

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09091

研究課題名(和文) クローン病の発症関連因子に関する分析疫学研究

研究課題名(英文) Analysis epidemiologic study about the risk factors for the Crohn disease

研究代表者

近藤 亨子 (KONDO, KYOKO)

大阪市立大学・医学部・附属病院運営本部・技術職員

研究者番号：80420727

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：多施設共同症例対照研究データ(平成23-27年度実施)を用いて、日本人のクローン病発症に関連する因子(既往歴、家族歴、人口動態学的因子、生活環境、生活習慣、食習慣、幼少期の因子に着目)を検討した。受動喫煙はクローン病発症と関連し、受動喫煙の本数・時間・期間と量反応関係を示した。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を示した。小児期の食習慣では、清涼飲料水の高頻度摂取がクローン病発症と関連を示した。アトピー性皮膚炎治療歴とクローン病発症の関連が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、受動喫煙、歯磨き回数、小児期の清涼飲料摂取頻度、アトピー性皮膚炎治療歴、とクローン病発症の関連が示唆された。海外の先行研究では、小児期の受動喫煙、清涼飲料水の多量摂取、アトピー性皮膚炎、とクローン病の関連が報告されており、本研究結果は同様の関連と考えられる。また、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關与している可能性が示唆された。本研究では、歯磨き回数が多いこと(口腔内衛生)とクローン病発症の予防的な関連がみられた。

研究成果の概要(英文)：Factors (focusing on disease history, family history, demographic factors, living environment, lifestyle habit, eating habits, and childhood factors) associated with the development of Crohn's disease in Japanese were investigated using multicenter case-control study data (implemented in 2011-2016).

Passive smoking history was associated with the development of Crohn's disease and showed a dose-response relationship with the number, time, and duration of passive smoking. Frequent tooth brushing may protect against Crohn's disease development. In childhood eating habits, frequent intake of soft drinks was associated with Crohn's disease development. The association between the history of atopic dermatitis treatment and the development of Crohn's disease was suggested.

研究分野：疫学、公衆衛生学

キーワード：疫学 難病 クローン病 リスク因子 受動喫煙 口腔内衛生 小児期の食習慣 アレルギー性疾患

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) クロウン病の有病率および罹患率が低かった南欧、アジア諸国、発展途上国では、近年上昇傾向にある。本邦におけるクロウン病の特定疾患医療受給者証の交付件数は、平成 26 年度に 4 万人に達した。発生意因は、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、など様々な説があるが未だ解明には至っていない。多くの疫学研究が実施されているが日本人を対象とした研究は少ない。

(2) 応募者は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」の「クロウン病のリスク因子に関する多施設共同症例対照研究」(平成 23-27 年度実施)に共同研究者として参加した。この研究の収集情報は、約 2000 項目あり、分析疫学の原理に則ってクロウン病発症のリスク因子を分析することが可能である。

2. 研究の目的

日本人におけるクロウン病の発症関連因子を明らかにする。検討する因子は、「既往歴(虫垂炎、アレルギー疾患、等)、炎症性腸疾患(IBD)家族歴、人口動態学的因子、生活環境、生活習慣、食習慣、幼少期の因子とする。

3. 研究の方法

(1) 研究デザイン

症例対照研究。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ウ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 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した。対照は、各症例と性、年齢(5 歳階級:10 歳未満, 10~14 歳, ..., 65~69 歳)が一致する同じ施設を受診した他疾患患者 2 人(1 人は消化器科、もう 1 人は他科)が選出された。除外基準は、現在、悪性新生物を有する者、現在、下痢・腹痛が続いている者(1 週間以上)、IBD の既往がある者とした。

(2) 情報収集

既往歴、家族歴、人口動態学的因子、生活環境、生活習慣、食習慣、幼少期の因子に関する情報は、クロウン病のリスク因子に関する系統的レビュー¹⁾に基づいて作成した自記式質問票を用いて収集した。それぞれの質問は、次のとおりとした、喫煙歴:喫煙;以前から吸わない/禁煙中/現在吸う、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)、歯の健康: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、1日あたりの歯みがき回数、小児期の食習慣(10歳までと10歳以降について):食事はよくかんで食べるほうだったか、朝食摂取、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)、牛乳摂取;飲まない/週に何杯/1日に何杯、清涼飲料水摂取;飲まない/週に何日/月に何日、間食;食べない/週に何日、アレルギー性疾患:喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎の治療(現在、過去)。

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ウ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)の2乗(m²)で割ることにより計算した。

(3) 統計解析

各変数は次のように定義した:虫垂炎既往は、1年以上前にかかった者を「あり」、IBD家族歴は、潰瘍性大腸炎・クロウ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」、飲酒歴は、現在または過去にありを「あり」、教育歴は、「高等学校卒業まで/短期大学卒業以上」、能動喫煙歴は、現在または過去にありを「あり」、受動喫煙歴は、調査から1年内だけにありの者は「なし」、歯の数は、「28本/27本以下」、歯みがき回数は、「0-1回/2回/3回以上(1日あたり)」、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。

喫煙歴の検討は、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カテゴリーで検討を行った。

調整変数は、特性比較で有意な差を示した因子、先行研究で関連が示唆された因子、統計学的有意性にかかわらず医学生物学的に意味のある因子とした。

解析方法は、Conditional logistic model と Unconditional logistic model を使用し、クロウン病発症に対する喫煙歴、歯の健康、小児期の食習慣、アレルギー性疾患、等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。

4. 研究成果

(1) 結果

クロウン病発症と主要因子の関連:喫煙歴に着目して

279人(症例116,対照163)の参加者のうち241人は質問票を返した(回答率86%)。そのうち16人は欠損値を有していたため225人(症例93,対照132)となった。回答が得られなかった者と欠損値をもつ者がいたため、27症例と26対照はペアリングがなくなり、症例:対照が1:2の40ペア、1:1の26ペア、計174人(症例66,対照106)が Conditional logistic

model 使用可能となった。そこで、統計的検出力を高めるために欠損値のない 225 人を解析対象とした (Unconditional logistic model を使用)。

症例の臨床的特性は、調査時年齢が平均 30.5 歳、診断から調査までの期間(カ月)は、中央値が 1.2、範囲 0-12.0 であった。症例の 21%は小腸のみ、63%は小腸と大腸、16%は大腸のみに発症した。腸管合併症は、31% (22/71)、腸管外合併症は、22% (15/69)にみられた。

表 1 に症例と対照の特性を示す。性、年齢、IBD 家族歴、および能動喫煙歴の分布は、症例と対照で同様であった。しかし、症例は調査時 BMI が低く、虫垂炎既往の頻度が高かった。また、両群間で飲酒歴に有意差が認められた。

表 2 は、クローン病発症と主要因子の関連を示す。虫垂炎既往は、性別、年齢調整 OR が有意に増加したが、多変量モデルでは有意に至らなかった。飲酒歴のある人は、OR が有意に減少した (OR=0.39, 95%CI=0.19-0.77)。能動喫煙も受動喫煙もない者と比べて、受動喫煙ありの者で OR が有意に増加したが (2.49, 1.09-5.73)、能動喫煙ありの者の OR 上昇は有意ではなかった。

表 3 は、クローン病発症と受動喫煙との関連を示す。周りの喫煙者のタバコ本数が増加するにつれてリスクが増加し (Trend P= 0.024)、15 本以上で有意な OR 上昇となった (3.15, 1.10-9.06)。1 日の受動喫煙時間が長いほどリスクは増加し (Trend P=0.032)、4 時間以上では有意となった (2.77, 1.02-7.56)。受動喫煙の期間が増加するにつれてリスクが増加した (Trend P=0.038)。

クローン病発症と歯の健康の関連 (表 4)

解析対象は、情報に欠損がなく、マッチング条件を維持できる者 182 人 (症例 69, 対照 113: 症例:対照が 1 : 2 である 44 ペア、1 : 1 である 25 ペア)

とした(Conditional logistic model を使用)。1 日あたりの歯みがき回数が 0-1 回の者に比べて、3 回以上の者では OR が有意に減少し(0.26, 95%CI=0.07-0.97)、1 日当たりの歯磨き回数が増えるほど OR が低下した (Trend p=0.039)。

クローン病発症と小児期の食習慣の関連 (表 5)

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

表1. 症例と対照の特性

	症例 (N=93)		対照 (N=132)		P*
	n	(%)	n	(%)	
性					
男性	68	(73)	86	(65)	0.205
女性	25	(27)	46	(35)	
年齢					
< 20	19	(20)	31	(23)	0.734
20 - 29	33	(35)	41	(31)	
30 - 39	19	(20)	33	(25)	
40	22	(24)	27	(20)	
BMI					
<18.5	27	(29)	19	(14)	0.0004
18.5-24.9	59	(63)	84	(64)	
25.0	7	(8)	29	(22)	
虫垂炎既往(1年以上前)					
なし	81	(87)	126	(95)	0.023
あり	12	(13)	6	(5)	
IBD家族歴					
なし	88	(95)	128	(97)	0.494
あり	5	(5)	4	(3)	
飲酒歴					
なし	54	(58)	59	(45)	0.048
あり	39	(42)	73	(55)	
喫煙歴					
能動喫煙なし					0.163
受動喫煙なし	35	(38)	66	(50)	
受動喫煙あり	20	(22)	20	(15)	
能動喫煙あり	38	(41)	46	(35)	

* 適宜、 χ^2 検定または Fisher の正確検定を使用。

表2. クローン病発症に対するオッズ比

	性・年齢調整		多変量モデル*	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
虫垂炎既往(1年以上前)				
なし	1.00		1.00	
あり	3.12 (1.09-8.92)	0.034	2.26 (0.74-6.89)	0.152
IBD家族歴				
なし	1.00		1.00	
あり	2.03 (0.51-8.00)	0.313	1.86 (0.41-8.35)	0.419
飲酒歴				
なし	1.00		1.00	
あり	0.39 (0.21-0.74)	0.004	0.39 (0.19-0.77)	0.007
喫煙歴				
能動喫煙なし				
受動喫煙なし	1.00		1.00	
受動喫煙あり	1.93 (0.91-4.11)	0.086	2.49 (1.09-5.73)	0.031
能動喫煙あり	1.51 (0.78-2.94)	0.233	1.82 (0.85-3.92)	0.124

* 性、年齢、BMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒歴、喫煙歴をモデルに含む。

表3. クローン病発症と受動喫煙の関連

	症例 (N=55)		対照 (N=86)		性・年齢調整		多変量モデル*	
	n	(%)	n	(%)	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
受動喫煙本数 (本/日)								
なし	35	(64)	66	(77)	1.00		1.00	
<15	8	(15)	10	(12)	1.53 (0.55-4.27)	0.418	1.95 (0.66-5.79)	0.230
15	12	(22)	10	(12)	2.29 (0.89-5.89)	0.087	3.15 (1.10-9.06)	0.033
					(Trend P=0.074)		(Trend P=0.024)	
受動喫煙時間 (時間/日)								
なし	35	(64)	66	(77)	1.00		1.00	
<4	8	(15)	9	(10)	1.65 (0.58-4.73)	0.352	2.17 (0.69-6.82)	0.185
4	12	(22)	11	(13)	2.12 (0.84-5.38)	0.113	2.77 (1.02-7.56)	0.046
					(Trend P=0.088)		(Trend P=0.032)	
受動喫煙の期間 (年)								
なし	35	(64)	66	(77)	1.00		1.00	
<17	10	(18)	10	(12)	1.91 (0.72-5.09)	0.195	2.35 (0.81-6.78)	0.115
17	10	(18)	10	(12)	1.90 (0.71-5.08)	0.200	2.68 (0.91-7.89)	0.073
					(Trend P=0.119)		(Trend P=0.038)	

*年齢、性別、BMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒歴、で調整。

(Conditional model を使用)。

10歳までの食習慣では、清涼飲料水摂取頻度の第1三分位に比べて第3三分位でORが有意に上昇した (OR=2.92, 95%CI=1.07-7.96)。食事の仕方が「よいかむ」 (OR=0.42, 95%CI=0.15-1.17)、牛乳摂取頻度が第1三分位に比べて第2、3三分位で調整ORの低下がみ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歳以降の食習慣では、清涼飲料水摂取頻度の第1三分位に比べて第3三分位で調整ORが有意に上昇した (OR=4.01, 95%CI=1.31-12.2)。ファーストフード摂取頻度の第1三分位に比べて第3三分位では調整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)。その他の食習慣因子は、クローン病発症と有意な関連を示さなかった。

クローン病発症とアレルギー性疾患の関連 (表6)

解析対象は、マッチング条件を維持できる者186人 (症例70, 対照116)とした (Conditional model を使用)。喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎の現在治療中の有無は、クローン病発症と関連を示さなかった。過去の治療では、喘息、アレルギー性鼻炎は、クローン病発症と関連を示さなかったが、アトピー性皮膚炎は、クローン病発症に対するORが有意に上昇した (7.92, 95%CI=1.57-40.0)。

(2) 考察

本研究では、受動喫煙、歯磨き回数、小児期の清涼飲料水摂取頻度、アトピー性皮膚炎治療歴とクローン病発症の関連が示唆された。

能動喫煙は、クローン病の関連因子として報告があり、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)と上昇し²⁾、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³⁾。また、クローン病患者の疾患活動性に喫煙は悪い影響を及ぼすことが示された⁴⁾。本研究では、受動喫煙歴とクローン病発症の関連が示唆され、受動喫煙本数・時間・期間で量反応関係がみられた。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⁵⁾。これらを考慮すると、クローン病の発症予防のためには、能動喫煙、受動喫煙ともに控えるべきであろう。

Vavricka SRらは症例対照研究において、歯肉炎および歯周炎マーカーは、IBD症例で高く、特にクローン病の肛門周囲疾患が歯周炎と関連していることを示した⁶⁾。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⁷⁾。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、歯磨き回数が多いこととクローン病発症の予防的な関連が示唆された。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)の清涼飲料水摂取頻度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

表4. クローン病発症と歯の健康の関連

	単変量		多変量モデル*	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
歯の数 (本)				
28	1		1	
27	1.76 (0.83-3.72)	0.139	2.13 (0.78-5.85)	0.140
歯みがき回数 (1日あたり)				
0-1回	1		1	
2回	0.54 (0.26-1.13)	0.103	0.52 (0.20-1.33)	0.171
3回以上	0.33 (0.12-0.94)	0.038	0.26 (0.07-0.97)	0.045
	(Trend P=0.028)		(Trend P=0.039)	

*モデルに含めた変数: BMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒歴、喫煙歴、教育歴、歯の数、歯みがき回数。

表5. クローン病発症と小児期の食習慣の関連

	10歳まで		10歳以降	
	OR* (95%CI)	P	OR* (95%CI)	P
食事の仕方				
かまずにのみこむ	0.83 (0.25-2.71)	0.753	0.56 (0.16-1.96)	0.364
どちらでもない	1.00		1.00	
よいかむ	0.42 (0.15-1.17)	0.097	0.999 (0.41-2.42)	0.998
朝食摂取				
あり	1.00		1.00	
なし	13.4 (0.44-410)	0.138	0.66 (0.20-2.20)	0.495
ファーストフード摂取頻度 (1カ月あたり)				
第1三分位	1.00		1.00	
第2三分位	1.11 (0.34-3.69)	0.860	1.71 (0.48-6.13)	0.413
第3三分位	1.34 (0.44-4.04)	0.607	3.12 (0.90-10.8)	0.073
	(Trend P=0.601)		(Trend P=0.057)	
牛乳摂取頻度 (1日あたり)				
第1三分位	1.00		1.00	
第2三分位	0.46 (0.19-1.14)	0.094	0.88 (0.29-2.66)	0.822
第3三分位	0.50 (0.17-1.47)	0.206	0.69 (0.25-1.91)	0.474
	(Trend P=0.133)		(Trend P=0.442)	
清涼飲料水摂取頻度 (1カ月あたり)				
第1三分位	1.00		1.00	
第2三分位	0.67 (0.23-1.96)	0.460	0.61 (0.18-2.06)	0.427
第3三分位	2.92 (1.07-7.96)	0.036	4.01 (1.31-12.2)	0.015
	(Trend P=0.053)		(Trend P=0.006)	
間食摂取頻度 (1週あたり)				
第1三分位	1.00		1.00	
第2三分位	1.48 (0.54-4.06)	0.442	1.65 (0.58-4.69)	0.345
第3三分位	1.20 (0.47-3.08)	0.706	1.80 (0.67-4.89)	0.247
	(Trend P=0.707)		(Trend P=0.261)	

*調整因子: BMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒歴、喫煙歴、教育歴。

表6. クローン病発症とアレルギー性疾患の関連

	OR* (95%CI)	P
喘息治療歴あり (vs. なし)	2.12 (0.56-8.05)	0.270
アレルギー性鼻炎治療歴あり (vs. なし)	1.58 (0.42-5.93)	0.499
アトピー性皮膚炎治療歴あり (vs. なし)	7.92 (1.57-40.0)	0.012

*調整変数: BMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒歴、喫煙歴。

涼飲料水の高摂取は、クローン病と正の関連を示した⁸⁾。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)⁹⁾。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^{10, 11)}。

本結果では、10歳までに1日あたりの牛乳摂取が多い者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)¹²⁾。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歳以降のファーストフード摂取頻度が第1三分位に比べて第3三分位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)¹³⁾。

本研究ではアトピー性皮膚炎の治療歴とクローン病発症の関連が示唆された。最近の系統的レビュー¹⁴⁾では炎症性腸疾患とアトピー性皮膚炎の関連が報告された。

同じプロトコールで実施された「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」の情報を用いて、鉄と亜鉛の食事摂取と潰瘍性大腸炎の発症との関連性を検討した。鉄分の高摂取は潰瘍性大腸炎発症に何らかの影響を及ぼし、亜鉛の高摂取は保護的な効果をもたらすことが示唆された。今後、クローン病と微量元素の関連を検討したい。

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。本研究ではいくつかの短所がある。まず、喫煙歴、歯の健康、小児期の食習慣、治療歴に関する情報は、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。第二に、本研究結果は、潜在的な交絡因子を調整した後に得られたが、他の測定されていない要因が我々の結果の妥当性に影響を及ぼした可能性は否定できない。第三に、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解析対象者が減り、解析のパワーが減少した。喫煙の検討ではマッチング条件を維持できた者を対象にORを算出し (Conditional logistic model 使用)、他の検討では欠損値がなかった全員を対象に多変量解析を行なった (Unconditional logistic model 使用)ところ、いずれの因子においても2つのモデルを用いた結果はほぼ同様であった。

<引用文献>

廣田良夫、他：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.

G Corrao, et al. 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.

Leslie M Higuchi, et al. A Prospective Study of Cigarette Smoking and the Risk of Inflammatory Bowel Disease in Women. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(9): 1399-406.

Sandra M Quezada, et al. 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.

Suhail S. Mahid, et al. Active and Passive Smoking in Childhood Is Related to the Development of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 431-8.

Vavricka SR, et al. Periodontitis and Gingivitis in Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19:2768-77.

Atarashi K, et al. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation. *Science.* 2017; 358: 359-365.

Yanhua Yang, et al. Beverage intake and risk of Crohn disease: A meta-analysis of 16 epidemiological studies. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(21): e15795.

El Mouzan MI, et al. Pre-illness diet as risk factor in pediatric inflammatory bowel disease in Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol.* 2017; 23(5): 287-90.

Racine A, et al. Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPIC Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22(2): 345-54.

Khalili H, et al. 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.

Basson A, et al. 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.

Niewiadomski O, et al. Influence of food and lifestyle on the risk of developing inflammatory bowel disease. *Intern Med J.* 2016; 46(6): 669-76.

Xiao Shi, et al. The Bidirectional Association Between Inflammatory Bowel Disease and Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology.* 2020; 17: 1-8.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 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.	4. 巻 34(10)
2. 論文標題 Association between dietary iron and zinc intake and development of ulcerative colitis: A case-control study in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 1703-1710
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1111/jgh.14642.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 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.	4. 巻 14(6)
2. 論文標題 The association between environmental factors and the development of Crohn's disease with focusing on passive smoking: A multicenter case-control study in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0216429
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1371/journal.pone.0216429.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 大藤さとこ、近藤亨子	4. 巻 76 (3)
2. 論文標題 [炎症性腸疾患（第2版）-病因解明と診断・治療の最新知見-] 炎症性腸疾患の疫学 わが国の炎症性腸疾患の危険因子に関する研究成果	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 46-50
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 大藤さとこ、小林由美恵、近藤亨子	4. 巻 107 (7)
2. 論文標題 [実地内科医のための潰瘍性大腸炎診療ABC] 治療 食事指導・生活指導	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 診断と治療	6. 最初と最後の頁 837-841
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 近藤亨子、大藤さとこ、福島若葉、伊藤一弥、廣田良夫
2. 発表標題 日本人におけるクローン病の発症関連因子
3. 学会等名 第76回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 近藤亨子、大藤さとこ、福島若葉、伊藤一弥、廣田良夫
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第77回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近藤亨子、大藤さとこ、福島若葉、伊藤一弥、廣田良夫
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤亨子、大藤さとこ、福島若葉、伊藤一弥、廣田良夫
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第78回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤亨子、大藤さとこ、福島若葉、伊藤一弥、廣田良夫
2. 発表標題 アレルギー性疾患とクローン病発症の関連
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大藤 さとこ (Ohfuji Satoko) (70433290)	大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授 (24402)	
研究分担者	福島 若葉 (Fukushima Wakaba) (70420734)	大阪市立大学・大学院医学研究科・教授 (24402)	
研究分担者	伊藤 一弥 (Ito Kazuya) (90768136)	保健医療経営大学・保健医療経営学部・教授(移行) (37127)	
連携研究者	廣田 良夫 (Hirota Yoshio) (20080624)	保健医療経営大学・学長・学長 (37127)	