

4) 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、熊本大学大学院が締結する。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、熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学が適宜監督を行う。

(一次調査)

- ・ 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
- ・ 二次調査における症例重複率、診断適格率を確認し、一次調査における推計患者数を補正

(倫理面への配慮)

一次調査で収集する情報は、対象診療科毎の受診患者数(病型別)のみであるため、倫理面で問題は生じない。

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、生年月日、現住所(市郡区レベルまで)」を記載するが「カルテ番号、患者氏名、現住所(詳細)、電話番号」等の個人を特定できる情報は記載しない。生年月日と市郡区レベルまでの現住所は、報告症例における重複を把握し、一次調査で推計される全国患者数を補正するために必要である。本調査独自の調査対象者番号とカルテ番号の対応表は、各診療科の鍵のかかる場所への保管を依頼する。

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熊本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(熊本大学での承認番号:倫理第1001号;承認日:2015年9月7日、大阪市立大学での承認番号:3200;承認日:2015年9月29日)。

C. 研究結果と考察

1) 一次調査の中間集計結果

全国の15,878科から4,652科(29.3%)を調査対象として選定し、2015年1月29日に一次調査を開始した。

2015年6月29日現在、2,321科(回答率:50%)から6,117人のアミロイドーシス患者が報告された。所定の算出式により、2012年~2014年(3年間)の全国におけるアミロイドーシス受療患者数は約21,900人(95%信頼区間:16,400~27,400)と推定された(表1)。

報告患者数6,117人のうち、4,940人(81%)について病型が報告された。報告患者数が多かった病型は、ALアミロイドーシス、脳アミロイドアンギオパチー(CAA)関連脳出血、DRA、FAP、AAアミロイドーシスであった(表2)。AHアミロイドーシス、DRA、病型未確定のアミロイドーシスについては、病床規模が199床以下の層からも多くの報告があった(AHアミロイドーシス:99床以下、DRA:100~199床と99床以下、病型未確定アミロイドーシス:100~199床)。病型別推計患者数は、ALアミロイドーシス3,200人、AHアミロイドーシス130人、AAアミロイドーシス1,100例、FAP840人、SSA320人、DRA3,900人、CAA関連脳出血6,100人、CAA関連炎症・血管炎170人、限局性アミロイドーシス340人であり、病型未確定例5,800人であった。

2) 二次調査の進捗状況

2015年10月20日に二次調査書式を発送し、一次調査で報告された症例について個人票への記入を依頼した(回答期日:11月30日)。現在も回収中である。今年度中に二次調査を終了し、次年度は収集したデータの整理・集計を行う。

3) 考察

本調査は、アミロイドーシスの疫学を全国規模で明らかにできる初の調査である。患者数は少ないと考えられていたため、調査対象

期間を過去 3 年間としたが、報告患者数は 6,117 人と当初予想を大きく上回った。二次調査の報告対象を制限する(例:過去 1 年間)ことも考えたが、対象診療科が多岐にわたるため推計患者数の補正(二次調査で重複症例を把握)が必要であること、二次調査の集計は病型別に行うこともふまえ、一次調査で報告された症例総てを二次調査の対象とすることにした。

2012 年～2014 年の 3 年間における推計患者数は 21,900 人であった。2014 (平成 26) 年度の特定期疾患医療受給者証の所持者数(2,281 人)³⁾とは乖離しているが、公費助成対象となっているのは AL アミロイドーシス、FAP、SSA の 3 病型のみであること、今回の調査では病型にかかわらず報告を依頼したこと、調査対象期間を 3 年間としたことによる重複症例の影響などが考えられる。

一次調査の推計患者数の 95%信頼区間は 16,400～27,400 人とやや広がった(表 1)。理由として、予算内の調査規模とする関係上、マニュアルに記載されている標準抽出率を変更し、500 床未満の階層の抽出率を標準の 0.5 倍に設定したことが挙げられる。加えて、病型によっては 199 床以下の層(抽出率は 5%以下)からも多くの症例が報告されたことも影響した(表 2)。一方で、AL アミロイドーシス、FAP、SSA、AA アミロイドーシスなど、大規模病院の層でより多くの患者数が報告された病型については、推計精度が保たれていたと考える。

4) 調査実施の過程で生じた議論と、本研究班での合意事項

a) 一次調査における抽出上の制限(病床規模の層毎に、各都道府県から最低 1 科は抽出すること)の要否

2011 年、難病の全国疫学調査の事務局業務を外部委託することとなった際、一次調査で対象の抽出を行うにあたり、「病床規模の層毎に、各都道府県から最低 1 科は抽出する」という制限を設けた。推計患者数の居住地別検討などを見込んでのことであったが、昨年度の報告書で詳述のとおり、予算内の調査規模とするために抽出率を下げても、抽出数は期待するほどには少なくならないという現象が生じた¹⁾。

本調査のプロトコールの基本は全国の病院を病床規模別に無作為抽出することであるた

め、以後の調査では当該制限を設けないことになった。

b) 大学病院における診療科名(例:ナンバー内科)の整理方法

本調査のプロトコール上、大学病院で対象診療科を標榜している場合は全数が対象となる。しかし、一次調査開始後、いくつかの大学病院で、対象診療科を標榜しているにもかかわらず調査依頼が送付されていないことが分かった。抽出枠組みとして使用したデータベースに標榜情報が正確に反映されていないことが原因であった。実際の標榜情報をウェブサイトなどで確認し、大学病院 188 科について改めて一次調査依頼を送付した(神経内科:20 件、消化器科:26 件、循環器科:10 件、脳神経外科:4 件、泌尿器科:3 件、リウマチ科:36 件、血液内科:44 件、腎臓内科:45 件)。

このような問題は、本調査で使用したデータベースに限らず、どのようなデータベースにも潜在すると考えられた。医学部が講座制であり、診療科名としてナンバー科(例:第 1 内科の中に神経内科が含まれている)や臓器名や疾患名を組み合わせたもの(例:腎臓・リウマチ内科など)が慣例的に使われていることから、標榜情報の正確な把握は困難であることが多い。

今後、このような事態を極力回避するために、大学病院の診療科名を整理する手順と作業分担を明確にすることとした。具体的には、下記の 2 ステップで確認作業を行う。

- ① 抽出枠組みとなるデータベースから、大学病院で対象診療科を標榜していない施設をリストアップ(担当:調査事務局業務の受託業者)
- ② 上記リストについて、実際の標榜情報をウェブサイトなどで確認し、適宜修正(担当:疫学班班員あるいは臨床班事務局)

なお、最近実施された全国疫学調査について、同様の問題が生じていなかったか見直しを行った。調査事務局業務を外部委託することとなった 2011 年以降実施の 4 調査について、特に神経内科との関連で整理した(表 3)。対象診療科に「内科」が含まれていたなどの理由により、大きな問題は生じていなかったようであった。

D. 引用文献

- 1) 福島若葉, 橋本修二, 植田光晴, 安東由喜雄, 中村好一. アミロイドーシスの全国疫学調査(進捗状況). 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, 2015, pp18-23.
- 2) 川村孝, 編: 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) 難病情報センター, 特定疾患医療受給者証所持者数.
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356#p09> (2016年1月4日アクセス)

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

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「アミロイドーシスに関する調査研究班」(研究代表者: 安東由喜雄・熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野教授)との共同研究として実施した。

【アミロイドーシス診断基準】

厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班（2014年）

（1）主要事項

①アミロイド沈着に起因すると考えられる臓器障害・臓器所見を認め（※注1）、他に原因となる病態・疾患を認めない。

②病理学的に組織の細胞外にアミロイド沈着を認める（※注2）。

③アミロイドーシスを疑わせる画像所見もしくは検査所見を認める（※注3）。

（2）臨床診断の基準（※注4）

確実：主要項目のうち①と②を認める。

疑い：主要項目のうち①と③を認め、②を認めない、もしくは評価していない。

無症候性アミロイド沈着：主要項目の②を認め、①を認めない。

（※注1）．臓器障害は、神経、心臓、腎臓、消化管、肝臓、靭帯・骨・関節、脳、甲状腺、舌、唾液腺、皮膚、眼などに生じる可能性がある。以下は、頻度の高い症候であり、全身性アミロイドーシスを鑑別として疑うべきものである。

1．心症候：心室拡張不全（進行期は収縮不全）、不整脈、2．神経症候：小径線維主体の末梢神経障害（四肢末梢優位、温痛覚障害＞触覚障害）、自律神経障害による起立性低血圧や排尿障害、3．腎症候：ネフローゼ症候群、腎不全、4．手根管症候群。

（※注2）．コンゴレッド染色で赤橙色に染まり、偏光顕微鏡下で緑色～黄色の複屈折を示す。過マンガン酸処理による評価は信頼性に乏しいため実施しない。もしくは、電子顕微鏡で観察すると、幅 7～15 nm の細長い線維が錯綜して存在することでアミロイド沈着が確認できる。生検部位は症状のある臓器以外で代用される場合が多く、腹壁脂肪吸引や、消化管（胃や十二指腸）、皮膚、口唇などの生検が行われる。異なる組織部位で生検を繰り返し実施することで、アミロイド沈着が検出される場合がある。

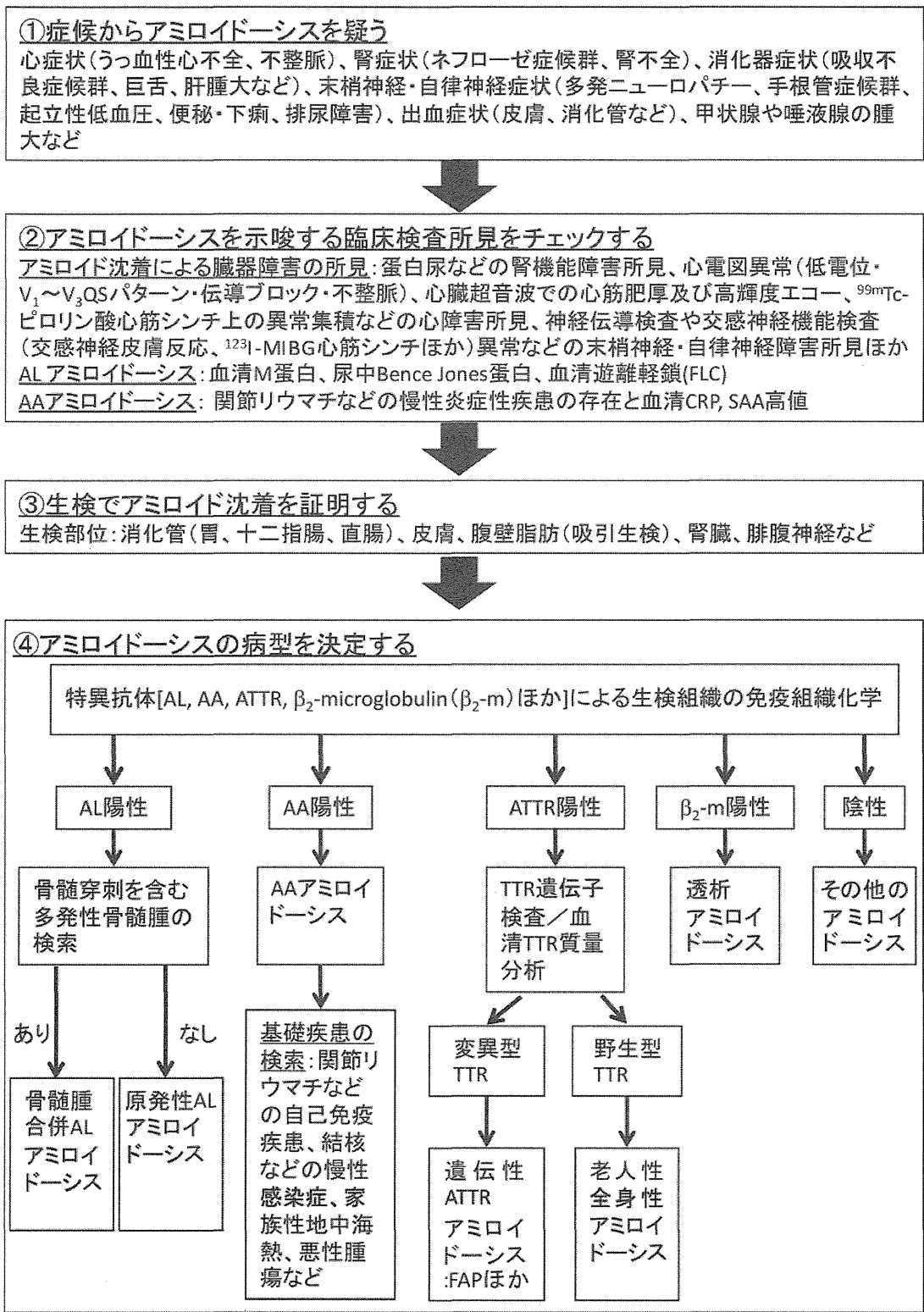
（※注3）．

- ・心アミロイドーシス（ALアミロイドーシス、老人性全身性アミロイドーシス、家族性アロイドポリニューロパチーなど）を疑わせる画像所見：ピロリン酸シンチでの集積所見、心エコーで心室の肥大および高輝度エコーなど。
- ・ALアミロイドーシスを疑わせる所見：血中M蛋白、尿中Bence Jones蛋白、血清遊離軽鎖（FLC）。
- ・AAアミロイドーシスを疑わせる所見：血清SAAの持続高値、慢性炎症性疾患に罹患。
- ・家族性アミロイドポリニューロパチーを疑わせる検査所見：トランスサイレチン（TTR）遺伝子変異、血清変異TTR、末梢神経障害を示唆する所見、アミロイドーシスの家族歴。
- ・老人性全身性アミロイドーシスを疑わせる所見：高齢、上記の心アミロイドーシスを疑わせる所見、手根管症候群。
- ・透析関連アミロイドーシスを疑わせる所見：手根管症候群、ばね指、破壊性脊椎関節症、脊柱管狭窄症、骨のう胞など。

（※注4）．予後や治療法がアミロイドーシスの病型により異なるため、免疫組織化学染色や質量分析法でアミロイドーシスの病型を明らかにする必要がある。遺伝性アミロイドーシスが疑われる場合は、アミロイド原因分子の遺伝子解析を行う。

全身性アミロイドーシス診断のためのフローチャート

(アミロイドーシス診療ガイドライン 2010 より)



アミロイドシス全国疫学調査：脳アミロイドアンギオパチー (CAA)

(1) 脳アミロイドアンギオパチー (CAA) 関連脳出血の診断基準

1. 確実 (definite CAA)

剖検による完全な脳の検索により以下の3点が証明される：a. 脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下脳出血、b. CAA 関連血管変化を伴う高度な CAA、c. 他の原因病変の欠如

2. ほぼ確実 (生検組織の陽性所見を伴う) (probable CAA with supporting pathology)

臨床データおよび病理組織 (血腫の吸引標本あるいは皮質生検) が以下の3点を示す：a. 脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下脳出血、b. 標本内に CAA、c. 他の原因病変の欠如

3. 臨床的にほぼ確実 (probable CAA)

臨床データおよび MRI/CT が以下の2点を示す：a. 脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下に限局する多発性出血 (小脳出血を含む)、b. 他の出血原因の欠如*

4. 疑い (possible CAA)

臨床データおよび MRI/CT が以下の2点を示す：a. 脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下の単発性出血、b. 他の出血原因の欠如*

*除外する他の出血原因：過度の抗凝固療法 (PT-INR >3.0)、頭部外傷、虚血性脳血管障害、血管奇形、血管炎、血液疾患あるいは凝固異常

#Boston criteria (Knudsen KA, et al. Neurology 2001;56:537-539)を改変

(2) 脳アミロイドアンギオパチー (CAA) 関連炎症・血管炎の診断基準

1. 病理学的に炎症細胞浸潤または血管炎を伴う CAA が証明される

2. 病理学的な検索は行われていないが、以下のすべての項目を満たす

a. 急性または亜急性発症である

b. 臨床症状として以下を少なくとも一つ以上認める：頭痛、精神症状、巣症状、けいれん発作

c. MRI の T2 強調画像や FLAIR で斑状または融合性の高信号を認める

病変の特徴として、非対称性のことが多く、mass effect を伴うことがあり、髄膜や大脳皮質の造影効果を伴うことがある

d. MRI の T2*強調画像や磁化率強調画像 (SWI) で、脳葉型の脳出血または多発性の皮質や皮質皮質下の出血/微小出血が認められる

e. 腫瘍や感染症といった他の原因が否定される

#Cuhng KK, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;80:20-26 を改変

アミロイドーシスの全国疫学調査 一次調査はがき

一次調査票 ※本調査票のみをご返送ください。

アミロイドーシス全国疫学調査

所属施設 _____、診療科 _____

記載者氏名 _____、記載日 2015年 月 日

<p>アミロイドーシス症例 <u>※別紙診断基準の確実、疑い、無症候性を対象とします。</u> (2012年1月1日～2014年12月31日)</p>
<p>1. なし、2. あり (合計 _____ 例)</p>
<p>アミロイドーシス病型診断 (病型確定 _____ 例、未確定 _____ 例)</p>
<p>※病型が確定している症例数に関して以下にご記載ください。</p> <p>① ALアミロイドーシス (_____ 例) ② AHアミロイドーシス (_____ 例) ③ AAアミロイドーシス (_____ 例) ④ 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) (_____ 例) ⑤ 老人性全身性アミロイドーシス (SSA) (_____ 例) ⑥ 透析関連アミロイドーシス (DRA) (_____ 例) ⑦ 脳アミロイドアンギオパチー (CAA) (1) 脳アミロイドアンギオパチー (CAA) 関連脳出血 (_____ 例) (2) 脳アミロイドアンギオパチー (CAA) 関連炎症・血管炎 (_____ 例) ⑧ 限局性アミロイドーシス (_____ 例) ⑨ その他のアミロイドーシス (_____ 例)</p>

※ 該当症例がない場合も、「1. なし」に○をつけご返送ください。

※ 「2. あり」の場合は、病型別の症例数をご教示ください。

※ アルツハイマー病は、本調査には含めません。

※ 2015年2月13日までに、ご返送ください。

表 1. アミロイドーシスの全国疫学調査 一次調査結果 (1) (2015年6月29日現在)

診療科	層	対象数	抽出数(抽出率)	回収数(回収率)	報告患者数	推計患者数	標準誤差	推計患者数の95%信頼区間
神経内科	大学病院	111	111 (100.0%)	79 (71.2%)	623	875	158	566 ~ 1,185
	500床以上	213	213 (100.0%)	111 (52.1%)	134	257	50	159 ~ 355
	400~499床	167	86 (51.5%)	42 (48.8%)	15	60	19	23 ~ 96
	300~399床	285	76 (26.7%)	34 (44.7%)	25	210	93	26 ~ 393
	200~299床	292	55 (18.8%)	23 (41.8%)	8	102	96	0 ~ 289
	100~199床	604	57 (9.4%)	27 (47.4%)	10	224	135	0 ~ 489
	99床以下	312	44 (14.1%)	26 (59.1%)	5	60	56	0 ~ 171
	特別階層	1	1 (100.0%)	1 (100.0%)	0	0	0	0 ~ 0
	小計	1,985	643 (32.4%)	343 (53.3%)	820	1,787	259	1,279 ~ 2,295
	消化器科	大学病院	118	118 (100.0%)	73 (61.9%)	153	247	31
500床以上		219	219 (100.0%)	76 (34.7%)	80	231	51	130 ~ 331
400~499床		193	98 (50.8%)	44 (44.9%)	92	404	190	31 ~ 776
300~399床		305	79 (25.9%)	33 (41.8%)	42	388	201	0 ~ 781
200~299床		342	59 (17.3%)	20 (33.9%)	8	137	92	0 ~ 318
100~199床		960	70 (7.3%)	36 (51.4%)	6	160	87	0 ~ 330
99床以下		963	50 (5.2%)	21 (42.0%)	9	413	399	0 ~ 1,194
特別階層		0	—	—	—	—	—	—
小計		3,100	693 (22.4%)	303 (43.7%)	390	1,979	505	990 ~ 2,968
循環器科		大学病院	118	118 (100.0%)	74 (62.7%)	599	955	59
	500床以上	249	249 (100.0%)	136 (54.6%)	285	522	47	429 ~ 615
	400~499床	218	112 (51.4%)	44 (39.3%)	83	411	124	168 ~ 654
	300~399床	383	98 (25.6%)	45 (45.9%)	39	332	122	93 ~ 571
	200~299床	420	67 (16.0%)	33 (49.3%)	21	267	122	28 ~ 507
	100~199床	1,150	80 (7.0%)	30 (37.5%)	5	192	108	0 ~ 404
	99床以下	1,078	54 (5.0%)	25 (46.3%)	1	43	42	0 ~ 125
	特別階層	0	—	—	—	—	—	—
	小計	3,616	778 (21.5%)	387 (49.7%)	1,033	2,722	254	2,225 ~ 3,219
	脳神経外科	大学病院	123	123 (100.0%)	76 (61.8%)	353	571	72
500床以上		244	244 (100.0%)	85 (34.8%)	461	1,323	237	858 ~ 1,789
400~499床		200	98 (49.0%)	42 (42.9%)	313	1,491	426	656 ~ 2,325
300~399床		350	91 (26.0%)	38 (41.8%)	243	2,238	1,061	159 ~ 4,318
200~299床		337	58 (17.2%)	20 (34.5%)	28	472	186	108 ~ 836
100~199床		685	60 (8.8%)	24 (40.0%)	13	371	235	0 ~ 831
99床以下		427	45 (10.5%)	22 (48.9%)	7	136	112	0 ~ 355
特別階層		0	—	—	—	—	—	—
小計		2,366	719 (30.4%)	307 (42.7%)	1,418	6,602	1,213	4,225 ~ 8,979
泌尿器科		大学病院	128	128 (100.0%)	89 (69.5%)	13	19	3
	500床以上	249	249 (100.0%)	150 (60.2%)	23	38	7	24 ~ 52
	400~499床	215	106 (49.3%)	67 (63.2%)	12	39	11	16 ~ 61
	300~399床	385	98 (25.5%)	52 (53.1%)	1	7	7	0 ~ 21
	200~299床	376	61 (16.2%)	34 (55.7%)	7	77	47	0 ~ 169
	100~199床	781	62 (7.9%)	38 (61.3%)	29	596	453	0 ~ 1,485
	99床以下	465	46 (9.9%)	24 (52.2%)	11	213	169	0 ~ 544
	特別階層	0	—	—	—	—	—	—
	小計	2,599	750 (28.9%)	454 (60.5%)	96	989	486	36 ~ 1,943
	リウマチ科	大学病院	85	85 (100.0%)	40 (47.1%)	121	257	66
500床以上		72	72 (100.0%)	32 (44.4%)	33	74	21	32 ~ 116
400~499床		59	37 (62.7%)	18 (48.6%)	39	128	69	0 ~ 263
300~399床		84	35 (41.7%)	14 (40.0%)	6	36	15	7 ~ 65
200~299床		123	37 (30.1%)	21 (56.8%)	20	117	40	39 ~ 195
100~199床		309	47 (15.2%)	23 (48.9%)	24	322	192	0 ~ 698
99床以下		304	42 (13.8%)	18 (42.9%)	2	34	22	0 ~ 77
特別階層		4	4 (100.0%)	4 (100.0%)	159	159	0	159 ~ 159
小計		1,040	359 (34.5%)	170 (47.4%)	404	1,128	220	696 ~ 1,559
血液内科		大学病院	88	88 (100.0%)	45 (51.1%)	215	420	50
	500床以上	100	100 (100.0%)	43 (43.0%)	133	309	67	177 ~ 441
	400~499床	54	33 (61.1%)	18 (54.5%)	16	48	12	24 ~ 72
	300~399床	71	34 (47.9%)	21 (61.8%)	13	44	14	16 ~ 72
	200~299床	47	23 (48.9%)	11 (47.8%)	7	30	14	2 ~ 58
	100~199床	72	33 (45.8%)	21 (63.6%)	31	106	73	0 ~ 250
	99床以下	31	21 (67.7%)	9 (42.9%)	0	0	0	0 ~ 0
	特別階層	3	3 (100.0%)	2 (66.7%)	249	374	215	0 ~ 796
	小計	466	335 (71.9%)	170 (50.7%)	664	1,331	244	854 ~ 1,809
	腎臓内科	大学病院	88	88 (100.0%)	51 (58.0%)	253	437	59
500床以上		104	104 (100.0%)	51 (49.0%)	287	585	202	189 ~ 981
400~499床		67	39 (58.2%)	15 (38.5%)	201	898	648	0 ~ 2,168
300~399床		92	38 (41.3%)	16 (42.1%)	40	230	40	152 ~ 308
200~299床		96	32 (33.3%)	18 (56.3%)	56	299	140	24 ~ 574
100~199床		144	40 (27.8%)	18 (45.0%)	224	1,792	2,270	0 ~ 6,242
99床以下		114	33 (28.9%)	17 (51.5%)	159	1,066	592	0 ~ 2,227
特別階層		1	1 (100.0%)	1 (100.0%)	72	72	0	72 ~ 72
小計		706	375 (53.1%)	187 (49.9%)	1,292	5,379	2,448	581 ~ 10,176
合計			15,878	4,652 (29.3%)	2,321 (49.9%)	6,117	21,917	2,821

表 2. アミロイドーシスの全国疫学調査 一次調査結果 (2) : 各病型の報告患者数、病床規模別 (2015年6月29日現在)

病型	層	対象数	抽出数(抽出率)	回収数(回収率)	報告患者数
① ALアミロイドーシス	大学病院	859	859 (100%)	524 (61.0%)	806
	500床以上	1,450	1,450 (100%)	685 (47.2%)	289
	400~499床	1,173	609 (51.9%)	289 (47.5%)	75
	300~399床	1,955	549 (28.1%)	250 (45.5%)	34
	200~299床	2,033	392 (19.3%)	180 (45.9%)	18
	100~199床	4,705	449 (9.5%)	217 (48.3%)	8
	99床以下	3,694	335 (9.1%)	162 (48.4%)	5
	特別階層	9	9 (100%)	8 (88.9%)	259
	合計	15,878	4,652 (29.3%)	2,315 (49.8%)	1,494
	② AHアミロイドーシス	大学病院	859	859 (100%)	524 (61.0%)
500床以上		1,450	1,450 (100%)	685 (47.2%)	2
400~499床		1,173	609 (51.9%)	289 (47.5%)	1
300~399床		1,955	549 (28.1%)	250 (45.5%)	1
200~299床		2,033	392 (19.3%)	180 (45.9%)	0
100~199床		4,705	449 (9.5%)	217 (48.3%)	0
99床以下		3,694	335 (9.1%)	162 (48.4%)	15
特別階層		9	9 (100%)	8 (88.9%)	2
合計		15,878	4,652 (29.3%)	2,315 (49.8%)	30
③ AAアミロイドーシス		大学病院	859	859 (100%)	525 (61.1%)
	500床以上	1,450	1,450 (100%)	685 (47.2%)	95
	400~499床	1,173	609 (51.9%)	289 (47.5%)	25
	300~399床	1,955	549 (28.1%)	250 (45.5%)	22
	200~299床	2,033	392 (19.3%)	180 (45.9%)	5
	100~199床	4,705	449 (9.5%)	217 (48.3%)	3
	99床以下	3,694	335 (9.1%)	162 (48.4%)	2
	特別階層	9	9 (100%)	8 (88.9%)	104
	合計	15,878	4,652 (29.3%)	2,316 (49.8%)	450
	④ 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)	大学病院	859	859 (100%)	524 (61.0%)
500床以上		1,450	1,450 (100%)	685 (47.2%)	49
400~499床		1,173	609 (51.9%)	289 (47.5%)	6
300~399床		1,955	549 (28.1%)	250 (45.5%)	10
200~299床		2,033	392 (19.3%)	180 (45.9%)	0
100~199床		4,705	449 (9.5%)	217 (48.3%)	1
99床以下		3,694	335 (9.1%)	162 (48.4%)	0
特別階層		9	9 (100%)	8 (88.9%)	3
合計		15,878	4,652 (29.3%)	2,315 (49.8%)	482
⑤ 老人性全身性アミロイドーシス(SSA)		大学病院	859	859 (100%)	524 (61.0%)
	500床以上	1,450	1,450 (100%)	685 (47.2%)	26
	400~499床	1,173	609 (51.9%)	289 (47.5%)	6
	300~399床	1,955	549 (28.1%)	250 (45.5%)	1
	200~299床	2,033	392 (19.3%)	180 (45.9%)	4
	100~199床	4,705	449 (9.5%)	217 (48.3%)	0
	99床以下	3,694	335 (9.1%)	162 (48.4%)	0
	特別階層	9	9 (100%)	8 (88.9%)	4
	合計	15,878	4,652 (29.3%)	2,315 (49.8%)	174
	⑥ 透析関連アミロイドーシス(DRA)	大学病院	859	859 (100%)	524 (61.0%)
500床以上		1,450	1,450 (100%)	685 (47.2%)	169
400~499床		1,173	609 (51.9%)	289 (47.5%)	192
300~399床		1,955	549 (28.1%)	250 (45.5%)	48
200~299床		2,033	392 (19.3%)	180 (45.9%)	37
100~199床		4,705	449 (9.5%)	217 (48.3%)	60
99床以下		3,694	335 (9.1%)	162 (48.4%)	156
特別階層		9	9 (100%)	8 (88.9%)	34
合計		15,878	4,652 (29.3%)	2,315 (49.8%)	715
⑦(1) 脳アミロイドアンギオパチー (CAA) 関連脳出血		大学病院	859	859 (100.0%)	525 (61.1%)
	500床以上	1,450	1,450 (100.0%)	685 (47.2%)	390
	400~499床	1,173	609 (51.9%)	289 (47.5%)	314
	300~399床	1,955	549 (28.1%)	252 (45.9%)	242
	200~299床	2,033	392 (19.3%)	180 (45.9%)	24
	100~199床	4,705	449 (9.5%)	217 (48.3%)	16
	99床以下	3,694	335 (9.1%)	162 (48.4%)	5
	特別階層	9	9 (100.0%)	8 (88.9%)	0
	合計	15,878	4,652 (29.3%)	2,318 (49.8%)	1,344
	⑦(2) 脳アミロイドアンギオパチー (CAA) 関連炎症・血管炎	大学病院	859	859 (100.0%)	524 (61.0%)
500床以上		1,450	1,450 (100.0%)	685 (47.2%)	15
400~499床		1,173	609 (51.9%)	289 (47.5%)	6
300~399床		1,955	549 (28.1%)	250 (45.5%)	1
200~299床		2,033	392 (19.3%)	180 (45.9%)	2
100~199床		4,705	449 (9.5%)	217 (48.3%)	1
99床以下		3,694	335 (9.1%)	162 (48.4%)	1
特別階層		9	9 (100.0%)	8 (88.9%)	0
合計		15,878	4,652 (29.3%)	2,315 (49.8%)	60
⑧ 限局性アミロイドーシス		大学病院	859	859 (100.0%)	524 (61.0%)
	500床以上	1,450	1,450 (100.0%)	685 (47.2%)	20
	400~499床	1,173	609 (51.9%)	289 (47.5%)	11
	300~399床	1,955	549 (28.1%)	250 (45.5%)	4
	200~299床	2,033	392 (19.3%)	180 (45.9%)	2
	100~199床	4,705	449 (9.5%)	217 (48.3%)	1
	99床以下	3,694	335 (9.1%)	162 (48.4%)	0
	特別階層	9	9 (100.0%)	8 (88.9%)	30
	合計	15,878	4,652 (29.3%)	2,315 (49.8%)	147
	⑨ その他のアミロイドーシス	大学病院	859	859 (100.0%)	525 (61.1%)
500床以上		1,450	1,450 (100.0%)	685 (47.2%)	12
400~499床		1,173	609 (51.9%)	289 (47.5%)	4
300~399床		1,955	549 (28.1%)	250 (45.5%)	2
200~299床		2,033	392 (19.3%)	180 (45.9%)	6
100~199床		4,705	449 (9.5%)	217 (48.3%)	1
99床以下		3,694	335 (9.1%)	162 (48.4%)	0
特別階層		9	9 (100.0%)	8 (88.9%)	0
合計		15,878	4,652 (29.3%)	2,316 (49.8%)	225
アミロイドーシス病型診断:未確定		大学病院	859	859 (100.0%)	523 (60.9%)
	500床以上	1,450	1,450 (100.0%)	679 (46.8%)	369
	400~499床	1,173	609 (51.9%)	283 (46.5%)	131
	300~399床	1,955	549 (28.1%)	250 (45.5%)	44
	200~299床	2,033	392 (19.3%)	177 (45.2%)	57
	100~199床	4,705	449 (9.5%)	216 (48.1%)	251
	99床以下	3,694	335 (9.1%)	161 (48.1%)	10
	特別階層	9	9 (100.0%)	8 (88.9%)	44
	合計	15,878	4,652 (29.3%)	2,297 (49.4%)	1,177

表 3. 2011 年以降実施の全国疫学調査 4 件について、大学病院における診療科抽出に問題が生じていたかを整理（特に「神経内科」との関連で）

実施年	対象疾患	対象診療科	抽出にかかる大きな問題の有無	詳細
2012	視神経脊髄炎	神経内科 内科 (*) 小児科 整形外科 脳神経外科 眼科 精神科	なし	* 当初は対象診療科に含まれていなかった (経緯) ・ 臨床班班員所属の大学病院（多くは神経内科）のうち、複数の施設が抽出されていないことに事前に気付いた ↓ ・ 神経内科の標榜がない大学病院は「内科」からリストアップし、宛先を神経内科責任者に変更 ・ 大学病院以外は、内科責任者を宛先とした
2012	傍シルビウス裂症候群	小児科 神経小児科 神経内科 脳神経外科 リハビリテーション科	なし	大学病院の神経内科が抽出されていなかったとしても、基本的に小児疾患であること、神経内科以外にも「小児科」「神経小児科」を対象としていたことから、「小児科の神経内科」はカバーできていたと考える
2013	特発性正常圧水頭症	神経内科 脳神経外科 精神科 内科 (**)	なし	** 視神経脊髄炎と異なり、内科受診患者を網羅的に把握する目的で、当初から対象診療科に含めていた ↓ 大学病院の神経内科が抽出されていなかったとしても、内科宛の依頼状が神経内科に届いていた可能性あり
2013	薬剤性過敏症症候群	皮膚科	なし	大学病院の標榜情報はほぼ正確であったと考えられる

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）
分担研究報告書

特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査
（一次調査の中間集計結果、および二次調査の進捗状況）

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）
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）
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：

本研究班考案の全国疫学調査の手法により、2014年1年間における特発性大腿骨頭壊死症（ION）の疫学像を明らかにする。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。本調査は、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」班と共同で実施する。

一次調査の調査対象は、全国の病院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。2014年1年間（2014年1月1日～12月31日）について、ION患者の受診有無、有りの場合は性別患者数の回答を依頼する。一次調査で「患者の受診有り」と回答した科に対して二次調査を実施し、個人票により「2012年1月1日～2014年12月31日（最近3年間）に確定診断された症例」の臨床疫学特性について情報を収集する。

全国の整形外科4,847科から1,226科（25%）を対象として選定し、2015年1月5日に一次調査を開始した。2015年6月15日現在、738科（回答率：60%）から13,563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23,100人（95%信頼区間：20,800～25,300）と推定された。二次調査は2015年8月12日に開始した。一次調査で「患者の受診あり」と回答した419科に個人票を送付し、11月13日現在、255科（61%）から2,289症例の個人票を回収している。

これまで実施されたION全国調査のうち、1995年、2005年実施分は本調査と同プロトコルで行われているため、経年変化を評価できる。1994年1年間のION受療患者数は7,400人（6,700～8,200）、2004年1年間の同患者数は11,400人（10,100～12,800）と推定されている。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た。

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、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。本報告書では、一次調査の中間集計結果および二次調査の進捗状況を報告する。

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) 調査対象期間

2014年(1年間)

2) 調査対象

① 一次調査

全国の病院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」を使用する。

② 二次調査

一次調査で「患者の受診あり」と回答した診療科を対象とする。

3) 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(資料1)を送付する。返信用はがき(資料2)により、2014年1年間(2014年1月1日~12月31日)について、当該診療科におけるION患者の受診有無、有りの場合は性別患者数の回答を依頼する。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「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。返信がない診療科については、再依頼(督促)を行う。また、個人票の記入もれや整合性のない回答内容について、各診療科に書面で補完・確認を依頼する。

二次調査では、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、「2012年1月1日~2014年12月31日(最近3年間)に確定診断された症例」を抽出して回答を依頼する。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。

4) 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)メディア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)

- ・ 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

(※二次調査の以下の作業は委託対象外であるため、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学で実施:再依頼状の発送・回収;個人票の記入もれや整合性のない回答内容につい

て各診療科に書面で補完・確認を依頼)

(倫理面への配慮)

一次調査で収集する情報は、対象診療科毎の受診患者数(男女別)のみであるため、倫理面で問題は生じない。

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。本調査独自の調査対象者番号とカルテ番号の対応表は、各診療科の鍵のかかる場所への保管を依頼する。

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

1) 一次調査の中間集計結果

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。

表1に、2015年6月15日現在の集計結果を示す。738科(回答率:60%)から13,563人のION患者が報告された。このうち、男性は6,961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23,100人(95%CI:20,800-25,300)と推定された。

2) 二次調査の進捗状況

2015年8月12日に二次調査を開始し、一次調査で「ION患者の受診あり」と回答した419科に個人票を送付した。「2012年1月1日~2014年12月31日(最近3年間)に確定診断された症例」を抽出して回答を依頼した。

10月下旬時点で未回答の診療科には文書で再依頼を行った。2015年11月13日現在、255科(61%)から、2,289人の個人票を回収した。今年度中に回収を終了し、次年度は収集したデータの整理・集計を行う。

3) 考察

2015年6月15日現在の一次調査中間集計結果によると、2014年1年間の全国におけるION受療患者数は約23,100人(95%CI:20,800-25,300)と推定された。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ー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。

厚生労働省による公表値によると、ION患者で特定疾患医療受給者証を所持している者は、2014(平成26)年度で17,918人である⁹⁾。本研究による推計受療患者数は、その人数を上回っていた。なお、2005年に実施のION全国疫学調査によると、二次調査個人票を回収した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890人(65%)であった¹⁰⁾。これらの数値から概算すると(17,918÷0.65≒27,600)、今回の中間集計で得られた全国の上乗患者数推定値(約23,100人)は大きく乖離した値ではないと考える。

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本研究班考案のプロトコール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) ニノ宮節夫, 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 2010; 468: 2715-2724.
 - 6) 難病情報センター, 病気の解説 (一般利用者向け), 特発性大腿骨頭壊死症 (公費対象).
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/160>
(2016年1月4日アクセス)
 - 7) 難病情報センター, 診断・治療指針 (医療従事者向け), 特発性大腿骨頭壊死症 (公費対象).
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/306>
(2016年1月4日アクセス)
 - 8) 川村孝, 編: 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.
 - 9) 難病情報センター, 特定疾患医療受給者証所持者数.
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356#p01> (2016年1月4日アクセス)
 - 10) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一, 玉腰暁子. 特発性大腿骨頭壊死症の

全国疫学調査—二次調査最終結果—. 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. 平成18年度総括・分担研究報告書, pp32-38, 2007.

E. 研究発表

1. 論文発表 (書籍を含む)

なし

2. 学会発表

福島若葉, 廣田良夫, 中村好一. 特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の全国疫学調査 (一次調査). 第74回日本公衆衛生学会総会 (2014年11月4日~6日, 長崎).

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

本研究は、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) との共同研究として実施した。

特発性大腿骨頭壊死症の診断基準

X線所見

1. 骨頭圧潰または crescent sign (骨頭軟骨下骨折線)
 2. 骨頭内の帯状硬化像の形成
 1. 2. については
 - (1) 関節裂隙が狭小化していないこと
 - (2) 臼蓋には異常所見がないこと
- を要する

検査所見

3. 骨シンチグラム：骨頭の cold in hot 像
4. 骨生検標本での修復反応層を伴う骨壊死層像
5. MRI：骨頭内帯状低信号域 (T1 強調像)

判定

確定診断：上記5項目のうち2つ以上を有するもの

除外診断

- ① 二次性(大腿骨頸部骨折後, 外傷性股関節脱臼後, 放射線照射後)大腿骨頭壊死
- ② 変形性股関節症
- ③ 減圧症に合併する大腿骨頭壊死
- ④ 小児に発生するペルテス病
- ⑤ 大腿骨頭すべり症
- ⑥ 一過性大腿骨頭萎縮症
- ⑦ 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折
- ⑧ 急速破壊型股関節症
- ⑨ 腫瘍性疾患
- ⑩ 骨系統疾患(骨端異形成症など)

特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 一次調査はがき

特発性大腿骨頭壊死症(ION)の一次調査

記載年月日 2015年____月____日

貴施設名：

貴診療科名：

ご回答医師名：_____

特発性大腿骨頭壊死症(ION)の診断基準を満たす症例

1. なし 2. あり → 例 (うち男性 例)

記入上の注意事項

- 貴診療科における 2014年1年間(2014年1月1日～12月31日) の受診患者数 (初診・再診を問わず、総てのION患者が対象) について、ご記入下さい。
- 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者のない場合でも「1.なし」に○をつけ、ご返送下さい。
- 後日、各症例について二次調査を行います (最近数年間に確定診断されたION症例についてご報告をお願いする予定です)。あわせてご協力下さいますようお願い申し上げます。

2015年1月23日(金)までにご返送いただければ幸いです。

表 1. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 一次調査結果 (2015年6月15日現在)

診療科	層	対象数	抽出数(抽出率)	回収数(回収率)	報告患者数	推計患者数	標準誤差	患者数の95%信頼区間
整形外科	大学病院	132	132 (100%)	103 (78.0%)	8,598	11,019	602	9,840 ~ 12,198
	500床以上	244	244 (100%)	151 (61.9%)	2,186	3,532	261	3,021 ~ 4,043
	400~499床	232	204 (87.9%)	120 (58.8%)	901	1,742	167	1,415 ~ 2,069
	300~399床	447	198 (44.3%)	115 (58.1%)	605	2,352	525	1,323 ~ 3,380
	200~299床	527	122 (23.1%)	71 (58.2%)	74	549	152	252 ~ 846
	100~199床	1,588	178 (11.2%)	96 (53.9%)	50	827	259	320 ~ 1,334
	99床以下	1,632	103 (6.3%)	53 (51.5%)	43	1,324	663	26 ~ 2,623
	特別階層	45	45 (100%)	29 (64.4%)	1,106	1,716	197	1,330 ~ 2,102
	計	4,847	1,226 (25.3%)	738 (60.2%)	13,563	23,061	1,141	20,826 ~ 25,297

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）
分担研究報告書

ライソゾーム病の全国調査に関する研究

研究分担者：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）

研究要旨： 難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病（ファブリーを含む）に関する調査研究班（以下 ライソゾーム調査研究班）」と協同し、全国調査の意義を確認し、来年度に全国調査を行うための準備を行った。

A. 研究目的

全国の患者数を推計することを目的に、全国調査第一次調査を行い、第二次調査でライソゾーム病の臨床像をより明らかにする。今年度は、全国調査を行うに当たり、その準備のために、全国調査の方法や意義、実施に当たっての注意点について、疫学班と臨床班の意識や理解の統一を図ることに費やした。

B. 研究方法

現在までに行われた全国調査の概要を説明し、来年度行う全国調査に対しての、より具体的な計画を立案する。

（倫理面への配慮）

全国調査に当たって、ライソゾーム調査研究班の担当機関である成育医療センターにて倫理申請を行う。この申請は小児慢性疾患、特定疾患のデータベースを扱うこと、全国調査を行うことについてのものとする。

C. 研究結果と考察

現時点での課題、問題点について記す。

- ・送付する診療かをどうするか
- ・重複をどうするか
- ・一次調査の体裁をどうするか
- ・スケジュールをどうするか
- ・郵送業務の外注先をどうするか

D. 引用文献

当該なし

E. 研究発表

1. 論文発表（書籍を含む）

当該なし

2. 学会発表

当該なし

F. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む）

1. 特許取得

当該なし

2. 実用新案登録

当該なし

3. その他

当該なし

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費補助金難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病（ファブリーを含む）に関する調査研究班との共同研究として実施した。

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）
分担研究報告書

門脈血行異常症の全国疫学調査

研究協力者：大藤さとし（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：古市 好宏（東京医科大学消化器内科）
研究協力者：森安 史典（東京医科大学消化器内科）
研究代表者：中村 好一（自治医科大学公衆衛生学）

研究要旨：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究・門脈血行異常症分科会」（分科会長：森安史典 東京医科大学消化器内科教授）と共同で、門脈血行異常症（特発性門脈圧亢進症：IPH、肝外門脈閉塞症：EHO、バッド・キアリ症候群：BCS）の全国疫学調査を実施中である。一次調査の対象は、内科（消化器担当）、外科（消化器担当）、小児科、小児外科とし、全国の医療機関（15,167科）から、病床規模別に層化無作為抽出法にて、4,033科（26.7%）を選定した。4,033診療科に対し「2014年の1年間に受診したIPH、EHO、BCSの患者数（男女別）」を調査したところ（一次調査）、「患者あり」と回答した診療科は299であり、報告患者数は合計947人（IPH：399人、EHO：368人、BCS：180人）であった。また、2014年の年間受療患者数はIPH：980人（95%CI, 780-1200人）、EHO：770人（610-920人）、BCS：420人（300-540人）と推計された。男女比は、IPH 0.37：1、EHO 1.43：1、BCS 1.43：1であった。

二次調査は、一次調査で「患者あり」と回答した299診療科に対して、人数分の調査票を送付することにより実施した。2015年12月28日時点で、調査票の返送が得られたのは185科であり（回収率：61.9%）、合計584人（IPH：271人、EHO：201人、BCS：112人）の情報を得た。

今後、二次調査の回答を踏まえ、年間受療患者数の最終解析を行なうとともに、臨床疫学特性についての解析を進める。

A. 研究目的

門脈血行異常症は、門脈血行動態の異常を来す原因不明の疾患であり、肝不全等を惹起し患者のQOLを著しく低下させる難治性疾患である。しかし、これら疾患はきわめて稀であり、その病因病態は未だ解明できていないのが現状である。そこで、本研究では、門脈血行異常症（特発性門脈圧亢進症：IPH、肝外門脈閉塞症：EHO、バッド・キアリ症候群：BCS）の全国疫学調査を行ない、当該疾患の有病者数を推計するとともに、臨床疫学像を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

本研究班において確立されている調査プロ

トコール¹⁾に従って実施する。

一次調査の調査対象科は、内科（消化器担当）、外科（消化器担当）、小児科、および小児外科とし、全国の医療機関から病床規模別に層化無作為抽出法にて選定した。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%とした。特に患者が集中すると考えられる6医療機関は、特別階層として100%の抽出率で調査対象に含めた。

一次調査の調査内容は「2014年1月1日から2014年12月31日の期間に、IPH、EHO、BCSの各疾患で受診した患者数（男女別）」である。

これらの情報を用いて、年間受療患者数を推計する。

二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対して、人数分の調査個人票を送付し、各患者の臨床疫学特性に関する情報を収集する。調査内容は、基本特性（性別、生年月、病名、発症日、診断日）、家族歴、既往歴、診断時の症状、検査所見（血液、内視鏡、画像、組織）、診断後の治療、転帰、などである。

（倫理面への配慮）

一次調査は受診患者数および性別のみの調査であるため、倫理面で問題は生じない。

二次調査では診療録から臨床情報を収集するため、個人情報保護の観点に十分配慮する必要がある。従って、二次個人調査票には氏名および施設カルテ番号を記載せず、本調査独自の調査対象者番号のみ記載し、施設カルテ番号と調査対象者番号の対応表は各診療科で厳重に保管することを依頼した。なお、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」によると、二次調査は「匿名化された既存情報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。研究の目的を含む研究の実施についての情報公開は、参加施設の外来および病棟に「特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッド・キアリ症候群の患者様へのお知らせとお願い」というポスターを掲示することにより行う。

本研究の実施にあたっては、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会および東京医科大学倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果と考察

全国の医療機関 15,167 科から 4,033 科 (26.6%) を抽出し、2015 年 1 月に一次調査を実施した。2015 年 1 月末日時点で調査票の返送が得られたのは 1,630 科であったため (回収率: 40.4%)、同年 2 月、一次調査に未回答の診療科に対し、再依頼状を送付した。その結果、2015 年 3 月末日時点での返送数は 2,409 (回収率: 59.4%) に達した。

1) 特発性門脈圧亢進症

2,409 診療科のうち、「患者あり」と回答した診療科は 161 であり、報告患者数は合計

381 人 (男 125 人、女 256 人) であった。2014 年 1 年間の当該疾患による受療患者数 (95% 信頼区間) は 980 人 (780-1200 人) と推計された。また、男女別に検討したところ、男女比は 0.37 : 1 であった。

2) 肝外門脈閉塞症

2,409 診療科のうち、「患者あり」と回答した診療科は 166 であり、報告患者数は合計 362 人 (男 202 人、女 160 人) であった。2014 年 1 年間の当該疾患による受療患者数 (95% 信頼区間) は 770 人 (610-920 人) と推計された。男女比は 1.43 : 1 であった。

3) バッド・キアリ症候群

2,409 診療科のうち、「患者あり」と回答した診療科は 100 であり、報告患者数は合計 175 人 (男 98 人、女 77 人) であった。2014 年 1 年間の当該疾患による受療患者数 (95% 信頼区間) は 420 人 (300-540 人) と推計された。男女比は 1.43 : 1 であった。

2015 年 7 月、一次調査で「患者あり」と回答した 299 診療科に対して、二次調査を開始した。また、適宜、記入漏れ項目の補完に関する再依頼も行なった。2015 年 10 月時点で、返送率が 40% と低かったこともあり、未回答の 180 診療科に再依頼状を送付した。その結果、2015 年 12 月 28 日時点で、合計 185 科から調査票の返送が得られ (回収率: 61.9%)、合計 584 人 (IPH: 271 人、EH0: 201 人、BCS: 112 人) の情報を得た。

今後、二次調査の回答を踏まえ、年間受療患者数の最終解析を行なうとともに、臨床疫学特性についての解析を進める予定である。

D. 引用文献

1) 川村孝 編著: 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.

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