

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

PARK16 遺伝子多型とパーキンソン病との関連

研究分担者：三宅 吉博（愛媛大学大学院医学研究科公衆衛生・健康医学）
福島 若葉、廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学）
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）
研究協力者：田中 景子（愛媛大学大学院医学研究科公衆衛生・健康医学）
佐々木 敏（東京大学大学院医学系研究科・社会予防疫学）
清原 千香子（九州大学大学院医学研究院・予防医学）
坪井 義夫、山田 達夫（福岡大学医学部・神経内科学）
三木 隆己（大阪市立大学大学院医学研究科・老年内科学）
福山 秀直（京都大学大学院医学研究科・附属高次脳機能総合研究センター）
吉良 潤一、栄 信孝、河村 信利（九州大学大学院医学研究院・神経内科学）
谷脇 考恭（久留米大学医学部・内科学講座）
紀平 為子（和歌山県立医科大学・神経内科）
大江田 知子（国立病院機構宇多野病院・神経内科）
藤井 直樹（国立病院機構大牟田病院・神経内科）
藤村 晴俊（国立病院機構刀根山病院・神経内科）
杉山 博（国立病院機構南京都病院・神経内科）
斎田 恭子（京都市立病院・神経内科）
永井 正規（埼玉医科大学・公衆衛生学）

研究要旨：

パーキンソン病のリスク要因及び予防要因解明のため、症例対照研究を実施した。

症例群は、UK Parkinson's Disease Society Brain Bankのパーキンソン病診断基準（Step 1、Step 2）を満たすと神経内科医が診断した患者で、11協力施設に通院中もしくは入院中であり、診断後6年以下の者249名とした。対照群は、福岡大学病院、大阪市立大学医学部附属病院、宇多野病院に入院中もしくは通院中の患者で、パーキンソン病と診断されておらず、パーキンソン病のリスク要因と関連がないと考えられる疾患（感染症、骨折、外傷、白内障等）で受療している者368名とした。遺伝子解析では症例群229名、対照群358名を対象とした。

PARK16遺伝子多型rs16856139、rs823128、rs947211、rs823156、rs11240572とパーキンソン病との関連、喫煙との交互作用を検討した。

rs823128、rs947211及びrs823156はパーキンソン病と有意な関連を認めた。rs823128と喫煙との間に有意なadditive interactionを認めた。

今後、functional studyによる研究成果が期待される。

A. 研究目的

2009年、日本人におけるパーキンソン病のゲノムワイド関連解析で PARK16 遺伝子多型が検出された¹。2012年のPDGeneによるメタアナリシスでも PARK16 遺伝子多型とパーキンソン病との間に有意な関連を認めた²。

本研究では、これまで統計学的に有意な関連を PARK16 遺伝子の5遺伝子多型とパーキンソン病との関連を調べた。

B. 研究方法

（対象者）

症例群候補者は UK Parkinson's Disease Society Brain Bank のパーキンソン病診断基準 (Step 1、Step 2) を満たすと神経内科医が診断した発症後 6 年以下の患者である。福岡大学医学部、大阪市立大学大学院医学研究科、国立病院機構宇多野病院、京都大学大学院医学研究科、京都市立病院、九州大学大学院医学研究科、久留米大学医学部、国立病院機構大牟田病院、国立病院機構刀根山病院、国立病院機構南京都病院、和歌山県立医科大学の 11 施設でリクルートした。候補者のうち、250 名が研究に協力し、48 名が辞退した (参加率: 84%)。

対照群は福岡大学病院、大阪市立大学医学部附属病院または国立病院機構宇多野病院に入院中もしくは通院中の患者で、神経変性疾患と診断されておらず、パーキンソン病のリスク要因と関連がないと考えられる疾患 (感染症、骨折、外傷、白内障等) で受療している者を候補とした。症例群とのマッチングは行わなかった。372 名が研究に協力し、156 名が辞退した (参加率: 70%)。

遺伝子検体については、症例群 240 名、対照群 371 名より同意を得て提供を受けた。

特発性パーキンソン病リスクとの関連を評価するため、パーキンソン病の家族歴のある症例群 11 名及び対照群 12 名を除外し、さらに対照群で遺伝子解析不能の 2 名を除いた症例群 229 名、対照群 356 名を解析対象とした。

(調査項目)

A) 生活習慣、生活環境、既往歴等に関する情報は、パーキンソン病のリスク要因の系統的レビューに基づき、本研究用に開発した質問調査票を使用した。自記式食事歴法質問調査票を用いて、過去 1 ヶ月の食事について情報を得た。

B) *PARK16* 遺伝子多型 rs16856139、rs823128、rs947211、rs823156、rs11240572 を検討した。

(統計解析)

性別、年齢、居住地域、喫煙歴、カフェイン摂取を補正した。喫煙との交互作用を検討した。

(倫理面への配慮)

各参加施設の倫理審査の承認を受けた。本研究についての協力を依頼する文書を作成し、調査全般に関する目的、協力依頼内容、手続きの内容を記載した。質問票調査への協力にあたっては、文書により同意を得た。なお、

遺伝子解析研究に関しては詳細な説明文および同意書を別途作成した。

また、不利益を被ることなく協力を拒否できること、収集したすべての情報は厳重に管理し、本研究の目的以外には使用しないことを明記した。尚、遺伝子解析研究については、同意撤回書を別途作成した。

連結可能匿名化を行った。具体的な方法として、個人情報の保護のため、採取した試料、およびそれらから得られた検査結果は、質問票から収集した情報とともにすべて符号化し、対象者を特定できないように配慮した。符号化は、試料の採取を実施する各共同研究機関において行った。なお、共同研究機関において符号化が難しい場合は、大阪市立大学、福岡大学、京都大学のうち、その機関と関連が深いいずれかの大学において符号化を行った。符号の解読コードは、符号化を実施した各機関の個人情報管理責任者のみが管理し、情報の流出を防いだ。また、学会、学術論文等での発表の際にも、患者を匿名化して行っている。

C. 研究結果と考察

対照群と比較し、症例群で年齢が高く、喫煙者が少なかった (Table 1)。

rs16856139 を除いた 4 つの遺伝子多型は相互に強い連鎖不平衡を認めた (Table 2)。

rs823128、rs947211 及び rs823156 はパーキンソン病と有意な関連を認めた (Table 3)。

rs823128 と喫煙との間に有意な additive interaction を認めた (Table 4)。

本研究においても *PARK16* 遺伝子多型とパーキンソン病との有意な関連が認められ、部分的に日本人におけるゲノムワイド関連解析の結果と一致する¹。

本研究では世界で初めてパーキンソン病リスクにおける *PARK16* 遺伝子多型と喫煙との交互作用を報告した。

今後、疫学的な研究成果だけでなく、functional study による報告が期待される。

D. 引用文献

1. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, Kawaguchi T, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Tomiyama H, Nakashima K, Hasegawa K, Obata F, Yoshikawa T, Kawakami H, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T. Genome-wide association study identifies common variants

- at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2009; 41: 1303-7.
2. Lill CM, Roehr JT, McQueen MB, Kavvoura FK, Bagade S, Schjeide BM, Schjeide LM, Meissner E, Zauft U, Allen NC, Liu T, Schilling M, Anderson KJ, Beecham G, Berg D, Biernacka JM, Brice A, DeStefano AL, Do CB, Eriksson N, Factor SA, Farrer MJ, Foroud T, Gasser T, Hamza T, Hardy JA, Heutink P, Hill-Burns EM, Klein C, Latourelle JC, Maraganore DM, Martin ER, Martinez M, Myers RH, Nalls MA, Pankratz N, Payami H, Satake W, Scott WK, Sharma M, Singleton AB, Stefansson K, Toda T, Tung JY, Vance J, Wood NW, Zabetian CP; 23andMe Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease Consortium; International Parkinson's Disease Genomics Consortium; Parkinson's Disease GWAS Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2), Young P, Tanzi RE, Khoury MJ, Zipp F, Lehrach H, Ioannidis JP, Bertram L. Comprehensive research synopsis and systematic meta-analyses in Parkinson's disease genetics: The PDGene database. *PLoS Genet.* 2012; 8: e1002548.
- E. 研究発表
 1. 論文発表 (書籍を含む)
 なし
 2. 学会発表
 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
 なし
 2. 実用新案登録
 なし
 3. その他
 なし
- G. 共同研究を行った他の難病研究班
 該当なし

Table 1

Characteristics of the study population

| Variable | <i>n</i> (%) or mean (SD) | | <i>P</i> -value |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| | Cases (<i>N</i> = 229) | Controls (<i>N</i> = 356) | |
| Sex (%) | | | 0.94 |
| Male | 88 (38.4) | 138 (38.8) | |
| Female | 141 (61.6) | 218 (61.2) | |
| Age, years | 68.4 (8.7) | 66.6 (8.5) | 0.01 |
| Onset age, years | 65.7 (8.8) | | |
| Region of residence (%) | | | 0.27 |
| Fukuoka | 86 (37.6) | 150 (42.1) | |
| Kinki | 143 (62.5) | 206 (57.9) | |
| Ever smoked (%) | | | 0.001 |
| No | 167 (72.9) | 212 (59.6) | |
| Yes | 62 (27.1) | 144 (40.5) | |

Table 2Pairwise linkage disequilibrium of *PARK16* polymorphisms (r^2 below and D' above the diagonal)

| | rs16856139 | rs823128 | rs947211 | rs823156 | rs11240572 |
|------------|------------|----------|----------|----------|------------|
| rs16856139 | | 0.61 | 0.79 | 0.63 | 0.74 |
| rs823128 | 0.32 | | 0.98 | 0.92 | 0.88 |
| rs947211 | 0.08 | 0.15 | | 0.98 | 0.89 |
| rs823156 | 0.26 | 0.67 | 0.20 | | 0.84 |
| rs11240572 | 0.35 | 0.59 | 0.17 | 0.69 | |

Table 3Association between *PARK16* polymorphisms and sporadic Parkinson's disease in Japan

| SNP | Model | Genotype | <i>n</i> (%) | | Crude OR (95% CI) | Adjusted OR (95% CI) ^a |
|------------|-------------|----------|-------------------------|----------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| | | | Cases (<i>N</i> = 229) | Controls (<i>N</i> = 356) | | |
| rs16856139 | Co-dominant | CC | 183 (79.9) | 270 (75.8) | 1.00 | 1.00 |
| | | CT | 46 (20.1) | 79 (22.2) | 0.86 (0.57–1.29) | 0.89 (0.58–1.37) |
| | | TT | 0 (0.0) | 7 (2.0) | | |
| | Additive | | | 0.74 (0.50–1.08) | 0.75 (0.51–1.12) | |
| | Dominant | | | 0.79 (0.53–1.18) | 0.81 (0.53–1.24) | |
| rs823128 | Co-dominant | AA | 183 (79.9) | 254 (71.4) | 1.00 | 1.00 |
| | | AG | 43 (18.8) | 94 (26.4) | 0.63 (0.42–0.95) | 0.64 (0.42–0.97) |
| | | GG | 3 (1.3) | 8 (2.3) | 0.52 (0.14–1.99) | 0.43 (0.11–1.69) |
| | Additive | | | 0.66 (0.46–0.94) | 0.64 (0.44–0.93) | |
| | Dominant | | | 0.63 (0.42–0.93) | 0.62 (0.41–0.93) | |
| rs947211 | Co-dominant | AA | 37 (16.2) | 103 (28.9) | 1.00 | 1.00 |
| | | AG | 114 (49.8) | 185 (52.0) | 1.72 (1.10–2.67) | 1.60 (1.01–2.53) |
| | | GG | 78 (34.1) | 68 (19.1) | 3.19 (1.94–5.25) | 3.06 (1.83–5.12) |
| | Additive | | | 1.79 (1.40–2.30) | 1.76 (1.36–2.28) | |

| | | | | | | |
|------------|-------------|----|------------|------------|-------------------|------------------|
| | Dominant | | | | 2.11 (1.39–3.21) | 1.99 (1.29–3.07) |
| rs823156 | Co-dominant | AA | 170 (74.2) | 233 (65.5) | 1.00 | 1.00 |
| | | AG | 55 (24.0) | 112 (31.5) | 0.67 (0.46–0.98) | 0.70 (0.47–1.03) |
| | | GG | 4 (1.8) | 11 (3.1) | 0.50 (0.16–1.59) | 0.41 (0.12–1.37) |
| | Additive | | | | 0.68 (0.49–0.95) | 0.68 (0.48–0.96) |
| | Dominant | | | | 0.66 (0.46–0.95) | 0.67 (0.46–0.98) |
| rs11240572 | Co-dominant | CC | 166 (72.5) | 230 (64.6) | 1.00 | 1.00 |
| | | CA | 58 (25.3) | 118 (33.2) | 0.68 (0.47–0.99) | 0.69 (0.47–1.01) |
| | | AA | 5 (2.2) | 8 (2.3) | 0.87 (0.28–2.69) | 0.84 (0.26–2.71) |
| | Additive | | | | 0.74 (0.53–1.03) | 0.74 (0.53–1.04) |
| | Dominant | | | | 0.69 (0.48–0.995) | 0.70 (0.48–1.02) |

^aAdjusted for sex, age, region of residence, smoking, and caffeine intake.

Table 4Interaction between *PARK16* SNP rs823128 and smoking history affecting sporadic Parkinson's disease in Japan

| Genotype | Ever smoked | | | |
|----------|--------------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------------|
| | Yes | | No | |
| | No. cases/controls | Adjusted OR (95% CI) ^a | No. cases/controls | Adjusted OR (95% CI) ^a |
| AA | 47/103 | 1.00 | 136/151 | 1.68 (0.75–3.77) |
| AG + GG | 15/41 | 1.10 (0.54–2.22) | 31/61 | 3.30 (1.61–6.74) |

P for multiplicative interaction = 0.19

Measures of additive interaction^b

Relative excess risk due to interaction (RERI) = 1.51 (95% CI: 0.21–2.81)

Attributable proportion due to interaction (AP) = 0.46 (95% CI: 0.12–0.80)

Synergy index (S) = 2.94 (95% CI: 0.52–16.58)

^aAdjusted for sex, age, region of residence, and caffeine intake.^bStatistically significant when the 95% CI of RERI > 0, the 95% CI of AP > 0, or the 95% CI of S > 1, indicating additive interaction.

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

研究分担者：森 満（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）
研究協力者：松島 愛子（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）

研究要旨：パーキンソン病患者に対する社会経済的支援の有効性に関する断面研究を行った。北海道内の3つの医療機関の外来を受診中の237人のデータを解析した結果、3つの公的な経済的支援制度は、患者の通院医療費の負担を軽減させていることが示されたが、患者の通院交通費の負担の軽減には結びついていなかった。そして、通院交通費が高いことと入院の経験があることとの間には、有意な正の関連があることが示された。通院交通費の負担を軽減させるための公的な経済的支援の制度が必要ではないかと考えられた。

A. 研究目的

パーキンソン病（以下PD）は、難治性の神経疾患の中でも有病率が高い疾患の一つである。一般の人々と比べてPD患者のQoLは低く、生命予後も良くない。また、身体的障害を伴うため、職を失う患者も多く、収入が減少する患者も多い。逆に、医療費や介護費の支出が増加することになり、経済的負担の軽減が求められている。

そのような経済的状态にあるPD患者に対して、日本では、公的医療保険制度のほかに、特定疾患医療費助成制度¹⁾、介護保険制度²⁻⁵⁾、身体障害者医療費助成制度⁶⁾という、3つの公的な経済的支援制度がある。しかし、これらの制度がPD患者に対して効果的な経済的支援となっているかどうかという調査研究は数少ない。そこで、われわれは、PD患者に対する公的経済支援の有効性に関する断面研究を行った。

B. 研究方法

2013年2月から10月までに、北海道の3つの医療機関において、248人の外来通院中のPD患者に対して1人の保健師が定型の質問票に基づく面接調査を行った。そのうち、福祉施設に入所していた7人と生活保護を受けていた4人を除いた237人を集計、解析した。

調査時と発症時の平均年齢（標準偏差）は、それぞれ、71.2（8.4）歳と62.9（10.3）歳であった。PD患者の月額通院医療費と月額通院交通費の2つを目的変数に選定した。また、年齢、性別、PD発症や診断からの期間、

Hoehn & Yahr 分類、摂食嚥下障害の程度、BMI、就業状態、世帯員数、特定疾患医療費助成制度の利用、介護保険制度の利用、身体障害者医療費助成制度の利用、入院の経験、年収を説明変数に選定した。

ロジスティック回帰モデルによる多変量解析を行い、オッズ比（OR）とその95%信頼区間（95%CI）を計算した。その際、SAS version 9.4を使用した。

（倫理面への配慮）

本研究は、札幌医科大学倫理委員会の承認を得て行った。また、調査対象者から文書によるインフォームド・コンセントを得た。

C. 研究結果と考察

表1に、PDによる月額通院医療費を目的変数とした種々の説明変数との関連性の結果を示した。PD発症からの期間（ $P=0.013$ ）、PD診断からの期間（ $P=0.014$ ）、および、Hoehn & Yahr 分類（ $P=0.003$ ）と通院医療費との間に有意な負の関連がみられた。また、特定疾患医療費助成制度の利用（ $P<0.001$ ）、介護保険制度の利用（ $P=0.001$ ）、および、身体障害者医療費助成制度の利用（ $P=0.029$ ）と通院医療費との間に有意な負の関連がみられた。さらに、収入が低いと通院医療費が有意に低かった（ $P=0.041$ ）。それら以外の説明変数とは有意な関連はみられなかった。

表2に、表1の単変量解析で有意な関連性がみられた説明変数を共変量として、月額通院医療費を目的変数としたロジスティック回帰モデルによる多変量解析の結果を示した

が、特定疾患医療費助成制度の利用と通院医療費との間に、有意な負の関連がみられた (OR=0.46, 95%CI 0.22-0.95, P=0.035)。それら以外の説明変数とは有意な関連はみられなかった。

表3に、PDによる月額に通院交通費を目的変数とした種々の説明変数との関連性の結果を示した。特定疾患医療費助成制度の利用 (P=0.029)や身体障害者医療費助成制度の利用 (P=0.012)と通院交通費との間に有意な正の関連がみられた。また、入院の経験と通院交通費との間に有意な正の関連がみられた (P<0.001)。さらに、通院医療費と通院交通費との間に有意な正の関連がみられた (P<0.001)。それら以外の説明変数とは有意な関連はみられなかった。

表4に、表3の単変量解析で有意な関連性がみられた説明変数を共変量として、月額に通院交通費を目的変数としたロジスティック回帰モデルによる多変量解析の結果を示したが、入院の経験と通院交通費との間に有意な正の関連がみられた (OR=4.74, 95%CI 2.18-10.32, P<0.001)。また、通院医療費と通院交通費との間に有意な正の関連がみられた (OR=4.01, 95%CI 2.23-7.51, P<0.001)。それら以外の説明変数とは有意な関連はみられなかった。

考察として、1978年に開始された特定疾患医療費助成制度の利用が、PD患者における通院医療費の負担を効果的に軽減させていることが示された。特に、重症度が高いPD患者ほど効果的に負担を軽減していると考えられた。

一方、PD患者における通院交通費の負担の軽減に関しては、効果的な制度が見当たらなかった。通院医療費は、いろいろな慢性疾患において、患者の大きな負担となっていることが報告されている⁷⁻⁹⁾。そして、通院医療費の負担が大きいことは、入院するリスクを高めている可能性が今回の研究から示唆された。従って、通院交通費を軽減させるための公的な経済的支援の制度が必要ではないかと考えられた。

D. 引用文献

1. Taniguchi A, et al. An analysis of application form of Parkinson's disease provided by the specific diseases treatment research program of Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.

Rinsho Sinkeigaku 2008; 48: 106-13.

2. Kawai M, et al. The correlation between the approved level of estimated care amount in Japanese long-term care insurance and the level of disability in Parkinson's disease. *Neurol Med* 2001; 55: 169-73.

3. Fujii C, Masuda S. Survey on the current status of patients with Parkinson's disease: Their lives with in-home care and the services. *Jpn J Publ Health* 2007; 54: 338-46.

4. Suketomo H, et al. Changes in the use of health, medical and welfare service among patients with Parkinson's disease: a comparison of elderly care in Japan between 2000 and 2007. *Juntendo Igaku* 2008; 54: 344-51.

5. Ikeda W, et al. Health, medical, and welfare service utilization and related factors among patients with Parkinson's disease. *Jpn J Health Hum Ecol* 2009; 75: 59-65.

6. Sonoda Y, Fukunaga H. Utilization of societal resource- long-term care insurance system, physical disability certificate, care insurance-. Parkinson's disease. *Nippon Rinsho* 2009; 67(suppl 4): 319-23.

7. Shinozuka N, et al. Comparison between the group that keep attend hospital and the group that stop to attend hospital in chronic progressive neuromuscular disease patients. *Sogoriha* 1988; 16: 627-8.

8. Murata A, Takashi Y, Nakahiro K, Kaneko Y, Ito E. Does the present medical care system satisfy patients with home oxygen therapy and home therapy with assisted ventilation in Japan? *Jpn J Cancer Chemother* 1999; 26(Suppl II): 207-12.

9. Igarashi K. Support for the improvement of QOL in the adult patients with severe congenital heart disease. *Iryo* 1998; 52: 563-6.

E. 研究発表

1. 論文発表 (書籍を含む)
なし。

2. 学会発表

1. 松島愛子, 森 満. パーキンソン病患者の摂食・嚥下障害と食事・受療の費用に関する

る調査. 第 2 回日本難病の疫学研究会, 大阪, 2014. 2. 15.

2. Matsushima A, et al. Study of eating and swallowing disorders in Parkinson's disease patients, and food processing methods. Taiwan International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. March 28, 29, 2015, Taipei, Taiwan.

F. 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。

G. 共同研究を行った他の難病研究班
なし。

Table 1. Assessment for association of various factors with monthly medical payment as PD outpatient.

| Item | Content | None | | <5,000yen | | ≥5,000yen | | P value [#] |
|--|---------------------|------|------|-----------|------|-----------|------|----------------------|
| | | No. | % | No. | % | No. | % | |
| Age | <65 years | 5 | 20.7 | 28 | 19.4 | 16 | 26.6 | 0.607 |
| | 65-74 years | 8 | 31.0 | 65 | 44.5 | 23 | 35.9 | |
| | ≥75 years | 13 | 48.3 | 55 | 36.1 | 24 | 37.5 | |
| Sex | Male | 6 | 23.1 | 53 | 35.8 | 24 | 38.1 | 0.272 |
| | Female | 20 | 76.9 | 95 | 64.2 | 39 | 61.9 | |
| Duration from PD onset | <8.0 years | 10 | 38.5 | 80 | 54.0 | 42 | 66.7 | 0.013 |
| | ≥8.0 years | 16 | 61.5 | 68 | 46.0 | 21 | 33.3 | |
| Duration from PD diagnosis | <5.0 years | 12 | 48.0 | 79 | 53.4 | 44 | 71.0 | 0.014 |
| | ≥5.0 years | 13 | 52.0 | 69 | 46.6 | 18 | 29.0 | |
| Hoehn and Yahr stage | <3 | 5 | 19.2 | 64 | 43.2 | 35 | 55.6 | 0.003 |
| | ≥3 | 21 | 80.8 | 84 | 56.8 | 28 | 44.4 | |
| Degree of dysphagia | <11 | 18 | 69.2 | 105 | 71.4 | 49 | 77.8 | 0.311 |
| | ≥11 | 8 | 30.8 | 43 | 28.6 | 15 | 22.2 | |
| BMI | <18.5 | 3 | 11.5 | 23 | 15.5 | 7 | 11.1 | 0.886 |
| | 18.5-24.9 | 16 | 61.5 | 96 | 64.9 | 42 | 66.7 | |
| | ≥25.0 | 7 | 26.9 | 29 | 19.6 | 14 | 22.2 | |
| Being at job | No | 24 | 92.3 | 135 | 91.2 | 55 | 87.3 | 0.635 |
| | Yes | 2 | 7.7 | 13 | 8.8 | 8 | 12.7 | |
| Single households | No | 23 | 88.5 | 125 | 84.5 | 57 | 90.5 | 0.480 |
| | Yes | 3 | 11.5 | 23 | 15.5 | 6 | 9.5 | |
| Utilization of system for patients with intractable disease receiving financial aids for treatment | No | 3 | 11.5 | 43 | 29.1 | 31 | 49.2 | <0.001 |
| | Yes | 23 | 88.5 | 105 | 70.9 | 32 | 50.8 | |
| Utilization of long-term care insurance system | No | 10 | 38.5 | 80 | 54.0 | 46 | 73.0 | 0.001 |
| | Yes | 16 | 61.5 | 68 | 46.0 | 17 | 27.0 | |
| Utilization of system for patients with physical disability certificate | No | 11 | 42.3 | 98 | 66.2 | 45 | 71.4 | 0.029 |
| | Yes | 15 | 57.7 | 50 | 33.8 | 18 | 28.6 | |
| Experience in hospital admission for PD treatment | No | 17 | 65.4 | 93 | 62.8 | 47 | 74.6 | 0.179 |
| | Yes | 9 | 34.6 | 55 | 37.2 | 16 | 25.4 | |
| Annual income | <2.0 million yen | 15 | 67.7 | 50 | 34.7 | 19 | 30.2 | 0.041 |
| | 2.0-3.9 million yen | 10 | 38.5 | 72 | 50.0 | 30 | 47.6 | |
| | ≥4.0 million yen | 1 | 3.9 | 22 | 15.3 | 14 | 22.2 | |

PD: Parkinson's disease # : Kruscal-Wallis test

Table 2. Odds ratios (ORs) and its 95% confidence interval (95% CI) of factors associated with monthly medical payment as PD outpatient. A result from the multivariate logistic regression analysis.

| Item | OR | 95% CI | P value |
|--|------|-----------|---------|
| Duration from onset | 0.80 | 0.43–1.46 | 0.461 |
| Hoehn and Yahr stage ≥ 3 | 0.75 | 0.39–1.43 | 0.380 |
| Utilization of system for patients with intractable disease receiving financial aids for treatment | 0.46 | 0.22–0.95 | 0.035 |
| Utilization of long-term care insurance system | 0.66 | 0.34–1.28 | 0.216 |
| Utilization of system for patients with physical disability certificate | 0.77 | 0.39–1.50 | 0.442 |
| Annual income | 1.42 | 0.95–2.12 | 0.087 |

PD: Parkinson's disease

Monthly costs of transportation payment as PD patient were also involved in this analysis, but its OR and 95%CI are not shown in Table 2, because the same results are shown in Table 4.

Table 3. Assessment for association of various factors with monthly transportation payment as PD outpatient.

| Item | Content | <5,000 yen | | 5,000–10,000 yen | | $\geq 10,000$ yen | | P value [#] |
|--|------------------------|------------|------|------------------|------|-------------------|------|----------------------|
| | | No. | % | No. | % | No. | % | |
| Age | <65 years | 40 | 23.3 | 5 | 11.6 | 3 | 15.8 | 0.197 |
| | 65–74 years | 70 | 40.7 | 16 | 37.2 | 9 | 47.4 | |
| | ≥ 75 years | 62 | 36.0 | 22 | 51.2 | 7 | 36.8 | |
| Sex | Male | 59 | 34.3 | 17 | 39.5 | 5 | 26.3 | 0.981 |
| | Female | 113 | 65.7 | 26 | 60.5 | 14 | 73.7 | |
| Duration from PD onset | <8.0 years | 99 | 57.6 | 21 | 48.8 | 11 | 57.9 | 0.481 |
| | ≥ 8.0 years | 73 | 42.4 | 22 | 51.2 | 8 | 42.1 | |
| Duration from PD diagnosis | <5.0 years | 92 | 54.1 | 25 | 58.1 | 15 | 79.0 | 0.106 |
| | ≥ 5.0 years | 78 | 45.9 | 18 | 41.9 | 4 | 21.0 | |
| Hoehn and Yahr stage | <3 | 77 | 44.8 | 46 | 44.2 | 20 | 36.8 | 0.648 |
| | ≥ 3 | 95 | 55.2 | 19 | 55.8 | 7 | 63.2 | |
| Degree of dysphagia | <11 | 126 | 73.7 | 30 | 69.8 | 13 | 68.4 | 0.508 |
| | ≥ 11 | 45 | 26.3 | 13 | 30.2 | 6 | 31.6 | |
| BMI | <18.5 | 26 | 15.1 | 3 | 7.0 | 2 | 10.5 | 0.363 |
| | 18.5–24.9 | 111 | 64.5 | 31 | 72.1 | 11 | 57.9 | |
| | ≥ 25.0 | 35 | 20.4 | 9 | 20.9 | 6 | 31.6 | |
| Being at job | No | 153 | 90.0 | 42 | 97.7 | 17 | 89.5 | 0.202 |
| | Yes | 19 | 11.0 | 1 | 2.3 | 2 | 10.5 | |
| Single households | No | 150 | 87.2 | 36 | 83.7 | 16 | 84.2 | 0.522 |
| | Yes | 22 | 12.8 | 7 | 16.3 | 3 | 15.8 | |
| Utilization of system for patients with intractable disease receiving financial aids for treatment | No | 63 | 36.6 | 12 | 27.9 | 2 | 10.5 | 0.029 |
| | Yes | 109 | 63.4 | 31 | 72.1 | 17 | 89.5 | |
| Utilization of long-term care insurance system | No | 100 | 58.1 | 25 | 58.1 | 9 | 47.4 | 0.578 |
| | Yes | 72 | 41.9 | 18 | 41.9 | 10 | 52.6 | |
| Utilization of system for patients with physical disability certificate | No | 120 | 69.8 | 22 | 51.2 | 10 | 52.6 | 0.012 |
| | Yes | 52 | 30.2 | 21 | 48.8 | 9 | 47.4 | |
| Experience in hospital admission for PD treatment | No | 128 | 74.4 | 20 | 46.5 | 6 | 31.6 | <0.001 |
| | Yes | 44 | 25.6 | 23 | 53.5 | 13 | 68.4 | |
| Monthly medical payment as PD outpatient | None | 22 | 12.8 | 2 | 4.7 | 1 | 5.3 | <0.001 |
| | <5,000 yen | 116 | 67.4 | 19 | 44.2 | 11 | 57.9 | |
| | $\geq 5,000$ yen | 34 | 19.8 | 43 | 18.4 | 7 | 36.8 | |
| Annual income | <2.0 million yen | 66 | 39.3 | 15 | 34.9 | 2 | 10.5 | 0.160 |
| | 2.0–3.9 million yen | 76 | 45.2 | 24 | 55.8 | 11 | 57.9 | |
| | ≥ 4.0 million yen | 26 | 15.5 | 4 | 9.3 | 6 | 31.6 | |

PD: Parkinson's disease #: the Kruskal-Wallis test

Table 4. Odds ratios (ORs) and its 95% confidence interval (95% CI) of factors associated with monthly transportation payment as PD outpatient. A result from the multivariate logistic regression analysis.

| Item | OR | 95% CI | P value |
|--|------|------------|---------|
| Utilization of system for patients with intractable disease receiving financial aids for treatment | 1.68 | 0.73–3.87 | 0.223 |
| Utilization of system for patients with physical disability certificate | 1.02 | 0.48–2.16 | 0.956 |
| Experience in hospital admission for PD treatment | 4.74 | 2.18–10.32 | <0.001 |
| Monthly medical payment as PD outpatient | 4.01 | 2.23–7.51 | <0.001 |
| PD: Parkinson's disease | | | |

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

研究分担者：黒沢美智子(順天堂大学医学部衛生学)

共同研究者：狩野葉子, 塩原哲夫(杏林大学皮膚科),

福島若葉, 廣田良（大阪市大院医学研究科公衆衛生）

研究要旨：2013年に実施した薬剤性過敏症症候群(DIHS: Drug-induced hypersensitivity syndrome)の全国疫学調査は一次調査で2012年1年間に受療患者数の推計を行い、二次調査で臨床疫学像について多くの知見を得て、2014年3月末に終了した。DIHSの後遺症は全国疫学調査二次調査で、発症から数カ月～約1年後に出現したものについて確認することができたが、本調査は研究期間終了後に出現した後遺症を確認することを目的に行う。調査対象は全国疫学調査二次調査で協力が得られた134施設、報告患者222例である。調査票は全国疫学調査二次調査票の後遺症に関する項目に数項目を追加したものをを用いた。倫理審査の承認が得られた後、対象施設に調査依頼状、調査票、返信用封筒を送付し、担当医記入後に返送を依頼した。本調査で薬剤性過敏症症候群の発症後～数年後に出現した後遺症の割合や内容を明らかにする。本調査は2015年3月初旬に開始し、現在実施中である。

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群(DIHS: Drug-induced hypersensitivity syndrome)の全国疫学調査は厚生労働科学研究(難治性疾患克服研究事業)重症多形性滲出性紅斑に関する研究班が2013年に実施し、一次調査で2012年1年間に当該疾患で受療した患者数の推計を行い、二次調査で臨床疫学像について多くの知見を得て、2014年3月末に終了した。DIHSの後遺症は全国疫学調査二次調査で発症から数カ月～約1年後に出現したものについては確認することができた。

本調査は研究期間終了後に出現した後遺症を確認することを目的とする。

B. 研究方法

1. 調査対象は全国疫学調査二次調査で協力が得られた134施設とし、報告患者222例について調査する。
2. 調査票は全国疫学調査二次調査票の後遺症に関する項目に数項目を追加したもの(資

料1)を用い、対象施設に調査依頼状、返信用封筒を同封して送付し、担当医記入後に順天堂大学への返送を依頼した。

3. 本調査でDIHSの発症後～数年後に出現した後遺症の割合や内容を明らかにする。
4. 可能であれば、どのような要因(症状、治療、原因薬剤、既往歴、合併症、またはその組み合わせ)が後遺症発症に関与しているか分析する。

(倫理面への配慮)

調査票は匿名化されており、氏名やカルテ番号などの情報は含まない。本調査は順天堂大学(順大医倫第2014145—平成27年2月3日)で倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果と考察

DIHSは生命予後に関わる全身症状を伴い、重篤な後遺症を残す可能性のある重症薬疹である^{1,2)}。DIHSの大部分は抗けいれん薬により発症し、経過中にヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)やサイトメガロウイルスが再活性化

し、病態形成に関与するとされる¹⁻⁴⁾。DIHSは他の難病と異なり長期にわたる慢性疾患ではないが後遺症として糖尿病や自己免疫性甲状腺炎⁵⁾などの報告がある。

2013年のDIHS全国疫学調査二次調査で、後遺症については呼吸器障害、肝機能障害、腎機能障害、糖尿病、甲状腺疾患、その他(膠原病)を調査した。その中で最も多かったのは糖尿病(全体の7.2%)であったが、肝機能異常(3.6%)や腎機能異常(2.7%)、甲状腺疾患(2.7%)なども認められた⁶⁾。

今回の追跡調査では全国疫学調査二次調査票の後遺症の項目に透析導入、脱毛、白斑、血栓形成の項目を追加した調査票を用いた(資料1)。

追跡調査は3月初旬に開始し、調査対象施設に調査票を発送した。3月末時点で81施設から回収され、回収率は60.4%と概ね良好である。

本調査は現在実施中であるためDIHSの発症後～数年後に出現した後遺症の割合や内容については次年度に報告する。

D. 引用文献

- 1) 藤山幹子. 重症薬疹の診断と治療. 日本医師会雑誌, 2013;142(3):513-516.
- 2) 大野貴司. 皮膚科セミナリウム(第61回)薬疹 重症薬疹. 日皮会誌. 2011; 120: 1171-78.
- 3) 橋本公二. 薬剤過敏症症候群とヒトヘルペスウイルス6. モダンメディア. 2010;56(12): 305-310.
- 4) 塩原哲夫. 薬疹の発症機序と皮膚免疫. 医学のあゆみ. 2012;242(10),805-810.
- 5) 狩野葉子, 塩原哲夫. 重症薬疹. アレルギー・免疫. 2014; 21(3): 86-95.
- 6) 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫, 福島若葉, 廣田良夫: 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の全国疫学調査, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 (研究代表者 塩原哲夫) 平成25年度総括・分担研究報告書. 2014; 54-75.

E. 研究発表

1. 論文発表 (書籍を含む)
 1. 黒沢美智子: 特集 重症薬疹の診断と治療アップデート II. 我が国の重症薬疹の疫学. アレルギー・免疫 21: 1197-1207, 2014.

2. Amagai M, Tanikawa A, Shimizu T, Hashimoto T, Ikeda S, Kurosawa M, Niizeki H, Aoyama Y, Iwatsuki K, Kitajima Y: Japanese guidelines for the management of pemphigus. The Journal of Dermatology. 2014;41: 471-486.

3. Kano Y, Tohyama M, Aihara M, Matsukura S, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Morita E, Niihara H, Asada H, Kabashima K, Azukizawa H, Hashizume H, Nagao K, Takahashi H, Abe R, Sotozono C, Kurosawa M, Aoyama Y, Chu CY, Chung WH, Shiohara T. Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). J Dermatol. 2015. 42(3):276-82.

2. 学会発表

1. 黒沢美智子, 池田志孝, 照井正, 青山裕美, 岩月啓氏, 稲葉裕, 横山和仁: 膿疱性乾癬受給更新(再発)の有無と新規申請時の特徴(臨床調査個人票データを用いて). 第24回日本疫学会学術総会, 仙台, 1/23-25, 2014
2. Kurosawa M, Kano Y, Shinohara T, Yokoyama K: Epidemiological and clinical characteristics of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan: finding from a database of patients receiving financial aid for treatment. 20th IEA World Congress of Epidemiology, Alaska, 8/17-21, 2014.
3. 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫, 福島若葉, 廣田良夫, 横山和仁. 全国疫学調査による薬剤性過敏症症候群 (DIHS) の患者数推計. 第85回日本衛生学会学術総会, 和歌山, 平成27年3月26-28日.

F. 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

G. 共同研究を行った他の難病研究班

本研究は厚生労働科学研究 難治性疾患政策研究事業「重症多形性滲出性紅斑に関する研究班」 研究代表者: 塩原哲夫 (杏林大学皮膚科) との共同研究として実施した。

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

皮膚科
病院
先生

平成 25(2013)年度に実施した薬剤性過敏症症候群(DIHS)全国疫学調査でご報告いただいたのは2012年1月1日～2012年12月31日に貴科で治療された以下の○例です。

各症例について、2013年～現在までの予後(後遺症)の確認が可能かどうか○を付けて下さい。予後(後遺症)が確認できる場合は次ページ以降に各症例についてご回答をお願いいたします。ご回答いただきましたら、同封の封筒にてご返送いただければ幸いです。

後遺症なし、あるいは転院などで予後の確認が困難である場合も以下に○をつけていただきご返送いただければ幸いです。

1. 男/女 昭和○年○月○日生

- a. 後遺症あり(次ページにご回答ください。)
- b. 後遺症なし
- c. 後遺症不明(転院、来院なし)

特発性心筋症の予後予測に関する研究

研究分担者：櫻井 勝（金沢医科大学 公衆衛生学）
中川秀昭、長澤晋哉（金沢医科大学 公衆衛生学）

研究要旨：本研究の目的は、特発性心筋症の全国疫学調査予後調査から得られた大規模データを用いて、わが国の本症患者の予後予測式を作成し、臨床現場での予後予測に役立てることである。1999年に実施した特発性心筋症全国疫学調査の第2次調査（臨床疫学像調査）において調査された1998年受診の拡張型心筋症患者を対象とし、2008年末現在の予後を確認した。拡張型心筋症1,482例について10年後の予後情報が得られた。代表的な検査データなどを用いて予後との関連を検討し、さらに、Cox比例ハザードモデルのステップワイズ変数選択法により強い予後予測要因として選択された項目を用いて推定10年生存率の予測式を作成した。ステップワイズ変数選択法を行ったところ、拡張型心筋症では、年齢、性別、NYHA心機能分類、左室拡張末期径指数(LVD index)の4項目が選択された。これらの変数を基に、拡張型心筋症の10年生存率の予測式を作成した。簡便に10年生存率を予測することができるフォームは、診療現場において特発性心筋症患者の予後を予測する手段として有用である。

A. 研究目的

特発性心筋症は原因不明の心筋疾患であり、全国患者数は拡張型心筋症18,000人、肥大型心筋症22,000人と推定されている¹⁾。重症例では突然死や心不全から予後不良のため、本症の克服は社会的な課題でもある。厚生労働省特定疾患の疫学研究班と特発性心筋症研究班（臨床班）は共同で全国患者数推定および臨床疫学像を明らかにするための特発性心筋症全国疫学調査を1999年に実施し¹⁻⁵⁾、さらに、2003年末に5年後の予後調査、2008年末に10年後の予後調査を実施した。この大規模な予後調査からは、わが国の本症患者を代表する予後の現状と、予後を規定する要因が明らかにされた⁶⁻⁹⁾。

これまで本症の予後を規定する要因については国内外において様々な要因が報告されているが、重要な予後要因を用いて予後予測を行える計算式が作成されたことはほとんどなかった。予後予測モデルを試作して、予後のシミュレーションを行うためにはかなり大規模な患者集団でのデータが必要であり、これまでの本症予後に関する研究が小規模なもの

だったことが原因していると考えられる。予後予測モデルは、医療の現場における本症患者へのインフォームド・コンセント、患者の意志決定において活用できる重要なツールとなり得るものであり、本症への医療における必要性は高い。

そこで本研究では、特発性心筋症に関する大規模な全国疫学調査予後調査のデータを用いて、わが国の本症患者の予後を予測するモデルを作成した。

B. 研究方法

1. 対象

1999年に厚生労働科学研究特定疾患の疫学研究班と特発性心筋症研究班（臨床班）が共同で実施した特発性心筋症全国疫学調査の第2次調査（臨床疫学像調査）において調査された1998年受診の拡張型心筋症患者1,944例を調査対象とした。

2. 10年後予後調査

全国疫学調査2次調査に協力された全国220の医療機関に対して、郵送にて1999年報

告症例の2008年末現在の予後を確認した。調査項目は高い協力率・回収率を得るため、予後を知るための必要最小限にとどめ、①最終生存確認年月、②生死の別、③死亡している場合は死因、④転院者・通院中止者の住所(住民基本台帳、住民票を利用しての生死の確認のため)とした。転院者・通院中止者で追跡が中断されている症例については、市町村への住民票請求による生死の確認を行った。

3. 倫理的配慮

研究計画全体として、調査当時の①特定疾患の疫学調査研究班における特発性心筋症予後調査主任研究者の中川秀昭が所属する金沢医科大学倫理委員会、および②特発性心筋症調査研究班(臨床班)の予後調査主任研究者である松森昭が所属する京都大学医学部倫理委員会の2つの倫理審査委員会の承認を得た。

本調査は1999年に全国患者数を把握するために実施した全国疫学調査の2次調査資料報告症例について予後調査を実施するものだが、当該調査から10年を経ており、かつ多人数を対象としているため、現時点で対象者全員からインフォームドコンセントをとるのは困難である。そこで「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省)に基づいて、以下のような倫理的配慮を行った。

1) 倫理審査委員会の承認: 研究全体の実施計画に関して、研究を遂行する金沢医科大学、京都大学の2大学倫理委員会の承認を得た。

2) 資料の匿名化: 2次調査票は、個人識別情報のファイルAと臨床症状に関するファイルBとに分割し、ファイルAを基に予後調査を実施する。個人情報管理者を研究グループ外の金沢大学医学部保健学科の城戸照彦教授に依頼した。ファイルAを含めた研究班が所持する個人情報関連資料すべては個人情報管理者が管理し、調査事務局(金沢医科大学)にはおかない。個人情報管理者から調査医療機関に対して、予後調査用の調査用紙を発送した。研究班研究者が入手できる予後情報は匿名化され、個人情報の保護は担保される。

③研究計画、研究結果の公表: 本研究の方法は倫理的配慮も含めて、研究成果と一緒に広く社会に公表する。

4. データ解析

全国疫学調査二次調査で得られた詳細な臨床データと予後の関連付けを、Cox 比例ハザ

ードモデルを用いて行った¹⁰⁾。Cox 比例ハザードモデル下では、要因 x を持っている人の時間 t における生存確率 $S(t;x)$ は $S(t;x)=[S_0(t)]\exp(\beta x)$ で与えられる。ここで $S_0(t)$ は、基準ハザードに対する生存率である。更に、集団での要因 x の平均値 a を用いれば、 $S(t;x)=[S_0(t)]\exp(\beta a)\exp(\beta(x-a))$ となる。右辺の $\{[S_0(t)]\exp(\beta a)\}$ は、対象集団の平均の要因 a を持っている人の時間 t における生存率である。従って、要因の平均 a の生存率 $[S_0(t)]\exp(\beta a)$ を求めれば、それを $\exp(\beta(x-a))$ 乗した形で、要因 x に対応した生存確率 $S(t;x)$ が推定されることになる。

今回、日常臨床で一般に広く測定される臨床指標から、予後に関連する要因をCox 比例ハザードモデルのステップワイズ変数選択法により選択し、この項目から予後予測モデルを作成した。なお、年齢(30歳未満、30-59歳、60歳以上)およびNYHA心機能分類(I-IV期)についてはカテゴリー化し、ダミー変数を用いて解析を行った。

C. 研究結果と考察

1. 結果

解析対象の拡張型心筋症1,482例における10年生存率は55.9%であった。ハザードモデルの結果、拡張型心筋症の予後予測モデルに用いるベースラインの要因として、年齢、性別、NYHA心機能分類、左室拡張末期径指数(LVD index)が選択された(表1)。なお、LVD indexは、左室拡張末期径を体表面積で割って算出した。

各要因の平均値と回帰係数を表2に示す。これらの値をもとに、肥大型心筋症、拡張型心筋症の5年生存率の予測式は以下の数式で表された。

$$10\text{年生存率} = (0.559)e^{[0.493(\text{age}2 - 0.28) + 1.197(\text{age}3 - 0.47) - 0.330(\text{sex} - 0.28) + 0.640(\text{NYHA}2 - 0.41) + 0.925(\text{NYHA}3 - 0.29) + 0.781(\text{NYHA}4 - 0.10) + 0.015(\text{LVDindex} - 39.4)]}$$

(age2, 30-59歳=1, その他=0; age3, 60歳以上=1, その他=0; sex 男性=0, 女性=1; NYHA2, NYHAクラスII=1, その他=0; NYHA3, NYHAクラスIII=1, その他=0; NYHA4, NYHAクラスIV=1, その他=0; LVD index, 実測値(連続変数))

これらの予測式をもとに、表計算ソフトに