

度)^{1~3)}, 1988年度(昭和63年度)^{4~7)}, 1992年度(平成4年度)^{8~11)}, 1997年度(平成9年度)^{12~15)}の計4回にわたり, この制度を利用する患者(受給者)についての悉皆調査を実施した。これらの調査は, 対象とする特定疾患医療受給者の性, 年齢, 給付開始年度, 医療保険の種類, 受診医療機関, 診療科などについての状況を断面的に明らかにし, 特定疾患対策及び特定疾患治療研究の発展に役立てることを目的として行われ, 疫学的, 行政的に重要な資料を提供してきた。一方, 医療受給者を継続的に観察し受給継続状況を把握することは, 疾患の予防, 治療研究等の発展に役立つだけでなく, 今後の医療対策の課題を明確にする上でも重要であり, これを全国規模で把握することの意義は大きい。橋本らは, 84年度から92年度までの医療受給者について, 同様の方法で3回の全国調査データをレコードリンケージし, 医療費受給の最長8年間の開始・中止状況を報告した¹⁶⁾。その後97年度にも同様の全国調査が実施されたため, 本報告は84, 88, 92, 97年度の4回の医療受給者全国調査で入手された情報を個人単位でレコードリンケージし, 最長13年間における受給状況を, 疾患別, 性・年齢階級別, 医療保険の種類別, 都道府県別に明らかにするものである。さらに, 性別・疾患別の受給継続率を推計し, 特定疾患治療研究事業対象者の医療受給者証交付継続状況を明らかにする。

II 方 法

1. 資 料

過去4回(1984年度, 1988年度, 1992年度, 1997年度)実施した医療受給者全国調査データを用いた。この資料には, 受給者番号(疾患番号を含む), 受給者の性別, 生年月日, 居住地, 医療保険の種類, 給付開始年度, 受療医療機関の所在地, 診療科等の項目が含まれている。各調査年度の受給者数は, 84年度104,771人, 88年度173,637人, 92年度247,726人, 97年度399,719人(84年度の3.8倍)である(表1)。

2. レコードリンケージ方法

医療受給者全国調査の調査項目の中には個人が特定できる氏名や詳しい住所は含まれていない。また, 受給者番号も年度間で異なる場合があるため各年度の受給者を厳密にリンクすることはでき

表1 調査年度別医療受給者数

| 調査年度 | 医療受給者数 | 対象疾患数 |
|--------|---------|-------|
| 1984年度 | 104,771 | 26 |
| 1988年度 | 173,637 | 30 |
| 1992年度 | 247,726 | 34 |
| 1997年度 | 399,719 | 39 |

ない。ここでは, 橋本らの方法¹⁶⁾に準じて, 疾患毎に, 各年度間で①性, 生年月日と居住地都道府県が一致した場合に同一者としてリンクする, ②受給者番号と居住地市町村が年度間で一致した場合は, 性, 生年月日の年号, 年, 月と日の5つのなかで4つが一致すれば同一者としてリンクする, とする方法で個人単位のレコードリンケージを行った。このような方法を採用した理由は, 大阪府では84年度市町村コードが他の年度で使用している市町村コードと異なっておりそのコードがどの市町村に対応するかが不明なこと, 京都府では92年度市町村コードが未回答であること, 性, 生年月日の記載に若干の誤りの可能性があること等のためである。

各年度間のリンク状況をみると, 1984年度と1988年度のデータがリンクされたのは72,375人であるが, これは84年度の受給者104,771人の69.1%, 88年度の受給者173,637人の41.7%に相当する。リンクされた患者の中で, 受給者番号, 居住地市町村が両方一致した患者は, 84年度と97年度のリンクでは最も低く55.8%であるが, 他の年度間ではおよそ6~8割程度であった(表2)。また, 表としては示さないが, 疾患と受給者番号, 居住地市町村が年度間で一致した者で, さらに性, 生年月日の年号, 年, 月と日の5つのうちの4つが一致したことにより同一患者とみなした者の割合はリンクしたデータの約0.6%であり, 頻度としては低かった。

3. 解析方法

1) 受給者の継続状況

84, 88, 92年度の各調査年度に観察された受給者が, それ以降に実施された全国調査の時点でも受給しているか否かで継続状況を区分した。

84年度受給者については, 84年度以降に実施されたすべての調査で受給していた者(13年継続: 84889297と示す。以下同様), 88年度と92年度は

表2 各調査年度間のリンク状況

| リンクに用いた項目 受給者番号 | 居住地市町村 | リンクした年度 | | | | | |
|--------------------------------|--------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| | | 84年度 と88年度 | 84年度 と92年度 | 84年度 と97年度 | 88年度 と92年度 | 88年度 と97年度 | 92年度 と97年度 |
| ○ | ○ | 55,546 (76.7%) | 38,510 (63.5%) | 27,622 (55.8%) | 97,315 (77.9%) | 67,428 (68.7%) | 132,840 (77.1%) |
| ○ | × | 3,767 (5.2%) | 5,942 (9.8%) | 5,033 (10.2%) | 10,533 (8.4%) | 9,693 (9.9%) | 13,662 (7.9%) |
| × | ○ | 7,013 (9.7%) | 9,750 (16.1%) | 9,945 (20.1%) | 14,518 (11.6%) | 16,388 (16.7%) | 21,766 (12.6%) |
| × | × | 6,049 (8.4%) | 6,414 (10.6%) | 6,932 (14.0%) | 2,574 (2.1%) | 4,624 (4.7%) | 4,031 (2.3%) |
| リンクされた受給者数 | | 72,375 (100%) | 60,616 (100%) | 49,532 (100%) | 124,940 (100%) | 98,133 (100%) | 172,299 (100%) |
| 調査年度の全受給者（括弧内）に対するリンクされた受給者の割合 | | | | | | | |
| 1984年度 (104,771) | | 69.1% | 57.9% | 47.3% | — | — | — |
| 1988年度 (173,637) | | 41.7% | — | — | 72.0% | 56.5% | — |
| 1992年度 (247,726) | | — | 24.5% | — | 50.4% | — | 69.6% |
| 1997年度 (399,719) | | — | — | 12.4% | — | 24.6% | 43.1% |

注：2回の全国調査のデータを個人毎にリンクする際に用いた受給者番号と居住地市町村の一致状況別（○：一致，×：不一致）に，リンクした年度別の受給者数を示した。

表3 受給継続率の推計方法

各調査年度の受給者数(Z)，継続率(P)，継続年数(y)を以下のように示す。

| | | |
|--------------|--------------|--------------|
| 84年度受給者 | 88年度受給者 | 92年度受給者 |
| Z10 84年度受給者数 | Z20 88年度受給者数 | Z30 92年度受給者数 |
| X11 4年継続率 | X21 4年継続率 | X31 5年継続率 |
| X12 8年継続率 | X22 9年継続率 | |
| X13 13年継続率 | | |
| y11 継続年=4 | y21 継続年=4 | y31 継続年=5 |
| y12 継続年=8 | y22 継続年=9 | |
| y13 継続年=13 | | |

各調査年度の年単位の受給継続率の式を以下に示す。

| | | |
|---|--|--|
| 84年度受給者 | 88年度受給者 | 92年度受給者 |
| 0年継続率 P10 = 1 | P20 = 1 | P30 = 1 |
| P'11 = (X11) ^{1/y11} | P'21 = (X21) ^{1/y21} | P'31 = (X31) ^{1/y31} |
| 1年継続率 P11 = P10 * P'11 | P21 = P20 * P'21 | P31 = P30 * P'31 |
| 2年継続率 P12 = P11 * P'11 = P10 * P'11 ² | P22 = P21 * P'21 = P20 * P'21 ² | P32 = P31 * P'31 = P30 * P'31 ² |
| 3年継続率 P13 = P12 * P'11 = P10 * P'11 ³ | P23 = P22 * P'21 = P20 * P'21 ³ | P33 = P32 * P'31 = P30 * P'31 ³ |
| 4年継続率 P14 = P13 * P'11 = P10 * P'11 ⁴ = X11 | P24 = P23 * P'21 = P20 * P'21 ⁴ = X21 | P34 = P33 * P'31 = P30 * P'31 ⁴ |
| P'12 = (X12/X11) ^{1/(y12-y11)} | P'22 = (X22/X21) ^{1/(y22-y21)} | |
| 5年継続率 P15 = P14 * P'12 | P25 = P24 * P'22 | P35 = P34 * P'31 = P30 * P'31 ⁵ = X31 |
| 6年継続率 P16 = P15 * P'12 = P14 * P'12 ² | P26 = P25 * P'22 = P24 * P'22 ² | |
| 7年継続率 P17 = P16 * P'12 = P14 * P'12 ³ | P27 = P26 * P'22 = P24 * P'22 ³ | |
| 8年継続率 P18 = P17 * P'12 = P14 * P'12 ⁴ = X12 | P28 = P27 * P'22 = P24 * P'22 ⁴ | |
| P'13 = (X13/X12) ^{1/(y13-y12)} | | |
| 9年継続率 P19 = P18 * P'13 | P29 = P28 * P'22 = P24 * P'22 ⁵ = X22 | |
| 10年継続率 P1a = P19 * P'13 = P18 * P'13 ² | | |
| 11年継続率 P1b = P1a * P'13 = P18 * P'13 ³ | | |
| 12年継続率 P1c = P1b * P'13 = P18 * P'13 ⁴ | | |
| 13年継続率 P1d = P1c * P'13 = P18 * P'13 ⁵ = X13 | | |

注：各調査年度のデータをリンケージした結果から得られた4(5)年継続率，8(9)年継続率，13年継続率(P')を用い，その区間における単年毎の継続率は指数関数的に減少していると仮定し，年単位の受給継続率(P)を推計した。下線が引いてあるのは継続率の推計式である。

表4 平均受給継続率の計算方法

| | | | |
|---|--|---------------|--|
| 各調査年度の継続受給者数(Z), 継続年数(y), i年後推計受給者数(W)を以下のように示す。 | | | |
| 84年度受給者 | Z10 84年度受給者数 | 88年度受給者 | Z20 88年度受給者数 |
| | Z14 4年継続受給者数 | | Z24 4年継続受給者数 |
| | Z18 8年継続受給者数 | | Z29 9年継続受給者数 |
| | Z1d 13年継続受給者数 | | |
| | W1i i年後推計受給者数 | W2i i年後推計受給者数 | W3i i年後推計受給者数 |
| | y11 継続年=4 | y21 継続年=4 | y31 継続年数=5 |
| | y12 継続年=8 | y22 継続年=9 | |
| | y13 継続年=13 | | |
| 調査年度別i年後推計受給者数(W), 84, 88, 92年度受給者数の和(S), 平均受給継続率(K)の式を以下に示す。 | | | |
| 0年後受給者数 | Z10 = 84年度受給者数 | 88年度受給者 | Z20 = 88年度受給者数 |
| | P'14 = (X11) ^{1/y11} | | P'21 = (X21) ^{1/y21} |
| 1年後受給者数 | W11 = Z10 * P'11 | 92年度受給者 | Z30 = 92年度受給者数 |
| 2年後受給者数 | W12 = W11 * P'11 = Z10 * P'11 ² | | P'31 = (X31) ^{1/y31} |
| 3年後受給者数 | W13 = W12 * P'11 = Z10 * P'11 ³ | | W31 = Z30 * P'21 |
| 4年後受給者数 | W14 = W13 * P'11 = Z10 * P'11 ⁴ = Z14 | | W32 = W31 * P'31 = Z30 * P'31 ² |
| | P'12 = (X12 / X11) ^{1/(y12-y11)} | | W33 = W32 * P'31 = Z30 * P'31 ³ |
| 5年後受給者数 | W15 = Z14 * P'12 | | W34 = W33 * P'31 = Z30 * P'31 ⁴ |
| | | | W35 = W34 * P'31 = Z30 * P'31 ⁵ = Z35 |
| 6年後受給者数 | W16 = W15 * P'12 = Z14 * P'12 ² | | S5 = W15 + W25 |
| 7年後受給者数 | W17 = W16 * P'12 = Z14 * P'12 ³ | | S5' = W15 + W25 |
| 8年後受給者数 | W18 = W17 * P'12 = Z14 * P'12 ⁴ = Z18 | | S6 = W16 + W26 |
| | P'13 = (X13 / X12) ^{1/(y13-y12)} | | S7 = W17 + W27 |
| 9年後受給者数 | W19 = Z18 * P'13 | | S8 = W18 + W28 |
| 10年後受給者数 | W1a = W19 * P'13 = Z18 * P'13 ² | | S9 = W19 + Z29 |
| 11年後受給者数 | W1b = W1a * P'13 = Z18 * P'13 ³ | | S9' = W19 |
| 12年後受給者数 | W1c = W1b * P'13 = Z18 * P'13 ⁴ | | S10 = W1a |
| 13年後受給者数 | W1d = W1c * P'13 = Z18 * P'13 ⁵ | | S11 = W1b |
| | | | S12 = W1c |
| | | | S13 = W1d |
| | | | K0 = S0 / S0 |
| | | | K1 = K0 * S1 / S0 |
| | | | K2 = K1 * S2 / S1 |
| | | | K3 = K2 * S3 / S2 |
| | | | K4 = K3 * S4 / S3 |
| | | | K5 = K4 * S5 / S4 |
| | | | K6 = K5 * S6 / S5 |
| | | | K7 = K6 * S7 / S6 |
| | | | K8 = K7 * S8 / S7 |
| | | | K9 = K8 * S9 / S8 |
| | | | K10 = K9 * S10 / S9 |
| | | | K11 = K10 * S11 / S10 |
| | | | K12 = K11 * S12 / S11 |
| | | | K13 = K12 * S13 / S12 |

注：表3で示した方法で各調査年度の継続率から推計した単年毎の継続率より単年毎の受給者数を推計する。推計された84年度, 88年度, 92年度の受給者数の総和を単年毎に算出し, 各調査年度の継続率が一樣であったと仮定した場合の平均受給継続率(K)を推計した。

受給していたが、97年度は非受給であった者（8年継続：848892×）、88年度は受給していたが、以後非受給であった者（4年継続：8488××）、88年度以降いずれの年度も非受給であった者（継続なし：84×××）、一度受給を中止したが、再び受給を開始した者の計5区分で示した。同様に88年度受給者は9年継続（889297）、4年継続（8892×）、継続なし（88××）、中止後再開（88×97）の4区分、92年度の受給者は、5年継続（9297）、継続なし（92×）の2区分でそれぞれ示した。

また、84年度受給者に関しては、全受給者、新規受給者別に疾患別、性・年齢階級別、都道府県別、保険の種類別の継続状況を示した。なお、集計の際の年齢としては、起点となる調査年度の年齢を用いた。

2) 受給継続率の推計

前記の区分方法を用いて、疾患毎に各年度の受給者のその後4（または5）、8（または9）、13年間の継続率を算出した。さらに、その区間の継続率は単年度毎に指数関数的に減少していると仮定し、単年毎の受給継続率の推計値を算出した（表3）。また、調査年度によるデータのばらつきを考慮して、84、88、92年度受給者から得られた単年毎の継続率を平均した平均受給継続率を以下のように推計した（表4）。まず各調査年度の継続率から推計した年単位の継続率より、年単位の受給者数を推計した。推計された84、88、92年度受給者の総和を年単位で求め、得られた年単位の受給者の総和から平均受給継続率を推計した。ここで84年度に受給対象者であったベーチェット病（1972年4月1日給付対象）から特発性拡張型心筋症（1985年1月1日給付対象）までの26疾患は13年後までの平均受給継続率、その後給付対象となったシャイドレーガー症候群から広汎性脊椎管狭窄症（1989年1月1日給付対象）の4疾患は9年後まで、原発性胆汁性肝硬変から混合性結合組織病（1993年1月1日給付対象）の4疾患は5年後までの平均受給継続率を観察した。

III 結 果

1. 1984年度受給者の継続状況

84年度に受給した104,771人のうち、13年継続した者は44,552人（42.5%）、8年継続は12,484人

（11.9%）、4年継続は13,892人（13.3%）、中止後再開は6,113人（5.8%）である（表5）。つまり84年度受給者の約70%が、4年後まで継続して受給しており、約55%が8年後、40%が13年間継続して受給している。これらは、88年度受給者、92年度受給者でも同じような傾向がみられた。

新規受給者に絞ってみると、84年度の新規受給者35,738人のうち、13年継続は14,394人（40.3%）、8年継続は3,907人（10.9%）、4年継続は4,577人（12.8%）、継続なしは10,590人（29.6%）、中止後再開は2,270人（6.4%）であり、継続して受給する患者の割合は全受給者よりもやや低い。

1) 疾患別継続状況

84年度受給者の疾患別継続状況を図1に、84年度新規受給者の疾患別継続状況を図2に示す。13年継続受給者の割合が最も多いのは、全身性エリテマトーデスで58.7%、ついでベーチェット病56.1%、大動脈炎症候群54.3%である。また、継続なしが最も多いのは劇症肝炎85.9%、アミロイドシス66.7%、筋萎縮性側索硬化症66.1%である。中止後再開は、劇症肝炎の0.5%から特発性拡張型心筋症の15.6%となっている。新規受給者でも同様の傾向がみられる。

2) 性年齢階級別継続状況

84年度受給者の性年齢階級別受給継続状況を図3に示す。女は13年継続者が46.4%と男（34.2%）に比べて高く、継続なしの割合が低い。年齢階級別にみると、男女ともに30歳代、40歳代で13年受給継続者の割合が高く、女の85歳以上を除き年齢が高くなるほど、年齢が低くなるほど継続なしの者の割合が高くなっている。これは新規受給者でも同じ傾向がみられる。

3) 都道府県別継続状況

84年度受給者で13年継続受給者の割合が最も高いのは、栃木県（52.9%）、ついで神奈川県（52.8%）、新潟県（52.0%）で、低いのは岐阜県（27.7%）、三重県（29.7%）、山口県（30.4%）である。また、福井県（40.8%）、岐阜県（38.7%）、山形県（38.4%）では継続なしの割合が高い。

4) 保険の種類別継続状況

84年受給者で、継続なしの割合が最も高いのは、老人保健（48.0%）で、ついで国保（28.1%）、退職者医療（27.2%）である。健康保険は本人（21.9%）、家族（24.4%）ともに継続なしが少な

表5 84, 88, 92年度受給者の各調査年度までの継続状況

| 調査年度別継続状況 | 調査年度 | | | | 全受給者数 | 新規受給者数 | 新規受給者割合* (%) |
|-------------|------|----|----|----|----------------|---------------|--------------|
| | 84 | 88 | 92 | 97 | | | |
| 1984年度受給者全体 | ○ | ? | ? | ? | 104,771(100%) | 35,738(100%) | 34.1 |
| 13年継続 | ○ | ○ | ○ | ○ | 44,552(42.5%) | 14,394(40.3%) | 32.3 |
| 8年継続 | ○ | ○ | ○ | × | 12,484(11.9%) | 3,907(10.9%) | 31.3 |
| 4年継続 | ○ | ○ | × | × | 13,892(13.3%) | 4,577(12.8%) | 32.9 |
| 継続なし | ○ | × | × | × | 27,730(26.5%) | 10,590(29.6%) | 38.2 |
| 中止後再開 (小計) | | | | | 6,113(5.8%) | 2,270(6.4%) | 37.1 |
| (再掲) | ○ | ○ | × | ○ | 1,447(1.4%) | 523(1.5%) | 36.1 |
| | ○ | × | ○ | ○ | 2,447(2.3%) | 875(2.4%) | 35.8 |
| | ○ | × | ○ | × | 1,133(1.1%) | 429(1.2%) | 37.9 |
| | ○ | × | × | ○ | 1,086(1.0%) | 443(1.2%) | 40.8 |
| 1988年度受給者全体 | ? | ○ | ? | ? | 173,637(100%) | 32,221(100%) | 18.6 |
| 9年継続 | ? | ○ | ○ | ○ | 94,217(54.3%) | 14,199(44.1%) | 15.1 |
| 4年継続 | ? | ○ | ○ | × | 30,723(17.7%) | 5,780(17.9%) | 18.8 |
| 継続なし | ? | ○ | × | × | 44,781(25.8%) | 11,394(35.4%) | 25.4 |
| 中止後再開 | ? | ○ | × | ○ | 3,916(2.3%) | 848(2.6%) | 21.7 |
| 1992年度受給者全体 | ? | ? | ○ | ? | 247,726(100%) | 41,230(100%) | 16.6 |
| 5年継続 | ? | ? | ○ | ○ | 172,299(69.6%) | 24,552(59.5%) | 14.2 |
| 継続なし | ? | ? | ○ | × | 75,427(30.4%) | 16,678(40.5%) | 22.1 |

注：調査年度別に継続期間別の受給者数，調査年度の受給者全体に対する割合を示した。各年度の受給状況を，「○：受給」，「×：非受給」，「?：受給または非受給」と表した。継続状況別に全受給者に占める新規受給者の割合を新規受給者割合*：(新規受給者数)/(全受給者数)×100で示した。

い。13年継続者の割合は，健康保険本人が最も多く49.5%，ついで健康保険家族46.2%，国保39.8%，退職者医療31.5%，老人保健13.8%となっている。

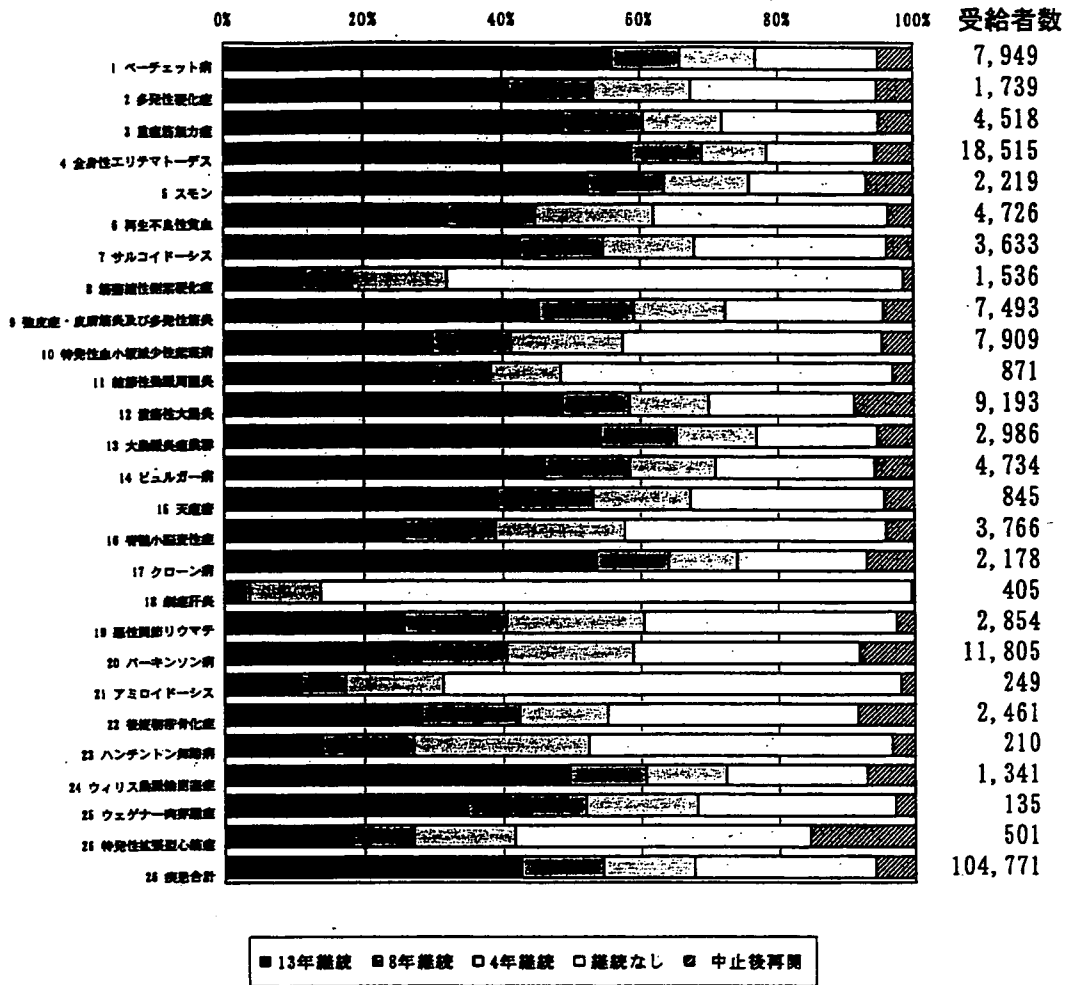
2. 受給継続率

全疾患の各調査年度における単年毎の受給継続率および，平均受給継続率を受給者と新規受給者別に示す(図4)。全受給者の受給継続率は84年度が最も低く，88年度，92年度で高くなっている。新規受給者の継続率は全受給者と比較して，どの年度でも低く，年度別にみると，88年度受給者の受給継続率が最も低く，次いで，84年度，92年度の順となっている。3年度の平均受給率は，2年後まで継続する患者はおよそ85%，7年後は60%，10～11年後まで継続する患者はおよそ50%である(表6)。

疾患別性別の平均受給継続率を表6に示した。13年後平均受給継続率ではビュルガー病，筋萎縮性側索硬化症を除き，いずれの疾患も男の平均受

給継続率が女よりも低かった。平均受給継続率が最も高いのは，男ではベーチェット病(0.571)，女では全身性エリテマトーデス(0.625)で，最も低いのは男女ともに劇症肝炎(男0.039，女0.093)，次いで男ではアミロイドーシス(0.074)，女では筋萎縮性側索硬化症(0.112)である。それに対して，85年以降に受給対象となった疾患の平均受給継続率をみると，9年後平均受給継続率では，広範性脊柱管狭窄症を除く疾患で男の方が女よりも高く，5年後平均受給継続率では原発性胆汁性肝硬変を除き，男の方が女よりも高くなっており，男の方が受給継続率が高い疾患が多い。9年後受給継続率では，シャイドレーガー症候群が低く，男では0.064，女では0.048である。5年後受給継続率では，0.1未満の疾患は男女ともに無い。全体的にみると，ベーチェット病，重症筋無力症，全身性エリテマトーデス，スモン，潰瘍性大腸炎，大動脈炎症候群，クローン病，ウイリス動脈輪閉塞症では比較的継続率が高

図1 84年度受給者の各調査年度までの継続状況，疾患別



く、筋萎縮性側索硬化症、劇症肝炎、パーキンソン病、アミロイドーシス、ハンチントン舞蹈病は継続率の低い疾患と考えられる。

特徴的な疾患としては、パーキンソン病とハンチントン舞蹈病は、年次を追うに従ってほぼ一定で受給継続率が低下しているのに対し、筋萎縮性側索硬化症、劇症肝炎、アミロイドーシスでは、継続年数 2~3 年での受給継続率の低下が大きい。

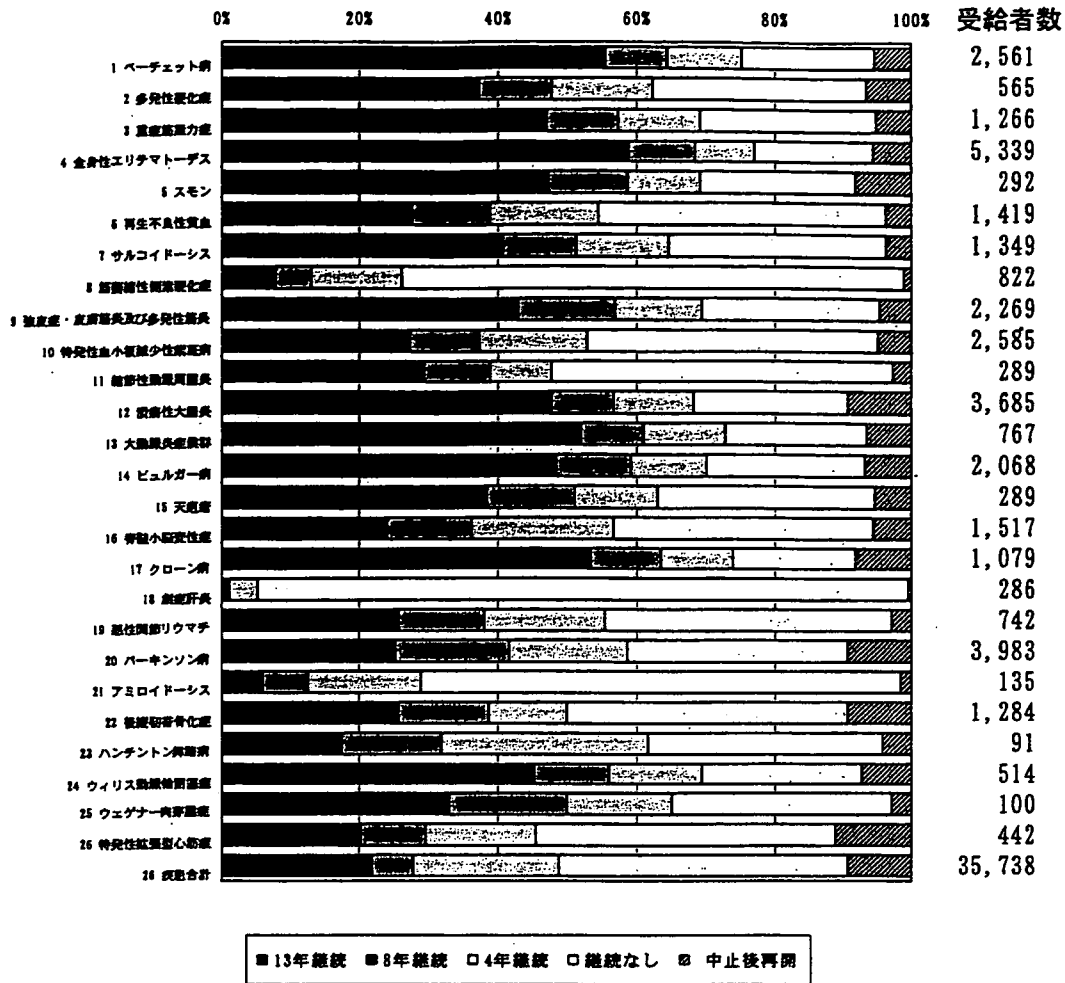
IV 考 察

過去の調査結果を個人単位でリンケージして受給者の経年変化をみることにより、これまでの単年度毎の横断調査では明らかにならなかった特定疾患医療受給者の継続状況を示すことが出来、これまで新規受給者として扱われてきた受給者の中には中止後再開者が含まれていることも確認された。さらに、医療受給者の継続率を推計し、疾患別、性別の継続状況の特徴を明らかにすることが

できた。

今回用いたデータは、4~5 年間隔で実施された受給者調査のデータである。医療受給の有無は年度毎に定められ、その中止・開始が繰り返されている。このため調査の時点をもって中止や開始、継続を定める今回の方法では、正確に中止・開始を観察できていない。このため調査のない年度に受給を開始したり、中止、再開を繰り返した場合でも、調査年度に受給していれば、継続受給と判断されて継続受給者に数えられていることを考慮して結果を解釈する必要がある。また、既に橋本らの報告で、方法論の検討は行われているが、今回も同様のレコードリンケージ方法を用いているため、異なる患者を同一患者と誤ってリンクしてしまったり、受給者が居住地都道府県外へ転出した場合や、性、生年月日の入力ミスがある場合にリンク漏れが生ずるという欠点がある。異なる患者を同一患者と誤ってリンクしてしまうこ

図2 84年度新規受給者の各調査年度までの継続状況，疾患別



とは、難病患者が少ないことから、その割合は少ないと推察されるが、都道府県外への転出や、性・生年月日の記載の誤りによるリンク漏れについては、その頻度は不明であり、多い場合には継続者が減り、中止、開始に分類されるため中止者数と開始者数の過大評価となるおそれがあることも念頭に置く必要がある。2003年10月より受給申請時に提出された臨床調査個人票がデータベース化され、更新時にも予後や現状の調査が行われることから、より正確な継続状況が観察されるようになることが期待される。

特定疾患全体の受給継続状況を、受給継続期間の割合と受給継続率を推計することで明らかにした。受給継続率の推計値からは、調査年度に該当しない年度についても受給状況を推測することができる。受給者全体の受給継続状況は、約70%が4年、約55%が8~9年受給を継続し、継続しない者は25~30%程度であることが明らかになっ

た。また新規受給者では、継続なしの者の割合が高くなっており、新規受給者ほど受給を継続しない者や中止後再開する者が多い。受給継続率をみても、全受給者に比べ新規受給者で継続率が低く、劇症肝炎や重症急性膵炎など、比較的全受給者に対する新規受給者の割合が高く、受給継続率が低い疾患の影響を受けていると考えられる。疾患別には、全身性エリテマトーデスやベーチェット病、大動脈炎候群などのいわゆる自己免疫疾患で長期に受給を継続する者の割合が高く、受給継続率も高い。また、劇症肝炎、アミロイドーシス、筋萎縮性側索硬化症は長期に受給する者の割合が低く、受給継続率も2~3年で急激にさがっているなど、生命予後を反映した結果が得られている。

性別には、男より女の方が長期継続者の割合が高く、全身性エリテマトーデスや、大動脈炎候群など、性比(男/女)が低い疾患で受給継続率

図3 84年度受給者の各調査年度までの継続状況，性・年齢階級別

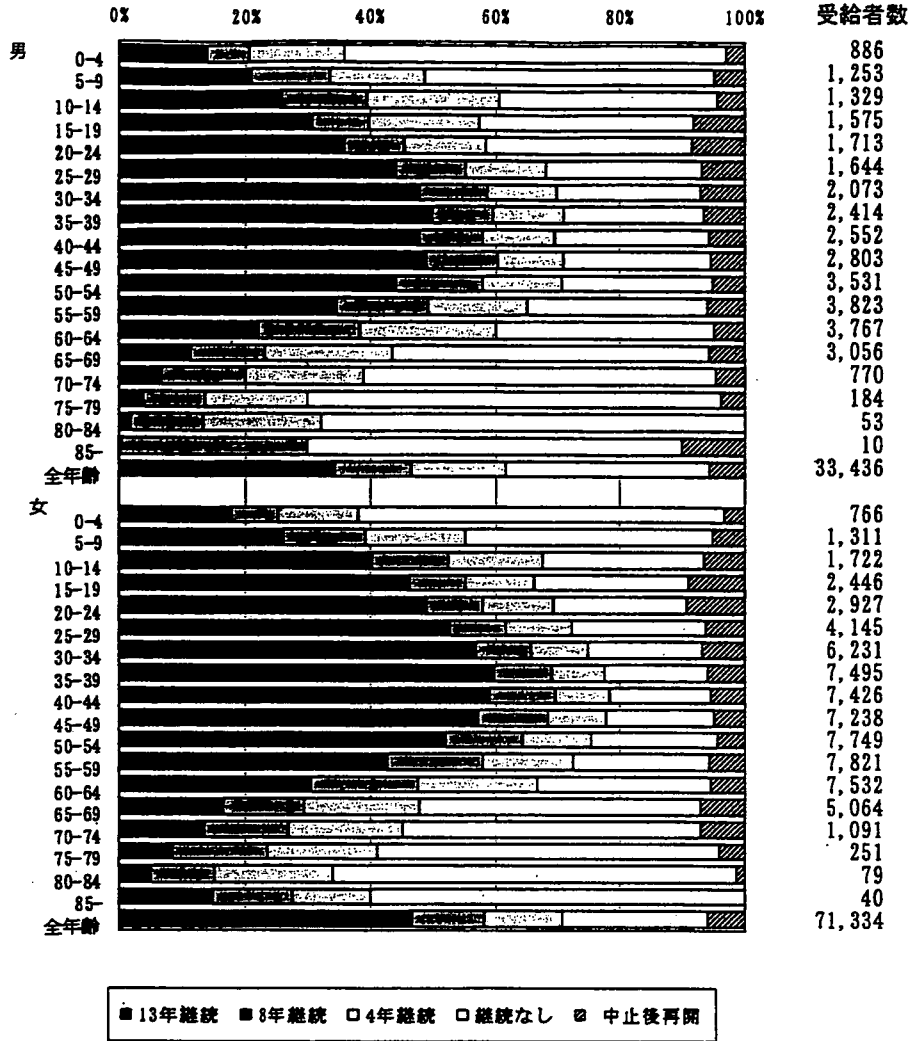
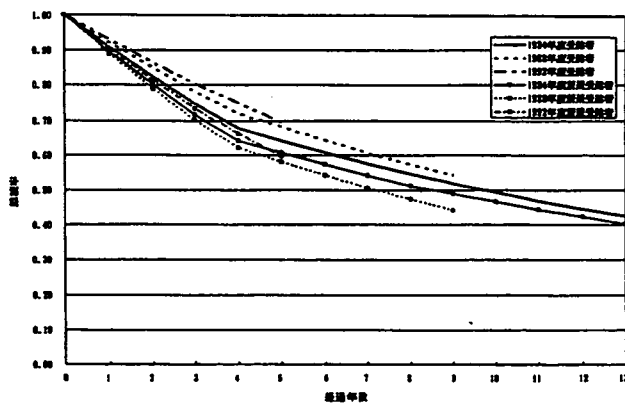


図4 84, 88, 92年度受給者受給継続率（全体，新規の別）



が高いことが関係していると考えられる。とくに、受給開始年度の古い疾患では、男の受給継続率が女よりも低くなっているが、最近受給が開始

された疾患では、男の方が女よりも高い傾向がみられており、近年受給者調査の結果で報告されているように、特定疾患患者、特に新規受給者に顕著にみられる性比（男/女）の増加との関連が示唆され、今後、詳細な検討が必要である。都道府県別には、栃木県、神奈川県をはじめとする関東地方が高く、地域差が認められる。認定の際の手続きや基準については、これまでも都道府県毎に異なることが知られており、今後認定に際しての手続きの標準化が進むことによって、格差がどう変化するのか継続した観察が必要である。保険の種類別には、年齢の高い老人保健や退職者医療では長期の継続者の割合が低く継続なしが多くなっている。また、健康保険本人では長期受給継続者の割合が高くなっているが、医療保険制度改革により、2003年（平成15年）4月から本人の自己

表6 性別, 疾患別平均受給継続率

| | | | i年後受給継続率 | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|---|---|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| 全疾患 | 男 | 1 | 0.906 | 0.821 | 0.744 | 0.674 | 0.623 | 0.581 | 0.543 | 0.506 | 0.474 | 0.446 | 0.420 | 0.395 | 0.372 |
| | 女 | 1 | 0.931 | 0.868 | 0.808 | 0.753 | 0.712 | 0.677 | 0.644 | 0.613 | 0.584 | 0.558 | 0.533 | 0.510 | 0.487 |
| 1 ベーチェット病 | 男 | 1 | 0.945 | 0.893 | 0.844 | 0.797 | 0.764 | 0.734 | 0.706 | 0.679 | 0.655 | 0.633 | 0.612 | 0.591 | 0.571 |
| | 女 | 1 | 0.951 | 0.904 | 0.860 | 0.818 | 0.788 | 0.761 | 0.735 | 0.710 | 0.687 | 0.666 | 0.646 | 0.626 | 0.607 |
| 2 多発性硬化症 | 男 | 1 | 0.916 | 0.839 | 0.769 | 0.705 | 0.656 | 0.615 | 0.577 | 0.541 | 0.510 | 0.483 | 0.458 | 0.434 | 0.411 |
| | 女 | 1 | 0.930 | 0.864 | 0.804 | 0.748 | 0.707 | 0.671 | 0.636 | 0.603 | 0.573 | 0.543 | 0.516 | 0.489 | 0.464 |
| 3 重症筋無力症 | 男 | 1 | 0.925 | 0.856 | 0.793 | 0.734 | 0.689 | 0.650 | 0.614 | 0.579 | 0.547 | 0.518 | 0.491 | 0.465 | 0.440 |
| | 女 | 1 | 0.942 | 0.888 | 0.837 | 0.789 | 0.754 | 0.723 | 0.694 | 0.665 | 0.638 | 0.614 | 0.591 | 0.568 | 0.547 |
| 4 全身性エリテマトーデス | 男 | 1 | 0.934 | 0.873 | 0.815 | 0.762 | 0.721 | 0.686 | 0.652 | 0.620 | 0.590 | 0.561 | 0.533 | 0.507 | 0.482 |
| | 女 | 1 | 0.956 | 0.914 | 0.874 | 0.835 | 0.806 | 0.780 | 0.756 | 0.732 | 0.708 | 0.686 | 0.665 | 0.644 | 0.625 |
| 5 スモン | 男 | 1 | 0.936 | 0.876 | 0.820 | 0.767 | 0.728 | 0.693 | 0.659 | 0.627 | 0.597 | 0.568 | 0.541 | 0.515 | 0.490 |
| | 女 | 1 | 0.942 | 0.888 | 0.837 | 0.789 | 0.756 | 0.726 | 0.698 | 0.670 | 0.646 | 0.623 | 0.601 | 0.580 | 0.559 |
| 6 再生不良性貧血 | 男 | 1 | 0.886 | 0.785 | 0.696 | 0.617 | 0.558 | 0.508 | 0.461 | 0.420 | 0.385 | 0.355 | 0.327 | 0.301 | 0.278 |
| | 女 | 1 | 0.912 | 0.833 | 0.760 | 0.694 | 0.645 | 0.603 | 0.563 | 0.527 | 0.494 | 0.465 | 0.438 | 0.412 | 0.388 |
| 7 サルコイドーシス | 男 | 1 | 0.902 | 0.813 | 0.734 | 0.662 | 0.611 | 0.571 | 0.533 | 0.498 | 0.465 | 0.437 | 0.410 | 0.384 | 0.360 |
| | 女 | 1 | 0.937 | 0.879 | 0.824 | 0.772 | 0.732 | 0.696 | 0.662 | 0.629 | 0.599 | 0.572 | 0.546 | 0.521 | 0.497 |
| 8 筋萎縮性側索硬化症 | 男 | 1 | 0.788 | 0.621 | 0.489 | 0.386 | 0.326 | 0.287 | 0.252 | 0.222 | 0.197 | 0.177 | 0.160 | 0.144 | 0.129 |
| | 女 | 1 | 0.763 | 0.583 | 0.446 | 0.341 | 0.283 | 0.245 | 0.212 | 0.184 | 0.163 | 0.148 | 0.135 | 0.123 | 0.112 |
| 9 強皮症・皮膚筋炎および多発性筋炎 | 男 | 1 | 0.907 | 0.823 | 0.747 | 0.678 | 0.624 | 0.579 | 0.537 | 0.497 | 0.463 | 0.432 | 0.403 | 0.376 | 0.351 |
| | 女 | 1 | 0.939 | 0.882 | 0.829 | 0.778 | 0.738 | 0.702 | 0.669 | 0.637 | 0.606 | 0.576 | 0.547 | 0.520 | 0.494 |
| 10 特発性血小板減少性紫斑病 | 男 | 1 | 0.849 | 0.721 | 0.613 | 0.521 | 0.459 | 0.411 | 0.368 | 0.329 | 0.298 | 0.271 | 0.246 | 0.223 | 0.203 |
| | 女 | 1 | 0.909 | 0.827 | 0.753 | 0.685 | 0.635 | 0.595 | 0.557 | 0.521 | 0.490 | 0.463 | 0.438 | 0.414 | 0.392 |
| 11 結節性動脈周囲炎 | 男 | 1 | 0.880 | 0.778 | 0.689 | 0.612 | 0.562 | 0.518 | 0.477 | 0.440 | 0.405 | 0.371 | 0.340 | 0.311 | 0.285 |
| | 女 | 1 | 0.914 | 0.837 | 0.766 | 0.703 | 0.660 | 0.625 | 0.591 | 0.560 | 0.528 | 0.500 | 0.474 | 0.449 | 0.425 |
| 12 潰瘍性大腸炎 | 男 | 1 | 0.930 | 0.865 | 0.805 | 0.749 | 0.708 | 0.677 | 0.646 | 0.617 | 0.592 | 0.570 | 0.549 | 0.529 | 0.510 |
| | 女 | 1 | 0.940 | 0.883 | 0.830 | 0.780 | 0.744 | 0.713 | 0.684 | 0.657 | 0.631 | 0.609 | 0.587 | 0.566 | 0.546 |
| 13 大動脈炎症候群 | 男 | 1 | 0.913 | 0.834 | 0.763 | 0.697 | 0.656 | 0.620 | 0.587 | 0.555 | 0.528 | 0.507 | 0.487 | 0.468 | 0.449 |
| | 女 | 1 | 0.950 | 0.902 | 0.857 | 0.814 | 0.782 | 0.752 | 0.723 | 0.695 | 0.670 | 0.646 | 0.623 | 0.601 | 0.579 |
| 14 ビュルガー病 | 男 | 1 | 0.934 | 0.873 | 0.815 | 0.762 | 0.721 | 0.686 | 0.653 | 0.621 | 0.592 | 0.565 | 0.539 | 0.514 | 0.491 |
| | 女 | 1 | 0.931 | 0.868 | 0.809 | 0.753 | 0.710 | 0.671 | 0.635 | 0.600 | 0.566 | 0.535 | 0.505 | 0.477 | 0.450 |
| 15 天疱瘡 | 男 | 1 | 0.911 | 0.831 | 0.758 | 0.692 | 0.643 | 0.602 | 0.564 | 0.528 | 0.495 | 0.468 | 0.442 | 0.418 | 0.395 |
| | 女 | 1 | 0.927 | 0.860 | 0.797 | 0.739 | 0.694 | 0.653 | 0.616 | 0.580 | 0.546 | 0.513 | 0.482 | 0.453 | 0.426 |
| 16 脊髄小脳変性症 | 男 | 1 | 0.880 | 0.775 | 0.682 | 0.601 | 0.538 | 0.484 | 0.436 | 0.393 | 0.356 | 0.327 | 0.301 | 0.276 | 0.254 |
| | 女 | 1 | 0.894 | 0.800 | 0.715 | 0.640 | 0.580 | 0.530 | 0.484 | 0.442 | 0.405 | 0.373 | 0.344 | 0.318 | 0.293 |
| 17 クローン病 | 男 | 1 | 0.945 | 0.892 | 0.843 | 0.796 | 0.761 | 0.735 | 0.709 | 0.684 | 0.660 | 0.636 | 0.613 | 0.591 | 0.569 |
| | 女 | 1 | 0.946 | 0.894 | 0.846 | 0.800 | 0.766 | 0.738 | 0.710 | 0.684 | 0.660 | 0.639 | 0.618 | 0.598 | 0.578 |
| 18 劇症肝炎 | 男 | 1 | 0.604 | 0.367 | 0.225 | 0.139 | 0.100 | 0.081 | 0.066 | 0.055 | 0.049 | 0.046 | 0.043 | 0.041 | 0.039 |
| | 女 | 1 | 0.683 | 0.470 | 0.325 | 0.226 | 0.180 | 0.155 | 0.135 | 0.118 | 0.109 | 0.105 | 0.100 | 0.096 | 0.093 |
| 19 悪性関節リウマチ | 男 | 1 | 0.872 | 0.761 | 0.664 | 0.579 | 0.514 | 0.458 | 0.408 | 0.363 | 0.321 | 0.278 | 0.241 | 0.209 | 0.181 |
| | 女 | 1 | 0.899 | 0.808 | 0.726 | 0.652 | 0.594 | 0.543 | 0.495 | 0.452 | 0.415 | 0.381 | 0.350 | 0.321 | 0.295 |
| 20 パーキンソン病 | 男 | 1 | 0.878 | 0.771 | 0.677 | 0.595 | 0.528 | 0.470 | 0.418 | 0.372 | 0.330 | 0.291 | 0.258 | 0.228 | 0.201 |
| | 女 | 1 | 0.896 | 0.803 | 0.720 | 0.646 | 0.587 | 0.536 | 0.490 | 0.448 | 0.407 | 0.369 | 0.335 | 0.304 | 0.276 |
| 21 アミロイドーシス | 男 | 1 | 0.788 | 0.621 | 0.491 | 0.388 | 0.311 | 0.252 | 0.204 | 0.166 | 0.135 | 0.116 | 0.100 | 0.086 | 0.074 |
| | 女 | 1 | 0.808 | 0.654 | 0.530 | 0.430 | 0.371 | 0.331 | 0.294 | 0.262 | 0.238 | 0.223 | 0.208 | 0.195 | 0.182 |
| 22 後縦靭帯骨化症 | 男 | 1 | 0.892 | 0.796 | 0.711 | 0.635 | 0.578 | 0.532 | 0.490 | 0.451 | 0.413 | 0.376 | 0.343 | 0.312 | 0.284 |
| | 女 | 1 | 0.909 | 0.827 | 0.752 | 0.684 | 0.633 | 0.593 | 0.555 | 0.520 | 0.486 | 0.454 | 0.425 | 0.397 | 0.372 |
| 23 ハンチントン舞踏病 | 男 | 1 | 0.850 | 0.723 | 0.614 | 0.522 | 0.441 | 0.372 | 0.313 | 0.264 | 0.222 | 0.188 | 0.160 | 0.135 | 0.115 |
| | 女 | 1 | 0.867 | 0.752 | 0.652 | 0.566 | 0.491 | 0.421 | 0.361 | 0.310 | 0.272 | 0.246 | 0.222 | 0.200 | 0.181 |
| 24 ウィリス動脈輪閉塞症 | 男 | 1 | 0.940 | 0.884 | 0.831 | 0.781 | 0.741 | 0.703 | 0.667 | 0.633 | 0.602 | 0.571 | 0.542 | 0.514 | 0.488 |
| | 女 | 1 | 0.947 | 0.896 | 0.849 | 0.804 | 0.770 | 0.742 | 0.715 | 0.690 | 0.666 | 0.644 | 0.623 | 0.603 | 0.583 |
| 25 ウェゲナー肉芽腫症 | 男 | 1 | 0.907 | 0.823 | 0.747 | 0.677 | 0.617 | 0.566 | 0.519 | 0.477 | 0.435 | 0.395 | 0.359 | 0.325 | 0.295 |
| | 女 | 1 | 0.923 | 0.852 | 0.786 | 0.726 | 0.683 | 0.646 | 0.612 | 0.579 | 0.546 | 0.509 | 0.475 | 0.443 | 0.413 |
| 26 発性拡張型心筋症 | 男 | 1 | 0.885 | 0.784 | 0.695 | 0.617 | 0.556 | 0.503 | 0.455 | 0.411 | 0.372 | 0.339 | 0.309 | 0.281 | 0.256 |
| | 女 | 1 | 0.894 | 0.801 | 0.718 | 0.644 | 0.589 | 0.542 | 0.500 | 0.460 | 0.427 | 0.409 | 0.391 | 0.374 | 0.358 |
| 27 シャイ・ドレーガー症候群 | 男 | 1 | 0.731 | 0.535 | 0.391 | 0.286 | 0.212 | 0.157 | 0.116 | 0.086 | 0.064 | | | | |
| | 女 | 1 | 0.719 | 0.518 | 0.373 | 0.270 | 0.196 | 0.138 | 0.098 | 0.069 | 0.048 | | | | |
| 28 表皮水疱症 | 男 | 1 | 0.945 | 0.893 | 0.843 | 0.797 | 0.753 | 0.711 | 0.671 | 0.634 | 0.598 | | | | |
| | 女 | 1 | 0.934 | 0.872 | 0.814 | 0.760 | 0.718 | 0.678 | 0.631 | 0.571 | 0.517 | 0.468 | | | |
| 29 膿疱性乾癬 | 男 | 1 | 0.944 | 0.891 | 0.841 | 0.793 | 0.755 | 0.729 | 0.703 | 0.678 | 0.655 | | | | |
| | 女 | 1 | 0.926 | 0.857 | 0.794 | 0.735 | 0.698 | 0.674 | 0.651 | 0.630 | 0.608 | | | | |
| 30 広範椎管狭窄症 | 男 | 1 | 0.902 | 0.814 | 0.734 | 0.662 | 0.599 | 0.556 | 0.517 | 0.480 | 0.446 | | | | |
| | 女 | 1 | 0.901 | 0.812 | 0.731 | 0.659 | 0.597 | 0.555 | 0.516 | 0.479 | 0.445 | | | | |
| 31 原発性胆汁性肝硬変 | 男 | 1 | 0.939 | 0.882 | 0.829 | 0.779 | 0.731 | | | | | | | | |
| | 女 | 1 | 0.941 | 0.886 | 0.834 | 0.785 | 0.739 | | | | | | | | |
| 32 重症急性膵炎 | 男 | 1 | 0.703 | 0.494 | 0.348 | 0.244 | 0.172 | | | | | | | | |
| | 女 | 1 | 0.679 | 0.461 | 0.313 | 0.213 | 0.144 | | | | | | | | |
| 33 特発性大腿骨頭壊死症 | 男 | 1 | 0.908 | 0.824 | 0.748 | 0.679 | 0.616 | | | | | | | | |
| | 女 | 1 | 0.904 | 0.817 | 0.739 | 0.668 | 0.603 | | | | | | | | |
| 34 混合性結合組織病 | 男 | 1 | 0.966 | 0.934 | 0.902 | 0.872 | 0.842 | | | | | | | | |
| | 女 | 1 | 0.965 | 0.931 | 0.898 | 0.866 | 0.835 | | | | | | | | |

注：シャイドレーガー症候群, 表皮水疱症, 膿疱性乾癬, 広範椎管狭窄症は1988年以降に受給対象となったため受給継続率は9年までしか観察できない。原発性胆汁性肝硬変, 重症急性膵炎, 特発性大腿骨頭壊死症, 混合性結合組織病は1992年以降に受給対象となったため受給継続率は5年までしか観察できない。

負担率が高くなったことや、2003年（平成15年）10月から特定疾患医療受給について所得による自己負担率の格差が導入されたことにより、特定疾患医療受給者数の動向ならびに、保険の種類による受給状況、継続状況が今後変化することが予想される。

本論文では、特定疾患医療受給者全疾患について、初めて最長13年後までの受給継続率を明らかにすることができた。難病は稀少疾患が多く含まれ、その予後を明らかにすることは、難病といわれるそれぞれの疾患の重症度や治療研究事業の成果を明らかにする上では大変重要である。受給継続率は、受給者の性、年齢、病気の予後や医療制度等の社会的要因の影響を受けていると考えられるが、筋萎縮性側索硬化症や劇症肝炎では、その受給継続率の推移は生命予後を反映していると考えられ、継続率を今後も継続して観察することによって得られる知見は、難病対策の成果を明らかにすることができる重要な情報となると考えられた。

V ま と め

過去4回の特定疾患治療研究事業医療受給者調査のリンケージデータを利用することによって、性・年齢別、都道府県別、疾患別、保険の種類別に受給者の受給継続状況、最長13年後までの受給継続率の特徴を明らかにすることができた。この制度についての知識・情報が周知され、多くの患者が長期間にわたって医療費公費負担制度を利用していることが明らかになった。一方、特定疾患に関する医療制度を始めとする医療・保険制度の改革が行われていく中で、これらの社会的な要因によって受給継続状況は変化することが予測され、今後も注意深い観察が必要と考えられた。

本報告の詳細については、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報告書¹⁷⁾としてまとめられている。

(受付 2004. 9.30)
採用 2005. 9.21)

文 献

- 柳川 洋, 中村好一, 長谷川央子編: 特定疾患治療研究医療受給者調査報告. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班, 1986.
- 中村好一, 長谷川央子, 永井正規, 他: 難病医療費公費負担制度(特定疾患治療研究事業)による医療費受給者の実態. 日本公衛誌 1987; 34: 328-337.
- 中村好一, 柳川 洋, 永井正規, 他: 難病患者の受療動向に関する研究. 日衛誌 1988; 42: 1083-1091.
- 柳川 洋, 中村好一, 橋本 勉, 他編: 特定疾患治療研究医療受給者調査報告書(1988年度分)その1. 基本的な集計解析. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班, 1990.
- 柳川 洋, 中村好一, 橋本 勉, 他編: 特定疾患治療研究医療受給者調査報告書(1988年度分)その2. 受療動向に関する集計解析. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班, 1991.
- 中村好一, 坂田清美, 藤田委由, 他: 難病医療費公費負担制度による医療費受給者の疫学像. 日本公衛誌 1991; 38: 525-533.
- 橋本修二, 中村好一, 永井正規, 他: 難病医療費公費負担制度による医療費受給者の受療動向. 日衛誌 1992; 47: 831-842.
- 永井正規, 中村好一, 阿相栄子, 他編: 特定疾患治療研究医療受給者調査報告書(1992年度分)その1. 基本的集計. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班, 1995.
- 永井正規, 中村好一, 阿相栄子, 他編: 特定疾患治療研究医療受給者調査報告書(1992年度分)その2. 受療動向に関する集計解析. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班, 1996.
- 柴崎智美, 永井正規, 阿相栄子, 他: 難病患者の実態調査—難病医療費公費負担制度による医療費受給者の解析. 日本公衛誌 1997; 44: 33-46.
- 柴崎智美, 永井正規, 阿相栄子, 他: 難病患者の受療動向—難病医療費公費負担制度による医療費受給者の解析—. 日衛誌 1998; 52: 631-640.
- 永井正規, 洲上博司, 仁科基子, 他編: 特定疾患治療研究医療受給者調査報告書(1997年度分)その1. 基本的集計. 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, 2000.
- 永井正規, 洲上博司, 仁科基子, 他編: 特定疾患治療研究医療受給者調査報告書(1997年度分)その2. 受療動向に関する集計解析. 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, 2000.
- 洲上博司, 永井正規, 仁科基子, 他: 難病患者の実態調査—1997年度特定疾患医療受給者全国調査の解析—. 日本公衛誌 2002; 49(8): 774-789.
- 洲上博司, 永井正規, 仁科基子, 他: 難病患者の受療動向—1997年度特定疾患医療受給者全国調査の解析—. 日衛誌 2003; 58(3): 357-368.
- 橋本修二, 永井正規, 中村好一, 他: 難病医療費公費負担制度による医療費受給の開始・中止状況. 日本公衛誌 1996; 43: 974-981.

- 17) 洲上博司, 仁科基子, 太田晶子, 他: 医療受給者の経年変化—リンケージデータを用いた集計—. 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13年度 研究業績集. 2002; 150-171.

CHRONOLOGICAL ANALYSIS OF INDIVIDUALLY LINKED DATA FOR PATIENTS WITH INTRACTABLE DISEASE RECEIVING PUBLIC FINANCIAL AID FOR TREATMENT

Satomi SHIBAZAKI*, Masaki NAGAI*, Hiroshi FUCHIGAMI^{2*}, Motoko NISHINA*, Akiko OHTA*, Takashi KAWAMURA^{3*}, and Yoshiyuki OHNO^{4*}

Key words : intractable disease, nationwide survey, patients receiving financial aid for treatment, linked data

Purpose Nationwide surveys of intractable disease patients receiving public financial aid for treatment were performed by Research Committee for Epidemiology of Intractable Disease (Ministry of Health and Welfare, Japan) 4 times in the past, in 1984, 1988, 1992 and 1997. The purpose of the present study was to clarify the features of continuance with intractable disease patients receiving public financial aid for treatment.

Methods Individual information collected by each nationwide survey was linked using the disease, the residence, the sex, and the birth date. The proportion of intractable disease patients according to receipt duration, kind of medical insurance, sex and age was calculated with reference to the disease and an estimation of the receipt persistence rate was calculated for every year. Moreover, in consideration of variation in the data, average receipt persistence rates over years were also calculated.

Results According to observation on individual patient's follow up, the proportion for which financial aid was discontinued within four years was 25%, while 70% continued receiving aid for at least four years and some 55% for eight or nine years.

The proportion of those who continue receiving support long-term is high about the so-called autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus, Behçet's disease, and the aortic syndrome. In contrast, with diseases having a poor prognosis, such as fulminant hepatitis, amyloidosis, and amyotrophic lateral sclerosis, periods of continuance are short. The proportion needing long-term continuation is higher in women than in men, especially with diseases which have long been eligible for support. However, with diseases for which receipt was started recently, there is a tendency for persistence to be higher in men than in women.

Conclusion With reform of insurance systems, including the medical system for intractable diseases, it is predicted that receipt continuation will change with alteration of social factors, and it is necessary to monitor receipt continuation carefully from now on.

* Department of Public Health, Saitama Medical School

^{2*} Saitama Health Promotion Corporation

^{3*} Kyoto University Center for Student Health

^{4*} Japan Labour Health and Welfare Organization, Asahi Rosai Hospital

筋萎縮性側索硬化症患者における QOLの変化とその関連要因に関する検討

オカモト カズシ キヒラ タメコ コンドウ トモヨシ サカモト ナオマサ
岡本 和士*1 紀平 為子*2 近藤 智善*3 阪本 尚正*4
コバシ ゲン ワシオ マサカズ ミヤケ ヨシヒロ
小橋 元*5 鷺尾 昌一*6 三宅 吉博*7
ヨコヤマ テツジ ササキ ヒン イナバ ムカ
横山 徹爾*8 佐々木 敏*9 稲葉 裕*10

目的 筋萎縮性側索硬化症（以下「ALS」）患者におけるQOL（生活・生命の質）の維持・確保のための精神的支援を含めた本人・家族と医療・福祉従事者との間の支援体制の構築が急務とされている。そこで、本研究の目的は、ALS患者のQOLを1年前の状況との比較から評価するとともに、その変化に関連する要因を明らかにすることである。

対象と方法 2004年9月に、愛知県内に居住するALS患者258名に郵送による質問票調査を行い、回答の得られた98名（回収率：38.0%）を解析対象とした。QOL関連要因として「身体の痛み」「精神的安定度」「食欲」「睡眠状況」「コミュニケーション」を用い、1年前との比較からQOLの変化の状況を評価した。QOLの変化の指標として、各々の要因について変化の程度（悪化＝1点、不変＝0点、改善＝－1点）を合計して求めたQOL低下度を用いた。

結果 5つのQOL関連要因のうち1年前と比べ悪化したと答えた者の割合が最も高かった要因は「精神的不安定の増加」で、次いで「身体の痛みの増加」であった。QOL低下度と性、年齢、発症時年齢およびADLとの間に有意な関連はなかった。QOL低下度は精神的活動性の高いものほど有意に小さかった。また、人工呼吸器非装着者のQOL低下度は装着者に比べ有意に大きかった。

結論 ALS患者のQOLの維持・確保のために、患者家族や地域の医療担当者を含めた包括的な精神的活動性および食事量の維持・確保のためのサポート体制を構築する必要性を示唆する知見を得た。

キーワード 難病、筋萎縮性側索硬化症、QOL、ソーシャルサポート

I はじめに

筋萎縮性側索硬化症(以下「ALS」)は、主に壮年期に発症し、運動神経の選択的な障害のために進行性の筋力低下、筋萎縮をきたす疾患であり、原因が全く不明なため、現在は有効な根治療法がない神経難病である¹⁾。さらに、ALSの病

状進行とともに生じる身体機能の著しい障害は日常生活にも制限を与えるため、QOL（生活・生命の質）も著しい低下をきたす。したがって、患者のQOLの維持・確保のために精神的支援を含めた患者本人・家族と医療・福祉従事者との間の支援体制の構築が急務とされている。

ALS患者のQOLの実態とその関連要因に関

*1 愛知県立看護大学公衆衛生学教授 *2 和歌山県立医科大学神経内科講師 *3 同教授
*4 兵庫医科大学衛生学講師 *5 北海道大学大学院医学研究科・老年保健医学講座講師
*6 札幌医科大学公衆衛生学助教授 *7 福岡大学医学部公衆衛生学助教授
*8 国立保健医療科学院技術評価部主任研究官
*9 独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養所要量策定企画・運営担当リーダー
*10 順天堂大学医学部衛生学教授

し、欧米では、身体的障害ではなく精神心理的状況がQOLと有意に関連すること²⁾³⁾、精神心理的要因の中でも宗教や精神的な要因との関係が強いこと³⁾⁴⁾、さらには人工呼吸器装着者のQOLが非装着者に比べ高いこと⁵⁾が報告されてきた。しかしながら、わが国におけるALS患者のQOLの実態に関する大規模な疫学研究は極めて少ない。齋藤ら⁶⁾は、在宅療養中の患者61名に対し主観的QOLの実態を調査した結果、QOL得点は「痛みとしびれ」および「夜間看護のある者」で低い傾向を、「訪問看護の利用時間の長い者」で高い傾向を認めた。さらに、志津⁷⁾は、他の人に役立つこと、自分が必要とされていること、自分の存在が認められていることが生きがいにつながり、QOLに関与していることを報告した。これらの研究はいずれも横断的なQOLの実態を調べたものであるが、ALSが進行性の疾患である点を考慮すると、そのQOLの変化の状況とそれに影響を与える要因を調べることの必要性が考えられた。

本研究では、ALS患者のQOLを「患者が身体的・精神的に安定した生活を続けられること」と定義し、後述する5つのQOL関連要因について1年前の状況との比較から評価するとともに、さらにその変化に関連する要因に関する検討も行った。

II 対象と方法

2004年9月に愛知県内に居住するALSによる特定疾患医療受給証交付者258名全員に対する、郵送による患者あるいは配偶者の記入による質問票調査にて、回答が得られた98名（回収率：38.0%）を解析対象とした（対象者の性・年齢別分布を表1に示す）。

QOL関連要因として、「身体の痛み」「精神的安定度」「食欲」「睡眠状況」「コミュニケーション」の5項目を用い、いずれの項目とも回答は配偶者が行った。最近1年間のQOL低下の状況を評価するため、その合計点からQOL低下度を求めた（個々の要因の回答肢と得点を表2に示す）。その他、発症時年齢、相談相手の有無、ADL

表1 対象者の性・年齢別分布

(単位 名, ()内%)

| | 総数 | 39歳以下 | 40~49 | 50~59 | 60~69 | 70歳以上 |
|----|---------------|------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| 総数 | 98 (100.0) | 3 (3.1) | 4 (4.1) | 27 (27.6) | 36 (36.7) | 28 (28.6) |
| 男性 | 58 (100.0) | 1 (1.7) | 3 (5.2) | 16 (27.6) | 25 (43.1) | 13 (22.4) |
| 女性 | 40 (100.0) | 2 (5.0) | 1 (2.5) | 11 (27.5) | 11 (27.5) | 15 (37.5) |

表2 最近1年間のQOL関連要因の変化に対する評価得点

| 要因 | 改善(-1点) | 不変(0点) | 悪化(1点) |
|--------|---------|--------|--------|
| 精神的不安定 | 減った | 変わりなし | 増えた |
| 身体の痛み | 減った | 変わりなし | 増えた |
| 夜間の睡眠 | 増えた | 変わりなし | 減った |
| 食事量 | 増えた | 変わりなし | 減った |
| 家族との会話 | 増えた | 変わりなし | 減った |

の評価としてBarthel Index⁸⁾と人工呼吸器装着の有無を用いた。日常生活での精神的活動性に関する項目として、「ニュースに対する関心の有無」「生きがいの有無」「知人や友人の訪問の受け入れの有無」を用いた。行政や周囲のサポート状況に対する満足状況に関する項目として、「医療スタッフの医療的なサポート状況」「医療機関と福祉関係機関の連携状況」「介護に対する行政の対応」を用いた。

統計解析として、平均値に関して2群間の比較にはMann-Whitney検定を、3群以上の比較にはKruskal-Wallis検定を、また分布の比較には χ^2 検定を用いた（統計ソフトSPSS for Windows ver.11.5を使用）。発症時年齢およびBarthel Index得点は、中央値を用いて、それぞれ60歳未満と60歳以上および55点未満と55点以上の2群に分類した。「ニュースに対する関心の有無」「生きがいの有無」「知人や友人の訪問の受け入れの有無」については、ありを1点、なしを0点として、その合計点を精神的活動性得点とした。「医療スタッフの医療的なサポート状況」「医療機関と福祉関係機関の連携状況」「介護に対する行政の対応」については、「満足している」「やや満足」を「満足」、「あまり満足できない」を「不満足」とし、この2群間で比較した。

なお、本研究計画は愛知県立看護大学倫理委員会の承認を受けた。

Ⅲ 結 果

(1) 要因別にみた悪化状況の比較 (図1)

5つの要因のうち、1年前に比べ悪化した割合が最も高かったのは「精神的不安定の増加」(61.2%)であり、次いで「身体の痛みの増加」(56.1%)であった。一方、最も低かったのは「夜間の睡眠の減少」(32.7%)であった。

(2) QOL低下度の分布

QOL低下度の平均は2.2点 (最高5点, 最低-1点) であった。

図1 要因別悪化状況の比較

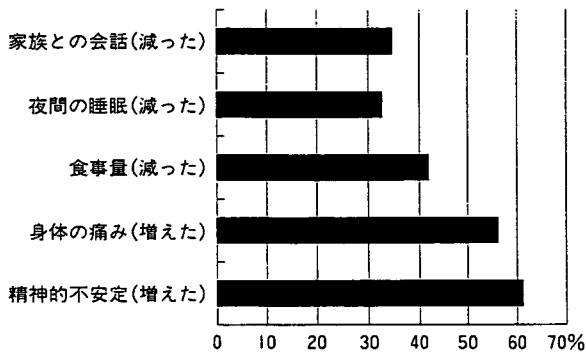


表3 要因別QOL低下度の比較

| 要因 | QOL低下度の平均値 | p for trend |
|---------------|------------|-------------|
| 性 | | |
| 男性 | 2.0±1.7 | p=0.11 |
| 女性 | 2.6±1.7 | |
| 年齢 | | |
| 49歳以下 | 2.1±1.6 | p=0.99 |
| 50～59歳 | 2.3±1.9 | |
| 60～69歳 | 2.3±1.8 | |
| 70歳以上 | 2.1±1.7 | |
| 発症時年齢 | | |
| 60歳未満 | 2.2±1.7 | p=0.99 |
| 60歳以上 | 2.2±1.8 | |
| 有病年数 | | |
| 5年未満 | 2.5±1.7 | p=0.08 |
| 5～9年 | 1.7±1.8 | |
| 10年以上 | 1.6±1.6 | |
| Barthel Index | | |
| 55点未満 | 2.1±1.9 | p=0.96 |
| 55点以上 | 2.3±1.6 | |
| 人工呼吸器の装着 | | |
| なし | 2.4±1.6 | p=0.03 |
| あり | 1.5±1.9 | |
| 相談できる医療スタッフ | | |
| なし | 2.1±1.7 | p=0.36 |
| あり | 2.5±1.6 | |

(3) QOL得点と背景要因との関連 (表3)

有病年数の短い者ほどQOL低下度が大きい傾向があった。また、人工呼吸器の装着の有無とQOL低下度との関連では、未装着者は装着者に比べ、QOL低下度が有意に大きかった。しかし、性別、年齢別、発症時年齢別、Barthel Index得点別、相談相手の有無別のQOL低下度に有意差は認められなかった。

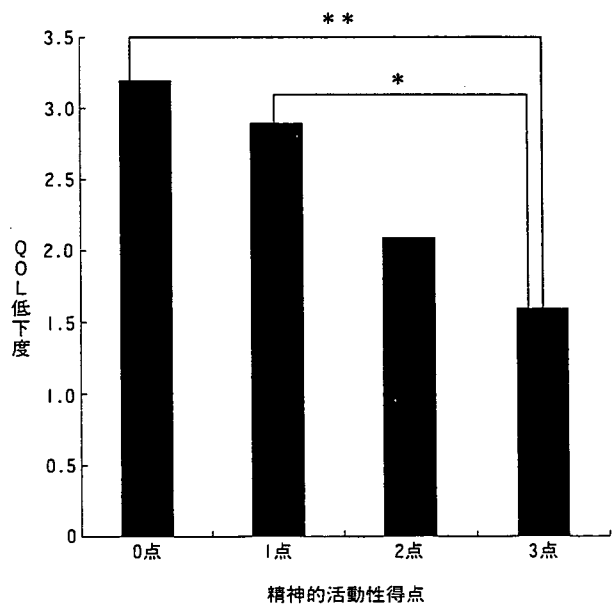
(4) 日常での精神的活動性の高さとの関連 (表4, 図2)

日常の精神的活動性の高さとの関連については、「情報に関心あり」「生きがいあり」「友人の訪問を好む」は「そうでない」と比べ、いずれもQOL低下度は有意に小さかった。精神的活動性得点とQOL低下度との関連を検討した結果、

表4 精神的活動性の高さとの関連

| 要因 | QOL低下度の平均値 | p for trend |
|-----------|------------|-------------|
| 情報への関心の程度 | | |
| なし | 3.2±1.9 | p=0.02 |
| あり | 2.1±1.6 | |
| 生きがい | | |
| なし | 2.5±1.7 | p=0.04 |
| あり | 1.6±1.6 | |
| 友人の訪問 | | |
| 好まない | 2.7±1.6 | p=0.04 |
| 好む | 2.0±1.7 | |

図2 精神的活動性とQOL低下度



注 * : p<0.05, ** : p<0.01

精神的活動性得点0点(すべてなし)のQOL低下度が3.2と最も大きく、3点(すべてあり)が1.6と最も小さく、さらに精神的活動性得点が高い者ほどQOL低下度は大きくなっていた(p for trend=0.04)。

(5) 行政との対応との関連(表5)

「医療スタッフの医療的なサポート状況」「介護に対する行政の対応」の満足度とQOL低下度とは有意な関連はなかったが、「医療機関と福祉関係機関の連携状況」に対して満足度の高い者のQOL低下度が大きい傾向が認められた。

IV 考 察

本研究は、ALS患者の1年前と現在との間のQOL低下度の実態について調べた。本研究では諸家の報告と同様²⁾³⁾⁴⁾⁶⁾、ALS患者のQOLに関連する要因として選んだ5つのうち、悪化の程度が大きかったのは「精神的不安定の増加」(61.2%)で、次いで「身体の痛みの増加」(56.1%)であった。QOL低下度と性、年齢および発症時年齢との間に有意な関連はなかった。一方、日常の精神的活動性の高いものほど、QOL低下度は有意に小さかった。

これまで、横断的にALS患者のQOLの実態およびその関連要因に関する疫学的な研究は行われてきた。しかし、ALS患者のQOLの変化の程度に着目し、その関連要因を観察した研究は、筆者らの知る限り皆無ともいえる。したがって、本研究は、配偶者の主観による1年前との比較であるが、ALS患者におけるQOLの変化の程度とその関連要因を検討した最初の知見である。

本研究においてQOL関連要因の変化の程度に関する評価は、本人でなく、その家族あるいは配偶者の観察により行われたため、それらの評価者の主観が患者のQOLの評価に影響を及ぼした可能性は否定できない。さらに面接調査ではなく郵送調査を用いた結果、回収率が約40%と極めて低かったことは、ALS患者の中でも、本調査に回答できた者の実態が反映された可能性がある。これら2つの調査上の問題点はあるが、

表5 行政の対応とQOL低下度との関連

| 要 因 | QOL低下度の の平均値 | p for trend |
|-------------------|-----------------|-------------|
| 医療スタッフの医療的なサポート状況 | | |
| 満足 | 2.6±1.9 | p=0.67 |
| 不満足 | 2.6±1.6 | |
| 介護に対する行政の対応 | | |
| 満足 | 2.6±1.9 | p=0.68 |
| 不満足 | 2.2±1.6 | |
| 医療機関と福祉関係機関の連携状況 | | |
| 満足 | 2.3±1.9 | p=0.06 |
| 不満足 | 1.8±1.6 | |

本研究において過去の研究と同様に、①悪化の程度が大きかったのは「精神的不安定の増加」(61.2%)であったこと、②QOL低下度がADL指標として用いたBarthel Indexにて55点以上と55点未満群で有意差がなかったこと(表2)²⁾³⁾、③人工呼吸器非装着者の方がQOL低下度は大きかった⁵⁾とする結果を得たことから、調査方法や対象者の選択バイアスの影響は小さいものと考えられた。

本研究では過去の報告と同様²⁾³⁾、QOL低下度とBarthel Index得点との間に有意な関連が認められなかった。一方、5つのQOL関連要因のうち、「精神的安定度」が1年前と比べ悪化したと答えた者の割合が最も高かった。この結果は、Simmondsら²⁾の精神心理的要因がQOLと有意に関連するとの報告と一致していた。この結果について、身体的要因と精神的要因は複雑に影響しあっているのでお互いの影響をわけて考えることはできないと思われる。Robbinsら³⁾は、宗教心やspiritualityのような精神的な要素が身体的要因に影響を与えることを指摘している。そこで、本研究で精神的活動性との関連を調べた結果、個々の要因あるいは総合的に精神的活動性の高い者ほどQOL低下度が有意に小さかった。本研究において、「精神的安定度」が悪化した者の精神的活動性得点は1.7であり、改善・不変の2.2に比べ有意に低かった。これらの結果は、欧米における先行研究と一致する結果であった。精神活動の高さが精神心理的状態の安定につながり、それがQOLの維持・向上につながる可能性を示唆する知見と考えられた。したがって、QOLの維持を行うためには、患者本人の努力だ

けでなく、その家族や地域の医療担当者が協力して精神的活動性を保つための包括的なサポート体制を構築する必要性が考えられた。

QOL関連要因のうち、悪化した者の割合が「精神的不安定の増加」「身体の痛みの増加」に次いで多かった「食事量の減少」に関して、食事量の減少や低栄養状態がうつ状態⁹⁾¹⁰⁾や脳機能の低下¹¹⁾と関連すること、さらに低栄養状態および食欲の低下がQOLの低下¹²⁾と有意に関連することが報告されている。すなわち、食事量の減少は栄養状態の悪化だけでなく、精神的不安定さの増加を介し、QOL低下度と関連する可能性が考えられる。さらに、食欲の低下は食事量の低下につながることから、家族や医療スタッフはALS患者の食欲を維持・確保する必要性が認められた。

さらに、過去の報告と同様、人工呼吸器非装着者は装着者に比べQOLが有意に低下していた。こうした低下についてLyllら⁹⁾は、人工呼吸器を装着することにより、睡眠時無呼吸障害の恐怖の減少に伴い、夜間の睡眠障害が改善されるためであると説明している。結果として示していないが、本調査でも人工呼吸器非装着者は装着者に比べ夜間睡眠状況が悪化した者の割合が有意に高く、この結果はLyllらの仮説を支持するものである。

今回、ALS患者のQOLの実態とその関連要因を検討した結果、QOL低下は身体的状況よりもむしろ精神的状況と関連することが認められた。さらに、QOL低下を抑止するためには精神的活動性と食事量を維持・確保する必要性が認められた。今後、ALS患者のQOLの維持・安定のために、患者家族、地域の医療担当者、心理の専門家を含めた包括的な精神的安定および精神的活動性の維持のためのサポート体制の構築、食事量の維持・確保や摂取量の評価と摂取方法の検討の必要性が認められた。

本研究は、QOLの変化の程度とその関連要因を横断的に検討したものであるため、今後、ALS患者のQOLの維持・安定のための有用な情報を提供するためにも、関連要因に関する縦断的な

調査を行う必要性が考えられた。

謝辞

本調査にご協力いただいた筋萎縮性側索硬化症の患者と家族の方々、愛知県健康対策課原爆・特定疾患グループの方々に深甚の謝意を申し上げます。

本研究は、平成16年度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」(主任研究者 稲葉裕)の一部として行われた。

文 献

- 1) The ALS Association : Living With ALS Manuals. 1997.
アメリカALS協会編. 遠藤明訳. ALSマニュアル-ALSと共に生きる. 1997 ; 17-24.
- 2) Simmons Z, Bremer BA, Robbins RA, et al. Quality of life in ALS depends on factors other than strength and physical function. *Neurology* 2000 ; 55 : 388-92.
- 3) Robbins RA, Simmons Z, Bremer BA, et al. Quality of life in ALS in maintained as physical function declines. *Neurology* 2001 ; 56 : 442-4.
- 4) Reed PG. Spirituality and well-being in terminally ill hospitalized adults. *Res Nurs Health* 1987 ; 10 : 335-44.
- 5) Lyll RA, Donaldson N, Fleming T, et al. A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation. *Neurology* 2001 ; 57 : 153-6.
- 6) 齋藤明子, 小林淳子. 在宅筋萎縮性側索硬化症 Quality of lifeに関する研究. *日本在宅ケア学会誌* 2002 ; 5 : 47-53.
- 7) 志津由三子. 筋萎縮性側索硬化症における緩和ケアについて. 平成15年度在宅ケア等研修会.
(http://www.pref.chiba.jp/syozoku/c_kenzou/8zyosei/1kikaku/health/zaitaku/sizu.html)
- 8) Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation, The Barthel Index. *Md State Med J* 1970 ; 14 : 61-5.
- 9) Koo JR, Yoon JW, Kim SG, et al. Association of depression with malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 1037-42.
- 10) Vetta F, Ronzoni S, Taglieri G, et al. The impact of malnutrition on the quality of life in the elderly. *Clin Nutr* 1999 ; 18 : 259-67.
- 11) Guedes RC, Monteiro JS, Teodosio NR. Malnutrition and brain function : Experimental studies using the phenomenon of cortical spreading depression. *Rev Bras Biol* 1996 ; 2 : 293-301.
- 12) Osoba D, Murray N, Gelmon K, et al. Quality of life, appetite, and weight change in patients receiving dose-intensive chemotherapy. *Oncology* 1994 ; 8 : 61-5.

Original Article

Antimitochondrial Antibody Negative Primary Biliary Cirrhosis in Japan: Utilization of Clinical Data When Patients Applied to Receive Public Financial Aid

Fumio Sakauchi,¹ Mitsuru Mori,¹ Mikio Zeniya,² and Gotaro Toda.³

BACKGROUND: We examined patients who showed laboratory and histological evidence of primary biliary cirrhosis (PBC) in the absence of antimitochondrial antibody (AMA) to elucidate the characteristics of AMA negative PBC.

METHODS: From a total of 5,805 patients with symptomatic PBC, 2,419 cases (41.7%) were selected in the present study, who were diagnosed using the following criterion; chronic non-suppurative destructive cholangitis was histologically observed and laboratory data did not contradict PBC. The information collected from records included sex, age, symptoms, physical findings, and complicated autoimmune diseases. We then evaluated these data according to the positivity of AMA.

RESULTS: Of the total subjects, 470 cases (19.4%) were found to be negative for AMA. The proportion of female patients was higher among the AMA negative group than among the AMA positive one. Pruritus was found less frequently among patients with AMA negative PBC than among those with AMA positive PBC. Levels of alkaline phosphatase, γ -glutamyl transpeptidase, and IgM were significantly lower among patients with AMA negative PBC than among those with AMA positive PBC. Complications such as Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis, and scleroderma, including CREST syndrome, were found with significantly higher frequency among patients with AMA negative PBC than among those with AMA positive PBC.

CONCLUSION: Considering serum level of IgM and frequencies of complicated autoimmune diseases, it is possible that Japanese patients with AMA negative PBC are consistent with the disease entity of autoimmune cholangitis reported in western countries.

J Epidemiol 2006; 16:30-34.

Key words: Liver Cirrhosis, Biliary; antimitochondrial antibody; Cross-Sectional Studies; complications.

Primary biliary cirrhosis (PBC) is a chronic cholestatic disorder characterized by progressive, nonsuppurative inflammation and destruction of small bile ducts. The presence of antimitochondrial antibody (AMA) in the sera is a very important finding for the diagnosis of PBC. However, it has been reported that some patients with laboratory and histological findings compatible with PBC do not have detectable AMA,^{1,2} and most information regarding AMA negative PBC is still limited to Europe and North America.

In Japan, symptomatic PBC was specified as one of "the intractable diseases" from 1990. Patients with symptomatic PBC who want to receive public financial aid from the Ministry of Health, Labour and Welfare have to sign agreements and write applications. They are then registered and can receive public financial aid. In 1999, the Ministry permitted the use of clinical data from the patients diagnosed with symptomatic PBC. Therefore, the data was available to the research committee of intractable hepatic diseases and the research committee on the

Received June 30, 2005, and accepted September 18, 2005.

This study was supported in a part by a grant from the research committee on the epidemiology of intractable diseases of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

¹ Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine.

² Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine.

³ Senpo Tokyo Takanawa Hospital.

Address for correspondence: Fumio Sakauchi, Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine, South 1, West 16, Chuo-ku, Sapporo 060-8556, Japan. (e-mail: sakauchi@sapmed.ac.jp)

Copyright © 2006 by the Japan Epidemiological Association

epidemiology of intractable diseases. Using these data, we have already shown the clinical features of 5,805 prevalent cases of symptomatic PBC,³ whose conditions met one of the three criteria outlined by the previous reports in Japan;⁴⁻⁶ (1) chronic non-suppurative destructive cholangitis is histologically observed and laboratory data do not contradict PBC; (2) AMA is positive, and chronic non-suppurative destructive cholangitis is not histologically observed but histological findings are compatible with PBC; and (3) histological examination is not performed, but AMA is positive and clinical findings and course indicate PBC.

In the present study, we tried to elucidate the characteristics of AMA negative PBC in Japan using the clinical data when they applied to receive the public financial aid.

METHODS

In the fiscal year 1999, 9,761 prevalent cases with symptomatic PBC were registered; they were about 81% of 12,000 patients estimated in Japan.⁷ We used the clinical data of 6,305 patients being that not all prefectures provided the data, and chose the cases of 5,805 patients whose clinical data were written and collected between 1999 and 2000; the data from residual cases were not written during this time, for example written in 1998 or before. From these 5,805 patients, 2,419 cases (41.7%) who were diagnosed according to the above-mentioned criterion,¹ i.e. chronic non-suppurative destructive cholangitis was histologically observed and laboratory data did not contradict PBC, were selected in the present study. After then the following information of each patient was collected from the records; sex, age, symptoms and physical findings, complicated autoimmune diseases, laboratory data including serum levels of bilirubin, alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP), total cholesterol, IgM, and frequencies of positivity of AMA. We evaluated symptoms and physical findings, laboratory data, and complicated autoimmune diseases according to the positivity of AMA. In the present study, the frequencies of items in the clinical data were analyzed, excluding "unclear" or blank spaces.

Statistical analysis was performed using SPSS[®] version 10.0 (SPSS Inc.). The chi-square test was used for comparing the proportions of two groups, and the Mann-Whitney test was used to evaluate differences in clinical variables. $P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

Sex and Age

Of the total subjects, 470 of the 2,419 cases (19.4%) were found to be negative for AMA. Table 1 presents male-to-female ratios (men/women) and age distributions according to positivity of AMA. The male-to-female ratio was 0.14 among the AMA positive group, and was 0.09 among the AMA negative one, therefore, the proportion of female cases was higher among the AMA negative group than among the AMA positive one ($P=0.01$). The median of age was 58 years among AMA positive cases, and was 59 years among AMA negative cases with no significant difference ($P=0.53$).

Symptoms and Physical Findings

Pruritus was found significantly less frequent in patients with AMA negative PBC than among those with AMA positive PBC ($P=0.03$) (Table 2). Splenomegaly was also found less frequent in patients with AMA negative PBC, but not significant, while frequencies of jaundice, xanthomas, and esophageal varices were almost the same between AMA negative and positive patients. We also conducted Mantel-Haenszel test to control the male-to-female ratio, but significant differences between the two groups did not change.

Laboratory Data

Key laboratory data are summarized in Table 3. Levels of ALP, γ -GTP, and IgM were significantly lower among patients with AMA negative PBC than among those with AMA positive PBC.

Table 1. Frequencies of patients with primary biliary cirrhosis according to positivity of antimitochondrial antibody (AMA).

| | All subjects | AMA (+) | AMA (-) |
|--|------------------|------------------|-----------------|
| Male/female ratio | 0.13 (278/2,141) | 0.14 (241/1,708) | 0.09 (37/433)* |
| Age (year): Median (interquartile range) | 58 (51 - 66) | 58 (50 - 66) | 59 (52 - 65.5)† |
| Age group (year) | | | |
| -49 | 21.5% (519) | 22.1% (430) | 18.9% (89) |
| 50-59 | 32.1% (777) | 32.0% (623) | 32.8% (154) |
| 60-69 | 33.7% (815) | 32.8% (640) | 37.2% (175) |
| 70+ | 12.7% (308) | 13.1% (256) | 11.1% (52) |
| Total | 100% (n=2,419) | 100% (n=1,949) | 100% (n=470) |

* : χ^2 test for AMA(+) vs. AMA(-), $P=0.01$

† : Mann-Whitney test for AMA(+) vs. AMA(-), $P=0.53$

Table 2. Symptoms and physical findings among patients with primary biliary cirrhosis according to positivity of antimitochondrial antibody (AMA).

| | All subjects | AMA (+) | AMA (-) | P value* | P value† |
|--------------------|---------------------|---------------------|-----------------|----------|----------|
| Pruritus | 53.9% (1,274/2,362) | 55.1% (1,048/1,903) | 49.2% (226/459) | 0.03 | 0.03 |
| Jaundice | 10.5% (250/2,387) | 10.8% (208/1,927) | 9.1% (42/460) | 0.34 | 0.37 |
| Xanthomas | 6.5% (151/2,311) | 6.5% (121/1,864) | 6.7% (30/447) | 0.95 | 0.92 |
| Splenomegaly | 37.4% (876/2,344) | 38.2% (722/1,899) | 33.8% (154/455) | 0.09 | 0.09 |
| Esophageal varices | 16.5% (385/2,171) | 16.8% (294/1,755) | 15.4% (64/416) | 0.55 | 0.50 |

Denominators are not equal because frequencies of items were analyzed excluding "unclear" or blank spaces.

* : χ^2 test for AMA (+) vs. AMA (-)

† : Mantel-Haenszel test for AMA(+) vs. AMA(-) to control male/female ratio

Table 3. Laboratory findings among patients with primary biliary cirrhosis according to positivity of antimitochondrial antibody (AMA).

| | All subjects | | AMA(+) | | AMA(-) | | P value* |
|---------------------------|---------------|---------------------|---------------|---------------------|-------------|---------------------|----------|
| | Median | Interquartile range | Median | Interquartile range | Median | Interquartile range | |
| Total bilirubin (mg/dL) | 0.6 (n=2,404) | 0.5 -0.9 | 0.6 (n=1,843) | 0.5 -0.9 | 0.6 (n=437) | 0.5 -0.9 | 0.06 |
| ALP (IU/L) | 355 (n=2,530) | 243-566 | 364 (n=1,938) | 249-575 | 326 (n=465) | 221-522 | 0.01 |
| γ -GTP (IU/L) | 84 (n=2,521) | 37-194 | 91 (n=1,929) | 40-203 | 65 (n=465) | 29-165 | <0.001 |
| Total cholesterol (mg/dL) | 207 (n=2,417) | 178-235 | 207 (n=1,867) | 178-235 | 208 (n=443) | 176-235 | 0.65 |
| IgM (mg/dL) | 343 (n=2,060) | 209-552 | 376 (n=1,603) | 230-594 | 239 (n=396) | 154-395 | <0.001 |

*: Mann-Whitney test for AMA(+) vs. AMA(-)

Table 4. Complicated autoimmune diseases among patients with primary biliary cirrhosis according to positivity of antimitochondrial antibody (AMA).

| Autoimmune diseases | All subjects | AMA (+) | AMA (-) | P value* | P value† |
|----------------------|--------------------|---------------------|------------------|----------|----------|
| Sjögren's syndrome | 16.6% (356/2,141) | 15.7% (271/1,726) | 20.5% (85/415) | 0.02 | 0.04 |
| Rheumatoid arthritis | 7.0% (161/2,294) | 6.4% (118/1,850) | 9.7% (43/444) | 0.02 | 0.04 |
| Chronic thyroiditis | 4.3% (103/2,419) | 3.8% (75/1,949) | 6.0% (28/470) | 0.06 | 0.054 |
| Scleroderma | 2.4% (59/2,419) | 2.1% (40/1,949) | 4.0% (19/470) | 0.02 | 0.03 |

Denominators are not equal because frequencies of items were analyzed excluding "unclear" or blank spaces.

* : χ^2 test for AMA (+) vs. AMA (-)

† : Mantel-Haenszel test for AMA(+) vs. AMA(-) to control male/female ratio

Complicated Autoimmune Diseases

Complications such as Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis, chronic thyroiditis, and scleroderma, including CREST syndrome (calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, and telangiectases) were found in 20.5%, 9.7%, 6.0%, and 4.0% of the patients with AMA negative PBC, respectively (Table 4). These complicated diseases, excluding chronic thyroiditis, were found with significantly higher frequency in patients with AMA negative PBC than among those with AMA positive PBC. We also conducted Mantel-Haenszel test to control the male-to-female ratio, but significant differences between the two groups did not change.

DISCUSSION

AMA is the serologic hallmark of PBC. However, a small number of patients with PBC lack AMA, as such these patients are often referred as AMA negative PBC. When patients who have cholestatic disorders are found, it is necessary to differentiate PBC from other diseases causing cholestasis, such as primary sclerosing cholangitis.⁸ In the present study, therefore, cases that had been diagnosed by histological confirmation were selected.

Our patients with AMA negative PBC presented some revealing features; (1) The proportion of female cases was higher among the AMA negative group than among the AMA positive

one. (2) Pruritus was found less frequently among patients with AMA negative PBC than among those with AMA positive PBC. (3) Levels of ALP, γ -GTP, and IgM were lower among patients with AMA negative PBC. And (4) Complicated autoimmune diseases were found more frequently among patients with AMA negative PBC. It may be one explanation to the frequencies of pruritus and complicated autoimmune diseases in two groups that the AMA negative group included more women than the AMA positive one. It could be that hormonal differences between the sexes may exert modulating factors that predispose each sex toward a particular immune response.^{9,10} However, we cannot immediately conclude that these statistical differences are truly meaningful, because we dealt a large number of cases with PBC in the present study. For example, difference in percentage of pruritus was 6% and not so large. Further studies of the pathophysiological mechanism of PBC will need to be conducted in order to explain these differences comprehensively.

Michieletti et al.¹¹ and Lacerda et al.¹² reported that the AMA negative group had significantly lower serum IgM than the AMA positive controls, but the level of ALP showed no significant difference between the AMA negative and positive groups. Regarding the level of IgM, our result was consistent with these two reports, but our AMA negative group had significantly lower levels of ALP, and γ -GTP compared with the AMA positive group. One possible explanation may be the number of cases examined; In the previous studies, 17 and 35 cases with AMA negative PBC were examined respectively, whereas we examined 470 AMA negative PBC cases. Although Michieletti et al.¹¹ and Lacerda et al.¹² showed that the AMA negative group had lower levels of ALP compared with the AMA positive group, these were not statistically significant. Sánchez-Pobre et al. also reported lower serum levels of ALP and IgM among AMA negative PBC patients.¹³

Ben-Ari et al. described four AMA negative patients with overlapping features of PBC and autoimmune chronic active hepatitis,¹⁴ and it was considered that such a subgroup might be termed autoimmune cholangiopathy;¹⁵ sometimes AMA tests by immunofluorescence technique (IFT) were negative but other autoantibodies such as antinuclear antibody were positive.^{16,17} In addition, 'autoimmune cholangitis' was proposed in some reports.^{11,12,18-21} Michieletti et al. believed that AMA negative patients have a form of autoimmune cholangitis distinct from that seen in AMA positive PBC and other autoimmune liver diseases.¹¹ Lacerda et al. presented AMA negative PBC cases having other autoantibodies, such as antinuclear antibody and antismooth muscle antibody, despite the chronic non-suppurative destructive cholangitis in liver biopsy specimens.¹² On the other hand, the belief that PBC and autoimmune cholangitis are part of the same spectrum of immunologically mediated disease has risen recently.²² This spectrum would include classic AMA positive PBC as well as the syndrome with the absence of AMA in the serum. Perhaps a similar pathogenetic mechanism may underlie these diseases.²²⁻²⁴ It was also suggested that a part of AMA nega-

tive PBC might rapidly progress to liver cirrhosis within a short time.¹³ Future research is required to clarify the relationship between AMA positive and negative PBC.

Serum from patients suspected of having PBC is usually tested by IFT or enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of AMA. Most patients with PBC have AMA when serum samples are tested by IFT, but it was suggested that 1-16% of PBC patients do not have AMA when tested by IFT.^{11,21,22,25} Moreover, the prevalence of positivity of AMA by ELISA method is reported to be 92-93% among patients with PBC.¹⁶ It has been suggested that patients with AMA negative results may be shown to have AMA by more sophisticated detection techniques.^{25,26} For detecting AMA, more sensitive assays, such as immunoblotting, have been developed, and this method is expected to prove AMA positivity for most patients with AMA negative PBC by IFT or ELISA.²⁶

The present study has several limitations. Firstly, we cannot completely deny that our AMA negative cases obtained by IFT or ELISA turn into AMA positive ones by other AMA detection methods such as immunoblotting. This is a critical problem that needs to be resolved, but it may be difficult to generalize immunoblotting methods for detecting AMA because of the complex nature of their techniques and expenditure. Secondly, other clinical findings including level of IgG, autoimmune antibodies such as antinuclear antibody and antismooth muscle antibody were not available, because our patients' protocols had only the information essential for their receiving public financial aid. Additionally, we could not get adequate information about treatment and use of drugs, such as ursodeoxycholic acid. Nevertheless, to our knowledge, the present study has reported the largest number of AMA negative PBC in Japan, and we consider that we could present an outline on AMA negative PBC.

In conclusion, considering serum level of IgM and frequencies of complicated autoimmune diseases, it is possible that Japanese patients with AMA negative PBC are consistent with the disease entity of autoimmune cholangitis reported in western countries.

ACKNOWLEDGMENT

We would like to express our appreciation to the research committee of intractable hepatic diseases and the former chairman Prof. Inaba of the research committee on the epidemiology of intractable diseases.

REFERENCES

1. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1570-80.
2. Lindor KD, Dickson ER. Primary biliary cirrhosis. In: Schiff ER, Sorrel MF, and Maddrey WC, eds. *Schiff's diseases of the liver*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999: 679-92.
3. Sakauchi F, Mori M, Zeniya M, Toda G. A cross-sectional