

# 厚生労働科学研究費補助金

## 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

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中村 好一

令和2年(2020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. 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（最終結果） 福島若葉 他	-----	3
2. 甲状腺クリーゼ疾病登録システム開発 三宅吉博、田中景子 他	-----	9
3. 観察疫学研究による治療の有効性評価のための 疑似的ランダム化 川村 孝	-----	12
4. IgG4 関連硬化性胆管炎と IgG4 関連自己免疫性肝炎の 全国疫学調査 森 満 他	-----	16
5. スモン患者検診の受診状況の分析と医療受給者証の 所持状況の観察 橋本修二 他	-----	20
6. 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 - 重複調整した個別疾患の患者推計 - 上原里程	-----	26
7. 巨細胞性動脈炎・高安動脈炎の全国疫学調査 佐伯圭吾 他	-----	29
8. Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症の 全国疫学調査(患者推計) 黒澤美智子 他	-----	31
9. 重症筋無力症(MG)ならびにスティッフパーソン症候群 (SPS)の全国疫学調査に関する研究 栗山長門 他	-----	36
10. 本邦における慢性再発性多発性骨髄炎(CRMO)の 実態調査 石川秀樹 他	-----	39
11. 「小児四肢疼痛発作症」の全国疫学調査に関する研究 和田恵子 他	-----	41
12. 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 高谷里依子 他	-----	43
13. 色素性乾皮症の疫学調査に関する研究 石川鎮清 他	-----	45
14. 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	-----	50
15. サーベイランス結果に基づく本邦の進行性多巣性 白質脳症の疫学	-----	53

阿江竜介 他		
16. 強直性脊椎炎全国疫学調査に関する研究	-----	59
松原優里 他		
17. 全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の疫学像	-----	63
小佐見光樹 他		
18. 潰瘍性大腸炎の症例対照研究	-----	71
：抗酸化物質摂取と潰瘍性大腸炎リスクとの関連		
三宅吉博 他		
19. 小児期（10歳前後）の食習慣とクローン病発症の関連	-----	74
大藤さとこ 他		
20. 潰瘍性大腸炎の発生に対する脂肪酸摂取量との関連	-----	83
：多施設共同・症例対照研究		
大藤さとこ 他		
21. 「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2019年度進捗状況について～	-----	96
大西浩文		
22. 特発性間質性肺炎に関する研究	-----	98
中村幸志 他		
23. 多発性硬化症・視神経脊髄炎関連疾患に関する研究	-----	100
中村好一 他		
24. 難病の全国疫学調査に適用される倫理指針	-----	102
阿江竜介 他		
25. 難病疫学研究の課題と対応策	-----	103
中村好一		
研究成果の刊行に関する一覧表	-----	107

## 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：難病の疫学研究として、難病の疾患担当の研究班と協力の上、各種難病の疫学調査を実施し、特に「頻度」、「危険因子」、「予後」の3項目に重点を置いてその実態を明らかにした。また、今後の難病疫学の研究の方向性を検討した。

### A．研究目的

個別の疾患を担当する研究班との協力により、各種難病について、特に「頻度」、「危険因子」、「予後」を明らかにする疫学研究を実施する。また、過去3年間の研究成果を通じて今後の難病疫学研究の課題の抽出とその対応の検討を行う。

### B．研究方法

「頻度」、「危険因子」、「予後」の3つの研究課題分野に本研究班の研究分担者の中でも難病の疫学研究に造詣が深く実績もある研究者を統括リーダーとして配置（頻度：福島若葉大阪市立大学大学院教授、危険因子：三宅吉博愛媛大学大学院教授、予後：川村孝京都大学教授）し、個々の研究分担者/研究協力者が個別の疾患を担当する研究班（以下、「個別疾患研究班」）と協力の上、課題に関する研究を進めた。また、個別疾患研究班からの担当する難病に関する疫学研究の希望があった場合には適切な疫学者を本研究班の研究協力者に加えて、本研究班と個別疾患研究班の共同研究を進めた（疾患によっては、本年度は次年度以降の研究計画の検討にとどまったものもある）。

これらに加えて、全国難病疫学調査を実施する際の倫理上の課題を整理し、その対応策を検討した上でマニュアルを作成した。

図1に研究班の研究の流れを、図2に研究班の組織（体系）を示す。

#### （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、「甲状腺クリーゼ」（三宅吉博研究分担者）、「IgG関連硬化性胆管炎とIgG4関連自己免疫性肝炎」（森満研究協力者）、「難治性聴覚障害」（牧野伸子研究協力者）、「特発性大腿骨頭壊死症」（福島若葉研究分担者）、「色素性乾皮症」（石川鎮清研究協力者）、「小児四肢疼痛発作症」（和田恵子研究協力者）、「プリオン病」（小佐見光樹研究協力者）、「重症筋無力症およびステイフパーソン症候群」（栗山長門研究協力者）、「巨細胞性血管炎および高安動脈炎」（佐伯圭吾研究協力者）、「強直性脊椎炎」（松原優里研究協力者）、「多発性白質硬化症」（阿江竜介研究協力者）、「Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症および表皮水疱症」（黒澤美智子研究協力者）、「スモン」（橋本修二研究協力者）、「IgG4関連疾患」（石川秀樹研究協力者）、「運動失調症」（大西浩文研究協力者）、「慢性再発性多発性骨髄炎（CRMO）」（石川秀樹研究協力者）、「特発性間質性肺炎」（中村幸志研究協力者）、「多発性硬化症および視神経脊髄炎関連疾患」（中村幸志研究協力者）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）。

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」（大藤さと子研究協力者）を対象とした研究を実施した。

疾病登録を含む予後の解明に関しては、「甲状腺クリーゼ」（三宅吉博研究分担者）、「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」（小佐見光樹研究協力者）等を対象に実施した。

国の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」と「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」に従って難病の全国疫学調査を実施する際の倫理的問題点（特に、調査協力医療機関における倫理審査の必要性の有無と対象患者の同意の取得の有無の必要性）を検討し、一定の

手順を踏めば倫理審査委員会の審査と個々の患者の同意取得を行わなくても国の倫理指針に抵触しないことを確認した。

D. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

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

図1. 難病疫学研究班における研究の流れ

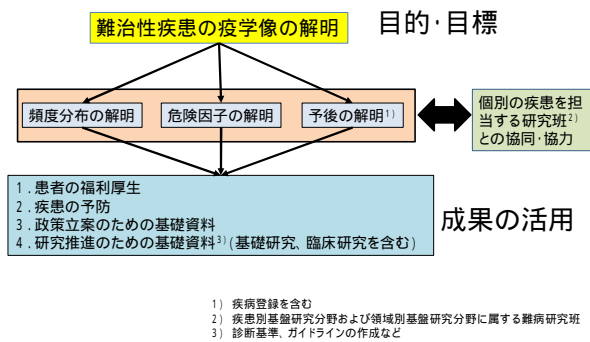
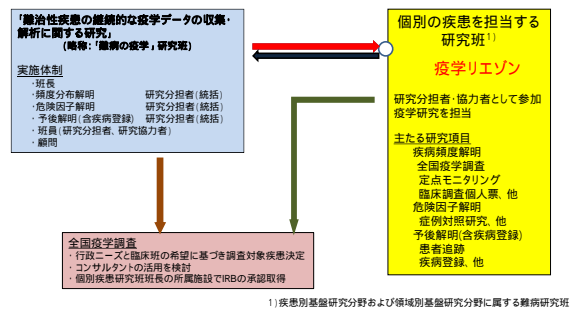


図2. 難病疫学班の組織(体系)図



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
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（最終結果）

研究分担者：福島若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）  
研究協力者：伊藤一弥（保健医療経営大学保健医療経営学科）  
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）  
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 涉（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：**

指定難病である特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の発症率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。昨年度(平成30年度)は第1報としての結果を報告したが、今年度は評価方法を整理し、男女別に年齢調整して検討を進めた。

2015年に実施したONFH全国疫学調査(調査対象年:2014年)のデータを使用し、2014年の全国人口で年齢調整したONFH発症率を都道府県別に推定した。地域偏在性と関連する因子の評価では、ONFH発症と関連する生活習慣と報告されている飲酒・喫煙に着目し、調査対象年をおおむね対応させた国民生活基礎調査データ(2013年実施、健康票による飲酒・喫煙情報あり)を用いて、2014年の全国人口で年齢調整した習慣飲酒率、多量飲酒率、喫煙率を都道府県別に算出した。年齢調整ONFH発症率と年齢調整飲酒率・喫煙率との相関は、Spearmanの相関係数で男女別に評価した。

年齢調整ONFH発症率(人口10万人あたり)は、都道府県間で約15倍の違いがあった(岩手県:0.35~石川県:5.38)。年齢調整ONFH発症率が高い都道府県は、視覚的には九州地方・中国地方に集積しており、男女別にみても同じ傾向であった。年齢調整飲酒率・喫煙率との相関は、男性では「1日20本以上の喫煙率」についてのみ、中程度かつ有意な相関を認めた( $r=0.47$ 、 $p=0.01$ )。女性ではいずれの因子についても相関を認めなかった。

日本におけるONFHの発症率に地域偏在性が示唆された。偏在を説明する因子として、男性では1日20本以上の喫煙率が考えられた。

**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>1-4)</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、発症率を指標とした。また、地域偏在性と関連する因子の評価では、ONFH 発症と関連する生活習慣と報告されている飲酒・喫煙<sup>4-7)</sup>に着目した。

昨年度(平成 30 年度)報告書では、第 1 報としての結果を報告した。今年度は、評価方法を整理し、男女別に年齢調整して検討を進めたので最終結果として報告する。

## 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>3,4)</sup>。

本研究では、上記の疾病頻度のうち「2014 年の全国新患数 2,100 人」を用いて、図 1 に示すフローにより、「患者の居住地」に基づく ONFH 発症率を都道府県別・性別・年齢階級別(10 歳毎)に算出し、2014 年の全国人口で直接法による年齢調整を行った。

### (2) 都道府県別飲酒率・喫煙率の算出

データソースとして、ONFH 全国疫学調査と調査対象年をおおむね対応させた、2013 年実施の国民生活基礎調査データを用いた(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 年毎に用いられていることから、2013 年調査のデータが最も近い)。調査対象は層化無作為抽出した全国の世帯(29 万世帯)及び世帯員(71 万人)であり、今回は飲酒・喫煙の情報を含む健康票への回答があった約 47 万人のデータを分析した。

各都道府県における習慣飲酒率、多量飲酒率、喫煙率を都道府県別・性別・年齢階級別(10 歳毎)に算出し、2014 年の全国人口で直接法による年齢調整を行った。習慣飲酒と多量飲

酒の定義は国民生活基礎調査で使用されている基準を用い、それぞれ、「1 週間で 3 日以上かつ 1 日あたり日本酒 1 合(エタノール換算で約 20g)以上の飲酒」、「1 日あたり平均して日本酒 3 合(エタノール換算で約 60g)を超える飲酒」と定義した。喫煙率は、「1 日 1 本以上 / 10 本以上 / 20 本以上 / 30 本以上」の定義別に算出した。

### (3) 統計解析

都道府県別の年齢調整 ONFH 発症率をカテゴリー化してマッピングする際、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」となるものの、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、算出した年齢調整 ONFH 発症率の 3 分位でカテゴリー化した。また、この 28 都道府県について、年齢調整後の ONFH 発症率と習慣飲酒率、多量飲酒率、喫煙率との相関を、Spearman の相関係数で男女別に評価した。

### (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

年齢調整 ONFH 発症率(人口 10 万人あたり)は、都道府県間で約 15 倍の違いがあった(岩手県:0.35~石川県:5.38)。ONFH 発症率が高い都道府県は、視覚的には九州地方・中国地方に集積しており、男女別にみても同じ傾向であった(図 2、図 3)。

表に、都道府県別の年齢調整 ONFH 発症率と年齢調整飲酒率・喫煙率との相関を男女別に示す。男性では「1日20本以上の喫煙率」についてのみ、中程度かつ有意な相関を認めた( $r=0.47$ 、 $p=0.01$ )。女性ではいずれの因子についても相関を認めなかった。

#### D. 考察

本研究は、日本における ONFH 発症の地域差を示した初めての報告である。ONFH 発症率は石川県が最も高かった。また、九州地方・中国地方といった日本南西部に高い発症率を認め、男女ともに同様の地域分布を示した。ONFH 発症の主要関連因子とされている飲酒・喫煙の分布との相関を評価した結果、男性では「1日20本以上の喫煙率」についてのみ、中程度かつ有意な相関を認め、地域差を説明しうる因子と考えられた。

都道府県別の習慣飲酒率、多量飲酒率は、都道府県別 ONFH 発症率と有意な相関を認めなかった。一方、過去の症例・対照研究では、週あたり飲酒量や生涯積算飲酒量と ONFH 発症リスクの関連が報告されている。Matsuo ら、Hirota らによると、エタノール換算で 320g/週以上の飲酒のオッズ比 (OR) は約 9 倍と有意に上昇した<sup>5,6)</sup>。本研究の結果とは乖離しているが、その理由として、本研究で使用した「習慣飲酒」「多量飲酒」の基準が影響したと考えられる。例えば、習慣飲酒の定義は「1週間で3日以上かつ1日あたり日本酒1合(エタノール換算で約 20g)以上の飲酒」であるが、週あたりに換算すると 60g 以上にしかならず、先の報告の 320g には及ばない。また、多量飲酒は1日あたりの平均飲酒量のみで定義されており、飲酒頻度が考慮されていない。すなわち、本研究で扱った飲酒習慣の程度が軽かったため、ONFH 発症率との相関を検出できなかった可能性がある。他の原因として、ALDH2 の遺伝子多型<sup>8-9)</sup>や、アルコール関連 ONFH の疾患感受性遺伝子<sup>10)</sup>などの地域分布が影響しているとも考えられるが、いずれの項目も地域差を示すことは難しく、本調査の限界である。

喫煙については、Shibata ら、あるいは Sakata の報告では、ONFH との関連はないと報告されている<sup>8-9)</sup>。一方、Hirota ら、あるいは Takahashi らは、1日20本以上の喫煙で ONFH のリスクが上昇することを示しており<sup>6,7)</sup>、本研究はその報告を支持する結果となった。なお、Hirota

ら、Takahashi らの報告ともに、喫煙による ONFH リスクは有意な量反応関係を示しているが<sup>6,7)</sup>、本研究では、喫煙率を「1日喫煙本数30本以上」で定義すると、むしろ相関が弱くなった。1日30本以上の喫煙者は全国でも少ないと考えられるため、都道府県別喫煙率のばらつきが少なくなり、相関が検出されにくくなったと考えられる。同様に、女性の喫煙率は男性ほど高くないため、都道府県間のばらつきが少ないことから相関を検出できなかった可能性がある。

本研究の限界点として、生態学的研究(地域相関研究)であることがあげられる。分析の単位が集団(都道府県)であるため、本研究で認められた結果が、個人を分析単位とする疫学研究(症例・対照研究やコホート研究など)の結果とは一致せず、生態学的錯誤が生じる可能性がある。また、ONFH 全国疫学調査から推計した全国患者数や全国新患者数は、超幾何分布を仮定した所定の式により 95%信頼区間を算出することができたが、本研究では、二次調査の情報から複数のパラメーターを使用し、年齢調整を行った上で都道府県別 ONFH 発症率を計算しているため、95%信頼区間の推計ができなかった。また、ONFH の最大のリスク因子であるステロイド全身投与歴については、その都道府県毎の状況を的確に表すことができる既存情報がないため、検討できなかった。

#### E. 結論

日本における ONFH の発症率に地域偏在性が示唆された。偏在を説明しうる生活習慣因子として、男性では1日20本以上の喫煙率が考えられた。

#### (文献)

- 1) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子ほか. 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, pp 67-71, 1996.
- 2) 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(10):2715-24.
- 3) 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, pp 32-52, 2017.

- 4) 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, pp 33-45, 2018.
- 5) Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res 1988;234:115-23.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Shibata A, Fukuda K, Inoue A, Higuchi F, Miyake H, Nishi M, Mori M, Ishii S, Nagao M, Yanagawa H. Flushing pattern and idiopathic avascular necrosis of the femoral head. J Epidemiol. 1996;6(1):37-43.
- 9) Sakata R. A case-control study of association between life-style, alcohol dehydrogenase 2 and aldehyde dehydrogenase 2 genotype and idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Kurume Med J. 2003;50(3-4):121-30.
- 10) Sakamoto Y, Yamamoto T, Sugano N, Takahashi D, Watanabe T, Atsumi T, Nakamura J, Hasegawa Y, Akashi K, Narita I, Miyamoto T, Takeuchi T, Ikari K, Amano K, Fujie A, Kubo T, Tada Y, Kaneuji A, Nakamura H, Miyamura T, Kabata T, Yamaji K, Okawa T, Sudo A, Ohzono K, Tanaka Y, Yasunaga Y, Matsuda S, Imai Y; Japanese Research Committee on Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head, Akiyama M, Kubo M, Kamatani Y, Iwamoto Y,

Ikegawa S. Genome-wide Association Study of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Sci Rep. 2017;7(1):15035.

## F . 研究発表

1 . 論文発表  
なし

## 2 . 学会発表

福島若葉, 伊藤一弥, 大藤さとし, 近藤亨子, 中村好一. 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. 第78回日本公衆衛生学会総会(2019年10月24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

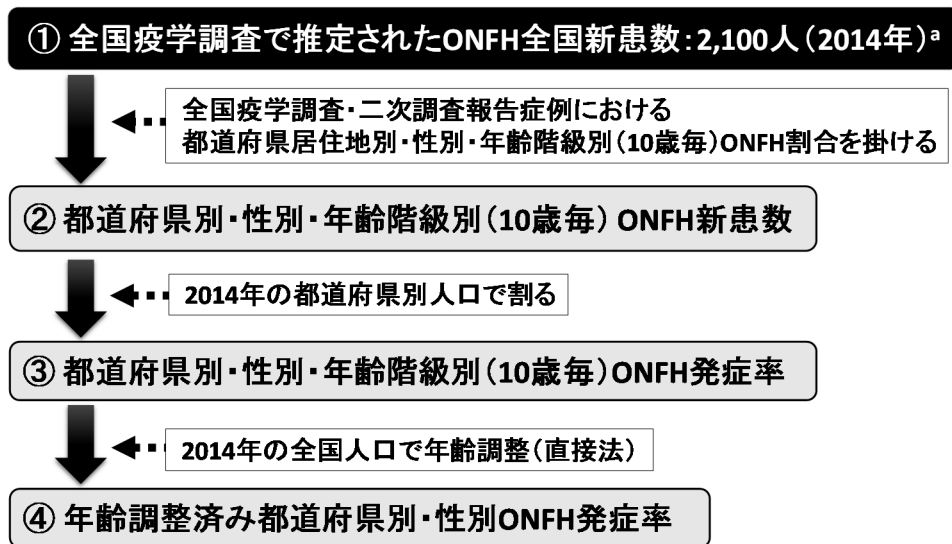


図1. 都道府県別ONFH発症率の推計フロー

<sup>a</sup> 出典：文献3, 4。

### 年齢調整ONFH発症率 男女計

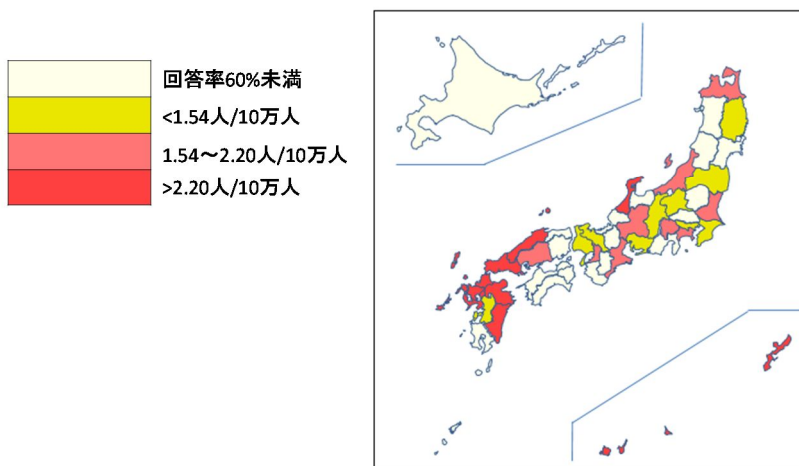


図2. 都道府県別にみた年齢調整ONFH発症率（男女計）<sup>a</sup>

<sup>a</sup> 年齢調整は直接法による（基準人口：2014年の全国人口）。

年齢調整ONFH発症率 男性

年齢調整ONFH発症率 女性

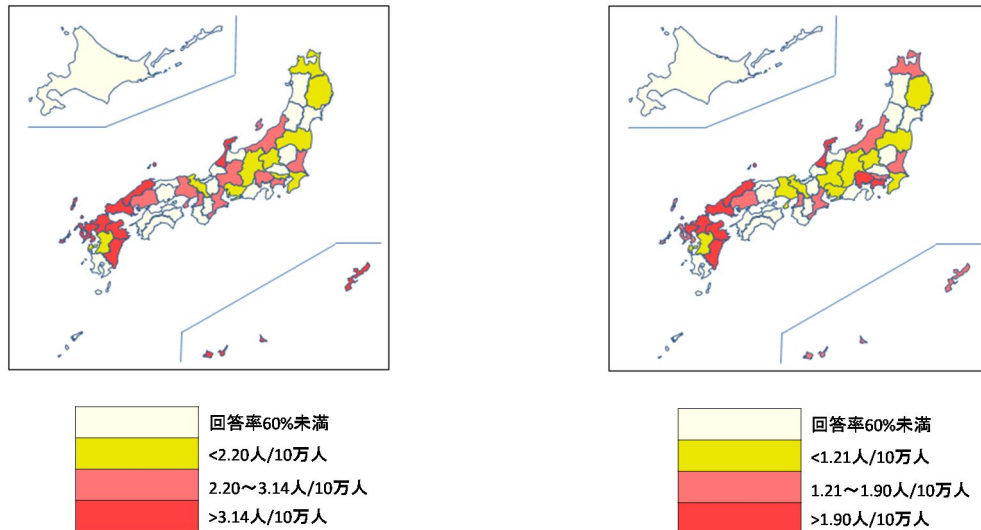


図3. 都道府県別にみた年齢調整ONFH発症率（男女別）<sup>a</sup>

<sup>a</sup> 年齢調整は直接法による（基準人口：2014年の全国人口）。

表. 都道府県別にみた年齢調整ONFH発症率と年齢調整飲酒・喫煙率との相関<sup>a</sup>

因子	ONFH発症率との相関係数およびp値	
	男性	女性
習慣飲酒率 <sup>b</sup>	r = 0.02 (p=0.89)	r = - 0.11 (p=0.60)
多量飲酒率 <sup>c</sup>	r = - 0.18 (p=0.36)	r = 0.07 (p=0.74)
喫煙率（1本以上/日）	r = 0.11 (p=0.59)	r = 0.18 (p=0.56)
喫煙率（10本以上/日）	r = 0.09 (p=0.64)	r = 0.15 (p=0.45)
喫煙率（20本以上/日）	<b>r = 0.47 (p=0.01)</b>	r = 0.04 (p=0.83)
喫煙率（30本以上/日）	r = 0.26 (p=0.19)	r = 0.002 (p=0.99)

<sup>a</sup> 年齢調整は直接法による（基準人口：2014年の全国人口）。

<sup>b</sup> 習慣飲酒は、「1週間で3日以上かつ1日あたり日本酒1合（エタノール換算で約20g）以上の飲酒」と定義。

<sup>c</sup> 多量飲酒は、「1日あたり平均して日本酒3合（エタノール換算で約60g）を超える飲酒」と定義。

厚生労働科学研究費補助金（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。

令和元年3月20日現在、95名の医師が疾病登録システムに登録している。甲状腺クリーゼ患者54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**

令和元年3月20日現在、95名の医師が疾病登録システムに登録している。甲状腺クリーゼ患者54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継続し登録数が増加した。

#### **F．研究発表**

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

## 観察疫学研究による治療の有効性評価のための疑似的ランダム化

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

観察研究による難病治療の有効性評価のための妥当な解析方法について検討した。傾向スコアを用いた場合、オーバーラップ重み付け法が臨床の要請に叶い、解析対象者数の減少を防ぐ方法であった。また治療が変動する場合に、時間依存性傾向スコアの有用性が示唆された。社会施策など曝露要因を強く規定する因子があれば、手段変数として利用できると思われた。

### A. 研究目的

難病研究には、その発症や増悪の要因を探索・検証するもののほか、予防や治療の有効性について評価するものもある。予防・治療法評価の決定打となるランダム化対照試験(RCT)は、難病ゆえに患者数が少ない、研究を安全に行うために難病にありがちな合併症保有者を除外することが少なくないが、それによって研究に参加する対象者の特性が偏る といった問題点がある。そのため観察研究を用いてリアルワールドでの予防・治療法を評価することが期待されている。

本年度は、難病の観察研究を用いた治療の有効性評価における解析の妥当性確保について検討することとした。

### 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、研究方法について分析・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、人を直接の対象とせず、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. 傾向スコアによる重み付けの改善

観察研究における予防・治療等の有効性の評価に「傾向スコア」が多用されている。RCTの実施が不可能な疾患や治療手技であるために観察研究でしか評価できない場合、RCTの実施に先立って研究対象者の選定基準や薬物の投与量の決める場合、あるいはサンプルサイズの見積もる場合に用いられる。

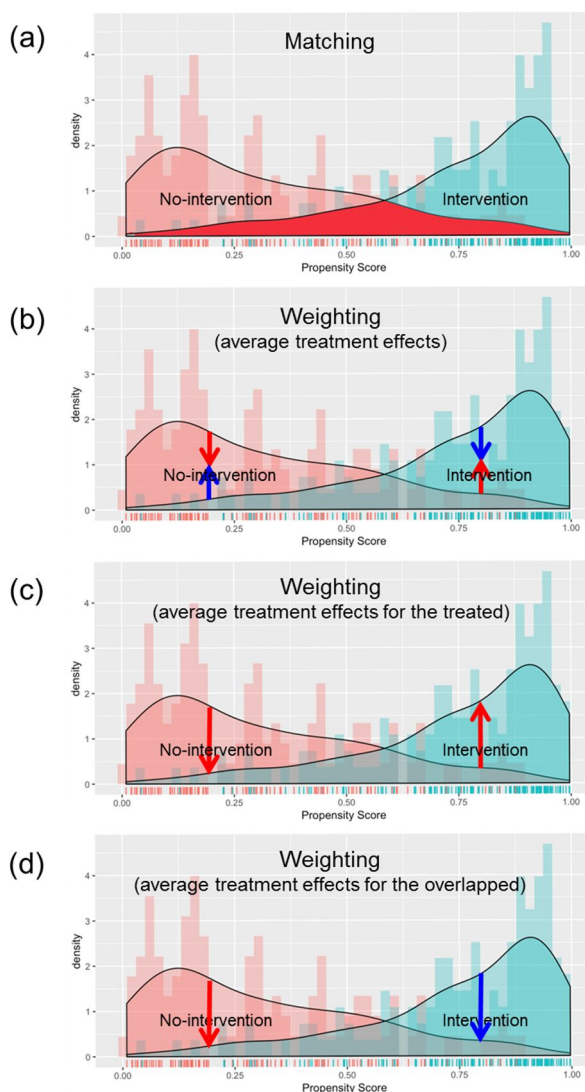
傾向スコアの使用方法には、<sup>1</sup> 多変量解析における調整因子、<sup>2</sup> 層化因子、<sup>3</sup> マッチング因子、<sup>4</sup> 重み付け因子 として用いることが知られている。このうち、重み付けには、(4-1) 各群を研究対象者全員の構成になるよう重み付けするaverage treatment effects(ATE)、(4-2) 治療等を実施した群の構成になるよう重み付けするaverage treatment effects for the treated(ATT)の2種類方法が用いられてきた。

しかし、臨床や公衆衛生の現場で必要なのは、全員が当該治療等を受けるというあり得ない設定でも当該治療を受けるのが当たり前という偏った対象者でもなく、当該治療を受けるかどうかを迷う場面での有効性である。そのため、ATEもATTも妥当ではなく、マッチング法のみが現実の問題に対処する方法と考えられてきた。

一方、マッチング法では治療群と非治療群の重なり

のある部分でのみマッチングを行うために、マッチングに用いられなかった対象者の多くが研究から除外されて解析の対象者数が大きく減少するという難点があった。

近年提唱された両群の傾向スコアの重なり(オーバーラップ部)の分布になるよう重み付けする方法が提唱された[Desai R.J. BMJ 2019; 367: 15657]。この方法には、マッチング法と同様の対象者スペクトルが得られ、かつオーバーラップ部の全員が解析対象になるため、マッチング法ほど解析対象者数が減少しないという長所がある(図)。



## 2. 時間依存性傾向スコアの導入

コホート研究は、登録時のベースライン時点での研究対象者の状態とその後発生もしくは変動する転帰との関連を統計学的に分析するのが基本である。しかし、日々の臨床では変動する患者の状態に合わせて治療内容を調整している。古典的なコホート研究の解

析方法では、そのような変動する治療の影響を評価することができない。

そこで、追跡中の時間軸を細分化して、その時点時点での治療選択確率を計算しながら総合的に転帰と対比する手法が時間依存性傾向スコア法time-dependent propensity scoreである[Lu B. Biometrics 2005; 61: 721-8]。

難病ではないが、病院外心停止において高度気道管理の評価が解析手法によって真っ二つに分かれているので、時間依存性傾向スコアを用いて再評価した。

その結果、除細動可能な心調律であれば高度気道管理による転帰改善はほとんどないが、除細動不可能な心調律の場合は高度気道管理によって良好な脳機能が得られる確率が1.3倍になるというものであった[Izawa J. BMJ 2019; 364: 1430]。

## 3. 手段変数の活用

手段変数はinstrumental variable (IV) のことで、操作変数を記されることが多いが、instrumentに操作という意味はなく、IVは操作する・されるものではなく道具あるいは便法として用いられるものであること、すでにinstrumental ADLが手段的ADLと記されていることから手段変数としておく。

手段変数は、「曝露要因の有無や程度を決めるが転帰には影響しないもの」と定義される。例えば血中のHDLを決める因子の1つであるendothelial lipase G (LIPG) を作る遺伝子に単遺伝子多型(Asn396Ser)があるかないかによって血中のHDL濃度が異なるが、他の虚血性心疾患リスク因子には影響しない。従って虚血性心疾患にとってはこの遺伝子多型はランダムに割り振られる因子となり(メンデルのランダム化)、虚血性心疾患の発症に遺伝子多型による差があるかどうかを観察すれば、HDLが虚血性心疾患の防御因子であるかどうかを決めることができる。

難病においては、種々の社会施策が手段変数になり得る。難病ではないが、麻疹ワクチンの複数回接種によってより高い抗体価が得られるかどうかを評価するために、特定の期間(5年間)に実施された麻疹のキャッチアップ・キャンペーンを麻疹ワクチンの複数回接種の手段変数とし、このキャンペーンの対象年齢であるかどうかによって転帰である麻疹抗体価に差異があるかど



うかを調べた。

通常の複数回接種か単回接種かで多変量解析を行うと、抗体価の対数値は複数回接種群で0.34IU/mL高く、抗体陰性者は8.7分の1に減った。手段変数であるキャッチアップ・キャンペーン該当年齢か否かを割付因子として検討すると(RCTのintension-to-treat解析に相当)、該当年齢だと抗体価の対数値は0.45IU/mL高く、抗体陰性者は7.6分の1に減り、通常の変量解析で得られた結果がより確かとなった。手段変数のもう一つの解析方法である二段階法(2SLS法)を行って複数回接種が全く行われない場合と完全に行われた場合の抗体価には0.77IU/mLの差があり、複数回接種が完全に行われれば、理論上全員が抗体陽性になり得ることが示された[論文執筆中]。

## D. 考察

### 1. 傾向スコア

傾向スコア法は観察研究において用いるものであって、未知あるいは未測の因子については補正できない。そのため、比較の構図がわかりやすくなるものの、RCTのような内的妥当性(比較可能性)が得られるわけではなく、観察研究の限界を打ち破るものではない。

なお、傾向スコア法は、測定可能な因子で治療等がおおむね決まるという前提が必要である。医学的な治療は症状や検査結果から決められることが多いので傾向スコアの適応になりやすいが、生活習慣ではそのような決定因子が存在するか、存在するとしても測定できるか、という問題がある。

### 2. 手段変数

手段変数は疑似的にランダム化実現することができ、交絡の排除という点で傾向スコアにはない強みがある。しかし、「特定の要因には影響するが転帰には影響しないことが確か」という好都合な手段変数がなかなか見つからないことが難点である。医療経済学などでは「病院と自宅との距離」が用いられることがあるが、それは、国土が狭く交通網が緻密な日本ではそれほど決定的な受診有無や治療選択の決め手にはならないであろう。また「受診する病院」を手段変数とすることも考えられるが、解析したい要因だけでなく他の要因も病院によって異なることが多いであろうから、別要因の交絡

が避けられない。

全ゲノム解析の時代なので遺伝子の変異が手段変数になることが期待され、実際にメンデルのランダム化を謳う論文は多数刊行されているが、一つの遺伝子の変異が検討している転帰や他の曝露要因に影響しないことを確認するのは容易でない。遺伝子の変異には点突然変異のほか欠失や挿入、逆位など、遺伝子の少し広い範囲で生ずるもの、また(厳密には変異とは言わないが)染色体レベルで生じる変化もある。特に注目した遺伝子と同じ染色体に、それも近い位置に転帰に影響する別の遺伝子があると、遺伝子の変異や染色体の組換えの際にそれが注目している遺伝子と一緒に動いてしまって想定外の交絡が発生してしまうおそれがある。

## E. 結論

傾向スコアには観察研究では不可避の交絡が避けられないが、その限界をわきまえた上で、治療群と非治療群のオーバーラップする傾向スコア領域について少ない方の群の分布になるよう重み付けすることによって、臨床上の要請を満たし、かつ収集した対象者を最大限を活かした比較ができる。

手段変数は、社会施策など曝露要因の有無を左右する因子があれば、妥当性の高い解析が期待できる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Kishimori T, Kiguchi T, Kawamura T, et al. Public-access automated external defibrillator pad application and favorable neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest in public locations: A prospective population-based propensity score-matched study. *Int J Cardiol.* 2019; <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.07.061>.
- (2) Kishimori T, Matsuyama T, Kawamura T, et al. Intra-aortic balloon pump and survival with favorable neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a multicenter, prospective propensity score-matched study. *Resuscitation.* 2019;

<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.07.002>.

- (3) Fujii T, Sato T, Kawamura T, et al. Human atrial natriuretic peptide for acute kidney injury in adult critically ill patients: A multicenter prospective observational study. *J Crit Care* 2019; 51: 229-235.
- (4) Akehi Y, Yanase T, Kawamura T, 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* 2019; 42: 938-945.
- (5) Izawa J, Komukai S, Kawamura T, et al. Pre-hospital advanced airway management for adults with out-of-hospital cardiac arrest: nationwide cohort study. *BMJ* 2019; 364: l430.
- (6) 川村 孝. 臨床研究の教科書 第2版. 2020年、医学書院. (5月刊行予定)

## 2. 学会発表

- (1) 川村 孝. 職場で行うRCT. 第92回日本産業衛生会:2019年5月:名古屋.
- (2) 川村 孝. 症例に始まる職場の研究:記述疫学研究,そして症例対照研究へ. 第92回日本産業衛生会:2019年5月:名古屋.

## 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 関連硬化性胆管炎と IgG4 関連自己免疫性肝炎の全国疫学調査

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：2019年4月からIgG4関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）とIgG4関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）の全国疫学調査を行った。その結果、IgG4-SCの推計患者数は2,747人（95%CI 2,683, 2,811）であった。また、IgG4-AIHの推計患者数は398人（95%CI 371, 428）であった。今後は、IgG4-SCやIgG4-AIHなどのIgG4関連疾患の全国疫学調査を繰り返し実施して、患者数の推移を把握する必要があると考えられた。

### A．研究目的

2017年/2018年に、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・胆道疾患である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）、自己免疫性肝炎（autoimmune hepatitis; AIH）、の全国疫学調査を行い報告した（Tanaka A, Mori M, et al. Hepatol Res 2019; 49: 881-889）。

2019年4月から、同様の方法で、PSCに類似するIgG4関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）と、AIHに含まれるIgG4関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）の全国疫学調査を行っているが、2019年12月までの集計結果を報告する。

### 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）に従って行っている。臨床班担当機関と疫学班担当機関を、それぞれ帝京大学医学部内科学講座と北海道千歳リハビリテーション大学とした。それらの施設で倫理審査を申請して、それぞれ2017年8月31日と2017年10月8日に承認された。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。

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。

2019年4月に、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、IgG4-SCとIgG4-AIHの診断基準に基づいて、患者数を臨床班担当機関へ報告している。

### （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

IgG4-SCについては、表1のとおり、また、IgG4-AIHについては、表2のとおり、病床数等で8区分した5,578施設から1,180施設が抽出・選定された（抽出率21.2%）。

表1のとおり、2019年12月10日時点におけるIgG4-SCに関する回収率は44.7%であった。表2のとおり、2019年12月10日時点におけるIgG4-AIHの回収率は42.8%である。

表3に、IgG4-SC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。IgG4-SCの推計患者数は2,747人（95%CI 2,683, 2,811）であった。

表4に、IgG4-AIH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。IgG4-AIHの推計患者数は398人（95%CI 371, 428）であった。

#### D. 考察

表 5 に、PSC, IgG4-SC, AIH, IgG4-AIH の推計患者数を示した。IgG4-SC は PSC とほぼ同等の推計患者数であったが、IgG4-AIH は AIH の 1.3%程度 の推計患者数であった。

これらの疾患の原因は不明であるが、増加傾向にあると思われる。また、臓器別 IgG4 関連疾患としては、a) IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）、b) 自己免疫性膵炎 I 型、c) IgG4 関連腎臓病、d) IgG4 関連硬化性胆管炎、e) IgG4 関連自己免疫性肝炎、f) IgG4 関連呼吸器疾患、g) IgG4 関連心血管病変、h) IgG4 関連後腹膜線維症、i) IgG4 関連眼疾患、j) IgG4 関連甲状腺炎（リーデル甲状腺炎）、k) IgG4 関連中枢神経病変（漏斗下垂体炎、肥厚性硬膜炎、脳内腫瘍性病変）などがある。

リスク要因として、遺伝的要因(HLA タイプ)のほかに、細胞への感染、薬剤への曝露などを示唆する報告があるが、いまだに解明は不十分である。自己免疫性膵炎では、Laminin511-EB (extracellular matrix 中のタンパク質の一つ) への自己抗体の関与が注目されている。

#### E. 結論

IgG4-SC や IgG4-AIH などの IgG4 関連疾患の全国疫学調査を繰り返し実施して、患者数の推移を把握する必要があると考えられた。また、臨床、基礎（病理学など）、疫学が連携した病因の解明と、それに基づく予防や治療が求められる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H. Hepatol Res 2019; 49: 881-889

##### 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. IgG4関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) の全国疫学調査の施設数と回収率

区分	対象施設数	調査施設数	抽出率 (%)	回収施設数	回収率 (%)
大学病院	101	101	100.0	51	50.5
500床以上	188	188	100.0	70	37.2
400～499床	226	179	79.2	75	41.9
300～399床	359	144	40.1	68	47.2
200～299床	428	86	20.1	39	45.3
100～199床	1169	117	10.0	55	47.0
99床以下	2887	145	5.0	58	40.0
特別階層	220	220	100.0	116	52.7
合計	5578	1180	21.2	532	45.1

表2. IgG4関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）の全国疫学調査の施設数と回収率

区分	対象施設数	調査施設数	抽出率 (%)	回収施設数	回収率 (%)
大学病院	101	101	100.0	49	48.5
500床以上	188	188	100.0	69	36.7
400～499床	226	179	79.2	75	41.9
300～399床	359	144	40.1	67	46.5
200～299床	428	86	20.1	39	45.3
100～199床	1169	117	10.0	55	47.0
99床以下	2887	145	5.0	58	40.0
特別階層	220	220	100.0	92	41.8
合計	5578	1180	21.2	504	42.7

表3. IgG4関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）の推計患者数とその95%信頼区間

区分	報告患者数	推計患者数	標準誤差	95%信頼区間	
				下限	上限
大学病院	191	378.3	10.5	357.8	398.7
500床以上	165	443.1	9.4	424.8	461.5
400～499床	66	198.9	5.6	188.0	209.8
300～399床	55	290.0	8.8	273.1	307.6
200～299床	11	120.7	8.7	103.7	137.7
100～199床	4	85.0	8.8	67.8	102.3
99床以下	4	199.1	20.3	159.3	238.9
特別階層	549	1031.7	14.0	1004.3	1059.1
合計	1045	2747.2	32.6	2683.3	2811.2

表4. IgG4関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）の推計患者数とその95%信頼区間

区分	報告患者数	推計患者数	標準誤差	95%信頼区間	
				下限	上限
大学病院	16	33.0	1.5	30.0	35.9
500床以上	12	32.7	1.5	29.7	35.7
400～499床	12	36.2	2.1	32.1	40.3
300～399床	4	21.1	1.6	17.9	24.3
200～299床	6	65.8	7.1	51.9	79.8
100～199床	2	42.5	5.5	31.8	53.3
99床以下	3	149.3	11.0	127.7	170.9
特別階層	10	18.8	1.1	16.6	20.9
合計	65	399.7	14.7	371.0	428.5

表5. PSC, IgG4-SC, AIH, IgG4-AIHの推計患者数

疾患	推計患者数
PSC(2017/2018年全国疫学調査)	2,307人
IgG4-SC(2019年全国疫学調査)	2,747人
AIH(2017/2018年全国疫学調査)	30,330人
IgG4-AIH(2019年全国疫学調査)	400人(AIHの1.3%)

厚生労働科学研究費補助金（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

スモン患者検診の受診状況の分析と医療受給者証の所持状況の観察

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（藤田医科大学保健衛生学部看護学科）  
研究協力者：久留 聡（国立病院機構鈴鹿病院）

研究要旨：スモンの恒久対策として、スモン患者検診、医療費自己負担分の全額公費負担などが行われている。スモン患者検診について、スモン患者検診データベースを利用して、受診状況を分析した。2008～2017年度の受診率上昇5.8%に対して、新規受診の影響が4.8%と新規訪問検診受診の影響が2.5%と見積もられた。医療費自己負担分の全額公費負担について、衛生行政報告例を用いて、スモン患者の特定疾患医療受給者証の所持状況を観察した。2008～2017年度の所持割合は上昇傾向であり、この傾向が全国的にみられた。スモン患者検診の受診状況の分析、および、特定疾患医療受給者証の所持状況の観察を継続することが大切であろう。

A．研究目的

スモンの恒久対策として、スモン患者検診、医療費自己負担分の全額公費負担などが行われている。スモン患者検診はスモン研究班によって長年に渡って、全国で広く実施されている。一方、医療費自己負担分の全額公費負担は、特定疾患治療研究事業として実施され、特定疾患医療受給者証の所持者がその制度を利用できる。2015年度以降、「難病の患者に対する医療等に関する法律」が施行されたが、スモンはその指定難病でなく、引き続き、特定疾患治療研究事業の対象疾患である。

昨年度、厚生労働行政推進調査事業費補助金（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の概要とその解析結果を報告した。

本年度、スモンの恒久対策の利用状況をみるために、スモン研究班との共同研究を継続し、スモン患者検診について、スモン患者検診データベースを利用して、受診状況を分析した。また、医療費自己負担分の全額公費負担について、衛生行政報告例を用いて、スモン患者の特定疾患医療受給者証の所持状況を

観察した。なお、スモン研究班の令和元年度総括・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．スモン患者検診の受診状況の分析

基礎資料として、スモン患者検診データベースおよびスモン患者の健康管理手当の受給者数を用いた。スモン患者検診の受診率（受診者数／健康管理手当受給者数）について、最近10年間（2008～2017年度）の推移、および、2008年度以降の新規受診と新規訪問検診受診による影響を分析した。分析には年齢階級（75歳未満、75～79歳、80～84歳、85歳以上）と地域ブロック（北海道、東北、関東・甲越、中部、近畿、中国・四国、九州）を用いた。

2．特定疾患医療受給者証の所持状況の観察

基礎資料として、衛生行政報告例からのスモン患者の特定疾患医療受給者証の所持者数およびスモン患者の健康管理手当の受給者数を用いた。特定疾患医療受給者証の所持割合（所持者数／健康管理手当受給者数）につい

て、最近 10 年間の推移を観察した。分析には地域ブロックを用いた。

#### (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)と統計情報のみを用いるため、個人情報保護に係る問題は生じない。スモン患者検診データベースの解析は藤田医科大学医学研究倫理審査委員会で承認を受けた(承認日:平成 29 年 1 月 23 日)。

### C. 研究結果

#### 1. スモン患者検診の受診状況の分析

図 1 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、2007 年度が 890 人、2017 年度が 569 人であった。受診率は 1990 年度の 26.8%から上昇し、2007 年度が 37.5%、2017 年度が 43.2%であった。

図 2 に、スモン患者検診の受診率の年次推移を示す。2008~2017 年度の受診率をみると、全体が上昇傾向、2008 年度以降の新規受診者を除くとやや上昇傾向、2008 年度以降の新規受診者と新規訪問検診受診者を除くと低下傾向であった。「(2017 年度受診率)-(2007 年度受診率)」については、観察値の 5.8%に対して、2008 年度以降の新規受診がないと 1.0%、2008 年度以降の新規受診と新規訪問検診受診がないと -1.5%と推計された。これより、新規受診と新規訪問検診受診による 2008~2017 年度の受診率上昇への影響はそれぞれ 4.8%と 2.5%と見積もられた。

図 3 に、年齢階級別、2017 年度スモン患者検診受診者の構成割合を示す。80 歳未満では 2008 年度以降の新規受診者の割合が大きく、一方、80 歳以上では新規訪問検診受診者の割合が大きかった。

図 4 に、地域ブロック別、2017 年度スモン患者検診受診者の構成割合を示す。地域ブロック(受診率がきわめて高い北海道を除く)では、2008 年度以降の新規受診者と新規訪問検診受診者のいずれかまたは両方の割合が大きかった。

#### 2. 特定疾患医療受給者証の所持状況の観察

図 5 に、年度別、特定疾患医療受給者証の所持者数と所持割合を示す。所持者数は 1990 年度の 2,104 人から減少し、2007 年度が 1,851 人、2017 年度が 1,166 人であった。所持割合

は 1990 年度の 46.8%から上昇し、2007 年度が 77.9%、2017 年度が 88.6%であった。

図 6 に、地域ブロック別、特定疾患医療受給者証の所持割合の年次推移を示す。地域ブロック(2007 年度の所持割合がきわめて高い北海道を除く)では、2007 年度よりも 2017 年度の所持割合が大きかった。

図 7 に、地域ブロック別、特定疾患医療受給者証の所持割合とスモン患者検診受診率の年次変化の関連を示す。地域ブロック単位にみると、「(2017 年度所持割合)/(2007 年度所持割合)」は 0.94~1.19 倍であり、スモン患者検診の「(2017 年度受診率)/(2007 年度受診率)」と関連していた。

### D. 考察

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受診状況や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。ここでは、最近 10 年間(2008~2017 年度)における受診率の推移を分析した。

スモン患者検診の受診率において、全体の上昇傾向に対して、2008 年度以降の新規受診者を除くとやや上昇傾向、2008 年度以降の新規受診者と新規訪問検診受診者を除くと低下傾向であった。2008~2017 年度の受診率上昇(5.8%)に対して、新規受診と新規訪問検診受診の影響はそれぞれ 4.8%と 2.5%と見積もられた。とくに 80 歳未満では新規受診の影響が大きく、新規受診者を獲得することの重要性が確認された。一方、80 歳以上では新規訪問検診受診の影響が大きく、高年齢者の受診継続に対する訪問検診拡充の意義が大きいことが分かる。また、地域ブロック(受診率がきわめて高い北海道を除く)では、新規受診者と新規訪問検診受診者のいずれかまたは両方の割合が大きかった。スモン患者検診では、最近、新規受診者の獲得と訪問検診の拡充が全国で重点的に取り組まれており、これらの取り組みが受診率向上に大きく寄与していると考えられた。

特定疾患医療受給者証の所持割合の年次推移を観察すると、上昇傾向が明確であった。2008~2017 年度の所持割合の上昇は、各地域ブロック(2007 年度の所持割合がきわめて高い北海道を除く)でみられた。また、地域ブロック単位でみると、所持割合の上昇程度がスモン患者検診受診率の上昇程度と関連して



いた。これらの傾向は、スモン患者での特定疾患治療研究事業の理解とニーズの増大、および、各種の情報提供（スモン患者検診を含む）の促進が関係しているのかもしれない。

スモンの恒久対策の利用向上を図る上で、スモン患者検診データベースを利用して、スモン患者検診の受診状況を分析するとともに、特定疾患医療受給者証の所持状況の観察を継続することが大切であろう。

#### E. 結論

スモン患者検診について、スモン患者検診データベースに基づく分析から、2008～2017年度の受診率上昇 5.8%に対して、新規受診の影響が 4.8%と新規訪問検診受診の影響が 2.5%と見積もられた。最近、新規受診者の獲得と訪問検診の拡充が全国で重点的に取り組まれており、これらの取り組みが受診率向上に大きく寄与していると考えられた。医療費自己負担分の全額公費負担について、衛生行政報告例に基づくスモン患者の特定疾患医療受給者証の所持状況の観察から、2008～2017年度の所持割合が上昇傾向であり、この傾向が全国的にみられた。スモン患者検診の受診

状況の分析、および、特定疾患医療受給者証の所持状況の観察を継続することが大切であろう。

本研究は、令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（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。

#### 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

図 1. 年度別、スモン患者検診の受診者数と受診率

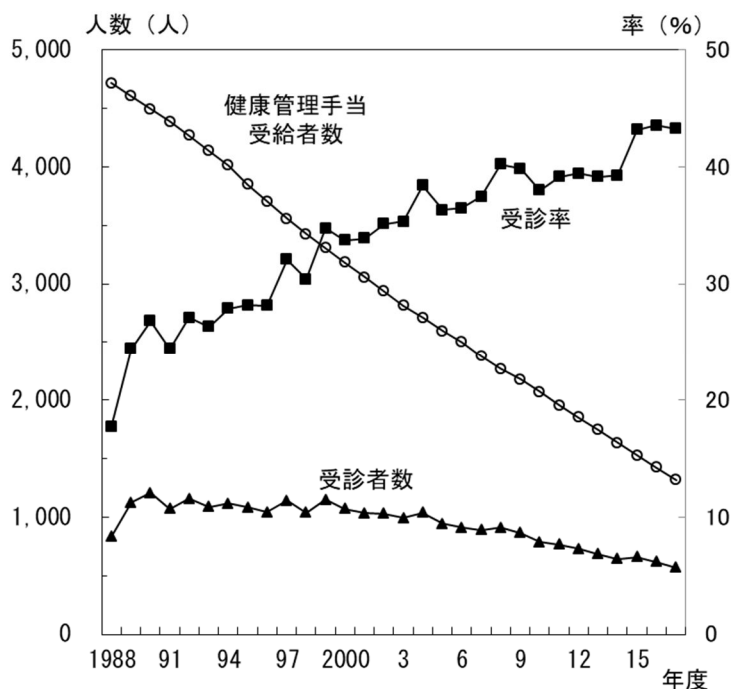


図2. スモン患者検診の受診率の年次推移：新規受診と新規訪問検診受診の影響

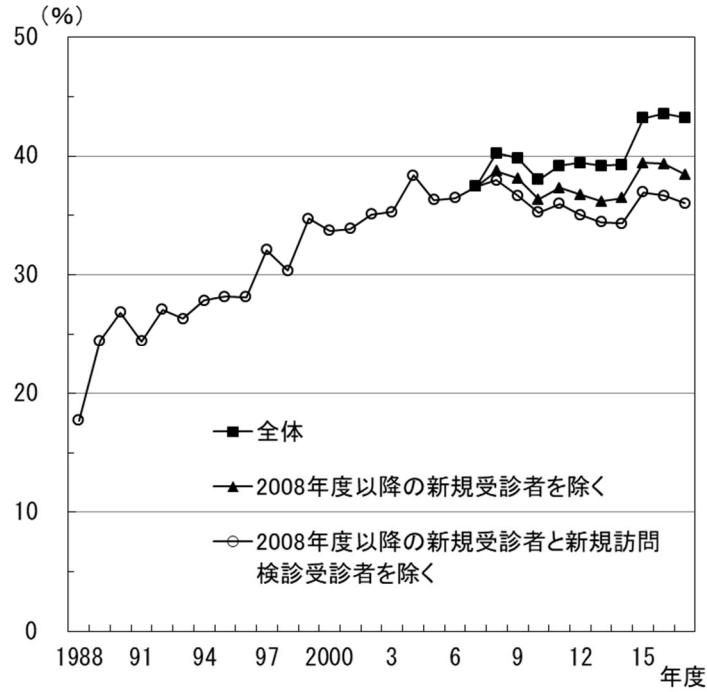


図3. 年齢階級別、2017年度スモン患者検診受診者の構成割合：新規受診と新規訪問検診受診

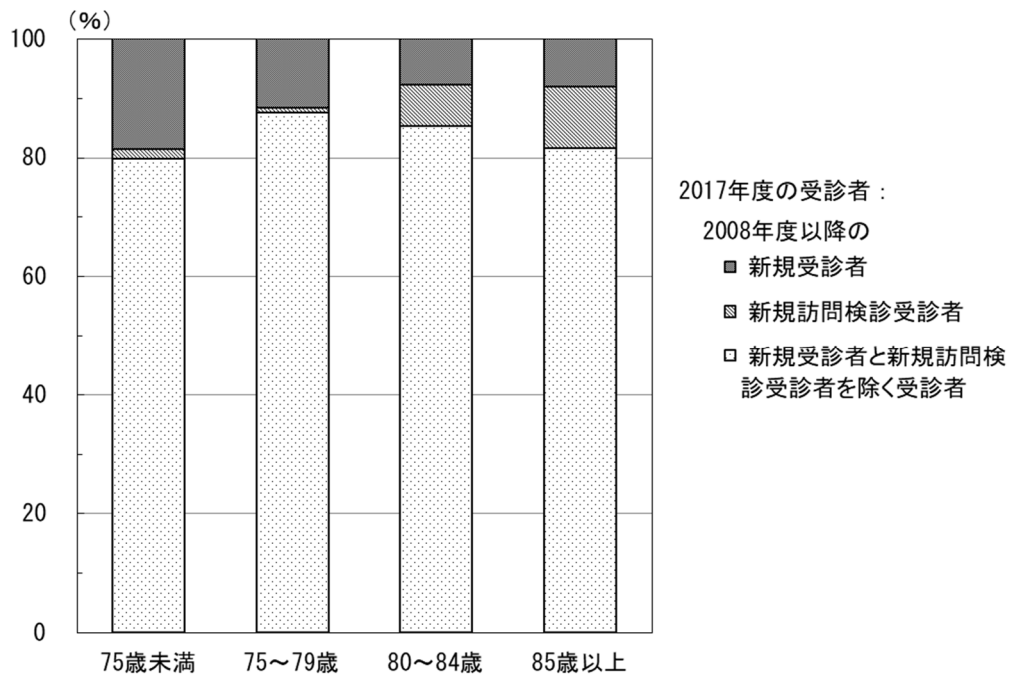


図4. 地域ブロック別、2017年度スモン患者検診受診者の構成割合：新規受診と新規訪問検診受診

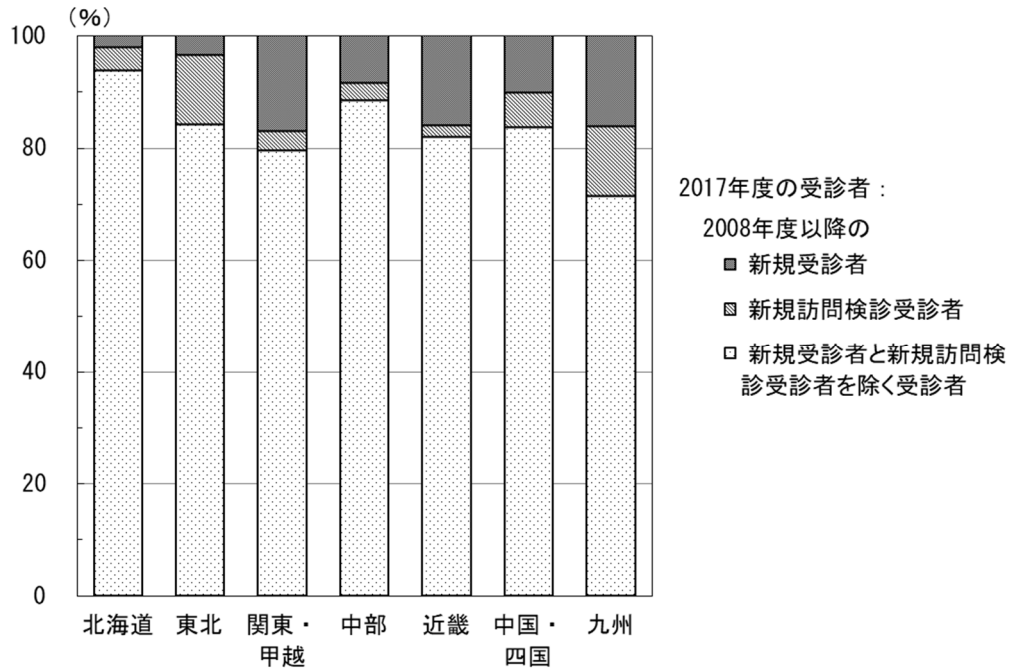


図5. 年度別、特定疾患医療受給者証の所持者数と所持割合

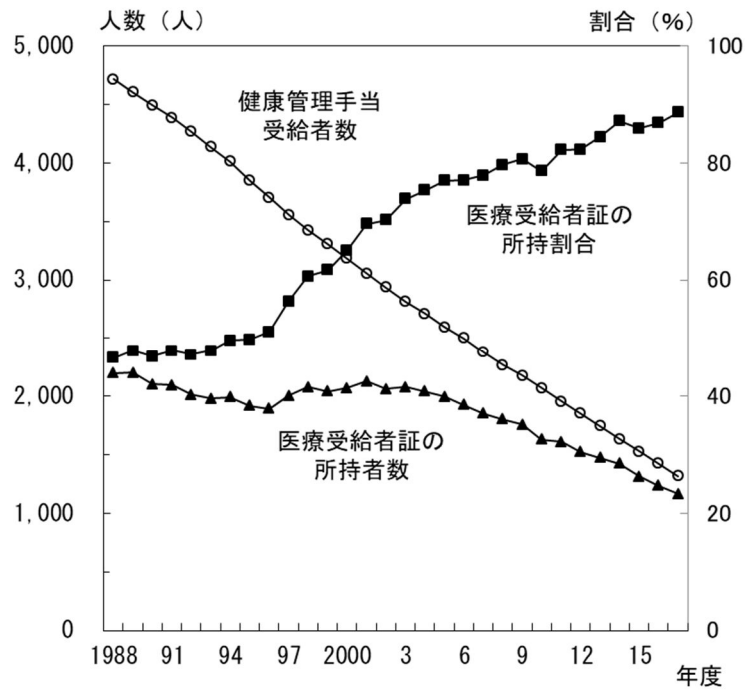


図 6. 地域ブロック別、特定疾患医療受給者証の所持割合の年次推移

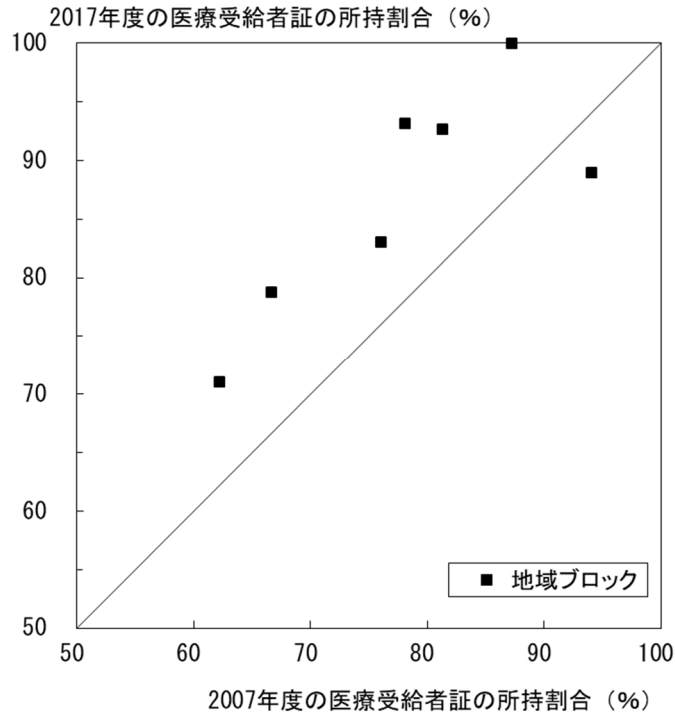
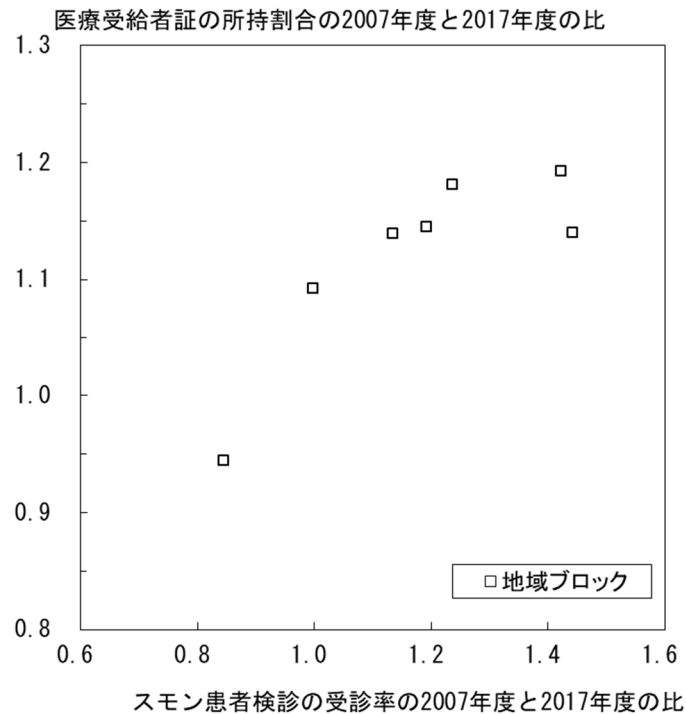


図 7. 地域ブロック別、医療受給者証の所持割合とスモン患者検診受診率の年次変化の関連



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  
- 重複調整した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：2018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。推計患者数の点推定値が50人以上であった疾患は8疾患（ライソゾーム病7疾患、ペルオキシソーム病1疾患）あり、50人未満の疾患については精度の観点から課題があるため、推定値を示さずに10人以上50人未満および1人以上10人未満の区分で疾患名を列挙するにとどめた。今年度は、上記8疾患について、二次調査で明らかになった重複報告例に基づく重複調整を行い、重複例を考慮した推計患者数を算出した。8疾患の重複頻度は0.040～0.244の範囲であり、6疾患は0.1未満であった。推計患者数の点推定値が50人以上の8疾患においては、重複報告例の影響は大きくはないと考えられる。

A．研究目的

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

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

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。

2018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個別疾患の患者推計を行い、推計値の扱いについて検討した。

今年度は、個別疾患について二次調査で明らかになった重複報告例に基づく重複調整を行い、重複例を考慮した推計患者数を算出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。

2018年度に行った個別疾患の患者推計では、推計患者数の点推定値が50人以上であった疾患は8疾患（ライソゾーム病7疾患、ペルオキシソーム病1疾患）あった（表）。点推定値が50人未満の疾患については精度の観点から課題があるため、推定値を示さずに10人以上50人未満および1人以上10人未満

の区分で疾患名を列挙するにとどめた。今年度は、上記 8 疾患について、臨床班が今年度を実施した二次調査で明らかになった重複報告例に基づく重複調整を行い、重複例を考慮した推計患者数を算出した。重複報告例への対処方法は『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』に基づき、重複報告例の割合を見積もり、その割合を推計患者数および 95% 信頼区間に乗ずることとした。

#### (倫理面への配慮)

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

#### C. 研究結果

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

#### D. 考察

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

全国疫学調査では一次調査とともに二次調査が行われるため、推計患者数を提示する場合には二次調査結果による重複報告例の検討を行い、重複頻度を見積ることによって重複報告例の影響を確認しておくことは必要かもしれない。

#### 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疾患のうち推計患者数の点推定値が 50 人以上の 8 疾患について、重複報告例を考慮した推計患者数を算出した。これらの疾患

の多くは重複頻度が 0.1 未満であり重複報告例の影響は大きくはないと考えられる。

#### 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 個別疾患の推計患者数（点推定値が50人以上）：重複調整後

疾患名	患者あり 医療機関数 <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）		重複頻度	推計患者数 （重複調整後）		95%信頼区間（上限） （重複調整後）	
ライソゾーム病														
ゴシエ病	117	106	229	34	162	296	0.080	211	149	272				
ファブリー病	172	620	1722	275	1183	2261	0.040	1654	1136	2172				
ムコ多糖症 型	67	168	331	60	214	448	0.169	275	177	372				
ポンベ病	38	62	134	28	79	189	0.080	124	73	174				
ムコ多糖症 型	31	50	95	15	66	124	0.244	72	50	94				
M ID <sup>b</sup>	17	27	90	48	0	185	0.077	83	0	171				
NPC	22	34	60	10	41	80	0.059	57	39	75				
ペルオキシソーム病														
A ID	67	121	291	47	199	382	0.099	262	179	345				

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

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

厚生労働科学研究費補助金（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

研究協力者：佐伯圭吾（奈良県立医科大学 疫学・予防医学）  
研究協力者：松原優里（自治医科大学 公衆衛生学）  
研究協力者：根田直子（東京女子医科大学 膠原病リウマチ内科学）  
研究協力者：針谷正祥（東京女子医科大学 膠原病リウマチ内科学）  
研究代表者：中村好一（自治医科大学 公衆衛生学）

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 3495 施設のうち 1960 施設（56.1%）から回答が得られた。わが国の高安動脈炎の臨床診断に基づく患者数は、約 5300 名（95%信頼区間：4810 - 5800 名）で、診断基準に合致した患者数は 4900 名（95%信頼区間：4400 - 5400 名）と推計された。巨細胞性動脈炎の臨床診断に基づく患者数は 3200 名（95%信頼区間：2800 ~ 3600 名）で診断基準に合致した患者数は 2600 名（95%信頼区間：2300 - 3000 名）と推計された。

A．研究目的

【背景】高安動脈炎および巨細胞性動脈炎はともに大血管炎に分類されるが、発症に関する背景因子や臨床像は異なる。巨細胞性動脈炎は浅側頭動脈炎として知られ、50 歳以上の高齢者の内・外頸動脈、鎖骨下動脈、椎骨動脈に好発する血管炎である。画像診断技術の進歩・普及に伴い、巨細胞性動脈炎の診断基準には合致しないものの、臨床的に巨細胞性動脈炎と診断されるケースが増加していると考えられる。

わが国における巨細胞性動脈炎の頻度については、1997 年の厚生労働省研究班による全国疫学調査があり、10717 施設に対する郵送調査が行われた結果、6835 施設（回収率 63.8%）から回答が得られ、患者数は 690 名、有病割合  $1.47 \times 10^{-5}$  と推定された(Arthritis and Rheumatism 2003,49,549-8)。高安動脈炎は小児から 40 歳代の若年女性の大動脈やその第一分枝に好発する血管炎で、これまで全国疫学調査は実施されてない。特定疾患治療研究事業の登録患者情報を用いた報告は存在するが(Circulation 2015,132,1701-9)、正確な患者数は不明である。

高安動脈炎や巨細胞性動脈炎の全国患者数

を推計することは、今後の患者支援のあり方の検討、医療機関の適正配置、医療費適正化の観点から重要であろう。さらに画像検査の進歩により両疾患の診断技術は向上し、早期発見、早期治療が可能となった点や、2017 年 7 月には高安動脈炎と巨細胞性動脈炎に対し生物学的製剤であるトシリズマブが保険適用を取得したことから、今後は治療戦略や予後が一層変わる見通しとなり、現在の頻度分布や臨床的特徴を調査する意義は高いと考えられる。本研究の目的は、一次調査において巨細胞性動脈炎と高安動脈炎の患者数を推計し、二次調査において各患者の基本特性や治療内容を把握することである。

B．研究方法

本研究は、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第三版」（厚生労働科学研究費補助金、難病疾病等政策研究事業、難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班、研究代表者：中村好一 2017 年 1 月）に従って、研究分担者と臨床班（難治性血管炎に関する調査研究班：研究代表者 針谷正祥）の共同で実施した。研究事務局は東京女子医科大学の根田、



針谷が担当し、調査票および対象者への説明書の作成、一次調査結果のデータクリーニング、二次調査の分析を担当した。データセンターは自治医科大学の松原、中村が担当し、調査票の送付、回収、入力を行った。奈良県立医科大学の佐伯は、対象医療機関の抽出と一次調査結果の分析を担当した。

対象医療機関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。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認定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。さらに一次調査で患者「あり」と回答した医療機関に、各患者の基本特性や臨床情報に関する二次調査票を郵送した。

（倫理面への配慮）

本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、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

平成 30 年度に開始した一次調査について、同年 3 月にいったん中間集計を行ったが、今年度はさらに調査票の回収を進めるとともに、データクリーニングを行った。回答者が記載した所属医療機関名および回答者氏名を用いた確認の結果、同一機関の複数診療科へ送付した調査票に対して、同一医師が重複回答している場合や、調査票が対象診療科から別の診療科の医師に転送されて回答された場合がみられ、医療機関に電話等を用いて確認のうえ、データ修正を行った。発送数から郵便未達であった施設を除く 3495 施設のうち 1960

施設（56.1%）から回答が得られた。診療科別には、リウマチ・膠原病内科の回収率で 52%（882/1696）、循環器内科で 43.6%（388/890）、小児科で 75.9%（690/909）であった。

高安動脈炎の臨床診断に基づく総患者数は男性 418 名、女性 2369 名、合計 2787 名で、患者数の男女比は 1：5.7 であった。そのうち現在の指定難病診断基準（以下、診断基準 n）に合致する患者数は、2584 名であった。巨細胞性動脈炎の臨床診断に基づく総患者数は男性 593 名、女性 1047 名で、合計 1640 名で患者数の男女比は 1：1.8 であった。そのうち現在の診断基準に基づく総患者数は、1327 名であった。

報告された患者数から、わが国の高安動脈炎の臨床診断に基づく患者数は、約 5300 名（95%信頼区間：4810 - 5800 名）で、診断基準に合致した患者数は 4900 名（95%信頼区間：4400 - 5400 名）と推計された。臨床診断に基づく巨細胞性動脈炎の患者数は 3200 名（95%信頼区間：2800 ~ 3600 名）で診断基準に合致した患者数は 2600 名（95%信頼区間：2300 - 3000 名）と推計された。さらに今年度は、5 月に二次調査票を発送し、9 月 6 日の時点の中間集計では、高安動脈炎に関して 46.9%の施設からの返信があり、患者全体の 50.5%に関する回答が得られた。一方、巨細胞性動脈炎については 46.1%の施設から 49.4%の患者に関する回答が得られた。

### D．考察

巨細胞性動脈炎患者数は 1997 年の既報と比べて多いことが示唆された。この理由については、詳細な分析を進める必要がある。また、二次調査結果を用いた両疾患の臨床的特徴の異同を検討する予定である。

E．結論 全国から抽出した医療機関に対する調査から高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の患者数を推計した。

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(患者推計)

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  
共同研究者：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  
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 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、昨年度に本調査を開始した。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た。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、昨年度に一次調査を開始し、昨年度から今年度にかけて一次調査で該当症例のあった施設に二次調査を行った。

一次調査票は 2019 年 4 月 9 日まで回収し、最終的に一次調査回収数は 709 科、回収率は 58.8%であった。一次調査の報告患者数は SJS が 653 例、TEN が 249 例であった。9 月初旬までに届いた二次調査票で各症例の診断基準と対象期間、症例の転院先などを確認し、それらの情報を基に患者数を推計した。2016～18 年の 3 年間に全国の病院を受療した患者数は SJS が 930 人(95%信頼区間 840～1020 人)、男性 380 人(95%CI 340～420 人)、女性 550 人(95%CI 490～610 人)、中毒性表皮壊死症(TEN)は 370 人(95%信頼区間 330～410 人)、男性 185 人(95%CI 160～210 人)、女 185 人(95%CI 160～210 人)と推計された。二次調査の臨床疫学像は重症多形滲出性紅斑に関する研究班より報告される。

本調査二次調査は必ずしも調査協力施設での倫理審査は必須でないが、所属機関独自の規則により倫理審査を求められる例が 10 施設以上あり、調査協力者の負担軽減が今後の課題と思われる。

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2018年より、全国疫学調査の準備を開始した。

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。当班は患者数の推計を担当した。

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した<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、2月に未回答の施設に再依頼を行った。

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2018年度～2019年度にかけて随時二次調査票を送付した。二次調査では以下の一式を送付した。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。「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。

二次調査票は2019年9月初旬まで回収した。一次二次調査の結果を基に3年間に当該疾患で受療した患者数を推計した。

(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、同分担研究者で実施に参加する施設でも倫理審査の承認を得ている。

## C. 研究結果 D. 考察

一次調査は2019年4月に終了した。一次調査回収数は709科、回収率は58.8%と良好で、

一次調査の報告患者数はSJSが653例、TENが249例であった。9月初旬までに届いた二次調査票で各症例の診断基準と対象期間、症例の転院先などを確認し、それらの情報を基に患者数を推計した。

2016～18年の3年間に全国の病院を受療した患者数はSJSが930人(95%信頼区間840～1020人)、男性380人(95%CI340～420人)、女性550人(95%CI490～610人)、中毒性表皮壊死症(TEN)は370人(95%信頼区間330～410人)、男性185人(95%CI160～210人)、女185人(95%CI160～210人)と推計された。2015～17年の指定難病受給者数はSJSが150～200人/年、TENが約50人/年であるので、全国の実際の患者数は約2倍程度と思われる。二次調査の臨床疫学像は重症多形滲出性紅斑に関する研究班より報告される。

本調査を通じて感じたことは調査協力者の負担であった。本調査の二次調査は必ずしも所属先での倫理審査は必須ではないことを明記しているが、ご所属先の独自の規則により倫理審査を受けてご協力いただいた施設が10以上あった。倫理審査を受けなくてはならないために二次調査にご協力いただけなかった施設もあったと思われる。昨今は倫理審査が有料の大学もあり、調査協力者の負担をどのように軽減するかが難病の全国疫学調査の課題と考える。

#### E. 結論

SJSとTENの全国疫学調査を行い、2016～18年の3年間に当該疾患で受療した患者数の推計を行った。2016～18年の3年間に全国の病院を受療した患者数はSJSが930人(95%信頼区間840～1020人)、中毒性表皮壊死症(TEN)が370人(95%信頼区間330～410人)と推計された。

二次調査の臨床疫学像は重症多形滲出性紅斑に関する研究班より報告される。

本調査二次調査は必ずしも調査協力施設での倫理審査は必須でないが、所属機関独自の規則により倫理審査を求められる例が10施設以上あり、調査協力者の負担軽減が今後の課題と思われる。

#### 謝辞

お忙しい中、調査にご協力下さいました全国の皮膚科の先生方に感謝申し上げます。

#### 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 epidemiological survey of autosomal recessive congenital ichthyosis and ichthyosis syndromes in Japan. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Nov;81(5):1086-1092
2. Nakajima M, Kuriyama N, Miyajima M, Ogino I, Akiba C, Kawamura K, Kurosawa M, Watanabe Y, Fukushima W, Mori E, Kato T, Sugano H, Tange Y, Karagiozov K, Arai H: Background Risk Factors Associated with Shunt Intervention for Possible Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Nationwide Hospital- Based Survey in Japan. *J Alzheimers Dis.* 2019;68(2): 735-744.
3. Ujiie H, Iwata H1, Yamagami J, Nakama T, Aoyama Y, Ikeda S, Ishii N, Iwatsuki K, Kurosawa M, Sawamura D, Tanikawa A, Tsuruta D, Nishie W,

- Fujimoto W, Amagai M, Shimizu H; Committee for Guidelines for the Management of Pemphigoid Diseases (Including Epidermolysis Bullosa Acquisita). Japanese guidelines for the management of pemphigoid (including epidermolysis bullosa acquisita). *J Dermatol.* 2019 Dec;46(12):1102-1135.
4. Mizuki Y, Horita N, Horie Y, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Kurosawa M, Kitaichi N, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: A nationwide survey. *Mod Rheumatol.* 2019 Aug 6:1-7.
  5. 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. *Mod Rheumatol.* 2019 Mar;29(2) :357-362.
  6. Kato H, Takeuchi M, Horita N, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Mizuki Y, Hayashi T, Meguro A, Kirino Y, Minegishi K, Nakano H, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeno M, Hotta K, Kaneko T, Mizuki N. HLA-A26 is a Risk Factor for Behçet's Disease Ocular Lesions. *Mod Rheumatol.* 2019 Dec 18:1- 16.
  7. 石戸岳仁,黒澤美智子:疫学(症状,重症度の変遷),厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)ベーチェット病に関する調査研究班、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 編集,ベーチェット病診療ガイドライン 2020、診断と治療社(東京), 2020: 42-46.
2. 学会発表
    1. 副島裕太郎, 桐野洋平, 岳野光洋, 黒澤美智子, 飯塚友紀, 上原武晃, 吉見竜介, 浅見由希子, 関口章子, 井畑淳, 大野滋, 五十嵐俊久, 長岡章平, 石ヶ坪良明, 中島秀明: 本邦ベーチェット病患者の臨床像に基づく亜群分類:腸管型は異なる亜群を形成する. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会, 京都,4/15- 17, 2019
    2. 岳野光洋, 黒澤美智子, 副島裕太郎, 桐野洋平: ベーチェット病の臨床亜群:臨床個人調査票 2218 症例の解析から. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会, 京都,4/15-17, 2019
    3. Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Kurosawa M, Yoshimi R, Mizuki N, Nakajima H: Identification of distinct intestinal Behcet's disease cluster in Japan: A nationwide retrospective observational study. The American College of Rheumatology's 2019 Annual Meeting, Atlanta (USA), 11/8-13, 2019.
    4. 副島裕太郎, 桐野洋平, 岳野光洋, 黒澤美智子, 吉見竜介, 竹内正樹, 目黒明, 水木信久, 中島秀明: 本邦ベーチェット病患者において腸管型は異なる亜群を形成する:厚生労働省および横浜市立大学レジストリによる観察研究. 第3回日本ベーチェット病学会, 横浜, 11/23, 2019.
    5. 黒澤美智子, 末木博彦, 須長由真, 森田栄伸, 小風暁, 新原寛之, 相原道子, 浅田秀夫, 阿部理一郎, 橋爪秀夫, 椛島健治, 大山学, 高橋勇人, 藤山幹子, 外園千恵, 渡辺秀晃, 中村好一: Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の患者数推計: 全国疫学調査より, 第30回日本疫学会学術総会, 京都,2/20-2/22, 2020.
  - 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	回収数 (4/9最終)	回収率	報告患者数	
						SJS	TEN
医学部附属病院	137	100%	137	111	81.0%	336	146
500床以上の一般病院	248	100%	248	134	54.0%	142	58
400～499床の一般病院	232	100%	232	138	59.5%	79	24
300～399床の一般病院	342	100%	342	183	53.5%	77	17
200～299床の一般病院	286	21.0%	60	34	56.7%	5	2
100～199床の一般病院	755	10.3%	78	37	47.4%	0	0
99床以下の一般病院	560	5.0%	28	13	46.4%	0	0
特別階層病院	80	100%	80	59	73.8%	14	2
合計	2640	45.6%	1205	709	58.8%	653	249

厚生労働科学研究費補助金（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）ならびにスティッフパーソン症候群（SPS）の全国疫学査に関する研究

研究協力者 栗山長門（京都府立医科大学 地域保健医療疫学）  
研究協力者 中村幸志（琉球大学公衆衛生学）  
研究代表者 中村好一（自治医科大学公衆衛生学）

MG疫学調査コアメンバー：栗山長門<sup>1)</sup>、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>、中村好一<sup>8)</sup>、松井真<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、6)野村  
芳子小児神経学クリニック、7)琉球大学公衆衛生学、8)自治医科大学公衆衛生学、  
9)金沢医科大学神経内科

SPS疫学調査コアメンバー：栗山長門<sup>1)</sup>、松井尚子<sup>2)</sup>、和泉唯信<sup>2)</sup>、山本遥平<sup>2)</sup>、  
田中恵子<sup>3)</sup>、梶龍兒<sup>4)</sup>、松井真<sup>5)</sup>

1)京都府立医科大学地域保健医療疫学、2)徳島大学病院脳神経内科、3)新潟大学脳研  
究所細胞神経生物学分野、4)国立病院機構宇多野病院、5)金沢医科大学神経内科

研究要旨：

重症筋無力症(MG)の疫学調査は、過去に3回行われた経緯があり、直近の2005年の調査では、推計患者数は15,100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、スティッフパーソン症候群（SPS）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SPS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。

2017年中の推定受療患者数は、MG：29,210名(95%信頼区間：26030～32390)である。2次調査の患者属性は、最重症時のMGFA（MG Foundation of America）分類ではClass（眼筋筋力低下）が36.9%と最も多く、次いで a(四肢筋および体幹筋の軽度低下)が25.0%と多かった。

自己抗体は、抗アセチルコリンレセプター抗体陽性が85.1%、次いで、抗MuSK抗体陽性が2.7%であり、両方陽性例は0.3%であった。

胸腺腫は23.1%で見られ、その他の合併症としては橋本病4.6%、バセドウ病4.1%、関節リウマチ1.5%であった。

治療は、ChE阻害剤77.8%、ステロイド内服68.4%、免疫抑制剤；タクロリムス87.8%、シクロスポリン7.9%であり、血液浄化療法は12.6%で実施されていた。

MGの家族内発症は1.0%に見られた。

MGの最終的な転帰は、mRS 0：30.6%、1：50.8%、2：13.1%、3：2.2%、4：1.9%、5：0.5%であった。増悪再燃は12%で見られた。

SPSについては、1618箇所より返信（回収率33.3%）であり、このうち54施設より経験症例あり（65症例）とのであったが、想定していた症例数より少ない印象があること、および特定階層病院からの返信が少ないなどの問題が浮上し、2次調査を再実施し集計中である。

今後、両疾患とも、臨床的特徴などを、順次分担して更に詳しく解析を行う予定である。

## A．研究目的

免疫性神経疾患は、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（Myasthenia Gravis：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いる。MGに関する全国疫学調査は2005年が最後であり、その後、MGの診断基準が、自己抗体測定のプロセスを踏まえて改訂され、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考えられる。一方、同じく進行性の免疫性神経疾患であるスティッフパーソン症候群（stiff-person syndrome；SPS）は、全身強直症候群と呼ばれるが、全国疫学調査が実施された経緯はなく、指定難病になっていない。

【目的】MGとSPSについて、疫学像と臨床の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。MGとSPS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、疾患の病態を明らかにする。

## B．研究方法

MGの対象診療科は、脳神経内科、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。2017年1月から12月に受診した患者が調査対象とした。2018年4月に1次調査回答、2018年9月に2次調査票回答の締切とした。

SPSの対象診療科は、脳神経内科、内科、小児科、脳神経外科、精神科とした。SPSの1次調査では、2015年1月1日～2017年12月31日（3年間）における患者で、SPSの診断基準（Definite、Probable、Possibleのいずれか）を満たす症例数について、4855箇所へ1次調査票を送付した。2018年1月10日発送、同年4月末締切とした。

### （倫理面への配慮）

本研究に関して、「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」で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、および松井先生の所属する徳島大学倫理委員会にて、全国疫学調査の実施に関する承認を得た。

## C．研究結果

MGは、対象診療科がある24792科から7547

科（抽出率30.4%）を抽出、第一次調査を実施し、2708科（回収率35.9%）から回答を得た。

2017年の推定受療患者数は、MG：29210名（95%CI：26030～32390）であった。2次調査は、2708施設に調査票を送り、1452例の回答を得た。患者属性は、発症平均年齢が53.9歳、性別は男：女＝1：1.2であった。最重症時のMGFA（MG Foundation of America）分類では、Class（眼筋筋力低下）が36.9%と最も多く、次いでa（四肢筋および体幹筋の軽度低下）が25.0%と多かった。

自己抗体は、抗アセチルコリンレセプター抗体陽性が85.1%、次いで、抗MuSK抗体陽性が2.7%であった。合併症は、橋本病4.6%、バセドウ病4.1%、関節リウマチ1.5%で見られた。

治療は、ChE阻害剤77.8%、ステロイド内服68.4%、免疫抑制剤46.9%であり、血液浄化療法は12.6%で実施されていた。外科的治療である胸腺摘除実施は36.5%であったが、従来の報告に比して低下していた（表）。

家族内発症は1.0%に見られた。最終的な転帰は、mRS 0：30.6%、1：50.8%、2：13.1%、3：2.2%、4：1.9%、5：0.5%であった。増悪再燃は12%で見られた。今後、臨床的特徴などを、順次分担してさらに詳しく解析を行う予定である。

SPSは、SPSについては、1618箇所より返信（回収率33.3%）、このうち54施設より経験症例あり（65症例）であった。しかし、登録症例数を上げるべく、現在1次調査の再依頼を実施中である。なお、初回の有効回答施設の3.3%で、SPSの診療経験があった。

## D．考察

我国におけるMG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中であり、病態も考慮した詳細な解析および考察などが待たれる。

SPSについても、今後順次集計および解析について相談予定である。

## E．結論

重症筋無力症（MG）ならびにスティッフパーソン症候群（SPS）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。今後、本疫学調査の2



次調査の解析から、MGならびにSPSに関して、各病型別の特徴を明らかにして、これらの臨床背景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

2020年5月、MGの2次調査結果の第一報を、日本神経学会総会（岡山）で、第2報として発表予定。

## 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

## 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

### <MGの全国疫学調査での基本属性・治療・予後に関するデータ比較>

調査年	1987年	1999-2001年	2005年	2017年
症例数	1538	470	3141	1452
性差（男：女）	1:1.9.	1:1.9.	1:1.7.	1:1.2 ↓
発症年齢	40-49歳	41歳	50-55歳	57歳
治療				
抗コリンエステラーゼ阻害剤	76.7%	85.7%	78.5%	77.8%
胸腺摘除術	54.1%	67.9%	72.6%	36.5% ↓
ステロイド薬	49.9%	64.0%	71.9%	68.4%
免疫抑制剤	5.3%	9.4%	23.3%	46.9% ↑
血液浄化療法	3.8%	14.9%	11.3%	12.6% ↑
治療効果および予後				
クリーゼ経験	14.8%	11.5%	13.70%	6.8% ↓
改善不十分（MGFAでⅢa中程度全身型）	11.4%	3.6%	—	3.6% →
寛解例（MGFAで0, I）	21.3%	30.0%	—	59.9% ↑

参照：川口直樹. Brain and Nerve 63(7), 737, 2011

厚生労働科学研究費補助金（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

本邦における慢性再発性多発性骨髄炎（CRMO）の実態調査

研究協力者：石川秀樹（京都府立医科大学大阪研究室）  
研究協力者：八角高裕（京都大学大学院医学研究科発達小児科学）  
研究協力者：西小森隆太（久留米大学医学部小児科）

研究要旨：原因不明の自己炎症性骨疾患である慢性再発性多発性骨髄炎（Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis：CRMO）診療の標準化に向けたガイドライン作成等を目的とし、本邦に於ける頻度、発症年齢、病変部位、合併症、治療、予後に関する情報収集を目的とした全国調査実施に向け、収集対象データと調査対象病院の選定、及び倫理委員会による研究承認の取得に向けた準備を行った。

A．研究目的

非細菌性骨髄炎（Nonbacterial Osteomyelitis：NBO）は、非特異的な無菌性骨髄炎と周囲の骨吸収像を認める病態であり、NBO病変が全身の骨組織に慢性・再発性・多発性に出現する病態を慢性再発性多発性骨髄炎（Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis：CRMO）と呼ぶ。稀な疾患と考えられており、本邦に於ける発症頻度は不明であるが、近年学会での報告が散見される様になっている。CRMOには、掌蹠膿胞症・関節炎・尋常性乾癬・炎症性腸疾患など他の炎症性疾患を合併する場合があります、特に成人領域から報告が多いSAPHO（synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis）症候群の一症状としてNBO病態を認める場合がある。両疾患は炎症病態の一部を共有する類縁疾患と考えられるが、小児領域ではCRMO、成人領域ではSAPHOという呼称が用いられる傾向があり、臨床現場に混乱を招いている。治療面ではNSAIDsが第一選択とされており、無効例にはbisphosphonate製剤や抗TNF製剤が用いられているが、それぞれの有効性評価は行われていない。

以上を背景とし、診療の標準化に向けたガイドライン作成等に役立てることを目的として、CRMOの全国疫学調査を行い、本邦での実態を把握する事を本研究の目的とした。

B．研究方法

本研究は、既存の情報を用いた臨床医へのアンケートによる後向観察研究であり、厚生労働省の難治性疾患政策研究事業「自己炎症性

疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、移行医療体制の構築、診療ガイドライン確立に関する研究」の分担研究として行う。「全国疫学調査マニュアル」に従い施行し、調査対象は本邦でCRMO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2015年1月1日から2019年12月31日に対象施設を受診した全患者（入院・外来、新規・再来のすべて）を対象とする。調査項目は、男女別の患者数である。はがきで対象施設となる医療機関（協力機関）へ送付し、回収する。患者数1以上の対象施設に順次二次調査票を発送する。対象患者の主治医は、診療録をもとに、一次調査票、二次調査票を記載する。情報は研究開始時より匿名化する。調査対象診療科は、小児科、リウマチ科、整形外科、皮膚科とする。各診療科それぞれを、全国病院データをもとに病床数により層別化し、大学病院・こども病院・500床以上の病院層は100%の抽出率、400～499床の病院層は80%、300～399床の病院層は40%、200～299床の病院層は20%の抽出率とする。199床以下の病院層は調査対象としない。

（倫理面への配慮）

この研究は患者臨床情報を収集する疫学研究であり、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り、京都大学医の倫理委員会の承認を受けて行われる予定である。

C．研究結果

本研究は令和2年度に行われる予定であり、

本年度は収集対象とするデータと調査対象病院の選定、及び倫理委員会による研究承認の取得に向けた準備を行い、間もなく実際の調査が開始される予定である。

#### D．考察

CRMO の全国疫学調査に向けた準備が整い、令和2年度より実際の調査が開始される予定である。調査を通じて本邦に於ける CRMO の頻度、発症年齢、病変部位、合併症、治療、予後に関する情報が集積され、診療の標準化に向けたガイドライン作成等に反映される事が期待される。

#### E．結論

CRMO の全国疫学調査に向けた準備を行い、令和2年度より実際の調査が開始される予定となった。

#### F．研究発表

- 1．論文発表  
なし
- 2．学会発表  
なし

#### G．知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

厚生労働科学研究費補助金（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

「小児四肢疼痛発作症」の全国疫学調査に関する研究

研究協力者：和田恵子（岐阜大学大学院医学系研究科 疫学・予防医学）  
研究協力者：原田浩二（京都大学大学院医学研究科 環境衛生学）  
研究協力者：野口篤子（秋田大学大学院医学系研究科 小児科学）  
研究協力者：奥田裕子（京都大学大学院医学研究科 疼痛疾患創薬科学）  
研究協力者：秋岡親司（京都府立医科大学大学院医学研究科 小児科学）  
研究協力者：吉田健司（京都大学大学院医学研究科 発達小児科学）  
研究協力者：高橋 勉（秋田大学大学院医学系研究科 小児科学）

研究要旨：小児四肢疼痛発作症は、明らかな基礎疾患がないにもかかわらず乳幼児期から周期性四肢大関節疼痛を生じる疾患である。小児四肢疼痛発作症の患者数と臨床疫学特性についての情報を把握し、治療薬開発に向けた基礎情報を得るため、「新規の小児期の疼痛疾患である小児四肢疼痛発作症の診断基準の確立と患者調査研究」班（代表研究者：高橋勉）と本研究班が共同し、全国疫学調査を実施した。調査対象診療科を小児科とし、全国の病院データから層化無作為抽出を行い、1597機関を選定した（抽出率：60.8%）。2020年2月に、調査対象機関に一次調査票を郵送し、2017年から2019年の3年間（2017年1月1日～2019年12月31日）に受診した患者数を報告してもらった。今後、該当の患者が報告された施設に対し、受療状況や臨床像に関する二次調査を実施する予定である。

A．研究目的

小児四肢疼痛発作症は、明らかな基礎疾患がないにもかかわらず乳幼児期から周期性四肢大関節疼痛を生じる疾患である。日本では、2016年に初めて報告されたが、それまでは見過ごされてきた可能性がある。本疾患の原因遺伝子として、NaチャンネルNav1.9をコードするSCN11Aが同定されている。罹患者系では本遺伝子の病的バリエーション（機能獲得変異）を認め、優性遺伝形式を呈する。しかし、遺伝学的解析でバリエーションが見つからない家系も存在し、本疾患の遺伝学的病因は単一ではない可能性が推測されている。本疾患の詳細な臨床像や自然経過には未だ不明な点が多く、効果的な診断法および治療法も確立していない。小児四肢疼痛発作症の患者数と臨床疫学特性について最新の情報を把握し、治療薬開発に向けた基礎情報を得るため、「新規の小児期の疼痛疾患である小児四肢疼痛発作症の診断基準の確立と患者調査研究」班（代表研究者：高橋勉）と本研究班が共同し、全国疫学調査を実施した。臨床像を把握し、疾患概念および

診断基準を確立し、患者レジストリを構築するための礎とする。

B．研究方法

全国疫学調査は、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版」に従って実施された。患者数を推計する一次調査と受療状況や臨床疫学像に関する二次調査からなる。調査対象診療科は小児科とした。まず、特定階層病院として全国のこども病院33機関を選定、その後、大学医学部附属病院、500床以上の一般病院、400～499床の一般病院、300～399床の一般病院、200～299床の一般病院、100～199床の一般病院、99床以下の一般病院の各層で、抽出率をそれぞれ、100%、100%、100%、100%、80%、40%、20%と設定した。各抽出率で、全国の病院データから層化無作為抽出を行い、1597機関を選定した（全体の抽出率は60.8%）。

小児四肢疼痛発作症は、今までに診断基準がない。全国疫学調査では、表1に示す定義で小児四肢疼痛発作症患者の報告を依頼した。

## 表 1.

### 全国調査での「小児四肢疼痛発作症」定義

以下のA).B).C) の3 項目に加え、1)-3)のうち2 項目以上を満たすもの。

- A) 乳幼児期に始まる、反復性の発作性疼痛
  - B) 疼痛発作は四肢に限局され、体幹には生じない
  - C) 疼痛発作は月に数回以上の頻度を有する
- 1) 家族歴を有する
  - 2) 寒冷、低気圧・悪天候、疲労のいずれかが疼痛発作の誘因となる
  - 3) 疼痛は耐え難く、日常生活上の支障や睡眠障害を伴う

#### (倫理面への配慮)

本調査は、人体への侵襲を伴わない観察研究である。本研究は、秋田大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認を得た。患者の情報を提供する調査協力者や協力機関は、共同研究者ではないため、協力機関における倫理委員会での審査は必須ではない。

一次調査は、医療機関の診療科を対象に、調査基準に合致する患者の有無とその人数のみを把握する調査である。個人情報に含まれない。二次調査では、協力機関に「匿名化された既存情報」の提供をお願いする。協力機関の長は患者情報の提供に必要な体制および規定を整備する。協力機関は患者の個人識別情報を匿名化し、対応表を作成して保管する。対応表は、研究者には送付されない。研究機関では、協力機関リストを作成し、協力機関が講じた措置を把握し、記録を保管する。研究機関、協力機関において、研究の概要を対象に通知、公開する。これらの措置により、対象患者からのインフォームド・コンセントの手続きを省略できる。

#### C . 研究結果

2020 年 2 月に、調査対象機関に一次調査票を郵送し、2017 年から 2019 年の 3 年間(2017 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日)に受診した患者数(初診・再診を問わず、総ての小児四肢疼痛発作症患者)を報告してもらった。2020 年 3 月 13 日までの返送を依頼し、3 月 16 日時点での回収率は 52.1%であった。一次調査票が返送されない施設に対しては再度依頼を行った。今後、「症例あり」と報告された施設に対し、二次調査を実施する予定である。

#### D . 考察

全国疫学調査を実施中である。今後、集められた調査票を集計、分析する。

#### E . 結論

小児四肢疼痛発作症の患者数と臨床疫学特性についての情報を把握し、治療薬開発に向けた基礎情報を得るため、2020 年 2 月より、小児四肢疼痛発作症に関する全国疫学調査を開始した。今後、調査票の回収を待って、患者数の推計や、詳細な患者情報の分析を行う。

#### 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

研究協力者：高谷里依子（千葉大学予防医学センター）

研究代表者：中村好一（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）

研究要旨：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（一次調査および二次調査を施行した。2019年度は、二次調査結果を解析し、偽性副甲状腺機能低下症、副甲状腺機能低下症の症状や合併症などの臨床像を明らかにした。

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）

千葉大学倫理委員会へ研究計画書を提出し、承認を得た。課題名：偽性副甲状腺機能低下症

とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症（二次性を除く）の全国疫学調査研究（承認番号2940）

C．研究結果

二次調査では、PHP及び疑い251名、副甲状腺機能低下症及び疑い360名、の個人調査票を回収することができた。回収率は49%であった。PHPの内訳はPHP1A（変異あり）52名、PHP1A（臨床診断）58名、PHP1B（メチル化異常あり）40名、PHP1B（臨床診断）72名であった。AHO（Albright's hereditary osteodystrophy）に関して、PHP1A（変異あり）では、円形顔貌を90%、短指（趾）症を96%、異所性骨化を41%、精神発達遅滞を79%、甲状腺機能低下症を92%に認めた。

一方、PHP1B（メチル化異常あり）では、円形顔貌を32%、短指（趾）症を10%、精神発達遅滞を10%、甲状腺機能低下症を23%に認めた。副甲状腺機能低下症の内訳は特発性が238名、22q11.2欠失症候群が72名、HDR（Hypoparathyroidism, Deafness, Renal dysplasia）症候群が19名、カルシウム感知受容体（CaSR）異常症が18名であった。特発性副甲状腺機能低下症では、腎機能障害を35%、脂質異常症を32%、高血圧を25%に認めた。22q11.2欠失症候群では、精神発達遅滞を80%、心血管系異常を68%、腎機能障害を35%に認めた。HDR症候群では難聴を76%、精神発達遅滞を33%、腎機能障害を28%に認めた。

D．考察

PHP、副甲状腺機能低下症とも症状や合併症は  
病因により異なった。

E．結論

全国アンケート調査から、偽性副甲状腺機能  
低下症、副甲状腺機能低下症の症状や合併症  
などの臨床像を明らかにした。

F．研究発表

1．論文発表 なし

2．学会発表

高谷里依子，皆川真規，窪田拓生，井上大  
輔，杉本利嗣，福本誠二，大園恵一，中村好

一：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アンケート  
調査(臨床プログラム推進委員会企画) 第37  
回日本骨代謝学会学術集会 神戸  
2019.10.10-12

高谷里依子，皆川真規，窪田拓生，井上大  
輔，杉本利嗣，福本誠二，大園恵一，中村好  
一：偽性副甲状腺機能低下症の臨床疫学像  
(全国疫学調査の結果から) 第53回日本小児  
内分泌学会学術集会 京都 2019.09.26-28

G．知的財産権の出願・登録状況 なし

## 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した。2018 年度に実施した一次調査は、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。そのうち患者有 140 施設で、症例数の合計は 374 症例であったため、二次調査として患者有の 140 施設に調査票を送付した。今年度は、二次調査の回答内容から重複などを確認し、180 人を対象に解析を行った。一次調査の抽出率を元に全国患者数を推計したところ 230 人であった。二次調査における臨床班の分析では、相補性群では、不明患者が増え、A 群の頻度が減少し、相対的に D 群、V 群の頻度が増加した。

### 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 科とした。これらの 3 つの科それぞれを、全国病院データをもとに、病床数により層化して抽出し、全体として 2,484 施設（全施設数は 8,396）とした。

2018 年度に自治医科大学が主体として実施する一次調査、および、神戸大学が主体で実施する二次調査の発送まで実施した。二次調査の対象者は 340 施設 370 例であった。

今年度は、二次調査の回答から重複を除外した 180 名を対象とした。

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。生年月日とインシヤルは、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した。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年間の保管を依頼した。

疫学班では、一次調査の抽出を元にして二次調査の回答数より XP の全国の患者数の推計を行った。臨床班では、XP の病計分類、臨床的特徴を検討した。

#### (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

一次調査では、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 370 例に調査票を送付し、返信のあった中から重複を除外し 180 名が解析対象となった(表 1)。

疫学班で行った一次調査の抽出を元に、二次調査での重複を除外した結果を用いて XP の全国の患者数は皮膚科 210.0 ± 標準誤差 40.8 (95%信頼区間 130.1-290.0)、神経内科 10.4 ± 2.7 (5.0-15.8)、小児科 17.0 ± 3.8 (0.1-2.4) で合計では、233.1 ± 41.1 (152.7-313.6) となった。全国疫学調査マニュアルによると、推計患者が 1,000 人以下の場合には 10 の位までの報告とすとなっているため、最終的な推計患者は 230 ± 41 (150-310) とした(表 2)。

臨床班で分析した結果では、病型分類である相補性群では、診断確実例 125 例での内訳は A 群 47 (35.8%)、C 群 4 例 (3.21%)、D 群 20 例 (15.3%)、E 群 1 例 (0.8%)、F 群 2 例 (1.5%)、G 群 2 例 (1.5%)、V 群 55 例 (42.0%) であった(表 3)。

#### 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。

二次調査で重複を除外した結果 180 名とな

っており、一次調査の抽出を元に全国の患者数を推計したところ 230 となった。事前の予測に比べて半分以下となったが、XP の疾患の特性から、大学病院や大病院などの皮膚科、神経内科、小児科の専門医が担当している可能性が高く、それ以外の規模の小さな医療機関からの患者が少なかったからと考える。前回の調査では、診療継続中の患者も対象としていたと思われるが、今回は3年間における新患者として調査したため、発症数を補足するには今回の結果の方妥当性が高いものと思われる。

相補性群では、不明患者が増え、A 群の頻度が減少し、相対的に D 群、V 群の頻度が増加した。

#### 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。2018 年に実施した一次調査の回収率は 66.7% と比較的高かった。二次調査の回収後に重複を除外した結果 180 名が解析対象となり、全国患者数を推計したところ、230 であった。臨床班での分析では、相補性群では、不明患者が増え、A 群の頻度が減少し、相対的に D 群、V 群の頻度が増加した。

同様の内容について、2019 年 12 月 12-13 日開催された「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班会議で進捗状況を報告した。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
特になし。

表1. 一次調査回収状況

	層	施設数		報告患者数	報告患者数別回収施設数																				
		対象	返信数		回収率	1	2	3	4	5	6	7	8	9...	67										
神経内科	大学病院	105	81	0.771429	4	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
	500床以上	206	119	0.57767	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
	400~499床	144	90	0.625	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	300~399床	120	65	0.541667	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	200~299床	58	24	0.413793	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	100~199床	63	32	0.507937	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	99床以下	15	7	0.466667	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	特別階層	15	1	0.066667	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	小計	726	419	0.577135	7	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	皮膚科	大学病院	134	105	0.783582	133	12	6	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
500床以上		245	157	0.640816	18	10	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
400~499床		184	128	0.695652	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
300~399床		137	85	0.620438	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
200~299床		69	49	0.710145	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
100~199床		80	43	0.5375	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
99床以下		29	12	0.413793	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
特別階層		18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
小計		896	579	0.646205	159	30	7	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
小児科		大学病院	131	108	0.824427	12	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	500床以上	220	181	0.822727	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	400~499床	174	135	0.775862	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	300~399床	135	106	0.785185	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	200~299床	63	54	0.857143	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	100~199床	66	43	0.651515	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	99床以下	35	16	0.457143	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	特別階層	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	小計	846	643	0.760047	14	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	計	2468	1641	0.664911	180	41	7	6	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表2．患者数の推計結果

	層	推計患者数	標準誤差	患者数の95%信頼区間	
神経内科	大学病院	5.185185185	1.94966939	1.363833182	9.006537189
	500床以上	5.193277311	1.92849757	1.413422073	8.973132549
	400～499床				
	300～399床				
	200～299床				
	100～199床				
	99床以下				
	特別階層				
	小計	10.3784625	2.74231902	5.003517217	15.75340778
皮膚科	大学病院	169.7333333	40.38451172	90.57969035	248.8869763
	500床以上	28.08917197	5.127574247	18.03912645	38.1392175
	400～499床	5.75	1.578328299	2.656476534	8.843523466
	300～399床	6.447058824	1.945794186	2.63330222	10.26081543
	200～299床				
	100～199床				
	99床以下				
	特別階層				
	小計	210.0195641	40.78575781	130.0794788	289.9596494
小児科	大学病院	14.55555556	3.702607684	7.298444494	21.81266662
	500床以上				
	400～499床	1.288888889	0.610596502	0.092119745	2.485658033
	300～399床	1.273584906	0.589679758	0.11781258	2.429357231
	200～299床				
	100～199床				
	99床以下				
	特別階層				
	小計	17.11802935	3.798664761	9.672646418	24.56341228
	計	233	41	153	314
	10の位まで表示	230	41	150	310

表 3 . 相補性群

	病型	n	%
相補性群 (n=131)	A	47	35.9%
	C	4	3.1%
	D	20	15.3%
	E	1	0.8%
	F	2	1.5%
	G	2	1.5%
	V	55	42.0%
診断 (n=157)	确实	125	79.6%
	疑い	32	20.4%
診断時期 (n=126)	全体	0-974	中央値 292
	A (n=41)	0-120	中央値 18
	D (n=18)	28-910	中央値 602
	V (n=44)	79-974	中央値 550

厚生労働科学研究費補助金（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。臨床班と疫学班の共同研究の形で、臨床班研究代表者の施設において、「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（一次調査、二次調査）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

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、臨床班研究代表者の施設において、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、二次調査による患者の実態把握が行われた。

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。

アッシャー症候群1型は先天性の高度難聴と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と遅発性の網膜色素変性を呈す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科にまたがる形で調査を行い、患者重複登録は可能な限り除外した。

（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

<一次調査結果>

アッシャー症候群：耳鼻咽喉科では784対象施設中592施設（75.5%）から回答を得た。眼科では847対象施設中569施設（67.2%）から回答を得た。推計患者数は513人（95%信頼区間360～666人）と算定され、10万人あたり0.40人であった。

若年発症型両側性感音難聴：784対象施設中592施設（75.5%）から回答を得た。推

計患者数は 722 人 (95%信頼区間 638 ~ 806 人) と算定され、10 万人あたり 0.57 人であった。

#### <二次調査結果>

一次調査で患者ありと回答した施設に対して詳細情報の調査を実施した。

アッシャー症候群：耳鼻咽喉科では 50 対象施設中 30 施設 (60%) から 90 例の情報を得た。眼科では 58 対象施設中 16 施設 (27.6%) から 58 例の情報を得た。

若年発症型両側性感音難聴：87 対象施設中 47 施設 (54%) から 284 例の情報を得た。

#### 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つい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 (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。

「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、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、主として眼科でフォローされることが多く、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。

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。

二次調査に詳細については、現在解析中であるが、「アッシャー症候群」、「若年発症型両側性感音難聴」の臨床実態や治療実態の把握が進むことが期待される。

#### 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。二次調査については、「アッシャー症候群」で 148 例、「若年発症型両側性感音難聴」で 248 例の情報が得られた。

「アッシャー症候群」、「若年発症型両側性感音難聴」の罹患患者頻度と臨床実態の把握の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

階層		施設数					報告患者数				
		対象	調査	抽出率	回収件数	回収率	推計患者数	標準誤差	95%信頼区間		
眼科	1 大学病院	136	136	100.0	109	80.1	117	146	16	114	178
	2 500床以上	235	235	100.0	164	69.8	15	21	3	15	27
	3 400 499床	230	184	80.0	119	64.7	19	37	10	17	57
	4 300 399床	357	143	40.1	93	65.0	8	31	62	-90	152
	5 200 299床	337	67	19.9	44	65.7	7	54	30	-5	113
	6 100 199床	641	64	10.0	34	53.1	2	38	25	-11	87
	7 99床以下	367	18	4.9	6	33.3	0	0			
	小計		847		569	67.2	168	327	76	179	475
耳鼻咽喉科	1 大学病院	132	132	100.0	119	90.2	110	122	8	106	138
	2 500床以上	227	227	100.0	185	81.5	21	26	6	15	37
	3 400 499床	219	175	79.9	127	72.6	1	2	1	0	4
	4 300 399床	339	136	40.1	96	70.6	3	11	5	1	21
	5 200 299床	276	56	20.3	34	60.7	2	17	15	-12	46
	6 100 199床	459	46	10.0	29	63.0	0	0			
	7 99床以下	192	10	5.2	0	0.0	0	0			
	8 特別階層	2	2	100.0	2	100.0	8	8			
	小計		784		592	75.5	145	186	19	149	223
	合計		1631		1161	71.2	313	513	78	360	666

表1 全国疫学調査・患者推計 アッシャー症候群

階層		施設数					報告患者数				
		対象	調査	抽出率	回収件数	回収率	推計患者数	標準誤差	95%信頼区間		
1	大学病院	132	132	100.0	119	90.2	406	450	31	389	511
2	500床以上	227	227	100.0	185	81.5	68	83	14	56	110
3	400 499床	219	175	79.9	127	72.6	18	31	8	16	46
4	300 399床	339	136	40.1	96	70.6	21	74	20	34	114
5	200 299床	276	56	20.3	34	60.7	2	16	15	-14	46
6	100 199床	459	46	10.0	29	63.0	0	0			
7	99床以下	192	10	5.2	0	0.0	0	0			
8	特別階層	2	2	100.0	2	100.0	68	68			
	合計		784		592	75.5	583	722	43	638	806

表2 全国疫学調査・患者推計 若年発症型両側性感音難聴

## 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疫学

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：山田正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究協力者：西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究協力者：三浦義治	東京都立駒込病院脳神経内科
研究協力者：雪竹基弘	国際医療福祉大学臨床医学研修センター
研究分担者：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：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：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2019年11月までの期間に137例の患者情報を収集し、そのうち77例をPMLとして登録した。PMLとして登録された77例のうち、男が38例（49%）、女が39例（51%）で、発病年齢の平均（中央値）は60（63）歳だった。PML発病者の基礎疾患は、HIV感染症が9例（12%）、血液疾患が27例（35%）、多発性硬化症が4例（5%）、膠原病が17例（23%）、人工透析が11例（14%）、固形がんが10例（13%）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の発病について、多発性硬化症を基礎疾患に持つ4例すべてにFingolimodが投与されていた。今後は症例数の増加とともにより精緻な疫学像が明らかになると推察できる。しかし一方で、診断（判定）が非常に困難な症例も存在しており、診断精度の向上を含めた主治医への支援体制の構築が今後の課題である。

### 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。

<sup>1)</sup> 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。<sup>2)-5)</sup>

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にある。

## 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している。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を除外した患者サマリーや検査結果(血液検査、髄液検査、MRI 検査など)の提供を依頼している。

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している。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っている。

### (解析対象・解析方法)

2016 年 12 月から 2019 年 11 月までの期間に収集された 137 例の患者情報が PML サーベイランス委員会で検討され、77 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 77 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77例のうち、男が38例(49%)、女が39例(51%)だった。発病年齢の平均(中央値)は60歳(63歳)だった。

発病者の年次推移を観察すると、発病者は2018年が24例(31%)で最も多く、2016年の16例(21%)、2017年の14例(18%)、2019年の13例(17%)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10例(13%)だった。神奈川県、千葉県、大阪府、北海道の6例(8%)、千葉県の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69例(90%)、

ほぼ確実例が 4 例 (5%), 疑い例が 4 例 (5%) 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 29 例 (38%) で、剖検は 9 例 (12%) で施行されていた。

PML 発病者の基礎疾患は、HIV 感染症が 9 例 (12%), 血液疾患が 27 例 (35%), 多発性硬化症が 4 例 (5%), 膠原病が 17 例 (23%), 人工透析が 11 例 (14%), 固形がんが 10 例 (13%), 臓器移植 7 例 (9%) だった。免疫不全を来すその他の疾患は 9 例 (12%) に認められた。血液疾患のうち、15 例 (血液疾患全体の 56%) が悪性リンパ腫であった。また多発性硬化症を基礎疾患に持つ 4 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。免疫不全を来すその他の疾患では、特発性 CD4 陽性リンパ球減少症を 4 例 (その他の疾患全体の 44%) に認めた (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、2019 年 11 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 2018 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 1.9 (人口 1000 万人対年間) であり、以前の調査の値を上回った。ただし本サーベイランス委員会は発足して間もないため、全国からの報告例が過小評価されている可能性はある。今後も患者情報の収集を継続することによって (全国の患者主治医への認知向上に伴って)、患者数および罹患率も本研究で報告した値よりも増加すると予想される。

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よう。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.健康危険情報**

なし

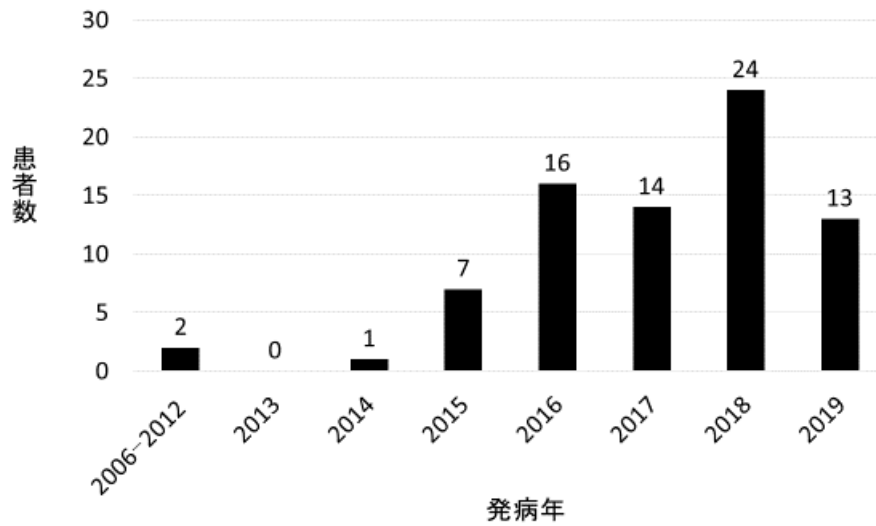
**G.研究発表**

- 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

【図1】 PML発病者数の推移 (N=77)



【表1】 PML発病者の居住地の都道府県別集計 (N=77)

居住地	患者数	(%)
東京	10	(13)
神奈川	6	(8)
千葉	6	(8)
大阪	6	(8)
北海道	6	(8)
岡山	5	(6)
宮城	4	(5)
香川	4	(5)
兵庫	4	(5)
愛知	3	(4)

【表2】 PML発病者の基礎疾患\* (N=77)

基礎疾患	患者数	(%)
HIV感染症	9	(12)
血液疾患 <sup>1)</sup>	27	(35)
多発性硬化症 <sup>2)</sup>	4	(5)
膠原病	17	(23)
人工透析	11	(14)
固形がん	10	(13)
臓器移植	7	(9)
免疫不全を来す その他の疾患	9	(12)

\* 基礎疾患は重複する場合がある。

2) 悪性リンパ腫が最多の 15例 (56%)。

3) 4例すべてにFingolimod投与歴あり。Natalizumab投与例なし。

厚生労働科学研究費補助金（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：2018年9月に施行した全国疫学調査の一次調査報告患者数(AS1173人/nr-axSpA333人)のうち、最近3年間に確定診断された症例を対象とし二次調査を行った。2018年10月に二次調査を開始し、男女の割合・推定発症年齢・家族歴の有無・HLA-B27 保有率・臨床症状・レントゲン所見・特定疾患医療費受給者申請の有無などについて男女別に比較をした。

回収率は49.8%で、AS230人/nr-axSpA84人が解析された。ASの男女比は3:1で推定発症年齢は男性28歳、女性37歳であった。家族歴は全体の5.2%で、HLA-B27保有率は全体の33%で、検査未実施者が37%にみられた。男女別では、男性66.0%、女性26.5%と男性のHLA-B27保有率が高値であった。家族歴があるとHLA-B27保有率は58.3%と高いが、家族歴がないものや家族歴不明者ではHLA-B27検査そのものが未実施である割合が高く、正確なHLA-B27保有率は不明であった。臨床症状では、腰背部疼痛・末梢関節炎・付着部炎は女性が多く、腰背部可動域制限は男性が多かった。同様にレントゲン所見(竹様脊椎)も男性に多くみられた。特定疾患医療費受給者の割合は男性57.1%、女性70.2%と女性が高値であった。

nr-axSpAの男女比は1:1で、推定発症年齢は男女ともに32歳であった。家族歴は全体の4%にみられ、HLA-B27保有率は全体の16.7%で、検査未実施者は28.6%であった。男女別では、男性32.4%、女性8.3%と男性のHLA-B27保有率が高値であった。家族歴のある者すべてがHLA-B27を保有していたが、家族歴のない者でも10%はHLA-B27を保有していた。臨床症状では、腰背部可動域制限と関節外症状は男性に多く、レントゲン所見よりもMRI所見を有する者の割合が高値であった。今後も継続した調査が必要である。

## A．研究目的

強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis:AS)は脊椎関節炎(Spondyloarthritis:SpA)の一つで、10歳代から30歳代の若年者に発症する疾患である。原因は不明で、脊椎や仙腸関節を中心に慢性進行性の炎症を生じる。進行すると関節破壊や強直をきたし日常生活が困難となるため診断基準の明確化や治療法の開発・予後の把握は重要である。さらに、ASに加えX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial AS: nr-axSpA)という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-axSpA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に移行する可能性があり、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臨床像を明らかにすることを目的とする。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」班と、「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班とが共同で実施した。

## B．研究方法

対象は、2018年9月に施行された一次調査報告患者数(AS1173人/nr-SpA333人)のうち、最近3年間(2015年1月1日から2017年12月31日)に確定診断された症例とした。2018年10月から二次調査を開始し、男女の割合・推定発症年齢・家族歴の有無・HLA-B27保有率・臨床症状・レントゲン所見・薬物療法の効果・重症度・特定疾患医療費受給者申請の有無などについてそれぞれ男女別に比較をした。

### (倫理面への配慮)

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

回収率は49.8%(235施設のうち117施設から回答)で、AS230人/nr-SpA84人が二次調査の解析対象となった。これらは、一次調査報告者数の約20~25%に相当する

### 1)ASについて

ASでは、男女比は3:1(ただし性別・年齢データ欠損を除く)で調査時の平均年齢(平均±標準偏差)は男性47.2±17.5歳、女性50.9±16.6歳であった。推定発症年齢の中央値は、男性28歳・女性37歳で、男性の方が低値であった。家族歴は全体の5.2%(12人)にみられたが、71.3%(164人)に家族歴がなく、23.5%(54人)は家族歴が不明であった。男女別では、家族歴は男性5.8%(7人)、女性10.6%(5人)と女性の方が高値であった(家族歴及び性別不明者を除く)。

HLA-B27保有率は全体の33%(76人)で、検査未実施者が37%(86人)にみられた。検査未実施者及び検査不明者を除くと、HLA-B27保有率は55.5%(76人)であった。男女別では、男性66.0%(64人)、女性26.5%(9人)と男性のHLA-B27保有率が高値であった(検査未実施者・検査不明者・性別不明者を除く)。家族歴があるとHLA-B27保有率は58.3%と高いが、家族歴がないものや家族歴不明者ではHLA-B27検査そのものが未実施である割合が30%~70%と高く、正確なHLA-B27保有率は不明であった。

臨床症状では、腰背部疼痛(男性81.6%/女性94.7%)・末梢関節炎(男性41.7%/女性52.6%)・附着部炎(男性27.6%/女性52.6%)は女性が多く、腰背部可動域制限(男性73.0%/女性56.1%)と、関節外症状(男性24.5%/女性14.0%)は男性が多かった。胸郭拡張制限は男性29.4%/女性33.3%とほぼ同様であった。レントゲン所見については、竹様脊椎(男性62.3%/女性33.3%)は男性に多く、2度以上の仙腸関節炎像(男性87.7%/女性75.4%)と3度以上の仙腸関節炎像(男性68.1%/女性63.2%)につい

てはやや男性が多いものの、大きな違いを認めなかった。一方、MRI 仙腸関節炎像(男性 39.5%/女性 50.9%)と、MRI 脊椎関節炎像(男性 19.0%/女性 35.1%)は、女性に多く所見がみられた。鑑別では、86%が鑑別可能との回答が得られたが、9%は除外不可であった。

治療内容については、非ステロイド性抗炎症薬(NASAIDs)実施者の割合は、男性 89.8%/女性 92.9%で、有効性は男性 84.9%/女性 76.6%で、いずれも高値であった。疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARS)は男性 43.2%/女性 51.8%に実施され、有効性は男性 38.3%/女性 37.9%といずれも低値であった。生物学的製剤は、男性 59.5%/女性 65.5%に実施され、アダリムマブの有効性は男性 92.0%/女性 89.7%、インフリキシマブの有効性は男性 95.8%/女性 81.8%といずれも高値であった。

重症度については、「BASDAI スコアが 4 以上かつ CRP1.5 以上に該当する者」は男性 35.6%/女性 38.6%で、「BASMI スコア 5 点以上に該当する者」は男性 40.5%/女性 42.1%と男女で大きな差を認めなかった。また、「脊椎レントゲン上連続する 2 椎体以上に強直を認める者」は男性 56.4%/女性 28.0%で、「薬物療法が無効で外科的治療が必要な末梢関節炎がある者」は男性 9.8%/女性 1.8%と男性の方が高値であった。「局所抵抗性・反復性もしくは視力障害を伴うぶどう膜炎」については、男性 8.0%/女性 7.0%と大きな差はみられなかった。

特定疾患医療費受給者の割合は男性 57.1%/女性 70.2%と女性の方が高値であった。

## 2)nr-axSpA について

nr-SpA の男女比は 1:1 で、調査時年齢は男性 38.5±19.2 歳/女性 40.4±14.0 歳であった。推定発症年齢の中央値は男女ともに 32 歳であった。家族歴は全体の 4%(3 人)にみられ、男女別では男性 2.6%(1 人)、女性 2.8%(1 人)とほぼ同等であった(家族歴及び性別不明者を除く)。一方、HLA - B27 保有率は全体の 16.7%(14 人)で、検査未実施者は 28.6%(24 人)であった。検査未実施者及び検査不明者を除くと、HLA-B27 保有率は全体で 23.7%であった。男女別では、男性 32.3%(11 人)、女性 8.3%(2 人)と男性の HLA-B27 保有率が高値であった。家族歴がある者すべてが HLA-B27 を保有していたが、家族歴のない者でも 13.7%は HLA-B27 を保有していた。

臨床症状では、腰背部疼痛(男性 79.1%/女性 94.7%)・胸郭拡張制限(男性 4.7%/女性 23.7%)

・末梢関節炎(男性 55.8%/女性 65.8%)・付着部炎(男性 39.5%/女性 57.9%)・関節外症状(男性 2.3%/女性 13.2%)など多くの症状について女性が多く、腰背部可動域制限(男性 27.9%/女性 26.3%)のみが男女でほぼ同様の割合であった。

レントゲン所見を有する者の割合は AS と比較すると大きく低下し、竹様脊椎(男性 11.6%/女性 7.9%)、両側の 2 度以上の仙腸関節炎像(男性 9.3%/女性 13.2%)、一側の 3 度以上の仙腸関節炎像(男性 14.0%/女性 10.5%)といずれも大きな男女差はみられなかった。一方、MRI 所見を有する者の割合は仙腸関節炎像(男性 58.1%/女性 65.8%)において、男女ともに AS よりも高値であった。脊椎椎体関節炎像(男性 9.3%/女性 23.7%)は、女性の方に多く所見がみられたが、AS よりも低値であった。鑑別では、49%が鑑別可能であるが、44%が除外不可と回答していた。

治療内容については、NASAIDs 実施者は、男性 95.3%/女性 84.2%で、有効性は男性 61.0%/女性 56.3%であり、AS よりも低値であった。DMARS は、男性 51.2%/女性 52.6%に実施され、有効性は男性 45.5%/女性 45.0%と AS よりも高値であった。生物学的製剤は、男性 44.2%/女性 47.4%に実施され、アダリムマブの有効性は男性 94.1%/女性 80.0%であった。インフリキシマブは男性 2 人・女性 4 人に実施され、すべて有効であった。

重症度については、「BASDAI スコアが 4 以上かつ CRP1.5 以上に該当する者」は、男性 39.5%/女性 26.3%で、「BASMI スコア 5 点以上に該当する者」は男性 18.6%/女性 18.4%と男女差がほぼ同様であった。また、「脊椎レントゲン上連続する 2 椎体以上に強直を認める者」は男性 11.6%/女性 5.3%で、「薬物療法が無効で外科的治療が必要な末梢関節炎がある者」は男性 2.3%/女性 5.3%と男性が高値であった。「局所抵抗性・反復性もしくは視力障害を伴うぶどう膜炎」は、男性は該当者がなく 0%で、女性 5.3%であった。特定疾患医療費受給者の割合は男性 25.6%/女性 34.2%と女性が高値であった。

## D . 考察

二次調査で AS および nr-ax SpA の臨床像が明らかとなった。AS の推定発症年齢について、中国では男性 27.8 歳、女性 33.0 歳と男性の方が早期であったと報告されており、その傾向は本調査と同様であった。一方、AS



における HLA - B27 保有率は、中国では 88.8%と高い。本調査では、AS 患者のうち 60%に HLA - B27 検査が施行され、うち 55.4%が HLA-B27 を保有、また、nr-axSpA 患者のうち、70%に HLA-B27 検査が施行され、うち 23.7%が HLA-B27 を保有していた。家族歴も中国では 20.8%と高く、これらは、HLA - B27 保有率の違いが大きく関与していると考えられる。わが国では、HLA-B27 の検査を全ての患者に施行することは難しく、正確な HLA-B27 保有率は不明であり、今後も継続した調査が必要である。

また、臨床症状について、これまでの報告では AS では、一般的には男性の方が重症であるとされているが、本研究では重症度について女性と大きな差がみられなかった。この背景として、女性の調査時年齢が若年から高齢まで広範囲であることが考えられる。つまり、更年期障害などの影響を受け、女性の重症度が見かけ上、上昇している可能性が想定された。そこで、推定発症年齢が 45 歳未満の女性のみを抜き出し、重症度について再解析した。この場合、「BASMI スコア 5 以上に該当する者」は 27.8%、「脊椎レントゲン上連続する 2 椎体以上に強直を認めるもの」は 11.1%と BASDAI 以外の項目すべてにおいて、推定発症年齢が 45 歳未満の女性の場合にはより低値となった。よって、従来通り、男性の方が女性よりも重症度が高い可能性があると考えられた。

E . 結論  
全国疫学調査から AS および、nr-axSpA の臨床像が把握された。

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

厚生労働科学研究費補助金（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

全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の疫学像  
（1999年-2019年）

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：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（脳神経内科学）
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	東海大学医学部 基盤診療学系 臨床薬理学
研究協力者：原田雅史	徳島大学大学院 医歯薬学研究部 放射線科学分野
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：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：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 神経内科学教室
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：三條伸夫	東京医科歯科大学 脳神経病態学
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：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 内科学講座 神経内科
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：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：高橋良輔	京都大学大学院 医学研究科 臨床神経学
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 認定遺伝カウンセラー
研究代表者：中村好一	自治医科大学 地域医療学センター公衆衛生学部門

研究要旨：1999年4月から2018年9月までにクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会でプリオン病と認定された症例は3639人にのぼり、昨年度から223人増加した。主な病態分類別の分布は、孤発性CJDが2789人（76.6%）、遺伝性CJDが593人（16.3%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）が144人（4.0%）、硬膜移植歴を有するCJDが91人（2.5%）だった。プリオン病の罹患率は主に高齢者で年々増加しているが、これ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によって、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（Creutzfeldt-Jakob disease, CJD）に代表されるヒトプリオン病は、急速に進行する認知機能障害、ミオクローヌスなどの神経症状を呈し、無動性無言状態を経て死亡する致死的な神経変性疾患である。

本研究の目的は、プリオン病の全国サーベイランスのデータベースを分析し、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情報収集を実施した。

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実施した。（生存例は現在も追跡中）

（分析対象）

1999年4月から2019年9月までの期間中に得られた7229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3639人（昨年度から223人増加）を分析対象とした。なお、硬膜移植歴を有する

CJD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）

対象者の個人情報には生年月日、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

（概要）

1999年4月から2019年9月までに7229人の患者情報が収集され、3639人がプリオン病と認定された。（2018年から223人増）孤発性CJD（sCJD）が2789人（76.6%）、遺伝性CJD（gCJD）が593人（16.3%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（Gerstmann-Sträussler-Scheinker病、GSS）が144人（4.0%）、硬膜移植歴を有するCJD（dCJD）が91人（2.5%）、変異型CJD（vCJD）が1人、致死性家族性不眠症（Fatal Familial insomnia, FFI）が4人、その他のプリオン病が17人だった。dCJDの発病者は2016年以来認めていない。3639人の内、1569人（43.1%）が男性、2070人（56.9%）が女性だった。（表1）

（発病者数の年次推移）

サーベイランス登録患者数と人口動態調査によるプリオン病の死亡者数の推移を図1に示した。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。プリオン病はほとんどの症例が発症から短期間で死亡するため、暦年ごとの発病者数と死亡者数は近似すると考えている。

2000年以降、サーベイランスによる発病者数は増加傾向である。2013年と2014年の発病者数が最も多く、285人だった。図1内の2019年度の増加数の分布から分かるように、新規患者の情報がCJDサーベイランス委員会に提

供され、プリオン病と認定されるまで、早くて半年、長くても数年の期間を要する。

#### (罹患率の年次推移)

発病者数の増加に伴い、罹患率は年々上昇している(図2)発病者数が最も多かった2013年と2014年の罹患率は2.3(人口100万人対年間)だった。罹患率は2011年から2.0を超えている。一方で年齢調整罹患率は2011年以降も1.0程度で推移している。

年齢階級別に罹患率を観察したところ、罹患率の上昇は60歳以上の高齢者で顕著であり、59歳以下の若年者では罹患率はほぼ横ばいであった。(図3)

#### (診断の確実度)

WHO分類に基づく主な病型ごとの診断の確実度を図4に示す。診断の確実度はプリオン病全体では確実例とほぼ確実例で87.7%と占めているが、確実例の割合は12.0%と低かった。dCJDでは確実例の割合がその他の病型と比較して高かった。

#### (発病時の年齢)

発病時の年齢の中央値(四分位範囲)は、sCJDでは70歳(64~77歳)、vCJDでは48歳、dCJDでは62歳(49~69歳)、gCJDでは75歳(67~81歳)、GSSでは56歳(49~61歳)、FFIでは55.5歳(48~75歳)だった。(図5)GSSとdCJDでは発病時の年齢がやや若い傾向が認められた。ただしdCJDの発病時年齢は、硬膜を移植した年齢と異常プリオンの潜伏期間に依存する。

#### (生存期間と無動性無言までの期間)

2019年9月までに3476人の死亡が確認されている。発病から死亡までの期間(月)の中央値(四分位範囲)はsCJDでは13.1か月(6.0~23.3か月)、vCJDでは42.4か月、dCJDでは14.2か月(10.0~25.8か月)、gCJDでは18.5か月(9.4~33.7か月)、GSSでは63.7か月(37.9~95.5か月)、FFIでは12.5か月(8.1~63.2か月)だった。(図6)

プリオン病では無動性無言が病態の終末像とみなされる。無動性無言に至るまでの期間(月)の中央値(四分位範囲)は、sCJDでは3か月(2~4か月)、vCJDでは23か月、dCJDでは4か月(2~7か月)、gCJDでは5か月(3~10か月)、GSSでは14か月(6~48.8か月)だった。(FFI症例の無動性無言までの期

間は不明)

#### 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。わが国におけるプリオン病罹患率の上昇は高齢者で顕著であり、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高齢者の進行性認知症が、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。したがって、わが国におけるプリオン病罹患率の上昇は、患者の真の増加ではなく、全国の神経内科医の間でプリオン病の認知が向上してきたためと解釈するのが自然である<sup>4)</sup>。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。

人口動態調査では近年も死亡者数は増加しており、サーベイランスによる発病者数も後を追って増加してくると予想される。2005年ごろから発病者数と死亡者数の差がほぼなくなり、2009年には発病者数が死亡者数を上回るようになった。この傾向は、サーベイランスの患者捕捉率が上昇してきていることを示している。近年では9割以上補足できていると推察できる。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伺える。

European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network (EUROCID)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。本研究は厳密には「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の分析だけでなく、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、剖検率が低く、確実例の割合が低いことである。プリオン病の確定診断は病理所見によってなされるため、剖検率の向上は重要な課題である。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

全国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。患者数はまだ増加傾向にあり、サーベイランスの継続が必要である。

#### 【参考文献】

- 1)EUROCJD: <http://www.eurocyj.d.ed.ac.uk/>
- 2)THE NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT (NCJDRSU): <http://www.cjd.ed.ac.uk/surveillance>
- 3)National Prion Disease Pathology Surveillance

Center:

<http://case.edu/med/pathology/centers/npdpssc/>

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

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．研究発表

##### 1．論文発表

なし

##### 2．学会発表

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．全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の記述疫学（1999-2019）．第 30 回日本疫学会学術総会（2020 年 2 月 20 日-2 月 22 日，京都），Journal of Epidemiology. 2020;30(supplement 20):115.

#### 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

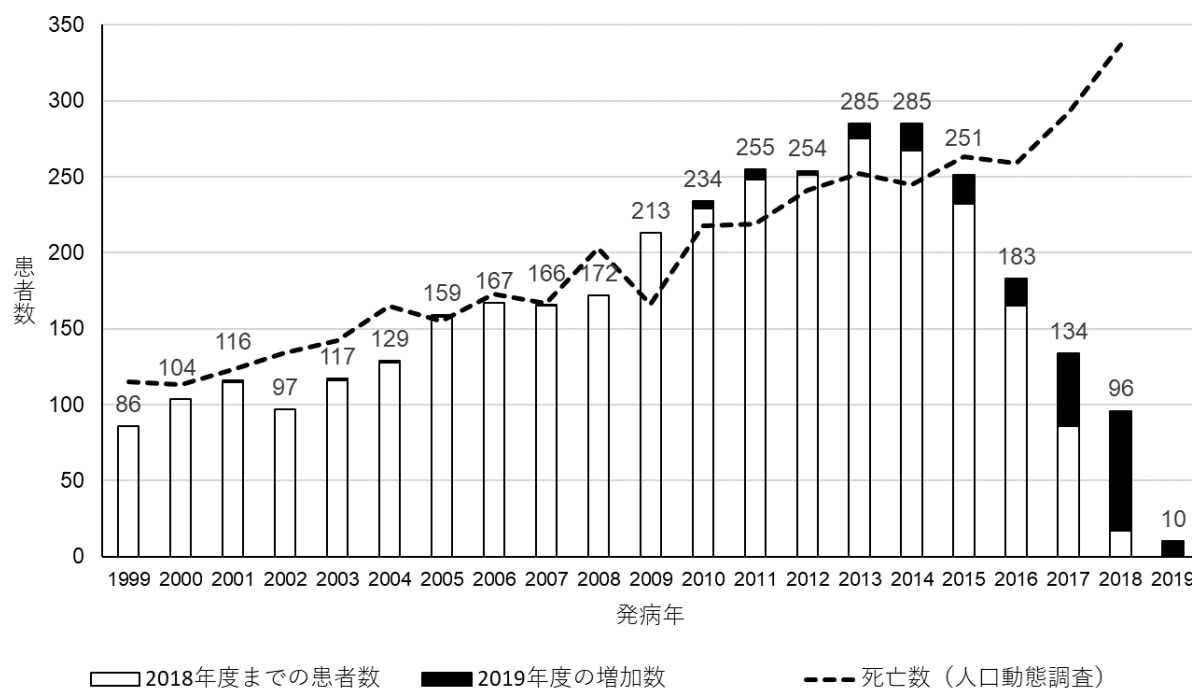
【表1】病態分類別の性・発病年齢分布

	全患者		sCJD <sup>1)</sup>		vCJD		dCJD		gCJD <sup>2)</sup>		GSS		FFI		その他 <sup>3)</sup>	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
性別																
男	1569	(43.1)	1211	(43.4)	1		39	(42.9)	239	(40.3)	69	(47.9)	3	(75.0)	7	(41.2)
女	2070	(56.9)	1578	(56.6)			52	(57.1)	354	(59.7)	75	(52.1)	1	(25.0)	10	(58.8)
年齢階級別																
10～19歳	4	(0.1)					2	(2.2)	2	(0.3)						
20～29歳	11	(0.3)	1	(0.0)			5	(5.5)	2	(0.3)	3	(2.1)				
30～39歳	39	(1.1)	14	(0.5)			9	(9.9)	3	(0.5)	13	(9.0)				
40～49歳	111	(3.1)	64	(2.3)	1		7	(7.7)	15	(2.5)	20	(13.9)	1	(25.0)	3	(17.6)
50～59歳	462	(12.7)	329	(11.8)			20	(22.0)	49	(8.3)	60	(41.7)	2	(50.0)	2	(11.8)
60～69歳	1045	(28.7)	854	(30.6)			26	(28.6)	120	(20.2)	40	(27.8)	1	(25.0)	4	(23.5)
70～79歳	1349	(37.1)	1095	(39.3)			20	(22.0)	221	(37.3)	7	(4.9)			6	(35.3)
80～89歳	575	(15.8)	409	(14.7)			2	(2.2)	162	(27.3)					2	(11.8)
90～歳	34	(0.9)	17	(0.6)					17	(2.9)						
不明	9	(0.2)	6	(0.2)					2	(0.3)						
合計	3639	(100.0)	2789	(100.0)	1		91	(100.0)	593	(100.0)	144	(100.0)	4	(100.0)	17	(100.0)

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．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．

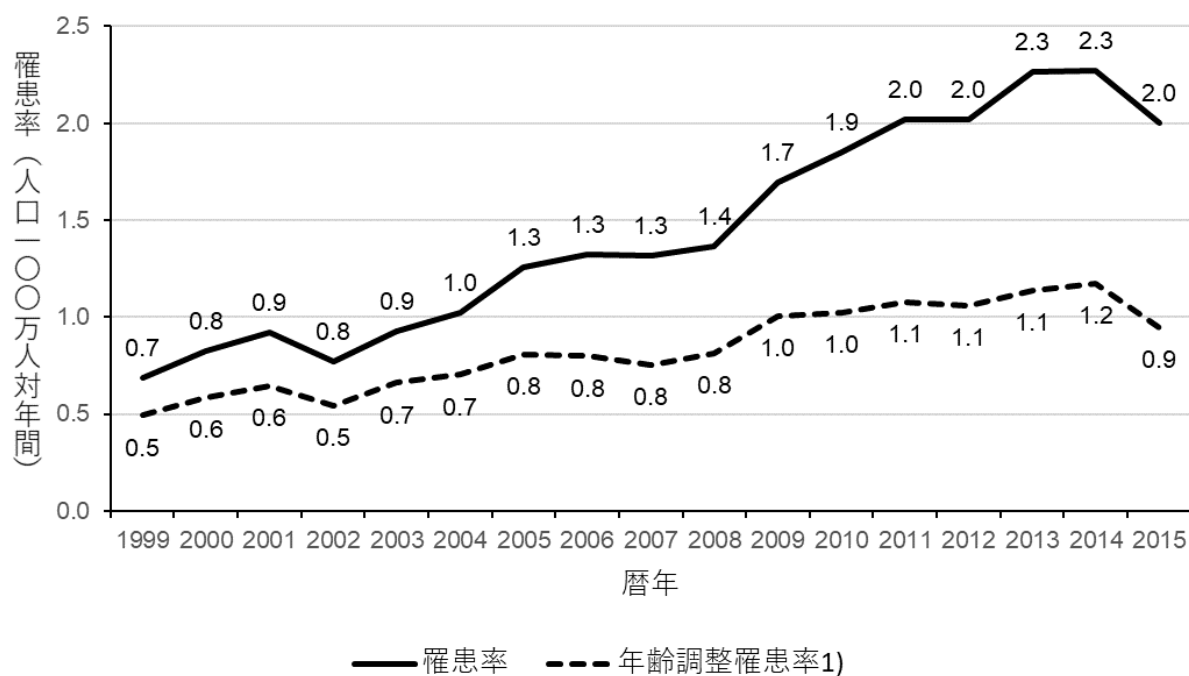
- 1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む．
- 2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む．
- 3) 硬膜移植歴を調査中、患者死亡（剖検なし）により追加情報なし、プリオン蛋白遺伝子検索中、家族歴を調査中、など．

【図1】サーベイランス登録患者数と人口動態調査によるプリオン病死亡者数<sup>1)</sup>の推移



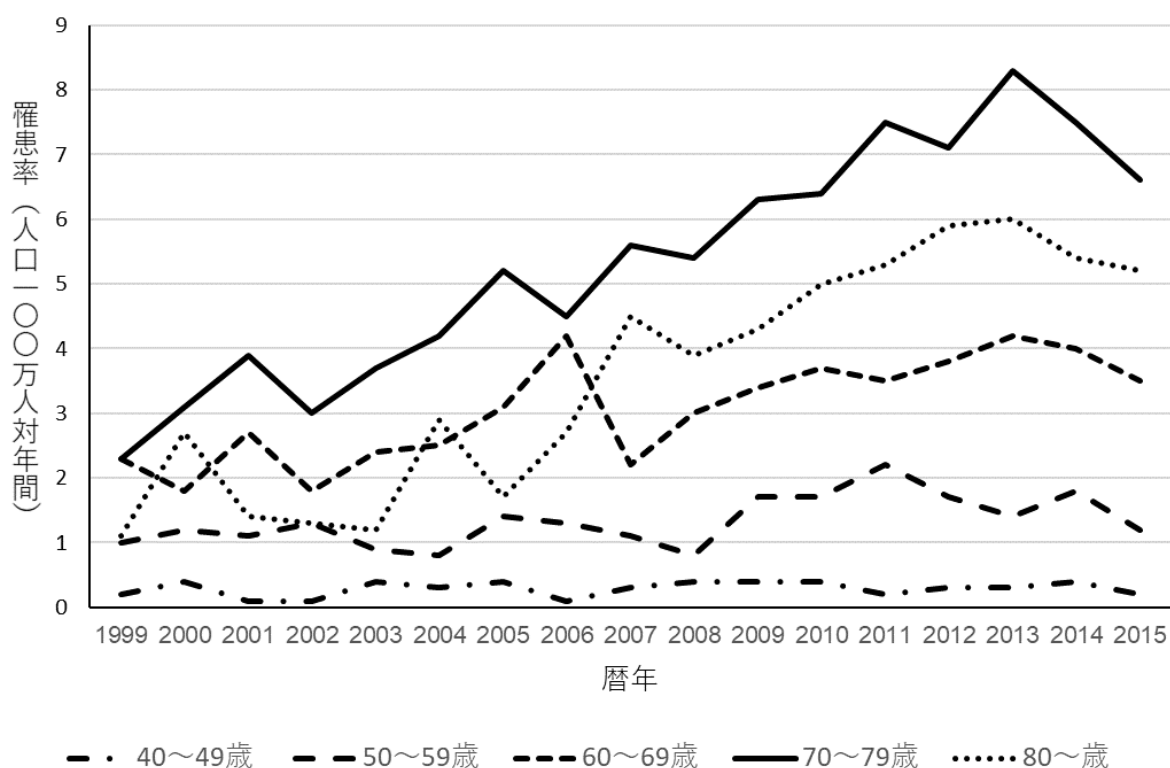
- 1) ICD-10のA81.0（クロイツフェルト・ヤコブ病），A81.8（中枢神経系のその他の非定型ウイルス感染症）の合計をプリオン病と定義した．
- 2) グラフ内の数値はサーベイランスに登録されている各暦年に発症したプリオン病の総数である．

【図2】罹患率の推移

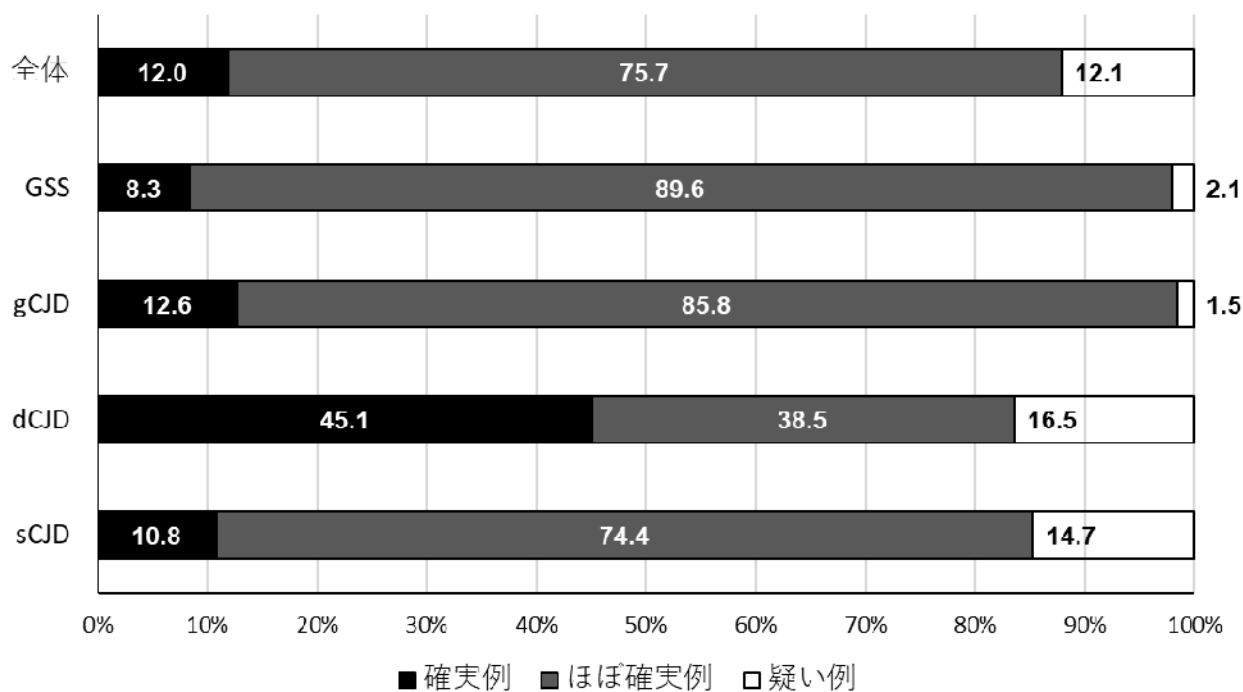


1) 年齢調整罹患率は昭和60年人口モデルを用いて調整した。

【図3】年齢階級別罹患率の推移

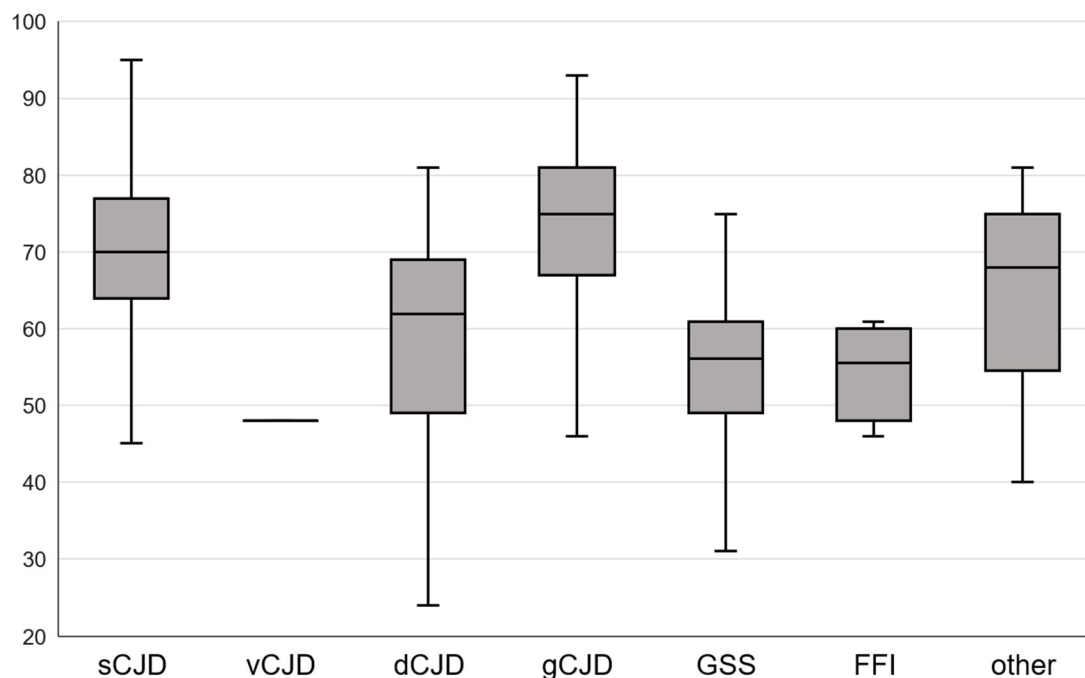


【図4】主な病型ごとの診断の確実度の割合(%)



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．dCJD：硬膜移植歴を有するCJD．

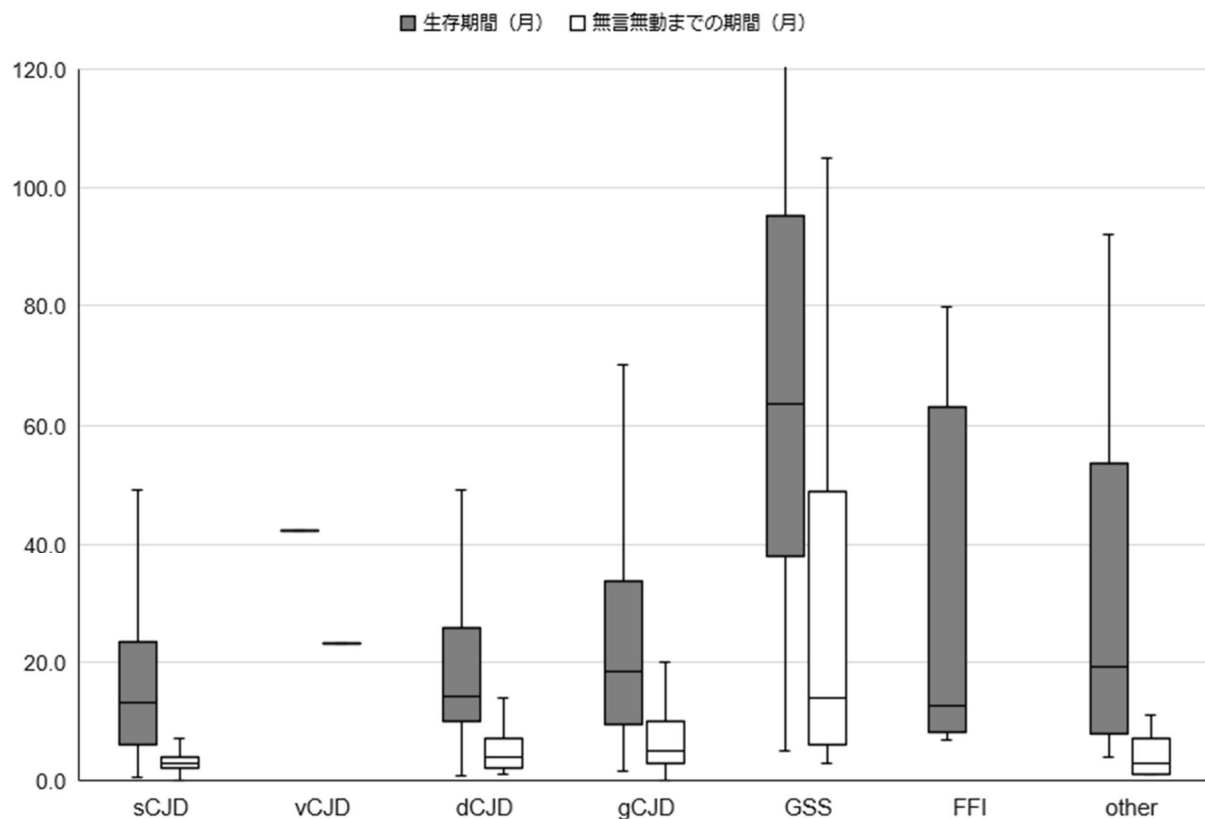
【図5】主な病型の発病時年齢分布



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．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6】病型ごとの生存期間と無動性無言までの期間の分布



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．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．

## 潰瘍性大腸炎の症例対照研究：抗酸化物質摂取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）  
研究協力者：永田知里（岐阜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、症例対照研究を実施した（症例群 384 名、対照群 666 名）。今回、抗酸化物質摂取と潰瘍性大腸炎リスクとの関連を検討した。

性別、年齢、喫煙、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。ビタミンC摂取第一四分位に比較して、第四四分位では、潰瘍性大腸炎のリスクが有意に低下し、傾向性P値も有意であった（adjusted OR= 0.53, 95%CI: 0.36-0.79, *P* for trend = 0.01）。

カロテン摂取第一四分位に比較して、第四四分位では、潰瘍性大腸炎のリスク上昇と有意に関連し、傾向性P値も有意であった（adjusted OR= 1.54, 95%CI: 1.06-2.23, *P* for trend = 0.01）。レチノール摂取第一四分位に比較して、第四四分位では、潰瘍性大腸炎のリスクが有意に低下し、傾向性P値も有意であった（adjusted OR= 0.66, 95%CI: 0.46-0.96, *P* for trend = 0.0498）。ビタミンE、カロテン、クリプトキサンチン摂取は潰瘍性大腸炎リスクと有意な関連を認めなかった。愛媛に限定した感度分析では、ビタミンC摂取との有意な負の関連及びカロテン摂取との有意な正の関連を認めた。レチノール摂取との負の関連はわずかながら有意ではなくなった。

世界で初めてレチノール摂取と潰瘍性大腸炎リスクとの予防的な関連を報告した。方法論的欠点として、対照群の大部分は愛媛県でリクルートしたことである。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、*J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1703-1710）。また、それぞれの症例対照研究で原著論文が 1~2 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、抗酸化物質摂取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4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。

栄養素の摂取量については、残渣法により総エネルギー摂取を補正した。対照群における摂取量を4分位し、最も摂取の少ない群を基準として、性別、年齢、喫煙、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%信頼区間を計算した。

感度分析として、対象者を愛媛に限定し、症例群167名、対照群662名で解析を行った。

### （倫理面への配慮）

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

## C．研究結果

### 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。

抗酸化物質摂取と潰瘍性大腸炎リスクとの

関連

ビタミンC摂取第一4分位に比較して、第四4分位では、潰瘍性大腸炎のリスクが有意に低下し、傾向性P値も有意であった（adjusted OR= 0.53, 95%CI: 0.36-0.79, P for trend = 0.01）。ビタミンE摂取は潰瘍性大腸炎と有意な関連を認めなかった。カロテン摂取第一4分位に比較して、第四4分位では、潰瘍性大腸炎のリスク上昇と有意に関連し、傾向性P値も有意であった（adjusted OR= 1.54, 95%CI: 1.06-2.23, P for trend = 0.01）。カロテン摂取は潰瘍性大腸炎リスクと有意な関連を認めなかった。レチノール摂取第一4分位に比較して、第四4分位では、潰瘍性大腸炎のリスクが有意に低下し、傾向性P値も有意であった（adjusted OR= 0.66, 95%CI: 0.46-0.96, P for trend = 0.0498）。クリプトキサンチン摂取は潰瘍性大腸炎リスクと有意な関連を認めなかった。

愛媛に限定した感度分析では、ビタミンC摂取との有意な負の関連及びカロテン摂取との有意な正の関連は認められた。レチノール摂取との負の関連はわずかながら有意ではなくなった。一方で、カロテン摂取と潰瘍性大腸炎リスクとの間に有意な正の関連を認めた。

## 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。両群とも愛媛に限定した感度分析を行うことで対応した。

#### 抗酸化物質摂取と潰瘍性大腸炎リスクとの関連

今回のビタミンC摂取と潰瘍性大腸炎リスクとの関連の結果は、イランにおける症例群62名、対照群124名の研究結果(J Res Med Sci. 2018; 23: 679)と一致している。本研究は当方の知る限り、世界で初めてレチノール摂取と潰瘍性大腸炎リスクとの予防的な関連を報告した。潰瘍性大腸炎患者でビタミンAサプリメントが臨床的な改善に有効であった(Complement Ther Med. 2018; 41: 215-219)。カロテン摂取と潰瘍性大腸炎リスクに関する報告はない。

本研究の長所は、一定の規模で症例対照研究を実施し、半定量食事摂取頻度調査票を用いて栄養素摂取の情報を得た。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、レチノール摂取と潰瘍性大腸炎リスクとの予防的な関連を明らかにした。今後は、ビタミンD、イソフラボン等の栄養や食品摂取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
  1. 三宅吉博. シンポジウム 20. 生活習慣と関節リウマチ(環境要因). シンポジスト. 関節リウマチの発症関連環境要因. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会(2019/04/17. 京都)

#### 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

小児期（10歳前後）の食習慣とクローン病発症の関連

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、小児期（10歳まで、10歳以降）の食習慣に着目し、クローン病発症との関連を検討した。

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）が一致する患者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。10歳までと10歳以降の食習慣に関する因子は、食事の仕方（よくかんで食べる）、朝食・ファーストフード（ハンバーガーなど）・牛乳・清涼飲料水・間食の摂取頻度とした。摂取頻度は、対照のおよその三分位でカテゴリー化した。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。

45施設から279人が登録され、241人から質問票の返送があった（回答率86%）。このうち、説明変数に欠損値がない者は222人、マッチング条件を維持できる者は166人（症例66、対照100）であった。

10歳までの食習慣において、清涼飲料水摂取頻度のORは、「飲まない」に比べて「月に6日以上飲む」では2.92（95%CI=1.07-7.96, p=0.036）と有意に上昇した。10歳以降の食習慣においても、清涼飲料水摂取頻度のORは、「飲まない、または月に3日まで飲む」に比べて「月に12日以上飲む」で4.01（1.31-12.2, 0.015）と有意に上昇した。10歳までと10歳以降の清涼飲料水摂取以外の食習慣因子は、クローン病発症と有意な関連を示さなかった。

#### A．研究目的

クローン病の有病率および罹患率は、南欧、アジア諸国、および発展途上国において低いとされていたが、近年、上昇傾向を認めている<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>。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。

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。

本研究では、小児期の食習慣に着目し、クローン病発症との関連について検討した。クローン病のリスク因子に関する系統的レビュー

ーでは、小児期の要因についての研究は少なかったが、衛生仮設や食事パターンを検討した報告があり、対象年齢は平均 8~13 歳であった<sup>5)</sup>。そこで、我々は、10 歳までと 10 歳以降の食習慣の情報を収集し、クローン病発症との関連を詳細に検討した。

## 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 ヶ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）が一致する患者 2 人とした。このうち 1 人は消化器科から、もう 1 人は他科（整形外科、眼科、総合診療科など）から選出した。除外基準は、現在、悪性新生物を有する者、現在、1 週間以上下痢・腹痛が続いている者、炎症性腸疾患（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は、クローン病のリスク因子に関する系統的レビュー<sup>5)</sup>に基づき作成した自記式質問票を用いて収集した。

小児期の食習慣は、10 歳までと 10 歳以降について別々に回答を得た。質問項目は、(1) 食事はよくかんで食べるほうだったか：かまわずに飲み込む/どちらでもない/よくかむ、(2) 朝食：摂取なし/あり、(3) ファーストフード（ハンバーガーなど）摂取：食べない/食べた（どれくらいの頻度だったか）、(4) 牛乳：飲まない/週に何杯/1 日に何杯、(5) 清涼飲料水：飲まない/週に何日/月に何日、(6) 間食：食べない/週に何日、とした。

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。BMI は、体重(kg)を身長<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)で割ることにより計算した。

### 3. 統計解析

各変数は以下のように定義した：虫垂炎既往は、クローン病診断から調査時までの期間

を考慮し、1 年以上前にかかった者を「あり」とした。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。飲酒習慣は、「現在あり」または「過去にあり（禁酒した）」を「あり」、喫煙習慣は、「現在あり」または「過去にあり（禁煙した）」を「あり」、教育歴は、高等学校卒業まで/短期大学卒業以上、とした。10 歳までと 10 歳以降のファーストフード（ハンバーガーなど）・牛乳・清涼飲料水・間食の摂取頻度は、対照のおよその三分位でカテゴリー化した。

調整変数は、特性比較で有意な差を示した因子、これまでの研究で関連報告がある因子（BMI、虫垂炎既往、IBD 家族歴、飲酒歴、喫煙歴、教育歴）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 10 歳前後の食習慣因子のオッズ比（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、大阪市立大学大学院医学研究科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 166 人（症例 66、対照 100）とした。

症例の特性を表 1 に示す。年齢の平均値（ $\pm$  SD）は、発病時 29.7（ $\pm$ 10.0）歳、確定診断時 29.4（ $\pm$ 10.6）歳、調査依頼時 29.9（ $\pm$ 10.5）歳であった。発病時年齢の情報が得られた 39 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 ヶ月（範囲：0-52.8 ヶ月）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 ヶ月（範囲：0-6 ヶ月）であった。病変範囲の情報が得られた 49 症例（74%）についてみると、小腸のみは、14 症例（29%）、大腸と小腸は、24 症例（49%）、大腸のみは、11 症例（22%）であった。腸管合併症は 35%、腸管外合

併症は 24%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。最も多く認められた消化器科疾患は肝疾患 (n = 20) であり、次いで、結腸疾患 (n = 13)、上部消化管疾患 (n = 12 月) であった。他科では、整形外科疾患 (n = 13) が最も多く、次いで、慢性腎疾患 (n = 7)、循環器 (n = 5) で、その他は 29 人であった。

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、虫垂炎既往がある者が多かった。その他の変数は、症例と対照で差はみられなかった。

10 歳までの食習慣とクローン病発症の関連を表 3 に示す。

清涼飲料水を「飲まない」に比べて、「月に 6 日以上飲む」者で Adjusted OR が有意に上昇した (OR=2.92, 95%CI=1.07- 7.96, p=0.036)。

食事の仕方が「よいかむ」 (OR=0.42, 95%CI= 0.15-1.17, p=0.097)、牛乳摂取が 1 日 1 杯未満に比べて「1 日 1 杯」の者 (OR=0.46, 95%CI= 0.19-1.14, p=0.094) で Adjusted OR の低下が見られたがいずれも有意には至らなかった。その他の食習慣因子は、いずれもクローン病発症と有意な関連を示さなかった。

10 歳以降の食習慣とクローン病発症の関連を表 4 に示す。

清涼飲料水を「飲まない、または月に 3 日まで飲む」に比べて、「月に 12 日以上飲む」者で Adjusted OR が有意に上昇した (OR=4.01, 95%CI= 1.31-12.2, p=0.015)。

ファーストフードを月に 1 日未満摂取する者に比べて、3 日以上摂取する者では Adjusted OR が上昇したが、有意には至らなかった (OR= 3.12, 95%CI= 0.90-10.8, p=0.073)。その他の食習慣因子は、いずれもクローン病発症と有意な関連を示さなかった。

#### D . 考察

本研究では、小児期 (10 歳前後) の清涼飲料水摂取がクローン病発症と有意な関連を示した。

清涼飲料水摂取とクローン病のリスクについて 16 編の疫学研究のメタ分析が行なわれ、清涼飲料水の高摂取は、クローン病と正の関連を示した<sup>6)</sup>。Russel MG らの症例対照研究では、症状が出る 5 年前の食習慣において、

週に 2 回以上のコーラ飲料摂取で OR が有意な上昇を示した (OR=2.2, 95%CI=1.5-3.1)<sup>7)</sup>。サウジアラビアでの小児を対象とした炎症性腸疾患と発症前の食事との関連検討では、炭酸飲料摂取のオッズ比が有意には至らなかったが上昇した (OR=2.07, 95%CI= 0.62-6.90)<sup>8)</sup>。しかし、甘味飲料摂取と関連が見られなかった報告もある<sup>9, 10)</sup>。本研究で見られた清涼飲料摂取との関連は、関連が示された研究と同様かもしれない。

小児を対象とした研究では、食事パターンとクローン病のリスクを検討した症例対照研究 (2 歳から 20 歳を対象) において、肉、脂肪、デザートの特徴とする Western 食事パターンでクローン病と正の関連を示し、野菜果物、オリーブオイル、魚、穀物、ナッツを特徴とする食事パターンで予防的な関連を示した<sup>11)</sup>。

本結果では、10 歳までに 1 日あたり 1 杯の牛乳摂取で有意には至らなかったが OR の低下が見られた。小児の環境曝露とその後のクローン病の発症との関連を検討した症例対照研究では 6~10 歳の間、未殺菌の牛乳を消費したことがない者でリスクが大幅に増加した。(OR=55.8, 95%CI=2.73-13.53)<sup>12)</sup>。我々の研究では、10 歳以降の牛乳摂取は、クローン病発症と関連を示さなかった。牛乳摂取についてはさらなる検討が必要である。

本結果では、10 歳以降にファーストフードを月に 1 日未満摂取する者に比べて、3 日以上摂取する者では有意には至らなかったが OR が上昇した。オーストラリアにおける症例対照研究では、診断前の頻繁なファーストフードの摂取で OR 上昇がみられた (OR= 2.26, 95%CI=1.76-4.33)<sup>13)</sup>。

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、小児期の食習慣の情報は、本人の思い出によるものであるため、誤分類の影響が考えられる。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 222 人 (症例

94、対照 128) 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、10歳以降の食習慣では、清涼飲料水を飲まないか月に3日まで飲む者に比べて、月に12日以上飲む者でORが有意に上昇した(2.15, 1.01-4.57)。10歳までの食習慣では、清涼飲料水摂取のORは、上昇したが有意には至らなかった。他の因子は、Conditional logistic modelと同様の結果であった。

#### 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、小児期(10歳前後)の食習慣とクローン病発症の関連を検討した。小児期の多い清涼飲料水摂取がクローン病発症と有意な関連を示した。

#### 謝辞

\* The Japanese Case-Control Study Group for Crohn's disease. に所属する研究者は以下のとおりである；本谷聡( JA 北海道厚生連札幌厚生病院 IBD センター)、櫻庭裕文( 弘前大学消化器血液内科学講座)、石黒陽( 国立病院機構弘前病院臨床研究部)、佐々木巖( 東北大学大学院医学系研究科病態学生体調節外科学)、鈴木健司( 新潟大学医歯学総合病院第三内科)、福田勝之( 聖路加国際病院消化器内科)、猿田雅之( 東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科)、篠崎大( 東京大学医科学研究所附属病院)、清水俊明( 順天堂大学医学部小児科学)、青柳陽( 順天堂大学医学部附属浦安病院小児科)、長堀正和、渡辺守( 東京医科歯科大学消化器病態学)、金井隆典( 慶応義塾大学医学部消化器内科)、飯塚文瑛( 東京女子医科大学消化器病センター)、渡邊聡明( 東京大学腫瘍外科・血管外科)、小林清典( 北里大学医学部消化器内科)、国崎玲子( 横浜市立大学附属市民総合医療センター)、杉田昭( 横浜市立市民病院外科)、鈴木康夫( 東邦大学医療センター佐倉病院内科)、石毛崇( 群馬大学大学院医学系研究科小児科)、三浦総一郎、穂苅量太( 防衛医科大学校内科)、花井洋行( 浜松南病院消化器

病・IBD センター)、後藤秀実、安藤貴文( 名古屋大学大学院医学研究科消化器内科学)、谷田諭史、城卓志、溝下勤( 名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学)、佐々木誠人( 愛知医科大学消化器内科)、北村和哉( 金沢大学附属病院消化器内科)、梅枝覚( 四日市羽津医療センター大腸肛門病・IBD センター)、藤山佳秀、安藤朗( 滋賀医科大学消化器内科)、山上博一( 大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学)、渡辺憲治( 大阪市立総合医療センター消化器内科)、清水誠治( JR 大阪鉄道病院消化器内科)、吉岡和彦( 関西医科大学香里病院外科)、北野厚生( 医療法人若弘会若草第一病院)、青松和輝( 泉大津市立病院消化器内科)、内藤裕二( 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学)、吉田優、大井充( 神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野)、松本豊之、福永健、飯室正樹( 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) 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.
  - 6) Yanhua Yang, Lili Xiang, Jianhua He. Beverage intake and risk of Crohn disease: A meta-analysis of 16 epidemiological studies. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(21): e15795.
  - 7) Russel MG, Engels LG, Muris JW, Limonard CB, Volovics A, Brummer RJ, Stockbrügger RW. 'Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998 Mar;10(3):243-9.
  - 8) El Mouzan MI, Al Mofarreh MA, Al Sarkhy AA, Assiri AM, Hamed YM. Pre-illness diet as risk factor in pediatric inflammatory bowel disease in Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol.* 2017; 23(5): 287-90.
  - 9) Racine A, Carbonnel F, Chan SS, Hart AR, Bueno-de-Mesquita HB, Oldenburg B, van Schaik FD, Tjønneland A, Olsen A, Dahm CC, Key T, Luben R, Khaw KT, Riboli E, Grip O, Lindgren S, Hallmans G, Karling P, Clavel-Chapelon F, Bergman MM, Boeing H, Kaaks R, Katzke VA, Palli D, Masala G, Jantchou P, Boutron-Ruault MC. Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPIC Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22(2): 345-54.
  - 10) Khalili H, Hakansson N, Chan SS, Ludvigsson JF, Olen O, Chan AT, Hart AR, Wolk A. No Association Between Consumption of Sweetened Beverages and Risk of Later-Onset Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17(1): 123-9.
  - 11) D'Souza S, Levy E, Mack D, Israel D, Lambrette P, Ghadirian P, Deslandres C, Morgan K, Seidman EG, Amre DK. Dietary patterns and risk for Crohn's disease in children. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14(3): 367-73.
  - 12) Basson A, Swart R, Jordaan E, Mazinu M, Watermeyer G. The association between childhood environmental exposures and the subsequent development of Crohn's disease in the Western Cape, South Africa. *PLoS One.* 2014; 9(12): e115492.
  - 13) Niewiadomski O, Studd C, Wilson J, Williams J, Hair C, Knight R, Prewett E, Dabkowski P, Alexander S, Allen B, Dowling D, Connell W, Desmond P, Bell S. Influence of food and lifestyle on the risk of developing inflammatory bowel disease. *Intern Med J.* 2016; 46(6): 669-76.
- F . 研究発表
- 1 . 論文発表
    - 1) Kondo K, Ohfuji S, Watanabe K, Yamagami H, Fukushima W, Ito K, Suzuki Y, Hirota Y; Japanese Case-Control Study Group for Crohn's disease. The association between environmental factors and the development of Crohn's disease with focusing on passive smoking: A multicenter case-control study in Japan. *PLoS One.* 2019; 14(6): e0216429.
  - 2 . 学会発表
    - 1) 近藤亨子、大藤さところ、福島若葉、伊藤一弥、廣田良夫. 日本人におけるクローン病発症の関連因子：10 歳前後の食習慣に着目して. 第 78 回日本公衆衛生学会総会、2019.10.24（高知）. *日本公衆衛生雑誌* 66(10): 310, 2019.
    - 2) 近藤亨子、大藤さところ、福島若葉、伊藤一弥、廣田良夫. アレルギー性疾患とクローン病発症の関連. 第 30 回日本疫学会学術総会、2020 年 2 月 22 日（京都）. *Supplement to Journal of Epidemiology* 30: 195, 2020

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（N=66）

	n (%) または平均値 (標準偏差), 中央値 [範囲]
性	
男性	45 (68)
女性	21 (32)
年齢 (歳)	
発病時 <sup>a</sup>	29.7 (10.0), 27.3 [14.8-49.9]
確定診断時 <sup>b</sup>	29.4 (10.6), 27.7 [14.5-50.2]
調査依頼時	29.9 (10.5), 28.0 [14.5-50.5]
期間 (ヵ月)	
発病～調査依頼 <sup>a</sup>	8.2 (11.5), 4.8 [0-52.8]
確定診断～調査依頼 <sup>b</sup>	1.4 (1.5), 1.2 [0-6.0]
病変範囲 <sup>c</sup>	
小腸のみ	14 (29)
小腸と大腸	24 (49)
大腸のみ	11 (22)
腸管合併症あり <sup>d</sup>	19 (35)
腸管外合併症あり <sup>d</sup>	13 (24)

<sup>a</sup> N=39, <sup>b</sup> N=61, <sup>c</sup> N=49, <sup>d</sup> N=55

表2．特性比較

	case (N=66)		control (N=100)		p value
	n	( % )	n	( % )	
性別					
男性	45	( 68 )	65	( 65 )	0.671 <sup>a</sup>
女性	21	( 32 )	35	( 35 )	
年齢					
< 20	14	( 21 )	22	( 22 )	0.932 <sup>a</sup>
20 - 29	23	( 35 )	36	( 36 )	
30 - 39	16	( 24 )	21	( 21 )	
≥40	13	( 20 )	21	( 21 )	
BMI					
<18.5	21	( 32 )	14	( 14 )	0.001 <sup>a</sup>
18.5-24.9	39	( 59 )	61	( 61 )	
≥25.0	6	( 9 )	25	( 25 )	
虫垂炎既往(1年以上前)					
なし	55	( 83 )	97	( 97 )	0.002 <sup>a</sup>
あり	11	( 17 )	3	( 3 )	
IBD家族歴					
なし	62	( 94 )	98	( 98 )	0.217 <sup>b</sup>
あり	4	( 6 )	2	( 2 )	
飲酒習慣					
なし	37	( 56 )	43	( 43 )	0.099 <sup>a</sup>
現在または過去にあり	29	( 44 )	57	( 57 )	
喫煙習慣					
なし	43	( 65 )	68	( 68 )	0.703 <sup>a</sup>
現在または過去にあり	23	( 35 )	32	( 32 )	
教育歴					
高卒まで	32	( 48 )	35	( 35 )	0.083 <sup>a</sup>
短期大学以上	34	( 52 )	65	( 65 )	

<sup>a</sup> Chi-square test, <sup>b</sup> Fisher's exact test

表3 . 10歳までの食習慣とクローン病発症の関連

	Case (N=66)		Control (N=100)		p value	Crude		Adjusted*			
	n	( % )	n	( % )		OR	( 95%CI )	p value	OR	( 95%CI )	p value
<b>食事の仕方</b>											
かまずにのみこむ	8	( 12 )	16	( 16 )	0.633	0.69	( 0.27-1.80 )	0.449	0.83	( 0.25-2.71 )	0.753
どちらでもない	41	( 62 )	55	( 55 )		1.00			1.00		
よいかむ	17	( 26 )	29	( 29 )		0.74	( 0.34-1.60 )	0.438	0.42	( 0.15-1.17 )	0.097
<b>朝食摂取</b>											
あり	63	( 95 )	99	( 99 )	0.302	1.00			1.00		
なし	3	( 5 )	1	( 1 )		4.37	( 0.44-43.1 )	0.206	13.4	( 0.44-410 )	0.138
<b>ファーストフード摂取</b>											
食べない	31	( 47 )	49	( 49 )	0.922	1.00			1.00		
1日まで/月	19	( 29 )	26	( 26 )		1.08	( 0.43-2.71 )	0.875	1.11	( 0.34-3.69 )	0.860
2日以上/月	16	( 24 )	25	( 25 )		1.03	( 0.43-2.47 )	0.941	1.34	( 0.44-4.04 )	0.607
							(Trend P=0.941)			(Trend P=0.601)	
<b>牛乳摂取</b>											
1杯未満/1日	27	( 41 )	31	( 31 )	0.186	1.00			1.00		
1杯/1日	28	( 42 )	47	( 47 )		0.64	( 0.32-1.30 )	0.219	0.46	( 0.19-1.14 )	0.094
2杯以上/1日	11	( 17 )	22	( 22 )		0.59	( 0.25-1.40 )	0.230	0.50	( 0.17-1.47 )	0.206
							(Trend P=0.176)			(Trend P=0.133)	
<b>清涼飲料水摂取</b>											
飲まない	25	( 38 )	39	( 39 )	0.478	1.00			1.00		
5日まで/月	10	( 15 )	23	( 23 )		0.62	( 0.25-1.56 )	0.311	0.67	( 0.23-1.96 )	0.460
6日以上/月	31	( 47 )	38	( 38 )		1.44	( 0.69-3.00 )	0.329	2.92	( 1.07-7.96 )	0.036
							(Trend P=0.392)			(Trend P=0.053)	
<b>間食摂取</b>											
2日まで/週	18	( 27 )	30	( 30 )	0.870	1.00			1.00		
3-6日/週	26	( 39 )	36	( 36 )		1.18	( 0.55-2.53 )	0.674	1.48	( 0.54-4.06 )	0.442
毎日	22	( 33 )	34	( 34 )		1.15	( 0.53-2.47 )	0.723	1.20	( 0.47-3.08 )	0.706
							(Trend P=0.722)			(Trend P=0.707)	

\* 調整因子：BMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒習慣、喫煙習慣、教育歴

表4 . 10歳以降の食習慣とクローン病発症の関連

	Case (N=66)		Control (N=100)		p value	Crude		Adjusted*	
	n ( % )	n ( % )	n ( % )	n ( % )		OR ( 95%CI )	p value	OR ( 95%CI )	p value
<b>食事の仕方</b>									
かまずにのみこむ	8 ( 12 )	21 ( 21 )				0.46 ( 0.17-1.25 )	0.129	0.56 ( 0.16-1.96 )	0.364
どちらでもない	40 ( 61 )	56 ( 56 )	0.327			1.00		1.00	
よくかむ	18 ( 27 )	23 ( 23 )				1.11 ( 0.53-2.32 )	0.787	0.999 ( 0.41-2.42 )	0.998
<b>朝食摂取</b>									
あり	60 ( 91 )	88 ( 88 )	0.555			1.00		1.00	
なし	6 ( 9 )	12 ( 12 )				0.65 ( 0.24-1.80 )	0.411	0.66 ( 0.20-2.20 )	0.495
<b>ファーストフード摂取</b>									
1日未満/月	7 ( 11 )	22 ( 22 )				1.00		1.00	
1-2日/月	29 ( 44 )	45 ( 45 )	0.036			1.96 ( 0.69-5.52 )	0.205	1.71 ( 0.48-6.13 )	0.413
3日以上/月	30 ( 45 )	33 ( 33 )				2.98 ( 1.07-8.35 )	0.037	3.12 ( 0.90-10.8 )	0.073
						(Trend P=0.036)		(Trend P=0.057)	
<b>牛乳摂取</b>									
飲まない	19 ( 29 )	23 ( 23 )				1.00		1.00	
1杯未満/1日	21 ( 32 )	34 ( 34 )	0.461			0.68 ( 0.29-1.58 )	0.367	0.88 ( 0.29-2.66 )	0.822
1杯以上/1日	26 ( 39 )	43 ( 43 )				0.67 ( 0.29-1.54 )	0.343	0.69 ( 0.25-1.91 )	0.474
						(Trend P=0.385)		(Trend P=0.442)	
<b>清涼飲料水摂取</b>									
3日まで/月	17 ( 26 )	31 ( 31 )				1.00		1.00	
4-11日/月	12 ( 18 )	31 ( 31 )	0.083			0.61 ( 0.23-1.64 )	0.327	0.61 ( 0.18-2.06 )	0.427
12日以上/月	37 ( 56 )	38 ( 38 )				1.81 ( 0.81-4.01 )	0.146	4.01 ( 1.31-12.2 )	0.015
						(Trend P=0.083)		(Trend P=0.006)	
<b>間食摂取</b>									
2日まで/週	12 ( 18 )	36 ( 36 )				1.00		1.00	
3-5日/週	26 ( 39 )	32 ( 32 )	0.027			2.00 ( 0.86-4.63 )	0.106	1.65 ( 0.58-4.69 )	0.345
6日以上/週	28 ( 42 )	32 ( 32 )				2.43 ( 1.07-5.53 )	0.035	1.80 ( 0.67-4.89 )	0.247
						(Trend P=0.038)		(Trend P=0.261)	

\* 調整因子 : BMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒習慣、喫煙習慣、教育歴

厚生労働科学研究費補助金（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

潰瘍性大腸炎の発生に対する脂肪酸摂取量との関連：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：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、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83人と対照128人を解析対象とした。1年前の脂肪酸の摂取量について多変量解析では、n6不飽和脂肪酸とn3不飽和脂肪酸の摂取比が5.2以上でORは有意に低下した(OR=0.26, 95%CI, 0.10-0.68)。

一方、高摂取でORが有意に上昇したのはドコサヘキサエン酸(DHA; OR=7.22, 95%CI, 2.09-24.95)とエイコサペンタエン酸(EPA; OR=6.91, 95%CI, 1.88-25.44)、ドコサペンタエン酸(DPA; OR=4.83, 95%CI, 1.56-14.95)であった。UCの発症に対して、n6不飽和脂肪酸とn3不飽和脂肪酸、とくにDHAやEPA、DPA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。

脂肪酸はn6不飽和脂肪酸、n3不飽和脂肪酸、飽和脂肪酸などに分類され、n6不飽和脂

肪酸は腸管に炎症作用を有し、n3不飽和脂肪酸は抗炎症作用を有するとされている。しかしこれらの報告の多くは欧米からであり、本邦と欧米における脂肪酸摂取量は著しく異なっている。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、食物中の脂肪酸に着目し、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か月前と1年前の食物中の脂肪酸の摂取量を調査した。解析には conditional 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、マッチングが保持できていた症例83人、対照128人を対象とした。

#### 1. 症例の特性

発病時年齢の中央値は41.4歳であった。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92%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96%であった。重症度分類では軽症と中等症が約80%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。脂肪酸の摂取量では、1年前のn6不飽和

脂肪酸とn3不飽和脂肪酸の摂取比（n6/n3比）は症例の方が低かった。また、ドコサヘキサエン酸（DHA）、エイコサペンタエン（EPA）、ドコサペンタエン酸（DPA）の摂取量は症例の方が多かった。

#### 3. 脂肪酸の摂取量とUC発症との関連（表2）

Conditional logistic regression model による検討では、1か月前のn6/n3比が5.16以上でUCに対するORが有意に低下した（OR=0.25, 95%CI, 0.09-0.69）。また1年前のn6/n3比が5.2以上でUCに対するORは有意に低下した（OR=0.26, 95%CI, 0.10-0.68）。一方、1か月前の高摂取によりORが有意に上昇したのは、DHA（OR=5.47, 95%CI 1.66-17.99）、EPA（OR=3.81, 95%CI 1.27-11.42）、DPA（OR=5.34, 95%CI 1.61-17.70）であった。また1年前の高摂取でもこれらのORは有意に上昇していた（DHA；OR=7.22, 95%CI, 2.09-24.95 EPA；OR=6.91, 95%CI, 1.88-25.44 DPA；OR=4.83, 95%CI, 1.56-14.95）。

また1年以内にUCと診断された症例56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。結果は同様であり、1年前のn6/n3比が5.2以上でORは有意に低下し（OR=0.16, 95%CI 0.034-0.74, P=0.02）、DHAの高摂取で有意にORは上昇した（OR=7.69, 95%CI 1.18-50.31, P=0.03）。

#### （表3）

また1年以内にUCと診断され、アンマッチのペアも含めた症例79人と対照171人について、unconditional logistic regression model により、1年前の脂肪酸の摂取量との関連を検討した。その結果、n6/n3比が5.13以上で、有意ではないもののORは低下した（OR=0.63 95%CI 0.28-1.41, P=0.26）。またDHAの高摂取では有意にORは上昇した（OR=3.20, 95%CI 1.27-8.07, P=0.01）。Conditional logistic regression model の結果と同様の傾向を示唆していた。

#### 4. 1年前における脂肪酸を含む食品摂取量とUC発症の関連（表4）

1年前における脂肪酸を含む食品の摂取では、魚類、肉類、卵類の高摂取はORを上昇させたが有意ではなかった。また乳製品や動物性油脂、植物性油脂、総食物繊維の高摂取は

ORを低下させたが、有意ではなかった。

(表5)

アンマッチのペアを含む分析でも同様の結果であり、UC発症と有意な関連を示した食品はなかった。

#### D. 考察

N6/n3不飽和脂肪酸の摂取比によってUCの発症リスクは低下し、逆にDHA、EPA、DPAの高摂取はUCの発症リスクを上昇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。92%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。

欧米ではn6不飽和脂肪酸の摂取量が多く、n6/n3の摂取比はアンバランスである(15~20:1)<sup>6)</sup>。欧米のコホート研究によると、n6/n3の摂取比が低いほど、UC発症が低下した<sup>7)</sup>。活動性のあるUC患者の大腸粘膜ではn6不飽和脂肪酸であるアラキドン酸の濃度が高く、逆にn3不飽和脂肪酸であるEPAの濃度は低く、n6/n3比は高くなっていった<sup>8)</sup>。動物実験でもn6/n3の摂取比を変えると大腸炎の改善に差がみられている<sup>9)</sup>。

本研究では1年前のn6/n3比の平均値は症例で4.5、対照では4.9である。近年、本邦でも食の欧米化が進んでいるが、本研究におけるn6/n3の摂取比は欧米と比較すると、まだバランスが保たれていると言える。またn6/n3比によってUC発症リスクが低下することは、プロスタグランジンE2(PGE2)が関与している可能性がある。PGE2は腸管の恒常性を維持し、腸管粘膜に保護的に作用する。一方、DHAやEPA、DPAといったn3不飽和脂肪酸はn6不飽和脂肪酸と拮抗し、PGE2を減少させる。腸管炎症がPGE2の減少によって起こった場合、n3不飽和脂肪酸はPGE2をさらに減少させ、腸管炎症を悪化させる。この場合、n3不飽和脂肪酸は抗炎症作用ではなく、炎症を増悪させる方向に働く<sup>10)</sup>。

本研究ではn6不飽和脂肪酸とn3不飽和脂肪酸の摂取量は、症例と対照で明らかな差はなかった。これは摂取した脂肪酸の絶対量よりもむしろ摂取量のバランス、つまりn6/n3比がUC発症に関与していることを示唆する。

またn3不飽和脂肪酸の中でも、DHA、EPA、DPAの高摂取はUC発症リスクを上昇させた。これまでDHAやEPAはUC発症リスクを低下させる報告が多いが、腸管においてn3不

飽和脂肪酸は、腸粘膜に保護作用のあるPGE2やアディポネクチンを抑制して、腸管炎症を悪化させる場合もあることが報告されている<sup>11)</sup>。本邦におけるn3不飽和脂肪酸の摂取量は成人男子だと1日あたり2.0-2.4gが推奨されている<sup>12)</sup>。本症例では1年前(UC発症前)の1日あたりの摂取量は、高摂取群で中央値が3.1gであり、推奨量を超えていた。欧米のようにn3不飽和脂肪酸の摂取量が少ないと、n3不飽和脂肪酸は腸管炎症を予防するのかもしれないが、本症例のようにn3不飽和脂肪酸の摂取量が多いと、腸管炎症を予防しないのかもしれない。したがって、n3不飽和脂肪酸とUC発症の関係はJもしくはU字型である可能性がある。DHAやEPAといったn3不飽和脂肪酸が腸管炎症を抑制するのか、それとも悪化させるのかどうかは、n6不飽和脂肪酸とのバランスに左右されるのかもしれない。

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92%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。

また本研究では、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による検討を優先させた。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62%であり、サンプルサイズの減少により検出できなかったリスク因子があるかもしれない。

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の診断前に下痢などの症状に対して脂肪酸の摂取を控えていたかもしれない。

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。DHAやEPAは一般的には腸炎に予防的と思われるが、これら的高摂取によってUC発症リスクは増加しており、予想外の結果であった。よってrecall biasの影響は無視できると考える。またトランス脂肪酸は腸管炎症を惹起すると言われているが<sup>13)</sup>、本研究で使用したDHQの解析項目にトランス脂肪酸は含まれておらず、正確な摂取量が測定できないため、UCとの関連は不明である。

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。



## 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、食物中の脂肪酸と UC 発症との関連について検討した。UC の発症リスクは、n6/n3 不飽和脂肪酸の摂取比によって減少し、DHA、EPA、DPA の高摂取で増加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

*Inflammatory Bowel Disease* に投稿中

### 2 . 学会発表

現時点では予定なし

## 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. 症例(N= 83)と対照(N= 128)の特性比較

変数		Cases n (%)	Control n (%)	P*
年齢 (歳)	<20	5(6)	5(4)	0.99
	20-29	12(15)	20(16)	
	30-39	21(25)	34(26)	
	40-49	24(29)	36(28)	
	50-59	6(7)	10(8)	
	≥60	15(18)	23(18)	
性別	男性	46(55)	69(54)	0.83
	女性	37(45)	59(46)	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	<21.0	45(54)	43(33)	<0.01
	21.0-23.5	23(28)	42(33)	
	≥23.6	15(18)	43(33)	
潰瘍性大腸炎家族歴	Present	6(7)	5(4)	0.35
虫垂炎既往	Present	5(6)	20(16)	0.048
喫煙習慣	Never	44(53)	72(56)	<0.01
	Ever	32(39)	26(20)	
	Current	7(8)	30(24)	
飲酒習慣	Never	24(29)	47(36)	<0.01
	Ever	29(35)	18(14)	
	Current	30(36)	63(50)	
1か月前の食事中の摂取量 †				
総エネルギー量(kJ)	Median (IQR)	8168.3(6768.4-9792.0)	8158.1(6776.1-9645.7)	0.79
総脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	24.2(7.0)	25.9(7.3)	0.09
飽和脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	7.4(2.5)	8.3(2.3)	0.01
一価不飽和脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	9.9(3.2)	10.7(3.5)	0.12
多価不飽和脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	6.6(1.9)	6.6(2.1)	0.81
n6不飽和脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	5.4(1.6)	5.5(1.7)	0.48
n3不飽和脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	1.3(0.43)	1.2(0.48)	0.16
n6/n3 不飽和脂肪酸比	Mean (SD)	4.4(1.1)	4.9(1.1)	<0.01
コレステロール (mg/4184 kJ)	Mean (SD)	171.1(71.1)	153.8(62.6)	0.06
オレイン酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	9.0(3.1)	9.9(3.4)	0.06
リノール酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	5.2(1.6)	5.4(1.7)	0.45
アラキドン酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	0.080(0.03)	0.071(0.027)	0.03
リノレン酸 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	0.78(0.57-0.99)	0.83(0.68-0.96)	0.46
DHA (g/4184 kJ)	Median (IQR)	0.21(0.14-0.31)	0.15(0.10-0.22)	<0.01
EPA (g/4184 kJ)	Median (IQR)	0.12(0.073-0.18)	0.09(0.05-0.14)	<0.01
DPA (g/4184 kJ)	Median (IQR)	0.037(0.026-0.056)	0.029(0.021-0.041)	<0.01

表 1. (続)

変数		Cases n (%)	Control n (%)	P*
1年前の食事での摂取量 †				
総エネルギー量(kJ)	Median (IQR)	8173.2(7100.5-10503.1)	8036.4(6862.7-9652.0)	0.52
総脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	24.7(6.7)	25.9(7.0)	0.20
飽和脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	7.8(2.3)	8.3(2.3)	0.07
一価不飽和脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	10.2(3.1)	10.7(3.4)	0.25
多価不飽和脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	6.5(1.7)	6.6(2.0)	0.73
n6不飽和脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	5.4(1.47)	5.5(1.69)	0.48
n3不飽和脂肪酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	1.25(0.41)	1.19(0.47)	0.33
n6/n3 不飽和脂肪酸比	Mean (SD)	4.5(1.1)	4.9(1.1)	<0.01
コレステロール (mg/4184 kJ)	Mean (SD)	163.5(66.9)	154.0(61.3)	0.29
オレイン酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	9.3(2.9)	9.9(3.3)	0.14
リノール酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	5.2(1.4)	5.4(1.7)	0.45
アラキドン酸 (g/4184 kJ)	Mean (SD)	0.077(0.03)	0.071(0.025)	0.17
リノレン酸 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	0.78(0.57-0.98)	0.82(0.69-0.95)	0.43
DHA (g/4184 kJ)	Median (IQR)	0.19(0.14-0.29)	0.15(0.09-0.22)	<0.01
EPA (g/4184 kJ)	Median (IQR)	0.11(0.074-0.17)	0.09(0.05-0.13)	<0.01
DPA (g/4184 kJ)	Median (IQR)	0.034(0.025-0.050)	0.029(0.021-0.038)	<0.01
1か月前の食品摂取量 †				
魚類 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	34.8(22.1-52.2)	28.2(18.5-40.5)	0.014
肉類 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	32.5(20.0-42.7)	34.2(22.7-52.6)	0.21
卵類 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	18.5(9.4-28.3)	12.1(5.0-23.6)	0.014
乳製品 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	29.7(7.2-81.7)	46.5(12.0-102.3)	0.03
動物性油脂 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	0.088(0.00-0.47)	0.00(0.00-0.37)	0.36
植物性油脂 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	8.5(6.0-12.1)	10.0(7.2-12.4)	0.11
総食物繊維 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	5.5(4.7-6.7)	5.6(4.3-7.1)	0.97
1年前の食品摂取量 †				
魚類 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	34.0(21.1-51.4)	28.1(18.2-39.7)	0.02
肉類 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	35.1(21.4-49.5)	35.0(24.8-51.8)	0.86
卵類 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	16.1(5.3-27.2)	12.8(5.4-24.6)	0.20
乳製品 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	37.2(7.3-84.7)	46.5(12.0-102.3)	0.06
動物性油脂 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	0.088(0.00-0.49)	0.00(0.00-0.37)	0.33
植物性油脂 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	8.9(6.0-12.4)	10.0(7.2-12.6)	0.19
総食物繊維 (g/4184 kJ)	Median (IQR)	5.3(4.7-6.6)	5.7(4.3-7.0)	0.74

\* スチューデントのt検定, Wilcoxon rank-sum test,  $\chi^2$  検定またはFisher's exact test

† 密度法によるエネルギー補正後の摂取量

表 2. 脂肪酸の摂取量と潰瘍性大腸炎発生との関連：Conditional logistic regression model

変数		1か月前			P for trend	1年前			P for trend
		Tertile				Tertile			
		1(lowest)	2	3(highest)		1(lowest)	2	3(highest)	
総脂肪酸	Daily intake(g/4184kJ) †	<24.3	24.3-29.0	29.1+		<24.4	24.4-28.74	28.75+	
	No. case/controls	42/43	24/42	17/43		40/43	24/42	19/43	
	Multivariate OR (95%CI) ‡	1	1.01(0.38-2.72)	0.81(0.30-2.25)	0.66	1	0.82(0.31-2.16)	0.78(0.31-1.96)	0.6
飽和脂肪酸	Daily intake(g/4184kJ) †	<7.5	7.5-9.61	9.62+		<7.60	7.60-9.54	9.55+	
	No. case/controls	40/43	30/42	13/43		40/43	28/42	15/43	
	Multivariate OR (95%CI) ‡	1	1.54(0.58-4.09)	0.76(0.27-2.14)	0.61	1	1.45(0.56-3.74)	0.62(0.24-1.64)	0.37
一価飽和脂肪酸	Daily intake(g/4184kJ) †	<9.55	9.55-11.9	12.0+		<9.58	9.58-11.6	11.7+	
	No. case/controls	37/43	24/42	22/43		35/43	25/42	23/43	
	Multivariate OR (95%CI) ‡	1	1.12(0.46-2.73)	1.06(0.41-2.70)	0.89	1	1.05(0.40-2.75)	0.88(0.36-2.15)	0.76
不飽和脂肪酸	Daily intake(g/4184kJ) †	<6.05	6.05-7.26	7.27+		<6.05	6.05-7.038	7.039+	
	No. case/controls	34/43	19/42	30/43		33/43	18/42	32/43	
	Multivariate OR (95%CI) ‡	1	0.60(0.24-1.49)	1.28(0.50-3.23)	0.76	1	0.55 (0.19-1.59)	1.16(0.47-2.88)	0.80
n6不飽和脂肪酸	Daily intake(g/4184kJ) †	<5.1	5.1-6.16	6.17+		<5.138	5.138-6.034	6.035+	
	No. case/controls	37/43	23/42	23/43		37/43	24/42	22/43	
	Multivariate OR (95%CI) ‡	1	0.70(0.29-1.66)	0.78(0.30-2.03)	0.55	1	0.60(0.24-1.52)	0.70(0.27-1.77)	0.39
n3不飽和脂肪酸	Daily intake(g/4184kJ) †	<0.99	0.99-1.347	1.348+		<0.98	0.98-1.323	1.324+	
	No. case/controls	21/43	27/42	35/43		24/43	28/42	31/43	
	Multivariate OR (95%CI) ‡	1	1.04(0.41-2.65)	1.60(0.63-4.06)	0.32	1	1.01(0.40-2.57)	1.41(0.57-3.47)	0.45

表 2.(続)

変数		1か月				1年前			
		Tertile				Tertile			
		1(lowest)	2	3(highest)	P for trend	1(lowest)	2	3(highest)	P for trend
n6/n3不飽和脂肪酸比	Daily intake	<4.521	4.521-5.15	5.16+		<4.6	4.6-5.19	5.2+	
	No. case/controls	46/43	19/42	18/43		44/43	18/42	21/43	
	Multivariate OR (95%CI) ‡	1	0.32(0.12-0.88)	0.25(0.09-0.69)	<0.01	1	0.28(0.10-0.79)	0.26(0.10-0.68)	<0.01
コレステロール	Daily intake(mg/4184kJ) †	<130.6	130.6-174.9	175.0+		<128.6	128.6-175.1	175.2+	
	No. case/controls	24/43	23/42	36/43		27/43	23/42	33/43	
	Multivariate OR (95%CI) ‡	1	1.62(0.60-4.38)	1.92(0.79-4.63)	0.16	1	1.40(0.54-3.65)	1.58(0.65-3.84)	0.32
オレイン酸	Daily intake(g/4184kJ) †	<8.94	8.94-11.084	11.085+		<9.13	9.13-10.985	10.986+	
	No. case/controls	41/43	23/42	19/43		40/43	23/42	20/43	
	Multivariate OR (95%CI) ‡	1	0.98(0.41-2.35)	0.86(0.34-2.15)	0.75	1	0.98(0.53-1.84)	0.70(0.36-1.36)	0.55
リノール酸	Daily intake(g/4184kJ) †	<4.97	4.97-5.975	5.976+		<5.03	5.03-5.85	5.86+	
	No. case/controls	38/43	22/42	23/43		38/43	23/42	22/43	
	Multivariate OR (95%CI) ‡	1	0.64(0.27-1.52)	0.76(0.30-1.96)	0.49	1	0.58(0.23-1.46)	0.70(0.27-1.81)	0.39
アラキドン酸	Daily intake(g/4184kJ) †	<0.0625	0.0625-0.0826	0.0827+		<0.06307	0.06307-0.080	0.081+	
	No. case/controls	24/43	20/42	39/43		29/43	18/42	36/43	
	Multivariate OR (95%CI) ‡	1	1.41(0.53-3.72)	2.37(0.96-5.81)	0.056	1	0.99(0.38-2.59)	1.95(0.79-4.81)	0.13
リノレン酸	Daily intake(g/4184kJ) †	<0.734	0.734-0.904	0.905+		<0.734	0.734-0.882	0.883+	
	No. case/controls	36/43	18/42	29/43		35/43	19/42	29/43	
	Multivariate OR (95%CI) ‡	1	0.41(0.15-1.12)	1.01(0.40-2.55)	0.92	1	0.46(0.17-1.27)	0.97(0.40-2.37)	0.90

表 2. (続)

変数		During the preceding 1 month				The preceding 1 year			
		Tertile			P for trend	Tertile			P for trend
		1(lowest)	2	3(highest)		1(lowest)	2	3(highest)	
DHA	Daily intake(g/4184kJ)	<0.114	0.114-0.2053	0.2054+		<0.1173	0.1173-0.186	0.187+	
	No. case/controls	10/43	31/42	42/43		10/43	31/42	42/43	
	Multivariate OR (95%CI)	1	5.10(1.51-17.21)	5.47(1.66-17.99)	<0.01	1	5.28(1.41-19.80)	7.22(2.09-24.95)	<0.01
EPA	Daily intake(g/4184kJ)	<0.065	0.065-0.1178	0.1179+		<0.065	0.065-0.1133	0.1134+	
	No. case/controls	15/43	25/42	43/43		13/43	33/42	37/43	
	Multivariate OR (95%CI)	1	3.02(0.93-9.84)	3.81(1.27-11.42)	0.021	1	6.36(1.60-25.20)	6.91(1.88-25.44)	<0.01
DPA	Daily intake(g/4184kJ)	<0.023	0.023-0.0359	0.036+		<0.0228	0.0228-0.0348	0.0349+	
	No. case/controls	16/43	24/42	43/43		17/43	27/42	39/43	
	Multivariate OR (95%CI)	1	2.26(0.79-6.43)	5.34(1.61-17.70)	<0.01	1	2.38(0.80-7.06)	4.83(1.56-14.95)	<0.01

†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。

‡BMI(三分位)、UC家族歴、虫垂炎既往、喫煙歴、飲酒歴で調整

表 3. 1年前の脂肪酸の摂取量と潰瘍性大腸炎発生との関連：Unconditional logistic regression model

変数	1年前				
	Tertile			P for trend	
	1(lowest)	2	3(highest)		
n-6/n-3 不飽和脂肪酸比	Daily intake	<4.5	4.5-5.13	5.13+	
	No. case/controls	36/57	22/57	21/57	
	Multivariate OR (95% CI) ‡	1	0.62(0.28-1.38)	0.63(0.28-1.41)	0.27
DHA	Daily intake(g/4184kJ)	<0.119	0.119-0.202	0.202+	
	No. case/controls	9/57	37/57	33/57	
	Multivariate OR (95% CI)	1	3.74(1.51-9.26)	3.20(1.27-8.07)	0.025
EPA	Daily intake(g/4184kJ)	<0.069	0.069-0.1178	0.1178+	
	No. case/controls	13/57	31/57	35/57	
	Multivariate OR (95% CI)	1	2.29(0.98-5.35)	2.53(1.07-6.01)	0.043
DPA	Daily intake(g/4184kJ)	<0.0232	0.0232-0.0366	0.0366+	
	No. case/controls	17/57	31/57	31/57	
	Multivariate OR (95% CI)	1	2.15(0.95-4.86)	1.99(0.85-4.64)	0.13

†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 4. 1年前の脂肪酸を含む食品の摂取量と潰瘍性大腸炎発生との関連：Conditional logistic regression model

Variables		Tertile			P for trend
		1(lowest)	2	3(highest)	
魚類	Daily intake(g/4184kJ) <sup>†</sup>	<21.92	21.92-35.4	35.5+	
	No. case/controls	21/43	26/42	36/43	
	Multivariate OR (95%CI) <sup>‡</sup>	1	1.60(0.72-3.52)	1.32(0.59-2.91)	0.68
肉類	Daily intake(g/4184kJ) <sup>†</sup>	<27.7	27.7-41.9	42.0+	
	No. case/controls	30/43	23/42	30/43	
	Multivariate OR (95%CI) <sup>‡</sup>	1	0.81(0.37-1.81)	1.26(0.58-2.72)	0.50
卵類	Daily intake(g/4184kJ) <sup>†</sup>	<7.337	7.337-20.79	20.8+	
	No. case/controls	22/43	28/42	33/43	
	Multivariate OR (95%CI) <sup>‡</sup>	1	1.00(0.45-2.21)	1.50(0.71-3.18)	0.35
乳製品	Daily intake(g/4184kJ) <sup>†</sup>	<26.2	26.2-78.7	78.8+	
	No. case/controls	39/43	21/42	23/43	
	Multivariate OR (95%CI) <sup>‡</sup>	1	0.51(0.23-1.12)	0.70(0.33-1.49)	0.86
動物性油脂	Daily intake(g/4184kJ) <sup>†</sup>	0.0-0.052	0.053-0.539	0.54+	
	No. case/controls	41/75	26/27	16/26	
	Multivariate OR (95%CI) <sup>‡</sup>	1	1.28(0.59-2.74)	0.81(0.36-1.79)	0.28
植物性油脂	Daily intake(g/4184kJ) <sup>†</sup>	<8.48	8.48-11.87	11.88+	
	No. case/controls	38/43	22/42	23/43	
	Multivariate OR (95%CI) <sup>‡</sup>	1	0.80(0.37-1.72)	0.84(0.40-1.77)	0.70
総食物繊維	Daily intake(g/4184kJ) <sup>†</sup>	<4.75	4.75-6.65	6.66+	
	No. case/controls	24/43	39/42	20/43	
	Multivariate OR (95%CI) <sup>‡</sup>	1	1.65(0.64-4.27)	0.84(0.28-2.60)	0.73

<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>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年前の脂肪酸を含む食品の摂取量と潰瘍性大腸炎発生との関連：Unconditional logistic regression model

Variables		Tertile			P for trend
		1(lowest)	2	3(highest)	
魚類	Daily intake(g/4184kJ) <sup>†</sup>	<22.42	22.42-36.9	37.0+	
	No. case/controls	22/57	26/57	31/57	
	Multivariate OR (95%CI) <sup>‡</sup>	1	1.60(0.72-3.52)	1.32(0.59-2.91)	0.47
肉類	Daily intake(g/4184kJ) <sup>†</sup>	<27.0	27.0-41.9	42.0+	
	No. case/controls	27/57	21/57	31/57	
	Multivariate OR (95%CI) <sup>‡</sup>	1	0.81(0.37-1.81)	1.26(0.58-2.72)	0.54
卵類	Daily intake(g/4184kJ) <sup>†</sup>	<7.3	7.3-20.49	20.5+	
	No. case/controls	24/57	24/57	31/57	
	Multivariate OR (95%CI) <sup>‡</sup>	1	1.00(0.45-2.21)	1.50(0.71-3.18)	0.27
乳製品	Daily intake(g/4184kJ) <sup>†</sup>	<25.9	25.9-75.5	75.6+	
	No. case/controls	34/57	21/57	24/57	
	Multivariate OR (95%CI) <sup>‡</sup>	1	0.51(0.23-1.12)	0.70(0.33-1.49)	0.32
動物性油脂	Daily intake(g/4184kJ) <sup>†</sup>	<0.053	0.053-0.539	0.54+	
	No. case/controls	45/92	20/39	14/40	
	Multivariate OR (95%CI) <sup>‡</sup>	1	1.28(0.59-2.74)	0.81(0.36-1.79)	0.73
植物性油脂	Daily intake(g/4184kJ) <sup>†</sup>	<8.33	8.33-11.73	11.74+	
	No. case/controls	35/57	21/57	23/57	
	Multivariate OR (95%CI) <sup>‡</sup>	1	0.80(0.37-1.72)	0.84(0.40-1.77)	0.64
総食物繊維	Daily intake(g/4184kJ) <sup>†</sup>	<4.70	4.70-6.49	6.50+	
	No. case/controls	17/57	43/57	19/57	
	Multivariate OR (95%CI) <sup>‡</sup>	1	2.81(1.22-6.51)	1.38(0.53-3.65)	0.62

<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、飲酒歴で調整

## 参考文献

- 1) Morita N, Toki S, Hirohashi T, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan: nationwide epidemiological during the year 1991. *J Gastroenterol.* 1995; 30: 1-4.
- 2) Japan Intractable Diseases Information Center (2018). The number of ulcerative colitis patients authorized to receive financial aid by prefectural governments in Japan from 1975 to 2016. (Accessed November 11, 2018 at <http://www.nanbyou.or.jp/entry/62>)
- 3) Fuyuno Y, Yamazaki K, Takahashi A, et al. Genetic characteristics of inflammatory bowel disease in a Japanese population. *J Gastroenterol.* 2016; 51(7): 672-81.
- 4) Ng SC, Tang W, Leong RW, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut.* 2015; 64: 1063-1071.
- 5) Aniwaniwan S, Tremaine WJ, Raffals LE, Kane SV, Loftus Jr EV. Antibiotic Use and New-Onset Inflammatory Bowel Disease in Olmsted county, Minnesota: A Population-Based Case-Control Study. *J Crohns Colitis.* 2018; 12: 137-144.
- 6) Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed. Pharmacother.* 2002; 56: 365-379.
- 7) John S, Luben R, Shrestha SS, Welch A, Khaw KT, Hart AR. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis: a UK prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 22: 602-6.
- 8) Uchiyama K, Nakamura M, Odahara S, Koido S, Katahira K, Shiraishi H, Ohkusa T, Fujise K, Tajiri H. N-3 polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16: 1696-707.
- 9) KVK Reddy, KA Naidu. Maternal and neonatal dietary intake of balanced n-6/n-3 fatty acids modulates experimental colitis in young adult rats. *Eur J Nutr.* 2016; 55: 1875-1890.
- 10) Ueda T, Hokari R, Higashiyama M, et al. Beneficial effect of an omega-6 PUFA-rich diet in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal damage in the murine small intestine. *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 177-186.
- 11) Matsunaga H, Hokari R, Kurihara C, et al. Omega-3 fatty acids exacerbate DSS-induced colitis through decreased adiponectin in colonic subepithelial myofibroblasts. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 1348-57. doi: 10.1002/ibd.20491.
- 12) Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries in Japan. (Accessed October 8, 2019 at <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000042631.pdf>)
- 13) Okada Y, Tsuzuki Y, Sato H, et al. Trans fatty acids exacerbate dextran sodium sulphate-induced colitis by promoting the up-regulation of macrophage-derived proinflammatory cytokines involved in T helper 17 cell polarization. *Clin Exp Immunol.* 2013; 174: 459-71.

「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 2019 年度進捗状況について ～

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（運動失調症政策班）」への研究協力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。2016年11月より患者登録が開始され、2019年10月25日時点までで1,278例（男性668例、女性610例）が登録されている。そのうちゲノムDNA761検体が解析済みで、339検体で既知の遺伝型が確認され、SCA31、SCA6、MJDの割合が高い結果となっている。

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、現在研究班において特発性小脳失調症（idiopathic cerebellar ataxia, IDCA）の自然歴研究がスタートし、J-CAT登録症例からも対象に組み込まれることになっており、予後解明としての研究手法やデータ分析上の注意点などの助言等の協力を行っている。

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）」では、2019年度はJ-CAT登録症例データを活用する自然歴研究もスタートしていることから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。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、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。

疫学リエゾンとしては、2015年より運動失調症政策班に参画し、特に自然歴研究におけるデータ収集上の課題についての情報提供や分析方法の提案などの支援を行っている。

（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「人を対象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。

疫学リエゾンとしての参画・支援に関しては特に倫理的な問題は発生しない。

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。2019年10月25日時点までで1,278例（男性668例、

女性 610 例) が登録されている。そのうちゲノム DNA761 検体が解析済みで、422 検体 (55.5%) が既知の遺伝型は陰性、339 検体 (44.5%) で既知の遺伝型が確認されている。339 検体の遺伝型の内訳としては、SCA31 が 32.7% (761 検体中の 14.6%)、SCA6 が 30.4% (13.5%)、MJD が 20.4% (9.1%)、DRPLA が 6.8% (3.0%) の順に多く、Unknown が 57.9% となっていた。

脊髄小脳変性症の 3 分の 2 は孤発性であり、孤発性のうちの 65% は多系統萎縮症で、残り 35% は小脳症状のみの臨床診断で皮質小脳萎縮症 (CCA) と診断されていた。CCA には一部初期の多系統萎縮症や家族歴の明らかでない SCA6 や SCA31、橋本脳症の小脳型などが含まれている可能性を考えると、孤発性の 12-17% が純粋な孤発性 CCA であると考えられている。近年、本臨床像を特発性小脳失調症 (idiopathic cerebellar ataxia: IDCA) と呼び、本研究班において診断基準案が策定されている。必須項目と除外項目からなり、必須項目全てと除外項目全てを満たすものを probable、必須項目全てと除外項目の一部を満たす者を possible と判定する基準である。今年度運動失調症政策班において、この診断基準に基づく IDCA の頻度や臨床像、自然歴を明らかにする研究が立案されスタートした。

#### D. 考察

J-CAT における登録症例は 2016 年より開始され、脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018<sup>1)</sup> の発刊により遺伝子型未診断例の診断確定が J-CAT に登録することで可能と広く周知されたこともあり、2019 年まで累積登録症例は順調に増加してきている。全国規模で脊髄小脳変性症の診断精度向上への貢献をしており、診断確定例の臨床情報の蓄積、診断未確定例のリソースも集積されている。今後の J-CAT 活用の可能性として、前向き自然歴調査、新規病因遺伝子探索研究が検討されている。

IDCA のレジストリと自然歴研究が立案されスタートした。新しい基準においては既知の遺伝型を除外することとなっており、現状は全ての医療機関において遺伝型の確定ができる訳ではなく、正確な診断が行われた症例を効率良く登録することは難しいと考えられるが、J-CAT においては既知の遺伝型の判定を行うことができるため、J-CAT 登録例から

IDCA の抽出が可能となる。一方で、がん登録の際の stage migration と同様の考え方で、これまで臨床診断で孤発性 CCA と判断していた病態の予後と比較して、より精度高く診断された IDCA との予後は異なる可能性があり、診断精度の向上に伴う見かけ上の予後改善効果などが見られる可能性も考えられることから、結果の判断には注意が必要である。自然歴研究を行う上では、多施設から登録された J-CAT 症例において運動失調評価スケールである SARA score を定期的に測定する必要があるが、欠測値が発生する可能性も十分考えられる。アウトカムデータの収集において欠損が発生しにくくなるような工夫ともし発生した場合でも欠測値を補完する統計手法などの応用も必要になる可能性が考えられた。

#### E. 結論

J-CAT の登録症例は順調に増加しており、登録症例を対象とする自然歴研究も開始され、研究プラットフォームとしての意義も大きい。疫学リエゾンとして支援を行うことで、今後の研究のさらなる発展が期待できると考えられる。

#### 参考文献

1) 「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

#### 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

厚生労働科学研究費補助金（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（琉球大学大学院医学研究科衛生学・公衆衛生学講座）  
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、既存データの解析を支援した。

A．研究目的

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

B．研究方法

「びまん性肺疾患に関する調査研究」班（以下、臨床班）の班会議に出席した。臨床班内の4つの分科会が取り扱う稀少難治性びまん性肺疾患、難治性気道疾患、特発性間質性肺炎、サルコイドーシスに関する情報を収集した。特に、特発性間質性肺炎分科会の疫学調査・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

2020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。

北海道での特発性間質性肺炎患者予後調査<sup>1)</sup>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に掲げ、同データの解析を進めた。

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、臨床調

査個人票利用を中心に関係諸機関の間で検討が重ねられてきた。しかし、難病データベース化されていない臨床調査個人票情報の利用が不可であり、国提供の難病データベース化の始動を待つ必要があるものの、そのデータは匿名であるため、前回と同様の疫学調査は不可能と考えられ、断念することになった。

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において、改善が望まれる課題を見出した。

#### D . 引用文献

- 1) Natsuzaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M, Bando M, Sugiyama Y, Takahashi H. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 773-779.
- 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（琉球大学衛生学・公衆衛生学）  
吉良潤一（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）  
中村優理（国際医療福祉大学・福岡中央病院脳神経内科）  
新野正明（北海道医療センター臨床研究部）  
越智博文（愛媛大学脳神経内科・老年医学）  
中島一郎（東北医科薬科大学老年神経内科学）  
河内 泉（新潟大学脳神経内科学・総合医学教育センター）  
中原 仁（慶應義塾大学神経内科）  
中辻裕司（富山大学脳神経内科）  
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、実施主体である臨床家と意見交換しながら、全国臨床疫学調査を実施し、データを収集した。

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、ピ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しながら、調査を実施し、データを収集する。（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

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た。以下に概略を記す。調査対象診療科を脳神経内科・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した。対象医療機関の各科にあてに調査票を送付した。同じ医療機関の2つの科（例．脳神経内科と眼科）での同一症例の重複報告疑いは事務局で対処した。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った。

2018年12月から調査票の送付を開始した患者数推計のための一次調査の回収率は60.1%( /対象医療機関・科)、2019年2月から一次調査で患者ありと回答した医療機関を対象にした患者情報収集のための二次調査の回収率は53.2%( /一次調査の患者)であった。これらは前回の一次調査回収率55.9%( /対象医療機関・科)、二次調査回収率39.3%( /一次調査の患者)を上回るものであった。

良好な回収率を得た最も大きな理由は、臨床家による未回答医療機関への再度の依頼であると考えられるが、対象診療科を必要最小限に絞ったこと、学術的価値を確保しつつ調査票の軽量化を図ったことを中心に高回収率の実現可能性を重視して調査方法を考案したことも少なからず寄与した可能性はある。

その他に、2020年1月の臨床班の班会議に出席し、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。



## 難病の全国疫学調査に適用される倫理指針

研究協力者：阿江 竜介（自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学部門）  
研究協力者：牧野 伸子（自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学部門）  
研究協力者：松原 優里（自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学部門）  
研究協力者：小佐見光樹（自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学部門）  
研究代表者：中村 好一（自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学部門）

### 要旨

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

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

### A．背景と目的

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

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

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

### B．概要

研究倫理面での不安や疑問を抱える協力機関は少なくない。それが理由で調査への協力を

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

### C．研究発表

- 1．論文発表  
なし
- 2．学会発表  
なし

### D．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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

## 難病疫学研究の課題と対応策

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：

3年間の疫学研究を進める中で取り上げた、あるいは表面化した課題を整理し、これらに対する対応策を検討した。

3年間の難病疫学研究を通じて、難病の疫学研究を進めていくに当たってのいくいつかの課題に遭遇した。本報告書ではこれらを整理し、その対応策を検討した（既に解決済みの課題もある）。

### 1．難病全国疫学調査に関する課題

数多くの難病について、それぞれの難病を研究対象とする研究班（以下、「臨床班」と共同で全国疫学調査を進めてきた。その中でいくつかの課題が明らかになり、対応策を検討した。

#### 1 - 1．全国疫学調査における倫理問題

全国疫学調査は研究班作成のマニュアル（「難病の患者数と臨床疫学像の把握のための全国疫学調査マニュアル 第3版」[http://www.jjichi.ac.jp/dph/nanbyou/manual\\_2017.pdf](http://www.jjichi.ac.jp/dph/nanbyou/manual_2017.pdf)）に従って実施している。1次調査は全国での患者数の把握、2次調査では患者の臨床疫学像の把握を主な目的としている。いずれも対象となった医療機関に難病疾患患者の情報の提供を依頼するため、倫理的な課題を解決する必要がある。特に、情報提供を求める医療機関において（1）倫理審査委員会の承認の必要性、（2）対象となる患者の個別の同意の必要性、がこれまで問題とされていた。

これらに対する対応は次の通りである。

- （a）1次調査は調査対象期間の患者数の提供のみなので、倫理審査は必要ない。
- （b）2次調査は匿名調査ではあるが、対象疾患で受診した患者の情報を求めるの

で、2次調査を実施する研究班（疫学班 かつ/または 臨床班）で倫理審査委員会の承認を得る必要がある。

- （c）現行の国の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」およびそのガイダンスに基づけば、全国疫学調査に協力する医療機関（情報提供機関）では、一定の手続きを踏めば倫理審査も個々の対象患者の同意もない状態で協力しても問題はない。ただし、それぞれの医療機関の判断で倫理審査委員会の承認や個々の患者の同意取得を妨げるものではない。

なお、（c）については本報告書の別項で詳細に報告する。

#### 1 - 2．特別階層病院

全国疫学調査では対象とする医療機関の抽出を、医療機関の規模（病床数）に応じた無作為抽出で行っている。ただし、特殊な事情により対象とする難病患者が多数受診している病院は「特別階層病院」として、これに該当する病院はすべて調査対象としている。

前述の通り、全国疫学調査における1次調査の主な目的は、全国における当該難病患者数の推計である。患者数の推計（点推定値）は、報告された1次調査票で報告された患者数を回答率と抽出率で割り戻した数値として

いる（これ以外の理論的な点推定値はあり得ない）。特殊な事情で当該難病患者が数多く受診している病院があれば、ここを調査対象として抽出するか否かで推計患者数が大きく異なってくる可能性がある。そこでこのような病院を特別階層病院として抽出率を 100%（全数抽出）としている。

臨床班と全国疫学調査の打ち合わせをしていると、「研究班の班員の施設」とか「専門医養成対象施設」といった理由で、数多くの特別階層病院候補を挙げてくることがあるが、基本的にはこのような理由で特別階層病院として取り扱う必要はないと考える。その理由として、まず、（１）大学病院および 500 床以上の病院は全数抽出（抽出率 100%）であり、このような病院の多くはこの範疇に該当すること、そして、（２）このような理由で当該難病患者の受診が集中するとは考えにくいこと、の 2 点がある。

特別階層病院の設定の背景に鑑み、特別階層病院は全国疫学調査への回答率が 100%（指定された病院すべてが調査に協力）を目指す必要がある。この点にも鑑みて、特別階層病院を極力限定し、その上で指定した以上は回答率 100%を目指す努力をするべきであろう。

### 1 - 3 . 全国疫学調査に要する研究費

一般に「疫学研究は安価に実施できる」という誤解がある。しかしこれは、「いい加減な疫学（研究に値しないようなものも含めて）にはお金がかからない」と言うだけのことであり、きちんとした疫学研究にはそれなりの経費と労力が必要である。全国疫学調査については、対象とする疾患の患者数や、対象とする診療科の数にもよるが、最低でも 100 万円単位で、場合によっては 1 千万円程度（あるいはそれ以上）を要することもある。このことをまず確認したい。

その上で、現在は厚生労働省の指導により、疫学班と臨床班の協同で実施する全国疫学調査に要する経費は臨床班の研究費から支出している。共同研究の提案が臨床班からあった場合、最低でも 100 万円単位で経費が必要なことを告げると、想定外であることが多く、

そのために全国疫学調査が立ち消えになったケースもある。そこで、この問題の解決策として、厚生労働省から臨床班に配分している研究費を少しずつ寄せ集めて、疫学班に「全国疫学調査用研究費」として配分することを提案する。そうすれば、臨床班に対しては「経費は疫学班の研究費で実施するので、臨床班はそれに協力するだけです、成果は両班共同のものとしませう」という提案ができ、臨床班の全国疫学研究に対する障壁は少なくなるであろう。さらに、臨床班独自で全国疫学調査は実施しているところもあるが、「マニュアルに従って」と言いながら、マニュアルを「つまみ食い」して、忠実にこれに従って行われていない「全国疫学調査」も存在する。上記の方法を採用すれば、このようなこともなくなっていくことが期待できる。

### 1 - 4 . 全国疫学調査の準備

ある全国疫学調査を実施するに当たり、疫学班関係の研究者の所属施設が主体となって実施の準備を始めたところ、当該研究施設の事務から「調査票の印刷部数は調査対象の病院の数のみ」と言われ、困惑しているという報告があった。通常は、未回答施設への督促の際の使用、研究の紹介や報告の際での使用などを想定して、対象施設数の 2 倍程度の部数を準備するものである。確かにすべてを使い切るとは稀で、若干の無駄は出るが、不足した場合の増刷に要する経費を考えると多少多めに準備しておく方が経済的である。この点は経理を担当する事務の方々にも十分に理解して頂きたいものである。

### 1 - 5 . ウェブ調査の全国疫学調査への応用

全国疫学調査にウェブ調査を導入することについては、経費の節約などの観点から検討に値する事項と考える（本当に経費の節減になるかどうかも含めて）。これについては今後の検討課題だが、導入を検討する際にはマニュアルに規定された現在の方式の情報のやりとりの部分のみをウェブ利用とすることを基本に検討すべきであり、たとえば回答率などが判明できないような設計だと全国疫学

調査とは言えないということはきちんと認識しておく必要がある。

## 1 - 6 . 疾病登録と全国疫学調査

疾病登録（レジストリー）が全国疫学調査に取って代わることはない。両者は目的が異なり、従って成果物も異なるからである。

疾病登録では患者の追跡が必要であり、基本的には治癒、または死亡まで追跡して、その疾患の予後を明らかにすることを目的としている。従ってすべての患者を登録することは不可能であり、対応できる医療機関の患者のみの登録となる。また、前向き追跡が必要であり、登録に関する患者本人の同意も必須である。

一方で全国疫学調査は患者数の推計と臨床疫学像の解明であり、一部の患者（無作為抽出された対象医療機関以外を受診する患者は例外）のみの調査ではない。そのために前述の通り、患者の個々の同意取得は不要とされている。

全国疫学調査の2次調査で報告された患者をもとに追跡登録を行うことは、研究方法の1つだが、基本的には両者は別のものであり、一方で他方をカバーできるものではない。

## 2 . 症例・対照研究に関する課題

### 2 - 1 . 症例・対照研究の課題

特定の疾患の原因や危険因子を明らかにする観察疫学研究方法としては、コホート研究と症例・対照研究がその中心を占める。コホート研究は対象者を追跡することによって曝露群と被曝露群の新たに発生する疾病の頻度を比較するものであり、曝露群と被曝露群である程度以上の疾病が発生しないと研究として成立しない。そこで教科書的には「稀な疾患には症例・対照研究」とされており、難病もその定義からしてこれに該当する。すなわち、稀な疾患であっても症例（=患者）を頑張って集め、これに対応する対照群を設定すれば疫学研究として成立する。

これまでの3年間でいくつかの症例・対照研究が実施された。しかし、中には症例・対

照研究の本質から外れたものもあり、研究代表者としては反省している。

症例・対照研究の対照群設定の意義は、「疾病を有しない者での曝露の頻度の指標」を得るためのものであり、疾病の有無以外の状況は症例も対照も均一にしておくことが望まれる。そのために対照の要件として「もし、観察している疾病を発症すれば、症例として挙がってくる者」ということがある。そして、対照の選び方として地域対照（症例と同一地域の住民を対照とする）や病院対照（観察している疾患とは別の疾患で症例と同一医療機関を受診している患者を対照とする）などがあるが、いずれもこの要件を考慮してのものである。症例と対照の選出地域が異なる症例・対照研究はこの要件を満たさないために、症例・対照研究とは言い難い。研究班会議の場で「同じ日本人だから良いのではないか」という発言もあったが、「同じ人間だから」という理由で、症例は日本人、対照は米国人の研究を「症例・対照研究」と認める疫学者はいないであろう。

### 2 - 2 . 臨床調査個人票を用いた症例・対照研究

臨床調査個人票の活用ということで、同票を用いた症例・対照研究を試みた。喫煙の各難病に対する影響を評価する目的で、特定の難病を症例、その他のプールした難病患者すべてを対照とした症例・対照研究を行った。この方法の問題点として、さまざまな疾患の危険因子であることが明らかになっている喫煙は多くの難病のリスクも上昇させることが予想され、従って対照群の喫煙の頻度も一般人の喫煙の頻度よりも高く、その結果として観察対象疾患に対する喫煙の影響が過小評価されることが挙げられる。実際に実施してみたが、もう一方で想定外の課題も明らかとなった。それは、喫煙に関する情報を収集している臨床調査個人票を用いた疾患が数少ないことである。

この研究手法は既存の資料を用いるために研究費や労力がそれほどかからず、個々の患者の同意も不要で、倫理審査も比較的簡便に

対応できるという大きな利点がある。また、多くの難病で症例・対照研究を行うことができる可能性があるために、これまでに全く明らかでなかった危険因子に関する情報を得ると共に、原因究明や治療法・予防法開発の端緒となることも期待できる。今後は他の要因でも検討すると共に、臨床調査個人票の様式改定の際には喫煙、飲酒、社会経済因子（年収、職業、学歴など）、食習慣などの項目を統一してすべての難病の臨床調査個人票に入れることも検討すべき課題である。

### 3. その他

難病は、その定義から、個々の疾患は稀な疾患である。また、難病全体を通じた疫学研究方法論もなく、一般的な疫学研究の方法を個々の難病の特徴に対応して、応用していくしかない。しかしながら、そのような特殊な条件が導き出す利点も存在する。

稀な疾患であるため、1つの難病に複数の疫学者が関わることはあまりない。従って、1つの難病を専門に疫学研究を進めると、国内だけでなく、国際的にもその疾患の権威者になることができる可能性がある。しかしそのためには、当該疾患に関して基礎（病理などを含む）や臨床の研究者と対等に学問的な議論ができる程度の知識は要求される。しかしこれは難病の疫学だけでなく、すべての疫学研究に該当することかもしれない。

もとより難病の疫学班は難病の疫学をすすめるためのものである。しかしながら人材の育成も視野に入れておかなければならない。縁があって難病の疫学研究に関わるようになった、特に若手の研究者には、班研究を通じて他の研究も参考にしながら（他山の石も含めて）、自らが担当する疾患の世界的な権威者となることを目指して頂きたい。

研究成果の刊行一覧表

2019 年度

書籍

著者氏名	論文 タイトル	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石戸岳仁, 黒澤 美智子	疫学（症状， 重症度の変 遷）	厚生労働科 学研究費補 助金（難治 性疾患政策 研究事業） ベーチェッ ト病に関す る調査研究 班、厚生労 働科学研究 費補助金 （難治性疾 患政策研究 事業）難治 性炎症性腸 管障害に関 する調査研 究班 編集	ベーチェッ ト病診療ガ イドライン 2020	診断と治 療社	東京	2020	42-46
川村孝	臨床研究の教 科書 第2版		臨床研究の 教科書 第2版	医学書院 2020.5月 刊行予定	東京	2020	

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
Ae R, Abrams JY, Maddox RA, Schonberger LB, Nakamura Y, Shindo A, Kuwabara M, Makino N, Matsubara Y, Kosami K, Sasahara T, Belay ED.	Platelet count variation and risk for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease.	Pediatr Infect Dis J	39(3)	197-203	2020
Akehi Y, Yanase T, Kawamura T, et al.	High prevalence of diabetes in patients with primary aldosteronism (PA) associated with subclinical hypercortisolism and prediabetes more prevalent in bilateral	Diabetes Care	42	938 - 945	2019

	than unilateral PA: A large, multicenter cohort study in Japan.				
Fujii T, Sato T, Kawamura T, et al.	Human atrial natriuretic peptide for acute kidney injury in adult critically ill patients: A multicenter prospective observational study.	J Crit Care	51	229 - 235	2019
Izawa J, Komukai S, Kawamura T, et al.	Pre-hospital advanced airway management for adults with out-of-hospital cardiac arrest: nationwide cohort study.	BMJ	364	I430	2019
Kaneko S, Takegami Y, Seki T, Fukushima W, Sakai T, Ando W, Ishiguro N, Sugano N.	Surgery trends for osteonecrosis of the femoral head: a fifteen-year multi-center study in Japan.	Int Orthop DOI: 10.1007/s00264-020-04480-6	44(4)	761-769	2020
Kato H, Takeuchi M, Horita N, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Mizuki Y, Hayashi T, Meguro A, Kirino Y, Minegishi K, Nakano H, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeno M, Hotta K, Kaneko T, Mizuki N.	HLA-A26 is a Risk Factor for Behçet's Disease Ocular Lesions.	Mod Rheumatol	18	1-16	2019
Kido S, Ae R, Kosami K, Matsubara Y, Makino N, Sasahara T, Kuwabara M, Aoyama Y, Yashiro M, Yanagawa H, Nakamura Y	Seasonality differs by IVIG responsiveness in patients with Kawasaki disease.	Pediatr Int	61(6)	539-543	2019
Kishimori T, Kiguchi T, Kawamura T, et al.	Public-access automated external defibrillator pad application and favorable neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest in public locations: A prospective population-based propensity score-matched study.	Int J Cardiol.		doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.07.061.	2019

Kishimori T, Matsuyama T, Kawamura T, et al.	Intra-aortic balloon pump and survival with favorable neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a multicenter, prospective propensity score-matched study.	Resuscitation		doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.07.002.	2019
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 DOI:10.1111/jgh.14642	34(10)	1703-10	2019
Kondo K, Ohfuji S, Watanabe K, Yamagami H, Fukushima W, Ito K, Suzuki Y, Hirota Y	Japanese Case-Control Study Group for Crohn's disease. The association between environmental factors and the development of Crohn's disease with focusing on passive smoking: A multicenter case-control study in Japan.	PLoS One DOI:10.1371/journal.pone.0216429	14(6)	e0216429.	2019
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 epidemiological survey of autosomal recessive congenital ichthyosis and ichthyosis syndromes in Japan.	J Am Acad Dermatol DOI: 10.1016/j.jaad.2018.07.056.	81(5)	1086-1092	2019
Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Kosami K, Matsubara Y, Ae R, Aoyama Y, Yanagawa H.	The nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015-2016.	Pediatrics International	61(4)	397 - 403	2019
Matsubara Y, Matsubara D, Ae R, Kosami K, Aoyama Y, Yashiro M, Makino N, Matsubara S, Nakamura Y.	Cumulative incidence of Kawasaki disease with cardiac sequelae in Japan.	Pediatr Int		in press	2020
Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haïk S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC,	Age of onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials.	Neurology	93(2)	e125-134	2019



Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S.					
Mitani Y, Tsuda E, Kato H, Higaki T, Fujiwara M, Ogawa S, Satoh F, Nakamura Y, Takahashi, K Ayusawa, M Kobayashi T, Ichida F, Matsushima M, Kamada M, Suda K, Ohashi H, Sawada H, Komatsu T, Waki K, Shinoda M, Tsunoda R, Yokoi H, Hamaoka K.	Emergence and characterization of acute coronary syndrome in adults after confirmed or missed history of Kawasaki disease in Japan: A Japanese nationwide survey.	Frontiers in Pediatrics DOI: 10.3389/fped.2019.00275.	7	275	2019
Mizuki Y, Horita N, Horie Y, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Kurosawa M, Kitaichi N, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N.	The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: A nationwide survey.	Mod Rheumatol. DOI:10.1080/14397595.2019.1649103	6	1-7	2019
Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba M, Asakura K, Ohfuji S, Fukushima W, Suzuki Y, Nakamura Y.	Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey.	J Gastroenterol DOI:10.1007/s00535-019-01603-8 with erratum J gastroenterol DOI: 10.1007/s00535-019-01637-y	54 55	1070-1077 131	2019 2020
Nakajima M, Kuriyama N, Miyajima M, Ogino I, Akiba C, Kawamura K, Kurosawa M, Watanabe Y, Fukushima W, Mori E,	Background Risk Factors Associated with Shunt Intervention for Possible Idiopathic Normal Pressure	J Alzheimers Dis. DOI 10.3233/JAD-180955	68(2)	735-744	2019

Kato T, Sugano H, Tange Y, Karagiozov K, Arai H.	Hydrocephalus: A Nationwide Hospital-Based Survey in Japan.				
Oba MS, Murakami Y, Nishiwaki Y, Asakura K, Ohfuji S, Fukushima W, Nakamura Y, Suzuki Y.	Estimated prevalence of Cronkhite-Canada syndrome, chronic enteropathy associated with SLCO2A1 gene, and intestinal Behçet's disease in Japan in 2017: A nationwide survey.	J Epidemiology DOI:10.2188/jea.JE20190349		in press	2020
Ohfuji S, Furuichi Y, Akahoshi T, Kage M, Obara K, Hashizume M, Matsuura T, Fukushima W, Nakamura Y.	Japanese periodical nationwide epidemiologic survey of aberrant portal hemodynamics.	Hepatol Res. DOI: 10.1111/hepr.13343	49(8)	890-901	2019
Sakai K, Ueda M, Fukushima W, Tamaoka A, Shoji M, Ando Y, Yamada M.	Nationwide survey on cerebral amyloid angiopathy in Japan.	Eur J Neurol.  DOI: 10.1111/ene.14031	26(12)	1487-1493	2019
Sudo D, Makino N, Nakamura Y.	Recurrent Kawasaki disease and cardiac complications: nationwide surveys in Japan.	Arch Dis Child		in press	2020
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.	Mod Rheumatol. DOI:10.1080/14397595.2018.1457424	29(2)	357-362	2019
Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H.	Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan.	Hepatol Res DOI: 10.1111/hepr.13342	49	881 - 889	2019
Tsuda E, Yashiro M, Nakamura Y.	Cardiac valvular lesions due to Kawasaki disease: A Japanese nationwide survey.	J Pediatr	218	78-84	2020

Ujiie H, Iwata H1, Yamagami J, Nakama T, Aoyama Y, Ikeda S, Ishii N, Iwatsuki K, Kurosawa M, Sawamura D, Tanikawa A, Tsuruta D, Nishie W, Fujimoto W, Amagai M, Shimizu H	Committee for Guidelines for the Management of Pemphigoid Diseases (Including Epidermolysis Bullosa Acquisita). Japanese guidelines for the management of pemphigoid (including epidermolysis bullosa acquisita).	J Dermatol DOI: 10.1111/1346- 8138.15111	46(12)	1102-1135	2019
野村裕一，屋代真弓，益 田君教，中村好一．	不全型川崎病の増加には 積極的診断や治療が容認 される認識の浸透が関与 する	日小児科学誌	123 (11)	1634-1639	2019

令和 2 年 3 月 / / 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

次の職員の令和元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。

令和2年3月30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



次の職員の令和元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

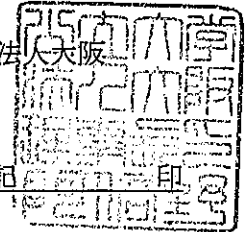
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 既存の資料のレビューであるため )
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。

2020年3月10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人大阪  
所属研究機関長 職名 理事長  
氏名 西澤 良記



次の職員の令和元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)

承認番号 1664: 特定大規模施設における特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の記述疫学に関する研究 (「ONFH 定点モニタリング」)

(※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

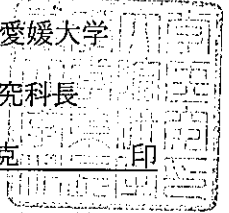
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はそ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

令和2年3月11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 山下 政克 印



次の職員の令和元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) ・該当する口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。