

	2005年度				2006年度				
	パーセンタイル	全体	陰性	陽性	P値	全体	陰性	陽性	P値
		症例数					症例数		
アルブミン (g/dl)		6,791	1,609	2,702		5,676	1,242	2,190	
	5	3.0	3.2	3.0	**	3.0	3.1	3.0	**
	10	3.4	3.5	3.3		3.4	3.5	3.3	
	25	3.8	3.9	3.8		3.8	3.9	3.8	
	50	4.1	4.2	4.1		4.1	4.2	4.1	
	75	4.4	4.4	4.4		4.4	4.4	4.3	
	90	4.6	4.6	4.6		4.6	4.6	4.6	
	95	4.8	4.8	4.8		4.7	4.8	4.7	
総コレステロール (mg/dl)		7,032	1,641	2,767		5,838	1,276	2,208	
	5	123	130	123	**	125	137	122	**
	10	144	150	143		146	156	142	
	25	170	174	168		172	178	169	
	50	197	200	196		199	201	198	
	75	222	225	221		223	225	224	
	90	247	251	247		248	251	248	
	95	266	273	264		269	271	270	
総ビリルビン(mg/dl)		7,552	1,738	2,915		6,266	1,327	2,309	
	5	0.3	0.3	0.3		0.3	0.3	0.3	
	10	0.4	0.4	0.4		0.4	0.4	0.4	
	25	0.5	0.5	0.5		0.5	0.5	0.5	
	50	0.6	0.6	0.6		0.6	0.6	0.6	
	75	0.9	0.9	0.9		0.9	0.9	0.9	
	90	1.4	1.3	1.4		1.4	1.3	1.4	
	95	2.0	1.7	2.0		2.0	1.8	2.1	
GOT (IU/l)		7,729	1,756	2,953		6,399	1,340	2,345	
	5	17	17	17		18	17	18	*
	10	19	19	20		20	19	20	
	25	24	23	24		24	23	24	
	50	31	30	31		30	30	31	
	75	43	42	43		42	41	42	
	90	62	62	63		61	58	62	
	95	83	85	83		81	76	86	
GPT (IU/l)		7,732	1,757	2,955		6,405	1,343	2,347	
	5	11	11	11		11	11	11	
	10	13	13	13		13	13	13	
	25	17	17	17		17	17	17	
	50	25	25	24		24	24	24	
	75	37	39	36		36	37	35	
	90	58	60	58		57	57	57	
	95	76	80	77		74	71	78	
ALP (IU/l)		7,614	1,733	2,930		6,307	1,242	2,190	
	5	173	168	172	*	168	176	165	
	10	203	199	202		203	205	199	
	25	266	261	268		264	267	259	
	50	356	351	361		354	352	358	
	75	505	480	514		497	483	509	
	90	748	710	756		727	706	728	
	95	969	898	993		942	923	938	
γ-GTP (IU/l)		7,632	1,738	2,940		6,327	1,332	2,331	
	5	15	15	14		14	15	14	*
	10	18	18	18		18	19	17	
	25	30	30	29		29	32	28	
	50	60	61	59		56	60	56	
	75	132	135	129		125	134	126	
	90	276	286	267		250	268	249	
	95	426	456	415		394	433	398	

P値;* <0.05, ** <0.01

	2007年度				2008年度				
		全体	陰性	陽性	P値	全体	陰性	陽性	P値
	パーセンタイル	症例数				症例数			
アルブミン (g/dl)		4,374	939	1,685		6,546	1,532	2,534	
	5	3.0	3.1	3.1	**	3.0	3.0	3.0	**
	10	3.3	3.5	3.3		3.3	3.4	3.3	
	25	3.8	3.9	3.8		3.8	3.9	3.8	
	50	4.1	4.2	4.1		4.1	4.1	4.1	
	75	4.3	4.4	4.3		4.3	4.4	4.3	
	90	4.6	4.6	4.6		4.6	4.6	4.6	
	95	4.7	4.7	4.7		4.7	4.8	4.7	
総コレステロール (mg/dl)		4,441	958	1,697		6,576	1,529	2,565	
	5	122	121	125		119	116	116	
	10	143	145	143		141	140	139	
	25	172	175	171		169	171	167	
	50	197	197	197		195	194	194	
	75	222	222	221		221	221	221	
	90	248	250	245		244	246	243	
	95	266	267	264		262	266	260	
総ビリルビン(mg/dl)		4,804	996	1,772		7,178	1,597	2,708	
	5	0.3	0.3	0.3	**	0.3	0.3	0.3	
	10	0.4	0.4	0.4		0.4	0.4	0.4	
	25	0.5	0.5	0.5		0.5	0.5	0.5	
	50	0.6	0.6	0.6		0.6	0.6	0.6	
	75	0.9	0.8	0.9		0.9	0.8	0.9	
	90	1.4	1.2	1.3		1.3	1.2	1.3	
	95	1.9	1.6	1.8		1.8	1.7	1.8	
GOT (IU/l)		4,925	1,018	1,799		7,338	1,623	2,735	
	5	17	17	18		17	17	18	
	10	19	19	20		19	19	20	
	25	23	23	23		23	23	23	
	50	30	30	29		29	29	29	
	75	41	40	40		39	39	40	
	90	60	59	60		57	57	58	
	95	79	78	79		75	73	75	
GPT (IU/l)		4,933	1,021	1,801		7,344	1,624	2,736	
	5	11	11	11		10	10	11	
	10	13	13	12		12	12	12	
	25	16	17	16		16	17	16	
	50	23	23	22		22	22	22	
	75	34	35	33		33	34	33	
	90	53	55	51		50	50	51	
	95	72	73	64		68	70	69	
ALP (IU/l)		4,852	1,009	1,783		7,233	1,612	2,711	
	5	166	167	168		163	162	165	*
	10	197	194	197		192	190	193	
	25	259	253	257		253	248	255	
	50	347	341	348		339	332	343	
	75	480	458	490		464	450	472	
	90	702	638	701		662	647	683	
	95	904	839	917		863	795	890	
γ-GTP (IU/l)		4,873	1,014	1,789		7,263	1,615	2,715	
	5	14	14	14		14	14	14	
	10	17	17	18		17	17	17	
	25	28	29	28		27	28	27	
	50	53	53	52		51	53	49	
	75	112	112	108		108	114	105	
	90	235	225	230		228	240	219	
	95	379	394	369		352	381	329	

P値:* <0.05, ** <0.01

2009年度					
		全体	陰性	陽性	P値
	パーセンタイル	症例数			
アルブミン (g/dl)		4,400	1,196	1,654	
	5	2.9	3.0	2.9	**
	10	3.4	3.4	3.3	
	25	3.8	3.8	3.8	
	50	4.1	4.1	4.1	
	75	4.3	4.4	4.3	
	90	4.6	4.6	4.6	
	95	4.8	4.8	4.7	
総コレステロール (mg/dl)		4,311	1,196	1,625	
	5	117	114	116	
	10	140	143	138	
	25	168	169	166	
	50	193	191	193	
	75	218	218	219	
	90	241	240	244	
	95	258	256	260	
総ビリルビン(mg/dl)		4,781	1,260	1,738	
	5	0.3	0.3	0.3	
	10	0.4	0.4	0.4	
	25	0.5	0.5	0.5	
	50	0.6	0.6	0.6	
	75	0.9	0.8	0.8	
	90	1.3	1.2	1.3	
	95	1.7	1.6	1.9	
GOT (IU/l)		4,890	1,270	1,765	
	5	17	17	17	
	10	19	19	19	
	25	23	23	23	
	50	29	29	30	
	75	39	38	41	
	90	57	58	59	
	95	74	78	78	
GPT (IU/l)		4,894	1,272	1,767	
	5	10	10	11	
	10	12	12	12	
	25	16	16	16	
	50	22	22	22	
	75	33	33	34	
	90	50	51	51	
	95	68	68	72	
ALP (IU/l)		4,818	1,265	1,747	
	5	162	159	165	
	10	191	189	189	
	25	252	251	251	
	50	332	327	333	
	75	454	447	467	
	90	630	613	656	
	95	813	759	838	
γ-GTP (IU/l)		4,858	1,268	1,757	
	5	14	14	14	
	10	17	17	17	
	25	27	27	27	
	50	50	49	49	
	75	107	105	106	
	90	223	212	235	
	95	346	320	362	

P値;* <0.05, ** <0.01

超急性型劇症肝炎における高度肝性昏睡出現の予測

—臨床調査個人票の一般採血データによる検討—
野島正寛、坂内文男、森 満（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）

研究要旨

劇症肝炎の予後を規定する一つの要因が、高度肝性昏睡出現の有無である。超急性型劇症肝炎は、比較的良好な予後を示すが、高頻度に高度肝性昏睡を来すことでも知られている。そこで我々は、2003～2009年度の劇症肝炎の臨床調査個人票を用いて、415例の超急性型症例を対象に、続発する高度肝性昏睡出現のリスク要因を探索する研究を行うこととした。臨床調査個人票には、一般採血データが詳細に記録されているため、これを用いた発症予測を行うことを具体的な目的とし、エンドポイントは初発時採血から7日以内に出現するIV度以上の肝性昏睡発症とした。結果としては、輸血歴を持つ症例で発症との関連が見られたほか（ $P=0.006$ ）、初発時のAST/ALT比、プロトロンビン活性、血小板値と発症について有意な線形傾向が見られた。これらの結果をもとに、IV度以上の肝性昏睡発症を予測するための診断樹の作成を行った。再帰的パーティショニングに基づき、AST/ALT比とプロトロンビン活性の二つを利用した診断樹が生成された。これによりhigh riskと判定された症例は、Low riskの症例と比べハザード比が11.6と極めて高かった。この結果は、training setとtest setにより再現性が確認されている。本研究により、一般採血データを基にしたシンプルな診断樹が予後予測に有用である可能性ならびに、臨床調査個人票の臨床応用の可能性が示されたといえる。

1. はじめに

臨床調査個人票は（以下、個人票）、特定疾患における患者の悉皆性のある情報データベースとして多くの可能性を持っており、有効な活用が望まれている。今回の研究では、予後予測にどこまで利用出来るか、といった観点でその可能性を探索することとした。しかし従来から言われているように、個人票では生死などの転帰を知ることができない。そのためエンドポイントとしては、個人票で把握が可能でかつ予後との関連が

強いものを扱うのが適切である。

研究の対象となる劇症肝炎は、初発症状の出現から昏睡の出現までの期間に応じていくつかのサブタイプに分けられており、日本では10日を境に急性型と亜急性型に分けられる。欧米では、劇症肝炎は現在「急性肝不全（acute liver failure）」の枠組みで扱われ、超急性型（7日以内）、急性型（28日以内）、亜急性型（12週未満）に分けられている。今回の研究では、英文誌での発表を念頭に置き（叶わなかったが）、後者の

概念を利用した。

これらのサブタイプのうち、超急性型は比較的予後良好であるものの、高頻度に高度肝性昏睡の発症を来すことが知られている(1)。高度肝性昏睡は、予後との関連が明らかとなっており(2)、適切に対処することが予後改善へと繋がる。そこで今回の研究では、個人票に比較的详细に記録されている一般採血データと昏睡度の情報を利用し、高度肝性昏睡発症の予測を試みることにした。こうした発症予測により肝移植の回避などが可能となれば、超急性型の予後はさらに良いものとなるであろう。

2. 方法

2.1. 研究デザインと対象

超急性型の患者のみを来院時から追跡する形の後ろ向きコホート研究となっている。個人票データは、2003年度から2009年度までのものを利用し、エンドポイントは、続発するIV度以上の肝性昏睡発症とした。

2.2. データと適格基準

劇症肝炎の個人票において、採血データと昏睡度は5つの時点で記録されている。具体的には、昏睡前、昏睡出現時、昏睡出現後3日、覚醒時、現在(すなわち提出時)の5点であり、いずれ時点の日付も記録されている。今回の研究は、発症後初めて来院した時点での採血データから高度肝性昏睡発症のリスクを予測するのが目的のため、初発症状出現時(これも日付が記録されている)より7日以内に採血されており、かつIII度以下の肝性昏睡に留まっている場合の最も古いデータを利用することとした。このデータを初発時採血とし、該当するデータのない症例は除外している。イベント

の発生は、初発時採血以降7日以内にIV度以上の肝性昏睡の発生が記録されているかどうかで判断し、記録のない症例については打ち切りとした。観察期間はいずれの症例においても、7日までである。

2.3. 再帰的パーティショニングによる判断樹の作成

単変量解析によって得られたデータで、高度肝性昏睡の発症予測に有用と考えられる検査値を複数選択し、これを利用した診断樹の作成を試みた。これは、R言語におけるrpartコマンドを利用したものである。2003~2006年度のデータをtraining set、2007~2009年度のデータをtest setとして妥当性の検証も行った。診断樹の分岐をどの程度行うかについては、cross-validationを用いて設定を行った。

3. 結果

3.1. 続発する高度肝性昏睡発症の有無による背景要因の比較

2003~2009年度において1203例の劇症肝炎患者が確認され、うち618例(約50%)が超急性型であった。ここから、初発症状出現から7日以内の採血データが記録されていない症例(42例)、初発時採血の段階でIV度以上の肝性昏睡が見られる症例(23例)、初発時採血以降の情報が存在しない症例(138例)を除外し、415例が解析対象となった。

Table 1.に続発する高度肝性昏睡(IV度以上)発症の有無による背景要因の比較を示している。輸血歴($P=0.006$)、また有意ではないものの非肝疾患の既往($P=0.053$)、といった項目で予後との関連が考えられた。年齢や要因、アルコール消費、性別などの

要因では有意な関連は見られていない。同様に、採血データの比較を Table 2 に示した。AST/ALT 比、プロトロンビン活性、アンモニア値、血小板値といった値で有意差が見られた。

3.2. 一般採血データを利用した判断樹による高度肝性昏睡の発症予測

各一般採血項目において、発症までの期間を考慮した高度肝性昏睡発症の関連を検討するため、Cox 回帰分析による解析を行った。単変量解析による検討結果を Table 3 に示す。有意な線形傾向を示したものは、AST/ALT 比、プロトロンビン活性、血小板値であった。そこで、これらの検査項目を用いて診断樹の作成を行った。Training set における再帰的パーティショニングと cross-validation の結果、Figure A に示す診断樹が生成された(これを AARP(Ast/Alt Ratio and Prothrombin)リスク分類と名付ける)。Training set と Test set 双方における Kaplan-Meier 曲線を Figure B に示す。曲線とハザード比はほぼ同等なものとなっており (Table 4)、結果は妥当なものであると考えられる。High risk に分類された場合、Low risk に比べ 10 倍以上のハザード比となっている。

4. 考察

今回の検討では、AST/ALT 比とプロトロンビン活性が発症予測に有用であるとの結果が示された。プロトロンビン活性は肝機能を直接的に示す指標であり、AST/ALT 比については、これまでも肝硬変進展の予測や、アルコール性肝炎や急性肝炎、慢性肝炎の判別に有用であるとの報告がなされ

ている(3-5)。これは、肝障害進展の速度や進行期・安定期・回復期といった相を反映しているものと考えられる。

ビリルビン値については、MELD スコアなど多くの予後予測システムで用いられているにもかかわらず今回特に有用性が示されなかった(6)。これは、超急性型の初期においてはビリルビン値の高度な上昇がさほど見られないことに関連していると考えられる。経過が長期化するに従ってビリルビンの蓄積が進み高値を呈するが、こうした症例を把握するためのシステムと今回の検討の違いを反映したのではないだろうか。なお、多くの報告によりクレアチニン値は劇症肝炎の重要な予後予測因子とされているにもかかわらず、個人票の項目に含まれていない。この点は、改善すべきである。

5. おわりに

本研究により、臨床応用を見据えた個人票の活用の可能性を示すことができたと考えているが、死亡などの転帰の把握や、信頼性の高い情報を得るための努力は依然として必要である。また、各疾患の診療技術の進歩のためには、新規性・探索性の高い項目の設定も必要であろう。不要な項目や新規項目については、例えば 5 年毎に見直すようなシステムを作るとより良いものができるのではないか。こうした部分に対する足がかりが全くない状況が続いてしまったことは非常に残念であった。

多忙の中個人票を記載する臨床医の努力や患者の協力を無にしないためにも、有効活用の方法をいち早く提言していく必要がある。それは疫学的解析、統計学的解析を得意とする疫学研究者の側からしか成し得

ないことだと考えている。そうした積極的な働きかけを行うことが、特定疾患に関わる疫学研究者の役割であり、存在感を示す手段にもなるのではないだろうか。

REFERENCES

1. Wendon J, Lee W: Encephalopathy and cerebral edema in the setting of acute liver failure: pathogenesis and management. *Neurocrit Care* 2008; **9**: 97-102
2. Ikegami T, Taketomi A, Soejima Y et al: Living donor liver transplantation for acute liver failure: a 10-year experience in a single center. *J Am Coll Surg* 2008; **206**: 412-418
3. Williams AL, Hoofnagle JH: Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; **95**: 734-739
4. Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD et al: Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology* 2005; **42**: 282-292
5. Nyblom H, Bjornsson E, Simren M, Aldenborg F, Almer S, Olsson R: The AST/ALT ratio as an indicator of cirrhosis in patients with PBC. *Liver Int* 2006; **26**: 840-845
6. Pelaez-Luna M, Martinez-Salgado J, Olivera-Martinez MA: Utility of the MAYO End-Stage Liver Disease score, King's College Criteria, and a new in-hospital mortality score in the prognosis of in-hospital mortality in acute liver failure. *Transplant Proc* 2006; **38**: 927-929

Table 1. Comparison of patient demographics and clinical features between patients with/without subsequent development of grade IV HE

	Peak HE grade during observation period			P value
	II/III	IV		
	N	N	(%)	
Total	354	61	17.2	
Age groups				
-15	28	6	21.4	
16-30	43	5	11.6	
31-45	82	13	15.9	
46-60	79	16	20.3	
61-75	92	16	17.4	
76-	30	5	16.7	0.928
Mean age (SD)	48.5	48.5		0.992
Etiology				
Acute HBV infection	72	17	23.6	
Asymptomatic HBV carrier	33	4	12.1	
Autoimmune	9	0	0.0	
Drug-induced*	26	5	19.2	
Indeterminate	198	34	17.2	
Other virus and causes	16	1	6.3	0.483
Alcohol consumption				
Heavy drinker	23	6	26.1	
Constant drinker	76	12	15.8	
Occasional or non- drinker	241	42	17.4	0.647
Sex				
Male	216	37	17.1	
Female	138	24	17.4	1.000
Past History				
Liver disease	52	14	26.9	0.188
Non-liver disease	144	32	22.2	0.053
Blood transfusion	26	12	46.2	0.006
Medication at onset	168	28	16.7	0.669

*Only one case related to paracetamol

Table 2. Comparisons of laboratory data between patients with/without subsequent development of grade IV HE, and between before and at the onset of grade IV HE in the same patients

	Peak HE grade during observation period						
	II/III			IV			P value
	N	Median	(interquartile)	N	Median	(interquartile)	
AST(IU/L)	352	1797	(533-5374)	59	2170	(467-6923)	0.711
ALT(IU/L)	353	1757	(530-4417)	59	1560	(192-4584)	0.510
AST/ALT ratio	352	1.19	(0.85-1.88)	58	1.56	(1.15-2.18)	0.002
Total Billirubin (mg/dL)	336	6.1	(2.8-13.4)	59	6.1	(2.1-12)	0.465
Prothrombin activity (%)	280	29.0	(19-40.9)	52	22.5	(11.2-39.8)	0.025
Albumin (g/dL)	276	3.4	(3-3.8)	49	3.5	(3-3.7)	0.816
Ammonia (ug/dL)	206	91.5	(55-127.25)	37	106	(70-185)	0.048
Platelets (x10 ⁴ /mm ³)	305	13.1	(9.3-19)	57	9.7	(5.9-18.4)	0.032
WBC (/mm ³)	336	7550	(5305-10545)	57	9070	(5630-12200)	0.098

Table 4. Cox regression analysis for subsequent development of grade IV HE according to AARP risk classification

	Training set (2003-2006)			Test set (2007-2009)			Total (2003-2009)		
	N	HR	95%CI	N	HR	95%CI	N	HR	95%CI
Low risk	4/82	1		2/51	1		6/103	1	
Intermediate risk	19/95	4.10	(1.39-12.05)	9/56	3.80	(0.82-17.62)	28/151	4.01	(1.66-9.69)
High risk	13/34	10.93	(3.55-33.65)	4/12	11.47	(2.06-63.85)	17/46	11.56	(4.4-29.46)

Table 3. Cox regression analysis for subsequent development of grade IV HE according to quartiles of routinely examined laboratory data at the first blood test after the onset of the disease

	Quartile1	Quartile2	Quartile3	Quartile4	P for trend
AST(IU/L)	<515	515 - 1833	1834 - 5761	5762<	
Incidence proportion	17/102	12/103	11/103	19/103	
HR (95% CI)	1	0.77 (0.37-1.61)	0.76 (0.36-1.63)	1.98 (1.02-3.83)	0.083
ALT(IU/L)	<480	480 - 1730	1731 - 4416	4417<	
Incidence proportion	19/102	12/104	13/103	15/103	
HR (95% CI)	1	0.71 (0.35-1.47)	0.96 (0.47-1.94)	1.39 (0.7-2.75)	0.345
AST/ALT ratio	<.9	.9 - 1.2	1.3 - 1.8	1.9<	
Incidence proportion	7/102	11/103	20/102	20/103	
HR (95% CI)	1	1.59 (0.62-4.11)	2.85 (1.2-6.74)	2.61 (1.11-6.19)	0.012
Total Billirubin (mg/dL)	<2.8	2.8 - 6.0	6.1 - 13.0	13.1<	
Incidence proportion	16/98	12/98	20/100	11/99	
HR (95% CI)	1	0.73 (0.34-1.54)	1.45 (0.75-2.8)	0.63 (0.29-1.35)	0.944
Prothrombin activity (%)	40.0<	28.6 - 39.9	17.0 - 28.5	<17.0	
Incidence proportion	13/91	8/75	7/84	24/82	
HR (95% CI)	1	0.85 (0.35-2.06)	0.75 (0.3-1.88)	3.11 (1.58-6.13)	0.001
Albumin (g/dL)	3.8<	3.4 - 3.7	3.0 - 3.3	<3.0	
Incidence proportion	11/92	16/79	10/74	12/80	
HR (95% CI)	1	1.58 (0.73-3.41)	1.06 (0.45-2.51)	1.01 (0.44-2.28)	0.960
Ammonia (ug/dL)	<55	55 - 92	93 - 128	129<	
Incidence proportion	8/59	6/61	9/60	14/63	
HR (95% CI)	1	0.64 (0.22-1.84)	1.09 (0.42-2.83)	1.83 (0.76-4.36)	0.081
Platelets (x10,000/mm3)	19.0<	12.7 - 18.9	8.4 - 12.6	<8.4	
Incidence proportion	13/92	10/90	10/92	24/88	
HR (95% CI)	1	0.78 (0.34-1.77)	0.85 (0.37-1.94)	1.97 (1-3.88)	0.030
WBC (/mm3)	<5320	5320 - 7699	7700 - 10999	11000<	
Incidence proportion	14/98	11/100	16/99	20/100	
HR (95% CI)	1	0.85 (0.39-1.87)	1.21 (0.59-2.49)	1.78 (0.9-3.54)	0.061

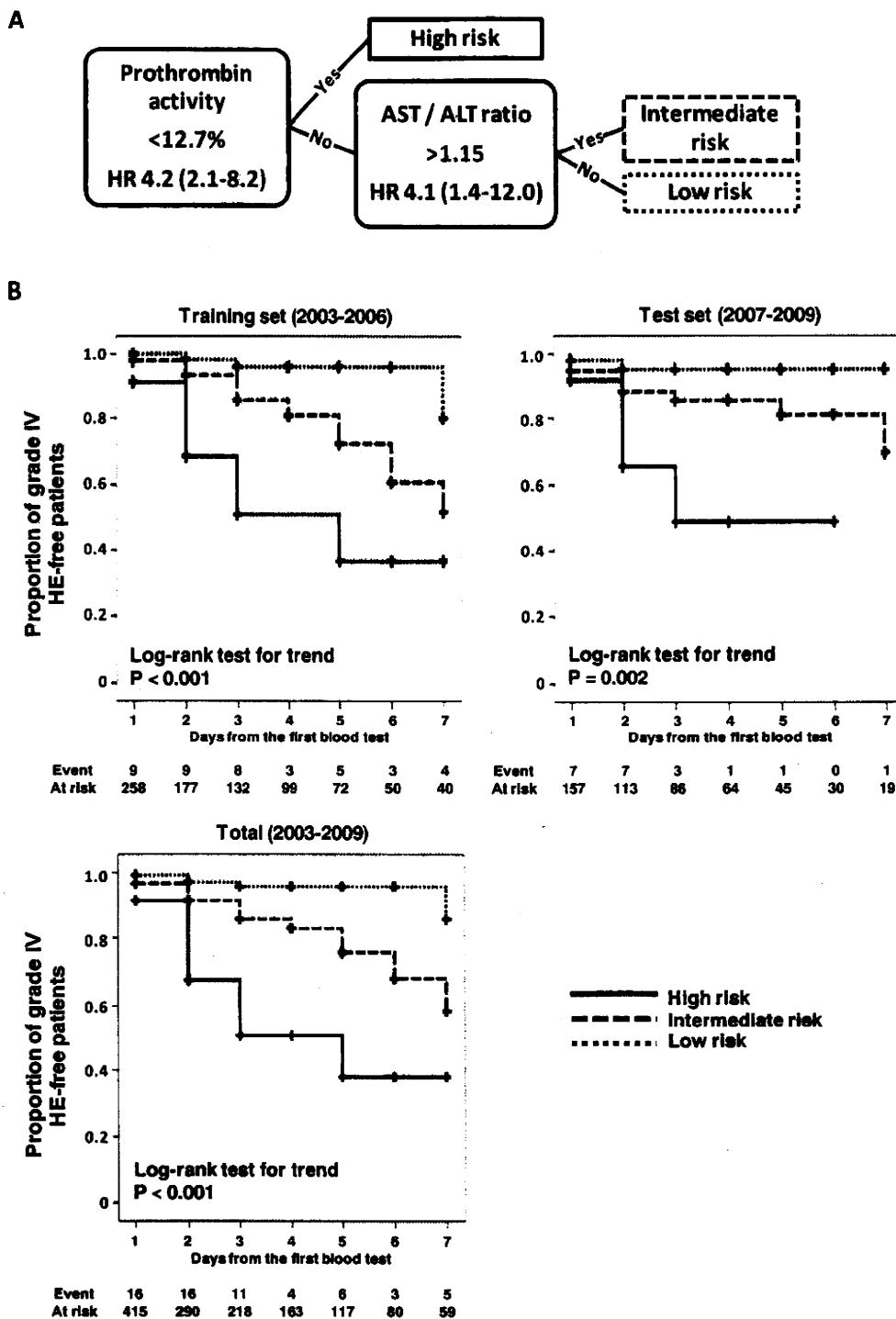


Figure. AARP risk classification and Kaplan-Meier curve for subsequent development of grade IV HE (A) AARP risk classification for HALF patients constructed by recursive partitioning. According to the result of the cross validation to find the optimal number of splits, pruning was performed. HR exhibited in the box is for the “Yes” group compared with the “No” group at the node. (B) Kaplan-Meier analysis according to AARP risk classification. A similar curve pattern was observed in every data set.

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

北海道における強皮症の地理的分布ならびに疫学的検討

野島正寛、大西浩文、坂内文男、森 満（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）

研究要旨

全身性強皮症は、原因不明の皮膚や内臓諸臓器の線維化を特徴とした疾患で、緩徐に進行する例が多いが、時として重篤な全身症状を呈し死に至る場合もあり、その原因や予後を規定する因子の探索は本疾患の診療において重要な研究課題である。今回われわれは、厚生労働省の特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の情報をもとに、札幌医科大学が位置する北海道内における全身性強皮症の地理的分布や疫学的特徴を検討するため本研究を計画した。大学病院の存在や、リウマチ専門医の存在が患者の集積や診断率の向上につながることから、罹患や有病は大都市に多く見られることは想定していたが、今回のデータでは、札幌市区部、旭川市、函館市といった北海道を代表する都市部において有意に高い標準化罹患比を示しており、このことが見て取れた。しかし、帯広市など、比較的都市部でリウマチ専門医が多くいる都市においても、標準化罹患比が低い場合もあり、検討を要すると考えられた。また、札幌市は市内でもバラつきがあり、白石区では逆に低く、二次医療圏単位で見た場合必ずしも罹患率は高くはないと考えられる（有病割合などはむしろ低い）。旭川市を含む上川地区は罹患・有病、いずれの指標でも有意に高い場合が多く、何らかの要因で実際に患者の発生頻度が高いのか、それとも大学病院などを要するという条件の問題なのか、検討が必要である。臨床疫学的検討では、男性が目立って重症の傾向にあり、女性との病態の違いを示すのか、来院のタイミングの違いを示すものなのか興味深い。今後、データの解析を進め、既存の知見との比較を行うなど、より多くの情報が得られるよう努めていく。

1. 背景と目的

全身性強皮症は、原因不明の皮膚や内臓諸臓器の線維化を特徴とした疾患で、緩徐に進行する例が多いが、時として重篤な全身症状を呈し死に至る場合もあり、その原因や予後を規定する因子の探索は本疾患の診療において重要な研究課題である。今回われわれは、厚生労働省の特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票（以下、個人票）の情報をもとに、札幌医科大学が位置する北海道内における全身性強皮症の地理的分布や疫学的特徴を検討するため本研究を計画した。

2. 方法

2.1. 地理的分布の検討

北海道町の担当者と連携を図り、居住市町村の情報が入った電子化個人票データの作成を依頼し、各指標の算出を行った。地理的分布の検討として、2006年度から2009年度までの強皮症の累計罹患率（新規登録の症例を利用）、2006年度と2009年度の有病割合（更新登録の症例を利用）、また専門的診療提供の観点からリウマチ専門医の分布の3点について地理的分布の検討を行ったそれぞれについて標準化比の経験ベイズ推定

値(empirical Bayes estimation of standardized ratio (EBSR: SMRの同様の手法。ソフトウェアではEBSMRとなっている)の算出、地域集積性の検定(Tangoの検定)を行った。経験ベイズ推定値は、人口の少ない地域におけるバラつきを補正することができるため、市町村別の平均寿命の算出などにも用いられている。検討は、市町村単位と二次医療圏単位の2通りで行った。解析には、国立保健医療科学院技術評価部作成によるDisease Mapping System (Version 1.1.0)を用いた。人口データは平成17年(2005年)の国勢調査によった。リウマチ専門医の分布については、日本リウマチ学会ホームページの専門医名簿を参照した。解析全般にあたり、朝倉書店 医学統計学シリーズ7「空間疫学への招待」(丹後俊郎編集)を参考にした。

2.2. 臨床疫学的検討

男女別の年齢別罹患数、皮膚硬化部位、内臓合併症、自覚症状、各種抗体の出現等について検討をおこなった。

3. 結果

3.1. 地理的分布の検討

【罹患率】：札幌市西区、旭川市、函館市で 120 以上の高い標準化罹患比を示した。逆に 80 以下と低かった市町村としては、札幌市白石区、帯広市、90 以下では釧路市などが挙げられた(図 1A)。二次医療圏単位の検討では、上川地区が高く、十勝、釧路地区でやや低い傾向が見られた(図 1B)。地域集積性の検定では、標準化罹患比で 120 以上を示した地域で有意に高く、札幌市白石区で有意に低いという結果であった。

【有病割合】：2006 年度と 2009 年度においてその変化と地域ごとの特徴を検討した。標準化有病比 2006 年度では目立った地域差は見られなかったが、2009 年度では旭川市で高い値を示した。二次医療圏単位の検討では、2006 年度は南空知、2009 年度では上川地区が高い値を示している。地域集積性の検定においては、旭川市はいずれの年度でも有意で、札幌市白石区では逆に低有病割合のため有意となっていた。これらの結果を反映して、二次医療圏における検討では、上川地区で有意に高値、札幌地区で有意に低値という結果となった。

【リウマチ専門医の分布】：リウマチ専門医は基幹病院の存在する中規模都市に集中しており、特に札幌市、旭川市、帯広市、北見市で 120 以上の標準化比を示した(図 2A)。二次医療圏では、札幌地区で高くそれ以外の地域ではほとんどが 80 以下となっていた(図 2B)。地域集積性の検定では、札幌市と札幌地区のみで有意となっているほか、リウマチ専門医数と強皮症患者数の比についての検討でも、札幌地区のみが 120 以上と高い標準化比を示していたが、他の地区では多くが 80 以下となっていた。

3.2. 臨床疫学的検討

男女比は 57 : 305 とほぼ 1 : 6 であった。平均年齢は男女とも 58~59 歳と有意差はなく、50 代と 70 代の二つのピークが見られた(図 3)。皮膚効果所見は、3 か所以上(手指、手背、前腕、上腕、体幹の 5 か所のうち)を示す症例が約半数で、男性の方が硬化が進んでいる例が多かった(図 4)。肺線維症は約 4 割、指尖潰瘍は約 3 割

の症例で認められているが、いずれの症状も男性で有意に多くみられた。オッズ比は女性に対して男性が、肺線維症で 2.35(1.31-4.22)、指尖潰瘍で 2.79(1.42-5.46)であった(図 5~6)。心肺機能の低下を示す息切れ・動悸といった症状は約 4 割に見られ男性に多く見られ、重症度を示す指標はいずれも女性に比して男性に多く認められた(図 7~8)。その他、各種抗体では抗セントロメア抗体が女性 55%のところ男性 28%と有意に低かった(図 9~11)。

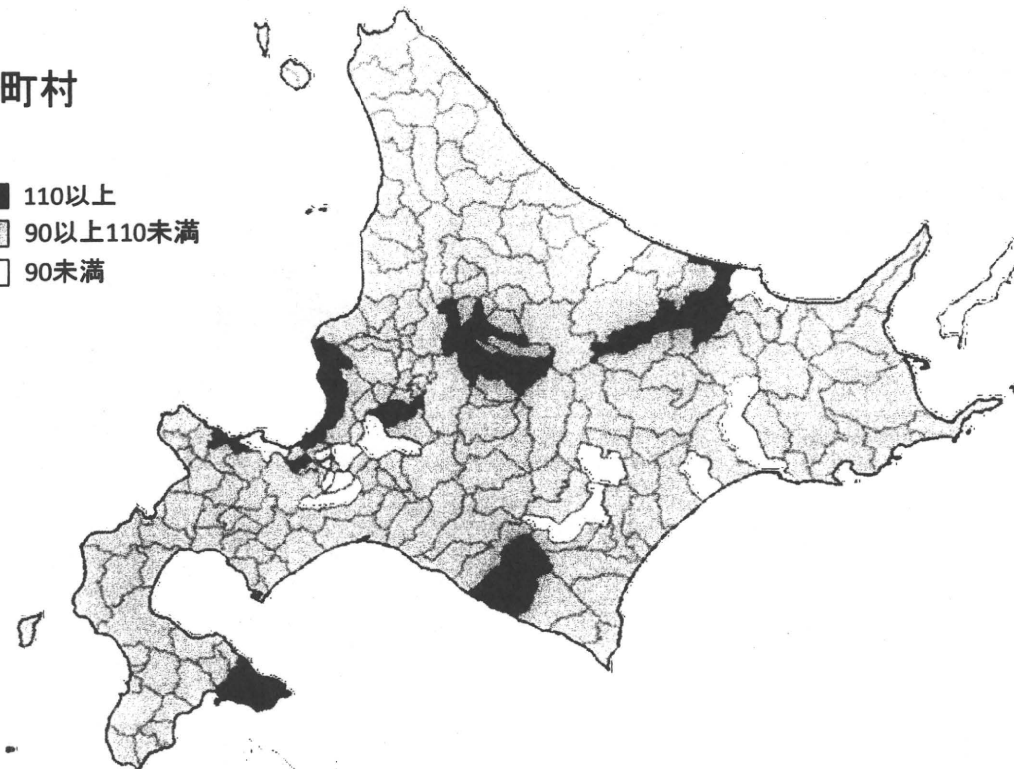
4. 考察

市町村ごとの地域性については、大学病院の存在やリウマチ専門医の存在が患者の集積や診断率の向上につながることから、大都市に多く見られることは想定されていた。今回のデータでは、札幌市区部、旭川市、函館市といった北海道を代表する都市部において有意に高い標準化罹患比を示しており、このことが見て取れる。しかし、帯広市など、比較的都市部でリウマチ専門医が多くいる都市においても、標準化罹患比が低かったりする場合もあり、検討を要する。また、札幌市は市内でもバラつきがあり、白石区では逆に低く、二次医療圏単位で見た場合必ずしも罹患率は高くないと考えられる(有病割合などはむしろ低い)。旭川市を含む上川地区は罹患・有病、いずれの指標でも有意に高い場合が多く、何らかの要因で実際に患者の発生頻度が高いのか、それとも大学病院などを要するという条件の問題なのか、検討が必要である。

臨床疫学的検討では、男性が目立って重症の傾向にあり、女性との病態の違いを示すのか、来院のタイミングの違いを示すものなのか興味深い。今後、データの解析を進め、既存の知見との比較を行うなど、より多くの情報が得られるよう努めていく。

A
市町村

- 110以上
- 90以上110未満
- 90未満



B
二次医療圏

- 110以上
- 90以上110未満
- 90未満

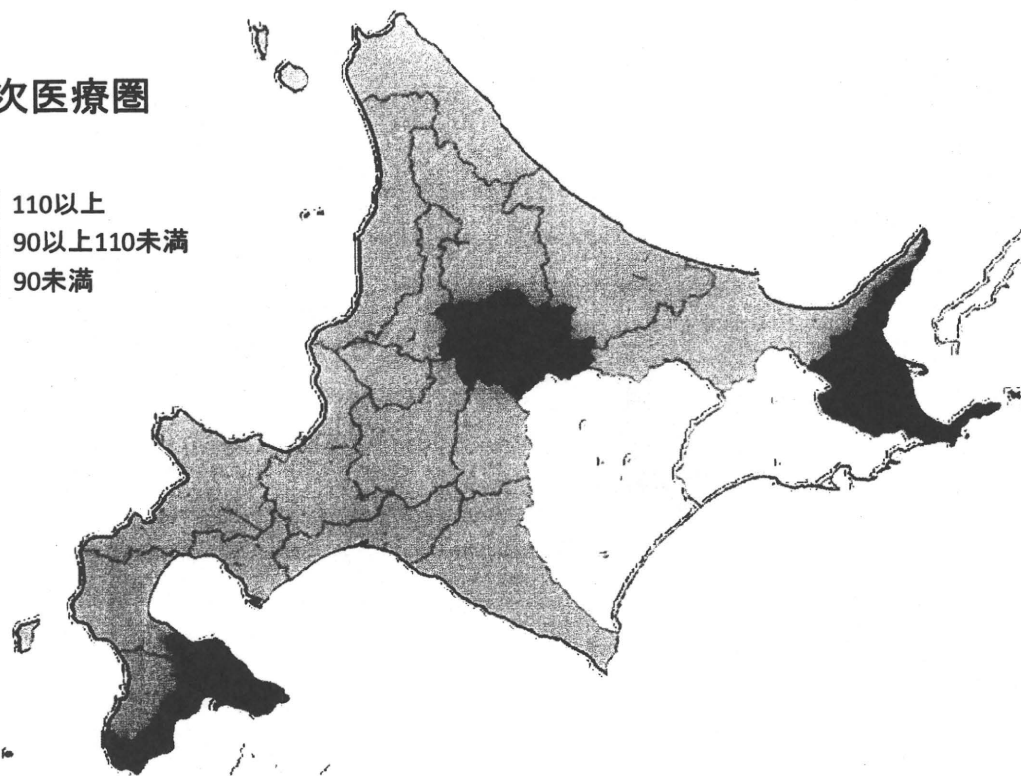
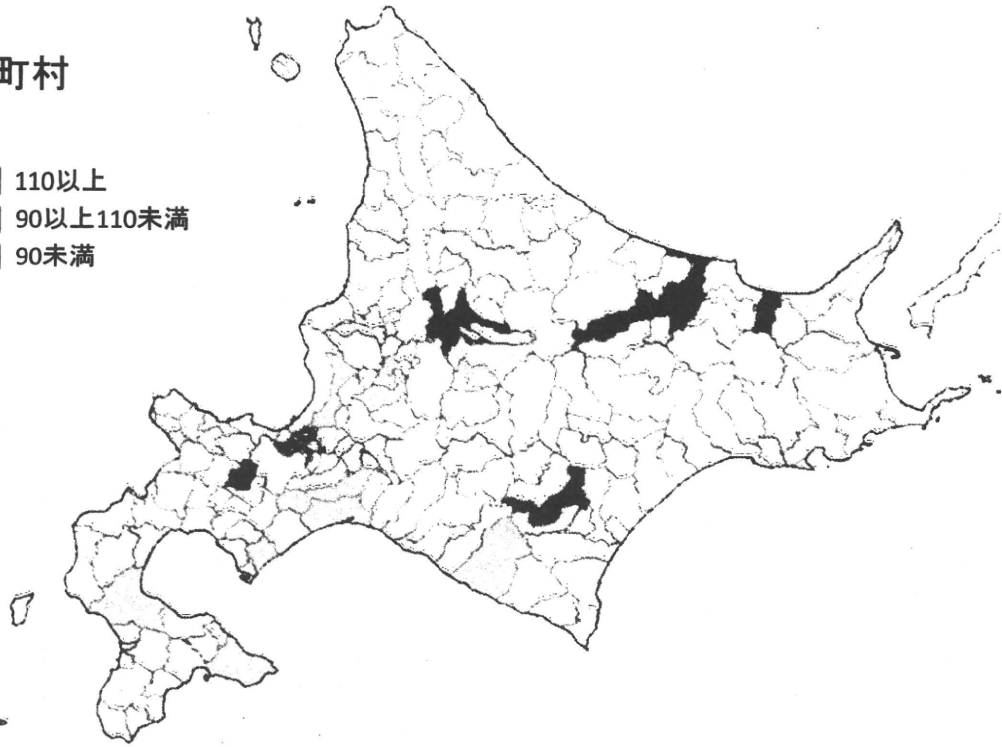
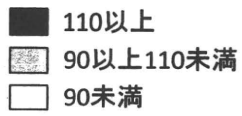


図1 強皮症の標準化罹患比の経験ベイズ推定値

A

市町村



B

二次医療圏

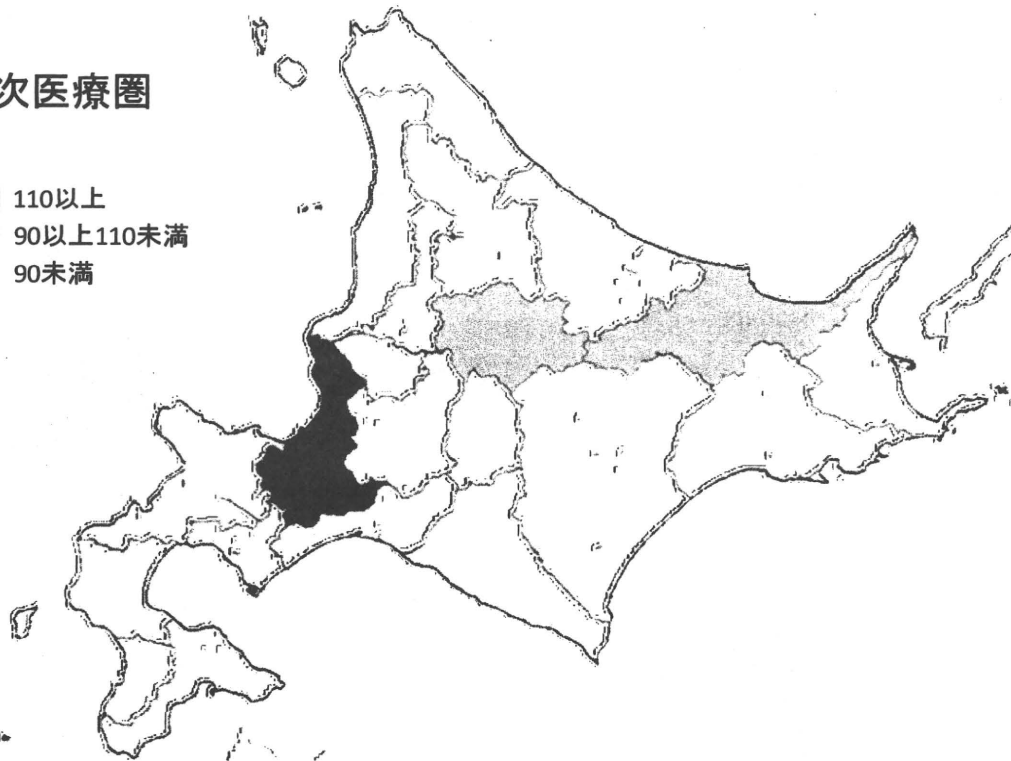
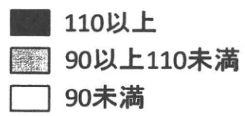


図2 リウマチ専門医の分布についての
標準化比の経験ベイズ推定値

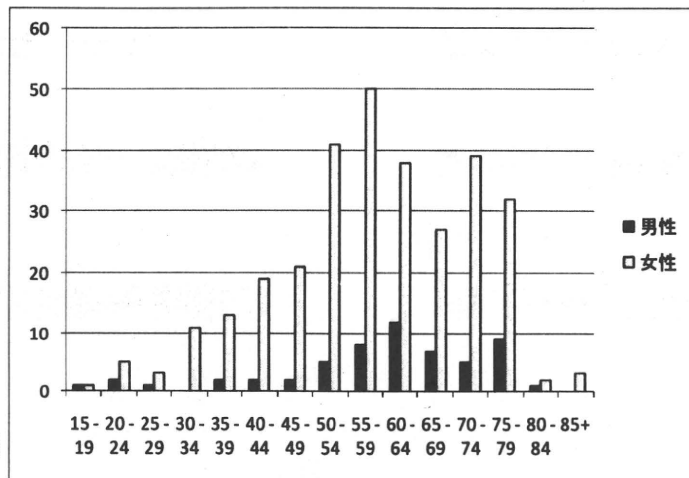


图3

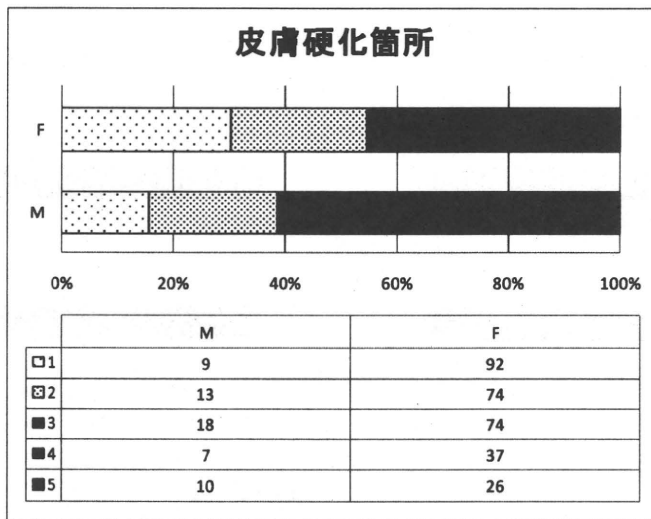


图4

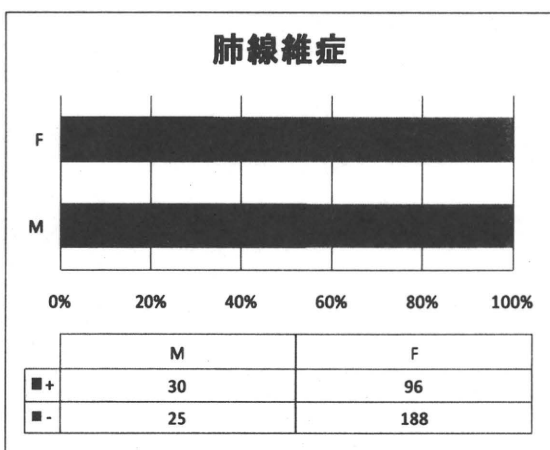


图5

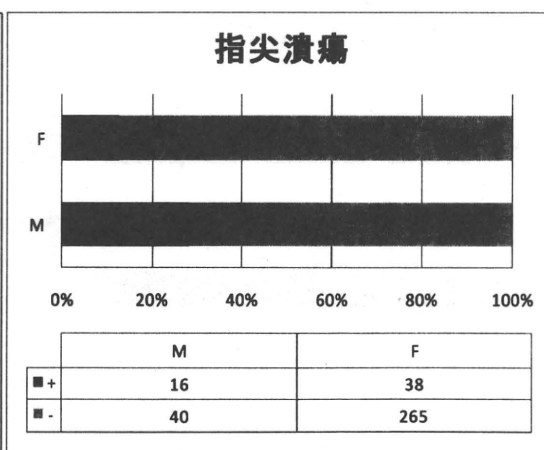


图6

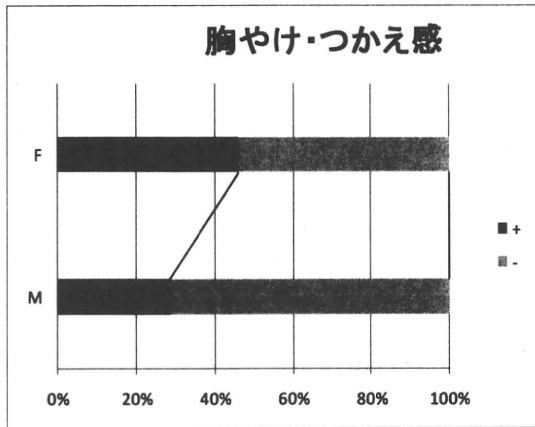


図7

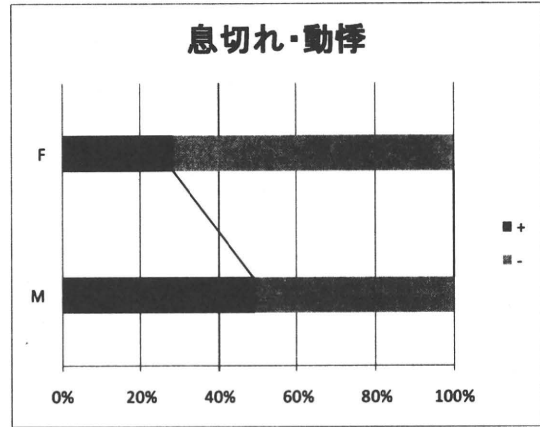


図8

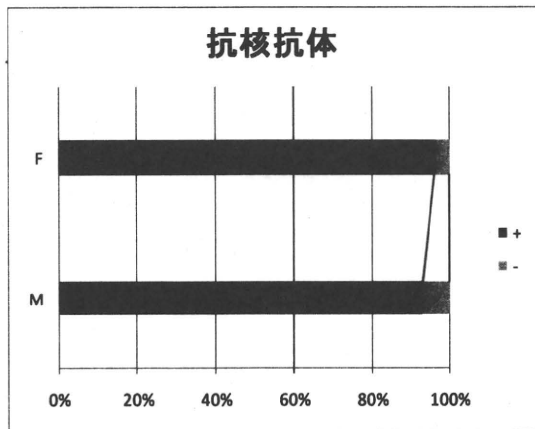


図9

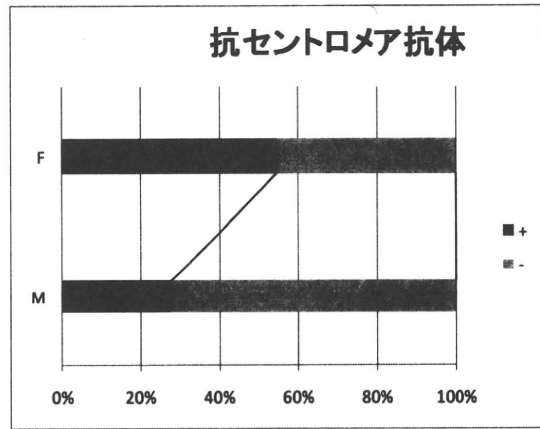


図10

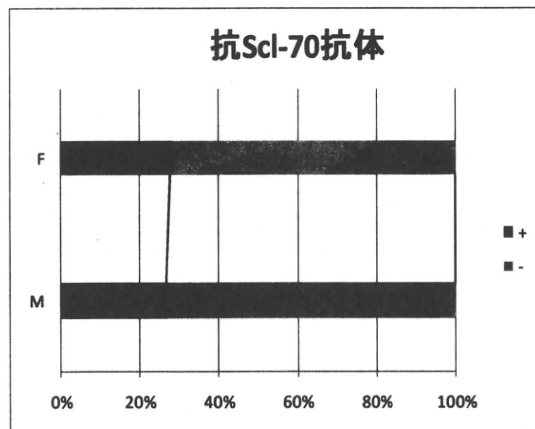


図11

臨床調査個人票からみた再生不良性貧血の治療状況

杉田 稔（東邦大学医学部・社会医学講座衛生学）、島田 直樹（昭和大学医学部・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

わが国の再生不良性貧血患者の治療状況について、臨床調査個人票の個票データを解析して検討した。具体的には、臨床調査個人票で治療状況が調査されている2003年度途中から2009年度までを解析対象として、新規申請患者、継続申請患者の各々について、①各種治療法の選択状況、②性別、年齢、病型、重症度と各種治療法の選択状況との関連、を検討した。その結果、新規申請患者と継続申請患者とでは各種治療法の選択状況に相違が認められた。また、各種治療法の選択状況には年齢、病型、重症度が関連しており、年齢、重症度との関連については、ほぼ一般的な治療方針に沿って治療法が選択されていると考えられた。今後は年次推移、治療効果についても検討したいと考える。

A. 研究目的

わが国の再生不良性貧血患者の治療状況について、臨床調査個人票の個票データを解析して検討する。

B. 研究方法

再生不良性貧血の臨床調査個人票において治療状況を調査するようになったのは2003年度の途中に現在の様式に変更されてからなので、2003年度から2009年度までの現在の様式の臨床調査個人票の個票データを解析対象とした。入力された個票数、当該年度の医療受給者証所持者数および入力率、登録者証所持者数は表1の通りである。

治療状況は、新規申請患者においては「現在の治療状況（今後6ヶ月以内の予定の治療も含む）」、更新申請患者においては「現在の治療状況（最近1年間の状況）」として質問されており、無治療で経過観察、アンドロゲン療法、免疫抑制療法、造血細胞移植療法、その他の治療法（成分輸血、サイトカイン類、上記以外の治療）から複数選択となっている。治療法を選択した場合には治療効果を著効、有効、無効、不明から選択することとなっている。

新規申請患者、継続申請患者の各々について、①各種治療法の選択状況、②性別、年齢、病型、重症度と各種治療法の選択状況との関連、を検討した。年齢は後述する治療指針に合わせて19歳以下、20歳以上39歳以下、40歳以上の3群に分類した。また病型は特発型、二次性、特殊型の3種類（複数選択）に分類し、重症度は後述する治療指針に合わせてStage1～2、Stage3

～5の2群に分類した。

C. 研究結果

新規申請患者、継続申請患者の各々における各種治療法の選択状況を表2に示す。継続申請患者では新規申請患者に比較して、経過観察、アンドロゲン療法、造血細胞移植療法が増加していた一方で、免疫抑制療法、成分輸血、サイトカイン類が減少していた。

男女別にみた治療状況を表3-1、3-2に示す。新規申請患者、継続申請患者ともに男女で各種治療法の選択に大きな違いは認められなかった。

年齢別にみた治療状況を表4-1、4-2に示す。新規申請患者、継続申請患者ともに、経過観察および造血細胞移植療法は若い年齢群ほど多かったのに対して、アンドロゲン療法、免疫抑制療法、成分輸血、サイトカイン類は若い年齢群ほど少ない傾向が認められた。特に造血細胞移植療法は40歳以上ではほとんど選択されていなかった。

病型別にみた治療状況を表5-1、5-2に示す。新規申請患者については、特発型ではアンドロゲン療法、免疫抑制療法が多く、二次性では成分輸血、サイトカイン類が多く、特殊型では経過観察、造血細胞移植療法が多かった。継続申請患者については、特発型ではアンドロゲン療法、免疫抑制療法、サイトカイン類が多く、二次性では経過観察が多く、特殊型では造血細胞移植療法、成分輸血が多かった。

重症度別にみた治療状況を表6-1、6-2に示す。重症例（Stage3～5）では軽症例（Stage1

～2) に比較して経過観察が減少して、各種治療法が増加していたが、特に免疫抑制療法、成分輸血、サイトカイン類の増加が著しかった。

D. 考察

図1、図2に再生不良性貧血の一般的な治療方針を示す。図におけるATG（抗ヒト胸腺細胞グロブリン）、リンフォグロブリン、cyclosporin、ゼットプリンは免疫抑制剤、酢酸metenoloneは男性ホルモン（蛋白同化ステロイド、アンドロゲン）である。図から分かる通り、性別および病型には関係なく、重症度、年齢、治療への反応などを参考にしながら治療方針が決定されている。

ここで治療方針の観点から、今回の結果について考察する。まず新規申請患者と継続申請患者との比較であるが、最近治療の発達に伴い、再生不良性貧血患者の約7割が輸血不要となるまで改善し、9割近くに長期生存が期待できるとされており、それが継続申請患者における経過観察の増加、成分輸血の減少に関係していると思われる。但し、2003年度から軽快者における登録者証制度が開始されていることから、年次推移をみると変化がみられる可能性がある。

次に、治療方針に関係ないとされる性別および病型との関連であるが、今回の結果においても、男女では治療法の選択に大きな違いは認められなかった。一方、病型では治療法の選択に違いが認められ、特に特殊型（肝炎後、再生不良性貧血-PNH（発作性夜間ヘモグロビン尿症）症候群、Fanconi貧血など）において造血細胞移植療法が多く選択されていた。この点については、さらなる検討が必要と思われる。

次に、治療方針の決定において重要な年齢および重症度との関連では、ほぼ治療方針に沿って治療法が選択されていると考えられた。特に

造血細胞移植療法の選択は、年齢に基づいて厳密に判断されていると考えられた。

臨床調査個人票における治療状況の調査は、前述した通り、新規申請患者においては「現在の治療状況（今後6ヶ月以内の予定の治療も含む）」、更新申請患者においては「現在の治療状況（最近1年間の状況）」として、複数選択で調査されていることから、明確な傾向が得られない可能性も考えられたが、本研究では有用な情報を得ることができた。今後は年次推移、治療効果についても検討したいと考える。

E. 結論

今回の研究により、わが国の再生不良性貧血患者の治療状況を概観することができ、おおむね一般的な治療方針に基づいた治療が行われていることが確認できた。今後は年次推移、治療効果についても検討したいと考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

島田直樹, 大津忠弘, 白澤貴子, 他: 臨床調査個人票からみた再生不良性貧血の治療状況. 第81回日本衛生学会学術総会, 2011年3月25～28日(東京)

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 再生不良性貧血の臨床調査個人票の入力状況など

年度	臨床調査個人票				医療受給者証 所持者数	登録者証 所持者数	総患者数
	新規	更新	合計	入力率			
2003	449	6,539	6,988	72.2%	9,680	823	10,503
2004	724	5,540	6,264	68.3%	9,173	1,336	10,509
2005	853	5,163	6,016	66.9%	8,997	1,825	10,822
2006	668	4,529	5,197	57.7%	9,010	2,149	11,159
2007	664	3,229	3,893	42.5%	9,162	2,568	11,730
2008	795	4,183	4,978	53.5%	9,301	2,714	12,015
2009	460	2,578	3,038				

表2 再生不良性貧血患者の治療状況（複数選択）

	無治療で 経過観察	アンドロ ゲン療法	免疫抑制 療法	造血細胞 移植療法	成分輸血	サイトカ イン類	上記以外 の治療	患者数
新規申請 患者	656 14.2%	1,052 22.8%	2,806 60.8%	126 2.7%	1,974 42.8%	841 18.2%	284 6.2%	4,613
継続申請 患者	6,360 20.0%	10,103 31.8%	15,982 50.3%	1,673 5.3%	5,149 16.2%	2,443 7.7%	2,444 7.7%	31,761

表3-1 新規申請患者における男女別にみた治療状況（複数選択）

	無治療で 経過観察	アンドロ ゲン療法	免疫抑制 療法	造血細胞 移植療法	成分輸血	サイトカ イン類	上記以外 の治療	患者数
男性	270 12.8%	505 23.9%	1,292 61.2%	76 3.6%	910 43.1%	383 18.1%	141 6.7%	2,111
女性	386 15.4%	547 21.9%	1,514 60.5%	50 2.0%	1,064 42.5%	458 18.3%	143 5.7%	2,502

表3-2 継続申請患者における男女別にみた治療状況（複数選択）

	無治療で 経過観察	アンドロ ゲン療法	免疫抑制 療法	造血細胞 移植療法	成分輸血	サイトカ イン類	上記以外 の治療	患者数
男性	2,384 18.5%	4,215 32.7%	6,794 52.6%	916 7.1%	2,229 17.3%	1,077 8.3%	915 7.1%	12,907
女性	3,976 21.1%	5,888 31.2%	9,188 48.7%	757 4.0%	2,920 15.5%	1,366 7.2%	1,529 8.1%	18,854

表4-1 新規申請患者における年齢別にみた治療状況（複数選択）

	無治療で 経過観察	アンドロ ゲン療法	免疫抑制 療法	造血細胞 移植療法	成分輸血	サイトカ イン類	上記以外 の治療	患者数
19歳以下	144 27.2%	32 6.0%	295 55.7%	65 12.3%	163 30.8%	76 14.3%	24 4.5%	530
20歳以上 39歳以下	150 22.7%	93 14.1%	376 57.0%	45 6.8%	227 34.4%	106 16.1%	40 6.1%	660
40歳以上	362 10.6%	927 27.1%	2,135 62.4%	16 0.5%	1,584 46.3%	659 19.3%	220 6.4%	3,423

表4-2 継続申請患者における年齢別にみた治療状況（複数選択）

	無治療で 経過観察	アンドロ ゲン療法	免疫抑制 療法	造血細胞 移植療法	成分輸血	サイトカ イン類	上記以外 の治療	患者数
19歳以下	943 37.6%	214 8.5%	992 39.6%	553 22.1%	327 13.1%	134 5.3%	132 5.3%	2,505
20歳以上 39歳以下	1,638 28.0%	1,369 23.4%	2,642 45.2%	685 11.7%	769 13.2%	402 6.9%	416 7.1%	5,847
40歳以上	3,779 16.1%	8,520 36.4%	12,348 52.7%	435 1.9%	4,053 17.3%	1,907 8.1%	1,896 8.1%	23,409