

# 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 30 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中村 好一

平成 31(2019)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. Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症の 全国疫学調査 黒沢美智子 他	-----	3
2. 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 - 個別疾患の患者推計 - 上原里程	-----	9
3. 巨細胞性動脈炎・高安動脈炎の全国疫学調査 中村好一 他	-----	13
4. 2017/2018 年難治性の肝・胆道疾患の全国疫学調査の 結果について 森 満 他	-----	15
5. スモン患者検診データベースの概要と解析 橋本修二 他	-----	18
6. IgG4 関連疾患に関する研究 石川秀樹 他	-----	25
7. 強直性脊椎炎全国疫学調査に関する研究 松原優里 他	-----	27
8. 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 - 2011 年 1 月～2017 年 12 月の集計結果 - 伊藤一弥 他	-----	32
9. 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	-----	40
10. 特発性大腿骨頭壊死症の地域分布：全国疫学調査 データを用いた検討（中間報告） 福島若葉 他	-----	42
11. 甲状腺クリーゼ疾病登録システム開発 三宅吉博 他	-----	48
12. 重症筋無力症(MG)ならびにランバート・イートン筋 無力症候群(LEMS)の全国疫学調査研究 栗山長門 他	-----	51
13. 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（1999-2018 年データ） 小佐見光樹 他	-----	54
14. 色素性乾皮症の疫学調査に関する研究 石川鎮清 他	-----	69
15. 女性ホルモン剤使用中の血栓塞栓症発症日数の記述 疫学像 杉浦和子 他	-----	76

16. 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の全国疫学調査 中村好一 他	-----	78
17. サーベイランス結果に基づく本邦の進行性多巣性白質脳症の記述疫学 小佐見光樹 他	-----	79
18. 難病疫学研究におけるビッグデータ活用の可能性 川村 孝	-----	84
19. クローン病発症と歯の状態の関連：多施設共同症例対照研究 大藤さところ 他	-----	89
20. 潰瘍性大腸炎の発生に対する微量元素摂取量の関連：多施設共同・症例対照研究 大藤さところ 他	-----	97
21. 臨床調査個人票データを用いた喫煙歴，症例対照研究に関する研究 松原優里 他	-----	106
22. 潰瘍性大腸炎の症例対照研究：喫煙曝露と潰瘍性大腸炎リスクとの関連 三宅吉博 他	-----	109
23. コドン 129 多型がプリオン病の発症に及ぼす影響：サーベイランスデータを用いた症例対照研究 小佐見光樹 他	-----	112
24. 人口動態調査のデータを用いたプリオン病及び進行性白質脳症の死亡動向 小佐見光樹 他	-----	117
25. 「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」への研究協力 ～J-CAT の進捗状況について～ 大西浩文	-----	122
26. 特発性間質性肺炎に関する研究 中村幸志 他	-----	124
27. 多発性硬化症・視神経脊髄炎関連疾患に関する研究 中村好一 他	-----	126
28. 無虹彩症の診療ガイドライン作成支援 尾島俊之	-----	128
. その他・資料		
ミトコンドリア病における DPC データを用いた疫学調査研究 藤野善久 他	-----	130
. 研究成果の刊行に関する一覧表		
	-----	148

## 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、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（以下、「臨床班」と略）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、研究分担者・研究協力者を臨床班と本研究班のリエゾンとして2つの研究班の橋渡しを行うことにより、円滑な疫学研究を進める。

### B．研究方法

3つの研究課題分野（頻度、危険因子、予後）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）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、「Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症、表皮水疱症」（黒澤美智子研究協力者）、「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」（上原里程研究協力者）、「多発性硬化症・視神経脊髄炎関連疾患」（中村幸志研究協力者）、「特発性間質性肺炎」（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、佐伯圭吾研究協力者）、「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）、「IgG4関連疾患」（石川秀樹研究協力者）、「強直性脊椎炎」（松原優里研究協力者）、「重症筋無力症、ランバート・イートン筋無力症候群（栗山長門研究協力者）、多発性白質脳症（小佐見光樹研究協力者）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記載している）。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。また橋本修二研究協力者はスモン患者検診データベースの概要と解析を行った。黒澤美智子研究協力者は難病患者の就労状況からみた疾患別重症度分類の検討を行った。

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、大藤さと子研究協力者）、「プリオン病」（小佐見光樹研究協力者）を対象とした研究を実施した。また、松原優里研究協力者は臨床調査個人票を用いた喫煙歴の影響の解析を検討した。

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。

以上に加えて無虹彩症診療ガイドライン作成支援（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。

以上のように20以上にわたる難病の疫学像の一端を明らかにしてきた。

#### 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

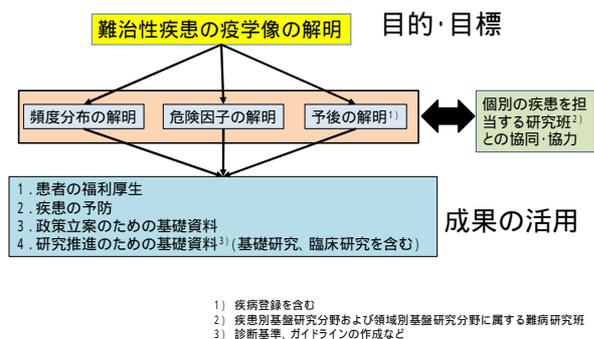
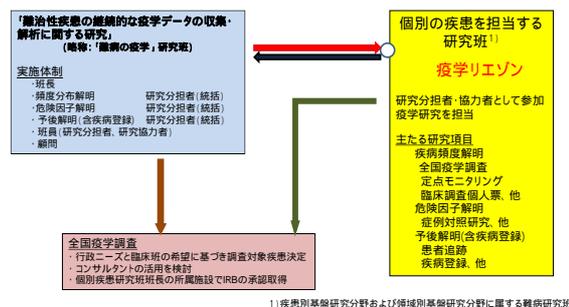


図2. 難病疫学班の組織(体系)図



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）  
分担研究報告書

Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症の全国疫学調査

研究協力者：黒澤美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授  
共同研究者：末木 博彦 昭和大学医学部皮膚科学講座 教授  
須長 由真 昭和大学医学部衛生学公衆衛生学講座 大学院生  
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 教授

研究要旨：Stevens-Johnson 症候群(以下 SJS)、中毒性表皮壊死症(Toxic epidermal necrolysis：以下 TEN)は 2008 年に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に臨床疫学像把握の調査を実施しているが、皮膚科専門医のいる施設のみを対象としており患者数の推計はされていない。2008 年の調査から約 10 年が経過し、その間に診断基準の改訂、診療ガイドラインの作成・公表、治療法の保険適用などがあり、臨床疫学像が変化している可能性があり、本調査を行うこととなった。第 2 回となる SJS/TEN の全国疫学調査では一次調査で全国の患者数を推計し、二次調査で臨床疫学像を把握する。

本調査は当班で作成されたマニュアルに沿って実施する。対象は皮膚科のみ、全国医療機関から病床規模別に層化無作為抽出を行い、対象医療機関を選定した。今回、対象施設に皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設を全て含めてほしいとの強い要望が出されたため 300-399 床以上を 100%とし、300 床未満の皮膚科専門医研修施設を全て特別階層とした。一次調査の対象施設は 1205 施設となった。一次調査の対象は 2016 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日の 3 年間に SJS/TEN の診断基準に該当する患者数とし、2019 年 1 月 7 日に一次調査を開始した。一次調査票が回収されなかった施設に対し 2 月 12 日に再依頼を行った。一次調査で該当症例のあった施設に二次調査を開始してしている。

本研究は「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」に則して実施している。二次調査の診療情報の利用に伴う同意取得の方法は対象施設の院内掲示又はホームページによるオプトアウトで行う。本調査の実施計画は昭和大学、順天堂大学、重症多形滲出性紅斑に関する研究班代表の島根大学、同分担研究者の施設で倫理審査の承認を得ている。2019 年 3 月 20 日現在の一次調査回収数は 705 科(回収率 58.5%)と良好である。最終的な回収率は来年度に確定する。本調査二次調査は必ずしも所属先での倫理審査の必要はないとご依頼しているが、すでに 10 施設から所属先の倫理審査を受けて本調査に参加されるとの連絡が入っている。調査協力者の負担軽減は今後実施が予定されている全国疫学調査の課題と思われる。

A．研究目的

Stevens-Johnson 症候群(以下 SJS)、中毒性表皮壊死症(Toxic epidermal necrolysis：以下 TEN)は高熱や全身倦怠感などの症状を伴い、全身に紅斑、びらん、水疱が多発し、表皮の壊死性障害を認める疾患である。SJS の死亡率は約 3%で失明に至る視力障害、瞼球癒着、ドライアイなどの眼後遺症を残すこ

とが多い。TEN は SJS よりも死亡率が高く重症である。本疾患は平成 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。

本疾患は「重症多形滲出性紅斑に関する研究班」が 2008 年に全国の皮膚科専門医研修施設を対象に 2005～7 年の当該疾患臨床疫学像把握の調査を実施し、370 症例を回収し

報告している<sup>1)</sup>。当時の全国調査は皮膚科専門医のいる施設のみを対象としていたため患者数の推計はされていない。2008年に実施された前回の調査から約10年が経過し、その間に「重症多形滲出性紅斑に関する研究班」では診断基準の改訂(2016年)を行い、診療ガイドラインを作成・公表した。また、免疫グロブリン大量静注療法と血漿交換療法の保険適用などがあり、10年前の臨床疫学像とは異なっている可能性がある。「重症多形滲出性紅斑に関する研究班」では昨年より、2018-19年度に第2回全国疫学調査を実施するための準備が開始されていた。

第2回となるSJS/TENの全国疫学調査では一次調査で全国の患者数を推計し、二次調査で臨床疫学像を把握する。二次調査では2016年の診断基準改訂に伴う診断件数変化の有無、診療ガイドライン作成による診療実績の変動、免疫グロブリン大量静注療法と血漿交換療法の保険適用による治療法の変化、死亡率や後遺症発症率変動の有無、本疾患の発症に關与する免疫学的背景を明らかにする。

全国の多施設を対象に情報を収集し、その結果を診療に携わる医師や患者、難病対策を行う行政等に還元する意義は大きい。本調査結果は信頼性の高い基礎情報となる。

## B. 研究方法

本調査は患者数を推計する一次調査と臨床疫学像を把握する二次調査で構成される。当班で作成されたマニュアルに沿って実施する<sup>2)</sup>。対象は皮膚科のみ、全国医療機関から病床規模別に層化無作為抽出にて対象医療機関を選定する。今回「重症多形滲出性紅斑に関する研究班」より対象施設に全国の皮膚科研修施設662施設を全て含めてほしいとの強い要望が出されていたため、通常の抽出率(大学病院:100%, 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%, 特別階層:100%)ではなく、300-399床以上を100%とし、300床未満の皮膚科専門医研修施設は全て特別階層とした(表1)。一次調査の対象施設は1205施設、特別階層は80施設となった。診断基準は2016年に改定されたものを用いた。

一次調査の対象は2016年1月1日から2018年12月31日の3年間にSJS/TENの診断基準に該当する患者数とし、2019年1月7日に一次調査を開始した。一次調査で調査依

頼状、診断基準、返信用ハガキ(一次調査票)を送付し、1月末日までの回答を依頼した。2月6日までに一次調査票が回収されなかった施設に2月12日に再依頼状と診断基準、一次調査票を送付した。再依頼状で2月27日までに一次調査票の投函を依頼した。

二次調査の対象は一次調査で「患者あり」の回答があった施設の診療録である。一次調査で該当症例のあった施設に随時二次調査を実施している。二次調査では以下の一式を送付している。二次調査依頼状、二次調査票、二次調査記入例、他の医療機関への試料・情報の提供に関する記録、3例以上の施設に二次調査個人票の「調査対応番号」と「カルテ番号」の対応表、所属機関長へ届けていただく書類として、他の医療機関への既存試料・情報に関する届出書、情報公開文書、昭和大学の倫理審査委員会承認の写しと同研究計画書、返信用封筒である。二次調査票は半年を目安に回収する。「重症多形滲出性紅斑に関する研究班」で作成された二次調査票の項目は1.診断基準、2.患者基本情報(入院日、退院日、年齢、性別、身長、体重、血圧、原疾患、既往歴、免疫に影響を及ぼす薬剤の使用歴など)、3.被疑薬及び投与期間、原因薬剤検索、4.臨床症状及び検査所見(症状出現日、発熱、皮疹の正常・面積、病理組織学的検査、眼症状、粘膜症状、内分泌異常、循環器障害、消化器障害、呼吸器障害、末梢血異常、肝機能障害、腎機能障害、感染症合併)5.重症度スコア、6.治療、転帰(転院先を含む)、後遺症である。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」に則して実施している。全国調査一次調査は対象施設の患者数のみの報告であるので個人情報を含まない。二次調査票は匿名化されており、個人が特定されるような氏名、カルテ番号などの情報は含まない。二次調査の診療情報の利用に伴う同意取得の方法は対象施設の院内掲示又はホームページによるオプトアウトで行う。研究概要(研究目的・調査内容等)を適切に通知・公開し、診療録情報の利用について適切な拒否の機会を設けることとしている。

本調査の実施計画は昭和大学(承認番号2658、平成30年9月26日)、順天堂大学(順大医倫第2018132号、平成30年11月28日)の倫理審査委員会の承認を得た。重症多形滲出性紅斑に関する研究班代表者の島根大学、

同分担研究者の施設でも倫理審査の承認を得ている。

#### C．研究結果とD．考察

全国疫学調査は開始して間もないため、一次調査と二次調査の経過のみを報告する。病床規模別の対象科数、抽出率、抽出数、そのうち皮膚科研修医施設数、回収数、回収率を表1に示す。3月20日現在、回収数は705科、回収率は58.5%と良好である。3月以降も少数ながら一次調査票が回収されているため、最終的な回収率は来年度に確定する。

一次調査で患者有りの回答施設に引き続き二次調査を開始している。本調査は必ずしも所属先での倫理審査の必要はないとご依頼しているが、すでに10施設から所属施設の倫理審査を受けて本調査に参加されるとの連絡が入っている。調査協力者の負担軽減は今後実施が予定されている難病の全国疫学調査の課題と思われる。

来年度は回収された二次調査票で各症例の診断基準と対象期間などの情報を基に、3年間に当該疾患で受療した推計患者数を算出する。また、二次調査より当該疾患の臨床疫学像を把握する。

#### E．結論

SJSとTENは2009年に治療研究対象疾患、2015年に指定難病となっている。本疾患は2008年に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に臨床疫学像把握の調査を実施しているが、皮膚科専門医のいる施設のみを対象としており患者数の推計はされていない。2008年の調査から約10年が経過し、その間に診断基準の改訂、診療ガイドラインの作成・公表、治療法の保険適用などがあり、臨床疫学像が変化している可能性があり、本調査を行うこととなった。第2回となるSJS/TENの全国疫学調査では一次調査で全国の患者数を推計し、二次調査で臨床疫学像を把握する。

本調査は当班で作成されたマニュアルに沿って実施している。対象は皮膚科のみ、全国医療機関から病床規模別に層化無作為抽出を行い、対象医療機関を選定した。今回、対象施設に皮膚科学会認定皮膚科研修施設662施設を全て含めてほしいとの強い要望が出されたため300-399床以上を100%とし、300床未満の皮膚科専門医研修施設を全て特別階層と

した。一次調査の対象施設は1205施設である。

一次調査の対象は2016年1月1日～2018年12月31日の3年間にSJS/TENの診断基準に該当する患者数とし、2019年1月7日に一次調査を開始した。一次調査票が回収されなかった施設に対し2月12日に再依頼を行った。一次調査で該当症例のあった施設に二次調査を開始してしている。

本研究は「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」に則して実施している。二次調査の診療情報の利用に伴う同意取得の方法は対象施設の院内掲示又はホームページによるオプトアウトで行う。本調査の実施計画は昭和大学、順天堂大学、重症多形滲出性紅斑に関する研究班代表の島根大学、同分担研究者の施設で倫理審査の承認を得ている。

2019年3月20日現在の一次調査回収数は705科(回収率58.5%)と良好である。最終的な回収率は来年度に確定する。本調査二次調査は必ずしも所属先での倫理審査の必要はないとご依頼しているが、すでに10施設から所属先の倫理審査を受けて本調査に参加されるとの連絡が入っている。調査協力者の負担軽減は今後実施が予定されている難病の全国疫学調査の課題と思われる。

#### 参考文献

- 1) 重症薬疹研究班、北見周、渡辺秀晃、末木博彦、飯島正文、相原道子、池澤善郎、狩野葉子、塩原哲夫、森田栄伸、他. Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査—平成20年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究—. 2011; 121(12):2467-2482.
- 2) 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等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班(研究代表者 中村好一), 2017年1月.
- 3) スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)診断基準、中毒性表皮壊死症(TEN)診断基準. 重症多形滲出性紅斑に関する研究班 (<https://takeikouhan.jp/criterion.html>)

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

1. Kurosawa M, Uehara R, Takagi A, Aoyama Y, Iwatsuki K, Amagai M, Nagai M, Nakamura Y, Inaba Y, Yokoyama K, Ikeda S: Results of a nationwide epidemiologic survey of autosomal recessive congenital ichthyosis and ichthyosis syndromes in Japan. *The Journal of the American Academy of Dermatology*: 2018. (in press)
2. Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Akiba C, Kawamura K, Kurosawa M, Kuriyama N, Watanabe Y, Fukushima W, Mori E, Kato T, Sugano H, Karagiozov K, Arai H: Shunt intervention for possible idiopathic normal pressure hydrocephalus improves patient outcomes: a nationwide hospital-based survey in Japan. *Frontiers in Neurology* 9: 421, 2018.
3. Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, Ikeda S, Mabuchi T, Ozawa A, Kanekura T, Kurosawa M, Komine M, Nakajima K, Sano S, Nemoto O, Muto M, Imai Y, Yamanishi K, Aoyama Y, Iwatsuki K, Japanese Dermatological Association Guidelines Development Committee for the Guidelines for the Management and Treatment of Generalized Pustular Psoriasis.: Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *Journal of Dermatology* 45: 1235-1270, 2018.
4. Murase C, Takeichi T, Shibata A, Nakatochi M, Kinoshita F, Kubo A, Nakajima K, Ishii N, Amano H, Masuda K., Kawakami H, Kanekura T, Washio K, Asano M, Teramura K, Akasaka E, Tohyama M, Hatano Y, Ochiai T, Moriwaki S, Sato T, Ishida-Yamamoto A, Kurosawa M, Ikeda S, Akiyama M: Cross-sectional survey on disease severity in Japanese patients with harlequin ichthyosis/ichthyosis: Syndromic forms and quality-of-life analysis in a subgroup. *Journal of Dermatological Science*: 2018. (in press)
5. Suzuki T, Horita N, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki Y, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuta K, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y., Kato S, Arimoto J, Fukumoto

T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N: Clinical features of early-stage possible Behçet's disease patients with a variant-type major organ involvement in Japan. *Modern Rheumatology*: 2018. (in press)

6. Suwa A, Horita N, Ishido T, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Kaneko T, Takeno M, Mizuki N: The ocular involvement did not accompany with the genital ulcer or the gastrointestinal symptoms at the early stage of Behçet's disease. *Modern Rheumatology* 15: 1-6, 2018.

7. 黒澤美智子, 横山和仁: 難病のある人の就労支援. *産業医学ジャーナル* 41: 99-103, 2018.

8. 岳野光洋, 石戸岳仁, 堀田信之, 黒澤美智子, 他: 日本人ベーチェット病の疫学: 疫学から病因へ. *リウマチ科* 60: 322-329, 2018.

### 2 . 学会発表

1. Kurosawa M, Takeno M, Kirino Y, Soejima Y, Mizuki N: Subgroup classification of Behçet's disease using clinical information: analysis of a clinical database of patients receiving financial aid for treatment. 18th International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam (Netherlands), 9/13-15, 2018.
2. Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Yoshimi R, Kurosawa M, et.al : Clustering analysis of Japanese Behçet's disease identifies intestinal type as distinct cluster. 18th International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam (Netherlands), 9/13-15, 2018.
3. Takeno M, Ishido T, Horita N, Kirino Y, Kurosawa M, Mizuki N: Influence of sex and age on clinical manifestations of Behçet's disease: data of 6627 patients from Japanese nationwide survey database. 18th International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam (Netherlands), 9/13-15, 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 第2回Stevens-Johnson症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査一次調査層別対象数、抽出率及び回収状況(途中経過)

皮膚科調査対象機関 (層)	対象科 数	抽出率	抽出数	皮膚科研 修医施設	回収数 (3/20現在)	回収率
医学部附属病院	137	100%	137	(127)	111	81.0%
500床以上の一般病院	248	100%	248	(195)	133	53.6%
400～499床の一般病院	232	100%	232	(133)	135	58.2%
300～399床の一般病院	342	100%	342	(127)	183	53.5%
200～299床の一般病院	286	21.0%	60	－	34	56.7%
100～199床の一般病院	755	10.3%	78	－	37	47.4%
99床以下の一般病院	560	5.0%	28	－	13	46.4%
特別階層病院	80	100%	80	(80)	59	73.8%
合計	2640	45.6%	1205	(662)	705	58.5%

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  
- 個別疾患の患者推計 -

研究協力者：上原里程（京都府立医科大学地域保健医療疫学）

研究要旨：2017年度は、ライソゾーム病およびペルオキシソーム病の全国疫学調査の一次調査結果を用いて患者推計をおこなった。推計患者数はライソゾーム病全体で2958人（95%信頼区間2341～3576人）、ペルオキシソーム病全体で303人（95%信頼区間211～396人）だった。

今年度は、ライソゾーム病およびペルオキシソーム病の個別の疾患について患者推計をおこなった。ライソゾーム病はゴーシェ病、ファブリー病など43の個別疾患があり、ペルオキシソーム病ではZellweger症候群など16の個別疾患があり、これらの個別疾患について一次調査に1例でも報告のあった疾患について推計患者数を算出した。ほとんどの個別疾患の推計患者数は100人未満であり、特に10人未満である疾患も多く存在した。見込まれる患者数が極端に少ない場合、全国疫学調査マニュアルに記載の方法による推計値は精度の観点から課題があり、このことを踏まえた患者推計の公表を検討すべきであろう。

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43疾患である。

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

2017年度は、ライソゾーム病およびペルオキシソーム病の全国疫学調査の一次調査結果を用いて患者推計をおこなった。推計患者数はライソゾーム病全体で2958人（95%信頼区間2341～3576人）、ペルオキシソーム病全体

で303人（95%信頼区間211～396人）だった。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個別疾患の患者推計を行い、推計値の扱いについて検討することを目的とした。

B．研究方法

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

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（以下、マニュアル）第2版』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、マニュアル第2版の記載方法による抽出ではなく、全医療機関を対象にしている。

個別疾患の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、一次調査に1例でも報告のあった疾患についてマニュアル第3版に従い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。

#### C．研究結果

一次調査の対象疾患のうち1例でも報告のあった個別疾患は42疾患（ライソゾーム病33疾患、ペルオキシソーム病9疾患）であった。報告患者数がなかった疾患が17疾患あった。

推計患者数の点推定値が50人以上の個別疾患数を、ライソゾーム病、ペルオキシソーム病別に示した（表1）。さらに、推計患者数の点推定値が10人から49人の疾患名と、1人から9人までの疾患名を示した（表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およびペルオキシソーム病の個別疾患の患者推計を実施した。

マニュアル第3版に記載された患者推計の方法は、見込まれる患者数が1000人程度を想定しており、極端に患者数が少ない場合は、推計精度が課題になる。本研究では、ライソゾーム病とペルオキシソーム病の個別疾患についてマニュアルに記載の方法に従って患者推計をおこなったが、ほとんどの疾患は推計患者数が100人未満であり、10人未満の疾患も多く存在した。いずれも、推計患者数に比して標準誤差が大きくなるため、95%信頼区間も広く、信頼区間の下限値が報告患者数を下回ることや、負の値を取ることが生じた。このように見込まれる患者数が極端に少ない場合は、マニュアル第3版に記載の方法による推計患者数の解釈は慎重でなければなら

い。このことから、本研究では推計患者数の点推定値が50人以上の疾患では、点推定値と95%信頼区間を示したが、点推定値が50人未満の疾患については推定値を示さず、10人以上50人未満および1人以上10人未満の区分で疾患名を列挙するにとどめた。

#### E．結論

ライソゾーム病およびペルオキシソーム病の個別の疾患について患者推計をおこなった。ほとんどの個別疾患の推計患者数は100人未満であり、特に10人未満である疾患も多く存在した。見込まれる患者数が極端に少ない場合、全国疫学調査マニュアルに記載の方法による推計値は精度の観点から課題があるため、公表には工夫を要すると考えられる。

#### 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 個別疾患の推計患者数（点推定値が50人以上）

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

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

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

表2 推計患者数の点推定値が50人未満の疾患名

推計患者数が10人以上50人未満の疾患

ライソゾーム病	クラッペ病	ムコ多糖症 型
	ムコ多糖症 A型	濃化異骨症
	GM1-ガングリオシドーシス	ダノン病
	M L- 型 (I-cell病)	テイサックス病
	ムコ多糖症 型不明	

推計患者数が1人以上10人未満の疾患

ライソゾーム病	NP型不明	ガラクトシアリドーシス
	ファーバー病	ムコ多糖症 B
	ムコ多糖症 A	ムコ多糖症 型不明
	M L- 型	ムコ多糖症 型
	GM2-ガングリオシドーシス	マルチブルスルファターゼ欠損症
	神経セロイドリポフスチノーシス	シスチノーシス
	ウォルマン病、CESD	その他のLSD
	フコシドーシス	サンドホフ病
	シアリドーシス	
ペルオキシソーム病	Zellweger症候群	DBP
	新生児ALD	レフサム病
	乳児型レフサム病	高シュウ酸血症 型
	AOX	その他のPD

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

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

巨細胞性動脈炎・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）  
研究協力者：松原優里（自治医科大学 公衆衛生学）  
佐伯圭吾（奈良県立医科大学 疫学予防医学）  
根田直子 針谷正祥（東京女子医科大学 膠原病リウマチ内科学）

研究要旨：全国のリウマチ・膠原病内科、循環器内科、小児科から層化無作為抽出した3515施設のうち1951施設（55.5%）から回答が得られ、わが国の高安動脈炎の患者数は、5478名（95%信頼区間 4956～6000名）、巨細胞性動脈炎の患者数は3417名（95%信頼区間：3022～3811名）と推計された。

A．研究目的

高安動脈炎および巨細胞性動脈炎は大血管に好発する難治性血管炎である。診断技術の進歩に伴い、巨細胞性動脈炎の診断基準には合致しないものの、臨床的に診断される症例が増加していると考えられている。巨細胞性動脈炎の全国疫学調査は、1998年に厚生労働省研究班によって実施されたが、近年の報告はない。またわが国の高安動脈炎患者数を推計する全国疫学調査は実施されていない。2017年に抗IL-6受容体モノクローナル抗体製剤の適応拡大が承認されたことにより治療法や予後が大きく変化する可能性があり、本研究の意義は高い。本研究の目的は、難治性血管炎に関する調査研究班（H29-31研究代表者 針谷正祥）との協力で、巨細胞性動脈炎と高安動脈炎の患者数を推計することである。

B．研究方法

本研究は全国医療機関リストに基づいて特定したリウマチ・膠原病内科、循環器内科、小児科からなる計14391施設から、診療科・医療機関規模別に層化無作為抽出した施設を対象とした。各層の抽出割合は大学医学部付属病院、500床以上の一般病院、特定階層病院（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）は100%、400から499床の病院は80%、300から399床の病院は40%、200から299床の病院は20%、100から199床の病院は10%、99床以下の病院は5%である。抽出した3595施設に対して郵送法を用いて、過去1年間の患者数を調査し、報告

された患者数と、抽出割合、回収割合に基づき、全国患者数を推計した。

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実施するもので、東京女子医科大学、自治医科大学、奈良医科大学の倫理審査委員会の承認を受けている。

C．研究結果

調査票回収がほぼ完了した2019年3月時点での集計結果を以下に述べる。3515施設のうち1951施設（55.5%）から回答が得られ、報告患者数は高安動脈炎が2725名、巨細胞性動脈炎が1701名であった。また診断基準合致患者数は高安動脈炎が2620名、巨細胞性動脈炎1383名であり、診断基準合致患者数を基準とした場合の臨床診断患者数の比は、高安動脈炎の1.08（2825/2620）に対して、巨細胞性動脈炎では1.23（1701/1383）と高かった。高安動脈炎の全国患者数推計値は、5478名（95%信頼区間 4956～6000名）で、巨細胞性動脈炎推計患者数は3417名（95%信頼区間：3022～3811名）であった。

D．考察

当初の仮説のとおり、高安動脈炎に比べて巨細胞性動脈炎では診断基準に合致しないものの臨床的に診断された患者が多く存在することが示唆された。調査票の回収を進め、最終的な患者数推計値を確定する予定である。

E．結論 わが国の高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の推計患者数を推計した。

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

- 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

2017/2018 年難治性の肝・胆道疾患の全国疫学調査の結果について

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：2017年から2018年にかけて難治性の肝・胆道疾患である自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性胆管炎（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）の全国疫学調査を行った。その結果、AIH、PBC、および、PSCの推計患者数はそれぞれ30,325人、37,043人、2,306人であり、いずれの疾患も10数年間で2～3倍に増加していた。今後は、増加と関連する要因の検討が必要であると考えられた。

A．研究目的

難治性の肝・胆道疾患の調査研究班（研究代表者・滝川 一・帝京大学医学部内科学講座教授）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年にかけて行ったので、その結果を報告する。

B．研究方法

難病の疫学研究班が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）に従って行った。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名簿を難病の疫学研究班・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、移植外科、小児科、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。

表1のとおり、小児の層では、病床数等で8区分した2,406施設から728施設が抽出・選定された（抽出率30.3%）。成人の層では、

病床数等で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%）。全体での抽出率は22.8%であった。

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した。その後、未着施設には催促を1回だけ行い、6月30日に一次調査を完了した。なお、患者数が多いことや別の類似の調査が行われていることなどから、二次調査は実施しなかった。

（倫理面への配慮）

臨床班担当機関である帝京大学医学部内科学講座と疫学班担当機関である北海道千歳リハビリテーション大学で倫理審査が行われ、それぞれ2017年8月31日と2017年10月8日に承認された。

C．研究結果

表1のとおり、小児の層では、584施設から回答があり、回収率は80.2%であった。成人の層では、1,078施設から回答があり、回収率は46.4%であった。全体の回収率は60.1%であった。

表2に、AIH、PBC、および、PSCの報告患者数、推計患者数とその95%信頼区間（CI）の下限と上限などを示した。AIHの推計患者数は30,325人、PBCの推計患者数は37,043人、PSCの推計患者数は2,306人であった。

#### D．考察

表 3 に、AIH、PBC、および、PSC の全国疫学調査の経年推移を示した。1995 年以降の繰り返しの自己免疫性肝・胆道疾患の全国疫学調査の結果、いずれの疾患も 10 数年間で 2～3 倍に増加していた。また、AIH と PBC は女性よりも男性の増加が顕著であった。PBC は、厚生労働省特定疾患医療受給者証交付件数による受給者数でも増加していることが報告されている。さらに、PSC と強く関連する炎症性腸疾患、特に、潰瘍性大腸炎も増加傾向がみられると報告されている。そして、欧米でも同様に自己免疫性肝・胆道疾患が増加していると報告されている。

これらの疾患の増加と関連する要因としては、まず、診断技術の確立が挙げられる。それとともに、診断技術を有して、かつ、関心のある医師が増加していることも挙げられる。関心のある医師のいる医療機関のある都道府県で PBC の高い有病率がみられるという報告がある(井上恭一, 他. 日本内科学会雑誌 1999; 88: 597-602.)。

自己免疫性肝・胆道疾患の発生と関連するリスク要因としては、遺伝的要因(HLA タイプ)のほかに、肝胆道系細胞への感染(肝炎ウイルス、腸内細菌など)、肝胆道系細胞を障害する薬剤(メチルドーパ、インターフェロ

ンなど)や薬草(漢方薬、ハーブなど)への曝露などが示唆されている。増加と関連する要因としては、これらへの曝露の増加の可能性があることから、今後の検討が必要であると考えられる。

#### E．結論

難治性の肝・胆道疾患である AIH、PBC、および、PSC の全国疫学調査を行った結果、いずれの疾患も推計患者数が過去の結果よりも増加していたことから、増加と関連する要因の検討が必要であると考えられる。

#### F．研究発表

- 1．論文発表  
なし
- 2．学会発表  
なし

#### G．知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

表1. AIH、PBC、および、PSCの全国疫学調査の施設数と回収率

層	対象施設数	調査施設数	抽出率(%)	回収施設数	回収率(%)
小児	2,406	728	30.3	584	80.2
成人	5,455	1,065	19.5	494	46.4
全体	7,861	1,793	22.8	1,078	60.1

表2. AIH、PBC、および、PSCの推計患者数とその95%信頼区間(CI)

疾患名	層	報告患者数	推計患者数	標準誤差	95%CI下限	95%CI上限
AIH	小児	47	101.4	5.3	91.1	111.8
	成人	8458	30223.2	376.8	29484.8	30961.6
	全体	8505	30324.6	376.8	29586.1	31063.1
PBC	小児	1	1.6	0.1	1.4	1.7
	成人	10846	37043	445.1	36170.7	37915.3
	全体	10847	37044.6	445.1	36172.2	37916.9
PSC	小児	33	69.9	4.1	61.8	78
	成人	873	2236.3	29.8	2177.9	2294.6
	全体	906	2306.2	30.1	2247.3	2365.1

表3. AIH、PBC、および、PSCの全国疫学調査の経年推移

疾患	1996年調査 人数(男:女)	2004年調査 人数(男:女)	2007年調査 人数(男:女)	2018年調査 人数(男:女)
AIH	6,800人 (1:6.9)	9,533人 (1:6.94)	調査対象外	30,325人 (1:3.89)
PBC	12,000人 (1:7.8)	12,754人 (1:7.06)	調査対象外	37,043人 (1:4.26)
PSC	調査対象外	調査対象外	1,211人 (1:1.36)	2,306人 (1:0.88)

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

## スモン患者検診データベースの概要と解析

研究協力者：橋本 修二（藤田医科大学医学部衛生学講座）  
研究協力者：川戸美由紀（藤田医科大学医学部衛生学講座）  
研究協力者：亀井 哲也（藤田医科大学医療科学部医療経営情報学科）  
研究協力者：世古 留美（藤田医科大学医療科学部看護学科）  
研究協力者：小長谷正明（国立病院機構鈴鹿病院）

研究要旨：スモン患者検診データベースとして、同検診受診者の全データが匿名化の上で、リンケージされている。1988～2017年度の30年間では検診項目が同一で、個人単位の縦断的解析が可能である（延べ人数：28,206人、実人数：3,424人）。同データベースに基づいて、スモン患者検診の受診率と受診者の視力・歩行状況の推移を解析した。今後ともデータベースの維持管理・拡充とその活用を進めることが重要であろう。

### A．研究目的

スモン患者検診が恒久対策の一環として、スモン研究班により長年に渡って、全国で実施されている。また、その検診データはスモン研究班によりデータベース化され、スモン研究に利用されている。

平成30年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「スモンに関する調査研究班」との共同研究として、スモン患者検診データベースについて、概要および解析を示した。解析としては、スモン患者検診の受診率と受診者の視力・歩行状況の推移を取り上げた。なお、同研究班の平成30年度総括・分担研究報告書に、本研究の解析結果の一部が示されている。

### B．研究方法

#### 1．スモン患者検診データベースの概要

スモン患者検診データベースの基となるスモン患者検診の概要を説明する。スモン患者検診は恒久対策の一環として、スモン研究班により、厚生労働省、自治体、患者会等の協力を受けて、長年に渡って、全国で実施されている。主な目的としては、スモン患者の病状の理解と療養の相談・助言、および、研究の推進である。1988年度以降、スモン研究班の正式な活動に位置づけられている。集団検

診方式（訪問検診を含む）により、医師の診察（神経学的検査を含む）と看護師等の聞き取りを行う。

スモン患者検診の検診票（「スモン現状調査個人票」）は全国共通で、1988年度以降、同一様式が使用されている。なお、1988～1992年度と2005年度に若干の項目が追加されている。

#### 2．スモン患者検診データベースの解析

基礎資料として、1988～2017年度のスモン患者検診データベースと「スモン患者に対する健康管理手当」の受給者数を用いた。また、参考のため、スモン調査研究協議会の1969～1972年度研究報告書から第1回と第2回の全国調査の集計結果を用いた。

スモン患者検診の受診率の推移の解析方法を示す。ここでは、健康管理手当受給者数に対する受診者数の比を受診率と呼ぶ。2008～2017年度において、全体の受診者、2008年度以降の新規受診者を除く受診者（継続者（新規者を除く）と呼ぶ）、および、2008年度以降の新規受診者と新規の訪問検診受診者を除く受診者（継続者（新規者と新規訪問を除く）と呼ぶ）ごとに、受診率の推移を観察するとともに、その傾きを回帰分析で推定した。

受診者の視力・歩行状況の推移の解析方法を示す。1988～2017年度を5年ごとに第1期

～第6期に区分し、各期ではより古いデータを利用した。第1期の受診者(2,321人、平均年齢65.5歳)を解析対象者とし、各期の視力と歩行のデータを用いた。第2期～第6期の該当者はそれぞれ1,476人、1,215人、963人、728人、527人であった。視力は7カテゴリー、歩行は9カテゴリーであった(表2と表3を参照)。第1期データを用いて、視力と歩行の各カテゴリーに対して、順位に基づくWilcoxonスコアを付けた。視力と歩行のスコアはいずれも0～100点の範囲で、第1期の全員の平均値が50点となる。第2期～第6期ごとに、視力と歩行データから、第1期とのスコアの差の平均を算定するとともに、対応のあるt検定で検定した。

#### (倫理面への配慮)

スモン患者検診データベース(個人情報を含まない)と過去の研究報告書のみを用いるため、個人情報保護に係る問題は生じない。本研究は藤田医科大学医学研究倫理審査委員会にて承認を受けた(承認日:平成29年1月23日)。

### C. 研究結果

#### 1. スモン患者検診データベースの概要

表1に、スモン患者検診データベースの概要を示す。同データベースは、1977年度以降の受診者(2003年度以降は同意あり)について、スモン患者検診データ(2017年度:266項目)が匿名化の上で、患者番号を用いて個人単位にリンケージされたものである。1977～2017年度の延べ人数は32,189人、実人数は3,840人であった。

1988年度以降(2017年度まで30年間)のデータベースでは、検診項目が同一で、個人単位の縦断的解析が可能である。1988～2017年度の延べ人数は28,206人、実人数は3,424人であった。

図1に、スモン患者検診データベースの全受診者(3,840人)、および、スモン調査研究協議会による第1回と第2回の全国調査の患者(9,249人)における1970年時点の年齢分布を示す。同データベースの受診者数は全国調査の患者数に比べて、全年齢では42%、0～59歳では52%であった。

#### 2. スモン患者検診データベースの解析

図2に、年度別、スモン患者検診データベースの受診者数と受診率を示す。受診者数は

1990年度の1,205人からほぼ単調に減少し、2017年度で569人であった。過去3年間にスモン患者検診を受診した実人数は1990年度の1,972人から2017年度の804人までほぼ単調に減少した。受診率は1990年度の27%から上昇し、2017年度で43%であった。3年間の実受診率は1988～1990年度の42%から上昇し、2015～2017年度で53%であった。

図3に、スモン患者検診の受診率の推移を示す。2008～2017年度の受診率をみると、全体が上昇傾向、継続者(新規者を除く)がやや上昇傾向、継続者(新規者と新規訪問を除く)が低下傾向であった。受診率の推移の傾きはそれぞれ、10年で4.8%、1.1%、-0.9%と推定された。

表2と表3に、第1期の受診者、および、スモン調査研究協議会による第1回と第2回の全国調査の患者における、それぞれ視力状況と歩行状況を示す。受診者の第1期の視力状況を見ると、「ほとんど正常」と「新聞の細かい字もなんとか読める」の合計が60%、「全盲」が2%、それ以外が38%であった。全国調査の患者の視力状況は「正常」が75%、「低下」が22%、「全盲」が3%であった。受診者の第1期の歩行状況を見ると、「ふつう」と「独歩:やや不安定」の合計が39%、「車椅子(自分で操作)」と「不能」の合計が10%、それ以外が51%であった。全国調査の患者の歩行状況は「ほぼ正常～正常」が55%、「かろうじて可」が31%、「不能」が14%であった。

図4に、受診者の視力・歩行状況の推移の解析結果として、集団の差と個人の差を示す。ここで、たとえば、第1期(対象者2,321人)と第6期(対象者527人)において、集団の差は2,321人の第1期スコアと527人の第6期スコアの差の平均を、個人の差は527人の第1期と第6期のスコアの差の平均を指す。視力と歩行、集団の差と個人の差のいずれも第1期とのスコアの差の平均は、第2期～第6期の順に低下が大きく、また、個人の差が集団の差よりも低下が大きかった。個人の差は第2期～第6期とも有意であった。第6期と第1期のスコアの差の平均をみると、視力では集団の差が-5.6と個人の差が-10.6、歩行では集団の差が-12.6と個人の差が-22.1であった。個人の差において、歩行の低下が視力の低下より大きい傾向であった。

#### D. 考察

スモン患者の現状と動向を正確に把握する上で、スモン患者検診について、受診率を向上しつつ継続・拡充するとともに、そのデータを適切な形で整備・保管し、有効に活用することが重要である。スモン患者検診データベースは、長年に渡るスモン患者検診データを、個人単位にリンケージしたものである。これにより、スモン患者における検診結果の経年変化を個人単位に縦断的に解析することができる。実際に、毎年度、スモン研究班での研究に利用されている。今後ともデータベースの維持管理・拡充とその活用を進めることが重要であろう。

スモン患者検診を1回でも受診した者は、スモン調査研究協議会の第1回と第2回の全国調査の患者数と比較すると、42% (1970年時点の0~59歳で52%) に相当した。この全国調査がスモン患者をすべて把握しているわけでないが、スモン患者の多くがスモン患者検診を受診したとみてよい。また、受診者数は年度とともに減少しているものの、健康管理手当受給者数と比較すると、受診率は上昇傾向であった。2017年度の受診率は43%、2015~2017年度の実受診率は53%であった。健康管理手当受給者数は厳密にはスモン患者検診の対象者数と同一でないものの、おおよそ対応していると考えられる。したがって、スモン患者検診結果によって、1990年度以降のスモン患者全体の病状とその変化をある程度把握できると考えられ、また、最近にはその把握がより向上していると示唆される。

スモン患者検診データベースに基づいて、最近10年間(2008~2017年度)における受診率の推移を解析した。全体の上昇傾向に対して、継続者(新規者を除く)はやや上昇傾向、継続者(新規者と新規訪問を除く)は低下傾向であり、その傾きはそれぞれ10年で4.8%、1.1%、-0.9%と推定された。スモン患者の受診者は視力や歩行の障害の悪化などに伴って、集団検診の受診が難しくなり、その受診率は新規に訪問検診を導入しなければ10年で0.9%低下すると見積もられた。それと比べて、実際の受診率は10年で5.7%(=4.8%+0.9%)高く、その中で、訪問検診の導入分が2.0%増、新規の受診者分が3.7%増と見積もられた。スモン患者検診において、最近、訪問検診の拡充、新規の受診者の獲得の対策が全国で重点的に取り組まれており、この対策が受診率の向上に大きく寄与してい

ると考えられる。

スモンの特徴的な症状として、視力と歩行の障害が挙げられる。スモン患者検診受診者において、検診の本格実施当初1988~1992年度の結果をみると、多くに視力と歩行の障害があり、また、一部には全盲や歩行不能が見られた。第1回と第2回の全国調査とは分類が異なり、正確な比較ができないものの、スモン患者検診受診者における1990年頃の視力と歩行の障害の状況は、1970年頃のスモン患者全体の分布と同程度あるいはやや悪化の傾向のように思われた。

視力と歩行の経年変化について、横断的解析による集団の差は、縦断的解析による個人の差と比べて、悪化の程度が著しく小さかった。視力と歩行では、より悪い状態の受診者がその後の検診受診を中止する傾向が強いため、横断的解析は本来の悪化程度を著しく過小評価すると示唆される。スモン患者の動向について、スモン患者検診データに基づいて観察する場合、歩行や視力などでは、横断的解析でなく、縦断的解析の適用がより適切と考えられ、スモン患者検診データベースの有用性が示唆される。

スモン患者検診データベースに基づく縦断的解析による経年変化をみると、視力と歩行状況は年度とともに、いずれも悪化傾向であり、歩行状況の悪化がより大きい傾向であった。スモン患者の多くは下肢筋力の低下が著しいが、高齢化に伴ってさらに悪化が進んでいると示唆され、また、歩行障害への支援対策の重要性がより大きいと考えられる。

なお、本研究で参照したスモン調査研究協議会の1969~1971年度研究報告書は、スモン研究当初の貴重な記録であるため、「スモン研究班」ホームページ(<https://www.hosp.go.jp/~suzukaww/smon/>)のアーカイブに掲載される予定である。

#### E. 結論

スモン患者検診データベースとして、同検診受診者の全データが匿名化の上で、リンケージされている。1988~2017年度の30年間では検診項目が同一で、個人単位の縦断的解析が可能である(延べ人数:28,206人、実人数:3,424人)。同データベースに基づいて、スモン患者検診の受診率と受診者の視力・歩行状況の推移を解析した。今後ともデータベースの維持管理・拡充とその活用を進めることが重要であろう。

本研究は、平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「スモンに関する調査研究班」との共同研究である。スモン調査研究協議会の 1969～1971 年度研究報告書を参照した。同研究報告書をお借りした柳川 洋先生に深甚の謝意を表します。

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. スモン患者検診データベースの概要

<p>スモン患者検診データベースは、スモン研究班により、構築・更新されている。1977 年度以降の受診者（2003 年度以降は同意あり）について、スモン患者検診データ（2017 年度：266 項目）が匿名化の上で、患者番号を用いて個人単位にリンケージされている。</p> <p>1988 年度以降（2017 年度まで 30 年間）、検診項目は同一で、個人単位の縦断的解析が可能である。毎年度、スモン研究班の研究に利用されている。</p> <p>1977～2017 年度：延べ人数 32,189 人、実人数 3,840 人</p> <p>1988～2017 年度：延べ人数 28,206 人、実人数 3,424 人</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

表 2. スモン患者検診の受診者における 1988～1992 年度の視力状況

視力状況	スモン患者検診の 1988～1992年度 受診者数（％）		（参考） 視力の状況	第1回と第2回の 全国調査の 患者数（％） <sup>#</sup>	
	ほとんど正常	604		(26.0)	正常
新聞の細かい字もなんとか読める	795	(34.3)	低下	1,734	(21.8)
新聞の大見出しは読める	713	(30.7)	全盲	213	(2.7)
眼前指数弁	89	(3.8)	不明	1,303	
眼前（約10cm）手動弁	37	(1.6)	計	9,249	
明暗のみ	37	(1.6)			
全盲	46	(2.0)			
計	2,321	(100.0)			

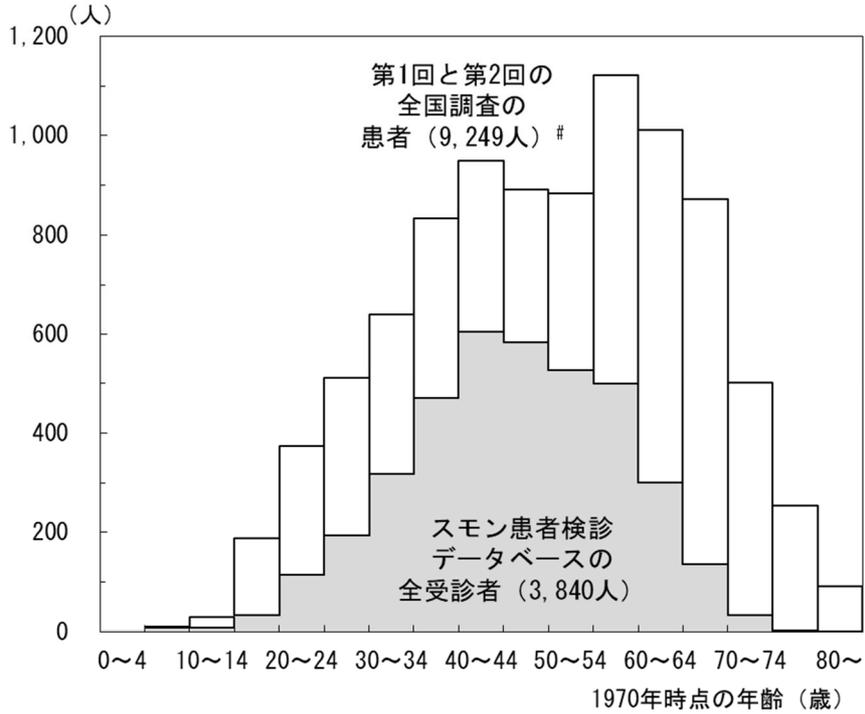
<sup>#</sup> スモン調査研究協議会．1972  
（ ）内は不明を除く割合。

表 3. スモン患者検診の受診者における 1988～1992 年度の歩行状況

歩行状況	スモン患者検診の 1988～1992年度 受診者数（％）		（参考） 歩行状況	第1回と第2回の 全国調査の 患者数（％） <sup>#</sup>	
	ふつう	214		(9.2)	ほぼ正常～正常
独歩：やや不安定	693	(29.9)	かろうじて可	2,526	(30.9)
独歩：かなり不安定	418	(18.0)	不能	1,144	(14.0)
一本杖	423	(18.2)	不明	1,071	
松葉杖	83	(3.6)	計	9,249	
つかまり歩き（歩行器など）	200	(8.6)			
要介助	60	(2.6)			
車椅子（自分で操作）	113	(4.9)			
不能	117	(5.0)			
計	2,321	(100.0)			

<sup>#</sup> スモン調査研究協議会．1972  
（ ）内は不明を除く割合。

図1. スモン患者検診の受診者における1970年時点の年齢分布



# スモン調査研究協議会. 1972

図2. 年度別、スモン患者検診の受診者数と受診率

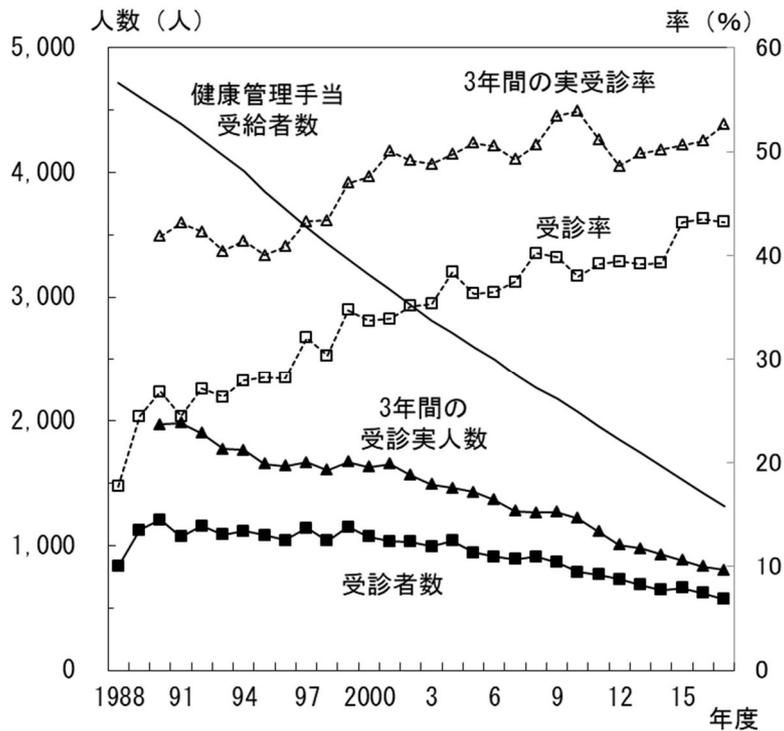


図 3. スモン患者検診の受診率の推移

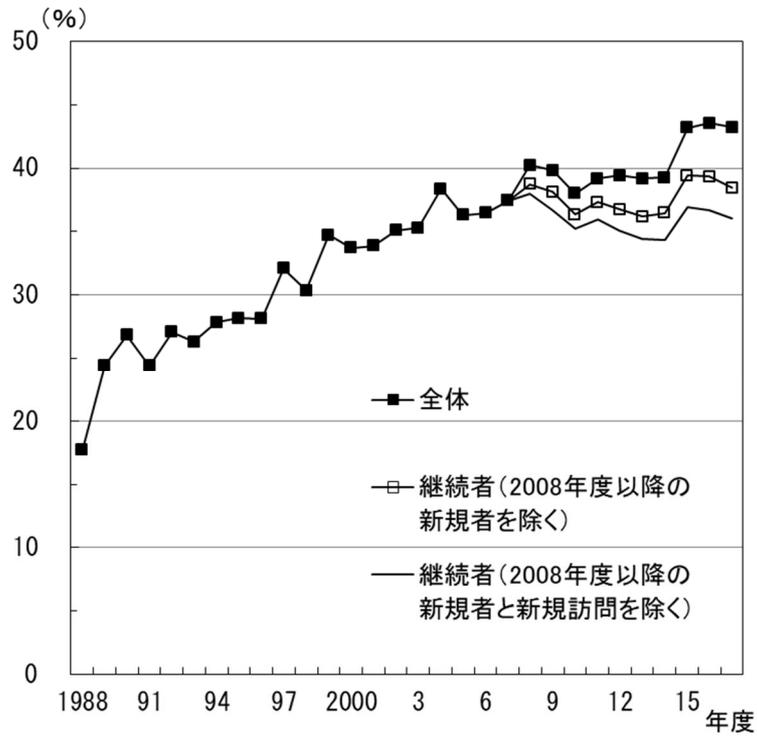
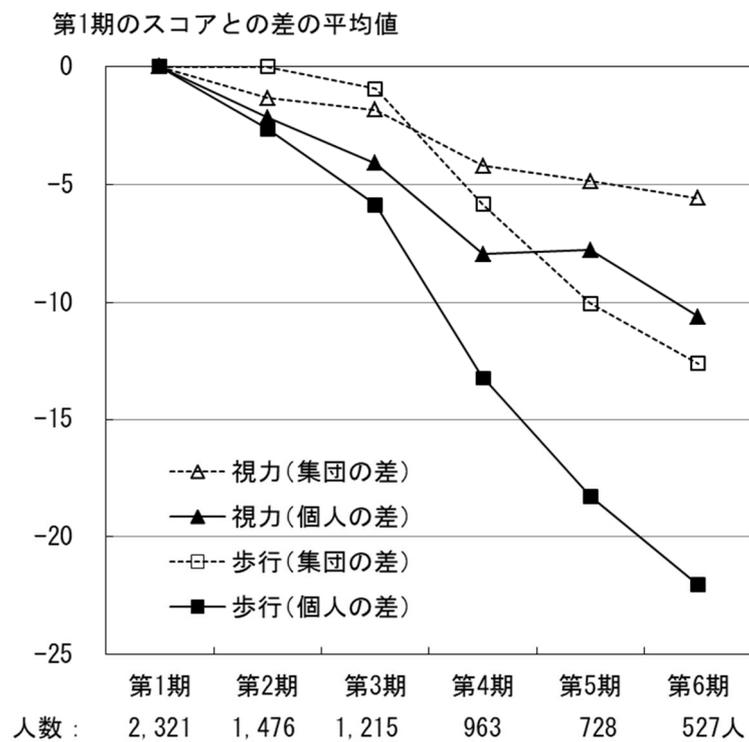


図 4. スモン患者検診の受診者における歩行・視力状況の推移



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

## IgG4 関連疾患に関する研究

研究協力者：石川秀樹（京都府立医科大学 分子標的癌予防医学）  
研究協力者：岡崎和一、内田一茂（関西医科大学内科学第3講座）

研究要旨：IgG4 関連疾患は、本邦より発信された新しい概念の疾患であり、免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。本疾患は「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」だけでなく、各臓器別に多数の診断基準があるため、診断基準ごとに全国頻度調査を実施することにした。まず、2018 年度は、患者数の多いミクリツ病の一次調査を実施した。複数臓器に罹患する患者もいるため、それらの重複率をどのように把握し、患者数の推定に用いるかなどの問題はあつたものの、現在、調査は順調に進行している。

### A．研究目的

IgG4 関連疾患は、本邦より発信された新しい概念の疾患であり、免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器としては脾臓、胆管、涙腺・唾液腺、中枢神経系、甲状腺、肺、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜、動脈、リンパ節、皮膚、乳腺などが知られている。病変が複数臓器におよび全身疾患としての特徴を有することが多いが、単一臓器病変の場合もある。自己免疫性膵炎や涙腺唾液腺炎（ミクリツ病）などが典型的疾患である。

本疾患の原因や予後、治療法などは未だ不明であるため、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。IgG4 関連疾患は指定難病に指定されており、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究（研究代表者：岡崎和一）」が平成 29 年度から発足している。この研究班では、疫学調査・診断基準・診療ガイドラインの策定にむけ、研究がすすめられている。これらの多施設共同研究班の疫学分野研究として本班との共同で研究を実施する。

### B．研究方法

本疾患の全国頻度調査の問題点として、「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」だけでなく、涙腺・眼窩・唾液腺、肺、硬化性胆管炎、自己免疫性膵炎、腎臓、大動脈・動脈・後腹膜線維症、自己免疫性肝炎などでは下記のように多数の臓器別診断基準があり、包括的診断基準だけでは、本疾患の全体像を把握することができないことがある。臓器により、対象科も呼吸器内科、腎臓内科、リウマチ・膠原病内科、循環器内科、内科、循環器外科、泌尿器科、耳鼻科、眼科など異なり、さらに特別階層施設も異なっている。

#### < 臓器別診断基準 >

- ・ IgG4 関連眼疾患の診断基準
- ・ IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準
- ・ IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012、IgG4-AIH 診断基準
- ・ IgG4 関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症の診断の指針
- ・ IgG4 関連腎臓病診療指針
- ・ ミクリツ病（涙腺、唾液腺）、リンパ節
- ・ 神経・内分泌（IgG4-肥厚性硬膜炎、甲状腺疾患、視床下部・下垂体炎）班会議での

## 診断基準案

この疾患特異性に合わせて、臓器別診断基準で算定した患者数を足し合わせる方法を実施することが中村班会議において決定した。そこで、まず、臓器別診断基準ごとに一次アンケート調査をおこなうことにした。

なお、自己免疫性膵炎の多くは IgG4 関連膵疾患であるが、自己免疫性膵炎については東北大学や膵臓学会が長年に渡り全国頻度調査を行い報告している。また、IgG4 関連硬化性胆管炎は、帝京大滝川班（難治性肝胆道疾患調査研究班）で原発性硬化性胆管炎と一緒に全国頻度調査を実施中である。そのため、これら膵と胆道系の 2 臓器以外の全国頻度調査を、診断基準ごとに行うこととした。

なお、IgG4 関連疾患は厚労省の指定難病になっているが、指定難病の認定要件はかなり厳しく、指定難病として臨床個人登録票に登録されている患者は、IgG4 関連疾患のごく一部と考えられ、全国頻度調査のデータとしては使用困難と考える。

### （倫理面への配慮）

試験計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を得て実施する。各医療施設に対するアンケートでは、一次調査は、患者数の把握のみを行い、二次調査では匿名化を行いじっしする。

論文化、学会発表においては、患者個人が同定できないような工夫を行う。

## C．研究結果

これらの調査を実施するため、IgG4 関連疾患の一次調査、二次調査の試験計画書を作成し主任研究者の所属施設である関西医科大学の倫理審査委員会の承認をえた。

まず、2018 年度は、疾患の多いミクリツ病について、一次調査を実施するため、特別階層施設および内科、耳鼻科、歯科口腔外科、リウマチ科について、3,041 施設の対象機関を抽出した。それらの施設に対して、一次調査のための書類を発送した。

現在、それらの施設からの返事を待っているところである。

2019 年度には、ミクリツ病の二次調査および、それ以外の診断基準による一次調査を実施する予定である。

## D．考察

IgG4 関連疾患は、まだ、疾患の全体像が不明な点の多い疾患であり、診断基準も複数あるため、全国頻度調査の実施は極めて困難であるが、本疾患は指定難病に認定されており、国の施策を実施するためには、頻度調査は不可欠である。

班会議での議論より、IgG4 関連疾患を 1 つの疾患とせず、診断基準ごとに別の疾患として全国調査を実施することになったが、複数の臓器に疾患を合併する患者もおり、その重複率が把握できないと、実数を把握することができない可能性がある。重複率については、二次調査にてある程度は把握する予定であるが、予算的に二次調査の実施が困難な可能性も考えられる。その場合には、本疾患を多数診療してる複数の代表的施設における重複率を把握することにより、全国頻度調査を推定することも考えられる。

本疾患の全体像把握のために、予算的には厳しい状況ではあるが、全国頻度調査を完遂することは重要である。

## E．結論

現在、厚労省の複数の班の共同研究により、IgG4 関連疾患の全国頻度調査が実施中である。この研究の成果は、今後の本疾患の行政施策、研究のために重要である。

## 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

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X線診断基準を満たさない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、「2017年の1年間（2017年1月1日～2017年12月31日）の全患者（入院・外来、新規・再来の総て）で疑い例を含む」を対象とし、AS及びnr-SpAの患者数を調査した。対象施設は、「整形外科・リウマチ科・小児科」の3科で、全国病院データをもとに、病床数により層化した。整形外科1108施設、リウマチ科289施設、小児科824施設を対象とし、全体として26.3%の抽出率(2221施設/8456)で調査を行った。2018年9月に調査を開始し、2019年2月26日時点で、整形外科620施設(56.0%)、リウマチ科143施設(49.5%)、小児科631施設(76.6%)で、全体では1394施設(62.8%)から回収を得た。報告患者数は、全体でAS1173人、nr-SpA333人であった。推計患者数(95%信頼区間)は、全体でAS3200人(2400-3900)、nr-SpA800人(530-1100)であった。2018年10月から二次調査を開始し、2019年2月26日時点で、二次調査の対象となる235施設のうち、116施設から回収を得ている(回収率49.4%)。今後は二次調査を解析予定である。

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、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。

本邦におけるASの正確な患者数の推計はできていない現状がある。さらに、ASに加えX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial AS: nr-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-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nr-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「2017年の1年間(2017年1月1日~2017年12月31日)の全患者(入院・外来、新規・再来の総て)で疑い例を含む」を対象とする。調査項目は、AS及びnr-SpAの患者数である。対象施設は、「整形外科・リウマチ科・小児科」の3科で、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、特別階層病院は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1108施設、リウマチ科が289施設、小児科が824施設である。全体として26.3%の抽出率(2221施設/8456施設)とする。二次調査では、一次調査で「患者

あり」と回答した診療科に対し、個人票を送付し、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。

本研究の実施にあたっては、自治医科大学倫理審査委員会および大阪大学倫理審査委員会の承認を得た。

## C．研究結果

一次調査:2018年9月に調査を開始し、2019年2月26日時点で、整形外科620施設(56.0%)、リウマチ科143施設(49.5%)、小児科631施設(76.6%)で、全体では1394施設(62.8%)から回収を得た。報告患者数は表1に示すように、全体でAS1173人、nr-SpA333人であった。抽出率と回収率をもとに、算出すると、推計患者数(95%信頼区間)は、全体でAS3200人(2400-3900)、nr-SpA800人(530-1100)であった(表2)。

二次調査:2018年10月から調査を開始し、2019年2月26日時点で、二次調査の対象となる235施設のうち、116施設から回収を得ている(回収率49.4%)。現在、二次調査のデータの入力作業を行っており、今後集計を行う予定である。

## D．考察

一次調査で推計された患者数はAS3200

人、nr-SpA800 人であったが、この数値についてこれまでの報告数と比較をする。AS の有病率は福田ら（1999 年）が SpA は推定有病率 0.0095% で、彼らの症例のうち AS は 68.3% を占めていたと報告し、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。また、AS は HLA-B27 との関連が指摘されている。日本人の HLA-B27 陽性者数は 0.3% で、これらのうち、AS 発症者は 10% 未満と推測される。よって、人口動態統計から得られた 15 歳から 65 歳までの日本人口 7600 万人と 65 歳以上 3500 万人の合計 1 億 1100 万人にこれらを換算すると、約 4400 人の患者数が推測される。今回の調査で得られた推計患者数は若干少ない。

今回の調査では、1 診療科で AS134 人、あるいは AS90 人と回答した施設がみられた。これらの施設はセカンドオピニオンとしての役割が多く、他施設との重複のため患者数不明として計算すると、全体の報告患者数は AS949 人、推計患者数 2800 人（2200-3500）となり、推計患者数は 400 人減少し、95% 信頼区間の幅も狭くなることが判明したが、その違いは極端ではない。

今後は二次調査の結果をもとに、臨床像の詳細について解析する予定である。

#### E．結論

全国疫学調査から AS3200 人、nr-SpA800 人と推計された。今後は二次調査から臨床像の詳細について解析を行う。

#### F．研究発表

##### 1．論文発表

なし

##### 2．学会発表

なし

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

#### 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 一次調査 対象施設数及び調査施設数と報告患者数

層	施設数		抽出率(%)	回収	回収率(%)	報告患者数		
	対象	調査				AS	nr-SpA	
整形外科	大学病院	130	130	100	93	71.5	469	119
	500床以上	250	250	100	145	58	71	20
	400~499床	264	211	79.9	117	55.5	62	6
	300~399床	437	173	39.6	100	57.8	19	3
	200~299床	543	107	19.7	64	59.8	26	15
	100~199床	1604	160	10	74	46.3	16	4
	99床以下	1576	77	4.9	27	35.1	2	0
	小計	4804	1108	23.1	620	56	665	167
リウマチ科	大学病院	54	54	100	32	59.3	281	102
	500床以上	76	76	100	37	48.7	120	24
	400~499床	68	54	79.4	30	55.6	40	11
	300~399床	89	34	38.2	13	38.2	21	9
	200~299床	115	22	19.1	10	45.5	8	3
	100~199床	328	32	9.8	14	43.8	3	0
	99床以下	294	14	4.8	4	28.6	4	0
	特別階層	3	3	100	3	100	17	5
小計	1027	289	28.1	143	49.5	494	154	
小児科	大学病院	132	132	100	105	79.5	9	11
	500床以上	218	218	100	183	83.9	0	1
	400~499床	228	181	79.4	137	75.7	1	0
	300~399床	344	134	39	99	73.9	0	0
	200~299床	332	63	19	49	77.8	4	0
	100~199床	656	62	9.5	41	66.1	0	0
	99床以下	715	34	4.8	17	50	0	0
	小計	2625	824	31.4	631	76.6	14	12
合計	8456	2221	26.3	1394	62.8	1173	333	

表2 推計患者数と標準誤差・95%信頼区間

層	推計患者数		標準誤差	患者数の95%信頼区間		標準誤差	患者数の95%信頼区間		
	AS	nr-SpA	AS			nr-SpA			
整形外科	大学病院	660	170	110	440	900	30	110	220
	500床以上	120	34	13	97	150	9	18	52
	400~499床	140	14	31	78	200	9	0	30
	300~399床	83	13	23	37	130	11	0	36
	200~299床	220	130	100	12	430	120	0	360
	100~199床	350	87	120	120	580	59	0	200
	99床以下	120	0	79	0	270			
	小計	1700	440	210	1300	2100	120	200	680
リウマチ科	大学病院	470	170	100	140	670	23	130	220
	500床以上	250	49	43	150	330	16	17	81
	400~499床	91	25	30	42	150	17	0	58
	300~399床	140	62	61	23	260	43	0	150
	200~299床	92	35	44	24	180	22	0	78
	100~199床	70	0	48	70	160			
	99床以下	290	0	250	290	790			
	特別階層	17	5	0	7	17	0	5	5
小計	1400	340	290	860	2000	58	230	460	
小児科	大学病院	11	14	2	8	15	3	8	20
	500床以上	0	1			0	0	0	2
	400~499床	2	0	1	0	4			
	300~399床	0	0						
	200~299床	27	0	25	0	76			
	100~199床	0	0						
	99床以下	0	0						
	小計	40	15	25	0	90	3	9	21
合計	3200	800	360	2400	3900	140	530	1100	

## 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 2011年1月～2017年12月の確定診断例集計結果

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

研究要旨：特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングシステムに1997年1月から2018年11月までに報告された新患症例5510例のうち、2011年1月から2017年12月に確定診断を受けた新患症例は1719例2815関節であった。今回の集計では新患症例の集計対象を、期間中毎年報告があった13施設からの報告例で、確定診断日から記入日までの期間が3年以内の新患症例928例1532関節に限定して、性、年齢、ステロイド全身投与歴、習慣飲酒歴について、確定診断年毎の分布の経年変化を、3年間隔の移動平均を用いて検討した。なお、習慣飲酒（3日/週以上かつ1合/日以上）については、2014年の調査票改定にともない必要な情報を収集できた2015年から2017年を集計の対象とした。

集計結果は以下の通りである。2011年から2017年にかけて、男女比は1.5から1.3に推移し明らかな経年変化は認めなかった。男性の確定診断時年齢は30歳代から40歳代の頻度が高かったが、近年、40歳代への集積が顕著になった。男性で、ステロイド全身投与歴を有するものは44%から52%に推移し、投与対象疾患として皮膚疾患の割合が4%から14%に増加した。また、2015年から2017年にかけて、男性で習慣飲酒歴を有するものは35%から43%に増加した。一方、女性の確定診断時年齢は2011年から2013年くらいまでは30歳代から60歳代にかけて広く分布したが、次第に40歳未満の割合が減少した。女性で、ステロイド全身投与歴を有するものは74%から87%に増加した。投与対象疾患として最も多い全身性エリテマトーデスは、期間中26%から30%の間を推移した。喘息および眼疾患は3%以下から8%に増加した。また、2015年から2017年にかけて、習慣飲酒歴を有するものは10%未満の一定の値を推移した。

以上の疫学特性の経年変化については今後の継続的な観察と検討が必要である。臨床的な所見として、ステロイド全身投与歴が有るものでは両側にOFNHをもつものの割合が、期間中一定して70%前後であった。

1997年から開始された定点モニタリングシステムの継続的な運用により、世界的にも貴重な特発性大腿骨頭壊死症の疫学データベースが構築されており、今後、経年調査の均質性の確保とデータの有効な利活用が必要と考える。なお、今回、記述疫学特性の経年変化への報告施設の増減の交絡を除外するため、期間中に毎年報告のあった施設に限定した集計を実施した。また、経年変化への年毎の誤差変動の影響を抑えるため、3年間隔の移動平均による平滑化を行った。より頑健な所見を得るために、今後もデータを集積し、集計方法の違いによる結果の差異について検討を重ねる必要がある。

## 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の全国調査により明らかにされている<sup>1）6）</sup>。しかしながら、記述疫学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（平成9年）に定点モニタリングシステムを開始し<sup>7）</sup>、難病疫学研究班が疫学的・技術的な支援を行いながら、ONFHの記述疫学を継続的に把握してきた。定点モニタリングシステムは、全国疫学調査の二次調査で収集可能な新患症例の情報の約40%をカバーすると推定されていることから<sup>8）</sup>、ONFHの記述疫学特性の経年変化を観察する上で、非常に有用な手法と考えられる。今回の集計の目的は、2011年1月から2017年12月に確定診断された新患症例について、確定診断年ごとの記述疫学特性の経年変化を検討することである。

## 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<sup>7）</sup>。1997年6月に本システムを開始し、1997年1月以降の症例について報告を得ている。現在はONFH調査研究班員が所属する約36施設（年により変動）が参加し、新患および手術症例の情報をデータベースに蓄積している。

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

2014年9月に調査票書式を改訂した<sup>9）</sup>。主な変更点は、下記の通りである。新患症例調査票では、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。手術症例調査票では、抜釘施行症例は報告不要とした。

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

さらに、記述疫学特性の経年変化への報告施設の増減の交絡を除外するため、期間中に毎年報告のあった施設に限定した集計を実施した。また、経年変化への年毎の誤差変動の影響を抑えるため、3年間隔の移動平均による平滑化を行った。

（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。

## 定点モニタリングシステム参加施設 一覧

施設名
秋田大学大学院医学系研究科
旭川医科大学
愛媛大学大学院医学研究科
大分大学医学部
大阪大学大学院医学系研究科
大阪市立大学大学院医学研究科
岡山大学大学院医学研究科
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
金沢医科大学
関西労災病院
九州大学大学院医学研究院
京都府立医科大学大学院医学研究科
久留米大学医療センター
神戸大学大学院医学研究科
独立行政法人大阪医療センター
佐賀大学医学部
札幌医科大学
昭和大学藤が丘病院
信州大学医学部
諏訪赤十字病院
千葉大学大学院医学研究院
東京大学大学院医学系研究科
東京医科大学
東京医科歯科大学

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
 名古屋大学大学院医学系研究科  
 弘前大学大学院医学研究科  
 広島大学大学院医学研究科  
 広島県立身障者リハビリテーションセンター  
 福岡大学大学院医学研究科  
 北海道大学大学院医学研究科  
 三重大学大学院医学系研究科  
 宮崎大学医学部  
 山形大学医学部  
 横浜市立大学大学院医学研究科  
 琉球大学大学院医学研究科

(2011年から2017年)

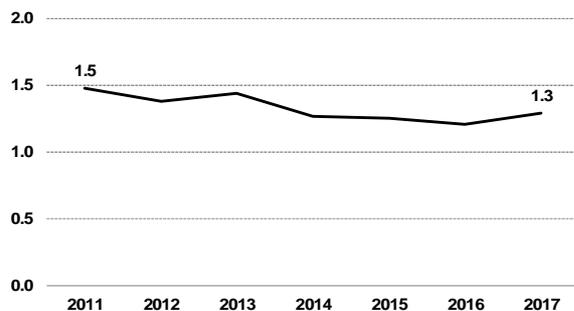
### C. 研究結果

2011年1月から2017年12月の期間に確定診断された新患症例は、1719例2815関節であった。同期間の症例のうち、確定診断日から記入日までの期間が3年以内の新患症例は1608例2628関節であった。毎年報告のあった13施設からの報告例に限定すると、新患症例は928例1532関節であった。以下、確定診断年別に集計した結果を述べる。

#### 1) 性別分布

男女比は2011年から2017年にかけて1.5から1.3を推移し、男性の割合が全期間で若干高く、集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった(A.1)。なお、性別が不明のものが1例あった。以下、男女別集計からこの1例は除外した。

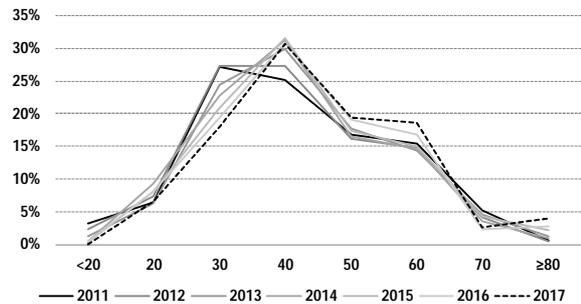
図 A.1 男女比



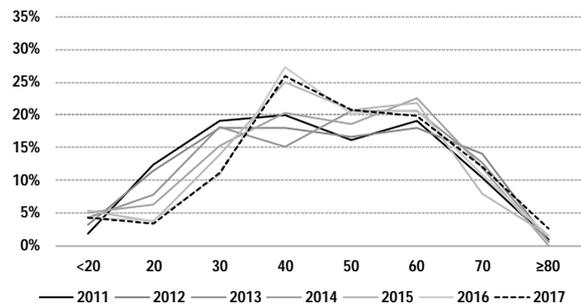
#### 2) 確定診断時の年齢分布

2011年から2017年にかけて、男性の確定診断時の年齢分布は、30歳代から40歳代の頻度が高かったが、近年、40歳代への集積が顕著になった。(A.2.1)。女性では30歳代から60歳代までなだらかに分布していたが、近年、しだいに40歳未満の割合が減少した。(A.2.2)。

図A.2.1 男性 確定診断時の年齢分布



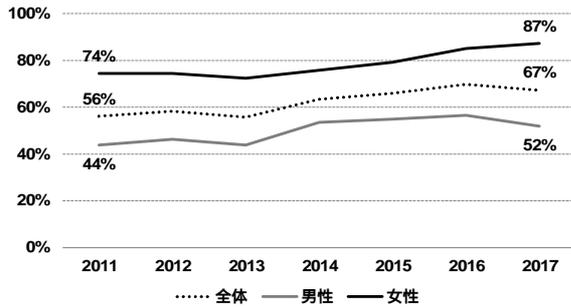
図A.2.2 女性 確定診断時の年齢分布



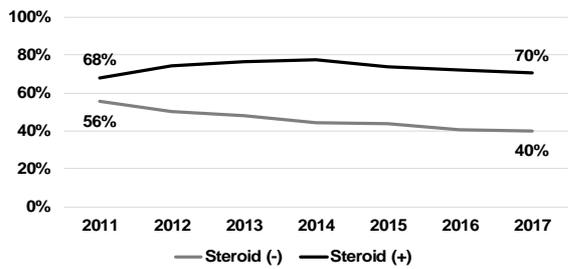
#### 3) ステロイド全身投与歴

ステロイド全身投与歴を有するものは、2011年から2017年にかけて、男性で44%から52%に、女性では74%から87%に増加傾向にあった(A.3.1)。ステロイド全身投与歴が有るものでは両側にONFHをもつものの割合が約70%と、期間中一定して高かった。一方で、ステロイド投与歴を持たないものでは、両側ONFH例が56%から40%に減少した(A.3.2)。

図A.3.1 ステロイド全身投与歴



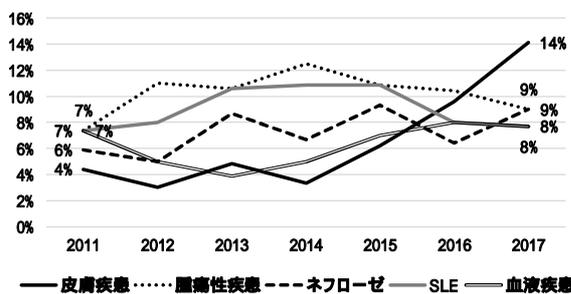
図A.3.2 ステロイド全身投与歴と両側ONFH



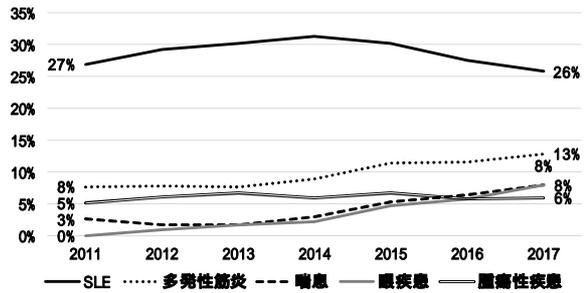
4) ステロイド全身投与の対象疾患

ステロイド全身投与歴をもつ症例における、投与対象疾患の割合を集計した。2017年において割合が高い上位5疾患を選択して、経年変化を図示した (A.4.1, A.4.2)。ステロイド全身投与歴をもつ男性における、2017年時点の投与対象疾患の割合は、皮膚疾患14%、腫瘍性疾患9%、ネフローゼ9%、全身性エリテマトーデス (SLE) 8%、血液疾患8%であった (A.4.1)。そのうち、皮膚疾患については2011年に4%であったものが2014年以降に急激な増加を示した。ステロイド全身投与歴をもつ女性における、2017年時点の投与対象疾患の割合は、SLE26%、多発性筋炎13%、喘息8%、眼疾患8%、腫瘍性疾患6%の順であった。SLEは期間中26%から30%の間を推移した。喘息および眼疾患は2011年には3%以下であったものが、2017年には8%に増加した (A.4.2)。

図A.4.1 男性 ステロイド全身投与の対象疾患



図A.4.2 女性 ステロイド全身投与の対象疾患



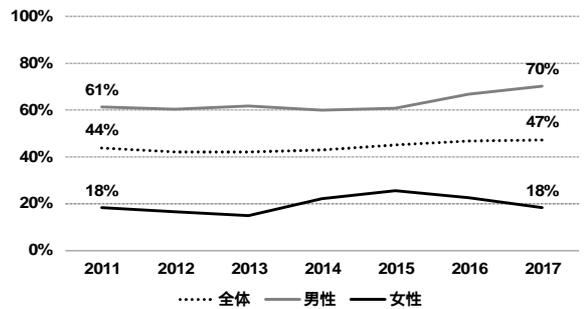
5) 習慣飲酒歴

調査票に主治医判断で「習慣飲酒歴あり」と報告された症例は、男性では2011年から2014年には約60%であったが、2015年以降2017年にかけて70%まで増加した。

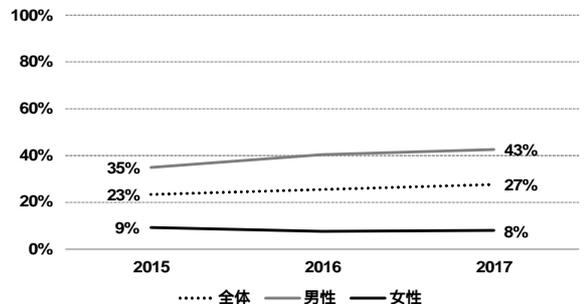
女性では20%前後を推移した (A.5.1)。

さらに、習慣飲酒を「週3日以上、かつ1日の飲酒量が1合 (エタノール換算値 20g) 以上」と定義した場合の分布を検討した。この定義は、わが国における国民健康栄養調査の集計時に用いられているものである。集計期間は飲酒頻度を調査項目に追加した2014年改定版の調査票を用いた症例のみで構成される2015年から2017年に限定した。男性では2015年から2017年にかけて35%から43%に増加した。一方、女性では約9%から8%を推移した (A.5.2)。

図A.5.1 習慣飲酒歴



図A.5.2 習慣飲酒歴 (3日/週以上かつ1合/日以上)



## D．考察

ONFH定点モニタリングシステムに登録されている2011年1月から2017年12月に確定診断された新患症例について集計を行った。

新患症例の性比については、対象期間中の明らかな経年変化は認めず、また、1997から2012年の報告症例の特性とほぼ一致していた<sup>10-18)</sup>。また、2013年の中間報告とも整合した<sup>19)</sup>。

次に述べる3点については、今後の変化について注視する必要があると考えられる。1点目として、男性の確定診断時の年齢分布は、30歳代から40歳代の頻度が高く、過去の報告とほぼ一致した傾向を示したものの、近年、40歳代への集積が顕著となった。女性では、2011年には30歳代から60歳代までなだらかに分布し、過去の報告とほぼ一致した傾向を示していたが、近年、しだいに40歳未満が減少した。なお、昨年度の報告では、報告年別に2011年から2017年の経年変化を検討した結果、今回の結果とは異なり、女性の新患症例における確定診断時の年齢分布が30歳代から40歳代と60歳代に2峰性を示した。

女性の確定診断時の年齢分布における40歳未満の減少については、女性のONFH新患症例の約80%がステロイド全身投与歴を有するものであること、ステロイド投与対象疾患のうちSLEは若年で発症する疾患であることから、ステロイド全身投与例（特にSLE患者）の40歳未満の減少が寄与していると期待された。しかし、これらの年齢分布を詳細に検討したところ、実際には、SLEに限らず40歳未満でステロイド投与疾患の診断を受けた症例が減少したことが、女性のONFH新患症例における40歳未満の減少に大きく寄与したと考えられた。（【付録】参照）。なお、40歳未満でステロイド投与疾患の診断を受ける症例においてONFHの発症が減少しているか否かについては、別途、ステロイド投与疾患患者を対象とした研究が必要である。

2点目として、ステロイド全身投与歴をもつものの割合は、男女ともに増加傾向にあった。2011年から2017年にかけて、男性で44%から52%に、女性では74%から87%に増加した。ステロイド全身投与歴をもつ男性における、投与対象疾患では、皮膚疾患の割合が2011年に4%であったものが2014年以降に急激な増加を示した。女性における投与対象疾患

ではSLEが最も多く、期間中26%から30%の間を推移した。また、喘息および眼疾患は2011年には3%以下であったものが、2017年には8%に増加した。これらステロイド対象疾患の割合の変動については、今後も継続的な観察と検討が必要と考える。また、難病法に基づく臨床個人調査票データ等が利用可能な疾患については、必要に応じ、それら統計における疾病分布の推移と比較することが考えられる。

3点目として、調査票に主治医判断で「習慣飲酒歴あり」と報告された症例は、男性では2011年から2014年には約60%であったが、2015年から2017年にかけて70%まで増加した。国民健康栄養調査における「習慣飲酒」の定義「週3日以上、かつ1日の飲酒量が1合（エタノール換算値 20g）以上」に該当する割合も、男性では2015年以降2017年にかけて35%から43%に増加した。2014年9月の調査票書式改訂によって、調査項目に飲酒頻度を追加したことで、国民健康栄養調査における「習慣飲酒」の定義を適用可能となった。習慣飲酒歴を有する症例の増加については、今後も継続的な観察と検討が必要と考える。また、必要に応じ、国民健康栄養調査等の公的統計における習慣飲酒歴をもつものの分布の推移と比較することが考えられる。

臨床的な特徴として、ステロイド全身投与歴が有るものでは両側にONFHをもつものの割合が、期間中一定して70%前後あった。

今回、記述疫学特性の経年変化への報告施設の増減の交絡を除外するため、期間中に毎年報告のあった施設に限定した集計を実施した。また、経年変化への年毎の誤差変動の影響を抑えるため、3年間隔の移動平均による平滑化を行った。より頑健な所見を得るために、今後もデータを集積し、集計方法の違いによる結果の差異について検討を重ねる必要がある。

## E．結論

ONFH 定点モニタリングシステムに登録されている2011年1月から2017年12月に確定診断された新患症例について集計を行った。男性の新患症例における確定診断時の年齢分布は、40歳代への集積が顕著となった。女性では40歳未満が減少した。ステロイド全身投与歴をもつものの割合は、男女ともに増加傾向にあった。ステロイド投与対象疾患では皮膚疾患が、男性において、2011年に4%であった

ものが2014年以降に急激な増加を示した。習慣飲酒歴を有する男性新患症例の割合が増加傾向にあった。これらの点については、今後の継続的な観察と検討が必要である。

臨床的な所見として、ステロイド全身投与歴が有るものでは両側にOFNHをもつものの割合が、期間中一定して70%前後あった。

1997年から開始された定点モニタリングシステムの継続的な運用により、世界的にも貴重な特発性大腿骨頭壊死症の疫学データベースが構築されており、今後、経年調査の均質性の確保とデータの有効な利活用が必要と考える。また、より頑健な所見を得るために、集計方法の違いによる結果の差異について検討を重ねる必要がある。

#### 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

##### 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，ほか：特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査成績．厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成7年度研究報告書，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, pp51-58, 1997.
- 5) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y: Nationwide Epidemiologic Survey of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Clin Orthop Relat Res 468: 2715 -2724, 2010.
- 6) 福島 若葉，坂井孝司，菅野伸彦，中村好一：特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査(一時調査結果および二次調査結果の進捗報告)．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27年度総括・分担研究報告書．pp. 9-27，2016．
- 7) 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年度報告所，175-177，1999．
- 8) 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．
- 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．pp. 32-37，2015．

- 10) 福島若葉, 田中隆, 廣田良夫, 竹下節子, ほか: 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, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一: 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 平成17年~19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予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成19年度総括・分担研究報告書, 18-25, 2008
- 12) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一: 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 新患者についての10年間の集計 . 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20年度総括・分担研究報告書, 14-21, 2009.
- 13) 武知茉莉亜, 小林真之, 福島若葉, 廣田良夫, 岩本幸英, 山本卓明, 本村悟朗: 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-平成20年の集計結果-平成21年度総括・分担研究報告書, 31-39, 2010
- 14) 高橋真治, 福島若葉, 武知茉莉亜, 廣田良夫, 岩本幸英, 山本卓明, 本村悟朗: 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-平成21年-22年の集計結果-平成22年度総括・分担研究報告書, 43-50, 2011
- 15) 高橋真治, 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 15年間(1997~2011年)の集計結果(新患例) . 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24年度総括・分担研究報告書. pp. 51-62, 2013.
- 16) 高橋真治, 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 15年間(1997~2011年)の集計結果(手術例) . 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24年度総括・分担研究報告書. pp. 63-70, 2013.
- 17) 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.
- 18) 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. pp. 53-60, 2014.
- 19) 小野優, 福島若葉, 坂井孝司, 菅野伸彦, 他: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 平成25年の集計結果 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模他施設研究, 平成26年度総括・分担研究報告書. pp. 23-31, 2015.

【付録】女性の確定診断時年齢分布の経年変化とその要因

ONFH新患症例の確定診断時年齢の分布を、確定診断年ごとに集計した結果、女性では30歳代から60歳代に広く分布していたが、近年、40歳未満の割合が減少した。女性のONFH新患症例の約80%がステロイド全身投与歴を有するものであること[本文図A.3.1]、ステロイド投与対象疾患のうち全身性エリテマトーデス(SLE)は若年で発症する疾患であることから、女性のONFH新患症例における40歳未満の減少には、ステロイド全身投与例(特にSLE患者)の40歳未満の減少が寄与していると期待された。

そこで、女性のONFH確定診断時の年齢分布(40歳未満・以上・データ欠損)を、ステロイド全身投与の有無ならびに投与開始年齢(40歳未満・以上・データ欠損)の間で比較した。さらに、ステロイド全身投与例を投与対象疾患(SLE・SLE以外)で層化し、同様の比較を行った。なお、投与開始年齢は、投与対象疾患の確定診断時年齢で代替した。また、割合の計算は、各集計の対象者数に占める、各カテゴリの割合として計算した。例えば、ステロイド全身投与疾患診断年齢(40歳未満・以上・データ欠損)×ONFH確定診断時年齢(40歳未満・以上・データ欠損)の集計では、3×3の9カテゴリの総和が100%となるように計算した。ただし、データ欠損例の割合は集計結果には表示しなかった。

女性ONFH新患症例の約80%を占めるステロイド全身投与ありの症例で、ONFH確定診断時年齢が40歳未満のもの割合に減少が認められた(2011年30% 2017年18%) [図1]。ステロイド投与年齢に着目すると、ステロイド全身投与ありの女性ONFH新患症例に占める、投与開始年齢40歳未満かつONFH確定年齢40歳未満ものの割合が経年的に減少した(38% 19%) [図2]。同様の傾向は、SLEであるか否かに関わらず認められた(SLE: 52% 42%; SLE以外: 33% 11%) [図3, 図4]。ただし、SLEの既往をもつものが女性ONFH新患に占める割合は22%と低いことから、女性ONFHの年齢分布に対する寄与は小さいと考えられた。

近年の女性の確定診断時の年齢分布における40歳未満の減少については、女性ONFH新患症例において、SLEに限らず40歳未満でステロイド投与疾患の診断を受けた症例が減少したことが大きく寄与したと考えられた。ただし、40歳未満でステロイド投与を受けたものにおいてONFHの

発症が減少しているか否かについては、別途、ステロイド投与疾患患者を対象とした研究が必要である。

図1 ス全身投与有無×ONFH診断年齢

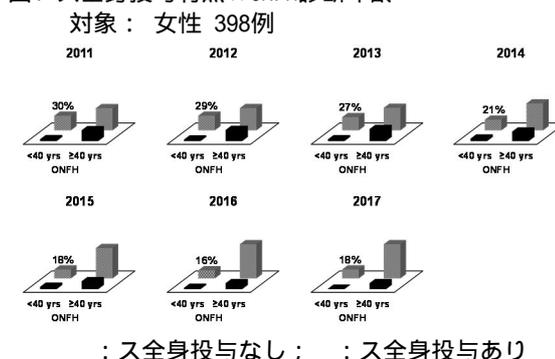


図2 ス疾患診断年齢×ONFH診断年齢

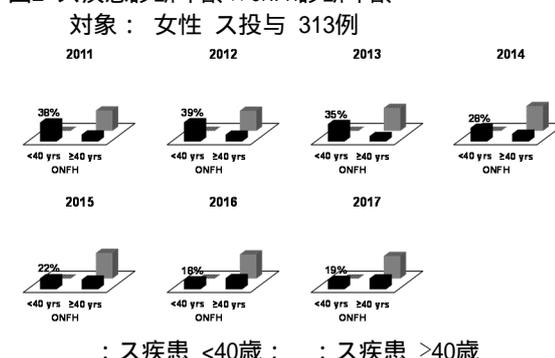


図3 SLE診断年齢×ONFH診断年齢

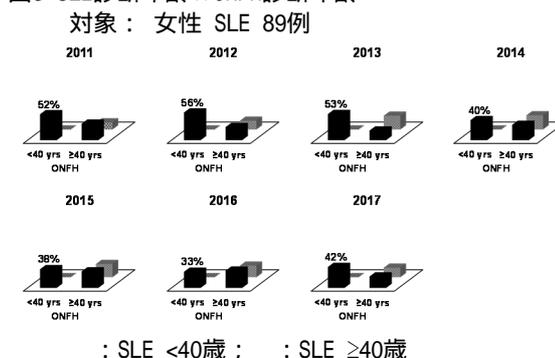
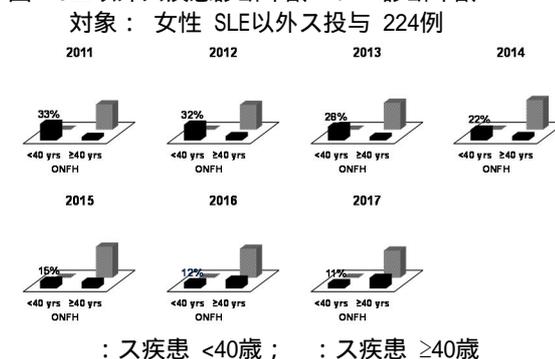


図4 SLE以外ス疾患診断年齢×ONFH診断年齢



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（獨協医科大学公衆衛生学講座）  
研究協力者：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（信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室）  
研究協力者：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」、「遅発性内リンパ水腫」の4つの指定難病を担当している。H30年10月、臨床班と疫学班の共同研究の形で、「アッシャー症候群」、「若年発症型両側性感音難聴」の全国疫学調査が「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）」に従って行われ、標準的な推計方法により患者数が推計された。

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」、「遅発性内リンパ水腫」の4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

今年度は、難治性聴覚障害に関する調査研究班と共同研究の形で、「アッシャー症候群」、「若年発症型両側性感音難聴」の全国疫学調査が、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）にしたがって実施された。さらに、調査結果を用いて、標準的な推計方法により患者数が推計された。

対象施設は「アッシャー症候群」では、眼科、耳鼻咽喉科であり、「若年発症型両側性感音難聴」では、耳鼻咽喉科とした。マニュアルに規定された抽出率を用いて、層化無作為抽出によって調査施設を選定した。

一次調査は、郵送法により各施設の患者数を調査し、全国の患者数を推計した。二次調

査は、一次調査で患者ありと回答した施設に対して、詳細情報を調査を実施しているところである。今後、二次調査の結果を用いて臨床実態の把握を行うとともに、全国の推計患者数に対して、重複報告例と不適格例の補正を行う予定である。

（倫理面への配慮）

「アッシャー症候群」、「若年発症型両側性感音難聴」の全国疫学調査の二次調査は「難知性聴覚障害に関する研究」として、信州大学医学部医学科の臨床研究として承認された（審査番号4314）。

C．研究結果

「アッシャー症候群」では、一次調査の調査施設数は1,631施設、回収施設数は1,161施設であり、回収率は71.2%であった。「アッシャー症候群」の推計患者数は513人（95%信頼区間360～666人）と算定された。「若年発症型両側性感音難聴」では、一次調査の調査施設数は784施設、回収施設数は592施設であり、回収率は75.5%であった。「若年発症型両側性感音難聴」の推計患者数は722人（95%信頼区間638～806人）と算定された。「アッシャー症候群」、「若年発症型両側

性感音難聴」の罹患者頻度と臨床実態の把握ための有用な情報が得られたと考えられる。

#### D．考察

聴覚障害は音声言語コミュニケーションの際に大きな障害となるため、日常生活や社会生活の質（QOL）の低下を引き起こし、長期に渡って生活面に支障を来すため、診断法・治療法の開発が期待されている重要な疾患のひとつである。しかし、原因や病態の異なる多くの疾患が混在しており、また、個別の疾患として見た場合には罹患者数は必ずしも多く無いため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されていない。また、その詳細な臨床像や自然経過に関しても必ずしも明らかとなっておらず、不明な点も多く、調査研究が必要不可欠な状況である。

厚生労働省「難治性聴覚障害に関する調査研究班」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」、「遅発性内リンパ水腫」の4つの指定難病を担当している。

今年度、「アッシャー症候群」、「若年発症型両側性感音難聴」の全国疫学調査が行われたが、様々な課題があった。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った。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法が無いことに加え、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った。

今後、二次調査の調査結果を用いて重複報告例と不適格例の補正が必要ではあるが、一次調査における回収率は、「アッシャー症候群」で71.2%、「若年発症型両側性感音難聴」で75.5%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、今回の調査で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。

#### E．結論

「アッシャー症候群」、「若年発症型両側性感音難聴」の全国疫学調査が「難治性聴覚障害に関する調査研究班」と本研究班の共同研究により実施された。一次調査の調査野結果から、推計患者数は「アッシャー症候群」では513人（95%信頼区間360～666人）、「若年発症型両側性感音難聴」では722人（95%信頼区間638～806人）と算定された。「アッシャー症候群」、「若年発症型両側性感音難聴」の罹患者頻度と臨床実態の把握ための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  
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

特発性大腿骨頭壊死症の地域分布：全国疫学調査データを用いた検討（中間報告）

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：谷 哲郎（大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学）  
共同研究者：坂井孝司（山口大学大学院医学系研究科整形外科学）  
共同研究者：安藤 渉（大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学）  
共同研究者：菅野伸彦（大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学）  
研究代表者：中村好一（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）

**研究要旨：**特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）の疾病頻度を都道府県別に算出して地域分布を検討し、地域偏在性と関連する因子を生態学的研究の手法で評価した。2015年実施のONFH全国疫学調査データ（調査対象年：2014年）を使用して、「患者の居住地」あるいは「患者が受療する医療機関の所在地」に基づく都道府県別ONFH発症率（2014年）を算出し、カテゴリー化してマッピングした。外部データとして、全国疫学調査の調査対象年とおおむね対応させた、(a)患者調査による都道府県別のSLE受療率、(b)国民生活基礎調査による都道府県別の習慣飲酒率・多量飲酒率、(c)国民生活基礎調査による都道府県別の喫煙率を用い、Spearmanの相関係数で都道府県別ONFH発症率との相関を評価した。ONFH発症率は都道府県間で最大約6～15倍の違いがあり、地域偏在性が示唆された。都道府県別ONFH発症率と外部データの相関は、習慣飲酒と喫煙を組み合わせた保有率との比較のみ、中程度かつ有意な相関を認めたが（ $r=0.42$ 、 $p=0.03$ ）、その他については弱い相関であった。次年度は、年齢調整などを行った上での詳細検討を進める予定である。

#### A．研究目的

本研究班では、特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）調査研究班と共同で、日本におけるONFHの記述疫学像を種々の手法で明らかにしてきた。特に、1990年代から10年毎に3回実施してきたONFH全国疫学調査では、全国受療患者数と全国新患者数を推定し、わが国におけるONFHの疾病負担とその年次推移を示した<sup>1-3)</sup>。一方、ONFH患者の地域分布はこれまで評価されていなかった。地域偏在性が示唆される場合は、その関連因子を検討することで、効果的な疾病予防施策の一助となる可能性がある。

本研究の目的は、(1) ONFHの疾病頻度を

都道府県別に算出して地域分布を明らかにすること、(2) 地域偏在性と関連する因子を生態学的研究の手法で検討することである。ONFHの疾病頻度については、予防施策に資するという点から、有病率ではなく、発症率を指標とすることにした。

#### B．研究方法

##### (1) 都道府県別ONFH発症率の算出

2015年に実施したONFH全国疫学調査のデータを使用した。当該調査では、前年の2014年1年間を調査対象年として、全国受療患者数が23,100人、年間有病率が人口10万

人あたり 18.2 であることを報告している。また、「新患」を「2014 年に ONFH で受療した患者のうち、同年(2014 年)に ONFH と確定診断された症例」と定義した場合、全国新患者数は 2,100 人、年間発症率は人口 10 万人あたり 1.7 であった<sup>2,3)</sup>。

本研究では、上記の疾病頻度のうち「2014 年の全国新患者数 2,100 人」を用いて、図 1 に示すフローにより、「患者の居住地」あるいは「患者が受療する医療機関の所在地」に基づく都道府県別 ONFH 発症率(2014 年)を算出し、カテゴリー化してマッピングした。

都道府県別 ONFH 発症率のカテゴリー化の際、ONFH 全国疫学調査・二次調査への回答率が 60%未満であった 19 都道府県は別カテゴリーに分類した。この理由は、回答率が低い都道府県で「二次調査への報告患者数 0 人」という例があり、図 1 に示すフローで算出すると当該都道府県における ONFH 発症率は「0」となってしまうものの、当該都道府県における ONFH 発症率が真に 0 であるのか、二次調査に回答しなかった診療科に ONFH 新患が受診していたのか、判断できないためである。残りの 28 都道府県については、算出した ONFH 発症率の 3 分位でカテゴリー化した。

## (2) 地域偏在性と関連する因子の情報

これまでの疫学研究により、ONFH の主要リスク因子として、ステロイド全身投与、飲酒、喫煙が報告されている<sup>4-7)</sup>。また、ステロイド全身投与の対象疾患として、全身性エリテマトーデス(SLE)が最多であることが示されている<sup>1-3, 8)</sup>。

上記の点をふまえ、外部データとして、全国疫学調査の調査対象年とおおむね対応させた、(a)患者調査による都道府県別の SLE 受療率(2014 年)、(b)国民生活基礎調査による都道府県別の習慣飲酒率・多量飲酒率(2013 年)、(c)国民生活基礎調査による都道府県別の喫煙率(2013 年)、を用いた。国民生活基礎調査では、飲酒・喫煙に関する質問を含む健康票は、毎年ではなく 3 年毎に用いられており、2014 年の調査では飲酒・喫煙の情報が収集されていない。そのため、当該情報を入手できる最も近い年として、2013 年のデータを分析した。なお、国民生活基礎調査における「習慣飲酒」は「週に 3 日以上、1 日 1 合以上の飲酒」、「多量飲酒」は「1 日平均 3 合以上の飲酒」と定義されている。

## (3) 統計解析

上記で得られた都道府県別の頻度の相関を、Spearman の相関係数で評価した。患者調査および国民生活基礎調査における「都道府県」はいずれも「患者あるいは住民の居住地」に基づく情報であることから、比較する都道府県別 ONFH 発症率は「患者の居住地」に基づくものとした。また、国民生活基礎調査による飲酒・喫煙の状況は 20 歳以上を対象に情報収集されていることから、20 歳以上の都道府県別 ONFH 発症率を再計算して比較した。

### (倫理面の配慮)

全国疫学調査の実施計画については、倫理委員会の承認を受けた(大阪大学での承認番号:14239、大阪市立大学での承認番号:2998)。

外部データとして使用した患者調査、国民生活基礎調査の情報は、厚生労働省に研究目的の利用を申請して入手したものである。

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 29 年 2 月 28 日一部改正)」では、「既に匿名化されている情報(特定の個人を識別することができないものであって、対応表が作成されていないものに限る)」に相当し、適用範囲にはあたらないことから、倫理面の配慮は要しない。

## C. 研究結果

### (1) 都道府県別 ONFH 発症率

ONFH 発症率(人口 10 万人あたり)は、都道府県間で最大約 6~15 倍の違いがあった。「患者の居住地」でみると、岩手県:0.35 vs. 石川県:5.38、「患者が受療する医療機関の所在地」でみると、三重県:0.56 vs. 福岡県:3.31。「患者の居住地」に基づく ONFH 発症率と比べて、「患者が受療する医療機関の所在地」に基づく発症率は、首都圏で高い傾向にあった。また、「患者の居住地」「患者が受療する医療機関の所在地」のどちらでみても、ONFH 発症率が相対的に高かった都道府県は、福岡県、宮崎県、佐賀県、山口県、島根県、石川県であり、視覚的には九州地方・中国地方に集積していた(図 2)。

### (2) 都道府県別 ONFH 発症率と外部データの相関

表に相関係数と p 値の一覧を示す。習慣飲酒と喫煙を組み合わせた保有率との比較のみ、中程度かつ有意な相関を認めた( $r=0.42$ 、

p=0.03)。その他については弱い相関であった。

#### D．考察

本研究では、ONFHの発症率を都道府県別に算出し、地域分布を明らかにした。使用するデータソースとしては全国疫学調査を採用したが、これまで研究班で実施してきたONFH定点モニタリングシステム、行政資料である臨床調査個人票データと比べて、全国におけるONFHの疫学像を代表する情報として最も適切であると考えた。本研究の結果、ONFH発症率は都道府県間で最大約6～15倍の違いがあり、地域偏在性が示唆された。

過去の分析疫学研究により、ONFHの主要リスク因子として、ステロイド全身投与、飲酒、喫煙が報告されている。本研究では、これら主要リスク因子を考慮した外部データと都道府県別ONFH発症率の相関を評価したが、いずれも高くなかった。高い相関を認めなかった理由として、本検討手法が観察単位を集団（都道府県）とする生態学的研究であるため、観察単位を個人とする分析疫学研究の結果とは必ずしも一致しないという現象（生態学的錯誤）を反映したと考えられる。また、SLE有病率については、ONFHの主要リスク因子である「ステロイド全身投与」の一部のみ反映しているに過ぎない。さらに、臨床的には、SLE患者におけるONFH発症はステロイド投与開始後数か月で出現すると報告されている。すなわち、本研究の外部データとして使用すべきは、SLEの有病率ではなく罹患率（発症率）であるが、行政データとしての入手は難しい状況である。

いずれの外部データについても、地域偏在性により言及するためには、都道府県人口の年齢構成の違いを考慮した年齢調整が必要であろう。また、都道府県別ONFH発症率との比較を男女別に行うことで、より鮮明な結果が得られるかもしれない。

#### E．結論

ONFH発症には地域偏在性がある可能性が示唆された。その偏在を説明する因子として、ONFHの主要リスク因子である飲酒、喫煙、ステロイド全身投与歴の投与対象の主疾患であるSLEなどの保有率・有病率との関連を生態学的研究で評価したが、相関は高くなかった。

次年度は、年齢調整などを行った上で、よ

り詳細な検討を進める予定である。

#### （参考文献）

- 1) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi Akiko, Nagai M, Hirota Y. Nationwide Epidemiologic Survey of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Clin Orthop Relat Res. 2010;468:2715-2724.
- 2) 福島若葉, 坂井孝司, 菅野伸彦, 中村好一. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究 平成28年度総括・分担研究報告書, pp32-52, 2017.
- 3) Fukushima W. Descriptive and analytic epidemiology of idiopathic osteonecrosis of the femoral head in Japan. In: Washio M, Kobashi G, editors. Epidemiological Studies of Specified Rare and Intractable Disease. Springer, pp33-45, 2018.
- 4) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, Sugioka Y. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Am J Epidemiol. 1993;137(5):530-8.
- 5) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, Kubo T, Hirota Y; Idiopathic ONF Multicenter Case-Control Study Group. Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a nationwide multicenter case-control study in Japan. J Orthop Sci. 2010;15(2):185-91.
- 6) Takahashi S, Fukushima W, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y, Nakamura H. Pronounced risk of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head among cigarette smokers who have never used oral corticosteroids: a multicenter case-control study in Japan. J Orthop Sci. 2012;17(6):730-6.
- 7) Fukushima W, Yamamoto T, Takahashi S, Sakaguchi M, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y; Idiopathic ONFH Multicenter Case-Control Study. The effect of alcohol intake and the use of oral corticosteroids on the risk of idiopathic osteonecrosis of the

femoral head: a case-control study in Japan.  
Bone Joint J. 2013;95-B(3):320-5.

- 8) Takahashi S, Fukushima W, Yamamoto T, Iwamoto Y, Kubo T, Sugano N, Hirota Y; Japanese Sentinel Monitoring Study Group for Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Temporal Trends in Characteristics of Newly Diagnosed Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head From 1997 to 2011: A Hospital-Based Sentinel Monitoring System in Japan. J Epidemiol. 2015;25(6):437-44.

#### F . 研究発表

1 . 論文発表  
なし

2 . 学会発表  
なし

#### G . 知的財産権の出願・登録状況 ( 予定を含む )

1 . 特許取得  
なし

2 . 実用新案登録  
なし

3 . その他  
なし

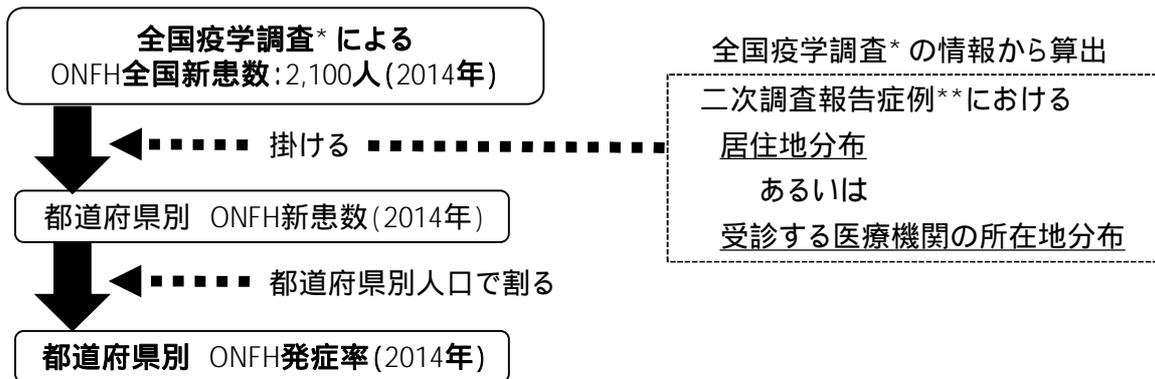


図1. 「患者の居住地」あるいは「患者が受診する医療機関の所在地」に基づく都道府県別 ONFH 発症率の推計フロー.

\* 出典：文献番号 2. \*\* 精度の点から、二次調査に報告された全症例(確定診断年：2012～2014年)を用いた.

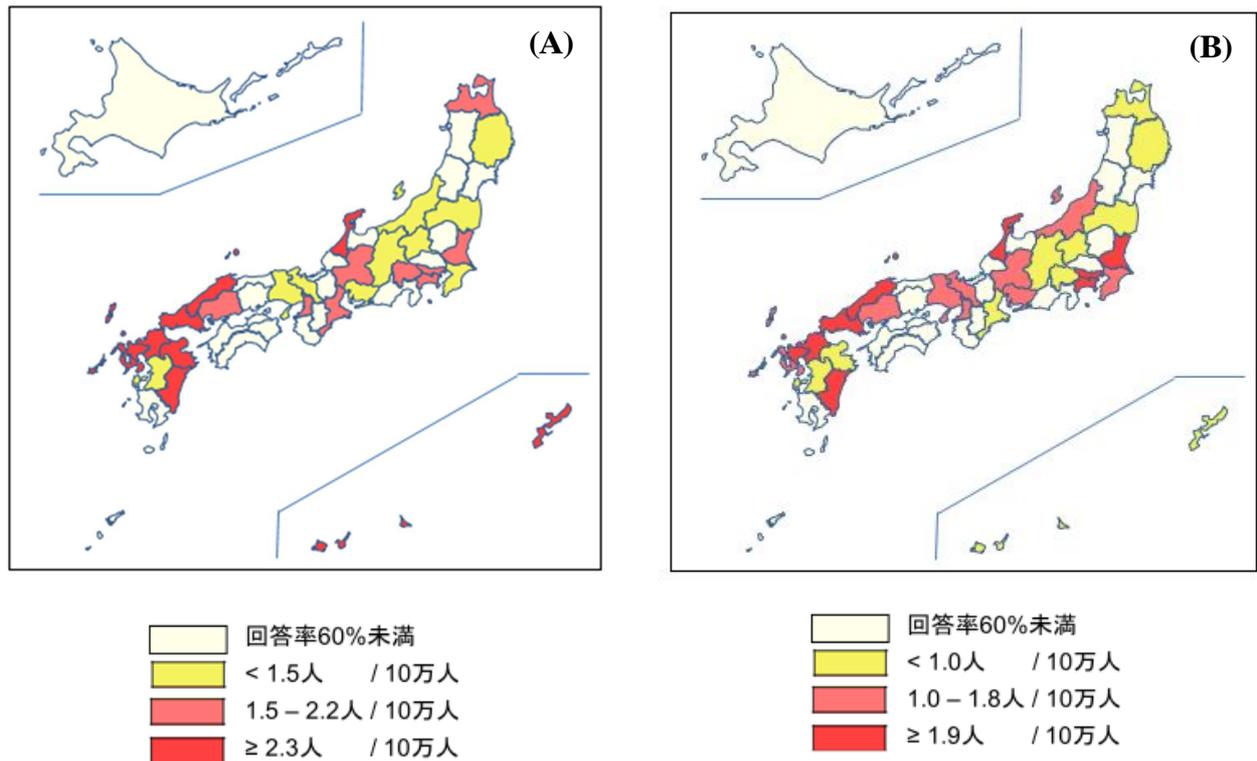


図2. (A)「患者の居住地」および(B)「患者が受診する医療機関の所在地」に基づく都道府県別 ONFH 発症率

表. 「患者の居住地」に基づく都道府県別 ONFH 発症率と、ONFH の主要リスク因子を考慮した都道府県別有病率・保有率との相関

都道府県別有病率・保有率*	「患者の居住地」に基づく 都道府県別 ONFH 発症率との相関
全身性エリテマトーデス有病率	$r = -0.09$ ( $p=0.62$ )
習慣飲酒率	$r = -0.01$ ( $p=0.92$ )
多量飲酒率	$r = -0.15$ ( $p=0.42$ )
喫煙率	$r = 0.35$ ( $p=0.07$ )
習慣飲酒 × 喫煙率	$r = 0.42$ ( $p=0.03$ )
多量飲酒 × 喫煙率	$r = 0.15$ ( $p=0.44$ )

\* 全身性エリテマトーデス有病率は患者調査 (2014 年)、その他は国民生活基礎調査 (2013 年) による。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（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：田中景子（愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学）  
研究協力者：木村映善（国立保健医療科学院）

研究要旨：我が国において、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している。

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、REDCap による疾病登録システムを自施設のサーバに自前システムとして構築した。

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）を収集している。

平成31年3月1日現在、91名の医師が疾病登録システムに登録し、この内64名が登録可能な状態にある。甲状腺クリーゼ患者17名の情報が登録されている。

### 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。

### 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ている。

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](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。平成 30 年 4 月 4 日付で和歌山県立医科大学の倫理審査委員会の承認を得た。

#### **C．研究結果**

平成 31 年 3 月 1 日現在、91 名の医師が疾病登録システムに登録し、この内 64 名が登録可能な状態にある。甲状腺クリーゼ患者 17 名の情報が登録されている。

#### **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始した。

#### **F．健康危険情報**

なし

#### **G．研究発表**

##### **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

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

## 重症筋無力症（MG）ならびにランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）の 全国疫学調査研究

研究協力者： 栗山長門<sup>1)</sup>（京都府立医科大学 地域保健医療疫学）

分担構成メンバー： 吉川弘明<sup>2)</sup>、岩佐和夫<sup>3)</sup>、村井弘之<sup>4)</sup>、酒井康成<sup>5)</sup>、野村芳子<sup>6)</sup>、中村幸志<sup>7)</sup>、長光玲央<sup>1)</sup>、尾崎悦子<sup>1)</sup>、渡邊能行<sup>1)</sup>、松井真<sup>8)</sup>、中村好一<sup>9)</sup>

1)京都府立医科大学地域保健医療疫学、2)金沢大学保健管理センター、3)金沢大学脳老化・神経病態学、4)国際医療福祉大学神経内科、5)九州大学成長発達医学（小児科学）、6)野村芳子小児神経学クリニック、7)北海道大学公衆衛生学、8)金沢医科大学神経内科、9)自治医科大学公衆衛生学

### 研究要旨：

【はじめに】 重症筋無力症(MG)の疫学調査は、過去に数回行われた経緯があり、直近の2006年の調査では、推計患者数は15100人、有病率は人口10万あたり11.8人と報告されている。一方、ランバート・イートン筋無力症候群(LEMS)については、いまだ推定患者数などについて十分な調査がなされていない。今回、我国におけるMGとLEMSの患者数と臨床像の実態を調べるため、1次調査、2次調査を経るかたちで、全国疫学調査を実施したので、現時点での調査結果を報告する。【方法】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3版」（難治性疾患政策研究事業難病疫学班）に従った。疾患の診断基準は、難治性疾患政策研究事業エビデンス班が2016年に改訂した新MG診断基準ならびに同班が2016年に策定したLEMS診断基準を用い、2017年1月1日から12月31日までの1年間におけるMGならびにLEMS推定受療患者数を調査した。調査対象診療科である神経内科、内科、小児科、呼吸器外科、心臓血管外科、外科、脳神経外科、眼科、耳鼻咽喉科の24792科（大学病院1079科、一般病院23682科、特別階層病院31科）から、7547科（抽出率30.4%）を抽出し、第一次調査を実施し、2708科より回答を得た（回答率35.9%）。1次調査依頼に関する資料は、2018年3月30日に発送し、4月25日締切りで回答を依頼した。【結果】2017年中の推定受療患者数は、MG：29210名（95%信頼区間：26030～32390）、LEMS：348名（95%信頼区間：247～449）であった。現在、2次調査の結果を集計解析中である。

### A．研究目的

免疫性神経疾患においては、厚生労働科研の免疫性神経疾患調査研究班において病態・病因の解明、治療方法の開発等が行われてきた。重症筋無力症（MG）は、指定難病の一つとして病因の解明や治療方法の検討がされており、MGに関する全国疫学調査は1973年、1987

年、2005年に実施されてきた。2006年の全国調査では、有病率は人口10万人あたり11.8人、推計患者数は15,100人という調査結果<sup>1)2)</sup>が出ている。

その後、MGの診断基準が、自己抗体測定 of 進歩を踏まえて改訂され、前回の調査から10年以上が経過した現在、再度、我国の最新の

MG患者の年間推定受療患者数や臨床像を把握することは意味があると思われる。

一方、神経筋接合部の免疫性神経疾患であるランバート・イートン筋無力症候群(LEMS)に関しては、全国疫学調査が実施された経緯はなく、指定難病にもなっていない。2016年度に定められたLEMSの診断基準を用いて、LEMSの疫学像と臨床的特徴を明らかにすることは重要である。

【目的】MGとLEMSについて、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、解析を行うことである。2017年の期間に上記疾患と診断されたMGならびにLEMS患者を全国調査し、診療情報(カルテに記載されている検査結果など)をもとに、疾患の病態などを明らかにする。今回、我々が実施したhospital-basedの全国調査の結果について、第1報を報告する。

## B．研究方法

今回の全国疫学調査は、「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の検証研究班(班長：松井真金沢医科大学神経内科教授)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(班長：中村好一自治医科大学公衆衛生学教授)の共同で実施した。

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3版」(難治性疾患政策研究事業難病疫学班)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、1次調査では、今回、2017年1月から12月までの診察した患者数を問い合わせた。1次調査はがきは、2018年3月30日に発送し、4月25日締め切りで回答を依頼した。2次調査は、1次調査で患者ありと回答した医療機関に、2次調査用紙を7月31日に発送し、

8月31日締め切りで回答を依頼した。登録したMGならびにLEMSの症例について、詳細な臨床疫学像を把握した。

### 調査対象の診療科、医療機関

対象診療科は、神経内科、内科、小児科、呼吸器外科、心臓血管外科、外科、脳神経外科、眼科、耳鼻咽喉科とした。対象診療科がある24792科(大学病院1079科、一般病院23682科、特別階層病院31科)から7547科(抽出率30.4%)を無作為に抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究に関して、「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の検証研究班」の本疾患調査リーダーである吉川先生の所属する金沢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

【結果】1次調査では、2708科(回収率35.9%)から回答を得た。2017年中の推定受療患者数は、MG：29210名(95%信頼区間：26030～32390)、LEMS：348名(95%信頼区間：247～449)であった。2次調査票は、この調査を主導して担当している金沢大学保健管理センターに送られ、現在集計中である。

## D．考察

我国におけるMGとLEMSの最新の患者数が、1次調査で明らかとなった。今後、2次調査の結果も含め、臨床的特徴などを順次分担して解析予定であり、病態も考慮した詳細な解析および考察などが待たれる。

また、本研究で得られたデータが、根本的なMGならびにLEMS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、社会に向けて情報発信され、活用されることが期待される。

## E．結論

重症筋無力症(MG)ならびにその関連疾患とされるイートン・ランバート症候群(LEMS)に関する全国疫学調査を実施し、全国の2017年中の推定受診患者数が明らかとなった。ま

だ、2次調査の解析途中であるが、今後、本疫学調査の結果から、MGならびにLEMSに関して、各病型別の特徴が明らかにして、これらの臨床背景の相違を疫学的に情報発信することが重要であると考えられる。

## **F．研究発表**

### **1．論文発表**

なし

### **2．学会発表**

2019年5月、日本神経学会総会（大阪）で第1報を発表予定。

## **G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）**

### **1．特許取得**

なし

### **2．実用新案登録**

なし

### **3．その他**

なし

## **H．参考文献**

- 1) 村井弘之, 山下夏美: 重症筋無力症の疫学  
厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究班臨床疫学調結果から . 脳21 11: 227-231, 2008
- 2) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, Nomura Y, Motomura M, Yoshikawa H, Nakamura Y, Kawaguchi N, Onodera H, Araga S, Isobe N, Nagai M, Kira J. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. J Neurol Sci. 305:97-102, 2011

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（1999-2018年データ）

- 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：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・放射線科学分野)  
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運動障害リハビリテーション  
分野(神経内科学))  
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・神経内科学)  
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・神経内科学)  
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学)  
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：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・脳神  
経内科)  
研究協力者：田村智英子(FMC 東京クリニック 医療情報・遺伝子カウンセリング部)  
研究協力者：高橋良輔 (京都大学大学院医学研究科 臨床神経学)

**研究要旨** 1999年4月～2018年7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3416人にのぼり、昨年度から231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3%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2018年7月までの期間中に得られた6763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3416人(昨年度から1年間で231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(昨年度から増加なし)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)

サーベイランスデータから発病者数の推移(棒グラフ)を示し、人口動態調査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2018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)

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1.8であり、サーベイランスが始まった1999年の罹

患率(0.7)と比べて約2倍以上に上昇している(図2)。この罹患率の上昇を詳細に分析するために、年齢階級別の罹患率を観察したところ、40歳代と50歳代の年齢層では罹患率がおおむね横ばいなのに対し、それより高い年齢層(60歳代、70歳代、80歳以上)では上昇する傾向が見られた。(図3)

### (病態分類別の特徴)

孤発性CJD(sCJD)は2620人(77%)、遺伝性プリオン病では、家族性CJD(fCJD)が549人(16%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(GSS)が135人(4%)、致死性家族性不眠症(FFI)が4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15人であった。(図4、表1)これらの15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)

全体のうち男が1483例(43%)、女が1933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)

病態分類別の発病時平均年齢(標準偏差)は、全体では69.1(11.0)歳であった。sCJD 69.6(9.8)歳やfCJD 72.5(11.5)歳が高齢発病なのに対して、GSS 55.0(10.3)歳やdCJD 57.7(16.2)歳は比較的若年発病であった。(表1、図7)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)

プリオン病の主要な症候と検査所見について表2と表3に示した。

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3に示す通り、家族性CJDの66%、GSSの86%でPSDを欠くことが観察された。

### (死亡者の特徴)

追跡調査を含めて現段階で2955人の死亡(昨年度より277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20.0(22.2)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17.0(16.1)ヶ月と最も短く、次いでdCJD 23.3(28.4)ヶ月、fCJD 25.2(26.2)ヶ月であった。GSSは70.2(49.4)ヶ月と最も長かった。

### (診断の確実性)

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%,86%,2%),GSS(12%,89%,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。(図10)

### (剖検率)

剖検実施率は全体で14%(死亡者2955人のうち407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。(表4)

### (dCJDの特徴)

現段階で91人(昨年度から増加なし)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5)。

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年であった(図11)。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)

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

わが国でプリオン病の発病者数および罹患率が上昇している背景には、プリオン病の患者が真に増加しているのではなく、全国の神経内科医の間でプリオン病の認知(recognition)が向上しているためと解釈するのが自然である<sup>4)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>2,3)</sup>。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<sup>5)</sup>。これまでの調査から得られた潜伏期間を併せて考えると（ピークは過ぎていると推測できるが）今後も国内で dCJD の患者が発病することが推察される。dCJD

の発病監視と追跡は、引き続き CJD サーベイランス委員会の重要な課題と言える。

#### E. 結論

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

#### [参考文献]

- 1) EUROCJD: <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>
- 2) THE NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT (NCJDRSU): <http://www.cjd.ed.ac.uk/surveillance>
- 3) National Prion Disease Pathology Surveillance Center: <http://case.edu/med/pathology/centers/npdpsc/>
- 4) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, et al. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan : 1999-2012 . J Epidemiol . 2015 ; 25 : 8-14 .
- 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（2018/4/1～2019/3/31 発表）

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

- 1) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 牧野伸子, 青山泰子, 松原優里, 浜口毅, 山田正仁, 水澤英洋. ヒトプリオン病における長期生存例の疫学的特徴. 第 29 回日本疫学会学術総会, 東京, 2 月 1 日, 2019 年.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

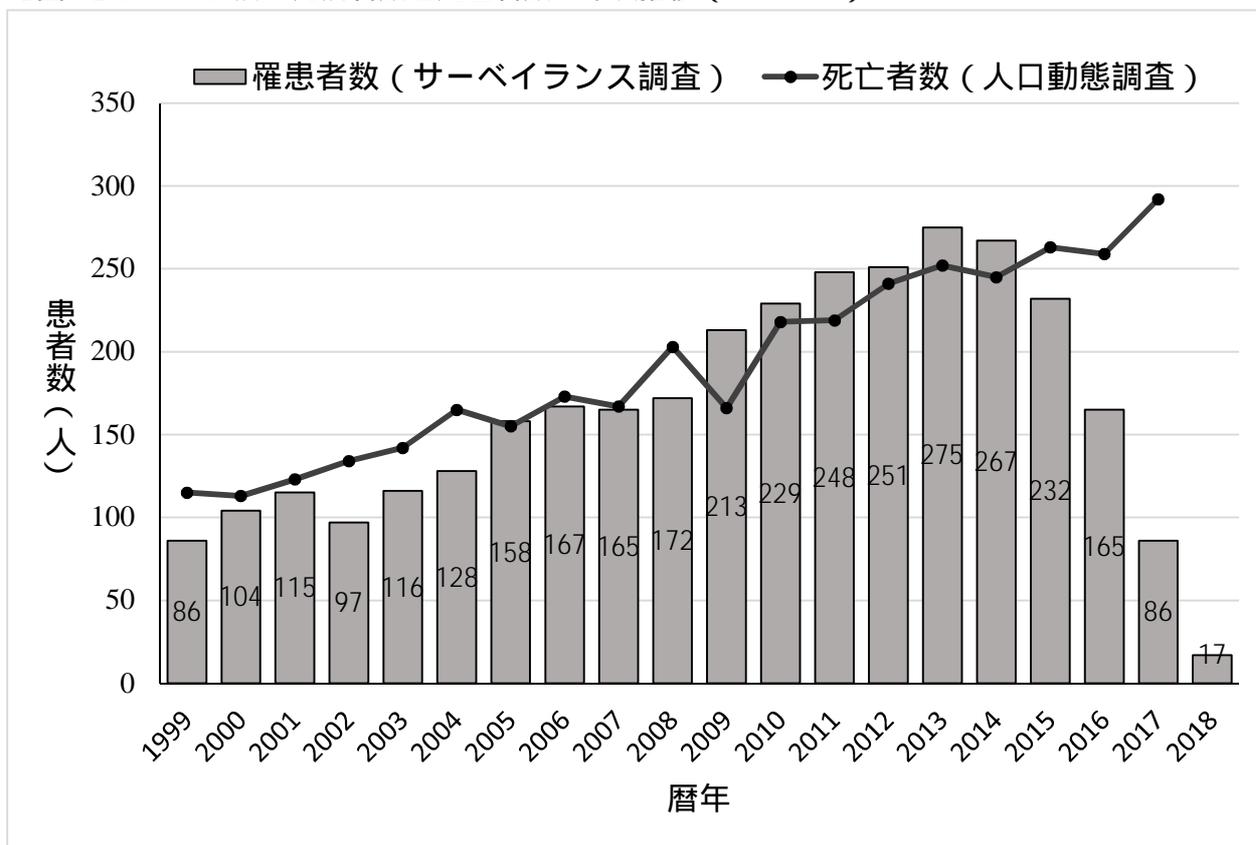
(予定を含む。)

1. 特許取得 なし

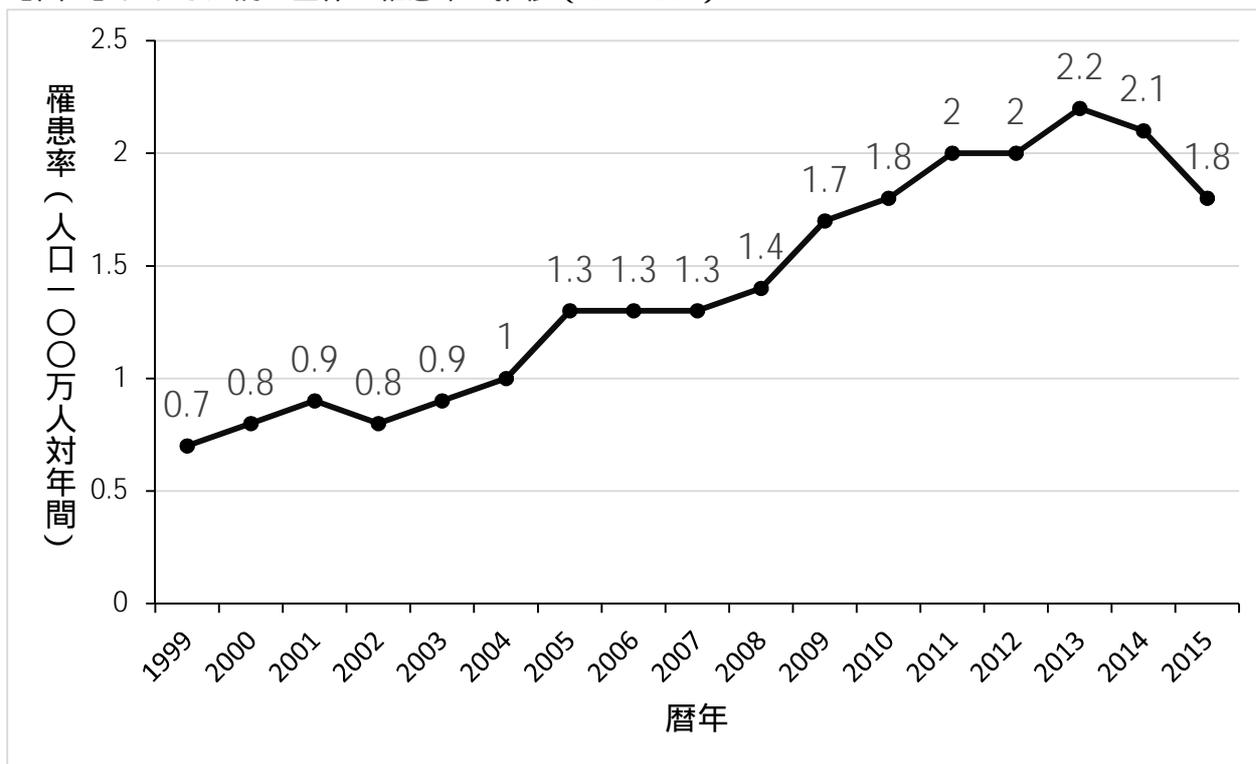
2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

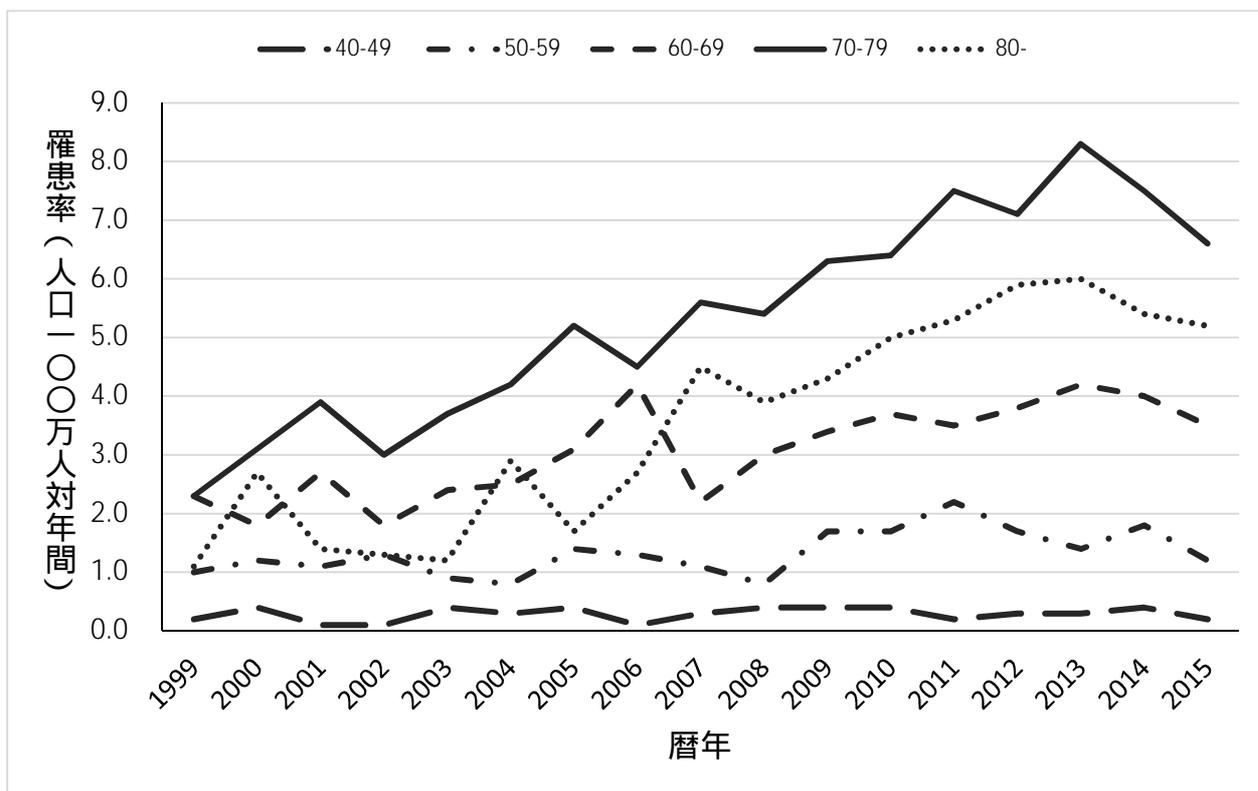
【図1】プリオン病：発病者数と死亡者数の年次推移 (n = 3416)



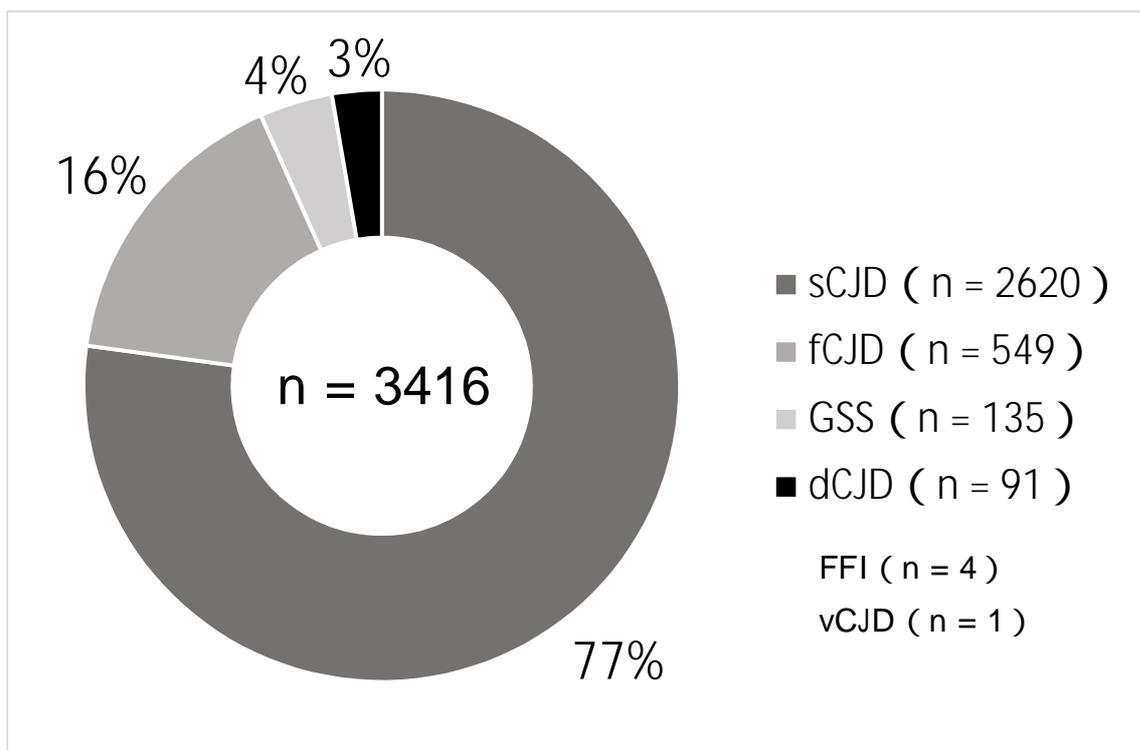
【図2】プリオン病：全体の罹患率の推移 (n = 3416)



【図3】プリオン病：年齢階級別罹患率の推移 (n = 3416)



【図4】プリオン病：病態分類別の分布 (n = 3416)



CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．sCJD：孤発性CJD．fCJD：家族性CJD．GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病．dCJD：硬膜移植歴を有するCJD．FFI：致死性家族性不眠症．vCJD：変異型CJD．

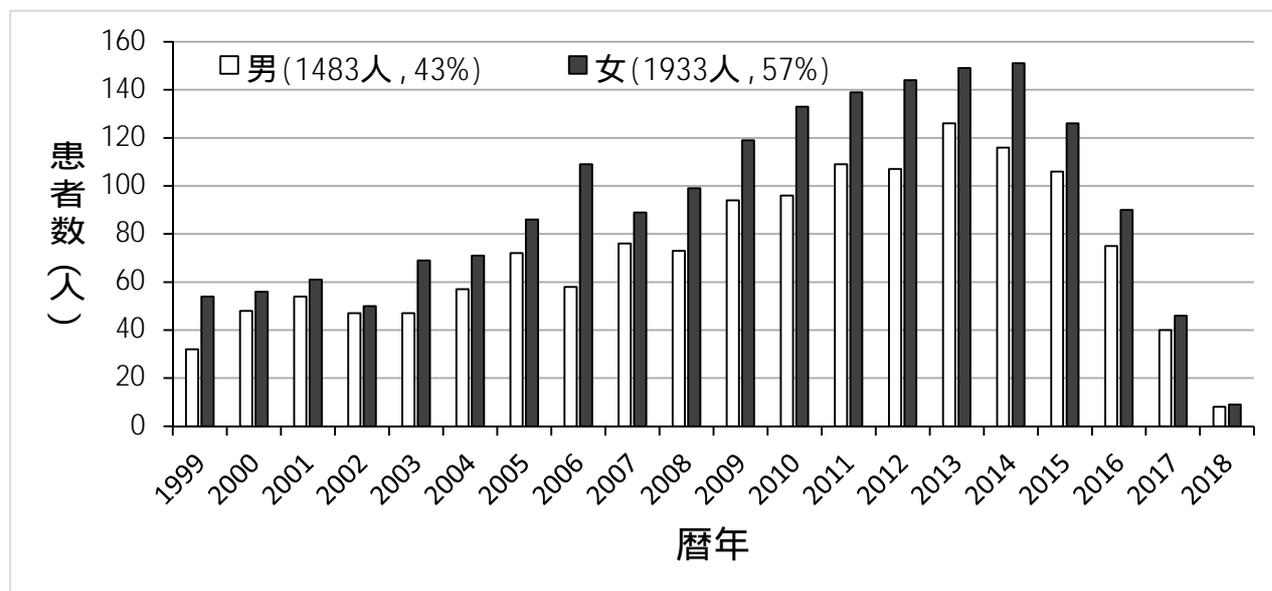
【表1】プリオン病：病態分類別の性発病時年齢分布（n = 3416）

	全患者	sCJD <sup>1)</sup>	vCJD	dCJD	fCJD <sup>2)</sup>	GSS	FFI	その他 <sup>3)</sup> 未分類 <sup>4)</sup>
<b>性</b>								
男	1483 ( 43 )	1142 ( 44 )	1	39 ( 43 )	225 ( 43 )	66 ( 49 )	3	7
女	1933 ( 57 )	1478 ( 56 )		52 ( 57 )	324 ( 57 )	69 ( 51 )	1	1
<b>年齢(歳)</b>								
10-19	4			2 ( 2 )	2 ( 0 )			
20-29	9 ( 0 )	1 ( 0 )		5 ( 5 )	1 ( 0 )	2 ( 1 )		
30-39	37 ( 1 )	14 ( 1 )		9 ( 10 )	2 ( 0 )	12 ( 9 )		
40-49	107 ( 3 )	62 ( 2 )	1	7 ( 8 )	16 ( 3 )	17 ( 13 )	1	1
50-59	443 ( 13 )	314 ( 12 )		20 ( 22 )	47 ( 9 )	58 ( 43 )	2	2
60-69	984 ( 29 )	800 ( 31 )		26 ( 29 )	115 ( 21 )	38 ( 28 )	1	4
70-79	1268 ( 37 )	1030 ( 39 )		20 ( 22 )	206 ( 38 )	7 ( 5 )		5
80-89	524 ( 15 )	377 ( 14 )		2 ( 2 )	143 ( 26 )			2
90-99	32	16 ( 1 )			16 ( 3 )			
不明	8	6			1			
<b>計</b>	3416 ( 100 )	2620 ( 100 )	1	91 ( 100 )	549 ( 100 )	3416 ( 100 )	4	1
	3416 ( 100 )	2620 ( 77 )	1	91 ( 3 )	549 ( 16 )	3416 ( 4 )	4	1
<b>平均(歳)</b>	69.1	69.6		57.7	72.5	55	54.5	
<b>標準偏差(歳)</b>	11.0	9.8		16.2	11.5	10.3	6.4	
<b>最年長(歳)</b>	95	95		81	93	75	61	
<b>最年少(歳)</b>	15	22		15	15	22	46	

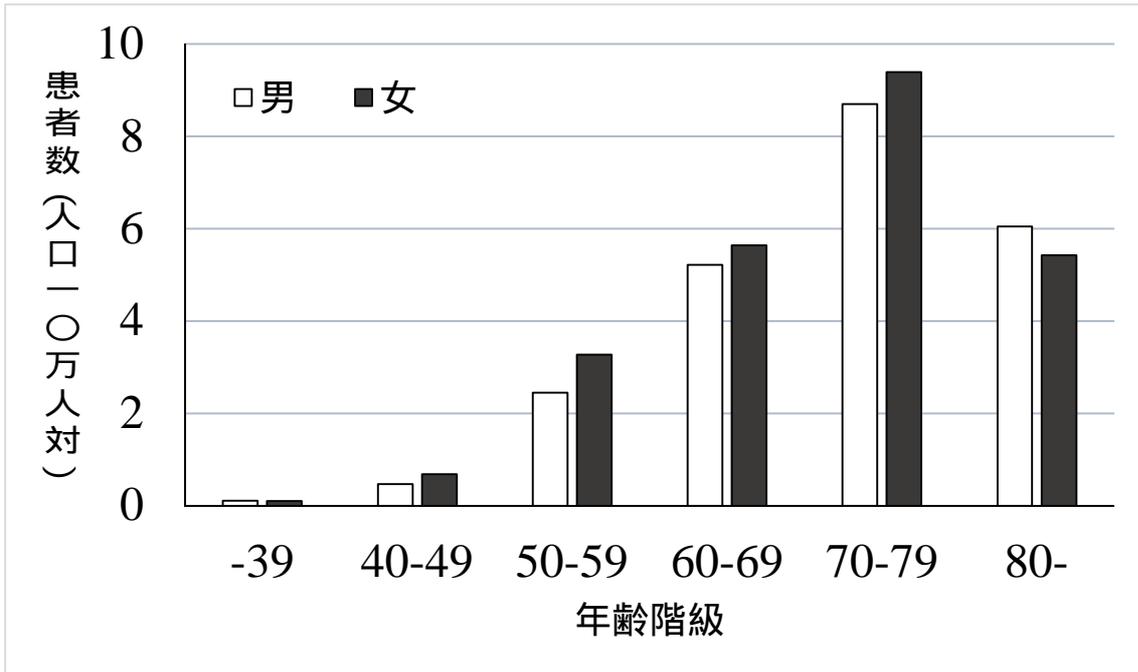
CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．sCJD：孤発性CJD．fCJD：家族性CJD．GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病．dCJD：硬膜移植歴を有するCJD．FFI：致死性家族性不眠症．vCJD：変異型CJD．

- 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．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 = 3416）

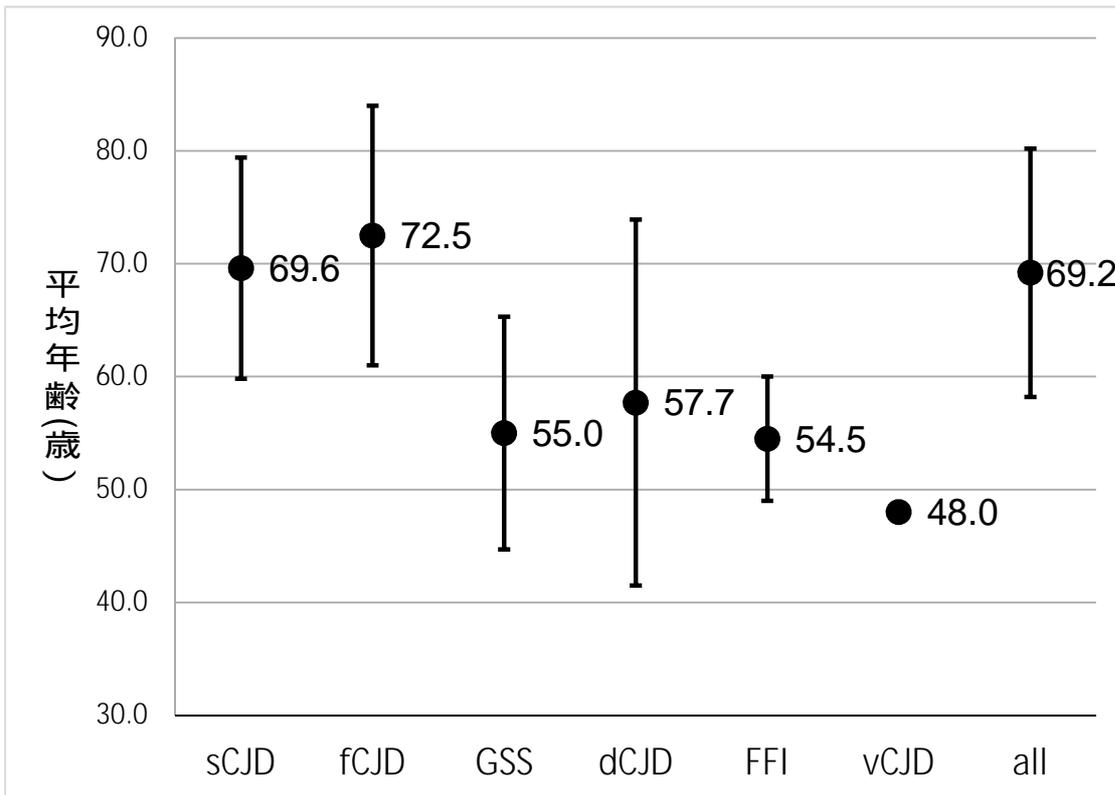


【図6】プリオン病：男女別の年齢調整患者数\* (n = 3416)



\*2010年国勢調査の人口で調整した。

【図7】プリオン病：病態分類別の発病時平均年齢 (n = 3416)



CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．sCJD：孤発性CJD．fCJD：家族性CJD．GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病．dCJD：硬膜移植歴を有するCJD．FFI：致死性家族性不眠症．vCJD：変異型CJD．

【表 2】プリオン病：病態分類別の主要症候の出現頻度<sup>1)</sup>

	全患者 n = 131	sCJD <sup>2)</sup> n = 93	fCJD <sup>3)</sup> n = 34	GSS n = 1
<b>経過</b>				
進行性(急速進行型)	99 ( 76 )	76 ( 82 )	22 ( 65 )	( )
進行性(緩徐進行型)	28 ( 21 )	16 ( 17 )	11 ( 32 )	1 ( 100 )
<b>WHO基準による症状</b>				
ミオクローヌス	78 ( 60 )	67 ( 72 )	9 ( 26 )	( )
進行性認知症	129 ( 98 )	92 ( 99 )	34 ( 100 )	1 ( 100 )
小脳症状	56 ( 43 )	48 ( 52 )	7 ( 21 )	1 ( 100 )
錐体路症状	62 ( 47 )	52 ( 56 )	9 ( 26 )	( )
錐体外路症状	49 ( 37 )	39 ( 42 )	9 ( 26 )	( )
意識障害	60 ( 46 )	50 ( 54 )	9 ( 26 )	( )
感覚障害	11 ( 8 )	11 ( 12 )	( 0 )	( )
視覚障害	43 ( 33 )	39 ( 42 )	4 ( 12 )	( )
精神症状	63 ( 48 )	52 ( 56 )	11 ( 32 )	( )
無動性無言	59 ( 45 )	51 ( 55 )	6 ( 18 )	( )
<b>その他の症状</b>				
起立・歩行障害	108 ( 82 )	86 ( 92 )	19 ( 56 )	1 ( 100 )
構音障害	46 ( 35 )	37 ( 40 )	7 ( 21 )	1 ( 100 )
嚥下障害	63 ( 48 )	51 ( 55 )	9 ( 26 )	1 ( 100 )
膀胱・直腸障害	33 ( 25 )	22 ( 24 )	8 ( 24 )	1 ( 100 )
てんかん発作	7 ( 5 )	5 ( 5 )	2 ( 6 )	( )
<b>ADL</b>				
話す能力	90 ( 69 )	63 ( 68 )	24 ( 71 )	1 ( 100 )
歩行	93 ( 71 )	69 ( 74 )	21 ( 62 )	1 ( 100 )
食事不能	70 ( 53 )	62 ( 67 )	7 ( 21 )	( )
人工呼吸器使用	1 ( 1 )	1 ( 1 )	( )	( )
気管切開	2 ( 2 )	2 ( 2 )	( )	( )

CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．sCJD：孤発性CJD．fCJD：家族性CJD．

GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病．

1)調査票の様式が2017年度から更新されたため、新調査票で集計された患者のみ集計した．

2)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む．

3)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%．

【表 3】プリオン病：病態分類別の検査所見の出現頻度

	全患者 n = 3416	sCJD <sup>1)</sup> n = 2620	fCJD <sup>2)</sup> n = 549	GSS n = 135
脳波：周期性同期性放電(あり)	2381 ( 70 )	2112 ( 81 )	186 ( 34 )	14 ( 10 )
脳波：基礎律動の徐波化(あり)	2455 ( 72 )	1963 ( 75 )	353 ( 64 )	52 ( 39 )
MRI：高信号	2970 ( 87 )	2348 ( 90 )	512 ( 93 )	43 ( 32 )

CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．sCJD：孤発性CJD．fCJD：家族性CJD．

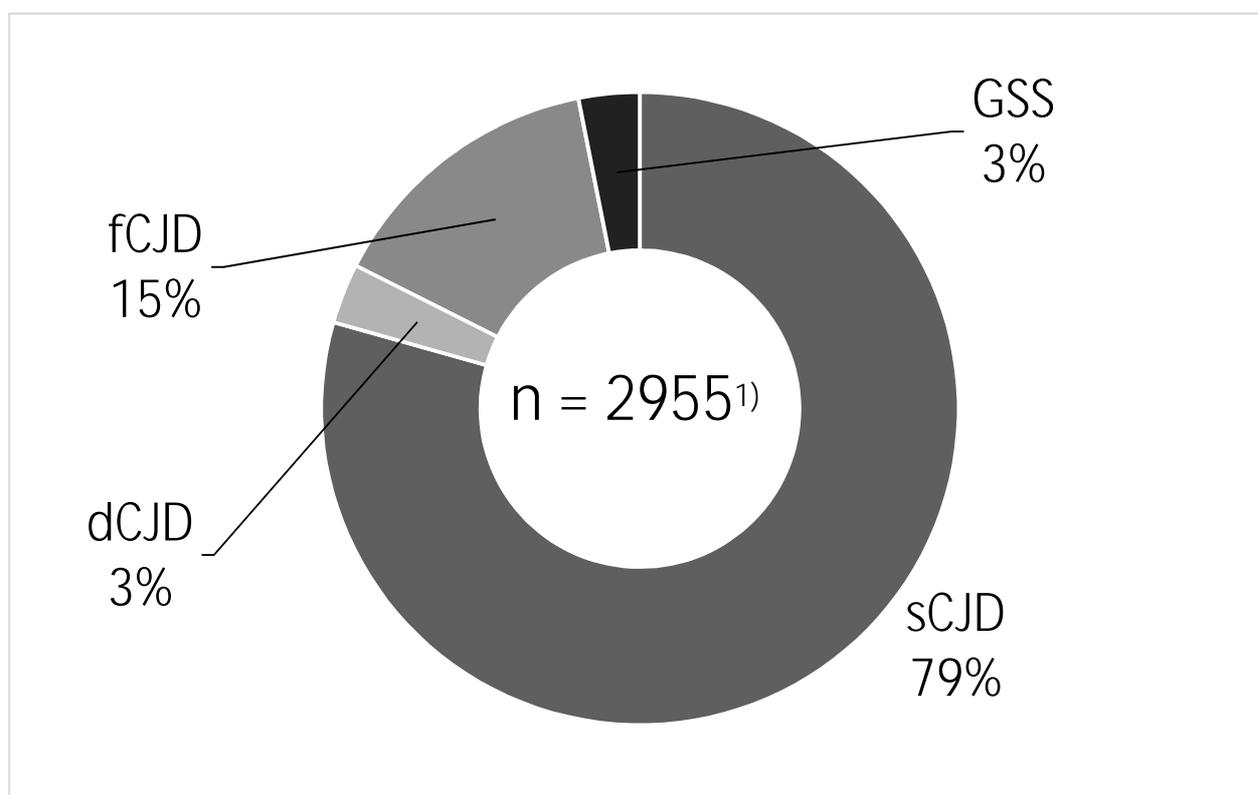
GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病．

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．

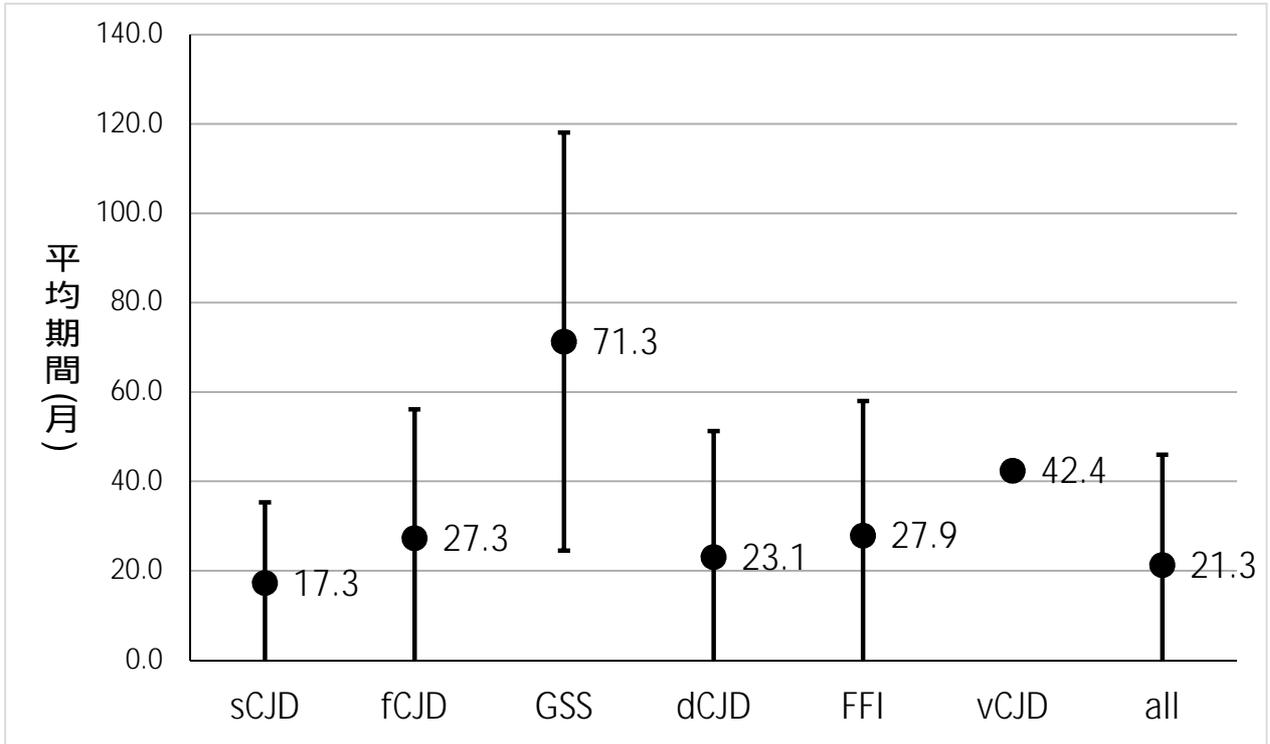
括弧内は%．

【図 8】プリオン病：死亡者の状況 (n = 2955)



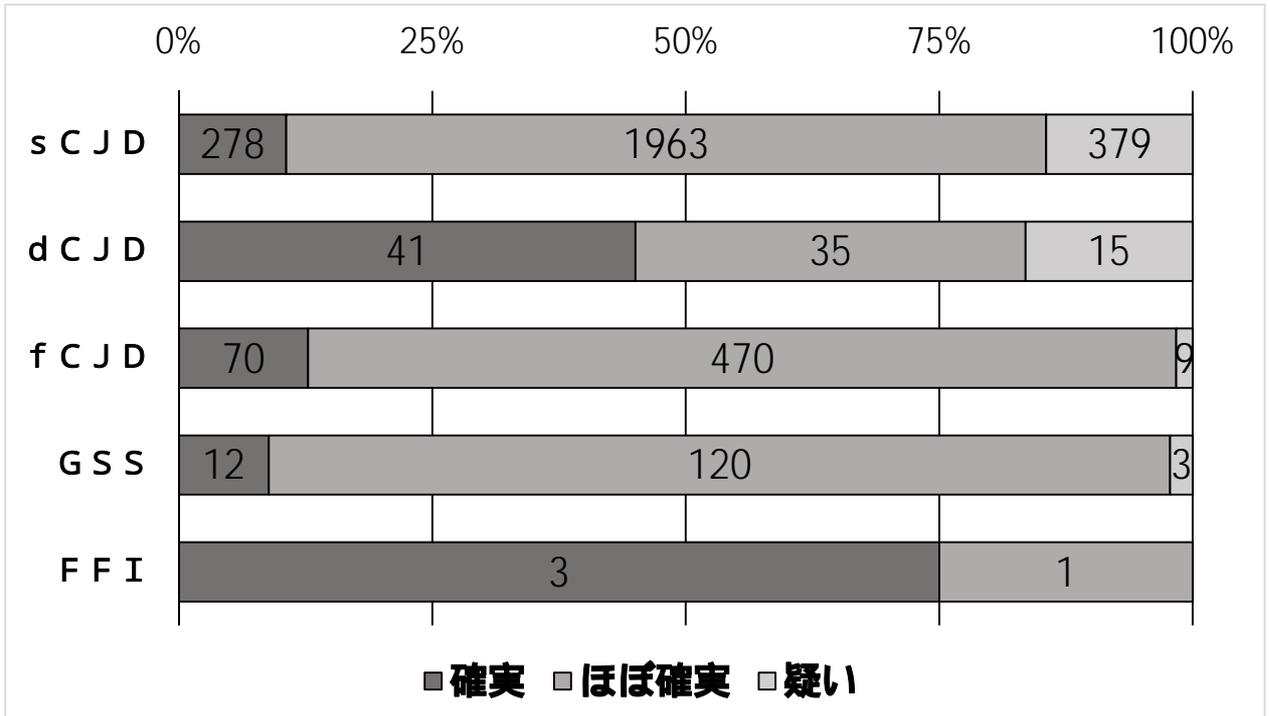
1)昨年から 277 人増．

【図 9】プリオン病：病態分類別の発病から死亡までの期間（n = 2955）



CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．sCJD：孤発性CJD．fCJD：家族性CJD．GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病．dCJD：硬膜移植歴を有するCJD．FFI：致死性家族性不眠症．vCJD：変異型CJD．

【図 10】プリオン病：病態分類別の診断の確実度（n = 3416）



CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．sCJD：孤発性CJD．fCJD：家族性CJD．GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病．dCJD：硬膜移植歴を有するCJD．FFI：致死性家族性不眠症．

【表 4】プリオン病：病態分類別の剖検率 (n = 2678)

	死亡者数 n = 2955	剖検実施者数 n = 407	剖検実施率 (%) n = 14
sCJD	2333	279	12
vCJD	1	1	100
dCJD	90	39	43
fCJD	424	71	17
GSS	91	13	14
FFI	4	3	75
分類未定	12	1	8

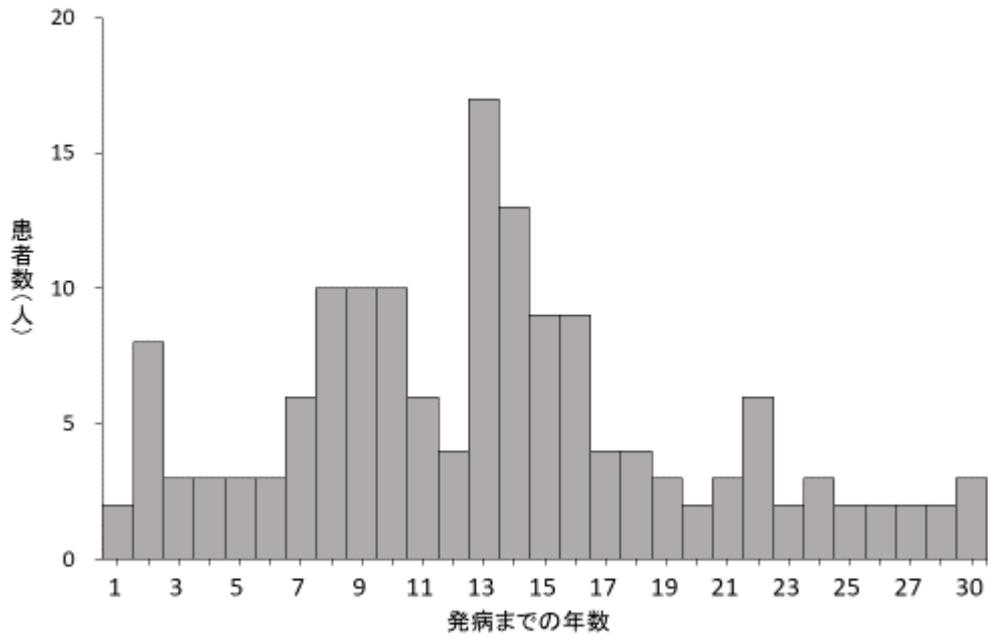
CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．sCJD：孤発性 CJD．fCJD：家族性 CJD．GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病．dCJD：硬膜移植歴を有する CJD．FFI：致死性家族性不眠症．vCJD：変異型 CJD．

【表 5】硬膜移植歴のある CJD の特徴：硬膜移植の原因となった病態 (n = 154)

病態(疾患)	人数 (%) n = 154
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 )
後縦靭帯骨化症	1 ( )
外傷後てんかんのfocus除去手術	1 ( )

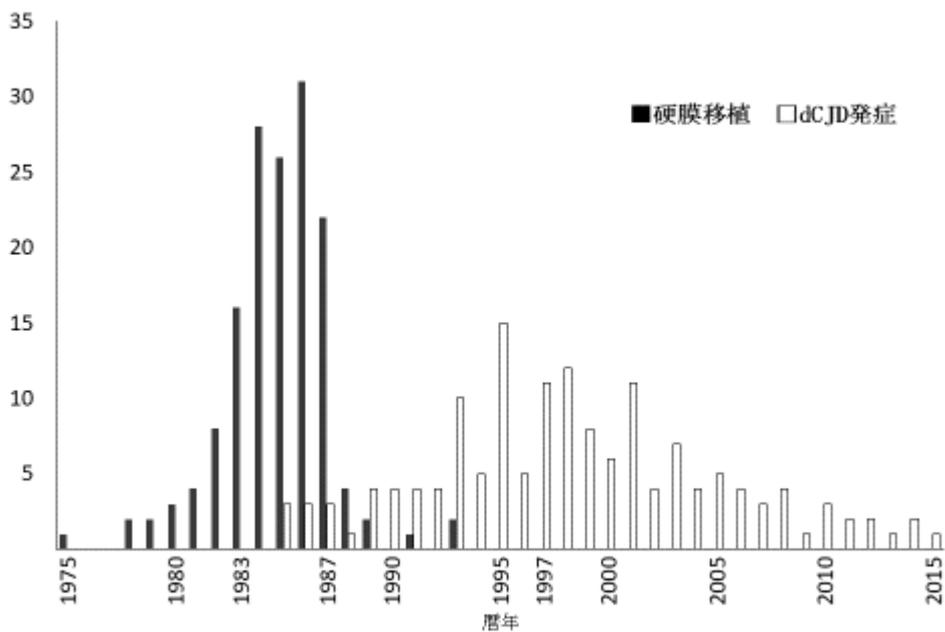
CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．

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



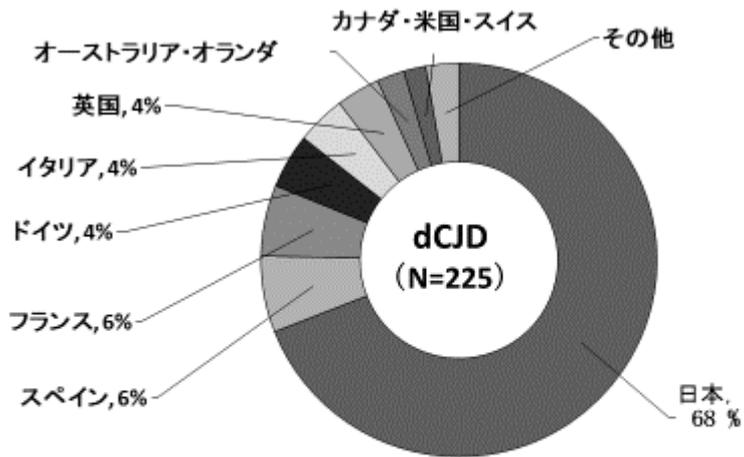
CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．dCJD：硬膜移植歴を有する CJD．

【図 12】 dCJD の特徴：硬膜移植時期と発病時期の分布 (n = 154)



CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．dCJD：硬膜移植歴を有する CJD．

【図 13】世界全体からみた dCJD の発症動向



※ 2013年9月時点のデータ引用 : Brown P, et al. (2012), EUROCID, +α

CJD : クロイツフェルト・ヤコブ病 . dCJD : 硬膜移植歴を有する CJD .

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。本年度は、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ている。一次調査は、全国の医療機関で小児科、神経内科、皮膚科前 2484 施設に XP の患者の有無を調査し 1,659 施設より回答があり回収率は 66.7% であった。患者あり 140 施設で、症例数の合計は 374 症例であった。二次調査として患者有の 140 施設に調査票を送付した。重複などもある可能性もあるため二次調査の調査票回収後に正確な症例数および疾患の特性について検討できるものと期待している。

### 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。

今年度は上記研究班より上記 5 疾患のうち XP について全国疫学調査実施することとな

り、臨床班と疫学班の共同研究の形で、XP の全国疫学調査を実施している。

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（以下全国疫学調査マニュアル）」に従い施行し、調査対象は XP と診断された患者および XP 疑いの患者で、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た。

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、XP 神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診断体制の確立研究の患者数である。はがきで対象施設となる医療機関（協力機関）へ送付し、回収した。

対象施設は、「皮膚科・神経内科・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 30% の抽出率とする。100% の抽出を行う特別階層病院として皮膚科 18、神経内科 15、小児科 22 病院を加味した具体的な施設数は、皮膚

科が 899 施設、神経内科が 727 施設、小児科が 858 施設である。全体として 2,484 施設(全施設数は 8,396)とした。

一次調査は、調査対象病院の抽出およびはがきによる患者の有無を回答してもらうが、自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門で行う。二次調査は、病院および一次調査にて回答した各診療科の医師に対して個人票を記載してもらうが、神戸大学院医学系研究科皮膚科学分野で行っている。

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。具体的な項目は、生年月日・イニシャル・性別・XP の診断・病型分類・診断年月日・皮膚所見・神経所見・人工呼吸器使用の有無・補聴器装着の有無、胃瘻の造設の有無、日常生活の自立度(生活の状況)・を調査している。生年月日とイニシャルは、複数の医療機関・診療科から同一の登録を除外するためのみに使用する。二次調査票の収集時に、「二次調査対象番号とカルテ番号との対応表」を同時に送付し、各協力機関で 3 年間の保管を依頼する。

#### (倫理面への配慮)

自治医科大学と神戸大学とで倫理審査の申請を行い、承認を受けて調査を実施した。承認番号(自治医科大学:第臨大 18-076、神戸大学:No.180218)

#### C. 研究結果

一次調査は、送付した 2,484 施設のうち、閉め切りに間に合わなかった施設に 1 度督促を出したところ 1,659 施設より返信があり、回収率は 66.8%であった。回答があった施設うち、患者なし 1,510 施設(91.0%)、患者あり 140 施設(8.4%)、記載なし 9 施設(0.5%)であった。症例数 1 例が 83 施設で最も多い施設は 70 例であり、症例数の合計は 374 例であった。

二次調査には、患者ありと回答のあった 140 施設に調査票を送付し、現在回収しているところである。

#### D. 考察

今年度は、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」とともに XP の全国疫学調査を行っており、一次調査の結果を踏まえ、現在二次調査を行っているところである。

XP の本邦での頻度は 2.2 万人に 1 人との

報告もある(Hirai Y、2006)。「全国疫学調査マニュアル」に従って、人口動態統計から得られた 15 歳から 65 歳までの日本人口 7600 万人と 65 歳以上 3500 万人の合計 1 億 1100 万人にこれらを換算すると、約 500 人の患者数が推測される。全国疫学調査の抽出率を 30%、回収率を 70%と仮定すると、患者報告者数の予測は約 100 人となるが、大学病院などの専門医のいる医療機関に通院している患者の割合が多いことも予想されるため約 200 人としていた。

一次調査の回収率が 66.7%と事前の予想とほぼ同程度であったが、患者ありが 140 施設で症例数の合計は、374 例であった。

予測人数より多くなったことについては、今回、皮膚科、神経内科、小児科の 3 診療科に調査をしており、同一患者が複数の施設から症例ありとの報告になった可能性がある。二次調査では、回答いただいた調査票で重複を除外し正確な症例数を検討できるものと思われる。

XP の疾患の特性から、大学病院や大病院など皮膚科、神経内科、小児科の専門医が担当している可能性が高く事前の抽出予測より補足割合が多くなった可能性もある。今回、診療を担当していると思われる 3 つの診療科に対して全国疫学調査を実施したことで XP の本邦における推計患者数を求め、二次調査では、男女・年齢・居住地(出生児・発病時)の分布を明らかにし、発症から初診時、さらに確定診断までの時間経過を検討できるものと期待している。

#### E. 結論

今年度、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に沿って XP の全国疫学調査を実施した。一次調査の回収率は 66.7%と比較的高かった。現在、二次調査を行っているところである。二次調査の調査票回収後に正確な症例数および疾患の特性について検討できるものと期待している。

同様の内容について、2018 年 12 月 13-14 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

3．その他  
特になし。

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

表 色素性乾皮症疫学調査：対象機関抽出一覧

病院名	機関コード	1:医学部附属病院	2:500床以上	3:400～499床	4:300～399床	5:200～299床	6:100～199床	7:99床以下	特別階層	合計
	全体数	151	311	372	683	1089	2804	2986		8396
小児科		131	222	222	347	317	664	695		2598
	抽出数	131	222	178	139	64	67	35	22	858
神経内科		105	206	180	299	290	640	299		2019
	抽出数	105	206	144	120	58	64	15	15	727
皮膚科		135	245	231	345	342	800	574		2672
	抽出数	135	245	185	138	69	80	29	18	899

(抽出率)

100%

100%

80%

40%

20%

10%

5%

**抽出合計**

**2484**

\* 抽出数は四捨五入

## 色素性乾皮症患者調査表 - 皮膚科用

施設名 本委員会の付与するコード名を記載 記入日 20 年 月 日  
 患者 ID ( ) 所属 \_\_\_\_\_  
 患者イニシャル (姓 ・ 名 ) 主治医 \_\_\_\_\_  
 性 男 ・ 女 記入した医師 \_\_\_\_\_  
 生年月日 年 月 日 (主治医と異なる場合のみ記入して下さい)

XPの診断は 確定、疑診  
 XPの診断 確定 ・ 疑診  
 相補性群 A ・ B ・ C ・ D ・ E ・ F ・ G ・ V  
 (遺伝子型がわかるようでしたらご記入ください)

診断根拠 (下記のうち、**満たすものの番号**に○を付けてください)

- 症状 1. 慢性期光線過敏症状 (露光部に限局した色素斑、皮膚萎縮、毛細血管拡張)  
 2. 急性期光線過敏症状 (日光曝露後の高度の日焼け)  
 3. 50歳以前に露光部の皮膚がん  
 4. 原因不明の進行性脳・神経障害 (難聴・歩行障害など)
- 検査所見 1. 末梢神経障害 (深部腱反射の低下、末梢神経電動速度で軸索障害)  
 2. 患者細胞でのDNA修復試験での異常所見  
 3. 患者細胞での紫外線致死感受性試験で高感受性、カフェインでの増強  
 4. 聴力障害  
 5. 遺伝子検査で変異あり

診断された年月日 年 月 日

皮膚症状の発症時期 (下記の症状が生じた時期が分かっていたら記入して下さい。)

サンバーンの増強 なし、 あり(気づいた時期: 歳(月)頃から  
 そばかすが多い 歳ごろから

現在の状況

雀卵斑様色素斑 なし、軽度 (微量部から頬部のみ)、中程度 (顔面全体に拡大)、  
 重度 (顔面の広い範囲に加えて頸・肩にも拡大)  
 皮膚腫瘍の発生 無 有 有のかたは<皮膚腫瘍の発生>の欄の  
 御記入お願い致します。

MED ( mJ/cm<sup>2</sup> )  
 紅斑反応のピークの遅延 無 有 (紫外線照射\_\_日後がピーク)

既往歴 / 合併症

家族歴	両親の血族結婚	無	有 ( )
	(有の場合はその関係)		
	同胞罹患	無	有 ( )
	(同胞何人中、XPは何人)		
	(例：1/3：3人兄弟のうち、この患者1人のみXP患者の場合)		

もし、家系図がわかるようでしたらコピーを添えて下さい。

父母の出生地

皮膚腫瘍の発生について

各皮膚がんの発症年齢とその発生部位をご記入下さい。

Actinic keratosis

Basal cell carcinoma

Bowen disease

Squamous cell carcinoma

Keratoacanthoma

Malignant melanoma

Seborrheic keratosis

Others

\* 非露出部の腫瘍の発生について、病名(腫瘍名)と発見された年齢

eg、 胃癌、 発見された年齢

## 色素性乾皮症患者調査票 - 神経内科用・小児神経科用

施設名 本委員会の付与するコード名を記載 記入日 20 年 月 日  
 患者 ID ( ) 所属 \_\_\_\_\_  
 患者イニシャル (姓 ・ 名 ) 主治医 \_\_\_\_\_  
 性 男 ・ 女 記入した医師 \_\_\_\_\_  
 生年月日 年 月 日 (主治医と異なる場合のみ記入して下さい)

神経内科・小児神経科の先生が御記入下さい。

下記の神経学的異常について御記入下さい。

各症状が“有”の場合( )にその内容を御記入下さい

知的機能	正常、障害あり、日常生活困難、不明
眼球運動障害	無 有( )不明
眼振	無 有( )不明
聴力	正常、低下(補聴器なし)無、低下(補聴器必要)、不明
嚔下・呼吸機能	正常、時にむせる、嚔下困難・呼吸困難、
4. 気管切開・胃瘻、	不明
筋力低下	無 有( )不明
握力(L: ) (R: )	
腱反射	正常 低下 亢進 不明
病的反射の有無	無 有( )不明
筋緊張	正常 低下 痙直 強剛 不明
足の変形	無 有( )不明
小脳失調	無 有( )不明
不随意運動	無 有( )不明
感覚障害	無 有( )不明
移動	障害なし、歩行障害、車椅子、寝たきり

神経伝導検査、ABR、脳波、MRI等の神経画像など。行われておりましたら、異常の有無、その内容について下段にお書き下さい。

その他( )

## 女性ホルモン剤使用中の血栓塞栓症発症日数の記述疫学像

研究協力者：杉浦和子（名古屋市立大学 看護学研究科）

研究協力者：小林隆夫（浜松医療センター 名誉院長）

研究協力者：尾島俊之（浜松医科大学健康社会医学講座）

研究要旨：経口避妊薬（OC：oral contraceptives、低用量ピル）として使用されている女性ホルモン剤は、2008年以降、月経困難症の治療薬（OC：oral contraceptives、低用量ピル）として多くの人々がその恩恵を受けている。一方で、肺塞栓症、深部静脈血栓症、心筋梗塞、脳梗塞といった血栓塞栓症を発症することがある。予知的診断ができない中、ひとたび発症すれば命をも奪われる副作用について、日本人における女性ホルモン剤使用中の血栓塞栓症に関する発症日数に注目し、記述疫学像を明らかにした。発症日数の期間別では、30日以内134人(約3割)、31～90日71人(約2割)で、服用から90日以内の発症は約半数を占めていた。また薬剤群別の発症日数は、分散分析により $p<0.001$ と有意差が見られた。

### A．研究目的

海外では経口避妊薬（OC：oral contraceptives、低用量ピル）として使用されている女性ホルモン剤が、2008年以降、日本では月経困難症の治療薬（LEP：low dose estrogen progestin）として2008年からは一部の製剤は保険適用になった。

近年、子宮内膜症、月経困難症は増加傾向にあり、治療薬として女性ホルモン剤の処方数は増加傾向にある。これらはOCと共に広く処方され、避妊のみならず月経調整、月経痛や月経過多の改善、月経前症候群の症状改善などの目的で、多数の女性に使用されている。また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。使用者の多くは恩恵をうけているなかで、女性ホルモン剤使用中に血栓症による死亡例が報告された。厚生労働省は医療関係者などに注意喚起するように製薬会社に指示し、現在はOC/LEP共に患者携帯カードが義務付けられるまでになった。

血栓塞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。

これらより、日本人における女性ホルモン剤使用中の血栓塞栓症に関する発症日数の記述疫学像を明らかにする。

### 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

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版に準拠して、2013年9月～2015年5月に全国の医療機関への郵送調査を行った。電子カルテにおいて患者が同定できる2009年から2013年の5年間の女性ホルモン剤使用中に発症した静脈及び動脈血栓塞栓症症例427例の検討を行った。

血栓塞栓症発症までの女性ホルモン剤使用期間(発症日数)は概ね対数正規分布していた。このことから、対数変換により分析を行った。女性ホルモン剤の薬剤群と発症日数との関連は一元配置分散分析を行った。

(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した。連結不可能匿名化したデータのみを扱うので個人情報は保護される。データの厳重な守秘管理においては、研究実施機関の倫理審査の承認を経た後に実施した(承認番号15-340)。

### C. 研究結果

性別は全例女性、受診時年齢は平均39.6歳、標準偏差8.6歳、最年少16歳、最高齢71歳であった。

全体の発症期間は幾何平均85日、算術平均348日、最小値1日、最大値3960日であった。

発症日数の期間別では、30日以内134人(31.4%)、31~90日71人(16.6%)、91~180日50人(11.7%)、181~360日43人(10.1%)、361~720日23人(5.4%)、721日以上64人(15.0%)であった。

薬剤群別の発症日数における分散分析では $p<0.001$ と有意差が見られた。

### D. 考察

女性ホルモン剤服用後、1か月以内に発症する割合が31.4%、3か月までの累計では48.0%を占めており、この期間は特に注意する必要がある一方で、2年以降も15.0%おり、長期的な注意も必要である。

女性ホルモン剤使用前に血栓塞栓症リスクの予知ができる検査法は存在しない。ひとたび発症すれば重篤な転帰をたどる疾患であるため、投与量のみならず、投与前の血栓塞栓症のリスク因子(家族因子、高血圧、肥満、年齢、喫煙、片頭痛等)を把握することが必要である。また患者携帯カードが義務付けとなった現在、より患者への自己管理教育を行う必要がある。すなわち、血栓症を疑う初期症状 ACHES

(Abdominal pain, Chest pain, Headache, Eye disorders, Severe leg pain: 腹痛、胸痛、頭痛、眼症状、下肢痛)の周知と自覚の際の受診、連絡方法などの対応方法を周知することである。

### E. 結論

女性ホルモン剤服用後、1か月以内に発症する割合が約3割、3か月までの累計では約5割を占めている。この期間の血栓塞栓症発症リスクについて、特に注意する必要がある。また、2年以降も約2割が発症していることもあり、周期的な面を考慮した長期的な注意も必要である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Sugiura K, Ojima T, Urano T, Kobayashi T. The incidence and prognosis of thromboembolism associated with oral contraceptives: Age-dependent difference in Japanese population. J Obstet Gynaecol Res, 2018;44(9):1766-1772.

#### 2. 学会発表

Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. National survey of thromboembolism patients among Japanese users of female hormones. The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis (APSTH), Sapporo, 2018.6.29

### 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

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の全国疫学調査

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：高谷里依子（千葉大学大学院医学研究院小児病態学）

研究要旨：2017年度から2018年度にかけて、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の全国疫学調査を施行した。20年前の同様の調査と比較し、両疾患とも患者数の増加を認めた。要因として recognition の問題および真の増加が示唆された。

A．研究目的

1997年に施行された全国疫学調査において偽性副甲状腺機能低下症（PHP）および副甲状腺機能低下症の10万人あたりの有病率はそれぞれ0.34人（95%信頼区間:0.26-0.42）、0.72人（95%信頼区間:0.55-0.88）と算出された。その後20年間、わが国における同様の検討はなされていない。

現在のわが国における PHP とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症の患者数を把握してその臨床的特徴を明らかにする

B．研究方法

“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全国の内科、小児科、神経科、神経内科より抽出された診療科を対象に、2017年の1年間の受診患者について調査を行なった。対象疾患は PHP、偽性偽性副甲状腺機能低下症（PPHP）、Progressive osseous heteroplasia（POH）、Acrodysostosis、副甲状腺機能低下症（二次性を除く）とした。一次調査として、2018年2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。返答のなかった病院に、2018年8月一次調査の再依頼を施行した。二次調査としては、一次調査で「症例あり」と回答した施設に2018年10月に個人調査票を配布した。

（倫理面への配慮）本研究は千葉大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

C．研究結果

層化無作為抽出により全国13506診療科のうち抽出された3501診療科（27%）に診断基準と一次調査表を送付した。このうち1807診療

科から回答が得られ、回答率は52%であった。報告患者数は、PHP 478例、PPHP 19例、POH 5例、Acrodysostosis 7例、副甲状腺機能低下症704例だった。患者数は、PHP1480人（95%信頼区間:1140-1830）、副甲状腺機能低下症2300人（95%信頼区間:1190-3420）と推定された。これらの結果から算出した結果、10万人あたりの有病率はPHP 1.2人（95%信頼区間:0.9-1.5）、副甲状腺機能低下症 1.8人（95%信頼区間:0.9-1.7）だった。

D．考察

両疾患の患者数増加には recognition の問題および真の増加が関与している可能性がある。

E．結論

現在のわが国 PHP、副甲状腺機能低下症の有病率は20年前と比して高かった。

F．研究発表 なし

G．知的財産権の出願・登録状況 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）  
協力研究報告書

## サーベイランス結果に基づく本邦の進行性多巣性白質脳症の記述疫学

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：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：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：雪竹基弘	国際医療福祉大学臨床医学研修センター
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統括診療部
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：**2015年に新たに発足したPMLサーベイランス事業においてPMLサーベイランス委員会を組織した。2016年12月から2018年8月までの期間に75例の患者情報を収集し、その内36例をPMLとして登録した。PMLとして登録された36例のうち、男が16例（44%）、女が20例（56%）で、発病年齢の平均（標準偏差）は62.5（15.3）歳だった。PML発病者の基礎疾患は、HIV感染症が3例（8%）、血液疾患が9例（25%）、多発性硬化症が3例（8%）、膠原病が9例（25%）、人工透析が3例（8%）、固形がんが7例（19%）だった。近年注目されている多発性硬化症治療薬の副作用によるPMLの発症について、多発性硬化症を基礎疾患に持つ3例すべてにFingolimodが投与されていたが、Natalizumabを投与されていた症例はなかった。

### A．研究目的

進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy; PML）は、本邦では1000万人に1人が発病する稀な脱髄性疾患である。1) PMLの本態は免疫能の低下に伴う脳内のJCウイルスの再活性化である。従来、PMLはAIDS診断の指標疾患として知られていたが、近年では多発性硬化症治療薬

のNatalizumabやFingolimodを始めとした分子標的薬や免疫抑制薬の副作用として注目されている。2)-5)

抗がん剤や分子標的薬の使用頻度の増加に伴い、今後はPMLの国内発症例は増加すると予想され、PMLの発症動向の把握は重要である。

本研究の目的は、平成27年度に構築された

PML サーベイランス事業から得られたデータベースを解析し、本邦の PML の疫学像を概観することである。

## B．研究方法

### (サーベイランス体制)

平成 27 年度に、PML 研究班〔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）プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班〕において「PML サーベイランス委員会」が設置され、独自の疾病登録事業が発足した（PML サーベイランス事業）。本事業の目的は以下の 3 点である。

(1) 全国の医療機関から収集された PML の発病が疑われる患者情報を研究班内で議論し、PML の診断支援を行う。

(2) PML の疾病登録事業を行う。

(3) 疾病登録データベースを解析し、本邦の PML の疫学像を明らかにする。

本サーベイランスでは、全国すべての医療機関で PML の発症が疑われた患者を対象としている。PML の発症が疑われる患者が発生した場合、東京都立駒込病院に設置されたサーベイランス事務局は以下の 2 つのルートを経て患者情報を収集している。

(1) 担当医から直接サーベイランス事務局に情報が提供されるルート

(2) 国立感染症研究所に寄せられる PML の特異的検査（JCV 検査）の依頼を経由して事務局に情報が提供されるルート

PML の発症が疑われる患者の情報を得た場合、サーベイランス事務局から該当患者の担当医に連絡し、担当医を介して該当患者にサーベイランスへの参加を提案する。書面によるインフォームド・コンセントが取得できた場合は、事務局から担当医に患者調査票を送付する。担当医には患者情報が記載された患者調査票に加え、可能であれば個人情報（血液検査、髄液検査、MRI 検査など）の提供を依頼する。

収集された患者情報は、年 2 回開催される「PML サーベイランス委員会」で現行の診断基準<sup>1)</sup>に基づいて症例を詳細に検討し、PML と認定されればデータベースに登録する。委員会は神経内科学、放射線医学、神経病理学、疫学などの専門家で構成されている。PML と認定された症例に関しては、死亡例を除いて定期的に担当医に調査票を送付して追跡調査を行う。

### (解析対象・解析方法)

2016 年 12 月から 2018 年 8 月までの期間に収集された 75 例の患者情報が PML サーベイランス委員会で検討され、36 例が PML としてデータベースに登録された。

本研究では、PML として登録された 36 例を解析対象とし、性、発病年齢、発病者の年次推移、地域分布、診断の確実度、基礎疾患、脳生検と剖検の有無について解析した。

### (倫理面への配慮)

本研究への参加に際して、患者の主治医が該当患者個人から書面によるインフォームド・コンセントを取得した。主治医から当研究班に患者情報が提供される際、全ての情報から患者の個人情報を削除した。

本研究の実施については自治医科大学の倫理審査委員会で承認を受けている。

## C．研究結果

PML として登録された 36 例の内、男が 16 例（44%）、女が 20 例（56%）だった。発病年齢の平均（標準偏差）は 62.5 歳（15.3 歳）で、中央値は 66.5 歳だった。

発病者の年次推移を観察すると、発病者は 2016 年が 15 例（42%）で最も多く、2017 年の 12 例（33%）、2015 年の 7 例（19%）が続いた。（図 1）

発病者の居住地を都道府県別に集計すると、最も発病者が多かったのは東京都の 6 例（17%）だった。岡山県の 4 例（11%）、千葉県 3 例（8%）が続いた。（表 1）

診断の確実度は、プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班の診断基準<sup>1)</sup>に基づく診断の確実度は、確実例が 32 例（89%）、ほぼ確実例が 3 例（8%）、疑い例が 1 例（3%）だった。確実例とほぼ確実例で 90%以上を占めていた。脳生検は 18 例（50%）で、剖検は 3 例（8%）で施行されていた。

PML 発病者の基礎疾患は、HIV 感染症が 3 例（8%）、血液疾患が 9 例（25%）、多発性硬化症が 3 例（8%）、膠原病が 9 例（25%）、人工透析が 3 例（8%）、固形がんが 7 例（19%）だった。血液疾患の内、4 例に Rituximab 投与歴があった。また多発性硬化症を基礎疾患に持つ 3 例全てに Fingolimod が投与されていたが、Natalizumab を投与されていた症例はなかった。（表 2）

## D．考察

新たに構築された PML サーベイランス事業から得られたデータベースを解析し、2018 年 8 月時点での本邦の PML の疫学像を明らかにした。

本邦で 1999 年から 2003 年に行われた疫学調査では、52 例の PML 発病者が確認され、PML の罹患率は約 0.9 (人口 1000 万人対年間) だった。基礎疾患は HIV 感染症が 21 例と 40% を占めており、血液系悪性腫瘍の 13 例、膠原病の 7 例が続いた。<sup>6)</sup>

本研究において最も PML 発病者が多かった 2016 年の患者数を 2015 年の本邦の人口(平成 27 年国勢調査)で除して求めた罹患率は 1.2 (人口 1000 万人対年間) と以前の調査に近い値であった。ただし本サーベイランスは発足して間もないため、患者情報の収集を継続することによって、2015 年から 2018 年の患者数についても本研究で報告した値よりも増加すると予想される。本邦での PML の罹患率は 0.9 (人口 1000 万人対年間) と報告されているが、<sup>6)</sup>2018 年 8 月時点の罹患率がすでに 1.2 (人口 1000 万人対年間) であるため、PML の発病者は増加している可能性がある。基礎疾患の分布も以前の調査と概ね類似しているが、過去の調査と比較すると HIV 感染症の占める割合が減少していた。これは PML 発病者が増加しているという予想と併せて考えると、分子標的薬や免疫抑制薬の使用の増加を反映して、薬剤の副作用としての PML が相対的に増加している可能性を示唆する結果とも考えられる。しかし、前述のように現時点で本サーベイランスが本邦の PML の発症を十分に補足できているとは考えがたく、PML の基礎疾患の変遷を評価するためにはさらなる症例の蓄積が必要である。近年注目されている多発性硬化症治療薬の副作用としての PML に関しても、現時点の症例数では薬剤の影響を評価するには不十分であるため、症例の蓄積が待たれる。

本研究の強みは第一に診断の妥当性が高い点にある。PML サーベイランス委員会では収集された患者情報を複数の分野の専門家が同一の診断基準に基づいて議論し、診断を確定している。患者情報が不足している場合は診断を保留し、追加情報を収集している。この方法により、診断については高い妥当性が保証されている。第二に特定の医療機関を対象とせず、全国の医療機関から患者情報を収集している点である。このため、本サーベ

ランスは対象とした医療機関の特性による選択バイアスの少ないデータを収集できていると考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。第一にサーベイランス事業が発足して間もないため、登録症例数が少なく、本邦の疫学像を正確に反映していない可能性が高いという点である。この点については今後もサーベイランスを継続することで、症例を蓄積していくことで解決できる。ただ以前の疫学調査と比較して、登録された患者数は概ね同じであり、本研究でも本邦の PML の疫学像の概観は可能と考えている。第二に経過や予後について十分な解析が出来ていない点である。PML サーベイランス事業は実質的には疾病登録事業であり、PML の発症以外にも経過や予後を含めた追跡調査を行う体制を整えている。しかし現時点では登録された症例について、経過や予後を解析できる程には追跡データが収集できていない。この点に関しては、今後も該当患者の担当医に継続的に連絡をとり、患者情報を収集していく必要がある。

## E．結論

新たに構築された PML サーベイランス事業のデータベースを用いて、本邦の PML の疫学像を明らかにした。

### [参考文献]

- 1) 進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン。  
[http://prion.umin.jp/guideline/guideline\\_PML\\_2017.pdf](http://prion.umin.jp/guideline/guideline_PML_2017.pdf)
- 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.

6)岸田修二,黒田康夫,余郷嘉明,保井孝太郎,長嶋和郎,水澤英洋.進行性多巣性白質脳症の診断基準に基づいた全国疫学調査結果.厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 プリオン及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班 平成 15 年度研究報告書. 227-232, 2004.

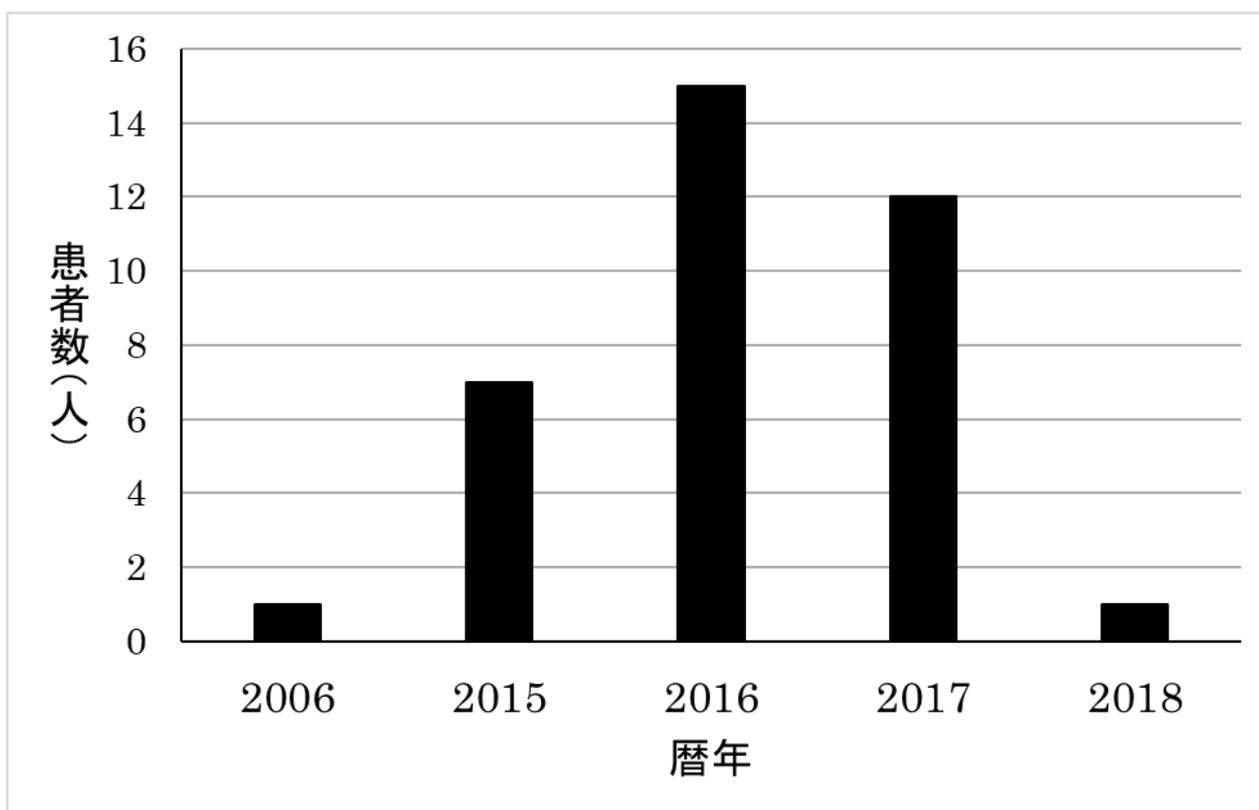
#### F. 研究発表

- 1. 論文発表  
なし
- 2. 学会発表  
なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

【図1】PMLと診断された患者数の推移 (n = 36)



PML：進行性多巣性白質脳症。

【表1】PML発病者の居住地の都道府県別集計 (n = 36)

居住地	患者数 (%)	居住地	患者数 (%)
東京	6 ( 16.7 )	愛知	1 ( 2.8 )
岡山	4 ( 11.1 )	宮城	1 ( 2.8 )
千葉	3 ( 8.3 )	佐賀	1 ( 2.8 )
群馬	2 ( 5.6 )	青森	1 ( 2.8 )
香川	2 ( 5.6 )	大分	1 ( 2.8 )
神奈川	2 ( 5.6 )	長崎	1 ( 2.8 )
大阪	2 ( 5.6 )	島根	1 ( 2.8 )
福岡	2 ( 5.6 )	徳島	1 ( 2.8 )
兵庫	2 ( 5.6 )	和歌山	1 ( 2.8 )
北海道	2 ( 5.6 )		

PML：進行性多巣性白質脳症。

【表2】PML発病者の基礎疾患<sup>1)</sup>

	患者数 (%)
HIV感染症	3 ( 8.3 )
血液疾患 <sup>2)</sup>	9 ( 25.0 )
多発性硬化症 <sup>3)</sup>	3 ( 8.3 )
膠原病	9 ( 25.0 )
人工透析	3 ( 8.3 )
固形がん	7 ( 19.4 )
免疫不全を来すその他の疾患	5 ( 13.9 )

PML：進行性多巣性白質脳症。

1)合併症の重複を含む。

2)4例にRituximabが投与歴あり。

3)3例全てにFingolimod投与歴あり。Natalizumab投与例はなし。

## 難病疫学研究におけるビッグデータ活用の可能性

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

近年、国や学会の主導で診療報酬や診療録情報をベースにした大規模データベースが整備されつつあり、それぞれに特徴がある。難病は稀発性のものが多いがゆえに、その疫学研究には広域性や悉皆性が重要となり、大規模データベースの活用の余地が大きい。一方で個々の難病の病名が登録されていないなどの問題がある。病態やテーマによっては、大規模データベースが難病疫学研究に利用できる可能性があると思われる。

### A. 研究目的

いわゆる難病は、その稀発性ゆえに個々の疾患名が必ずしも国際疾病分類（ICD）に登録されておらず、既存の大規模データベース（いわゆる「ビッグデータ」〔後述〕）において特定の難病を同定することができなかった。そのため、疫学研究を行う際には疾患ごとあるいは疾患群ごとに実態調査やコホート研究、症例対照研究が行われるのが通例であった。しかし、揮発性の疾患こそ、いわゆるビッグデータが力量を発揮する余地が大きい。

一方、平成28年6月の「日本再興戦略2016」の閣議決定に基づいて“医療等情報の利活用”が推進されることとなり、平成30年5月に「医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律（次世代医療基盤法、通称：医療ビッグデータ法）」が施行されて、ビッグデータ活用の機運が高まってきた。

本試論では、難病研究においていわゆるビッグデータが利用できるかどうか、利用できるとすればその利用法と注意点は何か、について論考することとした。

### B. 研究方法

公表された情報、自らの経験、あるいは研究班員の班会議での報告に基づき、概念的に分析・考察を行った。

### （倫理面への配慮）

本分担研究は公開済みの一般的資料に基づいて論理的に考察するものであって、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にはならず、特段の倫理的配慮を要しない。

### C. 研究結果

#### 1. 大規模データベースの種類と利用可能性

大規模データベースには医療データベースと行政データベースがある。

医療データベースの第一は、医療機関が作成した診療報酬明細書（いわゆるレセプト）の内容を直接あるいは健保組合を通して集約し統合したもので、（株）JMDCの「JMDC Claims Database」がその嚆矢である。近年では厚生労働省の「NDB」、国保中央会の「KDB」など構築されてきた。第二は、入院時医療の包括払い制度（DPC/PDPS）のデータをとりまとめたもので、厚生労働省の「DPCデータ」、メディカル・データ・ビジョン（株）の「MDV診療データ」がある。第三は、学会等が構築した症例レジストリで、外科手術所例を登録する（一社）National Clinical Databaseの「NCD」などがある。本研究で構築した症例レジストリもこの範疇に入る。第四は、法律に基づく症例の登録で、国立がん研究センターの「全国

がん登録」)がある。

行政データベースには、官庁が通常業務として行っている行政事業で入手した情報を集約して電子化したものや、法令に基づいて行政機関があらたに調査を実施したものがある。

通常業務ベースのデータベースには、出生や死亡等の届出をもとにした人口動態統計ならびにそれに基づく生命表、自治体の救急隊が院外心停止症例の発生から1ヶ月予後までを国際標準の様式で集約したウツタイン統計(医療データベースにも分類可)などがある。今後は母子健康手帳も電子化されて研究に利用できるようになる可能性がある。

## 2. 各データベースの特性

### 1) 診療報酬明細書データベース

「NDB」「KDB」「JMDC Claims Database」が該当する。

「NDB」は「高齢者の医療の確保に関する法律」に基づいて厚労省が全国の保険者から収集する診療報酬情報および特定健診のデータを収集し、匿名化処理を施したものである。申請に基づいてこのデータベースから必要部分を切り出し、研究者に提供される。退職に伴って保険者がかわったり、75歳になって後期高齢者医療制度に移ったりするので、追跡が不完全な症例が出てくる。複数の保険者番号を持っていたり改姓した者のデータが十分に連結できない。また、病名がいわゆる「保険病名」と言われるように便宜的なものが付与されている可能性がある。行われた行為はほぼ確かだが、診断や治療の意図や過程はわからない。なお、従来問題となっていた医療と健診の個人同定情報の記述方式の差異による連結不全はかなり克服されている。

「KDB」はNDBの国保版である。市町村が扱う介護保険情報が加わっているのが特徴である。

「JMDC Claims Database」は民間会社が医療機関や健保組合の経営分析のために多数の健保組合から提供を受けたものである。大企業の健保組合が多いため、対象者の年齢が18~65歳に偏っている。NDCと同様に転退職で所属する保険者が変わると連結はできない。

### 2) DPC/PDPSデータベース

厚生労働省の「DPCデータ」とメディカルデータ・ビジョンの「MDV診療データ」が該当する。前項のレセプトデータと類似した特性を持つが、病名が「入院の契機となった病名」や「医療資源を最も消費した病名」などとなっていること、体重や意識レベル、がんのTNM分類、脳卒中のModified Rankin Scaleなど一部の臨床情報が含まれていて、患者の基本的な臨床像がわかるのが特徴である。DPC制度を利用している病院は1730施設(平成30年4月現在)で全体の2割にとどまり、大規模な急性期病院が中心である。医療機関ベースのため、転医すると追跡不能となる。

### 3) 人口動態統計(死亡統計)

市区町村への死亡届に基づいて厚生労働省で作成される。原死因について知ることができる。したがって、自前の診療や健診データと突合して疫学研究の転帰データとして利用することが出来、すでに多くの利用実績がある。ただし、データの利用には特別な申請が必要であり、許可が下りるまでに相当の期間を要する。

### 4) がん登録

発がんにつながる難病であれば、がんの併発があるかどうかを確認することができる。ただし、法制化されたのは最近であり、現時点では登録漏れが稀ではなく、「登録がないからがん発生がない」とは言えない。また、入力1患者1回のため、長期予後はわからない。

### 5) 学会・省庁等による症例レジストリ

NCDやウツタイン統計は規模も大きく、患者の病態を示す多数のデータを内包しているが、1患者1回入力のため、長期予後はわからない。

## 3. データベース研究の利点と問題点

既存のデータベースを利用した研究の利点と問題点を列記する。

### 1) 規模が大きい

全国レベルで情報が得られることから、データベースの規模が大きくなる。疫学研究では数が武器となるので、稀発性の疾患を課題とする研究ではこの

スケールメリットはきわめて大きい。

#### 2) 労力が削減できる

日常業務で得られるデータを国や学会が音頭を取って集約するので、個々の研究者はデータ収集の設計や運営を自ら行う必要がなく、労力が大幅に削減できる。

#### 3) 疾患把握漏れのおそれ

反面、揮発性の疾患は独立した病名が付与されているとは限らず、包括的な病名（類縁の高頻度疾患もしくは「その他」）にまとめられたりすることもあり、目的の疾患が把握できない可能性がある。

#### 4) データの成り立ちが十分にわからない

研究者が自分で作成したものではないため、個々のデータがどのように処理されて記載されたかが十分にわからない。たとえば、診断の基準、数字の丸め方、選択肢複数選択時の処理、矛盾回答の処理などである。

#### 5) 解析したいデータが含まれていない

日常業務ベースであることが多いため、研究としてほしい項目が含まれていないことが稀ではない。また、日常業務で扱っている事項でもデータとして記載されていないこともある。また、全国がん登録、外科手術例のレジストリ(NCD)、院外心停止登録(ウツイン)では、登録作業が1回「だけなので、登録時以降の長期予後は把握できない。

#### 6) 他のデータベースとの連結が困難

登録あるいはデータベースが構築される段階で匿名化されるので、個人の同定が原則としてできない。個人情報の保護の観点から当然の措置であるが、匿名化状態のまま他のデータベースとのリンケージを行うにはハッシュ関数など特別な仕組みを組み込まなくてはならない。

#### 4. データベース研究の候補

平成30年度の本研究班の班会議で発表された研究課題のうち、既存のデータベースを利用することでメリットを発揮しそうな研究には、以下のようなものがある。

#### 1) 血栓塞栓症発症までの女性ホルモン剤の使用期間 (浜松医大健康社会医学教室)

女性ホルモン剤使用中の血栓塞栓症の関連を明らかにするため、全国疫学調査が行われた。その結果、女性ホルモン剤の使用期間が1ヶ月以内が31%、1~3ヶ月が17%、4~6ヶ月12%、7~12ヶ月が10%、1~2年が5%、2年超が15%であった。その幾何平均は低用量ピルで116日、中容量ピルで29日、高容量ピルで13日、経皮剤で76日であり、有意な差が認められた。

この研究はNDBなど診療報酬明細書データベースもしくはDPC/PDPSデータベースの処方歴と血栓塞栓症を示す病名の付いた疾患の発症日を用いて実施可能である。ただし、前述のように、前者では高齢者の把握漏れ、後者では転医時の追跡漏れが生じうる。

#### 2) 特発性大腿骨頭壊死症の地域分布 (大阪市立大学公衆衛生学教室)

2015年実施の全国疫学調査で特発性大腿骨頭壊死症と確定診断された症例の都道府県別発症率を算定した。その結果、都道府県間に6~15倍の発症率の差異が認められた。福岡県、宮崎県、佐賀県、山口県、島根県、石川県などが高率で、九州・中国地域に集積していた。発症と生活習慣との関連についても検討されたが、関連は希薄であった。

この研究は、都道府県格差だけであれば、診療報酬明細書データベースで分析しうる。ただし、疾患の捕捉が十分にできないおそれがある。生活習慣との対比については、他資料との個人レベルのリンケージができないため、国民健康栄養調査結果を用いた生態学的研究(地域相関研究)にとどまる。

#### 3) 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 (大阪市立大学公衆衛生学教室)

研究班で構築した定点モニタリングシステムにより、2011~2018年に報告された新患の診断時年齢を分析した。その結果男性では30歳代から40歳代に集積が認められ、顕著な経年変化は認められなかった。女性では30歳代から60歳代に広く分布し、近年は40歳代が相対的に減少していた。

病名の正確さの問題はあるが、有病患者の経年変化も診療報酬明細書データベースで分析できよう。

ステロイドとの関連もこのデータベースが得意とするところである。

#### D. 考察

既存データベースを用いた研究には種々の限界があるが、日常業務のデータがほぼ丸ごと記録されており、新たな情報収集の手間が省略できることが最大の強みである。また悉皆性が高く、スケールメリットで微小な関連を検出しうる点も大きな特徴である。

反面、診療報酬明細書データベースにおける病名の正確性、症例登録における追跡情報（転帰）の不備、また全体に症状や発症前生活習慣、検査結果の欠如などがあり、本質的な問題が残る。

しかし、仮説形成のためのスクリーニングを行ったり、介入試験の症例設計をしたり、介入試験結果の実社会における妥当性の確認など、使い道も広い。今後、難病研究における活用法の検討が必要と思われる。

#### E. 結論

難病の疫学研究においても大規模データベースを活用する可能性がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Sawada H, Oeda T, Kawamura T, et al. Early use of donepezil against psychosis and cognitive decline in Parkinson's disease: a randomised controlled trial for 2 years. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018; 89: 1332-1340.
- (2) Takeda M, Yamamoto K, Kawamura T, et al. Clinical characteristics and postoperative outcomes of primary aldosteronism in the elderly. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 3620-3629.
- (3) Umakoshi H, Tsuiki M, Kawamura T, et

al. Correlation between lateralization index of adrenal venous sampling and standardized outcome in primary aldosteronism. J Endocr Soc 2018; 2: 893-902.

- (4) Ohno Y, Sone M, Kawamura T, et al. Prevalence of cardiovascular disease and its risk factors in primary aldosteronism: a multicenter study in Japan. Hypertension 2018; 71: 530-537.
- (5) Akehi Y, Toshihiko Yanase T, Kawamura K, et al. High prevalence of diabetes in patients with primary aldosteronism (PA) associated with subclinical hypercortisolism and prediabetes more prevalent in bilateral than unilateral PA: a large multicenter cohort study in Japan. Diabetes Care (in press).
- (6) Katabami T, Kawamura T, et al. Clinical and biochemical outcomes after adrenalectomy and medical treatment in patients with unilateral primary aldosteronism. J Hypertens (in press).
- (7) 川村 孝. 臨床研究のデザインとデータ分析のための疫学の手法. 第37回日本社会精神医学会雑誌 2018; 27: 207-211.
- (8) 川村 孝. 研究方法論: 疫学を用いたエビデンスの作り方. 理学療法京都 (in press).

##### 2. 学会発表

- (1) 川村 孝. 診療・保健事業での疑問から研究計画へ. 第54回日本循環器病予防学会: 2018年6月: 札幌.
- (2) 川村 孝. 研究方法論: 疫学を用いたエビデンスの作り方. 日京都府理学療法士会: 2018年7月: 京都.
- (3) 川村 孝. エビデンス確立のための臨床研究. 第16回日本機能性食品医学会: 2018年12月: 新潟.

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

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

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（H30-難治等(難)-一般-057）  
分担研究報告書

クローン病発症と歯の状態の関連：多施設共同症例対照研究

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。本研究では、クローン病発症と歯の状態の関連を検討した。

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）、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。歯の状態に関する因子として、永久歯（親知らずを除く）を抜いたこと、歯の数、入れ歯使用、インプラント治療、歯みがき回数、に着目した。統計解析は、Conditional logistic model 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）の登録があり、このうち 241 人（症例 101、対照 140）から調査票の返送を得た（回答率 86%）。解析では、情報に欠損がなく、マッチング条件を維持できた 183 人（症例 69、対照 114）を対象とした。

多変量解析では、BMI、虫垂炎既往、炎症性腸疾患家族歴、飲酒歴、喫煙歴をモデルに含めた。クローン病発症に対する調整 OR は、永久歯（親知らずを除く）を抜いたことがある者で上昇したが有意には至らなかった（2.23, 0.93-5.34）。歯の数が 28 本に比べて、27 本以下では OR の有意な上昇を示した（2.70, 1.07-6.81）。歯磨き回数は、0-1 回に比べると 2 回で 0.57（0.24-1.37）、3 回以上で 0.25（0.07-0.88）となり、回数が増えるほど OR が低下した（Trend  $p=0.029$ ）。入れ歯使用、インプラント治療は、クローン病発症と有意な関連を示さなかった。

歯の数が少ないこととクローン病発症の関連が示唆された。また、歯磨き回数が多いことは、クローン病発症と予防的な関連があるかもしれない。

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<sup>1,2)</sup>。日本におけるクローン病の罹患率は過去 20 年間で増加しており<sup>3)</sup>、2005 年には、クローン病の年齢標準化罹患率は 100,000 人につき 21.2 であった<sup>4)</sup>。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、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」班は、クローン病の発症関連因子を明らかにするため、多施設共同症例対照研究を実施した。

近年、マウスを用いた実験により口腔内のクレブシエラ属細菌が炎症性腸疾患（IBD）

発症に関与している可能性が示唆された<sup>5)</sup>。また、IBDと歯周病の関連を検討した症例対照研究では、歯肉炎および歯周炎マーカーは、クローン病と関連していることを示した<sup>6)</sup>。しかし、クローン病と歯科因子の関連を検討した報告は少ない。そこで、我々は、多施設共同症例対照研究のデータを詳細に解析することにより、クローン病発症と歯の状態の関連を検討した。歯の状態に関する因子として、永久歯(親知らずを除く)を抜いたこと、歯の数、入れ歯使用、インプラント治療、歯みがき回数、に着目した。

## 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。調査期間は、平成23年10月から平成28年3月。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70歳未満の患者とした。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,・・・,65~69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、IBDの既往がある者、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<sup>7)</sup>に基づき作成した自記式質問票を使用した。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

説明変数は、(1)永久歯(親知らずを除く)を抜いたこと:なし/あり、(2)歯の数:28本/27本以下、(3)入れ歯使用:なし/あり、(4)インプラント治療:なし/あり、(5)歯みがき回数:1日あたり0-1回/2回/3回以上、とした。

調整変数は、特性比較で有意な差を示した変数(BMI、虫垂炎既往)、これまでの研究で関連報告がある変数(IBD家族歴、飲酒歴、

喫煙歴)とした(Model 1)。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。IBD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」、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。

解析方法は、Conditional logistic model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。

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)(回答率86%)であった。解析対象は、情報に欠損がなく、マッチング条件を維持できる者183人(症例69、対照114)(症例:対照が1:2である45ペア、1:1である24ペア)とした。

症例の特性を表1に示す。年齢の平均値(±SD)は、発病時28.9(±10.5)歳、確定診断時29.7(±11.3)歳、調査依頼時30.1(±11.1)歳であった。発病時年齢の情報が得られた41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ヵ月(範囲:0-52.8ヵ月)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ヵ月(範囲:0-6ヵ月)であった。IOIBDスコアは、中央値3(範囲:0-6)であった。腸管合併症は35%、腸管外合併症は25%にみられた。

対照の診療科は、消化器科と他科の比率が約1:1であった。最も多く認めた消化器科疾患は肝疾患(n=23)であり、次いで、上部消化管疾患(n=17)、結腸疾患(n=13)であった。他科では、整形外科疾患(n=14)が最も多く、次いで、慢性腎疾患(n=7)、

糖尿病・代謝疾患 (n=6)、その他 (n=33) であった。

症例と対照の特性比較を表 2 に示す。症例は対照に比べて BMI が低い者が多く、BMI が高い者が少なく、虫垂炎既往がある者が多かった。歯みがき回数が多い者は、対照で多くみられた。その他の変数は、症例と対照で差はみられなかった。

クローン病発症と歯の状態の関連を表 3 に示す。Model 1 では、歯の数は、28 本に比べて、27 本以下では有意に上昇した (2.70, 1.07-6.81)。歯磨き回数の OR は 0-1 回に比べると 2 回では 0.57 (0.24-1.37)、3 回以上では 0.25 (0.07-0.88) となり、回数が増えるほど低下した (Trend p=0.029)。永久歯 (親知らずを除く) を抜いたことは、OR 上昇を示したが、有意には至らなかった (2.23, 0.93-5.34)。入れ歯使用、インプラント治療は、クローン病発症と有意な関連を示さなかった。

さらに、歯の数と歯みがき回数をモデルに含めた Model 2 では、歯の数、歯みがき回数の OR は、Model 1 と同様の値を示したが境界域の有意性となった。しかし、歯みがき回数が増えるほど OR の低下を示す量反応関係は有意差を認めなかった (Trend p=0.048)。

#### D. 考察

本研究では、歯の数が 27 本以下であることとクローン病発症の関連が示唆された。また、歯磨き回数が多いこととクローン病発症の予防的な関連が示唆された。

IBD と歯周病の関連を検討した症例対照研究では、歯肉炎および歯周炎マーカーは、対照よりも IBD 患者において高く、特に CD の肛門周囲疾患が歯周炎と関連していることを示した<sup>6)</sup>。本研究では、歯周病に関する情報は得られなかったが、永久歯 (親知らずを除く) を抜いたこと、歯の数が少ないこととクローン病発症の関連が示唆された。永久歯を抜くことや歯の数が少ないことは歯周病の影響も考えられるため、先行研究と同様の関連かもしれない。

近年、マウスを用いた実験により口腔内のクレブシエラ属細菌が炎症性腸疾患発症に関与している可能性が示唆された<sup>5)</sup>。クレブシエラ菌は、口腔や腸内に常在し、通常は病気を引き起こさないが免疫系が弱っている人では口腔内のクレブシエラ菌が腸管内に定着し、免疫細胞が過剰に活性化して、IBD の発

症リスクが上昇すると考えられる。本研究では、「歯磨き回数が多い」とクローン病発症の予防的な関連が示された。口腔内衛生がクローン病発症の予防につながったのかもしれない。

本研究の長所は、クローン病の incident case を症例としているため、reverse causality (因果の逆転) の可能性が最小となるよう配慮されていることである。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。

本研究ではいくつかの短所がある。まず、歯周病の情報を収集できなかったため、クローン病発症と歯周病の関連を詳細に検討できなかった。また、収集データに欠損値が生じたことで、マッチング条件を維持できる者 (Conditional logistic model を用いての解析対象者) が減り、解析のパワーが減少した。そこで、欠損値がなかった全員 236 人 (症例 97、対照 139) を対象とし、Unconditional logistic model を用いて、マッチング変数 (性、年齢) を調整因子に加えた多変量解析を行なったところ、歯の数が 27 本以下の OR は上昇し (1.68, 0.78-3.61)、歯みがき回数の OR は、Conditional logistic model を用いた結果とほぼ同様であった (3 回以上 : 0.21, 0.08-0.56)。

#### 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。本研究では、この収集データを詳細に解析し、クローン病発症と歯の状態の関連を検討した。

歯の数が少ないこととクローン病発症の関連が示唆された。また、歯磨き回数が多いことは、クローン病発症と予防的な関連があるかもしれない。

#### 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)、梅枝寛(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) Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol*. 2011;140: 1785-1794.
- 4) Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Hibi T, Watanabe M, Takebayashi T. Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol*. 2009;44(7):659-665. doi: 10.1007/s00535-009-0057-3. Epub 2009 May 8.
- 5) Atarashi K, Suda W, Luo C, Kawaguchi T, Motoo I, Narushima S, Kiguchi Y, Yasuma K, Watanabe E, Tanoue T, Thaiss CA, Sato M, Toyooka K, Said HS, Yamagami H, Rice SA, Gevers D, Johnson RC, Segre JA, Chen K, Kolls JK, Elinav E, Morita H, Xavier RJ, Hattori M1, Honda K. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation. *Science*. 2017; 358: 359-365.
- 6) Vavricka SR, Manser CN, Hediger S, Vögelin M, Scharl M, Biedermann L, Rogler S, Seibold F, Sanderink R, Attin T, Schoepfer A, Fried M, Rogler G, Frei P. Periodontitis and Gingivitis in Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19:2768-77.
- 7) 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)

F . 研究発表

1 . 論文発表

Kobayashi Y, Ohfuji S, Kondo K, Fukushima W, Sasaki S, Kamata N, Yamagami H, Fujiwara Y, Suzuki Y, Hirota Y; Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis. Association between dietary iron and zinc intake and development of ulcerative colitis: A case-control study in Japan. J Gastroenterol Hepatol. 2019 Mar 1. doi: 10.1111/jgh.14642. [Epub ahead of print]

## 2 . 学会発表

- 1) 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：  
口腔内衛生との関連  
第 29 回日本疫学会学術総会、  
2018.10.25-6（郡山）  
日本公衆衛生雑誌 65(10): 318, 2018.
- 2) 近藤亨子、大藤さとこ、福島若葉、伊藤一弥、廣田良夫  
クローン病発症と口腔内衛生の関連：多施設  
共同症例対照研究  
第 77 回日本公衆衛生学会総会、  
2019.1.31-2.1（東京）

## 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 . 症例の特性

特性		n	%
発病時年齢 ( 歳 )	Mean (SD)	28.9 (	10.5 )
	<20	11 (	27 )
	20-29	13 (	32 )
	30-39	9 (	22 )
	40-69	8 (	20 )
	欠損値	28	
確定診断時年齢 ( 歳 )	Mean (SD)	29.7 (	11.3 )
	<20	17 (	27 )
	20-29	19 (	30 )
	30-39	14 (	22 )
	40-69	14 (	22 )
	欠損値	5	
調査依頼時年齢 ( 歳 )	Mean (SD)	30.1 (	11.1 )
	<20	16 (	23 )
	20-29	22 (	32 )
	30-39	16 (	23 )
	40-69	15 (	22 )
発病 ~ 調査依頼 ( カ月 )	Median (range)	4.8 (	0-52.8 )
	<7	27 (	66 )
	7-11	6 (	15 )
	≥12	8 (	20 )
	欠損値	28	
確定診断 ~ 調査依頼 ( カ月 )	Median (range)	1.2 (	0-6.0 )
	欠損値	5	
IOIBDスコア	Median (range)	3 (	0-6 )
腸管合併症	なし	37 (	65 )
	あり	20 (	35 )
	欠損値	12	
腸管外合併症	なし	43 (	75 )
	あり	14 (	25 )
	欠損値	12	

数値は、特記以外はn(%)。

表2. 特性比較

	Case (N=69)	Control (N=114)	p
調査依頼時年齢 (歳)			
median (range)	28.1 ( 7.8-51.6 )	28.9 ( 7.3-54.7 )	0.723 <sup>a</sup>
性別			
男性	47 ( 68 )	73 ( 64 )	0.573 <sup>b</sup>
女性	22 ( 32 )	41 ( 36 )	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
< 18.5	22 ( 32 )	17 ( 15 )	0.002 <sup>b</sup>
18.5 - 24.9	42 ( 61 )	69 ( 61 )	
≥ 25.0	5 ( 7 )	28 ( 25 )	
虫垂炎既往			
なし	58 ( 84 )	110 ( 96 )	0.003 <sup>b</sup>
あり	11 ( 16 )	4 ( 4 )	
IBD家族歴			
なし	65 ( 94 )	111 ( 97 )	0.428 <sup>c</sup>
あり	4 ( 6 )	3 ( 3 )	
飲酒歴			
なし	38 ( 55 )	48 ( 42 )	0.089 <sup>b</sup>
あり	31 ( 45 )	66 ( 58 )	
喫煙歴			
なし	44 ( 64 )	73 ( 64 )	0.971 <sup>b</sup>
あり	25 ( 36 )	41 ( 36 )	
永久歯 (親知らずを除く) を抜いたこと			
なし	48 ( 70 )	87 ( 76 )	0.314 <sup>b</sup>
あり	21 ( 30 )	27 ( 24 )	
歯の数 (本)			
median (range)	28 ( 2-28 )	28 ( 2-28 )	0.261 <sup>a</sup>
28	48 ( 70 )	89 ( 78 )	0.199 <sup>b</sup>
≤27	21 ( 30 )	25 ( 22 )	
入れ歯使用			
なし	67 ( 97 )	111 ( 97 )	1.000 <sup>c</sup>
あり	2 ( 3 )	3 ( 3 )	
インプラント治療			
なし	68 ( 99 )	113 ( 99 )	1.000 <sup>c</sup>
あり	1 ( 1 )	1 ( 1 )	
歯みがき回数 (1日あたり)			
median (range)	2 ( 0-4 )	2 ( 0-4.5 )	0.019 <sup>a</sup>
0-1回	22 ( 32 )	19 ( 17 )	0.034 <sup>b</sup>
2回	37 ( 54 )	67 ( 59 )	
3回以上	10 ( 14 )	28 ( 25 )	

数値は、特記以外はn(%)。 <sup>a</sup> Wilcoxon rank-sum test, <sup>b</sup> Chi-square test,

<sup>c</sup> Fisher's exact test

表3．クローン病発症と歯の状態の関連

	Univariate			Multivariate					
	OR ( 95%CI )	p value		Model 1 <sup>a</sup>			Model 2 <sup>b</sup>		
	OR ( 95%CI )	p value		OR ( 95%CI )	p value		OR ( 95%CI )	p value	
永久歯（親知らずを除く）を抜いたこと									
なし	1.00			1.00					
あり	1.55 ( 0.76-3.17 )	0.230		2.23 ( 0.93-5.34 )	0.072				
歯の数（本）									
28	1.00			1.00			1.00		
≤27	1.76 ( 0.83-3.72 )	0.139		2.70 ( 1.07-6.81 )	0.035		2.50 ( 0.97-6.46 )	0.059	
入れ歯使用									
なし	1.00			1.00					
あり	1.44 ( 0.19-11.1 )	0.725		6.61 ( 0.42-105 )	0.181				
インプラント治療									
なし	1.00			1.00					
あり	2.00 ( 0.13-32.0 )	0.624		2.13 ( 0.05-86.7 )	0.689				
歯みがき回数（1日あたり）									
0-1回	1.00			1.00			1.00		
2回	0.56 ( 0.27-1.16 )	0.116		0.57 ( 0.24-1.37 )	0.208		0.59 ( 0.24-1.46 )	0.249	
3回以上	0.34 ( 0.12-0.95 )	0.040		0.25 ( 0.07-0.88 )	0.031		0.28 ( 0.08-1.00 )	0.050	
	(Trend P=0.031)			(Trend P=0.029)			(Trend P=0.048)		

<sup>a</sup> 調整変数：BMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒歴、喫煙歴。

<sup>b</sup> モデルに含めた変数：Model 1に含めた変数、歯の数、歯みがき回数。

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（H30-難治等(難)-一般-057）  
分担研究報告書

潰瘍性大腸炎の発生に対する微量元素摂取量の関連：多施設共同・症例対照研究

研究協力者：大藤さとし（大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学）  
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：小林由美恵（大阪市立大学大学院医学研究科・消化器内科学）  
研究協力者：山上博一（大阪市立大学大学院医学研究科・消化器内科学）  
研究協力者：渡辺憲治（兵庫医科大学・炎症性腸疾患学）  
研究協力者：長堀正和（東京医科歯科大学・消化器病態学）  
研究協力者：渡辺守（東京医科歯科大学・消化器病態学）  
研究協力者：西脇祐司（東邦大学医学部 社会医学/衛生学）  
研究協力者：鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院・消化器内科）  
The Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative colitis

研究要旨：潰瘍性大腸炎（UC）のリスク因子を検討するため、2008年9月から2014年3月までの期間、全国40施設の協力のもと、症例対照研究が実施された。症例は調査施設において初めてUCと診断された患者、対照は症例と同じ施設に通院している他疾患患者で、性別と年齢（5歳階級）がマッチする患者2人を選択した。情報収集には患者記入用質問票（生活習慣・食習慣）、医師記入用調査票とUCの臨床調査個人票を用いた。食習慣の質問票から1ヵ月前と1年前の微量元素摂取量を算出し、UC発症との関連を検討した。解析にはlogistic regression modelを使用し、調整オッズ比（OR）および95%信頼区間（95%CI）を算出した。調査票への回答を得た症例127人と対照171人を解析対象とした。1年前の食物中の微量元素の摂取量について、多変量解析では鉄の高摂取でORは有意に上昇した（OR=4.05, 95%CI, 1.46-11.2, P<0.01）。一方、亜鉛の高摂取でORは有意に低下した（OR=0.39, 95%CI, 0.18-0.85, P=0.01）。マグネシウム・銅では有意な差はなかった（マグネシウム；OR = 0.46, 95%CI, 0.18-1.17, P=0.10 銅；OR=1.98, 95%CI, 0.80-4.86, P=0.14）。UCの発症に対して、鉄や亜鉛が関与している可能性が示唆された。

#### A．研究目的

本邦では潰瘍性大腸炎（UC）の患者数が年々増加しており<sup>1, 2)</sup>、食習慣や生活環境および生活習慣の変化、腸内細菌、遺伝的因子など複数の要因があると言われている<sup>3, 4, 5)</sup>。しかし未だ明らかな原因は不明である。そこで、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」班は、UCのリスク因子を調査するために、研究班・班員40施設の協力を得て、多施設共同・症例対照研究を実施した。鉄や亜鉛、マグネシウムといった微量元素の不足や過剰は、便秘・下痢などの消化器症状を引き起こすことがある。そこで、我々は、多施設共同症例対照研究のデータを詳細に解析することにより、食物中の微量元素に着目

し、UC発症リスクとの関連について検討した。

#### B．研究方法

研究デザインは症例対照研究。症例は2008年9月から2014年3月までの期間に、初めてUCと診断された患者である。対照は、各症例に対し、性別と年齢（5歳階級）をマッチさせた患者とした。対照のうち1人は消化器科の患者、もう1人は他科の患者（整形外科、眼科、総合診療科など）から選出した。生活習慣、既往歴は患者記入用調査票を使用し、食習慣は食事歴法質問票（DHQ：diet history questionnaire）を用いて、1ヵ月前と1年前の食物中の微量元素の摂取量を調査した。解析には unconditional logistic

regression model を使用し、各因子のオッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (95%CI)、P 値を算出した。連続変数は対照の三分位で分類し、傾向性の検定は各カテゴリーに連続した数値を割り当て、logistic regression model で P 値を算出した。多変量解析では、既報から UC リスク因子と疑われている変数と、症例と対照の特性を比較した際に有意差のあった変数をモデルに含めた。

解析は SAS, version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, N.C., 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。他の協力施設においても、必要に応じて倫理審査委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

2008年9月から2014年3月までの期間で、本研究の登録基準に合致した合計 358 人(症例 151 人、対照 207 人)の登録を得た。このうち、308 人(症例 133 人、対照 207 人)から回答が得られた。解析では、説明変数の情報が不明なものを除外し、症例 127 人、対照 171 人を対象とした。このうちマッチングが保持できていたのは 83 セット(症例 83 人、対照 128 人)であった。

#### 1. 症例の特性

発病時年齢の中央値は 41.6 歳であった。発病時期が不明の 41 人を除くと、発病からの期間の中央値は 2.4 か月で、12 か月未満の者が約 9 割を占めた。初診までの期間の中央値は 1.2 か月で、12 か月未満は約 9 割であった。重症度分類では軽症と中等症が約 8 割であった。

#### 2. 症例と対照の特性比較(表1)

症例と対照は、年齢や性別に関して、良好にマッチしていた。一方、症例では、対照に比べて、BMIが有意に低く、虫垂炎の既往は少なかった。また喫煙歴と飲酒歴にも有意差がみられた。微量元素の摂取量では、1年前の鉄の摂取量(mg/4184kJ)は症例の方が多かった(mean 3.46 vs 3.31, P=0.037)。

#### 3. 微量元素の摂取量とUC発症との関連

##### (表2)

Unconditional logistic regression modelに

よる検討では、1か月前の鉄の高摂取でUCに対するORが有意に上昇した(OR=3.23, 95%CI, 1.21-8.59, P<0.02)。また1年前の鉄の高摂取でもUCに対するORは有意に上昇した(OR=4.05, 95%CI, 1.46-11.2, P<0.01)。一方、亜鉛では、1か月前の高摂取でORが有意に低下し(OR=0.33, 95%CI 0.14-0.74, P<0.01)、1年前の高摂取でもORは有意に低下していた(OR=0.39, 95% CI, 0.18-0.85, P=0.01)。マグネシウム、銅ではUCの発症に有意な関連は認めなかった。

また1年以内にUCと診断された症例79人に限定して1年前の微量元素の摂取量とUCの発症について多変量解析をしたが、結果は同様であった。1年前の鉄の高摂取でORは有意に上昇し(OR=5.04, 95%CI 1.53-16.6, P<0.01)、亜鉛の高摂取では有意ではないもののORは低下した(OR =0.58, 95%CI 0.23-1.44, P=0.24)。マグネシウム、銅はUC発症と関連を示さなかった。

##### (表3)

マッチドペア(症例 83 人、対照 128 人)に限定し、Conditional logistic regression model により、1 年前の微量元素の摂取量との関連を検討した。その結果、鉄の高摂取で OR は上昇し、傾向性の検定では境界域の有意性を保持していた(OR=3.15 95%CI 0.74-13.4, Tend P=0.09)。また亜鉛の高摂取では有意ではないものの OR は低下した(OR=0.45 95%CI 0.14-1.39, Tend P=0.19)。いずれの結果も、unconditional logistic regression model の結果と同様の傾向を示唆していた。

#### 4. 1年前の肉類の摂取量とUC発症の関連

##### (表4)

1年前の肉類の摂取においては、鶏肉、豚肉、牛肉、ハム・ソーセージおよびベーコンの摂取量はUC発症と有意な関連はなかった。一方、鉄を多く含むレバー(鶏、豚、牛)の高摂取量でORは有意に上昇した(OR=2.55, 95%CI 1.27-5.14, P<0.01)。

##### (表5)

マッチドペア分析では、95%信頼区間の幅が広がり、有意差を認めるには至らなかったが、1年前のレバーの高摂取でORは上昇した(OR=2.10, 95%CI 0.84-5.27, Tend P=0.09)。

### D. 考察

鉄の高摂取はUCの発症リスクを上昇させたが、逆に亜鉛の高摂取はUCの発症リスクを

低下させることが分かった。この関係は1か月前と1年前の食習慣の両方にみられた。ほとんどの症例は、最初の症状が12か月未満に生じているため、1年前の栄養摂取量は発病前の食習慣を反映していると思われる。

鉄は重要な微量元素であり、酸素を運搬するヘモグロビンやチトクローム、生体物質の酸化還元に関係する酵素を構成している<sup>6)</sup>。しかし過剰な鉄は細胞の酸化ストレスや、活性酸素により細胞障害を引き起こす。過去の報告によると、腸炎モデルのマウスを使った実験では、非吸収性の過剰鉄により、酸化ストレスや好中球の遊走がおり、サイトカイン産生に関与しているNFkappa-Bが活性化されて、腸管の炎症が増悪すると言われている<sup>7)</sup>。同様にヒトにおいても鉄により腸管に炎症が惹起される可能性があると思われる。

一方、鉄欠乏性貧血は60-90%のUC患者に見られる<sup>8)</sup>。UCの臨床症状を呈する前に、大腸粘膜に慢性炎症が存在し貧血を来している可能性はあるが、炎症に鉄が関与するという報告は複数ある。例えば、経口鉄剤は腸管細菌叢を変化させ炎症を増悪させると言われている。動物実験で経口の鉄剤は腸管炎症を悪化させている<sup>9)</sup>。したがって、活動性のあるUC患者や重症貧血や経口剤に効果がない貧血には経静脈的に鉄を投与することが推奨されている<sup>10)</sup>。

我々の知る限り、本邦においてUC発症と鉄との関連を示したものはない。日本人の国民健康・栄養調査(2015年版)によると、20歳以上の1日の鉄の摂取量は平均7.8mgである<sup>11)</sup>。本症例の1年前の鉄の摂取量は1日2.89から20.3mgであり、中央値は6.5mgである。症例が特別に鉄を過剰摂取しているとは言えなかったが、鉄分を多く含むレバーの高摂取とUC発症に関連がみられた。西洋では牛肉はUC発症リスクと言われているが<sup>12)</sup>、日本は西洋と比較して牛肉の消費量が少ない<sup>13)</sup>。そのため本邦では牛肉の摂取はUC発症リスクにならなかったかもしれない。食物中の鉄の摂取とUCの関係について、さらに明らかにする必要があると思われる。

また亜鉛の高摂取ではUC発症リスクが低下した。亜鉛は腸管バリア機構に関与していると言われている<sup>14)</sup>。しかし海外では亜鉛の高摂取はUC発症リスクには関連がなかったという報告がある<sup>15)</sup>。その研究では対象の9割以上が白色人種であり、人種差が食物中の亜鉛摂取とUC発症に影響したかもしれない。

実際に、亜鉛は既に抗潰瘍薬として臨床応用されている<sup>16)</sup>。亜鉛は胃粘膜以外の消化管に粘膜保護として作用する可能性がある。

本研究では症例に新患を採用しており、発症からの期間が12か月未満の症例が約9割を占めているため、1年前の食習慣はUC発症前の食習慣であると考えられる。しかし症例対照研究においてreverse causality(因果の逆転)の可能性は否定できない。UCの主症状は持続する血便であり、診断前から症状にたいして鉄を多めに摂取していたかもしれない。あるいは症例がUCの慢性炎症によって、血便や下痢の症状を呈する前に貧血を発症していた場合も鉄を多く摂取する傾向にあったであろう。しかし本研究では、Hbの値や鉄剤の使用についての情報は収集していないので、それ以上の議論は困難である。

また対象者のincomplete memoryによってrecall biasが生じている可能性がある。ヘム鉄は肉類に多く含まれており、肉類がUC発症と関係があると思っている症例は、実際よりも肉の摂取量を多く申告した可能性がある。しかし、症例と対照の間で牛肉や加工製品における1年前の摂取量に有意な差はみられなかった。また鉄や亜鉛がUCの発症リスクと関連することは一般的には知られておらず、すべての対象者が過去の鉄や亜鉛の摂取量について同様の程度で思い出し回答したと考えられ、recall biasの可能性は少ないと思われる。

また多変量解析では過去に報告されているUCのリスク因子を含めているが、未知のリスク因子が結果に影響を与えた可能性は残されている。

本研究では、症例と対照を年齢・性別でマッチングさせているため、conditional logistic regression modelによる検討を優先すべきである。しかし、登録された症例と対照の調査票への回答がvoluntaryであったため、マッチングを保持できた者が調査票回答者の約7割となった。そのため、マッチドペアに限定した解析では、Unconditional logistic regression modelによる検討よりも、検出力が低下した可能性がある。しかし、調査票回答者全員によるUnconditional logistic regression modelによる結果とマッチドペアに限定したConditional logistic regression modelによる結果を比較したところ、各因子のORの方向性や大きさは同様であったことから、modelによる有意差の違いは検出力による違いから生じたものと考えて

いる。

#### E．結論

UC の発症リスクを明らかにするため症例対照研究により、食物中の微量元素と UC 発症との関連について検討した。UC の発症リスクは、食物中の鉄の高摂取で増加し、食物中の亜鉛の高摂取で減少する可能性が示唆された。

#### 謝辞

The Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative colitis に所属する共同研究者；本谷聡（JR北海道厚生連札幌厚生病院 IBD センター）、高後裕、稲場勇平（旭川医科大学 消化器・血液腫瘍制御内科学分野）、飯塚政弘（秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター）、石黒陽（弘前大学医学部 光学医療診療部）、舟山裕士（東北労災病院 外科）、杉村一仁（新潟市民病院消化器内科）、大塚和郎（東京医科歯科大学 消化器病態学）、日比紀文、井上詠（慶応義塾大学医学部 消化器内科）、亀岡信悟、板橋道朗（東京女子医科大学 第二外科）、渡邊聡明（東京大学 腫瘍外科・血液外科）、工藤進英、小形典之（昭和大学横浜北部病院 消化器センター）、小林清典、横山薫（北里大学東病院 消化器内科）、中島淳、高橋宏和、日暮琢磨（横浜市立大学附属病院 消化器内科）、杉田昭（横浜市立市民病院 炎症性腸疾患科）、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）、楠正人（三重大学大学院医学系研究科 消化管・小児外科学）、藤山佳秀、安藤朗（滋賀医科大学 消化器内科）、飯島英樹（大阪大学大学院消化器内科学）、岡崎和一（関西医科大学 消化器肝臓内科）、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）、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）、千葉勉、仲瀬裕志（京都大学大学院医学研究科 消化器内科）、藤井久男（奈良県立医科大学 消化器・総合外科）、松本譽之、福永健（兵庫医科大

学 内科学下部消化管科）、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 内視鏡診療科）、松井敏幸、久部高司（福岡大学 筑紫病院 消化器内科）、二見喜太郎（福岡大学筑紫病院 外科）、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）、稲津東彦（宮崎大学医学部 内科学講座 循環体液制御学分野）、藤田浩（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）、坪内博仁（鹿児島市立病院）、金城福則（琉球大学医学部附属病院 光学医療診療部）、吉村直樹（社会保険中央総合病院 内科・炎症性腸疾患センター）

#### F．研究発表

##### 1．論文発表

Kobayashi Y, Ohfuji S, Kondo K, Fukushima W, Sasaki S, Kamata N, Yamagami H, Fujiwara Y, Suzuki Y, Hirota Y, Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis. Association between dietary iron and zinc intake and development of ulcerative colitis: A case-control study in Japan. J Gastroenterol Hepatol. 2019. doi: 0.1111/jgh.14642.

##### 2．学会発表（予定）

日本消化器病学会総会（金沢、2019年5月11日）

#### G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

##### 1．特許取得

なし

##### 2．実用新案登録

なし

##### 3．その他

なし

表 1. 症例 (N= 127) と対照 (N= 171) の特性比較

変数		Case n(%)	Control n(%)	P *
年齢 (歳)	<20	7(6)	5(3)	0.84
	20-29	24(19)	32(19)	
	30-39	33(26)	41(24)	
	40-49	31(24)	43(25)	
	50-59	9(7)	17(10)	
	≥60	23(18)	33(19)	
性別	男性	73(58)	89(52)	0.35
	女性	54(42)	82(48)	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	<20.8	67(53)	57(33)	<0.01
	20.8-23.7	35(27)	57(33)	
	≥23.8	25(20)	57(33)	
潰瘍性大腸炎家族歴	あり	9(7)	5(3)	0.09
虫垂炎既往	あり	8(6)	30(18)	<0.01
喫煙習慣	なし	64(50)	99(58)	<0.01
	過去喫煙	49(39)	35(20)	
	現在喫煙	14(11)	37(22)	
飲酒習慣	なし	35(28)	61(36)	<0.01
	過去飲酒	41(32)	22(13)	
	現在飲酒	51(40)	88(51)	
1か月前の食事での摂取量 <sup>†</sup>				
総エネルギー量 (kJ)	Mean (SD)	8567.0(2762.9)	8538.9(3295.0)	0.51
鉄 (mg/4184 kJ)	Mean (SD)	3.54(1.0)	3.35(0.9)	0.22
亜鉛 (mg/4184 kJ)	Mean (SD)	3.90(0.62)	3.94(0.64)	0.51
マグネシウム (mg/4184 kJ)	Mean (SD)	120(26.2)	121.6(31.8)	0.56
銅 (mg/4184 kJ)	Mean (SD)	0.56(0.11)	0.54(0.12)	0.18
1年前の食事での摂取量 <sup>†</sup>				
総エネルギー量 (kJ)	Mean (SD)	8833.6(2840.6)	8617.3(3438.0)	0.19
鉄 (mg/4184 kJ)	Mean (SD)	3.46(0.8)	3.31(0.9)	0.049
亜鉛 (mg/4184 kJ)	Mean (SD)	3.95(0.64)	3.94(0.63)	0.41
マグネシウム (mg/4184 kJ)	Mean (SD)	119.2(27.3)	120.7(30.5)	0.87
銅 (mg/4184 kJ)	Mean (SD)	0.56(0.11)	0.54(0.12)	0.25

\*  $\chi^2$  検定またはWilcoxon rank-sum test

<sup>†</sup>密度法によるエネルギー補正後の摂取量

表 2. 微量元素の摂取量と潰瘍性大腸炎発生との関連：Unconditional logistic regression model

変数	1カ月前			P for trend	1年前			P for trend	
	Tertile				Tertile				
	1 (lowest)	2	3 (highest)		1 (lowest)	2	3 (highest)		
鉄	Daily intake (mg/4184 kJ) <sup>†</sup>	<2.99	2.99-3.59	3.60+		<2.935	2.935-3.58	3.59+	
	No. cases/controls	31/57	45/57	51/57		26/57	52/57	49/57	
	Multivariate OR (95% CI) <sup>‡</sup>	1	1.99 (0.91-4.33)	3.23 (1.21-8.59)	0.02	1	3.10 (1.42-6.75)	4.05 (1.46-11.2)	<0.01
亜鉛	Daily intake (mg/4184 kJ) <sup>†</sup>	<3.69	3.69-4.181	4.182+		<3.74	3.74-4.165	4.166+	
	No. cases/controls	50/57	41/57	36/57		50/57	34/57	43/57	
	Multivariate OR (95% CI) <sup>‡</sup>	1	0.44 (0.22-0.90)	0.33 (0.14-0.74)	<0.01	1	0.42 (0.20-0.86)	0.39 (0.18-0.85)	0.02
マグネシウム	Daily intake (mg/4184 kJ) <sup>†</sup>	<106.4	106.4-129.9	130.0+		<106.3	106.3-128.2	128.3+	
	No. cases/controls	36/57	49/57	42/57		41/57	46/57	40/57	
	Multivariate OR (95% CI) <sup>‡</sup>	1	0.96 (0.44-2.09)	0.70 (0.26-1.84)	0.46	1	0.63 (0.29-1.36)	0.46 (0.18-1.17)	0.10
銅	Daily intake (mg/4184 kJ) <sup>†</sup>	<0.489	0.489-0.57	0.58+		<0.489	0.489-0.572	0.573+	
	No. cases/controls	33/57	39/57	55/57		32/57	43/57	52/57	
	Multivariate OR (95% CI) <sup>‡</sup>	1	1.04 (0.50-2.16)	1.78 (0.73-4.32)	0.21	1	1.11 (0.53-2.30)	1.98 (0.80-4.86)	0.15

<sup>†</sup>密度法によるエネルギー補正後の摂取量 (mg/4184 kJ) に基づいて、対照の三分位で分類。

<sup>‡</sup>年齢(6カテゴリー)、性別、BMI(三分位)、UC家族歴、虫垂炎既往、喫煙歴、飲酒歴、食物中の微量元素(鉄、亜鉛、マグネシウム、銅)で調整。

表3. 1年前の微量元素の摂取量と潰瘍性大腸炎発生との関連：Conditional logistic regression model

変数		Tertile			P for trend
		1 (lowest)	2	3 (highest)	
鉄	Daily intake (mg/4184 kJ) †	<2.949	2.949-3.515	3.516+	
	No. cases/controls	16/43	32/42	35/43	
	Multivariate OR (95% CI) ‡	1	3.00 (0.99-9.07)	3.15 (0.74-13.4)	0.09
亜鉛	Daily intake (mg/4184 kJ) †	<3.754	3.754-4.144	4.145+	
	No. cases/controls	31/43	21/42	31/43	
	Multivariate OR (95% CI) ‡	1	0.36 (0.11-1.12)	0.45 (0.14-1.39)	0.19
マグネシウム	Daily intake (mg/4184 kJ) †	<106.4	106.4-126.2	126.3+	
	No. cases/controls	19/43	28/42	36/43	
	Multivariate OR (95% CI) ‡	1	0.64 (0.24-1.72)	1.31 (0.36-4.73)	0.84
銅	Daily intake (mg/4184 kJ) †	<0.485	0.485-0.569	0.570+	
	No. cases/controls	26/43	25/42	32/43	
	Multivariate OR (95% CI) ‡	1	1.00 (0.31-3.22)	0.90 (0.21-3.80)	0.89

†密度法によるエネルギー補正後の摂取量 (mg/4184 kJ) に基づいて、対照の三分位で分類。

‡年齢(6カテゴリー)、性別、BMI(三分位)、UC家族歴、虫垂炎既往、喫煙歴、飲酒歴、食物中の微量元素(鉄、亜鉛、マグネシウム、銅)で調整。

表4. 1年前の肉類の摂取量と潰瘍性大腸炎発生との関連：Unconditional logistic regression model

変数		Tertile			P for trend
		1 (lowest)	2	3 (highest)	
鶏肉	Daily intake (g/4184 kJ) †	<5.18	5.18-11.29	11.3+	
	No. cases/controls	39/57	39/57	49/57	
	Multivariate OR (95% CI) ‡	1	1.06 (0.54-2.07)	1.54 (0.81-2.93)	0.18
豚肉	Daily intake (g/4184 kJ) †	<5.7	5.7-14.7	14.8+	
	No. cases/controls	49/57	44/57	34/57	
	Multivariate OR (95% CI) ‡	1	1.03 (0.54-1.97)	0.55 (0.29-1.07)	0.09
牛肉	Daily intake (g/4184 kJ) †	<2.88	2.88-5.9	6.0+	
	No. cases/controls	47/57	37/57	43/57	
	Multivariate OR (95% CI) ‡	1	0.85 (0.45-1.59)	0.97 (0.51-1.84)	0.90
レバー (トリ, ブタ, ウシ)	Daily intake (g/4184 kJ) †	<0.6	0.6-1.34	1.35+	
	No. cases/controls	76/121	20/25	31/25	
	Multivariate OR (95% CI) ‡	1	1.19 (0.56-2.52)	2.55 (1.27-5.14)	0.012
ハム, ソーセージ	Daily intake (g/4184 kJ) †	<1.29	1.29-2.407	2.408+	
	No. cases/controls	42/57	36/57	49/57	
	Multivariate OR (95% CI) ‡	1	0.85 (0.45-1.62)	1.01 (0.54-1.89)	0.97
ベーコン	Daily intake (g/4184 kJ) †	<0.19	0.19-1.32	1.33+	
	No. cases/controls	48/79	35/46	44/46	
	Multivariate OR (95% CI) ‡	1	1.34 (0.70-2.57)	1.32 (0.70-2.48)	0.38

†密度法によるエネルギー補正後の摂取量 (mg/4184 kJ) に基づいて、対照の三分位で分類。

‡年齢(6カテゴリー)、性別、BMI(三分位)、UC家族歴、虫垂炎既往、喫煙歴、飲酒歴で調整。

表5. 1年前の肉類の摂取量と潰瘍性大腸炎発生との関連：Conditional logistic regression model

変数		Tertile			P for trend
		1 (lowest)	2	3 (highest)	
鶏肉	Daily intake (g/4184 kJ) †	<5.3	5.3-13.39	13.4+	
	No. cases/controls	27/43	32/42	24/43	
	Multivariate OR (95% CI) ‡	1	1.90 (0.75-4.80)	2.16 (0.81-5.79)	0.12
豚肉	Daily intake (g/4184 kJ) †	<6.3	6.3-16.01	16.02+	
	No. cases/controls	34/43	31/42	18/43	
	Multivariate OR (95% CI) ‡	1	1.28 (0.54-3.02)	0.42 (0.15-1.17)	0.13
牛肉	Daily intake (g/4184 kJ) †	<2.9	2.9-5.96	5.97+	
	No. cases/controls	25/43	29/42	29/43	
	Multivariate OR (95% CI) ‡	1	1.53 (0.62-3.76)	1.81 (0.74-4.42)	0.19
レバー (トリ, ブタ, ウシ)	Daily intake (g/4184 kJ) †	<0.7	0.7-1.26	1.27+	
	No. cases/controls	48/93	14/18	21/17	
	Multivariate OR (95% CI) ‡	1	1.71 (0.60-4.87)	2.10 (0.84-5.27)	0.09
ハム, ソーセージ	Daily intake (g/4184 kJ) †	<1.23	1.23-2.43	2.44+	
	No. cases/controls	30/43	20/42	33/43	
	Multivariate OR (95% CI) ‡	1	1.06 (0.41-2.74)	1.56 (0.63-3.85)	0.31
ベーコン	Daily intake (g/4184 kJ) †	<0.19	0.19-1.39	1.40+	
	No. cases/controls	34/58	20/36	29/34	
	Multivariate OR (95% CI) ‡	1	0.79 (0.32-1.94)	0.85 (0.36-1.97)	0.71

†密度法によるエネルギー補正後の摂取量 (mg/4184 kJ) に基づいて、対照の三分位で分類。

‡年齢(6カテゴリー)、性別、BMI(三分位)、UC家族歴、虫垂炎既往、喫煙歴、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

臨床調査個人票データを用いた喫煙歴，症例対照研究に関する研究

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）  
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）  
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）  
青山 泰子（自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門）  
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）  
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：特定疾患医療受給者・臨床調査個人票データベースでは喫煙歴が記録されている疾患が11種類ある。異なる疾患間において、疾患の発症に喫煙歴がどの程度影響しているかを明らかにするため、データとして利用可能な3疾患（肺動脈性肺高血圧症・特発性間質性肺炎・リンパ脈管筋腫症）を対象とした。肺動脈性肺高血圧では、年齢と性別を調整しても、喫煙歴のオッズ比は0.34となり、喫煙歴あることが疾患の発症に抑制的に働いていた。間質性肺炎では、単回帰では喫煙歴があるとオッズ比は2.19、女に対し男が8.3となるが、年齢と性別とを調整すると、喫煙歴のオッズ比は0.67となり、喫煙歴があるとその他の疾患と比較し発症に抑制的に働くことが判明した。また、男の場合にはオッズ比が9.28となり、喫煙歴や年齢を考慮してもオッズ比が非常に高いことが判明した。リンパ脈管筋腫症では、女のみ解析では、年齢を考慮しても、オッズ比は16.2であり、喫煙歴の疾患への影響が他の疾患と比べ最も高いことが明らかとなった。このように異なる疾患間においても、疾患の発症に喫煙歴がどの程度影響しているかを明らかにすることができる。本研究では、健康人を対照とした研究ではないため、結果の解釈時に、その点を考慮する必要がある。

A．研究目的

特定疾患医療受給者・臨床調査個人票データベースでは喫煙歴が記録されている疾患が11種類ある。異なる疾患間において、疾患の発症に喫煙歴がどの程度影響しているかを明らかにした研究はないため本研究を行った。

B．研究方法

指定難病330疾患の臨床調査個人票のうち喫煙歴の記載のある11疾患から、実際にデータとして利用可能な3疾患（肺動脈性肺高血圧症・特発性間質性肺炎・リンパ脈管筋腫症）を対象とした。対象は、指定難病の新規申請者で、肺動脈性肺高血圧：2003年から2012年の785人（男263/女522）、特発性間質性肺炎：2003年から2014年の18786人（男131

20/女5666）、リンパ脈管筋腫症：2009年から2014年の430人（男2/女428）である（表1）。いずれも、喫煙歴が明らかなもののみを選択し、それぞれの疾患をケース、それ以外の疾患を合わせたものをコントロールとし、年齢・性別を調整し、ロジスティック回帰分析を行い、喫煙歴と発症の関連について解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究で使用する情報は特定疾患医療受給者・臨床個人票から氏名・生年月日・住所など個人情報に該当する項目を厚生労働省健康局難病対策課で取り除かれたものである。匿名化された既存試料（情報・データ）のみを用いる研究に該当するため、国の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の対象外であり、

倫理審査委員会の審査は不要であるが、入手した情報を確認し必要であれば自治医科大学の倫理審査委員会の審査で承認を受けることとした。

#### C．研究結果

肺動脈性肺高血圧では、年齢と性別を調整しても、喫煙歴のオッズ比は0.34となり、喫煙歴が疾患の発症に抑制的に働いていた(表2)。間質性肺炎では、単回帰分析では喫煙歴があると、オッズ比は2.19、女に対し男が8.3となるが、年齢と性別を調整すると、喫煙歴があると0.67となり、発症に抑制的に働くことが判明した(表3)。また、男の場合には喫煙歴や年齢を考慮してもオッズ比が9.28と非常に高いことが判明した。リンパ脈管筋腫症では、男の患者数が2人と少なく、解析の対象から除外した。女のみの解析では、年齢を調整しても、オッズ比は16.2であり、喫煙歴の疾患への影響が他の疾患と比べ最も高いことが明らかとなった(表4)。

#### D．考察

今回の対象となった3疾患は、発症年齢や性別の特徴がそれぞれ異なる。このように異なる疾患間においても、疾患の発症に喫煙歴がどの程度影響しているかを明らかにすることができる。特にリンパ脈管筋腫症は喫煙歴との関連についてのケースコントロールスタディがこれまで報告されていない。喫煙歴が元来、発症の危険因子として明確である特発性間質性肺炎を対照としても、リンパ脈管筋腫症は喫煙歴があると発症のリスクが高いといえる。本研究では、喫煙歴が危険因子として疑われる疾患を用いて、ケース・コントロールスタディを行っている。健康人を対照とした研究ではないため、結果の解釈時に、その点を考慮する必要がある。

#### E．結論

臨床個人票を用いて、異なる疾患同士における喫煙歴の発症に与える影響を比較できる可能性がある。

#### 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

表 1 . 対象者の詳細

疾患名	年度	年齢(歳):中央値 (最小値-最大値)	総人数 (人)	人数(%)	喫煙歴人数(%)	
					喫煙歴あり	喫煙歴なし
肺動脈性肺高血圧症	2003年 ~2012年	50 (0-87)	785	男 263(33.5)	137 (52.1)	126 (47.9)
				女 522(66.5)	92 (17.6)	430 (82.4)
特発性間質性肺炎	2003年 ~2014年	71(0-98)	18786	男 13120(69.8)	11114 (84.7)	2006 (15.3)
				女 5666(30.2)	1018 (18.0)	4648 (82.0)
リンパ脈管筋腫症	2009年 ~2014年	40(19-71)	430	男 2(0.5)	2 (100.0)	0 (0.0)
				女 428(99.5)	321 (22.4)	107 (25.0)

表 2 . 肺動脈性肺高血圧症:OR(95%信頼区間)

	単回帰	多変量回帰*
喫煙歴あり	<b>0.22(0.19-0.26)</b>	<b>0.34(0.28-0.41)</b>
喫煙歴なし	reference	reference
男	<b>0.23(0.20-0.27)</b>	<b>0.55(0.45-0.66)</b>
女	reference	reference

\*年齢と性別を調整

表 3 . 間質性肺炎:OR(95%信頼区間)

	単回帰	多変量回帰*
喫煙歴あり	<b>2.19(1.95-2.46)</b>	<b>0.67(0.56-0.79)</b>
喫煙歴なし	reference	reference
男	<b>8.30(7.22-9.54)</b>	<b>9.28(7.70-11.19)</b>
女	reference	reference

\*年齢と性別を調整

表 4 . リンパ脈管筋腫症:OR(95%信頼区間)女のみ

	単回帰	多変量回帰*
喫煙歴あり	<b>13.72(10.92-17.24)</b>	<b>16.20(12.10-21.70)</b>
喫煙歴なし	reference	reference

\*年齢と性別を調整

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（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：喫煙曝露と潰瘍性大腸炎リスクとの関連

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 384 名と対照群 666 名を目標とする症例対照研究を実施した。今回、喫煙曝露と潰瘍性大腸炎リスクとの関連を検討した。

性別、年齢、教育歴を補正し、多重ロジスティック回帰分析を用いて、オッズ比および95%信頼区間を推定した。非喫煙に比較して、過去喫煙では、潰瘍性大腸炎のリスクを上昇させていた。一方、現在喫煙では、リスクが低下していた。非喫煙者のみ（608名）で、受動喫煙との関連を解析したところ、家庭での受動喫煙無しに比較して、家庭での受動喫煙ありでは、有意にリスクが上昇していた。さらに受動喫煙の曝露年数と曝露本数の情報が得られた591名について、pack-yearの解析を実施したところ、0 pack-yearに比較して、10pack-year未満、及び10pack-year以上の調整済みオッズ比（95% 信頼区間）はそれぞれ、1.64(1.08-2.47)、1.99(1.29-3.07)であり、有意な量 反応関係を認めた（ $p$  for trend=0.001）。職場での受動喫煙と潰瘍性大腸炎リスクとの間には統計学的に有意な関連は認めなかった。

受動喫煙と潰瘍性大腸炎リスクとの関連に関する報告は過去に無く、世界に先駆けた研究である。方法的欠点として、今後さらなるエビデンスの蓄積が必要である。

**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し、症例群 400 名、対照群 800 名を目標とした症例対照研究を実施した。

今回、本データを活用し、喫煙曝露と潰瘍性大腸炎リスクとの関連を検討した。

**B．研究方法**

2016 年 7 月 1 日から 2018 年 3 月までの間に研究対象者をリクルートした。症例群の登録基準は、潰瘍性大腸炎の診断から 3 年未満で 80 歳未満とした。研究協力医療機関の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。研究事務局より生活習慣及び生活環境に関する詳細な自記式質問調査票（半定量食事摂取頻度調査票を含む）

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。

性別、年齢、教育歴を補正し、多重ロジスティック回帰分析を用いて、オッズ比および95%信頼区間を推定した。

#### （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

#### 研究対象者

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63名となった。最終的に症例群として計384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。

#### 喫煙曝露と潰瘍性大腸炎リスクとの関連

非喫煙に比較して、過去喫煙では、潰瘍性大腸炎のリスクを上昇させていた（adjusted OR= 1.95, 95%CI: 1.43-2.75）。一方、現在喫煙では、リスクが低下していた（adjusted OR= 0.58, 95%CI: 0.35-0.93）。非喫煙者のみ（608名）で、受動喫煙との関連を解析したところ、家庭での受動喫煙無しに比較して、家庭での受動喫煙ありでは、有意にリスクが上昇していた（adjusted OR= 1.75, 95%CI: 1.24-2.48）。さらに受動喫煙の曝露年数と曝露本数の情報が得られた591名について、pack-yearの解析を実施したところ、0 pack-yearに比較して、10pack-year未満、及び10pack-year以上の調整済みORs(95% CIs)はそれぞれ、1.64(1.08-2.47)、

1.99 (1.29-3.07)であり、有意な量 反応関係を認めた（p for trend=0.001）。職場での受動喫煙と潰瘍性大腸炎リスクとの間には統計学的に有意な関連は認めなかった。

### D. 考察

#### 研究運営

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

#### 喫煙曝露と潰瘍性大腸炎リスクとの関連

今回の能動喫煙と潰瘍性大腸炎リスクとの関連の結果は、過去の日本人における疫学研究結果と一致している。一方、過去に、受動喫煙と潰瘍性大腸炎リスクとの関連に関する報告はなく、世界に先駆けた研究である。

本研究の長所は、質問調査票を用いて、生活習慣、生活環境に関する詳細な情報を得たこと、遺伝情報を得たこと、が挙げられる、一方、研究の短所としては、対照群の大部分は愛媛県でリクルートしており、症例群と必ずしもバックグラウンドが一致していない。また、症例群のリクルート基準が診断後4年未満であるため、思い出しバイアスの可能性を否定できない。

### E. 結論

症例群384名と対照群666名の潰瘍性大腸炎の症例対照研究を実施した。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。

世界で初めて、受動喫煙と潰瘍性大腸炎リスクとの関連を明らかにした。今後は、本データベースを活用して、母乳摂取、アルコール摂

取、ビタミン D、イソフラボン等の栄養摂取状況と潰瘍性大腸炎リスクとの関連について解析を進める。

**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

コドン 129 多型がプリオン病の発症に及ぼす影響

：サーベイランスデータを用いた症例対照研究

- 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：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：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・放射線科学分野)  
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運動障害リハビリテーション分野  
(神経内科学))  
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・神経内科学)  
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・神経内科学)  
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学)  
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：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・脳神経内科)  
研究協力者：田村智英子(FMC 東京クリニック 医療情報・遺伝子カウンセリング部)  
研究協力者：高橋良輔 (京都大学大学院医学研究科 臨床神経学)

**研究要旨** 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において、プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子の多型は疾患感受性や病像に関連している。本邦のプリオン病の PrP 遺伝子のコドン 129 多型の 90% は Methionine/Methionine である。本研究ではコドン 129 多型がプリオン病の発症に及ぼす影響を検証するため、サーベイランスのデータベースを用いた症例対照研究を行った。ロジスティック回帰分析の結果、コドン 129 多型が Methionine/Methionine であることは孤発性 CJD ではリスクとして作用し (2.42, 1.54 - 3.79), 遺伝性プリオン病 (遺伝性 CJD とゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病) では予防的に作用した (0.36, 0.25 - 0.53)。(括弧内はオッズ比, 95%信頼区間)

## A. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob Disease, CJD) に代表されるヒトプリオン病は感染性プリオンによる感染性で致死的な神経変性疾患の一群である。ヒトプリオン病は、特発性の孤発性 CJD (sporadic CJD, sCJD), 遺伝性の遺伝性 CJD (genetic CJD, gCJD), ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (Gerstman-Sträussler-Scheinker, GSS), 致死性家族性不眠症 (Fatal Familial Insomnia, FFI), 獲得性の医原性 CJD (硬膜移植, 下垂体制剤, 角膜移植, 脳深部電極, 脳外科手術などによる), 変異型 CJD (variant CJD, vCJD) に大別される。<sup>1)</sup>

プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子は第 20 染色体上にあり、コドン 129 とコドン 219 の多型が存在する。孤発性 CJD ではプリオン蛋白遺伝子のコドン 129 多型 (Methionine/Methionine, Methionine/Valine, Valine/Valine) とプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析の結果 (1 型, 2 型) の組み合わせにより 6 型に分類され、病像と相関している。本邦のプリオン病ではコドン 129 多型は 90% 以上が Methionine/Methionine である。<sup>1)</sup> コドン 129 多型はプリオン病の疾患感受性とも関連していることが知られているが、本邦のプリオン病においてコドン 129 の多型がプリオン病の発症に及ぼす具体的な影響は明らかになっていない。

本研究では CJD サーベイランスのデータベースを用いた症例対照研究を行い、PrP のコドン 129 多型が本邦のプリオン病の発症に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

### (研究の概要と対象)

本研究は CJD サーベイランス委員会のデータベースを用いた症例対照研究である。CJD サーベイランス委員会でプリオン病として登録された患者を症例とし、プリオン病を否定された患者を対照とした。

1999 年 4 月から 2018 年 7 月までの期間に得られた 6763 例 (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、PrP 遺伝子検査が施行されコドン 129 多型が判明している 3109 例を解析対象とした。対象症例の内、プリオン病 (症例) は 2402 例、プリオン病否定例 (対照) は 707 例だった。

本邦のプリオン病の 90% は PrP 遺伝子のコドン 129 多型は Methionine/Methionine である。本研究ではコドン 129 の多型が Methionine/Methionine であることがプリオン病の発症に及ぼす影響を検証することにした。コドン 129 が Methionine/Methionine である群を暴露群、Methionine/Valine, Valine/Valine である群を非暴露群とした。

### (CJD サーベイランス)

「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。

このサーベイランスでは全国を 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ている。

サーベイランスの情報源は次の 3 つである。

(1) 特定疾患治療研究事業に基づく臨床調査

個人票，(2)感染症法に基づく届け出(5類感染症)，(3)東北大学に寄せられるプリオン蛋白遺伝子検査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．これら情報源を元に，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ている．

収集されたすべての情報は CJD サーベイランス委員会(年2回実施)で1例ずつ検討し，プリオン病と診断された症例がデータベースに登録される．プリオン病が否定された症例も診断が確定するまで議論している．診断に必要な患者情報が不足している場合は，判断は保留とし追加情報を収集してから，改めて検討している．

#### (統計解析)

ロジスティック回帰分析を用いて，コドン129多型が Methionine/Methionine ではない群を基準としてプリオン病の発症に対するオッズ比(OR)と95%信頼区間を算出した．まず単変量ロジスティック回帰分析でORを計算した．続いて，性，年齢を共変量として投入し，多変量ロジスティック回帰分析でORを計算した．

解析はプリオン病全体，sCJD，gCJD，GSS，遺伝性プリオン病(gCJDとGSS)の各群ごとに行った．病型ごとの解析では，診断の確実度が確実，ほぼ確実の例について解析した．

統計解析には IBM SPSS Statistics version 25 を用いた．

#### (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

プリオン病 2402 例の内，2207 例(91.9%)でコドン129多型は Methionine/Methionine だった．病型別では，sCJD は1674例，gCJD は

533例，GSS は118例だった．コドン129多型が Methionine/Methionine だったのはそれぞれ，1596例(95.3%)，440例(82.6%)，96例(81.4%)だった．対照群では707例の内，660例(93.4%)が Methionine/Methionine だった．(表1)

ロジスティック回帰分析の結果を表2に示す．単変量ロジスティック回帰分析の結果(OR，95%信頼区間)，プリオン病の発症に対するコドン129多型が Methionine/Methionine であることのORはプリオン病全体では0.80(0.60-1.10)，sCJDでは2.27(1.49-3.46)，gCJDでは0.34(0.23-0.49)，GSSでは0.31(0.18-0.54)，遺伝性プリオン病(gCJDとGSS)では0.33(0.23-0.48)だった．

性と年齢で調整した多変量ロジスティック回帰分析の結果は，プリオン病全体では0.85(0.60-1.21)，sCJDでは2.42(1.54-3.79)，gCJDでは0.45(0.30-0.68)，GSSでは0.27(0.15-0.48)，遺伝性プリオン病では0.36(0.25-0.53)だった．

### D. 考察

本研究の結果では PrP 遺伝子のコドン129多型が Methionine/Methionine であることは，プリオン病の発症に関して，プリオン病全体では統計学的に有意な関連は認めなかった．しかし病型ごとの観察では，いずれの病型においても統計学的に有意な関連を認めた．コドン129多型が Methionine/Methionine であることはsCJDではリスクとして作用し，gCJDとGSSでは予防的に作用していた．gCJDとGSSについては，遺伝性プリオン病として一括した場合においても同様の結果だった．

一般的にはCJDの罹患率は100万人に1人とされているが，本邦のサーベイランスの結果ではCJDの罹患率は年々上昇しており，2015年の結果では100万人に1.8人であった．また2017年の人口動態調査に報告されたクロイツフェルト・ヤコブ病(ICD-10のA81.0)の死亡者数(291人)<sup>3)</sup>から計算した罹患率は100万人あたり2.3人であり，いずれにしても従来報告されていた罹患率を上回っている．本邦におけるプリオン病の罹患率

の上昇は、プリオン病患者が真に増加しているのではなく、プリオン病の認知度が向上したことによる要因が大きいと考えられる。しかし本邦では欧米に比して PrP 遺伝子の多型に占める Methionine/Methionine の割合が高い。本研究では本邦のプリオン病の大半を占める sCJD においてコドン 129 多型が Methionine/Methionine であることが発症のリスクとして作用しており、このことが本邦におけるプリオン病の高い罹患率に寄与している可能性がある。

本研究の強みは第一に充実したサーベイランス体制により収集された悉皆性の高いデータを用いている点である。サーベイランス結果と人口動態調査に報告された CJD による死亡数<sup>3)</sup>を照合すると、本サーベイランスは本邦の CJD のほとんどを補足していると推測される。第二に特定の医療機関を対象とせず、全国の医療機関から患者情報を収集している点である。このため、本サーベイランスは対象とした医療機関の特性による選択バイアスの少ないデータを収集できていると考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に本邦のプリオン病は剖検率が約 14%と低いため、確実例が少ないことである。CJD サーベイランス委員会では収集された患者情報を複数の分野の専門家が同一の診断基準に基づいて議論し、診断を確定している。患者情報が不足している場合は診断を保留し、追加情報を収集している。この方法により、診断については妥当性が保証されていると考えている。第二に対照患者が健常者ではなく、当初はプリオン病を疑われていた患者であることである。しかし、前述したように CJD サーベイランス委員会ではプリオン病否定例に関しても十分な情報を収集した上で、診断が確定するまで議論しており、対照にプリオン病が混在している可能性は低い。また PrP 遺伝子の多型がプリオン病以外の疾患の発症に影響しているとは考えにくいいため、対照と見なしてよいと考えている。

## E. 結論

PrP 遺伝子のコドン 129 多型が Methionine/Methionine であることは、プリオン病の発症について sCJD ではリスクとして作用し、遺伝性プリオン病 (gCJD と GSS) では予防的に作用する。

## 【参考文献】

- 1) プリオン病診療ガイドライン 2017 .  
[http://prion.umin.jp/guideline/guideline\\_2017.pdf](http://prion.umin.jp/guideline/guideline_2017.pdf)
- 2) Nakamura Y , Ae R , Takumi I , et al .  
Descriptive epidemiology of prion disease in Japan : 1999-2012 . J Epidemiol . 2015 ; 25 : 8-14 .
- 3) 人口動態調査 . 2017 年 .  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html> .

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 ( 2018/4/1 ~ 2019/3/31 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】プリオン病患者と対照患者の基本的特徴

	症例								対照 (N = 707)	
	全体 (N = 2,402)		sCJD (N = 1,674)		gCJD (N = 533)		GSS (N = 118)		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
<b>性</b>										
男	1,049	( 43.7 )	736	( 44.0 )	218	( 40.9 )	59	( 50.0 )	366	( 51.8 )
女	1,353	( 56.3 )	938	( 56.0 )	315	( 59.1 )	59	( 50.0 )	341	( 48.2 )
<b>発病時年齢(歳)</b>										
平均 ± 標準偏差	68.8 ± 11.0		68.9 ± 9.7		73 ± 11.0		55.7 ± 10.1		61.7 ± 14.9	
最大	93		91		93		75		96	
最小	22		22		26		22		4	
<b>診断の確実度</b>										
確実	355	( 14.8 )	241	( 14.4 )	65	( 12.2 )	9	( 7.6 )	-	( - )
ほぼ確実	1,807	( 75.2 )	1,204	( 71.9 )	467	( 87.6 )	109	( 92.4 )	-	( - )
疑い	240	( 10.0 )	229	( 13.7 )	1	( 0.2 )	0	( 0.0 )	-	( - )
<b>コドン<sup>129</sup>多型</b>										
Methionine/Methionine	2,207	( 91.9 )	1,596	( 95.3 )	440	( 82.6 )	96	( 81.4 )	660	( 93.4 )
Methionine/Valine	185	( 7.7 )	68	( 4.1 )	93	( 17.4 )	22	( 18.6 )	49	( 6.5 )
Valine/Valine	10	( 0.4 )	10	( 0.6 )	0	( 0.0 )	0	( 0.0 )	1	( 0.1 )

CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病，sCJD：孤発性 CJD，gCJD：遺伝性 CJD，  
GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病。

【表 2】プリオン病の発症に対するプリオン蛋白遺伝子のコドン 129 多型が  
Methionine/ Methionine であることのオッズ比：ロジスティック回帰分析

	プリオン蛋白遺伝子のコドン129多型				単変量ロジスティック回帰分析		多変量ロジスティック回帰分析 <sup>†</sup>	
	Met/Met		Met/Met 以外		オッズ比	95%信頼区間	オッズ比	95%信頼区間
	n	%	n	%				
全てのプリオン病 <sup>‡</sup>	2,207	(91.9)	195	(8.1)	0.80	( 0.60 ~ 1.10 )	0.85	( 0.60 ~ 1.21 )
sCJD <sup>‡</sup>	1,401	(97.0)	44	(3.0)	2.27	( 1.49 ~ 3.46 )	2.42	( 1.54 ~ 3.79 )
gCJD	440	(82.6)	93	(17.4)	0.34	( 0.23 ~ 0.49 )	0.45	( 0.30 ~ 0.68 )
GSS	96	(81.4)	22	(18.6)	0.31	( 0.18 ~ 0.54 )	0.27	( 0.15 ~ 0.48 )
遺伝性プリオン病(gCJD+GSS)	536	(82.3)	115	(17.7)	0.33	( 0.23 ~ 0.48 )	0.36	( 0.25 ~ 0.53 )
対照	660	(93.4)	47	(6.6)				

CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病，sCJD：孤発性 CJD，gCJD：遺伝性 CJD，  
GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病，Met：Methionine，Val：Valine。

\*性，年齢で調整

†疑い例を除く。

‡硬膜移植歴のある CJD，変異型 CJD，致死性家族性不眠症，未分類の CJD を含む。

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

人口動態調査のデータを用いたプリオン病及び進行性白質脳症の死亡動向

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：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・放射線科学分野  
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運動障害リハビリテーション分野(神経内科学)  
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・神経内科学  
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・神経内科学  
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学  
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：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・脳神経内科  
研究協力者：田村智英子 FMC 東京クリニック 医療情報・遺伝子カウンセリング部  
研究協力者：高橋良輔 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学

**研究要旨** 本研究班では、特にプリオン病に関して、これまでに疾病登録データベースを用いた疫学研究を行ってきた。しかし、その一方で、人口動態調査のデータを用いたプリオン病及び進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML）の死亡動向は、これまでに研究班内から報告されていない。本研究では昭和 54 年～平成 29 年の人口動態調査の結果から本邦のプリオン病・PML による死亡の動向を明らかにした。

プリオン病・PML の死亡者数は年次を経るごとに増加していた。プリオン病に関しては「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」のサーベイランス結果との比較が可能だが、同様の増加傾向を認めていた。近年ではサーベイランス結果によるプリオン病患者数は人口動態調査の結果によるプリオン病死亡者数と概ね同数で推移しており、本邦のプリオン病サーベイランスシステムの捕捉率が十分に高いことを示唆している。PML についても平成 30 年度よりサーベイランスシステムが稼働しており、データが蓄積すれば人口動態調査の結果との比較が可能になると予想される。

## A. 研究目的

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「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」の一環として、本研究班では、特にプリオン病に関して、これまでに疾病登録データベースを用いた疫学研究を行ってきた。しかし、その一方で、人口動態調査のデータを用いたプリオン病及び進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML）の死亡動向は、これまでに研究班内から報告されていない。

人口動態調査の調査票情報を分析する目的は、以下の 3 点に集約できる。(1)人口動態調査データを用いたプリオン病及び PML の死亡動向を把握する。(2)人口動態調査データとサーベイランスデータによるプリオン病及び PML の疫学像を比較する。(3)サーベイランス体制の患者の捕捉率や今後の課題を明らかにする。

本研究では人口動態調査の調査票情報を分析し、本邦におけるプリオン病と PML の死亡動向を明らかにした。

## B. 研究方法

昭和 54 年～平成 29 年の人口動態調査（死亡票）から得た全国のプリオン病・PML による死亡者のデータを解析した。

プリオン病の定義は昭和 54 年～平成 6 年（ICD-9）は原死因符号が 046.1（ヤコブ・クロイツフェルト＜Jacob-Creutzfeldt＞

病）046.0（クル）046.8（＜中枢神経系のスロウウイルス感染の内の＞その他）であるものとし、平成 7～29 年（ICD-10）は原死因符号が A81.0（クロイツフェルト・ヤコブ病）A81.8（中枢神経系のその他の非定型ウイルス感染症）であるものとした。

PML の定義は昭和 54 年～平成 6 年（ICD-9）は原死因符号が 046.3（進行性多巣性白質脳症）であるものとし、平成 7～29 年（ICD-10）は原死因符号が A81.2（進行性多巣性白質脳症）であるものとした。

プリオン病と PML について、性・暦年別の死亡者数、発症月別の死亡者数、平均死亡年齢、都道府県別の死亡者数及び標準化死亡比を集計した。

## C. 研究結果

集計結果は後述の表 1 から表 4 にまとめた。

## D. 考察

昭和 54 年～平成 29 年の人口動態調査の結果から本邦のプリオン病・PML による死亡の動向を明らかにした。

プリオン病・PML の死亡者数は年次を経るごとに増加している。プリオン病に関しては「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」のサーベイランス結果との比較が可能だが、同様の増加傾向を認めている。<sup>1)</sup>また近年ではサーベイランス結果によるプリオン病患者数は人口動態調査の結果によるプリオン病死亡者数と概

ね同数で推移しており、本邦のプリオン病サーベイランスシステムの捕捉率が十分に高いことを示唆している。PMLについても平成30年度よりサーベイランスシステムが稼働しており、データが蓄積すれば人口動態調査の結果との比較が可能になると予想される。

#### E. 結論

人口動態調査の結果から本邦のプリオン病・PMLによる死亡の動向を明らかにした。

#### [参考文献]

- 1) Nakamura Y ,Ae R ,Takumi I ,et al .  
Descriptive epidemiology of prion disease in Japan : 1999-2012 . J Epidemiol . 2015 ; 25 : 8-14 .

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表 ( 2018/4/1～2019/3/31 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. 各死因の性・暦年別死亡者数

暦年	プリオン病									PML					
	患者(A81.0)			患者(A81.8)			患者(A81.2)			患者(A81.2)			患者(A81.2)		
	男	女	全体	男	女	全体	男	女	全体	男	女	全体	男	女	全体
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1979年	12 (1)	10 (0)	22 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (1)
1980年	22 (1)	20 (1)	42 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	2 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (1)
1981年	13 (1)	19 (1)	32 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1982年	20 (1)	26 (1)	46 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (0)
1983年	26 (1)	24 (1)	50 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	2 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (1)
1984年	14 (1)	25 (1)	39 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (4)	4 (2)	0 (0)	2 (2)	2 (1)	1 (1)	3 (4)	4 (2)
1985年	15 (1)	26 (1)	41 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (1)
1986年	21 (1)	27 (1)	48 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (3)	1 (1)	5 (2)	1 (1)	1 (1)	2 (1)	4 (3)	1 (1)	5 (2)
1987年	17 (1)	20 (1)	37 (1)	0 (0)	1 (4)	1 (2)	1 (1)	1 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (1)
1988年	26 (1)	37 (1)	63 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (1)
1989年	28 (1)	31 (1)	59 (1)	1 (4)	0 (0)	1 (2)	1 (1)	2 (2)	3 (1)	1 (1)	2 (2)	3 (1)	1 (1)	2 (2)	3 (1)
1990年	29 (1)	28 (1)	57 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (1)
1991年	27 (1)	33 (1)	60 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	3 (1)	1 (1)	2 (2)	3 (1)	1 (1)	2 (2)	3 (1)
1992年	27 (1)	36 (1)	63 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	3 (1)	2 (2)	1 (1)	3 (1)	2 (2)	1 (1)	3 (1)
1993年	33 (2)	38 (1)	71 (1)	0 (0)	1 (4)	1 (2)	4 (3)	1 (1)	5 (2)	3 (3)	1 (1)	4 (2)	4 (3)	1 (1)	5 (2)
1994年	32 (2)	36 (1)	68 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	4 (2)	3 (3)	1 (1)	4 (2)	4 (3)	1 (1)	5 (2)
1995年	27 (1)	63 (2)	90 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (4)	3 (4)	8 (4)	1 (1)	2 (2)	3 (1)	5 (4)	3 (4)	8 (4)
1996年	43 (2)	56 (2)	99 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	3 (1)	1 (1)	2 (2)	3 (1)	1 (1)	2 (2)	3 (1)
1997年	39 (2)	59 (2)	98 (2)	2 (8)	1 (4)	3 (6)	0 (0)	1 (1)	1 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (0)
1998年	46 (2)	52 (2)	98 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (1)	2 (2)	0 (0)	2 (1)	2 (2)	0 (0)	2 (1)
1999年	51 (2)	62 (2)	113 (2)	0 (0)	3 (13)	3 (6)	3 (3)	3 (4)	6 (3)	3 (3)	3 (4)	6 (3)	3 (3)	3 (4)	6 (3)
2000年	44 (2)	68 (3)	112 (2)	0 (0)	1 (4)	1 (2)	3 (3)	1 (1)	4 (2)	3 (3)	1 (1)	4 (2)	3 (3)	1 (1)	4 (2)
2001年	61 (3)	61 (2)	122 (3)	1 (4)	0 (0)	1 (2)	3 (3)	2 (2)	5 (2)	3 (3)	2 (2)	5 (2)	3 (3)	2 (2)	5 (2)
2002年	53 (2)	80 (3)	133 (3)	1 (4)	0 (0)	1 (2)	4 (3)	2 (2)	6 (3)	4 (3)	2 (2)	6 (3)	4 (3)	2 (2)	6 (3)
2003年	70 (3)	71 (3)	141 (3)	0 (0)	1 (4)	1 (2)	4 (3)	4 (5)	8 (4)	4 (3)	4 (5)	8 (4)	4 (3)	4 (5)	8 (4)
2004年	66 (3)	97 (4)	163 (3)	3 (12)	1 (4)	4 (8)	5 (4)	4 (5)	9 (4)	5 (4)	4 (5)	9 (4)	5 (4)	4 (5)	9 (4)
2005年	71 (3)	84 (3)	155 (3)	1 (4)	0 (0)	1 (2)	1 (1)	0 (0)	1 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (0)
2006年	69 (3)	103 (4)	172 (4)	2 (8)	1 (4)	3 (6)	5 (4)	3 (4)	8 (4)	5 (4)	3 (4)	8 (4)	5 (4)	3 (4)	8 (4)
2007年	72 (3)	98 (4)	170 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (6)	3 (4)	10 (5)	7 (6)	3 (4)	10 (5)	7 (6)	3 (4)	10 (5)
2008年	97 (5)	109 (4)	206 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (5)	4 (5)	10 (5)	6 (5)	4 (5)	10 (5)	6 (5)	4 (5)	10 (5)
2009年	77 (4)	87 (3)	164 (3)	2 (8)	0 (0)	2 (4)	5 (4)	2 (2)	7 (3)	5 (4)	2 (2)	7 (3)	5 (4)	2 (2)	7 (3)
2010年	93 (4)	121 (5)	214 (4)	0 (0)	5 (22)	5 (10)	4 (3)	3 (4)	7 (3)	4 (3)	3 (4)	7 (3)	4 (3)	3 (4)	7 (3)
2011年	106 (5)	111 (4)	217 (5)	1 (4)	1 (4)	2 (4)	4 (3)	4 (5)	8 (4)	4 (3)	4 (5)	8 (4)	4 (3)	4 (5)	8 (4)
2012年	95 (4)	140 (5)	235 (5)	4 (16)	2 (9)	6 (13)	6 (5)	2 (2)	8 (4)	6 (5)	2 (2)	8 (4)	6 (5)	2 (2)	8 (4)
2013年	111 (5)	135 (5)	246 (5)	5 (20)	1 (4)	6 (13)	13 (11)	5 (6)	18 (9)	13 (11)	5 (6)	18 (9)	13 (11)	5 (6)	18 (9)
2014年	114 (5)	129 (5)	243 (5)	1 (4)	1 (4)	2 (4)	8 (7)	5 (6)	13 (6)	8 (7)	5 (6)	13 (6)	8 (7)	5 (6)	13 (6)
2015年	121 (6)	143 (5)	264 (5)	0 (0)	2 (9)	2 (4)	5 (4)	2 (2)	7 (3)	5 (4)	2 (2)	7 (3)	5 (4)	2 (2)	7 (3)
2016年	114 (5)	146 (5)	260 (5)	1 (4)	0 (0)	1 (2)	4 (3)	5 (6)	9 (4)	4 (3)	5 (6)	9 (4)	4 (3)	5 (6)	9 (4)
2017年	129 (6)	164 (6)	293 (6)	0 (0)	1 (4)	1 (2)	1 (1)	2 (2)	3 (1)	1 (1)	2 (2)	3 (1)	1 (1)	2 (2)	3 (1)
合計	2131 (100)	2675 (100)	4806 (100)	25 (100)	23 (100)	48 (100)	119 (100)	84 (100)	203 (100)	119 (100)	84 (100)	203 (100)	119 (100)	84 (100)	203 (100)

表 2. 各死因の発症月別死亡者数

月	プリオン病									PML					
	患者(A81.0)			患者(A81.8)			患者(A81.2)			患者(A81.2)			患者(A81.2)		
	男	女	全体	男	女	全体	男	女	全体	男	女	全体	男	女	全体
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1月	252 (12)	327 (12)	579 (12)	1 (4)	6 (26)	7 (15)	12 (10)	13 (15)	25 (12)	12 (10)	13 (15)	25 (12)	12 (10)	13 (15)	25 (12)
2月	181 (8)	268 (10)	449 (9)	2 (8)	1 (4)	3 (6)	7 (6)	8 (10)	15 (7)	7 (6)	8 (10)	15 (7)	7 (6)	8 (10)	15 (7)
3月	227 (11)	296 (11)	523 (11)	2 (8)	5 (22)	7 (15)	7 (6)	6 (7)	13 (6)	7 (6)	6 (7)	13 (6)	7 (6)	6 (7)	13 (6)
4月	153 (7)	180 (7)	333 (7)	3 (12)	2 (9)	5 (10)	11 (9)	7 (8)	18 (9)	11 (9)	7 (8)	18 (9)	11 (9)	7 (8)	18 (9)
5月	159 (7)	181 (7)	340 (7)	3 (12)	0 (0)	3 (6)	10 (8)	4 (5)	14 (7)	10 (8)	4 (5)	14 (7)	10 (8)	4 (5)	14 (7)
6月	180 (8)	182 (7)	362 (8)	2 (8)	0 (0)	2 (4)	9 (8)	5 (6)	14 (7)	9 (8)	5 (6)	14 (7)	9 (8)	5 (6)	14 (7)
7月	160 (8)	199 (7)	359 (7)	2 (8)	0 (0)	2 (4)	7 (6)	3 (4)	10 (5)	7 (6)	3 (4)	10 (5)	7 (6)	3 (4)	10 (5)
8月	164 (8)	214 (8)	378 (8)	1 (4)	2 (9)	3 (6)	11 (9)	4 (5)	15 (7)	11 (9)	4 (5)	15 (7)	11 (9)	4 (5)	15 (7)
9月	153 (7)	190 (7)	343 (7)	3 (12)	1 (4)	4 (8)	9 (8)	10 (12)	19 (9)	9 (8)	10 (12)	19 (9)	9 (8)	10 (12)	19 (9)
10月	157 (7)	210 (8)	367 (8)	1 (4)	3 (13)	4 (8)	9 (8)	11 (13)	20 (10)	9 (8)	11 (13)	20 (10)	9 (8)	11 (13)	20 (10)
11月	181 (8)	211 (8)	392 (8)	3 (12)	2 (9)	5 (10)	16 (13)	4 (5)	20 (10)	16 (13)	4 (5)	20 (10)	16 (13)	4 (5)	20 (10)
12月	164 (8)	217 (8)	381 (8)	2 (8)	1 (4)	3 (6)	11 (9)	9 (11)	20 (10)	11 (9)	9 (11)	20 (10)	11 (9)	9 (11)	20 (10)
合計	2131 (100)	2675 (100)	4806 (100)	25 (100)	23 (100)	48 (100)	119 (100)	84 (100)	203 (100)	119 (100)	84 (100)	203 (100)	119 (100)	84 (100)	203 (100)

表 3. 各死因の死亡年齢の平均値及び標準偏差\*

	プリオン病								PML				
	患者(A81.0)				患者(A81.8)				患者(A81.2)				
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	
平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
	68.9 ± 10.5	70.2 ± 10.3	61.8 ± 8.0	61.1 ± 8.1	57.1 ± 15.4	60.9 ± 14.4							

\* 死亡年齢は死亡年月日 - 生年月日で算出した。

表 4. 各死因の都道府県別死亡者数及び標準化死亡比\*

患者の住所地 (都道府県)	プリオン病												PMNL	
	患者 (A81.0)			患者 (A81.8)			プリオン病 全体	標準化死亡比(95%信頼区間)†	患者 (A81.2)			標準化死亡比(95%信頼区間)‡		
	男	女	全体	男	女	全体			男	女	全体			
北海道	90	127	217	0	1	1	218	0.98 ( 0.85 - 1.12 )	4	5	9	1.00 ( 0.21 - 3.61 )		
青森県	22	24	46	0	0	0	46	0.81 ( 0.59 - 1.08 )	0	1	1	0.44 ( 0.00 - 13.75 )		
岩手県	26	27	53	0	0	0	53	0.96 ( 0.72 - 1.26 )	0	0	0	0.00 ( - - )		
宮城県	41	54	95	0	0	0	95	1.10 ( 0.89 - 1.34 )	1	0	1	0.27 ( 0.00 - 8.41 )		
秋田県	30	31	61	0	0	0	61	1.26 ( 0.97 - 1.62 )	2	1	3	1.64 ( 0.07 - 14.04 )		
山形県	18	21	39	0	0	0	39	0.80 ( 0.57 - 1.10 )	0	0	0	0.00 ( - - )		
福島県	35	39	74	0	0	0	74	0.93 ( 0.73 - 1.17 )	0	0	0	0.00 ( - - )		
茨城県	29	46	75	0	0	0	75	0.66 ( 0.52 - 0.83 )	3	2	5	1.06 ( 0.11 - 5.80 )		
栃木県	28	47	75	0	0	0	75	1.00 ( 0.78 - 1.25 )	1	2	3	0.94 ( 0.04 - 8.06 )		
群馬県	20	41	61	2	0	2	63	0.81 ( 0.63 - 1.04 )	2	1	3	0.94 ( 0.04 - 8.06 )		
埼玉県	95	121	216	1	0	1	217	0.82 ( 0.72 - 0.94 )	9	6	15	1.31 ( 0.73 - 2.16 )		
千葉県	95	117	212	1	0	1	213	0.91 ( 0.79 - 1.04 )	4	4	8	0.80 ( 0.15 - 3.12 )		
東京都	208	266	474	2	2	4	478	1.05 ( 0.96 - 1.15 )	19	7	26	1.25 ( 0.82 - 1.83 )		
神奈川県	145	152	297	0	4	4	301	0.94 ( 0.84 - 1.06 )	10	5	15	1.05 ( 0.59 - 1.74 )		
新潟県	42	60	102	0	0	0	102	1.06 ( 0.86 - 1.28 )	1	1	2	0.52 ( 0.01 - 6.83 )		
富山県	18	25	43	0	0	0	43	0.96 ( 0.69 - 1.29 )	1	0	1	0.57 ( 0.00 - 17.62 )		
石川県	17	33	50	0	0	0	50	1.11 ( 0.82 - 1.46 )	2	1	3	1.63 ( 0.07 - 13.95 )		
福井県	13	14	27	0	0	0	27	0.85 ( 0.56 - 1.24 )	1	1	2	1.57 ( 0.02 - 20.46 )		
山梨県	25	36	61	0	0	0	61	1.82 ( 1.39 - 2.34 )	2	2	4	2.93 ( 0.21 - 19.21 )		
長野県	39	63	102	0	0	0	102	1.18 ( 0.96 - 1.43 )	6	1	7	2.04 ( 0.33 - 8.68 )		
岐阜県	41	32	73	0	0	0	73	0.90 ( 0.71 - 1.14 )	3	1	4	1.22 ( 0.09 - 8.00 )		
静岡県	93	108	201	0	0	0	201	1.37 ( 1.19 - 1.58 )	1	5	6	1.00 ( 0.13 - 4.74 )		
愛知県	105	132	237	0	1	1	238	0.92 ( 0.81 - 1.04 )	8	5	13	1.14 ( 0.61 - 1.95 )		
三重県	38	40	78	0	0	0	78	1.09 ( 0.86 - 1.36 )	2	2	4	1.36 ( 0.10 - 8.93 )		
滋賀県	30	28	58	0	0	0	58	1.17 ( 0.89 - 1.51 )	3	0	3	1.40 ( 0.06 - 11.92 )		
京都府	45	56	101	0	0	0	101	1.00 ( 0.82 - 1.22 )	0	4	4	0.97 ( 0.07 - 6.36 )		
大阪府	127	156	283	3	3	6	289	0.87 ( 0.77 - 0.98 )	8	2	10	0.71 ( 0.34 - 1.31 )		
兵庫県	103	115	218	3	0	3	221	1.04 ( 0.90 - 1.18 )	2	3	5	0.56 ( 0.06 - 3.08 )		
奈良県	24	30	54	0	0	0	54	0.97 ( 0.73 - 1.27 )	2	1	3	1.34 ( 0.06 - 11.47 )		
和歌山県	20	25	45	0	0	0	45	1.08 ( 0.78 - 1.44 )	0	0	0	0.00 ( - - )		
鳥取県	5	8	13	0	0	0	13	0.54 ( 0.29 - 0.93 )	0	2	2	2.13 ( 0.03 - 27.76 )		
島根県	19	30	49	0	0	0	49	1.60 ( 1.18 - 2.11 )	2	0	2	1.73 ( 0.02 - 22.59 )		
岡山県	28	46	74	0	0	0	74	0.97 ( 0.76 - 1.22 )	1	2	3	0.99 ( 0.04 - 8.42 )		
広島県	45	56	101	0	0	0	101	0.92 ( 0.75 - 1.11 )	3	2	5	1.11 ( 0.12 - 6.06 )		
山口県	34	39	73	0	0	0	73	1.18 ( 0.93 - 1.48 )	0	0	0	0.00 ( - - )		
徳島県	8	12	20	0	0	0	20	0.61 ( 0.37 - 0.94 )	0	1	1	0.79 ( 0.00 - 24.34 )		
香川県	22	22	44	0	0	0	44	1.08 ( 0.79 - 1.45 )	2	0	2	1.25 ( 0.02 - 16.32 )		
愛媛県	26	32	58	0	0	0	58	0.98 ( 0.75 - 1.27 )	0	1	1	0.43 ( 0.00 - 13.46 )		
高知県	22	18	40	1	0	1	41	1.25 ( 0.90 - 1.70 )	2	0	2	1.62 ( 0.02 - 21.09 )		
福岡県	74	120	194	4	4	8	202	1.06 ( 0.92 - 1.22 )	4	5	9	1.13 ( 0.24 - 4.08 )		
佐賀県	18	20	38	4	3	7	45	1.36 ( 1.00 - 1.83 )	1	1	2	1.51 ( 0.02 - 19.65 )		
長崎県	34	36	70	0	1	1	71	1.22 ( 0.95 - 1.54 )	1	1	2	0.87 ( 0.01 - 11.37 )		
熊本県	32	42	74	0	0	0	74	1.02 ( 0.80 - 1.28 )	1	0	1	0.35 ( 0.00 - 10.72 )		
大分県	26	31	57	0	1	1	58	1.18 ( 0.89 - 1.52 )	0	2	2	1.04 ( 0.01 - 13.59 )		
宮崎県	18	24	42	0	0	0	42	0.91 ( 0.65 - 1.22 )	1	1	2	1.10 ( 0.01 - 14.30 )		
鹿児島県	41	41	82	4	3	7	89	1.29 ( 1.03 - 1.58 )	2	1	3	1.10 ( 0.05 - 9.39 )		
沖縄県	15	31	46	0	0	0	46	1.04 ( 0.76 - 1.39 )	1	2	3	1.45 ( 0.06 - 12.41 )		
合計	2131	2675	4806	25	23	48	4854		119	84	203			

\* 2014年10月1日の総務省統計局「人口推計」の結果を用いて計算した。

† Byar の式を用いて計算した。

‡ 死亡者数が 10 例未満の都道府県の標準化死亡比の信頼区間は Byar の式を用いて計算した値を Haenszel の表を用いて補正した。

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

研究協力者：大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）

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、現時点での進捗状況について報告する。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。2017年1月より患者登録が開始され、2018年11月時点までで719例が登録され、そのうちゲノムDNA 482検体、解析結果報告済み323例となっている。今年度は、日本神経学会と運動失調症政策班の監修で、『脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン2018』が刊行され、その中に遺伝子検査先としてJ-CATの記載があることも登録件数の増加に影響していると考えられる。遺伝型の未診断例の登録が中心であることから、脊髄小脳変性症の頻度分布の検討は難しいものの、今後重要な病型についての予後調査の検討が進んでおり、今後も継続的な支援を行う予定である。

#### A．研究目的

本研究班においては、研究分担者・研究協力者を臨床班に疫学リエゾンとして配置し、臨床班と共同して疫学研究を進める体制を構築することを目的の一つとしている。現在、協力している「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班（以下、運動失調症政策班）」における進捗状況について報告する。

#### B．研究方法

Japan consortium of Ataxias (J-CAT)は、必要な臨床情報を伴う患者登録、遺伝子検査による診断精度の向上、重要な病型の前向き自然歴調査、遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を目的とする全国患者登録研究である。既に筋疾患を対象としてクラウドサーバーを用いたWeb患者登録システムが構築されており<sup>1)</sup>、このシステムを用いて2016年11月より登録が開始されている。患者本人あるいは主治医がWeb上で登録を行い、主治医が診断、検査結果、SARA score等の臨床情報を登録する。登録医療機関に対して採血キットが送付さ

れ、採血後に国立精神・神経医療研究センターで遺伝子検査が行われる。また、重要な病型についてはSARA scoreによる運動失調症状の進展や生命予後についての自然歴も検討されている。

#### （倫理面への配慮）

J-CATに関しては、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行われている。

#### C．研究結果

2016年11月より患者登録がスタートし、その後順調に登録数は増加している。2018年12月時点では719例が登録され、そのうちゲノムDNA 482検体、解析結果報告済み323例となっている。登録患者の内訳は、男性52%、女性48%で、登録患者の年代としては50-60歳が最も多く、一般的な年齢分布となっている。遺伝型スクリーニングの内訳としては、

SCA31 が 12.9%、SCA6 が 12%、MJD が 10.3%、DRPLA が 2.9%の順に多く、Unknown が 57.9%となっていた。疫学的には 2/3 が孤発性、1/3 が遺伝性であるが、登録患者においては孤発性：遺伝性がおよそ 1:2 であり、逆転している結果となっていた。

#### D．考察

患者登録数が順調に伸びている理由としては、第一に学会や患者会を通じて登録に関する周知を行っていること、第二に 2018 年 5 月に日本神経学会と運動失調政策班の監修で『脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018』<sup>2)</sup>が発刊されており、Clinical Question 4-13 として、「脊髄小脳変性症、痙性対麻痺の遺伝学的検査はどこで実施しているか」が設定され、脊髄小脳変性症の患者登録・遺伝子検査・自然歴調査 J-CAT、痙性対麻痺の系統的全国調査・ゲノム解析 JASPAC において、多施設共同研究による遺伝子検査体制が整備されている。遺伝子検査サービスを行っている検査会社もあるとの記載があり、これらを見て登録が進んでいる可能性も考えられる。

また、疫学的には 2/3 が孤発性、1/3 が遺伝性であるが、登録患者においては孤発性：遺伝性がおよそ 1:2 であり、逆転している結果となっていた理由として、上記のようにガイドラインにおいても遺伝学的診断未確定例に J-CAT への登録を進めていることから、遺伝性の頻度が高くなっていると考えられる。現在の登録の状況では、こうしたバイアスの影響があることから、頻度分布の検討は難しいと考えられる。

SCA31 のような重要な病型について、自然歴調査が検討されており、遺伝型未確定例について検査で確定された対象に加えて、すでに確定されている症例も積極的に登録することにより、比較的大規模な患者コホートが設定できると考えられる。アウトカムは SARA score や全死因死亡が考えられるが、SARA score は神経内科専門医によって行われる運動失調検査に基づくものであり、介護施設への入居や一般内科医による診察となるとアウトカムデータの収集が困難になることから、電話での聞き取りも可能な ADL 調査等も含めて現在検討中である。

#### E．結論

J-CAT は、遺伝型の未診断例の登録が中心であることから、脊髄小脳変性症の頻度分布の検討は難しいものの、今後 SCA31 といった重要な病型についての予後調査の検討部会が設置されたことから、今後も引き続き協力を行っていく。

#### 参考文献

- 1) Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Takeda SI, Kawai M. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). Orphanet J Rare Dis. 2013; 8: 60.
- 2) 「脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン」作成委員会編. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018. 南江堂, 東京, 2018.

#### F．研究発表

- 1．論文発表  
なし
- 2．学会発表  
なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### 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

### 特発性間質性肺炎に関する研究

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・錦織博貴（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疫学調査・重症度分類部会に疫学専門家の立場で参画し、  
臨床家と意見交換を行った。特に、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するとともに、既存デー  
タの解析について検討した。

#### 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  
マンズキーパッドラック症候群併間質性肺  
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疫学調  
査・重症度分類部会（部会長：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。新規調査  
の実施、既存データの解析について検討した。  
（倫理面への配慮）

既存データの解析は、実施主体の臨床家の  
所属機関（札幌医科大学）の倫理審査で承認

されている。その他は、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．研究結果と考察

2018年6月と12月の臨床班の班会議に出  
席した。また、適宜、特発性間質性肺炎分科  
会の疫学調査・重症度分類部会の臨床家と打  
ち合わせを行った。同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、会合、  
メールを通じて実施主体の臨床家と意見交換  
を行った。

一つ目として、以前に実施された北海道で  
の調査（第 期）<sup>1)</sup>に倣い、その後継と位置  
づけて新たに調査（第 期）を実施すること  
について検討した。先の第 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 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。実施に向け、臨  
床調査個人票利用の申請が進められ、関係諸  
機関と調整中である。

二つ目として、第 期調査のデータを用い  
た特発性間質性肺炎の重症度分類に関する解  
析について助言した。現行の日本の特発性間  
質性肺炎の重症度分類<sup>2)</sup>は、Activity of Daily  
Life（ADL）を重視して作成されたもので、  
予後予測能について鋭敏とはいえない<sup>3)4)</sup>。正

確な ADL 判定と鋭敏な予後予測能を併せもつ重症度分類が望まれ、これまで分類改訂の検討が行われてきた。また、欧米の標準的な重症度分類である GAP (Gender, Age, and Physiology) モデル<sup>5)</sup>は、日本人などアジア人では当てはまりが悪い<sup>3)</sup>。そこで、アジア人に当てはまる GAP モデル修正版の提唱を目的とする同データの解析について検討した。

その他に、班会議で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、関連領域についての見識を深め、診療ガイドラインの作成に資する疫学調査の方法について疫学専門家の観点で検討した。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。

#### D . 引用文献

- 1) Natsuizaka 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.
- 2) 難病情報センター . 特発性間質性肺炎の概要・診断基準等 .  
[http://www.nanbyou.or.jp/upload\\_files/File/085-201804-kijyun.pdf](http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/File/085-201804-kijyun.pdf) (アクセス 2019 年 3 月 1 日)
- 3) Kondoh S, Chiba H, Nishikiori H, Umeda Y, Kuronuma K, Otsuka M, Yamada G, Ohnishi H, Mori M, Kondoh Y, Taniguchi H, Homma S, Takahashi H. Validation of the Japanese disease severity classification and the GAP model in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*

2016; 54: 327-333.

- 4) Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Furukawa T, Ando M, Murotani K, Mishima M, Inoue Y, Ogura T, Bando M, Hagiwara K, Suda T, Chiba H, Takahashi H, Sugiyama Y, Homma S. Disease severity staging system for idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Respirology* 2017; 22: 1609-1614.
- 5) Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, Poletti V, Buccioli M, Elicker BM, Jones KD, King TE Jr, Collard HR. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012; 156: 684-691.

#### 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

多発性硬化症・視神経脊髄炎関連疾患に関する研究

研究代表者：中村好一（自治医科大学公衆衛生学）  
研究協力者：坂田清美（岩手医科大学衛生学公衆衛生学）  
中村幸志・玉腰暁子（北海道大学公衆衛生学）  
吉良潤一・中村優理（九州大学神経内科学）  
磯部紀子（九州大学脳神経治療学）  
酒井康成（九州大学成長発達医学）  
新野正明（北海道医療センター臨床研究部）  
越智博文（愛媛大学老年・神経・総合診療内科学）  
中島一郎（東北医科薬科大学老年神経内科学）  
河内泉（新潟大学神経内科学）  
中原仁（慶應義塾大学神経内科）  
中辻裕司（富山大学神経脳内科学）  
松井真（金沢医科大学神経内科学）

研究要旨：神経免疫疾患に関する調査研究班の多発性硬化症・視神経脊髄炎関連疾患部会に疫学専門家の立場で参画し、臨床家と意見交換を行った。特に、全国臨床疫学調査の実施について検討し、調査を開始した。

A．研究目的

神経免疫疾患に関する調査研究班（研究代表者：松井真・金沢医科大学神経内科学・教授）は、1)多発性硬化症・視神経脊髄炎、2)重症筋無力症、3)その他（慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー、クロー・深瀬症候群、ビッカースタッフ脳幹脳炎、免疫介在性疾患群など）について、診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証に資する研究を行っている。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

「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」班（以下、臨床班）の班会議に出席した。臨床班が取り扱う多発性硬化症・視神経脊髄炎、重症筋無力症などに関する情報を収集した。特に、多発性硬化症・視神経脊髄炎関連疾患部会（幹事：吉良潤一・九州大学神経内科学・教授）が計画している同

疾患の全国臨床疫学調査について、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）

調査について、実施主体の臨床家および疫学専門家の所属機関（九州大学および岩手医科大学）の倫理審査で承認されている。

C．研究結果と考察

2019年1月の臨床班の班会議に出席した。また、適宜、多発性硬化症・視神経脊髄炎関連疾患部会の臨床家と打ち合わせを行った。同部会が計画している全国臨床疫学調査について、会合、メールを通じて実施主体の臨床家と意見交換を行った。

これまでに4回実施されている調査<sup>1)</sup>に倣い、その後継と位置づけて新たに調査（第5回）を実施することについて検討した。

欧米で多数の同様な多発性硬化症調査が行われている中で、日本の調査の国際的意義を吟味し、また、前回調査の論文化<sup>1)</sup>に際して調査方法の記述で苦慮した経緯を踏まえて、

調査票内容、調査方法などについて慎重に議論を重ねて準備を進めた。

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<sup>2)</sup>に従って、全国の患者数の推計のための一次調査と患者特性の把握のための二次調査という二段階で調査を進めることとした。以下に概略を記す。調査対象診療科を神経内科・内科、小児科、眼科とし、同マニュアルの抽出法に基づいて調査対象医療機関を選定する。対象医療機関の各科にあてに調査票を送付する。同じ医療機関の2つの科(例、神経内科と眼科)での同一症例の重複報告疑いは事務局で対処する。回答率を向上させるため、未回答医療機関への調査票の再送付に加え、臨床家の調査委員による声掛けなどを行う。

2018年12月に調査を開始した。現在、一次調査で患者ありと報告された医療機関に二次調査を進めつつ、一次調査で未返送の医療機関に調査票の再送付などを行っているところである。

その他に、班会議で多発性硬化症・視神経脊髄炎、重症筋無力症、その他の疾患に関する情報を収集し、関連領域についての見識を深め、診療ガイドラインの作成に資する疫学調査の方法について疫学専門家の観点で検討した。

#### D．引用文献

- 1) Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, Fujihara K, Kikuchi S, Matsui M, Kohriyama T, Sobue G, Yamamura T, Itoyama Y, Saida T, Sakata K, Ochi H, Matsuoka T; Research Committee of Neuroimmunological Diseases. Temporal

changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler* 2009; 15: 159-173.

- 2) 中村好一, 廣田良夫監修; 中村好一, 川村孝, 福島若葉, 橋本修二執筆. 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. 厚生労働省難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班. 2017.

#### 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「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」班(研究代表者: 松井真・金沢医科大学神経内科学・教授)との共同研究として実施した。

## 無虹彩症の診療ガイドライン作成支援

研究協力者：尾島俊之（浜松医科大学健康社会医学講座）

研究要旨：難病疫学研究はからのリエゾンとして「角膜難病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」の支援を担当している。今年度は、「Minds診療ガイドライン作成マニュアル 2017」に沿って実施されている無虹彩症の診療ガイドライン作成のための外部評価委員としての依頼があり支援を行った。スコープの草案について、外部評価を行ってコメントを行った。最終的に、「無虹彩症の診断に遺伝子検査は有用か？」を始めとして、7つのクリニカルクエスションの設定等が行われた。外部評価は診療ガイドライン草案作成の後のみに行う形が標準となっているが、スコープ草案の段階でも実施することは意義があると考えられる。

### A．研究目的

難病疫学研究班からのリエゾンとして、臨床班のひとつである「角膜難病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」班（研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学（眼科学）西田幸二教授、2017～2019年度）の支援を担当している。この研究班では、無虹彩症、前眼部形成異常、Fuchs 角膜内皮ジストロフィ、眼類天疱瘡、膠様滴状角膜ジストロフィの 5 疾患を対象に、これまでに作成した診断基準と重症度分類の改訂、診療ガイドラインの作成、対象疾患における視覚の質の実態調査を進めている。

無虹彩症は、2017 年 4 月施行の指定難病（告示番号 329）である。虹彩が完全または不完全に欠損していることで見出される遺伝性疾病（責任遺伝子は PAX6 遺伝子）で、常染色体優性遺伝形式を示す。本疾患は出生時から両眼性の強い視力不良を認め、大半が視覚障害児となる。診断基準は、「希少難治性角膜疾患の疫学調査」班において 2014 年度等に検討が行われた。細隙燈顕微鏡検査による部分的虹彩萎縮から完全虹彩欠損まで様々な程度の虹彩の形成異常、両眼性の視力障害または羞明の症状、遺伝子検査、鑑別診断の除外等により診断する。

今年度は、無虹彩症の診療ガイドライン作成のための外部評価委員としての依頼があり支援を行った。

### B．研究方法

診療ガイドラインの作成は、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」（日本医療機能評価機構）（以下、「マニュアル」）に準拠して行われている。

今年度、臨床班において作成されたスコープ（診療ガイドラインの企画書）の草案について、難病疫学研究班リエゾンが外部評価を行ってコメントを行った。その後、臨床班での検討を経て、スコープの確定が行われた。

（倫理面への配慮）

今年度の研究において、個人データの収集や分析等は行わなかった。

### C．研究結果

スコープ案に対して、全体に概ね妥当であること、クリニカルクエスションは学術的に明らかにしたいことよりも、診療に直結する表現とすることが好ましいと考えられること、検索するエビデンスのタイプとして、エビデンスレベルの高い文献が無い場合には、改善の対応としてエビデンスレベルの低い文献も順次対象を広げて収集するのが良いと考えられることなどのコメントを行った。

最終的なスコープでは、以下のクリニカルクエスション等が設定された。

CQ1 .無虹彩症の診断に遺伝子検査は有用か？

CQ2 .無虹彩症のロービジョンケアとして何

が推奨されるか？

CQ3 . 無虹彩症の羞明に対する治療として何が推奨されるか？

CQ4 . 無虹彩症の角膜実質混濁に対して、角膜移植は推奨されるか？

CQ5 . 無虹彩症の角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、手術加療は推奨されるか？

CQ6 . 無虹彩症の白内障に対して、手術加療は推奨されるか？

CQ7 . 無虹彩症の高眼圧・緑内障に対して適切な治療オプションは何か？

また、PICO (PECO)、システマティックレビューに関する事項(検索の基本方針等)等が記載された。その後、システマティックレビューが開始されている。

さらに、当該臨床班においては、QOV(Quality of vision)の実態調査・解析として、無虹彩症患者に対するVFQ-25 アンケート調査が実施中である。また、別途、前眼部形成異常についても診療ガイドライン作成に向けてスコープが作成されている。

#### D . 考察

診療ガイドライン作成手順について、マニュアルに記載されているのは以下の通りである：作成目的の明確化、作成主体の決定、事務局・診療ガイドライン作成組織の編成、スコープ(診療ガイドラインの企画書)作成、システマティックレビュー、推奨作成、診療ガイドライン草案作成、外部評価・パブリックコメント募集、公開、普及・導入・評価、改訂である。また、スコープの作成には、(1) スコープ全体の作成方針の決定、(2) 疾患トピックの基本的特徴の整理(臨床的、疫学的特徴、診療の全体的な流れ、診療アルゴリズム)、(3) クリニカルクエスチョン設定、(4) システマティックレビューに関する事項・その他の事項の決定、(5) スコープの確定という手順が記載されている。今回の診療ガイドライン作成はこのマニュアルに沿って進められている。

外部評価について、マニュアルでは、診療ガイドライン草案作成の後に行う形が標準となっており、スコープ草案の段階においては「外部評価を実施する場合もある」というオプション的な位置づけとなっており、今回のガイドライン作成においては、標準以上の丁寧な手順で進められていることになる。マニュアルでは、「確定後には、スコープの内容を変更すことできない」とされており、スコープの作成は最終的な診療ガイドラインの善し悪しを左右する重要なステップである。そのため、今後の他の診療ガイドラインの作成においても、できる限りそのような手順を踏むことが好ましいと考えられる。

#### E . 結論

「角膜難病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」班において、無虹彩症の診療ガイドラインの作成に向けてスコープが作成された。その過程において、難病疫学研究班から外部評価としての支援を行った。

#### 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

## 参考資料

本研究は、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）との研究協力（研究協力者 藤野善久）のもと、「ミトコンドリア病の調査研究」における分担研究として実施したものである。本報告書は、平成30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））「ミトコンドリア病の調査研究」分担研究報告書を一部再掲するものである。

## ミトコンドリア病における DPC データを用いた疫学調査研究

平成30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））「ミトコンドリア病の調査研究」分担研究報告書

研究分担者：藤野 善久（産業医科大学 産業生態科学研究所 環境疫学研究室 教授）  
松田 晋哉（産業医科大学医学部 公衆衛生学教室 教授）  
三牧 正和（帝京大学医学部・小児科・教授）  
後藤 雄一（国立精神・神経医療研究センター神経研究所・部長）

### 研究要旨

本研究では、わが国のミトコンドリア病の有病者数についてレセプトデータ(DPC, Diagnosis Procedure Combination)を用いて推定する記述疫学研究である。使用したデータは、個別に情報提供に関する契約を結んでいる DPC 病院の患者データであり、約 1,100 施設において述べ 300 万件を有する大規模なデータである。研究班データより抽出された 2014 年度および 2015 年度の本疾患の全入院件数 2,552 件から、有病者数は 1,386 人と推定された。罹患者（新規発症者）数については把握できなかった。

### 研究協力者：

居林興輝（産業医科大学 産業生態科学研究所 環境疫学研究室 大学院）  
藤本賢治（産業医科大学医学部 公衆衛生学教室 特任助教）  
大谷 誠（産業医科大学 産業保健データサイエンスセンター 助教）  
伏見清秀（東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 教授）

### A.研究目的

従来、わが国のミトコンドリア病の有病者数および罹患者数の把握は、病院アンケート調査を主体とした疫学調査によって行われてきた。

しかし、近年レセプトデータの利用環境が整備・拡充されつつあることから、これらを用いて有病者数および罹患者数をより迅速かつ正確に把握することが可能となると考えられる。

そこで本研究では、ミトコンドリア病の有病者数および罹患者数について、レセプトデータ(DPC)を用いて記述疫学的に推定した。

### B.研究方法

#### 1)対象

国内の DPC 病院と個別に情報提供に関する契約を結んで収集する DPC データ（通称「研究班データ\*」）、約 1,100 施設、レセプトベースで述べ 300 万件）および精神科入院患

者の調査データを用いた。実際の契約およびデータ収集については、一般社団法人診断群分類研究支援機構に委託した。

また、実際に利用したデータの期間は、2014年度1月～2015年度12月までの2年分のデータである。

---

\* DPCデータの原本は、厚生労働省によって管理されており、現時点では研究利用を含めて公開はされていない。そこで本研究では、DPC調査研究班（厚生労働科学研究費補助金）メンバーによってDPC参加病院から個別に情報収集されたデータである「研究班データ」を用いた。この研究班データは、病床数ベースでDPCデータの約9割をカバーしていると推定されている。

---

## 2)方法

研究班データに記録されているテキスト病名およびICD10コードの中から、ミトコンドリア病および関連する病名（疾病グループ～）について検索を行い、患者データを抽出した（表1-表3）。データは暗号化したハードディスクドライブに格納され、一般社団法人診断群分類研究支援機構から直接受領した。

このデータを用いて記述疫学的調査を実施した。統計ソフトは、Stata/IC 15.0 for Windows(StataCorp LLC)を用いた。

## 3)評価項目

主要評価項目は、ミトコンドリア病患者の有病者数ならびに罹患者数の推定とした。

また、副次評価項目として、各種統計量の報告および病名のバリエーションや付随する医療行為の把握を目的とした。

## 4)倫理面およびプライバシーへの配慮

本研究は産業医科大学における倫理委員会にて承認を得て実施された。また、本報告書において患者数表記の際、10人未満の度数については“<10”とした。加えて、ある項目の合計から10人未満の度数が推測可能な場合は、次に小さな度数を実数ではなく不等号で表記した。以下に例を示す。

例.合計100人の度数がそれぞれ(35人、25

人、20人、15人、5人)の場合  
(35、25、20、<20、<10)

## C.研究結果

### 1)主要評価項目（有病者数および罹患者数の推定）

2014年度と2015年度の2年間の研究班データから合計2,552件のミトコンドリア病患者データを抽出した。この値は、2年間における当該疾患の総入院回数にほぼ一致する値と推定される。さらに、入院時の患者IDが等しいと同一患者、異なると別の患者と仮定し、患者IDの重複を考慮することによって患者数、つまり有病者数を1,386人と推定した（表4）。罹患者数に関しては、推定が困難であった（詳細は考察に記述する）。

### 2)副次評価項目

副次評価項目として、各変数を用いた記述疫学的調査を実施した（表5。）

#### 2)-1.各種統計量その1（疾病グループごとの記述統計量を中心に記載）

疾病グループ～について、各々の度数分布を示した。また、疾病グループと他の疾病グループとの重複、性別、年齢階級、年齢の詳細を示した(表6-表12.)。

表6より、疾病グループの90%以上が（MELAS）である。表7より、疾病グループとの重複は、疾病グループ（Leigh脳症）が最も多く、27人であった。表8より、性別は疾病グループは女性に多い（男:女=35:50）が、他の疾病グループはほぼ均等に分布していた。表9より、年齢階級は疾病グループは幅広い階級に分布しているのに対して、は比較的若年者が多い傾向が認められた。表10より、患者平均年齢は35歳であった。また、疾病グループは平均年齢11歳であり、若年患者が多い傾向が認められた。表11より、全体の平均在院日数は25日であった。また、疾病グループは、他のグループと比較して平均在院日数が短く、14日であった。表12より、全体の平均在院日数25日と比較して、0歳と80歳以降の平均在院日数が極めて長く（各々、42日と59日）一方で1-5歳、6-9歳、10-14歳の年齢階級に

において平均在院日数が極めて短い傾向が認められた（各々、15日と16日と13日）。

## 2)-2.各種統計量その2（患者全体の記述統計量を中心に記載）

ここでは、患者の都道府県別<sup>†</sup>の分布状況、作成変数ごとの度数分布、ICD10分類ごとの度数分布、退院転帰別の患者の度数分布および在院日数を示した（表13.-表16.）。

また、ミトコンドリア病の重要な病態として、アシドーシスをはじめとする電解質および酸塩基平衡の異常が挙げられる。そこで、ICD10の分類E87（その他の体液，電解質及び酸塩基平衡障害）を抽出したところ、結果は合計10人であった。内訳については、各々の度数が10人未満のため、プライバシーを考慮して表は省略した。

---

<sup>†</sup>研究班データに収載されている郵便番号より、上2ケタを用いて都道府県の割り付けを行った。

---

表13.より、東京都（166人）、大阪府（108人）などの大都市圏を中心に患者数が多い傾向が認められた。表14.より、MRI検査およびピルビン酸と乳酸の測定が高頻度に認められた（各々、47%と40%と49%）。表15.より、ICD10の分類G（神経系の疾患）および分類E（内分泌，栄養及び代謝疾患）が高頻度に認められた（各々、32%と22%）。表16.より、退院時転帰は2（軽快したと判断される場合）と4（最も医療資源を投入した傷病が不変と判断される場合）が高頻度に認められた（各々、67%と13%）。また、全体の平均在院日数である25日と比較して、7（最も医療資源を投入した傷病以外による死亡）が極めて長く（80日）、1（最も医療資源を投入した傷病が治癒・軽快したと判断される場合）が短かった（15日）。

## D.考察

本研究で推定されたミトコンドリア病の有病者数は1,386人であった。一方、各々年度は異なるが、平成27年度末の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数1,482人および平成26年度の小児慢性疾患登録数251人

を合わせた1,732人が、難病等における申請書類集計によって推定される有病者数とみなせる。これら双方の推定において、本研究の利点は難病等の書類申請を行っていない患者数も集計に加えることができる点である。欠点としては、比較的病状が安定しており、外来通院のみで加療を継続している患者は、DPCが適応されない、つまり入院しないため本研究では把握することができない。その点において、ミトコンドリア病の患者実数の把握という点では、本研究は不完全な一面もあるが、入院加療を要する重症度の高い患者群に対して医療計画を立案するという観点では、有用な手法となり得ると考えられた。

罹患者数については、推定が困難であった。方法論としては、2014年度には存在せず、2015年度に新たに出現した患者IDを抽出し、それらを新規罹患者と定義した。それらの合計は662人であった。この662人の中には、外来ですでに治療を受けている患者、1年以上の入院間隔が空いた患者、転居やその他の事情で入院先病院が変わった患者が多く含まれていることが予想されるため、罹患者数の推定値とはなり得ないと判断した。

## E.結論

本研究手法により推定された有病者数は必ずしも患者実数を反映するものではないが、入院加療を必要とする比較的重症度の高い、つまり多くの医療資源を必要とする患者の把握には有用である。加えて、より詳細な有病者数の把握には、外来患者のレセプトデータが不可欠である。罹患者数の把握は、患者の症状の軽重、転居等の社会的事情により本研究手法では推定が困難であった。

また、本研究において使用された研究班データは、各種統計量の出力および統計解析が可能であることが分かった。

本研究班においては、レセプトを用いた有病者数推計の精度を高めるために、ミトコンドリア病におけるNDB(National Database)の使用を申請中である。これが可能になれば、外来レセプトデータを含めた、より広範かつ詳細な患者像の把握・分析が可能になると考えられる。

## F.研究発表

### 1.論文発表

なし。

### 2.学会発表

なし。

## G.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

### 1.特許取得

なし。

### 2.実用新案登録

なし。

### 3.その他

なし。

費（指定難病）受給者証所持者数.衛生行政報告例.

2) 小児慢性特定疾病情報室.小児慢性特定疾病対策研究事業における登録データの精度向上に関する研究 平成 26 年度の小児慢性特定疾病対策研究事業の疾病登録状況（中間報告） - . 小児慢性特定疾病対策の推進に寄与する実践的基盤提供にむけた研究.

3) 藤野善久. ミトコンドリア病における DPC データを用いた疫学調査研究. 平成 30 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））「ミトコンドリア病の調査研究」分担研究報告書

## H.参考文献

1)厚生労働省.平成 27 年度末現在 特定医療

表 1.利用データベース\*

年度,年	2014	2015
(DPC 参加病院数),件	1,584	1,580
研究班データ病院数,件	1,189	1,262
全データ件数,件	7,882,624	8,019,442
抽出データ件数,件	1,417	1,442
抽出データ病院数,件	342	365

\*「DPC 参加病院数」とは、DPC が実施されている全ての病院数のことであり、参考のため記載した。実際に利用したのは、「研究班データ病院数」である。

表 2. データ抽出条件

下記のいずれかの項目に、検索病名（表 3.）がある患者
入院契機病名
資源病名
主病名
併存症
合併症

表 3. 検索病名（疾病グループ ~ ）\*

MELAS <sup>a</sup>
Leigh 脳症
CPEO/KSS <sup>b</sup>
MERRF <sup>c</sup>
Leber 病
( 新生児/乳児ミトコンドリア病) <sup>†</sup>

\*病名表記には揺らぎがあるため、検索には各々以下の病名（「」内）を用いた。

MELAS : 「MELAS」「メラス」「メラス症候群」「ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様症候群」

Leigh 脳症 : 「Leigh 脳症」「Leigh 症候群」「リー脳症」「リー症候群」「亜急性壊死性脳症」

CPEO/KSS : 「CPEO」「慢性進行性外眼筋麻痺」「慢性進行性外眼筋麻痺症候群」「KSS」「カーンズ・セイヤ症候群」「Kearns-Sayre 症候群」

MERRF : 「MERRF」「マーフ」「赤色ぼろ線維・ミオクローヌステんかん症候群」

Leber 病 : 「Leber 病」「レーベル病」「レーバー病」「レーベル遺伝性視神経症」

( 新生児/乳児ミトコンドリア病 : 「新生児ミトコンドリア病」「乳児ミトコンドリア病」「新生児・乳児ミトコンドリア病」)

<sup>a</sup>)mitochondrial myopathy,encephalopathy,lactic acidosis,stroke-like episodes

<sup>b</sup>)chronic progressive external ophthalmoplegia/Kearns-Sayre syndrome

<sup>c</sup>)myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers

<sup>†</sup>新生児、乳児に発症するミトコンドリア病。本研究の分類では疾病グループ ~ のいずれかに含まれる。

表 4.入院回数と患者数の推定

年度,年	入院回数,回	患者数,人	入院回数平均値 (標準偏差),回	入院回数中央値 (四分位範囲),回	最大入院回数,回	死亡数,人
2014	1,146	764	1.5(1.2)	1(1-2)	15	43
2015	1,406	871	1.5(1.6)	1(1-2)	22	40
2014 -2015*	2,552	1,386	1.8(2.1)	1(1-2)	37	83

\* 2014 年度と 2015 年度の一体データ。重複データのため、患者数は 2014 年度、2015 年度の和とはなっていない。

表 5.作成変数

変数名*	変数	薬効†
難病法に基づく医療費助成制度	0/1	
生検(皮膚・筋) 標本作成	0/1	
染色	0/1	
頭部 MRI	0/1	
MRI すべて	0/1	
ピルビン酸 乳酸	0/1	
難病外来指導管理料 <sup>a</sup>	0/1	
人工呼吸器導入時相談支援加算(難病外来指導管理料) <sup>b</sup>	0/1	
食事(指定難病)	0/1	
在宅酸素	0/1	
在宅経管栄養	0/1	
経管栄養・薬剤投与用カテーテル交換法	0/1	
間歇的経管栄養法加算	0/1	
鼻腔栄養	0/1	
在宅中心静脈栄養法指導管理料	0/1	
中心静脈設置	0/1	
在宅人工呼吸指導管理料	0/1	
人工呼吸器 <sup>c</sup>	days	
酸素吸入 <sup>d</sup>	days	
救命救急 <sup>e</sup>	days	
準重症児	0/1	
重症児	0/1	

超重症児	0/1	
胃瘻造設術	0/1	
胃瘻より流動食点滴注入	0/1	
抗てんかん薬	0/1	113
精神神経薬	0/1	117
ビタミン <sup>f</sup>	days	312, 313, 317, 319
ビタミン注射薬 <sup>g</sup>	days	312, 313, 317, 319
強心剤	0/1	211
利尿剤	0/1	213
血圧降下剤	0/1	214
血管収縮剤	0/1	216
重曹	0/1	
ウラリット	0/1	
アルギニン	0/1	
カルチニン	0/1	
タウリン	0/1	
輸血 <sup>h</sup>	days	

\* 0/1:0=なし/1=ありの二値変数。days:内服又は投与の日数(単位:/日)。

† 日本標準商品分類番号の薬効分類コード。

a), b) ミトコンドリア病対象。

c), d), e), f), g), h) 使用無しは欠損処理。

g) 注射に限定。

h) 赤血球・全血。

表 6.各疾病グループの度数分布

疾病グループ	患者数,人(%)
	1,282(93)
	85(6)
	42(3)
	<10
	<30
(新生児/乳児)	64(5)
合計	1,386

表 7.疾病グループ と他グループとの重複

疾病グループ	疾病グループ ,人
	27
	17
	<10
	<10

表 8.各疾病グループの性別構成

疾病グループ	患者性別	
	男,人	女,人
	614	668
	35	50
	20	22
	<10	<10
	<20	<10

表 9.各疾病グループの年齢階級別患者数

年齢階級,歳	全患者,人 (%)	患者数,人(%)						難病*,人	小児慢性 †,人
		疾病グループ							
0	64(5)	62(5)	<10	<10	<10	<10	17	251	
1-5	162(12)	141(11)	30(35)	<10	<10	<10			
6-9	78(6)	67(5)	15(18)	<10	<10	<10			
10-14	94(7)	81(6)	15(18)	<10	<10	<10	38	251	
15-19	94(7)	86(7)	13(15)	<10	<10	<10			
20-29	139(10)	133(10)	<10	<10	<10	<10	198		
30-39	151(11)	142(11)	<10	<10	<10	<10	281		
40-49	176(13)	169(13)	<10	<10	<10	<10	322		
50-59	151(11)	142(11)	<10	<10	<10	<10	240		
60-69	166(12)	158(12)	<10	<10	<10	<10	231		
70-79	89(6)	82(6)	<10	<10	<10	<10	154		
80-	22(2)	19(1)	<10	<10	<10	<10			
合計	1,386	1,282	85	42	<10	20	1,481		251

\*特定疾患（難病）医療受給者証所持者数（ミトコンドリア病、平成 26 年末）。参考のため記載した（参考文献 1.）。

†小児慢性特定疾患治療研究事業登録数（平成 26 年度）。ミトコンドリア遺伝子異常による糖尿病(3 人)、ミトコンドリア病(37 人)、ミトコンドリア脳筋症(211 人)を足した。参考のため記載した（参考文献 2.）。

表 10.各疾病グループの年齢詳細

疾病グループ	患者数,人 (%)	年齢,歳			
		平均値 (標準偏差)	中央値(四分位 範囲)	最小値	最大値
	1,282(93)	34.8(24.0)	35(13-55)	0	92
	85(6)	10.9(11.8)	8(4-15)	0	80
	42(3)	54.4(19.7)	54.5(41-72)	15	82
	<10	55.0(10.8)	57(56-59)	37	66
	<30	34.8(24.0)	35(13-55)	0	92
全体	1,386	34.3(24.2)	35(12-55)	0	92

表 11.各疾病グループの在院日数詳細

疾病グループ	患者数,人 (%)	在院日数,日			
		平均値 (標準偏差)	中央値(四分位 範囲)	最小値	最大値
	1,282(93)	25.4(40.3)	13(6-29)	2	695
	85(6)	14.1(21.9)	6(4-14)	2	150
	42(3)	31.2(33.3)	20(5-41)	2	126
	<10	21.4(19.8)	10(8-29)	7	53
	<30	25.8(23.2)	19.5(5.5-35)	2	86
全体	1,386	25.0(39.5)	12(6-29)	2	695

表 12.年齡階級別在院日數

年齡階級,歲	患者數,人 (%)	在院日數,日			
		平均值(標準 偏差)	中央值(四分 位範圍)	最小值	最大值
0	64(5)	42.3(66.0)	5.5(2-14.5)	2	364
1-5	162(12)	15.2(26.9)	5.5(3-11)	2	176
6-9	78(6)	15.8(25.0)	6(3-12)	2	119
10-14	94(7)	12.6(22.3)	8(4-14)	2	207
15-19	94(7)	21.6(46.1)	8(4-22)	2	400
20-29	139(10)	23.6(60.4)	12(7-24)	2	695
30-39	151(11)	23.5(27.7)	15(8-29)	2	195
40-49	176(13)	26.1(25.6)	18(8-34)	2	143
50-59	151(11)	31.8(43.6)	17(10-38)	2	296
60-69	166(12)	32.4(33.5)	21(10-42)	2	178
70-79	89(6)	24.1(20.7)	17(11-29)	2	92
80-	22(2)	58.8(79.8)	19.5(8-76)	2	336
合計	1,386	25.0(39.5)	12(6-29)	2	695

表 13.患者の都道府県別分布

都道府県	難病*,人	患者数,人(%)
北海道	46	63(5)
青 森	18	11(1)
岩 手	19	24(2)
宮 城	22	23(2)
秋 田	6	<10
山 形	11	10(1)
福 島	17	13(1)
茨 城	35	36(3)
栃 木	16	14(1)
群 馬	22	19(1)
埼 玉	72	51(4)
千 葉	64	67(5)
東 京	166	120(9)
神奈川	97	68(5)
新 潟	30	17(1)
富 山	18	<10
石 川	14	14(1)
福 井	16	10(1)
山 梨	3	<10
長 野	24	20(1)
岐 阜	16	15(1)
静 岡	30	29(2)
愛 知	66	68(5)
三 重	14	15(1)
滋 賀	25	18(1)
京 都	36	34(2)
大 阪	108	141(10)
兵 庫	62	52(4)
奈 良	20	23(2)
和歌山	16	<10
鳥 取	5	12(1)
島 根	11	11(1)
岡 山	15	26(2)
広 島	36	43(3)
山 口	14	10(1)

徳島	10	<10
香川	9	<10
愛媛	19	18(1)
高知	4	12(1)
福岡	61	60(4)
佐賀	8	18(1)
長崎	22	16(1)
熊本	19	31(2)
大分	24	21(2)
宮崎	27	16(1)
鹿児島	60	57(4)
沖縄	28	32(2)
合計	1,481	1,386

\*特定疾患(難病)医療受給者証所持者数(ミトコンドリア病、平成26年末)。参考のため記載した(参考文献1.)。

表 14.作成変数ごとの患者数(患者数 1,386 人)

変数名	患者数,人(%)
難病法に基づく医療費助成制度	<10
生検(皮膚・筋)	95(7)
標本作成	157(11)
染色	26(2)
頭部 MRI	<10
MRI すべて	657(47)
ピルビン酸	561(40)
乳酸	678(49)
難病外来指導管理料	<10
人工呼吸器導入時相談支援加算(難病外来指導管理料)	<10
食事(指定難病)	<10
在宅酸素	21(2)
在宅経管栄養	48(3)
経管栄養・薬剤投与用力カテーテル交換法	27(2)
間歇的経管栄養法加算	<10
鼻腔栄養	260(19)
在宅中心静脈栄養法指導管理料	<10
中心静脈設置	127(9)
在宅人工呼吸指導管理料	55(4)
準重症児	22(2)
重症児	23(2)
超重症児	45(3)
胃瘻造設術	25(2)
胃瘻より流動食点滴注入	67(5)
抗てんかん薬	436(31)
精神神経薬	332(24)
強心剤	524(38)
利尿剤	225(16)
血圧降下剤	245(18)
血管収縮剤	49(4)
重曹	86(6)
ウラリット	32(2)
アルギニン	76(5)
カルチニン	186(13)

タウリン	33(2)
ビタミン内服薬,日	
内服なし	729(53)
1-4 日	259(19)
5-9 日	147(11)
10 日以上	251(18)
ビタミン注射薬,日	
注射なし	1,032(74)
1-4 日	133(10)
5-9 日	97(7)
10 日以上	124(9)
輸血,日	
輸血なし	1,320(95)
1-4 日	57(4)
5 日以上	<10
酸素吸入,日	
吸入なし	1,066(77)
1-6 日	215(16)
7-13 日	54(4)
14 日以上	51(4)
人工呼吸器,日	
装着なし	1,166(84)
1-6 日	89(6)
7-13 日	44(3)
14 日以上	87(6)
ICU 入室,日	
入室なし	1,332(96)
1-2 日	23(2)
3-6 日	12(1)
7 日以上	19(1)

表 15. ICD10 分類における入院契機病名別の患者数

章	分類 ID	分類表記	患者数,人(%)
1	A00-B99	感染症及び寄生虫症	35(3)
2	C00-D48	新生物<腫瘍>	14(1)
3	D50-D89	血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害	<10
4	E00-E90	内分泌, 栄養及び代謝疾患	300(22)
5	F00-F99	精神及び行動の障害	10(1)
6	G00-G99	神経系の疾患	439(32)
7	H00-H59	眼及び付属器の疾患	55(4)
8	H60-H95	耳及び乳様突起の疾患	13(1)
9	I00-I99	循環器系の疾患	134(10)
10	J00-J99	呼吸器系の疾患	164(12)
11	K00-K93	消化器系の疾患	52(4)
12	L00-L99	皮膚及び皮下組織の疾患	<10
13	M00-M99	筋骨格系及び結合組織の疾患	26(2)
14	N00-N99	腎尿路生殖器系の疾患	31(2)
15	O00-O99	妊娠, 分娩及び産じょく<褥>	<10
16	P00-P96	周産期に発生した病態	<10
17	Q00-Q99	先天奇形, 変形及び染色体異常	<10
18	R00-R99	症状, 徴候及び異常臨床所見・異常検査所見で他に分類されないもの	49(4)
19	S00-T98	損傷, 中毒及びその他の外因の影響	32(2)
20	V01-Y98	傷病及び死亡の外因	<10
21	Z00-Z99	健康状態に影響を及ぼす要因及び保健サービスの利用	<10
22	U00-U99	特殊目的用コード	<10
		合計	1,386

表 16.退院転帰別の在院日数

退院時転帰(DPC 様式 1)	患者数,人 (%)	在院日数,日			
		平均値(標 準偏差)	中央値(四分 位範囲)	最 小 値	最 大 値
1 最も医療資源を投入した傷病が治癒・軽快したと判断される場合	30(2)	14.9(18.3)	7(4-17)	2	83
2 軽快したと判断される場合	929(67)	25.7(33.7)	14(7-31)	2	364
3 最も医療資源を投入した傷病(白血病、潰瘍性大腸炎、クローン病等)が寛解したと判断される場合	<20	33.5(27.7)	25(10-60)	8	92
4 最も医療資源を投入した傷病が不変と判断される場合	174(13)	24.0(39.7)	13(5-27)	2	400
5 最も医療資源を投入した傷病が増悪したと判断される場合	<10	28.7(26.4)	22(5-47)	4	72
6 最も医療資源を投入した傷病による死亡	49(4)	37.7(37.9)	19(10-59)	2	132
7 最も医療資源を投入した傷病以外による死亡	34(2)	80.0(131.0)	39.5(15-75)	3	695
9 その他	153(11)	7.5(10.5)	5(3-8)	2	90
合計	1,386	25.0(39.5)	12(6-29)	2	695

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. In	Washio M, Kobashi G, editors	Epidemiological Studies of Specified Rare and Intractable Disease	Springer	アメリカ	2018	33-45

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
Akehi Y, Toshihiko Yanase T, Kawamura K, et al.	High prevalence of diabetes in patients with primary aldosteronism (PA) associated with subclinical hypercortisolism and prediabetes more prevalent in bilateral than unilateral PA: a large multicenter cohort study in Japan.	Diabetes Care		in press	2018
Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, Ikeda S, Mabuchi T, Ozawa A, Kanekura T, Kurosawa M, Komine M, Nakajima K, Sano S, Nemoto O, Muto M, Imai Y, Yamanishi K, Aoyama Y, Iwatsuki K,	Japanese Dermatological Association Guidelines Development Committee for the Guidelines for the Management and Treatment of Generalized Pustular Psoriasis.: Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP.	Journal of Dermatology	45	1235-1270	2018
Katabami T, Kawamura T, et al.	Clinical and biochemical outcomes	J Hypertens		in press	2018

	after adrenalectomy and medical treatment in patients with unilateral primary aldosteronism.				
Kobayashi S, Kubo T, Iwamoto Y, Fukushima W, Sugano N.	Nationwide multicenter follow-up cohort study of hip arthroplasties performed for osteonecrosis of the femoral head.	Int Orthop	42(7)	1661-1668	2018
Kobayashi Y, Ohfuji S, Kondo K, Fukushima W, Sasaki S, Kamata N, Yamagami H, Fujiwara Y, Suzuki Y, Hirota Y	Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis. Association between dietary iron and zinc intake and development of ulcerative colitis: A case-control study in Japan.	J Gastroenterol Hepatol	2019 Mar 1	doi: 10.1111/jgh.14642. [Epub ahead of print]	
Kurosawa M, Uehara R, Takagi A, Aoyama Y, Iwatsuki K, Amagai M, Nagai M, Nakamura Y, Inaba Y, Yokoyama K, Ikeda S	Results of a nationwide epidemiologic survey of autosomal recessive congenital ichthyosis and ichthyosis syndromes in Japan.	The Journal of the American Academy of Dermatology		in press	2018
Murase C, Takeichi T, Shibata A, Nakatochi M, Kinoshita F, Kubo A, Nakajima K, Ishii N, Amano H, Masuda K., Kawakami H, Kanekura T, Washio K, Asano M, Teramura K, Akasaka E, Tohyama M, Hatano Y, Ochiai T, Moriwaki S, Sato T, Ishida-Yamamoto A, Kurosawa M, Ikeda S, Akiyama M:	Cross-sectional survey on disease severity in Japanese patients with harlequin ichthyosis/ichthyosis: Syndromic forms and quality-of-life analysis in a subgroup.	Journal of Dermatological Science:		in press	2018
Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Akiba C, Kawamura K, Kurosawa M, Kuriyama N, Watanabe Y, Fukushima W, Mori E, Kato T, Sugano H, Karagiozov K, Arai H	Shunt intervention for possible idiopathic normal pressure hydrocephalus improves patient outcomes: a nationwide hospital-based survey in Japan.	Frontiers in Neurology	9	421	2018
Ohno Y, Sone M, Kawamura T, et al	Prevalence of cardiovascular disease	Hypertension	71	530-537	2018

	and its risk factors in primary aldosteronism: a multicenter study in Japan.				
Sawada H, Oeda T, Kawamura T, et al.	Early use of donepezil against psychosis and cognitive decline in Parkinson's disease: a randomised controlled trial for 2 years.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	89	1332-1340	2018
Shimazaki C, Hata H, Iida S, Ueda M, Katoh N, Sekijima 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
Sugiura K, Ojima T, Urano T, Kobayashi T.	The incidence and prognosis of thromboembolism associated with oral contraceptives: Age-dependent difference in Japanese population.	J Obstet Gynaecol Res	44(9)	1766-1772	2018
Suwa A, Horita N, Ishido T, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Kaneko T, Takeno M, Mizuki N	The ocular involvement did not accompany with the genital ulcer or the gastrointestinal symptoms at the early stage of Behçet's disease.	Modern Rheumatology	15	1-6	2018
Suzuki T, Horita N, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki Y, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuta K, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y., Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N	Clinical features of early-stage possible Behçet's disease patients with a variant-type major organ involvement in Japan.	Modern Rheumatology		in press	2018
Takeda M, Yamamoto K, Kawamura T, et al	Clinical characteristics and postoperative outcomes of primary aldosteronism in the elderly.	J Clin Endocrinol Metab	103	3620-3629	2018
Umakoshi H, Tsuiki M,	Correlation between	J Endocr Soc	2	893-902	2018

Kawamura T, et al.	lateralization index of adrenal venous sampling and standardized outcome in primary aldosteronism.				
Yoon BH, Jones LC, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, Drescher W, Fukushima W, Gangji V, Goodman SB, Ha YC, Hernigou P, Hungerford M, Iorio R, Jo WL, Khanduja V, Kim H, Kim SY, Kim TY, Lee HY, Lee MS, Lee YK, Lee YJ, Mont MA, Sakai T, Sugano N, Takao M, Yamamoto T, Koo KH.	Etiologic Classification Criteria of ARCO on Femoral Head Osteonecrosis Part 1: Glucocorticoid-Associated Osteonecrosis.	J Arthroplasty	34(1)	163-168.el	2019
Yoon BH, Jones LC, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, Drescher W, Fukushima W, Gangji V, Goodman SB, Ha YC, Hernigou P, Hungerford M, Iorio R, Jo WL, Khanduja V, Kim H, Kim SY, Kim TY, Lee HY, Lee MS, Lee YK, Lee YJ, Mont MA, Sakai T, Sugano N, Takao M, Yamamoto T, Koo KH.	Etiologic Classification Criteria of ARCO on Femoral Head Osteonecrosis Part 2: Alcohol-Associated Osteonecrosis.	J Arthroplasty	34(1)	169-174.el.	2019
岳野光洋, 石戸岳仁, 堀田信之, 黒澤美智子,他	日本人ベーチェット病の疫学:疫学から病因へ	リウマチ科	60	322-329	2018
川村 孝	臨床研究のデザインとデータ分析のための疫学的手法	日本社会精神医学会雑誌	27	207-211	2018
川村 孝	研究方法論：疫学を用いたエビデンスの作り方	理学療法京都	48	45-48	2018
黒澤美智子, 横山和仁	難病のある人の就労支援	産業医学ジャーナル	41	99-103	2018

平成31年 3 月 4 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井 良三 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 地域医療学センター公衆衛生学部門 ・ 教授  
(氏名・フリガナ) 中村 好一 ・ ナカムラ ヨシカズ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	自治医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

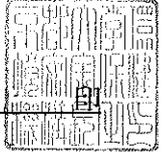
31年 4月 10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人京都大学

所属研究機関長 職名 環境安全保健機構長

氏名 吉崎 武尚



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）環境安全保健機構・教授  
（氏名・フリガナ）川村 孝 ・ カワムラ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： _____）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： _____）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： _____）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： _____）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： _____）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 3 月 4 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人大阪市立大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 荒川 哲男

印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・教授

(氏名・フリガナ) 福島 若葉 ・ フクシマ ワカバ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪市立大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

大阪市立大学での承認番号: 1664、2998

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

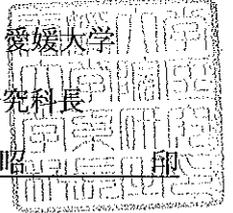
平成31年3月19日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 愛媛大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 満田 憲昭



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 三宅 吉博 ・ ミヤケ ヨシヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛媛大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛媛大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。