

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、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 カテゴリーで情報を収集した。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 カテゴリーで回答を得た。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られた変数、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 (Model 1)。従って、以降の解析は Model 1 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差を認めた（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、例えば吸うほど 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のが懸念される。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、断酒が

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り、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) 松本誓之、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、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 - 】 発症に關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

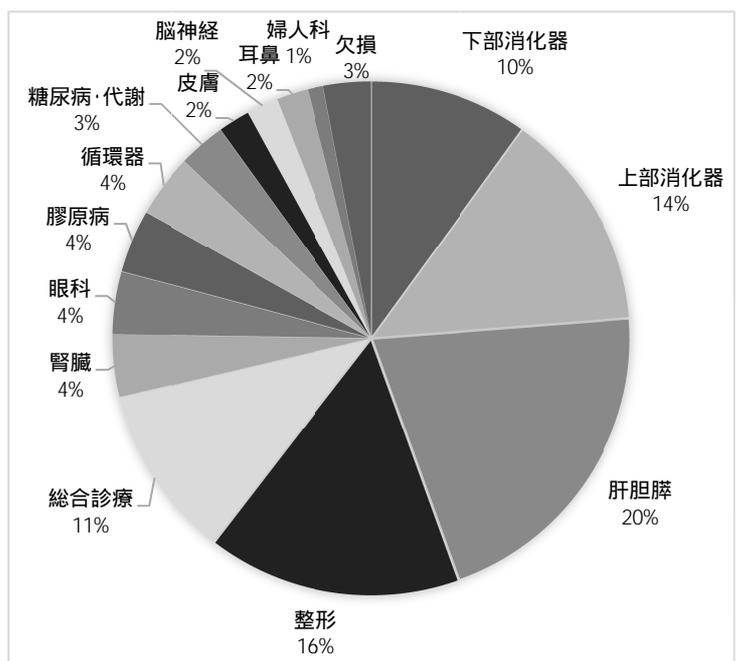


表2 . 潰瘍性大腸炎の発生に対する主な関連因子 (多変量解析)

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		
	(ref. 非喫煙)		P for trend	(ref. 非飲酒)		P for trend
	過去喫煙 (禁煙)	現在喫煙		過去飲酒 (断酒)	現在飲酒	
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	<i>2.67(0.84-8.54)</i>	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	<i>3.02(0.91-10.1)</i>	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	<i>2.36(0.93-6.01)</i>	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		P Value
	n	(%)	n	(%)	OR	(95%信頼区間)	
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