

ライソゾーム病および ペルオキシソーム病全国疫学調査に関する研究

研究協力者：上原里程（京都府立医科大学地域保健医療疫学）

研究要旨：2017年度は、ライソゾーム病およびペルオキシソーム病の全国疫学調査の一次調査結果を用いて患者推計を行い、全体の推計患者数を示した。2018年度は、個別疾患について患者推計をおこなった。2019年度は、個別の8疾患について、二次調査で明らかになった重複報告例に基づく重複調整を行い、重複例を考慮した推計患者数を算出した。推計患者数はライソゾーム病全体が2958人（95%信頼区間2341人～3576人）、ペルオキシソーム病全体が303人（95%信頼区間211人～396人）だった。推計患者数の点推定値が50人以上であった疾患は8疾患（ライソゾーム病7疾患、ペルオキシソーム病1疾患）あり、50人未満の疾患については精度の観点から課題があるため、推定値を示さずに10人以上50人未満および1人以上10人未満の区分で疾患名を列挙するにとどめた。個別の8疾患の重複頻度は0.040～0.244の範囲であり、6疾患は0.1未満であった。推計患者数の点推定値が50人以上の8疾患においては、重複報告例の影響は大きくはないと考えられる。

A．研究目的

ライソゾーム病は、ライソゾーム内の酸性分解酵素の遺伝的欠損によりライソゾーム内に大量の脂質あるいはムコ多糖などが蓄積し、肝脾腫、骨変形、中枢神経障害など種々の症状を呈する症候群であり、ゴーシェ病、ファブリー病など31種類が指定難病である。全国疫学調査の対象は43疾患である。

ペルオキシソーム病は、細胞内ペルオキシソームに局在する酵素・タンパクの単独欠損症と、それらのタンパクをペルオキシソームに局在させるために必要なPEXタンパクの遺伝子異常（ペルオキシソーム形成異常症）の2区分があり、Zellweger症候群など15疾患がある。副腎白質ジストロフィーは指定難病として独立しているが、ペルオキシソーム病に分類されるので、今回の全国疫学調査ではペルオキシソーム病として調査された。

本研究では、ライソゾーム病およびペルオキシソーム病の全国疫学調査の一次調査結果を用いて全体および個別疾患の患者推計をお

こなうことと、重複報告例に基づく重複調整による患者推計をおこなうことを目的とした。

B．研究方法

「ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究（研究代表者：衛藤義勝 東京慈恵会医科大学名誉教授）」（以下、臨床班とする）の分担研究である患者実態調査（研究分担者：酒井紀夫 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻教授）の一部として全国疫学調査が実施されている。

2017年度は、ライソゾーム病およびペルオキシソーム病の全国疫学調査の一次調査結果を用いて全体の患者推計をおこなった。2018年度は、個別疾患の患者推計を行い、推定値の扱いについて検討した。2019年度は、個別疾患について二次調査で明らかになった重複報告例に基づく重複調整を行い、重複例を考慮した推計患者数を算出した。患者推計は『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(2017年1月)』(以下マニュアル第3版)に基づき実施した。

(倫理面への配慮)

全国疫学調査の一次調査は患者数のみの調査であることから臨床班において倫理審査に該当しないと判断された。また、二次調査については臨床班の所属する医療施設において倫理審査委員会に諮り許可を得ている。重複頻度の算出のために臨床班から二次調査の集計値のみの提供を受けた。

C. 研究結果

推計患者数はライソゾーム病全体で 2958 人(95%信頼区間 2341~3576 人)、ペルオキシソーム病全体で 303 人(95%信頼区間 211~396 人)だった(表1、表2)。

一次調査の対象疾患のうち1例でも報告のあった個別疾患は 42 疾患(ライソゾーム病 33 疾患、ペルオキシソーム病 9 疾患)であった。報告患者数がなかった疾患が 17 疾患あった。推計患者数の点推定値が 50 人以上の個別疾患数を、ライソゾーム病、ペルオキシソーム病別に示した(表3)。さらに、推計患者数の点推定値が 10 人から 49 人の疾患名と、1 人から 9 人までの疾患名を示した(表4)。

二次調査に基づく個別の 8 疾患の重複頻度は 0.040~0.244 の範囲であり、6 疾患は 0.1 未満であった。重複調整後の推計患者数およびその 95%信頼区間を表5に示す。重複頻度が大きくないため、重複を考慮した推計患者数は調整前の推計患者数と大きな差異はなかった。

D. 考察

推計患者数はライソゾーム病全体で 2958 人(95%信頼区間 2341~3576 人)、ペルオキシソーム病全体で 303 人(95%信頼区間 211~396 人)だった。

個別疾患についてもマニュアル第3版に記載の方法に従って患者推計をおこなったが、ほとんどの疾患は推計患者数が 100 人未満であり、10 人未満の疾患も多く存在した。見込まれる患者数が極端に少ない場合は、マニュアル第3版に記載の方法による推計患者数の解釈は慎重でなければならない。本研究では推計患者数の点推定値が 50 人以上の疾患では、点推定値と 95%信頼区間を示したが、点推定値が 50 人未満の疾患については推定値を示さず、10 人以上 50 人未満および 1 人以

上 10 人未満の区分で疾患名を列挙するにとどめた。

推計患者数の点推定値が 50 人以上の個別疾患 8 疾患について、臨床班が 2019 年度に実施した二次調査で明らかになった重複報告例に基づく重複調整を行い、重複例を考慮した推計患者数を算出した。これらの疾患の多くは重複頻度が 0.1 未満であり重複報告例の影響は大きくはないと考えられる。

E. 結論

推計患者数はライソゾーム病全体で 2958 人(95%信頼区間 2341~3576 人)、ペルオキシソーム病全体で 303 人(95%信頼区間 211~396 人)だった。

個別疾患の患者推計に関して、見込まれる患者数が極端に少ない場合はマニュアル第3版に記載の方法による推計値は精度の観点から課題があるため、公表には工夫を要すると考えられる。

また、推計患者数の点推定値が 50 人以上の 8 疾患の多くは重複頻度が 0.1 未満であり重複報告例の影響は大きくはないと考えられる。

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

表1 患者数の推計結果：ライソゾーム病の全国疫学調査（2013～2015年度の患者対象）

	層	推計患者数	標準誤差	95%信頼区間 (下限)	95%信頼区間 (上限)
小児科	500床以上 と大学病院	856	125	611	1,102
	400 - 499床	49	11	28	69
	300 - 399床	62	15	33	91
	200 - 299床	22	12	-0	45
	100 - 199床	20	19	-18	58
	99床以下	149	104	-54	353
	小計	1,158	165	834	1,482
循環器科	500床以上 と大学病院	449	184	89	809
	400 - 499床	25	9	8	42
	300 - 399床	114	33	49	179
	200 - 299床	52	36	-18	123
	100 - 199床	221	142	-58	500
	99床以下	-	-	-	-
	小計	861	238	395	1,327
神経内科	500床以上 と大学病院	118	15	88	147
	400 - 499床	31	11	10	52
	300 - 399床	31	17	-1	64
	200 - 299床	52	37	-21	125
	100 - 199床	-	-	-	-
	99床以下	-	-	-	-
	小計	232	45	144	320
整形外科	500床以上 と大学病院	53	17	19	87
	400 - 499床	5	3	-0	11
	300 - 399床	5	3	-0	11
	200 - 299床	21	7	6	35
	100 - 199床	37	13	11	63
	99床以下	19	13	-6	44
	小計	139	26	88	191
腎臓内科	500床以上 と大学病院	250	31	188	311
	400 - 499床	21	7	8	34
	300 - 399床	72	19	35	109
	200 - 299床	7	4	-1	14
	100 - 199床	15	13	-10	41
	99床以下	36	33	-29	101
	小計	401	52	300	503
血液内科	500床以上 と大学病院	10	4	3	17
	400 - 499床	-	-	-	-
	300 - 399床	41	26	-9	91
	200 - 299床	4	4	-3	11
	100 - 199床	112	97	-78	302
	99床以下	-	-	-	-
	小計	167	100	-30	364
神経科	500床以上 と大学病院	-	-	-	-
	400 - 499床	-	-	-	-
	300 - 399床	-	-	-	-
	200 - 299床	-	-	-	-
	100 - 199床	-	-	-	-
	99床以下	-	-	-	-
	小計	-	-	-	-
計	2,958	315	2,341	3,576	

小児科、循環器科、神経内科、神経科は「選択施設」、整形外科、腎臓内科、血液内科は「全施設」の数値を用いた。

表2 患者数の推計結果：ペルオキシソーム病の全国疫学調査（2013～2015年度の患者対象）

	層	推計患者数	標準誤差	95%信頼区間 (下限)	95%信頼区間 (上限)
小児科	500床以上と	83	12	60	106
	大学病院				
	400 - 499床	12	3	6	19
	300 - 399床	3	3	-2	9
	200 - 299床	-	-	-	-
	100 - 199床	-	-	-	-
	99床以下	-	-	-	-
	小計	99	13	74	123
循環器科	500床以上と	5	4	-3	13
	大学病院				
	400 - 499床	4	3	-2	10
	300 - 399床	8	8	-7	23
	200 - 299床	-	-	-	-
	100 - 199床	-	-	-	-
	99床以下	-	-	-	-
	小計	17	9	-1	35
神経内科	500床以上と	43	8	28	59
	大学病院				
	400 - 499床	8	5	-1	18
	300 - 399床	63	33	-2	128
	200 - 299床	26	24	-21	73
	100 - 199床	-	-	-	-
	99床以下	-	-	-	-
	小計	140	42	58	223
整形外科	500床以上と	4	2	-0	9
	大学病院				
	400 - 499床	-	-	-	-
	300 - 399床	3	2	-1	6
	200 - 299床	-	-	-	-
	100 - 199床	7	4	-1	16
	99床以下	9	9	-8	27
	小計	24	10	3	44
腎臓内科	500床以上と	9	7	-4	22
	大学病院				
	400 - 499床	-	-	-	-
	300 - 399床	5	4	-3	14
	200 - 299床	-	-	-	-
	100 - 199床	4	3	-3	10
	99床以下	-	-	-	-
	小計	18	9	1	35
血液内科	500床以上と	-	-	-	-
	大学病院				
	400 - 499床	-	-	-	-
	300 - 399床	5	4	-3	13
	200 - 299床	-	-	-	-
	100 - 199床	-	-	-	-
	99床以下	-	-	-	-
	小計	5	4	-3	13
神経科	500床以上と	-	-	-	-
	大学病院				
	400 - 499床	-	-	-	-
	300 - 399床	-	-	-	-
	200 - 299床	-	-	-	-
	100 - 199床	-	-	-	-
	99床以下	-	-	-	-
	小計	-	-	-	-
	計	303	47	211	396

小児科、循環器科、神経内科、神経科は「選択施設」、整形外科、腎臓内科、血液内科は「全施設」の数値を用いた。

表3 個別疾患の推計患者数（点推定値が50人以上）

疾患名	患者あり医療機関数 ^a	報告患者数	推計患者数	標準誤差	95%信頼区間（下限）	95%信頼区間（上限）
ライソゾーム病						
ゴーシェ病	117	106	229	34	162	296
ファブリー病	172	620	1722	275	1183	2261
ムコ多糖症 型	67	168	331	60	214	448
ボンベ病	38	62	134	28	79	189
ムコ多糖症 型	31	50	95	15	66	124
M LD ^b	17	27	90	48	0	185
NPC	22	34	60	10	41	80
ペルオキシソーム病						
A LD	67	121	291	47	199	382

a: 小児科、循環器科、神経内科、神経科は「選択施設」、整形外科、腎臓内科、血液内科は「全施設」の数値を用いた。

b: M LDは推計患者数の95%信頼区間の下限値が報告患者数より少ないが、標準誤差が大きいことによる。

表4 推計患者数の点推定値が50人未満の疾患名

推計患者数が10人以上50人未満の疾患		
ライソゾーム病	クラッペ病	ムコ多糖症 型
	ムコ多糖症 A型	濃化異骨症
	GM1-ガングリオシドーシス	ダノン病
	M L- 型 (I-cell病)	テイサックス病
	ムコ多糖症 型不明	
推計患者数が1人以上10人未満の疾患		
ライソゾーム病	NP型不明	ガラクトシアリドーシス
	ファーバー病	ムコ多糖症 B
	ムコ多糖症 A	ムコ多糖症 型不明
	M L- 型	ムコ多糖症 型
	GM2-ガングリオシドーシス	マルチプルスルファターゼ欠損症
	神経セロイドリポフスチノーシス	シスチノーシス
	ウォルマン病、CESD	その他のLSD
	フコシドーシス	サンドホフ病
	シアリドーシス	
ペルオキシソーム病	Zellweger症候群	DBP
	新生児A LD	レフサム病
	乳児型レフサム病	高シュウ酸血症 型
	AOX	その他のPD

* 小児科、循環器科、神経内科、神経科は「選択施設」、整形外科、腎臓内科、血液内科は「全施設」の数値を用いた。マルチプルスルファターゼ欠損症、新生児A LDは小児科「全施設」の数値、乳児型レフサム病、DBPは神経内科「全施設」の数値を用いた。

表5 個別疾患の推計患者数（点推定値が50人以上）：重複調整後

疾患名	患者あり 医療機関数 ^a	報告患者数	推計患者数	標準誤差	95%信頼区間（下限）	95%信頼区間（上限）	重複精度	推計患者数 （重複調整後）	95%信頼区間（下限） （重複調整後）	95%信頼区間（上限） （重複調整後）
ライソソーム病										
ゴーシェ病	117	106	229	34	162	296	0.080	211	149	272
ファブリー病	172	620	1722	275	1183	2261	0.040	1654	1136	2172
ムコ多糖症 型	67	168	331	60	214	448	0.169	275	177	372
ボンベ病	38	62	134	28	79	189	0.080	124	73	174
ムコ多糖症 型	31	50	95	15	66	124	0.244	72	50	94
MLD ^b	17	27	90	48	0	185	0.077	83	0	171
NPC	22	34	60	10	41	80	0.059	57	39	75
ペルオキシソーム病										
A LD	67	121	291	47	199	382	0.099	262	179	345

a. 小児科、循環器科、神経内科、神経科は「選択施設」、整形外科、腎臓内科、血液内科は「全施設」の数値を用いた。

b. MLDは推計患者数の95%信頼区間の下限値が報告患者数より少ないが、標準誤差が大きいため、標準誤差が大きいため。