令和２年度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

表皮水疱症の全国疫学調査（患者数の推計）

研究分担者　黒澤美智子　順天堂大学医学部衛生学講座（准教授）
研究分担者　澤村大輔　弘前大学医学部皮膚科学講座（教授）
研究分担者　玉井克人　大阪大学再生誘導医学（教授）
研究分担者　石河　晃　東邦大学医学部皮膚科学（教授）
研究分担者　池田志斐　順天堂大学大学院医学研究科皮膚科学アレルギー学（教授）
研究分担者　天谷雅行　慶応大学医学部皮膚科（教授）
研究代表者　秋山真志　名古屋大学医学部皮膚科学（教授）

研究要旨

表皮水疱症は遺伝的素因により全身の皮膚や粘膜に水疱やびらんを生ずる疾患である。本症の原因解明は著しく進歩を遂げたが、本邦における全国疫学調査は 25 年前に施行されたのが最後である。本研究は指定難病となっている表皮水疱症の全国疫学調査で、現在の対象基準が現状に合致しているか、病型の頻度、在宅処置の必要性、等について最新の情報を把握することが目的である。全国疫学調査は患者数を推計する一次調査と臨床疫学像を調査する二次調査からなる。一次調査の対象施設は全国医療機関から病床規模別に層化無作為抽出された施設と全大学病院の皮膚科、日本皮膚科学会認定皮膚科主研修施設および全国の公立小児病院の皮膚科を含む 992 施設である。対象は 2019 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日の 1 年間に当該疾患で受療した患者とし、2020 年 1 月に全国疫学調査を開始した。一次調査は 6 月に終了、回収数は 634 科、回収率は 63.9%、報告患者数は 468 例であった。8 月末までに届いた二次調査票 422 例を確認し、一次二次調査の結果を基に 1 年間に当該疾患で受療した患者数を推計した。2019 年の 1 年間に全国の病院を受療した患者数は 590 人（95%信頼区間 470 - 710 人）と推計された。病型別には単純型 165 人（95%信頼区間 130 - 200 人）、接合部型 55 人（95%信頼区間 20 - 90 人）、栄養症型 340 人（95%信頼区間 260 - 420 人）、その他（キンドラー症候群、不明）30 人（95%信頼区間 15 - 45 人）と推計された。二次調査票は分析継続中である。

共同研究者
中村好一　自治医科大学公衆衛生学　教授

A. 研究目的

表皮水疱症は遺伝的素因により全身の皮膚や粘膜に水疱やびらんを生ずる疾患である。本症の原因解明は著しく進歩を遂げたが、本邦における全国疫学調査は 25 年前に施行されたのが最後である。本研究は指定難病となっている表皮水疱症の全国疫学調査で、現在の対象基準が現状に合致しているか、病型の頻度、在宅処置の必要性、等について最新の情報を把握することが目的である。本調査は一次調査で患者数を推計し、二次調査で臨床疫学像を把握する。

B. 研究方法

本調査は患者数を推計する一次調査と臨床疫学像を把握する二次調査で構成される。本調査は「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究皮膚疾患に関する研究班（難病疫学班）」が作成したマニュアル[1)]に沿って難病疫学班と共同で実施した。

一次調査の対象施設は難病疫学班で全国医療機関から病床規模別に層化無作為抽出された施設、および全大学病院の皮膚科、日本皮膚科学会認定皮膚科主研修施設および全国の公立小児病院の皮膚科を含む 992 施設である。

診断基準は当班で作成されたものを用いた。一次調査の対象は 2019 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日の 1 年間に表皮水疱症の診断基準に該当する患者数とし、全国調査依頼状、診断基準、一次調査票を 2020 年 1 月 6 日に郵送にて発送した。2 月 14 日に未回答の施設に再依頼を行った。

二次調査の対象は一次調査で「患者あり」の回答があった施設の診療録である。一次調査で該当症例のあった施設に随時二次調査票を送付した。二次調査では以下の一式を送付した。二次調査依頼状、二次調査票、3 例以上の施設に二次調査個人票の「調査対応番号」と「カルテ番号」の対応表、他の医療機関への試料・情報の提供に関する記録、所属機関長へ届けていただく書類として、他の医療機関への既存試料・情報に関する届出書、情報公開文書、弘前大学の倫理審査委員会承認の写しと同研究計画書、返信用封筒である。

二次調査票の項目は二次調査票の項目は 1. 患者基本情報（生年月、性別、家族歴、発症年齢、身障者手帳の有無、等級、2. 診断基準、3. 病型、4. 臨床症状及び検査所見、5. 重症度スコア、6. 合併症、7. 在宅医療に関する情報等である。二次調査票は担当医が記入し、順天堂大学衛生学講座に返送され、入力された。

（倫理面への配慮）

本調査の実施計画は弘前大学（番号 2019-1079、令和元年 9 月 26 日及び 2019-1102 令和元年 11 月 22 日）、順天堂大学（順大医倫第 2019153 号、2019 年 11 月 11 日）の倫理審査委員会の承認を得た。東邦大学医学部、大阪大学医学部、慶応大学医学部、名古屋大学医学部においても倫理審査の承認を得ている。

C. 研究結果

一次調査は 2020 年 6 月 24 日に終了した。病床規模別の対象科数、抽出率、抽出数、回収数、回収率を表 1 に示す。回収数は 634 科、回収率は 63.9%、報告患者数は 468 例であった。報告患者 468 例の多くは大学病院からであった。

8 月末までに届いた二次調査票 422 例を確認し、一次二次調査の結果を基に 1 年間に当該疾患で受療した患者数を推計した(表 2)。2019 年の 1 年間に全国の病院を受療した患者数は 590 人(95%信頼区間 470 - 710 人)と推計された。病型別には単純型 165 人(95%信頼区間 130 - 200 人)、接合部型 55 人(95%信頼区間 20 - 90 人)、栄養症型 340 人(95%信頼区間 260 - 420 人)、その他(キンドラー症候群、不明)30 人(95%信頼区間 15 - 45 人)と推計された。現在二次調査の分析を継続中である。

D. 考察

本調査で 2019 年の 1 年間に全国の病院を受療した患者数は 590 人(95%信頼区間 470 - 710 人)と推計されたが、2015～18 年度の指定難病表皮水疱症の医療費受給者数は 299～332 人/年、2012～14 年度の特定疾患表皮水疱症医療費受給者数 347～366 人/年で、今回の患者数推計値は受給者数よりも約 2 倍弱程度多かった。この理由として表皮水疱症は指定難病ではなく小児慢性特定疾病で受給されている方がいることや軽症の方が指定難病の受給申請をしていないことなどが考えられる。

本調査の一次調査回収率は 63.9%と良好で、1994 年に実施した全国調査[2)]の回収率(62.4%)よりも高かった。1994 年に実施した表皮水疱症全国調査では患者数推計値は 4 年間で 570 人(95%CI: 500～640 人)、1 年間で 330 人(95%CI: 280～390 人)と推計されている。参考までに 1984 年に実施された表皮水疱症全国調査では 8 年間で 670～920 人と推計されている。

本調査結果は 1994 年に実施した全国調査の 1 年間の患者数推計値 330 人よりも 4 年間の推計値 570 人に近い値であった。一般的に有病率が上がる(患者数が増加)理由として、死亡率が低下(生存率の上昇)し罹病期間が延長すると患者数は増加する。また、軽症者が多く見つかった場合も有病率は上昇する。2007 年に表皮水疱症友の会 (DebRA Japan) が設立され疾患の認知度が上昇したことも寄与した可能性がある。複数の要因が考えられるが、25 年前の全国調査結果との違いについては更なる考察が必要である。

1994 年の全国調査で 4 年間の病型別推計患者数は単純型 180 人、接合部型 40 人、優性栄養症型 120 人、劣性栄養障害型 190 人、その他 40 人であった。今回の調査では単純型がやや減少し、接合部型と栄養型がやや増加しているように見えるが、大きな変化はないと思われる。

難病対策を講ずるには疾患の実態を把握しなければならない。患者数と臨床像は最も基本的な情報で、特に稀少難病は全国レベルでの症例集積が不可欠である。全国の多施設を対象に情報を収集し、その結果を診療に携わる医師や患者、難病対策を行う行政等に還元する意義は大きい。本調査結果は信頼性の高い基礎情報となる。

E. 結論

本研究は指定難病となっている表皮水疱症の全国疫学調査で、一次調査で患者数を推計し、二次調査で臨床疫学像を把握することが目的である。一次調査の対象施設は全国医療機関から病床規模別に層化無作為抽出された施設と全大学病院の皮膚科、日本皮膚科学会認定皮膚科主研修施設および全国の公立小児病院の皮膚科を含む 992 施設である。対象は 2019 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日の 1 年間に当該疾患で受療した患者とし、2020 年 1 月に表皮水疱症の全国疫学調査を開始した。

一次調査は 2020 年 6 月に終了し、回収数は 634 科、回収率は 63.9%、報告患者数は 468 例であった。8 月末までに届いた二次調査票を確認し、一次二次調査の結果を基に 1 年間に当該疾患で受療した患者数を推計した。2019 年の 1 年間に全国の病院を受療した患者数は 590 人(95%信頼区間 470 - 710 人)と推計された。病型別には単純型 165 人(95%信頼区間 130 - 200 人)、接合部型 55 人(95%信頼区間 20 - 90 人)、栄養症型 340 人(95%信頼区間 260 - 420 人)、その他(キンドラー症候群、不明)30 人(95%信頼区間 15 - 45 人)と推計された。現在二次調査の分析を継続中である。

参考文献

1) 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第 3 版. 厚生労働科学研究費補助金難治性等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班(研究代表者 中村好一), 2017 年 1 月.

2) 表皮水疱症および汎発性膿疱性乾癬の全国疫学調査成績. 稲葉裕, 黒澤美智子, 橋本功, 大河原章, 千田雅代, 他. 厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患に関する調査班平成 7 年度報告書(研究代表者 橋本功),p19-36, 1996 年 3 月.

謝辞

表皮水疱症全国疫学調査開始後まもなく感染症の拡大により、緊急事態宣言が発令された。そのような状況下で本調査にご協力下さった全国の皮膚科ご担当の先生方に感謝申し上げます。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kenji Yoshida, Mayuko Kobayashi, Yukiko Matsunaga, Akiharu Kubo, Akira Ishiko : Case of intermediate recessive dystrophic

epidermolysis bullosa with negative LH7.2 staining. J Dermatol 47(10):e370-e372,2020.
2. Fujita Y, Nohara T, Takashima S, Natsuga K, Adachi M, Yoshida K, Shinkuma S, Takeichi T, Nakamura H, Wada O, Akiyama M, Ishiko A, Shimizu H: Intravenous allogeneic multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells in adults with dystrophic epidermolysis bullosa: A phase 1/2 open-label study. J Eur Acad Dermatol Venereol (in press)
3. 吉田憲司，濱中美希，村岡真季，古屋佳織，加藤寿香，黒沼亜美，木村理沙，石河 晃：自己表皮由来細胞シート（ジェイス®）植皮で良好な潰瘍面積の縮小を得た、中等症型劣性栄養障害型表皮水疱症の２例.日皮会誌 130(10): 2239-2247, 2020.
4. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling M, Bruckner-Tuderman L, Diem A, Fine JD, Heagerty A, Hovnanian A, Marinkovich P, Martinez AE, McGrath JA, Moss C, Murrell DF, Palisson F, Schwieger-Briel A, Sprecher E, Tamai K, Uitto J, Woodley DT, Zambruno G, Mellerio JE : Consensus re-classification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. Br J Dermatol 183(4): 614-627, 2020.
5. 森　志朋,玉井克人：自家培養表皮の適用拡大：先天性表皮水疱症. PAPERS. 163：16-25, 2020
6. Mori S, Shimbo T, Kimura Y, Hayashi M, Kiyohara E, Fukui M, Watanabe M, Bessho K, Fujimoto M, Tamai K. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa with extensive transplantation of cultured epidermal autograft product after cardiopulmonary resuscitation: A case report. J Dermatol. 48(4):e194-e195. 2021
7. Kim J, Hasegawa T, Wada A, Maeda Y, Ikeda S: Keratinocyte-like cells trans-differentiated from human adipose-derived stem cells, facilitate skin wound healing in mice. Ann Dermatol (in press)

2.学会発表

1. 小林麻友子，吉田憲司，松永由紀子，久保亮治，石河 晃:LH7.2 染色陰性であるが重症汎発型ではない劣性栄養障害型表皮水疱症（RDEB）の１例. 第 44 回日本小児皮膚科学会,WEB 開催,2021.1.
2. Kim J, Hasegawa T, Wada A, Maeda Y, Ikeda S: Facilitation of wound healing by keratinocyte-like cells trans-differentiated from human adipose-derived stem cells in mice. The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2020, Nagoya

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H.知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

表 1　表皮水疱症の全国疫学調査一次調査層別対象数、抽出率及び回収状況
（2020 年 6 月 24 日最終）

皮膚科調査対象機関（層）	対象科数	抽出率	抽出数	回収数 (6/24 最終)	回収率	報告患者数
医学部附属病院	134	100%	134	111	82.8%	406
500 床以上の一般病院	241	100%	241	160	66.4%	31
400～499 床の一般病院	234	100%	234	148	63.3%	14
300～399 床の一般病院	353	50.1%	177	105	59.3%	8
200～299 床の一般病院	339	23.3%	79	42	53.2%	0
100～199 床の一般病院	815	11.0%	90	49	54.4%	1
99 床以下の一般病院	563	5.2%	29	15	51.7%	0
特別階層病院	8	100%	8	4	50.0%	8
合計	2687	36.9%	992	634	63.9%	468

表 2　表皮水疱症の 2019 年 1 年間の受療患者数推計結果

		推計受療患者数	95%信頼区間
表皮水疱症		590 人	470～710 人
病型別	単純型	165 人	30～200 人
	接合部型	55 人	20～ 90 人
	栄養症型	340 人	260～420 人
	その他(キンドラー症候群、不明)	30 人	15～ 45 人

表 1　表皮水疱症の全国疫学調査一次調査層別対象数、抽出率及び回収状況
（2020 年 6 月 24 日最終）

皮膚科調査対象機関（層）	対象科数	抽出率	抽出数	回収数 (6/24 最終)	回収率	報告患者数
医学部附属病院	134	100%	134	111	82.8%	406
500 床以上の一般病院	241	100%	241	160	66.4%	31
400～499 床の一般病院	234	100%	234	148	63.3%	14
300～399 床の一般病院	353	50.1%	177	105	59.3%	8
200～299 床の一般病院	339	23.3%	79	42	53.2%	0
100～199 床の一般病院	815	11.0%	90	49	54.4%	1
99 床以下の一般病院	563	5.2%	29	15	51.7%	0
特別階層病院	8	100%	8	4	50.0%	8
合計	2687	36.9%	992	634	63.9%	468

表 2　表皮水疱症の 2019 年 1 年間の受療患者数推計結果

	推計受療患者数	95%信頼区間

表皮水疱症		590 人	470～710 人
病型別	単純型	165 人	30～200 人
	接合部型	55 人	20～ 90 人
	栄養症型	340 人	260～420 人
	その他(キンドラー症候群、不明)	30 人	15～ 45 人