

Communication about the ongoing safety review of tumor necrosis factor (TNF) blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi), August 4, 2009 <http://www.FDA.gov/Drugs/Drug-Safety/PostmarketDrug-SafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucml74474.htm>

- 251) Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, et al: Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67: 279-88. (エビデンスレベル VI)

## CQ24. 顆粒球単球吸着除去療法 (GMA) は妊婦・授乳婦の膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C1

推奨文：妊婦・授乳婦の膿疱性乾癬に対して副作用の少ない安全な治療として GMA 療法を行うことを考慮しても良いが、十分な根拠がない。

解説：妊婦・授乳婦に対する GMA 療法の効果を評価したランダム化対照比較試験 (RCT) はない。膿疱性乾癬に対する GMA 療法の市販後使用成績調査で 3 例の妊婦例が報告されており 2 例で有効で、3 例すべてで副作用と胎児・分娩への影響はみられなかった。潰瘍性大腸炎に GMA 療法を使用し母体に対して安全で胎児への影響もなかったとの報告がある<sup>252)~254)</sup>。但し、妊婦・授乳婦に対する安全性が確立しているわけではないので、実施前には十分なインフォームド・コンセントが必要である。

### 文献

- 252) Mizushima T, Tanida S, Mizushita T, et al: A complicated case of tacrolimus-induced rapid remission after cesarean section in the early third trimester for refractory severe ulcerative colitis flaring in the initial period of gestation, *Case Rep Gastroenterol*, 2011; 5: 144-151. (エビデンスレベル V)
- 253) 島筒理香子, 坂下知久, 谷川美穂ほか: 妊娠中に再燃し、顆粒球除去療法で緩解した潰瘍性大腸炎合併妊娠の一例—当科における炎症性腸疾患合併妊娠の検討—, *現代産婦人科*, 2008; 56: 21-25. (エビデンスレベル V)
- 254) 塚田有紀子, 中村 眞, 中尾正嗣ほか: 顆粒球除去療法 (granulocytapheresis: GCAP) の併用によって妊娠継続が可能になった潰瘍性大腸炎の 1 例, *透析会誌*, 2007; 40: 871-875. (エビデンスレベル V)

## CQ25. 顆粒球単球吸着除去療法 (GMA) は小児の膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C1

推奨文：小児の膿疱性乾癬に対して副作用の少ない安全な治療として GMA 療法を行なうことを考慮しても良いが、十分な根拠がない。

解説：小児に対する GMA 療法の効果を評価したランダム化対照比較試験 (RCT) はない。潰瘍性大腸炎, Crohn 病など小児の炎症性腸疾患に対して GMA 療法が有効で、かつ安全に使用できたとする症例報告と<sup>255)</sup>、安全性を確認した前向き及び後ろ向き研究の報告がある<sup>256)257)</sup>。また潰瘍性大腸炎に対する市販後使用成績調査では 15 歳以下の症例が 10 例報告されており有効性と安全性が示されている。循環動態に基づく検討から体重が 25 kg 以上であれば安全に使用できるとされる。但し、小児に対する安全性が確立しているわけではないので、実施前には十分なインフォームド・コンセントが必要である。

### 文献

- 255) Tomomasa T, Kobayashi A, Kaneko H, et al: Granulocyte adsorptive apheresis for pediatric patients with ulcerative colitis, *Digest Dis Sci*, 2003; 48: 750-754. (エビデンスレベル V)
- 256) Martín de Carpi J, Vilar P, et al: Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in pediatric inflammatory bowel disease: a protective pilot study, *J Pediatr Gastr Nutr*, 2008; 46: 386-391. (エビデンスレベル IV)
- 257) Ruuska T, Wewer V, Lindgren F, et al: Granulocyte-monocyte adsorptive apheresis in pediatric inflammatory bowel disease: Results, practical issues, safety, and future perspectives, *Inflamm Bowel Dis*, 2009; 15: 1049-1054. (エビデンスレベル IV)

## 8. 合併症治療とアウトカム

概要：膿疱性乾癬（汎発型）では合併する関節症状や虹彩炎などの眼合併症の治療を必要とすることが多い。特に関節症は高率に合併し、関節変形などの後遺症や、長期間の炎症症状に起因する二次性アミロイドーシスの原因になることがある。膿疱性乾癬（汎発型）における皮膚症状と、関節症の活動性や重症度を判断して、両者に効果的な薬物療法を早期に、同時に選択し、皮疹がコントロールされた状態であっても、関節症に対する治療を行うことが合併症を回避するこ

とになり、QOL 改善に必要である。

## CQ26. 膿疱性乾癬に伴う関節症状に抗リウマチ療法は有効か？

推奨度：A～C1（各薬剤を参照）

推奨文：乾癬に伴う関節炎は関節リウマチ療法に準じた治療によって改善がみられる。

解説：膿疱性乾癬（汎発型）では、皮膚病変のみならず、合併する関節炎の緊急性および重症度を判断して、どちらに主眼をおいた治療を組み立てるのを見極めなくてはならない。乾癬では尋常性、膿疱性、関節症性などさまざまな病型が合併するため、主たる症候によって診断名（保険病名）は流動的にならざるを得ず、病態に即した治療方針の適用が望ましい。

乾癬皮疹は治癒後にほとんど後遺症を残さないが、関節炎は関節変形などの永久的な後遺症を残す。関節症性乾癬の死亡率は一般人の 1.62 倍であり、コホート研究では予後関連因子として 1) 以前の活動性あるいは重症病変、2) 治療レベル、3) びらん性病変、4) 血沈亢進が明らかになった<sup>258)</sup>。また、長期の関節炎によって血清アミロイド A (SAA) の上昇が続くと、一部の患者では二次性 AA アミロイドーシスによる、腎不全や、心不全、消化管症状を起こす。そのため、関節炎に対する積極的な治療介入と注意深いモニターが必要になる。関節症性乾癬を有する患者では、QOL 低下と関節リウマチ患者と同程度の機能低下が認められる<sup>259)</sup>。治療薬選択にあたっては、乾癬皮疹の重症度と関節症状の重症度を考慮して単剤療法、多剤療法を選択する必要がある。

コルヒチンの関節症性乾癬に対する有用性はデータによって異なるが、その他の薬剤については均一のデータが得られた。関節リウマチにくらべてプラセボ効果がやすい特徴がある。関節炎に対する有効性は皮膚症状改善の影響を受けている可能性がある。金製剤は関節症性乾癬に有効性が低く、検定した薬剤の中ではメトトレキサートの効果が優れている。シクロスポリンおよび生物学的製剤の登場する以前の抗リウマチ薬とエトレチナートの関節症性乾癬に対する評価<sup>259)</sup>と、最近の関節炎治療のレビュー<sup>260)~262)</sup>を主なデータベースにして以下に解説を加える。

## 文献

258) Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al: Psoriatic arthritis:

epidemiology, clinical features, course, and outcome, *Ann Rheum Dis*, 2007; 64 (Supple 2): S14-S17.(エビデンスレベル VI)

259) Jones G, Crotty M, Brooks P: Psoriatic arthritis: a quantitative overview of therapeutic options. The Psoriatic Arthritis Meta-Analysis Study Group, *Br J Rheumatol*, 1997; 36: 95-99.(エビデンスレベル VI)

260) Gladman DD: Psoriatic arthritis, *Dermatol Ther*, 2004; 17: 350-363.(エビデンスレベル VI)

261) Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 851-864.(エビデンスレベル VI)

262) Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al: European league against rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies, *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 4-12.(エビデンスレベル VI)

## 1) メトトレキサート（リウマトレックス®）

推奨度：B～C1

推奨文：低用量、毎週のメトトレキサート療法は、関節炎に効果が期待される。

解説：1) 単剤治療による有用性：メトトレキサートは週 1 回の 1 回ないし 8 時間ごとの 3 分割投与がなされる。2.5～5 mg の試験投与からはじめて、しだいに増量して 7.5～22.5 mg/週まで増量する。関節炎に対して効果がありとする報告が多数ある<sup>263)264)</sup>。プラセボと比較した小規模な二重盲検、ランダム化臨床研究があるが<sup>265)</sup>、エンドポイントは医師による全般的な改善度によってなされている。そのほかにも多くの症例観察データはあるが、エビデンスレベルは高くない。関節炎に対するシクロスポリンとの比較試験<sup>266)</sup>では同等の効果がみられた。

2) 主な副作用と対策：催奇形性（メトトレキサート胎芽病）のために妊娠は禁忌であり、治療中止 3 カ月は避妊すべきである。パートナーの男性も同様に避妊すべきである。骨髄抑制がしばしば生じ、併用薬剤が副作用を増強するので、1～3 カ月毎にスクリーニング検査が必要である。肺線維症は、関節リウマチに使用する場合と比べると、乾癬（局面状病変と思われ、膿疱性乾癬では不明：著者注）では発症頻度が少ないようにみえる<sup>266)</sup>。逆に、肝線維症や肝硬変の頻度は乾癬で高い。血液透析患者には使用できない。メトトレキサートに関するコンセンサス会議では<sup>266)</sup>、メトトレキサート蓄積使用量 1.5 g 毎に肝生検をすることが望ましいとされてきたが<sup>267)</sup>、最近では、アルコール摂取

歴や肝機能値異常，B型，C型肝炎や糖尿病，肥満，高脂血症などの危険因子の有無でグループ分けし，危険因子の無い場合は，使用開始後12カ月間に9回中5回以上で持続的にAST値の上昇が確認されるか，あるいは血清アルブミン値が低下した場合に限り肝生検をするべきとされており，これ以外で（危険因子の無い場合は），総用量が3.5gから4gに達した場合に，肝生検する他剤への変更を検討すべきとされている<sup>268)</sup>。

口内炎や大球性貧血，胃腸症状（嘔気，嘔吐）などは葉酸1～5mg/日（メトトレキサート最終服用の翌日～翌々日に服用）で抑制可能であるが，メトトレキサートの効果を低下させる可能性がある<sup>269)</sup>。

3) 併用療法について：関節リウマチにおいては，メトトレキサートはシクロスポリンとの併用が可能であり，大きな副作用はみられていない。関節炎を合併した乾癬では有効な併用療法になりえる。TNF $\alpha$ 阻害薬のインフリキシマブ (infliximab) はもともとメトトレキサートと併用するようにデザインされており，最近，関節症性乾癬においても併用療法の有効性が報告された<sup>270)</sup>。

## 文献

- 263) Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum*, 1984; 27: 376-381.(エビデンスレベルII)
- 264) Espinoza LR, Zakraoui L, Espinoza CG, et al: Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to methotrexate therapy, *J Rheumatol*, 1992; 19: 872-877.(エビデンスレベルIII)
- 265) Menter A, Griffiths EM: Current and future management of psoriasis, *Lancet*, 2007; 370: 272-284.(エビデンスレベルVI)
- 266) Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach G, et al: Methotrexate in psoriasis: consensus conference, *J Am Acad Dermatol*, 1998; 38: 478-485.(エビデンスレベルIV)
- 267) Chalmers RJ, Kirby B, Smith A, et al: Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis, *Br J Dermatol*, 2005; 152: 444-450.(エビデンスレベルIV)
- 268) Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M: Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60: 824-837.(エビデンスレベルVI)
- 269) Salim A, Tan E, Ilchysyn A, Berth-Jones J: Folic acid

supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Br J Dermatol*, 2006; 154: 1164-1174.(エビデンスレベルII)

- 270) Baranauskaite A, Raffayová H, Kungurov NV, et al: Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study, *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 541-548.(エビデンスレベルIII)

## 2) TNF $\alpha$ 阻害薬

- 2)-1. インフリキシマブ (infliximab) (レミケード<sup>®</sup>)  
 2)-2. アダリムマブ (adalimumab) (ヒュミラ<sup>®</sup>)  
 2)-3. エタネルセプト (etanercept) (エンブレル<sup>®</sup>)  
 (本邦においてエタネルセプトは乾癬に保険適用なし)

推奨度：B

推薦文：エタネルセプト (etanercept), インフリキシマブ (infliximab), アダリムマブ (adalimumab) はいずれも関節症性乾癬に有効である。このうち，関節症性乾癬に保険適用がある薬剤は，インフリキシマブ (レミケード<sup>®</sup>) とアダリムマブ (ヒュミラ<sup>®</sup>) である。臨床適用にあたっては，リスク・ベネフィット，医療費と得られる効果，および長期的治療方針を考慮しなくてはならない。

解説：関節症性乾癬のシステマティックレビューの結果<sup>271)272)</sup>，インフリキシマブ，アダリムマブ，エタネルセプトの有効性を示す良質な二重盲検，プラセボとの無作為対照試験 (CRT) がある<sup>273)～278)</sup>。インフリキシマブに関しては104例のIMPACT試験，さらには200例のIMPACT2試験が代表的試験であり，後者では14週のACR20反応率が，プラセボ群の11%に対してインフリキシマブ5mg/kg群では58%と優れていた<sup>275)</sup>。アダリムマブは2005年のADEPT試験の結果，24週のACR20/50/70反応率はプラセボが15%/6%/1%であったのに対して，アダリムマブ投与群では，57%/39%/23%であり，関節X線所見においても関節破壊阻止効果を示した<sup>278)</sup>。エタネルセプトは最近のPRESTA試験で，関節炎は50mgの週1回と週2回投与で同様の効果を示したが，皮疹には高容量のほうが優れた効果を示した<sup>278)</sup>。The York Modelによるcost-effectivenessはインフリキシマブよりもエタネルセプトが優れていた<sup>279)</sup>。両薬剤とも約40%が身体障害度評価に使用されるhealth assessment questionnaire (HAQ) scoreがゼロであり，QOL改善が認められた。エタネルセプトは，本邦では乾癬に対する保険適用はない。

膿疱性乾癬に伴う関節症への適応は、臨床効果（短期、長期効果）、既存治療との比較、持続効果判定、長期の治療アウトカム、医療費、QOLの多面的評価が必要である。

## 文献

- 271) Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, et al: Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation, *Health Technol Assess*, 2006; 10: iii-iv, xiii-xvi, 1-239.(エビデンスレベル I)
- 272) Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN, Riemsma RP: Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review, *Clin Exp Rheumatol*, 2006; 24: 587-593.(エビデンスレベル I)
- 273) Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, et al: Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial, *Lancet*, 2000; 356: 385-390.(エビデンスレベル II)
- 274) Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B, et al: The infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT), *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 5381.(エビデンスレベル III)
- 275) Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al: Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT), *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 1227-1236.(エビデンスレベル III)
- 276) Antoni C, Krueger GG, de Valm K, et al: Infliximab improves sign and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT2 trial, *Ann Rheum Dis*, 2005; 64: 1150-1157.(エビデンスレベル III)
- 277) Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al: Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy and effect on disease progression, *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 2264-2272.(エビデンスレベル III)
- 278) Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al: Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severe active psoriatic arthritis: results of double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheuma*, 2005; 52: 3279-3289.(エビデンスレベル II)
- 279) Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al: Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial, *Br Med J*, 2010; 340: c147.(エビデンスレベル II)

### 3) TNF $\alpha$ の阻害薬以外の生物学的製剤（ウステキヌマブ）

推奨度：C1

推薦文：有効性が推測されるが十分なエビデンスが

ない。他の治療に抵抗性の症例への使用にとどめたい。

解説：本邦では、2011年に抗IL-12/23p40抗体（ウステキヌマブ：ustekinumab）が尋常性乾癬および関節症性乾癬に対し保険適用となった。ウステキヌマブは、皮膚科領域以外の疾患への適応がないため使用経験が浅いことから、英国<sup>280)</sup>のガイドラインでは生物学的製剤の中では抗TNF $\alpha$ 製剤に次ぐセカンドラインの治療として位置づけられているが、米国<sup>281)</sup>およびドイツ<sup>282)</sup>のガイドラインでは他の生物学的製剤と同等に扱われている。関節症性乾癬に対する有効性については、最近報告されたRCTの報告があり、ウステキヌマブが関節症性乾癬の関節症状に有効であることが示されている<sup>283)284)</sup>。

## 文献

- 280) Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al: British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009, *Br J Dermatol*, 2009; 161: 987-1019.(エビデンスレベル I, VI)
- 281) Menter A, Gottlieb A, Feldman R, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section I. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 826-850.(エビデンスレベル I, VI)
- 282) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012; 10 (Supp 2): S1-S95.(エビデンスレベル I, VI)
- 283) McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al: Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial, *Lancet*, 2013; 382: 780-789.(エビデンスレベル II)
- 284) Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al: Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial, *Lancet*, 2009; 373: 633-640.(エビデンスレベル II)

### 4) サラゾスルファピリジン（サラゾピリン<sup>®</sup>）

推奨度：C1

推薦文：スルファサラジン 2~3 g/日にて、末梢の関節炎に軽度の効果が示される。

解説：乾癬性関節炎を含むリウマトイド因子陰性脊椎炎に対してスルファサラジンが使用され、軽度の効果が認められている。とくに末梢性関節炎に対する効果がみられる<sup>285)~288)</sup>。

文献

- 285) Clegg DO, Reda DJ, Abdellati M: Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the sronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study, *Arthritis Rheum*, 1996; 39: 2013-2020. (エビデンスレベル IV)
- 286) Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al: Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study, *Arthritis Rheum*, 1995; 38: 618-627. (エビデンスレベル II)
- 287) Combe B, Goupille P, Kuntz JL, et al: Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study, *Br J Rheumatol*, 1996; 35: 664-668. (エビデンスレベル II)
- 288) Nash P, Clegg DO: Psoriatic arthritis therapy. NSAIDs and traditional DMARDs, *Ann Rheum Dis*, 2005; 64 (suppl 2): ii74-ii77. (エビデンスレベル VI)

5) アザチオプリン（イムラン®）

推奨度：C2

推薦文：軽度の効果が期待できる

解説：1972年のLevyらのランダム化対照比較試験（RCT）があり<sup>289)</sup>、有効性が示され、前述のJonesらのレビュー<sup>290)</sup>でもその論文にて効果が記載されているが、その後の臨床研究では、十分な有効性が確認できず、関節炎の進行を抑える程度の効果であると記載されている<sup>291)</sup>。

文献

- 289) Levy J, Paulus HE, Barnett EV, et al: A double-blind controlled evaluation of azathioprine treatment in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum*, 1972; 15: 116-117. (エビデンスレベル II)
- 290) Jones G, Crotty M, Brooks P: Psoriatic arthritis: a quantitative overview of therapeutic options. The Psoriatic Arthritis Meta Analysis Study Group, *Br J Rheumatol*, 1997; 36: 95-99. (エビデンスレベル VI)
- 291) Lee JC, Gladman DD, Schentag CT, Cook RJ: The long-term use of azathioprine in patients with psoriatic arthritis, *J Clin Rheumatol*, 2001; 7: 160-165. (エビデンスレベル IV)

6) エトレチナート（チガゾン®）

推奨度：B～C1

推薦文：膿疱性乾癬皮疹に対し優れた効果を有するので、中等症から重症の皮疹改善を主目的とし、合併

する軽度の関節炎症状をコントロールする適応があると思われる。

解説：二重盲検でイブプロフェンとの比較試験を行い、関節症状に対して軽度の改善効果が認められた<sup>292)</sup>。オープン臨床試験でも効果が認められている<sup>293)</sup>。妊婦への使用禁忌。小児の使用は有益性、使用期間など治療計画の検討を要する。

文献

- 292) Hopkins R, Bird HA, Jones H, et al: A double-blind controlled trial of etretinate (Tigason) and ibuprofen in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis*, 1985; 44: 189-193. (エビデンスレベル IV)
- 293) Klinkhoff AV, Gertner E, Chalmers A, et al: Pilot study of etretinate in psoriatic arthritis, *J Rheumatol*, 1989; 16: 789-791. (エビデンスレベル V)

7) シクロスポリン（ネオーラル®）

推奨度：B～C1

推薦文：膿疱性乾癬皮疹の中等度から重症皮疹の改善を主目的とし、軽度の関節炎症状をコントロールする場合により適応と思われる。エトレチナートが禁忌の妊婦や、小児に対する使用が可能だが、安全性は確立していない。

解説：1) 関節炎に対する効果：シクロスポリン単独投与が関節炎に有効であった報告がある<sup>294)~298)</sup>。シクロスポリン3~5 mg/kg/日とメトトレキサート治療のオープン臨床試験（前向き試験）にて、関節症状に対して両薬剤ともに軽度の改善効果が認められた<sup>299)~300)</sup>。シクロスポリン（3 mg/kg/日）とスルファサラジン（sulfasalazine）の比較試験で、関節炎の疼痛軽減をエンドポイントにした研究ではシクロスポリンのほうがより効果的であった<sup>301)</sup>。関節痛に対してNSAID内服を必要とする場合があるが、両薬剤によって腎機能に負荷をかけている点を理解する必要がある。高血圧や腎機能障害に注意しなくてはならない。

2) シクロスポリン使用のガイドライン：シクロスポリンの使用にあたっては、2004年に国際的コンセンサスが発表された<sup>302)</sup>。同年、本邦においてもガイドラインが発表されたが<sup>303)</sup>、関節症性乾癬に対するシクロスポリンの有用性に関しては十分なデータは示されていない。

## 文献

- 294) Gupta AK, Matteson EL, Ellis CN, et al: Cyclosporine A in the treatment of psoriatic arthritis, *Arch Dermatol*, 1989; 125: 507-510.(エビデンスレベル V)
- 295) Steinsson K, Jonsdottir I, Valdimarsson H: Cyclosporin A in the treatment of psoriatic arthritis: an open study, *Ann Rheum Dis*, 1990; 49: 603-606.(エビデンスレベル IV)
- 296) Salvarani C, Macchioni P, Boiardi L, et al: Low dose cyclosporine A in psoriatic arthritis: relation between soluble interleukin 2 receptors and response to therapy, *J Rheumatol*, 1992; 19: 74-79.(エビデンスレベル V)
- 297) Mahrle G, Schulze HJ, Brautigam M, et al: Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporine A in psoriatic arthritis. A prospective multicentre study, *Br J Dermatol*, 1996; 135: 752-757.(エビデンスレベル V)
- 298) Amor KT, Ryan C, MBCh, et al: The use of cyclosporine in dermatology: Part I, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 63: 925-946.(エビデンスレベル VI)
- 299) Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, et al: A randomized, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2005; 64: 859-864.(エビデンスレベル II)
- 300) Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, et al: Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study, *Clin Exp Rheumatol*, 1995; 13: 589-593.(エビデンスレベル IV)
- 301) Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, et al: A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis, *J Rheumatol*, 2001; 28: 2274-2282.(エビデンスレベル IV)
- 302) Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, et al: Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement, *Br J Dermatol*, 2004; 150 (Supple 67): 11-23.(エビデンスレベル VI)
- 303) 中川秀己ほか, ネオオーラルによる乾癬治療のガイドライン, 日本皮膚科学会雑誌, 2004; 114: 1093-1105.(エビデンスレベル VI)

## 8). アレファセプト (alefacept) (アメビブ®)

推奨度: C1

推薦文: アレファセプト (alefacept) は単独あるいはメトトレキサートとの併用で関節症状および乾癬皮膚疹の改善が期待できる。アレファセプトは本邦において乾癬に対する保険適用はない。

解説: アレファセプト (alefacept) 使用により, 関節症状の臨床的改善とともに滑膜組織の T 細胞数およびマクロファージ数減少が見られた<sup>304)305)</sup>。また, メトトレキサートとの併用療法でプラセボ群に比較して高い有効率を示した<sup>306)</sup>。

## 文献

- 304) Kraan MC, van Kuijk AW, Dinant HI, et al: Alefacept treatment in psoriatic arthritis: reduction of the effector T cell population in peripheral blood and synovial tissue is associated with improvement of clinical signs of arthritis, *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 2776-2784.(エビデンスレベル V)
- 305) Weger W: Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. review, *Br J Pharmacol*, 2010; 160: 810-820.(エビデンスレベル VI)
- 306) Mease PJ, Gladman DD, Keystone EC, et al: Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 1638-1645.(エビデンスレベル III)

## 9) その他の治療薬

## 9)-1. 副腎皮質ステロイド

推奨度: C2, C1 (他の薬剤に不応性の場合)

推薦文: 罹患関節が少数の場合には関節内投与が有効。全身投与は減量によって膿疱性乾癬を誘発することがあるので注意して使用すべきである。

解説: 関節リウマチでは, 抗リウマチ薬とともに少量のプレドニン®が併用されているが, プレドニン®はその減量や中止によって膿疱性乾癬が誘発される可能性がある<sup>307)308)</sup>。しかし, 激しい関節症状があり, 他の抗リウマチ薬で改善がみられない場合には, 他の治療薬とともに副腎皮質ホルモンの使用は避けられない場合がある。第一選択薬としては避けたいが (C2), 他の薬剤に不応性の場合には使用せざるを得ない (C1)。

## 文献

- 307) Nash P, Clegg DO: Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs, *Ann Rheum Dis*, 2005; 64 (Supple II): S74-S77.(エビデンスレベル VI)
- 308) Gottlieb A, Korman NJ, Gorden KB, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 851-864.(エビデンスレベル VI)

## 9)-2. 非ステロイド性抗炎症薬 NSAID

推奨度: C1 (疼痛, 腫脹), C2 (発疹, 血沈改善)

推薦文: 疼痛コントロールでは有効性が認められるが, 皮疹や血沈亢進などには効果は期待できない。

解説: NSAIDは, プラセボに比べて疼痛や腫脹を軽減するが, 皮疹や血沈亢進の改善は期待できない。

NSAID はアラキドン酸代謝経路のロイコトリエン産生を増加させて乾癬皮疹を増悪させるとされてきたが、最近の比較対照試験ではこれは大きな問題ではなかった<sup>309)</sup>。

文献

309) Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, et al: The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide, *Clin Exp Rheumatol*, 2001; 19: S17-S20.(エビデンスレベル IV)

**CQ27. 膿疱性乾癬に伴う関節症状に顆粒球単球吸着除去療法 (GMA) は有効か?**

推奨度: C1

推奨文: 乾癬性関節炎に対して副作用の少ない安全な治療として GMA 療法を行うことを考慮しても良いが、十分な根拠がない。

解説: 乾癬性関節炎に対する GMA 療法の効果を評価したランダム化対照比較試験 (RCT) はない。GMA 療法の効果と安全性については症例報告や<sup>310)</sup>、好中球性皮膚疾患を含めた症例集積研究の報告があるのみである<sup>311)~313)</sup>。症例集積研究では関節症性乾癬 21 例に GMA 療法を試み 17 例に効果がみられ、重篤な副作用はなかったと報告されている<sup>312)</sup>。

文献

310) Kanekura T, Kawabata H, Maruyama I, Kanzaki T: Treatment of psoriatic arthritis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis, *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50: 242-246.(エビデンスレベル V)

311) Kanekura T, Hiraishi K, Kawahara K, et al: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GCAP) for refractory skin diseases caused by activated neutrophils and psoriatic arthritis: Evidence that GCAP removes Mac-1-expressing neutrophils, *Ther Apher Dial*, 2006; 10: 247-256.(エビデンスレベル IV)

312) 金蔵拓郎: 皮膚疾患に対する顆粒球吸着除去療法, *日本アフェリシス学会雑誌*, 2013; 32: 124-129.(エビデンスレベル V)

313) Sakanoue M, Takeda K, Kawai K, Kanekura T: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GCAP) for refractory skin diseases due to activated neutrophils, psoriasis, and associated arthropathy. *Ther Apher Dial*, 2013; 17: 477-483.(エビデンスレベル V)

**CQ28. ガイドラインに基づく治療は QOL 改善に有効か?**

推奨度: 未評価

推奨文: ガイドラインに基づく膿疱性乾癬および合併症治療によって臨床的改善や副作用軽減が期待されるが、最終的なアウトカムとしての QOL 改善は今後の評価が必要である。

解説: 稀少難治性皮膚疾患調査研究班によって、膿疱性乾癬患者の QOL 全国調査 (the Medical Outcome Survey Short Forum 36 (SF-36) version 2) が実施された。SF-36v2 で評価される 8 種類の下位尺度の NBS 得点から ① QOL 低下なし ② QOL 高度低下 ③ QOL 軽度低下の 3 グループに膿疱性乾癬 (汎発型) 患者を分けた場合、98 症例は① QOL 低下なし 15 例 (15.3%) ② QOL 高度低下 25 例 (25.5%) ③ QOL 軽度低下 58 例 (59.2%) となり 84.7% の患者で何らかの QOL 低下を認めた<sup>314)</sup>。すなわち、頻度的にも膿疱性乾癬 (汎発型) 患者の多くが全般的な QOL の低下を伴っていることを示し、既報告<sup>315)</sup>のように、関節症性乾癬、膿疱性乾癬では QOL の低下が大きく、尋常性乾癬など他の型に比べて異なるクラスターを形成することを反映していると思われる。

重症型乾癬を有する患者では、乾癬のない患者と比べて男性で死亡年齢が 3.5 年、女性で 4.4 年低いことが報告され<sup>316)</sup>、乾癬、種々の皮膚疾患と喫煙の間に相関があることが示された<sup>317)</sup>。

今後、標準的な膿疱性乾癬治療によっていかなるアウトカムがもたらされるかは、前向き調査を実施しなくてはならない。膿疱性乾癬患者登録・追跡調査による前向き研究は、次期の稀少難治性皮膚疾患調査研究班の重要な研究課題の一つである。

文献

314) 岩月啓氏, 松浦浩徳, 北高康雄ほか: QOL 低下が認められる汎発性膿疱性乾癬患者の臨床的要因に関する解析。厚生労働科学研究費補助金 (特定疾患対策研究事業) 平成 19 年度報告書。(エビデンスレベル V)

315) Sampogna F, Tabolli S, Söderfeldt B, et al: IDI Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences (IMPROVE) investigators: Measuring quality of life of patients with different clinical types of psoriasis using the SF-36, *Br J Dermatol*, 2006; 154: 844-849.(エビデンスレベル V)

316) Gelfand JM, Troxel AB, Lewis LD, et al: The risk of

mortality in patients with psoriasis; results from a population-based study, *Arch Dermatol*, 2007; 143: 1493-1499. (エビデンスレベル IV)

- 317) Huerta C, Rivero E, Rodriguez LA: Incidence and risk factors for psoriasis in the general population, *Arch Dermatol*, 2007; 143: 1559-1565. (エビデンスレベル IV)

謝 辞：本診療ガイドライン作成には，厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」の厚生労働省科学研究費補助金を用いた。



## <巻末資料1> 顆粒球単球吸着除去療法（GMA）施行 マニュアル（案）

### 1. 操作方法

#### 1) 準備する物品

##### ①主な物品

- ・顆粒球単球吸着除去療法（GMA）カラム（アダカラム<sup>®</sup>）
- ・血液ポンプ（アダモニター<sup>®</sup>，既存の血液ポンプでも代用可）
- ・血液回路（アダサーキット<sup>®</sup>，既存の回路を組み合わせて代用可）
- ・生理食塩液
  - ・カラム洗浄用 1500 mL
  - ・プライミング（抗凝固剤\*添加）用 500 mL
  - ・返血用 100～300 mL
- ・抗凝固剤持続注入用ポンプ
- ・留置針\*\* 2本

##### ②周辺物品

- ・駆血帯
- ・清拭用アルコール綿
- ・止血パッド
- ・消毒用イソジン
- ・鉗子 必要量
- ・血圧計，体温計
- ・延長チューブ 2本
- ・三方活栓 2個
- ・10 mL 注射シリンジ 2本

\*\*顆粒球単球吸着除去療法（GMA）治療に用いられる留置針

- ・18G クランピングチューブ付メディカットカニューラ
- ・18G メディカットカニューラ イージークランプ
- ・18G メディカットカニューラ
- ・18G ハッピーキャス クランプタイプ 等

#### 2) 治療の流れ

##### ①洗浄およびプライミング（約30分）

- ・血液回路の組み立て
- ・洗浄，プライミング，気泡抜き
- ・抗凝固剤持続注入用ポンプの設置，準備
- ・リークテスト

##### ②治療（約60分）

- ・一般状態の観察（血圧，脈拍，体温）
- ・血管確保（脱血側，返血側），血液回路との接続
- ・抗凝固剤の注入．表に示す循環開始時使用量をワンショットで注入する．
- ・抗凝固剤ワンショット注入後，毎分30 mL程度の流速でポンプを回転させ，約60分間循環させる（処理血液量1,800 mL）．
- ・循環治療中抗凝固剤添加生理食塩液を継続して注入する．

##### ③返血（約15分）

- ・循環が終了したら返血用生理食塩液を流して血液回路およびカラム内の血液を返血する．
- ・抜針，止血．
- ・一般状態の観察（血圧，脈拍，体温）

### 2. 顆粒球単球吸着除去療法（GMA）治療中に注意すべき副作用

1) 炎症性腸疾患80例を対象とした治験で報告された

表 顆粒球単球吸着除去療法（GMA）治療で使用する抗凝固剤の推奨使用量

抗凝固剤	プライミング 使用量	循環開始時 使用量	循環治療中 継続使用量
ヘパリンナトリウム	2,000 単位	1,000～3,000 単位	500～1,500 単位
ヘパリンカルシウム	2,000 単位	1,000～3,000 単位	500～1,500 単位
低分子ヘパリン	1,000 単位	出血傾向 有 15～20 単位/kg 無 10～15 単位/kg	出血傾向 有 7.5～10 単位/kg 無 7.5 単位/kg
メシル酸 ナファモスタット	20 mg	—	20～50 mg/時

副作用

頭痛（4例）

発熱，立ちくらみ，めまい，吐気，顔面発赤，（留置針刺入部の）疼痛，下肢皮疹，飛蚊症様眼症状，動悸，鼻閉，気分不良（各1例）

2) 膿疱性乾癬 15例を対象とした多施設共同試験で報告された副作用

頭痛とめまい，合併症（水疱性類天疱瘡）の悪化，肺陰影\*（各1例）

（\*顆粒球単球吸着除去療法（GMA）開始2カ月前にインフリキシマブの投与歴，1カ月前から試験終了までメトトレキサートの併用あり）

以上の報告例は何れも重篤なものではなかった。

---

### 3. 留置針刺入部からの感染防御

刺入部は可能な限り健常皮膚を選ぶ。

健常皮膚に刺入する場合はアルコール綿による清拭で充分である。刺入部の近くに膿疱やびらんがある場合は，イソジンで消毒する。

## 特集

## プリオン病ならびに遅発性ウイルス感染症—最近の知見

## わが国のプリオン病の疫学\*

阿江 竜 介\*\*

中村 好 一\*\*

**Key Words :** human prion diseases, Creutzfeldt-Jakob disease, epidemiology, surveillance, registration

## はじめに

Creutzfeldt-Jakob病(Creutzfeldt-Jakob disease : CJD)に代表されるヒトプリオン病は、急速に進行する認知機能障害、ミオクローヌスなどの神経症状を呈し、無動性無言状態を経て死亡する致死的な神経変性疾患である。プリオン病には、自然発症する例(孤発性)、遺伝子変異を有する例(遺伝性)、感染する例(獲得性)、の三つの発病パターンが存在する。

孤発性CJD：原因不明の特発型。

遺伝性プリオン病：プリオン蛋白遺伝子の変異を原因とする家族内発症型。

獲得性プリオン病：わが国で発病例が多い硬膜移植後CJDのほか、欧州などで報告例のあるヒト由来成長ホルモンや角膜移植を介した医原性CJD<sup>1)</sup>や、ウシ海綿状脳症がヒトに伝播した変異型CJDなどの感染発症型。

医療現場では、プリオン病患者の組織や体液を介した医療従事者への感染、あるいはプリオン病患者に使用した医療機器を介した2次感染の危険性が問題視されている。さらには(いまだ報告例はないが)、未発病者を含む遺伝性CJD患

者の組織や体液を介する感染も、理論上は否定できない。

プリオン病はいまだに有効な治療法は確立されておらず、診断が困難な例も多いことから、患者および家族の身体的・精神的負担は大きい。特に、遺伝性CJD患者に関してはカウンセリングを交えた慎重な支援が必要である。

本稿では、1999年から実施されているプリオン病サーベイランスのデータを中心に、人口動態統計や諸外国のデータも踏まえて、わが国のプリオン病の疫学を概観する。

## プリオン病サーベイランス

1996年に英国から変異型CJDとウシ海綿状脳症との関連が報告されたことを契機に<sup>2)</sup>、当時の厚生省が設置したプリオン病研究班により全国調査が実施された。これが、わが国で初めてとなるプリオン病の全国的な疫学調査であった<sup>3)</sup>。その結果、ヒト乾燥硬膜移植歴を有するCJD(dCJD)の発病者が諸外国と比較して多発していることが明らかとなった<sup>4)</sup>。これに基づき、疫学調査の継続(モニタリング)が必要と判断され、1999年以降に現在のサーベイランス体制が確立された。

わが国のプリオン病サーベイランスデータは、諸外国とは異なる大きな特徴がある。わが国では、医療機関から寄せられた情報をもとにサーベイランス委員会によってプリオン病患者が個々

\* Epidemiologic features of human prion diseases in Japan : Nationwide surveillance data 1999~2015.

\*\* Ryusuke AE, M.D. & Yosikazu NAKAMURA, M.D., M.P.H.: 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 [☎329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1]; Department of Public Health, Jichi Medical University, Shimotsuke, Tochigi 329-0498, Japan.

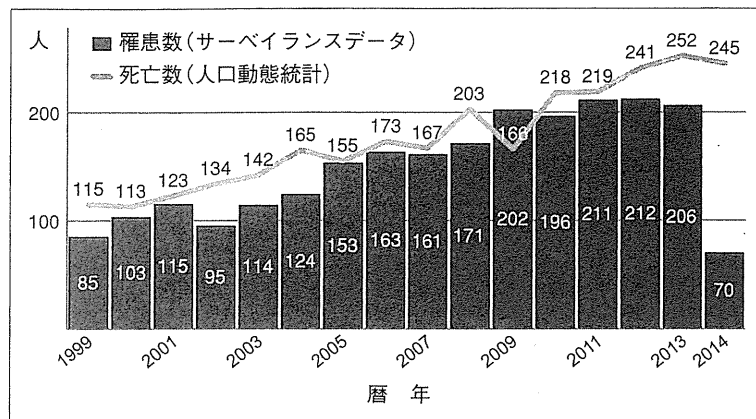


図1 わが国におけるプリオン病の年次別罹患数と死亡数(N=2,499)

に診断され、死亡に至るまでの詳細な追跡データが把握されている。一方で、諸外国のサーベイランスデータは、主にプリオン病の死亡者に関する統計と診療録のレビュー調査に基づいている。すなわち、わが国のプリオン病サーベイランスのデータは、厳密に(疫学的に)は「サーベイランス(surveillance)」ではなく「疾病登録(registration)」に基づくデータであり<sup>5)</sup>、世界に類をみない(わが国唯一の)質の高いデータといえる。

### サーベイランスデータを用いたわが国のプリオン病の疫学像

1999年4月～2015年2月(直近15年)の期間に、プリオン病が疑われた4,936例の患者情報がサーベイランス委員会に寄せられた(重複例を含む)。このうち2015年2月に開催されたサーベイランス委員会までに合計2,499例がプリオン病と認定(最終診断)され、データベースに登録されている。

#### 1. 発病者数の年次推移

わが国におけるプリオン病の発病者数(=罹患数)と死亡数の年次推移を図1に示す。発病者数(ヒストグラム)はサーベイランスデータに基づき、死亡数(折れ線グラフ)は人口動態統計データに基づいている。

2000年以降、発病者数は増加傾向が認められたが、2010年以降はほぼ横ばいで推移している。新規患者の情報がサーベイランス委員会に提供され、プリオン病と認定(最終診断)されるまで

の期間は、早くて半年(長くて数年)を要する。そのため、ここ数年の発病者数は今後も増加が見込まれる。特に、直近の2014年では未報告例や未検討例が多数含まれているため、発病者数は見かけ上(現段階では)少なくなっている。

わが国の人口動態統計の死因分類として使用されている第10回修正国際疾病分類(ICD-10th)では、プリオン病はA81.0(クロイツフェルト・ヤコブ病)とA81.8(中枢神経系のその他の非定型ウイルス感染症)に該当する。図1に示す死亡数は、このどちらかの病名(=コード)が主治医によって死亡診断書に記載された死亡者の総数を意味している。図1では、2005年あたりから発病者数と死亡数との間にギャップが小さくなっている。この傾向は、サーベイランスの患者捕捉率が近年上昇してきていることを示している。すなわち、主治医からサーベイランス委員会への情報提供とプリオン病の診断が適切になされるようになってきていることがうかがえる。

#### 2. 罹患率の年次推移

2013年におけるわが国のプリオン病罹患率(人口100万人対年間)は1.6であり、サーベイランスが始まった1999年の罹患率(0.7)と比べて約2倍に上昇している(図2)。この罹患率の上昇を詳細に分析するために年齢階級別の罹患率を観察したところ、40歳代と50歳代の年齢層では罹患率がおおむね横ばいなのに対し、それより高い年齢層(60歳代、70歳代、80歳以上)では上昇する傾向がみられた。そのため図2では、高齢層(70歳以上)とそれ以外(40～69歳)の2群に分け

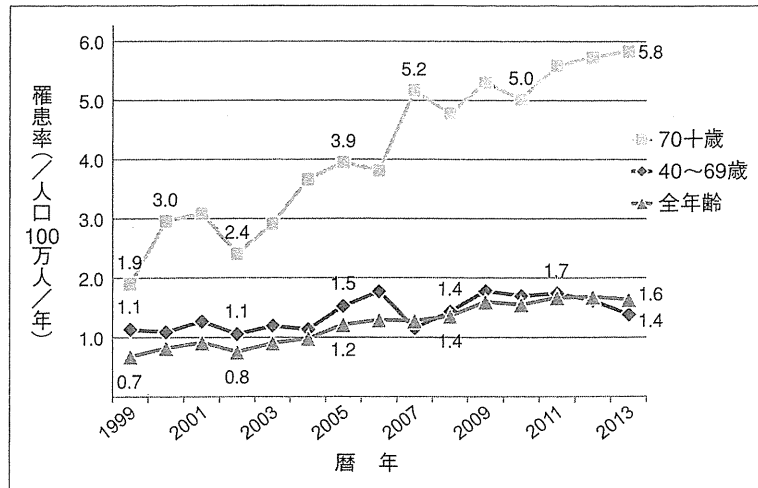


図2 わが国におけるプリオン病罹患率の年次推移：全体および2群比較(N=2,499)

て罹患率を示した。図2では、2000年以降、40～69歳で罹患率にごくわずかな上昇を認める一方、70歳以上で著しく上昇していることがわかる。このように、近年の発病者の大半は70歳以上の高齢層が占めている。

わが国でプリオン病の発病者数および罹患率が上昇している背景には、プリオン病の患者が真に増加しているのではなく、全国の神経内科医の間でプリオン病の認知(recognition)が向上しているためと解釈するのが自然である<sup>6)</sup>。新たな検査法の導入やサーベイランス委員会による診断支援体制の確立などにより、以前は診断がつかずに死亡していた症例(主に高齢層)が、適切にプリオン病と診断されるようになったことが主な要因と考えられる。

European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network(EUROCJD)は、EU諸国における国ごとのCJD死亡数の年次推移を公開している。わが国とは異なり諸外国では、近年、プリオン病患者数の増加を明確に示した国は存在しない。

### 3. 性および発病時年齢の分布

プリオン病患者の性の分布を表1に示す。全体のうち男が1,075例(43%)、女が1,424例(57%)と、わが国のプリオン病患者は女の割合がやや多い。主な病型別にみても、女の発病例がやや多い傾向がある。

諸外国と比較して、わが国では遺伝性プリオ

ン病と獲得性プリオン病(大半がdCJD)の占める割合が相対的に多いことが特徴としてあげられる<sup>7)</sup>。病型別では、孤発性CJD(全体の77%)、家族性CJD(15%)、Gerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS:4%)、dCJD(3%)の順に頻度が高い。致死性家族性不眠症(FFI)は4例しか確認されておらず、わが国では稀な遺伝性プリオン病である。

発病時の年齢分布を表1に示す。家族性CJDが平均72歳と高齢で発病するのに対し、GSSとdCJDは50歳代と比較的若くして発病する傾向がみられる。dCJDについては、硬膜を移植した時期と異常プリオン蛋白の潜伏期間の影響を受けるため、移植から発病までの期間にばらつきが大きい。

### 4. 年齢階級別の患者数と性差

2010年の国勢調査の人口分布を用いて、年齢階級別に調整を行った患者数(人口10万人対)を図3に示す。男女ともに70歳代に患者数のピークがみられ、80歳代がこれに次ぐ。この傾向は、諸外国の報告とも合致する<sup>8)</sup>。先述のとおり、患者全体では女の割合がやや多いが、年齢調整後の患者数でみると、40歳代から70歳代にかけては女の患者数の方が多いう傾向がある一方で、80歳代に限っては男の方が多い。国内外ともに、プリオン病には性差がないことが知られている。現時点では明確な言及はできないが、今後のデー

表 1 患者の性・発病時年齢分布(病型別)

	全患者	孤発性 CJB*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		変異型 CJD
性									
男	1,075 (43)	817(43)	167(43)	47(47)	3	1	37(43)	1	2
女	1,424 (57)	1,096(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	2,499(100)	1,913(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る). \*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.

タ蓄積に伴って, わが国のプリオン病患者の性差の実態が明らかになる可能性がある.

なお, わが国におけるプリオン病(全体)の人口10万人対患者数は2.0(年齢調整後)である.

5. 主要症候・検査所見の出現頻度

プリオン病には, 脳波上の周期性同期性放電(PSD)やMRIでの脳萎縮や皮質の高信号などの重要な所見がみられない例も多く存在する. たとえば, 遺伝性プリオン病ではPSDを欠く例が多い. 具体的には, 表2に示すとおり, 家族性CJDの63%, GSSの87%でPSDを欠く. このように, 主要症候や検査所見が出現する(あるいは欠く)頻度を病型別にある程度把握しておくことは, 日常臨床に役立つと考えられる. 主な病型別に, 主要症候と検査所見の出現頻度を表2に示す. それぞれの病型に関する詳細は, 各論を参照いただきたい.

6. 死亡者の状況

サーベイランス委員会では年に2回, 主治医に対して登録患者の現状報告をお願いしている.

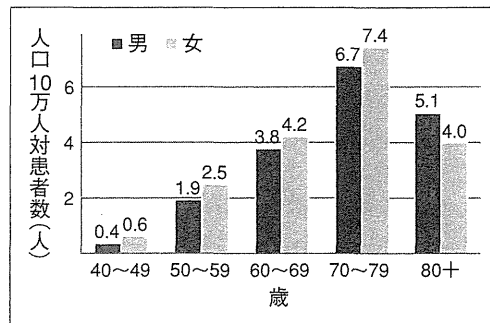


図3 年齢階級別の年齢調整患者数: 人口10万人対患者数(N=2,499)

現段階(2015年2月)では, 1,951例(全体の78%)の死亡が確認されている.

発病から死亡までの期間の分布を表3に示す. 発病から死亡までの平均期間は, 孤発性CJDが16カ月と最も短く, 次いでdCJD 20カ月, 家族性CJD 23カ月と続く. GSSは64カ月(約5年)と最も長い. 欧米の医学書では, プリオン病は一般に, 発病してから1年以内に90%の患者が死亡し, 特に孤発性CJDでは発病から2~3カ月で死亡す

表2 主要症候・検査所見の出現頻度

	全患者 (N=2,499)	孤発性CJD* <sup>1</sup> (n=1,913)	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(+)	2,478(99)	1,900(99)	380(98)	99(100)	85(99)
臨床症候					
ミオクローヌス	1,926(77)	72(4)	211(55)	24(24)	72(84)
進行性認知症または意識障害	2,434(97)	1,891(99)	378(98)	68(69)	84(98)
錐体路症状	1,489(60)	1,179(62)	196(51)	46(46)	60(70)
錐体外路症状	1,353(54)	1,062(56)	200(52)	30(30)	54(63)
小脳症状	1,243(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	1,441(58)	1,161(61)	182(47)	40(40)	52(60)
無動・無言状態	1,959(78)	1,580(83)	257(66)	43(43)	73(85)
脳波所見					
PSD(+)	1,811(72)	1,593(83)	144(37)	13(13)	56(65)
MRI所見					
脳萎縮(+)	1,498(60)	1,162(61)	215(56)	51(52)	59(69)
高信号(+)	2,116(85)	1,670(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.

ると記載されている<sup>9)10)</sup>. これに対して, わが国のプリオン病患者の生命予後は良い<sup>11)</sup>. 欧米では一般に, プリオン病と診断された患者はその後, 検査や治療などがほとんど施行されず, 早晩, 無言無動状態となって死亡する. 一方で, わが国では輸液や経管栄養などにより延命を図るケースも少なくない. その背景として, 公的医療保険制度や難病の公費医療制度, そして患者に対する家族の心情の相違などが存在すると推察できる.

#### 7. 診断の確実度と剖検の状況

世界保健機関(WHO)の分類に基づくプリオン病の診断の確実度は, 確実例(definite), ほぼ確実例(probable), 疑い例(possible)の三つに分かれるが, このうち確実例には剖検あるいは脳生検が必須条件となっている<sup>12)</sup>. 諸外国では剖検率がおおむね70%程度であるのに対して, わが国の剖検率は16%と低く, それゆえ確実例の割合が低い. 剖検率の低さはわが国の課題の一つであるが, 最近では剖検率の向上をめざして, さまざまな支援や取り組みが積極的に試みられている. dCJDに限っては, 剖検率が44%と高い傾向が認められるが, この背景にはヒト乾燥硬膜をめぐる薬害訴訟問題が関与していると推察できる.

なお, すべての病型における診断の確実度は, 確実例あるいはほぼ確実例が全体の80%以上を占めている.

#### 8. 変異型CJD

表1に示すとおり, わが国では変異型CJDが1例報告されている<sup>13)</sup>. 2005年に患者が確認された. 当時, 感染経路を特定するために, 研究班によって精力的な情報収集が行われた. 最終的には「患者は1990年前半に3週間ほど英国に滞在した既往があり, その時期に感染した可能性が高い」と結論づけられた. ただ, 英国などでは, いまだこの結論に対する反論も強い.

世界的には, これまでに変異型CJDのおよそ3分の2が英国で発病しているが, 発病者は近年, 減少傾向にある<sup>14)15)</sup>. 英国での最近のトピックは, 輸血による変異型CJDの発症であり<sup>16)</sup>, ウシ海綿状脳症からヒトへの感染はすでに過去の話になりつつある.

#### 9. ヒト乾燥硬膜移植歴を有するCJD

現段階では86例がdCJDとしてデータベースに登録されているが, 事後調査やその他の類縁疾患調査において硬膜移植歴を有することが判明した者を含めると, サーベイランスで把握しているdCJDは全体で149例にのぼる. 世界的には, これまでにdCJDのおよそ3分の2がわが国で発

表3 死亡者の発病から死亡までの期間

	全患者 (N=1,951)	孤発性CJD*1 (n=1,535)	家族性CJD*2 (n=272)	GSS (n=54)	硬膜移植歴のあるCJD (n=80)
発病から死亡までの期間(月)					
0~11	875(45)	739(48)	100(37)	2(4)	30(38)
12~23	578(30)	451(29)	86(32)	8(15)	30(38)
24~35	282(14)	226(15)	42(15)	4(7)	10(13)
36~47	101(5)	61(4)	21(8)	12(22)	6(8)
48~59	48(2)	31(2)	10(4)	6(11)	1(1)
60~	62(3)	22(1)	13(5)	22(41)	3(4)
不明	5(0)	5(0)			
平均期間(月)	18.7	16.3	22.6	63.8	20.2
標準偏差(月)	20.0	16.1	24.0	47.4	17.5
最大(月)	260	202	250	260	99
最小(月)	1	1	2	10	2

略語)CJD: Creutzfeldt-Jakob disease, GSS: Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. 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る)。\*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。

病している<sup>1)</sup>。わが国でdCJDが多発している理由は別項で議論されているので、本稿ではこれ以上は触れない。

硬膜移植を受ける原因となった病態は、脳腫瘍66例(44%)や脳出血25例(17%)などの脳神経外科手術に伴うものが大半を占める。一方で、一部の脳神経外科医がJannetta手術(顔面痙攣・三叉神経痛)で使用した硬膜を感染経路として、26例(18%)がdCJDを発病している。

dCJD発病者の大半は1987年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者であり、移植からCJD発病までの平均期間は現段階で158カ月(約13年)と、徐々に長期化する傾向がみられる。現段階で、移植から発病までの最長期間は30年であり、すでにピークは過ぎてしていると推測できるが、今後ともさらにdCJDが発生する可能性がある。

なお、わが国ではいまだ報告例は確認されていないが、諸外国では、ヒト由来成長ホルモン(特にフランスで多発)やゴナドトロピン製剤、角膜などを介した医原性プリオン病が問題視されている<sup>1)</sup>。

## おわりに

プリオン病サーベイランスのデータを用いて、わが国におけるプリオン病の疫学の概要を示した。新たな検査法の導入やサーベイランス委員会による診断支援体制の確立などに伴って、全国の神経内科医に対するプリオン病の認知度が

向上し、近年ではプリオン病がより確実に診断されるようになりつつある。サーベイランス委員会を介して、今後も全国の神経内科医に対する啓発と支援を続けたい。

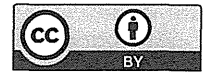
## 文 献

- 1) Brown P, Brandel JP, Sato T, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 901-7.
- 2) Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-5.
- 3) Nakamura Y, Yanagawa H, Hoshi K, et al. Incidence rate of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 130-4.
- 4) Nakamura Y, Uehara R, Watanabe M, et al. Update: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts—Japan, 1978-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57: 1152-4.
- 5) 中村好一. 基礎から学ぶ楽しい疫学. 第3版. 東京: 医学書院; 2013. p. 138-6.
- 6) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, et al. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. *J Epidemiol* 2015; 25: 8-14.
- 7) Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 2005; 67: 1586-91.



- 8) Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in Germany : a prospective 12-year surveillance. *Brain* 2007 ; 130 : 1350-9.
- 9) Jubelt B. Prion disease. In : Rowland LP, Pedley TA, editors. *Merritt's Neurology*. 12th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2010. p. 242-9.
- 10) Rossor M, Colinge J, Fox N, et al. Cognitive impairment and dementia. In : Clarke C, Howard R, Rossor M, et al, editors. *Neurology : a Queen Square Textbook*. Oxford : Wiley-Blackwell ; 2009. p. 245-88.
- 11) Nagoshi K, Sadakane A, Nakamura Y, et al. Duration of prion disease is longer in Japan than in other countries. *J Epidemiol* 2011 ; 21 : 255-62.
- 12) WHO. *WHO Manual for Strengthening Diagnosis and Surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease*. Geneva : World Health Organization ; 1998.
- 13) Shinde A, Kunieda T, Kinoshita Y, et al. The first Japanese patient with variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) . *Neuropathology* 2009 ; 29 : 713-9.
- 14) Pocchiari M. Prevalence of variant CJD in the UK. *BMJ* 2009 ; 338 : b435.
- 15) National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit (NCJDSU) . CJD statistics. 2009. Available from : URL : <http://www.cjd.ed.ac.uk/figures.html>.
- 16) Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004 ; 363 : 417-21.

\* \* \*



# A Cross-Sectional Study on Socioeconomic Systems Supporting Outpatients With Parkinson's Disease in Japan

Aiko Matsushima<sup>1</sup>, Akihisa Matsumoto<sup>2</sup>, Fumio Moriwaka<sup>3</sup>, Sanae Honma<sup>3</sup>, Kazunori Itoh<sup>4</sup>, Keiko Yamada<sup>4</sup>, Shun Shimohama<sup>5</sup>, Hirofumi Ohnishi<sup>1</sup>, Junichi Matsushima<sup>6</sup>, and Mitsuru Mori<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan

<sup>2</sup>Department of Neurology, Jozankei Hospital, Sapporo, Japan

<sup>3</sup>Hokuyukai Neurological Hospital, Sapporo, Japan

<sup>4</sup>Iwamizawa Neurological Medical Clinic, Iwamizawa, Hokkaido, Japan

<sup>5</sup>Department of Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan

<sup>6</sup>Matsushima Oto-laryngeal and Dizziness Clinic, Sapporo, Japan

Received March 30, 2015; accepted July 8, 2015; released online December 5, 2015

Copyright © 2015 Aiko Matsushima et al. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

## ABSTRACT

**Objectives:** We conducted a cross-sectional study to evaluate the socioeconomic systems supporting outpatients with Parkinson's disease (PD) in Japan.

**Methods:** The study was performed in 2013 at two private hospitals and one clinic in Hokkaido Prefecture, Japan. A survey was conducted with 248 consecutive PD patients, and the data from 237 PD outpatients were analyzed after excluding 11 patients who did not meet inclusion criteria. Monthly medical and transportation payments as a PD outpatient were selected as outcome variables, and their association with various explanatory variables, such as utilization of support systems for PD outpatients, were evaluated using logistic regression model analysis.

**Results:** After controlling for potential confounding variables, the utilization of the system providing financial aid for treatment for patients with intractable disease was significantly inversely associated with monthly medical payment among PD outpatients (OR 0.46; 95% CI, 0.22–0.95). Experience of hospital admission for PD treatment was significantly positively associated with monthly transportation payment (OR 4.74; 95% CI, 2.18–10.32). Monthly medical payment was also significantly positively associated with monthly transportation payment (OR 4.01; 95% CI, 2.23–7.51).

**Conclusions:** Use of Japanese public financial support systems may be associated with reductions in medical payments for PD outpatients. However, those systems may not have supported transportation payments, and higher transportation payments may be associated with an increased risk of hospitalization.

**Key words:** Parkinson's disease; medical payment; cross-sectional study

## INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is one of the most common progressive and disabling neurological disorders throughout the world. The prevalence of PD in Japan has been reported to be about 95 per 100 000 in 1993 in Hokkaido<sup>1</sup> and 175 per 100 000 in 2005 in Kochi<sup>2</sup> and is suggested to be lower in Japan than in Western countries.<sup>1,2</sup> According to studies in Japan, the quality of life (QoL) of PD patients is lower than in the general population,<sup>3</sup> and QoL decreases with increasing severity of PD.<sup>4</sup> The survival rate of PD patients was also reported to be lower than that of the general population.<sup>5</sup>

Finding employment is difficult for PD patients because of physical impairment, and consequently, their incomes tend to be reduced,<sup>6</sup> medical costs for the treatment of PD as well as for daily care tend to be relatively high.<sup>7–9</sup> Elderly patients with PD are reported to have 84% greater total expenditures compared to those without PD in the United States.<sup>8</sup> PD patients have been reported to use significantly more health care services across all categories and pay significantly more out of pocket for their medical services than other elderly individuals.<sup>10</sup> PD has also been shown to have a chronic course with growing disability and considerable socioeconomic burden in Germany, as well.<sup>11</sup>

Address for correspondence: Mitsuru Mori, Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine, South 1, West 17, Chuo-ku, Sapporo 060-8556, Japan (e-mail: mitsurum@sapmed.ac.jp).

As briefly explained by Murata et al,<sup>12</sup> Japan has maintained a nationwide social health insurance system based on the German social health insurance model, and Japanese citizens can receive services from any physician or hospital. Although every patient pays between 10% and 30% of the total medical charges (depending on age class as defined in the public health insurance system), more subjects with low income reported that they had stopped or postponed necessary medical care in the past year.<sup>12</sup>

In addition to the social health insurance system, there are three kinds of public financial support systems for PD patients: a system for patients with intractable diseases to receive financial aid for treatment,<sup>13</sup> a long-term-care insurance system,<sup>14–17</sup> and a system for patients with physical disability certificates.<sup>18</sup> PD patients are allowed to utilize these systems depending on the stage of their illness and the degree of their disability. However, there are few studies assessing what kind of PD patients need the most financial aid and evaluating whether these three systems successfully support PD patients in receiving financial aid for medical costs and other payments related to health problems. We therefore conducted a cross-sectional study to clarify these issues in PD patients.

## METHODS

The present cross-sectional study was conducted among PD outpatients from February to October in 2013 at two private hospitals and one clinic in Hokkaido Prefecture, Japan. These three medical institutions are famous for treating PD patients in Hokkaido, and each institution had at least two practicing physicians with a certificate of specialty in neurology. The inclusion criterion consisted of outpatients being treated for PD at these three medical institutions. The exclusion criteria consisted of patients who were institutionalized in a nursing home or patients being supported by the Livelihood Protection Law. Among consecutive PD outpatients of the three medical institutes, written informed consent was obtained from every participant. A structured questionnaire was completed through a face-to-face interview with a public health nurse.

The questionnaire included the following items: six items about personal characteristics, such as age, sex, working status, size of household, annual income, and body mass index (BMI; as an index for nutritional deficiency<sup>19</sup>); four items about clinical status, such as time since PD onset, time since PD diagnosis, Hoehn and Yahr stage, and degree of dysphagia (measured with 15 questions developed by Manor et al<sup>20,21</sup>); six items about medical care, such as monthly medical payments, monthly transportation payments, hospital admission for PD treatment, and utilization of the systems for patients with intractable disease receiving financial aid for treatment, long-term care insurance, and patients with physical disability certificates.

Monthly medical payments and monthly transportation payments were selected as outcome variables. In the

questionnaire, both were categorized into six classes: 0 yen, <5000 yen, 5000–9999 yen, 10 000–14 999 yen, 15 000–19 999 yen and  $\geq 20 000$  yen (currently, 1 dollar is approximately equal to 120 yen). However, we combined some classes with low frequencies and created three new classes for a more reliable analysis: 0 yen, <5000 yen, and  $\geq 5000$  yen. Similarly, the subjects were divided into three classes by monthly transportation payments: <5000 yen, 5000–9999 yen, and  $\geq 10 000$  yen.

Among the explanatory variables, age, time since PD onset, and time since PD diagnosis were categorized into two or three classes with reference to their mean values. Hoehn and Yahr stage was divided into two classes using stage 3 as a cut-off point for severity. The degree of dysphagia was also divided into two classes using a score of 11 as a cut-off point for positivity in dysphagia.<sup>20,21</sup> BMI was categorized into three classes according to the Japanese standards of obesity: <18.5, 18.5–24.9, and  $\geq 25.0$ .

Because both of the outcome variables were ordinal variables with three-level categories, univariate analysis was conducted with the Kruskal-Wallis test, and multivariable analysis was performed using the ordinal logistic model or proportional odds model<sup>22</sup> to adjust for potential confounding variables found to have a significant relationship in the univariate analysis. Adjusted odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (CIs) were calculated using the model. The proportional odds model is reported to be derived by assuming that the outcome variable was obtained by categorizing some type of continuous variable.<sup>22</sup> Similar to the simple logistic regression model, an obtained OR shows the strength of the association between the outcome and explanatory variables. Generally speaking, the association is thought to be relatively strong in terms of economical considerations if the OR is more than 1.5. The SAS System version 9.4 (SAS Institute, Tokyo, Japan) was utilized for these analyses. The significance level was set at 5%, and two-sided tests were conducted. This study was approved by the Institutional Review Board of Sapporo Medical University.

## RESULTS

Of the 251 consecutive PD outpatients from the three medical institutes, written informed consent was obtained from 248 (98.8%). Excluding 11 patients that met the exclusion criteria, the data of 237 outpatients were analyzed. The average (standard deviation) age of the 237 PD outpatients at the time of survey and disease onset were 71.2 (8.4) years, and 62.9 (10.3) years, respectively. Among them, 83 subjects were male and 154 subjects were female (male:female ratio, 1:1.86).

Table 1 shows the associations of various factors with monthly medical payment divided into three classes. Time since PD onset ( $P=0.013$ ) and time since PD diagnosis ( $P=0.014$ ) were significantly inversely associated with

**Table 1. Association of various factors with monthly medical payment**

Item	Content	None		<5000 yen		≥5000 yen		P value <sup>a</sup>
		n	%	n	%	n	%	
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	
Time since 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	
Time since 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	
Employed	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 aid 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	
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	

BMI, body mass index; PD, Parkinson's disease.

<sup>a</sup>Using the Kruskal-Wallis test.

monthly medical payment. A Hoehn and Yahr stage  $\geq 3$  was significantly inversely associated with monthly medical payment ( $P = 0.003$ ). Utilization of the system for patients with intractable disease receiving financial aid for treatment was significantly inversely associated with monthly medical payment ( $P < 0.001$ ). Similarly, utilization of a long-term care insurance system ( $P = 0.001$ ) and utilization of the system for patients with physical disability certificates ( $P = 0.029$ ) were significantly inversely associated with monthly medical payment. Lower annual income was significantly associated with lower monthly medical payment ( $P = 0.041$ ).

As shown in Table 2, even after adjusting for potential confounding variables found to have a significant relationship in the univariate analysis (see Table 1), the utilization of the system for patients with intractable disease receiving financial aid for treatment was significantly inversely associated with monthly medical payment (OR 0.46; 95% CI, 0.22–0.95).

Table 3 shows the associations of various factors with monthly transportation payment divided into three classes. Utilization of the system for patients with intractable disease receiving financial aid for treatment was significantly positively associated with monthly transportation payment ( $P = 0.029$ ). Utilization of the system for patients with

**Table 2. Multivariable-adjusted odds ratios<sup>a</sup> of factors associated with monthly medical payment**

Item	OR	95% CI
Time since onset	0.80	0.43–1.46
Hoehn and Yahr stage $\geq 3$	0.75	0.39–1.43
Utilization of system for patients with intractable disease receiving financial aid for treatment	0.46	0.22–0.95
Utilization of long-term care insurance system	0.66	0.34–1.28
Utilization of system for patients with physical disability certificate	0.77	0.39–1.50
Annual income	1.42	0.95–2.12

CI, confidence interval; OR, odds ratio; PD, Parkinson's disease.

<sup>a</sup>Monthly costs of transportation payment as PD patient were also involved in this analysis, but its odds are not shown here because the same results are shown in Table 4.

physical disability certificates was significantly positively associated with monthly transportation payment ( $P = 0.012$ ). Likewise, hospital admission for PD treatment was significantly positively associated with monthly transportation payment ( $P < 0.001$ ). Monthly medical payment was significantly positively associated with monthly transportation payment ( $P < 0.001$ ). Other variables, such as age, sex, time since PD onset, Hoehn and Yahr stage, degree of dysphagia, and annual income, were not associated with monthly transportation payment.