

表5-1 新規申請患者における病型別にみた治療状況（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
特発型	591 14.2%	979 23.5%	2,592 62.3%	103 2.5%	1,802 43.3%	773 18.6%	240 5.8%	4,162
二次性	12 11.0%	23 21.1%	55 50.5%	0 0.0%	56 51.4%	35 32.1%	16 14.7%	109
特殊型	45 18.1%	34 13.7%	133 53.4%	18 7.2%	103 41.4%	24 9.6%	24 9.6%	249

表5-2 継続申請患者における病型別にみた治療状況（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
特発型	5,673 20.0%	9,269 32.7%	14,429 50.9%	1,433 5.1%	4,464 15.7%	2,267 8.0%	2,043 7.2%	28,364
二次性	133 27.4%	94 19.4%	238 49.1%	16 3.3%	74 15.3%	30 6.2%	45 9.3%	485
特殊型	467 19.3%	606 25.0%	1,131 46.7%	202 8.3%	519 21.4%	115 4.7%	305 12.6%	2,424

表6-1 新規申請患者における重症度別にみた治療状況（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
Stage 1~2	461 29.0%	407 25.6%	727 45.7%	14 0.9%	268 16.9%	80 5.0%	73 4.6%	1,590
Stage 3~5	181 6.3%	622 21.5%	2,026 70.1%	109 3.8%	1,674 57.9%	749 25.9%	203 7.0%	2,892

表6-2 継続申請患者における重症度別にみた治療状況（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
Stage 1~2	5,888 23.4%	7,785 30.9%	12,156 48.2%	1,245 4.9%	1,766 7.0%	1,182 4.7%	1,909 7.6%	25,214
Stage 3~5	319 5.6%	2,086 36.6%	3,472 60.9%	295 5.2%	3,284 57.6%	1,214 21.3%	468 8.2%	5,697

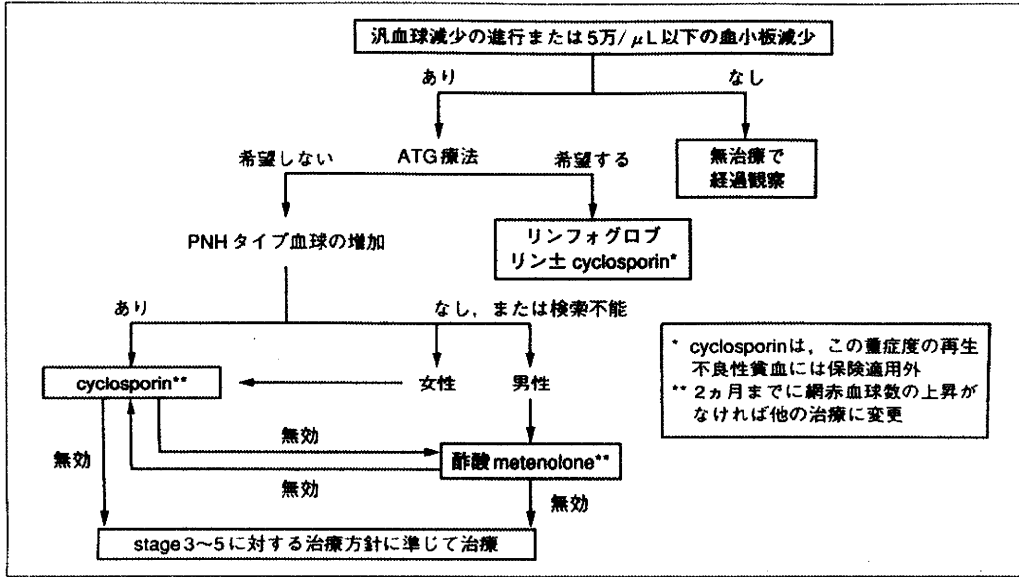


図1 Stage1~2の再生不良性貧血に対する治療方針
(三輪血液病学 第3版 より P.915 図II-A-11)

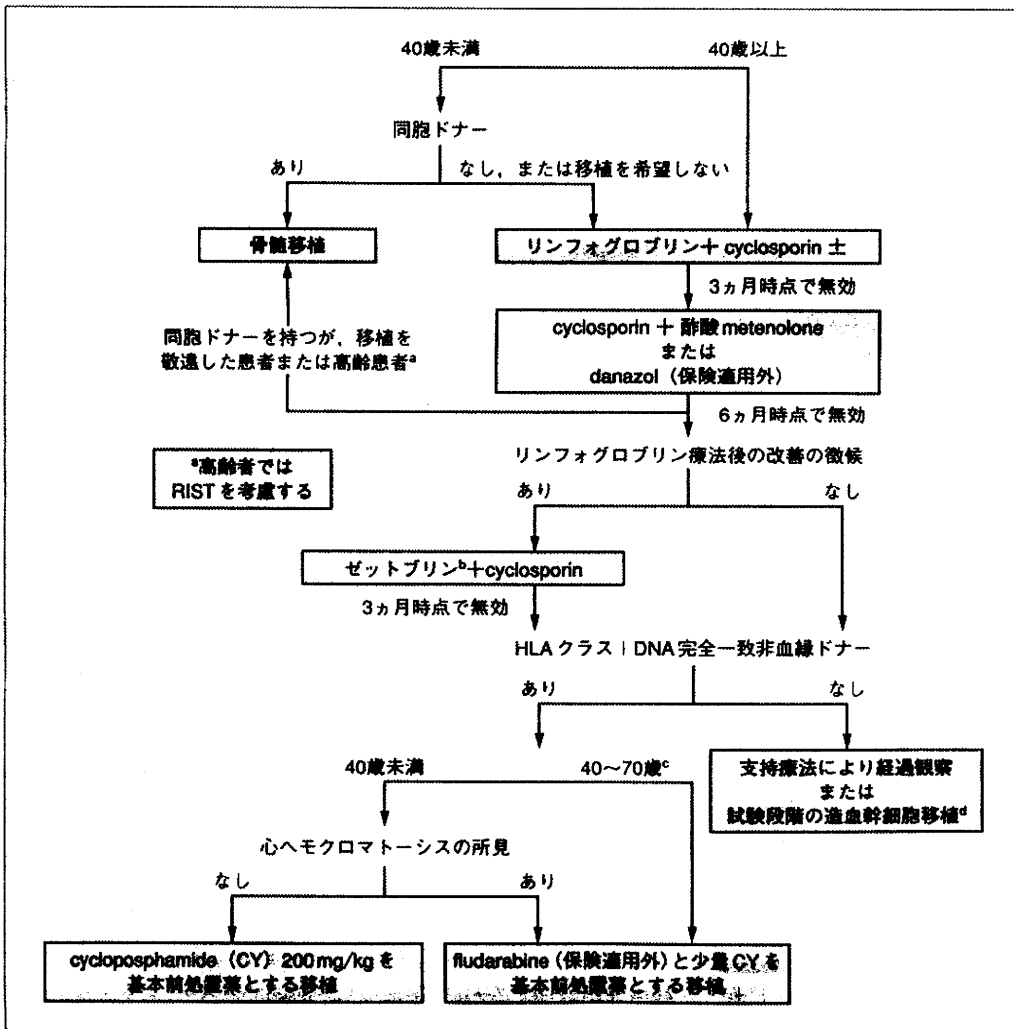


図2 Stage3~5の再生不良性貧血に対する治療方針
(三輪血液病学 第3版 より P.916 図II-A-12)

臨床調査個人票および医療意見書を用いた

ライソゾーム病受給者の疫学調査

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

ライソゾーム病は、リソゾーム内の様々な加水分解酵素の欠損または活性の低下により代謝が障害され、そのために発症する一連の先天性代謝異常症である。欠損している酵素の種類により約30疾患が知られ、代表的な疾患としてゴーシェ病、ファブリー病、ポンペ病などが含まれている。ライソゾーム病に関する全国調査は、厚生省研究班として1981年、1998年に実施されているが、治療法が確立されるにつれ、当時の推定患者数と異なってきている。また、現在、疾患における治療法が異なっているために、ライソゾーム病としてだけでなく個々の疾患における推定患者数も必要となってきている。

本研究では、臨床調査個人票および医療意見書の電子データを利用し、現時点でのライソゾーム病受給者の実態を把握しライソゾーム病の推定患者数を明らかにした。今回の調査により本邦におけるライソゾーム病の推定患者数は、ファブリー病は、約400名、ゴーシェ病は、約100名、ポンペ病は、40-70名、ムコ多糖症は、約350名と考えられ、ライソゾーム病全体で約1000-1500名と考えられた。これらのデータは、現時点でのライソゾーム病受給者の実態を把握し、現行および今後の治療法における重要な基礎的データベースになると考えられる。また、希少性疾患の疫学調査において、臨床調査個人票および医療意見書の電子データの解析はきわめて有効であると考えられた。

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が少なくない」として国で規定された130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56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、ライソゾーム病は当研究事業に含まれ、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、厚生労働省に集められている。また、『小児慢性特定疾患治療研究事業』は、小児慢性疾患のうち、小児がんなど特定の

疾患については、その治療が長期間にわたり、医療費の負担も高額となることからその治療の確立と普及を図り、併せて患者家庭の医療費の負担軽減にも資するため、医療費の自己負担分を補助する制度で、ライソゾーム病は、小児慢性特定疾患治療研究事業対象疾患の『先天性代謝異常』に含まれている。当研究事業は、原則として18歳未満の児童が対象となり、医療受診券の交付申請時に提出される『医療意見書』も各都道府県において電子化され、臨床調査個人票データと同様に厚生労働省に集められている。

本研究の目的は、臨床調査個人票および医療意見書の電子データを利用し、現時点でのライソゾーム病受給者の実態を把握し、希少性疾患であるライソゾーム病の推定患者数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2009年度の調査票(臨床調査個人票および医療意見書)の入力されたライソゾーム病受給者を対象とした。

2. 方法

電子化された臨床調査個人票データおよび医療意見書データを利用し、ライソゾーム病、特に代表的な疾患であるファブリー病、ゴーシェ病、ポンペ病を中心に、疾患別患者数、性別、年齢分布などの解析を行った。

(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

1. 調査票の入力された2003年度から2009年度のライソゾーム病受給者について解析を行った。臨床調査個人票データの全入力延べ症例数は、1,742名で、データの重複をのぞいた症例数は、713名であった。また、医療意見書データの全入力延べ症例数は、923名で、データの重複をのぞいた症例数は、473名であった。

2. 臨床調査個人票データより、各疾患別に解析を行った。ライソゾーム病に含まれる主な疾患としては、ファブリー病331名、ゴーシェ病55名、ポンペ病34名、ムコ多糖症89名、その他のライソゾーム病が204名であった。

また、医療意見書データより、同様に解析を行った結果、ファブリー病32名、ゴーシェ病57名、ポンペ病32名、ムコ多糖症234名、その他のライソゾーム病が102名であった。

3. 推定患者数

現在、臨床調査個人票の電子入力率は県ごとに異なり、多くは約4-6割である。入力率の良好な県は9割以上であるが、入力率の低い県は4割にも満たない県がある。そのため、各疾患別に県ごとのもっとも良い入力率の年

度のデータを基に、推定患者数を算出し、全国集計を行った。

医療意見書の電子入力率は良好であり、9割以上が電子データ化されていることから、疾患毎に年度別患者数の平均値から推定患者数を算出した。これらの推定値の合計より、ライソゾーム病患者の疾患毎の推定値(1)を算出した。

また、ライソゾーム病は遺伝性疾患であり、多くは慢性的な経過をたどることから、臨床調査個人票および医療意見書の各電子データから重複をのぞいた受給者数を求め、これらの値より疾患毎の推定値(2)を算出した。

以上の結果より概算値ではあるが、今回の調査により本邦におけるライソゾーム病の推定患者数を算出した。ファブリー病は、約 400 名(310-370 名)、ゴーシェ病は、約 100 名(90-110 名)、ポンペ病は、40-70 名、ムコ多糖症は、約 350 名(230-330 名)と考えられ、ライソゾーム病全体で約 1000-1500 名と考えられた。

D. 考察

ライソゾーム病は、リソゾーム内の様々な加水分解酵素の欠損または活性の低下により代謝が障害され、そのために発症する一連の先天性代謝異常症である。欠損している酵素の種類により約 30 疾患が知られ、代表的な疾患としてゴーシェ病、ファブリー病、ポンペ病などが含まれている。ライソゾーム病に関する全国調査は、厚生省研究班として 1981 年、1998 年に実施されているが、治療法が確立されるにつれ、実際の患者数と当時の推定患者数と大きく異なってきている。また、現在、各疾患における治療法が異なっているために、ライソゾーム病としてだけでなく個々の疾患における推定患者数も必要となってきた。

本研究では、電子化された臨床個人調査票および医療意見書のデータベースを利用し、ライソゾーム病の推定患者数などを明らかにした。これらの調査は、現時点でのライソゾーム病受給者の実態を把握し、現行および今後の治療法における重要な基礎的データを作成するうえで重要であると考えられる。また、臨床調査個人票および医療意見書のデータベースの解析は、ライソゾーム病などの難病・希少性疾患の疫学像を検討する上で、極めて有用であると考えられた。

◇今度の検討課題

- 1) 臨床調査個人票の電子入力率が約 6 割程度であり、県別では 3 割に満たない県があること。また、電子入力をされる場合でも、2-3 年以上の年月がかかっていること。
- 2) 更新を継続されていない場合、病気の軽快により受給を中止されたのか、死亡されたために受給を中止されたのかなどの理由が把握できないこと。また、死亡例の場合、原疾患の関与の有無を含め死因が特定できないこと。データベースの解析において、データ入力率の問題と受給の中止理由の把握は、重要な課題であると考えられる。今後もライソゾーム病患者の実態を継続的に調査するとともに、特定の地域(愛知県)でのより詳細な調査に関しても検討中である。
- 3) 当院通院中のライソゾーム病患者の予後因子(各種サイトカインなど)を検討する。

E. 結語

希少性疾患の疫学調査において、臨床調査個人票および医療意見書の電子データの解析はきわめて有効であった。本研究により、ライソゾーム病受給者の性別、年齢分布など

の基本属性の解析に加え、該算ではあるがライゾーム病の推定患者数を明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 野々村大地, 坪井一哉. ファブリー病ヘテロ型の臨床的特徴の検討. 第 64 回日本交通医学会総会; 2010.
2. 北田雄太, 荘加静, 坪井一哉, 古田祐子. ファブリー病における眼科的所見と血管病変. 第 52 回日本先天代謝異常学会総会; 2010.
3. 平野雅規, 坪井一哉, 山本浩志. ファブリー病の遺伝子型・表現型相関の臨床的検討. 第 64 回日本交通医学会総会; 2010.
4. 坪井一哉, 鈴木貞夫, 永井正規. 臨床調査個人票を用いたファブリー病患者の疫学調査. 第 64 回日本交通医学会総会; 2010.
5. 坪井一哉, 野々村大地. ファブリー病ヘテロ型 24 例の臨床的検討. 第 52 回日本先天代謝異常学会総会; 2010.
6. 荘加静, 坪井一哉, 古田祐子. ファブリー病における眼病変と血管病変の臨床的検討. 第 64 回日本交通医学会総会; 2010.
7. 山本浩志, 坪井一哉, 中島努, 内田郁恵, 杉浦綾子, 杉浦彩子, et al. ファブリー病における聴覚障害と同一世代一般住民聴力の比較. 第 52 回日本先天代謝異常学会総会; 2010.
8. 山本浩志, 坪井一哉, 伊藤太. フィブリー病患者における加齢と聴力との関

係. 第 64 回日本交通医学会総会; 2010.

9. 山田弘武, 光吉隆真, 坪井一哉. 無記名アンケート調査によるボンベ病患者の臨床的特徴の解析. 第 52 回日本先天代謝異常学会総会; 2010.
10. 光吉隆真, 山田弘武, 坪井一哉. 無記名アンケート調査によるファブリー病患者の臨床的特徴の解析. 第 52 回日本先天代謝異常学会総会; 2010.
11. 野々村大地, 坪井一哉. ファブリー病ヘテロ型の臨床症状の検討. 第 78 回日本交通医学会東海北陸地方会; 2009.
12. 平野雅規, 坪井一哉, 山本浩志. 日本人ファブリー病の遺伝子型・表現型相関の検討. 第 78 回日本交通医学会東海北陸地方会; 2009.
13. 荘加静, 坪井一哉, 古田祐子. ファブリー病における眼病変と血管病変の解析. 第 78 回日本交通医学会東海北陸地方会; 2009.
14. 山本浩志, 坪井一哉, 伊藤太. フィブリー病と聴力障害. 第 78 回日本交通医学会東海北陸地方会; 2009.
15. 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; 2008.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

臨床調査個人票データの全入力への症例

year	Frequency	%
2003	174	10.0
2004	307	17.6
2005	280	16.1
2006	272	15.6
2007	238	13.7
2008	262	15.0
2009	209	12.0
Total	1742	100.0

臨床調査個人票データの重複を除いた症例

year	Frequency	%
2003	174	24.4
2004	187	26.2
2005	77	10.8
2006	66	9.3
2007	72	10.1
2008	91	12.8
2009	46	6.5
Total	713	100.0

医療意見書データの全入力への症例

year	Frequency	%
2005	292	31.6
2006	314	34.0
2007	317	34.3
Total	923	100.0

医療意見書データの重複を除いた全症例

year	Frequency	%
2005	285	60.3
2006	96	20.3
2007	92	19.5
Total	473	100.0

臨床調査個人票 病型別の性年齢分布

(a) Fabry

	0	10	20	30	40	50	60	70	Total
male	3	24	44	47	42	24	11	2	197
%	1.5	12.2	22.3	23.9	21.3	12.2	5.6	1.0	100.0
female	2	8	6	17	30	40	21	10	134
%	1.5	6.0	4.5	12.7	22.4	29.9	15.7	7.5	100.0
Total	5	32	50	64	72	64	32	12	331

(b) Gaucher

	0	10	20	30	40	50	60	70	Total
male	2	6	9	7	7	3	1	1	36
%	5.6	16.7	25.0	19.4	19.4	8.3	2.8	2.8	100.0
female	0	3	4	6	3	3	0	0	19
%	0.0	15.8	21.1	31.6	15.8	15.8	0.0	0.0	100.0
Total	2	9	13	13	10	6	1	1	55

(c) Pompe

	0	10	20	30	40	50	60	70	Total
male	0	1	7	3	0	2	2	0	15
%	0.0	6.7	46.7	20.0	0.0	13.3	13.3	0.0	100.0
female	2	4	5	5	3	0	0	0	19
%	10.5	21.1	26.3	26.3	15.8	0.0	0.0	0.0	100.0
Total	2	5	12	8	3	2	2	0	34

(d) Muco

	0	10	20	30	40	50	60	70	Total
male	6	17	38	6	5	1	1	0	74
%	8.1	23.0	51.4	8.1	6.8	1.4	1.4	0.0	100.0
female	0	1	6	3	3	2	0	0	15
%	0.0	6.7	40.0	20.0	20.0	13.3	0.0	0.0	100.0
Total	6	18	44	9	8	3	1	0	89

(e) Other

	0	10	20	30	40	50	60	70	Total
male	7	8	29	26	15	13	10	4	112
%	6.3	7.1	25.9	23.2	13.4	11.6	8.9	3.6	100.0
female	7	11	23	9	19	13	8	2	92
%	7.6	12.0	25.0	9.8	20.7	14.1	8.7	2.2	100.0
Total	14	19	52	35	34	26	18	6	204

医療意見書 病型別の性年齢分布

(a) Fabry

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	Total
male	0	2	2	3	0	2	6	2	4	5	26
%	0.0	7.7	7.7	11.5	0.0	7.7	23.1	7.7	15.4	19.2	100.0
female	0	0	0	2	0	0	0	2	1	1	6
%	0.0	0.0	0.0	33.3	0.0	0.0	0.0	33.3	16.7	16.7	100.0
Total	0	2	2	5	0	2	6	4	5	6	32

(b) Gaucher

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	Total
male	9	5	5	3	2	2	4	1	1	2	34
%	26.5	14.7	14.7	8.8	5.9	5.9	11.8	2.9	2.9	5.9	100.0
female	3	1	5	3	1	1	1	1	4	3	23
%	13.0	4.4	21.7	13.0	4.4	4.4	4.4	4.4	17.4	13.0	100.0
Total	12	6	10	6	3	3	5	2	5	5	57

(c) Pompe

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	Total
male	1	1	3	1	3	1	1	2	3	3	19
%	5.3	5.3	15.8	5.3	15.8	5.3	5.3	10.5	15.8	15.8	100.0
female	2	3	1	1	0	0	3	1	2	0	13
%	15.4	23.1	7.7	7.7	0.0	0.0	23.1	7.7	15.4	0.0	100.0
Total	3	4	4	2	3	1	4	3	5	3	32

(d) Muco

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	Total
male	11	12	23	32	16	18	16	28	15	8	179
%	6.2	6.7	12.9	17.9	8.9	10.1	8.9	15.6	8.4	4.5	100.0
female	2	12	9	6	3	7	5	2	7	2	55
%	3.6	21.8	16.4	10.9	5.5	12.7	9.1	3.6	12.7	3.6	100.0
Total	13	24	32	38	19	25	21	30	22	10	234

(e) Other

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	Total
male	4	10	7	11	4	6	4	4	1	2	53
%	7.6	18.9	13.2	20.8	7.6	11.3	7.6	7.6	1.9	3.8	100.0
female	4	12	11	4	5	5	4	1	2	1	49
%	8.2	24.5	22.5	8.2	10.2	10.2	8.2	2.0	4.1	2.0	100.0
Total	8	22	18	15	9	11	8	5	3	3	102

電子データ化された受給者数・入力率からの推計値 (1)

	Fabry	Gaucher	Pompe	Muco	Other	Total
厚労省	284	53	25	69	191	622
小児慢性	22	40	19	161	66	308
Total	306	93	44	230	257	930

新規・初回受給者数からの推計値 (2)

	Fabry	Gaucher	Pompe	Muco	Other	Total
厚労省	331	55	34	89	204	713
小児慢性	35	58	33	241	106	473
Total	366	113	67	330	310	1186

推定患者数

	Fabry	Gaucher	Pompe	Muco	Other	Total
患者数	310- 370	90- 110	40-70	230- 330	260- 310	930- 1200

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

Budd-Chiari 症候群患者の予後関連因子－臨床調査個人票の集計結果－

大藤 さとこ、村井 陽子、廣田 良夫
(大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学)

研究要旨

電子入力された 2001 年度から 2009 年度の臨床調査個人票データを用いて、Budd-Chiari 症候群の予後関連因子を検討した。Historical cohort study の手法により、当該年度に新規申請を行った患者を、毎年の更新状況により追跡した。更新時の情報を患者毎に連結させるため、個人識別 ID 番号を用いて Data Linkage を行った。また、患者の性別、生年、発病年月などの情報により、Data Linkage が正確に実施できたかどうかの確認を行った。予後指標として用いた項目（結果指標）は、更新申請時の「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感（肝機能異常）」である。予後との関連を検討した項目は、新規申請時の性別、年齢、臨床症状、各種検査所見などである。追跡期間は、新規申請時から結果指標の確認日まで（結果指標を発生した者）または最終更新時まで（結果指標を発生しなかった者）として計算した。解析では incidence rate の算出を行い、Cox's proportional hazard model により各要因のハザード比（HR）および 95%信頼区間（95%CI）を算出して評価した。

2001 年度から 2009 年度の新規申請者 119 人のうち、新規申請時に「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感（肝機能異常）」の所見がなかった者は 44 人であった。このうち、更新時に「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感（肝機能異常）」を発現した者は 6 人であり、incidence rate は 1000 人当たり 146 であった。

女性では、追跡期間中に「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感（肝機能異常）」を発生するものが多かった（HR=4.24, 95%CI=0.60-30.2）。また、新規申請時に「門脈の狭窄・閉塞」を呈していた者でも発生リスクが高かった

（HR=9.22, 95%CI=0.62-138）。一方、診断後に門脈の閉塞・狭窄に対する治療を受けた者では「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感（肝機能異常）」を発生するものが少なかった（HR=0.18, 95%CI=0.01-3.03）。

対象者数が限られているため統計学的有意性を検出するには至っていないが、門脈の狭窄・閉塞の有無が、病状の経過に関連している可能性が示唆された。

A. 研究目的

Budd-Chiari 症候群は、慢性に経過することが多く、予後不良例は比較的少ない疾患である。しかし、過去の全国疫学調査では、

患者の 21%が診断時と比較し病態の悪化を認めている。そこで、臨床調査個人票を用いて Budd-Chiari 症候群の予後関連因子を検討した。

B. 研究方法

厚生労働省から 2001 年度から 2009 年度の Budd-Chiari 症候群:臨床調査個人票の使用許可を得て、集計解析を行った。臨床調査個人票から収集した項目は、①人口動態学的特性(性別、年齢等)、②疾患情報(発病年月、初診年月、社会活動状況、日常生活動作、受診状況、臨床症状、各種検査所見等)である。

Historical cohort study の手法により、当該年度に新規申請を行った患者を、毎年の更新状況により追跡した。更新時の情報を患者毎に連結させるため、個人識別 ID 番号を用いて Data Linkage を行った。また、患者の性別、生年、発病年月などの情報により、Data Linkage が正確に実施できたかどうかの確認を行った。

予後指標として用いた項目(結果指標)は、更新申請時の医師診断による「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感(肝機能異常)」である。予後との関連を検討した項目は、新規申請時の性別、年齢、臨床症状、各種検査所見などである。追跡期間は、新規申請時から結果指標の確認日まで(結果指標を発生した者)または最終更新時まで(結果指標を発生しなかった者)として計算した。解析では incidence rate の算出を行い、Cox's proportional hazard model により各要因のハザード比(HR)および 95%信頼区間(95%CI)を算出して評価した。(倫理面への配慮)

厚生労働省から使用許可を得た臨床調査個人票は、研究使用への同意が得られたものに限定されている。また、臨床調査個人票データには、氏名、施設名、カルテ番号は記載されておらず、独自の個人識別 ID 番号のみ記載されている。疫学研究的倫理指針によると、今回の解析は「既存資料等のみ

を用いる観察研究」に該当するため、対象者からインフォームド・コンセントを取得することを必ずしも要しない。

なお、本研究の実施については、大阪府立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

2001 年度から 2009 年度の新規申請者 119 人のうち、新規申請時に「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感(肝機能異常)」の所見がなかった者は 44 人であった。このうち、更新時の情報が得られた者は 19 人で、平均 2.1 年の追跡期間において「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感(肝機能異常)」を発現した者は 6 人、incidence rate は 1000 人当たり 146 であった。

経過中の「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感(肝機能異常)」発現と各種背景因子との関連を表 1 に示す。女性は男性と比較し、経過中に肝機能異常を発現した者が多く、調整 HR (95%CI) は 4.24 (0.60-30.2) であった。一方、年齢が高い群では肝機能異常の発現が少なく、調整 HR は 0.29 (0.04-2.07) となった。

新規申請時の社会活動が「在宅療養/入院/入所」であった者は「就労/就学/家事労働」であった者と比べると、経過中の肝機能異常発現が多い傾向があった

(HR=8.19, 0.70-96.2)。また、日常生活が不自由/介助要である者や受診状況で入院を要する群においても、肝機能異常発現に対する HR の上昇を認めた。

臨床症状では、「腹水」、「下腿浮腫・下肢静脈瘤」を有した者で、経過中の肝機能異常の発現が高かった(腹水:HR=3.23, 0.51-20.4; 下腿浮腫・下肢静脈瘤:HR=3.77,

0.43-33.4)。

病期分類がⅡ以上の者では、Ⅰと比べると、肝機能異常を発現する者が多かった (HR=3.67, 0.41-33.1)。

超音波所見で、「門脈の狭窄／閉塞」を認めた者では肝機能異常発現が多く、HRは9.22 (0.62-138)を示した。一方、狭窄／閉塞に対する治療を受けた者では、経過中の肝機能発現に対するHRが低下していた (HR=0.18, 0.01-3.03)。

D. 考察

電子入力された臨床調査個人票の情報を利用し、2001年度から2009年度の

Budd-Chiari 症候群：新規申請者における、経過中の「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感 (肝機能異常)」について検討した。本研究の結果、経過中の「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感 (肝機能異常)」発現を多く認めた因子は、女性、新規申請時年齢 (47歳未満)、腹水、下腿浮腫・下肢静脈瘤、門脈の狭窄／閉塞などであった。

Budd-Chiari 症候群患者の予後関連因子について報告した研究は、非常に少ない¹⁾。2009年のヨーロッパの報告では、予後指標としてinvasive treatmentを使用しているが、その予測因子として男性 (HR=1.69)、診断時の腹水 (HR=8.22)を挙げている。予後指標として用いた項目は異なるものの、腹水の存在は予後の予測因子として一致していた。

新規申請時の「門脈の狭窄／閉塞」も経過中の肝機能異常発現の予測因子と考えられたが、新規申請時に「門脈の狭窄／閉塞」を報告した者は2人と限られていたため、偶然に得られた結果である可能性も否定で

きない。一方、「閉塞／狭窄に対する治療」を受けた者では、経過中の肝機能異常発現に対するHRが低下していた。2009年のヨーロッパの報告でもinvasive treatmentによる生存率の向上が報告されている¹⁾。これらの結果を考えると、門脈の狭窄・閉塞の有無が病状の経過に関連している可能性が示唆される。しかし、現在のところ、論拠が限られているため、これらの関連の因果性を確立するには、今後の研究結果の蓄積が必要である。

本研究は臨床調査個人票という既存資料を用いて実施したものであり、以下の限界点がある。

1) Budd-Chiari 症候群は解析対象者が少ないために、検出力が不足し、いずれの因子についても統計学的有意差を認めるには至らなかった。

2) 本研究で予後指標として用いた項目は、やや主観的な指標であったため、今後はinvasive treatmentなどの客観的な指標に対しても同様の検討を行う必要がある。

3) 本研究での解析対象は、新規申請者のうちその後の更新時の情報が入手できたものに限定されている。この手法による追跡率は43%と低率であり、解析対象者の代表性には疑問が残る。例えば、もし、更新しなかった者に軽快者が多く含まれているなら、本研究の解析対象は予後不良の者に偏っていると考えられる。逆に、更新しなかった者に病状の悪化などで死亡した者が多く含まれているなら、本研究の解析対象は病状が軽い者に偏っていると考えられる。しかし、現行の臨床調査個人票の登録システムでは更新しなかった患者の理由を把握することはできないため、どちらの方向に偏っ

ているかを判断することは困難である。また、電子データの入力率が約 40~60%であるため、この入力率によっても影響を受けている可能性がある。しかし、入力率は患者の特性とは関連なく生じたものであるため、結果の妥当性には影響しないものと考ええる。

4) 総ての患者が毎年更新しているとは限らないため、1年毎に更新していない患者では正確な incident time を同定するのは困難である。また、更新時の臨床調査個人票では「最近1年間の状態」を報告することとなっているため、1年毎に更新していない患者では追跡データが不完全となっている可能性がある。

E. 結論

Budd-Chiari 症候群：臨床調査個人票を用いた解析では、対象者数が限られているため統計学的有意性を検出するには至っていないが、女性、新規申請時年齢が 47 歳未満、腹水、下腿浮腫・下肢静脈瘤、門脈の狭窄・閉塞の有無が、病状の経過に関連している可能性が示唆された。臨床調査個人票を使用した予後の検討では、いくつかの limitation はあるものの比較的 reasonable な結果が得られており、今後、他の因子を予後指標として用いた場合の解析も行い、さらに検討を深める予定である。

参考文献

- 1) Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, et al; EN-Vie (European Network for Vascular Disorders of the Liver). Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome.

Ann Intern Med. 2009; 151: 167-75.

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. Budd-Chiari症候群・新規申請患者における、経過中の肝機能障害発生と各種背景因子との関連

新規申請時特性	N	Person-years	Incident cases	Incidence rate ^a	単変量解析			多変量解析 ^b		
					HR	(95%CI)	p value	HR	(95%CI)	p value
性別	男性	22	23	2	0.087	1.00		1.00		
	女性	22	18	4	0.222	2.31	(0.42 - 12.6)	0.333	4.24	(0.60 - 30.2)
年齢(歳)	<47	21	14	3	0.214	1.00		1.00		
	47+	23	27	3	0.111	0.82	(0.12 - 3.25)	0.572	0.29	(0.04 - 2.07)
社会活動	就労/就学/家事労働	27	36	4	0.111	1.00		1.00		
	在宅療養/入院/入所	13	5	2	0.400	2.36	(0.42 - 13.2)	0.328	8.19	(0.70 - 96.2)
日常生活	正常	26	27	3	0.111	1.00		1.00		
	やや不自由/部分介助/全面介助	13	14	3	0.214	1.81	(0.36 - 8.95)	0.470	2.71	(0.43 - 17.1)
受診状況	主に通院	18	10	2	0.200	1.00		1.00		
	主に入院/入院と通院半々	19	15	3	0.200	1.07	(0.18 - 6.43)	0.938	7.76	(0.51 - 118)
臨床症状										
腹水	なし	27	30	2	0.067	1.00		1.00		
	あり	17	11	4	0.364	3.87	(0.68 - 22.0)	0.127	3.23	(0.51 - 20.4)
下腿浮腫、下肢静脈瘤	なし	24	13	1	0.077	1.00		1.00		
	あり	20	28	5	0.179	2.83	(0.32 - 24.8)	0.347	3.77	(0.43 - 33.4)
胸腹壁の上行性皮下静脈怒張	なし	31	27	5	0.185	1.00		1.00		
	あり	13	14	1	0.071	0.50	(0.06 - 4.27)	0.523	0.55	(0.06 - 5.37)
吐下血	なし	40	39	6	0.154	1.00		1.00		
	あり	4	2	0	0.000	NA		NA		
貧血、出血傾向(脾機能亢進)	なし	23	29	3	0.103	1.00		1.00		
	あり	20	11	2	0.182	1.66	(0.27 - 10.1)	0.585	1.56	(0.25 - 9.83)
病期分類	I	16	15	1	0.067	1.00		1.00		
	II/III/IV/V	28	26	5	0.192	3.26	(0.38 - 28.0)	0.281	3.67	(0.41 - 33.1)
血液、生化学検査										
白血球(/mm ³)	正常	22	28	4	0.143	1.00		1.00		
	異常(4300未満)	21	12	2	0.167	1.19	(0.22 - 6.58)	0.842	1.25	(0.22 - 7.27)
ヘモグロビン(g/dl)	正常	27	16	2	0.125	1.00		1.00		
	異常(男12.4、女11.3未満)	16	24	4	0.167	1.38	(0.25 - 7.53)	0.713	1.60	(0.29 - 8.86)
血小板(x10 ⁴ /mm ³)	正常	13	18	3	0.167	1.00		1.00		
	異常(18万未満)	30	22	3	0.136	0.93	(0.19 - 4.61)	0.928	1.74	(0.20 - 15.2)
内視鏡検査										
食道静脈瘤	なし	14	19	3	0.158	1.00		1.00		
	あり	21	10	2	0.200	0.97	(0.15 - 6.14)	0.975	NA	
胃静脈瘤	なし	27	24	5	0.208	1.00		1.00		
	あり	6	5	0	0.000	NA		NA		
超音波検査										
脾腫	なし	9	15	1	0.067	1.00		1.00		
	あり	35	26	5	0.192	2.45	(0.28 - 21.5)	0.418	1.53	(0.15 - 15.5)
門脈	開存	38	40	5	0.125	1.00		1.00		
	狭窄/閉塞	2	1	1	1.000	6.00	(0.82 - 57.7)	0.121	9.22	(0.62 - 138)
下大静脈	開存	7	5	1	0.200	1.00		1.00		
	狭窄/閉塞	33	36	5	0.139	1.08	(0.12 - 9.38)	0.945	0.53	(0.05 - 6.15)
肝静脈	開存	19	15	2	0.133	1.00		1.00		
	狭窄/閉塞	21	26	4	0.154	0.96	(0.17 - 5.37)	0.958	0.53	(0.07 - 4.00)
治療										
閉塞・狭窄に対する治療	なし	9	10	2	0.200	1.00		1.00		
	あり	13	17	1	0.059	0.32	(0.03 - 3.51)	0.348	0.18	(0.01 - 3.03)
静脈瘤に対する治療	なし	13	16	2	0.125	1.00		1.00		
	あり	7	2	0	0.000	NA		NA		

^a Cases/1000 person-years

^b 性別、新規申請時年齢で調整

2. 行政資料による特定疾患の 頻度調査

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

行政資料を用いた難病の頻度調査

－死亡統計を用いた検討－

土井 由利子（国立保健医療科学院・研修企画部）

横山 徹爾（国立保健医療科学院・人材育成部）

研究要旨

研究1 特定疾患の対象が121疾患から130疾患に増えた。追加の9疾患のうち、ICD-10コードを有するに5疾患について、1995～2004年における死亡統計の解析を行った。その結果、各年の年間総死亡数は、先端巨大症が0～32、下垂体機能低下症が18～40、クッシング病が5～11、先天性魚鱗癬様紅皮症が0～2、色素性乾皮症が0～6と極めて少ないことが確認された。

研究2 パーキンソン病は、特定疾患のうち最多の疾患であるとともに、高齢化とともに増加の著しい疾患である。本疾患は慢性の経過を取るため、どのような直接死因や併存死因があるのか、原死因のみに基づく人口動態統計だけでは明らかにすることができない。そこで、死亡診断書のI欄およびII欄に記載のある傷病名をもとに、パーキンソン病が原死因による死亡について、その死因分析を試みた。その結果、直接死因では、過去の研究報告と同様に、直接死因の上位5つに、誤嚥・窒息、肺炎、呼吸不全、老衰、心疾患を認めた。併存死因の上位5疾患には、脳血管疾患、認知症、糖尿病、がん、心疾患を認めた。三大死因である、がん、心疾患、脳血管疾患のほかに、糖尿病や認知症が上位に認められたことは、本研究によって得られた新しい知見と言える。死亡診断書は、臨床調査個人票とともに、パーキンソン病の臨床像を把握する上で不可欠な統計資料である。将来の展望として、現行の原死因に基づく死亡統計システムとともに、人口動態死亡統計をより有効に活用するために、併存死因の情報を含む新たな死亡統計システムが望まれる。

研究1

A.研究目的

特定疾患の対象が121疾患から130疾患に増えたため、追加分の9疾患についてICD-10に相当する期間（1995～2004年）における死亡統計の解析を行うことを目的とした。

B.研究方法

表1に示すとおり、追加された9疾患うちICD死因基本分類コードに対応しているものは、次の5疾患であった：先端巨大症、下垂体機能低下症、クッシング病、先天性魚鱗癬様紅皮症、色素性乾皮症。

原発性側索硬化症については、運動ニューロン疾患（G12.2）のうち、筋萎縮性側索硬化症（G12.2A）以外の疾患として、進行性球麻痺や脊髄性筋萎縮症などとともに、その他（G12.2B）

に含まれる。

有棘赤血球舞蹈病、HTLV-1関連脊髄症、進行性骨化性繊維異形成症については、該当するICD-10コードがなかった。

C. 研究結果

1995～2004年における各年の年間総死亡数は、先端巨大症が0～32、下垂体機能低下症が18～40、クッシング病が5～11、先天性魚鱗癬様紅皮症が0～2、色素性乾皮症が0～6と極めて少ないことが確認された。

疾患毎の各年の年間死亡数（総数、男性、女性）について表2_1から表2_6に示した。

D. 考察

先端巨大症、下垂体機能低下症、クッシング病、先天性魚鱗癬様紅皮症、色素性乾皮症につ

いて、これらが原死因となる死亡は、極めて少ないことが確認できた。

研究 2

A. 研究目的

パーキンソン病は特定疾患のうち最多の疾患であるとともに、高齢化とともに増加の著しい疾患である。本疾患は慢性の経過を取るため、どのような直接死因や併存死因があるのか、原死因のみに基づく人口動態統計だけでは明らかにすることができない。

病気を発病してから亡くなるまでの長い罹病期間中に、パーキンソン病による死亡に、間接的に影響を及ぼす疾病が何かあるのか、あるとすればどのような疾病なのか、また、死亡に直接影響を及ぼす死因は何なのか、これらは、パーキンソン病患者の全体的な臨床像を把握するという意味で重要である。

疫学研究のデザインとしては、新規発病患者を前向きにフォローアップして行くのが理想であるが、パーキンソン病の場合、患者数が少なく（2008 年度特定疾患治療研究事業対象者 77 人/人口 10 万）、罹病期間が長いこと結論が出るまでに数 10 年を要する。また、臨床調査個人票からの情報は、神経学的所見に限定されるので、他の疾病に関する情報を得ることができない。そこで、本研究では、死亡診断書からの傷病名をもとに、パーキンソン病による死亡について、その死因分析を試みた（図 1）。

B. 研究方法

対象者は、2008 年にパーキンソン病が原死亡で死亡した日本在住の日本人 4,589 人から、都道府県別に 10% の確率で無作為抽出した 477 人である。目的外申請の承認の後、統計情報部より提供を受けた氏名・住所などの個人情報を含まない転写 CD-R を用い、無作為抽出した対象者について人口動態調査死亡票から本研究に必要な項目（個人を特定できる情報を含まない）のみを閲覧・転記し、解析の資料とした。

死亡票に記載されていた全ての死因について疾病分類・コード化を行い、直接死因および併存死因別に順位（%）を付けた。

本研究は国立保健医療科学研究倫理審査委員会の承認（平成 22 年 3 月 9 日付）を得て実施したものである。

C. 研究結果

対象者は、男性 208 人、女性 269 人で、それぞれの死亡時年齢は、80.1 歳と 82.7 歳であった。

上位の 5 つの死因についてみると、直接死因では、誤嚥・窒息、肺炎、呼吸不全、老衰、心疾患（図 2）、併存死因では、脳血管疾患、認知症、糖尿病、がん、心疾患であった（図 3）。

D. 考察

疾病負荷という視点に立ち、パーキンソン病の全体的な臨床像を把握する目的で、死亡診断書に記載された傷病名をもとに、併存死因および直接死因の分析を試みた。

直接死因については、過去の研究報告と一致する結果であった。併存死因については、三大死因である、がん、心疾患、脳血管疾患のほかに、糖尿病や認知症が認められ、このことは、本研究によって得られた新しい知見と言える。

今回は、一つの試みとして小規模な研究として実施したが、今後は、併存死因との関連で、パーキンソン病の疾病負荷、予後、病態などについて、さらに検討して行く必要があると思われる。

死亡診断書は、臨床調査個人票とともに、パーキンソン病の臨床像を把握する上で不可欠な統計資料である。しかし、原死因にもとづく現行の人口動態死亡統計のシステムでは、パーキンソン病が併存死因、つまり、死亡診断書の II 欄にパーキンソン病と記載のあるものについては、その人口動態死亡調査票を、2008 年の総死亡 1,142,047 の死亡調査票から抽出することはできない。そのため、総死亡の中の全てのパーキンソン病を網羅することができなかった。また、死亡診断書の精度についても確認

することができなかった。

将来の展望として、原死因とともに併存死因の情報を含む新たな死亡統計システムが望まれる。

E. 結論

研究 1

先端巨大症、下垂体機能低下症、クッシング病、先天性魚鱗癬様紅皮症、色素性乾皮症について、これらが原死因となる死亡は、極めて少ないことが確認できた。

研究 2

パーキンソン病が原死因の死亡について死因分析を行った。その結果、直接死因では、過去の研究報告と同様に、直接死因の上位 5 つに、誤嚥・窒息、肺炎、呼吸不全、老衰、心疾患を認めた。併存死因の上位 5 疾患は、脳血管疾患、認知症、糖尿病、がん、心疾患であった。三大死因である、がん、心疾患、脳血管疾患のほかに、糖尿病や認知症が認められ、このことは、本研究によって得られた新しい知見と言える。

死亡診断書は、臨床調査個人票とともに、パーキンソン病の臨床像を把握する上で不可欠な統計資料である。人口動態死亡統計をより有効に活用するために、将来の展望として、現行の原死因に基づく死亡統計システムとともに、併存死因の情報を含む新たな死亡統計システムが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Doi Y, Yokoyama Y, Nakamura Y, Nagai M, Fujimoto K, Nakano I. How can we estimate the national burden of comorbidity and mortality for Parkinson's disease in Japanese population? J Epidemiol (accepted).
- 2) Doi Y, Yokoyama T, Tango T, Takahashi K, Fujimoto K, Nakano I. Temporal trends and geographic clusters of mortality from amyolateral sclerosis in Japan, 1995-2004. Neurol Sci 2010; 298: 78-84.

2. 学会発表

- 1) 土井由利子、横山徹爾、中村好一、永井正規、藤本健一、中野今治. パーキンソン病による死亡の死因分析. 第 20 回日本疫学会学術総会; 2011.1.21; 札幌. 同抄録集. 2011.p.113.
- 2) 土井由利子、横山徹爾. アミロイドーシスによる死亡の地域集積性に関する検討. 第 69 回日本公衆衛生学会総会; 2010.10.29; 東京. 同抄録集. p.193. 土井由利子, 横山徹爾. 進行性核上麻痺による死亡の地域集積性に関する検討. 第 68 回日本公衆衛生学会総会; 2009.10.23; 奈良. 同抄録集. P. 519.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 追加特定疾患とICDコードの対応

特定疾患傷病名	ICD Name	ICD10 Code
先端巨大症	Acromegaly	E22.0
下垂体機能低下症	Hypopituitarism	E23.0
クッシング病	Cushing's syndrome	E24
先天性魚鱗癬様紅皮症	Congenital bullous ichthyosiform erythroderma	Q80.3
色素性乾皮症	Xeroderma pigmentosum	Q82.1
原発性側索硬化症	Primary lateral sclerosis	G12.2B ^{注)}
有棘赤血球舞踏病	Chorea Acanthocytosis Syndrome	該当無し
HTLV-1関連脊髄症	HTLV-1-associated myelopathy	該当無し
進行性骨化性繊維異形成症	Fibrodysplasia Ossificans Progressiva	該当無し

注) 運動ニューロン疾患G12.2のうち、その他G12.2B（筋萎縮性側索硬化症G12.2A以外）の中に含まれる。

表2.1

先端巨大症 ICD-10 : E22.0

年次	死亡総数		
	総数	男	女
1995	32	15	17
1996	22	10	12
1997	2	2	0
1998	3	2	1
1999	0	0	0
2000	3	3	0
2001	0	0	0
2002	2	2	0
2003	0	0	0
2004	0	0	0

表2.2

下垂体機能低下症 ICD-10 : E23.0

年次	死亡総数		
	総数	男	女
1995	40	11	29
1996	27	13	14
1997	27	5	22
1998	32	12	20
1999	38	10	28
2000	25	8	17
2001	26	11	15
2002	18	6	12
2003	27	7	20
2004	34	14	20

表2_3

クッシング病 ICD-10 : E24

年次	死亡総数		
	総数	男	女
1995	11	6	5
1996	8	0	8
1997	7	1	6
1998	6	3	3
1999	11	3	8
2000	7	1	6
2001	9	3	6
2002	7	3	4
2003	5	2	3
2004	11	4	7

表2_4

先天性魚鱗癬様紅皮症 ICD-10 : Q80.3

年次	死亡総数		
	総数	男	女
1995	2	2	0
1996	0	0	0
1997	0	0	0
1998	0	0	0
1999	0	0	0
2000	0	0	0
2001	0	0	0
2002	0	0	0
2003	0	0	0
2004	0	0	0

表2_5

色素性乾皮症 ICD-10 : Q82.1

年次	死亡総数		
	総数	男	女
1995	6	2	4
1996	5	3	2
1997	3	1	2
1998	2	1	1
1999	6	1	5
2000	0	0	0
2001	4	2	2
2002	4	2	2
2003	2	1	1
2004	0	0	0

表2_6

原発性側索硬化症 ICD-10 : G12.2B

年次	死亡総数		
	総数	男	女
1995	218	128	90
1996	192	124	68
1997	176	118	58
1998	133	84	49
1999	176	103	73
2000	133	84	49
2001	149	94	55
2002	123	75	48
2003	133	74	59
2004	128	64	64