

厚生労働科学研究費補助金（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（H29-難治等(難)-一般-057）
分担研究報告書

潰瘍性大腸炎の発生に対する脂肪酸摂取量との関連：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）
研究協力者：近藤亨子（大阪市立大学医学部・附属病院運営本部）
研究分担者：福島若葉（大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学）
研究協力者：小林由美恵（大阪市立大学大学院医学研究科・消化器内科学）
研究協力者：山上博一（大阪市立大学大学院医学研究科・消化器内科学）
研究協力者：渡辺憲治（兵庫医科大学・炎症性腸疾患学）
研究協力者：長堀正和（東京医科歯科大学・消化器病態学）
研究協力者：渡辺 守（東京医科歯科大学・消化器病態学）
研究協力者：西脇祐司（東邦大学医学部 社会医学／衛生学）
研究協力者：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

研究要旨：潰瘍性大腸炎(UC)のリスク因子を検討するため、2008年9月から2014年3月までの期間、全国40施設の協力のもと、症例対照研究が実施された。症例は調査施設において初めてUCと診断された患者、対照は症例と同じ施設に通院している他疾患患者で、性別と年齢(5歳階級)がマッチする患者2人を選択した。情報収集には患者記入用質問票(生活習慣・食習慣)、医師記入用調査票とUCの臨床調査個人票を用いた。食習慣の質問票から1ヵ月前と1年前の微量元素摂取量を算出し、UC発症との関連を検討した。解析にはlogistic regression modelを使用し、オッズ比(OR)および95%信頼区間(95%CI)を算出した。調査票への回答を得た症例83人と対照128人を解析対象とした。1年前の脂肪酸の摂取量について多変量解析では、n6不飽和脂肪酸とn3不飽和脂肪酸の摂取比が5.2以上でORは有意に低下した(OR=0.26, 95%CI, 0.10-0.68)。
一方、高摂取でORが有意に上昇したのはドコサヘキサエン酸(DHA; OR=7.22, 95%CI, 2.09-24.95)とエイコサペンタエン酸(EPA; OR=6.91, 95%CI, 1.88-25.44)、ドコサペンタエン酸(DPA; OR=4.83, 95%CI, 1.56-14.95)であった。UCの発症に対して、n6不飽和脂肪酸とn3不飽和脂肪酸、とくにDHAやEPA、DPAが関与している可能性が示唆された。

A．研究目的

本邦では潰瘍性大腸炎(UC)の患者数が年々増加しており^{1, 2)}、食習慣や生活環境および生活習慣の変化、腸内細菌、遺伝的因子など複数の要因があると言われている^{3, 4, 5)}。しかし未だ明らかな原因は不明である。そこで、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」班は、UCのリスク因子を調査するために、研究班・班員40施設の協力を得て、多施設共同・症例対照研究を実施した。

脂肪酸はn6不飽和脂肪酸、n3不飽和脂肪酸、飽和脂肪酸などに分類され、n6不飽和脂

肪酸は腸管に炎症作用を有し、n3不飽和脂肪酸は抗炎症作用を有するとされている。しかしこれらの報告の多くは欧米からであり、本邦と欧米における脂肪酸摂取量は著しく異なっている。そこで、我々は、多施設共同症例対照研究のデータを詳細に解析することにより、食物中の脂肪酸に着目し、UC発症リスクとの関連について検討した。

B．研究方法

研究デザインは症例対照研究。症例は2008年9月から2014年3月までの期間に、初めてUCと診断された患者である。対照は、各症例

に対し、性別と年齢（5歳階級）をマッチさせた患者とした。対照のうち1人は消化器科の患者、もう1人は他科の患者（整形外科、眼科、総合診療科など）から選出した。生活習慣、既往歴は患者記入用調査票を使用し、食習慣は食事歴法質問票（DHQ：diet history questionnaire）を用いて、1か月前と1年前の食物中の脂肪酸の摂取量を調査した。解析には conditional logistic regression model を使用し、各因子のオッズ比（OR）と95%信頼区間（95%CI）、P値を算出した。連続変数は対照の三分位で分類し、傾向性の検定は各カテゴリーに連続した数値を割り当て、logistic regression model でP値を算出した。多変量解析では、既報からUCリスク因子と疑われている変数と、症例と対照の特性を比較した際に有意差のあった変数をモデルに含めた。解析は SAS, version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, N.C., 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。他の協力施設においても、必要に応じて倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

2008年9月から2014年3月までの期間で、本研究の登録基準に合致した合計358人（症例151人、対照207人）の登録を得た。このうち、308人（症例133人、対照207人）から回答が得られた。解析では、説明変数の情報が不明なものを除外し、マッチングが保持できていた症例83人、対照128人を対象とした。

1. 症例の特性

発病時年齢の中央値は41.4歳であった。発病からの期間の中央値は2.4か月で、12か月未満の者が92%を占めた。初診までの期間の中央値は1.2か月で、12か月未満は96%であった。重症度分類では軽症と中等症が約80%であった。

2. 症例と対照の特性比較（表1）

症例と対照は、年齢や性別に関して、良好にマッチしていた。一方、症例では、対照に比べて、BMIが有意に低く、虫垂炎の既往は少なかった。また喫煙歴と飲酒歴にも有意差がみられた。脂肪酸の摂取量では、1年前のn6不飽和

脂肪酸とn3不飽和脂肪酸の摂取比（n6/n3比）は症例の方が低かった。また、ドコサヘキサエン酸（DHA）、エイコサペンタエン（EPA）、ドコサペンタエン酸（DPA）の摂取量は症例の方が多かった。

3. 脂肪酸の摂取量とUC発症との関連（表2）

Conditional logistic regression model による検討では、1か月前のn6/n3比が5.16以上でUCに対するORが有意に低下した（OR=0.25, 95%CI, 0.09-0.69）。また1年前のn6/n3比が5.2以上でUCに対するORは有意に低下した（OR=0.26, 95%CI, 0.10-0.68）。一方、1か月前の高摂取によりORが有意に上昇したのは、DHA（OR=5.47, 95%CI 1.66-17.99）、EPA（OR=3.81, 95%CI 1.27-11.42）、DPA（OR=5.34, 95%CI 1.61-17.70）であった。また1年前の高摂取でもこれらのORは有意に上昇していた（DHA；OR=7.22, 95%CI, 2.09-24.95 EPA；OR=6.91, 95%CI, 1.88-25.44 DPA；OR=4.83, 95%CI, 1.56-14.95）。

また1年以内にUCと診断された症例56人に限定して1年前の微量元素の摂取量とUCの発症について多変量解析をした。結果は同様であり、1年前のn6/n3比が5.2以上でORは有意に低下し（OR=0.16, 95%CI 0.034-0.74, P=0.02）、DHAの高摂取で有意にORは上昇した（OR=7.69, 95%CI 1.18-50.31, P=0.03）。

（表3）

また1年以内にUCと診断され、アンマッチのペアも含めた症例79人と対照171人について、unconditional logistic regression model により、1年前の脂肪酸の摂取量との関連を検討した。その結果、n6/n3比が5.13以上で、有意ではないもののORは低下した（OR=0.63 95%CI 0.28-1.41, P=0.26）。またDHAの高摂取では有意にORは上昇した（OR=3.20, 95%CI 1.27-8.07, P=0.01）。Conditional logistic regression model の結果と同様の傾向を示唆していた。

4. 1年前における脂肪酸を含む食品摂取量とUC発症の関連（表4）

1年前における脂肪酸を含む食品の摂取では、魚類、肉類、卵類の高摂取はORを上昇させたが有意ではなかった。また乳製品や動物性油脂、植物性油脂、総食物繊維の高摂取は

ORを低下させたが、有意ではなかった。

(表5)

アンマッチのペアを含む分析でも同様の結果であり、UC発症と有意な関連を示した食品はなかった。

D. 考察

N6/n3不飽和脂肪酸の摂取比によってUCの発症リスクは低下し、逆にDHA、EPA、DPAの高摂取はUCの発症リスクを上昇させることが分かった。この関係は1か月前と1年前の食習慣の両方にみられた。92%の症例は、最初の症状が12か月未満に生じているため、1年前の栄養摂取量は発病前の食習慣を反映していると思われる。

欧米ではn6不飽和脂肪酸の摂取量が多く、n6/n3の摂取比はアンバランスである(15~20:1)⁶⁾。欧米のコホート研究によると、n6/n3の摂取比が低いほど、UC発症が低下した⁷⁾。活動性のあるUC患者の大腸粘膜ではn6不飽和脂肪酸であるアラキドン酸の濃度が高く、逆にn3不飽和脂肪酸であるEPAの濃度は低く、n6/n3比は高くなっていった⁸⁾。動物実験でもn6/n3の摂取比を変えると大腸炎の改善に差がみられている⁹⁾。

本研究では1年前のn6/n3比の平均値は症例で4.5、対照では4.9である。近年、本邦でも食の欧米化が進んでいるが、本研究におけるn6/n3の摂取比は欧米と比較すると、まだバランスが保たれていると言える。またn6/n3比によってUC発症リスクが低下することは、プロスタグランジンE2(PGE2)が関与している可能性がある。PGE2は腸管の恒常性を維持し、腸管粘膜に保護的に作用する。一方、DHAやEPA、DPAといったn3不飽和脂肪酸はn6不飽和脂肪酸と拮抗し、PGE2を減少させる。腸管炎症がPGE2の減少によって起こった場合、n3不飽和脂肪酸はPGE2をさらに減少させ、腸管炎症を悪化させる。この場合、n3不飽和脂肪酸は抗炎症作用ではなく、炎症を増悪させる方向に働く¹⁰⁾。

本研究ではn6不飽和脂肪酸とn3不飽和脂肪酸の摂取量は、症例と対照で明らかな差はなかった。これは摂取した脂肪酸の絶対量よりもむしろ摂取量のバランス、つまりn6/n3比がUC発症に関与していることを示唆する。

またn3不飽和脂肪酸の中でも、DHA、EPA、DPAの高摂取はUC発症リスクを上昇させた。これまでDHAやEPAはUC発症リスクを低下させる報告が多いが、腸管においてn3不

飽和脂肪酸は、腸粘膜に保護作用のあるPGE2やアディポネクチンを抑制して、腸管炎症を悪化させる場合もあることが報告されている¹¹⁾。本邦におけるn3不飽和脂肪酸の摂取量は成人男子だと1日あたり2.0-2.4gが推奨されている¹²⁾。本症例では1年前(UC発症前)の1日あたりの摂取量は、高摂取群で中央値が3.1gであり、推奨量を超えていた。欧米のようにn3不飽和脂肪酸の摂取量が少ないと、n3不飽和脂肪酸は腸管炎症を予防するのかもしれないが、本症例のようにn3不飽和脂肪酸の摂取量が多いと、腸管炎症を予防しないのかもしれない。したがって、n3不飽和脂肪酸とUC発症の関係はJもしくはU字型である可能性がある。DHAやEPAといったn3不飽和脂肪酸が腸管炎症を抑制するのか、それとも悪化させるのかどうかは、n6不飽和脂肪酸とのバランスに左右されるのかもしれない。

本研究では症例に新患を採用しており、発症からの期間が12か月未満の症例が92%を占めているため、1年前の食習慣はUC発症前の食習慣であると考えられる。

また本研究では、症例と対照を年齢・性別でマッチングさせているため、conditional logistic regression modelによる検討を優先させた。しかし、登録された症例と対照の調査票への回答がvoluntaryであったため、マッチングを保持できた者が調査票回答者の62%であり、サンプルサイズの減少により検出できなかったリスク因子があるかもしれない。

症例対照研究においてreverse causality(因果の逆転)の可能性は否定できない。UCの診断前に下痢などの症状に対して脂肪酸の摂取を控えていたかもしれない。

また対象者のincomplete memoryによってrecall biasが生じている可能性がある。DHAやEPAは一般的には腸炎に予防的と思われるが、これら的高摂取によってUC発症リスクは増加しており、予想外の結果であった。よってrecall biasの影響は無視できると考える。またトランス脂肪酸は腸管炎症を惹起すると言われているが¹³⁾、本研究で使用したDHQの解析項目にトランス脂肪酸は含まれておらず、正確な摂取量が測定できないため、UCとの関連は不明である。

また多変量解析では過去に報告されているUCのリスク因子を含めているが、未知のリスク因子が結果に影響を与えた可能性は残されている。

E . 結論

UC の発症リスクを明らかにするため、症例対照研究により、食物中の脂肪酸と UC 発症との関連について検討した。UC の発症リスクは、n6/n3 不飽和脂肪酸の摂取比によって減少し、DHA、EPA、DPA の高摂取で増加する可能性が示唆された。

謝辞

The Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative colitis に所属する共同研究者；

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 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)

F . 研究発表

1 . 論文発表

Inflammatory Bowel Disease に投稿中

2 . 学会発表

現時点では予定なし

G . 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(N= 83)と対照(N= 128)の特性比較

変数		Cases n (%)	Control n (%)	P*
年齢 (歳)	<20	5(6)	5(4)	0.99
	20-29	12(15)	20(16)	
	30-39	21(25)	34(26)	
	40-49	24(29)	36(28)	
	50-59	6(7)	10(8)	
	≥60	15(18)	23(18)	
性別	男性	46(55)	69(54)	0.83
	女性	37(45)	59(46)	
Body mass index (kg/m ²)	<21.0	45(54)	43(33)	<0.01
	21.0-23.5	23(28)	42(33)	
	≥23.6	15(18)	43(33)	
潰瘍性大腸炎家族歴	Present	6(7)	5(4)	0.35
虫垂炎既往	Present	5(6)	20(16)	0.048
喫煙習慣	Never	44(53)	72(56)	<0.01
	Ever	32(39)	26(20)	
	Current	7(8)	30(24)	
飲酒習慣	Never	24(29)	47(36)	<0.01
	Ever	29(35)	18(14)	
	Current	30(36)	63(50)	
1か月前の食事中の摂取量 †				
総エネルギー量(kJ)	Median (IQR)	8168.3(6768.4-9792.0)	8158.1(6776.1-9645.7)	0.79
総脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	24.2(7.0)	25.9(7.3)	0.09
飽和脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	7.4(2.5)	8.3(2.3)	0.01
一価不飽和脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	9.9(3.2)	10.7(3.5)	0.12
多価不飽和脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	6.6(1.9)	6.6(2.1)	0.81
n6不飽和脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	5.4(1.6)	5.5(1.7)	0.48
n3不飽和脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	1.3(0.43)	1.2(0.48)	0.16
n6/n3 不飽和脂肪酸比	Mean (SD)	4.4(1.1)	4.9(1.1)	<0.01
コレステロール (mg/4184 kJ)	Mean (SD)	171.1(71.1)	153.8(62.6)	0.06
オレイン酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	9.0(3.1)	9.9(3.4)	0.06
リノール酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	5.2(1.6)	5.4(1.7)	0.45
アラキドン酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	0.080(0.03)	0.071(0.027)	0.03
リノレン酸 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	0.78(0.57-0.99)	0.83(0.68-0.96)	0.46
DHA (g/4184 kJ)	Median (IQR)	0.21(0.14-0.31)	0.15(0.10-0.22)	<0.01
EPA (g/4184 kJ)	Median (IQR)	0.12(0.073-0.18)	0.09(0.05-0.14)	<0.01
DPA (g/4184 kJ)	Median (IQR)	0.037(0.026-0.056)	0.029(0.021-0.041)	<0.01

表 1. (続)

変数		Cases n (%)	Control n (%)	P*
1年前の食事での摂取量 †				
総エネルギー量(kJ)	Median (IQR)	8173.2(7100.5-10503.1)	8036.4(6862.7-9652.0)	0.52
総脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	24.7(6.7)	25.9(7.0)	0.20
飽和脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	7.8(2.3)	8.3(2.3)	0.07
一価不飽和脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	10.2(3.1)	10.7(3.4)	0.25
多価不飽和脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	6.5(1.7)	6.6(2.0)	0.73
n6不飽和脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	5.4(1.47)	5.5(1.69)	0.48
n3不飽和脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	1.25(0.41)	1.19(0.47)	0.33
n6/n3 不飽和脂肪酸比	Mean (SD)	4.5(1.1)	4.9(1.1)	<0.01
コレステロール (mg/4184 kJ)	Mean (SD)	163.5(66.9)	154.0(61.3)	0.29
オレイン酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	9.3(2.9)	9.9(3.3)	0.14
リノール酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	5.2(1.4)	5.4(1.7)	0.45
アラキドン酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	0.077(0.03)	0.071(0.025)	0.17
リノレン酸 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	0.78(0.57-0.98)	0.82(0.69-0.95)	0.43
DHA (g/4184 kJ)	Median (IQR)	0.19(0.14-0.29)	0.15(0.09-0.22)	<0.01
EPA (g/4184 kJ)	Median (IQR)	0.11(0.074-0.17)	0.09(0.05-0.13)	<0.01
DPA (g/4184 kJ)	Median (IQR)	0.034(0.025-0.050)	0.029(0.021-0.038)	<0.01
1か月前の食品摂取量 †				
魚類 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	34.8(22.1-52.2)	28.2(18.5-40.5)	0.014
肉類 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	32.5(20.0-42.7)	34.2(22.7-52.6)	0.21
卵類 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	18.5(9.4-28.3)	12.1(5.0-23.6)	0.014
乳製品 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	29.7(7.2-81.7)	46.5(12.0-102.3)	0.03
動物性油脂 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	0.088(0.00-0.47)	0.00(0.00-0.37)	0.36
植物性油脂 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	8.5(6.0-12.1)	10.0(7.2-12.4)	0.11
総食物繊維 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	5.5(4.7-6.7)	5.6(4.3-7.1)	0.97
1年前の食品摂取量 †				
魚類 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	34.0(21.1-51.4)	28.1(18.2-39.7)	0.02
肉類 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	35.1(21.4-49.5)	35.0(24.8-51.8)	0.86
卵類 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	16.1(5.3-27.2)	12.8(5.4-24.6)	0.20
乳製品 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	37.2(7.3-84.7)	46.5(12.0-102.3)	0.06
動物性油脂 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	0.088(0.00-0.49)	0.00(0.00-0.37)	0.33
植物性油脂 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	8.9(6.0-12.4)	10.0(7.2-12.6)	0.19
総食物繊維 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	5.3(4.7-6.6)	5.7(4.3-7.0)	0.74

* スチューデントのt検定, Wilcoxon rank-sum test, χ^2 検定またはFisher's exact test

† 密度法によるエネルギー補正後の摂取量

表 2. 脂肪酸の摂取量と潰瘍性大腸炎発生との関連：Conditional logistic regression model

変数		1か月前			P for trend	1年前			P for trend
		Tertile				Tertile			
		1(lowest)	2	3(highest)		1(lowest)	2	3(highest)	
総脂肪酸	Daily intake(g/4184kJ) [†]	<24.3	24.3-29.0	29.1+		<24.4	24.4-28.74	28.75+	
	No. case/controls	42/43	24/42	17/43		40/43	24/42	19/43	
	Multivariate OR (95%CI) [‡]	1	1.01(0.38-2.72)	0.81(0.30-2.25)	0.66	1	0.82(0.31-2.16)	0.78(0.31-1.96)	0.6
飽和脂肪酸	Daily intake(g/4184kJ) [†]	<7.5	7.5-9.61	9.62+		<7.60	7.60-9.54	9.55+	
	No. case/controls	40/43	30/42	13/43		40/43	28/42	15/43	
	Multivariate OR (95%CI) [‡]	1	1.54(0.58-4.09)	0.76(0.27-2.14)	0.61	1	1.45(0.56-3.74)	0.62(0.24-1.64)	0.37
一価飽和脂肪酸	Daily intake(g/4184kJ) [†]	<9.55	9.55-11.9	12.0+		<9.58	9.58-11.6	11.7+	
	No. case/controls	37/43	24/42	22/43		35/43	25/42	23/43	
	Multivariate OR (95%CI) [‡]	1	1.12(0.46-2.73)	1.06(0.41-2.70)	0.89	1	1.05(0.40-2.75)	0.88(0.36-2.15)	0.76
不飽和脂肪酸	Daily intake(g/4184kJ) [†]	<6.05	6.05-7.26	7.27+		<6.05	6.05-7.038	7.039+	
	No. case/controls	34/43	19/42	30/43		33/43	18/42	32/43	
	Multivariate OR (95%CI) [‡]	1	0.60(0.24-1.49)	1.28(0.50-3.23)	0.76	1	0.55 (0.19-1.59)	1.16(0.47-2.88)	0.80
n6不飽和脂肪酸	Daily intake(g/4184kJ) [†]	<5.1	5.1-6.16	6.17+		<5.138	5.138-6.034	6.035+	
	No. case/controls	37/43	23/42	23/43		37/43	24/42	22/43	
	Multivariate OR (95%CI) [‡]	1	0.70(0.29-1.66)	0.78(0.30-2.03)	0.55	1	0.60(0.24-1.52)	0.70(0.27-1.77)	0.39
n3不飽和脂肪酸	Daily intake(g/4184kJ) [†]	<0.99	0.99-1.347	1.348+		<0.98	0.98-1.323	1.324+	
	No. case/controls	21/43	27/42	35/43		24/43	28/42	31/43	
	Multivariate OR (95%CI) [‡]	1	1.04(0.41-2.65)	1.60(0.63-4.06)	0.32	1	1.01(0.40-2.57)	1.41(0.57-3.47)	0.45

表 2.(続)

変数		1か月				1年前			
		Tertile				Tertile			
		1(lowest)	2	3(highest)	P for trend	1(lowest)	2	3(highest)	P for trend
n6/n3不飽和脂肪酸比	Daily intake	<4.521	4.521-5.15	5.16+		<4.6	4.6-5.19	5.2+	
	No. case/controls	46/43	19/42	18/43		44/43	18/42	21/43	
	Multivariate OR (95%CI) ‡	1	0.32(0.12-0.88)	0.25(0.09-0.69)	<0.01	1	0.28(0.10-0.79)	0.26(0.10-0.68)	<0.01
コレステロール	Daily intake(mg/4184kJ) †	<130.6	130.6-174.9	175.0+		<128.6	128.6-175.1	175.2+	
	No. case/controls	24/43	23/42	36/43		27/43	23/42	33/43	
	Multivariate OR (95%CI) ‡	1	1.62(0.60-4.38)	1.92(0.79-4.63)	0.16	1	1.40(0.54-3.65)	1.58(0.65-3.84)	0.32
オレイン酸	Daily intake(g/4184kJ) †	<8.94	8.94-11.084	11.085+		<9.13	9.13-10.985	10.986+	
	No. case/controls	41/43	23/42	19/43		40/43	23/42	20/43	
	Multivariate OR (95%CI) ‡	1	0.98(0.41-2.35)	0.86(0.34-2.15)	0.75	1	0.98(0.53-1.84)	0.70(0.36-1.36)	0.55
リノール酸	Daily intake(g/4184kJ) †	<4.97	4.97-5.975	5.976+		<5.03	5.03-5.85	5.86+	
	No. case/controls	38/43	22/42	23/43		38/43	23/42	22/43	
	Multivariate OR (95%CI) ‡	1	0.64(0.27-1.52)	0.76(0.30-1.96)	0.49	1	0.58(0.23-1.46)	0.70(0.27-1.81)	0.39
アラキドン酸	Daily intake(g/4184kJ) †	<0.0625	0.0625-0.0826	0.0827+		<0.06307	0.06307-0.080	0.081+	
	No. case/controls	24/43	20/42	39/43		29/43	18/42	36/43	
	Multivariate OR (95%CI) ‡	1	1.41(0.53-3.72)	2.37(0.96-5.81)	0.056	1	0.99(0.38-2.59)	1.95(0.79-4.81)	0.13
リノレン酸	Daily intake(g/4184kJ) †	<0.734	0.734-0.904	0.905+		<0.734	0.734-0.882	0.883+	
	No. case/controls	36/43	18/42	29/43		35/43	19/42	29/43	
	Multivariate OR (95%CI) ‡	1	0.41(0.15-1.12)	1.01(0.40-2.55)	0.92	1	0.46(0.17-1.27)	0.97(0.40-2.37)	0.90

表 2. (続)

変数		During the preceding 1 month				The preceding 1 year			
		Tertile			P for trend	Tertile			P for trend
		1(lowest)	2	3(highest)		1(lowest)	2	3(highest)	
DHA	Daily intake(g/4184kJ)	<0.114	0.114-0.2053	0.2054+		<0.1173	0.1173-0.186	0.187+	
	No. case/controls	10/43	31/42	42/43		10/43	31/42	42/43	
	Multivariate OR (95%CI)	1	5.10(1.51-17.21)	5.47(1.66-17.99)	<0.01	1	5.28(1.41-19.80)	7.22(2.09-24.95)	<0.01
EPA	Daily intake(g/4184kJ)	<0.065	0.065-0.1178	0.1179+		<0.065	0.065-0.1133	0.1134+	
	No. case/controls	15/43	25/42	43/43		13/43	33/42	37/43	
	Multivariate OR (95%CI)	1	3.02(0.93-9.84)	3.81(1.27-11.42)	0.021	1	6.36(1.60-25.20)	6.91(1.88-25.44)	<0.01
DPA	Daily intake(g/4184kJ)	<0.023	0.023-0.0359	0.036+		<0.0228	0.0228-0.0348	0.0349+	
	No. case/controls	16/43	24/42	43/43		17/43	27/42	39/43	
	Multivariate OR (95%CI)	1	2.26(0.79-6.43)	5.34(1.61-17.70)	<0.01	1	2.38(0.80-7.06)	4.83(1.56-14.95)	<0.01

†密度法によるエネルギー補正後の摂取量 (mg/4184 kJ) に基づいて、対照の三分位で分類。

‡BMI(三分位)、UC家族歴、虫垂炎既往、喫煙歴、飲酒歴で調整

表 3. 1年前の脂肪酸の摂取量と潰瘍性大腸炎発生との関連：Unconditional logistic regression model

変数	1年前				
	Tertile			P for trend	
	1(lowest)	2	3(highest)		
n-6/n-3 不飽和脂肪酸比	Daily intake	<4.5	4.5-5.13	5.13+	
	No. case/controls	36/57	22/57	21/57	
	Multivariate OR (95% CI) ‡	1	0.62(0.28-1.38)	0.63(0.28-1.41)	0.27
DHA	Daily intake(g/4184kJ)	<0.119	0.119-0.202	0.202+	
	No. case/controls	9/57	37/57	33/57	
	Multivariate OR (95% CI)	1	3.74(1.51-9.26)	3.20(1.27-8.07)	0.025
EPA	Daily intake(g/4184kJ)	<0.069	0.069-0.1178	0.1178+	
	No. case/controls	13/57	31/57	35/57	
	Multivariate OR (95% CI)	1	2.29(0.98-5.35)	2.53(1.07-6.01)	0.043
DPA	Daily intake(g/4184kJ)	<0.0232	0.0232-0.0366	0.0366+	
	No. case/controls	17/57	31/57	31/57	
	Multivariate OR (95% CI)	1	2.15(0.95-4.86)	1.99(0.85-4.64)	0.13

†密度法によるエネルギー補正後の摂取量 (mg/4184 kJ) に基づいて、対照の三分位で分類。

‡年齢(6カテゴリー)、性別、BMI(三分位)、UC家族歴、虫垂炎既往、喫煙歴、飲酒歴で調整

表 4. 1年前の脂肪酸を含む食品の摂取量と潰瘍性大腸炎発生との関連：Conditional logistic regression model

Variables		Tertile			P for trend
		1(lowest)	2	3(highest)	
魚類	Daily intake(g/4184kJ) [†]	<21.92	21.92-35.4	35.5+	
	No. case/controls	21/43	26/42	36/43	
	Multivariate OR (95%CI) [‡]	1	1.60(0.72-3.52)	1.32(0.59-2.91)	0.68
肉類	Daily intake(g/4184kJ) [†]	<27.7	27.7-41.9	42.0+	
	No. case/controls	30/43	23/42	30/43	
	Multivariate OR (95%CI) [‡]	1	0.81(0.37-1.81)	1.26(0.58-2.72)	0.50
卵類	Daily intake(g/4184kJ) [†]	<7.337	7.337-20.79	20.8+	
	No. case/controls	22/43	28/42	33/43	
	Multivariate OR (95%CI) [‡]	1	1.00(0.45-2.21)	1.50(0.71-3.18)	0.35
乳製品	Daily intake(g/4184kJ) [†]	<26.2	26.2-78.7	78.8+	
	No. case/controls	39/43	21/42	23/43	
	Multivariate OR (95%CI) [‡]	1	0.51(0.23-1.12)	0.70(0.33-1.49)	0.86
動物性油脂	Daily intake(g/4184kJ) [†]	0.0-0.052	0.053-0.539	0.54+	
	No. case/controls	41/75	26/27	16/26	
	Multivariate OR (95%CI) [‡]	1	1.28(0.59-2.74)	0.81(0.36-1.79)	0.28
植物性油脂	Daily intake(g/4184kJ) [†]	<8.48	8.48-11.87	11.88+	
	No. case/controls	38/43	22/42	23/43	
	Multivariate OR (95%CI) [‡]	1	0.80(0.37-1.72)	0.84(0.40-1.77)	0.70
総食物繊維	Daily intake(g/4184kJ) [†]	<4.75	4.75-6.65	6.66+	
	No. case/controls	24/43	39/42	20/43	
	Multivariate OR (95%CI) [‡]	1	1.65(0.64-4.27)	0.84(0.28-2.60)	0.73

[†]密度法によるエネルギー補正後の摂取量 (mg/4184 kJ) に基づいて、対照の三分位で分類。

[‡]BMI(三分位)、UC家族歴、虫垂炎既往、喫煙歴、飲酒歴で調整

表 5. 1年前の脂肪酸を含む食品の摂取量と潰瘍性大腸炎発生との関連：Unconditional logistic regression model

Variables		Tertile			P for trend
		1(lowest)	2	3(highest)	
魚類	Daily intake(g/4184kJ) [†]	<22.42	22.42-36.9	37.0+	
	No. case/controls	22/57	26/57	31/57	
	Multivariate OR (95%CI) [‡]	1	1.60(0.72-3.52)	1.32(0.59-2.91)	0.47
肉類	Daily intake(g/4184kJ) [†]	<27.0	27.0-41.9	42.0+	
	No. case/controls	27/57	21/57	31/57	
	Multivariate OR (95%CI) [‡]	1	0.81(0.37-1.81)	1.26(0.58-2.72)	0.54
卵類	Daily intake(g/4184kJ) [†]	<7.3	7.3-20.49	20.5+	
	No. case/controls	24/57	24/57	31/57	
	Multivariate OR (95%CI) [‡]	1	1.00(0.45-2.21)	1.50(0.71-3.18)	0.27
乳製品	Daily intake(g/4184kJ) [†]	<25.9	25.9-75.5	75.6+	
	No. case/controls	34/57	21/57	24/57	
	Multivariate OR (95%CI) [‡]	1	0.51(0.23-1.12)	0.70(0.33-1.49)	0.32
動物性油脂	Daily intake(g/4184kJ) [†]	<0.053	0.053-0.539	0.54+	
	No. case/controls	45/92	20/39	14/40	
	Multivariate OR (95%CI) [‡]	1	1.28(0.59-2.74)	0.81(0.36-1.79)	0.73
植物性油脂	Daily intake(g/4184kJ) [†]	<8.33	8.33-11.73	11.74+	
	No. case/controls	35/57	21/57	23/57	
	Multivariate OR (95%CI) [‡]	1	0.80(0.37-1.72)	0.84(0.40-1.77)	0.64
総食物繊維	Daily intake(g/4184kJ) [†]	<4.70	4.70-6.49	6.50+	
	No. case/controls	17/57	43/57	19/57	
	Multivariate OR (95%CI) [‡]	1	2.81(1.22-6.51)	1.38(0.53-3.65)	0.62

[†]密度法によるエネルギー補正後の摂取量 (mg/4184 kJ) に基づいて、対照の三分位で分類。

[‡]年齢(6カテゴリー)、性別、BMI(三分位)、UC家族歴、虫垂炎既往、喫煙歴、飲酒歴で調整

参考文献

- 1) Morita N, Toki S, Hirohashi T, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan: nationwide epidemiological during the year 1991. *J Gastroenterol.* 1995; 30: 1-4.
- 2) Japan Intractable Diseases Information Center (2018). The number of ulcerative colitis patients authorized to receive financial aid by prefectural governments in Japan from 1975 to 2016. (Accessed November 11, 2018 at <http://www.nanbyou.or.jp/entry/62>)
- 3) Fuyuno Y, Yamazaki K, Takahashi A, et al. Genetic characteristics of inflammatory bowel disease in a Japanese population. *J Gastroenterol.* 2016; 51(7): 672-81.
- 4) Ng SC, Tang W, Leong RW, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut.* 2015; 64: 1063-1071.
- 5) Aniwaniwan S, Tremaine WJ, Raffals LE, Kane SV, Loftus Jr EV. Antibiotic Use and New-Onset Inflammatory Bowel Disease in Olmsted county, Minnesota: A Population-Based Case-Control Study. *J Crohns Colitis.* 2018; 12: 137-144.
- 6) Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed. Pharmacother.* 2002; 56: 365-379.
- 7) John S, Luben R, Shrestha SS, Welch A, Khaw KT, Hart AR. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis: a UK prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 22: 602-6.
- 8) Uchiyama K, Nakamura M, Odahara S, Koido S, Katahira K, Shiraishi H, Ohkusa T, Fujise K, Tajiri H. N-3 polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16: 1696-707.
- 9) KVK Reddy, KA Naidu. Maternal and neonatal dietary intake of balanced n-6/n-3 fatty acids modulates experimental colitis in young adult rats. *Eur J Nutr.* 2016; 55: 1875-1890.
- 10) Ueda T, Hokari R, Higashiyama M, et al. Beneficial effect of an omega-6 PUFA-rich diet in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal damage in the murine small intestine. *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 177-186.
- 11) Matsunaga H, Hokari R, Kurihara C, et al. Omega-3 fatty acids exacerbate DSS-induced colitis through decreased adiponectin in colonic subepithelial myofibroblasts. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 1348-57. doi: 10.1002/ibd.20491.
- 12) Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries in Japan. (Accessed October 8, 2019 at <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000042631.pdf>)
- 13) Okada Y, Tsuzuki Y, Sato H, et al. Trans fatty acids exacerbate dextran sodium sulphate-induced colitis by promoting the up-regulation of macrophage-derived proinflammatory cytokines involved in T helper 17 cell polarization. *Clin Exp Immunol.* 2013; 174: 459-71.