

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

研究代表者 中村 好一

平成 29(2017)年 3 月

目 次

総括研究報告

| | |
|-------------------------------------|---|
| 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 中村好一 | 1 |
|-------------------------------------|---|

分担研究報告

| | |
|--|----|
| 1. 改正個人情報保護法に対応した倫理指針における難病疫学研究の倫理手続きと課題 川村 孝 | 3 |
| 2. 全国疫学調査の対象機関抽出における『保健医療機関・保険薬局の指定一覧』の利用 川村 孝 | 7 |
| 3. 難病の全国疫学調査の方法に関する検討：難病の全国疫学調査マニュアルの改訂 橋本修二 他 | 9 |
| 4. サーベイランスデータに基づくわが国のプリオン病の疫学像(1999-2016年データ) 中村好一 他 | 14 |
| 5. ライソゾーム病の全国疫学調査に関する研究 鈴木貞夫 | 30 |
| 6. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 福島若葉 他 | 32 |
| 7. 門脈血行異常症の全国疫学調査 大藤さとし 他 | 53 |
| 8. 潰瘍性大腸炎およびクロン病の有病者数推計に関する全国疫学調査 調査結果報告 西脇祐司 他 | 62 |
| 9. 特発性基底核石灰化症に関する研究 永田知里 | 77 |
| 10. 「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」への研究協力 ~J-CATの進捗状況について~ 大西浩文 他 | 78 |
| 11. 希少難病性角膜疾患の疫学調査研究班の支援 尾島俊之 | 81 |
| 12. びまん性肺疾患に関する研究の準備 中村幸志 他 | 86 |
| 13. ストレス関連パーソナリティとパーキンソン病の関連 三宅吉博 他 | 88 |
| 14. パーキンソン病患者の死亡リスクと関連する摂食嚥下障害などの要因の検討 森 満 他 | 93 |
| 15. パーキンソン病患者の摂食嚥下障害の進行に影響する要因に着いての縦断的研究 森 満 他 | 97 |

| | | |
|---|-------|-----|
| 16. 特発性大腿骨頭壊死症の発生関連要因に関する多施設 共同症例・対照研究 福島若葉 他 | ----- | 101 |
| 17. 潰瘍性大腸炎の症例対照研究：運営 三宅吉博 他 | ----- | 111 |
| 18. 稀少難治性皮膚疾患膿疱性乾癬の合併症（関節症） 発症リスク分析の試み - 臨床調査個人票データベースを用いて 黒沢美智子 他 | ----- | 113 |
| 19. 特発性心筋症予後調査 - 拡張型心筋症の予後予測に 関する研究 櫻井 勝 他 | ----- | 120 |
| 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 125 |

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（H26-難治等（難）-一般-089）
2016年度 総括研究報告書

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

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：難病の疾患担当の研究班と協力の上、各種難病の疫学調査を実施（次年度以降の計画・打ち合わせを含む）し、特に「頻度」、「危険因子」、「予後」の3項目に重点を置いてその実態を明らかにした。また、「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」の改訂を行い、第3版として刊行した。

A．研究目的

個別の疾患を担当する研究班との協力により、各種難病について、特に「頻度」、「危険因子」、「予後」を明らかにする疫学研究を実施する。

B．研究方法

3つの研究課題分野に本研究班の研究分担者の中でも難病の疫学研究に造詣が深く実績もある研究者を統括リーダーとして配置（頻度：橋本修二藤田保健衛生大学教授、危険因子：森満札幌医科大学教授、予後：川村孝京都大学教授）し、個々の研究分担者/研究協力者が個別の疾患を担当する研究班（以下、「個別疾患研究班」と協力の上、課題に関する研究を進めた。また、個別疾患研究班からの担当する難病に関する疫学研究の希望があった場合には適切な疫学者を本研究班の研究協力者に加えて、本研究班と個別疾患研究班の共同研究を進めた（疾患によっては、本年度は次年度以降の研究計画の検討にとどまったものもある）。

図1に研究班の研究の流れを、図2に研究班の組織（体系）を示す。

加えて、前年度まで検討してきた「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」に基づく記述疫学調査のあり方について総括し、同マニュアルの改訂を行った（改訂第3版の刊行）。

（倫理面への配慮）

国の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」などの各種法令や倫理指針に照らし合わせ、必要がある研究は当該倫理指針に従って実施した。個人情報の匿名化、データの守秘管理を徹底すると共に、倫理指針で求められている場合には研究実施機関の倫理審査委員会の承認を得た上で実施した。

C．研究結果と考察

難病の頻度調査については、「難病の全国疫学調査の方法に関する検討：最近の調査・回収状況」（橋本修二研究分担者）、「プリオン病の疫学：わが国のサーベイランスと海外の動向」（中村好一代表研究者および阿江竜介研究協力者）、「特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査」（福島若葉研究分担者）、「ライソゾーム病の記述疫学」（鈴木貞夫研究分担者）、「門脈血行異常症の全国疫学調査」（大藤さと子研究協力者）、「潰瘍性大腸炎およびクローン病の有病者数推計に関する全国疫学調査」（西脇祐司研究協力者および村上義孝研究協力者）を実施した。なお、「難病の全国疫学調査の方法に関する検討：最近の調査・回収状況」の過去2年間の検討を総括し、「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」として刊行した。

（<http://www.jichi.ac.jp/dph/nanbyou.html>）

危険因子に関する研究として「潰瘍性大腸炎の発症関連及び予防要因解明を目的とした症例対照研究」（三宅吉博研究分担者）、「ストレス関連パーソナリティとパーキンソン病：症例対照研究の結果から」（三宅吉博研究分担者）、「特発性大腿骨頭壊死症の

発生関連要因に関する多施設共同症例・対照研究」(福島若葉研究分担者)を実施した。

予後の解明に関しては、「『運動失調症の医療基盤に関する調査研究班』への研究協力：J-CATの進捗状況について～」(大西浩文研究協力者)、「稀少難治性皮膚疾患膿疱性乾癬の関節症合併リスク(臨床調査個人票データベースを用いて)」(黒沢美智子研究分担者)、「特発性心筋症の予後調査」(櫻井勝研究分担者)、「パーキンソン病患者の摂食嚥下障害の進行に影響する要因についての縦断的研究」(森満研究分担者)、「稀少難病性角膜疾患の疫学調査研究班の支援」(尾島俊之研究協力者)を実施した。

D. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

図1. 難病疫学研究班における研究の流れ

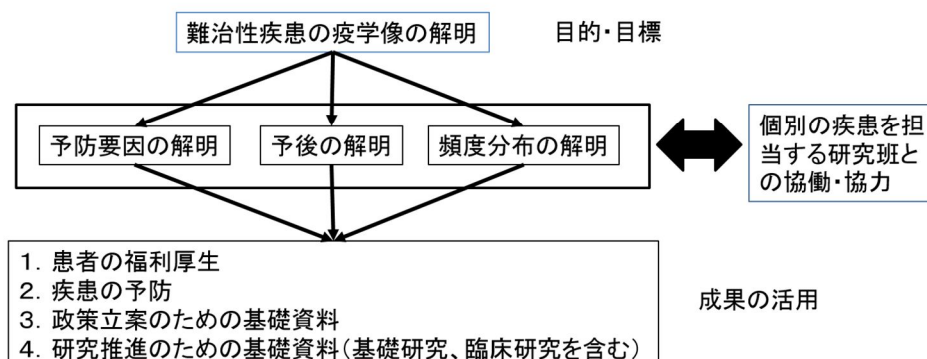
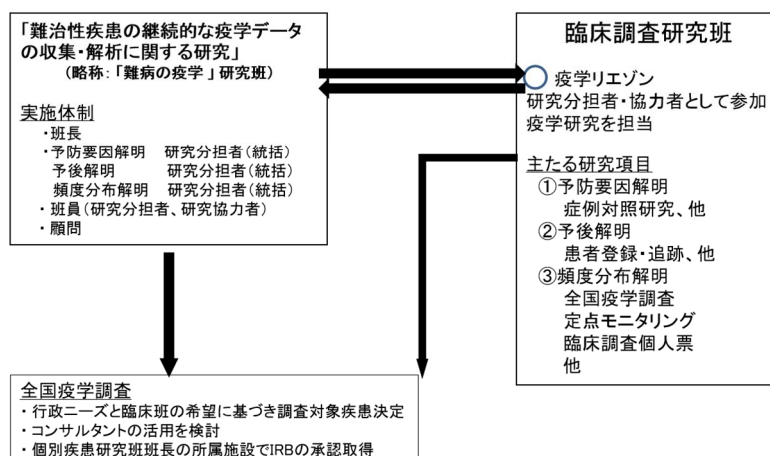


図2. 難病疫学班の組織(体系)図



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（H26-難治等（難）-一般-089）
分担研究報告書

改正個人情報保護法に対応した倫理指針における難病疫学研究の倫理手続きと課題

研究分担者 氏名 川村 孝(京都大学健康科学センター)

研究要旨

平成26年に制定された『人を対象とした医学系研究に関する倫理指針』が平成27年の個人情報保護法の改正に対応して改正され、インフォームド・コンセント(IC)を中心に考え方と手続きに修正が加えられた。新規に人体試料や情報(特に要配慮個人情報)を取得して研究する場合は個別のICを得ることとし、既存の人体試料や情報の利用については、匿名化して対応表を適切に管理すれば情報公開と機関長への報告でよいこととなった。ただし、資料提供に関する体制・規程の整備が必要など、提供機関には負担がかかる。公的機関における取扱いの法律や条令との整合性や識別性の水準について疑問は残るが、情報の活用について欧米と同水準の規定が整備されつつある。

A. 研究目的

個人情報保護法の改正に対応して『人を対象とした医学系研究に関する倫理指針』が改正され、両者とも平成29年5月末に完全施行される。難病の疫学研究においても重大な関心事であるため、改正指針の内容を吟味し、難病疫学研究実施上の課題を検討した。

B. 研究方法

公表された倫理指針の改正案(パブリック・コメント募集前およびパブリック・コメント対応後の両者)、個人情報保護法およびその関連ガイドラインを読み解き、自身の研究経験、「医学研究等における個人情報の取扱い等に関する合同会議」の委員との情報交換、筆者が研究分担者を務める「再生医療新法時代の生命倫理ガバナンス」研究班の班会議における議論などをもとに、難病疫学研究における法令の解釈や実際の研究への適用について要点を整理し吟味を行った。

(倫理面への配慮)

法令に関する情報収集と考察であって個人レベルの介入や測定を行わず、また個人情報も取り扱わないため、特別な配慮は要しない。

C. 研究結果

個人情報保護法と称される法律には3種類(「個人情報保護法」「独立行政法人等個人情報保護法」「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」)あり、さらに地方自治体の関連条例もあり、研究機関の設置母体によって適用される法律が異なる。これらの法律・条例の間には微妙な差異があり、多施設にまたがる研究を実施する際に不都合が生じうる。

そこで、改正倫理指針では個人情報保護法の視点を一般化し、また研究現場の実態を踏まえ、インフォームド・コンセント(IC)に関する規定を侵襲、介入、資料の種類(新規か既存か、人体試料か情報か、ならびに自施設利用か他機関提供か)の観点から整備した。

基本的には

- (1) 侵襲があれば文書 IC
- (2) 介入があれば口頭 IC + 記録
- (3) 個人識別可能な資料を新規に取得するのであれば口頭 IC + 記録
- (4) 個人識別可能な既存資料を用いるのであれば情報公開と拒否機会の保障など
- (5) 個人識別不可能な情報のみ場合は手続き不要

である(図1)。

同じ既存資料を取り扱う場合でも

(1) 自施設利用では

個人識別不可能な匿名化もしくは匿名加工

取得目的と十分な関連があれば情報公開

人体試料であって研究が社会的に重要なものであれば情報公開と拒否機会の保障

情報(要配慮個人情報等)のみであれば情報公開と拒否機会の保障

(2) 他機関に提供する場合は、機関として提供に関する体制や規程を整備した上で

対応表を残さない匿名化もしくは匿名(非識別)加工して機関長に報告

匿名化して対応表を適切管理すれば情報公開して機関長に報告

研究が社会的に重要なものであれば倫理審査を経て機関長が許可

いずれにも該当しない場合は情報公開と拒否機会保障を行い、倫理審査を経て機関長が許可

という手続きを踏めば必ずしも個別のICは得なくてもよい。いずれの場合も、提供の記録を残すことが求められる。

一方、

(4) 資料の提供を受ける側は、

提供者側の手続きを確認する

匿名化されて対応表が適切管理されていれば情報公開

個人識別可能な状態であれば情報公開と拒否機会の保障

が必要になる(表1)。いずれの場合も、受領の記録を残すことが必要である。

D. 考察

改正個人情報保護法では、機微情報を第三者に提供する場合には改めて本人の同意を得ることが必要とされたが、学術研究に用いる場合は法律の対象外であり、かつ国として制定した倫理指針を拠り所とすることから、法令の改正にもかかわらず本人の再同意は必ずしも求められず、研究に関する情報の公開や拒否機会の保障でよいという原則を取ることもあった。

基本的な取扱いとしては従前と著しい相違は生じなかったが、従来は規定されていなかった対応表の管理が研究から独立した第三者が行うこととされ、また人体試料や情報の提供を行うためには体制・規程の整備とともに提供のつど機関長への報告が求められるなど、全国多数の一般医療機関に対して調査を行う難病疫学研究としては容易ならざる一面もある。

そのほか、若干の問題点も内包している。第一に、個人情報保護法が適用される機関(民間)とそれ以外の個人情報保護の法令(独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律や地方自治体の条例など)が適用される機関(公的機関)における個人情報の定義や同意に関する手続きが同一化されていることである。研究者にとっては望ましいことだが、学術研究が適用外とされていない公的機関における学術研究が同じ手続きで個人情報を扱って法的に問題が生じるおそれはないだろうか。しかし研究機関は設立母体にかかわらず同じ土俵で研究を行っており、個人情報取扱いの考え方が研究機関の設置母体によって異なるのは合理性を欠くこと、また個人情報保護法以外の個人情報保護に関する法律には、学術研究目的の利用における規制について具体的な記述がないこと、独立行政法人用の法律の今回追加された附則で「個人情報が一体的に利用されることが公共の利益の増進及び豊かな国民生活の実現に特に資すると考えられる分野における個人情報の一体的な利用の促進のための措置を講ずる」と記載されていることから、一元的な取扱いを行って差し支えないのかもしれない。今後の行政指導や判例等を見守る必要がある。

第二に、どこまでが匿名化(非識別化)された情報なのかという点である。難病のように稀な病態では、通常であれば識別できないはずの情報でも本人が同定できる可能性がある。かといってデータの削除や一般化などのデータ加工が行き過ぎると科学的な解析が不可能になる。試行を積み重ねてコンセンサスが得られる水準を決めていくことになる。

第三に、「社会的に重要性の高い研究」としてどこまでが該当するかという点である。ガイダンスによれば「公衆衛生上重要な疾病の予防や治療に関する研究」(「重要な」がかかる単語が不明)、「社会全体の組織的協力に

より人体から取得された試料」(具体的な意味が不明)がキーワードとなっているが、表現が曖昧で適否の判断は容易ではない。

現在、創設が検討されている「代理機関」の行方も難病研究に影響があり、今後の施策を注視する必要がある。

研究者としては、対象者が具体的に誰であるかには関心はなく、一人の対象者が一人として認識でき、また異なる資料にある同一人物のデータが突合できることが重要である。その意味ではハッシュ関数などによる匿名化が有用と思われるが、日本語の漢字/かなの使用法が多様で同一人物のデータどうしが突合できない、反対に、異なる対象者が同一の対象者番号を持つ可能性も残るから、今後のよりよい方法の開発が必要となる。

E. 結論

個人情報保護法の改正によって機微情報の第三者提供条件が厳格化された。人体試料や情報を提供する可能性のある機関における規程の整備や匿名加工の方法・水準の検討を進めていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

川村 孝・新しい研究倫理指針・第63回栄養改善学会学術総会;2016年9月・青森.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

H. 共同研究を行った他の難病研究班

中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究(H27-難治等(難)-一般-007)研究代表者:加藤光広昭和大学医学部講師

重症型原発性アルドステロン症の診療の質向上に資するエビデンス構築(15Aek0109122(h)00)(研究代表者:成瀬光栄国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター内分泌代謝高血圧研究部長)

図1. 研究の種類によるインフォームド・コンセントの手続き

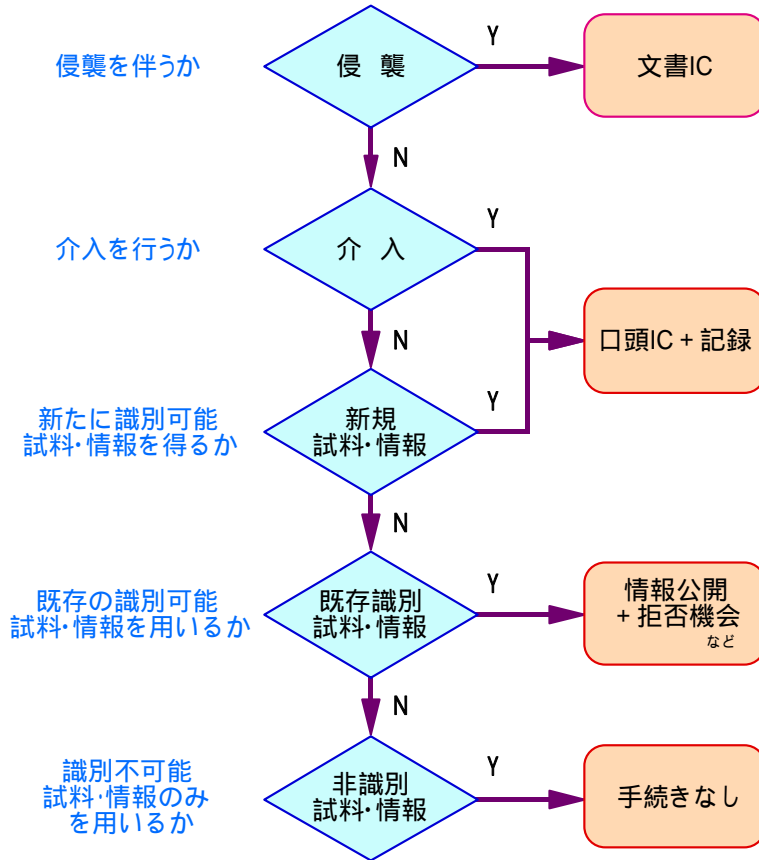


表1. 資料の取扱いによるインフォームド・コンセントの手続き

| 利用形態 | 自施設利用 | 他機関に提供* | 受領して利用 |
|-------|--|--|--|
| 同意手続き | <ul style="list-style-type: none"> 匿名化(対応表なし)/匿名加工 手続きなし 取得目的と関連 情報公開 人体試料and社会的 重要研究[†] 情報公開+拒否機会保障 情報[‡] 情報公開+拒否機会保障 | <ul style="list-style-type: none"> 匿名化(対応表なし)/匿名加工 機関長報告 匿名化(対応表適切管理) 情報公開+機関長報告 社会的 重要研究[†] 倫理審査+機関長許可 上記以外 情報公開+拒否機会保障 倫理審査+機関長許可 | <ul style="list-style-type: none"> 提供元での手続きを確認 匿名化(対応表適切管理) 情報公開 個人識別可能 情報公開+拒否機会保障 |
| 他の手続き | | 提供に関する記録を作成 | 受領に関する記録を作成 |

* 「既存試料・情報の提供を行う機関」として試料・情報提供の体制・規程を整備

† 公衆衛生上重要な予防・治療研究

‡ 要配慮個人情報を前提

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（H26-難治等（難）-一般-089）
分担研究報告書

全国疫学調査の対象機関抽出における『保険医療機関・保険薬局の指定一覧』の利用

研究分担者 氏名 川村 孝(京都大学健康科学センター)

研究要旨

平成27年秋、各地方厚生局から、それまでの『全医療機関一覧』に代わってあらたに『保険医療機関・保険薬局の指定一覧』が公表され、難病の全国疫学調査等を行う医療機関の抽出に必要な医療機関リストとして利用できることが判明したので、その特徴と問題点を整理した。保険医療機関については悉皆性が高く、また記載内容の信頼性は高いが、保険医療機関ではない医療機関が記載されていないこと、診療科の表示が一部簡略化されていて全貌が掴みきれないことに問題があると思われた。

A. 研究目的

難病の全国疫学調査は難病の患者数やその分布、基本的臨床像を把握するために必須であり、難病対策の基礎資料を提供する重要な調査である。難病の全国疫学調査は患者数を知るための一次調査と属性別の頻度分布や基本的な臨床像を把握するための二次調査からなる。一次調査は、全国から所定の割合でランダムに抽出した医療機関に対し、診断基準を示して患者数を尋ねるものである。記述疫学であるがゆえに、患者が受療しうる医療機関の悉皆的把握とその中でのランダム抽出が調査の妥当性を確保する鍵になる。

従来は厚生労働省が継続的に行う医療施設調査の結果に基づいて医療機関の同定を行ってきたが、平成19年の統計法の改正により、それが困難になった(統計法第32～36条)。そのため、民間企業が制作・販売するデータベースを利用することが検討されたが、制作の方法が公表されていないために正確さに疑義があること、相応の費用負担を求められることから、適正な方策を検討する必要があった。

B. 研究方法

政府が公表する資料『保険医療機関・保険薬局の指定一覧』をインターネット上で入手し、そこに含まれる情

報を整理・分析した。

《倫理面への配慮》

方法論に関する検討を行うもので、個人情報とは取り扱わないため、特に倫理的問題点は発生しない。

C. 研究結果

平成27年10月以降、全国の8厚生局のそれぞれから、管轄地域において健康保険の取扱いが認められた医療機関等を掲載した『保険医療機関・保険薬局の指定一覧』が公表された。その中には、開設届が出されて医療が行われている個々の内科・歯科の医療機関および調剤薬局について、所在地、電話番号、開設者、管理者、医師数、病床数(病床種類別)、診療科名(略称)などが記載されている。それまで公表されていた『全医療機関一覧』には記載がなかった診療科名もあらたに収録されている。それぞれエクセル版とPDF版があり、ウェブページから任意にダウンロードできるようになっている。

D. 考察

新たに公表された『保険医療機関・保険薬局の指定一覧』は病床数や診療科名が記載されており、全国疫学調査の調査対象医療機関の抽出に利用できることが判

明した。従来の『全医療機関一覧』とは異なって『保険医療機関・保険薬局の指定一覧』には診療科名が追加されたことの意味は大きい。

本一覧にはいくつかの特徴がある。第一に保険医療機関について悉皆性が高いことである。『保険医療機関・保険薬局の指定一覧』は健康保険法で規定された保険医療機関指定や変更の申請に基づいているためである。

第二に、最新情報である可能性が高いことである。医療機関の統廃合、病床数や診療科の変更などは保険診療を行っていくには基本かつ重要な事項であるため、申請は迅速に行われていることが期待できる。ただし、迅速に更新されているかどうか確実ではないため、もっとも高頻度に変更がある管理者名(院長名)をキーに更新漏れをチェックすることも可能である。

第三に電子ファイルで提供され、かつ無料であることである。これにより、外部調査機関への委託が省略ないし削減できる。

ただし、問題がないわけではない。その第一は、保険医療機関以外の医療機関は収載されていないことである。自衛隊病院や企業内診療所などは医療の提供先が限定されていて保険診療を行わないため、医療機関としては自治体に届出がなされているが保険医療機関としては対象外になる。

第二に、診療科名が実態を反映しているか、という点である。診療科は標榜が認められている範囲で収載されているが、対象による分類(部位や病態、患者特性など)と医療手技(内科、外科など)の分類を組み合わせることが原則としているため、医療機関の診療管理の単位と必ずしも一致しない(透析センター、集中治療科、ペインクリニックなど)、旧来から謳っている診療科も標榜し続けることができるという経過措置があるので、分類が統一されていないという問題がある。

第三に診療科名がコーディングされていないことである。一覧には診療科は「小」「皮」など漢字による略号で表されて、稀な診療科名は「他」という名称で一括されている。エクセルで作成されているのにその特徴が活かされていない点は残念である。

いくつかの問題点は包含しているが、現時点では最

良の医療機関データベースであり、これに各種の媒体から情報を得て、修正しながら利用するのが最善と思われる。

以上より、地域ごとの厚生局からウェブ上で公表されている『保険医療機関・保険薬局の指定一覧』は全国疫学調査の対象医療機関の抽出の基礎資料になり得るものと考えられた。

E. 結論

地方厚生局から公表された『保険医療機関・保険薬局の指定一覧』は、難病の全国疫学調査等を行う医療機関の抽出に必要な医療機関リストとして利用できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

・川村 孝. 臨床研究のデザインとデータ処理. 日本循環器学会:2015年4月:大阪

・川村 孝. 新しい倫理指針. 第25回臨床内分泌代謝Update;2015年11月:東京.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

H. 共同研究を行った他の難病研究班

中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究(H27-難治等(難)-一般-007)研究代表者:加藤光広昭和大学医学部講師

重症型原発性アルドステロン症の診療の質向上に資するエビデンス構築(15Aek0109122(h)00)(研究代表者:成瀬光栄国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター内分泌代謝高血圧研究部長)

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（H26-難治等(難)-一般-089）
分担研究報告書

難病の全国疫学調査の方法に関する検討：難病の全国疫学調査マニュアルの改訂

研究分担者：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：川戸美由紀（藤田保健衛生大学医学部衛生学講座）
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）
研究分担者：川村 孝（京都大学環境安全保健機構健康科学センター）
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：難病の全国疫学調査の方法について、最近の調査状況を確認しつつ、関連する課題を検討するとともに、「難病の全国疫学調査マニュアル」の第2版の内容を点検し、必要に応じて改訂することを目的とした。過去2年間の検討結果に基づいて、第2版の方法を点検、その記載を改訂し、当初の目的をおおよそ達成した。本報告では改訂された第3版全体の概要（方法の改訂を含む）を示した。第3版は「はじめに」「難病の全国疫学調査の意義」「難病の全国疫学調査の手順」「難病の全国疫学調査に基づく患者数の推計方法」「難病の全国疫学調査に係わる統計的課題」「難病の全国疫学調査の調査書類例」の6章で構成された。主な特徴として、現行の全国疫学調査の手順が詳細に記載され留意点が明記されていること、特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査に基づいてすべての調査書類が提示されていること、調査方法と患者数の推計方法は第1版・第2版と同一の標準的な方法が採用されていること、標準的な方法に係わる統計的課題について研究結果の概要と関連文献が紹介されていることが挙げられた。以上より、今後の難病の全国疫学調査にあたって、第3版は高い有用性を有することが示唆される。

A．研究目的

難病の全国疫学調査によって、多くの難病の患者数と臨床疫学像が明らかにされてきている。1990年頃に標準的な調査方法と患者数の推計方法が確立され、「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」（以下、全国疫学調査マニュアル）が1993年に、第2版が2006年刊行された。

平成23～25年度、前研究班・研究会で、難病の全国疫学調査の方法について、近年の調査状況を考慮しつつ再点検が行われ、標準的な調査方法と患者数の推計方法にとくに大きな問題がないと結論づけられた。また、その実施については、事務的な作業の一部を外部に委託する体制が整備された（従前は研究機関が実施し、外部への委託なし）。その実施体制によって、視神経髄膜炎と傍シルビウス裂症候群の2つの全国疫学調査が実施された。

「難病の患者に対する医療等に関する法律」の施行（平成27年1月1日）によって、300疾病以上が指定難病となった。それに伴って、全国疫学調査の対象とする難病の範囲が拡大し、疾患特性（患者数、性・年齢分布、受療状況など）の多様化がさらに進む可能性があると考えられる。

本研究の目的としては、難病の全国疫学調査の方法について、最近の調査状況を確認しつつ、関連する課題を検討するとともに、全国疫学調査マニュアルの第2版の内容を点検し、必要に応じて改訂することとした。平成26年度は3年計画の初年度として、難病の全国疫学調査の方法について、関連する課題を検討するとともに、今後の検討に向けた計画を議論・考察した。平成27年度は2年目として、23年度以降の新しい実施体制による調査・回収状況を確認し、旧の実施体制によるそれと

比較・検討した。

本年度は最終年度として、難病の全国疫学調査の方法について、全国疫学調査マニュアルの第2版の内容を点検・改訂した。本報告では、全国疫学調査マニュアルについて、全体の改訂の概要（方法の改訂を含む）を報告する。以下、全国疫学調査マニュアルの改訂版を第3版と呼ぶ。

B．研究方法

第3版の方針として、次の(1)～(5)を定めた。すなわち、(1)内容は第2版を基礎とし、必要な見直しを加える。(2)体裁は第2版と同じ、A4判、30～40頁、白黒印刷とする。(3)2016年10月末に原稿締切とし、校正を経て、2017年1月末に刊行する。(4)章としては「はじめに」「難病の全国疫学調査の意義」「難病の全国疫学調査の手順」「難病の全国疫学調査に基づく患者数の推計方法」「難病の全国疫学調査に係わる統計的課題」「巻末添付資料」とする。(5)事例は特発性大腿骨頭壊死症の2015年の全国疫学調査を中心とする。

（倫理面への配慮）

本研究では、既に実施された調査結果データ（個人情報を含まない）のみを用いるため、個人情報保護に関する問題は生じない。

C．研究結果

第3版について、表1に監修者と執筆者を、表2に章と執筆者を示す。主な特徴として、下記4点が挙げられた。

- ・ 現行の全国疫学調査の手順が詳細に記載され留意点が明記されている。
 - ・ 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査に基づいてすべての調査書類が提示されている。
 - ・ 調査方法と患者数の推計方法は第1版・第2版と同一の標準的な方法が採用されている。
 - ・ 標準的な方法に係わる統計的課題について検討結果の概要と関連文献が紹介されている。
- 第1章の「はじめに」は第3版の緒言であり、いくつかの抜粋した文章を下記に示す。
- ・ 現在の研究班は難病の疫学に関する3本柱、すなわち、(1)頻度・分布の観察、(2)危険因子の解明、(3)予後（疾病の自然史）の解明、を基本として研究を進めている。
 - ・ 研究の基本となる頻度・分布の観察は従来か

ら疾患ごとの全国疫学調査を1つの中心として進められてきた。

- ・ 第2版の刊行から10年が経過し、さらに状況が大きく変化した。・・・改訂を行い、本マニュアルを第3版として世に問うものである。
- ・ 本改訂マニュアルが難病疫学研究のさらなる発展につながり、臨床班と疫学班の相互理解、行政関係者その他の難病患者の支援施策への反映、・・・。

第2章の「難病の全国疫学調査の意義」には難病の全国疫学調査の意義が記載された。いくつかの抜粋した文章を下記に示す。

- ・ 難病の患者数や臨床像を知るための主な既存資料には1)人口動態統計、2)患者調査、3)日本病理剖検輯報、4)難病医療費助成制度、5)健康保険診療報酬明細書および診断群分類別包括支払い制度などがある。
- ・ 既存の資料のみでは難病の患者数や臨床像が十分に把握できないので、昭和47年度に厚生省特定疾患調査研究班が設置されて以来、・・・全国的な患者数・臨床像把握のための調査が行われてきた。
- ・ 全国疫学調査は、する側もされる側も大変な手間と時間を要し、費用も相当額に上る。・・・現時点では全国疫学調査が標準と位置づけられ、当面その価値が減ずることはないであろう。

第3章の「難病の全国疫学調査の手順」には難病の全国疫学調査の手順とその詳細が記載された。手順としては、図1に示すように、「調査対象疾患の選定」「調査対象機関の選定」「発送リストの作成」「調査書類の作成」「倫理面の手続き」「調査書類の発送」「一次調査の集計」「患者数の推計」「二次調査の集計」「結果の公表」であった。また「調査費用」「調査結果の利用」「予後調査への展開」が記載された。

第4章の「難病の全国疫学調査に基づく患者数の推計方法」には患者数の推計方法が記載された。「患者数推計の枠組みと仮定」の節にはデータの形式、患者数推計の枠組み、患者数推計の仮定が記載された。患者数推計の仮定としては、回収の有無と患者頻度が独立（無作為回収）であり、その必要性が説明された。

「患者数の推定方法」の節には患者数の点推定と区間推定が数式と具体的な計算例を用いて説明された。「文献」の節には5編の論文リスト（患者数の推計方法の提案論文など）が提示された。

第5章の「難病の全国疫学調査に係わる統計的課題」には統計的課題とその研究結果が紹介された。「調査方法の課題」の節には対象施設の範囲、調査施設の抽出、その他の課題が扱われた。全病院からの層別無作為抽出の妥当性が説明されるとともに、別階層、2段階調査方式、対象診療科などが議論された。「患者数の推計方法の課題」の節には患者数推計の仮定、その他の課題が扱われた。医療受給データと督促前後の回収データによる検討が紹介され、無作為回収の仮定の妥当性が説明されるとともに、重複報告例と不適格例の問題などが議論された。「文献」の節には10編の論文リスト（紹介された研究結果の関連論文を含む）が提示された。

第6章の「難病の全国疫学調査の調査書類例」には特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査に基づくすべての調査書類の例が提示された。調査書類の例としては、表3に示すように「一次調査依頼状」「一次調査再依頼状」「一次調査票（葉書）」「礼状」「診断基準」「二次調査依頼状」「二次調査抽出状況調査票（兼）一次調査葉書コピーの貼付用紙」「二次調査個人票」「対象者番号とカルテ番号の対応表」「情報公開文書」「発送ラベル」であった。

D．考察

難病の全国疫学調査の方法について、全国疫学調査マニュアルの第2版の内容を点検した。全国疫学調査の調査方法と患者数の推計方法としては、標準的な方法が広く利用され、また、その妥当性が確認されている。第2版には標準的な方法が採用されており、その記載は大筋で改訂の必要がないと考えられた。標準的な方法に係わる統計的課題については、第2版の刊行後に、いくつかの重要な研究結果が公表された。第2版の記載に、その研究結果と文献を追記することが重要であると考えられた。実際、この追記が第3版の改訂に反映され、これより、本研究の当初の目的がおおよそ達成されたと考えられる。

第3版について、主な特徴として4点が挙げられた。第1点としては、現行の全国疫学調査の手順が詳細に記載され、留意点が明記されていることであった。これは全国疫学調査のマニュアルとして必要な要件であって、かつ、今回の改訂で最も重要な事項と考えられる。第2点としては、特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査に基づいて、すべての調査書類が提示されていることであった。これは、今後

の難病の全国疫学調査の実施にあたって、1つの模範を与えるものである。第3点として、調査方法と患者数の推計方法は第1版・第2版と同一の標準的な方法が採用されていることであった。第4点として、標準的な方法に係わる統計的課題について研究結果の概要と関連文献が紹介されていることであった。これらは、難病の全国疫学調査の方法に関する本研究の成果であると考えられる。以上より、今後の難病の全国疫学調査にあたって、第3版は高い有用性を有することが示唆される。

E．結論

難病の全国疫学調査の方法について、最近の調査状況の確認と関連する課題の検討の結果に基づいて、全国疫学調査マニュアルの第2版の内容を点検し、必要な改訂を行った。本報告では改訂された第3版全体の概要（方法の改訂を含む）を示した。第3版は「はじめに」「難病の全国疫学調査の意義」「難病の全国疫学調査の手順」「難病の全国疫学調査に基づく患者数の推計方法」「難病の全国疫学調査に係わる統計的課題」「難病の全国疫学調査の調査書類例」の6章で構成された。主な特徴より、今後の難病の全国疫学調査にあたって、第3版は高い有用性を有することが示唆される。

本研究に貴重なコメントを頂戴した「難病の全国疫学調査マニュアル第3版」の監修者の廣田良夫保健医療経営大学学長・大阪市立大学名誉教授に深甚の謝意を表します。

F．研究発表

1．論文発表

1) Hashimoto S, Kawado M, Kawamura T, Nakamura Y. Effect of non-response bias on estimates of the numbers of patients with intractable diseases based on nationwide epidemiological surveys of Japan. *Fujita Medical Journal* 2016;2(3):55-8.

2．学会発表

該当なし

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1．特許取得

該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

表 1. 「難病の全国疫学調査マニュアル第 3 版」の監修者と執筆者

| | | |
|-----|------|---------------------|
| 監修者 | 中村好一 | 自治医科大学 |
| | 廣田良夫 | 保健医療経営大学、大阪市立大学名誉教授 |
| 執筆者 | 中村好一 | 自治医科大学 |
| | 川村 孝 | 京都大学 |
| | 福島若葉 | 大阪市立大学 |
| | 橋本修二 | 藤田保健衛生大学 |

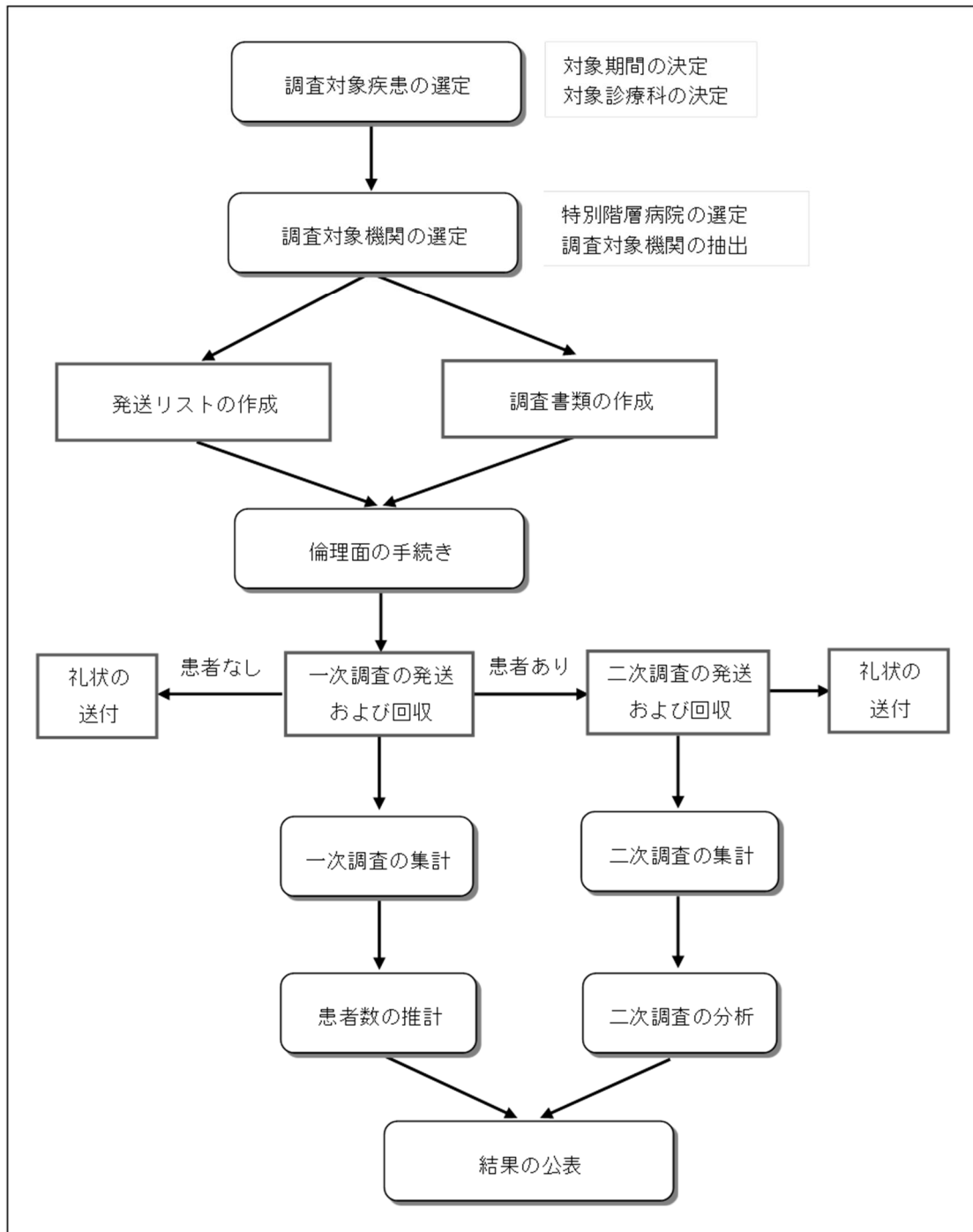
表 2. 「難病の全国疫学調査マニュアル第 3 版」の章と執筆者

| | |
|-----------------------|------|
| はじめに | 中村好一 |
| 難病の全国疫学調査の意義 | 川村 孝 |
| 難病の全国疫学調査の手順 | 福島若葉 |
| 難病の全国疫学調査に基づく患者数の推計方法 | 橋本修二 |
| 難病の全国疫学調査に係わる統計的課題 | 橋本修二 |
| 難病の全国疫学調査の調査書類例 | 福島若葉 |

表 3. 難病の全国疫学調査の調査書類例の資料

| | |
|------|------------------------------|
| 資料1 | 一次調査依頼状 |
| 資料2 | 一次調査再依頼状 |
| 資料3 | 一次調査票（葉書） |
| 資料4 | 礼状 |
| 資料5 | 診断基準 |
| 資料6 | 二次調査依頼状 |
| 資料7 | 二次調査抽出状況調査票（兼）一次調査葉書コピーの貼付用紙 |
| 資料8 | 二次調査個人票 |
| 資料9 | 対象者番号とカルテ番号の対応表 |
| 資料10 | 情報公開文書 |
| 資料11 | 発送ラベル |

図 1. 難病の全国疫学調査の手順



サーベイランスデータに基づくわが国のプリオン病の疫学像（1999-2016年データ）

| | |
|-------------|--|
| 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 |
| 研究協力者：阿江竜介 | 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：水澤英洋 | 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院 |
| 研究協力者：山田正仁 | 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学) |
| 研究協力者：齊藤延人 | 東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学 |
| 研究協力者：北本哲之 | 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野 |
| 研究協力者：金谷泰宏 | 国立保健医療科学院健康危機管理部 |
| 研究協力者：村山繁雄 | 東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム・神経病理学 |
| 研究協力者：原田雅史 | 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野 |
| 研究協力者：佐藤克也 | 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻リハビリテーション 科学講座運動障害リハビリテーション分野 |
| 研究協力者：原田雅史 | 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野 |
| 研究協力者：太組一朗 | 日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科 |
| 研究協力者：佐々木秀直 | 北海道大学大学院医学研究科神経内科学 |
| 研究協力者：青木正志 | 東北大学大学院医学系研究科神経内科学 |
| 研究協力者：小野寺 理 | 新潟大学脳研究所神経内科学分野 |
| 研究協力者：田中章景 | 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学 |
| 研究協力者：犬塚 貴 | 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野 |
| 研究協力者：望月秀樹 | 大阪大学大学院医学系研究科医学専攻群総合医学講座神経内科学精神医学教室 |
| 研究協力者：阿部康二 | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学 |
| 研究協力者：村井弘之 | 国際医療福祉大学医学部神経内科 |
| 研究協力者：古賀雄一 | 大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻物質生命工学講座 |
| 研究協力者：黒岩義之 | 財務省診療所長 |
| 研究協力者：桑田一夫 | 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科構造生物学 |
| 研究分担者：三條伸夫 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学(神経内科学) |
| 研究分担者：塚本 忠 | 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科 |

研究要旨 1999年4月～2016年9月までにクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会でプリオン病と認定された症例は2917人へのぼり、昨年度から321人増加した。病態分類別の分布は主に、孤発性CJDが77%、家族性CJDが15%、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病が4%、硬膜移植歴を有するCJDが4%であった。プリオン病の罹患率は年々増加しているが、この背景には、プリオン病の患者が真に増加しているのではなく、全国の神経内科医の間でプリオン病の認知度が向上しているためと解釈するのが自然である。新たな検査法の導入やCJDサーベイランス委員会による診断支援体制の確立などにより、以前は診断がつかずに死亡していた症例（主に高齢層）が、適切にプリオン病と診断されるようになったことが罹患率上昇の主な要因と考えられる。

A. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）に代表されるヒトプリオン病は、急速に進行する認知機能障害、ミオクローヌスなどの神経症状を呈し、無動性無言状態を経て死亡する致死的な神経変性疾患である。

本研究の目的は、プリオン病の全国サーベイランスのデータベースを解析し、わが国プリオン病の疫学像を概観することにある。

B. 研究方法

（サーベイランス体制・情報源）

「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」が組織した「CJDサーベイランス委員会」により、1999年4月以降、プリオン病の全国サーベイランスが実施されている。サーベイランスの目的は、

（1）国内で発生する全てのプリオン病を把握することによりわが国のプリオン病の疫学像を明らかにすること、（2）国内における変異型CJD（vCJD）の発生を監視することの2点にある。

全国を10のブロックに分け、その各々にCJDサーベイランス委員（神経内科や精神科の専門医）を配置し、各都道府県のCJD担当専門医（神経難病専門医）からの協力を得て、全例訪問調査による詳細な情報収集を行った。

サーベイランスの情報源は次の3つの経路で入手した。

特定疾患治療研究事業に基づく臨床調査個人票

感染症法に基づく届け出（5類感染症）

東北大学に寄せられるプリオン蛋白遺伝子検索および長崎大学に寄せられる髄液検査の依頼に基づく情報提供

これらの端緒を元に、全ての調査は患者もしくは家族の同意が得られた場合にのみ実施した。

収集されたすべての情報をCJDサーベイ

ランス委員会（年2回実施）で1例ずつ検討し、プリオン病かどうかの認定（最終診断）、診断の確実度、原因などを詳細に評価した。さらに、プリオン病と認定された症例については、死亡例を除き定期的に主治医に調査票を送付して追跡調査を行った（生存例は現在も追跡中）。

（分析対象）

1999年4月から2016年9月までの期間中に得られたに5711人（プリオン病以外の神経疾患や重複して報告された例も含まれる）のうち、CJDサーベイランス委員会でプリオン病と認定された2917人（昨年度から半年間で321人増加）を分析対象とした。なお、硬膜移植歴を有するCJD（dCJD）については、CJDサーベイランス委員会の設置以前に実施された1996年の全国調査および1997-99年の類縁疾患調査によりdCJDと認定された63人を合わせた合計152人（昨年度から3人増加）を分析対象とした。

（倫理面への配慮）

対象者の個人情報（生年月日、性別、氏名（イニシアルのみ）、住所（都道府県のみ）のみ）を収集しており、個人を特定できる情報の収集は行っていない。

CJDサーベイランスの実施には、すでに金沢大学の倫理審査委員会で承認されている。

C. 研究結果

（発病者数の年次推移） 図1

サーベイランスデータから発病者数の推移（ヒストグラム）を示し、人口動態統計データから死亡数の推移（折れ線グラフ）を示した（図1）。2000年以降、発病者数は増加傾向が認められたが、2010年以降は200～250人の間でほぼ横ばいで推移している。新規患者の情報がCJDサーベイランス委員会に提

供され、プリオン病と認定（最終診断）されるまでの期間は、早くて半年（長くて数年）を要する。そのため、ここ数年の発病者数は今後も増加が見込まれる。特に、直近の2015年では未報告例や未検討例が多く含まれているため、発病者数は見かけ上（現段階では）少なくなっている。

わが国の人口動態統計の死因分類として使用されている第10回修正国際疾病分類（ICD-10th）では、プリオン病はA81.0（クロイツフェルト・ヤコブ病）とA81.8（中枢神経系のその他の非定型ウィルス感染症）に該当する。図1に示す死亡数は、このどちらかの病名（＝コード）が主治医によって死亡診断書に記載された死亡者の総数を意味している。2005年あたりから発病者数と死亡数との間のギャップが小さくなっており、この傾向は、サーベイランスの患者捕捉率が近年上昇してきていることを示している（直近では9割以上補足できていると推察できる）。すなわち、主治医から適切に患者情報がCJDサーベイランス委員会に提供され、正確にプリオン病と確定診断（あるいは除外診断）されるようになってきていることがうかがえる。

（罹患率の年次推移） 図2, 3

2014年（直近）におけるわが国のプリオン病罹患率（人口100万人対年間）は1.8であり、サーベイランスが始まった1999年の罹患率（0.7）と比べて約2倍以上に上昇している（図2）。この罹患率の上昇を詳細に分析するために、年齢階級別の罹患率を観察したところ、40歳代と50歳代の年齢層では罹患率がおおむね横ばいなのに対し、それより高い年齢層（60歳代、70歳代、80歳以上）では上昇する傾向が見られた。そこで、高齢層（70歳以上）とそれ以外（40-69歳）の2群に分けて罹患率を示した（図3）。2000年以降、40-69歳で罹患率にごくわずかな上昇を認

める一方、70歳以上で著しく上昇していることがわかる。このように、近年の発病者の大半は70歳以上の高齢層が占めている。

（病態分類別の特徴） 図4, 表1

孤発性CJD（sCJD）は2248人（77%）、遺伝性プリオン病では、家族性CJD（fCJD）が457人（15%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）が106人（4%）、致死性家族性不眠症（FFI）が4人、変異挿入例が2人であった。獲得性CJDでは、vCJDが1人、dCJDが89人（4%）であった。分類未定で情報収集中のCJDは11人であった。これらの11人については現在追加情報収集中であり、追加情報に基づいて病態が決定される予定である。

（性差） 図5, 6

全体のうち男が1261例（43%）、女が1656例（57%）と、これまでの報告と同様に女がやや多い傾向が見られた（図5）。

性・年齢別の人口あたりの患者数（年齢調整済）は男女ともに年齢とともに増加し、70歳代が最も多かった（図6）。40-70歳代までは女の患者数が男よりも多い一方で、80歳以上では逆に、男の患者数が女よりも多い傾向が認められた。なお、この数値は報告患者数を各年齢層の人口で除したものであり、年間の罹患率とは異なる。

（発病時の平均年齢） 図7, 表1

病態分類別の発病時平均年齢（標準偏差）は、全体では68.9（11.0）歳であった。sCJD 69.4（9.9）歳やfCJD 71.9（11.3）歳が高齢発病なのに対して、GSS 54.8（10.5）歳やdCJD 58.0（16.1）歳は比較的若年発病であった。ただし、dCJDの発病時年齢は、硬膜を移植した年齢と異常プリオンの潜伏期間に依存する。

(主要症候・検査所見の特徴) 表2

プリオン病には、脳波上の周期性同期生放電(PSD)やMRIでの脳萎縮や皮質の高信号などの重要な所見が見られない例も多く存在する。たとえば、遺伝性プリオン病ではPSDを欠く例が多い。表2に示す通り、家族性CJDの65%、GSSの88%でPSDを欠くことが観察された。

(死亡者の特徴) 図8,9

追跡調査を含めて現段階で2469人の死亡(昨年度より518人増)が確認された(図8)。

発病から死亡までの平均期間(標準偏差)は、全体では19.2(21.0)ヶ月であり、わが国では発病からおよそ1年半で死亡することが明らかとなった(図9)。病態分類別では、sCJDが16.5(15.2)ヶ月と最も短く、次いでdCJD 23.2(28.8)ヶ月、fCJD 24.1(24.7)ヶ月であった。GSSは66.5(53.4)ヶ月と最も長かった。全体的に、昨年度と比較して死亡までの期間は延長する傾向が見られた。

(診断の確実性) 図10

WHO分類に基づく診断の確実度は、病態分類別にsCJD(確実例:11%,ほぼ確実例:76%,疑い例:13%),dCJD(44%,39%,17%),fCJD(14%,84%,2%),GSS(11%,86%,3%)であり、すべての病態分類で確実例あるいはほぼ確実例が全体の80%以上を占めた。

(剖検率) 図10,表3

剖検実施率は全体で14.5%(死亡者2469人のうち358人)であった。dCJDやfCJDはsCJDと比較して剖検率が高い傾向が観察された。

(dCJDの特徴) 図11,12,表4

現段階で89人(昨年度+3人)がdCJDとしてデータベースに登録されている。CJDサーベイランス委員会の設置以前に実施された1996年の全国調査と、1997-99年の類縁疾患調査によりdCJDと認定された患者(63人)を含めるとdCJDは全体で152人であった。

硬膜移植を受ける原因となった疾患は脳腫瘍が69例(45%)と半数弱を占め、次いでJannetta手術(顔面痙攣・三叉神経痛)26例(18%)、脳出血25例(16%)、などであった(表4)。

dCJD発病者の大半は1987年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者であったが、その翌年の1988年以降でもdCJDを発病した症例が9人(6%)確認された。

硬膜移植からdCJD発病までの平均期間は、現段階では13.5年であり(図11)、昨年度から微増した。多くの患者が1987年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者であり、発病までの平均期間は今後も長期化することが示唆された。硬膜移植年からdCJD発病までの分布を図12に示す。

(世界全体からみたdCJDの発症動向) 図13

最後に、世界全体からみたdCJDの発病者数を図13に示す。dCJDはおよそ3分の2が本邦で発症していることがわかる。

D. 考察

プリオン病の発病者数の年次推移は、諸外国¹⁻³⁾では概ね横ばいであるのに対し、わが国では増加傾向にある。この背景を探るために、年齢層別罹患率の記述疫学観察を行ったところ、若年者(40~50歳代)では罹患率が横ばい傾向であるのに対し、高齢者(70~80歳代)では上昇傾向であることが明らかとなった。すなわち、近年の発病者の大半は70歳以上の高齢層が占めていることが明らかとなった。

わが国でプリオン病の発病者数および罹患率が上昇している背景には、プリオン病の患者が真に増加しているのではなく、全国の神経内科医の間でプリオン病の認知 (recognition) が向上しているためと解釈するのが自然である⁴⁾。新たな検査法の導入や CJD サーベイランス委員会による診断支援体制の確立などにより、以前は診断がつかずに死亡していた症例 (主に高齢層) が、適切にプリオン病と診断されるようになったことが罹患率上昇の主な要因と考えられる。実際に、近年では CJD サーベイランス委員会に報告される症例数も増加傾向にある。神経内科医を主とする全国の臨床医がプリオン病を疑い、適切に診断 (あるいは除外診断) できるようになってきていることが裏付けられる。

European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network (EUROCJD) は、EU 諸国における国ごとの CJD 死亡数の年次推移を公開している¹⁾。世界全体において近年、プリオン病患者数の増加を明確に示した国は、わが国と米国の 2 国だけである。

英国や米国では、独自のサーベイランスシステムを構築し、CJD の発病動向を監視している^{2,3)}。ただし、これらのサーベイランスシステムは本邦のものとは異なり、基本的には死亡例のみを扱っている。わが国のサーベイランスでは、3 つの情報源 (**B. 研究方法** を参照) をもとに直接、主治医と対象患者に調査協力を依頼し、同意が得られた症例の追跡調査を行っている。すなわち、厳密に (疫学的に) は「疾病サーベイランス事業」ではなく「疾病登録事業」である。プリオン病の疾病登録事業を行っている国はわが国以外に存在しない。追跡調査により、発病から死亡までの期間分析だけでなく、臨床症状や検査所見の詳細を把握することが可能である。この点は本邦のプリオン病データベースの大きな特徴といえる。

CJD サーベイランス委員会には次の 2 つの課題がある。ひとつは、剖検の実施状況が依然として低迷していることにある。実施率向上への援助が今後の課題として挙げられるが、最近では剖検率の向上をめざして、様々な支援や取り組みが積極的に試みられている。

もうひとつの課題は、dCJD 発生の監視である。1987 年以降、ヒト乾燥硬膜に 1 規定水酸化ナトリウムの処理が行われるようになった以降も、少数ではあるが dCJD 患者の発病が認められる。これまでの調査から得られた潜伏期間を併せて考えると (ピークは過ぎていると推測できるが) 今後も国内で dCJD の患者が発病することが推察される。dCJD の発病監視と追跡は、引き続き CJD サーベイランス委員会の重要な課題と言える。

E. 結論

サーベイランスのデータベースを用いて、わが国におけるプリオン病の疫学像を明らかにした。

[参考文献]

- 1) EUROCJD: <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>
- 2) THE NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT (NCJDRSU): <http://www.cjd.ed.ac.uk/surveillance>
- 3) National Prion Disease Pathology Surveillance Center: <http://case.edu/med/pathology/centers/npdpssc/>
- 4) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, et al. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan : 1999-2012 . J Epidemiol . 2015 ; 25 : 8-14 .

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2016/4/1~2017/3/31 発表)

27日：甲府)

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) Ryusuke Ae, Yosikazu Nakamura, Ichiro Takumi, et al. Epidemiologic features of human prion diseases in Japan: a prospective 15-year surveillance study. Prion2016 (May 10th - 13th, 2016: Tokyo)
- 2) 阿江竜介, 中村好一, 古城隆雄, 他. 全国サーベイランスデータに基づくわが国のプリオン病の疫学 (1999 - 2016). 第27回日本疫学会学術総会 (2017年1月25

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

なし

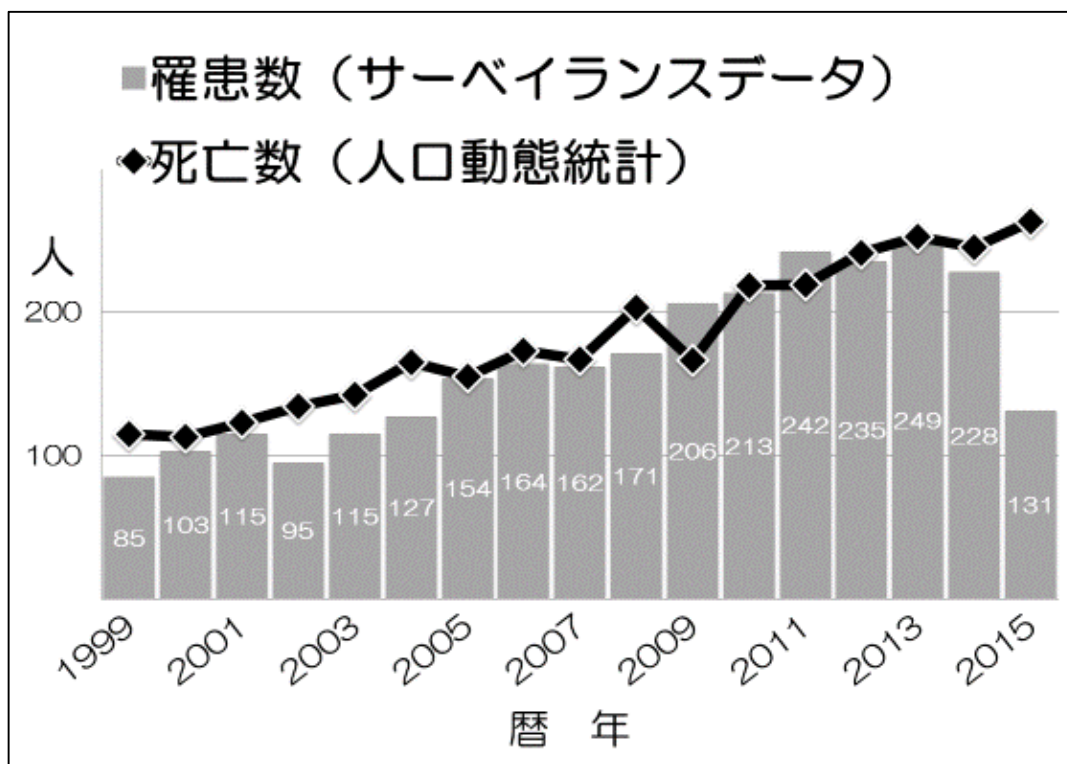
2. 実用新案登録

なし

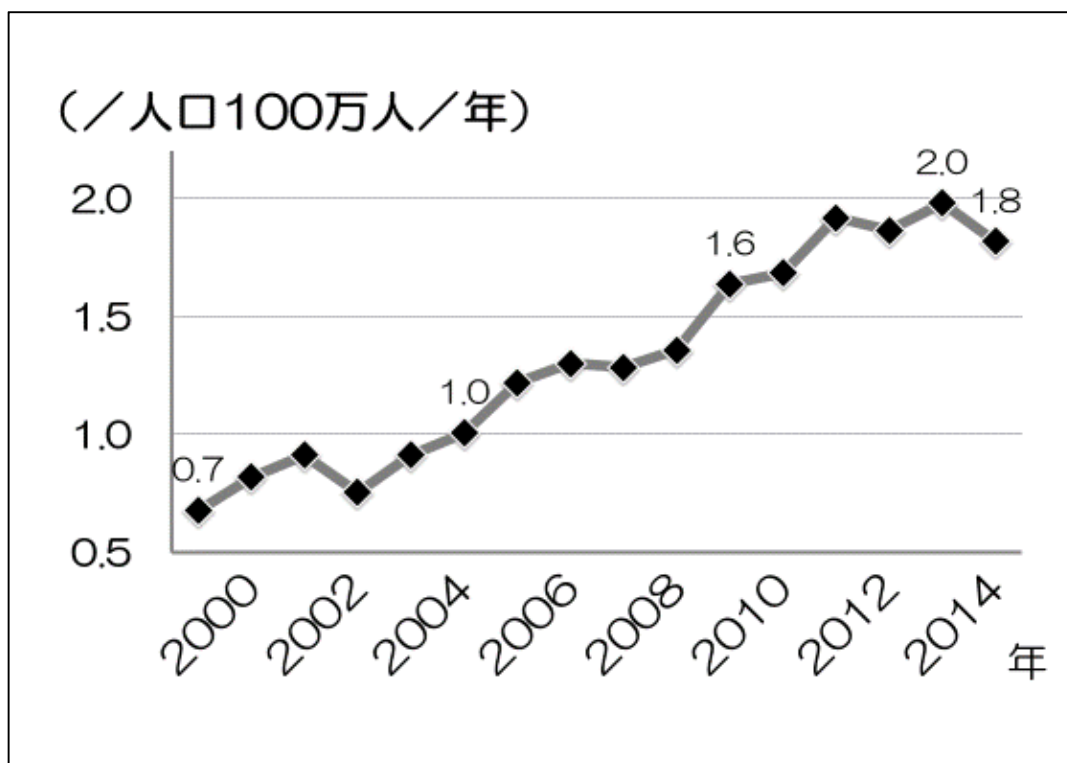
3. その他

なし

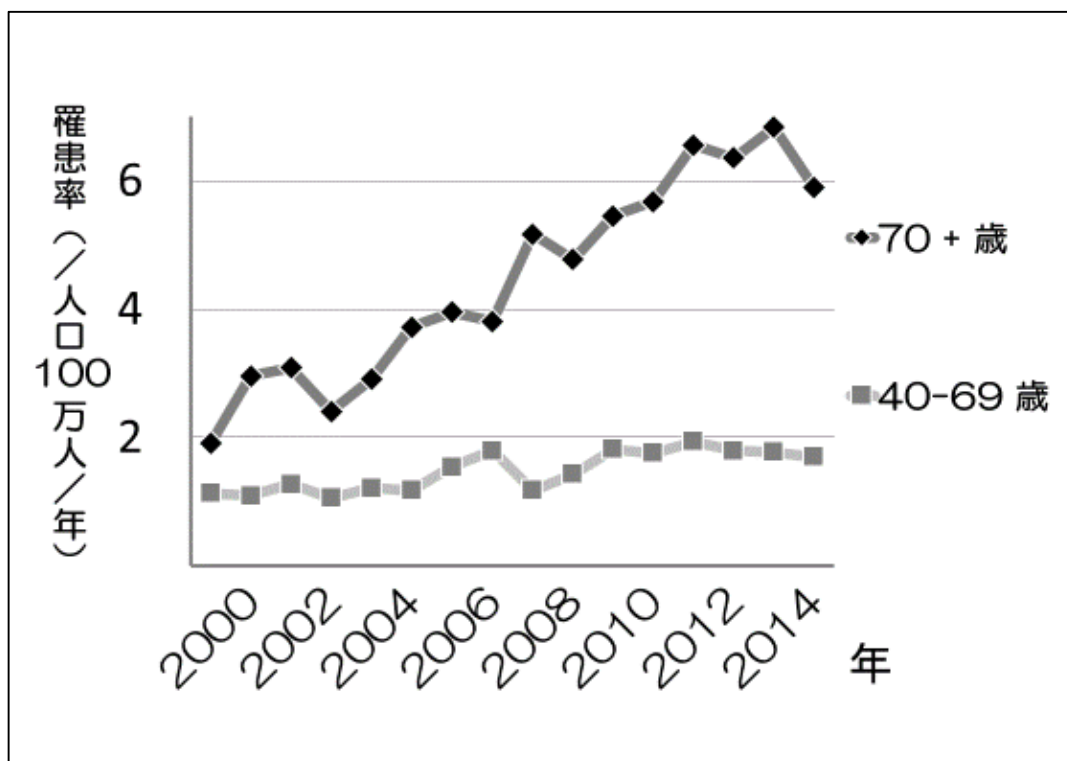
【図1】プリオン病：発病者数と死亡者数の年次推移（N=2917）



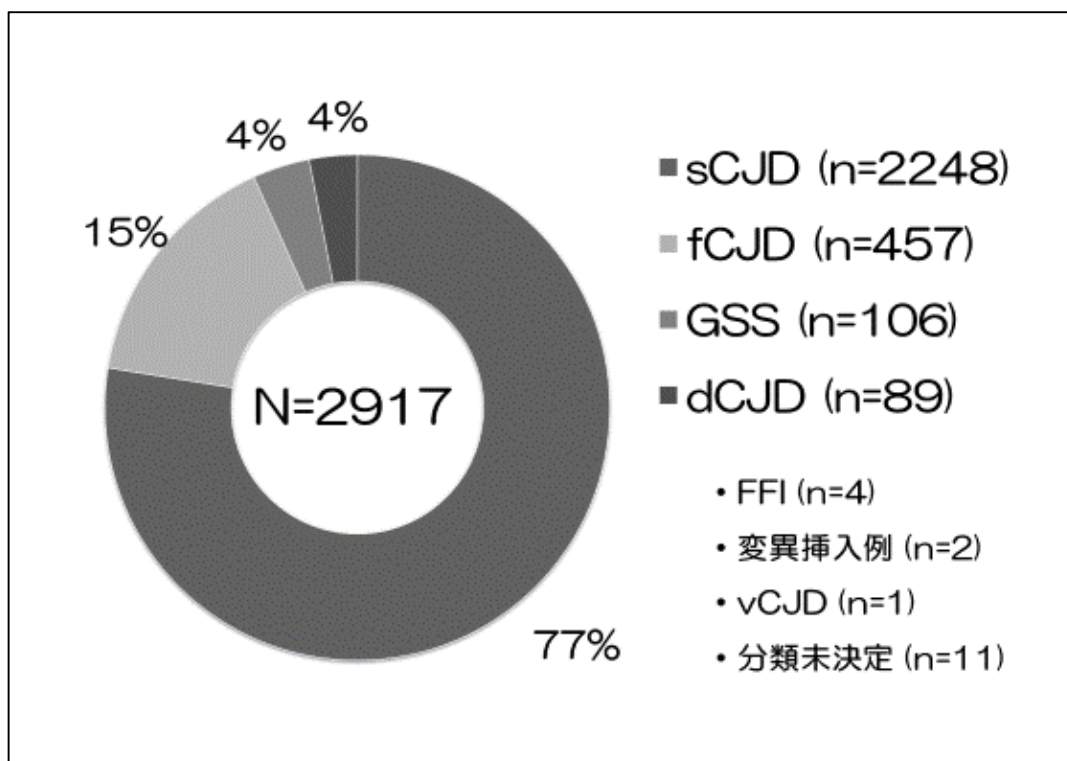
【図2】プリオン病：罹患率（全体）の推移（N=2917）



【図3】プリオン病：罹患率（年齢2群）の推移（N=2917）



【図4】プリオン病：病態分類別の分布（N=2917）



【表1】プリオン病：病態分類別の性・発病時年齢分布（N=2917）

| | 全患者 | 孤発性CJD [*] ₁ | | 遺伝性プリオン病 | | | | 獲得性(感染性)プリオン病 | | 分類未定のCJD ^{*4} |
|-----------|------------|----------------------------------|----------|----------|------|-------------------|-------------|---------------|----|------------------------|
| | | 家族性CJD [*] ₂ | | GSS | FFI | その他 ^{*3} | 硬膜移植歴のあるCJD | 変異型CJD | | |
| 性 | | | | | | | | | | |
| 男 | 1261 (43) | 971 (43) | 194 (42) | 49 (46) | 3 | 1 | 38 (43) | 1 | 4 | |
| 女 | 1656 (57) | 1277 (57) | 263 (58) | 57 (54) | 1 | 1 | 51 (57) | | 7 | |
| 発症年齢(歳) | | | | | | | | | | |
| 10-19 | 4 | | 1 | | | 1 | 2 (2) | | | |
| 20-29 | 9 | 1 | 1 | 2 (2) | | | 5 (6) | | | |
| 30-39 | 32 (1) | 14 (1) | 1 | 10 (9) | | | 8 (9) | | | |
| 40-49 | 91 (3) | 54 (2) | 14 (3) | 12 (11) | 1 | 1 | 7 (8) | 1 | 1 | |
| 50-59 | 395 (14) | 279 (12) | 43 (9) | 50 (47) | 2 | | 20 (22) | | 1 | |
| 60-69 | 847 (29) | 692 (31) | 99 (22) | 26 (25) | 1 | | 26 (29) | | 3 | |
| 70-79 | 1094 (38) | 883 (39) | 181 (40) | 6 (6) | | | 19 (21) | | 5 | |
| 80-89 | 419 (14) | 309 (14) | 107 (23) | | | | 2 (2) | | 1 | |
| 90-99 | 23 (1) | 13 (1) | 10 (2) | | | | | | | |
| 不明 | 3 | 3 | | | | | | | | |
| 病型別の患者数分布 | 2917 (100) | 2248 (77) | 457 (16) | 106 (4) | 4 | 2 | 89 (3) | 1 | 11 | |
| 発症平均年齢(歳) | 68.9 | 69.4 | 71.9 | 54.8 | 54.5 | | 58.0 | | | |
| 標準偏差(歳) | 11.0 | 9.9 | 11.3 | 10.5 | 6.4 | | 16.1 | | | |
| 最年長(歳) | 95 | 95 | 93 | 75 | 61 | | 81 | | | |
| 最年少(歳) | 15 | 22 | 15 | 22 | 46 | | 15 | | | |

略語) CJD = Creutzfeldt-Jakob disease; GSS = Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome; FFI = fatal familial insomnia 括弧内は%(四捨五入の関係で合計が100%にならないこともあ

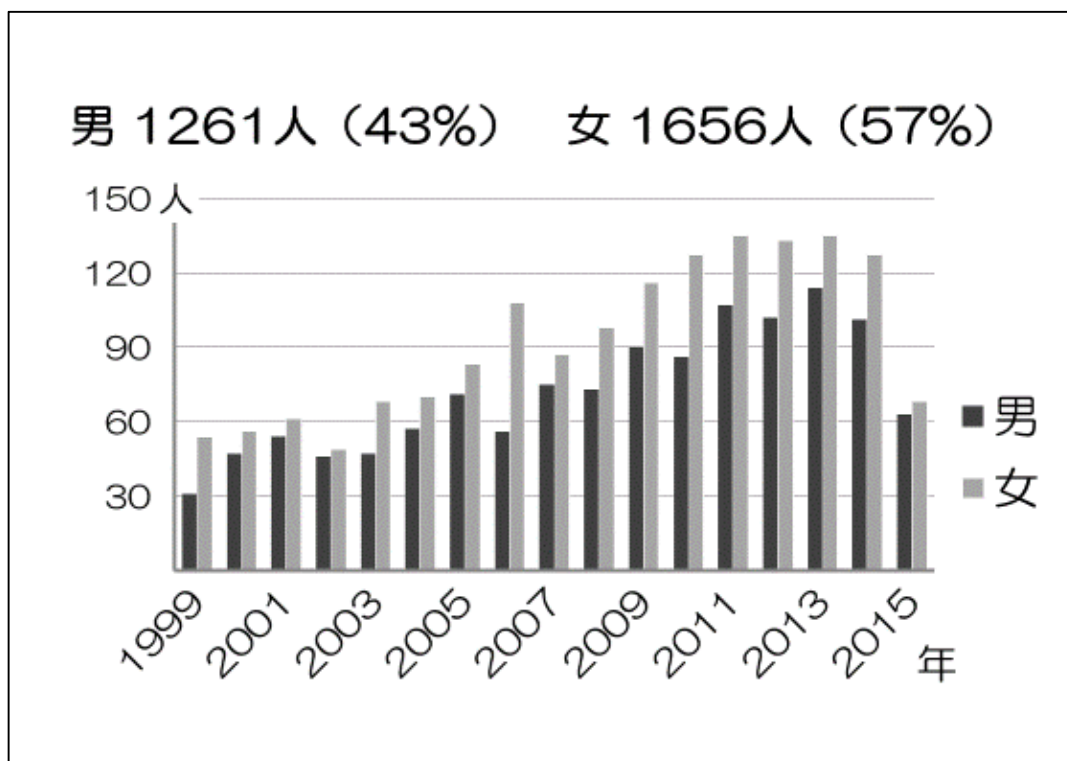
*1 プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

*2 プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

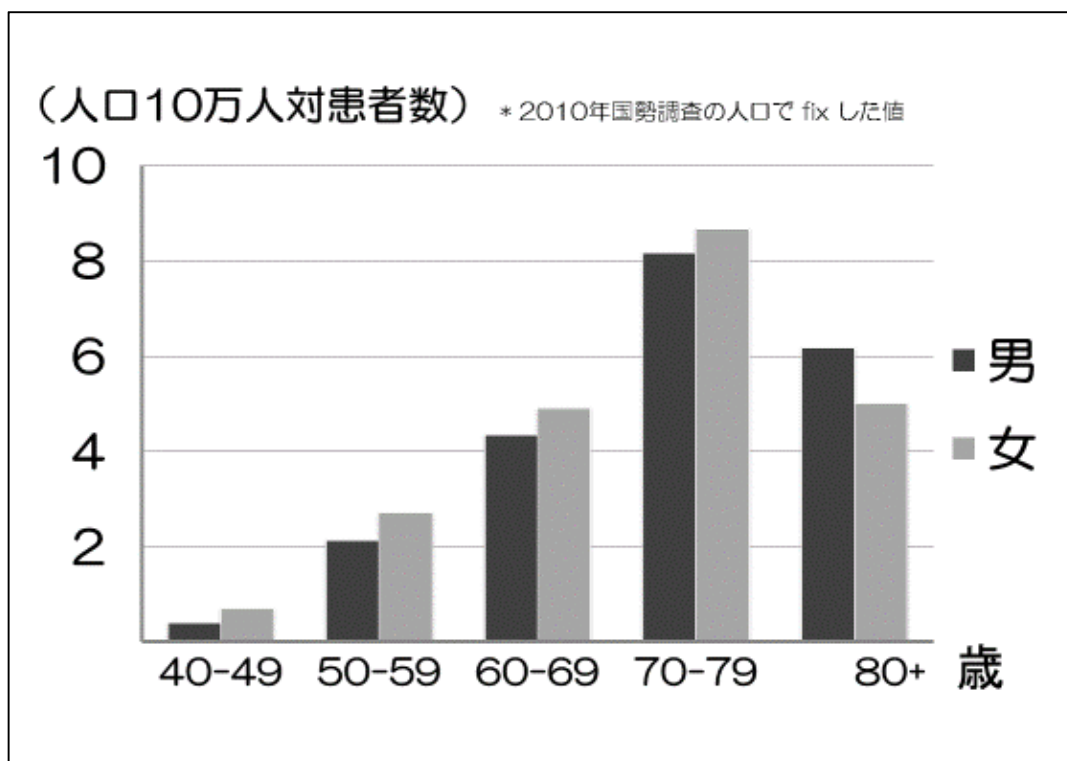
*3 遺伝性プリオン病(挿入変異例)

*4 硬膜移植歴を調査中が7例、患者死亡(剖検なし)により追加情報なしが1例、プリオン蛋白遺伝子検索中が1例、家族歴を調査中が1例ある。

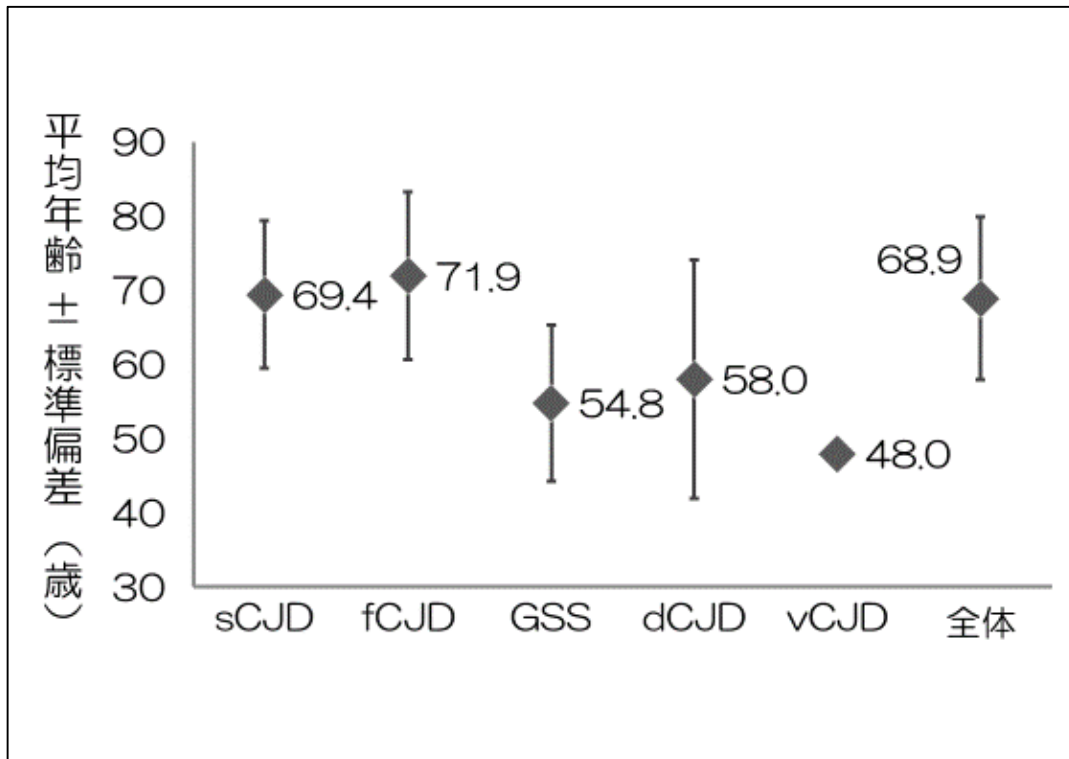
【図5】プリオン病：男女別の年次推移（N=2917）



【図6】プリオン病：男女別の年齢調整患者数（N=2917）



【図7】プリオン病：病態分類別の発病時平均年齢（N=2917）



【表2】プリオン病：病態分類別の主要症候・検査所見の特徴；出現頻度（N=2917）

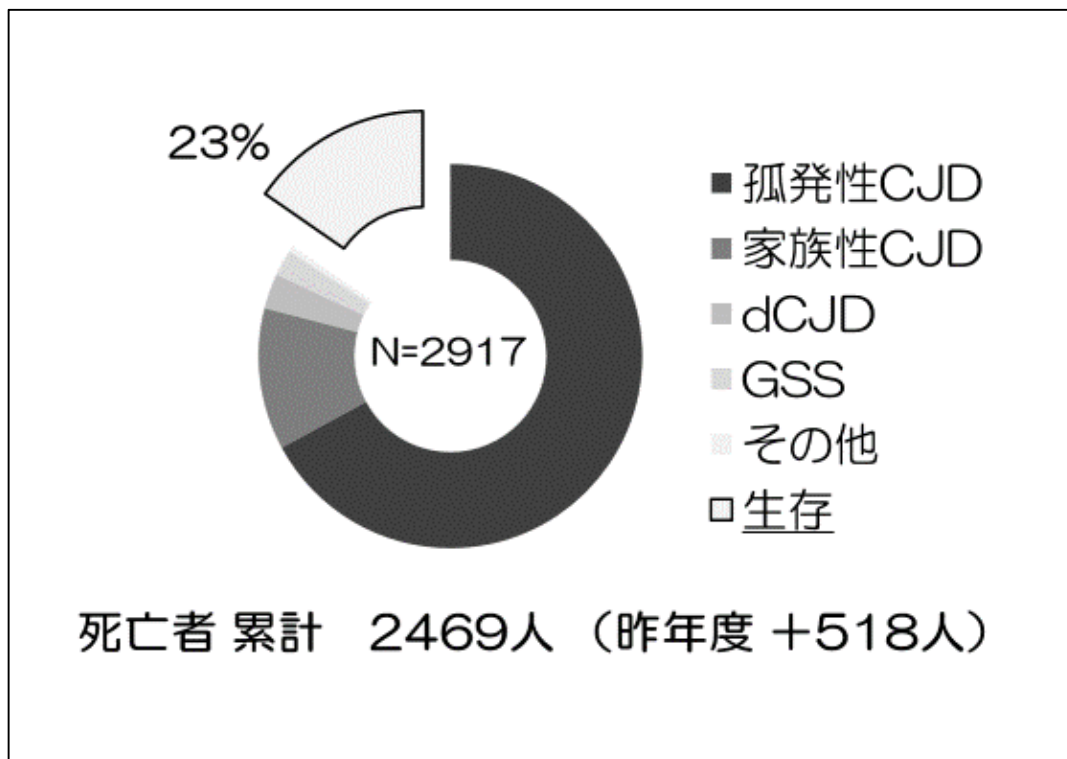
| | 全患者 (N = 2917) | 孤発性CJD ^{*1} (n = 2233) | 家族性CJD ^{*2} (n = 450) | GSS (n = 106) | 硬膜移植歴の あるCJD (n = 89) |
|--------------|-------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------|-----------------------------|
| 経過の進行性 (+) | 2894 (99) | 2233 (99) | 450 (98) | 106 (100) | 87 (99) |
| 臨床症候 | | | | | |
| ミオクローヌス | 2217 (76) | 1861 (83) | 247 (54) | 25 (24) | 74 (84) |
| 進行性認知症又は意識障害 | 2840 (97) | 2218 (99) | 447 (98) | 72 (68) | 86 (98) |
| 錐体路症状 | 1710 (59) | 1351 (61) | 238 (52) | 49 (46) | 62 (70) |
| 錐体外路症状 | 1537 (53) | 1216 (54) | 229 (50) | 30 (28) | 54 (61) |
| 小脳症状 | 1423 (49) | 1085 (49) | 173 (38) | 87 (82) | 66 (75) |
| 視覚異常 | 1039 (36) | 906 (41) | 88 (19) | 6 (6) | 36 (41) |
| 精神症状 | 1654 (57) | 1343 (60) | 194 (42) | 41 (39) | 52 (59) |
| 無動・無言状態 | 2246 (77) | 1823 (82) | 295 (65) | 45 (42) | 74 (84) |
| 脳波所見 | | | | | |
| PSD (+) | 2091 (72) | 1852 (83) | 161 (35) | 13 (12) | 57 (65) |
| MRI所見 | 2199 | 1764 | 309 | 44 | 70 |
| 脳萎縮 (+) | 1717 (59) | 1326 (59) | 260 (57) | 56 (53) | 60 (68) |
| 高信号 (+) | 2515 (86) | 1997 (89) | 442 (97) | 35 (33) | 50 (57) |

略語) CJD = Creutzfeldt-Jakob disease; GSS = Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome 括弧内は%

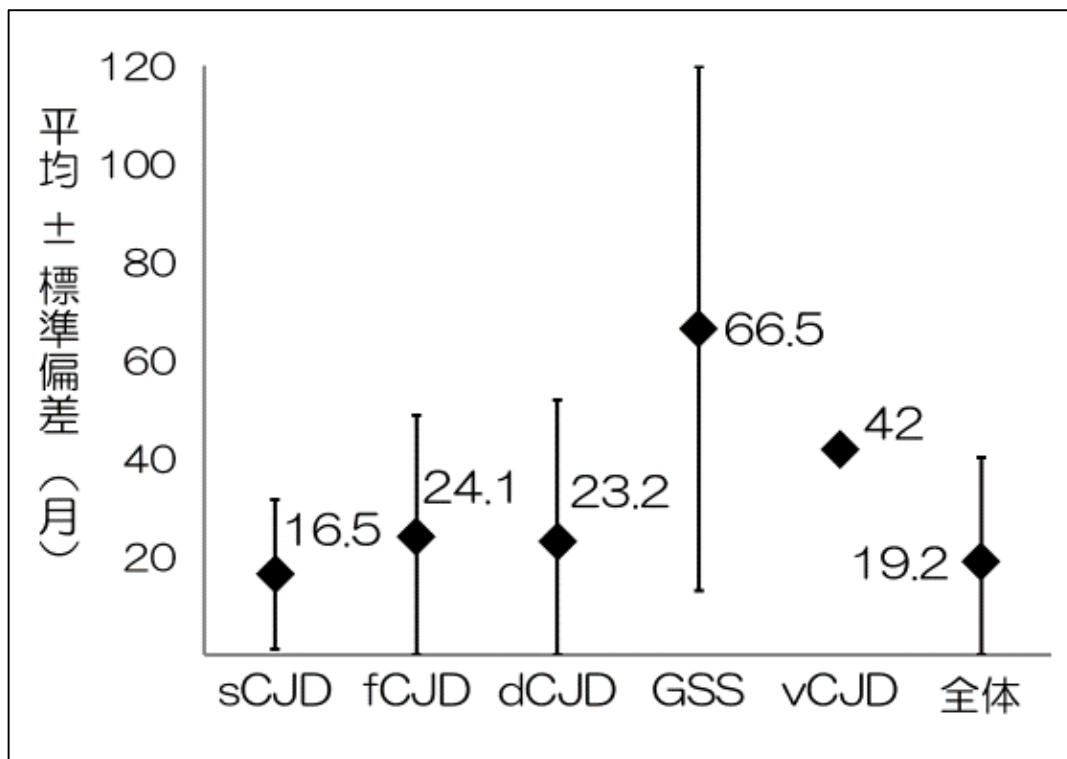
*1 プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

*2 プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

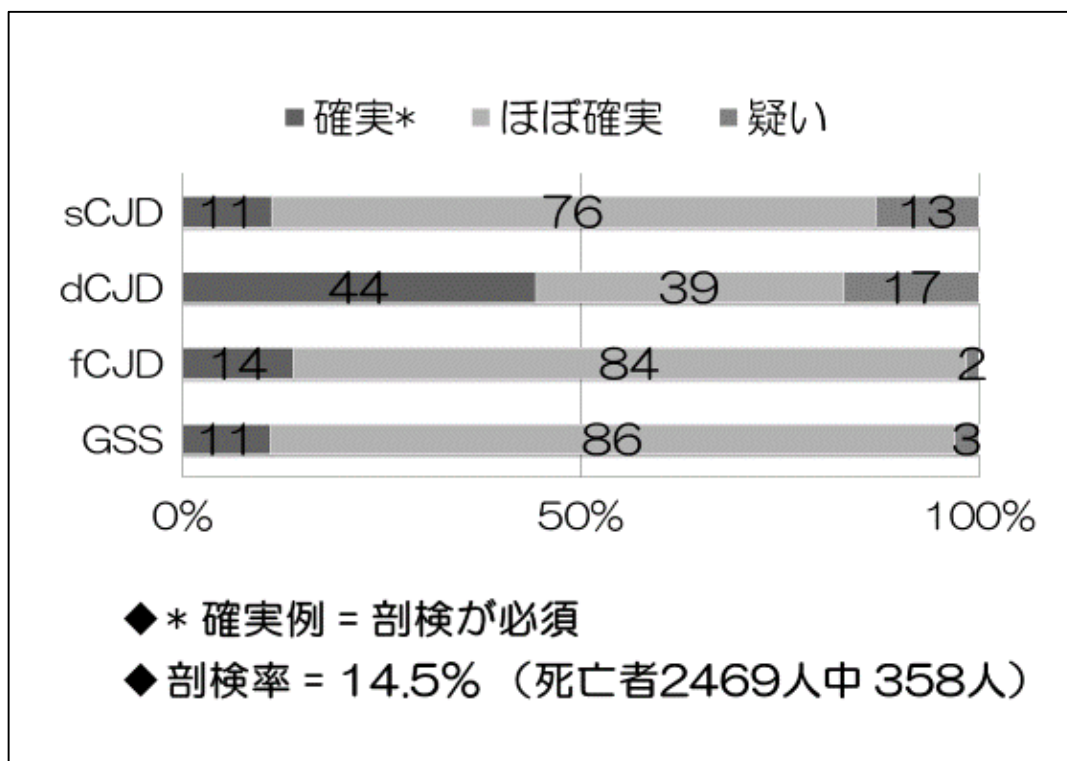
【図8】プリオン病：死亡者の状況（N=2917）



【図9】プリオン病：病態分類別の発病～死亡までの期間（n=2469）



【図 10】プリオン病：病態分類別の診断の確実度（N=2917）



【表 3】プリオン病：病態分類別の剖検率（n=2469）

| | 死亡者数 | 剖検実施者数 | 剖検実施率(%) |
|--------------|------|--------|----------|
| 孤発性CJD | 1957 | 245 | 13 |
| 変異型CJD | 1 | 1 | 100 |
| 硬膜移植歴を有するCJD | 86 | 36 | 42 |
| 家族性CJD | 348 | 61 | 18 |
| GSS | 65 | 11 | 17 |
| FFI | 3 | 3 | 100 |
| 分類未定のCJD | 9 | 1 | 11 |
| 合計 | 2469 | 358 | 14 |

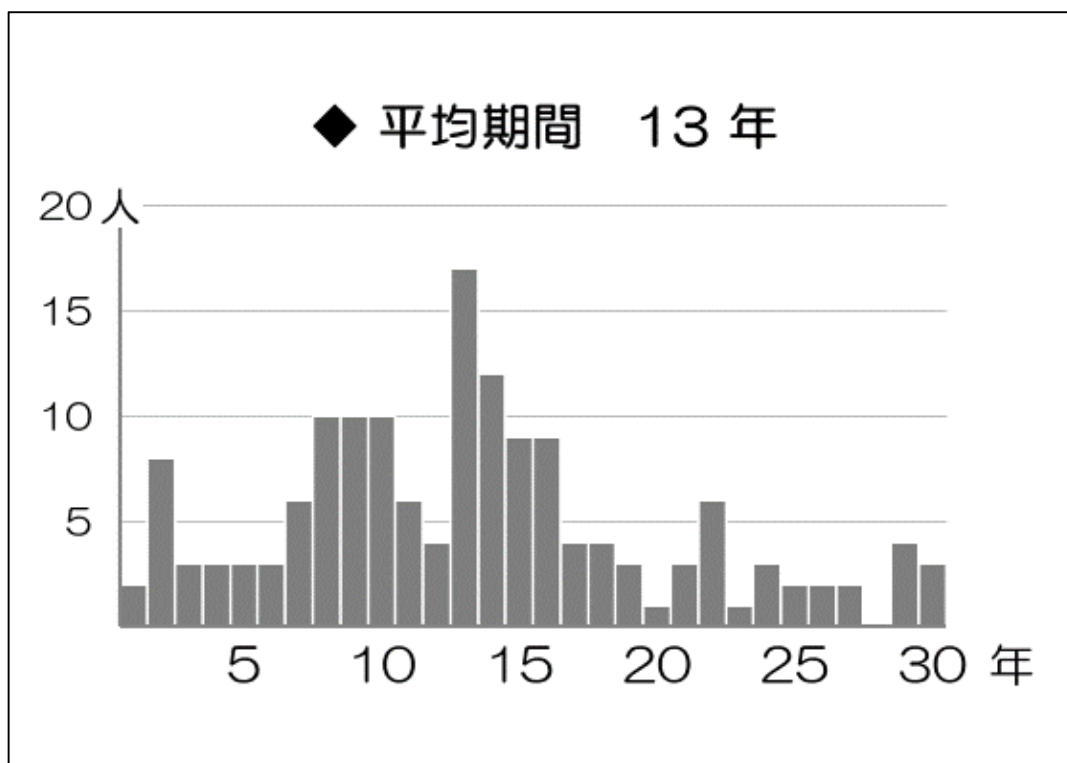
剖検の実施は判明しているが結果がまだサーベイランス委員会で検討されていない例や生検によって確実例となった例が存在する。

【表 4】 dCJD の特徴：硬膜移植のもととなった病態（ n=152 ）

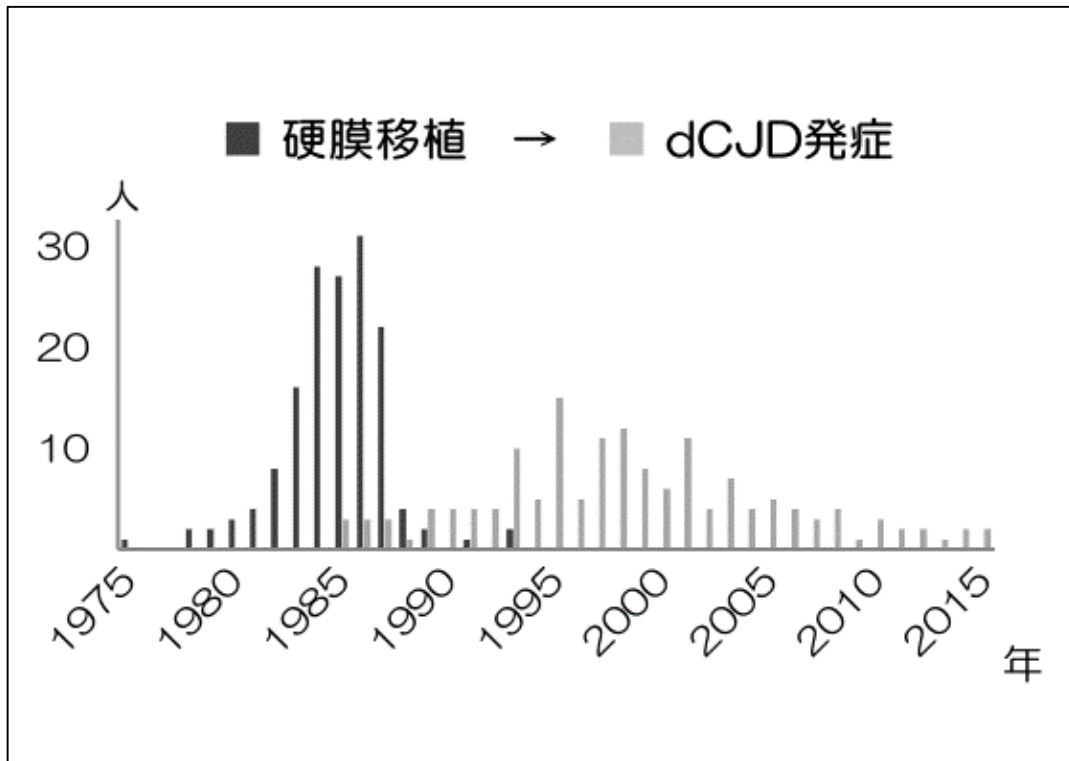
| 病態(疾患) | 人数 (%) |
|-------------------|-------------|
| 脳腫瘍 | 69 (45) |
| 脳出血 | 25 (16) |
| 未破裂動脈瘤 | 9 (6) |
| 脳血腫 | 7 (5) |
| 奇形 | 8 (5) |
| 事故 | 6 (4) |
| 顔面痙攣 | 19 (13) |
| 三叉神経痛 | 7 (5) |
| その他 ¹⁾ | 2 (1) |
| 計 | 152 (100) |

1) 後縦靭帯骨化症1例, および
外傷後てんかんのfocus除去手術1例

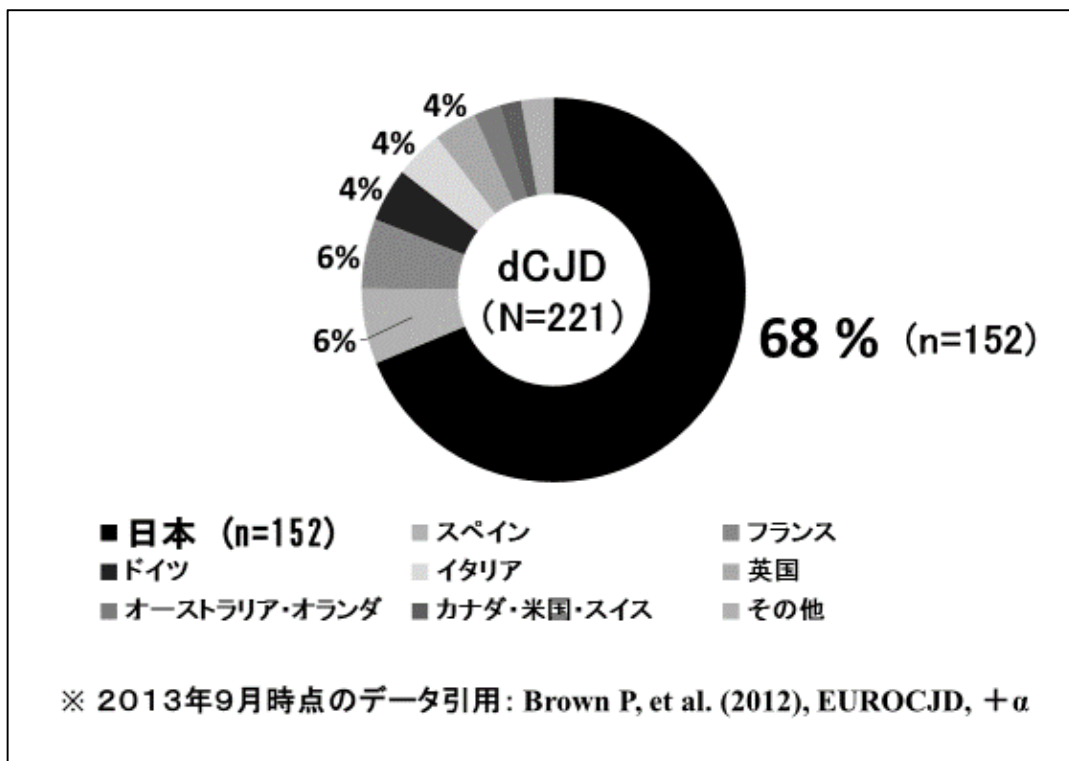
【図 11】 dCJD の特徴：硬膜移植から発病までの期間の分布（ n=152 ）



【図 12】 dCJD の特徴：硬膜移植と dCJD 発病の分布 (n=152)



【図 13】 世界全体からみた dCJD の発症動向 (n=221)



ライソゾーム病の全国調査に関する研究

研究分担者：鈴木貞夫（名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学分野）

研究要旨： 難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病（ファブリーを含む）に関する調査研究班（以下 ライソゾーム調査研究班）」と協同し、全国調査の意義を確認した。調査は一次調査、二次調査に分けて調査表を作成し、一次調査のまとめまでを行った。

A．研究目的

全国患者数を推計することを目的に、全国調査第一次調査を行い、第二次調査でライソゾーム病の臨床像や患者のQOLをより明らかにする。今年度は、第一次調査を行い、患者数を推計した。

B．研究方法

ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病患者に関する全国疫学調査の方法については、「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2版）」を参考にし、ライソゾーム調査研究班と審議の上検討した。病院データベースは株式会社ウェルネスのものを採用した。

（倫理面への配慮）

全国調査に当たって、ライソゾーム調査研究班の担当機関である成育医療センターにて倫理申請を行う。この申請は小児慢性疾患、特定疾患のデータベースを扱うこと、全国調査を行うことについてのものとする。なお、一次調査は、個人情報を含まない。

C．研究結果

今年度実施した第一次調査の調査内容を記す。ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病を過去3年間（2013年4月1日 - 2016年3月31日）の期間に診療した医師に第一次調査を行う。送付先の病院、診療科については、上記マニュアルに従った。

調査対象診療科は、小児科、循環器科、神経内科、神経科、整形外科、腎臓内科、循環器内

科とした。

前述のマニュアルに従い、上記7診療科のいずれかを有する病院について、下記条件を満たすように調査対象機関を設定した。

- (1) 全病院を対象とした。
- (2) 全体抽出率が約20%となるようにした。
- (3) 抽出は層化無作為抽出とした。階層と抽出率は以下のとおりとした。

| | |
|---------------|------|
| 大学附属病院 | 100% |
| 500床以上の一般病院 | 100% |
| 400～499床の一般病院 | 80% |
| 300～399床の一般病院 | 40% |
| 200～299床の一般病院 | 20% |
| 100～199床の一般病院 | 10% |
| 99床以下の一般病院 | 5% |
| 特別階層病院) | 100% |

2016年8月までの回収が2,305施設から631件の返信があり、回収率は26.6%であった。督促状を8月に発送し、1月現在までに返信は1,048件、回収率は45.7%になっている。

この時点でのライソゾーム病、ペルオキシゾーム病の患者数は、ライソゾーム病総数は1,453例、ペルオキシゾーム病が今回初めての統計で167例の報告があった。

D．考察

これによると、2011年時点での登録数より、診断症例数は増えている。これは酵素補充療法などの治療法の開発により、診断意義が高まったことなどによることが想定される。この傾向はライソゾーム病で特に顕著である。重複例については、今後第二次調査の結果より推計する。

E．結論

全国疫学調査の第一次調査により，ライソゾーム病，ペルオキシソーム病の実数に関する情報が得られた．さらに二次調査を行うことにより，患者の臨床像や QOL などの実態把握を進める必要がある。

F．研究発表

1．論文発表

当該なし

2．学会発表

当該なし

G．知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1．特許取得

当該なし

2．実用新案登録

当該なし

3．その他

当該なし

特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査

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：坂井 孝司（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学）
研究協力者：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：特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）の患者数と臨床疫学特性について最新の情報を把握することを目的に、全国疫学調査を実施した。本調査は、ONFH 臨床班（厚生労働省「特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」との共同研究である。一次調査により受療患者数を推定し、二次調査により臨床疫学特性を把握した。

一次調査の対象は、全国の整形外科から層化無作為抽出法にて病床規模別に選定した。当該診療科における 2014 年 1 年間（2014 年 1 月 1 日～12 月 31 日）の ONFH 受診患者数（初診・再診を問わず、総ての ONFH 患者が対象）について回答を依頼した。二次調査の対象は、一次調査で「ONFH 患者の受診あり」と回答した診療科であり、個人票により臨床疫学特性の情報を収集した。

全国の整形外科 4,847 科から 1,226 科（25%）を調査対象として選定し、2015 年 1 月 5 日に一次調査を開始した。738 科（回答率：60%）から 13,563 人の ONFH 患者が報告された。2014 年 1 年間の全国における ONFH 受療患者数は約 23,100 人（95%信頼区間：20,800-25,300）、年間有病率は人口 10 万人あたり 18.2 人（0.0182%）と推計された。また、年間新患者数（「2014 年 1 年間に確定診断された症例」と定義）は全国で約 2,100 人と推計された。

2015 年 8 月 12 日に二次調査を開始し、一次調査で「ONFH 患者の受診あり」と回答した 419 科に個人票を送付した。近年における ONFH 患者像の把握に重点を置いたため、「2012 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日（最近 3 年間）に確定診断された症例」を抽出して回答を依頼した。275 科から回答があり（回答率：66%）、2,417 症例を解析対象として集計を行った。確定診断時の年齢分布は、40～60 歳代の割合が高かった（40 歳代：20%、50 歳代：19%、60 歳代：21%）。ステロイド全身投与歴、習慣飲酒歴、喫煙歴を有する者の割合は、それぞれ 55%、44%、32%であった。ステロイド全身投与歴の対象疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）が最も多かった（17%）。ONFH による特定疾患医療受給者証を申請していたのは 66%であった。

本調査により、ONFHの患者数と臨床疫学特性について最新の情報を全国規模で把握できた。わが国の難病のうち、10年毎3回目の全国疫学調査を達成し得たのはONFHが初めてであることから、本調査のインパクトは高いと考えられた。

A．研究目的

特発性大腿骨頭壊死症（idiopathic

osteonecrosis of the femoral head, ONFH）は、明らかな基礎疾患がないにもかかわらず大腿骨

頭が阻血性壊死に陥って破壊され、股関節機能が失われる難治性疾患である。当該疾患は稀発性でもあるため、その疫学像の解明には症例の集積が必要となる。また、行政施策としてさまざまな対策を行う場合、実態把握は極めて重要である。

ONFH 臨床班は、これまで 4 回の全国調査を実施し、ONFH の実態把握に努めてきた¹⁻⁵⁾。このうち、1995 年と 2005 年に実施した調査は、本研究班の前身である「難病疫学班」考案のプロトコル⁶⁾に従って実施したものである。また、直近の調査である 2005 年実施分⁵⁾については、結果概要が難病情報センターを通じて公表されているところである^{7,8)}。

今回、ONFH の患者数と臨床疫学特性について最新の情報を把握することを目的に、前々回調査(1995 年実施)^{3,4)}、前回調査(2005 年実施)⁵⁾と同じプロトコルによる「ONFH 全国疫学調査」を実施した。本調査は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」(研究代表者：大阪大学・菅野伸彦)との共同研究である。

なお、特発性大腿骨頭壊死症の英語略称として、長年“ION”が用いられてきた。しかし、2016 年 11 月の臨床班班会議で「今後、略称は ONFH とする」とされたことから、本報告書でも ONFH を使用する。なお、調査実施当時は ION の略称が使用されていたことから、調査書式中の略称は ION となっていることを補足しておく。

B. 研究方法

「難病疫学班」考案のプロトコル⁶⁾に従って調査を実施した。調査は一次調査と二次調査からなる。一次調査により受療患者数を推定し、二次調査により臨床疫学特性を把握する。

1) 調査対象期間

2014 年(1 年間)

2) 調査対象

一次調査

全国の整形外科から層化無作為抽出法にて病床規模別に選定した。抽出率は、一般病院 99 床以下：5%、100 - 199 床：10%、200 - 299 床：20%、300 - 399 床：40%、400 - 499 床：80

%、500 床以上：100%、大学病院：100%、特別階層(病床規模にかかわらず、特に ONFH 患者が集中すると考えられる 45 病院)：100%である。抽出枠組みは(株)ウェルネス社の「全国病院データベース」を使用した。

二次調査

一次調査で「ONFH 患者あり」と回答した診療科を対象とした。

3) 調査手順

一次調査

調査対象診療科に、依頼状(資料 1)と ONFH 診断基準(資料 2)を送付した。返信用はがき(資料 3)により、当該診療科における 2014 年 1 年間(2014 年 1 月 1 日～12 月 31 日)の ONFH 受診患者数(初診・再診を問わず、総ての ONFH 患者が対象)について回答を依頼した。返信がない診療科については、再依頼(督促)を行った。抽出率と回収率を考慮した所定の算出式により、2014 年 1 年間の全国における ONFH 受療患者数(および 95%信頼区間[CI])を推定した。

二次調査

一次調査で「2014 年 1 年間に ONFH 患者の受診あり」と回答した診療科に対して、依頼状(資料 4)と ONFH 診断基準および病型・病期分類(資料 5-1, 5-2)を送付した。本調査では、近年における ONFH 患者像の把握に重点を置くため、一次調査で報告された ONFH 患者のうち、「最近 3 年間(2012 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日)に確定診断された症例」の抽出を依頼した(資料 6)。当該症例の臨床疫学情報について、個人票(資料 7)への転記と郵送による返送を依頼した。返信がない診療科については、再依頼(督促)を行った。また、個人票の記入もれや整合性のない回答内容について、各診療科に書面で補完・確認を依頼した。記入内容に基づいて、ONFH の臨床疫学特性を集計した。

4) 作業分担

本調査にかかる作業のうち、調査事務局業務および統計解析業務の一部は、(株)メディサイエンスプランニング社に委託した。委託契約は、大阪市立大学大学院医学研究科が締結した。委託業務の詳細は下記の通りであり、業務進捗状況について、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学、大阪大学大学院医学系

研究科器官制御外科学および運動器医工学治療学が適宜監督を行った。

(一次調査)

- ・ 病院リストを診療科毎に病床規模で層化し、調査対象を無作為抽出
- ・ 一次調査票の書式印刷
- ・ 一次調査票の発送、回収、礼状送付、入力
- ・ 一次調査票の再依頼状の発送、回収、礼状送付、入力
- ・ 一次調査の集計
- ・ 全国における患者数を推計

(二次調査)

- ・ 一次調査結果より二次調査対象施設を抽出
 - ・ 二次調査票の書式印刷
 - ・ 二次調査票の発送、回収、礼状送付、入力
- (二次調査の以下の作業は委託対象外であるため、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学で実施：再依頼状の発送・回収、個人票の記入もれや整合性のない回答内容について各診療科に書面で補完・確認を依頼)

(倫理面への配慮)

一次調査で収集する情報は、対象診療科毎の受診患者数(男女別)のみであるため、倫理面で問題は生じない。

二次調査は、他機関に対して各患者の既存情報の提供を依頼するため、個人情報保護の観点から十分に注意を払う必要がある。二次調査で使用する個人票には、「本調査独自の調査対象者番号、性別、生年月、居住地(都道府県まで)」を記載するが、「カルテ番号、患者氏名、住所」等の個人を特定できる情報は記載しない。本調査独自の調査対象者番号とカルテ番号の対応表(資料8)は、各診療科の鍵のかかる場所への保管を依頼する。また、各診療科で本調査の実施についてポスターを掲示し、情報公開を行う(資料9)。

本調査は既存情報のみを用いる観察研究のため、患者からのインフォームド・コンセント取得は必ずしも要しない。他機関に対して既存情報の提供を依頼するが、連結可能匿名化を行うため、各施設での倫理審査は必ずしも要しない。既存情報の提供を受ける大阪大学と大阪市立大学では、本研究計画について倫理委員会の承認を受けた(大阪大学での承認番号：14239；承認日：2014年10月9日、大阪市立大学での承認番号：2998；承認日：2014年12月1日)。

C. 研究結果

1) 一次調査

全国の整形外科4,847科から1,226科(25%)を調査対象として選定し、2015年1月5日に一次調査を開始した。2月4日時点で回答を確認できなかった施設については、再依頼を行った(回答期日：2月13日)。

表1に、一次調査の集計結果を示す。738科(回答率：60%)から13,563人のONFH患者が報告された。このうち、男性は6,961人(51%)であった。所定の算出式により、2014年1年間の全国におけるONFH受療患者数は約23,100人(95%CI：20,800-25,300)と推定された(表1)。性別の推計受療患者数は、男性12,100人、女性11,000人であった。

2014年1年間の全国における推計受療患者数(23,061人)を当該年の日本人口(127,083,000人)で除すると、年間有病率は人口10万人あたり18.2人(0.0182%)と推計された(表2)。

2) 二次調査

2015年8月12日に二次調査を開始した。一次調査で「ONFH患者の受診あり」と回答した419科に個人票を送付し、「2012年1月1日～2014年12月31日(最近3年間)に確定診断された症例」を抽出して回答を依頼した。2015年10月下旬時点で未回答であった診療科には文書で再依頼を行った。また、個人票の記入もれや整合性のない回答内容について、各診療科に書面で補完・確認を依頼した。

275科(66%)から2,539人の個人票を回収した。このうち、最終受診日が不明の者(2人)あるいは2013年以前の者(78人)、確定診断年が2012年1月1日～2014年12月31日の範囲にない者(28人)を除外すると、2,431人となった。さらに性別の情報が不明な14人を除き、2,417人を解析対象とした。性別は、男性1,344人(56%)、女性1,073(44%)人であった。片側ONFH症例は1,023人(42%)、両側ONFH症例は1,394人(58%)であった。

確定診断年は、2012年665人(28%)、2013年817人(34%)、2014年935人(39%)であった。なお、二次調査に回答した275科は、一次調査で10,242人のONFH症例を報告していたことから、このうち935人(9%)が2014年1年間に確定診断された症例ということになる。この割合(9%)を全国の推計受療患者数に掛けて、2014年1年間に確定診断された症例を新患と扱うと、全国のONFH新患数は

約 2,100 人 (23,100×0.09) と推計された (表 2)。

以下、主な変数について集計結果を示す。

(a) 確定診断時の年齢分布

確定診断時年齢は、対象者全員で平均 52 歳 (標準偏差: 16 歳)、中央値 53 歳 (範囲: 10~95 歳) であった。男性では、平均 50 歳 (標準偏差: 14 歳)、中央値 49 歳 (範囲: 14~95 歳)、女性では、平均 54 歳 (標準偏差: 17 歳)、中央値 58 歳 (範囲: 10~95 歳) であった。

対象者全員の確定診断時年齢分布をみると (図 1-A)、40~60 歳代の割合が高かった (40 歳代: 20%、50 歳代: 19%、60 歳代: 21%)。男性では 40 歳代の割合が最も高く (26%)、女性では 60 歳代の割合が最も高かった (25%)。このような傾向は、ONFH 臨床班の班員所属施設からの報告に限った場合も認められ (図 1-B)、女性では 30 歳代と 60 歳代に 2 峰性のピークを認めた (ともに 21%)。

女性の確定診断時年齢で 60 歳代の割合が高かったことについて、詳細分析を行った。図 2-A に、女性の確定診断時年齢の分布を度数 (人数) で示す。主要リスク因子である「ステロイド全身投与歴」を有する者、あるいは「ステロイド全身投与歴、習慣飲酒歴、喫煙歴」のいずれかを有する者の度数分布は、全女性の確定診断時年齢の度数分布と似通っていた。このうち、ステロイド全身投与歴「あり」の 60 歳代女性 (N=172) についてみると、投与対象疾患は全身性エリテマトーデス (SLE) が最多であった (n=23)。23 人のうち、SLE 確定診断時年齢の情報が得られた者についてみると、診断時年齢の範囲は 42~68 歳であり、40 代で診断が 2 人、50 代で診断が 7 人、60 代で診断が 9 人であった。同様の傾向は、ONFH 臨床班の班員所属施設からの報告に限った場合も認められた (図 2-B)。ステロイド全身投与歴「あり」の 60 歳代女性 (N=59) についてみると、投与対象疾患は SLE が最多であった (n=9)。9 人のうち、SLE 確定診断時年齢の情報が得られた者についてみると、診断時年齢の範囲は 42~65 歳であり、40 代で診断が 1 人、50 代で診断が 3 人、60 代で診断が 4 人であった。

(b) リスク因子の分布

表 3 に、確定診断前の既往歴のうち代表的なリスク因子について分布を示す。ステロイド全身投与歴、習慣飲酒歴、喫煙歴の各既往を有する者の割合は、それぞれ 55%、44%、32%

%であった。性別にみると、男性では習慣飲酒歴を有する者の割合が高く (64%)、女性ではステロイド全身投与歴を有する者の割合が高かった (70%)。確定診断時の年齢別 (40 歳未満、40~64 歳、65 歳以上) にみると、いずれの年齢カテゴリーでもステロイド全身投与歴を有する者の割合が最も高かった (約 50~60%)。特に、40 歳未満では 62% の者がステロイド全身投与歴を有していた。喫煙歴については「不明」の回答も多かった。

リスク因子の分布を、片側例、両側例の別にみた結果を図 3 に示す。片側例では習慣飲酒歴、両側例ではステロイド全身投与歴が多い傾向を認めた。

(c) ステロイド全身投与歴の対象疾患

表 3 で「ステロイド全身投与歴あり」と回答された 1,321 人について、投与対象疾患の分布を示す (表 4)。SLE が最も多く (17%)、気管支喘息、ネフローゼ症候群、腫瘍性疾患、多発性筋炎・皮膚筋炎、間質性肺炎、皮膚疾患が続いた (それぞれ 5~7%)。

(h) 公費負担状況

解析対象 2,417 人のうち、ONFH による特定疾患医療受給者証の申請について情報が得られたのは 2,381 人であった。このうち、1,576 人 (66%) が ONFH で申請していた。

D. 考察

1) 一次調査

2014 年 1 年間の全国における ONFH 受療患者数は約 23,100 人 (95%CI: 20,800-25,300) であった。年間有病率は人口 10 万人あたり 18.2 人 (0.0182%)、年間新患者数 (「2014 年 1 年間に確定診断された症例」と定義) は 2,100 人と推定された。

1995 年、2005 年、そして今回実施の ONFH 全国疫学調査は、「難病疫学班」考案のプロトコールに基づき、一次調査は同じ手法で行われているため、全国の推計患者数の経年変化を評価できる。過去の 2 調査の結果では、1994 年 1 年間の ONFH 受療患者数は 7,400 人 (95%CI: 6,700-8,200)^{3,4)}、2004 年 1 年間の同患者数は 11,400 人 (95%CI: 10,100-12,800)⁵⁾ と推定されており、当時の日本人口で除した年間有病率は、人口 10 万人あたり 5.9 人および 8.9 人となる (表 2)。また、年間新患者数を同じ定義で算出した場合、それぞれ約 1,500 人と

約 2,200 人であった。

以上により、ONFH による年間受療患者数は最近 20 年間で約 3 倍に増加したが、年間新患者数は最近 10 年間でほぼ横ばいといえる。1994 年～2004 年に受療患者数と新患者数とともに増加した背景には、MRI による診断精度の向上が寄与していると考えられる。一方、2004 年～2014 年に受療患者数のみが増加している背景として、ONFH は壮年期発症が多いがそれ自体が死亡原因にはならないこと、術後フォローの患者が一定数存在することから、受療患者として蓄積されていくこと、などが考えられる。

2) 二次調査

二次調査で得られる臨床疫学特性については、一次調査と異なり、過去の 2 調査と単純に比較できないことに注意すべきである。1995 年、2005 年実施の ONFH 全国疫学調査における二次調査の報告対象は、「一次調査で報告された患者すべて」^{3,4)}、あるいは「一次調査で報告された患者から、誕生月が奇数の者(約半数)を抽出」⁵⁾ であることから、各調査対象年における有病例 (prevalent case) である。一方、今回の二次調査では、「一次調査で報告された ONFH 患者のうち、最近 3 年間に確定診断された症例」を抽出して回答を依頼したため、報告対象は新規診断例 (incident case) に近いといえる。今回、二次調査の報告対象を最近の診断症例に限った理由は、2001 年に ONFH の病型・病期分類が改訂されたため⁹⁾、それ以前に遡って症例報告を依頼しても診断時の病型・病期の情報が得られないこと、本調査は 10 年毎 3 回目の ONFH 全国疫学調査であり、近年における ONFH 患者像の把握に重点を置くほうが良いと考えたこと、による。このような相違点を踏まえた上で、今回の二次調査の結果について以下考察する。

確定診断時年齢をみると、男性では 40 歳代の占める割合が最も高く、女性で 60 歳代の占める割合が最も高かった。2005 年実施の全国疫学調査・二次調査の結果 (有病例、男性では 40 歳代、女性では 30 歳代にピーク)⁵⁾、あるいは、実施中の ONFH 定点モニタリングシステムに 15 年間で報告された新患者症例の結果 (新規診断例、男女ともに 30 歳代がピーク)¹⁰⁾ と比べると、本調査における女性の確定診断時年齢のピークは乖離している。

従来、高齢女性の ONFH 症例には鑑別すべき疾患 (変形性股関節症、一過性大腿骨頭萎縮

症、急速破壊型股関節症、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折など) が紛れ込んでいる可能性や、そのような紛れ込みがある場合は主要リスク因子を有しない症例の割合が高くなることが報告されてきた¹¹⁻¹³⁾。これらの可能性を探索するため、ONFH 臨床班の班員所属施設に限った分布 (図 1-B および図 2-B)、および女性について主要リスク因子を有する者の分布 (図 2-A および図 2-B) を検討したが、鑑別すべき疾患が明らかに多く紛れ込んでいることを示唆する結果は得られなかった。なお、2014 年 10 月 1 日時点のわが国の人口ピラミッドをみると、60 歳代女性の人数は 40 歳代とともに突出している¹⁴⁾。また、SLE はステロイド投与対象疾患として最も高い割合を占めるが、SLE の発症年齢がやや高齢化しているとの記述もある¹⁵⁾。女性の ONFH 症例の確定診断年齢は、これらの影響を受けて真に高齢化しているのかもしれない。本調査は記述疫学研究であることから、これ以上の考察は控えるが、今後、ONFH 定点モニタリングシステムからのデータもあわせて観察が必要と考える。

代表的なリスク因子のうち、ステロイド全身投与歴と習慣飲酒歴を有する者の割合については、これまでの報告と大きく変わらなかった^{5,10)}。今回、喫煙歴を有する者の割合も調査したところ 32% であったが、「不明」の回答が多かったことが特徴的であった。喫煙も ONFH の主要リスク因子であるが、臨床現場ではまだ十分認識されていないことを反映していると思われる。なお、年齢層にかかわらず最も割合が高かったのはステロイド全身投与歴であった。特に 40 歳未満の層では、2005 年実施の全国疫学調査・二次調査⁵⁾ と同様に約 60% を占めていた。若年でステロイド全身投与を背景に発生・発症する ONFH について、引き続き予防戦略に重点を置く必要性が示唆された。

リスク因子の分布を片側例・両側例別に検討したところ、片側例では習慣飲酒歴、両側例ではステロイド全身投与歴が多い傾向を認めた。リスク因子ごとの病態の違いを反映しているのかもしれない。

ステロイド全身投与の対象疾患は、これまでの報告と同じく SLE が最も多かった (17%)。しかし、2005 年実施の全国疫学調査・二次調査の報告症例 (有病例) では 31% であったことを考えると⁵⁾、低い割合であった。なお、ONFH 定点モニタリングシステムに 15 年間で報告された新患者症例の検討では、SLE が占め

る割合は経年的に減少していることから¹⁰⁾、傾向は一致していると考える。

ONFH による特定疾患医療受給者証は、約 66% の症例で申請されていた。2005 年実施の全国疫学調査・二次調査でも、当該割合は 79% であった^{16,17)}。未申請の理由として、軽症例であること、SLE を合併している場合は SLE で申請済みであること、すでに他の制度(障害者医療費助成制度など)を利用していること、などが考えられる。「難病の患者に対する医療等に関する法律」の下で新たに実施される施策の 1 つに、難病患者データベースの構築が挙げられているが、特定疾患医療受給者証の申請に基づいて構築する場合は、把握可能な症例の情報が全患者の 2/3 程度になることを認識する必要がある。

E . 結論

2015 年に ONFH 全国疫学調査を実施し、2014 年 1 年間の全国における ONFH 患者数と臨床疫学特性について最新の情報を把握した。わが国では、いくつかの難病について「難病疫学班」考案のプロトコール⁶⁾による全国疫学調査が実施されている。このうち、10 年毎 3 回目の全国疫学調査を達成し得るのは ONFH が初めてであることから、本調査のインパクトは高いと考えられる。

(謝辞)

日常診療、教育、研究にご多忙な中、貴重な時間を割いて調査にご協力くださいました全国の諸先生方に深く感謝致します。

F . 研究発表

1 . 論文発表 なし

2 . 学会発表

福島若葉, 廣田良夫, 中村好一. (会員外共同研究者: 坂井孝司, 菅野伸彦) 特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の全国疫学調査 (一次調査). 第 74 回日本公衆衛生学会総会 (2014 年 11 月 4 日 ~ 6 日, 長崎).

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

(参考文献)

- 1) ニノ宮節夫, 田川宏, 宮永豊, 奥津一郎: 特発性大腿骨頭壊死症に関する全国疫学調査 最終結果報告. 厚生省特定疾患特発性非感染性骨壊死症調査研究班 昭和 52 年度研究報告書, pp 19-25, 1978.
- 2) ニノ宮節夫, 小野啓郎: 特発性大腿骨頭壊死症に関する昭和 62 年疫学調査結果. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班 昭和 63 年度研究報告書, pp 269-271, 1989.
- 3) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子, 他: 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 年度研究業績集, pp 67-71, 1996.
- 4) Hirota Y, Hotokebuchi T, Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; nationwide epidemiologic studies in Japan. Osteonecrosis- Etiology, Diagnosis and Treatment, ed. by Urbaniak JR and Jones JP Jr, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, Illinois, pp 51-58, 1997.
- 5) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide Epidemiologic Survey of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Clin Orthop Relat Res 2010; 468: 2715-2724.
- 6) 川村孝, 編: 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.
- 7) 難病情報センター, 病気の解説(一般利用者向け), 特発性大腿骨頭壊死症(指定難病 7 1). <http://www.nanbyou.or.jp/entry/160> (2017 年 3 月 31 日アクセス)
- 8) 難病情報センター, 診断・治療指針(医療従事者向け), 特発性大腿骨頭壊死症(指定難病 7 1). <http://www.nanbyou.or.jp/entry/306> (2017 年 3 月 31 日アクセス)
- 9) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. The 2001 revised

- criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci. 2002; 7: 601-605.
- 10) 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):437-44.
- 11) 福島若葉, 廣田良夫, 山本卓明, 岩本幸英. 狭義の特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際研究 平成 22 年度総括・分担研究報告書, pp51-54, 2011.
- 12) 安藤渉, 花之内健仁, 不動一誠, 山本健吾, 大園健二. 当院における高齢発症の特発性大腿骨頭壊死症の特徴について. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際研究 平成 23 年度総括・分担研究報告書, pp171-174, 2012.
- 13) 安藤渉, 山本健吾, 小山毅, 橋本佳周, 辻本貴志, 大園健二. 特発性大腿骨頭壊死症との鑑別診断を要した症例の検討. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際研究 平成 27 年度総括・分担研究報告書, pp37-38, 2016.
- 14) 総務省統計局. 人口推計 (平成 26 年 10 月 1 日現在) 全国: 年齢 (各歳), 男女別人口・都道府県: 年齢 (5 歳階級), 男女別人口 .
<http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2014np/>
 (2017 年 3 月 31 日アクセス)
- 15) 難病情報センター. 病気の解説 (一般利用者向け), 全身性エリテマトーデス (SLE) (指定難病 49) .
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/53> (2017 年 3 月 31 日アクセス)
- 16) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一, 玉腰暁子, 永井正規. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 最終結果 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成 18 年度総括・分担研究報告書, pp1-6, 2007.
- 17) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一, 玉腰暁子. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 二次調査最終結果 . 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 平成 18 年度総括・分担研究報告書, pp32-38, 2007.

表1. 一次調査結果

| 層 | 対象数 | 抽出数 (抽出率) | 回収数 (回収率) | 報告患者数 | 推定年間 受療患者数 | (95%信頼区間) |
|------------|-------|--------------|------------|--------|---------------|-------------------|
| 大学病院 | 132 | 132 (100.0) | 103 (78.0) | 8,598 | 11,019 | (9,840 ~ 12,198) |
| 500床以上 | 244 | 244 (100.0) | 151 (61.9) | 2,186 | 3,532 | (3,021 ~ 4,043) |
| 400 ~ 499床 | 232 | 204 (87.9) | 120 (58.8) | 901 | 1,742 | (1,415 ~ 2,069) |
| 300 ~ 399床 | 447 | 198 (44.3) | 115 (58.1) | 605 | 2,352 | (1,323 ~ 3,380) |
| 200 ~ 299床 | 527 | 122 (23.1) | 71 (58.2) | 74 | 549 | (252 ~ 846) |
| 100 ~ 199床 | 1,588 | 178 (11.2) | 96 (53.9) | 50 | 827 | (320 ~ 1,334) |
| 99床以下 | 1,632 | 103 (6.3) | 53 (51.5) | 43 | 1,324 | (26 ~ 2,623) |
| 特別階層* | 45 | 45 (100.0) | 29 (64.4) | 1,106 | 1,716 | (1,330 ~ 2,102) |
| 計 | 4,847 | 1,226 (25.3) | 738 (60.2) | 13,563 | 23,061 | (20,826 ~ 25,297) |

* 45件の整形外科.

表2. 推計患者数:過去の全国疫学調査[†]との比較

| 実施年 | 調査 対象年 | 施設数 (回答率) | 一次調査 報告患者数 | 推定 年間受療患者数 (95%信頼区間) | 推定 年間有病率 (人口10万人 あたり) | 推定 年間 新患数 ^{**} |
|-----------|-----------|--------------|---------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 1995 | 1994 | 605 (57) | 4,271 | 7,400 (6,700 - 8,200) | 5.9 | 1,500 |
| 2005 | 2004 | 577 (58) | 5,602 | 11,400 (10,100 - 12,800) | 8.9 | 2,200 |
| 2015(本調査) | 2014 | 738 (60) | 13,563 | 23,100 (20,800 - 25,300) | 18.2 | 2,100 |

[†] 「ONFH臨床班」と「難病疫学班」の共同研究として、「難病疫学班」考案のプロトコール⁶⁾に従って実施した調査。

^{**} 「新患」は、「調査対象年1年間に確定診断された症例と定義した(二次調査報告症例の情報から算出された割合を、推定年間受療患者数に掛けることによって推計)。

図1. 二次調査報告症例: 確定診断時年齢の分布

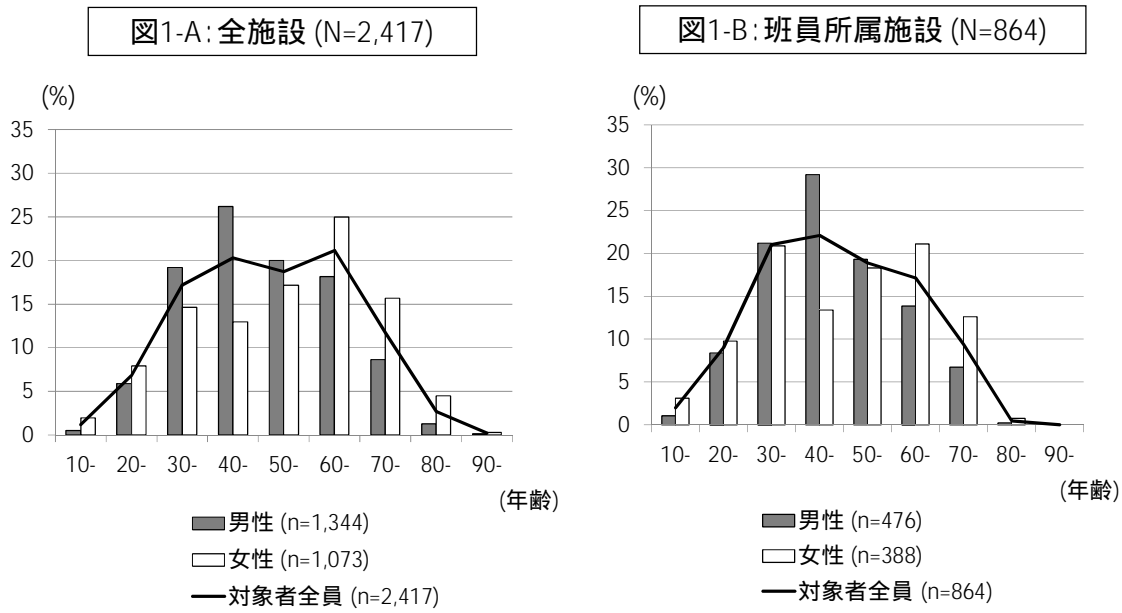


図2. 二次調査報告症例: 女性における確定診断時年齢の分布

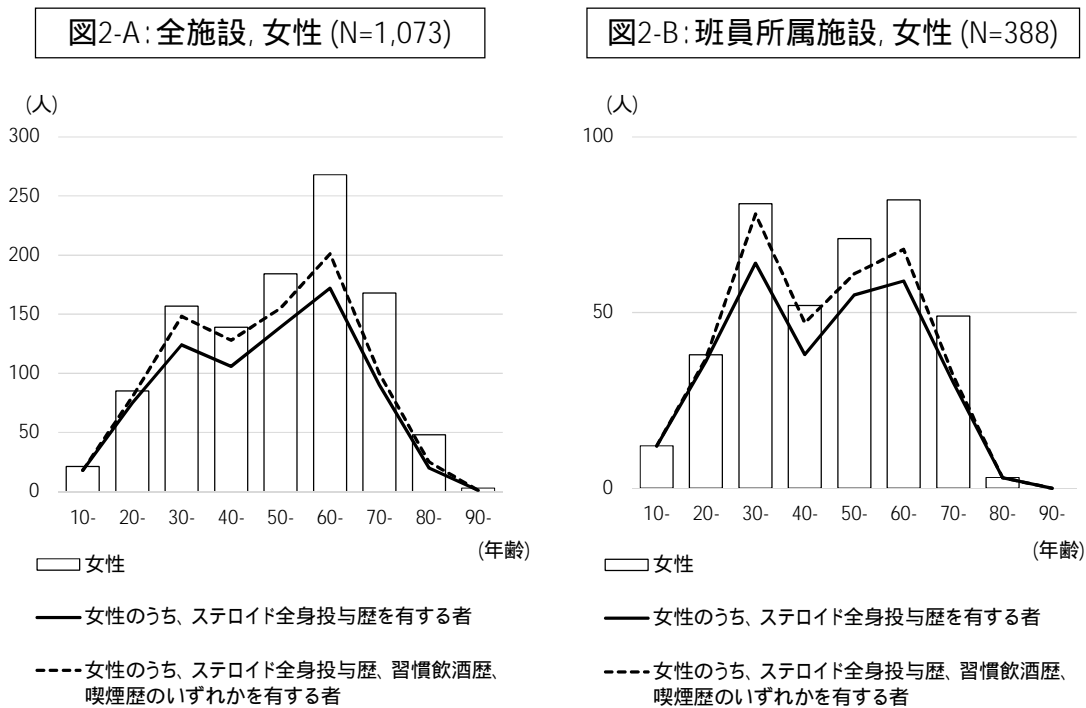


表3. 二次調査報告症例：確定診断時前のリスク因子の分布

| | | 対象者全員 (n = 2,417) | 性別で層化 | | 確定診断時年齢で層化 | | |
|---------------|----|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|--------------------|
| | | | 男性 (n = 1,344) | 女性 (n = 1,073) | <40歳 (n = 607) | 40-64歳 (n = 1,235) | ≥ 65歳 (n = 575) |
| | | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| ステロイド 全身投与 | なし | 1,083 (45) | 765 (57) | 318 (30) | 231 (38) | 572 (47) | 280 (49) |
| | あり | 1,321 (55) | 576 (43) | 745 (70) | 375 (62) | 656 (53) | 290 (51) |
| | 不明 | 13 | 3 | 10 | 1 | 7 | 5 |
| 習慣飲酒 | なし | 1,323 (56) | 473 (36) | 850 (82) | 344 (58) | 581 (49) | 398 (72) |
| | あり | 1,019 (44) | 837 (64) | 182 (18) | 247 (42) | 615 (51) | 157 (28) |
| | 不明 | 75 | 34 | 41 | 16 | 39 | 20 |
| 喫煙 | なし | 1,442 (68) | 619 (53) | 823 (86) | 370 (68) | 659 (62) | 413 (81) |
| | あり | 677 (32) | 544 (47) | 133 (14) | 172 (32) | 407 (38) | 98 (19) |
| | 不明 | 298 | 181 | 117 | 65 | 169 | 64 |

割合の合計は、数値の丸めのために100%とまらないことがある。

図3. 二次調査報告症例：確定診断時前のリスク因子の分布、片側例・両側例別

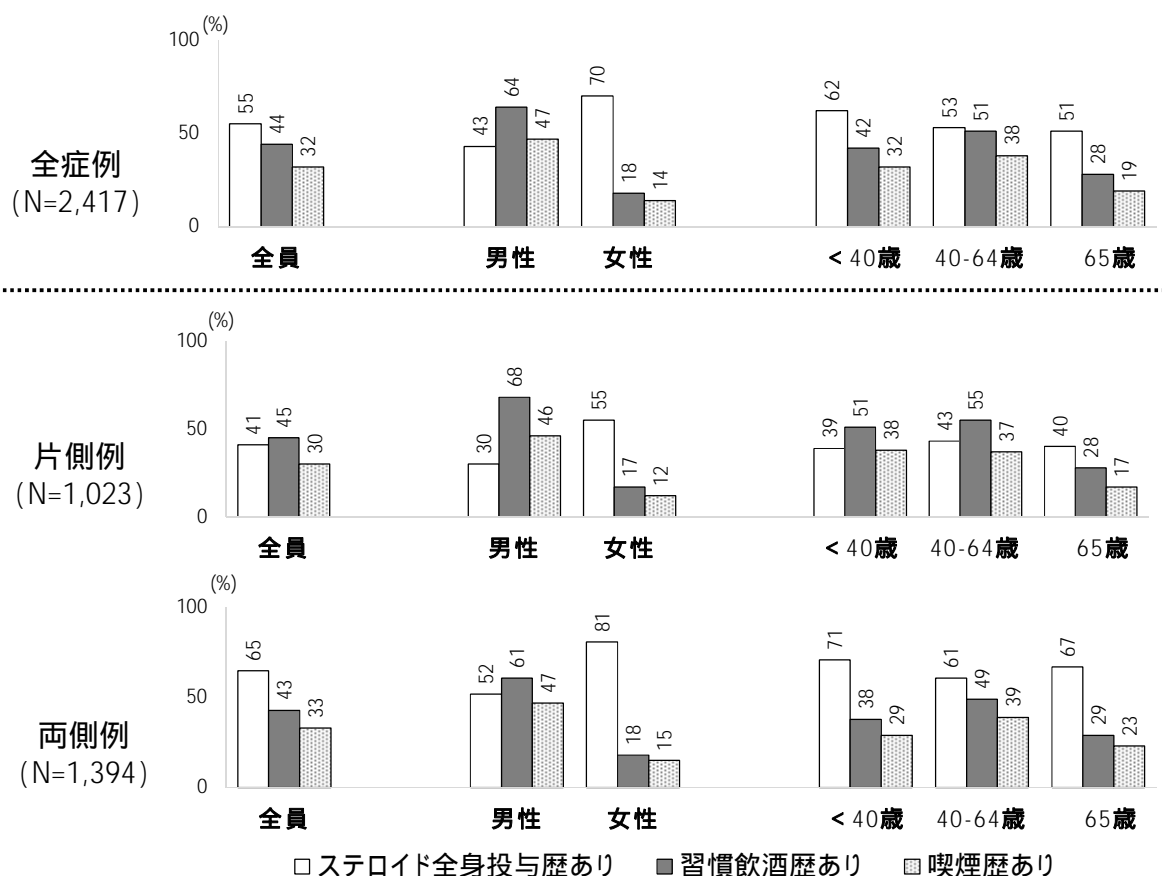


表4. 二次調査報告症例:ステロイド全身投与の対象疾患 (N=1,321, 複数回答可)

| | n (%) |
|-------------|----------|
| 全身性エリテマトーデス | 230 (17) |
| 気管支喘息 | 92 (7) |
| ネフローゼ症候群 | 87 (7) |
| 腫瘍性疾患 | 85 (6) |
| 良性 | 14 (17) |
| 悪性 | 67 (83) |
| 良性・悪性の記入なし | 4 |
| 多発性筋炎・皮膚筋炎 | 83 (6) |
| 間質性肺炎 | 75 (6) |
| 皮膚疾患 | 71 (5) |
| 関節リウマチ | 59 (4) |
| 腎炎 | 47 (4) |
| 血小板減少性紫斑病 | 47 (4) |
| 眼疾患 | 39 (3) |
| 肝炎 | 33 (3) |
| 耳疾患 | 34 (3) |
| 炎症性腸疾患 | 28 (2) |
| 潰瘍性大腸炎 | 25 (89) |
| クローン病 | 3 (11) |
| 再生不良性貧血 | 14 (1) |
| 顔面神経麻痺 | 6 (0) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 4 (0) |
| 不明 | 8 |

注:調査票で「その他の膠原病」「その他の血液疾患」「その他の呼吸器疾患」「その他の腎疾患」「その他」と回答された疾患の内訳については、現時点で集計できていない。

割合の合計は、数値の丸めのために100%とならないことがある。

2015年 1月

診療科責任者様

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
 「特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と
 診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」
 研究代表者 菅野 伸彦 (大阪大学 運動器医工学治療学)
 疫学調査担当 福島 若葉 (大阪市立大学 公衆衛生学)
 「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」
 研究代表者 中村 好一 (自治医科大学 公衆衛生学)

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の全国疫学調査 一次調査のお願い

拝啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

この度、厚生労働省「特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」班は、厚生労働省「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」班と共同で、特発性大腿骨頭壊死症 (ION: idiopathic osteonecrosis of the femoral head) の全国疫学調査を実施することになりました。

ION は、明らかな基礎疾患がないにもかかわらず大腿骨頭が阻血性壊死に陥って破壊され、股関節機能が失われる難治性疾患です。1995年と2005年に、今回と同手法による調査が実施されております。IONの患者数と臨床疫学特性について最新の情報を把握するため、本調査へのご理解とご協力をお願い申し上げます。

- 1) 同封の診断基準を参考に、2014年1年間(2014年1月1日～2014年12月31日)の貴診療科におけるION受診患者数(初診・再診を問わず、総てのION患者が対象)を同封の葉書にご記入の上、2015年1月23日(金)までにご返送ください。
- 2) 該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、「1.なし」に○をつけてご返送ください。
- 3) 該当する患者「あり」の場合は、後日個人票をお送りいたします(最近数年間に確定診断されたION症例についてご報告をお願いする予定です)。あわせてご協力くださいますようお願い申し上げます。

ご提供をお願いする情報は「匿名化された既存資料」のため、対象患者からの同意取得および貴施設倫理委員会での審査は必ずしも必要ではありません。本調査は、情報の提供先である大阪大学大学院医学系研究科、大阪市立大学大学院医学研究科の倫理委員会の承認を得て実施しています。

ご不明の点がございましたら下記までお問い合わせください。御多忙のところ恐縮ですが、何卒ご協力のほどお願い申し上げます。

敬具

全国疫学調査事務局：〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3
 大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
 「特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と
 診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」
 全国疫学調査担当 福島 若葉
 電話：06-6645-3756 FAX：06-6645-3757
 E-mail：epidemiol@med.osaka-cu.ac.jp

臨床事項に関する問い合わせ先：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2
 大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学
 「特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と
 診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」
 事務局 坂井 孝司
 電話：06-6879-3271 FAX：06-6879-3272
 E-mail：onfh@ort.med.osaka-u.ac.jp

特発性大腿骨頭壊死症の診断基準

X線所見

1. 骨頭圧潰またはcrescent sign (骨頭軟骨下骨折線)
 2. 骨頭内の帯状硬化像の形成
 1. 2. については
 - (1) 関節裂隙が狭小化していないこと
 - (2) 臼蓋には異常所見がないこと
- を要する

検査所見

3. 骨シンチグラム: 骨頭のcold in hot像
4. 骨生検標本での修復反応層を伴う骨壊死層像
5. MRI: 骨頭内帯状低信号域 (T1強調像)

判定

確定診断: 上記5項目のうち2つ以上を有するもの

除外診断

- ① 二次性(大腿骨頭部骨折後, 外傷性股関節脱臼後, 放射線照射後)大腿骨頭壊死
- ② 変形性股関節症
- ③ 減圧症に合併する大腿骨頭壊死
- ④ 小児に発生するペルテス病
- ⑤ 大腿骨頭すべり症
- ⑥ 一過性大腿骨頭萎縮症
- ⑦ 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折
- ⑧ 急速破壊型股関節症
- ⑨ 腫瘍性疾患
- ⑩ 骨系統疾患 (骨端異形成症など)

■ **特発性大腿骨頭壊死症(ION)の一次調査** ■

記載年月日 2015年____月____日

貴施設名：

貴診療科名：

ご回答医師名：_____

特発性大腿骨頭壊死症(ION)の診断基準を満たす症例

1. なし 2. あり → 例 (うち男性 例)

記入上の注意事項

1. 貴診療科における **2014年1年間(2014年1月1日～12月31日)** の受診患者数(初診・再診を問わず、総てのION患者が対象)について、ご記入下さい。
2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者のない場合でも「1.なし」に○をつけ、ご返送下さい。
3. 後日、各症例について二次調査を行います(最近数年間に確定診断されたION症例についてご報告をお願いする予定です)。あわせてご協力下さいますようお願い申し上げます。

2015年1月23日(金)までにご返送いただければ幸いです。

■

大阪市阿倍野区旭町 1-4-3
大阪市立大学大学院医学研究科
公衆衛生学教室内

厚生労働科学研究費補助金
「特発性大腿骨頭壊死症の
疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と
診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」

特発性大腿骨頭壊死症(ION)全国疫学調査
事務局

福島 若葉 行

2015年 8月

〇〇 〇〇 先生御侍史

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と
診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」
研究代表者 菅野 伸彦 (大阪大学 運動器医工学治療学)
疫学調査担当 福島 若葉 (大阪市立大学 公衆衛生学)
「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」
研究代表者 中村 好一 (自治医科大学 公衆衛生学)

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の全国疫学調査 二次調査のお願い

拝啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

先般、特発性大腿骨頭壊死症 (ION: idiopathic osteonecrosis of the femoral head) の全国疫学調査 (一次調査) につきまして、貴診療科へご協力をお願い申し上げましたところ、ご多忙中にも関わらずご回答をいただき誠にありがとうございました。ご回答に基づきまして、二次調査個人票を同封致しました。重ねてのお願いで誠に恐縮でございますが、下記についてご協力をお願い申し上げます。

- 1) 一次調査でご報告いただいた ION 患者 (2014 年 1 年間に貴科を受診した総ての患者) のうち、最近 3 年間 (2012 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日) に確定診断された ION 患者 について、同封の個人票にご記入ください (「抽出状況調査票」もご参照ください)。
- 2) 「個人票」と「抽出状況調査票」は、2015 年 9 月 30 日までに返信用封筒にてご返送下さい。
- 3) 匿名化のため、
 - ・ 貴院カルテ番号は、同封の【「調査対象者番号」と「カルテ番号」の対応表】にご記入ください。
 - ・ 個人票には、対応する「調査対象者番号」のみご記入下さい。

なお、対応表は、貴院にて鍵のかかる場所に 2016 年 3 月末日まで保管下さい。保管期間を過ぎましたら、シュレッダーにかけるなどお取り扱いにご注意の上、破棄いただきますようお願いいたします。
- 4) ポスター (同封) は、本調査実施に関する情報公開のため、待合室などに掲示いただけましたら幸いです。

ご提供をお願いする情報は「匿名化された既存資料」のため、対象患者からの同意取得および貴施設倫理委員会での審査は必ずしも必要ではありません。本調査は、情報の提供先である大阪大学大学院医学系研究科、大阪市立大学大学院医学研究科の倫理委員会の承認を得て実施しています。ご不明の点がございましたら下記までお問い合わせください。御多忙のところ恐縮ですが、何卒ご協力のほどお願い申し上げます。

敬具

全国疫学調査事務局：〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3
大阪大学大学院医学研究科 公衆衛生学
「特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と
診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」
全国疫学調査担当 福島 若葉
電話：06-6645-3756 FAX：06-6645-3757
E-mail：epidemiol@med.osaka-cu.ac.jp

臨床事項に関する問い合わせ先：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学
「特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と
診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」
事務局 坂井 孝司
電話：06-6879-3271 FAX：06-6879-3272
E-mail：onfh@ort.med.osaka-u.ac.jp

特発性大腿骨頭壊死症の診断基準

X線所見

1. 骨頭圧潰または crescent sign (骨頭軟骨下骨折線)
 2. 骨頭内の帯状硬化像の形成
 1. 2. については
 - (1) 関節裂隙が狭小化していないこと
 - (2) 白蓋には異常所見がないこと
- を要する

検査所見

3. 骨シンチグラム：骨頭の cold in hot 像
4. 骨生検標本での修復反応層を伴う骨壊死層像
5. MRI：骨頭内帯状低信号域 (T1 強調像)

判定

確定診断：上記5項目のうち2つ以上を有するもの

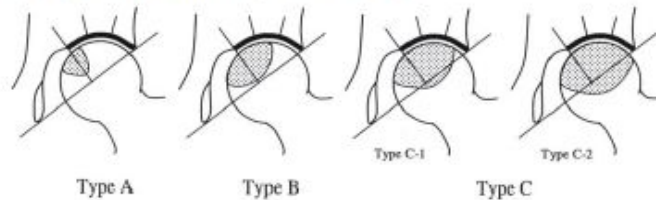
除外診断

- ① 二次性(大腿骨頭部骨折後, 外傷性股関節脱臼後, 放射線照射後)大腿骨頭壊死
- ② 変形性股関節症
- ③ 減圧症に合併する大腿骨頭壊死
- ④ 小児に発生するペルテス病
- ⑤ 大腿骨頭すべり症
- ⑥ 一過性大腿骨頭萎縮症
- ⑦ 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折
- ⑧ 急速破壊型股関節症
- ⑨ 腫瘍性疾患
- ⑩ 骨系統疾患 (骨端異形成症など)

裏面は「病型 (Type) ・病期 (Stage) 分類」です →

特発性大腿骨頭壊死症の病型 (Type) ・病期 (Stage) 分類

- Type A** 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 未満にとどまるもの、または壊死域が非荷重部のみに存在するもの
- Type B** 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 以上 2/3 未満の範囲に存在するもの
- Type C** 壊死域が臼蓋荷重面の内側 2/3 以上におよぶもの
- C-1 壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるもの
- C-2 壊死域の外側端が臼蓋縁をこえるもの



- 注 1) X線/MRI の両方またはいずれかで判定する。
- 注 2) X線は股関節正面像で判定する。
- 注 3) MRI は T1 強調画像の冠状断骨頭中心撮像面で判定する。
- 注 4) 臼蓋荷重面の算定方法：臼蓋縁と涙痕下縁を結ぶ線の垂直 2 等分線が臼蓋と交叉した点から外側を臼蓋荷重面とする。

- Stage 1** X線像の特異的異常所見はないが、MRI、骨シンチグラム、または病理組織像で特異的異常所見がある時期
- Stage 2** X線像で帯状硬化像があるが、骨頭の圧潰 (collapse) がない時期
- Stage 3** 骨頭の圧潰があるが、関節裂隙は保たれている時期
(骨頭および臼蓋の軽度な骨棘形成はあってもよい)
- 3A 圧潰が 3mm 未満の時期
- 3B 圧潰が 3mm 以上の時期
- Stage 4** 明らかな関節症性変化が出現する時期

- 注 1) 骨頭の正面と側面の 2 方向 X線像で評価する (正面像では骨頭圧潰が明らかでなくても側面像で圧潰が明らかであれば側面像所見を採用して病期を判定すること)。
- 注 2) 側面像は股関節屈曲 90 度・外転 45 度・内外旋中間位で正面から撮影する (杉岡法)。

表面は「診断基準」です →

特発性大腿骨頭壊死症（ION）の全国疫学調査：二次調査

抽出状況調査票

- 1) 一次調査でご報告いただいた ION 患者（2014 年 1 年間に貴科を受診した総ての患者）のうち、最近 3 年間（2012 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日）に確定診断された ION 患者について、二次調査個人票へのご記入をお願いいたします。
- 2) 抽出状況について下記にご回答の上、本票を、個人票とともにご返送下さい。

| | | | |
|------------|-----|---|--|
| 一次調査 報告患者数 | □□□ | 例 | （2014 年 1 年間に貴科を受診した、総ての ION 患者） |
| うち | | | |
| 二次調査 抽出数 | □□□ | 例 | （2012 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日の 3 年間に確定診断された ION 患者） |

- 二次調査に該当する患者がいない場合（総ての患者が 2011 年 12 月 31 日までに確定診断されていた場合）も、抽出状況（例：報告患者数 xx 人、抽出数 0 人）をご記入の上、ご返送ください。

（ご参考）

貴科からご返送いただいた
一次調査はがきのコピーを
添付いたします。

※患者数に修正がございましたら、
コピーに直接記入いただくなどで
お知らせください。

【 コピー貼り付け欄 】

特発性大腿骨頭壊死症(ION)全国疫学調査 二次調査個人票

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査-診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」
「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」

貴施設名： 記載者ご氏名： 記載年月日：2015年 月 日

この票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。該当する番号を選択、又は御記入下さい。

| | | | | |
|--|--|---|----------------------|--|
| 調査対象者番号 別紙対応表 参照 | 性別 | 1. 男 2. 女 | 生年月 居住都道府県 | (1.明 2.大 3.昭 4.平) 年 月 現在()歳 出生時:()・不明 発病時:()・不明 |
| 貴施設初診年月 | (1.昭 2.平) 年 月 | 推定発症年月 | (1.昭 2.平) 年 月・不明・未発症 | |
| 確定診断した医療機関 | 1. 貴施設 2. 他施設 | 確定診断年月 | (1.昭 2.平) 年 月・不明 | |
| 既往歴 (確定診断前) | 対象疾患(複数回答可): | | | |
| | 1. SLE | 2. RA | 3. 多発性筋炎・皮膚筋炎 | 4. その他の膠原病(病名:) |
| | 5. 腫瘍性疾患 [a. 良性 b. 悪性] (部位: a. 血液 b. 脳 c. その他()) | | | |
| | 6. 血小板減少性紫斑病 | 7. 再生不良性貧血 | 8. その他の血液疾患(病名:) | |
| | 9. 喘息 | 10. COPD | 11. 間質性肺炎 | 12. その他の呼吸器疾患(病名:) |
| | 13. 肝炎 | 14. 炎症性腸疾患 [a. 潰瘍性大腸炎 b. クロウン病] | | |
| | 15. ネフローゼ症候群 | 16. 腎炎 | 17. その他の腎疾患(病名:) | |
| | 18. 皮膚疾患(病名:) | 19. 眼疾患(病名:) | | |
| | 20. 耳疾患(病名:) | 21. 顔面神経麻痺 | 22. その他() | 23. 不明 |
| | ステロイド 全身投与歴 | 上記対象疾患のうち 確定診断が最も早いもの | | 疾患番号 確定診断年 ステロイド 投与期間 最高投与量 パルス投与 |
| 1. なし 2. あり → | | | | |
| 移植歴 | 1. なし 2. あり → | 移植臓器 [a. 腎 b. 骨髄 c. その他()] | | |
| 習慣飲酒歴 | 1. なし 2. あり → | 1日当たりの平均量 [日本酒換算 ※欄外参照]: ()合・不明 頻度: ()日/(1.週 2.月)・不明 期間: ()年・不明 | | |
| 喫煙歴 | 1. なし 2. あり → | 1日当たりの平均本数: ()本・不明 期間: ()年・不明 | | |
| | 右 | | 左 | |
| IONの有無 | 1. なし(正常) 2. あり | 1. なし(正常) 2. あり | | |
| 確定診断時 所見 | 画像所見 (有する 項目に○) | 1. X線: 骨頭圧潰/crescent sign (骨頭軟骨下骨折線) | | 1. X線: 骨頭圧潰/crescent sign (骨頭軟骨下骨折線) |
| | | 2. X線: 骨頭内の帯状硬化像の形成 | | 2. X線所見: 骨頭内の帯状硬化像の形成 |
| | | 3. 骨シンチグラム: 骨頭の cold in hot 像 | | 3. 骨シンチグラム: 骨頭の cold in hot 像 |
| | | 4. MRI: 骨頭内帯状低信号域(T1強調像) | | 4. MRI: 骨頭内帯状低信号域(T1強調像) |
| | | 5. 骨生検標本: 修復反応層を伴う骨壊死像 | | 5. 骨生検標本: 修復反応層を伴う骨壊死像 |
| 1, 2. については、関節裂隙が狭小化していないこと、白蓋に異常所見がないことを要する | | | | |
| 病型(Type) | A・B・C-1・C-2・不明 | | A・B・C-1・C-2・不明 | |
| 病期(Stage) | 1・2・3A・3B・4・不明 | | 1・2・3A・3B・4・不明 | |
| 手術 | 施行有無 | 1. 未施行 2. 施行 | | 1. 未施行 2. 施行 |
| | 手術日(初回) | (1.昭 2.平) 年 月・不明 | (1.昭 2.平) 年 月・不明 | |
| | 術式(初回) | 1. 骨切り術 2. 骨移植術 3. 人工骨頭置換術 4. 人工関節置換術 5. その他() 6. 不明 | | 1. 骨切り術 2. 骨移植術 3. 人工骨頭置換術 4. 人工関節置換術 5. その他() 6. 不明 |
| 画像診断による 大腿骨頭以外の骨壊死 (これまで) | 1. 検査なし 2. 検査あり (1. 壊死なし 2. 壊死あり → (部位: a. 肩関節 b. 膝関節 c. 足関節 d. その他())) 3. 不明 | | | |
| 公費負担(現在) | IONによる特定疾患医療受給者証の申請 | | 1. なし 2. あり | |
| 最終受診日 | 平成 年 月 日 | | | |

※ 日本酒換算 : ビール大瓶1本→日本酒1合 ウイスキーダブル1杯→日本酒1合 焼酎1合→日本酒1合半 ワイン1/3本→日本酒1合 と訂正同等です

医療機関控え用

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 全国疫学調査

【 二次調査個人票の「調査対象者番号」と「カルテ番号」の対応表 】

記載者ご氏名

「二次調査個人票」投函日:2015 年 月 日

| 調査対象者 番号 | カルテ番号 | 氏名 | 調査対象者 番号 | カルテ番号 | 氏名 |
|-------------|-------|----|-------------|-------|----|
| 1 | | | 26 | | |
| 2 | | | 27 | | |
| 3 | | | 28 | | |
| 4 | | | 29 | | |
| 5 | | | 30 | | |
| 6 | | | 31 | | |
| 7 | | | 32 | | |
| 8 | | | 33 | | |
| 9 | | | 34 | | |
| 10 | | | 35 | | |
| 11 | | | 36 | | |
| 12 | | | 37 | | |
| 13 | | | 38 | | |
| 14 | | | 39 | | |
| 15 | | | 40 | | |
| 16 | | | 41 | | |
| 17 | | | 42 | | |
| 18 | | | 43 | | |
| 19 | | | 44 | | |
| 20 | | | 45 | | |
| 21 | | | 46 | | |
| 22 | | | 47 | | |
| 23 | | | 48 | | |
| 24 | | | 49 | | |
| 25 | | | 50 | | |



※この通し番号を、二次調査個人票の「調査対象者番号」欄にご記入下さい。

この対応表は、個人票の記入内容について後日お問い合わせさせていただく必要が生じた場合に、カルテ番号を同定するために必要となります。2016年3月末日まで、鍵のかかる場所に保管下さい。保管期間を過ぎましたら、シュレッダーにかけるなどお取り扱いにご注意の上、破棄いただきますようお願いいたします。

特発性大腿骨頭壊死症の患者様へのお知らせとお願い

当院は、厚生労働省の研究班が実施する「全国疫学調査」に協力しております。得られた成果は、病気の予防や診断・治療の向上に役立てたいと考えております。

このため、特発性大腿骨頭壊死症で受診中の患者様のうち、2012年～2014年の期間に診断された方について、調査へのご協力とご理解をお願い申し上げます。

【ご協力いただきたいこと】

- あなたの病気に関する診療情報（カルテに記載されている検査結果など）を、調査のために使わせてください。

【ご協力にあたり、ご理解いただきたいこと】

- あなた個人に、お電話などで直接問い合わせることは一切ありません。
調査は、あなたの主治医が、カルテに記載されている検査結果などを、所定の調査票に記入することにより行います。調査票は、この調査を担当している大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学へ送られます。
- あなたの個人情報は、厳重に管理します。
調査票には、あなたの「性別、生年月（日は除く）、居住地（都道府県まで）」を記載します。しかし、「カルテ番号、氏名、住所、電話番号」など、個人を特定できる情報は記載しません。
調査票の内容は、プライバシー保護のため、個人が特定できないような単なる数字の情報に置き換えて集計します。調査結果を公表する場合も、個人名が出ることはありません。
- この調査に関してご質問などございましたら、主治医または下記までお問い合わせ下さい。

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学内 全国疫学調査事務局 担当 福島 若葉
電話：06-6645-3756 FAX：06-6645-3757

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

「特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と
診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」

研究代表者 菅野 伸彦（大阪大学 運動器医工学治療学）
疫学調査担当 福島 若葉（大阪市立大学 公衆衛生学）

「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」

研究代表者 中村 好一（自治医科大学 公衆衛生学）

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（H26-難治等(難)-一般-089）
分担研究報告書

門脈血行異常症の全国疫学調査

研究協力者：大藤さとし（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室）
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教室）
研究協力者：古市 好宏（東京医科大学消化器内科）
研究協力者：森安 史典（東京医科大学消化器内科）
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）

研究要旨：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・門脈血行異常症分科会」（分科会長：森安史典 東京医科大学消化器内科教授）と共同で、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）の全国疫学調査を実施した。

一次調査の対象として、内科（消化器担当）、外科（消化器担当）、小児科、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（26.5%）を選定した。調査内容は「2014年1年間にIPH、EHO、BCSの各疾患で受診した患者数（男女別）」である。二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対して調査を行い、各患者の臨床疫学特性に関する情報を収集した。

一次調査では2,442科から回答を得た（回答率：61.0%）。このうち「患者あり」と回答した診療科は299であり、報告患者数は合計920人（IPH：388人、EHO：354人、BCS：178人）であった。二次調査では合計176診療科から調査票の返送が得られ（回答率：59.0%）、合計602人（IPH：279人、EHO：211人、BCS：112人）の臨床情報を得た。これらの情報を元に推計した2014年の年間受療患者数はIPH：1000人（95%信頼区間、810-1300人）、EHO：770人（610-930人）、BCS：410人（300-530人）であった。有病率（人口10万対年間）はIPH：0.77、EHO：0.61、BCS：0.33である。男女比はIPH 0.39：1、EHO 1.33：1、BCS 1.47：1、確定診断時の平均年齢はIPH：47歳、EHO：33歳、BCS：41歳であった。確定診断から本調査までの期間が1年以内の新患例はIPH：10%、EHO：12%、BCS：21%であり、経過年数の中央値はIPH：7年、EHO：6年、BCS：6年であった。診断時の重症度が以上の者は、IPH：63%、EHO：58%、BCS：44%であった。現在、特定疾患治療研究費によりBCSの病名で公費医療を受けている患者はBCSの44%であった。診断時と比較した現在の状況については、治癒・改善が31%、不変54%、悪化・死亡14%であり、3疾患とも同様の分布であった。

A．研究目的

門脈血行異常症は、門脈血行動態の異常を来す原因不明の疾患であり、肝不全等を惹起し患者のQOLを著しく低下させる難治性疾患である。しかし、これら疾患はきわめて稀であり、その病因病態は未だ解明できていない

のが現状である。そこで、本研究では、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）の全国疫学調査を行ない、当該疾患の有病者数を推計するとともに、臨床疫学像を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

本研究班において確立されている調査プロトコール¹⁾に従って実施した。

一次調査では、調査対象科として、内科（消化器担当）、外科（消化器担当）、小児科、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選定した。抽出率は、一般病院99床以下：5%、100 - 199床：10%、200 - 299床：20%、300 - 399床：40%、400 - 499床：80%、500床以上：100%、大学病院：100%とした。特に患者が集中すると考えられる6医療機関は、特別階層として100%の抽出率で調査対象に含めた。その結果、4,001診療科（26.5%）を調査対象として抽出し、2015年1月に調査への協力を依頼した。調査に未回答の診療科に対しては、同年2月に再依頼状を送付した。調査内容は「2014年1月1日から2014年12月31日の期間に、IPH、EHO、BCSの各疾患で受診した患者数（男女別）」である。

二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対して調査依頼を行い（2015年7月）、各患者の臨床疫学特性に関する情報を収集した。調査に未回答の診療科に対しては、同年10月に再依頼状を送付した。調査内容は、基本特性（性別、生年月、病名、発症日、診断日）、家族歴、既往歴、診断時の症状、検査所見（血液、内視鏡、画像、組織）、診断後の治療、転帰、などである。調査項目に記入漏れがある場合は、情報の精度を確保するため、記入漏れ項目の補完に関する再依頼を行なった。

年間受療患者数の推計は、調査プロトコール¹⁾に従い、各層における報告患者数を回収率および抽出率で除した後、（1 - 二次調査のデータから得られた重複率：同一患者が複数の診療科から報告される割合）を乗じることにより層別患者数を推計した。さらにこの層別推計患者数を合計して、2014年の年間受療患者数を算出した。二次調査の集計では、基本統計量の算出を行なった。なお、欠損値はその項目の集計から除外した。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に十分配慮する

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祝い」というポスターを掲示することにより行う。

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

一次調査では2,442科から回答を得た（回収率：61.0%）。このうち、「患者あり」と回答した診療科は299であり、報告患者数は合計920人（IPH：388人、EHO：354人、BCS：178人）であった。二次調査では、合計176診療科から調査票の返送が得られ（回収率：59.0%）、合計602人（IPH：279人、EHO：211人、BCS：112人）の臨床情報を得た。

1) 年間受療患者数

二次調査のデータから得られた重複率（同一患者が複数の診療科から報告される割合）は、IPH：0.0071（男：0.0235、女：0）、EHO：0.0186（男：0.0259、女：0.0101）、BCS：0.0261（男：0.0290、女：0.0217）であった。これらを考慮し、2014年の年間受療患者数を推計したところ、IPH：1000人（95%信頼区間、810-1300人）、EHO：770人（610-930人）、BCS：410人（300-530人）という結果を得た（表1～3）。有病率（人口10万対年間）はIPH：0.77、EHO：0.61、BCS：0.33であった。

男女別の年間受療患者数（95%信頼区間）は、IPH：男290人（200-390人）、女740人（550-920人）、EHO：男440人（330-540人）、女330人（240-420人）、BCS：男250人（160-330人）、女170人（110-220人）と推計された。男女比は、IPH 0.39：1、EHO 1.33：1、BCS 1.47：1である。

2) 門脈血行異常症患者の特性

門脈血行異常症患者の特性を表4に示す。確定診断例は、IPHの74%、EHOの93%、BCSの86%を占め、確定診断時の平均年齢はIPH：47歳、EHO：33歳、BCS：41歳であった。なお、EHOに関しては、10歳未満と40歳代に2峰性のピークを認め、IPHでは50歳代、BCSでは20～40歳代が多かった。発症(推定)から確定診断までの期間は1年未満が約6～7割を占めた。また、確定診断から本調査までの期間が1年以内の新患例はIPH：10%、EHO：12%、BCS：21%であり、11年以上の長期観察例も約3割に認めた。経過年数の中央値はIPH：7年、EHO：6年、BCS：6年であった。

診断時の重症度が以上の者は、IPH：63%、EHO：58%、BCS：44%であった。現在、特定疾患治療研究費によりBCSの病名で公費医療を受けている患者はBCSの44%であった。診断時の重症度別に公費医療を受けている者の割合を検討したところ、重症度では12%、
では33%、
で74%、
で50%、
で61%であり、重症度が高い者ほど公費医療を受けている者が多い傾向を認めた。

3) 嗜好品・薬物使用・既往歴(表5)

喫煙・飲酒習慣を検討したところ、BCSでは喫煙者、飲酒者がそれぞれ40%以上を占めた。また、経口避妊薬の服用歴は、BCS患者でのみ報告があった。既往歴として、胆嚢胆管炎や膵炎はEHOの9%、4%に認めた。静脈血栓症を有した者は、BCSやIPHに多かった(それぞれ15%と6%)。また、膠原病を有した者はIPH、BCSで多く(それぞれ7%と5%)、血液疾患はIPHで10%に認めた。悪性腫瘍の既往を有する者は、いずれの疾患も10%前後に認めた。

4) 診断時と比較した現在の状況(表6)

治癒・改善を報告した者はいずれの疾患も約3割であったが、悪化・死亡はIPH：11%、EHO：14%、BCS：22%に認めた。2014年の1年間に死亡した者は、IPH：11人(4%)、EHO：11人(5%)、BCS：10人(9%)であり、死因としては肝不全や肝がんが半数を占めた。

D. 考察

門脈血行異常症の全国疫学調査は、これまでも1984年、1999年²⁾、2005年³⁾に実施されており、約10年に1回の頻度で実施してきた。このうち、1999年および2005年調査は今回

と同様の手法にて実施したものである。今回の調査結果を1999年調査および2005年調査と比較すると、IPHとEHOの患者数は1999年以降で大きな変化を認めていない(IPH：920人(1999年調査)1850人(2005年調査)→1000人(2015年調査)；EHO：720人→450人→770人)。一方、BCSに関しては、2005年以降、患者数が増加傾向にある可能性が考えられた(280人→270人→410人)。その内訳としては、IPHとEHOにおいて、新患例(診断から本調査までの期間が1年以内の患者と定義)が減少している可能性がある(IPH：285人→179人→100人；EHO：274人→126人→92人)。一方、BCSでは、新患例もある程度存在し(78人→16人→86人)、診断から11年以上の長期観察例も増加傾向にあることから、患者数増加に影響した可能性がある。この現象が2015年に限って認められたのか、今後も継続して認められるのか、さらなる調査検討が必要であろう。

二次調査の結果、確定診断時の平均年齢はIPH：47歳、EHO：33歳、BCS：41歳であり、過去の報告と一致する結果であった^{2,3)}。なお、EHOに関しては、10歳未満と40歳代に2峰性のピークを認め、遺伝的素因の関与も疑われる。

BCSでは、一般集団と比べても⁴⁾、喫煙・飲酒習慣を有する者が多く、発症に関与している可能性が考えられる。しかし、本研究はあくまでもcase seriesとしての検討であるため、発症関連要因を調査するためには症例・対照研究などの分析疫学研究手法による検討が必要である。

公費医療に関しては、現在、BCS患者の約半数が受給しており、特に診断時の重症度が高い者では現在受給している者が多い。なお、受給対象である重症度以上の者では65%が受給していたが、
や
の者でも27%が受給していた。ただし、本調査では、診断時の重症度の情報を収集しており、現在の重症度に関する情報は収集していない。公費医療の申請・承認は、毎年、その時点の重症度に基づいて実施されることから、対象者の重症度が診断時から現在にかけて変化し、現在の公費医療受給状況に至った可能性も考えられる。

予後に関して、現在の状況を検討したところ、治癒は2%と非常に低率であるものの、治癒・改善・不変で80%～90%を占めており、門脈血行異常症は慢性的な経過を示し予後の

悪化は比較的少ない疾患であることが考えられた。ただし、これは length bias (本研究は1時点における case series としての検討であり、急激な経過を示し死亡したものは含まれにくい)の結果から得られた結論であるかもしれない。また、2014年の1年間に死亡した患者数(割合)を見ると、IPH:11人(4%)、EHO:11人(5%)、BCS:10人(9%)であり、死因としては肝不全や肝がんが半数を占めている。従って、門脈血行異常症患者の予後をさらに改善するためには、予後不良例を早期に見極め、肝機能のコントロールを図ること、肝がんのスクリーニング検査を定期的に行なうことが重要であると考えられる。

E. 結論

門脈血行異常症の全国疫学調査の結果を報告した。一次調査結果から推定された2014年の年間受療患者数はIPH:1000人(810-1300人)、EHO:770人(610-930人)、BCS:410人(300-530人)であった。有病率(人口10万対年間)はIPH:0.77、EHO:0.61、BCS:0.33である。男女比はIPH 0.39:1、EHO 1.33:1、BCS 1.47:1、確定診断時の平均年齢はIPH:47歳、EHO:33歳、BCS:41歳であった。診断時の重症度が以上の者は、IPH:63%、EHO:58%、BCS:44%であり、現在、特定疾患治療研究費によりBCSの病名で公費医療を受けている患者はBCSの44%であった。診断時と比較した本調査時の状況については、治癒・改善が31%、不変54%、悪化・死亡14%であり、3疾患とも同様の分布であった。

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) 田中隆, 廣田良夫, ほか:門脈血行異常症

全国疫学調査二次調査集計報告. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成12年度研究業績集.

- 3) 廣田良夫, 大藤さとこ, ほか:門脈血行異常症の全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業) 門脈血行異常症に関する調査研究班 平成18年度報告書
- 4) 厚生労働省. 平成26年国民健康・栄養調査結果の概要.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

大藤さとこ、福島若葉、中村好一・門脈血行異常症の全国疫学調査・第75回日本公衆衛生学会総会・グランフロント大阪・平成28年10月26日

大藤さとこ、福島若葉、中村好一・門脈血行異常症の全国疫学調査・第27回日本疫学会学術総会・ベルクラシック甲府・平成29年1月27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

表1. 門脈血行異常症の全国疫学調査 一次調査(最終結果:特発性門脈圧亢進症)

| 層 | 抽出率 | 対象科数 | 抽出科数 | 実抽出率 | 返送科数 | 返送率 | 報告患者数 | 推計患者数 |
|------------------|------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|-------|
| 内科(消化器担当) | | | | | | | | |
| 大学医学部附属病院 | 100% | 138 | 138 | 100.0% | 97 | 70.3% | 162 | 228.9 |
| 500床以上の一般病院 | 100% | 320 | 320 | 100.0% | 148 | 46.3% | 43 | 92.3 |
| 400～500床の一般病院 | 80% | 324 | 277 | 85.5% | 120 | 43.3% | 34 | 91.1 |
| 300～399床の一般病院 | 40% | 633 | 270 | 42.7% | 113 | 41.9% | 12 | 66.7 |
| 200～299床の一般病院 | 20% | 925 | 201 | 21.7% | 83 | 41.3% | 2 | 22.1 |
| 100～199床の一般病院 | 10% | 2,432 | 261 | 10.7% | 131 | 50.2% | 7 | 129.1 |
| 99床以下の一般病院 | 5% | 2,646 | 153 | 5.8% | 77 | 50.3% | 2 | 68.2 |
| 特別階層病院 | 100% | 3 | 3 | 100.0% | 3 | 100.0% | 22 | 21.8 |
| 小計 | | 7,421 | 1,623 | 21.9% | 772 | 47.6% | 284 | 720.3 |
| 外科(消化器担当) | | | | | | | | |
| 大学医学部附属病院 | 100% | 129 | 129 | 100.0% | 103 | 79.8% | 30 | 37.3 |
| 500床以上の一般病院 | 100% | 264 | 264 | 100.0% | 186 | 70.5% | 6 | 8.4 |
| 400～500床の一般病院 | 80% | 236 | 209 | 88.6% | 137 | 65.6% | 18 | 30.8 |
| 300～399床の一般病院 | 40% | 446 | 197 | 44.2% | 121 | 61.4% | 11 | 40.2 |
| 200～299床の一般病院 | 20% | 496 | 115 | 23.2% | 64 | 55.7% | 5 | 38.5 |
| 100～199床の一般病院 | 10% | 1,472 | 167 | 11.3% | 94 | 56.3% | 6 | 93.3 |
| 99床以下の一般病院 | 5% | 1,679 | 105 | 6.3% | 56 | 53.3% | 1 | 29.8 |
| 特別階層病院 | 100% | 3 | 3 | 100.0% | 3 | 100.0% | 5 | 5.0 |
| 小計 | | 4,725 | 1,189 | 25.2% | 764 | 64.3% | 82 | 283.4 |
| 小児科 | | | | | | | | |
| 大学医学部附属病院 | 100% | 125 | 125 | 100.0% | 106 | 84.8% | 6 | 7.0 |
| 500床以上の一般病院 | 100% | 235 | 235 | 100.0% | 193 | 82.1% | 4 | 4.9 |
| 400～500床の一般病院 | 80% | 214 | 188 | 87.9% | 150 | 79.8% | 1 | 1.4 |
| 300～399床の一般病院 | 40% | 352 | 158 | 44.9% | 117 | 74.1% | 0 | 0.0 |
| 200～299床の一般病院 | 20% | 330 | 87 | 26.4% | 58 | 66.7% | 0 | 0.0 |
| 100～199床の一般病院 | 10% | 679 | 86 | 12.7% | 60 | 69.8% | 0 | 0.0 |
| 99床以下の一般病院 | 5% | 749 | 60 | 8.0% | 39 | 65.0% | 0 | 0.0 |
| 特別階層病院 | 100% | - | - | - | - | - | 0 | 0.0 |
| 小計 | | 2,684 | 939 | 35.0% | 723 | 77.0% | 11 | 13.3 |
| 小児外科 | | | | | | | | |
| 大学医学部附属病院 | 100% | 62 | 62 | 100.0% | 49 | 79.0% | 6 | 7.5 |
| 500床以上の一般病院 | 100% | 81 | 81 | 100.0% | 68 | 84.0% | 2 | 2.4 |
| 400～500床の一般病院 | 80% | 35 | 35 | 100.0% | 28 | 80.0% | 2 | 2.5 |
| 300～399床の一般病院 | 40% | 25 | 18 | 72.0% | 11 | 61.1% | 0 | 0.0 |
| 200～299床の一般病院 | 20% | 24 | 17 | 70.8% | 12 | 70.6% | 1 | 2.0 |
| 100～199床の一般病院 | 10% | 30 | 18 | 60.0% | 8 | 44.4% | 0 | 0.0 |
| 99床以下の一般病院 | 5% | 28 | 19 | 67.9% | 7 | 36.8% | 0 | 0.0 |
| 特別階層病院 | 100% | - | - | - | - | - | 0 | 0.0 |
| 小計 | | 285 | 250 | 87.7% | 183 | 73.2% | 11 | 14.4 |
| 合計 | | 15,115 | 4,001 | 26.5% | 2,442 | 61.0% | 388 | 1,000 |

表2. 門脈血行異常症の全国疫学調査 一次調査(最終結果:肝外門脈閉塞症)

| 層 | 抽出率 | 対象科数 | 抽出科数 | 実抽出率 | 返送科数 | 返送率 | 報告患者数 | 推計患者数 |
|------------------|------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|-------|
| 内科(消化器担当) | | | | | | | | |
| 大学医学部附属病院 | 100% | 138 | 138 | 100.0% | 97 | 70.3% | 97 | 135.4 |
| 500床以上の一般病院 | 100% | 320 | 320 | 100.0% | 148 | 46.3% | 46 | 97.6 |
| 400～500床の一般病院 | 80% | 324 | 277 | 85.5% | 120 | 43.3% | 16 | 42.4 |
| 300～399床の一般病院 | 40% | 633 | 270 | 42.7% | 113 | 41.9% | 15 | 82.4 |
| 200～299床の一般病院 | 20% | 925 | 201 | 21.7% | 83 | 41.3% | 1 | 10.9 |
| 100～199床の一般病院 | 10% | 2,432 | 261 | 10.7% | 131 | 50.2% | 4 | 72.9 |
| 99床以下の一般病院 | 5% | 2,646 | 153 | 5.8% | 77 | 50.3% | 1 | 33.8 |
| 特別階層病院 | 100% | 3 | 3 | 100.0% | 3 | 100.0% | 16 | 15.7 |
| 小計 | | 7,421 | 1,623 | 21.9% | 772 | 47.6% | 196 | 491.2 |
| 外科(消化器担当) | | | | | | | | |
| 大学医学部附属病院 | 100% | 129 | 129 | 100.0% | 103 | 79.8% | 23 | 28.3 |
| 500床以上の一般病院 | 100% | 264 | 264 | 100.0% | 186 | 70.5% | 9 | 12.6 |
| 400～500床の一般病院 | 80% | 236 | 209 | 88.6% | 137 | 65.6% | 17 | 28.8 |
| 300～399床の一般病院 | 40% | 446 | 197 | 44.2% | 121 | 61.4% | 6 | 21.7 |
| 200～299床の一般病院 | 20% | 496 | 115 | 23.2% | 64 | 55.7% | 6 | 45.6 |
| 100～199床の一般病院 | 10% | 1,472 | 167 | 11.3% | 94 | 56.3% | 1 | 15.4 |
| 99床以下の一般病院 | 5% | 1,679 | 105 | 6.3% | 56 | 53.3% | 0 | 0.0 |
| 特別階層病院 | 100% | 3 | 3 | 100.0% | 3 | 100.0% | 4 | 3.9 |
| 小計 | | 4,725 | 1,189 | 25.2% | 764 | 64.3% | 66 | 156.2 |
| 小児科 | | | | | | | | |
| 大学医学部附属病院 | 100% | 125 | 125 | 100.0% | 106 | 84.8% | 23 | 26.6 |
| 500床以上の一般病院 | 100% | 235 | 235 | 100.0% | 193 | 82.1% | 6 | 7.2 |
| 400～500床の一般病院 | 80% | 214 | 188 | 87.9% | 150 | 79.8% | 1 | 1.4 |
| 300～399床の一般病院 | 40% | 352 | 158 | 44.9% | 117 | 74.1% | 0 | 0.0 |
| 200～299床の一般病院 | 20% | 330 | 87 | 26.4% | 58 | 66.7% | 0 | 0.0 |
| 100～199床の一般病院 | 10% | 679 | 86 | 12.7% | 60 | 69.8% | 0 | 0.0 |
| 99床以下の一般病院 | 5% | 749 | 60 | 8.0% | 39 | 65.0% | 0 | 0.0 |
| 特別階層病院 | 100% | - | - | - | - | - | 0 | 0.0 |
| 小計 | | 2,684 | 939 | 35.0% | 723 | 77.0% | 30 | 35.1 |
| 小児外科 | | | | | | | | |
| 大学医学部附属病院 | 100% | 62 | 62 | 100.0% | 49 | 79.0% | 36 | 44.8 |
| 500床以上の一般病院 | 100% | 81 | 81 | 100.0% | 68 | 84.0% | 10 | 11.7 |
| 400～500床の一般病院 | 80% | 35 | 35 | 100.0% | 28 | 80.0% | 5 | 6.2 |
| 300～399床の一般病院 | 40% | 25 | 18 | 72.0% | 11 | 61.1% | 0 | 0.0 |
| 200～299床の一般病院 | 20% | 24 | 17 | 70.8% | 12 | 70.6% | 11 | 21.6 |
| 100～199床の一般病院 | 10% | 30 | 18 | 60.0% | 8 | 44.4% | 0 | 0.0 |
| 99床以下の一般病院 | 5% | 28 | 19 | 67.9% | 7 | 36.8% | 0 | 0.0 |
| 特別階層病院 | 100% | - | - | - | - | - | 0 | 0.0 |
| 小計 | | 285 | 250 | 87.7% | 183 | 73.2% | 62 | 84.2 |
| 合計 | | 15,115 | 4,001 | 26.5% | 2,442 | 61.0% | 354 | 770 |

表3. 門脈血行異常症の全国疫学調査 一次調査(最終結果:バッド・キアリ症候群)

| 層 | 抽出率 | 対象科数 | 抽出科数 | 実抽出率 | 返送科数 | 返送率 | 報告患者数 | 推計患者数 |
|------------------|------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|-------|
| 内科(消化器担当) | | | | | | | | |
| 大学医学部附属病院 | 100% | 138 | 138 | 100.0% | 97 | 70.3% | 81 | 112.2 |
| 500床以上の一般病院 | 100% | 320 | 320 | 100.0% | 148 | 46.3% | 22 | 46.4 |
| 400～500床の一般病院 | 80% | 324 | 277 | 85.5% | 120 | 43.3% | 12 | 31.6 |
| 300～399床の一般病院 | 40% | 633 | 270 | 42.7% | 113 | 41.9% | 2 | 10.9 |
| 200～299床の一般病院 | 20% | 925 | 201 | 21.7% | 83 | 41.3% | 0 | 0.0 |
| 100～199床の一般病院 | 10% | 2,432 | 261 | 10.7% | 131 | 50.2% | 3 | 54.2 |
| 99床以下の一般病院 | 5% | 2,646 | 153 | 5.8% | 77 | 50.3% | 1 | 33.5 |
| 特別階層病院 | 100% | 3 | 3 | 100.0% | 3 | 100.0% | 11 | 10.7 |
| 小計 | | 7,421 | 1,623 | 21.9% | 772 | 47.6% | 132 | 299.5 |
| 外科(消化器担当) | | | | | | | | |
| 大学医学部附属病院 | 100% | 129 | 129 | 100.0% | 103 | 79.8% | 9 | 11.0 |
| 500床以上の一般病院 | 100% | 264 | 264 | 100.0% | 186 | 70.5% | 3 | 4.2 |
| 400～500床の一般病院 | 80% | 236 | 209 | 88.6% | 137 | 65.6% | 6 | 10.0 |
| 300～399床の一般病院 | 40% | 446 | 197 | 44.2% | 121 | 61.4% | 7 | 25.1 |
| 200～299床の一般病院 | 20% | 496 | 115 | 23.2% | 64 | 55.7% | 3 | 22.7 |
| 100～199床の一般病院 | 10% | 1,472 | 167 | 11.3% | 94 | 56.3% | 1 | 15.3 |
| 99床以下の一般病院 | 5% | 1,679 | 105 | 6.3% | 56 | 53.3% | 0 | 0.0 |
| 特別階層病院 | 100% | 3 | 3 | 100.0% | 3 | 100.0% | 10 | 9.7 |
| 小計 | | 4,725 | 1,189 | 25.2% | 764 | 64.3% | 39 | 98.1 |
| 小児科 | | | | | | | | |
| 大学医学部附属病院 | 100% | 125 | 125 | 100.0% | 106 | 84.8% | 0 | 0.0 |
| 500床以上の一般病院 | 100% | 235 | 235 | 100.0% | 193 | 82.1% | 3 | 3.6 |
| 400～500床の一般病院 | 80% | 214 | 188 | 87.9% | 150 | 79.8% | 1 | 1.4 |
| 300～399床の一般病院 | 40% | 352 | 158 | 44.9% | 117 | 74.1% | 0 | 0.0 |
| 200～299床の一般病院 | 20% | 330 | 87 | 26.4% | 58 | 66.7% | 1 | 5.6 |
| 100～199床の一般病院 | 10% | 679 | 86 | 12.7% | 60 | 69.8% | 0 | 0.0 |
| 99床以下の一般病院 | 5% | 749 | 60 | 8.0% | 39 | 65.0% | 0 | 0.0 |
| 特別階層病院 | 100% | - | - | - | - | - | 0 | 0.0 |
| 小計 | | 2,684 | 939 | 35.0% | 723 | 77.0% | 5 | 10.5 |
| 小児外科 | | | | | | | | |
| 大学医学部附属病院 | 100% | 62 | 62 | 100.0% | 49 | 79.0% | 2 | 2.4 |
| 500床以上の一般病院 | 100% | 81 | 81 | 100.0% | 68 | 84.0% | 0 | 0.0 |
| 400～500床の一般病院 | 80% | 35 | 35 | 100.0% | 28 | 80.0% | 0 | 0.0 |
| 300～399床の一般病院 | 40% | 25 | 18 | 72.0% | 11 | 61.1% | 0 | 0.0 |
| 200～299床の一般病院 | 20% | 24 | 17 | 70.8% | 12 | 70.6% | 0 | 0.0 |
| 100～199床の一般病院 | 10% | 30 | 18 | 60.0% | 8 | 44.4% | 0 | 0.0 |
| 99床以下の一般病院 | 5% | 28 | 19 | 67.9% | 7 | 36.8% | 0 | 0.0 |
| 特別階層病院 | 100% | - | - | - | - | - | 0 | 0.0 |
| 小計 | | 285 | 250 | 87.7% | 183 | 73.2% | 2 | 2.4 |
| 合計 | | 15,115 | 4,001 | 26.5% | 2,442 | 61.0% | 178 | 410 |

表4. 門脈血行異常症患者の特性

| 特性 | | IPH (N=279) | EHO (N=211) | BCS (N=112) |
|------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| 性別 | 男性 | 83 (30%) | 113 (54%) | 67 (60%) |
| 確定診断 | あり | 203/275 (74%) | 193/207 (93%) | 96/111 (86%) |
| 発症時の年齢(歳) | | | | |
| | 平均±標準偏差 | 44.7±19.3 | 25.2±25.3 | 38.3±15.6 |
| | 中央値(範囲) | 51 (0-86) | 14 (0-84) | 38 (9-81) |
| | 欠損 | 108 | 89 | 45 |
| 確定診断時の年齢(歳) | | | | |
| | 平均±標準偏差 | 47.0±19.1 | 33.1±24.9 | 40.5±16.0 |
| | 中央値(範囲) | 52 (1-86) | 37 (0-81) | 37 (9-81) |
| | 欠損 | 29 | 22 | 13 |
| 現在の年齢(歳) | | | | |
| | 平均±標準偏差 | 57.2±18.6 | 43.9±23.1 | 50.4±16.5 |
| | 中央値(範囲) | 62 (3-88) | 46 (0-92) | 48 (14-85) |
| | 欠損 | 0 | 1 | 1 |
| 発症から確定診断までの期間(年) | | | | |
| | <1 | 100 (62) | 81 (71) | 46 (71) |
| | 1-2 | 33 (21) | 16 (14) | 7 (11) |
| | 3-4 | 10 (6) | 5 (4) | 8 (12) |
| | 5+ | 18 (11) | 12 (11) | 4 (6) |
| 診断から現在までの期間(年) | | | | |
| | ≤1 | 26 (10) | 22 (12) | 21 (21) |
| | 2-5 | 75 (30) | 64 (34) | 22 (22) |
| | 6-10 | 59 (24) | 42 (22) | 19 (19) |
| | 11+ | 90 (36) | 61 (32) | 37 (37) |
| 診断時の重症度 | | | | |
| | | 34 (12%) | 42 (20%) | 17 (15%) |
| | | 69 (25%) | 47 (22%) | 46 (41%) |
| | | 80 (29%) | 46 (22%) | 23 (21%) |
| | | 9 (3%) | 6 (3%) | 8 (7%) |
| | | 87 (31%) | 70 (33%) | 18 (16%) |
| 公費負担 | | | | |
| | あり | 44/229 (19%) | 28/168 (17%) | 56/96 (58%) |
| | BCS | - | - | 49 (96%) |
| | BCS以外の特定疾患治療研究費 | 32 ^a (84%) | 20 ^b (71%) | |
| | その他の公費医療 | 7 ^c (16%) | 8 ^d (29%) | 5 ^e (4%) |

^a IPH20人、他の特定疾患7人、小児慢性特定疾患4人、申請中1人

^b IPH4人、EHO1人、他の特定疾患3人、小児慢性特定疾患12人

^c 透析1人、教育医療1人、身体障害者医療2人、生活保護3人

^d ウイルス肝炎1人、身体障害者医療2人、生活保護1人、特別児童扶養手当1人、乳児医療3人

^e 生活保護4人、精神疾患1人

表5. 門脈血行異常症患者の嗜好品・薬物使用・既往歴

| 項目 | IPH | EHO | BCS | |
|---------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 喫煙 | あり | 36/246 (15%) | 35/192 (18%) | 37/93 (40%) |
| 飲酒 | あり | 56/245 (23%) | 58/193 (18%) | 42/91 (46%) |
| 経口避妊薬 | あり | 0/228 (0%) | 0/188 (0%) | 2/88 (2%) |
| 既往歴 | 新生児臍炎 | 0/198 (0%) | 4/162 (2%) | 0/68 (0%) |
| | 胆嚢胆管炎 | 7/241 (3%) | 17/194 (9%) | 2/88 (2%) |
| | 膵炎 | 1/243 (0.4%) | 8/192 (4%) | 0/91 (0%) |
| | 肝炎 | 18/263 (7%) | 16/207 (8%) | 11/100 (11%) |
| | 静脈血栓症 | 14/243 (6%) | 5/191 (3%) | 14/92 (15%) |
| | うっ血性心不全 | 3/246 (1%) | 9/197 (5%) | 2/93 (2%) |
| | 膠原病 | 18/262 (7%) | 2/206 (1%) | 5/101 (5%) |
| | 血液疾患 | 25/263 (10%) | 13/207 (6%) | 6/103 (6%) |
| | 悪性腫瘍 | 27/265 (10%) | 25/206 (12%) | 9/101 (9%) |
| | 輸血歴 | 39/226 (17%) | 32/182 (18%) | 6/82 (7%) |
| 腹腔内手術既往 | 41/265 (15%) | 35/206 (17%) | 15/106 (14%) | |
| 摘脾術既往 | 24/269 (9%) | 12/205 (6%) | 1/107 (1%) | |

表6. 診断時と比較した現在の状況

| | IPH (N=279) | | EHO (N=211) | | BCS (N=112) | |
|------------------|-------------|--------|-------------|--------|-------------|--------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 治癒 | 5 | (2) | 5 | (2) | 2 | (2) |
| 改善 | 83 | (30) | 60 | (29) | 34 | (31) |
| 不変 | 159 | (58) | 115 | (55) | 51 | (46) |
| 悪化 | 18 | (7) | 19 | (9) | 14 | (13) |
| 死亡 | 11 | (4) | 11 | (5) | 10 | (9) |
| 不明 | 1 | | 0 | | 0 | |
| 記入なし | 2 | | 1 | | 1 | |
| < 「死亡」の場合、その内容 > | | | | | | |
| 消化管出血 | 0 | (0) | 1 | (9) | 1 | (10) |
| 肝不全 | 4 | (36) | 3 | (27) | 4 | (40) |
| 肝がん | 1 | (9) | 3 | (27) | 1 | (10) |
| その他 ^a | 6 | (55) | 4 | (36) | 4 | (40) |

^a IPH 6人の内訳は肝門部胆管癌1人、敗血症2人、腹腔内出血1人、間質性肺炎1人、不明1人、EHO 4人の内訳は肝門部胆管癌1人、胆管癌1人、膵癌1人、不明1人、BCS 4人の内訳は横行結腸癌1人、脳卒中2人、肺炎1人

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（H26-難治等（難）-一般-089）
分担研究報告書

潰瘍性大腸炎およびクローン病の有病者数推計に関する全国疫学調査 調査結果報告

研究協力者：西脇祐司（東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野）
村上義孝（東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野）
桑原絵里加（東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野）
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）
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）

研究要旨：難病疫学班が作成した調査マニュアルにしたがって、潰瘍性大腸炎、クローン病の全国疫学調査の一次調査を実施した。調査診療科を内科、外科、小児科、小児外科の4科とし、層化無作為抽出された全国3,741病院が調査対象施設とした。2015年12月に郵送調査を開始、2016年3月に終了・集計した結果、全国有病者数は潰瘍性大腸炎で22.0万人(18.4万人-25.5万人)、うち男性：11.9万人(10.0万人-13.8万人)、女性：10.1万人(8.4万人-11.8万人)、クローン病(確定例)で7.1万人(5.7万人-8.5万人)、うち男性：4.9万人(3.9万人-5.9万人)、女性：2.2万人(1.8万人-2.6万人)であった。

A．研究目的

潰瘍性大腸炎およびクローン病は大腸粘膜にびらんや潰瘍ができ、腹痛・下血を伴う下痢を起こす原因不明の病気である。今回、潰瘍性大腸炎およびクローン病の全国疫学調査を24年ぶりに実施し、両疾患の有病者数を男女別に推計したので、その結果を報告する。

B．研究方法

すでに本調査の方法の詳細は前年度報告書に記載したので、ここではその概略を記す。本調査の計画・実施に際しては、難病疫学班が作成した調査マニュアル「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」の中の一次調査の方法に準拠した。本調査研究を遂行するにあたっては、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（研究代表者：鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院内科）（以下、臨床班））と合同で調査を実施した。調査対象期間は、2015年1月1日～12月31日（過去1年間）とし、調査対象となる診療科は内科、外科、小児科、小児外科の4科とした。この4診療科を対象に全国病院を病床規模別に層化無作為抽出した標本を設計した結果、表1の機関数に示すように、

内科 1,561、外科 1,097、小児科 841、小児外科 213 の病院が調査対象となった。各医療施設からの有病者数の報告では、潰瘍性大腸炎は確定診断のみ、クローン病は確定診断と疑診例に分けて集計することとした。潰瘍性大腸炎およびクローン病の診断基準については臨床班が作成した診断基準「潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針(平成26年度改訂版)」(難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班)平成26年度分担研究報告書別冊)を使用した。

（倫理面への配慮）

本調査は医療施設(病院)を対象とし、当該医療施設の患者数をはがきに記載、返送してもらう郵送調査である。調査に関する説明と同意については、依頼状に調査目的を記載し、同意のもと葉書を返送してもらう旨を明示して実施した。なお調査委託に際し、業者との契約書に守秘義務条項を加えることで、個人情報保護に努めた。本調査に関わる調査計画書は東邦大学医学部倫理委員会で審議され、平成27年11月24日に承認された（承認番号27086）。

C. 研究結果と考察

図に調査時の回収率の推移を示す。最終的な回収数は 2,106 で、回収率は 56.7%であった。2016 年 3 月にプラトーに達した回収数であったが、未回収の大学病院と特別階層病院に電話による督促を実施した結果、回収数が増加し、全体で 60%弱の回収率を示した。

表 1 に調査機関数、回収数(回収率)と報告患者数(潰瘍性大腸炎(以下 UC)、クローン病(以下 CD))を示した。内科では回収数 751(48.1%)、報告数は UC:60,558 人、CD(確定):23,178 人、CD(疑診):1,250 人、外科では回収数 751(53.8%)、報告数は UC:9,011 人、CD(確定):5,568 人、CD(疑診):179 人、小児科では回収数 621(73.8%)、報告数は UC:1,902 人、CD(確定):942 人、CD(疑診):44 人、小児外科では回収数 144(67.6%)、報告数は UC:192 人、CD(確定):79 人、CD(疑診):11 人であった。全体では回収数 2,106(56.7%)、報告数は UC:71,663 人、CD(確定):29,767 人、CD(疑診):1,484 人であった。

表 2 に潰瘍性大腸炎、クローン病(確定・疑診)の推定有病患者数を示す。潰瘍性大腸炎は 219,700 人(95%信頼区間:184,000-255,400)で男性は 118,800 人(95%信頼区間:99,800-137,900)、女性は 100,800 人(95%信頼区間:83,900-117,800)であった。クローン病(確定)は 70,700 人(95%信頼区間:56,700-84,700)で男性は 49,100 人(95%信頼区間:38,900-59,300)、女性は 21,600 人(95%信頼区間:17,700-25,500)であった。クローン病(疑診)は 4,200 人(95%信頼区間:3,400-5,100)、男性は 2,800 人(95%信頼区間:2,200-3,400)、女性は 1,400 人(95%信頼区間:1,100-1,700)であった。参考まで付表 1 から付表 9 に各疾患の診療科・病床規模別の患者数を示した。

本調査の回収率は約 6 割と高く、病院規模(層)別で大学病院、特別階層での回収率は高い傾向にあった。診療科別では小児科(73.8%)、小児外科(67.6%)での回収率は高かった。小児科、小児外科では対象病院に大学病院、500 床以上の病院が多く、このため回収率が高くなったと考えられる。付表 1 をみると潰瘍性大腸炎では内科、外科では病床数にかかわらず患者が分布する傾向にある一方、小児科、小児外科では大学病院、500 床以上の病院に患者の半数以上がいる傾向があった。この傾向はクローン病での同様であった。

今回の有病者数推計の結果を衛生行政報告例における特定医療費(指定難病)受給者証所

持者数と比較すると、平成 27 年度(2015 年度)衛生行政報告例では潰瘍性大腸炎では 166,085 人、クローン病では 41,279 人であった。特定医療費(指定難病)受給者証所持者は受給者申請が必要であり、軽症例が含まれていない可能性がある。そのため「潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療市指針(平成 26 年度改訂版)」に基づく本研究における推計有病者数よりも少ない人数であるとも考えられる。いずれにせよ、本班の推計有病者数と行政報告にもとづく受給者証数に大幅な乖離がないことから、本研究の推計有病者数に大きな問題はないと思われる。

1992 年の全国疫学調査との比較であるが、平成 4 年度研究班では潰瘍性大腸炎 2.2 万人(2.1 万-2.4 万)、クローン病 7,200(6,400-8,000)と報告されている。この調査は 200 床以上の病院、約 6500 診療科を対象としているため、病床規模に制限をおかない本研究と同一対象でないことに留意すべきである。なお参考までに 200 床以上に限定した場合、本研究の推定有病者数は 146,800 人、クローン病(確定)は 50,000 人であった。2004 年に慶應義塾大学病院で実施された調査では当該症例の中で受給者証所持者の割合は潰瘍性大腸炎で 67.2%、クローン病で 76.7%であると報告されている。潰瘍性大腸炎・クローン病の全患者が受給者証保持者でない事実もあわせ考えると、衛生行政報告例と本研究の推定有病者数の乖離は 75%と 59%程度であるのも理解できるものといえる。

前回調査より有病者数が増加した要因としては、疾患の認知度が医師や患者側で向上したこと、大腸内視鏡による診断技術の改善といった技術的側面に加え、診断後の疾病管理の改善による罹病期間の延長や高齢化などが影響していると思われる。

本調査の限界として今回複数医療機関受診の重複率を考慮しなかったことがあげられる。これは調査方法上の問題であり、通常の難病疫学班の調査では二次調査の情報をもとに検討が実施される。ただ平成 4 年調査における重複率が 0.9%であり、2 院以上受診する患者が大多数でないことから、重複率の影響は低いと思われる。診療所を含めなかったことによる有病者数の過小評価の問題であるが、一病院あたり有病者数は病床規模が大きくなるにつれて増加する傾向がみられる。このことから対象疾患の患者が病床規模の大きい大病院に集中して受診していると推察される。

本研究の有病者数は診療所を除外しているものの、わが国の潰瘍性大腸炎、クローン病の有病者数を反映した数であるといえよう。

D . 引用文献

1. 中村健一、守田則一、大野良之、玉腰暁子、柳川洋 . 全国疫学調査にもとづく炎症性腸疾患受療患者数の推計 . 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成4年度研究報告書(班長武藤徹一郎) .
2. 川村孝、永井正規、玉腰暁子、橋本修二 . 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 . 平成18年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業(主任研究者永井正規) .

E . 研究発表

- 1 . 論文発表 (書籍を含む)
特になし
- 2 . 学会発表

特になし

F . 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

G . 共同研究を行った他の難病研究班

本研究は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(研究代表者:鈴木康夫(東邦大学医療センター佐倉病院内科))との共同研究として実施した。

図 本調査における回収状況

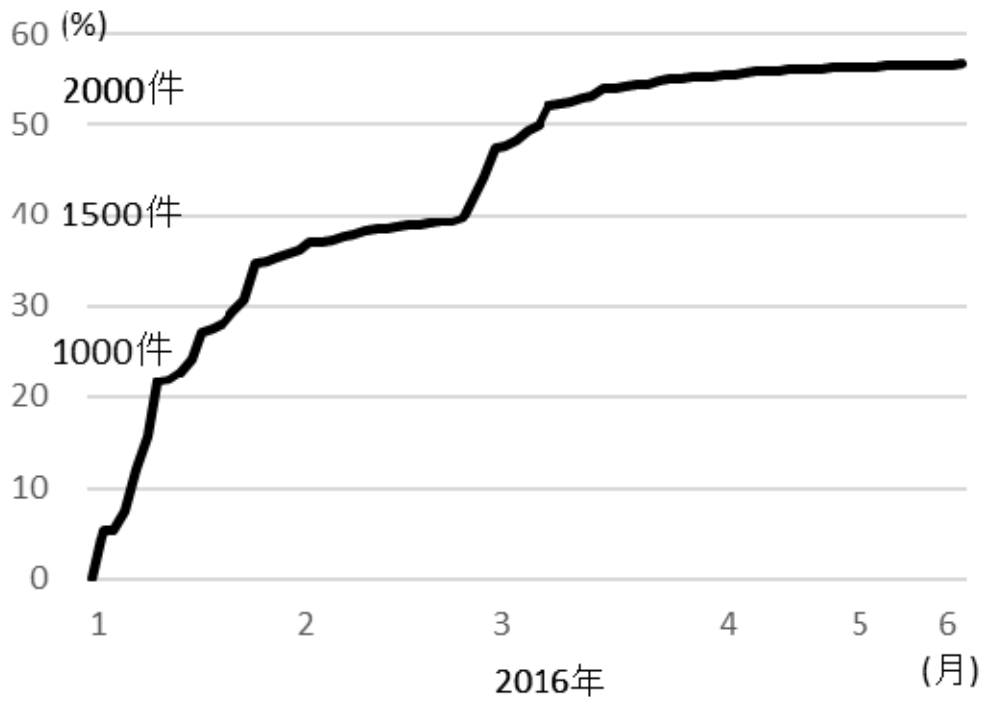


表1 診療科・病院規模別にみた調査票の回収状況

| 診療科 | 層 | 機関数 | | | 報告患者数 | | |
|------|----------|--------|---------------|---------------|--------|--------|--------|
| | | 全数 | 調査対象 | 回収率 | UC | CD(確定) | CD(疑診) |
| 内科 | 大学病院 | 140 | 140 (100.0%) | 108 (77.1%) | 23,959 | 10,216 | 403 |
| | 500床以上 | 305 | 305 (100.0%) | 156 (51.1%) | 15,754 | 4,236 | 380 |
| | 400～499床 | 341 | 273 (80.1%) | 117 (42.9%) | 6,074 | 1,609 | 241 |
| | 300～399床 | 627 | 251 (40.0%) | 107 (42.6%) | 4,933 | 1,368 | 91 |
| | 200～299床 | 937 | 187 (20.0%) | 78 (41.7%) | 1,198 | 235 | 18 |
| | 100～199床 | 2,440 | 244 (10.0%) | 106 (43.4%) | 582 | 129 | 13 |
| | 99床以下 | 2,622 | 131 (5.0%) | 55 (42.0%) | 373 | 100 | 5 |
| | 特別病院 | 30 | 30 (100.0%) | 24 (80.0%) | 7,685 | 5,285 | 99 |
| | 小計 | 7,442 | 1,561 (21.0%) | 751 (48.1%) | 60,558 | 23,178 | 1,250 |
| 外科 | 大学病院 | 135 | 135 (100.0%) | 104 (77.0%) | 1,992 | 1,407 | 36 |
| | 500床以上 | 258 | 258 (100.0%) | 149 (57.8%) | 2,490 | 1,487 | 29 |
| | 400～499床 | 242 | 194 (80.2%) | 95 (49.0%) | 1,887 | 2,112 | 74 |
| | 300～399床 | 441 | 177 (40.1%) | 98 (55.4%) | 1,261 | 293 | 22 |
| | 200～299床 | 511 | 103 (20.2%) | 48 (46.6%) | 374 | 68 | 4 |
| | 100～199床 | 1,471 | 148 (10.1%) | 63 (42.6%) | 720 | 158 | 14 |
| | 99床以下 | 1,644 | 81 (4.9%) | 33 (40.7%) | 287 | 43 | 0 |
| | 特別病院 | 1 | 1 (100.0%) | 0 (0.0%) | 0 | 0 | 0 |
| | 小計 | 4,703 | 1,097 (23.3%) | 590 (53.8%) | 9,011 | 5,568 | 179 |
| 小児科 | 大学病院 | 125 | 125 (100.0%) | 114 (91.2%) | 1,543 | 756 | 29 |
| | 500床以上 | 232 | 232 (100.0%) | 166 (71.6%) | 216 | 123 | 11 |
| | 400～499床 | 222 | 178 (80.2%) | 142 (79.8%) | 35 | 19 | 1 |
| | 300～399床 | 349 | 139 (39.8%) | 100 (71.9%) | 19 | 11 | 2 |
| | 200～299床 | 341 | 68 (19.9%) | 40 (58.8%) | 25 | 2 | 1 |
| | 100～199床 | 662 | 63 (9.5%) | 39 (61.9%) | 45 | 27 | 0 |
| | 99床以下 | 735 | 35 (4.8%) | 19 (54.3%) | 5 | 0 | 0 |
| | 特別病院 | 1 | 1 (100.0%) | 1 (100.0%) | 14 | 4 | 0 |
| | 小計 | 2,667 | 841 (31.5%) | 621 (73.8%) | 1,902 | 942 | 44 |
| 小児外科 | 大学病院 | 80 | 80 (100.0%) | 66 (82.5%) | 162 | 66 | 7 |
| | 500床以上 | 83 | 83 (100.0%) | 53 (63.9%) | 23 | 13 | 2 |
| | 400～499床 | 35 | 28 (80.0%) | 13 (46.4%) | 3 | 0 | 0 |
| | 300～399床 | 27 | 11 (40.7%) | 5 (45.5%) | 1 | 0 | 1 |
| | 200～299床 | 26 | 6 (23.1%) | 5 (83.3%) | 2 | 0 | 0 |
| | 100～199床 | 31 | 3 (9.7%) | 2 (66.7%) | 1 | 0 | 1 |
| | 99床以下 | 28 | 2 (7.1%) | 0 (0.0%) | 0 | 0 | 0 |
| | 特別病院 | - | - | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 小計 | 310 | 213 (68.7%) | 144 (67.6%) | 192 | 79 | 11 |
| 合計 | 大学病院 | 480 | 480 (100.0%) | 392 (81.7%) | 27,656 | 12,445 | 475 |
| | 500床以上 | 878 | 878 (100.0%) | 524 (59.7%) | 18,483 | 5,859 | 422 |
| | 400～499床 | 840 | 673 (80.1%) | 367 (54.5%) | 7,999 | 3,740 | 316 |
| | 300～399床 | 1,444 | 578 (40.0%) | 310 (53.6%) | 6,214 | 1,672 | 116 |
| | 200～299床 | 1,815 | 364 (20.1%) | 171 (47.0%) | 1,599 | 305 | 23 |
| | 100～199床 | 4,604 | 458 (9.9%) | 210 (45.9%) | 1,348 | 314 | 28 |
| | 99床以下 | 5,029 | 249 (5.0%) | 107 (43.0%) | 665 | 143 | 5 |
| | 特別病院 | 32 | 32 (100.0%) | 25 (78.1%) | 7,699 | 5,289 | 99 |
| | 合計 | 15,122 | 3,712 (24.5%) | 2,106 (56.7%) | 71,663 | 29,767 | 1,484 |

表2 潰瘍性大腸炎、クローン病(確定・疑診)の推定有病患者数

| 疾患名 | 性別 | 推計患者数 | 標準誤差 | 患者数の95%信頼区間 | |
|-----------|-----|---------|--------|-------------|-----------|
| 潰瘍性大腸炎 | 男女計 | 219,700 | 18,200 | 184,000 | ~ 255,400 |
| | 男性 | 118,800 | 9,700 | 99,800 | ~ 137,900 |
| | 女性 | 100,800 | 8,700 | 83,900 | ~ 117,800 |
| クローン病(確定) | 男女計 | 70,700 | 7,100 | 56,700 | ~ 84,700 |
| | 男性 | 49,100 | 5,200 | 38,900 | ~ 59,300 |
| | 女性 | 21,600 | 2,000 | 17,700 | ~ 25,500 |
| クローン病(疑診) | 男女計 | 4,200 | 440 | 3,400 | ~ 5,100 |
| | 男性 | 2,800 | 320 | 2,200 | ~ 3,400 |
| | 女性 | 1,400 | 150 | 1,100 | ~ 1,700 |

付表1 潰瘍性大腸炎（確定診断：男女計）の推計患者数

| 診療科 | 層 | 推計患者数 | 標準誤差 | 患者数の95%信頼区間 | |
|---------|----------|-----------|----------|-------------|-------------|
| 内科 | 大学病院 | 31,058.0 | 1,741.8 | 27,644.1 | ~ 34,471.9 |
| | 500床以上 | 30,801.1 | 1,608.6 | 27,648.3 | ~ 33,953.9 |
| | 400~499床 | 17,702.9 | 2,106.9 | 13,573.4 | ~ 21,832.4 |
| | 300~399床 | 28,906.5 | 3,773.7 | 21,510.1 | ~ 36,302.9 |
| | 200~299床 | 14,391.4 | 3,453.2 | 7,623.1 | ~ 21,159.7 |
| | 100~199床 | 13,397.0 | 2,372.2 | 8,747.4 | ~ 18,046.6 |
| | 99床以下 | 17,781.9 | 13,958.4 | 0.0 | ~ 45,140.4 |
| | 特別病院 | 9,606.3 | 1,257.6 | 7,141.4 | ~ 12,071.2 |
| | 小計 | 163,645.1 | 15,436.1 | 133,390.4 | ~ 193,899.8 |
| 外科 | 大学病院 | 2,585.8 | 240.5 | 2,114.5 | ~ 3,057.1 |
| | 500床以上 | 4,311.5 | 1,781.8 | 819.2 | ~ 7,803.8 |
| | 400~499床 | 4,806.9 | 2,653.5 | 0.0 | ~ 10,007.8 |
| | 300~399床 | 5,674.5 | 1,353.5 | 3,021.7 | ~ 8,327.3 |
| | 200~299床 | 3,981.5 | 1,088.9 | 1,847.3 | ~ 6,115.7 |
| | 100~199床 | 16,811.4 | 7,027.3 | 3,037.8 | ~ 30,585.0 |
| | 99床以下 | 14,297.8 | 5,522.2 | 3,474.4 | ~ 25,121.2 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 52,469.4 | 9,652.4 | 33,550.7 | ~ 71,388.1 |
| 小児科 | 大学病院 | 1,691.9 | 367.5 | 971.7 | ~ 2,412.1 |
| | 500床以上 | 301.9 | 51.5 | 201.0 | ~ 402.8 |
| | 400~499床 | 54.7 | 7.1 | 40.9 | ~ 68.5 |
| | 300~399床 | 66.3 | 15.5 | 36.0 | ~ 96.6 |
| | 200~299床 | 213.1 | 182.1 | 0.0 | ~ 570.0 |
| | 100~199床 | 763.8 | 668.4 | 0.0 | ~ 2,073.8 |
| | 99床以下 | 193.4 | 130.6 | 0.0 | ~ 449.4 |
| | 特別病院 | 14.0 | 0.0 | 14.0 | ~ 14.0 |
| | 小計 | 3,299.1 | 796.8 | 1,737.3 | ~ 4,860.9 |
| 小児外科 | 大学病院 | 196.4 | 26.4 | 144.6 | ~ 248.2 |
| | 500床以上 | 36.0 | 6.9 | 22.5 | ~ 49.5 |
| | 400~499床 | 8.1 | 4.5 | 0.0 | ~ 16.9 |
| | 300~399床 | 5.4 | 4.4 | 0.0 | ~ 14.1 |
| | 200~299床 | 10.4 | 8.5 | 0.0 | ~ 27.1 |
| | 100~199床 | 15.5 | 10.8 | 0.0 | ~ 36.6 |
| | 99床以下 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 271.8 | 31.2 | 210.6 | ~ 333.0 |
| 計 | | 219,685.4 | 18,223.0 | 183,968.3 | ~ 255,402.5 |
| 計(丸め適用) | | 219,700.0 | 18,200.0 | 184,000.0 | ~ 255,400.0 |

付表2 潰瘍性大腸炎（確定診断：男性）の推計患者数

| 診療科 | 層 | 推計患者数 | 標準誤差 | 患者数の95%信頼区間 | |
|---------|-----------|----------|----------|-------------|-------------|
| 内科 | 大学病院 | 16,048.1 | 934.7 | 14,216.0 | ~ 17,880.2 |
| | 500床以上 | 16,102.4 | 892.2 | 14,353.8 | ~ 17,851.0 |
| | 400~499床 | 9,137.1 | 1,147.6 | 6,887.7 | ~ 11,386.5 |
| | 300~399床 | 15,616.4 | 2,082.5 | 11,534.7 | ~ 19,698.1 |
| | 200~299床 | 8,997.6 | 2,216.5 | 4,653.3 | ~ 13,341.9 |
| | 100~199床 | 7,849.4 | 1,475.6 | 4,957.3 | ~ 10,741.5 |
| | 99床以下 | 9,486.9 | 7,289.3 | 0.0 | ~ 23,773.9 |
| | 特別病院 | 4,907.5 | 683.4 | 3,568.0 | ~ 6,247.0 |
| | 小計 | 88,145.4 | 8,247.1 | 71,981.1 | ~ 104,309.7 |
| 外科 | 大学病院 | 1,424.0 | 130.6 | 1,168.0 | ~ 1,680.0 |
| | 500床以上 | 2,422.4 | 990.7 | 480.7 | ~ 4,364.1 |
| | 400~499床 | 2,631.4 | 1,452.4 | 0.0 | ~ 5,478.1 |
| | 300~399床 | 3,109.5 | 745.6 | 1,648.1 | ~ 4,570.9 |
| | 200~299床 | 2,065.3 | 584.8 | 919.1 | ~ 3,211.5 |
| | 100~199床 | 9,783.3 | 3,721.1 | 2,489.9 | ~ 17,076.7 |
| | 99床以下 | 7,522.5 | 2,908.4 | 1,822.0 | ~ 13,223.0 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 28,958.4 | 5,129.5 | 18,904.6 | ~ 39,012.2 |
| 小児科 | 大学病院 | 889.3 | 192.5 | 512.1 | ~ 1,266.5 |
| | 500床以上 | 134.2 | 20.8 | 93.5 | ~ 174.9 |
| | 400~499床 | 34.4 | 4.7 | 25.3 | ~ 43.5 |
| | 300~399床 | 27.9 | 9.0 | 10.2 | ~ 45.6 |
| | 200~299床 | 119.4 | 110.9 | 0.0 | ~ 336.7 |
| | 100~199床 | 322.5 | 277.6 | 0.0 | ~ 866.6 |
| | 99床以下 | 38.7 | 37.2 | 0.0 | ~ 111.6 |
| | 特別病院 | | | | |
| | 小計 | 1,574.4 | 358.2 | 872.3 | ~ 2,276.5 |
| 小児外科 | 大学病院 | 107.9 | 13.9 | 80.6 | ~ 135.2 |
| | 500床以上 | 15.7 | 3.0 | 9.8 | ~ 21.6 |
| | 400~499床 | 8.1 | 4.5 | 0.0 | ~ 16.9 |
| | 300~399床 | 5.4 | 4.4 | 0.0 | ~ 14.1 |
| | 200~299床 | 10.4 | 8.5 | 0.0 | ~ 27.1 |
| | 100~199床 | 15.5 | 10.8 | 0.0 | ~ 36.6 |
| | 99床以下 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 163.0 | 20.8 | 122.2 | ~ 203.8 |
| 計 | 118,841.2 | 9,718.8 | 99,792.4 | ~ 137,890.0 | |
| 計(丸め適用) | 118,800.0 | 9,700.0 | 99,800.0 | ~ 137,900.0 | |

付表3 潰瘍性大腸炎（確定診断：女性）の推計患者数

| 診療科 | 層 | 推計患者数 | 標準誤差 | 患者数の95%信頼区間 | |
|---------|----------|-----------|---------|-------------|-------------|
| 内科 | 大学病院 | 15,009.8 | 878.0 | 13,289.0 | ~ 16,730.6 |
| | 500床以上 | 14,698.7 | 825.7 | 13,080.4 | ~ 16,317.0 |
| | 400~499床 | 8,565.8 | 1,110.0 | 6,390.2 | ~ 10,741.4 |
| | 300~399床 | 13,290.1 | 1,750.2 | 9,859.6 | ~ 16,720.6 |
| | 200~299床 | 5,393.8 | 1,402.5 | 2,644.9 | ~ 8,142.7 |
| | 100~199床 | 5,547.5 | 1,014.3 | 3,559.4 | ~ 7,535.6 |
| | 99床以下 | 8,295.1 | 6,677.4 | 0.0 | ~ 21,382.8 |
| | 特別病院 | 4,698.8 | 585.9 | 3,550.5 | ~ 5,847.1 |
| | 小計 | 75,499.6 | 7,326.3 | 61,140.1 | ~ 89,859.1 |
| 外科 | 大学病院 | 1,161.8 | 113.4 | 939.6 | ~ 1,384.0 |
| | 500床以上 | 1,889.1 | 791.4 | 337.9 | ~ 3,440.3 |
| | 400~499床 | 2,175.5 | 1,201.5 | 0.0 | ~ 4,530.5 |
| | 300~399床 | 2,565.0 | 611.9 | 1,365.7 | ~ 3,764.3 |
| | 200~299床 | 1,916.3 | 520.3 | 896.5 | ~ 2,936.1 |
| | 100~199床 | 7,028.1 | 3,340.8 | 480.2 | ~ 13,576.0 |
| | 99床以下 | 6,775.3 | 2,663.6 | 1,554.6 | ~ 11,996.0 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 23,511.1 | 4,580.8 | 14,532.8 | ~ 32,489.4 |
| 小児科 | 大学病院 | 802.6 | 175.0 | 459.5 | ~ 1,145.7 |
| | 500床以上 | 167.7 | 31.6 | 105.8 | ~ 229.6 |
| | 400~499床 | 20.3 | 4.0 | 12.5 | ~ 28.1 |
| | 300~399床 | 38.4 | 11.7 | 15.4 | ~ 61.4 |
| | 200~299床 | 93.8 | 71.7 | 0.0 | ~ 234.4 |
| | 100~199床 | 441.3 | 390.9 | 0.0 | ~ 1,207.5 |
| | 99床以下 | 154.7 | 115.6 | 0.0 | ~ 381.3 |
| | 特別病院 | 6.0 | 0.0 | 6.0 | ~ 6.0 |
| | 小計 | 1,724.8 | 450.7 | 841.5 | ~ 2,608.1 |
| 小児外科 | 大学病院 | 88.5 | 13.5 | 62.1 | ~ 114.9 |
| | 500床以上 | 20.4 | 5.3 | 9.9 | ~ 30.9 |
| | 400~499床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 300~399床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 200~299床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 100~199床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 99床以下 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 108.9 | 14.5 | 80.5 | ~ 137.3 |
| 計 | | 100,844.4 | 8,652.3 | 83,885.9 | ~ 117,802.9 |
| 計(丸め適用) | | 100,800.0 | 8,700.0 | 83,900.0 | ~ 117,800.0 |

付表4 クロウン病（確定診断：男女計）の推計患者数

| 診療科 | 層 | 推計患者数 | 標準誤差 | 患者数の95%信頼区間 | |
|---------|----------|----------|----------|-------------|------------|
| 内科 | 大学病院 | 13,243.0 | 662.9 | 11,943.8 | ~ 14,542.2 |
| | 500床以上 | 8,281.9 | 501.1 | 7,299.8 | ~ 9,264.0 |
| | 400~499床 | 4,689.5 | 702.2 | 3,313.3 | ~ 6,065.7 |
| | 300~399床 | 8,016.2 | 1,817.7 | 4,453.5 | ~ 11,578.9 |
| | 200~299床 | 2,823.0 | 1,051.1 | 762.7 | ~ 4,883.3 |
| | 100~199床 | 2,969.4 | 1,271.8 | 476.6 | ~ 5,462.2 |
| | 99床以下 | 4,767.3 | 4,343.6 | 0.0 | ~ 13,280.8 |
| | 特別病院 | 6,606.3 | 1,210.3 | 4,234.1 | ~ 8,978.5 |
| | 小計 | 51,396.6 | 5,248.0 | 41,110.5 | ~ 61,682.7 |
| 外科 | 大学病院 | 1,826.4 | 204.9 | 1,424.7 | ~ 2,228.1 |
| | 500床以上 | 2,574.8 | 1,136.3 | 347.6 | ~ 4,802.0 |
| | 400~499床 | 5,380.0 | 3,826.8 | 0.0 | ~ 12,880.6 |
| | 300~399床 | 1,318.5 | 309.4 | 712.1 | ~ 1,924.9 |
| | 200~299床 | 723.9 | 239.1 | 255.3 | ~ 1,192.5 |
| | 100~199床 | 3,689.2 | 2,402.5 | 0.0 | ~ 8,398.2 |
| | 99床以下 | 2,142.2 | 1,157.9 | 0.0 | ~ 4,411.7 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 17,655.0 | 4,821.2 | 8,205.5 | ~ 27,104.5 |
| 小児科 | 大学病院 | 828.9 | 169.5 | 496.7 | ~ 1,161.1 |
| | 500床以上 | 171.9 | 40.8 | 92.0 | ~ 251.8 |
| | 400~499床 | 29.7 | 5.0 | 19.9 | ~ 39.5 |
| | 300~399床 | 38.4 | 11.7 | 15.4 | ~ 61.4 |
| | 200~299床 | 17.1 | 15.8 | 0.0 | ~ 48.1 |
| | 100~199床 | 458.3 | 439.2 | 0.0 | ~ 1,319.1 |
| | 99床以下 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 特別病院 | 4.0 | 0.0 | 4.0 | ~ 4.0 |
| | 小計 | 1,548.3 | 473.0 | 621.3 | ~ 2,475.3 |
| 小児外科 | 大学病院 | 80.0 | 14.5 | 51.6 | ~ 108.4 |
| | 500床以上 | 20.4 | 5.3 | 9.9 | ~ 30.9 |
| | 400~499床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 300~399床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 200~299床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 100~199床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 99床以下 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 100.4 | 15.4 | 70.2 | ~ 130.6 |
| 計 | 70,700.3 | 7,142.1 | 56,701.8 | ~ 84,698.8 | |
| 計(丸め適用) | 70,700.0 | 7,100.0 | 56,700.0 | ~ 84,700.0 | |

付表5 クロウン病（確定診断：男性）の推計患者数

| 診療科 | 層 | 推計患者数 | 標準誤差 | 患者数の95%信頼区間 | |
|---------|----------|----------|---------|-------------|------------|
| 内科 | 大学病院 | 8,788.9 | 473.2 | 7,861.4 | ~ 9,716.4 |
| | 500床以上 | 5,482.2 | 348.2 | 4,799.8 | ~ 6,164.6 |
| | 400~499床 | 3,133.1 | 463.2 | 2,225.2 | ~ 4,041.0 |
| | 300~399床 | 5,625.4 | 1,348.7 | 2,981.9 | ~ 8,268.9 |
| | 200~299床 | 2,150.3 | 781.0 | 619.5 | ~ 3,681.1 |
| | 100~199床 | 2,278.9 | 988.4 | 341.7 | ~ 4,216.1 |
| | 99床以下 | 3,527.8 | 3,270.9 | 0.0 | ~ 9,938.7 |
| | 特別病院 | 4,571.3 | 869.4 | 2,867.3 | ~ 6,275.3 |
| | 小計 | 35,557.9 | 3,926.8 | 27,861.3 | ~ 43,254.5 |
| 外科 | 大学病院 | 1,251.3 | 136.3 | 984.1 | ~ 1,518.5 |
| | 500床以上 | 1,830.2 | 806.3 | 249.8 | ~ 3,410.6 |
| | 400~499床 | 3,714.1 | 2,650.1 | 0.0 | ~ 8,908.3 |
| | 300~399床 | 900.0 | 210.7 | 487.1 | ~ 1,312.9 |
| | 200~299床 | 553.6 | 183.1 | 194.8 | ~ 912.4 |
| | 100~199床 | 2,708.5 | 1,724.1 | 0.0 | ~ 6,087.7 |
| | 99床以下 | 1,494.5 | 808.7 | 0.0 | ~ 3,079.5 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 12,452.2 | 3,375.8 | 5,835.6 | ~ 19,068.8 |
| 小児科 | 大学病院 | 526.3 | 108.0 | 314.5 | ~ 738.1 |
| | 500床以上 | 109.0 | 24.8 | 60.4 | ~ 157.6 |
| | 400~499床 | 20.3 | 4.0 | 12.5 | ~ 28.1 |
| | 300~399床 | 24.4 | 8.6 | 7.5 | ~ 41.3 |
| | 200~299床 | 17.1 | 15.8 | 0.0 | ~ 48.1 |
| | 100~199床 | 322.5 | 309.1 | 0.0 | ~ 928.3 |
| | 99床以下 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 特別病院 | 4.0 | 0.0 | 4.0 | ~ 4.0 |
| | 小計 | 1,023.6 | 328.9 | 379.0 | ~ 1,668.2 |
| 小児外科 | 大学病院 | 60.6 | 11.9 | 37.3 | ~ 83.9 |
| | 500床以上 | 12.5 | 4.1 | 4.5 | ~ 20.5 |
| | 400~499床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 300~399床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 200~299床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 100~199床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 99床以下 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 73.1 | 12.6 | 48.4 | ~ 97.8 |
| 計 | | 49,106.8 | 5,188.8 | 38,936.8 | ~ 59,276.8 |
| 計(丸め適用) | | 49,100.0 | 5,200.0 | 38,900.0 | ~ 59,300.0 |

付表6 クロウン病（確定診断：女性）の推計患者数

| 診療科 | 層 | 推計患者数 | 標準誤差 | 患者数の95%信頼区間 | |
|---------|----------|----------|---------|-------------|------------|
| 内科 | 大学病院 | 4,454.1 | 230.8 | 4,001.8 | ~ 4,906.4 |
| | 500床以上 | 2,799.7 | 190.1 | 2,427.2 | ~ 3,172.2 |
| | 400~499床 | 1,556.4 | 248.6 | 1,069.2 | ~ 2,043.6 |
| | 300~399床 | 2,390.8 | 489.0 | 1,432.3 | ~ 3,349.3 |
| | 200~299床 | 672.7 | 296.5 | 91.6 | ~ 1,253.8 |
| | 100~199床 | 690.6 | 296.6 | 109.2 | ~ 1,272.0 |
| | 99床以下 | 1,239.5 | 1,075.5 | 0.0 | ~ 3,347.6 |
| | 特別病院 | 2,035.0 | 343.5 | 1,361.7 | ~ 2,708.3 |
| | 小計 | 15,838.8 | 1,356.8 | 13,179.4 | ~ 18,498.2 |
| 外科 | 大学病院 | 575.0 | 72.2 | 433.5 | ~ 716.5 |
| | 500床以上 | 744.6 | 330.4 | 97.1 | ~ 1,392.1 |
| | 400~499床 | 1,666.0 | 1,176.8 | 0.0 | ~ 3,972.6 |
| | 300~399床 | 418.5 | 103.2 | 216.2 | ~ 620.8 |
| | 200~299床 | 170.3 | 64.7 | 43.5 | ~ 297.1 |
| | 100~199床 | 980.7 | 682.5 | 0.0 | ~ 2,318.4 |
| | 99床以下 | 647.6 | 362.1 | 0.0 | ~ 1,357.3 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 5,202.7 | 1,452.9 | 2,355.0 | ~ 8,050.4 |
| 小児科 | 大学病院 | 302.6 | 61.5 | 182.1 | ~ 423.1 |
| | 500床以上 | 62.9 | 16.5 | 30.5 | ~ 95.3 |
| | 400~499床 | 9.4 | 2.3 | 5.0 | ~ 13.8 |
| | 300~399床 | 14.0 | 5.8 | 2.7 | ~ 25.3 |
| | 200~299床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 100~199床 | 135.8 | 130.1 | 0.0 | ~ 390.9 |
| | 99床以下 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 524.7 | 145.0 | 240.5 | ~ 808.9 |
| 小児外科 | 大学病院 | 19.4 | 3.2 | 13.2 | ~ 25.6 |
| | 500床以上 | 7.8 | 2.0 | 3.8 | ~ 11.8 |
| | 400~499床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 300~399床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 200~299床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 100~199床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 99床以下 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 27.2 | 3.7 | 19.9 | ~ 34.5 |
| 計 | | 21,593.4 | 1,993.2 | 17,686.7 | ~ 25,500.1 |
| 計(丸め適用) | | 21,600.0 | 2,000.0 | 17,700.0 | ~ 25,500.0 |

付表7 クローン病（疑診例：男女計）の推計患者数

| 診療科 | 層 | 推計患者数 | 標準誤差 | 患者数の95%信頼区間 | |
|---------|----------|---------|-------|-------------|-----------|
| 内科 | 大学病院 | 522.4 | 49.7 | 424.9 | ~ 619.9 |
| | 500床以上 | 742.9 | 141.0 | 466.6 | ~ 1,019.2 |
| | 400~499床 | 702.4 | 254.9 | 202.9 | ~ 1,201.9 |
| | 300~399床 | 533.2 | 116.0 | 305.9 | ~ 760.5 |
| | 200~299床 | 216.2 | 64.9 | 88.9 | ~ 343.5 |
| | 100~199床 | 299.2 | 130.1 | 44.1 | ~ 554.3 |
| | 99床以下 | 238.4 | 153.2 | 0.0 | ~ 538.7 |
| | 特別病院 | 123.8 | 32.9 | 59.3 | ~ 188.3 |
| | 小計 | 3,378.5 | 382.7 | 2,628.4 | ~ 4,128.6 |
| 外科 | 大学病院 | 46.7 | 10.8 | 25.5 | ~ 67.9 |
| | 500床以上 | 50.2 | 11.4 | 27.9 | ~ 72.5 |
| | 400~499床 | 188.5 | 86.1 | 19.7 | ~ 357.3 |
| | 300~399床 | 99.0 | 27.8 | 44.5 | ~ 153.5 |
| | 200~299床 | 42.6 | 24.1 | 0.0 | ~ 89.9 |
| | 100~199床 | 326.9 | 189.7 | 0.0 | ~ 698.6 |
| | 99床以下 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 753.9 | 212.1 | 338.1 | ~ 1,169.7 |
| 小児科 | 大学病院 | 31.8 | 2.1 | 27.8 | ~ 35.8 |
| | 500床以上 | 15.4 | 2.8 | 9.9 | ~ 20.9 |
| | 400~499床 | 1.6 | 0.9 | 0.0 | ~ 3.4 |
| | 300~399床 | 7.0 | 4.1 | 0.0 | ~ 15.1 |
| | 200~299床 | 8.5 | 7.9 | 0.0 | ~ 24.0 |
| | 100~199床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 99床以下 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 64.3 | 9.6 | 45.4 | ~ 83.2 |
| 小児外科 | 大学病院 | 8.5 | 1.8 | 5.0 | ~ 12.0 |
| | 500床以上 | 3.1 | 1.3 | 0.5 | ~ 5.7 |
| | 400~499床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 300~399床 | 5.4 | 4.4 | 0.0 | ~ 14.1 |
| | 200~299床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 100~199床 | 15.5 | 10.8 | 0.0 | ~ 36.6 |
| | 99床以下 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 32.5 | 11.9 | 9.2 | ~ 55.8 |
| 計 | | 4,229.2 | 437.8 | 3,371.1 | ~ 5,087.3 |
| 計(丸め適用) | | 4,200.0 | 440.0 | 3,400.0 | ~ 5,100.0 |

付表 8 クロウン病（疑診例：男性）の推計患者数

| 診療科 | 層 | 推計患者数 | 標準誤差 | 患者数の95%信頼区間 | |
|---------|----------|---------|---------|-------------|-----------|
| 内科 | 大学病院 | 328.0 | 30.5 | 268.2 | ~ 387.8 |
| | 500床以上 | 459.5 | 100.2 | 263.0 | ~ 656.0 |
| | 400～499床 | 445.9 | 169.7 | 113.3 | ~ 778.5 |
| | 300～399床 | 369.2 | 90.6 | 191.6 | ~ 546.8 |
| | 200～299床 | 168.2 | 55.8 | 58.9 | ~ 277.5 |
| | 100～199床 | 230.2 | 103.3 | 27.7 | ~ 432.7 |
| | 99床以下 | 190.7 | 112.7 | 0.0 | ~ 411.6 |
| | 特別病院 | 71.3 | 20.0 | 32.0 | ~ 110.6 |
| | 小計 | 2,263.0 | 273.6 | 1,726.7 | ~ 2,799.3 |
| 外科 | 大学病院 | 23.4 | 5.2 | 13.2 | ~ 33.6 |
| | 500床以上 | 39.8 | 9.7 | 20.9 | ~ 58.7 |
| | 400～499床 | 142.7 | 68.5 | 8.5 | ~ 276.9 |
| | 300～399床 | 76.5 | 22.5 | 32.4 | ~ 120.6 |
| | 200～299床 | 21.3 | 14.0 | 0.0 | ~ 48.8 |
| | 100～199床 | 163.4 | 137.5 | 0.0 | ~ 433.0 |
| | 99床以下 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 467.1 | 156.3 | 160.8 | ~ 773.4 |
| 小児科 | 大学病院 | 18.6 | 1.7 | 15.3 | ~ 21.9 |
| | 500床以上 | 14.0 | 2.7 | 8.6 | ~ 19.4 |
| | 400～499床 | 1.6 | 0.9 | 0.0 | ~ 3.4 |
| | 300～399床 | 3.5 | 2.9 | 0.0 | ~ 9.3 |
| | 200～299床 | 8.5 | 7.9 | 0.0 | ~ 24.0 |
| | 100～199床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 99床以下 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 46.2 | 9.1 | 28.4 | ~ 64.0 |
| 小児外科 | 大学病院 | 3.6 | 0.9 | 1.9 | ~ 5.3 |
| | 500床以上 | 3.1 | 1.3 | 0.5 | ~ 5.7 |
| | 400～499床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 300～399床 | 5.4 | 4.4 | 0.0 | ~ 14.1 |
| | 200～299床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 100～199床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 99床以下 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 12.1 | 4.7 | 2.9 | ~ 21.3 |
| 計 | 2,788.4 | 315.3 | 2,170.4 | ~ 3,406.4 | |
| 計(丸め適用) | 2,800.0 | 320.0 | 2,200.0 | ~ 3,400.0 | |

付表9 クロウン病（疑診例：女性）の推計患者数

| 診療科 | 層 | 推計患者数 | 標準誤差 | 患者数の95%信頼区間 | |
|---------|----------|---------|-------|-------------|-----------|
| 内科 | 大学病院 | 194.4 | 20.8 | 153.7 | ~ 235.1 |
| | 500床以上 | 283.5 | 45.8 | 193.8 | ~ 373.2 |
| | 400~499床 | 256.5 | 89.7 | 80.7 | ~ 432.3 |
| | 300~399床 | 164.1 | 38.8 | 88.1 | ~ 240.1 |
| | 200~299床 | 48.1 | 22.4 | 4.2 | ~ 92.0 |
| | 100~199床 | 69.1 | 38.4 | 0.0 | ~ 144.5 |
| | 99床以下 | 47.7 | 46.7 | 0.0 | ~ 139.3 |
| | 特別病院 | 52.5 | 13.2 | 26.6 | ~ 78.4 |
| | 小計 | 1,115.9 | 128.1 | 864.8 | ~ 1,367.0 |
| 外科 | 大学病院 | 23.4 | 6.4 | 10.9 | ~ 35.9 |
| | 500床以上 | 10.4 | 2.7 | 5.1 | ~ 15.7 |
| | 400~499床 | 45.9 | 18.5 | 9.6 | ~ 82.2 |
| | 300~399床 | 22.5 | 8.7 | 5.5 | ~ 39.5 |
| | 200~299床 | 21.3 | 20.1 | 0.0 | ~ 60.6 |
| | 100~199床 | 163.4 | 73.1 | 20.2 | ~ 306.6 |
| | 99床以下 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 286.9 | 78.8 | 132.5 | ~ 441.3 |
| 小児科 | 大学病院 | 13.2 | 1.2 | 10.9 | ~ 15.5 |
| | 500床以上 | 1.4 | 0.7 | 0.0 | ~ 2.9 |
| | 400~499床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 300~399床 | 3.5 | 2.9 | 0.0 | ~ 9.3 |
| | 200~299床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 100~199床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 99床以下 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 18.1 | 3.2 | 11.7 | ~ 24.5 |
| 小児外科 | 大学病院 | 4.8 | 1.6 | 1.7 | ~ 7.9 |
| | 500床以上 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 400~499床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 300~399床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 200~299床 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 100~199床 | 15.5 | 10.8 | 0.0 | ~ 36.6 |
| | 99床以下 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 特別病院 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | ~ 0.0 |
| | 小計 | 20.3 | 10.9 | 0.0 | ~ 41.7 |
| 計 | | 1,441.2 | 150.8 | 1,145.6 | ~ 1,736.8 |
| 計(丸め適用) | | 1,400.0 | 150.0 | 1,100.0 | ~ 1,700.0 |

特発性基底核石灰化症に関する研究

研究協力者：永田知里（岐阜大学大学院医学研究科 疫学・予防医学分野）

研究要旨：頭部 CT 上，両側基底核に明らかに病的な石灰化を呈する症例を登録している。これらの症例の臨床症状を明らかにし、その症状に関わる因子を同定するための調査を進行中である。頭痛、手の震え、ふらつき、てんかんなどの所見の有無、既往歴、薬剤使用歴、金属・有機溶剤などの職業曝露歴、飲酒、喫煙、食習慣等の情報を得るための調査票を作成し、約 200 名の登録患者を対象に調査を実施している。

A．研究目的

頭部 CT 上，両側基底核に生理的な範囲を超える，明らかに病的な石灰化を呈し、進行性の神経症状を示す等が特発性基底核石灰化症の定義とされているが、明確な神経症状がない、あるいは一見無症状でも頭痛を有することがあるなどのケースが認められる。既に、この CT 上の所見から、臨床症状の有無を問わず症例を登録している。登録症例患者を対象に、どのような症状が認められるか、また症状の有無に係る因子を明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

特発性基底核石灰化症研究班で登録された頭部 CT 上に石灰化を示すケースを対象とする。主治医による神経症状の把握とともにアンケート方式にて本人に頭痛、手の震え、ふらつき、てんかん、不随意運動、もの忘れ等の症状の有無について尋ねる。既往歴、薬剤使用歴、金属・有機溶剤などの職業曝露歴、飲酒、喫煙、食習慣等の質問も加え、これらの因子が症状の有無に係るか評価する。また、症状の有無を規定する遺伝子の同定も行う。

（倫理面への配慮）

大学の倫理審査委員会での承認を得ている。

C．研究結果

研究協力者として症状の有無に係る特に生活環境因子を同定に関与している。調査票作成に協力した。現在、調査実施中である。

D．考察

サンプルサイズが小さいため、症状に関連する因子の同定の解明は困難であるが、まずは各症状の保有率が明らかになり、preliminary study として意義あるものと考えられる。

E．結論

現在、実施中である。

F．研究発表

1．論文発表（書籍を含む）

なし

2．学会発表

なし

F．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

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（H26-難治等(難)-一般-089）
分担研究報告書

「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」への研究協力
～ J-CAT の進捗状況について～

研究協力者：大西浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）
高橋祐二（国立精神・神経医療研究センター）
水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター）

研究要旨：「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班（政策班）」への研究協力について、平成 28 年度での進捗状況について報告する。運動失調症政策班では、現在、脊髄小脳変性症を対象に、必要な臨床情報と遺伝子検査データ等を伴う患者登録を行う Japan consortium of Ataxias（J-CAT）を進めている。既に筋疾患を対象として運用されている患者登録システムを用い、国立精神・神経医療研究センター（NCNP）が中心となって作業を進めている。患者自身が Web で登録することが可能であり、登録後、かかりつけ医療機関により定期的な臨床情報の登録、また追跡調査を行って重要な病型の自然歴を解明することも予定されている。平成 28 年度は、NCNP で行われた試行登録において患者自身での登録が難しい事例を複数経験されたことから、主治医が代理で ID 等を発行して登録できる流れをプロトコルに加え、倫理委員会に変更申請を行った。それに伴うシステム改修も行い、平成 29 年 1 月より正式な患者登録が開始となった。疫学的な観点からも有用な成果が得られるよう、また継続性の高い登録システムとなるよう今後も協力していく。

A．研究目的

難病疫学研究班の目的の 3 本柱の 1 つである「予後調査」に該当する自然歴調査が含まれる Japan consortium of Ataxias（J-CAT）が「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班（運動失調症政策班）」で進められており、平成 27 年度の準備段階より研究協力を行ってきた。今回は平成 28 年度の進捗状況および今後の検討課題について報告する。

B．研究方法

運動失調症政策班で準備が進められている Japan consortium of Ataxias（J-CAT）の特徴としては、1) 必要な臨床情報を伴う患者登録、2) 遺伝子検査による診断精度の向上、3) 重要な病型の前向き自然歴調査、4) 遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を目的とする、という 4 点が挙げられる。

患者登録システムに関しては、既に筋疾患を対象としてクラウドサーバーを用いた Web 患者登録システムが構築されており¹⁾、このシステムを用いた登録を行うようこと

になる。患者自身が Web 登録をしてかかりつけ医と共にデータベースへの情報入力を行うことになることから、NCNP において数名の患者に方法の説明を行ったところ、自身での登録は難しく主治医に代理で登録を任せる仕組みがあるとよいという意見を聞くことができた。そのため平成 28 年度は主治医が代理で患者用の ID、パスワード等を取得して臨床情報を登録できるような研究プロトコルの修正と倫理審査委員会への変更申請手続き、およびそれに合わせたシステム改修を行うこととなった。

また疫学リエゾンとして臨床班との情報共有が重要と考えたため、班会議とは別に NCNP でのシステム改修状況の確認や研究進捗会議を行うことを計画した。

（倫理面への配慮）文部科学省・厚生労働省の「人を対照とする医学研究に関する倫理指針」に基づき、十分な倫理的配慮を行う方針である。本年度、既に国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果と考察

既に稼働中の筋ジストロフィー患者のレジストリーシステムは、治験への参加の目的も含まれるシステムであることから患者自身が登録を行う流れとなっていたが、NCNPでPC操作をして自己登録も可能と考えられる患者に操作方法の説明を行ったところ、主治医による代理登録をお願いしたいという意見を複数受けたことから、プロトコルの修正をおこなうこととなった。修正後の代理登録とその後の流れについて図1に示す。主治医が医師用の登録フォームよりメールアドレスを入力して送信すると、事務局より患者登録URLと認証コードが主治医宛に送られ、主治医がその患者登録用URLにアクセスしてメールアドレス、認証コードを入力すると患者用ID、パスワードが発行され、患者本人に主治医より通知するという流れである。その後は主治医が代理として患者IDとパスワードで同意書の送付手続きや臨床情報の入力を行うこととなる。この流れに合わせたシステムの改修も終了したことから、平成29年1月よりシステムの運用を正式に開始することとなった。

疫学リエゾンとして臨床班との状況共有を図ることが共同研究として重要であるが、運動失調症政策班は大規模であることから班会議のように班員が一堂に会する機会はあまり多く持てないのが実際のところである。今回は情報共有を進めることを目的として、11月にNCNPを訪問することで、中央事務局の状況とシステム改修状況やWebシステムを介した運用の流れの実際をデモンストレーションしてもらうことも含めた進捗会議を行うことができ、今後もこうした情報共有を進める必要を改めて確認できた。

平成29年1月からの正式な登録開始以後、まずは研究班参加機関に通院中の患者に説明を行って登録がスタートすると考えられるが、特に自施設で遺伝子型の確定検査が困難な施設においては病型確定例を増やすことにつながることで、また病型確定例のうち日本における重要な病型について複数施設から登録することによる自然歴に関する共同研究の可能性も考えられ、脊髄小脳変性症臨床研究のプラットフォームとして期待される。今後は追跡調査方法の具体的な検討やリサーチナース等の調査要員の

配置の検討も行う必要がある。また、Web登録システムも既存のシステムの改修で対応しているところから、いくつか今後の課題も考えられる。一例としては、臨床情報の登録項目が多くラジオボタン方式でクリックすると簡単に登録できるようになっているが、途中で入力内容の保存が出来ない仕組みであることから、全てを入力完了しなければ操作を終了できないという点がある。システム改修に関しては、費用もかかることから現状での使用感についての意見を集約して、優先度の高いものから修正を行っていくことが必要となる。

疫学的な視点では、登録される患者情報の代表性の問題や追跡の途中で脱落となる対象を減らす工夫などの検討課題もあることから、本システムが臨床的視点および疫学的な視点の両者からみて有益な成果が得られるように引き続き協力を行っていく。

D. 引用文献

1) Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Takeda SI, Kawai M. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). Orphanet J Rare Dis. 2013; 8: 60.

E. 研究発表

1. 論文発表(書籍を含む) なし
2. 学会発表 なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

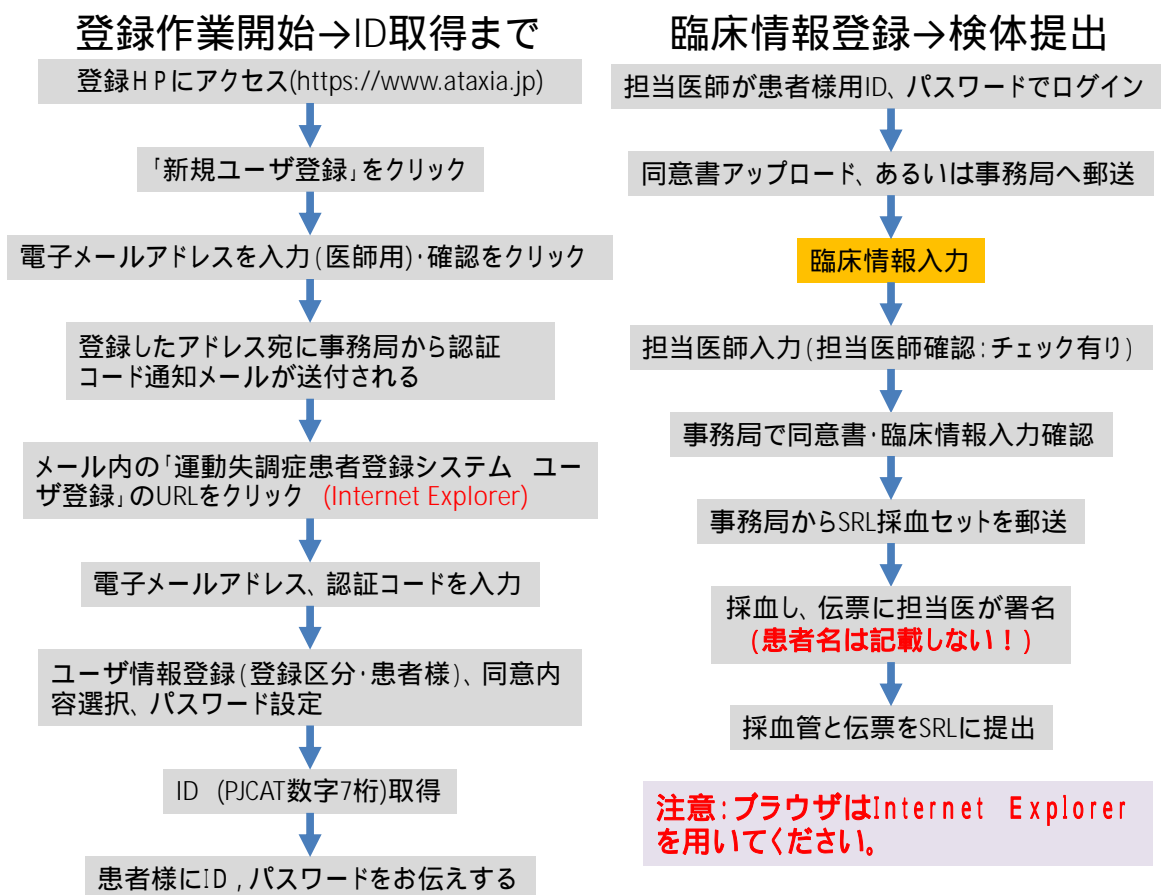
(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

G. 共同研究を行う他の難病研究班

「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」
研究代表者:水澤英洋(国立精神・神経医療研究センター)

図1. 主治医による代理登録の流れと臨床情報登録から検体提出までの流れ



希少難病性角膜疾患の疫学調査研究班の支援

研究協力者：尾島 俊之（浜松医科大学健康社会医学講座）

研究要旨：希少難治性角膜疾患について、必要な難病指定が促進し、難病患者への保健医療福祉が向上すべく、臨床班による診断基準の作成、重症度分類の作成、診療ガイドラインの作成が効果的に進捗できるようにすることを目的とした。研究方法は、臨床班と、研究会議への参加、メール、電話、資料の送付などによって情報交換しながら、主として臨床班の求めに応じて支援を行った。角膜内皮症、角膜形状異常症、先天性角膜混濁、特発性周辺部角膜潰瘍、角膜ジストロフィ、角膜上皮幹細胞疲弊症の6つのワーキンググループと、データベース構築・解析班という組織構成により臨床班の研究が行われている。今年度の大きな進捗としては、前眼部形成異常、無虹彩症について指定難病として認められる見込みとなった。臨床班としては、診断基準の確立が最重要課題となっており、疫学班からのその支援のノウハウを蓄積する必要がある。難病指定にあたって、患者数が18万人を下回るか否かを明らかにすることが重要となっており、患者数がそれを下回ることが確実な疾患については、難病指定前に正確な患者数を把握する意義が理解されにくいかもしれない。診断基準の妥当性の検証と向上のためには、類似の臨床像をもちながら、当該疾患でない患者のデータも収集できる仕組みが必要であると考えられる。稀少疾患研究において、海外からの報告との比較や海外との共同研究なども重要であると考えられる。さらに、今後、科学的根拠に基づいた診療ガイドラインの策定等において、疫学班からの支援のニーズが大きくなると考えられる。

A．研究目的

希少難治性角膜疾患について、必要な難病指定が促進し、難病患者への保健医療福祉の向上に貢献することが最終目的である。診断基準の作成、重症度分類の作成、診療ガイドラインの作成が臨床班の研究目的となっており、疫学班はその研究が効果的に進捗できるようにすることを目的とした。

疫学班においては、直接的に個別の患者情報を扱うことは無かった。なお、臨床班においては、ヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し、関連する法令や指針、特に、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、各施設の倫理審査委員会の承認を受けた上で研究が行われている。

B．研究方法

臨床班と、研究会議への参加、メール、電話、資料の送付などによって情報交換しながら、主として臨床班の求めに応じて支援を行った。研究会議には平成28年2月18日及び8月12日開催のものに参加した。

（倫理面への配慮）

C．研究結果

（1）前年度からの状況

臨床班は表1に示すとおり、角膜内皮症、角膜形状異常症、先天性角膜混濁、特発性周辺部角膜潰瘍、角膜ジストロフィ、角膜上皮幹細胞疲弊症の6つのワーキンググループと、データベース構築・解析班という組織構成により、日本眼科学会の主導、角膜学会、角膜移植学会

との連携、小児眼科学会、緑内障学会への協力要請を行いながら、精力的に研究が進められている。

難病指定を目指すためには、指定難病検討委員会が示す表2の事項を明らかにし、厚生労働省に提出する必要がある、この中の、患者数を明らかにするために、2月の研究会議後には、「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」に沿った患者数の把握等について意見交換を行った。しかしながら、研究費の制約や扱う疾患数の多さなどの課題があった。その後、新年度に入り平成28年8月の研究会議では、ほとんどの時間を費やして診断基準の検討が行われた。

(2) 難病指定の実現

今年度の大きな進捗としては、前眼部形成異常、無虹彩症について、第16回指定難病検討委員会(以下、委員会)(平成28年8月29日)にて検討が行われ、平成29年4月から(第三次実施分)の難病指定が行われる見込みとなっている。患者数は、平成21年度山田班(文献1)による特定の医療機関における患者数からの推計、吉村らの推計(文献2、3)、また海外からの報告(文献4~6)との整合性の検討などにより、前眼部形成異常 約6,000人、無虹彩症 約1,200人との記載で厚生労働省に申請が提出されている。

なお、吉村らの報告は、平成24~25年度厚生労働科学研究「視覚系の希少難治性疾患群に関する症例データベース構築」(研究代表者:京都大学眼科 吉村長久)による全国調査の結果である。対象は、日本眼科学会 専門医制度認定研修施設 1,148 施設及び主要な小児医療施設 10 病院の合計 1,158 施設である。対象疾患は、無虹彩症始め 15 疾患であった。対象時期:2011年に外来受診した症例数を調査している。調査項目は、過去1年間に受診した症例数、性別、患側、家族歴のある症例数である。回答率は42.2%(ただし、大学病院等症例数が多いと思われる施設はほとんど回答)である。

これまで難病指定の第二次実施分について平成26年9月に、今回の第三次実施分について平成27年10月に厚生労働省から照会があり検討資料の提出等が行われてきた。前述の2疾患以外には、Fuchs 角膜内皮ジストロフィ、膠様滴状角膜ジストロフィ、眼類天疱瘡について委員会での検討に向けての議論が行われた。その他、落屑症候群角膜内皮症、虹彩角

膜内皮(ICE)症候群、特発性角膜内皮炎(CMV 角膜内皮炎)、円錐角膜、ペルーシド角膜辺縁変性、先天性角膜ジストロフィ、特発性周辺部角膜潰瘍については申請が行われたが委員会に向けての具体的な検討には至っていない。

D. 考察

臨床班としては、診断基準の確立が当面の最重要課題となっており、診断基準作成マニュアル等の開発ができたり、疫学の視点から診断基準の作成に当たって的確な支援をしたりできると有用であると考えられる。なお、診断基準の妥当性を検討し、より良い診断基準を確立しようと考えた場合や、検査の感度、特異度等の検討を行おうと考えた場合、類似の臨床像を持ちながら、当該疾患でない患者も含めた疫学的検討が必要である。特定疾患治療研究事業の今後のあり方について、研究面から考えると、それらの結果的に当該疾患でない患者のデータも収集できる仕組みが必要であると考えられる。

難病指定の要件として「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」とされているが、その具体的な基準について図1に示す通り第13回委員会(平成28年3月25日)にて検討が行われ、概ね人口の0.1%程度以下とし、当面の間は患者数18万人未満が基準とされた。その際、医療費助成の対象疾患については、指定難病患者データベースに登録された患者数をもって判断し、対象疾患でない場合には、研究班や学会が収集した各種データを用いて総合的に判断するものとされている。患者数が18万人前後の場合には正確な推計が必要であるが、それを下回ることが確実な疾患については、行政的にも、臨床班としても、正確な患者数を把握する必要性が低く、意義が理解されにくい状況があると考えられる。指定難病になってから、指定難病患者データベースにより正確に把握すればよいという考え方の関係者も多いと考えられる。

本臨床班による厚生労働省への患者数の報告において、海外からの報告との整合性の検討も行った上で行われていた。難病患者数の推計などを含めた今後の稀少疾患研究において、人種による遺伝子変異割合の違いなどの発生要因の差異が大きい疾患や、国による疾患概念の違いなどもあるだろうが、海外からの報告との比較を行うことは重要であると考えられる。さらに、難病医療費助成制度は日本

独特のものであるが、個々の疾患の病態解明や治療法の確立は国際的にも共通の課題であり、海外との共同研究も積極的に進めていく必要がある。

難病指定が行われた疾患については、科学的根拠に基づいた診療ガイドラインの策定が次の重点課題となる。その検討において、疫学班からの支援のニーズが今後大きくなると考えられる。

E．引用文献

- 1) 山田昌和．厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）先天性角膜混濁の実態把握と診断法確立のための研究 平成 21 年度総括研究報告書．2010．
- 2) 吉村長久、東範行、杉山和久、他．難治性疾患の症例数の全国調査．日眼会誌 2014; 118(2):134-136．
- 3) 吉村長久．厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）視覚系の稀少難治性疾患群に関する症例データベース構築 平成 24 年度総括・分担研究報告書．2013．
- 4) 西田輝夫．角膜テキスト．エルゼビア・ジャパン，p188，2010．
- 5) Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, et al. Aniridia. a review. Surv Ophthalmol 1984; 28(6): 621-642.
- 6) Kurilec JM, Zaidman GW. Incidence of Peters anomaly and congenital corneal opacities

interfering with vision in the United States. Cornea 2014; 33: 848-850.

F．研究発表

- 1．論文発表（書籍を含む）
該当なし
- 2．学会発表
該当なし

G．知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む）

- 1．特許取得
該当なし
- 2．実用新案登録
該当なし
- 3．その他
該当なし

H．共同研究を行った他の難病研究班

本研究は厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「希少難病性角膜疾患の疫学調査」班（研究代表者:西田幸二大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学（眼科学）教授）との共同研究として実施した。

表1. 臨床班の構成と概要

| |
|--|
| <p>WG1. 角膜内皮症 リーダー：西田幸二（大阪大学）、サブリーダー：臼井智彦（東京大学）+ 25 人 含まれる対象疾患：Fuchs 角膜内皮ジストロフィ（=フックス角膜内皮変性症）、落屑症候群角膜内皮症（= PEX（Pseudoexfoliation）角膜内皮症）、特発性角膜内皮炎（= サイトメガロウイルス角膜内皮炎）、ICE 症候群など</p> |
| <p>WG2. 角膜形状異常症 リーダー：島崎 潤（東京歯科大学）、サブリーダー：前田直之（大阪大学）+ 16 人 含まれる対象疾患：ペルーシド角膜辺縁変性（= Pellucid marginal degeneration, PMD）、円錐角膜に絞って研究実施 （他に広義の対象疾患として、角膜変性症、前眼部形成異常などもある）</p> |
| <p>WG3. 先天性角膜混濁 リーダー：山田昌和（杏林大学）、サブリーダー：宮田和典（宮田眼科病院）+ 12 人 病因：遺伝性角膜疾患（先天性角膜ジストロフィなど）、前眼部形成異常（Peters 異常、強膜化角膜、前眼部ぶどう腫、Rieger 異常、後部胎生環など）、輪部デルモイドなど</p> |
| <p>WG4. 特発性周辺部角膜潰瘍 リーダー：木下 茂（京都府立医科大学）、サブリーダー：坪田一男（慶應義塾大学）+ 8 人 含まれる対象疾患：（= Mooren 潰瘍）</p> |
| <p>WG5. 角膜ジストロフィ リーダー：村上 晶（順天堂大学）、サブリーダー：川崎 諭（大阪大学） 含まれる対象疾患：膠状滴状角膜ジストロフィ（= 膠様滴状ジストロフィ、膠状滴状角膜変性症、Gelatinous Drop-Like Dystrophy (GDLD)）のみに絞って研究を実施</p> |
| <p>WG6. 角膜上皮幹細胞疲弊症 リーダー：大橋裕一（愛媛大学）、サブリーダー：川崎 諭（大阪大学）+ 13 人 含まれる対象疾患：無虹彩症（= アニリジア、aniridia）、眼類天疱瘡（= ocular cicatricial pemphigoid (OCP)）</p> |
| <p>WG0. データベース構築・解析班（REDCap (Research Electric Data Capture) 担当） リーダー：新谷 歩（大阪大学）+ 3 人</p> |

表 2 . 難病指定の要件の判定に必要な事項

- ・患者数：少ないこと
- ・発病の機構：不明であること
- ・効果的な治療方法：未確立であること
- ・長期の療養：必要であること
- ・診断基準：あること
- ・重症度分類：あること

図 1 . 難病患者数の把握方法に関する指定難病検討委員会の考え方

指定難病の要件について<4>

(4) 「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について

○ 「一定の人数」として示され規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度以下に相当する数」について、以下のように整理する。

- ① 本検討会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて、計算する。
※本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」(平成26年1月確定値)(総務省統計局)よりから)
- ② 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする。
- ③ この基準の適用に当たっては、上記を参考にしつつ、個別具体的に判断を行うものとする。

○ 患者数の取扱いについては、以下のよう整理する。

- ① 希少疾患の患者数をより正確に把握するためには、(a)一定の診断基準に基づいて診断された当該疾患の(b)全国規模の(c)全数調査という3つの要件を満たす調査が望ましいものとする。
- ② 医療費助成の対象疾患については、上記3つの要件を最も満たし得る調査として、指定難病患者データベース(仮称)に登録された患者数(※)をもって判断するものとする。
※ 医療受給者証保持者数と、医療費助成の対象外だがであり指定難病データベースに登録されている者の数の合計
- ③ 医療費助成の対象疾患ではない場合などは、研究班や学会が収集した各種データを用いて総合的に判断する。当該疾患が指定難病として指定された場合などには、その後、指定難病患者データベースの登録状況等を踏まえ、本要件を満たすかどうか、改めて判断するものとする。

出典：第 13 回指定難病検討委員会資料（平成 28 年 3 月 25 日）

びまん性肺疾患に関する研究の準備

研究協力者：中村幸志・玉腰暁子（北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学分野）

研究要旨：びまん性肺疾患に関する調査研究班内の4つの分科会が実施した稀少難治性びまん性肺疾患（ヘルマンスキーパドラック症候群併間質性肺炎、肺胞蛋白症、肺胞微石症）、難治性気道疾患（難治性びまん性汎細気管支炎、閉塞性細気管支炎、線毛機能不全症候群）の診療ガイドラインの作成、ならびにサルコイドーシスの難治例の抽出を目的とした疫学調査の成果について疫学専門家の立場から意見交換を行った。

A．研究目的

びまん性肺疾患に関する調査研究班の4つの分科会が実施した稀少難治性びまん性肺疾患（ヘルマンスキーパドラック症候群併間質性肺炎、肺胞蛋白症、肺胞微石症）、難治性気道疾患（難治性びまん性汎細気管支炎、閉塞性細気管支炎、線毛機能不全症候群）の診療ガイドラインの作成、ならびにサルコイドーシスの難治例の抽出を目的とした疫学調査の成果について疫学専門家の立場から意見交換を行う。

B．研究方法

「びまん性肺疾患に関する調査研究」班（以下、臨床班）の班会議に出席した。臨床班内の4つの分科会が取り扱う稀少難治性びまん性肺疾患、難治性気道疾患、特発性間質性肺炎、サルコイドーシスに関する情報を収集した。また、今年度は臨床班の最終年度であり、各分科会の疫学調査の成果について意見交換を行った。

（倫理面への配慮）

研究者間の意見交換であったため倫理的問題は生じない。

C．研究結果と考察

2016年6月と12月の臨床班の班会議に出席した。稀少難治性びまん性肺疾患、難治性気道疾患、特発性間質性肺炎、サルコイドーシスに関する情報を収集し、診療ガイドラインの作成に資する疫学調査の実施について検討した。

今年度は臨床班の最終年度であり、研究計画の立案は継続が計画されている次年度以降に持ち越しとなったが、引き続き臨床班の意向を考慮し、効率的かつ妥当な疫学調査の可能性を検討していく。

また、各分科会の疫学調査の成果について疫学専門家の立場から意見交換を行った。

さらに、疾病登録システムの継続性、公益の見地に立ったそのデータの有効活用などの課題を見出した。

D．引用文献

なし

E．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

なし

F．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

G．共同研究を行った他の難病研究班

本研究は厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「びまん性肺疾患に関

する調査研究」班(研究代表者: 本間栄東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野教授)との共同研究として実施した。

ストレス関連パーソナリティとパーキンソン病の関連

研究分担者：三宅 吉博（愛媛大学大学院医学研究科疫学・予防医学講座）
 福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学）
 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）
研究協力者：川本 哲也（愛媛大学大学院医学研究科疫学・予防医学講座）
 田中 景子（愛媛大学大学院医学研究科疫学・予防医学講座）

研究要旨：

パーキンソン病のリスク要因及び予防要因解明のため、症例対照研究を実施した。

症例群は、UK Parkinson's Disease Society Brain Bankのパーキンソン病診断基準（Step 1、Step 2）を満たすと神経内科医が診断した患者で、11協力施設に通院中もしくは入院中であり、診断後6年以下の者249名とした。対照群は、福岡大学病院、大阪市立大学医学部附属病院、宇多野病院に入院中もしくは通院中の患者で、パーキンソン病と診断されておらず、パーキンソン病のリスク要因と関連がないと考えられる疾患（感染症、骨折、外傷、白内障等）で受療している者368名とした。

心理社会的なリスク要因であるストレス関連パーソナリティ特性とパーキンソン病との関連を検討した。

ストレス関連パーソナリティ特性の一部とパーキンソン病との間には有意な関連を認めた。具体的には、情緒的に不安定で、自己の感情を周囲の人や事情に合わせ過度に抑制しようとする傾向が特に強い個人において、パーキンソン病の発症リスクが高くなることが示唆された。

A．研究目的

近年、心理社会的ストレスやストレスと関連するパーソナリティ特性が、種々の疾患のリスクとなることが繰り返し指摘されている^{1,2,3}。

心理社会的ストレスとパーキンソン病リスクとの関連については、例えばラットのモデルにおいて、その関連性が支持されている⁴。ヒトにおいても、ストレスがパーキンソン病の発症リスクを上げる可能性が指摘されてきており^{5,6}、実際にストレスに関連するパーソナリティ特性がパーキンソン病発症リスクを上げる結果も得られている⁷。

本研究では、日本人サンプルを対象に、ストレス関連パーソナリティ特性⁸とパーキンソン病との関連を症例対照研究のデザインにより調べた。

B．研究方法

（対象者）

症例群候補者は UK Parkinson ' s Disease Society Brain Bank のパーキンソン病診断基準（Step 1、Step 2）を満たすと神経内科医が診断した発症後 6 年以下の患者である。福岡大学医学部、大阪市立大学大学院医学研究科、国立病院機構宇多野病院、京都大学大学院医学研究科、京都市立病院、九州大学大学院医学研究科、久留米大学医学部、国立病院機構大牟田病院、国立病院機構刀根山病院、国立病院機構南京都病院、和歌山県立医科大学の 11 施設でリクルートした。候補者のうち、250 名が研究に協力し、48 名が辞退した（参加率：84%）。

対照群は福岡大学病院、大阪市立大学医学部附属病院または国立病院機構宇多野病院に入院中もしくは通院中の患者で、神経変性疾患と診断されておらず、パーキンソン病のリスク要因と関連がないと考えられる疾患（感染症、骨折、外傷、白内障等）で受療している

者を候補とした。症例群とのマッチングは行わなかった。372名が研究に協力し、156名が辞退した（参加率：70%）。

調査票の回答不備がある5名を除いた、症例群249名、対照群368名を解析対象とした。

（調査項目）

A) ストレス関連パーソナリティ特性、生活習慣、生活環境、既往歴等に関する情報は、パーキンソン病のリスク要因の系統的レビューに基づき、本研究用に開発した質問調査票を使用した。

（統計解析）

年齢、性別、居住地域、喫煙年数、教育歴、余暇の身体活動を補正し、ストレス関連パーソナリティ特性とパーキンソン病の発症の関連性を検討するためのロジスティック回帰分析を行った。ストレス関連パーソナリティは、12個の下位尺度ごとに得点を算出し、3分位点（Low / Medium / High）に変換して分析に用いた。

（倫理面への配慮）

各参加施設の倫理審査の承認を受けた。本研究についての協力を依頼する文書を作成し、調査全般に関する目的、協力依頼内容、手続きの内容を記載した。質問票調査への協力にあたっては、文書により同意を得た。なお、遺伝子解析研究に関しては詳細な説明文および同意書を別途作成した。

また、不利益を被ることなく協力を拒否できること、収集したすべての情報は厳重に管理し、本研究の目的以外には使用しないことを明記した。

連結可能匿名化を行った。具体的な方法として、個人情報保護のため、採取した試料、およびそれらから得られた検査結果は、質問票から収集した情報とともにすべて符号化し、対象者を特定できないように配慮した。符号化は、試料の採取を実施する各共同研究機関において行った。なお、共同研究機関において符号化が難しい場合は、大阪市立大学、福岡大学、京都大学のうち、その機関と関連が深いいずれかの大学において符号化を行った。符号の解読コードは、符号化を実施した各機関の個人情報管理責任者のみが管理し、情報の流出を防いだ。また、学会、学術論文等での発表の際にも、患者を匿名化して行っている。

C．研究結果

対照群と比較し、症例群で年齢が高く、喫煙者が少なかった（Table 1）。

ストレス関連パーソナリティとパーキンソン病リスクとの関連をロジスティック回帰分析により検討した結果、低コントロール感、利他性、情動体験の欠如の3つにおいて、得点が高いとパーキンソン病の発症リスクが高くなる傾向（Adjusted ORs = 1.7-2.0）が確認された（Table 2）。

D．考察

統計的に有意になったストレス関連パーソナリティ特性の下位尺度の概念より、「情緒的に不安定で、自己の感情を周囲の人や事情に合わせて過度に抑制しようとする傾向が強い個人」がリスクが高いことが示唆される。これは、パーキンソン病の患者に特有なパーソナリティ傾向（Parkinsonian personality）⁹として指摘されている勤勉・几帳面・融通がきかない・用心深い・好奇心が低いといった特徴と整合的である。

今後、どのようなメカニズムで両者が関連するのかを検討する必要がある。

E．結論

ストレス関連パーソナリティ特性の一部とパーキンソン病の間には有意な関連を認められた。具体的には、情緒的に不安定で、自己の感情を周囲の人や事情に合わせて過度に抑制しようとする傾向が特に強い個人において、パーキンソン病の発症リスクが高くなることが示唆された。

引用文献

1. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:360-70.
2. Smith AD, Castro SL, Zigmond MJ. Stress-induced Parkinson's disease: a working hypothesis. *Physiol Behav*. 2002;77:527-31.
3. Terracciano A, Sutin AR, An Y, et al. Personality and risk of Alzheimer's disease: new data and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2014;10:179-86.
4. Smith LK, Jadavji NM, Colwell KL, et al. Stress accelerates neural degeneration and exaggerates motor symptoms in a rat model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. 2008;27:2133-46.

5. Djamshidian A, Lees AJ. Can stress trigger Parkinson's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85:878-81.
6. Hemmerle AM, Herman JP, Seroogy KB. Stress, depression and Parkinson's disease. Exp Neurol. 2012;233:79-86.
7. Sieurin J, Gustavsson P, Weibull CE, et al. Personality traits and the risk for Parkinson disease: a prospective study. Eur J Epidemiol. 2016;31:169-75.
8. 永野 純・須藤信行. 疾病親和的パーソナリティ特性評価のための自記式質問票開発の試み: 質問項目の作成過程と内容妥当性について. 健康科学. 2001;23:41-52.
9. Menza M. The personality associated with Parkinson's disease. Curr Psychiatry Rep. 2000;2:421-6.

F . 研究発表

1 . 論文発表

1. Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Kiyohara C, Sasaki S, Tsuboi Y, Oeda T,

Shimada H, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M, Nakamura Y, Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Vitamin D receptor gene polymorphisms, smoking, and risk of sporadic Parkinson's disease in Japan. Neurosci Lett. 2017; 643: 97-102.

2 . 学会発表 該当なし

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1 . 特許取得 該当なし

2 . 実用新案登録 該当なし

3 . その他 該当なし

Table 1

Characteristics of the study participants

| | Cases (n = 249) | Controls (n = 368) | χ^2 | df | p |
|---------------------------|--------------------|-----------------------|----------|----|------|
| Sex (%) | | | | | |
| Male | 94 (37.8) | 140 (56.2) | 0.00 | 1 | 1.00 |
| Female | 155 (62.2) | 228 (91.6) | | | |
| Age (%) | | | | | |
| <65 years old | 66 (26.5) | 126 (50.6) | 7.76 | 2 | 0.02 |
| 65-69.9 years old | 60 (24.1) | 101 (40.6) | | | |
| 70 years old | 123 (49.4) | 141 (56.6) | | | |
| Region of residence (%) | | | | | |
| Fukuoka | 160 (64.3) | 214 (85.9) | 2.07 | 1 | 0.15 |
| Kinki | 89 (35.7) | 154 (61.8) | | | |
| Pack-years of smoking (%) | | | | | |
| None | 185 (74.3) | 222 (89.2) | 14.70 | 2 | 0.00 |
| 0.1-29.9 years | 37 (14.9) | 64 (25.7) | | | |
| 30 years | 27 (10.8) | 79 (31.7) | | | |
| Education (%) | | | | | |
| <10 years | 51 (20.5) | 77 (30.9) | 0.42 | 2 | 0.81 |
| 10-12 years | 122 (49.0) | 171 (68.7) | | | |
| 13 years | 76 (30.5) | 120 (48.2) | | | |
| Leisure-time exercise (%) | | | | | |
| Less than once a week | 82 (32.9) | 174 (69.9) | 12.02 | 1 | 0.00 |
| At least once a week | 167 (67.1) | 194 (77.9) | | | |

Table 2
Results of logistic regression analyses

| Personality traits | | Adjusted Odds Ratio | 95% CI |
|--------------------------------------|--------|---------------------|--------------|
| Low sense of control | Low | (Reference) | |
| | Middle | 1.80 | [1.09, 2.98] |
| | High | 2.36 | [1.36, 4.10] |
| Object dependence of loss | Low | (Reference) | |
| | Middle | 0.66 | [0.40, 1.07] |
| | High | 0.63 | [0.37, 1.08] |
| Object dependence of happiness | Low | (Reference) | |
| | Middle | 0.87 | [0.57, 1.34] |
| | High | 1.25 | [0.76, 2.06] |
| Object dependence of anger | Low | (Reference) | |
| | Middle | 1.06 | [0.64, 1.75] |
| | High | 0.73 | [0.40, 1.34] |
| Annoying barrier | Low | (Reference) | |
| | Middle | 0.95 | [0.56, 1.62] |
| | High | 0.81 | [0.46, 1.43] |
| Object dependence of ambivalence | Low | (Reference) | |
| | Middle | 1.09 | [0.67, 1.77] |
| | High | 1.25 | [0.70, 2.21] |
| Disclosure of negative experiences | Low | (Reference) | |
| | Middle | 1.37 | [0.86, 2.18] |
| | High | 1.37 | [0.83, 2.27] |
| Unfulfilled needs for acceptance | Low | (Reference) | |
| | Middle | 0.66 | [0.39, 1.14] |
| | High | 0.88 | [0.47, 1.65] |
| Altruism | Low | (Reference) | |
| | Middle | 1.73 | [1.03, 2.91] |
| | High | 2.02 | [1.13, 3.60] |
| Egoism | Low | (Reference) | |
| | Middle | 1.09 | [0.68, 1.76] |
| | High | 0.84 | [0.53, 1.33] |
| Rationalizing conflicts/frustrations | Low | (Reference) | |
| | Middle | 1.45 | [0.91, 2.28] |
| | High | 1.39 | [0.85, 2.26] |
| Lack of emotional experiences | Low | (Reference) | |
| | Middle | 1.82 | [1.12, 2.97] |
| | High | 1.69 | [1.04, 2.76] |

パーキンソン病患者の死亡リスクと関連する摂食嚥下障害などの要因の検討

研究分担者：森 満（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）
研究協力者：松島 愛子、大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）
松本 昭久（医療法人溪仁会定山溪病院神経難病センター神経内科）
森若 文雄、本間 早苗、藤田 賢一（医療法人北祐会神経内科病院）
伊藤 和則、山田 恵子（医療法人社団祥和会いわみざわ神経内科・内科 CLINIC）
下濱 俊（札幌医科大学医学部神経内科学講座）
松島 純一（まつしま耳鼻咽喉科めまい・耳鳴りクリニック）

研究要旨：パーキンソン病（以下 PD）患者の摂食嚥下障害と死亡リスクとの関連性を前向き追跡調査で検討した。2013 年 2 月から 10 月までに、北海道の 3 つの医療機関において、240 人の外来通院中の PD 患者に対して 1 人の保健師が質問票に基づく面接による基礎調査を行った。2015 年 5 月から 7 月までの死亡をエンドポイントとした第 1 回目の追跡調査を行い、さらに、2016 年 9 月から 10 月までの死亡をエンドポイントとした第 2 回目の追跡調査を行った。その結果、16 人の死亡が観察された。年齢と性別を調整した解析の結果、摂食嚥下障害の程度を示す Manor 指数が 11 以上と大きいことが有意に高い死亡リスクであった（ハザード比 HR=3.04, 95%CI 1.08-8.53）。また、PD の進行度を示す Hoehn-Yahr 分類が 3 以上と大きいことが有意に高い死亡リスクであった（HR=5.55, 95%CI 1.24-24.83）。摂食嚥下障害の悪化を防止することが、死亡リスクを軽減する可能性が示唆された。

A．研究目的

われわれは、パーキンソン病（以下 PD）患者の症状の一つである摂食嚥下障害と PD 患者の予後の関連性についての調査研究を行ってきたが¹⁻³⁾、このたび、PD 患者の摂食嚥下障害と死亡リスクとの関連性を前向き追跡調査で検討したので報告する。

B．研究方法

2013 年 2 月から 10 月までに、北海道の 3 つの医療機関において、240 人の外来通院中の PD 患者に対して 1 人の保健師が質問票に基づく面接による基礎調査を行った。2015 年 5 月から 7 月までの死亡をエンドポイントとした第 1 回目の追跡調査を行い、さらに、2016 年 9 月から 10 月までの死亡をエンドポイントとした第 2 回目の追跡調査を行った。その結果、16 人の死亡が観察された。観察期間の中央値 3.09 年、最小値 1.3 年、最大値 3.7 年、平均値 3.01 年（標準偏差 0.53 年）であった。2 回の追跡調査に基づいて、基礎調査時の摂食嚥下障害の程度などと死亡リスクとの関連性を Cox 回帰分析によって検討し、ハザード比（HR）とその 95%信頼

区間（95%CI）によって関連性の強さを示した。（倫理面への配慮）

本研究は、札幌医科大学倫理委員会の承認を得て行った。また、調査対象者から文書によるインフォームド・コンセントを得た。

C．研究結果と考察

表 1 - 1 のとおり、² 検定の結果、死亡と有意に関連する要因は、摂食嚥下障害の程度を示す Manor 指数⁴⁾が 11 以上と大きいこと（ $p=0.006$ ）、PD の進行度を示す Hoehn-Yahr 分類が 3 以上と大きいこと（ $p=0.009$ ）、男性であること（0.040）であった。

表 2 のとおり、年齢と性別を調整した Cox 回帰分析の結果、Manor 指数が 11 以上であることは、有意に高い死亡リスクであった（HR=3.04, 95%CI 1.08-8.53）。また、Hoehn-Yahr 分類が 3 以上であることは、有意に高い死亡リスクであった（HR=5.55, 95%CI 1.24-24.83）。

PD 患者の摂食嚥下障害と死亡リスクとの関連を検討した前向き調査研究は、米国での報告があり⁵⁾、摂食嚥下障害の死亡に関する HR は 1.4（95%CI 1.1-1.9）で有意なリスクの上

昇がみられたが、日本ではわれわれの知る限り見当たらない。今回の結果から、摂食嚥下障害の悪化を防止することが死亡リスクを軽減させる可能性が示唆された。

D . 引用文献

- 1) Matsushima A, Matsumoto A, Moriwaka F, Honma S, Itoh K, Yamada K, Shimohama S, Ohnishi H, Matsushima J, Mori M. A cross-sectional study on socioeconomic systems supporting outpatients with Parkinson's disease in Japan. *J Epidemiol* 2016; 26: 185-190.
- 2) Matsushima A, Matsushima J, Matumoto A, Moriwaka F, Honma S, Itoh K, Yamada K, Shimohama S, Ohnishi H, and Mori M. Analysis of resources assisting in coping with swallowing difficulties for patients with Parkinson's disease: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res* 2016; DOI: 10.1186/s12913-016-1467-6.
- 3) Han M, Ohnishi H, Nonaka M, Yamachi R, Hozuki T, Hayashi T, Saitoh M, Hisahara S, Imai T, Shimohama S, Mori M. Relationship between dysphagia and depressive states in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disord* 2011; 17: 437-439.
- 4) Manor Y, Giladi N, Cohen A, Fliss DM, Cohen JT. Validation of a swallowing disturbance questionnaire for detecting dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Move Disord* 2007; 22: 1917-1921.
- 5) Lo RY, Tanner CM, Albers KB, Leimpeter AD, Fross RD, Bernstein AL, McGuire V, Quesenberry CP, Nel

son LM, Van Den Eeden SK. Clinical features in early Parkinson disease and survival. *Arch Neurol* 2009; 66: 1353-1358.

E . 研究発表

1 . 論文発表 (書籍を含む)

- 1) Matsushima A, Matsumoto A, Moriwaka F, Honma S, Itoh K, Yamada K, Shimohama S, Ohnishi H, Matsushima J, Mori M. A cross-sectional study on socioeconomic systems supporting outpatients with Parkinson's disease in Japan. *J Epidemiol* 2016; 26: 185-190.
- 2) Matsushima A, Matsushima J, Matumoto A, Moriwaka F, Honma S, Itoh K, Yamada K, Shimohama S, Ohnishi H, and Mori M. Analysis of resources assisting in coping with swallowing difficulties for patients with Parkinson's disease: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res* 2016; DOI: 10.1186/s12913-016-1467-6.

2 . 学会発表

該当なし

F . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1 . 特許取得

該当なし

2 . 実用新案登録

該当なし

3 . その他

該当なし

G . 共同研究を行った他の難病研究班

該当なし

表1-1. パーキンソン病患者の死亡と関連する要因の検討結果

| 第1回目調査時の要因 | 内容 | 死亡者 (n=16) | | 生存者 (n=224) | | χ^2 検 定によ るP値 |
|----------------|-----------|-------------------|------|----------------|------|--------------------------|
| | | 人数 | % | 人数 | % | |
| | | Manor指数(摂食嚥下障害指数) | <11 | 7 | 43.8 | |
| | ≥11 | 9 | 56.3 | 55 | 24.5 | |
| 年齢 | <65歳 | 4 | 25.0 | 47 | 21.0 | 0.064 |
| | 65-74歳 | 2 | 12.5 | 92 | 41.1 | |
| | ≥75歳 | 10 | 62.5 | 85 | 37.9 | |
| 性別 | 男 | 9 | 56.3 | 70 | 31.3 | 0.040 |
| | 女 | 7 | 43.7 | 154 | 68.7 | |
| Hoehn-Yahr分類 | <3 | 2 | 12.5 | 103 | 46.0 | 0.009 |
| | ≥3 | 14 | 87.5 | 121 | 54 | |
| 発症からの期間 | <8年 | 12 | 75.0 | 194 | 89.8 | 0.070 |
| | ≥8年 | 4 | 25.0 | 22 | 10.2 | |
| 初回診断からの期間 | <5年 | 11 | 68.7 | 122 | 54.9 | 0.283 |
| | ≥5年 | 5 | 31.3 | 100 | 45.1 | |
| 入院の経験 | なし | 9 | 56.2 | 150 | 67.0 | 0.597 |
| | あり | 7 | 43.8 | 74 | 33.0 | |
| 特定疾患医療費助成制度の利用 | なし | 2 | 12.5 | 75 | 33.5 | 0.082 |
| | あり | 14 | 87.5 | 149 | 66.5 | |
| 介護保険制度の利用 | なし | 7 | 43.8 | 133 | 59.4 | 0.221 |
| | あり | 9 | 56.2 | 91 | 40.6 | |
| 身体障害者手帳の保持 | なし | 11 | 68.7 | 139 | 62.0 | 0.593 |
| | あり | 5 | 31.3 | 85 | 38 | |
| BMI | <18.5 | 2 | 12.5 | 32 | 14.3 | 0.925 |
| | 18.5-24.9 | 11 | 68.7 | 143 | 63.8 | |
| | ≥25.0 | 3 | 18.8 | 49 | 21.9 | |
| 体重減少 | なし | 5 | 31.3 | 117 | 52.2 | 0.105 |
| | あり | 11 | 36.7 | 107 | 47.8 | |

表1-2. パーキンソン病患者の死亡と関連する要因の検討結果

| 第1回目調査時の要因 | 内容 | 死亡者 (n=16) | | 生存者 (n=224) | | 2検 定によ るP値 |
|-------------|-----|---------------|--------|----------------|------|------------------|
| | | 人数 | % | 人数 | % | |
| | | 年収 | <200万円 | 4 | 26.7 | |
| 200万円～399万円 | 9 | | 60.0 | 106 | 48.0 | |
| 400万円 | 2 | | 13.3 | 34 | 15.4 | |
| 就業 | なし | 13 | 86.7 | 203 | 90.2 | 0.657 |
| | あり | 2 | 13.3 | 22 | 9.8 | |
| 単身 | いいえ | 15 | 100.0 | 192 | 85.3 | 0.110 |
| | はい | 0 | 0.0 | 33 | 14.7 | |
| 飲酒習慣 | なし | 12 | 80.0 | 178 | 79.1 | 0.935 |
| | あり | 3 | 20.0 | 47 | 20.9 | |
| 喫煙習慣 | なし | 15 | 100.0 | 212 | 94.2 | 0.338 |
| | あり | 0 | 0.0 | 13 | 5.8 | |
| 代替療法の利用 | なし | 9 | 64.3 | 168 | 76.4 | 0.307 |
| | あり | 5 | 35.7 | 52 | 23.6 | |
| 配食サービスの利用 | なし | 14 | 93.3 | 214 | 95.1 | 0.759 |
| | あり | 1 | 6.7 | 11 | 4.9 | |
| 栄養補助食品の利用 | なし | 13 | 86.7 | 174 | 77.3 | 0.399 |
| | あり | 2 | 13.3 | 51 | 22.7 | |
| 食事中補助具の利用 | なし | 13 | 86.7 | 181 | 80.4 | 0.553 |
| | あり | 2 | 13.3 | 44 | 19.6 | |
| 食事形態の工夫 | なし | 9 | 60.0 | 161 | 71.9 | 0.326 |
| | あり | 6 | 40.0 | 63 | 28.1 | |
| 食事の介助 | なし | 14 | 93.3 | 186 | 82.7 | 0.283 |
| | あり | 1 | 6.7 | 39 | 17.3 | |

表2. パーキンソン病患者の死亡リスクに関する関連要因の年齢と性別を調整したハザード比

| 第1回目調査時の要因 | 人数 | 人年 | 総死亡 数 | 死亡率(千 人年対) | 性と年齢を調整し たハザード比 | 95%信頼区間 | P値 |
|----------------|-----|-------|----------|---------------|--------------------|------------|-------|
| Manor指数<11 | 176 | 536.0 | 7 | 13.1 | 1.00 | | 0.035 |
| Manor指数≥11 | 64 | 186.1 | 9 | 48.3 | 3.04 | 1.08-8.53 | |
| Hoehn-Yahr分類<3 | 105 | 326.1 | 2 | 6.1 | 1.00 | | 0.025 |
| Hoehn-Yahr分類≥3 | 135 | 396.0 | 14 | 35.4 | 5.55 | 1.24-24.83 | |
| 発症からの期間<8年 | 206 | 623.2 | 12 | 19.3 | 1.00 | | 0.095 |
| 発症からの期間≥8年 | 26 | 77.1 | 4 | 51.9 | 2.64 | 0.85-8.23 | |

パーキンソン病患者の摂食嚥下障害の進行に影響する要因についての縦断的研究

研究分担者：森 満（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）

研究協力者：松島 愛子、大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）

松本 昭久（医療法人溪仁会定山溪病院神経難病センター神経内科）

森若 文雄、本間 早苗、藤田 賢一（医療法人北祐会神経内科病院）

伊藤 和則、山田 恵子（医療法人社団祥和会いわみざわ神経内科・内科 CLINIC）

下濱 俊（札幌医科大学医学部神経内科学講座）

松島 純一（まつしま耳鼻咽喉科めまい・耳鳴りクリニック）

研究要旨：パーキンソン病（以下 PD）患者の摂食嚥下障害に関する 3 回の調査に基づいて、摂食嚥下障害の進行と関連する要因を検討した。2013 年 2 月から 10 月までに、北海道の 3 つの医療機関において、243 人の外来通院中の PD 患者に対し摂食嚥下障害の程度を示す Manor 指数を含む第 1 回目の調査を行った。2015 年 5 月から 7 月までに Manor 指数を含む第 2 回目の調査を行った。2016 年 9 月から 11 月までに Manor 指数を含む第 3 回目の調査を行った。その結果、第 1 回目の調査から、第 2 回目の調査、第 3 回目の調査において、Manor 指数で測定した摂食嚥下障害の程度は有意に進行していた。Spearman の順位相関係数で検討した結果、Manor 指数で測定した摂食嚥下障害の程度は、Hoehn-Yahr 分類による進行度などと有意に相関していた。第 3 回目と第 1 回目の Manor 指数の差と第 1 回目の各要因の関係を Spearman の順位相関係数で検討した結果、食事の介助があることが、摂食嚥下障害の進行と有意な負の関連があった。さらに、年齢と性別を共変量に加えた重回帰分析を行った結果、食事の介助があることが、摂食嚥下障害の進行と有意な負の関連があった。このことから、食事の介助があることが摂食嚥下障害の進行を遅らせる可能性が示唆された。

A．研究目的

われわれは、パーキンソン病（以下 PD）患者の症状の一つである摂食嚥下障害と PD 患者の予後に関する調査研究を行ってきた¹⁻³⁾。PD 患者においては、摂食嚥下障害が進行すると、栄養摂取不足となり、生命予後に影響を及ぼす可能性があるが、日本での縦断的研究は不十分である。そこで、PD 患者の摂食嚥下障害に関する 3 回の調査に基づいて、摂食嚥下障害の進行と関連する要因を検討した。

B．研究方法

2013 年 2 月から 10 月までに、北海道の 3 つの医療機関において、243 人の外来通院中の PD 患者に対して第 1 回目の調査を行った。第 1 回目の調査の項目は、Manor の摂食嚥下障害指数（以下、Manor 指数）⁴⁾、年齢、性別、Hoehn-Yahr 分類、発症からの期間、初回診断からの期間、入院の経験、特定疾患医療費助成制度の利用、介護保険制度の利用、身体障害者手帳の保持、BMI、体重減少、年収、就業、居住状況（単身かそれ以外）、飲酒習慣、喫煙習慣、代

替療法の利用、配食サービスの利用、栄養補助食品の利用、食事用補助具の利用、食事形態の工夫、食事の介助であった。2015 年 5 月から 7 月までに Manor 指数に関する第 2 回目の調査を死亡や不明などを除く 208 人に対して行い、2016 年 9 月から 11 月までに Manor 指数に関する第 3 回目の調査を死亡や不明などを除く 201 人に対して行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、札幌医科大学倫理委員会の承認を得て行った。また、調査対象者から文書によるインフォームド・コンセントを得た。

C．研究結果と考察

表 1 のとおり、第 1 回目、第 2 回目、第 3 回目の対応のある場合の t 検定の結果、Manor 指数で測定した摂食嚥下障害の程度は、第 1 回目の調査から、第 2 回目の調査、第 3 回目の調査において、有意に進行していた。

表 2 のとおり、第 1 回目、第 2 回目、第 3 回目の調査での Manor 指数と第 1 回目の各調査項目の関係を Spearman の順位相関係数で検討

した結果、Manor 指数で測定した摂食嚥下障害の程度は、調査の回数によって異なるが、Hoehn-Yahr 分類による進行度、入院の経験、特定疾患医療費助成制度の利用、介護保険制度の利用、身体障害者手帳の保持、単身であること、食事形態の工夫、食事の介助などと有意に相関していた。

表3のとおり、第3回目と第1回目の調査での Manor 指数の差と第1回目の各要因の関係を Spearman の順位相関係数で検討した結果、食事の介助があることが、摂食嚥下障害の進行と有意な負の関連があった。さらに、表4のとおり、年齢と性別を共変量に加えた重回帰分析を行った結果、食事の介助があることが、摂食嚥下障害の進行と有意な負の関連があったが($p=0.043$)、第1回目の調査の Manor 指数を共変量に追加すると有意ではなかった。食事の介助があることが摂食嚥下障害の進行と負の関連があり、進行を遅らせる可能性が示唆されたが、交絡要因を介した見かけ上の関連である可能性も否定できない。

D . 引用文献

- 1) Han M, Ohnishi H, Nonaka M, Yamachi R, Hozuki T, Hayashi T, Saitoh M, Hisahara S, Imai T, Shimohama S, Mori M. Relationship between dysphagia and depressive states in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disord* 2011; 17: 437-439.
- 2) Matsushima A, Matsumoto A, Moriwaka F, Honma S, Itoh K, Yamada K, Shimohama S, Ohnishi H, Matsushima J, Mori M. A cross-sectional study on socioeconomic systems supporting outpatients with Parkinson's disease in Japan. *J Epidemiol* 2016; 26: 185-190.
- 3) Matsushima A, Matsushima J, Matumoto A, Moriwaka F, Honma S, Itoh K, Yamada K, Shimohama S, Ohnishi H, and Mori M. Analysis of resources assisting in coping with swallowing difficulties for patients

with Parkinson's disease: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res* 2016; DOI: 10.1186/s12913-016-1467-6.

- 4) Manor Y, Giladi N, Cohen A, Fliss DM, Cohen JT. Validation of a swallowing disturbance questionnaire for detecting dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Move Disord* 2007; 22: 1917-1921.

E . 研究発表

1 . 論文発表 (書籍を含む)

- 1) Matsushima A, Matsumoto A, Moriwaka F, Honma S, Itoh K, Yamada K, Shimohama S, Ohnishi H, Matsushima J, Mori M. A cross-sectional study on socioeconomic systems supporting outpatients with Parkinson's disease in Japan. *J Epidemiol* 2016; 26: 185-190.
- 2) Matsushima A, Matsushima J, Matumoto A, Moriwaka F, Honma S, Itoh K, Yamada K, Shimohama S, Ohnishi H, and Mori M. Analysis of resources assisting in coping with swallowing difficulties for patients with Parkinson's disease: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res* 2016; DOI: 10.1186/s12913-016-1467-6.

2 . 学会発表

該当なし

F . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1 . 特許取得

該当なし

2 . 実用新案登録

該当なし

3 . その他

該当なし

G . 共同研究を行った他の難病研究班

該当なし

| 項目 | 人数 | 平均値 | 標準偏差 | 第1回vs第2回 [#] | 第1回vs第3回 [#] | 第2回vs第3回 [#] |
|-----------------|-----|------|------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 第1回目調査時のManor指数 | 243 | 7.8 | 8.2 | <.001 | <.001 | 0.023 |
| 第2回目調査時のManor指数 | 208 | 11.9 | 9.6 | | | |
| 第3回目調査時のManor指数 | 201 | 12.1 | 9.6 | | | |
| # : 対応のある場合のt検定 | | | | | | |

| 第1回目の状態 | 第1回目のManor指数 | | 第2回目のManor指数 | | 第3回目のManor指数 | |
|------------------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|
| | 相関係数 | P値 | 相関係数 | P値 | 相関係数 | P値 |
| 第1回目のManor指数 | 1.000 | | 0.553 | <.001 | 0.423 | <.001 |
| 第2回目のManor指数 | 0.553 | <.001 | 1.000 | | 0.684 | <.001 |
| 第3回目のManor指数 | 0.516 | <.001 | 0.685 | <.001 | 1.000 | |
| 年齢 | 0.220 | 0.002 | 0.198 | 0.004 | 0.224 | 0.002 |
| 性別(女性) | -0.099 | 0.123 | -0.152 | 0.028 | -0.039 | 0.582 |
| Hoehn-Yahr分類 | 0.352 | <.001 | 0.314 | <.001 | 0.312 | <.001 |
| 発症からの期間 | 0.078 | 0.227 | 0.068 | 0.332 | 0.108 | 0.131 |
| 初回診断からの期間 | 0.123 | 0.054 | 0.087 | 0.208 | 0.119 | 0.094 |
| 入院の経験あり | 0.403 | <.001 | 0.272 | <.001 | 0.206 | 0.004 |
| 特定疾患医療費助成制度の利用あり | 0.299 | <.001 | 0.324 | <.001 | 0.263 | <.001 |
| 介護保険制度の利用あり | 0.373 | <.001 | 0.362 | <.001 | 0.267 | <.001 |
| 身体障害者手帳の保持あり | 0.258 | <.001 | 0.221 | 0.001 | 0.121 | 0.089 |
| BMI | -0.057 | 0.379 | -0.100 | 0.149 | -0.143 | 0.044 |
| 体重減少あり | 0.067 | 0.300 | -0.007 | 0.918 | -0.013 | 0.859 |
| 年取 | 0.102 | 0.115 | 0.031 | 0.660 | 0.075 | 0.604 |
| 就業あり | -0.161 | 0.012 | -0.097 | 0.163 | -0.148 | 0.038 |
| 単身 | -0.197 | 0.002 | -0.146 | 0.036 | -0.201 | 0.005 |
| 飲酒習慣あり | -0.051 | 0.432 | 0.010 | 0.886 | -0.028 | 0.691 |
| 喫煙習慣あり | -0.118 | 0.066 | -0.031 | 0.657 | -0.052 | 0.463 |
| 代替療法の利用あり | 0.131 | 0.044 | 0.063 | 0.368 | 0.027 | 0.707 |
| 配食サービスの利用あり | 0.124 | 0.054 | 0.003 | 0.971 | -0.010 | 0.893 |
| 栄養補助食品の利用あり | 0.158 | 0.014 | 0.200 | 0.038 | 0.155 | 0.029 |
| 食事用補助具の利用あり | 0.111 | 0.084 | 0.101 | 0.147 | 0.047 | 0.511 |
| 食事形態の工夫あり | 0.338 | <.001 | 0.275 | <.001 | 0.187 | 0.009 |
| 食事の介助あり | 0.232 | <.001 | 0.205 | 0.003 | 0.096 | 0.180 |

表3. 第1回目の項目とManor指数の第2回目と第1回目の差、第3回目と第1回目の差のSpearmanの順位相関係数

| 第1回目の状態 | 第2回目のManor指数-第1回目のManor指数 | | 第3回目のManor指数-第1回目のManor指数 | |
|---------------------------|---------------------------|--------|---------------------------|--------|
| | 相関係数 | P値 | 相関係数 | P値 |
| 第2回目のManor指数-第1回目のManor指数 | 1.000 | | 0.626 | <0.001 |
| 第3回目のManor指数-第1回目のManor指数 | 0.626 | <0.001 | 1.000 | |
| 年齢 | 0.043 | 0.539 | 0.115 | 0.107 |
| 性別(女性) | -0.098 | 0.158 | 0.009 | 0.908 |
| Hoehn-Yahr分類 | 0.049 | 0.486 | 0.053 | 0.460 |
| 発症からの期間 | 0.022 | 0.750 | -0.016 | 0.819 |
| 初回診断からの期間 | -0.069 | 0.323 | 0.119 | 0.094 |
| 入院の経験あり | -0.096 | 0.167 | -0.091 | 0.201 |
| 特定疾患医療費助成制度の利用あり | 0.068 | 0.329 | 0.036 | 0.616 |
| 介護保険制度の利用あり | 0.049 | 0.482 | -0.051 | 0.476 |
| 身体障害者手帳の保持あり | -0.007 | 0.918 | -0.050 | 0.484 |
| BMI | -0.011 | 0.872 | -0.094 | 0.187 |
| 体重減少あり | -0.044 | 0.530 | 0.024 | 0.738 |
| 年収 | -0.017 | 0.804 | -0.047 | 0.513 |
| 就業あり | 0.036 | 0.601 | -0.044 | 0.539 |
| 単身 | 0.004 | 0.673 | -0.064 | 0.374 |
| 飲酒習慣あり | 0.029 | 0.673 | -0.047 | 0.514 |
| 喫煙習慣あり | 0.062 | 0.372 | 0.000 | 1.000 |
| 代替療法の利用あり | -0.041 | 0.566 | -0.024 | 0.737 |
| 配食サービスの利用あり | -0.113 | 0.103 | -0.121 | 0.089 |
| 栄養補助食品の利用あり | 0.003 | 0.964 | -0.030 | 0.672 |
| 食事用補助具の利用あり | 0.004 | 0.957 | -0.083 | 0.245 |
| 食事形態の工夫あり | -0.064 | 0.693 | -0.064 | 0.375 |
| 食事の介助あり | -0.007 | 0.922 | -0.144 | 0.043 |

表4. Manor指数の第1回目と第2回目の差、第3回目と第1回目の差を目的変数とし、食事の介助ありを説明変数とした重回帰分析の結果

| 第1回目の状態 | 回帰係数 | 標準誤差 | t値 | P値 |
|--|--------|-------|-------|-------|
| Model 1: 食事の介助あり(共変量なし) | -4.322 | 1.920 | -2.25 | 0.026 |
| Model 2: 食事の介助あり(年齢、性別を共変量) | -4.701 | 1.929 | -2.24 | 0.015 |
| Model 3: 食事の介助あり(年齢、性別、第1回目のManor指数を共変量) | -1.887 | 1.839 | -1.03 | 0.306 |

特発性大腿骨頭壊死症の発生関連要因に関する 多施設共同症例・対照研究

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：伊藤 一弥（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：坂井 孝司（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学）
研究協力者：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）
研究協力者：本村 吾朗（九州大学大学院医学研究院整形外科）
研究協力者：山本 卓明（福岡大学医学部整形外科）
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：特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）の発生関連要因について、ステロイド・アルコール以外の要因も含めて幅広く調査することを目的に、多施設共同症例・対照研究を実施した。

ONFH 臨床班の班員が所属する 28 施設の協力を得て調査を実施した。症例は、参加施設の整形外科を初診し、初めて ONFH と確定診断された 20～74 歳の日本人患者である。対照は、症例の初診日以降、同一施設を初診した日本人患者で、各症例に対し性・年齢（5 歳階級）が対応する患者 2 例を選定した（1 例：整形外科、1 例：他科）。自記式質問票により、初診前の既往歴や生活習慣について情報を収集した。食習慣は、佐々木らの自記式食事歴法質問票（DHQ）により過去 1 ヶ月間の情報を収集した。多重ロジスティック回帰モデルにより、多因子の影響を補正したオッズ比（OR）を算出した。

2010 年 6 月～2016 年 3 月に登録された 132 症例 237 対照（1:1 あるいは 1:2 の matched pair を形成）を対象として分析した。主要結果は以下の通りである。1) 食事からのビタミン E あるいはクリプトキサンチンの摂取量が高い者は、調整オッズ比が有意に低下した（第三 3 分位の調整 OR: 0.40 と 0.36）。2) 習慣飲酒は、1 日当たり量、週当たり量、積算量のいずれでみても、調整 OR が有意に上昇した。1 日当たりの飲酒量を 23g 毎、週当たりの飲酒量を 150g 毎のカテゴリーで検討したところ、それぞれ、46g 以上、300g 以上のカテゴリーで有意な OR の上昇を認めた。機会飲酒は有意に関連しなかった。3) 女性に限定して分析した結果、経口避妊薬内服歴「あり」の調整 OR は 4.43 であり、境界域の有意性を示した。また、内服期間が長いほど OR が上昇する傾向を示した。ホルモン補充療法は、治療既往・治療期間ともに ONFH と関連しなかった。

ONFH リスクは習慣飲酒で上昇し、機会飲酒は関連しなかった。習慣飲酒によるリスク上昇の閾値は、1 日当たり 46g、週当たり 300g（日本酒換算で「1 日 2 合」、「2 合毎日」相当）と考えられた。食事からのビタミン E やクリプトキサンチンの摂取によるリスク低下、および経口避妊薬内服によるリスク上昇は、過去の研究から示唆される ONFH 発生メカニズム（酸化ストレスや凝固能異常）を支持すると考えられた。

A．研究目的

わが国における特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）の発生関連要因のうち、ステロイド全身投与と飲酒については、ONFH 臨床班と難病疫学班が過去 3 回にわたり実施してきた多施設共同症例・対照研究により系統的に解明されてきた。第 1 回目の研究では、ステロイド全身投与歴を有しない ONFH 患者を症例とし、飲酒の即時効果と累積効果を明らかにした^{1,2)}。第 2 回目は、全身性エリテマトーデス（SLE）患者あるいは腎移植患者を対象としてステロイド投与量・投与法の影響を詳細に検討し、1 日平均投与量で最も鮮明な関連を認めることを示した²⁻⁴⁾。第 3 回目の研究では、誘因にかかわらず、総ての ONFH 患者を症例とすることで、経口ステロイド剤「内服歴なし」に対する「内服歴あり」のインパクトを明らかにした⁵⁾。また、ONFH に対する経口ステロイド内服と飲酒の交互作用を検討した結果、経口ステロイド内服による ONFH リスクは圧倒的に大であり、飲酒によるさらなるリスク上昇はわずかであることを報告した⁶⁾。

一方、ONFH 定点モニタリングシステム、あるいは 2005 年実施の全国疫学調査の集計結果によると、ステロイド全身投与歴および習慣飲酒歴の両者を有しない症例が 10% 程度報告されている^{7,8)}。過去の研究では、喫煙^{1,9)}や肝疾患の既往^{1,5)}と ONFH の関連が報告されているが、その他の要因については国際的にもほとんど論拠がない。

本研究は、ONFH 臨床班と疫学班が共同で実施する第 4 回目の多施設共同症例・対照研究である。目的は、ステロイド・アルコール以外の要因も含めて、ONFH の関連要因を幅広く調査することである。

B．研究方法

1．デザイン

多施設共同症例・対照研究

2．参加施設

ONFH 臨床班の班員が所属し、本研究への参加に同意が得られた施設

3．対象者

1) 症例設定

採用基準

- 参加施設の整形外科を初診した患者で、ONFH 臨床班の診断基準により、初めて

ONFH と確定診断された 20～74 歳の日本人。

- 他院で確定診断後に紹介受診した患者の場合は、確定診断が紹介受診前 1 ヶ月以内であるもの。

除外基準

- 二次性（症候性）大腿骨頭壊死症を有する者
- アルコール性精神症状で入院歴がある者、認知症を有する者（質問票への回答内容の信頼性に影響するため）

2) 対照設定

対照の種類

病院対照のみとし、症例・対照比は 1:2 とする。

採用基準

- 症例の初診日以降、同一施設を初診した日本人患者。
- 各症例に対し、性、年齢（5 歳階級：20～24、25～29、…、70～74）が対応する患者 2 例。
- 1 例は整形外科の患者、もう 1 例は他科（総合診療科、眼科、耳鼻咽喉科、皮膚科など）の患者から選定。

除外基準

- ONFH の既往がある者
- 変形性股関節症を有する者（ONFH の進行例と鑑別困難な場合があるため）
- 二次性（症候性）大腿骨頭壊死症を有する者
- アルコール性精神症状で入院歴がある者、認知症を有する者（質問票への回答内容の信頼性に影響するため）

3) 症例・対照の登録期間および目標登録数

- 参加施設における倫理審査承認後より登録を開始する。
- 1 施設あたり年間 2 セット（2 症例・4 対照）を、前向きに継続して登録する。

4．情報収集

1) 生活習慣・既往歴（自記式質問票）

症例・対照ともに、初診前の情報について収集した。

2) 食習慣（佐々木らの「自記式食事歴法質問票（DHQ）」）

過去 1 ヶ月の食習慣を調査し、栄養素摂取量を推定した。

3) 臨床情報：既存情報(通常の保険診療の範囲内)を診療録から転記

初診時の血液検査所見

ステロイド全身投与に関する情報：投与歴、対象疾患、投与期間、最高投与量、パルス有無、その後の ONFH 有無 ONFH 定点モニタリング新患調査票の記載内容(症例のみ)

5. 統計解析

多重ロジスティック回帰モデルにより多因子の影響を補正し、ONFH に対する各要因の調整オッズ比を算出した。

各要因のカテゴリー化の方法は、下記の通りである。栄養素摂取量については、対照の3分位で分類した。飲酒量については、「非飲酒者(全く飲まない)」を基準とした後、それ以外の者について対照の人数が均等になるよう2分し、計3カテゴリーとした。

(倫理面への配慮)

本研究計画は、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会、および参加施設の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

表1に、参加した28施設を示す。2010年6月以降、倫理審査の承認を受けた施設から順次登録を開始し、2016年3月に登録を終了した。

登録した435人のうち、データ解析に必要な情報が揃っている者は413人(167症例246対照)であった。このうち、1:1あるいは1:2のmatched pairを形成する132症例237対照を最終データセットとして分析した。

表2に、症例と対照の特性比較を示す。症例・対照ともに、男性は53%、年齢の中央値は46歳であった。対照と比べて、症例は、就学年数が有意に短く、過去1年間のステロイド全身投与歴を有する割合が有意に高かった。BMI、飲酒状況、喫煙状況は差を認めなかった。主要結果は以下の通りである。

1) 食事からのカロテノイド・ビタミン摂取(表3および表4)

対象者全員についてみると(表3)、クリプトキサンチンあるいはビタミンEの摂取量が

高い者は、調整オッズ比が有意に低下した(第三3分位の調整OR: 0.36と0.40)。これらの関連は、過去1年間のステロイド全身投与歴がない者に限った場合も有意であった(表4)。なお、過去1年間のステロイド全身投与歴がない者に限った場合、 α カロテン、 β カロテン、ビタミンCの摂取量の第三3分位の調整ORは、境界域の有意性を伴って低下した(ORはそれぞれ0.47、0.48、0.49)。過去1年間のステロイド全身投与歴がある者に限った場合(表4)、すべての変数について有意差は消失したが、ビタミンEのみ、摂取量の第三3分位の点推定値が低下していた(0.57)。

2) 習慣飲酒と機会飲酒(図)

習慣飲酒は、1日当たり量、週当たり量、積算量のいずれでみても、各変数の最大カテゴリーの調整ORがほぼすべて有意に上昇した(図A)。機会飲酒は、どの変数でみても有意に関連しなかった。

習慣飲酒について、1日当たりのエタノール摂取量を23g(日本酒換算で1合)毎に検討した結果を図Bに示す。対象者全員では、1日あたり46.0-68.9gのカテゴリーでORが2.65と上昇し、69.0g以上で有意となった(OR=2.80)。この傾向は、過去1年間のステロイド全身投与歴がない者に限った場合に顕著となった。

習慣飲酒について、週当たりのエタノール摂取量を150g(日本酒換算で1合毎日)毎に検討した結果を図Cに示す。対象者全員では、1日あたり300-449gおよび450g以上のカテゴリーでORが有意に上昇した(OR=7.14および4.03)。この傾向は、過去1年間のステロイド全身投与歴がない者に限った場合に顕著となった。

3) 経口避妊薬内服歴・ホルモン補充療法の既往(表5)

女性に限定し、62症例112対照で分析した結果、経口避妊薬内服歴「あり」の調整ORは4.43であり、境界域の有意性を伴って上昇した。また、内服期間が長いほどORが上昇する傾向を示した。ホルモン補充療法は、治療既往・治療期間ともにONFHと有意に関連しなかった。

D. 考察

ONFH臨床班の班員が所属する28施設の協力を得て、多施設共同症例・対照研究を実施し

た。これまで研究班で実施してきた調査と異なる特色は、「1施設あたり年間2セットの症例・対照を、前向きに継続して登録」という点である。過去の症例・対照研究における症例は、「過去 年以内（あるいは 年以降、現在まで）に診断された ONFH 患者」のように、診断された期間を限定して症例を登録していたため、ONFH 患者が多い施設に過度の負担が集中するという問題点があった。今回の症例・対照研究では、対象者の登録を前向きに継続するデザイン（prospective case-control study）を採用した。無理のない目標登録数を設定することで、実行可能性を向上することができた。

1) 食事からのカロテノイド・ビタミン摂取

食事からのビタミン E 摂取が ONFH リスクを低下させる可能性については、2013 年度時点の中間解析（89 症例 148 対照）でも認められていたところである¹⁰⁾。今回、対象数をさらに蓄積した後も、食事からのビタミン E 摂取による ONFH 予防の可能性を改めて確認することができた。また、今回の検討では、クリプトキサンチン摂取によるリスク低下も認められた。いずれの結果も、ONFH の発生メカニズムの 1 つに酸化ストレスが関与¹¹⁾することと整合している。

ビタミン E については、ステロイド投与家兎骨壊死モデルにおけるビタミン E 投与が骨壊死を予防することが報告されている^{12, 13)}。本研究の曝露変数はビタミン E 製剤の投与ではないが、抗酸化物質としてのビタミン E を食事から摂取することにより ONFH に対する OR が低下した。なお、ヒトを対象にビタミン E 投与・摂取の骨壊死予防効果を報告した研究は、検索した限りでは未だ報告されていない。また、クリプトキサンチン摂取によるリスク低下については、ヒト対象・動物モデルにかかわらず報告されていない。

食習慣の情報収集に使用した佐々木らの DHQ は、すでに妥当性が検証されたものであるが¹⁴⁾、質問票回答時から遡って過去 1 ヶ月以内の食習慣を評価していること、サプリメントからの栄養素摂取は評価できないことが限界点である。この点については、2013 年度の中間解析（89 症例 148 対照）で詳細に検討済みである。例えば、「ONFH 確定診断日～質問票記入日が 1 ヶ月以内」の症例に限定した解析、サプリメントを飲んでいない者に限定した解析でも、ビタミン E 摂取と ONFH の関

連はほとんど変わらなかった¹⁰⁾。

本研究では、「過去 1 年間のステロイド全身投与歴あり」の者に限った場合、検討したすべての変数について有意な関連を認めなかった。ステロイドの圧倒的リスク下では、食事の効果は検出しにくいのかもかもしれない。このような現象は、飲酒とステロイドの交互作用を検討した結果でも認められている⁶⁾。そのような中、本検討ではビタミン E 摂取の OR のみが低下していた（0.57）ことは特記すべきかもしれない。

一方、「過去 1 年間のステロイド全身投与歴なし」に限った場合は、ビタミン E、クリプトキサンチンともに、有意な OR の低下を認めた。また、有意には至らなかったものの、 α カロテン、 β カロテン、ビタミン C の摂取量の第 3 分位の調整 OR は、境界域の有意性を伴って低下した。いずれも、ONFH の発生メカニズムに酸化ストレスが関与していることを支持するものであろう。なお、本研究ではビタミン D の摂取量も検討したが、骨代謝には関係するものの骨壊死には関与しないと考えられているため、ダミーとして検討した。過去 1 年間のステロイド全身投与歴で層化した検討では、ビタミン D 摂取の調整 OR はいずれも 1.0 に近い値を示しており、ONFH とは関連しなかった。

2) 習慣飲酒・機会飲酒

習慣飲酒は、1日当たり量、週当たり量、積算量のいずれでみても、ONFH に対する調整 OR が有意に上昇した。1日当たりの飲酒量を 23g 毎、週当たりの飲酒量を 150g 毎のカテゴリーで検討したところ、それぞれ 46g 以上、300g 以上のカテゴリーで有意な OR の上昇を認めた。機会飲酒は有意に関連しなかった。

飲酒と ONFH の正の関連も、以前より複数の症例・対照研究で確認されてきた^{1, 15)}。しかし、「習慣飲酒」と「機会飲酒」の影響を区別して検討した報告はない。これらを区別することで、習慣的な飲酒によってのみ ONFH リスクが上昇するのか、機会飲酒のように頻度が低くとも 1日当たりの飲酒量が多い場合も ONFH リスクが上昇するのかに言及することができる。本研究では、「ONFH リスクは習慣飲酒のみで上昇」という結果を得た。また、習慣飲酒によるリスク上昇の閾値は、1日当たり 46g、週当たり 300g（日本酒換算で「1日 2 合」、「2 合毎日」相当）である可能性が考えられた。

3) 避妊薬内服歴

経口避妊薬内服により血液凝固能が亢進することは広く知られている。ONFH の発生メカニズムの1つに血液凝固能異常が指摘されていること、SLE 患者へのステロイド投与時に抗凝固剤内服を併用することで ONFH リスクが低下すると報告されていることから¹⁶⁾、本研究の結果は過去の知見と整合している。なお、ヒトを対象とした研究で、経口避妊薬内服と ONFH の関連を直接検証したものはないが、経口避妊薬を長期服用した後に妊娠した女性が、妊娠第三 3 半期に大腿骨頭壊死を発症したという症例報告はある¹⁷⁾。

本研究の長所は、ONFH 臨床班の所属施設が参加しているため、症例定義が厳格に満たされていることである。また、表 2 より、132 症例のうち過去 1 年間のステロイド全身投与歴を有するものは 53%であった。この割合は、これまで研究班が報告してきた ONFH 定点モニタリングの新患症例の集計結果と一致している⁷⁾。したがって、本研究における ONFH 患者の選定に大きな偏りはないと考えられる。また、病院ベースの症例・対照研究における「対照」は、疫学の理論上、「症例と同一機関を受診した患者」が原則である。本研究は当該原則を満たしていることに加え、幅広い診療から対照を選定しているため、選択バイアス(selection bias)が生じている可能性は低く、研究デザインの質は高いと考えている。

E . 結論

ONFH リスクは習慣飲酒で上昇し、機会飲酒は関連しないと考えられた。習慣飲酒によるリスク上昇の閾値は、1 日当たり 46g、週当たり 300g (日本酒換算で「1 日 2 合」、「2 合毎日」相当)と考えられた。食事からのビタミン E やクリプトキサンチンの摂取によるリスク低下、および経口避妊薬内服によるリスク上昇は、過去の研究から示唆される ONFH 発生メカニズム(酸化ストレスや凝固能異常)を支持すると考えられた。

F . 研究発表

1 . 論文発表
なし

2 . 学会発表

- 1) 福島若葉.【パネルディスカッション 8:特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の新戦略】疫学研究からみた予防の新戦略.第 88 回日本整形外科学会学術総会 (2015.5.22)
- 2) 福島若葉, 山本卓明, 坂井孝司, 菅野伸彦, 岩本幸英, 廣田良夫. 習慣飲酒・機会飲酒と特発性大腿骨頭壊死症の関連:多施設共同症例・対照研究. 第 26 回日本疫学会学術総会 (2016.1.22)
- 3) 福島若葉, 山本卓明, 本村悟朗, 坂井孝司, 菅野伸彦, 岩本幸英, 廣田良夫. 経口避妊薬内服と特発性大腿骨頭壊死症の関連:多施設共同症例・対照研究. 第 27 回日本疫学会学術総会 (2017.1.27)

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

(参考文献)

- 1) 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.
- 2) Hirota Y, Hotokebuchi T, Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; nationwide epidemiologic studies in Japan. *Osteonecrosis- Etiology, Diagnosis and Treatment*, ed. by Urbaniak JR and Jones JP Jr, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, Illinois, pp 51-58, 1997.
- 3) 廣田良夫, 竹下節子, 杉岡洋一, ほか: ステロイドの種々投与方法と特発性大腿骨頭壊死症との関連 SLE 患者における症例・対照研究. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班平成 7 年度研究報告書, 17~22 頁, 1996.
- 4) 廣田良夫, 佛淵孝夫, 竹下節子, ほか: ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生要因 腎移植患者における症例・対照研究. 厚生

- 省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成10年度研究報告書, 169～174頁, 1999.
- 5) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, Kubo T, Hirota Y, for the Idiopathic ONF Multicenter Case-Control Study Group. Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a nationwide multicenter case-control study in Japan. *J Orthop Sci.* 2010;15(2):185-91.
 - 6) Fukushima W, Yamamoto T, Takahashi S, Sakaguchi M, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y; Idiopathic ONFH Multicenter Case-Control Study. The effect of alcohol intake and the use of oral corticosteroids on the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a case-control study in Japan. *Bone Joint J.* 2013;95-B(3):320-5.
 - 7) 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):437-44.
 - 8) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(10):2715-24.
 - 9) 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.
 - 10) 福島若葉, 高橋真治, 廣田良夫, 他. 特発性大腿骨頭壊死症の発生関連要因に関する多施設共同症例・対照研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究 平成25年度総括・分担研究報告書, 61～69頁, 2014.
 - 11) Ichiseki T, Kaneuji A, Ueda Y, Nakagawa S, Mikami T, Fukui K, Matsumoto T. Osteonecrosis development in a novel rat model characterized by a single application of oxidative stress. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):2138-41.
 - 12) Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Ishida M, Goto T, Kubo T. Vitamin E prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Acta Orthop.* 2010;81(1):154-60.
 - 13) Mikami T, Ichiseki T, Kaneuji A, Ueda Y, Sugimori T, Fukui K, Matsumoto T. Prevention of steroid-induced osteonecrosis by intravenous administration of vitamin E in a rabbit model. *J Orthop Sci.* 2010;15(5):674-7.
 - 14) Kobayashi S, Honda S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *J Epidemiol.* 2012;22(2):151-9.
 - 15) 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.
 - 16) Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, Tsukamoto H, Horiuchi T, Yoshizawa S, Murai K, Ueda A, Haruta Y, Ohta A. Prevention of steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus by anti-coagulant. *Lupus.* 2006;15(6):354-7.
 - 17) Caniggia M1, Maniscalco P, Pagliantini L. Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy. Report of two cases. *Panminerva Med.* 1994;36(2):91-4.

表 1. 参加施設一覧（計 28 施設、五十音順）

| | | |
|----------|-----------|--------|
| 旭川医科大学 | 神戸大学 | 名古屋大学 |
| 大分大学 | 佐賀大学 | 弘前大学 |
| 大阪大学 | 札幌医科大学 | 広島大学 |
| 大阪市立大学 | 昭和大学藤が丘病院 | 北海道大学 |
| 鹿児島大学 | 諏訪赤十字病院 | 三重大学 |
| 金沢大学 | 千葉大学 | 宮崎大学 |
| 金沢医科大学 | 東京大学 | 山形大学 |
| 関西労災病院 | 東京医科大学 | 横浜市立大学 |
| 九州大学 | 東京医科歯科大学 | |
| 京都府立医科大学 | 長崎大学 | |

表 2. 症例と対照の特性比較

| | n (%) あるいは 症例 (N=132) | 中央値 [範囲] 対照 (N=237) | P 値 |
|--------------------------|--------------------------|------------------------|-------|
| 男性 | 70 (53) | 125 (53) | 0.96 |
| 年齢 (歳) | 46 [21-72] | 46 [20-74] | 0.87 |
| BMI (kg/m ²) | 23 [16-34] | 22 [16-39] | 0.56 |
| 就学年数 | 12 [9-27] | 14 [9-29] | 0.03 |
| 過去 1 年間のステロイド全身投与歴(あり) | 70 (53) | 30 (13) | <0.01 |
| 飲酒状況 | | | |
| 非飲酒 | 20 (15) | 45 (19) | 0.54 |
| 禁酒した | 9 (7) | 12 (5) | |
| 現在飲酒 | 103 (78) | 180 (76) | |
| 喫煙状況 | | | |
| 非喫煙 | 48 (36) | 65 (47) | 0.14 |
| 禁煙した | 40 (30) | 39 (27) | |
| 現在喫煙 | 44 (33) | 32 (27) | |

表 3. 食事因子：カロテノイド・ビタミン摂取（132 症例 237 対照）

| | 調整なし* | | 調整あり*† | |
|---------------|------------------------------|--------|------------------------------|--------|
| | 摂取量の第三 3 分位の OR (95%CI) # | 傾向性の P | 摂取量の第三 3 分位の OR (95%CI) # | 傾向性の P |
| α-Carotene | 0.68 (0.40-1.16) | 0.13 | 0.97 (0.51-1.85) | 0.76 |
| β-Carotene | 0.55 (0.31-0.97) | 0.04 | 0.86 (0.43-1.72) | 0.62 |
| Cryptoxanthin | 0.44 (0.24-0.78) | <0.01 | 0.36 (0.17-0.76) | <0.01 |
| Vitamin C | 0.70 (0.40-1.22) | 0.19 | 0.83 (0.42-1.63) | 0.53 |
| Vitamin E | 0.35 (0.19-0.66) | <0.01 | 0.40 (0.19-0.82) | 0.01 |
| Retinol | 0.77 (0.46-1.29) | 0.30 | 0.85 (0.46-1.58) | 0.58 |
| Vitamin D | 0.87 (0.52-1.47) | 0.63 | 1.23 (0.65-2.34) | 0.51 |

* 条件付きロジスティック回帰モデル（性・年齢のマッチングを考慮）。

† 調整変数：BMI, 就学年数, 過去 1 年間のステロイド全身投与歴, 飲酒習慣および喫煙習慣。

基準カテゴリーは摂取量の第一 3 分位。

表 4. 食事因子：カロテノイド・ビタミン摂取（過去 1 年間のステロイド全身投与歴で層化）

| | 過去 1 年間のステロイド全身投与歴 | | | |
|---------------|---------------------------------|--------|---------------------------------|--------|
| | なし (62 症例 / 207 対照) | | あり (70 症例 / 30 対照) | |
| | 摂取量の第三 3 分位の 調整 OR (95%CI) * | 傾向性の P | 摂取量の第三 3 分位の 調整 OR (95%CI) * | 傾向性の P |
| α-Carotene | 0.47 (0.22-1.01) | 0.04 | 4.74 (0.98-23.0) | 0.07 |
| β-Carotene | 0.48 (0.22-1.05) | 0.04 | 3.36 (0.75-15.0) | 0.04 |
| Cryptoxanthin | 0.27 (0.11-0.65) | <0.01 | 1.46 (0.44-4.84) | 0.54 |
| Vitamin C | 0.49 (0.23-1.04) | 0.04 | 1.39 (0.34-5.65) | 0.64 |
| Vitamin E | 0.35 (0.16-0.80) | <0.01 | 0.57 (0.15-2.15) | 0.46 |
| Retinol | 0.77 (0.38-1.55) | 0.45 | 1.06 (0.32-3.52) | 0.92 |
| Vitamin D | 0.97 (0.47-2.01) | 0.20 | 1.09 (0.33-3.58) | 0.32 |

* ロジスティック回帰モデル. 調整変数：性, 年齢, BMI, 就学年数, 過去 1 年間のステロイド全身投与歴, 飲酒習慣および喫煙習慣. 基準カテゴリーは摂取量の第一 3 分位。

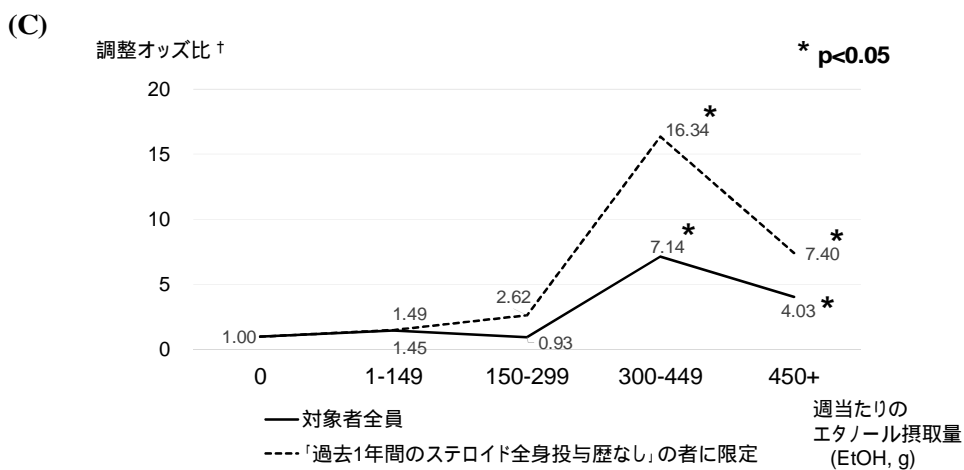
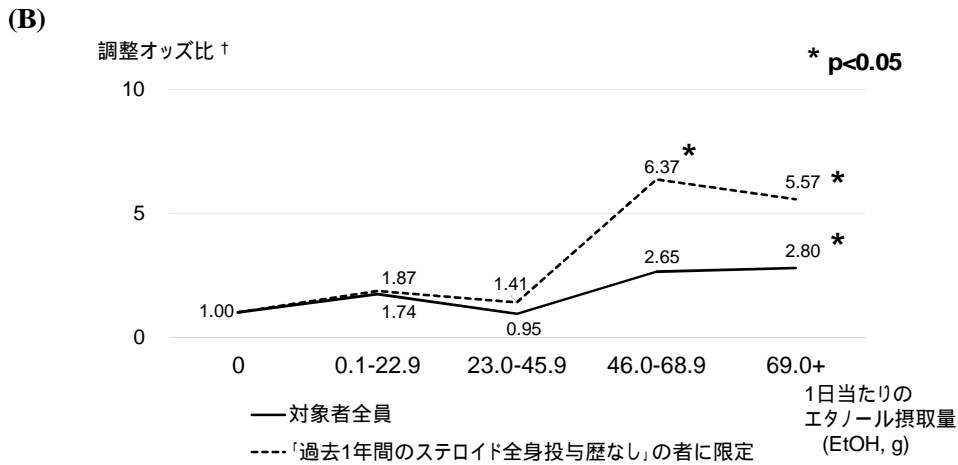
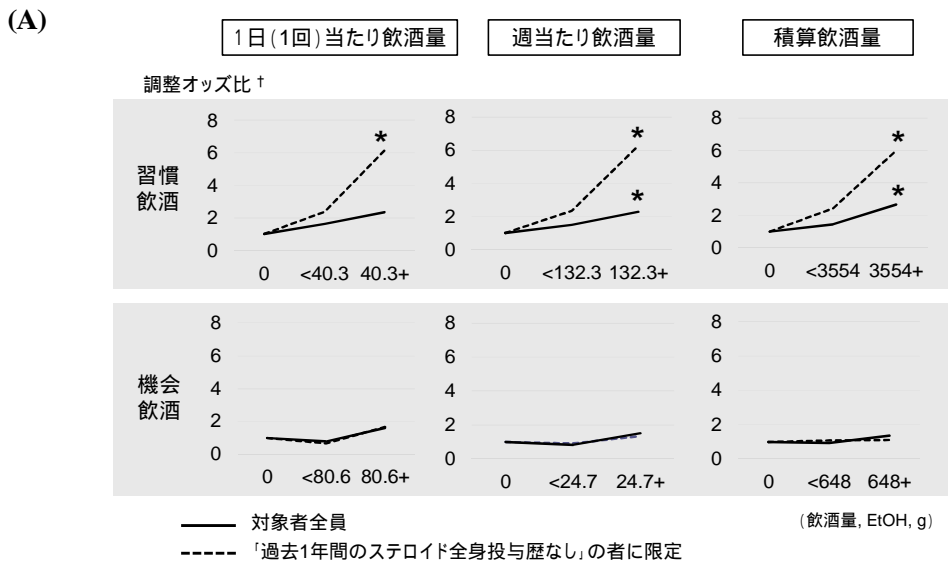


図. 飲酒と ONFH の関連. (A) 習慣飲酒と機会飲酒, (B) 習慣飲酒 (1日当たりのエタノール摂取量), (C) 習慣飲酒 (週当たりのエタノール摂取量). † 調整変数: 対象者全員の分析は, 喫煙状況, 過去1年間のステロイド全身投与歴 (条件付きロジスティック回帰モデルにより性・年齢のマッチングを考慮). 「過去1年間のステロイド全身投与歴なし」の者に限定した分析は, 性, 年齢, 喫煙状況 (ロジスティック回帰モデル).

表 5. 経口避妊薬内服, ホルモン補充療法の既往 (女性に限定)

| | n (%) | | 年齢調整 OR* (95% CI) | 多変量調整 OR*† (95% CI) |
|-----------------|---------|----------|-------------------------|------------------------|
| | 症例 | 対照 | | |
| 経口避妊薬 | | | | |
| 内服歴なし | 53 (85) | 106 (95) | 1 | 1 |
| 内服歴あり | 9 (15) | 6 (5) | 3.07 (1.03-9.21) | 4.43 (0.98-20.1) |
| 内服期間 (1 ヲ月上昇毎) | | | 1.01 (0.99-1.03) | 1.02 (0.99-1.05) |
| ホルモン補充療法 | | | | |
| 治療歴なし | 56 (90) | 103 (92) | 1 | 1 |
| 治療歴あり | 6 (10) | 9 (8) | 1.23 (0.42-3.63) | 1.28 (0.30-5.37) |
| 治療期間 (1 ヲ月上昇毎) | | | 1.00 (0.99-1.02) | 1.00 (0.98-1.02) |

* ロジスティック回帰モデル.

† 調整変数: 年齢, BMI, 就学年数, 過去 1 年間のステロイド全身投与歴, 飲酒習慣および喫煙習慣.

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（H26-難治等（難）-一般-089）
分担研究報告書

潰瘍性大腸炎の症例対照研究：運営

研究分担者：三宅 吉博（愛媛大学大学院医学研究科疫学・予防医学講座）
研究協力者：田中 景子（愛媛大学大学院医学研究科疫学・予防医学講座）

研究要旨

潰瘍性大腸炎の発症と関連する環境要因及び遺伝要因解明のため、症例群400名と対照群800名を目標とする症例対照研究を実施、運営している。

研究協力医療機関においては、症例群のみリクルートしている。本研究の概要を症例群候補者の患者に話し、詳細説明については、愛媛大学より後日、電話で行う旨、説明して頂く。その際、個人情報提供に関する同意書に署名を頂く。担当医は患者シートに当該患者の投薬及び重症度に関する情報を記入し、署名済み個人情報提供同意書とともに愛媛大学研究事務局に郵送する。以後のやり取りは愛媛大学研究事務局と対象者間で行う。

対照群については、性別と年齢をマッチさせて愛媛大学医学部附属病院や関連の医療機関でリクルートを行っている。

平成29年3月25日時点で、75機関が研究に協力している。症例群324名、対照群474名が研究参加に同意した。

次年度前半までリクルートを継続し、目標人数の達成を目指す。

A．研究目的

潰瘍性大腸炎は全特定疾患の中で最も医療受給者証所持者数が多い。平成 26 年度には 170,781 名の医療受給者証所持者数となったが、疫学的には稀な疾患であり、コホート研究よりも症例対照研究によりリスク要因を評価することが合理的である。

国外の研究では一定数の症例対照研究が実施され、潰瘍性大腸炎と関連するいくつかの環境要因（Clin Epidemiol 2013; 5: 237-247）と遺伝要因（Ann Gastroenterol 2014; 27: 294-303）が報告されているが、未だ確立したエビデンスは得られていない。国内ではこれまで2つの症例対照研究が実施されたが、遺伝情報が収集されていないだけでなく、症例群の総数がそれぞれ 131 名と 126 名であった（Inflamm Bowel Dis 2005; 11: 154-163、PLoS One 2014; 9: e110270）。また、それぞれの症例対照研究で原著論文が1編ずつ報告されている。

本研究では、栄養摂取や喫煙曝露等の生活環境、生活習慣に関する情報を詳細に収集し、遺伝情報も収集することで、環境要因及び遺伝要因と潰瘍性大腸炎リスクとの関連、さらには、遺伝要因と環境要因の交互作用を評価するこ

とを目的とする。

症例対照研究で最も力を入れるべきポイントは対照群のリクルートである。また、症例群、対照群に関わらず、リクルートにおける臨床の先生方の負担を可能な限り軽減することも重要である。今回、症例群 400 名と対照群 800 名を目標とする症例対照研究を実施運営している。

B．研究方法

昨年度、策定した研究計画書（資料）に基づき、多施設で研究を実施運営している。

研究協力医療機関においては、症例群のみリクルートしている。臨床の先生方の負担を軽減するため、本研究の概要を症例群候補者の患者に紹介頂くと同時に、研究内容の詳細な説明は、後日、愛媛大学研究事務局より、電話で行う旨、説明して頂く。その際、個人情報提供に関する同意書に署名を頂く。担当医は患者シートに当該患者の投薬及び重症度に関する情報を記入し、署名済み個人情報提供同意書とともに愛媛大学研究事務局に郵送する。その情報に従い、愛媛大学研究事務局より電話で詳細な説明を行い、最終的な同意を得る。研究事務局より質問調査票と遺伝子検体（口腔粘膜細胞）採

取の綿棒を対象者の自宅に送付する。対象者は回答済み質問調査票と検体を事務局に送付する。記入漏れ等は対象者と事務局間で確認を行う。

また、症例群の対象者数を確保する目的で、研究協力医療機関の拡大に努めた。

対照群については、性別と年齢をマッチさせて愛媛大学医学部附属病院や関連の医療機関でリクルートを行っている。

(倫理面への配慮)

個人情報提供同意書及び最終的な研究参加の同意書の2つの文書に署名による同意を得ている。

C．研究結果

平成28年4月1日時点で、43機関が研究協力を同意し、その内、25医療機関で倫理審査の承認を得た。また症例群62名、対照群42名が研究参加に同意した。

以後、研究協力医療機関が増加し、研究参加に同意した人数も大幅に増加した。

平成29年3月25日時点で、75機関が研究に協力頂いている。症例群324名、対照群474名が研究参加に同意した。

D．考察

一般的な多施設共同研究では、各医療機関でインフォームド・コンセントの取得、質問調査票や生体試料のデータ取得を実施する必要があり、臨床の先生方の負担が多い。本研究では、症例群の基準を満たす症例群の候補者に、簡単な研究の説明の後、愛媛大学研究事務局に個人情報を提供する同意を取得し、患者シートに投薬状況と重症度を記載して研究事務局に送付

するという負担の少ないリクルートの運営方法を採用している。

対照群のリクルートについては、本来、各研究協力医療機関において症例群1名につき、1～4名の対照群を選定すべきである。しかしながら、各研究協力医療機関で対照群をリクルートすることは非常に困難であったため、基本的に愛媛大学医学部附属病院及び関連の医療機関で対照群をリクルートすることにした。これは重大な方法論的欠点であるが、この欠点を十分に認識して論文を執筆する必要がある。

E．結論

年度後半から対象者数の拡大が顕著となった。次年度前半までリクルートを継続し、目標人数の達成を目指す。

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

稀少難治性皮膚疾患膿疱性乾癬の合併症（関節症）発症リスク分析の試み 臨床調査個人票データベースを用いて

研究分担者：黒沢美智子（順天堂大学医学部衛生学）
共同研究者：照井 正（日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野）
青山 裕美（川崎医科大学医学部皮膚科）
岩月 啓氏（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科）
池田 志孝（順天堂大学大学院医学研究科皮膚科学・アレルギー学）
天谷 雅行（慶応大学医学部皮膚科）

研究要旨：本研究は稀少難治性皮膚疾患研究班の症例登録事業に資することを目的に、臨床調査個人票データベースを用いて膿疱性乾癬発症初期の情報から、どのような要因が数年後の関節症合併リスクを高くしているか分析を試行した。2004～8年新規申請データ5年分を4年後までの更新データと連結させ、分析用データセットを作成した。膿疱性乾癬5年分の新規申請データは471例であったが、発症から2年以内、新規申請時の関節症発症例を除き、4年後の更新データと連結できたのは110例、関節症発症は8例(7.3%)であった。膿疱性乾癬新規申請から4年後の関節炎発症の有無でベースライン時の特徴を比較し、尋常性乾癬による関節炎発症が含まれている可能性があることが示唆された。治療については関節炎ありにシクロスポリンやメトトレキサート使用の割合が多く、申請時に関節炎の症状があった可能性を否定できない。多重ロジスティックモデルによる分析結果から膿疱性乾癬発症初期の症状が重症であることが4年後の関節症合併に関連する要因と考えられたが、有意ではなかった。治療に関してはその治療が選択された背景について考察する必要がある。

今回の分析に用いた連結データセットは本データベースで利用可能な最大数であったが、関節炎発症例は8例と少なく、リスク分析には十分でなかった。性別や既往歴で層別化した分析は困難であった。膿疱性乾癬の関節症合併発症のリスク要因は症例登録事業で300例程度を5年以上良好に追跡できれば分析可能と思われる。

A．研究目的

稀少難治性皮膚疾患である膿疱性乾癬は発熱と全身の潮紅皮膚上に多発する無菌性膿疱で発症し、再発を繰り返す疾患である。指定難病となった平成27年度は2034例の受給申請があった。膿疱性乾癬は関節症状や虹彩炎などの眼合併症を起こすことが知られている。

QOLを低下させる関節炎のリスク因子を分析することの意義は大きいと考え、膿疱性乾癬の臨床調査個人票2010年の更新データ約1000例を発症からの経過年別に確認したところ、関節症合併は発症1年目2.3%、2年目2.4%、

3年目10.5%、4年目11.8%と上昇していることがわかった。

稀少難治性皮膚疾患に関する研究班では症例登録事業を行っている。疾病登録データで関節症合併リスク分析を行うための課題を明らかにすることを目的に臨床調査個人票データを用いて試行した。

B．研究方法

膿疱性乾癬の関節症合併のリスクを分析するためには数年以上の追跡データが必要である。そこで、2004～8年新規申請データ5年分

を4年後までの更新データと連結させ、分析用データセットを作成した。そして、多重ロジスティックモデルを用いて、性・年齢を調整した上で、発症から4年後の関節症合併に膿疱性乾癬発症初期のどのような要因が影響しているか分析した。目的(従属)変数は関節症合併の有無とし、説明変数を新規申請時の情報(既往歴、各症状の重症度、発症誘因、治療、検査結果等)とした。

(倫理面への配慮)

臨床調査個人票データベースは全て匿名化されており、研究班の分担研究者が個人を特定することはできない。

C. 研究結果

膿疱性乾癬5年分の新規申請データは471例であったが、発症から2年以内の症例に限ると250例、さらに新規申請時に既に関節症を発症していた症例を除くと243例となった。4年後の更新データと連結できたのは110例と少なく、関節症発症は8例(7.3%)であった(表1)。

表2~4に膿疱性乾癬初回申請4年後の関節炎合併の有無別に比較したベースライン(初回申請)時の特徴(属性、経過、症状、検査値、治療)を示す。膿疱性乾癬新規申請から4年後に関節炎を発症していた人の特徴は女性に多く、平均年齢は49.3歳(±20.3歳)でなしの人よりやや低く、家族例のある症例はなかった。発症初期の経過は軽快がやや多く、尋常性乾癬既往ありは6例(75.0%)と多く、初年度に再燃ありは0例だった。膿疱性乾癬発症誘因は妊娠や薬剤は0例で誘因なしが6例(75.0%)と多かった。ベースラインデータ時の症状は再悪化時の紅斑:ほぼ全身、膿疱形成:ほぼ全身、膿海あり、発熱38以上の割合が関節炎ありに多かった。検査値は関節炎ありで、白血球数10000以上、赤沈(mm/60分)50以上と高く、赤沈の平均値は関節炎ありが60.3mm/H(±29.6)と高かった。CRP値も関節炎ありでは7.0以上の割合が多く、RA陽性割合も高かった。治療については関節炎ありで、シクロスポリンやメトトレキサート使用の割合が多かった。

表5に多重ロジスティックモデルによる膿疱性乾癬発症4年後の関節症合併リスク(症状、検査値、治療)を示す。尋常性乾癬の既往あり、紅斑:ほぼ全身、膿疱形成:ほぼ全身、白血球10000以上、赤沈(mm/60分)50以上、CRP値7.0(mg/dl)以上、RA陽性のオッズ比が2以上と高かったが有意ではなかった。治療に関

してはエトレチナートありのオッズ比が0.11と有意に低く、メトトレキサートありとシクロスポリンありのオッズ比は高かったが有意ではなかった。

D. 考察

本研究では新規発症の膿疱性乾癬受給申請1年後の関節症発症割合は111例中8例(6.7%)であった。カナダで2006年から行われた乾癬患者464例を追跡したコホート研究¹⁾によると8年間の関節炎発症率は11%、2.7%/年である。膿疱性乾癬の症例には尋常性乾癬既往ありが46.4%存在し(表2)、関節炎を発症した8例のうち、尋常性乾癬既往ありは6例(75%)、関節炎発症がなく尋常性乾癬ありの45例(44.1%)と比べて多いため、尋常性乾癬による関節炎発症の可能性があると思われる。

表2~4の結果から関節炎を発症した膿疱性乾癬患者のベースライン(初回申請)時の特徴が示された。治療に関してシクロスポリンやメトトレキサート使用の割合が多かったのはすでに申請時に関節炎の症状があった可能性を否定できない。

表5の分析結果より膿疱性乾癬発症初期の症状が重症であることが4年後の関節症合併に関連する要因と考えられたが、有意ではなかった。治療についてはその治療法が選択された背景に考慮すべきと思われる。

今回の分析に用いた連結データセットは本データベースで利用可能な最大数(限界)であったが、関節炎発症例は8例と少なく、リスクの分析は困難であり、性別や既往歴で層別化した分析はできなかった。膿疱性乾癬の関節症合併発症のリスク要因は症例登録事業で300例程度を5年以上良好に追跡できれば分析可能であると思われる。

E. 結論

本研究は稀少難治性皮膚疾患研究班の症例登録事業に資することを目的に、臨床調査個人票データベースを用いて膿疱性乾癬発症初期の情報から、どのような要因が数年後の関節症合併リスクを高くしているか分析を試行した。2004~8年新規申請データ5年分を4年後までの更新データと連結させ、分析用データセットを作成した。膿疱性乾癬5年分の新規申請データは471例であったが、発症から2年以内、新規申請時の関節症発症例を除き、4年後の更新データと連結できたのは110例、関節症発症は8例(7.3%)であった。膿疱性乾癬

新規申請から 4 年後の関節炎発症の有無でベースライン時の特徴を比較し、尋常性乾癬による関節炎発症が含まれる可能性があることが示唆された。治療については関節炎ありにシクロスポリンやメトトレキセート使用の割合が多く、申請時に関節炎の症状があった可能性を否定できない。多重ロジスティックモデルによる分析結果から膿疱性乾癬発症初期の症状が重症であることが 4 年後の関節症合併に関連する要因と考えられたが、有意ではなかった。治療に関してはその治療が選択された背景について考察する必要がある。

今回の分析に用いた連結データセットは本データベースで利用可能な最大数(限界)であったが、関節炎発症例は 8 例であったため、リスク分析には十分でなかった。性別や既往歴で層別化した分析は困難であった。膿疱性乾癬の関節症合併発症のリスク要因は症例登録事業で 300 例程度を 5 年以上良好に追跡できれば分析可能と思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 塩原哲夫, 狩野葉子, 水川良子, 佐山浩二, 橋本公二, 藤山幹子, 相原道子, 池澤善郎, 松倉節子, 末木博彦, 飯島正文, 渡辺秀晃, 森田栄伸, 新原寛之, 浅田秀夫, 小豆澤宏明, 宮川史, 椋島健治, 中島沙恵子, 野村尚史, 橋爪秀夫, 阿部理一郎, 高橋勇人, 青山裕美, 黒沢美智子, 蒔田泰誠, 外園千恵, 木下茂, 上田真由美: 重症多形滲出性紅斑スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌 126:1637-1685, 2016.

2. 黒沢美智子: 3.重症薬疹の疫学. 薬疹の診断と治療アップデート-重症薬疹を中心に-,

30-41, 医薬ジャーナル社, 2016.

2. 学会発表

1. 黒沢美智子, 中村好一, 横山和仁, 北村文彦, 武藤剛, 縣俊彦, 稲葉裕: 難病医療受給者の就労割合, 第 26 回 日本疫学会学術総会, 米子, 1/21-23, 2016.

2. 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫, 福島若葉, 廣田良夫, 中村好一, 横山和仁: 薬剤性過敏症候群(DIHS)全国疫学調査終了後の追跡(後遺症)調査. 第 86 回日本衛生学会学術総会, 旭川, 5/11-13, 2016.

3. 黒沢美智子, 中村好一, 横山和仁, 北村文彦, 武藤剛, 縣俊彦, 稲葉裕: 就労年齢にある難病医療受給者の平成 24 年度男女別就労割合. 第 75 回日本公衆衛生学会総会, 大阪, 10/26-28, 2016.

4. 黒沢美智子, 照井 正, 青山裕美, 岩月啓氏, 池田志孝, 天谷雅行, 中村好一, 稲葉裕, 横山和仁: 膿疱性乾癬の関節症合併リスク(臨床調査個人票データベースを用いて), 第 87 回日本衛生学会学術総会, 宮崎, 3/26-28, 2017.

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

H. 参考文献

1. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, Gladman DD.; The Incidence and risk factors for Psoriatic Arthritis in patients with Psoriasis. Arthritis Rheumatol. 68:4:915-923, 2016.

表1. 膿疱性乾癬2004～2008年新規申請者の追跡1～4年後の関節炎合併症発症割合
(GPP発症2年以内の症例、申請時の関節炎を除く)

| 年 | 新規申請数 | 発症2年以内 | 除申請時の関節炎 | 1年後更新 | 2年後更新 | 3年後更新 | 4年後更新 |
|------|-------|--------|----------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 2004 | 90 | 44 | 41 | 1/ 25 (4.0%) | 1/ 22 (4.5%) | 1/16 (6.3%) | 0/ 19 (0.0%) |
| 2005 | 92 | 52 | 50 | 2/ 18 (11.1%) | 0/ 10 (0.0%) | 1/13 (7.7%) | 0/ 28 (0.0%) |
| 2006 | 82 | 47 | 47 | 0/ 18 (0.0%) | 1/ 18 (5.6%) | 0/23 (0.0%) | 2/ 20 (10.0%) |
| 2007 | 90 | 40 | 40 | 3/ 19 (15.8%) | 1/ 21 (4.8%) | 3/21 (14.3%) | 2/ 15 (13.3%) |
| 2008 | 117 | 67 | 65 | 2/ 40 (5.0%) | 3/ 38 (7.9%) | 3/38 (7.9%) | 4/ 28 (14.3%) |
| 計 | 471 | 250 | 243 | 8/120 (6.7%) | 6/109 (5.5%) | 8/111 (7.2%) | 8/110 (7.3%) |

表2 膿疱性乾癬初回申請4年後の関節炎合併の有無別に比較したベースライン
(初回申請)時の特徴(属性、経過)

| 属性、経過 | 関節炎なし(102例) | 関節炎あり(8例) |
|-------------|-------------|-------------|
| 女性 | 49(48.0%) | 5(62.5%) |
| 平均年齢 | 54.4(±18.8) | 49.3(±20.3) |
| 家族歴あり | 7(6.8%) | 0(0.0%) |
| 経過-軽快 | 41(40.2%) | 6(75.0%) |
| -不変・徐々に悪化 | 25(24.5%) | 0(0.0%) |
| -急速に悪化 | 34(33.3%) | 1(12.5%) |
| 尋常性乾癬あり | 45(44.1%) | 6(75.0%) |
| 初年度再燃あり | 28(27.5%) | 0(0.0%) |
| 発症誘因- 上気道感染 | 16(15.7%) | 2(25.0%) |
| - 妊娠 | 3/49(6.1%) | 0(0.0%) |
| - 薬剤 | 12(11.8%) | 0(0.0%) |
| - なし | 60(58.8%) | 6(75.0%) |

表3 膿疱性乾癬初回申請4年後の関節炎合併の有無別に比較したベースライン
(初回申請)時の特徴(症状)

| 症状 | 関節炎なし(102例) | 関節炎あり(8例) |
|--|--|--|
| 紅斑(最悪化時) -ほぼ全身 -体表面積50% -一部の皮膚 | 63(61.8%) 21(20.6%) 4(3.9%) | 7(87.5%) 0(0.0%) 1(12.5%) |
| 膿疱形成(最悪化時) -ほぼ全身 -体表面積50% -一部の皮膚 -なし | 27(26.5%) 41(40.2%) 16(15.7%) 3(2.9%) | 5(62.5%) 2(25.0%) 1(12.5%) 0(0.0%) |
| 発症誘因- 上気道感染 - 妊娠 - 薬剤 - なし | 16(15.7%) 3/49(6.1%) 12(11.8%) 60(58.8%) | 2(25.0%) 0(0.0%) 0(0.0%) 6(75.0%) |
| 紅斑(最悪化時) -ほぼ全身 -体表面積50% -一部の皮膚 | 63(61.8%) 21(20.6%) 4(3.9%) | 7(87.5%) 0(0.0%) 1(12.5%) |
| 膿疱形成(最悪化時) -ほぼ全身 -体表面積50% -一部の皮膚 -なし | 27(26.5%) 41(40.2%) 16(15.7%) 3(2.9%) | 5(62.5%) 2(25.0%) 1(12.5%) 0(0.0%) |
| 膿海(最悪化時)あり | 55(53.9%) | 6(75.0%) |
| 粘膜疹(最悪化時)あり | 17(16.7%) | 0(0.0%) |
| 発熱(最悪化時) -39 以上 -38 ~ 39 -38 未満 -なし | 25(24.5%) 34(33.3%) 17(16.7%) 12(11.8%) | 2(25.0%) 6(75.0%) 0(0.0%) 0(0.0%) |

表4 膿疱性乾癬初回申請4年後の関節炎合併の有無別に比較したベースライン
(初回申請)時の特徴(症状、検査値、治療)

| 検査値、治療 | 関節炎なし(102例) | 関節炎あり(8例) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|
| 白血球数 - 10,000未満 - 10,000 ~ 15000 - 15,000以上 | 45(44.1%) 35(34.3%) 22(21.6%) | 2(25.0%) 3(37.5%) 3(37.5%) |
| 赤沈(mm/60分) -16未満 -16 ~ 50未満 -50以上 | 20(29.4%) 19(27.9%) 29(42.6%) | 0(0.0%) 1(25.0%) 3(75.0%) |
| 赤沈(mm/60分)平均値 | 40.3(±31.3) | 60.3(±29.6) |
| 血清アルブミン(g/dl) - 3.8以上 - 3.0 ~ 3.8未満 - 3.0未満 | 45(46.9%) 28(29.2%) 23(24.0%) | 3(42.9%) 3(42.9%) 1(14.3%) |
| CRP(mg/dl) - 0.3未満 - 0.3 ~ 7.0未満 - 7.0以上 | 16(16.0%) 48(48.0%) 36(36.0%) | 0(0.0%) 3(37.5%) 5(62.5%) |
| RA陽性 | 8(11.9%) | 2(40.0%) |
| エトレチナートあり | 56(54.9%) | 1(12.5%) |
| シクロスポリンあり | 53(52.0%) | 6(75.0%) |
| メトトレキセートあり | 7(6.2%) | 2(25.0%) |
| 副腎皮質ステロイド内服あり | 29(28.4%) | 2(25.0%) |
| 副腎皮質ステロイド外用あり | 94(92.5%) | 7(87.5%) |
| 活性ビタミンD3外用あり | 68(66.7%) | 6(75.0%) |
| 光線療法あり | 14(13.7%) | 0(0.0%) |

表5 多重ロジスティックモデルによる膿疱性乾癬発症4年後の
関節症合併リスク(症状、検査値)

| 項目 | Odds比(95%CI) | p値 |
|--|--|-------|
| 尋常性乾癬なし あり | 1.00 4.32(0.80-23.27) | 0.089 |
| 紅斑(最悪化時)-体表面積50%以下 -ほぼ全身 | 1.00 2.75(0.32-23.78) | 0.357 |
| 膿疱形成(最悪化時)-体表面積50%以下 -ほぼ全身 | 1.00 3.53(0.76-16.27) | 0.106 |
| 膿海(最悪化時)なし あり | 1.00 1.64(0.31- 8.72) | 0.564 |
| 発熱(最悪化時)-39 未満 -39 以上 | 1.00 0.80(0.15-4.34) | 0.796 |
| 白血球数- 10,000未満 - 10,000 ~ 15000 - 15,000以上 | 1.00 2.08(0.32-13.35) 2.88(0.44-18.76) | 0.536 |
| 赤沈(mm/60分)-50未満 -50以上 | 1.00 3.12(0.30-32.27) | 0.340 |
| 血清アルブミン(g/dl) - 3.8以上 - 3.8未満 | 1.00 1.42(0.29- 6.99) | 0.667 |
| CRP(mg/dl) - 7.0未満 - 7.0以上 | 1.00 3.48(0.73-16.74) | 0.119 |
| RA 陰性 陽性 | 1.00 4.92(0.54-45.27) | 0.159 |
| エトレチナートなし あり | 1.00 0.11(0.01- 0.98) | 0.048 |
| シクロスポリンなし あり | 1.00 2.54(0.48-13.43) | 0.274 |
| メトトレキサートなし あり | 1.00 5.97(0.75-47.60) | 0.091 |
| 副腎皮質ステロイド内服なし あり | 1.00 0.72(0.13- 4.10) | 0.709 |
| 副腎皮質ステロイド外用なし あり | 1.00 0.31(0.03- 3.40) | 0.338 |
| 活性ビタミンD3外用なし あり | 1.00 1.29(0.23- 7.16) | 0.774 |

注1) 性・年齢を調整。

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（H26-難治等(難)-一般-089）
分担研究報告書

特発性心筋症予後調査 - 拡張型心筋症の予後予測に関する研究

研究分担者：櫻井 勝（金沢医科大学医学部 衛生学）
研究協力者：中川秀昭（金沢医科大学総合医学研究所）

研究要旨：本研究の目的は、特発性心筋症の全国疫学調査予後調査から得られた大規模データを用いて、わが国の本症患者の予後予測式を作成し臨床現場での予後予測に役立てることである。1999年に実施した特発性心筋症全国疫学調査の第2次調査（臨床疫学像調査）において調査された拡張型心筋症1,944例について10年後の予後情報が得られた。10年後予後予測要因として確認された年齢、性別、NYHA心機能分類の要因に、BNP値、遮断薬の使用の有無を加えることで予後予測能が改善するかを統計学的に検討した。これらの変数を加えることで、ROC曲線の曲線化面積は有意に改善し、またReclassification Tableを用いた解析でも予後予測能が改善することが確認された。以上のモデルより、5年生存・10年生存確率を算出するノモグラムを作成した。このように難病患者の予後を簡便に予測することができるツールは、診療現場において有用であろう。

A．研究目的

特発性心筋症は原因不明の心筋疾患であり、全国患者数は拡張型心筋症 18,000 人、肥大型心筋症 22,000 人と推定されている。重症例では突然死や心不全から予後不良のため、本症の克服は社会的な課題でもある。厚生労働省特定疾患の疫学研究班と特発性心筋症研究班（臨床班）は共同で全国患者数推定および臨床疫学像を明らかにするための特発性心筋症全国疫学調査を 1999 年に実施し、さらに、2003 年末に 5 年後の予後調査、2008 年末に 10 年後の予後調査を実施した。この大規模な予後調査からは、わが国の本症患者を代表する予後の現状と、予後を規定する要因が明らかにされた。

これまで本症の予後を規定する要因については国内外において様々な要因が報告されているが、重要な予後要因を用いて予後予測を行える計算式が作成されたことはほとんどなかった。予後予測モデルを試作して、予後のシミュレーションを行うためにはかなり大規模な患者集団でのデータが必要であり、これまでの本症予後に関する研究が小規模なものだ

ったことが原因していると考えられる。予後予測モデルは、医療の現場における本症患者へのインフォームド・コンセント、患者の意志決定において活用できる重要なツールとなり得るものであり、本症への医療における必要性は高い。

そこで本研究では、特発性心筋症に関する大規模な全国疫学調査予後調査のデータを用いて、わが国の本症患者の予後を予測するモデルを作成し、臨床の現場で活用できるツールを開発することを目的とした。

B．研究方法

1. 対象

1999 年に厚生労働科学研究特定疾患の疫学研究班と特発性心筋症研究班（臨床班）が共同で実施した特発性心筋症全国疫学調査の第 2 次調査（臨床疫学像調査）において調査された 1998 年受診の拡張型心筋症患者 1,944 例を調査対象とした。

2. 10 年後予後調査

全国疫学調査 2 次調査に協力された全国 220

の医療機関に対して、郵送にて1999年報告症例の2008年末現在の予後を確認した。調査項目は高い協力率・回収率を得るため、予後を知るための必要最小限にとどめ、最終生存確認年月、生死の別、死亡している場合は死因、転院者・通院中止者の住所(住民基本台帳、住民票を利用したの生死の確認のため)とした。転院者・通院中止者で追跡が中断されている症例については、市町村への住民票請求による生死の確認を行った。

3. 倫理的配慮

本調査は1999年に全国患者数を把握するために実施した全国疫学調査の2次調査資料報告症例について予後調査を実施するものだが、当該調査から10年を経ており、かつ多数を対象としているため、現時点で対象者全員からインフォ・ムドコンセントをとるのは困難である。そこで「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省)に基づいて、以下のような倫理的配慮を行った。

1) 倫理審査委員会の承認: 研究計画全体として、調査当時の特定疾患の疫学調査研究班における特発性心筋症予後調査主任研究者の中川秀昭が所属する金沢医科大学倫理委員会、および特発性心筋症調査研究班(臨床班)の予後調査主任研究者である松森昭が所属する京都大学医学部倫理委員会の2つの倫理審査委員会の承認を得た。

2) 資料の匿名化: 2次調査票は、個人識別情報のファイルAと臨床症状に関するファイルBとに分割し、ファイルAを基に予後調査を実施した。個人情報管理者を研究グループ外の金沢大学医学部保健学科の城戸照彦教授に依頼した。ファイルAを含めた研究班が所持する個人情報関連資料すべては個人情報管理者が管理し、調査事務局(金沢医科大学)にはおかない。個人情報管理者から調査医療機関に対して、予後調査用の調査用紙を発送した。研究班研究者が入手できる予後情報は匿名化され、個人情報の保護は担保される。

3) 研究計画、研究結果の公表: 本研究の方法は倫理的配慮も含めて、研究成果と一緒に広く社会に公表する。

4. 統計学的手法

全国疫学調査二次調査で得られた詳細なデータと予後の関連付けを、ロジスティック回帰分析を用いて行った。今回は、これまで予後と強く関連する要因として報告してきた要因

の性、年齢(30歳未満、30-59歳、60歳以上)、NYHA心機能分類(クラスI~クラスIV)に加え、BNP値(<20, 20-99, 100-299, 300≤)および遮断薬の使用の有無(BB)を説明変数として用い、これらのモデルの予後予測能をROC解析で比較し、またreclassification table法を用いて最適なモデルを検討した。モデルには以下の4つを用いた。

Model 1: 性, 年齢, NYHA心機能分類

Model 2: Model 1 + BNP

Model 3: Model 1 + BB

Model 4: Model 1 + BNP, BB

Reclassification table法では、net reclassification improvement (NRI)、integrated discrimination improvement (IDI)を以下の計算式で算出して、変数を加えたモデルでの予後予測の改善度を評価した。

Net Reclassification Improvement (NRI)
= [Pr(up|case) - Pr(down|case)] + [Pr(down|control) - Pr(up|control)]

Integrated Discrimination Improvement (IDI) = (ave Pcases - ave Pcontrol)_{new model} - (ave Pcases - ave Pcontrol)_{old model}

さらに最適なモデルにおける5年生存10年生存率を予測するノモグラムを作成した。

統計解析には、データ解析ソフトウェアRを用いた。

C. 研究結果

1. 結果

ROC解析で予測した生存率に関するROC曲線化(図1)の曲線下面積(AUC)(95%信頼区間)は、Model 1で0.68(0.62-0.74)、Model 2で0.72(0.66-0.78)、Model 3で0.71(0.65-0.77)、モデル4で0.74(0.68-0.79)であり、Model 1と比較してModel 2, Model 4で有意に大きかった(各々 p=0.048, p=0.010)(表1)。

次に各モデルの予後予測能をreclassification tableを用いて比較した(表2)。Model 1と比較してModel 3ではNRI, IDIともに有意に上昇し、Model 1にBNPやBBの情報を加えることでより予後予測能が

向上することが確認された。

そこで、Model 3の変数を用いて、5年生存率、10年生存率を予測するノモグラムを作成した(図2)。

D. 考察

本研究で行った厚労省研究班による全国疫学調査は、規模別に無作為抽出された全国の医療機関から報告された特発性心筋症例の大規模な集団を対象としており、現時点でのわが国の本症患者を代表する実態を知ることができる初めての調査といえる。この集団の予後調査から得られた結果は、現在のわが国の医療レベルにおける本症患者の予後の実態といえる。今回は、その10年後予後調査の結果から、10年生存を予測するのに最適なモデルの検索を行い、そこから得られたデータをもとに、10年生存を予測するノモグラムを作成した。

これまで、10年生存を予測するモデルとして、性や年齢、NYHA心機能分類など臨床で広く収集可能なデータを用いて解析を行ってきた。今回は、心不全の臨床指標として重要なBNP値、および治療に関連した予後要因として遮断薬の投与の有無を予後要因として取り上げた。これらの項目は、単独では5年および10年生存と関連することを報告してきたが、今回の検討では、従来の予後予測に用いてきた変数にこれらの変数を加えるとROC曲線で求めるAUCおよびreclassification tableによるNRI、IDIといった指標は有意に改善し、BNPおよび遮断薬の投与の有無が予後予測においても重要な要因であることが示された。

特発性心筋症患者を診療する医師は、患者の各種検査データから予後を予測する必要があり、また、患者に適切な情報を伝える必要がある。また、患者の立場からも自らの意志決定のために予後を知る必要がある。これまで私たちは、エクセルシートを用いた予後予測シートを開発してきた。エクセルシートでは、性や年齢、臨床検査データをエクセル上に入力すると、5年生存率・10年生存率がエクセル上で算出され、結果が表示される、というものであった。しかしながら、臨床の現場で必ずしもPCを用いてエクセルで計算ができる環境にあるとは限らないため、より卓上で簡便に使

える予後予測シートが必要と考えられていた。今回用いたノモグラムは、使用の際にPCは不要であり、各指標の合計点から簡便に5年生存および10年生存確率を算出することができるものである。これまでのエクセルシートよりもより臨床現場での使用が期待できるものと考えられた。今回の予後予測式はあくまでもシミュレーション上での検討であることから、今後、臨床の現場からその有用性や妥当性を十分にフィードバックできる環境も整え、より有用で実用的な予後予測フォームに発展させていく必要があるであろう。

本研究で予測された生存率は、わが国の平均的な治療法が実施された時のものである。よりレベルの高い治療では生存率はさらに良好となり、一方、不適切な治療がなされた場合は生存率が低めになることが予想される。また、今後治療法、治療薬の進歩によりさらに予後が改善されることが十分あり得ることを考慮する必要がある。

E. 結論

今回、全国疫学調査予後調査データをもとに、わが国の特発性心筋症患者の10年生存率の予測するノモグラムを開発した。臨床の場において特発性心筋症患者の予後を予測する手段として有用である。

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
特になし

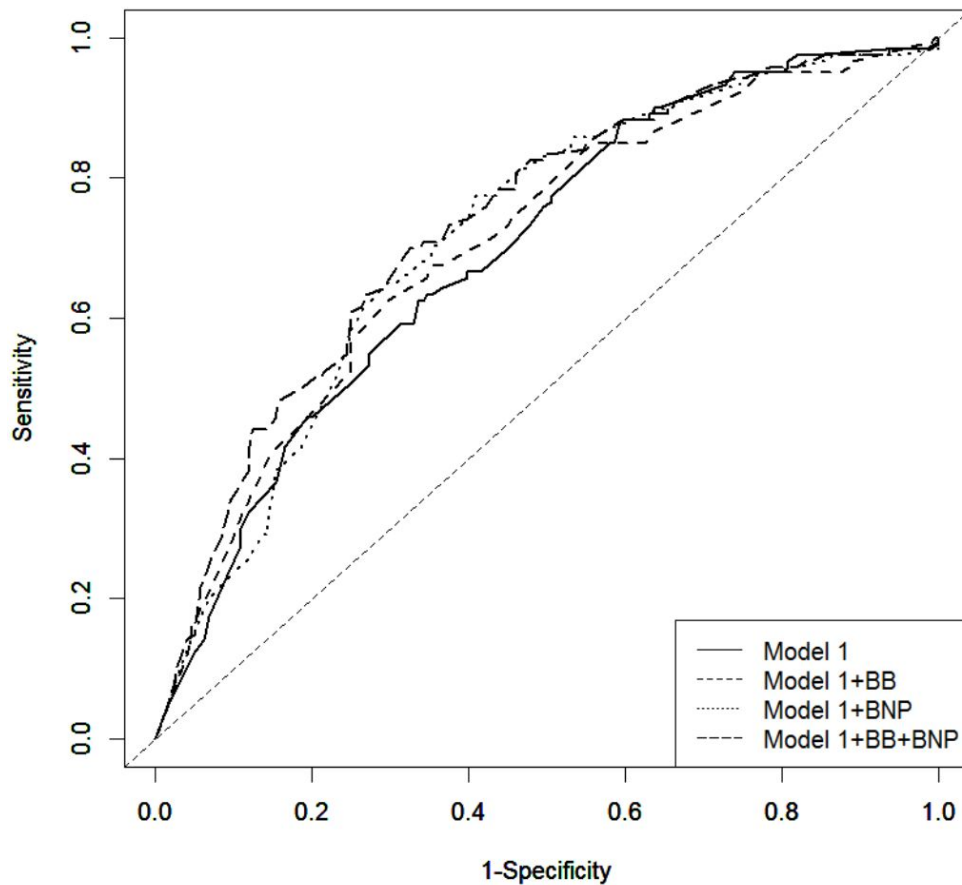


図 1 . 各予後予測モデルにおける ROC 曲線の比較

表 1 . ROC 曲線の曲線化面積 (AUC) の比較

| | AUC | 95% CI | p vs Model 1 | p vs Model 2 | p vs Model 3 |
|---------|------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| Model 1 | 0.68 | 0.62 - 0.74 | - | - | - |
| Model 2 | 0.72 | 0.66 - 0.78 | 0.048 | - | - |
| Model 3 | 0.71 | 0.65 - 0.77 | 0.090 | 0.632 | - |
| Model 4 | 0.74 | 0.68 - 0.79 | 0.010 | 0.159 | 0.060 |

Model 1, 性, 年齢, NYHA 心機能分類で調整; Model 2, Model 1 に加え BNP 値で調整; Model 3, Model 1 に加え 遮断薬の有無で調整; Model 4, Model 1 に加え BNP 値および 遮断薬の有無で調整.

表 2 . Reclassification Table によるモデルの比較

| 比較する Model | | | | 95% CI | p |
|------------|---------|-----|--------|--------------------|-------|
| Model 1 | Model 2 | NRI | 0.2591 | (0.0289 - 0.4892) | 0.027 |
| | | IDI | 0.0169 | (-0.0073 - 0.0411) | 0.171 |
| Model 1 | Model 3 | NRI | 0.1773 | (-0.0520 - 0.4065) | 0.126 |
| | | IDI | 0.0057 | (-0.0159 - 0.0274) | 0.603 |
| Model 1 | Model 4 | NRI | 0.2689 | (0.0393 - 0.4986) | 0.022 |
| | | IDI | 0.0393 | (0.0105 - 0.0681) | 0.001 |
| Model 2 | Model 4 | NRI | 0.3280 | (0.0995 - 0.5565) | 0.005 |
| | | IDI | 0.0224 | (0.0055 - 0.0393) | 0.009 |
| Model 3 | Model 4 | NRI | 0.5008 | (0.2843 - 0.7172) | 0.000 |
| | | IDI | 0.0335 | (0.0133 - 0.0538) | 0.001 |

NRI: net reclassification improvement, IDI: integrated discrimination improvement.

各モデルに用いた変数は表 1 と同様 .

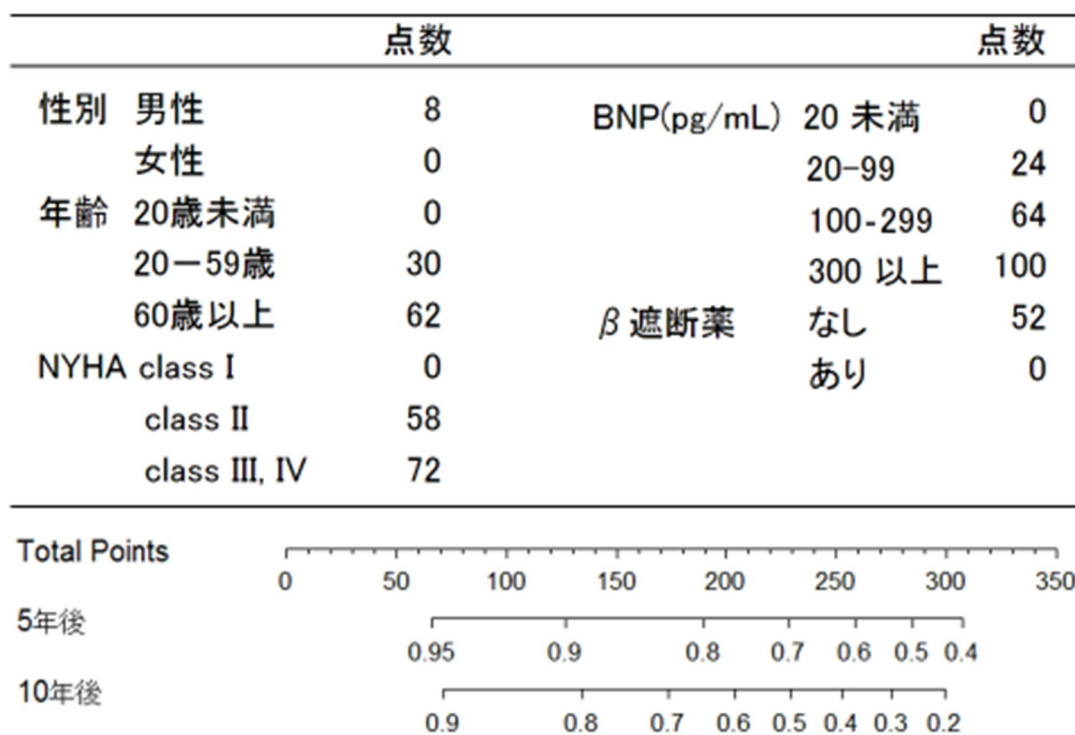


図 2 . 拡張型心筋症の 5 年生存率、10 年生存率を予測するノモグラム

2016年研究成果の刊行一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文 タイトル | 書籍全体の 編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|-------|------------|---------------|-----------------|----------|-----|------|-------|
| 川村 孝 | | 川村 孝 | 臨床研究の教科書 | 医学書院 | 東京 | 2016 | |
| 黒沢美智子 | 3. 重症薬疹の疫学 | 塩原哲夫 | 薬疹の診断と治療 アップデート | 医薬ジャーナル社 | 大阪 | 2016 | 30-41 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|------------------------|-------|---------|------|
| Hashimoto S, Kawado M, Kawamura T, Nakamura Y. | Effect of non-response bias on estimates of the numbers of patients with intractable diseases based on nationwide epidemiological surveys of Japan. | Fujita Medical Journal | 2(3) | 55-58 | 2016 |
| Matsushima A, Matsumoto A, Moriwaka F, Honma S, Itoh K, Yamada K, Shimohama S, Ohnishi H, Matsushima J, Mori M. | A cross-sectional study on socioeconomic systems supporting outpatients with Parkinson's disease in Japan. | J Epidemiol | 26(4) | 185-190 | 2016 |
| Matsushima A, Matsushima J, Matumoto A, Moriwaka F, Honma S, Itoh K, Yamada K, Shimohama S, Ohnishi H, and Mori M. | Analysis of resources assisting in coping with swallowing difficulties for patients with Parkinson's disease: a cross-sectional study. | BMC Health Serv Res | 16 | 276 | 2016 |
| Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Kiyohara C, Sasaki S, Tsuboi Y, Oeda T, Shimada H, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M, Nakamura Y, Fukuoka Kinki Parkinson's Disease | Vitamin D receptor gene polymorphisms, smoking, and risk of sporadic Parkinson's disease in Japan. | Neurosci Lett | 643 | 97-102 | 2017 |

| Study Group. | | | | | |
|---|---|---------------|--------|---------------|------|
| 三宅吉博 | 自己免疫疾患の発症関連環境要因 | 医学の歩み | 258 | 905-908 | 2016 |
| 塩原哲夫, 狩野葉子, 水川良子, 佐山浩二, 橋本公二, 藤山幹子, 相原道子, 池澤善郎, 松倉節子, 末木博彦, 飯島正文, 渡辺秀晃, 森田栄伸, 新原寛之, 浅田秀夫, 小豆澤宏明, 宮川 史, 椛島健治, 中島沙恵子, 野村尚史, 橋爪秀夫, 阿部理一郎, 高橋勇人, 青山裕美, 黒沢美智子, 蒔田泰誠, 外園千恵, 木下 茂, 上田真由美 | 重症多形滲出性紅斑 ステイ ーヴンス・ジョンソン症候 群・中毒性表皮壊死症診療ガ イドライン | 日本皮膚科学 会雑誌 | 126(9) | 1637- 1685 | 2016 |
| 植田光晴, 内木宏延, 福島若葉, 山下太郎, 安東由喜雄 | アミロイドーシスの疫学 | 病理と臨床 | 34(5) | 460-465 | 2016 |