

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

```

    graph TD
      A[難病の疫学像の解明] --> B[頻度分布]
      A --> C[危険因子・予防因子]
      A --> D[予後]
      B --- E[記述疫学]
      C --- F[症例対照研究]
      D --- G[コホート研究]
      E --- H[全国疫学調査 / 疾患レジストリ / 公的データベース / 多施設共同研究]
      F --- H
      G --- H
      H --> I[疾患の予防、予後の改善]
      I --> J[政策立案のための基礎資料]
      
```

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 (Takatori 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 クロノカイトカナダ症候群、非特異性多発性関節炎および腸管型ベーチェット病 (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 (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 (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 (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 (Takechi 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助成事業
難病疫学研究の進展推進に資する
情報や知見の普及・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