

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H29-難治等(難)-一般-057）
総合研究報告書

難病の頻度に関する疫学研究：
全国疫学調査の実施体制に関する基盤整備と特発性大腿骨頭壊死症の疫学像

研究分担者：福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：森 満（北海道千歳リハビリテーション大学）
研究協力者：橋本 修二（藤田保健衛生大学医学部衛生学講座）
研究協力者：村上 義孝（東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野）
研究協力者：上原 里程（埼玉県立大学保健医療福祉部健康開発学科）
研究協力者：佐伯 圭吾（奈良県立医科大学疫学・予防医学講座）
研究協力者：杉浦 和子（名古屋市立大学大学院看護学研究科・看護学部）
研究協力者：高谷里依子（千葉大学医学部小児科）
研究協力者：石川 鎮清（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）
研究協力者：松原 優里（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）
研究協力者：牧野 伸子（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）
研究協力者：伊藤 一弥（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学・
保健医療経営大学保健医療経営学科）
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）
研究協力者：近藤亨子（大阪市立大学医学部・附属病院運営本部）
共同研究者：谷 哲郎（大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学）
共同研究者：坂井 孝司（山口大学大学院医学系研究科整形外科学）
共同研究者：安藤 涉（大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学）
共同研究者：菅野 伸彦（大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学）
研究代表者：中村 好一（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）

研究要旨：難病の「頻度」について疫学像を明らかにするとともに、疫学研究実施にあたっての基盤整備を行うため、1) 難病の全国疫学調査の実施体制と今後に関する班員対象アンケート調査、2) 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）の記述疫学研究、3) 全国疫学調査データを用いた ONFH の地域分布の検討、の3研究を行った。1) については、作業分担、調査事務局の設置機関ともに、あらかじめ固定しておくのではなく、個別の状況に応じて都度柔軟に判断するという方針も十分現実的であることが明らかとなった。また、その判断にあたり、本アンケートの結果は有用な事例集になると考えられた。2) と3) については、ONFH 新患症例の臨床疫学特性について7年間の経年変化を評価し、ONFH 発症率の地域差とその差を説明しうる生活習慣因子を明らかにすることができた。また、継続的に収集された疫学データの利活用事例としても参考になると考えられた。

A．研究目的

本研究班では、難病の「頻度」「危険因子」「予後」の3分野を基軸に、継続的な疫学データの収集・解析を通じて難病の疫学像を明らかにするとともに、疫学研究実施にあたっての基盤整備を行っている。本分担研究では、「頻度」について下記の3研究を実施した。

1) 難病の全国疫学調査の実施体制と今後に関する班員対象アンケート調査

本研究班が2017(平成29)年1月に改訂・公表した「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3版」¹⁾は、疾患別・領域別基盤研究分野の難病研究班(以下、臨床班)が実施する全国疫学調査の根幹を手法面から支えている。難病の全国疫学調査の歴史は長く、「難病の疫学に関する研究班」(以下、疫学班)が厚生省の研究班として1972(昭和47)年度に発足した後、1982(昭和57)年度からこれまでの間、臨床班と共同で多数の難病について全国疫学調査を実施し、国内の患者数や臨床疫学像を明らかにしてきた¹⁾。一方、当該調査の実施体制については、近年多くの課題が生じていた。例えば、当初から慣例的に行われてきた「疫学班班長あるいは疫学班班員の所属施設(大学内)に恒常的に調査事務局を置く」ことが難しくなったため、2011(平成23)年度に疫学班とCRO(医薬品開発業務受託機関)一社が業務委託契約を締結し、調査事務局業務および統計解析業務の一部について委託を開始した。しかし、同社の組織改編、研究班における財源状況などにより、2016(平成28)年度以降はその形も難しくなった。以後に実施の全国疫学調査は、臨床班の体制や経験、調査の規模に応じて、他社への業務委託の要否を個別に判断しつつ進めてきた。

2015(平成27)年1月1日に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」(難病法)の下、現在、333疾病が指定難病となっている。国内の患者数が未だ明らかでない疾患も多数あることから、難病の全国疫学調査の需要はますます高まると予想される。今後の全国疫学調査の実施体制を考える基礎資料とするため、現状と班員見解を把握する目的で、疫学班班員を対象にアンケート調査を実施した。

2) 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の記述疫学研究:2011

年1月～2017年12月の確定診断例の集計

難病患者の頻度を明らかにする手法の筆頭は先の全国疫学調査であり、二次調査では患者の臨床疫学特性も評価できる。しかし、特性の経年変化を把握するために、全国規模の調査を繰り返し実施することは困難である。疾患レジストリ(患者登録システム)は、そのような限界点を補完することができる手法の1つである。

指定難病である特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)については、厚生労働省ONFH調査研究班が1997(平成9)年に疾患レジストリである定点モニタリングシステムを開始し²⁾、疫学班が疫学的・技術的な支援を行いながら、ONFHの記述疫学を継続的に把握してきた。

本分担研究では、ONFH症例の臨床疫学特性の経年変化を検討することを目的に、2011年1月から2017年12月に確定診断された新患症例を対象に集計した。この集計は、すでに公表済みである1997～2011年(15年間)の新患症例の検討結果³⁾の後続研究という位置づけで行った。

3) 全国疫学調査データを用いた特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の地域分布の検討

難病患者の地域分布および偏在性の有無については、臨床班の興味も高いようである。地域偏在性が示唆される場合は、その関連因子を検討することで、効果的な疾病予防施策の一助となる可能性がある。

厚生労働省ONFH調査研究班では、疫学班と共同で、ONFH全国疫学調査を1990年代から10年毎に3回実施してきた⁴⁾。一方、ONFH患者の地域分布はこれまで評価されていなかった。そこで、今回、(1)ONFHの疾病頻度を都道府県別に算出して地域分布を明らかにすること、(2)地域偏在性と関連する因子を生態学的研究の手法で評価することを目的に検討を行った。

B．研究方法

1) 難病の全国疫学調査の実施体制と今後に関する班員対象アンケート調査

アンケートの対象は、2017(平成29)年度の疫学班班会議(2017[平成29]年12月15日

開催)において、難病の全国疫学調査に関する演題を発表した班員10人である。2018(平成30)年3月上旬に、メールにて調査趣旨を説明し、アンケートへの回答を依頼した。班員の判断により、臨床班で中心的役割を担った担当者が回答することも可とした。

アンケート内容は下記の2種類である。

(a) 調査の作業分担について

以下の項目について回答を依頼した。

- ・ 調査対象疾患名
- ・ 実施年
- ・ 臨床班名
- ・ 一次調査の送付件数
- ・ 二次調査の送付件数
- ・ 作業分担(臨床班、疫学班、委託業者の別に、担当作業項目について回答を依頼)
- ・ 今後の調査で、「委託(業務発注)したほうがよい」と思われる作業項目(委託・発注実績や想定される費用にかかわらず、回答者の意見として回答を依頼)

(b) 調査事務局の設置機関について

「2011(平成23)年度~2015(平成27)年度のように調査事務局業務を外部委託することが困難になった現在において、どこに調査事務局を置くのが最も適切と思われるか」について意見を求めた。選択肢は、「1. 臨床班班長の所属施設」「2. 疫学班班長の所属施設」「3. 疫学班リエゾンの所属施設」「4. その他」の4項目とした。

(倫理面への配慮)

研究班班員を対象に、調査の実施体制に関する状況や見解をまとめるアンケート調査であり、患者個人の情報を扱わないため、倫理審査は要しない。

2) 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の記述疫学研究:2011年1月~2017年12月の確定診断例の集計

ONFH定点モニタリングシステムとは、ONFHの患者が集積すると考えられる特定大規模医療施設を定点として、新患および手術症例を報告し、登録するシステムである。1997年6月に本システムを開始し、1997年1月以降の症例について報告を得ている。現在はONFH調査研究班員が所属する約36施設(年

により変動あり)が参加し、新患および手術症例の情報をデータベースに蓄積している。

各施設で新患症例および手術症例が発生した場合に、逐一、あるいは、ある程度症例が蓄積した時点で随時、所定様式の調査票を用いて報告する。調査票は、新患・手術用ともに各々一枚である。新患症例の主要調査項目は、確定診断時年齢、診断時所見、ステロイド全身投与歴、移植歴、習慣飲酒歴および喫煙歴であり、手術症例の主要調査項目は術直前の病型・病期分類、施行した術式である。

今回の集計では、2011年1月から2017年12月に確定診断された新患症例のうち、「確定診断日から調査票記入日」が3年以内の者を抽出した。上記の基準を採用した理由は、記入日の10年以上も前に確定診断を受けた症例なども報告されているためである。この背景としては、本システムの参加施設が整形外科領域における高次医療施設であることから、関連病院で確定診断を受けた後に、より専門的な加療のため参加施設に紹介されたなどの理由が考えられる。確定診断から記入までが3年以内の新患症例に限定することにより、集計対象年における記述疫学特性をより正確に把握できると考えた。

本研究では、報告施設の増減による交絡を除外するため、期間中に毎年報告のあった施設に限定した集計を実施した。また、年毎の誤差変動の影響を抑えるため、3年間隔の移動平均による平滑化を行った。なお、飲酒習慣については、2014年9月の調査票書式改訂時に情報収集項目を変更したため、2015年以降の確定診断例について集計した。

(倫理面への配慮)

本システムに関しては、参加施設において倫理委員会の承認を得た。

3) 全国疫学調査データを用いた特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の地域分布の検討

本検討で用いるONFHの疾病頻度指標については、予防施策に資するという点から、有病率ではなく、発症率を指標とした。また、地域偏在性と関連する因子の評価では、ONFH発症と関連する生活習慣と報告されている飲酒・喫煙⁷⁻¹⁰⁾に着目した。

(a) 都道府県別ONFH発症率の算出

2015年に実施したONFH全国疫学調査のデータを使用した。当該調査では、前年の2014年1年間を調査対象年として、全国受療患者数が23,100人、年間有病率が人口10万人あたり18.2であることを報告している。また、「新患」を「2014年にONFHで受療した患者のうち、同年(2014年)にONFHと確定診断された症例」と定義した場合、全国新患数は2,100人、年間発症率は人口10万人あたり1.7であった^{6,7)}。

本研究では、上記の疾病頻度のうち「2014年の全国新患数2,100人」を用いて、「全国疫学調査・二次調査報告症例における都道府県居住地別・性別・年齢階級別(10歳毎)ONFH割合」を掛けることにより、「都道府県別・性別・年齢階級別(10歳毎)ONFH新患数」を推定した。さらに2014年の都道府県別人口で割ることでONFH発症率を都道府県別・性別・年齢階級別(10歳毎)に算出し、2014年の全国人口で直接法による年齢調整を行った。

(b) 都道府県別飲酒率・喫煙率の算出

データソースとして、2013年実施の国民生活基礎調査データを用いた。国民生活基礎調査では、飲酒・喫煙に関する質問を含む健康票は、毎年ではなく3年毎に用いられている。本研究では、ONFH全国疫学調査の調査対象年(2014年)に最も近い2013年調査のデータを使用することとした。調査対象は層化無作為抽出した全国の世帯(29万世帯)及び世帯員(71万人)であり、今回は飲酒・喫煙の情報を含む健康票への回答があった約47万人のデータを分析した。

各都道府県における習慣飲酒率、多量飲酒率、喫煙率を都道府県別・性別・年齢階級別(10歳毎)に算出し、2014年の全国人口で直接法による年齢調整を行った。習慣飲酒と多量飲酒の定義は国民生活基礎調査で使用されている基準を用い、それぞれ、「1週間で3日以上かつ1日あたり日本酒1合(エタノール換算で約20g)以上の飲酒」、「1日あたり平均して日本酒3合(エタノール換算で約60g)を超える飲酒」と定義した。喫煙率は、「1日1本以上/10本以上/20本以上/30本以上」の定義別に算出した。

(c) 統計解析

都道府県別の年齢調整ONFH発症率をカテゴリー化してマッピングする際、ONFH全国疫学調査・二次調査への回答率が60%未満であ

った19都道府県は別カテゴリーに分類した。この理由は、回答率が低い都道府県で「二次調査への報告患者数0人」という例があり、当該都道府県におけるONFH発症率は計算上「0」となるものの、当該都道府県におけるONFH発症率が真に0であるのか、二次調査に回答しなかった診療科にONFH新患が受診していたのか、判断できないためである。残りの28都道府県については、算出した年齢調整ONFH発症率の3分位でカテゴリー化した。また、この28都道府県について、年齢調整後のONFH発症率と習慣飲酒率、多量飲酒率、喫煙率との相関を、Spearmanの相関係数で男女別に評価した。

(倫理面の配慮)

全国疫学調査の実実施計画については、臨床班の班長所属施設(大阪大学)および疫学班のリエゾン所属施設(大阪市立大学)で倫理委員会の承認を受けた。

外部データとして使用した国民生活基礎調査の情報は、厚生労働省に研究目的の利用を申請して入手したものである。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成29年2月28日一部改正)」では、「既に匿名化されている情報(特定の個人を識別することができないものであって、対応表が作成されていないものに限る)」に相当し、適用範囲にはあたらないことから、倫理面の配慮は要しない。

C. 研究結果

1) 難病の全国疫学調査の実施体制と今後に関する班員対象アンケート調査

(a) 調査における作業分担のパターン

「疫学班が業務の大部分を担当」が最も多く、「臨床班が業務の大部分を担当」「疫学班と臨床班が業務をほぼ折半して担当」が続いた。業務委託(発注)は、書式の印刷、調査票の発送といった項目について行われていることが多かった。なお、「臨床班が業務の大部分を担当」のパターンでは、業務委託(発注)を行わずに調査を遂行できた事例もあった。人間的リソースが豊富である、調査の実施経験を有しているなどの条件が重要になると考えられた。

(b) 調査事務局の設置機関に関する見解

「疫学班、臨床班を問わず、班長の所属施設が良い」という意見が最も多かった。一方、疫学班リエゾンの所属施設、あるいは、臨床班班員の所属施設が良いとする意見もあった。当該班員が同様の疫学調査について経験を有している場合は、班長所属施設に限らず、設置機関の選択肢を広げることができると考えられた。

2) 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の記述疫学研究:2011年1月~2017年12月の確定診断例の集計

2011年から2017年にかけて、男女比は1.5から1.3に推移し明らかな経年変化は認めなかった。男性の確定診断時年齢は30歳代から40歳代の頻度が高かったが、近年、40歳代への集積が顕著になった。男性で、ステロイド全身投与歴を有するものは44%から52%に推移し、投与対象疾患として皮膚疾患の割合が4%から14%に増加した。

2015年から2017年にかけて、男性で習慣飲酒歴を有するものは35%から43%に増加した。一方、女性の確定診断時年齢は2011年から2013年頃までは30歳代から60歳代にかけて広く分布したが、次第に40歳未満の割合が減少した。女性で、ステロイド全身投与歴を有するものは74%から87%に増加した。投与対象疾患として最も多い全身性エリテマトーデスは、期間中26%から30%の間を推移した。喘息および眼疾患は3%以下から8%に増加した。また、2015年から2017年にかけて、習慣飲酒歴を有するものは10%未満の一定の値を推移した。

臨床的な所見として、ステロイド全身投与歴が有るものでは、両側ONFH症例の割合が期間中一定して70%前後あった。

3) 全国疫学調査データを用いた特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の地域分布の検討

年齢調整ONFH発症率(人口10万人あたり)は、都道府県間で約15倍の違いがあった(岩手県:0.35~石川県:5.38)。年齢調整ONFH発症率が高い都道府県は、視覚的には九州地方・中国地方に集積しており、男女別にみても同じ傾向であった。年齢調整飲酒率・喫煙率との相関は、男性では「1日20本以上の喫煙率」についてのみ、中程度かつ有意な相関を認められた($r=0.47$ 、 $p=0.01$)。女性ではいずれの因子

についても相関を認めなかった。

D. 考察

1) 難病の全国疫学調査の実施体制と今後に関する班員対象アンケート調査

今回のアンケートにより、結果にまとめたような一定の傾向が見いだされたものの、作業分担、調査事務局の設置機関ともに、あらかじめ固定しておくのではなく、個別の状況に応じて都度柔軟に判断するという方針も十分現実的であることが明らかとなった。その判断にあたり、本アンケートの結果は有用な事例集となるとともに、今後調査を計画する臨床班も参照できると考えられた。

2) 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の記述疫学研究:2011年1月~2017年12月の確定診断例の集計

疾患レジストリであるONFH定点モニタリングシステムの新患症例データを用いて、記述疫学特性の7年間の経年変化を評価することができた。本研究では、報告施設の増減による交絡を除外するため、期間中に毎年報告のあった施設に限定した集計を実施した。また、年毎の誤差変動の影響を抑えるため、3年間隔の移動平均による平滑化を行った。これらの手法は、より妥当性の高い結果を導く手法として、他の難病にも適用できると考えられる。

ONFH定点モニタリングシステムは、難病患者のレジストリとして長い歴史を有しており、1997年に開始後、2019年10月31日時点で新患症例約5,900例、手術症例約5,200例を登録している。ONFH調査研究班の班員所属施設が定点のため、診断が確実であることが長所である。なお、本システムに登録される新患者は毎年約200人である。全国疫学調査から推計される全国新患数(2014年は約2,100人)の約10%を補足していると考えられ、ONFH全国疫学調査実施年の間の空白の期間に生じた変化についても効率的に評価できる手法である。難病は稀な疾患であることから、疾患レジストリも活用しながら記述疫学像を確実に把握していくことが、今後ますます重要になるだろう。

3) 全国疫学調査データを用いた特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) の地域分布の検討

本研究は、日本における ONFH 発症の地域差を示した初めての報告である。ONFH 発症率は石川県が最も高かった。また、九州地方・中国地方といった日本南西部に高い発症率を認め、男女ともに同様の地域分布を示した。ONFH 発症の主要関連因子とされている飲酒・喫煙の分布との相関を評価した結果、男性では「1日20本以上の喫煙率」についてのみ、中程度かつ有意な相関を認め、地域差を説明しうる因子と考えられた。

冒頭で述べたように、難病患者の地域分布および偏在性については、臨床班の興味も高いようである。本研究により、当該検討を行う場合の疫学手法について、年齢調整を行った上で比較するなど、より厳密な評価の在り方も含めて提示することができた。

E. 結論

難病の「頻度」について疫学像を明らかにするとともに、疫学研究実施にあたっての基盤整備を行うため、1) 難病の全国疫学調査の実施体制と今後に関する班員対象アンケート調査、2) 定点モニタリングシステムによる ONFH の記述疫学研究、3) 全国疫学調査データを用いた ONFH の地域分布の検討、の3研究を行った。1) については、作業分担、調査事務局の設置機関ともに、あらかじめ固定しておくのではなく、個別の状況に応じて都度柔軟に判断するという方針も十分現実的であることが明らかとなった。また、その判断にあたり、本アンケートの結果は有用な事例集になると考えられた。2) と3) については、ONFH 新患症例の臨床疫学特性について7年間の経年変化を評価し、ONFH 発症率の地域差とその差を説明しうる生活習慣因子を明らかにすることができた。また、継続的に収集された疫学データの利活用事例としても参考になると考えられた。

(参考文献)

1. (監修)中村好一, 廣田良夫.(執筆)中村好一, 川村孝, 福島若葉, 橋本修二. 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

析に関する研究班. 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3版.

http://www.jichi.ac.jp/dph/nanbyou/manual_2017.pdf (2020年3月31日アクセス)

2. 廣田良夫, 竹下節子: 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成10年度報告書, pp 175-177, 1999.
3. Takahashi S, Fukushima W, Yamamoto T, Iwamoto Y, Kubo T, Sugano N, Hirota Y; Japanese Sentinel Monitoring Study Group for Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Temporal Trends in Characteristics of Newly Diagnosed Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head From 1997 to 2011: A Hospital-Based Sentinel Monitoring System in Japan. *J Epidemiol.* 2015; 25(6):437-444.
4. 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子ほか. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成7年度研究報告書, pp 67-71, 1996.
5. Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi Akiko, Nagai M, Hirota Y. Nationwide Epidemiologic Survey of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(10):2715-24.
6. 福島若葉, 坂井孝司, 菅野伸彦, 中村好一. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査. 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 平成28年度総括・分担研究報告書, pp 32-52, 2017.
7. Fukushima W. Descriptive and analytic epidemiology of idiopathic osteonecrosis of the femoral head in Japan. In: Washio M, Kobashi G, editors. *Epidemiological Studies of Specified Rare and Intractable Disease.* Springer, pp 33-45, 2018.
8. Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 1988;234:115-23.
9. Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, Sugioka Y. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk

- of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Am J Epidemiol. 1993;137(5):530-8.
10. Takahashi S, Fukushima W, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y, Nakamura H. Pronounced risk of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head among cigarette smokers who have never used oral corticosteroids: a multicenter case-control study in Japan. J Orthop Sci. 2012;17(6):730-6.

F . 研究発表

1 . 論文発表

Fukushima W. Descriptive and analytic epidemiology of idiopathic osteonecrosis of the femoral head in Japan. In: Washio M, Kobashi G, editors. Epidemiological Studies of Specified Rare and Intractable Disease. Springer, pp33-45, 2018.

2 . 学会発表

福島若葉, 伊藤一弥, 大藤さところ, 近藤亨子, 中村好一. 特発性大腿骨頭壊死症の地域分布: 全国疫学調査データを用いた検討. 第78回日本公衆衛生学会総会 (2019年10月24日)

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