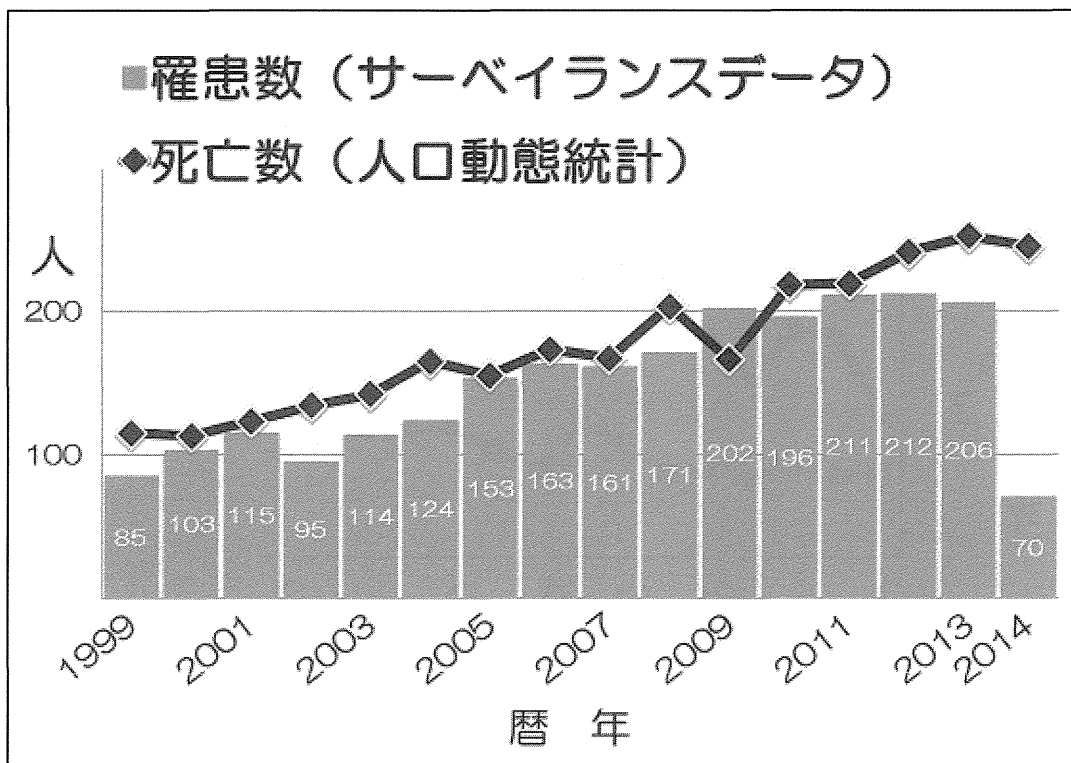
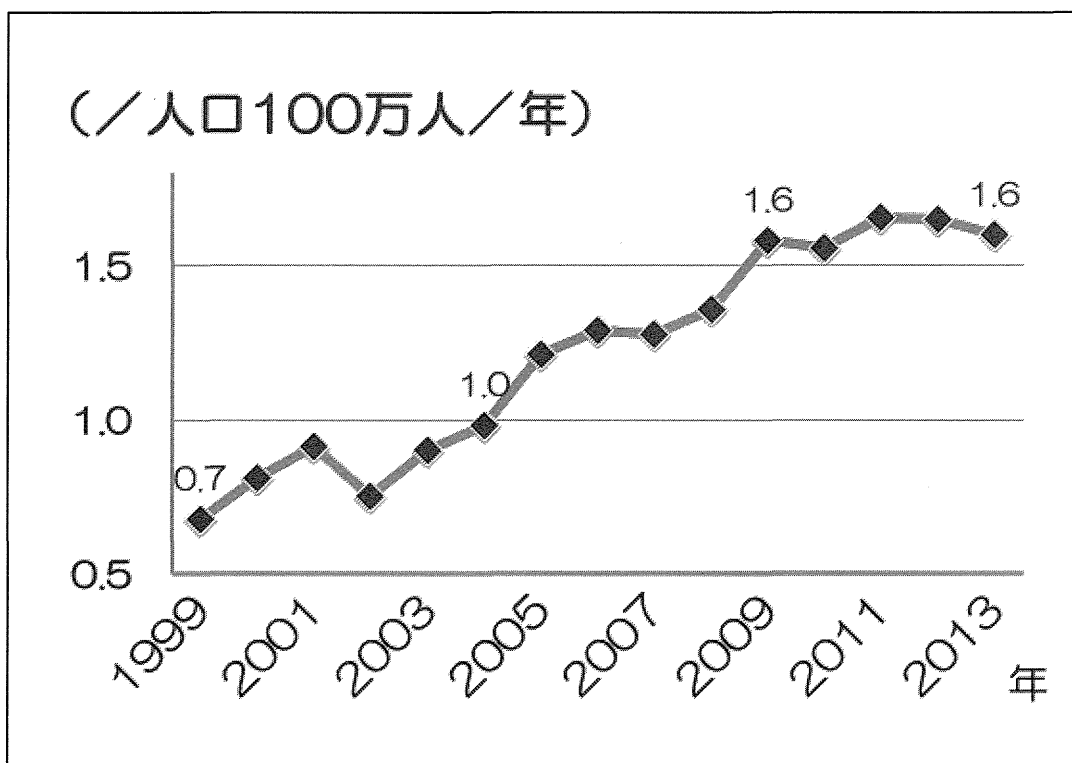


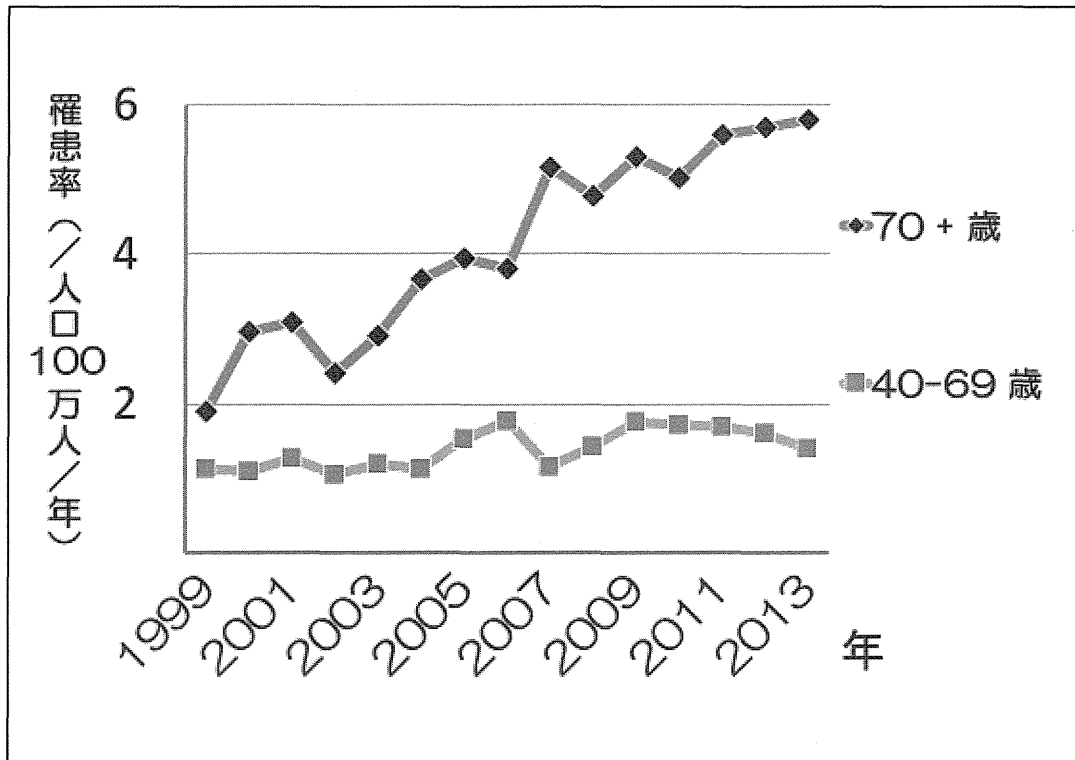
【図1】プリオン病：発病者数と死亡者数の年次推移（N=2499）



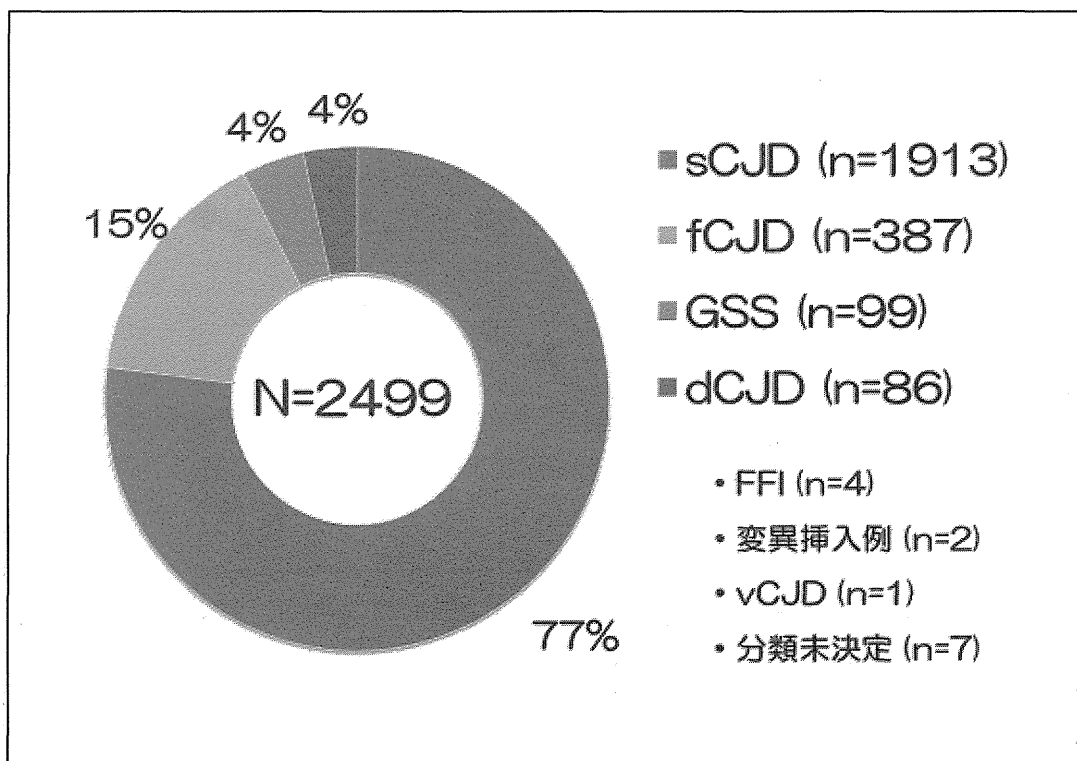
【図2】プリオン病：罹患率（全体）の推移（N=2499）



【図3】プリオン病：罹患率（年齢2群）の推移（N=2499）



【図4】プリオン病：病態分類別の分布（N=2499）



【表 1】プリオン病：病態分類別の性・発病時年齢分布（N=2499）

	全患者	孤発性CJD* 1		遺伝性プリオン病				獲得性(感染性)プリオン病		分類 未定の CJD*4
				家族性CJD* 2		GSS	FFI	その他*3	硬膜移植 歴のあるCJD	
性										
男	1075 (43)	817 (43)	167 (43)	47 (47)	3	1	37 (43)	1	2	
女	1424 (57)	1096 (57)	220 (57)	52 (53)	1	1	49 (57)		5	
発症年齢(歳)										
10-19	4		1 (0)			1	2 (2)			
20-29	9 (0)	1 (0)	1 (0)	2 (2)			5 (6)			
30-39	31 (1)	13 (1)	1 (0)	10 (10)			7 (8)			
40-49	81 (3)	47 (2)	11 (3)	12 (12)	1	1	7 (8)	1	1	
50-59	359 (14)	251 (13)	39 (10)	47 (47)	2		20 (23)			
60-69	732 (29)	594 (31)	87 (22)	23 (23)	1		25 (29)		2	
70-79	923 (37)	740 (39)	156 (40)	5 (5)			18 (21)		4	
80-89	338 (14)	253 (13)	83 (21)				2 (2)			
90-99	18	10 (1)	8 (2)							
不明	4	4								
病型別の患者数分布	2499 (100)	1913 (77)	387 (15)	99 (4)	4	2	86 (3)	1	7	
発症平均年齢(歳)	68.4	69.1	71.5	54.3	54.5		57.7			
標準偏差(歳)	10.4	9.9	11.2	10.5	6.4		16.1			
最年長(歳)	95	95	93	75	61		81			
最年少(歳)	15	22	15	22	46		15			

略語) CJD = Creutzfeldt-Jakob disease; GSS = Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome; FFI = fatal familial insomnia 括弧内は%(四捨五入の関係で合計が100%にならないこともあ

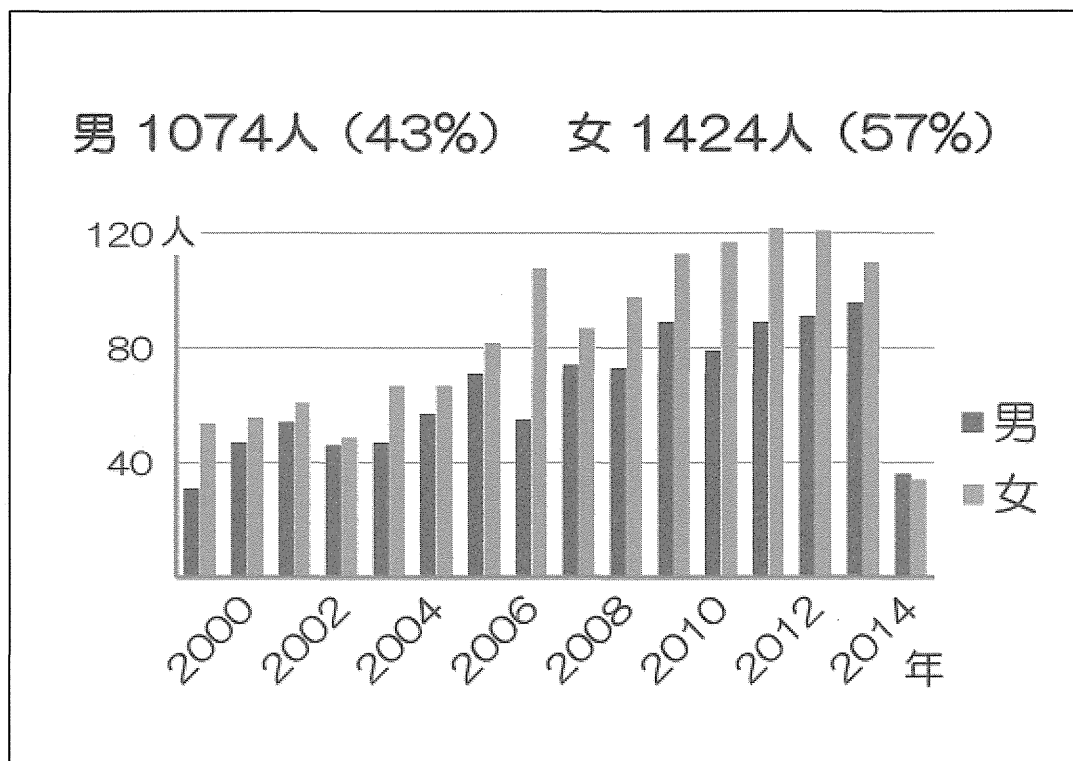
\*1 プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

\*2 プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

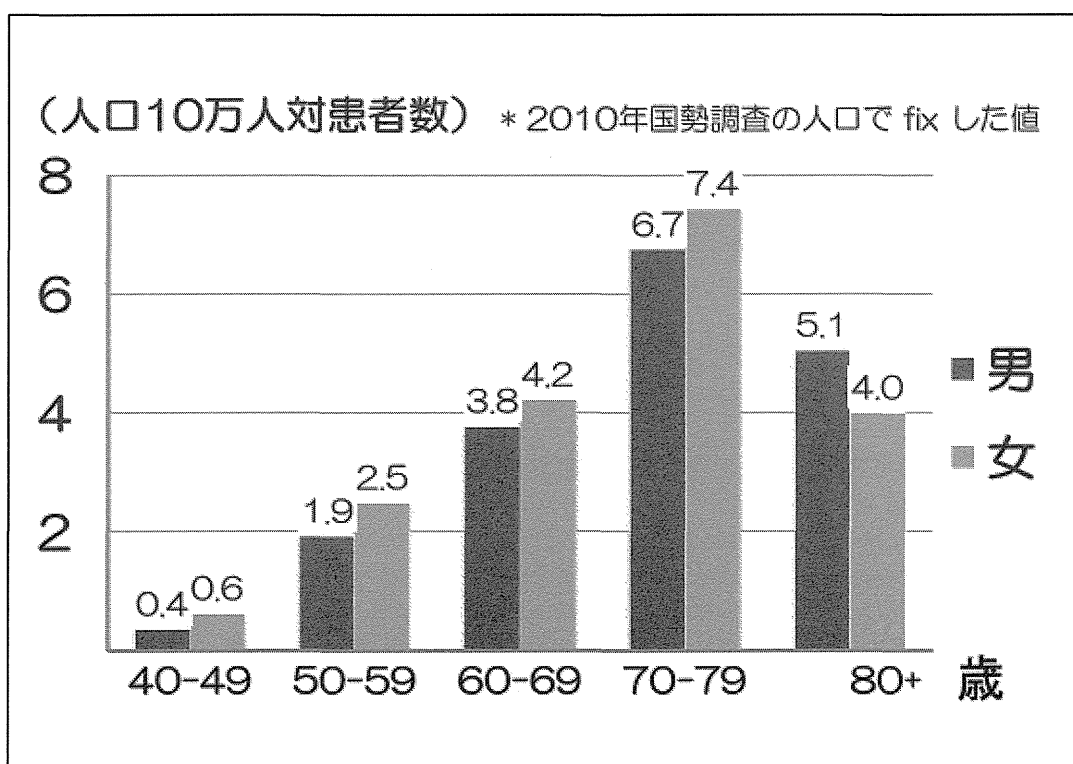
\*3 遺伝性プリオン病(挿入変異例)

\*4 硬膜移植歴を調査中が4例、患者死亡(剖検なし)により追加情報なしが1例、プリオン蛋白遺伝子検索中が1例、家族歴を調査中が1例ある。

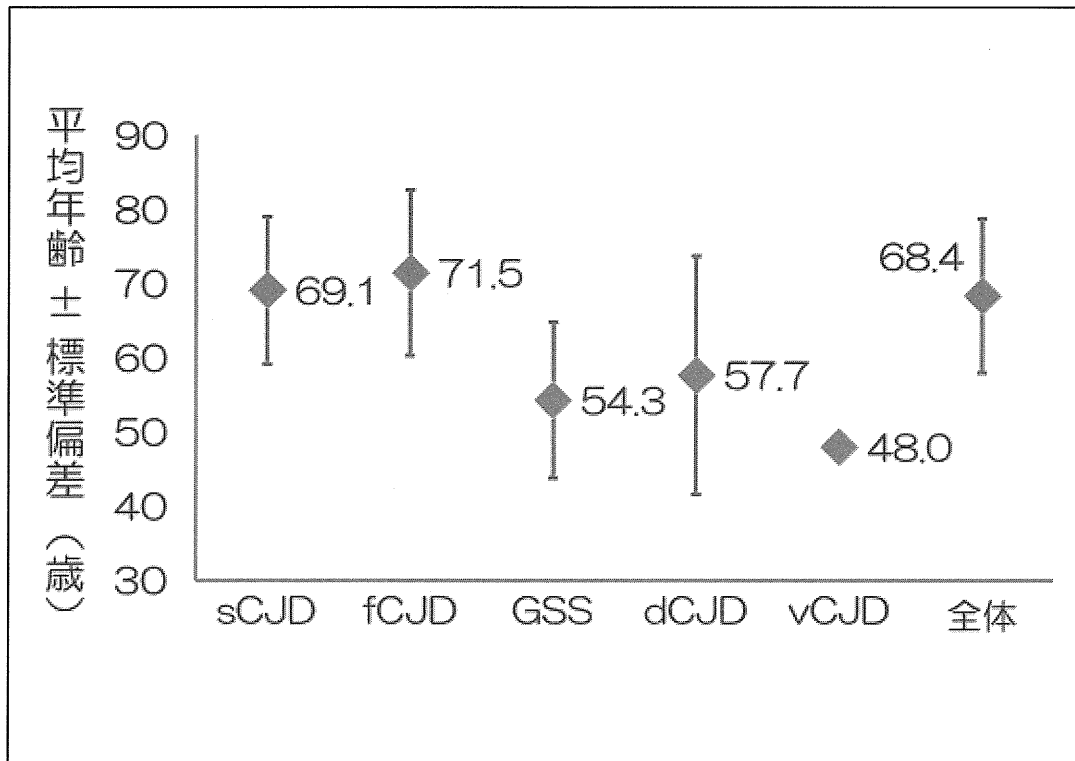
【図 5】 プリオン病：男女別の年次推移 （ N=2499 ）



【図 6】 プリオン病：男女別の年齢調整患者数 （ N=2499 ）



【図 7】 プリオン病：病態分類別の発病時平均年齢（ N=2499 ）



【表 2】プリオン病：病態分類別の主要症候・検査所見の特徴；出現頻度（N=2499）

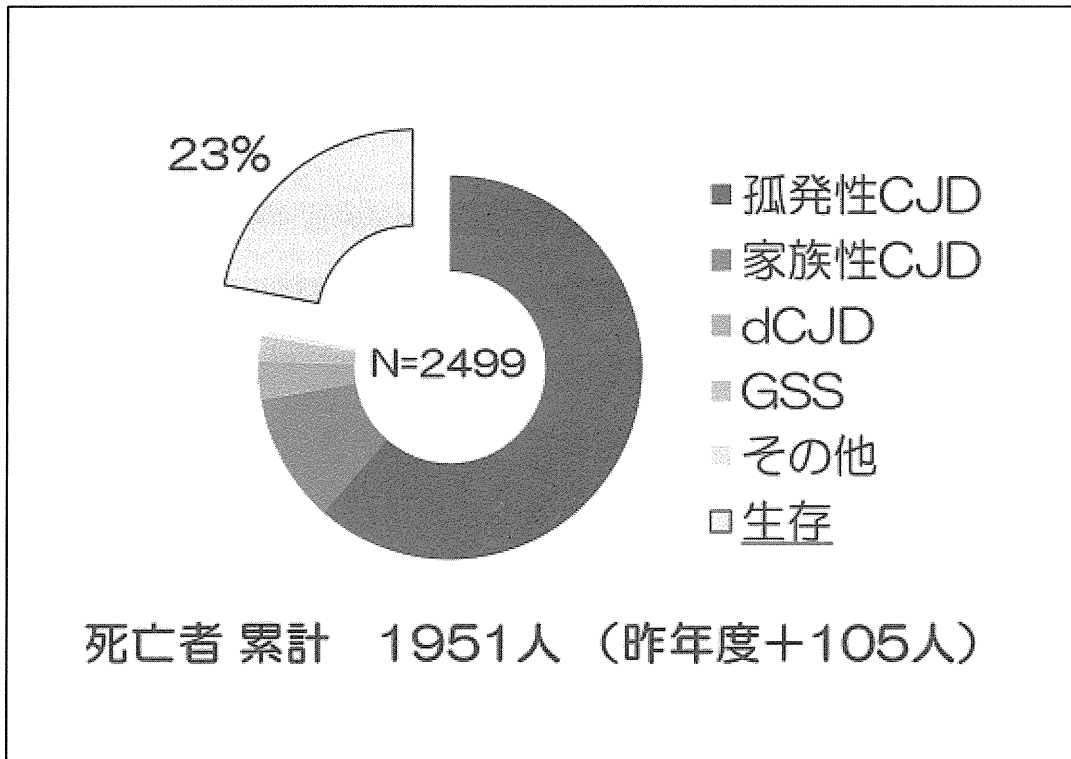
	全患者 (N = 2499)	孤発性CJD* <sup>1</sup> (n = 1913)	家族性CJD* <sup>2</sup> (n = 387)	GSS (n = 99)	硬膜移植歴の あるCJD (n = 86)
経過の進行性 (+)	2478 (99)	1900 (99)	380 (98)	99 (100)	85 (99)
臨床症候					
ミオクローヌス	1926 (77)	72 (4)	211 (55)	24 (24)	72 (84)
進行性認知症又は意識障害	2434 (97)	1891 (99)	378 (98)	68 (69)	84 (98)
錐体路症状	1489 (60)	1179 (62)	196 (51)	46 (46)	60 (70)
錐体外路症状	1353 (54)	1062 (56)	200 (52)	30 (30)	54 (63)
小脳症状	1243 (50)	937 (49)	152 (39)	81 (82)	64 (74)
視覚異常	896 (36)	781 (41)	71 (18)	6 (6)	36 (42)
精神症状	1441 (58)	1161 (61)	182 (47)	40 (40)	52 (60)
無動・無言状態	1959 (78)	1580 (83)	257 (66)	43 (43)	73 (85)
脳波所見					
PSD (+)	1811 (72)	1593 (83)	144 (37)	13 (13)	56 (65)
MRI所見					
脳萎縮 (+)	1498 (60)	1162 (61)	215 (56)	51 (52)	59 (69)
高信号 (+)	2116 (85)	1670 (87)	356 (92)	34 (34)	49 (57)

略語) CJD = Creutzfeldt-Jakob disease; GSS = Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome 括弧内は%

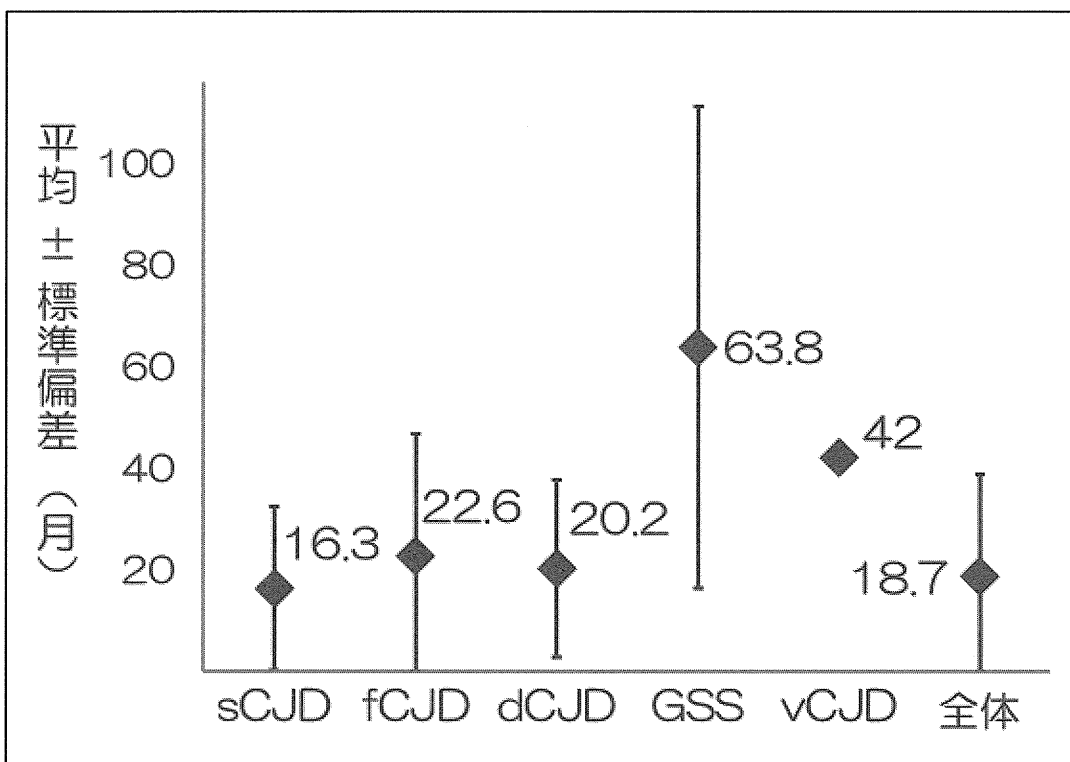
\*<sup>1</sup> プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

\*<sup>2</sup> プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

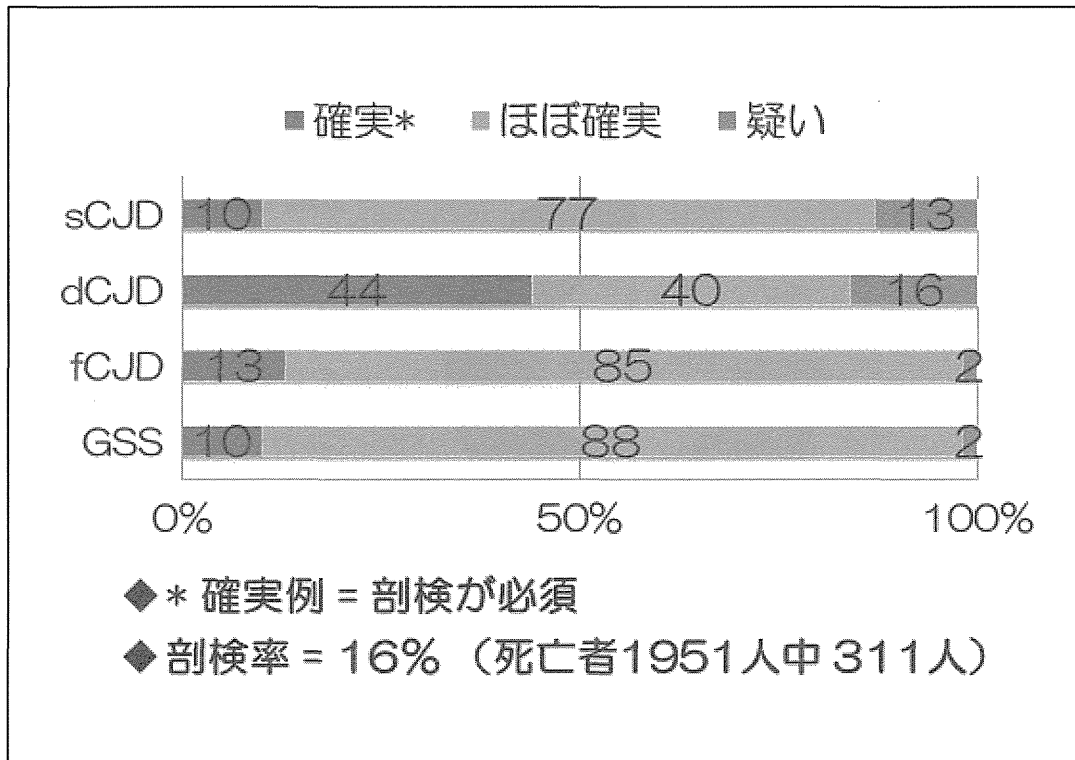
【図 8】 プリオン病：死亡者の状況 （ N=2499 ）



【図 9】 プリオン病：病態分類別の発病～死亡までの期間 （ n=1951 ）



【図 10】 プリオン病：病態分類別の診断の確実度 （ N=2499 ）



【表 3】 プリオン病：病態分類別の剖検率 （ n=1951 ）

	死亡者数	剖検実施者数	剖検実施率(%)
孤発性CJD	1535	207	13
変異型CJD	1	1	100
硬膜移植歴を有するCJD	80	35	44
家族性CJD	272	55	20
GSS	54	9	17
FFI	3	3	100
分類未定のCJD	6	1	17
合計	1951	311	16

剖検の実施は判明しているが結果がまだサーベイランス委員会で検討されていない例や生検によって確実例となった例が存在する。

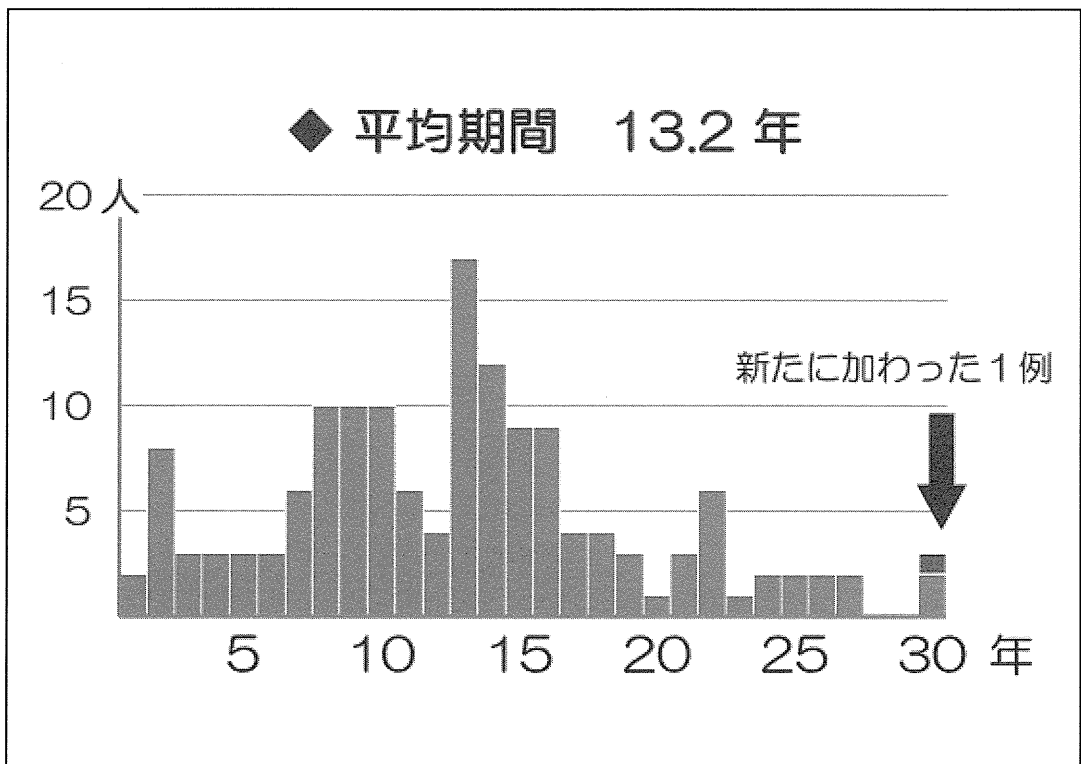


【表 4】 dCJD の特徴：硬膜移植のもととなった病態 （ n=149 ）

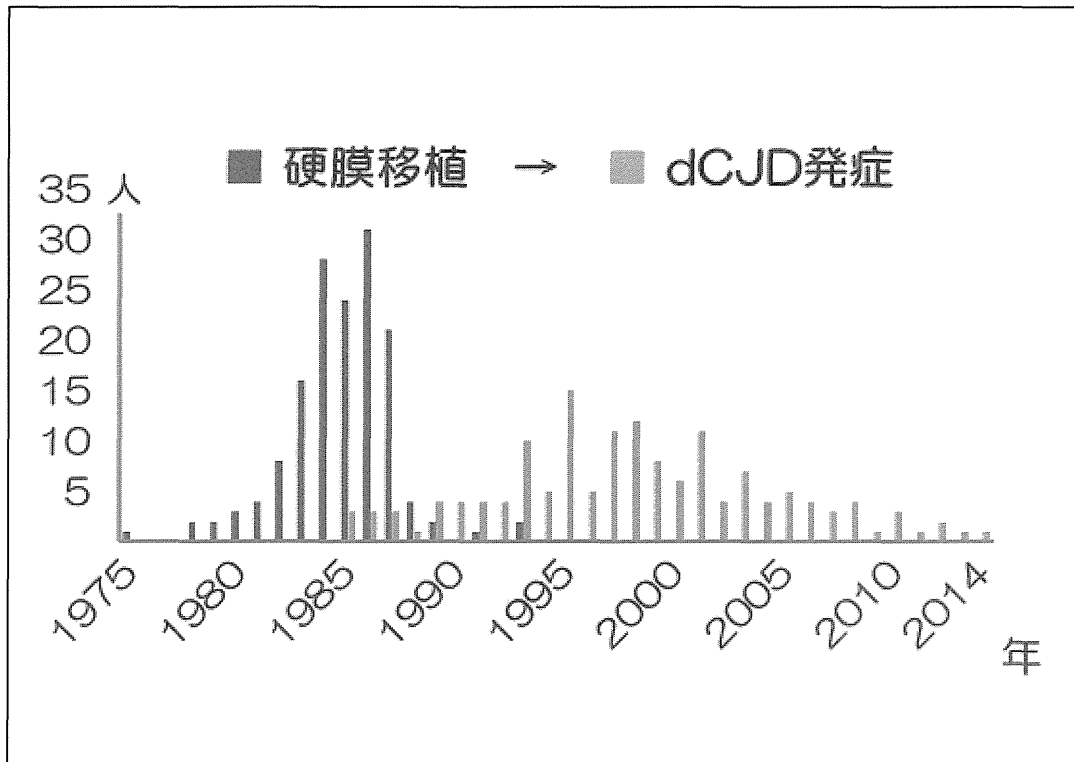
病態(疾患)	人数 ( % )
脳腫瘍	66 ( 44 )
脳出血	25 ( 17 )
未破裂動脈瘤	9 ( 6 )
脳血腫	7 ( 5 )
奇形	8 ( 5 )
事故	6 ( 4 )
顔面痙攣	19 ( 13 )
三叉神経痛	7 ( 5 )
その他 <sup>1)</sup>	2 ( 1 )
計	149 ( 100 )

1) 後縦靱帯骨化症1例, および  
外傷後てんかんのfocus除去手術1例

【図 11】 dCJD の特徴：硬膜移植から発病までの期間の分布 （ n=149 ）



【図 12】 dCJD の特徴：硬膜移植と dCJD 発病の分布 ( n=149 )



## 薬剤性過敏症症候群全国疫学調査終了後の追跡(後遺症)調査結果

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, 廣田良夫(大阪市大院医学研究科公衆衛生)

研究要旨：本研究は平成 25(2013)年に実施した薬剤性過敏症症候群(DIHS: Drug-induced hypersensitivity syndrome)全国疫学調査終了後に出現した後遺症を確認することを目的とする。DIHS 全国疫学調査は患者数推計、臨床疫学像について多くの知見を得て終了し、二次調査により、発症～1年以内の後遺症は確認されたが、糖尿病や自己免疫性甲状腺炎などの後遺症が数年後に報告される例があるとの指摘から、今回追跡調査を行った。

追跡対象は全国疫学調査二次調査結果から死亡例等を除く 126 施設 209 例とした。調査票は全国疫学調査で用いた二次調査票の後遺症に関する項目に数項目(透析導入、脱毛、白斑、血栓形成等)追加したものを作成した。平成 27 年 2 月順天堂大学倫理審査の承認後、3 月初旬に調査を開始し、現在までに 104 施設から 178 例が回収された。回収率は 8 割以上と良好であった。後遺症は全国疫学調査(2013 年)時、222 例中 29 例(13.1%)に認められたが、今回の調査でさらに 11 例の報告があり、累積で 40 例(18.0%)の後遺症が確認された。死亡は全国疫学調査時 8 例(3.6%)の報告があったが、追跡調査で 4 例の報告があり、合計 12 例(5.4%)が確認された。追跡調査で「後遺症なし」の回答は 41%であったが、「不明」の回答と追跡不能例を合わせた予後不明は 35.6%であった。

### A. 研究目的

本研究は平成 25(2013)年に実施した「重症多形性滲出性紅斑に関する研究班 薬剤性過敏症症候群(DIHS: Drug-induced hypersensitivity syndrome)全国疫学調査」の、研究期間終了後に出現した後遺症を確認することが目的である。

### B. 研究方法

- 1) 追跡対象は平成 25 年に実施した DIHS 全国疫学調査二次調査分析対象 222 例から死亡例や担当医退職等で追跡不能となった例を除く 126 施設、209 例とした。
- 2) 後遺症調査票は DIHS 全国疫学調査で用いた二次調査票のうち、後遺症に関する項目に数項目(透析導入、脱毛、白斑、血栓形成等)を追加したもの(資料1)を用いた。
- 3) 郵送法により追跡対象施設に調査依頼状

と後遺症調査票、返信用封筒を送付し、担当医記入後に順天堂大学への返送を依頼した。

- 4) 本調査で DIHS 発症から数年以内に出現した後遺症の頻度や内容を明らかにする。

(倫理面への配慮)

後遺症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 は他の難病と異なり長期にわたる慢性疾患ではないが、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<sup>1,2)</sup>。また、DIHS は回復してから数カ月～数年後に糖尿病や自己免疫性甲

状腺炎などの後遺症を発症する例がある<sup>3)</sup>ことが指摘されている。

DIHS 全国疫学調査は全国の患者数推計、臨床疫学像について多くの知見を得て平成26年3月末で終了した<sup>4)</sup>。同調査で発症から1年以内の後遺症(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)について確認できた<sup>4)</sup>が、今回は発症から数年後の後遺症を確認するため、全国調査二次調査協力施設に後遺症に関する追跡調査を行った。

平成27(2015)年2月に倫理審査の承認が得られ、同年3月初旬に追跡調査を開始した。現在までに104施設から178例回収された。担当医退職や異動のために調査票が届かなかった4施設4例を除く回収率は8割以上と良好であった。

図1に全国調査(2013年)と追跡調査(2015年)で把握したDIHS発症後1年以内、および3年以内の後遺症発症割合を示す。全国調査では2012年の1年間にDIHSで受療した患者が対象であったためDIHS治療中で後遺症不明の症例も少数含まれていたが発症から1年以内の後遺症は222例中29例(13.1%)に認められた。今回の追跡調査でさらに11例の報告があり、累積で40例(18.0%)の後遺症が確認された。死亡例は全国調査時8例(3.6%)であったが、追跡調査でさらに4例の報告があり、合計12例(5.4%)が確認された。一方追跡調査で「後遺症なし」の回答は41%だったが、「不明」の回答と追跡不能例を合わせた予後不明は35.6%であった。

DIHS 全国疫学調査(2013年)で把握した各後遺症発症割合と追跡調査で把握した各後遺症累積発症割合を表1に示す。全国疫学調査(2013年)で呼吸器障害の後遺症は2例(0.9%)追跡調査で3例が確認され、計5例(2.3%)となった。肝機能障害の後遺症は全国疫学調査時に8例(3.6%)であったが、追跡調査で4例が確認され、計12例(5.4%)となった。腎機能障害の後遺症は全国疫学調査では6例(2.7%)、追跡調査で1例確認され、計7例(3.2%)となった。糖尿病は全国疫学調査で16例(7.2%)の報告があり、全てⅡ型であったが、追跡調査で3例追加され計19例(8.6%)となった。いずれもⅡ型であった。甲状腺疾患の後遺症は全国疫学調査で6例(2.7%)確認されたが、追跡調査で3例確認され、計9例(4.1%)となった。脱毛は全

国疫学調査で2例(0.9%)報告があったが、追跡調査で4例確認され、計6例(2.7%)となった。全国疫学調査ではその他の後遺症として4例(1.8%)の報告があったが、追跡調査でさらに白斑等の後遺症が確認され、計12例(5.4%)となった。

死亡は全国疫学調査で8例だったが、追跡調査で4例の死亡が確認され、計12例となった。全国疫学調査で把握した死因は肺炎や敗血症等であったが、追跡調査でも肺炎や他の死因が確認された。

今後、後遺症発症および死亡の有無で被疑薬、既往歴、原疾患、治療法、合併症について比較する予定である。

#### 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) 狩野葉子, 塩原哲夫. 重症薬疹. アレルギー・免疫. 2014; 21(3): 86-95.
- 4) 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫, 福島若菜, 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: 日本におけるベーチェット病の臨床疫学像. 月刊リウマチ科 53: 537-542, 2015.
2. 照井正, 秋山真志, 池田志孝, 小澤明, 金蔵拓郎, 黒澤美智子, 小宮根真弓, 佐野栄紀, 根本治, 武藤正彦, 山西清文, 岩月啓氏: 膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン2014年度版. 日本皮膚科学会雑誌 125: 2211-2257, 2015.

##### 2. 学会発表

1. 栗山長門, 宮嶋雅一, 中島円, 黒沢美智子, 福島若菜, 渡邊能行, 尾崎悦子, 廣田良夫, 玉腰暁子, 森悦朗, 加藤丈夫, 浦江明憲, 新井一: 特発性正常圧水頭症患者の全国調査解析について - 経過報告 -. 第16回日本正常圧水頭症学

会, 岡山, 2/28, 2015.

2. 中島円, 宮嶋雅一, 萩野郁子, 黒沢美智子, 栗山長門, 渡邊能行, 尾崎悦子, 福島若菜, 廣田良夫, 玉腰暁子, 森悦朗, 加藤丈夫, 浦江明憲, 新井一: 全国疫学調査による特発性正常圧水頭症患者の疫学像/治療について. 第16回日本正常圧水頭症学会, 岡山, 2/28, 2015.

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.

4. 黒沢美智子, 縣俊彦, 天谷雅行, 稲葉裕, 横山和仁: 稀少難治性皮膚疾患天疱瘡の患者数と年齢分布の将来予想. 第74回日本公衆衛生学会総会, 長崎, 11/4-6, 2015.

5. 黒沢美智子, 縣俊彦, 稲葉裕, 横山和仁: 増える難病と減る難病-将来予想. 第80回日本民族衛生学会総会, 弘前, 11/13-14, 2015.

6. 縣俊彦, 西川浩昭, 黒沢美智子, 横山和仁, 稲葉裕: 難病の新法律施行に伴う社会的影響

について. 第80回日本民族衛生学会総会, 弘前, 11/13-14, 2015.

7. 黒沢美智子, 中村好一, 横山和仁, 北村文彦, 武藤剛, 縣俊彦, 稲葉裕. 難病医療受給者の就労割合. 第26回日本疫学会総会, 米子, 平成28年1月21-23日

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。

図 1. 全国調査(2013 年)と追跡調査(2015 年)で把握した DIHS 発症後 1 年以内、および 3 年以内の後遺症発症割合

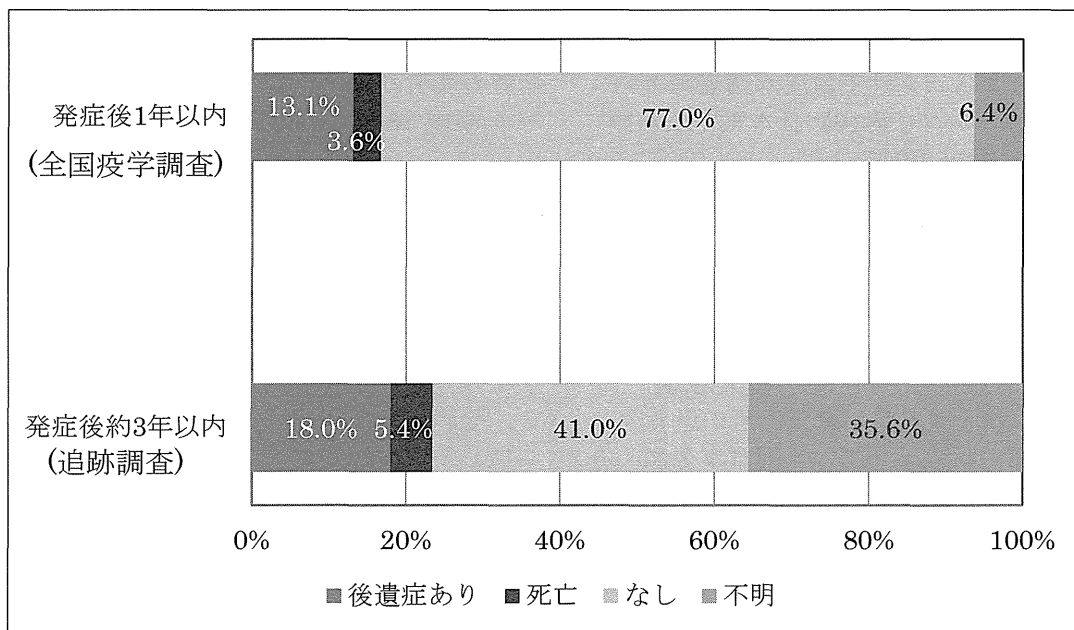


表1 DIHS全国疫学調査(2013年)で把握した各後遺症発症割合と追跡調査で把握した各後遺症累積発症割合

後遺症	全国疫学調査 (2013年)	追跡調査 (2015年)
呼吸器障害	2(0.9%)	5(2.3%)
肝機能障害	8(3.6%)	12(5.4%)
腎機能障害	6(2.7%)	7(3.2%)
糖尿病	16(7.2%)	19(8.6%)
甲状腺疾患	6(2.7%)	9(4.1%)
脱毛	2(0.9%)	6(2.7%)
その他	4(1.8%)	12(5.4%)

注) %の分母は全国調査二次調査回答222例

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 )





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

特発性心筋症（肥大型心筋症）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教室）  
中川秀昭（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肥大型心筋症1,577例について10年後の予後情報が得られた。統計学的に10年後予後予測要因として、年齢、性別、BMI、NYHA心機能分類、胸部XP心胸郭比、心エコー左室駆出率、心室中隔壁厚が選択された。さらに治療方法の予後への効果を評価するため、 $\beta$ 遮断薬、抗血小板・抗凝固薬の服用の有無を含め、肥大型心筋症の10年生存率の予測式を作成した。比例ハザードモデルおよびロジスティック回帰モデルの2つの方法で解析を行ったが、モデルの違いで大きな差は認めなかった。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<sup>1)</sup>。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<sup>1-5)</sup>、さらに、2003 年末に 5 年後の予後調査を、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、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の一部を検討してきた<sup>6-11)</sup>。この結果、肥大型心筋症の 5 年生存率は 84%、10 年生存率は 69%であることを明らかにした<sup>6, 8, 11)</sup>。また、肥大型心筋症の予後を規定する要因として年齢、NYHA 心機能分類、心胸郭比、左室駆出率があることを報告した<sup>6, 8, 11)</sup>。

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。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、わが国の肥大型心筋症患者の 10 年後の予後を予測するモデルを作成することを目的とした。

## 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 年受診の肥大型心筋症患者 2,148

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、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、住民票を利用した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

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 年を経えており、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。

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。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<sup>12)</sup>。

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、予後予測モデルを作成した（モデル 1）。さらに、薬物治療の予後への効果を評価するため、予後と関連を認めた  $\beta$  遮断薬および抗凝固・抗血小板薬の投薬の有無も含めたモデル（モデル 2）を作成し、実際の生存状況と比較した。

## C. 研究結果と考察

### 1. 結果

解析対象の肥大型心筋症 1,577 例における 10 年生存率は 68.9% であった。ハザードモデルの結果、肥大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、胸部 XP 心胸郭比 (CTR)、心エコー左室駆出率 (EF)、心室中隔壁厚 (IVST) が選択された。各要因の平均値と回帰係数を表 1（モデル 1）に示す。

これらの値をもとに、肥大型心筋症の 10 年生存率の予測式は以下の数式で表された。10 年生存率（モデル 1） $= (0.689)e^{[-0.083(\text{age}2-0.34) + 0.898(\text{age}3-0.58) - 0.270(\text{sex}-0.29) + 0.388(\text{BMI}1-0.14) - 0.394(\text{BMI}3-0.31) + 0.405(\text{NYHA}2-0.27) + 1.249(\text{NYHA}3-0.04) + 1.383(\text{NYHA}4-0.01) + 0.061(\text{CTR}-53.5) - 0.025(\text{EF}-71.1) + 0.033(\text{IVST}-16.7)]}$

（ダミー変数：age2, 30-59 歳=1；age3, 60 歳以上=1；sex, 女性=1；BMI1, BMI <20 =1；BMI3, BMI ≥ 25 =1；NYHA2, NYHA 分類 2=1；NYHA3, NYHA 分類 3=1；NYHA4, NYHA 分類

4=1, その他は0)

同様に、治療を考慮したモデル (モデル 2) について検討した。β 遮断薬の投与は NYHA 心機能分類の程度により、抗凝固薬・抗血小板薬の投与は心臓基礎調律が洞調律かそれ以外か (心房細動、心房粗動、ペースメーカーリズムなど) により予後が異なるため、表 1 (モデル 2) のダミー変数を用いてモデルに投入した。モデル 2 による 10 年後の生存確率予測式を以下に示す。

$$10 \text{ 年生存率 (モデル 2)} = (0.689)e^{[-0.18(\text{age}2-0.34)+0.79(\text{age}3-0.58)-0.30(\text{sex}-0.29)+0.36(\text{BMI}1-0.14)-0.35(\text{BMI}3-0.31)+0.06(\text{CTR}-53.5)-0.03(\text{EF}-71.1)+0.03(\text{IVST}-16.7)-0.11(\text{NYHA}1(+)-0.29)+0.59(\text{NYHA}2(-)-0.13)+0.20(\text{NYHA}2(+)-0.14)+1.24(\text{NYHA}3(-)-0.02)+0.84(\text{NYHA}3(+)-0.02)+1.39(\text{NYHA}4-0.01)+0.77(\text{sinus}(+)-0.03)-0.030(\text{Af}/\text{AF}(-)-0.18)-0.053(\text{Af}/\text{AF}(+)-0.18)]}$$

(ダミー変数: age2, 30-59 歳=1; age3, 60 歳以上=1; sex, 女性=1; BMI1, BMI <20 =1; BMI3, BMI ≥ 25 =1; NYHA1(+), NYHA 分類 1-β 遮断薬あり=1; NYHA2(-), NYHA 分類 2-β 遮断薬なし=1; NYHA2(+), NYHA 分類 2-β 遮断薬あり=1; NYHA3(-); NYHA 分類 3-β 遮断薬なし=1; NYHA3(+), NYHA 分類 3-β 遮断薬あり=1; NYHA4; NYHA 分類 4=1; sinus(+), 洞調律-抗凝固薬あり; Af/AF(-), 心房細動・粗動-抗凝固薬なし; Af/AF(+), 心房細動・粗動-抗凝固薬あり, その他は0)

各々の計算式で計算した 10 年後の死亡確率と実際の 10 年後の生存状況を比較すると、治療状況を踏まえたモデル 2 の方が、より実際の生存状況を反映していた (図 1, 表 2)。

モデル 2 の結果を用いて、表計算ソフト上で 10 年生存確率を計算できるシートを開発した (図 2)。

## 2. 考察

本研究で行った厚労省研究班による全国疫学調査は、規模別に無作為抽出された全国の医療機関から報告された特発性心筋症症例の大規模な集団を対象としており、この集団の予後調査から得られた結果は、わが国の本症患者の予後の実態といえる。

特発性心筋症患者を診療する医師は、患者の各種検査データから予後を予測する必要があり、また、患者に適切な情報を伝える必要がある。また、患者の立場からも自らの意志決定のために予後を知る必要がある。これまで、多くの研究において本症の予後予測要因が報告されているが、ほとんどの研究が小規模なものであり、予後予測要因を網羅的に検討し予後予測モデルを作成した研究は国内外においてほとんどなかった。本研究から明らかになった現時点でのわが国の本症患者の予後予測モデルによる生存率予測は、臨床の現場において大変貴重な情報になると考えられる。

また、今回作成した予後予測モデルでは、一般に広く行われる簡略な検査のみで予後予測ができるようなものとした。広く臨床の現場で用いやすくするためである。その結果、肥大型心筋症においては、性、年齢、NYHA 機能分類、胸部 XP の CTR、心エコーの EF および IVST が予後予測因子となり、さらに、治療方法として β 遮断薬の有無や抗凝固療法の有無を加えた解析の結果から、推定 10 年生存率を算出することが可能となった。さらに表計算ソフトを用いてこれらの予後因子の実測値を直接入力するだけで予測 10 年生存率を計算するフォームは、臨床の現場で簡便に予後予測を可能とする手段であり、今後は広く一般臨床の現場で用いることができるようにインターネットなどを用いて広く公開することを検討中である。今回の予後予測式はあくまでもシミュレーション上での検討であることから、今後、臨床の現場からその有用性や妥当性を十分にフィードバックできる環境も整え、より有用で実用的な予後予測フォームに発展させていく必要があるであろう。

本研究で予測された生存率は、わが国の平均的な治療法が実施された時のものである。よりレベルの高い治療では生存率はさらに良好となり、一方、不適切な治療がなされた場合は生存率が低めになることが予想される。また、今後治療法、治療薬の進歩によりさらに予後が改善されることが十分あり得ることを考慮する必要がある。

## 3. 結語

全国疫学調査によりわが国を代表する特発性心筋症患者の予後および予後要因を明らかにし、その結果から表計算ソフトで簡便に使

用できる予後予測フォームを作成した。肥大型心筋症では薬物療法の有無も含めて 10 年生存率のシミュレーションを行った。簡便に 10 年生存率を予測することができるフォームは、わが国の本症の診療現場において活用が可能である。

#### D. 引用文献

1) Miura K, Nakagawa H, Morikawa Y, et al.: Epidemiology of idiopathic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide survey. Heart, 2002; 87:126-130.

2) 中川秀昭、森河裕子、三浦克之、他:特発性心筋症の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患調査研究事業. 特定疾患の疫学に関する研究班平成 11 年度研究業績集(主任研究者稲葉裕). 2000; 49-54.

3) 中川秀昭、三浦克之、森河裕子、他:特発性心筋症の臨床疫学像—全国疫学調査 2 次調査より—. 厚生科学研究特定疾患調査研究事業. 特定疾患の疫学に関する研究班平成 12 年度研究業績集(主任研究者稲葉裕). 2001; 97-103.

4) 松森昭、長谷川浩二、篠山重威、他:特発性心筋症の全国疫学調査. 厚生科学研究特定疾患調査研究事業. 特発性心筋症調査研究班平成 12 年度研究報告集(班長篠山重威). 2001; 40-60.

5) Matsumori A, Furukawa Y, Hasegawa K, et al.: Epidemiologic and clinical characteristics of cardiomyopathies in Japan: results from nationwide surveys. Circ J, 2002; 66 (4): 323-336.

6) 中川秀昭、三浦克之、アリ・ナセルモアッデリ、他:わが国の肥大型心筋症の予後と予後要因—全国疫学調査 5 年後の予後調査より—. 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 17 年度総括・分担研究報告書(主任研究者永井正規). 2006; 77-86.

7) 中川秀昭、三浦克之、アリ・ナセルモアッデリ、他:わが国の拡張型心筋症の予後と予後要因—全国疫学調査 5 年後の予後調査より—. 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 17 年度総括・分担研究報告書(主任研究者

永井正規). 2006; 87-96.

8) Nasermoaddeli A, Miura K, Matsumori A, et al. Prognosis and prognostic factors in patients with hypertrophic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide study. Heart, 2007; 93:711-5.

9) Miura K, Matsumori A, Nasermoaddeli A, et al.: Prognosis and prognostic factors in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide study. Circ J 2008; 72: 343-8.

10) 中川秀昭、櫻井勝、中村幸志、他. わが国の拡張型心筋症の予後と予後要因—全国疫学調査 10 年後の予後調査より—. 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 22 年度総括・分担研究報告書(研究代表者永井正規). 2011; 299-305.

11) 中川秀昭、櫻井勝、中村幸志、他. わが国の肥大型心筋症の予後と予後要因—全国疫学調査 10 年後の予後調査より—. 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 22 年度総括・分担研究報告書(研究代表者永井正規). 2011; 306-312.

12) 笠置文善、児玉和紀、早川岳人、他、NIPPON DATA80 研究班: NIPPON DATA80 を用いた健康評価チャート作成: 脳卒中および冠動脈疾患. 日循予防誌, 2005; 40: 22 - 27.

#### 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