

表8 2003年度の受給者の受給継続率:日常生活状況別(続き)

疾患系	疾患	2003年度 受給者数	1年後		2年後		3年後		
			n	%	n	%	n	%	
消化器系	難治性炎症性腸管障害 12 潰瘍性大腸炎	正常	4768	4059	85.1	3786	79.4	3591	75.3
		やや不自由	964	851	88.3	770	79.9	763	79.1
		部分介助	92	75	81.5	52	56.5	51	55.4
		全面介助	14	8	57.1	6	42.9	6	42.9
		不明	352	293	83.2	270	76.7	257	73.0
	17 クロウン病	正常	1162	1009	86.8	969	83.4	923	79.4
		やや不自由	502	454	90.4	433	86.3	425	84.7
		部分介助	26	22	84.6	21	80.8	19	73.1
		全面介助	9	6	66.7	4	44.4	4	44.4
		不明	113	102	90.3	92	81.4	91	80.5
	難治性の肝疾患 18 難治性肝炎のうち劇症肝炎	正常	21	5	23.8	5	23.8	5	23.8
		やや不自由	1		0.0		0.0		0.0
		部分介助	1	1	100.0		0.0		0.0
		全面介助	3		0.0		0.0		0.0
		不明	5	1	20.0		0.0		0.0
	31 原発性胆汁性肝硬変	正常	757	663	87.6	626	82.7	605	79.9
		やや不自由	249	211	84.7	184	73.9	162	65.1
		部分介助	32	19	59.4	16	50.0	14	43.8
		全面介助	6	3	50.0	3	50.0	1	16.7
		不明	82	72	87.8	64	78.0	63	76.8
	門脈血行異常症 42 バッド・キアリ症候群	正常	8	6	75.0	6	75.0	6	75.0
		やや不自由	5	5	100.0	5	100.0	5	100.0
		部分介助	1	1	100.0	1	100.0	1	100.0
		全面介助							
不明									
難治性隣疾患 32 重症急性膵炎	正常	5		0.0		0.0		0.0	
	やや不自由	3	1	33.3		0.0		0.0	
	部分介助	2		0.0		0.0		0.0	
	全面介助	2	1	50.0		0.0		0.0	
	不明	81	5	6.2	1	1.2	1	1.2	
皮膚・結合組織	稀少難治性皮膚疾患 15 天疱瘡	正常	228	195	85.5	179	78.5	168	73.7
		やや不自由	68	57	83.8	53	77.9	49	72.1
		部分介助	17	14	82.4	11	64.7	11	64.7
		全面介助	9	3	33.3	1	11.1	1	11.1
		不明	31	25	80.6	22	71.0	22	71.0
	28 表皮水疱症(接合部型及び栄養障害型)	正常	14	10	71.4	10	71.4	8	57.1
		やや不自由	13	11	84.6	11	84.6	12	92.3
		部分介助	5	5	100.0	4	80.0	3	60.0
		全面介助							
		不明	2	2	100.0	2	100.0	2	100.0
	29 臆癌性乾癬	正常	90	77	85.6	75	83.3	75	83.3
		やや不自由	23	21	91.3	21	91.3	18	78.3
		部分介助	6	5	83.3	4	66.7	5	83.3
		全面介助	1	1	100.0	1	100.0	1	100.0
		不明	17	14	82.4	13	76.5	12	70.6
	強皮症 9.1 強皮症	正常	793	700	88.3	668	84.2	658	83.0
		やや不自由	899	801	89.1	761	84.6	730	81.2
		部分介助	161	129	80.1	109	67.7	96	59.6
		全面介助	25	12	48.0	8	32.0	6	24.0
		不明	126	112	88.9	100	79.4	98	77.8
	混合性結合組織病 34 混合性結合組織病	正常	310	274	88.4	264	85.2	253	81.6
		やや不自由	265	227	85.7	230	86.8	217	81.9
		部分介助	39	34	87.2	29	74.4	27	69.2
		全面介助	6	2	33.3	2	33.3	3	50.0
不明		22	20	90.9	18	81.8	17	77.3	
神経皮膚症候群 40.1 神経線維腫症 I 型	正常	66	49	74.2	45	68.2	35	53.0	
	やや不自由	44	27	61.4	24	54.5	22	50.0	
	部分介助	13	9	69.2	8	61.5	6	46.2	
	全面介助	4	4	100.0	2	50.0	2	50.0	
	不明	9	7	77.8	5	55.6	4	44.4	
40.2 神経線維腫症 II 型	正常	5	3	60.0	3	60.0	3	60.0	
	やや不自由	17	12	70.6	13	76.5	10	58.8	
	部分介助	6	5	83.3	6	100.0	4	66.7	
	全面介助	3	3	100.0	2	66.7	2	66.7	
	不明								

表8 2003年度の受給者の受給継続率:日常生活状況別(続き)

疾患系	疾患	2003年度 受給者数	1年後		2年後		3年後		
			n	%	n	%	n	%	
骨・関節系	脊柱靱帯骨化症 22 後縦靱帯骨化症	正常	243	151	62.1	123	50.6	108	44.4
		やや不自由	1076	815	75.7	702	65.2	629	58.5
		部分介助	612	499	81.5	468	76.5	413	67.5
		全面介助	146	115	78.8	93	63.7	83	56.8
	30 広範脊柱管狭窄症	不明	116	83	71.6	75	64.7	64	55.2
		正常	13	9	69.2	9	69.2	6	46.2
		やや不自由	57	46	80.7	38	66.7	33	57.9
		部分介助	56	50	89.3	47	83.9	41	73.2
	特発性大腿骨頭壊死症 33 特発性大腿骨頭壊死症	全面介助	12	9	75.0	9	75.0	7	58.3
		不明	13	9	69.2	6	46.2	5	38.5
		正常	177	129	72.9	97	54.8	80	45.2
		やや不自由	582	471	80.9	374	64.3	320	55.0
	部分介助	98	74	75.5	62	63.3	49	50.0	
	全面介助	3	2	66.7	2	66.7	2	66.7	
	不明	64	47	73.4	43	67.2	36	56.3	

表9 2003年度の受給者の受給継続率: 県別

	2003年度 受給者数	1年後		2年後		3年後	
		n	%	n	%	n	%
総数	47,300	39,269	83.0	35,752	75.6	32,914	69.6
青森	4,876	4,217	86.5	3,778	77.5	3,652	74.9
山形	4,856	3,919	80.7	3,584	73.8	3,260	67.1
栃木	7,276	5,890	81.0	5,296	72.8	4,647	63.9
富山	5,021	4,257	84.8	3,806	75.8	3,501	69.7
石川	4,400	3,465	78.8	3,256	74.0	2,811	63.9
福井	3,156	2,586	81.9	2,419	76.6	2,230	70.7
山梨	2,276	1,996	87.7	1,821	80.0	1,671	73.4
岐阜	6,261	5,027	80.3	4,796	76.6	4,489	71.7
愛媛	5,410	4,798	88.7	4,109	76.0	4,054	74.9
高知	3,768	3,114	82.6	2,887	76.6	2,599	69.0

原発性胆汁性肝硬変（PBC）の臨床調査個人票に関する 解析：連結データの利用

坂内文男、大浦麻絵、大西浩文、森 満（札幌医科大学医学部・公衆衛生学）
大西三郎（高知大学医学部・消化器病態学）

要 約

平成 19 年度は原発性胆汁性肝硬変（PBC）について、厚生労働省から提供を受けた臨床調査個人票の電子ファイル化データを用いて統計解析を行った。特に今年度は、継続してデータが得られている症例を選択し、経年的な病態変化について検討を行った。解析には、平成 15 年度における再登録者で、平成 17 年度にもデータを有する 1,916 症例を対象とした。

A. 研究目的

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。原発性胆汁性肝硬変（PBC）について平成 18 度は、以前に臨床班から提供された平成 11 年度に公費負担を受けた 5,805 例と、昨年度厚生労働省から提供を受けた平成 16 年度 6,423 例の臨床調査個人票のデータを用いて統計解析を行い、2 つの時点における病態像を比較した。しかし、各年度の断面の比較だけでは病態の推移の詳細な判定は困難である。そこで、今年度は、継続してデータが得られている症例を選択し、経年的な病態変化について検討した。

B. 研究方法

対象：平成 15 年度（2003 年度）における既登録者で、平成 17 年度（2005 年度）にもデータを有する 1,916 症例を対象とした。

方法：対象者の性別、年齢分布を調べ、両年度の自覚症状、臨床検査成績を比較し

た。

（倫理面への配慮）データはすべて、厚生労働省に出した臨床調査個人票の使用申請に基づき許可されたもののみを用いた。

C. 研究結果

1 症例は男性 232 人、女性 1,684 人であった。男性対女性は 1 : 7.3 であった。年齢中央値は男性 64 歳、女性 63 歳であり、年齢階級別分布では男女とも 60 歳代が最多であった（表 1）。

2 自覚症状では、掻痒感の頻度が平成 15 年度よりも平成 17 年度で減少したが、食道静脈瘤と脳症の頻度は平成 17 年度で増加した（表 2）。

3 AST, ALT, γ -GTP, 総コレステロール, IgM 値は平成 15 年度よりも平成 17 年度で低値であったが、総ビリルビン, ALP は平成 17 年度で高値、血清アルブミンは低値を示した（表 3）。

さらに、今回は肝硬変の Stage 分類に使用されている Child-Pugh 分類に準じて各症例のスコア算出を試みた。なお、臨床調

査個人票にある項目の点数化は、表 4 の様に改変して行った。その結果、2 年の経過で7点以上の症例が1.2%増加していることが判明した (9.3%から10.5%) (表 5)。

D. 考察

男女比と年齢階級分布は、平成 18 年度の研究報告内容とほぼ同じであった。

自覚症状では 2 年間に搔痒感を有する頻度が減少し、臨床検査成績では、AST, ALT, γ -GTP, 総コレステロール, IgM 値が低下した。一方、自覚症状において食道静脈瘤の頻度は有意に増加し、検査成績においては、総ビリルビンの上昇と血清アルブミンは有意に低下しており、肝機能の低下が徐々に進行している状況がうかがわれた。

E. 結論

今後は、予後を予測する各種の報告を基に同一症例を経年的に追跡する予定である。

それには、電子化された連結データが有用な情報源となることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sakauchi F, Oura A, Ohnishi H, Mori M. Comparison of the clinical features of Japanese patients with primary billiary cirrhosis in 1999 and 2004: utilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid. J Epimiol 2007, 17: 210-214.

2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案 なし

3. その他 なし

表 1. 性別・年齢分布

対象者数 (人)	1,916 (男性 232, 女性 1,684)		
男性:女性	1:7.3		
	全体	男性	女性
年齢中央値(25-75パーセンタイル)	63 歳 (56-71)	64 歳 (55-71)	63 歳 (56-70)
年齢階級: 人数 (%)			
≤30	11 (0.6)	5 (2.3)	6 (0.4)
30-39	28 (1.5)	6 (2.8)	22 (1.4)
40-49	154 (8.5)	17 (7.8)	137 (8.6)
50-59	497 (27.4)	53 (24.4)	444 (27.8)
60-69	611 (33.6)	70 (32.3)	541 (33.8)
70-79	437 (24.1)	57 (26.3)	380 (23.8)
80≤	78 (4.3)	9 (4.1)	69 (4.3)
計	1,816 (100%)	217 (100%)	1,599 (100%)

表2. 自他覚症状

	平成15年度		平成17年度	P 値*
	人数	人数 (%)	人数 (%)	
搔痒感	1,889	1,189 (62.9)	1,105 (58.5)	<0.01
黄疸	1,871	109 (5.8)	102 (5.5)	0.47
食道静脈瘤	1,765	259 (14.7)	279 (15.8)	<0.01
腹水	1,870	59 (3.2)	72 (3.9)	0.14
脳症	1,869	25 (1.3)	44 (2.4)	0.052

*:McNemar test

表3. 臨床検査成績

	人数	平成15年度		平成17年度		P 値*
		中央値	25-75パーセンタイル	中央値	25-75パーセンタイル	
AST (IU/L)	1,905	32	24-44	31	24-42	0.03
ALT (IU/L)	1,909	26	18-39	25	17-37	<0.01
総ビリルビン (mg/dl)	1,833	0.60	0.50-0.90	0.64	0.50-0.90	<0.01
ALP (IU/L)	1,853	353	256-493	355	270-499	<0.01
γ-GTP (IU/L)	1,869	64	32-134	58	30-124	<0.01
総コレステロール (mg/dl)	1,654	199	174-222	195	169-219	<0.01
アルブミン (mg/dl)	1,504	4.2	3.9-4.4	4.2	3.8-4.4	<0.01
IgM (mg/dl)	909	263	175-395	236	161-364	<0.01

*:Wilcoxon signed rank test

表4. スコア化の試み

評点	1点	2点	3点
ビリルビン (mg/dl)	<2	2~3	3<
アルブミン (g/dl)	>3.5	2.8~3.5	<2.8
腹水	なし	あり	
脳症	なし	あり	

表5. スコアの分布

	平成15年度	平成17年度
	中央値(25-75パーセンタイル)*	中央値(25-75パーセンタイル)*
	6点 (6-6)	6点 (6-6)
	人数 (%)	人数 (%)
≤5点	30 (2.1)	29 (2.0)
6	1,279 (88.7)	1,261 (87.4)
7	89 (6.2)	103 (7.1)
8	33 (2.3)	33 (2.3)
9≤	12 (0.8)	16 (1.1)
計	1,442 (100%)	1,442 (100%)

*:Wilcoxon signed rank test: P= 0.16

臨床調査個人票に基づく劇症肝炎の臨床疫学像

野島正寛，森満，坂内文男，大西浩文，大浦麻絵（札幌医科大学・公衆衛生学），
永井正規（埼玉医科大学・公衆衛生学），
大西三朗（高知大学医学部・消化器病態学）

研究要旨 平成 15～18 年度に登録された劇症肝炎の電子入力済み臨床調査個人票を利用し、その臨床疫学像の分析を行った。データは延べ 878 例で、受給者数からみた入力率は 90%以上と良好であった。このうち新規症例 702 例に関して詳細な検討を行った結果、男女比は 6 : 4、平均発症年齢は 48.32±19.9 歳、成因には男女差、年代差が見られ、成因が明らかなものの中ではウイルス性 35.7%のうち B 型肝炎が 85.5%と最も多かったが、全体では成因不明の割合が 46.3%に達した。各検査値には昏睡度や治癒過程の段階に応じた特有のパターンがあり、病態の把握、予測に有用であると考えられた。治療としては、血漿交換が 72.9%、血液濾過透析 56.0%と、血液浄化療法が広く行われていた。肝移植は全体の 6.4%に施行されており、今後予定とされる症例は 18.2%であった。また、成因が明らかな症例に比して、成因不明の症例がより重篤であると考えられた。以上の研究結果から、本邦の劇症肝炎の臨床疫学像が明らかとなり、今後、特定疾患の疫学調査において臨床個人調査票の解析が中心的役割を果たす可能性が示唆された。

A. 研究目的

難治性の肝・胆道疾患に関する研究班（大西三朗・主任研究者）と特定疾患の疫学に関する研究班（永井正規・主任研究者）とが共同して、劇症肝炎の電子入力済み臨床調査個人票の解析を行い、その臨床疫学像を明らかにする。

B. 研究方法

平成 19 年 5 月に、平成 15～18 年度に登録された劇症肝炎の電子入力済み臨床調査個人票の使用を申請し、使用する期間は承認された日から平成 20 年 3 月末までとした。

個人表に記載されている項目のうち、申請年度、性別、年齢、家族歴、既往歴・生

活歴、初発症状、昏睡Ⅱ度以上出現時の所見、成因、血液検査値、昏睡度、合併症、治療法などといった、劇症肝炎の疫学像を検討する上で重要な項目を抽出して集計を行った。さらに、経過中における検査値の推移、合併症数と検査値・治療法の関連、成因による異同、劇症肝炎治療の現状などについて検討した。解析には SPSS 15.0J を使用した。また、劇症肝炎に関する全国疫学調査のデータとの比較を行い、年次変化や本研究の妥当性についても検討を行った。

なお、本症が急性疾患であるという特性を踏まえ、検査値等の解析対象としては初回申請時の臨床調査個人票のみを使用することとした。

C. 研究結果

1. 臨床調査個人票の記載、電子入力に関して

①受給者数と入力者数

今回入手可能であった電子入力済みデータは、新規・更新合わせて 878 例であった。比較電子入力の状況がよい 2005 年のデータによると、受給者 277 人に対し今回収集できたデータが 251 (新規・更新含む) であり、入力率は 92.1%と比較的良好であった。しかし、都道府県により電子入力の状況に偏りがあるため、地域性の検討は困難であった。年度ごとの入力者数は表 1 の通りである。

②成因

成因の項目で「ウイルス性」が選択されていないにも関わらず、ウイルス性の場合にのみ入力されるべき A 型、B 型などの型別の項目が選択されている例が多く、16.7%に及んだ。今回の解析では、ウイルス型の選択がある場合には全てウイルス性と判断した。

③検査値

検査値の誤りに関しては、非現実的な値 (ビリルビン 3 桁など) を示す場合や、直接/総ビリルビン値が 1 を超えているなど、計算の誤りによる場合とがあった。正誤の恣意的な判断は避けるべきであるが、直接/総ビリルビン値が 1 以上となっているものは「確実に誤り」であるため、これを基に誤記率を算出したところ、13.5%の調査個人票に誤りがあることがわかった。また、記載されているビリルビン比と、別に記載されている直接ビリルビンと総ビリルビンの値から計算した比を比較したところ、18.4%に±0.02 を超える誤差が認められた。

2. 劇症肝炎の臨床疫学像

新規症例 702 例に対し検討を行った。男女比は 6:4 で、いずれの年度もこの比率でほぼ一定していた (表 2)。平均年齢は 48.32 ± 19.9 歳で、50 代にピークが存在するものの、10 歳以下から 80 代まで幅広い年齢層で発症していた (図 1)。なお、図中左端に示す 9 歳以下の症例のうち、47.1%と半数近くが 0 歳の乳児例が占めている。

既往歴・生活歴としては、飲酒歴が 56.3% (大酒家は全体の 7.1%)、薬物服用 46.7%、肝以外の疾患 42.2%、肝疾患が 20.7%、B 型キャリアが 15.1%、輸血歴が 10.4%、家族歴が 7.6%となっていた (図 2)。初発症状としては、全身倦怠感が最も多く 87.6%、以下食欲不振 80.7%、黄疸 66.6%、悪心・嘔吐 51.0%、発熱 45.0%、腹部膨満 27.3%となっており (図 3)、昏睡出現時には、黄疸が 90%以上に見られるほか、40~50%以上の症例に羽ばたき振戦、腹水、発熱、頻脈、浮腫、肝性口臭、肝濁音界縮小などが見られた (図 4)。

成因としては、ウイルス性が 35.7%と最も多く、薬物性 9.9%、自己免疫性 4.1%のほか、成因不明が 46.3%、評価不能が 4.0%となっていた (図 5)。ウイルス性の内訳は、B 型が 85.5%を占めており、以下 C 型 8.1%、A 型 3.4%であった。成因には男女差が見られ (カイ 2 乗検定 $p < 0.001$)、特に女性で自己免疫性と薬物性の比率が高く、ウイルス性の比率が低い (図 6)。また、年齢層によっても成因に差が見られており、とくに若年者、特に 15 歳以下で成因不明が多い傾向にあった (図 6)。薬物性の原因とされる薬剤では、抗結核薬が最も多く 9 例、以下ア

セトアミノフェン、抗菌薬などが続いた(表3).

劇症肝炎に伴う合併症として、DICが40.5%、腎不全30.9%、感染症23.8%、消化管出血13.8%、心不全9.8%、脳浮腫8.3%となっており、60%以上の症例が少なくとも一つの合併症を有しており、極めて重篤な状態と考えられる3つ以上は19.0%、さらに4つ以上の合併症を有した症例は7.3%であった(図7). 昏睡度は、最高でⅡ度を示したものが64.3%と最も多く、以下Ⅲ度20.1%、Ⅳ度8.9%、Ⅴ度4.3%となっていた。診断基準に満たないⅠ度と記されている例も2.4%に見られた(図8).

経過中のトランスアミナーゼ値はAST、ALTいずれも約60%が1000IU/L以上の高値を示していた(図9). また、日本急性肝不全研究会による肝移植適応基準の項目となっているプロトロンビン時間10%未満を示した症例は9.1%、同じく総ビリルビン18mg/dL以上を示した症例は35.8%、直接/総ビリルビン比0.67以下を示した症例は52.0%であった(図10).

昏睡度と検査値の相関を検討したところ、アンモニア値、白血球値に関しては、値が高いほど昏睡度が高くなる傾向にあり、血小板、直接/総ビリルビン比に関しては、値が低くなるほど昏睡度が高くなる傾向にあった(図11). 覚醒時の年月日が記載されている症例を治癒傾向にあると判断した場合の覚醒までに要した日数は、中央値で7日であった。昏睡出現時と覚醒時には、検査値に大きな差を認める項目が存在し、トランスアミナーゼ、AST/ALT比、ビリルビン、アンモニア、各種凝固マーカーなどで有意差が見られた(図12、図13).

治療としてもっとも広く行われているものは、血漿交換であり、72.9%に対して行われていた。以下、血液濾過透析56.0%、ステロイド53.6%などとなっていた(図14). 抗ウイルス療法としては、B型、C型ともにインターフェロンは30%以下の症例に対して使用されているのみであったが、B型に対するラミブジンは81.6%の症例に対して使用されていた。また、2種類の血液浄化療法に関しては、血漿交換は合併症の有無を問わず広く行われているのに対し、血液濾過透析は合併症数が多くなるにつれ施行例が増える傾向にあった(図15). 肝移植は、全体として43例、6.4%の症例で選択されており、今後予定となっている症例は18.2%であった。肝移植は、成因不明の症例が65.7%と最も多く、年齢別では15歳以下が43.9%を占めていた。また、15歳以下の症例では36.0%に移植が選択されているのに対し、60歳以上では1%以下の1例のみとなっていた(図16).

また、成因ごとの重症度の違いを見るため、合併症数別の成因をまとめたところ(図17)、合併症が3から4以上の症例では、ウイルス性の割合が顕著に減少し、成因不明の割合が50~60%と高くなることが明らかとなった。

D. 考察

これまでの報告では男女比は1:1か若干女性が多いという報告が主であり、今回6:4という結果になった理由は明らかでないが、全ての年度においてこの比率が維持されていることから何らかの要因が存在するものと思われる。罹患の平均年齢は以前からあまり変わっていないが、今後B型キヤ

リアなどの減少によって変化がある可能性がある。都道府県によってデータが電子入力されていないところがあり、今後、100%を目指して改善が期待される。

成因に関しては、調査によって成因不明の割合にやや幅があり、臨床調査個人票の提出時期の関係から本調査においては40%を超える割合となってしまうが、本邦ではどの調査においても、判明しているうちではHBVによるものが最も多い。成因に男女差と年代による差があったが、自己免疫性肝炎が女性に多いことと、母子感染対策により小児でHBV感染が減少していることなどに関連していると考えられる。以前から小児例では成因不明例が多いことが報告されており、今回の結果も同様の結果となっている [1]。

薬物性とされた症例の使用薬剤に関しては、抗結核薬が9例、次いで使用頻度の高さからアセトアミノフェンなどが(8例)と目立った。抗結核薬に関しては、処方対象が限定された中での数字であるため、より特異性は高いと言えるかもしれない。欧米ではアセトアミノフェンが圧倒的多数となっているが、抗結核薬であるイソニアジドの報告も多い [2]。なお、薬物性の診断に関してはDLSTなどのマーカーはほとんど陽性になっておらず、消去法的に診断されているものと思われる。DLST陽性の3例のうち、2例はテガフル・ウラシルであった。

全国集計の結果では、合併症が3つを超える症例の救命率は10%台にまで落ち込むため(4つ以上だとほぼ0%) [3]、予後を規定する重要な因子となることが考えられるが、本調査では19.0%が合併症3つ以上

となっていた。図17に示した、合併症数別の成因の割合を見ると、このような重篤な症例は成因不明例に際立って多いことがわかる。

昏睡度と検査値の関連についての結果からはほぼ予想されていた結果が得られたが、グラフを見る限りではやはりアンモニア値との相関が最も強いと考えられ、直接的な影響を伺わせた。治療過程における検査値の推移を見ると、従来の知見と矛盾なく、当初AST優位であったものが、覚醒時にALT優位に変化するという結果が得られているほか、図12、図13のグラフから、それぞれの検査値が異なったパターンで推移することが明らかとなった。具体的には、トランスアミナーゼは病初期から高い値を示すもののその後早期から低下を示すこと、ビリルビンやアンモニア、プロトロンビン時間は病勢を比較的直接的に反映し、昏睡時に最も高くなり覚醒時には低下している一方、血小板値は覚醒に至ってもその回復が遅れる、などといったことを読み取ることができる。

治療に関しては、血液浄化療法の施行頻度が高く、血漿交換の施行率は70%を超え、重症度を問わず広く施行されているほか、血液濾過透析も50%を超える症例で施行されていた。後者は前者とは異なり、重症例においてより適用される傾向にあった。血液濾過透析の普及により、劇症肝炎の救命率は飛躍的に向上したとされており、過去の全国疫学調査 [4]を見ると(表4)脳浮腫や腎不全といった重篤な合併症はかなり減少しているが、この部分には大きく寄与していると考えられている [5]。これをどの段階で開始すべきか、などに関しては議論の

余地が残される。

肝移植に関しては、特に小児例で選択される傾向が強く、救命意思が強く働くことや、若い両親がおりドナーの確保がしやすい、などの要因が考えられる。小児例では成因不明が多く、効果的な治療の見通しが立たないことなども関係しているかもしれない。なお、全国集計では約 20%に対し肝移植が行われるとされているが、これは今回の調査の 6%に比し非常に高率である。全国集計の対象となった施設や、調査表提出までに移植となった例の差などがこのような差を生んでいる可能性がある。

今回の調査では、表 4 に示した過去 3 回の全国疫学調査の結果やこれまでに得られている知見などと比べ、データの整合性に大きな問題はなく、さらに死亡等の情報が得られることでより詳しい検討が可能になると考えられる。解析に耐えうる十分に良質なデータが得られたと考えられることから、今後、特定疾患等の疫学調査の主体を臨床調査個人票に委ねることで、調査の重複を避けることができ、より簡便な形で本邦の疫学調査を行うことが可能になるであろう。

E. 結論

平成 15~18 年に登録された電子入力済み劇症肝炎の臨床個人調査票の解析を行い、本邦の劇症肝炎の臨床疫学像を明らかにするとともに、今後、特定疾患の疫学調査において臨床個人調査票の解析が中心的役割を果たす可能性が示唆された。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1 特許取得, 2 実用新案, 3 その他
いずれもなし

引用文献

1. 松井陽. 小児劇症肝炎 (急性肝不全) の全国調査. 厚生労働省特定疾患対策事業「難治性の肝疾患に関する研究班」平成 18 年度報告書, 2006:83-89.
2. Russo MW. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl*, 2004; 10(8):1018-23.
3. 坪内博仁. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF:late onset hepatic failure)の全国集計(2005 年). 厚生労働省特定疾患対策事業「難治性の肝疾患に関する研究班」平成 18 年度報告書, 2006:90-100.
4. 森満. 難治性の肝疾患に関する 3 回の全国疫学調査における二次調査結果の比較. 厚生労働省特定疾患対策事業「難治性の肝疾患に関する研究班」平成 18 年度報告書, 2006:129-132.
5. 井上和明, 渡邊綱正. 劇症肝炎内科治療の新たな視点—血漿交換療法, HDF と免疫抑制療法—. *Surgery Frontier*, 2007;14(2):138-142.

表1 入力者数と受給者数

年度	入力者数 (新規・更新含む)	受給者数	入力率 (%)
2003	163		
2004	262		
2005	251	277	92.10
2006	147		
計	823		

表2 男女比

年度	男		女		計 症例数
	症例数	%	症例数	%	
2003	86	59.7	58	40.3	144
2004	141	60.3	93	39.7	234
2005	127	59.3	87	40.7	214
2006	66	60.0	44	40.0	110
計	420	59.8	282	40.2	702

図1 年齢階級別データ数

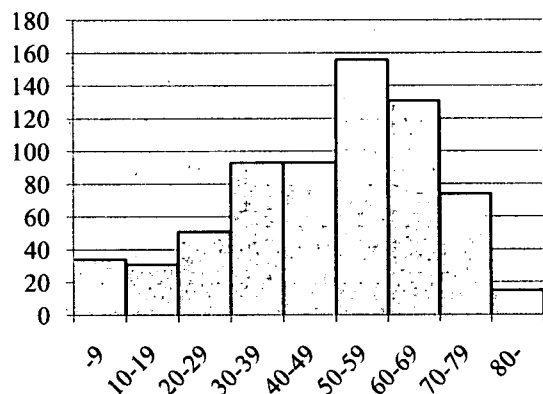


図2 既往歴・生活歴

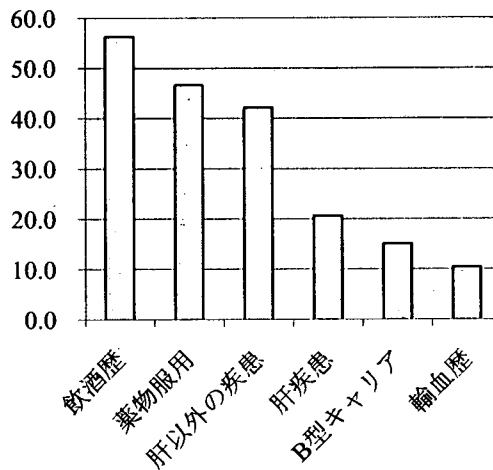


図3 初発症状

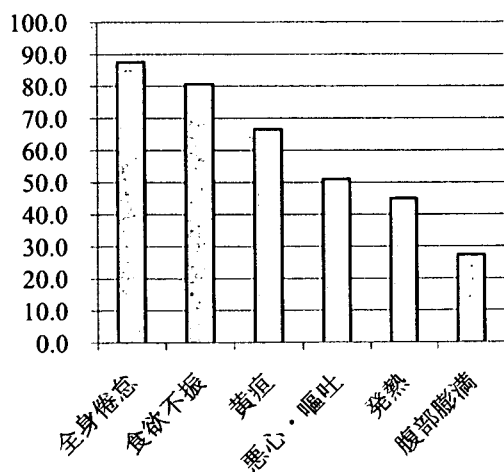


図4 昏睡Ⅱ度以上出現時の症状

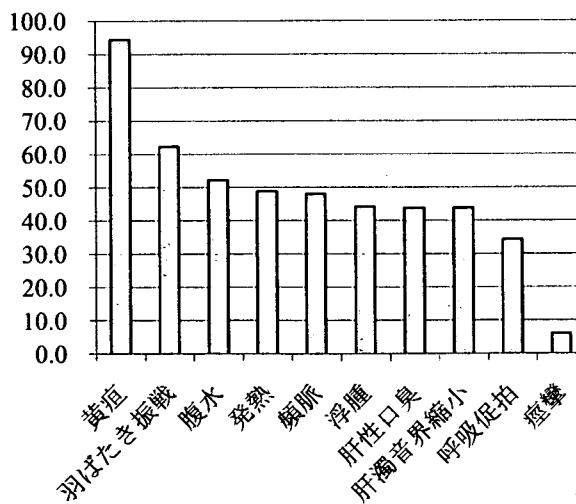


図5 成因

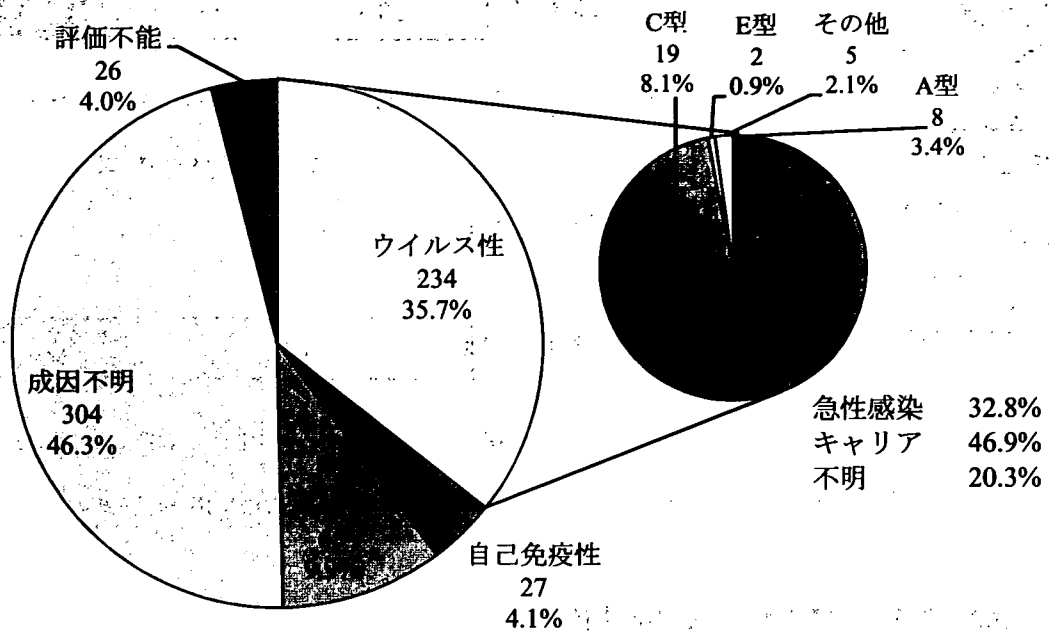


図6 男女別成因・年齢別成因

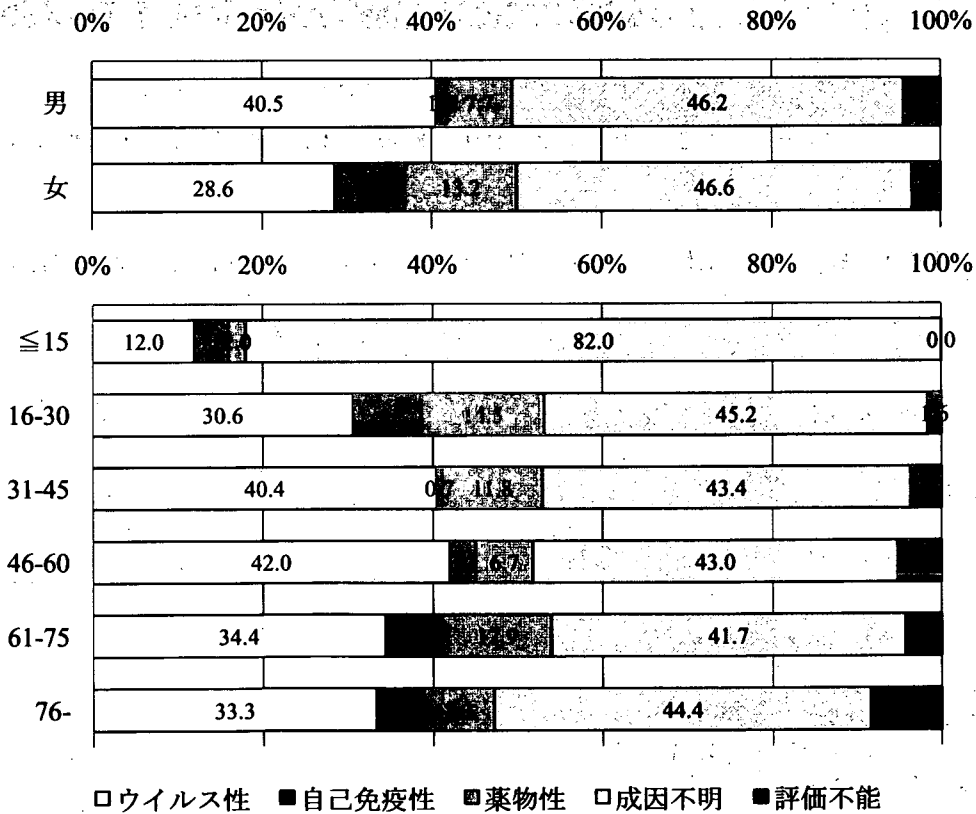


表3 薬物性の原因とされた薬剤

抗結核薬	9
アセトアミノフェン	8
抗菌薬	5
抗腫瘍薬	4
NSAID	3
抗けいれん薬	3
不明	17
アルコール性	5
その他	11
計	65

図7 合併症

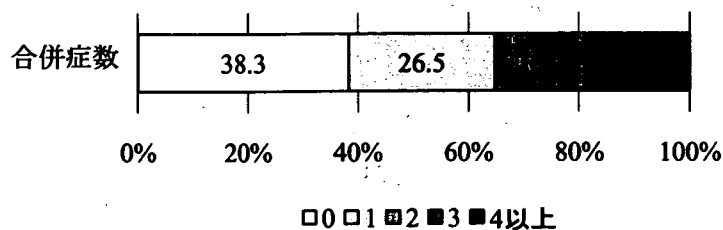


図8 昏睡度

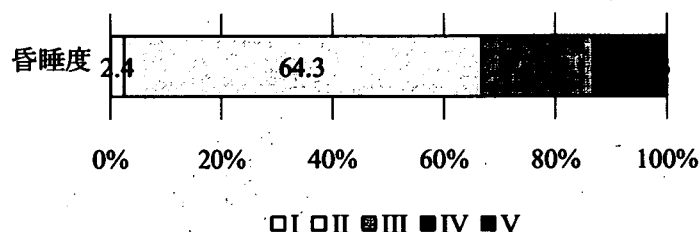


図9 トランスアミナーゼ値の最大値

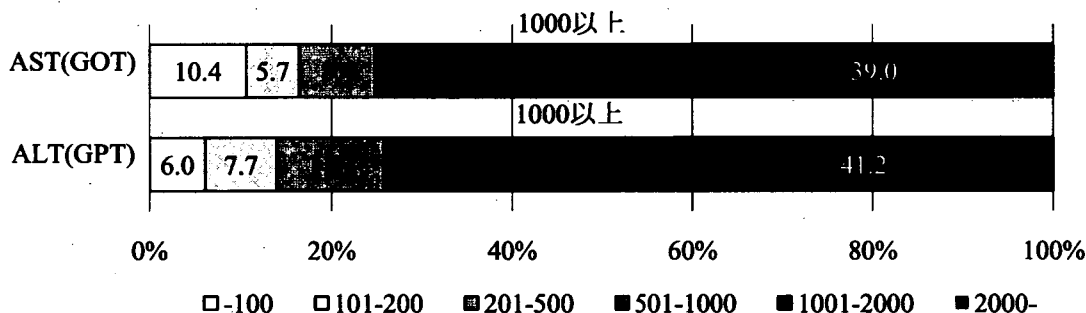
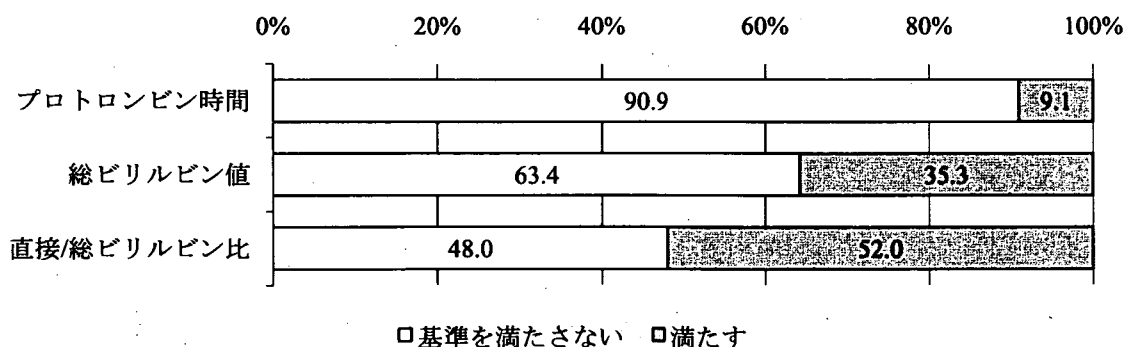
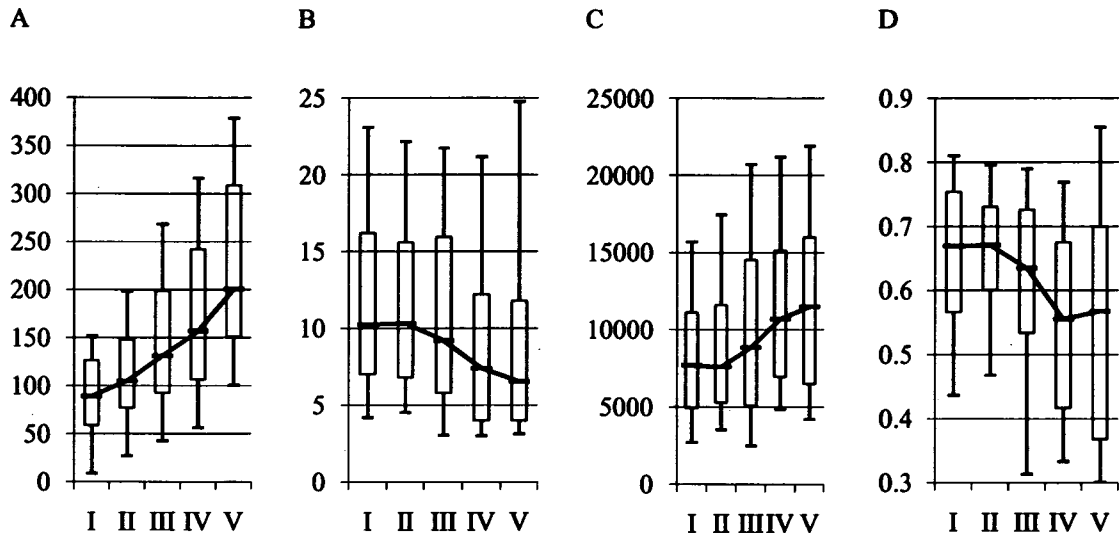


図10 肝移植適応基準（日本急性肝不全研究会）の各項目の基準を満たす症例の割合



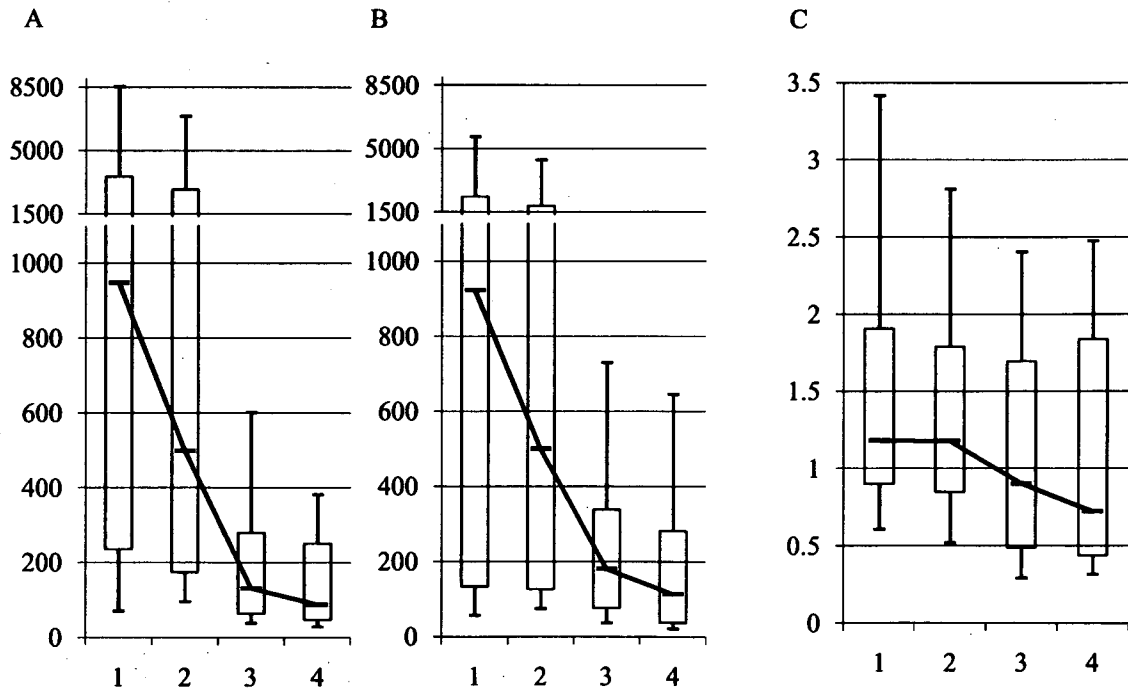
基準値は以下の通り：
 プロトロンビン時間：<10%
 血清総ビリルビン濃度：≧18.0mg/dl
 直接/総ビリルビン比：≦0.67

図11 昏睡度と検査値の関連



A アンモニア (μg/dL)
 B 血小板 (万/mm³)
 C 白血球 (/mm³)
 D 直接/総ビリルビン比
 縦軸は検査値、横軸は昏睡度

図12 治癒過程における検査値の推移1



A AST(GOT) (IU/L) 横軸の数字は以下を意味する
 B ALT(GPT) (IU/L) 1 昏睡出現前
 C AST/ALT比 2 昏睡出現時
 縦軸に検査値を示す 3 昏睡出現5日後
 4 覚醒時

図13 治療過程における検査値の推移2

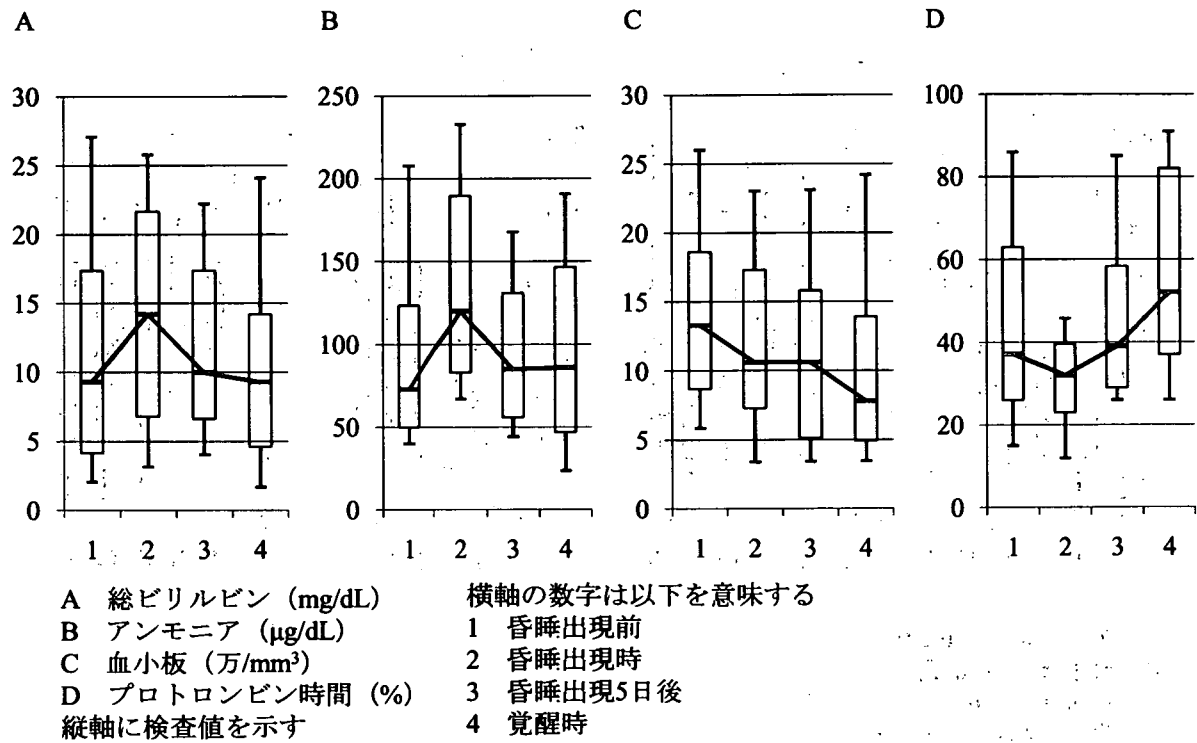


図14 治療

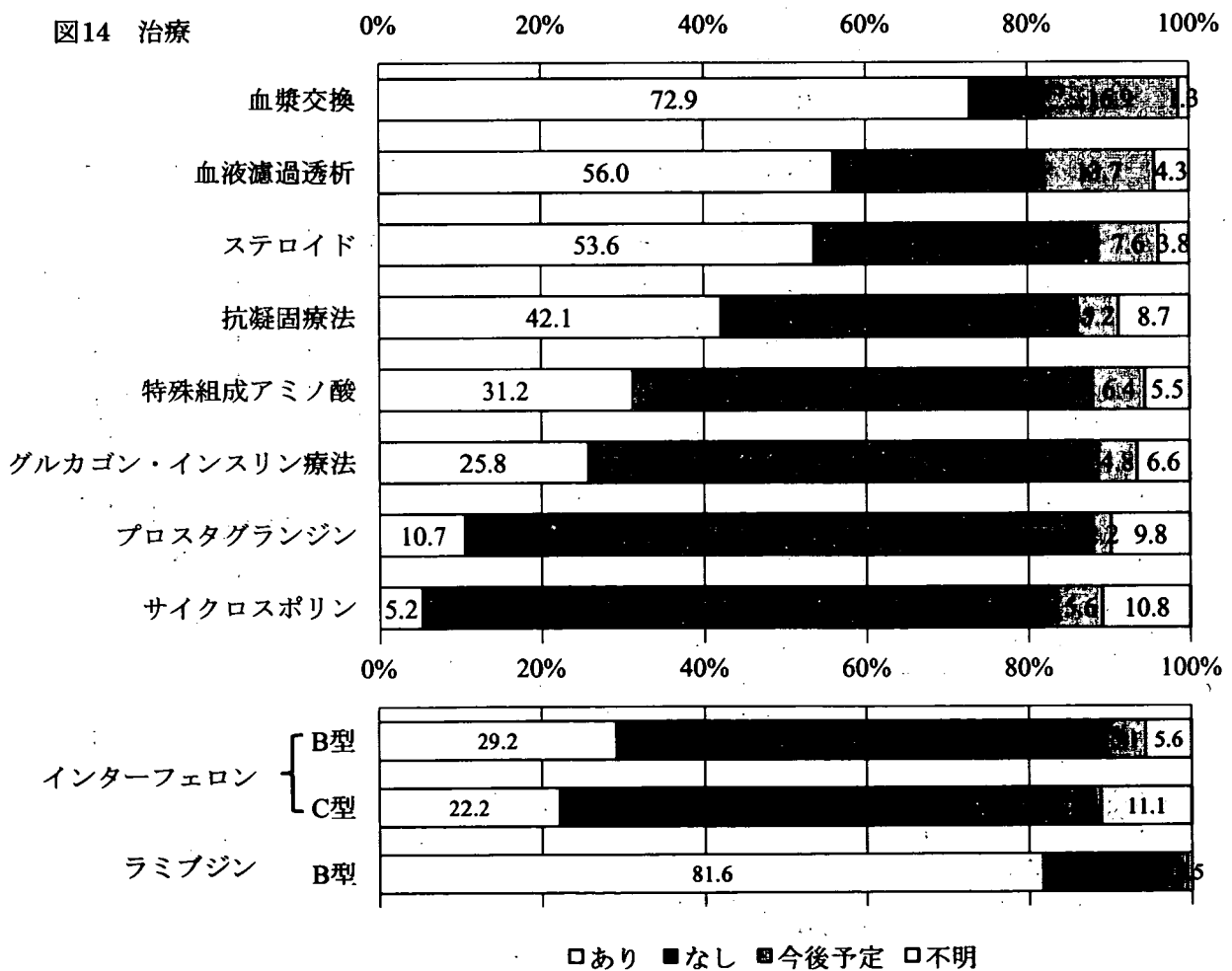


図15 治療と合併症

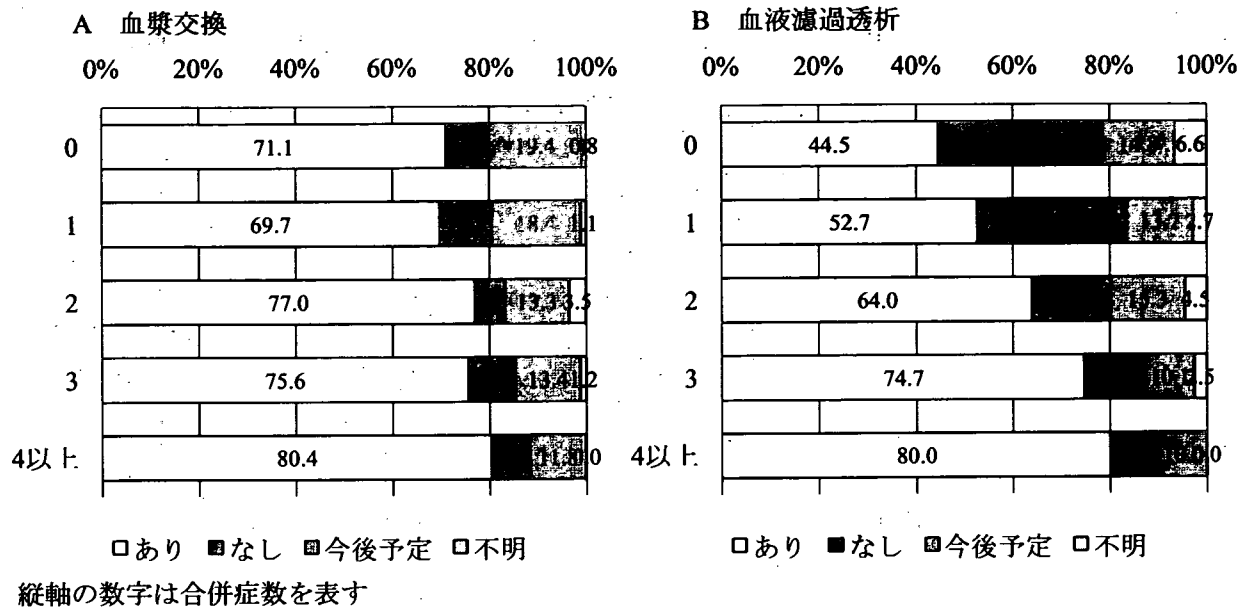


図16 肝移植の有無（成因別、年齢階級別）

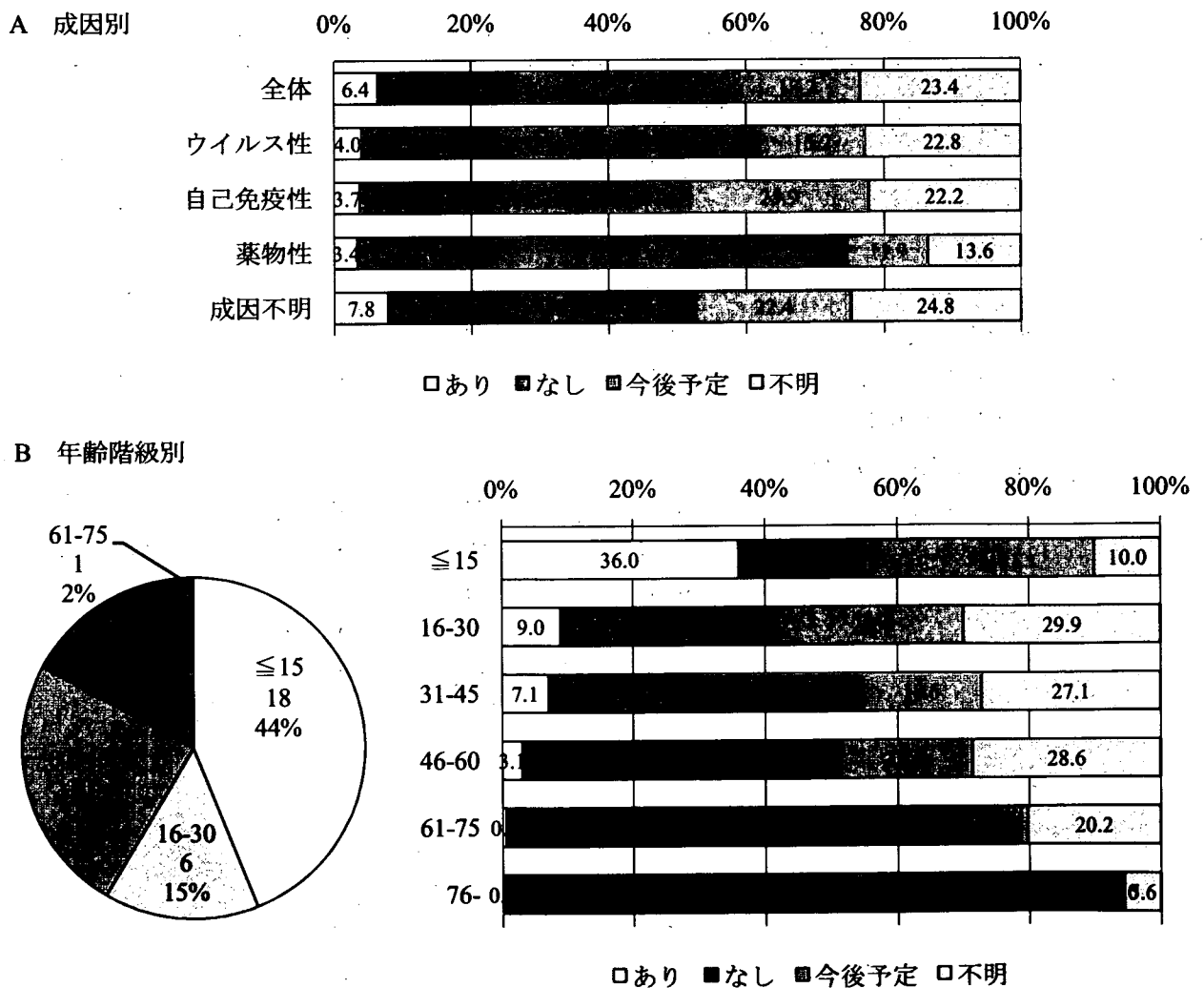


図17 成因と合併症数

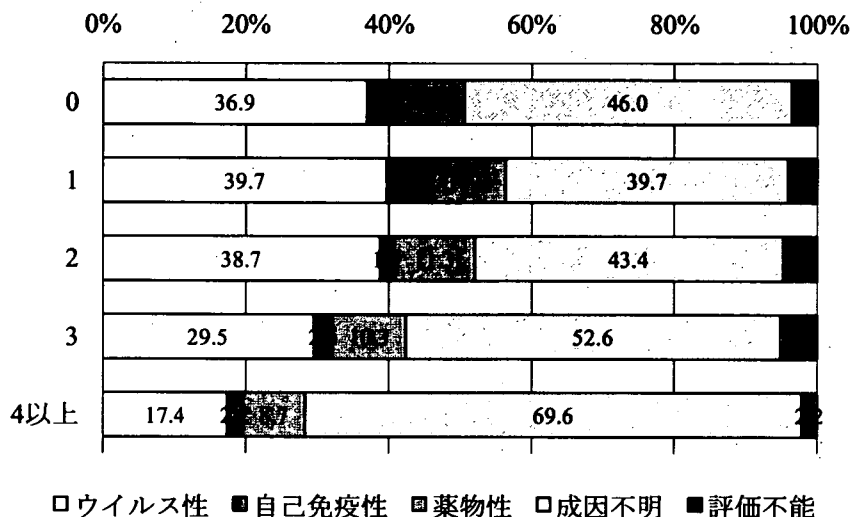


表4 過去3回の全国疫学調査（二次調査）と本研究の比較

項目	1989年	1996年	2004年	本研究
二次調査の患者数	90人	118人	32人	692人
男：女	1：1.3	1：1.0	1：1.1	1:0.67
発症時の平均年齢 (標準偏差)	48.3歳 (16.1)	47.1歳 (16.8)	44.0歳 (18.2)	48.8歳 (19.5)
輸血歴	14.8%	7.4%	6.3%	10.1%
IgM型HA抗体陽性	12.2%	2.5%	3.5%	1.6%
HBs抗原陽性	25.3%	37.2%	38.7%	28.7%
HCV抗体陽性	4.4%	5.1%	3.4%	5.6%
薬物・薬剤の服用歴	25.6%	39.1%	46.9%	47.6%
感染症	22.2%	37.3%	19.4%	27.1%
脳浮腫	20.0%	17.8%	6.3%	7.5%
消化管出血	40.0%	22.9%	15.6%	13.6%
腎障害	43.3%	49.2%	21.9%	30.9%
心不全	18.9%	16.1%	3.5%	9.7%

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

臨床調査個人票による難治性血管炎（悪性関節リウマチ、大動脈炎症候群）の特徴

黒沢美智子、稲葉 裕（順天堂大学医学部衛生学）、小林茂人（順天堂大学医学部膠原病内科）
尾崎承一（聖マリアンナ医科大学内科学）、永井正規（埼玉医科大学公衆衛生学）

研究要旨

臨床調査個人票データベースを用いて、難治性血管炎（悪性関節リウマチ、大動脈炎症候群）受給者の疫学的特性、臨床医学的特性を示すことを目的として、H13-18 年度臨床調査個人票データを入手した。最も入力率が高かったのはH16 年度分であった。悪性関節リウマチのH16 年度新規・更新データは3576 例（入力率69.1%）、男女比は1:2.6 と女性が多く、年齢は男女共60 歳代がピーク、発症年齢のピークは男が50 歳代、女が40-50 歳代であった。家族歴は9.0%に認められた。更新者の最近1年間の経過は徐々に悪化45.6%、不変42.3%、軽快6.9%であった。日常生活状況はなんらかの介助が必要な人が約半数であった。重症度は日常生活に支障のある3度以上が44.4%で、厳しい病状がうかがえた。症状は生命予後が不良とされる間質性肺炎が新規の約5割、更新の約4割に認められた。治療法はステロイド薬87.8%、免疫抑制剤46.4%、血漿交換6.0%、外科治療10.8%が行われていた。大動脈炎症候群（高安動脈炎）のH16 年度新規・更新データは3498 例（入力率70.7%）、男女比は1:11 で女性が多かった。受給者の年齢は男女とも50-60 歳代がピーク、発症年齢のピークは女性の20 歳代であった。家族歴は新規183 例中1例（0.5%）に認められた。重症度は3度（再発、進行、遷延）11.5%、4度（予後を決定する重大な合併症有）17.6%、5度（重篤な臓器機能不全を伴う合併症有）7.4%と厳しい病状が伺えた。高頻度に見られた症状は脈無し新規・更新共約3割、血圧左右差（10mmHg 以上）新規39.9%、更新50.1%、大動脈弁閉鎖不全症新規33.9%、更新37%、虚血性心疾患新規9.3%、更新15.5%、高血圧は新規38.8%、更新52.1%、腎動脈狭窄新規14.2%、更新12.8%であった。治療法は抗血小板療法50.8%、ステロイド剤50.6%、抗凝固療法16.6%、外科治療15.1%が行われていた。

A. 研究目的

厚労省の主導で進められている臨床調査個人票データベースを用いて、難治性血管炎（悪性関節リウマチ、大動脈炎症候群）受給者の疫学的特性、臨床医学的特性を分析することを目的とする。

B. 研究方法

当班と難治性血管炎との共同研究計画とし

て、H19 年10月に難治性血管炎5疾患のH13~18 年度全国分臨床調査個人票データの利用申請をし、電子化データを入手した。悪性関節リウマチ¹⁾と大動脈炎症候群のこれまでの調査等で得られた結果²⁾と比較しながら本データの特徴を示す。

（倫理面への配慮）

電子化データは全て匿名で、個人を特定することはできない。

C. 研究結果とD. 考察

1. 悪性関節リウマチは既存のリウマチに血管炎をはじめとする関節外症状を認め、原因不明、難治性もしくは重篤な臨床病態を伴う疾患で、H18年度の受給者は5566人(表1)である。ここでは入力率が最も高かったH16年度新規・更新データ3576例(入力率69.1%)について特徴を示す。1994年に実施した全国疫学調査結果¹⁾によると男女比は1:2、同二次調査結果によると診断年齢のピークは50歳代、家族内発症は12%、転帰は軽快21%、不変26%、悪化31%、死亡14%である。

本データでは男女比1:2.6と女性が多く、受給者の年齢(図1)は男女共60歳代がピークで発症年齢のピークは男が50歳代、女が40-50歳代であった(図2)。家族歴は9.0%で、これまでの結果¹⁾よりもやや低かった。更新者の最近1年間の経過(図3)は徐々に悪化が45.6%、不変42.3%、軽快は6.9%であった。過去に行われた調査結果¹⁾とは軽快の割合などが異なっていた。近年の受給者には高齢者や重症者が多いことによると思われる。悪性関節リウマチ受給者の日常生活状況を図4に示す。全面介助は10.3%、部分介助は男で38.4%となんらかの介助が必要な人は約半数であった。

重症度(図5)は日常生活に支障のある3度以上が44.4%で、厳しい病状がうかがえる。新規・更新別の有症状割合を表2に示す。新規は「診断時又は最悪化時」の有症状割合で、更新は「1年以内」と「診断時又は最悪化時」の各有症状割合を示している。週4日以上38℃以上の発熱は新規45.2%、更新の最悪化時の48.3%に認められ、皮膚結節は新規57.8%、更新最悪化時54.4%、皮膚潰瘍は新規35.6%、更新最悪化時30.8%に認められる。多発性単神経炎は新規の58.8%、更新ではい

ずれも5割弱に認められる。生命予後が不良とされる間質性肺炎は新規54.3%、更新ではいずれも4割強に認められる。

悪性関節リウマチの治療法は抗リウマチ薬治療にステロイドや免疫抑制剤治療が加わり、その選択は臨床病態によって異なる。受給者の治療方法はステロイド薬88.1%、免疫抑制剤45.8%、血漿交換5.8%、悪性関節リウマチに起因する外科治療10.3%が行われていた(表3)。

2. 大動脈炎症候群(高安動脈炎)は大動脈及びその主要分枝や肺動脈、冠動脈に閉塞性、拡張性病変をきたす原因不明の血管炎で、炎症が生じた血管の部位によって様々な症状がでる。上肢血管の消失が見られるため脈無し病とも呼ばれている。ここでは悪性関節リウマチと同様に最も入力率が高かったH16年度3498例(入力率70.7%)のデータを用いて本症の特徴を示す。難治性血管炎研究班でH10年に行われた全国調査の結果²⁾では男女比は1:9、発症年齢のピークは男にはなく、女性で15-35歳、98%に家族歴は有さないとされる。臨床症状で最も高頻度に認められるのは上肢乏血症状、1/3に大動脈弁不全症、多くはないが心筋梗塞など、予後と大きく関連するのは高血圧や腎動脈狭窄等であるとされる。本データの男女比は1:11とこれまでの調査結果²⁾と比べて女性がやや多かった。受給者の年齢(図6)は男女とも50-60歳代がピークで、発症年齢のピークは図7に示すように女性の20歳代であった。家族歴は新規183例中1例(0.5%)のみに認められた。重症度(図8)は再発を繰り返し、進行、遷延が認められる3度が11.5%、予後を決定する重大な合併症を有する4度が17.6%、重篤な臓器機能不全を伴う合併症を有する5度が