

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)、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)、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)、岡崎 和一 (関西医科大学・消化器肝臓内科)、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)

参考文献

- 1) Rodriguez LAG, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1588-94.
- 2) Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kapsoritakis A et al. Appendectomy, tonsillectomy, and risk of inflammatory bowel disease: case-controlled study in Crete. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 225-30.
- 3) Russel MG, Engels LG, Muris JW et al. 'Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 243-9.
- 4) Corrao G, Tragnone A, Caprilli R et al and 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: 397-404.
- 5) Nakamura Y, Labarthe DR. A case-control study of ulcerative colitis with relation to smoking habits and alcohol consumption in Japan. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 902-11.
- 6) Halfvarson J, Jess T, Magnuson A et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: A co-twin control study of a Swedish-Danish twin population. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 925-33.
- 7) Jiang L, Xia B, Li J et al. Risk factors for ulcerative colitis in a Chinese population. An age-matched and sex-matched case control study. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 280-4.
- 8) Brant SR, Wang MH, Rawsthorne P et al.

- A population-based case-control study of CARD15 and other risk factors in crohn's disease and ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 102: 313-23.
- 9) Fraga XF, Vergara M, Medina C et al. Effect of smoking on the presentation and clinical course of inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9: 683-7.
- 10) Bernstein CN, Rawsthorne P, Cherang M et al. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. Am J Gastroenterol. 2006; 101: 993-1002.
- 11) Abraham N, Selby W, Lazarus R et al. Is smoking an indirect risk factor for the development of ulcerative colitis? An age- and sex- matched case-control study. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18: 139-46.
- 12) Birtwistle J. The role of cigarettes and nicotine in the onset and treatment of ulcerative colitis. Prostgrad Med J 1996; 72: 714-8.
- 13) Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. N Eng J Med 1994; 330: 811-5.
- 14) Thomas GAO, Rhodes J, Mani V et al. Transdermal nicotine as maintenance therapy for ulcerative colitis. N Eng J Med 1995; 332: 988-92.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫、押谷 伸英、渡辺 憲治、長堀 正和、渡辺 守、For the Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis. 潰瘍性大腸炎のリスク因

子－多施設共同・症例対照研究より. IBD Research 2009; 3(4): 271-276.

2) 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.

3) 大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫、押谷伸英、渡辺 憲治、長堀 正和、渡辺 守 The Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis*: 潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する症例対照研究. 大腸疾患 NOW 2009 ; 177-82.

2. 学会発表 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. 特性比較

		case (N=64)		control (N=63)		p value
		n	(%)	n	(%)	
年齢(歳)	mean (SD)	40.0	(14.1)	37.7	(13.2)	0.412
	median (range)	37.9	(10.8-74.8)	37.3	(11.2-69.4)	
	<30	16	(25)	21	(33)	0.234
	30-39	17	(27)	17	(27)	
	40-49	17	(27)	15	(24)	
50+	14	(22)	10	(16)		
性別	男性	39	(61)	39	(62)	0.911
	女性	25	(39)	24	(38)	
BMI(kg/m ²)	mean (SD)	21.6	(3.3)	22.6	(4.0)	0.167
	median (range)	21.3	(15.2-29.3)	21.9	(14.5-34.0)	
	<21.0	30	(47)	22	(35)	0.108
	21.0-23.9	20	(31)	20	(32)	
	24.0+	14	(22)	21	(33)	
虫垂炎既往	なし	60	(94)	57	(90)	0.493
	あり	4	(6)	6	(10)	
潰瘍性大腸炎家族歴	なし	59	(92)	62	(98)	0.098
	あり	5	(8)	1	(2)	
喫煙歴	never	29	(45)	42	(67)	0.002
	ever	26	(41)	8	(13)	
	current	9	(14)	13	(21)	
飲酒歴	never	19	(30)	25	(40)	0.335
	ever	12	(19)	7	(11)	
	current	33	(52)	31	(49)	

Wilcoxon rank sum test or Chi-square test.

表2. 潰瘍性大腸炎発生と各種背景因子との関連

	case (N=64)		control (N=63)		Univariate		Multivariate*			
	n	(%)	n	(%)	OR	(95%信頼区間)	P value	OR	(95%信頼区間)	P value
年齢(歳)	<30	16 (25)	21 (33)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.741
	30-39	17 (27)	17 (27)	1.31 (0.52 - 3.35)	0.569	1.20 (0.41 - 3.54)	0.741	1.20 (0.41 - 3.54)	0.741	
	40-49	17 (27)	15 (24)	1.49 (0.57 - 3.85)	0.413	1.64 (0.52 - 5.20)	0.403	1.64 (0.52 - 5.20)	0.403	
	50+	14 (22)	10 (16)	1.84 (0.65 - 5.20)	0.252	1.84 (0.54 - 6.24)	0.330	1.84 (0.54 - 6.24)	0.330	
				(Trend P=0.234)			(Trend P=0.278)			
性別	男性	39 (61)	39 (62)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.867
	女性	25 (39)	24 (38)	1.04 (0.51 - 2.13)	0.911	0.93 (0.38 - 2.27)	0.867	0.93 (0.38 - 2.27)	0.867	
BMI(kg/m ²)	<21.0	30 (47)	22 (35)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.251
	21.0-23.9	20 (31)	20 (32)	0.73 (0.32 - 1.68)	0.463	0.57 (0.22 - 1.48)	0.251	0.57 (0.22 - 1.48)	0.251	
	24.0+	14 (22)	21 (33)	0.49 (0.20 - 1.17)	0.108	0.36 (0.12 - 1.07)	0.065	0.36 (0.12 - 1.07)	0.065	
				(Trend P=0.108)			(Trend P=0.061)			
虫垂炎既往	なし	60 (94)	57 (90)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.484
	あり	4 (6)	6 (10)	0.63 (0.17 - 2.36)	0.496	0.58 (0.13 - 2.67)	0.484	0.58 (0.13 - 2.67)	0.484	
潰瘍性大腸炎家族歴	なし	59 (92)	62 (98)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.081
	あり	5 (8)	1 (2)	5.25 (0.60 - 46.3)	0.135	8.19 (0.77 - 86.7)	0.081	8.19 (0.77 - 86.7)	0.081	
喫煙歴	never	29 (45)	42 (67)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.004
	ever	26 (41)	8 (13)	4.71 (1.87 - 11.8)	0.001	4.47 (1.61 - 12.4)	0.004	4.47 (1.61 - 12.4)	0.004	
	current	9 (14)	13 (21)	1.00 (0.38 - 2.65)	0.996	0.76 (0.24 - 2.45)	0.651	0.76 (0.24 - 2.45)	0.651	
飲酒歴	never	19 (30)	25 (40)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.293
	ever	12 (19)	7 (11)	2.26 (0.75 - 6.82)	0.150	2.04 (0.54 - 7.67)	0.293	2.04 (0.54 - 7.67)	0.293	
	current	33 (52)	31 (49)	1.40 (0.65 - 3.03)	0.392	1.21 (0.51 - 2.86)	0.665	1.21 (0.51 - 2.86)	0.665	

*表内の変数で調整 unconditional logistic regression model

表3. 潰瘍性大腸炎発症と喫煙歴との関連

	case (N=64)		control (N=63)		Univariate		Multivariate*			
	n	(%)	n	(%)	OR	(95%信頼区間)	P value	OR	(95%信頼区間)	P value
喫煙開始年齢(歳)	never	29 (45)	42 (67)	1.00		1.00		1.00		
	20歳未満	18 (28)	7 (11)	3.72	(1.38 - 10.10)	0.010		3.54	(1.18 - 10.6)	0.024
	20歳以上	17 (27)	14 (22)	1.76	(0.75 - 4.12)	0.194		1.58	(0.58 - 4.31)	0.371
						(Trend P=0.087)		(Trend P=0.249)		
1日喫煙本数(本)	0	29 (45)	42 (67)	1.00		1.00		1.00		
	<20	9 (14)	8 (13)	1.63	(0.56 - 4.72)	0.369		1.56	(0.49 - 4.90)	0.451
	20+	26 (41)	13 (21)	2.90	(1.28 - 6.56)	0.011		2.89	(1.07 - 7.81)	0.036
						(Trend P=0.010)		(Trend P=0.036)		
喫煙期間(年)	0	30 (48)	43 (68)	1.00		1.00		1.00		
	<15	13 (21)	10 (16)	1.86	(0.72 - 4.80)	0.198		1.70	(0.59 - 4.87)	0.326
	15+	20 (32)	10 (16)	2.87	(1.18 - 6.99)	0.021		2.98	(0.93 - 9.57)	0.067
						(Trend P=0.016)		(Trend P=0.064)		
積算喫煙本数(Pack-Years)	0	30 (48)	43 (68)	1.00		1.00		1.00		
	<7.5	7 (11)	9 (14)	1.12	(0.37 - 3.32)	0.845		1.08	(0.33 - 3.58)	0.898
	7.5+	26 (41)	11 (17)	3.39	(1.46 - 7.89)	0.005		3.60	(1.23 - 10.5)	0.019
						(Trend P=0.006)		(Trend P=0.026)		
禁煙後期間(年)	never	29 (53)	42 (84)	1.00		1.00		1.00		
	<7	20 (36)	3 (6)	9.66	(2.63 - 35.5)	0.001		13.0	(2.91 - 58.1)	0.001
	7+	6 (11)	5 (10)	1.74	(0.48 - 6.24)	0.397		1.53	(0.36 - 6.44)	0.562
						(Trend P=0.018)		(Trend P=0.049)		

*年齢、性別、BMI、虫垂炎既往、潰瘍性大腸炎家族歴、飲酒歴で調整
unconditional logistic regression model

表4. 喫煙歴と潰瘍性大腸炎発生との関連(疾患重症度別)

		症例:軽症・中等症			症例:重症		
		OR	(95%信頼区間)	P value	OR	(95%信頼区間)	P value
喫煙歴	never	1.00			1.00		
	ever	3.95	(1.27 - 12.3)	0.018	16.5	(1.71 - 158.7)	0.016
	current	0.67	(0.18 - 2.53)	0.558	1.77	(0.11 - 29.5)	0.691
喫煙開始年齢(歳)	never	1.00			1.00		
	20歳未満	3.21	(0.94 - 11.0)	0.063	9.61	(0.98 - 94.1)	0.052
	20歳以上	1.29	(0.41 - 4.01)	0.666	6.19	(0.55 - 70.3)	0.141
		(Trend P=0.485)			(Trend P=0.094)		
1日喫煙本数(本)	0	1.00			1.00		
	<20	0.99	(0.24 - 4.08)	0.986	6.62	(0.52 - 84.3)	0.145
	20+	2.69	(0.91 - 7.90)	0.073	8.76	(0.97 - 79.1)	0.053
		(Trend P=0.084)			(Trend P=0.048)		
喫煙期間(年)	0	1.00			1.00		
	<15	1.88	(0.58 - 6.04)	0.293	4.43	(0.43 - 45.6)	0.211
	15+	2.30	(0.65 - 8.22)	0.199	11.1	(0.62 - 199)	0.102
		(Trend P=0.084)			(Trend P=0.109)		
積算喫煙本数 (Pack-Years)	0	1.00			1.00		
	<7.5	1.26	(0.33 - 4.80)	0.738	1.90	(0.10 - 34.4)	0.665
	7.5+	2.92	(0.91 - 9.34)	0.071	15.2	(1.06 - 219.0)	0.046
		(Trend P=0.080)			(Trend P=0.048)		
禁煙後期間(年)	never	1.00			1.00		
	<7	13.2	(2.73 - 63.6)	0.001	19.6	(0.74 - 514.3)	0.075
	7+	0.37	(0.04 - 3.80)	0.405	11.1	(0.80 - 152.7)	0.073
		(Trend P=0.246)			(Trend P=0.036)		

*年齢、性別、BMI、虫垂炎既往、飲酒歴で調整
unconditional logistic regression model

表5. 喫煙歴と潰瘍性大腸炎発生との関連(罹患部位別)

		症例:直腸			症例:結腸・盲腸		
		OR	(95%信頼区間)	P value	OR	(95%信頼区間)	P value
喫煙歴	never	1.00			1.00		
	ever	1.23	(0.22 - 6.81)	0.813	6.33	(1.95 - 20.6)	0.002
	current	0.31	(0.04 - 2.66)	0.286	0.99	(0.24 - 4.10)	0.993
喫煙開始年齢(歳)	never	1.00			1.00		
	20歳未満	0.84	(0.10 - 6.75)	0.866	5.76	(1.62 - 20.5)	0.007
	20歳以上	0.63	(0.11 - 3.61)	0.602	1.93	(0.58 - 6.42)	0.286
		(Trend P=0.603)			(Trend P=0.163)		
1日喫煙本数(本)	0	1.00			1.00		
	<20	0.23	(0.01 - 4.14)	0.318	2.03	(0.52 - 7.98)	0.310
	20+	1.03	(0.19 - 5.51)	0.970	4.25	(1.32 - 13.7)	0.015
		(Trend P=0.973)			(Trend P=0.015)		
喫煙期間(年)	0	1.00			1.00		
	<15	0.13	(0.01 - 2.61)	0.181	3.37	(1.03 - 11.1)	0.045
	15+	2.19	(0.31 - 15.3)	0.430	2.79	(0.69 - 11.4)	0.152
		(Trend P=0.325)			(Trend P=0.064)		
積算喫煙本数 (Pack-Years)	0	1.00			1.00		
	<7.5	NA			2.26	(0.60 - 8.52)	0.227
	7.5+	1.76	(0.30 - 10.5)	0.536	4.17	(1.18 - 14.8)	0.027
		(Trend P=0.780)			(Trend P=0.022)		
禁煙後期間(年)	never	1.00			1.00		
	<7	2.58	(0.30 - 22.4)	0.389	29.1	(4.60 - 183.6)	0.000
	7+	0.64	(0.04 - 9.96)	0.748	1.24	(0.21 - 7.37)	0.816
		(Trend P=0.960)			(Trend P=0.033)		

*年齢、性別、BMI、虫垂炎既往、飲酒歴で調整
unconditional logistic regression model

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

特発性大腿骨頭壊死症の発生関連要因に関する 多施設共同症例・対照研究（進捗状況）

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）

中村 博亮（大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学）

山本 卓明、岩本 幸英（九州大学大学院医学研究院臨床医学部門整形外科学分野）

研究要旨

ステロイド・アルコール以外の要因も含めて特発性大腿骨頭壊死症（ION）の発生関連要因を幅広く調査するため、ION 臨床班の班員が所属する 29 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。

症例は、参加施設の整形外科を初診した患者で、初めて ION と確定診断された 20～74 歳の日本人である。対照は、症例の初診日以降、同一施設を初診した日本人患者で、各症例に対し、性・年齢（5 歳階級）が対応する患者 2 例である（1 例は整形外科、もう 1 例は他科）。自記式質問票により生活習慣・既往歴等の情報を収集し、佐々木らの「自記式食事歴法質問票（DHQ）」により食習慣の情報を収集する。また、臨床情報（血液検査、ステロイド全身投与、ION の疾病特性に関する情報）を収集する。

平成 22 年 7 月に登録を開始した。平成 23 年 1 月 14 日現在の対象者数は 25 症例、19 対照（整形外科：15 人、他科：4 人）である。症例の特性は、男性 68%、平均年齢 47 歳、誘因は「ステロイド全身投与歴あり」36%、「アルコール愛飲歴あり」50%であった。他科で登録された対照は、内科が 3 人、形成外科が 1 人であった。

本研究の症例の特性のうち、男性の割合、平均年齢については、ION 定点モニタリングシステムに報告された新患症例の特性とほぼ同じであった。また、現時点では特に大きな問題なく登録作業を進めている。今後も、1 施設あたり年間 2 セットの登録を前向きかつ継続的に実施する。次年度は、予備的解析を予定している。

A. 研究目的

わが国における特発性大腿骨頭壊死症（ION）の発生関連要因は、「ION に関する

調査研究班（以下、ION 臨床班）」が過去 3 回にわたり実施してきた多施設共同症例・対照研究により、系統的に解明されて

きた。第1回目の研究では、ステロイド全身投与歴を有しないION患者を症例とし、飲酒および喫煙の即時効果と累積効果を明らかにした¹⁾。第2回目は、SLE患者あるいは腎移植患者を対象としてステロイド投与量・投与法の影響を詳細に検討し、1日平均投与量で最も鮮明な関連を認めることを示した^{2,4)}。第3回目の研究では、誘因にかかわらず、総てのION患者を症例とすることで「ステロイド非投与に対する投与のリスク」を算出し、そのインパクトを明らかにした⁵⁾。

一方、ION臨床班で運営している定点モニタリングシステム、あるいは2005年実施の全国疫学調査の集計結果によると、ステロイド全身投与歴およびアルコール愛飲歴の両者を有しない症例が10%程度報告されている^{6,7)}。しかし現状では、ステロイド・アルコール以外の要因の影響について、十分な論拠が蓄積されていない。

以上の背景を考慮し、研究班として実施する新たな多施設共同症例・対照研究を計画した。今回の主たる目的は、ステロイド・アルコール以外の要因も含めて幅広く調査することである。過去の研究と比較した特色は、以下の通りである。

1. 1施設あたり年間2セットの症例・対照を、前向きに継続して登録

従来の症例・対照研究における症例は、「過去〇〇年以内（あるいは〇〇年以降、現在まで）に診断されたION患者」のように、診断された期間を限って定義していた。

今回の症例・対照研究では、対象者の登録を前向きに継続するデザイン（prospective case-control study）を採用

し、対象者数の拡大について柔軟性を持たせる。また、無理のない目標登録数の設定により、ION患者が多い施設に負担が集中することを回避する。

2. 佐々木らの「自記式食事歴法質問票（Self-administered diet history questionnaire, DHQ）」の使用

ION発生のメカニズムとしては、ステロイド投与に伴う酸化ストレスや脂質代謝異常の他、凝固能異常の関与が示唆されている。従って、抗酸化物質、脂質、ビタミンK等、食習慣の観点からも検証すべき仮説は多い。一方、過去3回にわたり実施してきた多施設共同症例・対照研究では、食習慣について詳細な検討が行われていない。また、過去の文献の系統的レビューの結果をみても、IONと食習慣の関連についての報告はない⁸⁾。

今回、すでに妥当性が検証された佐々木らの質問票を使用することにより、食品・栄養素の両面から食習慣を調査し、発生メカニズム解明の一端に資する。

B. 研究方法

1. デザイン

多施設共同症例・対照研究

2. 参加施設

ION臨床班の班員が所属し、本研究への参加に同意した施設

3. 対象者

1) 症例設定

- ① 採用基準
 - ・ 参加施設の整形外科を初診した患者で、ION 臨床班の診断基準により、初めて ION と確定診断された 20～74 歳の日本人。
 - ・ 他院で確定診断後に紹介受診した患者の場合は、確定診断が紹介受診前 1 ヶ月以内であるもの。
 - ② 除外基準
 - ・ 二次性（症候性）大腿骨頭壊死症を有する者
 - ・ アルコール性精神症状で入院歴がある者、認知症を有する者（質問票への回答内容の信頼性に影響するため）
- 2) 対照設定
- ① 対照の種類

病院対照のみとし、症例・対照比は 1:2 とする。
 - ② 採用基準
 - ・ 症例の初診日以降、同一施設を初診した日本人患者。
 - ・ 各症例に対し、性、年齢（5 歳階級：20～24、25～29、…、70～74）が対応する患者 2 例。
 - ・ 1 例は整形外科の患者、もう 1 例は他科（総合診療科、眼科、耳鼻科、皮膚科など）の患者から選出。
 - ③ 除外基準
 - ・ ION の既往がある者
 - ・ 変形性股関節症を有する者（ION の進行例と鑑別困難な場合があるため）
 - ・ 二次性（症候性）大腿骨頭壊死症を有する者
- ・ アルコール性精神症状で入院歴がある者、認知症を有する者（質問票への回答内容の信頼性に影響するため）
- 3) 症例・対照の登録期間および目標登録数
- ・ 参加施設における倫理審査承認後より登録を開始する。
 - ・ 1 施設あたり年間 2 セット（2 症例・4 対照）を、前向きに継続して登録する。
4. 情報収集
- 1) 生活習慣・既往歴：自記式質問票 系統的レビュー結果に基づき、過去に報告されている主要な関連要因を網羅
 - 2) 食習慣：佐々木らの「自記式食事歴法質問票（DHQ）」
 - 3) 臨床情報
 - ① 初診時の血液検査所見 通常の保険診療の範囲内で測定された、既存情報を利用
 - ② ステロイド全身投与に関する情報 投与歴、対象疾患、投与期間、最高投与量、パルス有無、その後の ION 有無
 - ③ ION 定点モニタリング新患調査票の記載内容（症例のみ）
5. 統計解析
- 条件付き多重ロジスティック回帰モデルにより多因子の影響を補正し、ION に対する各要因の調整オッズ比を算出する。
- （倫理面への配慮）

本研究計画については、調査事務局を置く大阪市立大学大学院医学研究科において倫理委員会の承認を得た。また、参加施設においても倫理委員会の承認を得る。

C. 結果（進捗状況）

平成 22 年 7 月に登録を開始した。平成 22 年 1 月 14 日現在の対象者数は、25 症例、19 対照（整形外科 15 人、他科：4 人）である。

症例の特性を以下に示す。男性 68%、平均年齢 47 歳（中央値：46 歳、範囲：23～63 歳）であった。誘因は、「ステロイド全身投与歴あり」36%、「アルコール愛飲歴あり」50%、「両方あり」9%、「両方なし」5%であった。症例の参加施設初診から協力依頼までは平均 47 日（範囲：0～239 日）、他施設で確定診断後に参加施設を初診した症例は 55%を占めていた。

対照のうち、整形外科で登録された 15 人については、参加施設初診から協力依頼までは平均 49 日（範囲：0～181 日）、他科で登録された 4 人については平均 47 日（範囲：0～99 日）であった。他科からの対照は、内科で 3 人（診断名：上気道炎、脂質異常症、糖尿病）、形成外科で 1 人（耳下腺腫瘍）が登録されていた。

D. 考察およびまとめ

ION 臨床班の班員が所属する 29 施設の協力を得て、多施設共同研究を実施している。なお、本研究の参加施設は、ION 定点モニタリングシステムの参加施設とほぼ同じである。ION 定点モニタリングシステムに報告された新患症例の疫学特性と比較すると⁷⁾、本研究の症例の基本特性のうち、

男性の割合、平均年齢はほぼ同じであった。誘因については、ION 定点モニタリングシステムでは「ステロイド全身投与歴あり」50%、「アルコール愛飲歴あり」34%とされており、本研究の症例では各々の割合が逆転しているようである。

対象者の登録後に生じた問題として、対照の採用基準のうち「症例の初診日以降、同一施設を初診」が満たされておらず、登録した対照の初診日が、症例の初診日より前の者があった（2 人）。また、調査への同意を得たが、質問票の返送がない者があった（2 人）。いずれの場合も、各施設において本研究の実務面の取りまとめを担当する「施設代表医師」に連絡し、対応を依頼している。なお、症例と対照のマッチングについては、「施設代表医師」が調査事務局に協力依頼結果を報告する書式に、性・年齢のマッチング状況を再確認するための記入欄を設けているため、現時点では間違えることなく登録されている。

E. 結語

ステロイド・アルコール以外の要因も含めて ION の発生関連要因を幅広く調査するため、ION 臨床班の班員が所属する 29 施設の協力を得て、多施設共同研究を実施している。現時点の対象者数は 25 症例、19 対照であり、特に大きな問題なく登録作業が進んでいる。

今後も、1 施設あたり年間 2 セット（2 症例・4 対照）の登録を前向きかつ継続的に実施する。次年度は、予備的解析を予定している。

参考文献

- Mar;15(2):185-91.
- 1) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, et al.: Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiol.* 137: 530-538, 1993.
 - 2) Hirota Y, Hotokebuchi T, Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head: nationwide epidemiologic studies in Japan. *Osteonecrosis: Etiology, Diagnosis and Treatment*, ed. by Urbaniak JR and Jones JP Jr, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, Illinois, pp 51-58, 1997.
 - 3) 廣田良夫, 竹下節子, 杉岡洋一, ほか: ステロイドの種々投与方法と特発性大腿骨頭壊死症との関連—SLE 患者における症例・対照研究. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班平成 7 年度研究報告書, 17~22 頁, 1996.
 - 4) 廣田良夫, 佛淵孝夫, 竹下節子, ほか: ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生要因—腎移植患者における症例・対照研究. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成 10 年度研究報告書, 169~174 頁, 1999.
 - 5) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, Kubo T, Hirota Y, for the Idiopathic ONF Multicenter Case-Control Study Group. Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a nationwide multicenter case-control study in Japan. *J Orthop Sci.* 2010
 - 6) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Oct;468(10):2715-24.
 - 7) 福島若葉, 阪口元伸, 廣田良夫, ほか: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の臨床像—新患症例についての 10 年間のまとめ—. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究 平成 20 年度総括・分担研究報告書, 281~287 頁, 2007.
 - 8) 福島若葉, 阪口元伸, 廣田良夫, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の関連要因に関する系統的レビュー. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究 平成 20 年度総括・分担研究報告書, 189~220 頁, 2007.

F. 研究発表

論文発表 なし
学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特許取得 なし
実用新案登録 なし
その他 なし

表 1. 参加施設一覧（平成 23 年 1 月 14 日現在）

旭川医科大学	久留米大学	東京大学
大分大学	神戸大学	長崎大学
大阪市立大学	佐賀大学	名古屋大学
大阪大学	札幌医科大学	広島大学
鹿児島大学	昭和大学	北海道大学
金沢医科大学	信州大学	三重大学
金沢大学	諏訪赤十字病院	宮崎大学
関西労災病院	千葉大学	山形大学
九州大学	東京医科歯科大学	横浜市立大学
京都府立医科大学	東京医科大学	

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）、片平冽彦（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、高添正和（社会保険中央総合病院）、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。複数のフィールドにおいて、母親の周産期および児（患者本人）の幼少期の生活習慣・環境要因調査と、唾液からの 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。千葉大学倫理審査委員会の承認のもとに研究をスタートした。

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、前回の文献レビューの結果をもとに、質問調査票の項目の検討を行った。

B. 研究方法

文献検索の結果をもとに質問調査票を立ち上げ、研究プロトコルを千葉大学倫理審査委員会に申請し、承認を受け、また、日本小児 IBD 研究会の支援研究として、研究がスタートした。

C. 研究結果

日本小児 IBD 研究会および同研究審査委員会にてプレゼンテーションを行い、研究会からの正式な許可をいただいた。同研究

会の主要なメンバーの先生方（7 病院）と連絡を取り合いながら、患者募集を開始する。

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、裕福な生活はクロウ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

今後、日本小児 IBD 研究会との共同で、精力的に研究を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

混合性結合組織病の症例対照研究

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)、堀内孝彦、澤部琢哉(九州大学大学院)、多田芳史、長澤浩平(佐賀大学)、小橋元(放射線総合医学研究所)、岡本和士(愛知県立看護大学)、森満、野島正寛、高橋裕樹(札幌医科大学)、渥美達也(北海道大学大学院)、近江雅代(中村学園大学)、豊島泰子(四日市看護医療大学)、田中廣壽(東京大学医科学研究所)、川畑仁人(東京大学)、高崎芳成(順天堂大学)、桑名正隆(慶應義塾大学)、岡田純(北里大学)、川口鎮司(東京女子医科大学)、吉田俊治(藤田保健衛生大学)、三森明夫(国立国際医療センター)、藤井隆夫、三森経世(京都大学大学院)

【背景】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る。

【目的】今回、我々は、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ために症例対照研究を行なった。【方法】MCTD患者と一般対照を用いた症例対照研究、SLE患者と一般対照を用いた症例対照を行い、二つの症例対照研究で、MCTD発症のリスクとSLE発症のリスクを比較した。

【結果】喫煙は九州地区、北海道地区ともSLE発症のリスクを上昇させたが、飲酒はMCTDの発症とは意味のある関係は示さなかった。1日30分以上の歩行はMCTD発症のリスクを上昇させたが、SLE発症のリスクの上昇は九州地区のみで認められ、北海道地区では認められなかった。週3日以上運動は九州地区、北海道地区ともSLE発症のリスクを上昇させたが、MCTD発症とは意味のある関係を示さなかった。膠原病の既往はMCTD発症のリスクを上昇させたが、SLE発症リスクの上昇は九州地区のみで認められた。関節リウマチは九州地区でSLE発症リスクの上昇を認めたが、MCTD発症とは意味のある関係を示さなかった。

【まとめ】今回、MCTD発症のリスク因子と認められたものは、1日30分以上の歩行と膠原病の既往であった。一方、喫煙はSLE発症の危険因子であるが、今回、MCTDと喫煙の間には意味のある関係は認めなかった。今後、症例を増やして、検討する必要がある。

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ら¹⁾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^{2, 3, 4)}。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²⁾。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²⁾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^{2, 3, 4)}。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^{2, 3)}。

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^{5, 6)}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⁷⁾、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^{2, 3, 4)}。藤井³⁾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)⁴⁾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⁸⁾。

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⁴⁾。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こととした。

方法

1) 対象と方法

MCTD患者と非膠原病患者(健康人)を対照とした、症例対照研究とSLE患者と非膠原病患者(健康人)を対照とした症例対照研究を行なった。MCTD患者、SLE患者と全国でリクルートしたが、今回の解析ではSLEに限り、九州と北海道の症例で行った。

自記式の調査票による調査とし、SLEの症例対照研^{9, 10, 11, 12)}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した。

MCTDの症例対照研究ではMCTD患者65例と健康人対象(学生、健診受診者、介護施設職員)261例を比較した。SLEの症例対照研究では、九州地区は症例78例、対照250例、北海道地区は症例51例、対照264例を解析対照とした。

統計解析は統計ソフトSASを使用し、各要因の補正は多重ロジスティック分析を用いて行い、年齢補

正オッズ比と95%信頼区間を求めた。P<0.05をもって有意とした。

2) 倫理的配慮

なお、本研究は聖マリア学院大学、京都大学のほか、各々の参加施設の研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

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した。

結果

表2に示すように、喫煙は九州地区、北海道地区ともSLE発症のリスクを上昇させたが、飲酒はMCTDの発症とは意味のある関係は示さなかった。表3に生活習慣・ストレスとMCTD発症のリスク、SLE発症のリスクを示す。1日30分以上の歩行はMCTD発症のリスクを上昇させたが、SLE発症のリスクの上昇は九州地区のみで認められ、北海道地区では認められなかった。週3日以上は九州地区、北海道地区ともSLE発症のリスクを上昇させたが、MCTD発症とは意味のある関係を示さなかった。表4に既往歴とMCTD発症のリスク、SLE発症のリスクを示す。膠原病の既往はMCTD発症のリスクを上昇させたが、SLE発症リスクの上昇は九州地区のみで認められた。関節リウマチは九州地区でSLE発症リスクの上昇を認めたが、MCTD発症とは意味のある関係を示さなかった。

考察

疫学班がこれまで行ってきたSLEの症例対照研究^{10,11,12)}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⁵⁾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⁶⁾のmeta-analysisはその関係を否定している。

今回、MCTD発症のリスク因子と認められたものは、1日30分以上の歩行と膠原病の既往であった。しかし、1日30分以上の歩行は九州地区でのみ、SLE発症の危険因子であった。一方、喫煙はSLE発症の危険因子であるが、今回、MCTDと喫煙の間には意味のある関係は認めなかった。今後、症例数を増やして検討する必要がある。

また、わが国では厚生労働省の診断基準(表1)⁴⁾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³⁾、今後、臨床班と疫学班が共同で検討する会議の場をもち、さらなる検討を行う必要がある。

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. Hennekens 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. 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. 豊島泰子、今村桃子、鷲尾昌一. 九州7県における在宅神経難病療養者に対する訪問看護の実態. 第69回日本公衆衛生学会総会. 平成22年10月27日-29日、東京.
2. 岡本和士、紀平為子、近藤智義、小橋 元、鷲尾昌一、阪本尚正、佐々木 敏、三宅吉博、横山徹爾、稲葉 裕、永井正規. 第21回日本疫学会. 平成23年1月21日-22日.

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. 顔面紅斑
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. 手指に局限化した皮膚硬化
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の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 1 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。

表2. 喫煙・飲酒とMCTD発症のリスク、SLE発症のリスク

喫煙・ 飲酒習慣	MCTD 年齢補正 OR (95%CI)	九州SLE 年齢補正 OR (95%CI)	北海道SLE 年齢補正 OR (95%CI)
喫煙	0.83 (0.44-1.57)	2.03 (1.02-4.03)	4.69 (2.38-9.26)
飲酒	0.78 (0.40-1.52)	2.03 (0.93-4.45)	1.36 (0.68-2.69)

表3. 生活習慣・ストレスとMCTD発症のリスク、SLE発症のリスク

生活習慣	MCTD 年齢補正 OR (95%CI)	九州SLE 年齢補正 OR (95%CI)	北海道SLE 年齢補正 OR (95%CI)
歩行 (1日30分以上)	2.60 (1.36-4.97)	3.40 (1.72-6.72)	1.53 (0.79-2.96)
運動 (週3日以上)	1.67 (0.85-3.27)	4.85 (2.37-9.94)	2.53 (1.21-5.28)
睡眠 (1日5時間以上)	0.50 (0.21-1.16)	1.98 (0.82 - 4.78)	1.19 (0.36-3.60)
規則正しい睡眠	1.73 (0.97- 3.07)	1.85 (0.99-3.47)	1.06 (0.56-2.01)
精神的ストレス	1.33 (0.70 -2.51)	0.98 (0.46-2.08)	1.79 (0.76-4.26)