

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

特定疾患医療受給者の受給中止理由調査

木下直子、高石和子、大槻春美、宮田淳子、濱田芳枝（京都府山城北保健所）  
太田晶子、永井正規（埼玉医科大学医学部公衆衛生学）

研究要旨

特定疾患医療受給制度は毎年受給者本人の更新申請に基づき受給が更新されるものであり、受給中止の理由についての系統的な把握はなされていない。受給中止理由（死亡、治癒・軽快、転出等）の把握ができれば特定疾患の動向、予後の把握のために有効である。

本研究では、一保健所において受給中止の理由についての調査を行った。管内医療受給者数 2,311 人のうち 2008 年に継続申請をしなかった者は 206 人（8.9%）であった。継続申請をしなかった 206 人のうち、継続申請をしなかった理由は死亡 85 人（41.3%）、転出 22 人（10.7%）、治療終了 13 人（6.3%）、他制度利用 11 人（5.3%）、申請手続きの問題（申請に行けなかった、申請忘れ、申請予定など）33 人（16.0%）であった。

保健所における受給中止理由の把握を試みることで、疾患の予後の把握の可能性について検討することができ、また保健所における受給者サービスの向上に対する方向性の示唆を得ることができた。

A. 研究目的

特定疾患医療受給制度は毎年受給者本人の更新申請に基づき受給が更新されるものであり、受給中止の理由は不明であるため、受給中止の理由を把握することで、特定疾患の動向・予後の把握に有用と考え、受給中止の理由についての調査を行い、さらにより大きな規模での把握調査の可能性について検討した。

B. 研究方法

京都府山城北保健所管内の特定疾患受給者を対象に、2008 年 11 月末現在の受給継続状況を確認し、継続申請をしなかった者 206 名のうち中止理由が不明の者 129 名に対し、その理由を郵送により調査した。調査では、継続申請されなかった理由と対象になっている方々の予後（病状の時間的経過）について、把握した。

おたずねの回収率は 58.1%であった。

（倫理面への配慮）

調査にあたって厳密に個人情報保護した。

調査は埼玉医科大学倫理委員会の審査承認を受けた。

C. 研究結果

管内の特定疾患受給者数、継続申請をしなかった者の数、及びその理由を疾患別に表 1 に示した。2008 年 6 月現在の管内医療受給者数は 45 疾患合計 2,311 人であった。2008 年 11 月末現在継続申請をしなかった者は 206 人（8.9%）であった。昨年は 8.5%でありほぼ同率だった。また、このおたずねがきっかけとなり、21 人から後日継続申請があった。

継続申請をしなかった理由は死亡 85 人（41.3%）、転出 22 人（10.7%）、治療終了 13 人（6.3%）、他制度利用 11 人（5.3%）、申請手続きの問題（申請に行けなかった、申請忘れ、申請予定など）33 人（16.0%）であった。

死亡のため受給中止となる割合が高かった疾病は、筋萎縮性側索硬化症 8 人・アミロイドーシス 3 人（100%）、多系統萎縮症 10 人（90.9%）、間質性肺炎 4 人（80%）、パーキンソン病関連疾患 31 人（77.5%）であった。

受給中止者の平均受給年数は、57 か月で、理由別では死亡 62 か月、治療終了 49 か月、他制度利用 72 か月、申請手続きの問題 39 か月だった。特に申請手続きの問題では、初回あるいは 2 回目の更新の患者がほぼ半数を占めた。

また、死亡者の平均受給年数の中で筋萎縮性側索硬化症 17 か月、特発性間質性肺炎 39 か月と、平均と比べて短いのが特徴的であった。

神経系難病で死亡が占める割合が高い疾患の平均死亡年齢は、筋萎縮性側索硬化症 70.4 歳、パーキンソン病関連疾患 80.2 歳、多系統萎縮症 69.3 歳・であり、パーキンソン病が大半を占めるパーキンソン病関連疾患に対し、他の神経系難病はそれより 10 歳前後下回っていた。

受給のメリットがないとした 4 人の疾患は、「強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎」(1 人)・「後縦靭帯骨化症」(2 人)・「網膜色素変性症」(1 人)であり、うち 3 人は自己負担限度額が最高額ランクで、受給者票を提示しても自己負担額が変わらないためと推測された。

その他の理由として、「自覚症状がなくなったので受診していない」「主治医の確認なしに治癒したと思っていた」「服薬しなくても体調は変わらない」など、自己判断で受診していないケースが見られた。

#### D. 考察

郵送での回答が得られなかった者には電話等で問い合わせを行った。「文書料がかかる上、自己負担額も高くメリットがない」「忘れていた」「調子がいいので受診していない」など患者の生の声を聞くことができた。

またこの調査がきっかけとなり継続申請に繋がる患者もあり、未継続者への声かけは患者にとって意義のあることと思われた。

治療終了とした者のうち、いくつかの疾患については手術をすることで症状が改善した、または主だった治療がないため受診する意味がないとして、治療終了としたのではないかと推測された。

中止理由としては、死亡・転出・他制度の利用・申請手続きの問題など、多岐にわたることが改めて確認された。

調査期間は昨年と同様 6 週間かかり、特におたずねの返送のなかった患者への電話対応に時間がかかった。死亡・転出等受給資格が無くなった時は速やかに保健所に届け出るよう勧奨を行うこと、保健所間の連絡をスムーズに行うことが必要ではないかと考える。

保健所が受給中止を確認することは患者の療養生活の予後を推測し、支援を優先すべき疾患の明確化及び予後・経過を踏まえた呼吸リハビリや家族交流会など患者家族支援の充実に繋がる。

今後、難病対策行政の一環として、各保健所にて受給中止理由の理由把握が行われることが期待される。

#### E. 結論

管内特定疾患受給者数 2,311 人のうち、2008 年 11 月末現在、継続申請をしなかった者は 206 名 (8.9%) であった。継続申請をしなかった理由は死亡 85 人 (41.3%)、転出 22 人 (10.7%)、治療終了 13 人 (6.3%)、他制度利用 11 人 (5.3%)、申請手続きの問題 (申請に行けなかった、申請忘れ、申請予定など) 33 人 (16.0%) であった。

保健所が受給中止を確認することは受給者サービスの向上、併せて情報管理システム等の改善により患者の療養生活に生かせる保健所難病対策の充実に繋がると考える。

#### 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 特定疾患医療受給者票の継続状況と申請をしなかった理由(2008年11月末現在)

疾患	2008年 6月受 給者	継続をしなかった理由(再掲)														
		継続申 請をし なかつ た者の 数	死亡	治療 終了	転出	他制 度利 用	申請 に行 けな かつ た	申請 忘れ	申請 予定	申請メ リット なし	他疾 患	その 他	不明	軽快 者		
1 ベーチェット病	35	34	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
2 多発性硬化症	41	37	4	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
3 重症筋無力症	63	57	6	3	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0
4 全身性エリテマトーデス	204	192	12	2	0	4	2	2	0	1	0	0	0	1	0	0
5 スモン	4	2	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
6 再生不良性貧血	31	30	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7 サルコイドーシス	91	88	3	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
8 筋萎縮性側索硬化症	36	28	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9 強皮症・皮膚筋炎及び多発性筋炎	132	121	11	7	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0
10 特発性血小板減少性紫斑病	70	61	9	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0
11 結節性動脈周囲炎	18	17	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12 潰瘍性大腸炎	421	388	33	3	3	6	0	3	4	0	0	1	6	2	5	0
13 大動脈炎症候群	9	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14 ビュルガー病	27	25	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15 天疱瘡	17	16	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16 脊髄小脳変性症	61	56	5	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0
17 クローン病	101	93	8	0	0	7	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
19 悪性関節リウマチ	28	26	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
20 パーキンソン病関連疾患	363	323	40	31	0	1	0	1	2	1	0	3	0	1	0	0
21 アミロイドーシス	3	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22 後縦韧带骨化症	105	89	16	4	2	0	2	2	1	1	2	0	1	1	1	0
23 ハンチントン病	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24 もやもや病(ウイリス動脈輪閉塞症)	48	46	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
25 ウェゲナー肉芽腫症	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26 特発性拡張型(うっ血型)心筋症	78	72	6	1	0	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0	0
27 多系統萎縮症	60	49	11	10	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
28 表皮水疱症(接合部型及び栄養障害型)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29 膿疱性乾癬	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30 広範脊柱管狭窄症	9	8	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31 原発性胆汁性肝硬変	57	56	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
33 特発性大腿骨頭壊死症	35	31	4	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
34 混合性結合組織病	32	32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35 原発性免疫不全症候群	6	5	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36 特発性間質性肺炎	17	12	5	4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
37 網膜色素変性症	76	70	6	0	1	0	2	0	0	0	1	0	2	0	0	0
38 プリオン病	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
39 原発性肺高血圧症	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40 神経線維腫症	9	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41 亜急性硬化性全脳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
42 バッド・キアリ症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
43 特発性慢性肺血栓塞栓症(肺高血圧型)	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44 ライソゾーム病(ファブリー病を含む)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45 副腎白質ジストロフィー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	2311	2105	206	85	13	22	11	15	13	5	4	6	14	11	7	0
2007年度 計	2255	1962	293	78	11	31	11	14	5	3	3	7	12	16	92	0

(不承認10名)

## パーキンソン病医療受給者への脳血管疾患等の混入の可能性について

井戸正利（大阪府立健康科学センター）

太田晶子、仁科基子、永井正規（埼玉医科大学医学部公衆衛生学）

近藤智善（和歌山県立医科大学神経内科学） 中野今治（自治医科大学神経内科学）

### 研究要旨

特定疾患受給者数は年々増加しており、中でもパーキンソン病の増加は著しい。臨床調査個人票の解析から、この中に脳血管疾患等が疑われる患者が混在していること、その割合には県間の格差があり、受給者数や新規申請数との相関も見られることが明らかとなった。これらのことより、治療効果による死亡者数の減少に加えて、脳血管疾患等の混入がパーキンソン病の特定疾患治療研究事業受給者数が増加している原因になっているものと考えられた。各県でパーキンソン病の審査を担当する医師に対する質問票調査でも、申請の中に脳血管疾患患者等が存在していること、割合は不明であるが審査で承認されて受給者となっていること、審査担当医師の大部分はそれを減らすべきと考えていることも明らかとなった。脳血管疾患等の混入を減らすためには認定基準を明確化するとともに、発症経過や臨床所見等を詳しく聞き取ることが必要と考える審査担当医師が多かった。今後もより詳細な実態把握等を行う必要がある。

### A. 研究目的

特定疾患受給者数は年々増加しており、その中でもパーキンソン病(以下「PD」)の受給者数は潰瘍性大腸炎に次いで多く、増加率も著しい<sup>1)</sup>。厚生労働省が開催した特定疾患対策懇談会は、PDは治療効果で死亡者が減り累積患者が増加したとし、公費対象をより重症者に限定することを提言した<sup>2)</sup>。一方で、高齢化が進展し脳血管疾患等による入院が増加する中で、それを原因とする脳血管性パーキンソニズム(以下「VP」)等が、社会的要因でPDとして申請・承認されていることも患者数増加の一因ではないかと危惧される。本研究はPD受給者へのVP等の他疾患の混入の有無を解明し、これがPD患者数増加に関与しているかを考えることを目的とした。

### B. 研究方法

#### (1) 臨床調査個人票の解析

2006年度に新規登録されたPDの電子入力済み臨床調査個人票(以下「個人票」)から、PD診断の確実性に関わる情報をとりあげて解析を行うと

ともに、受給者数や新規申請数との関連を見た。

#### (2) 審査担当医への質問票調査

各都道府県(以下「県」)を通じてPDの審査を担当する医師に対し、事務局の事前確認の状況やWISHによる自動診断の活用、VP等の申請の有無・承認、変更案への賛否等について質問票調査(本報告書巻末資料として添付)を実施した。実施方法の詳細は以下のとおりである。

- ・県のパーキンソン病の審査を担当する医師すべて(医学的な審査に参加していれば保健所や本庁の医師も対象)に、①調査協力依頼文書②「パーキンソン病の審査を担当する医師に対する意見調査」調査票③2008年度実施「特定疾患医療受給申請および臨床調査個人票電子入力状況の実態等に関する調査」結果④返信用封筒、を県の担当者より配布してもらうことを依頼した。
- ・回答状況等を把握するため、各県の担当者に対して、調査票を配布する審査担当医師数を記入してファクシミリ送付状で送付するよう依頼した。
- ・審査担当医師からは研究班宛に調査票を直接郵

送して回答してもらった。締め切りまでに審査担当医師数の回答がなかった場合には、研究班から県の担当者に通知し、担当医師に再度回答を依頼してもらった。

## C. 研究結果

### (1) 臨床調査個人票の解析

2006年度に新規受給者として登録されたPD患者は6752件であった。このうちPD診断の確実性が疑われる事例の件数等について表1に示す。VPとの鑑別ができないとの入力326件4.8%見られ、未入力が105件1.6%あった。CT/MRIで顕著な大脳萎縮/白質病変があるとの入力575件8.5%見られ、未入力が629件9.3%あった。発症は進行性でないという入力159件2.4%見られ、未入力が253件3.8%あった。7種の抗PD薬の効果について効果有りが1つもないものが518件7.7%見られた。L-DOPA製剤について、ドパミン受容体作動薬も含めて未使用が213件3.2%、ドパミン受容体作動薬は使用しているがL-DOPA未使用が413件6.1%みられた。

未入力等を含めて、上記に示した5つの項目のいずれか1つでも該当したのは1941件28.8%で、これを疑義事例として、個人票の電子入力のなかった10県、入力が1~17件と極端に少なかった4県を除く33県について、各県の疑義事例の割合と、それぞれの性・年齢で標準化した受給者数の対全国比や人口あたりの新規申請数との関連を見たところ、図1・2に示すように有意な正の相関が見られた。

### (2) 審査担当医への質問票調査

県からの回答で計84人の医師がパーキンソン病の医学的審査を担当していることがわかった。このうち75人89%より調査への回答を得た。

各県の審査医の数は図3に示したように、1人が46%で最も多く、2人の25%がそれに続いた。5人以上も11%見られた。

審査に十分な時間があるかについては図4に示すように「十分な時間がある」が12%、「概ね十分な時間がある」が55%であった。

事務局が申請の医学的内容に事前に確認作業

をしているかについては図5に示すように「非常によくされている」が5%、「よくされている」が55%であった。これらの回答45件の中によく確認していると思われる内容は、図6に示すように重症度が36件で最も多かった。検査所見が32件でそれに続き、鑑別診断は21件でその他を除いて最も少なかった。

WISHによる自動判定の認定審査での利用については図7に示すように、「自動判定で疑義等が出た申請のみを審査する」は10%で、「利用していない」は58%であった。また「利用していない」を除いた回答33件の中で、自動判定の参考程度および役に立つかを見たところ、図8に示すように、「大いに参考にしてている」4%、「よく参考にしてている」は41%で「あまり参考にしていない」が48%「全く参考にしていない」は7%であった。また役立つかについては図9に示すように「非常に役立つ」は3%で、「役立つと思う」が38%、「あまり役立たないと思う」52%、「全く役立たないと思う」が7%であった。

認定基準を満たさないときの対応は図10に示すとおり、「判定保留にして確認後再審査」が77%で圧倒的に多く、「原則すべて不承認」は19%であった。

脳血管疾患がパーキンソン病として申請されているケースがあると思うかについては図11に示すとおり、「多くあると思う」が11%「時々あると思う」が64%であった。「全くないと思う」という回答はなかった。承認されているケースがあると思うかについては図12に示すとおり、「多くあると思う」は9%であったが「時々あると思う」は35%で、「あまりあるとは思わない」が49%であった。

脳血管疾患がパーキンソン病として申請・承認されることを減らすべきと思うかについては、図13に示すように、「大いにそう思う」が56%で過半数を占め、「ややそう思う」が33%、「あまりそう思わない」11%で、「全くそう思わない」はなかった。「大いにそう思う」「ややそう思う」との回答67件の中、減らすための変更(改善)方法に

については、図14に示すように、「認定基準を明確化する」に賛成が最も多く、5段階で4以上が77%であった。以下「発症経過を詳しく聞き取る」が66%、「臨床所見をより詳しく聞き取る」が65%と続いた。「専門医に限定する」は4以上が44%であったが、反対意見である2以下も33%であった。「病院への啓発・指導」は4以上の賛成意見が2以下の反対意見より多かったが、「患者啓発」はほぼ同数であり、「レセプトの確認」や「保健所職員の訪問調査」には賛成意見より反対意見の方が多かった。

パーキンソン病の申請や承認審査についての自由記載を表2に示す。

#### D. 考察

近年、特定疾患治療研究事業の受給者数が増加したため、厚生労働省は平成13年3月、各県に対し審査を適正にする旨の通知を発出しており、特発性血小板減少性紫斑病やサルコイドーシスなどでは患者数が減少に転じている<sup>1)</sup>。一方でPDや潰瘍性大腸炎はその後増加しており、厚生労働省が開催した特定疾患対策懇談会は、公費対象をより重症者に限定することを提言した<sup>2)</sup>。

PDが増加した原因として、特定疾患対策懇談会は、治療効果で死亡者が減り累積患者が増加したことをあげている。一方、我々のこれまでの調査研究では公費対象となる医療受給者数の地域格差が大きく<sup>3)</sup>、県の病床数との正の相関が見られている<sup>4)</sup>。さらに昨年度県の担当者に対して行った調査では、PDの人口あたりの新規申請数や、審査で不承認となる率は高く、県間の格差も非常に大きい<sup>5)6)</sup>。これらのことから脳血管疾患等による入院が増加する中で、それを原因とするVP等が、社会的要因でPDとして申請・承認されていることも、特に一部の県の患者数増加の原因ではないかと考え調査を行った。

臨床調査個人票を用いた調査では約3割を疑義事例としたが、これらの全てがPDではないとは言えない。例えば質問票調査の自由記載で複数の審査医からの指摘があったように、脳梗塞を合併し

たPDも高齢化によりかなりあるので、顕著な大脳萎縮/白質病変の存在をもってPDを否定することはできない。一方で受給者に認定されることによる患者や医療機関のメリットから、VP等と鑑別ができないものでも鑑別できると記載する等のことは十分考えられる。特に脳血管疾患では長期入院することが医療保険制度上は非常に困難となっていており、PDとしての承認を切望するケースがあることも容易に想像できる。質問票調査の自由記載にも様々な高齢者の疑義事例や書類審査の限界等に関するものが見られている。従って、今回の基準で疑義事例とならなかったものにもVPが含まれている可能性がある。

さらに臨床調査個人票での疑義患者割合と、県の人口あたりの受給者数や新規申請件数に正の相関が認められたことは、VP等の混入により患者数が多くなっている可能性を強く示唆するものとする。但し、個人票の電子入力がかからない県や入力率が特に低い県については今回の解析から除外せざるを得なかったが、これらの県の中には受給者数等が多いところも含まれており、今後どのように実態を把握するかも課題である。

審査の時間については昨年度の県の事務局担当者への全疾患を対象とした調査では9割以上が十分または概ね確保されているという評価であった<sup>7)</sup>が、今回のパーキンソン病の審査医への調査では十分な時間が確保されているとする者は約6割に止まり、あまり十分な時間とは言えないとの評価が約3割であった。パーキンソン病の審査が他の疾患に比べ特に時間がかかるのか、あるいは他の疾患も含め事務局と審査をする医師との考え方の違いなのかは、今回他の疾患の審査医の調査を行っていないためわからないが、約3割があまり十分な時間といえないと評価していることから厳正な審査が一部でできていないことが懸念される。

事務局による事前の確認については、約7割が非常に良くされている、または良くされているといった評価であり、昨年度の事務局に対する調査で事前確認をしているとの回答（新規59.6%、更新

70.2%)<sup>5)</sup>と概ね一致した。しかし確認内容についてみると重症度が最も多く、鑑別診断については約半分であり、その他を除いて最も少なかった。また発症経過や抗PD薬の使用歴と効果についての確認も他の項目に比べやや低かった。事務局が審査前に確認をしている県ほど、全疾患の新規申請で不承認となる率が高い県が有意に多く<sup>7)</sup>、PDに限ってみても、同様のことが認められているところである<sup>8)</sup>。県庁に医師・保健師等の技術職が少ない中で困難な点は多いかもしれないが、限られた時間で適正な審査を行うためには、事務局による事前確認が望ましいと考える。

WISHの自動判定については、「利用していない」という回答が過半数であった。また利用しても、「あまり参考にしない」または「全く参考にしない」、「あまり役に立たない」または「全く役に立たない」という意見がほぼ大半をしめていた。入力項目や自動診断ロジックの改善が必要と考える。一方、自動判定で疑義等の申請のみを審査医が審査するといった回答も約1割見られた。自動判定ではWISH入力がされない発症と経過（具体的に記述）が反映されておらず、また昨年度の県の事務局担当者の調査で自動診断能力の向上を望む声が多い<sup>9)</sup>などから、現システムで十分な鑑別診断等が行えるとは考えられないので、全例審査医が目を通すことが望まれる。

基準を満たさないときの対応で、全て不承認としているところは少なく、ほとんどが判定保留にして確認後再審査としていた。前回および今回の調査で、審査会で判定保留となった場合のその後の状況については調査できていないが、承認されるように臨床調査個人票を再記入して提出されるケース等もかなりあるものと考えられ、その割合や再記入された内容の妥当性等について、今後把握する必要もあろう。

今回の審査医に対する調査で最も重要と考える項目であるVPの申請および承認があると思うかについて、申請では約7割が「多くある」または「時々ある」との意見であった。「全くないと思う」という意見はなかった。一方で承認につい

ては、「多くある」または「時々ある」は約4割に減少し、「あまりあるとは思わない」が約5割で若干上回った。申請は時々あるが、審査においてそれはほとんど不承認にしているという審査医師と、そうでないという審査医師がほぼ同数であるものと考えられた。

さらにVPが申請・承認されることを減らすべきかについては過半数の審査医が「大いにそう思う」という意見で、「ややそう思う」という意見をあわせると約9割であり、自由記載にもこの件に関連した記載が非常に多く見られた。今後もPD患者に対する現行制度を持続させるためにも、PD以外の疾患が申請されることへの強い懸念が現れているものと考えられる。

改善策への賛否では「認定基準の明確化」が多かった。認定基準が詳細に記載されていないことは特定疾患全体に言えることであるが、PDでは18行+表2つできわめて簡略に書かれている。審査をする、すなわち不承認とした場合に患者や医療機関から説明を求められる立場からすると、より具体的な基準の記載を望んでいるのであろう。次に「発症経過や臨床所見の聞き取りに」賛成が多かった。自由記載でも臨床調査個人票の枠が小さいことや転医した場合の確認が不十分なこと等の指摘があった。「治療効果」についても賛成が多く、反対意見はほとんどなかった。L-dopa製剤の効果を正しく評価することはVP等との鑑別診断に非常に有用と考えられる項目であり、過去に使用したのも含めてきちんと効果を確認・記載させる必要があるだろう。専門医に限定すべきかについては意見がほぼ別れた。専門医が少ない県も多く、限定すべきではないという声がある一方で、非専門医からの様々なレベルの申請に困惑している審査医からの意見が自由記載には見られた。「病院への啓発・指導」にはやや賛成意見が多かったが、「レセプトの確認」や「保健所職員の訪問調査」については反対する意見のほうが多く、そこまではする必要がないとの考えが伺われた。

今回の調査で、PDの申請の中に、VP等他疾患の患者が少なからず混在していること、審査で不

承認となる場合もあるが承認されて受給者となっていることも明らかとなった。PDと脳血管疾患が合併することもまれではないため、その割合は明らかではないが、県間に格差があり認定患者数増加の原因の1つと考えられ、さらに現場の審査を担当する医師からもその増加を危惧する声が多く聞かれた。認定基準等がはっきりしないことが一つの原因と考えられ、臨床班にも今回の調査結果を伝え、今後の対応策についての検討を依頼すべきと考えている。また、今回の審査担当医の調査ではそれほど高い支持は得られなかったが、厚生労働省が通知で示している医療機関に対して県が指導助言を行うことなども、実施方法によっては有効と考えられる。今後さらに実態調査等を進めたい。

また、今回の調査で、自由記載の中に重症度・障害度に関する問題が多く見られた。急な経過でヤール5度等となっているケースや過去の経過が不明のままの寝たきりの高齢者を申請してくるケースにはVPがある程度含まれていると考えられた。一方、PDであるが重症度・障害度が低く公費負担の対象とならないケースについての特定疾患申請に関する記載、またPDと進行正核上性麻痺等の特定疾患対象疾患との鑑別に関する記載も多くあったが、PDにVP等の特定疾患の制度対象外とすべき疾患が混入することの社会的影響が大きいと考え、この問題に焦点を絞って調査を進めたい。

平成20年度保健・衛生行政業務報告によると関連疾患を含めたPDの受給者証所持者数は98,356人で前年に比べ6,348人増加している<sup>9)</sup>。これは昭和53年にPDが対象疾患となって以来最大の増加数である。特定疾患の中にPDの医療費が占める割合は平成16年度には18%と第1位（2位はSLEの10%）であり<sup>10)</sup>、その後のデータは明らかにされていないようであるが、最近の患者数の増加状況からみてもさらに多くなっている可能性がある。国の予算額はあまり増えていないため、県の超過支出は増加しており、例えば大阪府では一般財源の支出は65.4億（国庫補助額は18.0億、平成21年

度2月補正予算案<sup>11)</sup>となっている。難病患者のための税金が他の疾患の社会的入院のために使われ、それが難病患者の制度を危うくしているとすれば大きな問題であり、早急に是正策を検討すべきであろう。今後もより詳細な実態把握を継続する必要があるものとする。

## E. 結論

臨床調査個人票の解析から、特定疾患治療研究事業のPD患者の中にVP等が疑われる患者が混在していること、その割合には県間の格差があり、受給者数や新規申請数との相関も見られることが明らかとなった。これらのことより、脳血管疾患等の混入が治療効果による死亡者数の減少に加えて、特定疾患治療研究事業でのPD受給者数が増加している原因になっているものと考えられた。各県で審査を担当する医師に対する質問票調査でも、PDの申請の中にVP等の患者が混在していること、割合は不明であるが審査で承認されてVP等の患者がPD受給者となっていること、審査担当医師の大部分はそれを減らすべきと考えていることも明らかとなった。VP等の混入を減らすためには、認定基準を明確化するとともに、発症経過や臨床所見等を詳しく聞き取ることが必要と考える審査担当医師が多かった。今後もより詳細な実態把握等を行う必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

井戸正利他:パーキンソン病医療受給者の脳血管疾患等の混入の可能性について(第1報),第68回日本公衆衛生学会総会,2009.10(奈良)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 参考文献

1)厚生労働省統計情報部:衛生行政報告例,2004年



～2007年

2) 平成18年度第2回特定疾患対策懇談会（平成18年12月11日）資料

3)永井正規, 淵上博司, 仁科基子, 他: 特定疾患治療研究医療受給者調査報告書(1997年分) 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」（主任研究者 稲葉裕）, 2000年1月:1-296

4)井戸正利：特定疾患受給者数の都道府県較差の解析. 第66回日本公衆衛生学会総会抄録集, 2007; 54(10 特別付録), 398

5)太田晶子他: 特定疾患受給申請に関する都道府県調査～申請・審査、臨床調査個人票の電子入力状況～, 特定疾患の疫学に関する研究班研究報告書(2008年分), 2009年3月:25-28, 347-369

6)井戸正利他: 特定疾患受給申請に関する都道府県調査～申請件数・不承認や軽快となる割合についての解析～, 特定疾患の疫学に関する研究班研

究報告書(2008年分), 2009年3月:29-35

7)井戸正利他: 特定疾患受給申請に関する都道府県調査～認定審査方法と不承認や軽快となる割合についての解析～, 特定疾患の疫学に関する研究班研究報告書(2009年分), 2010年3月:〇〇-〇〇  
8)井戸正利他: パーキンソン病医療受給者の脳血管疾患等の混入の可能性について(第1報). 第68回日本公衆衛生学会総会抄録集, 2009; 56(10 特別付録), 520

9)厚生労働省統計情報部: 平成20年度保健・衛生行政業務報告

10)平成18年度第2回特定疾患対策懇談会（平成18年9月11日）資料

11)大阪府ホームページ

表1 臨床調査個人票におけるPD診断の確実性に関わる情報 (2006年度新規受給者登録数:6752)

VPとの鑑別	できない 326件 (4.8%)	未入力 105件 (1.6%)	いずれかに該当 1941件 (28.8%)
CT/MRIで顕著な大脳萎縮/白質病変	あり 575件 (8.5%)	未入力 626件 (9.3%)	
発症は進行性	ない 159件 (2.4%)	未入力 253件 (3.8%)	
7種の抗PD薬の効果	「効果あり」が1つもない 518件 (7.7%)		
L-DOPA製剤	ドパミン受容体作動薬を含め未使用 213件 (3.2%)	未使用(ドパミン受容体作動薬は使用) 413件 (6.1%)	

図1 都道府県の受給者数と疑義事例 (n=33)

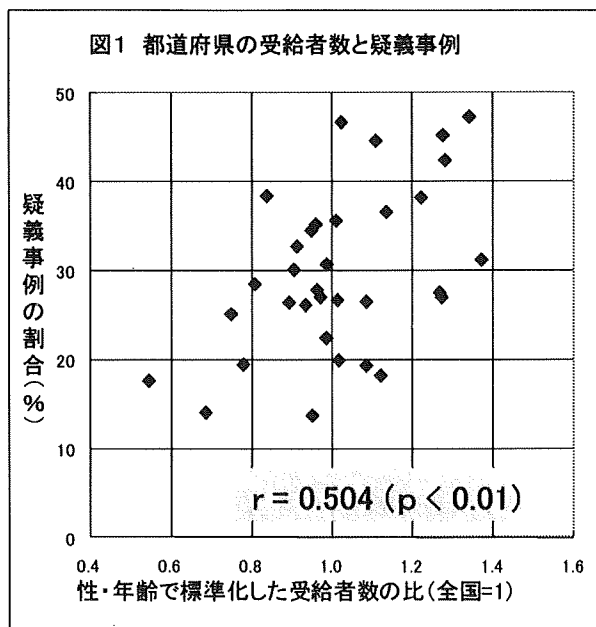


図2 都道府県の新規申請数と疑義事例 (n=33)

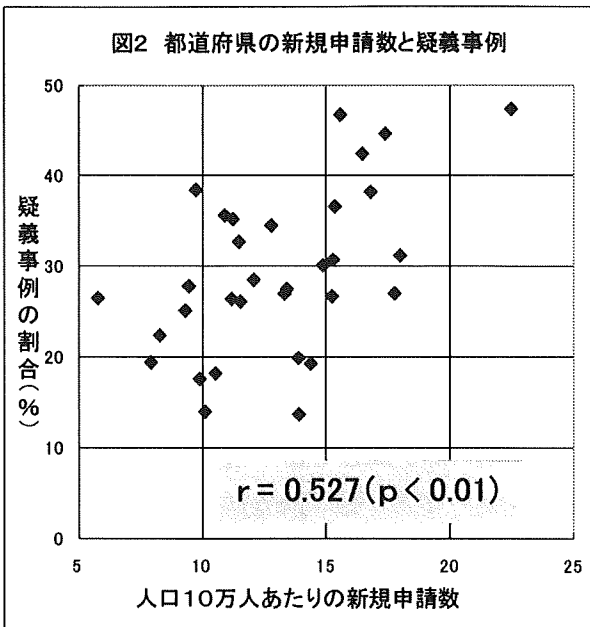


図3 審査医の数 (審査担当医師の回答)

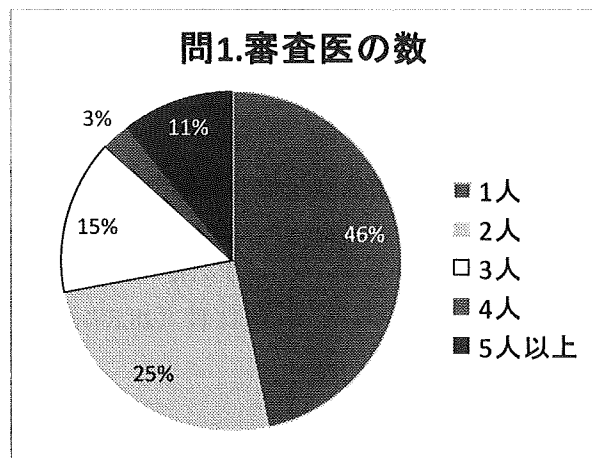


図4 審査に十分な時間があるか

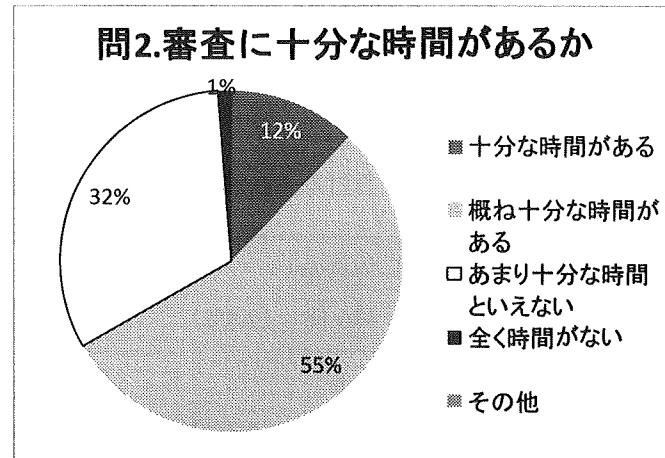


図5 事務局等の事前確認

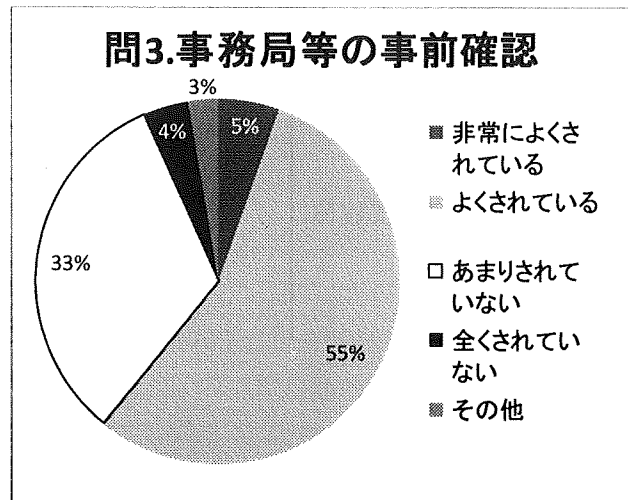


図6 事前確認の内容

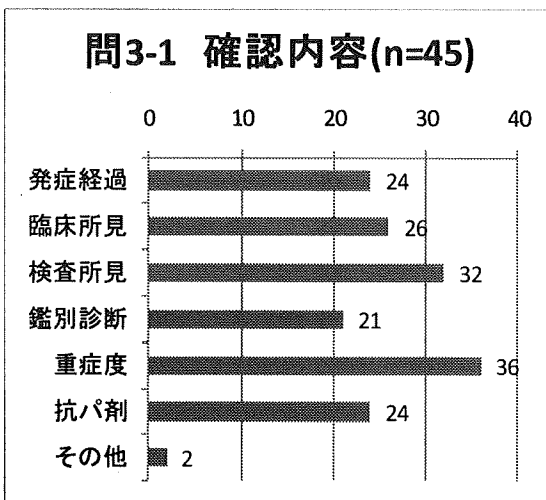


図7 WISHによる自動判定の活用状況

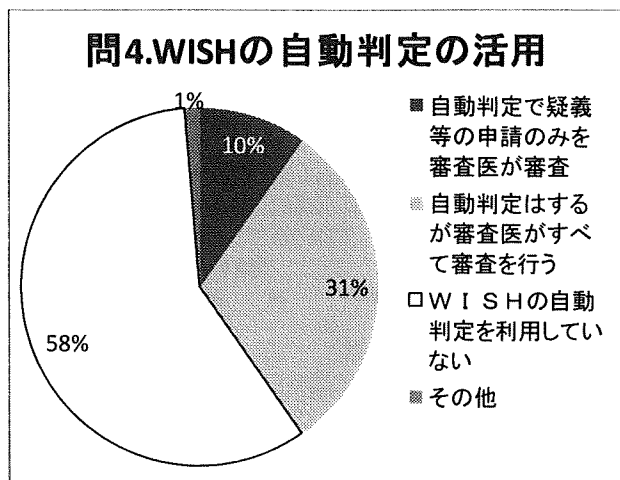


図9 WISHによる自動判定が役立つか

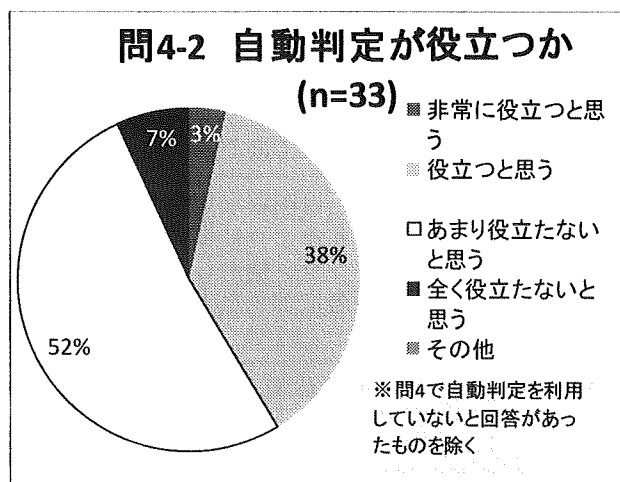


図11 脳血管疾患の申請があると思うか

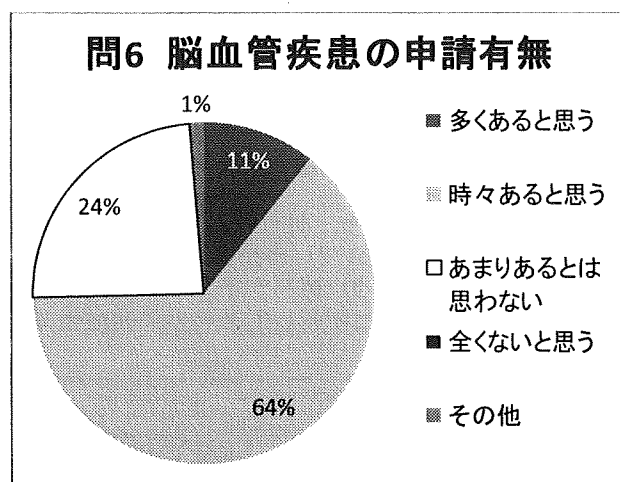


図8 WISHによる自動判定の参考程度

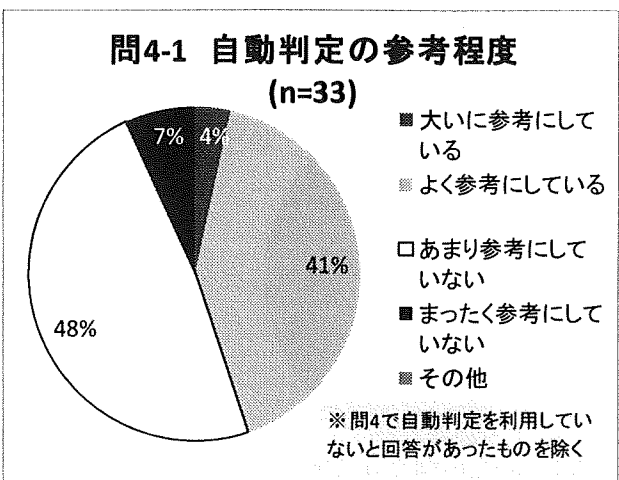


図10 認定基準を満たさないときの対応

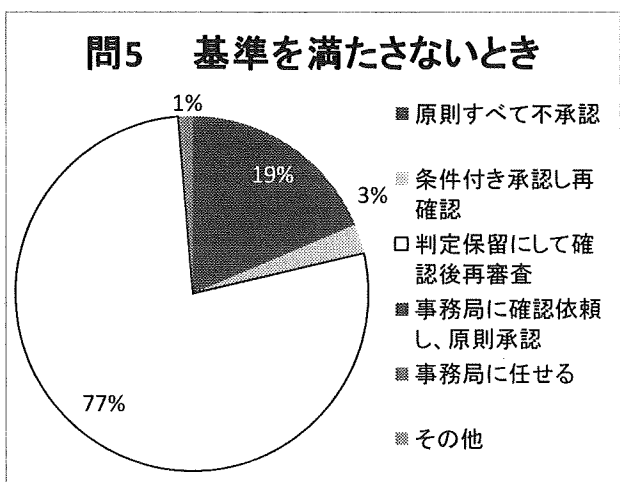


図12 脳血管疾患の承認があると思うか

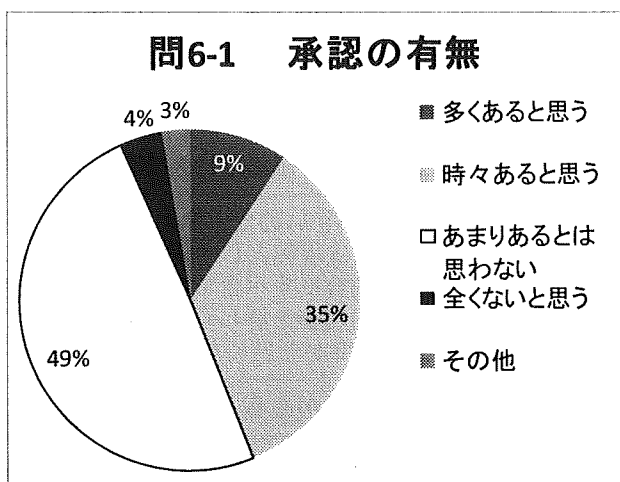


図13 脳血管疾患の申請・承認を減らすべきか

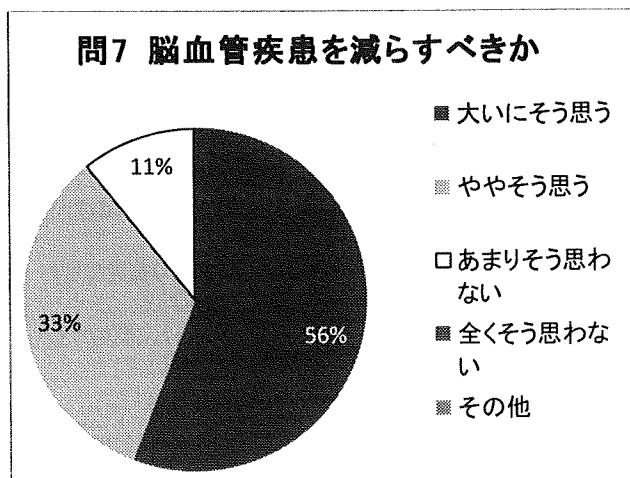


図14 減らすための方法に賛成するか

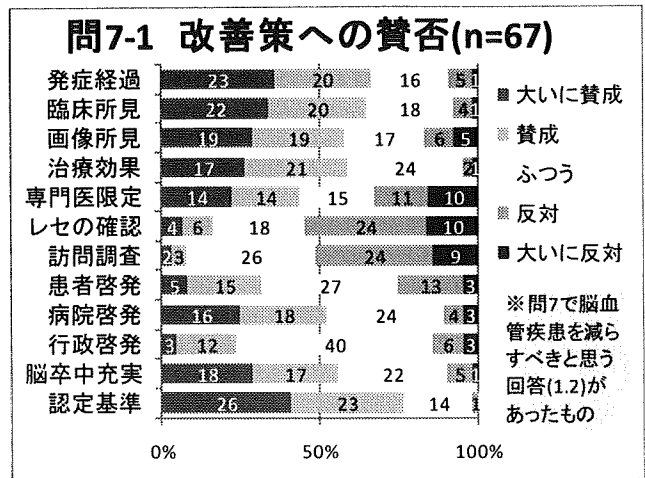


表2 パーキンソン病の申請や承認審査について (自由記載 原文 但し都道府県名は〇〇〇に)

<p>パーキンソン病に脳血管性病変を合併しているのはよくあることであり、「脳血管障害がある」という理由で、パーキンソン病を否定されてしまうようなシステムは避けるべきで、柔軟な対応が必要と存じます。</p>
<p>書類上の審査である。初発後の経過年数、パーキンソン病の初診時の所見（安静時振戦、筋強剛の左右差所見の有無）、画像の正常所見、抗パーキンソン病剤の効果を明記してあればパーキンソン病の診断に役立つ。これが明記されていない症例ではパーキンソン病??と考え身構えるのが常である。</p>
<p>・病歴の長い進行例で新規で申請された場合には書類審査で診断を判定することは困難な場合が多い。発症当初や診断時に受診していた医療機関からの情報をもっと積極的に収集記載するように様式を変更した方がよいと考える。・初期には最も鑑別が難しいレビー小体型認知症もパーキンソン病として承認されていることがあると思われるが、この疾患も継続認定が受けられるように対象疾患に加えた方がよいと考える。</p>
<p>重症度判定でoff時間とon時間の比率それぞれの程度を書いていた方が全体像が分かりやすいと思います。</p>
<p>1. 臨床調査個人票(新規、更新)を記載する主治医は①認定、診断基準を熟読して欲しい。②表面裏面とも空欄があってはならない(原則として)。③画像診断など自己の医療機関にて不可能の場合、前医又は他医の情報提供書を是非入手してほしい。④発症の経過(具体的な記述)を詳細に、薬剤の種類効果も具体的に記入してほしい。⑤Yahr重症度、ADL障害度と「症状・所見の重度が合致しない記述があり、一層公正に判断されたい。2. 個人票を最初に受領する段階で、先ず保健所が十分に空欄を指摘し、不具合を適切に指導されれば認定作業は迅速に行われるものと考え県に常に要請している。</p>
<p>問7-5: 本来専門医が申請すべきですが、専門医を受診できない患者さん(たとえば長期療養型施設に入っている方)の認定に支障が出るため現実的ではないでしょう。問7-12: すでに明確だと思います。</p>
<p>1) 発症と経過の欄が小さいので、それを3倍の大きさとして詳細に記載させる。前問の1, 2, 4で「聞き取る」とあるが、それは現実として困難である。審査員、事務方のいずれでも、2) 書類審査であっても全体像がわかるような内容にすべきである。a) 合併症疾患もすべて記入する。b) 抗パーキンソン病薬が効果ありならその具体的内容を詳しく記載させる。(抗パーキンソン病薬有効と記載してあるのに発症後2~3年で日常生活重症度が3度になっている事例が少なくない)</p>
<p>文書だけの審査には限界があると思います</p>
<p>脳血管障害、脳の器質的障害の混在の他、明らかに脳卒中が原因と判定される症例が、堂々と申請されており、真に専門医による申請を義務づける必要があると思う。又、専門医の場合でも画像診断所見の記入ミス未記入が多くみられるが、必ず記入させる必要がある。</p>
<p>80歳以上の高齢者で1~2年でヤールVになるケースが最近時々見受けられ判断に困る場合があります</p>

鑑別診断に多系統萎縮症(MSA)はいらないと思います。厳密に臨床的に鑑別することは基本的に困難ですし、MSAがより疑われるなら、別項目で申請すれば良いわけですから。鑑別診断で脳血管性パーキンソニズムを厳密に臨床的に鑑別できるかといいますと、(パーキンソン病で脳血管障害は単純な合併と考えて良いかどうか) 難しいと思われます。脳血管性パーキンソニズムの疑いが強いのか弱いのか記載があれば判断審査しやすいでしょうか。あるいは画像所見で脳血管障害病巣の記載や治療でL-DOPA製剤の効果無や不明の記載がなされる時には、それでもパーキンソン病と考えて良いか(症候性パーキンソニズムの可能性が高くないのか)などの記載があると判定しやすいと思います。(現在はそのような場合担当医に照会をしており、手間になっています。また、いきなり不承認にすると担当医より苦情があったりもします。)

○高齢で(80歳以上)パーキンソン病を発症したとして申請された症例の一部については、加齢によると思われる症例との鑑別には苦労しています。○将来は申請書の診断書記載は神経内科専門医及び、行政の指定した医師に限るとするのが望ましいと考えます。

鑑別不十分のため保留となった症例が、翌月、特に何の検査を追加もしていないのに鑑別疾患の欄全て鑑別できたとして再審査に上がってくる。患者及び病院の便益のために特定疾患治療研究事業の趣旨を十分に理解できていない申請が少なくないと思う。

対象者が高齢化するに従い脳血管性パーキンソン症候群も増加し、共有する症例も増加している感があり、AかBかでなくて、A+Bというカテゴリーも必要である。

・医療費免除のことばかり周知されて元来の目的を知らない医師、関係者がいる。・専門外医師、個人病院(長期入院)医師がCVDなど完全寝たきり患者をPD Yehr5として申請するところあり(原則不承認)

申請数が多いので大変です

申請は書面審査であるため限界がある。「鑑別診断」がすべて可能で、「重症度」「障害度」が基準をみたす項目にチェックされていれば「承認」になる。画像が添付してあっても、脳血管障害とパーキンソン病の合併であるとコメントされれば、「承認」とせざるを得ない。正確に判断するならば専門医による診断・申請や医師による現地調査などが考えられるが医師・患者とも負担が増えてしまう。Yahr V度で寝たきり、認知症もあり、薬の反応もはっきりしない例などでも上記の通りの申請ができることもある。

県の職員という理由のみで無料奉仕させられるのは納得いかない。同じ仕事をしている大学医師には報酬が支払われている。

寝たきり状態の患者さんを、パーキンソン病として新規に申請してくるケースがありますが、書類の形式が整っていれば認可せざるをえません。このようなケースはほとんどがパーキンソン病ではなく脳血管障害の後遺症などが多いと思われます。

何よりパーキンソン病の診断がきちんとなされているかどうか、まず認定できるかどうかのポイントになるとされます。専門医によりきちんと診断され重症度が検討された上での申請であれば判断は簡単です。時に診断が異なるのではと思われる場合や、主治医も鑑別診断に迷っている様子がうかがえる場合もあります。その際は保留にして主治医に確認をとるようにしています。

PSP, CBDが加わり、それぞれの神経症状検査項目が加わったため、パーキンソン病をよく知った先生かどうか容易に判断される。\*即ち、PSPの項目や、CBDの項目にやたら(○)の多い先生はパーキンソン病自体をよく見ていない先生と思われる。(逆にこの判定が難しくなった)しかし、転院などで必ずしも慢性期パーキンソン病は専門医がみるとは限らない場合もあり、それをもって不承認にすることはない。

1.療養病棟へ入院となりヤールVの状態で、はじめて申請してくる症例あり、この場合は脳血管障害合併として、経過の中で高率にあると思われる。2.〇〇〇では高齢者が多く、80歳を過ぎてのパーキンソン病の新規申請が多い印象です。

<p>大変重要な問題です。PDが多いのは事実。HYⅢ～Ⅴが特定なのも妥当。脳血管疾患は除外されるのも妥当。最大の問題はレビン小体型認知症をPDとして申請する医師が多く居ることです。認知症は難病ではないことを教えないといけない。法律を改正して PDの経過中に認知症になるもの全ての費用負担するのではなく、PD認知症の医療・ケアは一部は別に負担するシステムにしないといけない。</p>
<p>発症時の状況などについて、全く記載されていないものが少なくない。前医にさかのぼるor紹介状を参考にするなどの努力も感じられない症例については「全て不承認」にしたいと思うことも多い。</p>
<p>パーキンソン病にはある程度明確な判断基準があるが、(Yahr、薬剤効果など) PSP, SND NSAなどは臨床所見のみの判断となる。パーキンソン病で薬を飲んで自立度が安定している人にはメリットとならず、不公平感を感じる。</p>
<p>DLBDを明確に対象とする。 MIBG心筋シンチグラフィーを補助検査のひとつとする。</p>
<p>認定基準を明確にすべき</p>
<p>申請する医師が基準をしっかりと理解して、あてはまらない患者さんにはそう説明することが重要。</p>
<p>調査・ご研究はパーキンソン病(PD)申請の中に脳血管性パーキンソニズム(VaP)が如何に混在しているかを把握することが主旨と拝察します。〇〇〇では「20」申請の90%以上が神経内科乃至これに準ずる専門施設からのものです。従って申請件数のうち VaPの可能性症例は稀有と思われれます。申請記載内容で疑われる場合は審査後問い合わせを行って確認しておりますので VaPをPDとして誤承認は無いと認識しています。「20」審査の問題は、PDとPSP(20-1)、CBD(20-2)を一括していることに関する混乱の方が重要と思われれます。専門施設の症例の鑑別診断はほとんど問題ありませんが、非専門施設(一般内科診療所など)からの申請記載内容は3疾患の鑑別記載に混乱が認められることが多く、整合性を欠いた診断申請が多く、問い合わせ件数が多くなっています。基に問題があるので回答も整合性のあるものとはならず認定に苦慮する次第です。患者の疾病認定を審査しているのではなく、臨床調査個人票の記載の医師の鑑別診断能力を審査する本末転倒の認定業務をしなければならない例があります。また、PDと確定した症例に年1回の脳画像検査が必要なのか(一方で医療費抑制をうたっている)の意見が頻繁に寄せられます。3疾患を一括していることに問題があると思われれます。国の見直し改善の作業が求められます。</p>
<p>このような調査は貴重です。専門医に限定しても、そのDrが開業された直後よりいきなり申請数が増える場合もあり、必ずしも名案とは言えないが、少なくとも専門医のプライドをたよりにする外ないと思います。</p>
<p>医療機関を転々とし、寝たきり状態になったあとでの高齢者の申請は、病歴もはっきりしないことが多く、また脳血管性パーキンソン症候群との鑑別も困難。きちんとした病歴があれば承認するがそのような例は少なく、かかりつけ医など連続した医療者の観察情報も大切だと思う。</p>
<p>Yahr 3以上かつ生活障害度 2以上の例としてますが、この点を理解されていない申請例も多く、啓発が必要と思われれます。</p>
<p>問3で回答のごとく、事務局でのチェックがよくなされており、また可能な限りCTまたはMRIを添付してもらおうので承認審査はスムーズになされていると考える。特に今回の調査の主目的と思われる「脳血管疾患」がパーキンソン病として申請されているケースの比率は少ないと考えている。</p>
<p>私は委員長よりまれに問題症例について意見を聞かれる立場なので本アンケートの解答者としてはあまり適切とは思いません。(私はパーキンソン病関連疾患の他の1人と委員です)</p>
<p>重症度の判定が治療して改善してからのものを記載するのか(best-onの状態を記入するのか)、未治療あるいはoffの状態を記入するのかで混乱があると思います。</p>
<p>薬剤投与後の重症度を承認の基準にすることは無意味と思う。</p>
<p>患者数が多いので特定疾患から外してよいと考える</p>
<p>発病後の比較的早期例が重症度を合わせて申請されてくる例が散見される。</p>

<p>他の特定疾患にも共通する問題ですが、発症後長い年月を経過してから新規申請が出される症例では、その段階ですでに最重症化しているケースも少なくありません。診断確定の段階で特定疾患治療研究事業について知識を有する患者さんは多くないと思われ、医療機関で申請を勧められて初めて事業の存在を知る方が大半ではないかと思えます。従って、発症・初診から初回申請まで長期を経過している方の中には、認定基準を満たさなかったり、認証範囲に達していなかったり、といった場合も多いはずですが、医療機関からの申請勧奨が行われなかった、というケースもかなりの割合を占めると考えます。まずは事業について医療機関への周知徹底を一層図る必要があると思っています。</p>
<p>基準に主観的なものが多く、血液データや画像がないために医師の考え方によって診断がされている可能性もある。MRI/SPECT の画像所見をつけるなど特異的な方法をとらないと認定患者が著増する可能性もあると思う。</p>
<p>今回ご質問いただいた問 6、7 については普段から問題を感じていたところ です。最も簡便で有効なのは申請可能な医師を神経内科専門医（脳外科も含められるかもしれませんが）に限定すること、放射線科による読影レポート添付かと思えます。基準等を厳しくしても元々神経所見は血液検査等とは異なり、数値で見えるものではないので、あやふやな所見をもとにしては意味がありません。</p>
<p>1. Yahr V よりの申請が多い 2. 専門医による申請が好ましいと思う（神経筋疾患の申請は、数字で表記されるものが少なく、神経所見によるものが多い）</p>
<p>専門医は概ね診断は正確であり、記載もしっかりしている。非専門医は、神経所見が十分とれないようで、脳梗塞例の申請も多い傾向にある。非専門医が申請したり継続加療することはよいが、一度は専門医のコンサルトを受けてから申請した方がよいようにも思えます。</p>
<p>介護保険による認定を審査に導入するべきではないか。介護度なしの意味が不明である。介護認定を求めているのか、介護度 0 なのか不明である。</p>
<p>on - off の状態にある場合、重症度はどちらの場合を書くか決めて欲しい。</p>
<p>画像検査が不要との苦情が時々主治医よりあるが、国の決めた検査なので「必要」と返事している。この点は臨床医から不服の意見多数有り、対応に苦慮する事有る。</p>
<p>「画像所見を添付させる」はすでに義務づけられている。画像を確認すれば鑑別に困る場合はほとんどない。別紙：パーキンソン病の臨床診断において、パーキンソン病と脳血管障害性パーキンソニズムを鑑別することにはまず問題はありませぬ。パーキンソン病であれば、MIBG 心筋シンチグラフィ以外の検査所見に異常を認めることはありませんが、脳血管障害性であれば、当然画像所見で脳血管障害が同定されます。新規申請では画像所見の記載が必要とされているので、画像所見が正確に記載されていれば、脳血管障害性パーキンソニズムをパーキンソン病として認定することはありません。パーキンソン病の認定審査において、脳血管障害性パーキンソニズムとの鑑別以上に明らかに大きな問題は次の 2 点です。第一は服用による症状の変動をどのように評価するかです。臨床調査個人票を記載する際に、ウェアリングオフが明らかな場合、オンの状態で評価するか、オフの状態で評価するかは、Yahr 3 以上に限って認定するとしている現状では大きな問題になります。抗パーキンソン病薬を服用して症状が改善している場合、オフとした場合を想定して個人票を作成している自治体と、オンの状態で判断している自治体があります。レボドパを一定量以上内服していて、なおかつ、オンで Yahr 3 以上でなければ認定しないという自治体もあります。自治体間の取扱基準の違いが当事者の不利益につながっています。第二は Lewy 小体病をどのように取り扱うかです。パーキンソン病に認知症を合併した場合には、皮質型の Lewy 小体が多数出現していると想定されます。認定審査では、脳幹型の Lewy 小体病のみをパーキンソン病とする立場と、パーキンソン病+認知症も含める立場があり得ます。パーキンソン病にアルツハイマー病を合併する場合もありますが、パーキンソン病に認知症を合併した場合には、1 年ルールにかかわらず、Lewy 小体病と考えるのが普通です。Lewy 小体病は、病理学立場からアルツハイマー病の約 3 ないし 4 分の 1 の頻度と想定されているので、アルツハイマー病を 200 万人とすれば、50 万人以上の患者さんがいることになり、厚労省が後付けした 5 万人以下という「難治性疾患」の定義に抵触することになります。パーキンソン病と同様の症状があることに間違いはないので、Lewy 小体病もパーキンソン病に含めて認定するという立場と、パーキンソン病は脳幹型に限定して考えるという立場があり、実際の申請においても、明らかに Lewy 小体病と思われる症例がパーキンソン病として申請されてきています。自治体間の取扱がさまざまでは、当事者の不利益になり得ます。</p>

# 臨床調査個人票からみた自己抗体と 原発性胆汁性肝硬変（PBC）の病態

坂内文男、野島正寛、森 満（札幌医科大学医学部・公衆衛生学）

## 要 約

最近、日本およびイタリア、フランス、アメリカのコホート研究において、原発性胆汁性肝硬変（PBC）の長期予後診断に有用な自己抗体や遺伝子多型が明らかになってきている。わが国では、国立病院機構肝疾患共同研究グループが、抗核抗体（anti-nuclear antibody, ANA）とPBCの転帰について検討を行い報告している。そこで、我々も臨床調査個人票に記載されている自己抗体と病態の関係を横断的に調べてみた。その結果、ANA陽性例は陰性例と比較して、生命予後に関連する項目である黄疸、食道静脈瘤、腹水、肝性脳症のオッズ比が高値であることが判明した。

## A. 研究目的

特定疾患治療研究事業の対象疾患では、臨床調査個人票に症例の基本的属性および臨床所見が記載されている。そして、今日では厚生労働省に申請することにより、電子ファイル化された入力済みデータを利用することができる。一方、日本およびイタリア、フランス、アメリカのコホート研究において、原発性胆汁性肝硬変（PBC）の長期予後診断に有用な自己抗体や遺伝子多型が次第に明らかになってきている。わが国では、国立病院機構肝疾患共同研究グループが、抗核抗体（anti-nuclear antibody, ANA）とPBCの転帰について検討を行い報告している。例えば、抗セントロメア抗体が陽性の場合、門脈圧亢進症の危険因子であることが報告されている。そこで、我々も臨床調査個人票に記載されている自己抗体と病態の関係を横断的に調べてみることにした。

## B. 研究方法

対象：比較的多くの症例が登録されている、

2004年度（平成16年度）の臨床調査個人票に記載された7,443人を集計解析した。

方法：臨床調査個人票に記載されている、臨床症状、臨床検査成績とANAの関連を検討した。具体的には、臨床症状についてANA陰性例を基準にしたときのオッズ比を求めた。臨床検査成績についてはANA陽性例と陰性例を共分散分析により比較した。このとき共変量は年齢、性別、抗ミトコンドリア抗体（antimitochondrial antibody, AMA）とした。

（倫理面への配慮）厚生労働省から提供されたデータのみを使用した。

## C. 研究結果

### 1 臨床症状（表1）

#### 1) 年齢、性別、AMA陽性率

ANAについて記載のあった4,410例（陰性1,661例、陽性2,749例）について検討した。年齢分布は陽性群（以下ANA(+)） $62.4 \pm 10.5$ 歳（平均±標準偏差）、陰性群（以下ANA(-)） $60.3 \pm 11.2$ 歳であり両群に大きな差はなかった。女性/男性はANA(+)で11.4、ANA(-)で5.6であり、ANA(+)



で女性の割合が高値であった。また、AMA の陽性率は ANA (+) で 80.2%、ANA (-) で 86.2%であり ANA (-) で AMA 陽性率が高かった。

2) 掻痒、黄疸、食道静脈瘤、腹水、肝性脳症

年齢と性別で調整した ANA (-) に対する ANA (+) 群のオッズ比は、掻痒 1.2 (95% Confidence Interval, 1.1-1.4, P=0.01)、黄疸 1.5 (1.1-1.9, P=0.01)、食道静脈瘤 1.7 (1.4-2.0, P=0.01)、腹水 1.8 (1.2-2.6, P=0.01)、肝性脳症 1.6 (1.0-2.6, P=0.053) であり、肝性脳症を除いた項目において有意に高かった。この結果はさらに AMA を調整要因に加えても有意性に変化はなく、肝性脳症も有意な値を示した：掻痒 1.2 (1.1-1.4, P=0.01)、黄疸 1.6 (1.2-2.1, P=0.01)、食道静脈瘤 1.8 (1.4-2.20, P=0.01)、腹水 2.0 (1.3-3.1, P=0.01)、肝性脳症 1.9 (1.1-3.2, P=0.02)

## 2 臨床検査成績 (表 2)

一般線型モデルを用いて、性別、年齢、AMA を共変量として検査値の最小 2 乗平均を比較した。血清アルブミン値、総ビリルビン、総コレステロール、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GTP、IgM については、ANA (-)

群で ALT 値が有意に高かった (P=0.01) 以外は、両群に有意差はみられなかった。

## D. 考察

PBC の長期予後診断に有用な自己抗体や遺伝子多型が次第に明らかになってきているが、今回臨床調査個人票を用いた解析でも抗核抗体陽性が黄疸、食道静脈瘤、腹水、肝性脳症の頻度と関連することが示唆された。今後、どのような抗核抗体が病態および予後と関係するのかを詳細に調べる必要がある。また、その際には臨床調査個人票に必要な検査項目を加えるなど同票の有効活用が期待される。

## E. 結論

抗核抗体は生命予後要因と関連することが示唆された。

## 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

1. 特許取得 なし
2. 実用新案 なし
3. その他 なし

表 1 自覚症状と抗核抗体

	抗核抗体陰性	抗核抗体陽性	P値
症例数	1,661	2,749	
平均年齢±標準偏差 (歳)	60.3±11.2	62.4±10.5	
女性/男性比	5.6	11.4	
抗ミトコンドリア抗体陽性率	86.2%	80.2%	
搔痒感	57.0% (938/1,646)	61.0% (1,661/2,722)	
オッズ比 <sup>a</sup> (95%CI)	1	1.2 (1.1 - 1.4)	0.01
オッズ比 <sup>b</sup> (95%CI)	1	1.2 (1.1 - 1.4)	0.01
黄疸	6.1% (101/1,644)	7.7% (210/2,710)	
オッズ比 <sup>a</sup> (95%CI)	1	1.5 (1.1 - 1.9)	0.01
オッズ比 <sup>b</sup> (95%CI)	1	1.6 (1.2 - 2.1)	0.01
食道静脈瘤	11.2% (176/1,575)	17.5% (452/2,579)	
オッズ比 <sup>a</sup> (95%CI)	1	1.7 (1.4 - 2.0)	0.01
オッズ比 <sup>b</sup> (95%CI)	1	1.8 (1.4 - 2.2)	0.01
腹水	2.4% (40/1,643)	4.7% (127/2,705)	
オッズ比 <sup>a</sup> (95%CI)	1	1.8 (1.2 - 2.6)	0.01
オッズ比 <sup>b</sup> (95%CI)	1	2.0 (1.3 - 3.1)	0.01
肝性脳症	1.8% (30/1,645)	3.1% (85/2,713)	
オッズ比 <sup>a</sup> (95%CI)	1	1.6 (1.0 - 2.6)	0.053
オッズ比 <sup>b</sup> (95%CI)	1	1.9 (1.1 - 3.2)	0.02

95% CI : 95% 信頼区間

a: 性別、年齢で調整

b: 性別、年齢、抗ミトコンドリア抗体(陽性、陰性)で調整

表 2. 臨床検査成績と抗核抗体

	抗核抗体陰性	抗核抗体陽性	P値 <sup>b</sup>
血清アルブミン (g/dL) <sup>a</sup>	6.9±5.5	6.2±4.5	0.93
総ビリルビン (mg/mL) <sup>a</sup>	0.7±10.0	3.3±8.4	0.84
総コレステロール (mg/dL) <sup>a</sup>	197.5±4.3	192.5±3.6	0.37
AST (U/L) <sup>a</sup>	40.8±2.5	37.9±2.2	0.38
ALT (U/L) <sup>a</sup>	60.4±3.5	35.8±3.0	0.01
ALP (U/L) <sup>a</sup>	458.4±23.1	437.1±19.4	0.48
γ-GTP (U/L) <sup>a</sup>	169.2±12.5	141.7±10.6	0.09
Immunoglobulin M (mg/dL) <sup>a</sup>	262.0±21.1	270.6±16.4	0.75

a: 平均値 ± 標準誤差 (性別、年齢、抗ミトコンドリア抗体(陽性、陰性)を共変量に使用)

b: 一般線型モデル

臨床調査個人票による劇症肝炎の臨床疫学像

劇症肝炎の臨床調査個人票における項目別記載・入力状況の検討

野島正寛，森満，坂内文男，大西浩文（札幌医科大学・公衆衛生学），永井正規（埼玉医科大学・公衆衛生学），坪内博仁（鹿児島大学医学部・消化器内科）

**研究要旨** 平成 15～20 年度に登録された劇症肝炎の電子入力済み臨床調査個人票を利用し、項目別の記載・入力状況の把握を目的に、入力率、陽性率、陰性率、不明選択率などについて調査を行った。その結果、既往歴、初発症状などは記載状況が良好であった。肝炎ウイルスマーカーについては、HBs 抗原と HCV 抗体については測定実施率が高く信頼のおける指標と考えられた。免疫マーカーは、多くの項目で測定実施率が低かった。血液検査値は病気を 5 期に分けて記載を求めているが、全て記載されている率は低く、直接・総ビリルビン比やヘパプラスチンテスト、ATIII、AFP、HGF などといった項目で記載率が低い。劇症肝炎については記載項目がかなり多いため、目的や意義がはっきりしない項目について整理すると、記載する医師や入力担当者の負担を減らすことができるであろう。また、申請が経過のかなり早い段階で行われることを考慮すると、結果の記載を要求することが現実的でない項目も多いように思われる。

【目的】

難治性の肝・胆道疾患に関する研究班（坪内博仁・主任研究者）と特定疾患の疫学に関する研究班（永井正規・主任研究者）とが共同して、劇症肝炎の臨床調査個人票の解析を行い、その臨床疫学像を検討する。今回の検討では、臨床調査個人票の記載状況について検討を行い、臨床疫学像の把握をより効率的に行うのに役立つ調査項目を見出していく。逆に、不必要と思われるものについても検討していく。

【方法】

平成 21 年 5 月に、劇症肝炎に関して、平成 15～20 年度の全国の新規用、更新用の臨床調査個人票の使用を申請した。使用する期間は、承認された日から平成 22

年 3 月末までとした。

個人表に記載されている項目のうち、申請年度、性別、年齢、住所、家族歴、既往歴・生活歴、初発症状、昏睡Ⅱ度以上出現時の所見、成因、血液検査値、昏睡度、合併症、治療法などといった、劇症肝炎の疫学像を検討する上で重要な項目を抽出して集計を行った。解析には SPSS 15.0J を使用し、カイ 2 乗検定、t 検定などを行った。

【結果】

以下、項目と入力率・不明選択率について記す。

- ▶ 既往歴： 95%以上の入力率。問診時に聴取されるため、主治医にも把握されている場合が多いと思われる。
- ▶ 初発症状： 95%以上の入力率。同

上。

- ▶ 昏睡Ⅱ度以上出現時症状： 入力率は良いが、肝濁音界縮小の項目で不明の選択がやや多い。理学所見であるため、客観的な指標に乏しいことが原因か。
- ▶ 肝炎ウイルスマーカー： HBs 抗原とHCV抗体は入院時にルーチンで測定される施設が多いと考えられ、不明選択率は低く、信頼性の高い指標と考えられる。結果も当日中にわかることが多い。他の項目については、不明がほぼ 50%を超えており、申請の時点で測定されていないか結果が未決の可能性が高い。調べていれば陽性となりそうなものも多いため（A型肝炎など）問題がある。
- ▶ 免疫マーカー： 抗核抗体は他の項目に比べ測定率（1-不明選択率と考えると）が高いが、ウイルス性肝炎と自己免疫性肝炎の合併も多いことから、もう少し結果が分かっていると良いのではないだろうか。抗平滑筋抗体やLKM抗体といった、やや特殊な抗体については実施率がかなり低い。なお、これらは陽性・陰性で記載することになっているが、 $\gamma$ グロブリンやIgGについては「陽性」といった概念はないように思うがどうだろうか。
- ▶ 合併症： 脳浮腫は画像所見を要し判定がやや難しいためか不明の選択

率が高い。

- ▶ 鑑別診断： 「鑑別できる・できない」というのが選択肢となっている。不明と「鑑別できない」はほぼ同様であるように感じられるが、不明の選択率も 20%前後と高い。
- ▶ 治療： あり、なし、今後予定、不明という選択肢があるのだが、今後予定という選択肢があるため不明の選択率は低い。
- ▶ 血液検査値（ラボデータ）： 病期を 5 期に分けて記載を求めているが、「昏睡出現時（診断時）」のみに記載がみられる場合が多い。少なくとも一つは記載されているかどうかで見ると、90%を超えている項目が多いが、直接・総ビリルビン比やヘパプラスチンテスト、ATIII、AFP、HGF などといった項目で記載率が低い。特に HGF は 10%以下の例にしか記載が見られない。

#### 【考察】

劇症肝炎については記載項目がかなり多いため、目的や意義がはっきりしない項目については整理すると、記載する医師や入力担当者の負担を減らすことができるのではないだろうか。また、申請が経過のかなり早い段階で行われることを考慮すると、結果の記載を要求することが現実的でない項目も多いように思われる。