

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 26 年度～28 年度 総合研究報告書

研究代表者 中村 好一

平成 29(2017)年 3 月

目 次

総合研究報告		
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	-----	1
中村好一		
分担研究者総合研究報告		
1. 難病疫学研究の基盤整備：文献調査の方法、病院リストの活用、倫理指針の留意点	-----	3
川村 孝		
2. 難病の全国疫学調査の方法に関する検討	-----	6
橋本修二 他		
3. パーキンソン病患者の予後と関連する摂食嚥下障害など要因についての疫学的研究	-----	10
森 満 他		
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)	-----	13
中村好一 他		
5. ライソゾーム病の全国疫学調査に関する研究	-----	29
鈴木貞夫		
6. 特発性大腿骨頭壊死症の頻度分布および関連因子に関する疫学研究	-----	31
福島若葉 他		
7. アミロイドーシスの全国疫学調査	-----	40
福島若葉 他		
8. 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	-----	49
西脇祐司 他		
9. 特発性基底核石灰化症に関する研究	-----	57
永田知里		
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への協力について~	-----	58
大西浩文 他		
11. 希少難病性角膜疾患の疫学調査研究班の支援	-----	62
尾島俊之		
12. びまん性肺疾患に関する研究の準備	-----	67
中村幸志 他		
13. 門脈血行異常症の全国疫学調査	-----	69
大藤さとし 他		
14. パーキンソン病を中心とした難病の症例対照研究	-----	73
三宅吉博 他		
15. 特発性心筋症の予後予測に関する研究	-----	77
櫻井 勝 他		
16. 薬剤性過敏症症候群(DIHS)全国疫学調査終了後の追跡(後遺症)調査と臨床調査個人票データを用いた希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	-----	84
黒沢美智子 他		

その他(資料)

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

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）
2014年度～2016年度 総合研究報告書

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。

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

痲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)、「希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

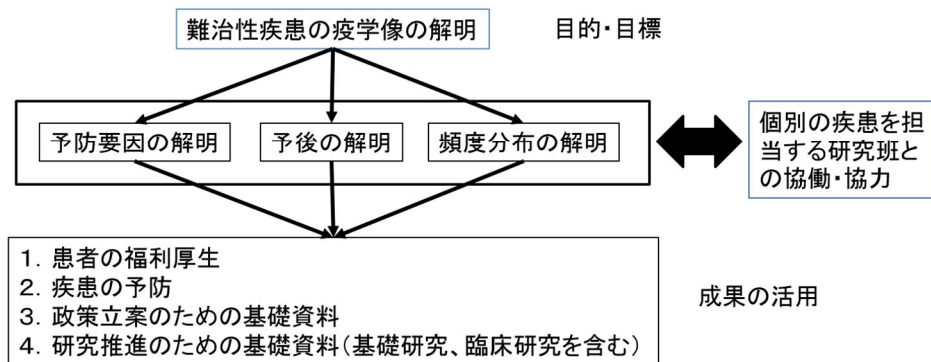
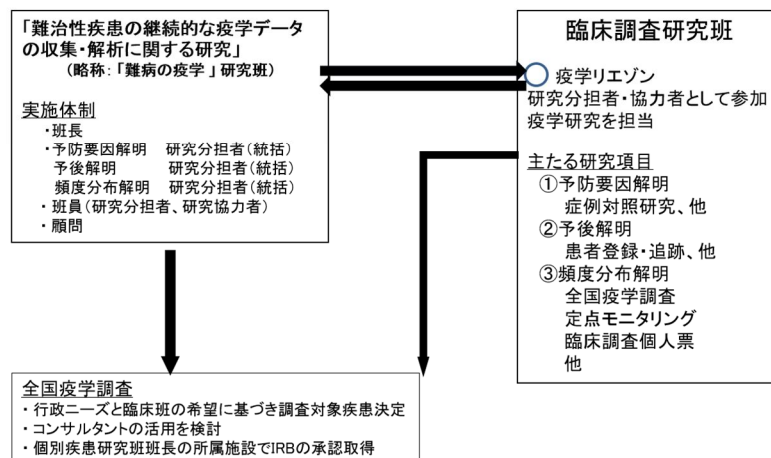


図2. 難病疫学班の組織(体系)図



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）
総合研究報告書

難病疫学研究の基盤整備：文献調査の方法、病院リストの活用、倫理指針の留意点

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

難病の疫学研究の基盤として、(1)診断基準が確立していない疾患の予備調査としての文献調査について、(2)平成27年に公表された『保険医療機関・保険薬局の指定一覧』の全国疫学調査等を行う医療機関の抽出への利用について、また(3)改正個人情報保護法に対応して改正された『人を対象とした医学系研究に関する倫理指針』のインフォームド・コンセント関係条項について吟味した。その結果、(1)文献調査で疾患の臨床像を掴み、それをもとに調査票を作成して症例を収集すること、(2)『保険医療機関・保険薬局の指定一覧』の病院リストとしての利用価値は小さくないこと、(3)既存の人体試料や情報を研究に利用する際は匿名化して対応表を適切に管理することが現実的な対応であることが確認された。

A. 研究目的

難病疫学研究の基盤を整備することを目的として、(1)診断基準が確立していない稀発性疾患の全国疫学調査に先立つ予備調査としての文献調査の方法、(2)『保険医療機関・保険薬局の指定一覧』の全国疫学調査対象医療機関抽出のための資料としての有用性、ならびに(3)個人情報保護法改正に対応して改正された『人を対象とした医学系研究に関する倫理指針』におけるインフォームド・コンセントの留意点 について情報を収集し、吟味した。

B. 研究方法

(1)については、多数の疾患に対する疫学調査の経験に基づいて重要点を提案した。

(2)については、政府が公表する『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。

(3)については、公表された倫理指針の改正案ならびに個人情報保護法と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、「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、要点を整理し、吟味を行った。

《倫理面への配慮》

公表された資料の収集と理論や経験に基づく考察であって、介入や測定は行わず、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

1)文献調査

探査的な調査であるため、疾患を構成する要素を少し広めにとること、選択肢のほか文字で記載する欄を設けること、収集された情報から診断基準作成に必要な要素を抽出すること、国策に反映するのでケアに関する事項も収集すること、調査票作成のコツなどを提案した。

2)保険医療機関・保険薬局の指定一覧

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の『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医科・歯科の医療機関および調剤薬局について、全国疫学調査に必要な諸情報が記載されている。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載された。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。

3) 人を対象とした医学系研究に関する倫理指針

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の場合は手続き不要である。

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。提供の記録を残すことも求められる。

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。受領の記録を残すことも必要である。

D. 考察

1) 文献調査

稀発性疾患では医師の認知度も高くないため、少し広めに症例を拾い上げ、診断基準の作成において包含・除外基準の線引きに役立つよう配慮した。

調査票の作成に当たって、集計が容易であること、また疾患の新しい構成要素も拾えることに留意した。探査的な調査では、質的研究の要素を取り込むことが重要である。

2) 保険医療機関・保険薬局の指定一覧

本一覧の特徴として、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は確実ではないため、

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。

3) 人を対象とした医学系研究に関する倫理指針

改正個人情報保護法では、機微情報を第三者に提供する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となった。

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は研究から独立した第三者が行うこととされ、また資料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。

E. 結論

稀発性の疾患の実態把握については、文献調査で疾患の臨床像を掴み、それをもとに調査票を作成して症例を収集すること、『保険医療機関・保険薬局の指定一覧』は調査に用いる病院リストとしての利用価値は小さくないこと、既存の人体試料や情報の研究利用時には匿名化して対応表を適切に管理することが現実的であることが確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表(著書)

・川村 孝. 臨床研究の教科書. 医学書院:2016.

2. 学会発表

・川村 孝. 小児神経科医が知っておくべき臨床研究のデザインとデータ処理. 第56回日本小児神経学会:2014年5月:浜松

・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.

・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.

・川村 孝. 疫学とその活用. 第75回日本公衆衛生学会:2016年10月:大阪

・川村 孝. 臨床研究のピットフォール. 第11回日本禁煙科学会:2016年10月:京都

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)

難病の全国疫学調査の方法に関する検討

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。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。平成28年度は最終年度として、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。

ここでは、平成26～28年度の研究の概要とともに、全国疫学調査マニュアル全体の改訂の概要を含めて報告する。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

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。平成 28 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。

(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、個人情報保護に係る問題は生じない。

C. 研究結果

図 1 に 3 年間の研究計画を示す。以下、各年度の検討結果の概要を示す。

1. 平成 26 年度

難病の全国疫学調査の方法における 2 つの課題と今後の計画を検討した。無作為回収の検討の課題として、3 つの難病の全国疫学調査において、督促前後の患者の有無別の施設回収状況を用いて、無作為回収の仮定による推計患者数の偏りがそれほど大きくないことが再確認された。調査対象期間 1 か月データに基づく年間有病数の検討の課題として、不応性貧血の全国疫学調査(1991 年)の回収結果(1 か月データ)および追加調査結果(一部の施設での診断日)から、時点有病数と年間有病数の推計を試みた。この方法の適用には課題と制限が大きいと考えられた。今後の計画として、最近の全国疫学調査の方法面を確認・検討するとともに、全国疫学調査マニュアルを点検し、必要に応じて改訂することとした。なお、検討結果の詳細は「橋本修二,川戸美由紀,川村 孝,中村好一.難病の全国疫学調査の方法に関する検討:課題と計画.厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究 平成 26 年度総括・分担研究報告書:2015;3-9.」を参照されたい。

2. 平成 27 年度

難病の全国疫学調査の方法に関する検討として、平成 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。新しい実施体制による視神経脊髄炎と傍シルビウス裂症候群の全国疫学調査における調査方法と回収状況は、

旧の実施体制による 7 つの全国疫学調査のそれと大きな違いがなかった。新しい実施体制による 2 つの全国疫学調査では、患者数の報告対象が疾患よりも細分された単位(診断基準を満たす・満たさない、確診・疑診などの別)であり、また、回収率が 55%未満でやや低かった。これには、実施体制よりも対象とした難病の特性がより強く関係したと考えられる。詳しい回収状況(記載年月日別の回収施設数の分布、督促前後の回収率、患者の有無による回収率比)をみると、新旧の実施体制による全国疫学調査の間に違いが見られた。なお、検討結果の詳細は「橋本修二,川戸美由紀,玉腰暁子,川村 孝,中村好一.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.厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究 平成 27 年度総括・分担研究報告書:2016;3-10.」を参照されたい。

3. 平成 28 年度

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。なお、検討結果の詳細は「橋本修二,川戸美由紀,福島若葉,川村 孝,中村好一.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.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:2017.」を参照されたい。

D. 考察

平成 26 年度は難病の全国疫学調査の方法に

関連する課題の検討によって、無作為回収の仮定による推計患者数の偏りがそれほど大きくないことが再確認され、また、時点有病数、年間有病数と年間罹患数の推計は試みられた。これらの結果は第2版の改訂の参考になると考えられた。今後の検討に向けた計画の議論・考察の結果は平成27年度と28年度の研究計画の具体化につながった。

平成27年度は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。詳しい回収状況を見ると、新旧の実施体制による全国疫学調査の間に多少の違いがあったものの、標準的な調査方法と患者数の推計方法の適用にはとくに影響がないと考えられた。

平成28年度は過去2年間の検討結果に基づいて、第2版の方法を点検した。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関する検討を3年計画で実施した。平成26年度は方法に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。平成28年度は過去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

図1 . 3年間の研究計画

研究目的：

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。

平成26年度の計画：

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・考察する。

平成27年度の計画：

難病の全国疫学調査において、平成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・検討する。

平成28年度の計画：

「難病の全国疫学調査マニュアル」の第2版の方法を点検し、その記載を改訂する。

パーキンソン病患者の予後と関連する摂食嚥下障害など要因についての疫学的研究

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）患者の予後と関連する摂食嚥下障害など要因についての疫学的研究を行った。2014 年度の第 1 回目の調査から、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、という 3 つの公的な経済的支援制度は、患者の通院医療費の負担の軽減には結びついていることが示されたが、患者の通院交通費の負担の軽減には結びついてはいなかった。そして、通院医療費が高いことと入院の経験があることとの間には、有意な正の関連があることが示された。2015 年度の第 2 回目の調査から、第 1 回目の調査における摂食嚥下障害の程度が軽い人ほど、摂食嚥下障害の進行が強く、男性の方が女性よりも摂食嚥下障害の進行が強く、特定疾患医療費助成制度や介護保険制度を利用している人ほど摂食嚥下障害の進行が強かった。2016 年度の第 3 回目の調査から、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。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。死亡をエンドポイントとした追跡調査を行った結果、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 以上と大きいこと有意に高い死亡リスクであった。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。

A．研究目的

パーキンソン病（以下 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 患者に対する調査に基づいて、予後と関連する摂食嚥下障害などの要因についての疫学的研究を行った¹⁻³⁾。

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

1) 2014 年度の研究結果

2013年2月から10月まで第1回目の調査から、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、という3つの公的な経済的支援制度は、患者の通院医療費の負担の軽減には結びついていることが示されたが、患者の通院交通費の負担の軽減には結びついてはいなかった。そして、通院医療費が高いことと入院の経験があることとの間には、有意な正の関連があることが示された。通院交通費の負担を軽減させるための公的な経済的支援の制度が必要ではないかと考えられた。

2) 2015 年度の研究結果

2015年5月から7月まで第2回目の調査から、第1回目の調査における摂食嚥下障害の程度が軽い人ほど、摂食嚥下障害の進行が強かった。また、男性の方が女性よりも摂食嚥下障害の進行が強かった。さらに、特定疾患医療費助成制度や介護保険制度を利用している人ほど、摂食嚥下障害の進行が強かった。

3) 2016 年度の研究結果

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、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。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。

2015年5月から7月までの死亡をエンドポイントとした追跡調査を行い、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。

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, Matsumoto 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.

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, Matsumoto 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

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静脈統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
研究協力者：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)
研究協力者：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人にのぼり、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

人の中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イルス感染症）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/npdpsc/>

- 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(2014/4/1~2017/3/31 発表)

1.論文発表

- 1) 阿江竜介,中村好一.わが国のプリオン病の疫学.神経内科.2016:84;in press.
- 2) Nakamura Y, Ae R, et al. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. Journal of Epidemiology. 2015; 25(1): 8-14.

2.学会発表

- 1) 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25-27日:甲府)
- 2) 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)

- 3) 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像.第26回日本疫学会学術総会(2016年1月21-23日:米子)
- 4) Ae R, Nakamura Y, et al. Epidemiologic features of human prion diseases in Japan: a prospective 14-year surveillance. International Epidemiology Association World Congress on Epidemiology. Anchorage, Alaska, USA, 18 August 2014)

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

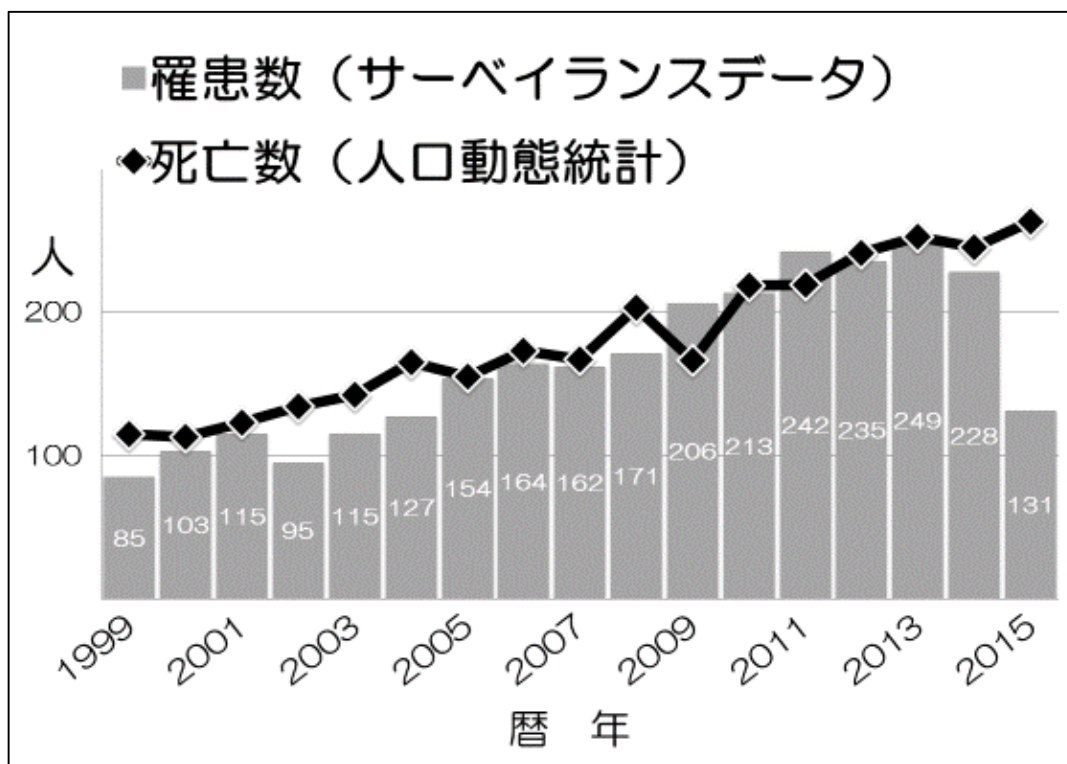
2.実用新案登録

なし

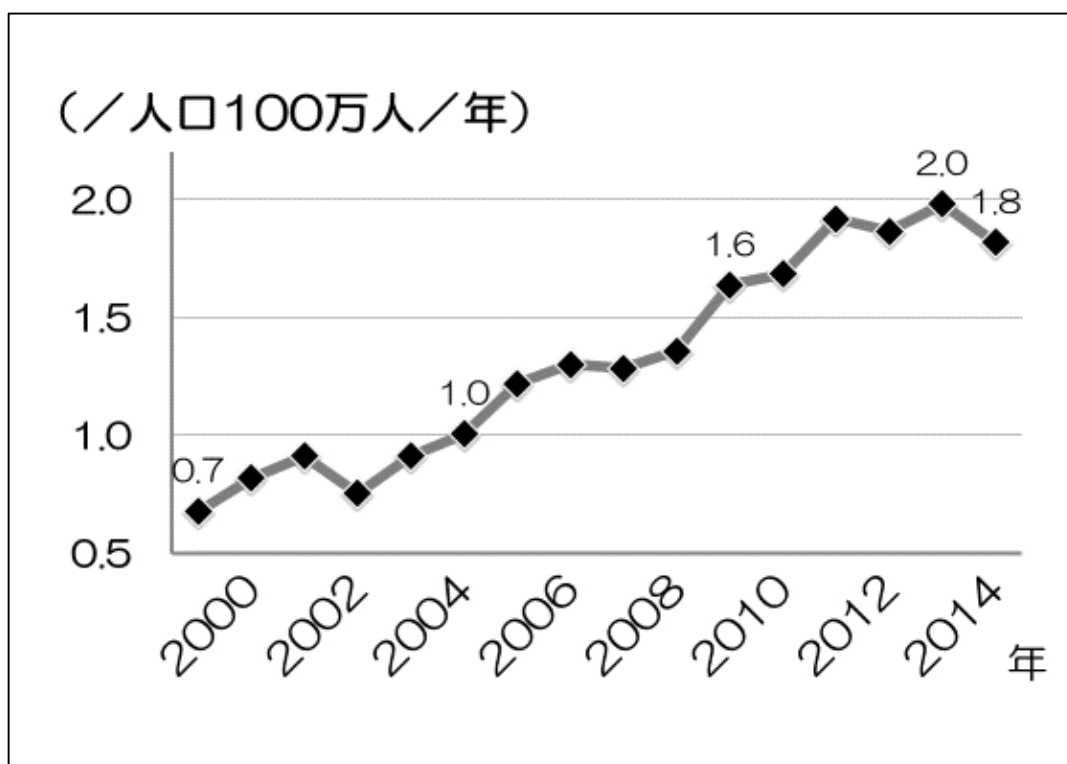
3.その他

なし

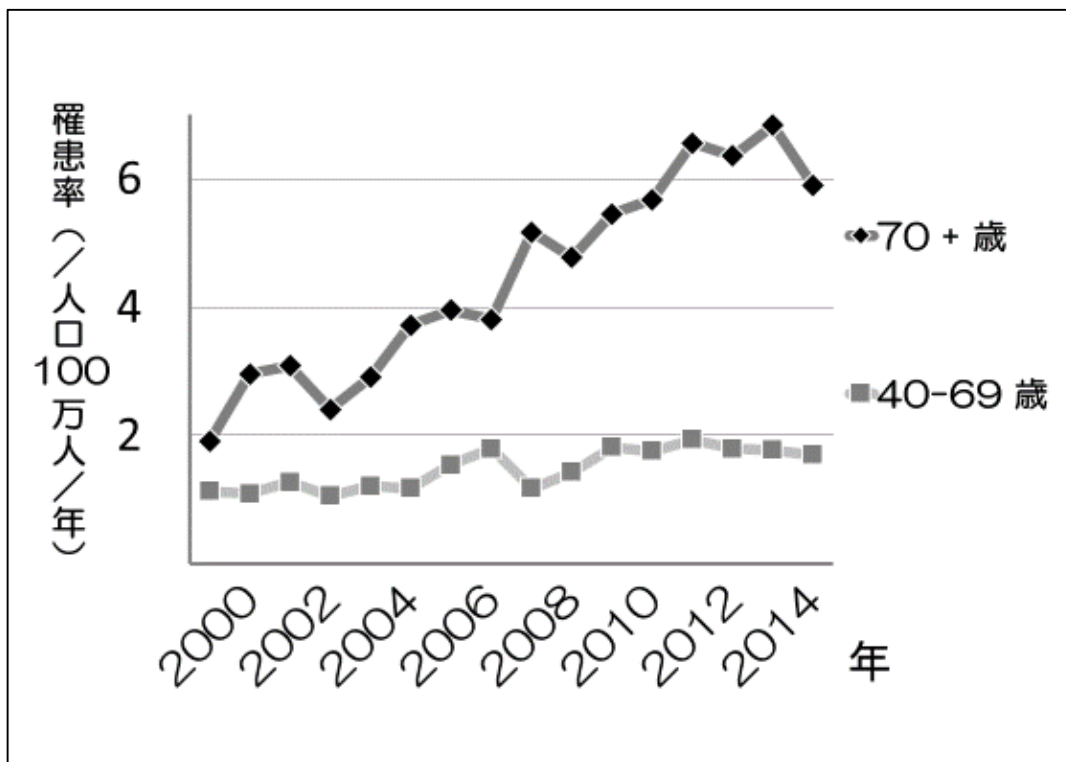
【図1】プリオン病：発病者数と死亡者数の年次推移（N=2917）



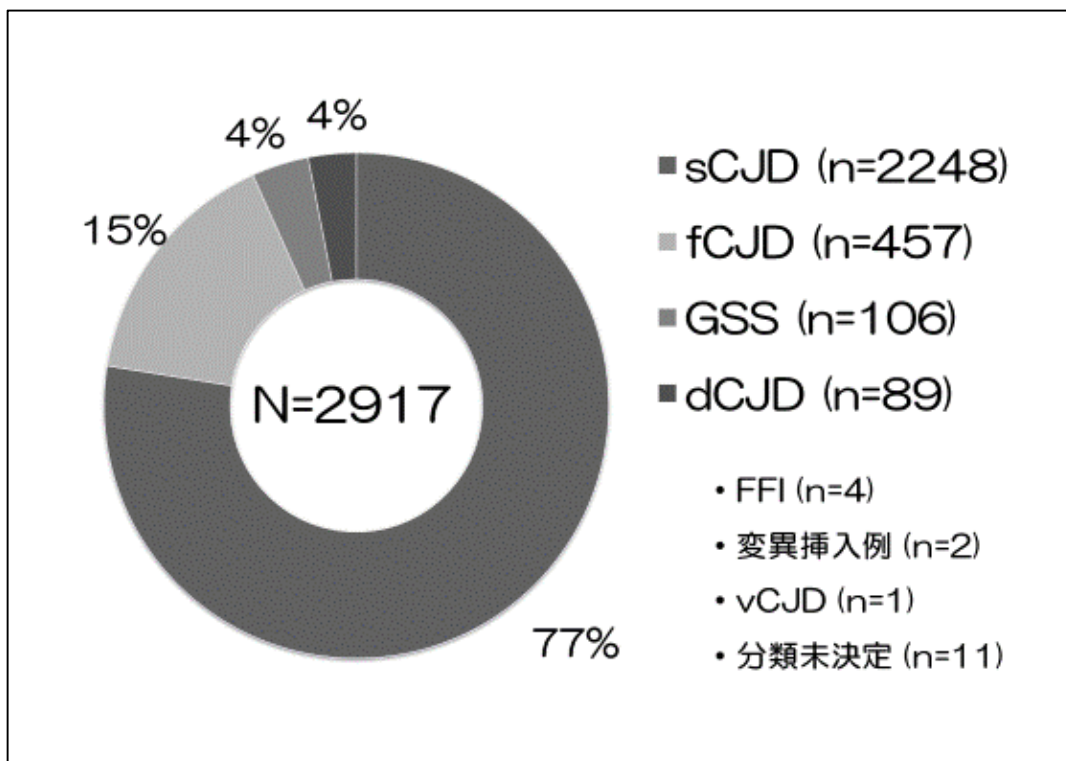
【図2】プリオン病：罹患率（全体）の推移（N=2917）



【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

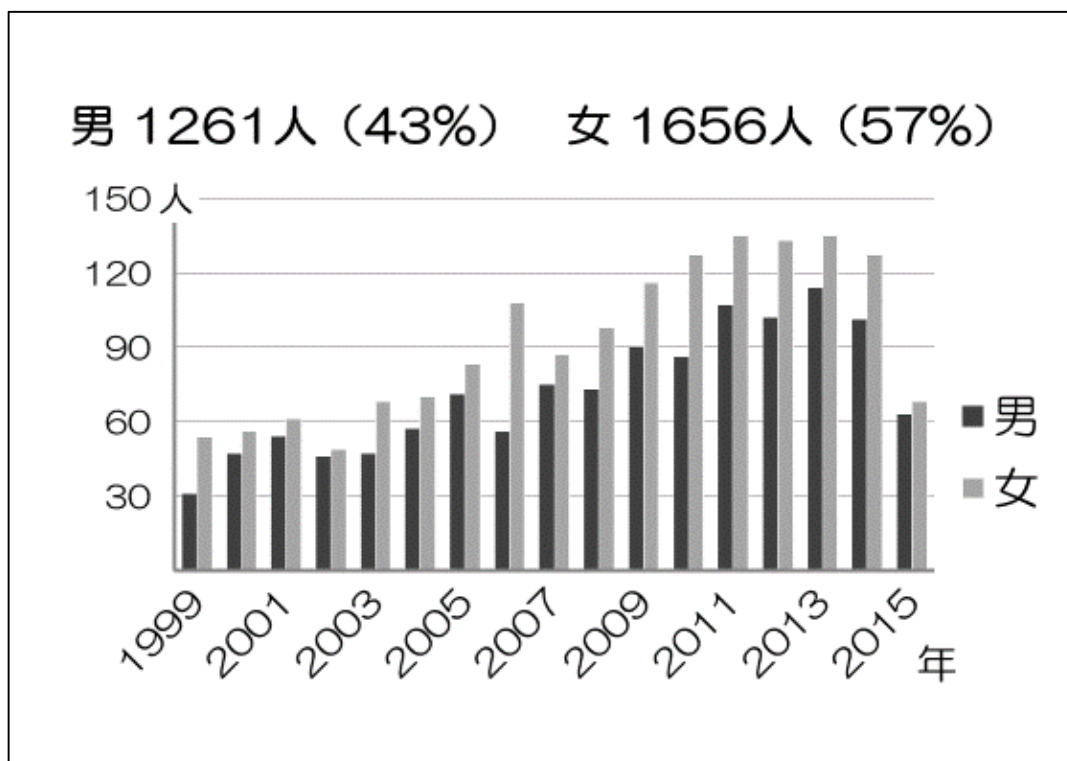
*1 プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

*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。

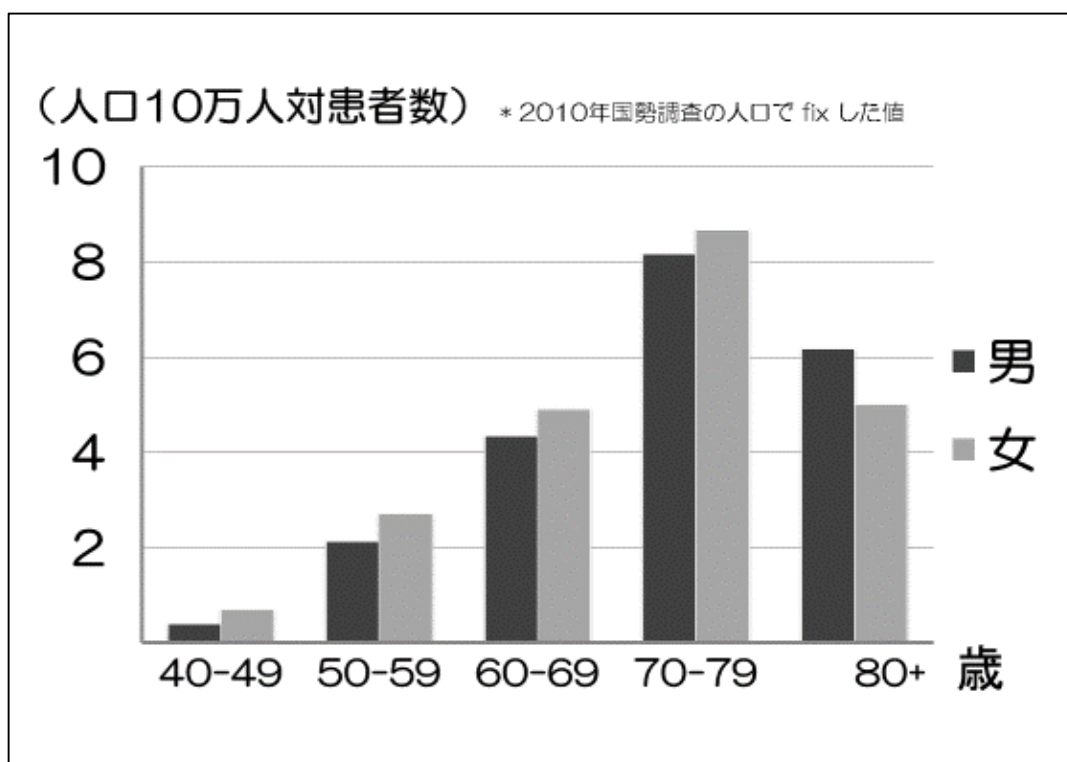
*3 遺伝性プリオン病(挿入変異例)

*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。

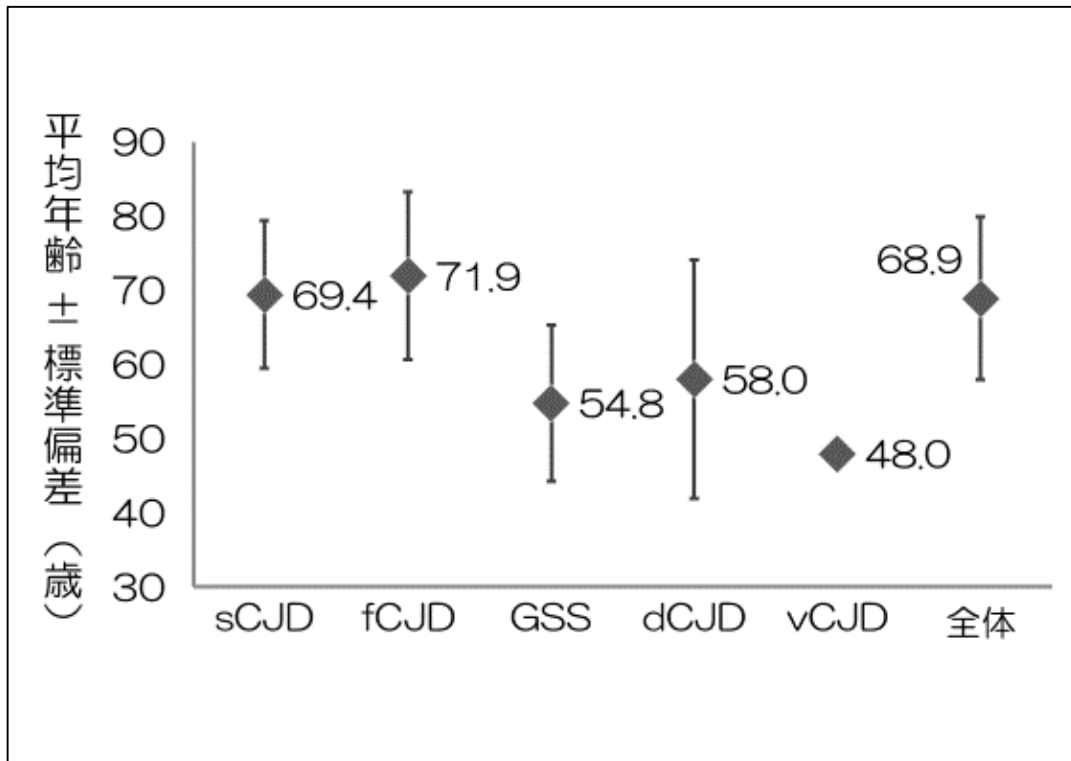
【図5】プリオン病：男女別の年次推移（N=2917）



【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）

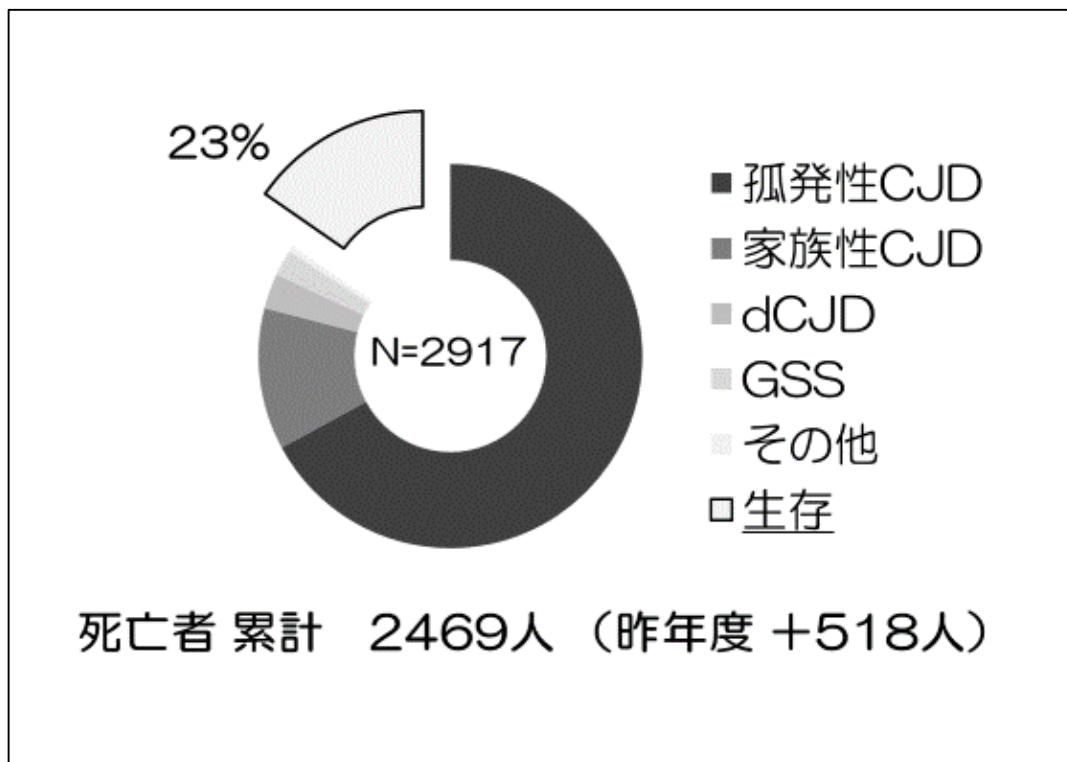
	全患者 (N = 2917)	孤発性CJD ^{*1} (n = 2233)	家族性CJD ^{*2} (n = 450)	GSS (n = 106)	硬膜移植歴の あるCJD (n = 89)
経過の進行性 (+)	2894 (99)	2233 (99)	450 (98)	106 (100)	87 (99)
臨床症候					
ミオクローヌス	2217 (76)	1861 (83)	247 (54)	25 (24)	74 (84)
進行性認知症又は意識障害	2840 (97)	2218 (99)	447 (98)	72 (68)	86 (98)
錐体路症状	1710 (59)	1351 (61)	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%

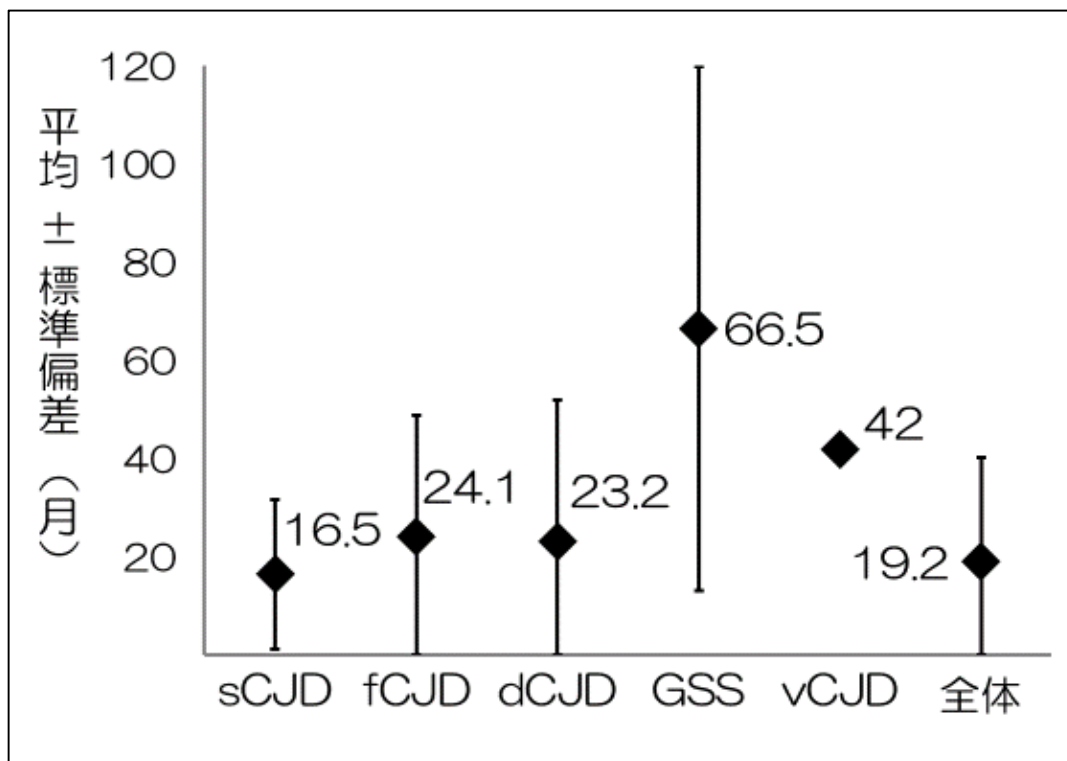
*1 プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

*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。

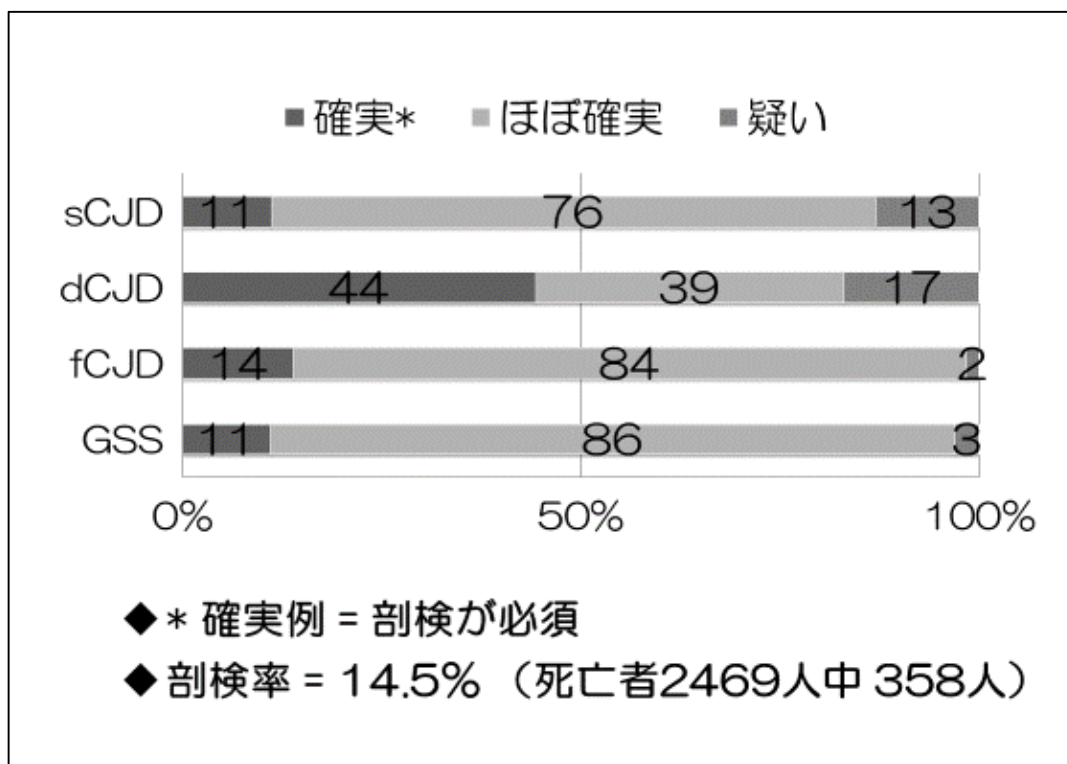
【図8】プリオン病：死亡者の状況（N=2917）



【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

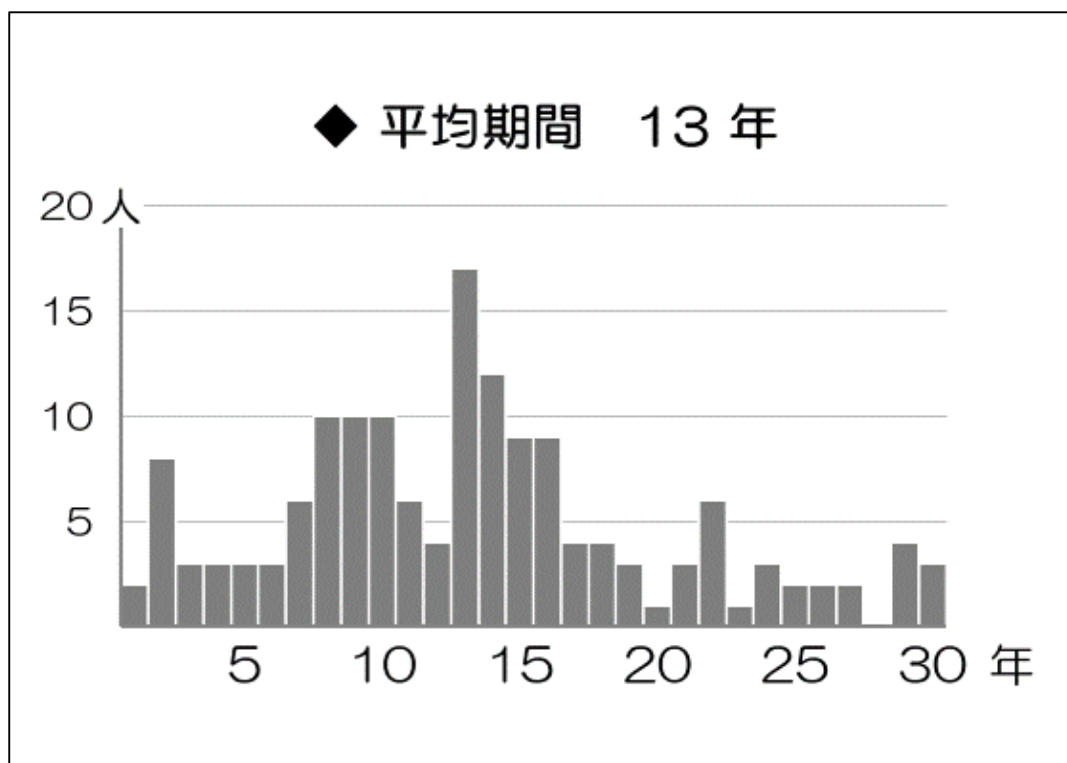
剖検の実施は判明しているが結果がまだサーベイランス委員会で検討されていない例や生検によって確実例となった例が存在する。

【表 4】 dCJD の特徴：硬膜移植のもととなった病態（ n=152 ）

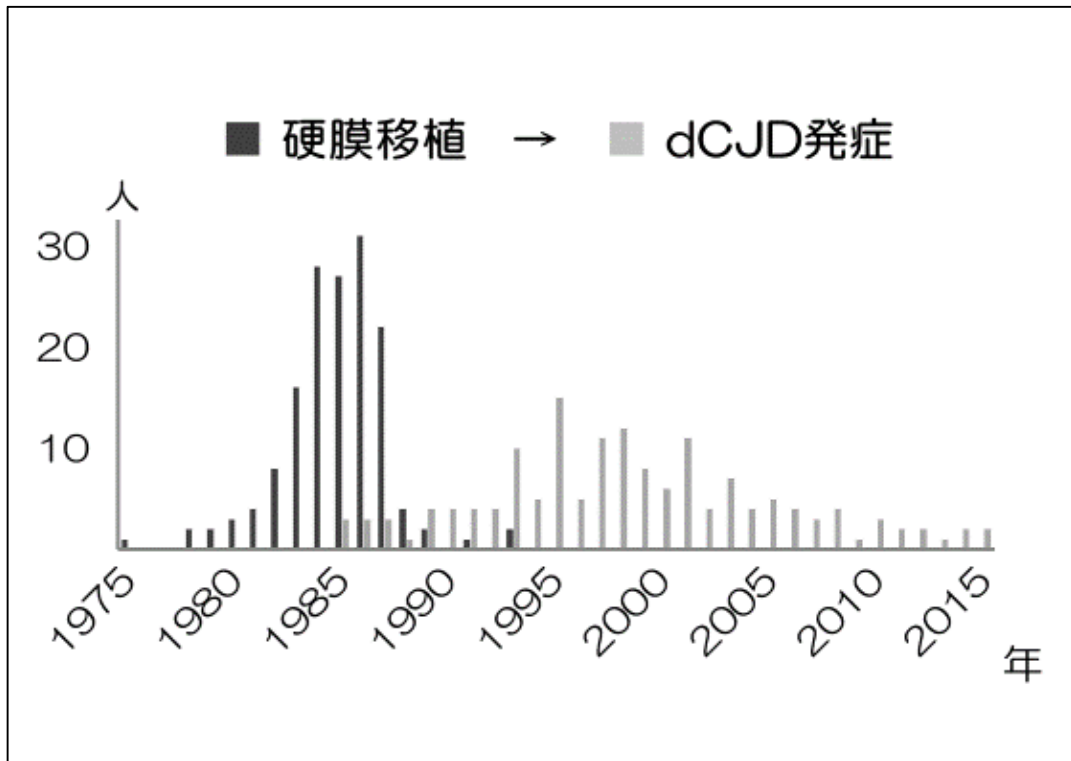
病態(疾患)	人数 (%)
脳腫瘍	69 (45)
脳出血	25 (16)
未破裂動脈瘤	9 (6)
脳血腫	7 (5)
奇形	8 (5)
事故	6 (4)
顔面痙攣	19 (13)
三叉神経痛	7 (5)
その他 ¹⁾	2 (1)
計	152 (100)

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

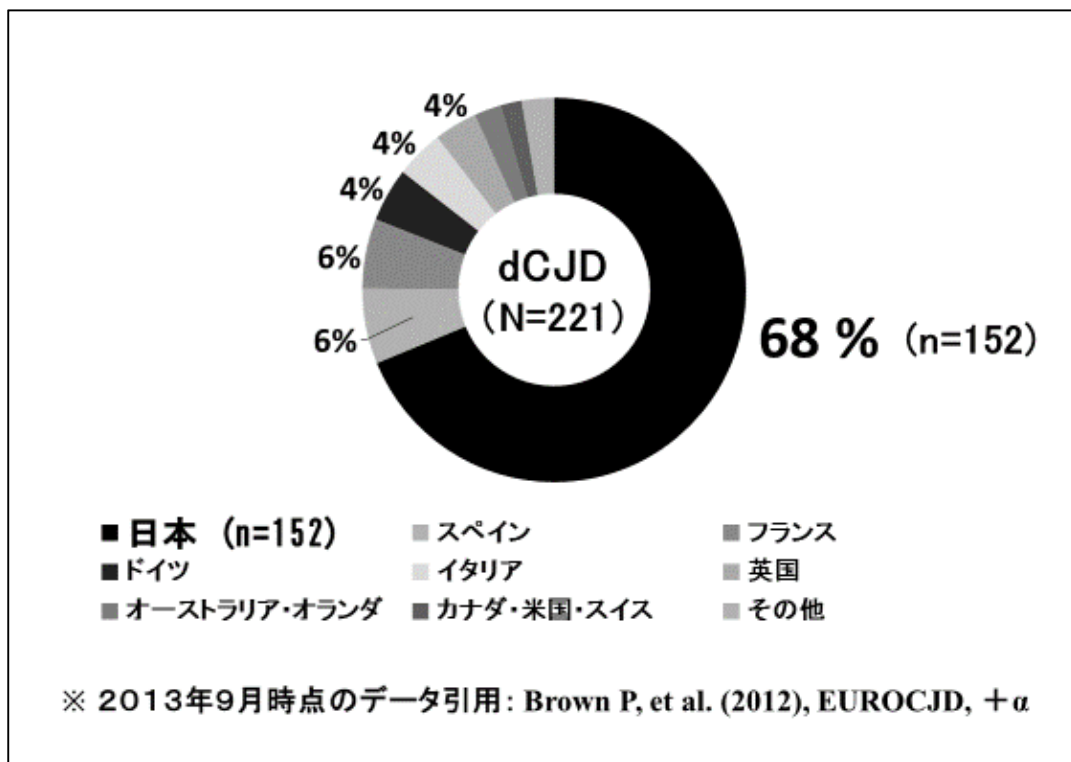
【図 11】 dCJD の特徴：硬膜移植から発病までの期間の分布（ n=152 ）



【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)



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）
総合研究報告書

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、全国調査を行うための準備を行い、第一次調査を実施した。

A．研究目的

全国の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をより明らかにする。

B．研究方法

初年度は、全国調査を行うに当たり、その準備のために、全国調査の方法や意義・実施に当たっての注意点について、疫学班とライソゾーム調査研究班の意識や理解の統一を図ることに費やした。

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。ただし、第一次調査は患者数把握のために行うため、個人情報には取り扱わない。

C．研究結果

全国調査の意義や目的について、ライソゾーム調査研究班の意識や理解の統一を図り、現実的な諸問題、送付する診療科・重複・一次調査のフォーム・スケジュール・郵送業務の外

注先などにつき討議した。

今年度実施した第一次調査についての調査内容を記す。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

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）
総合研究報告書

特発性大腿骨頭壊死症の頻度分布および関連因子に関する疫学研究

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）臨床班と共同で、下記の疫学研究を実施した。

- 1) 10年毎3回目の全国疫学調査を実施し、ONFHの年間受療患者数と臨床疫学特性について最新の状況を明らかにした。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。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。過去の全国疫学調査結果と比較すると、ONFHによる年間受療患者数は最近20年間で約3倍に増加していたが、年間新患者数は最近10年間でほぼ横ばいと考えられた。
- 2) ONFH 定点モニタリングシステムに登録された新患者のうち、1997年1月から2011年12月の15年間に確定診断された3,041例について、特性の経年変化を5年毎に検討した。確定診断時年齢は、男性で40代が減少していた。女性では30歳未満が減少し、30代と60代が増加していた。ステロイド全身投与の対象疾患の内訳は、男性で全身性エリテマトーデス（SLE）と腎移植が減少傾向であり、肺疾患は有意に増加していた。女性でもSLEと腎移植は有意に減少し、肺疾患と皮膚疾患は有意に増加した。
- 3) 多施設共同症例・対照研究により、ONFHの関連因子を幅広く検討した。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（OR）が有意に低下した（第三3分位の調整OR: 0.40と0.36）。女性では、経口避妊薬内服歴「あり」の調整ORは4.43（境界域の有意性）であり、内服期間が長いほどORが上昇する傾向を示した。これらの結果は、これまで示唆されている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。また、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。

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あるため、その実態を把握するためには、全国規模の調査あるいは効率的な症例集積による疫学像の解明が極めて重要である。また、疫学手法により当該疾病の関連因子を明らかにすることで、新たな予防戦略に繋げることができる。これらの知見は、行政による難病対策にも還元し得るものである。

ONFH 臨床班は、1975 年に厚生省研究班として立ち上がり、今日まで厚生労働省あるいはAMEDの助成を受けて継続している歴史の長い研究班である。1991 年以降は、本研究班の前身である難病疫学研究班（以下、疫学班）より疫学者が班員として参画し、種々の疫学手法により ONFH の頻度分布と関連因子を系統的に検討してきた。平成 26～28 年度の 3 年間は、以下の疫学研究を実施した。1) 10 年毎 3 回目の全国疫学調査を実施し、ONFH の年間受療患者数と臨床疫学特性について最新の状況を明らかにした。2) ONFH 定点モニタリングシステムに登録された新患症例のうち、1997 年 1 月から 2011 年 12 月の 15 年間に確定診断された 3,041 例について、特性の経年変化を 5 年毎に検討した。3) 多施設共同症例・対照研究により、ONFH の関連因子を幅広く検討した。本報告書では、これら 3 年間の ONFH 疫学研究の成果をまとめた。

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”の略称を使用する。

B．研究方法

1．全国疫学調査

本研究班考案のプロトコール¹⁾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。

調査対象期間は 2014 年（1 年間）である。

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。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。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、はがきによる回答を依頼した。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る。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。当該症例の臨床疫学情報について、個人票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。

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。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。

2．定点モニタリングシステム

ONFH 定点モニタリングシステムとは、ONFH の患者が集積すると考えられる医療施設を定点として新患および手術症例の報告を依頼し、登録するシステムである²⁾。ONFH 臨床班では 1997 年 6 月にシステムを開始し、1997 年 1 月以降の症例について報告を得ている。現在は ONFH 臨床班の班員が所属する 35 施設が参加し、新患および手術症例の情報をデータベースに蓄積している。

各施設で新患症例および手術症例が発生した場合に、逐一、あるいは、ある程度症例が蓄積した時点で随時、所定様式の調査票を用いて、取りまとめ機関（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）に報告する。調査票は、新患・手術用ともに各々 1 枚である。新患症例の

主要調査項目は、確定診断時年齢、診断時所見、誘因であり、手術症例の主要調査項目は術直前の病型・病期分類、施行した術式である。

今回の集計対象として、2012年11月までに本システムに報告された新患症例のうち、1997年1月から2011年12月の15年間に確定診断された者を抽出した。全期間（15年間）での集計に加え、確定診断年に基づき5年毎（1997-2001/2002-2006/2007-2011）に期間を区切った集計も行い、特性の経年変化をCochran-Armitage検定で評価した。

本システムの参加施設は年々増えていることから、ある特性について経年変化が認められたとしても、単に「新たな参加施設を受診した新患患者の特性」を反映している可能性もある。そのため、本研究期間において定期報告を継続している11施設に限った検討も行った（旭川医科大学、大阪大学、金沢医科大学、九州大学、京都府立医大、久留米大学、佐賀大学、昭和大学藤が丘病院、信州大学、長崎大学、名古屋大学）。

3. 多施設共同症例・対照研究

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。

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ヵ月以内であるもの。

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）

登録は前向きに継続して行い、1施設あたり年間2セット（2症例・4対照）を目標とした。症例・対照ともに、初診前の既往歴や生活習慣について、自記式質問票により情報を収集した。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ヵ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。

（倫理面への配慮）

1. 全国疫学調査

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。

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。

2. 定点モニタリングシステム

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。当該研究の目的を含む研究実施についての情報公開は、参加施設の整形外科外来および病棟に、研究実施に関するポスターを掲示することにより行う。

また、本研究では、カルテ番号を含む既存情報が参加施設から大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学へ提供される。この提供にあたっては同意を取得しないことから、情報公開のポスターには下記項目について明記するとともに、研究対象者となる者が研究対象者となることを拒否できるよう、問い合わせのための連絡先も記載する。

- ・ 所属機関外の者への提供を利用目的とすること
- ・ 所属機関外の者に提供される個人情報の項目
- ・ 所属機関外の者への提供の手段又は方法
- ・ 研究対象者等の求めに応じ、当該研究対象者を識別することができる個人情報等について、既存試料・情報の提供を行う機関外の者への提供を停止すること

本システムの実施にあたっては、大阪市立大学大学院医学研究科および参加施設の倫理委員会の承認を得た。

3. 多施設共同症例・対照研究

対象者には、本研究の参加について文書による説明を行い、文書による同意を受けた。本研究は、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て実施した。

C. 研究結果

1. 全国疫学調査

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。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%CI: 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。

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。275 科から回答があり(回答率:66%)、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 2,417 症例を対象として集計を行った。

解析対象 2,417 人の確定診断年の分布は、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 症例を報告しており、このうち 9%(935 人)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くと、全国の ONFH 新患数は約 2,100 人(23,100×0.09)と推計された。

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%)。

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。

2. 定点モニタリングシステム

2012 年 11 月時点で本システムに登録されていた新患症例は 3,591 例であった。このうち、重複して登録されていた 130 例、確定診断時年齢が 15 歳以下の 35 例(Perthes 病との鑑別が困難と考えられるため)、確定診断日から調査票記入日が 3 年を超える 189 例を除外した。その後、1997 年 1 月から 2011 年 12 月の 15 年間に確定診断された者に限定し、解析対象は 3,041 例となった。

性比(男/女)は全期間で 1.7 であり、経年変化を認めなかった。確定診断時年齢について経年変化をみると、男性で 40 代が減少していた。女性では 30 歳未満が減少し、30 代と 60 代が増加していた。誘因のうち、「ステロイド全身投与歴あり」「習慣飲酒歴」の経年変化は男女ともに有意ではなかった。

ステロイド全身投与の対象疾患の内訳は、男性で全身性エリテマトーデス(SLE)と腎移植が減少傾向であり、肺疾患は有意に増加していた。女性でも SLE と腎移植は有意に減少し、肺疾患と皮膚疾患は有意に増加した。

以上の結果は、定期報告を継続している 11

施設に限定してもほぼ同じであった。

3. 多施設共同症例・対照研究

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OR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。

D. 考察

1. 全国疫学調査

ONFH臨床班は、過去に4回の全国調査を実施し、ONFHの実態把握に努めてきた³⁻⁷⁾。このうち、前々回調査(1995年実施)^{5,6)}と前回調査(2005年実施)⁷⁾は、疫学班考案のプロトコールに基づき、疫学班と共同で実施した「全国疫学調査」である。すなわち、これら2調査の一次調査と今回実施した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)^{5,6)}、2004年1年間の同患者数は11,400人(95%CI:10,100-12,800)⁷⁾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。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(表)。

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がともに増

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、難治性であるために壊死骨再生や変形した関節を元に復元する治療法が確立されておらず、一旦発病すると10年以上にわたって通院治療を要するために、受療患者として蓄積されていくこと、などが考えられる。

二次調査で得られた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」^{5,6)}、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」⁷⁾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⁸⁾、それ以前に遡って症例報告を依頼しても、診断時の病型・病期の情報が現行基準で得られないこと、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。

二次調査報告症例の集計によると、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^{9,10)}。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。その他の特性に関する考察は、平成28年度の分担研究報告書に詳述している。

わが国では、いくつかの難病について臨床班と疫学班が共同で全国疫学調査を実施しているが、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ている。

2. 定点モニタリングシステム

集計結果および経年変化に関する詳しい考察は、平成 26 年度の分担研究報告書および公表済みの英文論文に記載している^{11, 12)}。ここでは、定点モニタリングの意義について述べる。

難病の頻度分布を明らかにする手法としては、前述の全国疫学調査が非常に有用である。しかし、経年変化を把握するために繰り返し実施することは、費用や労力の点から困難である。このような背景から、ONFH 研究班では 1997 年に定点モニタリングシステムを開始し²⁾、ONFH の記述疫学の継続的な把握に努めてきた。本システムは、難病患者が特定大規模施設を受療する傾向を踏まえた効率的な調査手法であり、ONFH では、全国疫学調査の二次調査で収集可能な新患症例の約 40% をカバーすると推定されている¹³⁾。ONFH では研究班班員の所属施設を定点としていることから、診断の精度が高いことも長所である。本報告書で示すように、システム継続により経年変化の評価も可能であり、難病の記述疫学を明らかにするための一手法として非常に有用と考えられた。

3. 多施設共同症例・対照研究

わが国における 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^{6, 14-18)}。今回の研究は、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・対照研究であり、ステロイド・飲酒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が目的である。

本研究では、食事からのビタミン E やクリプトキサンチンの高摂取による ONFH リスク低下、および経口避妊薬内服による ONFH リスク上昇を認めた。これらは、過去の研究で示唆されている 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。また、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。各因子に関する個別の考察は、平成 28 年度の分担研究報告書で詳

述している。

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、解析対象となった 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% であったが、この割合は、ONFH 定点モニタリングの新患症例を対象とした近年の集計結果（48%～51%）^{19, 20)} とほぼ一致していることから、本研究における ONFH 症例の選定に大きな偏りはないと考えている。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いと考える。妥当性を極力担保した研究デザインにより、ONFH の関連因子について新たな知見を加えることができた。

E. 結論

ONFH 臨床班と共同で、平成 26 年度～28 年度の 3 年間に以下の疫学研究を実施した。1) 10 年毎 3 回目の全国疫学調査を実施し、2014 年 1 年間における ONFH の年間受療患者数と臨床疫学特性を明らかにした。2) ONFH 定点モニタリングシステムに登録された新患症例のうち、1997 年 1 月から 2011 年 12 月の 15 年間に確定診断された 3,041 例について、特性の経年変化を 5 年毎に検討した。3) 多施設共同症例・対照研究により、食事からのビタミン E あるいはクリプトキサンチン摂取、経口避妊薬内服歴、習慣飲酒・機会飲酒など、ONFH の関連因子を幅広く検討した。これらの知見は、ONFH の疫学像の解明のみならず、行政による難病対策にも還元し得るものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukushima W and Hirota Y. Alcohol. In: Osteonecrosis. Koo KH, Jones LC, Mont MA, editors. Springer, pp.95-99, 2014.
- 2) 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.

2. 学会発表

- 1) 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 (2014.11.5)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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) 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.
- 2) 廣田良夫, 竹下節子. 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究. 厚労省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成 10 年度報告書, pp175-177, 1999.
- 3) 二ノ宮節夫, 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.

- 4) 二ノ宮節夫, 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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, pp1-6, 2007.
- 10) 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.
- 11) 福島若葉, 坂井孝司, 菅野伸彦, 中村好一. 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 - 新患症例の特性の経年変化 -. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究. 平成 26 年度総括・分担研究

- 報告書, pp 24-34, 2015.
- 12) 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.
 - 13) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一, 玉腰暁子, 永井正規. 定点モニタリングシステムにより収集した大腿骨頭壊死症の臨床疫学情報の特徴 全国疫学調査結果との比較. 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, pp7-11, 2007.
 - 14) 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.
 - 15) 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, pp17-22, 1996.
 - 16) 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, pp169-174, 1999.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) 小野優, 福島若葉, 廣田良夫, 他. 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学—平成 23 年～24 年の集計結果—. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 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, pp53-60, 2014.
 - 20) 小野優, 福島若葉, 他. 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学—平成 25 年の集計結果—. 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 平成 26 年度総括・分担研究報告書, pp23-31, 2015.

表. ONFH全国疫学調査による推計患者数：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 (今回)	2014	738 (60)	13,563	23,100 (20,800 - 25,300)	18.2	2,100

* 「ONFH臨床班」と「疫学班」の共同研究として、「疫学班」考案のプロトコール¹⁾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）。

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）
総合研究報告書

アミロイドーシスの全国疫学調査

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）
研究分担者：橋本修二（藤田保健衛生大学医学部衛生学講座）
共同研究者：植田光晴（熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野）
共同研究者：安東由喜雄（熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野）
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：

本研究班考案の全国疫学調査の手法により、2012年～2014年（3年間）におけるアミロイドーシスの疫学像を明らかにした。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。本調査は厚生労働省「アミロイドーシスに関する調査研究班」（以下、臨床班）との共同研究であり、臨床班からの要望を受けて研究協力を行った。

一次調査の対象は、全国の病院の神経内科、消化器科、循環器科、脳神経外科、泌尿器科、リウマチ科、血液内科、腎臓内科の8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、マニュアルに記載されている標準抽出率を変更し、一般病院99床以下：2.5%、100 - 199床：5%、200 - 299床：10%、300 - 399床：20%、400 - 499床：40%、500床以上：100%、大学病院：100%、特別階層：100%、とした（500床未満の階層の抽出率を、標準の0.5倍に設定）。2012年1月1日～2014年12月31日（3年間）について、アミロイドーシス患者の受診有無、有りの場合は病型別患者数の回答を依頼した。一次調査で「患者の受診有り」と回答した診療科に対して二次調査を実施し、個人票により各患者の臨床疫学特性について情報を収集した。

全国の15,878科から4,652科（29.3%）を対象として選定し、2015年1月29日に一次調査を開始した。2,321科（回答率：50%）から6,117人のアミロイドーシス患者が報告された。所定の算出式により、2012年～2014年（3年間）の全国におけるアミロイドーシス受療患者数は約21,900人（95%信頼区間：16,400 - 27,400）と推定された。2015年10月20日に二次調査を開始し、一次調査で「患者あり」と報告した診療科を対象に、個人票で臨床疫学特性の情報を収集した。

今回の研究協力を通じて、(a) マニュアル上の標準抽出率の変更可否、(b) 一次調査における抽出上の制限（病床規模の層毎に、各都道府県から最低1科は抽出すること）の要否、(c) 大学病院における診療科名（例：ナンバー内科）の整理方法、について議論があった。本報告書では、疫学班としての合意事項もまとめた。これらの経験は、今後、疫学班として臨床班の全国疫学調査を支援する際の参考になると考えられた。

A．研究目的

アミロイドーシスは、線維構造をもつ不溶性蛋白質であるアミロイドが臓器に沈着することにより機能障害を引き起こす一連の疾患

群である。アミロイドの沈着部位により、全身性アミロイドーシスと限局性アミロイドーシスに大別される。全身性アミロイドーシスの代表的なものとして、ALアミロイドーシス、

AAアミロイドーシス、透析関連アミロイドーシス(DRA)、家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)、老人性全身性アミロイドーシス(SSA)などがある(注:現在、FAPは「遺伝型ATTRアミロイドーシス」、SSAは「野生型ATTRアミロイドーシス」に名称変更)。アミロイドーシスの病型は、これまでに31種類が報告されている。それぞれの病型におけるアミロイドの形成、沈着機序に違いがあるが、臓器に沈着したアミロイドは、アルカリコンゴ赤染色で橙赤色に染まり、偏光顕微鏡下で緑色の複屈折を示すという共通の病理学的特徴を有する。

わが国のこれまでの難病対策では、全身性アミロイドーシスのうちALアミロイドーシス、FAP、SSAの3病型が特定疾患治療研究事業(医療費助成事業)の対象疾患に指定されていた。2015年1月1日施行の「難病の患者に対する医療等に関する法律」の下でも、同3病型は指定難病の取り扱いとなり、医療費助成が継続されている。しかし、アミロイドーシスの全体的な有病者数や患者特性は、これまでのところ全国規模では明らかにされていない。

本調査の目的は、本研究班(以下、疫学班)考案の全国疫学調査の手法により、アミロイドーシスの全国受療患者数と臨床疫学特性を明らかにすることである。本調査は、厚生労働科学研究費補助金「アミロイドーシスに関する調査研究班」(以下、臨床班)との共同研究であり、臨床班からの要望を受けて研究協力を行った。

疫学班による研究協力に至った経緯は以下の通りである。2014年7月7日、平成26年度難治性疾患等政策研究事業に採択された臨床班の班長を対象に、厚生労働省が説明会を開催した。その際、疫学班班長(中村好一教授)より、疫学班としての今後のかかわりについても説明が行われた。その後、アミロイドーシスに関する調査研究班から「全国疫学調査の実施」と「疫学班の支援」に関する相談・要望を受け、2014年10月より臨床班と疫学班の共同研究として調査を進めた。

今回の研究協力を通じて、今後、臨床班の全国疫学調査を支援する際の参考になると考えられる事項を複数経験した。本報告書では、調査結果の概要に加えて、これらの経験についても「D. 考察 - 2) 研究協力の過程で生じた議論と疫学班での合意事項」にまとめた。

B. 研究方法

本研究班考案のプロトコール¹⁾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

2012年～2014年(3年間)

2) 調査対象

一次調査

全国の病院の神経内科、消化器科、循環器科、脳神経外科、泌尿器科、リウマチ科、血液内科、腎臓内科の8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、マニュアルに記載されている標準抽出率を変更し、一般病院99床以下:2.5%、100 - 199床:5%、200 - 299床:10%、300 - 399床:20%、400 - 499床:40%、500床以上:100%、大学病院:100%、特別階層:100%、とした(500床未満の階層の抽出率を、標準の0.5倍に設定)。本調査における特別階層病院(病床規模にかかわらず、特にアミロイドーシス患者が集中すると考えられる病院)は9件である(神経内科1件、リウマチ科4件、血液内科3件、腎臓内科1件)。

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。血液内科、腎臓内科の2科の標榜情報は、同社の標準仕様のデータベースに掲載されていないため、マスタファイルからの情報追加を依頼した(有償オプション)。

二次調査

一次調査で「患者の受診有り」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、依頼状とアミロイドーシス診断基準を送付した。返信用はがきにより、2012年～2014年の3年間について、当該診療科におけるアミロイドーシス患者受診の有無、有りの場合は病型別患者数の回答を依頼した。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、2012年～2014年(3年間)の全国におけるアミロイドーシス受療患者数(および95%信頼区間[CI])を推定した。

二次調査

一次調査で「アミロイドーシス患者の受

診あり」と回答した診療科に対して、依頼状を送付した。各症例の臨床疫学特性（既存情報）について、個人票への転記と郵送による返送を依頼した。収集した情報を集計し、アミロイドーシスの臨床疫学特性を明らかにした。

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)メディアサイエンスプランニング社に委託した。業務進捗状況について、熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学が適宜監督を行った。

(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(病型別)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、生年月日、居住地(市郡区レベルまで)」を記載するが「カルテ番号、患者氏名、現住所(詳細)」等の個人を特定できる情報は記載しない。生年月日と市郡区レベルまでの現住所は、報告症例における重複を把握し、一次調査で推計される全国患者数を補正するために必要である。本調査独自の調査対象者番号とカルテ番号の対応表は、各診療科の鍵のかかる場所への保管を依頼する。

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熊本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。

C . 研究結果

1) 一次調査

全国の15,878科から4,652科(29.3%)を調査対象として選定し、2015年1月29日に一次調査を開始した。

2,321科(回答率:50%)から6,117人のアミロイドーシス患者が報告された。所定の算出式により、2012年~2014年(3年間)の全国に

おけるアミロイドーシス受療患者数は約21,900人(95%CI:16,400-27,400)と推定された(表1)。

報告患者数6,117人のうち、4,940人(81%)について病型が報告された。報告患者数が多かった病型は、ALアミロイドーシス、脳アミロイドアンギオパチー(CAA)関連脳出血、DRA、FAP、AAアミロイドーシスであった(表2)。AHアミロイドーシス、DRA、病型未確定のアミロイドーシスについては、病床規模が199床以下の層からも多くの報告があった(AHアミロイドーシス:99床以下、DRA:100~199床と99床以下、病型未確定アミロイドーシス:100~199床)。病型別推計患者数は、ALアミロイドーシス3,200人、AHアミロイドーシス130人、AAアミロイドーシス1,100人、FAP840人、SSA320人、DRA3,900人、CAA関連脳出血6,100人、CAA関連炎症・血管炎170人、限局性アミロイドーシス340人であり、病型未確定例は5,800人であった。

2) 二次調査

2015年10月20日に二次調査書式を発送し、一次調査で報告された症例について個人票への記入を依頼した。

二次調査結果のとりまとめにあたり、臨床班で病型別のワーキンググループが立ち上げられた。二次調査の集計・論文化は、ワーキンググループ毎に行うこととなった。

D . 考察

1) 一次調査結果

本調査は、アミロイドーシスの疫学を全国規模で明らかにできる初の調査である。患者数は少ないと考えられていたため、調査対象期間を過去3年間としたが、報告患者数は6,117人と当初予想を大きく上回った。二次調査の対象を制限する(例:過去1年間)ことも考えたが、対象診療科が多岐にわたるため推計患者数の補正(二次調査で重複症例を把握)が必要であること、二次調査の集計は病型別に行うことをふまえ、一次調査で報告された症例総てを二次調査の対象とすることにした。

2012年~2014年の3年間における推計患者数は約21,900人であった。2014(平成26)年度の特定疾患医療受給者証の所持者数(2,281人)²⁾とはかなり乖離しているが、この理由として、公費助成対象となっているのはALアミロイドーシス、FAP、SSAの3病型のみであること、今回の調査では病型にかかわらず報告を依

頼したことなどが考えられる。

一次調査の推計患者数の95%CIは16,400～27,400人とやや広がった(表1)。理由として、予算内の調査規模とする関係上、マニュアルに記載されている標準抽出率を変更し、500床未満の階層の抽出率を標準の0.5倍に設定したことが挙げられる。加えて、病型によっては199床以下の層(抽出率は5%以下)からも多くの症例が報告されたことも影響した(表2)。一方で、ALアミロイドーシス、FAP、SSAなど、大規模病院の層でより多くの患者数が報告された病型については、推計精度が保たれていたと考える。

2) 研究協力の過程で生じた議論と疫学班での合意事項

(a) マニュアル上の標準抽出率の変更可否

アミロイドーシス患者が受療すると考えられる診療科は多岐に渡るため、当初カバーすべきとされた対象診療科は計9科であった(内科、神経内科、消化器科、循環器科、脳神経外科、泌尿器科、リウマチ科、血液内科*、腎臓内科*；*2科についてはサンプリングフレームに有償オプションで追加)。しかし、診療科の追加に伴い調査対象が増え、予算を大きく超える見込みとなったため、対象診療科のうち「内科」は断念した。それでも予算を超えたが、その他の診療科は臨床的重要性からいずれも除外できず、代替案として抽出率の変更が可能かどうかを考えることとなった。

抽出率変更は全国疫学調査プロトコルの根幹に関わる点のため、プロトコル考案者のお1人である橋本修二教授(疫学班研究分担者・頻度分布チーフリーダー、藤田保健衛生大学医学部衛生学講座)にご意見をうかがい、下記の通りご教示いただいた。

抽出率変更は構わない

抽出率を変更しても、患者数は所定の算出式で推計できる(ただし、95%CIは広がる)

診療科によって抽出率を変える、という案も可能(例:ある科については、200床未満の抽出率を0%に)

現行の100%抽出層*は、抽出率を変えるべきでない(*500床以上、大学病院、特別階層)

一次調査督促は、費用がかかっても行うべき

上記に沿って、抽出率変更を6パターン設定し(表3)、それぞれの抽出科数をシミュレーションした(表4)。予算と調査精度を勘案し、パターン(500床未満の階層の抽出率を、標準の0.5倍に設定)で抽出を行うこととした。

(b) 一次調査における抽出上の制限(病床規模の層毎に、各都道府県から最低1科は抽出すること)の要否

2011年に難病の全国疫学調査の事務局業務を外部委託することとなった際、一次調査で対象の抽出を行うにあたり、「病床規模の層毎に、各都道府県から最低1科は抽出する」という制限を設けた。推計患者数の居住地別検討などを考慮してのことであったが、表3と表4に示した通り、予算内の調査規模とするために抽出率を下げても、抽出数は期待するほどには少なくならないという現象が生じた。

その後、疫学班内で「病床規模の層毎に、各都道府県から最低1科は抽出する」ことの要否について議論した。本調査のプロトコルの基本は全国の病院を病床規模別に無作為抽出することであるため、以後の調査では当該制限を設けないことになった。

(c) 大学病院における診療科名(例:ナンバー内科)の整理方法

本調査のプロトコル上、対象診療科を標榜している大学病院は全数が対象となる。しかし、一次調査開始後、いくつかの大学病院で、対象診療科を標榜しているにもかかわらず調査依頼が送付されていないことが分かった。抽出枠組みとして使用したデータベースに標榜情報が正確に反映されていないことが原因であった。実際の標榜情報をウェブサイトなどで確認し、大学病院188科について改めて一次調査依頼を送付した(神経内科:20件、消化器科:26件、循環器科:10件、脳神経外科:4件、泌尿器科:3件、リウマチ科:36件、血液内科:44件、腎臓内科:45件)。

このような問題は、本調査で使用したデータベースに限らず、どのようなデータベースにも潜在すると考えられた。医学部が講座制であり、診療科名としてナンバー科(例:第1内科の中に神経内科が含まれている)や臓器名・疾患名を組み合わせたもの(例:腎臓・リウマチ内科など)が慣例的に使われていることから、標榜情報の正確な把握は困難である

ことが多い。

今後、このような事態を極力回避するために、大学病院の診療科名を整理する手順と作業分担を明確にすることとした。具体的には、下記の2ステップで確認作業を行う。

抽出枠組みとなるデータベースから、大学病院で「対象診療科を標榜していない施設」をリストアップ(担当:調査事務局業務の受託業者)

上記リストについて、実際の標榜情報をウェブサイトなどで確認し、適宜修正(担当:疫学班班員あるいは臨床班事務局)

なお、最近実施された全国疫学調査について、同様の問題が生じていなかったか見直しを行った。調査事務局業務を外委託することとなった2011年以降、2013年まで実施された4調査について、特に神経内科との関連で整理した(表5)。対象診療科に「内科」が含まれていたなどの理由により、大きな問題は生じていなかったようであった。

E. 結論

本研究班考案の全国疫学調査の手法により、アミロイドーシスの疫学像を明らかにした。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。本調査は厚生労働省「アミロイドーシスに関する調査研究班」との共同研究であり、臨床班からの要望を受けて研究協力を行った。2012年～2014年(3年間)の全国におけるアミロイドーシス受療患者数は約21,900人(95%信頼区間:16,400 - 27,400)と推定された。

今回の研究協力を通じて、(a) マニュアル上の標準抽出率の変更可否、(b) 一次調査における抽出上の制限(病床規模の層毎に、各都道府県から最低1科は抽出すること)の要否、(c) 大学病院における診療科名(例:ナンバー内科)の整理方法、について議論があった。本報告書では、疫学班としての合意事項もあわせてまとめた。これらの経験は、今後、疫学班として臨床班の全国疫学調査を支援する際の参考になると考えられた。

(引用文献)

- 1) 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.
- 2) 難病情報センター, 特定疾患医療受給者証所持者数.
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356#p09> (2017年3月31日アクセス)

F. 研究発表

1. 論文発表

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2016;34(5):460-465.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. アミロイドーシスの全国疫学調査 一次調査結果(1)

診療科	層	対象数	抽出数(抽出率)	回収数(回収率)	報告患者数	推計患者数	標準誤差	推計患者数の95%信頼区間
神経内科	大学病院	111	111 (100.0%)	79 (71.2%)	623	875	158	566 ~ 1,185
	500床以上	213	213 (100.0%)	111 (52.1%)	134	257	50	159 ~ 355
	400~499床	167	86 (51.5%)	42 (48.8%)	15	60	19	23 ~ 96
	300~399床	285	76 (26.7%)	34 (44.7%)	25	210	93	26 ~ 393
	200~299床	292	55 (18.8%)	23 (41.8%)	8	102	96	0 ~ 289
	100~199床	604	57 (9.4%)	27 (47.4%)	10	224	135	0 ~ 489
	99床以下	312	44 (14.1%)	26 (59.1%)	5	60	56	0 ~ 171
	特別階層	1	1 (100.0%)	1 (100.0%)	0	0	0	0 ~ 0
	小計	1,985	643 (32.4%)	343 (53.3%)	820	1,787	259	1,279 ~ 2,295
	消化器科	大学病院	118	118 (100.0%)	73 (61.9%)	153	247	31
500床以上		219	219 (100.0%)	76 (34.7%)	80	231	51	130 ~ 331
400~499床		193	98 (50.8%)	44 (44.9%)	92	404	190	31 ~ 776
300~399床		305	79 (25.9%)	33 (41.8%)	42	388	201	0 ~ 781
200~299床		342	59 (17.3%)	20 (33.9%)	8	137	92	0 ~ 318
100~199床		960	70 (7.3%)	36 (51.4%)	6	160	87	0 ~ 330
99床以下		963	50 (5.2%)	21 (42.0%)	9	413	399	0 ~ 1,194
特別階層		0						
小計		3,100	693 (22.4%)	303 (43.7%)	390	1,979	505	990 ~ 2,968
循環器科		大学病院	118	118 (100.0%)	74 (62.7%)	599	955	59
	500床以上	249	249 (100.0%)	136 (54.6%)	285	522	47	429 ~ 615
	400~499床	218	112 (51.4%)	44 (39.3%)	83	411	124	168 ~ 654
	300~399床	383	98 (25.6%)	45 (45.9%)	39	332	122	93 ~ 571
	200~299床	420	67 (16.0%)	33 (49.3%)	21	267	122	28 ~ 507
	100~199床	1,150	80 (7.0%)	30 (37.5%)	5	192	108	0 ~ 404
	99床以下	1,078	54 (5.0%)	25 (46.3%)	1	43	42	0 ~ 125
	特別階層	0						
	小計	3,616	778 (21.5%)	387 (49.7%)	1,033	2,722	254	2,225 ~ 3,219
	脳神経外科	大学病院	123	123 (100.0%)	76 (61.8%)	353	571	72
500床以上		244	244 (100.0%)	85 (34.8%)	461	1,323	237	858 ~ 1,789
400~499床		200	98 (49.0%)	42 (42.9%)	313	1,491	426	656 ~ 2,325
300~399床		350	91 (26.0%)	38 (41.8%)	243	2,238	1,061	159 ~ 4,318
200~299床		337	58 (17.2%)	20 (34.5%)	28	472	186	108 ~ 836
100~199床		685	60 (8.8%)	24 (40.0%)	13	371	235	0 ~ 831
99床以下		427	45 (10.5%)	22 (48.9%)	7	136	112	0 ~ 355
特別階層		0						
小計		2,366	719 (30.4%)	307 (42.7%)	1,418	6,602	1,213	4,225 ~ 8,979
泌尿器科		大学病院	128	128 (100.0%)	89 (69.5%)	13	19	3
	500床以上	249	249 (100.0%)	150 (60.2%)	23	38	7	24 ~ 52
	400~499床	215	106 (49.3%)	67 (63.2%)	12	39	11	16 ~ 61
	300~399床	385	98 (25.5%)	52 (53.1%)	1	7	7	0 ~ 21
	200~299床	376	61 (16.2%)	34 (55.7%)	7	77	47	0 ~ 169
	100~199床	781	62 (7.9%)	38 (61.3%)	29	596	453	0 ~ 1,485
	99床以下	465	46 (9.9%)	24 (52.2%)	11	213	169	0 ~ 544
	特別階層	0						
	小計	2,599	750 (28.9%)	454 (60.5%)	96	989	486	36 ~ 1,943
	リウマチ科	大学病院	85	85 (100.0%)	40 (47.1%)	121	257	66
500床以上		72	72 (100.0%)	32 (44.4%)	33	74	21	32 ~ 116
400~499床		59	37 (62.7%)	18 (48.6%)	39	128	69	0 ~ 263
300~399床		84	35 (41.7%)	14 (40.0%)	6	36	15	7 ~ 65
200~299床		123	37 (30.1%)	21 (56.8%)	20	117	40	39 ~ 195
100~199床		309	47 (15.2%)	23 (48.9%)	24	322	192	0 ~ 698
99床以下		304	42 (13.8%)	18 (42.9%)	2	34	22	0 ~ 77
特別階層		4	4 (100.0%)	4 (100.0%)	159	159	0	159 ~ 159
小計		1,040	359 (34.5%)	170 (47.4%)	404	1,128	220	696 ~ 1,559
血液内科		大学病院	88	88 (100.0%)	45 (51.1%)	215	420	50
	500床以上	100	100 (100.0%)	43 (43.0%)	133	309	67	177 ~ 441
	400~499床	54	33 (61.1%)	18 (54.5%)	16	48	12	24 ~ 72
	300~399床	71	34 (47.9%)	21 (61.8%)	13	44	14	16 ~ 72
	200~299床	47	23 (48.9%)	11 (47.8%)	7	30	14	2 ~ 58
	100~199床	72	33 (45.8%)	21 (63.6%)	31	106	73	0 ~ 250
	99床以下	31	21 (67.7%)	9 (42.9%)	0	0	0	0 ~ 0
	特別階層	3	3 (100.0%)	2 (66.7%)	249	374	215	0 ~ 796
	小計	466	335 (71.9%)	170 (50.7%)	664	1,331	244	854 ~ 1,809
	腎臓内科	大学病院	88	88 (100.0%)	51 (58.0%)	253	437	59
500床以上		104	104 (100.0%)	51 (49.0%)	287	585	202	189 ~ 981
400~499床		67	39 (58.2%)	15 (38.5%)	201	898	648	0 ~ 2,168
300~399床		92	38 (41.3%)	16 (42.1%)	40	230	40	152 ~ 308
200~299床		96	32 (33.3%)	18 (56.3%)	56	299	140	24 ~ 574
100~199床		144	40 (27.8%)	18 (45.0%)	224	1,792	2,270	0 ~ 6,242
99床以下		114	33 (28.9%)	17 (51.5%)	159	1,066	592	0 ~ 2,227
特別階層		1	1 (100.0%)	1 (100.0%)	72	72	0	72 ~ 72
小計		706	375 (53.1%)	187 (49.9%)	1,292	5,379	2,448	581 ~ 10,176
合計		15,878	4,652 (29.3%)	2,321 (49.9%)	6,117	21,917	2,821	16,389 ~ 27,445

表2. アミロイドーシスの全国疫学調査 一次調査結果(2) : 各病型の報告患者数、病床規模別

病型	層	対象数	抽出数 (抽出率)	回収数 (回収率)	報告患者数
ALアミロイドーシス	大学病院	859	859 (100%)	524 (61.0%)	806
	500床以上	1,450	1,450 (100%)	685 (47.2%)	289
	400 - 499床	1,173	609 (51.9%)	289 (47.5%)	75
	300 - 399床	1,955	549 (28.1%)	250 (45.5%)	34
	200 - 299床	2,033	392 (19.3%)	180 (45.9%)	18
	100 - 199床	4,705	449 (9.5%)	217 (48.3%)	8
	99床以下	3,694	335 (9.1%)	162 (48.4%)	5
	特別階層	9	9 (100%)	8 (88.9%)	259
	合計	15,878	4,652 (29.3%)	2,315 (49.8%)	1,494
	AHアミロイドーシス	大学病院	859	859 (100%)	524 (61.0%)
500床以上		1,450	1,450 (100%)	685 (47.2%)	2
400 - 499床		1,173	609 (51.9%)	289 (47.5%)	1
300 - 399床		1,955	549 (28.1%)	250 (45.5%)	1
200 - 299床		2,033	392 (19.3%)	180 (45.9%)	0
100 - 199床		4,705	449 (9.5%)	217 (48.3%)	0
99床以下		3,694	335 (9.1%)	162 (48.4%)	15
特別階層		9	9 (100%)	8 (88.9%)	2
合計		15,878	4,652 (29.3%)	2,315 (49.8%)	30
AAアミロイドーシス		大学病院	859	859 (100%)	525 (61.1%)
	500床以上	1,450	1,450 (100%)	685 (47.2%)	95
	400 - 499床	1,173	609 (51.9%)	289 (47.5%)	25
	300 - 399床	1,955	549 (28.1%)	250 (45.5%)	22
	200 - 299床	2,033	392 (19.3%)	180 (45.9%)	5
	100 - 199床	4,705	449 (9.5%)	217 (48.3%)	3
	99床以下	3,694	335 (9.1%)	162 (48.4%)	2
	特別階層	9	9 (100%)	8 (88.9%)	104
	合計	15,878	4,652 (29.3%)	2,316 (49.8%)	450
	家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)	大学病院	859	859 (100%)	524 (61.0%)
500床以上		1,450	1,450 (100%)	685 (47.2%)	49
400 - 499床		1,173	609 (51.9%)	289 (47.5%)	6
300 - 399床		1,955	549 (28.1%)	250 (45.5%)	10
200 - 299床		2,033	392 (19.3%)	180 (45.9%)	0
100 - 199床		4,705	449 (9.5%)	217 (48.3%)	1
99床以下		3,694	335 (9.1%)	162 (48.4%)	0
特別階層		9	9 (100%)	8 (88.9%)	3
合計		15,878	4,652 (29.3%)	2,315 (49.8%)	482
老人性全身性アミロイドーシス (SSA)		大学病院	859	859 (100%)	524 (61.0%)
	500床以上	1,450	1,450 (100%)	685 (47.2%)	26
	400 - 499床	1,173	609 (51.9%)	289 (47.5%)	6
	300 - 399床	1,955	549 (28.1%)	250 (45.5%)	1
	200 - 299床	2,033	392 (19.3%)	180 (45.9%)	4
	100 - 199床	4,705	449 (9.5%)	217 (48.3%)	0
	99床以下	3,694	335 (9.1%)	162 (48.4%)	0
	特別階層	9	9 (100%)	8 (88.9%)	4
	合計	15,878	4,652 (29.3%)	2,315 (49.8%)	174
	透析関連アミロイドーシス (DRA)	大学病院	859	859 (100%)	524 (61.0%)
500床以上		1,450	1,450 (100%)	685 (47.2%)	169
400 - 499床		1,173	609 (51.9%)	289 (47.5%)	192
300 - 399床		1,955	549 (28.1%)	250 (45.5%)	48
200 - 299床		2,033	392 (19.3%)	180 (45.9%)	37
100 - 199床		4,705	449 (9.5%)	217 (48.3%)	60
99床以下		3,694	335 (9.1%)	162 (48.4%)	156
特別階層		9	9 (100%)	8 (88.9%)	34
合計		15,878	4,652 (29.3%)	2,315 (49.8%)	715
(1) 脳アミロイドアンギオパチー (CAA) 関連脳出血		大学病院	859	859 (100.0%)	525 (61.1%)
	500床以上	1,450	1,450 (100.0%)	685 (47.2%)	390
	400 - 499床	1,173	609 (51.9%)	289 (47.5%)	314
	300 - 399床	1,955	549 (28.1%)	252 (45.9%)	242
	200 - 299床	2,033	392 (19.3%)	180 (45.9%)	24
	100 - 199床	4,705	449 (9.5%)	217 (48.3%)	16
	99床以下	3,694	335 (9.1%)	162 (48.4%)	5
	特別階層	9	9 (100.0%)	8 (88.9%)	0
	合計	15,878	4,652 (29.3%)	2,318 (49.8%)	1,344
	(2) 脳アミロイドアンギオパチー (CAA) 関連炎症・血管炎	大学病院	859	859 (100.0%)	524 (61.0%)
500床以上		1,450	1,450 (100.0%)	685 (47.2%)	15
400 - 499床		1,173	609 (51.9%)	289 (47.5%)	6
300 - 399床		1,955	549 (28.1%)	250 (45.5%)	1
200 - 299床		2,033	392 (19.3%)	180 (45.9%)	2
100 - 199床		4,705	449 (9.5%)	217 (48.3%)	1
99床以下		3,694	335 (9.1%)	162 (48.4%)	1
特別階層		9	9 (100.0%)	8 (88.9%)	0
合計		15,878	4,652 (29.3%)	2,315 (49.8%)	60
限局性アミロイドーシス		大学病院	859	859 (100.0%)	524 (61.0%)
	500床以上	1,450	1,450 (100.0%)	685 (47.2%)	20
	400 - 499床	1,173	609 (51.9%)	289 (47.5%)	11
	300 - 399床	1,955	549 (28.1%)	250 (45.5%)	4
	200 - 299床	2,033	392 (19.3%)	180 (45.9%)	2
	100 - 199床	4,705	449 (9.5%)	217 (48.3%)	1
	99床以下	3,694	335 (9.1%)	162 (48.4%)	0
	特別階層	9	9 (100.0%)	8 (88.9%)	30
	合計	15,878	4,652 (29.3%)	2,315 (49.8%)	147
	その他のアミロイドーシス	大学病院	859	859 (100.0%)	523 (60.9%)
500床以上		1,450	1,450 (100.0%)	685 (47.2%)	12
400 - 499床		1,173	609 (51.9%)	289 (47.5%)	4
300 - 399床		1,955	549 (28.1%)	250 (45.5%)	2
200 - 299床		2,033	392 (19.3%)	180 (45.9%)	6
100 - 199床		4,705	449 (9.5%)	217 (48.3%)	1
99床以下		3,694	335 (9.1%)	162 (48.4%)	0
特別階層		9	9 (100.0%)	8 (88.9%)	0
合計		15,878	4,652 (29.3%)	2,316 (49.8%)	225
アミロイドーシス病型診断: 未確定		大学病院	859	859 (100.0%)	523 (60.9%)
	500床以上	1,450	1,450 (100.0%)	679 (46.8%)	369
	400 - 499床	1,173	609 (51.9%)	283 (46.5%)	131
	300 - 399床	1,955	549 (28.1%)	250 (45.5%)	44
	200 - 299床	2,033	392 (19.3%)	177 (45.2%)	57
	100 - 199床	4,705	449 (9.5%)	216 (48.1%)	251
	99床以下	3,694	335 (9.1%)	161 (48.1%)	10
	特別階層	9	9 (100.0%)	8 (88.9%)	44
	合計	15,878	4,652 (29.3%)	2,297 (49.4%)	1,177

表3．抽出率変更パターン

	標準	標準×0.5	標準×約 0.6	切りの良い 数字	標準×0.4	標準×0.3	標準×0.2
99床以下	5	2.5	3	1	2	1.5	1
100-199床	10	5	5	5	4	3	2
200-299床	20	10	10	10	8	6	4
300-399床	40	20	25	30	16	12	8
400-499床	80	40	50	50	32	24	16
500床以上	100	100	100	100	100	100	100
大学病院	100	100	100	100	100	100	100
特別階層	100	100	100	100	100	100	100

標準抽出率：「全国疫学調査マニュアル」¹⁾による。

表中の数値は%。～の抽出率変更パターンでは、「500以上」「大学病院」「特別階層」の抽出率は100%で固定。

表4．抽出数のシミュレーション（抽出率パターンは表3参照）

	標準						
神経内科	796	634	653	670	597	568	545
消化器科	904	671	703	715	638	595	568
循環器科	1043	774	802	813	710	665	624
脳神経外科	930	719	752	772	688	646	623
泌尿器科	983	753	780	808	712	671	636
リウマチ科	371	323	328	331	315	310	309
血液内科	321	291	297	298	289	286	283
腎臓内科	375	331	336	341	325	320	318
特別階層	9	9	9	9	9	9	9
合計	5732	4505	4660	4757	4283	4070	3915

表中の数値は診療科数。

表5. 2011年以降実施の全国疫学調査4件について、大学病院における診療科抽出に問題が生じていたかを整理（特に「神経内科」との関連で）

実施年	対象疾患	対象診療科	抽出にかかる大きな問題の有無	詳細
2012	視神経脊髄炎	神経内科 内科(*) 小児科 整形外科 脳神経外科 眼科 精神科	なし	* 当初は対象診療科に含まれていなかった (経緯) ・ 臨床班班員所属の大学病院(多くは神経内科)のうち、複数の施設が抽出されていないことに事前に気付いた ↓ ・ 神経内科の標榜がない大学病院は「内科」からリストアップし、宛先を神経内科責任者に変更 ・ 大学病院以外は、内科責任者を宛先とした
2012	傍シルビウス裂症候群	小児科 神経小児科 神経内科 脳神経外科 リハビリテーション科	なし	大学病院の神経内科が抽出されていなかったとしても、基本的に小児疾患であること、神経内科以外にも「小児科」「神経小児科」を対象としていたことから、「小児科の神経内科」はカバーできていたと考える
2013	特発性正常圧水頭症	神経内科 脳神経外科 精神科 内科(**)	なし	** 視神経脊髄炎と異なり、内科受診患者を網羅的に把握する目的で、当初から対象診療科に含めていた ↓ 大学病院の神経内科が抽出されていなかったとしても、内科宛の依頼状が神経内科に届いていた可能性あり
2013	薬剤性過敏症症候群	皮膚科	なし	大学病院の標榜情報はほぼ正確であったと考えられる

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）
総合研究報告書

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

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の計画を立案した。本調査は臨床班と合同での実施であり、計画立案にあたっては臨床班の研究者とともに実施した。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病院を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1992年以来24年ぶりに計画・実施し、両疾患の有病者数を男女別に推計した。

B．研究方法

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することとした。また本調査研究を遂行するにあたり、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することとした。

調査対象期間は、2015年1月1日～12月31日(過去1年間)である。調査対象となる診療科については、臨床班の分担研究者3人を交えた議論の結果、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。層化無作為抽出の層は大学医学部

附属病院、一般病院別に500床以上、400床台、300床台、200床台、100床台、99床以下、特別階層病院(とくに患者が集中すると考えられる特別な病院)の8層とし、各層からランダムに対象診療科を抽出することとした。なお特別階層病院については、上記臨床班の分担研究者、研究協力者が所属する病院(一部診療所)とした。

一次調査で必要となる依頼状、返信用葉書、診断基準などの部材については、上記マニュアル記載のものを参考に、潰瘍性大腸炎、クローン病に合致するよう、変更を加えたものを作成した。各医療施設からの有病者数の報告については、臨床班研究者と相談した結果、図1に示すように、潰瘍性大腸炎については確定診断のみ、クローン病については臨床研究者からのアドバイスで確定診断と疑診例に分け、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

研究結果

表1に抽出階層別にみた診療科別対象施設数、抽出施設数を示す。対象となる診療科数は内科1,566、外科1,102、小児科851、小児外科222、特別階層病院32の合計3,741であった。この選定された病院に対し、2015年12月25日より調査開始し、2015年1月1日~12月31日(過去1年間)の受療患者数について報告を依頼した。翌年2016年の1月22日を第一回締切、2月に再依頼(督促)を実施し、3月に第一回集計の作業を実施した。

図2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2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3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。

考察

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。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も同様であった。

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統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になっていると考えられる。

なお当初、調査対象となる診療科を消化器内科、消化器外科、内科、外科、小児科、消化外科の 6 科とする案もあった。しかしながら消化器科(内科、外科)と内科、外科との重複があること、調査費用や効率の観点から、内科、外科、小児科、小児外科の 4 科とし、宛先を一般病院の場合、「〇科(消化器疾患御担当科)診療責任者様」、大学附属病院の場合「〇科(消化器疾患御担当科)教授 御侍史」とすることで、確実に担当科に届くよう工夫をおこなった。ちなみに全国病院リストによると、消

化器科を標榜している病院は 3077 病院であるが、そのうち、内科を標榜していないのは 66 病院のみで、その 2/3 は 100 床以下の病院であった。

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1 返送はがき

潰瘍性大腸炎 (UC) およびクローン病 (CD) の一次調査

記載年月日 2016年 月 日

貴施設 大学病院

貴診療科 外科

ご回答医師名:

潰瘍性大腸炎 (UC) の診断基準を満たす症例

確定診断のみ

1. なし 2. あり → 例 (うち男性 例)

クローン病 (CD) の診断基準を満たす症例

確定診断

1. なし 2. あり → 例 (うち男性 例)

疑診例

1. なし 2. あり → 例 (うち男性 例)

記入上の注意事項

- 2015年1年間 (2015年1月1日～12月31日) に貴診療科を受診したすべてのUCあるいはCD患者数 (初診・再診を問わない) 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UCおよびCD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。

2016年1月22日 (金) 迄にご返送頂けましたら幸いです。

400029

郵便はがき

1438790

料金受取人私郵便

大森局承認

6155

差出有効期間
平成28年6月
30日まで
切手をお貼りになる
必要はございません。

東京都大田区大森西 5-21-16
東邦大学医学部
社会医学講座医療統計学分野内

厚生労働科学研究費補助金
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」

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事務局

村上 義孝 行



図2 本調査における回収状況

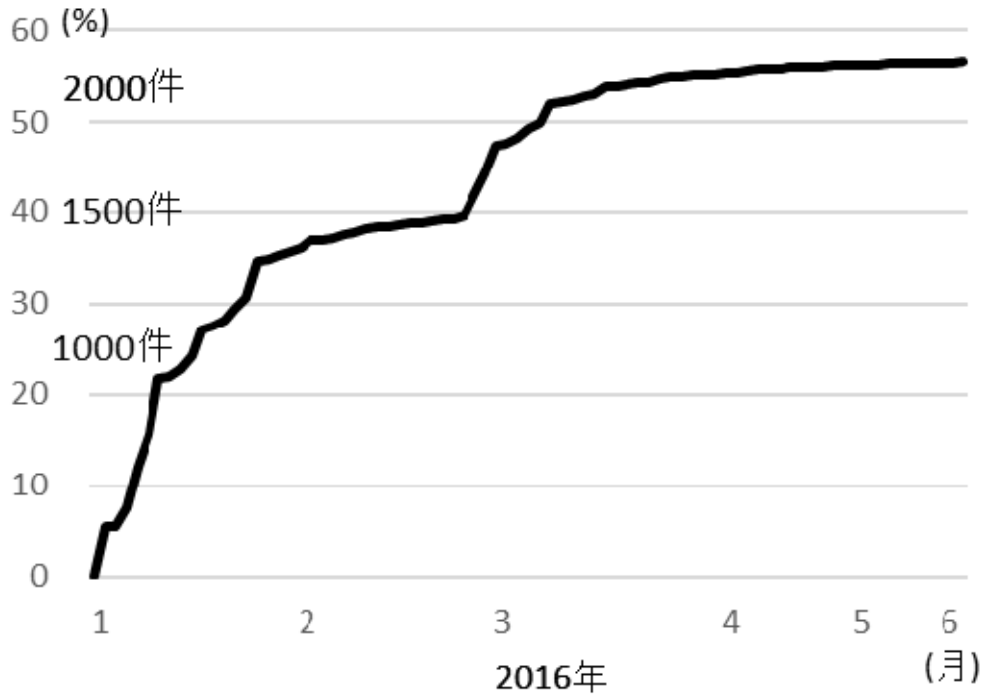


表1 抽出階層別にみた診療科別対象施設数、抽出施設数

	内科				外科			
	抽出率	抽出数	実抽出率	対象数	抽出数	実抽出率	対象数	
大学医学部付属病院	100%	142	100.0%	142	136	100.0%	136	
500床以上の一般病院	100%	305	100.0%	305	259	100.0%	259	
400～500床の一般病院	80%	273	80.1%	341	195	80.2%	243	
300～399床の一般病院	40%	252	40.1%	628	177	40.1%	441	
200～299床の一般病院	20%	188	20.0%	938	103	20.2%	511	
100～199床の一般病院	10%	244	10.0%	2,440	148	10.1%	1,471	
99床以下の一般病院	5%	132	5.0%	2,623	83	5.0%	1,646	
特別階層病院	100%	30	100.0%	30	1	100.0%	1	
		1,566	21.0%	7,447	1,102	23.4%	4,708	
	小児科				小児外科			累計
	抽出率	抽出数	実抽出率	対象数	抽出数	実抽出率	対象数	抽出数
大学医学部付属病院	100%	125	100.0%	125	82	100.0%	82	485
500床以上の一般病院	100%	233	100.0%	233	86	100.0%	86	883
400～500床の一般病院	80%	179	80.3%	223	31	81.6%	38	678
300～399床の一般病院	40%	140	40.0%	350	11	40.7%	27	580
200～299床の一般病院	20%	69	20.2%	342	6	23.1%	26	366
100～199床の一般病院	10%	67	10.1%	666	4	12.5%	32	463
99床以下の一般病院	5%	37	5.0%	737	2	7.1%	28	254
特別階層病院	100%	1	-	1	-	-	-	32
		851	31.8%	2,677	222	69.6%	319	3,741

表2 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3 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

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）
総合研究報告書

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：厚生労働科学研究費補助金特発性基底核石灰化症研究班（研究代表者：保住功、岐阜薬科大学大学院薬物治療学教授）では、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の登録を行っている。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こと目的としているが、特に、環境や生活習慣に関わる因子との関連を評価するため、共同研究者として参加している。現在、登録患者においてアンケート調査を実施している。

A．研究目的

厚生労働科学研究費補助金特発性基底核石灰化症研究班では、従来ファール病と呼ばれる特発性基底核石灰化症の有病率の把握、病因・病態の解明、治療法の確立を目的としている。全国調査では原因不明、臨床症状の有無を問わない、頭部 CT で両側大脳基底核・小脳 歯状核の両方/あるいはどちらかに生理的な範囲を超える、主治医の判断で病的と思われる石灰化を呈しているという基準で、症例を収集し、臨床症状の有無、それに関与す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症例において、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。特に頭痛については平田幸一ら（獨協医科大学）の調査票を用い評価する。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、女性に月経・出産関連因子等の質問も加え、これらの因子が症状の有無に係るか評価する。また、家族性も認められるなどを遺伝因子の関与が考えられ、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。現在、調査実施中である。

D．考察

ケース内研究の形であるが、今後は疾患の定義あるいは分類を明確にし、ケース・コントロール研究の実施が必要であろう。

E．結論

現在、調査実施中である。

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）
総合研究報告書

「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 への協力について～

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：本研究班の目的の一つである臨床班への研究協力として、平成 27 年度より平成 28 年度までの 2 年間、「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）」へ研究協力を行ってきた。運動失調症政策班では、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）が進められている。国立精神・神経医療研究センター（NCNP）が中心となって平成 26 年度より作業を始め、Web 登録システムの構築や検体搬送体制の整備等を行っている。患者自身が Web で登録することが可能であり、臨床情報の登録や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。研究プロトコルの整備と倫理審査の手続きを終了して、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。今回はこの 2 年間での進捗について報告する。

A．研究目的

本研究班では、研究班の研究分担者・研究協力者を臨床班に疫学リエゾンとして配置し、臨床班と共同して疫学研究を進める体制を構築することを目的の一つとし、特に難病疫学研究班の目的の 3 本柱である「予防要因の解明」、「予後の解明」、「頻度分布の解明」のいずれかに該当する臨床班での研究を支援することとなっている。今回疫学リエゾンとして配置されることとなった「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）」においては、Japan consortium of Ataxias（J-CAT）というプロジェクトが進められている。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、特に 3 に関しては「予後の解明」に該当し、またプロジェクト企画・準備の段階から協力できるということで参画することとなった。J-CAT が順調に運営・遂行され、臨床的視点および疫学的な視点の両方からみて有益な成果が得られるように協力することが目的である。

B．研究方法

J-CAT の患者登録システムに関しては、既に筋ジストロフィーを対象疾患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。患者自身が Web 登録をしておかかりつけ医と協力してクラウドサーバーへの情報入力を行う。患者登録とデータ入力が行われると、中央事務局より担当医宛に採血キットが送付され、検体は SRL を通して DNA 抽出や Cell line 化が行われ、J-CAT 検体バンクに保管され、遺伝子検査結果が NCNP のシステムに登録される。また登録患者は自然歴研究として前向きに追跡され、半年～1 年の間隔で Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)、unified MSA rating scale (UMSARS)、Barthel index、Modified Rankin Scaleなどを定期的に確認していく（図）。

また疫学リエゾンとして臨床班との情報共有が重要であり、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とした。

（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

平成 26 年度より Web 患者登録システムの構築、遺伝子検査体制整備と合わせて J-CAT プロトコルの作成と自然歴研究立案が始まった。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おり、このシステムを改修して用いることから、患者本人が登録する方式が採用されている。遺伝子検査体制は SRL と協議を行って整備された。平成 27 年度にはプロトコルの確定と NCNP における倫理審査委員会承認手続きを終了し、またシステムの改修も大部分が完了した。平成 28 年度より回収後のシステム動作確認も兼ねて NCNP にて試行登録を開始することとし、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行うこととなった。流れとしては、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し、受け取った認証コードを元に専用ページより患者用 ID、パスワードを発行して患者本人に通知するというものである。平成 28 年度は、この流れに合わせたシステムの改修とプロトコルの修正および倫理審査委員会への変更申請手続きを行っている。これらが終了したことから、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。

また、平成 28 年度は状況共有を目的に NCNP を訪問することで、中央事務局での運用状況とシステム改修結果や Web システムを介した運用の流れの実際のデモンストレーションを含めた進捗会議を行った。

D．考察

脊髄小脳変性症とは、運動失調を主症状として原因が感染症、中毒、腫瘍、特定の栄養素欠乏、奇形、血管障害、自己免疫疾患等によらない疾患の総称である。全国で約 3 万人の患者がいると推定され、3 分の 2 が孤発性、3 分の 1 が遺伝性である。遺伝性の中では Machado-Joseph 病、SCA6、SCA31、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) の頻度が高い。生命予後としては比較的良好な疾患であるが、病型に

よって予後が異なることが知られており、病型確定は頻度分布や予後の解明に重要である。ただし、遺伝子検査は保険診療の中では行われておらず、検査可能な施設においては自施設で行うところもあるが、マンパワーや費用的な課題もあるため検査を行っている施設は限られており、全国的には病型未確定例が多く存在しているのが現状である。J-CAT は自施設で遺伝子検査が困難な施設からでも登録が可能であり、また病型を確定することにより頻度分布の解明や予後調査にもつながる。さらに既に病型が確定している患者についても、わが国において重要な病型であるが 1 施設での検討では十分な例数が確保できないような場合でも共同研究の形で患者登録を行うことで十分な例数を確保することが可能になる。その意味で J-CAT はわが国における脊髄小脳変性症の臨床研究のプラットフォームとして期待される。

平成 29 年 1 月より登録が開始となっているが、Web 登録システムに関しては筋ジストロフィー患者に対する既存システムの改修で対応しているところから、システム上の今後の課題も残されている。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班員からの意見を集約して、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、登録される患者の代表性の問題は重要な課題である。かかりつけ医が登録する方法に加えて、患者自身が登録する方法もあることから、登録される患者の特性に偏りが生じる可能性が考えられる。特に登録開始後まもなくの間、まずは試行的な登録から始まるため、施設や患者背景に偏りが生じる可能性は十分考えられ、登録データのモニタリング等を行い、代表性の高いレジストリが行われるような検討を随時行っていく必要もあると考えられる。

また現時点では、試行登録の段階であることから、追跡方法に関しては今後詳細な検討が必要である。追跡調査項目に加えて、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。SARA は、運動失調症状の進行を調査する上では重要な調査項目の一つであるが、経験を積んだ神経内科医が検査を行う必要があり、追跡患者対象において老人保健施設等への入所といったイベントが発生した場合、それ以降 SARA の判定が困難になる可能性が考えられる。将来的にリサーチナースの派遣などを検討するとしても、施設入所等のイ

ベントが発生しても神経内科医以外の職種でも調査可能な機能的評価指標を加える必要性も考えられる。

E．結論

平成 27 年度から平成 28 年度にかけて、運動失調症政策班へ研究協力を行ってきた。J-CAT が臨床的観点と疫学的観点の両者からみても重要な知見が得られるよう、またわが国における脊髄小脳変性症の臨床研究のプラットフォームとして活用され、継続的なシステムとなるように今後も協力を行っていく方針である。

F．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.

G．研究発表

- 1．論文発表（書籍を含む） なし
- 2．学会発表 なし

H．知的財産権の出願・登録状況

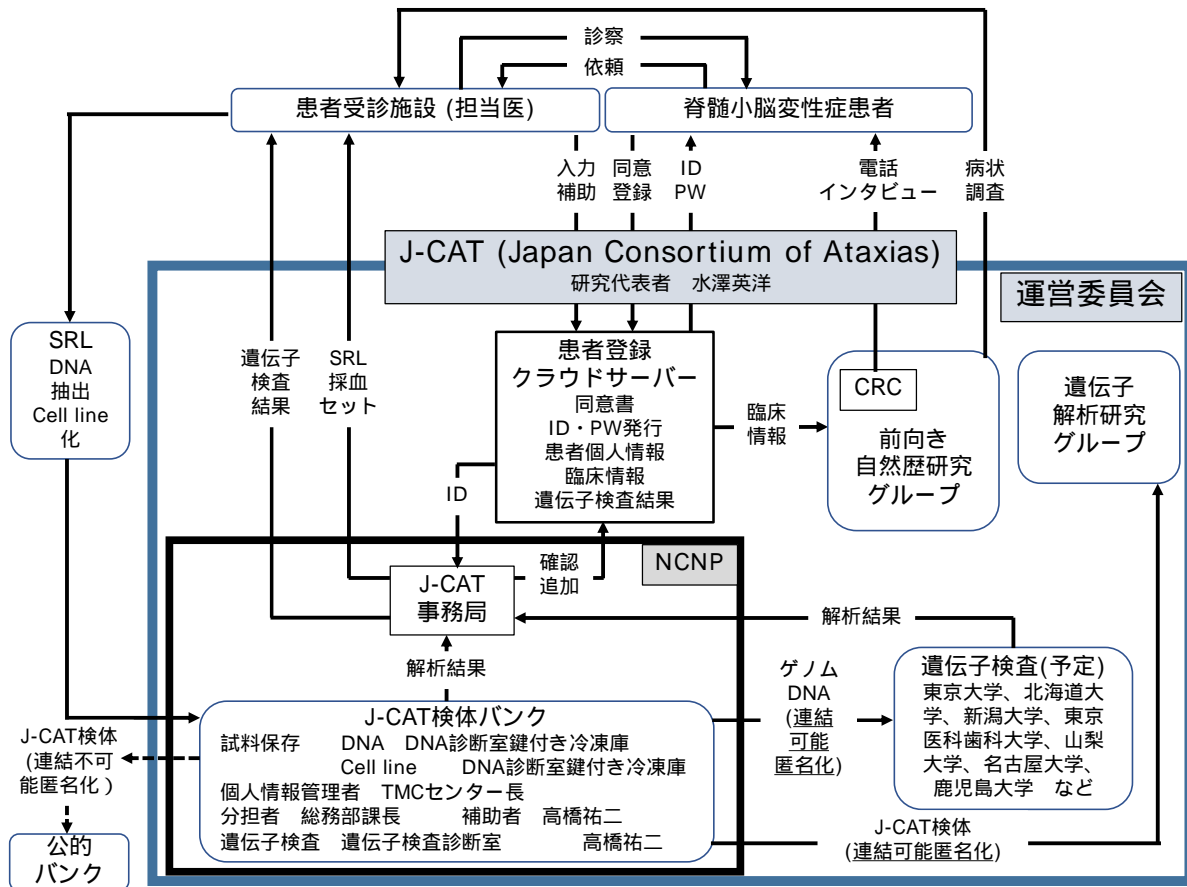
（予定を含む）

- 1．特許取得 なし
- 2．実用新案登録 なし
- 3．その他 なし

I．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 J-CAT における登録・検体検査・追跡調査の流れ



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

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

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）

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

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）

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

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)）

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

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）

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）
総合研究報告書

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で取り扱う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を行うための準備を開始した。また、研究班内の4つの分科会が実施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で取り扱う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を行う。また、研究班内の4つの分科会が実施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、疫学調査の実施の可能性について検討した。また、研究班内の4つの分科会が実施した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

2015年1月に臨床班の班長、事務局と面談し、研究目的などに関する情報を収集した。臨床班では、診療ガイドラインの策定、ならびに難治例の抽出を重視していることから、これ

らを効率的かつ妥当に行うための研究計画とともに立案することとした。

2015年および2016年に、年2回開催される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。

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。

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）
総合研究報告書

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。有病率（人口10万対年間）はIPH：0.77、EHO：0.61、BCS：0.33、男女比はIPH 0.39：1、EHO 1.33：1、BCS 1.47：1であった。

2) 門脈血行異常症患者の特性

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。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割に認められた。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として、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%に認められた。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が、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。その内訳としては、BCS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）もある程度存在し（2015年調査の21%）、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、今後と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)}。

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, 大藤さとし, 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

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

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）
総合研究報告書

パーキンソン病を中心とした難病の症例対照研究

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：平成 18 年より開始したパーキンソン病の症例対照研究のデータを活用し、この 3 年間で英文原著論文としてエビデンスを蓄積した。別途、平成 27 年より潰瘍性大腸炎の症例対照研究を開始した。今後、全身性エリテマトーデスの症例対照研究を開始すべく、発症関連環境要因のレビューを実施した。

平成 18～19 年にパーキンソン病症例対照研究のリクルートを行い、症例群 250 名、対照群 372 名が調査に参加した。今回、そのデータを活用した。

潰瘍性大腸炎の症例対照研究では、研究協力医療機関において、症例群のみリクルートしている。対照群については、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。

全身性エリテマトーデスのリスクと関連する環境要因について調べた。

PARK16 遺伝子多型 rs823128、rs947211 及び rs823156 と *VDR* 遺伝子多型 rs2228570 はパーキンソン病と有意な関連を認めた。rs823128 と喫煙との間に有意な交互作用を認めた。

潰瘍性大腸炎の症例対照研究では、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。

全身性エリテマトーデスのリスク要因に関し、メタ・アナリシスによると、喫煙、ホルモン補充療法と経口避妊薬で有意にリスクが高まり、適度な飲酒では有意に予防的であった。

日本人における難病のリスク要因及び予防要因に関するエビデンスの蓄積が極めて重要である。

A．研究目的

平成 26 年度におけるパーキンソン病関連疾患、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマトーデスの医療受給者証所持者数はそれぞれ 136,559 名、170,781 名、63,622 名である。いずれの疾患も医療受給者証所持者数は漸増傾向にある。しかしながら、国際的にもこれら疾患の発症関連要因の解明は未だ実現していない。日本人におけるオーダーメイドの予防方法開発のため、症例対照研究によるエビデンスの蓄積が喫緊の課題である。

平成 18 年より開始したパーキンソン病の症例対照研究のデータを活用し、この 3 年間で英文原著論文としてエビデンスを蓄積した。別途、平成 27 年より潰瘍性大腸炎の症例対照研究を開始した。今後、全身性エリテマトーデスの症例対照研究を開始すべく、発症関連環

境要因のレビューを実施した。

B．研究方法

1)パーキンソン病

(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%）。

遺伝子検体については、症例群 240名、対照群 371名より同意を得て提供を受けた。遺伝子多型の解析では特発性パーキンソン病リスクとの関連を評価するため、パーキンソン病の家族歴のある症例群 11名及び対照群 12名を除外した。

（調査項目）

A)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。自記式食事歴法質問調査票を用いて、過去 1ヶ月の食事について情報を得た。

B)PARK16 遺伝子多型 rs16856139、rs823128、rs947211、rs823156、rs11240572 を検討した。VDR 遺伝子多型 s731236、rs7975232、rs1544410、rs2228570 を検討した。

（統計解析）

性別、年齢、居住地域、喫煙歴等を補正した。遺伝子多型と喫煙との交互作用を検討した。

II)潰瘍性大腸炎

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。

III)全身性エリテマトーデス

全身性エリテマトーデスと関連する環境要因について、メタ・アナリシスが存在する場合、その結果をまとめた。メタ・アナリシスがいない場合、代表的な結果をまとめた。

（倫理面への配慮）

1)パーキンソン病

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。尚、遺伝子解析研究については、同意撤回書を別途作成した。

連結可能匿名化を行った。具体的な方法として、個人情報の保護のため、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、情報の流出を防止している。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。

II)潰瘍性大腸炎

各参加施設の倫理審査の承認を受けた。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

1)パーキンソン病

PARK16 遺伝子多型 rs823128、rs947211 及び rs823156 はパーキンソン病と有意な関連を認めた。rs823128 と喫煙との間に有意な additive interaction を認めた。

VDR 遺伝子多型 rs2228570 とパーキンソン病との有意な関連が認められた。rs2228570 と喫煙との間に交互作用はなかった。

II) 潰瘍性大腸炎

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。

III) 全身性エリテマトーデス

喫煙、ホルモン補充療法と経口避妊薬、アルコール摂取でメタ・アナリシスが実施されていた。喫煙、ホルモン補充療法と経口避妊薬で有意にリスクが高まり、適度な飲酒では有意に予防的であった。個別の研究では、出生時過体重、早産、ストレスや手術歴がリスクを高め、3人以上の子どもがいることが予防的であった。

D . 考察

I) パーキンソン病

PARK16 遺伝子多型とパーキンソン病との有意な関連が認められ、部分的に日本人におけるゲノムワイド関連解析の結果と一致する。世界で初めてパーキンソン病リスクにおける *PARK16* 遺伝子多型と喫煙との交互作用を報告した。

今後、疫学的な研究成果だけでなく、functional study による報告が期待される。

II) 潰瘍性大腸炎

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。

III) 全身性エリテマトーデス

特に、栄養については半定量食事摂取頻度調査票を用いて詳細な情報を得るのが望ましい。

E . 結論

日本人における難病のリスク要因及び予防要因に関するエビデンスの蓄積が極めて重要である。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1. Miyake Y, Tanaka K, 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. *PARK16* polymorphisms, interaction with smoking, and sporadic Parkinson's disease in Japan. *J Neurol Sci.* 2016; 362: 47-52.
2. 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.
3. 三宅吉博. 自己免疫疾患の発症関連環境要因. *医学のあゆみ.* 2016; 258: 905-908.

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

特発性心筋症の予後予測に関する研究

研究分担者：櫻井 勝（金沢大学医学部 衛生学教室）
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つツールを開発することである。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特発性心筋症患者について10年後の予後情報が得られた。比例ハザードモデル、またはロジスティック回帰モデルを用いて10年生存確率を算出する最適なモデルを検討した。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、および治療要因（抗凝固薬や遮断薬の使用の有無）やBNP値を加えることで予後予測能の改善を認めモデルの有用性が確認された。これらのモデルをもとに、10年生存確率を算出する表計算ソフトを用いたツールやノモグラムを作成した。このような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と思われる。

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報告がなされているが、重要な予後要因を用いて予後予測のシミュレーションを行う研究はほとんどなかった。その理由として、予後予測モデルを検討するためには大規模な患者集団の追跡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。この点は特発性心筋症に限ら

ず、難病の予後を検討する上では一つの大きな限界である。一方で、全国疫学調査で得られた日本を代表する難病患者の資料は、単独医療機関で行われる研究よりもはるかに症例数は多く、予後情報を入手し組み合わせることで、質の高い予後予測モデルの確立が可能となることが期待される。特に近年では、疾病に関する予後を予測することは、医療の現場における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、難病においても、その必要性は高い。

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生命予後を予測するための最適なモデルを検討し、それを基に臨床で活用可能な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年受診の特発性心筋症患者(拡張型心筋症1,944例、肥大型心筋症2,148例)を対象とした。

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、住民票を利用して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年を経えており、かつ多人数を対象としているため、現時点对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

1) 生存確率の計算

10年後の生存確率を算出する統計モデルとして、ロジスティック回帰モデルおよびCox比例ハザードモデルを用いて結果を比較した。

ロジスティック回帰分析においては、要因 x を持っている人の10年後の生存確率 $S(x)$ は $S(x)=[S0]\exp(x)$ で与えられる。更に、集団での要因 x の平均値 a を用いれば、 $S(x)=[S0]\exp(a)\exp(x-a)$ となる。右辺の $[S0]\exp(a)$ は、対象集団の平均の要因 a を持っている人の10年生存率である。従って、要因の平均 a の生存率 $[S0]\exp(a)$ を求めれば、それを $\exp(x-a)$ 乗した形で、要因 x に対応した生存確率 $S(x)$ が推定されることになる。同様に、Cox比例ハザードモデル下では、要因 x を持っている人の時間 t における生存確率 $S(t;x)$ は $S(t;x)=[S0(t)]\exp(x)$ で与えられる。ここで $S0(t)$ は、基準ハザードに対する生存率である。更に、集団での要因 x の平均値 a を用いれば、 $S(t;x)=[S0(t)]\exp(a)\exp(x-a)$ となる。右辺の $[S0(t)]\exp(a)$ は、対象集団の平均の要因 a を持っている人の時間 t における生存率である。従って、要因の平均 a の生存率 $[S0(t)]\exp(a)$ を求めれば、それを $\exp(x-a)$ 乗した形で、要因 x に対応した生存確率 $S(t;x)$ が推定されることになる。

2) 予後予測に必要な変数の選択

今回、日常臨床で一般に広く測定される臨床指標から、予後に関連する要因をステップワイズ変数選択法により選択した。なお、年齢(30歳未満、30-59歳、60歳以上)およびNYHA心機能分類(I-IV期)についてはカテゴリー化し、ダミー変数を用いて解析を行った。また、これらの基本属性のほか、臨床検査値や薬物療法の有無を加えたときの予後予測モデルの有用性について、予測された生存率と実際の生存状況の比較や、ROC解析、Reclassification tableを用いた方法で比較し、最適な予後予測モデルを検討した。

なお、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モデルの比較に用いた。

$$\text{Net Reclassification Improvement (NRI)} \\ = [\text{Pr}(\text{up}|\text{case}) - \text{Pr}(\text{down}|\text{case})] + \\ [\text{Pr}(\text{down}|\text{control}) - \text{Pr}(\text{up}|\text{control})]$$

$$\text{Integrated Discrimination Improvement (IDI)} = (\text{ave } P_{\text{cases}} - \text{ave } P_{\text{control}})_{\text{new model}} - (\text{ave } P_{\text{cases}} - \text{ave } P_{\text{control}})_{\text{old model}}$$

3) 予後予測ツールの開発

最適モデルにおいて、10年生存率を予測するためのツールを開発した。エクセルシートを用いて、PC上で簡便に10年生存率を算出するソフトを作成した。また、PCのない環境でも予後予測を行えるよう、ノモグラムを開発した。

統計解析において、モデルの構築にはSPSSを使用し、これらの有用性の検証のためのROC解析、Reclassification table法、およびノモグラムの作成には、データ解析ソフトウェアRを使用した。

C. 研究結果

1. 結果

1) 10年生存確率の予測モデル

解析対象の拡張型心筋症1,482例における10年生存率は55.9%であった。ハザードモデルの結果、拡張型心筋症の予後予測モデルに用いるベースラインの要因として、年齢、性別、NYHA心機能分類、左室拡張末期径指数(LVD index)が選択された。なお、LVD indexは、左室拡張末期径を体表面積で割って算出した。各要因の平均値と回帰係数の値をもとに、拡張型心筋症の10年生存率の予測式は以下の数式で表された。

$$\text{10年生存率 DCM} = (0.559)e^{[0.493(\text{age2} - 0.28) + 1.197(\text{age3} - 0.47) - 0.330(\text{sex} - 0.28) + 0.640(\text{NYHA2} - 0.41) + 0.925(\text{NYHA3} - 0.29) + 0.781(\text{NYHA4} - 0.10) + 0.015(\text{LVDindex} - 39.4)]}$$

(age2, 30-59歳=1, その他=0; age3, 60歳以上=1, その他=0; sex 男性=0, 女性=1; NYHA2, NYHAクラスII=1, その他=0; NYHA3, NYHAクラスIII=1, その他=0; NYHA4, NYHAクラスIV=1, その他=0; LVD

index, 実測値(連続変数))

解析対象の肥大型心筋症1,577例における10年生存率は68.9%であった。ハザードモデルの結果、肥大型心筋症の予後予測モデルに用いるベースラインの要因として、年齢、性別、NYHA心機能分類、胸部XP心胸郭比(CTR)、心エコー左室駆出率(EF)、心室中隔壁厚(IVST)が選択された。各要因の平均値と回帰係数の値をもとに、肥大型心筋症の10年生存率の予測式は以下の数式で表された。

$$\text{10年生存率 HCM} = (0.689)e^{[-0.083(\text{age2} - 0.34) + 0.898(\text{age3} - 0.58) - 0.270(\text{sex} - 0.29) + 0.388(\text{BMI1} - 0.14) - 0.394(\text{BMI3} - 0.31) + 0.405(\text{NYHA2} - 0.27) + 1.249(\text{NYHA3} - 0.04) + 1.383(\text{NYHA4} - 0.01) + 0.061(\text{CTR} - 53.5) - 0.025(\text{EF} - 71.1) + 0.033(\text{IVST} - 16.7)]}$$

(ダミー変数: age2, 30-59歳=1; age3, 60歳以上=1; sex, 女性=1; BMI1, BMI <20=1; BMI3, BMI ≥25=1; NYHA2, NYHA分類2=1; NYHA3, NYHA分類3=1; NYHA4, NYHA分類4=1, その他は0)

2) 詳細な臨床項目を用いたモデルでの、モデルの適合性の検討(肥大型心筋症)

肥大型心筋症において、治療を考慮したモデルについて検討した。遮断薬の投与はNYHA心機能分類の程度により、抗凝固薬・抗血小板薬の投与は心臓基礎調律が洞調律かそれ以外か(心房細動、心房粗動、ペースメーカーリズムなど)により予後が異なるため、ダミー変数を用いてモデルに投入した。このモデルの10年後の生存確率予測式を以下に示す。

$$\text{10年生存率} = (0.689)e^{[-0.18(\text{age2} - 0.34) + 0.79(\text{age3} - 0.58) - 0.30(\text{sex} - 0.29) + 0.36(\text{BMI1} - 0.14) - 0.35(\text{BMI3} - 0.31) + 0.06(\text{CTR} - 53.5) - 0.03(\text{EF} - 71.1) + 0.03(\text{IVST} - 16.7) - 0.11(\text{NYHA1}(+) - 0.29) + 0.59(\text{NYHA2}(-) - 0.13) + 0.20(\text{NYHA2}(+) - 0.14) + 1.24(\text{NYHA3}(-) - 0.02) + 0.84(\text{NYHA3}(+) - 0.02) + 1.39(\text{NYHA4} - 0.01) + 0.77(\text{sinus}(+) - 0.03) - 0.030(\text{Af}/\text{AF}(-) - 0.18) - 0.053(\text{Af}/\text{AF}(+) - 0.18)]}$$

(ダミー変数: age2, 30-59歳=1; age3, 60歳以上=1; sex, 女性=1; BMI1, BMI <20=1; BMI3, BMI≥25=1; NYHA1(+), NYHA分類1-遮断薬あり=1; NYHA2(-), NYHA分類2-遮断薬なし=1; NYHA2(+), NYHA分類2-遮断薬あり=1; NYHA3(-); NYHA分類3-遮断薬なし=1; NYHA3(+), NYHA分類3-遮断薬あり=1; NYHA4; NYHA分類4=1; sinus(+), 洞調律-抗凝固薬あり; Af/AF(-), 心房細動・粗動-抗凝固薬なし; Af/AF(+), 心房細動・粗動-抗凝固薬あり, その他は0)

肥大型心筋症の計算式で計算した10年後の死亡確率と実際の10年後の生存状況を比較すると、治療状況を踏まえたモデル2の方が、より実際の生存状況を反映していた(図1)。

3) ROC 曲線および Reclassification table を用いたモデルの適合度の比較(拡張型心筋症)

拡張型心筋症を対象に、ロジスティック回帰分析を基に、以下のモデルにおける予後予測の適合性を比較した。

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

BNP: BNP 値(<20, 20-99, 100-299, 300≤)に対してダミー変数を使用。
BB: 遮断薬の使用の有無

ROC 解析で予測した生存率に関する ROC 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)(図2)。

次に各モデルの予後予測能をreclassification tableを用いて比較した。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。

4) 予後予測ツールの開発

肥大型心筋症において、表計算ソフト上で10年生存確率を計算できるシートを開発した(図3)。

また、拡張型心筋症においては、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4)。

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、規模別は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年生存を予測するツールを開発した。

これまで、10年生存に関連する要因を検討し、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。今回の検討では、これまで単独では5年および10年生存と関連することを報告してきた項目より、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要因(抗凝固薬や遮断薬の投与の有無)を予後要因としてモデルに組み込み、10年生存を予測するモデルと比較した。この結果、これらの要因を加えることで、予後予測能が改善することが確認され、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。また、治療要因をモデルに組み込むことで、治療効果による予後の改善の程度を予測することが可能となったことは、臨床において治療の適応を考える際に有用なツールとなることが期待される。

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し治療の適応を判断する必要がある。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。図1に示すような表計算ソフトを用いたツールは、数値を入力するだけで10年生存確率を計算することができ、簡便である。一方で、使用にはPCや表計算ソフトが必要で

ある、という欠点もある。そこで、臨床医や患者が卓上で簡便に生存確率を算出できるよう、図2に示すノモグラムを開発した。

各要因の点数を合計し、その合計点をノモグラムに当てはめることでPC環境がなくても、5年生存および10年生存確率を求めることが可能となった。このように、使用する環境や方法にあわせて使いやすいツールを作成することが、実際に臨床で使用する際には重要と思われる。また、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。

今回は、特発性心筋症をもとに予後予測モデルの開発を行った。この方法は他の難病にも応用が可能である。一方で、特発性心筋症の全国疫学調査が行われた1999年当時は、医療機関から収集した情報に詳細な個人情報（氏名、生年月日、住所等）も含まれていたことから予後情報を収集し資料を結合・解析することが可能であったが、近年行われている全国疫学調査ではその情報はなく、予後情報を収集することが不可能である。今後、難病の予後を評価する際には、今回行われた方法とは別の方法による難病患者の追跡方法を模索する必要がある。そのひとつの候補としては、疾病登録制度をもとに予後を追跡する方法が考えられ、そのような方法を疾病横断的に確立し、体制を整備していくことも、難病の疫学研究における重要な課題と考えられる。

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ツールを開発した。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
なし

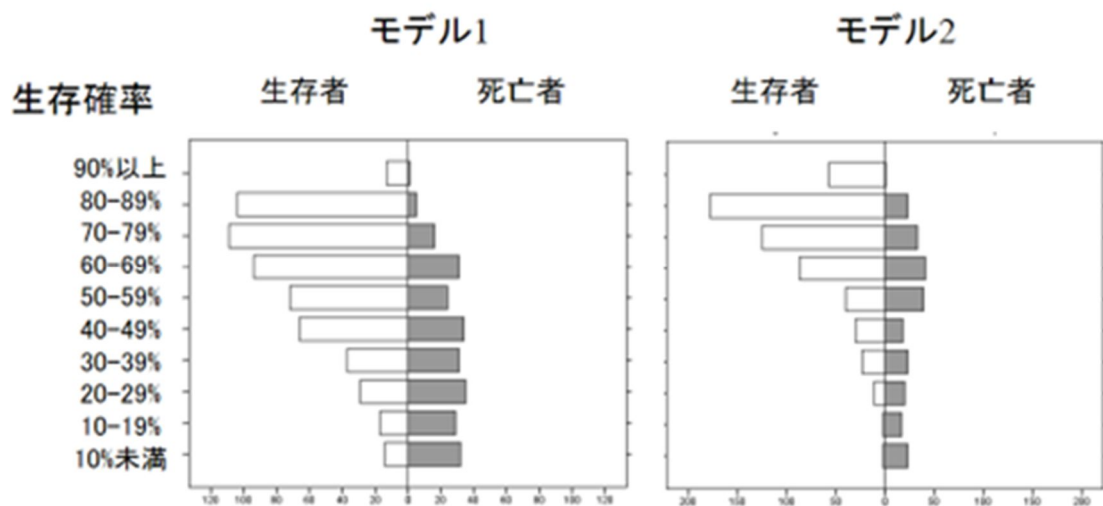


図1．肥大型心筋症の推定10年生存率と10年後の生存状況（度数分布）

モデル1：性、年齢、NYHA心機能分類、胸部XP心胸郭比、心エコー左室駆出率、心室中隔壁厚より算出。モデル2：モデル1に加え、遮断薬の使用の有無、抗凝固・抗血小板療法の有無を用いたモデルより算出。

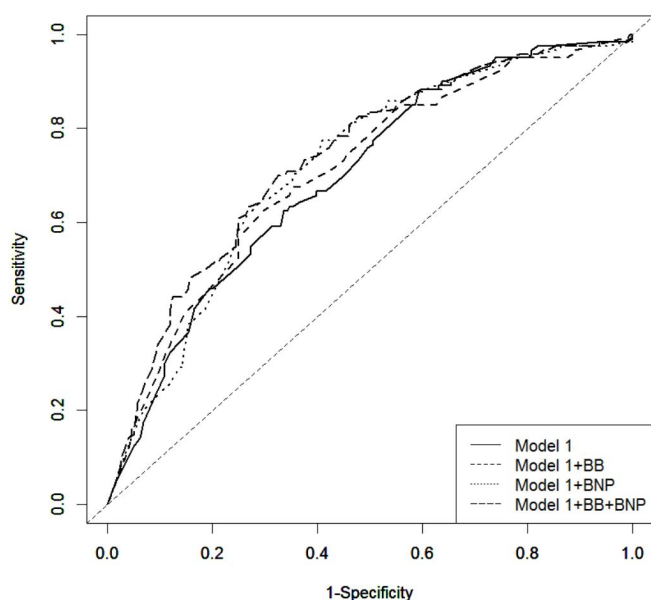


図2．各予後予測モデルにおけるROC曲線の比較（拡張型心筋症）

Model 1: 性, 年齢, NYHA心機能分類. BNP: BNP値(<20, 20-99, 100-299, 300≤)に対してダミー変数を使用. BB: 遮断薬の使用の有無。

肥大型心筋症 予後予測フォーム		
基礎項目	年齢(歳)	50
	性別(男性 0, 女性 1)	0
	身長(cm)	160
	体重(kg)	60
	NYHA心機能分類(クラス1-4)	2
胸部X線	心胸郭比(%)	50
心電図	基礎調律(洞調律=0, それ以外=1)	1
心臓超音波検査	左室駆出率(%)	50
	心室中隔壁厚(mm)	15
薬物治療	β遮断薬 (なし=0, あり=1)	0
	抗凝固薬, 抗血小板薬 (なし=0, あり=1)	1
予測される10年生存率		62.4 %
全ての項目の入力が必須です。		

図3 . 肥大型心筋症 10年生存率 予測シート

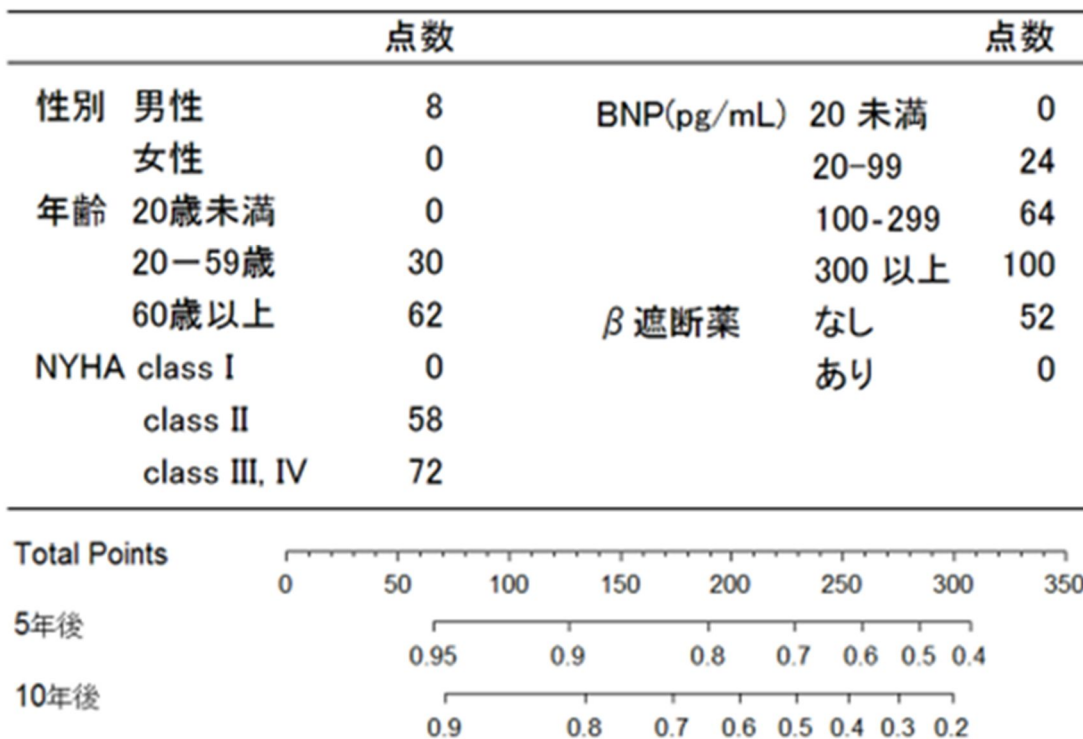


図4 . 拡張型心筋症の5年生存率、10年生存率を予測するノモグラム

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）
総合研究報告書

薬剤性過敏症症候群(DIHS)全国疫学調査終了後の追跡(後遺症)調査と臨床調査個人
票データを用いた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

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：狩野葉子，塩原哲夫(杏林大学皮膚科)
福島若葉，廣田良（大阪市大院医学研究科公衆衛生）
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：

1. 薬剤性過敏症症候群(DIHS: Drug-induced hypersensitivity syndrome)全国疫学調査終了後の追跡(後遺症)調査」は重症多形性滲出性紅斑に関する研究班との共同で平成 26 年度より追跡調査を実施した。対象は全国疫学調査二次調査結果から死亡例等を除く 126 施設 209 例である。平成 27 年 3 月調査を開始、104 施設から 178 例を回収(回収率 8 割以上)した。後遺症は全国疫学調査(H25 年)時、222 例中 29 例(13.1%)であったが、追跡調査により累積で 40 例(18.0%)の後遺症が確認された。死亡は全国疫学調査時 8 例(3.6%)であったが、追跡調査により累積 12 例(5.4 %)が確認された。追跡調査で「後遺症なし」は 41%、「不明」の回答と追跡不能例を合わせた予後不明は 35.6%であった。

2. 稀少難治性皮膚疾患に関する研究班との共同研究では臨床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した。分析用データは 2004～8 年膿疱性乾癬新規申請データ 5 年分を 4 年後までの更新データと連結させて作成した。5 年分の新規申請データは 471 例であったが、発症 2 年以内、新規申請時に関節症のあった症例を除き、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かった。多重ロジスティックモデルの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。分析に用いたデータセットは利用可能な最大数であったが、関節炎発症リスク分析に十分ではなかった。症例登録事業で 300 例程度を 5 年以上良好に追跡する必要があることを提言した。

A . 研究目的

1. 「薬剤性過敏症症候群(DIHS: Drug-induced hypersensitivity syndrome)全国疫学

調査終了後の追跡(後遺症)調査」の目的は平成 25(2013)年に実施した「重症多形性滲出性紅斑に関する研究班 薬剤性過敏症症候群

(DIHS)全国疫学調査」研究期間終了後に出現した後遺症を確認することである。

2. 「臨床調査個人票データを用いた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」の目的は症例登録事業を行っている稀少難治性皮膚疾患に関する研究班に協力し、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である。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意義は大きいと考えた。

B. 研究方法

1. DIHS全国疫学調査終了後の追跡調査

1) 追跡対象は平成25年に実施したDIHS全国疫学調査二次調査分析対象222例から死亡例や担当医退職等で追跡不能となった例を除く126施設、209例とした。

2) 後遺症調査票はDIHS全国疫学調査で用いた二次調査票のうち、後遺症に関する項目に数項目(透析導入、脱毛、白斑、血栓形成等)を追加したものをを用いた。

3) 郵送法により追跡対象施設に調査依頼状と後遺症調査票、返信用封筒を送付し、担当医記入後に順天堂大学への返送を依頼した。

4) 本調査でDIHS発症から数年以内に出現した後遺症の頻度や内容を明らかにする。

2. 膿疱性乾癬の合併症(関節症)発症リスク

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)

追跡(後遺症)調査票は匿名化されており、氏名やカルテ番号などの情報は含まない。本調査は順天堂大学で倫理審査委員会の承認を得た。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. 研究結果とD. 考察

1. DIHS全国疫学調査終了後の追跡調査

DIHSは生命予後に関わる全身症状を伴い、重篤な後遺症を残す可能性のある重症薬疹で^{1,2)}、回復してから数カ月～数年後に糖尿病や自己免疫性甲状腺炎などの後遺症を発症する例がある³⁾ことが指摘されている。

DIHSの全国疫学調査は平成26(2015)年3月末で終了し⁴⁾、発症から1年以内の後遺症(呼吸器障害、肝機能障害、腎機能障害、糖尿病、甲状腺疾患、その他)について確認できた⁴⁾が、発症から数年後の後遺症を確認するため、全国調査二次調査協力施設に後遺症に関する追跡調査を行うこととなった。

平成27年2月に倫理審査の承認が得られ、同年3月初旬に追跡調査を開始した。104施設から178例回収された。担当医退職や異動のために調査票が届かなかった4施設4例を除く回収率は8割以上と良好であった。

H25(2013)年に実施した全国調査では2012年の1年間にDIHSで受療した患者が対象であったためDIHS治療中で後遺症不明の症例も少数含まれていたが発症から1年以内の後遺症は222例中29例(13.1%)に認められた。今回の追跡調査でさらに11例の報告があり、累積で40例(18.0%)の後遺症が確認された。死亡例は全国調査時8例(3.6%)であったが、追跡調査でさらに4例の報告があり、合計12例(5.4%)が確認された。追跡調査で「後遺症なし」の回答は41%だったが、「不明」の回答と追跡不能例を合わせた予後不明は35.6%であった。

全国疫学調査(2013年)で呼吸器障害の後遺症は2例(0.9%)追跡調査で3例が確認され、計5例(2.3%)となった。肝機能障害の後遺症は全国疫学調査時に8例(3.6%)であったが、追跡調査で4例が確認され、計12例(5.4%)となった。腎機能障害の後遺症は全国疫学調査では6例(2.7%)、追跡調査で1例確認され、計7例(3.2%)となった。糖尿病は全国疫学調査で16例(7.2%)の報告があり、全て型であったが、追跡調査で3例追加され計19例(8.6%)となった。いずれも型であった。甲状腺疾患の後遺症は全国疫学調査で6例(2.7%)確認されたが、追跡調査で3例確認され、計9例(4.1%)となった。脱毛は全国疫学調査で2例(0.9%)報告があったが、追跡調査で4例確認され、計6例(2.7%)

となった。全国疫学調査ではその他の後遺症として4例(1.8%)の報告があったが、追跡調査でさらに白斑等の後遺症が確認され、計12例(5.4%)となった。

死亡は全国疫学調査で8例だったが、追跡調査で4例の死亡が確認され、計12例となった。全国疫学調査で把握した死因は肺炎や敗血症等であったが、追跡調査でも肺炎や他の死因が確認された。

2. 膿疱性乾癬の合併症(関節症)発症リスク

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。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⁵⁾によると8年間の関節炎発症率は11%、2.7%/年である。本調査の関節炎発症8例のうち、尋常性乾癬既往ありは6例(75%)、関節炎発症のない尋常性乾癬あり45例(44.1%)と比べて多く、尋常性乾癬による関節炎が含まれている可能性があると思われる。

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)を見ると、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く、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。

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)について述べる。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。この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。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、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

1. 重症多形性滲出性紅斑に関する研究班との共同で行った平成25年薬剤性過敏症症候群全国疫学調査の終了後に発症した後遺症を確認するため平成26年度より追跡調査を実施した。対象は全国疫学調査二次調査結果から死亡例等を除く126施設209例である。倫理審査承認後、平成27年3月初旬に調査を開始、104施設から178例を回収した。回収率は8割以上であった。後遺症は全国疫学調査(H25年)時、222例中29例(13.1%)であったが、追跡調査により累積で40例(18.0%)の後遺症が確認された。死亡は全国疫学調査時8例(3.6%)であったが、追跡調査により累積12例(5.4%)が確認された。追跡調査で「後遺症なし」は41%であったが、「不明」の回答と追跡不能例を合わせた予後不明は35.6%であることがわかった。

2. 稀少難治性皮膚疾患に関する研究班との共同研究では臨床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した。分析用データは2004~8年膿疱性乾癬新規申請データ5年分を4年後までの更新データと連結させて作成した。5年分の新規申請データは471例であったが、発症2年以内、新規申請時に関節症のあった症例を

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かった。多重ロジスティックモデルの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。分析に用いたデータセットは利用可能な最大数であったが、関節炎発症リスク分析に十分ではなかった。症例登録事業で300例程度を5年以上良好に追跡する必要があることを提言した。

F. 研究発表

1. 論文発表(書籍を含む)

1. 黒沢美智子: 特集 重症薬疹の診断と治療アップデート II. 我が国の重症薬疹の疫学. アレルギー・免疫 21: 1197-1207, 2014.
2. Amagai M, Tanikawa A, Shimizu T, Hashimoto T, Ikeda S, Kurosawa M, Niizeki H, Aoyama Y, Iwatsuki K, Kitajima Y: Japanese guidelines for the management of pemphigus. The Journal of Dermatology. 2014;41: 471-486.
3. Kano Y, Tohyama M, Aihara M, Matsukura S, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Morita E, Niihara H, Asada H, Kabashima K, Azukizawa H, Hashizume H, Nagao K, Takahashi H, Abe R, Sotozono C, Kurosawa M, Aoyama Y, Chu CY, Chung WH, Shiohara T. Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). J Dermatol. 42(3):276- 82, 2015.
4. 黒沢美智子: 日本におけるペーチェット病の臨床疫学像. 月刊 リウマチ科 53: 537-542, 2015.
5. 照井正, 秋山真志, 池田志孝, 小澤明, 金蔵拓郎, 黒沢美智子, 小宮根真弓, 佐野栄紀, 根本治, 武藤正彦, 山西清文, 岩月啓氏: 膿疱性乾癬(汎発型)

診療ガイドライン2014年度版. 日本皮膚科学会雑誌 125: 2211-2257, 2015.

6. 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.
7. 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, 池田志孝, 照井正, 青山裕美, 岩月啓氏, 稲葉裕, 横山和仁: 膿疱性乾癬受給更新(再発)の有無と新規申請時の特徴(臨床調査個人票データを用いて). 第24回日本疫学会学術総会, 仙台, 1/23-25, 2014
2. Kurosawa M, Kano Y, Shinohara T, Yokoyama K: Epidemiological and clinical characteristics of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan: finding from a database of patients receiving financial aid for treatment. 20th IEA World Congress of Epidemiology, Alaska, 8/17-21, 2014.
3. 栗山長門, 宮嶋雅一, 中島円, 黒沢美智子, 福島若菜, 渡邊能行, 尾崎悦子, 廣田良夫, 玉腰暁子, 森悦朗, 加藤丈夫, 浦江明憲, 新井一: 特発性正常圧水頭症患者の全国調査解析について 経過報告. 第16回日本正常圧水頭症学会, 岡山, 2/28, 2015.
4. 中島円, 宮嶋雅一, 萩野郁子, 黒沢美智子, 栗山長門, 渡邊能行, 尾崎悦子, 福島若菜, 廣田良夫, 玉腰暁子, 森悦朗, 加藤丈夫, 浦江明憲, 新井一: 全国疫学調査による特発性正常圧水頭症患者の疫学像/治療について. 第16回日本正常圧水頭症学会, 岡山, 2/28, 2015.
5. 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫, 福島若菜, 廣田良夫, 横山和仁. 全国疫学調査による薬剤性過敏症症候群(DIHS)の患者数推計. 第85回日本衛生学会学術総会, 和歌山, 3/26-28, 2015.

6. 黒沢美智子, 縣俊彦, 天谷雅行, 稲葉裕, 横山和仁: 稀少難治性皮膚疾患天疱瘡の患者数と年齢分布の将来予想. 第74回日本公衆衛生学会総会, 長崎, 11/4-6, 2015.
7. 黒沢美智子, 縣俊彦, 稲葉裕, 横山和仁: 増える難病と減る難病-将来予想. 第80回日本民族衛生学会総会, 弘前, 11/13-14, 2015.
8. 縣俊彦, 西川浩昭, 黒沢美智子, 横山和仁, 稲葉裕: 難病の新法律施行に伴う社会的影響について. 第80回日本民族衛生学会総会, 弘前, 11/13-14, 2015.
9. 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回日本疫学会総会, 米子, 1/21-23, 2016
10. 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.
11. 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.
12. 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

I . 引用文献

- 1) 藤山幹子. 重症薬疹の診断と治療. 日本医師会雑誌, 2013;142(3):513-516.
- 2) 大野貴司. 皮膚科セミナーウム(第 61 回)薬疹 重症薬疹. 日皮会誌. 2011;120:1171-78.
- 3) 狩野葉子, 塩原哲夫. 重症薬疹. アレルギー・免疫. 2014; 21(3): 86-95.
- 4) 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫, 福島若葉, 廣田良夫: 薬剤性過敏症症候群(DIHS)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(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究(研究代表者 塩原哲夫)平成 25 年度総括・分担研究報告書. 2014; 54-75.
- 5) 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.

2014-2016 年 研究成果の刊行一覧表

2014 年度

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
Wakaba Fukushima, Yoshio Hirota	Alchol	Kyung-Hoi Koo et al.	Osteonecrosis	Springer	Berlin	2014	95-99

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
Shinji Takahashi, Wakaba Fukushima et al.	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	25(6)	437-444	2015
Yoshikazu Nakamura, Ryusuke Ae, et al.	Descriptive Epidemiology of Prion Disease in Japan : 1999-2012	J Epidemiol	25(1)	8-14	2015
Yoko Kano, Mikiko Tohyama, et al.	Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions(ASCAR)	J Dermatol	42(3)	276-282	2015
Masayuki Amagai, Akiko Tanikawa, et al.	Japanese guidelines for the management of pemphigus	J Dermatol	41(6)	471-486	2014
黒沢美智子	特集 重症薬疹の診断と治療 アップデート .我が国の 重症薬疹の疫学	アレルギー・免疫	21(8)	1197- 1207	2014

2015 年度

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
黒沢美智子	日本におけるベーチェット病の臨床疫学像	月刊 リウマチ科	53(6)	537-542	2015
照井 正, 秋山真志, 池田志孝, 小澤 明, 金蔵拓郎, 黒沢美智子 他	膿疱性乾癬（汎発型）診療 ガイドライン 2014 年度版	日皮会誌	125(12)	2211-2257	2015
阿江竜介, 中村好一	わが国のプリオン病の疫学	神経内科	84(3)	212-218	2016
Matsushima A, Matsumoto A, Moriwaka F, et al.	A Cross-Sectional Study on Socioeconomic Systems Supporting Outpatients with Parkinson's Disease in Japan	J Epidemiol	26(4)	185-190	2016
Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, et al.	<i>PARK16</i> polymorphisms, interaction with smoking, and sporadic Parkinson's disease in Japan	J Neurol Sci	362	47-52	2016

2016 年度

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 ステイーンズ・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

難病の患者数と臨床疫学像把握のための
全国疫学調査マニュアル
第3版

2017年1月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班
研究代表者 中村好一

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

監修 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 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)

2017年1月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班

研究代表者 中村好一

目次

I. はじめに	中村好一
II. 難病の全国疫学調査の意義	川村 孝
全国疫学調査の必要性	3
全国疫学調査の歴史	4
全国疫学調査の概要	5
III. 難病の全国疫学調査の手順	福島若葉
調査対象疾患の選定	7
調査対象機関の選定	9
発送リストの作成	11
調査書類の作成	11
倫理面の手続き	12
調査書類の発送	13
一次調査の集計	14
患者数の推計	14
二次調査の集計	14
結果の公表	15
調査費用	15
調査結果の利用	16
予後調査への展開	16
IV. 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
患者数推計の枠組みと仮定	17
患者数の推定方法	20
文献	23

V. 難病の全国疫学調査に係わる統計的課題	橋本修二
調査方法の課題	24
患者数の推計方法の課題	29
文献	33
VI. 難病の全国疫学調査の調査書類例	福島若葉
資料1. 一次調査依頼状	35
資料2. 一次調査再依頼状	36
資料3. 一次調査票（葉書）	37
資料4. 礼状	38
資料5. 診断基準	39
資料6. 二次調査依頼状	40
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	41
資料8. 二次調査個人票	42
資料9. 対象者番号とカルテ番号の対応表	43
資料10. 情報公開文書	44
資料11. 発送ラベル	45

I. はじめに

1972（昭和47）年度に厚生省（当時）の難病の疫学に関する研究班が発足してから45年が経過した。一時期、厚生労働省からの研究費が途絶えたこともあったが、廣田良夫先生（保健医療経営大学、大阪市立大学名誉教授）のご尽力により、補助金は途絶えても研究はグループとして継続し、新たな研究班として2014（平成26）年度から現在の体制に至っている。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。

この中でもすべての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。歴代の難病疫学班、特に青木班（班長：青木國雄名古屋大学名誉教授、1982〔昭和57〕～1987〔昭和62〕年度）、柳川班（班長：柳川洋自治医科大学名誉教授、1988〔昭和63〕～1992〔平成4〕年度）、大野班（班長：大野良之名古屋大学名誉教授〔故人〕、1993〔平成5〕～1998〔平成10〕年度）、稲葉班（班長：稲葉裕順天堂大学名誉教授、1999〔平成11〕～2004〔平成16〕年度）、永井班（永井正規埼玉医科大学名誉教授、2005〔平成17〕～2010〔平成22〕年度）、および廣田グループ（2011〔平成23〕～2013〔平成25〕年度）では、多数の難病について、難病ごとに設けられた臨床班と共同で全国疫学調査を実施してきた。以前は対象疾患の特徴をもとに、その都度調査方法を検討してきたが、このような方法論を統一し、1994（平成6）年に「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」が難病疫学班から刊行され、以降はこのマニュアルに従って全国疫学調査を実施してきた。その後、時代の変化、すなわち、特定疾患医療受給者を集約するシステムの稼働や個人情報保護法の制定などにより、マニュアルを改訂し、第2版を2006（平成18）年に刊行した。

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。すなわち

- (1) 「難病の患者に対する医療等に関する法律」（いわゆる「難病法」、2014〔平成26〕年公布）の制定
- (2) 国の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の制定（2015〔平成27〕年施行）
- (3) 事務作業が膨大となり、大学の1つの講座では対応が難しくなり、事務作業を外部委託することが一般的になってきたこと

などにマニュアルを対応させる必要性が発生してきた。そこで、2016（平成28）年度の研究の一部として、これまでも深く全国疫学調査に関与してきた難病疫学研究班の班員により、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、さらに難病以外の疾患で記述疫学像を明らかにする研究を計画する研究者や行政担当者の参考になれば幸甚である。

Ⅱ. 難病の全国疫学調査の意義

全国疫学調査の必要性

いわゆる難病に対して国として対策を講ずるには疾患の実態を把握しなければならないが、その中でも患者数と臨床像はもっとも基本的な情報である。難病は一般に稀発性であるため、それらの評価には全国レベルでの症例集積が不可欠である。

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。

1) 人口動態統計

人口動態統計から得られる疾患の情報は死亡例に限られるが、死亡診断書に基づいて全国統一的に行われているため悉皆性がある。全死亡中で難病が占める相対頻度、地域別・年代別死亡状況などを知るにはよい資料となる。一方、死亡に至りにくい難病の情報は乏しく、死因分類と各難病が十分に対応していない、死因分類が原死因のみであるため難病が原死因でない場合は統計に現れないなど、難病の全体像を知るには不十分である。

2) 患者調査

厚生労働省が3年に1度、全国の病院・診療所を所定の割合で抽出して行う患者の実態調査で、入院・通院患者を対象にしているため軽症例の情報も得られる。ただし、特定の1日の調査なので、稀少疾患では受療間隔や専門外来の開設日等の影響が出やすく、また、主たる診断・治療目的の傷病名しか記載されないため、有病患者全体の捕捉には若干の問題がある。

3) 日本病理剖検輯報

詳細な病理学的知見が得られ、主病変以外の副病変についても記載されているなど情報量の多い媒体である。人口動態統計と同様に死亡者についてのみであり、また日本では剖検率が低くて地域差や施設差があるなど数の捕捉には向いていないが、難病の病因や合併症の検討（質的研究）にはよい資料となる。

4) 難病医療費助成制度

「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）に基づいて国が指定した難病（指定難病）に対して医療費の公費負担が行われており（難病医療費助成制度）、その受給者数は有病患者数の一指標である。医療受給者証を申請する際に提出される臨床調査個人票は臨床像の把握に有用である。近年は対象疾患も大幅に増え、難病データベースとしての価値が高ま

っている。ただし、後期高齢者医療制度や障害者医療費助成制度などの利用で難病患者がすべて特定疾患医療受給制度による医療を受給しているわけではなく、都道府県により医療受給者証の交付基準が一律ではない、といった問題点もある。

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

各医療機関が保険者に診療報酬を請求する際に作成する診療報酬明細書に記載される病名や医療行為の情報（いわゆるレセプト・データ）、あるいは診断群分類別包括支払い制度の情報（いわゆるDPC/PDPSデータ）を利用するものである。前者は単独もしくは複数の保険者（健保組合など）から医療費と特定健康診査（いわゆる健康診断）に関するデータの提供を受けてデータベースとして整備されたもの、後者は当該制度利用医療機関の診療データをとりまとめたものであり、近年さかんに利用されているものである。

いずれも行われた医療行為についてはほぼ確実に捉えられているが、病名が診療報酬を請求するために必要なものであり（難病については脱落の危険あり）、また、別の保険者や医療機関に移った場合に情報が途切れる、保険者や医療機関が必ずしも代表性を持つものではない、といった限界がある。

全国疫学調査の歴史

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、疾患ごとの調査研究班（従来の「臨床班」、現在の「領域別基盤研究分野」に含まれる研究班、以下、「臨床班」と表記）が独自に、あるいは難病の疫学調査研究班（疫学班）と合同で、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。特に、難病疫学の青木班（昭和57～62年度）、柳川班（昭和63～平成4年度）、および大野班（平成5～10年度）の時代には多数の難病について臨床班と共同して調査が進められてきた。その後の稲葉班（平成11～16年度）、永井班（平成17～22年度）、廣田グループ（平成23～25年度）、中村班（平成26年度～）においても、継続的に調査が行われている。いくつかの疾患では複数回の調査も実施されている。

手間のかかる全国疫学調査が連綿と続いている背景には、正確な患者数とその変遷を知ることのほか、検査法の進歩により病態の本質が判明したか、治療法の進歩により予後やQOLが向上しているか、経済や生活様式の変化が疾患にどのような影響を与えているか、受療動向に変化があるか、社会的な支援体制は十分か、などを検証する意味あいもある。また、現在の臨床班には厚生労働省から「診断基準」や「診療ガイドライン」の作成が課題として要求されており、これらの課題に対しては対象難病の臨床疫学像の把握は必須であることも背景にある。

調査は、平成4年までは200床以上の全病院を対象に行われていたが、平成5年度からは病院の規模別に定められた抽出率（5～100%）で対象施設を選ぶ標本調査に変更され、従来は不明であった小規模医療機関の受診者の状況もある程度つかめるようになった。ただ、先天性の疾患で社会的な支援は必要だが治療法がない疾患の場合、診断時以外は医療機関を受診し

ないで特別支援学校・学級でケアを受けていることもある。特別支援学校・学級は文部科学省および各自治体の教育委員会の所掌であり、それらに対する調査については今後の課題となろう。

全国疫学調査の概要

全国疫学調査は、患者数推計のための一次調査と、基本的な臨床像を把握するための二次調査からなる。一次調査はきわめて多数の医療機関に対して行われており、回収率を高めるためには回答が容易であることが必要で、原則として男女別の患者数の報告のみにとどめている。二次調査では、一次調査で患者ありと報告した施設に対して個々の患者の人口学的事項、受療や医療費に関する事項、臨床的事項を調査する。患者の居住地、発症および初診の年月日、入通院の区別、医療の公費負担の有無など、ほとんどの疾患に共通な項目と、症状、診断、治療など疾患に固有の項目がある。二次調査においても質問が詳細すぎると返送率が低下するので、調査項目数を限定し、回答しやすい質問形式にしている。

一次および二次調査によって現在の関心領域のかなりの部分について情報収集が可能であるが、さらに詳細な臨床データや生活習慣等に関する検討は三次調査あるいは独立した調査として別途計画することになる。その際、この全国疫学調査によって患者集積性が高い施設を選んで協力を要請することも可能となる。また、二次調査結果をもとに追跡調査（予後調査）を行う場合もある。

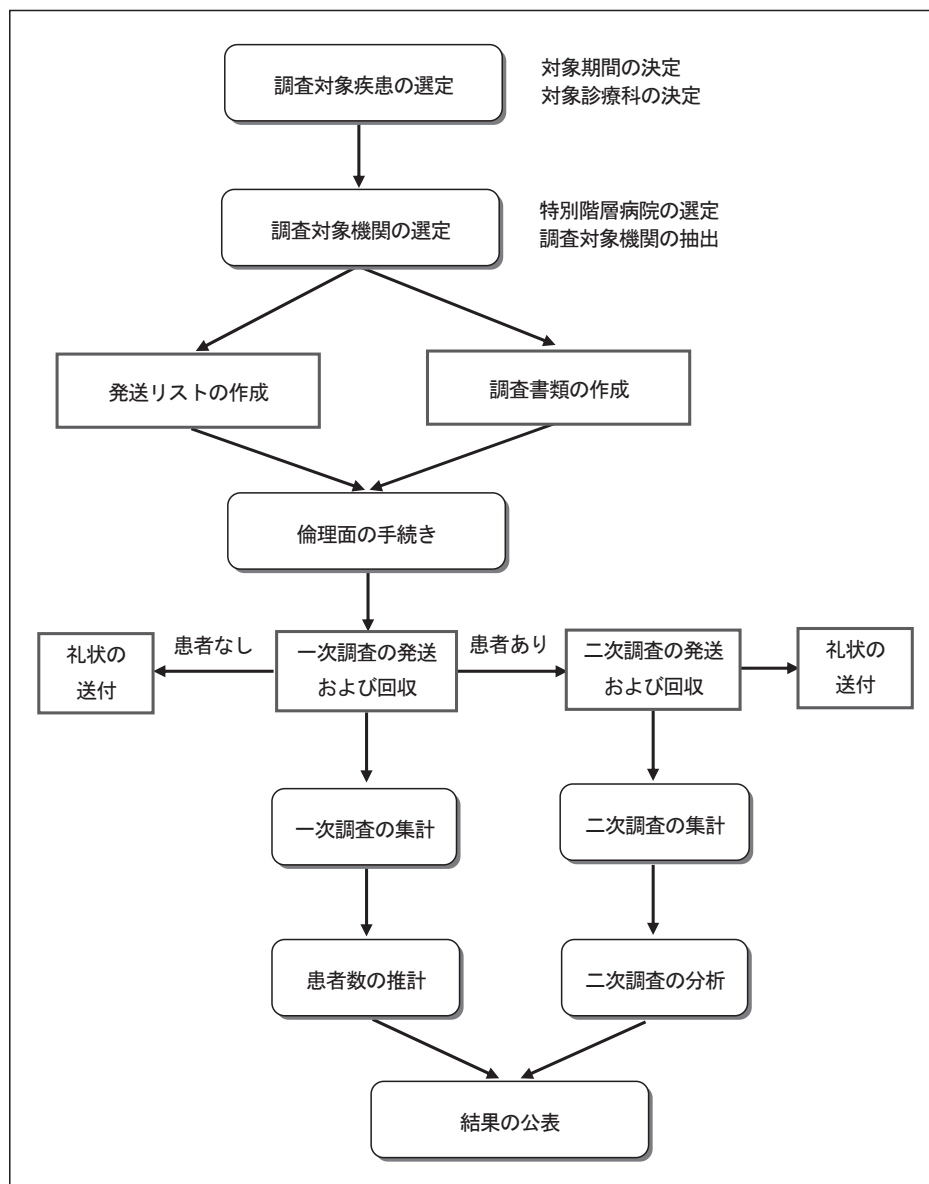
難病の全国疫学調査は、従来は臨床班の必要により提案される場合が多かった。しかし特定疾患全体の動向を知るため多数の疾患について定期的に行う必要があるため、最近では、疫学班が各臨床班の意向を確認しながら、調査に協力する医療機関（診療科）の負担や調査のための費用をも考慮して調整・計画し、毎年数疾患の調査を実施している。調査の実務は臨床班と疫学班がそれぞれ得意な分野を担当して行う。また、これによって得られた業績は臨床班と疫学班の双方に帰属し、それぞれの必要に応じて発表し活用する。

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。将来的にはこれに代る新しい方法の導入が望まれるが、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。

Ⅲ. 難病の全国疫学調査の手順

調査の流れを図3-1に示す。

図3-1 難病の全国疫学調査の手順



調査対象疾患の選定

全国疫学調査の調査対象疾患は、臨床各班の要望に基づいて選定する。その際、

- (1) 調査のための診断基準が確立していること
- (2) 全国疫学調査でなければならぬほど稀少であること
- (3) 原則として他の方法で調査されないこと

(4) 当該疾患について未調査であるか、または前回の調査から数年以上経過していることを考慮する。多くの場合、年度内に複数の全国疫学調査が実施されることになるため、実際の選定に当たっては、多岐にわたる疾患を同時に回答することになる病院側の便宜や、調査にかかる経費を考慮して組み合わせを決めている。

調査対象患者は、原則として過去 1 年間の全該当疾患患者（入院・外来、新規・再来のすべて）とする。しかし予想される患者数がきわめて少ない疾患の場合、患者数の推計精度を上げ、また二次調査で十分なデータを得るために、過去 3 年間あるいは 10 年間の患者数とすることもある。その場合でも最近 1 年間の患者数が推計できるように、一次調査の時点で過去 3 年間あるいは 10 年間に加えて過去 1 年間の患者数も併記するよう調査票を作成するとよい。1 年間の区切りとしては、病院内の診療録（カルテ）検索の都合からも、他の既存資料との比較の面からも、1 月から 12 月が好ましい。

この調査は診療科単位に行われるものであり、病院単位に行われるものではないので、当該疾患患者の受療行動を考慮して調査対象診療科を決定する。調査対象診療科を受療していない患者は当然把握されないことになるので、調査対象診療科はやや広めに設定する必要がある。ただし調査費用がかかること、病院側に作業の負担をかけることから、いたずらに対象診療科を広げるべきではない。対象診療科の選択は、専門家が所属する臨床班が主に担当する。

調査対象診療科に該当患者がいなかったために、対象外の診療科に書類が回されることがある。転送された調査票が返送されると、回答内容を整理する際に混乱を来すことになる。これを避けるため、回収される一次調査票（葉書）にはあらかじめ住所、施設名、診療科名を記したラベルを添付することが望ましい。

診療科名については、2008 年 4 月に医療法の一部が改正され、広告可能な診療科名の見直しが行われた。これにより、従来の「標榜可能な診療科名一覧」はなくなり、どのような文字列（単語）が標榜可能かということと、組み合わせのルールを定めるのみとなった。その組み合わせは膨大になるためすべてを示すことはできないが、日本医師会のホームページ上で、「広告するに当たって通常考えられる診療科名の例示(医科)」が公表されている(表 3-1)。なお、全国疫学調査の目的に鑑み、調査依頼先としての診療科名をより簡便に選びたい場合は、厚生労働省による医療施設調査の調査票で使用されている 43 診療科名(医科 39、歯科 4)を参照してもよい(表 3-2)。

表 3-1 広告するに当たって通常考えられる診療科名の例示（医科）

内科	外科	泌尿器科
呼吸器内科	呼吸器外科	産婦人科
循環器内科	心臓血管外科	産科
消化器内科	心臓外科	婦人科
心臓内科	消化器外科	眼科
血液内科	乳腺外科	耳鼻いんこう科
気管食道内科	小児外科	リハビリテーション科
胃腸内科	気管食道外科	放射線科
腫瘍内科	肛門外科	放射線診断科
糖尿病内科	整形外科	放射線治療科
代謝内科	脳神経外科	病理診断科
内分泌内科	形成外科	臨床検査科
脂質代謝内科	美容外科	救急科
腎臓内科	腫瘍外科	児童精神科
神経内科	移植外科	老年精神科
心療内科	頭頸部外科	小児眼科
感染症内科	胸部外科	小児耳鼻いんこう科
漢方内科	腹部外科	小児皮膚科
老年内科	肝臓外科	気管食道・耳鼻いんこう科
女性内科	膵臓外科	腫瘍放射線科
新生児内科	胆のう外科	男性泌尿器科
性感染症内科	食道外科	神経泌尿器科
内視鏡内科	大腸外科	小児泌尿器科
人工透析内科	内視鏡外科	小児科（新生児）
疼痛緩和内科	ペインクリニック外科	泌尿器科（不妊治療）
ペインクリニック内科	外科（内視鏡）	泌尿器科（人工透析）
アレルギー疾患内科	外科（がん）	産婦人科（生殖医療）
内科（ペインクリニック）	精神科	美容皮膚科
内科（循環器）	アレルギー科	
内科（薬物療法）	リウマチ科	
内科（感染症）	小児科	
内科（骨髄移植）	皮膚科	

出典：日本医師会ホームページ「診療科名の標榜方法の見直し」
<https://www.med.or.jp/doctor/report/hyoubou/reiji.html>
 (2016. 12. 15アクセス)

表 3-2 厚生労働省「医療施設調査」の調査票で使用されている診療科名一覧

番号	診療科名	番号	診療科名
01	内科	26	形成外科
02	呼吸器内科	27	美容外科
03	循環器内科	28	眼科
04	消化器内科（胃腸内科）	29	耳鼻いんこう科
05	腎臓内科	30	小児外科
06	神経内科	31	産婦人科
07	糖尿病内科（代謝内科）	32	産科
08	血液内科	33	婦人科
09	皮膚科	34	リハビリテーション科
10	アレルギー科	35	放射線科
11	リウマチ科	36	麻酔科
12	感染症内科	37	病理診断科
13	小児科	38	臨床検査科
14	精神科	39	救急科
15	心療内科	40	歯科
16	外科	41	矯正歯科
17	呼吸器外科	42	小児歯科
18	心臓血管外科	43	歯科口腔外科
19	乳腺外科		
20	気管食道外科		
21	消化器外科（胃腸外科）		
22	泌尿器科		
23	肛門外科		
24	脳神経外科		
25	整形外科		

出典：厚生労働省「医療施設動態調査票」

http://www.mhlw.go.jp/toukei/chousahyo/dl/iryoushisetu/H28_doutai.pdf
(2016. 12. 15アクセス)

調査対象機関の選定

調査対象診療科ごとに以下の4条件を満たすように調査対象機関を設定する。

- (1) 全病院が対象
- (2) 抽出率は全体で約 20%
- (3) 抽出は層化無作為抽出とし、層は 8 つ
 - ① 大学医学部（医科大学）附属病院
 - ② 500 床以上の一般病院
 - ③ 400～499 床の一般病院
 - ④ 300～399 床の一般病院
 - ⑤ 200～299 床の一般病院
 - ⑥ 100～199 床の一般病院
 - ⑦ 99 床以下の一般病院
 - ⑧ とくに患者が集中すると考えられる特別な病院（特別階層病院）
- (4) 各層の抽出率は、それぞれ 100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%、100%

診療科によっては上記の抽出率で抽出すると、層内の病院数が極端に少なくなることがある。その場合に抽出率を高くすることは差しつかえない。特別階層病院は、調査対象疾患患者が多く集まると考えられる病院を選ぶ。多くの場合、臨床班の班員や関連する学会の評議員らが所属する病院としている。これは、層内に報告患者数のばらつきが多いと推計精度が低くなることを防ぐ一方で、調査対象疾患患者が多く受診する病院を漏らさず調査することにより、二次調査で対象とする患者数を確保することが目的である。したがって、特別階層病院からの回答率は、原則として100%を目指す。その選定は臨床班に一任されるが、調査を実施する前に調査への協力を要請しておくことが望ましい。

また、特別階層の病院は、事前に他の層から除いた上で、その後の抽出作業に移ることになる。そのため、住所も含めた特別階層病院リストを早期に調査事務局に提出する必要がある。

全国の病院データ（病院番号、所在地、施設名、診療科目など）は、以前は「病院要覧」（医学書院）をベースとし、それまでの調査で判明した情報を加味して使用していた。しかし、「病院要覧」の発行は2003-2004年版が最後であり、次版の発行も予定されていない。そのような状況から、現在は、商業ベースで利用できるものも含めて、調査用の全国病院データを選定している。選定の際は、下記の条件を考慮するとよい。

- ・全国の病院のカバー率が良い。
- ・各病院の標榜診療科の情報、病床数の情報が含まれている。
- ・随時、情報が更新されている。
- ・抽出作業に適した形（電子データ）で利用できる。

なお、大学医学部（医科大学）附属病院については、診療科名と実際の診療内容が必ずしも一致しない（例：診療科名が「第一内科」、実際の診療内容が「循環器内科」）。そのため、抽出作業に先立って診療科名の整理が必要である。以前は、診療科を細かく把握するために「医育機関名簿」（羊土社）を利用していたが、紙媒体での照合作業となること、1年に1回しか情報が更新されないことが難点である。近年は、各病院のホームページの情報が充実しており、頻繁に更新されているため、ウェブサイトを1つ1つ参照し整理していくことが近道と思われる。

大学病院の診療科情報を整理したデータベースに基づいて、下記の手順により調査対象機関の選定を行う。

- (1) 対象診療科ごとにファイルを作成する。
- (2) 大学医学部（医科大学）附属病院を除く。
- (3) 特別階層の病院（科）を除く。
- (4) 前記で作成したファイルをさらに病床規模（500床以上、400～499床、300～399床、200～299床、100～199床、99床以下）別の6ファイルに分割する。
- (5) 各層ごとの抽出率にしたがい機関を抽出したファイルを作成する。

無作為抽出は統計解析ソフトを使用して行ってもよいが、手作業でも可能である。200～299床の層を例にとると、医療機関が北から順に並んでいるファイル上で無作為に1機関を選び、

そこから5機関ごとに抽出すると、抽出率20%で無作為に選定したこととほぼ同じになる（この場合、正確には「系統抽出」となる）。

発送リストの作成

上記方法で選定された調査対象機関について、発送リストを作成する。宛名は、「〇〇病院 〇〇科 責任者様・ご担当医御侍史」など、調査対象診療科の「責任者」だけに限定しないことが望ましい。これにより、「当科では責任者不在です」などの理由で、未開封・未回答のまま調査票が返送されるといった事例を極力減らすことができる。

発送リストから作成する宛名ラベルは、一次調査送付用、一次調査票（葉書）添付用、二次調査送付用（または再依頼状用）、礼状用、と最低4枚必要である。また一次調査票（葉書）添付用ラベルには、病院名、診療科名のほか、病院番号、病床規模（層）について、事務局で判別できる記号を同時に印字しておく、回収した一次調査票の整理に便利である（「VI. 難病の全国疫学調査の調査書類例」資料11）。

調査書類の作成

全国疫学調査で必要となる書類の例は以下の通りである。これらは、疫学班と臨床班のそれぞれの調査担当者が共同し、双方の班長およびその他の関係者の了解を経て作成するものである。

- (1) 一次調査依頼状（「VI. 難病の全国疫学調査の調査書類例」資料1）
- (2) 一次調査再依頼状（同、資料2）
- (3) 一次調査票（葉書）（同、資料3）
- (4) 礼状（同、資料4）
- (5) 診断基準（同、資料5）
- (6) 二次調査依頼状（同、資料6）
- (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（同、資料7）
- (8) 二次調査個人票（同、資料8）
- (9) 対象者番号とカルテ番号の対応表（同、資料9）
- (10) 情報公開文書（同、資料10）

ここでいう診断基準はあくまでも調査用のものであって、個々の患者の治療方法を決めるためのものではない。医師が、自分の診察した患者が本調査の対象に該当するの否かを迷うことなく決められることが必要である。そのため、教科書によくある「～であることが多い」「～が著しく減少する」「～を示すことがある」などの表現は避け、「上記○項目中○項目を満たすこと」「～の値が○以下」「～の有無は問わない」など、割り切りのよい書き方をする。自覚症状、身体所見、臨床検査所見など、診断に必要な要素とその水準を明確に記述する。除外すべき疾患も列記する。さらに確診例と疑診例の水準を別々に設定することが望ましい。必要があれば、病型、病期、重症度の分類とその基準も記載する。

一次調査票では、該当疾患患者の有無、人数を性別に記載できるようにする。必要に応じて確診・疑診別や亜分類別の記入欄を設ける。施設名や診療科名に加えて、回答に不備があった場合などに照会できるよう、回答者の氏名を記入する欄を設ける。さらに患者数推計にあたって回収率を高めることが重要なので、該当疾患患者がない場合も返送してほしい旨、依頼状だけでなく調査票にも明記する。

本マニュアルで例示した二次調査依頼状（「VI. 難病の全国疫学調査の調査書類例」資料6）の文面は、一次調査の報告患者から何例かを抽出し、二次調査個人票への記入を依頼する場合のものである。全国疫学調査では、通常、一次調査で報告された全例について二次調査個人票への記入を依頼するが、目的に応じてこのような形式での依頼も可能である。なお、一次調査から二次調査に移る段階で症例の抽出を行う場合は、抽出状況調査票（同、資料7）を添えるとよい。また、抽出の有無にかかわらず、一次調査で実際に返送された葉書のコピーも添えると（同、資料7）、受け取る側が回答しやすくなる。

二次調査個人票は、個人情報の保護に留意しながら詳細な患者情報を得られるように作成する必要がある。多数の診療科を対象とする場合は、患者数推計のための重複率の算出が重要になるため、性、生年月だけでなく、生年月日の「日」や、氏名のイニシャル記入も求めることがある。そのような場合は、倫理審査で相応の理由を示し、承認を受けることが必要である。発病年、受療状況、医療費の公費負担状況など各疾患に共通する項目のほか、臨床班の知りたい項目も加えて、A3 ないし A4 版 1 枚程度とする。記入量が多くなると回収率が減少することが懸念されるので、質問項目は厳選する。この作業は疫学班と臨床班が十分協議して進める。

倫理面の手続き

全国疫学調査では個人由来の情報を収集するので、倫理面の配慮が重要である。要諦は、研究プロトコルの作成、インフォームド・コンセント、個人情報の保護、および倫理委員会の審査である。倫理委員会の審査は、臨床班の研究代表者所属施設と、疫学班の担当者所属施設の双方で申請する。

なお、本マニュアル発行時点（2017 年 1 月）で、遵守すべき倫理指針は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省、以下「医学系研究倫理指針」）である。したがって、以下の手続きも当該指針に沿ったものである。

1) 研究プロトコルの作成

調査に当たって研究計画書を作成する。計画書には、調査の目的、情報収集の方法、解析の方法、個人情報の保護の方法、研究組織、などを記載する。

2) 一次調査

一次調査は個人単位の調査ではなく、診療科単位で集計値を収集するのみである。したがって、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。

3) 二次調査

二次調査の研究としての分類は、「既存情報のみを用いる」「観察研究」である（介入なし、侵襲なし、人体試料不使用）。また、連結可能匿名化を行うことから、対象患者の氏名やその他の個人を容易に同定できる情報が含まれないので、個人情報保護法上の個人情報には該当しない。

- (1) 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。むしろ、インフォームド・コンセントを必須とすることで、過去に遡って調査対象者から等しく同意を得ることができなくなり、また一部症例が選択的に脱落することから、悉皆性が重要な全国疫学調査の妥当性を低下させる恐れがある。
- (2) 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。なお、医学系研究倫理指針によると、「既存情報の提供を行う者が所属する機関の長がその内容を把握できるようにすること」とされている。したがって、二次調査の依頼文で各施設にその必要性を通知するとともに、問い合わせがあった場合は適切に対応する。
- (3) 調査に関する情報の通知又は公開を行い、拒否の機会を保障する場合は、対象者がアクセスしやすいウェブサイトなどで調査に関する情報公開を行う。
- (4) 個々の患者に関する情報は匿名化して収集し、対応表はそれぞれの医療機関に残して研究者には送付しない。なお、対応表の保存期間をあらかじめ示し、保存期限が過ぎたら復元不可能な形で廃棄してもらう旨を伝えておく。
- (5) 後述する予後調査を行う予定がある場合は、あらかじめそのことを対象医療機関に予告し、研究プロトコールにも記載する。

4) データの保管および移動

調査票には原則として個人が同定できる情報が記載されないとはいえ、解析時に照合する必要もあることから、その保管は厳重かつ丁寧に行う。解析のために他施設に送付する場合は、資料に通し番号をつけるとともに、送付・受領の確認を必ず行う。調査結果発表後しばらくは問い合わせに対応する必要があるため、資料を直ちに廃棄することはしないで一定期間保存する。ただし保存期限に関する決まりはない。

なお、2017年に、改正個人情報保護法にあわせて、医学系研究倫理指針も改正されることとなっている。改正後は、新指針を遵守すべきことを申し添える。

調査書類の発送

以上の準備が整ったら、一次調査、二次調査を以下の手順で実施する。

1) 一次調査

発送用封筒に宛名ラベルを貼る。一次調査依頼状、診断基準、一次調査票（葉書、ラベル添付）を入れて発送する。

2) 一次調査の再依頼

返送期限までに一次調査票が返送されない診療科に対して再度依頼を行う。手順は一次調査発送と同様で、依頼状や診断基準も再度送付する。一次調査票が返送された診療科は、二次調査票あるいは礼状を送付するためすでにラベルを使用しているため、ラベルが残っている診療科宛に送ればよい。

3) 二次調査および礼状

一次調査で「該当患者なし」と報告された診療科には礼状（葉書）を、「該当患者あり」と報告された診療科には、報告患者数に若干数を加えた枚数の二次調査票を、二次調査依頼状、診断基準、一次調査葉書のコピー、対象者番号とカルテ番号の対応表、返信用切手付封筒（返信先印刷済み）を同封の上、逐次送付する。返信用封筒の裏に、病院番号、診療科名を記入しておくこと返送されたときの整理に便利である。なお二次調査票が記入返送されてきた診療科には、礼状を送付する。

一次調査の集計

返送されてきた一次調査票は、診療科・層ごとに、患者あり・なしで分けて整理する。記入された情報をコンピュータに入力する際は、調査対象機関を選定した際の診療科・層別ファイルを利用すればよい。ファイルには返送の有無、性別（男・女のほかに不明も必要）の患者数が入力できるようにしておく。一次調査票が返送される都度、対応する診療科・層のファイルで病院番号を検索し情報を入力する。回収された調査票数、報告患者数をそれぞれのファイル内で集計する。一次調査の時点で該当する科がないと返送されてきた場合は、最終集計時点で対象科数を減らすことで対応している。

なお、調査対象診療科に該当患者がいないために、対象外の診療科に書類が回され、転送された葉書が返送されることがある。このような場合の取り扱いも一定のルールで決めておくこと良い。

患者数の推計

上記一次調査集計結果を用いて本マニュアル別項の推計方法に基づき、患者数を推計する。その際、二次調査のデータから、重複がわかる場合は重複率（同一患者が複数の診療科から報告される割合）、不適格率（受療期間や診断が不相当である割合）を求め、それを用いて修正する。

二次調査の集計

二次調査票は返送された時点で、各々の個人票に病院番号、診療科番号、通し番号を記入することが望ましい。得られた情報はコンピュータに入力し利用するが、原票に戻る必要が

生じることもよくあるからである。また個人票、コンピュータ入力済みデータとも複写を作成して臨床班と疫学班で共有することもあり、その場合に互いに連絡をとるためにも通し番号は必要である。二次調査票に記入不備がある場合は、できるだけ記入者に問い合わせを行い、せっかくの報告例が解析から外れることのないようにする。

二次調査票に記入された情報はコンピュータに入力する。そのためにも自由記入はできるだけ避け、選択方式を採用することが望ましい。後からコーディングすることも可能であるが、非常に労力を要する。入力したデータを用いて、前記重複率（性、生年月などでソートし、同一の場合はその他の情報を確認する）および不適格率を算出するほか、受療患者の特性を検討する。

集計の際は、重複症例の情報を 1 症例の情報としてまとめる必要があるが、決められた取り扱い方針はない。対象とする疾患の特徴を踏まえ、臨床班で一定のルールを設けるのが現実的である。「最終受診日がより遅い日付の者の情報を採用する」「項目ごとに、より重症な数値を採用する」といった考え方もあろう。いずれにしても、矛盾のないように統合することが重要である。

結果の公表

調査は難病の疫学班と臨床班が共同で行うものであるから、公表も共同で行うことになる。両班で同じ資料を共有するので、互いに連絡をとりながら集計解析を行えばよいが、現実にはどちらかが主体的・積極的に取り組むことになる。多くの場合、患者頻度の推計（一次調査）については疫学班が主体となって行い、結果を両班で報告し、二次調査については、疫学班が主に人口学的項目と受療・医療費に関する項目を、臨床班が臨床的項目を中心に集計し、両者を併せて両班で報告する形をとっている。多数の医療機関の多大な労力と調査費用をかけて行うものであるから、班報告にとどまらず、できるだけ多くの機会を利用して結果を公表することが望まれる。

調査費用

従来、調査事務局は疫学班の研究代表者あるいは研究分担者の所属施設内に置いていたため、調査にかかる人件費を臨床班が負担することはなかった。しかし、業務量の多さや内容の煩雑さから、2011 年度以降は、調査事務局業務の多くを外部委託し、疫学班と臨床班が適宜監督する形をとっている。委託費用の内訳は、主に人件費（データマネジメント、データ入力）、郵送費、印刷費である。費用総額は、対象とする疾患で想定される全国患者数、対象とする診療科数に大きく影響されるので一概には言えない。調査費用は、原則、臨床班が負担することとしている。費用節減のために、抽出率を低くして調査対象機関数を少なくするという方法もあるが、患者数の推計精度が低くなる（信頼区間が広がる）ことを踏まえ、慎重に判断すべきである。

調査結果の利用

全国疫学調査は元来難病行政の基礎資料の作成を目的としたものであるため、厚生労働省の政策立案と評価に用いられるのは当然であるが、多大な負担がかかる臨床医の回答意欲を維持するためにも臨床現場で活用できることが重要である。その第一は、二次調査で報告される難病患者の臨床像から、一医師や一医療機関では把握しきれない難病の臨床像の多様性（スペクトル）が描かれることである。第二に、新しい臨床検査の所見や治療の試みなど、今後の難病医療を考えるヒントが示されることである。そのためにも、二次調査には先駆的な知見を記載する欄が必要となろう。

予後調査への展開

全国疫学調査で把握された患者集団を追跡して転帰を調べる一種のコホート研究（予後調査）が従来から行われてきた。これは臨床家にとって関心が高く、また一般に患者数が少ない難病においては、この方法に依らなければ一般的な予後あるいは要因別の予後は知ることができず、貴重な調査研究となる。

予後調査を行うためには以下の準備をする。

- (1) あらかじめ予後調査の基本計画を立てておく。
- (2) 全国疫学調査時に対象医療機関に予告する。
- (3) 対象医療機関で対象者リスト（対応表）を保管してもらう。
- (4) 連結可能匿名化し、研究者は対応表を持たない。
- (5) 予後調査の研究プロトコールを作成し、できるだけ早い時期に倫理委員会の審査を受ける。
- (6) 追跡に当たって患者の同意を得るようにすれば、診療録に記載された事項のみでなく新たに情報を収集することも可能。

なお、予後調査そのものはコホート研究の方法論に則って行われるので、本マニュアルでは詳述しない。

IV. 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おいて、1990年頃に、様々な課題の検討を経て、標準的な調査方法と患者数の推計方法が確立された^{1,2)}。標準的な方法を用いて、多くの難病を対象とする全国疫学調査が実施され、患者数と患者特性が明らかにされている³⁾。2011～2015年度に、全国疫学調査が対象とする難病の変化を考慮して、方法の全面的な点検・評価・検討が行われ、標準的な方法の適切性が再確認されている。

ここでは、標準的な患者数の推計方法を解説する^{4,5)}。例として、標準的な調査方法で得たデータを取り上げる。多少変更した調査方法で得たデータに対しても、本推計方法はほとんど変わりにくく適用できるが、違いがあれば注意する。

患者数推計の枠組みと仮定

1) データの形式

難病の全国疫学調査の標準的な調査方法では、全病院の難病関連の診療科が対象であり、診療科単位に調査される。たとえば、1993年度に実施された胎児性水頭症の全国疫学調査を例にしよう。表4-1にその調査と回収の状況を示す。対象施設は全病院の小児科、産婦人科と脳神経外科で、合計8,768施設である。調査する施設（以下、調査施設と呼ぶ）は、対象施設の中から層別に無作為抽出（あるいは全数調査）する。（調査施設数）／（対象施設数）を抽出率と呼ぶ。例では、調査施設数は合計2,340で、抽出率は26.7%である。診療科、病院の種類と病床数で層別され、抽出率は層で5～100%と異なる。

調査によって、調査施設の調査票回収の有無、および、回収された調査施設（回収施設と呼ぶ）の患者数が得られる。（回収施設数）／（調査施設数）を回収率と呼ぶ。例では、回収施設数は合計1,794で、回収率は76.7%である。回収率は層で大きく異なる。患者数の点推定に必要なデータは、層ごとの対象施設数、調査施設数、回収施設数と報告患者数である。患者数の区間推定には、さらに報告患者数別の回収施設数が必要となる。表4-1に例のデータを示している（報告患者数別の回収施設数の一部を省略）。

2) 患者数推計の枠組み⁴⁾

全国疫学調査では、推計対象とする患者数は、厳密に言えば、定めた期間内に対象施設で診療を受けた対象難病患者数である。たとえば、1993年に実施された胎児性水頭症の全国疫学調査では、1992年4月1日～1993年3月31日に、全病院の小児科、産婦人科、脳神経外科で診療を受けた患者数が推計対象であり、これには診療所や病院の他の診療科で診療を受けた患者は含まれない。本来、すべての患者数（医療施設で診療を受けていない者を含む）の把握が望ましいが、治療割合に関する情報がなければ、そのような患者数を推計することはでき

表 4-1 患者数推計用のデータ形式：1993 年度の胎児性水頭症の全国疫学調査

層	施設数				報告患者数	報告患者数別回収施設数					
	対象	調査 ^{#1}	回収 ^{#2}			0	1	2	・・・	63	
小児科	大学病院	121	121 (100.0)	101 (83.5)	57	72	14	10	・・・	0	
	500床以上	193	193 (100.0)	150 (77.7)	43	123	18	6	・・・	0	
	400～499床	183	148 (80.9)	126 (85.1)	7	121	3	2	・・・	0	
	300～399床	363	144 (39.7)	115 (79.9)	10	108	5	1	・・・	0	
	200～299床	595	118 (19.8)	84 (71.2)	2	83	0	1	・・・	0	
	100～199床	1,090	104 (9.5)	70 (67.3)	11	66	2	0	・・・	0	
	99床以下	1,611	78 (4.8)	35 (44.9)	0	35	0	0	・・・	0	
	特別階層	21	21 (100.0)	16 (76.2)	6	14	1	0	・・・	0	
小計	4,177	927 (22.2)	697 (75.2)	136	622	43	20	・・・	0		
産婦人科	大学病院	118	118 (100.0)	104 (88.1)	76	65	23	11	・・・	0	
	500床以上	186	186 (100.0)	145 (78.0)	45	117	20	6	・・・	0	
	400～499床	170	138 (81.2)	110 (79.7)	9	101	9	0	・・・	0	
	300～399床	317	127 (40.1)	94 (74.0)	19	82	10	1	・・・	0	
	200～299床	405	82 (20.2)	67 (81.7)	5	63	3	1	・・・	0	
	100～199床	490	48 (9.8)	34 (70.8)	2	32	2	0	・・・	0	
	99床以下	768	38 (4.9)	21 (55.3)	1	20	1	0	・・・	0	
	特別階層	6	6 (100.0)	3 (50.0)	1	2	1	0	・・・	0	
小計	2,460	743 (30.2)	578 (77.8)	158	482	69	19	・・・	0		
脳神経外科	大学病院	103	103 (100.0)	93 (90.3)	110	62	9	6	・・・	0	
	500床以上	179	179 (100.0)	142 (79.3)	26	127	9	5	・・・	0	
	400～499床	153	123 (80.4)	89 (72.4)	5	85	3	1	・・・	0	
	300～399床	266	106 (39.8)	84 (79.2)	0	84	0	0	・・・	0	
	200～299床	351	70 (19.9)	53 (75.7)	5	51	0	1	・・・	0	
	100～199床	530	52 (9.8)	31 (59.6)	0	31	0	0	・・・	0	
	99床以下	537	25 (4.7)	17 (68.0)	0	17	0	0	・・・	0	
	特別階層	12	12 (100.0)	8 (66.7)	89	1	0	2	・・・	1	
小計	2,131	670 (31.4)	517 (77.2)	235	458	21	15	・・・	1		
計	8,768	2,340 (26.7)	1,794 (76.7)	529	1,562	133	54	・・・	1		

^{#1}：（ ）は抽出率（％）。 ^{#2}：（ ）は回収率（％）。

ない。なお、多くの難病では未治療の者はごくわずかであり、また、診断や治療の専門性からみて、ある程度規模の大きい病院で受療している患者が多いとみられる。この詳細は次章で議論する。

調査対象は過去（通常、最近の1年間）の患者数である。ある1つの医療施設で診療を受けた難病患者数は既に定まっており、変動しない。報告された患者数に誤りが無いとは限らないが、患者数の推計上それを考慮することはできない。患者数の推計上は、仮に対象施設のすべてから回収率100%で患者数が報告されれば、その合計した患者数を真の患者数とみなすことになる。

既に述べた通り、対象施設から抽出された一部の施設（調査施設）のみについて患者数を調査するが、調査施設を無作為に抽出することから、患者数の推計としては、標本データから全体の患者数を求めるという最も単純な問題に過ぎない。無作為抽出では、調査施設の1施設当たりの平均患者数は対象施設全体のそれに一致すると期待できるので、調査施設の報告

患者数の合計を抽出率で割れば、全体の患者数が推計できる。

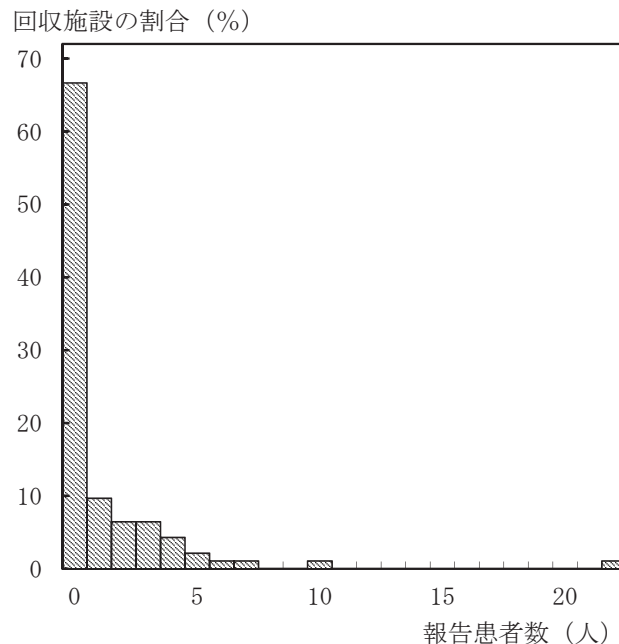
一方、全国疫学調査では、通常、回収率が60%程度である。この程度の回収率では、回収施設から報告された患者数の合計を、調査施設全体の患者数とみることにはできず、調査施設の中の未回収施設の患者数を推計する必要がある。いま、回収施設的全報告患者数を回収率で除して調査施設全体の患者数を推計するという方法を考えよう。一般に、未回収施設の1施設当たりの平均患者数が回収施設のそれに一致するとは限らない。仮に、患者数の少ない施設ほど回収されにくい傾向（回収の偏り）があったとすると、このような方法で推計した患者数は、未回収施設の1施設当たりの平均患者数に対してより大きい回収施設の値を仮定することになるゆえ、過大推計になる。しかしながら、未回収施設の1施設当たりの平均患者数が回収施設のそれよりどの程度小さい、という具体的情報がない限り、この回収の偏りを考慮して患者数を推計することはできない。すなわち、回収の偏りがないという仮定の下で患者数を推計するほかはない。

3) 患者数推計の仮定⁵⁾

患者数の推計にあたって、回収の有無と患者頻度が独立（無作為回収と呼ぶ）という仮定をおくことにする。無作為回収は、實際上、回収施設と未回収施設の間で患者頻度が等しいこと（回収の偏りなし）と同一視してよからう。回収の偏りなしは前述の通り仮定せざるを得ないものであり、無批判に受け入れてよいわけではないが、次章で議論するように、標準的な調査方法に基づくデータへの適用にはおおよそ妥当性があると示唆されている。無作為回収の下では、調査施設から無作為に回収施設が選定されたとみなすことができる。調査施設は実際に対象施設から無作為に選定されていることから、患者数推計としては、対象施設全体から回収施設が無作為に選定されたとみなすことになる。

図4-1に、胎児性水頭症の全国疫学調査から得られた報告患者数別の回収施設の分布を、例として大学病院の脳神経外科について示した。回収施設数93の中で患者数0が67%と多い。患者数1人が10%、患者数2人が6%と、患者数の増大とともに施設数が減少しており、最も多い施設の患者数は22人である。この分布は対象施設全体のものでないが、対象施設全体の分布もおおよそこのような分布型をしていると推察される。ここから無作為に施設を選定すると、標本抽出変動が生まれ、そのため患者数の95%信頼区間の算定という問題が生ずる。なお、分布のばらつきが小さければ標本抽出変動は小さく、信頼幅が狭くなり、逆に、分布のばらつきが大きければ信頼幅は広くなる。

図4-1 報告患者数別の回収施設数の分布：
1993年度の胎児性水頭症の全国疫学調査、大学病院の脳神経外科



患者数の推定方法

1) 患者数の点推定⁴⁾

1施設当たりの平均患者数は、医療施設の規模や診療科でかなり異なると推察される。そこで、全国疫学調査では、対象施設を病院の規模や診療科で層別にし、層ごとに抽出率を変えて、調査施設を抽出する。それゆえ、患者数の推計も層ごとに行うことになる。無作為回収の仮定の下では、推計患者数は下式で与えられる。層別の推計患者数を下式で求め、それを合計すれば全体の推計患者数が得られる。

$$\text{推計患者数} = \frac{\text{報告患者数}}{\text{抽出率} \times \text{回収率}} = \frac{\text{報告患者数}}{\text{回収施設数} / \text{対象施設数}}$$

たとえば、表4-1の300～399床の産婦人科をみると、対象施設数317、調査施設数127、回収施設数94、報告患者数は19人であり、回収施設の1施設当たりの平均患者数は $19/94=0.2$ 人となる。まず、調査施設の推計患者数を求めよう。無作為回収の前提の下では、調査施設の中の未回収施設の1施設当たりの平均患者数は、回収施設のそれ0.2人で与えることができる。未回収施設の患者数は $0.2 \times (127 - 94) = 6.6$ 人となり、回収施設の患者数19人を加えると、調査施設の患者数は $6.6 + 19 = 25.6$ 人と計算される。この計算を1つの式にまとめると、(調査施設の推計患者数) = (報告患者数) / (回収率) となる。次いで、対象施設の推計患者数を求めよう。調査施設は対象施設から無作為に抽出されたものゆえ、非調査施設の1施設当たりの平均患者数も、調査施設のそれと同じ値 (0.2人) で与えられる。非調査施設の患者数は $0.2 \times (317 - 127) = 38.0$ となり、調査施設の患者数25.6を加えると、対象施設の患者数は $38.0 + 25.6 = 63.6$ 人と計算される。この計算を1つの式にまとめると、(推計患者数) = (調査施設の推計患者数) / (抽出率) と

なる。上の2つの操作をまとめると、先の計算式が得られる。実際、例でも、報告患者数19、回収施設数94、対象施設数317より、(推計患者数) = $19 / (94 / 317) = 63.6$ と一致する。

胎児性水頭症の全国疫学調査における層ごとの推計患者数を、表4-2の第1列(残りの算定法は後述)に示す。層別推計患者数を合計して、全体の推計患者数を求めると、1,008人となる。なお、推計患者数の表示にあたっては、有効数字を考慮することが重要である。この点は次の節で注意する。

表4-2 患者数の推計結果：1993年度の胎児性水頭症の全国疫学調査

	層	推計患者数	標準誤差	患者数の95%信頼区間	
小児科	大学病院	68	6	57	80
	500床以上	55	6	44	67
	400～499床	10	3	5	15
	300～399床	32	11	10	53
	200～299床	14	13	-11	40
	100～199床	171	97	-18	361
	99床以下	0			
	特別階層	8	3	2	14
	小計	359	99	165	552
産婦人科	大学病院	86	6	75	98
	500床以上	58	7	44	71
	400～499床	14	3	9	19
	300～399床	64	22	21	107
	200～299床	30	14	2	58
	100～199床	29	19	-9	66
	99床以下	37	35	-32	106
	特別階層	2	1	0	4
	小計	320	49	224	415
脳神経外科	大学病院	122	9	103	140
	500床以上	33	5	23	42
	400～499床	9	3	3	14
	300～399床	0			
	200～299床	33	22	-9	76
	100～199床	0			
	99床以下	0			
	特別階層	134	51	34	233
	小計	330	56	220	440
計	1,008	124	766	1,250	

2) 患者数の区間推定⁵⁾

患者数の95%信頼区間の計算法は、点推定値のそれよりも煩雑である。まず、層ごとの計算法を示し、後で層の合計の仕方を示す。

対象施設数を n 、患者数 i ($i = 0, 1, \dots$) の対象施設数を n_i とおき、回収施設数を N 、患者数 i 人の回収施設数を N_i とおく。 n は既知の定数であり、 $\{n_i\}$ は未知の定数である。 N と $\{N_i\}$ が調査から得られる。無作為回収の仮定および N を固定した条件の下で、 $\{N_i\}$ は多項超

幾何分布に従うことが知られている。真の患者数 α は上記の記号を用いると、 $\alpha = \sum i \cdot n_i$ と表すことができる。ここで、 \sum は i について、1から順に、最大報告患者数まで和を取ることを表す（以下、同様）。 α が未知のパラメータであり、その推定値 $\hat{\alpha}$ は下式で与えることができる。

$$\hat{\alpha} = \frac{\sum i \cdot N_i}{N/n}$$

なお、分子は報告患者数であり、この式は前述の患者数の点推定値を与える式を、記号で表現したものにはほかならない。

患者数の95%信頼区間は、近似的に下式で与えられる。

$$(\hat{\alpha} - 1.96 \cdot s, \hat{\alpha} + 1.96 \cdot s)$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum i^2 \cdot N_i / N - (\sum i \cdot N_i / N)^2}{n - 1} \cdot n^3 (1/N - 1/n)}$$

ここで、 s は $\hat{\alpha}$ の標準誤差の推定量である。

層ごとの推計患者数と標準誤差から、層を合計した患者数の95%信頼区間の計算法を示す。層数 k として、層ごとの推計患者数を $\hat{\alpha}_1, \hat{\alpha}_2, \dots, \hat{\alpha}_k$ 、その標準誤差を s_1, s_2, \dots, s_k とおく。層を合計した推計患者数は、 $\hat{\alpha} = \hat{\alpha}_1 + \hat{\alpha}_2 + \dots + \hat{\alpha}_k$ で与えられ、近似的な95%信頼区間は下式で与えられる。

$$(\hat{\alpha} - 1.96 \cdot s, \hat{\alpha} + 1.96 \cdot s)$$

$$s = \sqrt{s_1^2 + s_2^2 + \dots + s_k^2}$$

ここで、 s は $\hat{\alpha}$ の標準誤差の推定量である。

胎児性水頭症患者数の95%信頼区間を表4-2に示した。層別の推計患者数とその標準誤差から、上記の方法により全体の患者数の95%信頼区間を求めると、766~1,250人と計算される。この信頼区間の幅は、患者数把握というねらいからは十分に有用と思われる。区間幅について、ある程度広くなるのは当然であるが、この調査の回収率の高さ（全体で76.7%）を考慮すると、やや広すぎるように思われる。これは、小児科の100~199床の病院と脳神経外科の特別階層病院の標準誤差が大きいためである。小児科の100~199床の病院で標準誤差が大きいのは、抽出率が高くないにも関わらず（200床未満の病院は患者数が少ないとの想定による）、いくつかの施設から幾分多い患者数が報告されたからである。脳神経外科の特別階層病院については、一部の施設からきわめて多い患者数が報告されており、一方、回収率が必ずしも高くないからである（特定階層病院は患者数が多いとの想定により抽出率は100%）。

患者数の推計値と95%信頼区間を表示する際には、有効数字を考慮して、ある程度まるめることが勧められる。目安としては、おおよそ、推計患者数が1,000未満のとき10の位まで、1,000以上のとき100の位までとする。胎児性水頭症では、推計患者数と95%信頼区間は1,010人と770~1,250人、あるいは、1,000人と800~1,300人である。層別患者数については、通常、

推計の対象でなく精度も低いことから、それを示す意義は小さい。また、95%信頼下限については、計算の近似が悪いために負の値になることがある。その場合、近似しない直接計算法の使用が望ましいが、実質的には95%信頼下限を0としておけばよからう。

文献

- 1) Ohno Y, Suzuki S, Tamakoshi A, et al. Nationwide epidemiological survey for estimating annual number of patients treated for intractable diseases in Japan: its significance and methodology. In: Recent Progress of Epidemiologic Study of Intractable Diseases in Japan (ed. Yanagawa H, Sasaki R, Nagai M, et al.). The Epidemiology of Intractable Diseases Research Committee, 1992:9-14.
- 2) Hashimoto S, Fukutomi K, Sasaki R, et al. Methodological issues in nationwide epidemiological survey for estimating annual number of patients treated for intractable diseases. In: Recent Progress of Epidemiologic Study of Intractable Diseases in Japan (ed. Yanagawa H, Sasaki R, Nagai M, et al.). The Epidemiology of Intractable Diseases Research Committee, 1992:15-22.
- 3) 玉腰暁子, 大野良之, 佐々木隆一郎, 他. 全国疫学調査による難病受療患者数の推計—柳川班5年間(1988~1992年度)の成績—。日本医事新報, 1993;3601:49-52.
- 4) 橋本修二, 福富和夫, 永井正規, 他. 難病の全国疫学調査に基づく患者数の推計方法に関する一考察。日本公衆衛生雑誌, 1990;37(9):768-74.
- 5) 橋本修二, 福富和夫, 永井正規, 他. 難病の全国疫学調査に基づく患者数の区間推定。日本公衆衛生雑誌, 1991;38(11):880-3.

V. 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に係わる統計的課題は、調査方法と患者数の推計方法に大別される。それぞれの課題ごとに、2011～2015年度に実施された点検・評価・検討の結果を紹介する。

調査方法の課題

調査方法の課題として、対象施設の範囲、調査施設の抽出、特別階層の設定などがある。議論のため、基礎資料として、1988年度の特定疾患医療受給者調査による30疾患の受給者数データ（過去の資料；表5-1）、および、2006～2009年度に実施された5つの全国疫学調査による8疾患の患者数データ（最近の資料；表5-2）を用いる¹⁻³⁾。いずれの全国疫学調査も標準的な調査方法を用いている。

1) 対象施設の範囲⁴⁾

全国疫学調査の標準的な調査方法では、全病院の難病関連診療科を対象施設とする。診療所や調査対象外の診療科で受療している難病患者は、全国疫学調査で捕捉されず、その分だけ、推計患者数が過小評価となる。表5-1に、1988年度の特定疾患医療受給者調査による全医療施設と全病院の受給者数を示す。全病院の受給者の割合は30疾患合計で91%である。疾患ごとにみると、90%以上が23疾患、80～89%が5疾患であり、70～79%はスモンと悪性関節リウマチの2疾患である。なお、診療科を限定すれば患者捕捉率は低下するが、全国疫学調査では難病ごとに関連診療科すべてを対象施設にしているゆえ、患者捕捉率の低下程度はそれほど大きくないと思われる。以上、患者捕捉率からみると、特定疾患医療給付の対象疾患のほとんどでは、全病院を対象施設とすればよく、また、それに基づく推計患者数が全医療施設の患者数に十分に近いとみてよい。ただ、患者捕捉率については、医療の専門性に強く依存するゆえ、診断や治療がより一般的な難病では低くなる可能性に注意を要する。

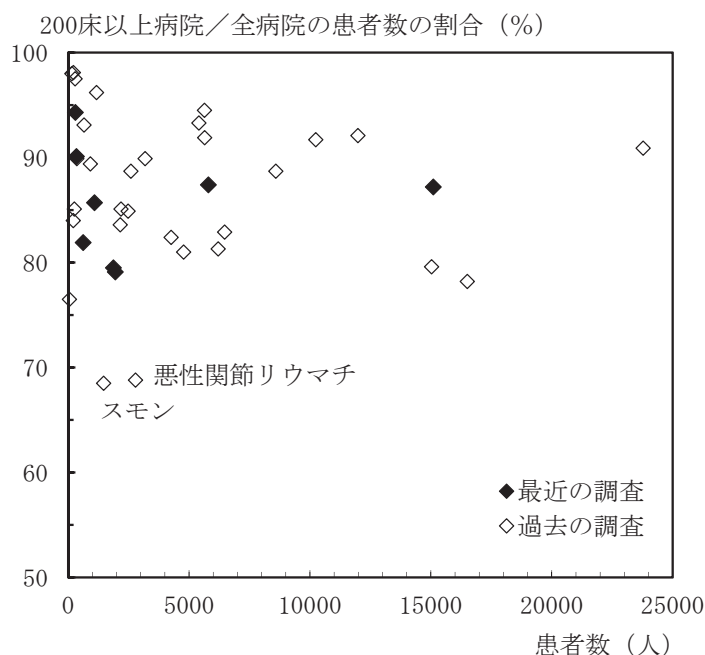
調査施設数を減らすために、対象施設の範囲を限定することが考えられる。たとえば、対象施設の範囲を全病院から200床以上病院（大学と特別階層を含む）に限定すると、最近の5つの全国疫学調査の平均で、対象施設数は37%に減少し、一方、調査施設数は81%の減少に止まる。標準的な調査方法では、調査施設の抽出率が200床以上病院で高く、それ未満で低いためである。調査の患者捕捉率の変化について、図5-1のように、 $(200床以上病院の患者数) / (全病院の患者数)$ の割合は、最近の全国疫学調査による8疾患の平均で86%、過去の受給者調査による30疾患の平均で87%に低下する。以上からみると、難病の中でも医療の専門性がとくに高い疾患を除くと、対象施設の範囲として、全病院から200床以上病院への縮小はあまり有効でないと思われる。

表5-1 医療受給者数：1988年度の特定疾患医療受給者調査

疾病名	医療受給者数		
	全医療施設	全病院	
1 ベーチェット病	10,152	8,584	(84.6)
2 多発性硬化症	2,708	2,595	(95.8)
3 重症筋無力症	5,989	5,635	(94.1)
4 全身性エリテマトーデス	25,264	23,775	(94.1)
5 スモン	1,960	1,465	(74.7)
6 再生不良性貧血	5,875	5,643	(96.1)
7 サルコイドーシス	5,839	5,403	(92.5)
8 筋萎縮性側索硬化症	2,281	2,153	(94.4)
9 強皮症・皮膚筋炎及び多発性筋炎	10,937	10,238	(93.6)
10 特発性血小板減少性紫斑病	12,417	11,983	(96.5)
11 結節性動脈周囲炎	977	918	(94.0)
12 潰瘍性大腸炎	16,794	15,025	(89.5)
13 大動脈炎症候群	3,506	3,181	(90.7)
14 ビュルガー病	6,987	6,202	(88.8)
15 天疱瘡	1,265	1,173	(92.7)
16 脊髄小脳変性症	7,068	6,470	(91.5)
17 クローン病	4,500	4,257	(94.6)
18 難治性の肝炎のうち劇症肝炎	665	655	(98.5)
19 悪性関節リウマチ	3,686	2,784	(75.5)
20 パーキンソン病	19,244	16,504	(85.8)
21 アミロイドーシス	375	356	(94.9)
22 後縦靭帯骨化症	5,243	4,773	(91.0)
23 ハンチントン舞踏病	271	255	(94.1)
24 ウィリス動脈輪閉塞症	2,548	2,477	(97.2)
25 ウェゲナー肉芽腫症	294	285	(96.9)
26 特発性拡張型（うっ血型）心筋症	2,371	2,184	(92.1)
27 シャイ・ドレーガー症候群	227	212	(93.4)
28 表皮水疱症	165	152	(92.1)
29 膿疱性乾癬	247	216	(87.4)
30 広範脊柱管狭窄症	55	51	(92.7)
計	159,910	145,604	(91.1)

() 内は全医療施設の医療受給者数に対する割合 (%)

図5-1 200床以上病院／全病院の患者数の割合：
1988年度の特特定疾患医療受給者調査、2006～2009年度の難病の全国疫学調査



2) 調査施設の抽出⁴⁾

全国疫学調査の標準的な調査方法では、調査施設は対象施設から層別に無作為抽出する。層としては、診療科ごとに、一般病院（～99床、100～、200～、300～、400～、500～）、大学病院と特定階層病院であり、それぞれの抽出率（標準の抽出率）は5、10、20、40、80、100、100と100%である。表5-2をみると、5つの全国疫学調査では、診療科数が3～9、対象施設数が8千～2万余り、調査施設が2,251～6,345施設、抽出率が24～32%である。

表5-2 対象施設と調査施設：2006～2009年度の難病の全国疫学調査

全国疫学調査	実施年度	対象施設		調査施設		
		範囲	診療科数	施設数	施設数	抽出率 (%)
重症筋無力症	2006	全病院	9	20,944	5,426	25.9
神経線維腫症1など	2006	全病院	9	20,690	6,345	30.7
自己免疫性視床下部下垂体炎など	2007	全病院	3	11,134	2,625	23.6
アレルギー性肉芽腫性血管炎	2008	全病院	3	8,084	2,599	32.1
家族性地中海熱	2009	全病院	3	9,352	2,251	24.1

調査施設の抽出の課題として、抽出総数とその層への配分がある。まず、層への配分について、過去の受給者データを用いて、抽出総数を固定した上で（調査施設数を2,000施設、抽出率を約20%）、最良の抽出率と標準の抽出率を比較した。最良の抽出率は推計患者数の標準誤差を最小とするもので、各層の患者頻度（調査前には未知）を用いて計算した。図5-2のよ

うに、最良の抽出率と標準の抽出率による推計患者数の標準誤差率の比は、スモンとウイルス動脈輪閉塞症を除く28疾患で1.0～1.2の範囲であった。これより、標準の抽出率は層への最適な配分に近いといえる。

次に、抽出総数について、過去と最近の資料を用いて、標準的な調査方法での調査施設の抽出率による推計患者数の標準誤差率を算定した。図5-3のように、過去の受給者調査による30疾患では、回収率を50%と仮定すると、標準の抽出率による推計患者数の標準誤差率は、患者数1,000人未満の疾患とスモンなどを除いて、10%程度またはそれ未満であった。最近の調査の8疾患では、回収率が60～65%と72%であり、標準の抽出率による推計患者数の標準誤差率は、同様の傾向であった。これより、標準の抽出率がある程度の推定精度（患者数1,000人以上の疾患に対して標準誤差率10%程度）をおおよそ確保するとみなされる。

患者数の推計において、より低い精度を許容する場合、抽出率を標準的な調査方法のそれよりも下げることが考えられる。仮に、各層の抽出率を $1/r$ 倍にすると、推計患者数の標準誤差が \sqrt{r} 倍程度となる（ $r=2$ のとき、推計患者数の標準誤差が1.4倍程度）。ただし、各層の回収施設が過度に少なくならないように、層によっては必要に応じて調査施設を増やすことが大切である。特別階層の抽出率は100%が原則である。また、報告患者数（二次調査の対象患者数に対応）を確保するために、大学病院や規模の大きい病院の抽出率を下げず、それ以外の層の抽出率を下げることも考えられる。

図5-2 最良と標準の抽出率による推計患者数の標準誤差率の比：
1988年度の特定疾患医療受給者調査

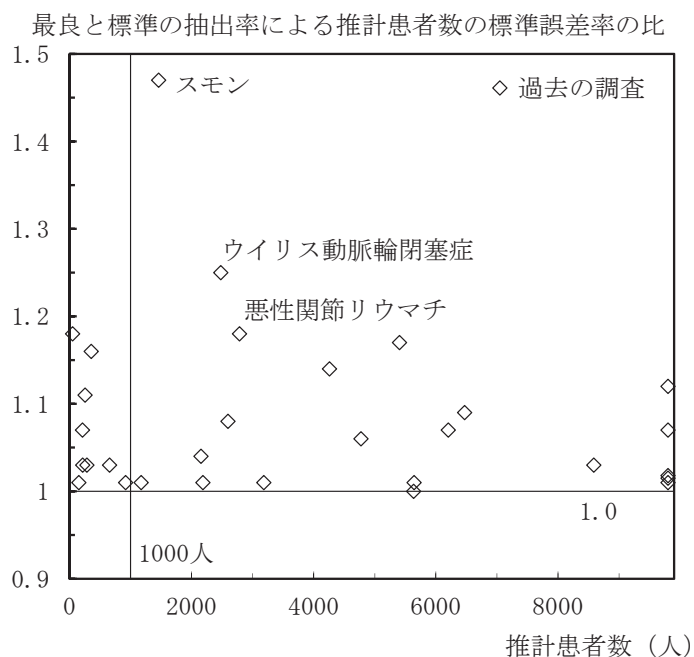
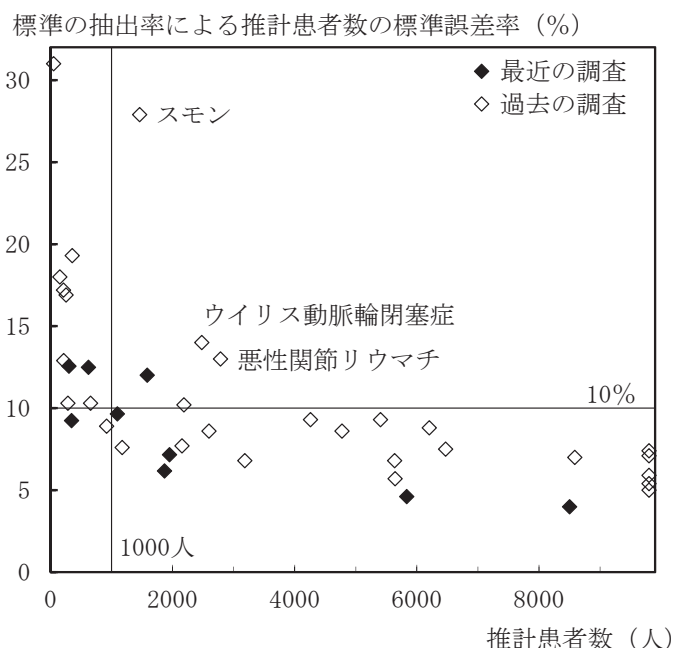


図5-3 標準の抽出率による推計患者数の標準誤差率：
1988年度の特定疾患医療受給者調査、2006～2009年度の難病の全国疫学調査



3) その他

調査方法の他の課題として、特別階層の設定がある。このねらいとして、患者が集中している病院を特別階層とし、一次調査と二次調査で漏らさず回収することを目指している。それによって、各層の患者数分布のばらつきを小さくし、患者数の推定精度を向上させるとともに、二次調査の対象患者数を確保することを想定している。従来、特別階層として、臨床班の班員や関連学会の評議員などの所属する病院を選ぶことが多かった。表5-3に、最近の全国疫学調査における特別階層病院の設定状況を示す。5つの全国疫学調査の中で、特別階層は3調査で調査施設数がきわめて少なく、1調査で比較的多く、また、1調査で設定されなかった。回収率が必ずしも高くないものの、その患者数は多かった。

表5-3 特別階層病院の設定状況：2006～2009年度の難病の全国疫学調査

全国疫学調査	調査施設数 [全体での割合：%]	回収率：% [全体に対する比]	平均報告患者数 [全体に対する比]
重症筋無力症	93 [1.7]	83 [1.1]	5.5 [2.5]
神経線維腫症1など	7 [0.1]	57 [0.9]	18.8 [25.2]
自己免疫性視床下部下垂体炎など	0 [0.0]	-	-
アレルギー性肉芽腫性血管炎	341 [13.1]	72 [1.2]	1.1 [1.8]
家族性地中海熱	57 [2.5]	67 [1.1]	0.7 [5.3]

それ以外の課題として、2段階の調査方式（一次調査と二次調査）、対象診療科、調査対象期間、調査内容がある。ほとんどの難病では、患者ありの施設割合がきわめて低いことから、2段階の調査方式は自然なやり方と思われる。対象診療科は調査対象難病に応じて定めるものである。対象診療科の種類が多いと対象施設数が多くなり、それに伴って調査施設数が増え

るため（表5-2）、調査実施の面から過度に広げないことが大切であろう。調査対象期間を長くすると、対象患者数が増えるものの、報告患者数の正確性が低下することが危惧され、原則として、過去1年間の妥当と思われる。調査内容は調査の目的と対象難病に応じて定めることになるが、調査実施の面からできるだけ絞ることが望ましい。

患者数の推計方法の課題

患者数の推計方法の課題として、患者数推計の枠組みと方法、仮定、有病患者数と罹患患者数の推計、重複報告例と不適格例の対応などがある。患者数推計の枠組みと方法は前章に記載したので、以下、それ以外の課題を議論する。

1) 患者数推計の仮定

患者数の推計方法では、無作為回収（回収の有無と患者頻度が独立）を仮定している。この仮定は、實際上、回収の偏りなし（回収施設と未回収施設の間で患者頻度が等しい）と同一視してよい。回収の偏りなしは前章で議論した通り仮定せざるを得ないものである。無批判に受け入れてよいわけでないが、回収率が60%程度以上であれば、おおよそ妥当と考えてよかろう。以下、回収の偏りに関する2つの検討成績を紹介する^{5,6)}。

(1) 医療受給データに基づく検討⁵⁾

基礎資料としては、昭和59年11月に実施された特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査資料から得た、200床以上一般病院と大学病院の内科および小児科の回収の有無、並びに、昭和59年度の特定疾患医療費受給者資料から得た、病院ごとの同疾患の医療費受給者数である。表5-4に全国疫学調査の回収状況を示す。対象診療科数は合計3,057、回収率は57.6%である。

表5-4 特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査の回収状況

	一般病院		大学病院		計
	内科	小児科	内科	小児科	
対象診療科数	1,590	1,091	283	93	3,057
回収診療科数	972	582	141	66	1,761
回収率(%)	61.1	53.3	49.8	71.0	57.6
報告患者数	1,755	970	774	360	3,859
推計患者数 [‡]	2,900	1,800	1,600	500	6,800

[‡]：推計患者数＝（報告患者数）／（回収率）

表5-5に全国疫学調査の回収状況別の医療費受給者数を示す。内科と小児科を有する一般病院において、両科とも回収の施設の平均受給者数は全体のそれに比べて1.05倍、内科のみ回収では1.04倍、小児科のみ回収では0.93倍、両科とも未回収では0.93倍であり、回収された施設で平均受給者数が多い傾向であった。内科を1～2科と小児科を有する大学病院では、逆に回収された施設で平均受給者数がやや少ない傾向であったが、それを除けばいずれも回収され

た施設で平均受給者数がやや多い傾向であった。とくに受給者総数が多いのは、内科と小児科を有する一般病院4,251人、内科を3～6科と小児科を有する大学病院1,862人であり、ここでは回収された施設の平均受給者数は全体の1～1.1倍程度であった。

回収された施設の受給者頻度は、全体的に未回収の施設のそれに比べてやや多い傾向であった。これは、回収に偏りが無いという仮定の下で、患者数を推計した場合、未回収の診療科の患者頻度を、それよりも幾分多いとみられる回収診療科の患者頻度を当てることになるので、全患者数が過大評価になることを意味する。しかし、その過大となる程度は、回収診療科の平均受給者数の全体のそれに対する比にほぼ当たるので、高々1.1倍程度と考えられる。したがって、患者数推計における回収の偏りなしの仮定がおおよそ妥当であると示唆される。

表5-5 特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査の回収状況別、医療受給者数

病院の状況	全国疫学調査 回収状況		診療 科数	受給 者数	平均受 給者数	平均受 給者数 比 [#]
	(内科,	小児科)				
一般病院	(回収,	回収)	718	1,473	2.05	1.05
内科と	(回収,	未回収)	604	1,228	2.03	1.04
小児科あり	(未回収,	回収)	440	803	1.83	0.93
	(未回収,	未回収)	412	747	1.81	0.93
	計		2,174	4,251	1.96	1
一般病院	回収		311	114	0.37	1.07
内科のみ	未回収		192	59	0.31	0.89
	計		503	173	0.34	1
一般病院	回収		3	31	10.33	1.33
小児科のみ	未回収		1	0	0.00	0.00
	計		4	31	7.75	1
大学関連病院	(50%以上回収,	回収)	103	599	5.82	1.02
内科(3-6科)	(50%以上回収,	未回収)	54	329	6.09	1.07
と小児科	(50%未満回収,	回収)	115	583	5.07	0.89
	(50%未満回収,	未回収)	54	351	6.50	1.14
	計		326	1,862	5.71	1
大学関連病院	(50%以上回収,	回収)	26	92	3.54	0.92
内科(1-2科)	(50%以上回収,	未回収)	3	9	3.00	0.78
と小児科	(50%未満回収,	回収)	12	57	4.75	1.23
	(50%未満回収,	未回収)	0			
	計		41	158	3.85	1
大学関連病院	回収		2	7	3.50	2.10
内科(1科)	未回収		7	8	1.14	0.69
	計		9	15	1.67	1

[#]: 計の欄の平均受給者数に対する比

(2) 督促前後の回収データに基づく検討⁶⁾

全国疫学調査では、通常、未回収施設の患者頻度が回収施設のそれよりも少ないと考えられる。この現象は、主として、患者なし施設の回収率が患者あり施設のそれよりも低いと想定される。この比を「患者の有無による回収率比」と呼ぶ。一次調査では未回収施設へ

の督促を行うことが多い。督促前後の回収データを用いると、統計モデルの下で「患者の有無による回収率比」が推定できる。患者の有無による回収率比は回収の偏りの大きさを指し、この推定値を用いて（回収の偏りなしを仮定せず）、患者数が推計できる。

督促前後における患者の有無別の施設からの回収について、次のように統計モデルを想定する。患者あり施設からの回収はそれぞれ独立に、一定の回収率に従うと仮定し、督促前後の回収率を p_1 と p_2 とおく。患者の有無による回収率比が督促の前と後で同じと仮定し、その回収率比を ϕ とおく。患者なし施設からの回収を同様に仮定すると、その督促前後の回収率は $p_1 \cdot \phi$ と $p_2 \cdot \phi$ となる。

表5-6に、アレルギー性肉芽腫性血管炎と家族性地中海熱の全国疫学調査における督促前後の回収状況、回収率比と推計患者数を示す^{2,3,6)}。アレルギー性肉芽腫性血管炎では、督促前の回収施設における患者あり施設の割合は23.7%、督促後のそれは21.3%であった。家族性地中海熱ではそれぞれが5.8%と5.3%であった。患者の有無による回収率比はアレルギー性肉芽腫性血管炎で0.86、家族性地中海熱で0.90と推定された。アレルギー性肉芽腫性血管炎の推計患者数は、回収の偏りなしの仮定に基づく方法が1,850人、患者の有無による回収率比に基づく方法が1,670人であり、両者の比が1.11であった。家族性地中海熱の推計患者数はそれぞれ320人と290人であり、両者の比が1.09であった。このように、患者なし施設の回収率は患者あり施設のそれよりも低いものの、回収の偏りなしの仮定に基づく推計患者数の過大評価程度は1.1倍程度と見積もられた。以上、先の医療受給データに基づく検討結果と同様に、患者数推計における回収の偏りなしの仮定がおおよそ妥当であると示唆される。

表5-6 アレルギー性肉芽腫性血管炎と家族性地中海熱の全国疫学調査における回収状況、回収率比と推計患者数

	アレルギー性肉芽腫性血管炎	家族性地中海熱
対象施設数	8,084	9,352
督促前の調査施設数	2,599	2,251
回収施設数	1,173	1,063
患者なし (%)	895 (76.3)	1,001 (94.2)
患者あり (%)	278 (23.7)	62 (5.8)
督促後の調査施設数	1,426	1,188
回収施設数	408	340
患者なし (%)	321 (78.7)	322 (94.7)
患者あり (%)	87 (21.3)	18 (5.3)
患者の有無による回収率比	0.86	0.90
報告患者数	956	170
推計患者数		
回収の偏りなしの仮定に基づく方法	1,850	320
患者の有無による回収率比に基づく方法	1,670	290
2つの方法による推計患者数の比	1.11	1.09

2) 有病患者数と罹患患者数の推計

罹患患者とは一定期間（たとえば、1年間など）内に新たに患者になった者を、時点有病患者とはある時点で患者であった者を、また、期間有病患者とは一定期間のいずれかの時点で患者であった者をいう。全国疫学調査では、通常、1年間に医療施設で受療した患者数を調べて、年間の期間有病患者数を推計している。ある時点での時点有病患者数は、調査あるいは集計の段階で、その時点で有病状態にある患者に限定して調査あるいは推計すればよい。多くの難病では、罹患患者数がきわめて少なく、致命率と治癒率が高くないことから、時点有病患者数と年間有病患者数に大きな差は生じない⁴⁾。

年間の罹患患者数については、年間の期間有病患者数に、その中の年間罹患患者割合を乗じて推計することが考えられる。いま、年間の期間有病患者数を全国疫学調査の一次調査の推計患者数 \hat{a} で、その年間罹患患者割合を二次調査の報告患者に占める診断後1年以内の者の割合 \hat{p} で推定すると、年間罹患患者数の推計値 $\hat{\beta} = \hat{a} \hat{p}$ で与えられる。 \hat{a} の標準誤差（IV章を参照）を s_a 、 \hat{p} の分母の報告患者数を m とおくと、年間罹患患者数の95%信頼区間は、近似的に下式で与えられる⁴⁾。

$$(\hat{\beta} - 1.96 \cdot s_b, \hat{\beta} + 1.96 \cdot s_b)$$
$$s_b = \sqrt{\hat{p}^2 \cdot s_a^2 + \hat{a}^2 \cdot \hat{p}(1 - \hat{p})/m}$$

ここで、 s_b は $\hat{\beta}$ の標準誤差の推定量である。

たとえば、推計患者数とその標準誤差がそれぞれ1,000人と100人とする。仮に、二次調査の報告患者数とその年間罹患患者割合を200人と10%とすると、年間罹患患者数と95%信頼区間は100人と50～150人と計算される。二次調査で診断後1年以内と報告された患者の中に、実際は1年以上前に他の医療施設で診断された者が含まれると、年間罹患患者割合は過大評価となるゆえ、注意を要する。また、多くの難病では、罹患患者はきわめて少ないことから、全国疫学調査によって精度の高い推計罹患患者数を得ることは難しいかもしれない。

3) その他

その他の課題として、重複報告例と不適格例の問題を議論しよう。患者が調査対象期間内に複数の調査施設を受療すれば、複数の調査施設から同じ患者が報告される。これを重複報告例と呼ぶ。全国疫学調査では、二次調査として患者の詳細な情報を得れば、その情報から重複報告例の割合を見積もることができる。重複報告例の対処として、その割合を推計患者数（および95%信頼区間）に乗ずることが考えられる。これまでの調査結果から、重複報告例は数パーセント程度で、患者数推計上、影響が小さいと示唆される⁷⁻⁹⁾。一方、大規模病院と小規模病院での治療連携が多いことなど、難病の治療状況によっては重複報告例の対処が必要となる。

不適格例とは、調査対象の難病や受療期間などに該当しない者のことである。その対処として、二次調査による患者の詳細な情報から不適格例の割合を見積もり、その割合を推計患者数（および95%信頼区間）に乗ずることが考えられる。これまでの検討結果によれば、診断基準などの難病の特性によって、不適格例の割合には大きな違いがある⁷⁻⁹⁾。不適格例の対

処は難病ごとに個別の判断を要する。

文献

- 1) 橋本修二, 中村好一, 永井正規, 他. 難病医療費公費負担制度による医療費受給者の受療動向. 日本衛生学雑誌, 1992;47(4):831-42.
- 2) Migita K, Uehara R, Nakamura Y, et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine (Baltimore)*, 2012;91(6):337-43.
- 3) Sada KE, Amano K, Uehara R, et al. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. *Mod Rheumatol*, 2014;24(4):640-4.
- 4) 橋本修二, 福富和夫, 清水弘之, 他. 難病の全国疫学調査の方法上の諸問題に関する検討. 公衆衛生研究, 1993;42(2):219-28.
- 5) Hashimoto S, Fukutomi K, Nagai M, et al. Response bias in the nationwide epidemiological survey of an intractable disease in Japan. *J Epidemiol*, 1991;1(1):27-30.
- 6) Hashimoto S, Kawado M, Kawamura T, et al. Effect of non-response bias on the numbers of patients with intractable diseases estimated based on nationwide epidemiological surveys of Japan. *Fujita Medical Journal*, 2016;2(3):55-8.
- 7) Wakai K, Tamakoshi A, Ohno Y, et al. Estimated prevalence of Sjögren's syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *J Epidemiol*, 1995;5(3):125-9.
- 8) Wakai K, Ohta A, Tamakoshi A, et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *J Epidemiol*, 1997;7(4):221-5.
- 9) Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M, et al. Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Stroke*, 2008;39(1):42-7.
- 10) 野村武夫, 清水弘之, 吉田弥太郎, 他. 不応性貧血の有病率調査報告. 日本医事新報, 1992;3566:26-9.

VI. 難病の全国疫学調査の調査書類例

特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査に基づいて、調査書類の例を資料1～資料11に示す。

- 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

資料 1 一次調査依頼状

2015 年 1 月

診療科 責任者様 ご担当医御侍史

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 (ONFH) 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 (ONFH: 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。

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。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ため、本調査へのご理解とご協力をお願いいたします。

- 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 **ONFH 受診患者数 (初診・再診を問わず、総ての ONFH 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 ONFH 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「匿名化された既存情報」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 F A X：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 F A X：06-6879-3272
E-mail：onfh@ort.med.osaka-u.ac.jp

資料 2 一次調査再依頼状

2015 年 2 月

診療科 責任者様 ご担当医御侍史

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 (ONFH) の全国疫学調査 一次調査の再依頼

拝啓 時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

過日、特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH: idiopathic osteonecrosis of the femoral head) の全国疫学調査へのご協力をお願いいたしました。未だご回答を確認できておりませんので、再度のご依頼を申し上げます。

本調査は、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」班の研究の一環として、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」班と共同で実施しております。

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。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ため、本調査へのご理解とご協力をお願いいたします。

- 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 **ONFH 受診患者数 (初診・再診を問わず、総での ONFH 患者が対象)** を同封の葉書にご記入の上、2015 年 2 月 13 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 ONFH 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重ねてお願い申し上げます。

ご提供をお願いする情報は「匿名化された既存情報」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。

本状と行き違いにご回答をいただいている場合には、失礼をお許しください。また、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

資料3 一次調査票(葉書)

<p style="text-align: center;">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</p> <p style="text-align: center;">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」</p> <p style="text-align: center;">特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) 全国疫学調査 事務局</p> <p style="text-align: center;">福島 若葉 行</p>	<p style="text-align: center;">特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の一次調査</p> <p>記載年月日 2015年____月____日 貴施設名： 貴診療科名： ご回答医師名：_____</p> <p style="text-align: center;">特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の診断基準を満たす症例</p> <p>1. なし 2. あり → <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 例 (うち男性 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 例)</p> <p>記入上の注意事項</p> <ol style="list-style-type: none">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ONFH患者が対象) について、ご記入下さい。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。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ONFH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。 <p>2015年1月23日(金)までにご返送いただければ幸いです。</p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>
---	---

資料 4 礼状

謹啓

先生方には益々御清栄のこととお慶び申し上げます。
このたびは、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旨とした大規模多施設研究班」の研究の一環として、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」の全国疫学調査を実施いたしました。本調査にご協力を賜り、誠にありがとうございました。厚く御礼申し上げます。今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

謹白

平成二十七年 二月

「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旨とした大規模多施設研究班」事務局
〒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 運動器工科学治療学
「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班」事務局
〒329-0498 栃木県下野市薬師寺33-1111
自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学部門

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)

資料 6 二次調査依頼状

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 (ONFH) 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 (ONFH: 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 ONFH 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 ONFH 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。

ご提供をお願いする情報は「匿名化された既存情報」です。現行の倫理指針によると、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要しませんが、**ご提供いただく既存情報の内容について、貴施設の所属長に把握いただくことが必要です。**

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（ONFH）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 ONFH 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 ONFH 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 ONFH 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 ONFH 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 】

資料 8 二次調査個人票

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)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的と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	生年月	(1.明 2.大 3.昭 4.平)	年	月	現在()歳	
		2. 女	居住都道府県	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		1. なし		2. あり →			
上記対象疾患のうち 確定診断が最も早いもの		疾患番号		上記より選択 ()		確定診断年 (1.昭 2.平) 年・不明		
		投与期間		()年()か月・不明		ステロイド 最高投与量 ※パルスは除いて()mg/日・不明		
		パルス投与		なし・あり・不明				
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		
ONFH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、臼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)	ONFH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 とほぼ同等です

資料 9 対象者番号とカルテ番号の対応表

医療機関控え用

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) 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。
- あなた個人の情報は、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）

資料 11 発送ラベル

〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東二条 1-1-1 国立大学法人 旭川医科大学病院 整形外科 責任者様 ご担当医御侍史 大腿・0001・1: univ	〒060-8543 北海道札幌市中央区南一条西 16-291 公立大学法人 札幌医科大学附属病院 整形外科 責任者様 ご担当医御侍史 大腿・0002・1: univ	〒060-8648 北海道札幌市北区北十四条西 5 丁目 国立大学法人 北海道大学病院 整形外科 責任者様 ご担当医御侍史 大腿・0003・1: univ	〒036-8563 青森県弘前市本町 53 国立大学法人 弘前大学医学部附属病院 整形外科 責任者様 ご担当医御侍史 大腿・0004・1: univ
〒080-0016 北海道帯広市西六条南 8-1 北海道厚生農業協同組合連合会 帯広厚生病院 整形外科 責任者様 ご担当医御侍史 大腿・0133・2:500-	〒090-8666 北海道北見市北六条東 2-1 北見赤十字病院 整形外科 責任者様 ご担当医御侍史 大腿・0134・2:500-	〒070-8610 北海道旭川市金星町 1-1-65 市立旭川病院 整形外科 責任者様 ご担当医御侍史 大腿・0135・2:500-	〒078-8211 北海道旭川市一条通 24・111-3 北海道厚生農業協同組合連合会 旭川厚生病院 整形外科 責任者様 ご担当医御侍史 大腿・0136・2:500-
〒068-8555 北海道岩見沢市九条西 7-2 岩見沢市立総合病院 整形外科 責任者様 ご担当医御侍史 大腿・0377・3:400-499	〒053-8506 北海道苫小牧市若草町 3-4-8 医療法人 王子総合病院 整形外科 責任者様 ご担当医御侍史 大腿・0378・3:400-499	〒096-8511 北海道名寄市西七条南 8-1 名寄市立総合病院 整形外科 責任者様 ご担当医御侍史 大腿・0379・3:400-499	〒051-8501 北海道室蘭市新富町 1-5-13 医療法人 母恋 日鐘記念病院 整形外科 責任者様 ご担当医御侍史 大腿・0380・3:400-499
〒049-3197 北海道二世郡人雲町東雲町 50 八雲総合病院 整形外科 責任者様 ご担当医御侍史 大腿・0581・4:300-399	〒099-0404 北海道紋別郡遠軽町大通北 3-1-5 北海道厚生農業協同組合連合会 遠軽厚生病院 整形外科 責任者様 ご担当医御侍史 大腿・0582・4:300-399	〒097-0022 北海道稚内市中央 4-11-6 市立稚内病院 整形外科 責任者様 ご担当医御侍史 大腿・0583・4:300-399	〒052-8511 北海道伊達市末永町 81 総合病院 伊達赤十字病院 整形外科 責任者様 ご担当医御侍史 大腿・0584・4:300-399
〒074-0006 北海道深川市六条 6-1 深川市立病院 整形外科 責任者様 ご担当医御侍史 大腿・0781・5:200-299	〒047-8550 北海道小樽市若松 1-2-1 市立小樽病院 整形外科 責任者様 ご担当医御侍史 大腿・0782-5:200-299	〒070-0054 北海道旭川市四条西 4-1-2 医療法人社団 慶友会 吉田病院 整形外科 責任者様 ご担当医御侍史 大腿・0783・5:200-299	〒080-0833 北海道帯広市稲田町基線 9-1 医療法人社団 北斗病院 整形外科 責任者様 ご担当医御侍史 大腿・0784・5:200-299

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

発行日 2017年1月31日

編集発行者 厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班
研究代表者 中村好一

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門

TEL : 0285-58-7338

FAX : 0285-44-7217

