

Table 5. (continued)

Ref. No.	Authors/Year/Country	Study Design/Study year/follow-up period	Subjects (M:male, F:female)	Mean (or median) age	Main result
76	Hardy, et al 1998 France	Prospective study 1971-1983	45 subjects (M:23/F:22) after renal transplantation	31.7 (12-69)	55.6% (25/45, average 18 months before hemoral condyle necrosis) Aspecific avascular necrosis of the femoral condyles in renal transplant patients is not rare.
77	Vaidya, et al 1998 India	Case series 1986-1994	Case: 5 (M:3/F:2) with steroid therapy for ALL ALL: acute lymphoblastic leukemia	14-41	The median period from diagnosis of ALL to development of ONFH was 29 months.
78	Sakamoto, et al 1997 Japan	Prospective study Case series	48 patients with high-dose steroid for various autoimmune-related disorders (M:6/F:42) Case: 17 (M:1/F:16)	38 (15-69)	No correlation between pulse therapy and ION (Case:29%, non-Case:32%) No significant correlation between cumulative dose of steroid and ION.
79	Fink, et al 1997 Germany	Prospective study Case series 1992-1994	43 patients undergoing renal transplantations (M:23/F:20) Case: 4	42.8±11.8	9.3% patients developed femoral head necroses just 3 months after renal transplantation. The MRI taken 12 months after transplantation revealed no additional femoral head necrosis.
80	Mulliken, et al 1994 US	Prospective study	137 patients with renal transplantations Case: 10	-	Prevalence: 7.6% (follow-up of 22 months) bilateral in 50% of patients The patient's age, weight, cause of renal failure, time since transplant, creatinine level, current and estimated cumulative steroid dose were not significant predictors of ION, individually or in combination.
81	Precious, et al 1992 Canada	Retrospective 1985-1989	Orthognathic surgery: 1276 (M:28%/F:72%) Total hip replacement: 1497 (M:39%/F:61%)	>= 50 yrs: 6% <= 50 yrs: 7.5%	Incidence of hip replacement: 0 (95%CI: 0-0.0374) History of orthognathic surgery: 0 (95%CI: 0-0.0375)

Table 5 continues

Table 5. (continued)

Ref. No.	Authors/Year/Country	Study Design/Study year/follow-up period	Subjects (M:male, F:female)	Mean (or median) age	Main result	Chi-square-5.934 Correlation Coefficient
82	Ono, et al 1992 Japan	Cohort 5-year	62 patients with SLE who received more than 30mg/day steroid at least 30 days (M:4/F:58) Case: 9	30.7	Risk factors Rash introduction of high-dose steroid therapy Principal symptoms of SLE correlated with ONFH Nail bet, palmar erythema Alopecia Pigmentation Papulo-macular eruption Stomatitis Acrocrosis Butterfly rash Discoid lupus Photosensitivity Raynaud's phenomenon Disease subsets Mixed connective tissue disease (MCTD) Pre-SLE Lapoid hepatitis Drug-induced lupus Rheumatoid arthritis with LE cell (+) Disease severity Mild form Erythema Serositis Arthritis Raynaud's phenomenon Fever Severe form Lupus nephritis Pneumonitis Thrombocytopenic purpura Psycho-neural symptom Laboratory data Increase in BUN Increase in creatinine Increase in total cholesterol	0.142 0.297 0.093 0.28 -0.189 -0.063 -0.069 -0.015 0.016 -0.021 -0.083 -0.054 0.063 -0.187 -0.158  0.012 0.165 -0.021 -0.086 0.054  0.058 -0.269 -0.233 0.042  - -
83	Gottlieb, et al 1978 US	Cohort 4 years	100 patients with renal transplantations (M:63/F:37)	36.5	14% of the patients developed osteonecrosis. The mean time to onset was 1.2.2 months (6-21 months)	

Table 6. Previous studies in relation to associated factors for steroid ONFH (ONFH: osteonecrosis of the femoral head)

Study design: Case report

Ref. No.	Authors/Year/ Country	number of reported cases	underlying disease or condition	case ID	sex (M:male, F:female)	age at diagnosis with underlying disease	age at diagnosis with ONFH	site of ONFH	status of other risk factors for ONFH
84	Kosaka, et al 2006 Japan	1	receiving steroid pulse administration with oral steroid medication for radiation pneumonitis after tangential irradiation of the breast		F	50	53	bilateral	In the 19 months after spooed the steroid administration, she developed avascular necrosis of the bilateral femoral head. The period of medication was 423 days and the cumulative amount of steroids was 7365mg before complete resolution occurred.
85	Van den Berkmoortel, et al 2004 Netherlands	3	chemotherapy for testicular tumors. For prevention of acute emesis, serotonin receptor antagonist plus dexamethasone.	Case 1 Case 2 Case 3	M M M	29 28 29	35 30 31	bilateral bilateral bilateral	Total dose of steroids: 2.21g of prednisolone. Total dose of steroids: 1.61g of prednisolone. Total dose of steroids: 1.16g of prednisolone.
86	Kubo, et al 2001 Japan	1	following long-term application of topical steroid for facial eczema		M	-	52	bilateral	0.05% clobetasol propionate (2 years and 10 months). There were no other risk factors.

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  
(進捗状況)

大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学）、  
押谷 伸英、渡辺 憲治（大阪市立大学大学院医学研究科・消化器器官制御内科）、長堀 正  
和、渡辺 守（東京医科歯科大学・消化器病態学）；The Japanese Case-Control Study Group  
for Ulcerative Colitis\*.

研究要旨

「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全国 40 施設  
の協力を得て、多施設共同の症例対照研究を実施し、潰瘍性大腸炎のリスク  
因子を検討する。

症例は調査施設において初めて潰瘍性大腸炎の診断を受けた患者である。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 人を選出する。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。

生活習慣、生活環境、既往歴などに関する情報収集は、潰瘍性大腸炎のリス  
ク因子に関する系統的レビューに基づき本研究用に開発した自記式質問票を  
使用して行う。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」を使用する。このほか、潰瘍性大腸炎の発症時期、病状などの  
臨床情報については、臨床調査個人票を用いて情報収集を行う。

各調査施設における倫理審査の申請を平成 20 年 6 月から 8 月に実施し、平  
成 20 年 9 月より対象者の登録を開始した。平成 20 年 12 月末時点における登  
録数は合計 14 人（症例 8 人、対照 6 人）である。今後、登録数の蓄積を待つ  
て、潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する解析を行う予定である。

A. 研究目的

近年、潰瘍性大腸炎の有病率および罹患  
率が上昇しており、その背景には環境要因  
をはじめとする、新しいリスク因子の出現  
が示唆されている。

そこで、多施設共同の症例対照研究を実  
施し、潰瘍性大腸炎のリスク因子を検討す  
る。

B. 研究方法

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研  
究」班の班員および研究協力者が所属する  
施設または関連病院の協力を得て、症例対  
照研究の手法により研究を実施する。

症例は、調査施設において初めて潰瘍性  
大腸炎の診断を受けた患者を前向きに登録  
する。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例は、消化器内科（外科）の患者から選出し、もう1例は他科（整形外科、眼科、総合診療部など）の患者から選出する。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に、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。

生活習慣、生活環境、既往歴などに関する情報収集は、潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する系統的レビューに基づき本研究用に開発した自記式質問票を使用して行う。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」を使用する。このほか、潰瘍性大腸炎の発症時期、病状などの臨床情報については、臨床調査個人票を用いて情報収集を行う。

多変量解析の手法により個人特性の差を調整し、潰瘍性大腸炎発症に対するリスク因子を明らかにする。

（倫理面への配慮）

本研究の実施につき、各調査施設の倫理審査委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

平成20年12月末日時点における進捗状況は以下のとおりである。潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する系統的レビューにより、本研究で検討すべき因子を明確にした。また、質問票など研究で使用する書式および実施要綱を作成し、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班にて、各調査施設の代表者に本研究概要を説明した。その結果、合計40施設の協力が得られることとなった。

各調査施設における倫理審査の申請を平成20年6月から8月に実施し、平成20年9月より対象者の登録を開始した。平成20年12月末時点における登録数は合計14人（症例8人、対照6人）である。今後、登録数の蓄積を待って、潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する解析を行う予定である。

### D. 考察

今まで、潰瘍性大腸炎の有病率や罹患率が増加している原因を見出すために、さまざまな研究が実施されているが、潰瘍性大腸炎発症のリスク因子を検討した分析疫学研究は少ない。

また、過去の多くの症例対照研究では、「prevalent case (new case + old case): 過去〇〇年以内に診断された患者」を使用しており、reverse causalityの問題が指摘されてきた。特に、潰瘍性大腸炎の患者は、その消化器症状のために診断前でも生活習慣を無意識に変えている可能性があり、このため過去の生活習慣に関する poor recall が生じた可能性（情報バイアス）が否定できなかった。

そこで、現在、実施中の症例対照研究では、reverse causalityの可能性を最小限とすべく、prevalent caseを症例とするのではなく、「incident case (new case only): 初めて潰瘍性大腸炎の確定診断を受けた患者」を症例とし、前向きに継続した症例登録を行っている。

また、対照に関しては、消化器内科（外科）と他科患者から2種類の対照を選択している。一般に、消化器内科（外科）の対照との比較では潰瘍性大腸炎に対する関連因子の影響を過小評価、他科の対照との比

較では潰瘍性大腸炎に対する関連因子の影響を過大評価することが考えられ、結果の解釈に還元できるよう研究デザインの段階でこれらを考慮した手法を選択した。

食習慣に関する情報収集では、食品・栄養素の両面から詳細に検討できるよう、すでに妥当性が検証された自記式食事歴法質問票を使用している。また、消化器症状のために食習慣が変化した可能性についても検討できるよう、過去の食習慣と現在の食習慣の両方を調査し、さらに潰瘍性大腸炎の症状出現により食習慣が変わった可能性についても情報収集を行っている。

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班において合計 40 施設の協力が得られたため、1 年間に 1 施設当たり 2 セットの登録であっても、数年間登録を継続することにより十分な症例数の確保が期待できる。また、前向きに登録を継続することで、リスク因子の変化について検討することも可能となろう。このように、潰瘍性大腸炎発症のリスク因子を明らかにすることは、近年の患者増を説明する根拠を提供するのみならず、本疾患の予防法確立に寄与すると考えられる。

## E. 結論

「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全国 40 施設の協力を得て、多施設共同の症例対照研究を実施している。

各調査施設における倫理審査の申請は平成 20 年 6 月から 8 月に実施し、平成 20 年 9 月より対象者の登録を開始した。今後、登録数の蓄積を待って、潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する解析を行う予定である。

## 謝辞

### \*The Japanese Case-Control Study

Group for Ulcerative Colitis. に所属する研究者は以下のとおりである；本谷 聡（札幌厚生病院・第一消化器科）、今井 浩三、有村 佳昭（札幌医科大学・第一内科）、高後 裕（旭川医科大学内科学講座・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・光学医療診療部消化器血液内科）、舟山 裕士（東北労災病院・大腸肛門外科）、杉村 一仁（新潟市民病院・消化器科）、長堀 正和、渡辺 守（東京医科歯科大学・消化器病理学）村松 正明（東京医科歯科大学難治疾患研究所・分子疫学）、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（帝京大学・外科）、工藤 進英、大塚 和朗（昭和大学横浜北部病院・消化器センター）、小林 清典（北里大学東病院・消化器内科）、中島 淳、高橋 宏和（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・外科）、鈴木 康夫（東邦大学医療センター佐倉病院・内科）、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）、城 卓志、佐々木 誠人（名古屋市立大学大学院医学研究科・消化器／代謝内科学）、平田 一郎（藤田保健衛生大学・消化管内科）、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）、伊藤 裕章（（財）田附興風会医学研究所北野病院・消化器センター）、大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良

夫（大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学）、押谷 伸英、渡辺 憲治（大阪市立大学大学院医学研究科・消化器器官制御内科）、飯島 英樹（大阪大学大学院・消化器内科学）、余田 篤（大阪医科大学・小児科）、岡崎 和一（関西医科大学・消化器肝臓内科）、吉岡 和彦（関西医科大学附属枚方病院・外科）、北野 厚生（医療法人若弘会若草第一病院）、内藤 裕二（京都府立医科大学医学部）、千葉 勉、仲瀬 裕志（京都大学・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 馨之、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・外科）、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、久部 高司（福岡大学筑紫病院・消化器科）、二見 喜太郎（福岡大学筑紫病院・外科）、片岡 寛章（宮崎大学医学部・病理学講座腫瘍・再生病態学分野）、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）、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）、金城 福則（琉球大学医学部附属病院・光学医療診療部）

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 |

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.

2. 学会発表      なし



## 小児炎症性腸疾患の発症関連要因・予防要因の解明； 母児の生活習慣と遺伝子多型に関する症例・対照研究

小橋 元、太田薫里（放射線医学総合研究所）、岡本和士、吹田麻耶（愛知県立看護大学）、  
鷺尾昌一（聖マリア学院大学）、杉森裕樹（大東文化大学）、片平潤彦（東洋大学）、白石  
弘美（人間総合科学大学）、若井建志、前川厚子、青山京子、竹井留美（名古屋大学）、伊  
藤美智子（全国社会保険協会連合会）、小松喜子（水戸薬局）、内山 幹（慈恵医大柏病院）、  
羽田 明（千葉大学）、日本小児 IBD 疫学研究グループ（仮称）

### 研究要旨

我々は、患者および正常対照者に参加いただき、症例・対照研究を行う予定である。複数のフィールドにおいて、父母および児の生活習慣・環境要因調査と、唾液または口腔粘膜採取からの DNA タイピングを行い、小児炎症性腸疾患の発症要因・予防要因の解明を目指すことを計画している。本研究期間においては、まずその準備として、文献レビューを行った。本報告においては母子の環境・生活習慣要因に焦点を当てたレビュー結果を報告する。

### A. 研究目的

炎症性腸疾患（IBD）の疫学研究および素因遺伝子の研究は、従来精力的に行われてきた。しかし、IBD の発症機構および予防要因に関してはまだまだ未解明な点が多く、今後ますますの研究遂行が求められるところである。

小児 IBD は、遺伝要因および母親および患者（小児）自身の生活習慣・環境要因の交互作用により発症すると考えられるが、成人発症の IBD に比べて、発症までの生活時間が短く、母親にとっては妊娠中・育児期という特別に時期であるために、振り返り調査が行いやすく、またもし予防要因が解明された場合には、母子保健領域からの介入が可能であるというメリットがある。

今回、我々は、患者および正常対照者に参加いただき、症例・対照研究を行う予定

である。複数のフィールドにおいて、父母および児の生活習慣・環境要因調査と、唾液または口腔粘膜採取からの DNA タイピングを行い、小児 IBD 発症要因・予防要因の解明を目指すことを計画している。

本研究期間においては、まずその準備として、文献レビューを行った。本報告においては母子の環境・生活習慣要因に焦点を当てたレビュー結果を報告する。

### B. 研究方法

「小児、children、infant」、「炎症性腸疾患、inflammatory bowel disease」、「疫学、epidemiology」、「症例対照研究、case-control study」、「発症要因、危険要因、risk factor」のキーワードにて PubMed 等にて文献検索を行い、その要旨をまとめた。



### C. 研究結果

文献内容のまとめを表に示した。喫煙、母乳、BMI、虫垂切除・裕福・睡眠・ストレス、妊娠分娩歴などに関する要因が小児IBDに関連しているとの報告があった。

### D. 考察

文献レビューの結果、以下のことが示唆された。(1) クロウン病 (CD) は潰瘍性大腸炎 (UC) に比べ、能動喫煙の影響はほぼ同様に認められたが、母親の妊娠中の喫煙および受動喫煙の影響を受けやすいことが認められた。このことは UC と CD の病態が異なることを示唆する。(2) 人工栄養は有意な発症要因であり、母乳栄養が IBD 発症リスクを低下させる。(3) 人工栄養では IgA の防御低下と高リノール酸の両方の可能性がある。(4) 母親の食事内容は母乳成分に影響する。(5) Low BMI, 血小板高値、IBD の家族歴と関連する。(6) CD は Low BMI の傾向、UC は高 BMI の傾向があり、このことは UC と CD の病態が異なることを示唆する。(7) 虫垂炎切除は UC の、裕福な生活はクローン病のリスク低下と関連していた。(8) 低身体活動、短い睡眠時間は有意、発症 1 年前のストレス過多も関連。ソーシャルサポートや家族要因も関連するかもしれない。(9) 早期産や不妊治療と有意な関連が認められた。多胎・低出生体重・人工栄養と交絡する可能性がある。

### E. 結論

上記の項目を含めて、今後調査内容を検討し、研究を立ち上げ、進めていく予定である。

### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### G. 知的財産権の「出願・登録状況

なし

表 1-A 小児炎症性腸疾患と喫煙との関連に関する研究 (1)

症例対照研究	UC	39人	出生児の受動喫煙 IBD (OR=3.02; 95%CI 1.28-7.06) UC (OR=2.19) CD (OR=5.32) 母親の妊娠中の喫煙 IBD (OR=2.09; 95%CI 1.02-4.29)	出生時における受動喫煙、特に母親の喫煙はIBDのリスク増加と関連し、その影響はUCよりCDの方が強い。	喫煙の影響は胎盤や授乳による影響が強い可能性を示唆	Lasher BA, et al. J Am Gastroenterol 88: 356-359, 1993
	CD	33人				
アメリカ	非喫煙の小児	72人				

表 1-B 小児炎症性腸疾患と喫煙との関連に関する研究 (2)

症例対照研究	UC	177人	母親の妊娠中の喫煙 UC (OR=1.5; 95%CI 0.9-2.5) CD (OR=1.7; 95%CI 1.1-2.7) 受動喫煙者数 (=1) UC (OR=1.04; 95%CI 0.66-1.64) CD (OR=2.04; 95%CI 1.28-3.31) 受動喫煙 父親の喫煙 UC (OR=0.9; 95%CI 0.6-1.3) CD (OR=1.5; 95%CI 1.0-2.2) 母親の喫煙 UC, CD とも有意でなかった 能動喫煙 10歳まで UC (OR=7.0; 95%CI 2.7-21.9) CD (OR=3.7; 95%CI 1.4-11.2) 15歳まで UC (OR=3.5; 95%CI 1.9-6.4) CD (OR=3.1; 95%CI 1.8-5.4)	CDはUCに比べ、能動喫煙の影響はほぼ同様に認められたが、母親の妊娠中の喫煙および受動喫煙の影響を受けやすいことが認められた。	Mahid SS, et al. Inflamm Bowel Dis 13: 431-438, 2007
	CD	253人			
アメリカ	大腸内視鏡受診者	242人			

表 2-A 小児炎症性腸疾患と母乳との関連に関する研究 (1)

症例対照研究  イタリア	UC 594人	母乳栄養なし	授乳方法が発症リスクに関連していた	Corrao G et al. J Int Epidemiol 27: 397-404, 1998.
	CD 225人 患者と同じ病院に受診あるいは入院中の患者 819人	UC (OR=1.5; 95%CI 1.1-2.1) CD (OR=1.9; 95%CI 1.1-3.3)  女性のみ UC (OR=8.9; 95%CI 1.9-15.9) CD (OR=11.4; 95%CI 1.1-21.9)		

表 2-B 小児炎症性腸疾患と母乳との関連に関する研究 (2)

1979-1991  日本	UC482例  CD193例	母乳栄養は UC30%、CD26%と全国平均より低い  人工栄養は有意な発症要因であった	松田他. 日児栄消誌 6: 19-24, 1992
1979-1993  日本	UC578例  CD260例	出生後4カ月までの母乳栄養が IBD 発症リスクを低下させる  ORはUCで0.53、CDで0.30  人工栄養ではIgAの防御が欠けて、母乳栄養に比べて細菌感染リスクが高く、一過性の粘膜障害が起こり、抗原の粘膜への吸着を早める可能性	Urashima H, et al. Yonago Acta Med 42: 95-102, 1999

表 2-C 小児炎症性腸疾患と母乳との関連に関する研究 (3)

人工乳中のリノール酸の割合は 15~20%	浜崎他. 脂質栄養学 12: 7-34, 2003
母乳中のリノール酸の割合は 9% (バター食)、20% (コーン油食)	古賀他. 日本油化学会誌 49: 157-161, 2000



表 3-A 小児炎症性腸疾患と肥満などとの関連に関する研究 (1)

横断研究	UC 71 人	11 歳未満の若年発症の患者の特徴	Weinstein TA, et al. J Pediatr Gastroente-rol Nutr, 37: 609-613, 2003.
1996-1999	CD 82 人	Low BMI, 血小板高値、IBD の家族歴あり	
アメリカ	16 カ月から 18 歳の新 発症患者の両疾患間の 比較研究		

表 3-B 小児炎症性腸疾患と肥満などとの関連に関する研究 (2)

コホート研 究	IBD 783 人  Control 2748 人	Low BMI (<5%; normal range 5%-84%)  CD: 22% to 24% UC: 7%-9%  High BMI (>84%)  CD: 10% UC: 20-30%	CD は UC に比 べ、Low BMI の 傾向にあり、一 方 UC は高 BMI の傾向にあっ た。	Kugathansan S, et al. J Pediatr, 151: 523-527, 2007
------------	------------------------------------	--	---	---

表 4-A 小児炎症性腸疾患と虫垂切除・裕福・睡眠・ストレスとの関連に関する研究 (1)

症例対照研究	UC 213 人  CD 110 人	20 歳までの虫垂切除  UC (OR=0.14; 95% CI 0.05-0.4)  CD (not significant)  11 歳までに給湯設備  UC (OR=0.8; 95% CI 0.5-1.2)  CD (OR=0.6; 95% CI 0.3-0.9)	虫垂炎切除は UC の、裕福な生 活はクローン病 のリスク低下と 関連していた。	Duggan AE, et al Gut, 43:494 -498, 1998
--------	--------------------------	--	--	--

表 4-B 小児炎症性腸疾患と虫垂切除・裕福・睡眠・ストレスとの関連に関する研究 (2)

症例対照研究	IBD 88 人  UC 55 人  CD 33 人  Control 76 人	IBD vs Control  出生体重、乳児期における栄養方法、 家庭環境には有意差なし。 低身体活動、短い睡眠時間は有意 CD のみ 発症 1 年前のストレス過多	Klein I, et al. Ital J Gastroente-rol Hepatol 30:247 - 251, 1998.
--------	--	---	--

表 5 小児炎症性腸疾患と妊娠分娩歴との関連に関する研究

要因比較研究	UC 48人	IBD vs Control	早期産や不妊治療と有意な関連が認められた	Elibaz G ,et al. Ital J Gynaecol Obstet, 90: 193-197, 2005
1998-2005	CD 79人	37週以前の出産		
イスラエル	対照 non-IBD	(OR=2.2; 95% CI 1.3-3.8) 不妊治療歴 (OR=2.2; 95% CI 1.1-4.4)		

## 混合性結合組織病の症例対照研究（計画）

鷲尾昌一（聖マリア学院大学）、廣田良夫（大阪市立大学大学院）、永井正規（埼玉医科大学）、三森経世（京都大学大学院）

MCTD は原因不明の自己免疫疾患で、男女比は1:13~16 で女性に多く、好発年齢は30~40 歳代である。MCTD に認められる特徴的な症状と検査所見としてはレイノー現象と抗 U1RNP 抗体陽性であるが、抗 U1RNP 抗体陽性は MCTD だけではなく、SLE や強皮症、多発性筋炎・皮膚炎、関節リウマチなどほかの膠原病・リウマチ性疾患にも認められるほか、抗 U1RNP 抗体陰性であっても SLE や強皮症、多発性筋炎の混合所見を認めることがあり、これらの症状や検査所見は MCTD に特異的なものではない。このため、海外には MCTD という疾患概念を否定する医師もいる。海外では結合組織病(Connective Tissue Disease)発症のリスクを検討した研究はあるが、MCTD 単独の発症リスクについてはよく解っていない。海外とは対照的に、わが国では抗 U1RNP 抗体陽性というだけで安易に MCTD の診断がなされている場合もあるようである。また、厚生労働省の MCTD 診断基準は治療および予後に差がないという理由で、ある一つの膠原病の診断基準を満足する症例や複数の膠原病の診断基準を重複して満たす症例が含まれている。このため、MCTD の発症リスクを検討するための症例対照研究は SLE などの他の膠原病の診断基準を満足する場合は症例から除外するかどうかなど、診断基準をはっきりと定め、共通の疾患単位を症例として症例対照研究を行う必要があり、疫学班と臨床班が共同で症例対照研究を行い、MCTD の発症リスクを解明することは大変意義深いことである。研究デザイン：MCTD 患者 1 例に対し、対照として、SLE 患者 2 例、非膠原病患者 2 例を、性と年齢（5 歳階級でマッチ）をマッチさせた症例対照研究を行い、MCTD 発症のリスクを明らかにするとともに、SLE 発症のリスクとの違いも検討する。

キーワード：混合性結合組織病、症例対照研究、危険因子

### はじめに

混合性結合組織病（Mixed Connective Tissue Disease, 以下 MCTD と略す）は 1972 年に Sharp<sup>1)</sup> によって提唱された疾患で、全身性エリテマトーデス（Systemic Lupus Erythematosus, 以下 SLE と略す）、強皮症、多発性筋炎にみられる症状が混在し、血清学的に抗 U1RNP 抗体陽性を特徴とする。

MCTD は原因不明の自己免疫疾患で、1982 年に厚生省の特定疾患に指定されている<sup>2, 3, 4)</sup>。男女比は 1:13~16 で女性に多く、好発年齢は 30~40 歳代である<sup>2)</sup>。MCTD に認められる特徴的な症状と検査所見としてはレイノー現象と抗 U1RNP 抗体陽性である<sup>2)</sup>が、抗 U1RNP 抗体陽性は MCTD だけではなく、SLE や強皮症、多発性筋炎・皮膚炎、関節リウマチなどほかの膠原病・リウマチ性疾患にも認められるほか、抗 U1RNP 抗体陰性であっても SLE や強皮症、多発性筋炎の混合所見を認めることがあり、これらの症状や検査所見は MCTD に特異的なものではない<sup>2, 3, 4)</sup>。このため、海外には MCTD という疾患概念を否定する医師もいる<sup>2, 3)</sup>。

海外では結合組織病(Connective Tissue Disease)発症のリスクを検討した研究<sup>5, 6)</sup>はあるが、結合組織病には SLE や強皮症、多発性筋炎・皮膚炎、関節

リウマチ、overlap 症候群などほかの膠原病・リウマチ性疾患が含まれており<sup>7)</sup>、MCTD 単独の発症リスクについてはよく解っていない。

わが国では MCTD は厚生労働省の特定疾患に指定されており、その診断基準についても検討が行われている<sup>2, 3, 4)</sup>。藤井<sup>3)</sup>は海外とは対照的に、わが国では抗 U1RNP 抗体陽性というだけで安易に MCTD の診断がなされているようであると述べている。厚生労働省の MCTD 診断基準（表 1）<sup>4)</sup>は治療および予後に差がないという理由で、ある一つの膠原病の診断基準を満足する症例や複数の膠原病の診断基準を重複して満たす症例が含まれている<sup>8)</sup>。

このため、MCTD の発症リスクを検討するための症例対照研究では除外基準を含めた診断基準をはっきりと定め、共通の疾患単位を症例として症例対照研究を行う必要があり、疫学班と臨床班が共同で症例対照研究を行い、MCTD の発症リスクを解明することは大変意義深いことである。

MCTD 発症には睡眠時間などの生活習慣が不規則、食生活のバランスの乱れが関係しているが、その発症のリスク要因は類似疾患である強皮症とは異なっていると報告されている<sup>4)</sup>。このため、今回は同じ MCTD の類似疾患である SLE を念頭に置き、リスク因子の検討を行う。



## 方法

### 1) 対象と方法

MCTD 患者 1 例に対し、対照として、SLE 患者 2 例、非膠原病患者 2 例を、性と年齢 (5 歳階級でマッチ) をマッチさせた症例対照研究を行う。研究参加施設は臨床班と相談し、膠原病の専門医がいる施設を選定し、協力をお願いする。臨床班の施設が本州地区のみであるので、疫学班が SLE の症例対照研究を行っている九州地区と北海道地区の施設にも参加をお願いする予定である。

自記式の調査票による調査とし、SLE の症例対照研究<sup>9, 10, 11, 12)</sup> に用いた項目を中心に、月経関連の項目 (初潮の時期、妊娠回数、出産回数、ピルの使用など)、生活習慣 (飲酒、喫煙、運動、睡眠時間、睡眠の規則正しさ、ストレスなど)、食生活 (野菜、肉類、魚、豆類、ご飯、パンなど)、既往歴 (手術歴、輸血歴などを含む)、家族歴 (両親、きょうだいの膠原病などの既往歴) のほか、身長、体重についても情報の提供を依頼する。

### 2) 倫理的配慮

研究計画が固まった後、聖マリア学院大学ならびに参加施設の倫理審査委員会の承認を得る。書面と口頭で研究参加を依頼し、対象者からの同意は無記名の質問票の回収をもって同意が得られたとする。

### 予想される結果

疫学班がこれまで行ってきた SLE の症例対照研究<sup>10, 11, 12)</sup> で明らかになった SLE 発症の関連要因としては、生活習慣としては、喫煙と大量飲酒が、既往歴としては膠原病、手術、輸血が、生殖歴関連ではピルの使用が、家族歴では SLE、膠原病、自己免疫疾患が、食生活関連ではパン食がリスク因子として、生活習慣関連では少量の飲酒、食生活関連では納豆・豆腐が予防因子であった。

MCTD 単独の発症リスクをみた研究ではないが、Henekens ら<sup>5)</sup> は乳房のインプラントが結合組織病の発症のリスクを高めると報告したが、Janowsky ら<sup>6)</sup> の meta-analysis はその関係を否定している。

今回、MCTD と SLE のそれぞれの発症要因の比較を行いうことで、MCTD の発症のリスクがさらに明確になると考えられる。

### 今後の計画

わが国では厚生労働省の診断基準 (表 1)<sup>4)</sup> が MCTD の診断に用いられているが、SLE などの他の膠原病の診断基準を完全に満足しても除外するようにはなっていないので、MCTD の診断を満たしていてもほかの膠原病の診断基準も満足する場合は

overlap 症候群と考えるほうが良い場合もあり<sup>3)</sup>、症例対照研究の症例選定に際しての診断基準 (除外基準を含む) ならびに質問項目の詳細については臨床班の担当者との会議の場をもうけ決定する。

## 文献

1. Sharp GC, Irvine WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease. An apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 52: 148-159, 1972.
2. 藤井隆夫、三森経世. 混合性結合組織病. *からだの科学* 256: 79-84, 2008.
3. 藤井隆夫. 混合性結合組織病. *総合臨床* 56 (3): 518-523, 2007.
4. 東條 毅. 混合性結合組織病. 大野良之、田中平三、中谷比呂樹、他編. 難病の最新情報、疫学から臨床・ケアまで. 南山堂、東京、p354-357, 2000.
5. Henekens CH, Lee IM, Cook NR, et al. Self-reported breast-implants and connective-tissue diseases in females health professionals, a prospective cohort study. *JAMA* 275: 616-621, 1996.
6. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analysis of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 342: 781-790, 2000.
7. Gaubitz M. Epidemiology of connective disorders. *Rheumatology* 45: iii3-iii4, 2006.
8. 高橋芳成. 膠原病の診断基準をどう使うか、有用性と適応上の問題点. *Medical Practice* 20: 550-557, 2003.
9. 鷲尾昌一、清原千香子、堀内孝彦、他. 全身性エリテマトーデスの症例対照研究. 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業、特定疾患の疫学に関する研究、平成 14 年度総括・分担研究報告書 (主任研究者 稲葉 裕). p 10-12, 2003.
10. 鷲尾昌一、清原千香子、堀内孝彦、他. 全身性エリテマトーデスの症例対照研究. 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業、特定疾患の疫学に関する研究、平成 16 年度総括・分担研究報告書 (主任研究者 稲葉 裕). p38-43, 2005.
11. 鷲尾昌一、清原千香子、堀内孝彦、他. 全身性エリテマトーデスの症例対照研究. 厚生労働科

学研究費補助金特定疾患対策研究事業、特定疾患の疫学に関する研究、平成 17 年度総括・分担研究報告書（主任研究者 永井正規）、p 178-189、2006.

12. 鷺尾昌一、清原千香子、堀内孝彦、他、全身性エリテマトーデスの関連要因:Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業、特定疾患の疫学に関する研究、平成 18 年度総括・分担研究報告書（主任研究者 永井正規）、p152-158、2007.

#### 健康危険情報

なし

#### 研究発表

論文発表 なし

#### 学会発表

1. Washio M, Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group.  
Risk factors for systemic lupus erythematosus in Japanese females.  
The 13<sup>th</sup> Congress for the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology.  
September 23-27, 2008, Yokohama.
2. 鷺尾昌一.  
全身性エリテマトーデスの症例対照研究: KYSS

(Kyushu Sapporo SLE) study.  
第 105 回日本内科学会講演会.  
平成 20 年 4 月 11 日-13 日、東京.

KYSS Study Group (Kyushu Sapporo SLE study group)の構成員は以下のとおりである。

鷺尾昌一（聖マリア学院大学）、清原千香子、堀内孝彦、塚本 浩、原田実根、赤司浩一（九州大学大学院）、浅見豊子、佛淵孝夫、牛山 理、多田芳史、長澤浩平（佐賀大学）、児玉寛子、井手三郎（聖マリア学院大学）小橋 元（放射線総合医学研究所）、岡本和土（愛知県立看護大学）、阪本尚正（兵庫医科大学）、横山徹爾（国立保健医療科学院）、佐々木 敏（東京大学大学院）、三宅吉博（福岡大学）、大浦麻絵、鈴木 拓、森満、高橋裕樹、山本元久、篠原恭久（札幌医科大学）、阿部 敬（市立釧路総合病院）、田中久人（田中病院）、野上憲彦（若楠療育園）、廣田良夫（大阪市立大学大学院）、稲葉 裕（平成 11～16 年度主任研究者；順天堂大学、実践女子大学）、永井正規（平成 17～20 年度主任研究者・研究代表者；埼玉医科大学）

#### 知的財産の出願登録状況

特許取得 なし  
実用新案 なし  
その他 なし

表1. 混合性結合組織病の診断基準 (厚生省 MCTD 調査研究班, 1996 年改訂)

混合性結合組織病の概念:

全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎などに見られる症状や所見が混在し、血清中に抗 U1RNP 抗体が見られる疾患である。

- I. 共通所見
  1. レイノー現象
  2. 指ないし手背の腫脹
- II. 免疫学的所見  
抗 U1RNP 抗体陽性
- III. 混合所見
  - A. 全身性エリテマトーデス様所見
    1. 多発性関節炎
    2. リンパ節主張
    3. 顔面紅班
    4. 心膜炎または胸膜炎
    5. 白血球減少 ( $4000/\mu\text{L}$  以下) または血小板減少 ( $100,000/\mu\text{L}$  以下)
  - B. 強皮症様所見
    1. 手指に限局化した皮膚硬化
    2. 肺線維症、拘束性換気障害 (%VC = 80%以下) または肺拡散能低下 (%DLco = 70%以下)
    3. 食道蠕動低下または拡散
  - C. 多発性筋炎様所見
    1. 筋力低下
    2. 筋原性酵素 (CK) 上昇
    3. 筋電図における筋原性異常所見

診断:

1. I の 1 所見以上が陽性
  2. II の所見が陽性
  3. III の A, B, C 項のうち、2 項目以上につき、それぞれ 1 所見以上が陽性
- 以上の 3 項を満たす場合を混合性結合組織病と診断する。

付記:

1. 抗 U1RNP 抗体の検出は二重免疫拡散法あるいは酵素免疫測定法 (ELISA) のいずれでもよい。ただし、二重免疫拡散法が陽性で ELISA の結果と一致しない場合には、二重免疫拡散法を優先する。
2. 以下の疾患標識抗体が陽性的場合には混合性結合組織病の診断は慎重に行う。
  - 1) 抗 Sm 抗体
  - 2) 高力価の抗二本鎖 DNA 抗体
  - 3) 抗トポイソメラーゼ I 抗体 (抗 Scl-70 抗体)
  - 4) 抗 Jo-1 抗体
3. 肺高血圧症を伴う抗 U1RNP 抗体陽性例は、臨床所見が十分にそろわなくても、混合性結合組織病に分類される可能性が高い。



---

## 5. 患者フォローアップ調査

---

## IgA 腎症患者における血清クレアチニン値の経時変化 ~IgA 腎症予後調査より~

後藤 雅史、川村 孝、安藤 昌彦（京都大学保健管理センター）  
若井 建志（名古屋大学医学系研究科予防医学／医学推計・判断学）  
遠藤 正之（東海大学医学部腎代謝内科）  
富野 康日己（順天堂大学医学部腎臓内科）

### 研究要旨

糸球体濾過率（GFR）別の、その後の血清クレアチニン値上昇過程をグラフ平面上に視覚化することを目的とし、全国疫学調査をベースに予後調査を行った成人 IgA 腎症患者 2039 人のデータを解析した。

対象者の複数回の血清クレアチニン値の逆数に対して線形回帰分析を行い、その時間経過に伴う減少の傾きを求めた。ベースライン GFR にて層別化した各群別に、上記の“傾き”の中央値（四分位範囲）を求め、追跡期間中の血清クレアチニン値の推定変化を、X 軸に追跡期間を、Y 軸に血清クレアチニン値をとった平面上にグラフ化した。

ベースライン GFR が低下するほど、血清クレアチニン値の逆数の“傾き”の絶対値は大きくなった。GFR が  $40\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$  以下になると、腎機能障害進行速度が大きく増加した。また、GFR が  $40\sim 50\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$  の症例の中にも、腎障害進行速度が速い者が少なからず含まれることが分かった。

長期追跡時の血清クレアチニン値上昇の推定カーブを視覚化することで、IgA 腎症患者の予後予測が単純かつ容易になることが期待される。

### A. 研究目的

IgA 腎症患者において、血清クレアチニン値に反映される初診時の腎機能障害の程度は、その後の腎機能予後を予測する有力な因子であることはよく知られているが[1]、ベースラインの腎機能障害の程度により、その後の腎機能障害進行速度を直感的に容易に理解可能な形で表示した報告は少ない。

本研究は、2450 人の IgA 腎症患者を 10 年間追跡した前向きコホートのデータを用い、ベースラインの腎障害の程度から、その後の腎障害進行過程を容易に推定できるツールを開発することを目的とする。

### B. 研究方法

対象

1995 年に行われた全国疫学調査以来 10 年間予後を追跡された 2450 人の IgA 腎症患者のうち、経過中に血清クレアチニン値の追跡が行われなかった 293 人と、13 才未満の 118 人を除外した 2039 人を対象とした。

#### 統計学的解析

従属変数を血清クレアチニン値の逆数に、独立変数を追跡開始時からクレアチニン測定までの期間として線形回帰分析を行い、血清クレアチニン値の逆数の時間経過に伴う減少の傾きを求めた。

日本人に適合した糸球体濾過率（GFR）推算法[2]を用いて、各患者のベースラインの GFR を求めた。対象患者をベースライン GFR にて層別化し、各層別に上記の“傾き”の中央値を求め、隣り合う二層の“傾

き”の差を、ウィルコクソンの順位和検定を用いて検定した。

算出された“傾き”の中央値と四分位範囲 (IQR) から、追跡期間中の血清クレアチニン値の推定変化を、X 軸に追跡期間を、Y 軸に血清クレアチニン値をとった平面上にグラフ化した。血清クレアチニン値の追跡期間の中央値を考慮し、7年後までの推定カーブをプロットした。

#### 倫理面への配慮

本研究で研究者が扱ったデータにおける患者の識別はすべて ID 番号によっており、氏名、性別、年齢、住所など個人の同定に関するすべての情報は削除されている。本予後調査の実施については、京都大学医学研究科医の倫理委員会および順天堂大学医学部倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

表 1 に、対象患者 (2039 人) の背景因子を示す。女性は 1079 人 (52.9%)、年齢の中央値は 33.6 才 (IQR, 22.0-47.3)、血清クレアチニン値追跡期間の中央値は 85 ヶ月 (IQR, 43-120) であった。追跡中 180 人 (8.8%) が慢性透析を導入された。血清クレアチニン値のフォローアップ回数の分布は、1 回が 367 人 (18%)、2 回が 422 人 (21%)、3 回が 579 人 (28%)、4 回が 671 人 (33%) であった。

表 2 と図 1 に、ベースライン GFR により層別化した各群の、血清クレアチニン値の逆数の“傾き”の分布を示す。ベースライン GFR の低下に伴い、“傾き”の絶対値が大きくなっていることがわかる。GFR90 以上群と GFR80-90 群、GFR50-60 群と GFR40-50 群、GFR40-50 群と GFR30-40 群、GFR30-40 群と GFR20-30 群のそれぞれの間、統計学的有意差を認めた。

図 2 に、ベースライン GFR により層別化された各群の、7年間の推定血清クレアチニン値上昇カーブを示す。推定カーブは、ベースライン GFR が  $40\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$  まではほぼ平行に見える。ベースライン GFR が  $40\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$  をきると血清クレアチニン値上昇速度が増し始め、以後は増悪の一途をたどる。

図 3 は、GFR50 以上群、GFR40-50 群、GFR30-40 群、GFR30 未満群の各群別に、推定血清クレアチニン値上昇カーブとその

四分位範囲を記している。GFR40-50 群の中央値は、GFR50 以上群の中央値とほぼ平行に見えるが、約 25% の症例において、7年間の経過で血清クレアチニン値が  $2\text{mg}/\text{dL}$  を超えてくることがわかる。GFR30-40 群においても、推定血清クレアチニン値の中央値の上昇は比較的緩やかであるが、1/4 の症例で、急激な血清クレアチニン値上昇に至る可能性があることが示されている。ベースライン GFR30 未満群では、半数以上の症例において、7年間の経過中に血清クレアチニン値の急激な上昇を見るが、1/4 の症例では、血清クレアチニン値が  $3\text{mg}/\text{dL}$  未満にとどまる可能性があることが示唆された。

### D. 考察

7年間の経過における、血清クレアチニン値上昇の推定カーブを視覚化することで、IgA 腎症の予後推定が単純になる。このことは、医師患者間の病状認識のギャップを埋める一助となるであろう。

GFR が  $40\text{--}60\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$  のような腎機能中等度低下症例の予後を正確に推定し、個々の症例に適切な治療を提供することが、IgA 腎症診療の今後の進歩につながるのではないかと期待される。

今回の検討では指摘しなければならない限界がいくつかある。一つは、血清クレアチニン値の逆数の減少の傾きを得るための、血清クレアチニン値フォローアップ回数が比較的少ないことである。表 1 に示したように、18% の患者においてフォローアップ回数が 1 回のみである。すなわちこれらの患者については、ベースラインと 1 回のフォローアップの 2 ポイントのみで傾きを決定していることになる。本研究におけるフォローアップ回数の平均値は、同じように経過中の血清クレアチニン値の逆数の傾きを検討した Bartosik らの報告[3]と比べて、明らかに少ない値となっている ( $3.2 \pm 1.0$  vs.  $10.0 \pm 7.0$ )。測定回数が少数であるため、個々の症例の“傾き”の信頼性は高くはないと考えざるを得ない。

二つ目は、ACE 阻害薬の積極的投与やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の実用化などに代表される治療の進歩により、今回の推定カーブを現代の患者に適用した場合、腎障害進行リスクを過大評価してしまう可能性がある点である。