

原 著

呼吸不全における特定疾患の全国推計患者数

橋本 修二¹⁾ 巽 浩一郎²⁾ 岡田 修²⁾ 田辺 信宏²⁾ 木村 弘²⁾
 栗山 喬之²⁾ 玉腰 暁子³⁾ 川村 孝³⁾ 大野 良之³⁾

要旨：呼吸不全における特定疾患の全国患者数を推計するために、1997年に全国疫学調査を実施した。本調査は患者数を得る1次調査と詳しい患者情報を得る2次調査から成り、全国の病院を対象とする郵送調査である。1次調査、2次調査の回収率はそれぞれ54%、62%であった。専門医により当該疾患と診断された報告患者数は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症164人、原発性肺高血圧症98人、肥満低換気症候群74人、肺胞低換気症候群15人、ヒスチオサイトーシスX80人、若年性肺気腫75人であった。全国推計患者数は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症450人(95%信頼区間360~530人)、原発性肺高血圧症230人(同200~260人)、肥満低換気症候群180人(同150~210人)、肺胞低換気症候群40人(同30~50人)、ヒスチオサイトーシスX160人(140~180人)、若年性肺気腫190人(同150~230人)であった。

キーワード：呼吸不全、特定疾患、患者数、全国疫学調査

Respiratory failure, Intractable disease, Number of patients, Nationwide epidemiological survey

はじめに

難病として、行政対策の対象疾病の範囲は、①原因不明、治療法未確立であり、かつ、後遺症を残すおそれが少なくない疾病、②経過が慢性にわたり、単に経済的な問題のみならず介護などに著しく人手を要するために家庭の負担が重く、また精神的にも負担の多い疾病とされている¹⁾。これらの疾患は、厚生省により指定され、特定疾患と呼ばれている。

呼吸不全における特定疾患としては、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、原発性肺高血圧症、肥満低換気症候群、肺胞低換気症候群、ヒスチオサイトーシスX、若年性肺気腫の6疾患である²⁾³⁾。なお、1998年1月現在、原発性肺高血圧症は医療費が公費で負担される特定疾患治療研究対象疾患に指定され、他の5疾患は調査研究推進の対象である特定疾患調査研究対象疾患に定められている。

今後の研究や対策を進める上で、患者の頻度を把握することが基礎となると考えられる⁴⁾。これらの6特定疾患の患者数はきわめて少ないといわれているが、確固とした患者数は不明とされている³⁾⁵⁾。その一因としては、原発性肺高血圧症を除いて、特定疾患としての診断基準

が明文化されていなかったことが挙げられる。

1996年に、これら6特定疾患について、特定疾患としての診断基準が、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班によって定められた³⁾。それを受けて、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班と厚生省特定疾患に関する疫学研究班の共同研究として、この6特定疾患を対象として、前述の診断基準を用いて全国疫学調査が1997年に実施された。

本研究では、この全国疫学調査に基づく6特定疾患の全国推計患者数を示した。なお、全国疫学調査とは、全国の患者数を推計することを目的として、おおよそ定められた調査方法により実施された調査の総称である。同調査により、1972年以降、多くの難病の全国患者数が明らかにされている⁴⁾⁵⁾⁷⁾。

方 法

1. 調査方法

呼吸不全における特定疾患の全国疫学調査は、標準的な全国疫学調査の調査方法とほぼ同じとした⁸⁾。以下に概要を示す。調査は1次調査と2次調査から成り、1次調査は患者数のみ、2次調査は患者の詳細な情報を得るものである。

対象疾患は呼吸不全における6特定疾患、すなわち、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、原発性肺高血圧症、肥満低換気症候群、肺胞低換気症候群、ヒスチオサイトーシスX、若年性肺気腫とした。

〒113 0033 東京都文京区本郷7 3 1

¹⁾東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻

²⁾千葉大学医学部肺病研究施設呼吸器内科

³⁾名古屋大学医学部予防医学

(受付日平成10年3月26日)

Table 1 The total number of departments surveyed by and that responded to the nationwide epidemiological survey on intractable respiratory diseases

Departments	Strata	First survey			Second survey	
		Total No. of departments	No. surveyed	No. of respondents	No. surveyed	No. of respondents
Internal medicine	G.H. with less than 100 beds	4,295	211	108 (51.2)	8	5 (62.5)
	G.H. with 100 199 beds	2,187	217	109 (50.2)	9	4 (44.4)
	G.H. with 200 299 beds	873	873	434 (49.7)	58	32 (55.2)
	G.H. with 300 399 beds	448	448	232 (51.8)	40	20 (50.0)
	G.H. with 400 499 beds	190	190	92 (48.4)	23	9 (39.1)
	G.H. with 500 or more beds	209	209	101 (48.3)	26	15 (57.7)
	University hospitals	267	267	199 (74.5)	64	44 (68.8)
	Selected hospitals	123	123	88 (71.5)	51	47 (92.2)
Chest medicine	G.H. with less than 100 beds	1,028	47	31 (66.0)	3	1 (33.3)
	G.H. with 100 199 beds	693	69	26 (37.7)	2	1 (50.0)
	G.H. with 200 299 beds	339	339	157 (46.3)	25	11 (44.0)
	G.H. with 300 399 beds	184	184	111 (60.3)	26	13 (50.0)
	G.H. with 400 499 beds	90	90	53 (58.9)	19	14 (73.7)
	G.H. with 500 or more beds	112	112	67 (59.8)	30	15 (50.0)
	University hospitals	9	9	7 (77.8)	5	3 (60.0)
	Selected hospitals	73	73	58 (79.5)	33	26 (78.8)
Total		11,120	3,461	1,873 (54.1)	422	260 (61.6)

Numbers in parentheses are percentages of respondent departments. G.H. : General hospitals. The second survey addressed departments that responded to the first survey.

対象診療科は内科と呼吸器内科とした。1次調査の調査施設は全国の病院の中から、大学病院と200床以上の一般病院を全数、100～199床の一般病院の10%、99床以下の一般病院の5%とし、別途、患者数が多いと推測される病院（特別病院）も含めた。Table 1に、1次調査の対象数と抽出数を示す。全体では、対象数は11,120施設、抽出数は3,461施設（抽出率31.1%）であった。2次調査の調査施設は1次調査で患者ありと回答した施設とした。調査内容は1次調査が1996年1年間の当該疾患の受療患者数であり、2次調査が臨床症状・検査等を含む個々の患者情報である。

1次調査として、各調査施設に調査票（患者数記載用の葉書）、診断基準と依頼書を1997年1月に送付し、回答を依頼した。未回収の施設には再依頼を行った。1次調査で患者がいないと報告された施設には礼状を送付し、患者ありと報告された施設には、2次調査として、個々の患者情報を含む調査票を送付し、回答を依頼した。2次調査の未回収施設には再依頼を行った。

2次調査で報告された患者については、回収された2次調査票に基づいて、疾患ごとに、1人の専門医が診断基準に従って最終診断を付けた。なお、これら6特定疾患は、特定疾患という関係から、より重症なものに限定されている。とくに、ここでの肺胞低換気症候群は原発性肺胞低換気症候群と呼ばれているものに当たる。診断基準については文献3)を参照されたい。

2. 患者数の推計方法

患者数の推計方法は文献9)と10)を参考にし、定めたが、概要を以下に示し、詳細を付録に示す。

層別(診療科、病床規模)の患者数は次式で推計した。すなわち、(推計患者数) = {(1次調査報告患者数) × (抽出率 × 1次調査回収率)} × {(2次調査報告患者における当該疾患患者数) / (2次調査回収施設における1次調査報告患者数)}。

右辺の第1項は1次調査の対象外・未回収施設を含む患者数を推計し、第2項はその患者数から（最終診断による）当該疾患患者数を推計している。なお、この方法の前提は、1次調査の回収が無作為であること、1次調査報告患者の中で2次調査の回収が無作為であること、層間の当該疾患患者割合が一定であることである。

全体の患者数は層別の推計患者数の和で推計した。なお、200床未満の病院からは、ごく少数の患者が報告され、かつ、その報告患者のほとんどは当該疾患患者でなかったため、200床以上の病院、大学病院と特別病院に限定して、患者数を推計することとした。

結 果

1. 調査の回収状況

Table 1に、呼吸不全における特定疾患の全国疫学調査の回収状況を示す。1次調査の回収状況としては、全体では、抽出数3,461施設の中で、回収数は1,873施設

Table 2 Number of patients reported and diagnosed by survey respondents

Diseases	First survey	Second survey	
	No. of reported patients	No. of reported patients	No. of diagnosed patients
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	517	213	164 (77.0)
Primary pulmonary hypertension	192	106	98 (92.5)
Obesity-associated hypoventilation syndrome	238	97	74 (76.3)
Primary alveolar hypoventilation syndrome	111	44	15 (34.1)
Histiocytosis X	123	80	80 (100.)
Juvenile pulmonary emphysema	177	85	75 (88.2)

Numbers in parentheses are percentages of patients reported.

Table 3 Estimated numbers of patients with intractable respiratory diseases

Diseases	Estimated no. of patients	95% confidence intervals	
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	450	360	530
Primary pulmonary hypertension	230	200	260
Obesity-associated hypoventilation syndrome	180	150	210
Primary alveolar hypoventilation syndrome	40	30	50
Histiocytosis X	160	140	180
Juvenile pulmonary emphysema	190	150	230

であり、回収率は54%であった。

2次調査の対象数(1次調査で少なくとも1疾患に患者ありと報告した施設)は、全体で422施設であり、1次調査の回収数の23%であった。2次調査の回収数は260施設であり、回収率は62%であった。

Table 2に、呼吸不全における特定疾患の全国疫学調査の報告患者数を示す。1次調査の報告患者数は、6疾患で111~517人であった。2次調査の報告患者数は1次調査の半数程度であり、44~213人であった。

2次調査の報告患者の中で、当該疾患と診断された患者数は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症が164人(2次調査報告患者に占める割合77%)、原発性肺高血圧症が98人(同、93%)、肥満低換気症候群が74人(同、76%)、肺泡低換気症候群が15人(同、34%)、ヒスチオサイトーシスXが80人(同、100%)、若年性肺気腫が75人(同、88%)であった。

2. 全国推計患者数

Table 3に、呼吸不全における特定疾患の全国推計患者数を示す。なお、この患者数は全国の200床以上病院における1996年の年間受療患者数を意味するものである。全国推計患者数は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症が450人(95%信頼区間360~530人)、原発性肺高血圧症が230人(同、200~260人)、肥満低換気症候群が180人(同、150~210人)、肺泡低換気症候群が40人(同、30~50人)、ヒスチオサイトーシスXが160人(同、140~180人)、若年性肺気腫が190人(同、150~230人)であった。

考 察

全国疫学調査については、既に多くの研究と経験があり^{4,6,7)}、本調査の方法はそれに基づいたものである。対象診療科を内科と呼吸器内科に限定したが、疾患によってはそれに伴う把握漏れが問題になる可能性もあり、この点は後で考察する。1次調査、2次調査の回収率は全体でそれぞれ54%、62%であり、従来の全国疫学調査と同程度であった^{4,6,7)}。ただ、従来、患者数が少ない疾患では回収率が低い傾向があり⁸⁾、その点を考慮すると、今回の回収率は比較的高いと考えられることできる。

1次調査の報告患者数は6疾患で111~517人であり、2次調査のそれは44~213人であった。また、2次調査の報告患者の中で、当該疾患と診断された患者数は15~164人であった。全国推計患者数がきわめて少ないことを考慮すると、ある程度の当該患者数が確保できたと考えられる。なお、診断基準に関しては、今後、2次調査データの臨床検査所見などの詳細な検討と合わせて議論することが重要と考えられ、これは別に報告する予定である。

患者数推計上、1次調査の回収が無作為であることを前提としたが、これは従来の方法と同じである^{9,10)}。一般に、患者頻度が高い施設で回収率の高い傾向があり、その場合、本方法による推計患者数は過大評価となる。ただ、その過大評価の程度は1割程度あるいはそれ以下であることが示唆されており¹¹⁾、本推計患者数への影響もそれほど大きくないものと考えられる。また、それ以

外の前提として、1次調査報告患者の中で2次調査の回収が無作為であること、層間の当該患者割合が一定であることをおいたが、これは、報告患者数から当該患者数を推計するためである。かりに、1次調査の報告患者の中で、2次調査に当該患者がより多く報告されたという偏りがあると、本方法による推計患者数は過大評価となる。これらの前提の吟味は今後の課題と考える。

これらの特定疾患の患者頻度に関する文献情報をまとめた報告によれば³⁾、いずれの特定疾患ともに、本全国推計患者数と厳密には比較可能な資料はないようである。とくに、慢性血栓性肺高血圧症については、従来、わが国では定義自体が必ずしも十分に統一されていなかったために、疫学的調査は行われていないようである。若年性肺気腫については、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班が新たに研究対象とした概念であり、当然のことながら、現在、患者数に関する資料は見あたらない。

原発性肺高血圧症については、呼吸器診療を行っている142施設の過去の症例記録から、223例が鑑別診断されており¹¹⁾、これは、本推計患者数(200~260人)とよく一致している。この症例数は過去からの累積ゆえ年間受療患者数より多く、逆に、施設の限定により全国の病院の受療患者数よりは少ない。したがって、この症例数と本推計患者数は厳密に比較できるわけではないが、両者が一致したことから、本推計患者数が真の患者数の水準をある程度反映しているものと考えられる。

肥満低換気症候群は、睡眠時無呼吸症候群のうち高度の肥満と肺泡低換気を伴った重症型と位置づけられるので、その患者数も睡眠時無呼吸症候群のそれよりはかなり少ないと考えられる。ただ、本推計患者数(150~210)は睡眠時無呼吸症候群の有病率1%前後との報告¹²⁾と大きく異なっている。今後、対象診療科を精神科、耳鼻咽喉科などにも拡大して、検討する必要があるかもしれない。

前述の通り、ここでいう肺泡低換気症候群は、原発性肺泡低換気症候群に当たるものである。原発性肺泡低換気症候群については、わが国の1972~1988年の症例報告を総覧した結果によれば¹⁴⁾、この期間内の同疾患患者は13例ときわめて少ない。これは、本推計患者数(30~50人)がきわめて少ないことと符号している。ただ、肥満低換気症候群と同様に、今後、対象診療科を神経内科などに拡大して検討することも重要であろう。

ここでいうヒストサイトーシスXは、Hand-Schuller-Christian病、Letterer-Siwe病を含まず、肺好酸球性肉芽腫症に限定されている³⁾。そこで、本全国疫学調査でも対象診療科に小児科などを含めていない。肺好酸球性肉芽腫症については、全国の呼吸器診療を行っている主要な571施設の調査結果として、患者数は80

人と報告されている¹⁵⁾。同調査の回収率58%からみると、全体の患者数はその2倍程度とも考えられる。この患者数は厳密に比較できるわけではないが、本推計患者数(140~180人)とほぼ同じであり、本推計患者数が真の患者数の水準をある程度反映していることを示唆しているのかもしれない。

以上、本推計患者数は、前述のような調査方法、調査の回収状況、患者数の推計方法によって、全国の200床以上病院を1996年に受療した6特定疾患の患者数を推計したものである。当該疾患と診断されていない患者はもちろん含まれていないが、とくに、診断基準が明文化された直後の調査に基づくものであることに注意を要する。今後、診断基準の普及、診断技術の進展などに伴い、把握される患者数は増加していくかもしれず、研究をより進めることによって、本推計患者数を修正していくことが重要といえよう。

呼吸不全における特定疾患の全国疫学調査にご協力頂いた、医療施設の関係各位に深甚の謝意を表します。本研究は平成9年度厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班(栗山喬之班長)と厚生省特定疾患に関する疫学研究班(大野良之班長)の共同研究の一環として実施されたものである。

付 録

患者数の推定方法の詳細を以下に示す。

まず、層(診療科、病床規模)ごとの患者数を考える。推計患者数($\hat{\alpha}$)と患者数の95%信頼区間は次式で与えられる。

$$\hat{\alpha} = X/R \cdot P$$

$$(\hat{\alpha} - 1.96 \cdot T, \hat{\alpha} + 1.96 \cdot T)$$

ここで、記号は以下の通りである。

$$T^2 = \{P(1-P)/Y \cdot X^2 + P^2 \cdot S^2\} / R^2$$

$$S^2 = \{\sum i^2 \cdot N_i / N - (\sum i \cdot N_i / N)^2\} \cdot n \cdot (1/N - 1/n) \cdot (n-1)$$

n = 対象施設数

N = 1次調査回収施設数

N_i = 報告患者数 i の1次調査回収施設数

R = N/n

X = $\sum i \cdot N_i$

Y = 2次調査回収施設における1次調査報告患者数

Z = 2次調査報告患者における当該疾患患者数

P = Z/Y

層全体については、推計患者数($\hat{\alpha}$)と患者数の95%信頼区間は次式で与えられる。

$$\hat{\alpha}_k = \sum \alpha_k$$

$$(\hat{\alpha}_k - 1.96 \cdot T_k, \hat{\alpha}_k + 1.96 \cdot T_k)$$

ここで、記号は以下の通りである。

$$T_k^2 = \sum T_k^2$$

$\hat{\alpha}_k$ = 層 k の推計患者数

T_k = 層 k の T

文 献

- 1) 厚生省保健医療局疾病対策課監修：難病対策提要．原健出版，東京，1991.
- 2) 厚生省保健医療局疾病対策課監修：難病の診断と治療指針 1．六法出版社，東京，1997.
- 3) 厚生省保健医療局疾病対策課監修：難病の診断と治療指針 2．六法出版社，東京，1997.
- 4) 玉腰暁子，川村 孝，大野良之，他：全国疫学調査による難病受療患者数の推計 大野班 3 年間（1993～95 年度）の成績．日本医事新報 1997；3843：25～28.
- 5) 川上義和編：呼吸調節のしくみ．文光堂，東京，1997.
- 6) 玉腰暁子，大野良之，佐々木隆一郎，他：全国疫学調査による難病受療患者数の推計 柳川班 5 年間（1988～1992 年度）の成績．日本医事新報 1993；3601：49～52.
- 7) Wakai K, Ohta A, Tamakoshi A, et al: Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: finding by a nationwide epidemiological survey in Japan. J Epidemiol 1997；7：221～225.
- 8) 大野良之編：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．厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班，1994.
- 9) 橋本修二，福富和夫，永井正規，他：難病の全国疫学調査に基づく患者数の区間推定．日本公衛誌 1991；38：880～883.
- 10) 橋本修二，福富和夫，清水弘之，他：難病の全国疫学調査の方法上の諸問題に関する検討．公衆衛生研究 1993；42：219～228.
- 11) Hashimoto S, Fukutomi K, Nagai M, et al: Response bias in the nationwide epidemiological survey of an intractable disease in Japan. J Epidemiol 1991；1：27～30.
- 12) 栗山喬之：肺高血圧症の臨床．日胸疾患誌 1992；30：3～11.
- 13) 岡田 保，粥川裕平：疫学．In：日本人の睡眠障害（太田保世編）．東海大学出版会，東京，1994；147～156.
- 14) 安間文彦，岡田 保：中枢性肺泡低換気症候群（“ Ondine の呪い ”）本邦報告例の検討．呼吸 1988；7：601～607.
- 15) 岩井和郎：日本における肺好酸球性肉芽腫症．日胸 1982；41：567～573.

Abstract

Estimated Numbers of Patients with Intractable Respiratory Diseases

Shuji Hashimoto¹⁾, Koichiro Tatsumi²⁾, Okada Osamu²⁾, Nobuhiro Tanabe²⁾,
Hiroshi Kimura²⁾, Takayuki Kuriyama²⁾, Akiko Tamakoshi³⁾,
Takashi Kawamura³⁾ and Yoshiyuki Ohno³⁾

¹⁾Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health Sciences and Nursing,
the University of Tokyo, Tokyo 113 0033, Japan

²⁾Department of Chest Medicine, Chiba University School of Medicine, Chiba 260 8670, Japan

³⁾Department of Preventive Medicine, Nagoya University School of Medicine, Nagoya 466 8550, Japan

To estimate the number of patients with intractable respiratory diseases, we conducted a two-stage nationwide epidemiological survey in 1997. The first survey was performed at randomly sampled hospitals to identify the number of patients treated. The second survey sought detailed clinico-epidemiological data on the patients reported in the first survey. The response rates were 54% for the first survey and 62% for the second. Based on the survey findings, we derived the following nationwide estimates: 450 patients (95% confidence interval: 360～530) with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; 230 (200～260) with primary pulmonary hypertension; 180 (150～210) with obesity-associated hypoventilation syndrome; 40 (30～50) with primary alveolar hypoventilation syndrome; 160 (140～180) with histiocytosis X; and 190 (150～230) with juvenile pulmonary emphysema.