

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：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。

方法は、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」のプロトコールと同様である。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・生活環境、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。統計解析は、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（既往歴、家族歴、生活習慣、生活環境、幼少期の因子、最近・1 年前の食品摂取頻度）の調整オッズ比（OR）を算出する。

本研究では、平成 27 年 11 月 19 日時点で登録されている 258 人のうち、データ解析に付することができる 203 人（90 症例、113 対照）を解析対象とした。

多変量解析において、食習慣以外でクローン病に対する OR の有意な上昇を示した因子は、アトピー性皮膚炎既往（OR=6.13）ストレスイベントあり（OR=2.97）A 型性格（OR=14.2）有意な OR 低下を示した因子は、高 BMI（第 2 三分位：OR=0.37、第 3 三分位：OR=0.13）現在飲酒（OR=0.38）B 型肝炎ワクチン接種歴（OR=0.07）高学歴（短期大学卒以上：OR=0.37）高年収（400 - 700 万円未満 vs. 400 万円未満：OR=0.42、700 万円以上：OR=0.26）1 日 2 回以上のはみがき習慣（OR=0.26）であった。

多変量解析において、1 年前の摂取頻度とクローン病の間に有意な正の関連を示した食品は、ツナ缶（油漬け）魚介練り製品、いも（じゃがいも以外）ジャム・マーマレード、果物缶詰、紅茶・コーヒー・ココアに入れる砂糖（人工甘味料は含まず）コーンスープ（インスタントを含む）負の関連を示した食品は、納豆、こんにゃく、きのこ、チョコレート、みかん、キウイであった。

乳児期の栄養では、母乳期間が 12 ヶ月以上では 4 ヶ月未満に比べてクローン病に対する OR が低下し（OR = 0.43）境界域の有意差を認めた。

共同研究者

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 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 26 年度には 4 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、食物成分による腸管粘膜の異常反応、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

1. 研究デザイン

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。

2. 対象

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とする。

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、とする。

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。

3. 情報収集

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。

4. 統計解析

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。食習慣については、最近と 1 年前の各食品における摂取頻度を二分位または三分位 (第 1 三分位 (最も摂取頻度が低いカテゴリー) を基準) で検討した。

症例と対照の特性比較では、Wilcoxon rank sum test、Chi-square test、Fisher の正確検定を適宜必要な箇所に用いた。

多変量解析の方法は、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、通常の方法 (unconditional logistic model) を使用した。クローン病に対する各因子のオッズ比 (OR) および 95% 信頼区間 (CI)

は、以下の手順で算出した。まず、すべての変数についてクローン病発生に対する粗 OR、性・年齢調整 OR を計算した。次に、性・年齢調整 OR で統計学的有意性を示したすべての因子、および統計学的な有意性にかかわらず医学生物学的に意味のある因子について、BMI、炎症性腸疾患の家族歴、虫垂炎既往、喫煙状況、飲酒状況、マッチング変数（性、年齢）で調整した OR を算出した。

統計学的に有意なレベルは、 $P < 0.05$ とした。解析には、SAS Version 9.1 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

（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、各参加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 23 年 9 月に大阪市立大学医学部・倫理審査委員会にて本調査の実施に対する承認を得た後、10 月から各参加施設の倫理審査の承認を得て、登録を開始した。平成 27 年 11 月 19 日時点で、41 施設の協力があり、258 人を登録している。

本研究での解析対象は、自記式質問票が未返送、情報に欠損値がある者を除外し、203 人（90 症例、113 対照）とした。

表 1 に、症例の特性を示す。女性の割合は 26% であった。平均年齢は、発病時 29.8 歳、確定診断時 30.2 歳、調査依頼時 30.5 歳であった。発病時年齢の情報が得られた 53 症例（60%）についてみると、発病～調査依頼の期間は平均 6.5 ヶ月、中央値 3.6 ヶ月（範囲：0～52.8 ヶ月）であった。確定診断から調査依頼までの期間は、平均 1.6 ヶ月、中央値 1.2 ヶ月（範囲：0～12.0 ヶ月）であった。

図 1 に、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、消化器科では肝胆膵科（21%）、他科では総合診療科（15%）であった。

症例と対照の特性比較を表 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：19.6 vs. 22.3 kg/m²）、虫垂炎の診断既往（15% vs. 6%）、虫垂炎手術既往（11% vs. 4%）を有する者の割合が高い傾向を認めた。炎症性腸疾患の家族歴、喫煙状況、飲酒状況については、群間で差を認めなかった。

表 3 に、BMI、炎症性腸疾患の家族歴、虫垂炎既往、喫煙状況、飲酒状況とクローン病との関連を示す。BMI は、高くなるほど OR が有意に低下した（第 2 三分位：OR = 0.37, 95%CI = 0.17- 0.77, 第 3 三分位：OR = 0.13, 95%CI = 0.05- 0.33, trend $p < 0.0001$ ）。飲酒歴状況では、現在飲んでいる者の OR が有意に低下した（OR = 0.38, 95%CI = 0.17-0.82）。炎症性腸疾患の家族歴、虫垂炎の診断既往、喫煙状況についてはクローン病と有意な関連を認めなかった。

表 4 に、既往歴、生活習慣・生活環境とクローン病の関連を示す。多変量解析の結果、クローン病と有意な正の関連を認めた因子は、アトピー性皮膚炎既往あり（OR = 6.13, 95%CI = 1.55- 24.3）、ストレスイベントあり（OR = 2.97, 95%CI = 1.43-6.17）、A 型性格（OR = 14.2, 95%CI = 1.38-147）であった。一方、B 型肝炎ワクチン接種歴あり（OR = 0.07, 95%CI = 0.01-0.59）、短期大学以上卒（OR = 0.37, 95%CI = 0.17-0.83）、年収（400-600 万円台 vs 300 万円台まで：OR = 0.42, 95%CI = 0.18-0.99, 700 万円台以上：OR = 0.26, 95%CI = 0.10-0.68, trend $P = 0.006$ ）、1 日 2 回以上の歯磨き（OR = 0.26, 95%CI = 0.12-0.56）ではクローン病と有意な負の関連を認めた。

伝染性紅斑既往、麻疹ワクチン接種歴は、多変量モデルでは関連を認めなかった。

乳児期の栄養では、母乳期間が 12 ヶ月以上では 4 ヶ月未満に比べてクローン病に対する OR が低下し、境界域の有意差を認めた（OR = 0.43, 95%CI = 0.18- 1.04）。人工乳期間についてはクローン病との関連を認めなかった。

最近と 1 年前の食品摂取頻度とクローン病の関連を表 5 に示す。

1 年前の摂取頻度においてクローン病と有意な

正の関連を示した食品は、ツナ缶（油漬け）（第3三分位：OR = 2.27, 95%CI = 1.03-5.01, trend p = 0.043）、魚介練り製品（第3三分位：OR = 2.60, 95%CI = 1.00-6.75, trend p = 0.048）、いも（じゃがいも以外）（第2三分位：OR = 2.44, 95%CI = 1.07-5.60）、ジャム・マーマレードを食べた（OR = 3.31, 95%CI = 1.65-6.64）、果物缶詰を食べた（OR = 2.18, 95%CI = 1.07-4.45）、紅茶・コーヒー・ココアに入れる砂糖（人工甘味料は含まず）をときどき入れる（vs. 入れない）（OR = 3.13, 95%CI = 1.24-7.90）、コーンスープ（インスタントを含む）を週1回以上摂取（vs. 週1回未満）（OR = 3.21, 95%CI = 1.38-7.49）であった。

1年前の摂取頻度においてクローン病と有意な負の関連を示した食品は、納豆（第3三分位：OR = 0.37, 95%CI = 0.17-0.80, trend p = 0.010）、こんにゃく（第3三分位：OR = 0.31, 95%CI = 0.11-0.85, trend p = 0.022）、きのこ（第3三分位：OR = 0.40, 95%CI = 0.18-0.88, trend p = 0.020）、チョコレート（第2三分位：OR = 0.40, 95%CI = 0.19-0.87）、みかん（第3三分位：OR = 0.36, 95%CI = 0.17-0.90）、キウイを食べた（OR = 0.33, 95%CI = 0.15-0.74）であった。

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、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。

虫垂炎手術の既往がクローン病のリスク因子であると、これまでの研究でも報告されている^{3, 4)}。しかし、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。本研究では、虫垂炎既往ありの性・年齢調整 OR が有意に上昇した（OR = 3.86, 95%CI = 1.14-13.1）が、多変量解析では有意に至らなかった。

最近、Schmitt Jらが、アトピー性皮膚炎がクローン病の危険因子であることを報告した⁵⁾。本研究では、アトピー性皮膚炎既往ありのクローン病に対する OR が有意に上昇したことから同様の関連であると考えられる。

長期的なストレスは、潰瘍性大腸炎の危険因子であるとの報告がある⁶⁾。本研究でストレスイベントあり、A型性格でクローン病に対する OR が有意に上昇したことは、同様の関連かもしれない。

本研究では、高学歴、高年収とクローン病との負の関連を認めた。いずれも衛生仮説⁴⁾との関連が考えられる。

乳児期の栄養では、母乳期間が12ヵ月以上では4ヵ月未満に比べてクローン病に対する OR が低下し、境界域の有意差を認めた（OR = 0.43, 95%CI = 0.18-1.04）。一方、人工乳期間については関連を認めなかった。母乳栄養は、少なくとも3ヵ月間継続すればクローン病に対するリスクを有意に減らすとの報告⁴⁾があり、同様な結果と考えられる。

本研究では、クローン病発症に関連する食事因子を明らかにするために、最近と1年前の食品摂取頻度とクローン病の関連を検討した。

1年前の摂取頻度においてクローン病と有意な正の関連を示した食品は、ツナ缶（油漬け）、魚介練り製品、いも（じゃがいも以外）、ジャム・マーマレード、果物缶詰、紅茶・コーヒー・ココアに入れる砂糖（人工甘味料は含まず）、コンスープ（インスタントを含む）であり、有意な負の関連を示した食品は、納豆、こんにゃく、きのこ、チョコレート、みかん、キウイであった。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が⁷⁾、本研究では豆腐とクローン病との間には有意な関連を認めなかった。

食習慣とクローン病との関連については、今後、栄養成分についても検討していく必要がある。しかし、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90症例のうち37人（41%）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」という可能性を論駁することは難しい。

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27年11月19日時点で登録されている258人のうち、データ解析に付することができる203人（90症例、113対照）を解析対象とした。多変量解析でクローン病と有意な正の関連を示した因子は、アトピー性皮膚炎既往、ストレスイベント、A型性格、負の関連を示した因子は、高BMI、現在飲酒、B型肝炎ワクチン接種歴、高学歴、高年収、1日2回以上のはみがき習慣であ

った。1年前の摂取頻度においてクローン病と有意な正の関連を示した食品は、ツナ缶（油漬け）、魚介練り製品、いも（じゃがいも以外）、ジャム・マーマレード、果物缶詰、紅茶・コーヒー・ココアに入れるクリーム、ミルク（牛乳は含まず）、コンスープ（インスタントを含む）、負の関連を示した食品は、納豆、こんにゃく、きのこ、チョコレート、みかん、キウイであった。乳児期の栄養では、母乳期間が12ヵ月以上では4ヵ月未満に比べてクローン病に対するORが低下し、境界域の有意差を認めた。

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.
- 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)
- 4) Ko Y, Kariyawasam V, Karnib M, Butcher R, Samuel D, Alrubaie A, Rahme N, McDonald C, Cowlishaw J, Katelaris P, Barr G, Jones B, Connor S, Paven G, Chapman G, Park G, Gearry R, Leong RW; IBD Sydney Organisation. Inflammatory Bowel Disease Environmental Risk Factors: A Population-Based Case-Control Study of Middle Eastern Migration to Australia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 ; 13(8): 1453- 63.
- 5) Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, Hotze M, Fölster-Holst R, Rodríguez E, Lee YA, Franke A, Degenhardt F, Lieb W, Gieger C, Kabesch M, Nöthen MM, Irvine AD, McLean WH, Deckert S, Stephan V, Schwarz P, Aringer M, Novak N, Weidinger S. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137:130-6.
- 6) Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, Arcà M, Berto E, Milite G, Marcheggiano A. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 1213-20.
- 7) 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.

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

なし
2.実用新案登録
なし
3.その他
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

表 1. 症例 (N=90) の特性

	n (%) または平均値 (標準偏差), 中央値 [範囲]
女性	23 (26)
年齢 (歳)	
発病時 ^a	29.8 (11.4), 27.0 [7.8-53.4]
確定診断時	30.2 (12.2), 27.5 [7.8-67.4]
調査依頼時	30.5 (12.1), 27.7 [7.8-67.4]
期間 (ヵ月)	
発病～調査依頼 ^a	6.5 (8.2), 3.6 [0-52.8]
確定診断～調査依頼	1.6 (1.9), 1.2 [0-12.0]
IOIBDスコア ^b	3.4 (1.9), 4.0 [0-7.0]
腸管合併症あり	22/69 (32)
腸管外合併症あり	18/68 (26)

^a 37人は、情報が欠損値。

^b 25人は、情報が欠損値。

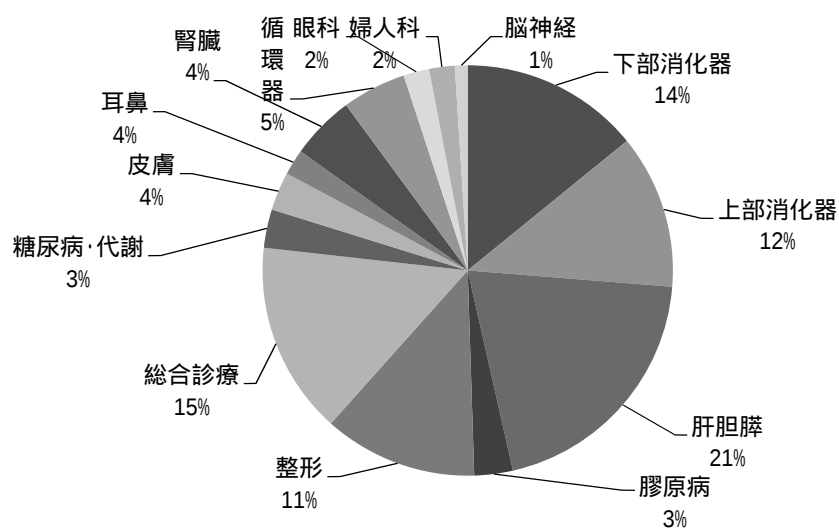


図 1. 対照 (N=113) を登録した診療科

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=90)	対照 (N=113)	
女性	23 (26)	40 (35)	0.132
年齢 (歳)	27.7 [7.8-67.4]	28.1 [7.3-54.7]	0.857
BMI (kg/m ²)	19.6 [13.9-28.0]	22.3 [11.5-41.7]	<0.001
炎症性腸疾患の家族歴あり (2親等まで)	5 (6)	4 (4)	0.514
虫垂炎の既往			
診断あり	13 (15)	7 (6)	0.041
手術あり	10 (11)	4 (4)	0.030
喫煙状況			
吸ったことがない	54 (60)	76 (67)	0.562
禁煙した	13 (14)	13 (12)	
現在吸っている	23 (26)	24 (21)	
飲酒状況			
飲んだことがない	45 (51)	47 (42)	0.402
禁酒した	5 (6)	8 (7)	
現在飲んでいる	38 (43)	58 (51)	

^a χ^2 検定あるいはWilcoxonの順位和検定。

表 3. BMI、炎症性腸疾患の家族歴、虫垂炎既往、喫煙状況、飲酒状況とクローン病の関連

	単変量解析		多変量解析 ^a	
	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value
BMI (kg/m ²)				
<20.7	1.00		1.00	
20.7-23.3	0.40 (0.21-0.78)	0.007	0.37 (0.17-0.77)	0.008
23.4+	0.18 (0.08-0.41)	<0.001	0.13 (0.05-0.33)	<0.0001
	(Trend P<0.001)		(Trend P<0.0001)	
炎症性腸疾患家族歴あり	1.60 (0.42-6.15)	0.492	3.07 (0.65-14.4)	0.155
虫垂炎既往あり	2.66 (1.01-6.99)	0.047	2.36 (0.81-6.88)	0.115
喫煙状況				
吸ったことがない	1.00		1.00	
禁煙した	1.41 (0.61-3.27)	0.428	1.92 (0.65-5.66)	0.235
現在吸っている	1.35 (0.69-2.64)	0.381	1.58 (0.65-3.80)	0.310
飲酒歴状況				
飲んだことがない	1.00		1.00	
禁酒した	0.65 (0.20-2.14)	0.482	0.50 (0.11-2.17)	0.353
現在飲んでいる	0.68 (0.38-1.22)	0.196	0.38 (0.17-0.82)	0.014

^a モデルに含めた変数: 表内の変数、およびマッチング変数 (性、年齢)。

表 4. 既往歴、生活習慣・生活環境とクローン病の関連

	n (%)		P value ^a	単変量解析		多変量解析 ^b	
	症例 (N=90)	対照 (N=113)		OR (95%CI)	p value	OR (95%CI)	P value
アトピー性皮膚炎既往あり	10 (11)	4 (4)	0.034	3.41 (1.03-11.2)	0.045	6.13 (1.55-24.3)	0.010
伝染性紅斑既往あり	11 (12)	6 (5)	0.077	2.48 (0.88-7.00)	0.085	2.66 (0.83-8.49)	0.0996
麻疹ワクチン接種歴あり	54 (60)	84 (74)	0.030	0.52 (0.29-0.94)	0.031	0.59 (0.29-1.20)	0.144
B型肝炎接種歴あり	1 (1)	16 (14)	0.001	0.07 (0.01-0.52)	0.010	0.07 (0.01-0.59)	0.014
ストレスイベントあり ^c	69 (77)	63 (56)	0.002	2.56 (1.38-4.72)	0.003	2.97 (1.43-6.17)	0.004
A型性格あり ^d	7 (8)	1 (1)	0.023	9.55 (1.15-79.1)	0.036	14.2 (1.38-147)	0.026
何歳まで学校に行ったか ^e							
高校まで	42 (50)	38 (35)	0.039	1.00		1.00	
短期大学以上	42 (50)	70 (65)		0.54 (0.30-0.97)	0.040	0.37 (0.17-0.83)	0.016
年収(円) ^f							
300万円台まで	34 (44)	29 (28)	0.036	1.00		1.00	
400 - 600万円台	28 (36)	37 (36)		0.65 (0.32-1.30)	0.219	0.42 (0.18-0.99)	0.049
700万円台以上	16 (21)	37 (36)		0.37 (0.17-0.80)	0.011	0.26 (0.10-0.68)	0.006
				(Trend P=0.011)		(Trend P=0.006)	
1日2回以上歯をみがく ^d	55 (62)	93 (82)	0.001	0.35 (0.18-0.66)	0.001	0.26 (0.12-0.56)	0.001
母乳栄養期間 ^g							
<4ヵ月	34 (43)	32 (35)	0.416	1.00		1.00	
4-11	22 (28)	25 (27)		0.83 (0.39-1.75)	0.622	0.64 (0.27-1.56)	0.331
12+	23 (29)	35 (38)		0.62 (0.30-1.26)	0.187	0.43 (0.18-1.04)	0.062
				(Trend P=0.189)		(Trend P=0.061)	
人工乳期間 ^h							
なし	26 (33)	39 (38)	0.743	1.00		1.00	
1ヵ月以降に開始	29 (37)	33 (32)		1.32 (0.65-2.66)	0.442	1.64 (0.70-3.87)	0.255
1ヵ月以前に開始	23 (29)	30 (29)		1.15 (0.55-2.40)	0.710	1.20 (0.47-3.10)	0.702
				(Trend P=0.682)		(Trend P=0.639)	

^a χ^2 検定あるいは Fisher の正確検定。 ^b 調整変数: 表3と同じ。

^c 対照1人は、情報が欠損値。 ^d 症例1人は、情報が欠損値。 ^e 症例6人、対照5人は、情報が欠損値。 ^f 症例12人、対照10人は、情報が欠損値。

^g 症例11人、対照21人は、情報が欠損値。 ^h 症例12人、対照11人は、情報が欠損値。

表 5．最近と過去の食品摂取頻度とクローン病との関連

変数		最近の食習慣									過去の食習慣										
		n (%)		P value ^a	単変量解析			多変量解析 ^b			n (%)		P value ^a	単変量解析			多変量解析 ^b				
		症例 (N=88)	対照 (N=107)		OR	(95%CI)	P value	OR	(95%CI)	P value	症例 (N=90)	対照 (N=113)		OR	(95%CI)	P value	OR	(95%CI)	P value		
バター	食べなかった	48 (55)	48 (45)	0.324	1.00						45 (51)	48 (45)	0.106	1.00					1.00		
	月1回	11 (13)	20 (19)		0.55 (0.24-1.27)	0.162		0.51 (0.19-1.36)	0.178		6 (7)	18 (17)		0.36 (0.13-0.98)	0.045		0.44 (0.14-1.38)	0.159			
	月2回以上	29 (33)	39 (36)		0.74 (0.40-1.39)	0.353		0.74 (0.36-1.53)	0.415		37 (42)	41 (38)		0.96 (0.53-1.76)	0.901		0.92 (0.46-1.86)	0.825			
					(Trend P=0.313)			(Trend P=0.352)						(Trend P=0.850)			(Trend P=0.778)				
牛肉	月3回以下	66 (75)	45 (42)	<0.001	1.00			1.00			47 (53)	44 (41)	0.015	1.00					1.00		
	週1回	9 (10)	40 (37)		0.15 (0.07-0.35)	<0.001		0.16 (0.06-0.40)	<0.001		17 (19)	41 (38)		0.39 (0.19-0.78)	0.008		0.48 (0.21-1.07)	0.072			
	週2回以上	13 (15)	22 (21)		0.40 (0.18-0.88)	0.023		0.52 (0.20-1.35)	0.179		24 (27)	22 (21)		1.02 (0.50-2.08)	0.954		1.34 (0.56-3.18)	0.511			
					(Trend P=0.001)			(Trend P=0.014)						(Trend P=0.631)			(Trend P=0.801)				
ツナ缶(油漬け)	食べなかった	36 (41)	48 (45)	0.855	1.00			1.00			26 (30)	46 (43)	0.125	1.00					1.00		
	月1回	19 (22)	22 (21)		1.15 (0.54-2.44)	0.713		1.16 (0.49-2.79)	0.737		20 (23)	23 (21)		1.54 (0.71-3.32)	0.272		1.99 (0.81-4.86)	0.133			
	月2回以上	33 (38)	37 (35)		1.19 (0.63-2.25)	0.595		1.23 (0.58-2.59)	0.588		42 (48)	38 (36)		1.96 (1.02-3.75)	0.044		2.27 (1.03-5.01)	0.043			
					(Trend P=0.590)			(Trend P=0.584)						(Trend P=0.044)			(Trend P=0.043)				
魚介練り製品	食べなかった	22 (25)	31 (29)	0.012	1.00			1.00			18 (20)	28 (26)	0.049	1.00					1.00		
	月1～3回	33 (38)	56 (52)		0.83 (0.41-1.66)	0.600		0.94 (0.42-2.10)	0.885		39 (44)	58 (54)		1.05 (0.51-2.14)	0.902		1.42 (0.62-3.26)	0.406			
	週1回以上	33 (38)	20 (19)		2.33 (1.07-5.07)	0.034		2.64 (1.07-6.49)	0.035		31 (35)	21 (20)		2.30 (1.02-5.17)	0.045		2.60 (1.00-6.75)	0.0498			
					(Trend P=0.033)			(Trend P=0.036)						(Trend P=0.038)			(Trend P=0.048)				
納豆	月1回以下	52 (59)	38 (36)	0.005	1.00			1.00			43 (49)	35 (33)	0.067	1.00					1.00		
	月2～3回	13 (15)	26 (24)		0.37 (0.17-0.80)	0.012		0.30 (0.12-0.77)	0.012		18 (20)	26 (24)		0.56 (0.27-1.19)	0.133		0.42 (0.18-1.02)	0.056			
	週1回以上	23 (26)	43 (40)		0.39 (0.20-0.75)	0.005		0.28 (0.13-0.61)	0.001		27 (31)	46 (43)		0.48 (0.25-0.92)	0.026		0.37 (0.17-0.80)	0.011			
					(Trend P=0.004)			(Trend P=0.001)						(Trend P=0.025)			(Trend P=0.010)				
たまねぎ	月に3回以下	19 (22)	28 (26)	0.683	1.00			1.00			15 (17)	29 (27)	0.100	1.00					1.00		
	週1～3回	47 (53)	51 (48)		1.36 (0.67-2.75)	0.395		1.71 (0.74-3.97)	0.214		55 (63)	51 (48)		2.09 (1.00-4.33)	0.049		2.34 (0.99-5.54)	0.054			
	週4回以上	22 (25)	28 (26)		1.16 (0.52-2.60)	0.722		1.30 (0.50-3.35)	0.591		18 (20)	27 (25)		1.29 (0.54-3.05)	0.564		1.42 (0.52-3.84)	0.493			
					(Trend P=0.737)			(Trend P=0.629)						(Trend P=0.587)			(Trend P=0.522)				
こんにゃく	食べなかった	51 (58)	25 (23)	<0.0001	1.00			1.00			35 (40)	26 (24)	0.042	1.00					1.00		
	月1～3回	30 (34)	58 (54)		0.25 (0.13-0.49)	<0.0001		0.26 (0.12-0.56)	0.001		42 (48)	58 (54)		0.54 (0.28-1.03)	0.059		0.52 (0.25-1.12)	0.094			
	週1回以上	7 (8)	24 (22)		0.14 (0.05-0.38)	<0.0001		0.12 (0.04-0.37)	0.0002		11 (13)	23 (21)		0.36 (0.15-0.86)	0.021		0.31 (0.11-0.85)	0.022			
					(Trend P<0.0001)			(Trend P<0.0001)						(Trend P=0.014)			(Trend P=0.018)				
きのこ	月に3回以下	56 (64)	39 (36)	0.001	1.00			1.00			48 (55)	39 (36)	0.030	1.00					1.00		
	週1回	15 (17)	28 (26)		0.37 (0.18-0.79)	0.010		0.30 (0.12-0.78)	0.013		19 (22)	27 (25)		0.57 (0.28-1.18)	0.130		0.57 (0.24-1.36)	0.205			
	週2回以上	17 (19)	40 (37)		0.30 (0.15-0.60)	0.001		0.33 (0.15-0.74)	0.007		21 (24)	41 (38)		0.42 (0.21-0.82)	0.011		0.40 (0.18-0.88)	0.023			
					(Trend P=0.0003)			(Trend P=0.004)						(Trend P=0.010)			(Trend P=0.020)				
いも (じゃがいも以外)	食べなかった	23 (26)	37 (35)	0.135	1.00			1.00			17 (19)	35 (33)	0.065	1.00					1.00		
	月1～3回	48 (55)	43 (40)		1.80 (0.93-3.49)	0.084		1.94 (0.89-4.20)	0.095		51 (58)	46 (43)		2.28 (1.13-4.61)	0.022		2.44 (1.07-5.60)	0.035			
	週1回以上	17 (19)	27 (25)		1.01 (0.46-2.25)	0.975		0.85 (0.33-2.20)	0.733		20 (23)	26 (24)		1.58 (0.70-3.60)	0.273		1.57 (0.60-4.12)	0.357			
					(Trend P=0.809)			(Trend P=0.929)						(Trend P=0.247)			(Trend P=0.329)				

表5．最近と過去の食品摂取頻度とクローン病との関連（続き）

変数		最近の食習慣								過去の食習慣									
		n (%)		P value ^a	単変量解析			多変量解析 ^b			n (%)		P value ^a	単変量解析			多変量解析 ^b		
		症例 (N=88)	対照 (N=107)		OR	(95%CI)	P value	OR	(95%CI)	P value	症例 (N=90)	対照 (N=113)		OR	(95%CI)	P value	OR	(95%CI)	P value
チョコレート	月1回以下	47 (53)	31 (29)	0.002	1.00			1.00			35 (40)	28 (26)	0.017	1.00			1.00		
	月2～4回	28 (32)	55 (51)		0.34	(0.18-0.64)	0.001	0.31	(0.15-0.65)	0.002	29 (33)	57 (53)		0.41	(0.21-0.79)	0.008	0.40	(0.19-0.87)	0.021
	週2回以上	13 (15)	21 (20)		0.41	(0.18-0.93)	0.034	0.36	(0.14-0.94)	0.038	24 (27)	22 (21)		0.87	(0.41-1.87)	0.726	0.78	(0.32-1.94)	0.600
					(Trend P=0.006)			(Trend P=0.008)						(Trend P=0.519)			(Trend P=0.440)		
あめ、キャンディ、 キャラメル、ガム	月1回以下	26 (30)	37 (35)	0.158	1.00			1.00			22 (25)	39 (36)	0.086	1.00			1.00		
	月2～4回	25 (28)	39 (36)		0.91	(0.45-1.86)	0.800	0.66	(0.29-1.51)	0.323	27 (31)	36 (34)		1.33	(0.65-2.74)	0.440	1.16	(0.51-2.66)	0.722
	週2回以上	37 (42)	31 (29)		1.70	(0.85-3.39)	0.134	1.61	(0.72-3.61)	0.244	39 (44)	32 (30)		2.16	(1.07-4.36)	0.031	2.05	(0.89-4.71)	0.092
					(Trend P=0.126)			(Trend P=0.223)						(Trend P=0.030)			(Trend P=0.088)		
ゼリー	食べなかった	34 (39)	58 (54)	0.030	1.00			1.00			32 (36)	57 (53)	0.018	1.00			1.00		
	食べた	54 (61)	49 (46)		1.88	(1.06-3.34)	0.031	1.85	(0.93-3.71)	0.081	56 (64)	50 (47)		2.00	(1.12-3.55)	0.019	1.67	(0.85-3.28)	0.134
ジャム・マーマ レード	食べなかった	43 (49)	75 (70)	0.003	1.00			1.00			41 (47)	75 (70)	0.001	1.00			1.00		
	食べた	45 (51)	32 (30)		2.45	(1.36-4.42)	0.003	2.97	(1.48-5.94)	0.002	47 (53)	32 (30)		2.69	(1.49-4.84)	0.001	3.31	(1.65-6.64)	0.001
果物缶詰	食べなかった	51 (58)	80 (75)	0.013	1.00			1.00			52 (59)	81 (76)	0.013	1.00			1.00		
	食べた	37 (42)	27 (25)		2.15	(1.17-3.95)	0.014	2.09	(1.04-4.19)	0.038	36 (41)	26 (24)		2.16	(1.17-3.98)	0.014	2.18	(1.07-4.45)	0.031
コーヒー	週1回未満	47 (53)	40 (37)	0.069	1.00			1.00			45 (51)	40 (37)	0.094	1.00			1.00		
	週1～6回	16 (18)	30 (28)		0.45	(0.22-0.95)	0.036	0.49	(0.20-1.23)	0.129	15 (17)	30 (28)		0.44	(0.21-0.94)	0.035	0.49	(0.20-1.23)	0.130
	毎日1回以上	25 (28)	37 (35)		0.58	(0.30-1.11)	0.100	0.45	(0.18-1.14)	0.092	28 (32)	37 (35)		0.67	(0.35-1.29)	0.232	0.57	(0.23-1.44)	0.235
					(Trend P=0.076)			(Trend P=0.080)						(Trend P=0.189)			(Trend P=0.205)		
紅茶・コーヒー・コ コアに入れる砂糖 (人工甘味料は含 まない)	入れない	36 (41)	62 (58)	0.052	1.00			1.00			36 (41)	62 (58)	0.046	1.00			1.00		
	ときどき	19 (22)	14 (13)		2.34	(1.05-5.22)	0.038	3.27	(1.30-8.22)	0.012	19 (22)	14 (13)		2.34	(1.05-5.22)	0.038	3.13	(1.24-7.90)	0.016
	ほとんど・いつも	32 (37)	30 (28)		1.84	(0.96-3.50)	0.065	1.51	(0.69-3.31)	0.304	33 (38)	30 (28)		1.89	(0.996-3.60)	0.051	1.56	(0.72-3.40)	0.261
コーンスープ (含インスタント)	週1回未満	67 (76)	95 (89)	0.019	1.00			1.00			64 (73)	93 (87)	0.013	1.00			1.00		
	週1回以上	21 (24)	12 (11)		2.48	(1.14-5.39)	0.022	3.07	(1.26-7.48)	0.013	24 (27)	14 (13)		2.49	(1.20-5.18)	0.015	3.21	(1.38-7.49)	0.007
みかん	食べなかった	55 (63)	50 (47)	0.058	1.00			1.00			54 (72)	49 (59)	0.158	1.00			1.00		
	月1～3回	23 (26)	34 (32)		0.62	(0.32-1.18)	0.145	0.83	(0.39-1.78)	0.631	10 (13)	12 (14)		0.76	(0.30-1.91)	0.553	0.995	(0.32-1.20)	0.992
	週1回以上	10 (11)	23 (21)		0.40	(0.17-0.91)	0.030	0.35	(0.13-0.94)	0.037	11 (15)	22 (27)		0.45	(0.20-1.03)	0.059	0.36	(0.17-0.90)	0.041
					(Trend P=0.019)			(Trend P=0.0497)						(Trend P=0.058)			(Trend P=0.055)		
ばなな	食べなかった	30 (34)	55 (51)	0.025	1.00			1.00			31 (35)	55 (51)	0.074	1.00			1.00		
	月1回	12 (14)	16 (15)		1.37	(0.58-3.28)	0.474	1.71	(0.62-4.68)	0.301	15 (17)	15 (14)		1.77	(0.77-4.11)	0.181	1.99	(0.75-5.26)	0.164
	月2回以上	46 (52)	36 (34)		2.34	(1.26-4.37)	0.007	2.14	(1.03-4.45)	0.042	42 (48)	37 (35)		2.01	(1.08-3.76)	0.028	1.74	(0.84-3.63)	0.134
					(Trend P=0.007)			(Trend P=0.042)						(Trend P=0.027)			(Trend P=0.130)		
キウイ	食べなかった	76 (86)	71 (66)	0.001	1.00			1.00			75 (85)	70 (65)	0.002	1.00			1.00		
	食べた	12 (14)	36 (34)		0.31	(0.15-0.65)	0.002	0.31	(0.14-0.72)	0.007	13 (15)	37 (35)		0.33	(0.16-0.67)	0.002	0.33	(0.15-0.74)	0.008

^a χ^2 検定あるいは Fisherの正確検定。 ^b 調整変数：表3と同じ。