

表 13. SLE の診断前の運動習慣 (汗をかくほどの運動)

分類	人数	(%)
ほぼ毎日	15	(18.5%)
週に 3 - 4 日	7	(8.6%)
週に 1 - 2 日	20	(24.7%)
週に 1 日未満	38	(46.9%)
未記入	1	(1.2%)

表 14. SLE の診断前の運動習慣 (1 日の歩行時間)

分類	人数	(%)
1 時間以上	33	(40.7%)
30 分以上	28	(34.6%)
15 分以上	11	(13.6%)
15 分未満	9	(11.1%)

表 15. SLE の診断前の睡眠時間

分類	人数	(%)
9 時間以上	2	(2.5%)
6 - 8 時間	71	(87.7%)
5 時間未満	8	(9.9%)

表 16. SLE の診断前の睡眠時間の規則正しさ

分類	人数	(%)
規則正しい	23	(28.4%)
やや規則正しい	26	(32.1%)
やや不規則	24	(29.6%)
不規則	7	(8.6%)
未記入	1	(1.2%)

表 17. SLEの診断前の睡眠の質

分類	人数	(%)
十分	43	(53.1%)
やや十分	29	(35.8%)
不足ぎみ	9	(11.1%)

表 18. SLEの診断前の家事や仕事のストレス

分類	人数	(%)
ある	31	(38.3%)
少しある	28	(34.6%)
あまりない	17	(21.0%)
全くない	5	(6.2%)

表 19. SLEの診断前の食習慣 (飲み物)

種類	人数	(%)
日本茶	1日1杯未満	18 (22.2%)
紅茶	1日1杯未満	50 (61.7%)
ウーロン茶	1日1杯未満	46 (56.8%)
コーヒー	1日1杯未満	24 (29.6%)
ココア	1日1杯未満	62 (76.5%)
牛乳	1日1杯未満	34 (42.0%)
乳酸飲料	1日1杯未満	58 (71.6%)
ジュース・コーラ	1日1杯未満	45 (55.6%)
水	1日1杯未満	29 (35.8%)

表 20. SLEの診断前の食習慣（食事）

種類		人数 (%)
ごはん	毎日2-3回	50 (61.7%)
パン	毎日1回以上	33 (40.7%)
麺類	週に1回以下	35 (43.2%)
緑黄野菜（トマト・人参）	週に1回以下	10 (12.3%)
淡色野菜（白菜・大根）	週に1回以下	11 (13.6%)
玉葱・大蒜・ねぎ	週に1回以下	13 (16.0%)
ブロッコリー・キャベツ	週に1回以下	24 (29.6%)
いも類	週に1回以下	28 (34.6%)
きのこ類	週に1回以下	37 (45.7%)
魚料理	週に1回以下	17 (21.0%)
鶏肉料理	週に1回以下	31 (38.3%)
牛肉・豚肉料理	週に1回以下	20 (24.7%)
ハム・ソーセージ	週に1回以下	40 (49.4%)
卵・卵料理	週に1回以下	13 (16.0%)
豆腐・納豆・煮豆	週に1回以下	26 (32.1%)

表 21. SLEの診断前の食習慣（デザート・おやつ）

種類		人数 (%)
かんきつ類	週に1回未満	28 (34.6%)
その他の果物	週に1回未満	22 (27.2%)
洋菓子	週に1回未満	30 (37.0%)
和菓子	週に1回未満	32 (39.5%)
ファースト・フード	週に1回未満	47 (58.0%)

表 22. 非野生型の遺伝子多型の頻度

遺伝子	遺伝子多型	非野生型	頻度	健常者での頻度
TNFRH1*	R196M	RR+RM型	28.6%	12.6%
CYP1A1* <sup>2</sup>	T3801C	CC型	15.7%	8.5%
GSTM1* <sup>2</sup>	-	欠損型	7.1%	44.3%

\*1:n=49, \*2:n=51

# A case control study of systemic lupus erythematosus

Masakazu Washio (Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine), Chikako Kiyohara (Department of Preventive Medicine, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences), Takahiko Horiuchi, Mine Harada (Department of Medicine and Biosystemic Science, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences), Norihiro Furusyo, Jun Hayashi (Department of Environmental and Infectious Diseases, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences), Toyoko Asami (Rehabilitation Center, Saga University Hospital), Takao Hotokebuchi (Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, Saga University), Osamu Ushiyama, Kohei Nagasawa (Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saga University), Hiroko Kodama, Saburo Ide (St. Mary's Junior College), Kazushi Okamoto (Department of Public Health and Epidemiology, Aichi Prefectural College of Nursing and Health), Gen Kobashi (Department of Health for Senior Citizens, Hokkaido University Graduate School of Medicine), Naomasa Sakamoto (Department of Hygiene, Hyogo College of Medicine), Satoshi Sasaki (National Institute of Health and Nutrition), Yoshihiro Miyake (Department of Public Health, Fukuoka University School of Medicine), Tetsuji Yokoyama (Department of Technology Assessment and Biostatistics, National Institute of Public Health), Asae Oura, Mitsuru Mori (Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine), Yutaka Inaba (Department of Epidemiology, Juntendo University School of Medicine)

To investigate complex interactions between environmental factors and genetic factors, a case-control study of systemic lupus erythematosus (SLE) will be conducted. We will compare patients with SLE and two types of controls (i.e., age- and sex-matched patients and sex-matched junior college students). We will investigate two groups of genetic factors. One is polymorphism of the tumor necrosis factor receptor gene, which is a genetic risk factor for SLE, and the other is polymorphisms of the cytochrome P4501A1 and glutathione S-transferase M1 genes, which are involved in the metabolism of carcinogens derived from cigarette smoke, because cigarette smoking is one of the risk factors for SLE.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, environmental factors, genetic factors, gene-environmental relationship, case-control study

# ベーチェット病の症例対照研究に関する研究・中間報告

松葉 剛、 黒沢美智子、 稲葉 裕（順天堂大学医学部・衛生学）  
中村晃一郎、 西部明子、 金子史男、 川上佳夫（福島医科大学・皮膚科）

## 研究要旨

近年ベーチェット病発症に関するウイルスや細菌感染の関与やストレス・寒冷曝露といった環境要因の症状増悪への影響が報告されており、発症や予後に関する臨床像にも変化が認められるという報告が見られる。発症や予後に関した臨床像の近年の変化を踏まえ、これらの仮説を疫学的に証明するために症例対照研究が必要と考え、ベーチェット病研究班班員の医師の協力の下、調査研究を進めている。

## 研究目的

ベーチェット病の発症に関わる因子に関して近年細菌感染やウイルス感染などを疑う報告が増えている。またストレスや寒冷曝露などの環境因子が増悪に関与するという報告も見られる。発症や予後に関した臨床像の近年の変化を踏まえ、これらの仮説を疫学的に証明するために症例対照研究が必要と考えられた。

## 研究方法

症例は3年以内の新発症患者100名程度とする。依頼施設は北大眼科、福島医大皮膚科、さいたま赤十字病院、順天堂大、慶応大、横浜市大、岡山大とする。

対照は他疾患で受診した病院患者との1:2コントロールおよび健常者と1:1のコントロールとする。病院コントロールは依頼施設より抽出し、健常者のコントロールについては健診機関などに協力を問い合わせる。

測定する因子は外的要因として、①微生物 HSV, HZV, CMV, EBVを血清抗体価にて測定し、②環境因子としてストレス、生活習慣（口腔内の清潔さ等）等を質問紙を用いて調べる。内的要因として、HLA タイピングを考えている。

測定方法および資料は以下のとおり。

### ①生体資料（血清・血液）

ウイルス血清抗体価、HLA

血清は外注にて測定し、福島医大で保存。

### ②臨床データ

### ③質問紙（アンケート）

生活習慣、ストレス、その他

倫理的考慮：

疫学研究と倫理のガイドラインに従い、症例や対照者のデータを提供する各依頼施設の倫理委員会を通す。

## 結 果

2004年1月での各施設の進捗状況は以下のとおりである。

- ・北大眼科：調査実施のフィージビリティを検討中
- ・福島医大皮膚科：倫理委員会の承認を得ている。問題としては3年以内発症のNが多くても5名程度ということ。現在第2内科および、眼科と相談して対象となる患者に皮膚科を受診し調査に協力が得られるよう調整中。
- ・さいたま赤十字病院：倫理委員会への申請まだおこなっていない。
- ・順天堂大：すでに倫理委員会の承認を得ている。
- ・横浜市大：眼科、第一内科、皮膚科と合同で当学内の倫理委員会に案件を提出しすでに承認を得ている。現在各科で対象患者がだぶらないよう調整中。
- ・岡山大学：すでに倫理委員会の承認を得ている。

## 結 論

現在研究を進める上で、各施設の倫理委員会の承認がネックとなっている。また、当初調査期間を3ヶ月としていたが、症例で外来に定期的に通院していない者もあり、3年間での新規発症症例約100例をこの期間で集めるのは困難であることが指摘されている。今後、調査期間の延長など調査方法の改良が必要とされる。

---

## 2. 臨床調査個人票の体系的利用法

---

# 臨床調査個人票の記載項目の検討

坂内文男、森 満（札幌医科大学医学部・公衆衛生学）

## 要 約

我々は臨床調査個人票の有効利用を図る目的で、強皮症と原発性胆汁性肝硬変(PBC)について統計解析を試み疾患の特徴を調べてきた。いままでに強皮症とPBCに関して疾患の男女比、年齢階級別度数分布などの基本的属性や検査成績の特徴等を報告してきた。今回は解析時に、その処理が問題となる記載項目における「不明」「空欄」の頻度と数値データの問題点を調べた。その結果、両疾患とも空欄の頻度は少なく、臨床調査個人票は積極的に記載されていることが伺われた。しかし、一部の項目では「不明」が選択される頻度が高かった。その理由として判定に困難な検査結果や、専門的な知識が必要なことが原因として考えられた。

キーワード：臨床調査個人票、強皮症、原発性胆汁性肝硬変(PBC)

## はじめに

特定疾患治療研究事業の対象疾患では、臨床調査個人票に症例の基本的属性及び臨床所見が記載されている。我々は、臨床調査個人票の有効利用を図る目的で、強皮症と原発性胆汁性肝硬変(PBC)について統計解析を試み疾患の特徴を調べてきた。いままでに強皮症とPBCに関して疾患の男女比、年齢階級別度数分布などの基本的属性や検査成績の特徴等を報告してきた<sup>1-4)</sup>。今回は解析時に、その処理が問題となる記載項目における「不明」「空欄」の頻度と数値データの問題点を調べた。そして、この検討により臨床調査個人票の質の向上につなげたい。

## 対象と方法

平成11年度に医療費の公費負担を受けた強皮症11,381例、PBC6,527例の臨床調査個人票の情報をデータ化した電子ファイルを用いた。この登録された症例の内、平

成10年と平成11年に臨床調査個人票が記載された症例を選び、強皮症10,956例、PBC6,305例について記載項目に「不明」が選ばれる頻度と項目の特徴、また各種の理由で「空欄」となる頻度について調べた。さらに、数値データでは、平均値、5%トリム平均を比較し、はずれ値の影響をみた。

倫理面への配慮：集計には個人名などの個人を同定できる情報は使用しなかった。

## 結果

### 1 記載項目が「不明」「空欄」の検討 (1) 強皮症(10,956例中)

自他覚症状	不明	空欄
レイノー現象	224例(2.0%)	6例(0.1%)
皮膚硬化	97例(0.9%)	6例(0.1%)
皮膚潰瘍	741例(6.8%)	6例(0.1%)
呼吸困難	1,095例(10.0%)	1例(0.0%)
嚥下障害	1,514例(13.8%)	8例(0.1%)
便通異常	1,919例(17.5%)	14例(0.1%)
関節痛	453例(4.1%)	3例(0.0%)



臨床検査所見	不明	空欄
抗核抗体	498 例(4.5%)	10 例(0.1%)
抗 TOP0- I 抗体	4,064 例(37.1%)	9 例(0.1%)
抗セントロメア抗体	3,065 例(28.0%)	10 例(0.1%)
抗 RNP 抗体	2,632 例(24.0%)	9 例(0.1%)
肺線維症	2,091 例(19.1%)	20 例(0.2%)
食道機能異常	2,214 例(20.2%)	4 例(0.0%)
高血圧	1,931 例(17.6%)	15 例(0.1%)
悪性腫瘍	2,604 例(23.8%)	20 例(0.2%)
病理組織学的硬化	5,110 例(46.6%)	5 例(0.0%)

(2) PBC(6,305 例中)

自他覚症状	不明	空欄
皮膚搔痒感	40 例(0.6%)	124 例(2.0%)
黄疸	11 例(0.2%)	77 例(1.2%)
脾腫	112 例(1.8%)	235 例(3.7%)
食道静脈瘤	574 例(9.1%)	288 例(4.6%)

2 数値データの記載の検討

(1) 強皮症 (1,0956 例) 呼吸機能検査値 %VC

平均±SD	5%トリム平均	中央値
85.5±22.6	85.7	86
空欄	7,501 例(68.5%)	

%DLCO

平均±SD	5%トリム平均	中央値
75.0±33.6	74.2	73.9
空欄	8,754 例(79.9%)	

(2) PBC(6,305 例) 臨床検査成績

総ビリルビン

平均±SD	5%トリム平均	中央値
1.1±2.2	0.8	0.6
空欄	477 例(7.6%)	

ALP

平均±SD	5%トリム平均	中央値
486±672.5	429	364
空欄	185 例(2.9%)	

γ-GTP

平均±SD	5%トリム平均	中央値
164±242.0	129	85
空欄	204 例(3.2%)	

総コレステロール

平均±SD	5%トリム平均	中央値
212±105.3	205	205
空欄	375 例(5.9%)	

IgM

平均±SD	5%トリム平均	中央値
445±398.9	404	350
空欄	1,498 例(23.8%)	

考察

自他覚症状の記載欄で「不明」が選ばれた項目は、強皮症では呼吸困難、嚥下障害、便通異常が多かった。これは、各症状が確実に存在することを判定しにくいことが考えられる。また、臨床検査成績で肺線維症と食道機能異常も「不明」が多かったことに関連するも可能性があると思われる。すなわち、検査所見の判定にも困難がともなったことが考えられる。同疾患の臨床検査成績の各種自己抗体の存在の「不明」の割合はやや多いが、記載頻度を減少させることは可能であろう。PBC では食道静脈瘤の存在判定は難しいものと思われる。

「空欄」は数値データでは呼吸機能検査に多かったが、全体的には少なく積極的に記載が行われていることが伺われる。呼吸機能検査の「空欄」に関しては検査の専門性が影響していると考えられる。

また数値データでは、PBCにおいて総ビリルビンで平均値と5%トリム平均に乖離が見られたが、はずれ値がある影響と思われる。

今後、臨床調査個人票の質を向上させるためには、「不明」や「空欄」となる原因を明らかにする調査が必要であろう。たとえば、当該検査が施行されたか否かを確認するために、検査施行有り無しなどの記入欄を設けることなどがまず考えられる。

#### 文献

1) 森 満, 石川 治, 新海 滋, 他: 強皮症臨床個人票の平成 11 年度における都道

府県別、性別、年齢階級別患者数の集計. 特定疾患の疫学に関する研究班平成 12 年度研究業績集. 2001; 30-31.

2) 坂内文男, 森 満, 新海 滋, 他: 強皮症と難治性肝疾患に関する臨床個人票の有用性の検討. 特定疾患の疫学に関する研究班平成 13 年度研究業績集. 2002; 96-102.

3) 森 満, 坂内文男: 強皮症に関する臨床調査個人票の有用性の検討. 強皮症調査研究平成 13 年度研究業績集. 2002; 7-10.

4) 坂内文男, 森 満, 石川 治, 他: 強皮症に関する臨床調査個人票の有用性の検討. 特定疾患の疫学に冠する研究平成 14 年度研究業績集. 2003; 73-75.

## Examination of items in applications of patients with systemic sclerosis or primary biliary cirrhosis (PBC) who applied for public financial aid

Sakauchi Fumio, Mori Mitsuru (Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine)

We examined items in applications of patients with systemic sclerosis or primary biliary cirrhosis (PBC) who applied for public financial aid. The number of patients with systemic sclerosis was 1,095, and that of those with PBC was 6,305. We particularly examined frequencies of “unclear” or blank spaces among recorded clinical data. There were not many blank spaces, so we thought that the applications were written vigorously and sincerely. However, some items were described as “unclear”, especially in examinations of digestive organs and respiratory function in systemic sclerosis. It was supposed that items were described as “unclear” in cases in which specialist knowledge was necessary.

**Key words :** application, systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis (PBC)

# 難治性血管炎 5 疾患の臨床調査個人票(平成 11 年度分)の問題点

黒沢美智子、稲葉 裕 (順天堂大学医学部衛生学)、  
小林 茂人、橋本博史 (順天堂大学医学部膠原病内科)

## 研究要旨

厚生労働省の通知により、H11 年度の特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票の写しが各都道府県から各特定疾患対策研究主任研究者に送付され、難治性血管炎に関する調査研究班では個人情報除外して難治性血管炎 5 疾患(高安動脈炎、悪性関節リウマチ、ウェゲナー肉芽腫症、ビュルガー病、結節性動脈周囲炎)の臨床調査個人票 17641 件を入力した。本研究は難治性血管炎の基本属性、臨床疫学像を明らかにすることを目的に開始したが、集計の過程で診断(判定)基準に合致しているかどうか不明の例があるなど、様々な問題が判明した。臨床調査個人票のデータは今後各都道府県から厚生労働省にオンラインで収集されることとなっている。それに伴い平成 13 年度に多くの疾患で診断基準の見直しと臨床調査個人票の改訂が行われたが、今後オンラインで収集されるデータについて、今回示した問題点が解決されているかどうか確認する必要があると考える。

## 研究目的

平成 11 年 2 月 21 日 日健医発第 17 号「特定疾患治療研究事業に係る臨床調査個人票の研究班への送付について」により、特定疾患治療研究事業の申請患者から提出された新規・更新に関わる臨床調査個人票の写しを各都道府県から該当する特定疾患対策研究主任研究者に送付する旨通知された。臨床調査個人票を電子化して分析するのは初めての試みである。特定疾患事業で医療費公費負担を受けている難治性血管炎 5 疾患の臨床調査個人票より、患者の基本属性と臨床疫学像を示すことを目的に集計解析を開始したが、その過程で様々な問題点があった。

## 研究方法

平成 11 年度の難治性血管炎臨床調査個人票は各都道府県でまとめられ、特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研

究班に送付され、個人情報を除外して CD-ROM に入力された。難治性血管炎 5 疾患の入力された臨床調査個人票の各項目を集計した。

## 研究結果

電子化されたデータは下記の通りである。

高安動脈炎	3787 件
悪性関節リウマチ	3655 件
ウェゲナー肉芽腫症	547 件
ビュルガー病	7641 件
結節性動脈周囲炎	2011 件
計	17641 件

同年の各疾患の全国受給者数は各々 5137 人、5032 人、781 人、10051 人、2916 人であるので、全体の 69～76% が把握されたことになる。

1. 高安動脈炎の臨床調査個人票データに

ついて

平成11年度の当該疾患診断基準の概要を下記に示す。

- 
1. 自覚症状5項目
  2. 理学的所見6項目
  3. 血液学的所見2項目
  4. 画像所見(1)単純X線、血管造影、(2)CT、MRI、(3)超音波検査
- 

[診断の判定]は下記の通りである。

- (1) 確定診断は血管造影によって行う。
  - (2) 若中年女子で血管造影によって大動脈とその第一分枝に閉塞性あるいは拡張性病変を多発性に認めた場合は、炎症反応が陰性でも大動脈炎症候群を第1に疑う。
  - (3) これに炎症反応が陽性ならば、大動脈炎症候群(高安動脈炎)と診断する。
  - (4) 上記の自覚症状、検査所見を有し、鑑別疾患を否定できるもの。
- 

[診断の判定]によると当該疾患は血管造影によって確定診断される。対応する臨床調査個人票の項目は症状及び所見の5.血管造影所見(1)動脈閉塞(狭窄)の項目と(2)動脈拡張(動脈瘤)の項目である。

今回電子化されたデータは(1)か(2)いずれかの所見を有しているはずであるが、集計結果はいずれも「なし」が1.5%、不明・記載なしが24.3%であった。新規の申請者に限っても不明・記載なしは21.5%であった。臨床調査個人票に判定基準を満たさない例が含まれているのか、記載漏れなのか判断できないものが約2割強あった。

平成13年度に診断基準が改訂され、確定診断は画像診断(DSA, CT, MRA)によって行うことになっている。

## 2. 悪性関節リウマチの臨床調査個人票データについて

平成11年度の悪性関節リウマチの判定

基準は「慢性関節リウマチの診断基準(アメリカリウマチ協会の診断基準で确实RA以上ないし1987年改定基準)を満たし、診断基準の臨床症状10項目中、3項目を満たすもの、又は診断基準の臨床症状1項目と組織所見があるもの」となっている。

臨床調査個人票の項目の「慢性関節リウマチの診断:定型的RA、确实RA、それ以外」のいずれかを満たしていることになるが、集計結果は「記載なし」が33.4%で、新規申請に限っても「記載なし」が29%あった。臨床調査個人票の中に判定基準を満たさない例が含まれているのか、記載漏れなのか判断できない例が約3割ある。

平成13年度の改訂で悪性関節リウマチの判定基準に変更はなかった。

## 3. ビュルガー病の臨床調査個人票データについて

平成11年度のビュルガー病診断の判定は下記の通りである。

---

(1) 40歳代以下の男性で喫煙歴を有し、診断基準の自覚症状・理学所見・血管造影所見を全て認める。

(2) 動脈硬化症や糖尿病の合併は原則として認めない。

(3) 鑑別診断で当該疾患を否定する。  
以上(1) - (3)を満たす場合、ビュルガー病と判断する。

---

しかし、今回の臨床調査個人票データを集計した結果、女性患者が約1割存在し、喫煙習慣「なし」が20.6%あった(喫煙習慣は「止めた」人が55.2%で、「なし」とは別の回答選択肢である。)。発症年齢が50歳以上の患者もあった。

平成13年度の改訂で判定基準は下記のように変更されている。

---

(1) 喫煙歴を有し、診断基準の自覚症状・理学所見・血管造影所見を認める。

(2) 動脈硬化症や糖尿病の合併は原則と

して認めない。

(3) 女性例、非喫煙者、50歳代以上の症例では鑑別診断をより厳密に行う。

(4) 鑑別診断で当該疾患を否定する。以上の項目を満たす場合、ビュルガー病と判断する。確定診断には血管造影所見が重要である。

#### 4. ウェゲナー肉芽腫症の臨床調査個人票データについて

平成11年度のウェゲナー肉芽腫症の診断基準の概略を下記に示す。

1. 主要症状(1)-(3)
2. 主要組織所見①-④
3. 主要検査所見
4. 鑑別診断
5. 参考事項
6. 判定

- (1) 確実：主要症状(1)(3)の1項目以上と組織所見の1項目以上及びPR-3ANCA陽性が確実
- (2) 疑い：主要症状(1),(3)の1項目以上と主要症状(2)の症状を認めるもの、又は主要症状(1),(2),(3)のいずれか1項目とPR-3ANCA陽性

判定基準によるとウェゲナー肉芽腫症の判定にはいくつかの症状と組織所見の他にPR-3ANCAが陽性であることとなっている。しかし、臨床調査個人票データの集計結果、PR-3ANCAの不明例が多数あった。

平成13年度の改訂で判定基準「確実」の判定は下記のように変更されている。

- (a) 上気道、肺、腎のそれぞれ1臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例。
- (b) 上気道、肺、腎、血管炎による主要症状の2項目以上及び、組織所見の1項目以上を示す例。
- (c) 上気道、肺、腎、血管炎による主要症状の1項目以上と組織所見の1項目以上及び

C(PR-3)ANCA陽性の例。

#### 5. 結節性動脈周囲炎について

平成11年度の診断基準によると顕微鏡的PNの確実例は下記のような定義であった。

(a) 主要症候のすべての項目を満たし、組織所見が陽性の例。

(b) 主要症候2項目を満たし、MPO-ANCAが陽性の例。

しかし、経て背手11年度の臨床調査個人票の中にはMPO-ANCAの項目がなく、平成13年度の改訂で臨床調査個人票にMPO-ANCAの項目が追加された。

#### 結論

本研究は難治性血管炎5疾患の基本属性、臨床疫学像を明らかにすることを目的に開始したが、集計の過程で様々な問題が判明した。

臨床調査個人票のデータを各都道府県から厚生労働省にオンラインで収集する計画は数年前からあり、ようやく実現されることとなり、それに伴って平成13年度に多くの疾患で診断基準の見直しと臨床調査個人票の改訂が行われた。オンラインシステムが稼働し、平成14年度の臨床調査個人票データから毎年収集されるようになれば、今後は各疾患のデータが累積されることになる。いくつか解決すべき問題もあるが、将来経時的な比較も可能となり、大きな期待が寄せられている。

しかし、平成14年度以降に収集されるデータについて、今回示した問題点が解決されているかどうか確認する必要があると考える。

#### 参考文献

- 1) 厚生省保健医療局疾病対策課監修、難病医学研究財団規格委員会編集、難病の診断と治療指針、六法出版社、1997。
- 2) 疾病対策研究会編集、難病の診断と治療指針、六法出版社、2001。

# クロイツフェルト・ヤコブ病 サーベイランス結果

中村 好一、渡邊 至（自治医科大学医学部・公衆衛生学）、  
佐藤 猛（国立精神神経センター国府台病院）、  
北本 哲之（東北大学大学院医学系研究科・病態神経学）  
山田 正仁（金沢大学大学院医学系研究科・脳医科学・脳病態医学・脳老化・神経病態学）  
水澤 英洋（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・脳神経機能病態学）

## 研究要旨

（1）わが国におけるクロイツフェルト・ヤコブ病等のプリオン病の疫学像を明らかにする、（2）変異型クロイツフェルト・ヤコブ病発生の有無を監視する、の2つの目的で、1999年より研究班でサーベイランスを実施している。サーベイランス委員会でプリオン病と認められた440例の疫学像を明らかにした。硬膜移植によるクロイツフェルト・ヤコブ病が102例報告されており、その疫学像を明らかにすると共に、今後ともこのような患者が発生する可能性を指摘した。

## はじめに

わが国におけるクロイツフェルト・ヤコブ病の記述疫学像は、1996年に実施された全国疫学調査<sup>1)</sup>、及びこれに引き続き厚生省によって実施された「クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査」<sup>2, 3)</sup>で観察されている。しかし、1999年4月からの「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」施行により、クロイツフェルト・ヤコブ病は4類感染症に指定され、サーベイランス対象疾患となったため、「クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査」は同年3月までで終了した。これとは別に1999年度から、特定疾患治療研究事業で医療費の公費給付制度を受けている難病患者について、申請時に添付する臨床個人調査票が研究目的で利用することが可能となり<sup>4)</sup>、新たな疫学データのソースとして利用できるようになった。

遅発性ウイルス感染調査研究班では臨床個人調査票などの情報をもとに、研究協力者である専門医を医療機関に派遣し、詳細な情報収集を行うサーベイランスを2000

年度から開始した<sup>5)</sup>。具体的には患者の診察や主治医からの情報収集を行い、最終的には関係者全員でサーベイランス委員会を開催して1例ごとに検討を加え、クロイツフェルト・ヤコブ病の疫学像・臨床像を明らかにしていった。

本研究ではこれらの情報源をもとに明らかにされたわが国におけるクロイツフェルト・ヤコブ病の解析を行った。

## 方法

特定疾患治療研究事業申請の際に臨床調査個人票を添付することになっているが、1999年度より、クロイツフェルト・ヤコブ病罹患の受給者の臨床調査個人票は厚生労働省特定疾患「プリオン病及び遅発ウイルス感染に関する調査研究」班に送付され、難病の研究に活用されることとなった。研究班では神経内科の専門医を全国のブロックごとにサーベイランス委員として配置し、臨床調査個人票で情報が得られた患者について訪問調査を行っている。サーベイランス委員は定期的に開催される研究班の

サーベイランス委員会で訪問調査結果を報告し、委員会ではこの報告をもとに個々の患者について評価（診断の確実性、病態〔孤発例・家族性〕、原因〔硬膜移植例など〕）を行っている。本稿では2003年10月30日に開催された研究班サーベイランス委員会で検討された結果までを含めて報告する。また、これまでに情報が集められた硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病102例の解析も併せて行った。

サーベイランスでは患者本人（あるいは家族）、及び主治医の同意のもとに情報収集を行っており、情報利用についてはインフォームド・コンセントについては問題なく、倫理的にも問題のない研究方法である。

## 結 果

2003年9月末日までに研究班事務局に届いた臨床調査個人票などによる患者の情報は587件であった。このうち重複例などを除外し、さらにサーベイランス委員会でCJDが否定された者などを除外し、最終的にこれまでに440例が新規のCJD患者として登録された。

患者は男180人（41%）、女260人（59%）であった。病態は表1及び図1に示すように、8割が孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病、9%が硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病であった。また、遺伝子変異の有無を検索した233例中、49例でプリオン蛋白遺伝子の異常が報告されている。ウシ海綿状脳症（BSE）との関連が疑われている変異型クロイツフェルト・ヤコブ病と認められた例はない。

初発時の年齢分布は表2及び図2に示すように、平均64.1歳、標準偏差11.3歳、最年少15歳、最年長89歳であった。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病に比較して、遺伝子変異を有する家族性クロイツフェルト・ヤコブ病や硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病で初発時の年齢が若い傾向が見られた。

発病年は図3に示すように、1988年から2002年まで分布していたが、1999年は82人、2000年は93人、2001年は103人、2002年は52人、2003年は8人であった。図4に人口動

態統計によるクロイツフェルト・ヤコブ病の死亡数の年次推移を示す。1999年以降は年間100人を超えており、2002年は臨床調査個人票が研究班に届いていない者も多いことが考えられ、今後の調査に委ねられる。

調査時点の受療状況は通院が10人、入院が170人、在宅が12人、死亡が246人であった。調査時点、あるいはそれ以降に死亡が確認された者で、発病から死亡までの期間が明らかな207例の初発から死亡までの期間は、平均12.2月、標準偏差9.2月、最小1月、最大49月であった。

診断の確実度は図5に示すとおりで、家族性及び硬膜移植歴を有する例で病理診断を有する definite が多い傾向が認められた。

硬膜移植の既往がある者がこれまで研究班で102例把握されている。硬膜移植年の分布は図6に示すとおりで、1980年代に移植した例が多かった。硬膜移植時年齢の分布は図7に示すとおりで、50歳代が最も多かった。移植の原因となった病態は表3に示すとおりで、約半数が腫瘍による手術に基づくものであった。使用したブランド名は102例中90例で明らかになっており、そのすべてがライオデュラで、チュトプラストの使用が明らかな症例はない。クロイツフェルト・ヤコブ病発症時の年齢は図8に示すとおりで、60歳代が最も多いが、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の発症時年齢と比較すると若年に偏っている。移植から発病までの期間は図9に示すとおりで、最長例は275月（22年11月）である。硬膜移植年と移植から発病までの期間の分布を図10に示す。把握されている中で硬膜移植年が多い1984年から1987年の患者は、現在まで認められている最長の潜伏期間をまだ経過しておらず、今後とも硬膜移植歴を有するCJD患者の新たな発生が予想される。

## 考 察

臨床個人調査票の結果は厚生労働省特定疾患難病の疫学調査研究班で集計されているが、これと比較すると、サーベイランスの結果は、診断名や診断の確実性においては格段に勝るものと考えられる。その理由として（1）専門医による情報収集、（2）

サーベイランス委員会による症例ごとの検討、の2点を挙げる事ができる。

本サーベイランスでわが国の硬膜移植例は合計102例が明らかになっている。その多くは1987年あるいはそれ以前に硬膜移植を受けており、1986年の処理方法変更以前のものと思われる。このために移植から発病までの期間は延長傾向にある。今後とも硬膜移植歴のあるものからクロイツフェルト・ヤコブ病が発症することは充分考えられる<sup>6)</sup>ことが本研究の結果からも指示されたため、詳細な情報収集と観察が必要である。

### 結 論

研究班のサーベイランスを通じて、わが国のクロイツフェルト・ヤコブ病の疫学像の一端を明らかにした。

### 参考文献

- 1) Nakamura Y, Yanagawa H, Hoshi K, et al.: Incidence rate of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *Int J Epidemiol.* 28:130-134, 1999
- 2) 厚生省保険医慮婦局疾病対策課監修：クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル。新企画出版社、東京：27-30, 1997
- 3) 中村好一、北本哲之、佐藤猛、他：クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス結果。厚生省特定疾患遅発性ウイルス感染

調査研究班平成11年度研究報告：55-65, 2000

4) 中村好一、玉腰暁子、稲葉裕：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。厚生省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：19-25, 2000

5) 中村好一、佐藤猛、志賀裕正、他：特定疾患治療研究事業による臨床調査個人票をもとにしたクロイツフェルト・ヤコブ病の疫学像とこれをもとにしたサーベイランス結果。厚生労働省特定疾患遅発性ウイルス感染調査研究班平成12年度研究報告書：61-72, 2001.

6) Nakamura Y, Yanagawa H, Kitamoto T, Sato T: Epidemiologic features of 65 Creutzfeldt-Jakob disease patients with a history of cadaveric dura mater transplantation in Japan. *Epidemiol Infect.* 125:201-205, 2000

### 〔研究発表〕

1.論文発表（該当なし）

2.学会発表

1) 中村好一、渡邊至、佐藤猛、他。臨床調査個人票をもとにしたクロイツフェルト・ヤコブ病のサーベイランス結果。第14回日本疫学会学術総会（発表予定）。

表1. 病態ごとの患者数

病態	合計	男	女
孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病	343 (78)	140 (78)	203 (78)
家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(遺伝子変異確認済)	29 (7)	12 (7)	17 (7)
家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(遺伝子変異なし、あるいは未検索)	2 ( )	1 (1)	1
硬膜移植によるクロイツフェルト・ヤコブ病	41 (9)	13 (7)	28 (11)
分類未確定のクロイツフェルト・ヤコブ病	4 (1)	4 (2)	
ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病	20 (5)	9 (5)	11 (4)
家族性致死性不眠症	1	1 (1)	
合計	440 (100)	180	260



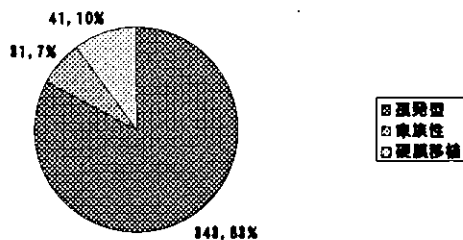
表2. 病態ごとの発病時の年齢分布(平均と標準偏差)

病態	発病時年齢(歳)	
	平均	標準偏差
孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病	65.9	9.8
家族性クロイツフェルト・ヤコブ病	62.3	10.4
硬膜移植によるクロイツフェルト・ヤコブ病	55.7	16.1
ゲルスマン・ストロイスラー・シャインカー病	54.3	11.8
家族性致死性不眠症	57歳	
全体	64.1	11.3

表3. 硬膜移植の原因となった病態

病態	n (%)
腫瘍	49 (48)
出血	15 (15)
動脈瘤(未破裂)	8 (8)
血腫	3 (3)
奇形	5 (5)
外傷	2 (2)
顔面痙攣(Jannetta)	13 (13)
三叉神経痛(Jannetta)	6 (6)
後縦靱帯骨化症	1 (1)
合計	102 (100)

図1. CJD各病態の割合



(CJDは確定しているが病態が確定しない4例を除く)

図2. 病態ごとの発病時年齢分布

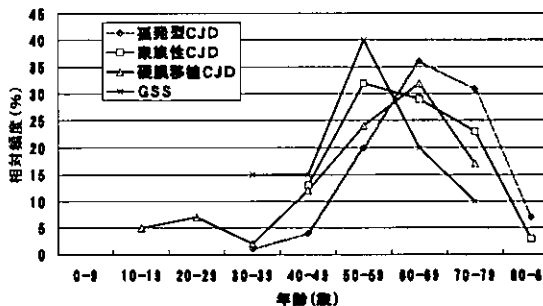


図3. 発病年別患者数

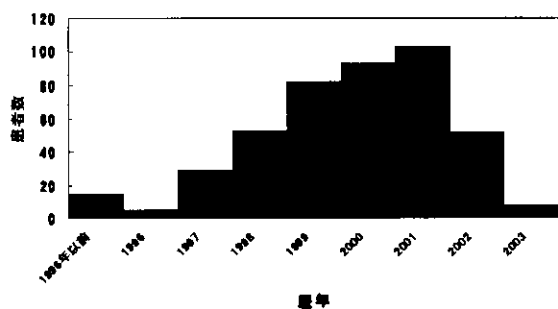


図4. 年次別CJD死亡数(参考)

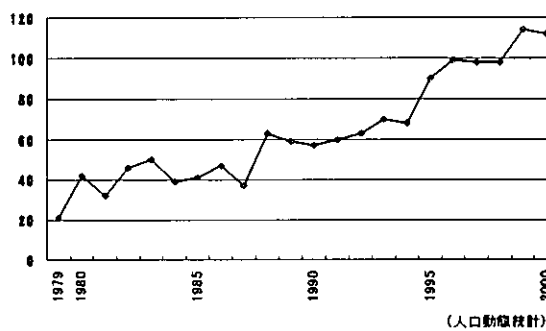


図5. 診断の確実度

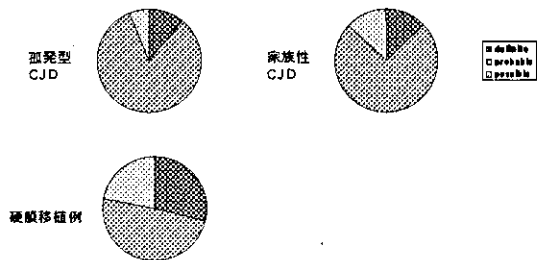


図6. 硬膜移植年の分布

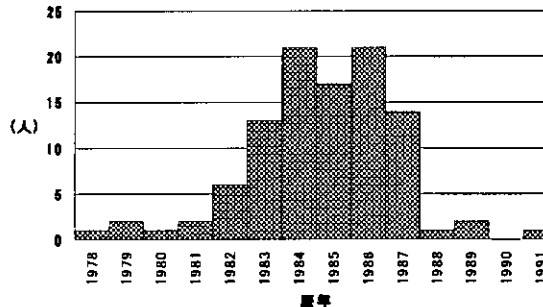


図7. 硬膜移植時年齢の分布

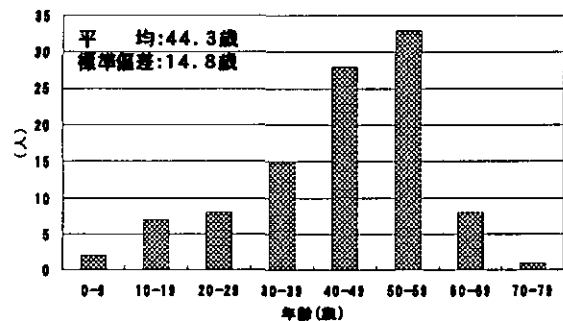


図8. 発症時年齢

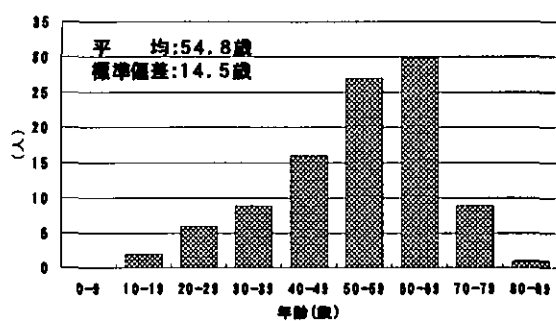


図9. 移植から発病までの期間

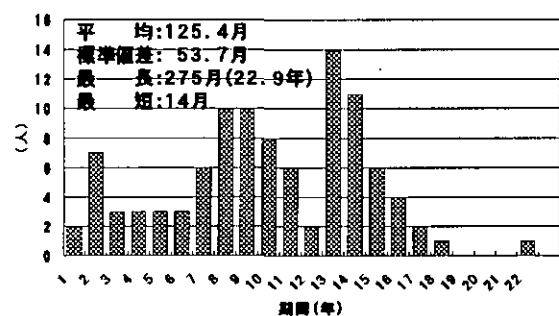


図10. 移植年と、移植から発病までの期間の関係

移植年	移植から発病までの期間													
	1-9年	10年	11年	12年	13年	14年	15年	16年	17年	18年	19年	20年	21年	22年
1974														1
1979						1								2
1980							1							
1981	1					1								
1982	2	1				2			1					
1983	5	1				1	1	1						
1984	5	4	2			1	1		1	2				
1985	10	1	1			2	1		2					
1986	10		1	2	2	2	2	1						
1987	5		2			2	1	1						
1988	1													
1989	1	1												
1990														
1991	1													

---

### 3. 特定の難病の全国疫学調査

---