

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  
平成17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 永井 正規

平成20(2008)年3月

# 目 次

## I. 総合研究報告

特定疾患の疫学に関する研究 ----- 1

主任研究者 永井 正規 埼玉医科大学医学部公衆衛生学教授

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 23

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 29

---

# I. 総 合 研 究 報 告

---

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

特定疾患の疫学に関する研究

主任研究者 永井 正規 埼玉医科大学医学部公衆衛生学 教授

分担研究者

土井 由利子

国立保健医療科学院研修企画部 部長

中村 好一

自治医科大学地域医療学センター  
公衆衛生学部門 教授

坂田 清美

岩手医科大学医学部衛生公衆衛生学 教授

川村 孝

京都大学保健管理センター 教授

廣田 良夫

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授

森 満

札幌医科大学医学部公衆衛生学 教授

黒澤 美智子

順天堂大学医学部衛生学 准教授

横山 徹爾

国立保健医療科学院技術評価部研究動向分析室 室長

岡本 和士

愛知県立看護大学公衆衛生学 教授

三宅 吉博

福岡大学医学部公衆衛生学 准教授

鷺尾 昌一

聖マリア学院大学看護学部 教授

杉田 稔

東邦大学医学部医学科社会医学講座衛生学分野 教授

中川 秀昭

金沢医科大学健康増進予防医学部門 教授

縣 俊彦

東京慈恵会医科大学環境保健医学 准教授

鈴木 貞夫

名古屋市立大学大学院医学研究科  
公衆衛生学分野 講師

小橋 元

放射線医学総合研究所重粒子医科学センター  
遺伝統計研究チーム チームリーダー

A. 研究目的

我が国における各種難病の頻度分布（死亡率、有病率、受療率などの疾病頻度の、人の特徴（性年齢を基本とし、生活習慣などあらゆる特性）、時間の特徴、場所の特徴による格差）を把握すること、その分布を規定する要因（難病の原因他）を明らかにすること、患者の予後、重症度、QOL の程度を確認すること、これとケア・サービス等との関連を明らかにすること、これらを継続的に進めることが本研究の目的である。これによって難病の発生を予防し、進展・悪化を予防する、また、患者の保健医療福祉の各面における施策を企画・立案・実施するための厚生労働行政に科学的資料を提供し、さらに難病対策の評価にも役立てることができる。この目的に沿って、プロジェクト研究8件を実施した。以下、プロジェクトごとに目的を記載する。

①臨床調査個人票データベースを利用した記述疫学

特定疾患医療受給者すべてを対象とした記述疫学的研究は1984、1988、1992、1997年度の4回、都道府県から情報を収集する形の全国受給者調査として実施された。受給者の性、年齢、居住都道府県については、1997年度から毎年地域保健・老人保健事業報告（2004年からは保健・衛生行政業務報告）で把握され公表されることとなった。またこれまで紙媒体での利用しかできなかった臨床調査個人票情報の電子媒体への入力が入力が2001年度以来次第に進み、利用が可能

となってきた。このプロジェクトは、これまでの全国受給者調査の目的即ち記述疫学的研究の継続を踏まえ、地域保健・老人保健事業報告、保健・衛生行政業務報告から得られる資料を参照・利用しつつ、主に電子入力された臨床調査個人票(データベース)から得られる受給者の詳しい情報を利用して、受給者の頻度及びその属性についての特徴を明らかにすることを目的とする。

臨床調査個人票の電子入力は都道府県によって行われているが、すべての個人票が入力されているわけではない。またある年度の個人票が翌年度までに入力されているわけではなく、何年かかかって一定の入力率に達する。研究に当たっては、その入力状況を確認しつつ、それに応じて有用な解析を行う。また臨床調査個人票は対象疾患によって個別に必要な情報を異なった様式で記載されているが、性、年齢(現年齢、発病時年齢)、日常生活状況、身体障害者手帳取得状況要介護認定状況など、全疾患共通の情報がある。本班は横断的研究班として全疾患の共通項目を利用した横断的解析を行うが、その他個々の疾患に応じた主に臨床情報を利用した解析も行うこととしている。

#### ②行政資料による特定疾患の頻度調査

特定疾患の頻度を確認するために有効に利用できる行政資料は、人口動態調査による死亡統計及び患者調査による受療に関する統計である。本調査ではこれらを利用する。

死亡統計利用の目的は、1972年に難病対策事業が開始されてから現在に至るまでの約30年間を遡って、難病による死亡の推移をみることである。加えて、難病による死亡の地理的分布と地域集積性についても検討を加えることである。この約30年間、医学の診断技術や治療方法などその進歩はめざましい。難病の中にも、一定の基準に基づいた治療法や対症療法が開発されているものもある。この流れの中で、難病毎

に難病による死亡の頻度とその推移および地域集積性の有無を確認することは、これまでの難病対策事業の成果を把握するとともに、今後のあらたな対策を展開して行く上で、有用な疫学情報を提供することになる。

患者調査利用の目的は、死亡とは異なった受療者数(受療率)や総患者数の観点から、特定疾患の頻度を確認することである。患者調査は3年に1度行われており、調査日の受療者数と受診間隔から総患者数を推計する。患者調査による特定疾患の総患者数等を整理した報告は、近年では、平成5年(1993年)患者調査(ICD-9: 1996～97年に報告)と平成11年(1999年)患者調査(ICD-10: 2002年に報告)によるものがある。今回は、平成14年の患者調査による特定疾患の総患者数等を整理する。

#### ③臨床研究班関係者が把握する患者の予後・重症度の把握

疾病対策課の指導の下、臨床調査研究班各班の協力を得て、「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」を実施する。この調査は、難治性疾患克服研究対象疾患(121疾患)について、臨床調査研究班を通じて、過去5年間(2000-2005)の臨床経過情報(初診時の状況、最新診療時の状況、死亡している場合はその日付)を収集し、後ろ向き調査を行い、患者の予後(生存率、ADL等)を明らかにする。難治性疾患克服研究対象疾患の疾患毎の生活への支障の程度の特徴や予後等を統一的に把握し、難病対策の行政的資料として利用することを目的とする。

#### ④全国疫学調査

全国の医療機関に、そこで受療した患者の数を報告していただくことによって、対象疾患の全国の患者数を推定する。これによって難病の保健医療福祉施策の企画立案のために役立つ行政科学的資料の提供と対策評価に資する。本研究期間では、重症筋無力症、神経皮膚症候群、

原発性硬化性胆管炎、自己免疫性視床下部下垂体炎・中枢性思春期早発症を対象とする。

また、これまでの全国疫学調査結果を参照することの便宜のため、これまで行われた全国疫学調査による全国患者推定値を簡潔にまとめた冊子を作成する。さらに個人情報保護に関する状況などに対応し、1993年に作成された「全国疫学調査マニュアル」を改訂することを目的とする。

#### ⑤地域コホート研究

保健所が把握する当該管内の医療受給者について受給開始後の QOL や ADL の変化を確認し、これに影響を及ぼす要因を明らかにする。

#### ⑥症例対照研究

症例対照研究の方法により、発生に関連する要因、危険因子を解明する。対象とする疾患は潰瘍性大腸炎、特発性大腿骨頭壊死症、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、全身性エリテマトーデス、サルコイドーシス、後縦靭帯骨化症である。

#### ⑦患者フォローアップ調査

全国疫学調査によって報告された患者をベースラインとする、患者会や患者が集中する医療機関で受療する患者をフォローアップするなどの方法により、各疾患の予後を全体として、また種々の背景要因別に知ることを目的とする。IgA 腎症では 10 年後までの追跡を終了し、7 年後に続いて 10 年後の予後予測スコアリングシステムを構築する。また、診療現場でより簡便に使うため、腎機能正常者について決定樹方式で予後を予測する方法を考案する。肥大型および拡張型心筋症では 5 年後までの追跡を終了し、予後因子を解析して予後予測スコアを作成した。10 年後までの追跡を計画する。ベーチェット病では 3 年間の QOL の変化を追跡する。パーキンソン病では特定の医療機関の患者を追跡し、抑鬱と嚥下障害をもたらす因子について解析する計画を策定する。ライソゾーム病では特定の

医療機関の患者を追跡し、予後の概要を明らかにする計画を策定する。

#### ⑧特定大規模施設患者の臨床像、予後の把握

特定の疾患について、その患者の多くを診療している医療施設の協力を得て、受療する患者の臨床像、予後の把握を行う。対象疾患は、神経線維腫症 I 型 (NF1)、特発性大腿骨頭壊死症、門脈血行異常症である。

### B. 研究方法

以下プロジェクトごとに方法を示す。

#### ①臨床調査個人票データベースを利用した記述疫学

「特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱」(厚生労働省健康局疾病対策課長通知)に基づき、疾病対策課長の承認を得て、電子媒体に入力された臨床調査個人票を利用する。利用は承認された年度の期末までに限られているので、利用承認は毎年度受ける。個人票の入力は旧い年度についても遡って行われているため、利用年次が新しくなるごとに入力された受給者数は増加している。臨床調査個人票が電子入力されている特定疾患治療研究事業対象疾患(医療受給対象疾患)を調査対象とし、主に全疾患共通の入力項目(性、年齢(現年齢、発病時年齢)、日常生活状況、身体障害者手帳取得状況、要介護認定状況など)の解析、必要に応じて各疾患固有の症状や治療状況等についての解析を行う。

#### ②行政資料による特定疾患の頻度調査

難治性疾患克服研究事業調査研究対象疾患は 121 疾患指定されている。このうち 45 疾患が医療費助成の対象となる特定疾患治療研究事業対象疾患である。人口動態死亡統計の原死因は ICD をもとにコード化されており、ICD はこの約 30 年間に 2 回改訂されている。そこで、難病とこの期間に相当する各 ICD コード (ICD-8、ICD-9、ICD-10) との対応を整理する。まず、特定疾

患治療研究事業対象疾患 45 疾患（小分類で 52 疾患）を対象とする。これ以外の調査研究対象疾患については、ICD-10 が採用された期間（1995-2004 年）に観察期間を限ることとし ICD-10 との対応を整理する。人口動態死亡統計の目的外利用申請を行い、その使用許可を得た上で次の解析を行う。1972 ～ 2004 年の各年毎に、死亡数（総数、性、5 歳年齢階級）、死亡率（粗死亡率、年齢調整死亡率）を算出し、いずれかの年の年間死亡数が 100 を超えた 19 疾患については、都道府県別の死亡数（総数、性、5 歳年齢階級）、粗死亡率、年齢調整死亡率および標準化死亡比、解剖数・解剖率、死亡場所、世帯の主な仕事についても算出する。

ICD による特定が可能で内容的にも妥当であり、死亡数が少なくない疾患（再生不良性貧血、パーキンソン病、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、特発性血小板減少性紫斑病、結節性動脈周囲炎、アミロイドーシス、クロイツフェルト・ヤコブ病）については、ジョインポイント時系列分析を用い、時系列的変化についての解析を行う。また、いずれかの年の年間死亡数が 100 を超えた 19 疾患について地理的分布と地域集積性の分析を行う。観察期間は ICD-10 に相当する 1995 ～ 2004 年の 10 年間とする。地理的分布の解析にはベイズ推定値による標準化死亡比（EBSMR）、地域集積性の解析には circular scan 法と flexible scan 法を用いる。

患者調査についても、同様に目的外利用の許可を得て、患者調査で用いられているものに準じた推計方法を用いて集計する。対象疾患の ICD-10 コードは、本プロジェクト死亡統計の整理に用いられた分類に準じたものとし、治療研究事業対象疾患とそれ以外の調査研究対象疾患の両者について、5 種類（性年齢階級別受療率と総患者数、都道府県別受療率および総患者数、退院患者平均在院日数、入院患者における入院の状況と心身の状況、診療費等支払方法）の集

計表にまとめる。

### ③臨床研究班関係者が把握する患者の予後・重症度の把握

難治性疾患克服研究事業の 39 臨床調査研究班に参加する研究者（主任研究者・分担研究者・研究協力者）が所属する医療施設の診療科を対象とし 2005 年 4 月 1 日から過去 5 年（2000 年 3 月 31 日まで）に遡って、この間受療したすべての患者について、患者の発症、死亡、年齢、ADL、重症度、受診状況、治療の有無及び治療内容に関する調査個票を用いて情報を収集する。ADL は日常生活状況と Barthel Index (BI) を用いる。重症度、初診時の治療方法については、疾患毎に臨床班主任研究者の意向に沿って調査票を作成する。すべての患者とは、現在受療している者だけでなく、この間に、入院した者、死亡した者、他院へ転院した者などを含むこの期間に 1 度でも当該医療機関において受療した患者すべてとする。患者に関する次の情報を過去の診療記録より得る。生年月、性、（推定）発病年月、当該医療機関初診年月、ADL（日常生活状況と Barthel Index）、治療法、重症度、最近診療年月、最近受療時の重症度、入院・通院の別、ADL、身体障害者手帳取得状況である。最近診療時以後継続診療予定であったにもかかわらず、1 か月を超えて受診のない患者については、その理由（他医療機関を受診、軽快、死亡等）を確認する。

### ④全国疫学調査

対象疾患ごとに調査対象診療科を決定し、全病院から該当診療科をもつ医療機関を選び、病院規模別に層化無作為抽出し調査医療機関を決定する（抽出率は全体で 20%）。調査対象機関に対し、患者の有無、性別、人数について郵送により第 1 次調査を行う。第 1 次調査で該当患者ありと報告のあった診療科には、各患者の性、年齢、臨床所見、治療法などの詳しい情報について、郵送により第 2 次調査を行う。

#### ⑤地域コホート研究

当初、より多くの保健所、多くの疾患を対象としてコホート研究を開始したが、主に保健所の担当者変更のための事務引き継ぎが困難であることのため、2006年度に対象保健所を北海道帯広保健所、宮城県栗原保健所、岡山県岡山保健所、同倉敷保健所、同倉敷市保健所、同津山保健所、福岡県遠賀保健所、同久留米保健所、同筑紫保健所、同八女保健所、沖縄県南部保健所、同宮古保健所に限定し、また対象疾患を多発性硬化症、重症筋無力症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、パーキンソン病に限定してフォローアップを行うこととする。QOL（難病患者に共通のQOL尺度、SF-36）およびADL（Barthel Index）を含むアンケート調査を行い、その変化を確認する。また、臨床調査個人票から臨床経過等の情報を収集する。追跡は2007年度までとする。

#### ⑥症例対照研究

症例対照研究の方法を採用する。

潰瘍性大腸炎では「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」の班員所属施設を受療する患者を対象とし、症例は初めて潰瘍性大腸炎と確定診断された患者、対照は症例と同一施設を受療する他疾患患者から選定する。自記式質問票により、生活習慣、生活環境、既往歴などに関する情報を収集する。特発性大腿骨頭壊死症では、症例は2002年1月以降に協力施設の整形外科を初診し、過去1年以内に初めて特発性大腿骨頭壊死症と確定診断された者、対照は同一施設整形外科を受診した他疾患患者から選定する。自記式質問票により危険因子に関する情報を収集し、臨床情報を診療録から転記する。筋萎縮性側索硬化症では、愛知県の在宅筋萎縮性側索硬化症患者で新規の特定疾患医療受給者を症例とし、地域の一般住民を対照とする。自記式質問票を郵送することにより生活習慣および食習慣についての情報を得る。和歌山県では筋

萎縮性側索硬化症多発地区と非多発地区において生活環境、元素代謝異常および栄養摂取状況について比較調査を行う。パーキンソン病では、症例、対照ともに、各研究協力施設の受療患者から選定する。症例は発症後6年未満のパーキンソン病患者とし、対照は他疾患患者から選定する。生活習慣・生活環境に関する情報を自記式質問票により収集する。遺伝子解析用試料として、口腔粘膜細胞を採取する。全身性エリテマトーデスでは、症例を各研究協力施設に通院中の全身性エリテマトーデス患者とし、対照は、短期大学生、老人ホーム職員、および地域の住民健診参加者から選定する。すでに登録済みの対象者についてNAT2を測定し、喫煙をはじめとする環境要因との交互作用を検討する。サルコイドーシスでは、まず職域の健康ボランティアを対象に、P.acnes皮膚菌体量と生活習慣の関連を横断研究の手法により分析する。P.acnes皮膚菌体量の予測式を開発することにより、サルコイドーシス発症前のP.acnes曝露状況の推定を可能にする。その後、症例対照研究の手法によりP.acnes原因説を検証する。後縦靭帯骨化症では、症例を各研究協力施設において過去3年以内に確定診断された患者とし、対照は症例と同一施設を受療する他疾患患者から選定する。すでに登録済みの対象者についてアンジオテンシン変換酵素遺伝子および一酸化窒素合成酵素遺伝子のタイピングを行う。その後、中年期以降の肥満、低蛋白食、職業歴をはじめとする他の要因との交互作用を検討する。

#### ⑦患者フォローアップ調査

全国疫学調査によって報告された患者、患者会や患者が集中する医療機関で受療する患者を医療機関、患者の協力を得てフォローアップする。

#### ⑧特定大規模施設患者の臨床像、予後の把握

神経線維腫症Ⅰ型では2006年に実施した全国疫学調査の一次調査結果から、報告患者数が多



い大規模施設を調査対象として選定し患者の臨床像および予後に関する調査を行う。特発性大腿骨頭壊死症では「定点モニタリングシステム」により構築された2種類の症例データベースを活用する。「新患データベース」に登録された症例を「手術データベース」の情報と連結することにより、「手術施行」をエンドポイントとした場合の予後に影響する基本的な臨床疫学特性を検討する。門脈血行異常症では「門脈血行異常症に関する調査研究班」が運営している「全国検体保存センター」へ2006年度以降に新規登録される患者を対象とし、センターへの症例および検体登録と同時に、記述疫学特性および臨床情報を収集するシステムを確立する。

#### (倫理面への配慮)

以下、プロジェクトごとに記載する。

- ①臨床調査個人票データベースを利用した記述疫学プロジェクトでは、「特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱」(厚生労働省健康局疾病対策課長通知)に基づき、厳格な管理の下に研究を実施した。
- ②行政資料による特定疾患の頻度調査プロジェクトでは、総務省から行政資料の研究利用のための承認を得た。死亡数が稀少のもの場合は、公表にあたって、少数例など個人の特定が可能となるような属性(性・年齢)について秘匿措置を講じた。
- ③臨床研究班関係者が把握する患者の予後・重症度の把握プロジェクトでは研究計画時点から、厚生労働省疾病対策課の指導を受け、倫理上の課題の有無についての厚生労働省の考え方に従って研究を進めた。研究計画については、埼玉医科大学倫理委員会の承認を受けた。
- ④全国疫学調査プロジェクトは自治医科大学倫理委員会の承認を得た。
- ⑤地域コホート研究ではアンケート調査および臨床調査個人票からの情報収集、追跡調査につ

いて対象者からインフォームドコンセントを取得した。また、岩手医科大学医学部倫理委員会の承認を得た。

⑥症例対照研究では、対象疾患それぞれについて、必要に応じて研究者所属施設、調査協力施設等の倫理委員会の承認を得て実施した。

⑦患者フォローアップ調査プロジェクトでは、匿名化された既存資料を利用する等、倫理的配慮を行った。

⑧特定大規模施設患者の臨床像、予後の把握プロジェクトでは、個人情報およびインフォームド・コンセントの取り扱い等について、計画段階から十分に配慮した。特発性大腿骨頭壊死症の「定点モニタリングシステム」の運営、および本システムにより構築したデータベースを研究に活用することについては、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会で承認を得た。また、症例登録を行う各施設においてポスターを掲示することにより、患者への情報公開を行っている。その他、必要に応じて症例登録を行う各施設の倫理委員会にて承認を得て実施した。

その他、各プロジェクトは患者に危険あるいは不利益を与える可能性のあるものではないが、個人情報の保護などについて厳格に配慮して研究をすすめた。

#### C. 研究結果

以下、プロジェクトごとに記載する。

①臨床調査個人票データベースを利用した記述疫学

受給者の(疾患別)性、年齢、居住都道府県、出生都道府県、発病年、初診年、受給開始年、身体障害者手帳受給の有無と等級、介護認定状況と介護度、日常生活状況等については2003年度の受給者について集計解析を行い、2004年度末に別冊の報告書(約270頁)として報告している。2005年度以後は、各年の電子入力達成状況(入力率)を確認した。入力率は2年後、3年後

も徐々に上がり、2003 年度受給者の入力率は 2007 年 5 月までに 64%に達していた。この時点までの入力率は、2004-2006 年度の受給者それぞれ 59、56、32%であり、受給翌年は低くなっていた。

入力率は都道府県によって格差がある。ほぼ漏れなく各年の入力が行われていると想定できる 10 県の受給者に限って、2003 年度の受給者のその後各年までの受給継続率を求めた、受給者全体では、2004-2006 年度までの継続率はそれぞれ 83.0、75.6、69.3%であった。2006 年までの継続率が高いのは全身性エリテマトーデス 80.3%、網膜色素変性症 80.0%、クローン病 80.7%、膿疱性乾癬 81.0%、混合性結合組織病 80.5%であり、低いのは筋萎縮性側索硬化症 49.1%、特発性間質性肺炎 34.7%、劇症肝炎 16.1%、重症急性膵炎 1.1%であった。性、年齢、身体障害者手帳取得の有無、介護認定状況、日常生活状況の違いによる継続率についても観察した。一般に高齢者や障害の程度が高い受給者の継続率が低い傾向が認められたが、逆に病状の軽い受給者の継続率が低い疾患もあった。

疾患特異的な臨床情報を用いて、次のような疾患個別の知見を得た。原発性胆汁性肝硬変で 1999 年度の受給者と 2004 年度の受給者の違いとして、後者での高齢化、黄疸症状のある患者の(割合の)減少、 $\gamma$ -GTP、総コレステロール値、IgM 値の低下、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、慢性甲状腺炎の合併頻度の上昇を認めた。劇症肝炎では、2003 年度～ 2006 年度の新規症例において、性比 6 : 4、平均発病年齢 48.32 ± 19.9 歳、成因がウイルス性であるもののうちの 85.5%が B 型肝炎が原因であること、昏睡度、治療過程と検査値の間の関連パターン、治療法の頻度、肝移植の頻度等が確認された。ベーチェット病では、2003 年度から 2004 年度までの 1 年間に病状が変化しなかった者が 73.9%、軽快が 5.9%、悪化が 6.1%だった。天疱瘡では

重症度分類が軽症、中等度から悪化した者はそれぞれ 1.8%、5.3%と少なかったが、中等度、重症から軽快した者はそれぞれ 47.4%、73.3%と高かった。結節性動脈周囲炎(PN)では、古典的 PN と顕微鏡的 PN の判定基準に沿ったそれぞれの確実例と疑い例の比が古典的 PN では 75 : 30、顕微鏡的 PN では 126 : 62 であった。ウェゲナー肉芽腫症では確実例、疑い例の比は 24 : 15 であった。悪性関節リウマチでは、日常生活に何らかの介護が必要な者が約半数であることが認められた。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。大動脈症候群の重症度は 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%であることが認められた。サルコイドーシス患者数の 2 峰性年齢分布の性差について、若年男性の山に検診による無症状者の発見が反映していること、しかしこの影響を除いても両性の 2 峰性は残ることを示した。潰瘍性大腸炎 2003 年度の新規受給者の重症度は、軽症 44%、中等度 46%、重症 9%、劇症 0.6%、更新受給者では軽症 68%、中等度 27%、重症 3.3%、劇症 0.3%と新規の重症度が高かった。翌年、翌々年に軽快する者の割合は新規が更新より高く、また軽快する者の割合は、悪化する者の割合より高かった。特発性血小板減少性紫斑病で発病時年齢が 15 歳未満の者では急性の割合が高い、また発病時年齢に関わらず男は女より急性の割合が高かった。また、発病後 5 年未満の者、発病時年齢 25 歳未満の者でそれぞれ出血症状を認める割合が高かった。パーキンソン病関連疾患では、女が男より重症度の高い者が多かった。ドパミン受容体作動薬、塩酸アママンタジン、抗コリン薬、塩酸セリギリン、ドロキシドパなどの使用が、重症度 3、4 度の者に比べて、5 度の者に少なく、これら薬剤の効果ありとする者が 5 度の者で少なかった。近年相対的に増加し

ている男性の全身性エリテマトーデスについて、その臨床症状をみると、男性特に高齢者では比較的典型的症状を持っていた。ライソゾーム病のうち、ゴーシェ病については、情報の得られた受給者数は39人と少なかったが、年齢が男女とも全年齢層に及んでいた。発病時年齢は男女とも20歳までが約48%を占めていたが、高齢で発病した者もあった。身体障害者手帳取得者、日常生活に不自由を感じている者の割合などを確認した。

## ②行政資料による特定疾患の頻度調査

治療研究事業対象疾患45疾患（小分類にすると52疾患）のうち40疾患については、ICD-10、ICD-9 および ICD-8 のいずれかの基本分類コードまたは細分類コードで特定疾患の特定が可能であり、内容的に妥当で、各コード間の整合性もあると思われた。残りの12疾患については、該当するICD基本分類コードや細分類コードがなく、現状では死因コードによる特定ができなかった。

治療研究事業対象疾患45疾患について、疾患別に死亡に関する指標（死亡数、死亡率など）の特徴が明らかとなった。詳細は「難病の死亡統計データブック」（約680頁）としてまとめた。治療研究事業対象疾患45疾患以外の疾患については1995～2004年のいずれかの年の年間死亡数が100を超えたのは次の16疾患であった：溶血性貧血、骨髄線維症、血栓性血小板減少性紫斑病、中枢性摂食異常症、肥大型心筋症、ミトコンドリア病、家族性突然死症候群、びまん性汎細気管支炎、若年性肺気腫、自己免疫性肝炎、肝内結石症、胆管炎（原発性硬化性胆管炎を含む）、慢性膵炎、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎、肺リンパ脈管筋腫症。多くの疾患は、原死因として死亡統計上に反映されない可能性のある疾患であることが示唆された。これら16疾患についても、臨床診断の正確性やコーディングの適切性を含め、さらなる検討が必要と思われる

た。詳細は「難病の死亡統計データブック 増補」（約50頁）としてまとめた。

死亡の時系列解析を行なった8疾患のうち、増加傾向がみられたのは、アミロイドーシス、結節性動脈周囲炎、パーキンソン病（男）、クロイツフェルト・ヤコブ病、減少傾向がみられたのは、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、全身性エリテマトーデスであった。この期間に相当する総死亡の年齢調整死亡率の年変化率と比較すると、特発性血小板減少性紫斑病（男女とも）および全身性エリテマトーデス（男のみ）ではほぼ同程度の減少、再生不良性貧血（男女とも）および潰瘍性大腸炎（男女とも）では、減少の程度がより大きかった。

地理的分布と地域集積性を検討した疾患では死亡の発生にはそれぞれ地理的に濃淡のあることが明らかとなった。さらに、筋萎縮性側索硬化症、特発性血小板性紫斑病および潰瘍性大腸炎以外の16疾患（全身性エリテマトーデス、再生不良性貧血、サルコイドーシス、結節性動脈周囲炎、劇症肝炎、悪性関節リウマチ、進行性核上麻痺、パーキンソン病、アミロイドーシス、拡張型心筋症、原発性胆汁性肝硬変、重症急性膵炎、特発性間質性肺炎、クロイツフェルト・ヤコブ病、原発性肺高血圧症、特発性慢性肺血栓栓症）では、死亡の発生が集積する地域が少なくとも1つ以上あることが明らかとなり、疾患によって死亡の発生に地域差のあることが示唆された。詳細は「難病の死亡統計データブック—地理的分布—」（約100頁）としてまとめた。

患者調査については、厚生労働省大臣官房統計情報部に平成14年患者調査の使用申請を行って承認を得た。治療研究対象疾患と調査研究対象疾患の性年齢階級別受療率と総患者数、退院患者平均在院日数、入院患者における入院の状況と心身の状況、診療費等支払方法を集計した。詳細を別冊の報告書（約200頁）としてまとめ

た。

### ③臨床研究班関係者が把握する患者の予後・重症度の把握

39 臨床班から 24,202 件の患者情報が報告された。肝内胆管障害、硬化性萎縮性苔癬、致死性家族性不眠症、原発性アルドステロン症、偽性低アルドステロン症の 5 疾患は患者の報告がなかった。このため、当初 131 であった調査対象疾患は 126 となった。疾患別には原発性胆汁性肝硬変 893 件、潰瘍性大腸炎 890 件、後縦靭帯骨化症 1,121 件が多かった。協力施設数は延べ 557 施設であった。

121 疾患 131 細分類別の調査において、各疾患共通の項目から得られた情報として、初診年、初診時年齢、発病年、発病時年齢、初診時最近診療時の日常生活状況と Barthel Index、初診時主な治療方法、最近診療時受診状況、最近診療時身体障害者手帳の取得状況、最近診療後の経過について、疾患別、性別にそれぞれの状況を明らかにした。予後に関する項目では、最近診療後の経過について死亡、軽快治癒、転医別の患者数を示し、また、カプランマイヤー法を用いて算出した 1～5 年後の生存率、軽快治癒しなかった者の割合を得た。また、死亡が無かった疾患と軽快治癒が無かった疾患を除いて、性別生存曲線を得た。

初診時平均年齢が最も高い疾患は側頭動脈炎の 74.0 歳、次いで正常圧水頭症の 72.2 歳で、低いのはペルオキシゾーム病、TSH 受容体異常症が 1 歳以下であった。発病時平均年齢が高いのは側頭動脈炎 74.0 歳、正常圧水頭症 70.5 歳、加齢性黄斑変性症 68.5 歳、前縦靭帯骨化症 66.9 歳、進行性核上性麻痺 65.6 歳、クロイツフェルト・ヤコブ病 65.4 歳、低いのは TSH 受容体異常症、副腎酵素欠損症、副腎低形成症、表皮水疱症が 1 歳未満であった。初診時日常生活状況では患者全員が正常であった疾患は 11 疾患、30%以上の患者が全面介助であったのが、5 疾患（ペルオ

キシゾーム病、クロイツフェルト・ヤコブ病、亜急性硬化性全脳炎、進行性多巣性白質脳症、難治性の肝炎のうち劇症肝炎）であった。最近診療時の受診状況は、ペルオキシゾーム病、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、進行性多巣性白質脳症では 50%以上が入院であった。ペルオキシゾーム病、クロイツフェルト・ヤコブ病、肝外門脈閉塞症、血栓性血小板減少性紫斑病、進行性多巣性白質脳症、悪性関節リウマチ、特発性間質性肺炎、難治性の肝炎のうち劇症肝炎、原発性肺高血圧症、骨髄線維症、不応性貧血、筋萎縮性側索硬化症、単クローン抗体を伴う末梢神経炎では、20%以上が最終観察時死亡であった。思春期早発症、SIADH (syndrome of inappropriate secretion of ADH)、神経性食欲不振症、ギランバレー症候群、フィッシャー症候群、メニエール病、遅発性内リンパ腫、突発性難聴、重症多形滲出性紅斑（急性期）は、軽快治癒の割合が、20%以上と比較的高かった。

5 年生存率は、クロイツフェルト・ヤコブ病で 0.147 と最も低く、ついで肝外門脈閉塞症 0.476、筋萎縮性側索硬化症 0.514、血栓性血小板減少性紫斑病 0.550 であった。

これらの結果は「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報告書」（約 270 頁）として、公表した。

### ④全国疫学調査

各疾患の推計患者数および 95%信頼区間は下記のような結果であった。1) 重症筋無力症；推計患者数：15096 人（95%信頼区間 13914 人～16278 人）2) 神経皮膚症候群の中（1）神経線維腫症Ⅰ型；推計患者数：6272 人（95%信頼区間 5745 人～6799 人）（2）神経線維腫症Ⅱ型；推計患者数：625 人（95%信頼区間 473 人～777 人）（3）結節性硬化症；推計患者数：2241 人（95%信頼区間 1968 人～2514 人）3) 原発性硬化性胆管炎；推計患者数：1211 人（95%信頼区

間 774 人～ 1648 人) 4) 自己免疫性視床下部下垂体炎、中枢性思春期早発症については、調査中であり、患者数推計は次年度に行う予定である。

これまで行われた全国調査による全国患者推定値を簡潔にまとめた冊子「全国疫学調査結果のまとめ」及び全国疫学調査の改訂版「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第2版」を作成した。

#### ⑤地域コホート研究

2006 年度に医療受給者 2,854 人を対象として QOL (難病患者に共通の QOL 尺度、SF-36) および ADL (Barthel Index) を含むアンケート調査を行った。また、臨床調査個人票から臨床経過等の情報を収集した。2007 年度には同様のアンケート調査、臨床調査個人票からの情報収集、予後に関する調査を行った。多発性硬化症、重症筋無力症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、パーキンソン病の 5 疾患すべての対象者 2,854 人中 1,409 人から回答を得た (回答率 49%)。2006 年度の調査では、難病患者では公的サービス利用者で難病患者に共通の QOL 得点が高いが、SF-36 ではサービスを利用していない者で下位尺度得点が高い傾向にあった。また公的サービス利用者ではサービスに不満足と回答した者に比べ、満足と回答した者の SF-36 の下位尺度得点が高い傾向にあったことを示した。これは断面調査の結果なので因果の逆転の可能性がある。2007 年度には 1,409 人の追跡調査を行い、1,397 人が医療受給者証を申請し、そのうち 1,132 人 (追跡対象者の 80.3 %) がアンケートに回答し、165 人 (11.7 %) はアンケートの回答を拒否した。死亡者は 76 人 (5.4 %)、死亡以外の理由で申請を中止したものは 36 人 (2.6 %) であった。

#### ⑥症例対照研究

潰瘍性大腸炎では、危険因子に関する系統的レビューにより検討すべき因子を明確化した後、

研究で使用する質問票を作成した。また、多施設で実行可能な、かつ統一的な調査ができるよう、研究プロトコルを作成した。特発性大腿骨頭壊死症では症例 73 例、対照 252 例を解析対象とした多変量解析の結果、①経口ステロイド使用 (全身投与) 歴を有する者でオッズ比 28.6 (95%CI: 7.1-115.6) と有意な上昇を示し、「非ステロイド投与に対する投与のリスク」が初めて算出された。その他、②週当たりの飲酒量および drink-years、③現在の喫煙および 1 日喫煙本数、④肝障害の既往、の各要因について、本疾患発生と正の関連を認めた。また、上記解析を行った時点における欠損データについて、補完作業を終了した。筋萎縮性側索硬化症では、喫煙や飲酒のような外的な生活習慣要因でなく、「目的達成への努力」のように「自身にストレスを課す」という内因的酸化ストレスによるリスクの上昇を認めた。また、神経に対する攻撃因子 (酸化ストレス) が防御因子 (抗酸化力) よりも優位な状態が、本疾患発症に関連する可能性を認めた。和歌山県における調査では、頸椎症/頸椎症性脊髄症の既往歴や血清中の慢性的なミネラル欠乏が本疾患発症に関連していることを示唆した。パーキンソン病では、パーキンソン病のリスク要因と予防要因に関する系統的レビューを行い、質問調査票を開発し、その後、症例約 250 人および対照約 400 人を登録し、質問調査票による生活環境情報および口腔粘膜細胞による遺伝情報を得た。全身性エリテマトーデスでは次の要因が本疾患発症の危険因子であることを示唆した。①生活習慣：喫煙、②既往歴：手術歴および輸血歴、③食事要因：週 1 日以上のパン食摂取、④遺伝子多型：腫瘍壊死因子 II (Tumor necrosis factor II) の 196R+ (vs. 196R-)、CYP1A1C (vs. A, B)。サルコイドーシスでは、原因抗原と疑われている *P. acnes* について、20 ~ 69 歳の健康な男女ボランティア 333 名の *P.acnes* (および比較用に *S.epidermidis*)

皮膚菌体量を定量的 PCR 法で測定し、生活習慣・ストレス要因等との関連を横断研究の手法により調査した。P.acnes 菌体量は、サルコイドーシスの年齢分布と類似しており、女性の清潔な習慣等、男性の外出時間等の社会的な特徴および大きなライフイベントとの関連が示唆された。この知見を今後実施する症例対照研究の基盤とした。後縦靭帯骨化症では、生活習慣および遺伝子多型の両側面から検討を行った。多変量解析では、ビタミン D 受容体遺伝子 FF 型、心筋梗塞の家族歴、40 歳時の高 BMI、野菜サラダの摂取不足 (< 3 回/週)、長時間労働 (> 80 時間/週) が有意なリスク要因として検出された。

#### ⑦患者フォローアップ調査

IgA 腎症では 1995 年から 10 年後までの追跡を終了し、7 年後に続いて 10 年後の予後（透析導入）予測スコアリングシステムを構築した。また、追跡によって得られた知見を用いて、追跡 3 年後の血清クレアチニン値を予測するノモグラムの作成を試みた。ノモグラムは十分の精度がなく、今後の検討課題と判断した。10 年間腎生存率は 85.1% (95%CI,83.1-86.8%) であった。初診時に GFR が保たれている IgA 腎症患者においては、男性、年齢 30 歳以下、高度尿蛋白、中等度血尿、慢性腎炎の家族歴、血清アルブミン値低値、腎生検による予後不良所見が透析導入を予測する有意な因子であることが分かった。肥大型および拡張型心筋症では 1998 年から 5 年後までの追跡を終了し、予後因子を解析した。性、年齢、NYHA 機能分類、左室径指数、左室駆出率が予後(死亡)に関連していた。これらをもとに予後予測スコアを作成した。パーチェット病では 3 年間の QOL の変化を追跡し、それに関与する要因を検討した。パーキンソン病及びライソゾーム病については患者把握から追跡に至る研究計画を策定し、来年度以後の研究に備えた。

#### ⑧特定大規模施設患者の臨床像、予後の把握

神経線維腫症 I 型の全国疫学調査で 15 人以上の患者を報告した施設は 22 施設であり、最高で 216 人の患者を報告していた。一方、継続的定点モニタリング調査における報告患者数は年々減少している。2003 年は 144 人の患者に関する情報が収集されたが、5 年前と比べると 1/3 ~ 1/4 である。特発性大腿骨頭壊死症では確定診断された 1,922 関節において、病型・病期分類のカテゴリーが上昇するに伴い、手術施行に対する相対危険は有意に上昇した。しかし、施設差を考慮し確定直後の手術症例を除外した解析では、確定後 1 年以降の手術施行に対して、病期との関連に頑健性を認めなかった。一方、病型分類のカテゴリー上昇に伴う相対危険の上昇は保たれていた。従って、病型分類は手術施行に対する予測因子としてより有用であると考えられた。門脈血行異常症では 2006 年度より登録システムを以下のとおり改変することとなった；①統一した手法により登録を行う、②登録時には検体のみならず記述疫学特性および臨床情報を収集する。「全国検体保存センター」への登録システムの改変に向けて、登録時の情報収集で用いる臨床調査票を作成し、システムの運営に向けて各協力施設における倫理審査の申請を行った。

#### D. 考察

以下、プロジェクトごとに記載する。

#### ①臨床調査個人票データベースを利用した記述疫学

データベースの入力率は数年かかって上昇していたが、3 年程度の後 60%を越えた後も徐々に入力が進むのかどうかについては、今後明らかになる。さらに、都道府県に何らかの働きかけを行うことによって、入力率の更なる向上を目指すことも考えられる。

入力率の高い県に限定した観察により、疾患別の受給継続率が得られた。受給中止は主に死

亡と治癒軽快の程度を反映すると考えられるが、得られる資料からは両者を区別することができない。疾患別継続率の値そのものは、受給対象者数の将来の推移を検討する等の行政施策立案に有用な情報である。受給中止の理由の把握が可能になれば、本資料は患者の予後を予測するための有力なデータベースとなる。

臨床調査個人票データベースに記録された疾患特異的な臨床症状は研究のためさらに有効に利用されうる余地を持つ。入力率の向上を確認しつつ、臨床班との連携を図りながら今後より広範、詳細な解析が期待される。

データベースは時間を追って拡大し、入力率も次第に向上しており、今後さらに有用な解析を行うことが期待できる。

対象疾患それぞれについての疫学的知見は、学術的に意義がある。特定疾患を対象とした医療受給制度は我が国特有のものであり、これから得られる資料は国際的にも意義がある。患者数と患者の現状把握について、詳細な知見その時期的変化の有無と変化の態様を把握することのできる本調査は特定疾患対策行政の基礎的情報を与えるものであり、社会的意義は極めて高い。

#### ②行政資料による特定疾患の頻度調査

公表した「難病の死亡統計データブック」は1972年以来30余年間の死亡統計を参照し総括したものであり、当初の目的を越える大きな成果である。これに加えてまとめた報告書「難病の死亡統計データブック 増補」「難病の死亡統計データブック—地理的分布—」も、本プロジェクトの基本的な成果である。平成14年の患者調査の解析を完了したが、更に平成17年の資料の利用、また誤差の程度についての検討課題がある。また、死因分類についての検討も残されている。

死亡率、有病率の把握は疫学的知見という意味で学術的・国際的意義が高い。行政施策の基

礎となる情報であり、社会的意義も極めて高い。ここで行った行政資料の記述疫学的有効利用は今後も継続して実施すべき大きな課題である。  
③臨床研究班関係者が把握する患者の予後・重症度の把握

多くの臨床班の多大な協力を得て、所期の計画通りに、研究目標を達成することができた。研究結果をまとめた「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報告書」が具体的な成果である。

これらの知見は、対象疾患について系統的に情報収集して得られたものであり、これまでなかった成果である。研究計画を明確にし、それに基づいて極力正確な情報収集を心がけたが、問題が無かったわけではない。情報収集の対象とした患者は、臨床研究班に参加する研究者が所属する施設の患者であり、これらの施設は該当疾患治療の先進的機関である。ここで把握された患者は全国の全ての患者全体を代表するものであるとは言えない。比較的重症な患者であるとか、受けている治療法が特に先進的なものである等の偏りがあるかも知れない。また一部の疾患については調査できた患者数が十分多くなかった。このためこれらの疾患については、得られた値、重症者や身体障害者手帳所持者の割合や生存率などの偶然誤差が大きいものとなっている。身体障害の程度、ADL(日常生活状況、Barthel Index)の分類等については、必ずしも十分詳しい情報が得られたとは言えない。これは一つは全ての疾患について統一的に同じ尺度の情報を得ようとしたためであり、また情報収集の労力、臨床班研究者の負担が過大になるのを避けなければならなかったためである。小児に多い疾患、視覚の異常を特徴とする疾患など、症状、異常が特異的な疾患については特に十分な評価ができていない。例えば、ここで採用したBarthel Indexは主に脳血管疾患後遺症患者のADL評価のために作られたものであり、

必ずしも難病の評価に適しているわけではない。ここに取り上げなかった評価方法例えば IADL (手段的日常生活動作、Instrumental Activity of Daily Living) などを取り上げればまた別の評価が得られると考えられる。どのような評価指標を取り上げるのが適切かという事は疾病評価の前提として大きな課題の一つである。その意味でも、本調査結果に示された生活状況の評価を確定的なものと考えべきではない。また、本調査は多数の施設における極めて多数の医師の協力を得て実施した調査であり、調査票の誤記入が稀にではあっても無かったとは言えない。特に生存率や軽快率などの予後の観察については、過去に遡った調査であったために例えば死亡例は生存例に比べて把握漏れになりやすいとすれば、得られた予後の結果は、実際よりも良い方に偏っていることになる。本調査で得られた結果は、ここに記すような限界を持っているものではあるが、多数の疾患の治療の有効性や生活への支障の度合いを横断的また縦断的に評価する試みとしては他に例を見ないものであり、難病対策への活用が期待される。また、予め患者を把握し、その時点での重症度や治療法などを調査したうえでその後の経過を確認するといった前向き調査を行うことによっていくつかの課題を克服できる可能性がある。今後さらに正確な実態把握が行われることが望まれる。

#### ④全国疫学調査

所期の研究目標を達成することができた。「全国疫学調査マニュアル」は今後の調査の基礎となるものである。稀少疾患の全国患者数の推計は成果として目立ちにくい、労力がかかり、その分得難い成果である。治療研究対象疾患以外の研究対象疾患について、患者数を推定することの、社会的意義が大きい。

#### ⑤地域コホート研究

QOL 及び ADL の変化とそれに影響を与える要因について知見を得るためのデータベースを

完成することができた。当初、より多くの保健所の協力を得る方針であったが保健所数の減少、対象疾患数の縮小、さらに追跡期間の短縮をせざるを得なくなった。

#### ⑥症例対照研究

リスク要因解明の必要性が高いと考えられる特定疾患を対象に、症例対照研究の手法による効率性が高い疫学研究を実施することができた。潰瘍性大腸炎、パーキンソン病およびサルコイドーシスについては新規実施の研究であるため、まずは基盤整備・データ収集の段階であるが、その他の研究については本邦における発症関連要因に関する概要を提示することができた。

疾病罹患に関与する要因を明らかにすることは特に学術的・国際的意義が大きい。この成果は社会的(疾病予防)にも利用できる。

#### ⑦患者フォローアップ調査

従来より行っていたフォローアップ調査は順調に進み、英文論文を公表するなど十分な成果が得られている。新規の調査はまだ計画・試行段階である。

本プロジェクトは予後の予測方法を提供するものであり、学術的、社会的意義が大きい。フォローアップの方法論を提案するという意味の学術的意義もある。

#### ⑧特定大規模施設患者の臨床像、予後の把握

対象3疾患についてそれぞれ情報把握のための基盤整備を推進し、進行中である。神経線維腫症Ⅰ型では情報収集できる患者数が減少している。今後、実効性の高い調査を実施するためには、個人情報保護法を十分考慮した上で、調査方法、内容などを検討する必要がある。継続的定点モニタリング調査に登録される患者の特性は、過去の調査と比べると多くの点で違いが見られているが、この原因についても調査する必要がある。

稀少疾患の患者の情報をいかに多く、詳しく収集するかという方法の提案、そこから得られ



る情報の学術的意義が大きい。

以下、各プロジェクトの今後の展望について考察する。

#### ①臨床調査個人票データベースを利用した記述疫学

入力状況を改善させる方策の提案を含めて、さらに利用を進めることができる。第一の課題は、全疾患共通項目を横断的に解析し、有用な知見を得ることである。性年齢や生活状況などの基本的疫学特性を示すとともに、継続状況の解析など、新しい解析方法の開発提案も一つの課題である。疾患特異的な検討をさらに多くの疾患について進める必要性もある。これは、一部の疾患についてモデル的な解析を示し、他の疾患解析の参考にすることでも実現可能であろう。

#### ②行政資料による特定疾患の頻度調査

人口動態死亡統計、患者調査は今後も継続的、定期的に利用していく。2004年までの死亡については、時系列分析、地域集積性についての分析が完了していない疾患についてさらに解析を進める。平成17年患者調査の具体的な解析計画も早急に進める必要がある。

#### ③臨床研究班関係者が把握する患者の予後・重症度の把握

所期の目的を達成し、本年度で完了した。今後は後ろ向きの研究であったための欠点を克服した、前向き研究の可能性を考える余地がある。

#### ④全国疫学調査

2007年度に開始した自己免疫性視床下部下垂体炎・中枢性思春期早発症についての調査票回収計解析作業を行い、2008年度にはアレルギー性肉芽腫性血管炎の調査を開始する。その後の対象疾患は未定であるが、臨床班の意向を確認して、調査する。

#### ⑤地域コホート研究

収集されたデータを更に詳細に解析し、QOL、

ADLの変化に関連する要因を検討する余地が残されている。フォローアップの継続は保健所の事情から現状では困難である。

#### ⑥症例対照研究

本プロジェクトで実施している研究は、すでに妥当性が検証された佐々木らの「自記式食事歴法質問票」により食習慣に関する情報を収集しているため、食品と栄養素の両面から詳細に検討することが可能である。また、曝露要因として生活習慣・生活環境だけではなく、遺伝子多型も検討項目に含めることにより、環境要因と遺伝要因の交互作用にも言及し得る。今後も各研究から多くの成果が産み出されると期待される。

#### ⑦患者フォローアップ調査

これまで実施してきたフォローアップについて、さらにフォローアップ期間を延長した解析を行い得る。近年の個人情報に関する環境の変化により、人権の擁護に不安の無い調査であっても、手続き上実行しにくい現実もある。新規の調査が行いやすいよう、患者登録システムを開発・普及するとともに、現場医療機関で倫理面に不安を持たれないよう疫学研究倫理指針改訂版の啓発に努める必要があると考えられる。

#### ⑧特定大規模施設患者の臨床像、予後の把握

大腿骨頭壊死症患者における予後の予測因子という観点からは、現時点でデータベースに蓄積された情報を最大限利用した解析結果を提示し得た。今後は、観察期間を延長した場合に同様の傾向を認めるかどうかを検討すべきと思われるが、そのためには若干の期間を置くことが必要である。これにより、さらなる症例数が蓄積され、検出力の上昇も期待される。門脈血行異常症では今後、「全国検体保存センター」への登録が蓄積されていくことが期待される。しかし、新登録システムは開始されたばかりであり、年間に登録される新規患者数はまだ限られている。新規発症例における臨床疫学特性に関する

解析、およびその経年的変化を詳細に検討するためには、登録数の蓄積が待たれる。

## E. 結論

横断的研究班として、特定疾患の疫学に関する研究を実施した。本研究は各種難病の頻度分布を把握する、その分布を規定する要因を明らかにする、患者の予後、重症度、QOL の程度を確認する、これとケア・サービス等との関連を明らかにする、これらを継続的に進めることを目的としている。

ここで実践したプロジェクトはそれぞれ、この目的に向かって異なった方法をとっている。臨床調査個人票を利用した研究では性、年齢のような基本的属性から、重症度や生活状況、症状、治療状況等の詳細な疫学、臨床情報に至る患者の特性を明らかにすることができた。行政資料の利用として30余年という長期間の死亡票を総括することもできた。患者調査資料の有効利用についても、これまでの継続として成果をあげた。臨床研究班関係者が把握する患者の予後・重症度の把握の結果をまとめた「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報告書」はすべての研究対象疾患を統一的に把握評価するというものであり、これまで見られない成果をあげた。全国疫学調査は4疾患群について調査し、一部は調査実行中である。過去の全国疫学調査結果のまとめの報告、全国疫学調査マニュアルの改訂も行った。地域コホート研究では、主に QOL に焦点を当てた情報の収集ができた。症例対照研究では多数の疾患について疾病発生に関与する要因の追及ができた。患者のフォローアップによって、予後の一端が明らかになった。これらは所期の目的に沿った、大きな成果である。

ここで得られた成果は少なくないが、その知見は、すべての疾患について、あらゆる知見を得たと言えるものではない。これらの知見は、

より広範、詳細あるいはより確実なものとするべく、研究を継続していかなければならない。さらに、これらの研究は時間の経過に従った変化を確認することを一つの大きな課題とするものである。疾病頻度とその分布は今後、どのように変化していくのか、これらを確認するのは今後の課題である。患者の重症度や予後、QOL 等で示される生活状況も時間の経過とともに変化していくに違いない。これらの把握は疫学研究班の大きな課題であり、難治性疾患が克服されるまでは研究が完了することはない。

## F. 研究発表（平成 17～19 年度）

### 1. 論文発表

本報告書巻末の別表に記載した。

### 2. 学会発表

（平成 17 年度）

- 1) 岡本和士、紀平為子、近藤智善、阪本尚正、小橋元、鷺尾昌一、三宅吉博、横山徹爾、佐々木敏、稲葉裕、永井正規. 筋萎縮性側索硬化症発症関連要因解明に関する疫学的研究. 第 15 回日本疫学会総会、2005 年 1 月（大津）
- 2) 黒沢美智子、稲葉裕、松葉剛、西部明子、金子史男、川上佳男、玉腰暁子、川村孝. ベーチェット病の全国疫学調査－患者数の推計. 第 15 回日本疫学会、学術総会講演集,p143,2005（大津）
- 3) 稲葉裕、黒沢美智子、松葉剛、西部明子、金子史男、川上佳男、玉腰暁子、川村孝. ベーチェット病の全国疫学調査-臨床疫学像. 第 15 回日本疫学会、学術総会講演集,p144,2005（大津）
- 4) 紀平為子、浜喜和、三輪英人、近藤智善、岡本和士. 筋萎縮性側索硬化症の発症関連要因に関する疫学的検討-第 1 報-. 第 46 回日本神経学会総会、2005（鹿児島）
- 5) 縣俊彦、豊島裕子、中村晃士、西岡真樹子、佐野浩齋、清水英佑、佐伯圭一郎、稲葉裕、黒沢美智子、石原英樹、木村謙太郎、栗山喬之.

- 人工換気療法のトレンドに関する研究. 第 24 回 SAS ユーザー会総会(sas forum). 2005 年 7 月 (東京)
- 6) 松田智大、三徳和子、眞崎直子、他. 筋萎縮性側索硬化症患者の QOL 評価 - 臨床調査個人票を利用した研究. 第 6 回日本 QOL 学会、2005 年 9 月 (東京)
- 7) 田中隆、福島若葉、廣田良夫. 特発性大腿骨頭壊死症の発生要因 - 多施設共同症例・対照研究 -. 第 64 回日本公衆衛生学会、2005 年 9 月 (札幌)
- 8) 太田晶子、仁科基子、柴崎智美、石島英樹、泉田美知子、永井正規. 臨床調査個人票に基づく特定疾患受給者調査第 1 報電子入力された受給者情報の利用. 第 64 回日本公衆衛生学会、2005 年 9 月 (札幌)
- 9) 石島英樹、仁科基子、太田晶子、泉田美知子、柴崎智美、永井正規. 臨床調査個人票に基づく特定疾患受給者調査第 2 報発病時年齢. 第 64 回日本公衆衛生学会、2005 年 9 月 (札幌)
- 10) 柴崎智美、太田晶子、仁科基子、石島英樹、泉田美知子、永井正規. 臨床調査個人票に基づく特定疾患受給者調査第 3 報身体障害者手帳取得・介護認定状況. 第 64 回日本公衆衛生学会、2005 年 9 月 (札幌)
- 11) 仁科基子、太田晶子、柴崎智美、石島英樹、泉田美知子、永井正規. 臨床調査個人票に基づく特定疾患受給者調査第 4 報社会活動・日常生活状況. 第 64 回日本公衆衛生学会、2005 年 9 月 (札幌)
- 12) 清原千香子、KYSS Study Group (特定疾患の疫学に関する研究班). 生活習慣と全身性エリテマトーデス発生の関連. 第 64 回日本公衆衛生学会、2005 年 9 月 (札幌)
- 13) 縣 俊彦、稲葉裕、黒沢美智子. 保険制度の変更と患者数変化に関する研究. 第 69 回日本民族衛生学会、(2005.11)(東京)
- 14) 泉田美知子、仁科基子、柴崎智美、太田晶子、石島英樹、永井正規. 特発性血小板減少性紫斑病の臨床症状. 第 16 回日本疫学会学術総会. 2006 年 1 月 (名古屋)
- 15) 太田晶子、泉田美知子、仁科基子、柴崎智美、石島英樹、永井正規. サルコイドーシスの 2 峰性年齢分布の性差に関する検討. 第 16 回日本疫学会学術総会、2006 年 1 月 (名古屋)
- 16) 柴崎智美、仁科基子、太田晶子、石島英樹、泉田美知子、永井正規. 男性の全身性エリテマトーデスの臨床症状の特徴. 第 16 回日本疫学会学術総会、2006 年 1 月 (名古屋)
- 17) 渡邊至、中村好一、山田正仁、水澤英洋. 特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票に基づいたプリオン病サーベイランスの結果(1999 年 4 月～2005 年 9 月). 第 16 回日本疫学会学術総会. 2006 年 1 月 (名古屋)
- 18) 石島英樹、仁科基子、柴崎智美、太田晶子、泉田美知子、永井正規. パーキンソン病関連疾患の発病時年齢と臨床症状の特徴. 第 16 回日本疫学会学術総会、2006 年 1 月 (名古屋)
- 19) 縣俊彦、稲葉裕、黒沢美智子. 3 回の疫学調査から見た人工換気療法患者数変化に関する研究. 第 16 回日本疫学会学術総会、2006 年 1 月 (名古屋)
- 20) 丹野高三、松田智大、新城正紀、他. 特定疾患患者の地域ベース・コホート研究. 第 16 回日本疫学会学術総会、2006 年 1 月 (名古屋)
- 21) 中川秀昭、三浦克之、松森昭. 拡張型心筋症患者の 5 年生存率および予後要因に関する全国疫学調査. 第 70 回日本循環器学会総会、2006 年 3 月 (名古屋)
- 22) 三浦克之、中川秀昭、松森昭. 肥大型心筋症患者の 5 年生存率および予後要因に関する全国疫学調査. 第 70 回日本循環器学会総会、2006 年 3 月 (名古屋)
- 23) 土井由利子、横山 徹爾、川南勝彦、石川雅彦、箕輪眞澄. 特定疾患の国際疾病分類 (ICD10,9,8)に関する内容妥当性の検討. 第 16 回

日本疫学会学術総会、2006年1月(名古屋)

24)岡本和士、紀平為子、近藤智善、阪本尚正、小橋元、鷺尾昌一、三宅吉博、横山徹爾、佐々木敏、稲葉裕、永井正規。筋萎縮性側索硬化症発症関連要因解明に関する疫学的研究。日本疫学会、2006年1月(名古屋)

25) Agata T, Shimizu H, Takagi H, Hayakawa T, Ryuu S, Saiki K, Kinjo Y, Inaba Y, Otsuka F, Niimura M. A study of lish nodules(LN) of NF1 (neurofibromatosis 1) in Japan. the 20th AOPO (Asia Pacific Academy of Ophthalmology) Congress. (Kuala Lumpur 2005.3) 261-2

26) Tameko Kihira, MD<sup>1)</sup>, Kazushi Okamoto, MD<sup>2)</sup>, Seizi Kanno<sup>1b)</sup> MD, Hideto Miwa<sup>1)</sup>, MD, Tomoyoshi Kondo. Evaluation of the role of exogenous risk factors in amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. World Congress of Neurology 2005, Sydney, Australia.

27) Akiko Ohta, Masaki Nagai, Motoko Nishina, Satomi Shibazaki, Hideki Ishijima, and Michiko Izumida: Eighteen-Year Transition of Sex and Age Characteristics among Intractable Disease Patients Receiving Financial Aid for Treatment. The XV II th IEA World Congress of Epidemiology Bangkok, Thailand. Aug, 2005

28) Matsuda T, Sakata K, Shinjo M, et al: Objective and subjective health status transition of patients with severe Parkinson's disease in a large scale cohort. In: The XVII IEA World Congress of Epidemiology Bangkok, Thailand. Aug, 2005.

29) H Nishikawa, Y Inaba, T Agata M Itaya. Estimation of the number of patients using home oxgen therapy and home mechanical ventilation in Japan. 15th ERS +(European Respiratory Society) Annual Congres Copenhagen, DK 2005.9 (JERS 24:suppl 48:145s:2005)

30) T Agata, H Nishikawa, Y Inaba, M Itaya. Epidemiological trends of patients using home

oxgen therapy(HOT) and home mechanical ventilation(HMV)in 1998-2004 in Japan. 15th ERS (European Respiratory Society) Annual Congres Copenhagen, DK 2005.9 (JERS 24:suppl 48:145s:2005)

31) T Agata, H Shimizu, H Sano, T Matsudaira, A Tamakoshi, K Saiki, Y Inaba, M Kurosawa, H Ishihara, K Kimura, T Kuriyama. A epidemiological and economical study of HMV in Japan. 5th international congress on management and rehabilitation of COPD. Streasa, Italy. 2006.3 (平成18年度)

32) 中川秀昭、三浦克之、松森昭。拡張型心筋症患者の5年生存率および予後要因に関する全国疫学調査。第70回日本循環器学会総会、2006年3月(名古屋)

33) 三浦克之、中川秀昭、松森昭。肥大型心筋症患者の5年生存率および予後要因に関する全国疫学調査。第70回日本循環器学会総会、2006年3月(名古屋)

34) 紀平為子、神埜聖治、浜喜和、三輪英人、近藤智善、岡本和士。ALSの発症関連要因に関する疫学的検討。第47回日本神経学会総会、2006年(東京)

35) 紀平為子、石口宏、近藤智善、入江真行、幸村陽子、榎本紗耶香、吉野孝、西嶋和代。重症神経難病患者の在宅療養における災害時支援の試み。第3回日本難病医療ネットワーク研究会、2006年(大阪)

36) 紀平為子、村田顕也、鈴木愛、久保友美、三輪英人、近藤智善。筋萎縮性側索硬化症脊髄におけるIGF-I, IGF-IR, IGF-IIおよびIGF-IIR免疫染色性について。第47回日本神経病理学会、2006年(岡山)

37) 堀内孝彦、KYSS Study Group。全身性エリテマトーデスの症例対照研究、遺伝要因の検討。第50回日本リウマチ学会総会・学術総会、2006年4月(長崎)