

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

難病疫学研究の適正推進に資する情報や知見の普及・啓発に関する研究

令和5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福島 若葉

令和 6 (2024) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告

- 難病疫学研究の適正推進に資する情報や知見の普及・啓発に関する研究 ----- 1
 福島 若葉

II. 分担研究報告

1. 指定難病の発生動向と疫学像：指定難病患者データベースの利活用 ----- 13
 大藤さとし、福島若葉 (大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
 近藤亨子 (大阪公立大学医学部・附属病院事務局)
2. 指定難病データを用いた臨床疫学像の把握(経過報告) ----- 17
 黒澤美智子 (順天堂大学医学部 衛生学・公衆衛生学)
3. 難病患者の社会生活/就労状況分析の見通し ----- 19
 武藤剛 (北里大学医学部衛生学/北里大学病院総合診療科)
 黒沢美智子 (順天堂大学医学部衛生学)
4. 臨床調査個人票を利用する研究の例：特発性間質性肺炎 ----- 22
 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)
 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)
 近藤康博 (公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科)
 須田隆文 (浜松医科大学医学部内科学第二講座)
5. 指定難病患者データベースの利活用事例に関する検討 ----- 24
 大藤さとし、廣瀬雄輝、福島若葉 (大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
 近藤亨子 (大阪公立大学医学部・附属病院事務局)
6. 難病疫学研究におけるNDB活用の検討 (NDB分科会) ----- 27
 大西浩文、小山雅之 (札幌医科大学医学部 公衆衛生学講座)
 高塚伸太郎 (札幌医科大学 医療人育成センター)
7. CIDP/抗MAG抗体関連ニューロパチー/MMN全国疫学調査 ----- 31
 栗山長門 (静岡社会健康医学大学院大学 社会健康医学研究科)
 青埴佑弥、三澤園子、水地智基、桑原聡 (千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学)
 佐藤泰憲 (慶應義塾大学大学院医学研究 衛生学公衆衛生学)
 中村好一 (自治医大大学院医学研究科 公衆衛生学)
 福島若葉 (大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
8. 難治性血管炎の全国疫学調査 ----- 35
 佐伯圭吾 (奈良県立医科大学 疫学・予防医学)
 中村好一、松原優里 (自治医科大学 公衆衛生学)
 石川秀樹 (京都府立医科大学 分子標的予防医学)

9.	Peutz-Jeghers症候群と若年性ポリポーシス症候群の全国疫学調査 -----	37
	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)	
	中村好一 (宇都宮市保健所・自治医科大学名誉教授)	
	石川秀樹、中山佳子、矢野智則、熊谷秀規、梅野淳嗣、神保圭佑、岡本耕一、 角田文彦、鈴木興秀、小池勇樹、川崎優子、坂本博次 (小児から成人の消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群の医療水準とQOL向上のための研究班)	
10.	体軸性脊椎関節炎全国疫学調査 (掌蹠膿疱症性骨関節炎含む) に関する研究 -----	39
	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)	
	中村好一 (宇都宮市保健所・自治医科大学 名誉教授)	
11.	Fontan術後患者に関する全国疫学調査：調査実施上の留意点に関する考察 -----	42
	大藤さところ、廣瀬雄輝、福島若葉 (大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)	
12.	難治性疾患の全国臨床疫学調査に関する動向：2つの臨床班に参画した考察 -----	45
	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)	
13.	難病の症例対照研究の歴史、啓発、実施 -----	47
	三宅吉博 (愛媛大学大学院医学研究科 疫学・公衆衛生学)	
14.	国内外の難病レジストリの好事例調査 -----	52
	村上義孝、筒井杏奈 (東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野)	
15.	サーベイランス結果に基づく本邦の進行性多巣性白質脳症 (PML) の疫学 -----	63
	阿江竜介、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)	
	高尾昌樹 (国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部)	
16.	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 -----	69
	小佐見光樹、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)	
17.	難病研究のレジストリ、全国疫学調査、リアルワールドデータ活用研究の経験 -----	77
	石川秀樹 (京都府立医科大学 分子標的予防医学)	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----	79

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)
総括研究報告書

難病疫学研究の適正推進に資する情報や知見の普及・啓発に関する研究

研究代表者 福島 若葉 大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授

【研究要旨】

難病の疫学研究から創出されるエビデンスは、医療水準の向上および患者の QOL 向上など、わが国の難病対策で求められる事項の根幹を形成する。指定難病の増加、新たな希少疾患の認知などの状況も踏まえると、難病疫学研究の適正推進に資する情報や知見の普及・啓発を行う重要性が一層高まっている。本研究課題では、1) 既存データ(指定難病患者データベース、NDB など)の利活用事例の提示、2) 全国疫学調査マニュアルに基づく頻度分布調査の「倫理面の手引き」改訂、3) 危険因子・予防因子を解明する研究実施に必要な基礎知識の啓発、4) 希少疾患レジストリの好事例調査、の各事項に取り組み、得られた成果を臨床班、関連学会など難病疫学研究に携わるすべての研究者と共有することにより、有益な情報や知見の普及・啓発を目指す。

本研究班の班員らが複数の難病について実施してきた、あるいは今後実施する疫学研究の実績をベースに上記事項に取り組む。得られた成果は、本研究班の班員らが令和 4(2022)年 4 月に立ち上げた「難病疫学研究ネットワーク」のホームページで公開する。

1) 既存データ(指定難病患者データベース、NDB など)の利活用事例の提示: 指定難病患者データベースを用いた Budd-Chiari 症候群の発生动向と疫学像の解明を例に、研究を進める上で検討を要した解析上および結果公表時の留意点をまとめた。臨床調査個人票データを用いて分析した難病患者の就労状況の振り返りを行い、就労状況の全体像を疾患横断的に把握して支援にむけた課題を整理する重要性や、現在の就労状況の分析を改めて行う必要性を示した。NDB の特性と利用上の留意点を列挙し、難病の頻度分布推定への活用可能性や、本研究班で新たに NDB 利用申請を行う際の対象疾患の考え方を整理した。皮膚科領域 6 疾患の指定難病患者データベースの利用申請の現状、既存データ利活用への臨床家の取り組みに関する意見交換の内容、商用レセプトデータによるリアルワールドデータ研究の経験についてまとめた。指定難病患者データベースの利活用状況について、班員個別の経験を越えた情報を系統的・網羅的に把握するため、全臨床班を対象とした実態調査を計画した。また、班員内で調査内容のブラッシュアップを兼ねたプレ調査を行った。

2) 全国疫学調査マニュアルに基づく頻度分布調査の「倫理面の手引き」改訂: 本研究班の班員が携わり、最近実施した全国疫学調査の実際をふまえ、手引きで追加・更新すべき事項を確認した。

3) 危険因子・予防因子を解明する研究実施に必要な基礎知識の啓発: 本邦における難病の症例対照研究の歴史を振り返りつつ、難病の危険因子・予防因子を解明する疫学研究に携わろうとする研究者に啓発すべき事項を整理した。近年実施した潰瘍性大腸炎の症例対照研究の解析結果とともに、その実際を提示した。

4) 希少疾患レジストリの好事例調査: 潰瘍性大腸炎・クローン病を対象に、諸外国で運用されている希少疾患レジストリの好事例について公的情報を元に情報収集し、その規模、内容、利活用等を中心にレビューを行った。国内の状況については、レジストリ検索システムでの情報収集を実施し、基本的な知見を得た。本研究班の班員が携わっている国内の希少疾患レジストリの実際を提示し、制度面で改善が望まれる点も含めて考察した。

得られた情報や知見は、難病疫学研究の実務を担う研究者が直面する困難を解決し、わが国における研究実施の知的基盤を総合的に強化することにつながる。次年度以降、「難病疫学研究ネットワーク」のホームページ(令和 6 [2024] 年 2 月に刷新公開)上で、手引き、啓発資料、実態調査結果などを順次公開していく。

【研究分担者】

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 教授

三宅 吉博 愛媛大学大学院医学系研究科
疫学・公衆衛生学 教授

大藤 さとこ 大阪公立大学大学院医学研究科
公衆衛生学 准教授

大西 浩文 札幌医科大学医学部
公衆衛生学講座 教授

村上 義孝 東邦大学医学部社会医学講座
医療統計学分野 教授

【研究協力者】

石川 鎮清 自治医科大学情報センター 教授

石川 秀樹 京都府立医科大学
分子標的予防医学 特任教授

梅澤 光政 獨協医科大学医学部
特任准教授、産業医

太田 晶子 埼玉医科大学医学部
社会医学 准教授

尾島 俊之 浜松医科大学
健康社会医学講座 教授

栗山 長門 静岡社会健康医学大学院大学 教授

黒澤 美智子 順天堂大学医学部
衛生学・公衆衛生学講座 准教授

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 助教

小山 雅之 札幌医科大学医学部
公衆衛生学講座 講師

佐伯 圭吾 奈良県立医科大学
疫学・予防医学教室 教授

櫻井 勝 金沢医科大学医学部
衛生学 特任教授

鈴木 貞夫 名古屋市立大学大学院医学研究科
公衆衛生学分野 教授

高谷 里依子 千葉大学予防医学センター 助教

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 教授

中村 好一 宇都宮市保健所 保健医療監

松浦 知香 大阪公立大学大学院医学研究科
公衆衛生学 助教

松崎 慶一 北里大学医学部公衆衛生学 講師

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 講師

武藤 剛 北里大学医学部衛生学 講師

森 満 北海道千歳リハビリテーション大学
特任教授

和田 恵子 岐阜大学大学院医学系研究科
疫学・予防医学 准教授

A. 研究目的

難病の疫学研究から創出されるエビデンスは、医療水準の向上および患者の QOL 向上など、わが国の難病対策で求められる事項の根幹を形成する。難病特有の希少性や複雑な病態による研究環境の困難を克服するため、公的助成を得た研究班により疫学像の解明が全国規模で進められている疾患もある。しかし、すべての疾患に研究班が設置されているわけではなく、実務を担う研究者が難病疫学に求められる基本原理に精通しているとも限らない。指定難病の増加、新たな希少疾患の認知などの状況も踏まえると、難病疫学研究の適正推進に資する情報や知見の普及・啓発を行う重要性が一層高まっている。

本研究課題の研究者らは、厚生労働科学研究費補助金、日本医療研究開発機構などの助成による個別難病の研究班(以下、臨床班)で、難病の疫学研究に従事してきた疫学者・生物統計家である。令和 4 (2022)年 4 月には「難病疫学研究ネットワーク」を立ち上げ、研究者の交流により難病疫学研究の発展を目指す活動を開始した。その過程で、研究の適正推進のため克服すべき課題が見いだされたため、専門家集団として、疾患横断的に適用できる解決策や方向性を提示することが必要と考えた。

本研究課題では、各研究者が複数の難病について実施してきた、あるいは今後実施する研究の実績をベースに、下記の事項に取り組む。

1. 既存データ(指定難病患者データベース、NDB などの)の利活用事例を提示する。
2. 全国疫学調査マニュアルに基づく頻度分布調査の「倫理面の手引き」を改訂する。
3. 危険因子・予防因子を解明する研究実施に必要な基礎知識を啓発する。
4. 希少疾患レジストリの好事例を調査する。

得られた成果は、難病疫学研究ネットワークのホームページ等を通じ、臨床班、関連学会など難病疫学研究に携わるすべての研究者と情報共有し、有益な

情報の普及・啓発を目指す。

B. 研究方法

1. 既存データ(指定難病患者データベース、NDB などの)の利活用事例の提示

難病は稀な疾患であるため、その疫学像を明らかにするためには大規模調査の実施が必要となる。前向きな試料・情報の取得による調査に加え、既存のデータベースを有効に利活用することが理想的である。本研究課題では、指定難病患者データベースや NDB などを取り上げ、各データベースの利用許可をすでに得ている研究者が中心となり、「頻度分布」「危険因子・予防因子」「予後」をテーマに複数難病について分析を行い、利活用事例として公表する。指定難病でない希少疾患については、指定難病患者データベース以外の既存のデータベースを用いて、頻度分布をどの程度把握できるかについても検討する。さらに、当該データベースに潜在する課題について実態把握を行い、難病疫学のオープンサイエンス分野における今後の議論に有用な情報を提示する。

2. 全国疫学調査マニュアルに基づく頻度分布調査の「倫理面の手引き」改訂

本研究課題の前身である「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)が公表した「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」(以下、難病の全国疫学調査マニュアル)

(http://www.iichi.ac.jp/dph/nanbyou/manual_2017.pdf)は、難病対策を考える上で最も基本的な事項となる「全国受療患者数」を明らかにする手法として広く活用されてきた。加えて、「倫理審査申請の時点ですでに実施のハードルが高い」といった声にこたえるため、「難病の全国疫学調査を実施する研究者を支援するマニュアルー 倫理指針に準拠した患者情報の取得の手引きー」も公表した(<https://www.iichi.ac.jp/dph/wp-dph/wp-content/uploads/2019/12/a72705029ca9ce78b5d3394db5d5f942.pdf>)。手引きは直近で2019年12月に改訂されているが、その後、医学系指針とゲノム指針の統合による「生命医学系指針」の施行や一部改正に伴い、適切なインフォームド・コンセントのレベルや一括審査の適用可否について現場での混乱が生じている。本

研究課題では、公表済みの手引きを再度改訂し、難病の全国疫学調査マニュアルに基づく頻度分布調査の円滑遂行に資する。

3. 危険因子・予防因子を解明する研究実施に必要な基礎知識の啓発

難病疫学研究の3本柱である「頻度分布」「危険因子・予防因子」「予後」のうち、危険因子・予防因子の解明は、疾病予防や病態解明の側面のみならず、新規治療薬開発にもつながる貴重なエビデンスを提供しうる。主要な研究デザインとなる症例対照研究は、妥当性を担保するにあたり疫学の深い知識が求められ、調査設計にはより一層の配慮が必要になるものの、テキスト等では「稀な疾病に向く」といった一般的な解説にとどまることが多い。本研究課題の研究者らが難病の症例対照研究について豊富な実績を有することを活かし、必要となる基礎知識やポイントを実例とともに啓発し、危険因子・予防因子の解明に取り組もうとする研究者の疫学リテラシー向上に貢献する。

4. 希少疾患レジストリの好事例調査

日本の難病対策は、国際的にも類をみないほど先進的に進められているが、国レベルで構築された疾患レジストリの利活用については発展途上にある。そこで、諸外国で運用されている類似データベースの好事例について、公的情報を基に情報収集し、行政政策上の基礎知見とする。その実態や利活用体制を詳細に把握すべきと考えられるものがあれば、必要に応じて、個別のコンタクトなどにより調査を行う。国内については、疾患単位で構築されているレジストリの運用の現状や好事例について調査を行う。

得られた成果は、令和4(2022)年4月に本研究課題の研究者らが立ち上げた「難病疫学研究ネットワーク」のホームページに掲載する。

(倫理面への配慮)

本研究課題において実施するすべての研究は、ヘルシンキ宣言ならびに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」をはじめとした遵守すべき倫理指針に則り実施する。研究対象者に対する人権擁護上の配慮を行い、不利益・危険性を排除するとともに、適切なレベルのインフォームド・コンセントを取得する。

C. 研究結果

1. 既存データ(指定難病患者データベース、NDB など)の利活用事例の提示

① 大藤らは、指定難病患者データベースを用いた Budd-Chiari 症候群の発生動向と疫学像の解明を例に、研究を進める上で検討を要した解析上および結果公表時の留意点をまとめた。今回利用した Budd-Chiari 症候群の指定難病患者データベースは、2015～2019 年度の新規・更新申請患者のデータである。2015～2017 年度は新規患者と更新患者で臨床調査個人票のフォームが異なっており、2017 年度以降は新規・更新患者を統一した臨床調査個人票に変更されたため、研究期間中に3種類の臨床調査個人票があり、データは臨床調査個人票の種類別に3つのファイルに格納されていた。3ファイルでは1患者の1年度の情報が1行で格納されていたため、複数年度の更新がある患者の場合、同一ファイル内に複数行にわたって格納されている。そこで、ファイル内のデータを一旦、年度ごとのシートに分けた後、3ファイルを連結して患者ごとの経年データベースを構築した。これにより、全患者、新規患者を対象とした基本情報、診断基準に関する事項、治療、等に加えて、新規患者の1・2・3・4年後の臨床経過や予後に関連する因子も検討できる。留意点として、利用申請からデータ提供までに約1年を要すること、同一年度に複数回の登録がある症例も含まれること、異なる年度で新規登録が2回ある患者も散見されること、結果公表の際には厚生労働省が設置する審査会での審査を事前に受けなければならないこと、などがあげられた。

② 黒澤は、旧特定疾患時代に臨床調査個人票データの分析を行ってきた実績をもとに、皮膚科領域の指定難病6疾患(ベーチェット病、天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬、先天性魚鱗癬、類天疱瘡)の指定難病データベースを入手し、難病法施行前後の臨床疫学像の変化や全国疫学調査結果との比較等を行う計画を立案している。2022年8月に指定難病データベースの利用申請を行い、2023年3月に承諾された。データの到着を待って、分析を開始する。今年度の報告書では、利用申請にかかる情報をまとめた。

③ 武藤らは、難病患者の就労状況に対する社会的関心が高まっていることをふまえ、旧特定疾患時代に臨床調査個人票(2012年データ)を用いて分析した難病患者の就労状況の振り返りを行い、多様な疫学像・治療予後を示す難病患者集団全体に対して、治療と仕事の両立状況を疾患横断的に把握し、課題解決にむけた方向性を見出すことを試みた。当時の分析では、各疾患の性年齢疫学像に応じて、就業世代の割合やその人数は様々であった。各疾患の就労率については、一般集団(2010年国勢調査による20-59歳人口)の就労率とほぼ差がない疾患から、かなり就労率が低下する疾患群まで、その実態が明らかとなっていた。また、同一の疾患でも、疫学像や性・年齢ごとに就労率は異なっていた。旧特定疾患時代の就労状況分析をもとに、現在の就労状況の分析が急務であると考えられる一方、指定難病に制度がかわった現在、臨床調査個人票のなかで、「就労状況についての質問」項目がほとんど削除されてしまっている。難病患者の就労状況の全体像を疾患横断的・系統的に把握し、支援にむけた課題を整理することが重要である。就労状況から各疾患の重症度分類の妥当性検討に活用できる可能性もあり、現在の就労状況を改めて分析必要性は大きいと考えられた。

④ 中村(幸)らは、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する過程で、臨床調査個人票データ、指定難病患者データベース、NDB利活用への取り組みについて臨床家と意見交換を行った。難治性疾患に関して既存データを利用する研究が広く展開されることが期待される一方で、患者の登録の悉皆性やデータ入手までの時間などの課題が挙げられた。また、記述的研究の社会的・政策的意義(厚生労働科学研究の目的に適う研究としての意義)は大きい、学術的意義がやや優先される学術誌への掲載を目指す論文文化には内容構成や論述展開に工夫が必要となるため、公衆衛生学などの社会医学に精通する疫学専門家のインプットが重要と考えられた。さらに、本研究班から既存データベースを利用する際の方法論やノウハウなどを提示することにより、臨床班と本研究班の協働で難治性疾患の研究を発展させるような取り組みが求められていることが改めて明らかになった。

⑤ 大藤らは、難病研究への指定難病患者データベースの利活用状況について、本研究班の班員個別の経験を超えた情報を系統的・網羅的に把握するため、臨床班へのアンケート調査を計画している。これにより、研究準備/研究デザイン/解析/結果の解釈の各段階における留意点、限界点などを、疾患横断的に明らかにすることを目指す。今年度は、アンケートの調査項目を検討するにあたり、本研究班班員内でプレ調査を行い、調査項目のブラッシュアップを行った。プレ調査の結果、指定難病患者データベースの使用に際して、申請時の手続きの複雑さが障壁の1つである可能性が考えられた。指定難病患者データベースは悉皆性が高く経年的なデータが蓄積されている一方で、項目が限られていたり、個々人の縦断的な追跡には解析時のテクニックが必要であるなど、研究を進める上での限界点も一定程度明らかになった。次年度に実施する臨床班へのアンケートでは、臨床班での指定難病患者データベースの利活用の実態やニーズ(頻度分布、リスク因子・予防因子、診断法、治療法、予後)を明らかにする。最終的には、臨床班のニーズを考慮しながら、指定難病患者データベースを難病研究に利活用する際に有用となるTIPsを含めたコンテンツの構築を目指す。

⑥ 大西らは、難病疫学研究へのNDBの利活用に向けて、データ特性と利用上の留意点をまとめ、難病の頻度分布推定への活用可能性を検討した。また、本研究班で新たにNDB利用申請を行うにあたり、近年の全国疫学調査の実施状況を含めて対象疾患の考え方を整理した。

(a) NDBのデータとしての特性と利用上の注意

レセプトデータ登録状況やカバー率からみて、悉皆性の高さが大きな特徴の一つである。利用上の注意点として、同一患者の複数レセプトをつなぎ合わせる「名寄せ」作業を行わなければならないことに加え、レセプトデータにおける傷病名はいわゆる保険診療病名となっていることも多く、疾患を特定するための工夫が必要である。利用申請の際に知っておくべき事項として、提供可能なデータの種類(特別抽出、サンプリングデータセット、集計表情報)があること、いずれの方法もデータ利用申請から入手までの期間に1年近く要することなどを挙げている。

(b) 難病疫学研究への適用の可能性

難病疫学研究においては、頻度分布、危険因子・

予防因子、予後の解明が大きな目的となる。NDBの悉皆性の高さを活かす場合には、難病の頻度分布の推定研究への利用可能性が高いと考えられる。

(c) NDB利用申請を行う際の対象疾患の考え方

難病の頻度分布推定研究へのNDB利活用の知見を普及啓発するためには、実際にNDBを利用して、頻度分布の推定にどの程度活用できるかの確認が必要となる。NDBによる頻度分布の推定精度を検証するために、全国疫学調査による患者推計値をゴールドスタンダードとして、NDBによる推計値がどの程度一致するのかが確認し、使用する上での課題を明らかにすることを目指すこととした。現在の指定難病338疾患全てを対象に利用申請するのは困難であるため、対象疾患数を絞り込むために、全国疫学調査が実施済であること、患者数の多寡、疾患名の精度を高める特異的な治療(薬)の存在、班員が現在も臨床班と共同で担当していることなどの条件を満たす疾患を選定して利用申請を行う予定である。

⑦ 石川(秀)は、既存データ利活用の参考情報として、商用レセプトデータ(JMDC、MDVから購入)によるリアルワールドデータ研究の経験を共有した。大腸内視鏡検査の偶発症頻度の推定や降圧剤による前立腺癌抑制効果の研究事例から、レセプトデータを用いた研究においては、診断名や治療法のバリデーションが極めて重要であり、得られた結果の解釈には十分な注意が必要であることが強調された。

2. 全国疫学調査マニュアルに基づく頻度分布調査の「倫理面の手引き」改訂

① 阿江は、本研究班の班員が携わり、難病の全国疫学調査マニュアルに基づいて最近実施した全国疫学調査(概要は以下の個別事例参照)の実際をふまえ、手引きで追加・更新すべき事項を確認した。また、手引きの改訂方針について班会議で合意を得た。

② 栗山らは、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)、抗myelin-associated glycoprotein(MAG)抗体関連ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー(MMN)について、最新の有病率や治療実態・治療反応性を明らかにするため、全国疫学調査を実施した。対象診療科は脳神経内科および小児科、対象年は2020年度(2020年4月1日～2021年3

月 31 日)の 1 年間である。推定有病者数は CIDP 4180、抗 MAG 抗体関連ニューロパチー 350、MMN 507 であった。人口 10 万人当たりの有病率は、CIDP が 3.31、抗 MAG 抗体関連ニューロパチーが 0.28、MMN が 0.40 であった。一方、10 万人当たりの年間罹患率は、CIDP が 0.36、抗 MAG 抗体関連ニューロパチーが 0.05、MMN が 0.05 であった。CIDP、MMN とともに過去の報告例よりも有病率、罹患率が増加していることが明らかとなった。

③ 佐伯らは、2020 年に実施した結節性多発動脈炎の全国疫学調査で、わが国の患者数を初めて明らかにした。対象診療科は膠原病内科、神経内科、小児科、皮膚科で、対象年は 2020 年 4 月 1 日から 2021 年 3 月 31 日の 1 年間である。全国の患者数は 2200 人 (95%信頼区間: 1800-2700)と推計され、臨床調査個人票データを用いた推定値 (2347 人)と近い値であった。臨床調査個人票データには、顕微鏡的多発血管炎が含まれると考えられることや、治療費助成とは関与しない軽症患者や寛解症例が含まれにくいことを考慮すると、矛盾しない結果と考察された。

④ 松原らは、Peutz-Jeghers 症候群 (PJS) と若年性ポリポーシス症候群 (JPS) の患者数を推計するために、2022 年に全国疫学調査を実施した。対象診療科は小児科、小児外科、消化器・胃腸科で、対象年は 2019 年 1 月 1 日～2021 年 12 月 31 日の 3 年間である。報告患者数は PJS398 人、JPS103 人で、推計患者数は PJS は 701 人 (95%信頼区間 (CI): 581-820) (男: 375, 95% CI: 312-438, 女: 326, 95% CI: 258-393) と推計され、3 年間の期間有病率は 0.6/100,000 で、2021 年の罹患率は 0.07/100,000 と推計された。一方、JPS は 188 (95%CI: 147-230) (男: 112, 95%CI: 82-142, 女 76, 95%CI: 54-98) で、3 年間の期間有病率は 0.15/100,000、2021 年の罹患率は 0.02/100,000 と推計された。いずれも過去の報告と比較し低値であり、今後の詳細な解析が必要である。

⑤ 松原らは、2023 年 1 月に施行した強直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis: AS) および X 線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 (non-radiographic axial SpA: nr-ax SpA) の全国疫学調査の結果を報告した。2018 年に行われた全国疫学調査から対象施設を増やし、また、掌蹠膿疱症性骨関節炎 (Pustulotic

arthro-osteitis: PAO) の調査も同時に行った。対象診療科は、AS・nr-ax SpA・PAO では整形外科・リウマチ科・小児科とし、PAO では皮膚科を追加した。対象年は 2022 年の 1 年間である。報告患者数は AS 2,070/nr-ax SpA 729 人、患者数は AS 4,700 人 (95%信頼区間: 3,900-5,600)/nr-ax SpA 1,700 人 (95%信頼区間: 1,300-2,100) と推計され、2018 年の調査と比較し、AS、nr-ax SpA とともに患者数の増加を認めた。特にリウマチ科において、患者数の増加がみられたが、対象施設の増加割合 (1.3 倍) と同様に患者数が増加 (1.4 倍) しており、真に患者数が増加したというよりも、対象施設が増え、報告患者数が増え、全体として推計患者数が増えた可能性があると考えられる。一方、nr-ax SpA は、リウマチ科で患者数の増加がみられるが、施設の増加割合 (1.3 倍) 以上に、患者数が増加 (2.2 倍) しており、施設の数が増えた以上に、報告患者数が増えている可能性があると考えられた。PAO の報告患者数は 2,284 人、患者数は 5,100 人 (95%信頼区間: 4,400-5,800) と推計された。

⑥ 大藤らは、Fontan 術後肝臓合併症 (FALD, Fontan associated liver disease) の患者数および臨床疫学特性を明らかにするため、「Fontan 術後患者に関する全国疫学調査」を実施した。対象診療科は心臓血管外科、循環器科、消化器科、小児科、小児外科、対象年は 2018 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日である。併診率および FALD 診断率を考慮して推計した Fontan 術後患者数は 2020 年の 1 年間で 7,810 人 (95%信頼区間: 5,430-10,200 人)、FALD 患者数は 3,120 人 (2,160-4,080 人) であった。FALD の診断基準は未だ確立されていないが、本研究では Fontan 術後という FALD 診断の必須項目を一次調査の対象とすることにより、全国疫学調査の実施可能性を担保した。ただし、FALD の推計患者数は、診断の有無に基づいているため、実際の FALD 患者数よりも過小評価している可能性がある。また、調査実施時に感じた留意点として、全国疫学調査の実施前には関連学会の承諾を得ることが重要であり、回答率に大きく影響することが考えられた。本研究では事前に関連学会を網羅的に把握できていなかったことで、一次調査への回答率に影響した可能性がある。このほか、一次調査を進めて行く中で、Fontan 術後の患者数が想定を上回ることが分かり、二次調査では 2020 年の患者で、かつカルテ番号末尾が偶数の患

者に限定するなどの工夫が必要となった。また、FALD 患者は他診療科との併診率が高いため、患者数の推計では併診率を考慮する必要があり、二次調査の項目として併診の有無を加えることが有用であった。これらの留意点は、同様の特性を持つ他疾患で全国疫学調査を行う際に参考になると考えられた。

⑦ 中村(幸)は、疫学専門家の立場で参画している2つの研究班(呼吸器疾患、神経疾患)で実施されている全国疫学調査の情報を収集し、当該臨床班の研究者と適宜意見交換を行った。主に初めて全国臨床疫学調査が実施された疾患に関して、「難病の全国疫学調査マニュアル」を遵守して調査対象医療機関を選定して実施された調査があった一方、同マニュアルに拘らない独自の考え方で調査対象医療機関を選定して実施された調査もあった。後者の実施理由や考えられる背景として、通常の医療機関では診断できないことから高度医療機関に絞ったこと、一次調査による患者数の推計よりも二次調査による患者の臨床像(特に特殊バイオマーカーなど)の記述的および分析的調査を主たる目的に据え、そのような臨床像を捉えることができる大学病院などに絞ったことが挙げられていた。「全国疫学調査マニュアルに従って、全国臨床疫学調査を実施した」と謳っている調査であっても、調査対象医療機関の選定方法はさまざまである現状を把握した。本研究班としては、少なくとも全国の患者数の推計には同マニュアルの遵守は必須である旨の周知を図る必要があると考えられた。

⑧ 石川(秀)は、「倫理面の手引き」改訂の参考情報として、IgG4 関連疾患、結節性多発動脈炎、慢性再発性多発性骨髄炎、小児期発症強皮症、消化管過誤腫性腫瘍好発疾患(ポイツ・イエガー症候群、若年性ポリポーシス症候群)の全国疫学調査の経験についてまとめた。生命・医学系指針の遵守が求められる現在においては、二次調査は主研究施設の倫理審査委員会にて一括審査を行うのが効率的と考えられる。二次調査におけるオプトアウトでの遺伝学的情報の収集の方法等について、本研究班で一定の方針を示すことができれば多くの研究班に有用な情報となると思われた。一次調査については、ウェブを利用したアンケートツール(Googleなど)の活用が望ましいが、現時点では、全国の医療機関へのアクセス手段が住所しかないため、一次調査の依頼は、手紙や

はがきに頼らざるを得ない。また、診療科の名称に変更が生じているため、サンプリングフレームである医療機関データベースの更新が重要である。

3. 危険因子・予防因子を解明する研究実施に必要な基礎知識の啓発

① 三宅は、本邦における難病の症例対照研究の歴史を振り返りつつ、難病の危険因子・予防因子を解明する疫学研究に携わろうとする研究者に啓発すべき事項を整理した。症例対照研究の歴史については、平成5(1993)年度からの大野班(厚生科研等)においてプールドコントロールを用いた12難病の症例対照研究が実施されたこと、平成11(1999)年度以降の3年間、稲葉班(厚労科研)において症例対照研究を実施する目的で若手疫学者の公募が行われた結果、7名が選抜され、これを契機に様々な難病の症例対照研究が実施され、数多くの英文原著論文が公表されたことを述べた。また、最近のプロジェクトとして、平成27(2015)年度以降の3年間、三宅が研究代表者を務めた「潰瘍性大腸炎の発症関連及び予防要因解明を目的とした症例対照研究」(厚労科研)での研究事例を示し、高頻度のコーヒー摂取及び炭酸飲料の摂取は潰瘍性大腸炎発症リスクの低下と有意に関連し、チョコレート菓子の摂取は潰瘍性大腸炎発症リスクを有意に高めていたことなどを紹介した。厚労科研の臨床班においては、AMEDの先端的研究の対として、ガイドライン策定や疾病登録など3次予防に資する臨床研究が推進されている一方で、一次予防の発症関連要因の探索はほぼ考慮されていないという現実がある。厚生労働行政において、公衆衛生の観点からは発症予防も重要であり、データサイエンスの進展が著しい近年こそ、改めて発症関連要因解明の研究が期待される。これまで培った難病症例対照研究の財産を、次世代に継承すべきことが強調された。

4. 希少疾患レジストリの好事例調査

① 村上らは、諸外国で運用されている類似データベースの好事例について公的情報を元に情報収集し、その規模、内容、利活用等を中心にレビューを行った。クローン病・潰瘍性大腸炎について国内外の患者レジストリをClinicalTrials.govにより検索した結果、60件の疾患レジストリが見つかった。登録症例数

の中央値は 352.2 人であり、4000 人を超える症例数のレジストリの 9 件を除いて小規模レジストリが多かった。小児疾患・稀少疾患(難病等)に関するレジストリにおいては、本邦では CIN 中央支援事業によるレジストリ検索システムと難病プラットフォームがあった。レジストリ検索システムでは 583 件の患者レジストリ研究が見つかり、そのうちクローン病・潰瘍性大腸炎は 4 件であった。難病プラットフォームでは 614 件の研究事業が見つかり、クローン病・潰瘍性大腸炎に関する 12 件の研究のうち 5 件にて患者レジストリ登録が見られた。本研究により、難病であっても大規模レジストリ研究が複数存在し、医薬品開発への活用事例も存在するなど、レジストリ活用に役立つ基本的な知見が得られた。

② 阿江らは、国内の事例として、多巣性白質脳症(PML)レジストリの実際を提示した。2016年12月から2024年1月までの期間に、PML 研究班では全国から PML の罹患が疑われた患者 460 例の情報を収集し、そのうち 222 例を PML と判定した。男性が 121 例(55%)、女性が 101 例(45%)で、罹患年齢の平均(中央値、最小-最大)は 61(63、18-88)歳だった。2021年の罹患者が 44 例と最も多く、罹患者数は近年増加傾向を示した。2021年の罹患率は 3.58(人口 1,000 万人対年間)と、過去の報告を大きく上回った。基礎疾患では血液疾患が 85 例(38%)と最も多く、膠原病 48 例(22%)、HIV-AIDS 30 例(14%)、固形がん 25 例(12%)、人工透析 23 例(10%)がこれに続いた。13 例(6%)において、免疫不全に関連する基礎疾患が特定されなかった。多発性硬化症治療薬の副作用として PML に罹患した者が 14 例(6%)登録されており、9 例に Fingolimod、4 例に Natalizumab が投与されていた。罹患者数の増加により PML の正確な疫学像が把握できつつある一方で、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。

③ 小佐見らは、国内の事例として、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レジストリの実際を提示した。CJD サーベイランス委員会は 1999 年 4 月から 2024 年 2 月までに 9678 例の患者情報を収集し、そのうち 5055 例をプリオン病と認定した。2023 年度には 544 例が委員会(2023 年 9 月・2024 年 2 月開催)で検討され、そ

のうち 357 例がプリオン病と認定された。登録症例全体の内訳は孤発性 CJD が 3827 例(76%)、遺伝性プリオン病が 1115 例(22%)、硬膜移植暦を有する CJD (dura mater graft-associated CJD, dCJD)が 94 例(2%)、変異型 CJD が 1 例、未分類のプリオン病が 18 例だった。2023 年度に登録された症例の内訳は、孤発性 CJD が 261 例(73%)、遺伝性プリオン病が 95 例(27%)、dCJD が 1 例だった。患者数はまだ増加傾向にある可能性があり、サーベイランスの継続が必要である。

④ 石川(秀)は、希少疾患レジストリの参考情報として、IgG4 関連疾患(厚労省難病班 AMED プラットフォーム利用)、Cowden 症候群(厚労省難病班、日本遺伝性腫瘍学会部会助成金費用)、鋸歯状ポリポーシス症候群(日本消化器内視鏡学会助成金、日本遺伝性腫瘍学会助成金部会費用)、大腸腺腫性ポリポーシス疾患(AMED 武藤倫弘班費用)で実施または準備中のレジストリを紹介し、制度面で改善が望まれる点も含めて考察した。難病のレジストリ研究は、長期間にわたり継続することが重要である。研究班終了後、データが消失することがないように、国や学会が主体となり、永続して運営できるシステムが不可欠と考える。しかし、AMED レジストリプラットフォーム(RADDAR-J)は、使用料が高額であり、厚労省の難病班の研究費で維持することが困難だけでなく、班が継続しなければレジストリを維持できなくなる。少なくとも厚労省の難病班については、当該プラットフォームが無料で使えるようになることが望ましい。また、追跡不能例について、住民票や死亡個票と容易に照会できる仕組みについての法整備も望まれる。

<本研究課題で得られた成果を掲載する「難病疫学研究ネットワーク」のホームページについて>

令和 4(2022)年の公開以降、HTML 方式で管理運営していたが(資料 1)、成果を分かりやすく掲載するため、CMS 方式による管理運営に移行し、令和 6(2024)年 2 月に刷新公開した(資料 2; <https://plaza.umin.ac.jp/~nanbyouekigaku/>)。令和 6(2024)年度に実施を予定している、全臨床班を対象とした疾患横断的調査のアクセス先としても指定することで、成果の認知度を高めるなどの好循環を図る。

D. 考察

近年、指定難病の増加に加え、新たな希少難病も認知されるようになるなど、難病研究を取り巻く状況はより多様化・複雑化している。その疫学像の解明には、「頻度分布」「危険因子・予防因子」「予後」の3本柱をテーマとした研究推進が肝要であることに変わりはないものの、疫学研究実施にあたっての基礎的事項である手法や倫理に関する情報が共有されていないことにより、実務を担う研究者が困難に直面するなどの状況がしばしば生じている。本研究課題で、難病疫学研究の適正推進に資する情報や知見の普及・啓発を行うことにより、わが国における研究実施の知的基盤を総合的に強化し、難病対策の推進に貢献することができる。さらには、保健医療従事者や患者および国民に向けて、難病疫学研究の目指すべき方向性を啓発することにもつながる。

オープンサイエンスが世界的に加速する中、難病研究においても指定難病患者データベースやNDBなどの利活用が求められている一方、登録の悉皆性や情報の正確性などの問題が潜在していることも周知の事実である。今年度の検討結果からも、各データベースの強みや留意点の一端が明らかになった。すでに運用されている希少疾患レジストリ事例から得られた知見や考察は、難病対策におけるデータヘルスの在り方を考える上で有用な情報であった。また、難病の疫学研究だけでなく、厚生労働行政に直結する他分野の疫学研究、日本を代表する大規模コホート研究、オープンデータの取り扱いや解釈に精通している班員だからこそ可能となる多角的な検討・議論があった。

E. 結論

難病疫学研究の適正推進に資する情報や知見の普及・啓発に向けて、1) 既存データの利活用事例の提示、2) 全国疫学調査マニュアルに基づく頻度分布調査の「倫理面の手引き」改訂、3) 危険因子・予防因子を解明する研究実施に必要な基礎知識の啓発、4) 希少疾患レジストリの好事例調査に取り組んでいる。今年度の成果として、難病疫学研究の実務を担う研究者が直面する困難の解決し、わが国における研究実施の知的基盤の強化につながる基礎的な情報・知見を得た。次年度以降、「難病疫学研究ネットワーク」のホームページ上で、手引き、啓発資料、実態調査結果などを順次公開していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka K, Okubo H, Miyake Y, Nagata C, Furukawa S, Andoh A, Yokoyama T, Yoshimura N, Mori K, Ninomiya T, Yamamoto Y, Takeshita E, Ikeda Y, Saito M, Ohashi K, Imaeda H, Kakimoto K, Higuchi K, Nunoi H, Mizukami Y, Suzuki S, Hiraoka S, Okada H, Kawasaki K, Higashiyama M, Hokari R, Miura H, Miyake T, Kumagi T, Kato H, Hato N, Sayama K, Hiasa Y; Japan Ulcerative Colitis Study Group. Coffee and caffeine intake reduces risk of ulcerative colitis: a case-control study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023 Dec 10. doi: 10.1111/jgh.16439. Epub ahead of print. PMID: 38073066.
- 2) Ohfuji S, Tanaka A, Kogiso T, Kanto T. Epidemiology of Fontan-associated liver disease in Japan: Results from a nationwide survey in 2021. *Hepatol Res*. 2024 Mar 25. doi: 10.1111/hepr.14040. Online ahead of print. PMID: 38526972.
- 3) Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, Otani R, Morooka M, Ogushi M, Nagashima K, Sato Y, Kuriyama N, Kuwabara S. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of CIDP in Japanese nationwide survey: analyses of 1257 diagnosis-confirmed patients. *Neurology* 2024, 102:e209130. Online ahead of print
- 4) Akiyama M, Takeichi T, Ikeda S, Ishiko A, Kurosawa M, Murota H, Shimomura Y, Suzuki T, Tamai K, Tanaka A, Terui T, Amagai M. Recent advances in clinical research on rare intractable hereditary skin diseases in Japan. *The Keio Journal of Medicine*. (in press)
- 5) Hama N, Sunaga Y, Ochiai H, Kokaze A, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Hashizume H, Nakajima S,

- Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Hasegawa A, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Brüggem M, Feingold I, Jeschke M, Dodiuk-Gad R, Opiel E, French L, Chen W, Chung W, Chu C, Kang H, Walsh S, Ingen-Housz-Oro S, Nakamura K, Sueki H, Abe R. Development and validation of a novel score to predict mortality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: CRISTEN. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 11; 3161-3168, 2023.
- 6) 青山裕美, 杉山聖子, 山上淳, 高橋勇人, 岩田浩明, 名嘉眞武国, 池田志孝, 石井文人, 黒沢美智子, 澤村大輔, 鶴田大輔, 天谷雅行, 氏家英之. 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン補遺版. *日本皮膚科学会雑誌*. 133;189- 193,2023.
- 7) 黒澤美智子. 2 日本における近年の疫学動向. 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病: 岳野光洋編. *日本医事新報社*. 2-9, 2023.
- 8) Kawazoe M, Nanki T, Saeki K, Ishikawa H, Nakamura Y, Kawashima S, Ito S, Kodera M, Konda N, Kaname S, Harigai M. Nationwide epidemiological survey of polyarteritis nodosa in Japan in 2020. *Mod Rheumatol*. 2024 Feb 7;roae010. doi: 10.1093/mr/roae010. Online ahead of print. PMID: 38343272
- 9) Konda N, Sakai R, Saeki K, Matsubara Y, Nakamura Y, Miyamae T, Nakaoka Y, Harigai M. Nationwide clinical and epidemiological study of large-vessel vasculitis in Japan in 2017. *Mod Rheumatol*. 2023 Dec 22;34(1):167-174. doi: 10.1093/mr/road019. PMID: 36737863
- 10) Furukawa Y, Tanaka K, Isozaki O, Suzuki A, Ihuri T, Tsuboi K, Iguchi M, Kanamoto N, Minamitani K, Wakino S, Satoh T, Teramukai S, Kimura E, Miyake Y, Akamizu T. Prospective Multicenter Registry-Based Study on Thyroid Storm: The Guidelines for the Management from Japan are Useful. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Mar 8:dgae124. doi: 10.1210/clinem/dgae124. Online ahead of print.
2. 学会発表
- 1) 田中景子、日本潰瘍性大腸炎研究グループ: カフェイン摂取と潰瘍性大腸炎リスクとの関連: 症例対照研究、第 34 回日本疫学会学術総会、滋賀、2024.2.2
- 2) 青墳佑弥、三澤園子、水地智基、佐藤泰憲、栗山長門、桑原聡. CIDP/抗 MAG 抗体関連ニューロパチー/MMN 全国疫学調査. 第 64 回日本神経学会学術大会 2023 年 6 月 3 日、千葉
- 3) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 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(1999-2023). 第 34 回日本疫学会学術総会(2024 年1月31日-2月2日, 滋賀)
- 4) 坂本博次、松原優里、石川秀樹、中山佳子、矢野智則、熊谷秀規、梅野淳嗣、神保圭佑、岡本耕一、角田文彦、鈴木興秀、小池勇樹、川崎優子、中村好一: Peutz-Jeghers 症候群と若年性ポリポーシス症候群の全国疫学調査. 第 29 回日本遺伝性腫瘍学会学術集会、高知、2023.6.16
- 5) 松原 優里、中村 好一、田村直人、多田久里守、門野夕峰、藤尾圭志、川合聡史、土橋浩章、富田 哲也: 第二回強直性脊椎炎および X 線診断基準を満たさない脊椎関節炎全国疫学調査結果報告、第 33 回日本脊椎関節炎学会. 神戸、2023.9.9
- 6) 松原 優里、中村 好一、辻 成佳、大久保 ゆかり、田村 誠朗、小林 里実、石原 陽子、谷口義典、高窪 祐弥、岸本 暢将、渡辺 玲、富田哲也: 掌蹠膿疱症性骨関節炎全国疫学調査結果報告、第 33 回日本脊椎関節炎学会. 神戸、2023.9.10

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

資料1 「難病疫学研究ネットワーク」旧ホームページ画面

(令和4 [2022] 年に本研究課題の研究者らが構築・公開。下記画面は令和5 [2023] 年4月時点)

難病疫学研究ネットワーク

難病疫学研究に携わる研究者が研究交流を図り 難病疫学研究の発展に貢献することを目指しています

規約

[難病疫学研究ネットワーク規約](#)

会員

[難病疫学研究ネットワーク会員](#)

難病疫学研究の流れ

調査の疫学的な支援をご希望の方 ➡ 以下の「お問い合わせ」をこーぽの上、「お問い合わせ先」までご連絡ください

[調査の疫学的支援の依頼にあたってのお願い](#)

全国疫学調査

マニュアル<厚生労働省(旧厚生省)「難病疫学研究班」が考案>

[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](#)

上記のマニュアルに基づいて実施された調査例です

調査例 <難病>

- ① 難病筋力症 (Yoshikawa H, et al. PLoS One 2022)
- ② 顕性副甲状腺機能低下症および顕性副甲状腺機能低下症 (Takahara R, et al. J Epidemiol 2022)
- ③ ランパートイートン筋力症候群 (Yoshikawa H, et al. BMJ Neurol Open 2022)
- ④ 産性脊髄炎および抗核抗体を有さない特発性脊髄炎 (Matsubara Y, et al. Mod Rheumatol 2022)
- ⑤ クロノカイトカナガタ症候群、非特異性多発性小腸潰瘍症および腸管型パーチェット病 (Ota NS, et al. J Epidemiol 2021)
- ⑥ IgG関連慢性胆管炎 (Tanaka A, et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2020)
- ⑦ 肘アミロイドアノキサチー (Sakai K, et al. Eur J Neurol 2019)
- ⑧ 潰瘍性大腸炎およびクローン病 (Munakami Y, et al. J Gastroenterol 2019)
- ⑨ 門脈血栓形成 (Ohji S, et al. Hepatol Res 2019)
- ⑩ 原発性胆汁性胆管炎、自己免疫性肝炎、原発性慢性胆管炎 (Tanaka A, et al. Hepatol Res 2019)
- ⑪ 先天性魚鱗癬状紅斑症 (Kurosawa M, et al. J Am Acad Dermatol 2019)
- ⑫ 正常圧水頭症 (Nakajima M, et al. J Alzheimers Dis 2019)
- ⑬ 全身性免疫グロブリンアミロイドーシス (Shimazaki C, et al. Intern Med 2019)
- ⑭ 正常圧水頭症 (Nakajima M, et al. Front Neurol 2018)
- ⑮ 正常圧水頭症 (Kuriyama M, et al. Brain Behav 2017)
- ⑯ 水痘型先天性魚鱗癬状紅斑症 (Kurosawa M, et al. J Am Acad Dermatol 2013)
- ⑰ 特発性門脈血栓形成 (Murai Y, et al. Hepatol Res 2012)
- ⑱ 特発性大腿骨頭壊死症 (Fukushima W, et al. Clin Orthop Relat Res 2010)
- ⑲ 顕性副甲状腺機能低下症および顕性副甲状腺機能低下症 (Nakamura Y, et al. J Epidemiol 2000)

調査例 <難病以外>

- ① HPVワクチン接種後に発症された症状と同様の「多様な症状」による青少年の発症状況 (Fukushima W, et al. J Epidemiol 2022)
- ② 高齢者におけるノロウイルス関連入院 (Ohji S, et al. BMC Infect Dis 2019)
- ③ 手足口病、ヘルパンギーナ、および咽頭炎併発の小児入院症例 (Takeuchi M, et al. J Epidemiol 2019)

お問い合わせ先

難病疫学研究ネットワーク事務局 大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学

- ① メール: epidemiol@rcmu.ac.jp (★を@に変更してから送信してください)

[page top](#)

© Rare Disease Epidemiological Research Network

資料2 「難病疫学研究ネットワーク」新ホームページ画面（令和6〔2024〕年2月公開）

https://plaza.umin.ac.jp/~nanbyouekigaku/

難病疫学研究ネットワーク

難病疫学研究に携わる研究者が研究交流を図り、
難病疫学研究の発展に貢献することを目指しています

HOME お知らせ ごあいさつ 沿革 メンバー 規約 研究の技術的な支援をご希望の方 会費 (年会費) 専用

INFORMATION お知らせ ALL

サイト訪問者数 本日 0 累計 282

お知らせ 2024.02.26
新しいサイトを公開しました

よく使われる調査手法の
プロトコルと調査例

全国疫学調査マニュアル
厚生労働省「難病疫学研究班」考案

全国疫学調査 (調査例)
全国疫学調査マニュアル (厚生労働省「難病疫学
研究班」考案) に基づいて実施された調査例です

症例対照研究

厚生労働科学研究成果報告
令和5(2023)～令和7(2025)年度
厚生労働科学研究費補助金
難病疫学調査研究費補助金
難病疫学調査の進捗状況に関する
情報や見解の普及・啓発に関する研究

既存データ(指定難病患者データベ
ース、NDBなど)の活用事例提示

全国疫学調査マニュアルに基づく横断
分布調査の「論理図の手引き」改訂

危険因子・予防因子を解明する研究実
施に必要な基礎知識の普及

希少疾患レジストリの好事例調査

その他

トピックス

お知らせ

メールでお問い合わせ

難病疫学研究ネットワーク事務局
お問い合わせ先：〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3
大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学内 TEL：06-6645-3756 MAIL：gr-med-kouei@omu.ac.jp

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

指定難病の発生動向と疫学像：指定難病患者データベースの利活用

大藤さとこ、福島若葉
近藤亨子

(大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
(大阪公立大学医学部・附属病院事務局)

【研究要旨】

指定難病患者の発生動向と疫学像を把握し、疾病の予後に関連する因子を明らかにすることは重要課題である。厚生労働省では、医薬品等の開発を含めた難病の研究に有効活用するため、指定難病患者データベースから抽出したデータを研究者等に提供する業務を実施している。我々は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 門脈血行異常症分科会」において、指定難病患者データベースを利活用し、「日本における Budd-Chiari 症候群の疫学研究」を実施中である。そこで本研究では、指定難病患者データベース利活用の一助とすることを目的とし、指定難病患者データベースを用いた解析手順および留意点をまとめた。今回利用した Budd-Chiari 症候群の指定難病患者データベースは 2015～2019 年度の新規・更新申請患者のデータである。2015～2017 年度は新規患者と更新患者で臨床調査個人票のフォームが異なっており、2017 年度以降は新規・更新患者を統一した臨床調査個人票に変更されたため、研究期間中に 3 種類の臨床調査個人票があり、データは臨床調査個人票の種類別に 3 つのファイルに格納されていた。3 ファイルでは 1 患者の 1 年度の情報が 1 行で格納されていたため、複数年度の更新がある患者の場合、同一ファイル内に複数行にわたって格納されている。そこで、ファイル内のデータを一旦、年度ごとのシートに分けた後、3 ファイルを連結して患者ごとの経年データベースを構築した(各患者に付された研究用 ID を用いて SAS のマージ機能にて連結)。このデータベースを構築することで、全患者、新規患者を対象とした基本情報、診断基準に関する事項、治療、等を解析することが可能となった。また、新規患者の 1・2・3・4 年後の臨床経過や予後に関連する因子を検討することもできる。

A. 研究目的

指定難病患者の発生動向と疫学像を把握し、疾病の予後に関連する因子を明らかにすることは重要課題である。日本では、1990 年に門脈血行異常症 3 疾患の全国疫学調査が実施され Budd-Chiari 症候群の患者数は約 300 人と推定されたが [1]、Budd-Chiari 症候群の疫学研究は少ない。

厚生労働省では、医薬品等の開発を含めた難病の研究に有効活用するため、2015 年以降、指定難病の公費助成を申請する際に提出する臨床調査個人票の内容を指定難病患者データベースとして構築し、研究者等の申出に基づいて審査を行い、当該研究者等に提供する業務を実施している[4, 5]。利活用に

あたっては以下の手続きが必要である。

1. 事前審査(審査 4 ヶ月前)
提供依頼を検討しているデータ等について事前に厚生労働省第三者提供窓口(事務局)へ相談する。
2. 申出書提出(審査 3 ヶ月前)
事前審査後に申出書を事務局にメール添付にて提出し、各種書類の確認終了を得て、正式に書類一式を郵送にて事務局へ提出する。
3. 申出審査(原則、申出書の正式提出から 3 か月以内に実施)
有識者会議において、申出書の内容が審査される。

4. 審査後(承諾/不承諾通知)

承諾された場合、事務局へ「利用規約」「誓約書」等を提出する。

我々は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 門脈血行異常症分科会」において、指定難病患者データを使用した「日本における Budd-Chiari 症候群の疫学研究」を実施中である [2, 3]。本研究では、指定難病患者データを用いた研究を進める上で検討を要した解析上および結果公表時の留意点を明らかにし、指定難病患者データベースの利活用の一助とすることを目的とした。

B. 研究方法

指定難病患者データベース

我々が使用したデータは、臨床調査個人票の種類別に以下のファイルに入力されている。

- A. 「091. バッド・キアリ症候群(新規)」(2015 年度から 2017 年度)
- B. 「091. バッド・キアリ症候群(更新)」(2015 年度から 2017 年度)
- C. 「091. バッド・キアリ症候群」(2017 年度から 2019 年度)

2017 年度に新規・更新患者で統一した臨床調査個人票 C に変更された際、数項目が追加された(主要症状の易出血性食道・胃静脈瘤他、肝病理組織検査の中心帯の壊死他)。

また、2017 年度は、3 種類(A、B、C)の臨床調査個人票が使用されていた。

これらの臨床調査個人票の情報(日常診療の一環として取得される診療情報)から以下の項目を研究に使用した。

① 基本情報

新規/更新、性別、年齢、

② 診断基準に関する事項

A. 重症度分類、主要症状

B. 検査所見

超音波・CT・MRI・腹腔鏡検査

肝静脈・肝部下大静脈、肝静脈血流波形、脾臓の腫大、肝尾状葉腫大、下静脈閉塞、

血液・生化学検査等

直接ビリルビン、AST、 γ -GTP、ALP、アンモニア

内視鏡検査

食道静脈瘤

肝病理組織学的検査

肝類洞のうっ血、うっ血性肝腫大、肝線維化、肝実質の脱落・再生、うっ血性肝硬変、類洞の拡張、中心性壊死、中心帯領域の線維化、中心帯連結架橋性線維化

③ 治療

閉塞・狭窄に関する治療

バルーンカテーテルによる開通術・拡張術

④ 経過

治癒・軽快、不変、悪化

統計解析

- 全患者の臨床疫学特性(年度ごと)
- 新規患者の臨床疫学特性(年度ごと)
- 新規患者の 1・2・3・4 年後の検査値等の推移を検討するために、以下の流れで解析を進めた。

1. 指定難病患者データベースの詳細確認

臨床調査個人票の A には、51 人の 3 年間のデータがあり、1 人に同一年度の重複があった。B は、208 人の 3 年間のデータがあり、1 人に同一年度の重複があった。C は、213 人の 3 年間のデータがあり、5 人に同一年度の重複があった。

同一患者の判別は、利用申請の際に依頼した各患者に付された研究用 ID をもちいた。なお、研究用 ID は、アルファベットと数字が混在するハッシュ関数で提供されているため、SAS の「compress」機能を使ってアルファベットと数字を分離し、同じ研究用 ID がないことを確認し、本解析では数字部分を研究用 ID として用いた。

年度ごとの臨床疫学特性を検討する際、1 年度(4 月から翌年 3 月)で 1 人につき 1 つのデータを採用した。同一年度内に 2 回の登録があるものは、エクセルファイルでデータ欠損が少ない方を確認して採用した。

Budd-Chiari 症候群の場合、2017 年度の登録には、A、B、C が使用されていたため、同一年度に複数の登録があるかどうかは、以下の手順で A、B、C を連結した後で確認を行った。

2. 3 種の臨床調査個人票(A、B、C)を連結して患者ごとの経年データベースを構築

Budd-Chiari 症候群の場合、3つのファイルを連結する必要がある。連結の手順を以下に示す。

臨床調査個人票 A、B、C のデータベースには、それぞれ1患者の1年度分の情報が1行で入力されている。複数年度で更新している患者のデータは、同一ファイル内に複数行にわたって格納されている。

そこで、臨床調査個人票 A、B、C ごとに登録年度別で一旦、シートを分け、その後 SAS のマージ機能を使用して(研究用 ID を使用)、患者ごとに各年度の登録情報を連結した。

3. 構築した患者ごとの経年データベース (2015-2019 年度)での定義

- 2015 年度のデータは、新規患者の割合 (%) が他年度と比して明らかに高く、他年度との乖離があった。その一因として、2015 年度は、指定難病患者データベースが構築された初年度であったため、大半が新規と区分されていた可能性が考えられた。そこで、2015 年度の新規申請者を「発症から申請までの経過年数が 0-1 年の患者」と定義した(2016 年度から 2019 年度の新規申請者における発症から申請までの経過年数の中央値 0-1 年であったことを参考)。
- 出生地は、北海道・東北、関東、中部、近畿、中国・四国、九州・沖縄の 6 つの地域に分類した。
- 医療機関所在地は、医療機関電話番号の市外局番より地域を同定し、出生地と同様の 6 つの地域に分類した。

(倫理面への配慮)

本研究で検討した調査「日本における Budd-Chiari 症候群の疫学研究」は、「匿名化された既存情報の提供を受けて実施する観察研究」に該当するため、対象者からインフォームド・コンセントを取得することを必ずしも要しない。研究の目的を含む研究の実施についての情報公開は、教室のホームページへの掲載により行い、大阪公立大学大学院医学研究科倫理審査委員会の承認を得た(承認番号 2020-159、承認日 2020 年 9 月 14 日)。

C. 研究結果と考察

本研究では、指定難病患者データベースを用いた「日本における Budd-Chiari 症候群の疫学研究」における解析の手順をまとめた。

指定難病患者データベースを使用する際には、利用申請からデータ提供までに約 1 年を要することから、時間的に余裕を持った研究計画を構築する必要がある。

指定難病患者データベースにおける Budd-Chiari 症候群のデータは、研究期間中に臨床調査個人票の変更があったため、3種類の臨床調査個人票があり、3つのファイルに入力されていた。

3ファイルでは1患者の1年度の情報が1行で格納されていたため、ファイル内のデータを一旦、年度ごとのシートに分けた後、3ファイルを研究用 ID で連結し、患者ごとの経年データベースを構築した(SAS のマージ機能を使用)。

このデータベースを用いることで、全患者、新規患者を対象とした基本情報、診断基準に関する事項、治療、等を解析することが可能となった。また、新規患者の 1・2・3・4 年後の臨床経過や予後に関連する因子を検討することもできる。

ただし、同一年度に複数回の登録がある症例も含まれることから、単年度での臨床疫学特性を検討する際には、研究用 ID にて確認をする必要があると考えられた。

特に 2017 年度の臨床調査個人票が 3 種類用いられていたため、重複登録もみられたが、各ファイルに格納されたデータを照らし合わせて、どれを採用するかを確認する必要があり、本研究ではデータ欠損が少ない方を採用した。

また、異なる年度で、新規登録が 2 回ある患者がみられたが、一旦軽症等のため申請対象外となった後に申請したのか、更新の入力違いなのかは、判断がつかなかった。

結果公表の際には、厚生労働省難病等患者データ第三者提供窓口事前に提出し、審査会審査を受けなければならない。「原則として、患者数が 10 未満になる集計単位が含まれないこと」と、ガイドラインの留意事項に明記されており、その公表が必要な場合には、審査会での審査が必要となる。患者数が少ない難病については、審議会での審議を念頭におき、公表に要する時間を考慮して事務局に申し出る必要がある。

D. 結論

本研究では、「指定難病患者データベースの利活用」の一助とすることを目的とし、現在実施中である

「日本における Budd-Chiari 症候群の疫学研究」の
解析手順および留意点をまとめた。

E. 参考文献

- 1) Okuda H, Yamagata H, Obata H, Iwata H, Sasaki R, Imai F, Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Epidemiological and clinical features of Budd-Chiari syndrome in Japan. J Hepatol. 1995; 22(1): 1-9.
- 2) 大藤さとこ. 日本における Budd-Chiari 症候群の疫学研究、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 門脈血行異常症分科会」分担研究報告書、2023.3
- 3) 大藤さとこ. 日本における Budd-Chiari 症候群の疫学研究、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 門脈血行異常症分科会」分担研究報告書、2024.3
- 4) 厚生労働省. 指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの第三者提供に関するホームページ.
https://www.mhlw.go.jp/stf/nanbyou_teikyo.html
- 5) 厚生労働省. 指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン. 平成 31年 2月.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000798407.pdf>

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

指定難病データを用いた臨床疫学像の把握(経過報告)

黒澤美智子

(順天堂大学医学部 衛生学・公衆衛生学)

【研究要旨】

指定難病医療費受給申請時に提出される臨床調査個人票データは平成 27(2015)年以降、厚労省で入力されており、2019 年に利用申請の受付が開始された。指定難病の臨床疫学像を確認することは難病研究班の方針を決定する上での基本情報であり、難病研究班は各指定難病の認定基準、および臨床調査個人票の臨床項目の作成をしており、対象疾患の臨床調査個人票データを確認することは責務であると考えます。また、対象疾患のガイドライン作成・改定時の有用な情報となる。全国の患者情報を分析し、その結果を診療に携わる医師や患者、難病対策を行う行政等に還元する意義は大きい。平成 26 年までの特定疾患 56 疾患の臨床調査個人票は厚労省で電子化されており、難病研究班から利用申請を行い、臨床疫学像の報告をしてきた。指定難病データベースを入手し、難病法施行前後の臨床疫学像の変化や当研究班で実施された全国疫学調査結果との比較等を目的に指定難病 6 疾患の利用申請を行い、2023 年 3 月に承諾された。指定難病データの到着を待って、分析を開始する。

A. 研究目的

本研究は指定難病ベーチェット病、稀少難治性皮膚疾患(天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬、先天性魚鱗癬、類天疱瘡)受給者の臨床疫学像の把握を目的とする。

指定難病データは平成 27 年以降厚労省で入力され、2019 年度に利用申請の受付が始まった。難病の医療費の自己負担軽減のため申請時に提出される臨床調査個人票は平成 26 年までの特定疾患 56 疾患は厚労省で電子化されており、難病研究班は以前より利用申請を行い、臨床疫学像を確認し、報告してきた。難病法施行前の臨床疫学像と難病法施行後の臨床疫学像の変化や当研究班で実施された全国疫学調査結果との比較等を行う。

B. 研究方法

2022 年 8 月に指定難病 6 疾患(ベーチェット病、天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬、先天性魚鱗癬、類天疱瘡)のデータ利用申請を行った。

把握する臨床疫学像は各疾患の性・年齢分布、就労・就学、病型、重症度、症状、検査所見、治療、等

である。難病法施行前後の臨床疫学像の変化を確認し、研究班で過去に実施した全国疫学調査結果と比較する。

(倫理面への配慮)

個人を識別できる情報(氏名、住所、電話番号など)については利用申請していない。

本研究の実実施計画は 2022 年 9 月 27 日、順天堂大学医学部医学系研究等倫理委員会の承認を得た。(研究課題番号 E22-0287)

C. 研究結果

申請にあたっては以下の書類を提出した。

1. 指定難病データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関する申出書
2. 所属機関の「令和元年度指定難病データ及び小児慢性特定疾病児童等データ等を利用した研究に関する承認書」
3. 過去の実績資料
4. 研究班の「交付決定通知書」の写し
5. 指定難病患者データベースの利用に当たっての

運用管理規程

6. 指定難病患者データベースの利用についての自己点検規程
7. 研究成果の公表様式（各疾患）
8. 提供希望項目（各疾患新規更新別に記載）
9. 所属組織の個人情報保護に関する規定（プライバシーポリシー、情報セキュリティポリシー等）
10. 所属機関に所属していることを証する書類（加えて、運転免許証、健康保険証、マイナンバーカードのうち2書類の写し）
11. 運用フロー図
12. リスク分析・対応表（作成）
13. 倫理審査研究計画書
14. 別添「1. 分析目的・必要性、2. 具体的な分析内容、3. 分析に必要な項目、4. その分析により期待される効果」

厚労省より2023年3月28日付で「難病等患者データの提供に関する承諾通知書」が届き、以下の書類を送付した。

1. 指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの利用に関する依頼書
2. 指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの利用に関する誓約書（所属長の捺印）。

指定難病データの到着を待って、分析を開始する。

D. 考察と E. 結論

指定難病医療費受給申請時に提出される臨床調査個人票データは平成27年以降厚労省で入力されており、2022年8月に利用申請を行った。難病研究班は各指定難病の認定基準、および臨床調査個人票の臨床項目の作成をしており、対象疾患の臨床調査個人票データを確認することは責務と考える。また、ガイドライン作成・改定時の有用な情報となる。全国の患者情報を分析し、その結果を診療に携わる医師や患者、難病対策を行う行政等に還元する意義は大きい。2023年3月に申請の承諾が得られ、指定難病データの到着を待って、分析を開始する。

F. 参考文献

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akiyama M, Takeichi T, Ikeda S, Ishiko A, Kurosawa M, Murota H, Shimomura Y, Suzuki T, Tamai K, Tanaka A, Terui T, Amagai M. Recent advances in clinical research on rare intractable hereditary skin diseases in Japan. *The Keio Journal of Medicine*. 2023 Jun 29. doi: 10.2302/kjm.2023-0008-IR. Online ahead of print. PMID: 37380461.
- 2) Hama N, Sunaga Y, Ochiai H, Kokaze A, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Hasegawa A, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Brüggem M, Feingold I, Jeschke M, Dodiuk-Gad R, Opiel E, French L, Chen W, Chung W, Chu C, Kang H, Walsh S, Ingen-Housz-Oro S, Nakamura K, Sueki H, Abe R. Development and validation of a novel score to predict mortality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: CRISTEN. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 11; 3161-3168, 2023.
- 3) 青山裕美, 杉山聖子, 山上淳, 高橋勇人, 岩田浩明, 名嘉真武国, 池田志孝, 石井文人, 黒沢美智子, 澤村大輔, 鶴田大輔, 天谷雅行, 氏家英之. 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン補遺版. *日本皮膚科学会雑誌*. 133;189-193, 2023.
- 4) 黒澤美智子. 2 日本における近年の疫学動向. 現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病: 岳野光洋編. *日本医事新報社*. 2-9, 2023.

2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

難病患者の社会生活/就労状況分析の見通し

武藤 剛 (北里大学医学部 衛生学/北里大学病院総合診療科)
黒沢 美智子 (順天堂大学医学部 衛生学)

【研究要旨】

治療と仕事の両立支援の推進機運とあいまって、難病患者の就労状況に対する社会的関心が高まっている。旧特定疾患時代の就労状況分析をもとに、現在の就労状況の分析が急務である。難病患者の就労状況の全体を組織的に把握し、支援にむけた課題を整理することが重要である。就労状況から各疾患ごとの重症度分類の妥当性検討に活用できる可能性もあり、現在の就労状況の分析を今後行う必要性は大きい。

A. 研究目的

疾病治療の進歩による予後の改善と社会生活支援への注目といった医療面での必然性と、日本社会の少子高齢化による高年齢就業者の増加と労働力不足、さらにワークライフバランスや diversity and inclusion、健康経営の概念の普及といった労働政策上の必要性があいまって、疾病に対する治療と仕事の両立支援の機運が 2010 年代前半より高まりをみせた。働き方改革の動きと呼応して、厚生労働省から両立支援に関するガイドラインが示され、事業主に望まれる職場の環境調整とともに、医療機関(主治医)の役割、主治医と職域(産業医をはじめとする産業保健スタッフ)との連携の重要性が指摘されてきた。これから医師となる現在の医学生が学修すべき項目を示す、医学教育モデル・コア・カリキュラムにも、平成 28 年版以降では、全人的実践的能力の一つとして、両立支援の理解と実践が盛り込まれている。そのような臨床医側への意識改革の動きを加速させるのが、平成 30 年診療報酬改定で新設された「療養・就労両立支援指導料」の算定であった。当初は対象疾患として、がん¹⁾がまず筆頭に挙げられていたが、令和 2 年度改定で、指定難病が対象疾患に含まれるようになった²⁾。昭和 47 年の難病対策要綱に遡り開始したわ

が国の難病対策は、特定疾患としての 56 疾患(平成 26 年)(医療費の受給者証交付は 92 万件超)を経て、現在では、指定難病の対象疾病は 300 を超えているが、同時に難病を抱えながら仕事をつづけることに対する支援ツールも増えてきている^{3, 4)}。本研究分担では、多様な疫学像・治療予後を示す難病患者集団全体に対して、疾患横断的に、治療と仕事の両立状況を把握していき課題解決にむけた方向性を見出すことをめざした。

B. 研究方法

本課題に対する現状の把握をめざし、課題の抽出にむけた方向性の検討を行った。なお本年度の取り組みは、今後の研究調査にむけた事前調査のため、倫理審査対象の範囲外である。

C. 研究結果

旧特定疾患時代に全国で使用された臨床調査個人票(2012 年データ)を用いた分析では、図1, 2に示すように、各疾患の性年齢疫学像に応じて、就業世代の割合やその人数は様々である。それを前提として、図3に示すように、各疾患の就労率は、一般集団(2010 年国勢調査による 20-59 歳人口)の就労率とほぼ差がない疾患から、かなり就労率が低下する疾患群までその実態が明らかとなっている⁴⁾。

図1 難病患者(2012年特定疾患医療受給者)のうち、就業世代(20-59歳)にある受給者の疾患別割合

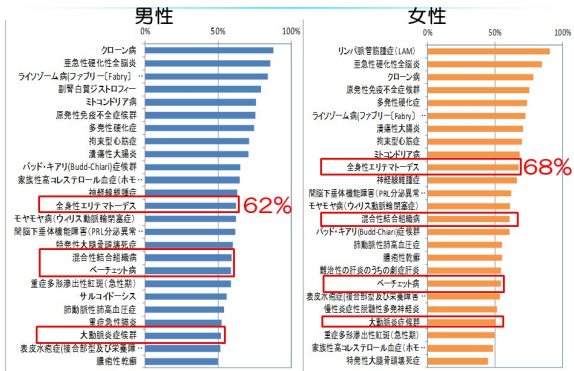


図2 難病患者(2012年特定疾患医療受給者)のうち、就業世代(20-59歳)にある受給者の人数

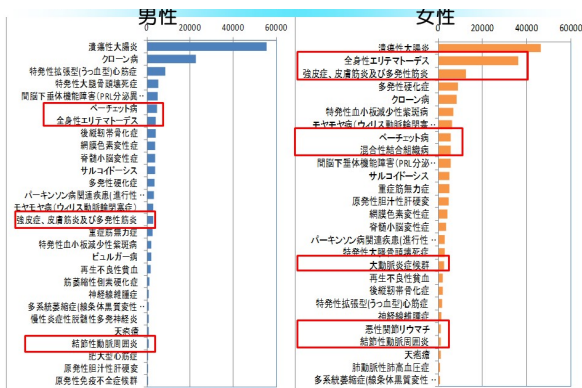


図3 難病患者(2012年特定疾患)の疾患別の就労率

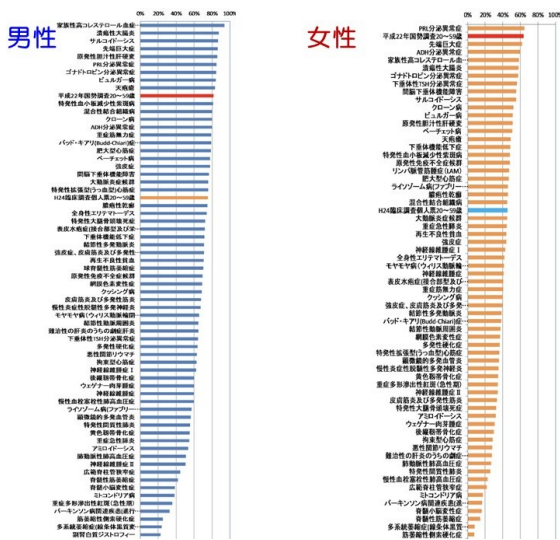


図4に示すように、同一の疾患でも当然ながら、疾患の疫学像に応じて、性・年齢ごとに就労率は異なり、難病患者の治療と仕事の両立支援の在り方を検討する上で重要な知見となる。

図4 a 指定難病(膠原病・自己免疫疾患)の疾患・性・年齢階級別の就労率(1)

就業年代(20-59歳)の受給者の中の疾患・性・年齢階級別の「就労」割合

年齢	パーチェット病				SLE			
	男新規	男更新	女新規	女更新	男新規	男更新	女新規	女更新
25-29歳	86%	79%	63%	69%	72%	77%	48%	62%
30-34歳	80%	84%	58%	58%	57%	76%	42%	52%
35-39歳	82%	79%	46%	52%	62%	79%	45%	46%
40-44歳	75%	79%	57%	52%	63%	80%	41%	42%
45-49歳	90%	79%	47%	50%	67%	82%	45%	33%
50-54歳	68%	83%	52%	48%	56%	76%	33%	35%
55-59歳	67%	71%	48%	36%	52%	69%	34%	27%
20-59歳全体	78%	78%	53%	50%	59%	75%	42%	42%

年齢	混合性結合組織病				大動脈症候群			
	男新規	男更新	女新規	女更新	男新規	男更新	女新規	女更新
25-29歳	75%	79%	73%	60%	75%	86%	37%	66%
30-34歳	-	88%	47%	50%	67%	86%	38%	55%
35-39歳	100%	84%	59%	49%	50%	73%	44%	52%
40-44歳	100%	80%	44%	45%	100%	85%	41%	43%
45-49歳	100%	90%	54%	45%	75%	84%	43%	48%
50-54歳	88%	89%	45%	42%	100%	82%	56%	40%
55-59歳	75%	70%	41%	33%	57%	78%	34%	27%
20-59歳全体	82%	80%	51%	45%	68%	77%	43%	45%

図4 b 指定難病(膠原病・自己免疫疾患)の疾患・性・年齢階級別の就労率(2)

就業年代(20-59歳)の受給者の中の疾患・性・年齢階級別の「就労」割合

年齢	強皮症				皮膚筋炎/多発性筋炎			
	男新規	男更新	女新規	女更新	男新規	男更新	女新規	女更新
25-29歳	75%	64%	61%	63%	13%	67%	56%	55%
30-34歳	100%	69%	69%	58%	58%	71%	42%	53%
35-39歳	70%	80%	55%	51%	65%	78%	35%	38%
40-44歳	89%	82%	53%	49%	45%	71%	29%	36%
45-49歳	88%	80%	50%	48%	55%	76%	37%	36%
50-54歳	79%	83%	53%	44%	52%	75%	27%	30%
55-59歳	78%	73%	35%	36%	65%	65%	25%	24%
20-59歳全体	80%	77%	49%	43%	50%	71%	32%	34%

年齢	顕微鏡的多発血管炎				悪性関節リウマチ			
	男新規	男更新	女新規	女更新	男新規	男更新	女新規	女更新
25-29歳	0%	100%	56%	78%	0%	56%	60%	62%
30-34歳	0%	71%	20%	43%	100%	50%	33%	54%
35-39歳	50%	86%	17%	38%	50%	75%	50%	23%
40-44歳	40%	71%	13%	31%	40%	71%	38%	33%
45-49歳	50%	52%	27%	46%	75%	66%	42%	29%
50-54歳	58%	54%	26%	33%	38%	69%	20%	24%
55-59歳	43%	65%	23%	31%	54%	63%	20%	20%
20-59歳全体	46%	60%	25%	39%	51%	65%	33%	28%

D. 考察

これまで、旧特定疾患時代の臨床調査個人票を用いた全国の疾患横断的な就労状況について実態が分析されてきている。難病患者の治療と仕事の両立支援について、行政や企業の取り組み、職場の同僚や上司・部下の受け入れ状況⁵⁾の変化とあわせ、就労者の(医療・社会上の)必要性に応じた支援のありかたを検討していくことが期待される。しかし、指定難病に制度がかわった現在、臨床調査個人票のなかで、「就労状況についての質問」項目がほとんど削除されている(一部の臨床班からの要請があった場合を除く)。社会的な要請からも、「全体の統一質問として、就労状況の質問項目が復活」することが急務である。

さらに、指定難病で「中等症以上」という規定があるとはいえ、その「中等度」が疾患横断的に、社会生活状況として同一レベルかを判断するのに、「就労状

況・就労率」はきわめて簡易かつ明解と思われる。疾患横断的な社会状況の把握と重症度の妥当性検討のためにも、臨床調査個人票における就労状況質問項目の早急な復活が必要である。

E. 結論

難病患者の就労率は、疾患疫学像や治療の多様性を背景に、性・年齢ごとに大きく異なる。しかし難病患者の就労状況を疾患横断的に把握するために重要であった臨床調査個人票の質問項目から、就労状況が抜けている状況が続いている。疾患横断的な重症度分類の妥当性検討への適用可能性とあわせ、臨床調査個人票における質問項目復活による就労状況把握とその分析が急務である。

F. 参考文献

- 1) 武藤剛、大森由紀、横山和仁. がん患者の就労支援の展望:Fit Note(両立支援意見書)による社会的処方箋の実装へ向けて. 乳癌の臨床. 38(2):71-77, 2023.
- 2) 武藤剛. どう進める? 両立支援【第4回】両立支援の推進は、現場の中長期視点の戦略から. 安全と健康(中央労働災害防止協会)40-42, Vol.23(4),2022.
- 3) 深津玲子、春名由一郎、黒沢美智子、武藤剛、横山和仁. 難病のある人に対する就労支援における合理的配慮を推進するための研究. 平成30年度総括分担研究報告書. 45-60, 2019.
- 4) 黒沢美智子、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.
- 5) 武藤剛、宮本竜也、早坂由美子. 循環器疾患の治療と仕事の両立支援の概要と多職種連携モデル:Fit Note(両立支援意見書)による社会的処方箋の実装へ向けて. 心臓:55(6),546-553, 2023.

G. 研究発表

1. 学会発表
なし
2. 論文発表
なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

臨床調査個人票を利用する研究の例：特発性間質性肺炎

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)
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)
近藤康博	(公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科)
須田隆文	(浜松医科大学医学部内科学第二講座)

【研究要旨】

びまん性肺疾患に関する調査研究班(臨床班)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、臨床家が主導する臨床調査個人票を利用する特発性間質性肺炎の記述疫学研究の実施について意見交換を行うとともに、臨床班にて知り得た有益な情報を本難病疫学班にて共有して意見交換を行った。難治性疾患に関する研究に臨床調査個人票を利用するうえでの課題を把握した。

A. 研究目的

近年、保健医療福祉などの目的で収集されたデータベースを利用する研究が盛んになってきた。規模の大きさなどの長所がある一方、そもそもデータが研究目的の仕様でないなどの短所がある。医療はもとより、健康診査(健康診断)やレセプト(Diagnosis Procedure Combination, DPCを含む)を利用する研究は散見されるが、難治性疾患と関係が深い臨床調査個人票を利用する研究はあまりない。

びまん性肺疾患に関する調査研究班(研究代表者: 須田隆文・浜松医科大学医学部内科学第二講座・教授)は、1)稀少難治性びまん性肺疾患(ヘルマンスキーパードラック症候群併発間質性肺炎、肺胞蛋白症、肺胞微石症)、2)難治性気道疾患(難治性びまん性汎細気管支炎、閉塞性細気管支炎、線毛機能不全症候群)、3)特発性間質性肺炎、4)サルコイドーシスという4つの分科会に分かれて研究を行っている。そのうち、4)特発性間質性肺炎を取り扱う分科会の疫学調査・重症度分類部会(部会長: 千葉弘文・札幌医科大学呼吸器・アレルギー内科学講座・教授)は、臨床調査個人票を利用する特発性間質性肺炎の記述疫学および分析疫学研究に長年取り組んできた実績があり、現在も「指定難病患者データ及び小児慢性

特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン」¹⁾のもとで取り組んでいる。

そこで、同部会が取り組んでいる臨床調査個人票を利用する特発性間質性肺炎の研究について、疫学専門家の立場で参画しながら実施主体の臨床家と意見交換を行った。

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、保健医療福祉などの目的で収集されたデータベースを利用する研究の動向など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・重症度分類部会が計画している臨床調査個人票を利用する特発性間質性肺炎の記述疫学研究について、疫学専門家の立場で参画しながら実施主体の臨床家と意見交換を行った。

(倫理面への配慮)

研究は、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

2023年6月(Web)と12月(現地)の臨床班の班会議に出席した。臨床調査個人票に関わる一般的事項として、データベースの登録は指定難病受給者証の給付を申請できる重症の患者が中心であり、給付の対象とならない軽症の患者は網羅できていないことなどを把握した。但し、臨床調査個人票を利用する研究を促進させるため、軽症の患者の登録を促す仕組み作りが行われていることも把握した。

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する特発性間質性肺炎の記述疫学研究について、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。現在取り組んでいる同研究の概要は次のとおりであった。難病制度における特発性間質性肺炎の診断基準および重症度分類が近く改定される見込みである。特に重要な2つの変更点は、1.特発性胸膜肺実質線維弾性症を含む特発性間質性肺炎の臨床診断群が設けられること、2.安静時の動脈血酸素分圧 $80 \geq \text{Torr}$ であっても、6分間歩行試験中の経皮酸素飽和度 $< 90\%$ の場合、重症に分類されることである。この診断基準および重症度分類の変更が難病の受給にどのような変化を与えたかを検証する予定であった。「指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン」¹⁾に則り、特発性間質性肺炎として指定難病受給者証が新規に給付された患者の臨床調査個人票のデータを部会(但し、札幌医科大学関係者のみ)が厚生労働省から借り受けする申請が行われた。しかし、過年度までの別の研究での経験から、申請から許可を経てデータが手に入るまで1年ほどの時間がかかるようであった。

さらに、臨床班の班会議にて、既存データベースを利用する研究として、部会の枠を超えた臨床班全体で疾患横断的にNational Database(NDB)を利用して疫学研究を展開するNDB疫学調査分科会が発足し、進められていた。まずは直近数年間の新型コロナウイルス感染症の臨床的特徴や予後を検証することに取り組まれていた。今後、臨床班が取り扱うびまん性肺疾患に関する研究を展開する予定であることを把握した。

D. 考察

難治性疾患に関して臨床調査個人票を利用する

研究が広く展開されることが期待されるものの、患者の登録の悉皆性やデータ入手までの時間などの課題があり、これらの解決が研究の促進に不可欠であると考ええる。また、計画している特発性間質性肺炎の記述的研究のような研究の社会的・政策的意義(特に厚生労働科学研究の目的に合う研究としての意義)は大きい、学術的意義がやや優先される学術誌への掲載を目指す論文文化には内容構成や論述展開に工夫が必要であると考ええる。社会的・政策的意義に通じる公衆衛生(社会医学)を専門とする疫学専門家として重要なインプットが求められるであろう。

臨床調査個人票のみならず、NDBを利用する研究も臨床班で行われている現状を鑑みると、疫学班において既存データベースを利用する研究方法などを議論し、それに関する見解やノウハウなどを提示して、臨床班と疫学班の協働で難治性疾患の研究を発展させるような取り組みがこれからの疫学班に求められる役割であると考ええる。

E. 結論

臨床調査個人票を利用する難治性疾患に関する研究の課題を把握した。臨床調査個人票を利用する研究を発展させるため、疫学専門家が集う疫学班において議論する意義は大きいと考ええる。

F. 参考文献

- 1) 厚生労働省. 指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン. 2019.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

指定難病患者データベースの利活用事例に関する検討

大藤さとこ、廣瀬雄輝、福島若葉 (大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
近藤亨子 (大阪公立大学医学部・附属病院事務局)

【研究要旨】

難病研究への指定難病患者データベースの利活用について、これまでの利活用事例を検討し、研究準備/研究デザイン/解析/結果の解釈の各段階において留意点、限界点などを明らかにするため、臨床班へのアンケート調査を計画している。アンケートの調査項目を検討するにあたり、本研究班班員内でプレ調査を行い、調査項目のブラッシュアップを行った。

プレ調査の結果、指定難病患者データベースの使用に際して、申請時の手続きの複雑さが障壁の1つである可能性が考えられた。指定難病患者データベースは悉皆性が高く経年的なデータが蓄積されている一方で、項目が限られていたり、個々人の縦断的な追跡には解析時のテクニックが必要であるなど、研究を進める上での限界点もある。

臨床班へのアンケート調査から、指定難病患者データベースの利活用の実態や臨床班でのニーズを把握し、指定難病患者データベースを難病研究に利活用する際に有用となるTIPsを含めたコンテンツを構築していく予定である。

A. 研究目的

難病の疫学では、疾患の患者数・有病率など頻度分布を検討すること、疾患の原因を検討すること、疾患の予後を検討すること、が三本柱となるが、いずれの検討においても難病特有の希少性や複雑な病態のために従来の疫学研究手法では十分な検討が難しい点もある。

一方、わが国では、指定難病患者データベース、National Data Base (NDB)、保険者データベース、をはじめ、様々なデータベースが構築されている。このようなデータベースでは悉皆性が高く、難病研究においても十分な対象者数が得られるという利点がある。一方で、これらデータベースの利活用が進んでいない可能性があり、その一因として、検討項目が限られるといった限界点も考えられる。

そこで、本研究では指定難病患者データベースに焦点を当て、難病研究への指定難病患者データベースの利活用について、これまでの利活用事例を検討し、研究準備/研究デザイン/解析/結果の解釈の

各段階において留意点、限界点などを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

指定難病患者データベースをはじめとする既存のデータベースの利活用の実態を明らかにするため、臨床班の研究代表者を対象としたWebによるアンケート調査を計画している。

調査項目は、以下のとおりである。

- 1) 2015年以降の「指定難病患者データベース」の利用経験、検討内容、結果の公表、今後の利用予定、(利用経験がない人に対して)行わなかった理由、(利用経験がある人に対して)研究で直面した問題点、データベース研究での利点、注意すべきポイント
- 2) NDBの利用経験、検討内容、結果の公表、(利用経験がない人に対して)行わなかった理由、(利用経験がある人に対して)研究で直面した問題点、データベース研究での利点、注意すべきポイント
- 3) 難病研究で使用したことのあるデータベースの種類

類、検討内容、結果の公表

4) 研究班で構築した疾患レジストリの有無、疾患レジストリでの検討内容、結果の公表
(倫理面への配慮)

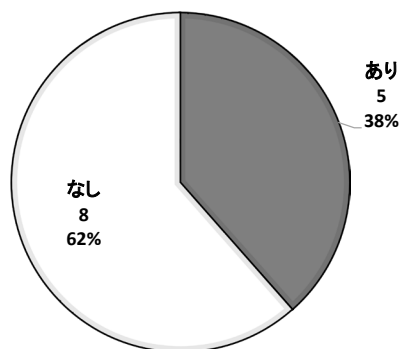
アンケート調査の実施にあたり、大阪公立大学大学院医学研究科倫理審査委員会の承認を得る。

C. 研究結果

臨床班へのアンケートの調査項目を検討するにあたって、本研究班の班員内でプレ調査を行い、調査項目のブラッシュアップを行った。

プレ調査の結果概要は、以下のとおりであった。

2015年以降に指定難病患者DBを使用したことがあるか



使用経験のある疾患は、14 疾患(特発性間質性肺炎、ベーチェット病、天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬、先天性魚鱗癬、類天疱瘡、弾性線維性仮性黄色腫、眼皮皮膚白皮症、スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、再生不良性貧血、バッドキアリ症候群、原発性胆汁性胆管炎)であった。また、喫煙の影響を調べるため、全疾患の利用申請を行った事例もあった。

検討内容は、頻度分布 3 件、リスク因子・予防因子 1 件、診断法 2 件、治療法 2 件、予後 2 件であった。

使用経験がない人で、使用しなかった理由は、データ入手手続きの複雑さ 2 人、申請する時間がない 1 人、分析を行う必要がなかった 1 人、であった。指定難病患者データベースを用いて研究するなら検討したい項目は、頻度分布 5 人、リスク因子・予防因子 5 人、診断法 2 件、治療法 2 件、予後 1 件であった。

使用経験のある人が感じた指定難病患者データベースの利点は、悉皆性 1 人、難病患者の実態がわかる 1 人、経年的にデータが蓄積されている 1 人であった。データベースの欠点として、使用経験のある全

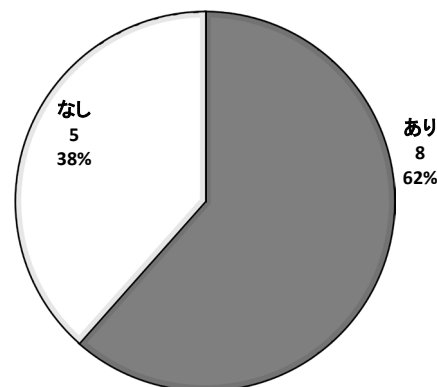
員がデータ入手手続きの複雑さを挙げていた。そのほか、データ構造が扱いづらい 2 人、他のデータベースとの連結ができない 3 人、変数の信頼性が低い 1 人、使いたい変数がない 1 人、データ使用者の制限 1 人、データ入手手続きまでの時間が長い 1 人、研究計画の見通しがたちにくい 1 人、などであった。

利用申請時の注意点として、申請書類を整える煩雑さや申請からデータ提供までに約 1 年を要する点が挙げられる。

解析時の注意点として、2020 年データの入力率が低い可能性、個々人を縦断的に追跡した場合は申請時に申告すればハッシュ関数で識別可能、新規申請者が必ずしも新患とは限らない点、が挙げられた。

公表時の注意点は、研究班員との Discussion であっても公表前に厚労省の許可が必要、10 未満の項目は公表できない、審査の手続き期間を考慮すると公表の数カ月前から公表許可にかかる手続きが必要、などが挙げられた。

疾患レジストリがあるか



研究班が構築した疾患レジストリを有すると回答したのは 8 人であり、以下の 18 疾患のレジストリが構築されていた:クローン病、潰瘍性大腸炎、特発性大腿骨頭壊死症、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎・多発性筋炎、シェーグレン症候群、混合性結合組織病、成人発症スチル病、バッドキアリ症候群、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、胆道閉鎖症、プリオン病、進行性白質脳症、強直性脊椎炎、PAO、SAPHO。

疾患レジストリでの検討内容は、頻度分布 3 件、リスク因子・予防因子 2 件、診断法 1 件、治療法 1 件、予後 1 件であった。

難病研究への NDB の使用経験を有した人はいなかった。使用しなかった理由は、データ構造の扱いにくさ 5 人、データ入手手続きの複雑さ 7 人、他のデ

データベースと連結できない 2 人、変数の信頼性が低い 2 人、うまく利用できるか自信がない 1 人、症状や重症度が不明 1 人、であった。NDB を用いて研究するなら検討したい項目は、頻度分布 9 人、リスク因子・予防因子 7 人、診断法 3 件、治療法 3 件、予後 5 件であった。

そのほか、難病研究のために使用したことのあるデータベースとしては、国保データベース (KDB)、JMDC Claims Database があつた。

今回のプレ調査で指摘のあつた点を修正し、倫理審査の承認を得て、臨床班の研究代表者へのアンケート調査を進める予定である。

D. 考察

プレ調査の結果、指定難病患者データベースの使用に際して、申請時の手続きの複雑さが障壁の 1 つである可能性が考えられた。指定難病患者データベースは悉皆性が高く経年的なデータが蓄積されている一方で、項目が限られていたり、個々人の縦断的な追跡には解析時のテクニックが必要であるなど、研究を進める上での限界点もある。

次年度に実施する臨床班へのアンケートでは、臨床班での指定難病患者データベースの利活用の実態やニーズ(頻度分布、リスク因子・予防因子、診断法、治療法、予後)を明らかにする。最終的には、臨床班のニーズを考慮しながら、指定難病患者データベースを難病研究に利活用する際に有用となる TIPs を含めたコンテンツの構築を目指す。

E. 結論

難病研究への指定難病患者データベースの利活用について、これまでの利活用事例を検討し、研究準備/研究デザイン/解析/結果の解釈の各段階において留意点、限界点などを明らかにするため、臨床班へのアンケート調査を計画している。

F. 参考文献

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

難病疫学研究における NDB 活用の検討(NDB 分科会)

大西浩文、小山雅之
高塚伸太郎

(札幌医科大学医学部 公衆衛生学講座)
(札幌医科大学 医療人育成センター)

【研究要旨】

研究班の活動として、NDB 分科会を設置し、難病疫学研究へのNDBの利活用の可能性について検討を行ったため、今年度の活動について報告する。NDB 分科会としては、難病の頻度分布推定へのNDB 活用可能性を明らかにするため、全国疫学調査による患者推計値をゴールドスタンダードとして、NDB による推計値がどの程度一致するのか、使用する上での課題を明らかにすることを旨とした。全国疫学調査が実施済であること、患者数の多寡、症病名の精度を高める特異的な治療(薬)の存在、班員が現在も臨床班と共同で担当していることなどの条件を満たす 5-10 疾患を選定して利用申請を行う予定である。

A. 研究目的

本研究班の目的は、難病疫学研究の適正推進に資する情報や知見の普及・啓発を行うことであり、疾患横断的に適用できる解決策や方向性を提示することを目指している。普及啓発を行う情報・知見としては、1) 既存データ(指定難病患者データベース、NDB など)の利活用事例、2) 全国疫学調査マニュアルに基づく頻度分布調査の「倫理面の手引き」の改訂版、3) 危険因子・予防因子を解明する研究実施に必要な基礎知識、4) 希少疾患レジストリの好事例の 4 つであり、それぞれに分科会を設置して検討を進めることとしている。我々は、NDB の利活用事例の検討を目的としたNDB 分科会として、今年度の活動について報告する。

B. 研究方法

難病研究におけるNDBの利活用について、以下の点について、検討を行った。

- 1) NDB のデータとしての特性と利用する上の注意
- 2) NDB の特性を踏まえた上での難病疫学研究への適用の可能性
- 3) 分科会でのNDB 利用申請の対象となる疾患の考え方(全国疫学調査の実施状況調査を含む)

(倫理面への配慮)

NDB 利用申請に向けた検討の段階であり、現段階で倫理的な問題はない

C. 研究結果

1) NDB のデータとしての特性と利用上の注意

NDB は、平成 20 年 4 月から施行されている「高齢者の医療の確保に関する法律」に基づき、医療費適正化計画の分析等に用いるために、レセプト情報や特定健診・特定保健指導情報などを含んだ巨大なデータベースである。2022 年度までにレセプトデータが約 248 億 1,200 万件、特定健診データが約 3 億 3,700 万件、特定保健指導データが約 1,152 万件格納されている。

レセプトデータの登録状況としては、医科レセプトについて病院規模では 2010 年以降 99.9%をカバーし、診療所規模においても 2017 年時点ではカバー率 96.0%を達成しており、このNDB の悉皆性の高さが大きな特徴の一つである。

NDB を取り扱う上での注意点としては、各医療機関からのレセプトデータは患者ごとに、毎月、診療報酬を請求するため、同一患者の複数レセプトをつなぎ合わせる「名寄せ」作業を行わなければならない。ただし、名寄せの困難さがあり、

有病者の実人数の正確なカウントには課題も多い。現時点ではマイナンバーとの紐付けではなく、保険者番号等と生年月日をハッシュ化したID1と氏名・生年月日・性別をもとにハッシュ化されたID2が用意されているが、ID1は保険者が変わると同一人物と認識できず、ID2は婚姻等で姓が変わるとハッシュ化IDも変わってしまうため同一人物と認識できない可能性があり、完全な名寄せはマイナンバーとの紐付けを待つしかない状況である。

また、レセプトデータにおける傷病名はいわゆる保健診療病名となっていることも多く、疾患をどのように特定するか何らかの工夫が必要と考えられる。

NDBを研究のために利用申請するにあたっては、いくつかの注意点が重要である。提供されているデータの種類としては、特別抽出、サンプリングデータセット、集計表情報の3種類がある。特別抽出は、申請者の条件に基づく抽出を行った個票データであり、分析の自由度の高さが利点であるが、ビッグデータを取り扱う知識と経験が必要であることや、データ利用のためのセキュリティルールの設置などの高いハードルも課されている。サンプリングデータセットは、セキュリティルールの設置等のハードルは課されないものの、単月分のデータセットで利用初心者向けではあるが、悉皆性の問題やサンプリングデータからの患者数推計の課題も考えられる。集計表情報は、申請者の要望に応じ、データを加工して作成した集計表を提供してもらう方法である。集計表のみを受領するため、セキュリティ対策等は不要となるが、申請者が指定した条件で集計が行われるため自由度が低いという特徴もある。いずれの方法もデータ利用申請から入手までの期間が、半年から1年近く要することから、どの提供方法で申請を行うのか、いつまでに結果が必要であるか、申請前に十分に検討を行う必要がある。

2) NDBの特性を踏まえた上での難病疫学研究への適用の可能性

上記の特性から考えるNDBの強みとしては、悉皆性の高さ、診療行為(処方・検査・処置・受診)の精度の高さ、医療費分析が可能であることが考えられる。一方で弱みとしては、診断名情報

の精度の低さ、アウトカム(入院・死亡・診断名による傷病の発生)が限られること、重症度を含めた臨床背景情報に乏しいことが考えられる。

難病疫学研究においては、頻度分布、危険因子・予防因子、予後の解明が大きな目的となるが、悉皆性の高さを活かす場合には、頻度分布の推定の研究を行う上で、NDBを利用する可能性が高いと考えられる。また、近い将来において予後情報の連結が開始となれば、予後の検討にも活用できる可能性があるが、長期追跡においては「名寄せ」の課題が解決される必要がある。

3) 分科会でのNDB利用申請の対象となる疾患の考え方(全国疫学調査の実施状況調査を含む)

NDB分科会として、難病疫学研究へのNDBの利活用の知見を普及啓発するためには、実際にNDBを利用して、頻度分布の推定にどの程度活用できるかの確認が必要となる。NDBによる頻度分布の推定精度を検証するには、ゴールドスタンダードである全国疫学調査との比較を行うことで、どの程度の乖離があるかを示すことが可能となる。

分科会としてNDBの利用申請を行う場合、現在の指定難病338疾患全てを対象とするのは困難であると考えられ、ある程度、対象疾患数を絞り込むことが必要である。近年、全国疫学調査が行われていることが条件となることから、本研究班の班員が担当してきている全国疫学調査の情報を収集することとした(表1)。今後、最新の患者推計数、対象年度などを順次更新していき、NDBや特定医療費受給者証所持者数との比較を検討している。

したがって、NDB利用申請対象とする疾患の条件としては、患者数に加えて、NDBの弱みである診断精度の問題を解決するため、酵素補充療法等で疾患と治療(薬)が一對一となっているものや、疾患特異性の高い薬剤が存在している疾患、研究班メンバーが現在も担当している疾患等が挙げられる。

D. 考察

上記の検討を踏まえ、NDB分科会としては、頻度の推定に対するNDB活用可能性を明らかにするため、全国疫学調査による患者推計値をゴールドスタンダ

ードとして、NDB による推計値がどの程度一致するのか、使用する上での課題を明らかにすることで、難病疫学研究における NDB 活用上の注意等の情報を広く普及啓発できると考える。

利用申請を考える疾患数は 5-10 疾患を想定し、班員が担当している特発性大腿骨頭壊死症や難治性炎症性腸管障害、門脈血行異常症なども候補と考えられる。

患者数や特異的な治療(薬)による診断精度の向上が期待できるかは、疾患毎の特徴によって異なり、頻度分布の推定に NDB の活用が期待できる疾患と、そうではない疾患が想定される。本研究班としては、このような知見を科学的にまとめ、「NDB を用いた疫学研究ガイド(手引き)」のような指針を取り纏め、診療ガイドラインのように Class II a(ある条件を満たす疾患であれば、NDB の利用も推奨できる)、Class III (NDB による頻度分布の推定には限界があるため、全国疫学調査が推奨される)といった推奨を提供できる形を目指していく方針とする。

E. 結論

NDB 分科会の今年度の活動を概説した。NDB 分科会は、頻度分布推定への NDB 活用の可能性を明らかにするため、全国疫学調査による患者推計値をゴールドスタンダードとして、NDB による推計値がどの程度一致するのか、さらには使用する上での課題や注意点を明らかにすることを目指す。全国疫学調査が実施済であること、患者数の多寡、傷病名の精度を高める特異的な治療(薬)の存在、班員が現在も臨床班と共同で担当していることなどの条件を満たす 5-10 疾患を選定して、利用申請を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

表 1. 当研究班員が所属する臨床研究班(疾患名)の全国疫学調査に基づく推計患者数 (2005 年以降)

疾患名	推計患者数	95%信頼区間 (下限値)	95%信頼区間 (上限値)	対象年
特発性大腿骨頭壊死症	23100	20800	25300	2014
多発性硬化症・視神経脊髄炎	24800	22100	27500	2017
先天性魚鱗癬様紅皮症 (水疱型除く)	220	190	250	2005-2009
特発性門脈圧亢進症	1000	810	1300	2014
肝外門脈閉塞症	770	610	930	2014
バッドキアリ症候群	410	300	530	2014
Fontan術後症候群 (Fontan術後肝臓合併症)	4670	2390	6940	2020
薬剤性過敏症症候群 (典型DIHS)	220	160	280	2012
薬剤性過敏症症候群 (非典型DIHS)	360	275	450	2012
表皮水疱症	590	470	710	2019
自己免疫性肝炎	30330	29592	31069	2016
原発性胆汁性胆管炎	37053	36180	37925	2016
原発性硬化性胆管炎	2307	2248	2366	2016
Stevens-Johnson症候群	930	840	1020	2016-2018
中毒性表皮壊死症	370	330	410	2016-2018
特発性正常圧水頭症	12900	10000	15800	2012
強直性脊椎炎	3200	2400	3900	2017
特発性大腿骨頭壊死症	23100	20800	25300	2014

CIDP/抗 MAG 抗体関連ニューロパチー/MMN 全国疫学調査

栗山長門¹

青墳佑弥², 三澤園子², 水地智基², 佐藤泰憲³, 中村好一⁴, 福島若葉⁵, 桑原聡²
所属

1. 静岡社会健康医学大学院大学 社会健康医学研究科
2. 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学
3. 慶應義塾大学大学院医学研究 衛生学公衆衛生学
4. 自治医大大学院医学研究科 公衆衛生学
5. 大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学

【研究要旨】

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy:CIDP)、抗 myelin-associated glycoprotein (MAG)抗体関連ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー(multifocal motor neuropathy: MMN)は、稀少かつ難治性の末梢神経疾患である。本邦において CIDP は、2005 年以来、MMN は 2010 年以来、抗 MAG 抗体関連ニューロパチーは初となる全国疫学調査を行い、最新の有病率や治療実態・治療反応性について明らかにすることを目的として、全国疫学調査を実施した。一次調査では、各疾患の有病率、発生率を調査するため、全国の脳神経内科、小児科を有する病院全てを調査票の発送対象とした。2020 年度(2020 年 4 月 1 日～2021 年 3 月 31 日)に当該医療機関にて診療した CIDP、抗 MAG 抗体関連ニューロパチー、MMN 患者の人数、男女比率及び新規診断患者数を調査した。その結果、推定有病者数は CIDP 4180、抗 MAG 抗体関連ニューロパチー 350、MMN 507 であった。人口 10 万人当たりの有病率は、CIDP が 3.31、抗 MAG 抗体関連ニューロパチーが 0.28、MMN が 0.40 であった。一方、10 万人当たりの年間罹患率は、CIDP が 0.36、抗 MAG 抗体関連ニューロパチーが 0.05、MMN が 0.05 であった。CIDP、MMN ともに過去の報告例よりも有病率、罹患率が増加していることが明らかとなった。二次調査の結果からは、初回治療までの罹病期間は CIDP の 7 ヶ月と比較し、MAG、MMN は 20 ヶ月を超えており、緩徐進行であることや診断の難しさが確認された。さらに、各疾患の治療実態・治療反応性・予後関連因子などを明らかにしていく予定である。

A. 研究目的

末梢神経障害は、脊髄神経根・脳神経根と、それより末梢に位置する神経線維及び神経細胞体に主病変が存在する疾患を指す。末梢神経障害には、さまざまな病態によるものが存在するが、自己免疫異常はそのなかでも 1 つの重要な病態である。

近年、自己免疫による末梢神経障害疾患¹⁾である慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(chronic

inflammatory demyelinating polyneuropathy:CIDP)、抗 myelin-associated glycoprotein (MAG)抗体関連ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー(multifocal motor neuropathy: MMN)の病態が明らかとなり、診療ガイドラインも策定されつつあるが、これらは稀少かつ難治性の末梢神経疾患であり、それらに関する全国規模での疫学調査報告は少ない。

近年、自己免疫による末梢神経障害疾患に関して、

新たな治療法も開発されるようになり、正確な患者像の把握が求められている。そこで、神経免疫班と難病疫学研究班が共同で、本邦において CIDP は 2005 年以来、MMN は 2010 年以来、抗 MAG 抗体関連ニューロパチーは本邦初となる全国疫学調査を行い、最新の有病率や治療実態・治療反応性について明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

一次調査では、各疾患の有病率、発生率を調査するため、全国の脳神経内科、小児科を有する病院全てを調査票の発送対象とした。2020 年度(2020 年 4 月 1 日～2021 年 3 月 31 日)に当該医療機関にて診療した CIDP、抗 MAG 抗体関連ニューロパチー、MMN 患者の人数、男女比率及び新規診断患者数などを調査した。

まず、各疾患の特徴を簡潔に列記する。

・慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー(CIDP)

症状・経過

2 ヶ月以上かけてゆっくりと進行する末梢神経障害である。男女比は 3:2 とされる。特異的な抗体は、これまでにみつかっていない上、ギラン・バレー症候群のような先行感染はほとんどない。

診断と検査

髄液検査や、神経伝導検査などを行う。MRI などの画像検査で、脊髄から神経根の肥厚をチェックする事も有用である。

治療

- ・副腎皮質ステロイド薬:内服、点滴ステロイドパルス療法
- ・免疫グロブリン大量療法
- ・血漿浄化療法
- ・免疫抑制剤:シクロホスファミドやアザチオプリンなど
- ・リハビリテーションによって運動機能の改善

・MAG 抗体陽性ニューロパチー

CIDP 同様、(中年以降の)男性に多いとされる。

症状・経過

CIDP 同様、緩徐に進行する末梢神経障害で、四肢のしびれ感と筋力低下が出現する。

原因

MAG は末梢神経の髄鞘を構成しており、MAG (myelin associated glycoprotein:ミエリン随伴性糖蛋白質)抗体によって主に髄鞘が障害される。

診断と検査

髄液検査、神経伝導検査、MAG 抗体が診断に有用である。悪性腫瘍を合併している場合があり、画像や血液検査なども定期的に検査する。

治療

CIDP に準じて行うが、治療に反応しにくいことが多い。

- ・免疫グロブリン大量療法
- ・血漿浄化療法(単純血漿交換)
- ・リツキシマブ(免疫抑制剤)(保険適応なし)
- ・リハビリテーション

多巣性運動ニューロパチー(MMN)

CIDP 同様、緩徐に進行する末梢神経障害が主症状である。中年で発症することが多く、男女比は 2~3:1 で男性に多い。

症状・経過

上肢の筋力低下と筋萎縮で発症することが多く、進行すると下肢にも筋力低下が出現する。感覚障害はなく、筋萎縮性側索硬化症(ALS)と鑑別が必要な場合がある。ALS と違い、構音障害や嚥下障害はない。

原因

ガングリオシド抗体のうち、GM1IgM 抗体が検出される。末梢神経の髄が主に障害される。

診断と検査

髄液検査や、神経伝導検査、GM1 IgM 抗体検査などが実施される。その他、MRI などの画像検査も有用である。

治療

免疫グロブリン大量療法が有効であるが、繰り返し治療が必要な場合が多い。リハビリテーションによって運動機能の改善を図る。その他、CIDP に準じた治療を行う。

これらの診断基準として、欧州神経学会連合/末梢神経学会 2010 年ガイドライン基準 definite/probable²⁾、³⁾を用いて、本調査を実施した。

(倫理面への配慮)

倫理審査、プロトコル登録実施計画書は、神経免疫班の事務局がある千葉大学医学部倫理審査委員会の承認を得た(受付番号 M10011)。本研究は通常の医療行為から情報を収集するため、患者からの書面によるインフォームド・コンセントは免除された。

本調査は後方視的調査であるため、臨床試験としては登録されていない。

C. 研究結果

一次調査:

脳神経内科 2375 施設、小児科 2591 施設に一次調査票を送付した。そのうち回答の得られた施設数は、脳神経内科 701 施設 (30%)、小児科 1218 施設 (47%) であった。

これらの施設において、CIDP 2105 人 (男性 1220 人、女性 868 人、性別不明 17 人)、抗 MAG 抗体関連ニューロパチー 194 人 (男性 152 人、女性 38 人、性別不明 4 人)、MMN 257 人 (男性 176 人、女性 81 人) の患者が登録された。このデータと回答率をもとに解析を行い、全国の推定有病者数は CIDP 4180、抗 MAG 抗体関連ニューロパチー 350、MMN 507 人であった。

人口 10 万人当たりの有病率は、CIDP が 3.31 (男性 4.04、女性 2.65)、抗 MAG 抗体関連ニューロパチーが 0.28 (男性 0.46、女性 0.10)、MMN が 0.40 (男性 0.56、女性 0.25) であった。

一方、2020 年 4 月から 2021 年 3 月までの 1 年間に新たに診断された患者数は CIDP 458 人 (男性 289 人、女性 169 人)、抗 MAG 抗体関連ニューロパチー 60 人 (男性 52 人、女性 8 人)、MMN 59 人 (男性 25 人、女性 34 人) であった。10 万人当たりの年間罹患率は、CIDP が 0.36 (男性 0.47、女性 0.26)、抗 MAG 抗体関連ニューロパチーが 0.05 (男性 0.08、女性 0.01)、MMN が 0.05 (男性 0.04、女性 0.05) であった。

二次調査:

二次調査は 2021 年 12 月に実施した。調査対象は一次調査で当該疾患患者を治療していると回答した施設に二次アンケートを送付して行った。

一次調査において診察患者有りとは回答された脳神経内科 314 施設、小児科 40 施設に対し、調査票を送付し、回答のあった症例データを用いた。回答率はいずれもほぼ 60% であった。

発症年齢の中央値は CIDP が 51 歳、MAG が 66 歳、MMN が 42 歳であり、CIDP の 15 歳未満発症例は 5.2% という結果であった。初回治療までの罹病期間は CIDP の 7 ヶ月と比較し、MAG、MMN は 20 ヶ月を超えており、緩徐進行であることや診断の難しさが

確認された。

続いて治療反応性について調べたところ、CIDP に対してはステロイドより IVIg が選択されている症例が多く、その反応性はいずれも 8 割と高い結果であった。

また、1st line 抵抗性、つまり IVIg、ステロイド、Plasma pheresis 以外の治療薬を導入されている難治例とも言える群は 13% 存在していた。MAG ニューロチーは免疫グロブリンで加療されているケースが多かった。なお、RTX (CD20 陽性細胞に対するモノクローナル抗体; リツキシマブ (rituximab: RTX) の反応性は良好なケースが多かった。MMN ではほとんどが IVIg 治療を行われており、その有効性は高かった。

次に、CIDP の治療に用いられていた治療薬のうち、有害事象によって治療薬の変更や投与量の変更を余儀なくされた頻度を比較した。グロブリンと比較して、ステロイドやシクロスポリン、アザチオプリンなどでは有害事象により十分な治療継続が難しくなる可能性が高いことがわかった。

D. 考察

本研究により、日本における CIDP/抗 MAG 抗体関連ニューロパチー/MMN の疫学および臨床的プロファイルが明らかになった。また、現在の治療で十分な効果が得られない難治性症例の割合と特徴を明らかにした。この全国調査研究の結果は、疾患登録からのプロスペクティブなデータと組み合わせることで、今後、診療ガイドラインに明示できるとともに、新しい治療戦略を考えるための重要な疫学的な基礎データとなると考えられる。

E. 結論

CIDP、抗 MAG 抗体関連ニューロパチー、MMN における有病者数、有病率、罹患率について報告した。CIDP、MMN ともに過去の報告例よりも有病率、罹患率が増加していることが明らかとなった。今後、さらに二次調査の結果を集計し、各疾患の治療実態・治療反応性・長期予後・予後関連因子を明らかにしていく。

F. 参考文献

1. Cornblath DR, Asbury AK, Albers JW, Feasby TE. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating

polyneuropathy (CIDP). *Neurology*. 1991;41:617-618.

2. Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society. Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2010;17:356-363.
3. Rajabally YA, Nicolas G, Piéret F, Bouche P, Van den Bergh PYK. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:1364-1368.

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, Otani R, Morooka M, Ogushi M, Nagashima K, Sato Y, Kuriyama N, Kuwabara S. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of CIDP in Japanese nationwide survey: analyses of 1257 diagnosis-confirmed patients. *Neurology* 2024, 102:e209130. Online ahead of print
2. 学会発表
 - 1) 青墳佑弥、三澤園子、水地智基、佐藤泰憲、栗山長門、桑原聡. CIDP/抗 MAG 抗体関連ニューロパチー/MMN 全国疫学調査. 第 64 回日本神経学会学術大会 2023 年 6 月 3 日、千葉

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

難治性血管炎の全国疫学調査

佐伯圭吾

中村好一、松原優里

石川秀樹

(奈良県立医科大学 疫学・予防医学)

(自治医科大学 公衆衛生学)

(京都府立医科大学 分子標的予防医学)

【研究要旨】

これまで難病疫学研究班では、難治性血管炎の正確な患者数把握のため、臨床研究班と共同で全国疫学調査を実施してきた。2017年に実施した大血管炎(高安静脈炎および巨細胞性血管炎)に関する全国疫学調査の結果を論文にて報告した。さらに2020年に実施した結節性多発動脈炎に関する全国疫学調査から、わが国の患者数を初めて明らかにすることができた。

A. 研究目的

本研究の目的は、わが国における結節性多発動脈炎患者数の推計である。

B. 研究方法

対象診療科は膠原病内科、神経内科、小児科、皮膚科で、全国医療機関リストから調査医療機関を層化無作為抽出した。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)にしたがって以下の①～⑧の層を設定し(①大学医学部付属病院、②500床以上の一般病院、③400～499床の一般病院、④300～399床の一般病院、⑤200～299床の一般病院、⑥100～199床の一般病院、⑦99床以下の一般病院、⑧特に患者が集中すると考えられる特別階層病院)、各層の抽出率はそれぞれ、100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%、100%とした。特定階層病院には、①②層に含まれない小児リウマチ中核病院を選定した。本研究は対象診療科に対し、2020年4月1日から2021年3月31日の1年間に受診したすべての結節性多発動脈炎患者数、男女別患者数についての調査票を郵送した。調査票は2022年1月に送付し、1回の督促状の送付ののち、4月に回収を終了した。診療科別・①から⑧層別の報告患者数、抽出率、回収率を用いて推計した。

(倫理面への配慮)

本研究は人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従って実施した。

C. 研究結果

全国医療機関リストで把握した15652施設から無作為抽出した4172施設に送付したところ、24施設が閉院・合併等の理由で配達できなかった。したがってそれらを除く最終的な対象施設数は15628施設で、調査施設数は4148施設であった(抽出率26.5%)。全調査施設のうち2235施設から回答が得られた(回収率53.9%)。診療科別の回収率は、膠原病内科、小児科、神経内科、皮膚科がそれぞれ44.4%、73.2%、52.2%、53.7%であった。

調査医療機関から報告された合計患者数は868名で、そのうち男性392名、女性470名、不詳6名で、患者数の男女比は1:1.2であった。診療科別には膠原病内科、小児科、神経内科、皮膚科の患者数がそれぞれ668人、15人、43人、142人であった。

全国の結節性多発動脈炎の患者数は、2200人(95%信頼区間:1800-2700)と推計された。

D. 考察

本研究の患者推計値は、臨床調査個人票を用いた推定値(2347人)と近い値であった。臨床調査個

人票データには、顕微鏡的多発血管炎(MPA)が含まれると考えられることや、治療費助成とは関与しない軽症患者や寛解症例が含まれにくいことを考慮すると、矛盾しない結果と考察された。

E. 結論

全国疫学調査によって、初めて結節性多発動脈炎の患者数を推計した。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Kawazoe M, Nanki T, [Saeki K](#), [Ishikawa H](#), [Nakamura Y](#), Kawashima S, Ito S, Koderu M, Konda N, Kaname S, Harigai M. Nationwide epidemiological survey of polyarteritis nodosa in Japan in 2020. Mod Rheumatol. 2024 Feb 7:roae010. doi: 10.1093/mr/roae010. Online ahead of print. PMID: 38343272
 - 2) Konda N, Sakai R, [Saeki K](#), [Matsubara Y](#), [Nakamura Y](#), Miyamae T, Nakaoka Y, Harigai M. Nationwide clinical and epidemiological study of large-vessel vasculitis in Japan in 2017. Mod Rheumatol. 2023 Dec 22;34(1):167-174. doi: 10.1093/mr/road019. PMID: 36737863

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Peutz-Jeghers 症候群と若年性ポリポーシス症候群の全国疫学調査

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)

中村 好一 (宇都宮市保健所・自治医科大学名誉教授)

石川秀樹、中山佳子、矢野智則、熊谷秀規、梅野淳嗣、神保圭佑、岡本耕一、角田文彦、鈴木興秀、小池勇樹、川崎優子、坂本博次(小児から成人の消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群の医療水準とQOL 向上のための研究班)

【研究要旨】

「小児から成人の消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群の医療水準とQOL 向上のための研究」班では2022年に全国疫学調査を行い、Peutz-Jeghers 症候群(PJS)と若年性ポリポーシス症候群(JPS)の患者数の推計をした。対象となる診療科は、消化器・胃腸科、小児科、小児外科で、200病床未満の診療科を除き、全国疫学調査マニュアル第3版に従い病床数ごとに層化無作為抽出法にて診療科を選定した。1748施設に郵送にて一次調査を行い、2019年から2021年の3年間に診療したすべての患者数を調査した。回収率は61.6%で、1077施設から回答を得た。報告患者数はPJS398人、JPS103人で回収率と抽出率から推計患者数はPJSは701人(95%信頼区間(CI): 581-820)(男: 375, 95% CI: 312-438, 女: 326, 95% CI: 258-393)と推計され、3年間の期間有病率は0.6/100,000で、2021年の罹患率は0.07/100,000と推計された。一方、JPSは188(95%CI: 147-230)(男: 112, 95%CI: 82-142, 女 76, 95%CI: 54-98)で、3年間の期間有病率は0.15/100,000、2021年の罹患率は0.02/100,000と推計された。いずれも過去の報告と比較し低値であり、今後の詳細な解析が必要である。

A. 研究目的

PJSは常染色体顕性遺伝で消化管に過誤腫性ポリポーシスを生じる疾患である。腸重積を合併することがあり、10歳代で腸重積・内視鏡精査などで診断される。また、口唇・指先などの皮膚に色素斑などを認めることが特徴である。PJSは、様々な臓器にがんを発症するリスクが特に高く、定期的な体系的なフォローアップが必要である。PJSの有病率はデンマークの研究では人口10万対0.6と報告されているが、日本での有病率は明らかではない。

一方、JPSも常染色体顕性遺伝で、消化管に過誤腫性ポリポーシスを生じる。若年期における胃や大腸がんの発症リスクが高いと言われており、PJSと同様に定期的なフォローアップが必要である。JPSは人口10万~16万出生に1人発症すると言われており、日本での調査はこれまでに施行されておらず、詳細は不明である。

「小児から成人の消化管過誤腫性腫瘍好発疾患

群の医療水準とQOL 向上のための研究」班ではこれらの有病率・罹患率を明らかにすることを目的として、2022年に全国疫学調査を行い患者数の推計をした。

B. 研究方法

全国疫学調査マニュアル第3版に従い、層化無作為抽出法により対象診療科を選定した。対象診療科は、小児科、小児外科、消化器・胃腸科で全国の病院を病床数により層別化した後、あらかじめ定めた抽出率により病院を無作為抽出した。対象は2019年1月1日~2021年12月31日の3年間に受療したPJSとJPSの患者で、性別・直近1年の新規患者数を郵送により調査した。200病床未満の病院ではこれらの疾患を診療している可能性が非常に低く、今回の調査対象からは除外した。また、特別階層病院として、500病床未満でがんセンターとして登録されている施設を設定し調査を行った。最終の調査対象施設は、

小児科729施設、小児外科227施設、消化器・胃腸科792施設(合計1748施設)である。回収率と抽出率をもとに、全国患者数を推計し、また、人口動態統計の総人口をもとに3年間の期間有病率・性別の有病率を算出し、さらに罹患率を算出した。

(倫理面への配慮)

一次調査は、患者数の頻度のみの収集であり、倫理審査は不要である。ただし、本調査では一次調査に引き続き、二次調査として臨床像の詳細の情報を収集しており、信州大学倫理審査委員会の承認を得て調査を実施している。

C. 研究結果

全国2912施設から1748施設が調査対象施設として抽出された(抽出率60.0%)。うち1077施設から回答を得た(回収率61.6%)。報告患者数はPJS 398、JPS 103例であり、全国の患者数はPJS 701(95%CI: 581-820)(男: 375, 95%CI: 312-438, 女 326, 95%CI: 258-393)と推計され、3年間の期間有病率は0.6/100,000、2021年の罹患率は0.07/100,000と推計された。一方、JPSは188(95%CI: 147-230)(男: 112, 95%CI: 82-142, 女 76, 95%CI: 54-98)、3年間の期間有病率は0.15/100,000、2021年の罹患率は0.02/100,000と推計された。

D. 考察

日本で初めてPJSとJPSの有病率・罹患率を算出した。

PJS: 日本では宇都宮らが1961年と1972年の2回に内科1000施設を対象にPJSの調査を施行している。彼らは調査に加え、文献検索なども含め、計222人の患者を同定し、家系図や予後なども含めた報告をしている。調査方法が異なるため、有病率を算出し、比較することは困難である。

また、近年、デンマークでは2021年のPJSの有病率を算出している。調査方法が異なるために、比較は難しいが、日本の患者数は海外と比較しても低値であり、その要因については、今後の解析や調査などの継続が必要である。

JPS: これまでの海外からの報告では人口10-16万人に1人発症すると言われているが、その調査方法を具体的に明記した論文はない。本調査の結果は有病率も罹患率も低値であるが、その要因については、

PJSと同様に、今後の解析や調査などの継続が必要である。

E. 結論

日本で初めて、PJSとJPSの有病率・罹患率を算出した。今後二次調査により、臨床像の詳細を解析予定である。

F. 参考文献

- 1) Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1447-53.
- 2) Latchford AR, Neale K, Phillips RK, Clark SK. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(10):1038-43
- 3) Utsunomiya J, Gocho H, Miyanaga T, Hamaguchi E, Kashimure A. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J*. 1975;136(2):71-82.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
1) 坂本博次、松原優里、石川秀樹、中山佳子、矢野智則、熊谷秀規、梅野淳嗣、神保圭佑、岡本耕一、角田文彦、鈴木興秀、小池勇樹、川崎優子、中村好一: Peutz-Jeghers 症候群と若年性ポリポーシス症候群の全国疫学調査. 第29回日本遺伝性腫瘍学会学術集会、高知、2023.6.16

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

体軸性脊椎関節炎全国疫学調査(掌蹠膿疱症性骨関節炎含む)に関する研究

松原優里
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)
(宇都宮市保健所・自治医科大学 名誉教授)

【研究要旨】

「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎及び類縁疾患の医療水準ならびに患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究班」研究班では 2018 年に第一回全国疫学調査を行い、強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis: AS)の推定患者数は 3200 人、X 線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial SpA: nr-ax SpA)の推定患者数は 800 人と推定した。第二回目全国調査(2023 年 1 月施行)では、対象施設を増やし、また、掌蹠膿疱症性骨関節炎(Pustulotic arthro-osteitis: PAO)の調査も同時に行った。第二回体軸性脊椎関節炎全国調査の一次調査の回収率は 56.1%(1172 施設/2,089 施設)で、報告患者数は AS 2,070/nr-ax SpA 729 人、患者数は AS 4,700 人(95%信頼区間:3,900-5,600)/nr-ax SpA 1,700 人(95%信頼区間:1,300-2,100)と推計され、第一回の調査と比較し、患者数の増加がみられた。PAO 全国調査では、一次調査の回収率は 54.0%(1,634 施設/3,024 施設)で、報告患者数は 2,284 人、患者数は 5,100 人(95%信頼区間:4,400-5,800)と推計された。

体軸性脊椎関節炎の二次調査の回収率は 44.5%(146 施設/328 施設)で、AS 562 人、nr-ax SpA 182 人の臨床情報が収集された。確定診断年が過去 8 年間(2015 年から 2022 年)で、日本人と回答した症例を対象をしぼり、解析を行った(AS 389 人/nr-ax SpA 160 人)。AS の推定発症年齢は、男で 10 歳代と 50 歳代にピークがあり、特に若い年代で HLA-B27 を保有している者の割合が高値であった。薬剤では生物学的製剤が約 70%の症例で施行され、特に TNF 阻害剤(アダリムバム 40mg/2 週)の実施が約 60%と最も実施割合が高値であり、80~90%の症例で有効であった。公費負担を申請している者の割合は男 70.2%、女 65.9%であった。一方、nr-ax SpA の推定発症年齢は、AS と同様に、10 歳代と 50 歳代にピークがあり、若い年代で HLA-B27 を保有している者の割合が高値であった。公費負担を有している者が男 16.7%、女 27.3%にみられた。

今後、PAO については、2023 年 12 月以後に二次調査を行っており、収集次第、解析を行う予定である。

A. 研究目的

強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis: AS)は脊椎関節炎(Spondyloarthritis: SpA)の一つで、10 歳代から 30 歳代の若年者に発症する疾患である。脊椎や仙腸関節を中心に慢性進行性の炎症を生じるため、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。そのため、治療法の開発や予後の改善のための研究や調査は非常に重要である。

2018 年に、この研究班では、全国の整形外科・リウマチ科・小児科の病院を対象に第一回目の全国調査(頻度調査)(2017 年 1 月 1 日から 12 月 31 日の 1 年間に受診をした患者)を行い、AS の推定患者数は

3200 人(95%信頼区間:2400-3900)、有病率は人口 10 万人対 2.6 (0.0026%) と推定された。

近年、X 線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial SpA: nr-ax SpA)という診断概念が報告されているが、この疾患の一部は将来 AS に移行する可能性がある。2018 年に AS の全国調査と同時に施行した全国疫学調査では、nr-ax SpA の推定患者数は 800 人(95%信頼区間:530-1100)、有病率は人口 10 万人対 0.6 (0.0006%)と推定された。

第一回目の調査から 4 年が経ち、疾患概念が浸透してきた近年の状況もふまえ、再度、これらの疾患の頻度や臨床像の把握をすることは重要であり、

2023年1月に第二回体軸性脊椎関節炎全国疫学調査を行った。

また、本研究班では、別の疾患として掌蹠膿疱症性骨関節炎(Pustulotic arthro-osteitis: PAO)も取り扱っている。掌蹠膿疱症(palmoplantar pustulosis: PPP)は、手のひらや足の裏に水疱や膿疱を反復して生じる疾患で、関節や骨と腱との付着部に炎症を生じPAOを合併する場合がある。PPP全体の数は、2015年のレセプトデータを用いた研究では、136,000人と推定され、PAOはPPPの10~25.6%との報告から、日本全体で13,000~34,000人と推測される。PAOのうち重症例については、今後、「指定難病」として申請を予定しており、疾患の頻度調査を行うことが極めて重要である。

そのため、本研究においては、ASおよびnr-ax SpA、またPAOの一次調査を同時に取り扱い、さらに臨床情報を収集する二次調査についても、それぞれ、行うこととした。

B. 研究方法

一次調査:

一次調査では、AS・nr-ax SpA・PAOに共通する診療科として、「整形外科・リウマチ科・小児科」を選定し、PAOでは「皮膚科」を追加調査した。第一回全国調査では、少ない病床数の階層でも患者が見られたことから、今年度も「全国疫学調査マニュアル」と同様の抽出率で調査を行った。リウマチ科については、「内科」と標榜され、さらに「リウマチ教育機関」と指定されている病院を「特別階層病院」とし、施設を追加する形とした。小児科では、「大学病院」・「500病床以上の病院」・「特別階層病院」のみを設定し、抽出率100%で選定した。

具体的な施設数は、整形外科1123施設、リウマチ科597施設(うち特別階層病院195施設)、小児科369施設、皮膚科935施設とした。

二次調査:

体軸性脊椎関節炎の二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した施設のうち、ASおよびnr-ax SpAは過去8年間(2015年から2022年)に確定診断された患者を対象を絞り調査を行った。PAOは過去3年間(2019年から2022年)に確定診断された患者を対象を絞り、2023年12月より調査開始している。

(倫理面への配慮)

二次調査の実施にあたっては、自治医科大学を主管とした中央一括審査(それぞれの分科会の班員の施設を共同研究機関とする)による倫理審査を行いAS/nr-ax SpAおよびPAOそれぞれにおいて、承認を得た。

C. 研究結果

1. 第二回体軸性脊椎関節炎全国調査

一次調査の回収率は56.1%(1172施設/2,089施設)であった。報告患者数はAS2,070/nr-ax SpA729人で、患者数はAS4,700人(95%信頼区間:3,900-5,600)/nr-ax SpA1,700人(95%信頼区間:1,300-2,100)と推計された。

2. 掌蹠膿疱症性骨関節炎全国調査

一次調査の回収率は54.0%(1,634施設/3,024施設)で、報告患者数は2,284人で、患者数は5,100人(95%信頼区間:4,400-5,800)と推計された。

二次調査:(中間報告)

第二回体軸性脊椎関節炎全国調査

二次調査の回収率は44.5%(146施設/328施設)で、AS562人、nr-ax SpA182人の臨床情報が収集された。確定診断年が過去8年間(2015年から2022年)で、日本人と回答した症例を対象を絞り、解析を行った。(AS389人/nr-ax SpA160人)

AS:

男は65%で、調査時年齢は、男40歳代、女50歳代にピークがみられた。家族歴は、全体の7%で、男10.5%、女4.7%と男の方が家族歴を有する者の割合が高値であった。推定発症年齢は、男で10歳代と50歳代にピークがあり、特に若い年代でHLA-B27を保有している者の割合が高値であった。薬剤では、メトトレキサートは男27.0%/女33.8%に実施され、有効であると回答した者の割合は男77.8%/女66.7%であった。生物学的製剤は、男67.9%、女71.3%に実施されていたが、種類では、TNF阻害剤(アダリムバム40mg/2週)実施は男61.0%、女60.4%と、最も実施割合が高値であった。TNF阻害剤(アダリムバム40mg/2週)の有効性は男89.4%、女77.0%であった。TNF阻害剤(アダリムバム80mg/2週)実施は男12.2%、女17.9%といずれも少なく、有効性は男81.8%、女64.7%であった。また、公費負担を申請している者の

割合は男 70.2%、女 65.9%であった。

nr-ax SpA:

男は 48%で、調査時年齢は男 40 歳代、女 50 歳代にピークがみられた。推定発症年齢は、AS と同様に、10 歳代と 50 歳代にピークがあり、若い年代で HLA-B27 を保有している者の割合が高値であった (図 2)。推定発症年齢が 45 歳以上のものが、男女ともに認められた。公費負担は男 16.7%、女 27.3%にみられた。

D. 考察

第一回体軸性脊椎関節炎全国調査の結果と比べ、AS、nr-ax SpA ともに患者数の増加を認めた。特にリウマチ科において、患者数の増加がみられたが、対象施設の増加割合 (1.3 倍)と同様に患者数が増加 (1.4 倍)しており、真に患者数が増加したというよりも、対象施設が増え、報告患者数が増え、全体として推計患者数が増えた可能性があると考えられる。一方、nr-ax SpA は、リウマチ科で患者数の増加がみられるが、施設の増加割合 (1.3 倍)以上に、患者数が増加 (2.2 倍)しており、施設の数が増えた以上に、報告患者数が増えている可能性があると考えられた。

PAO の一次調査では調査開始時には、特別階層病院を設定していなかった。しかし、調査後に 1 施設において 312 人と非常に多くの患者を認めた施設があった。この施設は病床数が 100-199 病床と少なく、通常の計算では推計値が 21,200 人となるが、このような患者が集まる施設は特別階層病院と設定することが必要であり、推計値を修正し、最終推計値として算出した。

二次調査 (体軸性脊椎関節炎):

今回の調査では、日本人で、かつ、過去 8 年間に確定診断された患者と、対象を限定し解析を行った。推定発症年齢が 50 歳代と比較的高い年齢においても、AS や nr-ax SpA と診断されていることが明らかとなった。今後、発症年齢の時期による臨床像の違いなどを、解析していく必要がある。

また、nr-ax SpA については、少数ではあるが、「公費負担あり」と回答した症例がみられた。これらについては、主治医への問い合わせも含め確認をしていく予定であるが、nr-ax SpA そのものを公費負担の対象とする必要性についても、再検討が必要と考えられた。

PAO については、2023 年 12 月以降に調査を行う予定である。

E. 結論

第二回全国調査から AS、nr-axSpA、および PAO の患者数を推計し、AS、nr-ax SpA の臨床像を調査した。今後は PAO の二次調査の各項目について、さらに解析をすすめていく予定である。

F. 参考文献

1) Matsubara Y, Nakamura Y, Tamura N, Kameda H, Otomo K, Kishimoto M, et al. A nationwide questionnaire survey on the prevalence of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in Japan. *Mod Rheumatol*. 2022;32(5):960-7.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 松原 優里、中村 好一、田村直人、多田久里守、門野夕峰、藤尾圭志、川合聡史、土橋浩章、富田 哲也:第二回強直性脊椎炎およびX線診断基準を満たさない脊椎関節炎全国疫学調査結果報告、第33回日本脊椎関節炎学会、神戸、2023.9.9
 - 2) 松原 優里、中村 好一、辻 成佳、大久保 ゆかり、田村 誠朗、小林 里実、石原 陽子、谷口 義典、高窪 祐弥、岸本 暢将、渡辺 玲、富田 哲也:掌蹠膿疱症性骨関節炎全国疫学調査結果報告、第33回日本脊椎関節炎学会、神戸、2023.9.10

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Fontan 術後患者に関する全国疫学調査: 調査実施上の留意点に関する考察

大藤さとこ、廣瀬雄輝、福島若葉 (大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)

【研究要旨】

Fontan 術後肝臓合併症(FALD, Fontan associated liver disease)の患者数および臨床疫学特性を明らかにするため、「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」に従い、「Fontan 術後患者に関する全国疫学調査」を実施した。一次調査では、心臓血管外科、循環器科、消化器科、小児科、小児外科を対象として、11,162科から3,557科(32%)を抽出して、2018～2020年のFontan術後の患者数についての調査を行った。1,666科から返送があり(回答率47%)、うち「2020年の受療患者あり」と回答があった229診療科に対して、個々の患者のFALD診断の有無を含めて二次調査の協力を依頼した。二次調査では154施設から(回収率67%)、1,168人の二次調査票の情報を得た。1,168人のうち、他診療科との併診を行っている患者は50%、FALDの診断を受けている患者は40%であった。この併診率およびFALD診断率を考慮して推計したFontan術後患者数は2020年の1年間で7,810人(95%信頼区間:5,430-10,200人)、FALD患者数は3,120人(2,160-4,080人)であった。

現在、FALDの診断基準は未だ確立されていないが、本研究ではFontan術後というFALD診断の必須項目を一次調査の対象とすることにより、全国疫学調査の実施可能性を担保した。ただし、FALDの推計患者数は、診断の有無に基づいているため、実際のFALD患者数よりも過小評価している可能性がある。また、調査実施時に感じた留意点として、全国疫学調査の実施前には関連学会の承諾を得ることが重要であり、回答率に大きく影響することが考えられた。このほか、一次調査を進めて行く中で、Fontan術後の患者数が想定を上回ることで分かり、二次調査では2020年の患者で、かつカルテ番号末尾が偶数の患者に限定するなどの工夫が必要となった。また、FALD患者は他診療科との併診率が高いため、患者数の推計では併診率を考慮する必要があり、二次調査の項目として併診の有無を加えることが有用であった。これらの留意点は、同様の特性を持つ他疾患で全国疫学調査を行う際に参照されたい。

A. 研究目的

わが国におけるFontan術後肝臓合併症(FALD, Fontan associated liver disease)の患者数および臨床疫学特性を明らかにするため、「難治性の肝胆道疾患に関する調査研究」班および国立国際医療研究センター:国際医療研究開発費「FALD(Fontan術後肝臓合併症)のレジストリ構築と病態解明に基づく診療ガイドライン作成に資する研究(2022年9月より「FALDの疫学調査・レジストリ拡充と病態解明に基づく診療ガイドライン作成に資する研究」として継続)」との共同研究として、Fontan術後患者に関する全国疫学調査を実施した。本報告では、調査実施にあつ

ての留意点をまとめた。

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第3版」¹⁾に従って実施した。一次調査の対象診療科は、心臓血管外科、循環器科、消化器科、小児科、小児外科とし、全国の医療機関から病床規模別に層化無作為抽出法にて選定した。抽出率は、一般病院99床以下:5%、100-199床:10%、200-299床:20%、300-399床:40%、400-499床:80%、500床以上:100%、大病院:100%とした。班員の所属医療機関や小児循環器病学会の

修練施設など特に患者が集中すると考えられる 44 医療機関は、特別階層として 100%の抽出率で調査対象に含めた。

一次調査の調査内容は、2018 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日の期間に、調査対象診療科を受療した Fontan 術後の患者数および性別である。

二次調査では、一次調査で「2020 年の受療患者あり」と回答した診療科に対して、二次調査個人票を送付し、カルテ番号の末尾が偶数の患者について、臨床疫学特性に関する情報を収集した。調査内容は、患者基本情報(性別、生年月、年齢、居住地、医療費の公費負担、身体障害者手帳、療育手帳、精神障害者手帳、身長、体重、出生時身長・体重・週数)、Fontan 術(施行年月、施行した医療機関、原因病名、家系内発症、Glenn 手術、FALD 診断の有無、診断年月、診断した医療機関、FALD 診断の契機)、嗜好品、既往歴、腹腔内手術歴、現在の症状、所見・合併症、身体活動度、血液検査結果、心電図、単純胸部レントゲン、圧測定、心エコー検査、肝臓画像所見、超音波エラストグラフィ、肝組織所見、治療、受療状況、併診医療機関、現在の状況である。

解析では、一次調査の対象診療科の抽出率、回答率をもとに、Fontan 術後患者数の推計を行った¹⁾。また、二次調査で情報を得た併診率を考慮することで、推計患者数の補正を行った¹⁾。FALD 患者数は、Fontan 術後の補正後推計患者数に、二次調査で情報を得た FALD 診断を受けている患者の割合を乗じることにより算出した。また、二次調査の各項目については、患者の生年月、性別、Fontan 手術日などの情報から、同一患者の可能性を特定し、欠損値の少ない方を採用することとして、集計解析を行った。

(倫理面への配慮)

一次調査は受診患者数および性別のみの調査であるため、倫理面で問題は生じない。二次調査では診療録から臨床情報を収集するため、個人情報保護の観点より配慮する必要がある。従って、二次個人調査票には氏名および施設カルテ番号を記載せず、本調査独自の調査対象者番号のみ記載し、施設カルテ番号と調査対象者番号の対応表は各診療科で厳重に保管することを依頼した。なお、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」によると、二次調査は「匿名化された既存情報のみを用いる観察研究」に該当するため、対象者からインフォームド・コンセントを取得することを必ずしも要しない。研究の目的を含

む研究の実施についての情報公開は、参加施設の外来および病棟に本研究に関するポスターを掲示することにより行う。本研究の実施にあたっては、大阪公立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た(承認番号:2020-286)。

C. 研究結果

11,162 科から 3,557 科(32%)を抽出し、2021 年 3 月に一次調査を開始した。あり得ない数値の回答があった 1 診療科を除くと 1,666 科から返送があった(回答率 47%)。うち「Fontan 術後の患者あり」と回答したのは 244 施設で、報告患者数は男性 2,706 人、女性 2,105 人であった。また、2020 年の 1 年間に「Fontan 術後の患者あり」と回答したのは 229 施設であり、報告患者数は男性 2,088 人、女性 1,651 人であった。

2021 年 11 月、一次調査で「2020 年の受療患者あり」と回答した 229 施設に対して、二次調査を実施した。また、2022 年 2 月には回答のない施設に対して再依頼を行い、最終的に 154 施設から返送を得た(回収率 67%)。受領した二次調査票を精査したところ、生年月や性別、Fontan 手術日等の内容から 25 人の情報は 2 つの診療科から報告された同一患者の情報と考えられた。同一患者の情報は、欠損値の少ない方を採用することとし、1,168 人の二次調査票の情報を解析に付した。1,168 人のうち、他診療科との併診を行っている患者は 50%、FALD の診断を受けている患者は 40%であった。この併診率および FALD 診断率を考慮して推計した Fontan 術後患者数は 2020 年の 1 年間で 7,810 人(95%信頼区間: 5,430-10,200 人)、FALD 患者数は 3,120 人(2,160-4,080 人)であった。

D. 考察

現在のところ、FALD は診断基準が確立されていない疾患である。基本的に全国疫学調査は診断基準を同封して、診断基準に合致する患者の数を報告することとしている。しかし、難病の中には、FALD のように診断基準の確立に至っていないものがある。本研究では、Fontan 術後という FALD 診断の必須項目を一次調査の対象とすることで全国疫学調査の実行可能性を担保し、二次調査で FALD 診断の有無を調査項目に含めることで推計患者数および臨床疫学特性を検討することとした。従って、本研究で推計した FALD の患者数は、あくまで FALD の診断名で受療し

ている患者数の推計であり、FALD であるのにその診断を受けていない患者は見逃している可能性があり、真の FALD 患者数よりも過小評価しているかもしれない。しかし、本研究で FALD 診断を受けている患者の臨床疫学特性を提示することにより、FALD の診断基準案の構築につながることを期待される。

本研究の調査実施時に感じた留意点として、全国疫学調査の実施前には関連学会の承諾を得ることが重要であり、回答率に大きく影響することが考えられた。本研究では事前に関連学会を網羅的に把握できていなかったことで、一次調査への回答率に影響した可能性がある。

また、一次調査の結果、当初の想定を超えて、患者が特定の診療科に集中して通院していることがわかった。そこで、二次調査では 2020 年の受療患者に限定し、さらに同病院のカルテ番号の末尾が偶数の患者に限定して、記載を依頼することとした。結果的に、二次調査での回答率は 67%であったが、患者数が多い場合にはカルテ番号の末尾が偶数(あるいは奇数)の者に限定するなど、患者の情報が偏りなく得られるような工夫が必要であろう。

FALD では、循環器科と肝臓内科を併診している患者が多い。Fontan 術後患者で他診療科との併診率は 50%を占めた。併診率が高い疾患について全国疫学調査を行う際には、二次調査で併診率を尋ねる項目を含めて、患者数推計の際に補正を行う必要がある。また、二次調査の内容を集計解析する際には、生年月や性別、Fontan 手術日などを照合することにより同一患者の可能性を特定し、同一患者の情報は欠損値が少ない方を採用するなどの工夫が必要である。

E. 結論

Fontan術後患者に関する全国疫学調査を行い、わが国における FALD の患者数および臨床疫学特性を明らかにした。FALD のように診断基準が確立していない疾患であっても、Fontan 術後という FALD 診断での必須項目を一次調査の対象とすることで、全国疫学調査を行うことが可能となった。また、調査の実施過程での留意点は、同様の特性を持つ他疾患で全国疫学調査を行う際に参照されたい。

F. 参考文献

1) Nakamura Y, the Study Group on Epidemiologic

Research for Intractable Diseases. A manual of a nationwide epidemiological survey for estimating the number of patients and assessing the clinico-epidemiological characteristics of patients with intractable diseases (3rd edition) [in Japanese]. 2017.

http://square.umin.ac.jp/nanbyouekigaku/syuyou/manual_ed3.pdf. Accessed June 13, 2023.

G. 研究発表

1. 論文発表

Ohfuji S, Tanaka A, Kogiso T, Kanto T. Epidemiology of Fontan-associated liver disease in Japan: Results from a nationwide survey in 2021. *Hepatol Res.* 2024 Mar 25. doi: 10.1111/hepr.14040. Online ahead of print. PMID: 38526972.

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

難治性疾患の全国臨床疫学調査に関する動向：2つの臨床班に参画した考察

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)

【研究要旨】

呼吸器疾患に関する研究班と神経疾患に関する研究班に疫学専門家の立場で参画し、それぞれの研究班で実施されている全国臨床疫学調査に関する情報を収集し、適宜意見交換を行うとともに、臨床班にて知り得た有益な情報を本難病疫学班にて共有して意見交換を行った。最近の難治性疾患に関する全国臨床疫学調査の動向を把握した。

A. 研究目的

厚生労働科学研究としての難治性疾患に関する研究において、全国の難治性疾患の患者の数と臨床像をできるだけ網羅的に把握することが重要である。そのため、難病疫学班(以下、疫学班)は、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¹⁾を作成および更新してきた。今日、同マニュアルは難治性疾患に関する研究における標準的方法と認知および推奨されている。

一方、同マニュアルを作成した当時と現在では、難治性疾患に関する研究に取り組む組織体制が異なり、同マニュアルが広く公開されていることも相まって、臨床家が中心となって難治性疾患に関する研究に取り組む研究班(以下、臨床班)においてほぼ臨床家のみで疫学調査を実施している事例もあるようである。

そこで、疫学専門家の立場で参画している2つの研究班(呼吸器疾患、神経疾患)において実施されている全国臨床疫学調査に関する情報を収集し、適宜意見交換を行った。

B. 研究方法

2つの臨床班(呼吸器疾患、神経疾患)の班会議に出席し、実施されている全国臨床疫学調査に関する情報を収集し、適宜意見交換を行った。両研究班とも頻度が比較的多い疾患から希少疾患まで幅広い疾患を取り扱って研究を行っている。

(倫理面への配慮)

全国臨床疫学調査は、実施主体の臨床家の所属機関の倫理審査で承認されている。その実施状況に関する情報収集や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

全国疫学調査マニュアル¹⁾は、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成り立つ。調査対象疾患を診療する可能性がある診療科を設定し、その診療科を有する全国の医療機関から同マニュアルの抽出法に基づいて調査対象医療機関を選定する。対象医療機関の各科にあてに調査票を送付する。調査対象医療機関の選定が同マニュアルに基づく全国の患者数の推計には必須である。

2つの臨床班にて、主に初めて全国臨床疫学調査が実施された疾患に関して、同マニュアルを遵守して調査対象医療機関を選定して実施された調査があった一方、同マニュアルに拘らない独自の考え方で調査対象医療機関を選定して実施された調査もあった。独自の考え方で調査対象医療機関を選定された理由としては、通常の医療機関では診断できない、その後の診療も考えにくく、高度医療機関に絞ったこと、一次調査による患者数の推計よりも二次調査による患者の臨床像(特に特殊バイオマーカーなど)の記述

的および分析的調査を主たる目的に据えて、そのような臨床像を捉えられる大学病院などに絞ったことが挙げられていた(中村の推察を含む)。

比較的頻度の高い疾病はこれまでに同マニュアルを遵守した全国臨床疫学調査が繰り返し実施されてきた。しかし、論文化して投稿した際には、前回調査と比較した患者数の増減の解釈に際して我が国の人口の高齢化の問題がよく指摘されるようであった。

D. 考察

「全国疫学調査マニュアルに従って、全国臨床疫学調査を実施した」と謳っている調査であっても、調査対象医療機関の選定方法はさまざまである現状を把握した。疫学班は少なくとも全国の患者数の推計には同マニュアルの遵守は必須である旨の周知を図る必要があると考える。

一方、疾病特性や目的などに応じた臨床班における全国臨床疫学調査の需要を鑑みた調査の在り方や同マニュアルの位置づけなどを疫学班で議論する意義があると考ええる。

E. 結論

最近の難治性疾患に関する全国臨床疫学調査の動向を把握した。調査の在り方や全国疫学調査マニュアルの位置づけなどに関して疫学班において議論する意義は大きいと考える。

F. 参考文献

- 1) 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.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

難病の症例対照研究の歴史、啓発、実施

三宅吉博

(愛媛大学大学院医学研究科 疫学・公衆衛生学)

【研究要旨】

本研究では、本邦における難病の症例対照研究の歴史を振り返りつつ、今後、難病の症例対照研究を実施する研究者への啓発を行う。また、近年リクルートを実施した潰瘍性大腸炎の症例対照研究の解析結果を報告する。平成5年度からの6年間、大野班において、プールドコントロールを用いた12難病の症例対照研究が実施された。平成11年度、稲葉班において症例対照研究を実施する目的で若手疫学者の公募があった。7名が選抜され、これを契機に様々な難病の症例対照研究が実施され、数多くの英文原著論文が公表されている。永井班終了後、難病の疫学班自体が継続して存在できなかつたことから、新規のプロジェクトは筆者が3年間班長を務めて実施した潰瘍性大腸炎の症例対照研究のみとなっている。厚生科研の臨床班においては、AMEDの先端的研究の対として、ガイドライン策定や疾病登録など3次予防に資する臨床研究が推進されているため、一次予防の発症関連要因の探索はほぼ考慮されていないという現実がある。厚生労働行政において、発症予防が第一義の政策になるべきであり、疾病登録一辺倒の方向性が続くとは考えにくい。近年のデータサイエンスの進展でわざわざ医師が疾病登録しなくても、難病の臨床データが揃う将来は間近である。このような時であるからこそ、改めて発症関連要因解明の研究が期待される。これまで培った難病症例対照研究の財産を次世代に継続すべく引き続き尽力しなければならない。

A. 研究目的

希少疾患のリスク要因及び予防要因を解明するためには、大規模な前向きコホート研究ではなく実行可能な症例対照研究が選択される。本研究では、本邦における難病の症例対照研究の歴史を振り返りつつ、今後、難病の症例対照研究を実施する研究者への啓発を行う。また、近年リクルートを実施した潰瘍性大腸炎の症例対照研究の解析結果を報告する。

B. 研究方法

1) 難病の症例対照研究の歴史

厚生労働科学研究成果データベース及びPubMedを検索し、これまで実施された難病の症例対照研究の概要をまとめる。

2) 難病の症例対照研究の啓発

難病の症例対照研究実施に必要な基礎知識や運営方法について、動画を作成する。

3) 潰瘍性大腸炎の解析、論文執筆

2016年7月1日から2018年3月までの間に研究対象者をリクルートした。症例群の登録基準は、潰瘍性大腸炎の診断から3年未満で80歳未満とした。研究協力医療機関の臨床の先生方の負担を軽減するため、本研究の概要を症例群候補者の患者に紹介頂くと同時に、研究内容の詳細な説明は、後日、愛媛大学研究事務局より、電話で行う旨、説明して頂いた。その際、個人情報提供に関する同意書に署名を頂いた。担当医は患者シートに当該患者の投薬及び重症度に関する情報を記入し、署名済み個人情報提供同意書とともに愛媛大学研究事務局に郵送した。その情報に従い、愛媛大学研究事務局より電話で詳細な説明を行い、最終的な同意を得た。研究事務局より生活習慣及び生活環境に関する詳細な自記式質問調査票(半定量食事摂取頻度調査票を含む)と遺伝子検体(口腔粘膜細胞)採取の綿棒を対象者の自宅に送付した。対象者は回答済み質問調査票と検体を事務局に送付した。記入漏れ等は対象者と事務

局間で確認を行った。

対照群については、性別と年齢(5歳階級)をマッチさせて愛媛大学医学部附属病院や関連の医療機関でリクルートを行った。

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

(倫理面への配慮)

潰瘍性大腸炎の症例対照研究では個人情報提供同意書及び最終的な研究参加の同意書の2つの文書に署名による同意を得た。

C. 研究結果

1) 難病の症例対照研究の歴史

1988-1990年に特発性大腿骨頭壊死症118名、対照群236名により、喫煙、飲酒、職業との関連が報告された。

平成10(1998)年度、大野良之教授(名古屋大学医学部予防医学)が研究代表者である「特定疾患に関する疫学研究」班において、プールドコントロールを用いて、12難病(特発性拡張型心筋症、混合性結合組織病、全身性硬化症、特発性間質性肺炎、フォン・レックリングハウゼン病、潰瘍性大腸炎、ベーチェット病、後縦靭帯骨化症、膿疱性乾癬、突発性難聴、非ステロイド投与の特発性大腿骨頭壊死症、クローン病)の症例対照研究を実施し、曝露は同一尺度で情報を得た。発生要因と予防要因についての総括成績が示された。その成績を総合的にみると、多くの難病で洋風食事が発生危険要因で、和風食事が発生予防要因であった。原著論文として報告されていない。

平成11(1999)年度以降の3年間、稲葉裕教授(順天堂大学医学部衛生学)が研究代表者である「特定疾患の疫学に関する研究」班において、公募により若手疫学者7名が選ばれ、以下の症例対照研究に従事した。

後縦靭帯骨化症の症例群69名と地域健診受診者138名を対照群とした。後に病院対照126名を追加した。身体が硬い、中年期以降のBMI高値、糖尿病既往、高塩分食、低蛋白食、睡眠不足、タイプA傾向がリスク因子であった。

炎症性腸疾患では、潰瘍性大腸炎患者105名、クローン病患者122名、病院対照454名で解析を行った。潰瘍性大腸炎ではビタミンC摂取が予防因子で

あり、菓子類摂取がリスクを高めた。クローン病では乳製品摂取が予防的であり、蛋白、脂質摂取がリスクを高めた。

特発性肺線維症104名、風邪、肺炎等感染症患者60名を対照群とした。飽和脂肪酸、肉類摂取がリスクを高めた。本研究では疫学班と臨床班のコラボレーションモデルを確立した。

平成14(2002)年度以降の3年間、稲葉裕教授(順天堂大学医学部衛生学)が研究代表者である「特定疾患の疫学に関する研究」班において、神経線維腫症1型20名、対照群51名のデータを収集した。父親の能動喫煙と母親の受動喫煙がリスクを高める傾向を示したが、論文公表に至らなかった。

筋萎縮性側索硬化症183名と366名の地域住民対照群を設定した。目標達成の努力と緑黄色野菜の少ない摂取がリスク要因であった。

全身性エリテマトーデス患者180名、対照群として短大生268名、地域住民191名をリクルートした。*TNFR II*遺伝子多型など有意な関連を認めた。

平成17(2005)年度以降の6年間、永井正規教授(埼玉医科大学医学部公衆衛生学)が研究代表者である「特定疾患の疫学に関する研究」班では、和歌山において筋萎縮性側索硬化症108名と地域対照群697名の症例対照研究を実施した。

近畿と福岡において特発性パーキンソン病患者250名、病院対照群372名を構成した。栄養や遺伝子多型など多くの要因を解析した。

特発性大腿骨頭壊死症73名、対照群250名の症例対照研究が実施された。ステロイド全身投与歴と肝障害既往でリスクが高まった。

別途、ステロイドとアルコール以外の要因にも着目した特発性大腿骨頭壊死症の症例対照研究が実施された。

臨床班との共同研究として、炎症性腸疾患の症例対照研究が実施された。潰瘍性大腸炎132名と対照群171名、クローン病93名と対照群132名の対照群で構成された。イソフラボン摂取が潰瘍性大腸炎のリスクを高めた。

混合性結合組織病65名と対照群(学生、健診受診者、介護施設職員)261名で実施された。

平成27年(2015年)以降の3年間、三宅吉博教授(愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学)が研究代表者である「潰瘍性大腸炎の発症関連及び予防要因解明を目的とした症例対照研究」で症例群

384名と病院対照群666名が研究に参加した。

各研究の論文リスト(2024年2月20日現在)

- 特発性大腿骨頭壊死症
 1. Am J Epidemiol. 1993 Mar 1;137(5):530-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116706.
- 後縦靭帯骨化症
 1. J Epidemiol. 2004 Sep;14(5):168-73. doi: 10.2188/jea.14.168.
 2. J Bone Miner Metab. 2004;22(6):612-7. doi: 10.1007/s00774-004-0531-1.
 3. Spine (Phila Pa 1976). 2008 Jul 15;33(16):E553-8. doi: 10.1097/BRS.0b013e31817e9de2.
- 炎症性腸疾患(稲葉班)
 1. Inflamm Bowel Dis. 2005 Feb;11(2):154-63. doi: 10.1097/00054725-200502000-00009.
- 特発性肺線維症
 1. Ann Nutr Metab. 2004 Nov-Dec;48(6):390-7. doi: 10.1159/000082465.
 2. Ann Occup Hyg. 2005 Apr;49(3):259-65. doi: 10.1093/annhyg/meh090.
 3. Respirology. 2005 Sep;10(4):504-9. doi: 10.1111/j.1440-1843.2005.00742.x.
 4. Int J Tuberc Lung Dis. 2006 Mar;10(3):333-9.
- 筋萎縮性側索硬化症
 1. Amyotroph Lateral Scler. 2007 Oct;8(5):300-4. doi: 10.1080/17482960701472249.
 2. Neuroepidemiology. 2009;32(4):251-6. doi: 10.1159/000201563.
 3. Ann Epidemiol. 2009 Jun;19(6):359-64. doi: 10.1016/j.annepidem.2009.01.015.
- 全身性エリテマトーデス
 1. Mod Rheumatol. 2006;16(3):143-50. doi: 10.1007/s10165-006-0474-6.
 2. Lupus. 2009 Jun;18(7):630-8. doi: 10.1177/0961203309102809.
 3. Rheumatology (Oxford). 2009 Sep;48(9):1045-9. doi: 10.1093/rheumatology/kep166.
 4. J Rheumatol. 2009 Oct;36(10):2195-203. doi: 10.3899/jrheum.090181.
 5. Scand J Rheumatol. 2012 Mar;41(2):103-9. doi: 10.3109/03009742.2011.608194.
 6. J Rheumatol. 2012 Jul;39(7):1363-70. doi: 10.3899/jrheum.111609.
- 7. Mod Rheumatol. 2014 May;24(3):448-52. doi: 10.3109/14397595.2013.843745.
- 8. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Jul;66(7):1048-56. doi: 10.1002/acr.22282.
- 9. Int J Rheum Dis. 2017 Jan;20(1):76-83. doi: 10.1111/1756-185X.12600.
- 筋萎縮性側索硬化症(和歌山)
 1. Amyotroph Lateral Scler. 2007 Jun;8(3):150-6. doi: 10.1080/17482960601179407.
- 特発性パーキンソン病
 1. Nutrition. 2010 May;26(5):515-21. doi: 10.1016/j.nut.2009.05.021.
 2. J Neurol Sci. 2010 Jan 15;288(1-2):117-22. doi: 10.1016/j.jns.2009.09.021.
 3. Acta Neurol Scand. 2010 Dec;122(6):377-82. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01327.x.
 4. Br J Nutr. 2010 Sep;104(5):757-64. doi: 10.1017/S0007114510001005.
 5. J Neurol Sci. 2010 Jun 15;293(1-2):82-6. doi: 10.1016/j.jns.2010.03.002.
 6. Parkinsonism Relat Disord. 2010 Aug;16(7):447-52. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.04.009.
 7. Eur J Neurol. 2011 Jan;18(1):106-13. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03088.x.
 8. J Neurol Sci. 2010 Oct 15;297(1-2):15-8. doi: 10.1016/j.jns.2010.07.002.
 9. BMC Neurol. 2010 Nov 5;10:111. doi: 10.1186/1471-2377-10-111.
 10. Parkinsonism Relat Disord. 2011 Feb;17(2):112-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.11.018.
 11. J Neural Transm (Vienna). 2011 Sep;118(9):1335-44. doi: 10.1007/s00702-011-0612-y.
 12. Parkinsonism Relat Disord. 2011 Jul;17(6):446-50. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.02.016.
 13. J Neurol Sci. 2011 Jul 15;306(1-2):98-102. doi: 10.1016/j.jns.2011.03.035.
 14. BMC Neurol. 2011 Jul 7;11:83. doi: 10.1186/1471-2377-11-83.
 15. BMC Neurol. 2011 Jul 25;11:89. doi:

10.1186/1471-2377-11-89.

16. Eur J Neurol. 2012 May;19(5):681-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03600.x.
17. Parkinsonism Relat Disord. 2012 Jun;18(5):557-61. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.02.016.
18. BMC Neurol. 2012 Jul 28;12:62. doi: 10.1186/1471-2377-12-62.
19. Drug Metab Pharmacokinet. 2013;28(2):138-43. doi: 10.2133/dmpk.dmpk-12-rg-075.
20. J Neurol Sci. 2012 Dec 15;323(1-2):162-6. doi: 10.1016/j.jns.2012.09.008.
21. J Neurol Sci. 2016 Mar 15;362:47-52. doi: 10.1016/j.jns.2016.01.021.
22. Neurosci Lett. 2017 Mar 16;643:97-102. doi: 10.1016/j.neulet.2017.02.037.
- 特発性大腿骨頭壊死症(永井班)
 1. J Orthop Sci. 2010 Mar;15(2):185-91. doi: 10.1007/s00776-009-1439-3.
 2. Bone Joint J. 2013 Mar;95-B(3):320-5. doi: 10.1302/0301-620X.95B3.30856.
- 炎症性腸疾患:潰瘍性大腸炎とクローン病(臨床班との共同研究)
 1. PLoS One. 2014 Oct 14;9(10):e110270. doi: 10.1371/journal.pone.0110270.
 2. J Gastroenterol Hepatol. 2019 Oct;34(10):1703-1710. doi: 10.1111/jgh.14642.
 3. PLoS One. 2019 Jun 7;14(6):e0216429. doi: 10.1371/journal.pone.0216429.
 4. Inflamm Bowel Dis. 2021 Apr 15;27(5):617-628. doi: 10.1093/ibd/izaa140.
 5. JGH Open. 2022 Dec 29;7(1):61-67. doi: 10.1002/jgh3.12857.
- 混合性結合組織病
 1. Mod Rheumatol. 2014 Sep;24(5):788-92. doi: 10.3109/14397595.2013.863442.
- 潰瘍性大腸炎(三宅班)
 1. Nutrition. 2021 Nov-Dec;91-92:111378. doi: 10.1016/j.nut.2021.111378.
 2. J Gastroenterol Hepatol. 2022 Apr;37(4):653-659. doi: 10.1111/jgh.15745.
 3. Cytokine. 2022 Jul;155:155901. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155901.
 4. J Gastroenterol Hepatol. 2023 Dec 10. doi:

10.1111/jgh.16439.

2) 難病の症例対照研究の啓発
動画を作成した。

3) 潰瘍性大腸炎の解析、論文執筆

解析では、症例群 384 名、対照群 665 名を対象者とした。半定量食事摂取頻度調査票を用いて、過去 1 年間の平均的な栄養摂取量の情報を得た。コーヒー、カフェイン抜きコーヒー、紅茶、緑茶、烏龍茶、炭酸飲料、チョコレート菓子は、対照群の摂取頻度分布、総カフェイン摂取については、対照群の摂取分布に基づいて四分位して分析に用いた。

高頻度のコーヒー摂取及び炭酸飲料の摂取は、潰瘍性大腸炎発症リスクの低下と有意に関連しており、量-反応関係も有意であった。一方、チョコレート菓子の摂取は、潰瘍性大腸炎発症リスクを有意に高めていた。カフェイン抜きコーヒー、紅茶、緑茶、烏龍茶の摂取頻度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。総カフェイン摂取量は、潰瘍性大腸炎リスクと有意な負の関連を示した。

D. 考察

福島班が発足したことに伴い、一度、難病の症例対照研究の歴史を振り返ることにした。

難病の疫学班は昭和 47 年発足の「特定疾患疫学調査協議会」が原点とされている。昭和 51 年度から正式な研究班となり、北里大学の植松氏が 6 年間班長を務めた。昭和 57 年度からの 6 年間は名古屋大学の青木教授、昭和 63 年度からの 5 年間は自治医科大学の柳川教授、平成 5 年度からの 6 年間は名古屋大学の 大野教授が班長を務めた。大野班において、プールドコントロールを用いた 12 難病の症例対照研究が実施された。平成 11 年度、稲葉班において症例対照研究を実施する目的で若手疫学者の公募があった。7 名が選抜され、筆者はその末席に加わった。これを契機に複数の難病で症例対照研究が展開された。永井班終了後、難病の疫学班自体が継続して存在できなかったことから、新規のプロジェクトは筆者が 3 年間班長を務めて実施した潰瘍性大腸炎の症例対照研究のみとなっている。

厚生科研の臨床班においては、AMED の先端的研究の対として、ガイドライン策定や疾病登録など 3 次

予防に資する臨床研究が推進されているため、一次予防の発症関連要因の探索はほぼ考慮されることはないという現実がある。厚生労働行政において、発症予防が第一義の政策になるべきであり、疾病登録一辺倒の方向性が続くとは考えにくい。近年のデータサイエンスの進展でわざわざ医師が疾病登録しなくても、難病の臨床データが揃う将来は間近である。このような時こそ、改めて発症関連要因解明の研究が期待される。これまで培った難病症例対照研究の財産を次世代に継続すべく引き続き尽力しなければならない。

E. 結論

難病の症例対照研究は長い歴史の中で、一歩一歩着実に成果を創出している。今後もこれまで培ったノウハウを次世代に継承しなければならない。

F. 参考文献

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka K, Okubo H, Miyake Y, Nagata C, Furukawa S, Andoh A, Yokoyama T, Yoshimura N, Mori K, Ninomiya T, Yamamoto Y, Takeshita E, Ikeda Y, Saito M, Ohashi K, Imaeda H, Kakimoto K, Higuchi K, Nunoi H, Mizukami Y, Suzuki S, Hiraoka S, Okada H, Kawasaki K, Higashiyama M, Hokari R, Miura H, Miyake T, Kumagi T, Kato H, Hato N, Sayama K, Hiasa Y; Japan Ulcerative Colitis Study Group. Coffee and caffeine intake reduces risk of ulcerative colitis: a case-control study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023 Dec 10. doi: 10.1111/jgh.16439. Epub ahead of print. PMID: 38073066.
- 2) Furukawa Y, Tanaka K, Isozaki O, Suzuki A, Iburi T, Tsuboi K, Iguchi M, Kanamoto N, Minamitani K, Wakino S, Satoh T, Teramukai S, Kimura E, Miyake Y, Akamizu T. Prospective multicenter registry-based study on thyroid storm: The guidelines for the management from Japan are useful. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Mar 8;dgae124. doi: 10.1210/clinem/dgae124.

Online ahead of print. PMID: 38454797.

2. 学会発表

- 1) 田中景子、日本潰瘍性大腸炎研究グループ:カフェイン摂取と潰瘍性大腸炎リスクとの関連:症例対照研究、第34回日本疫学会学術総会、滋賀、2024.2.2

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

国内外の難病レジストリの好事例調査

村上義孝、筒井杏奈

(東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野)

【研究要旨】

日本の難病対策は、国際的にも類をみないほど先進的に進められているが、国レベルで構築された疾患レジストリの利活用については発展途上にある。そこで、諸外国で運用されている類似データベースの好事例について公的情報を元に情報収集し、その規模、内容、利活用等を中心にレビューを行った。クローン病・潰瘍性大腸炎について国内外の患者レジストリを [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) により検索した結果、60 件の疾患レジストリが見つかった。登録症例数の中央値は 352.2 人であり、4000 人を超える症例数のレジストリの 9 件を除いて小規模レジストリが多かった。小児疾患・稀少疾患(難病等)に関するレジストリにおいては、本邦では CIN 中央支援事業によるレジストリ検索システムと難病プラットフォームがあった。レジストリ検索システムでは 583 件の患者レジストリ研究と見付き、そのうちクローン病・潰瘍性大腸炎は 4 件であった。難病プラットフォームでは 614 件の研究事業が見つかり、クローン病・潰瘍性大腸炎に関する 12 件の研究のうち 5 件にて患者レジストリ登録が見られた。本研究により、難病であっても大規模レジストリ研究が複数存在し、医薬品開発への活用事例も存在するなど、レジストリ活用に役立つ基本的な知見が得られた。

A. 研究目的

日本の難病対策は、国際的にも類をみないほど先進的に進められているが、国レベルで構築された疾患レジストリの利活用については発展途上にある。そこで、諸外国で運用されている類似データベースの好事例について、公的情報を元に情報収集し、基礎資料をまとめた。

B. 研究方法

国内外で運用されているデータベース研究の好事例を見つけるために、本報告では①クローン病・潰瘍性大腸炎、②小児疾患・稀少疾患(難病等)の 2 つのテーマについて情報収集し、検討した。以下、それぞれのテーマについて研究方法を示す。

① クローン病と潰瘍性大腸炎

クローン病と潰瘍性大腸炎を対象に国内外の患者レジストリの状況について文献調査を実施し、その動向等をまとめた。

検索方法

国内外の大規模な患者レジストリを識別するため、アメリカの臨床試験登録システム [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (URL: <https://clinicaltrials.gov>)¹ を用いた。本システムは、1997 年に成立・施行された FDA 近代化法に基づき 2000 年に発足したもので、臨床研究とその結果に関するオンラインデータベースを提供する。現在、アメリカのみならず 200 ヶ国以上の試験が登録済みと報告されていた¹。本システムに 2024 年 1 月 16 日にアクセスし、絞り込み条件に「Study Type = 'Observational' (観察研究)」あるいは「Study Type = 'Patient registries' (患者レジストリ; 定義は観察研究の内、患者レジストリに該当する研究)」と設定した上で、「Crohn's disease」および「ulcerative colitis」のそれぞれで検索を行い、クローン病および潰瘍性大腸炎を対象とした観察研究と患者レジストリ研究のそれぞれ試験一覧を得た。

分析方法

患者レジストリ研究の試験一覧のデータをもとに、組み入れ症例数(予定数または実数で、いずれを入力するかは試験による)について度数分布図と箱ひげ図を作図した。またデータをもとに研究参加者の対象国を特定し、2ヶ国以上の対象国が認められた場合には国際共同研究と区分した上で、国別の頻度を求めた。さらに組み入れ症例数が4,000人を超える研究については情報を要約し、一覧表にまとめた。

② 小児疾患・稀少疾患(難病等)

検索方法

小児疾患・稀少疾患(難病等)について、国内の資料を検索し、その動向をまとめた。具体的には、まず日本における臨床試験登録システムを対象に患者レジストリの検索が可能かを調査した。調査対象は以下の通りであった。

- (ア) 国立保健医療科学院による「臨床研究等提出・公開システム(jRCT)」(URL: <https://jrc.t.niph.go.jp/>): 医療機関等で実施される臨床研究について「臨床研究法」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」の規定に基づき、厚生労働大臣に対して実施計画の提出などの届出手続を行うためのシステム
- (イ) 大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)による「臨床試験登録システム(UMIN-CTR)」(URL: <https://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>): 原則としてすべての臨床試験と、観察研究を受け付ける登録システム
- (ウ) 国立保健医療科学院による「臨床研究情報ポータルサイト」(URL: <https://rctportal.niph.go.jp/>): jRCTやUMIN-CTRなどの複数のシステムの情報を横断的に検索可能なサイト

分析方法

その他の国内の患者レジストリを検索可能なWebサービスを文献調査で調べた。

最後に、患者レジストリに関する調査報告書を文献調査により調べた。

(倫理面への配慮)

本研究ではデータを用いないため、個人情報保護

に関連する問題は生じない。「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づいて実施し、資料の利用や管理などその倫理指針の原則を遵守した。

C. 研究結果

① クロウン病と潰瘍性大腸炎

ClinicalTrials.govの検索では、観察研究ではクロウン病は508件、潰瘍性大腸炎では409件だった。そのうち患者レジストリはクロウン病が46件、潰瘍性大腸炎が47件であり、重複試験を除くと計60件であった。

図1および図2に、クロウン病または潰瘍性大腸炎の患者レジストリ研究における組み入れ症例数(予定数または実数)の度数分布図および箱ひげ図を示す。60件のうち52件(86.7%)のレジストリが5,000例未満であり、中央値は352.2人、最大値は57,053人であった。

図3に、クロウン病または潰瘍性大腸炎の患者レジストリ研究における研究参加者の国の度数分布図を示す。アメリカが11研究(18.3%)と最も多く、国際共同研究の2研究を含めると13研究(21.3%)であった。次に、ドイツと中国が5研究(8.3%)と続いた。またデンマーク、カナダ、オランダは研究数がそれぞれ4(6.7%)、3(5.0%)、2(3.3%)であったが、それぞれ国際共同研究を含むといずれも5研究(8.3%)であった。その他、アジアに着目すると韓国で2研究(3.3%)、香港で1研究(1.7%)であり、日本の研究は見られなかった。

表1に、クロウン病または潰瘍性大腸炎に関して組み入れ症例数が4,000人を超えた患者レジストリ研究の一覧を示す。研究実施国は北米(5研究)またはヨーロッパ(4研究)に限られた。追跡期間はいずれも5年以上あり、プロトコル論文の登録があった研究は2試験^{2,3}、研究結果の登録があった研究はゼロだった。

個別の試験情報を順に記述する。まずアメリカでは、クロウン病を含む60種類以上の慢性疾患を対象に、スマートフォンアプリ「PatientSpot」⁴を用いて痛みの干渉、疲労、睡眠障害などを患者報告により収集する研究がおこなわれていた(PatientSpot試験;登録番号NCT03840928)。またTARGET-IBD試験は現在および将来の治療法の安全性と有効性の評価を目的とし

た縦断的観察研究だった(登録番号 [NCT03251118](#))。通常診療下で治療を受けている成人または2歳以上の小児の計15,000人を対象としていた。またIBD:QORUS試験は、炎症性腸疾患のラーニング・ヘルスシステム・アプローチの効果実証のための研究であった(登録番号 [NCT02791854](#))。これは4つの主要な構成要素を設計、構築、実施して、最大90の炎症性腸疾患の診療施設にて10,000人を20年間追跡する予定であった。UPMC IBD試験は単一施設の炎症性腸疾患センターの受診患者5,000人を対象とした研究であった(登録番号 [NCT04243525](#))。疾患に関連する特定可能な医療記録情報を施設の研究レジストリに登録し、レトロスペクティブ研究や、将来の臨床研究における適格患者の特定と募集を容易にする目的で行われていた。

カナダではIMAGINE試験²があり、過敏性腸症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、健康対照患者の4群に2,000人ずつ、計8,000を組み入れて追跡を行う計画であった。心理状態、食事摂取量、腸内細菌叢、メタボローム、炎症マーカーおよび遺伝子型等の評価を予定していた(登録番号 [NCT00193131414](#))。

デンマークではPROCID-DCH試験³があった。「Diet, Health and Cancer (DHC)」という既にフォローアップ調査が終了したデンマークのコホートデータより57,053人、追跡期間24年間のデータを用いるものであった(登録番号 [NCT03456206](#))。スイスのPANIC試験は、大腸・結腸直腸手術後の吻合不全リスクを有する患者の正確な術前予測ができる機械学習ベースのアプリケーションの確立を目的としていた(登録番号 [NCT04985981](#))。11,000人を対象に追跡を行う予定だったが、何らかの理由で停止された(Suspended)。オランダのIBDSL試験は、South Limburg州に住む炎症性腸疾患を対象とした研究である(登録番号 [NCT02130349](#))。1961年以降の新規患者は全て登録され、2011年からは集団ベースのバイオバンクに拡大され、疫学から基礎となる生物学的機序の解明、および疾患経過や治療効果を予測するマーカーの同定に焦点が移された。2011年時点での登録率は93%であり、登録情報によれば5,000人を対象に25年間の追跡を行う予定であった。最後にドイツのTARGET試験があった(登録番号 [NCT04031482](#))。アメリカのTARGET-IBD試験と名称が似ていたがスポンサーや研究者は異なっていた。

慢性炎症性腸疾患患者のうち、特に生物学的製剤および/または他の標的治療薬(ヤヌスキナーゼ阻害薬など)を用いた進行中または初期の標的療法を受療中の患者4,400人を対象としたもので、患者の登録を適切に実施するための基礎としてプロトコールが登録されていた。

② 小児疾患・稀少疾患(難病等)

日本の各臨床試験登録システムにて、患者レジストリ研究の検索が可能か調べたところ、jRCT、UMIN-CTR、臨床研究情報ポータルサイトのいずれも、観察研究の絞り込み検索は可能であったが、レジストリ研究の更なる絞り込みは可能ではなかった。

次に、その他のレジストリ研究を検索可能なWebサービスについては次の2つのサービスが見つかった。一つ目は、「臨床的・イノベーション・ネットワーク(Clinical Innovation Network、CIN)中央支援に関する調査業務一式(CIN中央支援事業)」によるレジストリ検索システムである(URL:<https://cinc.ncgm.go.jp/>)。これは2015年に厚生労働省が掲げたCIN構想と呼ばれる、レジストリを活用した効率的な治験・市販後調査・臨床研究体制の構築を推進し、本邦発の医薬品・医療機器等の開発の促進を目指す構想に由来する⁵。これに係り、日本医療研究開発機構(AMED)のCIN推進拠点事業「CIN構想の加速・推進を目指したレジストリ情報統合拠点の構築」(事業代表者:国立国際医療研究センター 国土典宏理事長、2017年8月~2020年3月)が実施され、本邦の患者レジストリ及びコホート研究の情報の収集・整理、レジストリ検索システムの構築、ならびに、患者レジストリ及びコホート研究に関する情報の一元化と可視化が行われた⁵。2020年4月からは、後継事業として厚生労働省のCIN中央支援事業が開始され、引き続き同事業を国立国際医療研究センターが受託している⁵。2024年1月19日現在で583件の患者レジストリ研究が登録されていた。たとえば「クローン病」または「潰瘍性大腸炎」と検索すると4件の登録が確認できた(図4)。

二つ目は、難病プラットフォーム(The Rare Disease Data Registry of Japan, RADDAR-J)と呼ばれる情報統合基盤があった(URL:<https://www.raddarj.org/>)。背景としては、これまでAMEDが所管する難治性疾患実用化研究事業および厚生労働省が所管する難治性疾患政策研究事業

では、多くの研究班が、難病に関する病態解明や創薬研究、疫学研究やガイドライン作成などの研究を行ってきた⁶。本プラットフォームでは、これらの研究から生み出された臨床情報やゲノム・オミックス情報、生体試料などの多種多様な情報を集約統合し、二次利用を可能とすることで難病にかかわる研究者を繋ぎ、研究を加速させることを目指している⁶。2024年1月19日現在で614件の研究が登録されていた。検索結果では、研究課題名や研究代表者名に続き、それぞれレジストリおよびバイオレポジトリの該当有無が表示されていた。ここで「クローン病」および「潰瘍性大腸炎」と検索するとそれぞれ、難治性疾患実用化研究事業で9件と8件(重複を除いて8件)、難治性疾患政策研究事業で2件と4件(重複を除いて4件)が見いだされた。そのうち各疾患で7件および3件(重複を除いて5件)のレジストリが確認された(図5)。なお「潰瘍性大腸炎 クローン病」と検索すると、各事業で5件および2件の計7件と件数が減少した。

D. 考察

国内外で運用されているデータベース研究の好事例の探索のために、クローン病・潰瘍性大腸炎、および小児疾患・稀少疾患(難病等)に関するレジストリ研究について、臨床試験システム等の公的情報を元に情報収集し、収集された臨床研究の登録情報を分析した。

ClinicalTrials.govでは60件のレジストリが見いだしられ、その多くが小規模であった。一方で4,000例以上の研究が北米とヨーロッパにて見いだしられ、その中で患者報告アウトカムやバイオバンクが活用されていること、20年以上のフォローアップ期間があるもの、患者登録のための試験登録がされていることなどの特長が見られた。本邦の事例探索では、臨床試験登録システムから患者レジストリを検索することは難しかったが、CIN中央支援事業によるレジストリ検索システムや難病プラットフォームが整備され、研究の登録と情報公開が進められていることが確認された。

疾患レジストリは、医薬品開発に取り組む製薬企業にも着目度は高く、製薬の医薬品評価委員会臨床評価部会により、多数の検討が報告されている⁷⁻¹²。ある報告例では、製薬企業15社において、外部対照と製販後調査の活用の検討が示されていた¹⁰。また別の小児・希少疾患・難病レジストリに関する検討では、

臨床試験への患者リクルート、外部対照群、製造販売後調査の3つの場面で活用事例を見出していた⁷。その中の考察として、利用されたレジストリでは、共通して利活用場面に即した構築や運営が行われていたことが指摘されていた⁷。ここで示したように難病レジストリの利活用はすでに始まっており、今後は患者数や情報の量や質といった登録面に加えて、第三者が利活用しやすい情報公開や運用ルールの整備が重要であると考えられる。

本検討により、ClinicalTrials.govではレジストリの絞り込み検索が可能で世界各国の研究が登録されていること、および日本では独自の複数のプラットフォームによりレジストリの検索が可能であることが明らかになった。また、難病であっても大規模レジストリ研究が複数存在し、医薬品開発への活用事例も存在するなど、レジストリ活用に関する基礎的な知見が得られた。本資料は、難病レジストリの情報公開や研究アクセスに興味を持つ研究者や患者・家族に役に立つと考える。

本研究の主な限界点として、レジストリ研究では、臨床試験のような試験登録システムや登録が世界的にみても義務化されていないため、今回の検討では、全ての患者レジストリを網羅していない点があげられる。そのため本研究で認知されていない好事例レジストリは未だ存在すると思われる。またClinicalTrials.gov等の臨床試験登録システムは内容の妥当性・信頼性は保証されていないことに留意が必要である。この傾向は本報告の表1でも見られ、登録内容・精度にバラツキがあった。今後も難病レジストリの網羅的な検索や、識別したレジストリの分析を進め、共通する特長をまとめることが必要と考える。

E. 結論

国内外で運用されている疾患レジストリの好事例について、公的情報を元に情報収集し、その規模、内容、利活用等を中心にレビューを行った。その結果、国内外の患者レジストリをClinicalTrials.govによりクローン病・潰瘍性大腸炎について検索した結果、60件の疾患レジストリが見つかった。登録症例数の中央値は352.2人であり、4000人以上のレジストリも見られたが、小規模レジストリが多かった。小児疾患・稀少疾患(難病等)に関するレジストリにおいては、本邦ではCIN中央支援事業によるレジストリ検索システムと難

病プラットフォームが見られ、それぞれクローン病・潰瘍性大腸炎について4件と5件の患者レジストリが見つかった。本研究により、難病であっても大規模レジストリ研究が複数存在し、医薬品開発への活用事例も存在するなど、レジストリ活用に関する基礎的な知見が得られた。

引用文献

- 1) U.S. National Institutes of Health. About ClinicalTrials.gov, ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/about-site/about-ctg> (2024年2月13日アクセス).
- 2) Moayyedi P, et. al., IMAGINE Network's Mind And Gut Interactions Cohort (MAGIC) Study: a protocol for a prospective observational multicentre cohort study in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *BMJ Open*. 2020 Oct 21;10(10):e041733.
- 3) Rasmussen NF, et. al. Impact of red meat, processed meat and fibre intake on risk of late-onset chronic inflammatory diseases: prospective cohort study on lifestyle factors using the Danish 'Diet, Cancer and Health' cohort (PROCID-DCH): *protocol*. *BMJ Open*. 2019 Mar 30;9(3):e024555.
- 4) PatientSpot: <https://patientspot.org/> (2024年2月13日アクセス).
- 5) 国立国際医療研究センター: CIN 推進室, <https://ccs.ncgm.go.jp/090/120/20220727142753.html> (2024年2月13日アクセス).
- 6) 難病プラットフォーム: 難病プラットフォームとは, <https://www.raddarj.org/siteinfo/> (2024年2月13日アクセス).
- 7) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会 (2022) 小児・希少疾患・難病レジストリの利活用促進に向けた検討, https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/pediatric_rare_disease_202204.html (2024年2月13日アクセス).
- 8) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会 (2021) リアルワールドデータ・疾患レジストリを活用した医薬品開発, https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/bd_rwd_202105.html (2024年2月13日アクセス).
- 9) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会 (2020) 疾患レジストリのエコシステムを考える 疾患レジストリの利活用促進に向けて, https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/registry_ecosystem.html (2024年2月13日アクセス).
- 10) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会 (2020) 医薬品開発におけるリアルワールドデータの活用, https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/bd_rwd.html (2024年2月13日アクセス).
- 11) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会 (2019) 医薬品開発における疾患レジストリの現状分析と展望, https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/disease_registry_analysis.html (2024年2月13日アクセス).
- 12) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会 (2019) 既存の国内リアルワールドデータを医薬品開発にどこまで活用できるか, <https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/rwd2.html> (2024年2月13日アクセス).

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

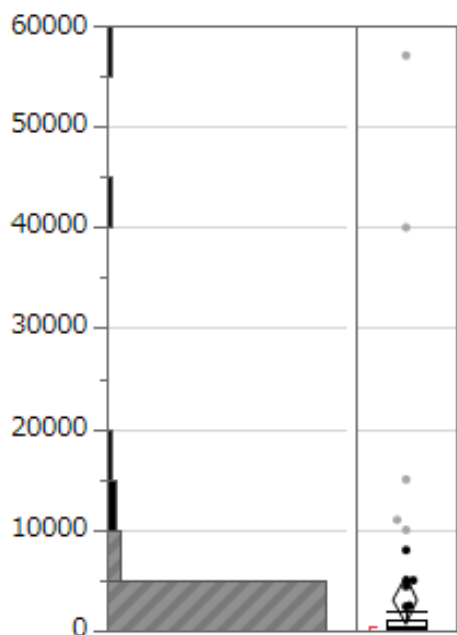


図1 ClinicalTrials.gov に登録されたクローン病または潰瘍性大腸炎に関する患者レジストリ研究の組み入れ症例数（予定数または実数）の分布（全レジストリ）

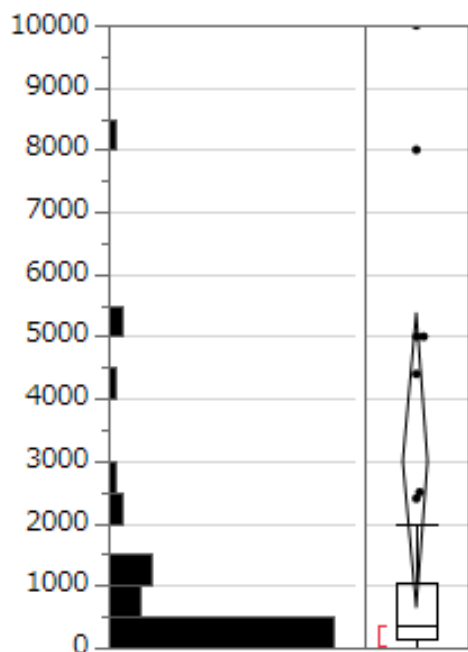


図2 ClinicalTrials.gov に登録されたクローン病または潰瘍性大腸炎に関する患者レジストリ研究の組み入れ症例数（予定数または実数）の分布（組み入れ症例数 10,000 人以下のレジストリ）

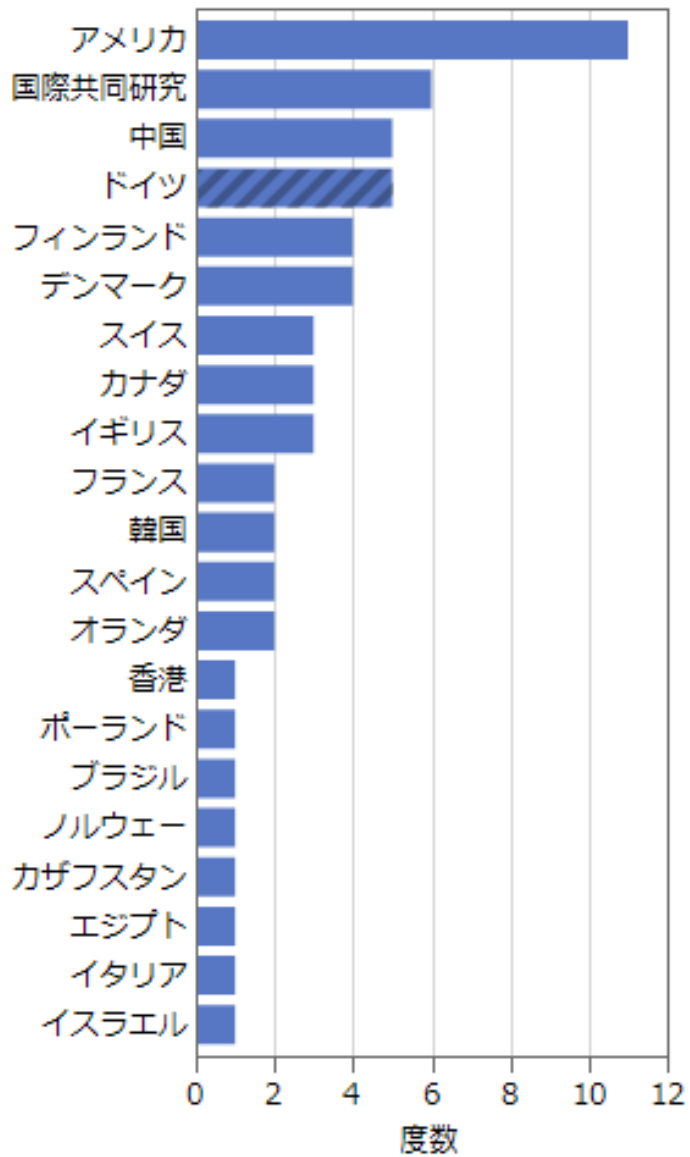


図3 ClinicalTrials.gov に登録されたクローン病または潰瘍性大腸炎に関する患者レジストリ研究の研究実施国の分布

表1 ClinicalTrials.gov に登録された潰瘍性大腸炎とクローン病に関する患者レジストリ研究一覧 (症例数 4,000 人以上)

試験名略称／研究実施国 (登録番号)	研究期間 ¹ (追跡期間)	対象	主要評価項目	症例数 ¹ (人)	資金源	試験参加者の国
PatientSpot 試験 ² ／米国 (NCT03840928)	2015-2025 (5年)	クローン病を含む 60 種類以上の慢性疾患	PROMIS による痛みの干渉、疲労、睡眠障害など	40,000	非営利財団	米国、米 領、カナダ
TARGET-IBD 試験／米国 (NCT03251118)	2017-2025 (5年)	炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、不定型大腸炎	炎症性腸疾患の自然歴：疾患の特徴、患者背景、治療など	15,000	企業	米国
IBD:QORUS 試験／米国 (NCT02791854)	2016-2030 (20年)	クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患	組み入れ症例数	10,000	病院	米国
UPMC IBD 試験／米国 (NCT04243525)	2009-2030 (20年)	炎症性腸疾患（クローン病と潰瘍性大腸炎）	患者数	5,000	大学	米国
IMAGINE 試験／カナダ (NCT03131414)	2017-2023 (5年)	過敏性腸症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、健康人	IMAGINE マイクロバイオームと食事	8,000	企業	カナダ
PROCID-DCH 試験／ デンマーク (NCT03456206)	2018-2023 (24年)	クローン病と潰瘍性大腸炎を含む 9 種類の慢性炎症性疾患	慢性炎症性疾患の診断：各疾患の診断有無	57,053	大学	デンマーク
PANIC 試験／スイス (NCT04985981)	2021-2022 (5年)	吻合部リーク、大腸癌憩室症、クローン病、潰瘍性大腸炎、腸間膜虚血	吻合部リークの発生	11,000	個人	スイス
IBDSL 試験／オランダ (NCT02130349)	2011-2020 (25年)	慢性炎症性疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病	疾患経過と治療反応を反映する血清、糞便、揮発性（呼気）バイオマーカー濃度	5,000	病院	オランダ
TARGET 試験／ドイツ (NCT04031482)	2019-2023 (5年)	クローン病、潰瘍性大腸炎、不定型大腸炎	疾患活動性（Harvey-Bradshaw index）	4,400	企業	ドイツ ³

PROMIS, Patient Reported Outcomes Measurement Information System, 患者報告アウトカムの項目バンク ; IMAGINE: Inflammation, Microbiome, and Alimentation, Gastro-Intestinal and Neuropsychiatric Effects

¹ 研究期間の最終年度、症例数はいずれの試験も試験情報登録時の推定値であった。

² 研究名が「PatientSpot Formerly Known as ArthritisPower」であり、試験名略称の記載はなく、本報告書では PatientSpo 試験と呼ぶこととした。

³ 情報提供がなかったが、他の試験情報よりドイツと推定した。

CIN

臨床的・イノベーション・ネットワーク推進支援事業
CIN構想の加速・推進を目指したレジストリ情報統合拠点の構築

マッチング検索

English

レジストリ検索システム

ホーム

レジストリ検索

仮登録・申請

レジストリ登録・変更
(ログインが必要)

検索条件：

テキスト横断検索／いずれか(or)[潰瘍性大腸炎，クローン病]

検索結果：4件

- 表示されている内容は、レジストリ等の代表者側で入力された情報です。
- 情報が表示されていない項目は、未入力、又は、公開を希望されなかった項目です。

検索画面に戻る

No.	レコードNo.	ICD-10分類	患者レジストリまたはコホート研究の正式名称	略称	対象疾患(領域)名称	情報更新日
1	846	K00-K93	患者中心型レジストリを活用した潰瘍性大腸炎アウトカム研究	YOURS	潰瘍性大腸炎	2024/01/15
2	921	K00-K93	クローン病患者の発端コホートレジストリ研究	CDレジストリ研究	クローン病	2022/02/18
3	1013	K00-K93	クローン病に対する生物学的製剤による小腸粘膜治癒検討	SEBIO study	クローン病	2023/04/28
4	1034	K00-K93	自己免疫疾患・免疫関連疾患患者の増悪因子・効果予測因子探索を目的とした網羅的な試料採取に関する前向き観察研究	自己免疫疾患・免疫関連疾患患者の増悪因子・効果予測因子探索を目的とした網羅的な試料採取に関する前向き観察研究	潰瘍性大腸炎	2023/02/04

検索画面に戻る

図 4 CIN 中央支援事業によるレジストリ検索システム

一 全期間の検索結果

検索キーワード：クローン病

AMEDの「難治性疾患実用化研究事業」

本事業は、「発病の機構が明らかでない」、「治療方法が確立していない」、「希少な疾病である」、「長期の療養を必要とする」の4要素を満たす難病に対して、病因・病態の解明、画期的な診断・治療法の開発を推進し、全ての難病患者が受ける医療水準の向上を図ることを目的としています。

検索結果：9件

掲載年度	研究課題名	研究代表者名	研究機関名	レジストリ	バイオレポジトリ
2022	絨毛形成を標的とした腸管不全の治療開発	杉本真也	慶應義塾大学医学部	-	-
2022	原発性免疫不全症・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患の臨床ゲノム情報を連結した患者レジストリの構築研究	森尾友宏	東京医科歯科大学	○	○
2021	T細胞上のコアフォースを標的とするクローン病治療薬の開発	深瀬浩一	大阪大学大学院理学研究科	-	-
2021	皮膚下硬変と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症(CADASIL)患者を対象としたアドレノメデュリン静注療法による安全性および有効性に関する多施設共同単群試験	猪原匡史	国立研究開発法人国立循環器病研究センター	-	-
2021	絨毛形成を標的とした腸管不全の治療開発	杉本真也	慶應義塾大学医学部	-	-
2020	T細胞上のコアフォースを標的とするクローン病治療薬の開発	深瀬浩一	大阪大学大学院理学研究科	-	-
2019	HDACアインザイム選択的阻害を基盤としたクローン病治療薬の開発	長谷耕二	慶應義塾大学	-	-
2018	炎症性腸疾患における食関連リスク因子に関する研究	岡本隆一	東京医科歯科大学	-	-
2017	難治性クローン病に対する神経難病治療薬OCH-NCNPの有用性および安全性を検証する医師主導治験	金井隆典	慶應義塾大学医学部内科学（消化器）	-	-

1 / 1

厚生労働省の「難治性疾患政策研究事業」

難治性疾患政策研究事業は、難病の診療体制の構築、疫学研究、普及啓発、診断基準、診断ガイドラインの作成、小児成人期移行医療などを推進し、関連研究やデータベースなどとの連携を図っています。

検索結果：2件

掲載年度	研究課題名	研究代表者名	研究機関名	レジストリ	バイオレポジトリ
2022	原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究	森尾友宏	東京医科歯科大学	○	○
2021	難治性炎症性腸管障害に関する調査研究	久松理一	杏林学園 杏林大学医学部消化器内科学	○	-

図5 難病プラットフォームによるレジストリ・バイオレポジトリ検索

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(PML)の疫学

阿江竜介、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)
高尾昌樹 (国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部)

【研究要旨】

2016年12月から2024年1月までの期間に、進行性多巣性白質脳症(PML)研究班では全国からPMLの罹患が疑われた患者460例の情報を収集し、そのうち222例をPMLと判定した。男が121例(55%)、女が101例(45%)で、罹患年齢の平均(中央値、最小-最大)は61(63、18-88)歳だった。2021年の罹患者が44例と最も多く、罹患患者数は近年増加傾向を示した。2021年の罹患率は3.58(人口1,000万人対年間)と、過去の報告を大きく上回った。基礎疾患では血液疾患が85例(38%)と最も多く、膠原病48例(22%)、HIV-AIDS30例(14%)、固形がん25例(12%)、人工透析23例(10%)がこれに続いた。13例(6%)において、免疫不全に関連する基礎疾患が特定されなかった。多発性硬化症治療薬の副作用としてPMLに罹患した者が14例(6%)登録されており、9例にFingolimod、4例にNatalizumabが投与されていた。近年では罹患患者数の増加によりPMLの正確な疫学像が把握できつつある。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、国内外で1000万人に1人が罹患する稀な脱髄性疾患である。¹⁾²⁾ 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は免疫不全患者に併発する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を始めとする分子標的薬だけでなく、抗がん薬、免疫抑制薬などの副作用として罹患する例が国内外から報告されるようになってきた。³⁾⁻⁶⁾ このためPMLは、薬剤による重大な副作用のひとつとして近年注目されつつある。PMLの罹患に関連し得る薬剤の使用頻度の増加に伴い、今後は国内におけるPML罹患者の増加が予想されている。このため、PMLの罹患動向の把握は重要な課題である。

本研究の目的は、2015年にPML研究班内に組織したPMLサーベイランス委員会が取得したPMLの臨床情報(レジストリーデータベース)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

(PMLサーベイランス体制)

2015年に、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組織され、独自の疾病登録事業が発足した(PMLサーベイランス事業)。この事業の目的は次の3点である。

- (1) 全国の医療機関から収集されたPMLの罹患が疑われる患者情報を委員会内で慎重に議論し、PMLの判定と主治医への診断支援を行う。
- (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。

この事業は、全国すべての医療機関でPMLの罹患が疑われた患者を対象としている(全数把握)。PMLの罹患が疑われる患者が発生した場合、PML

サーベイランス事務局(東京都立駒込病院内に設置)は、次の2つの経路で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依頼されるPMLの特異的検査(JCV検査)の情報が事務局に提供されるルート

PMLの罹患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直接連絡し、担当医を介して該当患者にサーベイランス事業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、事務局が担当医に調査票を送付する。担当医は、患者情報を記載する調査票に加え、個人情報除外した患者の病歴サマリーや検査結果(血液検査、髄液検査、MRI検査など)を事務局に提供する仕組みが構築されている。

収集された患者情報は、年3回開催されるPMLサーベイランス委員会において、現行の診断基準¹⁾²⁾に基づき詳細に検討され、データベースに登録される。委員会メンバーは、脳神経内科学をはじめ、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と判定された症例は、死亡例を除いて定期的に担当医に調査票が送付され、予後の追跡が行われている。

(解析対象・解析方法)

2016年12月から2024年1月までの期間にPMLの罹患が疑われた460例の患者がサーベイランス委員会で慎重に検討され、そのうち222例がPML罹患者と判定された。この222例を解析対象とし、性、罹患年齢、罹患患者数の年次推移、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記述統計を行った。

(倫理面への配慮)

本事業への参加に際して、担当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。本事業は自治医科大学に設置された倫理審査委員会で承認を受けて実施した(承認ID: 臨大22-226号)。

C. 研究結果

PMLとして登録された222例のうち、男が121例(55%)、女が101例(45%)とほぼ同等であった。罹患年齢の平均(中央値)は61歳(63歳)であり、最年少は18歳、最年長は88歳での罹患だった。PML罹患者の性・年齢分布では、男女ともに60歳代にピークが認められた(図1)。

罹患患者の年次推移では、2022年が44例(20%)と最も多く、2018年の30例(14%)、2022年の28例(13%)がこれに続き、PML患者はこの10年間で増加傾向にあることが示唆された(図2)。各年のPML罹患患者数を同年における総人口(人口動態統計の分母で用いられる人口)で除して求めた罹患率(人口1,000万人対年間)は、2016年以降増加傾向にあり、2021年の罹患率が3.58、2022年が2.29と、従来の報告¹⁾²⁾を上回った(図3)。患者の臨床情報は原則、1~2年遅れて提供されることが多いため、2022年以降の患者数は今後増加することが見込まれる。

罹患患者の居住地を都道府県別に集計すると、最も罹患患者が多かったのは東京都の31例(14%)で、北海道19例(9%)、千葉の16例(7%)・大阪の13例(6%)、神奈川の12例(5%)がこれに続いた。

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¹⁾に基づく診断の確実度は、確実例が204例(92%)と大半を占め、ほぼ確実例が11例(5%)、疑い例が7例(3%)だった。脳生検が68例(31%)、剖検が11例(5%)に施行されており、合計79例(36%)が病理学的にPMLと診断されていた。

PML罹患患者の基礎疾患は、血液疾患が85例(38%)と最も多く、膠原病が48例(22%)、HIV-AIDSが30例(14%)、固形癌が25例(12%)、人工透析が23例(10%)と、免疫不全に関連する基礎疾患は多岐にわたっていた(図4)。血液疾患(85例)のうち、悪性リンパ腫が46例(血液疾患全体の54%)と半数以上を占め、次いで多発性骨髄腫が17例(20%)とこれに次いだ。膠原病(48例)のうち、全身性エリテマトーデスが28例(58%)と半数以上を占めた。図4に示す疾患群以外に免疫不全を来すその他の疾患は30例(14%)に上り、特発性CD4陽性リンパ球減少症が7例(その他の疾患全体の23%)を占めた。13例(6%)の患者において、免疫不全を来す特異的基礎疾患が特定されなかった。多発性硬化症を基礎疾患に持つ患者が14例(6%)登録されており、9例にFingolimod、5例にNatalizumabを投与されていた。

BG-12(フマル酸ジメチル)が投与されていた症例は現段階では登録されていない。

D. 考察

2015年に新たに組織されたPMLサーベイランス委員会の事業で得られたデータベースを解析し、2016年12月から2024年1月までの期間に本邦で罹患したPMLの疫学像を明らかにした。

本邦で1999年から2003年に行われた過去の疫学調査では52例のPML罹患者が確認され、この時点におけるPMLの罹患率は0.9(人口1,000万人対年間)だった。⁷⁾これに対し、今回の報告においてPML罹患者が最も多かった2021年の罹患率は3.58(人口1,000万人対年間)であり、この20年でPMLの罹患率が3倍以上にまで上昇したことが明らかとなった。ただし、PML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おり、実際の罹患率はもっと大きい可能性がある。今後も患者情報の収集を継続することによって(全国の臨床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可能性がある。画像検査技術の向上やJCV検査の精度向上に伴って、近年PMLが適切に診断されるようになったことも症例数増加に影響していると推察できる。

過去に行われた疫学調査⁷⁾では、基礎疾患はHIV-AIDSが全体の40%(52例中21例)を占めており、血液系悪性腫瘍が13例(25%)、膠原病が7例(13%)であった。現在ではこの調査から20年近く経過しているが、基礎疾患の分布は当時と比較して大きく変化している。本研究における基礎疾患の分布は、過去の調査と比較すると、HIV-AIDSの占める割合が減少した。このことは、HIV-AIDS以外の基礎疾患を持つ者がPMLに罹患していることが影響している。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がある。しかし、前述のように現時点で本サーベイランスが本邦におけるPMLの罹患者を十分に補足できているとは考えにくく、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罹患する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、さらなる症例の蓄積が期待される。

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が収集し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慎重に議論し、診断判定を行っている。患者情報が不足している場合は判定を保留し、追加情報を収集して再検討を行っている。このため、診断については妥当性が高い。第二の強みは、本研究は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(全数調査)。このため本事業は、医療機関特性によるバイアスが少ないデータを収集できている。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、登録症例数がいまだ少なく、本邦全体の疫学像を正確に反映できていない可能性があるという点である。この点については、今後もサーベイランスを継続し、症例を蓄積していくことで解決できる。ただし、本研究は現段階で過去の疫学調査⁷⁾で把握した患者数を大きく上回っており、以前と比較すると信頼性の高い結果が得られている。第二の研究限界は、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の罹患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

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。データベースに登録された症例数が年々増加してきており、以前と比較して信頼度の高い結果(より正確なPMLの疫学像)が得られるようになりつつある。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。

F. 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
- 2) 三浦義治. 進行性多巣性白質脳症(JCウイルス)
Clinical Neuroscience. 38: 1251-1254. 2020.
- 3) 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.

- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord.* 3: 419-430. 2014.
- 7) 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

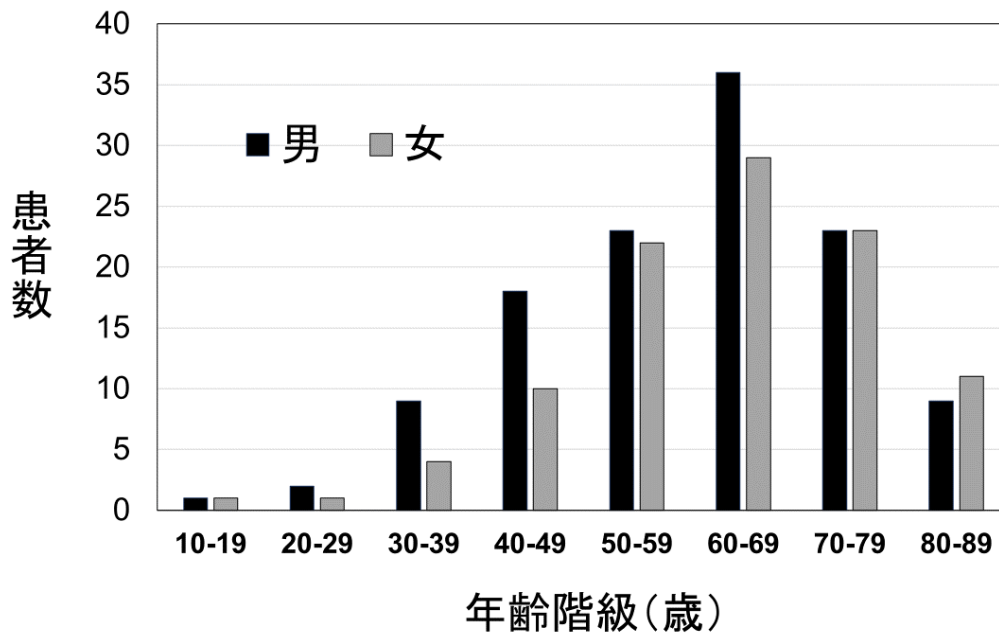
G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

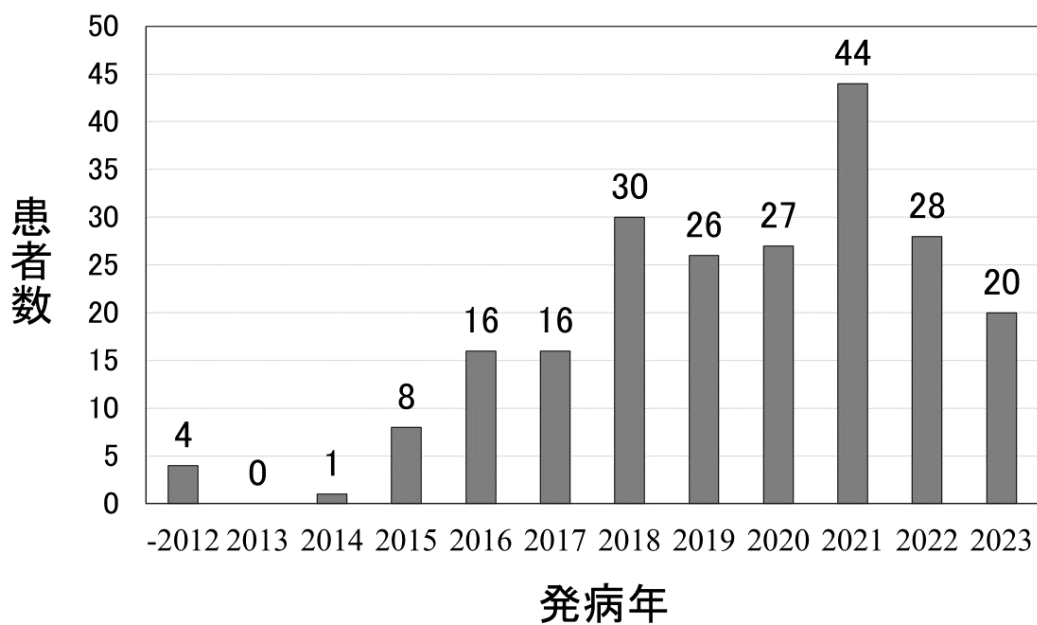
H. 知的所有権の取得状況

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罹患者数の性・年齢分布 (N=222)



【図2】 PML罹患者数の年次推移 (N=222)



※発病年不明=2例

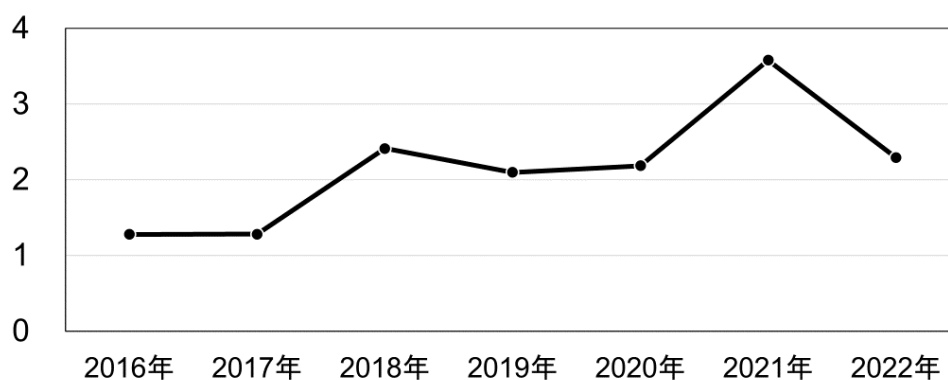
【図3】

PMLの罹患率

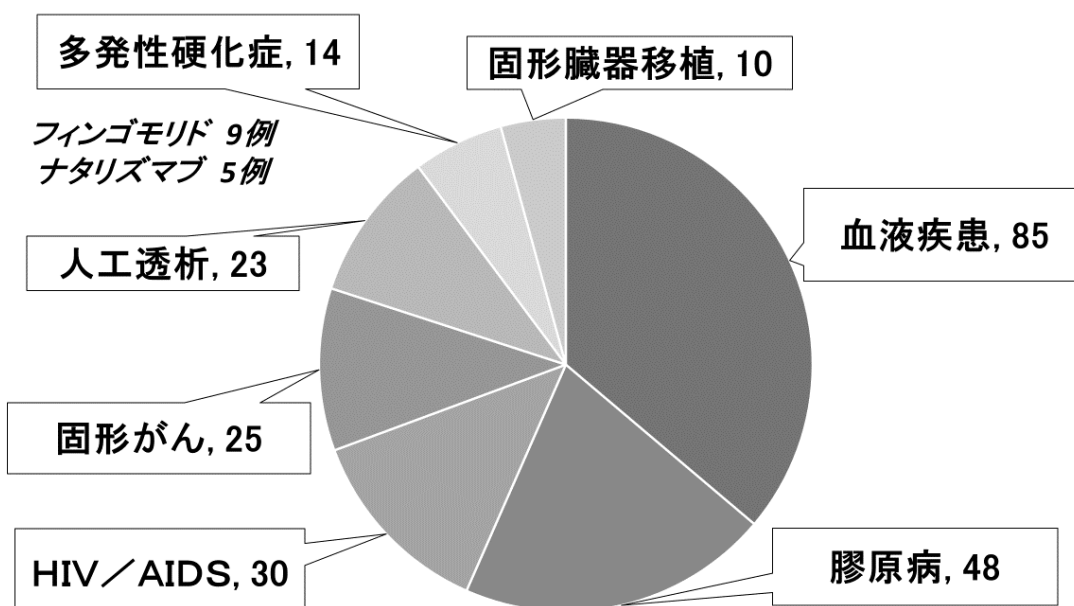
(N=222)

(/人口1,000万人/年)

	国内総人口	PML症例数	罹患率
2016年	125,020,252	16	1.28
2017年	124,648,471	15	1.28
2018年	124,218,285	30	2.42
2019年	123,731,176	26	2.10
2020年	123,398,962	27	2.19
2021年	122,780,487	44	3.58
2022年	122,030,523	14	2.29
2023年	—	14	—



【図4】 免疫不全に関連する背景疾患 (N=222)



※背景疾患は重複するので累計はN=222を超える

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

小佐見光樹、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)

【研究要旨】

CJDサーベイランス委員会は1999年4月から2024年2月までに9678例の患者情報を収集し、そのうち5055例をプリオン病と認定した。2023年度には544例が委員会(2023年9月・2024年2月開催)で検討され、そのうち357例がプリオン病と認定された。

登録症例全体の内訳は孤発性CJDが3827例(76%)、遺伝性プリオン病が1115例(22%)、硬膜移植歴を有するCJD(dura mater graft-associated CJD, dCJD)が94例(2%)、変異型CJDが1例、未分類のプリオン病が18例だった。2023年度に登録された症例の内訳は、孤発性CJDが261例(73%)、遺伝性プリオン病が95例(27%)、dCJDが1例だった。

患者数はまだ増加傾向にある可能性があり、サーベイランスの継続が必要である。

A. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)に代表されるヒトプリオン病は、急速に進行する認知機能障害、ミオクローヌスなどの神経症状を呈し、無動性無言状態を経て死亡する致死的な神経変性疾患である。本研究の目的は、プリオン病の全国サーベイランスの結果を解析し、わが国の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、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、わが国における変異型CJD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、情報を収集した。

サーベイランスの情報源は、(1)特定疾患治療研究事業に基づく臨床調査個人票、(2)感染症法に基づく届け出(5類感染症)、(3)東北大学に寄せられるプリオン蛋白遺伝子検査および長崎大学に寄せられる髄液検査の依頼に基づく情報提供、以上の3つである。これらの経路から得た情報をもとに、担当のサーベイランス委員が全例について実地調査を行い、診断に必要な情報を収集した。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患者情報は年に2回実施されるCJDサーベイランス委員会で1例ずつ検討した。プリオン病と認定した症例については、診断の確実度、原因などを評価した。認定の時点で生存している例については定期的に担当医に調査票を送付して追跡調査を実施している。

(解析対象)

1999年4月から2024年2月までの期間中に得られた9678例(プリオン病以外の神経疾患や重複して報告された例も含まれる)のうち、サーベイランス委員会でプリオン病と認定された5055例を解析対象とした。

(倫理面への配慮)

対象者の個人情報(生年月日、性別、氏名)のインシナル、住所(都道府県のみ)を収集している。CJDサーベイランスの実施については、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)

CJDサーベイランス委員会は1999年4月から2024年2月までに9678例の患者情報を収集し、そのうち5055例をプリオン病と認定した。2023年度には544例が委員会(2023年9月・2024年2月開催)で検討され、そのうち357例がプリオン病と認定された。

(登録患者数の推移)

1999年以降、発病年ごとの集計ではサーベイランス登録患者数は増加傾向である。2024年2月の時点では、2014年の301例が最多であった。また、発病から調査を経て登録されるまでには数年を要している。

(図1)

(診断ごとの集計)

登録症例全体の内訳は孤発性CJDが3827例(76%)、遺伝性プリオン病が1115例(22%)、硬膜移植歴を有するCJD(dura mater graft-associated CJD, dCJD)が94例(2%)、変異型CJDが1例、未分類のプリオン病が18例だった。2023年度に登録された症例の内訳は、孤発性CJDが261例(73%)、遺伝性プリオン病が95例(27%)、dCJDが1例だった。(表1)

発病年齢の中央値(四分位範囲)は孤発性CJDのが71歳(64, 77)、遺伝性プリオン病が73歳(62, 81)、dCJDが61歳(49.2, 69)だった。変異型CJD1例の年齢は48歳だった。男女比(男/女)は、孤発性CJDが0.79(1689/2138)、遺伝性プリオン病が0.69(456/659)、dCJDが0.79(1689/2138)だった。変異型CJDの1例の性別は男性だった。

診断の確実性において、確実例とほぼ確実例が占める割合は孤発性CJDが86%(400/3827)、遺伝性プリオン病が99%(141/1115)、dCJDが83%(41/94)、未分類のプリオン病が39%(2/18)、変異型CJDが100%(1/1)だった。一方で、確実例が占める割合は孤発性CJDが10%(400/3827)、遺伝性プリオン病が13%(141/1115)、dCJDが44%(41/94)、未分類のプリオン病が11%(2/18)、変異型CJDが100%(1/1)だった。

プリオン蛋白遺伝子にはコドン129とコドン219に正常多型が知られており、病態に関連している。わが国において、コドン129多型で最も多く認めるメチオニンホモ接合体(Met/Met)の占める割合は、孤発性CJDが62%(2368/3827)、遺伝性プリオン病が79%(886/1115)、dCJDが68%(64/94)、未分類のプリオン病が56%(10/18)、変異型CJDが100%(1/1)だった。一方、コドン219多型で最も多く認めるグルタミン酸ホモ接合体(Glu/Glu)の占める割合は、孤発性CJDが65%(2472/3827)、遺伝性プリオン病が92%(1027/1115)、dCJDが65%(61/94)、未分類のプリオン病が44%(8/18)、変異型CJDが100%(1/1)だった。ただし、プリオン蛋白遺伝子検査が未施行の例も相当数存在する。(表2)

(遺伝性プリオン病の病型ごとの集計)

遺伝性プリオン病はプリオン蛋白の遺伝子変異によって遺伝性CJD、Gerstmann-Sträussler-Scheinker(GSS)、致死性家族性不眠症(Fatal Familial Insomnia, FFI)に分類される。登録症例全体の遺伝性プリオン病1115例において、主な遺伝子変異ごとの内訳は、V180I(遺伝性CJD)が611例(55%)、M232R(遺伝性CJD)が128例(11%)、E200K(遺伝性CJD)が126例(11%)、P102L(GSS)が160例(14%)、P105L(GSS)が23例(2%)、D178N(FFI)が9例、その他の変異が58例(5%)だった。2023年度に登録された95例の内訳は、V180Iが64例(67%)、M232Rが6例(6%)、E200Kが6例(6%)、P102Lが8例(8%)、P105Lが4例(4%)、その他の変異が58例(5%)だった。

発病年齢(四分位範囲)は、V180Iが79歳(75, 84)、M232Rが67歳(60, 73)、E200Kが62歳(55, 67.8)、P102Lが57歳(50.8, 62)、P105Lが46歳(41, 48)だった。男女比(男/女)は、V180Iが0.53(212/399)、M232Rが0.94(62/66)、E200Kが1.03(64/62)、P102Lが0.88(75/85)、P105Lが1.09(12/11)だった。

コドン129多型でMet/Metの占める割合は、V180Iが75%(461/611)、M232Rが98%(125/128)、E200Kが95%(120/126)、P102Lが84%(135/160)、P105Lが0%(0/23)、D178Nが89%(8/9)だった。一方、コドン219多型でGlu/Gluの占める割合は、V180Iが99%(602/611)、M232Rが98%(126/128)、E200Kが94%(118/126)、P102Lが75%(120/160)、P105Lが65%

(15/23)、D178N が 89%(8/9)だった。(表 3)

(生存期間)

サーベイランスと追跡調査によって 4432 例の死亡が確認された。病型ごとの生存期間中央値は、孤発性 CJD が 13 ヶ月、dCJD が 15 ヶ月、V180I(遺伝性 CJD)が 24 ヶ月、M232R(遺伝性 CJD)が 14 ヶ月、E200K(遺伝性 CJD)が 10 ヶ月、P102L(GSS)が 75 ヶ月、P105L(GSS)が 184 ヶ月だった。

D. 考察

プリオン病発病者数の年次推移を観察すると、サーベイランスの開始から 2014 年まで増加傾向にある。2014 年以降は見かけ上は減少しているが、プリオン病の発病から調査を経てサーベイランスに登録されるまでは数年を要するため、2014 年以降も発病者数は増加している可能性がある。人口動態調査では 2014 年以降も CJD による死亡者数は増加しており、サーベイランスによる発病者数も後を追って増加してくると予想される。発病者数が増加している主な原因は、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り、以前は診断がつかずに死亡していた進行性認知症がプリオン病と診断されるようになったことであると推測される。しかし、真に発病者数が増加している可能性もあり、サーベイランスの継続が必要である。

近年では遺伝性プリオン病のうち、V180I 変異を伴った遺伝性 CJD と診断される患者が増加している。V180I は発病年齢が他の病型と比較して高齢であり、高齢者の進行性認知症の原因としてのプリオン病の認知度が高まったことで、診断される機会が増加したものと推測される。

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。¹⁾ 英国や米国では、独自のサーベイランスシステムを構築し、CJD の発病動向を監視している。²⁻³⁾ ただし、これらのサーベイランスシステムはわが国のものとは異なり、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 つの情報源をもとに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実地調査を行っている。またサーベイランスを経て登録

された症例については死亡が確認されるまで追跡調査を実施している。そのため本研究は厳密には「疾病サーベイランス事業」ではなく「疾病登録事業」である。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。⁴⁾ この点はわが国のプリオン病サーベイランスの大きな特徴である。

CJD サーベイランス委員会には 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。近年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。もうひとつは、dCJD 発生の監視である。1987 年以降、ヒト乾燥硬膜に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ている。⁵⁾ これまでの調査から得られた潜伏期間を併せて考えると、ピークは過ぎていると推測できる。しかし、2023 年度も 1 例の登録があったように、今後も国内で dCJD の患者が発生する可能性がある。

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る可能性があり、サーベイランスの継続が必要である。

F. 参考文献

- 1) EUROCID: <http://www.euroid.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/npdpdc/>
- 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.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 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(1999-2023). 第34回日本疫学会学術
総会(2024年1月31日-2月2日, 滋賀)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

【図表】

図 1. サーベイランス登録患者数の年次推移

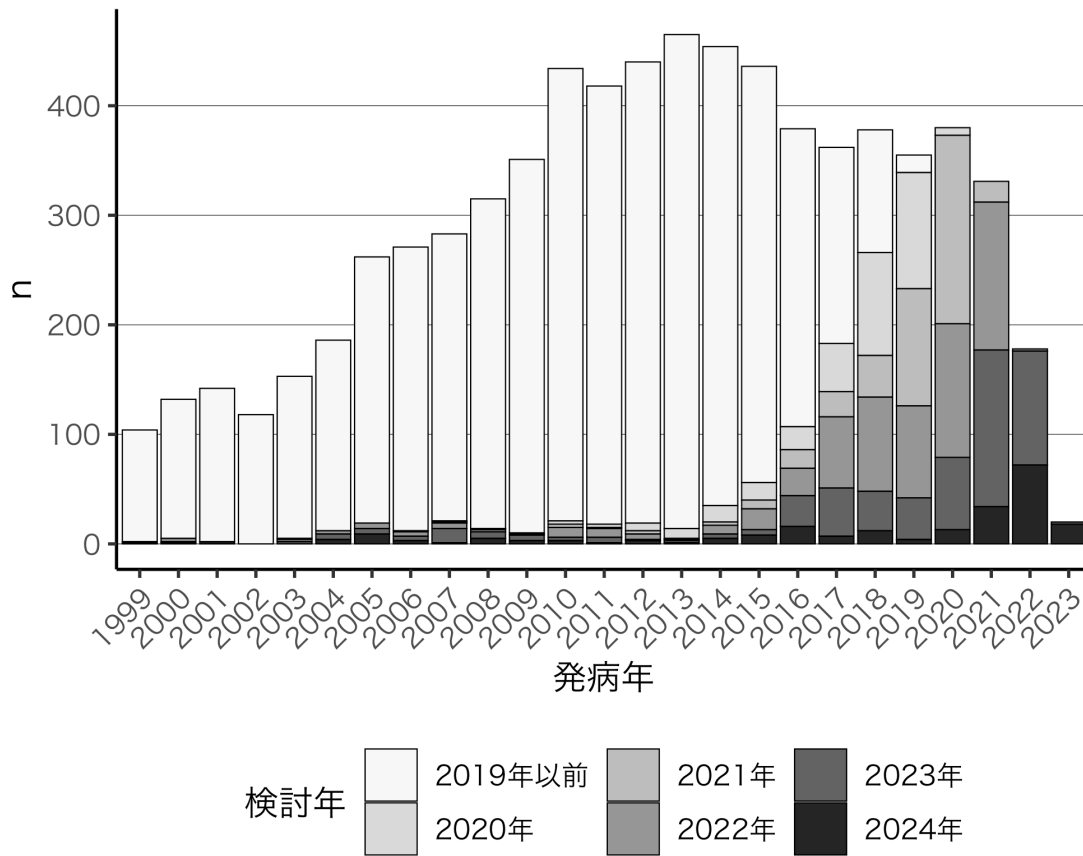


表 1. 2023 年度の登録患者の集計

	2023 年度以前 N = 4698 ¹	2023 年度 N = 357 ¹	合計 N = 5055 ¹
病型			
孤発性 CJD	3,566 (76%)	261 (73%)	3,827 (76%)
変異型 CJD	1 (<0.1%)	0 (0%)	1 (<0.1%)
dCJD	93 (2.0%)	1 (0.3%)	94 (1.9%)
遺伝性 CJD (V180I)	547 (12%)	64 (18%)	611 (12%)
遺伝性 CJD (M232R)	122 (2.6%)	6 (1.7%)	128 (2.5%)
遺伝性 CJD (E200K)	120 (2.6%)	6 (1.7%)	126 (2.5%)
GSS (P102L)	152 (3.2%)	8 (2.2%)	160 (3.2%)
GSS (P105L)	19 (0.4%)	4 (1.1%)	23 (0.5%)
FFI (D178N)	9 (0.2%)	0 (0%)	9 (0.2%)
その他の遺伝性プリオン病	51 (1.1%)	7 (2.0%)	58 (1.1%)
未分類のプリオン病	18 (0.4%)	0 (0%)	18 (0.4%)

¹n (%)

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

表 2. 診断ごとの基本的特徴の集計

	sCJD N = 3827 ¹	vCJD N = 1 ¹	dCJD N = 94 ¹	遺伝性プリオン病 N = 1115 ¹
性別				
男	1,689 (44%)	1 (100%)	40 (43%)	456 (41%)
女	2,138 (56%)	0 (0%)	54 (57%)	659 (59%)
年齢	71 (64, 77)	48 (48, 48)	61 (49, 69)	73 (62, 81)
確実性				
確実例	400 (10%)	1 (100%)	41 (44%)	141 (13%)
ほぼ確実例	2,876 (75%)	0 (0%)	37 (39%)	959 (86%)
疑い例	551 (14%)	0 (0%)	16 (17%)	15 (1.3%)
不明	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
コドン 129 多型				
Met/Met	2,368 (62%)	1 (100%)	64 (68%)	886 (79%)
Met/Val	115 (3.0%)	0 (0%)	3 (3.2%)	187 (17%)
Val/Val	12 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<0.1%)
不明	1,332 (35%)	0 (0%)	27 (29%)	41 (3.7%)
コドン 219 多型				
Glu/Glu	2,472 (65%)	1 (100%)	61 (65%)	1,027 (92%)
Glu/Lys	11 (0.3%)	0 (0%)	5 (5.3%)	13 (1.2%)
Lys/Lys	3 (<0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.2%)
不明	1,341 (35%)	0 (0%)	28 (30%)	73 (6.5%)

¹n (%); Median (IQR)

CJD : クロイツフェルト・ヤコブ病. sCJD : 孤発性 CJD. dCJD : 硬膜移植歴を有する CJD. vCJD : 変異型 CJD. Met : メチオニン. Val : バリン. Glu : グルタミン酸. Lys : リシン.

表 3. 遺伝性プリオン病における主な遺伝子変異ごとの基本的特徴の集計

	遺伝性 CJD			GSS		FFI
	V180I N = 611 ¹	M232R N = 128 ¹	E200K N = 126 ¹	P102L N = 160 ¹	P105L N = 23 ¹	D178N N = 9 ¹
性別						
男	212 (35%)	62 (48%)	64 (51%)	75 (47%)	12 (52%)	6 (67%)
女	399 (65%)	66 (52%)	62 (49%)	85 (53%)	11 (48%)	3 (33%)
年齢	79 (75, 84)	67 (60, 73)	62 (55, 68)	57 (51, 62)	46 (41, 48)	58 (54, 61)
確実性						
確実例	69 (11%)	20 (16%)	25 (20%)	14 (8.8%)	2 (8.7%)	4 (44%)
ほぼ確実例	541 (89%)	108 (84%)	101 (80%)	146 (91%)	21 (91%)	5 (56%)
疑い例	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
不明	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
コドン 129 多型						
Met/Met	461 (75%)	125 (98%)	120 (95%)	135 (84%)	0 (0%)	8 (89%)
Met/Val	145 (24%)	2 (1.6%)	5 (4.0%)	10 (6.3%)	21 (91%)	1 (11%)
Val/Val	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
不明	4 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	15 (9.4%)	2 (8.7%)	0 (0%)
コドン 219 多型						
Glu/Glu	602 (99%)	126 (98%)	118 (94%)	120 (75%)	15 (65%)	8 (89%)
Glu/Lys	0 (0%)	1 (0.8%)	7 (5.6%)	5 (3.1%)	0 (0%)	0 (0%)
Lys/Lys	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)
不明	9 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	34 (21%)	8 (35%)	1 (11%)

¹n (%); Median (IQR)

CJD : クロイツフェルト・ヤコブ病. GSS : ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病. FFI : 致死性家族性不眠症. Met : メチオニン. Val : バリン. Glu : グルタミン酸. Lys : リシン.

難病研究のレジストリ、全国疫学調査、リアルワールドデータ活用研究の経験

石川秀樹

(京都府立医科大学 分子標的予防医学)

【研究要旨】

本研究班の今後の班活動の参考のため、研究者の石川秀樹がこれまでに経験した難病研究のレジストリ研究、全国疫学調査、レセプトを用いたリアルワールドデータを活用した研究を班会議で報告した。

A. 研究目的

本研究班の今後の班活動の参考のため、研究者の石川がこれまでに経験した難病研究のレジストリ研究、全国疫学調査、レセプトを用いたリアルワールドデータを活用した研究を班会議で報告する。

B. 研究方法

スライドにて、石川が経験した研究についての概略を紹介し、それらの研究において得られた知見を紹介するとともに、主に研究実施における苦労した点や問題点、限界などを紹介する。

(倫理面への配慮)

紹介した研究はすべて、その時代に応じた倫理指針の承認を得て、関与する医療機関の長の実施許可を得て行われた。オプアウト研究では、適切に研究内容をホームページ等で公開した。オプトイン研究では、適切なインフォームドコンセントをおこない、暴威を得てから実施した。

C. 研究結果

難病研究のレジストリに関しては、IgG4 関連疾患(厚労省難病班 AMED プラットフォーム利用)、Cowden 症候群(厚労省難病班、日本遺伝性腫瘍学会部会助成金費用、FAX 使用)、鋸歯状ポリポーシス症候群(日本消化器内視鏡学会助成金、日本遺伝性腫瘍学会助成金部会費用、FAX 使用)、大腸腺腫性ポリポーシス疾患(AMED 武藤倫弘班費用、FAX 使用)で実施または準備中のレジストリを紹介した。

難病研究の全国疫学調査については、石川が関与した IgG4 関連疾患、結節性多発性動脈炎、慢性再発性多発性骨髄炎、小児期発症強皮症、消化管が誤腫性腫瘍好発疾患(ポイツ・イエガー症候群、若年性ポリポーシス症候群)について紹介した。

レセプトデータ(JMDC、MDV から購入))によるリアルワールドデータ研究については、大腸内視鏡検査の偶発症頻度の推定や降圧剤による前立腺癌抑制効果の研究成果を報告した。

D. 考察

難病のレジストリ研究は、長期間にわたり継続することが重要であり、班が終了したら、データが消失するようなことのないように、国や学会が主体となり、永続して運営できるシステムが不可欠と考える。しかし、AMED レジストリプラットフォーム(RADDAR-J)は、使用料が高額であり、厚労省の難病班の研究費で維持することは困難だけでなく、班の継続がなくなれば、そのレジストリの維持はできなくなる。少なくとも厚労省の難病班については、このレジストリプラットフォームが無料で使えるようになることが望ましいと考える。

レジストリのプロトコルの作成の初期段階から、疫学者が参加することが望ましいと思われる。また、論文化のスケジュールや方法、共著者等については、最初に決めておくことが望ましい。

さらに、追跡不能例について、住民票や死亡個票と容易に照会できる仕組みについての法整備を希望する。

全国疫学調査については、生命・医学系指針(新指針)になってからは、二次調査は主研究施設の倫理審査委員会にて一括審査を行い、承認を得てから、各施設の実施許可を得て行うのが効率的と思われた。また、共同研究者については、データを収集する臨床医にも十分に考慮した検討が必要と思われる。

二次調査におけるオプトアウトでの遺伝学的情報の収集の方法等について、本研究班で方針を決めることができれば多くの研究班の研究に有用と思われた。

最近になりウェブ(グーグルアンケート、メール)のツールが使いやすくなってきているため、それらを活用した調査を開発し、その手法が多くの班で共有できると良いと思う。しかし、現時点では、全国の医療機関へのアクセスが住所しかないため、一次調査では、手紙やはがきでしかアクセスができないことが欠点である。また、診療科の名称がいろいろ変わってきているので、医療機関データベースの更新が重要と思われた。

レセプトデータを用いた研究においては、診断名や治療法のバリデーションが極めて重要であり、得られた結果の解釈には十分な注意が必要と考える。

E. 結論

これまでに石川が経験をした疫学調査について報告した。デジタルトランスフォーメーションが急激に進んでいる現在、過去の手法にとらわれず、より精度が高く簡便な方法を疫学者が率先して開発すべきである。

F. 参考文献

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

3. 班会議

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 難病疫学研究の適正推進に資する情報や知見の普及・啓発に関する研究 令和5年度 第1回班会議

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	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
Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, Otani R, Morooka M, Ogushi M, Nagashima K, Sato Y, Kuriyama K, Kuwabara S.	Prevalence, clinical profiles, and prognosis of CIDP in Japanese nationwide survey: analyses of 1257 diagnosis-confirmed patients.	José G. Merino, MD, MPh	Neurology	LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS	United States	2024	102(6): e209130. Online ahead of print
黒澤美智子	2 日本における近年の疫学動向.	岳野光洋	現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病	日本医事新報社	東京	2023	2-9

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
Ohfuji S, Tanaka A, Kogiso T, Kanto T.	Epidemiology of Fontan-associated liver disease in Japan: Results from a nationwide survey in 2021.	Hepatol Res		doi: 10.1111/hepr.14040. Online ahead of print. PMID:38526972.	2024
Furukawa Y, Tanaka K, Isozaki O, Suzuki A, Iburi T, Tsuboi K, Iguchi M, Kanamoto N, Minamitani K, Wakino S, Satoh T, Teramukai S, Kimura E, Miyake Y, Akamizu T.	Prospective multicenter registry-based study on thyroid storm: The guidelines for the management from Japan are useful.	J Clin Endocrinol Metab.		doi: 10.1210/clinem/dgae124. Online ahead of print. PMID:38454797.	2024
Kawazoe M, Nanki T, Saeki K, Ishikawa H, Nakamura Y, Kawashima S, Ito S, Koderia M, Konda N, Kaname S, Harigai M.	Nationwide epidemiological survey of polyarteritis nodosa in Japan in 2020.	Mod Rheumatol.		doi: 10.1093/mr/roae010. Online ahead of print. PMID:38343272.	2024
Akiyama M, Takeichi T, Ikeda S, Ishiko A, Kurosawa M, Murota H, Shimomura Y, Suzuki T, Tamai K, Tanaka A, Terui T, Amagai M.	Recent advances in clinical research on rare intractable hereditary skin diseases in Japan.	The Keio Journal of Medicine		doi: 10.2302/kjm.2023-0008-IR. Online ahead of print. PMID:37380461.	2023

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka K, Okubo H, Miyake Y, Nagata C, Furukawa S, Andoh A, Yokoyama T, Yoshimura N, Mori K, Ninomiya T, Yamamoto Y, Takeshita E, Ikeda Y, Saito M, Ohashi K, Imaeda H, Kakimoto K, Higuchi K, Nunoi H, Mizukami Y, Suzuki S, Hiraoka S, Okada H, Kawasaki K, Higashiyama M, Hokari R, Miura H, Miyake T, Kumagi T, Kato H, Hato N, Sayama K, Hiasa Y; Japan Ulcerative Colitis Study Group.	Coffee and caffeine intake reduces risk of ulcerative colitis: a case-control study in Japan.	J Gastroenterol Hepatol.		doi: 10.1111/jgh.16439. Epub ahead of print. PMID:38073066.	2023
Konda N, Sakai R, Saeki K, Matsubara Y, Nakamura Y, Miyamae T, Nakaoka Y, Harigai M.	Nationwide clinical and epidemiological study of large-vessel vasculitis in Japan in 2017.	Mod Rheumatol.	34 (1)	167-174. doi: 10.1093/mr/road019. PMID: 36737863	2023
Hama N, Sunaga Y, Ochiai H, Kokaze A, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Hasegawa A, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Brügger M, Feingold I, Jeschke M, Dodiuk-Gad R, Oppel E, French L, Chen W, Chung W, Chu C, Kang H, Walsh S, Ingen-Housz-Oro S, Nakamura K, Sueki H, Abe R.	Development and validation of a novel score to predict mortality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: CRISTEN.	The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	11	3161-3168	2023
青山裕美, 杉山聖子, 山上淳, 高橋勇人, 岩田浩明, 名嘉眞武国, 池田志孝, 石井文人, 黒沢美智子, 澤村大輔, 鶴田大輔, 天谷雅行, 氏家英之	類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン補遺版.	日本皮膚科学会雑誌	133	189-193	2023

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人大阪

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 福島 伸一

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難病疫学研究の適正推進に資する情報や知見の普及・啓発に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 福島 若葉 (フクシマ ワカバ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

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

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永井 良三

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難病疫学研究の適正推進に資する情報や知見の普及・啓発に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 地域医療学センター・教授
(氏名・フリガナ) 阿江 竜介・アエ リュウスケ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人愛媛大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 羽藤 直人

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難病疫学研究の適正推進に資する情報や知見の普及・啓発に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 三宅 吉博・ミヤケ ヨシヒロ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人大阪

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 福島 伸一

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難病疫学研究の適正推進に資する情報や知見の普及・啓発に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大阪公立大学大学院医学研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 大藤 さとこ (オオフジ サトコ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和6年2月27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 札幌医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山下 敏彦

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 難病疫学研究の適正推進に資する情報や知見の普及・啓発に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 大西 浩文・オオニシ ヒロフミ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東 邦 大 学
 所属研究機関長 職 名 学 長
 氏 名 高 松 研

次の職員の令和 5 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 難病疫学研究の適正推進に資する情報や知見の普及・啓発に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
 (氏名・フリガナ) 村上義孝・ムラカミヨシタカ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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