

表 4

		n	脳浮腫		P value	OR	95%CI	
			あり	%				
HBs 抗原陽性	男	148	11	7.4	0.776	0.85	0.29	2.55
	女	78	5	6.4				
HBs 抗原陰性	男	295	9	3.1	0.001	3.8	1.74	8.31
	女	234	25	10.7				
HBs 抗原陽性	計	226	16	7.1	0.741	0.9	0.49	1.67
HBs 抗原陰性	計	529	34	6.4				

表 5

		n	脳浮腫		P value	OR	95%CI	
			あり(n)	%				
総ビリルビン (mg/dL)	<= 6.00	187	13	7	0.674	0.84	0.37	-1.92
	6.01 - 12.60	189	11	5.8				
	12.61 - 21.30	182	16	8.8				
	21.31+	186	12	6.5				
	P trend							
アンモニア (μ g/dL)	<= 84.00	173	9	5.2	0.822	0.89	0.34	-2.37
	84.01 - 123.00	172	8	4.7				
	123.01 - 178.00	173	7	4				
	178.01+	153	26	17				
	P trend							
PT (%)	34.01+	181	11	6.1	0.292	0.59	0.23	-1.56
	24.01 - 34.00	194	7	3.6				
	15.01 - 24.00	174	15	8.6				
	<= 15.00	190	19	10				
	P trend							
AST (IU/L)	<= 546.00	183	15	8.2	0.139	0.51	0.21	-1.24
	547.00 - 1613.00	190	8	4.2				
	1614.00 - 4849.00	182	16	8.8				
	4850.00+	184	13	7.1				
	P trend							
ALT (IU/L)	<= 575.50	185	13	7	0.836	0.92	0.41	-2.07
	575.51 - 1583.00	186	12	6.5				
	1583.01 - 3942.50	183	15	8.2				
	3942.51+	186	12	6.5				
	P trend							

膿疱性乾癬の重症度(新)分類と治療法の確認

—臨床調査個人票データを用いて—

黒沢美智子（順天堂大学医学部衛生学）、稲葉 裕（実践女子大学生活科学部）、
照井正（日本大学医学部皮膚科）、岩月啓氏（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野）、
永井正規（埼玉医科大学公衆衛生学）

研究要旨

H16年新規膿疱性乾癬臨床調査個人票データ88例を用いて、2006年に稀少難治性皮膚疾患研究班で改訂された膿疱性乾癬の診断基準と重症度判定を確認した。2006年診断基準で分類すると確実例15(17%)、疑い例14(50%)、その他29(33%)だった。また、重症度判定は総合的にはできなかったが重症度を構成する項目で新規88例の分布を確認した。次に新規88例全体でどのような治療法が選択され、選択された治療法の中で治療効果有りの割合を確認した。更に各重症度構成項目別に選択されている治療法を示した。エトレチナートはCRP値、アルブミン値が重症であるほど使用割合が高い傾向が認められ、シクロスポリンは紅斑、CRP値が軽症であるほど使用割合が高い傾向が認められた。副腎皮質ステロイドは各重症度との関連は認められなかった。メトトレキサートは使用が少なく検討は困難だった。今回、2006年診断基準と重症度で臨床調査個人票の分析が可能かどうかを新規のデータを用いて試行したが、今後更新データ(885例)も含めた分析を行う予定である。

背景

膿疱性乾癬は急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発する疾患で、再発を繰り返す。経過中に全身性炎症に伴う臨床検査異常を示し、しばしば粘膜症状、関節炎を合併する。膿疱性乾癬の受給者はH18年に全国で1487件と極めて稀な疾患で、診断基準、重症度基準は世界的にも統一されていなかったが、日本では昭和62年に治療研究対象疾患となった頃に認定基準が作成されている。厚労省難治性疾患克服研究事業稀少難治性皮膚疾患研究班は2006年に診断基準の改定(資料1)と重症度判定(資料2)を作成し、今後、臨床調査個人票に反映される

予定である。現在稀少難治性皮膚疾患研究班は膿疱性乾癬の重症度別にどのような治療法が推奨されるべきかという課題に取り組んでいる。

A. 研究目的

膿疱性乾癬の重症度別にどのような治療法が選択されているか、臨床調査個人票を用いてその把握ができるかどうか確認する。

B. 研究方法

受給申請時に提出される臨床調査個人票はH15年にオンラインシステムが稼働し、入力率は年々上昇しているものの、100%に達して

いないため、最も入力率の高い年度を分析対象とした。次に2006年に稀少難治性皮膚疾患研究班で改訂された診断基準で臨床調査個人票データを確実例、疑い例に分類できるかどうか確認した。また、新しく作成された重症度判定で臨床調査個人票が分析可能かどうか、また治療法の確認ができるかどうか検討した。

(倫理面への配慮)

臨床調査個人票の電子化データは全て匿名で、個人を特定することはできない。

C. 研究結果とD. 考察

2006年改訂の診断基準(資料1)で現在の臨床調査個人票データが分類できるかどうか確認した。診断基準1)については、臨床調査個人票に発熱の項目はあるが、全身倦怠感の項目はなかった。診断基準2)～4)については臨床調査個人票に判断できる項目があった。2006年改訂の診断基準で、現在の臨床調査個人票データを確実例、疑い例に分類することは厳密には難しいが、診断基準1)については発熱のみのデータで分類を試みることにした。

分析に用いたデータは膿疱性乾癬臨床調査個人票の入力率が最も高かったH16年(68.4%)の新規90例とした(表1)。まず、90例の診断名を確認したところ関節性乾癬1例、掌蹠膿疱症1例が含まれていたためこの2例を除外し、88例について検討した。

表2に診断基準1)～4)の項目別該当数を示す。主要項目1)+2)+3)+4)を満たす確実例は15例(17%)、主要項目2)+3)のみを満たす疑い例は44例(50%)、それ以外が29例(33%)であった。全身倦怠感の情報があれば、疑い例が確実例となる可能性はあるが、「それ以外」の割合は変わらない。しかし、次に行う重症例の検討では全88例を用いることにした。今

後、更新885例を含めた分析を行う際に確実例、疑い例別に重症度の検討を行いたい。

新しく作成された重症度判定(資料2)は各項目をスコア化し、点数の合計で総合的な重症度が評価されている。しかし、現在の臨床調査個人票には「膿疱を伴う紅斑面積」、「浮腫性紅斑面積」の項目はないので、総合判定はできなかった。そこで、重症度の各構成項目で分類できるかどうか確認した。紅斑と発熱については臨床調査個人票に該当項目はあったがスコアの基準が異なっていた。白血球、CRP、血清アルブミン値はスコア分類も可能であった。表3に臨床調査個人票データで確認できた重症度構成項目の分布を示す。ただし紅斑と発熱は臨床調査個人票の分類で分布を示す。紅斑は高度(ほぼ全身)が68.2%と最も多かった。発熱は臨床調査個人票の方が重症度判定のスコア分類より0.5～1℃高く分類されていたが、分布はほぼ均等であった。白血球は軽度(10000未満)が56.3%と多く、炎症マーカーであるCRP値は中等度(0.3-0.7未満)が51.9%と最も多く、血清アルブミン値は軽度(3.8以上)が62%と最も多かった。

次に膿疱性乾癬(新規88例)全体でどのような治療法が選択されているか、各治療法の効果を表4に示す。内服治療では免疫抑制剤シクロスポリン48例(54.5%)が最も多く選択されており、次に皮膚の角質をおさえ乾癬の治療に用いられるエトレチナート38例(43.2%)、副腎皮質ステロイド30例(34.1%)が選択され、炎症性疾患の治療に使われるメトトレキサートの使用は4例(4.5%)と少なかった。外用薬では副腎皮質ステロイド83例(94.3%)の使用が最も多く、次に活性ビタミンD353例(60.2%)、光線療法14例(15.9%)が選択されていた。各内服治療有りに対する

治療効果有りの割合はエトレチナートの81%が最も高く、シクロスポリン77.1%、副腎皮質ステロイド73.3%であった。メトトレキサートの治療効果有りは50%であったが、使用が少ないので何とも言えない。各外用薬治療有りに対する治療効果有りの割合は副腎皮質ステロイド72.3%、活性ビタミンD3 62.3%、光線療法57.1%であった。

重症度各構成項目別に選択されている治療法(内服薬のみ)を表5に示す。エトレチナートはCRP値が重症であるほど使用割合が高かった。アルブミン値も同様の傾向が見られた。シクロスポリンは紅斑、CRP値が軽症であるほど使用割合が高い傾向が認められた。副腎皮質ステロイドは各重症度との関連は認められなかった。メトトレキサートは使用が少なかったため検討は困難だった。

今回、2006年診断基準と重症度で臨床調査個人票の分析が可能かどうかを新規のデータを用いて試行したが、今後、更新データ(885例)も含めた分析を行う予定である。

E. 結論

2006年改訂診断基準でH16年新規膿疱性乾癬臨床調査個人票データ88例について確認した。確実例15(17%)、疑い例14(50%)、その他29(33%)だった。また、膿疱性乾癬の重症度判定で同データの分類を試みた。総合判定はできなかったが重症度構成項目で新規受給者の分布を確認した。次に膿疱性乾癬(新規88例)全体でどのような治療法が選択されているか、選択された治療法の中で治療効果有りの割合を確認した上で、各重症度別に選択されている治療法を示した。エトレチナートはCRP値、アルブミン値が重症であるほど使用割合が高い傾向が認められ、シクロスポリンは紅斑、CRP値が軽症であるほど使用割合が

高い傾向が認められた。副腎皮質ステロイドは各重症度との関連は認められなかった。メトトレキサートは使用が少なく検討は困難だった。

今回、2006年診断基準と重症度で臨床調査個人票の分析が可能かどうかを新規のデータを用いて試行したが、今後更新データ(885例)も含めた分析を行う予定である。

文献

- 1) 厚生統計協会：国民衛生の動向. 厚生 の指標, 2003; 50(9): 148.
- 2) 厚生統計協会：国民衛生の動向. 厚生 の指標, 2004; 51(9): 153.
- 3) 厚生統計協会：国民衛生の動向. 厚生 の指標, 2005; 52(9): 150.
- 4) 厚生統計協会：国民衛生の動向. 厚生 の指標, 2006; 53(9): 149.
- 5) 厚生統計協会：国民衛生の動向. 厚生 の指標, 2007; 54(9): 154.
- 6) 厚生統計協会：国民衛生の動向. 厚生 の指標, 2008; 55(9): 154.
- 7) 厚生労働科学研究費補助金難治性皮膚疾患克服研究事業、診断治療ガイドライン 2008. 膿疱性乾癬の診断基準と重症度判定基準 p40-43.

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 黒沢美智子、稲葉裕. 臨床調査個人票データによる難治性皮膚疾患(膿疱性乾癬)の臨床疫学像(第73回日本民族衛生学会総会抄録集, 2008)
2. 黒沢美智子、稲葉裕、永井正規. 稀少難治性皮膚疾患「膿疱性乾癬」の臨床疫学像—

臨床調査個人票データを用いて－。（第 67 回
日本公衆衛生学会総会抄録集, p393, 2008）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 膿疱性乾癬の H13-18 年臨床調査個人票入力率と各年の受給者数

年度	新規	更新	計 (%)	受給者数
H13	17	14	31(0.24 %)	1315 ¹⁾
H14	48	109	157(11.7 %)	1338 ²⁾
H15	62	722	784(56.8 %)	1380 ³⁾
H16	90	885	975(68.4 %)	1426 ⁴⁾
H17	89	734	823(56.1 %)	1468 ⁵⁾
H18	66	445	511(34.3 %)	1487 ⁶⁾

表2 診断基準の主要項目該当数

1) 発熱	67 例 (76.1%)
2) 膿疱形成 50%前後～全身 or 膿海	61 例 (69.4%)
3) 組織所見 Kogoj 海綿状膿疱あり	60 例 (68.2%)
4) 再燃あり	33 例 (37.5%)

表3 臨床調査個人票データで確認できた重症度構成項目と該当数及び割合

紅斑	例数 (%)	発熱	例数 (%)	白血球	例数 (%)
一部の皮膚	12 (13.6)	なし	20 (23.0)	10000 未満	45 (56.3)
50%前後	16 (18.2)	38℃未満	26 (29.9)	10000-15000	20 (25.0)
ほぼ全身	60 (68.2)	38-39℃	24 (27.6)	15000 以上	15 (18.8)
		39℃以上	17 (19.5)		

CRP	例数 (%)	血清アルブミン	例数 (%)
0.3 未満	12 (15.2)	3.8 以上	44 (62.0)
0.3-7.0 未満	41 (51.9)	3.0-3.8 未満	18 (25.4)
7.0 以上	26 (32.9)	3.0 未満	9 (12.7)

表4 膿疱性乾癬(新規 88 例)の治療法選択割合とその効果

治療法	治療有り (%)	治療効果		
		あり (%)	なし (%)	不明 (%)
エトレチナート	38(43.7)	31(81.6)	2(5.3)	5(13.1)
シクロスポリン	48(55.2)	37(77.1)	2(4.2)	9(18.8)
メトトレキセート	4(4.5)	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)
副腎皮質ステロイド*	30(34.1)	22(73.3)	3(10.0)	5(16.6)
内服治療その他	13(14.8)	9(69.2)	2(15.4)	2(15.4)
副腎皮質ステロイド* 外用	83(94.3)	60(72.3)	6(7.2)	17(20.5)
活性ビタミン D3 外用	53(60.2)	33(62.3)	8(15.1)	12(22.6)
光線療法	14(15.9)	8(57.1)	0(0.0)	6(42.9)
外用薬 その他	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(100)

表5 膿疱性乾癬の重症度別内服治療薬選択割合

	重症度	例数	エトレチナート(%)	シクロスポリン(%)	メトトレキセート(%)	副腎皮質ステロイド(%)
紅斑	一部の皮膚	12	5(41.7)	7(58.3)	0(0.0)	3(25.0)
	50%前後	16	5(31.3)	9(56.3)	1(6.3)	7(43.8)
	ほぼ全身	60	28(46.7)	32(53.3)	3(5.0)	20(33.3)
発熱	なし	20	6(30.0)	11(55.0)	1(5.0)	6(30.0)
	38°C未満	26	9(34.6)	13(50.0)	1(3.8)	9(34.6)
	38-39°C	24	15(62.5)	12(50.0)	2(8.3)	7(29.2)
	39°C以上	17	8(47.1)	12(70.6)	0(0.0)	7(41.2)
白血球数	10000未満	45	18(40.0)	25(55.6)	2(4.4)	12(26.7)
	10000-15000	20	10(50.0)	10(50.0)	2(10.0)	13(65.0)
	15000以上	15	7(46.7)	10(66.7)	0(0.0)	4(26.7)
CRP値	0.3未満	12	4(33.3)	8(66.7)	0(0.0)	3(25.0)
	0.3-7.0未満	41	15(36.6)	24(58.5)	4(9.8)	19(46.3)
	7.0以上	26	15(57.7)	13(50.0)	0(0.0)	6(23.1)
アルブミン値	3.8以上	44	15(34.1)	27(61.4)	3(6.8)	16(36.4)
	3.0-3.8未満	18	10(55.6)	7(38.9)	0(0.0)	6(33.3)
	3.0未満	9	5(55.6)	6(66.7)	0(0.0)	4(44.4)

資料1 膿疱性乾癬の診断基準 ⁷⁾

- 1) 発熱あるいは全身倦怠感等の全身症状を伴う。
- 2) 全身または広範囲の潮紅皮膚面に無菌性膿疱が多発し、ときに融合し膿海を形成する。
- 3) 病理組織学的に Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする好中球性角層下膿疱を証明する。
- 4) 以上の臨床的、組織学的所見を繰り返し生じること。

以上の4項目を満たす場合を膿疱性乾癬（汎発型）（確実例）と診断する。主要項目2)と3)を満たす場合を疑い例と診断する。

資料2 膿疱性乾癬の重症度判定 ⁷⁾

A. 皮膚症状の評価	高度	中等度	軽度	なし
紅斑面積 *	3点	2点	1点	0点
膿疱を伴う紅斑面積 **	3点	2点	1点	0点
浮腫の紅斑面積 **	3点	2点	1点	0点

* 体表面積に対する% (高度 75%以上, 中等度 25以上 75%未満, 軽度 25%未満)

** 体表面積に対する% (高度 50%以上, 中等度 10以上 50%未満, 軽度 10%未満)

B. 全身症状・検査所見スコア	2点	1点	0点
発熱	38.5以上	37-38.5	37未満
白血球数	15000以上	10000-15000	10000未満
血清CRP値	7.0以上	0.3-7.0	0.3未満
血清アルブミン値	3.0未満	3.0-3.8	3.8以上

上記の合計で0-6点(軽症)、7-10点(中等度)、11-17点(重症)と分類する。

再生不良性貧血の新規申請患者における臨床的特徴 ～認定基準の観点から～

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

平成 15 年度途中から平成 19 年度までの間に新規に申請された再生不良性貧血患者（男性 1484 名、女性 1785 名）を対象として、臨床調査個人票を用いて、認定基準の観点から対象者の臨床的特徴を検討した。認定基準の臨床所見 3 項目を全て認めない者が 13.1% 存在した。末梢血でヘモグロビン減少、白血球減少、血小板減少を全て認めない者が男女とも 8 名ずつ存在した。認定基準の観点から、現在の臨床調査個人票には鑑別診断の記載、末梢血の好中球・網赤血球検査の記載、骨髓生検所見の記載、血清生化学検査結果の記載方法などに問題点が認められ、また、現在の臨床調査個人票には鑑別診断に有用だが施行率が低い（未施行または無回答である）検査が多く認められた。以上より、再生不良性貧血の新規申請患者には、再生不良性貧血ではない者がかなり含まれている可能性が考えられる。また、認定基準の観点から、現在の臨床調査個人票には改善すべき点が少なくないと考えられる。

A. 研究目的

日本における再生不良性貧血の患者数は、欧米や東南アジアに比較して多いと報告されている。その理由として、実際の地域差に加えて、日本の調査では骨髓異形性症候群や赤芽球癆などの類縁疾患が含まれていた可能性が指摘されている。特発性造血障害に分類される特定疾患の中で、特定疾患治療研究事業による医療費助成の対象となっている疾患は再生不良性貧血のみであることから、臨床調査個人票を使用する際には、特に類縁疾患の混入に注意が必要である。そこで本研究では、認定基準の観点から、再生不良性貧血の新規申請患者における臨床的特徴を検討することを目的とした。

B. 研究方法

臨床調査個人票が現在の様式に改訂された平成 15 年度途中から平成 19 年度までの間に、新規に申請された再生不良性貧血患者を対象とした。臨床調査個人票を用いて、認定基準の観点から対象者の臨床的特徴を検討した。検定における有意水準は 5% とした。

C. 研究結果

対象者は男性 1484 名（平均年齢 52.3±24.3 歳）、女性 1785 名（平均年齢 57.7±22.0 歳）であり、女性で有意に年齢が高かった。

表 1 に現在の認定基準である平成 16 年度改訂診断基準を示す。

表 2-1~3 に臨床所見の有無を示す。臨床所

見の有所見率は貧血 75.3%、出血傾向 58.5%、発熱 27.4% であり、出血傾向のみ女性で有意に有所見率が高かった。表 3 に認められた臨床所見の数を示す。全く臨床所見を認めない者が男性で 13.3%、女性で 12.8% 存在した。

表 4-1~3 に末梢血の血球減少の有無を示す。ヘモグロビン減少を認めない者は男性 7.2%、女性 7.1%、白血球減少を認めない者は男性 9.9%、女性 8.0%、血小板減少を認めない者は男女とも 8.7% であった。血小板減少のみを示す患者もかなり存在することから、表 5-1~2 に血球減少の組み合わせを示す。血小板減少のみを認めた者は男性 19 名、女性 12 名で、3 項目とも減少を認めない者は男性 8 名、女性 8 名であった。

表 6 に病型の分布、表 7 に特殊型の病型の分布を示す。発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) 合併は 67 名 (2.0%) であった。表 6 と表 7 で特殊型の人数が一致しなかったことから、表 8 に両者の関連を示す。肝炎後、PNH 合併、Fanconi 貧血、その他ともに特殊型と認識していない回答が認められた。

表 9 に PNH 関連検査である Ham 試験の結果を示す。施行率は 18.6% (607 名)、Ham 試験陽性者は 32 名 (施行者中 5.3%) のみであった。また、CD59 陰性細胞の記載率は 1.3% (43 名) であった。

末梢血白血球数と好中球比率から好中球数を算出したところ、好中球減少を認めない者は男性 15.6%、女性 17.2% であった (表 10)。

骨髓穿刺所見で有核細胞数減少を認めない者は21.3% (表11)、巨核球数減少を認めない者は2.6% (表12)であった。

血清生化学で血清鉄値の上昇は55.0% (表13)、不飽和鉄結合能の低下は55.1% (表14)であった。

D. 考察

臨床所見に関しては、所見の認められない患者もしばしば存在するとされているが、認定基準の観点からは、これだけ有所見率が低いことは問題と考えられる。

末梢血で血球減少を認めなかった16名(0.5%)については、再生不良性貧血ではない可能性が高く、問題と考えられる。

認定基準の観点から、現在の臨床調査個人票の記載内容には次のような問題点が認められた。

①鑑別診断は10の疾患について(鑑別できる、鑑別できない)から選択するのみである。これは鑑別の根拠の記載が望ましいと考えられる。

②補足所見として重要な末梢血の好中球、網赤血球が比率での記載になっている。これは実数の記載が望ましいと考えられる。

③骨髓生検所見は過形成、正形成、低形成から選択するのみである。これは造血細胞比率の記載が望ましいと考えられる。

④血清生化学は血清鉄の上昇、不飽和鉄結合能の低下ともに(あり、なし)から選択するのみである。これは実測値の記載が望ましいと考えられる。

また、現在の臨床調査個人票には鑑別診断に有用だが施行率が低い(未施行または無回答である)検査が多く認められた点も問題と考えら

れる。具体的な施行率または回答率はPNH関連検査(Ham試験18.6%、CD59陰性細胞1.3%)、骨髓穿刺所見(有核細胞数80.7%、巨核球数74.6%)、骨髓生検所見(90.0%) (表15)、血清生化学(血清鉄の上昇83.7%、不飽和鉄結合能の低下77.9%)、骨髓染色体検査(64.1%) (表16)である。再生不良性貧血を正確に診断、認定するためには、これらの検査を確実に施行して、その結果が出るのを待ち、それを記載して申請するように指導することが望ましいと考えられる。

E. 結論

再生不良性貧血の新規申請患者には、再生不良性貧血ではない者がかなり含まれている可能性が考えられる。

また、認定基準の観点から、現在の臨床調査個人票には改善すべき点が少なくないと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 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
3. その他
なし

表1 再生不良性貧血の診断基準（平成16年度改訂）

1. 臨床所見として、貧血、出血傾向、ときに発熱を認める。
2. 末梢血で、汎血球減少を認める。成人で汎血球減少とは、ヘモグロビン濃度：男性 12.0g/dl 未満、女性 11.0g/dl 未満、白血球：4000/ μ l 未満、血小板：10 万/ μ l 未満を指す。
3. 汎血球減少の原因となる他の疾患を認めない。汎血球減少をきたすことの多い他の疾患には、白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、巨赤芽球性貧血、癌の骨髄転移、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脾機能亢進症（肝硬変、門脈圧亢進症など）、全身性エリテマトーデス、血球貪食症候群、感染症などが含まれる。
4. 以下の検査所見が加われば診断の確実性が増す。
 - 1) 末梢血所見で、好中球減少（1500/ μ l 未満）があり、網赤血球増加がない。
 - 2) 骨髄穿刺所見（クロット標本を含む）で、有核細胞は原則として減少するが、減少がない場合も巨核球の減少とリンパ球比率の上昇がある。造血細胞の異形成は顕著でない。
 - 3) 骨髄生検所見で造血細胞の減少がある。
 - 4) 血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下がある。
 - 5) 胸腰椎体のMRIで造血組織の減少と脂肪組織の増加を示す所見がある。
5. 診断に際しては、1、2によって再生不良性貧血を疑い、3によって他の疾患を除外し、4によって診断をさらに確実なものとする。再生不良性貧血の診断は基本的に他疾患の除外によるが、一部に骨髄異形成症候群の不応性貧血と鑑別が困難な場合がある。

表2-1 臨床所見 1) 貧血

	あり	なし	合計
男性	1097	374	1471
	74.6%	25.4%	100.0%
女性	1342	426	1768
	75.9%	24.1%	100.0%
合計	2439	800	3239
	75.3%	24.7%	100.0%

無回答
30
0.9%

カイ二乗検定で $p=0.405$ （連続修正あり）

表2-2 臨床所見 2) 出血傾向

	あり	なし	合計
男性	812	650	1462
	55.5%	44.5%	100.0%
女性	1074	686	1760
	61.0%	39.0%	100.0%
合計	1886	1336	3222
	58.5%	41.5%	100.0%

無回答
47
1.4%

カイ二乗検定で $p=0.002$ （連続修正あり）

表2-3 臨床所見 3) 発熱

	あり	なし	合計
男性	418	1041	1459
	28.6%	71.4%	100.0%
女性	462	1295	1757
	26.3%	73.7%	100.0%
合計	880	2336	3216
	27.4%	72.6%	100.0%

無回答
53
1.6%

カイ二乗検定で $p=0.147$ （連続修正あり）

表3 認められた臨床所見の数

	0	1	2	3	合計
男性	193	474	528	254	1449
	13.3%	32.7%	36.4%	17.5%	100.0%
女性	225	513	699	315	1752
	12.8%	29.3%	39.9%	18.0%	100.0%
合計	418	987	1227	569	3201
	13.1%	30.8%	38.3%	17.8%	100.0%

カイ二乗検定で $p=0.125$

無回答
68
2.1%

表4-1 末梢血ヘモグロビン減少

	あり	なし	合計
男性	1357	106	1463
	92.8%	7.2%	100.0%
女性	1641	126	1767
	92.9%	7.1%	100.0%
合計	2998	232	3230
	92.8%	7.2%	100.0%

男性：12.0g/dl未満、女性：11.0g/dl未満以上

カイ二乗検定で $p=0.954$ （連続修正あり）

無回答
21
1.4%
18
1.0%
39
1.2%

表4-2 末梢血白血球減少

	あり	なし	合計
男性	1321	145	1466
	90.1%	9.9%	100.0%
女性	1627	141	1768
	92.0%	8.0%	100.0%
合計	2948	286	3234
	91.2%	8.8%	100.0%

カイ二乗検定で $p=0.065$ （連続修正あり）

無回答
35
1.1%

表4-3 末梢血血小板減少

	あり	なし	合計
男性	1330	126	1456
	91.3%	8.7%	100.0%
女性	1595	152	1747
	91.3%	8.7%	100.0%
合計	2925	278	3203
	91.3%	8.7%	100.0%

カイ二乗検定で $p=1.000$ （連続修正あり）

無回答
66
1.4%

表5-1 男性における血球減少の組み合わせ

	血小板減少		
	あり	なし	合計
ヘモグロビン、 白血球ともに減少	1136 93.1%	84 6.9%	1220 100.0%
ヘモグロビン、 白血球の片方のみ減少	162 83.9%	31 16.1%	193 100.0%
ヘモグロビン、 白血球ともに減少なし	19 70.4%	8 29.6%	27 100.0%
合計	1317 91.5%	123 8.5%	1440 100.0%

カイ二乗検定でp=0.000

血小板 無回答	14
	1.1%
	2
	1.0%
	1
	3.6%
	17
	1.2%

表5-2 女性における血球減少の組み合わせ

	血小板減少		
	あり	なし	合計
ヘモグロビン、 白血球ともに減少	1400 93.9%	91 6.1%	1491 100.0%
ヘモグロビン、 白血球の片方のみ減少	172 76.8%	52 23.2%	224 100.0%
ヘモグロビン、 白血球ともに減少なし	12 60.0%	8 40.0%	20 100.0%
合計	1584 91.3%	151 8.7%	1735 100.0%

カイ二乗検定でp=0.000

血小板 無回答	25
	1.6%
	2
	0.9%
	0
	0.0%
	27
	1.5%

表6 病型の分布

	特発性	二次性	特殊型	合計
男性	1335 91.6%	37 2.5%	86 5.9%	1458 100.0%
女性	1626 92.3%	44 2.5%	92 5.2%	1762 100.0%
合計	2961 92.0%	81 2.5%	178 5.5%	3220 100.0%

カイ二乗検定でp=0.701

無回答	26
	1.8%
	23
	1.3%
	49
	1.5%

表7 特殊型の病型の分布

	肝炎後	PNH 合併	Fanconi 貧血	その他	合計
男性	38 40.4%	27 28.7%	12 12.8%	17 18.1%	94 100.0%
女性	21 22.1%	40 42.1%	12 12.6%	22 23.2%	95 100.0%
合計	59 31.2%	67 35.4%	24 12.7%	39 20.6%	189 100.0%

カイ二乗検定でp=0.045

表8 表6と表7の関連

	肝炎後	PNH 合併	Fanconi 貧血	その他	合計
特発性	0	4	1	5	10
二次性	1	0	0	0	1
特殊型	56	60	20	31	167
無回答	2	3	3	3	11
合計	59	67	24	39	189

表9 Ham試験の結果

	陽性	陰性	未施行	合計
男性	13	272	989	1274
	1.0%	21.4%	77.6%	100.0%
女性	19	303	1211	1533
	1.2%	19.8%	79.0%	100.0%
合計	32	575	2200	2807
	1.1%	20.5%	78.4%	100.0%

カイ二乗検定で $p=0.519$

無回答
462
14.1%

無回答+未施行
2662
81.4%

表10 末梢血好中球減少

	1500未満	1500以上	合計
男性	1222	226	1448
	84.4%	15.6%	100.0%
女性	1438	299	1737
	82.8%	17.2%	100.0%
合計	2660	525	3185
	83.5%	16.5%	100.0%

無回答
84
2.6%

単位：個/ μ lカイ二乗検定で $p=0.243$ （連続修正あり）

表11 有核細胞数の分布

	5万以下	5万より大	合計
男性	948	250	1198
	79.1%	20.9%	100.0%
女性	1128	32	1440
	78.3%	2.2%	100.0%
合計	2076	562	2638
	78.7%	21.3%	100.0%

無回答
631
19.3%

単位： $\times 10^4$ / μ lカイ二乗検定で $p=0.652$ （連続修正あり）

表12 巨核球数の分布

	50以下	50より大	合計
男性	1088	27	1115
	97.6%	2.4%	100.0%
女性	1288	37	1325
	97.2%	2.8%	100.0%
合計	2376	64	2440
	97.4%	2.6%	100.0%

無回答
829
25.4%

単位：個/ μ l

カイ二乗検定で $p=0.657$ （連続修正あり）

表13 血清鉄の上昇

	あり	なし	合計
男性	693	544	1237
	56.0%	44.0%	100.0%
女性	811	689	1500
	54.1%	45.9%	100.0%
合計	1504	1233	2737
	55.0%	45.0%	100.0%

無回答
532
16.3%

カイ二乗検定で $p=0.325$ （連続修正あり）

表14 不飽和鉄結合能の低下

	あり	なし	合計
男性	647	494	1141
	56.7%	43.3%	100.0%
女性	755	649	1404
	53.8%	46.2%	100.0%
合計	1402	1143	2545
	55.1%	44.9%	100.0%

無回答
724
22.1%

カイ二乗検定で $p=0.151$ （連続修正あり）

表15 骨髓生検所見の分布

	過形成	正形成	低形成	合計
男性	7	62	1278	1347
	0.5%	4.6%	94.9%	100.0%
女性	13	101	1481	1595
	0.8%	6.3%	92.9%	100.0%
合計	20	163	2759	2942
	0.7%	5.5%	93.8%	100.0%

無回答
327
10.0%

カイ二乗検定で $p=0.074$

表16 骨髓染色体所見

	正常	異常	未施行	合計
男性	807	116	223	1146
	70.4%	10.1%	19.5%	100.0%
女性	1094	79	230	1403
	78.0%	5.6%	16.4%	100.0%
合計	1901	195	453	2549
	74.6%	7.7%	17.8%	100.0%
カイ二乗検定で $p=0.000$				
	1901	195	2096	無回答+未施行
	90.7%	9.3%	100.0%	1173
				35.9%

無回答
720
22.0%

無回答+未施行
1173
35.9%

臨床調査個人票を用いたファブリー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医学研究科 公衆衛生学分野）
永井 正規（埼玉医科大学 公衆衛生学）

研究要旨

ファブリー病（Fabry 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、臨床調査個人票データを使用し、ファブリー病受給者の疫学像の解析を行った。

2003年度から2008年度の臨床調査個人票を使用し、ファブリー病受給者の年齢分布、発症年齢分布、受給状況、地域別受給者数、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解析を行った。

調査票の入力されたファブリー病受給者 282 名について解析を行った。性別では、男性 179 名、女性 103 名であり、年齢分布は男性が、20-40 歳代、女性が、50 歳代に主に分布し、平均年齢は、男性 37.2 歳、女性 51.5 歳であった。地区別患者数は、関東 107 名（37.9%）、甲信越北陸 26 名（9.2%）、東海 46 名（16.3%）、近畿 16 名（5.7%）、九州 29 名（10.3%）であった。身体障害者手帳の取得者は、67 名（24.5%）で、特に障害等級は、1 級が 54 名（81.8%）であった。多くの患者は、就労、就学、家事活動が可能であったが、40 名（14.2%）が在宅療養を強いられ、7 名（2.5%）が入院・入所中で、現在までの臨床経過は、不変 159 名（60.5%）、悪化 68 名（25.9%）、改善 28 名（10.7%）であった。

本研究では、電子化された臨床調査個人票を利用し、ファブリー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（性別、更新別）、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少なくない」として国で規定された 121 疾患のことを指し、その中でも、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。

本研究の目的は、電子化された臨床調査個人票を利用しファブリー病受給者の年齢や性別などの基本属性の検討に加え、発症年齢の分布、受給状況、都道府県別受給者数、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2008年度の調査票の入力されたファブリー病受給者282人を対象とした。

2. 方法

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(性別、更新別)、都道府県別受給者数、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などの臨床疫学像を明らかにした。

(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、名古屋市立大学および名古屋セントラル病院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使用申請に際しても、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。

今回の対象者は、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、本研究における対象者の同意に関しては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2008年度のファブリー病受給者282人について解析を行った。特定疾患の認定受給者数は、年に30名から50名ほどであった(Table 1)。性別では、男性179名、女性103名であり、男女比は1:0.57で、統計学的に男性受給者のほうが多くみられた。年齢階級分布では男性は、20歳代から40歳代に分布し、女性は、50歳代に多く分布していた。平均年齢は、男性37.1±13.8歳、女性51.4±13.9歳であった(Table 2)。また、発症年齢も、男性受給者の場合、20歳以下で多くの方が発症しているのに対し、女性は、若年での発症者から50歳以上で発症する方がみえるなど年齢階級に散らばりが認められた(Table 3)。

発症からの罹患期間に関しても多くの男性受給者が30年未満であるのに対し、女性は発症早期の方から、一方では60年以上も長期罹患されている方もみられ、様々な経過をたどっていた(Table 4)。これらの、受給者数の男女差、および年齢分布、発症年齢分布などの男女差は、本疾患がX連鎖劣性遺伝形式であることが関与していると考えられた(Table 2-4)。

居住地は、全国的に見られるものの、比

較的都市部に集積している傾向がみられ、特に、関東地方、中部地方に多く受給者が見られた(Table5)。

社会活動における生活状況では、約8割の方が、就労(52.3%)、就学(9.7%)、家事活動(20.6%)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計7名(2.5%)であった。約8割の方は、独力で日常生活を送ることが可能であった(Table6)。

最近6ヶ月間の受診状況としては、1名が入院治療を受けられていたが、244名(89.1%)は、主に2週間に一度、通院治療を受けられていた(Table10)。

身体障害者手帳の取得者は、67名(24.5%)で、約25%の方が取得されていた。特に、等級分布において1級の取得者が全体で54名(80.6%)みられ、約8割の方が取得されていた(Table8)。介護認定に関しては、要支援、要介護を含め15名(5.5%)の方が利用されていたが、255名(94.4%)は、認定を受けられてはいなかった(Table9)。

臨床経過として、悪化が106名(40.3%)、不変が121名(46.0%)、改善が28名(10.8%)で、治癒は0名で、約4割の方に悪化が認められた(Table10)。

D. 考察

ファブリー病はリソソーム水解酵素の1つである α -galactosidase活性が正常値より不足あるいは欠損しているため、全身の血管壁、血管内皮系細胞、一部の神経系など多くの組織や体液中にglobotriaosylceramide(GL-3)などの糖脂質が蓄積する先天性糖脂質代謝異常症である。遺伝子座はX染色体(Xq21.33-q22)で、遺伝形式はX連鎖劣性遺伝である。ヘミ接

合体の男性では四肢疼痛、被角血管腫、低汗症、角膜混濁、心・腎および脳血管障害などが出現し、ヘテロ接合体の女性では無症状のものから重症のものまで多様である。本疾患の推定発症率は、欧米男性において、およそ4万人に1人と報告されている。

ファブリー病に対する酵素補充療法は1998年に米国で遺伝子組換えヒト α -galactosidaseの第1/2相臨床試験が開始され、翌年には欧米で第3相臨床試験が開始となった。その後、2001年には欧州で、2003年には米国で承認され発売が開始された。本邦では1999年に希少疾病用医薬品の指定を受け、2000年に臨床試験が開始され、2004年1月に承認、4月に販売された。現在(2008年12月)、本邦では約350名の方が酵素補充療法を受け、公費負担医療を受けることが可能である。

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(性別、更新別)、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治療の有効性などを明らかにした。治療の有効性に関しては、ファブリー病に対する酵素補充療法が2004年に認可されて、現在、まだ、症例数も少なく、治療期間も短いため、継続的にデータを集積してゆく必要があると考えられた。

今後、さらにファブリー病受給者の実態を継続的に調査するとともに、患者会である“ファブリー病患者と家族の会”に協力していただき、Barthel Index(BI)を使用し、酵素補充療法の開始前および現在の日常生活活動(ADL)の評価を行い、日常生活

への支障の程度の影響、および治療の有効性など様々な要因についても解析を行ってゆく。

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、ADLを含めたライソゾーム病全体の疫学像を解析する予定である。また、当院の『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。

E. 結語

希少性疾患の疫学調査において、臨床調査個人票の解析はきわめて有効であった。本研究では、電子化された臨床調査個人票を利用し、ファブリー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(性別、更新別)、都地域別受給者数、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などを明らかにした。今後、臨床調査個人票を使用し、ライソゾーム病全体の疫学像を解析する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

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. 学会発表

Investigation on QOL of Patients with Gaucher Disease in Japan

Kazuya Tsuboi, Masakazu Nitta, Ryuzo Ueda

The XXXIInd World Congress of the International Society Of Hematology
October 19-23, 2008, Bangkok, Thailand

坪井 一哉、鈴木貞夫、柴崎智美、永井正規

臨床調査個人票を用いたゴーシェ病の疫学像の解析

第50回日本先天代謝異常学会総会 鳥取
2008年11月6日-8日

坪井 一哉

臨床調査個人票を使用したゴーシェ病受給者の解析

第62回日本交通医学会総会 仙台
2008年6月7日-8日

坪井 一哉、仁田正和、上田龍三

Gaucher 病患者における健康関連 QOL の臨床疫学調査

第105回日本内科学会講演会、東京
2008年4月11日-13日

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年12月

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