

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 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中村 好一

平成 30(2018)年 3 月

目 次

総括研究報告

難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究 中村好一	1
-------------------------------------	---

分担研究報告

1. 難病に関する各臨床研究班の疫学研究進捗状況調査 牧野伸子 他	3
2. 難病の全国疫学調査に適用される倫理指針 阿江竜介 他	16
3. 難病の全国疫学調査：現在の実施体制と今後について - 班員を対象としたアンケートより - 福島若葉 他	32
4. 難治性炎症性腸管障害希少疾患(クローンカイト・カナダ症候群、非特異性多発性小腸潰瘍症、腸管型ベーチェット病)の全国疫学調査の実査について 村上義孝 他	47
5. 難治性の肝・胆道疾患の全国疫学調査(2017～2018年)の進捗状況 森 満 他	50
6. 女性ホルモン剤使用中の血栓症に関する研究 尾島俊之 他	52
7. 四肢形成不全の全国疫学調査における一次調査の結果 橋本修二 他	54
8. ライソゾーム病およびペルオキシソーム病全国疫学調査に関する研究 - ライソゾーム病全体およびペルオキシソーム病全体の患者推計 - 上原里程	57
9. 本邦で発症したフィンゴリモド治療に起因するPML患者の発症頻度：第2報 - 統計学的手法を用いた諸外国との比較 - 阿江竜介 他	61
10. レジストリの構築とその分析における疫学的諸問題 川村 孝	65
11. びまん性肺疾患に関する研究 中村幸志 他	69
12. 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 - 2013年～2016年の集計結果 - 福島若葉 他	71
13. 難治性聴覚障害の全国疫学調査に関する研究 牧野伸子 他	82
14. 巨細胞性血管炎・高安動脈炎の全国疫学調査 中村好一 他	83
15. 色素性乾皮症の疫学調査に関する研究 石川鎮清 他	84

16 . 日本人におけるクローン病の発症関連因子 大藤さとこ 他	-----	86
17 . 潰瘍性大腸炎の症例対照研究：運営 三宅吉博 他	-----	95
18 . 甲状腺クリーゼ疾病登録システム開発 三宅吉博 他	-----	97
19 . 特発性正常圧水頭症の疫学データの収集・解析に関する 研究 / 視神経脊髄炎 (NMO) ならびにその関連疾患疫学 データの収集・解析に関する研究 栗山長門 他	-----	100
20 . 「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」への研究 協力について ～ J-CAT の進捗状況と疫学分科会の立ち上げ～ 大西浩文	-----	112
21 . Stevens-Johnson 症候群 (SJS) と中毒性表皮壊死症 (TEN) の臨床疫学像 - 3 種のデータ比較 黒沢美智子 他	-----	115
22 . 偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺 機能低下症 (二次性除く) の全国疫学調査に関する研究 高谷里依子 他	-----	120
23 . 強直性脊椎炎全国疫学調査に関する研究 松原優里 他	-----	121
24 . 診断基準の確立プロセス ～ スモン、川崎病における事例の検討～ 尾島俊之 他	-----	123
25 . 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 (1999-2017 年データ) 中村好一 他	-----	125
研究成果の刊行に関する一覧表	-----	140

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：難病の疫学研究全般に関する研究として、（１）指定難病を研究対象とする研究班に対して調査を行い、それぞれの指定難病についての疫学研究の進捗状況を明らかにし、次年度に各指定難病の今後の疫学研究の実施目標を提示する準備を行った。（２）難病の全国疫学調査を実施する際の倫理面の対応についてのマニュアルをさく瀬下。個別の難病に関する疫学研究は難病の疾患担当の研究班と協力の上、各種難病の疫学調査を実施（次年度以降の計画・打ち合わせを含む）し、特に「頻度」、「危険因子」、「予後」の3項目に重点を置いてその実態を明らかにした。

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。これを円滑に進めるために、（１）各指定難病の疫学研究の実施状況の現状を明らかにし、今後必要な疫学研究の方向性を提示する基礎資料とする、（２）全国疫学調査を実施する際の倫理面の対応に関するマニュアルを作成し、全国疫学調査のサポートを行う、の2点を実施した。

B．研究方法

厚生労働省の協力を得て、すべての研究班に対して当該研究班で対象とする難病及びその疾患の疫学研究の現状を調査した。

国の「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」を精査し、「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）」に準拠した全国疫学調査を実施する際の倫理的に解決しておかなければならない課題と対象法を整理した。

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：福島若葉大阪市立大学大学院教授、危険因子：三宅吉博愛媛大学大学院教授、予後：川村孝京都大学教授）し、個々の研究分担者/研究協力者が個別の疾患を担当する研究班（以下、

「個別疾患研究班」と協力の上、課題に関する研究を進めた。また、個別疾患研究班からの担当する難病に関する疫学研究の希望があった場合には適切な疫学者を本研究班の研究協力者に加えて、本研究班と個別疾患研究班の共同研究を進めた（疾患によっては、本年度は次年度以降の研究計画の検討にとどまったものもある）。

図1に研究班の研究の流れを、図2に研究班の組織（体系）を示す。

（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。個人情報等の匿名化、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、「難治性炎症性腸管障害稀少疾患（クローンカイト・カナダ症候群、非特異性多発性小腸潰瘍症、腸管型ベーチェット病）」（村上義孝研究協力者）、「難治性の肝・胆道疾患」（森満顧問）、「女性ホルモン使用中の血栓症」（尾島俊之研究協力者）、「四肢形成不全」（橋本修二顧問）、「ライソゾーム病、ペルオキシダーゼ病」（上原里程研

研究協力者)、「びまん性肺疾患」(中村幸志研究協力者)、「特発性大腿骨頭壊死症」(福島若葉研究分担者)、「難治性聴覚障害」(牧野伸子研究協力者)、巨細胞性血管炎、高安動脈炎」(中村好一研究代表者)、「色素性乾皮症」(石川鎮清研究協力者)、「偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患、副甲状腺機能低下症(二次性を除く)」(高谷里衣子研究協力者)、「強直性脊椎炎」(松原優里研究協力者)を実施した(担当者は当該研究の本研究班の代表者のみを期さしている)。なお、川村孝研究分担者は「レジストリの構築とその分析における疫学的諸問題」として、今後盛んになると考えられる難病レジストリに関する考察を行った。

危険因子に関する研究として「クローン病」(大藤さと子研究協力者)、「潰瘍性大腸炎」(三宅吉博研究分担者)を対象とした研究を実施した。

疾病登録を含む予後の解明に関しては、「

甲状腺クリーゼ」(三宅吉博研究分担者)、「特発性正常圧水頭症、視神経脊髄炎」(栗山長門研究協力者)、「運動失調症」(大西浩文研究協力者)、「スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症」(黒澤美智子研究協力者)、「プリオン病」(阿江竜介研究協力者)等を対象に実施した。加えて尾島俊之研究協力者はスモンと川崎病を例に、難治性疾患の診断基準確立のプロセスの歴史的検討を行った。

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

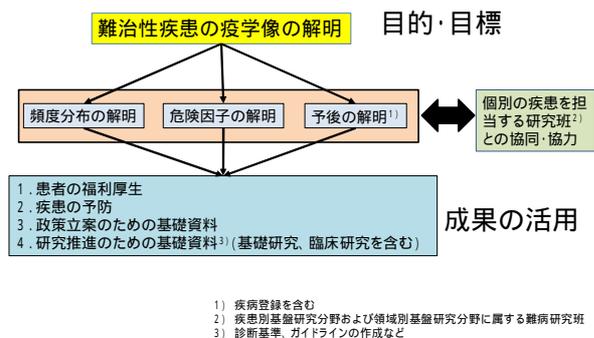
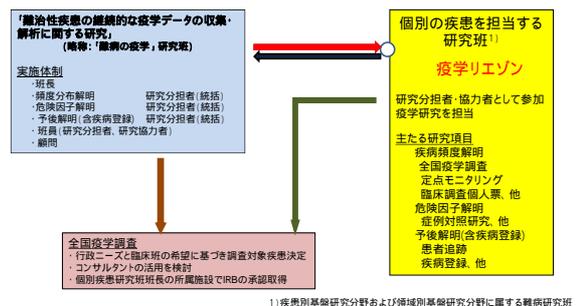


図2. 難病疫学班の組織(体系)図



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（H29-難治等(難)-一般-057）

難病に関する各臨床研究班の疫学研究進捗状況調査

研究協力者：牧野伸子（自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学部門）

研究代表者：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：厚生労働科学研究費補助金「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」班は、難治性疾患の患者に関する疫学データの継続的な収集・分析を行うことにより、難治性疾患の（１）予防要因の解明、（２）予後の解明、（３）頻度分布の解明を行い、行政施策や研究の推進に資することを目的としている。

これらの研究を行うことにより、（a）患者の福利厚生につながる統計の作成、（b）疾患の予防のための基礎資料作成、（c）政策立案のための基礎資料作成（d）研究推進のための基礎資料作成、という効果が期待できる。

各臨床研究班と疫学班の共同研究を行ない、より有効な患者へのフィードバックを可能とするために、各臨床研究班の疫学研究の進捗状況を把握する必要がある。

A．研究目的

難病に関する各臨床研究班の疫学研究進捗状況を調査することを目的とする。

B．研究方法

各臨床研究班に、（１）研究課題番号、研究代表者名、（２）所属研究機関、（３）課題名、（４）連絡先、（５）研究期間、（６）対象疾患名、（７）分野（頻度分布、危険因子、予後、その他）、（８）時期、（９）概要、についての調査表を作成し、厚生労働省の協力を得て各研究班に送付し、調査する。

（倫理面への配慮）

個人情報扱わない調査であり、倫理的問題は生じない。

C．研究結果

別紙のとおり

D．考察

臨床班の中には既に疫学的研究が十分行っている班もあるが、疫学班との共同研究を希望している班もあり、臨床班と疫学班の共同の視点が必要な状況が、多く残されていることが明らかになった。

E．結論

今後さらに、各臨床研究班と疫学班の共同研究を行ない、（a）患者の福利厚生につながる統計の作成、（b）疾患の予防のための基礎資料作成、（c）政策立案のための基礎資料作成等、より有効な患者へのフィードバックを目指すことが重要である。

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

平成29年度 指定難病・政策研究班対応表

指定難病番号	指定難病名称	研究代表者	研究課題名	分類		時期		備考
				病歴	他疾患	予後	経過	
1	球根性筋萎縮症	74 中島 健二	神経変性疾患領域における基礎的調査研究				1	
2	高橋性筋硬化症	74 中島 健二	神経変性疾患領域における基礎的調査研究				1	
3	神経性筋萎縮症	74 中島 健二	神経変性疾患領域における基礎的調査研究				1	
4	原形性筋硬化症	74 中島 健二	神経変性疾患領域における基礎的調査研究				1	
5	進行性上肢麻痺	74 中島 健二	神経変性疾患領域における基礎的調査研究				1	
6	バーキンソン病	74 中島 健二	神経変性疾患領域における基礎的調査研究				1	
7	大脳基底核変性症	74 中島 健二	神経変性疾患領域における基礎的調査研究				1	
8	アルツハイマー病	74 中島 健二	神経変性疾患領域における基礎的調査研究				1	
9	神経有糸肉芽腫	74 中島 健二	神経変性疾患領域における基礎的調査研究				1	
10	シャルコー-マリートラス病	74 中島 健二	神経変性疾患領域における基礎的調査研究				1	
11	重症筋無力症	84 松井 真	神経免疫疾患のエリアスによる診断基準 重症度分類-ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証				1	
12	脊髄神経根炎	84 松井 真	神経免疫疾患のエリアスによる診断基準 重症度分類-ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証				1	
13	多発性硬化症/視神経炎	84 松井 真	神経免疫疾患のエリアスによる診断基準 重症度分類-ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証				1	
14	慢性炎症性脱髄性多発性硬化症/多発性運動ニューロパチー	84 松井 真	神経免疫疾患のエリアスによる診断基準 重症度分類-ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証				1	
15	巨大細胞病	71 楠木 正浩	筋小神経性筋萎縮症に関する調査研究				1	
16	ワコウ-リビッド筋萎縮症	84 松井 真	神経免疫疾患のエリアスによる診断基準 重症度分類-ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証				1	
17	多発性筋炎	58 森 幸治	筋炎の病態に関する調査研究				1	
18	神経免疫性肉芽腫(系統性神経線維腫)	58 森 幸治	筋炎の病態に関する調査研究				1	
19	ライソゾーム病	65 藤原 義典	ライソゾーム病(フアブ病)に関する調査研究				1	
20	新編白脳シフトロー	65 藤原 義典	ライソゾーム病(フアブ病)に関する調査研究				1	
21	ミトコンドリア病	76 橋本 健一	ミトコンドリア病の調査研究				1	
22	先天性白内障	73 轟 浩	先天性白内障の病態に関する調査研究				1	
23	先天性斜視	73 轟 浩	先天性斜視の病態に関する調査研究				1	
24	先天性瞳孔開縮不全	73 轟 浩	先天性瞳孔開縮不全の病態に関する調査研究				1	
25	先天性色素性網膜病変	73 轟 浩	先天性色素性網膜病変の病態に関する調査研究				1	
26	HTLV-1関連神経疾患	39 山野 久	HMAG(HTLV-1)慢性神経疾患に関する国際的疫学調査ならびに治療ガイドラインの作成				1	
27	特発性筋萎縮性硬化症	74 中島 健二	神経変性疾患領域における基礎的調査研究				1	
28	全身性ジストロフィア	67 鈴木 正浩	筋小神経性筋萎縮症に関する調査研究				1	
29	ウチカド病	71 楠木 正浩	筋小神経性筋萎縮症に関する調査研究				1	
30	遺伝性ジストロフィア	71 楠木 正浩	筋小神経性筋萎縮症に関する調査研究				1	
31	ペルシムチン病	71 楠木 正浩	筋小神経性筋萎縮症に関する調査研究				1	
32	自己免疫性筋炎(ミトコンドリア病)	71 楠木 正浩	筋小神経性筋萎縮症に関する調査研究				1	
33	フェニルケトン尿症	62 藤原 義典	神経免疫疾患のエリアスによる診断基準 重症度分類-ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証				1	
34	神経線維腫症	62 藤原 義典	神経免疫疾患のエリアスによる診断基準 重症度分類-ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証				1	
35	天蓼腫	70 菅谷 正祐	神経免疫疾患のエリアスによる診断基準 重症度分類-ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証				1	
36	遺伝性筋萎縮性硬化症	70 菅谷 正祐	神経免疫疾患のエリアスによる診断基準 重症度分類-ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証				1	
37	遺伝性筋萎縮性硬化症	70 菅谷 正祐	神経免疫疾患のエリアスによる診断基準 重症度分類-ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証				1	
38	スティーブソン病	69 田中 崇伸	慢性炎症性脱髄性多発性硬化症に関する調査研究				1	
39	慢性炎症性脱髄性多発性硬化症	69 田中 崇伸	慢性炎症性脱髄性多発性硬化症に関する調査研究				1	
40	高血圧性脳病変	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
41	脳動脈瘤	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
42	脳動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
43	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
44	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
45	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
46	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
47	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
48	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
49	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
50	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
51	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
52	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
53	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
54	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
55	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
56	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
57	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
58	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
59	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
60	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
61	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
62	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
63	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
64	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
65	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
66	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
67	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
68	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
69	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
70	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
71	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
72	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
73	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
74	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
75	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
76	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
77	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
78	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
79	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
80	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
81	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
82	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
83	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
84	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
85	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
86	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
87	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
88	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
89	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
90	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
91	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
92	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
93	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
94	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
95	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
96	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
97	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
98	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
99	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
100	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
101	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
102	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
103	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
104	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
105	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
106	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
107	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
108	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
109	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
110	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
111	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
112	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
113	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
114	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
115	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
116	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
117	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
118	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
119	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	
120	脳動脈硬化性動脈硬化	59 針谷 正祐	脳血管病変に関する調査研究				1	

平成29年度厚労科研費（難治性疾患政策研究事業）課題一覧表

番号	研究課題番号	研究者名	フリガナ	所属研究機関	役職	応募課題名	対象疾患名
疾患別募集研究分野							
1	H28-難治等(難)-一般-001	神谷 千津子	カミヤ チツコ	国立研究開発法人国立循環器病研究センター 周産期・婦人科部	医師	周産期(産褥性)心筋症の、早期診断検査確立研究の継続と診断ガイドライン作成	周産期(産褥性)心筋症
2	H28-難治等(難)-一般-002	黒川 峰夫	クロカワ ミネオ	東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科学	教授	Erdheim-Chester病に関する疫学調査	Erdheim-Chester病
3	H28-難治等(難)-一般-003	勝部 康弘	カツベヤ スヒロ	日本医科大学医学部 日本医科大学武蔵小杉病院	病院教授	炎症性動脈形成症候群の治療法選択に関する研究	川崎病
4	H28-難治等(難)-一般-004	長谷川 久弥	ハセガワ ヒサヤ	東京女子医科大学東医療センター 新生児科	教授	先天性中樞性低換気症候群(CCHS)の診断基準・ガイドライン・重症度分類の確立	先天性中樞性低換気症候群
5	H28-難治等(難)-一般-005	加我 君孝	カガ キミタカ	独立行政法人国立病院機構東京医療センター臨床研究センター	名誉臨床研究センター長	Teacher Collins 症候群の診断と医療的ケアと社会的支援	Teacher Collins症候群
6	H28-難治等(難)-一般-006	西田 佳弘	ニシダ ヨシヒロ	名古屋大学大学院 医学系研究科	准教授	腹腔外発生デスモイド型線維腫患者の診断基準、重症度分類および診療ガイドライン確立に向けた研究	腹腔外デスモイド型線維腫症
7	H28-難治等(難)-一般-007	村上 良子	ムラカミ リョウコ	大阪大学 微生物病研究所	寄附研究部門教授	先天性OP1欠損症の症例登録システムの構築と実態調査及び早期診断法の確立	先天性グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)欠損症
8	H28-難治等(難)-一般-008	堀内 久徳	ホリウチ ヒサノリ	東北大学 加齢医学研究所	教授	循環器難病に随伴する後天性フォンウィルブランド症候群の診断基準、重症度分類の確立	高齢り応力に伴う後天性フォンウィルブランド症候群
9	H28-難治等(難)-一般-009	白石 公	シラヒシ イサオ	国立研究開発法人国立循環器病研究センター 教育推進部	部長	乳児特異性骨髄骨癒着の多彩な病因に基づいた治療法の確立に向けた研究	乳児特異性骨髄骨癒着新裂
10	H28-難治等(難)-一般-010	伊藤 雅之	イトウ マサユキ	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第二部	室長	ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の診療支援と診療ガイドライン作成・普及のための研究	ジュベール症候群関連疾患 レット症候群 MECP2重複症候群
11	H28-難治等(難)-一般-011	和田 敬仁	ワダ タカヒト	京都大学大学院医学研究科	准教授	脳クレアチン欠乏症候群を中心とした治療可能な知的障害症候群の臨床研究	ATR-X症候群 脳クレアチン欠乏症候群(GMIT欠損症、AGAT欠損症、クレアチントランスポーター欠損症)
12	H28-難治等(難)-一般-012	櫻井 晃洋	ウツカイ アキヒロ	札幌医科大学 医学部遺伝医学	教授	多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患(多発性内分泌腫瘍症およびフォンヒッペル・リンドウ病)の実態把握と診療標準化の研究	データなし
13	H28-難治等(難)-一般-013	松浦 俊治	マツウラ トシハル	九州大学 医学研究院	講師	担瘤症の重症度分類・集学的小児ハビリテーション指針作成に関する研究	担瘤症
14	H28-難治等(難)-一般-014	藤野 一郎	フジノ イチロウ	東邦大学医療センター佐倉病院 糖尿病・内分泌・代謝センター	教授	食飲中枢異常による難治性高度肥満症の実態調査	データなし
15	H29-難治等(難)-一般-001	山下 賢	ヤマタ ケン	熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科	准教授	多系統蛋白質症(MSP)の疾患概念確立および診断基準作成、診療体制構築に関する研究	多系統蛋白質症
16	H29-難治等(難)-一般-002	石川 秀樹	イシカワ ヒデキ	京都府立医科大学 分子標的薬予防医学	特任教授	消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上及び均てん化のための研究	腸腫瘍ポリボロシス Peutz-Jeghers症候群 Cowden症候群 若年性ポリボロシス Gardner症候群
17	H29-難治等(難)-一般-003	高橋 正記	タカハシ マサノリ	国立大学法人 大阪大学大学院医学系研究科	教授	本邦における反復発作性運動失調症の実態把握調査研究	反復発作性運動失調症
18	H29-難治等(難)-一般-004	朝比奈 昭寿	アサヒナ アキラウ	東京慈恵会医科大学 医学部	教授	乾癬性関節炎の不可逆的関節破壊進行防止のための早期発見と治療を自覚した診療ガイドライン策定に関する研究	乾癬性関節炎
19	H29-難治等(難)-一般-005	諏訪園 秀香	スワジノ シュウカ	独立行政法人国立病院機構 沖縄病院	脳・神経・疾患研究センター長	沖縄型神経原性筋萎縮症の介入研究基盤としての重症度分類作成	沖縄型神経原性筋萎縮症(3q12.2、OMIM 604484)
20	H29-難治等(難)-一般-006	竹谷 健	タケヤ ケン	国立大学法人 鳥根大学医学部 小児科	小児科教授	嚥病の疫学、臨床的特徴、診断および治療指針に関する研究	嚥病
21	H29-難治等(難)-一般-007	宇佐美 真一	ウサミ シンイチ	信州大学学術研究院医学系	教授	ワーデンブルグ症候群の診断基準および重症度分類策定に関する調査研究	対象疾患なし
領域別募集研究分野							
22	H27-難治等(難)-一般-014	大須賀 権	オオスガ コウカ	東京大学大学院医学系研究科産婦人科学	教授	難治性稀少部位子宮内膜症(肺・胸膜子宮内膜症、尿管・膀胱子宮内膜症、腸管子宮内膜症、膈子宮内膜症)の集学的治療のための分類、診断・治療ガイドライン作成	稀少部位子宮内膜症
23	H27-難治等(難)-一般-017	横手 幸太郎	ヨコテ コウタロウ	千葉大学大学院医学研究院	教授	早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究	ウェルナー症候群
24	H27-難治等(難)-一般-018	一瀬 白帝	イチノセ フキタカ	山形大学医学部	客員教授	自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成	自己免疫性後天性凝固因子欠乏症
25	H27-難治等(難)-一般-019	吉永 正夫	ヨシノガ マサヒコ	国立病院機構 鹿児島医療センター-小児科	小児科医師	小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を反映した診療ガイドライン作成に関する研究	肥大型心筋症 拘束型心筋症 特発性拡張型心筋症
26	H27-難治等(難)-一般-020	小坂 仁	オサカ ヒトシ	自治医科大学医学部 小児科学	教授	遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築	アレキサンダー病 先天性大脳白質形成不全症 カナバシ病 MCT 8 欠損症
27	H27-難治等(難)-一般-021	石橋 俊	イシハシ シュン	自治医科大学医学部 内科学講座 内分泌代謝学部門	教授	原発性高脂血症に関する調査研究	告示番号79 家族性高コレステロール血症(ホモ接合体) 告示番号262 高カイロミクロン血症
28	H27-難治等(難)-一般-022	中西 敬雄	ナカニシ トシオ	東京女子医科大学循環器小児科	特任教授	単心室循環器病の予後に関する研究	単心室症 多肺症候群 嚥病症候群 22q11.2欠損症候群 短軸頸短連陰症 修正大血管転位症

						完全大血管転位症	
						左心低形成症候群	
						三尖弁閉鎖症	
						心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症	
						心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症	
						ファロー四徴症	
						両大血管右室起始症	
						エプスタイン病	
						先天性三尖弁狭窄症	
						先天性僧帽弁狭窄症	
						先天性肺静脈狭窄症	
						左肺動脈右肺動脈起始症	
29	H27-難治等(難)-一般-023	石川 均	インカワ ヒトシ	北里大学医療衛生学部リハビリテーション学科視覚機能療法学専攻	教授	神経免疫学的視点による難治性視神経炎の診断基準作成	難治性視神経炎
30	H27-難治等(難)-一般-024	倉橋 浩樹	クラハン ヒロキ	藤田保健衛生大学総合医科学研究所分子遺伝学研究部門	教授	マイクロアレイ染色体検査でみつかる染色体微細構造異常症候群の診療ガイドラインの確立	1p36欠失症候群 4p欠失症候群 5p欠失症候群 11p12-p14欠失症候群 Smith-Magenis症候群 エマヌエル症候群
31	H27-難治等(難)-一般-025	緒方 勤	オガタ ツトム	浜松医科大学小児科	教授	性分化・性成熟疾患における診療ガイドラインの作成と普及	データなし
32	H27-難治等(難)-一般-028	水口 雅	ミズグチ マサシ	東京大学大学院医学研究科発達医科学教室	教授	小児の急性脳症・けいれん重積状態の診療指針の確立	けいれん重積型(二相性)急性脳症
33	H27-難治等(難)-一般-030	新聞 寛徳	ニイゼキ ヒロノリ	国立研究開発法人国立成育医療研究センター皮膚科	医長	肥厚性皮膚骨膜炎の診療内容の均てん化に基づく重症度判定の策定に関する研究	肥厚性皮膚骨膜炎
34	H27-難治等(難)-一般-031	赤水 尚史	アカミズ タカシ	和歌山県立医科大学医学部	教授	ホルモン受容機構異常に関する調査研究	甲状腺クリーゼ パセドウ病悪性眼球突出症(甲状腺眼症) 甲状腺ホルモン不応症 ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症 副甲状腺機能低下症/偽性副甲状腺機能低下症 成人:インスリン抵抗症(インスリン受容体異常症) 小児:インスリン抵抗症(インスリン受容体異常症) フォルフラム症候群 脂肪萎縮症
35	H27-難治等(難)-一般-032	堀江 稔	ホリエ ミルシ	滋賀医科大学医学部内科学講座(呼吸器・循環器)	教授	遺伝子診断に基づく不整脈疾患の病態解明および診断基準・重症度分類・ガイドライン作成に関する研究	家族性不整脈症候群(遺伝性QT延長症候群・QT延長症候群・ブルジャド症候群・カテコールミン感受性多形性心室性早搏・進行性心臓伝導障害・早期再分極症候群・不整脈源性心室心路症)
36	H28-難治等(難)-一般-015	伊藤 悦朗	イトウ エツロウ	弘前大学大学院医学研究科小児科学	教授	先天性骨髄不全症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立に関する研究	congenital dyserythropoietic anemia 先天性赤芽球癆(DBA) 先天性角化不全症 Fanconi貧血 遺伝性鉄芽球性貧血 Shwachman Diamond syndrome 先天性血小板減少症 先天性好中球減少症
37	H28-難治等(難)-一般-016	坪井 義夫	ツボイ ヨシオ	福岡大学医学部神経内科	教授	Perry病診断基準の確立	Perry病
38	H28-難治等(難)-一般-017	澤井 英明	サワイ ヒデアキ	兵庫医科大学産科婦人科学	教授	指定難病に該当する胎児・新生児骨系統疾患の現状調査と診療ガイドラインの改訂に関する研究	骨形成不全症 タトフォリック骨異形成症 大理石病 低ホスファターゼ症 軟骨異形成症 2型コラーゲン異常症
39	H28-難治等(難)-一般-018	山野 嘉久	ヤマノ ヨシヒサ	聖マリアンナ医科大学大学院先端医療開発学	教授	HAMならびにHTLV-1陽性難治性疾患に関する国際的な総意形成を踏まえた診療ガイドラインの作成	HTLV-1関連難病(HAM)

40	H28-難治等(難)-一般-019	滝 龍児	カジ リョウジ	徳島大学大学院医学薬学研究部	教授	遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療ガイドラインに関するエビデンス構築のための臨床研究	ジストニア							
41	H28-難治等(難)-一般-021	仁尾 正記	ニオ マサキ	東北大学大学院医学系研究科	教授	小児期発症の希少難治性肝臓疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究	胆道閉鎖症							
							アラジール症候群							
							遺伝性肺炎							
42	H28-難治等(難)-一般-028	富田 哲也	トミタ テツヤ	大阪大学大学院医学系研究科	寄附講座准教授	骨髄関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究	強直性脊椎炎							
							43	H28-難治等(難)-一般-029	小野寺 理	オノダラ オサム	新潟大学脳研究所	教授	成人発症白質脳症の医療基盤に関する調査研究班	皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症
							132							先天性核上性球麻痺
135	アイカルディ症候群													
136	片側巨脳症													
137	限局性皮質異形成													
138	神経細胞皮質異常症													
140	ドラベ症候群													
141	海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん													
142	ミオクロニー欠伸てんかん													
143	ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん													
144	レノックス・ガストー症候群													
145	ウエスト症候群													
146	大田原症候群													
147	早期ミオクロニー脳症													
148	遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん													
149	片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群													
150	環状20番染色体症候群													
151	ラスムッセン脳炎													
152	PCDH19関連症候群													
154	徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症													
155	ランドウ・クレファナー症候群													
157	ステージ・ウェーバー症候群													
309	進行性ミオクロヌステんかん													
52	H29-難治等(難)-一般-011	西田 幸二	ニシダ コウジ	大阪大学大学院医学系研究科	教授	角膜炎の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究	前眼部形成異常 黒虹彩症							
53	H29-難治等(難)-一般-012	村田 満	ムラタ ミツル	慶應義塾大学医学部	教授	血液凝固異常症等に関する研究	非典型型溶血性尿毒症候群							
							特発性血小板減少性紫斑病							
							血栓性血小板減少性紫斑病							
54	H29-難治等(難)-一般-013	野々山 真章	ノヤマ シンサク	防衛医科大学校小児科講座	教授	原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究	原発性免疫不全症候群							
55	H29-難治等(難)-一般-014	秋田 定伯	アキタ サダノリ	福岡大学医学部形成外科・創傷再生学講座	教授	難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究	クリッペル・トレノエー・ウェーバー症候群							
							巨大動脈奇形(頸部顔面又は四肢病変)							
							巨大静脈奇形(頸部口腔頭頸びまん性病変)							

						巨大リンパ管奇形（頸部腫瘍病変）
						リンパ管腫瘍 / ゴーラム病
56	H29-難治等(難)-一般-015	田口 智章	タグチ トモアキ	九州大学医学研究院	教授	小児期から移行期・成人期を包括する希少難治性慢性消化器疾患の医療政策に関する研究
						慢性特発性偽性腸閉塞症（指定難病99/小児慢性特定疾病）
						巨大膀胱小結腸腸管蠕動不全症（指定難病100/小児慢性特定疾病）
						腸管神経節細胞症（指定難病101/小児慢性特定疾病）
						ヒルシュブルグ病（全結腸型又は小腸型）（指定難病291/小児慢性特定疾病）
						乳幼児肝巨大血管腫（指定難病295/小児慢性特定疾病）
						非特異性多発性小腸潰瘍症（指定難病290/小児慢性特定疾病）
						乳糖不耐症（小児慢性特定疾病）
						ショ糖イソ麦芽糖分解酵素欠損症（小児慢性特定疾病）
						先天性グルコース・ガラクトース吸収不良症（小児慢性特定疾病）
						エンテロキナーゼ欠損症（小児慢性特定疾病）
						アミラーゼ欠損症（小児慢性特定疾病）
						リパーゼ欠損症（小児慢性特定疾病）
						絨毛封人体病（小児慢性特定疾病）
						特発性難治性下痢症
						周期性嘔吐症候群（小児慢性特定疾病）
						無 リボタンパク血症（指定難病264/小児慢性特定疾病）
						仙尾部奇腫（小児慢性特定疾病）
						腹部リンパ管奇形（リンパ管腫）
						中間位・高位鎖肛
57	H29-難治等(難)-一般-016	木村 宏	キムラ ヒロシ	名古屋大学大学院医学系研究科	教授	慢性活動性EBウイルス感染症と精線疾患の疾患レジストリとバイオバンクの構築
						慢性活動性EBウイルス感染症
						EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症
						種痘後水疱症
						蚊刺過敏症
58	H29-難治等(難)-一般-016	今留 謙一	イマド メクシタ	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	部長	慢性活動性EBウイルス感染症と精線疾患の疾患レジストリとバイオバンクの構築
58	H29-難治等(難)-一般-017	成田 一衛	ナリタ イチエイ	新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学	教授	難治性腎障害に関する調査研究
						IgA腎症
						多発性囊胞腎
						急速進行性糸球体腎炎
						抗糸球体基底膜腎炎
						一次性ネフローゼ症候群
						一次性膜性増殖性糸球体腎炎
						仮痙攣性腎炎
59	H29-難治等(難)-一般-018	針谷 正祥	ハリガイ マサヨシ	東京女子医科大学膠原病リウマチ免疫センター	特任教授	難治性血管炎に関する調査研究
						高安静脈炎
						巨細胞性動脈炎
						結節性多発動脈炎
						顕微鏡的多発血管炎
						多発血管炎性肉芽腫症
						好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
						悪性関節リウマチ
						バージャー病
						原発性抗リン脂質抗体症候群
						ペーチェット病
						抗糸球体基底膜抗体病
						IgA血管炎
60	H29-難治等(難)-一般-019	吉崎 和幸	ヨシザキ カズキ	大阪大学産業科学研究所	特任教授	非菌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異質を示すキャッスルマン病、TAFRD症候群その精線疾患の診断基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究
						キャッスルマン病
						TAFRD症候群
61	H29-難治等(難)-一般-020	平家 俊男	ヘイケ トシオ	京都大学大学院医学研究科	特任教授	自己炎症性疾患とその精線疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン構築に関する研究
						クリオリン関連周期性熱症候群
						TNF受容体関連周期性熱症候群

							メバロン酸キナーゼ欠損症 (高IgD症候群)
							ブラウ症候群
							家族性地中海熱
							化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡症候群
							中核・西村症候群
							慢性再発性多発性骨髄炎
							遺伝性自己炎症性疾患
62	H29-難治等(難)-一般-021	錦織 千佳子	ニシゴリ チカコ	神戸大学大学院医学研究科	教授	神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立	色素性乾皮症 (erodermapignentosa:XP)
							神経線維腫症1型
							神経線維腫症1型
63	H29-難治等(難)-一般-022	内木 宏延	ナイキ ヒロノブ	福井大学学術研究院医学系部門 内科学科病態免疫学講座 分子免疫学分野	教授	アミロイドーシスに関する調査研究	全身性アミロイドーシス
64	H29-難治等(難)-一般-023	稲瀬 直彦	イナセ ナオヒコ	東京医科歯科大学大学院医歯学 総合研究科	教授	びまん性肺疾患に関する調査研究	特異性間質性肺炎
							サルコイドーシス
							閉塞性細気管支炎
							肺胞蛋白症 (自己免疫性又は先天性)
65	H29-難治等(難)-一般-024	衛藤 義勝	エトウ ヨシカツ	東京慈恵会医科大学医学部	名誉教授	ライソゾーム病 (ファブリ病含む) に関する調査研究	ライソゾーム病 (ファブリ病を含む) 調査研究
66	H29-難治等(難)-一般-025	小崎 健次郎	コサキ ケンジロウ	慶應義塾大学医学部臨床遺伝 子学センター	教授	先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究	CHARGE症候群
66							シー・エフ・シー (CFC) 症候群
66							コストロ症候群
66							ルピンスタイン・ティビ症候群
66							ヌーナン症候群
66							マルファン症候群
66							クリッペル・トレノーネイ・ウェーバー症候群
66							ヤング・シンブソン症候群
66							ウィリアムズ症候群
66							ソトス症候群
66							エーラスダングロス症候群
66							コフィン・サイリス症候群
66							第 14 番染色体父親性ダイソミーおよびその関連疾患
66							アンジェルマン症候群
66							モワット・ウィルソン症候群
66							アペール (尖頭合指症) 症候群
66							クルーゾン病
66							コフィン・ローリー症候群
66							ウィーバー症候群
66							歌舞伎症候群
66							VATER症候群
66							メビウス症候群
66							ファイファー症候群
66							アントレー・ピクスラー症候群
66							脆弱X症候群関連疾患
66							1q重複症候群
66							9q24欠失症候群
66							コルネリア デ ラング症候群
66							スミス・レムリ・オピッツ症候群
66							基底細胞母斑 (ゴーリン) 症候群
66							シルバーラッセル症候群
66							ベックウィズ-ヴィーデマン症候群
66							口・膝・指 (型) 症候群
66							フリーマン・シェルドン症候群
66							シュプリンツェン・ゴールドバーグ症候群
66							ロイス・ディーツ1 型
66							スティックラー症候群
66							ワルデンブルグ症候群
66							ゴールドマンハー症候群

66	40						色素失調症候群
66	41						腭骨・頭蓋異形成症
66	42						トリーチャー・コリンズ症候群
66	43						ビット・ホプキンス (Pitt-Hopkins) 症候群
66	44						PCS/MVA (染色体早期解離 / 多彩異数性モザイク)
66	45						シンプソン・ゴラビ・ベームル症候群
66	46						ハーラーマン・ストライフ症候群
66	47						ピールズ症候群
66	48						カムラティ・エンゲルマン症候群
66	49						ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群
66	50						ランガー・ギディオン症候群
67	H29-難治等(難)-一般-026	三谷 絹子	ミタニ キヌコ	獨協医科大学医学部	教授	特発性造血障害に関する調査研究	再生不良性貧血 (AA) 自己免疫性溶血性貧血 発作性夜間ヘモグロビン尿症 後天性赤芽球癆 遺伝性鉄芽球性貧血
68	H29-難治等(難)-一般-027	巽 浩一郎	タツミ コウイチロウ	千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学	教授	難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究	alpha-1アンチトリプシン欠乏症 Birt-Hogg-Dubé 症候群 オスラー病 (遺伝性出血性末梢血管拡張症) リンパ脈管腫症 慢性血栓性肺高血圧症 成人型ランゲルハンス細胞組織球症 肺動脈性肺高血圧症 肺動脈低換気症候群 肺静脈閉塞症、肺毛細血管腫症
69	H29-難治等(難)-一般-028	森田 栄伸	モリタ エイシン	島根大学医学部 皮膚科	教授	重症多形滲出性紅斑に関する調査研究	ステューヴンス・ジョンソン症候群 中毒性表皮壊死症
70	H29-難治等(難)-一般-029	天谷 雅行	アマガイ マサユキ	慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室	教授	稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究	天疱瘡 膿疱性乾癬 表皮水疱症 先天性魚鱗癬 鱗天疱瘡 眼皮膚白皮症 弾性線維性仮性異腫
71	H29-難治等(難)-一般-030	青木 正志	アオキ マサシ	東北大学大学院医学研究科神経内科	教授	稀少難治性筋疾患に関する調査研究	自己食空間性ミオパチー 封人体筋炎 (sIBM) 線取り空間を伴う遠位型ミオパチー 先天性ミオパチー 三好型ミオパチー (Miyoshi myopathy) 眼瞼顔面型ミオパチー マリネスコシェーグレン症候群 シュワルツ・ヤンベル (Schwartz-Jampel) 症候群 ベスレムミオパチー (Bethlem myopathy) 骨格筋チャネル病
72	H29-難治等(難)-一般-031	宇佐美 真一	ウサミ シンイチ	信州大学学術研究院医学系	教授	難治性聴覚障害に関する調査研究	若年発症型両側性感音難聴 アッシュャー症候群
73	H29-難治等(難)-一般-032	齊金 清博	ホウキン キヨヒロ	北海道大学北海道大学院	教授	もやもや病 (ウイルス動脈輪閉塞症) の診断、治療に関する研究	もやもや病 (ウイルス動脈輪閉塞症)
74	H29-難治等(難)-一般-033	中嶋 健二	ナカシマ ケンジ	独立行政法人国立病院機構松江医療センター	院長	神経変性疾患領域における基礎的調査研究	筋萎縮性側索硬化症 脊髄性筋萎縮症 (SMA) 原発性側索硬化症 球状性筋萎縮症 パーキンソン病 パーキンソン病・パーキンソン症候群 (多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症) 進行性核上性麻痺 大脳皮質基底核変性症 Huntington病

							神経有棘赤血球症
							脊髄空洞症
							前頭側頭葉変性症 (FTLD)
							シャルコー・マリー・トゥース病
							遺伝性ジストニア, 脳内鉄沈着症 (神経フェリチン症も含む)
							特発性基底核石灰化症
							脊髄髄膜瘤
75	H29-難治等(難)-一般-034	筒井 裕之	ツツイ ヒロユキ	九州大学大学院医学研究科神経科学	教授	特発性心筋症に関する調査研究 (29080201)	データなし
76	H29-難治等(難)-一般-035	後藤 謙一	ゴトウ コウイチ	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第二部	部長	ミトコンドリア病の調査研究	ミトコンドリア病
77	H29-難治等(難)-一般-036	山田 正仁	ヤマダ マサヒト	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授	プリオン病及び変異ウイルス感染症に関する調査研究	プリオン病 進行性多巣性白質脳症 亜急性硬化性全脳炎
78	H29-難治等(難)-一般-037	新井 一	アライ ハジメ	順天堂大学医学部 脳神経外科	教授	特発性正常圧水頭症の診療ガイドライン作成に関する研究	特発性正常圧水頭症
79	H29-難治等(難)-一般-038	滝川 一	タキカワ ハジメ	帝京大学医学部内科学講座	主任教授	難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究	パッドキアリ症候群 肝外門脈閉塞症 原発性硬化性胆管炎 原発性胆汁性胆管炎 自己免疫性肝炎 特発性門脈圧亢進症
80	H29-難治等(難)-一般-039	石倉 健司	イシクラ ケンジ	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 養育病態系内科学	医夜	小児腎臓領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立	データなし
補助 事業 者	H29-難治等(難)-一般-039	金子 徹治	カネコ テツジ	東京都立小児総合医療センター	生物統計家	小児腎臓領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立	
81	H29-難治等(難)-一般-040	大川 淳	オオカワ アツシ	国立大学法人東京医科大学 大学院医学総合研究科	教授	特発性帯状疱疹に関する調査研究	データなし
82	H29-難治等(難)-一般-041	白井 規明	ウスイ ノリアキ	地方独立行政法人大阪府立病児療養センター小児内科	主任部長	先天性呼吸器・胸部形成異常等疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療体制の構築・普及に関する研究	肋骨異常を伴う先天性側弯症 (指定難病 273) 先天性横隔膜ヘルニア (指定難病 294) 先天性気管狭窄症 (指定難病 330)
83	H29-難治等(難)-一般-042	野村 伊知郎	ノムラ イチロウ	国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部	上級研究員	好酸球性消化管疾患、重症持続型の根本治療、多種食物同時除去療法の診療体制構築に関する研究	データなし
補助 事業 者	H29-難治等(難)-一般-042	山田 佳之	ヤマダ ヨシユキ	群馬県立小児医療センター アレルギー・感染研究部	部長	好酸球性消化管疾患、重症持続型の根本治療、多種食物同時除去療法の診療体制構築に関する研究	
84	H29-難治等(難)-一般-043	松井 真	マツイ マコト	金沢医科大学医学部 神経内科学	教授	神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証	重症筋無力症 多発性硬化症・視神経脊髄炎 慢性炎症性脱髄性多発根炎・多巣性運動ニューロパチー クローウ・深溝症候群 アトピー性脊髄炎 アイザックス症候群 ピッカースタッフ脳幹脳炎 自己免疫性脳炎 ランバート・イートン筋無力症候群 スティッフパーソン症候群
85	H29-難治等(難)-一般-044	鈴木 登	スズキ ノボル	聖マリアンナ医科大学 免疫学・病態動物学	教授	軟骨炎症性疾患の診断と治療体系の確立	再発性多発骨炎
86	H29-難治等(難)-一般-045	尹 浩信	イン ヒロノブ	熊本大学大学院生命科学研究部 皮膚病態治療再建学分野	教授	強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに関する研究	全身性強皮症 限局性強皮症 好酸球性筋膜炎 硬化性萎縮性苔癬
87	H29-難治等(難)-一般-046	長谷川 孝延	ハセガワ トモユキ	慶應義塾大学医学部 小児科学教室	教授	副腎ホルモン産生異常に関する調査研究	先天性副腎形成症 Carney複合 サブクリニカルクッシング症候群 褐色細胞腫 原発性アルドステロン症 先天性副腎低形成症 副腎偶発腫 両側副腎皮質多結節性過形成
88	H29-難治等(難)-一般-047	山下 英俊	ヤマシタ ヒロトシ	山形大学医学部	教授	網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究	データなし
89	H29-難治等(難)-一般-048	鈴木 康夫	スズキ ヤスオ	東邦大学医療センター 佐倉病院 内科	教授	難治性炎症性腸管障害に関する調査研究	クローン病 潰瘍性大腸炎 クローンカイトカナダ 非特異性多発性小腸潰瘍症

							家族性地中海熱（関連肺炎）
							ペーチェット病（腸管型ペーチェット病）
90	H29-難治等(難)-一般-049	橋本 隆	ハシモト タカシ	大阪市立大学大学院医学研究科	客員教授	皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究	コケイン症候群（指定難病） 家族性良性慢性天疱瘡（指定難病）
91	H29-難治等(難)-一般-050	水木 信久	ミズキ ノブヒサ	横浜市立大学大学院医学研究科	教授	ペーチェット病に関する調査研究	ペーチェット病
92	H29-難治等(難)-一般-051	中村 公俊	ナカムラ キミシ	熊本大学大学院生命科学研究部	准教授	先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究	尿素サイクル異常症
							フェニルケトン尿症
							高チロシン血症1型
							高チロシン血症2型
							高チロシン血症3型
							メーブルシロップ尿症
							非ケト-シス型高グリシン血症
							プロピオン酸血症
							メチルマロン酸血症
							イソ吉草酸血症
							グルタル酸血症1型
							グルタル酸血症2型
							メチルグルタコン酸尿症
							複合カルボキシル-ゼ欠損症
							カルニチン回路異常症
							三頭酵素欠損症
							尿素サイクル異常症
							ケトチオラーゼ欠損症
							グルコーストランスポーター（GLUT）1欠損症
							セピアテリン還元酵素欠損症
							芳香族アミノ酸脱炭酸酵素欠損症
							筋型糖尿病
							肝型糖尿病
							ウイルソン病
							メンクス病
							オクシピタル・ホーン症候群
							リジン尿性蛋白不耐症
							シトリン欠損症
							先天性葉酸吸収不全
							ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症
93	H29-難治等(難)-一般-052	有馬 寛	アリマ ヒロシ	名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍病・内分泌内科学	教授	間脳下垂体機能障害に関する調査研究	中枢性尿崩症 SIADH 下垂体性TSH分泌亢進症 下垂体性PRL分泌亢進症 クッシング病 下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症 下垂体性成長ホルモン分泌亢進症 下垂体前葉機能低下症 先天性腎性尿崩症
94	H29-難治等(難)-一般-053	菅野 伸彦	スガノ ノブヒコ	大阪大学大学院医学系研究科 運動器医学治療学	附随教授	特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者のQOL向上に関する大規模多施設研究	特発性大腿骨頭壊死症
108	H29-難治等(難)-一般-058	岡崎 和一	オカザキ カズイチ	関西医科大学 医学部	教授	IgG4関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究	IgG4関連疾患
横断的疫学研究分野							
95	H27-難治等(難)-一般-033	三宅 吉博	ミヤケ ヨシヒロ	慶応大学大学院医学系研究科 疫学・予防医学	教授	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	潰瘍性大腸炎
96	H28-難治等(難)-一般-022	田村 雄一	タムラ ユウイチ	国際医療福祉大学 三田病院	准教授	疾患予後と医療の質の改善を目的とした多領域横断的な難治性肺高血圧症症例登録研究	データなし
97	H28-難治等(難)-一般-023	山藤 滋	ヤマドウ シゲル	高山大学大学院医学薬学系研究部 産科婦人科	教授	関節リウマチ（RA）や炎症性腸疾患（IBD）罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針の作成	SLF クローン病 潰瘍性大腸炎
98	H28-難治等(難)-一般-024	横関 博雄	ヨコゼキ ヒロオ	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科	教授	特発性後天性全身性無汗症の横断的発症因子、治療法、予後の追跡研究	データなし
99	H28-難治等(難)-一般-025	吉良 潤一	キラ ユウイチ	九州大学大学院医学研究科 神経内科学分野	教授	難病医療資源の地域ギャップ解消をめざした難病医療専門員のニーズ調査と難病医療専門員ガイドブックの作成	筋萎縮性側索硬化症
100	H28-難治等(難)-一般-026	鬼塚 浩史	キツウ ヒロシ	名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科	准教授	成人の骨系統疾患患者のQOLに関する研究	軟骨形成不全症 骨形成不全症

							低リン血症くる病
101	H28-難治等(難).一般-027	深津 玲子	フカツ レイコ	国立障害者リハビリテーションセンター 病院 臨床研究部	部長	難病患者の福祉サービス活用によるADL向上に関する研究	対象疾患なし
102	H28-難治等(難).一般-036	樽垣 高史	ヒガキ タカシ	慶城大学大学院医学系研究科 地域小児・周産期学講座	寄附講座教授	小児慢性特定疾病児童等自立支援員による相談支援に関する研究	対象疾患なし
103	H28-難治等(難).一般-037	和田 隆志	ワダ タカシ	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授	指定難病制度の普及・啓発状況の把握および普及・啓発のための方法論の開発	対象疾患なし
104	H27-健やか一般-002	白石 公	シライシ イサオ	国立研究開発法人 国立循環器病研究センター 教育推進部	部長	先天性心疾患児の成人期以降も含めた長期予後の把握のあり方に関する研究	先天性三尖弁狭窄症 先天性僧帽弁狭窄症 先天性肺動脈狭窄症 左肺動脈右肺動脈起始症 左心低形成症候群 三尖弁閉鎖症 修正大血管転位症 心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症 心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症 総動脈幹遺残症 多脾症候群 単心室症 ファロー四徴症 無脾症候群 母大血管右置起始症 エプスタイン病
105	H29-難治等(難).一般-054	窪田 満	クボタ ミツル	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 総合診療部	部長	小児期発症慢性疾患を持つ移行期患者が疾患の個別性を越えて成人診療へ移行するための診療体制の整備に向けた調査研究	なし(疾患の個別性を越えた研究)
106	H29-難治等(難).一般-055	吉永 正夫	ヨシナガ マサオ	国立病院機構 鹿児島医療センター 小児科	小児科医師	小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究	対象疾患なし
107	H29-難治等(難).一般-056	松永 達雄	マツナガ タツオ	独立行政法人国立病院機構 東京医療センター	臨床研究センター 聴覚・平衡覚研究部長、臨床遺伝センター長	先天性および若年性の視覚聴覚二重障害に対する一体的診療体制に関する研究	対象疾患なし
108	H29-難治等(難).一般-057	中村 好一	ナカムラ ヨシカズ	自治医科大学地域医療学センター	教授	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	対象疾患なし

難病の全国疫学調査に適用される倫理指針

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：牧野伸子（自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学部門）
研究協力者：松原優里（自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学部門）
研究協力者：小佐見光樹（自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学部門）
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）

要旨

難病の全国疫学調査を実施する研究者にとって、我が国の倫理指針に準拠した患者情報の取得に関する要点を的確に把握しておくことは重要である。一方で、研究倫理面での不安を理由に調査への協力をためらう機関もあり、すべての協力機関が安心して調査に協力できるような準備をしておく必要もある。

本稿では、難病の全国疫学研究に適用される倫理指針を的確に把握し、難病の全国疫学調査の実施者だけでなく、調査への協力者にも理解しやすい倫理指針の「手引き」を作成した。これを通して、研究実施者による適正な研究計画書の作成を支援し、かつ研究協力者への負担軽減を目指す。

A．背景と目的

2015年より政府主導のもとで人を対象とする医学研究に関する倫理指針（以下、倫理指針）が施行された。研究責任者はこの倫理指針に則して研究計画書を作成し、倫理審査委員会での承認を得たうえで、適正に研究を実施することが義務づけられた。

これに準じて本研究班では、下記の4つの目的をもとに「倫理指針に準拠した患者情報の提供および取得の手引き」を作成し、ホームページ上で公開した。

- (1) 難病の全国疫学調査に適用される倫理指針を的確に把握する
- (2) 研究実施者による適正な研究計画書の作成を支援する
- (3) 研究実施者が協力機関に依頼すべき具体的な内容を的確に把握する
- (4) これらを通して協力機関および協力者の負担軽減につなげる

B．概要

研究倫理面での不安や疑問を抱える協力機関は少なくない。それが理由で調査への協力をためらう場合もある。このため研究実施

者は、すべての協力機関が安心して調査に協力できるように準備をしておく必要がある。これらを念頭に、この手引きでは倫理指針に準拠した患者情報の取得に関する要点をまとめ、わかりやすい解説を付与した。

C．研究発表

- 1．論文発表
なし
- 2．学会発表
なし

D．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

難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアル

— 倫理指針に準拠した患者情報の取得の手引き —

2018年04月：初版

自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門
阿江竜介

はじめに

2015年より政府主導のもとで 人を対象とする医学研究に関する倫理指針（以下、倫理指針）が施行された。研究責任者はこの倫理指針に則して研究計画書を作成し、倫理審査委員会での承認を得たうえで、適正に研究を実施することが義務づけられた。

このマニュアルの狙いは次の4点に集約できる。

- (1) 難病の全国疫学調査に適用される倫理指針を的確に把握する
- (2) 研究実施者による適正な研究計画書の作成を支援する
- (3) 研究実施者が協力機関に依頼すべき具体的な内容を的確に把握する
- (4) これらを通して協力機関および協力者の負担軽減につなげる

研究倫理面での不安や疑問を抱える協力機関は少なくない。それが理由で調査への協力をためらう場合もあろう。研究実施者は、すべての協力機関が安心して調査に協力できるように準備をしておく必要がある。このマニュアルでは、倫理指針に準拠した患者情報の取得に関する要点をまとめた。

冒頭に、重要事項をまとめた「倫理指針に準拠した患者情報の取得に関する確認事項」を示す。それに続いて、難病の全国疫学調査に適用される倫理指針の要点を解説する。

倫理指針に準拠した患者情報の取得に関する確認事項

・難病の全国疫学調査に適用される倫理指針への理解

「既存の情報」のみを用いる研究に該当する

侵襲は伴わない研究に該当する

協力機関は共同研究機関に該当しない（協力機関が共同研究機関を兼ねることはある）

協力者は、共同研究者に該当しない（協力者が共同研究者を兼ねることはある）

患者情報は「匿名化されているもの（どの研究対象者の試料・情報であるが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る）」に該当する

原則は、研究責任者が倫理審査委員会での承認を得る
（協力機関での倫理審査は必須ではない）

共同研究機関に所属する研究者は、各所属機関で迅速審査を受ける

患者個人からのインフォームド・コンセントは必要としない

研究機関・協力機関ともに、研究内容の通知あるいは公開が必須の条件である

インフォームド・コンセントに関しては倫理指針 第12(3) ア(ウ) が適用されます

・協力機関が実施すべき手続き

調査票に個人情報を記載しない

書類「対応表」を作成する（研究対象者番号を適切に割り振る）

書類「他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書」を作成する

書類「他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する記録」を作成する

書類 を協力機関内で保管する（3年間）

書類 の複写を調査票に添付して研究機関に送り返す

協力機関の施設内に書面を用いて研究の概要を掲示（公表）する

協力機関の長がこれら一連の手続きを把握している

公表の手段はホームページでの公開でも代用可能です

要点 1 : 倫理指針に登場する特有の用語を的確に把握する

倫理指針を理解する前提として、指針内に登場する特有の用語とその定義を的確に把握しておく必要がある。ポイントとなる用語をいくつか取り上げて解説する。

【倫理指針：第2 用語の定義 (p. 3-6) 参照】

1 . 試料

試料とは「人体から取得された試料」のことを指し、たとえば、血液、尿、組織、細胞、DNAなどをいう。難病の全国疫学調査では「試料」は用いない。

2 . 情報

情報とは「人体から取得された情報」のことを指し、たとえば、診療を通じて得られた傷病名、既往症、検査の測定値、治療内容などをいう。難病の全国疫学調査では「情報」のみを扱う。

3 . 研究機関

研究を実施する法人、行政機関および個人事業主をいう。難病の全国疫学調査では、調査票の作成・回収、情報の保管、統計処理などを行う機関を指す。

4 . 試料・情報の収集・分譲を行う機関

研究機関のうち、研究対象者から試料・情報を取得して（あるいは他の機関から提供を受けて保管し）、データベースを作成・管理する研究機関を指す。これに該当する研究機関は、データベースの情報を他の研究機関に分譲（=提供）する業務も担う。その際には、原則として、データベースの情報から個人情報情報を削除して提供する。

なお、これに該当する研究機関は、研究責任者が所属する研究機関とは限らない。

5 . 研究者

研究責任者を代表として、研究の実施に携わる関係者をいう。次の2者は「研究者」には該当しない。

研究機関以外で既存の試料や情報を提供する者

委託を受けて研究に関する業務の一部に従事する者

この2者はいわゆる 協力者 に該当する。難病の全国疫学調査において「調査票に回答する者」は協力者に該当し、研究者には該当しない。

本マニュアル内では「研究機関以外で既存の試料や情報を提供する機関」を 協力機関 と定義する。通常では、協力者は協力機関に所属している。

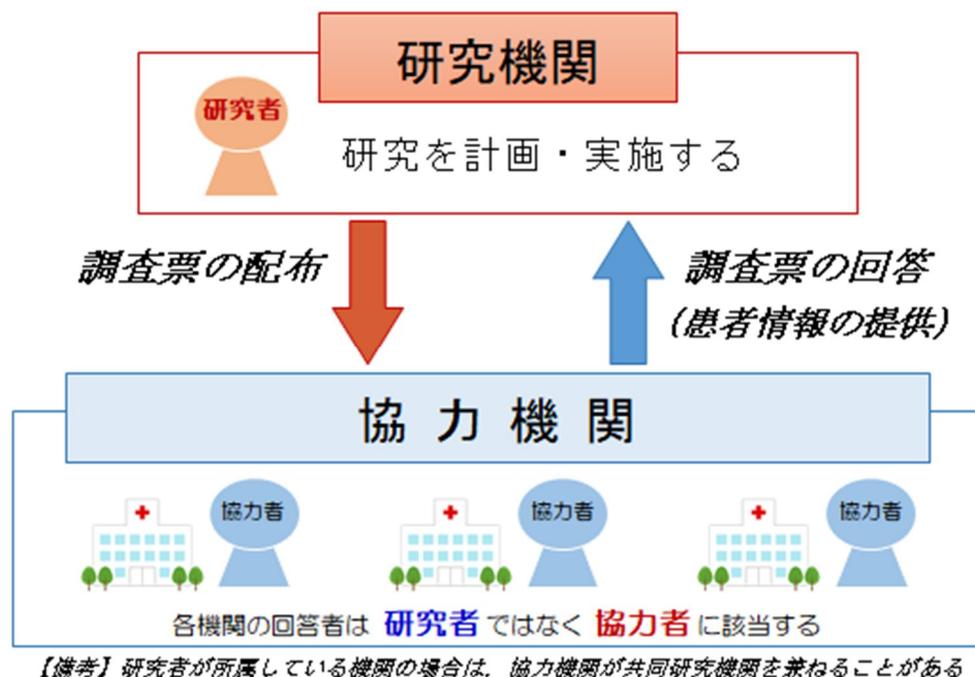
6 . 共同研究機関

研究計画書に基づいて、共同で研究を実施する研究機関をいう。調査への協力を求められただけすべての協力機関が共同研究機関になるわけではない。同様に、調査に協力

しただけですべての協力者が共同研究者になるわけではない。

ただし、研究者の所属機関（大学附属病院や特別階層病院など）が協力機関に選定される場合がある。このような場合に限り、共同研究機関が協力機関を兼ねることがある。この場合、共同研究機関に所属する研究者は研究責任者の指示に従って、所属機関での倫理審査（迅速審査）を受ける必要がある（次項の **要点4** で解説する）。

研究機関（研究者） および 研究機関（協力者） の立場を図に示す。



6．個人情報

生存する個人に関する情報であり、氏名、生年月日、その他の記述などにより特定の個人を識別することができるものをいう（他の情報と容易に照合することができ、それにより特定の個人を識別することができるものも含む）。具体的にどの項目を「個人情報」として扱う（定義する）かは倫理審査委員会により異なっており、全国共通ではない。

7．匿名化

特定の個人を識別することができる記述を削除することをいう。倫理指針において、「匿名化されているもの」には **2種類の定義**がある。

- (1) 匿名化されているもの（特定の個人を認識することができないものに限る）
- (2) 匿名化されているもの（どの研究対象者の試料・情報であるが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る）

要するに「匿名化されているもの」にも、**対応表（次項を参照）の有無によって扱いが**

異なる（種類を分けている）という解釈である。対応表を有するデータが（２）として定義されている。一方で、対応表を有しないデータが（１）として定義されている。

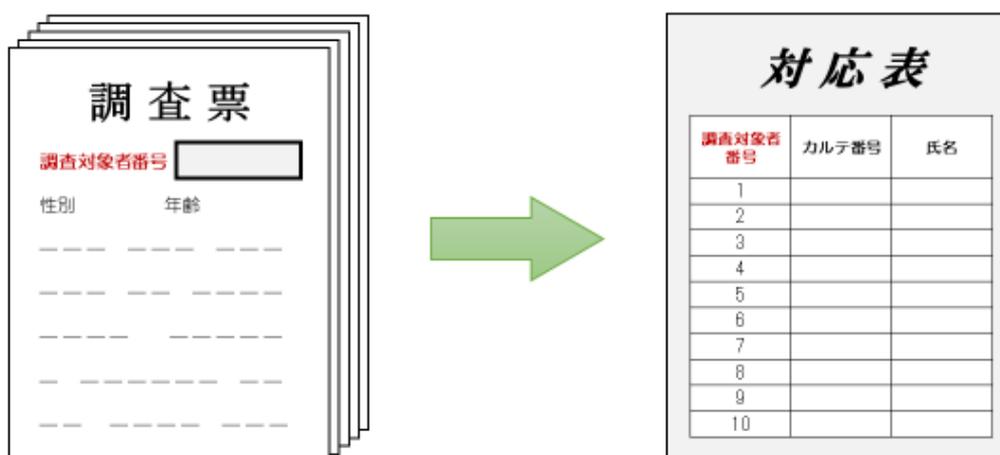
8．匿名加工情報

個人情報保護法等に定められた「匿名加工基準」に準拠して個人情報を加工（削除／置き換え）して得られた情報をいう。要するに、これに該当するものは特殊な加工が施された情報であると認識してよい。難病の全国疫学調査で扱う情報は、匿名加工情報に該当しない。匿名化されているもの（どの研究対象者の試料・情報であるが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る）に該当する。

9．対応表

必要に応じて、匿名化された情報から研究対象者個人を識別できるように、匿名化の際に置き換えられた記述と照合できる表をいう。

調査票と対応表の関係を図に示す。調査対象者番号により対応表から患者個人を特定できる。



調査終了後、調査票の回答内容に関して研究者より問い合わせがあった場合に限り、調査票に回答した機関は対応表を用いることで患者個人を照合できる。

※ 対応表は、調査票に回答した機関内で保管する（研究機関に返送しない）

要点 2： 難病の全国疫学調査の概要を把握する

一次調査および二次調査の詳細は 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版（難病の全国疫学調査の手順：p. 7 - 16）参照。

1．一次調査

医療機関の診療科を対象に、特定の難病患者の有無とその人数のみを把握する調査である。患者個人を対象とした調査ではない。したがって、対応表は作成されない。

2．二次調査

一次調査で「難病患者あり」と回答した医療機関から個々の患者情報（年齢、性別、居住地、発病時期、既往症、治療内容など）を収集する調査である。個人を対象とした調査である。扱うデータは患者個人から得られた「情報」であり、「試料」は扱わない。通常（日常）診療の範囲内で得られた情報、すなわち「既存の情報」だけを扱う研究である。侵襲は伴わない。

3．研究計画および倫理審査

一次調査と二次調査は互いに独立した調査ではあるが、これらをワンセットと考えて研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を得る。一次調査は「特定の個人を識別することができないものであって、対応表が作成されていない情報のみを用いる研究」に該当し、指針に準拠すると（一次調査だけを実施する場合は）倫理審査を要しない。一方で、二次調査の実施には倫理審査の承認が必要である。したがって、研究計画書に記載すべき内容は、二次調査に関する内容が中心となる。

【倫理指針：第3 適用範囲 p. 7 参照】

要点3 調査に協力する機関は「共同研究機関」に該当しない

「研究機関以外（＝協力機関）で既存の試料や情報を提供する者」すなわち、調査票に回答する者は「協力者」であり、「研究者」には該当しない。調査に協力しただけで協力機関が共同研究機関になることはなく、同様に協力者も共同研究者になることはない（**要点1：5．研究者**，**6．共同研究機関** 参照）。このことより、協力者は倫理指針に示される「研究者等の基本的責務」を有しない。

【倫理指針：第4 研究者等の基本的責務 p. 8, 9 参照】

要点4 研究責任者が倫理審査委員会での承認を得る

研究責任者は「研究者等の基本的責務」に従って研究計画書を作成し、倫理審査委員会での承認を受けて研究を実施する。研究計画書に記すべき内容は、倫理指針内の「研究計画書の記載事項」に細かく規定されている。研究責任者は、所属機関内で用いられている研究計画書のフォーマットに準じて必要事項を適切に記載する。研究計画書のサンプルを別項目として本ホームページ上で公開する。

倫理指針 第7 研究計画書に関する手続 に準拠すると、共同研究機関を有する研究の場合でも、ひとつの倫理審査委員会による一括した審査で承認を得て研究を実施できる。すなわち、研究責任者の所属施設に設置された倫理審査委員会承認を受けていれば、共同研究者が自身の所属機関での倫理審査を受ける手順を省略することができる。ただし実際には、この可否は各所属機関の倫理審査委員会規定されている指針や委員会の判断に委ねられて

いることが多い(**要点5** 参照)。

共同研究機関が個人情報を含まないデータの提供を受ける場合は、所属機関で改めて倫理審査を受ける必要はない。情報の収集・分譲を行う機関(=データベースを作成・管理する研究機関)の研究者は、データベースから個人情報を削除して(たとえば性・年齢・出身都道府県などだけが含まれるデータに加工して)データを提供する。一方で、個人情報が含まれた情報の提供を受ける場合には共同研究機関での迅速審査が必要となる。ただし、共同研究機関が協力機関を兼ねる場合には、共同研究機関での迅速審査が必要となる(要点1:6 . 共同研究機関 参照)。

【倫理指針：第4 研究者等の基本的責務 p. 8, 9 参照】

【倫理指針：第8 研究計画書の記載事項 p. 13 - 15 参照】

【倫理指針：第7 研究計画書に関する手続 p. 12, 13 参照】

要点5 協力機関での倫理審査は必須でない

倫理審査委員会での承認を得る責務を有するのは「研究者」である。協力者は「研究者等の基本的責務」を有しない(要点3 参照)。したがって、協力機関内での倫理審査は必須ではない。

ただし最近では、倫理指針に関するルールを独自に取り決めている協力機関が出てきている。たとえば、外部からのあらゆる研究協力依頼に対して、自身の所属機関での倫理審査を義務づけている協力機関もある。このような場合、協力者は自身の所属機関で規定されたルールをまず確認したうえで適切に対応すべきであろう。

【倫理指針：第4 研究者等の基本的責務 p. 8, 9 参照】

要点6 インフォームド・コンセントは簡略化できる

2種類のインフォームド・コンセントの手続きが必要である。ひとつは「協力機関における対象患者へのインフォームド・コンセント」であり、もうひとつは「研究機関における対象患者へのインフォームド・コンセント」である。

【倫理指針：「第12 インフォームド・コンセントを受ける手続き等」p. 22 - 25 参照】

1. 協力機関でのインフォームド・コンセントの手続き

倫理指針は 第12 インフォームド・コンセントを受ける手続き等 (3)他の研究機関に既存試料・情報を提供しようとする場合のインフォームド・コンセント ア(ウ) 学術研究の用に供するときその他の当該既存試料・情報を提供することに特段の理由があ

り、かつ、4 から までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開している場合であって、匿名化されているもの（どの研究対象者の試料・情報であるが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る）であること に準拠する。

協力機関が研究機関に患者情報を提供する場合、原則として、書面あるいは口頭によるインフォームド・コンセントが必要である。しかし、二次調査はこの手続きが困難な例に該当する。さらに、二次調査で扱うデータは 対応表を有する匿名化された患者情報なので、「匿名化されているもの（どの研究対象者の試料・情報であるが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る）」に該当する（**要点1：7 .匿名化** 参照）。これらのことから倫理指針 第12（3） ア(ウ) が適用される。

この要項より、協力機関では次の4つの条件をクリアすることでインフォームド・コンセントの手続きを簡略化できる。簡略化とは、書面あるいは口頭でのインフォームド・コンセントの手続きを省略できる という意味である。

- (1) 患者情報を匿名化する（対応表を適切に保管する）
- (2) 患者情報の提供に関する記録を作成し、3年間保管する
- (3) 協力機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備する
- (4) 研究の概要を対象患者に通知あるいは公開する

(1) および(4)については、次項の **要点8** および **要点9** で解説する。

(2) および(3)については、倫理指針のガイダンスに例示されているフォーマットを活用する。すなわち、2種類の書類【添付資料1および2】を適切に記載し、所属機関の長の確認（押印）を得たうえで3年間保管することでクリアできる。たとえば(3)に謳われる内容についても、2種類の書類を作成・保管すれば、その協力機関は「患者情報の提供に必要な体制および規定は整備できている」として扱われる。

2種類の書類をこのマニュアルの末尾に添付した。

- 【添付資料1】 他の研究機関へ既存試料・情報の提供に関する届出書**
- 【添付資料2】 他の研究機関への試料・情報の提供に関する記録**

2. 研究機関でのインフォームド・コンセントの手続き

一方で、研究者が行うべき手続きは、倫理指針の 第12 インフォームド・コンセントを受ける手続き等 (4) (3)の手続きに基づく既存の試料・情報の提供を受けて研究を実施しようとする場合のインフォームド・コンセント に記載されている。研究機関では、次の4つの条件をクリアすることでインフォームド・コンセントの手続きを簡略化できる。

- (5) 名称、住所、長の氏名などを記した「協力機関のリスト」作成・保管する
- (6) 協力機関が講じた(1)～(4)の措置を確認して記録に残す
- (7) 研究が終了した日から5年間、記録を保管する
- (8) 研究の概要を対象患者に通知あるいは公開する

このうち(6)については、協力機関で(2)(3)の手続きに用いた【添付資料2】の書類を複写して研究機関に送り返してもらうことで対応できる。

患者情報を提供する側(協力機関)と取得する側(研究機関)の双方で必要な手続きを簡単に表に示す。

患者情報を提供する機関 ^a	患者情報を取得する機関 ^b
* 対応表の作成および保管	* 協力機関のリスト作成および保管
* 【添付資料1】の作成および保管	* 【添付資料2】(複写)を保管
* 【添付資料2】の作成および保管	* 研究概要の通知あるいは公開
* 研究概要の通知あるいは公開	

^a 倫理指針に準じると「既存試料・情報の提供のみを行う機関」に該当 協力機関のこと

^b 倫理指針に準じると「研究機関」に該当 研究を実施する機関のこと

例外的に、共同研究機関が協力機関を兼ねることがある(要点1:6.共同研究機関 参照)。この場合、共同研究機関に所属する研究者は、自身の所属機関において倫理審査(迅速審査)を受ける必要がある(要点4 参照)。その理由は、インフォームド・コンセントに関して、準拠する倫理指針が共同研究機関と協力機関とで異なるからである。

共同研究機関では自らの研究機関において保有している既存の情報を用いて研究を実施する。したがって、共同研究機関に所属する研究者が行うべき手続きは、倫理指針の 第12 インフォームド・コンセントを受ける手続き等 (2) 自らの研究機関において保有している既存試料・情報を用いて研究を実施しようとする場合のインフォームド・コンセント イ(ウ) 当該研究に用いられる情報が(ア)又は(イ)のいずれにも該当しない場合であって、学術研究の用に供するときその他の当該情報を用いて研究を実施しようとするに特段の理由があるときは、次に掲げる の要件を満たしていること に準拠する。

研究者が行うべき具体的な手続きは (1) 対象患者に対する研究概要の通知あるいは公開 および (2) オプトアウトの機会の保障 の2点となる。

【倫理指針:「第12 インフォームド・コンセントを受ける手続き等」p. 20 - 21 参照】

要点7: 協力機関の長が手続きを把握していることが大事

患者情報の受け渡しにおいて大事なことは「協力者が協力機関の長に話を通しておく」こ

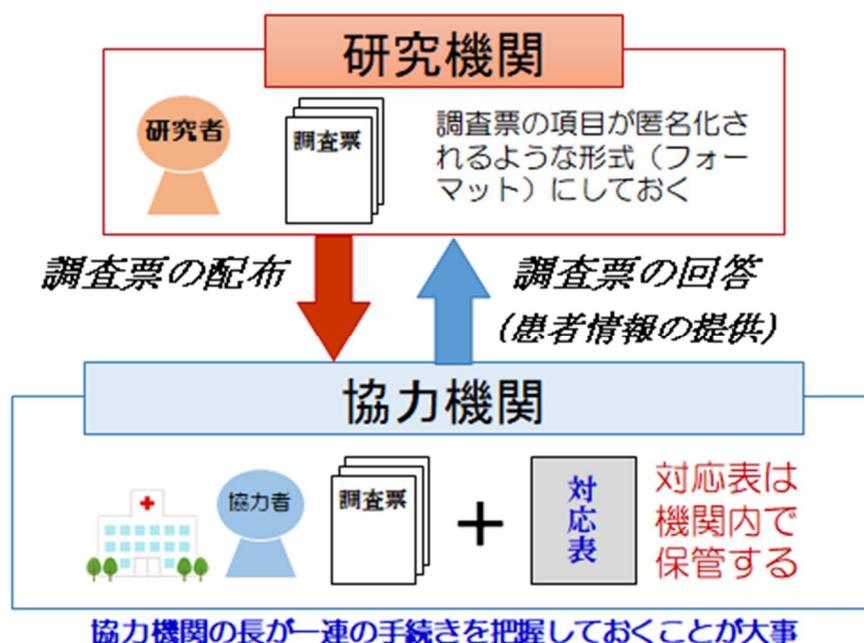
とである。すなわち、協力者から機関の長に【添付資料1および2】の書類が提出され、それを機関の長が（内容を理解して）受理するという手続きを踏むことである。

倫理指針 第12(3) ア(ウ) に示してある通り、協力機関の長が情報提供に必要な体制を整備する義務を負う。そのため、協力者（協力機関内で調査に関わる者：診療科の担当医師など）だけで手続きを行わず、所属機関の長に報告したうえで調査を実施する。

要点8： 対応表は協力機関内で保管する

二次調査の調査票と対応表の具体例については **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3版**（ . 難病の全国疫学調査の調査書類例：資料8, 9 : p. 42, 43 ） 参照。

二次調査で用いられる調査票には、個人を特定できる調査項目は存在しない。あらかじめ患者情報が匿名化されるように配慮して作成されている。対応表は、協力機関で任意に割り振った調査対象者番号とカルテ番号・氏名が照合できるようにリスト化されている。調査票回収後、特定の調査対象者番号（患者）に対して研究者側から問い合わせがあった場合に限り、協力者がその患者を同定する目的で対応表を確認する。協力者は対応表を研究者に返送せず、協力者の機関内の鍵のかかるキャビネットなどで保管する。保管の期間は、患者情報を提供した日から3年間である。対応表に関して、研究機関と協力機関との関係を図に示す。



要点9 研究内容をホームページあるいは書面の掲示で公開する

インフォームド・コンセントを簡略化するためには研究の内容を対象患者に通知あるいは

公開する必要がある（**要点 6** 参照）。具体的には、ホームページへの掲載、施設内で研究対象者が確認できる場所への書面掲示がこれに該当する。この手続きは、患者情報を提供する側（協力機関）と取得する側（研究機関）の両方ともが実施すべき必須の要項である。公開の方法は、研究機関と協力機関とで統一する必要はない。研究機関ではホームページ上で研究の概要を公開するのが一般的である。一方で、協力機関では施設内に書面を掲示して公開するほうが簡便であろう。公開すべき具体的な内容は次の通りである。

- (1) 試料・情報の利用目的および利用方法（提供する方法も含む）
- (2) 利用し、または提供する試料・情報の項目
- (3) 利用する者の範囲
- (4) 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称

協力機関における施設内での公開例（書面掲示の例）をこの手引きの末尾に示した。

【添付資料 3】 協力機関の施設内での掲示例

要点 10 倫理審査委員会には必要な関連書類をすべて提出する

倫理審査委員会での審査に必要な書類は研究計画書だけではない。調査に用いる調査票をはじめ、協力機関が用いる対応表、さらには協力機関の施設内で公表する掲示物に至るまで、研究代表者は 倫理指針に定められ、倫理審査委員会から求められる書類・資料をすべて作成し、研究計画書に添付して提出する。倫理審査に必要な書類は、多少の変更を加えただけでも再提出（再審査）が原則となるので、審査承認後に内容を勝手に修正してはいけない。

おわりに

二次調査に適用される倫理指針を一言で解釈すると「**研究対象者の関知しないところで既存の情報を使わない / 提供してはいけない**」ということである。研究者および協力者が、既存の情報を「いつ、どこから、どのようにして入手（あるいは提供）し、それらをどのように保管して、どのように研究に利用するのか」を適切に公開することが倫理指針の肝である。この趣旨を十分に理解し、適切な手続きを行うことが大事である。

実際のところ、患者情報の受け渡しに際して協力機関が実施すべき手続きは「**所定の用紙を適切に記載して保管し、研究の概要を機関内に掲示する**」だけである。所定の用紙とは、対応表と添付資料 1（届出書）および 2（記録）の 3 種類である。協力機関によっては特有のルールがあるかもしれないが、原則はそれほど煩雑ではない。研究者は、調査票に添付して 3 種類の必要書類をあらかじめ同封し、協力機関に送るほうが協力を得やすいだろう。

【添付資料1】 他の研究機関へ既存試料・情報の提供に関する届出書

倫理指針のガイダンス「第12 インフォームド・コンセントを受ける手続き等」p. 105-106 のフォーマットを加工

20XX年YY月XX日

他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書

(提供元の機関の名称)

(提供元の機関の長の氏名) 殿

報告者 所属機関：
職名：
氏名： 印

当施設における「人を対象とした医学系研究の実施に関する規程」に基づき、当施設で保有する既存試料・情報を他の研究機関へ提供いたしますので、以下のとおり(報告・申請)します。

- 添付資料
- 提供先の機関における研究計画書
 - 提供先の機関における倫理審査委員会承認の証書
 - その他 ()

1. 研究に関する事項

研究課題	〇〇病の全国疫学調査(二次調査)
研究代表者	所属研究機関： **大学**学部**学部門 氏名： *****
研究計画書に記載のある 予定研究期間	20XX年YY月ZZ日 ~ 20XX年YY月ZZ日
提供する試料・情報の項目	既存の情報(該当患者個人の年齢、性別、居住地、発病した時期、既往症、治療内容など)
提供する試料・情報の取得 の経緯	提供元の機関において診療の過程で得られた患者情報 (カルテに記載された診療情報や検査データ等)
提供方法	調査票に回答し、提供先機関に返送する (該当患者1人につき1枚)
提供先の機関	研究機関の名称： **大学**学部**学部門 責任者の職名： 〇〇 責任者の氏名： 〇〇〇△△△

【添付資料 2】 他の研究機関への試料・情報の提供に関する記録

倫理指針のガイダンス「第12 インフォームド・コンセントを受ける手続き等」p. 96 のフォーマットを加工

年 月 日

他の研究機関への試料・情報の提供に関する記録

提供先の機関の長 殿

提供元の機関 名称：*協力機関の名称および住所を記載する*
住所：
機関の長 氏名：*病院長等の氏名を記載する*
責任者 職名：*調査協力の責任者を記載する*
氏名： 印
提供先の機関 名称：*研究を実施する機関を記載する*
研究責任者 氏名：*研究代表者の氏名を記載する*

研究課題「〇〇病の全国疫学調査（二次調査）」のため、研究に用いる試料・情報を貴施設へ提供いたします。内容は以下のとおりです。

内容	詳細
提供する試料・情報の項目	既存の情報 （該当患者個人の年齢、性別、居住地、発病した時期、既往症、治療内容など）
取得の経緯	提供元の機関において診療の過程で得られた患者情報（カルテに記載された診療情報や検査データ等）
同意の取得状況	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし（倫理指針：第12（3）ア(イ)に準拠）
匿名化の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり（対応表の作成の有無： <input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし） <input type="checkbox"/> なし

以 上

【添付資料3】 協力機関の施設内での掲示例

20XX年YY月ZZ日

〇〇病の患者様へのお知らせとお願い

当診療科では、厚生労働省の研究班が実施する「〇〇病の全国疫学調査」に協力しております。この調査で得られた成果は、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。当診療科に〇〇病で通院中の患者様のうち、20XX年～20YY年の期間に受診された方について、調査へのご協力を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

- ◆ あなた個人に対してお電話やお手紙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した過去の検査結果や治療内容などを、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**大学**学部**学部門（調査実施機関名）へ送られます。
- ◆ あなたの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。

〒 999-9999

研究機関の住所

〇〇病の全国疫学調査事務局 担当：研究代表者の氏名

電話番号：9999-99-9999（内線：9999）

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

〇〇病のXXを目指した調査研究班

研究代表者： 氏名（**大学**学部**学部門）

疫学調査担当： 氏名（**大学**学部**学部門）

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（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）

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（H29-難治等(難)-一般-057）
分担研究報告書

難病の全国疫学調査：現在の実施体制と今後について
班員を対象としたアンケートより

研究分担者：福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：森 満（北海道千歳リハビリテーション大学）
研究協力者：橋本 修二（藤田保健衛生大学医学部衛生学講座）
研究協力者：村上 義孝（東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野）
研究協力者：上原 里程（埼玉県立大学保健医療福祉部健康開発学科）
研究協力者：佐伯 圭吾（奈良県立医科大学疫学・予防医学講座）
研究協力者：杉浦 和子（名古屋市立大学大学院看護学研究科・看護学部）
研究協力者：高谷里依子（千葉大学医学部小児科）
研究協力者：石川 鎮清（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）
研究協力者：松原 優里（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）
研究協力者：牧野 伸子（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）
研究代表者：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：本研究班では、難病の頻度・分布を明らかにするため、臨床班と共同で多数の「難病の全国疫学調査」を実施してきた。実施体制については、当初行われていた「疫学班班長あるいは疫学班班員の所属施設（大学内）に恒常的に調査事務局を置く」ことが難しくなったため、2011（平成23）年度～2015（平成27）年度の期間は、CRO（医薬品開発業務受託機関）一社と業務委託契約を締結し、調査事務局業務の委託を開始した。しかし、2016（平成28）年度以降はその形も困難になり、現在は、臨床班の体制や経験、調査の規模に応じて、業務委託の可否を個別に判断しつつ進めている状況である。

今回、全国疫学調査の実施体制の現状と、今後に向けての見解を把握するため、本研究班班員のうち、今年度の班会議で全国疫学調査に関する演題を発表した10人を対象にアンケート調査を実施した。

1）調査における作業分担のパターン：「疫学班が業務の大部分を担当」が最も多く、「臨床班が業務の大部分を担当」「疫学班と臨床班が業務をほぼ折半して担当」が続いた。業務委託（発注）は、書式の印刷、調査票の発送といった項目について行われていることが多かった。なお、「臨床班が業務の大部分を担当」のパターンでは、業務委託（発注）を行わずに調査を遂行できた事例もあった。

2）調査事務局の設置機関に関する見解：「疫学班、臨床班を問わず、班長の所属施設が良い」という意見が多かった。一方、疫学班リエゾンの所属施設、あるいは、臨床班班員の所属施設が良いとする意見もあり、当該班員が同様の調査経験を有しているか否かが重要になると考えられた。

3）作業分担、調査事務局の設置機関ともに、あらかじめ固定しておくのではなく、個別の状況に応じて都度柔軟に判断するという方針も十分現実的であることが明らかとなった。その判断にあたり、本アンケートの結果は有用な事例集となると考えられた。

A．研究目的

難病の疫学に関する研究班（以下、疫学班）は、厚生省（当時）の研究班として 1972（昭和 47）年度に発足した。1982（昭和 57）年度以降は、難病ごとに設けられた臨床班と共同で、多数の難病について全国疫学調査を実施し、国内の患者数や臨床疫学像を明らかにしてきた¹⁾。当該調査の実施体制については、当初行われていた「疫学班班長あるいは疫学班班員の所属施設（大学内）に恒常的に調査事務局を置く」ことが難しくなったため、2011（平成 23）年度に疫学班と CRO（医薬品開発業務受託機関）一社が業務委託契約を締結し、調査事務局業務および統計解析業務の一部について委託を開始した。しかし、同社の組織改編、研究班における財源状況などにより、2016（平成 28）年度以降はその形も難しくなった。以後に実施の全国疫学調査は、臨床班の体制や経験、調査の規模に応じて、他社への業務委託の可否を個別に判断しつつ進めてきた。

2015（平成 27）年 1 月 1 日に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）の下、現在、306 疾病が指定難病となっている。国内の患者数が未だ明らかでない疾患も多数あることから、難病の全国疫学調査の需要はますます高まると予想される。今後の全国疫学調査の実施体制を考える基礎資料とするため、現状と見解を把握する目的で、疫学班班員を対象にアンケート調査を実施したので報告する。

B．研究方法

アンケートの対象は、2017（平成 29）年度の疫学班班会議（2017 [平成 29] 年 12 月 15 日開催）において、難病の全国疫学調査に関する演題を発表した班員 10 人である。2018（平成 30）年 3 月上旬に、メールにて調査趣旨を説明し、アンケートへの回答を依頼した。班員の判断により、臨床班で中心的役割を担った担当者が回答することも可とした。

アンケート内容は下記の 2 種類である。

（1）調査の作業分担について

以下の項目について回答を依頼した。

- ・ 調査対象疾患名
- ・ 実施年
- ・ 臨床班名
- ・ 一次調査の送付件数

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

（2）調査事務局の設置機関について

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

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

（1）調査の作業分担について

10 人中、9 人から回答が得られた（1 人については、「班会議で調査計画を発表後、具体的な作業が進んでいない」ため回答得られず）。なお、現在実施中、あるいはこれから実施の調査のうち、現時点の予想に基づく作業分担案について情報が得られた場合は、実施実績と同じ扱いで集計した。

回答結果を、【調査事例 1～9】として示す。作業分担のパターンは下記の 3 種類に大別された。のパターンが最も多く、と続いた。

疫学班が業務の大部分を担当：4 件【調査事例 1、6、7、9】

臨床班が業務の大部分を担当：3 件【調査事例 2、3、8】

疫学班と臨床班が業務をほぼ折半して担当：2 件【調査事例 4、5】

のパターンでは、下記の業務を業者に委託（発注）していた。

- ・ 書式の作成

- ・ 書式の印刷
- ・ 調査票の発送
- ・ 調査票の回収
- ・ データ入力
- ・ 調査票の記載不備の確認

のパターンのうち、【調査事例 2】と【調査事例 8】では、業務委託（発注）を行っていなかった。この理由として、臨床班における人力的なリソースが豊富であった、臨床班がこれまでの経験を十分有していたなどの情報が寄せられた（【調査事例 3】については委託・発注状況不明）。疫学班が担当した業務内容は、データベースからの対象抽出、患者数の推計、二次調査のデータ分析、などであった。

のパターンでは、下記の業務を業者に委託（発注）していた。

- ・ 書式の印刷
- ・ 調査票の発送

今後の調査で、「委託（業務発注）したほうがよい」と思われる作業項目については、10人中5人が回答した。集計結果を表1に示す。過半数（3人以上）が「委託（業務発注）したほうがよい」と回答した項目は下記の通りであった。

【一次調査】

- ・ 書式の印刷
- ・ 返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き
- ・ 調査票の発送
- ・ 調査票の回収
- ・ 調査票の情報入力
- ・ 礼状の発送

【二次調査】

- ・ 発送リストの作成
- ・ 書式の印刷
- ・ 返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き
- ・ 調査票の発送
- ・ 調査票の回収
- ・ 調査票の情報入力
- ・ 礼状の発送
- ・ 調査票の記載不備の補完依頼発送

（2）調査事務局の設置機関について

10人中9人から回答が得られた（1人については、「初めての全国疫学調査であり、現

在進めている段階なのでわからない」ため回答得られず）。

回答のまとめを表2に示す。「疫学班班長の所属施設」と回答した者が3人、「臨床班班長の所属施設」と回答した者が1人、「疫学班・臨床班を問わず、班長の所属施設」と回答した者が2人であった。すなわち、「疫学班、臨床班を問わず、班長の所属施設が良い」という回答が最も多かった（計6人）。

班長所属施設以外とした回答は3人あり、「疫学班リエゾンの所属施設」が1人、「臨床班班員（班長含む）の所属施設」が1人、「両班での話し合いにより決めるのが良い」が1人であった。

疫学班での設置が良いとする意見の理由は、「重複する作業があるため、一元化したほうが作業の効率化が見込める」「本来の得意分野であり、実績やノウハウがある」などであった。臨床班での設置が良いとする理由は、「調査を依頼する医療機関との関連が深く、調査が実施しやすい」「同様の疫学調査を担当する臨床班研究分担者の所属施設に、事務局を設置した事例がある」などであった。

D. 考察

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

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

3) 今回のアンケートにより、上記1) 2) にまとめたような一定の傾向が見いだされた

ものの、作業分担、調査事務局の設置機関とともに、あらかじめ固定しておくのではなく、個別の状況に応じて都度柔軟に判断するという方針も十分現実的であることが明らかとなった。その判断にあたり、本アンケートの結果は有用な事例集となるだろう。なお、アンケート対象となった調査の一部は現在実施中であることから、調査終了時の担当者の見解は、今回の回答内容とは異なる可能性がある。

E．結論

難病の全国疫学調査の今後の実施体制を考えるにあたり、現状の把握と今後に関する見解を集約する目的で、班員を対象にアンケート調査を実施した。本結果は、今後の体制を考えるにあたり有用な事例集となると考えられた。

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

*健康危険情報

なし

(参考文献)

1. 中村好一, 廣田良夫, 監修. 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・解析に関する研究班, 2017.

【調査事例1】（臨床班と疫学班の両方に所属する研究協力者が回答）

調査対象疾患名 女性ホルモン剤に関する全国疫学調査(女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究)
 実施年 2013年9月～2015年5月

臨床班名 血液凝固異常症に関する調査研究

一次調査 送付件数 9,300 件
 二次調査 送付件数 540 件

作業分担等

(1)作業分担

- ・ 臨床班、疫学班、委託業者の別に、担当項目に「○」を入力
- ・ 実施していない項目には、「-」を入力

(2)今後の調査で、委託(業務発注)したほうがよいと思われる項目

- ・ あてはまると思われる項目に「○」を入力

調査の段階	作業項目	作業分担				今後の調査で、「委託(業務発注)したほうがよい」と思われる項目【注】
		臨床班	疫学班	実務担当者*1	委託業者	
全体の準備	調査対象疾患の選定	○	○			
	調査対象期間の選定	○	○			
	診断基準の確定	○	○			
	調査対象診療科の選定	○	○			
	特別階層病院の選定	○	○			
	調査対象診療科を無作為抽出するためのデータベース準備	○	○			
一次調査の準備	倫理審査	○	○			
	調査対象診療科の抽出：無作為抽出	○	○			
	調査対象診療科の抽出：大学病院の診療科名の整理	○	○			
	発送リストの作成	○	○			
	書式の作成	○	○			
	書式の印刷				○	
一次調査(初回依頼)実施	返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き	○	○			
	発送	○	○		○	
	調査票の回収	○				
	調査票の情報入力	○				
	礼状発送(患者なし診療科)	○				
	調査対象診療科からの質問対応	○				
一次調査(再依頼)実施	発送	○				
	調査票回収	○				
	調査票の情報入力	○				
	礼状発送(患者なし診療科)	○				
	調査対象診療科からの質問対応	○				
	調査票の記載不備の確認					
二次調査の準備	調査票の記載不備の補完依頼発送					
	調査票の記載不備の補完情報入力					
	発送リストの作成	○				
	書式の作成					
二次調査の実施	書式の印刷					
	返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き					
	発送					
	調査票の回収					
	調査票の情報入力					
	礼状発送(回答あり診療科)					
	調査対象診療科からの質問対応					
	調査票の記載不備の補完依頼発送					
集計・データ分析	調査票の記載不備の補完情報入力					
	一次調査の集計					
	患者数の推計(粗)					
	重複率、診断適格率の確認と算出					
	患者数の推計(補正)					
二次調査のデータ分析						

*1 臨床班と疫学班の両方に所属する研究協力者。資料作成～選定、抽出、印刷物のすべてを作成し、研究班の先生・業者に確認・相談し進めた。

【注】

「今後の調査で、委託(業務発注)したほうがよい」と思われる項目については、調査規模・委託業者との調整・予算との調整によるものだと考える。

本調査では、実務担当者が抱える作業が大変多かった。

負担軽減のためにも、調査リスト作成から発送については、一時的な人員の確保(最低でも5人多くて10人)ができれば良いと考える。

この他、調査期間に余裕がなければ、常時2人に加え一時的な人員確保ができれば可能と思われる。

【調査事例2】（臨床班事務局が回答）

調査対象疾患名	四肢形成不全
実施年	2016年
臨床班名	四肢形成不全の全国疫学調査
一次調査 送付件数	2,283 件
二次調査 送付件数	162 件

作業分担等

(1) 作業分担

- ・ 臨床班、疫学班、委託業者の別に、担当項目に「○」を入力
- ・ 実施していない項目には、「-」を入力

(2) 今後の調査で、委託(業務発注)したほうがよいと思われる項目

- ・ あてはまると思われる項目に「○」を入力

調査の段階	作業項目	作業分担			今後の調査で、 「委託(業務発注) したほうがよい」と 思われる項目
		臨床班	疫学班	委託業者	
全体の準備	調査対象疾患の選定	○	-	-	
	調査対象期間の選定	○	-	-	
	診断基準の確定	○	-	-	
	調査対象診療科の選定	○	-	-	
	特別階層病院の選定	○	-	-	
	調査対象診療科を無作為抽出するためのデータベース準備	-	○	-	
	倫理審査	○	-	-	
一次調査の準備	調査対象診療科の抽出 : 無作為抽出	○	○	-	
	調査対象診療科の抽出 : 大学病院の診療科名の整理	○	-	-	
	発送リストの作成	○	-	-	
	書式の作成	○	-	-	
	書式の印刷	○	-	-	○
	返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き	○	-	-	○
一次調査(初回依頼)実施	発送	○	-	-	○
	調査票の回収	○	-	-	
	調査票の情報入力	○	-	-	○
	礼状発送(患者なし診療科)	○	-	-	○
	調査対象診療科からの質問対応	○	-	-	
一次調査(再依頼)実施	発送	○	-	-	○
	調査票回収	○	-	-	○
	調査票の情報入力	○	-	-	○
	礼状発送(患者なし診療科)	-	-	-	○
	調査対象診療科からの質問対応	○	-	-	
二次調査の準備	発送リストの作成	○	-	-	○
	書式の作成	○	-	-	
	書式の印刷	○	-	-	○
	返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き	○	-	-	○
二次調査の実施	発送	○	-	-	○
	調査票の回収	○	-	-	○
	調査票の情報入力	○	-	-	○
	礼状発送(回答あり診療科)	-	-	-	○
	調査対象診療科からの質問対応	○	-	-	
	調査票の記載不備の確認	○	-	-	
	調査票の記載不備の補充依頼発送	-	-	-	○
	調査票の記載不備の補充情報入力	-	-	-	○
集計・データ分析	一次調査の集計	○	-	-	○
	患者数の推計(粗)	○	○	-	
	重複率、診断適格率の確認と算出	○	○	-	
	患者数の推計(補正)	○	○	-	
	二次調査のデータ分析	○	○	-	

【調査事例3】（疫学班リエゾンが回答）

調査対象疾患名 ライソゾーム病およびペルオキシゾーム病
 実施年 2016年（一次調査：臨床班が実施）、2018年

臨床班名 ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究

一次調査 送付件数 13,304 件
 二次調査 送付件数 （現在実施中であり、送付数は未確定）

作業分担等

(1) 作業分担

- ・ 臨床班、疫学班、委託業者の別に、担当項目に「○」を入力
- ・ 実施していない項目には、「-」を入力

(2) 今後の調査で、委託（業務発注）したほうがよいと思われる項目

- ・ あてはまると思われる項目に「○」を入力

調査の段階	作業項目	作業分担 [注]			今後の調査で、「委託（業務発注）したほうがよい」と思われる項目
		臨床班	疫学班	委託業者	
全体の準備	調査対象疾患の選定	○	-		
	調査対象期間の選定	○	-		
	診断基準の確定	○	-		
	調査対象診療科の選定	○	-		
	特別階層病院の選定	-	-		
	調査対象診療科を無作為抽出するためのデータベース準備	○	-		
	倫理審査	○	-		
一次調査の準備	調査対象診療科の抽出：無作為抽出	○	-		
	調査対象診療科の抽出：大学病院の診療科名の整理	○	-		
	発送リストの作成	○	-		
	書式の作成	○	-		
	書式の印刷	○	-		
	返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き	○	-		
一次調査（初回依頼）実施	発送	○	-		
	調査票の回収	○	-		
	調査票の情報入力	○	-		
	礼状発送（患者なし診療科）	○	-		
	調査対象診療科からの質問対応	○	-		
一次調査（再依頼）実施	発送	○	-		
	調査票回収	○	-		
	調査票の情報入力	○	-		
	礼状発送（患者なし診療科）	○	-		
	調査対象診療科からの質問対応	○	-		
二次調査の準備	発送リストの作成	○	-		
	書式の作成	○	-		
	書式の印刷	○	-		
	返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き	○	-		
二次調査の実施	発送	○	-		
	調査票の回収	-	-		
	調査票の情報入力	-	-		
	礼状発送（回答あり診療科）	-	-		
	調査対象診療科からの質問対応	-	-		
	調査票の記載不備の確認	-	-		
	調査票の記載不備の補完依頼発送	-	-		
	調査票の記載不備の補完情報入力	-	-		
集計・データ分析	一次調査の集計	○	-		
	患者数の推計（粗）	-	○		
	重複率、診断適格率の確認と算出	-	-		
	患者数の推計（補正）	-	-		
	二次調査のデータ分析	-	-		

[注]

臨床班から疫学班に研究協力依頼があったのは、臨床班が一次調査の集計を終えた時点であった。

そのため、疫学班として協力したのは、一次調査に基づく患者推計以降である。

委託業者については臨床班から情報を得ていないため、記載なし。

【調査事例4】（疫学班にも所属する臨床班班員が回答）

調査対象疾患名 偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症
 実施年 2017年度

臨床班名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

一次調査 送付件数 3,509 件
 二次調査 送付件数 (未実施)

作業分担等

(1) 作業分担

- ・ 臨床班、疫学班、委託業者の別に、担当項目に「○」を入力
- ・ 実施していない項目には、「-」を入力

(2) 今後の調査で、委託(業務発注)したほうがよいと思われる項目

- ・ あてはまると思われる項目に「○」を入力

調査の段階	作業項目	作業分担			今後の調査で、「委託(業務発注)したほうがよい」と思われる項目
		臨床班	疫学班	委託業者	
全体の準備	調査対象疾患の選定	○			
	調査対象期間の選定	○			
	診断基準の確定	○			
	調査対象診療科の選定	○			
	特別階層病院の選定	○			
	調査対象診療科を無作為抽出するためのデータベース準備 倫理審査		○		
一次調査の準備	調査対象診療科の抽出 : 無作為抽出		○		
	調査対象診療科の抽出 : 大学病院の診療科名の整理		○		
	発送リストの作成		○		
	書式の作成	○			
	書式の印刷			○	○
	返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き	○			
一次調査(初回依頼)実施	発送			○	○
	調査票の回収	○			
	調査票の情報入力	○			
	礼状発送(患者なし診療科)	-			
	調査対象診療科からの質問対応	○			
一次調査(再依頼)実施	発送	-			
	調査票回収	-			
	調査票の情報入力	-			
	礼状発送(患者なし診療科)	-			
	調査対象診療科からの質問対応	-			
二次調査の準備	発送リストの作成	-			
	書式の作成	-			
	書式の印刷	-			
	返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き	-			
二次調査の実施	発送	-			
	調査票の回収	-			
	調査票の情報入力	-			
	礼状発送(回答あり診療科)	-			
	調査対象診療科からの質問対応	-			
	調査票の記載不備の確認	-			
	調査票の記載不備の補完依頼発送	-			
	調査票の記載不備の補完情報入力	-			
集計・データ分析	一次調査の集計	○			
	患者数の推計(粗)	-			
	重複率、診断適格率の確認と算出	-			
	患者数の推計(補正)	-			
	二次調査のデータ分析	-			

【調査事例5】（疫学班リエゾンが回答）

調査対象疾患名 巨細胞性血管炎 高安血管炎
 実施年 2018年度

臨床班名 難治性血管炎に関する調査研究班

一次調査 送付件数 3,887 件

二次調査 送付件数 (未実施)

作業分担等

(1) 作業分担

- ・臨床班、疫学班、委託業者の別に、担当項目に「○」を入力
- ・実施していない項目には、「-」を入力

(2) 今後の調査で、委託（業務発注）したほうがよいと思われる項目

- ・あてはまると思われる項目に「○」を入力

調査の段階	作業項目	作業分担			今後の調査で、「委託（業務発注）したほうがよい」と思われる項目
		臨床班	疫学班	委託業者	
全体の準備	調査対象疾患の選定	○			
	調査対象期間の選定	○	○		
	診断基準の確定	○	○		
	調査対象診療科の選定	○			
	特別階層病院の選定	○			
	調査対象診療科を無作為抽出するためのデータベース準備 倫理審査	○	○		
一次調査の準備	調査対象診療科の抽出 : 無作為抽出		○		
	調査対象診療科の抽出 : 大学病院の診療科名の整理		○		
	発送リストの作成	-			
	書式の作成	-			
	書式の印刷	-			
	返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き	-			
一次調査(初回依頼)実施	発送	-			
	調査票の回収	-			
	調査票の情報入力	-			
	礼状発送(患者なし診療科)	-			
	調査対象診療科からの質問対応	-			
一次調査(再依頼)実施	発送	-			
	調査票回収	-			
	調査票の情報入力	-			
	礼状発送(患者なし診療科)	-			
	調査対象診療科からの質問対応	-			
二次調査の準備	発送リストの作成	-			
	書式の作成	-			
	書式の印刷	-			
	返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き	-			
二次調査の実施	発送	-			
	調査票の回収	-			
	調査票の情報入力	-			
	礼状発送(回答あり診療科)	-			
	調査対象診療科からの質問対応	-			
	調査票の記載不備の確認	-			
	調査票の記載不備の補完依頼発送	-			
	調査票の記載不備の補完情報入力	-			
集計・データ分析	一次調査の集計	-			
	患者数の推計(粗)	-			
	重複率、診断適格率の確認と算出	-			
	患者数の推計(補正)	-			
	二次調査のデータ分析	-			

【調査事例6】（疫学班リエゾンが回答）

調査対象疾患名 難治性炎症性腸管障害希少疾患(クローンカイト・カナダ症候群、非特異性多発性小腸潰瘍症、腸管型ペーチェット病)
 実施年 2018年

臨床班名 難治性炎症性腸管障害研究班

一次調査 送付件数 3,741 件
 二次調査 送付件数 (未実施、回答時点で実施計画なし)

作業分担等

(1) 作業分担

- ・ 臨床班、疫学班、委託業者の別に、担当項目に「○」を入力
- ・ 実施していない項目には、「-」を入力

(2) 今後の調査で、委託(業務発注)したほうがよいと思われる項目

- ・ あてはまると思われる項目に「○」を入力

調査の段階	作業項目	作業分担			今後の調査で、 委託(業務発注) したほうがよい、 と思われる項目
		臨床班	疫学班	委託業者	
全体の準備	調査対象疾患の選定	○	-		
	調査対象期間の選定	○	○		
	診断基準の確定	○			
	調査対象診療科の選定	○	○		
	特別階層病院の選定		○		
	調査対象診療科を無作為抽出するためのデータベース準備 倫理審査		○		
一次調査の準備	調査対象診療科の抽出 : 無作為抽出		○		
	調査対象診療科の抽出 : 大学病院の診療科名の整理		○		
	発送リストの作成		○		
	書式の作成		○	○	○
	書式の印刷			○	○
	返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き		○	-	
一次調査(初回依頼)実施	発送			○	○
	調査票の回収		○	-	
	調査票の情報入力			○	○
	礼状発送(患者なし診療科)			○	○
	調査対象診療科からの質問対応		○		
一次調査(再依頼)実施	発送			○	○
	調査票回収		○		
	調査票の情報入力			○	○
	礼状発送(患者なし診療科)			○	○
	調査対象診療科からの質問対応		○		
二次調査の準備	発送リストの作成				
	書式の作成				
	書式の印刷				
	返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き				
二次調査の実施	発送				
	調査票の回収				
	調査票の情報入力				
	礼状発送(回答あり診療科)				
	調査対象診療科からの質問対応				
	調査票の記載不備の確認				
	調査票の記載不備の補充依頼発送				
	調査票の記載不備の補充情報入力				
集計・データ分析	一次調査の集計		○		
	患者数の推計(粗)		○		
	重複率、診断適格率の確認と算出		-		
	患者数の推計(補正)				
	二次調査のデータ分析				

【調査事例7】（疫学班リエゾンが回答）

調査対象疾患名 強直性脊椎炎
実施年 2018年

臨床班名 脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究

一次調査 送付件数 2,253 件
二次調査 送付件数 630 件（予定）

作業分担等

(1) 作業分担

- ・ 臨床班、疫学班、委託業者の別に、担当項目に「○」を入力
- ・ 実施していない項目には、「-」を入力

(2) 今後の調査で、委託（業務発注）したほうがよいと思われる項目

- ・ あてはまると思われる項目に「○」を入力

調査の段階	作業項目	作業分担			今後の調査で、 「委託（業務発注） したほうがよい」と 思われる項目
		臨床班	疫学班	委託業者	
全体の準備	調査対象疾患の選定	○			
	調査対象期間の選定		○		
	診断基準の確定	○			
	調査対象診療科の選定	○	○		
	特別階層病院の選定	○	○		
	調査対象診療科を無作為抽出するためのデータベース準備 倫理審査	○	○		○
一次調査の準備	調査対象診療科の抽出：無作為抽出		○		○
	調査対象診療科の抽出：大学病院の診療科名の整理		○		○
	発送リストの作成		○		○
	書式の作成		○		
	書式の印刷		○		○
	返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き	○	○		○
一次調査（初回依頼）実施	発送		○		○
	調査票の回収		○		○
	調査票の情報入力			○	○
	礼状発送（患者なし診療科）		○		○
	調査対象診療科からの質問対応	○	○		
一次調査（再依頼）実施	発送		○		○
	調査票回収		○		○
	調査票の情報入力			○	○
	礼状発送（患者なし診療科）		○		○
	調査対象診療科からの質問対応	○	○		
二次調査の準備	発送リストの作成		○		○
	書式の作成	○	○		
	書式の印刷		-	○	○
	返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き	○	○		○
二次調査の実施	発送		○		○
	調査票の回収		○		○
	調査票の情報入力			○	○
	礼状発送（回答あり診療科）		-		○
	調査対象診療科からの質問対応	○	○		
	調査票の記載不備の確認		○	○	○
	調査票の記載不備の補充依頼発送		○		○
	調査票の記載不備の補充情報入力		○	○	○
集計・データ分析	一次調査の集計		○		
	患者数の推計（粗）		○		
	重複率、診断適格率の確認と算出		○		
	患者数の推計（修正）		○		
	二次調査のデータ分析	○	○		

【調査事例 8】（疫学班リエゾンが回答）

調査対象疾患名 自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎
 実施年 2018年

臨床班名 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班

一次調査 送付件数 1,809 件

二次調査 送付件数 (未実施)

作業分担等

(1) 作業分担

- ・ 臨床班、疫学班、委託業者の別に、担当項目に「○」を入力
- ・ 実施していない項目には、「-」を入力

(2) 今後の調査で、委託(業務発注)したほうがよいと思われる項目

- ・ あてはまると思われる項目に「○」を入力

調査の段階	作業項目	作業分担			今後の調査で、 委託(業務発注) したほうがよい、と 思われる項目
		臨床班	疫学班	委託業者	
全体の準備	調査対象疾患の選定	○			
	調査対象期間の選定	○			
	診断基準の確定	○			
	調査対象診療科の選定	○			
	特別階層病院の選定	○			
	調査対象診療科を無作為抽出するためのデータベース準備	○	○		
	倫理審査	○	○		
一次調査の準備	調査対象診療科の抽出 : 無作為抽出	○	○		
	調査対象診療科の抽出 : 大学病院の診療科名の整理	○	○		
	発送リストの作成	○			
	書式の作成	○			
	書式の印刷	○			
	返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き	○			
一次調査(初回依頼)実施	発送	○			
	調査票の回収	○			
	調査票の情報入力	○			
	礼状発送(患者なし診療科)	○			
	調査対象診療科からの質問対応	○			
一次調査(再依頼)実施	発送	○			
	調査票回収	○			
	調査票の情報入力	○			
	礼状発送(患者なし診療科)	○			
	調査対象診療科からの質問対応	○			
二次調査の準備	発送リストの作成	-			
	書式の作成	-			
	書式の印刷	-			
	返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き	-			
二次調査の実施	発送	-			
	調査票の回収	-			
	調査票の情報入力	-			
	礼状発送(回答あり診療科)	-			
	調査対象診療科からの質問対応	-			
	調査票の記載不備の確認	-			
	調査票の記載不備の補充依頼発送	-			
	調査票の記載不備の補充情報入力	-			
集計・データ分析	一次調査の集計	○	○		
	患者数の推計(粗)	○	○		
	重複率、診断適格率の確認と算出	○			
	患者数の推計(補正)	○	○		
	二次調査のデータ分析	-			

【調査事例9】（疫学班リエゾンが回答）

調査対象疾患名 色素性乾皮症
 実施年 2018年

臨床班名 “神経皮膚症候群に関する診療科横断的な体制の確立” 研究事業

一次調査 送付件数 (未実施)
 二次調査 送付件数 (未実施)

作業分担等

(1) 作業分担

- ・ 臨床班、疫学班、委託業者の別に、担当項目に「○」を入力
- ・ 実施していない項目には、「-」を入力

(2) 今後の調査で、委託(業務発注)したほうがよいと思われる項目

- ・ あてはまると思われる項目に「○」を入力

調査の段階	作業項目	作業分担【注】			今後の調査で、「委託(業務発注)したほうがよい」と思われる項目
		臨床班	疫学班	委託業者	
全体の準備	調査対象疾患の選定	○	○		
	調査対象期間の選定	○	○		
	診断基準の確定	○			
	調査対象診療科の選定	○			
	特別階層病院の選定	○			
	調査対象診療科を無作為抽出するためのデータベース準備		○		
	倫理審査	○	○		
一次調査の準備	調査対象診療科の抽出 : 無作為抽出		○		○
	調査対象診療科の抽出 : 大学病院の診療科名の整理		○		○
	発送リストの作成		○		○
	書式の作成		○		○
	書式の印刷			○	○
	返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き	○	○		○
一次調査(初回依頼)実施	発送			○	○
	調査票の回収			○	○
	調査票の情報入力			○	○
	礼状発送(患者なし診療科)			○	○
	調査対象診療科からの質問対応	○	○		
一次調査(再依頼)実施	発送		○	○	○
	調査票回収			○	○
	調査票の情報入力			○	○
	礼状発送(患者なし診療科)		○	○	○
	調査対象診療科からの質問対応	○	○		
二次調査の準備	発送リストの作成		○		○
	書式の作成			○	○
	書式の印刷		○		○
	返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き	○	○		○
二次調査の実施	発送			○	○
	調査票の回収			○	○
	調査票の情報入力			○	○
	礼状発送(回答あり診療科)			○	○
	調査対象診療科からの質問対応	○	○		
	調査票の記載不備の確認		○		○
	調査票の記載不備の補完依頼発送		○	○	○
調査票の記載不備の補完情報入力		○	○		
集計・データ分析	一次調査の集計		○		○
	患者数の推計(粗)		○		
	重複率、診断適格率の確認と算出		○		
	患者数の推計(補正)		○		
	二次調査のデータ分析	○	○		

【注】 作業分担は、現時点での予想に基づくものである。今後、臨床班と協議して分担を決定する。

表 1. 「今後の調査で、委託（業務発注）したほうがよい」と思われる作業項目

調査の段階	作業項目	今後の調査で、「委託（業務発注）したほうがよい」と回答した人数 (N=5)
全体の準備	調査対象疾患の選定	
	調査対象期間の選定	
	診断基準の確定	
	調査対象診療科の選定	
	特別階層病院の選定	
	調査対象診療科を無作為抽出するためのデータベース準備	1
	倫理審査	
一次調査の準備	調査対象診療科の抽出 : 無作為抽出	2
	調査対象診療科の抽出 : 大学病院の診療科名の整理	2
	発送リストの作成	2
	書式の作成	2
	書式の印刷	5
	返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き	3
一次調査(初回依頼)実施	発送	5
	調査票の回収	2
	調査票の情報入力	4
	礼状発送(患者なし診療科)	4
	調査対象診療科からの質問対応	
一次調査(再依頼)実施	発送	4
	調査票回収	3
	調査票の情報入力	4
	礼状発送(患者なし診療科)	4
	調査対象診療科からの質問対応	
二次調査の準備	発送リストの作成	3
	書式の作成	1
	書式の印刷	3
	返送される調査票の、料金受取人払い・料金後納などの手続き	3
二次調査の実施	発送	3
	調査票の回収	3
	調査票の情報入力	3
	礼状発送(回答あり診療科)	3
	調査対象診療科からの質問対応	
	調査票の記載不備の確認	2
	調査票の記載不備の補完依頼発送	3
	調査票の記載不備の補完情報入力	2
集計・データ分析	一次調査の集計	2
	患者数の推計(粗)	
	重複率、診断適格率の確認と算出	
	患者数の推計(補正)	
	二次調査のデータ分析	

集計対象：アンケートを依頼した 10 人中、回答が得られた 5 人。

黄色は、過半数（3 人以上）が「委託（業務発注）したほうがよい」と回答した項目。

表 2. 「調査事務局業務を委託しない場合、どこに調査事務局を置くのが最も適切と思われるか」
 についての集計結果

	人数 (N=9)	理由
1. 臨床班班長の所属施設	1	<ul style="list-style-type: none"> 調査対象疾患を治療する医師が所属する医療機関との関連が深く、調査が実施しやすいため。
2. 疫学班班長の所属施設	3	<ul style="list-style-type: none"> 複数の全国疫学調査を実施する場合、同様の作業が多くなると予想されるため。しかし、作業が膨大になると考えられるため、人員や予算の確保がなければ成り立たないであろう。 疫学班の得意分野であるため。臨床班も時間を有意義に使って研究を行えるのではないか。 疫学班リエゾンの所属施設に調査事務局を置く場合、同調査の実績やノウハウがないと実施が困難であるため。
3. 疫学班リエゾンの所属施設	1	<ul style="list-style-type: none"> 全国疫学調査は、疫学者でないと細かな点の対応ができない。また、臨床班との緊密な連携が不可欠であることから、疫学班リエゾンの所属施設が調査事務局を担当することが必須と思われる。
4. その他	4	<ul style="list-style-type: none"> 【疫学班・臨床班を問わず、班長の所属施設】 これまでの実績上、臨床班で事務作業を全て行える場合もあった。「臨床班が疫学班での作業を希望した場合のみ、疫学班で対応する」というのが現実的と考える。どちらの班に事務作業の拠点を置くかについて、疫学班リエゾンから臨床班に確認いただきたいと思う。 【疫学班・臨床班を問わず、班長の所属施設】 研究を理解している人の下で、すべてが動くため。 【臨床班の班員（班長含む）が所属する施設】 臨床班班員のうち、患者実態調査を担当する研究分担者の所属施設に、全国疫学調査の事務局を置いたケースがあった。臨床班の中で適切な施設を決めるのがよいと考える。 両班での話し合いにより決めるのが良い。

集計対象：アンケートを依頼した 10 人中、回答が得られた 9 人。

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

難治性炎症性腸管障害希少疾患(クローンカイト・カナダ症候群、非特異性多発性小腸潰瘍症、
腸管型ベーチェット病)の全国疫学調査の実査について

研究協力者：村上義孝（東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野）
研究協力者：西脇祐司（東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野）
研究協力者：大庭真梨（東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野）
研究協力者：朝倉敬子（東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野）
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：大藤さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

研究要旨：難病疫学班が作成した調査マニュアルにしたがって、難治性炎症性腸管障害希少疾患（クローンカイト・カナダ症候群、非特異性多発性小腸潰瘍症、腸管型ベーチェット病）の全国疫学調査・一次調査の計画を立案した。調査計画は倫理審査委員会の承認および調査委託契約など平行して進められ、2017年12月11日から実施した。調査診療科・対象数は内科、外科、小児科、小児外科の4科、計3,741病院であり、病院の層化無作為抽出の作業はSAS9.40によるプログラムを用い、実施した。

A．研究目的

クローンカイト・カナダ症候群、非特異性多発性小腸潰瘍症、腸管型ベーチェット病は、難治性の炎症性腸管障害をもつ希少疾患であるが、これまで日本における患者数を把握する調査が実施されていない。本年度、上記3疾患の有病者数の男女別推計を目的とした全国疫学調査を計画した。その際、病院リストから層化無作為抽出を実施したので、方法、結果について報告する。

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3版」の中の一次調査の方法に準拠することとした。調査対象期間は、2017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、鈴木班の研究者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、クローンカイト・カナダ症候群、非特異性多発性小腸潰瘍症、腸管型ベーチェット病の各疾患に合致するよう、変更を加え作成した。本調査はCROに一部受託して実施される。表に大学とCROの調査業務区分についてまとめた。大学が担当した業務は、研究計画、倫理委員会申請、病院抽出(リスト作成)、部材作成・修正、郵便局との交渉(返送分)、督促の準備(電話)、督促(郵便)、データ修正、推計、結果報告である。CROが担当した業務は、部材作成・修正、郵便局との交渉(発送分)、発送準備、発送、データ入力、督促の準備(郵便)、督促(郵便)、データ修正である。なお病院抽出(リスト作成)に際し作成したSASプログラムを付録に示した。

（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 29 年 11 月 15 日に承認された(承認番号 A17076)。

C．研究結果と考察

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、2017 年 12 月 11 日より調査開始し、2017 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する。翌年 2018 年の 1 月 26 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する予定である。

実査については東邦大学と CRO(Clinical Research Organization)との間で業務を分担し、効率的に実施した。病院抽出、有病者数推計など疫学に関わる作業は大学内で実施し、人手・時間のかかる発送準備、発送、データ入力業務はアウトソーシングする形で業者委託した。現在、発送作業が終わり返送を待つ段階であるがスムーズに実施されている。なお発送までの費用(印刷代・郵送費)が全体費用に占める割合は 30-40%であった。この費用はウェブ調査の導入により(特に印刷費・返送に係る郵送費)必要なくなり、経費削減に繋がると思われた。ウェブによる入力ページは、初期のページ作成後、維持費用による複数調査への対応が可能という利点をもつ。今回 CRO の受託を入れた全国疫学調査を実施したが、今後ウェブ調査を含めた新しい調査技術の導入が、費用削減の観点からも期待される。

D．引用文献

1. 中村好一、川村孝、福島若葉、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 3 版、平成 29 年度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・解析に関する研究班(主任研究者中村好一)。

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

表 本調査における大学、CRO（受託業者）の業務区分

業務	大学	CRO
研究計画		
倫理委員会申請		
病院抽出(リスト作成)		
部材作成・修正		
郵便局との交渉	(返送)	(発送)
発送準備		
発送		
データ入力		
督促の準備	(電話)	(郵便)
督促(郵便)		
督促(電話)		
データ修正		
推計		
結果報告		

付録 病院抽出(リスト作成)に用いた SAS プログラム

```

proc surveysselect data=naika out=naika_select
  method=srs
  rate=(0.05
    0.10
    0.20
    0.40
    0.80
    1.00)
  reps=1
  outall
  seed=123;
  strata kibo;
run;

```

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（H29-難治等(難)-一般-057）
分担研究報告書

難治性の肝・胆道疾患の全国疫学調査（2017～2018年）の進捗状況

研究協力者：森 満（北海道千歳リハビリテーション大学）

研究協力者：田中 篤（帝京大学医学部内科学講座）

研究要旨：難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班と共同して自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎の全国疫学調査を2017年から2018年までに行っている。成人の層では、8区分した5,455施設から1,065施設が抽出・選定された（抽出率19.5%）。小児の層では、8区分した2,422施設から744施設が抽出・選定された（抽出率30.7%）。2017年12月15日に患者数を把握するための一次調査の書類を臨床班担当機関から各施設へ発送し、2018年2月28日までに患者数を臨床班担当機関へ報告する予定である。その後、未着施設には催促を行い、4月27日に一次調査を完了する予定である。

A．研究目的

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班（臨床班）と共同して難治性の肝・胆道疾患の一部として特定疾患に指定されている自己免疫性肝炎（autoimmune hepatitis; AIH）、原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis; PBC）、原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis; PSC）の全国疫学調査を2017年から2018年までに行っているため、その進捗状況を報告する。

B．研究方法

難病疫学研究班が2017年1月に作成した「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第3版）」（以下、マニュアル）に従って行っている。臨床班担当機関と疫学班担当機関を、それぞれ帝京大学医学部内科学講座と北海道千歳リハビリテーション大学とした。調査対象機関の選定に使用する施設抽出名簿を難病疫学研究班・研究代表者（中村好一・自治医科大学教授）から提供を受けた。対象診療科を内科、消化器内科、小児科、移植外科、その他とした。IBM SPSS ver.24の乱数による無作為抽出機能（データケースの選択 ケースの無作為抽出）を活用して、調査対象機関の無作為抽出・選定を行った。その際、調査対象機関を一般病床がある医療機関に限定した。その結果、成人の層では、マニュアルに従って8区分した5,455施設から1,065施設が抽出・選

定された（抽出率19.5%）。また、小児の層では、マニュアルに従って8区分した2,422施設から744施設が抽出・選定された（抽出率30.7%）。2017年12月15日に患者数を把握するための一次調査の書類を臨床班担当機関から各施設へ発送し、各施設はAIH、PBC、PSCのそれぞれの診断基準に基づいて、2018年2月28日までに患者数を臨床班担当機関へ報告する予定である。その後、未着施設には催促を行い、4月27日に一次調査を完了する予定である。

二次調査の書類を臨床班担当機関が一次調査で患者数の報告があった施設へ発送し、各施設が記入後に臨床班担当機関へ返送する予定である。一次調査、二次調査のデータを疫学班担当機関において集計・分析した後、臨床班担当機関と疫学班担当機関が共同で、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班と難病疫学研究班とで発表し、それらの班の報告書に公表する予定である。

（倫理面への配慮）

帝京大学医学部内科学講座と北海道千歳リハビリテーション大学それらの施設で倫理審査を申請して、それぞれ2017年8月31日と2017年10月8日に承認された。連結不可能匿名化したデータのみを扱うので、個人情報保護される。データは鍵の掛かる保管庫に厳重に保管される。

C．研究結果

現在調査が進行中であり、結果は後日報告する予定である。

D．考察

特別階層病院の選定については、臨床班担当機関による調査対象機関の最終確認が必要であることを実感した。本臨床班の前回の全国疫学調査の回収率は71%であったが、それを上回る回収率を期待している。前回の全国疫学調査に鑑みて、二次調査の対象となる症例数は、およそPBC3,500例、AIH2,500例、PSC500例と推定された。それらの数値に基づく委託可能業者の見積では、調査対象機関の抽出・選定からデータ入力までのすべての作業を委託した場合には、1,000万円以上の支出となると試算された。そのような額の支出は不可能であると判断されたことから、委託なしでの作業とした。私的な見積では、調査対象機関の抽出・選定からデータ入力までのすべての作業を委託なしで行った場合には、主として臨床班担当機関における印刷費、郵送費、人件1,000万円未満であろうと推定された。今回の調査で委託なしでの作業が可能であったのは、臨床班担当機関が過去に全国疫学調査を経験していてノウハウの蓄積があったからだろうと考えられた。一次調査票の入力も臨床班担当機関が行う方が二次調査を行う上で効率的であると判断さ

れたことから、疫学班担当機関が行う作業は、調査対象機関の無作為抽出・選定、二次調査票の入力、および、一次調査と二次調査の集計・分析、という3項目となったので、その経費は限定的であろう。

E．結論

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班と共同して、自己免疫性肝炎原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎の全国疫学調査を2017年から2018年までに行っているため、その進捗状況を報告した。

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

女性ホルモン剤使用中の血栓症に関する研究

研究協力者：尾島俊之（浜松医科大学健康社会医学教室）

研究協力者：杉浦和子（名古屋市立大学 看護学部）

研究協力者：小林隆夫（浜松医療センター 名誉院長）

研究要旨：女性ホルモン剤は配合されるプロゲステンにより第一世代製剤から、現在、第四世代製剤までが認可されている。近年、子宮内膜症、月経困難症、乳がんは増加している。2008年からは一部の製剤は保険適用になり、処方数は増加の一途を辿っている。女性ホルモン剤使用のメリットはもちろんのこと、デメリットとして生命を脅かす血栓症がある。血栓症の代表的なものは肺塞栓症、深部静脈血栓症、心筋梗塞、脳梗塞で、中でも肺塞栓症、深部静脈血栓症は近年増加傾向にあるものの予知的診断ができない。また日本人における女性ホルモン剤と血栓症に関する記述疫学像は明らかになっていない。本研究は、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則って全国疫学調査を行った。調査は一次調査、二次調査の2段階とした。一次調査では女性ホルモン剤使用中の血栓塞栓症症例の有無、二次調査では当該症例の記述疫学像について調査した。分析は、日本人における女性ホルモン剤使用中の静脈及び動脈血栓塞栓症を推計し、記述疫学像を明らかにした。

A．研究目的

日本人の女性ホルモン剤使用中の血栓塞栓症は予知できない疾患であり、その現状は明らかになっていない。本研究は女性ホルモン剤使用中の血栓塞栓症を推計し、記述疫学像明らかにする。

B．研究方法

- 1) 研究デザイン：記述疫学研究
- 2) 調査期間：2013年9月～2015年5月
- 3) 調査内容

電子カルテにおける患者が同定されている2009年から2013年の5年間に於ける女性ホルモン剤使用中に発症した静脈血栓症及び動脈血栓症例数を把握した。

一次調査で当該患者の有無を把握し、2次調査にて血栓塞栓症の種類をはじめとする症例の情報を確認した。

（倫理面への配慮）

疫学研究に関する倫理指針第3-7(2)イ 既存資料等のみを用いる観察研究の場合に該当するためHP上に研究実施を公開する。

C．研究結果

一次調査回収率は62.8%、二次調査回収率は82.8%であった。一次調査における5年間の推計患者数は、約1500人であった。血栓症の種類別では、肺塞栓症約300人、深部静脈血栓症約500人、その他の静脈血栓約100人、脳梗塞約400人、心筋梗塞約100人、その他の動脈血栓症約40人であった。

二次調査における血栓塞栓症症例の内訳は静脈血栓塞栓症では肺塞栓症232件、深部静脈血栓症369件、その他の静脈血栓症76件であった。そのうち、肺塞栓症と深部静脈血栓症との合併は162例であった。動脈血栓塞栓症では脳梗塞200件、心筋梗塞38件、その他の動脈血栓症26件であった。

D．考察（E．結論）

本調査により、日本人の女性ホルモン剤使用中の静脈及び動脈血栓塞栓症は、年々、血栓塞栓症は増加している傾向がみられた。

F．研究発表

- 1) 論文発表

なし

2) 学会発表

Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T.:The number of thromboembolism patients among of female hormone users estimated from a national epidemiological survey in Japan. (示説)

21st International Epidemiological Association (IEA), World Congress of Epidemiology (WCE2017). Sonic City in Saitama, Japan on August 21 , 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

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（H29-難治等(難)-一般-057）
分担研究報告書

四肢形成不全の全国疫学調査における一次調査の結果

研究協力者：橋本 修二（藤田保健衛生大学医学部衛生学講座）
研究協力者：藤原 清香（東京大学医学部附属病院リハビリテーション科）
研究協力者：高村 和幸（福岡市立こども病院整形・脊椎外科）
研究協力者：鬼頭 浩史（名古屋大学医学部附属病院整形外科）
研究協力者：高山真一郎（国立成育医療研究センター病院臓器・運動器病態外科）
研究協力者：真野 浩志（東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション医学）
研究協力者：牧野 伸子（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）
研究協力者：芳賀 信彦（東京大学医学部附属病院リハビリテーション科）
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：四肢形成不全の全国疫学調査が「四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究班」と本研究班の共同研究により実施された。「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」に従って、標準的な調査方法により一次調査と二次調査が行われ、標準的な推計方法により患者数が推計された。一次調査の調査施設数は2,283施設、回収施設数は1,767施設であり、回収率は77.4%であった。四肢形成不全の推計患者数は1年あたり417人（95%信頼区間339～495人）と算定された。四肢形成不全の疾患概念と重症度分類の確立に向かうにあたって、本全国疫学調査によって有用な情報が得られたと考えられる。

A．研究目的

四肢形成不全の全国疫学調査が、平成28年度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））による「四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究班」と「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」の共同研究として実施された。

ここでは、四肢形成不全の全国疫学調査における一次調査の結果を報告した。本報告は「芳賀信彦・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）四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究・平成28年度総括・分担研究報告書、2017」等に基づいている。

B．研究方法

四肢形成不全の全国疫学調査は「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」に従って、標準的な調査方法により一次調査と二次調査が実施され、

また、標準的な推計方法により患者数が推計された。

対象患者は2014年1月1日より2015年12月31日の2年間に四肢形成不全の初診患者（入院と外来を問わない）であった。診断基準は「四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究班」によるものが用いられた。

対象施設は全病院の整形外科、小児科、形成外科であり、層化無作為抽出によって調査施設が選定された。層は診療科、大学病院と一般病院（500床以上、400～499床、300～399床、200～299床、100～199床、99床以下）であり、各層の抽出率は5～100%であった。特別階層病院は日本小児総合医療施設協議会加入の34施設、全国肢体不自由児施設運営協議会加入の60施設であり、すべてが調査施設に含められた。

一次調査では調査施設に対して、郵送法により患者数が調査された。二次調査では一次調査に患者ありと回答した施設に対して、詳

細な患者情報が調査された。一次調査の調査結果（回収施設数と報告患者数）を用いて、回収の有無と患者頻度が独立の仮定の下で、患者数が推計された。推計患者数に対して、重複報告例と不適格例の補正が、二次調査の調査結果を用いて行われた。

（倫理面への配慮）

四肢形成不全の全国疫学調査の二次調査は「四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究における全国疫学調査（二次調査）」として、東京大学大学院医学系研究科・医学部の疫学・観察等研究倫理委員会の審査を受け承認された（審査番号 11269）。

C．研究結果

表 1 に、四肢形成不全の全国疫学調査の一次調査における対象・調査・回収施設数を示す。対象施設数は 7,825 施設、調査施設数は 2,283 施設、回収施設数は 1,767 施設であった。回収率（回収施設数 / 調査施設数）は各層で 65.8～100.0%、全体で 77.4%であった。

表 2 に、四肢形成不全の全国疫学調査における推計患者数を示す。四肢形成不全の推計患者数は、重複報告例と不適格例を補正すると、1 年あたり 417 人（95%信頼区間 339～495 人）と算定された。

D．考察

四肢形成不全の全国疫学調査のねらいとしては、四肢形成不全の疾患概念と重症度分類の確立に向かうこととされた。全国疫学調査の方法として、標準的な調査方法と患者数の推計方法が用いられるとともに、推計患者数に対して、二次調査の調査結果を用いて重複報告例と不適格例が補正された。また、回収率は各層で 65.8～100.0%、全体で 77.4%であり、全国疫学調査としては比較的高い結果であった。したがって、これらの方法、および、その方法から得られた推計患者数は一定の妥当性を有すると考えられる。

診断基準として、「四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究班」によるものが用いられた。この診断基準では、機能障害の程度が比較的強く、治療方針に関する一定の見解が得られていない症状を有するものとされた。これより、機能障害が小さく、特別な治療なしが適切な症例が含まれないが、四肢形成不全の疾患概念と重症度分類の確立に向かうという本全国疫学調査のねら

いに関係するものと考えられる。また、整形外科、小児科と形成外科の初診患者を対象とし、これらの診療科の再診患者や産婦人科の患者などが含まれないが、同様の関係によるものと考えられる。

四肢形成不全の推計患者数は 1 年あたり 417 人（95%信頼区間 339～495 人）と算定され、1 万生存出生中 4.15 人（95%信頼区間 3.37～4.93 人）と換算される。クリアリングハウス国際モニタリングセンター日本支部の 2010 年のデータで 1 万生存出生中 4.09 人（指趾のみの異常を除く）とされており、同程度の結果であった。また、二次調査によって詳細な患者情報が得られており、これを考慮すると、部位別の患者数をはじめ、新たな知見が得られることが期待される。以上より、四肢形成不全の疾患概念と重症度分類の確立に向かうにあたって、本全国疫学調査によって有用な情報が得られたと考えられる。

E．結論

四肢形成不全の全国疫学調査が「四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究班」と本研究班の共同研究により実施された。一次調査の調査施設数は 2,283 施設、回収施設数は 1,767 施設であり、回収率は 77.4%であった。四肢形成不全の推計患者数は 1 年あたり 417 人（95%信頼区間 339～495 人）と算定された。四肢形成不全の疾患概念と重症度分類の確立に向かうにあたって、本全国疫学調査によって有用な情報が得られたと考えられる。

F．研究発表

1．論文発表
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

表 1. 四肢形成不全の全国疫学調査における一次調査の対象・調査・回収施設数

層	施設数			
	対象	調査 ^{#1}	回収 ^{#2}	
整形外科	大学病院	133	133 (100.0)	120 (90.2)
	500床以上	201	201 (100.0)	155 (77.1)
	400～499床	213	170 (79.8)	135 (79.4)
	300～399床	343	137 (39.9)	104 (75.9)
	200～299床	391	79 (20.2)	59 (74.7)
	100～199床	1,006	100 (9.9)	75 (75.0)
	99床以下	1,950	96 (4.9)	64 (66.7)
	特別階層	79	79 (100.0)	65 (82.3)
小計	4,316	995 (23.1)	777 (78.1)	
小児科	大学病院	125	125 (100.0)	106 (84.8)
	500床以上	189	189 (100.0)	152 (80.4)
	400～499床	193	154 (79.8)	128 (83.1)
	300～399床	302	121 (40.1)	93 (76.9)
	200～299床	297	60 (20.2)	51 (85.0)
	100～199床	486	48 (9.9)	33 (68.8)
	99床以下	786	39 (5.0)	29 (74.4)
	特別階層	76	76 (100.0)	50 (65.8)
小計	2,454	812 (33.1)	642 (79.1)	
形成外科	大学病院	89	89 (100.0)	68 (76.4)
	500床以上	157	157 (100.0)	107 (68.2)
	400～499床	125	100 (80.0)	75 (75.0)
	300～399床	127	52 (40.9)	38 (73.1)
	200～299床	126	25 (19.8)	20 (80.0)
	100～199床	186	19 (10.2)	13 (68.4)
	99床以下	222	11 (5.0)	8 (72.7)
	特別階層	19	19 (100.0)	15 (78.9)
小計	1,051	472 (44.9)	344 (72.9)	
その他	特別階層	4	4 (100.0)	4 (100.0)
合計	7,825	2,283 (29.2)	1,767 (77.4)	

^{#1}: () は抽出率(%)。 ^{#2}: () は回収率(%)。

表 2. 四肢形成不全の全国疫学調査における推計患者数

対象年数	重複報告例と不適格例の補正	四肢形成不全の患者数(人)		
		推計値	95% 信頼下限	95% 信頼上限
2年間	補正なし	1,084	881	1,287
1年あたり	補正なし	542	441	643
1年あたり	補正あり	417	339	495

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（H29-難治等(難)-一般-057）
分担研究報告書

ライソゾーム病および
ペルオキシソーム病全国疫学調査に関する研究
- ライソゾーム病全体およびペルオキシソーム病全体の患者推計 -

研究協力者：上原里程（埼玉県立大学健康開発学科）

研究要旨：ライソゾーム病およびペルオキシソーム病の全国疫学調査の一次調査結果を用いて患者推計を行い、ライソゾーム病全体およびペルオキシソーム病全体の推計患者数を示した。「ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究（研究代表者：衛藤義勝 東京慈恵会医科大学名誉教授）」班が実施した一次調査の集計データを用いた。一次調査は7診療科（小児科，循環器科，神経内科，神経科，整形外科，腎臓内科，血液内科）を対象とし、ライソゾーム病およびペルオキシソーム病を過去3年間（2013年4月1日から2016年3月31日）の期間に1例でも診療した医師に回答を依頼した。13304施設のうち7966施設を無作為抽出し（抽出率59.9%、ただし整形外科、腎臓内科、血液内科の3診療科は全数調査）、そのうち2510施設から回答があった（回答率31.5%）。推計患者数はライソゾーム病全体が2958人（95%信頼区間2341人～3576人）、ペルオキシソーム病全体が303人（95%信頼区間211人～396人）だった。今回の推計は重複報告例を考慮していないため患者数が多く見積もられている可能性がある。今後は重複報告例の検討を加えた推計が必要であろう。

A．研究目的

ライソゾーム病は、ライソゾーム内の酸性分解酵素の遺伝的欠損によりライソゾーム内に大量の脂質あるいはムコ多糖などが蓄積し、肝脾腫、骨変形、中枢神経障害など種々の症状を呈する症候群であり、ゴーシェ病、ファブリー病など31種類が指定難病である。全国疫学調査の対象は40疾患である。

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

過去の全国疫学調査は、ライソゾーム病について平成13年に実施されているが、患者報

告数のみが示されている。ペルオキシソーム病は過去の実施はない。

本研究ではライソゾーム病およびペルオキシソーム病の全国疫学調査の一次調査結果を用いて患者推計を行い、ライソゾーム病全体およびペルオキシソーム病全体の推計患者数を示すことを目的とした。

B．研究方法

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

一次調査は臨床班によってすでに実施が終了しているが、実施方法を簡潔に記す。対象診療科は7診療科（小児科，循環器科，神経内科，神経科，整形外科，腎臓内科，血液内

科)とし、ライソゾーム病およびペルオキシソーム病を過去3年間(2013年4月1日から2016年3月31日)の期間に1例でも診療した医師に回答を依頼した。調査対象期間の選定、調査書類の作成・発送、一次調査の集計については『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3版(2017年1月)』に基づき実施されたが、整形外科、腎臓内科、血液内科の3診療科については、同マニュアルによる抽出ではなく、全医療機関を対象にしている。その結果、13304施設のうち7966施設を無作為抽出し(抽出率59.9%、ただし整形外科、腎臓内科、血液内科の3診療科は全数調査)、そのうち2510施設から回答があった(回答率31.5%)。

患者推計については、本研究の研究協力者である上原が臨床班から一次調査の集計データの提供を受け、同マニュアルに従いライソゾーム病全体およびペルオキシソーム病全体の推計患者数を算出した。

(倫理面への配慮)

全国疫学調査の一次調査は患者数のみの調査であることから臨床班において倫理審査に該当しないと判断された。なお、患者情報を収集する二次調査については、臨床班の研究分担者である酒井紀夫教授が所属する大阪大学医学部附属病院において倫理審査委員会の承認を得て実施する予定である。

C. 研究結果

ライソゾーム病全体の患者推計については、回答総患者数は337施設1217人、推計患者数は2958人(95%信頼区間2341人~3576人)だった(表1)。また、ペルオキシソーム病全体の患者推計については、回答総患者数は72施設126人、推計患者数は303人(95%信頼区間211人~396人)だった(表2)。

D. 考察

臨床班が実施した全国疫学調査一次調査の集計データを用いてライソゾーム病全体およびペルオキシソーム病全体の患者推計を実施した。

推計患者数はライソゾーム病全体が2958人(95%信頼区間2341人~3576人)、ペルオキシソーム病全体が303人(95%信頼区間211人~396人)だった。平成24年度の医療受給者証保持者数はライソゾーム病で911人、

ペルオキシソーム病の一つである副腎白質ジストロフィーで193人だったことから、推計患者数は多めに算出されている可能性がある。今回の患者推計に用いた一次調査集計データでは重複報告例は考慮されていない。同一患者が複数の医療機関あるいは診療科から報告されている可能性があるため、推計患者数が多めに見積もられた可能性がある。今後は重複報告例の検討を行い、重複報告を考慮した推計患者数の算出も行う必要があるだろう。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

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

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

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

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

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

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

本邦で発症したフィンゴリモド治療に起因する PML 患者の発症頻度：第 2 報
統計学的手法を用いた諸外国との比較

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：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：西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究協力者：三浦義治	東京都立駒込病院脳神経内科
研究協力者：宍戸原由紀子	東京医科大学人体病理学分野
研究協力者：雪竹基弘	佐賀中部病院神経内科
研究協力者：鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部第四室
研究協力者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経病態学(神経内科学)
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：野村恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科
研究協力者：高橋和也	国立病院機構医王病院神経内科
研究協力者：高橋健太	国立感染症研究所感染病理部第四室
研究協力者：岸田修二	成田富里徳州会病院神経内科
研究協力者：澤 洋文	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門
研究協力者：長嶋和郎	北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野
研究協力者：奴久妻聡一	神戸市環境保健研究所感染症部
研究協力者：中道一生	国立感染症研究所ウイルス第一部

研究要旨：近年、きわめて稀ではあるがフィンゴリモドで治療中の多発性硬化症患者が PML を発病する例が国内外で報告されている。現段階（2017 年 10 月末時点）で、諸外国では推計 21.7 万人のフィンゴリモド治療患者に対し 12 例（昨年から 3 例増加）の PML 発病者が報告されている一方、本邦では推計 5.8 千人のフィンゴリモド治療患者に対し 4 例（昨年から 2 例増加）の報告がある。昨年度、本邦では諸外国と比較してフィンゴリモド治療に起因する PML 発症者数が有意に多いことを報告した。今年度、国内外での発症例（およびフィンゴリモド治療患者例）の情報が更新されたので再解析を試みた。昨年同様、統計学的手法（ポアソン分布）を用いて本邦と諸外国との発病頻度を比較・検討した。現段階において、本邦では諸外国と比較してフィンゴリモドに起因する PML の発病頻度が有意に高いことが示され、この結果は昨年と同様の傾向を認めていた。フィンゴリモド治療に起因する PML 患者に関して、今後も国内外の発病動向を注視する必要がある。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症（Progressive multifocal leukoencephalopathy; PML）は、わが国では 1,000 万人に 1 人が発病する非常に稀な脱髄性疾患である¹⁾。PML の特徴は次の 5 点に集約できる。

- 1) 免疫不全者に発病する（健常者はほぼ発病しない）

- 2) 脳内での JC ウイルスの増殖（再活性化）を原因とする
- 3) 白質に多発性・進行性の脱髄病巣が出現し、片麻痺・四肢麻痺・認知機能障害・失語などの多彩な神経症状が出現する
- 4) 進行が早く、数ヶ月で無動無言に至る
- 5) 現状では有効な治療方法がない

HIV 感染による AIDS を背景として PML を発病する例が比較的多く見られるが、最近では免疫抑制薬の副作用として PML を発病する例が蓄積されつつある。

フィンゴリモドは多発性硬化症の再発予防に対して治療効果を有する免疫抑制薬である。フィンゴリモドはリンパ球表面にあるスフィンゴシン 1-リン酸受容体に対して抑制的に作用し(アンタゴニスト)、リンパ節から末梢血へのリンパ球移出を減少させる。この作用機序により、多発性硬化症の末梢血リンパ球に含まれる自己反応性 T 細胞の中樞神経系への浸潤を抑制し、ミエリンの脱髄を抑制する。

きわめて稀ではあるが、近年、フィンゴリモドで治療中の多発性硬化症患者が PML を発病する例が国内外で報告されている²⁻⁵⁾。

現段階(2017年10月末時点)で、諸外国では推計21.7万人のフィンゴリモド治療患者に対し12例(昨年から3例増加)のPML発病者が報告されている。一方、本邦では、推計5.8千人のフィンゴリモド治療患者に対し4例(昨年から2例増加)の報告がある。昨年度、本邦では諸外国と比較してフィンゴリモド治療に起因するPML発症者数が有意に多いことを報告した。この結果より、諸外国と比較して本邦ではフィンゴリモドに起因したPMLの発病頻度が高いことが示唆された。

今年度、国内外での発症例(およびフィンゴリモド治療患者例)の情報が更新されたので再解析を試みた。本研究の目的は、昨年同様に、本邦で発病したフィンゴリモド治療に起因するPML患者の発病頻度について、統計学的手法(ポアソン分布)を用いて諸外国との比較・検討を行うことにある。

B. 研究方法

(情報源)

国内外でフィンゴリモドを製造・販売する製薬会社に対して、1)国内外でフィンゴリモドが処方されている患者の総数(推計)および、2)国内外においてフィンゴリモド治療中に生じたPML(重大な副作用に該当)の発病者数に関する情報提供を依頼した。

(分析方法)

PML発病者数をフィンゴリモド治療患者の総数で除した値を「PML発病率」と定義し、

まず、諸外国でのPML発病率を算出した。次に、諸外国と本邦のPML発病率が等しいという仮定のもと、諸外国のPML発病率を本邦のフィンゴリモド治療者数に乗じて「本邦におけるPML期待発病数」を算出した。得られた値を平均()とし、ポアソン分布に準じて発病数が0人、1人、2人、3人、4人となる確率分布をそれぞれ算出した(有意水準=1%)。

(倫理面への配慮)

本研究は特定患者から得られた情報を扱わず、発病者の報告数のみを分析する手法を用いているため、倫理的な配慮は必要としない。

C. 研究結果

国内外でフィンゴリモドが処方されている患者の総数(推計)およびフィンゴリモドに起因するPMLの発病者数を表1に示す。2017年10月31日の時点で、諸外国では約217,000例のフィンゴリモド治療患者に対して12例(昨年から3例増加)のPML発病者が確認された。一方で本邦では、約5,800例の治療患者に対して4例(昨年から2例増加)のPML発病者が確認された。

諸外国のPML発病率は0.000055(12/217,000)であり、本邦でも諸外国と同様の頻度でPMLを発病すると仮定した「PML期待発病数」は、5,800例に諸外国のPML発病率を乗じた値の0.321例となった。この値を平均()として、ポアソン分布に準じた本邦におけるPML発病率の分布を表2に示す。

ポアソン分布に準じた本邦のPML発病率は、0人(発病率=0.726)、1人(発病率=0.233)、2人(発病率=0.037)、3人(発病率<0.004)であり、本邦で3人以上PMLが発病する確率は1%にも満たなかった($p<0.001$)。このことから、現段階では本邦でのフィンゴリモドに起因するPMLの発病頻度(4例)は諸外国と比較して統計学的に有意に高いことが示された。この結果は昨年と同様の傾向であった。なお、諸外国でのフィンゴリモド治療者数を20万人と少なめに見積もった場合でも同様に統計学的有意差が認められた。

D. 考察

フィンゴリモドに起因して PML を発病する確率（発病率）はきわめて低く、かつそれが偶然に発生し、互いに独立した事象であるため、その発病率はポアソン分布に従うと仮定できる。そのため本研究ではポアソン分布に準じた本邦でのフィンゴリモドに起因する PML の発病率を算出した。現段階において確認されている 3 例は諸外国と比較して頻度が有意に高いことが示された。

諸外国では、フィンゴリモドに起因する PML の発病にナタリズマブ治療が先行していた症例（ナタリズマブからフィンゴリモドに治療薬を変更した例）の報告が多い²⁻⁵⁾。本邦で報告された 3 例に関しては、いまだ詳細な症例報告がなされておらず、発病の経緯は不明である。今後の症例報告が期待される。

本邦が諸外国と比較してフィンゴリモド治療に起因する PML の発病頻度が高い理由を特定するためには、今後も本邦で発病する PML 患者の動向を注視していく必要がある。特に、フィンゴリモドによる治療が施行されている多発性硬化症の患者ではきわめて慎重な病状観察がなされるべきであろう。さらに、神経内科医が PML の発病を早い段階で疑い、迅速に特異的検査を実施できるような仕組みを作ることも重要である。そのためにも、本邦で PML の発病を的確に察知できるサーベイランスシステムの構築が必要である。サーベイランスにより蓄積された PML の患者情報を詳細に分析し、新たなガイドラインの策定に寄与できるような知見の発信が期待される。

E. 結論

昨年度と同様に、本邦では諸外国と比較してフィンゴリモド治療に起因する PML 発病頻度が有意に高いことが示された。フィンゴリモド治療に起因する PML 患者に関して、今後も国内外の発病動向を注視する必要がある。

[参考文献]

- 1) 進行性多巣性白質脳症 診療ガイドライン 2017
URL:http://prion.umin.jp/guideline/guideline_PML_2017.pdf

(2018 年 3 月 8 日アクセス可能)

- 2) Maillart E, Louapre C, Lubetzki C, Papeix C. Fingolimod to treat severe multiple sclerosis after natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a valid option? *Mult Scler.* 20: 505-509. 2014.
- 3) Calic Z, Cappelen-Smith C, Hodgkinson SJ, et al. reatment of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with intravenous immunoglobulin in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod after discontinuation of natalizumab. *J Clin Neurosci.* 22: 598-600. 2015.
- 4) Peaureaux D, Pignolet B, Biotti D, et al. Fingolimod treatment after natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy: three new cases. *Mult Scler.* 21: 671-672. 2015.
- 5) Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord.* 3: 419-430. 2014.

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表 (2017/4/1~2018/3/31 発表)

1. 論文発表
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

【表 1】フィンゴリモドに起因する PML の発病状況

	処方件数	PML 発病件数
諸外国	約 217,000 例	12 例 (昨年+3 例)
日 本	約 5,800 例	4 例 (昨年+2 例)

(2017 年 10 月 31 日時点)

【表 2】ポアソン分布に準じた本邦のフィンゴリモドに起因する PML の発病率

PML 発病数	確率 (p 値)	累積確率
0 人	0.7256	0.7256
1 人	0.2327	0.9583
2 人	0.0373	0.9957
3 人	0.0040	0.9997
4 人	0.0003	1.0000

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（H29-難治等(難)-一般-057）
分担研究報告書

レジストリの構築とその分析における疫学的諸問題

研究分担者 氏名 川村 孝（京都大学健康科学センター）

研究要旨

レジストリを構築して行う研究の妥当性を確保するため、難病関係の諸研究班から相談を受けた研究事例を中心に、臨床家が行う臨床研究の問題点と対策を整理した。目的を明確にしてレジストリを構築すること、標本での観察結果から母集団における真の状態を推測するという構造を理解すること、フローチャートや結果の表を適正な構造にすることが重要であることが判明した。

A. 研究目的

長年にわたって厚生労働省の施策として予算措置がなされてきた難病対策は、平成26年に「難病の患者に対する医療等に関する法律」が制定され、療養生活の整備および調査・研究の推進がより明確な政策となった。また、難病に限らず、各種疾患の登録・追跡の制度（いわゆる「レジストリ」）が矢継ぎ早に展開されている。しかしながら、このレジストリの構築やデータの解析には未熟な点が多分に見られ、論文を作成する段階で問題が顕在化することが少なくない。

そこで、本年度は臨床医が主体となって構築するレジストリの問題点とその対策、レジストリ研究におけるデータの解析と結果のまとめ方について整理し、今後の難病研究の進め方について提言を行うこととした。

B. 研究方法

本分担者は1993年以来、厚生労働省が設置する難病の疫学に関する研究班に所属し、疾患別の研究班（いわゆる「臨床班」）と連携しながら難病の疫学研究を自ら実施もしくは支援してきた。現在も「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班（H27-難治等(難)-一般-007）、「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班」（日本医療研究開発機構研究費122）、および「指定難病

制度の公平性を担保するための方法論の開発班」（H29-難治等(難)-指定-002）に所属し、国の難病施策の根拠となる研究について、その方法論や倫理面の支援や新しい方法論の導入に関する吟味を行っている。

諸研究班の研究活動の中で研究デザインやデータ解析について相談や質問を受けた事項を中心に、臨床家が行う研究が内包しがちな課題を抽出し、それらへの対策を検討した（empirical study）。

（倫理面への配慮）

本分担研究は研究を研究するものであって、人を直接の対象としておらず、また個人情報を取り扱わないため、各種の法令や倫理指針の対象ではなく、特段の倫理的配慮を要しない。

C. 研究結果

1. レジストリの構築

日常の診療で収集する属性情報と臨床情報が中心となるが、その候補項目の範囲は広く、数は多い。レジストリで登録する項目の選択には、レジストリの構築目的がきわめて重要である。目的を明確にせず、漠然としたままレジストリを組み上げると、中心課題が不明確で項目選択に悩む、浅く広くになりがちなので、研究で検討する曝露要因や転帰の指標としては確かさが不十分、主観的な事

項や感覚的な用語による程度分類は客観性に欠ける、先進的な項目は測定する施設や医師が限られるため、データベースでは欠損が多くなって統計解析に持ち込むことができない といった問題が発生する。

このような事態を回避するために、レジストリの構築目的を明確にする、レジストリの目的を実現するために必要であり、かつ妥当性や信頼性が確保されている曝露要因と転帰指標を選択する、それ以外の項目は交絡の調整に必要な項目（既知の交絡因子）に限定する、将来の研究発展のための布石となる項目を盛り込む場合は、参加施設で悉皆的に測定できることが見込まれるものに限定する といった発想とコンセンサスが必要である。

2. データの解析方法

1) 事象の要約

疫学研究では事象を数量的に整理する。事象が2値（あり/なし）で表されるものであれば、発生の実件数と頻度（全体中の割合もしくは時間要素を加味した発生率）で表し、数量であれば代表値と分散で表す。後者の場合、母集団で正規分布が仮定できれば（現実には標本で正規分布から明らかに逸脱していなければ）平均±標準偏差で表し、正規分布が仮定できない場合は、関数変換によって正規化できれば関数変換した後の平均±標準偏差で、そうでなければ中央値と四分位値（25パーセンタイル値と75パーセンタイル値）で表す。ただし、特定の値に集中するなど分布がいびつな場合は、カテゴリーに区切って頻度で表す。

2) 真値の推計

疫学研究では二つの前提がある。一つは「標本は母集団からランダムに抽出されている」、もう一つは「事象はある数学モデルに沿って生じている」である。これらの前提のもとに、標本で得られたことから母集団での真実を推定する。ここで、母集団には真実が一つあるだけで確率という概念はなく、その母集団から標本に所定の確率分布で投影されるために観察した標本には確率が存在する（Neyman & Pearson）。したがって、母集団においてある

値を仮定してその仮定値の標本での分布と観察結果とを見比べ、仮定値の是非を決めたり真の値の範囲を探ったりする。

標本での観察結果から母集団での真値を推定する過程において、事象の起き方を示す数学モデルを提示する。ロジスティック・モデル（事象発生の有無を検討する場合）や比例ハザード・モデル（事象の発生速度を検討する場合）がその代表である。そして、複数の曝露要因がある場合は、通常は一次多項式で回帰する。一般に回帰式においては、左辺に転帰事象の有無や発生速度を、右辺に種々の曝露要因を置く。そして、右辺の各項の係数（値）が計算され、それぞれの最尤値と信頼区間（もしくはP値）が示される。なお、前項の代表値と分散は異なる種類の同等の数値であるが、最尤値と信頼区間は同等ではなく、後者は前者を補助する値（添えの数値）である。

3. 論文や演題での説明方法

研究の成果の発表で陥りやすい問題点を列記する。

1) 方法

方法の節で、対象者の「包含基準（inclusion criteria）」と「除外基準（exclusion criteria）」の役割分担が明瞭でない論文が散見される。包含基準では範囲を区切って大きく取込む（たとえば、「年から年の期間に 病院に 疾患のために 手術を受けた連続患者」）。除外基準では、少数の例外（例えば「複数回手術の二度目以降」「特殊な治療の併用例」など）を除く。

研究倫理については、準拠する規範（ヘルシンキ宣言や倫理指針など）、インフォームド・コンセントもしくはその代替措置、個人情報の保護の方法、倫理審査を受けたこと、そして利益相反（それ専用の項に記載することもある）について記載する。

2) 結果

結果の節で、対象者のフローチャートは、包摂した集団を紹介し、そのうちの不適格者を右側に除外して、適格者を下側に流し、主要因で群分けする。必要に応じて、適格者のうち実際に追跡できたり転帰が測定できたりした者をさらに下側に示すこともあ

る。CONSORT声明で示されたフローチャートの見本は、（介入試験のintention-to-treat解析を意識して）群分け後のnon-compliance分も右側に除外しておらず、フローがわかりにくくなっている。フローチャートは必ずしも時間の流れではなく、考え方の流れである点に留意する。

対象者のベースライン特性を表す表では、全体を一括して、あるいは主たる曝露要因で分類して、種々の基本特性を記載する。診療上は割合が気になる項目についても、本文や表では実際の数値を記した上でその補助指標として割合をカッコ付きで示す。実際の数値から割合は計算できるが、その逆はできないからである。臨床研究の論文や報告書でしばしば転帰別に分けてベースラインの特性を記述したものを見かけるが、それは症例対照研究の考え方であって、前向きに追跡する研究ではしてはいけない。

主結果の表では、曝露要因のカテゴリーごとに 対象者数、 転帰発生者数と割合、粗のリスク比、 他の重要要因で調整したリスク比を示す。要因が多数で転帰の1つの場合は諸要因を縦方向に列記し、一方、転帰が複数ある場合はそれらを縦積みし、主たる要因との関連を示す。その他の要因は表に出さず、表の注釈で「Adjusted for xxx, yyy, and zzz.」と記載する。

3) 考察および結語

考察の節では、 結果をごく短く総括し、 主要な論点のそれぞれについて、そのメカニズムや臨床的意義を記載し、 研究の強みと限界を記述する（研究の強みを の次に書くことも多い）。緒言とは記載内容について棲み分けをするが、基本的には、本研究までにわかっている事項は緒言に、本研究の結果に基づいて検討したことは考察に書く。結語では、本研究の結果を再紹介するのではなく、本研究でわかったことを未来に向かって一般化して書く。そのため、助動詞の過去形（wouldやcould）を用いることが多い。得られた結果の確かさによってconfirmedやsuggestedを用いることもある。

D. 考察

学会や研究グループの中でレジストリが行っているが、目的が不明だったり収集データが解析に適切でなかったりする報告が散見される。そのため、せっかく苦労してレジストリを構築してもインパクトのある論文が書けないことが少なくない。最初から解析を意識してレジストリを組む必要がある。

我々が介入したり観察したりするのは標本である。しかし論じたいのは母集団のことである。この関係をしっかりわきまえないと、断定してしまったり偶然の産物に惑わされたりする。

E. 結論

臨床研究には臨床家の臨床経験ないし臨床的センスが基本となるが、それに加えて疫学の技術やリテラシーも不可欠である。臨床研究を進めるには、研究計画の段階から疫学者と連携することが望ましい。

F. 研究発表

1. 論文発表

・小林大介、川村 孝．地域における臨床研究のすすめ（総論）．月刊地域医学：2017；31：778-81．

2. 学会発表

・川村 孝．臨床とフィールド、介入と観察、そして疫学と質的研究．日本循環器病予防学会：2017年6月：京都．

・川村 孝．研究のデザインとデータ分析のための疫学の手法．日本社会精神医学会：2018年3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

(17ek0109122h0003) . 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

指定難病制度の公平性を担保するための
方法論の開発(H29-難治等(難)-指定-002) .
研究代表者: 千葉勉 京都大学医学研究科消化
器内科学名誉教授

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（H29-難治等(難)-一般-057）
分担研究報告書

びまん性肺疾患に関する研究

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院公衆衛生学教室）
高橋弘毅・千葉弘文（札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座）
稲瀬直彦（東京医科歯科大学）

研究要旨：びまん性肺疾患に関する調査研究班の4つの分科会のうち、特発性間質性肺炎分科会の臨床調査個人票・重症度分類部会に参画し、臨床家と意見交換を行った。臨床調査個人票を利用した特発性間質性肺炎の記述および予後分析疫学調査の実施について検討した。

A．研究目的

びまん性肺疾患に関する調査研究班（研究代表者：稲瀬直彦・東京医科歯科大学・特命教授）は、1)稀少難治性びまん性肺疾患（ヘルマンスキードラック症候群併発間質性肺炎、肺胞蛋白症、肺胞微石症）、2)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）、3)特発性間質性肺炎、4)サルコイドーシスという4つの分科会に分かれて研究を行っている。これに疫学専門家の立場で参画し、臨床家と意見交換を行う。

B．研究方法

「びまん性肺疾患に関する調査研究」班（以下、臨床班）の班会議に出席した。臨床班内の4つの分科会が取り扱う稀少難治性びまん性肺疾患、難治性気道疾患、特発性間質性肺炎、サルコイドーシスに関する情報を収集した。特に、特発性間質性肺炎分科会の臨床調査個人票・重症度分類部会（会長：高橋弘毅・札幌医科大学呼吸器・アレルギー内科学講座・教授）が計画している臨床調査個人票を利用した特発性間質性肺炎の記述および予後分析疫学調査について、疫学専門家の立場で実施主体の臨床家と意見交換を行った。

（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

2017年6月と12月の臨床班の班会議に

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

特発性間質性肺炎分科会の臨床調査個人票・重症度分類部会が計画している臨床調査個人票を利用した特発性間質性肺炎の記述および予後分析疫学調査について、疫学専門家の立場で実施主体の臨床家と意見交換を行った。以前に実施された北海道での調査（第1期）¹⁾に倣い、その後継調査（第2期）と位置づけて実施する方向を踏まえて意見を述べた。実施に向け、臨床調査個人票利用の申請が進められた。先の第1期調査の追跡途中で抗線維化薬が登場したのに対し、今回予定の第2期調査の対象期間では抗線維化薬の投与は標準的な治療として広く行われている。診療指針が変化したため、特発性間質性肺炎の予後が変化した可能性があり、新たに調査を実施する意義がある。

D．引用文献

1) Natsuzaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M, Bando M, Sugiyama Y, Takahashi H. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 773-779.

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：稲瀬直彦・東京医科歯科大学・特命教授）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（H29-難治等（難）-一般-057）
分担研究報告書

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 2013年～2016年の集計結果

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）
共同研究者：坂井孝司（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学）
共同研究者：菅野伸彦（大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学）
研究代表者：中村 好一（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）

研究要旨：特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）患者の記述疫学特性は、過去5回にわたり実施されてきたONFHの全国疫学調査により明らかにされている。しかしながら、患者特性の経年変化を把握するために、全国規模の調査を繰り返し実施することは困難である。そのため、ONFH調査研究班（現在、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医療水準及び患者のQOL向上に関する大規模多施設研究（研究代表者：菅野伸彦）」）では、班員所属施設を定点として、新患・手術症例を報告するONFH定点モニタリングシステムを実施している。本システムは1997年に開始された。現在、上記班員が所属する全国約36施設（年により増減あり）が参加し、難病疫学研究班が支援を行いながら、ONFHの患者特性を継続的に把握している。

今回の集計では、ONFH定点モニタリングシステムに2013年1月から2016年12月に報告された新患症例985人のうち、確定診断日から調査票記入日までの期間が3年以内の新患症例898人について集計を行い、性、年齢、ステロイド全身投与歴、習慣飲酒歴の分布について経年変化を検討した。

性比（男/女）は約1.3、男性では30歳代から40歳代に確定診断時年齢の集積が認められ、ステロイド全身投与歴を有するものは49%、習慣飲酒歴を有するものは63%であった。一方、女性の確定診断時年齢は30歳代から60歳代に幅広く分布した。また、2014年から2015年は、60歳代の割合が増加し、30歳代から40歳代と、60歳代の2峰性を示した。2013年以前の集計からみても、近年、女性における高齢者の割合が増加傾向にある。女性でステロイド全身投与歴を有するものは78%、その内、ステロイド投与対象疾患は32%がSLEであった。1997年のシステム開始以降、女性におけるSLEの割合は概ね30%前後を推移している。女性で習慣飲酒歴を有するものは2013年に12%であったものが2016年には29%に増加した。女性の確定診断時の年齢分布の変化、習慣飲酒歴の分布の変化については、今後の継続的な観察が必要と考えられる。その他の検討項目の分布に、明らかな経年変化は認めなかった。

2014年に確定診断を受けた新患数202人は、全国疫学調査による同年の推計新患数2,100人の約10%に相当することから、本システムでは効率的に患者特性の経年変化を把握できている。また、ONFH調査研究班班員所属施設（ONFH患者が集積すると考えられる特定大規模医療施設）が定点であることから、ONFHの診断が確実であることは本研究の長所である。一方、定点施設における担当者の引継ぎ等により、報告の滞りが生じる可能性があるため、参加施設に定期連絡を行い、調査の均質性を確保する必要がある。世界的に希少なONFHデータベースであることから、今後、より活発な利活用が求められる。

A．研究目的

特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）の記述疫学特性は、過去5回にわたり実施されてきたONFHの全国疫学調査により明らかにされている¹⁻⁷⁾。しかしながら、患者特性の経年変化を把握するために、全国規模の調査を繰り返し実施することは困難である。そのため、ONFH調査研究班では、1997年に定点モニタリングシステムを開始し⁸⁾、難病疫学研究班が支援を行いながら、ONFHの記述疫学を継続的に把握してきた。今回の集計では、2013年1月から2016年12月に報告された新患症例について患者特性の経年変化を検討する。

B．研究方法

定点モニタリングシステムとは、ONFHの患者が集積すると考えられる特定大規模医療施設を定点として、新患および手術症例を報告し、登録するシステムである⁸⁾。1997年6月に本システムを開始し、1997年1月以降の症例について報告を得ている。現在はONFH調査研究班班員が所属する全国約36施設（年により増減あり）が参加し、新患および手術症例の情報をデータベースに蓄積している。

各施設で新患症例および手術症例が発生した場合に、逐一、あるいは、ある程度症例が蓄積した時点で随時、所定様式の調査票を用いて報告する。調査票は、新患・手術用ともに各々一枚である。

2014年9月に調査票書式を改訂した⁹⁾。主な変更点は、下記の通りである。新患調査票では、ONFHの主要リスク因子である「ステロイド全身投与歴」と「習慣飲酒歴」について、各々独立して「有無」を記入する形式とし、飲酒頻度についても記入欄を追加した。加えて、「喫煙歴」も有力なリスク因子の一つと扱い、記入欄を設けた。ステロイド全身投与の対象疾患については、プレコーディングすべき疾患を見直すとともに、「腎移植」「その他の臓器移植」は「移植歴」として別項目で記入する欄を設けた。手術調査票では、抜釘施行症例は報告不要とした。

現書式における新患症例の主要調査項目は、確定診断時年齢、診断時所見、ステロイド全身投与歴、移植歴、習慣飲酒歴および喫煙歴であり、手術症例の主要調査項目は術直前の病型・病期分類、施行した術式である。

今回は、集計対象として2013年1月から2016年12月に報告された新患・手術症例の

うち、新患症例について、確定診断日から調査票記入日までの期間が3年以内の者を抽出した。新患症例について、上記の基準を採用した理由は、記入日の10年以上も前に確定診断を受けた症例等も報告されているためである。この背景としては、本システムの参加施設が整形外科領域における高次医療施設であることから、関連病院で確定診断を受けた後に、より専門的な加療のため参加施設に紹介された、などの理由が考えられる¹⁰⁾。本研究では、確定診断から記入までが3年以内の新患症例に限定することにより、集計対象年における患者特性をより正確に把握できると考えた。

（倫理面への配慮）

本システムに関しては、参加施設において倫理委員会の承認を得た。

C．研究結果

2013年1月から2016年12月の期間に報告された新患症例985人のうち、確定診断日から調査票記入日までの期間が3年以内の新患症例898人を集計対象とした。以下、調査票記入日の年を「報告年」とし、報告年別に集計した結果を述べる。

1) 報告年別 新患症例報告数

報告年別に、報告数と確定診断年の内訳を集計した（表1）。対象期間中、報告数が毎年減少した。確定診断年ごとの人数を見ると、2012年は149人（2013-2015年報告）であった[†]。2013年は225人（2013-2016年報告）、2014年[‡]は202人（2014-2016年報告）であった。確定診断から報告までの遅れがあり、特に2015年・2016年に確定診断を受けた新患はデータの蓄積が不十分であった。

† 確定診断日から調査票記入日までの期間に関わらず、定点モニタリングに報告されたすべてのデータを用いても、2012年の確定診断例は157人と少なかった（データ未掲載）。

‡ 全国疫学調査による同年の推計新患数は2,100人であった⁷⁾。

2) 性別分布

性比(男/女)は対象期間累計(以下「累計」)で約 1.3 であり、対象期間を通して明らかな経年変化は認めなかった(表 2)。なお、性別が不明のものが 3 人あった。以下、男女別集計からこの 3 人は除外した。

3) 確定診断時の年齢分布

累計では、男性は 30 歳代から 40 歳代に確定診断時年齢の集積が認められたのに対して、女性は 30 歳代から 60 歳代に確定診断時年齢が幅広く分布した(表 3.1)。なお、女性の年齢分布は、2014 年と 2015 年は 60 歳代が増加したことで、30 歳代から 40 歳代と、60 歳代に 2 峰性のピークを認めた。(表 3.2)。

4) ステロイド全身投与歴

ステロイド全身投与歴を有するものは、男性で累計 49%であったのに対して、女性では 78%と高かった(表 4.1、表 4.2)。対象期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。ステロイド全身投与歴の有無について、回答が得られていない症例については「データ欠損」として集計した。

5) ステロイド全身投与の対象疾患

ステロイド全身投与歴をもつ累計 551 人(男性 247 人、女性 304 人)における、投与対象疾患の分布を男女別に集計した(表 5.1、表 5.2)。

ステロイド全身投与の対象疾患として、男性では腫瘍性疾患が全期間で累計 34 人(14%)と最も高頻度で認められた。全身性エリテマトーデス(SLE)を含む膠原病(SLE、関節リウマチ、多発性筋炎・皮膚筋炎、その他の膠原病)の頻度も累計 70 人(28%)と高かった。対象期間を通してこれらの疾患の分布に明らかな経年変化は認めなかった。

女性では SLE を含む膠原病の頻度が累計 212 人(70%)と高く、顕著な集積が認められた。特に SLE の頻度は最も高く、累計 98 人(32%)であった。対象期間を通して、膠原病全体の頻度に明らかな経年変化は認めなかったが、SLE については、2013 年 32%、2014 年 27%、2015 年 33%と推移し、2016 年には 37%に増加した。

6) 習慣飲酒歴

男性で習慣飲酒歴を有するものの割合は累計 63%、対象期間を通して明らかな経年変化は認めなかった(表 6.1)。一方、女性については、習慣飲酒歴を有するものの割合は累計 20%と男性に比べ低かった。経年変化を見ると 2013 年 12%、2014 年 16%、2015 年 25%と次第に増加し、2016 年には 29%となった(表 6.2)。

なお、習慣飲酒歴の有無に「不明」と回答されたものについては「不明」として集計した。また、習慣飲酒歴の有無について、回答が得られていない症例については「データ欠損」として集計した。

D. 考察

2013 年 1 月から 2016 年 12 月の期間に報告された新患症例 985 人のうち、確定診断日から調査票記入日までの期間が 3 年以内の新患症例 898 人について集計を行った。

確定診断時の年齢分布は、男性では 30 歳代から 40 歳代の頻度が高く、女性では 30 歳代から 60 歳代に幅広く分布していた。女性の年齢分布については、定点モニタリングシステムによる 1997 年から 2011 年までの 15 年間における 5 年毎の集計ならびに 2011 年から 2012 年までの 2 年間の集計では、近年、女性新患症例における 30 歳未満の割合が減少し、高齢者の割合が増加する傾向にあった¹¹⁻¹³⁾。今回の集計でも、2014 年と 2015 年は 60 歳代が増加したことで、30 歳代から 40 歳代と、60 歳代に 2 峰性のピークを認めた。上記 1997 年から 2011 年までの集計では、この要因の一つとして、女性におけるステロイド全身投与対象疾患に占める SLE の減少による若年者の減少が考えられた^{11,12)}。しかしながら、今回の集計では、後述するように、SLE の割合は減少前の値(1997-2006 年の 5 年間の集計値)に復しており、女性における高齢者の割合の増加の要因を SLE の分布の変動に帰することは難しいかもしれない。また、他の要因として、本邦における一般人口の年齢分布の高齢化を反映している可能性はあるものの、ONFH の年齢分布の変化を説明できるほどには、近年の女性の 60 歳代の割合に顕著な増加は認められない¹⁴⁻²⁰⁾。以上のことから、女性新患症例に占める高齢者の割合の増加の要因については、今後の継続的な観察に加えて、詳細な検討が必要と考えられる。

ステロイド全身投与歴をもつものの割合は、男性で49%であったのに対して、女性では78%と高かった。ステロイド全身投与の対象疾患の分布も男女で異なった。男性では腫瘍性疾患が最も高頻度で認められ34人(14%)であったのに対し、女性ではSLEを含む膠原病への分布の集積が顕著であった。特にSLEの頻度が最も高く期間全体で98人(32%)であった。前述の1997年から2011年までの15年間における5年毎の集計では、女性におけるSLEの割合は1997-2001年38%、2002-2006年37%、2007-2011年25%と減少傾向にあった^{11,12)}*。しかし、今回の集計結果からは減少傾向は認められず、2013年には32%であったものが2016年は37%に復した。特定医療費受給者証所持者数におけるSLE患者数の推移(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354>)をみると、2013年度61,528人、2014年度63,622人、2015年度62,988人、2016年度63,792人であり、一定した増加・減少傾向はない。これを反映して、本システムに登録された症例におけるSLE割合も、おそらく30%前後の値を変動すると期待されるが、今後も注視していく必要がある。

* 報告施設数の増減の影響を取り除くために、1997年から2011年の間、定期報告を継続している11施設に限定して集計した値である。全施設からの報告症例を対象とした場合は、1997-2001年37%、2002-2006年37%、2007-2011年29%であった^{11,12)}。

習慣飲酒歴を有するものの割合は、前述の1997年から2012年までの集計と類似して¹¹⁻¹³⁾、男性において高く63%であったのに対して、女性では20%であった。ただし、女性に占める習慣飲酒歴を有するものの割合は、2013年の12%から2016年は29%にまで増加した。増加の原因の一つとして、2014年の調査票書式の改訂により、「ステロイド全身投与歴」と「習慣飲酒歴」について、各々独立して「有無」を記入する形式とし、飲酒頻度についても記入欄を追加したことで、習慣飲酒歴について患者から聴取する精度が改善、あるいは聴取する機会が増加したことが考えられる。今後の継続的な観察と検討が必要と考えられる。

今回の集計の限界として、報告年ごとの集計となっている点が挙げられる。過去の集計

は確定診断年ごとに行っているため^{11,12)}、比較の際は留意する必要がある。確定診断年から報告年に遅れがあることから、データが蓄積した段階で、確定診断年で集計する予定である。

最後に、定点モニタリングシステムの意義について考察する。ONFH調査研究班班員所属施設(ONFHの患者が集積すると考えられる特定大規模医療施設)が定点であることから、ONFHの診断が確実であることは本システムの長所である。また、本システムを用いた過去の集計では、2004年に確定診断を受けた新患者数は224人であり、全国疫学調査による同年の推計新患者数2,220人の約10%に相当した^{5,21)}。今回の集計においても、2014年に確定診断を受けた新患者数は202人となり、全国疫学調査による同年の推計新患者数2,100人の約10%に相当した⁷⁾。概ね毎年、同程度の割合でデータを収集できていると期待されることから、効率的に患者特性の経年変化を把握できていると考えられる。本システムによって、2016年12月現在で約5,000人の新患者症例と約4,000人の手術症例のデータが蓄積されており、世界的に希少なONFHデータベースであると考えられる。今後、ONFH調査研究班では、本システムが蓄積したデータの有効かつ効率的な研究利用を目的に、データベース活用グループを立ち上げる予定であり、難病疫学研究班としてもサポートしていく。

一方、今回の集計期間において報告数が毎年減少したことから、本システムの長期にわたる運用においては、定点施設における担当者の引継ぎ等により、報告の滞りが生じる可能性が考えられる。参加施設に定期的な調査協力依頼等の連絡を行い、調査の均質性を確保する必要がある。

E. 結論

女性の確定診断時の年齢分布に、60歳代の増加傾向が示唆された。また、女性で習慣飲酒歴を持つものの増加傾向が示唆された。今後の継続的な観察が必要と考えられる。男女ともに、その他の検討項目の分布に明らかな経年変化は認めなかった。本システムにより効率的に患者特性の経年変化を把握できていると考えられる。世界的に希少なONFHデータベースであることから、より活発な活用が求められる。

F . 研究発表

1 . 論文発表

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

参考文献

- 1) 二ノ宮節夫, 田川宏, 富永豊, 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 . 厚生省特定疾患非感染性骨壊死症調査研究班昭和 52 年度研究報告書, 19-25, 1978 .
- 2) 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, 269-271, 1989.
- 3) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子, 川村孝, 若井健志, 千田雅代, 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 年度研究報告書, 67-71, 1996 .
- 4) Hirota Y, Hotokebuchi T and Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; nationwide epidemiologic studies in Japan. In: Urbaniak JR and Jones JP J (eds) Osteonecrosis; Etiology, Diagnosis and Treatment. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, 51-58, 1997.

- 5) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一, 玉腰暁子, 永井正規 : 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 最終結果 . 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究, 平成 18 年度総括・分担研究報告書, 1-6, 2007 .
- 6) 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 468: 2715-2724, 2010.
- 7) 福島若葉, 坂井孝司, 中村好一, 菅野伸彦 : 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 . 難治性疾患等政策研究事業研究事業 (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, 平成 28 年度 総括・分担研究報告書, 10-33, 2017.
- 8) 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, 175-177, 1999 .
- 9) 小野 優, 福島 若葉, 坂井孝司, 菅野伸彦, 他 : 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングシステム 調査様式の改訂 (2014 年) . 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他施設研究, 平成 26 年度総括・分担研究報告書, 32-37, 2015.
- 10) 福島若葉, 田中隆, 廣田良夫, 竹下節子, 他 : 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 新患症例に関する 8 年間の集計・確定診断年別の経年変化 . 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 16 年度総括・分担研究報告書, 6-10, 2005 .
- 11) 福島若葉, 坂井孝司, 菅野伸彦, 中村好一 : 定点モニタリングシステム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, 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): 437-444.
- 13) 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, 53-60, 2014.
- 14) 国民衛生の動向 2010/2011 厚生 の指標 増刊・第 57 巻第 9 号, 一般財団法人 厚生労働統計協会
- 15) 国民衛生の動向 2011/2012 厚生 の指標 増刊・第 58 巻第 9 号, 一般財団法人 厚生労働統計協会
- 16) 国民衛生の動向 2012/2013 厚生 の指標 増刊・第 59 巻第 9 号, 一般財団法人 厚生労働統計協会
- 17) 国民衛生の動向 2013/2014 厚生 の指標 増刊・第 60 巻第 9 号, 一般財団法人 厚生労働統計協会
- 18) 国民衛生の動向 2014/2015 厚生 の指標 増刊・第 61 巻第 9 号, 一般財団法人 厚生労働統計協会
- 19) 国民衛生の動向 2015/2016 厚生 の指標 増刊・第 62 巻第 9 号, 一般財団法人 厚生労働統計協会
- 20) 国民衛生の動向 2016/2017 厚生 の指標 増刊・第 63 巻第 9 号, 一般財団法人 厚生労働統計協会
- 21) 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, 7-11, 2007 .

表 1 報告年別 確定診断年の内訳

確定診断年	報告年				
	2013-2016 症例 (%)	2013 症例 (%)	2014 症例 (%)	2015 症例 (%)	2016 症例 (%)
N	898	274	244	200	180
2010	6 (1)	6 (2)	-	-	-
2011	53 (6)	46 (17)	7 (3)	-	-
2012	149 (17)	123 (45)	17 (7)	9 (5)	-
2013	225 (25)	99 (36)	108 (44)	15 (8)	3 (2)
2014	202 (22)	-	112 (46)	76 (38)	14 (8)
2015	173 (19)	-	-	100 (50)	73 (41)
2016	90 (10)	-	-	-	90 (50)

- : 該当者なし (確定診断日から調査票記入日までの期間が3年以内の新患症例を集計対象としているため)

表 2 性別分布

性別	2013-2016	2013	2014	2015	2016
	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)
N	898	274	244	200	180
男性	504 (56)	143 (52)	153 (63)	112 (56)	96 (53)
女性	391 (44)	131 (48)	91 (37)	87 (44)	82 (46)
不明	3 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (1)
性比(男/女)	1.3	1.1	1.7	1.3	1.2

表 3.1 男性 確定診断時の年齢分布

年齢	2013-2016	2013	2014	2015	2016
	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)
N	504	143	153	112	96
<20	4 (1)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)
20-29	54 (11)	15 (10)	12 (8)	18 (16)	9 (9)
30-39	120 (24)	33 (23)	43 (28)	25 (22)	19 (20)
40-49	151 (30)	42 (29)	43 (28)	28 (25)	38 (40)
50-59	73 (14)	21 (15)	29 (19)	13 (12)	10 (10)
60-69	81 (16)	27 (19)	19 (12)	19 (17)	16 (17)
70-79	15 (3)	4 (3)	6 (4)	4 (4)	1 (1)
80-89	5 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	3 (3)
不明	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)

表 3.2 女性 確定診断時の年齢分布

年齢	2013-2016	2013	2014	2015	2016
	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)
N	391	131	91	87	82
<20	16 (4)	2 (2)	7 (8)	5 (6)	2 (2)
20-29	32 (8)	13 (10)	10 (11)	4 (5)	5 (6)
30-39	76 (19)	28 (21)	21 (23)	16 (18)	11 (13)
40-49	83 (21)	25 (19)	14 (15)	19 (22)	25 (30)
50-59	72 (18)	26 (20)	12 (13)	16 (18)	18 (22)
60-69	62 (16)	16 (12)	17 (19)	21 (24)	8 (10)
70-79	41 (10)	18 (14)	8 (9)	5 (6)	10 (12)
80-89	8 (2)	3 (2)	1 (1)	1 (1)	3 (4)
不明	1 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

表 4.1 男性 ステロイド全身投与歴

ステロイド投与歴	2013-2016	2013	2014	2015	2016
	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)
N	504	143	153	112	96
投与歴なし	256 (51)	75 (52)	84 (55)	53 (47)	44 (46)
投与歴あり	247 (49)	68 (48)	69 (45)	58 (52)	52 (54)
データ欠損	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)

表 4.2 女性 ステロイド全身投与歴

ステロイド投与歴	2013-2016 症例 (%)	2013 症例 (%)	2014 症例 (%)	2015 症例 (%)	2016 症例 (%)
N	391	131	91	87	82
投与歴なし	87 (22)	31 (24)	25 (27)	20 (23)	11 (13)
投与歴あり	304 (78)	100 (76)	66 (73)	67 (77)	71 (87)

表 5.1 男性 ステロイド全身投与の対象疾患

全身ステロイド投与 対象疾患	2013-2016 症例 (%) [†]	2013 症例 (%) [†]	2014 症例 (%) [†]	2015 症例 (%) [†]	2016 症例 (%) [†]
N	247	68	69	58	52
全身性エリテマトーデス	22 (9)	6 (9)	5 (7)	4 (7)	7 (13)
関節リウマチ	1 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
多発性筋炎・皮膚筋炎	16 (6)	4 (6)	5 (7)	3 (5)	4 (8)
その他の膠原病	31 (13)	10 (15)	5 (7)	11 (19)	5 (10)
腫瘍性疾患	34 (14)	6 (9)	10 (14)	11 (19)	7 (13)
血小板減少性紫斑病	7 (3)	2 (3)	1 (1)	2 (3)	2 (4)
再生不良性貧血	2 (1)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
その他の血液疾患*	17 (7)	3 (4)	7 (10)	5 (9)	2 (4)
喘息	15 (6)	6 (9)	3 (4)	3 (5)	3 (6)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
間質性肺炎	7 (3)	2 (3)	3 (4)	2 (3)	0 (0)
その他の呼吸器疾患	9 (4)	2 (3)	2 (3)	2 (3)	3 (6)
肝炎	4 (2)	2 (3)	1 (1)	1 (2)	0 (0)
炎症性腸疾患	7 (3)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	3 (6)
ネフローゼ症候群	15 (6)	2 (3)	7 (10)	3 (5)	3 (6)
腎炎	10 (4)	2 (3)	4 (6)	2 (3)	2 (4)
その他の腎疾患	5 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	3 (6)
皮膚疾患	16 (6)	3 (4)	6 (9)	4 (7)	3 (6)
眼疾患	10 (4)	6 (9)	3 (4)	1 (2)	0 (0)
耳疾患	11 (4)	1 (1)	6 (9)	3 (5)	1 (2)
顔面神経麻痺	4 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (2)	1 (2)
その他	22 (9)	9 (13)	5 (7)	3 (5)	5 (10)
不明	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*: 悪性腫瘍は除く; †: 複数回答可

表 5.2 女性 ステロイド全身投与の対象疾患

全身ステロイド投与 対象疾患	2013-2016 症例 (%) [†]	2013 症例 (%) [†]	2014 症例 (%) [†]	2015 症例 (%) [†]	2016 症例 (%) [†]
N	304	100	66	67	71
全身性エリテマトーデス	98 (32)	32 (32)	18 (27)	22 (33)	26 (37)
関節リウマチ	9 (3)	4 (4)	2 (3)	2 (3)	1 (1)
多発性筋炎・皮膚筋炎	25 (8)	5 (5)	5 (8)	10 (15)	5 (7)
その他の膠原病	80 (26)	28 (28)	19 (29)	16 (24)	17 (24)
腫瘍性疾患	18 (6)	4 (4)	6 (9)	2 (3)	6 (8)
血小板減少性紫斑病	5 (2)	4 (4)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
再生不良性貧血	4 (1)	1 (1)	2 (3)	1 (1)	0 (0)
その他の血液疾患*	7 (2)	2 (2)	2 (3)	1 (1)	2 (3)
喘息	12 (4)	1 (1)	1 (2)	2 (3)	8 (11)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
間質性肺炎	5 (2)	1 (1)	2 (3)	1 (1)	1 (1)
その他の呼吸器疾患	4 (1)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	2 (3)
肝炎	6 (2)	5 (5)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
炎症性腸疾患	3 (1)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ネフローゼ症候群	13 (4)	4 (4)	6 (9)	3 (4)	0 (0)
腎炎	10 (3)	5 (5)	1 (2)	2 (3)	2 (3)
その他の腎疾患	3 (1)	0 (0)	2 (3)	1 (1)	0 (0)
皮膚疾患	8 (3)	3 (3)	1 (2)	2 (3)	2 (3)
眼疾患	6 (2)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	4 (6)
耳疾患	2 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
顔面神経麻痺	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他	12 (4)	5 (5)	2 (3)	4 (6)	1 (1)
不明	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

*: 悪性腫瘍は除く; †: 複数回答可

表 6.1 男性 習慣飲酒歴

習慣飲酒歴	2013-2016 症例 (%)	2013 症例 (%)	2014 症例 (%)	2015 症例 (%)	2016 症例 (%)
N	504	143	153	112	96
なし	179 (36)	56 (39)	54 (35)	35 (31)	34 (35)
あり	320 (63)	87 (61)	98 (64)	76 (68)	59 (61)
不明	2 (0.4)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
データ欠損	3 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)

表 6.2 女性 習慣飲酒歴

習慣飲酒歴	2013-2016	2013	2014	2015	2016
	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)
N	391	131	91	87	82
なし	312 (80)	115 (88)	76 (84)	63 (72)	58 (71)
あり	77 (20)	16 (12)	15 (16)	22 (25)	24 (29)
不明	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
データ欠損	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)

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（H29-難治等(難)-一般-057）
分担研究報告書

難治性聴覚障害の全国疫学調査に関する研究

研究協力者：牧野伸子（自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学部門）
研究協力者：梅澤光政・小橋元（獨協医科大学公衆衛生学講座）
研究協力者：西尾信哉・宇佐美真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室）
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：厚生労働省「難治性聴覚障害に関する調査研究班（研究代表者：宇佐美真一）」は「アッシャー症候群」、「若年発症型両側性感音難聴」、「ミトコンドリア難聴」の3つの指定難病を担当している。H29年8月、上記研究班より全国疫学調査実施希望があり、今後、臨床班と疫学班の共同研究の形で、上記3疾患の全国疫学調査を実施し、患者の頻度、実態把握を行う予定である。

A．研究目的

「難治性聴覚障害に関する調査研究班」の担当する「アッシャー症候群」、「若年発症型両側性感音難聴」、「ミトコンドリア難聴」の3つの指定難病に関して、全国疫学調査を実施し、患者の頻度、実態把握を行うことを目的とする。

B．研究方法

全国疫学調査マニュアル(第3版)にしたがって実施する予定である。

今年度は、難治性聴覚障害に関する調査研究班の班会議に出席し、全国疫学調査実施の予定について検討した。

（倫理面への配慮）

今年度は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

一次および二次調査項目の検討および特別階層病院の検討を進めており、来年度内の調査開始に向けた準備を実施している。

D．考察

課題としては、アッシャー症候群1型は先天性の高度難聴+遅発性の網膜色素変性症を呈するため、主として耳鼻咽喉科でフォローされているのに対し、アッシャー症候群2型では、先天性の中等度難聴+遅発性の網膜色素変性となるため主として眼科でフォローされていることが多く、調査

対象を耳鼻科・眼科の2科にまたがる形にする必要があり、患者重複登録を除外する手法が必要である。症状の固定化した後のアッシャー症候群患者では有効な治療が無いことに加え、視覚・聴覚の重複障害となり外出困難となるため定期的に病院を受診しない(ないしは障害者手帳の更新の時のみ受診する)ケースが想定されるため、患者の頻度の把握に工夫が必要である。

E．結論

「アッシャー症候群」、「若年発症型両側性感音難聴」、「ミトコンドリア難聴」の3つの指定難病に関し、患者の頻度、実態把握を行うことを目的として、来年度内に全国疫学調査を開始する。

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

巨細胞性血管炎・高安動脈炎の全国疫学調査

研究代表者：中村好一（自治医科大学公衆衛生学教室）

研究協力者：佐伯圭吾（奈良医科大学疫学予防医学講座）

研究要旨：高安動脈炎と巨細胞性血管炎はともに大血管の難治性血管炎である。我が国の高安動脈炎の有病率は明らかではなく、また巨細胞性血管炎は1998年に全国疫学調査が実施されたものの、その後診断法の進歩や疾患概念の変化があるため現状は明らかではない。本研究班では、平成30年度に実施予定の全国調査に向けて、プロトコールを作成し、対象医療機関の抽出を完了した。

A．研究目的

高安動脈炎は小児から40歳代の若年女性の大動脈やその第一枝に好発する難治性血管炎である。一方巨細胞性血管炎は従来、浅側頭動脈炎として知られ、50歳以上の高齢者の内・外頸動脈、椎骨動脈に好発する難治性血管炎である。近年画像診断技術の進歩・普及に伴い、高齢発症の大動脈炎で、巨細胞性血管炎の診断基準には合致しないものの、臨床的に巨細胞性血管炎と診断されるケースが増加していると考えられている。

巨細胞性血管炎の全国疫学調査は、1998年に厚生労働省研究班により実施されており、10717施設に対して、通院患者数についての一次調査が実施され、6835施設（回収率63.8%）からの回答に基づいて、1年有病率 1.47×10^{-5} と推定された（Arthritis and Rheumatism 2003,49,549-8）。一方、高安動脈炎の頻度は明らかになっていない。

高安動脈炎および巨細胞性血管炎に対して2017年より、抗IL-6受容体モノクローナル抗体製剤 Tocilizumab の適応拡大が承認され使用できるようになった。これを契機に、治療法や予後が大きく変わる可能性があり、疫学調査を行う必要性が高いと考えられる。

2017年10月、難治性血管炎に関する調査研究班（H29-31 針谷正祥班長）より高安動脈炎および巨細胞性血管炎の全国疫学調査協力の依頼を受け、同11月24日に第一回研究会議を行い研究方法を決定した。本研究の目的は、全国調査から両疾患の患者数と有病割合を明らかにすることである。

B．研究方法

本研究は、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（第三版）に従って行う（2017年厚生労働科学研究費補助金研究班）。特定階層医療機関を日本リウマチ学会教育施設および小児科リウマチ中核病院とし、大学医学部付属病院 500床以上：100%、400 - 499床：80%、300 - 399床：40%、200 - 299床：20%、100 - 199床：10%、99床以下：5%の層化抽出法で、合計2724施設3887機関を抽出し、患者数に関する一次調査の対象とした。

（倫理面への配慮）

本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して行う。

C．研究結果 D．考察

2018年度に調査票を発送・回収し、全国の患者数を推定する予定である。

E．結論

高安動脈炎、巨細胞性血管炎の全国調査計画を立案した。

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

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（H29-難治等(難)-一般-057）
分担研究報告書

色素性乾皮症の疫学調査に関する研究

研究協力者：石川鎮清（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）
研究協力者：錦織千佳子神戸大学大学院医学研究科 内科系講座皮膚科学分野）

研究要旨：色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum: XP）は常染色体劣性形式で遺伝する遺伝性光線過敏症で、日光露光部に皮膚がんを高頻度に発症する。XPの正確な患者数の推測はできていないのが現状であるため、XPの本邦における患者数と臨床像を明らかにすることを目的とする。厚生労働省「神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立班（研究代表者：錦織千賀子）」（以下、臨床班）は「色素性乾皮症」の疫学調査を行っているが、臨床班と疫学班の共同研究の形で、色素性乾皮症の全国疫学調査を実施し、患者の頻度、実態把握を行うことについて11/24の班会議で確認した。2017年11月24日に神戸で開催された臨床班会議に出席し、疫学班として共同研究を進めていくことを確認した。今後必要な作業として、皮膚科、神経内科、皮膚科で調査をする病院の選定、二次調査票の内容の確定、倫理審査への申請がある。来年の実施に向けて準備を進めていく必要がある。

A．研究目的

色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum: XP)は常染色体劣性形式で遺伝する遺伝性光線過敏症で、日光露光部に皮膚がんを高頻度に発症する。本邦XP患者においては半数以上(全世界の患者では30%)に原因不明、進行性、難治性の神経症状を併発し予後不良となる。

色素性乾皮症は神経皮膚症候群の一つであり、皮膚科のみならず神経内科や小児科にも受診している可能性もあるため、現在のところ本邦におけるXPの正確な患者数の推測はできていないのが現状である。以上より、今回の課題では、XPの本邦における患者数と臨床像を明らかにすることを目的とする。

B．研究方法

厚生労働省「神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立班（研究代表者：錦織千賀子）」（以下、臨床班）は「神経線維腫症1型」、「神経線維腫症2型」、「結節性硬化症」、「色素性乾皮症」、「ポプリフィン症」の5つの指定難病を担当しておりそれぞれが疫学調査を行っている。

2017年8月、上記研究班より上記5疾患のうち色素性乾皮症について全国疫学調査実施希望があり、今後、臨床班と疫学班の共同研

究の形で、色素性乾皮症の全国疫学調査を実施し、患者の頻度、実態把握を行う方針となった。

（倫理面への配慮）

今年度は調査を行っていないが、来年度以降調査を行う際には、倫理審査の承認を得た後に実施することとする。

C．研究結果

2017年11月24日に神戸で開催された臨床班会議に出席し、疫学班として共同研究を進めていくことを確認した。実施の調査に際しては、皮膚科、神経内科、小児科で難病疫学像把握のための全国疫学調査マニュアルに則って行う方針とした。

同様の内容について、2017年12月15日開催された「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」班会議で進捗状況を報告した。

D．考察

今年度は、色素性乾皮症を担当している臨床班に対し、疫学班のリエゾンとして関わることとなった。班会議に参加して趣旨説明を

したのみであり、来年の調査に向けて準備を進めていく。今後必要な作業として、皮膚科、神経内科、皮膚科で調査をする病院の選定、二次調査票の内容の確定、倫理審査への申請がある。来年の実施に向けて準備を進めていく必要がある。

E．結論

今年度、色素性乾皮症を担当している臨床班に対し、2017年11月24日に神戸で開催された臨床班会議に出席し、疫学班として共同研究を進めていくことを確認した。実施の調査に際しては、皮膚科、神経内科、小児科で難病疫学班での調査方法を「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」に則って行う方針とした。

同様の内容について、2017年12月15日開催された「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」班会議で進捗状況を報告した。

F．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

特になし

日本人におけるクローン病の発症関連因子

研究協力者：大藤さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

研究協力者：近藤亨子（大阪市立大学医学部・附属病院運営本部）

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：廣田良夫（保健医療経営大学）

The Japanese Case-Control Study Group for Crohn's disease

研究要旨：クローン病の発症関連因子を明らかにするため、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の班員が所属する 45 施設の協力を得て、症例対照研究を実施した。

症例は、初めてクローン病の診断を受けた患者、対照は症例と同じ施設に通院している他疾患患者で、各症例に対し、性・年齢（5 歳階級）が対応する患者 2 人（消化器科 1 人、他科 1 人）とした。情報は、患者記入用調査票（生活習慣・生活環境、食習慣）、医師記入用調査票、およびクローン病の臨床調査個人票を用いて収集した。統計解析は、多重ロジスティック回帰モデルを用いて、クローン病発症に対する各因子の調整オッズ比（OR）、95%信頼区間（CI）を算出した。

279 人（症例 116、対照 163）が登録され、うち 241 人（症例 101、対照 140）から調査票の返送があった（回答率 86%）。情報に欠損のない者 225 人（症例 93、対照 132）を解析対象とした。マッチングペアが存在しない者が 53 人（症例 27、対照 26）生じたため、Unconditional logistic model と Conditional logistic model の両方を使用して検討した。

Unconditional logistic model を用いてクローン病発症との関連を検討したところ（N=225）、BMI が 18.5-24.9 (kg/m²) の者に比べて <18.5 では OR 上昇（OR=2.42, 95%CI=1.14-5.10）、≥25.0 では OR 低下（0.34, 0.13-0.89）を示した。虫垂炎既往は、性・年齢調整 OR は有意な上昇を示したが、多変量モデルでは有意に至らなかった。炎症性腸疾患家族歴は、有意な関連を示さなかった。飲酒歴ありでは、クローン病発症に対する OR が低下した（0.41, 0.21-0.81）。能動喫煙歴ありは、クローン病発症と関連を認めなかった。そこで、能動喫煙歴なしの者を「受動喫煙なし」、「受動喫煙あり」に分け、「能動喫煙歴あり」との 3 カテゴリーで検討したところ、「受動喫煙なし」に比べて「受動喫煙あり」の OR は有意に上昇したが（2.49, 1.09-5.73）、「能動喫煙歴あり」は関連を認めなかった。受動喫煙ありの者を詳細に検討したところ、1 日あたりの受動喫煙本数が多いほど（Trend P=0.024）、1 日あたりの受動喫煙時間が長いほど（Trend P=0.032）、受動喫煙期間が長いほど（Trend P=0.038）リスクが上昇した。

Conditional logistic model を用いた検討では（N=172）、BMI が <18.5、虫垂炎既往での OR 上昇が境界域の有意性を示し、その他の因子においては Unconditional logistic model を用いた検討と同様の結果を示した。

日本人におけるクローン病の発症関連因子としてリスク上昇が示唆された因子は、BMI <18.5 (kg/m²)、虫垂炎既往、受動喫煙歴、リスク低下を示した因子は、BMI ≥25.0、飲酒歴であった。

A．研究目的

クローン病の有病率および罹患率は、南欧、アジア諸国、および発展途上国において低いとされていたが、近年、上昇傾向を認めている^{1, 2)}。本邦においても、クローン病の特定疾患医療受給者証の交付件数が増加し、平成26年度以降4万人を超えている。その発生要因に関しては、遺伝的素因、細菌・ウイルスへの感染、食物成分による腸管粘膜の異常反応、腸管の循環障害など様々な説があるものの、未だ解明には至っていない。

そこで、クローン病の発症関連因子を明らかにするため、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班において、多施設共同症例対照研究を実施した。

曝露と結果の時間性 (temporality) を極力担保するため、クローン病の有病例 (prevalent case) ではなく、新規確定診断例 (incident case) に限って登録した。

B．研究方法

1. 研究デザイン

症例対照研究の手法を用いた。

症例は、調査施設において初めてクローン病の診断を受けた80歳未満の日本人患者とした。他院で確定診断後に紹介受診した患者の場合は、その確定診断が紹介受診前6ヵ月以内であれば登録可能とした。除外基準は、現在、悪性新生物を有する者とした。対照は、症例と同じ施設を受診した患者のうち、各症例に対し、性、年齢 (5歳階級: 10歳未満, 10~14歳, 15~19歳, 20~24歳, …, 75~79歳) が対応する患者2人とした。このうち1人は消化器科から、もう1人は他科 (整形外科、眼科、総合診療科など) から選出した。除外基準は、現在、悪性新生物を有する者、現在、1週間以上下痢・腹痛が続いている者、炎症性腸疾患の既往がある者、とした。

参加施設に過度の負担を掛けることなく、長期的に対象者の登録を継続できるよう、各施設において症例と対照のセットを1年間に2セット (症例2人+対照4人) 登録することとした。

2. 情報収集

生活習慣・生活環境、既往歴などに関する情報収集は、クローン病のリスク因子に関する系統的レビュー³⁾に基づき作成した自記式質問票を使用した。食習慣に関しては、すでに妥当性が検証されている「自記式食事歴法質問票 (DHQ: diet history questionnaire)」を使用

し、過去1ヵ月と1年前について情報を収集した。症例の発症時期、病状などの臨床情報は、医師記入用調査票およびクローン病の臨床調査個人票を用いて収集した。

3. 統計解析

各変数は、以下のとおり定義した。虫垂炎既往は、クローン病診断から調査時までの期間を考慮し、1年以上前にかかった者を「あり」とした。炎症性腸疾患の家族歴は、潰瘍性大腸炎・クローン病のいずれかについて2親等までの範囲で家族歴を認める場合に「あり」とした。飲酒歴は、「現在あり」または「過去にあり (禁酒した)」を「あり」とした。能動喫煙歴は、「現在あり」または「過去にあり (禁煙した)」を「あり」とした。受動喫煙は、調査から1年以内だけにありの者は「なし」とした。

「能動喫煙歴」の検討は、従来の「なし/あり」の2カテゴリーでの検討に加えて、能動喫煙歴なしを「受動喫煙なし」、「受動喫煙あり」に分け、「能動喫煙歴あり」との3カテゴリーでの検討も行った。

解析方法は、多重ロジスティック回帰モデルを使用し、クローン病発症に対する各因子のオッズ比 (OR) および95%信頼区間 (CI) を計算した。多変量モデルに含めた変数は、性・年齢調整ORで統計学的有意性を示した因子、および統計学的な有意性にかかわらず医学生物学的に意味のある因子とした。

クローン病発症と受動喫煙の詳細な関連は、「能動喫煙歴あり」の者を解析対象から除外して検討した。「受動喫煙なし」をレファレンスとして「受動喫煙あり」の者の1日あたりの受動喫煙本数・受動喫煙時間、受動喫煙の期間についてORを算出した。

統計学的に有意なレベルは、 $P < 0.05$ とした。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)

本研究の実施につき、大阪市立大学医学部・倫理審査委員会の承認を得た。また、必要に応じて、各参加施設においても倫理審査委員会の承認を得た。

C．研究結果

45施設から登録された279人 (症例116、対照163)のうち、調査票の返送があったのは、241人 (症例101、対照140)であった (回答率86%)。このうち、情報に欠損のない者225人 (症例93、対照132)を解析対象とした。

マッチングペアが存在しない者が 53 人 (症例 27、対照 26) 生じたため、Conditional logistic model での解析対象は、172 人 (症例 66、対照 106) となった。

表 1 に、Unconditional logistic model 使用時 (N=225) と Conditional logistic model 使用時 (N=172、症例：対照が 1：2 である 40 ペア、1：1 である 26 ペア) の対象者の特性を示す。症例 93 人では、女性の割合は 27% であった。年齢の中央値は、発病時 27.0 歳、確定診断時 27.3 歳、調査依頼時 27.6 歳であった。確定診断から調査依頼までの期間は、中央値 1.2 カ月 (範囲：0-12 カ月) であった。発病時年齢の情報が得られた 55 症例 (59%) についてみると、発病から調査依頼までの期間は、中央値 4.8 カ月 (範囲：0-52.8 カ月) であった。Conditional logistic model 使用時 (症例 66 人) もすべての項目で似た値であった。

クローン病発症と主要因子の関連を表 2 に示す。多変量モデルには表中の変数を含めた。Unconditional logistic model を用いた検討では、BMI が 18.5-24.9 (kg/m²) の者に比べて <18.5 では OR が有意に上昇し (OR = 2.42, 95%CI=1.14- 5.10) ≥ 25.0 では OR 低下 (0.34, 0.13-0.89) を示した。虫垂炎既往は、性・年齢調整 OR は有意な上昇を示した (3.12, 1.09-8.92) が、調整 OR では有意に至らなかった (2.36, 0.78-7.11)。炎症性腸疾患家族歴は、有意な関連を認めなかった (2.02, 0.46-8.87)。飲酒歴ありでは、クローン病発症に対する OR が有意に低下した (0.41, 0.21-0.81)。能動喫煙歴は、クローン病発症と関連を示さなかった (1.40, 0.68-2.84)。Conditional logistic model を用いた検討では (66 ペア)、多変量解析において BMI が <18.5 の OR 上昇が境界域の有意性ととどまり、虫垂炎既往の OR 上昇が境界域の有意性を示した。その他の因子においては Unconditional logistic model を用いた結果と同様であった。

能動喫煙歴を「受動喫煙なし」、「受動喫煙あり」、「能動喫煙歴あり」の 3 カテゴリーに分けて検討した結果を表 3 に示す。

Unconditional logistic model では「受動喫煙あり」の OR が「受動喫煙なし」と比べると有意に上昇した (2.49, 1.09 - 5.73)。Conditional logistic model でも同様に「受動喫煙あり」の OR が有意に上昇した (5.07, 1.61 - 16.0)。しかし、「能動喫煙あり」の OR は、いずれのモデルでも有意な関連を示さなかった。

表 4 に、クローン病発症と受動喫煙の関連を

示す。「受動喫煙なし」をレファレンスとすると、1 日あたりの受動喫煙本数が多いほどリスクが上昇し (Trend P=0.024)、15 本以上で有意となった (3.15, 1.10-9.06)。1 日あたりの受動喫煙時間は、長いほどリスクが上昇し (Trend P=0.032)、4 時間以上で有意となった (2.77, 1.02-7.56)。受動喫煙の期間では、長いほどリスクが上昇し (Trend P=0.038)、17 年以上で OR 上昇が境界域の有意性を示した (2.68, 0.91-7.89)。

D. 考察

近年、世界各国でクローン病の有病率と罹患率が上昇していることから、当該疾病の原因を解明する重要性はさらに高くなっている。疫学分野でも様々な研究が実施されているが、分析疫学の原理に則ってクローン病発症のリスク因子を検討した研究は非常に少ない。

Unconditional logistic model を用いた解析では、虫垂炎既往の性・年齢調整 OR は有意に上昇したが、多変量モデルでの OR は有意には至らなかった。しかし、Conditional logistic model を用いた解析では、対象者が少ないにもかかわらず OR 上昇が境界域の有意性を示した。これまでのところ、虫垂炎手術の既往がクローン病のリスク因子であるかは、一定の結論には至っていない³⁻⁶⁾。クローン病は確定診断がつきにくいために、鑑別診断の 1 つである虫垂炎と診断されやすい傾向を反映しているとも考えられるため、結果の解釈には注意を要する。なお、本研究では 1 年以上前の虫垂炎既往を「虫垂炎既往あり」と定義しており reverse causality の可能性を可能な限り排除している。

過去の報告では、クローン病の関連因子として、「炎症性腸疾患の家族歴」によるリスク上昇が報告されている³⁾が、家族集積性は、アメリカでは高く、中国では低いという報告もある⁷⁾。本研究の対象者では関連を確認できなかった。

これまでの報告では、クローン病の関連因子として「能動喫煙」によるリスク上昇が報告されている³⁾。イタリアでの症例対照研究では、能動喫煙者は、非喫煙者と比べると、OR が 1.7 (95%CI=1.1-2.6)⁸⁾、米国女性を対象とした前向き研究ではハザード比が 1.90 (1.42-2.53) を示した⁹⁾。また、喫煙は、クローン病患者の疾患活動性に悪い影響を及ぼすとの報告もある¹⁰⁾。本研究では、受動喫煙でクローン病発症リスクが上昇し、受動喫煙本数・時間・期間

で量反応関係もみられた。同様の関連として、子供の頃の受動喫煙が、クローン病進展へ影響を及ぼすとの報告がある¹¹⁾。これらを考慮すると、クローン病の発症を予防するためには、能動喫煙、受動喫煙ともに控えるべきであると考えられる。

クローン病と飲酒との関連については、検討報告が少なく、一貫した結論は得られていない^{12, 13)}。本研究では、現在飲酒者においてクローン病発症に対するORが有意に低下した。アルコールは、腸管の粘膜に障害性を示す可能性が考えられるが、少量の飲酒は健康によいとの報告もある。また、飲酒の影響は量や頻度で異なり、個人差もあることから今後、詳細な検討が必要であろう。

本研究の最大の特徴は、クローン病の incident case を症例としている点であり、reverse causality (因果の逆転) の可能性が最小となるよう配慮している。

本研究では、多重ロジスティック回帰モデルとして Unconditional logistic model を使用したことの適性について考慮しなければならない。本研究では、症例と対照を性・年齢で対応させて登録しているため、本来は、マッチングを考慮した条件付き多重ロジスティック回帰モデル (Conditional logistic model) を用いることが望ましい。そこで我々は、Conditional logistic model を用いて解析可能な 172 人 (症例：対照が 1：2 である 40 ペア、1：1 である 26 ペア) の OR を算出したところ、すべての因子で信頼区間は広がったものの、Unconditional logistic model と同様の結果を示した。従って、本研究でのクローン病発症の関連因子の検討において Unconditional logistic model の使用は、許容できると考えている。

E. 結論

クローン病の発症関連因子を明らかにするため、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の班員が所属する 45 施設の協力を得て、多施設共同症例対照研究を実施した。

日本人におけるクローン病の発症関連因子としてリスク上昇が示唆された因子は、BMI < 18.5 (kg/m²)、虫垂炎既往、受動喫煙歴、リスク低下を示した因子は、BMI ≥ 25.0、飲酒歴であった。

謝辞

* The Japanese Case-Control Study Group for Crohn's disease. に所属する研究者は以下のとおりである；本谷聡 (JA 北海道厚生連札幌厚生病院 IBD センター)、櫻庭裕文 (弘前大学消化器血液内科学講座)、石黒陽 (国立病院機構弘前病院臨床研究部)、佐々木巖 (東北大学大学院医学系研究科病態学生体調節外科学)、鈴木健司 (新潟大学医歯学総合病院第三内科)、福田勝之 (聖路加国際病院消化器内科)、猿田雅之 (東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科)、篠崎大、今井浩三 (東京大学医科学研究所附属病院)、清水俊明 (順天堂大学医学部小児科学)、青柳陽 (順天堂大学医学部附属浦安病院小児科)、長堀正和、渡辺守 (東京医科歯科大学消化器病態学)、金井隆典 (慶応義塾大学医学部消化器内科)、飯塚文瑛 (東京女子医科大学消化器病センター)、渡邊聡明 (東京大学腫瘍外科・血管外科)、小林清典 (北里大学医学部消化器内科)、国崎玲子 (横浜市立大学附属市民総合医療センター)、杉田昭 (横浜市立市民病院外科)、鈴木康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院内科)、石毛崇 (群馬大学大学院医学系研究科小児科)、三浦総一郎、穂苅量太 (防衛医科大学校内科)、花井洋行 (浜松南病院消化器病・IBD センター)、後藤秀実、安藤貴文 (名古屋大学大学院医学研究科消化器内科学)、谷田諭史、城卓志、溝下勤 (名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学)、佐々木誠人 (愛知医科大学消化器内科)、北村和哉 (金沢大学附属病院消化器内科)、梅枝覚 (四日市羽津医療センター大腸肛門病・IBD センター)、藤山佳秀、安藤朗 (滋賀医科大学消化器内科)、山上博一 (大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学)、渡辺憲治 (大阪市立総合医療センター消化器内科)、清水誠治 (JR 大阪鉄道病院消化器内科)、吉岡和彦 (関西医科大学香里病院外科)、北野厚生 (医療法人若弘会若草第一病院)、青松和輝 (泉大津市立病院消化器内科)、内藤裕二 (京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学)、吉田優、大井充 (神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野)、松本譽之、福永健、飯室正樹 (兵庫医科大学内科学下部消化器科)、池内浩基 (兵庫医科大学炎症性腸疾患センター)、石原俊治 (島根大学医学部内科学講座第 2)、田中信治、上野義隆 (広島大学病院光学医療診療部)、松井敏幸、矢野豊 (福岡大学筑紫病院消化器科)、山崎博、光山慶一 (久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門)、山本章二郎 (宮崎大学医学部附属病院内科学講座消

化器血液学分野)、坪内博仁(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学)、杉村一仁(新潟市民病院)、天神尊範(海老名総合病院内視鏡センター)

参考文献

1) Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterol* 2004; 126: 1504-17.

2) Cosnes J et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol* 2011; 140: 17856-94.

3) 廣田良夫、ほか：クローン病の発症関連因子に関する検討(文献的考察と研究計画)。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班 平成22年度総括・分担研究報告書・pp27-44. 4)

4) Ko Y, Kariyawasam V, Karnib M, Butcher R, Samuel D, Alrubaie A, Rahme N, McDonald C, Cowlshaw J, Katelaris P, Barr G, Jones B, Connor S, Paven G, Chapman G, Park G, Gearry R, Leong RW; IBD Sydney Organisation. Inflammatory Bowel Disease Environmental Risk Factors: A Population-Based Case-Control Study of Middle Eastern Migration to Australia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 ; 13(8): 1453-63.

5) Niu J, Miao J, Tang Y, Nan Q, Liu Y, Yang G, Dong X, Huang Q, Xia S, Wang K, Miao Y. Identification of Environmental Factors Associated with Inflammatory Bowel Disease in a Southwestern Highland Region of China: A Nested Case-Control Study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153524.

6) Gilaad G Kaplan, Bo V Pedersen, Roland E Andersson, Bruce E Sands, Joshua Korzenik, and Morten Frisch. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a population based cohort study in Sweden and Denmark. *Gut*. 2007 Oct; 56(10): 1387-1392.

7) Wang PQ, Hu J, Al Kazzi ES, Akhuemonkhan E, Zhi M, Gao X, de Paula Pessoa RH, Ghazaleh S, Cornelius T, Sabunwala SA, Ghadermarzi S, Tripathi K, Lazarev M, Hu PJ, Hutfless S. Family history and disease outcomes in patients

with Crohn's disease: A comparison between China and the United States. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016; 7(4): 556-563.

8) Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, Trallori G, Papi C, Andreoli A, Di Paolo M, Riegler G, Rigo GP, Ferrau O, Mansi C, Ingrosso M, Valpiani D, Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. *Int J Epidemiol*. 1998; 27(3): 397-404.

9) Leslie M. Higuchi, Hamed Khalili, Andrew T. Chan, James M. Richter, Athos Bousvaros, Charles S. Fuchs. A Prospective Study of Cigarette Smoking and the Risk of Inflammatory Bowel Disease in Women. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(9): 1399-1406.

10) Sandra M Quezada, Patricia Langenberg, Raymond K Cross. Cigarette smoking adversely affects disease activity and disease-specific quality of life in patients with Crohn's disease at a tertiary referral center. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016; 9: 307-310.

11) Suhail S. Mahid, MRCS, Kyle S. Minor, Arnold J. Stromberg, Susan Galandiuk, Active and Passive Smoking in Childhood Is Related to the .Development of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 431- 438.

12) Manuela M Bergmann, Vicent Hernandez, Wolfgang Bernigau, Heiner Boeing, Simon S. M. Chan, Robert Luben, Kay-Tee Khaw, Fiona van Schaik, Bas Oldenburg, Bas Bueno-de-Mesquita, Kim Overvad, Domenico Palli, Giovanna Masala, Franck Carbonnel, Marie-Christine Boutron-Ruault, Anja Olsen, Anne Tjonneland, Rudolf Kaaks, Verena Katzke, Elio Riboli and Andrew R Hart. No Association of alcohol use and the risk of ulcerative colitis or Crohn's disease: data from a European Prospective cohort study (EPIC). *European Journal of Clinical Nutrition* (2017) 71, 566; doi:10.1038/ejcn.2017.16

13) Tai-Yi Hsu, Hong-Mo Shih, Yu-Chiao

Wang, Leng-Chieh Lin, Guan-Yi He,
Chih-Yu Chen, Chia-Hung Kao, Chao-Hsien
Chen, Wei-Kung Chen, Tse-Yen Yang.
Effect of Alcoholic Intoxication on the Risk
of Inflammatory Bowel Disease: A
Nationwide Retrospective Cohort Study.
PLOS ONE
DOI:10.1371/journal.pone.0165411
November 1, 2016

F．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

近藤亨子、大藤さとこ、福島若葉、伊藤一弥、
廣田良夫

日本人におけるクローン病の発症関連因子

第76回日本公衆衛生学会総会、

2017.11.1（鹿児島）

日本公衆衛生雑誌 64(10): 395, 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

表1. 症例と対照の特性 (Unconditional logistic model 使用時とConditional logistic model 使用時)

	Unconditional logistic model		Conditional logistic model	
	Case (N=93)	Control (N=132)	Case (N=66)	Control (N=106)
年齢(中央値[範囲] 歳)				
発病時	27.0 (7.8-53.4) ^a		27.0 (7.8-49.9) ^f	
確定診断時	27.3 (7.8-67.4) ^b		27.7 (7.8-51.6) ^g	
調査依頼時	27.6 (7.8-67.4)	28.4 (7.3-54.7)	27.7 (7.8-51.6)	28.2 (7.3-54.7)
期間 (中央値[範囲] ヲ月)				
発病～調査依頼	4.8 (0-52.8) ^a		4.8 (0-52.8) ^f	
確定診断～調査依頼	1.2 (0-12.0) ^b		1.2 (0-6.0) ^g	
IOIBDスコア (中央値[範囲])	4.0 (0-7.0) ^c		3.0 (0-6.0) ^h	
腸管合併症あり	22 (31) ^d		19 (35) ⁱ	
腸管外合併症あり	15 (22) ^e		13 (24) ⁱ	
性別				
男性	68 (73)	86 (65)	44 (67)	65 (61)
女性	25 (27)	46 (35)	22 (33)	41 (39)
BMI				
< 18.5	27 (29)	19 (14)	19 (29)	17 (16)
18.5 - 24.9	59 (63)	84 (64)	41 (62)	63 (59)
≥ 25.0	7 (8)	29 (22)	6 (9)	26 (25)
虫垂炎既往				
なし	81 (87)	126 (95)	56 (85)	102 (96)
あり	12 (13)	6 (5)	10 (15)	4 (4)
IBD家族歴				
なし	88 (95)	128 (97)	62 (94)	103 (97)
あり	5 (5)	4 (3)	4 (6)	3 (3)
飲酒歴				
なし	54 (58)	59 (45)	38 (58)	47 (44)
あり	39 (42)	73 (55)	28 (42)	59 (56)
能動喫煙歴				
なし	55 (59)	86 (65)	41 (62)	67 (63)
あり	38 (41)	46 (35)	25 (38)	39 (37)

数値は、特記以外はn(%)。 ^a N=55, ^b N=89, ^c N=68, ^d N=71, ^e N=69, ^f N=39, ^g N=63, ^h N=51, ⁱ N=54。

表2. クロウン病発症と主要因子の関連

	Unconditional logistic model ^a		Conditional logistic model ^c	
	Sex, age-adjusted	Multivariate ^b	Univariate	Multivariate ^d
	OR (95%CI) p value	OR (95%CI) p value	OR (95%CI) p value	OR (95%CI) p value
性別				
男性	1.00	1.00		
女性	0.65 (0.35-1.20) 0.169	0.42 (0.21-0.83) 0.014		
年齢				
< 20	1.00	1.00		
20 - 29	1.23 (0.59-2.59) 0.581	1.71 (0.72-4.09) 0.226		
30 - 39	0.79 (0.34-1.84) 0.586	1.11 (0.41-2.96) 0.842		
≥ 40	1.19 (0.52-2.70) 0.685	2.06 (0.72-5.84) 0.176		
	(Trend P=0.979)	(Trend P=0.348)		
BMI				
< 18.5	2.42 (1.17-5.01) 0.018	2.42 (1.14-5.10) 0.021	2.51 (0.91-6.89) 0.075	2.76 (0.92-8.23) 0.070
18.5 - 24.9	1.00	1.00	1.00	1.00
≥ 25.0	0.27 (0.11-0.67) 0.005	0.34 (0.13-0.89) 0.028	0.30 (0.11-0.84) 0.022	0.33 (0.11-0.96) 0.043
	(Trend P<0.001)	(Trend P<0.001)	(Trend P=0.003)	(Trend P=0.005)
虫垂炎既往				
なし	1.00	1.00	1.00	1.00
あり	3.12 (1.09-8.92) 0.034	2.36 (0.78-7.11) 0.129	4.58 (1.24-16.9) 0.023	3.33 (0.83-13.4) 0.090
IBD家族歴				
なし	1.00	1.00	1.00	1.00
あり	2.03 (0.51-8.00) 0.313	2.02 (0.46-8.87) 0.354	3.35 (0.59-18.9) 0.171	2.34 (0.37-14.9) 0.367
飲酒歴				
なし	1.00	1.00	1.00	1.00
あり	0.39 (0.21-0.74) 0.004	0.41 (0.21-0.81) 0.011	0.35 (0.15-0.85) 0.020	0.27 (0.09-0.80) 0.018
能動喫煙歴				
なし	1.00	1.00	1.00	1.00
あり	1.28 (0.68-2.41) 0.441	1.40 (0.68-2.84) 0.360	1.00 (0.41-2.44) 1.000	1.17 (0.42-3.25) 0.771

^a N=225 (Case 93, Control 132)。

^b 性別、年齢、BMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒歴、能動喫煙歴をモデルに含む。

^c N=172 (Case 66, Control 106)。

^d BMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒歴、能動喫煙歴をモデルに含む。

表3.クローン病発症と喫煙歴の関連

	Unconditional logistic model ^a				Conditional logistic model ^b			
	Case (N=93)	Control (N=132)	OR (95% CI)	P value	Case (N=66)	Control (N=106)	OR (95% CI)	P value
能動喫煙歴								
なし 受動喫煙なし	35 (38)	66 (50)	1.00		25 (38)	52 (49)	1.00	
受動喫煙あり	20 (22)	20 (15)	2.49 (1.09-5.73)	0.031	16 (24)	15 (14)	5.07 (1.61-16.0)	0.006
あり	38 (41)	46 (35)	1.82 (0.85-3.92)	0.124	25 (38)	39 (37)	1.86 (0.59-5.89)	0.294

^a性別、年齢、BMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒歴、能動喫煙歴をモデルに含む。

^bBMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒歴、能動喫煙歴をモデルに含む。

表4.クローン病発症と受動喫煙の関連

	case (N=55)		control (N=86)		Multivariate*	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	P value
1日あたりの受動喫煙本数(本/日)						
受動喫煙なし	35 (64)	66 (77)			1.00	
<15	8 (15)	10 (12)			1.95 (0.66-5.79)	0.230
≥15	12 (22)	10 (12)			3.15 (1.10-9.06)	0.033
						(Trend P=0.024)
1日あたりの受動喫煙時間(時間/日)						
受動喫煙なし	35 (64)	66 (77)			1.00	
<4	8 (15)	9 (10)			2.17 (0.69-6.82)	0.185
≥4	12 (22)	11 (13)			2.77 (1.02-7.56)	0.046
						(Trend P=0.032)
受動喫煙の期間(年)						
受動喫煙なし	35 (64)	66 (77)			1.00	
<17	10 (18)	10 (12)			2.35 (0.81-6.78)	0.115
≥17	10 (18)	10 (12)			2.68 (0.91-7.89)	0.073
						(Trend P=0.038)

Unconditional logistic regression model 使用。能動喫煙歴ありを除く。

*性別、年齢、BMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒歴、で調整。

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

潰瘍性大腸炎の症例対照研究：運営

研究分担者：三宅吉博（愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学）
研究協力者：田中景子（愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学）

研究要旨

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

研究協力医療機関においては、症例群のみリクルートした。本研究の概要を症例群候補者の患者に話し、詳細説明については、愛媛大学研究事務局より後日、電話で行う旨、説明して頂いた。その際、個人情報提供に関する同意書に署名を頂いた。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した。以後のやり取りは愛媛大学研究事務局と対象者間で行った。

対照群については、性別と年齢（5歳階級）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た。

最終的に症例群として52医療機関から計385名が研究に参加した。対照群は愛媛大学及び関連病院から666名が研究に参加した。

方法的欠点として、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したが挙げられる。

今後、このデータを活用することで、潰瘍性大腸炎の一次予防に資する数多くのエビデンスを創出できる。

A．研究目的

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

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

本研究では、栄養摂取や喫煙曝露等の生活環境、生活習慣に関する情報を詳細に収集し、

遺伝情報も収集することで、環境要因及び遺伝要因と潰瘍性大腸炎リスクとの関連、さらには、遺伝要因と環境要因の交互作用を評価することを目的とする。

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

B．研究方法

研究協力医療機関においては、原則症例群のみリクルートした。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、説明して頂いた。その際、個人情報提供に関する同意書に署名を頂いた。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した。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、最終的な同意を得た。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した。対象者は回答済み質問調査票と検体を事務局に送付した。記入漏れ等は対象者と事務局間で確認を行った。

対照群については、性別と年齢(5歳階級)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た。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

症例群については、52機関から447名の個人情報の提供に関する同意を取得した。しかしながら、詳細な説明を受けた後、研究参加を辞退した方、或いは一旦研究参加に同意したものの後日、同意撤回の申し出を受けた方が62名となった。最終的に症例群として計385名が研究に参加した。対照群は愛媛大学及び関連病院から666名が研究に参加した。

D. 考察

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

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ため、この欠点を十分に認識して論文を執筆する必要がある。

E. 結論

症例群400名と対照群800名を目標としたが、最終的に症例群385名と対照群666名が研究に参加した。本邦では、過去最大の規模であり、遺伝情報も収集し、厚生行政に資するデータを集めることができた。今後、このデータを活用することで、本邦における潰瘍性大腸炎の一次予防に資する数多くのエビデンスを創出できる。

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

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（H29-難治等（難）-一般-057）
分担研究報告書

甲状腺クリーゼ疾病登録システム開発

研究分担者：三宅吉博（愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学）
研究協力者：木村映善（愛媛大学大学院医学系研究科医療情報学）
研究協力者：田中景子（愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学）

研究要旨

我が国においては、甲状腺クリーゼは年間約 150 例発症し、致死率は 10% 以上である。後遺症として、不可逆的な神経学的障害が少なからず認められる。赤水研究班では、「甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017」を作成した。この診療ガイドラインの有用性を検証するとともに、甲状腺クリーゼの予後に影響を与える要因を解明することを目的に、甲状腺クリーゼの多施設前向きレジストリー研究を実施する。今年度は、REDCap による疾病登録システムを開発した。

愛媛大学大学院医学系研究科は Vanderbilt 大学と End User License Agreement (EULA) 契約をし、自施設のサーバに自前システムとして構築した。

収集する既存情報（性別、年齢、発症時期、合併症、既往歴、身体所見、血液検査データ、画像検査データ、治療状況等）を確定した。REDCap 上に登録用フォーマットを作成し、動作確認を徹底した。登録マニュアルを作成した。

疾病登録では、その目的を明確にすべきである。本疾病登録では、予後に影響を及ぼす要因を解析することが第一の目的である。故に、数多くの臨床情報を収集する。登録情報が多くなると、登録医師の負担が増える。そのため、登録が開始された後、その実行可能性について、注意深く観察する必要がある。

A．研究目的

コントロール不良な甲状腺機能中毒症では、感染、手術、ストレスを誘因として高熱、循環不全、ショック、意識障害などを来し、生命の危険を伴う場合がある。このような生命を脅かすような甲状腺中毒状態は甲状腺クリーゼと呼ばれている。発症機序は不明であり、臨床的所見によって定義されている。多臓器における非代償性状態を特徴とし、高熱、循環不全、意識障害、下痢、黄疸などを呈する。的確に甲状腺クリーゼを診断し、早期に治療を開始することが肝要である。我が国においては、年間約 150 例発症し、致死率は 10% 以上である。後遺症として、不可逆的な神経学的障害（低酸素性脳症、廃用性萎縮、脳血管障害、精神症）が少なからず認められる。赤水研究班では、「甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017」を作成した。この診療ガイドラインの有用性を検証するとともに、甲状腺クリーゼの予後に影響を及ぼす要因を解明することを目

的に、甲状腺クリーゼの多施設前向きレジストリー研究を実施する。今年度は、REDCap による疾病登録システムを開発した。

B．研究方法

調査運営：

米国 Vanderbilt 大学が開発したデータ集積管理システムである REDCap は Web 上でデータベースの構築と管理ができ、多施設のデータを簡便かつ安全に集積できるシステムで、アカデミック医学研究では世界標準になりつつある画期的な臨床研究支援ツールである。愛媛大学大学院医学系研究科は Vanderbilt 大学と End User License Agreement (EULA) 契約をし、自施設のサーバに自前システムとして構築した。

赤水研究班（和歌山医科大学医学部内科学第一講座）において登録医師と認められた医師の氏名、メールアドレス及びユーザーネーム（メールアドレスの@以前と定める）が愛媛

大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座にパスワード付き電子メール添付エクセルファイルで送られる。

愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座では、その情報に基づき、登録医師をREDCapに登録する。

登録医師はREDCapから送付される電子メールに従い、各自でパスワードを設定する。尚、パスワードは各登録医師が管理する。

患者を登録する際、調査対象者番号がREDCapにより自動で割り振られる。各登録医師は対応表に、調査対象者番号、氏名、カルテ番号を記入する。各登録医師は対応表を所属機関内で厳重に（鍵のかかるキャビネットなどで）保管する。

診断後1ヶ月までに1回目の登録を完了する。診断後6ヶ月時に2回目の登録を完了する。2回目の登録で追跡調査は終了する。

登録内容：

既存情報（性別、年齢、発症時期、合併症、既往歴、身体所見、血液検査データ、画像検査データ、治療状況等）を収集する。

1回目の登録では入院から1ヶ月後に性別・年齢等の患者基本情報及び予後に関する情報を回答・入力する。2回目の登録では入院から6ヶ月後に予後に関する情報のみ回答・入力する。

（倫理面への配慮）

インフォームド・コンセントの手続きを簡略化する。

患者情報を提供する登録医療機関では次の4つの手続きを行う。

（1）登録医療機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備している

（2）登録医師が患者情報の提供に関する記録を作成し、3年間保管する

（3）研究の内容を対象患者に通知あるいは公開する

（4）患者情報が匿名化されている（対応表が適切に管理されている）

愛媛大学が行うべき手続きは、次の4つである。

（5）登録医療機関が講じた（1）～（4）の措置を確認して記録に残す

（6）登録医療機関の名称、住所、長の氏名も記載する

（7）研究が終了した日から5年間、記録を保管する

（8）研究の内容を対象患者に通知あるいは公開する

尚、（5）および（6）の手続きは、登録医療機関で（1）および（2）の手続きに用いた書類のコピーを愛媛大学に送付してもらうことで対応する。

ここで平成29年6月の「試料・情報の提供に関する記録の作成・保管等について」

（http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1914_01.pdf）を考慮する。提供元から愛媛大学のREDCapに登録された情報及び本研究計画書を参照することで、提供元が情報の提供に関する記録を作成する際の内容をすべて把握できる。つまり、提供元の機関が提供先である愛媛大学に問い合わせをすればいつでも記録を確認できる体制が構築されることとなる。提供先の愛媛大学が当該記録を保管しており、提供元の機関の記録作成・保管の義務を代行可能となる。提供元の機関はこれに基づいて、本来行うべき記録作成と保管を愛媛大学に代行させることができる。

平成30年1月22日付で愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。今後、和歌山県立医科大学の倫理審査委員会の承認を得る予定である。

C．研究結果

赤水班甲状腺グループの医師主導で登録内容を確定した。

REDCap上に登録用フォーマットを作成した。動作確認を徹底した。

登録マニュアルを作成した。

D．考察

様々な難病において、疾病登録の実施が推奨されている。疾病登録を行う目的をしっかりと考える必要がある。

甲状腺クリーゼでは、予後に影響する要因を解析することが第一の目的である。故に、相当多くの臨床情報を収集する。

登録情報が多くなると、登録医師の負担が増える。登録が開始された後、実行可能性について、注意深く観察する必要がある。

E．結論

REDCapを活用した甲状腺クリーゼの疾病登録システムを開発した。

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

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（H29-難治等(難)-一般-057）
分担研究報告書

- ・特発性正常圧水頭症の疫学データの収集・解析に関する研究
- ・視神経脊髄炎（NMO）ならびにその関連疾患疫学データの収集・解析に関する研究

研究協力者 栗山長門（京都府立医科大学 医学部 地域保健医療疫学 准教授）

iNPH 分担構成メンバー：栗山長門¹⁾、宮嶋雅一²⁾、中島円²⁾、黒沢美智子³⁾、福島若葉⁴⁾、渡邊能行¹⁾、尾崎悦子¹⁾、玉腰暁子⁵⁾、森悦朗⁶⁾、加藤丈夫⁷⁾、徳田隆彦⁸⁾、廣田良夫⁹⁾、浦江明憲¹⁰⁾、新井一²⁾

NMO 分担構成メンバー：栗山長門¹⁾、宮本勝一¹¹⁾、楠進¹¹⁾、藤原一男¹²⁾、吉良潤一¹³⁾、玉腰暁子⁵⁾、松井真¹⁴⁾

1) 京都府立医科大学地域保健医療疫学, 2) 順天堂大学脳神経外科, 3) 順天堂大学衛生学, 4) 大阪市立大公衆衛生学, 5) 北海道大学予防医学講座公衆衛生学, 6) 東北大学高次機能障害学, 7) 山形大学第3内科学, 8) 京都府立医科大学神経内科, 9) 保健医療経営大学, 10) (株)メディサイエンスプランニング, 11) 近畿大学神経内科, 12) 福島県立医科大学多発性硬化症治療学, 13) 九州大学神経内科, 14) 金沢医科大学神経内科

研究要旨：

特発性正常圧水頭症に関して

【はじめに】特発性正常圧水頭症の疫学像と臨床的特徴を明らかにするため、全国疫学調査を行い、解析を行った。【方法】診療科は、脳外科、神経内科、精神神経科、内科とした。

【結果】第一次調査は、1804 箇科（回収率 42.7%）から回答を得た。A:【iNPH 症例】は 3079 名、B:【A でシャント手術症例】は 1815 名が報告された。1 年間の推定受療患者数は、A: 12,900 名 (95% Confidence Interval(CI):10,000~15,800)、B: 6,700 名 (95% CI:4,800~8,600)であった。2 次調査の患者属性は、確定診断時が平均 75.8 歳で、脳外科と神経内科で 90%を占めていた。診断分類の definite iNPH が 52%と最多であった。推定粗有病率は 10.2 人/10 万人、60 歳以上での推定有病率：年間 31.4 人/10 万人となった。

【結論】70 歳代が発症ピークであること、初発症状は、男性で歩行障害、女性で認知障害が多いこと、comorbidity は、男性で高血圧症、女性で糖尿病が多いことなどが明らかとなった。

視神経脊髄炎（NMO）ならびにその関連疾患（NMO spectrum disorder）に関して

【はじめに】視神経脊髄炎（NMO）およびその関連疾患（NMO spectrum disorder）の全国疫学調査の概要を報告する。【方法】対象診療科である神経内科、内科、小児科、整形外科、脳神経外科、眼科、精神科の 22,503 科（大学病院 748、一般病院 19,954、精神科病院 1,792、特別階層病院 9）から 7,215 科（抽出率 32.1%）を抽出、第一次調査を実施し、3,796 科（回収率 52.6%）から回答を得た。その後、続けて 2 次調査を実施した。

【結果】2011 年中の推計患者数は、NMO 診断基準を満たす確定症例：1279 名、NMO スペクトル（視神経炎のみ）症例：371 名、NMO スペクトル（脊髄炎のみ）症例：422 名、上記以外の抗 AQP4 抗体陽性症例：255 名であった。報告された患者数、回収率、抽出率から推計された全国の 2011 年中の受診患者数は、2100 (95% CI:1740~2240) 名、880 (95% CI:760~1020) 名、1030 (95% CI:840~1190) 名、370 (95% CI:230~520) 名となった。2 次調査では、NMO/NMOsd は女性が多く、全体の発症時年齢は 42 歳、平均罹病期間は 9.8 年であった。臨床症状では、視力障害が最も多く、次いで、感覚障害、運動麻痺であった。再発回数は、5 回以下が最も多いものの、NMO の 20%以上では 11 回以上の再発が見られた。全経過を通じて、NMO では 20%が脳、23%が脳幹病変を有していた。

【結論】臨床症状として、視力障害が最も多く、次いで、感覚障害、運動麻痺であること、再発回数は多いが、これらの特徴は、カテゴリー - によって異なることが明らかとなった。

A . 研究目的

社会医学分野において、難治性疾患における記述疫学および分析疫学が注目されている。難治性疾患への対策の基本は、各難治性疾患に対する診断や治療を充実させることであるが、そのためには、各疾患の患者総数、罹患率、有病率や、年齢分布の特徴などに関する医療情報を正確に集計し、記述疫学および分析疫学から得られた情報を、医療の現場で活用できるように整備することが重要である。

今回、患者数の増加が示唆されている特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus : iNPH) および視神経脊髄炎 (NMO) ならびにその関連疾患 (NMO spectrum disorder) という難治性疾患を通じて、我々が自ら実施した hospital-based の全国調査の記述疫学および分析疫学について報告する。

特発性正常圧水頭症に関して

特発性正常圧水頭症 (iNPH) は、歩行障害、認知障害、排尿障害の3徴を呈するものの、脳脊髄液シャント手術という治療法があり、治療可能な認知障害の一つとして、高齢化社会の中で、これから増加が想定される重要な老年疾患である。脳室拡大はあるが、髄液圧は正常範囲内で、脳脊髄液シャント術によって症状改善が得られる難治性疾患である。1965年に、Hakim と Adams がはじめて、独立した単一の疾患概念として提唱した【参考文献 1, 2】。

このように、iNPH は、知的機能低下・歩行障害・尿失禁など高齢者によく見られる非特異的な症状を呈するため、見過ごされやすい疾患である一方、高齢化社会の中で、これから増加が想定される重要な老年疾患である。上記いずれの症状も、日常生活の ADL に負の影響を与えるため、的確な早期発見・早期診断・早期治療を要する疾患であり、その臨床背景および病態が注目されている。

幸い、日本の医療の現場では、iNPH は、難治性疾患克服事業の中核疾患の一つとして、特発性正常圧水頭症の診療ガイドライン【参考文献 3, 4】の策定を実施した結果、直る治療法がある難治性疾患として、広く認知されるようになってきている。

今回、2012年1年間の iNPH 受療患者を対象とした全国疫学調査を実施した。その調査内容には、性・年齢分布をはじめ、本疾患に随伴するさまざまな臨床症状や合併症を含めた患者像について、記述疫学的な解析をおこなっているため、その報告を行う。

視神経脊髄炎 (NMO) ならびにその関連疾患 (NMO spectrum disorder) に関して

近年、視神経脊髄炎 (NMO) に関連する抗 AQP4 抗体が報告され、NMO ならびにその関連疾患 (NMO spectrum disorder) の病態についての理解が深まっている。この疾患の発生は、日本に多いことが報告されているが、日本における NMO および NMO spectrum disorder についての実態は不明である。そこで、「免疫性神経疾患調査研究班」と本研究班が共同して、NMO および NMO spectrum disorder の頻度と分布を明らかにするため、全国疫学調査を実施した。

今回は、その患者数の推計結果と臨床的特徴、および視神経脊髄炎 (NMO) ならびにその関連疾患 (NMO spectrum disorder) の病型別解析の結果を報告する。

B . 研究方法

特発性正常圧水頭症に関して

本調査は、2つの疫学調査より構成されている。まず、第1次調査として、NPH の診断にて、医療ケアを受けている1年間の総受療者数を推計することを実施した。その後、引き続き実施した第2次調査は、上記1次調査の登録患者を対象に、本疾患の臨床的な特徴を明らかとするとする目的で、具体的な臨床情報を、主治医に、2次調査票に記載して、郵送で報告してもらう方法で実施した。

1次調査での患者数の推計 および2次調査と臨床疫学像の解析

本疾患の全国疫学調査研究の実施方法は、「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:編著 川村孝先生)【参考文献 5】にもとづき実施した。**診断基準**

今回、調査に使用した iNPH の診断基準は、「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版改訂版」【参考文献 3, 4】にもとづき、本調査を実施した。つまり、この診療ガイドラインを元に、possible, probable,

denifiteの3つの診断レベルの分類毎に分けて、解析を行うこととした。簡潔に診断基準の要点を記載すれば、60歳以上の発症で、歩行障害、認知障害および尿失禁の1つ以上の症状があり、明らかな先行疾患がなく、脳脊髄液が圧を含めて正常で、脳室拡大があれば possible iNPH となる。さらに、歩行障害かつ画像上 DESH (disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus) の所見があるか、髄液排除試験に反応したものが probable iNPH である。Probable iNPH に対して脳脊髄液シャント術が行われ、反応があれば definite iNPH とした。

調査対象および方法：

今回、対象は、2012年1年間のiNPH受療患者とした。診療科毎の2012年の患者数を尋ね、第1次調査で患者ありと報告のあった診療科には、患者の詳細情報を記載する2次調査を依頼した。具体的には、1次調査は、2013年1月に診断基準とともに発送して依頼し、4月締め切りとした。2次調査は、1次調査で患者ありと報告のあった診療科宛に、同年5月に患者の詳細情報報告を依頼し、同年7月末を締め切りとした。

調査対象の診療科、医療機関

調査対象の診療科、医療機関リストおよび特定階層病院の選定について、我々は、第1次および第2次調査を、難病疾患の疫学研究班によって確立された方法に基づいて実施した。調査対象となった診療科は、脳神経外科、神経内科、精神科、内科であった。

回収した調査票の調査項目および解析について

第1次調査で、診療科毎の症例の有無、シャント手術を施行した症例数を尋ねた。以上の1次調査によりiNPH受療患者数などを推定した。2次調査にて、登録したiNPH症例の詳細な臨床疫像を把握した。

2次調査票の内容は、

患者属性、診断分類、推定発症年月日、シャント術施行年月日、血縁家族または同居人からの発症、初発症状、合併症、確定診断時の臨床症状、画像検査所見(頭部MRI、脳室拡大の指標としてのEvans index：両側側脳室前角間最大幅/その部位における頭蓋内腔幅比など)、その他の検査所見、治療(脳室-腹腔シャント(VPshunt)、脳室-心房シャント(VA shunt)、腰部クモ膜下腔-腹腔シャント(LP shunt))

などを調査した。

(倫理面への配慮)

本研究に関して、主任研究者(順天堂大学)および本研究の中核メンバー(京都府立医科大学)が所属する両大学の倫理審査を終了し、2013年1月までに承認を得た(承認番号：E-461、2013年2月)。

視神経脊髄炎(NMO)ならびにその関連疾患(NMO spectrum disorder)に関して

上記iNPH同様、本疾患の全国疫学調査研究の実施方法は、「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：編著 川村 孝先生)【参考文献5】にもとづき実施した。

調査対象および方法：

調査は第1次、第2次に分けて行い、1次調査では、診療科毎の2011年の患者数を尋ね、1次調査で患者ありと報告のあった診療科には、患者の詳細情報を記載する2次調査を依頼した。

具体的には、2012年1月に、診断基準とともに1次調査を発送して依頼し、同年10月、1次調査の締め切りとした。2次調査は、1次調査で患者ありと報告のあった診療科宛に、同年4月に患者の詳細情報報告を依頼し、同年12月末を締め切りとした。

2次調査にて、登録した視神経脊髄炎(NMO)ならびにその関連疾患症例について、詳細な臨床疫像を把握した。

調査対象の診療科、医療機関

調査対象となった診療科は、一般病院ならびに精神科病院の神経内科、内科、小児科、整形外科、脳神経外科、眼科、精神科とし、病床規模に応じて無作為に抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究に関して、当時の「免疫性神経疾患調査研究班」班長の所属する近畿大学医学部倫理審査委員会にて、全国疫学調査の実施に関する承認を得た。

C. 研究結果

特発性正常圧水頭症に関して

一次調査では、合計総計14,089箇所(大学病院459,一般病院13,582,特別階層病院48)から、4,220箇所を抽出し、郵便による疫学調査を実施した。その結果、1,804箇所から、正式な回答を得ることが出来、回収率42.7%であった。

この一次調査の集計をもとに計算すると、1年間の推定受療iNPH患者数は12,900名(95% Confidence Interval (CI):10000-15,800)となった(表1)。それを基に、日本人口を用い

て2012年の粗有病率を推計すると、約10.2人/10万人であった。本疾患は、ガイドライン上、60歳代以降に発症すると定義されているので、60歳以上に限れば、実に31.4人/10万人となる。hospital-based surveyである本調査でも、この調査期間であった1年間に病院を受診しなかった患者は含まれておらず、実際にはもう少し多い可能性が推測される。

シャント手術を治療として施行したiNPH症例は、6700名(95%CI; 4,800- 8,600)となった(表1)。

発症時の推定年齢は、70歳代が、登録総数の50%以上を占め、本疾患の発症のピークであった。次いで80歳代が30%台と多く、60歳代の発症は15%以下であった(図1)。なお、性別で特記すべき差異は認めなかった。

次いで、2次調査のiNPH患者属性、診断分類、受療状況、シャント術などに関する臨床的特徴についてまとめる(表2)。

臨床症状が出現して医療機関にかかった時の平均年齢が74.9±7.0歳、iNPHとの確定診断を得たときの平均年齢が平均75.8±8.6歳、iNPHのシャント治療を受けたときの年齢が76.4±7.0歳であった。

診断分類は、definite iNPHが799名(52.4%)と最多、次いで、possible iNPHが394名(25.8%)、probable iNPHが267名(17.5%)の順であった。

治療法については、VP shunt, VA shunt, LP shuntの3つがある。本調査では、LPシャント(55.1%)が、iNPH患者の第1選択となり、2番目に、VP shuntが43.2%で施行されており、2つのシャント手術が、現在の治療のメインであった。初診時の初発症状に関して、歩行障害のみは49.5%、認知障害のみは15.7%であった一方、排尿障害のみは1.4%と少なかった。これらの3主徴がすべてそろっているのは、12.1%に過ぎず、初診時には、患者さんが、iNPHと容易に推察できる自覚症状を必ずしも訴えていないことが明らかとなった。初発症状については、男性は、女性に比して歩行障害が多く、反対に、女性に多いのは認知障害で有り、ともに有意差を認めた(表2)。

iNPHのComorbidityに関しては、高血圧方が最も多く、40.0%に認められた。糖尿病は、17.8%、アルツハイマー病の合併は14.8%、高コレステロール血症は13.5%であった。整形外科疾患である変形性腰椎症は10.1%、変形性頸椎症の合併は3.2%であり、一定数認めた。男性は、女性に比して高血圧症が多く、反対

に、女性に多いのは糖尿病で有り、ともに有意差を認めた。その他の生活習慣病は、性差を含めて、特段、特記すべき傾向を認めなかった。

次いで、各分類群毎の検査や治療の特徴について記載する。頭部MR所見の特徴について、Evans' indexが0.3以上の所見は94.2%で見られ、iNPHの診断に広く汎用されていた。興味深いことに、頭部MRの随伴所見として、側脳室周囲の虚血が66.5%で最多であった。直径1.5cm以上の虚血巣も10.5%見られ、頭部画像検査での慢性脳虚血も、加齢にともなう非特異的な所見の可能性はあるが、相応に重要な参考所見であった。

なお、興味深いことに、7例の明らかな家族内iNPH発症例が報告された。内訳は、父1名、兄4名、弟1名、妹1名であった。今までも、本邦から、家族例の報告があり、今後、遺伝的要因やiNPHに関する候補SNPの解明なども待たれる。

視神経脊髄炎(NMO)ならびにその関連疾患(NMO spectrum disorder)に関して

対象診療科22,503科(大学病院748、一般病院19,954、精神科病院1,792、特別階層病院9)から7,215科(抽出率32.1%)を抽出し、第一次調査を実施した。そうしたところ、3,796科(回収率52.6%)から回答を得た。

第一次調査では、2011年の推定患者数は、【視神経脊髄炎(NMO)の診断基準を満たす症例】は1,279名、【以外で再発性あるいは両側同時に発症した視神経炎症例】は371名、【以外で3椎体以上連続する脊髄病変をきたした急性特発性脊髄炎症例】は422名、【 ~ 以外で、MO-IgGあるいは抗AQP4抗体陽性症例】は255名が報告された。

報告された患者数、回収率、抽出率から推計された全国の2011年中の受診患者数は、2100(95% CI:1740~2240)名、880(95% CI:760~1020)名、1030(95% CI:840~1190)名、370(95% CI:230~520)名となった(表3)。

次いで実施した2次調査では、2012年NMO全国臨床疫学調査の第二次調査で回収された1194人分の調査票から基本情報を得たが、その後、重複例、診断不適格例を除いた1042例を調査対象とした。

表4に示すごとく、性比(男:女)は、1:9.8、1:3.2、1:5.0、1:57.0といずれも女性が有意に多かった。発症年齢の平均値は、39.4歳、43.0歳、46.7歳、41.2歳であった。年間推定罹患率は、NMO

(category) は 1.64 (/100,000 人)、NMO/NMOsd (category -) 全体で 3.42 (/100,000 人) であった。

2 次調査からの結果として、NMO/NMOsd は女性が多かった。特に、では女性がほとんどであった。NMO/NMOsd は、全体の発症時年齢は 42 歳、平均罹病期間は 9.8 年であった。平均罹病期間は、で 13.3 年と最も長かった。臨床症状では、視力障害が最も多く、次いで、感覚障害、運動麻痺であった。

再発回数は、5 回以下が最も多いものの、NMO では 11 回以上の再発が約 20% 見られた。全経過を通じて、NMO では 20% が大脳、23.5% が脳幹病変を有していた。

D . 考察

特発性正常圧水頭症に関して

2013 年、iNPH の疫学調査を実施する研究スタッフと費用などの環境が整ったため、我々は、iNPH に対してはじめての国レベルでの hospital based の全国疫学調査を実施し、年間受療者数や推定有病率、臨床背景、リスク因子などを明らかにすることが出来たため、研究班から、英語論文報告を行った【発表論 2】。

本疫学調査では、iNPH の年間受療患者が少なくとも全国で 12900 名おられた。ただし、本調査は hospital-based study のため、この調査の 1 年間に病院を受診しなかった患者は含まれておらず、実際にはもう少し多いと推測される。

iNPH と診断されたおよそ 5 割強の患者に対し、シャント治療が行われていた。iNPH の comorbidity として、高血圧、糖尿病、アルツハイマー病、整形外科疾患などがあげられ、性差による特徴も見られた。本疾患は、病態がすべて明らかとはなっていない疾患であるが、同時に、シャント手術という治療法があり、治療可能な高齢疾患として、本研究で得られたデータが、根本的な iNPH の成因・病態に関連するメカニズムを解明するデータとして活用されることが期待される。

視神経脊髄炎 (NMO) ならびにその関連疾患 (NMO spectrum disorder) に関して

全国疫学調査により、全国の 2011 年中の NMO および NMO spectrum disorder の受診患者数推計を行った。以上より、年間推定罹患率は、NMO (category) は 1.64 (/100,000 人)、NMO/NMOsd (category -) 全体で 3.42 (/100,000 人) であった。

臨床症状として、視力障害が最も多く、次いで、感覚障害、運動麻痺であること、再発回数は多い傾向を認めたが、これらの特徴は、NMO 診断のカテゴリー ~ 群によって異なることが明らかとなった。なお、本研究の結果は、【発表論文 5】として発表した。

E . 結論

特発性正常圧水頭症に関して

iNPH の Hospital-based 全国疫学調査を行い、推定受療者などの疫学情報、性別や、診断レベル別の分類による臨床的特徴などが明らかになりつつある。iNPH の病因は、特発性とされているが、本調査からも新たな背景因子が明らかとなってきており、今後、70 歳代からの高齢発症が特徴である iNPH 患者には、本疫学調査の結果を考慮した適切な診断や治療戦略の立案が必要と思われる。本研究で得られたデータが、根本的な iNPH の成因・病態に関連するメカニズムを解明するデータとして活用されることが期待される。

視神経脊髄炎 (NMO) ならびにその関連疾患 (NMO spectrum disorder) に関して

NMO と NMO spectrum disorder に関する全国疫学調査を行った。全国の 2011 年中の推定受診患者数が明らかとなった。

さらに、病型別の特徴が明らかとなったので、今後、視神経脊髄炎 (NMO) ならびにその関連疾患 (NMO spectrum disorder) に関しては、病型カテゴリー別の診断をきちんと行い、これらの臨床背景の相違があることを啓蒙することが重要であると考えられた。

F . 研究発表

1 . 論文発表

特発性正常圧水頭症に関して

1. 藤井ちひろ、栗山長門; 多発性硬化症の疫学 Epidemiology of Multiple Sclerosis .医学のあゆみ 2015 年; 255 巻 5 号 353-356、2015 年

2. Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, Kurosawa M, Fukushima W, Watanabe Y, Ozaki E, Tokuda T, Urae A et al, Arai H. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) in Japan: The Epidemiological and clinical characteristics. *Brain Behav* 2017 Jan 27;7:e00635

3 . Ohmichi T, Kondo M, Tokuda T, Itsukage M, Koizumi H, Matsushima S, Kuriyama N, Ishii K,

Mori E, Yamada K, Toshiki M. Usefulness of the Convexity Apparent Hyper-perfusion (CAPPAH) Sign in 123I-iodoamphetamine Brain Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography for the Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. J Neurosurg. *in press*

視神経脊髄炎 (NMO) ならびにその関連疾患 (NMO spectrum disorder) に関して

4. 藤井ちひろ、栗山長門; 多発性硬化症の疫学 Epidemiology of Multiple Sclerosis . 医学のあゆみ 2015年;255巻5号 353-356、2015年

5. Miyamoto K, Fujihara K, Kira JI, Kuriyama N, Matsui M, Tamakoshi A, Kusunoki S. Nationwide epidemiological study of neuromyelitis optica in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

海外学会 (一般発表)

1. Tokuda T, Kondo M, Kuriyama N, Matsushima S, Nakanishi H, Ishikawa M. Distribution of amyloid burden is different between idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease. The Seventh Meeting of the International Society for Hydrocephalus and CSF Disorders. September 20, Banff, Alberta, Canada.

2. Matsui M, Tamakoshi A, Kuriyama N, Kusunoki S. The prevalence and characteristics of neuromyelitis optica in Japan: a nationwide epidemiological study. 2017 XXIII World Congress of Neurology. 18th September 2017; Kyoto, Japan.

国内学会

1. 栗山長門、宮嶋雅一、中島円、黒沢美智子、福島若葉、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. 2015年2月28日、岡山

2. 栗山長門. 非変性疾患における自律神経障害 “ 治る認知症 ” とされる特発性正常圧水頭症を中心に . シンポジウム2「認知症と自律神経障害」. 第68回日本自律神経学会総会. 2015年10月29日、名古屋

3. 栗山長門. iNPHの疫学「iNPHは希少疾患か? Common diseaseか?」 特発性正常圧水頭症 (iNPH) の臨床背景の評価~本邦初の全国疫学調査より~. 第17回日本正常圧水頭症学会総会 シンポジウム1. 2016年3月19日; 山形.

4. 栗山長門、宮嶋雅一、中島円、黒沢美智子、徳田隆彦、渡邊能行、森悦朗、加藤丈夫、新井一. 特発性正常圧水頭症 (iNPH) 治療にて mRS (modified Rankin Scale) 改善が見られなかった群の背景解析-全国疫学調査の結果より-. 第19回日本正常圧水頭症学会総会. 2018年2月24日; 京都

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特発性正常圧水頭症に関して

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

視神経脊髄炎 (NMO) ならびにその関連疾患 (NMO spectrum disorder) に関して

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

H. 参考文献

1. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic Occult Hydrocephalus with "Normal" Cerebrospinal-Fluid Pressure. A Treatable Syndrome. N Engl J Med. 1965;273:p.117-126. doi:10.1056/NEJM196507152730301

2. Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. J Neurol Sci. 1965;2:p.307-327.

3. Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, Nakajima M, Hashimoto M, Kuriyama N, Tokuda T, Ishii K,

Kaijima M, Hirata Y, Saito M, Arai H. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52: p.775-809. doi: 10.2176/nmc.52.775

4. 森悦朗, 新井一, 石井一成, 石川正恒, 伊関千書, 貝嶋光信, 數井裕光, 加藤丈夫, 栗山長門(分担執筆), 齋藤真, 杉山博通, 徳田隆彦, 中島円, 橋本正明, 平田好文, 三宅裕治, 宮嶋雅一. 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン 第2版. メディカルレビュー社.
5. 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版特定疾患の疫学に関する研究班, 2006

図 1. 診断時の特発性正常圧水頭症 (iNPH) の年齢分布 (性別)

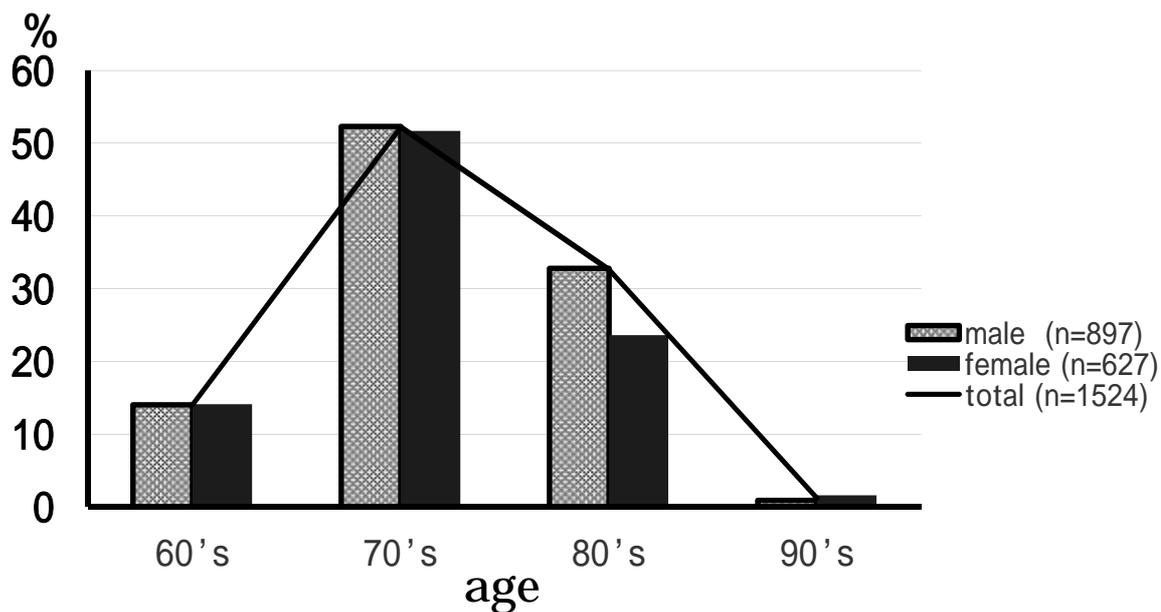


表 1 . 特発性正常圧水頭症 (iNPH) 関連の年間推定患者数

	iNPH 患者の年間 推定患者数	iNPH 患者のうち、シャント手術 実施した年間推定患者数
年間推定患者数 (95%信頼区間)	12,900 (10,000~15,800)	6,700 (4,800~8,600)

表2. 2次調査での特発性正常圧水頭症 (iNPH) 患者属性

	全登録患者	性別	
		男性	女性
	n=1524(100%)	n=897(58.5%)	n=627(40.7%)
	n(%)	n(%)	n(%)
診断および治療における平均年齢			
症状出現時 (y.o.)	74.9±7.0 y.o.	74.9±6.7y.o.	74.8±7.5 y.o.
確定診断時 (y.o.)	75.5±8.6 y.o.	76.4±6.9 y.o.	76.3±7.3 y.o.
iNPHのシャント手術時 (y.o.)	76.4±7.0 y.o.	76.8±8.9 y.o.	76.9±8.0 y.o.
担当診療科			
脳外科	1179(77.4%)	685(76.4%)	494(78.8%)
神経内科	262(17.2%)	168(18.7%)	94(15.0%)
精神神経科	60(3.9%)	32(3.6%)	28(4.5%)
一般内科	19(1.2%)	10(1.1%)	9(1.4%)
その他	4(0.3%)	2(0.2%)	2(0.3%)
診断分類			
possible iNPH	394(25.8%)	223(24.9%)	171(27.3%)
probable iNPH	267(17.5%)	165(18.4%)	102(16.3%)
definite iNPH	799(52.4%)	475(53.0%)	324(51.7%)
unknown	64(4.2%)	34(3.8%)	30(4.8%)
初診時の臨床症状			
1. 歩行障害	755(49.5%)	474(52.8%)**	281(44.8%)
2. 認知障害	240(15.7%)	127(14.2%)	113(18.0%)*
3. 排尿障害	22(1.4%)	9(1.0%)	13(2.1%)
1+2+3.	185(12.1%)	112(12.5%)	73(11.6%)
Other, unknown	150(9.8%)	84(9.4%)	66(10.5%)
Comorbidity			
高血圧症	609(40.0%)	383(42.7%)**	226(36.0%)

耐糖能障害	272(17.8%)	185(12.1%)	87(13.9%)**
アルツハイマー病	225(14.8%)	129(14.4%)	96(15.3%)
高コレステロール血症	206(13.5%)	116(12.9%)	89(14.2%)
変形性腰椎症	154(10.1%)	85(9.5%)	69(11.0%)
悪性腫瘍	82(5.4%)	54(6.0%)	28(4.0%)
変形頸椎症	49(3.2%)	31(3.5%)	18(2.9%)
シャント手術			
シャント手術(+)	1004(65.9%)	594(66.2%)	410(65.4%)
脳室-腹腔 (VP) シャント (%)	434(43.2%)	248(41.8%)	186(45.4%)
腰椎 腹腔 (LP) シャント (%)	553(55.1%)	334(56.2%)	219(53.4%)
脳室-心房 (VA) シャント (%)	17(1.7%)	12(2.0%)	5(1.2%)
シャント手術せず	464(30.4%)	271(30.2%)	193(30.8%)
手術に関する記載なし	56(3.7%)	32(3.6%)	24(3.8%)
頭部 MRI 所見			
MRI finding(+)	1357(89.0%)	801(89.3%)	556(88.7%)
MRI 所見の特徴			
Evans index >0.3	1278(94.2%)	760(94.5%)	518(93.2%)
側脳室周囲の虚血	902(66.5%)	511(63.8%)	391(70.3%)
直径1.5cm以上の虚血巣	142(10.5%)	103(12.9%)**	39(7.0%)
MRIに関する記載なし	157(11.0%)	96(10.7%)	71(11.3%)
家族歴	7(0.5%)	6(0.7%)	1(0.2%)
父	1	1	0
母	0	0	0
兄弟	5	4	1
姉妹	1	1	0

*p<0.05, **p<0.01

表3 . NMOならびにそのMNO関連疾患 (NMOスペクトラム) の年間方報告症例数と推定
受診患者総数

	報告症例 数	年鑑推計受療患者数	95%信頼区間	
NMO (診断確定)	1279	2100	1740	2240
NMO スペクトラム (視神経炎のみ)	371	880	760	1020
NMO スペクトラム (脊髄炎のみ)	422	1030	840	1190
上記以外の抗AQP4抗体陽性例	255	370	230	520
合計	2327	4370	3570	4970

表4 . NMO ならびにその MNO 関連疾患(NMO スペクトラム)各群における臨床的特徴

	NMO (診断確定)	NMO スペク トラム (視神 経炎のみ)	NMOスペクト ラム(脊髄炎の み)	上記以外の抗 AQP4抗体陽性例
Category	(category)	(category)	(category)	(category)
総数	506	180	298	58
性比 (男性 : 女性)	1:9.8	1:3.2	1:5.0	1:57.0
推定発症平均年齢(中央値)	39.4 (39)	43.0 (43)	46.7 (48)	41.2 (41)
登録時平均年齢(中央値)	52.8 (53)	48.9 (50)	53.3 (55)	47.3 (47)
罹病期間	13.3	6.1	6.3	4.9
初発症状(多重回答あり)				
視力低下(%)	277 (54.7%)	159 (88.3%)	4 (1.3%)	11 (19.0%)

運動麻痺(%)	80 (15.8%)	7 (3.9%)	98 (32.9%)	13 (22.4%)
感覚障害(5)	159 (31.4%)	8 (4.4%)	201(67.4%)	16 (10.3%)
臨床経過再発回数				
なし	13	50	91	15
1-5回	228	81	137	33
6-10回	115	10	23	2
11-15回	59	5	10	0
16-20回	24	1	3	0
21回以上	28	0	4	0
臨床症状からみた病巣（全経過を通して）				
大脳	102 (20.1%)	24 (13.3%)	40 (13.4%)	19 (32.8%)
小脳	19 (3.8%)	4 (2.2%)	9 (3.0%)	2 (3.4%)
脳幹	119 (23.5%)	11 (6.1%)	73 (24.5%)	28 (48.3%)
脊髄	506 (100%)	25 (13.9%)	298 (100%)	21 (36.2%)

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（H29-難治等(難)-一般-057）
分担研究報告書

「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」への研究協力について
～J-CATの進捗状況と疫学分科会の立ち上げ～

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）

研究要旨：「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班（政策班）」への研究協力について、現在の進捗状況を報告する。運動失調症政策班では、脊髄小脳変性症患者を対象に、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した、患者登録システムである Japan consortium of Ataxias (J-CAT)を進めている。平成29年1月より患者登録が開始され、11月の時点で283例が登録されている。また遺伝子解析も進んでおり、遺伝性の病型確定とその内訳の検討も行われている。登録患者の前向き自然歴調査は今後の課題となっており引き続き協力を行う。運動失調症政策班では、今後も頻度や予後の疫学的データの把握を行っていく必要があることから、今年度より疫学分科会を立ち上げた。J-CATへの協力はもちろんのこと、現在国立保健医療科学院で進めている臨床調査個人票に基づく患者数の推計に加えて、今後の患者数把握の方法についても検討していく方針である。

A．研究目的

脊髄小脳変性症とは、運動失調を主症状とし、原因が感染症、中毒、腫瘍、栄養素の欠乏、奇形、血管障害、自己免疫性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る。2/3が孤発性、1/3が遺伝性である。遺伝性の中では Machado-Joseph病(MJD/SCA3)、SCA6、SCA31、歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症(DRPLA)の頻度が高く、その他、SCA1、2、7、8、14、15、31等が知られている。生命予後は比較的良好であるが、運動失調症状の進行に関する自然歴は病型によって異なることが知られている。難病対策を考える上では、こうした推定患者数や病型頻度、自然歴といった疫学データを継続的に把握していくことは重要であり、臨床班における疫学データの把握に協力することは本研究班の役割である。運動失調症臨床班への協力状況について進捗を報告する。

B．研究方法

運動失調症政策班では、脊髄小脳変性症

患者を対象に、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した、患者登録・自然歴調査である Japan consortium of Ataxias (J-CAT)を進めている。登録されたデータの利活用を進め、研究基盤としての発展が期待されている。

また、運動失調症政策班においては、2001～2008年度までの特定疾患調査解析システムによって把握された疾患情報に加えて、現在2009・2010年度のデータの確保を進めており、これら臨床調査個人票のデータをもとに脊髄小脳変性症の有病率や罹患率の分析、また予後に関して ICARS 得点に対する要因の分析を進めている。

（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

J-CAT に関しては、平成 29 年 1 月より患者登録が開始され、11 月の時点で 283 例が登録された。遺伝子解析も進んでおり、遺伝性の病型確定とその内訳の検討も行われている。都道府県別にみると未登録の県も数県あるが、おおよそ全国からの登録が進んでいる状況である。283 例の内訳としては、男性が 55%、女性 45%、遺伝性が 69%、孤発性が 31%であった。年代は 40-59 歳がピークで、SARA score は 11-15 点が最頻であり、これまでに知られている脊髄小脳変性症の一般的な結果に一致するものであった。遺伝子解析の結果は、未決定が 54%で現在解析中の状況、SCA6 が 16%、SCA31 が 14%、MJD が 8%、以下 DRPLA、SCA1、SCA2 と続く結果となっていた。

本邦における脊髄小脳変性症（SCD）の有病率として現在最新の疫学データとしては、人口 10 万人あたり 18.5 人と推定値が報告されており、内訳としては遺伝性が約 1/3、孤発性が約 2/3 を占めるとされている¹⁾。本データは、2002 年度の 23,483 名の SCD の申請があった中で 11,691 名の登録されたデータの分析結果に基づくものである。運動失調症政策班としては、こうした疫学データを定期的に把握していく必要があることから、既存資料や本研究班で得られるデータを活用し、患者数の推計や自然歴等の疫学的な検討を行うことを目的として、本年度新たに疫学分科会を設置した。

D．考察

J-CAT に関しては、登録症例は順調に増加しており、全国規模での SCD の診断精度の向上に貢献していると考えられる。臨床情報とともに遺伝子解析データも蓄積されており、研究基盤としても順調に進んでいる状況である。登録患者の前向き自然歴調査は今後検討されることとなっており、アウトカムとしての登録項目の検討や調査方法、脱落を防ぐための工夫の検討など引き続き協力を行っていく。これまでに蓄積されたデータをみると遺伝性が 69%と孤発性よりも高い内訳となっており、遺伝子型未確定例の病型確定のために登録される症例が多いために、SCD 患者全体の内訳とは大きく異なる結果となっていたと考えられる。よって、

現在の登録方針で進めていくだけでは、全国の SCD 患者全体像の把握として利用するのが難しい状況であると考えられ、有病率の推定などにデータを利用するためには登録方法の検討が必要と考えられた。

疫学分科会においては、今後も有病率や罹患率の推定および病型毎の自然歴の解明を行っていくことになるが、利用できる情報源にいくつか課題が見えている。2015 年から上記システムが廃止され、平成 28 年 4 月 1 日より特定医療制度の給付対象となった場合、厚生労働省の新システムに蓄積されることとなる。平成 27 年 1 月以降において新たに指定難病として特定医療の対象となる症例については、重症度基準として「Modified Rankin Scale、食事・栄養、呼吸のいずれかが 3 度以上」を満たす必要が生じたことから、従来のように診断がついた時点で全ての症例を把握することはできない。そのため、これまでのように臨床調査個人票を用いて有病率を推定するのは困難な状況であるため、今後は新たな調査方法を検討しなくては行けない。難病疫学班で方法論の整備を行っている全国疫学調査はその一つの方法であるが、調査にかかる人的・費用的負担が大きいことが課題の一つであり、運動失調班として実施可能かについては今後引き続き検討を行っていく。全国疫学調査の一次調査をこれまでの郵送法で行い、二次調査の臨床情報の登録に関して、J-CAT をプラットフォームとして用いることで、人的・費用的負担が軽減できる可能性もあり、こうした調査方法の工夫に関しては、今回設置された疫学分科会で検討を行っていくこととする。

E．結論

運動失調症政策班では、今後も頻度や予後の疫学的データの把握を行っていく必要があることから、今年度より疫学分科会を立ち上げることとなった。J-CAT への協力はもちろんのこと、現在国立保健医療科学院で進めている臨床調査個人票に基づく患者数の推計に加えて、今後の患者数把握の方法についても検討していく方針である。

参考文献

1) Tsuji S, Onodera O, Goto J, et al. Sporadic ataxias in Japan--a population-based epidemiological study. *Cerebellum* 2008; 7: 189-197

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

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（H29-難治等(難)-一般-057）
分担研究報告書

Stevens-Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN)の臨床疫学像 3 種のデータ比較

研究協力者：黒沢美智子(順天堂大学医学部衛生学)
武藤 剛 (順天堂大学医学部衛生学)
研究代表者：中村 好一(自治医科大学地域医療センター公衆衛生部門)

研究要旨:Stevens-Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(Toxic epidermal necrolysis: TEN)は 2009 年に治療研究対象疾患、2015 年に指定難病となった。2016 年の指定難病医療受給申請数は SJS が 208 例、TEN は 55 例と稀少疾患である。本研究の目的は 3 種類のデータを用いて SJS と TEN の臨床疫学像を明らかにすることである。用いたデータは 1. 重症多形滲出性紅斑に関する研究班が全国の皮膚科専門医研修施設対象に 2005～7 年に受診した患者について 2008 年に実施した調査(以下、皮膚科専門医調査)結果 370 例。2. 重症多形滲出性紅斑(急性期)の臨床調査個人票データ 2009～13 年の入力 287 例。3. 株式会社日本医療データセンターの 2005～16 年 SJS と TEN のレセプトデータ 268 例である。3 種類のデータの特徴と比較可能な項目を確認したところ、年齢分布はレセプトデータと他のデータで大きく異なっていた。皮膚科専門医調査と臨床調査個人票データもやや異なっていた。SJS の性比は皮膚科専門医調査結果と他のデータが異なり、TEN は各々のデータで異なっていた。性比が異なる理由は不明であった。3 種のデータに共通し、比較可能であったのは性・年齢、治療法の 3 項目であった。各データによって確認できる項目は異なり、各々のデータには長所と弱点があった。治療法についてはステロイドパルス療法、血漿交換療法、大量ガンマグロブリン療法の選択割合が臨床調査個人票データで最も多かった。その理由として医療費の影響が考えられる。研究班では来年度～再来年度に疫学班が作成したマニュアルに沿って全国調査の実施が予定されている。全国調査結果と平成 30 年度に入力が予定されている臨床調査個人票データ、レセプトデータを利用し各々のデータの長所を生かして本疾患の臨床疫学像を明らかにしたい。

A . 研究目的

Stevens-Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(Toxic epidermal necrolysis: TEN)は重症多形滲出性紅斑に関する研究班(代表: 島根大学医学部皮膚科 森田栄伸教授)で研究されている疾患で、平成 21(2009)年に治療研究対象疾患、平成 27(2015)年に指定難病となっている。平成 28(2016)年の指定難病医療受給申請数は SJS が 208 例、TEN は 55 例と稀少疾患である。

SJS は大部分が薬剤によって引き起こされ、以下の症状を認める疾患である。

皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変(出血性

あるいは充血性)がみられること。

しばしば認められるびらんもしくは水疱は、体表面積の 10%未満であること。

発熱。

発症の契機となる薬剤は消炎鎮痛薬や抗菌薬、尿酸を下げる薬(アロプリノール)、抗けいれん薬などである。

TEN は以下の 3 項目すべてを満たす疾患である。

体表面積の 10%を超える水疱、表皮剥離、びらん。

ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)を除外できる。

発熱。

本研究の目的は 3 種類のデータ(重症多形滲出性紅斑に関する研究班が全国の皮膚科専門医研修施設を対象実施した調査結果、臨床調査個人票データ、レセプトデータ)を用いて SJS と TEN の臨床疫学像を明らかにすることである。

B . 研究方法

用いたデータは以下の 3 種類である。

1. 重症多形滲出性紅斑に関する研究班が全国の皮膚科専門医研修施設対象に 2005 ~ 7 年に受診した患者について 2008 年に実施した調査(以下、皮膚科専門医調査)結果 370 例。
2. 重症多形滲出性紅斑(急性期)の臨床調査個人票データ 2009 ~ 13 年の入力 287 例。
3. JMDC(株式会社日本医療データセンター)の 2005 ~ 2016 年 SJS と TEN のレセプトデータ 268 例。

3 種類のデータについて、データの特徴と比較可能な項目を確認し、各データの長所と弱点を考察した。

(倫理面への配慮)

今回用いた 3 種類の全データは連結不可能匿名化データである。

C . 研究結果

SJS と TEN の割合は皮膚科専門医調査と臨床調査個人票ではほぼ同じであったが、レセプトデータでは TEN の割合が低かった。

(1) 性年齢分布と性比について

3 種類のデータ別に SJS と TEN の性別年齢分布を図 1 ~ 6 に示す。年齢は皮膚科専門医調査結果については調査時、2. 臨床調査個人票データは申請時、3. レセプトデータは治療開始時である。

SJS の性比(男/女)は皮膚科専門医調査結果では 0.70、臨床調査個人票データでは 0.97、レセプトデータでは 0.99 であった。TEN の性比(男/女)は皮膚科専門医調査結果では 1.04、臨床調査個人票では 0.64、レセプトデータでは 1.29 であった。

(2) 3 種のデータで比較可能な項目

各データで確認できる項目は異なり、3 種類のデータに共通し、比較可能な項目は性・年齢、治療法の 3 項目であった(表 1)。

(3) 各データで選択されている治療法

表 2 にデータ別に選択されている治療法の割合を示す。ステロイドパルス療法は臨床調査個人票では 6 割に選択されていたが、レセ

プトデータでは 13.3%と少なかった。血漿交換療法や大量ガンマグロブリン療法も臨床調査個人票データで多く、レセプトデータでは少なかった。副腎皮質ステロイド療法のための治療はレセプトデータで最も多く 51%に選択されていた。

D . 考察

SJS と TEN の割合は皮膚科専門医調査と臨床調査個人票ではほぼ同じであったが、レセプトデータでは TEN の割合が低かった。皮膚科専門医調査と臨床調査個人票データは重症例の報告や重症者の申請が多い可能性が示唆される。

(1) 性年齢分布について

皮膚科専門医調査と臨床調査個人票データの性・年齢分布がやや異なることは以前より確認されていたが、今回レセプトデータと他のデータの年齢分布が大きく異なることがわかった。レセプトデータは健康保険組合の加入者が対象で、会社員とその家族で構成されている。そのため、高齢者が少ないという特徴があると考えられる。SJS の性比は皮膚科専門医調査結果と他のデータが異なっていたが、TEN は各々のデータで異なっていた。性比が異なる理由は不明である。

(2) 3 種のデータで比較可能な項目

各データで確認できる項目は異なり、各々のデータには長所と弱点があった。レセプトデータは症状(重症度)の確認はできないが治療法については詳細な情報が得られる。

予後はレセプトデータでは対象者が退職しなければ長期に確認できる可能性がある。臨床調査個人票データは通常の難病では新規申請データと更新データを連結させて、ある程度の予後を確認することが可能であるが本疾患は新規申請のみのデータであるため予後の確認はできない。皮膚科専門医調査で確認できたのは短期の予後である。

(3) 各データで選択されている治療法

3 種類のデータの中で、ステロイドパルス療法、血漿交換療法、大量ガンマグロブリン療法の選択割合が最も多かったのは臨床調査個人票データであった。その理由として、医療費の影響が考えられる。臨床調査個人票は医療費の自己負担軽減のための申請時に提出されるため、高額の治療費が申請を促した可能性がある。治療選択割合についてはレセプトデータが現状を示しているかもしれない。

前回の皮膚科専門医調査実施から約 10 年が経過し、研究班では来年度～再来年度に疫学班が作成したマニュアルに沿って全国調査の実施が予定されている。また、SJS や TEN の回復後、長期予後調査の要望もある。

全国調査結果と平成 30 年度に入力が予定されている臨床調査個人票データ、レセプトデータを利用し各々のデータの長所を生かして、本疾患の臨床疫学像を明らかにしたい。

E . 結論

3 種類のデータには各々特徴があった。来年度～再来年度に予定されている全国調査結果、平成 30 年度に入力が予定されている臨床調査個人票データ、そしてレセプトデータを用いて、各データの長所を生かし本疾患の臨床疫学像を明らかにしたい。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1. Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, Mizuki N: Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology*, 1;56(11):1918-27, 2017.

2. Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, Kurosawa M, Fukushima W, Watanabe Y, Ozaki E, Hirota Y, Tamakoshi A, Mori E, Kato T, Tokuda T, Urae A, Arai H: Nationwide epidemiologic survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) in Japan: The Epidemiological and clinical characteristics. *Brain and Behavior* 27:7 (3):e00635, 2017.

3. 氏家英之, 岩田浩明, 山下淳, 名嘉眞武国, 青山裕美, 池田志孝, 石井文人, 岩月啓氏, 黒沢美智子, 澤村大輔, 谷川瑛子, 鶴田大輔, 西江渉, 藤本亘, 天谷雅行, 清水宏: 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌* 127: 1483-1520, 2017.

2 . 学会発表

1. 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.

2. Kurosawa M, Takeno M, Nakamura Y, Mizuki N, Ishigatsubo Y, Nakamura K, Inaba Y, Yokoyama K: Clinical manifestations and treatment of Behçet's disease in Japan: Analysis of a clinical database of patients receiving financial aid for treatment. The 21st International Epidemiological Association (IEA), World Congress of Epidemiology (WCE2017), Saitama, 8/19-22, 2017.

3. 黒沢美智子, 武藤剛, 横山和仁, 稲葉裕, 中村好一, 縣俊彦: Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の臨床疫学像の比較 - 3 種のデータを用いて. 第 76 回日本公衆衛生学会総会, 鹿児島, 10/31-11/2, 2017

4. 黒沢美智子, 森田栄伸, 稲葉裕, 横山和仁: 重症薬疹 Stevens-Johnson 症候群 (SJS) と中毒性表皮壊死症 (TEN) の治療実態と予後 (死亡と後遺症のリスク). 第 82 回日本健康学会総会, 恩納, 11/10-11, 2017.

5. Nakamura M, Kurosawa M, Kaneko F: Clinical epidemiology of skin symptoms in Behçet's diseases in Japan. The 1st Annual Meeting of Japan Society of Behçet's Disease, Yokohama, 12/1, 2017

6. 黒沢美智子, 稲葉裕: 難病対策・難病研究の現状と課題、そして将来. 第 88 回日本衛生学会総会, 東京, 3/22-24, 2018.

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

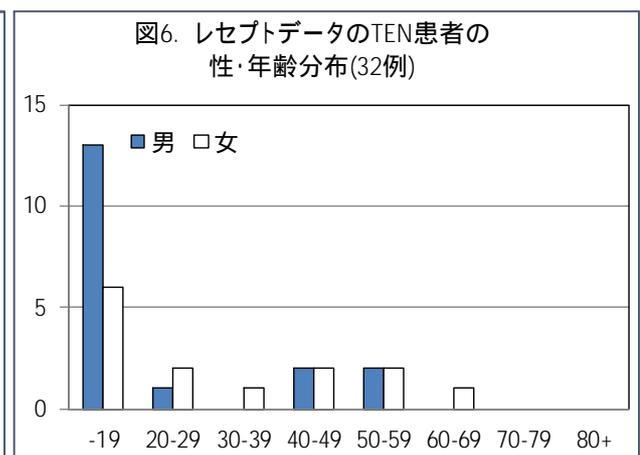
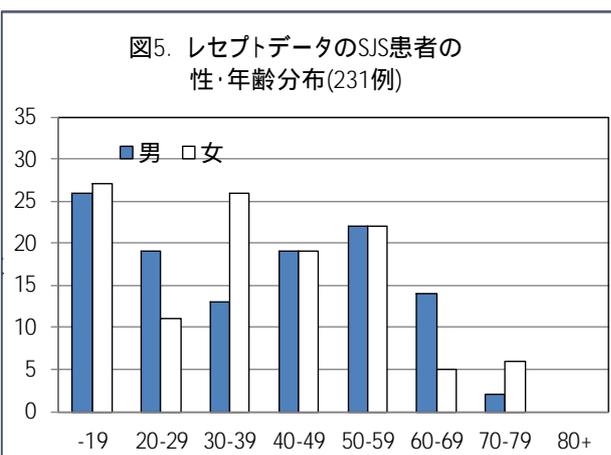
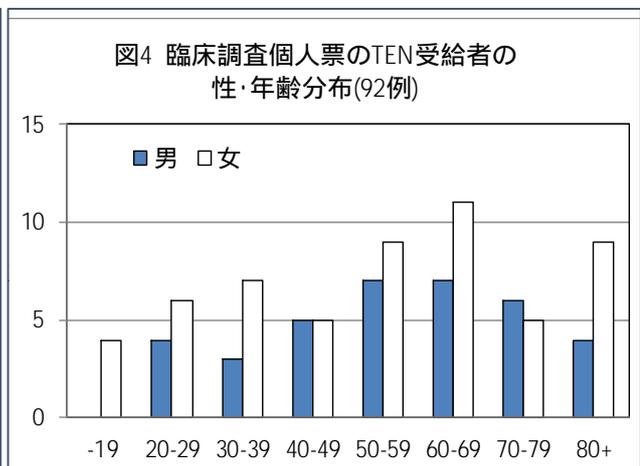
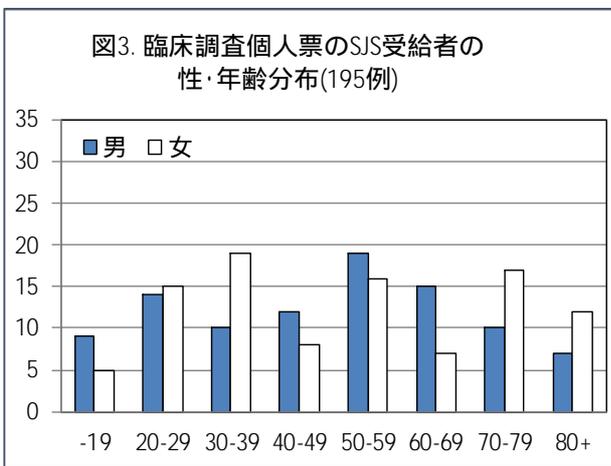
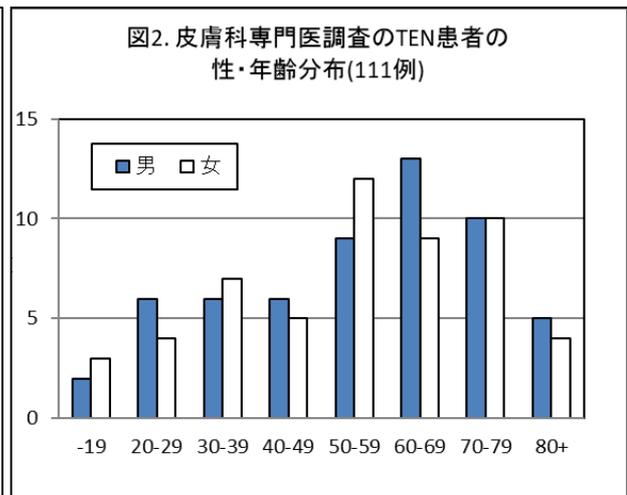
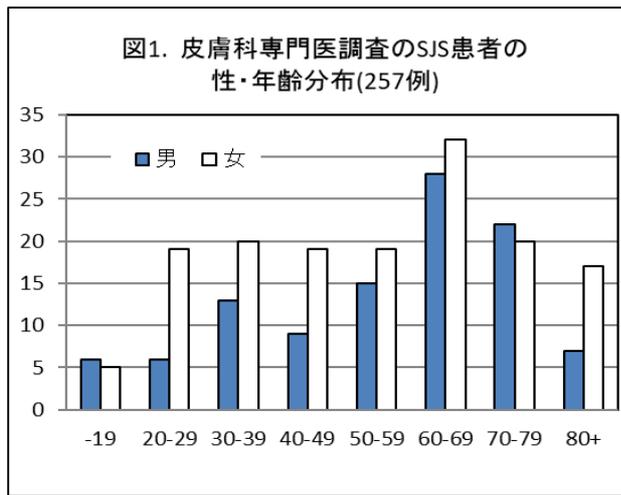


表1. 3種のデータで比較可能な項目

	皮膚科専門医調査 370 例	臨床調査個人票データ 287 例	レセプトデータ 263 例
対象数	SJS 258 例(69.7%) TEN 112 例(30.3%)	SJS 195 例(68.7%) TEN 92 例(32.4%)	SJS 231 例(87.8%) TEN 32 例(12.2%)
対象年	2005～07 年	2009～13 年	2005～16 年
性年齢分布	○	○	○
既往歴	○	×	
症状	○	○	×
被偽薬・原疾患	○	×	△
重症度	○	○	×
治療法	○	○	
合併症	○	×	○
予後(後遺症、死亡)	△	×	○

表2. 各データで選択されている治療法の割合

	全国疫学調査 370 例	臨床調査個人票 データ 287 例	レセプトデータ 263 例
副腎皮質ステロイド全身 (単独)	145 例(39.2%) SJS 129/258(50.0%) TEN 16/112(14.3%)	90 例(31.4%) SJS 79/195(40.5%) TEN 11/ 92(12.0%)	134 例(51.0%) SJS 118/231(51.1%) TEN 16/ 32 (50.0%)
ステロイドパルス	168 例(45.4%) SJS 92/258(35.7%) TEN 76/112(67.9%)	174 例(60.6%) SJS101/195(51.8%) TEN 73/ 92(79.3%)	35 例(13.3%) SJS 29/231(12.6%) TEN 6/ 32(18.8%)
血漿交換療法	31 例(8.4%) SJS 4/ 25(1.6%) TEN 27/112(24.1%)	28 例(9.8%) SJS 7/195(3.6%) TEN 21/ 92(22.8%)	3 例(1.1%) SJS 1/231(0.4%) TEN 2/ 32(6.3%)
大量ガンマグロブリン	69 例(18.6%) SJS 25/258 (6.8%) TEN 44/112(39.3%)	73 例(25.4%) SJS 33/195(16.9%) TEN 40/ 92(43.5%)	26 例(9.9%) SJS 21/231(9.1%) TEN 5/ 32(15.6%)

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（H29-難治等（難）-一般-057）
分担研究報告書

偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症
（二次性除く）の全国疫学調査に関する研究

研究協力者：高谷里依子（千葉大学医学部附属病院小児科）
研究協力者：赤水 尚史（和歌山県立医科大学内科学第一講座）
研究協力者：大園 恵一（大阪大学小児科）
研究協力者：福本 誠二（徳島大学先端酵素学研究所）
研究協力者：杉本 利嗣（島根大学医学部内科学講座内科学第一）
研究協力者：岡崎 亮（帝京大学ちば総合医療センター第三内科）
研究協力者：皆川 真規（千葉県こども病院内分泌科）
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：我が国での偽性副甲状腺機能低下症および副甲状腺機能低下症に関する疫学調査は前回は1997年と20年前である。近年、分子学的診断方法が進歩、また疾患に関する認識が深まっており疫学情報の再評価を計画した。2017年度は一次調査を施行した。

A．研究目的

偽性副甲状腺機能低下症および副甲状腺機能低下症患者の実態把握を行い、全国規模の客観的な指標に基づく診断基準・重症度分類を再構築し、疾患の管理指針に反映させることを最終目標とする。また、いずれの疾患も病因に基づく治療方法が未確立であり、しばしば、高カルシウム尿症や腎機能障害などの有害事象が問題となってくるが、長期的な予後や合併症（治療による合併症を含む）の実態把握を目指す。

B．研究方法

対象疾患は、副甲状腺機能低下症（二次性）、偽性副甲状腺機能低下症、偽性偽性副甲状腺機能低下症、先端異骨症、progressive osseous heteroplasia(POH)の5疾患とする。”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”に示された方法によって医療機関を抽出する。

対象診療科は、内科、神経内科、糖尿病内科（代謝内科）、小児科とする。調査期間を2017年の1年間とする。

（倫理面への配慮）

本研究では匿名化された既存資料のみを用いるため、研究対象者の個人を特定する情報

を公開することはない。本研究は千葉大学医学部の倫理委員会で承認されている。

番号：2940

課題名：偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症（二次性を除く）の全国疫学調査研究

C．研究結果

一次調査として、2018年1月に、上記方法にて抽出された病院に、上記患者の有無と症例数を問い合わせた。二次調査としては、2018年度に一次調査で「症例あり」と回答した施設に調査個人票を配布する予定としている。

D．研究発表

- 1．論文発表
なし
- 2．学会発表
なし

E．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（H29-難治等(難)-一般-057）
分担研究報告書

強直性脊椎炎全国疫学調査に関する研究

研究協力者：

松原 優里（自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門）
渥美 達也（北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野 膠原病・リウマチ学）
高木 理彰（山形大学医学部整形外科学講）
杉本 英治（自治医科大学医学部放射線医学講座）
亀田 秀人（東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野）
竹内 勤（慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病学）
田村 直人（順天堂大学医学部附属順天堂医院膠原病・リウマチ内科）
小林 茂人（順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科）
岸本 暢将（聖路加国際大学 聖路加国際病院 アレルギー膠原病科）
中島 利博（東京医科大学医学部運動器科学研究部門）
松野 博明（東京医科大学医学総合研究所）
西本 憲弘（東京医科大学医学総合研究所 難病分子制御学部門）
門野 夕峰（埼玉医科大学整形外科）
森田 明理（名古屋市立大学大学院医学研究科 加齢・環境皮膚科学）
岡本 奈美（大阪医科大学小児科学）
松井 聖（兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科）
山村 昌弘（岡山済生会総合病院 内科）
中島 康晴（九州大学大学院医学研究院整形外科）
川上 純（長崎大学・大学院医歯薬総合研究科先進予防医学講座）
富田 哲也（大阪大学大学院医学系研究科運動器バイオマテリアル学）

研究代表者：

中村 好一（自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門）

研究要旨：全国疫学調査マニュアルに従い強直性脊椎炎および体軸性脊椎関節炎の患者数と、臨床的な特徴を調査する。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「脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」と共同で実施する。

一次調査では、整形外科1116施設、リウマチ科290施設、小児科847施設、全体として26.5%の抽出率(2253施設/8488施設)で調査を行う。

2018年2月現在、自治医科大学倫理審査委員会で審査中である。4月から一次調査を開始し、5月から二次調査を開始予定である。

A．研究目的

強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis:AS)は脊椎関節炎(Spondyloarthritis:SpA)の一つで、10歳代から30歳代の若年者に発症する疾患である。原因は不明で、脊椎や仙腸関節を中心に慢性進行性の炎症を生じる。進行すると関節破壊や強直をきたし日常生活が困難となるため診断基準の明確化や治療法の開発・予後の把握は重要である。

平成27年7月にASは難病に指定され、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」が発足された。この研究班では、疫学調査・診断基準・ガイドラインの策定にむけ、研究がすすめられている。本研究は、これらの多施設共同研究班の疫学分野において、「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」班の一部として共同で実施する研究である。

ASの有病率は、海外と日本とで異なる。欧米ではSpAは0.5～1%で関節リウマチと同等であるが、日本では10分の1以下と報告される。これにはHLA B27の保有率が関与している。本邦では、福田ら（1999年）がSpAは推定有病率0.0095%で、ASは68.3%と報告し、さらに藤田ら（2010年）はSpAの有病率は0.2%で、関節リウマチ(RA)の有病率0.2%と同程度と報告している。過去の調査では有病率が各々異なり、本邦におけるASの正確な患者数の推測はできていない現状がある。

さらに、ASに加え体軸性脊椎関節炎（non-radiographic axial AS: nr-ax SpA）という診断概念が近年報告されている。ASは、診断に臨床症状あるいはレントゲン等の所見が必要であるが、nr-ax SpAはレントゲンでの変化はなく、MRI上で異常をみとめる。この疾患の一部は将来ASに移行する場合があります、その臨床像や薬物の使用状況は過去に調査がされていない。本研究ではこれら二つの疾患の患者数と臨床像を明らかにすることを目的とする。

B．研究方法

「全国疫学調査マニュアル」に従い施行する。調査対象はASおよびnon-ax-SpAと診断された患者で、一次調査（患者数の把握）と二次調査（臨床像の把握）の二部から構成される。一次調査の対象患者は過去1年間の全患者（入院・外来、新規・再来の総て）を対象とする。調査項目は、AS及びnon-ax-SpAの患者数である。はがきで対象施設となる医療機関（協力機関）へ送付し、回収する。対象施設は、「整形外科・リウマチ科・小児科」の3科とする。これらの3つの科それぞれを、全国病院データをもとに、病床数により層化する。大学病院および500床以上の病院の層は100%の抽出率、400床以上499床未満の層は80%、300床以上399床以下の層は40%、200床以上299床以下を20%、100病床以上199床以下を10%、100床未満を5%とし、全体で20%の抽出率とする。具体的な施設数は、整形外科が1116施設、リウマチ科が290施設、小児科が847施設である。全体として26.5%の抽出率（2253施設/8488施設）とする。二次調査では、具体的な臨床症状や診断時の所見などの情報を収集する。

（倫理面への配慮）

一次調査は受診患者数のみの調査であるため、倫理面での問題は生じない。

二次調査では、協力機関が本研究機関に患者情報を提供する場合、原則として書面あるいは口頭によりインフォームドコンセントを得る必要がある。しかし、二次調査はこの手続きが困難な例に該当する。二次調査で扱うデータは、対応表を有する匿名化された患者情報（既存情報）なので、インフォームドコンセントの手続きを簡略化できると考える。ただし、第5章 第12インフォームド・コンセントを受ける手続き等で、(3)他の研究機関に既存資料・情報を提供しようとする場合のインフォームド・コンセントに該当するため、情報公開の文書を各協力機関のホームページに掲載し対象患者に通知あるいは公開する。さらに、協力機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備することとして、他の研究機関への既存資料・情報の提供に関する届出書を3年間保管することとする。

C．研究結果

2018年2月現在、本研究について自治医科大学倫理審査会で審議中であり、2018年4月より一次調査を開始、5月以降に二次調査を開始する予定である。

D．考察

なし

E．結論

なし

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

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（H29-難治等（難）-一般-057）
研究報告書

診断基準の確立プロセス ～スモン、川崎病における事例の検討～

研究協力者：尾島俊之（浜松医科大学健康社会医学講座）

研究協力者：柳川 洋（地域医療振興協会ヘルスプロモーション研究センター）

研究要旨：診断基準の確立プロセスを明らかにし、今後の難病疫学班による支援の一助とすることを目的とした。スモン及び川崎病について、診断基準確立期の状況を知る関係者にインタビューを行うとともに、資料・文献等の検討を行った。川崎病においては、臨床家からの聞き取りを行いながら疫学者が診断の手引きの文章を作成するとともに、その後の診断基準の改定に疫学調査が貢献した。スモンにおいては、臨床家が中心となり診断基準が確立する一方で、国際的に病態が認知される上で疫学が大きな役割を果たした。今後、難病の診断基準の確立過程やその改定においても、疫学者の貢献が期待される。

A．研究目的

指定難病を目指している疾患の難治性疾患政策研究事業において、診断基準の確立は重要な焦点である。そこで、歴史的な事例について診断基準の確立プロセスを明らかにして、今後の疫学班による臨床班等への支援の一助とすることを目的とした。

B．研究方法

スモン及び川崎病について、診断基準確立期の状況を知る関係者にインタビューを行った。また、当時の資料及びその資料で引用されている文献等を検討した。

（倫理面への配慮）

既存資料の検討及び過去の研究経緯に関するインタビューによる研究であり、患者の個人情報収集していない。インタビューは、研究の趣旨を説明し、同意を得て実施した。

C．研究結果

（1）川崎病

川崎富作が1961年に最初の症例を診療、1962年に7例について地方会で報告、1967年に50例の原著論文を発表した。1970年に厚生省研究班が発足し、厚生省の助言により重松逸造に相談があり、以後、臨床家と疫学者の緊

密な連携により研究が進められた。その年に全国実態調査を実施することとなり、そのために「川崎病診断の手引き（初版）」が作成された。盛り込むべきポイントがそれまでの症例報告に十分に記載されており、さらに臨床家からの聞き取りを行いながら、疫学者が診断の手引きの文章を作成した。当初は予後良好な疾患と考えられていたが、全国調査の結果、突然死例が報告され、剖検例では冠動脈瘤の血栓閉塞が確認され、診断の手引きの改訂版に反映された。さらにその後、治療の向上による発熱期間の短縮等の傾向が見られたためさらに改訂が行われている。

（2）スモン

1955年頃から日本各地で腹部症状と下半身麻痺の症例が発生し、1959年頃から症例報告等が行われた。高崎浩（1963年）、椿忠雄、祖父江逸郎による3種類の診断基準が提唱された。1964年に日本内科学会シンポジウムが開催され、独立疾患であることの共通認識が図られると共に、この時に椿らが提唱したsubacute myelo-optico-neuropathy (SMON)という病名が以後標準的に使われるようになった。1964～1966年度に厚生省「下痢を伴う脳脊髄炎症の原因および治療の研究班」が設置され、臨床家中心により各施設の診断による

患者の疫学調査が行われた（研究班は終了）。1969年にスモン調査研究協議会が発足し、その疫学班により1969年に全国医療機関受診患者調査が行われた。その際に、「スモン診断基準及び治療の概要」として前述の3つの診断基準を併記して調査が行われた。協議会臨床班では診断基準の一本化の検討が進められ、1970年5月に「スモンの臨床診断指針」が決定した。1970年6月に患者の緑尿・緑毛舌等からキノホルムが検出され、9月にキノホルムの販売一時中止等が決定した。SMON患者全国実態調査第2回調査では、1970年9月以降の新発生の激減が確認された。1972年にジュネーブで公開国際シンポジウムが開催され、病理・実験等に基づく議論が行われたが、製薬会社はキノホルム説に反対を続けた。1976年にハワイで臨床、疫学、病理学、薬理学などの研究者が集まって国際シンポジウムが開催され、キノホルム説が国際的に認められることとなった。

（以上、記載において敬称略）

D．考察

診断基準の確立プロセスとして、まず症例報告が重要であった。次に、従来知られている疾患とは独立の疾患であるとの概念が形成され、診断基準初版が策定された。川崎病では臨床家と疫学者の対話の中で策定され、スモンは臨床家によって策定された。次に疫学調査が行われ、川崎病ではその結果によって診断基準の改訂が行われた。スモンでは実験研究で有力となったキノホルム説について、国際的に認知される上での根拠を疫学が示すことができた。診断基準初版の形成過程において

は臨床家の役割が大きいと、診断基準の改訂において疫学の果たす役割が大きいと考えられる。指定難病においては、社会的な影響が大きいことから改定が躊躇されることが多いと考えられるが、疫学的知見を用いながら必要な場合には診断基準の改定を検討すべきであろう。

E．結論

これまで、難病疫学班は、頻度分布や危険因子に関する疫学調査によって難病研究への貢献を行ってきた。今後、診断基準が未確立の難病において診断基準が確立してゆく過程や、その改定においても、疫学者の貢献が期待される。

F．研究発表

1．論文発表
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

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（H29-難治等(難)-一般-057）
分担研究報告書

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（1999-2017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
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 東京大学医学部附属病院・脳神経外科
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
研究協力者：金谷泰宏 国立保健医療科学院健康危機管理研究部
研究協力者：村山繁雄 東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・神経病理学研究（高齢者ブレインバンク）
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：太組一朗 聖マリアンナ医科大学・脳神経外科学
研究協力者：佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野・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・感覚器病態学講座・神経内科
研究協力者：小野寺 理 新潟大学脳研究所・神経内科学
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：道勇 学 愛知医科大学・神経内科学
研究協力者：望月秀樹 大阪大学大学院医学系研究科・神経内科
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：松下拓也 九州大学病院・神経内科
研究協力者：黒岩義之 財務省診療所
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
研究協力者：三條伸夫 東京医科歯科大学・脳神経病態学
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
研究協力者：田村智英子 FMC 東京クリニック

研究要旨：1999年4月～2017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3185人にのぼり，昨年度から268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16%，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2017年9月までの期間中に得られたに6266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3185人(昨年度から1年間で268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65人を合わせた合計154人(昨年度から2人増加)を分析対象とした。

(倫理面への配慮)

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

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

C. 研究結果

(発病者数の年次推移) 図1

サーベイランスデータから発病者数の推移(ヒストグラム)を示し、人口動態統計データから死亡数の推移(折れ線グラフ)を示した(図1)。2000年以降、発病者数は増加傾向が認められたが、2010年以降は200~250人の間でほぼ横ばいで推移している。新規患者の情報が CJD サーベイランス委員会に提供され、プリオン病と認定(最終診断)されるまでの期間は、早くても半年(長くても数年)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2016年に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

2015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1.6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2444人（77%）、遺伝性プリオン病では、家族性CJD（fCJD）が499人（16%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）が130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91人（3%）であった。分類未定で情報収集中のCJDは14人であった。これらの14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1385例（43%）、女が1800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69.0（11.0）歳であった。sCJD 69.6（9.8）歳やfCJD 72.2（11.2）歳が高齢発病なのに対して、GSS 55.2（10.3）歳やdCJD 57.7（16.2）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89%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2678人の死亡（昨年度より209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19.8（22.0）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16.8（15.9）ヶ月と最も短く、次いでdCJD 23.1（28.6）ヶ月、fCJD 24.6（25.2）ヶ月であった。GSSは69.2（45.9）ヶ月と最も長かった。

（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：75%、疑い例：14%）、dCJD（45%、38%、16%）、fCJD（13%、85%、2%）、GSS（12%、88%、2%）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 14.4%（死亡者 2678 人のうち 385 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 91 人（昨年度 + 2 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 154 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（17%）、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 11 人（7%）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 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⁵⁾。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) EUROCCJD: <http://www.euroccjd.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 .
- 5) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, et al. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease — Japan, 1975–2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018 ; 67 : 274-278.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（2017/4/1～2018/3/31 発表）

1. 論文発表

- 1) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, et al. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease – Japan, 1975-2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018 ; 67 : 274-278.

2. 学会発表

- 1) Ryusuke Ae, Yosikazu Nakamura, Ichiro Takumi, et al. Descriptive epidemiology of human prion diseases in Japan: a prospective 16-year surveillance study. Prion2017 (May 23 26, 2017: Edinburgh)
- 2) Ryusuke Ae, Yosikazu Nakamura, Ichiro Takumi, et al. Descriptive epidemiology of human prion diseases in Japan: a prospective 16-year surveillance study. The 21th IEA World Congress of Epidemiology 2017 (August 19 22, 2016: Saitama)
- 3) 阿江竜介, 中村好一, 牧野伸子, 他. 全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の疫学(1999 2016). 第 28 回日本疫学会学術総会(2018 年 2 月 1 3 日: 福島)

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

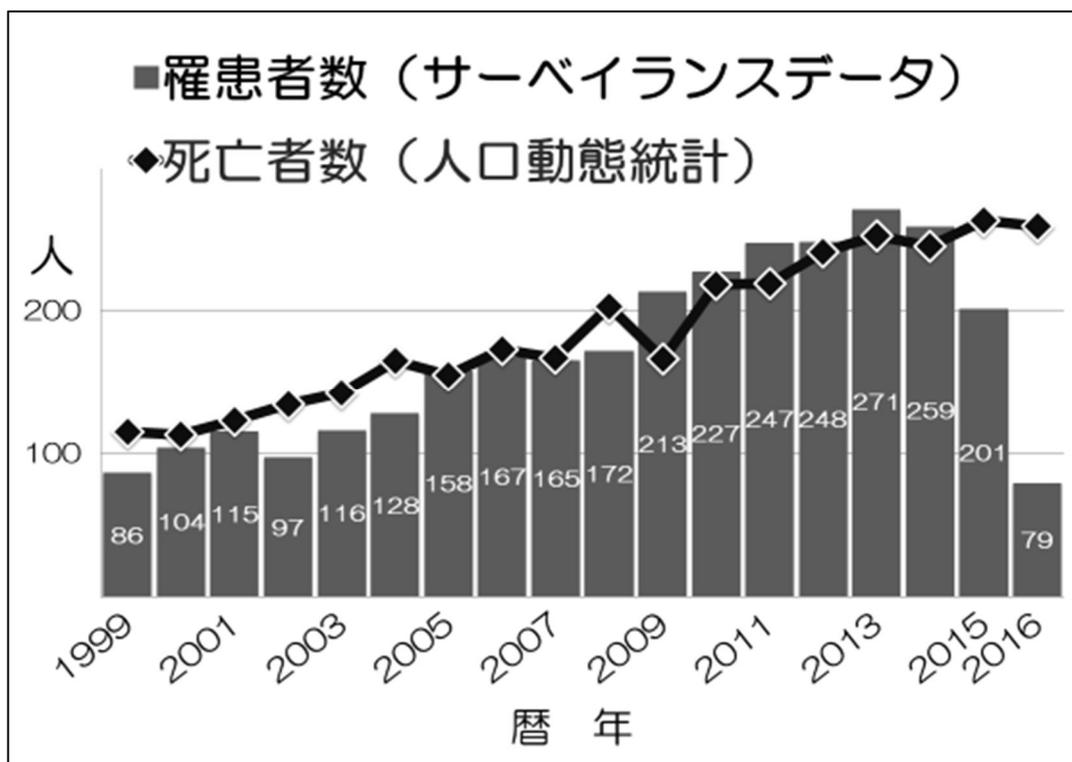
2. 実用新案登録

なし

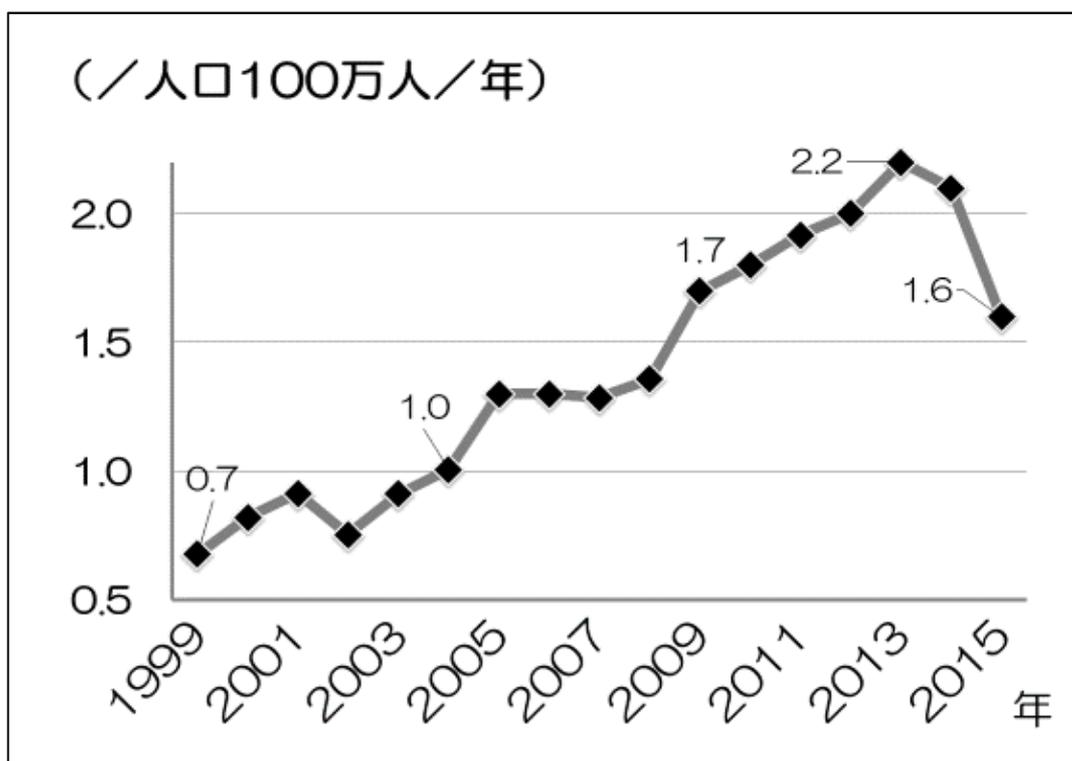
3. その他

なし

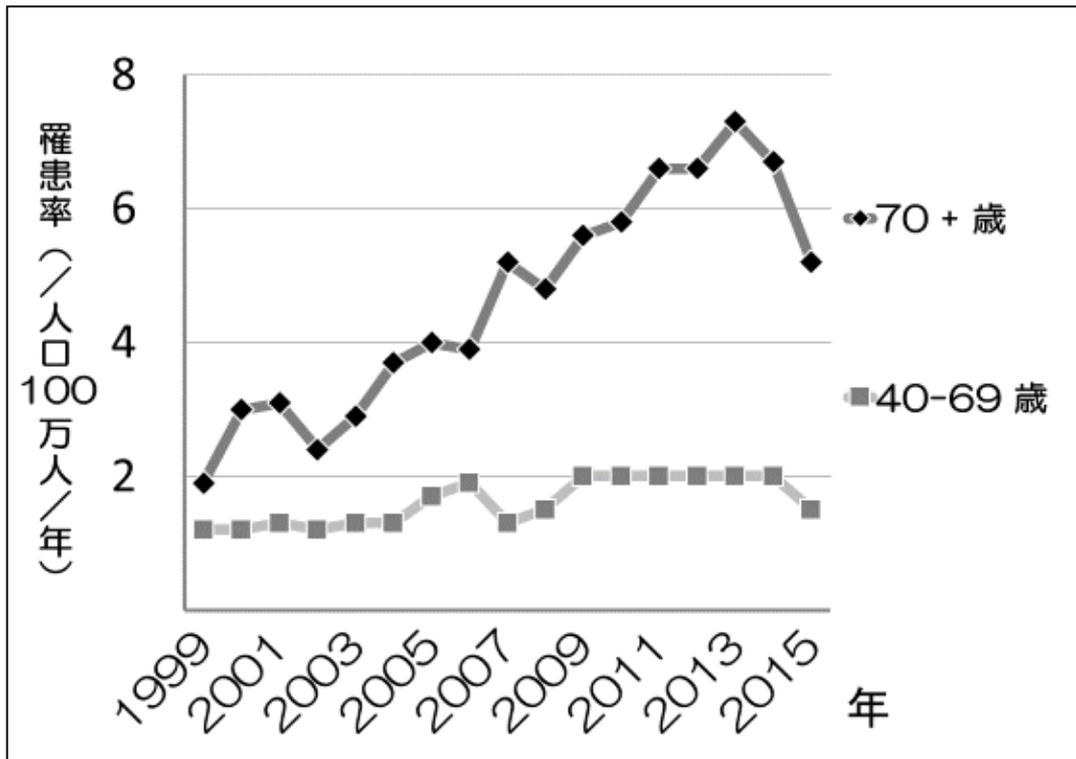
【図1】プリオン病：発病者数と死亡者数の年次推移（N=3185）



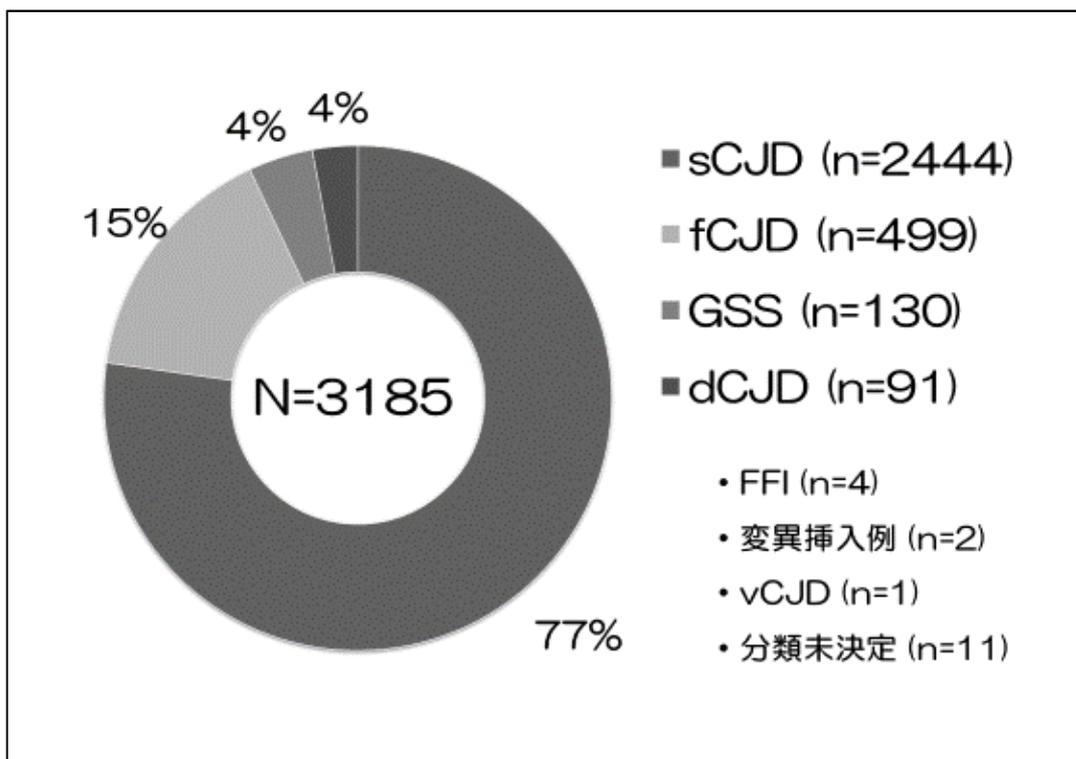
【図2】プリオン病：罹患率(全体)の推移：2000年の人口で年齢調整後（N=3185）



【図3】プリオン病：罹患率（年齢2群）の推移（N=3185）



【図4】プリオン病：病態分類別の分布（N=3185）



【表1】プリオン病：病態分類別の性・発病時年齢分布（N=3185）

	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	変異型 CJD	硬膜移植 歴のある CJD	遺伝性プリオン病			分類 未定の CJD ⁴⁾	
					家族性 CJD ²⁾	GSS	FFI		その他 ³⁾
性									
男	1385 (43)	1060 (43)	1	39 (43)	212 (42)	63 (48)	3	1	6
女	1800 (57)	1384 (57)		52 (57)	287 (58)	67 (52)	1	1	8
年齢(歳)									
10-19	4			2 (2)	1 (0)			1	
20-29	9 (0)	1 (0)		5 (5)	1 (0)	2 (2)			
30-39	35 (1)	14 (1)		9 (10)	1 (0)	11 (8)			
40-49	101 (3)	58 (2)	1	7 (8)	15 (3)	15 (12)	1	1	3
50-59	419 (13)	293 (12)		20 (22)	46 (9)	57 (44)	2		1
60-69	923 (29)	748 (31)		26 (29)	108 (22)	37 (28)	1		3
70-79	1195 (38)	972 (40)		20 (22)	191 (38)	7 (5)			5
80-89	461 (14)	335 (14)		2 (2)	122 (24)				2
90-99	28	15 (1)			13 (3)				
不明	10	8			1	1			
計	3185 (100)	2444 (100)	1	91 (100)	499 (100)	130 (100)	4	2	14
	3185 (100)	2444 (77)	1	91 (3)	499 (16)	130 (4)	4	2	14
平均(歳)	69.0	69.6		57.7	72.2	55.2	54.5		
標準偏差(歳)	11.0	9.8		16.2	11.2	10.3	6.4		
最年長(歳)	95	95		81	93	75	61		
最年少(歳)	15	22		15	15	22	46		

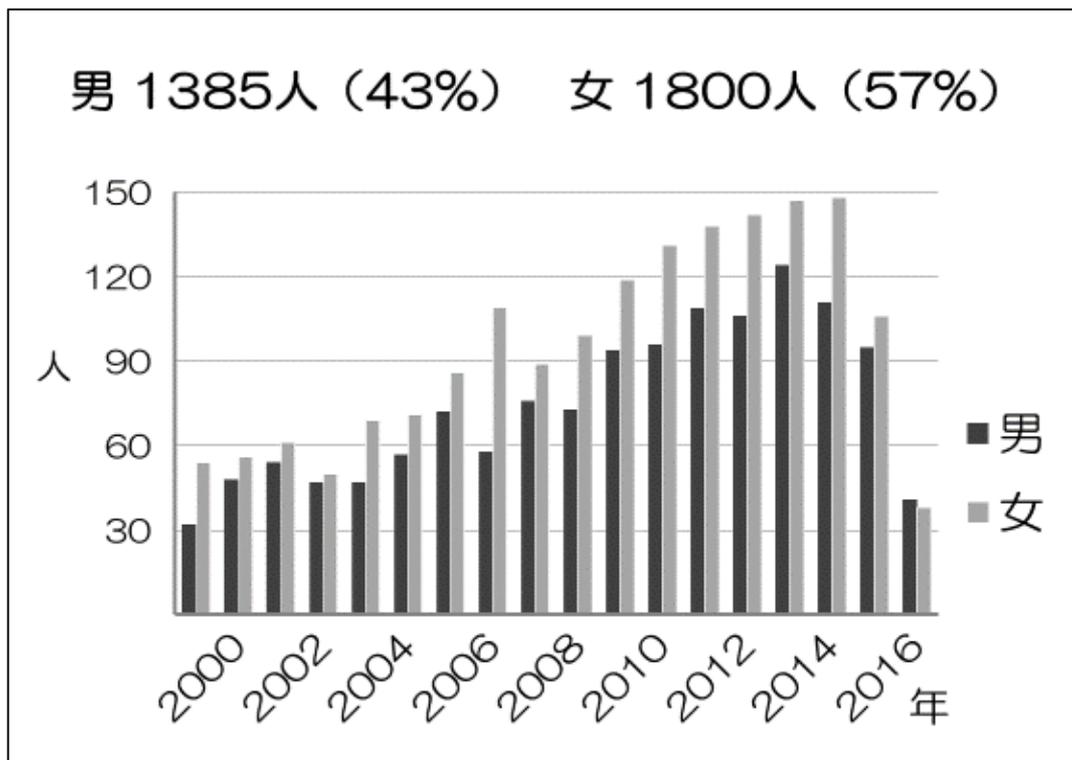
注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

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。

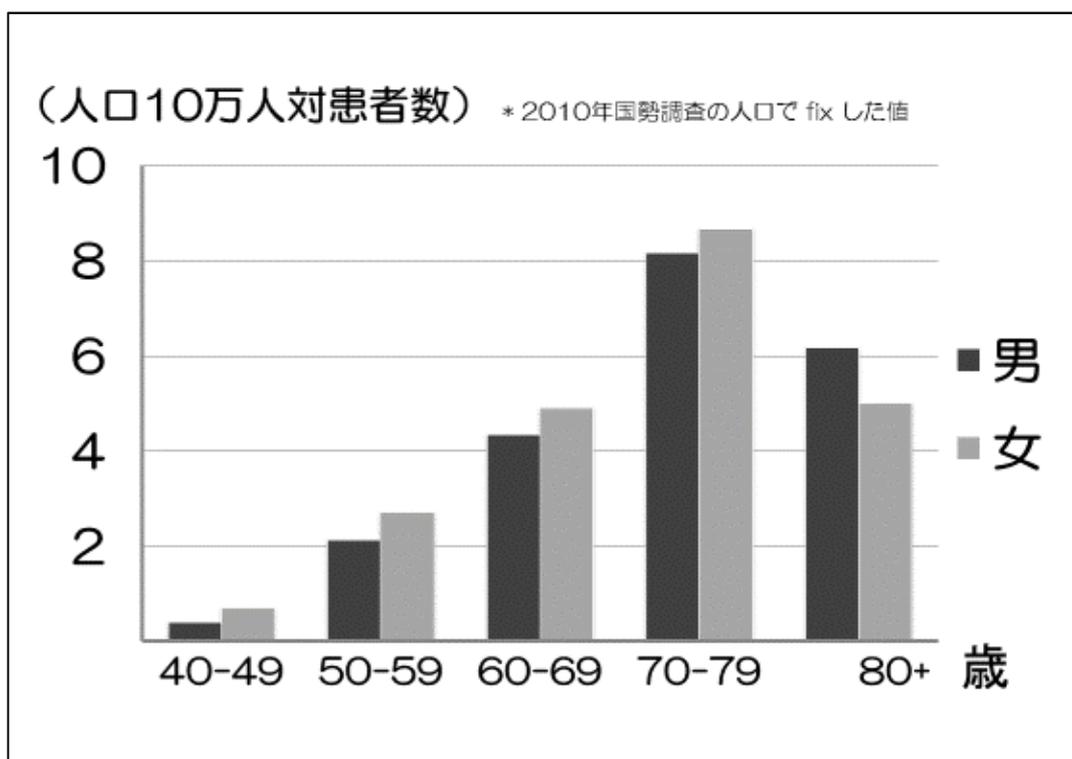
3)遺伝性プリオン病(挿入変異例)

4)硬膜移植歴を調査中、患者死亡(剖検なし)により追加情報なし、プリオン蛋白遺伝子検索中、家族歴を調査中などがある。
括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

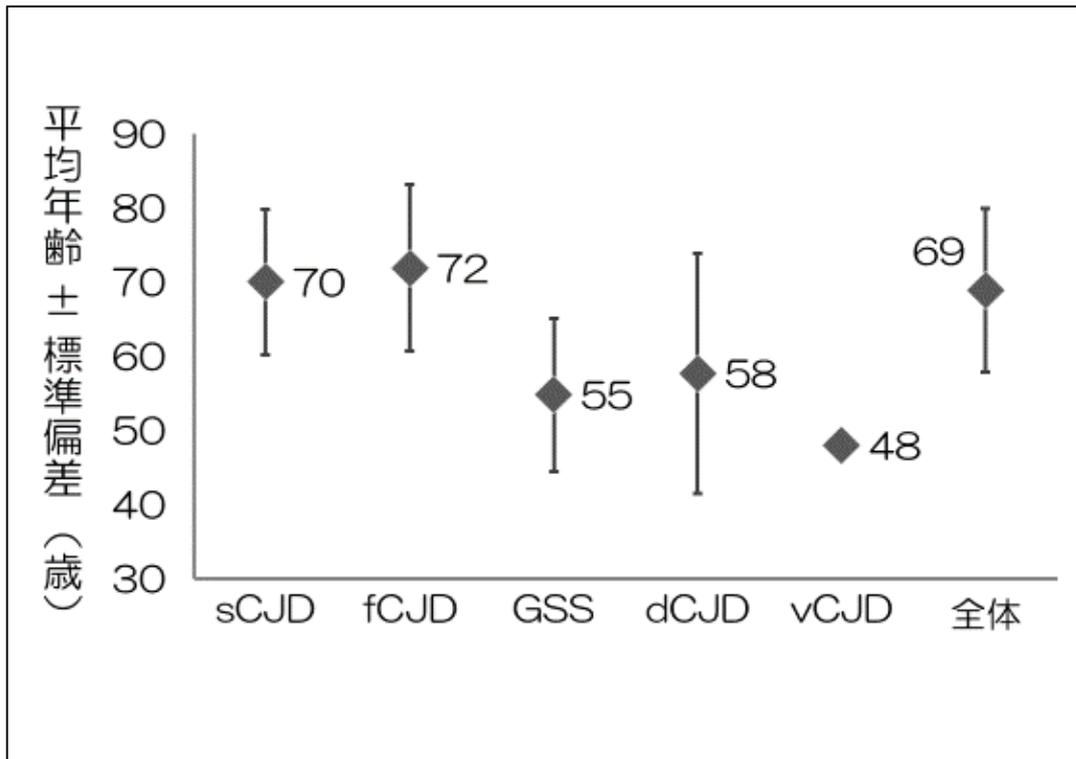
【図5】プリオン病：男女別の年次推移（N=3185）



【図6】プリオン病：男女別の年齢調整患者数（N=3185）



【図7】プリオン病：病態分類別の発病時平均年齢（N=3185）



【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=3185）

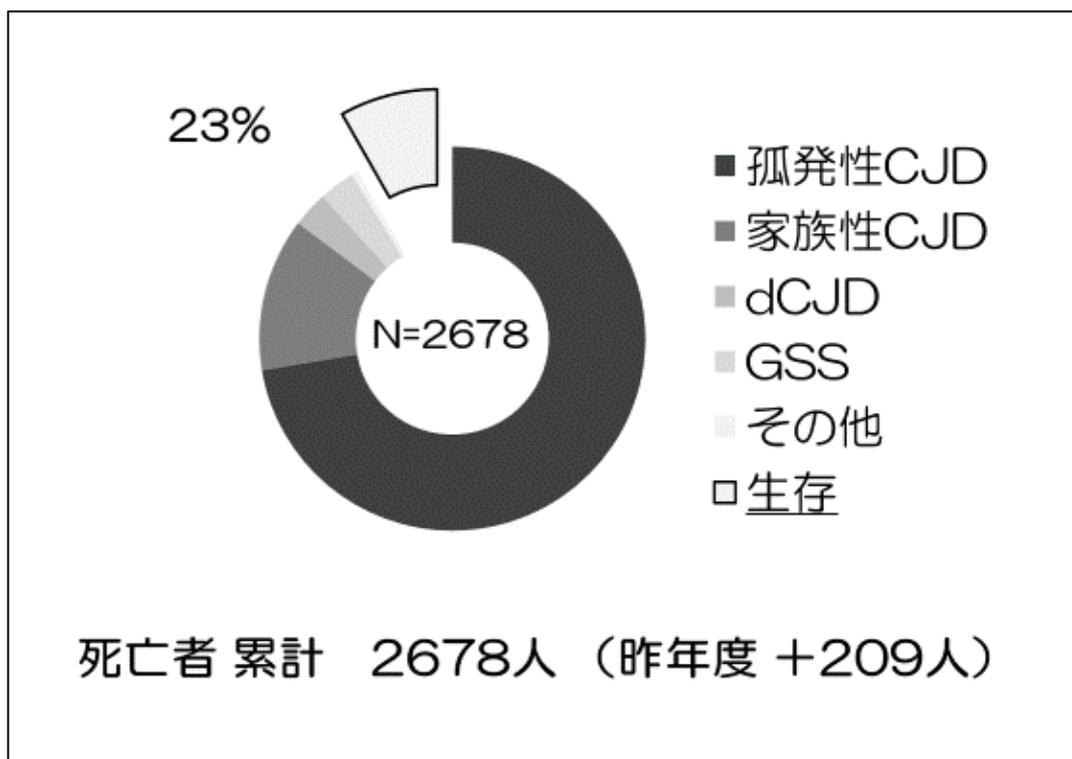
	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD ²⁾	GSS
進行性	3149 (99)	2419 (99)	90 (99)	489 (98)	130 (100)
ミオクローヌス	2397 (75)	2004 (82)	76 (84)	267 (54)	38 (29)
進行性認知症又は意識障害	3097 (97)	2406 (98)	89 (98)	488 (98)	94 (72)
錐体路症状	1847 (58)	1450 (59)	65 (71)	254 (51)	66 (51)
錐体外路症状	1638 (51)	1292 (53)	56 (62)	245 (49)	36 (28)
小脳症状	1539 (48)	1165 (48)	67 (74)	182 (36)	111 (85)
視覚異常	1130 (35)	987 (40)	37 (41)	96 (19)	7 (5)
精神症状	1773 (56)	1429 (58)	54 (59)	231 (46)	52 (40)
無動・無言状態	2426 (76)	1948 (80)	77 (85)	320 (64)	70 (54)
脳波: PSD	2246 (71)	1986 (81)	60 (66)	176 (35)	14 (11)
脳波: 基礎律動の徐波化	2350 (74)	1882 (77)	73 (80)	331 (66)	51 (39)
MRI: 脳萎縮	1838 (58)	1409 (58)	63 (69)	278 (56)	71 (55)
MRI: 高信号	2756 (87)	2185 (89)	52 (57)	463 (93)	43 (33)
計	3185 (100)	2444 (100)	91 (100)	499 (100)	130 (100)

注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

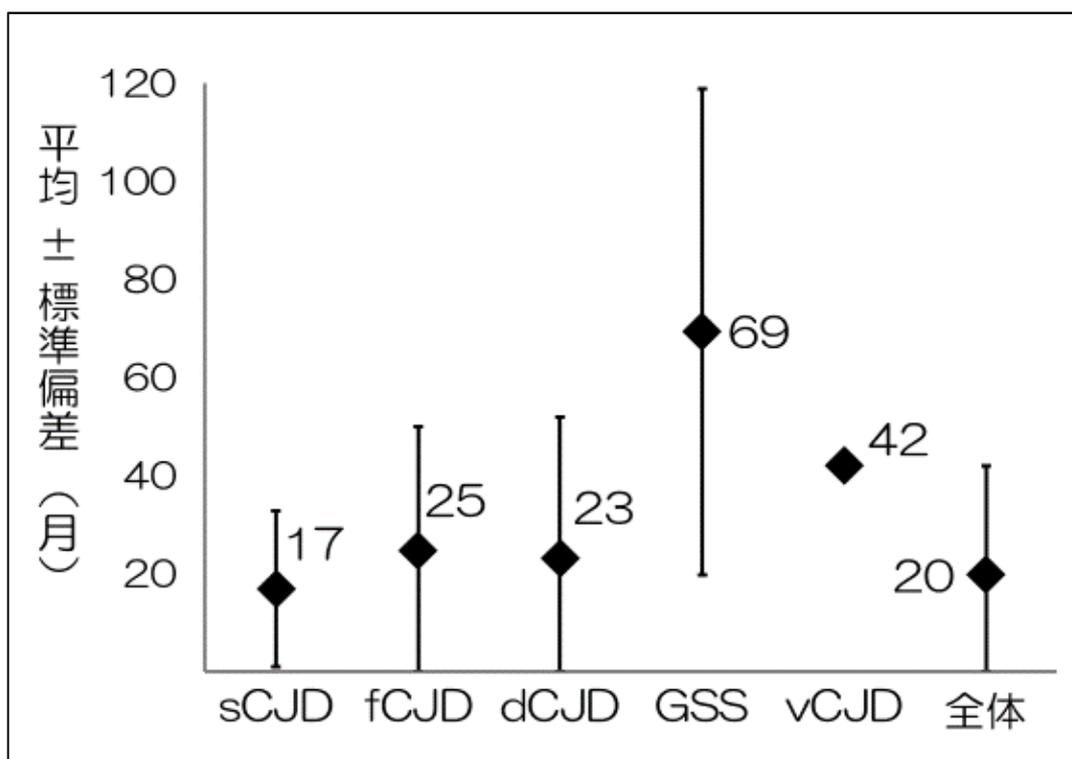
2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

括弧内は%

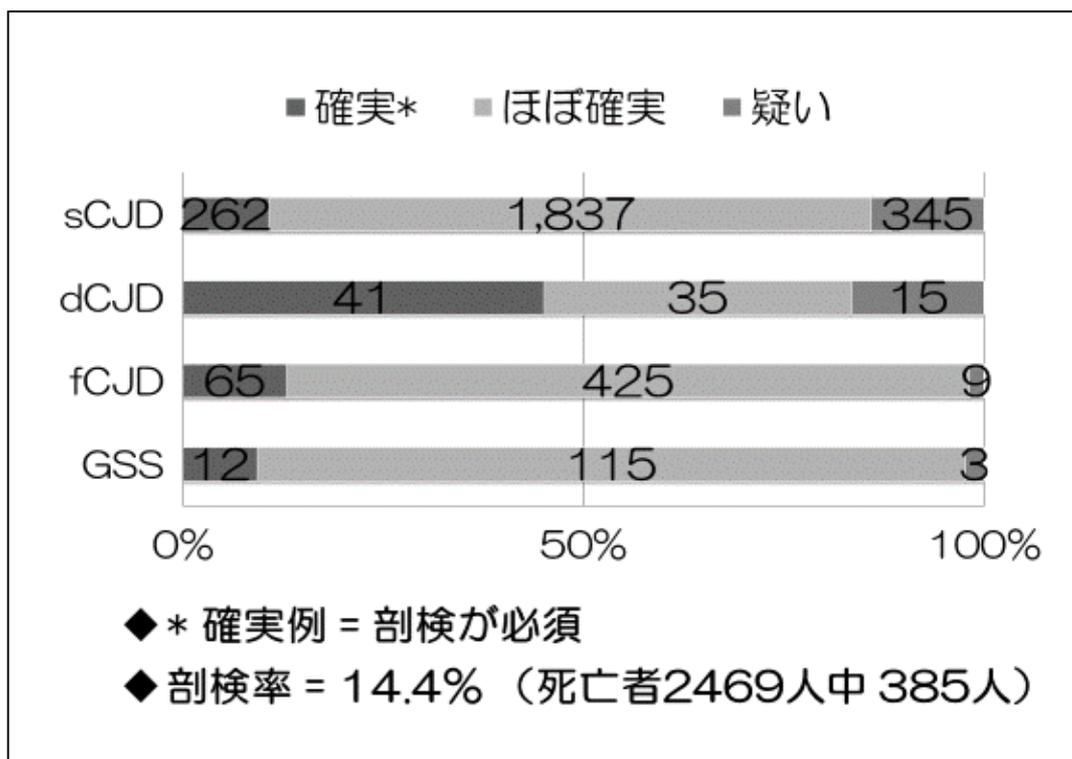
【図8】プリオン病：死亡者の状況（N=3185）



【図9】プリオン病：病態分類別の発病～死亡までの期間（n=2678）



【図 10】プリオン病：病態分類別の診断の確実度（N=3185）



【表 3】プリオン病：病態分類別の剖検率（n=2678）

	死亡者数	剖検実施者数	剖検実施率(%)
孤発性CJD	2111	262	12
変異型CJD	1	1	100
硬膜移植歴を有するCJD	87	38	44
家族性CJD	377	67	18
GSS	88	13	15
FFI	3	3	100
分類未定のCJD	11	1	9
合計	2678	385	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あるため、表7の結果とは一致しない。

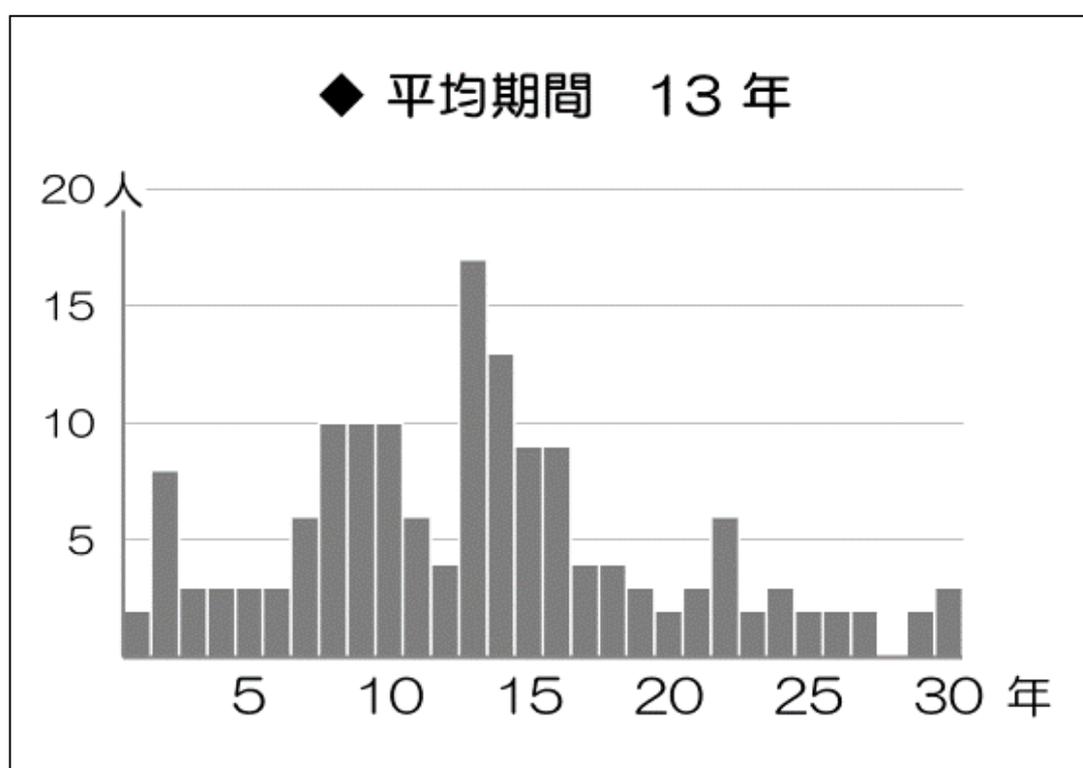
【表 4】 dCJD の特徴：硬膜移植のもととなった病態（ n=154 ）

病態(疾患)	人数 (%)
脳腫瘍	69 (45)
脳出血	25 (16)
未破裂動脈瘤	10 (6)
脳血腫	7 (5)
奇形	8 (5)
事故	7 (5)
顔面痙攣	19 (12)
三叉神経痛	7 (5)
その他 ¹⁾	2 (1)
計	154 (100)

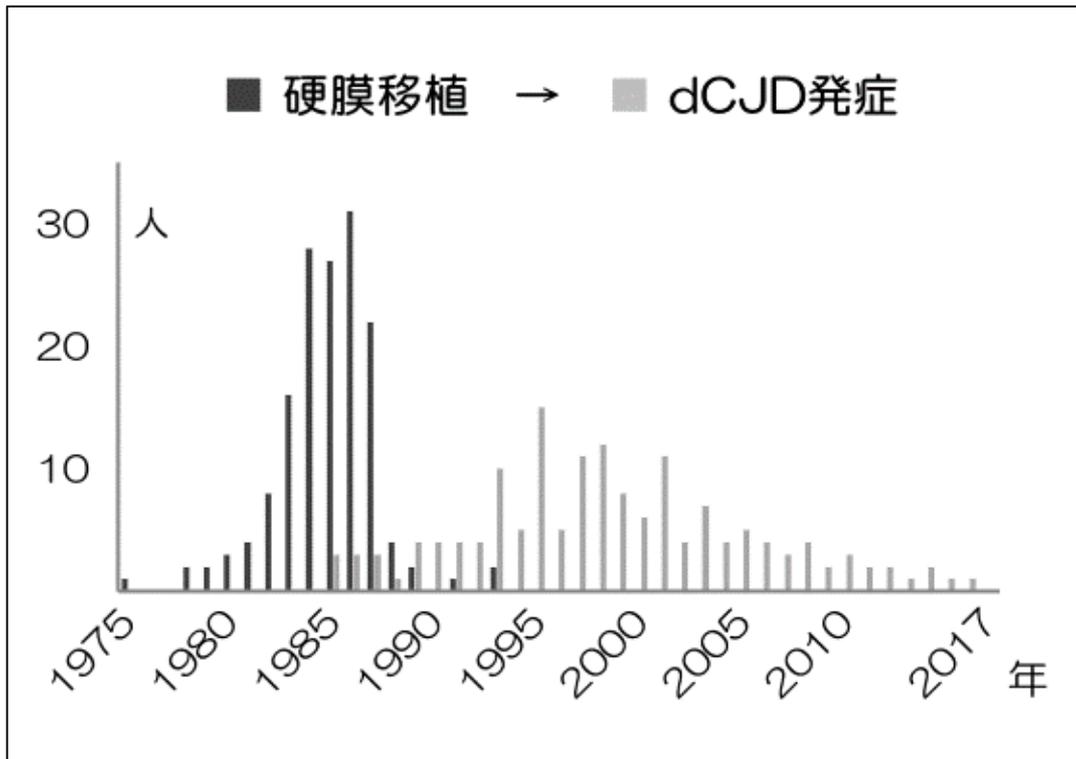
1) 後縦靭帯骨化症1例、外傷後てんかんのfocus除去手術1例

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

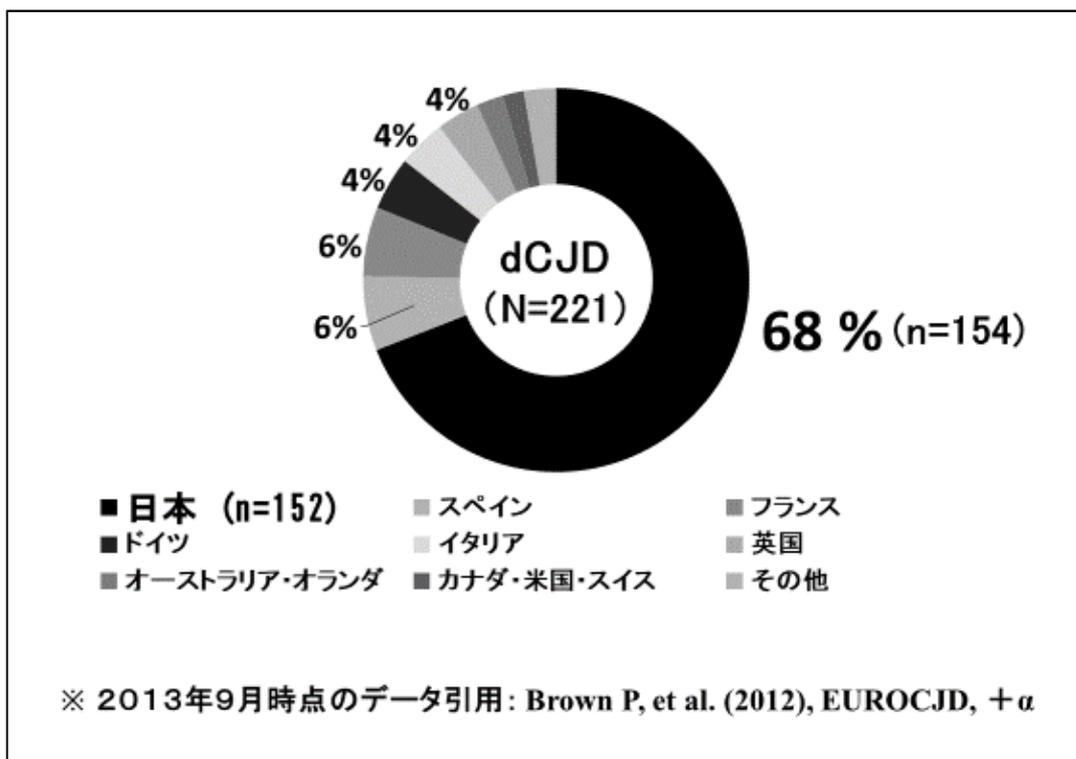
【図 11】 dCJD の特徴：硬膜移植から発病までの期間の分布（ n=154 ）



【図 12】 dCJD の特徴：硬膜移植と dCJD 発症の分布 (n=154)



【図 13】 世界全体からみた dCJD の発症動向 (n=223)



研究成果の刊行一覧表

書籍

著者氏名	論文 タイトル	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Fukushima W	Descriptive and analytic epidemiology of idiopathic osteonecrosis of the femoral head in Japan.	Washio M, Kobashi G, editors.	Epidemiological Studies of Specified Rare and Intractable Disease	Springer		in press	

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
Abrams JY, Belay ED, Uehara R, Maddox RA, Schonberger LB, Nakamura Y.	Cardiac complications, earlier treatment, and initial disease severity in Kawasaki disease.	Journal of Pediatrics	188	64-69	2017
Abrams JY, Blase JL, Belay EB, Uehara R, Maddox RA, Schonberger LB, Nakamura Y.	Increased Kawasaki disease incidence associated with higher precipitation and lower temperatures, Japan, 1991-2004.	Pediatr Infect Dis J	in press		2017
Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, Mizuki N	Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration.	Rheumatology	56(11)	1918-1927	2017
Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, Kurosawa M, Fukushima W, Watanabe Y, Ozaki E, Hirota Y, Tamakoshi A, Mori E, Kato T, Tokuda T, Urae A, Arai H	Nationwide epidemiologic survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) in Japan: The Epidemiological and clinical characteristics	Brain and Behavior	27:7(3)	e00635	2017
Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Sano T, Ae R,	Epidemiological observations of	Pediatrics International	in press		2018

Kosami K, Kojo T, Aoyama Y, Kotani K, Yanagawa H.	Kawasaki disease in Japan, 2013-2014.				
Miyamoto K, Fujihara K, Kira JI, Kuriyama N, Matsui M, Tamakoshi A, Kusunoki S	Nationwide epidemiological study of neuromyelitis optica in Japan	J Neurol Neurosurg Psychiatry	in press		2018
Nakamura Y.	Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it.	Int J Rheum Dis	21(1)	16-19	2018
Nakamura Y, Yashiro M, Yamashita M, Aoyama N, Otaki U, Ozeki Y, Sano T, Kojo T, Ae R, Aoyama Y, Makino N, Kotani K.	Cumulative incidence of Kawasaki disease in Japan.	Pediatrics International	60(1)	19-22	2018
Ohmichi T, Kondo M, Tokuda T, Itsukage M, Koizumi H, Matsushima S, Kuriyama N, Ishii K, Mori E, Yamada K, Toshiki M.	Usefulness of the Convexity Apparent Hyper-perfusion (CAPPAH) Sign in 123I-iodoamphetamine Brain Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography for the Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.	J Neurosurg	in press		2018
Ozeki Y, Yamada F, Kishimoto T, Yashiro M, Nakamura Y.	Epidemiologic features of Kawasaki disease: Winter versus summer.	Pediatrics International	59	821-825	2017
Ryusuke Ae, Tsuyoshi Hamaguchi, Yosikazu Nakamura, Masahito Yamada, Tadashi Tsukamoto, Hidehiro Mizusawa, Ermias D. Belay, Lawrence B. Schonberger	Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease — Japan, 1975–2017	MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report	67(9)	274-278	2018
Shimazaki C, Hata H, Iida S, Ueda M, Katoh N, Sekishima Y, Ikeda S, Yazaki M, Fukushima W, Ando Y.	Nationwide Survey of 741 Patients with Systemic Amyloid Light-chain Amyloidosis in Japan.	Intern Med.	57(2)	181-187	2018
Sudo D, Nakamura Y.	Nationwide surveys show that the incidence of recurrent Kawasaki disease in Japan has hardly changed over the last 30 years.	Acta Paediatrica	106	796-800	2017
Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Kiyohara	Vitamin D receptor gene polymorphisms,	Neuroscience Letters	643	97-102	2017

C, Sasaki S, Tsuboi Y, Oeda T, Shimada H, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M, Nakamura Y.	smoking, and risk of sporadic Parkinson's disease in Japan.				
Yamashita M, Ae R, Yashiro M, Aoyama Y, Sano T, Makino N, Nakamura Y.	Difference in risk factors for subtypes of acute cardiac lesions resulting from Kawasaki disease.	Pediatric Cardiology	38	375-380	2017
藤井ちひろ、栗山長門	多発性硬化症の疫学 Epidemiology of Multiple Sclerosis	医学のあゆみ	255(5)	353-356	2015
福島若葉	特発性大腿骨頭壊死症の疫学：ステロイド関連を中心に	整形・災害外科	60(11)	1355-1362	2017
長谷川俊史，鈴木康夫，木畑鉄弘，守分正，大淵典子，大賀正一，中村好一	川崎病の疫学：Yamaguchi Study の結果から	臨床免疫・アレルギー科	68(6)	617-622	2017
小林大介、川村 孝	地域における臨床研究のすすめ（総論）	月刊地域医学	31	778-781	2017
中村好一	川崎病の原因究明（明日の医療を読み解く 50 の未解決課題）	Medical Tribune	2017年11月2日号	16	2017
氏家英之，岩田浩明，山下淳，名嘉眞武国，青山裕美，池田志孝，石井文人，岩月啓氏，黒沢美智子，澤村大輔，谷川瑛子，鶴田大輔，西江 渉，藤本 亘，天谷雅行，清水 宏	類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン	日本皮膚科学会雑誌	127(7)	1483-1520	2017
屋代真弓，牧野伸子，中村好一，柳川洋	第 24 回川崎病全国調査成績	小児科診療	81(2)	271-274	2018