

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

門脈血行異常症の地域分布：2015年全国疫学調査による検討

研究協力者	大藤 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	准教授
研究分担者	橋爪 誠	九州大学先端医療イノベーションセンター	名誉教授
研究協力者	古市 好宏	東京医科大学消化器内科	講師
研究協力者	鹿毛 政義	久留米大学先端癌治療研究センター	教授
研究協力者	小原 勝敏	福島県立医科大学消化器内視鏡先端医療支援講座	教授
研究協力者	國吉 幸男	琉球大学大学院医学研究科胸部心臓血管外科学講座	教授
研究協力者	吉治 仁志	奈良県立医科大学内科学第三講座	教授
研究協力者	北野 正剛	大分大学	学長

研究要旨：2015年に実施した門脈血行異常症（特発性門脈圧亢進症：IPH、肝外門脈閉塞症：EHO、バッド・キアリ症候群：BCS）の全国疫学調査データを用いて、各疾患の地域分布を検討した。

2015年全国疫学調査の一次調査では、内科（消化器担当）、外科（消化器担当）、小児科、および小児外科を標榜する4,001診療科に対して、調査前年の1年間に、IPH、EHO、BCSの各疾患で受診した患者数を調査した。二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した299診療科に対して、人数分の調査個人票を送付し、各患者の臨床疫学特性に関する情報を収集した。地域分布の解析では、二次調査で得た居住地や年齢の情報を元に、間接法により、都道府県別のStandardized Prevalence ratio（SPR）を算出して評価した。

二次調査で情報が得られた特発性門脈圧亢進症279人、肝外門脈閉塞症211人、Budd-Chiari症候群112人を解析対象とした。特発性門脈圧亢進症のSPRは、北海道や東北、関東、沖縄に高い傾向を認めた。また、肝外門脈閉塞症は、北海道や東北、中国地方に多く、Budd-Chiari症候群に関しては、東北や瀬戸内海沿岸地域に多く分布していた。

今後、飲酒率や喫煙率の地域分布との相関を検討し、飲酒習慣や喫煙習慣が門脈血行異常症の発生に関与している可能性について評価していく予定である。

A．研究目的

門脈血行異常症（特発性門脈圧亢進症：IPH、肝外門脈閉塞症：EHO、バッド・キアリ症候群：BCS）の発生要因に関しては、各疾患で諸説はあるものの、未だ結論は得られておらず、ほとんどの症例で原因は不明である。

そこで、門脈血行異常症3疾患の発生要因

の糸口を得るため、2015年の門脈血行異常症・全国疫学調査データを用いて、各疾患の地域分布を検討した。

B．研究方法

2015年に実施した全国疫学調査は、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班」によって作成された「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」¹⁾に沿って実施したものである。

全国疫学調査の一次調査では、内科(消化器担当)、外科(消化器担当)、小児科、および小児外科を標榜する全国の医療機関(15,115診療科)から病床規模別に層化無作為抽出法にて4,001診療科を選定した。一次調査の調査内容は、調査前年の1年間に、IPH、EHQ、BCSの各疾患で受診した患者数(男女別)である。IPH、EHQ、BCSの診断基準は、本研究班が提唱するガイドラインに基づくものとした²⁾。

二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した299診療科に対して、人数分の調査個人票を送付し、各患者の臨床疫学特性に関する情報を収集した。調査内容は、基本特性(性別、生年月、病名、居住地、発症日、診断日)、家族歴、飲酒・喫煙・経口避妊薬の服用歴、既往歴、診断時の症状、検査所見(血液、内視鏡、画像、組織)、診断後の転帰、などである。

解析では、二次調査で得た居住地の情報を元に、都道府県別に患者数を集計した。また、二次調査で得た年齢の情報を元に、日本全体での10歳毎の年齢層別患者数を集計し、2014年10月1日時点のわが国の年齢層別人口で除することにより、日本全体での年齢層別有病率(人口1000万対)を算出した。次に、2014年10月1日時点の各都道府県の年齢層別人口を用いて、間接法により、各都道府県における各疾患の期待患者数を推計した。最終的に、各都道府県の患者数を期待患者数で除することにより、Standardized Prevalence ratio (SPR) を算出し、都道府県毎に色分けして図示した。なお、SPRが100よりも高い場合(赤色)は日本平均よりも有病率が高い、

SPRが100よりも小さい場合(緑色)は日本平均よりも有病率が低い都道府県であることを意味する。

解析にはSAS Version 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

(倫理面への配慮)

一次調査は受診患者数、性別のみの調査であるため、倫理面で問題は生じない。

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

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

C. 研究結果

二次調査で情報が得られた特発性門脈圧亢進症279人、肝外門脈閉塞症211人、Budd-Chiari症候群112人を解析対象とした。

図1に、特発性門脈圧亢進症の地域分布を示す。SPRが100よりも大きい(日本平均よりも有病率が高い)都道府県は、北海道、岩手、宮城、福島、茨城、群馬、埼玉、千葉、東京、新潟、福井、三重、奈良、鳥取、佐賀、

長崎、大分、沖縄、であったが、有意に高い県は奈良のみであった。なお、青森、秋田、山梨、岐阜、和歌山、香川、高知では、二次調査で報告された患者数が0のため、SPRでの評価は困難であった。

図2に、肝外門脈閉塞症の地域分布を示す。SPRが100よりも大きい(日本平均よりも有病率が高い)都道府県は、北海道、宮城、山形、福島、千葉、新潟、富山、福井、静岡、兵庫、鳥取、島根、岡山、山口、高知、大分、宮崎、沖縄、であったが、有意に高い県は北海道、千葉のみであった。なお、岩手、秋田、石川、山梨、岐阜、和歌山、徳島、佐賀、長崎、鹿児島では、二次調査で報告された患者数が0のため、SPRでの評価は参考値とされたい。

図3に、Budd-Chiari症候群の地域分布を示す。SPRが100よりも大きい(日本平均よりも有病率が高い)都道府県は、青森、岩手、宮城、山形、福島、千葉、新潟、大阪、兵庫、奈良、和歌山、鳥取、岡山、広島、徳島、愛媛、福岡、大分、宮崎、沖縄、であったが、有意に高い県は認めなかった。なお、秋田、群馬、富山、石川、福井、山梨、岐阜、愛知、島根、香川、高知、佐賀では、二次調査で報告された患者数が0のため、SPRの信頼性は低い可能性がある。

D. 考察

本研究の結果、特発性門脈圧亢進症の有病率は、北海道や東北、関東、沖縄に高い傾向があった。また、肝外門脈閉塞症は、北海道や東北、中国地方に多く、Budd-Chiari症候群に関しては、東北や瀬戸内海沿岸地域に多く分布していた。

これまでのところ、1984年に実施した全国疫学調査において、特発性門脈圧亢進症の患者が東北や北陸に多いことを示した報告がある³⁾。その後の調査で、地域性を示した報

告は認めなかったが、2015年に実施した全国疫学調査の本研究結果において、1984年時の報告と同様の傾向を示したため、この30年間で特発性門脈圧亢進症の地域分布に大きな変動はなさそうである。

肝外門脈閉塞症については、1987年の全国疫学調査において、原発性肝外門脈閉塞症は各地域で低頻度であったことが示されている⁴⁾。本研究では、北海道、東北、中国地方の有病率が、日本平均よりも高い可能性が得られたが、1987年調査との比較性は困難であった。

Budd-Chiari症候群に関しては、これまでの報告で地域性を検討した報告は認めなかった。本研究結果では、東北や瀬戸内海沿岸地域に多い可能性が考えられたが、発症要因との関連は不明である。

我々は、2015年の全国疫学調査の集計結果⁵⁾や2012年以降に実施してきた定点モニタリング調査の集計結果⁶⁾において、Budd-Chiari症候群の患者では飲酒歴や喫煙歴を有する者が日本人平均よりも高い可能性を指摘してきた。すなわち、飲酒習慣や喫煙習慣がBudd-Chiari症候群の発生に関連している可能性が考えられる。しかし、実際の因果関係について究明するためには症例対照研究などの疫学研究手法により検討する必要がある。門脈血行異常症のように患者数が極めて少ない疾患の場合、症例対照研究で検討するために必要な症例数を集めることにも困難が予想される。そこで、飲酒歴・喫煙歴が門脈血行異常症の発生に関連している可能性を検討する一つの手段として、都道府県別の飲酒率・喫煙率と門脈血行異常症3疾患の有病率との相関を検討する生態学的研究も一つの選択肢であるかもしれない。そのような検討は、生態学的研究という研究デザインそのものが有する限界点はあるものの、疾患の関連要因を示唆する一つの所見に

はなりうるであろう。門脈血行異常症は希少疾患であるため、発症要因の解明には困難を極める。しかし、様々な観点から疫学的検討を加えることでその一助となることが期待できる。

E．結論

2015年に実施した全国疫学調査のデータを用いて、門脈血行異常症3疾患の地域分布を検討した。今後、飲酒率や喫煙率の地域分布との相関を検討し、飲酒習慣や喫煙習慣が門脈血行異常症の発生に関与している可能性について評価していく予定である。

参考文献

- 1) 川村孝 編著：難病の患者数と臨床疫学像 把握のための全国疫学調査マニュアル 第2版．厚生労働省難治性疾患克服研究事業「特定疾患の疫学に関する研究班」2006.
- 2) The aberrant portal hemodynamics study group supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Diagnosis and treatment guidelines for aberrant portal hemodynamics. *Hepatol Res* 2017;47:373-386.
- 3) 西川秋佳、他．特発性門脈圧亢進症の有病率に関する疫学的検討．*日本公衆衛生雑誌* 1987; 34 (2): 85-8.
- 4) 佐々木隆一郎、他．門脈血行異常症 - その病態と対策．*疫学 肝外門脈閉塞症．肝胆膵* 1991; 22: 559-64 .
- 5) 大藤さとし、他．門脈血行異常症に関する全国疫学調査．厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班 平成 29 年度報告書．
- 6) 大藤さとし．門脈血行異常症に関する定

点モニタリング調査．日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 平成 27 年度報告書．

F．研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G．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

図1 . 特発性門脈圧亢進症の地域分布 (Standardized Prevalence ratio)

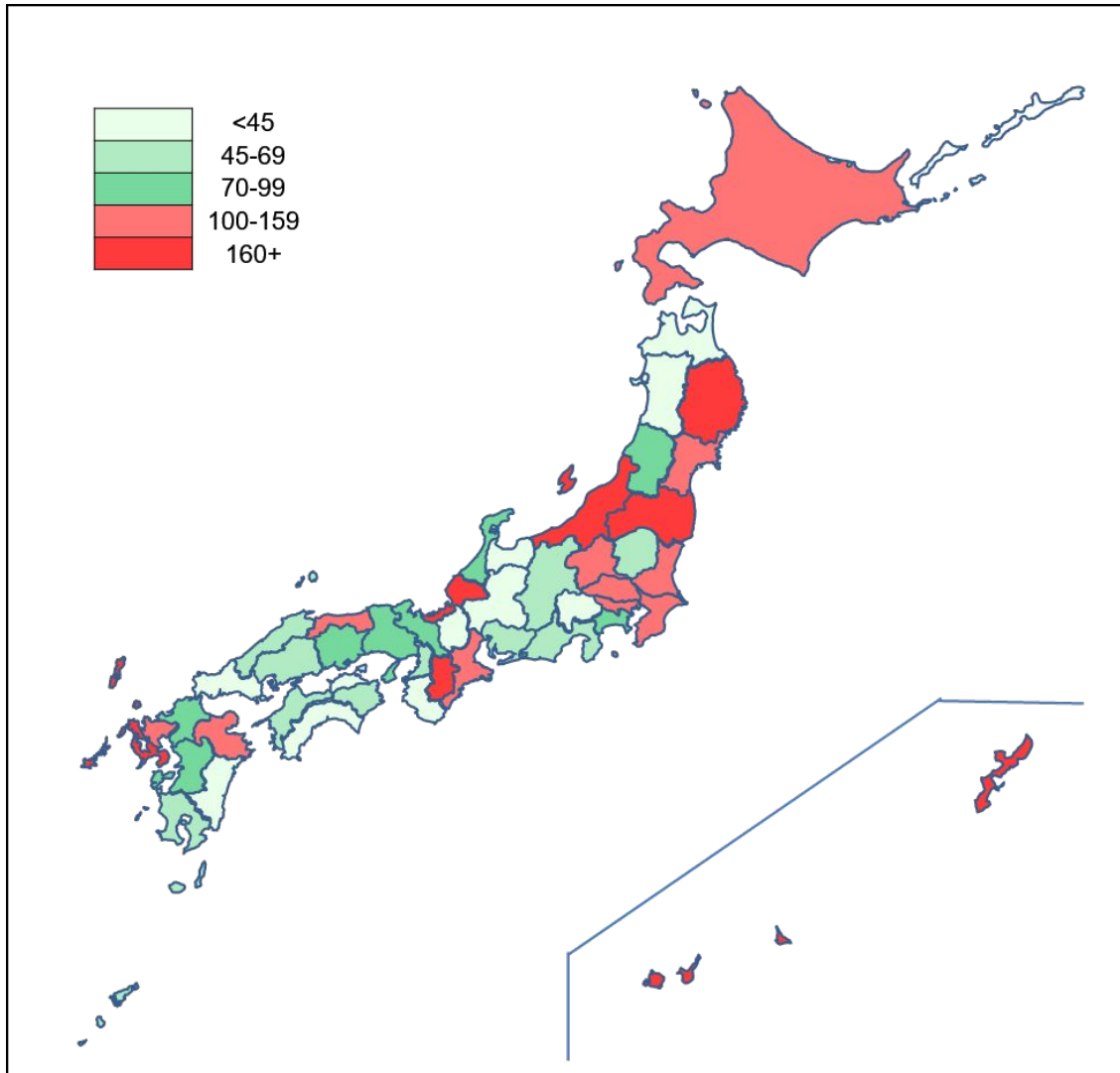


図2 . 肝外門脈閉塞症の地域分布 (Standardized Prevalence ratio)

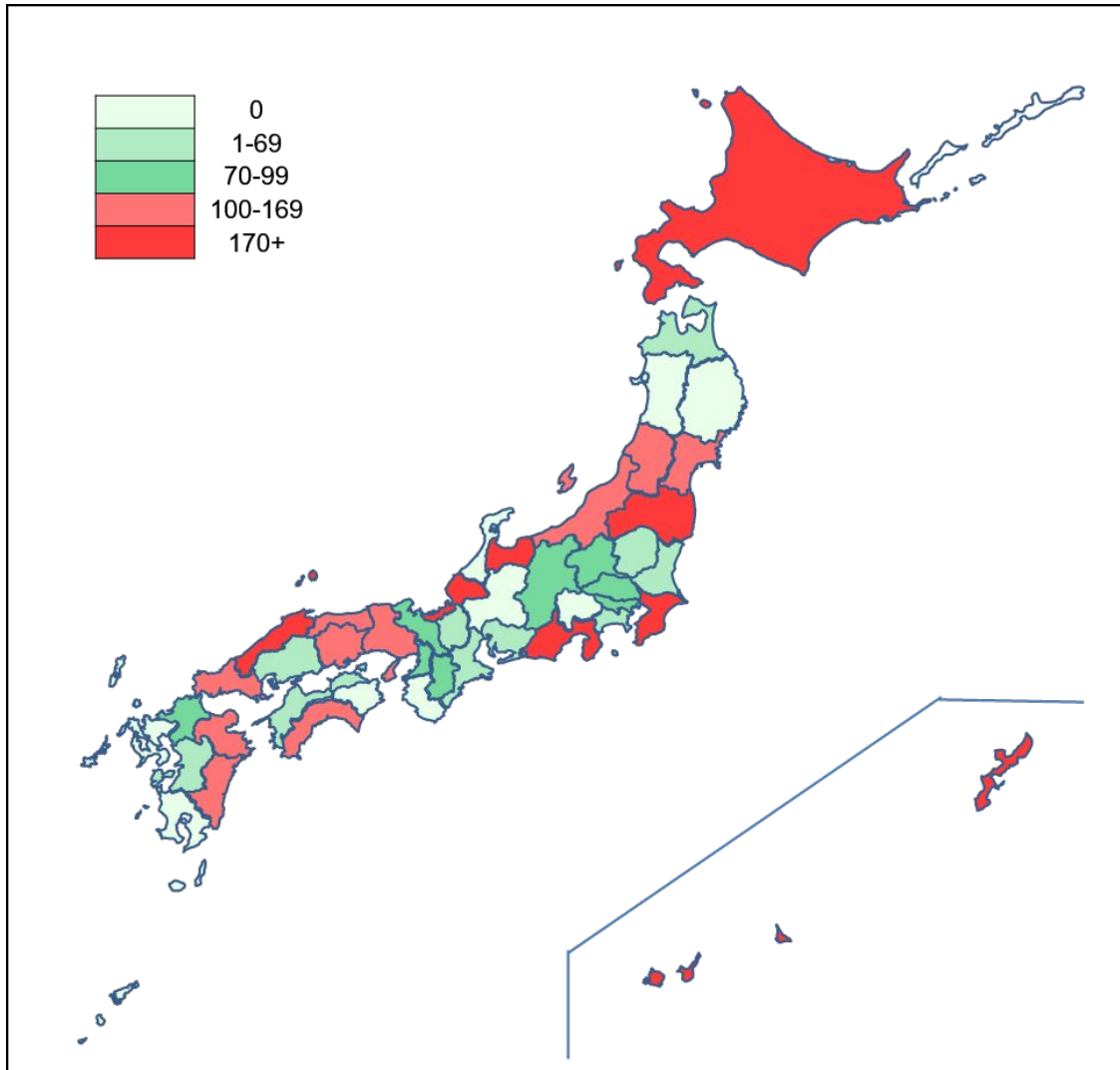


図3 . Budd-Chiari 症候群の地域分布 (Standardized Prevalence ratio)

