

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

潰瘍性大腸炎およびクローン病の有病者数推計に関する全国疫学調査

研究分担者 西脇 祐司 東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野 教授

研究要旨：難病疫学班が作成した調査マニュアルにしたがって、潰瘍性大腸炎、クローン病の全国疫学調査・一次調査の計画、実施した。本調査は難病疫学班と合同の実施であり、病院規模・診療科別に層別無作為抽出標本に対し2015年12月25日より郵送調査を開始した。調査対象診療科3,741に対し、2016年1月25日現在、1298診療科から回答が得られた(回収率：34.7%)。今後は2月に再依頼(督促)を実施後、最終集計を実施する予定である。

共同研究者

村上義孝

(東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野)

桑原絵里加

(東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野)

大庭真梨

(東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野)

福島若葉

(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

大藤さとこ

(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

鈴木康夫

(東邦大学医療センター佐倉病院消化器センター)

竹内健

(東邦大学医療センター佐倉病院消化器センター)

長堀正和

(東京医科歯科大学医学部消化器内科)

久松理一

(杏林大学医学部消化器内科)

概要および途中経過について報告する。

B. 研究方法

本調査研究を遂行するにあたり、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))難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究(H26-難治等(難)一般-089)(研究代表者：中村好一(自治医科大学公衆衛生学))(以下、難病疫学班)と共同で調査を実施することとした。本調査の計画・実施に際しては、難病疫学班が作成した調査マニュアル「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」の中の一次調査の方法に準拠することとした。

有病者数推計の対象期間は2015年1月1日～12月31日(過去1年間)である。調査対象となる診療科については、臨床班の分担研究者3人を交えた議論の結果、内科、外科、小児科、小児外科の4科とした。この4診療科を対象に全国病院を病床規模別に層化無作為抽出した標本を設計した。層化無作為抽出の層は大学医学部附属病院、一般病院別に500床以上、400床台、300床台、200床台、100床台、99床以下、特別階層病院(とくに患者が集中すると考えられる特別な病院)の8層とし、各層からランダムに対象診療科を抽出することとした。なお特別階層病院については、

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎およびクローン病の全国疫学調査については1992年の実施を最後に20年以上実施されていない。本年度、潰瘍性大腸炎およびクローン病の有病者数の男女別推計を目的とした全国疫学調査を計画・開始したので、その計画の

上記臨床班の分担研究者、研究協力者が所属する病院（一部診療所）とした。表1に各層の抽出率を、表2に対象となった診療4科の調査対象数を示す。

表1 層別無作為抽出に用いた病院層と各層における抽出率

病院の種類	抽出率
大学医学部（医科大学）附属病院	100%
500床以上の一般病院	100%
400～499床の一般病院	80%
300～399床の一般病院	40%
200～299床の一般病院	20%
100～199床の一般病院	10%
99床以下の一般病院	5%
特別階層病院	100%

特別階層病院：臨床班の分担研究者、研究協力者の施設（内科30、外科1、小児科1）

表2 各診療科における対象診療科数と調査対象となった診療科数

診療科	対象数	調査対象
内科	7,447	1,566
外科	4,708	1,102
小児科	2,677	851
小児外科	319	222
合計	15,151	3,741

一次調査で必要となる依頼状、返信用葉書（図1参照）、診断基準、再依頼状など調査に係わる部材については、上記マニュアル記載のものを参考に、潰瘍性大腸炎およびクローン病に合致するよう、変更を加えたものを作成した。各医療施設からの有病者数の報告については、臨床班研究者と相談した結果、図1に示すように、潰瘍性大腸炎については確定診断のみ、クローン病については臨床研究者からのアドバイスで確定診断と疑診例に分け、集計することとした。潰瘍性大腸炎およびクローン病の診断基準については臨床班が作成した診断基準「潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療市指針（平成26年度改訂版）」（難治性炎症性腸管障害に関する調査研究（鈴木班）平成26年度分担研究報告書 別冊）を使用した。

潰瘍性大腸炎（UC）およびクローン病（CD）の一次調査

記載年月日 2016年 月 日

貴施設名： _____

貴診療科名： _____

ご回答医師名： _____

潰瘍性大腸炎（UC）の診断基準を満たす症例

確定診断のみ

1. なし 2. あり → 例（うち男性 例）

クローン病（CD）の診断基準を満たす症例

確定診断

1. なし 2. あり → 例（うち男性 例）

疑診例

1. なし 2. あり → 例（うち男性 例）

記入上の注意事項

1. 2015年1年間（2015年1月1日～12月31日）に貴診療科を受診したすべてのUCあるいはCD患者数（初診・再診を問わない）について、ご記入下さい。
2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送下さい。
3. 後日、各症例について二次調査を行います（最近数年間に確定診断されたUCおよびCD症例についてご報告をお願いする予定です）。あわせてご協力下さいますようお願い申し上げます。

2016年2月13日（金）迄にご返送頂けましたら幸いです。

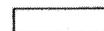


図1 潰瘍性大腸炎およびクローン病の全国一次調査で用いた葉書

（注意：実際の調査締切日は2016年1月22日（金）とした）

（倫理面への配慮）

本調査は医療施設（病院）を対象とし、当該医療施設の患者数をはがきに記載、返送してもらう郵送調査である。調査に関する説明と同意については、依頼状に調査目的を記載し、同意のもと葉書を返送してもらう旨を明示して実施した。なお調査委託に際し、業者との契約書に守秘義務条項を加えることで、個人情報保護に努めた。本調査に関わる調査計画書は東邦大学医学部倫理委員会で審議され、平成27年11月24日に承認された（承認番号27086）。

C. 研究結果

層別無作為抽出された3,741診療科に対し2015年12月25日より調査開始し、2015年1月1日～12月31日（過去1年間）の受療患者数について

報告を依頼した結果、図2のグラフに示すように調査票が返送された。2016年1月25日現在、1298診療科から回答が得られた(回収率:34.7%)。今後の予定としては、2016年1月22日の第一回締切を延長した元で、2月に再依頼(督促)を実施し、3月に第一回集計の作業を実施する予定としている。

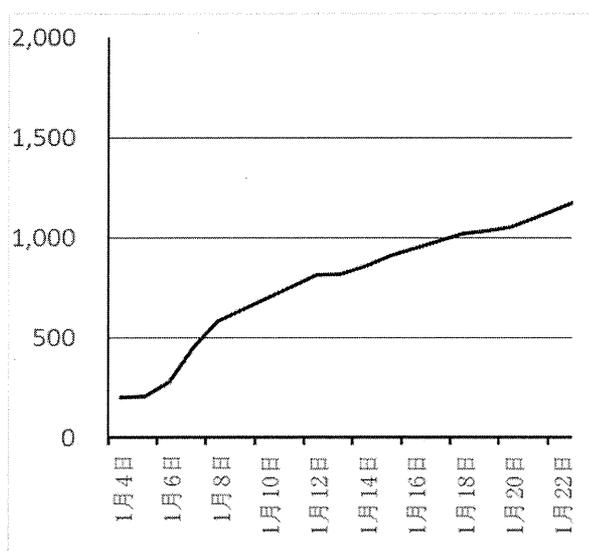


図2 回収率の推移
(2015年12月28日—2016年1月25日)

D. 考察

本年度、約24年ぶりに潰瘍性大腸炎およびクローン病の全国有病者数推計を目的とした調査を実施した。当初は調査対象となる診療科を消化器内科、消化器外科、内科、外科、小児科、消化外科の6科とする案もあったが、消化器科(内科、外科)と内科、外科との重複があることと調査費用や効率の観点から、内科、外科、小児科、小児外科の4科とし、宛先を一般病院の場合、「〇科(消化器疾患御担当科)診療責任者様」、大学附属病院の場合「〇科(消化器疾患御担当科)教授 御侍史」とすることで、確実に担当科に届くよう工夫をおこなった。ちなみに全国病院リストによると、消化器科を標榜している病院は3077病院であるが、そのうち、内科を標榜していないのは66病院のみで、その2/3は100床以下の病院であった。

潰瘍性大腸炎・クローン病の全国有病者数の推計値であるが、本年度末に算定予定の数値は重複受診例の問題が解決されていないため、暫定的な値となる。この重複受診例の問題については、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」に記載された調整法、具体的には来年度実施予定の二次調査の結果などによって補正する方法がある。次年度予定の二次調査の目的の設定にもよるが、重複受診例の問題解決のためにも実施可能性も含めて検討を行っていきたい。

E. 結論

本年度より潰瘍性大腸炎およびクローン病の有病者数の男女別推計を目的とした全国疫学調査を実施した。現段階では回収率30%を超えており、再依頼(督促)を行い、回収率を上げたもとの有病者数推計を行う。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

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）
—喫煙・飲酒習慣に着目して—

研究協力者 大藤 さとこ 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 准教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する過去の報告では、「過去喫煙（禁煙）」によるリスク上昇、「現在喫煙」によるリスク低下が報告されている。しかし、このような報告のほとんどが prevalent case（新患＋旧患）を使用した症例対照研究に基づいているため、reverse causality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。一方飲酒習慣に関しては、報告数は少なく、一定の見解は得られていなかった。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喫煙・飲酒習慣の影響を検討した。

症例は2008年9月から2014年3月の期間に38研究参加施設において初めて潰瘍性大腸炎の診断を受けた患者132人、対照は各症例に対し性・年齢（5歳階級）が対応する他疾患患者167人である。臨床情報は、医師記入用調査票と潰瘍性大腸炎臨床調査個人票を用いて班員（消化器科専門医）から収集し、喫煙・飲酒習慣、既往歴などに関する情報収集は自記式質問票を使用した。

多変量解析の結果、非喫煙と比べて「過去喫煙（禁煙）」では潰瘍性大腸炎発生に対するオッズ比が2.42倍に上昇し（95%CI：1.24-4.72）、飲酒習慣では非飲酒と比べて「過去飲酒（断酒）」でオッズ比が2.53倍に上昇した（95%CI：0.89-7.19）。「過去喫煙（禁煙）」に関しては、特に「40歳未満」、「積算喫煙本数が多い」者が禁煙した場合や、「禁煙から5年以内」の者で顕著なオッズ比の上昇を認めた。一方、「過去飲酒（断酒）」に関しては、「40歳以上」、「積算飲酒量が多い」者が断酒した場合や、「断酒から6年未満」の者でオッズ比の上昇を認めた。

本研究の結果、積算喫煙本数が多い者が40歳未満で禁煙する場合、積算飲酒量が多い者が40歳以上で断酒する場合には、禁煙（断酒）して5年間は潰瘍性大腸炎の発生に注意が必要であることが示唆された。

共同研究者

小野 優（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）、西脇祐司（東邦大学医学部・社会医学／衛生学）、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 Ulcerative Colitis*（所属する研究者62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^{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。一方飲酒習慣に関しては、報告数は少なく、また一定の見解は得られていなかった。

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喫煙・飲酒習慣のリスクを検討した。

B. 研究方法

対象者：平成20年9月から平成26年3月、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・症例対照研究を実施した。

症例は調査施設において、本研究班の診断基準により、初めて潰瘍性大腸炎の診断を受けた80歳未満の日本人患者を前向きに登録した。他院からの紹介患者は、潰瘍性大腸炎の確定診断後3カ月以内であれば、登録可能とした。除外基準は、調査時に悪性腫瘍を有する者である。

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。除外基準は、調査時に悪性腫瘍を有する者、1週間以上下痢・腹痛が続いている者、潰瘍性大腸炎の既往がある者とした。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。

情報収集：患者の臨床情報として、医師記入用調査票（研究登録依頼日、初診日、診断日、診療科など記載）と潰瘍性大腸炎臨床調査個人票（推定発病年月、重症度、罹患部位など記載）の写し送付を依頼した。また、自記式質問票を用いて、以下の情報を得た：基本情報（性別、生年月日、身

長、体重）、現病歴・既往歴（悪性新生物、虫垂炎、クローン病、潰瘍性大腸炎など）、家族歴（クローン病、潰瘍性大腸炎）、生活習慣（喫煙・飲酒習慣）。喫煙習慣については、「以前から吸わない、禁煙した、現在も吸う」の3カテゴリで情報を収集した。禁煙者については、禁煙時の年齢や、禁煙の理由（自由記載）を調査した。さらに、喫煙経験がある者（禁煙者および現在喫煙者）に対して、喫煙の開始年齢、1日の平均喫煙本数を調査した。また、飲酒習慣については、「以前から飲酒しない、断酒した、現在も飲酒する」の3カテゴリで回答を得た。断酒者については、断酒時の年齢、断酒理由（自由記載）を調査した。さらに、飲酒経験がある者（断酒者および現在飲酒者）に対して、飲酒開始年齢、最大飲酒時の頻度（回/月または回/週）、最大飲酒時の期間（開始年齢、中止年齢）、最大飲酒時の1回摂取量とお酒の種類を調査した。

解析：主要要因である喫煙・飲酒習慣の回答が得られた者を解析対象とした。

積算喫煙本数は以下の式により算出した。

積算喫煙本数 (Pack-Years) = 「一日平均喫煙本数」÷20 (1パック20本入りと仮定して) ×喫煙年数

最大飲酒時の積算飲酒量は以下の式により算出した。

積算飲酒量 (Drink-Years) = 週当たりエタノール消費量 (g) ×最大飲酒期間

解析には logistic regression model を使用し、喫煙・飲酒習慣を含む各要因のオッズ比 (OR) および95%信頼区間 (95%CI) を算出した。「積算喫煙本数」、「禁煙後期間」、「積算飲酒量」、「断酒後期間」などの連続変数のレベル分けは、可能な限り、対照群の四分位（あるいは二分位）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。

これらの解析について、性別、年齢別で分けたサブグループでの検討を行なった。また、喫煙・飲酒習慣の潰瘍性大腸炎重症度に対する影響を検討するため、症例を潰瘍性大腸炎の重症度別、罹患部位別に分けたサブグループ解析も行った。

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諾を得た。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

採用基準をみたした症例 151 人、対照 199 人のうち、質問票の回答が得られたのは症例 133 人、対照 167 人 (回答率はそれぞれ 88% と 84%) であった。このうち、自記式質問票の飲酒習慣に記載のない 1 人を除外し、症例 132 人、対照 167 人を解析対象とした。

1. 症例の疾患特性 (表 1)

発病時年齢の中央値は 41.4 歳であった。発病から本研究登録までの経過期間の中央値は 2.4 ヶ月で、発病から 1 年未満で登録された症例が 9 割弱を占めた。重症度分類では、2 割弱の症例が重症であった。罹患部位は、直腸型が 21% 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. 潰瘍性大腸炎の発生に対する主な関連因子 (表 2)

潰瘍性大腸炎に罹患したことが原因で、禁煙、あるいは断酒した者が含まれていたため、禁煙 (断酒) から 1.5 年未満しか経過していない者を

現在喫煙・現在飲酒として扱った。

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=0.38, $P=0.038$)。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=2.87, $P=0.099$)。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 2 倍に上昇した

(OR=2.42, $P=0.010$)。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=2.53, $P=0.083$)。

虫垂炎既往や潰瘍性大腸炎家族歴に関しては、「あり」と回答している者が少ないため、多変量解析モデルが不安定になっている可能性がある。そこで、これらの変数を多変量解析モデルから除外したが、結果はほとんど変わらなかった

(Model1)。従って、以降の解析は Model1 を使用することとした。

4. 喫煙・飲酒習慣と潰瘍性大腸炎発生との関連 (サブグループ解析)

様々なサブグループで検討したところ、過去喫煙者 (禁煙者) における OR 上昇は、特に男性、40 歳未満の年齢層で顕著であった。また、重症度がより重篤 (中等症と重症)、より罹患部位の広範囲な (盲腸あるいは回腸まで及ぶ) 潰瘍性大腸炎に対して、過去喫煙 (禁煙) の影響を強く認めた。

一方現在喫煙と潰瘍性大腸炎発生との関連は、どのサブグループにおいても確認されなかった。

飲酒習慣に関しては過去飲酒者 (断酒者) における OR の上昇が、40 歳以上の年齢層で顕著となった。また、罹患部位のより広範囲な (盲腸あるいは回腸まで及ぶ) 潰瘍性大腸炎に対して、過去飲酒の影響を強く認めた。

一方、現在飲酒と潰瘍性大腸炎発生との関連は、どのサブグループにおいても認めなかった。

5. 過去喫煙 (禁煙)・過去飲酒 (断酒) と潰瘍性大腸炎発生との関連 (表 4)

現在喫煙者を除外して、過去喫煙（禁煙）の影響を検討したところ、喫煙していた頃の積算喫煙本数が、10 pack-years 以上の者では禁煙による OR 上昇が統計学的有意差を示した。また、量反応関係も明らかであった（Trend P=0.001）。一方、禁煙後の期間については、禁煙後 5 年以下の者では潰瘍性大腸炎発生に対する OR が約 6 倍に上昇したが（OR=6.46, P<0.001）、禁煙から 13 年を経過すると上昇を認めなくなった。

次に現在飲酒者を除外して、過去飲酒（断酒）の影響を検討したところ、飲酒していた頃の積算飲酒量が多い者では、断酒による OR が約 5 倍上昇し、境界域の有意性を示した（OR=5.27, P=0.054）。また量反応関係も境界域の有意性を認めた（Trend P=0.075）。一方断酒後の期間については、断酒後 6 年未満の者では潰瘍性大腸炎発生に対する OR が約 4 倍上昇し境界域の有意性を示したが、断酒から 6 年以上経過すると OR は 1 前後となった。

D. 考察

今回の解析では、潰瘍性大腸炎発生に対して、「過去喫煙者（禁煙者）」、「過去飲酒者（断酒者）」による OR 上昇を認めた。サブグループの検討では、特に「男性」、「40 歳未満」で「過去喫煙（禁煙）」の影響を強く認め、「過去飲酒（断酒）」に関しては、「40 歳以上」で断酒した場合に OR 上昇が顕著であった。また、「重症例」、「広範囲な罹患例」に対して、禁煙・断酒の強い関連を認めたことから、禁煙・断酒は潰瘍性大腸炎の「重症度」や「罹患部位」にも影響を及ぼした可能性がある。禁煙に関する詳細な検討では、「積算喫煙本数が多い」者が禁煙した場合や、「禁煙から 5 年以内」の者で顕著な OR 上昇を認めた。断酒に関する詳細な検討では、「積算飲酒量が多い」者が断酒した場合や、「断酒から 6 年未満」の者で OR 上昇を認めた。

「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 incidence 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、喫煙時にニコチンによる血流減少が、炎症性メディエーターの直腸粘膜表面への到達を阻害し、炎症反応を抑制すること、その後の禁煙によって、一過性の免疫機能が亢進したこと、が考えられる⁴⁾。また、積算喫煙本数による検討で、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、「積算喫煙本数が多い者」が「40 歳未満」の比較的若年で「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^{5, 6)}等の対応が有用であるかもしれない。

現在喫煙による OR の低下については、今回の解析では認めなかった。なお、対照群における現在喫煙の割合は男性 29%、女性 16%であり、一般集団の分布（H20 年～25 年の国民健康栄養調査による成人喫煙率：男性 32-38%、女性 8-11%）と比較して、大きな乖離はないと考えられる⁷⁾。近年、本邦での喫煙率は低下傾向であるため、「現在喫煙」の予防効果について検出しづらくなっている可能性もある。

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^{8, 9)}。なお、前述のとおり、本研究では incidence 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。また、断酒後期間が短い者で境界域の有意性を伴う OR 上昇を示しており、断酒か

らの期間が長くなると「非飲酒者」と同程度までORが低下している。断酒に関しては、メカニズムを含め、今後、更なる詳細な検討が必要であるが、「積算飲酒量の多い者」が「40歳以上」の中年・高齢期に「断酒」する際には、「断酒後6年間」は経過観察が必要であると考えられる。

本研究の主な長所は3つある。1つ目は、新規発症した潰瘍性大腸炎患者を症例としたことで、reverse causalityの可能性を最小限にしている点である。2番目の長所は、潰瘍性大腸炎の新規発症患者について、正確な登録が行われたことである。本研究では、本研究班の診断基準に則って、班員である消化器科専門医が確定診断を行っており、先行研究で詳細を述べた通り¹⁰⁾、診断の信頼性が高い。3番目は、適切な研究デザインを用いて、詳細な質問項目の設定と情報収集を行ったことである。コホート研究を用いた場合、罹患率の低い潰瘍性大腸炎では、統計解析に耐え得るアウトカムの頻度を確保するには、非常に大きなコホートを設定する必要があるため、時間・費用・人的資源の制約から、実施が困難である。今回は、症例対照研究の手法を用いて、研究対象者と担当医の協力を得て、詳細な情報を得ることができた。特に「過去飲酒（断酒）」の関連については、これまで詳細に報告された例がない重要な結果であると考えた。

本研究の主な短所を3つ挙げる。1つ目の限界点は、recall biasの問題である。本研究では、過去の喫煙・飲酒歴について、自己申告で情報収集を行なっているため、思い出しの程度によって、情報の精度が異なってくる可能性がある。しかし、本研究では、症例も対照も、ある疾患のために病院に通院している患者であるため、過去の喫煙・飲酒歴についての思い出しの程度は同様であることが期待できる。したがって、過去の喫煙・飲酒歴に関して、思い出し間違いによる誤分類が生じていたとしても、その程度は、症例と対照間で同様（non-differential misclassification）であると考えられ、結果の妥当性には影響しないと考えている。2番目は、対照選定が第3次医療機

関の通院患者であり、一般集団が持つ特性と異なる可能性があることである。結果に影響を与える、特定の疾患（悪性腫瘍や、クローン病患者）を除外したことに加えて、消化器科疾患患者のみならず、様々な診療科の他疾患患者を対照として選定し、この問題に対処した。3番目の限界として、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。特にサブグループ解析では、信頼区間の幅が広くなり、結果がやや不安定になった可能性がある。

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・症例対照研究の結果、「過去喫煙（禁煙）」や「過去飲酒（断酒）」で、潰瘍性大腸炎発生に対するOR上昇を認めた。特に、積算喫煙本数が多い者が40歳未満で禁煙する場合、積算飲酒量が多い者が40歳以上で断酒する場合には、潰瘍性大腸炎の発生に注意が必要であると考えられた。

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、小杉典之（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、穂刈量太 (防衛医科大学 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 (宮崎大学医学部付属病院 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 (琉球大学医学部付属病院 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: 1785-94.
- 3) 大藤さところ、他、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): 271-6.

- 4) 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.
- 5) Pullan RD, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 811-5.
- 6) Thomas GA, et al. Transdermal nicotine as maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Eng J Med* 1995; 332: 988-92.
- 7) 公益財団法人 健康・体力づくり事業財団 (厚生労働省国民健康栄養調査) (<http://www.health-net.or.jp/tobacco/front.html>)
- 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) Ohfuji S et al. Pre-illness isoflavone consumption and disease risk of ulcerative colitis: a multicenter case-control study in Japan. *PLoS One* 2014; 9: e110270.

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.

2) 大藤 さとこ. 【炎症性腸疾患—病態研究から標的治療への展開—】 発症に関与するリスク因子解明. 最新医学 2015; 70(2): 195-204.

3) 大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫. 【ここまで来た、炎症性腸疾患の新展開】 炎症性腸疾患のリスク因子(解説/特集). 成人病と生活習慣病 2014; 44(3): 256-260.

4) 大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫. 【炎症性腸疾患攻略の手引き—これだけは知っておきたい!】 ここまでわかってきた炎症性腸疾患の疫学と病態 今後の課題は? 炎症性腸疾患の疫学(解説/特集). Medicina 2014; 51(6): 994-996.

5) 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.

6) 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.

7) 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.

8) 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.

【わが国の IBD の実態をみる 疫学研究より】 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): 271-6.

9) 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.

10) 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

1) 大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫. イソフラボン摂取と潰瘍性大腸炎発生との関連. 日本公衆衛生学会(宇都宮、平成 26 年 11 月 6 日)

2) 大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫、for the 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. 日本疫学会(名古屋、平成 27 年 1 月 23 日)

H. 知的財産権の出願・登録状況

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 (N=132)

		n	(%)
発病時年齢 (歳)	Median (range)	41.4	(8.7-74.8)
	<30	23	(24)
	30-39	22	(23)
	40-49	24	(26)
	50+	25	(27)
	不明	38	
発病から登録までの期間 (月)	Median (range)	2.4	(0-172.8)
	<4	63	(67)
	4-11	21	(22)
	12-17	4	(4)
	18+	6	(6)
	不明	38	
初診から登録までの期間 (月)	Median (range)	1.2	(0-36.0)
	<4	110	(86)
	4-11	14	(11)
	12+	4	(3)
	不明	4	
重症度	軽症	40	(41)
	中等症	41	(42)
	重症	16	(16)
	劇症	0	(0)
	不明	35	
罹患部位	直腸	21	(21)
	結腸	44	(45)
	盲腸	30	(31)
	回腸	3	(3)
	不明	34	

図 1. 対照の診療科

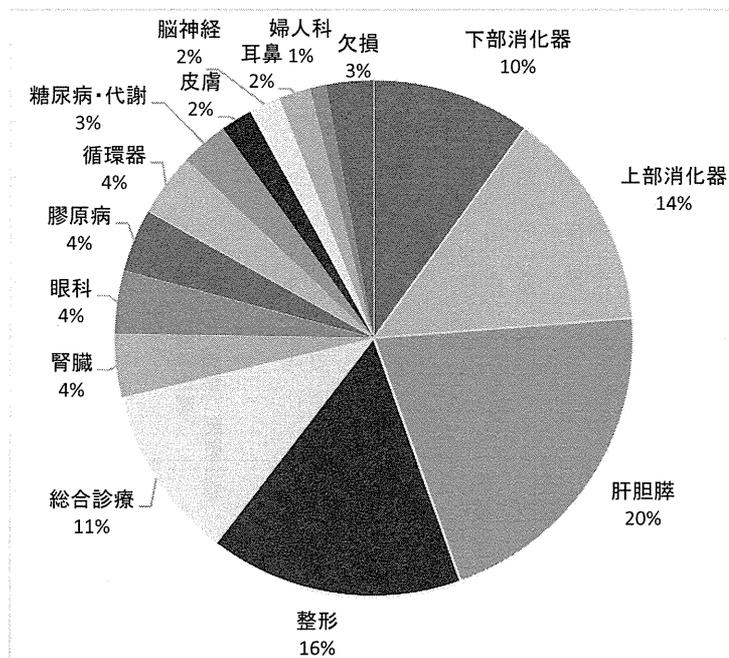


表2. 潰瘍性大腸炎の発生に対する主な関連因子 (多変量解析)

変数	Case (N=132)		Control (N=167)		Model1			Model2		
	n	(%)	n	(%)	OR	(95%信頼区間)	P Value	OR	(95%信頼区間)	P Value
年齢 (歳)	<30	33 (25)	38 (23)		1			1		
	30-39	34 (26)	40 (24)		1.03	(0.51-2.06)	0.944	0.98	(0.48-1.99)	0.957
	40-49	31 (23)	42 (25)		0.91	(0.44-1.87)	0.795	1.04	(0.50-2.16)	0.920
	50+	34 (26)	47 (28)		0.70	(0.34-1.44)	0.335	0.83	(0.40-1.73)	0.622
					(Trend P=0.30)			(Trend P=0.67)		
性別	男性	76 (58)	84 (50)		1			1		
	女性	56 (42)	83 (50)		0.66	(0.38-1.14)	0.131	0.68	(0.39-1.19)	0.174
BMI (kg/m ²)	<20.8	69 (52)	53 (32)		1			1		
	20.8-23.5	36 (27)	57 (34)		0.42	(0.23-0.76)	0.004	0.39	(0.21-0.72)	0.003
	23.6+	27 (20)	57 (34)		0.28	(0.14-0.54)	<0.001	0.29	(0.15-0.57)	<0.001
					(Trend P<0.001)			(Trend P=<0.001)		
虫垂炎既往	なし	124 (94)	140 (84)					1		
	あり	8 (6)	27 (16)					0.38	(0.16-0.95)	0.038
潰瘍性大腸炎家族歴	なし	123 (93)	162 (97)					1		
	あり	9 (7)	5 (3)					2.87	(0.82-10.0)	0.099
喫煙習慣 ¹	なし	67 (51)	99 (59)		1			1		
	過去喫煙 (禁煙)	45 (34)	29 (17)		2.65	(1.37-5.13)	0.004	2.42	(1.24-4.72)	0.010
	現在喫煙	20 (15)	39 (23)		0.80	(0.40-1.58)	0.516	0.74	(0.37-1.48)	0.397
					(Trend P=0.88)			(Trend P=0.70)		
飲酒習慣 ²	なし	37 (28)	62 (37)		1			1		
	過去飲酒 (断酒)	15 (11)	9 (5)		2.20	(0.81-5.98)	0.121	2.53	(0.89-7.19)	0.083
	現在飲酒	80 (61)	96 (57)		1.19	(0.69-2.05)	0.532	1.24	(0.71-2.16)	0.447
					(Trend P=0.63)			(Trend P=0.55)		

¹ 現在喫煙には登録時に禁煙から1.5年未満の者を含む

² 現在飲酒には登録時に断酒から1.5年未満の者を含む

Model1; BMI (3分位)、喫煙習慣、飲酒習慣、およびマッチング変数 (年齢: 4カテゴリー、性別) で調整

Model2; 表内のすべての変数で調整

表 3. 喫煙・飲酒習慣と潰瘍性大腸炎との関連 (サブグループ解析; Unconditional logistic regression model)

	喫煙習慣の調整 OR (95%信頼区間) ¹			飲酒習慣の調整 OR (95%信頼区間) ²			
	過去喫煙 (禁煙)	(ref. 非喫煙)		過去飲酒 (断酒)	(ref. 非飲酒)		
		現在喫煙	P for trend		現在飲酒	P for trend	
全対象者	(132cases/167controls) ^a	2.65 (1.37-5.13)	0.80 (0.40-1.58)	0.88	2.20 (0.81-5.98)	1.19 (0.69-2.05)	0.63
性別							
男性	(76cases/84controls) ^b	2.84 (1.17-6.90)	1.10 (0.44-2.73)	0.84	2.36 (0.54-10.3)	1.41 (0.64-3.15)	0.50
女性	(56cases/83controls) ^b	2.67 (0.84-8.54)	0.39 (0.11-1.34)	0.41	1.98 (0.47-8.30)	1.03 (0.47-2.24)	0.96
年齢 (歳)							
<40	(67cases/78controls) ^c	9.57 (2.67-34.3)	0.89 (0.33-2.37)	0.60	0.77 (0.13-4.48)	0.87 (0.40-1.93)	0.75
≥40	(65cases/89controls) ^d	1.23 (0.51-2.96)	0.58 (0.21-1.60)	0.34	5.26 (1.32-21.0)	1.50 (0.68-3.28)	0.46
重症度							
軽症_症例のみ限定	(40cases/167controls) ^a	1.55 (0.59-4.07)	0.42 (0.12-1.44)	0.26	3.48 (0.71-17.1)	2.13 (0.84-5.40)	0.15
中等症-重症_症例のみ限定	(57cases/167controls) ^a	4.83 (2.02-11.6)	1.16 (0.46-2.96)	0.38	3.02 (0.91-10.1)	0.84 (0.40-1.78)	0.53
罹患部位							
直腸_症例のみ限定	(21cases/167controls) ^a	1.43 (0.42-4.84)	0.35 (0.07-1.77)	0.27	1.82 (0.17-19.4)	2.38 (0.71-8.06)	0.16
結腸_症例のみ限定	(44cases/167controls) ^a	2.36 (0.93-6.01)	0.55 (0.17-1.82)	0.64	1.86 (0.43-8.12)	0.91 (0.41-2.03)	0.77
盲腸、回腸_症例のみ限定	(33cases/167controls) ^a	7.26 (2.46-21.4)	1.98 (0.64-6.10)	0.14	5.42 (1.38-21.3)	0.98 (0.37-2.62)	0.72

¹ 現在喫煙は登録時に禁煙から1.5年未満の者を含む、² 現在飲酒は登録時に断酒から1.5年未満の者を含む

^a BMI (3分位)、喫煙習慣、飲酒習慣、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)、喫煙習慣、飲酒習慣、および年齢 (4カテゴリー) で調整

^c BMI (3分位)、喫煙習慣、飲酒習慣、およびマッチング変数 (年齢: <30、30-39、性別) で調整

^d BMI (3分位)、喫煙習慣、飲酒習慣、およびマッチング変数 (年齢: 40-49、50+、性別) で調整

表 4. 過去喫煙（禁煙）・過去飲酒（断酒）と潰瘍性大腸炎発生との関連（現在喫煙・現在飲酒は除外）

		Case		Control		Unconditional logistic regression model ^a		
		n	(%)	n	(%)	OR	(95%信頼区間)	P Value
積算喫煙本数 (Pack-Years)	非喫煙	67	(60)	99	(77)	1.00		
	過去喫煙（禁煙） ¹							
	<4.0	11	(10)	7	(5)	2.51	(0.87-7.27)	0.091
	4.0-9.9	7	(6)	7	(5)	1.83	(0.56-5.96)	0.319
	10.0-21.0	10	(9)	7	(5)	3.17	(1.00-10.0)	0.049
	21.1+	17	(15)	8	(6)	5.25	(1.70-16.3)	0.004
						(Trend P=0.001)		
禁煙後期間（年）	非喫煙	67	(60)	99	(77)	1.00		
	過去喫煙（禁煙） ¹							
	1.5-5.0	23	(21)	7	(5)	6.46	(2.37-17.6)	<0.001
	5.1-13.0	16	(14)	8	(6)	3.26	(1.18-9.00)	0.023
	13.1-22.0	2	(2)	7	(5)	0.52	(0.09-2.84)	0.447
	>22	4	(4)	7	(5)	0.97	(0.23-4.09)	0.970
						(Trend P=0.389)		
積算飲酒量 (Drink-Years)	非飲酒	37	(71)	62	(89)	1.00		
	過去飲酒（断酒） ²							
	<364	3	(6)	4	(6)	0.97	(0.16-5.97)	0.973
	364+	12	(23)	4	(6)	5.27	(0.97-28.5)	0.054
	欠損			1				
						(Trend P=0.075)		
断酒後期間（年）	非飲酒	37	(71)	62	(87)	1.00		
	過去飲酒（断酒） ²							
	1.5-<6	11	(21)	5	(7)	3.85	(0.88-16.9)	0.074
	6+	4	(8)	4	(6)	1.01	(0.17-6.15)	0.989
						(Trend P=0.387)		

¹ 過去喫煙（禁煙）は登録時に禁煙から1.5年以上の者を含む

² 過去飲酒（断酒）は登録時に断酒から1.5年以上の者を含む

^a BMI (3分位)、喫煙習慣あるいは飲酒習慣、およびマッチング変数（年齢：4カテゴリー、性別）で調整

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

潰瘍性大腸炎発生に対するリスク因子（多施設共同・症例対照研究）
食品摂取頻度に着目して

研究協力者 大藤 さとこ 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 准教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎（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 施設の協力を得て、多施設共同の症例対照研究を実施した。症例は調査施設において初めて UC 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 人を選出した。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 UC の臨床調査個人票を使用した。解析には logistic regression model を使用し、UC 発生に対するオッズ比（OR）および 95%信頼区間（95%CI）を算出した。

平成 20 年 9 月から平成 26 年 3 月に登録した対象者のうち、UC の診断から 1 年以上経過していた旧患 10 人、および対照に含まれていたクローン病患者 8 人を除外し、症例 133 人（平均年齢 41.0 歳）、対照 175 人（平均年齢 42.7 歳）を解析対象とした。多変量解析の結果、1 年前の食品摂取頻度のうち UC 発生に対する OR の上昇を認めた因子は、「レバー：月 2 回以上（OR=2.53）」、「魚の干物：週 1 回以上（OR=2.19）」、「ツナ：月 2 回以上（OR=1.87）」、「かぼちゃ：週 1 回以上（OR=1.90）」、「なす：週 1 回以上（OR=1.96）」、「和菓子（あんを含む）：週 1 回以上（OR=2.33）」、「洋菓子（カステラ含む）：週 1 回以上（OR=2.22）」、「ゼリー：月 2 回以上（OR=2.11）」、「もも：摂取（OR=2.05）」であった。一方、OR 低下を認めた因子は、「チーズ：週 1 回以上（OR=0.49）」、「れんこん：月 2 回以上（OR=0.42）」、「こんにゃく：週 1 回以上（OR=0.42）」、「干しぶどう：摂取（OR=0.16）」、「コーヒー：毎日 2 回以上（OR=0.45）」、「紅茶・コーヒーなどに入れるクリーム・ミルク：ときどき（OR=0.36）：ほとんど・いつも（R=0.38）」、「いちご：月 1-3 回（OR=0.43）」であった。今後、砂糖類・食物繊維などと UC の関連について解析を進める。

共同研究者

松永一朗、近藤亨子、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）、西脇祐司（東邦大学医学部・社会医学／衛生学）、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 Ulcerative Colitis*（所属する研究者 62 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（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様々のリスク因子の関与が示唆されている³⁾。

これまでに、本症例対照研究の結果から、イソフラボン摂取が UC リスク上昇と関連する可能性を報告した⁴⁾。今回、同データを詳細に解析することにより、乳製品、肉類、魚類、野菜、果物、菓子類、飲み物について、「1 年前の食品摂取頻度」と UC 発生の関連を検討したので報告する。

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た。

症例は調査施設において初めて UC と診断を受けた患者、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、総合診療部など）から選出した。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、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 1 年前の食物摂取頻度を調査した。UC の発症時期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。

対象者の登録は平成 20 年 9 月から平成 26 年 3 月まで行った。解析には logistic regression model を使用し、各要因のオッズ比 (OR) および 95%信頼区間 (95%CI) を算出した。連続変数のレベル分けは、可能な限り、対照群の 3 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 UC のリスク因子と疑われる変数を、モデルに含めた。

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

平成 20 年 9 月より対象者の登録を開始し、平成 26 年 3 月まで情報収集を完了した者は合計 326 人 (症例 143、対照 183) であった。このうち、UC の診断から 1 年以上経過していた旧患 10 人、および対照に含まれていたクローン病患者 8 人を除外し、最終的に症例 133 人、対照 175 人を unconditional logistic regression model による解析対象とした。

1. 症例と対照の特性比較 (表 1)

症例と対照の特性を比較したところ、症例のほうが対照よりも 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%, $p = 0.002$) UC の家族歴を有する者が多い (8% vs. 3%, $p = 0.06$) 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。

2. 食品摂取頻度 (1 年前: 乳製品、肉類) と UC 発生との関連 (表 2)

UC の発症前と考えられる 1 年前の食習慣 (乳製品、肉) において、UC に対する有意な OR 上昇を認めた因子は、レバー (トリ、ブタ、ウシ) (月 2 回以上) であった。一方、OR 低下を認めた因子は、チーズ (週 1 回以上)、ヨーグルト (月 2-4 回) であった。

3. 食品摂取頻度 (1 年前: 魚製品) と UC 発生との関連 (表 3)

1 年前の食習慣 (魚製品) において、UC 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)、ツナ (油づけ) (月 2 回以上) であった。一方、OR 低下を認めた因子はなかった。

4. 食品摂取頻度 (1 年前: 野菜) と UC 発生との関連 (表 4)

1 年前の食習慣 (野菜) において、UC に対する有意な OR 上昇を認めた因子は、漬物 (緑の濃い葉野菜) (月 1-3 回)、かぼちゃ (週 1 回以上)、なす (週 1 回以上) であった。一方、OR 低下を認めた因子は、ピーマン (月 2-3 回)、れんこん (月 2 回以上)、こんにゃく (週 1 回以上) であった。

5. 食品摂取頻度 (1 年前: 果物) と UC 発生との関連 (表 5)

1年前の食習慣（果物）において、UCに対する有意な OR 上昇を認めた因子は、もも（摂取）であった。一方、OR 低下を認めた因子は、いちご（月 1-3 回）（週 1 回以上）、であった。みかん（週 2 回以上）は粗データでは有意な OR 低下を示したが、調整後は有意性を認めなかった。

6. 食品摂取頻度（1年前：菓子類）と UC 発生との関連（表 6）

1年前の食習慣（菓子類）において、UC に対する有意な OR 上昇を認めた因子は、和菓子（あんを含む）（週 1 回以上）、洋菓子（カステラ含む）（週 1 回以上）、ゼリー（月 2 回以上）であった。一方、OR 低下を認めた因子は、干しぶどう（摂取）であった。

7. 食品摂取頻度（1年前：飲み物）と UC 発生との関連（表 7）

1年前の食習慣（飲み物）において、UC に対する有意な OR 上昇を認めた因子はなく、OR 低下を認めた因子は、コーヒー（毎日 2 回以上）、紅茶・コーヒー・ココアに入れるクリーム・ミルク（牛乳を除く）（ときどき）（ほとんど・いつも）であった。

D. 考察

食品摂取頻度（1年前）の中で、UC 発生に対する OR の上昇を認めた因子は、「レバー（月 2 回以上）」、「魚の干物（週 1 回以上）」、「ツナ（月 2 回以上）」、「かぼちゃ（週 1 回以上）」、「なす（週 1 回以上）」、「和菓子（週 1 回以上）」、「洋菓子（週 1 回以上）」、「ゼリー（月 2 回以上）」、「もも（摂取）」であった。

このうち「洋菓子」の摂取については、これまでの研究報告と一致している⁵⁾。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ある。Prevalent cases を使用した過去の研究では、UC 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 cases を用いたこと、UC の症状発

現前であろう 1 年前の食習慣であることから、reverse causality の可能性は低いと考えられる。

一方、OR 低下を認めた因子は、「チーズ（週 1 回以上）」、「れんこん（月 2 回以上）」、「こんにゃく（週 1 回以上）」、「干しぶどう（月 1 回以上）」、「コーヒー（毎日 2 回以上）」、「紅茶・コーヒーなどに入れクリーム・ミルク（ときどき）（ほとんどいつも）」、「いちご（月 1-3 回）」であった。

チーズ、こんにゃく、コーヒー摂取による OR 低下を認めたが、UC 患者が避けることが望ましいと一般的に言われている物も含まれている。従って、1年前の食習慣で関連を認めているとはいえ、reverse causality の可能性を懸念されるかもしれない。実際、食事と UC の発症との関連を検証するための研究は、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 cases を使用していることや、発病から 1 年未満の症例が約 9 割を占めていることから（症例 133 人のうち、発病からの期間は、不明の 33 人を除き、4 か月未満 63 人（63%）；4 か月～12 か月未満 23 人（23%）；12 か月以上 14 人（14%））、「1年前の食習慣」が発症前の食習慣を表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であり、「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 UC 発生との因果関係については、前向きコホート研究で検証することが必要であるかもしれない。

E. 結論

Incident cases（UC の新患）を対象とした多施設共同・症例対照研究を実施した。UC 発生との関連を認めた因子は、「レバー：月 2 回以上」、「魚の干物：週 1 回以上」、「ツナ：月 2 回以上」、「かぼちゃ：週 1 回以上」、「なす：週 1 回以上」、「和菓子（あんを含む）：週 1 回以上」、「洋菓子（カステラ含む）：週 1 回以上」、「ゼリー：月 2 回以

上、「もも：摂取」による OR 上昇、「チーズ：週 1 回以上」、「れんこん：月 2 回以上」、「こんにゃく：週 1 回以上」、「干しぶどう：摂取」、「コーヒー：毎日 2 回以上」、「紅茶・コーヒーなどに入れるクリーム・ミルク：ときどき：ほとんど・いつも」、「いちご：月 1-3 回」による OR 低下などであった。今後、砂糖類など食品類別の摂取量や食物繊維など各栄養素の摂取量と UC 発症との関連を調べていく予定である。

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、小杉典之（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、穂刈量太（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（宮崎大学医学部付属病院 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: 1785-94.
- 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): 271-6.
- 4) Ohfuji S et al. Pre-illness isoflavone consumption and disease risk of ulcerative colitis: a multicenter case-control study in Japan. *PLoS One* 2014; 9: e110270.
- 5) Sakamoto Y, et al. Epidemiology Group of the Research Committee on Inflammatory Bowel Disease in Japan: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11: 154-63.

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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.

2) 大藤 さとこ. 【炎症性腸疾患—病態研究から標的治療への展開—】 発症に関与するリスク因子解明. 最新医学 2015; 70(2): 195-204.

3) 大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫. 【ここまで来た、炎症性腸疾患の新展開】 炎症性腸疾患のリスク因子(解説/特集). 成人病と生活習慣病 2014; 44(3): 256-260.

4) 大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫. 【炎症性腸疾患攻略の手引き—これだけは知っておきたい!】ここまでわかってきた炎症性腸疾患の疫学と病態 今後の課題は? 炎症性腸疾患の疫学(解説/特集). Medicina 2014; 51(6): 994-996.

5) 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.

6) 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.

7) 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.

8) 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.

【わが国の IBD の実態をみる 疫学研究より】 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): 271-6.

9) 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.

10) 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

1) 大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫. イソフラボン摂取と潰瘍性大腸炎発生との関連. 日本公衆衛生学会 (宇都宮、平成 26 年 11 月 6 日)

2) 大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫、for the 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. 日本疫学会 (名古屋、平成 27 年 1 月 23 日)

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.症例と対照の特性比較

変数	cases (N=133)		controls (N=175)		P value ^a
	n	(%)	n	(%)	
年齢(歳)	mean (SD)	41.0 (14.5)	42.7 (14.8)		0.273
	median (range)	39.7 (10.8-74.8)	41.5 (11.2-78.5)		
	<30	34 (26)	38 (22)		0.317
	30-39	33 (25)	41 (23)		
	40-49	31 (23)	43 (25)		
50+	35 (26)	53 (30)			
性別	女性	56 (42)	86 (49)		0.220
BMI(kg/m ²)	mean (SD)	21.3 (3.8)	22.7 (3.9)		<0.001
	median (range)	20.6 (13.9-41.4)	21.9 (14.5-34.0)		
	<21.0	71 (53)	61 (35)		0.001
	21.0-23.6	34 (26)	56 (32)		
	23.7+	28 (21)	58 (34)		
虫垂炎既往	あり	8 (6)	31 (18)		0.002
潰瘍性大腸炎家族歴	あり	10 (8)	5 (3)		0.060
喫煙習慣	なし	68 (51)	103 (59)		0.002
	過去喫煙(禁煙)	47 (35)	32 (18)		
	現在喫煙	18 (14)	40 (23)		
飲酒習慣	なし	37 (28)	65 (37)		0.018
	過去飲酒(断酒)	25 (19)	15 (9)		
	現在飲酒	71 (53)	95 (54)		

^a χ^2 検定、あるいはWilcoxon rank sum test