

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

臨床調査個人票を用いたベーチェット病の症状類型化の試みと特殊型発症リスク、
レセプトデータの利用検討、指定難病ベーチェット病の医療受給者データ利用申請

研究分担者	黒澤美智子	所属	順天堂大学医学部衛生学講座
	岳野 光洋		日本医科大学アレルギー膠原病内科学分野
	桐野 洋平		横浜市立大学大学院医学研究科幹細胞免疫制御内科学
	水木 信久		横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学
共同研究者	副島裕太郎		横浜市立大学大学院医学研究科幹細胞免疫制御内科学

研究要旨

1. ベーチェット病の臨床調査個人票を用いた研究(H29～R1 年度)

(1) ベーチェット病の症状類型化の試み

本研究の目的はベーチェット病の主症状、副症状、検査結果、性、発症年齢の情報を用いて症状の類型化を試みることである。分析に用いたのは 2003～14 年ベーチェット病臨床調査個人票新規申請データである。臨床調査個人票新規申請データ約 9000 例のうち、12 項目の情報を満たす分析対象 2218 例について分析した結果、ベーチェット病の症状は 3 グループ抽出された。

(2) 特殊型ベーチェット発症リスク

ベーチェット病発症初期の症状や検査値などから、数年後の特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の発症を予測することを目的にベーチェット病の臨床調査個人票新規申請データと更新データを連結させたデータセットを作成し、新規申請から 1 年後以降の特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の発症に新規申請時のどのような症状や検査結果が影響しているか、多重ロジスティックモデルを用いて分析した。

2. ベーチェット病のレセプトデータの利用(H29 年度)

(株)日本医療データセンターが保有する健保組合のレセプトデータの中からベーチェット病約 950 例のデータの特徴を確認し、利用可能性について検討した。

3. 指定難病ベーチェット病の医療受給者データベース利用申請(R1 年度)

指定難病医療費受給申請時に提出される臨床調査個人票データ平成 27～29 年分の利用申請の受付が 2019 年に開始された。難病法施行前後の臨床疫学像の変化や、過去に当研究班で実施した全国疫学調査結果との比較、およびどのような症状があると就労が困難になるか分析をすることを目的に 2019 年 9 月に利用申請を行い現在申請手続き中である。

A. 研究目的

本研究の目的はベーチェット病の臨床調査

1. ベーチェット病の臨床調査個人票を用いた
研究(H29～R1 年度)

個人票新規申請データの性、発症年齢、主症状、
副症状および、検査結果(針反応、HLA-B51)

(1)ベーチェット病の症状類型化の試み

の情報をを用いて類型化を試みることである。

(2) 特殊型ベーチェットの発症リスク

ベーチェット病発症初期の症状や検査値などから、数年後の特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の発症を予測することを目的とする。特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の発症に新規申請時のどのような症状や検査結果が影響しているか分析した。

2. ベーチェット病のレセプトデータの利用(H29年度)

(株)日本医療データセンター(JMDC)が保有する健康保険組合のレセプトデータ(300万件以上)の中からベーチェット病の記載のある950例についてデータの特徴を確認し、どのような利用が可能か検討する。

3. 指定難病ベーチェット病の医療受給者データ利用申請(R1年度)

本研究は指定難病ベーチェット病の臨床疫学像の把握を目的とする。指定難病医療費受給申請時に提出される臨床調査個人票データは平成27~29年分が厚労省で入力され、2019年度に利用申請の受付が始まった。

難病の医療費の自己負担軽減のため申請時に提出される臨床調査個人票は平成26年まで特定疾患56疾患について厚労省で電子化されており、当班は以前より利用申請を行い、臨床疫学像を確認し報告してきた。

指定難病データベースを用いて難病法施行前後のベーチェット病の臨床疫学像の変化を確認し、当研究班で過去に行われた全国疫学調査結果と比較することを目的とする。

また、難病患者の就労支援は難病対策の大きな柱の一つである。当班では難病法施行に伴う臨床調査個人票改定時に就労・就学の項目を含めたものを提出し、どのような症状があると就労が困難になるか分析を予定していた。

B. 研究方法

1. ベーチェット病の臨床調査個人票を用いた研究(H29~R1年度)

(1)ベーチェット病の症状類型化の試み

ベーチェット病の臨床調査個人票データを厚労省に利用申請した。分析に用いたのは2003~14年ベーチェット病臨床調査個人票新規申請データ(入力率は約60%)である。分析項目は、性、発症年齢、主症状(口腔内アフタ、眼病変、皮膚病変、外陰部潰瘍)、副症状(関節症状、消化器症状、血管病変、中枢神経病変)、および、針反応(陽性・陰性)、HLA-B51(陽性・陰性)の12項目、統計解析には数量化Ⅲ類(HALBAU Ver.7)を用いた。

(2) 特殊型ベーチェットの発症リスク

ベーチェット病の臨床調査個人票 2003~12年の新規申請データに2004年~13年の更新データをIDでリンケージし、分析用のデータセットを作成した。新規申請データのうち、新規申請年より前に申請の記録がある症例を除き、さらに発症から3年以内であることが確認できた症例のみを分析に用いた。発症リスクの分析には多重ロジスティックモデルを用い、オッズ比と95%信頼区間を求めた。

腸管型ベーチェットの発症に影響する要因リスク分析では新規申請時に腸管ベーチェットありの症例を除き、目的変数を1年後以降の腸管ベーチェットの有無とし、説明変数を新規申請時の性、年齢、各症状(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、関節炎、消化器病変、血管病変、中枢神経病変)の有無、HLA-B51(陰性/陽性)、針反応、血清CRPの陽性(<1)の有無とした。症状と検査の分析は性と年齢を調整した。血管型ベーチェットと神経型ベーチェットについても同様の分析を行った。

2. ベーチェット病のレセプトデータの利用

(H29 年度)

(株)日本医療データセンター(JMDC)が保有する健康保険組合のレセプトデータから、ベーチェット病の記載がある約 950 例を入手した。本データと臨床調査個人票データの特徴を比較し、どのような分析が可能か検討した。

3. 指定難病ベーチェット病の医療受給者データ利用申請(R1 年度)

厚生労働省に指定難病データベース利用申請を行う。把握する臨床疫学像は各疾患の性・年齢分布、就労・就学、病型、重症度、症状、検査所見、治療、等である。難病法施行前後の臨床疫学像の変化を確認し、研究班で過去に実施したベーチェット病の全国疫学調査結果と比較する。どのような症状があると就労が困難になるか分析する。

(倫理面への配慮)

臨床調査個人票、およびレセプトデータは全て匿名化されており、個人を特定することはできない。指定難病データベースは個人を識別できる情報を申請していない。本研究の実施計画は順天堂大学の倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果と D. 考察

1. ベーチェット病の臨床調査個人票を用いた研究(H29~R1 年度)

(1)ベーチェット病の症状類型化の試み

2003~14 年ベーチェット病新規申請データ 8980 例のうち、重複を除くと 8605 例であった。さらに 12 変数全ての情報を満たす分析対象は 2218 例であった。

分析結果から 3 グループ抽出された。グループ 1 は、男性、眼症状(+)、HLA-B51(+)、中枢神経病変(+)、グループ 2 は、女性、外陰部潰瘍(+)、発症年齢(30 歳未満)、眼症状(-)、HLA-B51(-)、中枢神経病変(-)であった。グ

ループ 3 は、発症年齢(30~39 歳)、皮膚症状(+)、関節炎(+)であった。

本データベースは更新データを用いて重症度の変化と特殊型の確認が可能である。新規申請から数年後の変化を確認し、ベーチェット病発症初期の症状や遺伝子を含む検査結果の情報から数年後の予後を予測することができるかどうか分析を継続する。また、同データで HLA-A26 の情報を加えた分析を試行する。

(2) 特殊型ベーチェット発症リスク

新規申請から1年後以降の腸管型ベーチェット発症に影響していた要因は年齢(若い) OR 0.99 (95%CI: 0.98-1.00)、眼症状あり OR 0.52 (95% CI: 0.37-0.74)、関節炎あり OR 1.45 (95%CI: 1.06-1.97)、消化器病変あり OR 5.64 (95%CI: 4.15-7.66)、血清CRP値の陽性(>1) OR 1.79 (95%CI: 1.12-2.65)であった。

新規申請から1年後以降の血管型ベーチェット発症に影響していた要因は性(男性) OR 2.41 (95%CI: 1.32-4.42)、外陰部潰瘍あり OR 2.38 (95%CI: 1.15-4.93)、血管病変あり OR 9.05 (95%CI: 4.88-16.79)であった。

新規申請から1年後以降の神経型ベーチェット発症に影響していた要因は年齢(高い) OR 1.02 (95%CI: 1.00-1.03)、性(男性) OR 1.88 (95%CI: 1.24-2.86)、血管病変あり OR 1.86 (95%CI: 1.07-3.23)、中枢神経病変あり OR 6.72 (95%CI: 4.39-10.28)であった。

2. ベーチェット病のレセプトデータの利用(H29 年度)

レセプトデータに含まれる情報は性・年齢、入院・外来、傷病名、罹った病院の規模(病床数)、診療科、治療法(薬剤名、検査、処置)。薬剤名はシクロスポリン、インフリキシマブ、アダリムマブ、その他の薬剤も確認可能であった。ベーチェット病の臨床調査個人票新規申請データとレセプトデータで確認できる項目は異

なり、各々のデータには長所と弱点があった。

分析対象数は臨床調査個人票データの方が多いが、治療に関する情報はレセプトデータが圧倒的に多かった。レセプトデータから症状や重症度の情報は得られないが、既往歴やベーチェット病以外の疾患についての詳細な情報が得られる。

予後については臨床調査個人票データでは新規申請データと更新データを連結させて、ある程度の予後を確認することが可能である。レセプトデータでは対象者が退職しなければ長期に確認できる。今後は臨床調査個人票データとレセプトデータの両方の利点を生かして、本疾患の臨床疫学像を明らかにしたい。

3. 指定難病ベーチェット病の医療受給者データ利用申請(R1年度)

2019年9月に厚生労働省疾病対策課に指定難病データベース利用申請を行い、現在手続き中である。

以下は申請のために提出した書類である。

1. 指定難病データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関する申出書
2. 所属機関の「令和元年度指定難病データ及び小児慢性特定疾病児童等データ等を利用した研究に関する承認書」
3. 過去の実績資料
4. 研究班の「交付決定通知書」の写し
5. 指定難病患者データベースの利用に当たっての運用管理規程
6. 指定難病患者データベースの利用についての自己点検規程
7. 「研究成果の公表様式」
8. 「提供希望項目」
9. 所属組織の個人情報保護に関する規定（プライバシーポリシー、情報セキュリティポリシー等）
10. 所属機関に所属していることを証する書類

11. 運用フロー図

12. リスク分析・対応表

13. 倫理審査研究計画書

14. 別添「1. 分析目的・必要性、2. 具体的な分析内容、3. 分析に必要な項目、4. その分析により期待される効果」

申請手続きの過程で研究班から臨床調査個人票案を提出した際に含まれていた就労の項目がないことが判明した。

E. 結論

1. ベーチェット病の臨床調査個人票を用いた研究(H29～R1年度)

(1) ベーチェット病の症状類型化の試み

ベーチェット病の主症状、副症状、検査結果、性、発症年齢の情報をを用いて症状の類型化を試みた。2003～14年ベーチェット病臨床調査個人票新規申請データ 2218例を分析した結果、3グループ抽出された。グループ1は、男性、眼症状(+)、HLA-B51(+)、中枢神経病変(+)、グループ2は、女性、外陰部潰瘍(+)、発症年齢(30歳未満)、眼症状(-)、HLA-B51(-)、中枢神経病変(-)、グループ3は、発症年齢(30～39歳)、皮膚症状(+)、関節炎(+であった。

(2) 特殊型ベーチェット発症リスク

ベーチェット病の臨床調査個人票の新規申請データと更新データを連結させたデータセットを作成し、新規申請から1年後以降の特殊型ベーチェット(腸管型、血管型、神経型)の発症に新規申請時のどのような症状や検査結果が影響しているか多重ロジスティックモデルを用いて分析した。

腸管型ベーチェットの発症に関連していたのは年齢(若い)、関節炎(+)、消化器病変(+)、血清CRP陽性で、眼症状(+は発症リスクを下げている。血管型ベーチェット発症に関連していたのは男性、外陰部潰瘍(+)、血管病変(+であった。神経型ベーチェット発症に

関連していたのは年齢(高い)、男性、血管病変(+)、中枢神経病変(+)であった。

2. ベーチェット病のレセプトデータの利用 (H29年度)

ベーチェット病のレセプトデータ約 950 例のデータの特徴を確認し、利用可能性について検討した。今後は臨床調査個人票データとレセプトデータの両方の利点を生かして、本疾患の臨床疫学像を明らかにしたい。

3. 指定難病ベーチェット病の医療受給者データベース利用申請(R1年度)

2019年9月に厚生労働省疾病対策課に指定難病データベース利用申請を行い、現在手続き継続中である。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表 4件
原著論文による発表 0件
それ以外(レビュー等)の発表 3件

1. 論文発表

原著論文

著書・総説

- 黒澤美智子, 横山和仁: 難病のある人の就労支援. 産業医学ジャーナル 41: 99-103, 2018.
- 岳野光洋, 石戸岳仁, 堀田信之, 黒澤美智子, 他: 日本人ベーチェット病の疫学: 疫学から病因へ. リウマチ科 60: 322-329, 2018.
- 石戸岳仁, 黒澤美智子: 疫学(症状, 重症度の変遷), 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)ベーチェット病に関する調査研究班、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 編集, ベーチェット病診療ガイドライン 2020、診断と治療社(東京), 2020: 42-46.

2. 学会発表

- 黒澤美智子, 稲葉裕: 難病対策・難病研究の現状と課題、そして将来. 第88回日本衛

生学会総会, 東京, 3/22-24, 2018.

- 副島裕太郎, 桐野洋平, 岳野光洋, 黒澤美智子, 飯塚友紀, 上原武晃, 吉見竜介, 浅見由希子, 関口章子, 井畑淳, 大野滋, 五十嵐俊久, 長岡章平, 石ヶ坪良明, 中島秀明: 本邦ベーチェット病患者の臨床像に基づく亜群分類: 腸管型は異なる亜群を形成する. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会, 京都, 4/15-17, 2019
- 岳野光洋, 黒澤美智子, 副島裕太郎, 桐野洋平: ベーチェット病の臨床亜群: 臨床個人調査票 2218 症例の解析から. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会, 京都, 4/15-17, 2019
- 副島裕太郎, 桐野洋平, 岳野光洋, 黒澤美智子, 吉見竜介, 竹内正樹, 目黒明, 水木信久, 中島秀明: 本邦ベーチェット病患者において腸管型は異なる亜群を形成する: 厚生労働省および横浜市立大学レジストリによる観察研究. 第3回日本ベーチェット病学会, 横浜, 11/23, 2019.

2) 海外

口頭発表 6件
原著論文による発表 5件
それ以外(レビュー等)の発表 0件

1. 論文発表

原著論文

- Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, Mizuki N: Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology*, 1;56(11):1918-27, 2017.
- Suzuki T, Horita N, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki Y, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuta K, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y., Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N: Clinical features of early-stage possible Behçet's disease patients with a variant-type major organ involvement in Japan. *Modern Rheumatology*: Jul; Vol.29 (4), 640-646, 2019.

3. Mizuki Y, Horita N, Horie Y, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Kurosawa M, Kitaichi N, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: A nationwide survey. *Mod Rheumatol.* 2019 Aug 6:1-7.
4. Suwa A, Horita N, Ishido T, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Kaneko T, Takeno M, Mizuki N. The ocular involvement did not accompany with the genital ulcer or the gastrointestinal symptoms at the early stage of Behçet's disease. *Mod Rheumatol.* 2019, Mar;29 (2) :357-362.
5. Kato H, Takeuchi M, Horita N, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Mizuki Y, Hayashi T, Meguro A, Kirino Y, Minegishi K, Nakano H, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeno M, Hotta K, Kaneko T, Mizuki N. HLA-A26 is a Risk Factor for Behçet's Disease Ocular Lesions. *Mod Rheumatol.* 2019, Dec 18:1-16.
- classification of Behçet's disease using clinical information: analysis of a clinical database of patients receiving financial aid for treatment. 18th International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam (Netherlands), 9/13 -15, 2018.
4. Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Yoshimi R, Kurosawa M, et.al: Clustering analysis of Japanese Behçet's disease identifies intestinal type as distinct cluster. 18th International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam (Netherlands), 9/13-15, 2018.
5. Takeno M, Ishido T, Horita N, Kirino Y, Kurosawa M, Mizuki N: Influence of sex and age on clinical manifestations of Behçet's disease:data of 6627 patients from Japanese nationwide survey database. 18th International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam (Netherlands),9/13-15, 2018.
6. Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Kurosawa M, Yoshimi R, Mizuki N, Nakajima H: Identification of distinct intestinal Behçet's disease cluster in Japan: A nationwide retrospective observational study. The American College of Rheumatology's 2019 Annual Meeting, Atlanta (USA), 11/8-13, 2019.

著書・総説

2. 学会発表

1. Kurosawa M, Takeno M, Nakamura Y, Mizuki N, Ishigatsubo Y, Nakamura K, Inaba Y, Yokoyama K: Clinical manifestations and treatment of Behçet's disease in Japan: Analysis of a clinical database of patients receiving financial aid for treatment. The 21st International Epidemiological Association (IEA), World Congress of Epidemiology (WCE2017), Saitama, 8/19-22, 2017.
2. Nakamura M, Kurosawa M, Kaneko F: Clinical epidemiology of skin symptoms in Behçet's diseases in Japan. The 1st Annual Meeting of Japan Society of Behçet's Disease, Yokohama,12/1,2017
3. Kurosawa M, Takeno M, Kirino Y, Soejima Y, Mizuki N: Subgroup

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし