

表 1. 拡張型心筋症の 10 年生存と関連する要因の係数 β と平均値

	mean	Model 1 β	Model 2 β
性別 (男性=0, 女性=1)	0.29	-0.270	-0.298
年齢 30-64 歳	0.34	-0.083	-0.183
年齢 65 歳以上	0.58	0.898	0.786
BMI 22 未満	0.14	0.388	0.363
BMI 25 以上	0.31	-0.394	-0.352
胸部 XP CTR (%)	53.5	0.061	0.061
心エコー 左室駆出率 (%)	71.1	-0.025	-0.026
心エコー 心室中隔壁厚 (mm)	16.7	0.033	0.033
NYHA 分類 class II	0.27	0.405	-
NYHA 分類 class III	0.04	1.249	-
NYHA 分類 class IV	0.01	1.383	-
β 遮断薬			
NYHA class I +	0.28	-	-0.108
NYHA class II -	0.13	-	0.587
NYHA class II +	0.14	-	0.203
NYHA class III -	0.02	-	1.242
NYHA class III +	0.02	-	0.835
NYHA class IV +/-	0.01	-	1.385
抗血小板薬・抗凝固薬			
洞調律 +	0.03	-	0.768
Af/AF -	0.18	-	-0.030
Af/AF +	0.06	-	-0.053

表 2. 推定 10 年生存確率別にみた実際の 10 年後の生存者の割合 (%)

推定生存確率	実際の生存者の割合	
	モデル 1	モデル 2
90%以上	92.9	98.3
80-89%	95.4	88.6
70-79%	87.2	79.1
60-69%	75.2	68.0
50-59%	75.0	50.6
40-49%	66.0	62.5
30-39%	54.4	50.0
20-29%	45.3	35.5
10-19%	37.0	10.5
10%未満	30.4	8.0

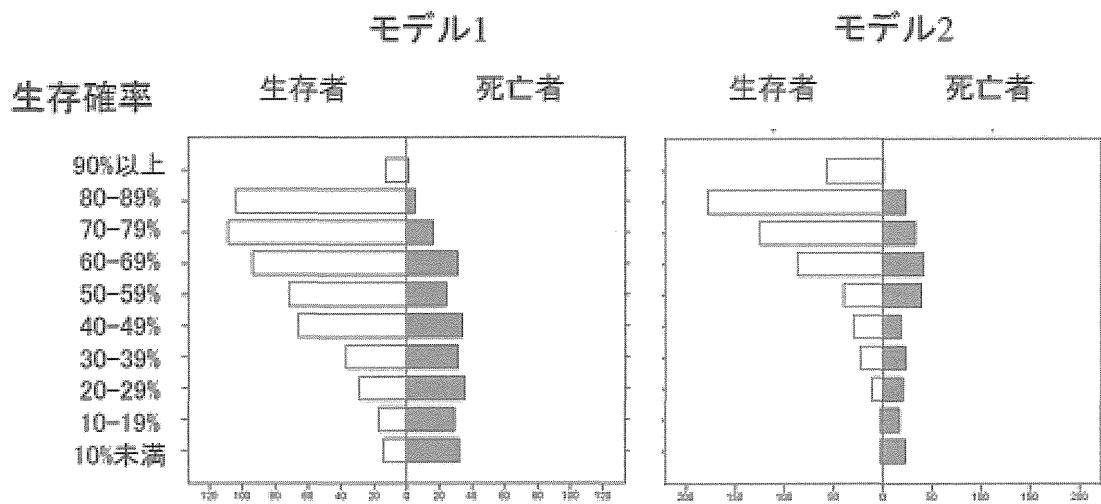


図1. 肥大型心筋症の推定10年生存率と10年後の生存状況（度数分布）

モデル1：性、年齢、NYHA心機能分類、胸部XP心胸郭比、心エコー左室駆出率、心室中隔壁厚より算出。モデル2：モデル1に加え、β遮断薬の使用の有無、抗凝固・抗血小板療法の有無を用いたモデルより算出。

肥大型心筋症 予後予測フォーム		
基礎項目	年齢(歳)	50
	性別(男性0, 女性1)	0
	身長(cm)	180
	体重(kg)	60
	NYHA心機能分類(クラス1-4)	2
胸部X線	心胸郭比(%)	50
心電図	基礎調律(洞調律=0, それ以外=1)	1
心臓超音波検査	左室駆出率(%)	50
	心室中隔壁厚(mm)	15
薬物治療	β遮断薬 (なし=0, あり=1)	0
	抗凝固薬, 抗血小板薬 (なし=0, あり=1)	1
予測される10年生存率		62.4%
全ての項目の入力が必須です。		

図2. 肥大型心筋症10年生存率 予測シート

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

パーキンソン病患者の摂食嚥下障害の進行に影響する要因についての縦断的研究

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、大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）
松本 昭久（医療法人溪仁会定山溪病院神経難病センター神経内科）
森若 文雄、本間 早苗（医療法人北祐会神経内科病院）
伊藤 和則、山田 恵子（医療法人社団祥和会いわみざわ神経内科・内科 CLINIC）
下濱 俊（札幌医科大学医学部神経内科学講座）
松島 純一（まつしま耳鼻咽喉科めまい・耳鳴りクリニック）

研究要旨：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、244人の外来通院中のパーキンソン病患者に対して1人の保健師が質問票に基づく面接による第1回目の調査を行い、次に、2015年5月から7月までに、上記の244人に対して第2回目の調査を行った。209人から回答を得て、208人について解析した。その結果、第1回目の調査における摂食嚥下障害の程度が軽い人ほど、摂食嚥下障害の進行が強かった。男性の方が女性よりも摂食嚥下障害の進行が強かった。特定疾患医療費助成制度や介護保険制度を利用している人ほど、摂食嚥下障害の進行が強かった。

A. 研究目的

パーキンソン病（以下PD）患者では、摂食嚥下障害が重篤な症状の一つであり、この障害が進行すると、体重減少や栄養摂取不良となり、生命予後に影響を及ぼす場合もある。われわれは2013年に北海道内の3つの医療機関において、PD患者に対して摂食嚥下障害の程度とそれと関連する要因の第1回目の調査を行ったが、2年弱が経過した2015年に、同一集団に対して第2回目の調査を行い、摂食嚥下障害の程度の進行状況を把握し、摂食嚥下障害の進行と関連する要因についての縦断的研究を行ったので報告する。

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、244人の外来通院中のPD患者に対して1人の保健師が質問票に基づく面接による第1回目の調査を行った¹⁾。次に、2015年5月から7月までに、上記の244人に対して第2回目の調査を行った。その結果、死亡していた者9人、他の施設への入院・入所等6人、不明・拒否等20人であり、それらのPD患者を除く209人から回答を得た。そして、2015年における被生活保護者1人を除く208人を解析の対象とした。解析対象者

の第1回目の調査時の平均年齢（標準偏差）は70.3（8.3）歳であった。また、第1回目と第2回目の調査の間隔は、平均（標準偏差）22.8（3.5）か月であった。

2回の調査におけるManorの摂食嚥下障害指数^{2, 3)}（以下、Manor指数）の差（2回目の値-1回目の値）を目的変数として、年齢、性別、Hoehn & Yahr分類、入院の経験、特定疾患医療費助成制度の利用、介護保険制度の利用、身体障害者手帳の保持、BMI、体重減少、年収、就業、単身、飲酒習慣、喫煙習慣、代替療法の利用、配食サービスの利用、栄養補助食品の利用、食事用補助具の利用、食事形態の工夫、食事の介助を説明変数として解析を行った。その際、Manor指数の差の中央値で分けて目的変数とした χ^2 検定による単変量解析と、Manor指数の差を目的変数とした共分散分析による多変量解析とを行った。

さらに、第1回目と第2回目の調査によるManor指数を11以上と11未満とに2分して、上記の説明変数との関連性をロジスティック回帰分析による多変量解析によって検討した。有意水準を5%とした。解析には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、第1回目と第2回目の調査における Manor 指数とその差を示した。第1回目の調査における摂食嚥下障害指数の平均（標準偏差）は7.6（8.5）であったが、第2回目の調査における Manor 指数の平均（標準偏差）は11.8（9.7）であり、対応のある t 検定の結果、有意に第2回目の Manor 指数の値が高く、障害の程度が進行していた。

表2に、第1回目と第2回目の調査による Manor 指数の差が4以上（ $n=104$ ）と4未満（ $n=104$ ）で分けて目的変数として、第1回目の調査における種々の要因との関連性を χ^2 検定による単変量解析で検討した結果を示した。摂食嚥下障害の差が4以上であることと関連したのは、第1回目調査時の Manor 指数の値が11以上である割合が小さいこと（ $p=0.007$ ）、特定疾患医療費助成制度を利用している割合が大きいこと（0.037）であった。それら以外の説明変数とは関連性が示されなかった。

表3に、第1回目と第2回目の調査による Manor 指数の差を目的変数として、種々の説明変数の関連性の共分散分析による多変量解析を行った結果を示した。摂食嚥下障害指数の差が大きいことと有意に関連したのは、第1回目調査時の Manor 指数が低いこと（ $t=-5.96$ 、 $p<0.001$ ）、男性であること（ $t=2.83$ 、 $p=0.028$ ）、特定疾患医療費助成制度を利用していること（ $t=2.33$ 、 $p=0.021$ ）、介護保険制度を利用していること（ $t=2.01$ 、 $p=0.046$ ）、であった。それら以外の要因とは関連性が示されなかった。

表4に、Manor 指数11以上と11未満に2区分して目的変数とし、第1回目と第2回目の調査時の種々の要因との関連性についてロジスティック回帰分析による多変量解析を行った結果を示した。第1回目の調査では、入院の経験があること、年収が高いこと、喫煙習慣があること、および、栄養補助食品を利用していることと、Manor 指数が高いこととの間に、有意な正の関連がみられた。また、第2回目の調査では、男性であること、特定疾患医療費助成制度を利用していること、介護保険制度を利用していること、栄養補助食品を利用していること、および、食事形態を工夫していることと、Manor 指数が高いことと

の間に、有意な正の関連がみられた。それら以外の要因とは関連性がみられなかった。

以上から、PDの進行性が強い人ほど、食生活の工夫や公的補助制度を積極的に利用しているものと考えられた。

D. 引用文献

1. Matsushima A, et al. A cross-sectional study on socioeconomic systems supporting outpatients with Parkinson's disease in Japan. J Epidemiol 2016; in press.
2. Manor Y, et al. Validation of a swallowing disturbance questionnaire for detecting dysphagia in patients with Parkinson's disease. Move Disord 2007; 22: 1917-1921.
3. Han M, et al. Relationship between dysphagia and depressive states in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2011; 17: 437-439.

E. 研究発表

1. 論文発表（書籍を含む）

Matsushima A, Matsumoto A, Moriwaka F, Honma S, Itoh K, Yamada K, Shimohama S, Ohnishi H, Matsushima J, Mori M. A cross-sectional study on socioeconomic systems supporting outpatients with Parkinson's disease in Japan. J Epidemiol 2016; in press.

2. 学会発表

1. Matsushima A, Mori M, et al. Study of eating and swallowing disorders in Parkinson's-disease patients, and food processing methods. 2nd Taiwan International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. March 28-29, 2015, Taipei, Taiwan.
2. 松島愛子, 森満, 他. パーキンソン病患者の摂食嚥下障害と食事に関する調査（第2報）-PD患者における介護食・配食サービスの現状-. 第80回日本民族衛生学会総会. 2015, 11, 13-14 弘前市.

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

なし

2. 実用新案登録

G. 共同研究を行った他の難病研究班

なし

なし

3. その他

表 1. パーキンソン病患者 (n=208) における第1回目と第2回目の調査によるManor指数とその差

項目	平均値	標準偏差	中央値	P値#
第1回目の調査でのManor指数	7.6	8.5	4.5	
第2回目の調査でのManor指数	11.8	9.7	9.5	
第1回目と第2回目の調査でのManor指数の差	4.2	8.1	3.5	<0.001

#: 対応のあるt検定

表2-1. パーキンソン病患者における第1回目と第2回目の調査でのManor指数の差が4.0以上と4.0未満で分けた目的変数と第1回目の調査時の種々の要因との関連性について単変量解析結果

第1回目調査時の種々の要因	内容	差が4.0以上 (n=104)		差が4.0未満 (n=104)		χ ² 検定によるP値
		人数	%	人数	%	
第1回目調査時のManor指数	<11	86	82.7	69	66.4	0.007
	≥11	18	17.3	35	33.6	
年齢	<65歳	19	18.3	28	26.9	0.241
	65-74歳	50	48.1	40	38.5	
	≥75歳	35	33.7	36	34.6	
性別	男	40	38.5	32	30.8	0.244
	女	64	61.5	72	69.2	
Hoehn-Yahr分類	<3	51	44.7	45	48.9	0.550
	≥3	63	55.3	47	51.1	
入院の経験	なし	71	68.3	68	65.4	0.659
	あり	33	31.7	36	34.6	
特定疾患医療費助成制度の利用	なし	26	25.0	40	38.5	0.037
	あり	78	75.0	64	61.5	
介護保険制度の利用	なし	59	56.7	66	63.5	0.322
	あり	45	43.3	38	36.5	
身体障害者手帳の保持	なし	64	61.5	70	67.3	0.385
	あり	40	38.5	34	32.7	
BMI	<18.5	16	15.4	15	14.4	0.973
	18.5-24.9	66	63.5	66	63.5	
	≥25.0	22	21.2	23	22.1	
体重減少	なし	56	53.9	53	51.0	0.825
	あり	48	46.2	51	49.0	

表2-2. パーキンソン病患者における第1回目と第2回目の調査でのManor指数の差が4.0以上と4.0未満で分けた目的変数と第1回目の調査時の種々の要因との関連性について単変量解析結果

第1回目調査時の種々の要因	内容	差が4.0以上 (n=104)		差が4.0未 (n=104)		χ^2 検 定によ るP値
		人数	%	人数	%	
年収	<200万円	38	37.3	35	34.0	0.300
	200万円~399万円	51	50.0	50	48.5	
	≥400万円	13	12.8	18	17.5	
就業	なし	92	88.5	95	91.4	0.490
	あり	12	11.5	9	8.7	
単身	いいえ	90	86.5	91	87.5	0.837
	はい	14	13.5	13	12.5	
飲酒習慣	なし	83	79.8	77	74.0	0.323
	あり	21	20.2	27	26.0	
喫煙習慣	なし	98	94.2	98	94.2	1.000
	あり	6	5.8	6	5.8	
代替療法の利用	なし	78	76.5	78	77.2	0.898
	あり	24	23.5	23	22.8	
配食サービスの利用	なし	102	94.2	98	94.2	0.149
	あり	2	5.8	6	5.8	
栄養補助食品の利用	なし	79	76.0	80	76.9	0.870
	あり	25	24.0	24	23.1	
食事用補助具の利用	なし	87	83.7	86	82.7	0.853
	あり	17	16.4	18	17.3	
食事形態の工夫	なし	78	75.0	73	70.9	0.504
	あり	26	25.0	30	29.1	
食事の介助	なし	88	84.6	91	87.5	0.548
	あり	16	15.4	13	12.5	

表3. パーキンソン病患者における第1回目と第2回目の調査によるManor指数の差を目的変数とし、第1回目の調査時の種々の要因との関連性について共分散分析による多変量解析した結果

項目	推定値	標準誤差	t値	P値
第1回目調査時のManor指数	-0.462	0.078	-5.96	<0.001
年齢	0.118	0.082	1.43	0.154
男性	2.834	1.284	2.21	0.028
Hoehn-Yahr分類	-0.200	0.544	-0.37	0.714
入院の経験あり	-1.029	1.642	-0.63	0.532
特定疾患医療費助成制度の利用あり	3.621	1.557	2.33	0.021
介護保険制度の利用あり	3.029	1.503	2.01	0.046
身体障害者手帳の保持あり	-1.417	1.486	-0.95	0.342
BMI	-0.268	0.144	-1.87	0.064
体重減少あり	-0.564	1.114	-0.51	0.613
年収	0.792	0.885	0.90	0.384
就業あり	0.423	2.062	0.21	0.838
単身	0.292	1.795	0.17	0.869
飲酒習慣あり	0.835	1.429	0.58	0.560
喫煙習慣あり	2.286	2.595	0.88	0.380
代替療法の利用あり	-1.323	1.440	-0.92	0.359
配食サービスの利用あり	-2.696	3.009	-0.90	0.372
栄養補助食品の利用あり	1.944	1.340	1.45	0.149
食事用補助具の利用あり	-0.442	1.669	-0.26	0.792
食事形態の工夫あり	1.891	1.394	1.36	0.177
食事の介助あり	-0.209	1.860	-0.11	0.911

表4. パーキンソン病患者におけるManor指数11以上と11未満に2区分して目的変数とし、第1回目と第2回目の調査時の種々の要因との関連性についてロジスティック回帰分析による多変量解析を行った結果

項目	第1回目の調査			第2回目の調査		
	オッズ比	95%信頼区間	P値	オッズ比	95%信頼区間	P値
年齢	1.03	0.97, 1.09	0.292	1.03	0.98, 1.08	0.239
男性	1.82	0.79, 4.18	0.157	2.21	1.04, 4.71	0.040
Hoehn-Yahr分類	1.46	0.95, 2.27	0.088	1.12	0.81, 1.57	0.493
入院の経験あり	3.59	1.36, 9.43	0.010	1.07	0.41, 2.77	0.888
特定疾患医療費助成制度の利用あり	1.98	0.60, 6.55	0.264	2.56	1.00, 6.58	0.050
介護保険制度の利用あり	1.89	0.74, 4.81	0.182	2.35	1.02, 5.43	0.046
身体障害者手帳の保持あり	1.15	0.45, 2.92	0.775	0.62	0.25, 1.49	0.283
BMI	1.00	0.91, 1.10	0.990	0.96	0.89, 1.05	0.374
体重減少あり	0.99	0.45, 2.14	0.970	0.81	0.42, 1.57	0.533
年収	2.26	1.20, 4.24	0.011	1.33	0.80, 2.24	0.275
就業あり	0.52	0.08, 3.20	0.480	1.11	0.31, 3.94	0.875
単身	0.19	0.04, 1.04	0.055	0.61	0.20, 1.83	0.375
飲酒習慣あり	1.16	0.42, 3.17	0.780	0.70	0.30, 1.63	0.413
喫煙習慣あり	7.90	1.13, 55.33	0.037	3.57	0.82, 15.55	0.090
代替療法の利用あり	0.88	0.35, 2.23	0.784	1.02	0.43, 2.41	0.972
配食サービスの利用あり	1.03	0.21, 5.02	0.973	0.67	0.12, 3.64	0.645
栄養補助食品の利用あり	2.52	1.02, 6.18	0.044	2.91	1.30, 6.49	0.009
食事用補助具の利用あり	0.45	0.16, 1.26	0.128	0.83	0.31, 2.26	0.719
食事形態の工夫あり	2.33	0.96, 5.66	0.062	2.60	1.14, 5.92	0.023
食事の介助あり	1.15	0.39, 3.38	0.802	0.90	0.30, 2.73	0.854

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

「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
～J-CATの進捗状況について～

研究協力者：大西浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）
高橋祐二（国立精神・神経医療研究センター）
水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター）

研究要旨：「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班（政策班）」への研究協力について、現時点での進捗状況について報告する。運動失調症政策班では、現在、脊髄小脳変性症（SCD）を対象に、臨床情報の収集と遺伝子検査データ等を統合した患者登録システムとしての Japan consortium of Ataxias（J-CAT）を推進中である。既に筋疾患を対象として運用されている患者登録システムを用い、研究班協力施設、国立精神・神経医療研究センター（NCNP）、難病情報センター、患者友の会を通じての情報公開を行い、患者自身が Web 登録をする方法となっている。登録後、かかりつけ医療機関により定期的な臨床情報の登録、また Clinical research coordinator（CRC）による電話インタビューによる追跡調査も予定されている。現在、NCNP での倫理審査委員会の審査が終了し、患者登録の本格稼働に向けた準備を進めているところである。登録方法による選択バイアスを低減させ、継続性の高い登録システムとなるよう今後も協力していく方針である。

A. 研究目的

「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班（政策班）」への研究協力について、疫学研究班の領域としての「予後調査」と同じ手法を用いる自然歴調査が含まれる Japan consortium of Ataxias（J-CAT）の平成 27 年度現時点での進捗状況および今後の検討課題について報告する。

B. 研究方法

運動失調症政策班では、現在、脊髄小脳変性症（SCD）を対象に、1)必要な臨床情報を伴う患者登録、2)遺伝子検査による診断精度の向上、3)重要な病型の前向き自然歴調査、4)遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を目的とした、Japan consortium of Ataxias（J-CAT）の構築を進めている。患者登録システムに関しては、既に筋疾患を対象としてクラウドサーバーを用いた Web 患者登録システムが構築されており¹⁾、このシステムを用いた登録を行うよう準備を進めている。

研究班協力施設、NCNP、難病情報センター、患者友の会を通じての情報公開を行い、

患者自身が Web 登録をしてかかりつけ医と共にデータベースへの情報入力を行い、1,000 例を目標として登録を進める方針である。

臨床情報としては、診断名、発症年齢、初発症状、家族歴、modified Ranking Scale、一般身体所見、神経学的所見、Scale for the assessment and rating of ataxia（SARA）、unified MSA rating scale（UMSARS）、Motor Examination Scale、自律神経検査、血液検査、髄液検査、画像検査所見を登録する。

登録後、かかりつけ医療機関により定期的な臨床情報の登録、また CRC による電話インタビューによる追跡調査も予定されている。

（倫理面への配慮）文部科学省・厚生労働省の「人を対照とする医学研究に関する倫理指針」に基づき、十分な倫理的配慮を行う方針である。本年度、既に国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果と考察

J-CAT 運営委員会の中には自然歴・遺伝子解析・臨床指標・リハビリテーションの4つの subcommittee を設定し、J-CAT を基盤とした総合的な研究の推進が行われることとなっている。この中でも特に、「自然歴調査」に関しては、疫学班の取り組む研究領域としての「予後調査」に該当することから、本研究の準備段階からメンバーに加えていただいて、円滑な研究遂行のため協力していく方針である。

自然歴調査の大きな目的の一つは、重要な病型について、前向きに追跡することで運動失調症状の進行や非運動失調症状の出現の特徴を明らかにすることである。Jacobiらの報告では、欧州での患者レジストリー共同研究であるEURO SCAに登録された脊髄小脳失調症 (SCA) 1型、2型、3型、6型の患者462名を対象として、Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA) スコアをアウトカムとして最大8年間の追跡を行った結果、SCA1では2.11点/年、SCA2では1.49点/年、SCA3では1.56点/年、SCA6では0.80点/年と運動失調症状の進展に差が認められていた²⁾。わが国においては、Dentatorubral-Pallidolusyan Atrophy (DRPLA: 歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症) やSCA31といった海外では報告の少ない病型も多いことから、重要病型の自然歴についてはわが国独自のエビデンスが必要と考えられ、J-CAT自然歴調査が重要な役割を果たすことになる。

継続性の高い登録システムとなるためには、患者やかかりつけ医にもメリットのある登録システムであることが望まれ、またメリットがあることによって多くの患者登録が行われることで悉皆性の高さにもつながる可能性が高くなると考えられることから、登録方法を含め、CRCによる追跡調査方法や登録数増加の推進方法などについて、今後も引き続き協力を行っていく。

D. 引用文献

1) Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Takeda SI, Kawai M. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). Orphanet J Rare Dis. 2013; 8: 60.

2) Jacobi H, du Montcel ST, Bauer P, Giunti P, Cook A, et al. Long-term disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: a longitudinal cohort study. Lancet Neurol 2015; 14: 1101-1108.

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. 共同研究を行う他の難病研究班

「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」研究代表者: 水澤英洋 (国立精神・神経医療研究センター)

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）
研究報告書

希少難病性角膜疾患の疫学調査研究班の支援

研究協力者：尾島 俊之（浜松医科大学健康社会医学講座）

研究要旨：希少難治性角膜疾患について、臨床班による診断基準の作成、重症度分類の作成、診療ガイドラインの作成が効果的に進捗できるようにすることを目的とした。研究方法は、臨床班と、メール、電話、資料の送付、研究班会議への参加などによって情報交換しながら、主として臨床班の求めに応じて支援を行った。角膜内皮症、角膜形状異常症、先天性角膜混濁、特発性周辺部角膜潰瘍、角膜ジストロフィ、角膜上皮幹細胞疲弊症の6つのワーキンググループと、データベース構築・解析班という組織構成により臨床班の研究が行われている。現在、角膜疾患の中で、医療費助成の対象疾病となっているものは無いため、その指定を目指すべき疾病がある場合には、指定のために必要な研究を戦略的に進めていく必要がある。その他、診断基準の作成、重症度分類の作成、診療ガイドラインの作成、疾患頻度の解明、発症要因の解明について、それぞれ今後の研究の方向性に対する提案を行った。

A. 研究目的

希少難治性角膜疾患について、診断基準の作成、重症度分類の作成、診療ガイドラインの作成が臨床班の研究目的となっており、疫学班はその研究が効果的に進捗できるようにすることを目的とした。

B. 研究方法

臨床班と、メール、電話、資料の送付、研究班会議への参加などによって情報交換しながら、主として臨床班の求めに応じて支援を行った。

（倫理面への配慮）

疫学班においては、直接的に個別の患者情報を扱うことは無かった。なお、臨床班においては、ヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し、関連する法令や指針、特に、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、各施設の倫理審査委員会の承認を受けた上で研究が行われている。

C. 研究結果と考察

（1）全体的な進捗

角膜内皮症、角膜形状異常症、先天性角膜混濁、特発性周辺部角膜潰瘍、角膜ジストロフィ、角膜上皮幹細胞疲弊症の6つのワーキンググループと、データベース構築・解析班という組織構成により、角膜学会、学膜移植学会の主導により、日本眼科学会との連携、小児眼科学会、緑内障学会への協力要請を行いながら、精力的に研究を進めている。臨床班の構成と概要を表1に示す。

なお、医療費助成の対象疾病（指定難病）として、眼科領域で現在指定されているのは、アッシュャー症候群、黄斑ジストロフィー、眼皮膚白皮症、中隔視神経形成異常症／ドモルシア症候群、網膜色素変性症、レーベル遺伝性視神経症の6疾患となっており、角膜疾患で指定されているものは無い。角膜疾患の中で、指定を目指すことができる疾患がある場合には、指定に必要な研究成果を出すことができるように、戦略的に研究を進めていく必要がある。また、指定を目指すことは困難な疾患についても、当該患者に貢献する研究成果が出さ

れることを目指していく必要がある。

(2) 診断基準の作成

フックス角膜内皮変性症、偽落屑角膜内皮症、サイトメガロウイルス角膜内皮炎、ペルーシド角膜辺縁変性、前眼部形成異常、特発性周辺部角膜潰瘍、膠状滴状角膜ジストロフィ、無虹彩症、眼類天疱瘡の9疾患についての診断基準案が平成26年度に作成された。

疾患概念について、国際的にも議論のあるものと、概ねコンセンサスが得られているものがある。議論のあるものについては、将来的に病態整理の解明等によって自ずと整理が進むものと、臨床実務的な便宜のために操作的に定義せざるを得ないものがある。

疾患概念についてコンセンサスが得られている疾患については、実務的に簡便な診断基準によって、どの程度の感度・特異度で診断が可能かなどについての検討が必要になってくると考えられる。その際には、既に検討が行われているように、確定症例だけではなく、疑い症例や、また鑑別されるべき別疾患の症例なども登録して、それらのデータを含めて統計学的解析を行っていく必要がある。

複数の疾患概念がオーバーラップしているものも多い。ひとつのパターンは、広い意味の疾患の中に、狭い意味の疾患が複数含まれるという関係の場合がある。もうひとつのパターンとして、先天性角膜混濁などのようにある症候群について、その原因として複数の疾患がありうる場合である。その際には、本質的な意味で1人の患者が両者の病名をもつことになる。これらについて、特定疾患担当の行政官や一般国民にわかりやすく整理するとともに、特定疾患の指定病名として、どの病名を採用するのが妥当であるのかについて研究班としての見解をまとめていくことが求められる。

疾患名等の用語について、専門医同士では英語名や略称を用いるべき場合もあると考えられるが、一般国民や行政向けには最も標準的な呼称を定めて、それを統一して用いる必要があると考えられる。

(3) 重症度分類の作成

前眼部形成異常、膠状滴状角膜ジストロフィの2疾患について平成26年度の時点で重症度分類案の作成が行われた。

重症度分類のコンセプトとして、予後の良否によって病型を分けようという考え方が採用されている場合が多いように考えられた。一方で、指定難病の制度設計上の重症度分類としては、予後の予測ではなく、その時点において、医療の必要度、必要医療費の高低、生活のしづらさや必要な生活支援の程度、障害等級などとの相関の強い重症度分類が求められるとも考えられる。症例登録の項目として余り増やすことは好ましくないが、一方で、適切な重症度分類の作成ためにはそれらの変数との関連性の検討などについても一定の必要性があると考えられる。

(4) 診療ガイドラインの作成

膠状滴状角膜ジストロフィの1疾患について、平成26年度は診療ガイドライン案の作成が行われた。

難病患者にとって最善の治療を受けたいということが熱望であり、適切な診療ガイドラインの作成は非常に期待される研究成果である。一方で、難病について、根治療法だけでなく対症療法としても効果的な治療方法がなかなか無い場合が多く悩ましい。また、一般的な疾患においては、最終段階として無作為比較対照試験(RCT)によってその治療法の効果が検証される必要があるが、難病においては、そもそも患者数が少ないことから、RCTで効果を検証することができないだけの症例数を確保することが不可能なことが多いと考えられる。そのため、RCTにこだわらずに、その他の様々な臨床研究結果を参考にしながら診療ガイドラインを作成していく必要がある。

一方で、新しい臨床研究の成果を踏まえながら、診療ガイドラインをバージョンアップしていくためには、ある治療法を推奨する、または推奨しない場合に、その根拠となった研究のデザインや出典を明示した診療ガイドラインとする必要がある。また、RCTが不可能な場合も、特に自然軽快が多い疾患や、逆に悪化を防止して治療による現状維持を目指す疾患などにおいては、単にある治療法の前後の比較ではなく、その治療法を採用しなかった症例との比較を行った臨床研究を実施すると共に、その成果を重視した診療ガイドラインの作成が期待される。

(5) 疾患頻度の解明

疾患頻度の解明は、本臨床班の重点的な研究目的には含まれていないが、いくつかの疾患について検討が行われている。また、疾患頻度の解明は指定難病の指定を受ける上での重要な要件のひとつとなっている。

疫学研究班では、難病疫学調査マニュアルを策定し、標準的な疫学頻度の調査方法を提示しており、指定難病を目指すべき疾患がある場合には、そのような手法を用いた正確な患者数の推定が行われる必要があると考えられる。

一方で、本臨床班で扱っている疾患数は非常に多いため、全ての疾患について、そのような調査を行うことは現実的に不可能であり、次善の方法による検討も必要であると言えよう。まず、既に疾患頻度の数値が示されている疾患も多いため、その数値が求められた方法を明確に記述し、その数値がどの程度妥当であるかの検証を行う必要がある。推定プロセスの一部について、再検討を行うことにより、推定の精度を上げることが可能な場合もある。

また、本臨床班でデータベースへの症例の登録や、その他の症例登録が進められており、それらの症例が、全国の患者に対するカバー率の推定などについても行っていく必要がある。

なお、疾患頻度としては、発症素因を持ちながら未発症の患者、発症しているが未受診の患者、受診しているが未診断の患者、診断されているが軽症の患者、診断されており一定の疾病負担のある重症の患者など、さまざまな段階の患者がいる。学術的な興味としては、それらのそれぞれの患者数の推定が必要であるが、指定難病の指定による患者の救済という意味では、一定の疾病負担のある重症の患者について全国でのその数を推定するなどの考え方もありえる。

(6) 発症要因の解明

本臨床班での重点的な研究目的には含まれないが、発症要因の解明は疫学班として力を入れている課題のひとつである。本臨床班で扱っている疾患のいくつかは原因遺伝子が特定されている。また、その他にも、サイトメガロウイルス角膜炎など原因が明らかな疾患もある。

一方で、先天異常で胎生期等の母親の何らかの要因が発症に関連している可能性がある疾患や、自己免疫疾患で、何らかの感染やその他の要因がその発症に関連している可能性があるものなどがあれば、発症要因を解明し、その対策を行うことによって発症を予防することは重要な研究課題のひとつである。そのような疾患があるかについての検討も行っておくことが望ましい。

(7) データベースの構築

研究班全体での取り組みとして、データベースの構築及びそれを用いた症例の登録に力が入れている。データベースに症例を登録することによって、記述的な臨床像が明らかとなり非常に意義があると考えられる。それらに加えて、診断基準の感度・特異度の検討、臨床研究における対照群としての活用、疾病頻度の把握等に活用したい場合には、それぞれの目的に応じて、登録症例のリクルートの方法や、また登録項目の選定などについて検討が必要となる。登録項目が多くなりすぎると、登録の負担が増えて、登録症例の代表性が失われるなどのこともあり、データベース活用の重点目的によって、その最適な運用方法が異なってくる。データベース活用の重点目的を明確にしつつ、データベース以外による補完方法なども検討しながら、研究を進めていく必要がある。

D. 引用文献
なし

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

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「希少難病性角膜疾患の疫学調査」班（研究代表者:西田幸二大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学（眼科学）教授）との共同研究として実施した。

表1. 臨床班の構成と概要

WG1. 角膜内皮症

リーダー：西田幸二（大阪大学）、サブリーダー：山上 聡（東京大学）+25人

含まれる対象疾患：フックス角膜内皮変性症（=Fuchs 角膜内皮ジストロフィ）、偽落屑角膜内皮症（=PEX (Pseudoexfoliation) 角膜内皮症）、サイトメガロウイルス角膜内皮炎、特発性角膜内皮炎など

研究の焦点：フックス角膜内皮変性症の診断のための滴状角膜（Guttae）の定量的な評価手法の開発（平成 26 年度、西田幸二）、遺伝性角膜ジストロフィの遺伝子と臨床表現型との関連の解明（山下聡）、フックス角膜内皮変性症の新規重症度分類の作成と 5 例 9 眼を対象に白内障手術後の予後による検証（平成 26 年度、坪田一男）、特発性角膜内皮炎についてガンシクロビル点眼剤の治験（外田千恵）

WG2. 角膜形状異常症

リーダー：島崎 潤（東京歯科大学）、サブリーダー：前田直之（大阪大学）+16人

含まれる対象疾患：ペルーシド角膜辺縁変性（=Pellucid marginal degeneration, PMD）、円錐角膜に絞って研究実施

（他に広義の対象疾患として、角膜変性症、前眼部形成異常などもある）

研究の焦点：30 施設 347 例 579 眼の報告から PMD の臨床的特徴の解明（平成 26 年度、島崎潤）、円錐角膜について文献検討・グローバルコンセンサス会議への参加等により診断基準・診療ガイドラインの作成（平成 26 年度、前田直之）

WG3. 先天性角膜混濁

リーダー：山田昌和（杏林大学）、サブリーダー：宮田和典（宮田眼科病院）+12人

病因：遺伝性角膜疾患（先天性角膜ジストロフィなど）、前眼部形成異常（Peters 異常、強膜化角膜、前眼部ぶどう腫、Rieger 異常、後部胎生環など）、輪部デルモイドなど

実施方向：小児眼科学会、緑内障学会との協力

研究の焦点：成育医療センターの症例 139 例 220 眼を分析し、前眼部形成異常の臨床像の把握（平成 26 年度、山田昌和、宮田和典）

WG4. 特発性周辺部角膜潰瘍

リーダー：木下 茂（京都府立医科大学）、サブリーダー：坪田一男（慶應義塾大学）+8人

含まれる対象疾患：（=Mooren 潰瘍）

研究の焦点：国内実態調査 100 例 120 眼を対象に、平成 22 年度に作成された診断基準との適合性の検討（平成 26 年度、木下茂）

治療の課題：シクロスポリンの保険承認

WG5. 角膜ジストロフィ

リーダー：村上 晶（順天堂大学）、サブリーダー：川崎 諭（大阪大学）

含まれる対象疾患：膠状滴状角膜ジストロフィ（＝膠様滴状ジストロフィ、膠状滴状角膜変性症、Gelatinous Drop-Like Dystrophy (GDLD)）のみに絞って研究を実施

病因：責任遺伝子・分子病態が日本人によって解明されている

研究の焦点：遺伝子診断による発生頻度の解明、よりよい治療法の開発（チューブインプラント手術など）（村上晶）、データベースの構築、遺伝子検査のシステム構築、ソフトウェア開発（川崎 諭）

WG6. 角膜上皮幹細胞疲弊症

リーダー：大橋裕一（愛媛大学）、サブリーダー：川崎 諭（大阪大学）+13人

含まれる対象疾患：無虹彩症（＝アニリジア、aniridia）、眼類天疱瘡（＝ocular cicatricial pemphigoid (OCP)）

実施方向：無虹彩症は、小児眼科学会や緑内障学会との協力

病因：先天無虹彩症は PAX6 遺伝子変異による、眼類天疱瘡は上皮基底膜に対する自己免疫疾患

研究の焦点：有病率や臨床病型の解明（大橋裕一）

WG0. データベース構築・解析班（REDCap (Research Electric Data Capture) 担当)

リーダー：新谷 歩（大阪大学）+3人

Web ベースでデータ収集ができる、米国 Vanderbilt 大学で開発されたデータベースを用いた。

研究の焦点：角膜ジストロフィを対象としてデータベース構築、セキュリティ強化、日本語の説明書の作成（新谷 歩）

本報告書執筆者の判断で簡略に表記しているため、正確な状況は臨床班の報告書等を確認いただきたい。敬称略。

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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(6)	537-542	2015
照井 正, 秋山真志, 池田志孝, 小澤 明, 金蔵拓郎, 黒沢美智子 他	膿疱性乾癬（汎発型）診療 ガイドライン 2014 年度版	日皮会誌	125(12)	2211-2257	2015
阿江竜介, 中村好一	わが国のプリオン病の疫学	神経内科	84(3)	212-218	2016
Matsushima A, Matsumoto A, Moriwaka F, et al.	A Cross-Sectional Study on Socioeconomic Systems Supporting Outpatients with Parkinson's Disease in Japan	J Epidemiol	in press		2016
Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, et al.	<i>PARK16</i> polymorphisms, interaction with smoking, and sporadic Parkinson's disease in Japan	J Neurol Sci	in press		

V. 研究成果の刊行物・別刷り

特集 ベーチェット病の最近の知見

日本におけるベーチェット病の臨床疫学像*

黒澤美智子**

Key Words : Behçet's disease, epidemiology

はじめに

平成26(2014)年に「難病の患者に対する医療等に関する法律」(難病法)が成立,平成27(2015)年1月に施行され,わが国の難病対策は現在大改革の真っただ中にある。日本のベーチェット病対策は日本の難病対策が開始された昭和47(1972)年に始まり,約40年間推進されてきた。日本の難病対策は「スモン」に対する研究体制の整備が契機となって開始し,1972年に難病対策が厚生省の重点施策の1つとして取り上げられ,「難病対策要綱」が定められた¹⁾。そして,スモンのほかにベーチェット病を含む8疾患が調査研究対象疾患として,全国の研究者からなる8つの研究班が組織された²⁾。8疾患のうち4疾患(スモン,ベーチェット病,重症筋無力症,全身性エリテマトーデス)は医療費の自己負担軽減を図る治療研究対象疾患として指定された²⁾。

ベーチェット病の全国疫学調査³⁾はベーチェット病調査研究班によって1972年に実施され,その後ベーチェット病に関する調査研究班と難病の疫学に関する研究班との共同で2002年までに5回実施された⁴⁾。2003年からは医療費の受給申請時に提出される臨床調査個人票データが都道府県から厚生省に集積され,全国疫学調査より

も多くの情報が毎年集積されるデータベースシステムが稼働し,ベーチェット病の臨床調査個人票データは近年10,000例以上が毎年入力されている。ベーチェット病に関する調査研究班ではこのデータベースを用いて,臨床疫学像,臨床疫学像の変遷,予後の分析方法の検討などを行っている。このデータベースは2014年に成立した「難病法」により,2015年から新しいデータベースシステムへ移行する予定とのことである。本稿では主に臨床調査個人票データベースを用いて近年のベーチェット病の臨床疫学像を示し,過去に行われた全国疫学調査結果と比較し,臨床疫学像の変遷を示す。また,臨床調査個人票データを用いた予後の分析方法の検討についても少しふれる。

日本のベーチェット病の患者数： 全国疫学調査と医療費受給者数の 40年間の推移(1972年～現在まで)

日本のベーチェット病患者数は1972年に実施された全国疫学調査で8,500人と推計されている³⁾。2002年までに計5回の全国疫学調査⁴⁾が行われ,推計患者数は1979年の調査で11,500人,1984年は13,000人,1991年は18,400人⁴⁾⁵⁾と増加してきたが,2002年の調査では15,000人(14,000～16,000人)に減少した⁴⁾⁶⁾。

1974～2013年度のベーチェット病医療受給者証所持者数の推移⁷⁾を図1に示す。交付件数は

* Epidemiological and clinical characteristics of Behçet's disease in Japan.

** Michiko KUROSAWA, Ph.D.: 順天堂大学医学部衛生学講座(〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1); Department of Epidemiology and Environmental Health, Juntendo University Faculty of Medicine, Tokyo 113-8421, JAPAN

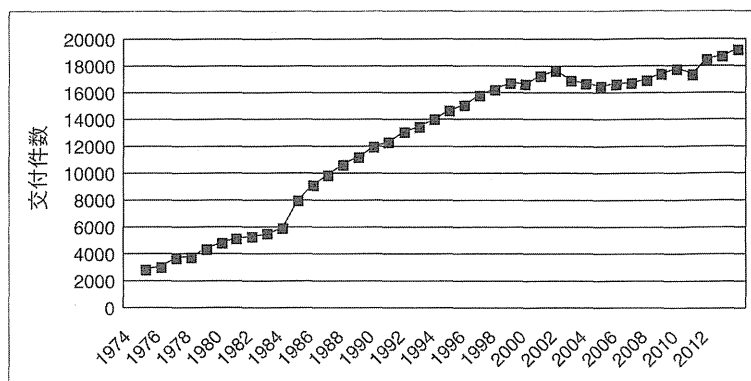


図1 特定疾患ベーチェット病の医療受給者証所持者数の推移 (1974～2013年度)

2001年まで増加していたが、2002年からやや減少している。その後2010年まで横ばいであったが、2011年から再び増加傾向を示し、2013年は19,147件となっている。

ベーチェット病の臨床疫学像： 過去から現在までの変遷

ベーチェット病の性比(男/女)は1972年の全国調査二次調査では1.19と男性の方が多かった³⁾が、2002年の全国調査一次調査では0.88と女性がやや多く⁴⁾⁶⁾なり、1992～2012年度の医療費受給者全体では0.73～0.76と女性が多い^{8)～10)}傾向が続いている。

ベーチェット病患者の性別年齢分布は1972年の全国調査二次調査では男性のピークが30～34歳、女性のピークは40～44歳³⁾であったが、1992年の医療費受給者調査の性別年齢分布は男性のピークが50～54歳、女性のピークが40～44歳⁸⁾、1997年の医療費受給者調査では男性のピークが55～59歳、女性では45～49歳⁹⁾であった。2002年の全国調査二次調査では男女ともピークは50歳代にあり⁶⁾、2012年の医療費受給者(18,636人)では男性のピークが60歳代、女性では70歳以上¹⁰⁾であった。ベーチェット病患者の年齢分布はこの40年間でかなり高齢化していることがわかる。

一方、発症時の平均年齢は1972年の全国疫学調査では男女とも30歳代前半³⁾であったが、1979～1991年の全国調査では女性の平均発症年齢が30歳代後半⁴⁾⁵⁾であった。2002年の全国疫

学調査⁴⁾⁶⁾と2004年の臨床調査個人票データ¹¹⁾では平均発症年齢は男女とも30歳代後半であり、この40年間でわずかに高くなったが、大きな変化は認められない。

家族歴を有するのは1972年の全国疫学調査では全体で1.8%³⁾、2002年の全国疫学調査では1.9%⁴⁾⁶⁾であった。2005年の臨床調査個人票新規申請データで家族歴を有するのは5.3%¹²⁾で、全国疫学調査結果と比べると高かった。また、同データの神経型ベーチェット病で家族歴を有するのは8.1%¹²⁾と、さらに高い傾向が認められた。

ベーチェット病は4つの主症状と5つの副症状で診断される⁷⁾¹³⁾。4つの主症状(口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍)がすべて出現したものを完全型ベーチェットという⁷⁾¹³⁾。3つの主症状、もしくは2つの主症状、または眼症状と他の1つの主症状(あるいは副症状)が出現するものは「不全型」に分類されるが、腸管型、血管型、神経型ベーチェット病の症状があると特殊型とされる。そのほかに不全型の条件を満たさない「疑い」に分類されるものもある⁷⁾¹³⁾。医療費の助成対象は完全型、不全型、特殊型ベーチェットであり、2014年までの医療費の受給申請時に提出される臨床調査個人票の「疾患の分類」は完全型、不全型、特殊型(腸管型、血管型、神経型)となっている⁷⁾。2009年の臨床調査個人票データのうち不明を除く新規・更新14,551例の性別病型割合を図2に示す。男性では完全型27.9%、不全型52.2%、特殊型20.0%、女性では完全型24.3%、不全型61.2%、特殊型

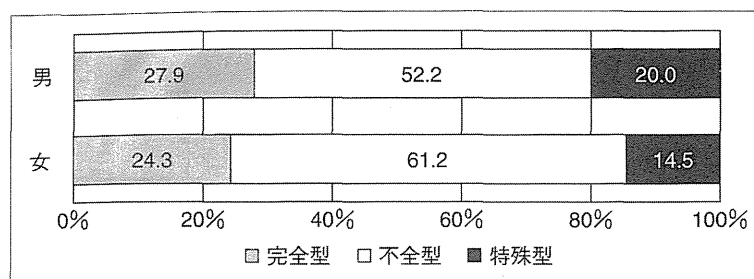


図2 2009年のベーチェット病臨床調査個人票(新規・更新データ)の性別病型割合
病型不明を除く。

表1 2005年ベーチェット病臨床調査個人票新規申請829例の4主症状出現パターンと特殊型ベーチェット病の分布

組み合わせ	口腔内 アフタ性潰瘍	皮膚症状	眼症状	外陰部 潰瘍	例数	特殊型ベーチェット			
						腸管型	血管型	神経型	不明
1(完全型)	○	○	○	○	114	3	1	3	0
2	○	○	○	×	122	1	2	2	0
3	○	○	×	○	316	27	10	9	1
4	○	○	×	×	84	11	5	6	2
5	○	×	○	○	23	1	0	0	0
6	○	×	○	×	27	4	0	2	0
7	○	×	×	○	30	5	2	1	0
9	×	○	○	○	8	1	0	0	0
10	×	○	○	×	12	2	0	0	0
11	×	○	×	○	5	0	0	1	0
12	×	×	○	○	1	0	0	0	0
13	×	×	○	×	23	1	3	3	1
その他・不明	—	—	—	—	64	27	1	10	1
計					829	83	24	37	5

○は症状あり, ×は症状なし, または不明.

14.5%であった。1972年の全国疫学調査では完全型の割合は男性で50.8%, 女性で38.7%³⁾であったが, 1984年, 1991年の全国疫学調査結果⁴⁾⁵⁾では完全型の割合は男女とも徐々に減少しており, 2002年の全国疫学調査⁴⁾⁶⁾では完全型の割合は男性29.9%, 女性27.8%とさらに減少していた。臨床調査個人票データベースでは特殊型の割合も示しているため過去の全国調査結果と単純に比較することはできない。特殊型は不全型に多いが完全型にも認められ, 2005年の臨床調査個人票新規申請データでは完全型の6%程度¹⁴⁾に特殊型ベーチェットが認められている。

臨床調査個人票データの新規申請データと更新データでは完全型の割合が異なっており, 更新データの方が新規データより完全型の割合は高い¹⁴⁾。表1に2005年の臨床調査個人票データ

新規申請829例について4主症状の出現パターン別の分布と特殊型ベーチェット(腸管型, 血管型, 神経型)の分布を示す¹⁴⁾。表中の○は症状あり, ×は症状なし, または不明である。4主症状の出現パターン別例数に含まれる特殊型ベーチェット各型の例数を表の右側に示す。4主症状が出現する「完全型」は114例(13.8%)であった。症状の組み合わせで最も多かったのは3の口腔内アフタ性潰瘍+皮膚症状+外陰部潰瘍の3症状が出現するパターンで316例(38.1%), 次に多かったのが2の口腔内アフタ性潰瘍+皮膚症状+眼症状の3症状が出現するパターン122例(14.7%), 次に4主症状が出現する完全型であった¹⁴⁾。1972年の全国調査二次調査結果2,025例で最も多かったのは4主症状が出現する完全型, 次に多かったのは口腔内アフタ性潰瘍+皮膚症