

7.4%と厳しい病状が伺えた。本症に高頻度に見られるのは上肢乏血症状とされるが、表4に示すように本データでも脈無しは新規・更新共に約3割、血圧左右差(10mmHg以上)は新規の4割、更新5割に認められた。また、大動脈弁閉鎖不全症は新規33.9%、更新37%、虚血性心疾患は新規9.3%、更新15.5%に認められた。予後に大きく関連するとされる高血圧は新規38.8%、更新52.1%、腎動脈狭窄は新規14.2%、更新12.8%に認められた。また治療法は抗血小板療法とステロイド剤の使用が最も多く各々50.8%、50.6%、抗凝固療法16.6%に行われており、内科治療が困難なときに行われる外科治療はこれまで20%程度<sup>2)</sup>とされていたが本データでは外科治療歴は15.1%であった。

#### E. 結論

H13~18年度臨床調査個人票データを用いて、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した。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。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%)のみに認められた。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31.7%、血圧左右差(10mmHg以上)49.5%、大動脈弁閉鎖不全症36.9%、虚血性心疾患15.2%、高血圧は51.4%、腎動脈狭窄12.9%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。

#### 文献

1. 青木利恵、大野良之、玉腰暁子、川村孝、若井建志、他. 中・小型血管炎の全国疫学調査成績, 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成6年度研究業績集, p24-33. 1995.
2. 小林靖、沼野藤夫、他. 大型血管炎の臨床に関する小委員会平成11年度高安動脈炎(大動脈炎症候群)全国調査, 厚生省厚生科学研究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平成11年度研究報告書, p21-26, 2000.

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

稲葉裕, 黒沢美智子, 小林茂人, 尾崎承一, 永井正規. 臨床調査個人票データベースを用いた難治性血管炎(悪性関節リウマチ、大動脈炎症候群)の特徴(第66回日本公衆衛生学会総会抄録集, p398, 2007)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 悪性関節リウマチと大動脈炎症候群の臨床調査個人票データ数と入力率

年度	悪性関節リウマチ			大動脈炎症候群		
	データ数(旧式、新規、更新)	入力率	受給者	データ数(旧式、新規、更新)	入力率	受給者
H13	113(新 66, 更 47)	2.1%	5263	186(新 33, 更 153)	3.5%	5327
H14	847(新 220, 更 627)	16.0%	5304	825(新 134, 更 691)	15.3%	5378
H15	3303(旧 32, 新 180, 更 3091)	63.8%	5178	3521(旧 9, 新 96, 更 3416)	67.1%	5249
H16	3576(新 396, 更 3180)	69.1%	5172	3681(新 183, 更 3498)	70.7%	5203
H17	3418(新 487, 更 2931)	63.9%	5345	3251(新 206, 更 3045)	61.7%	5269
H18	2143(新 341, 更 1802)	38.5%	5566	1874(新 136, 更 1711)	35.8%	5233

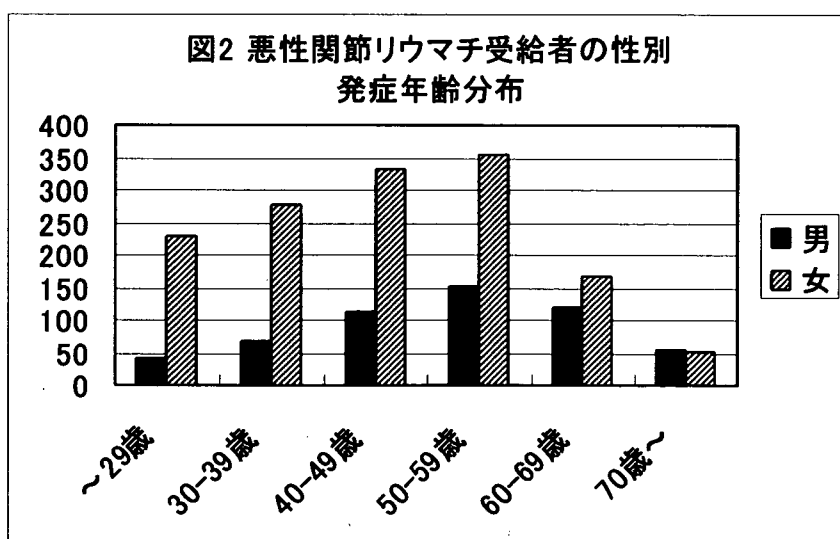
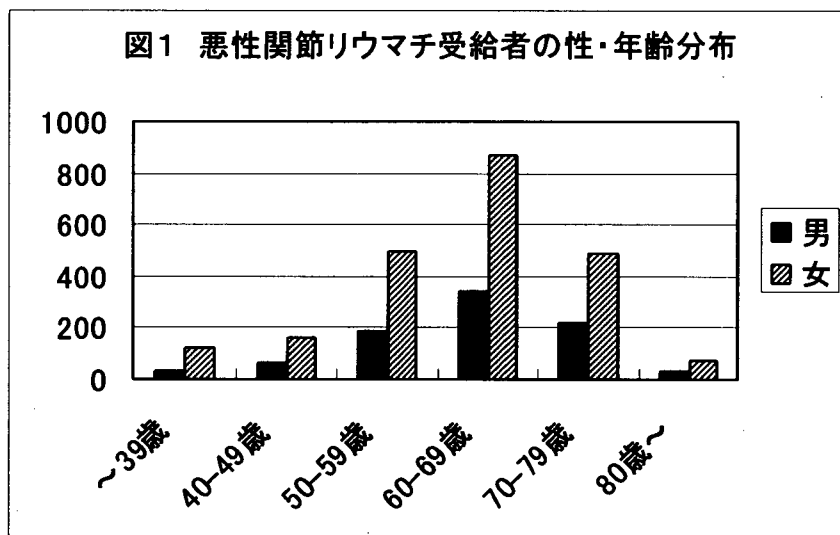


図3 悪性関節リウマチ受給者(更新)の最近1年間の経過

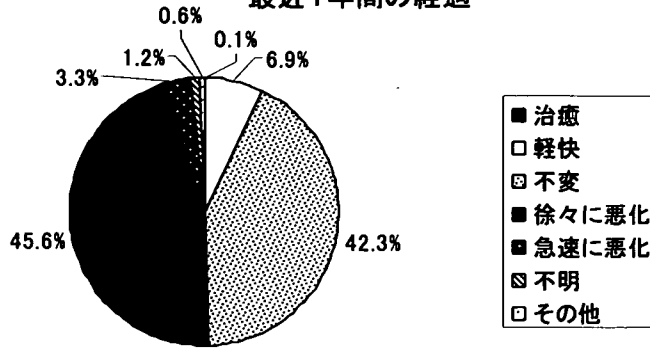
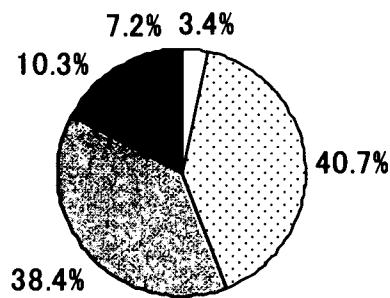
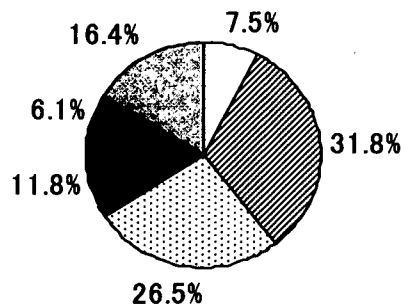


図4 悪性関節リウマチ受給者の日常生活状況



□ 正常 □ 不自由 独力で可能 □ 部分介助 ■ 全面介助 ■ 不明

図5 悪性関節リウマチ受給者の重症度分布



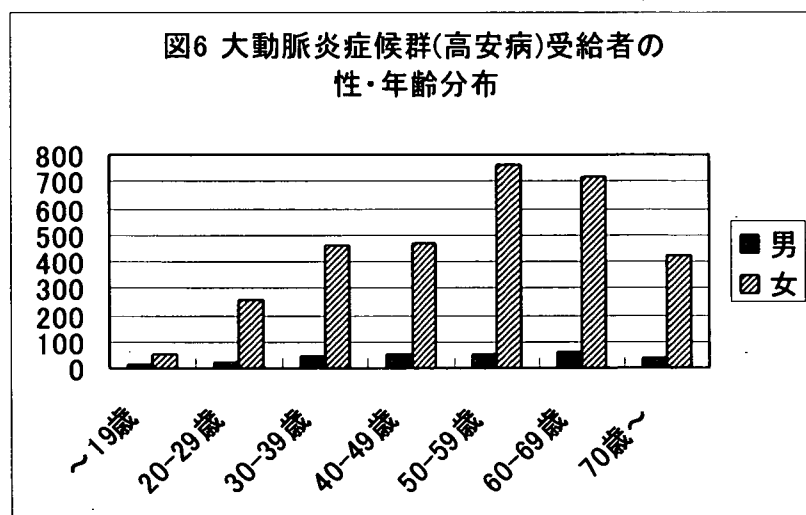
□ 1度 □ 2度 □ 3度 ■ 4度 ■ 5度 □ 不明

表2 悪性関節リウマチ受給者の新規・更新別有症状割合

症状	新規 396例(診断時又は最悪化時)	更新 3180例(1年以内)	更新 3180例(診断時又は最悪化時)
発熱：週4日以上,38℃以上	179 (45.2%)	480 (15.1%)	1537 (48.3%)
皮膚結節	229 (57.8%)	1535 (48.3%)	1731 (54.4%)
皮膚潰瘍	141 (35.6%)	669 (21.0%)	979 (30.8%)
皮膚梗塞	78 (19.7%)	332 (10.4%)	559 (17.6%)
指趾壊疽	68 (17.2%)	276 (8.7%)	424 (13.3%)
眼：虹彩炎	30 (7.6%)	195 (6.1%)	354 (11.1%)
眼：上強膜炎	67 (16.9%)	372 (11.7%)	658 (20.7%)
多発性単神経炎	229 (57.8%)	1474 (46.4%)	1523 (47.9%)
滲出性胸膜炎	77 (19.4%)	251 (7.9%)	604 (19.0%)
間質性肺炎/肺繊維症	215 (54.3%)	1380 (43.4%)	1310 (41.2%)
心嚢炎	31 (7.8%)	143 (4.5%)	283 (8.9%)
心筋炎	16 (4.0%)	105 (3.3%)	148 (4.7%)

表3 悪性関節リウマチ受給者の治療方法

治療方法	使用あり (%)
ステロイド薬	88.1
非ステロイド性抗炎症薬	78.8
免疫抑制剤	45.8
外科治療	10.3
血漿交換療法	5.8



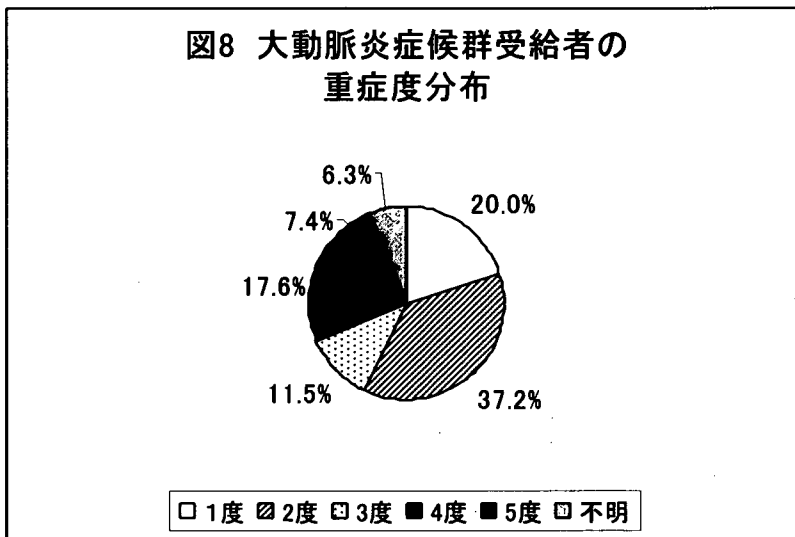
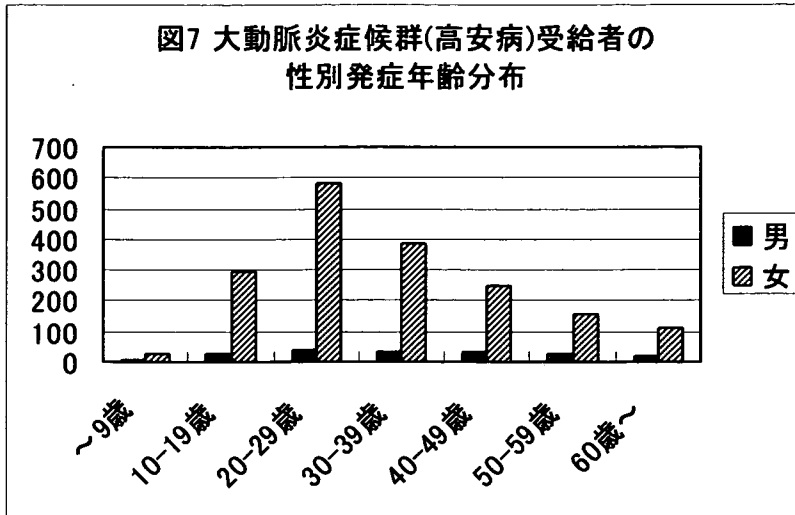


表4 大動脈炎症候群受給者の有症状割合

症状	新規(183例)	更新(3498例)
脈無し	50(27.3%)	1116(31.9%)
血管左右差(10mmHg以上)	72(39.3%)	1751(50.1%)
虚血性心疾患	17(9.3%)	543(15.5%)
大動脈弁閉鎖不全	62(33.9%)	1296(37.0%)
高血圧	71(38.8%)	1821(52.1%)
腎動脈狭窄	26(14.2%)	448(12.8%)

## 臨床調査個人票を用いたゴーシェ病受給者の疫学像の解析

坪井 一哉（名古屋セントラル病院 血液内科）  
鈴木 貞夫（名古屋市立大学大学院 公衆衛生学分野）  
柴崎 智美（埼玉医科大学 地域医学・医療センター）  
永井 正規（埼玉医科大学 公衆衛生学）

### 研究要旨

ゴーシェ病 (Gaucher disease) はライソゾーム病として特定疾患治療研究事業に認定され、医療受給者証の交付申請時に提出される臨床調査個人票は各都道府県において電子化され、これらのデータは厚生労働省に集められている。今回、2003年度から2006年度の臨床調査個人票を使用し、ゴーシェ病受給者の臨床疫学像の解析を行った。

今回の調査で、ゴーシェ病受給者の平均年齢は、男性  $36.5 \pm 14.2$  歳、女性  $36.6 \pm 15.6$  歳で、平均発症年齢は、男性  $13.9 \pm 20.9$  歳、女性  $16.9 \pm 17.4$  歳であった。また、発症後からの平均期間は、男性  $22.3 \pm 12.2$  歳、女性  $20.0 \pm 11.5$  歳であり、これらのことより発症は20歳以下の若年者であるが、発症からの期間は20年以上で比較的安定した状態であった。生活状況に関しては、約7割の受給者が、就労、就学、家事活動などの社会活動が可能であり、日常生活においても、約8割の方が独力で日常生活を送ることが可能であった。また、約3割の受給者が身体障害者手帳を取得されていたものの、多くの受給者は比較的、発症から20年以上の長期にわたり慢性的に安定した状態を保たれていたと考えられた。臨床経過においても、約3割の受給者に改善が得られ、酵素補充療法の有効性に関しては、約6割の受給者に病状の軽快がみとめられた。

本研究では、電子化された臨床調査個人票を利用し、ゴーシェ病受給者における性別、年齢分布などの基本属性の検討に加え、発症年齢分布、受給者の受給状況、地域別受給者数、日常生活状況、介護認定状況、身体障害者手帳の所持状況、臨床経過などを明らかにした。

### A. 研究目的

特定疾患とは「原因不明、治療方法が未確立であり、かつ後遺症を残すおそれが少なくない」と国で規定された121疾患を指し、その中でも、特に難治度、重症度が高く、医療費の

経済的負担や介護面の負担が大きい45疾患に対して行っている医療費の公費負担制度が「特定疾患治療研究事業」である。現在、当研究事業において特定疾患医療受給者証の交付申請時に提出される臨床調査個人票は各

都道府県において電子化され、これらのデータは厚生労働省に集められている。

今回、対象疾患としたゴーシェ病 (Gaucher disease) は、細胞内の小器官であるリソソーム内の  $\beta$ -glucocerebrosidase の遺伝的欠損や活性の低下により、本来分解されるグルコセレブロシドを分解することが出来ないため、肝臓や脾臓などに代謝産物が蓄積する先天性代謝異常症である。当疾患は 2001 年よりライソゾーム病として特定疾患治療研究事業に指定されている。

本研究の目的は、電子化された臨床調査個人票を利用しゴーシェ病受給者の年齢や性別などの基本属性の検討に加え、発症年齢分布、受給者の受給状況、身体障害者手帳の取得状況、介護認定の取得状況、日常生活状況などの臨床疫学像を明らかにすることである。

## B. 研究方法

### 1. 対象

2003 年度から 2006 年度のゴーシェ病受給者を対象とした。

### 2. 方法

臨床調査個人票の情報をデータ化した電子ファイルを使用し、ゴーシェ病受給者の性別、年齢分布などの基本属性の検討に加え、発症年齢分布、受給者の受給状況、地域別受給者数、日常生活状況、介護認定状況、身体障害者手帳の所持状況など日常生活の障害の程度や臨床経過などの臨床疫学像の解析を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、「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」、文部

科学省 厚生労働省の「疫学倫理指針(平成 16 年 12 月 28 日改訂)」に基づき、名古屋セントラル病院および名古屋市立大学の倫理委員会の承認を得て行った。厚生労働省への電子ファイルの使用申請に関しても、臨床調査個人票の申請項目に記載されている個人名および現住所は電子ファイルに含めていない。また、集計においても個人が特定できるような情報は使用していない。

また、今回の調査対象者は、厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業の対象であり、特定疾患医療給付の申請時に当研究事業への理解および協力に同意されている受給者であることから、本研究における同意に関してもこの範疇に入ると考えられる。

## C. 研究結果

調査票の入力された 2003 年度から 2006 年度のゴーシェ病受給者 51 名について解析を行った。性別では、男性 32 名、女性 19 名であり、男女比は 1: 0.59 で、統計学的に男性患者のほうが多くみられた。年齢階級分布では、男女とも若年者から高齢者まで各年代層にわたり分布していた。平均年齢は、男性  $36.5 \pm 14.2$  歳、女性  $36.6 \pm 15.6$  歳であり、特に、50 歳以上にも多く認められた (Table1)。発症年齢分布では、27 名(73.0%)の受給者が 20 歳までに発症していることが認められたが、40 歳以上でも発症している受給者がみられ、平均発症年齢は、男性  $13.9 \pm 20.9$  歳、女性  $16.9 \pm 17.4$  歳であった (Table2)。また、発症からの期間は、20 年から 30 年以上の長期であり、平均期間は、男性  $22.3 \pm 12.2$  歳、女性  $20.0 \pm 11.5$  歳であった (Table3)。

居住地は、全国的に広範囲に分布しているものの、特に、関東地方(35.3%)、中部地方

(23.5%)に多く認められた (Table4)。特定疾患の認定年分布は、2004 年に最多の 19 名 (37.3%)であり、それ以外は、2001 年から、2006 年まで、ほぼ同様であった (Table5)。

身体障害者手帳の取得者は、14 名 (29.8%)で、約 3 割の受給者が取得されていた。特に、1 級の取得者が全体で 5 名みられ、約 1 割の方が取得されていた (Table6)。社会活動における生活状況では、約 7 割の受給者が、就労 (39.2%)、就学 (17.6%)、家事活動 (15.7%)などを営むことが可能であり、入院、入所をされている方は、各 1 名であった (Table7)。日常生活における生活状況は、正常が 20 名 (41.7%)、および独立で可能な受給者が 20 名 (41.7%)で、約 8 割の方が独力で日常生活を送ることが可能であった (Table8)。家族歴に関しては、約 7 割の受給者に認められたが、約 3 割の方には認められなかった (Table9)。

最近 6 ヶ月間の受診状況としては、1 名が入院にて治療を受けられていたが、46 名 (92.0%)は、主に 2 週間に一度の通院治療を受けられていた (Table10)。また、介護認定は、1 名が要支援を受けられていたが、46 名 (97.9%)は、認定を受けられてはいなかった (Table11)。臨床経過として、不変が 20 名 (40.8%)、悪化が 12 名 (24.5%)、改善が 15 名 (30.6%)で、治癒に至った受給者は見られなかったが、約 3 割に臨床経過の改善が認められた (Table12)。酵素補充療法の有効性として、2 名 (4.9%)に悪化が見られたものの、受給者の約 6 割 (25 名)に病状の軽快が認められた (Table13)。

#### D. 考察

ゴーシェ病は、細胞内リソソーム内の加水分解酵素である  $\beta$ -glucocerebrosidase の遺伝的欠損、活性低下のためグルコセレブロ

シドを分解することができず、肝臓、脾臓、骨髄のマクロファージなどに蓄積する先天性代謝異常症である。酵素補充療法は、この欠損している酵素を製剤化して体外から点滴で補充し、蓄積しているグルコセレブロシドを代謝・分解する治療法である。ゴーシェ病における酵素補充療法は、1991 年、米国 FDA (Food and Drug Administration) の承認を得た後、本邦においても 1993 年に治験が開始され、1996 年ゴーシェ病 1 型治療薬として、ヒト胎盤から分離精製したグルコセレブロシダーゼが承認された。その後、1994 年に遺伝子組換え技術によるヒトグルコセレブロシダーゼが FDA に承認され、続いて本邦においても 1998 年に承認され、約 10 年になる。現在、酵素補充療法は本疾患において標準的な治療法として確立されてきている。

本研究では、電子化された臨床調査個人票を利用し、性別、年齢分布などの基本属性の検討に加え、発症年齢分布、受給者の受給状況、地域別受給者数、日常生活状況、介護認定状況、身体障害者手帳の所持状況など日常生活の障害の程度や臨床経過および酵素補充療法の有効性を明らかにした。

今回の調査で、ゴーシェ病受給者の平均年齢は、男性  $36.5 \pm 14.2$  歳、女性  $36.6 \pm 15.6$  歳で、平均発症年齢は、男性  $13.9 \pm 20.9$  歳、女性  $16.9 \pm 17.4$  歳であった。また、発症後からの平均期間は、男性  $22.3 \pm 12.2$  歳、女性  $20.0 \pm 11.5$  歳であり、これらのことより発症は 20 歳以下の若年者であるが、酵素補充療法を受けることにより、20 年以上の長期の治療効果が得られ、現在に至っていると考えられた (Table1-3)。

生活状況に関しても、約 7 割の受給者が、



就労、就学、家事活動などの社会活動が可能であり、日常生活においても、約8割の方が独力で日常生活を送ることが可能であった。また、約3割の受給者が身体障害者手帳を取得されていたものの、酵素補充療法を受けられている多くの受給者は比較的、発症から20年以上の長期にわたり安定した状態を保たれていたと考えられた(Table4-6)。臨床経過の項目においても、約3割の受給者に改善が得られ、酵素補充療法の有効性に関しては、約6割の受給者に病状の軽快がみとめられた(Table12, 13)。これらの臨床調査個人票の解析結果からも、ゴーシェ病における酵素補充療法の有効性が認められた(Table12, 13)。

また、臨床調査個人票は、ゴーシェ病などの稀少性疾患の疫学像を検討する上で、極めて有用であったが、今回の調査研究を通じて以下のような点も重要な課題であると考えられた。

#### 1) 臨床調査個人票の登録

受給者数の疫学像を解析する上で、臨床調査個人票の全例登録は必須であると考えられた。今回、電子ファイルへ登録された51症例の解析を行ったが、平成19年12月の時点では、全例登録に至っていない県が認められた。特定疾患研究事業の趣旨を考えた場合、各県における速やかな登録の必要性が考えられた。

#### 2) 更新をされなかった受給者の追跡調査

更新をされなかった場合、病状が軽度であるため更新をされなかったのか、病状の悪化などにより他の公費負担医療(身体障害者手帳1級など)を利用したために特定疾患医療受給者証が不要になったのか、また、原疾患や他の疾患により死亡されたのかなど、現行の臨床調査個人票の解析では不明である。疾患の

予後調査、および、公費負担医療における医療経済を考える上でも、更新されなかった受給者の現状を追跡調査するシステムの構築が必要であると考えられた。

#### 3) 小児慢性特定疾患治療研究事業における医療意見書の解析

ゴーシェ病のような遺伝性疾患、または、小児期より発症する疾患に関しては、特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の解析のみではなく、小児慢性特定疾患治療研究事業における医療意見書もあわせて解析する必要があると考えられた。

### E. 結語

本研究では、電子化された臨床調査個人票を利用し、性別、年齢分布などの基本属性の検討に加え、発症年齢分布、日常生活状況、介護認定状況、身体障害者手帳の所持状況など日常生活の障害の程度や臨床経過、酵素補充療法の有効性を明らかにした。

今後、さらにゴーシェ病受給者の実態を継続的に調査するとともに、来年度には、臨床調査個人票をライソゾーム病全体に広げて、ライソゾーム病全体の臨床疫学像を解析する予定である。また、当院『ライソゾーム病外来』を受診されたライソゾーム病患者の予後調査の実施も予定している。

### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

### G. 研究発表

#### 1) 論文

Tsuboi K.

Enzyme Replacement Therapy in Patients with Fabry's Disease

The Journal of INTERNATIONAL MEDICAL

RESEARCH vol. 35(4) p574-581, 2007

坪井 一哉

本邦における Gaucher 病の病態・診断・治療  
の現状.血液フロンティア vol. 17(5) p78-87,  
2007

2) 学会

片岡 智史、坪井 一哉

遅発型 Pompe 病に対する酵素補充療法:症例  
報告.第 76 回日本交通医学会東海北陸地方  
会 名古屋 2007

坪井 一哉

ゴーシェ病における NK 細胞活性および LAK  
細胞活性の定量的検討.第 49 回日本先天代  
謝異常学会 山形 2007

片岡 智史、坪井 一哉

糖原病Ⅱ型(Pompe 病)における酵素補充療法  
の導入.第 86 回東海臨床遺伝代謝懇話会 名  
古屋 2007

坪井 一哉

ゴーシェ病における NK 細胞活性および LAK  
細胞活性の検討.第 69 回日本血液学会・第 49  
回日本臨床血液学会 合同総会 横浜 2007

坪井 一哉

ファブリー病 11 症例に対する酵素補充療法の  
検討. 第 104 回日本内科学会講演会 大阪  
2007

坪井 一哉、鈴木 貞夫

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 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

Table 1 性・年齢分布

社会生活	男	女	合計	%
10歳未満	0	0	0	0.0%
10-19歳	6	2	8	21.6%
20-29歳	5	6	11	29.7%
30-39歳	7	3	10	27.0%
40-49歳	8	3	11	29.7%
50歳以上	6	5	11	29.7%
合計	32	19	37	100.0%

平均年齢 男:36.5±14.2歳, 女:36.6±15.6歳

Table 2 性・発症年齢分布

社会生活	男	女	合計	%
10歳未満	16	6	22	59.5%
10-19歳	2	3	5	13.5%
20-29歳	0	2	2	5.4%
30-39歳	1	1	2	5.4%
40歳以上	4	2	6	16.2%
小計	23	14	37	100.0%
不明	9	5	14	
合計	32	19	51	

平均発症年齢 男:13.9±20.9歳, 女:16.9±17.4歳

Table 3 発症からの期間

社会生活	男	女	合計	%
10年未満	4	3	7	18.9%
10-19年	5	3	8	21.6%
20-29年	7	6	13	35.1%
30-39年	5	1	6	16.2%
40年以上	2	1	3	8.1%
小計	23	14	37	100.0%
不明	9	5	14	
合計	32	19	51	

平均期間 男:22.3±12.2歳, 女:20.0±11.5歳

Table 4 居住地

地域	男	女	合計	%
北海道	1	0	1	1.9%
東北	3	0	3	5.9%
関東	10	8	18	35.3%
北陸	3	0	3	5.9%
中部	8	4	12	23.5%
近畿	3	5	8	15.7%
中国	4	1	5	9.8%
四国	0	0	0	0.0%
九州	0	1	1	2.0%
合計	32	19	51	100.0%

Table 5 認定年分布

認定年	人数	%
2000	1	2.0%
2001	6	11.8%
2002	6	11.8%
2003	5	9.8%
2004	19	37.3%
2005	7	13.7%
2006	7	13.7%
合計	51	100.0%

Table 6 身体障害者手帳

手帳と等級	人数	%
あり	14	29.8%
1級	5	10.6%
2級	1	2.1%
3級	3	6.4%
4級	2	4.3%
5級	2	4.3%
6級	1	2.1%
なし	33	70.2%
小計	47	100.0%
不明	4	
合計	51	

Table 7 生活状況(社会活動)

社会生活	男	女	合計	%
就労	16	4	20	39.2%
就学	5	4	9	17.6%
家事労働	2	6	8	15.7%
在宅療養	8	3	11	21.6%
入院	0	1	1	2.0%
入所	1	0	1	2.0%
その他	0	1	1	2.0%
合計	32	19	51	100.0%

Table 8 生活状況(日常生活)

日常生活	男	女	合計	%
正常	10	10	20	41.7%
独力で可能	15	5	20	41.7%
部分介助	4	2	6	12.5%
全介助	0	2	2	4.2%
小計	29	19	48	100.0%
不明	3	0	3	
合計	61	38	99	

Table 9 家族歴

家族歴	人数	%
あり	6	66.7%
なし	3	33.3%
小計	9	100.0%
不明	2	
合計	20	

Table 10 受診状況(最近6ヶ月間)

受療状況	人数	%
主に入院	1	2.0%
入院・通院半々	3	6.0%
主に通院	46	92.0%
小計	50	100.0%
不明	1	
合計	51	

Table 11 介護認定

介護認定	人数	%
要介護	0	0.0%
要支援	1	2.1%
なし	46	97.9%
小計	47	100.0%
不明	4	
合計	51	

Table 12 臨床経過

経過	男	女	合計	%
不変	11	9	20	40.8%
悪化	9	3	12	24.5%
改善	8	7	15	30.6%
治癒	0	0	0	0.0%
その他	2	0	2	4.1%
小計	30	19	49	100.0%
不明	2	0	2	
合計	32	19	51	

Table 13 酵素補充療法の有効性

経過	男	女	合計	%
軽快	12	13	25	61.0%
悪化	1	1	2	4.9%
不変	12	2	14	34.1%
小計	25	16	41	100.0%
不明	7	3	10	
合計	32	19	51	

## 臨床調査個人票における再生不良性貧血の特徴

杉田 稔（東邦大学医学部・社会医学講座衛生学）、島田 直樹（慶應義塾大学医学部・衛生学公衆衛生学）、中尾 眞二（金沢大学大学院医学系研究科・細胞移植学）、小澤 敬也（自治医科大学・内科学講座血液学部門）、永井 正規（埼玉医科大学医学部・公衆衛生学）

### 研究要旨

再生不良性貧血の特徴を明らかにすることを目的として、平成13年度から平成18年度までの医療受給者証所持者数および登録者証所持者数、臨床調査個人票のデータ数を入手し、まず入力率を求めた。次に、入力率が72.9%と最も高かった平成15年度の臨床調査個人票の電子化データを解析して、その特徴を概観した。

### A. 研究目的

厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の特発性造血機能障害に関する調査研究班（主任研究者：小澤敬也）と特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者：永井正規）とが共同して、再生不良性貧血の臨床調査個人票を解析して、その特徴を把握することを目的とした。

### B. 研究方法

- 平成19年8月に、平成13年度から平成18年度までの再生不良性貧血の臨床調査個人票の使用申請を厚生労働省に行い、電子化データを入手した。
- また、地域保健・老人保健事業報告（地域保健編）および保健・衛生行政業務報告（衛生行政報告例）から、医療受給者証所持者数および登録者証所持者数を求めた。

### C. 研究結果と考察

#### 1) データ数と入力率など

表1にデータ数と入力率などを示す。入力率は平成15年度が72.9%で最も高く、平成15年度から平成17年度までは50%を超えている。

また、軽快者に対する登録者証制度が開始された平成15年度以降、医療受給者証所持者数は約9千名で減少傾向にあるが、登録者証所持者数と合わせた合計数は1万人強で、むしろ増加傾向にある。

#### 2) 平成15年度のデータの特徴

ここからは、最も入力率の高い平成15年度のデータについて特徴を示す。

男女比は1:1.46で女性が多い。これは過去の報告と一致している。

図1に男女別年齢分布を示す。男女ともに60~74歳が多く、男性では20歳代にも小さなピークがある。また、30歳以上（過去の報告

では40歳以上）で女性の方が多。

図2に男女別発病年齢分布を示す。男性は10歳代、60歳代に多く、女性は20歳代、50歳代、60歳代に多い。

表2に男女別病型分布を示す。男女ともに約9割が特発性であるが、男性の方が特殊型の割合が多い。

表3に男女別特殊型病型分布を示す。男女ともに半数以上がPNH（発作性夜間血色素尿症）合併であるが、男性では肝炎後も多く、3割を占める。

表4に男女別重症度分布を示す。男女ともに半数以上がStage1であるが、男性の方がStage3以上の割合が多い。

### D. 結論

再生不良性貧血について、平成13年度から平成18年度までの医療受給者証所持者数および登録者証所持者数、臨床調査個人票のデータ数を入手し、まず入力率を求めた。次に、入力率が最も高い平成15年度のデータを解析して、その特徴を概観した。今後は、より詳細な解析および複数年のデータを連結した経年的な解析を行う予定である。

なお、過去の報告として、難病情報センターHPの特定疾患情報を参照した。

(<http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/042.htm>)

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

島田直樹, 中尾眞二, 小澤敬也, 永井正規, 杉田稔. 臨床調査個人票からみた再生不良性貧血の特徴. 第78回日本衛生学会総会, 2008年3月(熊本)

3. その他

F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

なし

表1 再生不良性貧血の臨床調査個人票データ数と入力率など

年度	臨床調査個人票データ数				入力都道府県数				特定疾患 医療受給者証 所持者数	入力率	特定疾患 登録者証 所持者数	合計数
	様式1		様式2		様式1		様式2					
	新規	更新	新規	更新	新規	更新	新規	更新				
平成13	140	166			7	3			10,572	2.9%		10,572
平成14	444	1,230			22	13			10,619	15.8%		10,619
平成15	59	14	449	6,539	11	1	33	41	9,680	72.9%	823	10,503
平成16			724	4,806			35	36	9,173	60.3%	1,336	10,509
平成17			726	4,508			33	36	8,997	58.2%	1,825	10,822
平成18			502	3,037			30	28	9,010	39.3%	2,149	11,159

注1) 様式1: 平成15年度までの記載様式。新規と更新の区別はない(同一内容)。

様式2: 平成15年度からの記載様式。新規と更新の内容は一部異なっている。

注2) 所持者数 平成13年度～平成15年度: 地域保健・老人保健事業報告(地域保健編)

平成16年度～平成18年度: 保健・衛生行政業務報告(衛生行政報告例)

図1 再生不良性貧血患者の男女別年齢分布

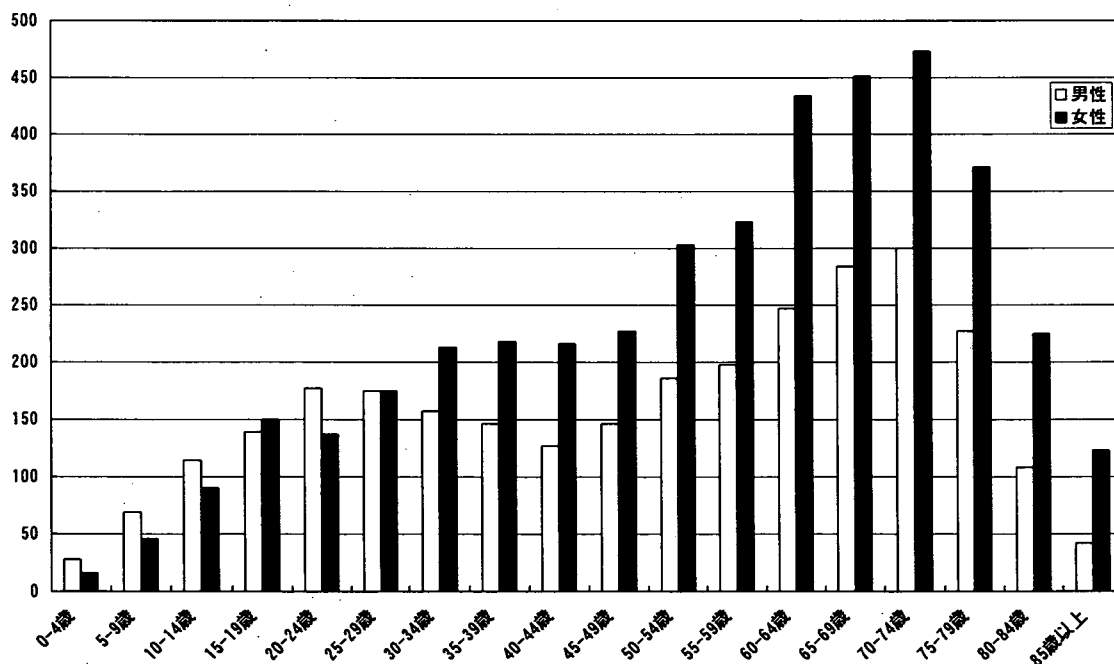




図2 再生不良性貧血患者の男女別発病年齢分布

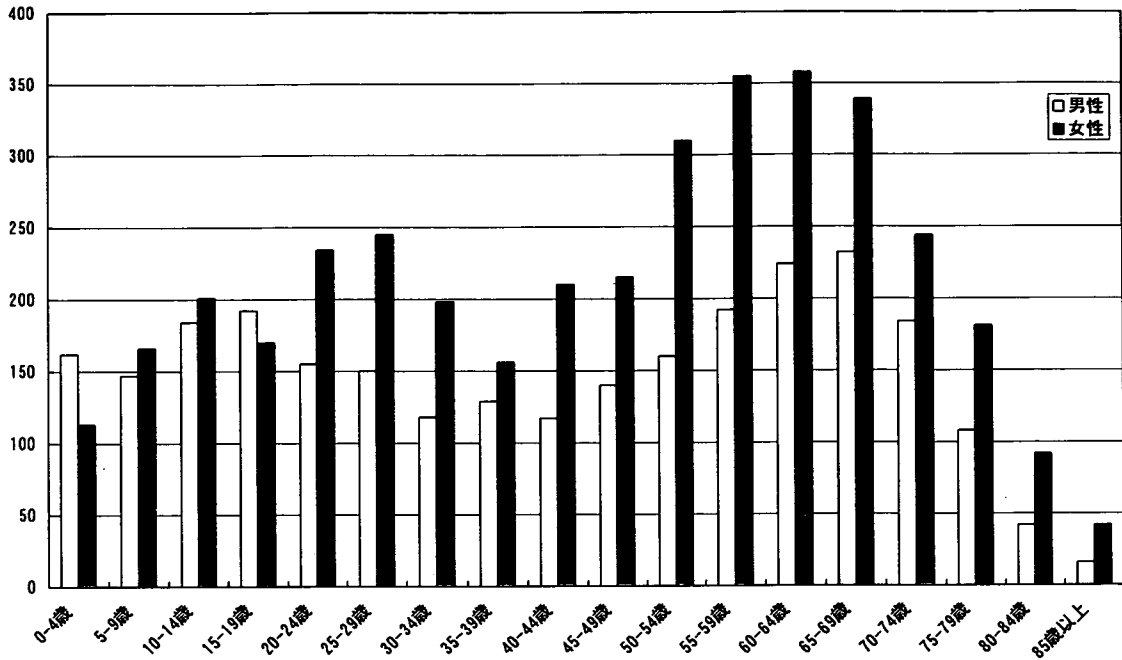


表2 男女別病型分布

	特発性	二次性	特殊型	小計
男性	2,519	43	253	2,815
	89.5%	1.5%	9.0%	
女性	3,762	69	282	4,113
	91.5%	1.7%	6.9%	
小計	6,281	112	535	6,928

$\chi^2$  test でp=0.0045

表3 男女別特殊型病型分布

	肝炎後 PNH (発作性夜間 血色素尿症) 合併	Fanconi貧血	その他	小計
男性	74	123	29	242
	30.6%	50.8%	12.0%	6.6%
女性	34	179	32	268
	12.7%	66.8%	11.9%	8.6%
小計	108	302	61	510

$\chi^2$  test でp<0.0001

表4 男女別重症度分布

年齢	Stage1	Stage2	Stage3	Stage4	Stage5	小計
男性	1,556	586	256	307	96	2,801
	55.6%	20.9%	9.1%	11.0%	3.4%	
女性	2,462	855	356	330	96	4,099
	60.1%	20.9%	8.7%	8.1%	2.3%	
小計	4,019	1,441	612	637	192	6,900

$\chi^2$  test でp<0.0001

特発性血小板減少性紫斑病患者の発病後2年間の臨床症状の変化

泉田 美知子、仁科 基子、石島 英樹、太田 晶子、柴崎 智美、永井 正規  
(埼玉医科大学医学部・公衆衛生学)

研究要旨

我々は昨年度、単年度の臨床調査個人票を用いて、ITP患者の初期の臨床症状とその時間的変化について報告<sup>1)</sup>した。そこでは発病後期間別の有症者割合を観察し、これを同一患者の発病後の臨床症状の時間的変化に相当するものと判断して示した。今回は複数時点のデータが得られた同一患者について発病から発病後2年目までの臨床症状の変化を観察することができた。

2003年度から2005年度の臨床調査個人票のデータを用い、発病時点（発病後0年）の個人票が得られ、かつ1年後または2年後のデータが得られた受給者を対象とした。臨床症状として血小板数最低値、出血症状の有無、出血部位を検討した。血小板数最低値3万/mm<sup>3</sup>未満の有症者割合は、発病時点で男は80%前後、女は75%程であったが、発病後1年目に50~60%前後となり、発病後2年目には発病時点の有症者割合の1/2以下にまで減少していた。また出血症状の有症者割合は、発病時点で男女ともに70%台であったが、発病後1年目以降は減少し、発病後2年目には有症者割合は40%前後まで減少していた。出血部位別にみると、紫斑、歯肉出血、鼻出血をはじめとして多くの有症者割合は、それぞれ値は異なるが発病時点で最も高く、発病後1年目以降は減少し、発病後2年目には発病時点の有症者割合の1/2~1/3以下になっていた。

同一の患者について発病から発病後2年までの臨床症状の変化を観察したところ、有症者割合は我々が昨年度報告した結果<sup>1)</sup>とほぼ同様に推移していた。今回同一患者の発病後3年以降の有症者割合を観察することはできなかったが、昨年度示したのと同様に変化するものと推測された。

A. 研究目的

特発性血小板減少性紫斑病（idiopathic thrombocytopenic purpura:以下ITP）は特定疾患医療受給対象疾患である。我々は昨年度、単年度の臨床調査個人票を用いて、ITP患者の初期の臨床症状とその時間的変化について報告<sup>1)</sup>した。そこでは発病後期間別の有症者割合を観察し、これを同一患者の発病後の臨床症状の時間的変化に相当するものと判断して示した。実際に同一患者を観察して、前回我々が示した結果と同様に発病後の臨床症状が変化してゆくのか確認することは、今後の課題であった。

ITP患者の臨床症状の時間的変化を、同一の

患者について観察することを目的とする。

B. 研究方法

2006年5月現在入力済の2003年度から2005年度の臨床調査個人票（新様式）のデータを用い、発病後0年の個人票が得られ、かつ1年後または2年後のデータが得られた受給者を対象とした。発病後1年のデータ（臨床症状）が得られた受給者は911人（男388人、女523人）、発病後2年のデータ（臨床症状）が得られた受給者は241人（男100人、女141人）であった。

検討する臨床症状は、血小板数最低値、出血

症状の有無、出血部位（紫斑・歯肉出血・鼻出血・血尿・下血・月経過多・脳出血の有無）である。血小板数最低値は、最近1年間（新規受給者では最近6か月以内）の最低値が3万/mm<sup>3</sup>未満である者を有症とした。出血症状の有無、出血部位は、最近1年間に1度でも症状を有すれば有症とした。

受給者を3群（①1年後、2年後の情報がともに得られた者、②2年後の情報が得られたかどうかにかかわらず、1年後の情報が得られた者、③1年後の情報が得られたかどうかにかかわらず、2年後の情報が得られた者）に分けて、臨床症状の有無（有症者割合）の時間的変化を観察した。

### C. 研究結果

#### 1. 血小板数最低値3万/mm<sup>3</sup>未満の有症者割合（図1）

有症者割合は、発病時点で男は76.0～82.0%、女は75.2～77.3%であったが、発病後1年目に男は60%前後、女は50%前後まで減少していた。発病後2年目には、発病時点の有症者割合の1/2以下（男33.0～37.7%、女29.1～32.0%）にまで減少していた。有症者割合は、男女ともに、3群でほぼ同様であった。

#### 2. 出血症状の有症者割合（図2）

有症者割合は、発病時点で男女ともに70%台（男70.0～78.4%、女76.7～78.7%）であったが、発病後1年目に50～60%台に減少し、さらに発病後2年目には、40%前後（男38.0～39.1%、女41.1～43.3%）まで減少していた。有症者割合は、男女ともに、3群でほぼ同様であった。

#### 3. 出血部位別の有症者割合（図3～9）

紫斑の有症者割合（図3）は、発病時点（発病後0年）で最も高く、男は61.0～71.9%、女は70.1～71.6%であった。有症者割合は、発病後1年目で50%台、発病後2年目で40%前後まで減少していた。

歯肉出血の有症者割合（図4）は、発病時点（発病後0年）で、男は概ね20%台後半、女は20%前後と最も高いが、発病後1年目で男女ともに10%前後、発病後2年目で10%未満へと減少していた。

鼻出血の有症者割合（図5）は、発病時点（発病後0年）で、男は20%前後、女は15%前後と最も高いが、発病後1年目以降は減少し、発病後2年目には男女ともに10%前後へと減少していた。

血尿の有症者割合（図6）は、発病時点（発病後0年）で5%前後と最も高いが、発病後1年目以降は減少し、発病後2年目には初診時の有症者割合の1/2以下まで減少していた。

下血の有症者割合（図7）は、発病時点（発病後0年）で概ね5～7%と最も高いが、発病後1年目以降は減少し、発病後2年目には男女ともに1%以下まで減少していた。

月経過多の有症者割合（発病時年齢15～39歳のみを解析対象とした）（図7）は、発病時点（発病後0年）、発病後1年目は概ね20%前後であるが、発病後2年目は10%台前半まで減少していた。ただし、1年後、2年後の情報がともに得られた者の群のみ、発病時点（発病後0年）の有症者割合は10%と低くなっていた。

脳出血の有症者割合（図8）は、発病時点（発病後0年）では男は1.3～2.0%、女は0.0～1.4%、発病後1年目には男は0.5～1.5%、女は0.0～0.4%であったが、発病後2年目は男女ともに0.0%と減少していた。

### D. 考察

ITP患者の臨床症状の時間的変化を把握するために、昨年度、我々は単年度（2003年度）の臨床調査個人票を用いて検討を行い報告<sup>1)</sup>した。昨年度の報告<sup>1)</sup>は、同一の患者の症状の変化ではなく発病後期間別の有症者割合の変化をみて、これを同一患者の症状の時間的変化に相当するものとみなした横断的な検討であった。今回我々は、複数時点のデータが得られた同一の患者について発病から発病後2年までの臨床症状の

変化を観察するという縦断的な検討を行った。その結果、発病から発病後2年目までの有症者割合は、我々が昨年度報告した結果<sup>1)</sup>とほぼ同様であった。また今回受給者を3群に分けて観察したが、臨床症状の変化は、男女ともに3群でほぼ同様であった。ただし月経過多では、1年後、2年後の情報がともに得られた者の群のみ、発病時点（発病後0年）の有症者割合が低かった。これは対象となった受給者数が少ない（1年後、2年後に情報がともに得られた者は20人）ための偶然変動のためと考えられる。

昨年度の報告<sup>1)</sup>では血小板数最低値  $3 \text{ 万/mm}^3$  未満の有症者割合は男女ともに発病初期が最も高く（男 70.7~89.15、女 61.4~88.4%）、発病後3年目までに急激に減少（男 24.1~29.0%、女 24.1~34.4%）し、発病後4~5年目以降は大きな変化はなかった。また主な出血症状（部位）である紫斑・歯肉出血・鼻出血の有症者割合は、発病初期に最も高く、発病後2~4年目までに急激に減少して発病初期の1/2以下となり、発病後4~5年目以降には大きな変化はなく、血小板数  $3 \text{ 万/mm}^3$  未満の有症者割合とよく似た時間的变化であった。

今回同一患者の発病後3年以降の有症者割合を観察することはできなかったが、昨年度示したのと同様に変化するものと推測される。

## E. 結論

ITP患者（受給者）の発病から発病後2年目までの臨床症状の時間的变化を、同一患者（受給者）について観察した。今回観察された有症者割合は、昨年度報告<sup>1)</sup>した結果（発病後期間別の有症者割合）とほぼ同様に推移していた。

## 【参考文献】

1) 泉田美知子、永井正規、仁科基子、柴崎智美、太田晶子、石島英樹：特発性血小板減少性紫斑病患者の初期の臨床症状とその時間的变化。血栓止血誌 18 (1) : 53 - 60, 2007.

## F. 研究発表

- |         |    |
|---------|----|
| 1. 論文発表 | なし |
| 2. 学会発表 | なし |

## G. 知的財産の出願・登録状況

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |