

日本人におけるクローン病発症の関連因子

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：伊藤一弥（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

研究協力者：廣田良夫（保健医療経営大学）

The Japanese Case-Control Study Group for Crohn's disease

研究要旨：クローン病の発症関連因子を明らかにするため、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の班員が所属する45施設の協力を得て、症例対照研究を実施した。本研究では、(1)喫煙習慣、(2)歯の状態、(3)小児期の食習慣、に着目し、クローン病発症との関連を検討した。

症例は、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で、各症例に対し、性・年齢（5歳階級）が一致する患者2人（消化器科1人、他科1人）とした。情報は、患者記入用調査票（生活習慣・生活環境）、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。(1)喫煙習慣に関する因子は、能動喫煙歴、受動喫煙歴、(2)歯の状態に関する因子は、永久歯（親知らずを除く）を抜いたこと、歯の数、入れ歯使用、インプラント治療、歯みがき回数、(3)小児期の食習慣に関する因子は、10歳までと10歳以降の食事の仕方（よくかんで食べる）、朝食・ファーストフード（ハンバーガーなど）・牛乳・清涼飲料水・間食の摂取頻度、とした。統計解析は、Conditional logistic model と Unconditional logistic model を用いて、クローン病発症に対する各因子の調整オッズ比（OR）、95%信頼区間（CI）を算出した。

45施設から279人が登録され、241人から質問票の返送があった（回答率86%）。

(1) 喫煙習慣

能動喫煙歴は、クローン病発症と関連を認めなかった。能動喫煙歴なしの者を「受動喫煙なし」、「受動喫煙あり」に分け、「能動喫煙あり」との3カテゴリーで検討したところ、「受動喫煙なし」に比べて「受動喫煙あり」のORは有意に上昇したが（OR=5.07, 95%CI=1.61-16.0, p=0.006）、「能動喫煙あり」は関連を認めなかった。受動喫煙ありの者を詳細に検討したところ、1日あたりの受動喫煙本数が多いほど（Trend P=0.024）、1日あたりの受動喫煙時間が長いほど（Trend P=0.032）、受動喫煙期間が長いほど（Trend P=0.038）リスクが上昇した。

(2) 歯の状態

クローン病発症に対する調整ORは、歯の数が28本に比べて、27本以下では有意な上昇を示した（OR=2.70, 95%CI=1.07-6.81, p=0.035）。歯磨き回数の調整ORは、0-1回に比べると2回で0.57（0.24-1.37, 0.208）、3回以上で0.25（0.07-0.88, 0.031）となり、回数が増えるほどORが低下した（Trend p=0.029）。永久歯を抜いたこと、入れ歯使用、インプラント治療は、クローン病発症と有意な関連を示さなかった。

(3) 小児期の食習慣

10歳までの食習慣において、清涼飲料水摂取頻度の調整ORは、「飲まない」に比べて「月に6日以上飲む」では2.92（95%CI=1.07-7.96, p=0.036）と有意に上昇した。

10歳以降の食習慣においても、清涼飲料水摂取頻度のORは、「飲まない、または月に3日まで飲む」に比べて「月に12日以上飲む」で4.01(1.31-12.2, 0.015)と有意に上昇した。10歳までと10歳以降の清涼飲料水摂取以外の食習慣因子は、クローン病発症と有意な関連を示さなかった。

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)}。日本におけるクローン病の罹患率は過去20年間で増加しており³⁾、2005年には、クローン病の年齢標準化罹患率は100,000人につき21.2であった⁴⁾。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。

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、クローン病の発症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した。

本研究では(1)喫煙習慣、(2)歯の状態、(3)小児期の食習慣、に着目し、クローン病発症との関連を検討した。

登録は、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)に限った。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

症例対照研究の手法を用いた。調査期間は、平成23年10月から平成28年3月。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70歳未満の患者とした。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ヵ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した。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,・・・,65~69歳)が一致する患者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、総合診療科など)から選出した。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(IBD)の既往がある者、とした。

2. 情報収集

生活習慣・生活環境、既往歴などに関する情報は、クローン病のリスク因子に関する系統的レビュー⁵⁾に基づき作成した自記式質問票を用いて収集した。

(1)喫煙習慣に関する質問項目は、現在のたばこを吸う習慣:以前から吸わない/禁煙している/吸う、周りでたばこを吸う人がいたか:いいえ/はい(その人は、1日に何本くらい吸っていたか、その人と1日に何時間くらい一緒にいたか、その人と何年前から一緒にいるか、とした。

(2)歯の状態に関する質問項目は、永久歯(親知らずを除く)を抜いたこと:なし/あり、歯の数、入れ歯使用:なし/あり、インプラント治療:なし/あり、1日あたりの歯みがき回数、とした。

(3)小児期の食習慣に関する質問項目は、食事はよくかんで食べるほうだったか:かまわずに飲み込む/どちらでもない/よくかむ、朝食:摂取なし/あり、ファーストフード(ハンバーガーなど)摂取:食べない/食べた(どれくらいの頻度だったか)、牛乳:飲まない/週に何杯/1日に何杯、清涼飲料水:飲まない/週に何日/月に何日、間食:食べない/週に何日、とし、10歳までと10歳以降について別々に回答を得た。

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。BMIは、体重(kg)を身長(m)²で割ることにより計算した。

3. 統計解析

各変数は以下のように定義した。虫垂炎既往は、クローン病診断から調査時までの期間を考慮し、1年以上前にかかった者を「あり」とした。IBD家族歴は、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」とした。飲酒習慣は、「現在あり」または「過去にあり(禁酒した)」を「あり」、喫煙習慣は、「現在あり」または「過去にあり(禁煙した)」を「あり」、教育歴は、高等学校卒業まで/

短期大学卒業以上、とした。

能動喫煙歴は、「現在あり」または「過去にあり(禁煙した)」を「あり」とした。受動喫煙は、調査から1年以内だけにありの者は「なし」とした。「能動喫煙歴」の検討は、「なし/あり」の2カテゴリーでの検討に加えて、能動喫煙歴なしを「受動喫煙なし」、「受動喫煙あり」に分け、「能動喫煙歴あり」との3カテゴリーでの検討も行った。

歯の数は、28本/27本以下、歯みがき回数は、1日あたり0-1回/2回/3回以上、と定義した。

10歳までと10歳以降のファーストフード(ハンバーガーなど)・牛乳・清涼飲料水・間食の摂取頻度は、対照のおよその三分位でカテゴリー化した。

調整変数は、特性比較で有意な差を示した因子とこれまでの研究で関連報告がある因子とした。

解析方法は、Conditional logistic model と Unconditional logistic model を使用し、クローン病発症に対する(1)喫煙習慣、(2)歯の状態、(3)小児期の食習慣、に関する因子のオッズ比(OR)および95%信頼区間(CI)を計算した。

統計学的に有意なレベルは、 $P < 0.05$ とした。解析には、SAS Version 9.3 (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、大阪市立大学大学院医学研究科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

45施設から登録された279人(症例116、対照163)のうち、調査票の返送があったのは、241人(症例101、対照140)(回答率86%)であった。

解析対象は、Unconditional logistic model では情報に欠損がない者、Conditional logistic model ではマッチング条件を維持できる者とした。

症例と対照の基本特性を比較すると、症例は対照に比べてBMIが低い者、虫垂炎既往がある者が多かった。その他の変数は、症例と対照で差はみられなかった。

(1) 喫煙習慣

解析対象は、Unconditional logistic model

では225人(症例93、対照132)、Conditional logistic model では172人(症例66、対照106)とした。

能動喫煙歴を「受動喫煙なし」、「受動喫煙あり」、「能動喫煙歴あり」の3カテゴリーに分けて検討した結果を表1に示す。

Unconditional logistic model では「受動喫煙あり」の調整ORが「受動喫煙なし」と比べると有意に上昇した(OR=2.49, 95%CI=1.09-5.73, $p=0.031$)。Conditional logistic model でも同様に「受動喫煙あり」の調整ORが有意に上昇した(5.07, 1.61-16.0, 0.006)。しかし、「能動喫煙あり」の調整ORは、いずれのモデルでも有意な関連を示さなかった。

表2に、クローン病発症と受動喫煙の関連を示す。「受動喫煙なし」をレファレンスとすると、1日あたりの受動喫煙本数が多いほどリスクが上昇し(Trend $P=0.024$)、15本以上で有意となった(3.15, 1.10-9.06, 0.033)。1日あたりの受動喫煙時間は、長いほどリスクが上昇し(Trend $P=0.032$)、4時間以上で有意となった(2.77, 1.02-7.56, 0.046)。受動喫煙の期間では、長いほどリスクが上昇し(Trend $P=0.038$)、17年以上でOR上昇が境界域の有意性を示した(2.68, 0.91-7.89, 0.073)。

(2) 歯の状態

解析対象は、マッチング条件を維持できる者183人(症例69、対照114)とした(Conditional model)。

歯の状態とクローン病発症の関連を表3に示す。Model 1では、歯の数は、28本に比べて、27本以下では有意に調整ORが上昇した(OR=2.70, 95%CI=1.07-6.81, $p=0.035$)。歯磨き回数の調整ORは0-1回に比べると2回では0.57(0.24-1.37, 0.208)、3回以上では0.25(0.07-0.88, 0.031)となり、回数が増えるほど低下した(Trend $p=0.029$)。永久歯(親知らずを除く)を抜いたことは、調整OR上昇を示したが、有意には至らなかった(2.23, 0.93-5.34, 0.072)。入れ歯使用、インプラント治療は、クローン病発症と有意な関連を示さなかった。

さらに、歯の数と歯みがき回数をモデルに含めたModel 2では、歯の数、歯みがき回数の調整ORは、Model 1と同様の値を示したが境界域の有意性となった。しかし、歯みがき回数が増えるほどORの低下を示す量反応関係は有意差を認めなかった(Trend $p=0.048$)。

(3) 小児期の食習慣

解析対象は、マッチング条件を維持できる者 166 人 (症例 66、対照 100) とした (Conditional model)。

10 歳までの食習慣とクローン病発症の関連を表 4 に示す。

清涼飲料水を「飲まない」に比べて、「月に 6 日以上飲む」者で調整 OR が有意に上昇した (OR=2.92, 95%CI=1.07- 7.96, p=0.036)。

食事の仕方が「よくかむ」 (OR=0.42, 95%CI= 0.15-1.17, p=0.097)、牛乳摂取が 1 日 1 杯未満に比べて「1 日 1 杯」の者 (OR=0.46, 95%CI= 0.19-1.14, p=0.094) で調整 OR の低下が見られたがいずれも有意には至らなかった。その他の食習慣因子は、いずれもクローン病発症と有意な関連を示さなかった。

10 歳以降の食習慣とクローン病発症の関連を表 5 に示す (Conditional model)。

清涼飲料水を「飲まない、または月に 3 日まで飲む」に比べて、「月に 12 日以上飲む」者で調整 OR が有意に上昇した (OR=4.01, 95%CI= 1.31-12.2, p=0.015)。

ファーストフードを月に 1 日未満摂取する者に比べて、3 日以上摂取する者では調整 OR が上昇したが、有意には至らなかった (OR=3.12, 95%CI= 0.90-10.8, p=0.073)。その他の食習慣因子は、いずれもクローン病発症と有意な関連を示さなかった。

D. 考察

本研究では、受動喫煙がクローン病発症と有意な関連を示した。

これまでの報告では、クローン病の関連因子として「能動喫煙」によるリスク上昇が報告されている⁵⁾。イタリアでの症例対照研究では、能動喫煙者は、非喫煙者と比べると、OR が 1.7 (95%CI=1.1-2.6)⁶⁾、米国女性を対象とした前向き研究ではハザード比が 1.90 (1.42-2.53) を示した⁷⁾。また、喫煙は、クローン病患者の疾患活動性に悪い影響を及ぼすとの報告がある⁸⁾。本研究では、受動喫煙でクローン病発症リスクが上昇し、受動喫煙本数・時間・期間で量反応関係もみられた。同様の関連として、子供の頃の受動喫煙が、クローン病進展へ影響を及ぼすとの報告がある⁹⁾。これらを考慮すると、クローン病の発症を予防するためには、能動喫煙、受動喫煙ともに控えるべきであると考えられる。

本研究では、歯の数が 27 本以下であることとクローン病発症の関連が示唆された。また、歯磨き回数が多いこととクローン病発症の予防的な関連が示唆された。

IBD と歯周病の関連を検討した症例対照研究では、歯肉炎および歯周炎マーカーは、対照よりも IBD 患者において高く、特に CD の肛門周囲疾患が歯周炎と関連していることを示した¹⁰⁾。本研究では、歯周病に関する情報は得られなかったが、永久歯 (親知らずを除く) を抜いたこと、歯の数が少ないこととクローン病発症の関連が示唆された。永久歯を抜くことや歯の数が少ないことは歯周病の影響も考えられるため、先行研究と同様の関連かもしれない。

近年、マウスを用いた実験により口腔内のクレブシエラ属細菌が炎症性腸疾患発症に関与している可能性が示唆された¹¹⁾。クレブシエラ菌は、口腔や腸内に常在し、通常は病気を引き起こさないが免疫系が弱っている人では口腔内のクレブシエラ菌が腸管内に定着し、免疫細胞が過剰に活性化して、IBD の発症リスクが上昇すると考えられる。本研究では、「歯磨き回数が多い」とクローン病発症の予防的な関連が示された。口腔内衛生がクローン病発症の予防につながったのかもしれない。

本研究では、小児期 (10 歳前後) の清涼飲料水摂取がクローン病発症と有意な関連を示した。清涼飲料水摂取とクローン病のリスクについて 16 編の疫学研究のメタ分析が行なわれ、清涼飲料水の高摂取は、クローン病と正の関連を示した¹²⁾。Russel MG らの症例対照研究では、症状が出る 5 年前の食習慣において、週に 2 回以上のコーラ飲料摂取で OR が有意な上昇を示した (OR=2.2, 95%CI=1.5-3.1)¹³⁾。サウジアラビアでの小児を対象とした炎症性腸疾患と発症前の食事との関連検討では、炭酸飲料摂取のオッズ比が有意には至らなかったが上昇した (OR=2.07, 95%CI= 0.62-6.90)¹⁴⁾。しかし、甘味飲料摂取と関連が見られなかった報告もある^{15, 16)}。本研究で見られた清涼飲料水摂取との関連は、関連が示された研究と同様かもしれない。

本結果では、10 歳までに 1 日あたり 1 杯の牛乳摂取で有意には至らなかったが OR の低下が見られた。小児の環境曝露とその後のクローン病の発症との関連を検討した症例対照研究では 6~10 歳の間に、未殺菌の牛乳を消

費したことがない者でリスクが大幅に増加した。(OR=55.8, 95%CI=2.73-13.53)¹⁷⁾。我々の研究では、10歳以降の牛乳摂取は、クローン病発症と関連を示さなかった。牛乳摂取についてはさらなる検討が必要である。

本結果では、10歳以降にファーストフードを月に1日未満摂取する者に比べて、3日以上摂取する者では有意には至らなかったがORが上昇した。オーストラリアにおける症例対照研究では、診断前の頻繁なファーストフードの摂取でOR上昇がみられた(OR=2.26, 95%CI=1.76-4.33)¹⁸⁾。

本研究の長所は、クローン病の incident case を症例としているため、reverse causality (因果の逆転)の可能性が最小となるよう配慮されていることである。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。

本研究ではいくつかの短所がある。まず、喫煙習慣、歯の状態、小児期の食習慣の情報は、本人の思い出しによるものであるため、誤分類の影響が考えられる。また、収集データに欠損値が生じたことで、マッチング条件を維持できる者(Conditional logistic modelを用いての解析対象者)が減り、解析のパワーが減少した。そこで、欠損値がなかった全員を対象とし、Unconditional logistic modelを用いて、マッチング変数(性、年齢)を調整因子に加えた多変量解析を行なったところ、Conditional logistic model とほぼ同様の結果であった。

E . 結論

クローン病の発症関連因子を明らかにするため、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」班の班員が所属する45施設の協力を得て、多施設共同症例対照研究を実施した。

日本人におけるクローン病の発症関連因子としてリスク上昇が示唆された因子は、受動喫煙歴、歯の数が少ないこと、小児期の多い清涼飲料水摂取であった。また、歯磨き回数が多いことは、クローン病発症と予防的な関連があるかもしれない。

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)、櫻庭裕文(弘前大学消化器血液内科学講座)、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(東京大学医科学研究所附属病院)、清水俊明(順天堂大学医学部小児科学)、青柳陽(順天堂大学医学部附属浦安病院小児科)、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、溝下勤(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)、北村和哉(金沢大学附属病院消化器内科)、梅枝寛(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)、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)、清水誠治(JR 大阪鉄道病院消化器内科)、吉岡和彦(関西医科大学香里病院外科)、北野厚生(医療法人若弘会若草第一病院)、青松和輝(泉大津市立病院消化器内科)、内藤裕二(京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学)、吉田優、大井充(神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野)、松本譽之、福永健、飯室正樹(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) Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol*. 2011;140: 1785-1794.
- 4) Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Hibi T, Watanabe M, Takebayashi T. Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol*. 2009;44(7):659-665. doi: 10.1007/s00535-009-0057-3. Epub 2009 May 8.
- 5) 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.
- 6) Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, Trallori G, Papi C, Andreoli A, Di Paolo M, Riegler G, Rigo GP, Ferraù O, Mansi C, Ingrosso M, Valpiani D, Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. *Int J Epidemiol*. 1998; 27(3): 397-404.
- 7) Leslie M, Higuchi, Hamed Khalili, Andrew T. Chan, James M. Richter, Athos Bousvaros, Charles S. Fuchs. A Prospective Study of Cigarette Smoking and the Risk of Inflammatory Bowel Disease in Women. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(9): 1399-1406.
- 8) Sandra M Quezada, Patricia Langenberg, Raymond K Cross. Cigarette smoking adversely affects disease activity and disease-specific quality of life in patients with Crohn's disease at a tertiary referral center. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016; 9: 307-310.
- 9) Suhal S. Mahid, MRCS, Kyle S. Minor, Arnold J. Stromberg, Susan Galandiuk, Active and Passive Smoking in Childhood Is Related to the Development of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 431- 438.
- 6) Yanhua Yang, Lili Xiang, Jianhua He. Beverage intake and risk of Crohn disease: A meta-analysis of 16 epidemiological studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(21): e15795.
- 7) Russel MG, Engels LG, Muris JW, Limonard CB, Volovics A, Brummer RJ, Stockbrügger RW. 'Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998 Mar;10(3):243-9.
- 8) Racine A, Carbonnel F, Chan SS, Hart AR, Bueno-de-Mesquita HB, Oldenburg B, van Schaik FD, Tjønneland A, Olsen A, Dahm CC, Key T, Luben R, Khaw KT, Riboli E, Grip O, Lindgren S, Hallmans G, Karling P, Clavel-Chapelon F, Bergman MM, Boeing H, Kaaks R, Katzke VA, Palli D, Masala G, Jantchou P, Boutron-Ruault MC. Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPIC Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22(2): 345-54.
- 9) Khalili H, Hakansson N, Chan SS, Ludvigsson JF, Olen O, Chan AT, Hart AR, Wolk A. No Association Between Consumption of Sweetened Beverages and Risk of Later-Onset

- Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(1): 123-9.
- 10) Vavricka SR, Manser CN, Hediger S, Vögelin M, Scharl M, Biedermann L, Rogler S, Seibold F, Sanderink R, Attin T, Schoepfer A, Fried M, Rogler G, Frei P. Periodontitis and Gingivitis in Inflammatory Bowel Disease: A Case–Control Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19:2768-77.
 - 11) Atarashi K, Suda W, Luo C, Kawaguchi T, Motoo I, Narushima S, Kiguchi Y, Yasuma K, Watanabe E, Tanoue T, Thaïss CA, Sato M, Toyooka K, Said HS, Yamagami H, Rice SA, Gevers D, Johnson RC, Segre JA, Chen K, Kolls JK, Elinav E, Morita H, Xavier RJ, Hattori M1, Honda K. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation. *Science*. 2017; 358: 359-365.
 - 12) Yanhua Yang, Lili Xiang, Jianhua He. Beverage intake and risk of Crohn disease: A meta-analysis of 16 epidemiological studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(21): e15795.
 - 13) Russel MG, Engels LG, Muris JW, Limonard CB, Volovics A, Brummer RJ, Stockbrügger RW. 'Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998 Mar;10(3):243-9.
 - 14) El Mouzan MI, Al Mofarreh MA, Al Sarkhy AA, Assiri AM, Hamed YM. Pre-illness diet as risk factor in pediatric inflammatory bowel disease in Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol*. 2017; 23(5): 287-90.
 - 15) Racine A, Carbonnel F, Chan SS, Hart AR, Bueno-de-Mesquita HB, Oldenburg B, van Schaik FD, Tjønneland A, Olsen A, Dahm CC, Key T, Luben R, Khaw KT, Riboli E, Grip O, Lindgren S, Hallmans G, Karling P, Clavel-Chapelon F, Bergman MM, Boeing H, Kaaks R, Katzke VA, Palli D, Masala G, Jantchou P, Boutron-Ruault MC. Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPIC Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22(2): 345-54.
 - 16) Khalili H, Hakansson N, Chan SS, Ludvigsson JF, Olen O, Chan AT, Hart AR, Wolk A. No Association Between Consumption of Sweetened Beverages and Risk of Later-Onset Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(1): 123-9.
 - 17) Basson A, Swart R, Jordaan E, Mazinu M, Watermeyer G. The association between childhood environmental exposures and the subsequent development of Crohn's disease in the Western Cape, South Africa. *PLoS One*. 2014; 9(12): e115492.
 - 18) Niewiadomski O, Studd C, Wilson J, Williams J, Hair C, Knight R, Prewett E, Dabkowski P, Alexander S, Allen B, Dowling D, Connell W, Desmond P, Bell S. Influence of food and lifestyle on the risk of developing inflammatory bowel disease. *Intern Med J*. 2016; 46(6): 669-76.
- F . 研究発表
- 1 . 論文発表
 - 1) Kobayashi Y, Ohfuji S, Kondo K, Fukushima W, Sasaki S, Kamata N, Yamagami H, Fujiwara Y, Suzuki Y, Hirota Y; Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis. Association between dietary iron and zinc intake and development of ulcerative colitis: A case-control study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 34(10): 1703-10.
 - 2) Kondo K, Ohfuji S, Watanabe K, Yamagami H, Fukushima W, Ito K, Suzuki Y, Hirota Y; Japanese Case-Control Study Group for Crohn's disease. The association between environmental factors and the development of Crohn's disease with focusing on passive smoking: A

multicenter case-control study in Japan. PLoS One. 2019; 14(6): e0216429.

2. 学会発表

- 1) 近藤亨子、大藤さところ、福島若葉、伊藤一弥、廣田良夫. 日本人におけるクローン病の発症関連因子. 第76回日本公衆衛生学会総会、2017.11.1(鹿児島). 日本公衆衛生雑誌 64(10): 395, 2017.
- 2) 近藤亨子、大藤さところ、福島若葉、伊藤一弥、廣田良夫. 日本人におけるクローン病の発症関連因子：口腔内衛生との関連. 第77回日本公衆衛生学会総会、2018.10.25-6(郡山). 日本公衆衛生雑誌 65(10): 318, 2018.
- 3) 近藤亨子、大藤さところ、福島若葉、伊藤一弥、廣田良夫. クローン病発症と口腔内衛生の関連：多施設共同症例対照研究. 第29回日本疫学会学術総会. 2019.1.31-2.1(東京). Supplement to Journal of Epidemiology 29: 162, 2019
- 4) 近藤亨子、大藤さところ、福島若葉、伊藤一弥、廣田良夫. 日本人におけるクローン病発症の関連因子：10歳前後の食習慣に着目して. 第78回日本公衆衛生学会総会、2019.10.24(高知). 日本公衆衛生雑誌 66(10): 310, 2019.
- 5) 近藤亨子、大藤さところ、福島若葉、伊藤一弥、廣田良夫. アレルギー性疾患とクローン病発症の関連. 第30回日本疫学会学術総会、2020年2月22日(京都). Supplement to Journal of Epidemiology 30: 195, 2020

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. 喫煙習慣とクローン病発症の関連

	Unconditional logistic model ^a				Conditional logistic model ^b			
	Case (N=93)	Control (N=132)	OR (95%CI)	P value	Case (N=66)	Control (N=106)	OR (95%CI)	P value
能動喫煙歴								
なし	受動喫煙なし 35 (38)	66 (50)	1.00		25 (38)	52 (49)	1.00	
	受動喫煙あり 20 (22)	20 (15)	2.49 (1.09-5.73)	0.031	16 (24)	15 (14)	5.07 (1.61-16.0)	0.006
あり	38 (41)	46 (35)	1.82 (0.85-3.92)	0.124	25 (38)	39 (37)	1.86 (0.59-5.89)	0.294

^a性別、年齢、BMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒歴、能動喫煙歴をモデルに含む。

^bBMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒歴、能動喫煙歴をモデルに含む。

表2. 受動喫煙とクローン病発症の関連

	case (N=55)		control (N=86)		Multivariate*	
	n	(%)	n	(%)	OR (95%CI)	P value
1日あたりの受動喫煙本数(本/日)						
受動喫煙なし	35	(64)	66	(77)	1.00	
<15	8	(15)	10	(12)	1.95 (0.66-5.79)	0.230
≥15	12	(22)	10	(12)	3.15 (1.10-9.06)	0.033
						(Trend P=0.024)
1日あたりの受動喫煙時間(時間/日)						
受動喫煙なし	35	(64)	66	(77)	1.00	
<4	8	(15)	9	(10)	2.17 (0.69-6.82)	0.185
≥4	12	(22)	11	(13)	2.77 (1.02-7.56)	0.046
						(Trend P=0.032)
受動喫煙の期間(年)						
受動喫煙なし	35	(64)	66	(77)	1.00	
<17	10	(18)	10	(12)	2.35 (0.81-6.78)	0.115
≥17	10	(18)	10	(12)	2.68 (0.91-7.89)	0.073
						(Trend P=0.038)

Unconditional logistic regression model 使用。能動喫煙歴ありを除く。

*性別、年齢、BMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒歴、で調整。

表3. 歯の状態とクローン病発症の関連

	Univariate		Multivariate			
	OR (95%CI)	p value	Model 1 ^a		Model 2 ^b	
	OR (95%CI)	p value	OR (95%CI)	p value	OR (95%CI)	p value
永久歯 (親知らずを除く) を抜いたこと						
なし	1.00		1.00			
あり	1.55 (0.76-3.17)	0.230	2.23 (0.93-5.34)	0.072		
歯の数 (本)						
28	1.00		1.00		1.00	
≤27	1.76 (0.83-3.72)	0.139	2.70 (1.07-6.81)	0.035	2.50 (0.97-6.46)	0.059
入れ歯使用						
なし	1.00		1.00			
あり	1.44 (0.19-11.1)	0.725	6.61 (0.42-105)	0.181		
インプラント治療						
なし	1.00		1.00			
あり	2.00 (0.13-32.0)	0.624	2.13 (0.05-86.7)	0.689		
歯みがき回数 (1日あたり)						
0-1回	1.00		1.00		1.00	
2回	0.56 (0.27-1.16)	0.116	0.57 (0.24-1.37)	0.208	0.59 (0.24-1.46)	0.249
3回以上	0.34 (0.12-0.95)	0.040	0.25 (0.07-0.88)	0.031	0.28 (0.08-1.00)	0.050
		(Trend P=0.031)		(Trend P=0.029)		(Trend P=0.048)

^a 調整変数 : BMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒歴、喫煙歴。

^b モデルに含めた変数 : Model 1に含めた変数、歯の数、歯みがき回数。

表4 . 10歳までの食習慣とクローン病発症の関連

	Case (N=66)		Control (N=100)		p value	Crude		Adjusted*			
	n	(%)	n	(%)		OR	(95%CI)	p value	OR	(95%CI)	p value
食事の仕方											
かまずにのみこむ	8	(12)	16	(16)	0.633	0.69	(0.27-1.80)	0.449	0.83	(0.25-2.71)	0.753
どちらでもない	41	(62)	55	(55)		1.00			1.00		
よくかむ	17	(26)	29	(29)		0.74	(0.34-1.60)	0.438	0.42	(0.15-1.17)	0.097
朝食摂取											
あり	63	(95)	99	(99)	0.302	1.00			1.00		
なし	3	(5)	1	(1)		4.37	(0.44-43.1)	0.206	13.4	(0.44-410)	0.138
ファーストフード摂取											
食べない	31	(47)	49	(49)	0.922	1.00			1.00		
1日まで/月	19	(29)	26	(26)		1.08	(0.43-2.71)	0.875	1.11	(0.34-3.69)	0.860
2日以上/月	16	(24)	25	(25)		1.03	(0.43-2.47)	0.941	1.34	(0.44-4.04)	0.607
							(Trend P=0.941)			(Trend P=0.601)	
牛乳摂取											
1杯未満/1日	27	(41)	31	(31)	0.186	1.00			1.00		
1杯/1日	28	(42)	47	(47)		0.64	(0.32-1.30)	0.219	0.46	(0.19-1.14)	0.094
2杯以上/1日	11	(17)	22	(22)		0.59	(0.25-1.40)	0.230	0.50	(0.17-1.47)	0.206
							(Trend P=0.176)			(Trend P=0.133)	
清涼飲料水摂取											
飲まない	25	(38)	39	(39)	0.478	1.00			1.00		
5日まで/月	10	(15)	23	(23)		0.62	(0.25-1.56)	0.311	0.67	(0.23-1.96)	0.460
6日以上/月	31	(47)	38	(38)		1.44	(0.69-3.00)	0.329	2.92	(1.07-7.96)	0.036
							(Trend P=0.392)			(Trend P=0.053)	
間食摂取											
2日まで/週	18	(27)	30	(30)	0.870	1.00			1.00		
3-6日/週	26	(39)	36	(36)		1.18	(0.55-2.53)	0.674	1.48	(0.54-4.06)	0.442
毎日	22	(33)	34	(34)		1.15	(0.53-2.47)	0.723	1.20	(0.47-3.08)	0.706
							(Trend P=0.722)			(Trend P=0.707)	

* 調整因子 : BMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒習慣、喫煙習慣、教育歴

表5 . 10歳以降の食習慣とクローン病発症の関連

	Case (N=66)		Control (N=100)		p value	Crude		Adjusted*			
	n	(%)	n	(%)		OR	(95%CI)	p value	OR	(95%CI)	p value
食事の仕方											
かまずにのみこむ	8	(12)	21	(21)		0.46	(0.17-1.25)	0.129	0.56	(0.16-1.96)	0.364
どちらでもない	40	(61)	56	(56)	0.327	1.00			1.00		
よくかむ	18	(27)	23	(23)		1.11	(0.53-2.32)	0.787	0.999	(0.41-2.42)	0.998
朝食摂取											
あり	60	(91)	88	(88)	0.555	1.00			1.00		
なし	6	(9)	12	(12)		0.65	(0.24-1.80)	0.411	0.66	(0.20-2.20)	0.495
ファーストフード摂取											
1日未満/月	7	(11)	22	(22)		1.00			1.00		
1-2日/月	29	(44)	45	(45)	0.036	1.96	(0.69-5.52)	0.205	1.71	(0.48-6.13)	0.413
3日以上/月	30	(45)	33	(33)		2.98	(1.07-8.35)	0.037	3.12	(0.90-10.8)	0.073
							(Trend P=0.036)			(Trend P=0.057)	
牛乳摂取											
飲まない	19	(29)	23	(23)		1.00			1.00		
1杯未満/1日	21	(32)	34	(34)	0.461	0.68	(0.29-1.58)	0.367	0.88	(0.29-2.66)	0.822
1杯以上/1日	26	(39)	43	(43)		0.67	(0.29-1.54)	0.343	0.69	(0.25-1.91)	0.474
							(Trend P=0.385)			(Trend P=0.442)	
清涼飲料水摂取											
3日まで/月	17	(26)	31	(31)		1.00			1.00		
4-11日/月	12	(18)	31	(31)	0.083	0.61	(0.23-1.64)	0.327	0.61	(0.18-2.06)	0.427
12日以上/月	37	(56)	38	(38)		1.81	(0.81-4.01)	0.146	4.01	(1.31-12.2)	0.015
							(Trend P=0.083)			(Trend P=0.006)	
間食摂取											
2日まで/週	12	(18)	36	(36)		1.00			1.00		
3-5日/週	26	(39)	32	(32)	0.027	2.00	(0.86-4.63)	0.106	1.65	(0.58-4.69)	0.345
6日以上/週	28	(42)	32	(32)		2.43	(1.07-5.53)	0.035	1.80	(0.67-4.89)	0.247
							(Trend P=0.038)			(Trend P=0.261)	

* 調整因子 : BMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒習慣、喫煙習慣、教育歴