

厚生科学研究特定疾患対策研究事業
特定疾患の疫学に関する研究班

平成11年度研究業績集

主任研究者 稲葉 裕
厚生科学研究特定疾患対策研究事業
特定疾患の疫学に関する研究班

平成12年3月31日

厚生科学研究特定疾患対策研究事業
特定疾患の疫学に関する研究班

平成11年度研究業績集

主任研究者 稲葉 裕
厚生科学研究特定疾患対策研究事業
特定疾患の疫学に関する研究班

平成12年3月31日

**Annual Report of
Research Committee on Epidemiology of
Intractable Diseases**

The Ministry of Health and Welfare of Japan

March 2000

Chairman: Yutaka Inaba, M.D., Ph.D.

序

厚生科学研究費「特定疾患の疫学に関する研究」は、歴史的には、昭和 47 年に発足した「特定疾患疫学調査協議会」に遡ることができる。この協議会は当時の 8 特定疾患の研究班が共同で疫学調査を行う必要性から、各班の班長および疫学担当者によって結成されたもので、世話人は重松逸造（当時、国立公衆衛生院疫学部長）と山本俊一（当時、東京大学医学部疫学教授）の両氏であった。昭和 51 年度から「難病の地理病理学的環境科学的研究班」として正式な研究班となり、昭和 54 年度から平成 7 年度までは「厚生省特定疾患 難病の疫学調査研究班」として継続した。昭和 51 年度から昭和 56 年度までの 6 年間は植松稔班長（当時、北里大学医学部公衆衛生学教授）、昭和 57 年度から昭和 62 年度までの 6 年間は青木國雄班長（当時、名古屋大学医学部予防医学教授）、昭和 63 年度から平成 4 年度までの 5 年間は柳川洋班長（当時、自治医科大学公衆衛生学教授）、平成 5 年度から平成 10 年度までの 6 年間は大野良之班長（名古屋大学医学部予防医学教授）のもとで研究が進められてきた。

この 20 余年間、疫学研究班は他の特定疾患の臨床調査研究班と密接な連携をとりながら研究を進め、各種難病の臨床的・疫学的情報の提供を行うとともに厚生省の難病対策実施に大きく貢献する資料提供ができたものと考えている。今回からは、新たに厚生科学研究費に応募する形で「特定疾患の疫学に関する研究」の主任研究者となり、その責務の大きさを痛感しているところである。

特定疾患に関する疫学研究の究極的な目標は、「疫学研究の本来の目的を達成するために臨床研究班・分科会と緊密な連携をとりながら研究を進め、難病の保健医療福祉対策の企画立案と実施のために役立つ行政科学的資料の提供と対策評価」と前班長大野良之教授が書かれており、新たな出発にもこの目標の変更はしていない。ただし、研究費申請という立場から、これまでの事業を整理し、新しい重点プロジェクト 4 項目を加えて、下記の計 13 のプロジェクトを申請書には明記した。

- ① 発生関連要因・予防要因の解明
- ② 医療受給者の臨床調査票による患者実態調査とその体系的利用
- ③ 難病患者の保健医療福祉ニーズ把握
- ④ 医療受給申請時、または認定時の調査票による簡易疫学調査法の開発
- ⑤ 特定の難病の全国疫学調査
- ⑥ 1997 年度医療受給者の全国調査資料の分析集計
- ⑦ 地域ベースのコホート研究の実施
- ⑧ 特定の難病の予後調査
- ⑨ 行政資料による難病の頻度調査
- ⑩ 治療研究対象疾患の見直しに関する調査研究の詳細分析
- ⑪ 定点モニタリング・システムの運用と新たな疾患についての検討
- ⑫ 難病全国疫学調査資料データベースの年度別比較
- ⑬ 特定疾患難病疫学研究連絡会議の開催

当然のことながら、この研究目標は、我々のグループのみで達成することはできず、多くの臨床医学、基礎医学の研究者、全国の病院・診療科の先生方、さらに厚生省、各都道府県、各市町村の難病対策行政担当者各位の協力が必要となる。

ここに、今までの疫学研究班に賜りましたご厚情とご支援に深謝いたしますとともに、新しく出発した本研究へのご協力も何卒宜しくお願い申し上げます。

主任研究者 稲葉 裕

目 次

研究班構成員名簿 -----

特定疾患各研究班との協力関係 -----

統括研究報告 -----

主任研究者 稲葉 裕

I. 発生関連要因・予防要因の解明

1. 発生関連要因・予防要因の解明 -----

田中平三（東医歯大・難研疫学）、岡本和士（愛知看護大・公衛）、小橋元（北大医・公衛）、坂本尚正（兵庫医大・衛生）、佐々木敏（国立がんセ・臨床疫学）、三宅吉博（九大医・予防）、鷺尾昌一（北九州津屋崎病院）

II. 医療受給者の臨床調査票による患者実態調査とその体系的利用

1. 臨床個人調査票による患者実態調査とその体系的利用に関する試案 -----

中村好一（自治医大・保健科学）、玉腰暁子（名大医・予防）、稲葉裕（順天堂大医・衛生）

III. 難病患者の保健医療福祉ニーズ把握

1. 難病患者の保健医療福祉ニーズの把握 -----

山路義生（順天堂大医・公衛）、稲葉裕、黒澤美智子（順天堂大医・衛生）、松下祥子（都神経科学総合研）、片平冽彦（東医歯大・難研）

IV. 全国疫学調査

1. 特発性心筋症の全国疫学調査成績 -----

中川秀昭、森河裕子、三浦克之（金沢医大・公衛）、篠山重威、松森昭（京大医・循）、中山登美子、玉腰暁子、大野良之（名大医・予防）、川村孝（京大・保健管理セ）

2. アミロイドーシスの全国疫学調査成績 -----

中川秀昭、森河裕子、三浦克之（金沢医大・公衛）、石原得博（山口大医・一病理）、池田秀一（信州大医・三内）、伊藤裕子、玉腰暁子、大野良之（名大医・予防）、川村孝（京大・保健管理セ）

3. 門脈血行異常症全国疫学調査進捗状況について -----
 田中隆、廣田良夫（大阪市大医・公衛）、井出三郎（聖マリア学院短大）、林櫻松、玉腰暁子、大野良之（名大医・予防）、川村孝（京大・保健管理セ）、橋爪誠、赤星朋比古、杉町圭蔵（九大医・二外）
4. COPD 全国疫学調査進行状況 -----
 縣俊彦、清水英佑（慈恵医大・環境保健）、玉腰暁子（名大医・予防）、柳修平（川崎医療福祉大・看護）、稲葉裕（順天堂大医・衛生）、福地義之助（順天堂大医・呼吸器内）、巽浩一郎、栗山喬之（千葉大医・呼吸器内）
5. 急性膵炎の全国疫学調査成績 -----
 林 櫻松、玉腰暁子、大野良之（名大医・予防）、川村 孝（京大・保健管理セ）、小川道雄、広田昌彦（熊本大学医・二外）
6. 肝内結石症の全国疫学調査結果 -----
 馬場園明（九大・健康科学セ）、林櫻松、玉腰暁子、大野良之（名大医・予防）、川村孝（京大・保健管理セ）、神谷順一、北川雄一、二村雄次（名大医・一外）、豊嶋英明（名大医・公衛）

V. 1997年度医療受給者の全国調査資料の分析集計

1. 医療受給者全国調査結果 -1997年度- -----
 淵上博司、仁科基子、柴崎智美、永井正規（埼玉医大・公衛）、川村孝（京大・保健管理セ）、大野良之（名大医・予防）

VI. 地域ベースコホート研究の実施・行政資料による難病の頻度調査

1. 難病患者の地域ベース・コホート研究 -----
 川南勝彦、簗輪眞澄（公衛院・疫学）、永井正規（埼玉医大・公衛）、坂田清美（和歌山医大・公衛）、新城正紀（沖縄看護大・公衛）、廣田洋子（北海道岩見沢 HC）、貞本晃一（北海道帯広 HC）、佐藤節子（宮城県栗原 HC）、石下恭子（福島県県南 HC）、碧井猛（千葉県茂原 HC）、小倉敬一（千葉県船橋 HC）、井上孝夫（千葉県市川 HC）、北村暁子（杉並区高円寺保健セ）、母里啓子（横浜市旭区旭 HC）、飯塚俊子（新潟県上越 HC）、飯田恭子（富山県高岡 HC）、竹内駿男（福井県福井 HC）、宮川幸昭（長野県木曾 HC）、白井祐二（長野県伊那 HC）、三徳和子（岐阜県伊奈波 HC）、林敬（静岡県北遠健康福祉セ）、端谷毅（愛知県西尾 HC）、澁谷いづみ（愛知県稲沢 HC）、久間美智子（愛知県一宮 HC）、嶋村清志（滋賀県庁）、大島秀夫（兵庫県社 HC）、安元兆（兵庫県加古川 HC）、中川昭生（島根県雲南 HC）、繁田節子（岡山市 HC）、金田富子（岡山県岡山 HC）、尾形由紀子（福岡県田川 HC）、真崎直子（福岡県精神保健福祉セ）、尾方克巳（熊本県天草 HC）、大神貴史（大分県宇佐高田 HC）、福森順子（鹿児島県志布志 HC）、中俣和幸（鹿児島県鹿屋

HC)、大嶺悦子(沖縄県南部 HC)、平良セツ子(沖縄県宮古 HC)

2. 行政資料による難病の頻度調査 今後の計画と解析予定 -----
川南勝彦、裳輪真澄(公衛院・疫学)

Ⅶ. 予後調査

1. IgA 腎症患者の予後調査 -4 年間の追跡調査- -----
若井建志、玉腰暁子、林櫻松、中山登志子、大野良之(名大医・予防)、川村孝(京大・保健管理セ)、遠藤正之、堺秀人(東海大医・腎代謝内)

Ⅷ. 治療研究対象疾患の見直しに関する調査研究の詳細分析

1. 特定疾患治療研究事業対象疾患の選定方法に関する検討 -----
佐藤俊哉(統数研)、稲葉裕、黒沢美智子(順天堂大医・衛生)、高木廣文(新潟大医・保健)、大野良之(名大医・予防)

Ⅸ. 定点モニタリング

1. NF1 モニタリング調査の解析 -----
縣俊彦、清水英佑(慈恵医大・環境保健)、橋本修二(東大医・健康科学)、高木廣文(新潟大医・看護)、稲葉裕(順天堂大医・衛生)、柳修平(川崎医療福祉大・看護)、大塚藤男(筑波大医・皮膚)
2. 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングについて -----
田中隆、廣田良夫(大阪市大医・公衛)、竹下節子(東海大福岡短大・情報処理)

事務局記録

第 1 回総会プログラム

第 2 回総会プログラム

添付資料

特定疾患の疫学に関する研究班組織

1. 構成員一覧 (50音順)

| 区分 | 氏名 | 所属 | 職名 |
|----------------------|--------------------------------|------------------------------|-----|
| 主任研究者 | 稲葉 裕 <small>いなば ゆたか</small> | 順天堂大学医学部衛生学 | 教授 |
| 分担研究者 | 川村 孝 <small>かわむら たかし</small> | 京都大学保健管理センター | 教授 |
| 分担研究者 | 佐藤 俊哉 <small>さとう としや</small> | 文部省統計数理研究所 | 助教授 |
| 分担研究者 | 杉田 稔 <small>すぎた みのる</small> | 東邦大学医学部衛生学 | 教授 |
| 分担研究者 | 田中 平三 <small>たなか へいぞう</small> | 東京医科歯科大学難治疾患研究所 社会医学研究部門(疫学) | 教授 |
| 分担研究者 | 玉腰 暁子 <small>たまこし あまこ</small> | 名古屋大学大学院医学研究科予防医学 | 助教授 |
| 分担研究者 | 中川 秀昭 <small>なかがわ ひであき</small> | 金沢医科大学公衆衛生学 | 教授 |
| 分担研究者 | 中村 好一 <small>なかむら よしかず</small> | 自治医科大学保健科学講座 | 教授 |
| 分担研究者 | 永井 正規 <small>ながい まさき</small> | 埼玉医科大学公衆衛生学 | 教授 |
| 分担研究者 | 簗輪 眞澄 <small>みのわ まさみ</small> | 国立公衆衛生院疫学部 | 部長 |
| 研究協力者 | 青木 伸雄 <small>あおき のぶお</small> | 浜松医科大学衛生学 | 教授 |
| 研究協力者 | 縣 俊彦 <small>あがた としひこ</small> | 東京慈恵会医科大学環境保健医学 | 助教授 |
| 研究協力者 | 井原 一成 <small>いはら かずしげ</small> | 東邦大学医学部公衆衛生学 | 講師 |
| 研究協力者 | 岡本 和士 <small>おかもと かずし</small> | 愛知県立看護大学公衆衛生学 | 助教授 |
| 研究協力者 | 小橋 元 <small>こばし げん</small> | 北海道大学医学部予防医学講座公衆衛生学 | 助手 |
| 研究協力者 | 坂田 清美 <small>さかた きよみ</small> | 和歌山県立医科大学公衆衛生学 | 助教授 |
| 研究協力者 | 阪本 尚正 <small>さかもと なおまさ</small> | 兵庫医科大学衛生学 | 講師 |
| 研究協力者 | 佐々木 敏 <small>ささき さとし</small> | 国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部 | 室長 |
| 研究協力者 | 新城 正紀 <small>しんじょう まさき</small> | 沖縄県立看護大学公衆衛生学 | 講師 |
| 研究協力者 | 豊嶋 英明 <small>とよしま ひであき</small> | 名古屋大学大学院医学研究科公衆衛生学 | 教授 |
| 研究協力者 | 馬場園 明 <small>ばばぞの あきら</small> | 九州大学健康科学センター | 助教授 |
| 研究協力者 | 廣田 良夫 <small>ひろた よしお</small> | 大阪市立大学医学部公衆衛生学 | 教授 |
| 研究協力者 | 藤田 利治 <small>ふじた としはる</small> | 国立公衆衛生院疫学部環境疫学 | 室長 |
| 研究協力者 | 藤原 奈佳子 <small>ふじわら なかこ</small> | 名古屋市立大学看護学部 | 助教授 |
| 研究協力者 | 三宅 吉博 <small>みやけ よしひろ</small> | 九州大学大学院医学系研究科予防医学 | 医師 |
| 研究協力者 | 森 満 <small>もり みつる</small> | 札幌医科大学公衆衛生学 | 教授 |
| 研究協力者 | 山路 義生 <small>やまじ よしお</small> | 順天堂大学医学部公衆衛生学 | 助手 |
| 研究協力者 | 鷺尾 昌一 <small>わしお まさかず</small> | 北九州津屋崎病院 | 医師 |
| 経理事務連絡担当 責任者(事務局) | 黒澤美智子 <small>くろさわ みちこ</small> | 順天堂大学医学部衛生学 | 助手 |

2. 臨床各班と疫学班との協力関係一覧

| 研究課題名 | 主任研究者 | 協力担当者(所属) | 疫学班担当 |
|------------------|-------|---------------------------------|-------|
| 1. 特発性造血障害 | 小峰 光博 | 浦部 昌夫 (NTT 関東病院血液内科) | 佐藤 俊哉 |
| 2. 血液凝固異常症 | 中川 雅夫 | 辻 肇 (京都府立医科大学第二内科輸血部) | 佐藤 俊哉 |
| 3. 原発性免疫不全症候群 | 小宮山 淳 | 岩田 力 (東京大学分院小児科) | 中村 好一 |
| | | 上松 一永 (信州大学医学部小児科) | |
| 4. 難治性血管炎 | 橋本 博史 | 小林 茂人 (順天堂大学医学部膠原病内科) | 稲葉 裕 |
| 5. 自己免疫疾患 | 小池 隆夫 | 握美 達也 (北海道大学医学部内科学第二講座) | 永井 正規 |
| 6. ベーチェット病 | 大野 重昭 | 藤野雄次郎 (東京厚生年金病院眼科) | 稲葉 裕 |
| 7. ホルモン受容機構異常 | 清野 佳紀 | 赤水 尚史 (京都大学医学研究科臨床病態医科学) | 中村 好一 |
| | 清野 佳紀 | 松本 俊夫 (徳島大学医学部第一内科) | 中村 好一 |
| 8. 間脳下垂体機能障害 | 加藤 譲 | 大磯ユタカ (名古屋大学医学部内科学第一) | 田中 平三 |
| | | 横山 徹爾 (東京医科歯科大学難治疾患研究所社会医学研究部門) | |
| | | 村上 宣夫 (島根医科大学医学部内科学第一) | 横山 徹爾 |
| 9. 副腎ホルモン受容機構異常 | 宮地 幸隆 | 上芝 元 (東邦大学医学部第一内科) | 中川 秀昭 |
| 10. 中枢性摂食異常症 | 中尾 一和 | 中井 義勝 (京都大学医療技術短期大学) | 藤田 利治 |
| 11. 原発性高脂血症 | 北 徹 | 石井 賢二 (京都大学医学部老年科) | 豊嶋 英明 |
| 12. アミロイドーシス | 池田 修一 | 徳田 隆彦 (信州大学医学部付属病院第三内科) | 中川 秀昭 |
| 13. 遅発性ウイルス感染 | 北本 哲之 | 中村 好一 (自治医科大学保健科学講座) | 中村 好一 |
| 14. 運動失調症 | 辻 省次 | (新潟大学脳研究所) | 山路 義生 |
| 15. 神経変性疾患 | 田代 邦雄 | 森若 文雄 (北海道大学大学院医学研究科神経内科学) | 井原 一成 |
| 16. 免疫性神経疾患 | 納 光弘 | 有村 公良 (鹿児島大学医学部第三内科) | 坂田 清美 |
| 17. 先天性水頭症 | 山崎 麻美 | 森竹 浩三 (島根医科大学医学部脳神経外科) | 玉腰 暁子 |
| 18. ウィリス動脈輪閉塞症 | 吉本 高志 | 辻 一郎 (東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学) | 青木 伸雄 |
| 19. 網膜脈絡膜・視神経萎縮症 | 玉井 信 | 辻 一郎 (東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学) | 杉田 稔 |
| 20. 前庭機能異常 | 八木 聡明 | 渡辺 行雄 (富山医科薬科大学耳鼻咽喉科) | 坂田 清美 |
| 21. 急性高度難聴 | 星野 知之 | 中島 務 (名古屋大学医学部耳鼻咽喉科) | 青木 伸雄 |
| 22. 特発性心筋症 | 篠山 重威 | 松森 昭 (京都大学大学院医学研究科循環病態学) | 中川 秀昭 |
| 23. びまん性肺疾患 | 工藤 翔二 | 千田 金吾 (浜松医科大学第二内科) | 田中 平三 |
| 24. 呼吸不全 | 栗山 喬之 | 巽 浩一郎 (千葉大学医学部呼吸器内科) | 縣 俊彦 |
| 25. 難治性炎症性腸管障害 | 下山 孝 | 福田 能啓 (兵庫医科大学第四内科) | 田中 平三 |
| | | 北洞 哲治 (国立大蔵病院消化器科) | 坂本 尚正 |
| 26. 難治性の肝疾患 | 戸田剛太郎 | 銭谷 幹男 (東京慈恵会医科大学内科学講座第一) | 森 満 |
| 27. 門脈血行異常症 | 杉町 圭蔵 | 赤星朋比古 (九州大学第二外科臨床大学院) | 廣田 良夫 |
| 28. 肝内結石症 | 二村 雄次 | 神谷 順一 (名古屋大学医学部第一外科教室) | 馬場園 明 |
| | | 馬場園 明 (九州大学健康科学センター第二部門) | |
| 29. 難治性脾疾患 | 小川 道雄 | 広田 昌彦 (熊本大学医学部第二外科) | 玉腰 暁子 |
| 30. 稀少難治性皮膚疾患 | 小川 秀興 | 池田 志孝 (順天堂大学医学部皮膚科) | 稲葉 裕 |
| 31. 強皮症 | 新海 滋 | 石川 治 (群馬大学医学部皮膚科) | 森 満 |
| 32. 混合性結合組織病 | 近藤 啓文 | 岡田 純 (北里大学医学部内科) | 田中 平三 |
| | | | 三宅 吉博 |
| 33. 神経皮膚症候群 | 大塚 藤男 | 縣 俊彦 (東京慈恵会医科大学環境保健医学) | 縣 俊彦 |
| 34. 脊柱靱帯骨化症 | 原田 征行 | 藤原奈佳子 (名古屋市立大学看護学部) | 藤原奈佳子 |
| 35. 特発性大腿骨頭壊死症 | 高岡 邦夫 | 廣田 良夫 (大阪市立大学医学部公衆衛生学) | 廣田 良夫 |
| 36. 進行性腎障害 | 堺 秀人 | 遠藤 正之 (東海大学医学部腎代謝内科) | 川村 孝 |
| 37. スモン | 岩下 宏 | 中江 公裕 (独協医科大学公衆衛生学) | 箕輪 眞澄 |

総括研究報告

総括研究報告

主任研究者 稲葉 裕

はじめに

厚生科学研究費の補助を受ける、3年計画の初年度にあたる本年は、新しいプロジェクトの計画と昨年まで実施されてきた研究の継続の双方が混在した研究報告となる。以下のプロジェクトを研究目標(課題)とし、これまでと同様に分担研究者および研究協力者が複数のプロジェクト課題に関わりながら、各臨床研究班と緊密な連携のもとに疫学研究を推進することとした。

プロジェクト研究課題とその目的及び3年間の計画

疫学研究では、継続研究の課題が多くなることは避けられないが、新しい視点も必要と考え、新しいプロジェクト研究4件(①～④)と継続研究9件(⑤～⑬)を企画した。

①発生関連要因・予防要因の解明

原因不明疾患の関連要因解明は、疫学の貢献として極めて重要なものであるが、難病であるが故の困難さもある。昨年度のアンケートで、118対象疾患のうち、80の疾患が「病因解明の糸口がある」とされており、何らかの形で、発生要因に関する新しい知見が得られると期待する。特に、若手の研究者に担当してもらい、ブレインストーミングから始めて、患者対照研究を実施し、3年以内に具体的な要因解明が、1つの疾患でも達成できればと、期待している。

②医療受給者の臨床個人調査票による患者実態調査とその体系的利用

本年度から臨床班へ受給者臨床個人調査票(受給申請時の)が配布されることになっているが、この有効利用を図るためのシステムを確立する。これまでも全国調査の二次調査(個人票)を基にした解析を経験しており、患者の疫学特性の実態把握は

確実に可能である。協力可能ないくつかの臨床班と協議して、個人情報保護に配慮し、電子媒体への入力とその利用に関する基本的なルールを確立し、3年間で何らかの結果を出していきたい。

③難病患者の保健医療福祉ニーズ把握

新しく全国調査を予定する臨床班を中心に、患者、医療機関のニーズ調査を企画し、一方で行政機関(保健所、市町村など)のニーズを把握するための調査を企画する。これまで「難病のケアシステム」調査研究班が実施してきた実態調査や、プロジェクト⑦で調査される内容を参考に、どんなニーズがあるかを明らかにしていきたい。

④医療受給申請時、または認定時の調査票による簡易疫学調査法の開発

医療受給申請者に、簡単な質問項目を定することで継続受療かどうかを確認し、疾病の自然史を理解する上で有用なデータを作成することを目的とする。プロジェクト②と関連させて、進めて行きたい。

⑤特定の難病の全国疫学調査

患者数の推定と臨床所見を、全国の多施設を対象に調査するもので、臨床班との協力により、多大の成果をあげてきており、継続的に実施したい。1999年1月にスタートしたアミロイドーシス3疾患、特発性心筋症3疾患、肝内結石症、門脈血行異常症、難治性脾疾患の全国調査を継続するとともに、この3年間に全国調査を予定する臨床班と協議して準備を開始する。また重点研究「特定疾患治療研究事業 未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究」(大野班)と協力する。

⑥1997年度医療受給者の全国調査資料の分析集計

1998年度に実施した調査で、調査票の回収は終了しており、1999年度中に報告書を完成させる。都道府県の協力のもとに、すでに3回の調査報告(1984,1988,1992)がさ

れており、医療受給者の基本的属性を全国的な規模で明らかにしてきている。今回は40万人という多数を対象として、さらに有益な結果が得られることを期待している。

⑦地域ベースのコホート研究の実施

保健所をベースとした難病患者情報システムの構築により、対人保健サービスの評価を目的とするもので、すでに10カ所以上の保健所の協力が得られており、情報システムの有効性、実現可能性を明らかにできると考えた。医療受給者の情報システムの構築を全国的に構築するためのステップとして、保健所をベースに、その具体的方策を検討しようとするものである。同時に、保健福祉サービスの効果の評価にも応用する予定である。

⑧特定の難病の予後調査

予後に関して、臨床班との協力体制ができていた疾患が天疱瘡、ベーチェット病、腎疾患など複数存在する。エンドポイントを死亡以外にも設定することを考慮しており、多変量解析技法の進歩に伴い、より有効な予後調査が期待できる。これまで不十分であった予後の実態が、疫学的に明らかにされることを期待する。

⑨行政資料による難病の頻度調査

人口動態統計死亡票、患者調査を利用した各種難病の頻度調査であり、1995年からの5年間の状態を、3年間のうちに報告書としてまとめる予定である。

⑩治療研究対象疾患の見直しに関する調査研究の詳細分析

1998年度に118疾患につき調査したデータをさらに詳細に解析して、治療研究対象疾患の見直しのための基礎データを作成する。重点研究「特定疾患対策対象患者の評価に関する研究」(杉田班)と協力する。

⑪定点モニタリング・システムの運用と新たな疾患についての検討

これまでの疫学関係の調査研究班で、全国調査によらない簡便な患者数の動向調査を目的に、神経皮膚疾患(レックリングハウゼン病など)と大腿骨骨頭壊死症での体制ができており、継続して観察結果を報告していきたい。予後調査との連動も考えられる。

⑫難病全国疫学調査資料データベースの年度別比較

これまでに、繰り返し実施された全国調査のデータが蓄積されている疾患に関して、特に臨床症状の推移などを検討してみたい。

⑬特定疾患難病疫学研究連絡会議の開催

疫学調査の基本は、患者さんのデータであり、臨床班との協力なくして研究成果は得られない。プロジェクト研究のほとんどすべてについて、密接な協力をお願いするため、連絡会議のような場がぜひとも必要である。

本年度の研究の進捗状況と成果

プロジェクト①は、まず対象疾患を何にするか、何を主な要因とするか、の検討から始まり、文献検索と臨床各班との話し合いが中心となった。疾患としては、潰瘍性大腸炎とクローン病、後縦靭帯骨化症および全身性エリテマトーデスを候補とし、要因としては、宿主要因、特に遺伝子と生活習慣要因の交互作用について取り上げることとなった。(田中ら)

プロジェクト②は、都道府県から調査票を送ってもらう時、入力時、利用時の個人情報保護対策が大きな問題となり、予定していた入力作業を終えることができなかつたため、来年度以降に実施することになる。今年度はこの調査票を利用した時の利点と問題点を検討した。(中村ら)

プロジェクト③は、患者のニーズ把握のために、患者団体にアプローチすることが決まり、ベーチェット病、パーキンソン病および炎症性腸疾患の各団体と交渉が始まっている。一方で、介護保険導入に伴う保健所の対応が問題となり、平成8年度の「ケアシステム研究班」の調査票を参考に、来年度保健所を対象とした調査を実施する予定である。(山路ら)

プロジェクト④は、プロジェクト②と重複している部分が多く協同プロジェクトの形で進んでおり、今年度の報告はない。

プロジェクト⑤は、1999年1月に実施した調査(肝内結石症(馬場園ら)、門脈血行異常症(廣田ら)、アミロイドーシス(中

川ら)、特発性心筋症(中川ら)、急性膵炎(玉腰ら)の一次調査、二次調査の結果が報告された。

肝内結石症の全国受療患者推定数は5,900人(4,200～7,600)で、二次調査からは、男性比0.86、50歳～70歳台が80.1%、「主に入院」と「入院と通院」を合わせると38.7%であった。

門脈血行異常症の二次調査では、特発性門脈圧亢進症(168例)は性比0.32で、40歳以上に多く、肝外門脈閉塞症(97例)は性比1.16で年齢分布は0～高齢までと広く、バッドキアリー症候群(44例)は性比0.63で全年齢層に分布していた。受療状況は3疾患とも「主に通院」が54～65%と最も多かった。

アミロイドーシスの全国患者数は、免疫グロブリン性アミロイドーシス510人(410-620)、反応性アミロイドーシス1,800人(700-2,900)、透析アミロイドーシス4,500人(3,400-5,600)と推計された。

特発性心筋症の全国患者数は拡張型17,700人(16,500-18,800)、肥大型21,900人(20,600-23,200)、拘束型300人(250-350)と推計された。

急性膵炎の年間受療患者数は、19,500人(17,000-22,000)と推計された。二次調査解析対象1,688例から、性比は約2.0で年齢分布は、男性では40～60歳にピークが広く分布し、女性では加齢とともに増加して65～69歳にピークが見られた。成因は男性がアルコール性、胆石性、特発性の順で、女性では特発性、胆石性、アルコール性の順であった。

また、2000年1月COPD(慢性閉塞性肺疾患)(縣ら)の調査が開始された。

プロジェクト⑥は、1997年度の医療受給者の全国調査の結果であり、基本的集計が別冊の報告書(その1、基本的集計)として発刊された。(永井ら)

プロジェクト⑦は、1998年度にスタートした研究で現在35の保健所が参加して、受給者の調査を実施している。今回は、ベースライン調査結果が報告され、神経疾患の割合が高く、QOL調査で、疾患別にやや差のあることが認められている。(川南ら)

プロジェクト⑧は、IgA腎症患者の予後調査のみが報告された。登録時点の腎機能低下の程度が累積腎透析導入率に影響していることが明確になった。(川村ら)

プロジェクト⑨では、ICD10と特定疾患名との比較が報告された。目的外利用の申請を提出し、次年度以後解析が予定されている。(簗輪ら)

プロジェクト⑩では、1998年度の臨床各班へのアンケートをもとに、治療研究事業対象疾患の選定方法につき3つの異なった立場(患者、行政、研究者)から解析が行われた。(佐藤ら)

プロジェクト⑪では、特発性大腿骨頭壊死症(廣田ら)とレックリングハウゼン病(NF1)(縣ら)の定点モニタリングの成績が報告された。

プロジェクト⑫、⑬は、今年度は実施されなかった。

前回の大野班の時から実施され始めた臨床班と疫学班に連絡担当者を置いて、密接な連携をはかる体制を継続している。初めての主任研究者の方もいて、必ずしも十分な話し合いのできない班もあったが、大旨順調に進められていると考えている。今年度以降さらに密接な連携をはかっていきたい。

I . 発生関連要因・予防要因の解明

発生関連要因・予防要因の解明

田中 平三（東京医科歯科大学・難治疾患研究所・疫学）、
岡本 和士（愛知県立看護大学・公衆衛生学）、
小橋 元（北海道大学医学部・予防医学講座・公衆衛生学）、
阪本 尚正（兵庫医科大学・衛生学）、
佐々木 敏（国立がんセンター研究所支所・臨床疫学研究部）、
三宅 吉博（九州大学大学院医学系研究科・予防医学）、
鷲尾 昌一（北九州津屋崎病院）

要 約

MEDLINE を中心にして、106 の特定疾患に関する review 論文、症例対照研究を検索した。臨床班からの協力の可能性を考慮に入れて、次の四疾患を選択した：潰瘍性大腸炎、クローン病、後縦靭帯骨化症、全身性エリテマトーデス。宿主要因、特に遺伝子と、生活習慣要因との交互作用に関する症例対照研究のデザインを検討した。

キーワード： 宿主・環境相互作用、潰瘍性大腸炎、クローン病、後縦靭帯骨化症、全身性エリテマトーデス

目 的

本年度の目的は、いわゆる review 論文を中心に文献検索を行い、症例対照研究を行う疾患を絞り込む。

方 法

特定疾患治療研究対象疾患（44 疾患。平成 11 年 4 月現在）を含む 112 疾患を検索対象とする。MEDLINE (PubMed) を用い、過去 10 年間について、①病名&総説、②病名&症例対照研究の①と②を独立して検索する。なお、成因に関する研究が先行しているスモン、再生不良性貧血、劇症肝炎、悪性関節リウマチ、重症急性膵炎、特発性大腿骨壊死を除外する。

結 果

各疾患の review 論文は 0～3 編であった。疫学方法論としての症例対照研究についての報告は、ほとんど皆無の現状である。

いくつかの疾患については、宿主要因、特に遺伝子が容疑因子として報告されている。しかし、単一遺伝子によって疾病発現が規定されているのではなく、いわば危険因子のひとつとして同定されているようである。臨床班から、研究協力が得られる可能性を考慮に入れて、次の四疾患を症例対照研究の対象とすることにした。

潰瘍性大腸炎、クローン病、後縦靭帯骨化症、全身性エリテマトーデス。

症例対照研究の企画案

1. 潰瘍性大腸炎、クローン病
担当者：阪本 尚正、佐々木 敏

1) 炎症性腸疾患の成因論

炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎:UC、クローン病:CD）は、ともに若年-壮年期に発症し、増悪と緩解を繰り返しながら長い経過をたどる慢性疾患であり、その原因は単一の物ではなく、種々の遺伝的要因と、環境要因

が複合していると考えられている。その中でも、遺伝的要因として腸管上皮の粘液産生に関係する MUC3、食物抗原認識に関係する HLA、炎症過程における TNF 等、30 種以上の候補遺伝子の多型性等、環境因子では、自律神経系を通じ腸管の運動に大きな影響をあたえる、心理社会的因子としてのストレス、食物因子としてとくに、脂肪摂取過多と、ファーストフード、甘い物の摂取、西洋型の食生活、生活環境因子として排便形態（ちの発症）に関係する水洗便所の使用等が注目されている。また、喫煙が、リスクを下げる等の問題もある。しかし、患者間の遺伝子の多型性別の環境要因のリスクの差、あるいは、食生活を同じくする未発症同胞間における、遺伝的、心理社会的因子の検討、あるいは、一卵性双生児の間の比較検討など、遺伝、環境両因子を複合的に検討する研究は少ない。また、発症後の定期的調査にもとづく増悪因子の検討等も必要である。問題点は、発症後、確定診断までに時間の経過している症例が多く、発症直前の食生活に関する記憶が曖昧な患者の多い点。あるいは、難病認定の書式が、市町村単位で全国不統一で、著しく簡略なものもあり正確な難病認定が行われていない点などがある。これらの解決のため、多少例数が落ちても、信頼出来る病院で発症後、確定診断までに 1 年以内の比較的新規発症患者に調査を特定する事も重要である。また、対照者の選定も、同医療機関を受診した同年齢前後 3 歳の他疾患（消化器系以外）の患者 3 名などとしても患者の同意が得にくく調査者に負担を強いる点も問題である。また遺伝情報の活用にも細心の注意が必要である。

2) 対象

患者：兵庫医大、消化器内科外来、入院患者、東京大倉病院（北洞先生）、等で、炎症性腸疾患患者全員の発症前の食生活調査を行う。発症後、3 年以内と限定しない。対照は、同科外来受診の患者で、対照と同姓、年齢 ± 3 歳で、がん、潰瘍、慢性腸疾患、虫垂炎、アレルギー疾患以外の人 2 名。

3) 方法

自記式調査票により、外来では本人に手

渡し、再診時回収する。

4) 標本数

患者 UC200 名、CD200 名、対照 400 名をめざす。

2. 後縦靭帯骨化症

担当者：小橋 元、岡本 和士

後縦靭帯骨化症 (OPLL) は、日本人を含むアジア人種に多く、その頻度は一般集団で 1.9% ~ 4.3% といわれる¹⁾。また、性別では男性に多く、年齢では 60 歳代にピークがある²⁾。発症部位は頸髄がほとんどであるが、その臨床症状は、無症候性から四肢麻痺までさまざまである。さまざまなリュウマチ状態と関連するといわれている。

まず、Medline (PubMed) を用いて、過去 10 年間に発表された英文論文の検索を行った。タイトルに「OPLL」を含み、かつ全領域に「Review」あるいは「Case-control」を含む論文数は、それぞれ 2、5 であったが、そのほとんどが症例報告であった。検索された OPLL の疫学的研究^{3,4)}においては、本症の危険要因として、高塩分食（漬物摂取など）、動物性蛋白不足（植物性蛋白を好む）が指摘されている。しかし、最近の大野らの調査⁵⁾では、発症オッズ比はむしろ、毎日の漬物摂取や週 3-4 回以上の豆腐摂取で下がり、週 3-4 回以上の牛肉摂取で上がるという、上記と相反する結果が出ている。

一方、近年の分子生物学の進歩により、OPLL に関連する素因遺伝子として retinoic X receptor β (RXR β) 遺伝子多型が報告された⁶⁾。RXR は、甲状腺ホルモンやビタミン D などの受容体と結合して二量体を形成し、転写レベルにおけるさまざまな生物学的反応を調節することから、「master regulator」といわれる。RXR β 遺伝子は 10 のエクソンを持ち、HLA class \cdot の近傍である第 6 染色体短腕に存在するが、これらの多型は、第 10 エクソンとこれに隣接するコラーゲン 11A2 (COL11A2) 遺伝子との間の 3' 非転写領域の、第 10 エクソン末端から数えて 140 番目の塩基の置換 (+140A \rightarrow T) および 561 番目における塩基の挿入 (+561C \rightarrow CC) である。+140T の遺伝子頻度

は、OPLL 0.13 (n=134)、対照 0.23 (n=158)、+561CC の遺伝子頻度は、OPLL 0.10 (n=134)、対照 0.17 (n=158)と、それぞれ対照において有意に高かった ($p < 0.01$ 、 $p < 0.05$)⁹。

これからの OPLL 発症予防対策への evidence 提示のステップとしては、(1) 食事・栄養調査を含む生活習慣要因の詳細な検討、(2) RXR β 遺伝子多型およびその他の候補遺伝子多型の検討、(3) 上記の環境・遺伝要因の交絡の検討などが考えられる。

また、当面の課題としては、(1) ケース・コントロール研究でどこまで生活習慣調査の妥当性を高められるか、(2) 環境・遺伝要因の交絡検討に必要な症例数 (300 人の中に RXR β 遺伝子多型保有者が 50 人くらいか?) を確保できるか、などが考えられる。

3. 全身性エリテマトーデス

担当者：鷲尾 昌一、三宅 吉博

1) 背景

SLE は、細胞の核成分に対する免疫応答と多彩な全身の臨床症状を特徴とする、典型的な全身性の自己免疫性疾患で、膠原病の代表疾患である。SLE は 15 ~ 40 歳の妊娠可能な女性に多く、この年代では女性の罹患率は男性の 5 ~ 10 倍であるのに対し、高齢者や小児では女性の罹患率は男性の 2 倍にすぎず、発症に性ホルモンの関与が考えられている¹²⁾。また、SLE は家族内発生率が高く、家族が他の自己免疫疾患に罹患する率が高いことが知られている。一卵性双生児の両方が SLE に罹患する確率は 25 ~ 60 % であり、二卵性双生児では 2 ~ 5 % と報告されていて、遺伝の関与が大きいと考えられている。しかし、遺伝だけですべてが決まるのではなく、遺伝的に感受性の高い者に環境要因が作用して自己抗体が産生され、SLE は発症すると考えられている。

症例対照研究で確認された SLE 発症の関連要因としては、1) 閉経後のホルモン療法 (エストロゲン)、初潮が遅いこと、月経不順などの女性ホルモン^{34,5)}、2) 赤痢、蕁麻疹、薬物アレルギーの既往歴⁹⁾、3) 喘息、膠原病、自己免疫疾患の家族歴³⁶⁾、4) 肉を多く摂取するなどの食習慣⁹⁾、5) 喫煙⁹⁾、6)

外科手術、輸血、寒いところでの仕事などの外的要因⁷⁾、7) HLA-DR の HLA 抗原⁹⁾などが危険因子として、8) 飲酒⁹⁾、9) ミルクや乳製品⁹⁾、10) アルファトコフェロール、ベータカロチン、レチノールの抗酸化物質⁹⁾が予防因子として報告されている。

遺伝子多型としては、TNF(tumor necrosis factor) receptor 2 gene の 196R allele は危険因子¹⁰⁾、HRES-1 の genotype 1 allele¹¹⁾ は予防因子であることが報告されている。

CTLA-4 (cytotoxic T cell lymphocyte associated-4) の exon 1 の A-G 多型、CYP2C19 genotype には SLE との明らかな関係は認められていない。

遺伝子多型と関連要因を組み合わせた研究デザインとしては、これらの SLE 発症に関連する遺伝子多型と関連要因をみるものだけではなく、飲酒や喫煙は SLE 発症の関連要因であることから、これらと癌の発症に関連する Cyp1A1 などの遺伝子多型¹²⁾を SLE 発症の関連要因である飲酒や喫煙と組み合わせたものであっても良いと考えられる。

2) 目的

SLE の発症には遺伝の関与が大きいと考えられている。しかし、遺伝だけですべてが決まるのではなく、遺伝的に感受性の高い者に環境要因が作用して SLE は発症すると考えられている。そこで、発症要因としての環境因子の影響を除いたリスク要因としての遺伝子多型のリスクを検証するとともに、保有者と非保有者において、従来報告されている発症要因としての環境因子の影響が、同じであるのか、異なるのかを検討する。

3) 方法

研究協力施設の新患 (発症 3 年以内) の SLE 患者 200 名を症例群とし、性、年齢 (3 歳以内) を一致させた対照 (病院対照 400 名、住民対照 200 名) をもちいた症例対照研究。

① 患者の設定:

研究協力施設の新患 (発症 3 年以内) の SLE について、発症関連要因に関する質問表を配布し、同時に血清学検査等の診療情報を得る。また、診療に必要な

採血の他に遺伝子多型の検査のための採血をする。

② 対照の設定 :

病院対照 : 研究協力施設の整形外科等の患者を症例 1 名に対して 2 名

住民対照 : 患者の友人

③ 関連要因の調査

a) 月経関連の項目 : 初潮の時期、月経不順の有無、妊娠回数、出産回数、ピルの使用、ホルモン補充療法の有無

b) 生活習慣 : 喫煙、飲酒、睡眠時間

c) 食生活 : 肉料理、魚料理、野菜、果物、卵、牛乳、バター、チーズ、マーガリン、にんにく、ご飯、味噌汁、納豆、豆腐、緑茶、紅茶、コーヒー、コーラなどの炭酸飲料、缶ジュース

d) 既往歴 : 喘息、蕁麻疹、薬物アレルギー

e) 家族歴 : 喘息、膠原病、自己免疫疾患

④ カルテより転記すべき臨床データ (患者群、病院対照群のみ、一般対照については別に情報を得る)

a) 身長、体重

b) 臨床症状 (SLE の発症時)、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、抗核抗体、検尿所見

⑤ 採血により遺伝子の多型 : (どの型かは後日決定)

of the posterior longitudinal ligament of the spine. A case-control risk factor study. *Spine*, 1999 ; 24 : 142-144.

5) 大野良之、橋本 勉 : 生活習慣と難病発生. *医学のあゆみ*, 1999 ; 190 : 1031-1033.

6) Numasawa T, Koga H, Ueyama K, et al : Human retinoic X receptor beta: complete genomic sequence and mutation search for ossification of posterior longitudinal ligament of the spine. *J Bone Miner Res*, 1999 ; 14 : 500-508.

7) 永井正規 : 難病とその他の疾患、SLE (全身性エリテマトーデス)、疫学ハンドブック、重要疾患の疫学と予防、日本疫学会編、南江堂、東京、1998 ; 260-262.

8) 山本一彦 : SLE の疾患概念、医学のあゆみ、1999 ; 191 : 909-910.

9) Meier CR, et al : Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of developing systemic lupus erythematosus or discoid lupus. *J Rheumatol*, 1998 ; 25 : 1515-1519.

10) Minami Y, et al : Female systemic lupus erythematosus in Miyagi prefecture, Japan: a case-control study of dietary and reproductive factors. *Tohoku J Exp Med*, 1993 ; 169 : 245-252.

11) Nagata C, et al : Systemic lupus erythematosus : a case-control epidemiologic study in Japan. *Int J Dermatol*, 1995 ; 34 : 333-337.

12) Strom BL, et al : Shingles, allergies, family medical history, oral contraceptives, and other potential risk factors for systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol*, 1994 ; 140 : 632-642.

13) Nagai M, et al : A case-control study of female systemic lupus erythematosus in Japan. *Eur J Pub Health*, 1993 ; 3 : 172-176.

14) 土屋尚之 : SLE の疾患感受性遺伝子、医学のあゆみ、1999 ; 191 : 916-922.

15) Comstock GW, et al : Serum concentration of α tocopherol, β carotene, and retinol preceding the diagnosis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 1997 ; 56 : 323-325.

16) Komata T, et al : Association of tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Tissue antigen*, 1999 ; 53 : 527-533.

17) Magistrelli C, et al : Polymorphic genotypes of

文 献

1) Matsunaga S, Satou T : Epidemiology of the posterior longitudinal ligament. In : Yonenobu K, Satou T, Ono K (eds.) *Ossification of Posterior Longitudinal Ligament*. Springer-Verlag, Tokyo, Japan. 1997 ; 11-17.

2) Otsuka K, Terayama K, Yanagihara M, et al : An epidemiological survey on ossification of ligaments in the cervical and thoracic spine in individual over 50 years of age. *J Jpn Orthop Assoc*, 1986 ; 60 : 1087-1098.

3) Musha Y : Etiological study of spinal ligament ossification with special reference to dietary habits and serum sex hormones. *J Jpn Orthop Assoc*, 1990 ; 64 : 1059-1071.

4) Wang PN, Chen SS, Liu HC, et al : Ossification

HRES-1 human endogenous retrovirus locus correlate with systemic lupus erythematosus and autoreactivity. Immunogenetics, 1999 ; 49 : 829-834.

18) 清原千香子、他 : 生活習慣病の分子疫学、喫煙関連肺癌、医学のあゆみ、1998 ; 184 : 722.

Case-control studies of risk and preventive factors for so-called intractable diseases

Heizo Tanaka (Department of Epidemiology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University), Kazushi Okamoto (Department of Public Health, Aichi Prefectural College of Nursing and Health), Gen Kobashi (Department of Public Health, Hokkaido University School of Medicine), Naomasa Sakamoto (Department of Hygiene, Hyogo College of Medicine), Satoshi Sasaki (Epidemiology & Biostatistics Division, National Cancer Center Research Institute East) , Yoshihiro Miyake (Department of Preventive Medicine, Graduate School of Medical Sciences Kyushu University), Masakazu Washio (Kitakyushutsuyazaki Hospital)

We searched review articles and case-control studies of 108 intractable diseases on the basis of MEDLINE and others. Taking into account co-operative studies with clinicians, we selected four diseases on which we would conduct case-control studies in the next two years: ulcerous colitis, Crohn's disease, ossification of posterior longitudinal ligament and systemic lupus erythematosus. We will investigate interactions between genetic and life-style factors of the four diseases.

Key words : gene-environment relationship, ulcerous colitis, Crohn's disease, ossification of posterior longitudinal ligament, systemic lupus erythematosus

Ⅱ. 医療受給者の臨床調査票による 患者実態調査とその体系的利用
