

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
分担研究報告書

臨床調査個人票データを用いた記述疫学・分析疫学研究

研究分担者 西脇 祐司 東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野 教授

研究要旨：記述疫学研究として、日本における潰瘍性大腸炎（UC）・クローン病（CD）の基礎疫学指標について、最新の推定値を求めることを目的として研究を行った。次いで、分析疫学研究として、UC 中等症例の予後解析を実施した。

研究協力者

氏名：中村 孝裕¹⁾、桑原絵里加¹⁾、村上義孝²⁾、井上 詠³⁾、松岡克善⁴⁾、長堀正和⁴⁾、渡辺守⁴⁾、松井敏幸⁵⁾

所属：1) 東邦大学医学部社会学講座衛生学分野、2) 東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野、3) 慶應義塾大学医学部予防医療センター、4) 東京医科歯科大学消化器内科、5) 福岡大学筑紫病院消化器内科

A . 研究目的

1) 基礎疫学指標の算出

わが国における潰瘍性大腸炎およびクローン病の罹患率、寛解率、再発率など疫学指標を算出することは、これらの疾患の動態を正しく把握するのに必要であり、また難治性疾患克服対策研究事業の基礎資料としても欠かせない。このため、2003年より、電子化された臨床調査個人票データから県別年齢調整有病率他の算出を行っている。本年も引き続き年齢調整有病率(参考値)を算出した。

2) IBD患者のActivities of Daily Living(ADL)、手術に関する記載

上記について、記述疫学的な解析を行った。

3) UC の予後に関する検討

UC は特定疾患の中でも患者数が多く、特に軽症の患者は社会参加や助成の可否について議論がなされている。近年の患者数の増加により財政面の

負担や、患者や患者家族の精神身体的負担も増していることから、軽症から中等症例・症例数の多い中等症例の予後解析を行った。

B . 研究方法

1) 有病率の算出には、臨床調査個人票 2012 年データ (UC、CD とも 2014 年 10 月初旬までの情報に基づく) を使用した。衛生行政報告例 (2012 年) における特定疾患医療受給者票所持者数との比較により、都道府県別に国への臨床調査個人票情報提出率を算出し、提出率の高い都道府県について県別年齢調整有病率 (参考値) を算出した。算出対象は提出率 85% 以上の UC31 都県、CD31 都府県とした。2 - 1) ADL については、2011 年の UC、CD データで日常生活状況の欄より、介助の必要な割合について、他のパラメータ別に比較した。また、2006 年の ADL データと比較した。

2 - 2) 手術症例については、2003 年以降の電子化データの 1 回目手術日、2 回目手術日が記載されている例から、手術症例数、手術年、手術の理由、手術を受けた年齢について集計した。

3) 軽症および中等症の UC 患者の予後に関する検討

軽症から中等症、中等症から軽症に移行した例の特徴について解析した。前者については、前年度から継続した解析であり、電子化データを 2003 年から 2011 年まで個人番号で連結し、発症時に軽

症だった例または3年間継続して軽症だった例が中等症以上になった時をイベントありと定義して生存時間分析を行った。ステロイド使用例、手術施行例、中心静脈栄養による治療施行例は除外し、新規発症軽症例は9,433例を、3年継続軽症例は7,383例を対象とした。中等症以上への移行に関連する因子を、Cox 比例ハザード分析を用いて解析した。更に、仮に弱年、広範囲の病変、多量の出血、泥状の便性、Hb 低下を因子とし、発症時軽症例および3年連続軽症例においてこれらが重責する場合のハザード比を算出した。後者については、発症時に中等症だった例が軽症に改善した時をイベントありと定義して、軽症への移行に係る因子を、Cox 比例ハザード分析を用いて解析した。解析では、電子化データを2007年から2012年まで個人番号で連結し、発症年から2012年までの経過が全て追跡できる6,109例のみを抽出した。解析する電子化データを2007年以降のものに絞った理由は、経過が全て追跡できる例に限ると、長期追跡したものについては症例が少なくなり、バイアスが大きくなると想定されるからである。

いずれの解析も、重症度は、UCは個人票で用いられる軽症、中等症、重症、劇症のまま解析した。CDについては個人票でIOIBDスコアもしくは同スコア0-4点を寛解、5,6点を軽症、7,8点を中等症、9,10点を重症とし4段階にカテゴリ化して解析した。

(倫理面への配慮)

貸与される臨床調査個人票データは、連結不可能匿名化データとして入手されるため、貸与時にはすでに個人は特定できず、個人情報保護される。また、磁気ディスクにより貸与される個人票データの保管場所は東邦大学医学部社会医学講座衛生学(510室)とし、部屋の施錠管理、PCのパスワード管理・暗号化管理により厳重に保管する。外部機関を含め、一切のデータの貸与を行わず、個人票データは、研究終了後速やかに返納する。本研究と同一内容の研究計画は2004年12月開催の慶應義塾大学医学部倫理委員会にて承認を得ている。また2013年5月の東邦大学医学部倫理委員

会で承認を得ている。(承認番号25010)

C. 研究結果

いずれも巻末の資料に図表を掲載した。

1) 有病率(参考値)

新たに算出した2011年の数値に加え、これまでに算出済みの数値も記載した。

■ 特定疾患医療受給者証所持者数

2003年: UC	77170名	CD	22340名
2004年: UC	79897名	CD	23100名
2005年: UC	85453名	CD	24396名
2006年: UC	90627名	CD	25700名
2007年: UC	96993名	CD	27834名
2008年: UC	104721名	CD	29301名
2009年: UC	113306名	CD	30891名
2010年: UC	117855名	CD	31652名
2011年: UC	133543名	CD	34721名
2012年: UC	143733名	CD	36418名

■ 電子化データ数(図1):

2003年: UC	40536名	CD	11301名
2004年: UC	47720名	CD	13210名
2005年: UC	48712名	CD	14113名
2006年: UC	42588名	CD	12087名
2007年: UC	46113名	CD	10940名
2008年: UC	51335名	CD	12516名
2009年: UC	90823名	CD	23346名
2010年: UC	79145名	CD	16085名
2011年: UC	97016名	CD	23854名
2012年: UC	100702名	CD	26499名

電子化率は、2012年は全体でUC 70.1%、CD 72.8%であり、前年の2011年と同程度であった。

■ 県別年齢調整有病率(参考値):

(1) 選択した地域全体(電子化率85%以上の地域に限る、図1, 図2)

2003年: UC 54.1 CD 16.3

2004年：UC 54.1 CD 18.2
2005年：UC 63.6 CD 21.2
2006年：UC 66.5 CD 23.0
2007年：UC 71.8 CD 22.2
2008年：UC 80.2 CD 26.0
2009年：UC 84.5 CD 26.3
2010年：UC 88.4 CD 26.7
2011年：UC 97.2 CD 29.3
2012年：UC 106.2 CD 31.2

(以上、人口10万人あたり)

(2)都府県別 (図3・図4)

UC) 2003年：45.3～76.8
2004年：33.8～70.2
2005年：37.6～79.9
2006年：40.7～85.2
2007年：43.7～89.0
2008年：54.7～95.0
2009年：50.0～101.1
2010年：41.5～111.2
2011年：64.8～117.4
2012年：70.2～124.5
CD) 2003年：11.0～28.2
2004年：10.0～27.9
2005年：11.5～32.1
2006年：12.1～34.5
2007年：13.1～35.4
2008年：16.6～38.1
2009年：15.8～41.5
2010年：12.6～40.5
2011年：19.0～41.4
2012年：20.3～42.9

(以上、人口10万人あたり)

2-1) ADLに関する記述疫学

UCよりCDの方が、介助を必要とする割合が高い(図5)。男女別に集計すると、CDでは女性の方が自立している者が多かった(二乗検定、 $p=0.01$)。カテゴリ化年齢別では、0-9歳と70歳以上で介助を必要とするものが増えている

(図6)。また、重症になるほど、自立者が少なくなっていた。血液検査中、HbとAlbについて、個人票の自立度(自立・概ね自立・部分介助・全介助の四段階)別に統計を取ったところ、自立度が下がるとHb,Albも低下していた。2006年の1年間に新規発症した例の、2011年のADL予後は、初期の自立度が高いほど良好であった(図7)。

2-2)手術症例の記述疫学

2003年から2012年のデータから、手術施行した年と年齢を算出した(図8)。2003年以降の手術数は、UCが年間700例前後、CDは1200例前後であった(図9)。近年、UCでは癌が理由で手術を受ける例が増えている(図10)。また、患者層の高齢化が伺われる(図11)。CDでは、その他の理由が多く、半数以上を占めている(図12)。UCほどではないものの、患者層は高齢化している(図13)。

3)UCの予後に関する検討

軽症から中等症以上への移行に関連する因子として、初発時軽症例ではステロイド使用、手術、便回数、便性、出血の有無、病変の広がり、血中ヘモグロビン濃度、血清アルブミン濃度が、3年間持続軽症例ではステロイド使用、便回数、病変の広がり、血清アルブミン濃度がそれぞれ関係していた(図14、図15)。病理所見も関係する可能性も示唆された(図16)。因子の重積については、新規発症の軽症例でも、3年連続軽症例でも、因子数が多くなるほどハザード比も上昇していた(図17、図18)。

一方、発症時の重症度が中等症であった症例が、1-5年後に軽症に移行することに関連する因子は、Hb高値であり、若年発症、出血量が中等-多量、ステロイド使用は、軽症への移行を妨げる方向に関連する因子であった(図19)。

D. 考察

有病率の算出については、特定疾患医療受給者証を所持していない患者が存在し、また電子化率も必ずしも100%でないため、過小評価になっていることが想定され、参考値であることを常に念頭に入れて解釈する必要がある。両疾患とも本調

査方法での有病率は経年的に上昇していた。

手術に関する集計では、2003年以降、年間手術数はあまり変化がないようであるが、手術を受けた年に個人票を提出したとしても、電子化されなかったために集計されず、後に提出した個人票が電子化されて過去の手術年が判明するケースが存在することを考えると、近年の手術数は、今後の数年で多少増加する可能性があり、全症例に対する手術数が2009年ごろから減っていると安易に考えるのは早計である可能性が否定できない。

軽症からの増悪に関連する因子は、欧米における報告と同様であったが、喫煙や食事内容など、重要と考えられている因子が個人票では評価し得ないという限界がある。一方、中等症例が軽症に改善しないリスク因子は、軽症からの増悪の因子と類似していたが、追跡可能症例に限られるため参考程度と解釈し、今後、より精度の高いデザインを模索する必要があるだろう。

臨床調査個人票を用いた疫学の強みは、全国データであることと、仮の個人番号で年度ごとのデータを連結することが可能な点である。一方で、必ずしも全員の患者が個人票を提出していない点、電子化が一部の地域でほとんど行われていない点や、死亡例・中断例の追跡が困難など、限界も存在する。この点を勘案した上で、個人票データの解析結果を解釈していく必要があるだろう。

E．結論

UC, CDの医療受給者数は増加し続けており、臨床調査個人票を用いた有病率(参考値)は持続的に上昇傾向にある。今後も、基礎疫学指標の変化を継続的に観察していきたい。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

1) 中村孝裕、桑原絵里加、西脇祐司:【ここまで来た、炎症性腸疾患の新展開】炎症性腸疾患(

IBD). 疫学成人病と生活習慣病 :2014; 44(3), 251-255

2. 学会発表

1) 中村孝裕、桑原絵里加、西脇祐司:小児と成人の炎症性腸疾患 臨床調査個人票データを用いた記述疫学研究. 第73回日本公衆衛生学会総会、宇都宮、2014年11月6日

2) 桑原絵里加、中村孝裕、西脇祐司、井上詠、長堀正和、渡辺守、松井敏幸、鈴木康夫潰瘍性大腸炎軽症例の増悪率及びリスク因子 - 臨床調査個人票電子化データより - . 桑原絵里加、中村孝裕、西脇祐司、井上詠、長堀正和、渡辺守、松井敏幸、鈴木康夫: 第25回日本疫学会学術総会、名古屋、2015年1月23日

H．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

図1.有病率（参考）の推移、CD

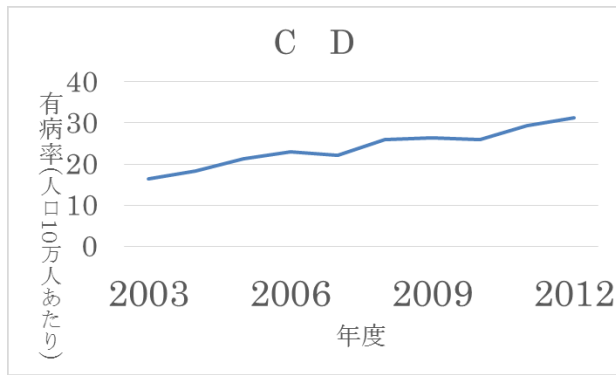


図2.有病率（参考）の推移、UC

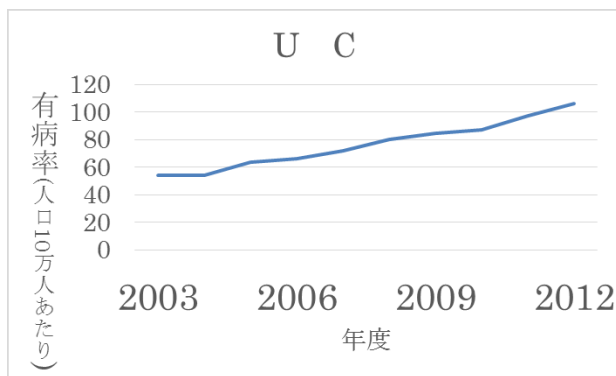


図3.都道府県別電子化率、CD 2012年

都道府県別電子化率、CD 2012年

都道府県	電子化率	有病率(参考)	都道府県	電子化率	有病率(参考)	都道府県	電子化率	有病率(参考)
北海道	97.3	42.9	石川	100.7	42.3	岡山	101.8	40.8
青森	88.3	32.6	福井	107.2	31.8	広島	31.8	—
岩手	100.6	36.0	山梨	105.0	20.3	山口	102.23	42.8
宮城	101.9	36.6	長野	75.4	—	徳島	0.00	—
秋田	0.00	—	岐阜	6.3	—	香川	101.7	37.8
山形	63.0	—	静岡	100.9	33.6	愛媛	99.8	36.5
福島	103.1	27.0	愛知	73.7	—	高知	103.1	39.3
茨城	101.4	28.6	三重	100.6	30.3	福岡	0.83	—
栃木	102.4	29.7	滋賀	0.26	—	佐賀	0.00	—
群馬	101.9	31.3	京都	102.2	30.8	長崎	0.24	—
埼玉	101.1	27.3	大阪	9.1	—	熊本	93.9	38.8
千葉	98.8	29.5	兵庫	102.4	33.3	大分	87.0	38.4
東京	96.2	25.0	奈良	13.2	—	宮崎	95.0	36.6
神奈川	44.6	—	和歌山	92.8	39.8	鹿児島	27.65	—
新潟	96.5	26.2	鳥取	85.1	24.4	沖縄	77.63	—
富山	101.4	41.1	島根	102.0	36.1			

図4.都道府県別電子化率、UC 2012年

都道府県別電子化率、UC 2012年

都道府県	電子化率	有病率(参考)	都道府県	電子化率	有病率(参考)	都道府県	電子化率	有病率(参考)
北海道	95.6	110.4	石川	101.7	105.4	岡山	102.3	124.1
青森	94.5	80.6	福井	105.2	106.1	広島	40.16	—
岩手	102.1	101.9	山梨	118.1	71.8	山口	102.8	121.4
宮城	101.3	118.7	長野	83.30	—	徳島	0.22	—
秋田	0.00	—	岐阜	12.73	—	香川	101.6	105.2
山形	61.08	—	静岡	103.3	116.2	愛媛	102.7	124.5
福島	101.6	113.4	愛知	52.70	—	高知	102.7	99.0
茨城	102.6	105.0	三重	90.5	103.7	福岡	0.83	—
栃木	103.0	109.4	滋賀	0.06	—	佐賀	0.00	—
群馬	103.2	104.6	京都	102.3	120.9	長崎	0.18	—
埼玉	101.6	107.4	大阪	12.73	—	熊本	91.2	111.4
千葉	99.1	106.7	兵庫	12.72	—	大分	89.0	100.2
東京	99.7	100.8	奈良	22.02	—	宮崎	94.5	90.5
神奈川	56.30	—	和歌山	95.5	112.4	鹿児島	44.37	—
新潟	92.3	111.9	鳥取	91.9	82.1	沖縄	103.1	70.2
富山	103.0	101.5	島根	102.9	117.8			

図5.ADL 2011年

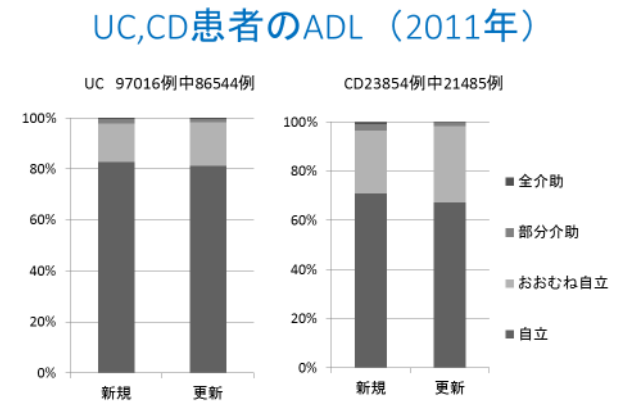


図6.年齢別ADL 2011年

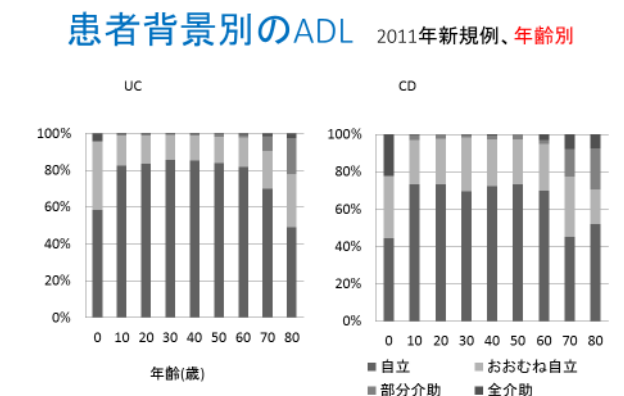


図 7.5 年間の ADL の変化(2006 年、2011 年)

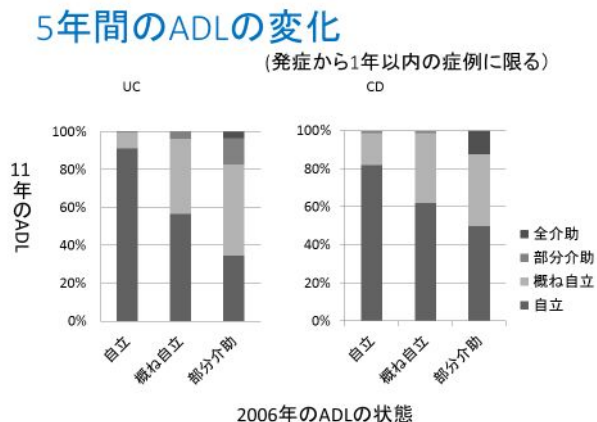


図 10.手術の理由の変遷、UC

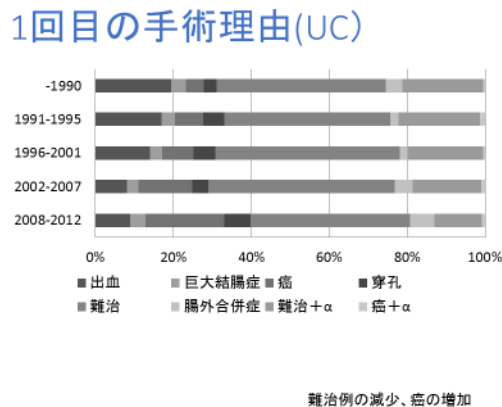


図 8.手術に関する記載

全体の集計(2003-2012年のデータより)

UC	Mean	SD	median	range
1回目手術 N=11443				
西暦年	2003	5.54	2004	1961-2012
年齢	43.2	17	41	0-128
発症からの期間(年) n=10971	7.57	7.82	5	0-73
CD	Mean	SD	median	range
1回目手術 N=14440				
西暦年	2005	4.74	2006	1962-2012
年齢	34.6	12.5	33	0-96
発症からの期間(年) n=13880	7.59	7.82	6	0-78
2回目手術 n=3077				
西暦年	2005	4.22	2006	1989-2012
年齢	35.5	11.3	39	1-89
1回目手術からの期間(年) n=3077	2.69	3.49	1	0-28

図 11.手術年齢の変遷 UC

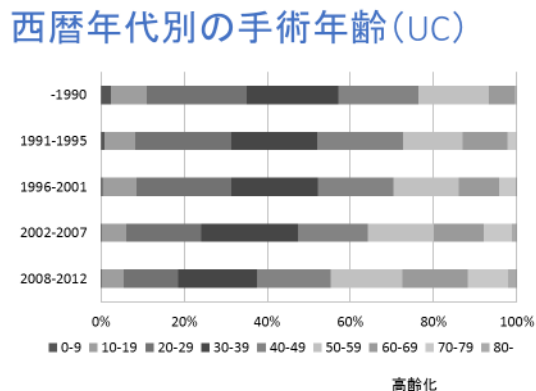


図 9.電子化データ数と手術数

2003年以降の電子化データ数と手術数

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	
UC										
データ数	51408	52780	53483	47563	46348	68925	89537	83609	94710	
1回目手術	819	774	753	701	780	875	679	697	659	
CD										
データ数	14306	14876	15525	13535	13247	17202	23092	21824	23383	
1回目手術	1,289	1,241	1,164	1,080	1,198	1,264	1,263	1,131	1,037	
2回目手術	264	265	236	218	252	288	275	287	224	

図 12.手術理由の変遷 CD

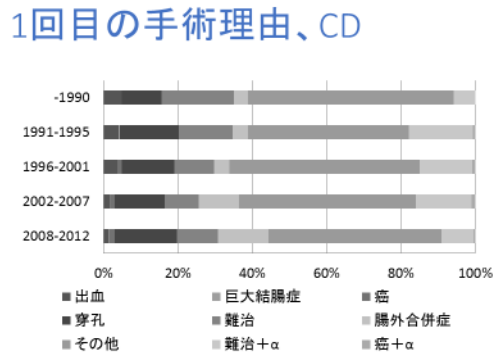
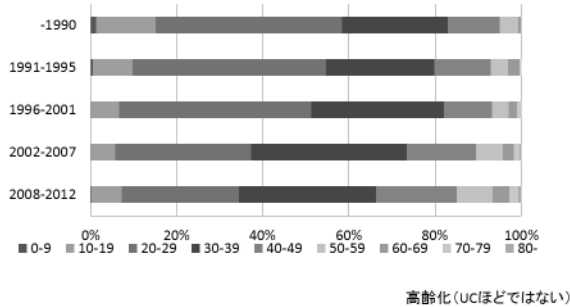


図 13. 手術年齢の変遷

西暦年代別の手術年齢,CD



高齢化(UCほどではない)

図 14. UC 初発軽症例の増悪因子

初発軽症例のHR(登録時にステロイド使用・手術・IVH症例を除く)					
		Adjusted HR	95%CI		p
性	女性	0.90	0.77	1.04	0.16
年齢	17-40	ref			
	0-16	2.02	1.49	2.74	<0.001
	41-	0.84	0.73	0.96	0.01
UC家族歴	あり	1.13	0.80	1.59	0.48
病変の広がり	直腸炎型	ref			
	左側結腸炎型	1.40	1.19	1.64	<0.001
	全大腸炎型	1.13	0.96	1.33	0.14
BMI	18.5<<25	ref			
	<18.5	0.98	0.81	1.19	0.85
	25=<<30	1.03	0.85	1.26	0.75
	30=<<	1.54	1.03	2.30	0.04
便回数		1.05	1.02	1.09	0.002
出血	なし	ref			
	少量	1.13	0.96	1.32	0.15
	中等-多量	1.37	1.10	1.71	0.01
	有形	ref			
便性	水様	1.21	1.05	1.41	0.01
	泥状	1.02	0.77	1.34	0.89
	あり	1.06	0.91	1.23	0.46
腹痛	あり	1.06	0.91	1.23	0.46
Hb(g/dl)		0.94	0.90	0.98	0.002
alb(mg/dl)		0.87	0.76	0.99	0.04

図 15. UC3年連続軽症例の増悪因子

3年連続軽症例のHR,多変量解析 (登録中の3年間にステロイド使用・手術・IVH症例を除く)					
		Adjusted HR	95% CI		p
性	女性	0.82	0.67	1.00	0.047
年齢	17-40	ref			
	0-16	2.14	0.94	4.86	0.07
	41-	0.92	0.77	1.09	0.33
UC家族歴	あり	1.39	0.87	2.22	0.17
ADL	自立	ref			
	おおもね自立	1.39	1.08	1.77	0.01
	部分介助、全介助	0.51	0.13	2.06	0.35
病変の広がり	直腸炎型	ref			
	左側結腸炎型	1.52	1.26	1.83	<0.001
	全大腸炎型	1.34	1.09	1.65	0.01
便回数		1.03	1.01	1.04	0.01
出血	なし	ref			
	少量	1.34	1.09	1.64	0.01
	中等量、多量	2.23	1.30	3.84	<0.001
便性	有形	ref			
	泥状	1.51	1.24	1.85	<0.001
	水様	1.16	0.43	3.13	0.76
腹痛	あり	0.85	0.64	1.14	0.29
Hb(g/dl)		0.90	0.85	0.95	<0.001

*Hb<50 g/dl

リスク因子は、3年目の状態を評価

図 16. UC 初発軽症例、3年連続軽症例の病理検査所見と増悪因子

病理検査所見とハザード比

登録時にステロイド使用、手術、IVH症例を除く

	初発(検査施行率97.9%)				3年間連続(同42.7%)						
	n	%	Crude HR	95% CI	n	%	Crude HR	95% CI			
びまん性炎症	-	79	0.9	ref	335	12.2	ref				
性細胞浸潤	+	8,959	99.1	1.06	0.63	1.80	2,423	87.9	1.49	1.08	2.05
びらん	-	1,359	15.1	ref	1,443	52.8	ref				
	+	7,630	84.9	0.97	0.85	1.11	1,292	47.2	1.44	1.20	1.72
陰窩膿瘍	-	2,822	31.2	ref	2,017	73.6	ref				
	+	6,215	68.8	0.97	0.88	1.08	725	26.4	1.41	1.17	1.71
杯細胞の減少又は消失	-	3,065	34.7	ref	1,575	58.4	ref				
	+	5,764	65.3	1.07	0.97	1.18	1,120	41.6	1.24	1.04	1.49
腺の配列異常	-	5,923	67.0	ref	2,010	74.5	ref				
	+	2,914	33.0	1.12	1.02	1.24	687	25.5	1.15	0.94	1.40
異形成	-	8,485	95.3	ref	2,627	96.6	ref				
	+	417	4.7	1.16	0.94	1.42	94	3.4	1.05	0.66	1.68

登録時の最終年度に上記の病理項目あり

太字: 多変量解析でも有意に残る

(性、年齢、家族歴、病変部位、BMI、出血量、便性、腹痛、便回数、Hb、Albで補正)

図 17. UC のリスク因子の重積、初発軽症例

リスクの重積

COX比例ハザードモデル

初発例、登録時にステロイド使用、手術あり、IVH症例を除く

	リスク	ref
年齢	0-16歳	17-40歳
病変の広がり	左側結腸炎、全大腸炎型	直腸炎型
出血	あり(少量-多量)	なし
便性	泥状	有形
Hb	10未満	10以上

n=4326

n=2720

リスク数	Crude HR	95% CI	p	Adjusted HR	95% CI	p		
0	ref			ref				
1	1.28	1.04	1.57	0.017	1.29	0.99	1.69	0.062
2	1.74	1.43	2.13	<0.001	1.63	1.24	2.15	0.001
3	2.25	1.76	2.89	<0.001	2.35	1.66	3.33	<0.001
4	4.58	2.53	8.28	<0.001	6.78	3.22	14.30	<0.001

*) 性、UC家族歴、BMI、便回数、腹痛の有無、albで補正

図 18. UC のリスク因子の重積、3年連続軽症例

リスクの重積

COX比例ハザードモデル(単変量、多変量)

3年連続軽症例、登録中の3年間にステロイド使用、手術あり、IVH症例を除く

	リスク	ref
性	男性	女性
病変の広がり	左側結腸炎、全大腸炎型	直腸炎型
出血	あり(少量-多量)	なし
便性	泥状	有形
Hb	10未満	10以上

n=4,755

n=4,154

リスク数	Crude HR	95%CI	p	Adjusted HR	95%CI	p		
0	ref			ref				
1	1.25	0.98	1.59	0.07	1.26	0.98	1.63	0.07
2	1.53	1.20	1.94	0.001	1.44	1.11	1.86	0.006
3	2.33	1.77	3.05	<0.001	2.24	1.67	3.00	<0.001
4	2.75	1.87	4.04	<0.001	2.61	1.66	4.09	<0.001

登録の最終年度に持つリスク数で検討

*) 年齢、UC家族歴、便回数、腹痛の有無で補正

図 19. UC 初発中等症例の、軽症への移行に関わる因子

Cox比例ハザード解析の結果

		Adjusted HR (95% CI) p value				参考 軽症→中等症 Adjusted HR
性	女性	1.07	0.98	1.16	0.13	0.9
発症年 年齢		1.00	0.96	1.03	0.81	—
	17-40	ref				ref
	0-16	0.78	0.64	0.93	0.007	2.02
	41-	0.99	0.92	1.08	0.85	0.84
UC家族歴	あり	1.13	0.94	1.37	0.19	1.13
病変の広がり	直腸炎型	ref				ref
	左側結腸炎型	0.92	0.81	1.05	0.21	1.4
	全大腸炎型	0.99	0.88	1.12	0.92	1.13
便回数		1.00	0.99	1.01	0.63	1.05
便出血	なし	ref				ref
	少量	0.96	0.85	1.08	0.46	1.13
	中等-多量	0.87	0.76	0.98	0.03	1.37
便性	有形	ref				ref
	水様	1.00	0.88	1.14	0.96	1.21
	泥状	0.97	0.87	1.09	0.64	1.02
腹痛	あり	0.97	0.89	1.05	0.48	1.06
ステロイド	あり	0.89	0.81	0.97	0.007	—
Hb		1.03	1.01	1.05	0.003	0.94
Alb		1.02	0.96	1.09	0.48	0.87

