様、クローン病の incident case を症例としている点であり、reverse causality (因果の逆転) の可能性が最小となるよう配慮している。過去に報告されている症例・対照研究では、症例数を確保するため、incident case に加えて prevalent case も症例として登録しているものもあるが、特に食事因子を検討する場合は、曝露因子(食事)と結果指標(クローン病発症)の時間性の担保が難しいと懸念される。

過去の報告を系統的レビューした結果によると、クローン病の関連因子として、「炎症性腸疾患の家族歴」「現在喫煙」によるリスク上昇が報告されている³⁾。現時点では、本研究の対象者で同様の関連を確認できなかった。喫煙に関しては、今後、確定診断時年齢などで層化した詳細検討が必要と考えられる。

本研究では、虫垂炎の診断既往の調整 OR が上昇する傾向を認めた。虫垂炎手術の既往がクローン病のリスク因子であることは、これまでの研究でも報告されている³⁾。本研究では手術既往との有意な関連を認めなかったが、多変量調整後も OR の点推定値は上昇していたことから(表 3、OR=2.32)過去の研究結果と一致すると考えている。一方で、クローン病では確定診断がつきにくいために、鑑別診断の1つである虫垂炎と診断されやすい傾向を反映しているとも考えられるため、結果の解釈には注意を要する。

本研究班で実施し、すでに対象者登録を終了した潰瘍性大腸炎の症例・対照研究では、大豆製品およびイソフラボン摂取によるリスク上昇を認めた⁴⁾。クローン病については、経口避妊薬内服でリスクが上昇することが報告され

ており、米国から最近報告された大規模コホート研究(Nurses' Health Study)でも同様の結果を認めている⁵⁾。イソフラボンはエストロゲン様作用を示すことから、本研究でもクローン病との関連を検討したが、現時点では有意な関連を認めなかった。

クローン病発症に関連すると考えられるその他の食事因子として、野菜・果物および抗酸化ビタミン・カロテノイドの摂取も検討した。過去の報告では、「野菜・果物摂取」によるリスク低下が散見されるものの、関連なしとする報告もある³⁾。本研究では、現時点で、クローン病のリスク低下に関連しうる因子を検出できなかった。一方、クリプトキサンチンについては、過去1ヵ月の摂取、1年前の摂取ともに、多変量調整後の OR が有意に上昇した(図 3、過去1ヵ月:第3三分位の OR=3.17、1年前:第3三分位の OR=2.49)。クリプトキサンチンは柑橘類由来のカロテノイドであるため、生物学的には抗酸化作用による有益な効果が期待されるものである。潰瘍性大腸炎と異なり、クローン病は発症時期が不明であることが多いと考えられ、本研究でも 63 症例のうち 27 人(43%)は発病時年齢が不明であった。従って、incident case に限って登録し、過去1ヵ月と1年前の食習慣について同様の関連を得ても、「症状が出現したので、すでに1年前から食事習慣を変えていた」という可能性は否定できない。今回、その可能性を探索するため、「発病～調査依頼が4ヵ月未満」の症例に限定した検討を行った。その結果、クリプトキサンチン高摂取による OR の有意差は消失したが、OR の点推定値はほぼ変わらないという結果を得た。クリプトキサンチン高摂取によるクローン病リスク上昇の解釈は困難であるが、発病後の期間が短い症例に限った検討を行うことにより、クローン病に対する食事因子の影響解明にも十分迫ることができると考えている。

E. 結論

近年のクローン病新規診断症例における関連因子を明らかにするため、本研究班の班員が所属する41施設の協力を得て、クローン病の新規診断例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26年12月11日現在で登録されている194人のうち、データ解析に付すことができる149人(63症例、86対照)を解析対象とした。炎症性腸疾患の家族歴、虫垂炎の診断・手術既往、喫煙および食事因子(イソフラボンおよび抗酸化ビタミン・カロテノイド摂取)のうち、多変量解析で少なくとも境界域の有意差が検出された因子は、虫垂炎の診断既往(OR=3.01)、食事からのクリプトキサンチン摂取(過去1ヵ月:第3三分位のOR=3.17、1年前:第3三分位のOR=2.49)であった。

今後は、本研究班で実施の「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」と同程度の登録数(約160症例210対照)を目標に、対象者登録を継続する。早期の目標達成に向けて、次年度は1施設あたり年間3セット(症例3人+対照6人)の登録を行う。

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)、櫻庭裕丈(弘前大学光学医療診療部)、石黒陽(国立病院機構弘前病院臨床研究部)、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(新潟大学医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、青柳陽(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)、金井隆典(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(北里大学医学部消化器内科)、国崎玲子(横浜市立大学学術院附属市民総合医療センター)、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)、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)、後藤秀実、安藤貴文(名古屋大学大学院医学研究科消化器内科学)、谷田諭史、城卓志(名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学)、佐々木誠人(愛知医科大学消化器内科)、加賀谷尚史(金沢大学附属病院消化器内科)、梅枝覚(四日市羽津医療センター大腸肛門病・IBD センター)、藤山佳秀、安藤朗(滋賀医科大学消化器内科)、渡辺憲治、山上博一(大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学)、清水誠治(JR 大阪鉄道病院消化器内科)、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)、青松和輝(泉大津市立病院消化器内科)、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学)、吉田優、大井充(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)、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(広島大学病院光学医療診療部)、松井敏幸、矢野豊(福岡大学筑紫病院消化器科)、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)、坪内博仁(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)、杉村一仁(新潟市民病院)、天神尊範(海老名総合病院内視鏡センター)

参考文献

1) Loftus EV. Clinical epidemiology

of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. Gastroenterol 2004; 126: 1504-17.

3. その他

なし

2) Cosnes J et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterol 2011; 140: 17856-94.

3) 廣田良夫、ほか：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）. 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班 平成 22 年度総括・分担研究報告書・pp27-44.

4) Ohfuji S, Fukushima W, Watanabe K, Sasaki S, Yamagami H, Nagahori M, Watanabe M, Hirota Y; Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis. Pre-illness isoflavone consumption and disease risk of ulcerative colitis: a multicenter case-control study in Japan. PLoS One. 2014;9(10):e110270.

5) Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS, Chan AT. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. Gut 2013;62(8):1153-9.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1. 論文発表 なし
- 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

表 1. 症例（N=63）の特性

	n (%) または 平均値 (標準偏差), 中央値 [範囲]
男性	44 (70)
年齢 (歳)	
発病時 ^a	29 (10), 27 [7-49]
確定診断時	29 (11), 26 [7-51]
調査依頼時	29 (11), 26 [7-51]
期間 (ヵ月)	
発病 ~ 調査依頼 ^a	7 (10), 4 [0-53]
確定診断 ~ 調査依頼	2 (2), 1 [0-6]
IOIBDスコア ^b	3 (2), 3 [0-7]
腸管合併症 (あり)	14/49 (29)
腸管外合併症 (あり)	13/49 (27)

^a 27人は情報が欠損値。

^b 17人は情報が欠損値。

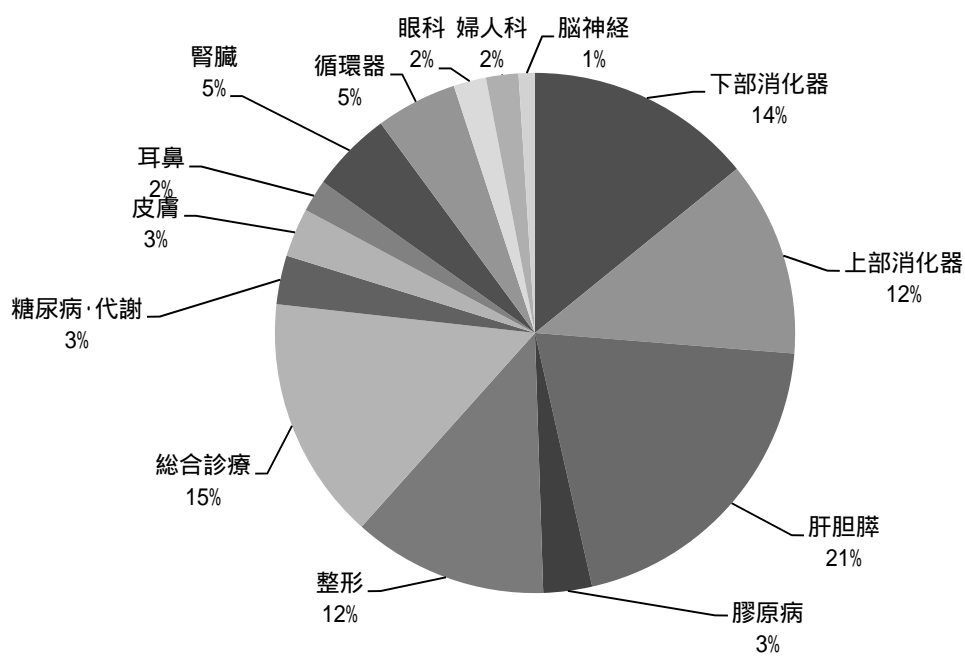


図1. 対照 (N=86) を登録した診療科

表2. 症例と対照の特性比較

	n (%) または 中央値 [範囲]		P値 ^a
	症例 (N=63)	対照 (N=86)	
男性	44 (70)	58 (67)	0.76
年齢 (歳)	26 [7-51]	28 [7-54]	0.73
BMI (kg/m ²)	19.4 [13.9-28.0]	22.4 [11.5-41.7]	<0.01
炎症性腸疾患の家族歴 (2親等まで、あり)	4 (6)	3 (3)	0.46
虫垂炎の既往			
診断あり	9/61 (15)	5 (6)	0.07
手術あり	7/61 (11)	4 (5)	0.20
喫煙状況			
吸ったことがない	40 (63)	59 (69)	0.75
禁煙した	9 (14)	12 (14)	
現在吸っている	14 (22)	15 (17)	

^a Wilcoxonの順位和検定あるいは²検定。

表 3 . 炎症性腸疾患の家族歴、虫垂炎の既往、喫煙状況とクローン病の関連

	OR (95%CI)		
	性・年齢調整	多変量調整 ^a	多変量調整 ^a
炎症性腸疾患の家族歴 (2親等まで)			
あり	2.04 (0.43-9.77)	2.44 (0.46-13.1)	2.39 (0.45-12.8)
虫垂炎の既往			
診断あり	3.00 (0.93-9.64) [*]	3.01 (0.85-10.6) [*]	
手術あり	2.82 (0.77-10.2)		2.32 (0.57-9.40)
喫煙状況			
吸ったことがない	1.00	1.00	1.00
禁煙した	1.20 (0.42-3.43)	1.11 (0.34-3.63)	1.15 (0.35-3.73)
現在吸っている	1.44 (0.60-3.44)	0.98 (0.36-2.71)	1.04 (0.38-2.83)

OR: オッズ比, CI: 信頼区間。Unconditional logistic modelにより算出。

^{*} P<0.1

^a モデルに含めた変数: 性、年齢、BMI、および表中の総ての変数 (虫垂炎の診断と手術は、いずれか1つの変数のみ)。

表 4 . 喫煙状況別にみた症例の特性

	n (%) または中央値 [範囲]			P値 ^a
	吸ったことがない (N=40)	禁煙した (N=9)	現在吸っている (N=14)	
男性	25 (63)	7 (78)	12 (86)	0.27
年齢 (歳)				
発病時 ^b	23 [7-49]	31 [25-42]	34 [23-45]	0.03
確定診断時	22 [7-50]	31 [25-44]	35 [23-51]	<0.01
IOIBDスコア ^c	4 [0-7]	2 [1-5]	4 [0-6]	0.35
腸管合併症 (あり)	5/31 (16)	1/7 (14)	8/11 (73)	<0.01
腸管外合併症 (あり)	9/31 (29)	0/7 (0)	4/11 (36)	0.21

^a 連続変数についてはKruskal-Wallis検定、カテゴリー変数については²検定あるいはFisherの直接確率検定。

^b 27人は情報が欠損値(「吸ったことがない」17人、「禁煙した」4人、「現在吸っている」6人)。

^c 17人は情報が欠損値(「吸ったことがない」12人、「禁煙した」2人、「現在吸っている」3人)。

摂取量の第3三分位の
調整OR (95%CI) ^a

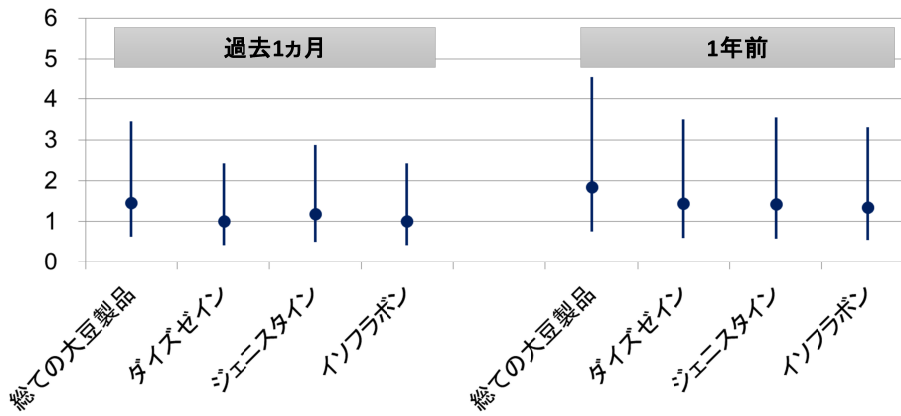


図 2. 大豆製品, イソフラボン摂取とクローン病の関連.

摂取量の第3三分位の調整オッズ比 (OR) の点推定値を , 95%信頼区間を縦棒で示す.

^a 基準カテゴリー: 摂取量の第1三分位; 調整変数: 性, 年齢, 喫煙状況, 炎症性腸疾患の家族歴, 虫垂炎の既往, BMI.

摂取量の第3三分位の
調整OR (95%CI) ^a

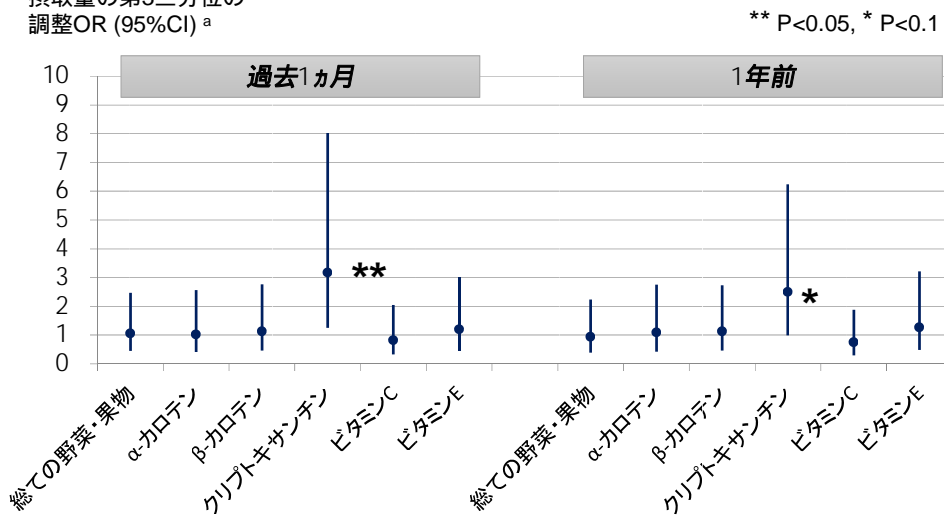


図 3. 野菜・果物, 抗酸化ビタミン・カロテノイド摂取とクローン病の関連.

摂取量の第3三分位の調整オッズ比 (OR) の点推定値を , 95%信頼区間を縦棒で示す.

^a 基準カテゴリー: 摂取量の第1三分位; 調整変数: 性, 年齢, 喫煙状況, 炎症性腸疾患の家族歴, 虫垂炎の既往, BMI.