

厚生労働科学研究 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
厚生労働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 15 年 3 月 31 日

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

The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

March 2003

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

序

2002（平成14）年度からの厚生科学研究費「特定疾患の疫学に関する研究」の主任研究者となり、新たな3年の研究を開始することになりました。

繰り返し述べておりますように、特定疾患に関する疫学研究の究極的な目標は、「人口集団内における各種難病の頻度分布を把握しその分布を規定している要因（発生関連／予防要因）を明らかにすることを通じて、難病患者の発生・進展・死亡を防止し、患者の保健医療福祉の各面、さらには人生および生活の質（QOL）の向上に資するための方策をあらゆる疫学的手法を駆使して確立すること、および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をする」ことです。再びこの目標に向かって3年間、分担研究者・協力研究者の熱意ある実践と行政・臨床研究班のご協力を得て進んでいきたいと願っています。

初年度の報告書には、過去3年からの継続研究の報告と今年度からスタートする新たな研究の計画ないし中間報告が混在しております。

発生関連要因・予防要因の解明の研究では、これまでの後縦靭帯骨化症の症例対照研究を継続し、新たな対象疾患として全身性エリテマトーデス、神経線維腫症、筋萎縮性側索硬化症ほかいくつかの疾患を取り上げる予定です。基本的な姿勢としては、過去3年間できなかつた遺伝子多型と環境要因の交互作用に重点をおくことにしています。

臨床調査個人票の体系的利用法では、継続研究の報告の他に、新しいシステムが動き始めることに伴い、厚生労働省と協力して有効な利用法を検討します。また、地域保健・老人保健事業報告の資料の活用も計画しました。関連した企画として、臨床班の協力をお願いして「難病30年のまとめ」を作成することにしております。

全国疫学調査では、昨年度の突発性難聴とムンプスの報告を掲載しましたが、新しくベーチェット病、魚鱗癬の調査を開始し、呼吸不全班などいくつかの臨床班と次年度調査の検討を開始しております。

地域ベースのコホート研究は継続研究で長期観察が必要です。予後調査は、倫理面での課題を負っていますが、患者さんの協力を得られる疾患を中心に進めて行く予定であります。行政資料による頻度調査では、ICD9とICD10の比較が研究課題となっております。モニタリングシステムは2つの疾患が継続していますが、他の疾患についても臨床班への呼びかけをおこなっています。ニーズ調査から発展してきた炎症性腸疾患の疫学調査の報告が掲載されていますが、食事と発作との関連を今後も継続的に研究していく予定です。

前3年間と同様に、臨床各班との連絡は担当者を決めてより密にしていきたいと願っています。新しい3年間でどれだけの貢献ができるか不安と期待が交錯しておりますが、ご指導・ご協力を何卒宜しくお願い申し上げます。

2003年3月25日記 主任研究者 稲葉 裕

目 次

研究班構成員名簿	1
特定疾患各研究班との協力関係	2
総括研究報告	3

主任研究者 稲葉 裕

I. 発生関連要因・予防要因の解明

1. 後縦靭帯骨化症の発症関連要因・予防要因の解明；生活習慣と遺伝子多型に関する症例・対照研究 ----- 7
小橋 元（北海道大学大学院医学研究科・老年保健医学）、岡本和士（愛知県立看護大学・公衆衛生学）、鷺尾昌一（札幌医科大学・公衆衛生学）、阪本尚正（兵庫医科大学・衛生学）、佐々木 敏（独立行政法人国立健康・栄養研究所）、三宅吉博（福岡大学医学部・公衆衛生学）、横山徹爾（国立保健医療科学院・技術評価部）、田中平三（独立行政法人国立健康・栄養研究所）、日本後縦靭帯骨化症(OPLL)疫学研究グループ
2. 全身性エリテマトーデスの症例対照研究 ----- 10
鷺尾昌一（札幌医科大学・公衆衛生学）、清原千香子（九州大学大学院医学研究院・予防医学）、堀内孝彦、原田実根（九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学）、浅見豊子（佐賀医科大学附属病院・リハビリテーション部）、佛淵孝夫（佐賀医科大学・整形外科）、井出三郎（聖マリア学院短期大学）、岡本和士（愛知県立看護大学・公衆衛生学）、小橋 元（北海道大学大学院医学研究科・予防医学）、阪本尚正（兵庫医科大学・衛生学）、佐々木 敏（独立行政法人国立健康・栄養研究所）、三宅吉博（福岡大学医学部・公衆衛生学）、横山徹爾（国立保健医療科学院・技術評価部）、森 満（札幌医科大学・公衆衛生学）、稲葉 裕（順天堂大学医学部・衛生学）
3. 神経線維腫症 1 型の症例対照研究計画 ----- 13
三宅吉博（福岡大学医学部・公衆衛生学）、横山徹爾（国立保健医療科学院・技術評価部）、佐々木 敏（独立行政法人国立健康・栄養研究所・栄養所要量策定企画・運営）、古村南夫、中山樹一郎（福岡大学医学部・皮膚科）、田中景子、牛島佳代、守山正樹（福岡大学医学部・公衆衛生学）、阪本尚正（兵庫医科大学・衛生学）、岡本和士（愛知県立看護大学・公衆衛生学）、小橋 元（北海道大学大学院医学研究科・予防医学）、鷺尾昌一（札幌医科大学・公衆衛生学）、稲葉 裕（順天堂大学医

学部・衛生学)

4. 発生関連要因・予防要因の解明 ----- 42
阪本尚正 (兵庫医科大学・衛生学)、岡本和士 (愛知県立看護大学・公衆衛生学)、
小橋 元 (北海道大学大学院医学研究科・予防医学)、佐々木 敏 (独立行政法人
国立健康・栄養研究所・栄養所要量策定企画・運営)、三宅吉博 (福岡大学医学部
・公衆衛生学)、横山徹爾 (国立保健医療科学院・技術評価部)、鷺尾昌一 (札幌医
科大学・公衆衛生学)、稲葉 裕 (順天堂大学医学部・衛生学)
5. 筋萎縮性側索硬化症の発症関連要因・予防要因の解明；生活習慣と遺伝子多型に関
する症例・対照研究 ----- 46
岡本和士 (愛知県立看護大学・公衆衛生学)、小橋 元 (北海道大学大学院医学研
究科・予防医学)、鷺尾昌一 (札幌医科大学・公衆衛生学)、阪本尚正 (兵庫医科大
学・衛生学)、佐々木 敏 (独立行政法人国立健康・栄養研究所・栄養所要量策定
企画・運営)、三宅吉博 (福岡大学医学部・公衆衛生学)、横山徹爾 (国立保健医療
科学院・技術評価部)、田中平三 (独立行政法人国立健康・栄養研究所)、稲葉 裕
(順天堂大学医学部・衛生学)
6. ベーチェット病の生活習慣、環境および血清疫学的症例対照研究 ----- 49
松葉 剛、稲葉 裕 (順天堂大学医学部・衛生学)、金子史男、西部明子 (福島県
立医科大学医学部・皮膚科学)、石ヶ坪良明 (横浜市立大学医学部・内科学第 1)、
西田朋美 (横浜市立大学医学部・眼科)、南馬研一 (北海道大学大学院医学研究科
・眼科)、桑名正隆 (慶応義塾大学医学部)、川島秀俊 (東京大学大学院医学系研究
科医学部・眼科学)、鈴木 登 (聖マリアンナ医科大学・免疫学・病害動物学)

II. 臨床調査個人票の体系的利用法

1. 臨床調査個人票を用いた難病疫学像の解明：計画の検討 ----- 51
中村好一 (自治医科大学保健科学講座・公衆衛生学部門)、稲葉 裕 (順天堂大学
医学部・衛生学)
2. 地域保健事業報告 (現地域保健・老人保健事業報告) を利用した特定疾患医療受給
者の実態把握 (解析計画) ----- 53
太田晶子、仁科基子、柴崎智美、淵上博司、永井正規 (埼玉医科大学・公衆衛生学)
3. 医療受給者数の将来推計 ----- 55
淵上博司、仁科基子、太田晶子、柴崎智美、永井正規 (埼玉医科大学・公衆衛生学)
4. 医療受給者の経年変化一性比の推移に関する検討 ----- 65
淵上博司、仁科基子、太田晶子、柴崎智美、永井正規 (埼玉医科大学・公衆衛生学)

5. 強皮症に関する臨床調査個人票の有用性の検討 ----- 73
坂内文男、森 満（札幌医科大学医学部・公衆衛生学）、石川 治（群馬大学医学部・皮膚科学）、遠藤秀治、新海 法（千葉大学医学部・皮膚科学）

Ⅲ. 「難病 30 年のまとめ」作成計画

1. 「難病 30 年のまとめ」作成計画 ----- 77
永井正規、柴崎智美（埼玉医科大学・公衆衛生学）

Ⅳ. 特定の難病の全国疫学調査

1. 突発性難聴、ムンプス難聴の全国疫学調査成績－推計患者数と受療率－ ----- 81
中村美詠子、青木伸雄（浜松医科大学・衛生学）、玉腰暁子（名古屋大学医学部・予防医学/医学推計・判断学）、中島 務（名古屋大学医学部・耳鼻咽喉科）、星野知之（浜松医科大学・耳鼻咽喉科）、黒沢美智子、稲葉 裕（順天堂大学医学部・衛生学）、喜多村 健（東京医科歯科大学医学部・耳鼻咽喉科）、福田 論（北海道大学医学部・耳鼻咽喉科）、村井和夫（岩手医科大学・耳鼻咽喉科）、岡本牧人（北里大学医学部・耳鼻咽喉科）、宇佐美真一（信州大学医学部・耳鼻咽喉科）、暁 清文（愛媛大学医学部・耳鼻咽喉科）、福島邦弘（岡山大学医学部・耳鼻咽喉科）
2. 呼吸不全研究班との全国調査：進捗状況 ----- 85
縣 俊彦、清水英佑（東京慈恵会医科大学・環境保健医学教室）、久保恵嗣（信州大学医学部・第一内科）、福原俊一（京都大学大学院・理論疫学）、稲葉 裕、黒沢美智子（順天堂大学医学部・衛生学）
3. ベーチェット病全国疫学調査－中間報告－ ----- 87
黒沢美智子、稲葉 裕、松葉 剛（順天堂大学医学部・衛生学）、西部明子、金子史男（福島医科大学医学部・皮膚科学）、玉腰暁子（名古屋大学大学院医学系研究科健康社会医学専攻社会生命科学講座・予防医学/医学推計・判断学）、川村 孝（京都大学保健管理センター）
4. 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症及び参考疾患の全国疫学調査－中間報告－ ----- 89
黒沢美智子、（順天堂大学医学部・衛生学）、池田志孝（順天堂大学医学部・皮膚科）、玉腰暁子（名古屋大学大学院医学系研究科健康社会医学専攻・社会生命科学講座予防医学/医学推計・判断学）、川村 孝（京都大学保健管理センター）、稲葉 裕、松葉 剛（順天堂大学医学部・衛生学）、北島康雄（岐阜大学医学部・皮膚科）

V. 地域ベースコホート研究の実施

1. 難病患者の地域ベース・追跡(コホート)研究に関する追跡結果 ----- 91

川南勝彦, 簗輪眞澄(国立保健医療科学院), 坂田清美(和歌山医大・公衆衛生), 新城正紀(沖縄県立看護大・公衆衛生), 永井正規(埼玉医大・公衆衛生学), 舘香奈子(北海道岩見沢 HC), 藤井成彬(北海道帯広 HC), 石下恭子(福島県県南 HC), 折笠和子(元千葉県市川 HC), 北村暁子(元杉並区荻窪保健センター), 飯塚俊子(新潟県上越 HC), 飯田恭子(富山県高岡 HC), 村田秀秋(福井県福井 HWC), 三徳和子(川崎医療福祉大学、元岐阜県恵那 HC), 福永愛子(愛知県稲沢 HC), 寺尾充宏(愛知県一宮 HC), 嶋村清志(滋賀県水口 HC), 狼谷眞美子(和歌山県海南 HC), 野村繁雄(和歌山県湯浅 HC), 大島秀夫(兵庫県社 HC), 高岡道雄(兵庫県加古川 HC), 中川昭夫(元島根県雲南 HC), 神土純子(岡山市 HC), 磯濱亜矢子(岡山県岡山 HC), 尾形由起子(福岡県県庁), 眞崎直子(福岡県久留米 HC), 朝川福美(大分県宇佐高田 HC), 福盛順子(元鹿児島県志布志 HC), 三谷惟章(鹿児島県鹿屋 HC), 平良セツ子(沖縄県宮古 HC)

VII. 行政資料による難病の頻度調査

1. 行政資料による難病の頻度調査 ----- 99

簗輪眞澄、川南勝彦(国立保健医療科学院・疫学部)

VIII. 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

1. NF1 (neurofibromatosis 1) の 1985-2000 年での臨床疫学的傾向の研究 ----- 103

縣 俊彦、清水英佑(東京慈恵会医科大学・環境保健医学教室)、高木廣文(新潟大学医学部)、河 正子(東京大学医学部・ターミナルケア学)、早川東作(東京農工大学・保健管理センター)、柳 修平(川崎医療福祉大学)、金城芳秀(沖縄県立看護大学)、稲葉 裕、黒沢美智子(順天堂大学医学部・衛生学)、大塚藤男(筑波大学臨床医学系・皮膚科)、新村真人(東京慈恵会医科大学・皮膚科)

2. 神経皮膚症候群調査研究班との NF1 (神経線維腫症 1) の定点モニタリング調査 :

進捗状況 ----- 113

縣 俊彦、清水英佑(東京慈恵会医科大学・環境保健医学教室)、新村真人(東京慈恵会医科大学・皮膚科)、大塚藤男(筑波大学臨床医学系・皮膚科)、中山樹一郎(福岡大学医学部・皮膚科)、三宅吉博(福岡大学医学部・公衆衛生)、稲葉 裕、黒沢美智子(順天堂大学医学部・衛生学)

3. 特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学・分析疫学 -今年度および3年間の 研究計画-	117
田中 隆、廣田良夫（大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学）、竹下節子（東 海大学福岡短期大学・情報処理科）	

IX. ニーズ調査と食事介入試験

1. 薬物療法を受けた炎症性腸疾患（IBD）患者の保健医療福祉ニーズと QOL	125
小松喜子（(株)水戸薬局）、前川厚子、神里みどり（名古屋大学医学部・保健学科）、 渋谷優子（藤田保健衛生大学）、山崎京子、錦織正子（茨城県立医療大学看護学科）、 片平洸彦（東洋大学社会学部・社会福祉学科）	
2. 若年者の食事中 n-3・n-6 系多価不飽和脂肪酸摂取量と炎症性腸疾患発症の 疫学的検討	132
中村 眞（東京慈恵会医科大学附属柏病院・消化器・肝臓内科）、白石弘美（東京慈 恵会医科大学附属柏病院・栄養部）、内山 幹（神奈川県立厚木病院・内科）、前川 厚子、神里みどり（名古屋大学大学院医学系研究科・看護学）、渋谷優子（藤田保 健衛生大学衛生学部・衛生看護学）、山崎京子、錦織正子（茨城県立医療大学・看 護学）、佐々木 敏（独立行政法人国立健康・栄養研究所）、小松喜子（(株)水戸薬 局）、片平洸彦（東洋大学社会学部・社会福祉学科）	
3. 潰瘍性大腸炎患者の食事中 n-3・n-6 系多価不飽和脂肪酸摂取量をコントロールし、 細胞膜中 n-3/n-6 比を 1 に近づけることによる緩解維持効果の検討	135
中村 眞（東京慈恵会医科大学附属柏病院・消化器・肝臓内科）、白石弘美（東京慈 恵会医科大学附属柏病院・栄養部）、内山 幹（神奈川県立厚木病院・内科）、前川 厚子、神里みどり（名古屋大学大学院医学系研究科・看護学）、渋谷優子（藤田保 健衛生大学衛生学部・衛生看護学）、山崎京子、錦織正子（茨城県立医療大学・看 護学）、佐々木 敏（独立行政法人国立健康・栄養研究所）、小松喜子（(株)水戸薬 局）、片平洸彦（東洋大学社会学部・社会福祉学科）	

事務局記録	139
-------	-----

第 1 回総会プログラム	140
--------------	-----

添付資料	145
------	-----

研究成果の刊行に関する一覧表	168
----------------	-----

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	縣 俊彦 <small>あかた としひこ</small>	東京慈恵会医科大学環境保健医学	助 授 授
分担研究者	小橋 元 <small>こばし げん</small>	北海道大学大学院医学研究科老年保健医学	講 師
分担研究者	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
分担研究者	玉腰 暁子 <small>たまこし あきこ</small>	名古屋大学大学院医学研究科・予防医学/医学推計・判断学	助 授 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公衆衛生学部門	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	箕輪 眞澄 <small>みのわ ますみ</small>	国立保健医療科学院疫学部	部 長
分担研究者	横山 徹爾 <small>よこやま てつや</small>	国立保健医療科学院技術評価部	主任研究官
分担研究者	鷺尾 昌一 <small>わしお まさかず</small>	札幌医科大学公衆衛生学	講 師
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	教 授
研究協力者	片平 洸彦 <small>かたひら きよひこ</small>	東洋大学社会学部社会福祉学科	教 授
研究協力者	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
研究協力者	清原千香子 <small>きよはら ちかこ</small>	九州大学大学院医学研究院予防医学分野	講 師
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 授 授
研究協力者	佐々木 敏 <small>ささき さとし</small>	独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養所要量策定企画・運営担当	リ ー タ ー
研究協力者	新城 正紀 <small>しんしやう まさき</small>	沖縄県立看護大学公衆衛生学	講 師
研究協力者	杉田 稔 <small>すぎた みのる</small>	東邦大学医学部衛生学	教 授
研究協力者	田中 隆 <small>たなか たかし</small>	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	助 授 授
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	中村 眞 <small>なかむら まこと</small>	東京慈恵会医科大学附属柏病院消化器・肝臓内科	医 師
研究協力者	堀内 孝彦 <small>ほりうち たかひこ</small>	九州大学大学院医学研究院病態修復内科	助 手
研究協力者	三宅 吉博 <small>みやけ よしひろ</small>	福岡大学医学部公衆衛生学	講 師
研究協力者	森 満 <small>もり みつと</small>	札幌医科大学公衆衛生学	教 授
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	小峰 光博(昭和大学藤が丘病院内科血液) 浦部 昌夫(NTT 関東病院血液内科)	杉田 稔
2. 血液凝固異常症	池田 康夫	池田 康夫(慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター)	杉田 稔
3. 原発性免疫不全症候群	宮脇 利男	岩田 力(東京大学大学院医学研究科小児医学)	中村 好一
4. 難治性血管炎	尾崎 承一	山田 秀裕(聖マリアンナ医科大学内科リマチ・膠原病・アレルギー内科)	稲葉裕(松葉剛)
5. 自己免疫疾患	小池 隆夫		鷲尾 昌一
6. ベーチェット病	金子 史男	西部 明子(福島県立医科大学皮膚科)	稲葉裕(松葉剛)
7. ホルモン受容機構異常	清野 佳紀	赤水 尚史(京都大学医学部附属病院探索医療センター)	中村 好一
8. 間脳下垂体機能障害	千原 和夫	横山 徹爾(国立保健医療科学院技術評価部)	横山 徹爾
9. 副腎ホルモン産生異常	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	柴崎 保	鈴木 眞理(政策研究大学院大学保健管理センター)	井原 一成
11. 原発性高脂血症	齋藤 康	武城 英明(千葉大学大学院医学研究院臨床遺伝子応用医学)	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. プリオン病及び遅発性ウイルス感染	水澤 英洋	中村 好一(自治医科大学疫学・地域保健科学講座)	中村 好一
14. 運動失調	辻 省次	小野寺 理(新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センター)	阪本 尚正
15. 神経変性疾患	葛原 茂樹	成田 有吾(三重大学医学部神経内科)	岡本 和士
16. 免疫性神経疾患	吉良 潤一	村井 弘之(九州大学医学部神経内科)	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. ウィルス動脈輪閉塞症	吉本 高志	辻 一郎(東北大学医学部公衆衛生学)	佐々木 敏
19. 網膜脈絡膜・視神経萎縮症	石橋 達朗	中江 公裕(独協医科大学公衆衛生学)	杉田 稔
20. 前庭機能異常	高橋 正紘		坂田 清美
21. 急性高度難聴	喜多村 健	中島 務(名古屋大学医学部耳鼻咽喉科)	井原 一成
22. 特発性心筋症	北島 顕	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	貫和 敏博	河野 修興(広島大学医歯薬学総合研究科分子内科学)	横山 徹爾
24. 呼吸不全	久保 恵嗣	福原 俊一(京都大学大学院社会健康医学系疫学分野)	縣 俊彦
25. 難治性炎症性腸管障害	日比 紀文	武林 享(慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学)	鷲尾 昌一
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消化器・肝臓内科)	森 満
27. 門脈血行異常症	橋爪 誠	廣田 良夫(大阪市立大学大学院公衆衛生学) 田中 隆(大阪市立大学大学院公衆衛生学)	田中 隆
28. 肝内結石症	跡見 裕	跡見 裕(杏林大学医学部第一外科)	佐々木 敏
29. 難治性膝疾患	大槻 眞	木原 康之(産業医科大学医学部第3内科)	玉腰 暁子
30. 稀少難治性皮膚疾患	北島 康雄	池田 志孝(順天堂大学医学部皮膚科)	黒沢美智子
31. 強皮症	竹原 和彦	尹 浩信(東京大学皮膚科)	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)	三宅 吉博
33. 神経皮膚症候群	中山樹一郎	三宅 吉博(福岡大学医学部公衆衛生学)	縣 俊彦
34. 脊柱靱帯骨化症	中村 耕三		小橋 元
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)	田中 隆
36. 進行性腎障害	富野康日己	遠藤 正之(東海大学医学部腎・代謝内分泌内科)	川村 孝
37. スモン	松岡 幸彦	氏平 高敏(名古屋市衛生研究所疫学情報部)	箕輪 眞澄

総括研究報告

平成 14 年度総括研究報告

主任研究者 稲葉 裕

目 的

人口集団内における各種難病の頻度分布を把握し、その分布を規定している要因(発生関連/予防要因)を明らかにすることを通じて、難病患者の発生・進展・死亡を防止し、患者の保健医療福祉の各面、さらには人生および生活の質(QOL)の向上に資するための方策をあらゆる疫学的手法を駆使して確立すること、および難病の保健医療福祉対策の企画・立案・実施のために有用な行政科学的資料を提供し、難病対策の評価にも関わることである。この目的に添って、新しい3年間の計画を立案し、1年目が終了した。この1年間の進捗状況を中心に総括する。

プロジェクト研究課題と目的および3年間の計画

初年度にプロジェクト研究9件を企画したが、内容は前3年間とほとんど変わらず、対象疾患が少し変わっている。

①発生関連要因・予防要因の解明

前3年間に研究協力者として参加した若手研究者から数人を分担研究者に加えて、前回果たせなかった遺伝子多型と環境因子の相互作用を中心とした症例対照研究を企画している。対象疾患としては、継続して

行う後縦靭帯骨化症の他に、新たに全身性エリテマトーデス、神経線維腫症、筋萎縮性側索硬化症、サルコイドーシス、ベーチェット病などを取り上げている。まだ臨床班との交渉の段階が多く、来年度に具体的な計画を決め、各機関の倫理審査委員会の承認を経て実行されることになる。

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

平成13年度からオンラインシステムの入力になったが、都道府県の協力は必ずしも十分ではない。15年度からは新規・継続を合わせて入力するシステムへの切り替えも行われることになったため、受給者臨床調査個人票の有効利用を図るための研究は、まだ立ち上がっていない。医療受給者の疾患別、性・年齢別の数値が地域保健事業報告で毎年厚生労働省に収集されていることから、この資料を利用する計画も検討を開始した。

③「難病30年のまとめ」作成

1972年に開始された難病対策事業が30年を迎えたことから、すでに報告されている「難病20年のまとめ」を土台として、30年の節目でのまとめを作成することにした。各臨床班の協力をお願いして作業が開始されている。

④特定の難病の全国疫学調査

2003年1月にはベーチェット病と魚鱗癬

を対象として調査を開始しており、呼吸不全研究班を始めとして 2004 年の調査対象疾患の調整が行われている。全国調査に関しても 2 次調査はやり方によっては倫理審査委員会の承認を必要とする。

⑤地域ベースのコホート研究の実施

対人保健サービスの評価を目的に難病患者個人の臨床情報、疫学・保健・福祉情報、福祉サービス利用状況等の調査を実施し、保健所をベースとした難病患者情報システムが 1999 年から 35 の保健所で構築されている。

⑥特定の難病の予後調査

「疫学研究の倫理指針」に従って、インフォームドコンセントの得られた患者さんの追跡を実施し、予後を明らかにしていきたい。対象疾患は腎疾患、ベーチェット病、心筋炎などである。

⑦行政資料による難病の頻度調査

この 3 年間では死亡統計は扱わず、目的外使用の許可を得て、患者調査に基づく特定疾患患者数の推計、受療率について、平成 14 年患者調査を用いて検討する予定である。

⑧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

前回から継続して、特発性大腿骨頭壊死症と NF1 の定点モニタリング・システムの運用を通して本システムの有効性と限界を検討する。新しい疾患についても臨床班に呼びかけている。

⑨ニーズ調査と食事介入試験

前回のニーズ調査から発展して、炎症性腸疾患の食事調査と介入試験を実施してみることにした。特に食事中の n-3/n-6 比が 1 に近いほど抗炎症効果があるという仮説

を検証したいと考えている。

本年度の研究の進捗状況と成果

①関連要因・予防要因の解明

- ・後縦靭帯骨化症については、2000（平成 12）年 11 月から 2001（平成 13）年 10 月末までに症例 78 例、病院対照 62 例の調査票が回収されている。100 例を目標にして、遺伝子検査と調査票の解析を行う予定である。
- ・全身性エリテマトーデスに関しては、九州大学附属病院を中心に約 100 例の症例を集め、佐賀医大整形外科の 100 例、短大の学生約 100 例を対照として、遺伝子と生活習慣を調査する予定である。
- ・神経線維腫症 1 型については、孤発例の患者 100 例と対照として呼吸器感染症の患者 200 例を対象に、生活習慣調査を実施する予定である。
- ・筋萎縮性側索硬化症に関しては、孤発型 100 例と対照として非該当疾患で同じ病院の神経内科受診患者 200 例を対象に、遺伝子および食事習慣の調査を実施する予定である。
- ・ベーチェット病については、臨床班の分担研究者の病院を中心に、症例 100 例と対照として皮膚科受診患者 100 例、住民健診対象者 100 例を対象に、質問紙調査と、HLA、S.Sanguis など微生物抗原のクリック反応を実施する計画をたてている。
- ・その他サルコイドーシスも検討中である。

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

- ・これまでの臨床班で入力された調査票を使用して、強皮症の臨床データが解析され、消化器病変と肺線維症の関連、男性症例の特徴などが明らかにされた。
- ・また、過去4回の医療受給者全国調査の結果から、性比の年次推移が明らかにされた。さらに将来推計が実施され、2010年度の受給者数が推定された。

④特定の疾病の全国疫学調査

- ・2002年1月に開始した急性高度難聴・ムンプス難聴の一調査結果がまとめられた。突発性難聴は35,000人(95%信頼区間 32,000~38,000)、人口100万対275.0、ムンプス難聴は650人(95%信頼区間 540~760)、人口100万対5.1と推定された。
- ・魚鱗癬については、水疱性先天性様紅皮症を対象とするが、参考疾患として類縁の5疾患も調査することにした。
1月に807の皮膚科に1次調査票を送付した。
- ・ベーチェット病に関しては、内科1250、眼科873、皮膚科809に1次調査票を送付した。2次調査の際に、予後調査・QOL調査を実施する予定である。

⑤地域ベースのコホート研究の実施

- ・当初の1563人について現在は約80%の追跡率であり、QOL変化の関連要因として、保健サービスの利用の変化と日常生活動作(ADL)の変化が認められた。

⑦行政資料による難病の頻度調査

- ・特定疾患名のICD-9とICD-10コードとの対応表を作成した。

⑧定点モニタリング・システムの運用

- ・神経線維腫症1型で2回の全国調査と2回のモニタリング調査を利用して1985年~2000年の臨床疫学的所見の推移を検討した。女性の初診時年齢、診断年齢の低下傾向が見られること、治療状況で入院が減り、通院が増えていること、予後では徐々に悪化がふえていることなどが認められた。

前回は臨床班と疫学班に担当者を置いて連絡を密接にする体制を作成したが、今回も同様に進めていく予定である。

I . 発生関連要因・予防要因の解明

後縦靭帯骨化症の発症関連要因・予防要因の解明； 生活習慣と遺伝子多型に関する症例・対照研究

小橋 元（北海道大学大学院医学研究科・老年保健医学）、岡本和士（愛知県立看護大学・公衆衛生学）、鷺尾昌一（札幌医科大学・公衆衛生学）、阪本尚正（兵庫医科大学・衛生学）、佐々木敏（国立健康・栄養研究所）、三宅吉博（福岡大学医学部・公衆衛生学）、横山徹爾（国立保健医療科学院・技術評価部）、田中平三（国立健康・栄養研究所）、日本後縦靭帯骨化症(OPLL)疫学研究グループ

要 約

OPLL 発症関連要因、予防要因を、遺伝、環境要因のそれぞれについて、相互の交絡、共同作用とともに解明し、特にハイリスク群に対しての効果的な OPLL 予防対策に資することを目的として、症例・対照研究を行う。前研究期間内に得られた結果（(1) 身体が硬い、(2) 中年期以降の高 BMI、(3) 糖尿病の既往、(4) 高塩分食、低蛋白食、(5) 睡眠不足、(6) タイプ A 傾向が OPLL に関連していた）を踏まえて、本研究期間においては、(1) 症例および対照者数の増加と、各地方の病院対照を用いた症例対照研究、(2) 解析する遺伝子の増加および遺伝・環境相互作用の検討を行い、研究をさらに推進する予定である。

キーワード：後縦靭帯骨化症、生活習慣、遺伝子多型、症例・対照研究、遺伝・環境相互作用

はじめに

後縦靭帯骨化症（OPLL）は、無症候から四肢麻痺までさまざまな症状を呈する、延髄に好発する特定疾患である。本症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、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。OPLL の発症危険要因としては、高塩分食、低動物性蛋白食といった食事要因が示唆されているが、相反する結果も見られており、疫学的研究の数がいまだに少ない現状である。

一方、OPLL に関連する素因候補遺伝子としては、近年、collagen alpha2 (XI)、TGF- β 1、retinoic X receptor β (RXR β) 遺伝子多型 (+140A \rightarrow T および +561C \rightarrow CC)、nucleotide pyrophosphatase 遺伝子多型等が報告されている。

本研究の目的は、(1) OPLL 発症関連要因、予防要因の遺伝、環境の両要因からの解明、(2) 遺伝、環境要因の交絡、共同作用の解明を行い、これらを特にハイリスク群に対しての効果的な OPLL 予防対策に資することである。

平成 12 年 11 月から平成 13 年 10 月末までに、症例 78 例、対照 62 例から調査票が回収された。症例 69 例と住民対照 138 例（いずれも北海道）を用いた症例・対照研究の結果、(1) 身体が硬い、

(2) 中年期以降の高 BMI、(3) 糖尿病の既往、(4) 高塩分食、低蛋白食、(5) 睡眠不足、(6) 闘争的性格傾向が OPLL に関連していた。また、同意が得られたものについての COL11A2 遺伝子予備解析結果は、Glu272Lys (G \rightarrow A) の A の遺伝子頻度は、OPLL 症例 0.33、対照 0.19、T634A の A の遺伝子頻度は、OPLL 症例 0.33、対照 0.19 であった。

本研究期間においては、(1) 症例および対照者数の増加と、各地方の病院対照を用いた症例対照研究、(2) 解析する遺伝子の増加および遺伝・環境相互作用の検討を行う予定である。

方 法

調査研究対象は、北海道、愛知県、福岡県および佐賀県の計 12 病院において過去 3 年以内に OPLL と診断された者および対照者である。対照者は、(1) 事故等で症例と同じ病院を受診した者、あるいは (2) 北海道某町住民検診受診者のうち脊柱疾患のない者から、性、年齢をマッチさせて選んだ。主治医あるいは検診担当者から文書を用いて説明を行い、同意が得られた者には、(1) 自記式質問調査票への回答、(2) 研究協力承諾書への記名、(3) 採血をお願いした。自記式質問票の内容は、(1) 現在および過去の身長・体重、(2) 既往・

家族歴、(3) 過去の食品摂取頻度、(4) 職業、作業環境、(5) 睡眠、休養、ストレス、運動、飲酒・喫煙、身体の柔軟性、性格傾向などについてである。得られた血液はEDTA採血管で-20℃保存している。本研究は、北海道大学倫理委員会および各施設の倫理委員会等において承認済みである。

考 察

OPLL は、「身体が固い」「がっちりした」タイプ (OPLL 体型) に多いといわれる。コラーゲン等の各遺伝子多型、身体の硬さと労働、食生活、睡眠・休養などの生活習慣との交絡状況が具体的に明らかになる可能性がある。

日本後縦靭帯骨化症(OPLL)疫学研究グループ メンバー (50音順、敬称略) :

会田勝広 (佐賀医科大学整形外科)、浅見豊子 (佐賀医科大学附属病院リハビリテーション部)、安保裕之 (北海道整形外科記念病院)、大澤良充 (名古屋第一赤十字病院)、太田薫里 (北海道大学大学院医学研究科老年保健医学分野)、大森博之 (旭川医科大学公衆衛生)、織田格 (北海道整形外科記念病院)、金田清志 (美唄労災病院)、古梶正洋 (美唄労災病院)、近藤真 (NTT 東日本札幌病院)、塩崎一抄 (いとう整形外科病院)、春藤基之 (哲仁会えにわ病院)、上金伸一 (室蘭新日鐵病院)、長谷川匡一 (北海道整形外科記念病院)、羽田明 (旭川医科大学公衆衛生)、佛淵孝夫 (佐賀医科大学整形外科)、前田健 (九州大学大学院医学研究院整形外科)、増田武志 (哲仁会えにわ病院)、吉本尚 (小林病院)、渡邊英夫 (名古屋第一赤十字病院)

文 献

- 1) Matsunaga S, Satou T: Epidemiology of the posterior longitudinal ligament. In: Yonenobu K, Sato 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 cervical and thoracic spine in individual over 50years 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 of the posterior longitudinal ligament of the spines. 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) Koshizuka Y, Kawaguchi H, Ogata N, Ikeda T, Mabuchi A, Seichi A, Nakamura Y, Nakamura K, Ikegawa S. Nucleotide pyrophosphatase gene polymorphism associated with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *J Bone Miner Res* 2002; 17:138-44
- 8) Nakamura I, Ikegawa S, Okawa A, Okuda S, Koshizuka Y, Kawaguchi H, Nakamura K, Koyama T, Goto S, Toguchida J, Matsushita M, Ochi T, Takaoka K, Nakamura Y. Association of the human NPPS gene with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL). *Hum Genet* 1999; 104:492-7
- 9) Kamiya M, Harada A, Mizuno M, Iwata H, Yamada Y. Association between a polymorphism of the transforming growth factor-beta1 gene and genetic susceptibility to ossification of the posterior longitudinal ligament in Japanese patients. *Spine* 2001;26(11):1264-6: discussion 1266-7
- 10) Maeda S, Koga H, Matsunaga S, Numasawa T, Ikari K, Furushima K, Harata S, Takeda J, Sakou T, Komiya S, Inoue I. Gender-specific haplotype association of collagen alpha2 (XI) gene in ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *J Hum Genet* 2001;46:1-4

A case-control study to detect lifestyle and genetic risk factors for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spines

Kobashi Gen (Department of Health for Senior Citizens, Hokkaido University Graduate School of Medicine), Okamoto Kazushi (Aichi Prefectural College of Nursing & Health, Department of Public Health), Washio Masakazu (Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine), Sakamoto Naomasa (Department of Hygiene, Hyogo College of Medicine), Sasaki Satoshi ((National Institute of Health and Nutrition), Miyake Yoshihiro (Department of Public Health, Fukuoka University School of Medicine), Yokoyama Tetsuji (Department of Technology Assessment and Biostatistics, National Institute of Public Health) and Tanaka Heizo (National Institute of Health and Nutrition). Japan Collaborative Epidemiological Study Group for Evaluation of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine (OPLL) Risk.

A case-control study has been carried out since 2000 in order to detect and confirm risk factors in lifestyles and genetic variants for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spines (OPLL). Analyzing the self-administered questionnaire obtained from 69 patients with OPLL in 11 collaborate hospitals, and 138 age and sex matched-controls from health check up in a town, between 2000 and 2001, (1) stocky body shape, (2) high body mass after middle age, (3) history of diabetes, (4) salty or low protein diet, (5) lack of sleep, (6) character of "Type A", were significantly associated with OPLL. Further study using larger subjects and DNA typing are going to be carried out in a couple of years.

Key words: ossification of the posterior longitudinal ligament of the spines, lifestyles, genetic variants, case-control study, gene-environment interaction

全身性エリテマトーデスの症例対照研究

鷲尾 昌一 (札幌医科大学・公衆衛生学)、清原 千香子 (九州大学大学院医学研究院・予防医学)、堀内 孝彦、原田 実根 (九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学)、浅見 豊子 (佐賀医科大学附属病院・リハビリテーション部)、佛淵 孝夫 (佐賀医科大学・整形外科)、井手 三郎 (聖マリア学院短期大学)、岡本 和士 (愛知県立看護大学・公衆衛生学)、小橋 元 (北海道大学大学院医学研究科・老年保健医学)、阪本 尚正 (兵庫医科大学・衛生学)、佐々木 敏 (国立健康・栄養研究所)、三宅 吉博 (福岡大学医学部・公衆衛生学)、横山 徹爾 (国立保健医療科学院・技術評価部)、森 満 (札幌医科大学・公衆衛生学)、稲葉 裕 (順天堂大学医学部・衛生学)

要 約

全身性エリテマトーデス (SLE) の発症にかかわる遺伝要因と環境要因の交互作用を求めることを目的に、内科を受診している SLE 患者 (約 100 例) を症例群とし、整形外科の患者と短期大学の学生から各々 100 例を目標に対照を募集する。解析予定の遺伝子は、1) SLE 発症のリスクを高めるとされる腫瘍壊死因子 (Tumor necrosis factor, TNF) 受容体遺伝子 (TNFR II) の多型、2) 喫煙は SLE 発症のリスクを高めるので、たばこ煙中の有害物質である芳香族炭化水素の代謝に関与する第 1 相薬物代謝酵素 cytochrome P4501A1(CYP1A1)と第 2 相薬物代謝酵素 glutathione S-transferase M1(GSTM1)の遺伝子多型を予定している。SLE 発症のリスクを遺伝的要因としての TNFR II 遺伝子多型の関与と喫煙と薬物代謝酵素(CYP1A1、GSTM1)の交互作用について検討する。

キーワード：全身性エリテマトーデス、遺伝子多型、環境要因、交互作用、患者対照研究

はじめに

全身性エリテマトーデス (SLE) の発症は典型的な自己免疫疾患で、膠原病の代表的疾患である。SLE は 15-40 歳の妊娠可能な年齢の女性に多く、発症に性ホルモンの関与が考えられている^{1, 2)}。また、家族内発生が高く、遺伝要因の関与が大きいと考えられる^{1, 2)}。しかし、遺伝子だけでなく、全てがきまるのではなく、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 が発症すると考えられる^{1, 2)}。

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)、月経不順などの卵巣ホルモン^{1,2,3,4)}、2) 蕁麻疹、薬物アレルギーの既往歴^{2,4)}、3) 喘息、自己免疫疾患の家族歴^{3,4)}、4) 肉を多く摂取するなどの食習慣⁴⁾、5) 喫煙⁴⁾、6) 外科手術、輸血などによるウイルス感染^{1,2,3)}、7) HLA-DR の HLA 抗原¹⁾などが危険因子として、8) ミルクや乳製品⁴⁾、9) アルファ-トコフェロールなどの抗酸化物質^{1,4)}が予防因子として報告されている。

遺伝子多型としては腫瘍壊死因子 (Tumor necrosis factor, TNF) 受容体遺伝子 (TNFR II) の多

型が危険因子として報告されている⁵⁾。

遺伝子多型と、SLE 発症の関連要因を組み合わせた研究デザインとしては、喫煙などのリスク要因の代謝に関係する遺伝子多型の交互作用をみるものであっても良いと考えられる。

方 法

全身性エリトマトーデス (SLE) の発症にかかわる遺伝要因と環境要因の交互作用を求めることを目的に、九州大学病院およびその関連施設を受診している SLE 患者 (約 100 例) を症例群とし、佐賀医科大学整形外科の患者と聖マリア学院短期大学の学生から各々 100 例を目標に対照を募集する。解析予定の遺伝子は、1) SLE 発症のリスクを高めるとされる腫瘍壊死因子 (Tumor necrosis factor, TNF) 受容体遺伝子 (TNFR II) の多型、2) SLE 発症のリスクを高める喫煙の際の有害物質とされる芳香族炭化水素の代謝に関与する第 1 相薬物代謝酵素 cytochrome P4501A1(CYP1A1)と第 2 相薬物代謝酵素 glutathione S-transferase M1(GSTM1) の遺伝子多型を予定している。SLE 発症のリスクを遺伝的要因としての TNFR II 遺伝子多型の関与と喫煙と薬物代謝酵素(CYP1A1、GSTM1)の交互作用について検討する。

対象者には、発症関連要因に関する質問票を配布し、同時に遺伝子多型の検査のための採血をする。

質問票の質問項目は 1) 本人の既往歴、2) 親・兄弟の既往歴、3) 手術歴、輸血歴、4) 運動、睡眠など生活習慣、5) ストレス、6) 労働時間やシフトなど労働状況、7) 喫煙・飲酒、8) 食習慣、9) 月経や出産など生殖に関する項目からなっている。

倫理的事項としては、1) 各施設の倫理委員会承認を得る予定である。2) インフォームド・コンセントの際には、対象者からは署名入りの同意を頂く予定である。3) プライバシー保護の方法として連結不可能匿名化を行う。4) 遺伝子解

析者への試料提供は匿名化として行い、個人には遺伝子解析の結果は知らせることはできない。結果は集団の結果としてのみ、公表する。5) 匿名化したデータの提供をうけ、疫学者が解析する。

考 察

環境要因と遺伝要因の交互作用は SLE 発症の発症を予防する上で重要である。種々の生活環境要因の調査も行っているため、TNFR II の遺伝子多型についても交互作用がある環境要因を見つけることができる可能性がある。また、CYP1A1 や GSTM1 においても遺伝子多型と喫煙の有意な交互作用があることが、予想される。

文 献

- 1) Rus V, Hochberg MC.: The epidemiology of systemic lupus erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH (eds), Dubois' Lupus Erythematosus (6th ed). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2002; 65-83.
- 2) 永井正則：難病とその他の疾患、SLE (全身性エリトマトーデス)。日本疫学会編、疫学ハンドブック、重要疾患の疫学と予防。南江堂、東京。1998; 260-262.
- 3) 永井正則、廣畑富雄、大野良行、他：全身性エリトマトーデスの患者・対照研究。厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班 平成 2 年度研究業績集。厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班 (班長 柳川 裕)、南河内町。1991; 145-153.
- 4) Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, et al: Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1998; 41: 1714-1724.
- 5) Morita C, Horiuchi T, Tsukamoto H, et al: Association of tumor necrosis factor receptor type II polymorphism 196R with systemic lupus erythematosus in the Japanese. Arthritis Rheum 2001; 44: 2819-2827.