

門脈血行異常症検体保存センター登録用紙

施設名:		(連絡先:)				
TEL・E-mail:						
患者番号 (各施設匿名化番号)		受付番号 (事務局記載)				
性別	1. 男 2. 女	居住地	都・道・府・県			
生年月日	(1. 明 2. 大 3. 昭 4. 平) 年 月 日	年齢() 歳				
検体種類 (複数回答可)	1. 血液 2. 肝臓凍結 3. 肝臓ホルマリン 4. 脾臓凍結 5. 脾臓ホルマリン					
検体採取日	平成 年 月 日 午前・午後 () 時 頃					
検体採取時術式 肝臓・脾臓検体のみ回答						
診断名	1. 特発性門脈圧亢進症 2. 肝外門脈閉塞症 3. バッドキアリ症候群 4. 肝硬変 (病因:) 5. 非硬変性疾患 (病名:) 6. 健常人					
推定発症年月	() 年 () 月・不明	確定診断年月	() 年 () 月・不明			
身長	cm	体重	kg			
家系内発症	1. なし 2. あり (続柄:)	職業	1. 主に体を動かさず仕事 2. 主に机に向かう仕事			
喫煙 (過去1年間)	1. なし 2. あり 3. 不明	飲酒 (過去1年間)	1. なし 2. 時々 3. 毎日 4. 不明			
既往歴 (または併発疾患)	1. 新生児肝炎 (なし・あり) 2. 肥腸胆管炎 (なし・あり) 3. 脾炎 (なし・あり) 4. 脾脈血栓症 (なし・あり) 5. うっ血性心不全 (なし・あり) 6. 脾臓手術 (なし・あり) 7. 輸血歴 (なし・あり) 8. 経口避妊薬服用歴 (なし・あり) 9. 膠原病 (なし・あり [)] 10. 血液疾患 (なし・あり [病名]) 11. 慢性腫瘍 (なし・あり [)] 12. 肝炎 (なし・あり [B型・C型・アルコール性・その他]) 13. 糖尿病 (なし・あり) 14. 高血圧症 (なし・あり) 15. 高脂血症 (なし・あり)					
脾摘の既往歴	1. なし 2. あり (病名:) に対して 施行、時期: 年 月					
肝移植の既往歴	1. なし 2. あり (術式: 生体肝移植・臨死肝移植) → (時期: 年 月)					
その他の治療歴	1. なし 2. あり () に対して 施行、時期: ()					
検査成績 (検査日:)	WBC	() / μ L	Hb	() g/dL	PLT	() 万/ μ L
	Alb	() g/dL	T-Bil	() mg/dL		
	PT	() %、INR ()				
肝性脳症	1. なし 2. 軽度 3. 高度 4. 不明		腹水	1. なし 2. 軽度 3. 高度 4. 不明		
脾腫瘍	1. なし 2. あり (部位: 食道・胃・異所性 []) 治療歴: なし・あり () に対して 施行、初回治療時期 年 月					
画像所見	1. 肝臓縮 (なし・あり) 2. 肝臓大 (なし・あり) 3. 肝腫瘍 (なし・あり [診断名]) 4. 肝内門脈血栓 (なし・あり) 5. 肝外門脈血栓 (なし・あり) 6. 肝内門脈 (正常・狭窄・閉塞) 7. 肝外門脈 (正常・狭窄・閉塞) 8. 下大静脈 (正常・狭窄・閉塞) 8. 右肝静脈 (正常・狭窄・閉塞) 9. 中肝静脈 (正常・狭窄・閉塞) 10. 左肝静脈 (正常・狭窄・閉塞) 11. 脾腫 (なし・あり・摘出後)					
ワーファリンの服用	1. なし・2. あり (用量:) 服用期間: ()					

図4. 臨床調査票

門脈血行異常症における治療成績に関する全国調査

山口将平¹、吉田大輔¹、大藤さとこ²、福島若葉²、廣田良夫²、橋爪 誠¹

九州大学大学院災害救急医学¹、大阪市立大学公衆衛生学²

研究要旨

“門脈血行異常症に関する調査研究班(主任研究者:橋爪 誠)”では門脈血行異常症の治療成績に関する全国調査を行い、特発性門脈圧亢進症(IPH: idiopathic portal hypertension)の食道静脈瘤に対する治療成績の解析を行った。直達手術と内視鏡的治療を比較検討したところ、IPHの食道静脈瘤に対する直達手術の累積再出血率は0%であり、さらに直達手術は内視鏡的治療に比べ累積再発率は有意に低かった。IPHの食道静脈瘤に対する治療戦略として、直達手術の有用性も再考する必要があると考えられた。

A. 研究目的

“門脈血行異常症に関する調査研究班(主任研究者:橋爪 誠)”の研究目的は、原因不明で門脈血行動態の異常を来す特発性門脈圧亢進症(IPH)、肝外門脈閉塞症(EHO)、バッドキアリ症候群(BCS)などを研究対象として、これらの疾患の病因および病態の追求とともに、患者発生状況、その予後などが国における実態を正確に把握し、予後の向上のために治療上の問題点を明らかにするところにある。

当研究班は様々な活動の中で、2001年に「門脈血行異常症の診断と治療(2001年)」(肝臓 2001;42:378-384)を作成した。その治療指針において、食道・胃静脈瘤に対しては、手術療法ないしは内視鏡的治療のいずれかを考慮するように明記されている。しかしながら、近年の食道・胃静脈瘤に対する治療の現況は、食道離断術や選択的シャント術などの手術療法よりもむしろEIS(内視鏡的硬化療法)、EVL(内視鏡的静脈瘤結紮術)などの内視鏡的治療が一般的になりつつある。

この状況を踏まえ、治療指針を現在の状況に合うものに改訂していくためには、門脈血行異常症に対する治療成績・予後を十分な症例数に基づいて把握する必要がある。門脈血行異常症はその症例数が極めて稀であることから、全国規模の調査を行わなければ、有効な解析を行うことができない。また、今年度、“特定疾患の疫学に関する研究班”と合同で、平成16年の1年間に受療

した患者の全国疫学調査を行っているが、予後を解析するためには、それ以前に受療した患者も対象にする必要がある。そのため、全国疫学調査の実施要綱に即し、その調査期間を5年間に延長した新たな全国調査を実施した。

門脈血行異常症の一つであるIPHは、肝内末梢門脈枝の閉塞、狭窄により門脈圧亢進症に至る原因不明の症候群である。IPH患者の予後は、食道静脈瘤出血がコントロールされれば非常に良好であるため、食道静脈瘤の治療戦略が重要になる。そこで今回、全国調査の結果から、本邦におけるIPHの食道静脈瘤に対する治療成績を解析した。

B. 研究方法

“特定疾患の疫学に関する研究班”において確立されている、「全国疫学調査」のプロトコル¹⁾に即して実施した。一次調査により患者数を把握し、二次調査により臨床疫学特性に関する情報を収集した。

一次調査の調査対象科は、内科(消化器担当)、外科(消化器担当)、および小児科とした。全国の14059件の医療機関から病床規模別に層化無作為抽出法にて3014件を選定し、2000年1月1日から2005年12月31日までの、IPH、EHO、BCSの受診者数を調査した。一次調査の返答があった診療対象科は3014件中、1330件(44.1%)であった。さらに、その中から症例ありとの回答をもらった診療対象科200件に対して、食道静脈瘤の治療内容、治療成績、予後を調

べる二次調査を行った。二次調査の返答があった診療対象科は 200 件中、105 件 (52.5%) であった。回答を得た診療対象科 105 件の IPH175 症例の中から、食道静脈瘤に対して初回治療を行っている 67 例を対象とし、内視鏡的治療群と直達手術群の 2 群に分け、累積再出血率、累積再発率を比較検討した。

C. 研究結果

内視鏡的治療群は 41 例で、その内訳は EIS 21 例、EVL 11 例、EVL と EIS の併用療法 9 例であった。性別は男性 10 人、女性 31 人であり、平均年齢は 55.3 歳であった。また、肝機能は Child A 29 人、Child B 11 人、Child C 1 人であった。一方、直達手術群は 26 例で、その内訳は Hassab 手術 22 例、食道離断術 4 例であった。性別は、男性 6 人、女性 20 人であり、平均年齢は 51.7 歳であった。また、肝機能は Child A 19 人、Child B 7 人、Child C 0 人であった。

食道静脈瘤累積再出血率は内視鏡的治療群では 1 年 2.9%、3 年 6.8%、5 年 6.8% だったのに対し、直達手術群は 1 年 0%、3 年 0%、5 年 0% であった。また、食道静脈瘤累積再発率は内視鏡的治療群では 1 年 23.9%、3 年 38.4%、5 年 53.8% だったのに対し、直達手術群は 1 年 6.2%、3 年 12.9%、5 年 12.9% であり、直達手術群は内視鏡的治療群に比べ有意に再発率が低かった。

D. 考察

近年の食道・胃静脈瘤に対する治療は、食道離断術や選択的シャント術などの手術療法よりも EIS (内視鏡的硬化療法)、EVL (内視鏡的静脈瘤結紮術) などの内視鏡的治療が一般的になりつつある。また、本邦では保険適応にはなっていないが、欧米諸国ではプロプラノロールなどの β ブロッカーが静脈瘤の出血予防として使用されている。しかし、これらの治療対象の大部分は、肝硬変による門脈圧亢進症であり、IPH にも適応できるのかは未だ明らかではない。

一方、本邦においては門脈圧亢進症の原因疾患として肝硬変が約 90% を占めるのに対し、IPH の占める割合は 5% 以下であり、症例が非常に限られている。そのため、今回、IPH の食道静脈瘤に対する治療成績を

解析するために、全国調査を行った。

今回の全国調査の結果をしてみると、内視鏡的治療、直達手術とも良好な成績が得られたが、特に直達手術は内視鏡的治療に比べ、有意に再発率が低く抑えられ、また出血率も 0% という非常に良好な成績を残した。IPH の特徴として、巨脾に伴う脾静脈系の著しい循環亢進状態が門脈圧亢進の原因になっていることが挙げられる。そのため、直達手術では、その術式に含まれている脾臓摘出による脾静脈系の循環亢進状態の改善が、有効な影響を及ぼしているのではないかと考えられる。近年、食道静脈瘤に対する治療はその低侵襲性から内視鏡的治療が中心となっているが、IPH が原因疾患である食道静脈瘤に対しては、内視鏡的治療とともに直達手術もその治療選択のひとつとして考慮する必要があると考えられる。

E. 結論

IPH の食道静脈瘤に対する直達手術の累積再出血率は 0% であり、直達手術は内視鏡的治療に比べ累積再発率は有意に低かった。IPH の食道静脈瘤に対する治療戦略として、直達手術の有用性も再考する必要があると考えられた。

【参考文献】

1. 大野良之 編, 川村孝, 玉腰暁子, 橋本修二 著: 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 1994 年厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班, 1994.

F. 研究発表

【学会発表】

1. 第 13 回 日本門脈圧亢進症学会総会 (平成 18 年 9 月 15-16 日、東京)
本邦における特発性門脈圧亢進症の食道静脈瘤に対する治療成績の検討 - 全国調査結果報告
山口将平、吉田大輔、橋爪 誠

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

ライソゾーム病における公費負担医療に対する調査

坪井 一哉（名古屋セントラル病院 血液内科）

鈴木 貞夫（名古屋市立大学 健康増進予防医学分野）

研究要旨

ライソゾーム病は、リソゾーム内の様々な加水分解酵素の欠損または活性の低下により代謝が障害され、そのために発症する一連の先天性代謝異常症である。欠損している酵素の種類により約 30 疾患が知られ、代表的な疾患としてゴーシェ病、ファブリー病、ポンペ病、などが含まれている。今回、同意の得られたライソゾーム病患者に対し一次調査として無記名記述式調査票をもちいて現在および将来の医療制度に対する調査を行い、二次調査として、公費負担医療・福祉サービスの利用状況の調査を行った。一次調査では、現在の医療制度に対し約 4 割の方が不満を持たれ、ほとんどの方が将来の医療制度に対し不安を持たれていた。二次調査として公的負担医療の利用状況では、ほとんどの方が特定疾患を取得され、他の公費負担医療としては、身体障害者医療、自立支援医療なども受給されていた。医療制度の目的として、患者の健康関連 QOL を高め身体的健康度、精神的健康度を高めてゆくことは重要な課題であり、そのための公費負担医療・福祉サービスの充実、また、現在の医療制度の評価および将来に向けての改善を行って行くことは必須であると考えられる。ライソゾーム病の疾患特性として多臓器障害を伴った難病であること、また、治療費が高額であることなどにより特定疾患や身体障害者医療、自立支援医療など公費負担医療を多くの方が利用されていた。そのため疾患自体による要因とは別に、現在および将来の医療制度に対する不満や不安は QOL の低下、特に精神的健康度の低下をもたらす要因になると考えられた。今後は、ライソゾーム病の各疾患における臨床疫学調査を順次予定していく。

A. 研究目的

ライソゾーム病(リソゾーム蓄積症)は、細胞内の小器官であるリソゾーム内の様々な加水分解酵素の欠損または活性の低下により代謝が障害され、そのために発症する一連の先天性代謝異常症である。リソゾーム内には数多くの糖質、脂質、ムコ多糖などを分解する加水分解酵素が存在し、欠損している酵素の種類により約 30 疾患が知られ、代表的な疾患としてゴー

シェ病、ファブリー病、ポンペ病などが含まれている。

今回、ライソゾーム病患者における公費負担医療に対する調査を行った。

【ゴーシェ病】

ゴーシェ病は、加水分解酵素の一つであるβ-グルコセレブロンダーゼの遺伝的欠損、活性低下によりグルコセレブロンドが体内に蓄積さ

れ、肝脾腫、痙攣、貧血、血小板減少などが認められ、遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。

【ファブリー病】

ファブリー病は α -ガラクトシダーゼの遺伝的欠損、活性低下により、全身の血管壁、血管内皮細胞、一部の神経系など多くの組織や体液中にグロボトリアオシルセラミドなどの糖脂質が蓄積し、疼痛を含む神経症状、被角血管腫、角膜混濁などのほか、心血管障害、腎機能障害などが認められ、遺伝形式はX連鎖劣性遺伝である。

【ポンペ病】

ポンペ病は、酸性 α -グルコシダーゼ活性の欠損または低下のため、グリコーゲンが蓄積し、筋力低下、心肥大、呼吸不全などが認められ、遺伝形式は常染色体劣性遺伝を呈するなど、ライソゾーム病は欠損酵素により様々な病態が認められる。

B. 研究方法

1. 対象者

名古屋セントラル病院(旧 JR 東海総合病院)を受診されたライソゾーム病患者(ゴーシェ病 3名、ファブリー病 17名、ポンペ病2名)、および各患者会(ゴーシェ病患者及び親の会、ファブリー病患者と家族の会、ポンペ病の会、日本ムコ多糖症親の会)に所属している方のうち、同意の得られた方を対象とし、一次調査として無記名記述式調査票をもちいて現在および将来の医療制度に対する調査を行った。二次調査として当院通院中のライソゾーム病患者 22名に対し、公費負担医療・福祉サービスの利用

状況の調査を行った。

2. 包括的尺度

精神的健康度を測定する包括的尺度として本研究では16歳以上の方を対象にSF-36ver2健康調査票日本語版(以下SF-36)を使用した。SF-36は、16歳以上の方を対象に米国で作成され、概念構築の段階から心理計量学的な検定に至るまで十分な検討を経て、現在、広く国際的に使用されている。SF-36に関しては、マニュアルに沿って得点を計算し、その結果、国民標準値によって調整し各下位尺度の偏差得点を求めた。今回、特に精神的健康度に関して解析を行った。

(倫理面への配慮)

当研究は、「ヘルシンキ宣言」および厚生労働省の「臨床試験に関する倫理指針」に従い、また、「疫学倫理指針(平成16年12月28日改訂 文部科学省 厚生労働省)」に基づき、名古屋セントラル病院(旧 JR 東海総合病院)の倫理委員会承認を得て行っている。

対象者に与える負担を最小限に抑えるように十分に配慮し、調査を行うにあたり十分な説明をしたのち、同意および疫学調査に回答の得られた症例に対し解析を行った。今回の調査は、対象患者のQOLを無記名アンケート調査形式で行うものであり、住所、氏名の記載欄は設けていない。匿名化により対象患者が特定できないようにすることにより個人情報の保護対策を行い、アンケート結果を処理する際に他施設へ持ち出すことはない。また、患者検体を用いるものではない。

C. 研究結果

今回の一次調査で回答の得られた対象者は、ゴーシェ病 57 名、ファブリー病 50 名、ポンペ病 23 名、ムコ多糖症 78 名で、ライソゾーム病として計 208 名であった。調査結果として、現在の医療制度に対し、不満をもたれている方が 82 名 (39.4%)、満足されている方が 60 名 (28.8%)、どちらでもないが 66 名 (31.7%) であり、約 4 割の方が不満を持たれていた (Fig.1)。また、将来の医療制度に対しては、207 名 (99.5%) の方が不安を持たれていた (Fig.1)。

健康関連 QOL の評価として SF-36 を用いた下位尺度において日常生活役割機能 (精神) や心の健康に低下が認められ、サマリースコアとして精神的健康度の低下が認められた (Fig.2)。ライソゾーム病が遺伝性疾患であることや、希少性疾患、難病疾患であるため精神的健康度の低下をきたす様々な要因が考えられるが、将来の医療制度に対してほぼ全員の方が不安を抱えていたことから、医療制度に対する不安も精神的健康度を低下させる一因である可能性が考えられた。

二次調査は、当院に通院された方を対象に公費負担医療・公的サービスの利用状況の調査を行った (Table1, Fig.3,4)。対象者 22 名のうち、主保険として国保 10 名、社保 11 名、生活保護 1 名であった (Table2)。また、特定疾患に関しては受給者が 14 名、無しが 8 名であった (Table3)。特定疾患以外の公的負担医療としては、小児慢性 3 名、生活保護 1 名、身体障害 6 名、障害者自立支援 4 名、老人医療 1 名、乳児医療 2 名 (重複あり) であった。治療を受けている方は、生活保護を受けている 1 名を除いて全例が特定疾患を取得されていた (Table3-5)。また、身体障害者手帳は 6 名が

取得され、そのうち 5 名が 1 級障害者であった (Table6)。障害者自立支援としては、血液透析が 2 名、ペースメーカー埋込術が 2 名であった (Table7)。ライソゾーム病の疾患特性として多臓器障害を伴った難病であること、また、治療費が高額であることなどにより特定疾患や身体障害者医療、自立支援医療など様々な公的負担医療を利用する割合が高いと考えられた (Table2-7)。

特定疾患に関して、15 名の受給者のうち当院では 7 名の方が新規に申請された。申請から審査が終了し認可されるまでに約 60 日間必要であった (Table8)。また、難病希少性疾患であるため専門医の必要から他県より受診される場合があり、他県に住民票がある 2 症例は、病院と都道府県の間で指定医療機関の新規契約が必要であった。そのため、契約が受理されるまでに特定疾患の審査とは別に約 1 ヶ月程度の期間を要した。さらに、特定疾患の自己負担額は所得税や世帯主か否かにより規定されており、細かく階層別に区分けされている。しかし、今回の調査では F と G の階層区分に偏りが見られた (Table9)。これらのことから特定疾患の審査期間や、自己負担額の階層別区分けにも課題を含んでいる可能性が示唆された。

D. 考察

医療制度は、わが国の社会保障制度の基盤であり、特に、公費負担医療制度は、社会福祉および公衆衛生の向上を目的として、国および地方公共団体が医療に関する給付を行う制度である。生活保護法による医療扶助や、身体障害者福祉法、児童福祉法、障害者自立支援法、母子保健法、老人保健法などに

よる医療給付などが含まれ、さらに、介護保険制度も開始され、「介護」についても一部公費で負担されている。医療制度の目的として、患者の健康関連 QOL を高め身体的健康度、精神的健康度を高めてゆくことは重要な課題である。

今回の調査により、現在の医療制度に約 4 割の方が不満をもち、99.5%の方が将来の医療制度に不安をもちていた。ライゾーム病の疾患特性として、多臓器障害を伴った難病であること、また、医療費(治療費)が高額であることなどより公費負担医療を利用する割合が高く、疾患自体による要因とは別に、現在および将来の医療制度に不満や不安は QOL の低下、特に精神的健康度の低下をもたらす一因であり、そのため公費負担医療・福祉サービスの充実、また、現在の医療制度の評価および将来に向けての改善を行って行くことは必須であると考えられた。

E. 結語

今回の調査により、ライゾーム病患者の精神的健康度は、国民標準値を下回る傾向が認められ、多くの方が現在および将来の医療制度に対して不安を抱えていた。このことが疾患自体による要因とは別に、健康関連 QOL の低下、特に精神的健康度の低下をもたらす一因になると考えられた。今後は、ライゾーム病の各疾患における臨床疫学調査を順次予定していく。

謝辞

今回の調査に御協力頂いた、“ゴーシェ病患者及び親の会”、“ファブリー病患者と家族の会”、“ポンペ病の会”、“日本ムコ多糖症親の

会”の会員の皆様に深謝いたします。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

北陸大学市民フォーラム 金沢, 2006

第 17 回日本疫学会学術総会 広島, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

【参考文献】

1. 福原俊一、鈴嶋よしみ: 健康関連 QOL 尺度 SF-36v2 日本語版マニュアル. NPO 健康医療評価研究機構, 2004.

2. 福原俊一、鈴嶋よしみ: 健康プロファイル型尺度(SF-36 を中心に). 臨床のための QOL 評価ハンドブック, 医学書院, 2001

医療制度 リソーム病(全体)

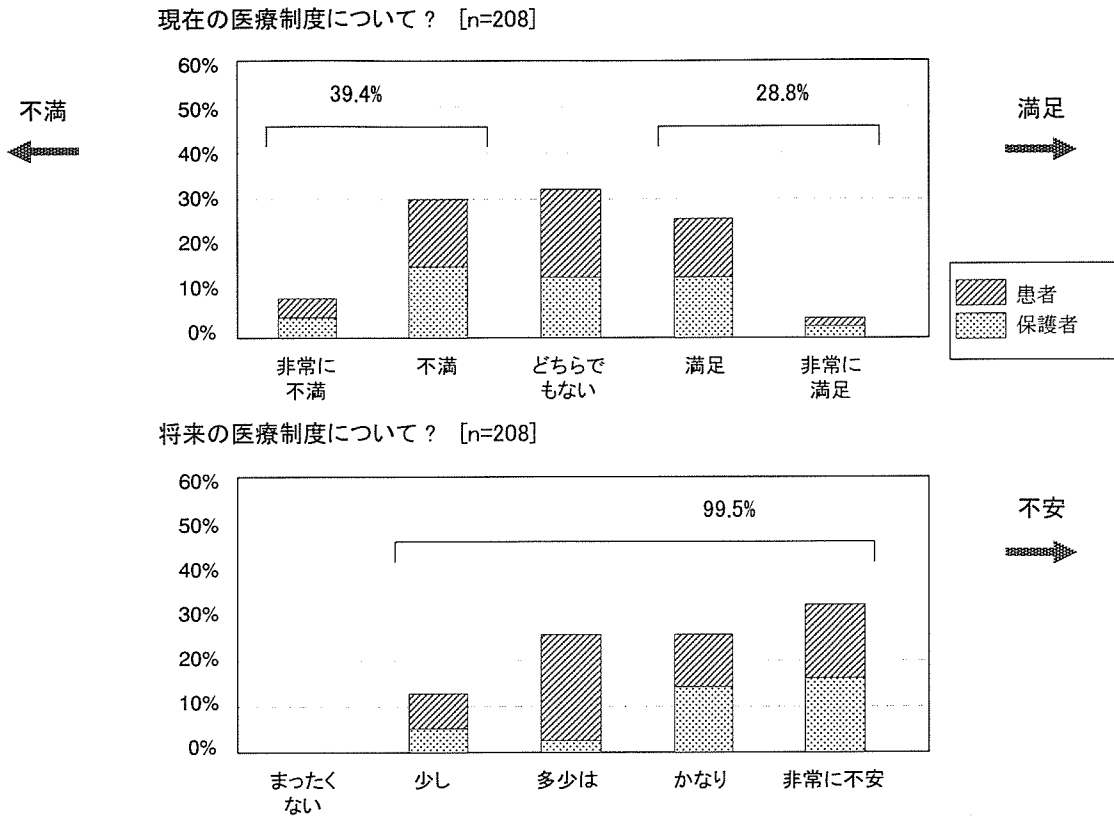


Fig.1 医療制度に対する調査

SF-36 健康調査票の集計

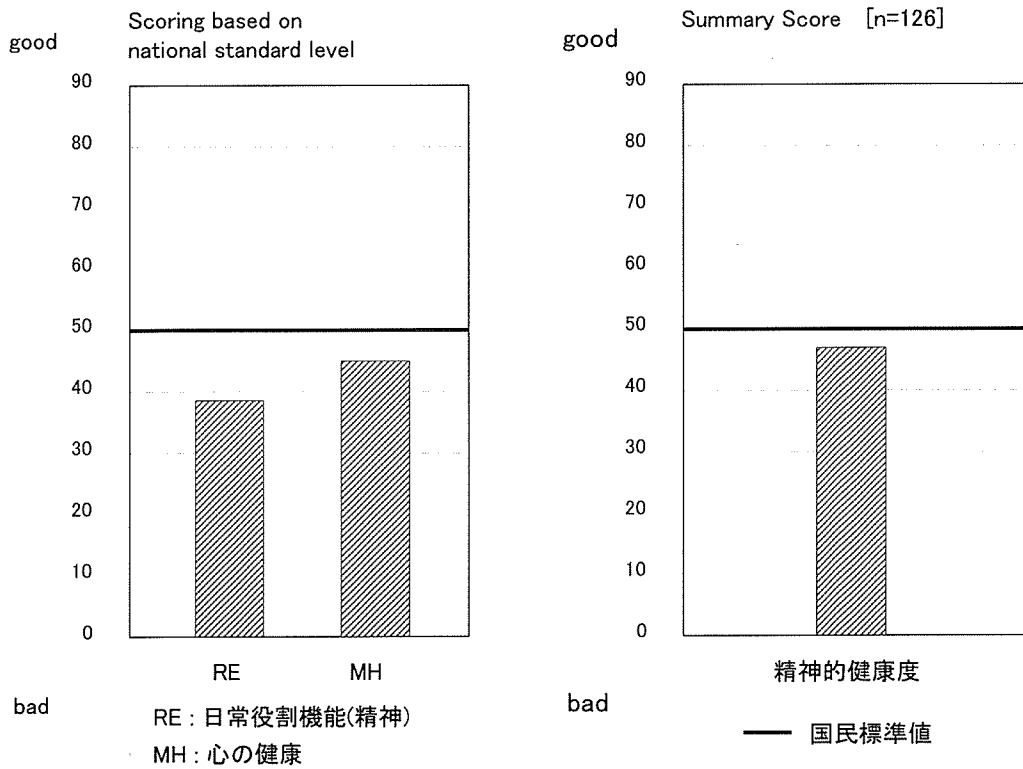


Fig.2 精神的健康度

Table 1 疾患別患者数 [n=22]

疾患	対象者数
ゴーシェ病	3名(男性1名,女性2名)
ファブリー病	17名(男性8名,女性9名)
ポンペ病	2名(男性1名,女性1名)

性別 [n=22]

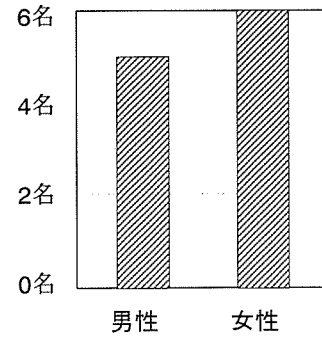


Fig.3 受診患者・性別

初診時年齢

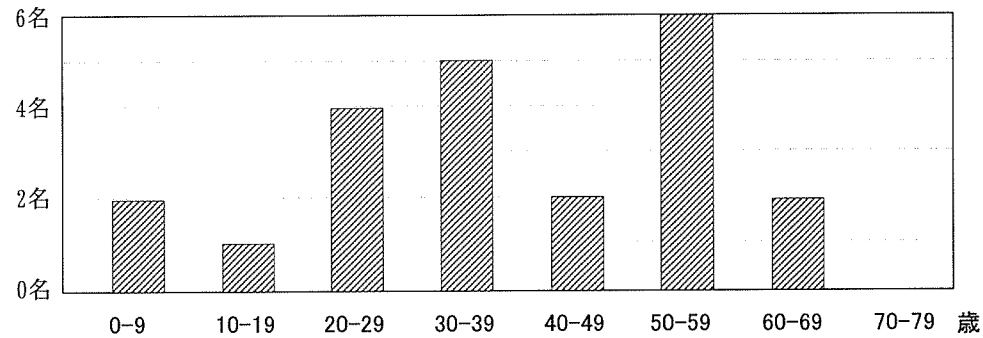


Fig.4 受診患者・初診時年齢

Table 2 主保険

保険種別	対象者数
国保・本人	5名
国保・家族	5名
社保・本人	5名
社保・家族	6名
生活保護	1名

国保;国民健康保険(市町村)
 社保;社会保険(保険者)

Table 3 特定疾患受給者数

特定疾患	対象者数
受給者	14名
なし	8名

Table 4 特定疾患 非受給者

生活保護	1名	治療あり
小児慢性	3名	治療なし
なし	4名	治療なし

Table 5 特定疾患以外の公的負担医療

保険種別	対象者数
小児慢性	2名
身体障害者医療	6名
自立支援医療	4名
乳児医療	2名
老人医療	1名
生活保護	1名

Table 6 身体障害者手帳 取得者数

障害等級	取得者数
1 級	5 名
3 級	1 名

Table 7 自立支援医療 受給者数

医療種別	対象者数
血液透析	2 名
ペースメーカー埋込術	2 名

Table 8 特定疾患の申請（新規）

症例	初診日	初回申請日	承認日	審査期間
症例 1	H16.10.6	H16.10.21	H16.12.27	67日
症例 2	H16.9.29	H16.12.27	H17.2.25	60日
症例 3	H17.3.18	H17.5.25	H17.7.29	65日
症例 4	H16.12.28	H17.2.28	H17.4.27	58日
症例 5	H17.5.31	H17.6.15	H17.8.31	77日
症例 6	H16.10.6	H16.10.19	H16.12.27	69日
症例 7	H16.6.25	H16.7.8	H16.9.28	82日

Table 9 特定疾患自己負担額

[● 受給者 14名]

階層区分	世帯主		扶養者	
	外来	入院	外来	入院
A : 生計中心者の市町村民税が 非課税	0 ●	0	0	0 ●
B : 生計中心者の前年の所得税が 非課税	1,120	2,250	2,250 ● ●	4,500
C : 生計中心者の前年の所得税が 10,000円以下	1,720	3,450	3,450	6,900
D : 生計中心者の前年の所得税が 10,001円以上 30,000円以下	2,120	4,250	4,250	8,500
E : 生計中心者の前年の所得税が 30,001円以上 80,000円以下	2,750	5,500	5,500	11,000
F : 生計中心者の前年の所得税が 80,001円以上 140,000円以下	4,670 ● ●	9,350	9,350 ●	18,700
G : 生計中心者の前年の所得税が 140,001円以上	5,770 ● ● ● ● ●	11,550	11,550 ● ●	23,100 ●

特定大規模施設でのNF 1患者の臨床像、予後の把握 －途中経過－

縣俊彦、清水英佑、松平透、（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、皮膚科）、
稲葉裕、黒沢美智子（順天堂大学衛生学）、
吉田雄一、中山樹一郎（福岡大・皮膚科）、
金城 芳秀（沖縄県立看護大）、
李廷秀（東京大学健康増進科学）、
柳修平（東京女子医大）、
河正子（東京大学ターミナルケア学）、
柴崎智美、永井正規（埼玉医科大学公衆衛生学）、
廣田良夫（大阪市立大学公衆衛生学）、
佐伯圭一郎（大分看護情報大学、保健情報）

研究要旨： 2006年には神経線維腫症1（NF 1、レックリングハウゼン病）の全国調査を実施した。その結果から大規模特定モニタリング施設選定の予備作業を行った。15名以上の患者を報告した施設は22施設であり、最高で216名の患者を報告した。癌登録などを参考に個人情報保護法、インフォームドコンセントの取り扱い、調査方法、内容など、十分検討し、実効性の高い調査の実施予定である。

個人情報保護法（2005年4月完全実施）におけるプライバシー保護が叫ばれる今日、多くの誤解、曲解もあろうが、疫学研究、医学研究に大きな障害となりうる可能性が指摘されているので、それを乗り切る方策の検討が必要である。

神経皮膚症候群に関する研究班と特定疾患の疫学に関する研究班では、過去の研究成果を踏まえ、神経線維腫症1（NF 1、レックリングハウゼン病）の全国疫学調査に加え、個人情報保護を踏まえた大規模施設での継続的定点モニタリング調査も実施している。2004年には疫学研究倫理指針（平成14年7月、16年12月、17年6月、厚生労働省など）を遵守し、2大学（神経班、疫学班）の倫理委員会の承認を受け、実施した。そして、25施設から、回答があり（過去の半数程度）、144名の患者資料が収集されたが、過去の調査の1/3-1/4の数である。そして、患者の特性も過去の調査と多くの面で違いが見られた。これらを反省点とし、より効率的な調査の進め方を検討している。

A. 研究目的

個人情報保護法（2005年4月完全実

施)におけるプライバシー保護が叫ばれる今日、多くの誤解、曲解もあるが、疫学研究、医学研究に大きな障害となりうる可能性が指摘されている。

個人情報保護に関する流れは、1980年のOECD理事会勧告に始まり、わが国では2003年には「個人情報の保護に関する法律」が成立した(2005年4月完全実施)。そこでは、個人情報提供に関し本人の同意が求められ、適用除外5主体に関しては、ある程度の自由はあるものの、学術研究活動には多くの制約がつくこととなった。

また、「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月、16年12月、17年6月、文部科学省、厚生労働省)なども公表され、医学研究実施の指針となった。

特定疾患の疫学に関する研究班では、臨床研究班と共同で、大腿骨頭壊死、神経線維腫症1(NF1)に関し、(定点)モニタリング調査を実施している¹⁾³⁷⁾。定点モニタリングは、3つの主目的をもった疫学研究を進める際の方法論として始まったが、今回個人情報保護の流れも受け、再検討の必要性も考慮されている。

2006年には神経線維腫症1(NF1、レックリングハウゼン病)の全国調査が行われた。大規模特定モニタリング対象施設も、調査対象に含まれる可能性が高い。地域癌登録などを参考に個人情報保護法、インフォームドコンセントの取り扱い、調査方法、内容、研究の進め方など、十分検討し、実効性の高い大規模特定施設での臨床像、予後調査を実施する予定である。

B. 研究方法

2006年にはNF1(神経線維腫症1)の全国調査を実施した。自治医科大学(特定疾患の疫学に関する研究班

全国調査担当所属)に研究計画書を提出し、倫理審査委員会の審査を受け承諾された。2006年初頭に一次調査を実施し、「患者あり」の返答施設に対し二次調査を実施した。

一次調査の結果、患者数の多い施設(15名以上)を抽出することにする。

二次調査の際、モニタリング対象施設も、調査対象に含まれる可能性が高い。この際、モニタリング施設が確実に識別できるよう調査票、調査項目を作成する予定である。また、地域癌登録などを参考に個人情報保護法、インフォームドコンセントの取り扱い、調査方法、内容、研究の進め方など、十分検討し、実効性の高い大規模特定施設での臨床像、予後調査を実施する予定である。

C. 研究結果

表1に結果を示す。規模は8区分とし、3は200-299床の病院、7は大学病院、9は特別(研究班員)施設である。返送:1は回答のあった施設であることを示す

*****表1*****

D. 考察

ここでは報告数15名以上を示すが、実際には前回のモニタリング施設選定と同様に考え、2次調査の結果に基づき70施設前後を選定する方法を考えたい。

疫学、神経研究班では、過去の研究成果を踏まえ、神経線維腫症1(NF1、レックリングハウゼン病)の全国疫学調査に加え、個人情報保護を踏まえた継続的定点モニタリング調査も実施してきた。疫学研究倫理指針を遵守し、2004年には2大学(神経班、疫学班)の倫理委員会の承認を受け、実施

した。そして、25施設から、回答があり(過去の半数程度)、144名の患者資料が収集されたが、過去の調査の1/3-1/4の数である(表2-表3)。そし

****表2-表3****

て、患者の特性も過去の調査と多くの面で違いが見られた。この点も考慮し、大規模特定施設での調査に望む必要がある。

E. 結論

NF1患者の大規模集積施設は15名以上と限定すると22施設となった。最高では216名の患者が報告された。

【文献】

- 1) 橋本修二、中村好一、永井正規、柳川洋、玉腰暁子、川村孝、大野良之。難病患者のモニタリングシステムに関する基礎的検討。厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成5年度研究業績 24～31,1994
- 2) 橋本修二、中村好一、永井正規、柳川洋、玉腰暁子、川村孝、大野良之。難病患者のモニタリングシステムに関する基礎的検討 - 受療患者のモニター施設割合の年次変化 -。厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成7年度研究業績 94～100,1996
- 3) 橋本修二、川村孝、大野良之、縣俊彦、大塚藤男。神経線維腫症1の定点モニタリング - 研究計画 -。厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成8年度研究業績 41～3,1997
- 4) Poyhonen M, Kytola S, Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. J Med Genet. 2000 Aug;37(8):632-6.
- 5) Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet. 1999 Mar 26;89(1):1-6.
- 6) 新村真人。Recklinghausen病、日本臨床:50:増刊:168-175,1992
- 7) 縣俊彦、西村理明、高木廣文、稲葉裕。レックリングハウゼン病と結節性硬化症の疫学研究の現状。厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成5年度研究業績 5～12,1994
- 8) 縣俊彦、西村理明、門倉真人、新村真人、本田まり子、舟崎裕記、大塚藤男、中内洋一、吉田純、玉腰暁子、川村孝、大野良之、高木廣文、稲葉裕。神経皮膚症候群全国疫学調査・第1次調査 - 中間報告 -。厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成6年度研究業績 5～9,1995
- 9) 縣俊彦、西村理明、門倉真人、新村真人、本田まり子、舟崎裕記、大塚藤男、中内洋一、吉田純、玉腰暁子、川村孝、大野良之、高木廣文、稲葉裕。神経皮膚症候群の家系内発症に関する研究。厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成7年度研究業績 5～10,1996
- 10) 縣俊彦、西村理明、浅尾啓子、清水英佑、新村真人、大塚藤男、玉腰暁子、川村孝、大野良之、高木廣文、稲葉裕。非回答集団を考慮したNF1の有病率推計。厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成8年度研究業績 5～9,1997
- 11) 縣俊彦、西村理明、浅尾啓子、清水英佑、新村真人、大塚藤男、玉腰暁子、川村孝、大野良之、

- 高木廣文、稲葉裕. NF1患者のQOLと臨床症状に関する基礎的研究. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成8年度研究業績 10~14,1997
- 12) 縣俊彦、西村理明、浅尾啓子、新村真人、大塚藤男、高木廣文、稲葉裕、玉腰暁子、川村孝、大野良之、柳修平. linear logistic regression modelにおけるsmoothing効果の検討. 第16回SASユーザー会研究論文集 129-136、1997.
- 13) 縣俊彦. 神経線維腫症1(NF1)の遺伝形式・家族歴に関する研究. 医学と生物学.135:1:17-21,1997
- 14) 縣俊彦. NF1(神経線維腫症1、レックリングハウゼン病)患者の疫学特性とQOLに関する研究. 医学と生物学.135:3:93-97,1997
- 15) 新村真人: 神経皮膚症候群、からだの科学:190:210-211,1996
- 16) 川戸美由紀、橋本修二、川村孝、大野良之、縣俊彦、大塚藤男「神経線維腫症1の定点モニタリング 1997・1998 調査成績」厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成10年度研究業績 119~126,1999
- 17) 縣俊彦、清水英佑、大塚藤男、大野良之、橋本修二、高木廣文、稲葉裕 「NF1の定点モニタリング重複把握者の特性」厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成11年度研究業績 2000、5-9
- 18) 縣俊彦、清水英佑、橋本修二、柳修平、稲葉裕、高木廣文、大塚藤男「NF1モニタリング調査の解析」厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成11年度研究業績 149-57,2000
- 19) 田中隆、山本博、広田良夫、竹下節子.「特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング経過報告」厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成11年度研究業績 218-225,2000
- 20) 縣俊彦、豊島裕子、清水英佑、高木廣文、早川東作、稲葉裕、柳修平、大塚藤男.NF1定点モニタリング1994-2000. 厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成12年度研究業績 2001:213-7.
- 21) 縣俊彦、豊島裕子、清水英佑、高木廣文、早川東作、稲葉裕、柳修平、大塚藤男. NF1定点モニタリングの継続性と問題点. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成12年度研究業績. 2001:5-7.
- 22) 田中隆、山本博、広田良夫、竹下節子.特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングについて.厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成12年度研究業績 156-162,2001
- 23) 縣俊彦、豊島裕子、清水英佑、高木廣文、早川東作、稲葉裕、柳修平、大塚藤男.NF1モニタリングでの継続把握者の特徴. 厚生労働省特定疾患の疫学に関する研究班平成13年度研究業績 2002:213-7.
- 24) 縣俊彦、豊島裕子、清水英佑、高木廣文、稲葉裕、黒沢美智子、柳修平)、西川浩昭、河正子、金城芳秀、新村真人、大塚藤男.あせび会 NF1患者の特性.厚生労働省特定疾患神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療指針作成に関する研究 平成13年度研究業績. 2002:9-14.
- 25) 縣俊彦、清水英佑、高木廣文、河正子、早川東作、稲葉裕、黒沢美智子、柳修平、金城芳秀、新村真人、大塚藤男. NF1(neurofibromatosis 1)の1985-2000年での臨床疫学的傾向の研究. 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班 平成 14 年度研究業績 2003:103-112.
- 26) 縣俊彦、清水英佑、中山樹一郎、三宅吉博、稲葉裕、黒沢美智子、新村真人、大塚藤男、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班 平成 14 年度研究業績 2003:113-116.
- 27) 縣俊彦、神経線維腫症 1 (NF1)の過去 20 年での臨床疫学研究の総括 厚生労働科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業 神経皮膚症候群に関する研究班 平成 14 年度研究業績 2003:5-12.
- 28) 縣俊彦、中村晃士、西岡真樹子、佐野浩斎、清水英佑、高木廣文、河正子、早川 東作、柳修平、金城芳秀、稲葉裕、黒沢美智子、大塚藤男、新村真人、三宅吉博、中山樹一郎、定点モニタリングのあり方の検討 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班 平成 15 年度研究業績 2004:105-111.
- 29) 縣俊彦、清水英佑、松平透、佐野浩斎、中村晃士、西岡真樹子、稲葉裕、黒沢美智子、古村南夫、中山樹一郎、三宅吉博、高木廣文、金城芳秀、柳修平、河正子、神経線維腫症 1 定点モニタリング 2003、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班 平成 15 年度研究業績 2004:99-104.
- 30) 縣俊彦、清水英佑、松平透、佐野浩斎、中村晃士、西岡真樹子、稲葉裕、黒沢美智子、古村南夫、中山樹一郎、三宅吉博、高木廣文、金城芳秀、柳修平、河正子、神経線維腫症 1 モニタリング研究、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 神経皮膚症候群に関する研究班 平成 15 年度研究業績 2004:9-15.
- 31) 縣俊彦、清水英佑、松平透、佐野浩斎、中村晃士、西岡真樹子、稲葉裕、黒沢美智子、古村南夫、中山樹一郎、三宅吉博、高木廣文、金城芳秀、柳修平、河正子、個人情報と定点モニタリングについての研究、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班 平成 16 年度研究業績 2005:266-80.
- 32) 三宅吉博、縣俊彦、横山徹司、佐々木敏、古村南夫、中山樹一郎、田中景子、牛島佳代、岡本和士、阪本尚正、小橋元、鷲尾昌一、稲葉裕、神経線維腫症 1 の症例対照研究、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班 平成 16 年度研究業績 2005:11-20.
- 33) 縣俊彦、個人情報と神経線維腫症 1 定点モニタリングに関する研究、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 神経皮膚症候群に関する調査研究班 平成 16 年度研究業績 2005:15-28.
- 34) 縣俊彦、高木廣文、金城芳秀、稲葉裕、黒沢美智子、複数の疫学調査から見た NF1 (neurofibromatosis 1) の臨床疫学的傾向、特性、第 13 回日本疫学会学術総会。(福岡、2003. 1)
- 35) 縣俊彦、高木廣文、金城芳秀、稲葉裕、黒沢美智子、三宅吉博、個人情報保護と疫学研究のあり方、第 14 回日本疫学会学術総会。(山形、2004. 1)

36) 縣俊彦、高木廣文、金城芳秀、稲葉裕、黒沢美智子、三宅吉博。個人情報保護と疫学研究,第15回日本疫学会学術総会。(大津。2005. 1)

37) Agata Toshihiko, Shimizu Hidesuke, Takagi Hirofumi, Hayakawa Tosaku, Ryuu Shuhei, Saiki Keiitiro, Kinjo Yoshihide, Inaba Yutaka, Otsuka Fujio, Niimura Michito. A study of lish nodules (LN) of NF1 (neurofibromatosis 1) in Japan. Journal of AOPO (Asia Pacific Academy of Ophthalmology) 2005:20:261-2

F 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

1) Toshihiko Agata, Hidesuke Shimizu, Hirofumi Takagi, Yutaka Inaba, Akiko Tamakoshi, Michihito Niimura, A STUDY OF LISCH NODULES (LN) AND

NEUROFIBROMATOSIS 1 IN JAPAN. 17th International Congress of eye research. Buenos Aires Alzentin. 2006.10 95-6

2) 縣俊彦、稲葉裕、黒沢美智子。神経線維腫症 2 公費負担対象者の特性。第 71 回日本民族衛生学会、那覇 (2006.11) 第 72 巻付録 p114-5

3) 縣俊彦、稲葉裕、黒沢美智子。2 つの全国規模調査から見た神経線維腫症 II 型患者の特性。第 17 回日本疫学会学術総会。(広島 2007. 1)

G. 知的財産権の出願、取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1. 2006年調査NF1報告数(1次調査:合計15名以上)

診療科	都道府県	規模	返送	男	女	合計
整形外科	新潟	7	1	7	8	15
整形外科	愛知	7	1	8	7	15
形成外科	京都	7	1	3	12	15
皮膚科	岐阜	7	1	11	4	15
皮膚科	大阪	7	1	6	9	15
皮膚科	長崎	7	1	8	7	15
小児科	栃木	7	1	11	6	17
整形外科	東京	7	1	6	11	17
形成外科	愛知	7	1	6	11	17
皮膚科	愛知	7	1	8	11	19
皮膚科・レザ	東京	7	1	10	10	20
皮膚科	鹿児島	7	1	7	15	22
整形外科	宮崎	7	1	13	10	23
小児科	東京	7	1	10	15	25
脳神経外科	埼玉	3	1	15	12	27
形成外科	東京	7	1	15	16	31
皮膚科・美容	福岡	7	1	11	23	34
小児科	東京	7	1	19	18	37
皮膚科	大阪	7	1	26	41	67
眼科	埼玉	9	1	35	33	68
皮膚科	埼玉	7	1	39	57	96
皮膚科	東京	7	1	108	108	216

表2. 定点モニタリング調査、年次別診療科別返送機関数

年次 診療科(送付数)	1997	1998	2000	2003
眼科(8)	5	5	3	2
形成外科(13)	9	10	8	2
耳鼻科(1)	0	0	0	1
小児科(7)	3	4	2	1
整形外科(6)	3	4	3	2
脳外科(2)	2	1	1	0
皮膚科(35)	27	31	29	17
合計(72)	49	55	46	25

表3. 定点モニタリング調査、年次別診療科別報告患者数

診療科	年次	1997	1998	2000	2003
眼科		55	56	56	2
形成外科		45	59	40	7
耳鼻科		0	0	0	0
小児科		23	46	10	2
整形外科		34	38	24	4
脳外科		7	3	6	0
皮膚科		305	342	320	129
合計		469	544	456	144

6. 難治性疾患克服研究における 治療法の有効性に関する調査
