

# 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

平成29年度～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 中村 好一

令和2年(2020年)3月

## 目 次

・総合研究報告	
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究	1
中村好一	
・分担研究者総合研究報告	
1．難病の頻度に関する疫学研究：	4
全国疫学調査の実施体制に関する基盤整備と特発性大腿骨頭壊死症の疫学像	
福島若葉 他	
2．潰瘍性大腸炎の症例対照研究及び甲状腺クリーゼ疾病登録	11
三宅吉博 他	
3．スモン患者検診の受診状況と受診者の視力・歩行状況の分析	16
橋本修二 他	
4．難治性の肝・胆道疾患の全国疫学調査の結果について	22
森 満 他	
5．ライソゾーム病およびペルオキシソーム病全国疫学調査に関する研究	24
上原里程	
6．巨細胞性動脈炎・高安動脈炎の全国疫学調査	30
佐伯圭吾 他	
7．Stevens-Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN)の臨床疫学像(3種のデータ比較)と全国疫学調査の実施	33
黒沢美智子 他	
8．神経難病免疫疾患である重症筋無力症(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 - 疫学リエゾンとしての取り組み -	40
栗山長門 他	
9．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	44
高谷里依子 他	
10．難治性聴覚障害の全国疫学調査に関する研究	46
牧野伸子 他	
11．色素性乾皮症の疫学調査に関する研究	48
石川鎮清 他	
12．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	55
阿江竜介 他	
13．強直性脊椎炎全国疫学調査に関する研究	61
松原優里 他	
14．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)	66
小佐見光樹 他	

15. 日本人におけるクローン病発症の関連因子 大藤さところ 他	-----	75
16. 「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 大西浩文	-----	86
17. 特発性間質性肺炎に関する研究 中村幸志 他	-----	89
18. 多発性硬化症・視神経脊髄炎関連疾患に関する研究 中村好一 他	-----	91
19. 難病疫学研究のデザインとデータ解析：レジストリの 構築、ビッグデータの活用、疑似的ランダム化 川村 孝	-----	93
20. 難病の全国疫学調査に適用される倫理指針 阿江竜介 他	-----	96
. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	97

## 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究

研究代表者：中村好一（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）

研究要旨：難病の疫学研究全般に関する研究として、（１）指定難病を研究対象とする研究班に対して調査を行い、それぞれの指定難病についての疫学研究の進捗状況を明らかにし、次年度に各指定難病の今後の疫学研究の実施目標を提示する準備を行った。（２）難病の全国疫学調査を実施する際の倫理面の対応についてのマニュアルを作成した。（３）個別の難病に関する疫学研究は難病の疾患担当の研究班と協力の上、各種難病の疫学調査を実施（次年度以降の計画・打ち合わせを含む）し、特に「頻度」、「危険因子」、「予後」の3項目に重点を置いてその実態を明らかにした。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（以下、「臨床班」と略）との協力により、各種難病について、特に「頻度」、「危険因子」、「予後」を明らかにする疫学研究を実施する。これを円滑に進めるために、研究分担者・研究協力者を臨床班と本研究班のリエゾンとして2つの研究班の橋渡しを行うことにより、円滑な疫学研究を進める。これを円滑に進めるために、（１）各指定難病の疫学研究の実施状況の現状を明らかにし、今後必要な疫学研究の方向性を提示する基礎資料とする、（２）全国疫学調査を実施する際の倫理面の対応に関するマニュアルを作成し、全国疫学調査のサポートを行う、の2点を実施した。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った。

### B．研究方法

3つの各研究課題分野（頻度、危険因子、予後）に本研究班の研究分担者の中でも難病の疫学研究に造詣が深く実績もある研究者を統括リーダーとして配置（頻度：福島若葉大阪市立大学大学院教授、危険因子：三宅吉博愛媛大学大学院教授、予後：川村孝京都大学教授）し、個々の研究分担者/研究協力者が臨床班と協力の上、課題に関する研究を進めた。また、臨床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、本研究班と臨床

班の共同研究を進めた（疾患によっては、次年度以降の研究計画の検討にとどまったものもある）。

図1に研究班の研究の流れを、図2に研究班の組織（体系）を示す。

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

国の「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」を精査し、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第3版）」に準拠した全国疫学調査を実施する際の倫理的に解決しておかなければならない課題と対処法を整理した。

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、「Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症、表皮水疱症」（黒澤美智子研究協力者）、「難治性炎症

性腸管障害稀少疾患(クローンカイト・カナダ症候群、非特異性多発性小腸潰瘍症、腸管型ベーチェット病)」(村上義孝研究協力者)、「難治性の肝・胆道疾患」(森満顧問)、「女性ホルモン使用中の血栓症」(尾島俊之研究協力者)、「四肢形成不全」(橋本修二顧問)、「ライソゾーム病、ペルオキシダーゼ病」(上原里程研究協力者)、「多発性硬化症・視神経脊髄炎関連疾患」(中村幸志研究協力者)、「特発性間質性肺炎」(中村幸志研究協力者)、「特発性大腿骨頭壊死症」(福島若葉研究分担者)、「難治性聴覚障害」(牧野伸子研究協力者)、「巨細胞性血管炎、高安静脈炎」(中村好一研究代表者、佐伯圭吾研究協力者)、「色素性乾皮症」(石川鎮清研究協力者)、「偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患、副甲状腺機能低下症(二次性を除く)」(高谷里衣子研究協力者)、「IgG4 関連疾患」(石川秀樹研究協力者)、「強直性脊椎炎」(松原優里研究協力者)、「重症筋無力症、ランバート・イートン筋無力症候群」(栗山長門研究協力者)、「多発性白質脳症」(小佐見光樹研究協力者)、「びまん性肺疾患」(中村幸志研究協力者)、「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」(森満顧問)、「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ィッフパーソン症候群」(栗山長門研究協力者)、「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)を実施した(順不同、担当者は当該研究の本研究班の代表者のみを記載している)。なお、川村孝研究分担者は「レジストリの構築とその分析における疫学的諸問題」として、今後盛んになると考えられる難病レジストリに関する考察を行った。また橋本修二研究協力者はスモン患者検診データベースの概要と解析を行った。黒澤美智子研究協力者は難病患者の就労状況からみた疾患別重症度分類の検討を行った。

危険因子に関する研究として「クローン病」(大藤さと子研究協力者)、「潰瘍性大腸炎」(三宅吉博研究分担者、大藤さと子研究協力者)、「プリオン病」(小佐見光樹研究協力者)を対象とした研究を実施した。また、松原優里研究協力者は臨床調査個人票を用いた喫煙歴の影響の解析を検討した。

疾病登録を含む予後の解明に関しては、「

甲状腺クリーゼ」(三宅吉博研究分担者)、「特発性正常圧水頭症、視神経脊髄炎」(栗山長門研究協力者)、「運動失調症」(大西浩文研究協力者)、「スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症」(黒澤美智子研究協力者)、「プリオン病」(阿江竜介研究協力者)等を対象に実施した。

以上に加えて無虹彩症診療ガイドライン作成支援(尾島俊之研究協力者)、スモンと川崎病を例に、難治性疾患の診断基準確立のプロセスの歴史的検討(尾島俊之研究協力者)を行った。

以上のように20以上にわたる難病の疫学像の一端を明らかにしてきた。

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

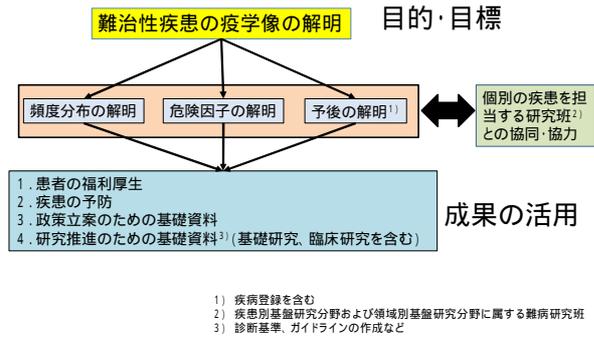
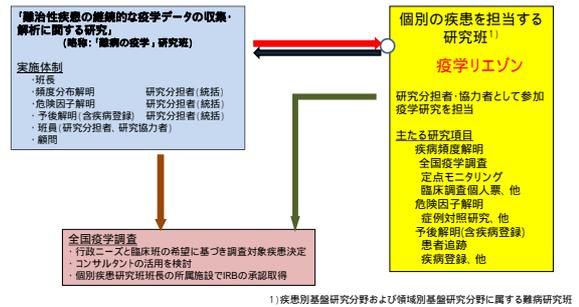


図2. 難病疫学班の組織(体系)図



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）  
総合研究報告書

難病の頻度に関する疫学研究：  
全国疫学調査の実施体制に関する基盤整備と特発性大腿骨頭壊死症の疫学像

研究分担者：福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）  
研究協力者：森 満（北海道千歳リハビリテーション大学）  
研究協力者：橋本 修二（藤田保健衛生大学医学部衛生学講座）  
研究協力者：村上 義孝（東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野）  
研究協力者：上原 里程（埼玉県立大学保健医療福祉部健康開発学科）  
研究協力者：佐伯 圭吾（奈良県立医科大学疫学・予防医学講座）  
研究協力者：杉浦 和子（名古屋市立大学大学院看護学研究科・看護学部）  
研究協力者：高谷里依子（千葉大学医学部小児科）  
研究協力者：石川 鎮清（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）  
研究協力者：松原 優里（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）  
研究協力者：牧野 伸子（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）  
研究協力者：伊藤 一弥（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学・  
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：難病の「頻度」について疫学像を明らかにするとともに、疫学研究実施にあたっての基盤整備を行うため、1) 難病の全国疫学調査の実施体制と今後に関する班員対象アンケート調査、2) 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）の記述疫学研究、3) 全国疫学調査データを用いた ONFH の地域分布の検討、の3研究を行った。1) については、作業分担、調査事務局の設置機関ともに、あらかじめ固定しておくのではなく、個別の状況に応じて都度柔軟に判断するという方針も十分現実的であることが明らかとなった。また、その判断にあたり、本アンケートの結果は有用な事例集になると考えられた。2) と3) については、ONFH 新患症例の臨床疫学特性について7年間の経年変化を評価し、ONFH 発症率の地域差とその差を説明しうる生活習慣因子を明らかにすることができた。また、継続的に収集された疫学データの利活用事例としても参考になると考えられた。

## A．研究目的

本研究班では、難病の「頻度」「危険因子」「予後」の3分野を基軸に、継続的な疫学データの収集・解析を通じて難病の疫学像を明らかにするとともに、疫学研究実施にあたっての基盤整備を行っている。本分担研究では、「頻度」について下記の3研究を実施した。

### 1) 難病の全国疫学調査の実施体制と今後に関する班員対象アンケート調査

本研究班が2017(平成29)年1月に改訂・公表した「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」<sup>1)</sup>は、疾患別・領域別基盤研究分野の難病研究班(以下、臨床班)が実施する全国疫学調査の根幹を手法面から支えている。難病の全国疫学調査の歴史は長く、「難病の疫学に関する研究班」(以下、疫学班)が厚生省の研究班として1972(昭和47)年度に発足した後、1982(昭和57)年度からこれまでの間、臨床班と共同で多数の難病について全国疫学調査を実施し、国内の患者数や臨床疫学像を明らかにしてきた<sup>1)</sup>。一方、当該調査の実施体制については、近年多くの課題が生じていた。例えば、当初から慣例的に行われてきた「疫学班班長あるいは疫学班班員の所属施設(大学内)に恒常的に調査事務局を置く」ことが難しくなったため、2011(平成23)年度に疫学班とCRO(医薬品開発業務受託機関)一社が業務委託契約を締結し、調査事務局業務および統計解析業務の一部について委託を開始した。しかし、同社の組織改編、研究班における財源状況などにより、2016(平成28)年度以降はその形も難しくなった。以後に実施の全国疫学調査は、臨床班の体制や経験、調査の規模に応じて、他社への業務委託の要否を個別に判断しつつ進めてきた。

2015(平成27)年1月1日に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」(難病法)の下、現在、333疾病が指定難病となっている。国内の患者数が未だ明らかでない疾患も多数あることから、難病の全国疫学調査の需要はますます高まると予想される。今後の全国疫学調査の実施体制を考える基礎資料とするため、現状と班員見解を把握する目的で、疫学班班員を対象にアンケート調査を実施した。

### 2) 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の記述疫学研究:2011

年1月～2017年12月の確定診断例の集計

難病患者の頻度を明らかにする手法の筆頭は先の全国疫学調査であり、二次調査では患者の臨床疫学特性も評価できる。しかし、特性の経年変化を把握するために、全国規模の調査を繰り返し実施することは困難である。疾患レジストリ(患者登録システム)は、そのような限界点を補完することができる手法の1つである。

指定難病である特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)については、厚生労働省ONFH調査研究班が1997(平成9)年に疾患レジストリである定点モニタリングシステムを開始し<sup>2)</sup>、疫学班が疫学的・技術的な支援を行いながら、ONFHの記述疫学を継続的に把握してきた。

本分担研究では、ONFH症例の臨床疫学特性の経年変化を検討することを目的に、2011年1月から2017年12月に確定診断された新患症例を対象に集計した。この集計は、すでに公表済みである1997～2011年(15年間)の新患症例の検討結果<sup>3)</sup>の後続研究という位置づけで行った。

### 3) 全国疫学調査データを用いた特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の地域分布の検討

難病患者の地域分布および偏在性の有無については、臨床班の興味も高いようである。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。

厚生労働省ONFH調査研究班では、疫学班と共同で、ONFH全国疫学調査を1990年代から10年毎に3回実施してきた<sup>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。そこで、今回、(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評価することを目的に検討を行った。

## B．研究方法

### 1) 難病の全国疫学調査の実施体制と今後に関する班員対象アンケート調査

アンケートの対象は、2017(平成29)年度の疫学班班会議(2017[平成29]年12月15日

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

アンケート内容は下記の2種類である。

(a) 調査の作業分担について

以下の項目について回答を依頼した。

- ・ 調査対象疾患名
- ・ 実施年
- ・ 臨床班名
- ・ 一次調査の送付件数
- ・ 二次調査の送付件数
- ・ 作業分担(臨床班、疫学班、委託業者の別に、担当作業項目について回答を依頼)
- ・ 今後の調査で、「委託(業務発注)したほうがよい」と思われる作業項目(委託・発注実績や想定される費用にかかわらず、回答者の意見として回答を依頼)

(b) 調査事務局の設置機関について

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

(倫理面への配慮)

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

2) 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の記述疫学研究:2011年1月~2017年12月の確定診断例の集計

ONFH定点モニタリングシステムとは、ONFHの患者が集積すると考えられる特定大規模医療施設を定点として、新患および手術症例を報告し、登録するシステムである。1997年6月に本システムを開始し、1997年1月以降の症例について報告を得ている。現在はONFH調査研究班員が所属する約36施設(年

により変動あり)が参加し、新患および手術症例の情報をデータベースに蓄積している。

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

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

本研究では、報告施設の増減による交絡を除外するため、期間中に毎年報告のあった施設に限定した集計を実施した。また、年毎の誤差変動の影響を抑えるため、3年間隔の移動平均による平滑化を行った。なお、飲酒習慣については、2014年9月の調査票書式改訂時に情報収集項目を変更したため、2015年以降の確定診断例について集計した。

(倫理面への配慮)

本システムに関しては、参加施設において倫理委員会の承認を得た。

3) 全国疫学調査データを用いた特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の地域分布の検討

本検討で用いるONFHの疾病頻度指標については、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>7-10)</sup>に着目した。

(a) 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>6,7)</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、「全国疫学調査・二次調査報告症例における都道府県居住地別・性別・年齢階級別(10歳毎)ONFH割合」を掛けることにより、「都道府県別・性別・年齢階級別(10歳毎)ONFH新患数」を推定した。さらに2014年の都道府県別人口で割ることで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。

#### (b) 都道府県別飲酒率・喫煙率の算出

データソースとして、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。本研究では、ONFH全国疫学調査の調査対象年(2014年)に最も近い2013年調査のデータを使用することとした。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。

#### (c) 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、当該都道府県におけるONFH発症率は計算上「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)

全国疫学調査の実実施計画については、臨床班の班長所属施設(大阪大学)および疫学班のリエゾン所属施設(大阪市立大学)で倫理委員会の承認を受けた。

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

### 1) 難病の全国疫学調査の実施体制と今後に関する班員対象アンケート調査

#### (a) 調査における作業分担のパターン

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

#### (b) 調査事務局の設置機関に関する見解

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

## 2) 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の記述疫学研究:2011年1月~2017年12月の確定診断例の集計

2011年から2017年にかけて、男女比は1.5から1.3に推移し明らかな経年変化は認めなかった。男性の確定診断時年齢は30歳代から40歳代の頻度が高かったが、近年、40歳代への集積が顕著になった。男性で、ステロイド全身投与歴を有するものは44%から52%に推移し、投与対象疾患として皮膚疾患の割合が4%から14%に増加した。

2015年から2017年にかけて、男性で習慣飲酒歴を有するものは35%から43%に増加した。一方、女性の確定診断時年齢は2011年から2013年頃までは30歳代から60歳代にかけて広く分布したが、次第に40歳未満の割合が減少した。女性で、ステロイド全身投与歴を有するものは74%から87%に増加した。投与対象疾患として最も多い全身性エリテマトーデスは、期間中26%から30%の間を推移した。喘息および眼疾患は3%以下から8%に増加した。また、2015年から2017年にかけて、習慣飲酒歴を有するものは10%未満の一定の値を推移した。

臨床的な所見として、ステロイド全身投与歴が有るものでは、両側ONFH症例の割合が期間中一定して70%前後あった。

## 3) 全国疫学調査データを用いた特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の地域分布の検討

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られた( $r=0.47$ ,  $p=0.01$ )。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

### 1) 難病の全国疫学調査の実施体制と今後に関する班員対象アンケート調査

今回のアンケートにより、結果にまとめたような一定の傾向が見いだされたものの、作業分担、調査事務局の設置機関ともに、あらかじめ固定しておくのではなく、個別の状況に応じて都度柔軟に判断するという方針も十分現実的であることが明らかとなった。その判断にあたり、本アンケートの結果は有用な事例集となるとともに、今後調査を計画する臨床班も参照できると考えられた。

### 2) 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の記述疫学研究:2011年1月~2017年12月の確定診断例の集計

疾患レジストリであるONFH定点モニタリングシステムの新患症例データを用いて、記述疫学特性の7年間の経年変化を評価することができた。本研究では、報告施設の増減による交絡を除外するため、期間中に毎年報告のあった施設に限定した集計を実施した。また、年毎の誤差変動の影響を抑えるため、3年間隔の移動平均による平滑化を行った。これらの手法は、より妥当性の高い結果を導く手法として、他の難病にも適用できると考えられる。

ONFH定点モニタリングシステムは、難病患者のレジストリとして長い歴史を有しており、1997年に開始後、2019年10月31日時点で新患症例約5,900例、手術症例約5,200例を登録している。ONFH調査研究班の班員所属施設が定点のため、診断が確実であることが長所である。なお、本システムに登録される新患者は毎年約200人である。全国疫学調査から推計される全国新患数(2014年は約2,100人)の約10%を補足していると考えられ、ONFH全国疫学調査実施年の間の空白の期間に生じた変化についても効率的に評価できる手法である。難病は稀な疾患であることから、疾患レジストリも活用しながら記述疫学像を確実に把握していくことが、今後ますます重要になるだろう。

### 3) 全国疫学調査データを用いた特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) の地域分布の検討

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。

冒頭で述べたように、難病患者の地域分布および偏在性については、臨床班の興味も高いようである。本研究により、当該検討を行う場合の疫学手法について、年齢調整を行った上で比較するなど、より厳密な評価の在り方も含めて提示することができた。

### E. 結論

難病の「頻度」について疫学像を明らかにするとともに、疫学研究実施にあたっての基盤整備を行うため、1) 難病の全国疫学調査の実施体制と今後に関する班員対象アンケート調査、2) 定点モニタリングシステムによる ONFH の記述疫学研究、3) 全国疫学調査データを用いた ONFH の地域分布の検討、の3研究を行った。1) については、作業分担、調査事務局の設置機関ともに、あらかじめ固定しておくのではなく、個別の状況に応じて都度柔軟に判断するという方針も十分現実的であることが明らかとなった。また、その判断にあたり、本アンケートの結果は有用な事例集になると考えられた。2) と3) については、ONFH 新患症例の臨床疫学特性について7年間の経年変化を評価し、ONFH 発症率の地域差とその差を説明しうる生活習慣因子を明らかにすることができた。また、継続的に収集された疫学データの利活用事例としても参考になると考えられた。

### (参考文献)

1. (監修)中村好一, 廣田良夫.(執筆)中村好一, 川村孝, 福島若葉, 橋本修二. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解

析に関する研究班. 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.

[http://www.jichi.ac.jp/dph/nanbyou/manual\\_2017.pdf](http://www.jichi.ac.jp/dph/nanbyou/manual_2017.pdf) (2020年3月31日アクセス)

2. 廣田良夫, 竹下節子: 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成10年度報告書, pp 175-177, 1999.
3. Takahashi S, Fukushima W, Yamamoto T, Iwamoto Y, Kubo T, Sugano N, Hirota Y; Japanese Sentinel Monitoring Study Group for Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Temporal Trends in Characteristics of Newly Diagnosed Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head From 1997 to 2011: A Hospital-Based Sentinel Monitoring System in Japan. *J Epidemiol.* 2015; 25(6):437-444.
4. 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.
5. 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.
6. 福島若葉, 坂井孝司, 菅野伸彦, 中村好一. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

Fukushima W. Descriptive and analytic epidemiology of idiopathic osteonecrosis of the femoral head in Japan. In: Washio M, Kobashi G, editors. Epidemiological Studies of Specified Rare and Intractable Disease. Springer, pp33-45, 2018.

### 2 . 学会発表

福島若葉, 伊藤一弥, 大藤さところ, 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

## 潰瘍性大腸炎の症例対照研究及び甲状腺クリーゼ疾病登録

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）  
研究協力者：木村映善（国立保健医療科学院）

### 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、喫煙曝露及び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。

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

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。

世界で初めて受動喫煙と潰瘍性大腸炎リスクとの関連及び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。

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

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。

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、甲状腺クリーゼ多施設前向きレジストリー研究を実施している。

## B．研究方法

### I) 潰瘍性大腸炎

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。

### II) 甲状腺クリーゼ疾病登録

#### 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）

#### I) 潰瘍性大腸炎

各参加施設の倫理審査の承認を受けた。個人情報提供同意書及び最終的な研究参加の同意書の 2 つの文書に署名による同意を得ている。

#### II) 甲状腺クリーゼ疾病登録

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

#### I) 潰瘍性大腸炎

##### 研究対象者：

症例群については、52 機関から 447 名の個人情報の提供に関する同意を取得した。しかしながら、詳細な説明を受けた後、研究参加を辞退した方、或いは一旦研究参加に同意したものの後日、同意撤回の申し出を受けた方が 63 名となった。最終的に症例群として計 384 名が研究に参加した。対照群は愛媛大学及び関連病院から 666 名が研究に参加した。

##### 喫煙曝露と潰瘍性大腸炎リスクとの関連：

非喫煙に比較して、過去喫煙では、潰瘍性大腸炎のリスクを上昇させていた（adjusted OR = 1.95, 95% CI: 1.43-2.75）。一方、現在喫煙では、リスクが低下していた（adjusted OR = 0.58, 95% CI: 0.35-0.93）。非喫煙者のみ（608 名）で、受動喫煙との関連を解析したところ、家庭での受動喫煙無しに比較して、家庭での受動喫煙ありでは、有意にリスクが上昇していた（adjusted OR = 1.75, 95% CI: 1.24-2.48）。さらに受動喫煙の曝露年数と曝露本数の情報

が得られた 591 名について、pack-year の解析を実施したところ、0 pack-year に比較して、10 pack-year 未満、及び 10 pack-year 以上の調整済み ORs (95% CIs) はそれぞれ、1.64 (1.08-2.47)、1.99 (1.29-3.07) であり、有意な量-反応関係を認めた ( $p$  for trend = 0.001)。職場での受動喫煙と潰瘍性大腸炎リスクとの間には統計学的に有意な関連は認めなかった。

### 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)。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)。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)。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。

## II) 甲状腺クリーゼ疾病登録

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

#### 1) 潰瘍性大腸炎

##### 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。

### 喫煙曝露と潰瘍性大腸炎リスクとの関連：

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

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

### 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。

## II) 甲状腺クリーゼ疾病登録

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

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

### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

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

## スモン患者検診の受診状況と受診者の視力・歩行状況の分析

研究協力者：橋本 修二（藤田医科大学医学部衛生学講座）  
研究協力者：川戸美由紀（藤田医科大学医学部衛生学講座）  
研究協力者：亀井 哲也（藤田医科大学医療科学部医療経営情報学科）  
研究協力者：世古 留美（藤田医科大学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：スモン患者検診について、同データベースを利用して受診状況と受診者の視力・歩行状況を分析した。最近 10 年間の推移の解析から、受診率上昇 5.8%に対して、新規受診による上昇分が 4.8%と新規訪問検診受診による上昇分が 2.5%と見積もられた。新規受診者の獲得と訪問検診の拡充の取り組みが最近の受診率向上に大きく寄与していると考えられた。最近 30 年間の個人の縦断的解析から、視力・歩行状況が年度とともに悪化し、歩行状況の悪化程度が視力状況のそれよりも大きい傾向が得られた。

### A．研究目的

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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「スモンに関する調査研究班」との共同研究として、スモン患者検診データベースを利用して、受診状況と受診者の視力・歩行状況を分析した。なお、同研究班の平成 29～令和元年度総合研究報告書に、本研究の解析結果の一部が示されている。

### B．研究方法

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

スモン患者検診の受診率の推移の解析方法を示す。ここでは、健康管理手当受給者数に対する受診者数の比を受診率と呼ぶ。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。

スモン患者検診の受診者における視力・歩行状況の推移の解析方法を示す。1988～2017 年度を 5 年ごとに第 1 期～第 6 期に区分し、各期ではより古いデータを利用した。第 1 期の受診者（2,321 人、平均年齢 65.5 歳）を解析対象者とし、各期の視力と歩行のデータを用いた。第 2 期～第 6 期の該当者はそれぞれ 1,476 人、1,215 人、963 人、728 人、527 人であった。視力は 7 カテゴリー、歩行は 9 カテゴリーであった（表 1 と表 2 を参照）。第 1 期データを用いて、視力と歩行の各カテゴリーに対して、順位に基づく Wilcoxon スコアを付けた。視力と歩行のスコアはいずれも 0～100 点の範囲で、第 1 期の全員の平均値が 50 点となる。第 2 期～第 6 期ごとに、視力と歩行データから、第 1 期とのスコアの差の平均を算定するとともに、対応のある t 検定で検定した。

（倫理面への配慮）

スモン患者検診データベース（個人情報を含まない）と統計情報のみを用いるため、個

個人情報保護に関係する問題は生じない。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

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、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。各地域ブロック(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。

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

図 4 に、受診者の視力・歩行状況の推移の解析結果として、集団の差と個人の差を示す。

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

### D. 考察

スモン患者検診データベースに基づいて、最近 10 年間(2008～2017 年度)における受診率の推移を解析した。受診率は 10 年間で 5.8% の上昇に対して、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 1.5% の低下であった。2008～2017 年度の受診率上昇に対して、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。各地域ブロック(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。

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

視力と歩行の経年変化について、横断的解析による集団の差は、縦断的解析による個人の差と比べて、悪化の程度が著しく小さかった。視力と歩行では、より悪い状態の受診者がその後の検診受診を中止する傾向が強いた

めに、横断的解析は本来の悪化程度を著しく過小評価すると示唆される。スモン患者の動向について、スモン患者検診データに基づいて観察する場合、歩行や視力などでは、横断的解析でなく、縦断的解析の適用がより適切と考えられ、スモン患者検診データベースの有用性が示唆される。

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

#### E．結論

スモン患者検診について、最近10年間の推移の解析から、受診率上昇5.8%に対して、新規受診による上昇分が4.8%と新規訪問検診受診による上昇分が2.5%と見積もられた。新規受診者の獲得と訪問検診の拡充の取り組みが最近の受診率向上に大きく寄与していると考えられた。最近30年間の個人の縦断的解析から、視力・歩行状況が年度とともに悪化し、歩行状況の悪化程度が視力状況のそれよりも大きい傾向が得られた。

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

1) Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Hashimoto S, Haga N. Congenital limb deficiency in Japan: a cross-sectional nationwide survey on its epidemiology. BMC Musculoskelet Disord. 2018;19(1):262.

##### 2．学会発表

該当なし

#### G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

##### 1．特許取得

該当なし

##### 2．実用新案登録

該当なし

##### 3．その他

該当なし

表1. スモン患者検診の受診者における1988～1992年度の視力状況

視力状況	スモン患者検診の 1988～1992年度 受診者数（％）		（参考） 視力の状況	第1回と第2回の 全国調査の 患者数（％） <sup>#</sup>	
	人数	割合（％）		人数	割合（％）
ほとんど正常	604	(26.0)	正常	5,999	(75.5)
新聞の細かい字もなんとか読める	795	(34.3)	低下	1,734	(21.8)
新聞の大見出しは読める	713	(30.7)	全盲	213	(2.7)
眼前指数弁	89	(3.8)	不明	1,303	
眼前（約10cm）手動弁	37	(1.6)	計	9,249	
明暗のみ	37	(1.6)			
全盲	46	(2.0)			
計	2,321	(100.0)			

<sup>#</sup> スモン調査研究協議会．1972

（ ）内は不明を除く割合。

表 2. スモン患者検診の受診者における 1988～1992 年度の歩行状況

歩行状況	スモン患者検診の 1988～1992年度 受診者数 (%)		(参考) 歩行状況	第1回と第2回の 全国調査の 患者数 (%) <sup>#</sup>	
	人数	割合 (%)		人数	割合 (%)
ふつう	214	(9.2)	ほぼ正常～正常	4,508	(55.1)
独歩：やや不安定	693	(29.9)	かろうじて可	2,526	(30.9)
独歩：かなり不安定	418	(18.0)	不能	1,144	(14.0)
一本杖	423	(18.2)	不明	1,071	
松葉杖	83	(3.6)	計	9,249	
つかまり歩き(歩行器など)	200	(8.6)			
要介助	60	(2.6)			
車椅子(自分で操作)	113	(4.9)			
不能	117	(5.0)			
計	2,321	(100.0)			

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

図 1. 年度別、スモン患者検診の受診者数と受診率

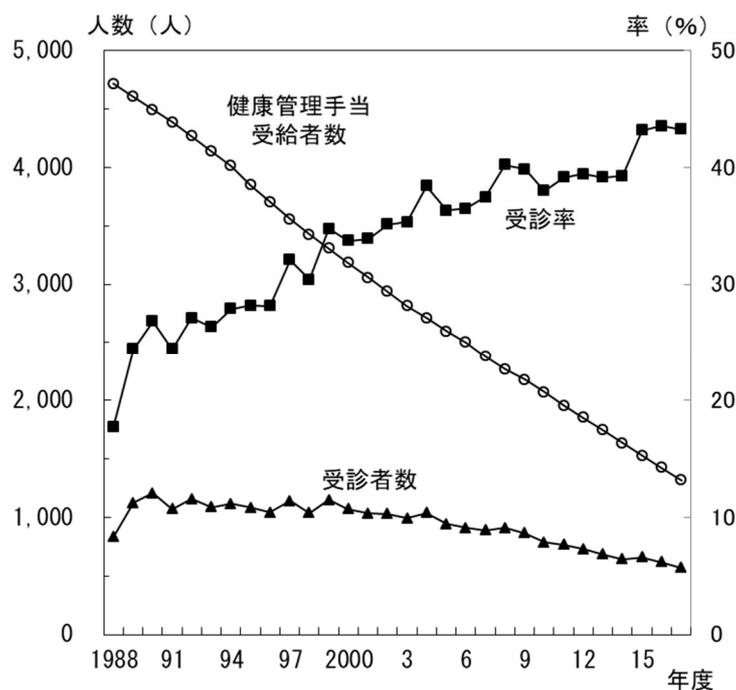


図2. スモン患者検診の受診率の年次推移：新規受診と新規訪問検診受診の影響

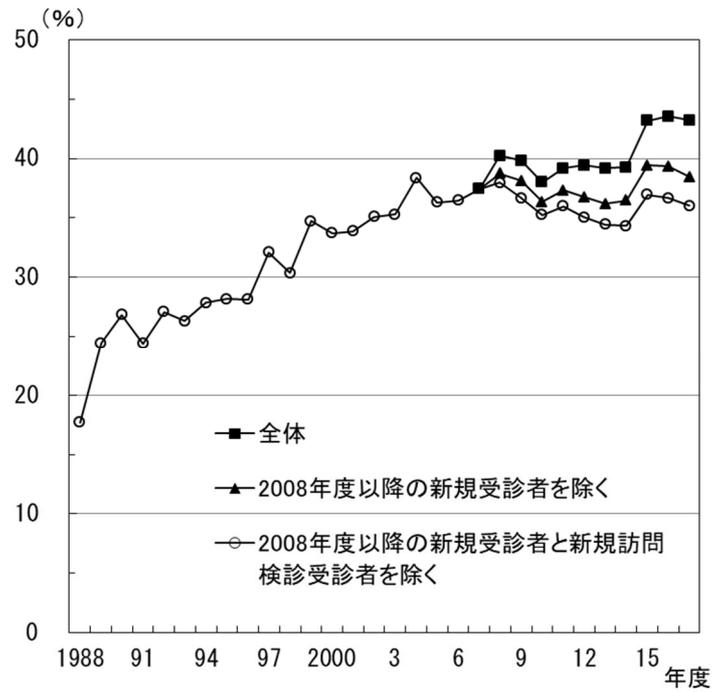


図3. 地域ブロック別、2017年度スモン患者検診受診者の構成割合：新規受診と新規訪問検診受診

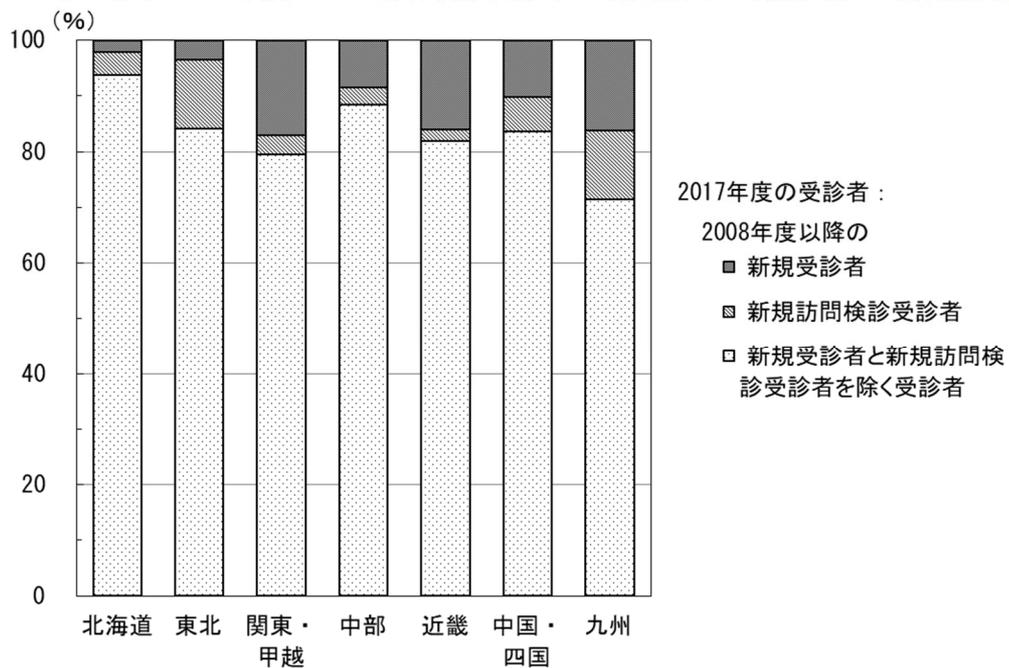
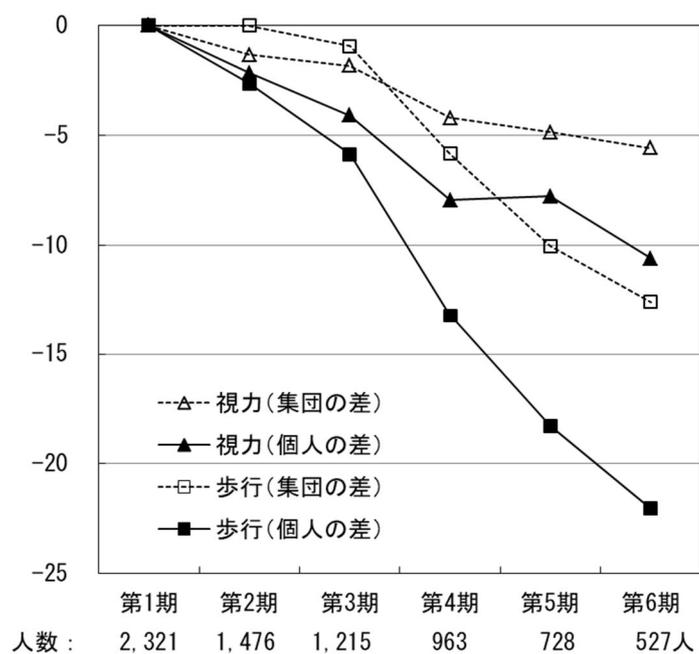


図 4. スモン患者検診の受診者における歩行・視力状況の推移

第1期のスコアとの差の平均値



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）  
総合研究報告書

難治性の肝・胆道疾患の全国疫学調査の結果について

研究協力者：森 満（北海道千歳リハビリテーション大学）

研究協力者：田中 篤（帝京大学医学部内科学講座）

研究要旨：2017年から2020年にかけて、難治性の肝・胆道疾患である自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性胆管炎（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）、IgG4関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）、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、AIH、PBC、PSC、IgG4-SC、IgG4-AIHの推計患者数（95%信頼区間）はそれぞれ30,325人（29,586～31,063）、37,043人（36,172～37,916）、2,306人（2,247～2,365）、2,747人（2,683～2,811）、398人（371, 429）であった。AIH、PBC、PSCは10数年間で2～3倍に増加していた。今後は、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、これらの疾患の発生と関連する要因の検討が必要であると考えられた。

A．研究目的

2017年から2020年にかけて、難治性の肝・胆道疾患の調査研究班（研究代表者・滝川一・帝京大学医学部内科学講座教授）と共同して、難治性の肝・胆道疾患のである自己免疫性肝炎（autoimmune hepatitis; AIH）、原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis; PBC）、原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis; PSC）、IgG4関連硬化性胆管炎（IgG4-related sclerosing cholangitis; IgG4-SC）、IgG4関連自己免疫性肝炎（IgG4-related autoimmune hepatitis; IgG4-AIH）の全国疫学調査を行ったので、その結果を報告する。

B．研究方法

難病の疫学研究班が2017年1月に作成した「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第3版）」（以下、マニュアル）に従って行った。臨床班担当機関と疫学班担当機関を、それぞれ帝京大学医学部内科学講座と北海道千歳リハビリテーション大学とした。調査対象機関の選定に使用する施設名簿を難病の疫学研究班・研究代表者（中村好一・自治医科大学教授）から提供を受けた。

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。

2017年から2019年にかけて、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、それぞれの疾患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た。

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

2017年から2018年に実施されたAIH、PBC、PSCの調査では、全国の7,861施設から1,793施設を無作為抽出し（抽出率22.8%）、調査を行ったところ、1,078施設から回答があった（回収率60.1%）。また、2019年から2020年に実施されたIgG4-SCとIgG4-AIHの調査では、全国の5,578施設から1,180施設を無作為抽出し（抽出率21.2%）、調査を行ったところ、IgG4-SCでは532施設から回答があり（回収率45.1%）、IgG4-AIHでは504施設からの回答があった（回収率42.7%）。

集計の結果、AIH、PBC、PSC、IgG4-SC、IgG4-AIHの推計患者数（95%信頼区間）はそれぞれ30,325人（29,586～31,063）、37,043人（36,172～37,916）、2,306人（2,247～

2,365)、2,747人(2,683~2,811)、398人(371, 429)であった。

#### D．考察

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

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。

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

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

ンなど)や薬草(漢方薬、ハーブなど)への曝露などが示唆されている。

#### E．結論

難治性の肝・胆道疾患であるAIH、PBC、PSCの全国疫学調査を行った結果、いずれの疾患も推計患者数が過去の結果よりも増加していた。また、IgG4-SCやIgG4-AIHの推計患者数も示された。今後は、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

## 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

研究協力者：上原里程（京都府立医科大学地域保健医療疫学）

研究要旨：2017年度は、ライソゾーム病およびペルオキシソーム病の全国疫学調査の一次調査結果を用いて患者推計を行い、全体の推計患者数を示した。2018年度は、個別疾患について患者推計をおこなった。2019年度は、個別の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。推計患者数はライソゾーム病全体が2958人（95%信頼区間2341人～3576人）、ペルオキシソーム病全体が303人（95%信頼区間211人～396人）だった。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。個別の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。

本研究では、ライソゾーム病およびペルオキシソーム病の全国疫学調査の一次調査結果を用いて全体および個別疾患の患者推計をお

こなうことと、重複報告例に基づく重複調整による患者推計をおこなうことを目的とした。

### 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。

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全体の患者推計をおこなった。2018年度は、個別疾患の患者推計を行い、推定値の扱いについて検討した。2019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した。患者推計は『難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫

学調査マニュアル第3版(2017年1月)』(以下マニュアル第3版)に基づき実施した。

#### (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。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

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(表1、表2)。

一次調査の対象疾患のうち1例でも報告のあった個別疾患は 42 疾患(ライソゾーム病 33 疾患、ペルオキシソーム病 9 疾患)であった。報告患者数がなかった疾患が 17 疾患あった。推計患者数の点推定値が 50 人以上の個別疾患数を、ライソゾーム病、ペルオキシソーム病別に示した(表3)。さらに、推計患者数の点推定値が 10 人から 49 人の疾患名と、1 人から 9 人までの疾患名を示した(表4)。

二次調査に基づく個別の 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5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。

個別疾患についてもマニュアル第3版に記載の方法に従って患者推計をおこなったが、ほとんどの疾患は推計患者数が 100 人未満であり、10 人未満の疾患も多く存在した。見込まれる患者数が極端に少ない場合は、マニュアル第3版に記載の方法による推計患者数の解釈は慎重でなければならない。本研究では推計患者数の点推定値が 50 人以上の疾患では、点推定値と 95%信頼区間を示したが、点推定値が 50 人未満の疾患については推定値を示さず、10 人以上 50 人未満および 1 人以

上 10 人未満の区分で疾患名を列挙するにとどめた。

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 2019 年度に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。

#### E. 結論

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。

個別疾患の患者推計に関して、見込まれる患者数が極端に少ない場合はマニュアル第3版に記載の方法による推計値は精度の観点から課題があるため、公表には工夫を要すると考えられる。

また、推計患者数の点推定値が 50 人以上の 8 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1 患者数の推計結果：ライソゾーム病の全国疫学調査（2013～2015年度の患者対象）

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

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

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

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

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

表3 個別疾患の推計患者数（点推定値が50人以上）

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

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

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

表4 推計患者数の点推定値が50人未満の疾患名

推計患者数が10人以上50人未満の疾患		
ライソゾーム病	クラッペ病	ムコ多糖症 型
	ムコ多糖症 A型	濃化異骨症
	GM1-ガングリオシドーシス	ダノン病
	M L- 型 (I-cell病)	テイサックス病
	ムコ多糖症 型不明	
推計患者数が1人以上10人未満の疾患		
ライソゾーム病	NP型不明	ガラクトシアリドーシス
	ファーバー病	ムコ多糖症 B
	ムコ多糖症 A	ムコ多糖症 型不明
	M L- 型	ムコ多糖症 型
	GM2-ガングリオシドーシス	マルチプルスルファターゼ欠損症
	神経セロイドリポフスチノーシス	シスチノーシス
	ウォルマン病、CESD	その他のLSD
	フコシドーシス	サンドホフ病
	シアリドーシス	
ペルオキシゾーム病	Zellweger症候群	DBP
	新生児A LD	レフサム病
	乳児型レフサム病	高シュウ酸血症 型
	AOX	その他のPD

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

表5 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）	重複精度	推計患者数 （重複調整後）	95%信頼区間（下限） （重複調整後）	95%信頼区間（上限） （重複調整後）
ライソソーム病										
ゴージェ病	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
ボンベ病	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 LD <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 LD	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 LDは推計患者数の95%信頼区間の下限値が報告患者数より少ないが、標準誤差が大きいため、標準誤差が大きいため。

## 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。また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。

### A．研究目的

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、巨細胞を伴う肉芽腫を形成する動脈炎で、男性より女性に多く発生し、好発年齢は50歳以上で、欧米白人に多いとされている。全身症状の他、狭窄や閉塞動脈の支配臓器での虚血障害を起こすが、特に虚血性視神経症による失明が問題となる。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ている。わが国の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(1)。しかしその後、約20年間にわたって再調査されておらず、近年の患者数は明らかではない。

高安動脈炎は、大動脈と主要分枝、肺動脈、冠動脈に閉塞性または拡張性病変を呈す大型血管炎で、10歳から40歳のアジア人女性に多く発生するといわれている。高安動脈炎の全国疫学調査はこれまで実施されてない。特

定疾患治療研究事業の登録情報を用いて、新規登録患者の患者特性に関する報告は存在するが(2)、わが国の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、今後の患者支援や治療の有効性、医療資源の適正配置、医療費適正化の観点からも重要であろう。画像検査の進歩による診断技術の向上や、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抗IL-6受容体モノクローナル抗体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、現在の疾病頻度や臨床的特徴を把握し、今後の変化を調査する意義は高いといえる。

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、疾病特性、治療内容、治療効果を把握することである。

### B．研究方法

平成29年10月、難治性血管炎に関する調査研究班（H29-31 研究代表者 針谷正祥）より高安動脈炎および巨細胞性動脈炎の全国疫学調査協力の依頼を受け、同11月に本研究班と合同の研究会議を行い、研究プロトコルの検討を開始した。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3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)の共同で実施することとした。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、二次調査の分析を行った。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、データ入力を行った。奈良県立医科大学の佐伯は、対象医療機関の層化無作為抽出と一次調査結果の分析、患者数推計を担当した。

対象医療機関は全国医療機関リストに基づいて、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。

一次調査票は、巨細胞性動脈炎と高安動脈炎の診断基準を同封して、抽出した対象施設に郵送し、1年間の初診・再診・通院・入院を問わず、すべての男女別患者数(診断基準を満たさない臨床診断例を含む)について回答を求め、さらに指定難病診断基準(以下、診断基準)を満たした患者数の回答を求めた。無回答施設には調査票を1回再送して督促した。

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。二次調査票では、患者の年齢、性別、診断時年齢、特定疾患申請の有無といった患者基本情報に加えて、罹患血管、合併症(潰瘍性大腸炎、結節性紅斑、リウマチ性多発筋痛症、その他の自己免疫疾患、悪性疾患など)、治療内容(副腎皮質ス

テロイド投与量、免疫抑制薬、生物学的製剤、抗血小板薬、抗凝固薬、ステント留置術、血管バイパス術、大動脈弁置換術など)、治療の反応(治療開始後の期間、寛解の有無、再燃の有無)について調査した。二次調査結果は、調査IDにて連結可能匿名化して回収した。調査IDと診療記録の対応表は、回答した医療機関での保管を依頼した。

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。推計患者数と信頼区間は、各層において、患者数別施設数が多項超幾何分布することを想定した全国疫学調査マニュアルに基づく方法で推定した。

(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

一次調査は平成30年度末に発送し、令和元年度に回収を完了した。回答者が記載した所属医療機関名および回答者氏名を確認した結果、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、医療機関に電話等で確認のうえ、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施設から回答が得られた(回答割合56.1%)。診療科別の回収割合は、リウマチ・膠原病を担当する内科で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。施設規模別の回収割合は、大学病院または500床以上の病院で63.6%(680/1069)、特定階層病院で70.6%(370/524)、400から499床の病院で46.3%(215/464)、300から399床の病院で49.3%(221/448)、200から299床の病院で46.3%(154/333)、100から199床の病院で51.4%(217/422)、99床以下の病院で41.8%(103/235)であった。

高安動脈炎の総患者数（臨床診断）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。医療機関規模別の患者数は、大学病院または 500 床以上の病院から報告された患者は 2361 名で、総患者数の 84.7% を占めた。特定階層病院の患者数は 298 名（10.7%）であった。診療科別には、リウマチ・膠原病を担当する内科の患者数は 2101 名（75.4%）、循環器内科で 557 名（20.0%）、小児科で 129 名（4.6%）であった。総患者数のうち、診断基準に合致する患者は 92.7%（2584/2787）であった。

巨細胞性動脈炎の総患者数（臨床診断）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。医療機関の規模別患者数は、大学病院または 500 床以上の病院から報告された患者は 1243 名で、総患者数の 75.8% を占めた。特定階層病院の患者数は 330 名（20.1%）であった。診療科別には、リウマチ・膠原病を担当する内科の患者数は 1531 名（93.4%）、循環器内科で 109 名（6.6%）、小児科からの患者報告は認めなかった。総患者数のうち、診断基準に合致する患者は 80.9%（1327/1640）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よる患者数は、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。わが国の巨細胞性動脈炎の臨床診断による患者数は 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。

令和元年 5 月に二次調査票を発送し、回収がほぼ完了した 9 月の時点で、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

本研究では、全国から無作為抽出した医療機関に対する郵送法による調査で、巨細胞性動脈炎と高安動脈炎の患者数を調査した。患

者数は、特定疾患治療研究事業の登録患者情報によって調査できる可能性があるが、登録によるメリットの少ない軽症例の登録漏れによって、患者数は過小評価される可能性が限界点となる。巨細胞性動脈炎の推計患者数は 1997 年の調査で推計された 690 名と比べて 3 倍以上に増加していることが示唆された。増加の理由については、人口の高齢化、診断技術の進歩による影響も考慮して、今後さらに詳細な分析が必要である。また巨細胞性動脈炎患者のうち、約 2 割が現在の診断基準に合致しない臨床診断であったことについて、二次調査の結果もふまえた検討が必要と思われる。高安動脈炎については、本研究がわが国初めての全国疫学調査であり、臨床的・疫学的意義は高いと考える。

#### 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。

#### 引用文献

1. Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, et al. Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: the first government-supported nationwide survey. *Arthritis Rheum.* 2003;49(4):594-8.
2. Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current clinical features of new patients with Takayasu Arteritis observed from cross-country research in Japan: Age and sex specificity. *Circulation.* 2015;132(18):1701-9.

F . 研究発表：なし

G . 知的財産権の出願・登録状況：なし

Stevens-Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN)の  
臨床疫学像(3種のデータ比較)と全国疫学調査の実施

研究協力者：黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授  
研究協力者：武藤 剛 北里大学医学部衛生学 講師  
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(SJS)と中毒性表皮壊死症(Toxic epidermal necrolysis：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2009年に治療研究対象疾患、2015年に指定難病となっている。

1. 平成29年度はSJS/TENの3種類のデータ比較を行った。用いたデータは(1)重症多形滲出性紅斑に関する研究班が全国の皮膚科専門医研修施設対象に2005～7年に受診した患者について2008年に実施した調査(以下、皮膚科専門医調査)結果370例。(2)重症多形滲出性紅斑(急性期)の2009～13年臨床調査個人票データ287例。(3)株式会社日本医療データセンターの2005～16年SJSとTENのレセプトデータ268例、である。各データを比較したところ、年齢分布はレセプトデータと他のデータで大きく異なっていた。性比はSJSで皮膚科専門医調査結果と他のデータが異なり、TENでは各々のデータで異なっていた。データによって確認できる項目は異なり、各々のデータには長所と弱点があった。治療法についてはステロイドパルス療法、血漿交換療法、大量ガンマグロブリン療法の選択割合が臨床調査個人票データで最も多かった。その理由として医療費の影響が考えられた。治療選択割合についてはレセプトデータが現状を示しているかもしれない。今後は各々のデータの長所を生かし相補完的に用いることが全体像の把握に有用と思われる。

2. 平成30年度、令和元年度に第2回となるSJS/TENの全国疫学調査を行った。目的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ことである。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、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。今回は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300-399床以上を100%、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。一次調査の対象は1205施設、対象期間は2016年1月1日～2018年12月31日の3年間とし、2019年1月にSJS/TENの診断基準に該当する患者数を調査する一次調査を開始し、症例ありの施設に随時二次調査を行った。一次調査は2019年4月まで行い、回収数は709科(回収率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。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)、中毒性表皮壊死症(TEN)は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から報告される。

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

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>。

### 1. SJS/TEN の 3 種類のデータ比較(平成 29 年度)

本研究の目的は 3 種類のデータ(重症多形滲出性紅斑に関する研究班が 2008 年に全国の皮膚科専門医研修施設を対象実施した調査結果、臨床調査個人票データ、レセプトデータ)を比較して SJS と TEN の臨床疫学像の臨床疫学像を明らかにすることである。

### 2. SJS/TEN の全国疫学調査(平成 30 年度、令和元年度)

全国調査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ことを目的とした。当班からは患者数の推計結果を報告する(臨床疫学像は重症多形滲出性紅斑に関する研究班から報告される)。

## B．研究方法

### 1. SJS/TEN の 3 種類のデータ比較(H29 年度)

用いたデータは以下である。

(1) 重症多形滲出性紅斑に関する研究班が全国の皮膚科専門医研修施設対象に 2005～7 年に受診した患者について 2008 年に実施した調査(以下、皮膚科専門医調査)結果 370 例。

(2) 重症多形滲出性紅斑(急性期)の臨床調査個人票データ 2009～13 年の入力 287 例。

(3) JMDC(株式会社日本医療データセンター)の 2005～2016 年 SJS と TEN のレセプトデータ

268 例。

各データの特徴と比較可能な項目を確認し、長所と弱点を考察した。

### 2. SJS/TEN の全国疫学調査(平成 30 年度、令和元年度)

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。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。一次調査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。

1. SJS/TENの3種類のデータ比較(H29年度)  
全データが連結不可能匿名化データである。

2. SJS/TENの全国疫学調査(平成30年度、令和元年度)

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った。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た。

本調査の実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、同分担研究者で調査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

1. SJS/TENの3種類のデータ比較(H29年度)

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

(1) 性年齢分布と性比について

3種類のデータ別にSJSとTENの性別年齢分布を確認した。年齢は皮膚科専門医調査結果については調査時、2. 臨床調査個人票データは申請時、3. レセプトデータは治療開始時である。SJSの性比(男/女)は皮膚科専門医調査結果では0.70、臨床調査個人票データでは0.97、レセプトデータでは0.99であった。TENの性比(男/女)は皮膚科専門医調査結果では1.04、臨床調査個人票では0.64、レセプトデータでは1.29であった。

(2) 3種のデータで比較可能な項目

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

(3) 各データで選択されている治療法

ステロイドパルス療法は臨床調査個人票では6割に選択されていたが、レセプトデータでは13.3%と少なかった。血漿交換療法や大量ガンマグロブリン療法も臨床調査個人票データで多く、レセプトデータでは少なかった。副腎皮質ステロイド療法のための治療はレセプトデータで最も多く51%に選択されていた。

2. SJS/TENの全国疫学調査(平成30年度、令和元年度)

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。二次調査結果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。

#### D. 考察

1. SJS/TENの3種類のデータ比較(H29年度)

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

(1) 性年齢分布について

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

比が異なる理由は不明である。

#### (2) 3種のデータで比較可能な項目

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

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

#### (3) 各データで選択されている治療法

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

全国調査結果と今後利用可能になる指定難病データベース臨床調査個人票データ、レセプトデータ、各データの特徴を生かし、今後相補完的に用いることが全体像の把握に有効と思われる。

## 2. SJS/TENの全国疫学調査(平成30年度、令和元年度)

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を推計した。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。

また、本調査を通じて今後は調査協力者の負担軽減が課題であると感じた。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、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のではないかとと思われる。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

### 1. SJS/TENの3種類のデータ比較(H29年度)

3種類のデータには各々特徴があった。全国調査結果、指定難病データベース、レセプトデータ、各々のデータの長所を生かし相補完的に用いることが全体像の把握に有効と思われる。

### 2. SJS/TENの全国疫学調査(平成30年度、令和元年度)

2016～18年の3年間に当該疾患で受療した患者数は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。本調査の課題として、調査協力者の負担軽減があげられる。

## 参考文献

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

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, Mizuki N: Clinical manifestations of Behçet's

- disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology*, 1;56(11):1918-27, 2017.
2. Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, Kurosawa M, Fukushima W, Watanabe Y, Ozaki E, Hirota Y, Tamakoshi A, Mori E, Kato T, Tokuda T, Urae A, Arai H: Nationwide epidemiologic survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) in Japan: The Epidemiological and clinical characteristics. *Brain and Behavior* 27:7 (3):e00635, 2017.
  3. 氏家英之, 岩田浩明, 山下淳, 名嘉眞武国, 青山裕美, 池田志孝, 石井文人, 岩月啓氏, 黒沢美智子, 澤村大輔, 谷川瑛子, 鶴田大輔, 西江涉, 藤本亘, 天谷雅行, 清水宏: 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌* 127: 1483-1520, 2017.
  4. Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Akiba C, Kawamura K, Kurosawa M, Kuriyama N, Watanabe Y, Fukushima W, Mori E, Kato T, Sugano H, Karagiozov K, Arai H: Shunt intervention for possible idiopathic normal pressure hydrocephalus improves patient outcomes: a nationwide hospital-based survey in Japan. *Frontiers in Neurology* 9: 421, 2018.
  5. Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, Ikeda S, Mabuchi T, Ozawa A, Kanekura T, Kurosawa M, Komine M, Nakajima K, Sano S, Nemoto O, Muto M, Imai Y, Yamanishi K, Aoyama Y, Iwatsuki K, Japanese Dermatological Association Guidelines Development Committee for the Guidelines for the Management and Treatment of Generalized Pustular Psoriasis.: Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *Journal of Dermatology* 45: 1235-1270, 2018.
  6. Murase C, Takeichi T, Shibata A, Nakatochi M, Kinoshita F, Kubo A, Nakajima K, Ishii N, Amano H, Masuda K, Kawakami H, Kanekura T, Washio K, Asano M, Teramura K, Akasaka E, Tohyama M, Hatano Y, Ochiai T, Moriwaki S, Sato T, Ishida-Yamamoto A, Kurosawa M, Ikeda S, Akiyama M: Cross-sectional survey on disease severity in Japanese patients with harlequin ichthyosis/ichthyosis: Syndromic forms and quality-of-life analysis in a subgroup. *Journal of Dermatological Science*: Nov 92(2):127-33, 2018.
  7. Suzuki T, Horita N, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki Y, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuta K, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N: Clinical features of early-stage possible Behçet's disease patients with a variant-type major organ involvement in Japan. *Modern Rheumatology*: 29(4):640-646, 2019.
  8. 黒澤美智子, 横山和仁: 難病のある人の就労支援. *産業医学ジャーナル* 41: 99-103, 2018.
  9. 岳野光洋, 石戸岳仁, 堀田信之, 黒澤美智子, 他: 日本人ベーチェット病の疫学:疫学から病因へ. *リウマチ科* 60: 322-329, 2018.
  10. 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.*;81(5):1086-1092, 2019
  11. 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.*68(2):735-744, 2019.
  12. Ujiie H, Iwata H, 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.* Dec;46(12):1102-1135, 2019.
13. 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.* Aug 6:1-7, 2019.
  14. 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.* Mar;29(2) :357-362, 2019.
  15. 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.* Dec 18:1-16, 2019.
  16. 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): 42-46, 2020.
2. 学会発表
1. 黒澤美智子, 照井正, 青山裕美, 岩月啓氏, 池田志孝, 天谷雅行, 中村好一, 稲葉裕, 横山和仁: 膿疱性乾癬の関節症合併リスク(臨床調査個人票データベースを用いて). 第87回日本衛生学会学術総会, 宮崎, 3/26-28, 2017.
  2. Kurosawa M, Takeno M, Nakamura Y, Mizuki N, Ishigatsubo Y, Nakamura K, Inaba Y, Yokoyama K: Clinical manifestations and treatment of Behçet's disease in Japan: Analysis of a clinical database of patients receiving financial aid for treatment. The 21st International Epidemiological Association (IEA), World Congress of Epidemiology (WCE2017), Saitama, 8/19-22, 2017.
  3. 黒澤美智子, 武藤剛, 横山和仁, 稲葉裕, 中村好一, 縣俊彦: Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の臨床疫学像の比較 - 3種のデータを用いて. 第76回日本公衆衛生学会総会, 鹿児島, 10/31-11/2, 2017
  4. 黒澤美智子, 森田栄伸, 稲葉裕, 横山和仁: 重症薬疹 Stevens-Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN)の治療実態と予後(死亡と後遺症のリスク). 第82回日本健康学会総会, 恩納, 11/10-11, 2017.
  5. Nakamura K, Kurosawa M, Kaneko F: Clinical epidemiology of skin symptoms in Behçet's diseases in Japan. The 1st Annual Meeting of Japan Society of Behçet's Disease, Yokohama, 12/1, 2017
  6. 黒澤美智子, 稲葉裕: 難病対策・難病研究の現状と課題、そして将来. 第88回日本衛生学会総会, 東京, 3/22-24, 2018.
  7. Kurosawa M, Takeno M, Kirino Y, Soejima Y, Mizuki N: Subgroup classification of Behçet's disease using clinical information: analysis of a clinical database of patients receiving financial aid for treatment. 18th International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam (Netherlands), 9/13-15, 2018.
  8. Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Yoshimi R, Kurosawa M, et.al: Clustering analysis of Japanese Behçet's disease identifies intestinal type as distinct cluster. 18th International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam (Netherlands), 9/13- 15, 2018.
  9. Takeno M, Ishido T, Horita N, Kirino Y, Kurosawa M, Mizuki N: Influence of sex and age on clinical manifestations of Behçet's disease: data of 6627 patients

- from Japanese nationwide survey database. 18th International Conference on Behçet's Disease, Rotterdam (Netherlands),9/13-15, 2018.
10. 桐野洋平, 副島裕太郎, 岳野光洋, 黒澤美智子, 吉見竜介, 石ヶ坪良明, 竹内正樹, 目黒明, 水木信久, 中島秀明: ベーチェット病患者のサブグループ化と個別化医療に向けての展望. 第 2 回日本ベーチェット病学会, 横浜, 12/14, 2018.
11. 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の臨床像に基づく亜群分類. 第 2 回日本ベーチェット病学会, 横浜, 12/14, 2018.
12. 栗山長門, 宮嶋雅一, 中島円, 黒沢美智子, 徳田隆彦, 渡邊能行, 尾崎悦子, 森悦朗, 加藤丈夫, 新井一: 特発性正常圧水頭症 (iNPH) にて mRS 悪化が見られた possible iNPH 群の背景因子解析-全国疫学調査より-. 第 20 回日本正常圧水頭症学会, 大阪, 2/23-24, 2019
13. 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.
14. 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.
15. Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Kurosawa M, Yoshimi R, Mizuki N, Nakajima H: Identification of distinct intestinal Behçet'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.
16. 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国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.
17. 黒沢美智子, 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

神経難病免疫疾患である重症筋無力症（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  
- 疫学リエゾンとしての取り組み -

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：

【はじめに】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。重症筋無力症（Myasthenia  
Gravis：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  
抗体測定を進歩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  
を把握することは重要である。

同じく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、全国疫学調査が実施された経緯はない。

【目的】MGとSPSについて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  
情報をもとに、疫学像と臨床的特徴などを明らかにする。【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。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。【結果及び結論】 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。2次調査は、2708施設に  
調査票を送り、1452例の回答を得た。MG推定受療患者数は、29210名（95%CI：26030～32390  
）であった。患者属性は、発症平均年齢が53.9歳、性比は男：女＝1：1.2であった。  
最重症時のMGFA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%、抗MuSK抗体陽性が2.7%であった。自己免疫疾患合併は、  
合計10.7%（橋本病 4.6%、バセドウ病 4.1%、慢性関節リウマチ1.5%など）であり、  
既報告と合致した。治療は、コリンエステラーゼ阻害薬およびステロイドが70 - 80  
%で使用されていた。免疫抑制剤は、47%で併用されていた。血漿浄化療法は、12.6%で

使用されていた。外科的治療（胸腺摘除）は、36.5%で実施されていたが、従来の報告に比して低下していた。SPSは、現在、2次調査を再度実施中である。なお、有効回答施設の3.3%で、SPSの診療経験があった。抗GAD抗体、抗GlyR抗体、抗amphiphysin抗体も含め、現在、臨床背景を解析中である。

今後とも、疫学リエゾンとして種々の疫学調査に積極的にかかわっていく予定である。

## A．研究目的

重症筋無力症（MG）に関する全国疫学調査は1973年、1987年、2005年に実施されてきた。2006年の全国調査では、有病率は人口10万人あたり11.8人、推計患者数は15,100人という調査結果<sup>1)2)</sup>が出ている。その後、MGの診断基準が、自己抗体測定 of 進歩や神経筋接合部の機能障害の電気生理所見などを踏まえて改訂された。

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 of 進歩や神経筋接合部の機能障害の電気生理所見などを踏まえて改訂された。前回の調査から15年が経過した現在、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。

一方、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、指定難病にもなっていない。

今回、MGならびにSPSの疫学像と臨床的特徴を明らかにするため、本邦におけるhospital-basedの全国疫学調査を実施した結果について報告する。

## B．研究方法

今回の全国疫学調査は、「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証研究班（班長：松井真金 沢医科大学神経内科教授）と「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班（班長：中村好一 自治医科大学公衆衛生学教授）の共同体制で実施した。本疾患の全国疫学調査研究の実施方法は、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版」にもとづき実施した。

【調査対象および方法】

・ 調査対象

全国の病院データベースから、病床規模ごとに層化したのちに、調査対象となる病院を無作為に抽出法にて病床規模別に選定した。

調査は第1次、第2次に分けて行い、1次調査では、診療科毎の患者数を尋ね、1次調査で患者ありと報告のあった診療科には、患者の詳細情報を記載する2次調査を依頼した。なお、第2次調査では、MG：2015年1月1日から2017年12月31日に確定診断された患者、SPS：2015年1月1日～2017年12月31日（3年間）における全例調査とした。

具体的には、MG 1次調査では、今回、2017年1月から12月までの診察した患者数を問い合わせた。1次調査はがきは、2018年3月に発送し、4月末締め切りで回答を依頼した。2次調査は、1次調査で患者ありと回答した医療機関に、2次調査用紙を7月に発送し、8月締め切りで回答を依頼した。登録したMGならびに症例について、詳細な臨床疫像を把握した。

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箇所へ一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。

### 調査対象の診療科、医療機関

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。1次調査では、対象診療科から、抽出率30%になるように抽出した。

SPSは、一次調査の対象診療科を、SPSを診る機会があると考えられる脳神経内科、脳神経外科、精神科、内科、小児科とした。対象医療機関から、抽出率30%になるように層化無作為抽出した。

## (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」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

### 【結果】

MG の 1 次調査では、24792 科 ( 大学病院 1079 科、一般病院 23682 科、特別階層病院 31 科 ) から、7547 科 ( 抽出率 30.4% ) を抽出し、第一次調査を実施し、2708 科より回答を得た ( 回答率 35.9% ) 。2017 年中の推定受療患者数は、MG : 29210 名 ( 95% 信頼区間 : 26030 ~ 32390 ) であった。有病率は、人口 10 万人当たり MG 23.1 人であり、前回調査の件数と比して増加傾向にある。(1987 年は 7.3、2005 年は、11.8 人)<sup>1) 2)</sup>

MG の 2 次調査票は、この調査を主導して担当している金沢大学保健管理センターに送られ、集計され、対象がある診療科 2708 科から 1454 例の調査票の回答を得た。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。うち、2 例が重複が判明し、最終的には 1452 例の登録となった。

調査時の平均年齢は、57.3 ± 19.8 歳、発症時の平均年齢 53.9 ± 20.2 歳、男 : 女比は 1 : 1.2 であった。

2 次調査での初発臨床症状の分布については、眼症状 ( 眼瞼下垂 72.9%、眼球運動障害 44.1% ) が最も多かった。四肢の筋力低下は 1/6 で見られたが、前回調査時より減少していた ( 23.1% 16.7% ) 。一方、疾患予後に影響する球麻痺症状や呼吸症状は、前回より増加していることはなかった。これらの結果は、近年、MG の初期から、的確な診断および早期介入がなされていることを反映している可能性が示唆された。

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%、両方陽性例は 0.3% であった。確定診断の補助診断として使用されていることが明らかとなった。

自己免疫疾患合併は、既報告<sup>1) 2)</sup>で 8 - 15% と報告されているが、今回は合計 10.7% ( 内訳 ; 橋本病 4.6%、バセドウ病 4.1%、慢性関節リウマチ 1.5% など ) であり、概ね既報告と合致するものであった。

治療内容は、ChE 阻害剤 77.8%、ステロイド 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。胸腺腫は 23.1% で見られ、外科的治療 ( 胸腺摘除 ) は、36.5% で実施されていたが、従来の報告に比して低下していた。今後、外科治療が減少している背景の検討を予定している。

SPS の 1 次調査では、S4855 箇所へ一次調査票を送付した。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。ところが、想定していた症例数より少ないこと、および特定階層病院からの返信が少なかったため、2 次調査を再実施中である。

## D . 考察

我国における MG および SPS の最新の患者数が明らかとなりつつある。今後、臨床的特徴などを順次分担して解析予定であり、病態も考慮した詳細な解析および考察などが望まれる。MG に関しては、前回調査の既報告データと比較検討することにより、疾患背景およびその特徴がどのように変遷してきているか、併せて検討を予定している。

重症筋無力症の疫学調査の主任研究者は、金沢大学吉川先生、スティッフパーソン症候群は、徳島大学の松井先生、和泉先生、梶先生が主体として、全国調査推進委員会を発足して実施しており、最終的な結果が待たれている。

## E . 結論

MG に関する全国疫学調査を実施し、全国の 2017 年中の推定受診患者数が明らかとなった。また、2 次調査の解析途中であるが、MG

ならびに SPS に関して、各病型別の特徴が明らかにして、これらの臨床背景の相違を疫学的に情報発信することが重要であると考えられる。本研究で得られたデータが、根本的な MG ならびに SPS の成因・病態に関連するデータとして、社会に向けて情報発信され、活用されることが期待される。

なお、今後、「自己免疫介在性脳炎・脳症」および「多発性硬化症・視神経脊髄炎」「ランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）」の全国調査及び解析にも、要請に応じて、リエゾンとして積極的にかかわっていく予定である。

PS: LEMS の 1 次調査結果の速報値であるが、2017 年中の推定受療患者数は 348 名（95% 信頼区間：247～449）であった。現在、2 次調査の結果を含め、集計解析中である。

## 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、金沢大学吉川先生が筆頭で発表予定。

## G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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

## H．参考文献

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

## 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：偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症の全国疫学調査を施行した。20年前の同様の調査と比較し、両疾患とも患者数の増加を認めた。また、両疾患の症状や合併症を明らかにした。

### 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

層化無作為抽出により全国13506診療科のうち抽出された3501診療科（27%）に診断基準と一次調査表を送付した。このうち1807診療科から回答が得られ、患者数は、PHP1480人（95%信頼区間:1140-1830）、副甲状腺機能低下症2300人（95%信頼区間:1190-3420）と推定された。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。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。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

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

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）  
総合研究報告書

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

## 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。厚生労働省「神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立班（研究代表者：錦織千賀子）」（以下、臨床班）は「色素性乾皮症」の疫学調査を行っているが、臨床班と疫学班の共同研究の形で、色素性乾皮症の全国疫学調査を実施している。一次調査は、全国の医療機関で小児科、神経内科、皮膚科前 2484 施設に XP の患者の有無を調査し 1,659 施設より回答があり回収率は 66.7%であった。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した。

### B．研究方法

厚生労働省「神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立班（研究代表者：錦織千賀子）」（以下、臨床班）は「神経線維腫症 1 型」、「神経線維腫症 2 型」、「結節性硬化症」、「色素性乾皮症」、「ポプリ

フィン症」の 5 つの指定難病を担当しておりそれぞれが疫学調査を行っている。

今年度は上記研究班より上記 5 疾患のうち XP について全国疫学調査実施することとなり、臨床班と疫学班の共同研究の形で、XP の全国疫学調査を実施している。

本研究は、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（以下全国疫学調査マニュアル）」に従い施行し、調査対象は XP と診断された患者および XP 疑いの患者で、一次調査（患者数の把握）と二次調査（臨床像の把握）の二部から構成された。

一次調査の対象患者は過去 1 年間の全患者（入院・外来、新規・再来の総て）を対象とする。調査項目は、XP 神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診断体制の確立研究の患者数である。はがきで対象施設となる医療機関（協力機関）へ送付し、回収した。

対象施設は、「皮膚科・神経内科・小児科」の 3 科とする。これらの 3 つの科それぞれを、全国病院データをもとに、病床数により層化

する。大学病院および500床以上の病院の層は100%の抽出率、400床以上499床未満の層は80%、300床以上399床以下の層は40%、200床以上299床以下を20%、100病床以上199床以下を10%、100床未満を5%とし、全体で30%の抽出率とする。100%の抽出を行う特別階層病院として皮膚科18、神経内科15、小児科22病院を加味した具体的な施設数は、皮膚科が899施設、神経内科が727施設、小児科が858施設である。全体として2,484施設(全施設数は8,396)とした(表1)。

2018年度に自治医科大学が主体として実施する一次調査では、140施設、374例が対象となった。対象者一覧を神戸大学に送付し、二次調査は神戸大学が主体で実施した。二次調査の対象者は140施設370例であった。

2019年度は、二次調査の回答から重複を除外した180名と対象とした(表2)。

二次調査では、具体的な臨床症状や診断時の所見などの情報を収集する。具体的な項目は、生年月日・イニシャル・性別・XPの診断・病型分類・診断年月日・皮膚所見・神経所見・人工呼吸器使用の有無・補聴器装着の有無、胃瘻の造設の有無、日常生活の自立度(生活の状況)・を調査している。生年月日とイニシャルは、複数の医療機関・診療科から同一の登録を除外するためのみに使用した。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

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

例であった。

そのうち二次調査には、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。

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 $210.0 \pm$ 標準誤差 $40.8$ (95%信頼区間 $130.1-290.0$ )、神経内科 $10.4 \pm 2.7$ ( $5.0-15.8$ )、小児科 $17.0 \pm 3.8$ ( $0.1-2.4$ )で合計では、 $233.1 \pm 41.1$ ( $152.7-313.6$ )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るとされているため、最終的な推計患者は $230 \pm 41$ ( $150-310$ )とした(表3)。

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4)。

#### D. 考察

今年度は、厚生労働省「神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立班」とともにXPの全国疫学調査を行っており、一次調査の結果を踏まえ、現在二次調査を行っているところである。

XPの本邦での頻度は2.2万人に1人との報告もある(Hirai Y, 2006)。「全国疫学調査マニュアル」に従って、人口動態統計から得られた15歳から65歳までの日本人口7600万人と65歳以上3500万人の合計1億1100万人にこれらを換算すると、約500人の患者数が推測される。全国疫学調査の抽出率を30%、回収率を70%と仮定すると、患者報告者数の予測は約100人となるが、大学病院などの専門医のいる医療機関に通院している患者の割合が多いことも予想されるため約200人としていた。

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．対象機関抽出一覧

病院名・科	機関コード	1:医学部附属病院	2:500床以上	3:400～499床	4:300～399床	5:200～299床	6:100～199床	7:99床以下	特別階層	合計
	全体数									
小児科	抽出数	151	311	372	683	1089	2804	2986		8396
		131	222	222	347	317	664	695		2598
神経内科	抽出数	131	222	178	139	64	67	35	22	858
		105	206	180	299	290	640	299		2019
皮膚科	抽出数	105	206	144	120	58	64	15	15	727
		135	245	231	345	342	800	574		2672
(抽出率)	抽出数	135	245	185	138	69	80	29	18	899
		100%	100%	80%	40%	20%	10%	5%		

抽出合計 2484

\* 抽出数は四捨五入



表 3 . 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 4 . 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

## 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

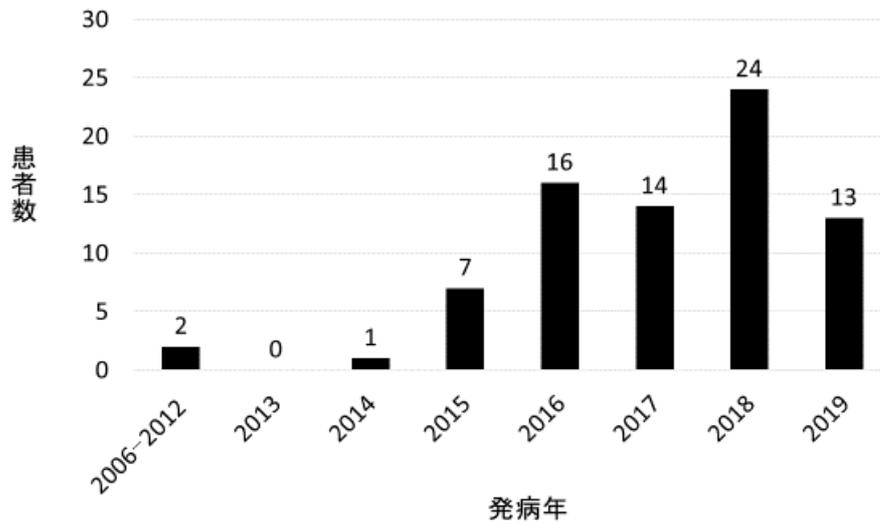
**G.研究発表**

- 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）  
総合研究報告書

強直性脊椎炎全国疫学調査に関する研究

研究協力者：

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

研究代表者：

中村 好一（自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門）

研究要旨：全国疫学調査マニュアルに従い強直性脊椎炎(AS) および X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-SpA)の患者数と、臨床的な特徴を調査した。本研究は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」と共同で実施した。一次調査は 2018 年 9 月から開始し「2017 年の 1 年間の全患者(入院・外来、新規・再来の総て)で疑い例を含む」を対象とし、AS 及び nr-SpA の患者数を調査した。対象施設は、「整形外科・リウマチ科・小児科」の 3 科で、全国病院データをもとに、病床数により層化し、整形外科 1108 施設、リウマチ科 289 施設、小児科 824 施設、全体として 26.3%の抽出率(221 施設/8456)で調査を行った。2019 年 4 月時点で、整形外科 620 施設 (56.0%)、リウマチ科 143 施設 (49.5%)、小児科 631 施設 (76.6%) で、全体では 1394 施設 (62.8%) から回収を得た。報告患者数は、全体で AS1173 人、nr-SpA333 人で、推計患者数 (95%信頼区間) は、全体で AS3200 人 (2400-3900)、nr-SpA800 人(530-1100)であった。2018 年 10 月から二次調査を開始し、対象は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とした。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%にみられた。

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%と男性の方が 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 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・末梢関節炎・付着部炎は女性の方が多く、腰背部可動域制限は男性の方が多かった。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%と女性の方が高値であった。一方、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%にみられた。一方、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%と男性の方が 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、若年者に発症する。原因は不明で、脊椎や仙腸関節を中心に慢性進行性の炎症を生じる。進行すると関節破壊や強直をきたし日常生活が困難となるため診断基準の明確化や治療法の開発・予後の把握は重要である。

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

本邦における AS の正確な患者数の推計はできていない現状があり、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) という診断概念が近年報告されている。AS は、診断に臨床症状あるいはレントゲン等の所見が必要であるが、nr-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 に移行する場合があります、その臨床像や薬物の使用状況は過去に調査がされていない。本研究ではこれら二つの疾患の患者数と臨床像を明らかにすることを目的とする。

## B . 研究方法

「全国疫学調査マニュアル」に従い施行した。調査対象は AS および nr-axSpA と診断さ

れた患者で、一次調査(患者数の把握)と二次調査(臨床像の把握)の二部から構成される。一次調査の対象患者は「2017 年の 1 年間(2017 年 1 月 1 日~2017 年 12 月 31 日)の全患者(入院・外来、新規・再来の総て)で疑い例を含む」を対象とする。調査項目は、AS 及び nr-axSpA の患者数である。対象施設は、「整形外科・リウマチ科・小児科」の 3 科で、これらの 3 つの科それぞれを、全国病院データをもとに、病床数により層化する。大学病院および 500 床以上の病院、特別階層病院は 100%の抽出率、400 床以上 499 床未満の層は 80%、300 床以上 399 床以下の層は 40%、200 床以上 299 床以下を 20%、100 病床以上 199 床以下を 10%、100 床未満を 5%とし、全体で 20%の抽出率とする。具体的な施設数は、整形外科が 1108 施設、リウマチ科が 289 施設、小児科が 824 施設である。全体として 26.3%の抽出率(2221 施設/8456 施設)とする。二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対し、個人票を送付し、具体的な臨床症状や診断時の所見などの情報を収集する。

(倫理面への配慮)

一次調査は受診患者数のみの調査であるため、倫理面での問題は生じない。二次調査では、協力機関が本研究機関に患者情報を提供する場合、原則として書面あるいは口頭によりインフォームドコンセントを得る必要がある。しかし、二次調査はこの手続きが困難な例に該当する。二次調査で扱うデータは、対応表を有する匿名化された患者情報(既存情報)なので、インフォームドコンセントの手続きを簡略化できると考える。ただし、第 5 章 第 12 インフォームド・コンセントを受ける手続き等で、(3)他の研究機関に既

存資料・情報を提供しようとする場合のインフォームド・コンセントに該当するため、情報公開の文書を各協力機関のホームページに掲載し対象患者に通知あるいは公開する。さらに、協力機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備することとして、他の研究機関への既存資料・情報の提供に関する届出書を3年間保管することとする。

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

### C. 研究結果

1)一次調査：2018年9月に調査を開始し、2019年4月時点で、整形外科620施設(56.0%)、リウマチ科143施設(49.5%)、小児科631施設(76.6%)で、全体では1394施設(62.8%)から回収を得た。報告患者数は表1に示すように、全体でAS1173人、nr-SpA333人であった。抽出率と回収率をもとに算出すると、推計患者数(95%信頼区間)は、全体でAS3200人(2400-3900)、nr-SpA800人(530-1100)であった(表2)

2)二次調査：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)と男性の方が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%)・付着部炎(男性27.6%/女性52.6%)は女性の方が多く、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%)は男性の方が多かった。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、女性の方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)と男性の方が 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の方が多く、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、NSAIDs 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 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」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%と女性の方が高値であった。

## D . 考察

### 1) 患者数について

一次調査で推計された患者数は AS3200 人、nr-SpA800 人で、15 歳以上の人口から推定すると、推定有病率は AS0.0029%、nr-axSpA0.0007%である。1990 年代に行われたわが国の報告では、AS の推定有病率は 0.0065%とされ、過去 30 年間で有病率はやや低下しているが、調査方法が異なるため、完全に比較をすることは難しい。さらに、nr-SpA の疾患概念は、近年構築されたところで、特に本調査では、乾癬や潰瘍性大腸炎などに伴うものを除外した上での推計であることを考慮する必要がある。今後、概念の定着とともに有病率が変動する可能性はあると考えられる。

### 2) 臨床症状について

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%と高いが、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。

## E . 結論

全国疫学調査により AS および nr-axSpA の患者及び臨床症状が明らかとなった。今後も継続した調査が必要である。

## F . 研究発表

1 . 論文発表  
なし

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）  
総合研究報告書

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、2017年から714人増加した。1年間で約240人が新たに登録されている。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%）であった。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な要因と考えられる。

## A．研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病 (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 (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)

2016年以前と2017年以降の登録患者の内訳を比較すると、2016年以前では sCJD が77%、dCJD が3%、gCJD が16%、GSS が4% だった。一方、2017年以降では、sCJD が75%、gCJD が19%、GSS が5% だった。2017年前後で病型の内訳に大きな変化はなかった。(図1)

(発病者数の年次推移)

サーベイランス登録患者数の推移を図2に示した。2016年以降の1年あたりの登録患者数は約240人で推移している。図2の年ごと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、早くても半年、長くて数年の期間を要する。2013年と2014年の発病者数が最も多く、285人だった。

(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3) 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4)

#### (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5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。

主な病型における確実例が占める割合の年次推移を図6に示した。dCJDにおいては確実例が占める割合は一貫して比較的高い値を示しているが、その他の病型では年次を経るごとに低下している。

#### (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7) 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。

2016年以前の発症時の年齢の中央値(四分位範囲)はsCJDでは70歳(63~76歳)、gCJDでは74歳(65~80歳)、GSSでは56歳(51~61歳)で、2017年以降はsCJDでは72歳(65~78歳)、gCJDでは79歳(69.5~84歳)、GSSでは55.5歳(45.5~60.3歳)だった。

#### (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8)

2016年以前の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13.3か月(6.3~24.0か月)、gCJDでは18.9か月(9.8~37.3か月)、GSSでは61.8か月(38.1~95.5か月)

で2017年以降はsCJDでは11.8か月(4.9~20.8か月)、gCJDでは13.8か月(8.0~23.7か月)、GSSでは69.1か月(38.1~93.8か月)だった。

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。患者数は未だ増加傾向であり、サーベイランスの継続とともに、2015年以降の患者数も増加していくと予想される。

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。

発症時の年齢について、2017年以前の登録症例と2017年以降の登録症例を比較すると、sCJDとgCJDでは2017年以降の方が発症時の年齢が高くなっている。またsCJDとgCJDでは2017年以降の症例では2016年以前と比較して生存期間が短くなっている。これは依然と比較して近年ではより高齢の患者が登録されるようになってきていることを反映していると考えられる。もともと発症時の年齢が若かったGSSでは2017年前後で大きな変化は認めない。

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。dCJD以外の病型では剖検率は年次を経るごとに低下しており、全体では約10%にとどまっている。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)EUROCIJD: <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>
- 2)THE NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT (NCJDRSU): <http://www.cjd.ed.ac.uk/surveillance>
- 3)National Prion Disease Pathology Surveillance Center: <http://case.edu/med/pathology/centers/npdpssc/>
- 4)Nakamura Y, Ae R, Takumi I, et al. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. J Epidemiol. 2015; 25: 8-14.
- 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

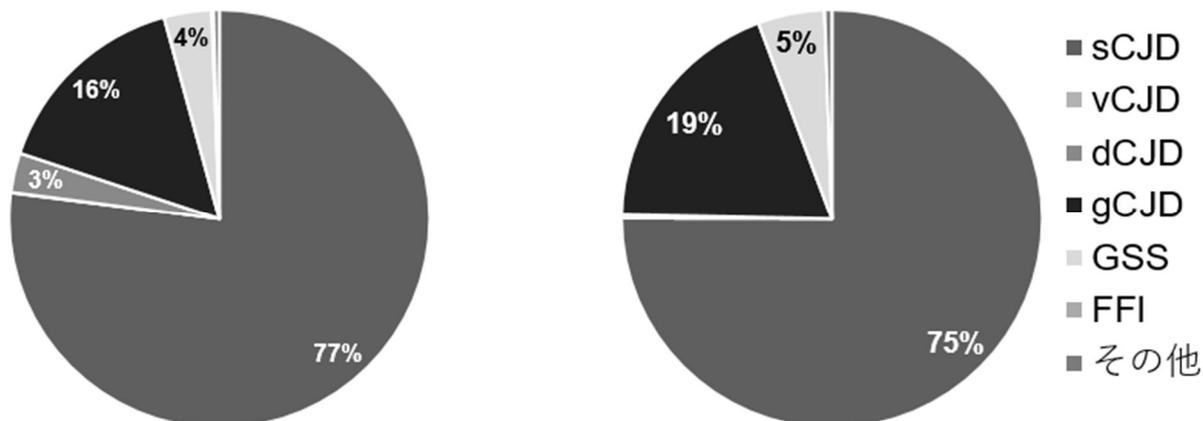
【表1】病態分類別の性・発病年齢分布

	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)	1	(0.7)				
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．

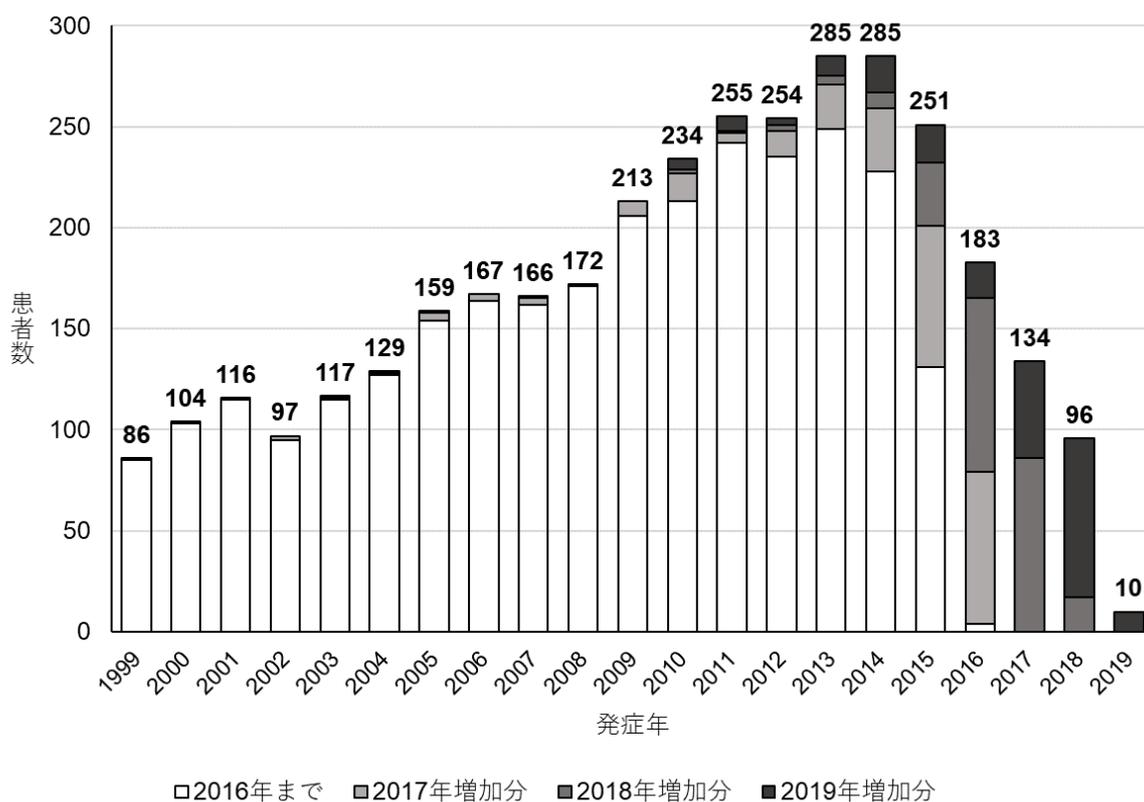
- 1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む．
- 2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む．
- 3) 硬膜移植歴を調査中、患者死亡（剖検なし）により追加情報なし、プリオン蛋白遺伝子検索中、家族歴を調査中、など．

【図1】2016年以前と2017年以降の発病者における各病型の占める割合

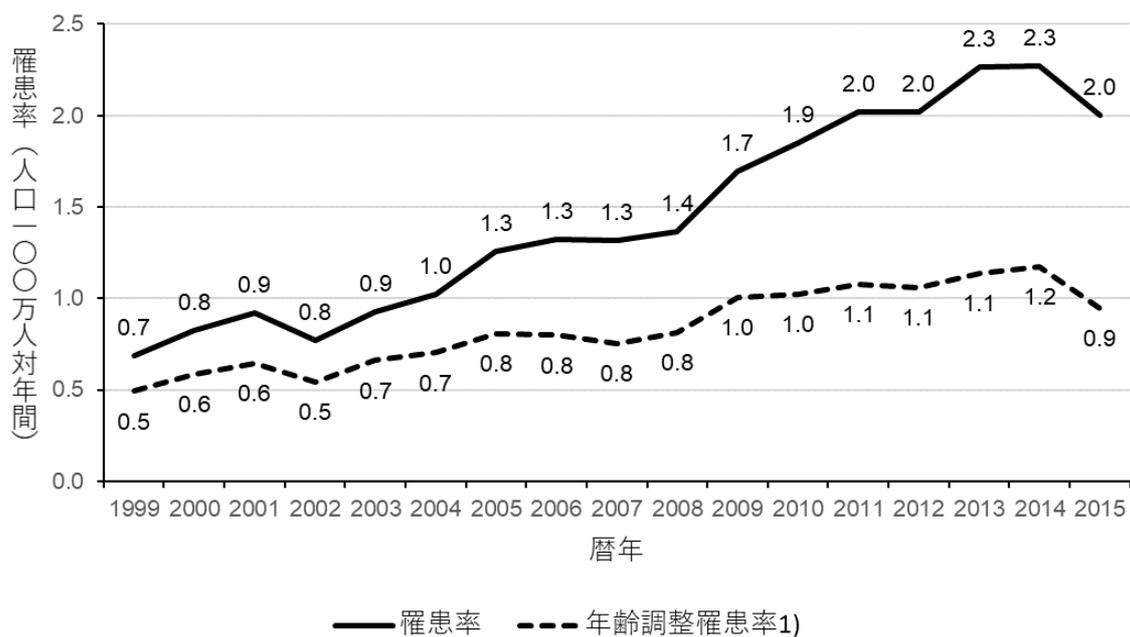


CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．sCJD：孤発性CJD．gCJD：遺伝性CJD．GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病．dCJD：硬膜移植歴を有するCJD．FFI：致死性家族性不眠症．vCJD：変異型CJD．

【図2】サーベイランス登録患者数の推移

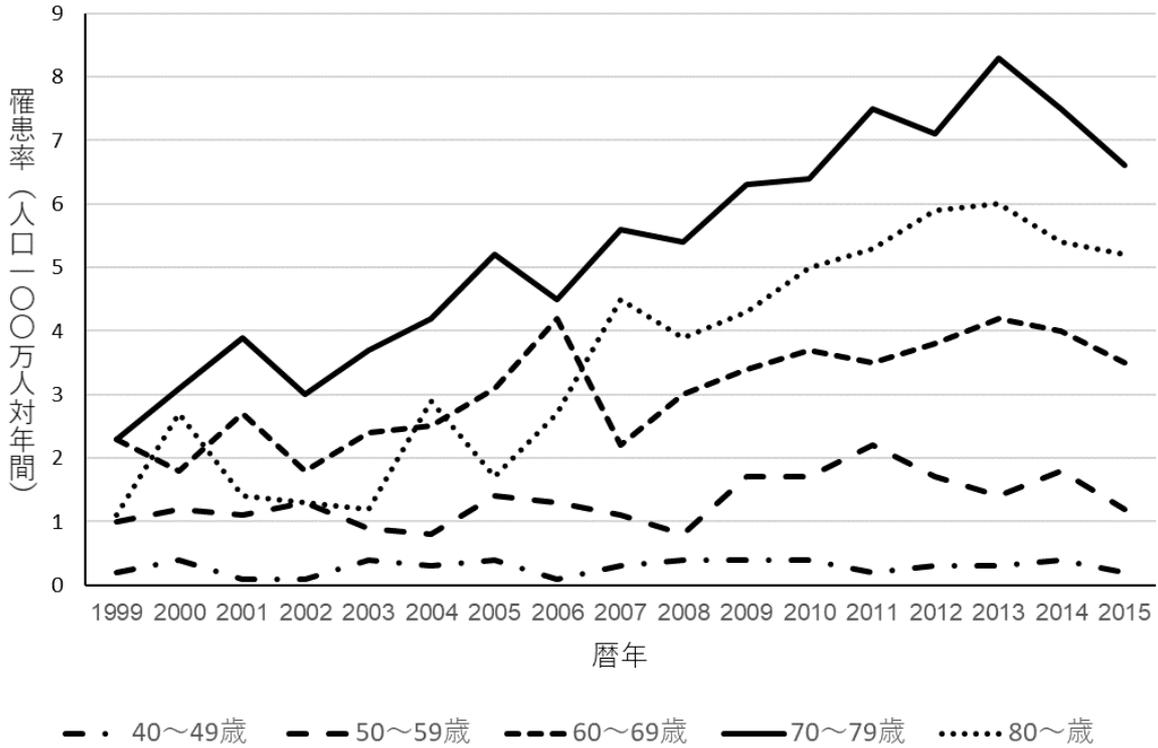


【図3】罹患率の推移

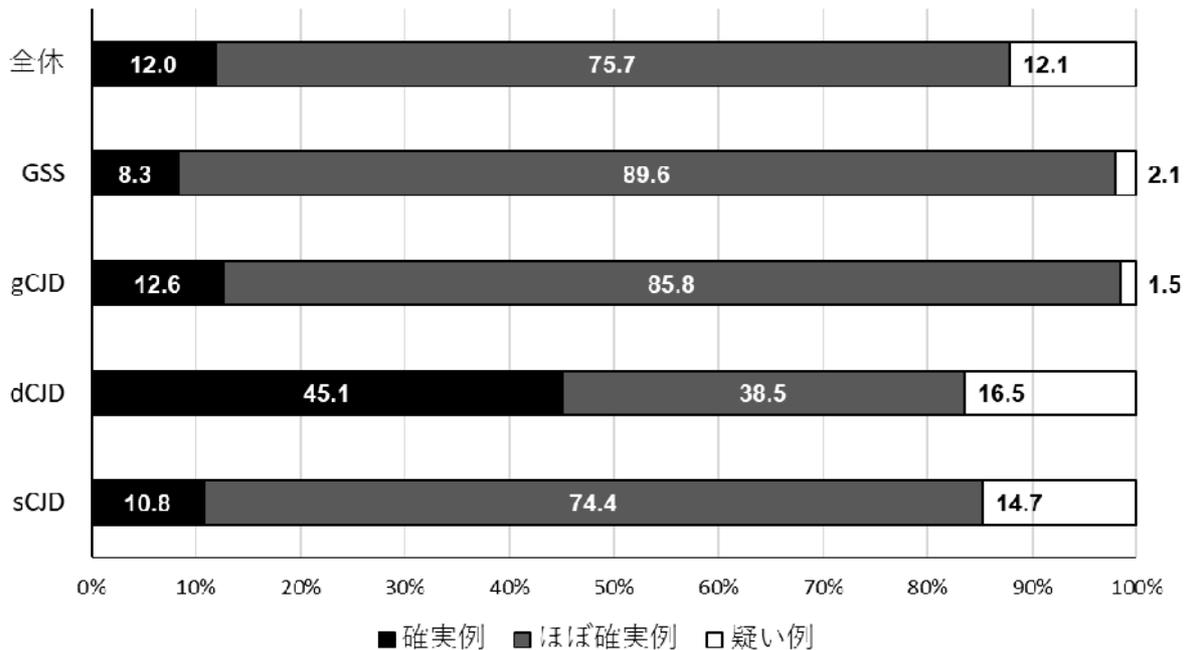


1) 年齢調整罹患率は昭和60年人口モデルを用いて調整した。

【図4】年齢階級別罹患率の推移

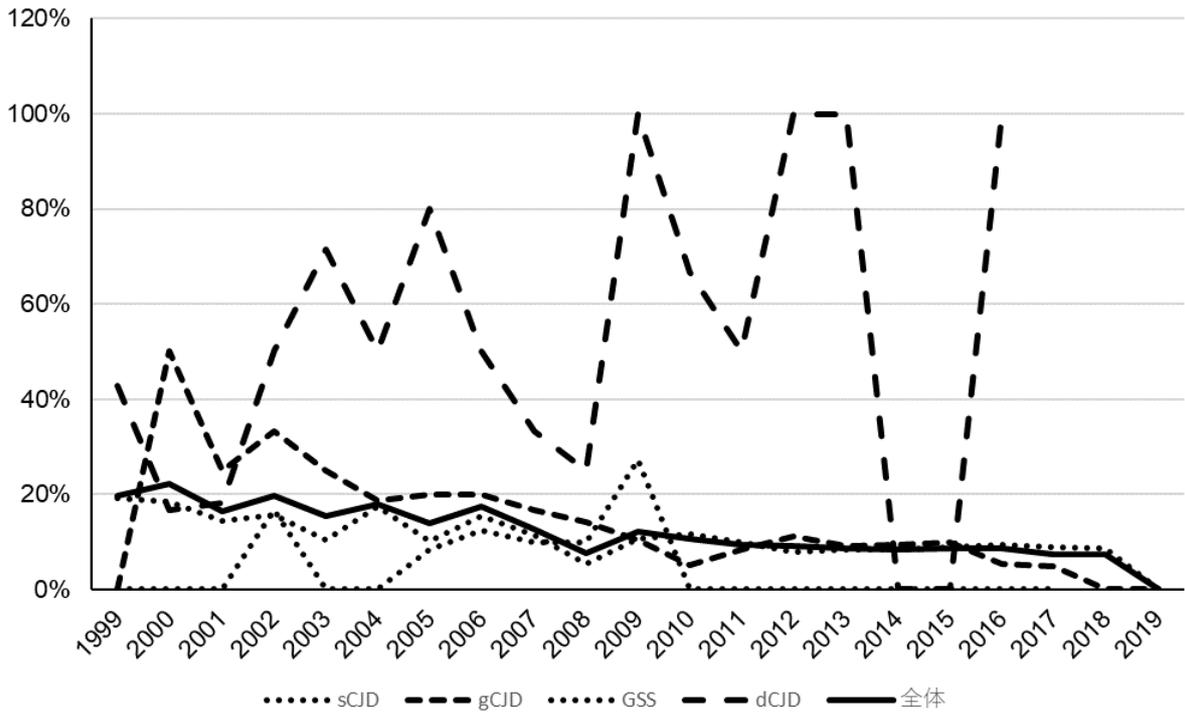


【図5】主な病型ごとの診断の確実度の割合(%)



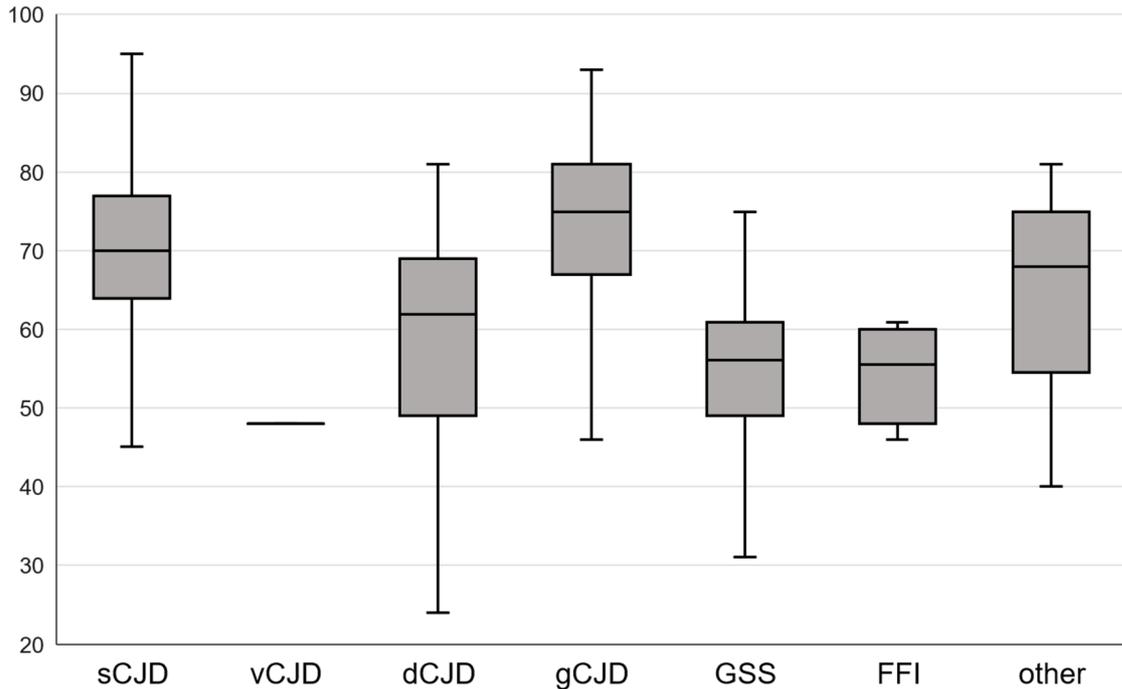
CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．sCJD：孤発性CJD．gCJD：遺伝性CJD．GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病．dCJD：硬膜移植歴を有するCJD．

【図6】主な病型における確実例が占める割合の年次推移



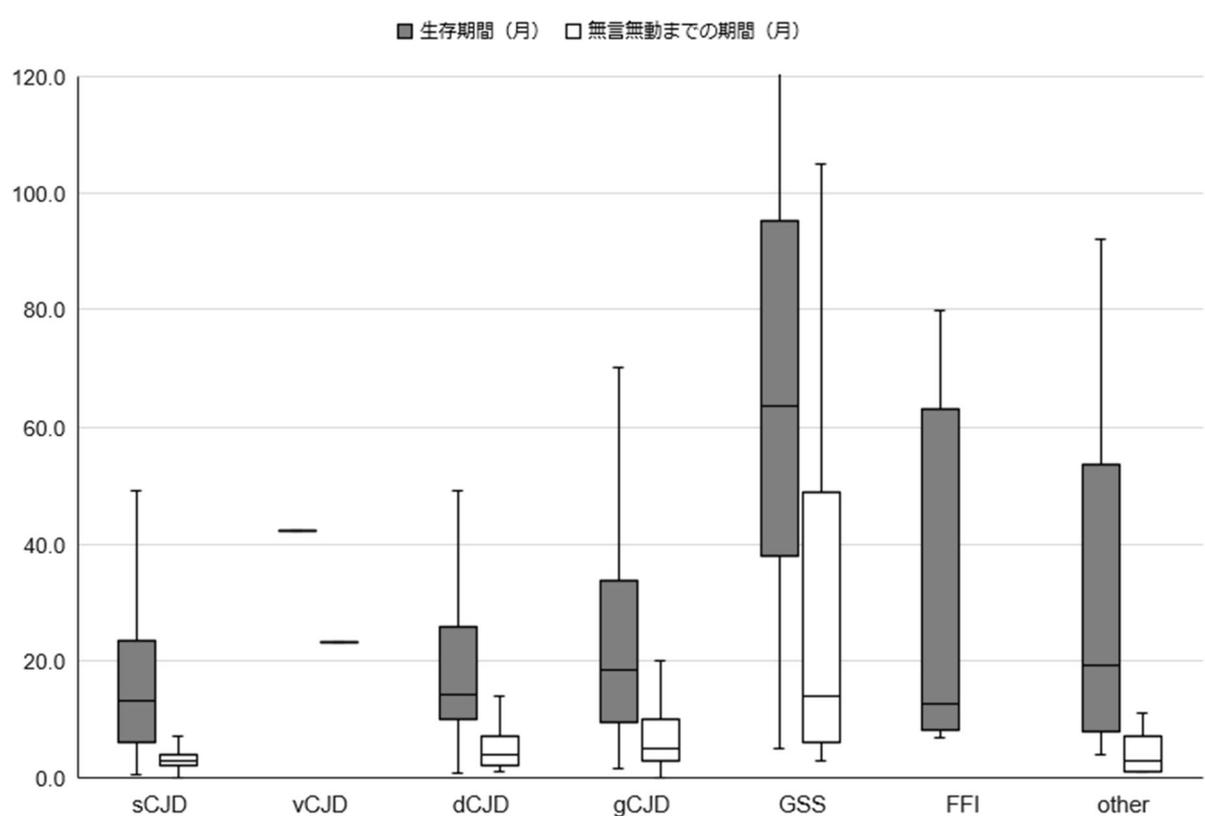
CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病．sCJD：孤発性CJD．gCJD：遺伝性CJD．GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病．dCJD：硬膜移植歴を有するCJD．

【図7】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8】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．

## 日本人におけるクローン病発症の関連因子

研究協力者：大藤さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

研究協力者：近藤亨子（大阪市立大学医学部・附属病院運営本部）

研究分担者：福島若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

研究協力者：伊藤一弥（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

研究協力者：廣田良夫（保健医療経営大学）

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

研究要旨：クローン病の発症関連因子を明らかにするため、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の班員が所属する45施設の協力を得て、症例対照研究を実施した。本研究では、(1)喫煙習慣、(2)歯の状態、(3)小児期の食習慣、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。(1)喫煙習慣に関する因子は、能動喫煙歴、受動喫煙歴、(2)歯の状態に関する因子は、永久歯（親知らずを除く）を抜いたこと、歯の数、入れ歯使用、インプラント治療、歯みがき回数、(3)小児期の食習慣に関する因子は、10歳までと10歳以降の食事の仕方（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。統計解析は、Conditional logistic model と Unconditional 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%）。

### (1) 喫煙習慣

能動喫煙歴は、クローン病発症と関連を認めなかった。能動喫煙歴なしの者を「受動喫煙なし」、「受動喫煙あり」に分け、「能動喫煙あり」との3カテゴリーで検討したところ、「受動喫煙なし」に比べて「受動喫煙あり」のORは有意に上昇したが（OR=5.07, 95%CI=1.61-16.0, p=0.006）、「能動喫煙あり」は関連を認めなかった。受動喫煙ありの者を詳細に検討したところ、1日あたりの受動喫煙本数が多いほど（Trend P=0.024）、1日あたりの受動喫煙時間が長いほど（Trend P=0.032）、受動喫煙期間が長いほど（Trend P=0.038）リスクが上昇した。

### (2) 歯の状態

クローン病発症に対する調整ORは、歯の数が28本に比べて、27本以下では有意な上昇を示した（OR=2.70, 95%CI=1.07-6.81, p=0.035）。歯磨き回数の調整ORは、0-1回に比べると2回で0.57（0.24-1.37, 0.208）、3回以上で0.25（0.07-0.88, 0.031）となり、回数が増えるほどORが低下した（Trend p=0.029）。永久歯を抜いたこと、入れ歯使用、インプラント治療は、クローン病発症と有意な関連を示さなかった。

### (3) 小児期の食習慣

10歳までの食習慣において、清涼飲料水摂取頻度の調整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(1)喫煙習慣、(2)歯の状態、(3)小児期の食習慣、に着目し、クローン病発症との関連を検討した。

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

## B. 研究方法

### 1. 研究デザイン

症例対照研究の手法を用いた。調査期間は、平成23年10月から平成28年3月。症例は、調査施設において初めてクローン病の診断を受けた70歳未満の患者とした。他院で確定診断後に紹介受診した患者の場合は、その確定診断が紹介受診前6ヵ月以内であれば登録可能とした。除外基準は、現在、悪性新生物を有する者とした。対照は、症例と同じ施設を受診した患者のうち、各症例に対し、性、年齢(5歳階級:10歳未満,10~14歳,15~19歳,20~24歳,・・・,65~69歳)が一致する患者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。

(1)喫煙習慣に関する質問項目は、現在のたばこを吸う習慣:以前から吸わない/禁煙している/吸う、周りでたばこを吸う人がいたか:いいえ/はい(その人は、1日に何本くらい吸っていたか、その人と1日に何時間くらい一緒にいたか、その人と何年前から一緒にいるか、とした)。

(2)歯の状態に関する質問項目は、永久歯(親知らずを除く)を抜いたこと:なし/あり、歯の数、入れ歯使用:なし/あり、インプラント治療:なし/あり、1日あたりの歯みがき回数、とした。

(3)小児期の食習慣に関する質問項目は、食事はよくかんで食べるほうだったか:かまずに飲み込む/どちらでもない/よくかむ、朝食:摂取なし/あり、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)、牛乳:飲まない/週に何杯/1日に何杯、清涼飲料水:飲まない/週に何日/月に何日、間食:食べない/週に何日、とし、10歳までと10歳以降について別々に回答を得た。

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(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。

能動喫煙歴は、「現在あり」または「過去にあり(禁煙した)」を「あり」とした。受動喫煙は、調査から1年以内だけにありの者は「なし」とした。「能動喫煙歴」の検討は、「なし/あり」の2カテゴリーでの検討に加えて、能動喫煙歴なしを「受動喫煙なし」、「受動喫煙あり」に分け、「能動喫煙歴あり」との3カテゴリーでの検討も行った。

歯の数は、28本/27本以下、歯みがき回数は、1日あたり0-1回/2回/3回以上、と定義した。

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とこれまでの研究で関連報告がある因子とした。

解析方法は、Conditional logistic model と Unconditional logistic model を使用し、クローン病発症に対する(1)喫煙習慣、(2)歯の状態、(3)小児期の食習慣、に関する因子のオッズ比(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、Unconditional logistic model では情報に欠損がない者、Conditional logistic model ではマッチング条件を維持できる者とした。

症例と対照の基本特性を比較すると、症例は対照に比べてBMIが低い者、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。

#### (1) 喫煙習慣

解析対象は、Unconditional logistic model

では225人(症例93、対照132)、Conditional logistic model では172人(症例66、対照106)とした。

能動喫煙歴を「受動喫煙なし」、「受動喫煙あり」、「能動喫煙歴あり」の3カテゴリーに分けて検討した結果を表1に示す。

Unconditional logistic model では「受動喫煙あり」の調整ORが「受動喫煙なし」と比べると有意に上昇した(OR=2.49, 95%CI=1.09-5.73,  $p=0.031$ )。Conditional logistic model でも同様に「受動喫煙あり」の調整ORが有意に上昇した(5.07, 1.61-16.0, 0.006)。しかし、「能動喫煙あり」の調整ORは、いずれのモデルでも有意な関連を示さなかった。

表2に、クローン病発症と受動喫煙の関連を示す。「受動喫煙なし」をレファレンスとすると、1日あたりの受動喫煙本数が多いほどリスクが上昇し(Trend  $P=0.024$ )、15本以上で有意となった(3.15, 1.10-9.06, 0.033)。1日あたりの受動喫煙時間は、長いほどリスクが上昇し(Trend  $P=0.032$ )、4時間以上で有意となった(2.77, 1.02-7.56, 0.046)。受動喫煙の期間では、長いほどリスクが上昇し(Trend  $P=0.038$ )、17年以上でOR上昇が境界域の有意性を示した(2.68, 0.91-7.89, 0.073)。

#### (2) 歯の状態

解析対象は、マッチング条件を維持できる者183人(症例69、対照114)とした(Conditional model)。

歯の状態とクローン病発症の関連を表3に示す。Model 1では、歯の数は、28本に比べて、27本以下では有意に調整ORが上昇した(OR=2.70, 95%CI=1.07-6.81,  $p=0.035$ )。歯磨き回数の調整ORは0-1回に比べると2回では0.57(0.24-1.37, 0.208)、3回以上では0.25(0.07-0.88, 0.031)となり、回数が増えるほど低下した(Trend  $p=0.029$ )。永久歯(親知らずを除く)を抜いたことは、調整OR上昇を示したが、有意には至らなかった(2.23, 0.93-5.34, 0.072)。入れ歯使用、インプラント治療は、クローン病発症と有意な関連を示さなかった。

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

### (3) 小児期の食習慣

解析対象は、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 (Conditional model)。

10 歳まで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」に比べて、「月に 6 日以上飲む」者で調整 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「よくかむ」 (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) で調整 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 5 に示す (Conditional model)。

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」者で調整 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調整 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、受動喫煙がクローン病発症と有意な関連を示した。

これまでの報告では、クローン病の関連因子として「能動喫煙」によるリスク上昇が報告されている<sup>5)</sup>。イタリアでの症例対照研究では、能動喫煙者は、非喫煙者と比べると、OR が 1.7 (95%CI=1.1-2.6)<sup>6)</sup>、米国女性を対象とした前向き研究ではハザード比が 1.90 (1.42-2.53) を示した<sup>7)</sup>。また、喫煙は、クローン病患者の疾患活動性に悪い影響を及ぼすとの報告がある<sup>8)</sup>。本研究では、受動喫煙でクローン病発症リスクが上昇し、受動喫煙本数・時間・期間で量反応関係もみられた。同様の関連として、子供の頃の受動喫煙が、クローン病進展へ影響を及ぼすとの報告がある<sup>9)</sup>。これらを考慮すると、クローン病の発症を予防するためには、能動喫煙、受動喫煙ともに控えるべきであると考えられる。

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

IBD と歯周病の関連を検討した症例対照研究では、歯肉炎および歯周炎マーカーは、対照よりも IBD 患者において高く、特に CD の肛門周囲疾患が歯周炎と関連していることを示した<sup>10)</sup>。本研究では、歯周病に関する情報は得られなかったが、永久歯 (親知らずを除く) を抜いたこと、歯の数が少ないこととクローン病発症の関連が示唆された。永久歯を抜くことや歯の数が少ないことは歯周病の影響も考えられるため、先行研究と同様の関連かもしれない。

近年、マウスを用いた実験により口腔内のクレブシエラ属細菌が炎症性腸疾患発症に関与している可能性が示唆された<sup>11)</sup>。クレブシエラ菌は、口腔や腸内に常在し、通常は病気を引き起こさないが免疫系が弱っている人では口腔内のクレブシエラ菌が腸管内に定着し、免疫細胞が過剰に活性化して、IBD の発症リスクが上昇すると考えられる。本研究では、「歯磨き回数が多い」とクローン病発症の予防的な関連が示された。口腔内衛生がクローン病発症の予防につながったのかもしれない。

本研究では、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>12)</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>13)</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>14)</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>15, 16)</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。

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 歳の間に、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>17)</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>18)</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、喫煙習慣、歯の状態、小児期の食習慣の情報 は、本人の思い出し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、Conditional logistic model とほぼ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。

日本人におけるクローン病の発症関連因子としてリスク上昇が示唆された因子は、受動喫煙歴、歯の数が少ないこと、小児期の多い清涼飲料水摂取であった。また、歯磨き回数が多いことは、クローン病発症と予防的な関連があるかもしれない。

## 謝辞

\* The Japanese Case-Control Study Group for Crohn's disease. に所属する研究者は以

下のとおりである；本谷聡( JA 北海道厚生連札幌厚生病院 IBD センター)、櫻庭裕文( 弘前大学消化器血液内科学講座)、石黒陽( 国立病院機構弘前病院臨床研究部)、佐々木巖( 東北大学大学院医学系研究科病態学生体調節外科学)、鈴木健司( 新潟大学医歯学総合病院第三内科)、福田勝之( 聖路加国際病院消化器内科)、猿田雅之( 東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科)、篠崎大( 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)、梅枝寛( 四日市羽津医療センター大腸肛門病・IBD センター)、藤山佳秀、安藤朗( 滋賀医科大学消化器内科)、山上博一( 大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学)、渡辺憲治( 大阪市立総合医療センター消化器内科)、清水誠治( JR 大阪鉄道病院消化器内科)、吉岡和彦( 関西医科大学香里病院外科)、北野厚生( 医療法人若弘会若草第一病院)、青松和輝( 泉大津市立病院消化器内科)、内藤裕二( 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学)、吉田優、大井充( 神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野)、松本譽之、福永健、飯室正樹( 兵庫医科大学内科学下部消化管科)、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) Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, Trallori G, Papi C, Andreoli A, Di Paolo M, Riegler G, Rigo GP, Ferraù O, Mansi C, Ingrosso M, Valpiani D, Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. *Int J Epidemiol*. 1998; 27(3): 397-404.
- 7) Leslie M, Higuchi, Hamed Khalili, Andrew T. Chan, James M. Richter, Athos Bousvaros, Charles S. Fuchs. A Prospective Study of Cigarette Smoking and the Risk of Inflammatory Bowel Disease in Women. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(9): 1399-1406.
- 8) Sandra M Quezada, Patricia Langenberg, Raymond K Cross. Cigarette smoking adversely affects disease activity and disease-specific quality of life in patients with Crohn's disease at a tertiary referral center. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016; 9: 307-310.
- 9) Suhal S. Mahid, MRCS, Kyle S. Minor, Arnold J. Stromberg, Susan Galandiuk, Active and Passive Smoking in Childhood Is Related to the Development of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 431- 438.
- 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) 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.
- 9) 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.
- 10) Vavricka SR, Manser CN, Hediger S, Vögelin M, Scharl M, Biedermann L, Rogler S, Seibold F, Sanderink R, Attin T, Schoepfer A, Fried M, Rogler G, Frei P. Periodontitis and Gingivitis in Inflammatory Bowel Disease: A Case–Control Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19:2768-77.
  - 11) Atarashi K, Suda W, Luo C, Kawaguchi T, Motoo I, Narushima S, Kiguchi Y, Yasuma K, Watanabe E, Tanoue T, Thaïss CA, Sato M, Toyooka K, Said HS, Yamagami H, Rice SA, Gevers D, Johnson RC, Segre JA, Chen K, Kolls JK, Elinav E, Morita H, Xavier RJ, Hattori M1, Honda K. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation. *Science*. 2017; 358: 359-365.
  - 12) 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.
  - 13) 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.
  - 14) 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.
  - 15) 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.
  - 16) 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.
  - 17) 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.
  - 18) 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) Kobayashi Y, Ohfuji S, Kondo K, Fukushima W, Sasaki S, Kamata N, Yamagami H, Fujiwara Y, Suzuki Y, Hirota Y; Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis. Association between dietary iron and zinc intake and development of ulcerative colitis: A case-control study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 34(10): 1703-10.
    - 2) 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の発症関連因子. 第76回日本公衆衛生学会総会、2017.11.1(鹿児島). 日本公衆衛生雑誌 64(10): 395, 2017.
  - 2) 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の発症関連因子：口腔内衛生との関連. 第77回日本公衆衛生学会総会、2018.10.25-6(郡山). 日本公衆衛生雑誌 65(10): 318, 2018.
  - 3) 近藤亨子、大藤さところ、福島若葉、伊藤一弥、廣田良夫. クローン病発症と口腔内衛生の関連：多施設共同症例対照研究. 第29回日本疫学会学術総会. 2019.1.31-2.1(東京). Supplement to Journal of Epidemiology 29: 162, 2019
  - 4) 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.
  - 5) 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. 喫煙習慣とクローン病発症の関連

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

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

<sup>b</sup>BMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒歴、能動喫煙歴をモデルに含む。

表2. 受動喫煙とクローン病発症の関連

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

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

\*性別、年齢、BMI、虫垂炎既往、IBD家族歴、飲酒歴、で調整。

表3. 歯の状態とクローン病発症の関連

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

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

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

表4 . 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
食事の仕方											
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		
よくかむ	17	( 26 )	29	( 29 )		0.74	( 0.34-1.60 )	0.438	0.42	( 0.15-1.17 )	0.097
朝食摂取											
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
ファーストフード摂取											
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)	
牛乳摂取											
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)	
清涼飲料水摂取											
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)	
間食摂取											
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5 . 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	( % )		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

## 「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

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)」へのこれまでの研究協力について報告する。疫学リエゾンとしての協力としては、平成 29 年度に運動失調症政策班に疫学分科会を設置して、頻度の推定方法の検討や自然歴研究を行う上での課題や注意点についての助言を行ってきた。運動失調症政策班で進めている Japan consortium of Ataxias (J-CAT) では、2016 年 11 月より患者登録が開始され、2019 年 10 月までで 1,278 例が登録されており、研究プラットフォームとしての活用が期待されている。遺伝型の未診断例の登録が中心であることから、J-CAT を活用した脊髄小脳変性症の頻度分布の検討は難しいものの、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が今後も必要になると考えられる。

### A．研究目的

本研究班では、研究班の研究分担者・研究協力者を臨床班に疫学リエゾンとして配置し、臨床班と共同して疫学研究を進める体制を構築することを目的の一つとし、特に難病疫学研究班の目的の 3 本柱である「予防要因の解明」、「予後の解明」、「頻度分布の解明」のいずれかに該当する臨床班での研究を支援することとなっている。

今回疫学リエゾンとして参画することとなった「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班(運動失調症政策班)」においては、患者レジストリ研究である Japan consortium of Ataxias (J-CAT) が進められている。特徴としては、1)必要な臨床情報を伴う患者登録、2)遺伝子検査による診断精度の向上、3)重要な病型の前向き自然歴調査、4)遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を目的とする、という 4 点が挙げられ、特に 3 に関しては「予後の解明」に該当し、J-CAT が順調に運営・遂行され、臨床的視点および疫学的な視点の両方からみて有益な成果が得られるように協力することが目的である。これまでの支援と J-CAT を活用した自然歴研究における課題について報告する。

### B．研究方法

J-CAT の患者登録システムに関しては、既に筋ジストロフィーを対象疾患としてクラウドサーバーを用いた Web 患者登録システムが構築されており<sup>1)</sup>、このシステムを用いて患者自身が Web を介してかかりつけ医と協力してクラウドサーバーへの情報入力を行う。患者登録とデータ入力が行われると、中央事務局より担当医宛に採血キットが送付され、検体は SRL を通して DNA 抽出や Cell line 化が行われ、J-CAT 検体バンクに保管され、遺伝子検査結果が NCNP のシステムに登録される。また重要な病型に関しては自然歴研究として前向きに追跡することになる。

疫学リエゾンとしての協力としては、平成 29 年度に運動失調症政策班に疫学分科会を設置して、今後の患者数推計の方法の検討および J-CAT を基盤とする自然歴調査での課題やデータ分析方法についての検討を行っている。

#### (倫理面への配慮)

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

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ていない。

### C．研究結果

J-CAT に関しては、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）、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。男女比はおよそ 1:1、登録年代は 60 代が最も多く、これまでに知られている好発年齢に一致する結果となっている。

患者数推計に関しては、本邦における脊髄小脳変性症の有病率として現在最新の疫学データとして人口 10 万人あたり 18.5 人と推定値が報告されており、内訳としては遺伝性が約 1/3、孤発性が約 2/3 を占めるとされている<sup>2)</sup>。本データは、2002 年度の 23,483 名の申請があった中で 11,691 名の登録されたデータの分析結果に基づくものである。しかし、現在の特定医療制度で新たに指定難病として特定医療の対象となる症例については、重症度基準として「Modified Rankin Scale, 食事・栄養, 呼吸のいずれかが 3 度以上」を満たす必要が生じており、全数把握には利用できない状況である。

これまで脊髄小脳変性症の 3 分の 2 を占める孤発性のうちの 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。臨床診断である 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% が純粹な孤発性 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たことから、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令和元年度に立案され、J-CAT 登録症例も含めて追跡が開始されることになった。

### D．考察

平成 27 年 1 月以降において新たに指定難

病として特定医療の対象となる脊髄小脳変性症症例については、重症度基準として「Modified Rankin Scale, 食事・栄養, 呼吸のいずれかが 3 度以上」を満たす必要が生じたことから、従来のように臨床調査個人票を用いて有病率を推定するのは困難な状況であり、今後新たな調査方法を検討しなくてはならない。難病疫学班で整備を行った全国疫学調査はその一つの方法であるが、調査にかかる人的・費用的負担が大きいことが課題の一つであること、脊髄小脳変性症を診療している全ての医療機関で遺伝子検査が行われているわけではないため、郵送による二次調査では詳細な病型についての情報が得られにくい可能性があることが課題と考えられる。一方で J-CAT への登録例は遺伝性の頻度が高くなっており、選択バイアスの影響があることから、登録例を用いてそのまま頻度分布の検討を行うのは難しい。ただし、全国疫学調査の一次調査をこれまでの郵送法で行い、二次調査の臨床情報の登録に関して、J-CAT をプラットフォームとして用いることで、人的・費用的負担が軽減できる可能性もあり、今後の有病率推定の方法については引き続き検討が必要と考えられた。

J-CAT での患者レジストリが順調に進んでいる理由の一つとして、脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018<sup>3)</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が挙げられる。今後行われる他の難病での患者レジストリの仕組みを考える場合に登録症例を増やす工夫として参考になる事例であると考えられた。また、J-CAT の今後の発展性として、IDCA のような重要な病型について、自然歴調査が予定されており、アウトカムは Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA) score や全死因死亡が考えられるが、SARA score は神経内科専門医によって行われる運動失調検査に基づくものであり、介護施設への入居や一般内科医による診察となるとアウトカムデータの収集が困難になることから、電話での聞き取りも可能な ADL 調査が必要になる可能性が考えられる。また、追跡調査における脱落例を防ぐ工夫、欠測値が発生しないような調査票の作成、またやむを得ず欠測が発生してしまった場合の分析方法についての助言も行ってきている。

IDCA の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、J-CAT で既

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。

#### E . 結論

J-CAT を活用した自然歴研究は開始されてもない状況であり、今回の研究期間において、実際の追跡の状況や脱落防止の実際について確認・支援することはできなかった。研究手法やデータ分析や結果の解釈などについて今後も協力が必要な状況であると考えられる。疫学リエゾンとして参画することで、研究計画の段階から助言を行うことが可能であり、臨床班で企画される疫学的研究をより価値あるエビデンスの創出に寄与することが可能になると考えられた。

#### 参考文献

- 1) Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Takeda SI, Kawai M. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 60.
- 2) Tsuji S, Onodera O, Goto J, et al. Sporadic ataxias in Japan--a population-based epidemiological study. *Cerebellum* 2008; 7: 189-197
- 3) 「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

- 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）  
総合研究報告書

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

年2回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検討した。先の第 期調査の追跡途中で抗線維化薬が登

場したのに対し、今回予定の第 期調査の対象期間では抗線維化薬の投与は標準的な治療として広く行われている。診療指針が変化したため、特発性間質性肺炎の予後が変化した可能性があり、新たに調査を実施する意義がある。実施に向け、臨床調査個人票利用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、公益の見地に立って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) Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M, Bando M, Sugiyama Y, Takahashi H. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 773-779.
- 2) 難病情報センター . 特発性間質性肺炎の概要・診断基準等 .  
[http://www.nanbyou.or.jp/upload\\_files/File/085-201804-kijyun.pdf](http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/File/085-201804-kijyun.pdf) (アクセス 2019 年 3 月 1 日)
- 3) Kondoh S, Chiba H, Nishikiori H, Umeda Y, Kuronuma K, Otsuka M, Yamada G, Ohnishi H, Mori M, Kondoh Y, Taniguchi H, Homma S, Takahashi H. Validation of the Japanese disease severity

classification and the GAP model in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 2016; 54: 327-333.

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

#### E . 研究発表

- 1 . 論文発表  
なし
- 2 . 学会発表  
なし

#### F . 知的財産権の出願・登録状況 ( 予定を含む )

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

#### G . 共同研究を行った他の難病研究班

本研究は厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班(研究代表者: 稲瀬直彦・東京医科歯科大学・特命教授)との共同研究として実施した。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
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）  
総合研究報告書

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を行った。

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果と考察

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

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

欧米で多数の同様な多発性硬化症調査が行われている中で、日本の調査の国際的意義を

吟味し、また、前回調査の論文文化<sup>1)</sup>に際して調査方法の記述で苦慮した経緯を踏まえて、調査票内容、調査方法などについて慎重に議論を重ねて準備を進めた。

難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版<sup>2)</sup>に従って、全国の患者数の推計のための一次調査と患者特性の把握のための二次調査という二段階で調査を進めた。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、班会議で多発性硬化症・視神経脊髄炎、重症筋無力症、その他の疾患に関する情報を収集し、関連領域についての見識を深め、診療ガイドラインの作成に資する疫学調査の方法について疫学専門家の観点で検討した。

#### D. 引用文献

- 1) Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, Fujihara K, Kikuchi S, Matsui M, Kohriyama T, Sobue G, Yamamura T, Itoyama Y, Saida T, Sakata K, Ochi H, Matsuoka T; Research Committee of Neuroimmunological Diseases. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler* 2009; 15: 159-173.
- 2) 中村好一, 廣田良夫監修; 中村好一, 川村孝, 福島若葉, 橋本修二執筆. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版. 厚生労働省難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班. 2017.

#### E. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

#### G. 共同研究を行った他の難病研究班

本研究は厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証」班(研究代表者: 松井真・金沢医科大学神経内科学・教授)との共同研究として実施した。

## 難病疫学研究のデザインとデータ解析: レジストリの構築、ビッグデータの活用、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

難病の疫学研究の研究デザインとして、(1)レジストリの構築と疫学的諸問題について、(2)ビッグデータの活用の可能性について、また(3)観察研究による治療評価のための疑似的ランダム化について吟味した。その結果、(1)レジストリは目的を明確にして構築すること、(2)病態やテーマによってはビッグデータを利用できる可能性があること、(3)傾向スコアはオーバーラップ重み付け法が、また手段変数として社会施策が有用であることが示唆された。

### A. 研究目的

難病疫学研究を適切にデザインし、適切に解析することを目的として、(1)レジストリの構築と疫学的諸問題、(2)ビッグデータの活用の可能性、ならびに(3)観察研究による治療評価のための疑似的ランダム化について吟味することとした。

### B. 研究方法

(1)については、厚生労働省が設置する疾患別の研究班(いわゆる「臨床班」)におけるレジストリ構築の経験をまとめた。

(2)については、公表されている大規模データベースについて、その特性を整理・分析した。

(3)については、臨床班での経験に基づき、疫学的手法について要点を整理し、吟味を行った。

#### (倫理面への配慮)

公表された資料の収集と理論や経験に基づく考察であって、介入や測定は行わず、また個人情報も取り扱わないため、特別な配慮は要しない。

### C. 研究結果

#### 1) レジストリの構築

目的を明確にせず、漠然としたままレジストリを組み合わせると、中心課題が不明確で項目選択に悩み、浅く広くになりがちなので、研究で検討する曝露要因

や転帰の指標としては確かさが不十分、主観的な事項や感覚的な用語による程度分類は客観性に欠ける、先進的な項目は測定する施設や医師が限られるため、データベースに欠損が多くなって統計解析に持ち込むことができないといった問題が発生する。

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

#### 2) ビッグデータの活用

大規模データベースには、診療報酬明細書データベース(「NDB」「KDB」「JMDC Claims Database」)、DPC/PDPS データベース(「DPC データ」「MDV 診療データ」)、人口動態統計、がん登録、学会・省庁等による症例レジストリなどがある。

それらの特徴は、規模が大きいこと、研究のための労力が削減できることといった特徴がある反面、疾患把握漏れのおそれがあること、データの成り立ちが十分にわからないこと、解析したいデータが含まれていない可能性があること、他のデータベースとの連結が困難であることといった問題点がある。

### 3) 疑似的ランダム化

疑似的ランダム化には、傾向スコアの利用および手段変数の利用がある。

傾向スコアは、治療群と非治療群のマッチングかそれぞれの群の重み付けに用いられることが多い。重み付けにはいくつかの方法があるが、近年は傾向スコアのオーバーラップ領域で低頻度の群の分布に重み付けする方法が提案され、それはマッチング法と同様に臨床的要請に応えられ、かつマッチング法でありながら解析対象者数の減少を防ぐことができる方法として有用であると思われた。

難病に対して種々の社会施策が実施される。その施策は特定の行為やサービス受給を促す一方、転帰には直接影響しない。そのため、施策適用の有無を手段変数として治療や支援の有用性が検討できる可能性がある。実際に、予防接種制度の導入の直前年・直後年を手段変数として抗体価の差異を検討し、ワクチン複数回接種の有用性が証明された。

## D. 考察

### 1) レジストリの構築

学会や研究グループの中でレジストリが流行っているが、目的が不明だったり収集データが解析に適切でなかったりする報告が散見される。最初から解析を意識してレジストリを組む必要がある。

### 2) ビッグデータの活用

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

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

今後、難病研究におけるビッグデータの活用法の検討が必要と思われる。

### 3) 疑似的ランダム化

傾向スコア法では未知・未測の因子については補正

ができない。そのため、傾向スコアの利用によって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)が高まるわけではない。

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。

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。想定外の交絡が発生してしまうおそれがある。

## E. 結論

難病の研究には種々の誓約があるため、適切な研究デザインと適切な解析を行うことが必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) 小林大介, 川村 孝. 地域における臨床研究のすすめ(総論). 月刊地域医学: 2017; 31: 778-81.
- (2) Sawada H, Oeda T, Kawamura T, et al. Early use of donepezil against psychosis and cognitive decline in Parkinson's disease: a randomised controlled trial for 2 years. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018; 89: 1332-1340.
- (3) Takeda M, Yamamoto K, Kawamura T, et al. Clinical characteristics and postoperative outcomes of primary aldosteronism in the elderly. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 3620-3629.
- (4) Umakoshi H, Tsuike M, Kawamura T, et al. Correlation between lateralization index of adrenal venous sampling and standardized outcome in primary aldosteronism. J Endocr Soc 2018; 2: 893-902.
- (5) Ohno Y, Sone M, Kawamura T, et al. Prevalence of cardiovascular disease and its risk factors in primary aldosteronism: a multicenter study in Japan. Hypertension 2018; 71: 530-537.

- (6) Akehi Y, Toshihiko Yanase T, Kawamura K, et al. High prevalence of diabetes in patients with primary aldosteronism (PA) associated with subclinical hypercortisolism and prediabetes more prevalent in bilateral than unilateral PA: a large multicenter cohort study in Japan. *Diabetes Care* 2019; 42: 938-945.
- (7) 川村 孝. 臨床研究のデザインとデータ分析のための疫学的手法. 第37回日本社会精神医学会雑誌 2018; 27:207-211.
- (8) 川村 孝. 研究方法論:疫学を用いたエビデンスの作り方. *理学療法京都* 2018;48:45-48.
- (9) 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>.
- (10) 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>.
- (11) 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.
- (12) 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: I430.
- (13) 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. 臨床とフィールド, 介入と観察, そして疫学と質的研究. 日本循環器病予防学会:2017年6月:京都.
- (2) 川村 孝. 研究のデザインとデータ分析のための疫学的手法. 日本社会精神医学会:2018年3月:京都
- (3) 川村 孝. 診療・保健事業での疑問から研究計画へ. 第54回日本循環器病予防学会:2018年6月:札幌.
- (4) 川村 孝. 研究方法論:疫学を用いたエビデンスの作り方. 日京都府理学療法士会:2018年7月:京都
- (5) 川村 孝. エビデンス確立のための臨床研究. 第16回日本機能性食品医科学会:2018年12月:新潟.
- (6) 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.
- (7) 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

## 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

## 2017-2019 年 研究成果の刊行一覧表

## 【2017 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
Fukushima W	Descriptive and analytic epidemiology of idiopathic osteonecrosis of the femoral head in Japan.	Washio M, Kobashi G, editors.	Epidemiological Studies of Specified Rare and Intractable Disease	Springer		in press	

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Abrams JY, Belay ED, Uehara R, Maddox RA, Schonberger LB, Nakamura Y.	Cardiac complications, earlier treatment, and initial disease severity in Kawasaki disease.	Journal of Pediatrics	188	64-69	2017
Abrams JY, Blase JL, Belay EB, Uehara R, Maddox RA, Schonberger LB, Nakamura Y.	Increased Kawasaki disease incidence associated with higher precipitation and lower temperatures, Japan, 1991-2004.	Pediatr Infect Dis J	37(6)	526-530	2018
Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, Mizuki N	Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration.	Rheumatology DOI:10.1093/rheumatology/kex285	56(11)	1918-1927	2017
Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, Kurosawa M, Fukushima W, Watanabe Y, Ozaki E, Hirota Y, Tamakoshi A, Mori E, Kato T, Tokuda T, Urae A, Arai H	Nationwide epidemiologic survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) in Japan: The Epidemiological and clinical characteristics	Brain and Behavior DOI: 10.1002/brb3.635	27:7(3)	e00635	2017
Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Sano T, Ae R, Kosami K, Kojo T, Aoyama Y, Kotani K,	Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013-2014.	Pediatrics International	60(6)	581-587	2018

Yanagawa H.					
Miyamoto K, Fujihara K, Kira JI, Kuriyama N, Matsui M, Tamakoshi A, Kusunoki S	Nationwide epidemiological study of neuromyelitis optica in Japan	J Neurol Neurosurg Psychiatry DOI:10.1136/jnnp-2017-317321	89(6)	667-668	2018
Nakamura Y.	Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it.	Int J Rheum Dis	21(1)	16-19	2018
Nakamura Y, Yashiro M, Yamashita M, Aoyama N, Otaki U, Ozeki Y, Sano T, Kojo T, Ae R, Aoyama Y, Makino N, Kotani K.	Cumulative incidence of Kawasaki disease in Japan.	Pediatrics International	60(1)	19-22	2018
Ohmichi T, Kondo M, Tokuda T, Itsukage M, Koizumi H, Matsushima S, Kuriyama N, Ishii K, Mori E, Yamada K, Toshiki M.	Usefulness of the Convexity Apparent Hyper-perfusion (CAPPAH) Sign in 123I-iodoamphetamine Brain Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography for the Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.	J Neurosurg	130(2)	398-405	2018
Ozeki Y, Yamada F, Kishimoto T, Yashiro M, Nakamura Y.	Epidemiologic features of Kawasaki disease: Winter versus summer.	Pediatrics International	59	821-825	2017
Ryusuke Ae, Tsuyoshi Hamaguchi, Yosikazu Nakamura, Masahito Yamada, Tadashi Tsukamoto, Hidehiro Mizusawa, Ermias D. Belay, Lawrence B. Schonberger	Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease — Japan, 1975–2017	MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report DOI:10.15585/mmwr.mm6709a3	67(9)	274-278	2018
Shimazaki C, Hata H, Iida S, Ueda M, Katoh N, Sekishima Y, Ikeda S, Yazaki M, Fukushima W, Ando Y.	Nationwide Survey of 741 Patients with Systemic Amyloid Light-chain Amyloidosis in Japan.	Intern Med. DOI:10.2169/internalmedicine.9206-17	57(2)	181-187	2018
Sudo D, Nakamura Y.	Nationwide surveys show that the incidence of recurrent Kawasaki disease in Japan has hardly changed over the last 30 years.	Acta Paediatrica	106	796-800	2017
Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Kiyohara	Vitamin D receptor gene polymorphisms, smoking,	Neuroscience Letters	643	97-102	2017

C, Sasaki S, Tsuboi Y, Oeda T, Shimada H, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M, Nakamura Y.	and risk of sporadic Parkinson's disease in Japan.	DOI:10.1016/j.neulet.2017.02.037			
Yamashita M, Ae R, Yashiro M, Aoyama Y, Sano T, Makino N, Nakamura Y.	Difference in risk factors for subtypes of acute cardiac lesions resulting from Kawasaki disease.	Pediatric Cardiology	38	375-380	2017
藤井ちひろ、栗山長門	多発性硬化症の疫学 Epidemiology of Multiple Sclerosis	医学のあゆみ	255(5)	353-356	2015
福島若葉	特発性大腿骨頭壊死症の疫学：ステロイド関連を中心に	整形・災害外科	60(11)	1355-1362	2017
長谷川俊史，鈴木康夫，木畑鉄弘，守分正，大淵典子，大賀正一，中村好一	川崎病の疫学：Yamaguchi Study の結果から	臨床免疫・アレルギー科	68(6)	617-622	2017
小林大介、川村 孝	地域における臨床研究のすすめ（総論）	月刊地域医学	31	778-781	2017
中村好一	川崎病の原因究明（明日の医療を読み解く 50 の未解決課題）	Medical Tribune	50(31)	16	2017
氏家英之，岩田浩明，山下淳，名嘉眞武国，青山裕美，池田志孝，石井文人，岩月啓氏，黒沢美智子，澤村大輔，谷川瑛子，鶴田大輔，西江 渉，藤本 亘，天谷雅行，清水 宏	類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン	日本皮膚科学会雑誌 DOI:10.14924/dermatol.127.1483	127(7)	1483-1521	2017
屋代真弓，牧野伸子，中村好一，柳川洋	第 24 回川崎病全国調査成績	小児科診療	81(2)	271-274	2018

【2018 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
Fukushima W	Descriptive and analytic epidemiology of idiopathic osteonecrosis of the femoral head in Japan. In	Washio M, Kobashi G, editors	Epidemiological Studies of Specified Rare and Intractable Disease	Springer	アメリカ	2018	33-45

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Akehi Y, Toshihiko Yanase T, Kawamura K, et al.	High prevalence of diabetes in patients with primary aldosteronism (PA) associated with subclinical hypercortisolism and prediabetes more prevalent in bilateral than unilateral PA: a large multicenter cohort study in Japan.	Diabetes Care	42(5)	938-945	2019
Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, Ikeda S, Mabuchi T, Ozawa A, Kanekura T, Kurosawa M, Komine M, Nakajima K, Sano S, Nemoto O, Muto M, Imai Y, Yamanishi K, Aoyama Y, Iwatsuki K,	Japanese Dermatological Association Guidelines Development Committee for the Guidelines for the Management and Treatment of Generalized Pustular Psoriasis.: Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP.	Journal of Dermatology DOI: 10.1111/1346-8138.14523	45	1235-1270	2018
Katabami T, Kawamura T, et al.	Clinical and biochemical outcomes after adrenalectomy	J Hypertens DOI:10.1097/HJH.0000000000	37(7)	1513-1520	2019

	and medical treatment in patients with unilateral primary aldosteronism.	0002070			
Kobayashi S, Kubo T, Iwamoto Y, Fukushima W, Sugano N.	Nationwide multicenter follow-up cohort study of hip arthroplasties performed for osteonecrosis of the femoral head.	Int Orthop DOI:10.1007/s00264-018-3980-1	42(7)	1661-1668	2018
Kobayashi Y, Ohfuji S, Kondo K, Fukushima W, Sasaki S, Kamata N, Yamagami H, Fujiwara Y, Suzuki Y, Hirota Y	Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis. Association between dietary iron and zinc intake and development of ulcerative colitis: A case-control study in Japan.	J Gastroenterol Hepatol DOI:10.1111/jgh.14642	34(10)	1703-1710	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 epidemiologic survey of autosomal recessive congenital ichthyosis and ichthyosis syndromes in Japan.	The Journal of the American Academy of Dermatology DOI:10.1016/j.jaad.2018.07.056	81(5)	1086-1092	2019
Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Hashimoto S, Haga N.	Congenital limb deficiency in Japan: a cross-sectional nationwide survey on its epidemiology.	Musculoskelet Disord. DOI:10.1186/s12891-018-2195-3	19(1)	262	2018
Murase C, Takeichi T, Shibata A, Nakatochi M, Kinoshita F, Kubo A, Nakajima K, Ishii N, Amano H, Masuda K., Kawakami H, Kanekura T, Washio K, Asano M, Teramura K, Akasaka E, Tohyama M, Hatano Y, Ochiai T, Moriwaki S, Sato T, Ishida-Yamamoto A, Kurosawa M, Ikeda S, Akiyama M:	Cross-sectional survey on disease severity in Japanese patients with harlequin ichthyosis/ichthyosis: Syndromic forms and quality-of-life analysis in a subgroup.	Journal of Dermatological Science: DOI:10.1016/j.jdermsci.2018.08.008	92(2)	127-133	2018
Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Akiba C, Kawamura K, Kurosawa M, Kuriyama N, Watanabe Y, Fukushima	Shunt intervention for possible idiopathic normal pressure hydrocephalus improves patient	Frontiers in Neurology DOI: 10.3389/fneur.2018.00421	9	421	2018

W, Mori E, Kato T, Sugano H, Karagiozov K, Arai H	outcomes: a nationwide hospital-based survey in Japan.				
Ohno Y, Sone M, Kawamura T, et al	Prevalence of cardiovascular disease and its risk factors in primary aldosteronism: a multicenter study in Japan.	Hypertension DOI: 10.1161/HYPERTENSI ONAHA.117.1 0263	71(3)	530-537	2018
Sawada H, Oeda T, Kawamura T, et al.	Early use of donepezil against psychosis and cognitive decline in Parkinson's disease: a randomised controlled trial for 2 years.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	89(12)	1332-1340	2018
Shimazaki C, Hata H, Iida S, Ueda M, Katoh N, Sekijima Y, Ikeda S, Yazaki M, Fukushima W, Ando Y.	Nationwide Survey of 741 Patients with Systemic Amyloid Light-chain Amyloidosis in Japan.	Intern Med DOI: 10.2169/ internalmedici ne.9206-17	57(2)	181-187	2018
Sugiura K, Ojima T, Urano T, Kobayashi T.	The incidence and prognosis of thromboembolism associated with oral contraceptives: Age-dependent difference in Japanese population.	J Obstet Gynaecol Res DOI:10.1111/jo g.13706	44(9)	1766-1772	2018
Suwa A, Horita N, Ishido T, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Kaneko T, Takeno M, Mizuki N	The ocular involvement did not accompany with the genital ulcer or the gastrointestinal symptoms at the early stage of Behçet's disease.	Modern Rheumatology DOI:10.1080/1 4397595.2018. 1457424	29(2)	357 - 362	2019
Suzuki T, Horita N, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki Y, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuta K, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y., Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Takeno	Clinical features of early-stage possible Behçet's disease patients with a variant-type major organ involvement in Japan.	Modern Rheumatology DOI:10.1080/1 4397595.2018. 1494501	29(4)	640-646	2019

M, Kaneko T, Mizuki N					
Takeda M, Yamamoto K, Kawamura T, et al	Clinical characteristics and postoperative outcomes of primary aldosteronism in the elderly.	J Clin Endocrinol Metab	103	3620-3629	2018
Umakoshi H, Tsuiki M, Kawamura T, et al.	Correlation between lateralization index of adrenal venous sampling and standardized outcome in primary aldosteronism.	J Endocr Soc	2	893-902	2018
Yoon BH, Jones LC, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, Drescher W, Fukushima W, Gangji V, Goodman SB, Ha YC, Hernigou P, Hungerford M, Iorio R, Jo WL, Khanduja V, Kim H, Kim SY, Kim TY, Lee HY, Lee MS, Lee YK, Lee YJ, Mont MA, Sakai T, Sugano N, Takao M, Yamamoto T, Koo KH.	Etiologic Classification Criteria of ARCO on Femoral Head Osteonecrosis Part 1: Glucocorticoid-Associated Osteonecrosis.	J Arthroplasty	34(1)	163-168.el	2019
Yoon BH, Jones LC, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, Drescher W, Fukushima W, Gangji V, Goodman SB, Ha YC, Hernigou P, Hungerford M, Iorio R, Jo WL, Khanduja V, Kim H, Kim SY, Kim TY, Lee HY, Lee MS, Lee YK, Lee YJ, Mont MA, Sakai T, Sugano N, Takao M, Yamamoto T, Koo KH.	Etiologic Classification Criteria of ARCO on Femoral Head Osteonecrosis Part 2: Alcohol-Associated Osteonecrosis.	J Arthroplasty	34(1)	169-174.el.	2019
岳野光洋, 石戸岳仁, 堀田信之, 黒澤美智子,他	日本人ペーチェット病の疫学:疫学から病因へ	リウマチ科	60	322-329	2018
川村 孝	臨床研究のデザインとデータ分析のための疫学的手法	日本社会精神医学会雑誌	27	207-211	2018
川村 孝	研究方法論：疫学を用いたエビデンスの作り方	理学療法京都	48	45-48	2018
黒澤美智子, 横山和仁	難病のある人の就労支援	産業医学ジャーナル	41	99-103	2018

【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)ペー チエット病 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	ペーチエッ 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 than unilateral PA: A large, multicenter cohort study in Japan.	Diabetes Care	42	938 - 945	2019

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	Intra-aortic balloon	Resuscitation		doi.org/10.	2019

T, Kawamura T, et al.	pump and survival with favorable neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a multicenter, prospective propensity score-matched study.			1016/j.resuscitation.2019.07.002.	
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, Haik S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C,	Age of onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials.	Neurology	93(2)	e125-134	2019

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, 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-	J Alzheimers Dis. DOI :10.3233/JAD-180955	68(2)	735-744	2019

	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 Pediatri	218	78-84	2020
Ujiie H, Iwata H1, Yamagami J, Nakama T, Aoyama Y, Ikeda S, Ishii	Committee for Guidelines for the Management of	J Dermatol DOI: 10.1111/1346-8	46(12)	1102-1135	2019

N, Iwatsuki K, Kurosawa M, Sawamura D, Tanikawa A, Tsuruta D, Nishie W, Fujimoto W, Amagai M, Shimizu H	Pemphigoid Diseases (Including Epidermolysis Bullosa Acquisita). Japanese guidelines for the management of pemphigoid (including epidermolysis bullosa acquisita).	138.15111			
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