

201415124A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)

難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中村 好一

平成 27(2015)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)

難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 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

平成 27(2015)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究 中村好一	1
-------------------------------------	---

II. 分担研究報告

1. 難病の全国疫学調査の方法に関する検討:課題と計画 橋本修二 他	3
2. 中隔視神経異形成症の調査計画に対する疫学面の支援 川村 孝	10
3. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 ー進捗状況および一次調査の中間集計結果ー 福島若葉 他	13
4. アミロイドーシスの全国疫学調査 (進捗状況) 福島若葉 他	18
5. 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の 記述疫学 ー新患症例の特性の経年変化ー 福島若葉 他	24
6. 門脈血行異常症の全国疫学調査 (進捗状況) 福島若葉 他	35
7. びまん性肺疾患に関する研究の準備 玉腰暁子 他	41
8. サーベイランスデータに基づくわが国のプリオン病の 疫学像 (1999-2014 年データ) に関する研究 中村好一 他	42
9. <i>PARK16</i> 遺伝子多型とパーキンソン病との関連 三宅吉博 他	56
10. パーキンソン病患者に対する公的経済的支援の有効性 に関する断面研究 森 満 他	64
11. 薬剤性過敏症症候群全国疫学調査終了後の追跡 (後遺症)調査 黒沢美智子 他 (資料)平成 25(2013)年度に実施した薬剤性過敏症症候群 (DIHS) 全国疫学調査の予後(後遺症)調査票	69
12. 特発性心筋症の予後予測に関する研究 櫻井 勝 他	74
13. 「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」への 研究協力について 大西浩文 他	79

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	81
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷り	83
------------------	----

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H26-難治等（難）-一般-089）
2014年度 総括研究報告書

難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究

研究代表者：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）

研究分担者

川村 孝：京都大学環境安全機構健康医学センター・教授
橋本修二：藤田保健衛生大学医学部衛生学講座・教授
森 満：札幌医科大学医学部公衆衛生学・教授
鈴木貞夫：名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学・教授
三宅吉博：愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学・教授
福島若葉：大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学・教授
黒沢美智子：順天堂大学医学部衛生学・准教授
櫻井 勝：金沢医科大学医学部公衆衛生学・准教授

研究要旨：臨床班と協力の上、各種難病の疫学調査を実施（次年度以降の計画・打ち合わせを含む）し、特に「頻度」、「危険因子」、「予後」の3項目に重点を置いてその実態を明らかにした。

A. 研究目的

臨床班との協力により、各種難病について、特に「頻度」、「危険因子」、「予後」を明らかにする疫学研究を実施する。

B. 研究方法

3つの研究課題分野に本研究班の研究分担者の中でも難病の疫学研究に造詣が深く実績もある研究者を統括リーダーとして配置（頻度：橋本修二藤田保健衛生大学教授、危険因子：森満札幌医科大学教授、予後：川村孝京都大学教授）し、個々の研究分担者/研究協力者が臨床班と協力の上、課題に関する研究を進めた。また、臨床班に対して担当する難病に関する疫学研究の希望調査を行い、希望がある研究班については適切な疫学者を本研究班の研究協力者に加えて、本研究班と臨床班の共同研究を進めた（疾患によっては、本年度は次年度以降の研究計画の検討にとどまったものもある）。

（倫理面への配慮）

国の「疫学研究に関する倫理指針」などの各種倫理指針に照らし合わせ、必要がある研究は当該倫理指針に従って実施した。個人情報

の匿名化、データの守秘管理を徹底すると共に、倫理指針で求められている場合には研究実施機関の倫理審査委員会の承認を得た上で実施した。

C. 研究結果と考察

難病の頻度調査については、「難病の全国疫学調査の方法に関する検討・課題と計画」（橋本修二研究分担者）、「中隔視神経異形成症の調査計画に対する疫学面の支援」（川村孝研究分担者）、「特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査」（福島若葉研究分担者）、「アミロイドーシスの全国疫学調査」（福島若葉研究分担者）、「定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学」（福島若葉研究分担者）、「門脈血行異常症の全国疫学調査」（福島若葉研究分担者）、「びまん性肺疾患に関する研究の準備」（玉腰暁子研究協力者）、「サーベイランスデータに基づくわが国のプリオン病の疫学像（1999-2014年データ）に関する研究」（中村好一研究代表者）、「危険因子に関する研究として「*PARK16* 遺伝子多型とパーキンソン病との関連」（三宅吉博研究分担者）、「パーキンソン病患者に対する公的経済的支援の有効性」（森満研究分担者）、予後の解明に関し

て「薬剤性過敏症症候群全国疫学調査終了後の追跡(後遺症)調査」(黒沢美智子研究分担者)、「特発性心筋症の予後予測に関する研究」(櫻井勝研究分担者)、「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」への研究協力(大西浩文研究協力者)を実施した。

D. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

E. 健康危険情報

該当なし

II. 分担研究報告

難病の全国疫学調査の方法に関する検討：課題と計画

研究分担者：橋本 修二（藤田保健衛生大学医学部衛生学講座）
研究協力者：川戸美由紀（藤田保健衛生大学医学部衛生学講座）
研究分担者：川村 孝（京都大学環境安全保健機構健康科学センター）
研究代表者：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）

研究要旨：難病の全国疫学調査の方法における2つの課題と今後の計画を検討した。無作為回収の検討の課題として、3つの難病の全国疫学調査において、督促前後の患者の有無別の施設回収状況を用いて、無作為回収の仮定による推計患者数の偏りがそれほど大きくないことが再確認された。調査対象期間1か月データに基づく年間有病数の検討の課題として、不応性貧血の全国疫学調査（1991年）の回収結果（1か月データ）および追加調査結果（一部の施設での診断日）から、時点有病数と年間有病数の推計を試みた。この方法の適用には課題と制限が大きいと考えられた。今後の計画として、最近の全国疫学調査の方法面を確認・検討するとともに、全国疫学調査マニュアルを点検し、必要に応じて改訂することとした。

A. 研究目的

難病の全国疫学調査は、従前から現在まで、広く実施され、多くの難病の患者数と臨床疫学像を明らかにしてきている¹⁾。その方法としては、1990年頃に標準的な調査方法と患者数の推計方法が確立された。「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」（以下、全国疫学調査マニュアル）が1993年に、第2版が2006年刊行された²⁾。

平成23～25年度、前研究班・研究会で、難病の全国疫学調査の方法について、近年の調査状況を考慮しつつ再点検が行われ、標準的な調査方法と患者数の推計方法にとくに大きな問題がないと結論づけられた³⁻⁵⁾。一方、全国疫学調査の方法におけるすべての課題が十分に検討・評価されたわけではない。たとえば、標準的な患者数の推計方法における主な仮定（回収の有無と患者頻度が独立（無作為回収））は今後も検討を重ねるべき課題であろう⁶⁾。また、標準的でない方法についても検討の余地がある。たとえば、従前に、調査対象期間を1年でなく、1か月に短縮する試みが行われ、そのデータから年間有病数の推定が議論されている⁷⁾。

本研究の目標としては、難病の全国疫学調

査の方法について、最近の調査状況を確認しつつ、関連する課題を検討するとともに、全国疫学調査マニュアルの第2版の内容を点検し、必要に応じて改訂することとした。

本年度は1年目の研究として、難病の全国疫学調査の方法について、関連する課題を検討するとともに、今後の検討に向けた計画を議論・考察した。関連する課題としては、無作為回収の検討、および、調査対象期間1か月データに基づく年間有病数の検討を取り上げた。

B. 研究方法

1. 無作為回収の検討

無作為回収の検討として、前研究班・研究会では、アレルギー性肉芽腫性血管炎と家族性地中海熱の全国疫学調査において、督促前後の患者の有無別の施設回収状況を用いて、無作為回収の仮定による推計患者数の過大評価が試算された。ここでは、この試算結果を確認するとともに、甲状腺クリーゼの全国疫学調査⁸⁾を同様の方法で試算した。

この試算方法の概要を下記に示す⁷⁾。全国疫学調査では、通常、未回収施設の患者頻度が回収施設のそれよりも少ないと考えられ

る。この現象は主として、患者なし施設の回収率が患者あり施設のそれよりも低いためと想定される。この比を「患者の有無による回収率比」と呼ぶ。この想定に沿って、統計モデルを仮定し、全国疫学調査のデータにより、患者の有無による回収率比を推定する。その推定値を用いて、偏った回収の仮定での推計患者数を算定し、無作為回収の仮定での推計患者数の過大評価の程度を試算する。

2. 調査対象期間1か月データに基づく年間有病数の検討

調査対象期間1か月データに基づく年間有病数の検討として、不応性貧血の全国疫学調査(1991年)による推定結果を確認し、その方法を検討した^{7,9)}。

不応性貧血の全国疫学調査では、全病院の内科を対象に過去1か月間(1991年9月)の受療患者が調査された。大学病院と200床以上病院は全数とし、200床未満病院は一部を無作為抽出した。追加調査として、担当臨床班の関連施設を対象に報告患者の診断日が調査された。これらの回収データに基づいて、時点有病数と年間有病数が推定された。

(倫理面への配慮)

本研究では、既に実施された調査結果データ(個人情報を含まない)のみを用いるため、個人情報保護に関係する問題は生じない。

C. 研究結果と考察

1. 無作為回収の検討

アレルギー性肉芽腫性血管炎と家族性地中海熱では、対象がともに全病院、回収率が60%と61%であり、患者の調査対象期間が過去1年間、報告患者数が956人と170人であった(表1)。一方、甲状腺クリーゼでは、対象が全病院の内科および大学病院と特別階層の救急科、回収率が52%であり、患者の調査対象期間が過去5年間、報告患者数が671人であった。3難病ともに、日別の回収施設数は回収開始直後と督促直後に大きな山があった(図1~2)。アレルギー性肉芽腫性血管炎と家族性地中海熱に比べて、甲状腺クリーゼでは督促直後の山が比較的大きく、救急科で顕著であった。

アレルギー性肉芽腫性血管炎と家族性地中海熱では、督促前の回収施設における患者なし施設の割合が督促後のそれよりも小さく、患者の有無による回収率比が0.9程度であっ

た(表2)。甲状腺クリーゼでは、傾向が異なり、対象診療科全体で推定した患者の有無による回収率比は1.3程度、内科のみのそれは1.0程度であった。

アレルギー性肉芽腫性血管炎と家族性地中海熱では、無作為回収の仮定に基づく推計患者数は、患者の有無による回収率比に基づく推計患者数よりも大きく、1.1倍程度であった(図3)。甲状腺クリーゼでは、異なる傾向(0.84倍と1.01倍程度)を示した。この試算方法は回収状況の小さな違いによって大きく結果が異なり、その適用や結果解釈には注意が必要と考えられた。

無作為回収の仮定については、過去に、特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査で検討され、その仮定に基づく推計患者数の過大評価が1.1倍程度と示唆された。前述の通り、患者の有無による回収率比に基づく試算方法には課題があるものの、その試算結果からは同様に、推計患者数の偏りがそれほど大きくないと示唆された。

2. 調査対象期間1か月データに基づく年間有病数の検討

不応性貧血の全国疫学調査では、回収率が60%、報告患者数が1,557人であった(表3)。追加調査から、臨床班関連施設の9月分の報告患者数184人の中で、同月の罹患者数は5人(2.7%)であった。図4に時点有病数と年間有病数の推計方法の概要を示す。時点有病数は2,950人(95%信頼区間2,310~3,590人)、年間罹患者数は1,000人(同100~1,800人)、年間有病数は3,900人(同2,700~5,100人)と推定された(表4)。

年間有病数の推定方法では、報告患者における調査対象期間の罹患者割合について、正確な推定(対象施設全体の罹患者割合)が必要であるが、容易でないと考えられる。調査対象期間を1か月に短縮すれば被調査者の負担軽減となるが、この方法の適用には課題と制限が大きいと思われる。

今後の検討に向けた計画においては、次年度に2年目として、関連課題の検討を継続すると同時に、最近の全国疫学調査(傍シルビウス裂症候群など)の方法面の確認・検討を行う。3年目には、これらの検討結果を総括して、全国疫学調査マニュアルを点検し、必要に応じて改訂することとした。

D. 引用文献

- 1) 永井正規. 特定疾患の疫学に関する研究班 班研究 6年間のまとめと今後の課題 2005-2010. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班, 2011.
- 2) 川村孝, 永井正規, 玉腰暁子, 橋本修二. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル 第2版. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班, 2006.
- 3) 橋本修二, 玉腰暁子, 上原里程, 中村好一. 難病の全国疫学調査の方法に関する検討: 最近の調査状況と検討課題. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 指定研究「今後の難病対策のあり方に関する研究」分担研究班 難病の頻度と分布および規定要因に関する調査研究 平成 23年度分担研究報告書. 2012;5-9.
- 4) 橋本修二, 上原里程, 中村好一. 難病の全国疫学調査の方法に関する検討: 調査方法の課題. 難病の頻度と分布および規定要因に関する調査研究 平成 24年度研究報告書: 2013;7-12.
- 5) 橋本修二, 中村好一. 難病の全国疫学調査の方法に関する検討: 患者数の推計方法の課題. 難病の頻度と分布および規定要因に関する調査研究 平成 25年度研究報告書: 2014;7-17.
- 6) Hashimoto S, Fukutomi K, Nagai M, et al. Response bias in the nationwide epidemiological survey of an intractable disease in Japan. J Epidemiol.

1991;1:27-30.

- 7) 橋本修二, 福富和夫, 清水弘之, 他. 難病の全国疫学調査の方法上の諸問題に関する検討. 公衆衛生研究, 1993;42(2):219-28.
- 8) Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, et al. Diagnostic criteria and clinico-epidemiological features of thyroid storm based on a nationwide survey. Thyroid. 2012;22(7):661-79.
- 9) 野村武夫, 清水弘之, 吉田弥太郎, 柳川洋. 不応性貧血の有病率調査報告. 日本医事新報, 1992;3566:26-9.

E. 研究発表

1. 論文発表 (書籍を含む)
該当なし
2. 学会発表
該当なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

G. 共同研究を行った他の難病研究班

該当なし

表 1. 3つの難病の全国疫学調査における実施と回収の状況

	アレルギー性 肉芽腫性血管炎	家族性地中海熱	甲状腺クリーゼ
実施年度	2008年度	2009年度	2008年度
対象施設の範囲	全病院	全病院	全病院の内科、 大学病院と特別階 層の救急科
対象施設の診療科	3	3	2
対象施設数	8,084	9,352	6,143
調査施設数（抽出率；％）	2,599（32.1）	2,251（24.1）	1,463（23.8）
回収施設数（回収率；％）	1,569（60.4）	1,380（61.3）	763（52.2）
患者の調査対象期間	過去1年間	過去1年間	過去5年間
報告患者数	956	170	671
推計患者数	1,870	300	1,560
95％信頼区間	1,640－2,090	230－380	1,210－1,960

表 2. 3つの難病の全国疫学調査における督促前後の回収状況と患者の有無による回収率比

	アレルギー性 肉芽腫性血管炎	家族性地中海熱	甲状腺クリーゼ	甲状腺クリーゼ （内科のみ#）
督促前の回収施設数				
患者なし	895（76.3）	1,001（94.2）	386（71.5）	301（70.8）
患者あり	278（23.7）	62（5.8）	154（28.5）	124（29.2）
合計	1,173	1,063	540	425
督促後の回収施設数				
患者なし	321（78.7）	322（94.7）	158（68.4）	113（71.1）
患者あり	87（21.3）	18（5.3）	73（31.6）	46（28.9）
合計	408	340	231	159
患者の有無による回収率比	0.86	0.90	1.31	0.98

#：救急科（大学病院と特別階層病院）を除き、内科（全病院）とする。

図 1. アレルギー性肉芽腫性血管炎と家族性地中海熱の全国疫学調査の回収施設数

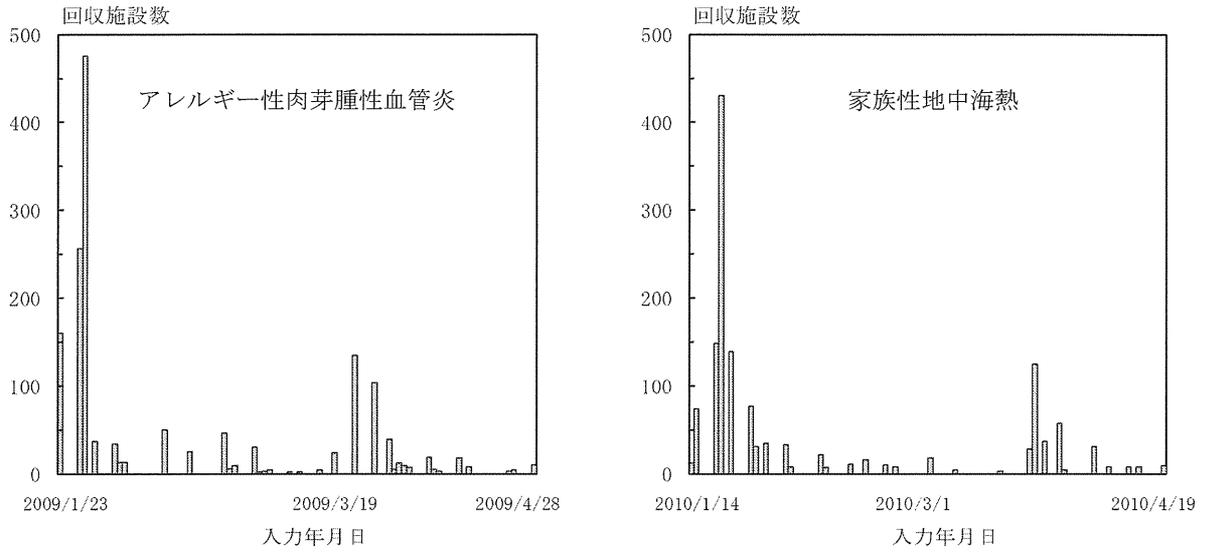


図 2. 甲状腺クリーゼの全国疫学調査の回収施設数

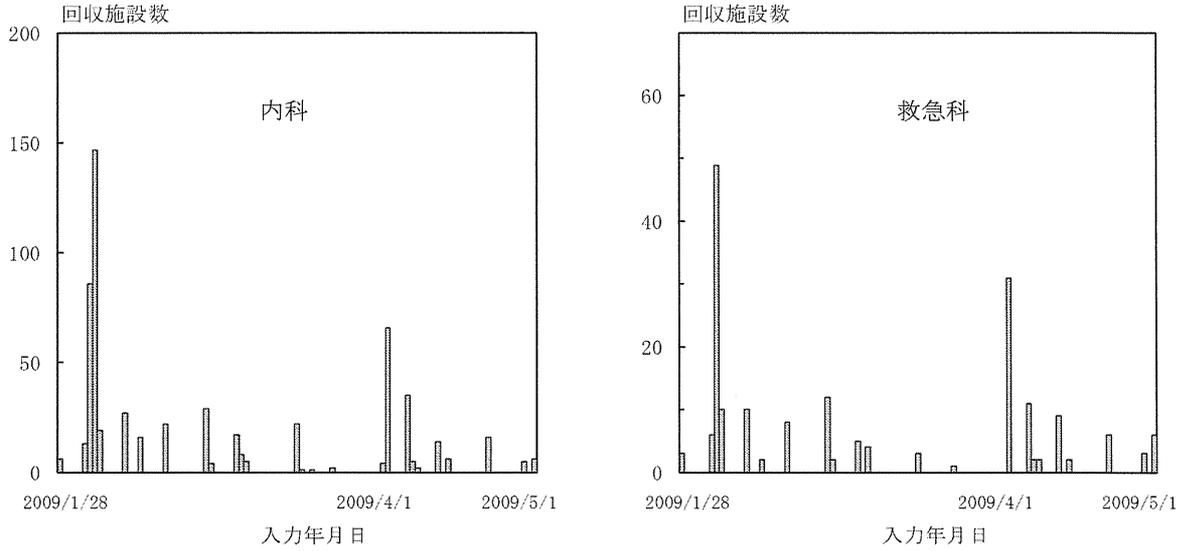
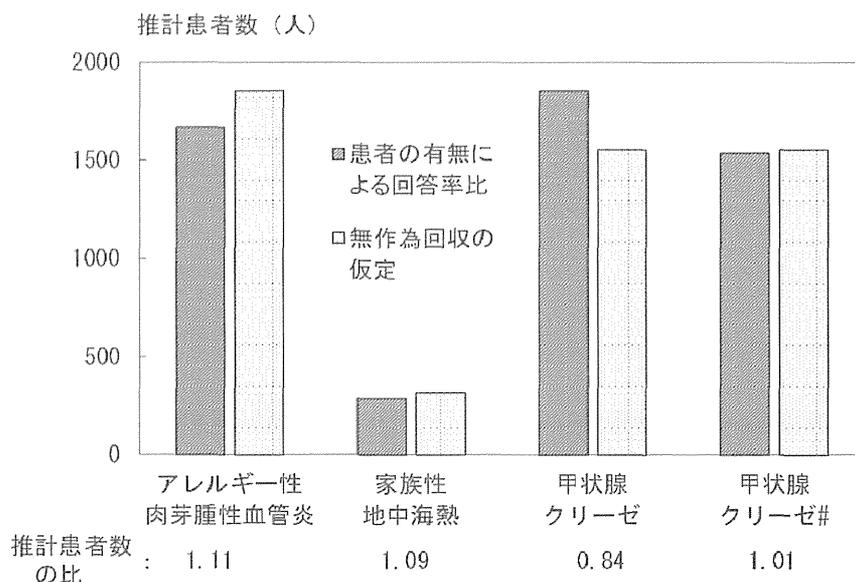


図 3. 3つの難病における患者の有無による回答率比と無作為回収の仮定に基づく推計患者数の比較



#: 患者の有無による回収率比を内科のみ（救急科を除く）で推定した。

表 3. 不応性貧血の全国疫学調査における実施と回収の状況

	対象施設数	調査施設数	回収施設数	回収率 (%)	報告患者数 (人)
大学病院	269	269	218	(81.0)	506
200床以上病院	2,046	2,046	1,172	(57.3)	1,043
200床未満病院	7,526	188	103	(54.8)	8
合計	9,841	2,503	1,493	(59.6)	1,557

表 4. 不応性貧血の時点有病数と年間有病数の推計値

	患者数 (人)		標準誤差率 (%)
	点推定値	95%信頼区間	
時点有病数	2,950	2,310 - 3,590	11.1
年間罹患数	1,000	100 - 1,800	45.6
年間有病数	3,900	2,700 - 5,100	15.5

図 4. 1 か月データに基づく時点有病数と年間有病数の推計方法の概要

推計患者数 = 報告患者数 / 回収率

p : 1 か月間の罹患率の推定値

時点有病数 = 推計患者数 \times (1 - p)

年間罹患数 = 12 \cdot p \cdot 時点有病数

年間有病数 = 時点有病数 + 年間罹患数

中隔視神経異形成症の調査計画に対する疫学面の支援

研究分担者 氏名 川村 孝(京都大学健康科学センター)

研究要旨

「中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究」班が中隔視神経異形成症の診断基準の作成と有病実態の調査を行うに当たって、文献調査で疾患の臨床像を掴み、それをもとに調査票を作成して症例を収集することを提案した。その際の留意事項を疫学の観点から整理した。また新しい倫理指針に照らして倫理的妥当性を確認した。

A. 研究目的

「中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究」班(SOD班)は、中隔視神経異形成症の診断基準の作成と有病実態の調査を行うことを使命としている。しかし、同症は稀発性であって病態は必ずしも明確でなく、診断基準も確立していない。したがって、この状態でいきなり全国疫学調査を実施することは適正ではない。また、全国疫学調査マニュアル(第2版)に基づく標準的な全国疫学調査を行おうとしても、研究班に配分される研究費が申請額より大きく減額されたため、調査の実施が困難となっている。

そこで、「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班(難病疫学班)のリエゾンとして、まず明らかにすべきことを明確にし、それに対応した研究のデザインを提案するとともに、研究計画における疫学的留意事項についてSOD班に助言・指導した。

B. 研究方法

全国疫学調査(記述疫学研究)や患者予後調査(コホート研究)など難病に対する多数の疫学研究を行ってきた経験に基づき、助言を行った。

《倫理面への配慮》

方法論に関する一般的な助言・指導を行うもので、個人情報には取り扱わないため、特に倫理的問題点は発生しない。

C. 研究結果

1. 全体計画について

患者数や頻度分布を調査する前に、まずは基本的な臨床像とそのスペクトルを把握することが必要になる。

そのため、以下の諸調査を提案した。

- (1) 文献を調査して疾患の臨床像を把握する。
- (2) 種々のネットワークを活用して、本邦症例の臨床像を探索する。
- (3) 全国レベルで症例を集積し、ケース・シリーズとして分析する。

2. 文献調査について

文献調査を行うに当たって以下のことを確認した。

- (1) 調査項目は人口学的な特性と臨床医学的な所見を中心とする。
- (2) 探索的な調査であるため、中隔視神経異形成症を構成する要素を少し広めにとる。
- (3) 記載方法は、あり/なし/不明のほか、要素ごとのありようのバリエーションについて文字で記載する欄を設ける。
- (4) 特記事項がなければ空欄も可とする。
- (5) 収集された情報から診断基準作成に必要な要素を抽出する。

3. 調査票について

症例探索ならびに症例集積に用いる調査票の作成にあたって以下に注意することとした。

- (1) 基幹症状・所見はあらかじめ回答肢を準備しておき、それ以外の情報も書いてもらえるよう自由記載欄を設ける。

(2) 国の難病対策のための調査研究であるため、単に症状や医学的所見だけでなく、「どのようなケアを必要としたか」「経済・社会面を含めてどのようなことに困難を感じたか」も調査する。

(3) 調査票作成に関する一般的留意事項

①欠損が多いと集計に使えないので、大半の症例で回答が得られる項目とする。

②すべての質問に「その他()」と「不明」を用意し、その回答において特定の事項の記載が多ければ、独立した項目として集計する。

③回答しづらくならないよう、回答様式(選択式、数字記入式など)をうまく設計する。

④枝分かれしていく質問は、一瞥してそれがわかるよう、上手に階層構造を見せる。

⑤複数回答を認める場合は、「複数回答可」と明示する。

⑥回答内容に疑問を感じた場合は、回答者に電話やメールで照会をかける。

(4) 解析に用いる統計手法

①数値回答の場合は、平均値や中央値などの代表値、もしくは異常者の割合とする。

②カテゴリ選択の場合は、カテゴリ別頻度とする。

③数値回答であっても、回答の分布パターンでデータの取扱い方は変わる。

(5) 回答に多様性がないと(すなわち、ある程度ばらつきがないと)解析はできない。特定のところに集中する項目については、それ以外の回答になった意味を検討することしかできない。

4. 診断基準について

所定の調査の結果がまとまった段階で、専門家である班員の意見を聞きながらSODの診断基準と重症度分類をまとめる。それらを学会のウェブサイトに掲載するにあたり、以下のことを確認した。

(1) 研究班の提案(暫定案)か、学会として公認されたものかを明確にする。

(2) 日付と組織名を記載する。

5. 倫理審査について

調査事業の倫理審査について、平成27年4月1日に施行される『ヒトを対象とした医学系研究に関する倫理指

針』に基づき、以下の確認を行った。

(1) 文献調査については、すでに公表済みの資料のみの研究なので、倫理指針の適用外となる。したがって倫理審査は不要である。

(2) 新たに行うケース・シリーズは、対象者の代表性もなく、(簡単な数量処理を行うとしても)厳密には疫学研究(量的研究)ではなく病態記述が中心の質的研究に該当する。

(3) ケース・シリーズは既存の資料からデータを得るのみの研究で、侵襲も介入もないため、迅速審査でよいとされている。

(4) 研究の本質部分(研究の計画、運営、分析、論文執筆など)に関わる人は研究者に該当し、その研究者は倫理審査を受けることとされている。ただし、本研究は主任研究者でも迅速審査で済むものであり、分担研究者は主任研究者のもとでデータ解析を分担することとなり、各分担研究者が主体的に対象者に接して観察を行ったり、カルテをレビューして情報を得たりするわけではないので、各施設の倫理委員会の負担も考えて、主任研究者のところで一括して倫理審査を受けることで足りると思われる。

(5) 調査対象となる医療機関等においては、基準に該当する症例の情報を提供するのみであって業務性(反復して行う意思)はないため、本研究の研究者には該当せず、したがって倫理審査も不要である。ただし、情報の提供に関してそれぞれの医療機関等の長が当該情報提供を知っておく必要がある。

D. 考察

本研究班の当初の研究計画では、本研究のスポンサーである厚生労働省の要請に基づき、全国疫学調査を行うことになっていた。しかし、全国レベルの調査には、郵送費や印刷費など相当額を必要とするため、それに足る研究費の配分が不可欠である。この点について、厚生労働省の担当官に口頭で申し入れを行った。

中隔視神経異形成症は疾患概念が十分に確立しておらず、稀発性であって医師の認知度も十分に高いとはいえないため、本研究班の調査においては少し広めに症例を拾い上げ、診断基準の作成において包含・除外基準の線引きに役立つよう配慮した。

調査票の作成に当たって、集計が容易であること、ま

た疾患の新しい構成要素も拾えることに留意した。探索的な調査では、質的研究の要素を取り込むことが重要と思われる。

平成26年12月に、現行の『疫学研究に関する倫理指針』と『臨床研究に関する倫理指針』が統合され、あらたに『人を対象とした医学系研究に関する倫理指針』が公布された。またその運用の手引きとするため、平成27年2月に同指針の『ガイダンス』も公表された。本研究班の調査計画も、新統合指針を視野に入れて作成したため、27年度以降の調査においても倫理的配慮は十分であると思われる。

E. 結論

中隔視神経異形成症の診断基準の作成と有病実態の調査を行うに当たって、文献調査で疾患の臨床像を掴み、それをもとに調査票を作成して症例を収集することとした。その際の留意事項を疫学的な観点から整理し

た。また新しい倫理指針に照らして倫理的妥当性を確認した。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 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
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H26-難治等（難）一般-089）
分担研究 2014年度 終了報告書

特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査
— 進捗状況および一次調査の中間集計結果 —

研究分担者：福島若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
共同研究者：坂井孝司（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学）
共同研究者：菅野伸彦（大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学）
研究代表者：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）

研究要旨：

全国疫学調査の手法により、特発性大腿骨頭壊死症（ION）の患者数と臨床疫学特性について最新の情報を把握する。本調査は、本研究班と、厚生労働省「特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」班が共同で実施する。

本研究班考案のプロトコールに従って調査を行う。一次調査により受療患者数を推定し、二次調査により臨床疫学特性を把握する。一次調査の対象は、全国の整形外科から層化無作為抽出法にて病床規模別に選定する。当該診療科における2014年1年間（2014年1月1日～12月31日）のION受診患者数について回答を依頼し、所定の算出式により、2014年1年間の全国におけるION受療患者数を推定する。二次調査の対象は、一次調査で「ION患者あり」と回答した診療科であり、個人票により臨床疫学特性に関する情報を収集する。

全国の整形外科4,847科から1,226科（25%）を調査対象として選定し、2015年1月5日に一次調査を開始した。2015年2月18日現在、550科（回答率：45%）から10,470人のION患者が報告された。所定の算出式により、2014年1年間の全国におけるION受療患者数は約23,600人（95%信頼区間：21,000-26,200）と推定された。2015年5月頃に、一次調査で「ION患者あり」と回答した診療科について二次調査を実施する。

本調査はIONの患者数と臨床疫学特性について最新の情報を全国規模で把握できることから、結果を行政施策に直接還元できる。また、わが国の難病のうち、10年毎3回目の全国疫学調査を達成し得るのはIONが初めてであり、本調査のインパクトは高いと期待できる。

A. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症（ION）は、明らかな基礎疾患がないにもかかわらず大腿骨頭が阻血性壊死に陥って破壊され、股関節機能が失われる難治性疾患である。当該疾患は稀発性でもあるため、その疫学像の解明には症例の集積が必要となる。また、行政施策としてさまざまな対策を行う場合、実態把握は極めて重要である。

厚生労働省（旧厚生省）ION調査研究班は、これまで4回の全国調査を実施し、IONとい

う難病の実態把握に努めてきた¹⁻⁵⁾。直近の調査は2005年に行われた全国疫学調査⁵⁾であり、その結果概要は難病情報センターを通じて公表されているところである^{6,7)}。

今回、IONの患者数と臨床疫学特性について最新の情報を把握することを目的に、前々回調査（1995年実施）、前回調査（2005年実施）と同じプロトコールによる「ION全国疫学調査」を計画した。本調査は、本研究班と、難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「特発性大腿骨頭壊死症の疫学調

査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」班（研究代表者：菅野伸彦・大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学寄附講座教授）の共同研究として実施する。

B. 研究方法

本研究班考案のプロトコール⁸⁾に従って調査を実施する。調査は一次調査と二次調査からなる。一次調査により受療患者数を推定し、二次調査により臨床疫学特性を把握する。

1) 調査対象

① 一次調査

全国の整形外科から層化無作為抽出法にて病床規模別に選定する。抽出率は、一般病院 99 床以下：5%、100-199 床：10%、200-299 床：20%、300-399 床：40%、400-499 床：80%、500 床以上：100%、大学病院：100%、特別階層（病床規模にかかわらず、特に ION 患者が集中すると考えられる 45 病院）：100%である。抽出枠組みは（株）ウェルネス社の「全国病院データベース」を使用し、大学病院の診療科名との照合・整理には医育機関名簿を使用する。

② 二次調査

一次調査で「ION 患者あり」と回答した診療科が対象となる。

2) 調査手順

① 一次調査

調査対象診療科に、依頼状と ION 診断基準を送付する。返信用はがきにより、当該診療科における 2014 年 1 年間（2014 年 1 月 1 日～12 月 31 日）の ION 受診患者数（初診・再診を問わず、総ての ION 患者が対象）について回答を依頼する。返信がない診療科については、再依頼（督促）を行う。抽出率と回収率を考慮した所定の算出式により、2014 年 1 年間の全国における ION 受療患者数（および 95%信頼区間[CI]）を推定する。

② 二次調査

一次調査で「2014 年 1 年間に ION 患者の受診あり」と回答した診療科に対して、依頼状を送付する。各 ION 症例の臨床疫学特性（既存情報）について、個人票への転記と郵送による返送を依頼する。本調査では、近年における ION 患者像の把握に重点を置くため、一次調査で報告された ION 患者の

うち、「最近 5 年間（2010 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日）に確定診断された症例」を抽出して回答を依頼する予定である。返信がない診療科については、再依頼（督促）を行う。収集した情報を集計し、ION の臨床疫学特性を明らかにする。

3) 作業分担

本調査にかかる作業のうち、調査事務局業務および統計解析業務の一部は、（株）メディサイエンスプランニング社に委託する。委託契約は、大阪市立大学大学院医学研究科が締結する。委託業務の詳細は下記の通りであり、業務進捗状況について、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学、大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学および運動器医工学治療学が適宜監督を行う。

（一次調査）

- ・ 調査対象選定のための病院リスト（（株）ウェルネス社「病院データベース」）に基づき、大学病院の診療科名を医育機関名簿と照合して整理
- ・ 病院リストを診療科毎に病床規模で層化し、調査対象を無作為抽出
- ・ 一次調査票の書式印刷
- ・ 一次調査票の発送、回収、礼状送付、入力
- ・ 一次調査票の再依頼状の発送、回収、礼状送付、入力
- ・ 一次調査の集計
- ・ 全国における患者数を推計

（二次調査）

- ・ 一次調査結果より二次調査対象施設を抽出
- ・ 二次調査票の書式印刷
- ・ 二次調査票の発送、回収、礼状送付、入力
- ・ 二次調査における診断適格率の確認

（倫理面への配慮）

本研究の一次調査で収集する情報は、施設毎の受診患者数（男女別）のみであるため、倫理面で問題は生じない。

本調査の二次調査は、他機関に対して各患者の既存情報の提供を依頼するため、個人情報保護の観点から十分に注意を払う必要がある。二次調査で使用する個人票には、「本調査独自の調査対象者番号、性別、生年月、居住地（都道府県まで）」を記載するが「カルテ番号、患者氏名、住所、電話番号」等の個

人を特定できる情報は記載しない。

本調査では、匿名化の上で既存情報の提供を依頼することから、個人の同意を受ける必要はない。既存情報の提供を行う施設においては、匿名化の上で提供することから、倫理委員会での審査は必ずしも要しない。なお、既存情報の提供を受ける大阪大学と大阪市立大学では、本研究計画について倫理委員会の承認を受けた（大阪大学での承認番号：14239；承認日：2014年10月9日、大阪市立大学での承認番号：2998；承認日：2014年12月1日）。

C. 研究結果と考察

全国の整形外科4,847科から1,226科(25%)を調査対象として選定し、2015年1月5日に一次調査を開始した。2月4日時点で回答が確認できなかった施設については、再依頼を行った（回答期日：2月13日）。

表1に、2015年2月18日現在の中間集計結果を示す。550科（回答率：45%）から10,470人のION患者が報告された。このうち、男性は5,326人（51%）であった。所定の算出式により、2014年1年間の全国におけるION受療患者数は約23,600人（95%CI：21,000-26,200）と推定された。その後も回答が寄せられている状況であり、2015年2月28日現在の回答率は52%である。一次調査終了後、2015年5月頃に二次調査を開始予定である。

2015年2月18日時点の中間集計によると、2014年1年間の全国におけるION受療患者数は約23,600人（95%CI：21,000-26,200）と推定された。厚生労働省による直近の公表値によると、ION患者で特定疾患医療受給者証を所持している者は、2013年度で16,035人である⁹⁾。なお、2005年に実施のION全国疫学調査によると、二次調査に報告されたION症例で公費負担に関する情報が得られた1,378人のうち、IONで特定疾患医療受給者証の交付を受けていた者は65%（890/1,378）であった¹⁰⁾。この2つの数値から概算すると（16,035÷0.65=24,669）、今回の中間集計で得られた全国受療患者数推定値（約23,600人）は妥当と考えられる。

ION調査研究班がこれまで実施した全国調査のうち、1995年、2005年実施分の調査は、本調査と同プロトコルで行われているため、経年的な変化も評価できる。過去の2調査では、1994年1年間のION受療患者数は

7,400人（95%CI：6,700-8,200）^{3,4)}、2004年1年間の同患者数は11,400人（95%CI：10,100-12,800）⁵⁾と推定されている。ION患者数は最近20年間でかなり増加したといえるが、MRIによる診断精度の向上に加え、IONという疾病自体が死亡原因にはならないこと、術後フォローのみの患者が受療患者として蓄積されていくことも一因と考えられる。

本調査の特色は、IONの患者数と臨床疫学特性について最新の情報を全国規模で把握できることであり、行政施策に直接還元しうる調査である。わが国では、いくつかの難病について「難病の疫学に関する調査研究班」考案のプロトコル⁸⁾による全国疫学調査が実施されているが、10年毎3回目の全国疫学調査を達成し得るのはIONが初めてであることから、本調査のインパクトは高いと期待できる。

D. 引用文献

- 1) 二ノ宮節夫, 田川宏, 宮永豊, 奥津一郎: 特発性大腿骨頭壊死症に関する全国疫学調査 最終結果報告. 厚生省特定疾患特発性非感染性骨壊死症調査研究班 昭和52年度研究報告書, pp 19-25, 1978.
- 2) 二ノ宮節夫, 小野啓郎: 特発性大腿骨頭壊死症に関する昭和62年疫学調査結果. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班 昭和63年度研究報告書, pp 269-271, 1989.
- 3) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子, 他: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班 平成7年度研究業績集, pp 67-71, 1996.
- 4) Hirota Y, Hotokebuchi T, Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; nationwide epidemiologic studies in Japan. Osteonecrosis- Etiology, Diagnosis and Treatment, ed. by Urbaniak JR and Jones JP Jr, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, Illinois, pp 51-58, 1997.
- 5) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide Epidemiologic Survey of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Clin Orthop Relat Res