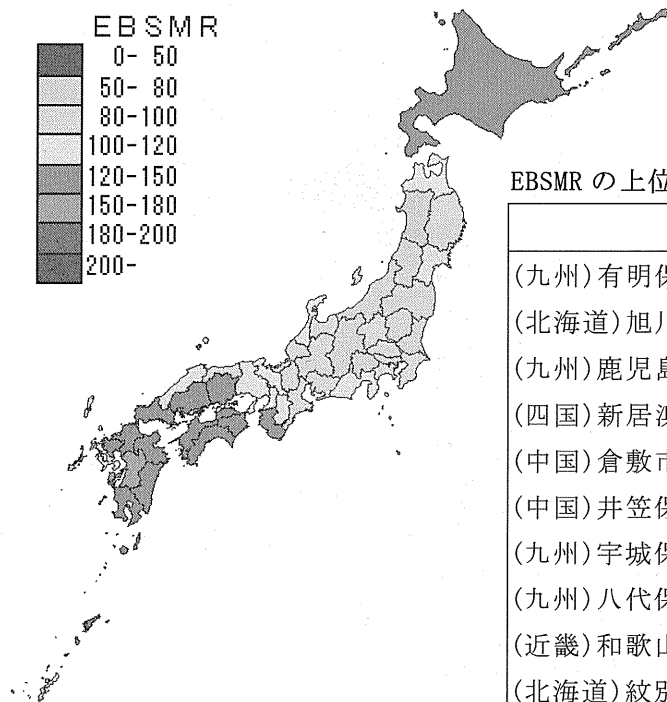




検出された集積地域

地域	管轄数	観測数	期待頻度	p 値
① (関東)所沢, 保土ヶ谷, 他	33	3,260	2,468.47	0.0001
② (近畿)大津, 他	20	2,032	1,608.52	0.0001
③ (北海道)札幌市, 他	4	917	743.65	0.0036
④ (九州)熊本市, 他	4	436	320.18	0.0039
⑤ (中国)広島市, 他	3	599	473.74	0.0178

図 2 (b). 潰瘍性大腸炎 (2003 年度 女性)  
検出された有意な集積地域



EBSMR の上位 10 保健所

	観測数	期待頻度	EBSMR (%)
(九州)有明保健所	46	17.33	188.96
(北海道)旭川市保健所	76	38.43	170.47
(九州)鹿児島市保健所	114	62.72	166.10
(四国)新居浜保健所	31	13.50	161.72
(中国)倉敷市保健所	87	50.79	155.17
(中国)井笠保健所	32	15.70	153.39
(九州)宇城保健所	29	14.47	149.60
(九州)八代保健所	30	15.30	148.80
(近畿)和歌山市保健所	69	41.92	147.72
(北海道)紋別保健所	20	8.80	147.40

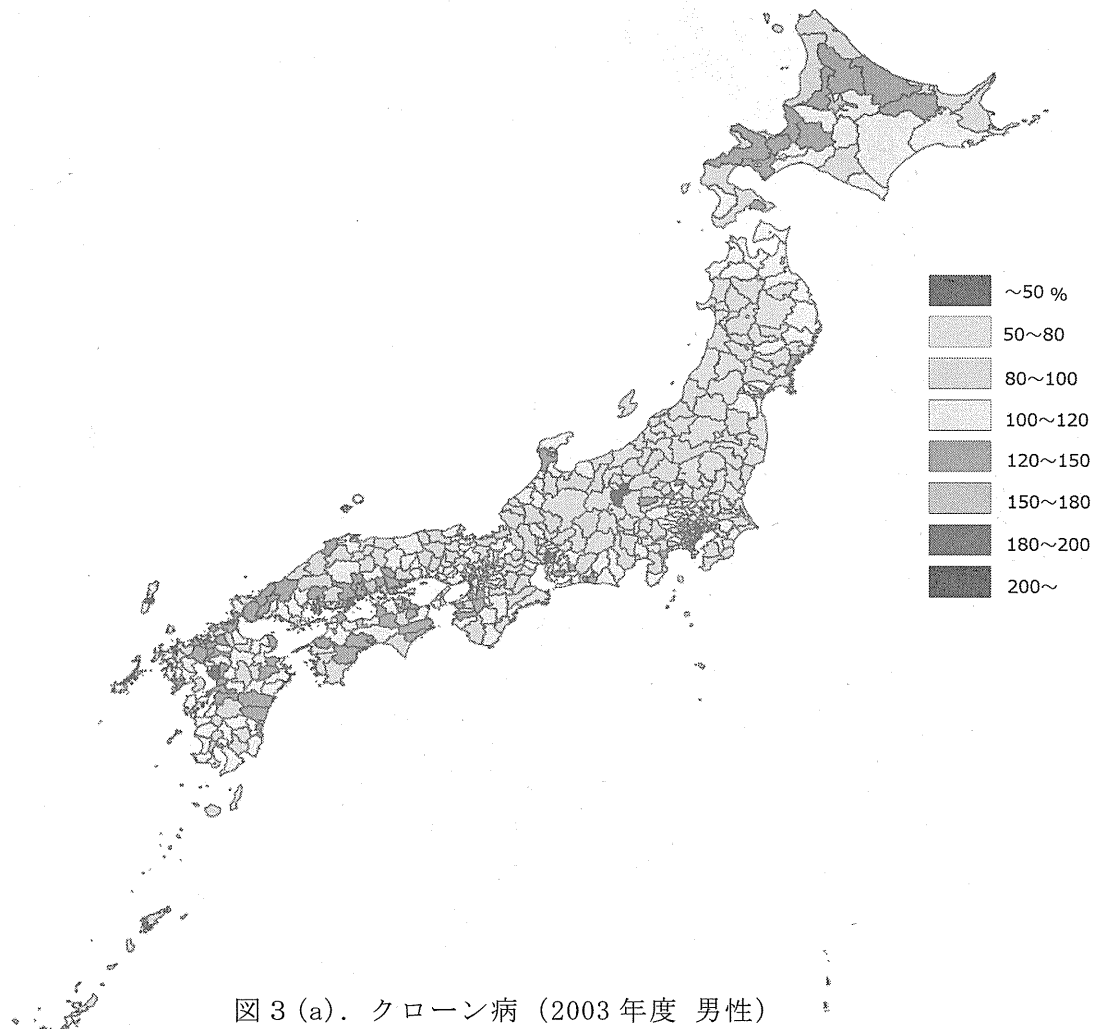
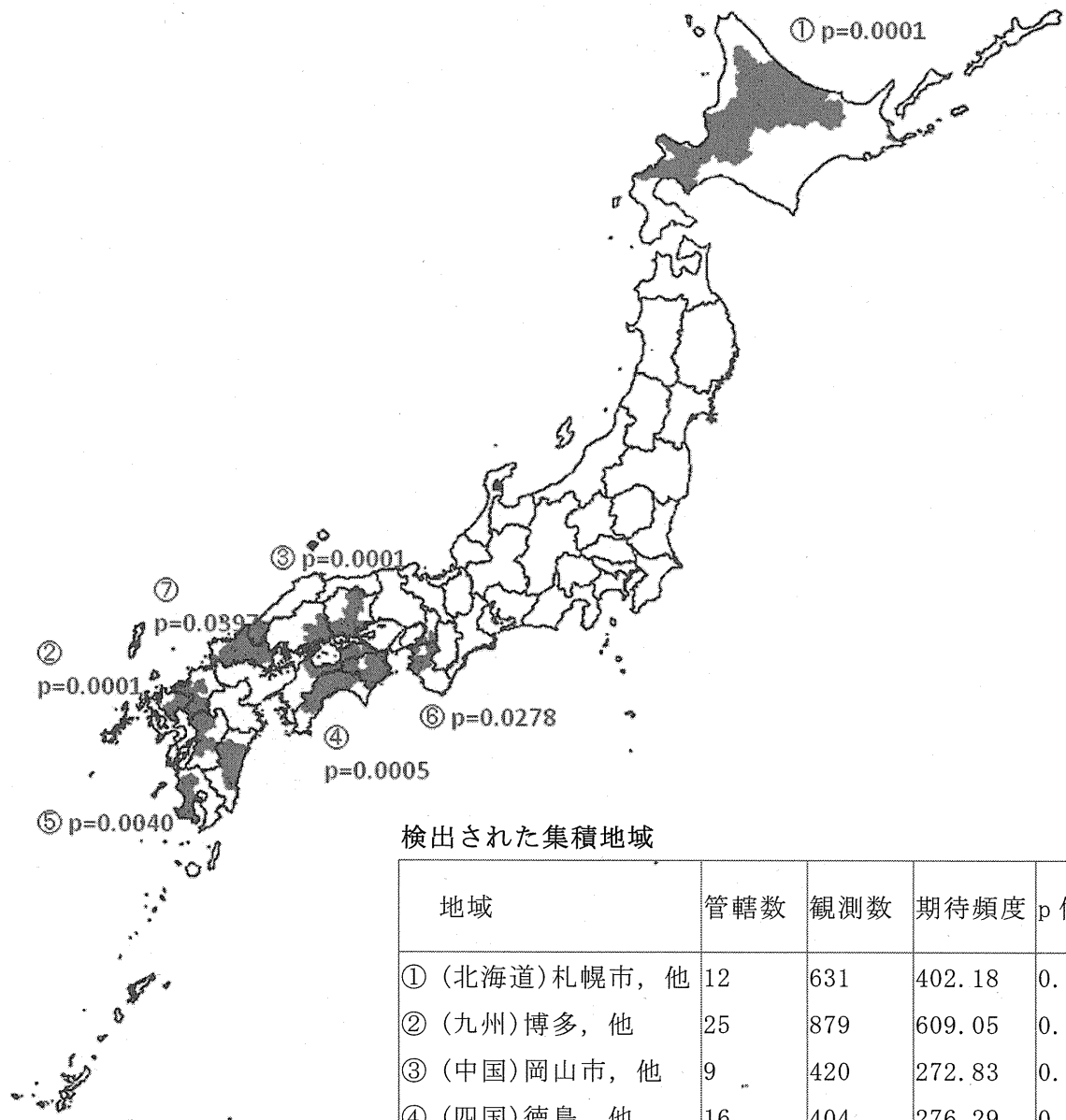


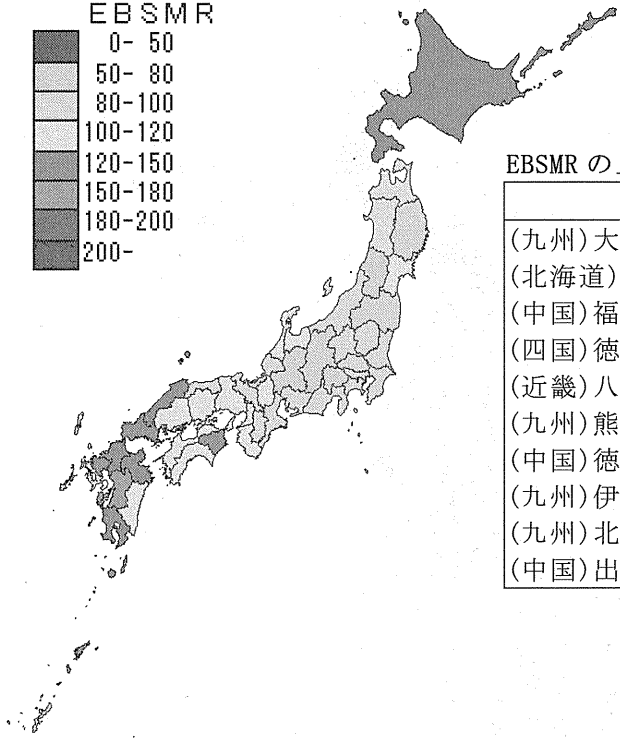
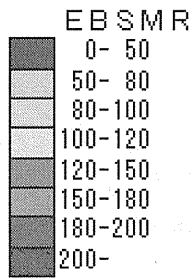
図 3 (a). クロウン病 (2003 年度 男性)  
都道府県別 EBSMR、保健所管轄別 EBSMR とその上位 10 保健所リスト



検出された集積地域

地域	管轄数	観測数	期待頻度	p 値
① (北海道)札幌市, 他	12	631	402.18	0.0001
② (九州)博多, 他	25	879	609.05	0.0001
③ (中国)岡山市, 他	9	420	272.83	0.0001
④ (四国)徳島, 他	16	404	276.29	0.0005
⑤ (九州)鹿児島市, 他	5	170	101.52	0.0039
⑥ (近畿)岸和田, 他	7	256	179.89	0.0278

図 3 (b). クロウン病 (2003 年度 男性)  
検出された有意な集積地域



EBSMR の上位 10 保健所

	観測数	期待頻度	EBSMR (%)
(九州)大分市保健所	45	24.72	148.06
(北海道)旭川市保健所	37	19.78	146.21
(中国)福山市保健所	39	21.87	143.55
(四国)徳島保健所	43	24.73	143.27
(近畿)八日市保健所	24	11.48	143.24
(九州)熊本市保健所	61	37.97	141.52
(中国)徳山環境保健所	26	13.29	141.30
(九州)伊集院保健所	15	5.74	139.87
(九州)北九州市保健所	83	54.69	139.22
(中国)出雲保健所	19	8.80	138.79

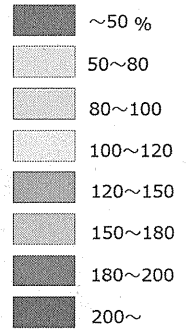
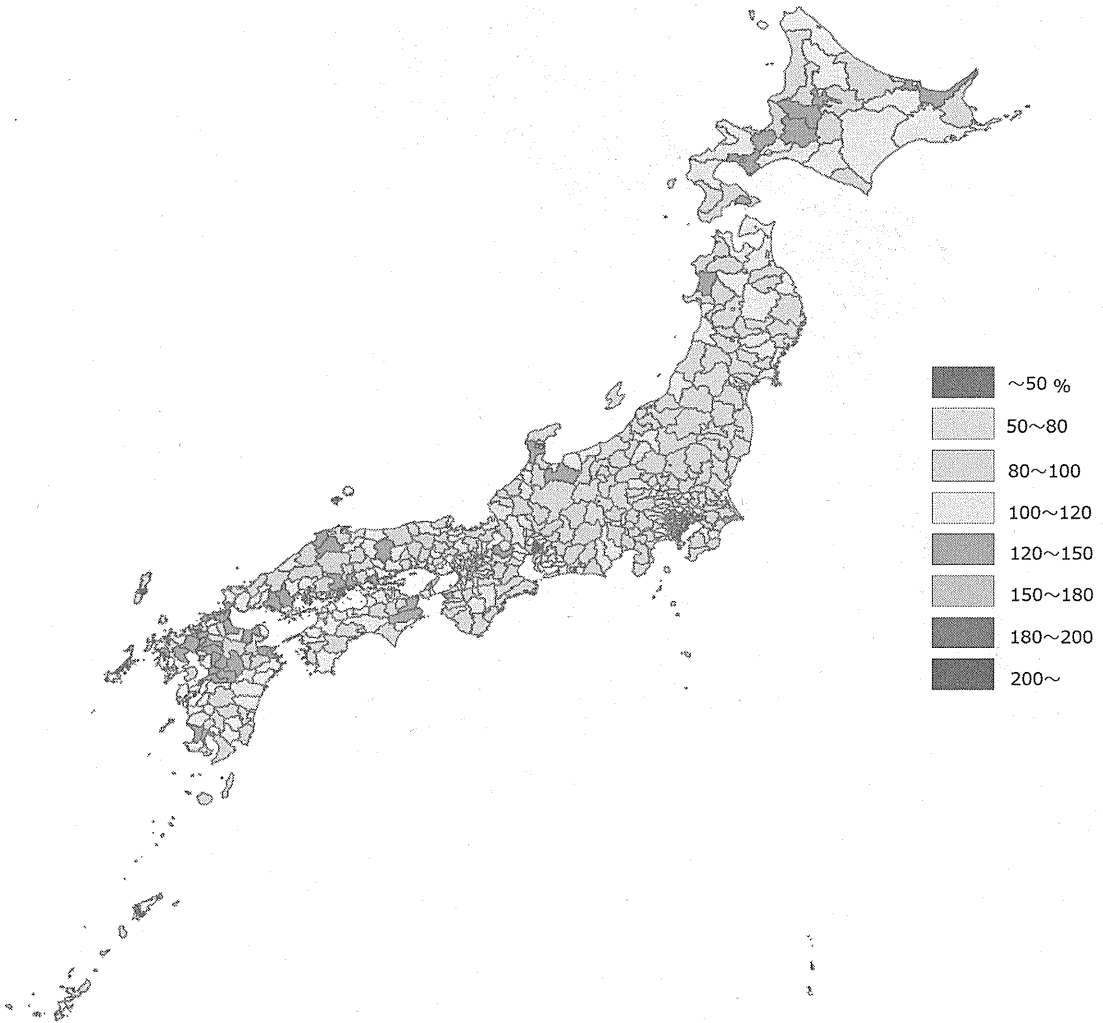


図 4 (a). クロウン病-(2003 年度 女性)  
都道府県別 EBSMR、保健所管轄別 EBSMR とその上位 10 保健所リスト

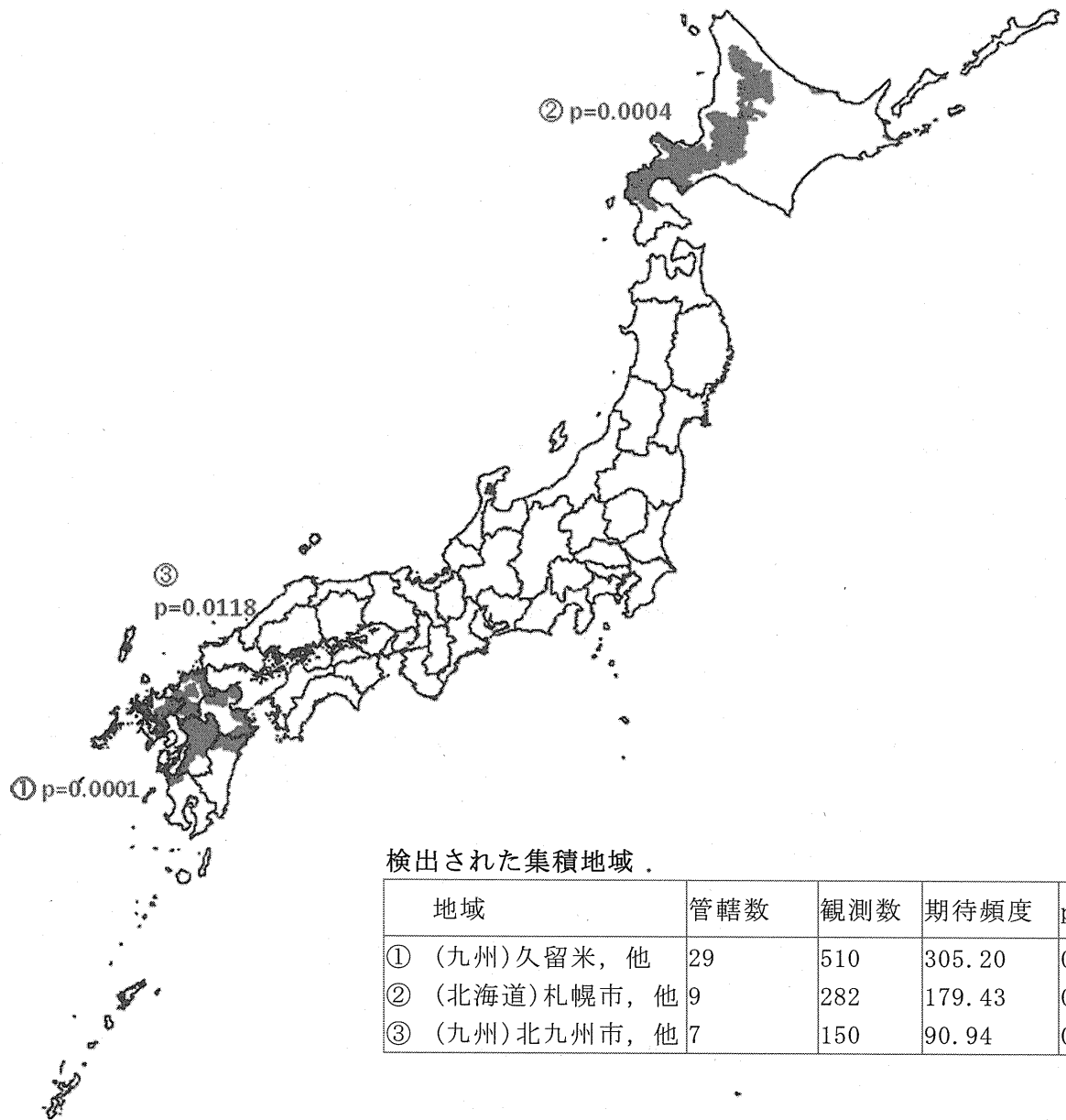
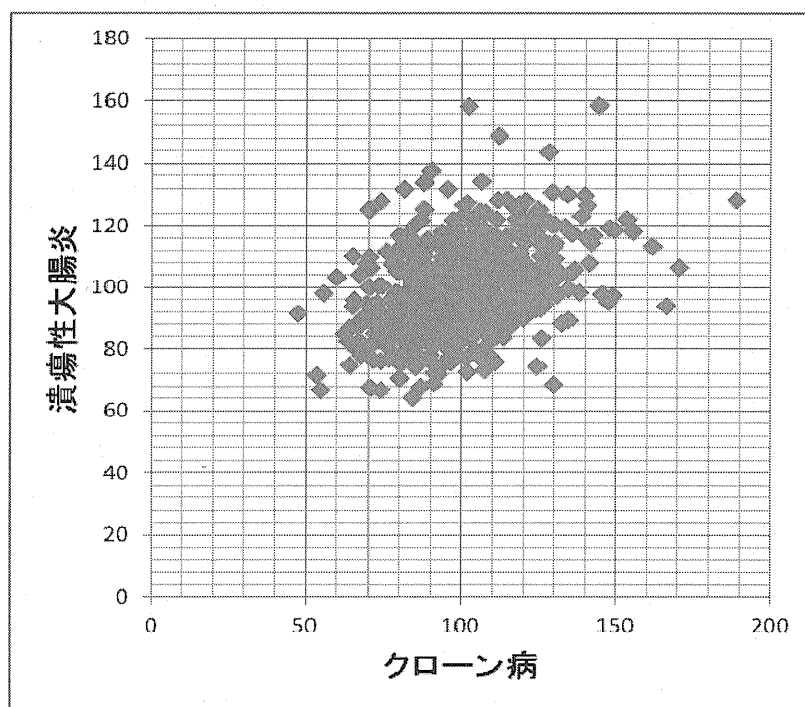
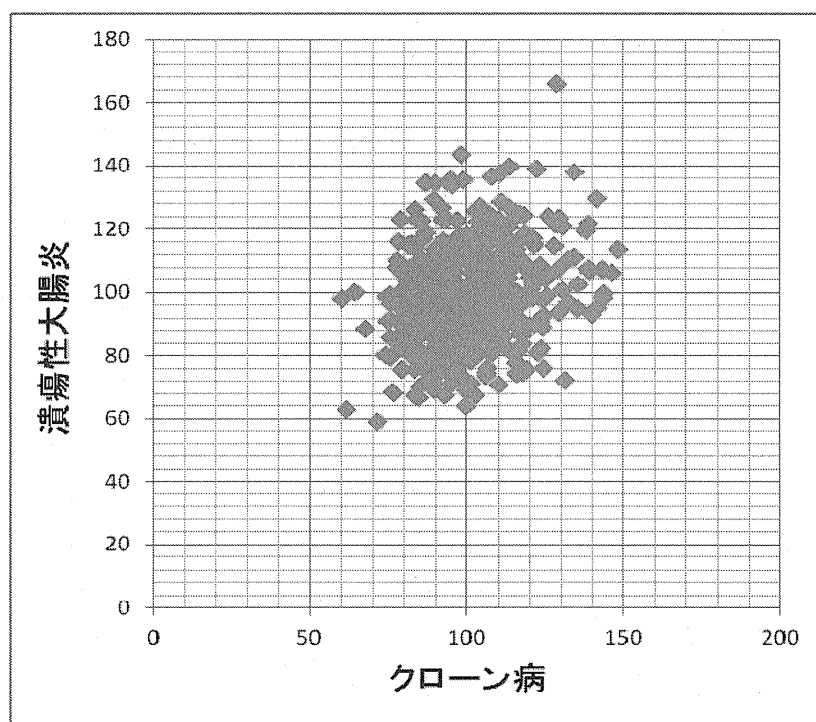


図 4 (b). クローン病 (2003 年度 女性)  
検出された有意な集積地域



男性：  $r=0.363$



女性：  $r=0.244$

図5. 潰瘍性大腸炎とクローン病のSMRの相関  
(ベイズ推定、保健所管轄、2003年度)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

難治性疾患の病態把握に向けた疫学研究

研究分担者 廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授）  
土井 由利子（国立保健医療科学院 統括研究官）  
横山 徹爾（国立保健医療科学院生涯健康研究部 部長）  
森 満（札幌医科大学医学部公衆衛生学 教授）  
川村 孝（京都大学環境安全保健機構健康科学センター 教授）  
中村 好一（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 教授）

研究要旨

頻度分布、予防要因、予後、の3本柱の研究を実施した。

(1)頻度分布： 視神経脊髄炎と傍シルビウス裂症候群について全国疫学調査を進めている。臨床調査個人票の解析では、原発性胆汁性肝硬変の標準化有病比（SPR）が北海道で192.5を示した。別途、神経線維腫症2型と再生不良性貧血についても解析を行った。定点モニタリングによると特発性大腿骨頭壊死症の背景因子は、近年、ステロイド性43-50%、アルコール性36-37%である。門脈血行異常症についても定点モニタリングを開始した。1999年より継続しているプリオン病のサーベイランスによると、近年の報告数は年間150-160例である。

(2)予防要因： 症例対照研究4件の解析結果が報告された。特発性大腿骨頭壊死症では、飲酒と経ロステロイドの間に有意な交互作用を認めなかった（Synergy index: 0.95, P for multiplicative interaction: 0.19）。潰瘍性大腸炎では、喫煙歴（禁煙）がリスク上昇（OR=3.31）、虫垂炎の既往がリスク低下（OR=0.22）と関連を示した。パーキンソン病ではAPOE遺伝子多型やMAOB遺伝子多型などとの関連を、全身性エリテマトーデスではCYP1A1rs4646903CC型遺伝子多型との関連を認めた

(3)予後： 追跡調査3件の解析結果が報告された。肥大型心筋症および拡張型心筋症について死亡をエンドポイントとして検討したところ、左室駆出率の低値、心房性および脳性ナトリウム利尿ペプチドの高値が強い予後予測因子であった。Budd-Chiari症候群で吐下血を転帰として解析した結果、その発生率は1,000人年当たり34.2、男性、若年発症、腹水、肝脾腫などが発症予測因子であることが示唆された。ベーチェット病における新規申請者の5年後の重症度は、悪化6%、寛解12%であり、受給不継続は45%であった。受給不継続は重症度によって異なっていた。

A. 研究目的

今年度から研究体制が大幅に縮小されたことに伴い、以下に焦点を絞って研究を進める。

1. 全国疫学調査を継続的に実施できる体制を確立し、難治性疾患の頻度と分布および臨床疫学特性について、基準となり得る堅固なデータを得る。

2. 既存あるいは新規の情報源（公的統計、臨床調査個人票、定点モニタリング、など）により、難治性疾患の頻度と分布および臨床疫学特性を検討する。
3. 症例対照研究により難治性疾患の発生要因を明らかにする。将来的には **gene-environment interaction** の解析を目指す。
4. 全国疫学調査や臨床調査個人票のデータベースを活用して、あるいは新規の登録システムを構築して、難治性疾患の予後を明らかにする。
5. 上記研究の効率的実施と、研究結果の還元・活用を円滑に促進するため、臨床班と緊密な連携を確立保持する。

## B. 研究方法

研究目的に沿って、以下の3本柱の研究を進める。

### 1. 頻度分布

全国疫学調査、定点モニタリング、臨床調査個人票、その他の既存情報をもとに疾病頻度、患者特性分布、地域差や経年変化などを明らかにする。

また、各情報の長所・短所を比較しながら、調査実施者にも協力者にも負担の少ない調査手法を検討する。

### 2. 予防要因

系統的文献レビューを行い、関連因子を確度別に整理したうえで、症例対照研究の手法によりリスク因子を明らかにする。その際、可能であれば遺伝子多型測定のための試料を確保する。

### 3. 予後

既存のデータベース（全国疫学調査、臨床調査個人票など）を活用して、複数の疾患について予後因子を明らかにする。

また、新たな疾患について予後調査を計画するとともに、利用可能なデータベースを検討する。

上記の研究を統括し有機的連携を図るため、研究分野ごとにチーフリーダー（CL）とサブリーダー（SL）を置く。

2011（平成23）年度は、以下の班構成（班長、顧問、班員、計32人）で研究を進めた。

#### 【班長】

廣田良夫

（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

#### 【顧問】

柳川洋（社団法人地域医療振興協会）

#### 【頻度分布 CL】

中村好一

（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）

#### 【同 SL】

橋本修二（藤田保健衛生大学医学部衛生学講座）

#### 【同 SL】

玉腰暁子（愛知医科大学医学部公衆衛生学）

#### 【予防要因 CL】

森満（札幌医科大学医学部公衆衛生学）

#### 【同 SL】

三宅吉博（福岡大学医学部衛生・公衆衛生学）

#### 【予後 CL】

川村孝

（京都大学環境安全保健機構健康科学センター）

#### 【同 SL】

中川秀昭（金沢医科大学医学部公衆衛生学）

#### 【班員】

縣俊彦（東京慈恵会医科大学環境保健医学）

上原里程

（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）

浦江明憲（（株）メディサイエンスプランニング）

太田晶子（埼玉医科大学医学部公衆衛生学）

大藤さとし

（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

岡本和士（愛知県立大学看護学部公衆衛生学・疫学）

尾島俊之（浜松医科大学健康社会医学）



紀平為子（関西医療大学保健医療学部）  
清原千香子（九州大学大学院医学研究院予防医学）  
栗山長門  
（京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学）  
黒沢美智子（順天堂大学医学部衛生学）  
小橋元  
（独立行政法人放射線医学総合研究所重粒子医科学センター）  
坂田清美（岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学）  
島田直樹（昭和大学医学部公衆衛生学講座）  
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）  
武林亨（慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室）  
坪井一哉（名古屋セントラル病院血液内科）  
土井由利子  
（国立保健医療科学院疫学調査研究分野）  
永田知里  
（岐阜大学大学院医学系研究科疫学・予防医学分野）  
福島若葉  
（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）  
横山徹爾（国立保健医療科学院生涯健康研究部）  
吉村典子  
（東京大学大学院医学系研究科関節疾患総合研究講座）  
鷲尾昌一（聖マリア学院大学看護学部）

（倫理面への配慮）

「疫学研究に関する倫理指針」に則り、インフォームドコンセントの取得、研究内容についての情報公開などを適切に実施する。

本研究で収集した情報は、研究成果を報告するまでの間、個人情報漏洩、盗難、紛失が起こらないよう厳重に保管する。また、解析の際には情報を総て数値に置き換え、個人を特定できないようにする。

研究の実施に当たっては、必要に応じて本研究班員の所属施設および臨床班の関連施設において、倫理審査委員会の承認を得る。

## C. 研究結果

1. 頻度分布（CL：中村、SL：橋本・玉腰）  
難病の頻度分布を観察するいわゆる記述疫学的方法として、（1）病院を対象とした全国疫学調査、（2）特定疾患治療研究事業（いわゆる難病の医療費公費負担制度）の受給者を対象としたもの、（3）特定の医療機関を対象としたサーベイランス（定点観察）、（4）人口動態統計や患者調査などの公的統計を利用したもの、などがある。

（1）の全国疫学調査については、本年度からCROの協力を得ながら事務的な作業を委託することになった。本年度は2つの臨床班と共同で全国疫学調査を実施している：視神経脊髄炎（NMO）ならびにその関連疾患（NMO spectrum disorder）（免疫性神経疾患調査研究班）；および傍シルビウス裂症候群（同症候群研究班）。調査実施時期の関係で、本報告書執筆時点では結果はまだ得られていない。

また次年度以降、3つの臨床班と共同で全国疫学調査を実施することで準備を進めている：薬剤性過敏症候群（DIHS: Drug-induced hypersensitivity syndrome）（重症多形滲出性紅斑調査研究班）；特発性正常圧水頭症（同症研究班）；突発性難聴（同症研究班）。

（2）は主として、公費負担申請の際に添付される、主治医が記載した臨床調査個人票の解析である。臨床班との共同研究で原発性胆汁性肝硬変（PBC）、神経線維腫症2型、再生不良性貧血、特発性造血障害について実施された。

PBCについては、北海道の標準化有病比（SPR）は192.5であり、全国の中でも有病者数の多い地域であることが推定された。

神経線維腫症2型について男/女の数値を見ると、2004年が計119/174（新規16/20、更新103/154）、2008年が124/137（新規16/14、更新108/123）であり、年齢、日常生活状況、受診状況、最近の経過などに変化は認めない。

再生不良性貧血（2009年度）の臨床調査個人票入力患者数は、7,505（データ入力率79%）、男/女は3,055/4,450である。発病年齢の分布から、女は男より高齢者の割合が高く、全体と比べて新規受給者の方が高齢である。重症度分布をみると、新規受給者ではStage4、5（重症、最重症）が40%を占め、更新例では8%と少ない。

（3）の定点モニタリングは特発性大腿骨頭壊死症について1997年から実施されており、今日までに新患3,500例、手術2,700例の情報を登録している。2011年の新患症例についてみると、男性が59%、ステロイド性49%、アルコール性30%、確定診断時病型はType C-2が60%、確定診断時病期はStage 3Aが36%であった。2011年の手術症例については、骨切り術16%、人工関節置換術65%、などの結果を得ている。本年度、門脈血行異常症についても定点モニタリングに着手し、現在、各参加施設において倫理委員会への申請が行われている。

また、プリオン病については1999年よりサーベイランスが継続されており、2011年8月までの登録患者数は1,691例、近年の年間報告数は150-160である。これまで確認された硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病（dCJD）患者142例についての検討では、対象者の81%が1983-87年に硬膜移植を受けており、移植から発病までの期間は平均151月である。近年の報告患者数は年間5例以下で推移しているものの、今後もdCJDの患者が継続して発生することが予想される。

また、これらの方法（資料）以外の記述疫学調査として、住民コホートを対象とした頸椎後縦靭帯骨化症（OPLL）の研究が実施された。さらに、医療機関から提出されるレセプト情報を利用したライソゾーム病の記述疫学も検討された。このほか、記述疫学研究を支える調査票の開発なども行っている。

## 2. 予防要因（CL：森、SL：三宅）

難治性疾患のリスク要因解明のための研究では、症例対照研究のデザインがしばしば用いられる。難治性疾患の多くは、罹患率が比較的低いのに対して、罹病期間が比較的長い。このため、症例群の中に罹患症例が少なく、有病症例（初回診断からの経過が長い症例）を多く含む場合が生じる。また、背景集団から偏りなく抽出された対照群を得にくいことから、選択バイアスを含む可能性がある対照群を選定せざるを得ない場合もある。これらをいかに克服していくかが今後の課題である。

症例対照研究4件の結果が報告された。特発性大腿骨頭壊死症では、飲酒と経口ステロイドの間に有意な交互作用を認めなかった

（Synergy index: 0.95, P for multiplicative interaction: 0.19）。

潰瘍性大腸炎では、喫煙歴（禁煙）がリスク上昇と関連し（OR=3.31, P=0.004）、虫垂炎の既往がリスク低下と関連していた

（OR=0.22, P=0.020）。

パーキンソン病では、APOE 遺伝子多型やMAOB 遺伝子多型などとの関連がみられ、また、専門的・技術的職業などがリスク低下と関連していた。

全身性エリテマトーデスではCYP1A1rs4646903CC型遺伝子多型がリスク上昇と関連していたが（OR=2.35, 95%CI: 1.24-4.43）、喫煙経験との交互作用は有意でなかった。

幾つかの疾患で新たな症例対照研究が計画されている：小児炎症性腸疾患、膿疱性乾癬、クローン病、混合性結合組織病、パーキンソン病。これらの中には、リエゾンとなっている臨床班との共同研究もあり、今後の進展が期待される。

## 3. 予後（CL：川村、SL：中川）

予後調査は2種類の手法で実施された。

肥大型心筋症および拡張型心筋症は、全国疫学調査の二次調査をベースライン・データ

とし、病院ベースで対象者を追跡した。いずれも1999年からの10年後までの追跡である。今年度は、カテーテル検査結果など一部症例にしか行われていないが、それら精緻な検査所見が転帰に及ぼす影響を分析した。死亡を転機として検討した場合、いずれのタイプの心筋症でも左室駆出率の低値、心房性および脳性ナトリウム利尿ペプチドの高値が強い予後予測因子であった。またβ遮断剤投与はNYHA分類クラスIIIにおいて転帰を改善していた。一方、心筋生検結果は転帰との有意な関連を示さなかった。副腎ホルモン産生異常についても、現在進行中の全国調査をベースに予後調査を行うことが計画されている。

Budd-Chiari症候群とベーチェット病について、臨床調査個人票を用いた予後調査が行われた。Budd-Chiari症候群では2001年度～2010年度の新規申請時点の情報をベースラインとし、それ以降の更新情報で転帰を判定した。吐下血を転帰として解析した結果、その発生率は1,000人年当たり34.2であり、男性、若年発症、腹水、肝脾腫などについて発症との関連が示唆された。

ベーチェット病については、2004年の新規申請者の1年後および5年後の状況を分析した。5年後の重症度は、悪化が6%、寛解が12%であり、受給不継続は45%であった。受給不継続は重症度により異なっていた。

運動失調症につき、特定の自治体の協力を得ながら臨床調査個人票のデータを活用して、医療圏内医療機関の受療患者約500人を対象に予後調査を行う予定である。

筋萎縮性側索硬化症について、臨床班と緊密な連携を取りながら、臨床調査個人票をベースにした栄養呼吸管理状況のアウトカム評価の可能性について検討中である。

## D. 考察

### 1. 頻度分布

本年度から全国疫学調査の事務作業をCROに委託したことに伴い、全国疫学調査の

方法論の検討も行った。検討結果の一部は本年度の調査から反映されており、また、一部はさらに検討を重ねた上で来年度以降、反映されることになる。

近年、記述疫学研究は症例対照研究などの分析疫学研究と比較して軽視される傾向にあるが、疾病頻度は、(1)研究にとっても対策にとっても重要な基礎的情報であり、(2)原因や危険因子解明の手がかりとして重要な情報源である。難病の疫学研究の柱のひとつとして、今後とも引き続き精力的に実施していく必要がある。

### 2. 予防要因

難病研究の主要課題の一つが原因究明であることに疑問の余地はない。特にヒト集団を対象とする分析疫学研究によって明らかにされる関連要因は、病因論の発展に寄与するのみならず、予防に直接つながる可能性があるため、究明する意義は大きい。

しかし、難病という疾病固有の特性が研究の実施に大きな困難性を投げかけている。

通常、「症例対照研究」の手法により実施することになるが、臨床家の協力を得ながら多施設共同で症例・対照を収集することが必要となる。一般疾患の「症例対照研究」においても、多かれ少なかれそのような困難性は存在する。しかし、難病の場合は患者数が少なく、また研究者（臨床家、疫学者の双方）が多くないため、研究体制を確立することが極めて困難である。

更に、同一疾患に関して分析疫学の立場から行われた先行研究が少なく、また、同一疾患に関する分析疫学研究が並行して、或いは後続して実施されることも少ない。このため、関連の一致性（consistency of association、異なる時間、場所、対象、方法で研究を実施し、同様の結果を得る）に照合して、仮説が定説へ、そして因果関係の判断へと発展しにくい。従って、研究者自身も自らの研究結果を確信することが容易でなく、研究結果に対

する満足を得にくい。そして、当該疫学研究に協力した臨床家や研究発表の視聴者や読者も、研究結果を評価し難い。このような理由が、疫学研究者をして、難病の分析疫学研究に取り組む意欲を阻害している。

今後は、このような研究環境における困難性を克服して「症例対照研究」を実施するにとどまらず、それを通して、実施運営し易い「症例対照研究」の手法を検討することも必要である。

### 3. 予後

患者フォローアップは、臨床家や行政機関が大きな関心と期待を寄せる調査である。今年度、2つの臨床班（運動失調症、副腎ホルモン産生異常症）から予後調査の協力申し入れがあったのは特筆すべきであり、是非とも成功させて今後の研究拡大の契機としなければならない。

臨床現場での患者フォローアップにおいて、通院を中断した患者は、死亡、軽快、転居、転医などの経過を辿ったものと考えられるが、前二者は特に調査の本質に関わる問題である。特発性心筋症の予後調査では、住民票を請求して現住所を確認することにより転帰を把握したが、その労力は非常に大きく、また地方公共団体によっては個人情報の提供を容認しないところもあった。

今後、これら疫学研究遂行上の困難性を、臨床班や関連行政機関に向けて発信し理解を促すことが重要である。また、過重な労力を要せず、適正に実施できる方法論の検討を進める必要がある。

現在、本研究班員が別途所属する研究班は、臨床研究分野の23研究班、研究奨励分野の7研究班にのぼっており、各々が連携をとりながら疫学研究を進めている。

## E. 結論

頻度分布調査、予防要因調査、予後調査の3本柱のもとに、難治性疾患の疫学研究を進めている。2011（平成23）年度の研究実施内容は以下の通りである。

### 1. 頻度分布

全国疫学調査（視神経脊髄炎（NMO）、傍シルビウス裂症候群）。臨床調査個人票を用いた調査（原発性胆汁性肝硬変（PBC）、神経線維腫症2型、再生不良性貧血）。定点観察（特発性大腿骨頭壊死症、プリオン病）。その他の記述疫学調査（頸椎後縦靭帯骨化症（OPLL）、ライソゾーム病）。

### 2. 予防要因

症例対照研究（特発性大腿骨頭壊死症、潰瘍性大腸炎、パーキンソン病、全身性エリテマトーデス）。

### 3. 予後

全国疫学調査の二次調査をベースライン・データとした予後調査（肥大型心筋症、拡張型心筋症）。臨床調査個人票を用いた予後調査（Budd-Chiari症候群、ベーチェット病）。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, et al. Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in the association of cigarette smoking and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. Scand J Rheumatol, in press.
2. Nagoshi K, Sadakane A, Nakamura Y, et al. Duration of prion disease is longer in Japan than in other countries. J Epidemiol 21(4), 255-262, 2011.
3. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Capacity of endogenous sex steroids to predict bone loss, osteoporosis and osteoporotic fracture in Japanese men: Ten-year follow-up of the Taiji Cohort

- Study. *J Bone Miner Metab* 29, 96-102, 2011.
4. Matsudaira K, Palmer KT, Reading I, et al. Prevalence and correlates of regional pain and associated disability in Japanese workers. *Occup Environ Med* 68, 191-196, 2011.
  5. Evangelou E, Valdes AM, Kerkhof HJ, et al. Translation Research in Europe Applied Technologies for Osteoarthritis (TreatOA): Meta-analysis of genome-wide association studies confirms a susceptibility locus for knee osteoarthritis on chromosome 7q22. *Ann Rheum Dis* 70, 349-355, 2011.
  6. Kerkhof HJ, Meulenbelt I, Akune T, et al. Recommendations for standardization and phenotype definitions in genetic studies of osteoarthritis: the TREAT-OA consortium. *Osteoarthritis Cartilage* 19, 254-264, 2011.
  7. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and women: The ROAD Study. *J Rheum* 38, 921-930, 2011.
  8. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 22, 1277-1288, 2011.
  9. Muraki S, Oka H, Akune T, et al. Association of occupational activity with joint space narrowing and osteophytosis in the medial compartment at the knee: The ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 19, 840-846, 2011.
  10. Muraki S, Akune T, Oka H, et al. Health-related quality of life in subjects with low back pain and knee pain in a population-based cohort study of Japanese men: The ROAD study. *Spine (Phila Pa 1976)* 36, 1312-1319, 2011.
  11. Inoue I, Mukoubayashi C, Yoshimura N, et al. Elevated risk of colorectal adenoma with *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis: A population-based case-control study. *Int J Cancer* 29, 2704-2711, 2011.
  12. Yoshimura N, Oka H, Muraki S, et al. Changes in serum levels of biochemical markers of bone turnover over 10 years among Japanese men and women: associated factors and birth-cohort effect: The Taiji Study. *J Bone Miner Metab* 29, 699-708, 2011.
  13. Yoshimura N, Oka H, Muraki S, et al. Reference values for hand grip strength, muscle mass, walking time, and one-leg standing time as indices for locomotive syndrome and associated disability: The second survey of the ROAD study. *J Orthop Sci* 16, 768-777, 2011.
  14. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Biochemical markers of bone turnover as predictors for occurrence of osteoporosis and osteoporotic fractures in men and women: Ten-year follow-up of the Taiji cohort study. *Mod Rheumatol* 21, 608-620, 2011.
  15. Muraki S, Akune T, Oka H, et al. Prevalence of falls and its association with knee osteoarthritis and lumbar spondylosis as well as knee and low back pain in Japanese men and women. *Arthritis Care & Research*, in press.

16. Muraki S, Oka H, Akune T, et al. Independent association of joint space narrowing and osteophyte formation at the knee with health-related quality of life in Japan: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum*, in press.
  17. Muraki S, Dennison E, Jameson K, et al. Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, in press.
  18. Muraki S, Akune T, Oka H, et al. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis and knee pain in Japanese men and women: A longitudinal population-based cohort study. *Arthritis Rheum*, in press.
  19. Hirata M, Kugimiya F, Fukai A, et al. C/EBP $\beta$  and RUNX2 cooperate to degrade cartilage with MMP-13 as the target and HIF-2 $\alpha$  as the inducer in chondrocytes. *Human Molecular Genetics*, in press.
  20. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, et al. Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in the association of cigarette smoking and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Scand J Rheumatol*, in press.
  21. 大藤さところ、福島若葉、廣田良夫。【潰瘍性大腸炎—長期経過観察例の諸問題】再燃の因子となるものは？ *臨床消化器内科* 26(8),1115-24, 2011.
  22. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, et al. Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in the association of cigarette smoking and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Scand J Rheumatol*, in press.
  23. Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, et al. Intake of Japanese and Chinese teas reduces risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 17, 446-450, 2011.
  24. Okubo H, Miyake Y, Sasaki S, et al. Dietary patterns and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Eur J Neurol*, in press.
  25. Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, et al. Occupational risk factors for Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *BMC Neurology* 11,83, 2011.
  26. Kiyohara C, Miyake Y, Koyanagi M, et al. APOE and CYP2E1 polymorphisms, alcohol consumption, and Parkinson's disease in a Japanese population. *J Neural Transm* 118, 1335-1344, 2011.
  27. Kiyohara C, Miyake Y, Koyanagi M, et al. Genetic polymorphisms involved in dopaminergic neurotransmission and risk for Parkinson's disease in a Japanese population. *BMC Neurology* 11,89,2011.
2. 学会発表
    1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose intolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: A 3-year follow-up of the ROAD Study. IOF-ECCEO 2012, Bordeaux, France, 3/21-24, 2012.
    2. 福島若葉、山本卓明、岩本幸英、他. 特

- 発性大腿骨頭壊死症における飲酒と経口ステロイド内服の交互作用、第 22 回日本疫学会学術総会。東京, 1/28, 2012.
3. 近江雅代、鷺尾昌一、堀内孝彦、他。全身性エリテマトーデス発症に関する食事因子、第 2 報：食品群別摂取量に着目して。第 15 回日本病態栄養学会。京都, 1, 2012.
  4. 黒沢美智子、稲葉裕、石ヶ坪良明、他。ベーチェット病の 1 年後の予後 - 臨床調査個人票を用いて。第 82 回日本衛生学会学術総会。京都, 3/24-26, 2012.
  5. 鷺尾昌一、近江雅代、堀内孝彦、他。全身性エリテマトーデス発症に関する食事因子、第 1 報：栄養素等摂取状況について。第 15 回日本病態栄養学会。京都, 1, 2012.
  6. 堀内孝彦、石ヶ坪良明、井田弘明、他。TNF 受容体関連周期性症候群(Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: TRAPS) の全国実態調査。第 108 回日本内科学会総会。2011 (東日本大震災のため、誌上发表)。
  7. 山本浩志、坪井一哉。ファブリー病と聴力障害—聴覚機能からみた酵素補充療法の効果。第 65 回日本交通医学会総会。京都, 6, 2011.
  8. 玉木宣人、坪井一哉。ファブリー病における腎機能の解析。第 65 回日本交通医学会総会。京都, 6, 2011.
  9. Tsuboi K, Suzuki S, Nagai M. Clinical and etiological features of 315 Fabry patients using clinical research data forms. 10th International Symposium on Lysosomal Storage Disease. Madrid. Spain, 4, 2011.
  10. Tsuboi K. Clinical observation for 13 Fabry patients - Agalsidase alpha switching study. 10th International Symposium on Lysosomal, Storage Disease. Madrid, Spain, 4, 2011.
  11. 黒沢美智子、池田志孝：角化症診療アップデート 魚鱗癬の疫学 稀少難治性皮膚疾患調査研究班からの報告。第 110 回日本皮膚科学会総会 教育講演。横浜, 4/15 -17, 2011.
  12. 黒沢美智子、稲葉裕、永井正規、他。膿疱性乾癬の 25 年間の治療内容の推移—過去の全国調査と臨床調査個人票の比較—。第 70 回日本公衆衛生学会総会。秋田, 10/19-21, 2011.
  13. Kurosawa M, Inaba Y, Ishigatsubo Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of behcet's disease in Japan, by years after disease onset, using a clinical database on patients receiving financial aid for treatment. IEA World Congress of Epidemiology. Edinburgh, 8/7-11, 2011.
  14. 黒沢美智子、飯島正文、北見周、他。Stevens- Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN)の臨床疫学像—重症度、後遺症、死亡と関連する要因—。第 76 回日本民族衛生学会総会。福岡, 11/23-24, 2011.
  15. 西川浩昭、縣 俊彦、稲葉裕、他。神経線維腫症 2 型の患者像の 2004 年と 2008 年の相違。第 76 回日本民族衛生学会。第 77 巻付録 p70-1 福岡, 11/23-24, 2011
  16. 縣 俊彦、西川浩昭、稲葉裕、他。神経線維腫症 1 公費患者の最近の変化。第 76 回日本民族衛生学会。第 77 巻付録 p76-7. 福岡, 11/23-24, 2011
  17. Agata T, Nishikawa H, Inaba Y, et al. Dermatologic epidemiology of Neurofibromatosis 1 (NF1) patients during these 12years in Japan and European countries. 20th Congress of the european Academy of Dermatology and Venereology. Lisbon, Portugal, 10/20-24, 2011.

18. 吉村典子、村木重之、岡敬之、他. ロコモティブシンドロームの疫学：The ROAD Studyより 第84回日本整形外科学会学術総会.横浜, 2011,5/12-15,2011.
19. 吉村典子：ロコモティブシンドロームの疫学～ The ROAD Study～ 第25回長崎骨粗鬆症研究会. 長崎, 6/1, 2011.
20. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. The effects of physical activity on the risk of developing osteoporosis, osteoporotic fractures, and disabilities in the Japanese population: The ROAD Study 第29回日本骨代謝学会学術集会. 大阪, 7/28-30, 2011.
21. 吉村典子：Meet the Experts8 臨床家のための疫学の基礎知識：成功する臨床研究のための4つのステップ 第29回日本骨代謝学会. 大阪, 7/30, 2011.
22. 吉村典子：我が国における変形性膝関節症の疫学：ROAD study 第23回日本運動器科学. 新潟, 7/8, 2011.
23. 吉村典子、村木重之、岡敬之、他. シンポジウム 8 骨代謝マーカー：ガイドライン改定に向けて：骨代謝マーカーによる骨粗鬆症発生の予測 第13回日本骨粗鬆症学会. 神戸, 11/3-5, 2011.
24. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Role of neuromuscular function in predicting the occurrence of disability: The ROAD study. IEA World Congress of Epidemiology. Edinburgh, Scotland, 8/7-11, 2011.
25. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Vitamin D insufficiency and deficiency as a risk factor for fast bone loss among elderly men and women: The ROAD study. 2nd Asia-Pacific Osteoporosis and Bone Meeting. Gold Coast, Australia, 9/4-8, 2011.
26. Muraki S, Akune T, Oka H, et al. Risk Factors for Multiple Falls in a Longitudinal Population-Based Cohort Study in Japan: The ROAD Study. 2nd Asia-Pacific Osteoporosis and Bone Meeting. Gold Coast, Australia, 9/4-8, 2011.
27. Yoshimura N, Muraki M, Oka H, et al. Vitamin D Insufficiency and Occurrence of Osteoporosis and Disability: The ROAD Study. (ASBMR) 33rd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. San Diego, USA, 9/16-20, 2011.
28. Muraki S, Akune T, Oka H, et al. Incidence of Multiple Falls and Risk Factors in a Longitudinal Population-Based Cohort Study in Japan: The ROAD Study. (ASBMR) 33rd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. San Diego, USA, 9/16-20, 2011.
29. Muraki S, Akune T, Oka H, et al. Risk factors for the incidence and progress rate of radiographic knee osteoarthritis in Japanese men and women: The ROAD study. OARSI for the 2011 World Congress on Osteoarthritis. California, USA, 9/15-18, 2011.
30. Muraki S, Akune T, Oka H, et al. Incidence and risk factors for radiographic lumbar spondylosis: The ROAD Study. OARSI for the 2011 World Congress on Osteoarthritis. USA, 9/15-18, 2011.
31. Kobashi G, Okamoto K, Washio M, et al. A case-control study to detect genetic and acquired risk factors for pediatric inflammatory bowel disease. 18th International Epidemiological Association. Edinburgh, UK, 8, 2011.
32. 田中景子、三宅吉博、福島若葉、他. カ



- フェイン摂取とパーキンソンリスクとの関連、第 21 回日本疫学会。札幌, 2011
33. 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。札幌, 6, 2010.
34. 北田雄太, 荘加静, 坪井一哉, 他. 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。大阪, 10, 2010.
35. 平野雅規, 坪井一哉, 山本浩志. ファブリー病の遺伝子型・表現型関連の臨床的検討. 第 64 回日本交通医学会総会。札幌, 6, 2010.
36. 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。札幌, 6, 2010.
37. 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。大阪, 10, 2010.
38. 坪井一哉. ファブリー病ヘテロ型における臨床症状の検討. 第 15 回日本ライソゾーム病研究会。東京, 11, 2010.
39. 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。札幌, 6, 2010.
40. 山本浩志, 坪井一哉, 中島努, 他. 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。大阪, 10, 2010.
41. 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。札幌, 6, 2010.
42. 山田弘武, 光吉隆真, 坪井一哉, 他. 本邦におけるポンペ病患者の臨床疫学調査. 第 21 回日本疫学会学術総会。札幌, 1, 2010.
43. 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ポンペ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。大阪, 10, 2010.
44. 光吉隆真, 山田弘武, 坪井一哉, 他. 本邦におけるファブリー病患者の臨床疫学調査. 第 21 回日本疫学会学術総会。札幌, 1, 2010.
45. 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。大阪, 10, 2010.
- 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

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

難病患者の実態把握の手法の開発

研究分担者 熊川 寿郎（国立保健医療科学院医療・福祉サービス研究部長）  
筒井 孝子（国立保健医療科学院統括研究官）  
児玉 知子（国立保健医療科学院国際協力研究部上席主任研究官）  
菅原 琢磨（国立保健医療科学院医療・福祉サービス研究部主任研究官）  
松繁 卓哉（国立保健医療科学院医療・福祉サービス研究部主任研究官）

研究要旨

本研究の目的は、難病相談・支援センター事業において、とくにその核となる相談業務において、どのような問題点があるのかを明らかにすることである。困難事例の詳細、事例検討の取り組み、情報記録の方法、その他について自由記述で回答を求め、得られたテキストデータをグラウンデッド・セオリー・アプローチの手法によって分析した。分析の結果から、難病相談・支援センターの抱える4つの問題点が明らかになった。第一に、マンパワー不足のために他機関との連携・交流が発展せず、そのままでは比較的隔絶された状況に陥りやすい点。第二に、慢性的なマンパワー不足が、相談支援の内容自体にも大きな影響を与えていること。第三に、難病相談・支援センターの位置づけ・役割が必ずしも明確にされていない、もしくは、地域で認識が一致していないために、相談員が業務遂行にあたって不安の中で試行錯誤していること。第四に、医療・福祉の各機関の持つ諸事情により受け入れが拒まれるケースの対応であった。

A. 研究目的

地域で生活する難病患者・家族等の日常生活における悩みや不安などの解消を図るとともに、患者等のもつ様々なニーズに対応したきめ細かい相談や支援を通して、地域における患者等の支援対策を一層強化推進することを目的として、難病相談・支援センターが、平成15年度以降、各都道府県において設置されるようになった。難病相談・支援センターの活動内容は、電話や面接による相談、患者会活動、医療相談、就労支援など多岐にわたる。

この難病相談・支援センター事業の実施主体は、都道府県による直営のところから、患者団体や大学病院などに委託しているところなど、都道府県によって異なる。昨年度の分

担研究の枠組みの中で全国の難病相談・支援センター（以下「センター」とする）を対象に実施した質問紙調査によれば、「受託している難病相談・支援事業の業務以外に、所属組織本来の業務も行っているか」との問いに対し、「はい」という回答が72%、「いいえ」が28%であった。「はい」と回答したセンターに対し「業務全体を見たときに、メインとなっているのは難病相談・支援事業の業務か」と尋ねたところ、「はい」が55.6%、「いいえ」が41.7%（無回答が2.8%）と回答した。このことから、約7割のセンターが組織の本来業務とセンター事業を兼務している状況と、そのうちの約4割のところでは相談・支援事業ではなく、本来業務をメインにしていることがわかる。

また、質問紙調査では、センターの常勤職員の人数について尋ねており、「1名」が最も多く30.0%、次いで「2名」22.2%となっていた。さらに、国が行っている「特定疾患医療従事者研修（難病相談・支援センター職員研修）」について自由記述で意見を尋ねたところ、現状の人員体制で、職員のスキルアップのために時間を確保することが容易ではない状況も示唆された。

半数以上のセンターが常勤職員1~2名＋非常勤職員の体制で、就労支援、医療相談、電話・面接による相談、患者会活動の支援などを行っており、その運営は困難であることがうかがえる。本研究の目的は、難病相談・支援センター事業において、とくにその核となる相談業務において、どのような問題点があるのかを明らかにすることである。

## B. 研究方法

難病相談・支援センターにおける相談・支援業務について質問紙を作成し、センター職員に質問紙の回答を依頼した。29件（29箇所）のセンター）の回答を得た。<sup>1</sup> 質問項目は、以下のとおりである。設問は基本的にオープン形式の自由記述で回答を求めている。

I. 今までに受けた相談の中で、最も対応が困難だった事例について

年齢・性別・相談者区分（患者・家族・支援者、他）・病名・相談手段（電話・面接・メール、等）・相談に要した時間・相談内容・なぜ困難と感じたのか（相談者の発言、相談内容、その他・自由記述）・回答内容

II. 電話相談で、相談者の抱える問題を適切に把握するために心がけていること

III. 相談業務に必要な情報（医療機関、患者会、支援制度、その他）として収集したものを、どのような形式（ファイリング、電子データ、その他）で整理しているか

IV. 整理した情報をスタッフ間で共有できるようにするために、どのような工夫等をおこなっているか

V. 受けた相談と、それに対する対応のあり方について、センター内で振り返りの作業（事例検討会など）をすることがあるか（その取り組みの具体的な内容）

VI. （「V」で、振り返りの作業を行っている場合）そのような取り組みを経て、①実際に相談の質が向上したと感じるところ、②依然として戸惑うようなケース

VII. センターの相談業務の現状について  
1か月平均の相談件数・継続的な相談支援を必要とするケースの割合・2010年の1年間で相談の多かった疾患・相談記録のツールとして使用しているもの（電子媒体[電子相談票・エクセル等]、相談記録票、手書き台帳、等）。

回答内容であるテキストデータを対象に質的分析の対象とした。テキストデータは、グラウンデッド・セオリー・アプローチ (Corbin and Strauss, 1990; Glaser and Strauss, 1967) の手順にしたがって分析した。具体的な分析手順は以下のとおりである。

第一に、テキストデータの中から、内容が共通し、ひとまとまりの意味を持つものとして括ることの可能な箇所を、概念 (concepts) として抽出・生成した。データの内容に応じて、生成できるだけの概念を生成し、それぞれについて、意味内容を端的に示す名づけがなされた。第二に、生成された全ての概念間の関係性に基いて、同質性・類似性・共通性の認められるものを一つのグループとして集め、カテゴリー (categories) を生成した。生成されたカテゴリーを、対象・現象を説明するキー概念とし、問題系の特定をしたうえで、最終的な考察をおこなった。なお、本研究は、国立保健医療科学院研究倫理審査委員会の承認を受けて実施された（承認番号：NIPH-IBRA#11028）。

## C. 研究結果・考察

質問項目の「2010年の1か月平均の相談件数」は96件であった。個々の回答を見ていくと、少ないところでは10件、多いところでは260件と、都道府県ごとの差は大きい。

また、受けた全ての相談のうち、継続的な相談支援の関わりが必要と考えるケースの割合(%)を尋ねたところ、平均値が39%となった。これについても、「2.4%」から「95%」まで回答に大きな幅があり、平均値そのものよりも、むしろ今後の課題として、都道府県の間、センター業務実践の在り方の幅、ケースに対する相談員の捉え方の幅、患者・家族が置かれている状況の幅、などを掘り下げて見ていく必要を示唆していると考えられる。

2010年に受けた相談のうち、最も多い疾患が何であったか、との問いに対しては、パーキンソン病という回答が他より抜きん出て多く、回答した全29件中18件であった。脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症がこれに次いでいた(各2件)。

### 1. 困難事例の構成要素

質問紙では、難病相談・支援センターの職員に、これまでに受けた困難事例について、その詳細を自由記述の形式で尋ねた。これらテキストデータを、上述のグラウンデッド・セオリー・アプローチの手法を用いて分析した結果、24の概念、10のサブカテゴリーが抽出され、最終的に、5のカテゴリーが抽出された(表1. 参照)。

表1. 困難事例の構成要素 (抽出カテゴリー)

カテゴリー	サブカテゴリー	概念
医療機関との連携を要する問題	【病気の特性】	精神疾患
		希少疾患で情報が乏しく、理解されない
		病名がなかなか確定しないケース
		発達障害での就労相談のケース
相談者を取り巻く社会環境の問題	【情報をオープンにすることを望まない】	十分に情報を得られない
		難病の罹患について公にすることを望まない
	【相談者の社会関係】	重い介護の現実
		相談者が支援者・家族と良好な関係にない
相談員のスキル向上・フォローアップに係る問題	【状態把握のむずかしさ】	相談者の概容をよくつかめない
		【相談者の心理】
	病気を受容できない	
	攻撃的	
	相談者が感情面で不安定	
	助言をしても解決の方向に向かわない	
	同じ問題を繰り返し起こす相談者	
一方的に思いを訴え続けるケース		
社会／制度への働きかけを要する課題	【制度の問題】	サービスの手組みの外
		特定疾患の認定のない患者の経済的問題
	【医療機関の問題】	受け入れる施設がない
	【相談者の置かれている状況】	相談者の置かれている経済的問題
		就労問題(退職したケース)
センターの位置づけの検討を要する問題	【センターの役割範囲】	家族内の問題
		どう介入してよいのか分からない領域
	【センターへの大きな期待】	相談者の要望が大きく、こたえきれない