

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
総括研究報告書（平成 28 年度）

潰瘍性大腸炎およびクローン病に関する追跡調査に関する計画

研究分担者 西脇祐司 東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎およびクローン病に関する追跡調査を企画するにあたり、検討すべきことに関し、小グループで討論をおこなった。討論内容としては 1. 研究目的、2. 研究対象、3. 説明と同意、4. 追跡方法・予後、5. エンドポイント、調査項目、6. サンプルサイズ計算などである。各項目について議論を行い、当該疾患に関する追跡研究としての可能性について、疫学・生物統計学的観点から検討した。

共同研究者

村上義孝

(東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野)

大庭真梨

(東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野)

朝倉敬子

(東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野)

竹内健

(東邦大学医療センター佐倉病院消化器センター)

長堀正和

(東京医科歯科大学医学部消化器内科)

久松理一

(杏林大学医学部消化器内科)

大藤さとこ

(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

福島若葉

(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

鈴木康夫

(東邦大学医療センター佐倉病院消化器センター)

信頼区間：56,700-84,700)という推定有病者数が算出された。潰瘍性大腸炎・クローン病の患者数実態が明らかになった次の段階として、本疾患患者の予後、要因別の予後比較など疾患像を明らかにする追跡調査が期待されている。本年は、潰瘍性大腸炎・クローン病を対象とした追跡調査の可能性について、疫学・生物統計学的観点から検討したので、報告する。

表 全国一次調査における、潰瘍性大腸炎・クローン病の推計有病者数

疾患名	性別	推計患者数	患者数の95%信頼区間
潰瘍性大腸炎	男女計	219,700	184,000 ~ 255,400
	男性	118,800	99,800 ~ 137,900
	女性	100,800	83,900 ~ 117,800
クローン病(確定)	男女計	70,700	56,700 ~ 84,700
	男性	49,100	38,900 ~ 59,300
	女性	21,600	17,700 ~ 25,500
クローン病(疑診)	男女計	4,200	3,400 ~ 5,100
	男性	2,800	2,200 ~ 3,400
	女性	1,400	1,100 ~ 1,700

(2015 年難病疫学班との共同調査結果、(平成 28 年度難病疫学班調査報告書より引用))

B. 研究方法

潰瘍性大腸炎・クローン病の追跡調査の研究計画書の策定にあたり、各種臨床研究の研究計画書を読覧した。その中で追跡調査の企画に必要な項目として、最初に検討すべき 7 項目を決定し、検討を行った(1. 研究目的、2. 研究対象、3.

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎およびクローン病に関する全国疫学調査が昨年終了し、潰瘍性大腸炎は潰瘍性大腸炎は 219,700 人(95%信頼区間：184,000-255,400)、クローン病は 70,700 人(95%

説明と同意、4．追跡方法・予後、5．エンドポイント・調査項目、6．サンプルサイズの試算、7．研究の実際)。検討に際しては、初めに疫学専門家と生物統計家が中心になって討論し、1．研究目的と5．エンドポイント・調査項目の検討の際に、潰瘍性大腸炎・クローン病の専門医を加え、議論を行った。専門医との討論は対面およびメールにて実施した。

(倫理面への配慮)

研究計画の立案に関わる研究なので、特になし。

C. 研究結果

1. 研究目的

従来の難病疫学班などが実施する二次調査、つまり最新患者における臨床像の把握ではなく、患者追跡を意識したベースライン調査を実施、追跡によるエンドポイント把握を行う、追跡調査が重要であることが臨床医との議論で明らかになった。研究目的を「潰瘍性大腸炎およびクローン病患者を対象に、長期追跡による予後とその関連要因を検討する」という方向で設定することが確認された。

2. 研究対象

1. の研究目的に照らし合わせると、研究対象は「対象病院において診断基準に基づいて潰瘍性大腸炎、クローン病と確定診断をうけた初診患者」となる。これについては対象者リクルートなど実際的な問題から、男女・年齢制限は設けない方がよいのでは、という意見があった。また前向き(prospective)な患者リクルートでは対象者の集積に限界があるため、調査開始からさかのぼって(retrospective)対象者をリクルートする必要が議論された。

なお疾患の性質上、潰瘍性大腸炎とクローン病は分け患者リクルートすることが確認された。

対象患者の組み入れ

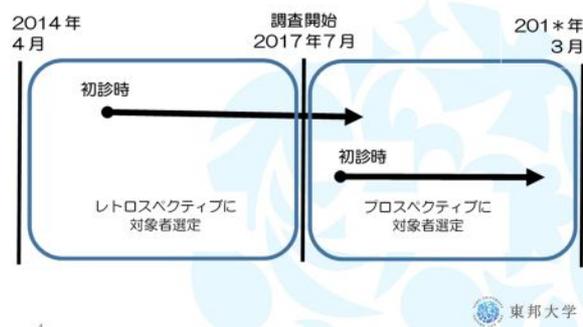


図1 対象患者の組み入れの模式図

3. 説明と同意

本研究のような追跡調査において、患者一人ひとりに説明し同意を取得するかは、実査上大きな問題である。収集情報は「匿名化された既存情報」のみである場合、現行の倫理指針では、対象患者からの同意取得および施設倫理委員会での審査は必ずしも要しないが、提供いただく既存情報の内容について、施設の所属長が把握する必要がある。そのため「匿名化された既存資料のみ」で追跡調査を行う際も、各施設の倫理委員会での審査が必要であり、その対応支援が必要であることが確認された。ただ本研究において、人口動態統計に基づいた死亡情報やがん登録を利用したがん罹患の利用を考えていくのであれば、患者に対し文書による説明と同意が必要となる。将来的な研究の発展可能性を鑑みると、患者一人ひとりから文書による説明と同意を取得するのがよいのでは、という意見となった。

4. 追跡方法・予後

患者エントリ日は対象病院で潰瘍性大腸炎、クローン病と確定診断がついた日とする。患者予後の確認は(1年ごとなど)定期的に行い、手術の有無、がん化の有無、死亡・生存などを確認する。予後の確認方法は手術、がん化についてはカルテ情報を、死亡・生存については人口動態統計を利用する。人口動態統計の利用は統計法に基づき行い、性別、生年月日、都道府県・市町村コード、

(参考資料として原死因)によって照合を行う、
などが確認された。

5. エンドポイント、調査項目

エンドポイントとしては、手術、がん化、死亡
が代表的である。調査項目としては臨床調査個人
票と同様な情報が必須となる。すなわち基本情
報: 1. 病院名 (ID で管理可能), 2. 記入者名, 3.
記入日, 4. 患者イニシャル, 5. 生年月, 6. 性
別, 7. 発症時期、患者情報: 8. これまでの手術
の有無 (あり・なし), 9. 今までの癌化の有無
<UC> 10. 重症度 (最重症時), 11. 重症度 (現
在) 重症度区分は臨床調査個人票の基準に従
う (軽症・中等症・重症・劇症) <CD> 10. 重
症度 (最重症時), 11. 重症度 (現在) が挙げら
れた。なお重症度区分は CDAI を使用するか IOIBD
を使用するか確認が必要である。また CDAI+ の
重症度分類 (軽症・中等症・重症、難病情報セン
ターHP に記載あり) もあるという情報もあった。

6. サンプルサイズの試算

サンプルサイズを計算するにあたり条件が必
要である。今回は追跡研究を想定していることか
ら効果指標としてハザード比、統計的な条件は両
側検定、有意水準 5%、検出力 80%とした。想定
する疾患としてクローン病とし、エンドポイント
は手術とし、手術率が患者エントリ後 5 年で
33.3%(難病情報センター資料より)とした場合の
サンプルサイズを算定した。なお k 回の試算で
は検討対象とした要因の集団における存在率が
問題となる。今回は 50%(1:1), 33%(1:2),
20%(1:4), 10%(1:9)の 4 パターンについて検討し
た。その結果が次表である。

患者数の試算 (2群計)

(手術率発症後5年で33.3%、集積1年、追跡3年と5年の場合)

追跡	曝露割合	50%	33%	20%	10%
5年	ハザード比 1.2	2620	2787	3720	6450
	1.5	534	537	685	1140
	2.0	188	177	210	340
3年	ハザード比 1.2	3788	4011	5330	9220
	1.5	772	768	970	1610
	2.0	272	252	295	460

(斜線は3000例未満)



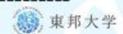
なお上記の5年手術率を10%とした結果は以下の
とおりである。

患者数の試算

(手術率発症後5年で10%、集積1年、追跡3年と5年の場合)

追跡	曝露割合	50%	33%	20%	10%
5年	ハザード比 1.2	8208	8970	11625	20300
	1.5	1750	1662	2085	3400
	2.0	596	564	640	950
3年	ハザード比 1.2	12518	13674	17690	30870
	1.5	2672	2529	3160	5140
	2.0	908	858	965	1430

(斜線は3000例未満)



7. 研究の実際

全国一次調査における班員病院の有病者数を
確認すると、潰瘍性大腸炎約 2 万強、クローン病
1 万 2 千人であった。この有病者数には新規受
診例(うち新規発生)のほかに、多数の長期受診例
が存在する。そのため High volume center にお
ける一年間の新規患者数を聴取したところ、潰瘍
性大腸炎で 200 人、クローン病で 50 人とのこと
であった。これをもとに試算すると 10 施設の High
volume center で患者リクルートを行ったばあい、
潰瘍性大腸炎 2000 人、クローン病 500 人が集積
可能と推察される。

D. 考察

本年は、潰瘍性大腸炎・クローン病を対象とし
た追跡調査の可能性について、疫学・生物統計学

的観点から検討した。この結果、研究対象者のリクルート方法、説明と同意、追跡方法・予後、サンプルサイズ計算についてはほぼアイデアの整理ができたといえる。一方、研究目的、研究対象、エンドポイント、調査項目などについては臨床専門医を交えた更なる検討が臨床研究として必要であると思われる。研究デザインとしての形式的な準備がほぼ完了した現在、計画としての内容的充実が求められているといえる。今後、臨床研究として内容の充実を進め、最終的な研究計画と実施を念頭において進めていく必要があると思われる。

E. 結論

潰瘍性大腸炎・クローン病を対象とした追跡調査の可能性について、疫学・生物統計学的観点から検討した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 桑原 絵里加, 西脇 祐司.【炎症性腸疾患新しい考えかたに基づく実地診療の実践】セミナー 実地医家が実践すべき診療のプロセス 炎症性腸疾患の疫学調査の現状. Medical Practice . 2016 ; 33(5):725-729.

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし