

著者らは既にIBD患者の実態を一部解析し、保健医療福祉に対して、原因究明と根本的な治療法、特定疾患医療費の受給存続等を求めており、更なる専門性の確立と援助提供システムの整備が必要であることを報告した<sup>9)10)</sup>。

今回はIBD患者の副作用経験の有無と保健医療福祉に対する希望を解析した。UC、CDともに副作用経験の有無に関わらず副作用の正しい情報とその対処法、病気・治療法について知りたいと希望しており、原因究明とともに新薬の開発、専門医・専門病院の充実を強く希望している実態が明らかになった。

副作用症状の発現をできるだけ少なくするために、また重篤化を避けるために適正な使用、過量投与の防止、副作用の少ない治療薬の開発が必要と思われる。今回のアンケート調査の自由記述部分には、副作用の少ない薬、完治する薬が欲しいという記述も多く見受けられた。根本的な治療薬の開発のためにもIBDの原因究明が早急になされることが望まれる。

保健・福祉関係の事項に対してはS群とN群の間において身障者手帳の交付、就業の保障等希望回答割合が異なる事項があったが、これらに関してはIBD患者の症状の重さ、あるいは生活状況との関連をさらに解明することが必要と考えられる。

## 5. 結論

今回対象となったIBD患者は全体で57.7%の人が医薬品の副作用を経験したと回答したが、疾患別ではUC71.2%、CD50.9%と有意な差がみられた。これは第一選択治療法がUCは5-ASA製剤とステロイド剤、CDでは栄養療法であることの違いによると考えられた。両疾患とも副作用経験に関わらず、治療法、副作用とその対処法について正しい情報を得たいという希望が多かった。新薬の開発、新しい治療法に対する希望も多かった。また不安・ふさぎ込み等に対する精神的ケアも必要なことが示されており、これらIBD患者の実態に対応した幅広い支援態勢が必要と思われる。

## 6. 謝辞

本研究は厚生労働省厚生科学特定疾患対策研究事業「特定疾患の疫学に関する研究班(班長 稲葉 裕)」の平成14年度の班研究として行った。

調査に多大なご協力をいただいた北海道IBD友の会、社会保険中央総合病院、名古屋大学医学部付属病院、三重大学医学部付属病院の関係者の皆様、アンケートに回答して下さいました皆様に厚く御礼申し上げます。

## 7. 文献

- 1) 北洞哲治：「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班 平成13年度報告書，14-17，2002
- 2) 棟方昭博他：ステロイドホルモン副作用の定量的評価（中間報告），厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究報告書平成6年度研究報告書，67-70，1995
- 3) 八尾恒良、櫻井俊弘、高添正和ほか：厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究報告書平成6年度研究報告書，57-60，1995
- 4) 片平冽彦、渋谷優子、小松喜子他：難病患者の実態と保健医療福祉ニーズ—炎症性腸疾患（IBD）の場合—（第1報），社会医学研究，19；57-63，2001
- 5) 前川厚子、高添正和、小松喜子、他：クローン病患者の保健医療福祉ニーズに関する研究，厚生科学特定疾患対策研究事業特定疾患の疫学に関する研究班平成12年度研究業績集，63-70，2001
- 6) 小松喜子、前川厚子、渋谷優子他：難病患者の実態と保健医療福祉ニーズ—炎症性腸疾患（IBD）の場合—（第4報），厚生科学特定疾患対策研究事業特定疾患の疫学に関する研究班平成13年度研究業績集，109-117，2002

連絡先

小松 喜子

〒133-0051

東京都江戸川区北小岩 6-50-2

TEL: 03-3657-1998

FAX: 03-3657-1998

E-mail: y.koma@edogawa.home.ne.jp

# 肝疾患の疫学

坂内 文男・森 満



- ▶ A型肝炎ウイルス抗体保有率は低下してきている。
- ▶ B型肝炎ウイルスキャリアは、B型肝炎母児感染防止事業の成果により近年減少している。
- ▶ 肝硬変の死亡率は男女とも漸減傾向にある。
- ▶ C型慢性肝炎から発症する肝細胞癌は、今後も増え続けると予測されており、肝悪性腫瘍による死亡率は漸増傾向にある。

本稿では今までの報告を基に、主にウイルス肝炎、劇症肝炎、自己免疫性肝疾患の疫学について述べる。また、わが国では1995年から、「第10回修正国際疾病、傷害および死因統計分類(ICD-10)」を死因基本分類表に用いている。よって、肝疾患による死亡率に関しては、1995年から2001年までの推移を概観することにする。

## ウイルス肝炎

国立病院急性肝炎共同研究班の統計によると、1976年から2000年までの散发性急性肝炎の型別頻度は、総数3,585例中A型肝炎40.5%、B型肝炎26.1%、C型肝炎8.6%、非A非B非C型肝炎24.8%と報告されている。また、同研究班の調査では、輸血後急性肝炎の頻度は1976年から1999年までの総数348例のうちB型11.0%、C型67.5%、非B非C型21.6%との結果を得ている。

A型肝炎ウイルス(HAV)抗体保有率は、日本では上下水道の整備など、環境の改善が進んだため減少傾向にあり、厚生省(現厚生労働省)非A非B型肝炎調査研究班の報告では1994年において、50歳以上はHAV抗体保有率が50%以上であったが、39歳以下では5%以下であった。

B型肝炎ウイルス(HBV)キャリアは近年減少しており、現在は1%以下となり、キャリア数は

100万人以下と推定されている。これは1986年以後に行われている、B型肝炎母児感染防止事業の成果によるところが大きい。

日本赤十字社の報告では、1995年から1996年の調査期間のデータを解析し、献血可能年齢層のC型肝炎ウイルス(HCV)抗体陽性者は111万人(1.30%)いると推定している。また、C型急性肝炎の約70%は慢性肝炎に移行し、10~30年の経過で肝硬変となり、肝硬変からは年率7%の割合で肝癌が発生するといわれている。

## 肝硬変

HCV抗体が測定可能となっからの肝硬変の成因調査では、1991年から1998年までの集計で、HCV 65.0%、HBV 12.0%、アルコール性 13.0%、HBV+HCV 1.2%と報告されている。現在では、食道静脈瘤および肝性脳症に対する治療法が進歩し、慢性肝炎から肝硬変に進展しても肝癌が併発しなければ長期生存が期待できるようになった。1995年からの死亡率をみると、肝硬変を原因とするものは男女とも漸減傾向にある(表1)。

## 肝悪性腫瘍

原発性の肝悪性腫瘍は、肝細胞癌(hepatocellular carcinoma: HCC)と胆管細胞癌が主なもの

さかうち ふみお、もり みつる：札幌医科大学公衆衛生学講座 ☎060-8556 札幌市中央区南1条西17

表1 死亡率(人口10万対)  
(『国民衛生の動向』, 厚生統計協会, 2003)

年	肝硬変 (アルコール性を除く)			肝および肝内胆管の 悪性新生物		
	総数	男	女	総数	男	女
1995年	9.1	12.3	6.0	25.5	37.4	14.1
1996年	8.9	11.9	6.0	25.8	37.5	14.6
1997年	8.7	11.7	5.8	25.9	37.5	14.8
1998年	8.2	11.2	5.4	26.7	38.4	15.5
1999年	8.2	11.1	5.5	27.0	38.3	16.1
2000年	7.8	10.4	5.4	27.1	38.4	16.2
2001年	7.6	10.0	5.2	27.3	38.3	16.7

のであるが、HCCが全体の95%を占める。HCCの原因としては94%がウイルス感染によるものであり、HBVによるものが11%、HCVによるものが83%との報告がある。したがって、HCVの持続感染により発症するHCCは約7~8割と推測される。今後HCCは2010年から2015年頃までは増え続けると予測されており、最近の肝悪性腫瘍による死亡率は肝硬変と対照的に漸増傾向にある(表1)。

### 劇症肝炎

難治性の肝疾患に関する研究班の調査によると、2000年に発症した劇症肝炎とLOHF(late onset hepatic failure, 遅発性肝不全)は、悪性腫瘍など基礎疾患を有するものが高率にみられている。成因は非A非B型が最多(46.3%)であり、その25%に自己免疫性肝炎が疑われている。次いでB型が多く(38.8%)、急性感染例とキャリアの比率は1.4:1であった。また薬剤性のものは9.1%であった。

### 自己免疫性肝疾患

自己免疫性肝炎(autoimmune hepatitis: AIH)の推計受療患者数は、1996年に行われた特定疾患に関する疫学研究班の全国調査によると、6,800人(95%信頼区間6,000~7,500)であり、慢性肝炎患者の約2%程度を占めた。男性対女性の比率は1:7.7であった。年齢分布では、男女とも40~60歳代の割合が大きかった。AIHの年齢

分布については、欧米では10~20歳代と閉経期付近にピークをもつ二峰性であるが、わが国では50歳代にピークをもつ一峰性であるのが特徴とされている。適切な診断と治療がなされた場合、10年生存率は90%と良好である。また、AIHは劇症肝炎の成因となることがあり、予後不良の症例もみられ注意が必要である。

原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis: PBC)も1996年にAIHと同時に全国調査が行われた。1995年のPBCの推計受療患者数は12,000人(95%信頼区間7,200~16,000)であり、男性対女性の比率は1:7.79であった。また、男女とも50~60歳代の患者数の割合が大きかった。難治性の肝疾患に関する研究班の調査によると、a-PBC(無症候性)、s1-PBC(皮膚掻痒感のみを伴う)、s2-PBC(黄疸を伴う)の10年生存率はおのおの、90%、70%、35%程度と報告され、生存率は上昇傾向にある。

原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis: PSC)は、従来わが国では欧米に比べ、比較的稀であるとされてきた。しかし、最近PSCに対する関心が高まり、日常診療においても注目されるようになってきている。わが国では滝川らにより、1995年に全国アンケート調査が行われ、1975年から1995年までの期間にPSCと診断された192例が集計された。この調査によれば、男女別の頻度は、男性が61%と女性より多く、平均年齢は47歳で、年齢分布は20歳代と50~60歳代にピークをもつ二峰性の分布がみられている。欧米での男女別頻度は、男性が60~70%程度であり、平均年齢はほぼ30~40歳代の範囲である。したがって、男女別の発症頻度は、わが国でも男性に多いが、平均年齢は欧米よりも高い傾向がみられる。

### 薬剤性肝障害

1999年に日本肝臓学会評議員の所属する施設を対象にアンケート調査が行われた結果、起因薬剤を1剤に決定しえた例では、抗生物質22.0%、解熱鎮痛剤11.9%、消化器用剤と化学

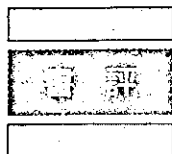
療法剤が7%台、循環器用剤が6%台の順と報告されている。

### 特発性門脈圧亢進症

1998年の全国病院受療患者の推定数は920例、男性対女性の比率は0.32:1で、40歳以上の女性に多いと報告されている。

### 参考文献

- 1) 日本臨牀社(編):本邦臨床統計集(3):日本臨牀60(増刊1):201-256, 2002
- 2) 藤原研司:劇症肝炎, 遅発性肝不全(LOHF: late onset hepatic failure)の全国集計(2000年):難治性の肝疾患に関する研究班 平成13年度研究報告書, pp 87-96, 2002
- 3) 坂内文男, 森 満:自己免疫性肝疾患の疫学. Modern Physician 23: 456-459, 2003



湯浅 肇, 井出 満 著

### 消化管エコーの診かた・考えかた 第2版

畠 二郎(川崎医科大学検査診断学・講師)

本書の筆頭著者である湯浅肇先生は、超音波診断装置の性能が現在と比較してはるかに劣っていた時代において、超音波検査上の妨害臓器としてしか認識されていなかった消化管という臓器に早くから着目され、数多くの業績を世に残された本領域におけるパイオニアの一人である。特に虫垂炎、憩室炎、感染性腸炎などの疾患において、他の追従を許さない知見を報告されており、これまで私自身も湯浅先生の書かれた著書やご講演から多くのことを学ばせていただいた。最近では、消化管の超音波診断もいくばくかの市民権を得て日常臨床への応用や研究対象としての評価がなされるようになってきているが、現実には機器の改良によりその気運に拍車がかげられた感が強く、その診断の基本はすでに湯浅先生によって体系付けられていたと言っても過言ではない。

また、共著者の井出満先生は診療放射線技師という立場から超音波の特性を生かした描出のテクニックを究められ、また病態生理に関する豊富な知識からの的確な画像解釈をされるこの道の達人である。いずれの先生にも共通することは、臨床に対する熱い情熱と超音波診断に対するあくなき探究心であろうか。

この両先生の書かれた本書は消化管の超音波診断

に関してその基本的な描出法や画像の読み方まで、痒いところに手が届くという表現がまさに当てはまるほど大変わかりやすく、一方で高度な内容まで網羅された一冊である。その内容からも日々の診断にかける熱意がひしひしと感じられ、実際に白らが先頭に立って検査されておられるからこそ書ける貴重な記述にあふれている。

明瞭な超音波画像とさらに理解を助けるシェーマが付記されており、最初のページから読んでもよいし、症例に遭遇する度ごとに紐解くのもよからう。また、画像をアトラスのように眺めたり、あるいは文章を丹念に読み込むのも大変有意義である。初版の段階ですでに完成度の高い著書であったが、今回はさらにドプラなどの新しい写真と知見を盛り込まれ、さらに豊かな内容となっている。

名著は読む度に深みが増すと言われる通り、本書もビギナーからベテランまで、幅広く役立つ本であると確信している。この本により消化管の超音波診断がさらに普及し、多くの患者さんにおける非侵襲的で効率の良い診断に貢献することを期待している。

(B5判 284頁 定価5,880円(本体5,600円+税5%))  
2004年 医学書院 刊

原 著

## 臨床調査個人票を用いた強皮症と悪性腫瘍合併の検討

坂内文男\*1, 森 満\*1, 石川 治\*2, 遠藤秀治\*3

## The association of systemic sclerosis with malignant neoplasms

Fumio SAKAUCHI\*1, Mitsuru MORI\*1, Osamu ISHIKAWA\*2 and Hideharu ENDO\*3

\*1Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine

\*2Department of Dermatology, Gunma University Graduate School of Medicine

\*3Department of Dermatology, Chiba Aoba Municipal Hospital

(Received July 19, 2004)

## summary

The rate of concomitance of systemic sclerosis and malignant neoplasm is not still ascertained. Therefore we reviewed 8,327 patients who were diagnosed with systemic sclerosis and received public financial aid from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan in 1999. The concomitance rate was 3.1% of all patients, however, it was more frequent among men than among women (5.4% for men and 2.8% for women, respectively,  $P < 0.01$ ), and the mean age of patients with complicated malignant neoplasms was significantly higher than that of patients without malignancy ( $P < 0.01$ ). For comparison with the Japanese general population, O/E ratios (ratio of observed-to-expected malignant neoplasms) were calculated, and it was found that both men and women had significantly higher O/E ratios (O/E ratio 2.31, 95% confidence interval [CI] 1.68-2.94,  $P < 0.001$  for men and O/E ratio 1.64, 95% CI 1.41-1.86,  $P < 0.001$  for women). In addition we also assessed laboratory findings including autoantibodies and respiratory function tests for patients with malignant neoplasms by logistic regression analysis adjusted for sex and age. Decreased DLco (pulmonary CO diffusing capacity) appeared to be a risk factor for the concomitant malignant neoplasms among patients with systemic sclerosis (odds ratio 2.00 for DLco  $\leq 70\%$ , CI 1.06-3.74,  $P = 0.032$ ). These results may help to elucidate the etiology of systemic sclerosis.

**Key words**—Systemic sclerosis; Malignant neoplasm; Public financial aid

## 抄 録

強皮症と悪性腫瘍の関連については議論されているが、合併頻度や合併する悪性腫瘍の種類については明確な結論は得られていない。今回我々は、8,327例の臨床調査個人票を解析し、強皮症における悪性腫瘍の合併頻度と、合併例の臨床検査成績の特色を検討した。その結果、症例全体では3.1%に悪性腫瘍の合併がみられた。男女別の比較では、男性に悪性腫瘍が合併する割合が有意に高かった ( $P < 0.01$ )。悪性腫瘍合併例の平均年齢は、全体では64.3歳であり、非合併例の58.3歳よりも高かった ( $P < 0.01$ )。また、一般人口集団での悪性腫瘍例の割合を基準にして、解析対象となった強皮症患者において期待される悪性腫瘍症例数を算出し、実際の悪性腫瘍総数との比(O/E比)を求めた。その結果、一般人口集団と比較した場合、強皮症では男性で2.31倍、女性で1.64倍悪性腫瘍の合併頻度が高いことが示された。臨床検査所見で悪性腫瘍合併と有意な関連がみられた項目は、「抗核抗体陰性」( $P < 0.01$ )、「%DLcoが70%以下」( $P = 0.03$ )の二項目であった。これらを性、年齢を調整して、ロジスティック回帰分析で検討した。その結果、「抗核抗体陰性」は有意な関連がみられなくなり、「%DLcoが70%以下」のみが有意な関連要因として残った ( $P = 0.032$ )。すなわち、合併する症例の特色として拡散能の低下が示され、悪性腫瘍合併と何らかの関連を持つことが示唆された。

## I. はじめに

我々は、特定疾患治療研究事業により全国から集

められた臨床調査個人票を用いて、強皮症の基本集計を行い、症例の疫学像を既に報告した<sup>1)</sup>。その後強皮症の病因探求を目的に、臨床調査個人票の集計解析を継続している。さて、以前より強皮症と悪性腫瘍の関連について議論されているが<sup>2-7)</sup>、合併の頻度と合併する悪性腫瘍の種類については、まだ

\*1札幌医科大学医学部 公衆衛生学

\*2群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学

\*3千葉市立青葉病院皮膚科

明確な結論は得られていない。我が国でも、今までに強皮症と悪性腫瘍の関連を検討した結果が報告されており<sup>8-15)</sup>、強皮症に悪性腫瘍が合併する頻度は高いのではないかと推測されている。そこで、今回、臨床調査個人票を解析し、強皮症における悪性腫瘍の合併頻度と、合併例の臨床検査成績の特色を統計学的に検討することを試みた。

## II. 対象と方法

特定疾患治療研究事業において、平成11年度に医療費の公費負担を受けた強皮症患者10,956例の臨床調査個人票を電子ファイル化したデータを用いた。この症例のうち、悪性腫瘍の有無について、記載なしと不明を除いた8,327例を解析対象とした。まず、悪性腫瘍合併例について性別、年齢などの基本的属性の集計を行い、次いで5歳年齢階級別の悪性腫瘍合併頻度を調べた。そして、一般人口集団と強皮症患者群における悪性腫瘍例の頻度を比較した。すなわち、一般人口集団での悪性腫瘍例の割合を基準にして、今回解析対象となった強皮症患者において期待される悪性腫瘍症例数を算出し、実際の悪性腫瘍総数との比を求めた(計算式の分子は実際の観測値 observation であり、分母は期待値 expectation に相当する。以下本稿では O/E 比と略): O/E 比 = 強皮症患者の悪性腫瘍合併総数 / (強皮症の5歳年齢階級別症例数 × 基準値 ÷ 10<sup>5</sup>)。ここで基準値は、該当年齢階級の一般人口10万人当たりの悪性腫瘍患者数であり、平成11年患者調査<sup>16)</sup>に記載されている悪性新生物の5歳年齢階級別患者数を、同年齢階級別人口<sup>17)</sup>で除した数値に10<sup>5</sup>を乗じて求めた。一方、症例全体を悪性腫瘍合併例と非合併例に分けて主な臨床検査所見(抗核抗体、抗トポイソメラーゼI抗体(抗Topo-I抗体)、抗セントロメア抗体、抗RNP抗体、肺線維症、食道機能異常、%VC、%DLco)との関連を統計学的に検討した。ここで、%VC、%DLcoは中央値付近を基準に二つのカテゴリーに分け(%VCは中央値が85%のため80%、%DLcoは中央値が74%のため70%を基準にした)、各々悪性腫瘍との関連を調べた。さらに、関連がみられた項目については、いずれかの検査成績が未記載である症例を除いて、性、年齢を調整し、ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比(odds ratio, OR)と95%信頼区間(95% confidence interval, 95% CI)を求めた。なお、百分率の差の検定には $\chi^2$ 検定、平均値の差の検定にはt検

定を用いた。

## 倫理面への配慮

データファイルの管理は厳重に行い、解析には氏名等の個人情報に関するデータは使用しなかった。

## III. 結果

### 1. 男女別比較

症例全体では、3.1%(255/8,327)の症例に悪性腫瘍の合併がみられた。男女別では、男性例の5.4%、女性例の2.8%に悪性腫瘍の合併がみられ、男性に悪性腫瘍が合併する割合が有意に高かった( $P < 0.01$ ) (表1)。

### 2. 年齢分布

悪性腫瘍を合併した症例の平均年齢は、全体では64.3歳であり、非合併例の平均年齢58.3歳よりも高かった( $P < 0.01$ )。男女別にみると、悪性腫瘍を合併した男性例の平均年齢は67.9歳、女性例では63.4歳であり、男女とも悪性腫瘍合併例の平均年齢が非合併例よりも高かった(各 $P < 0.01$ ) (表1)。

### 3. 5歳年齢階級別分布

悪性腫瘍合併例の5歳年齢階級別分布をみると、男性は70歳から74歳までの年齢階級が44.2%で最も多く、女性では65歳から69歳までの年齢階級が22.2%で最も多かった(表2)。ここで「対象と方法」で述べた方法にしたがってO/E比を計算す

表1 悪性腫瘍合併例の頻度と平均年齢

対象症例	悪性腫瘍合併例	悪性腫瘍非合併例	P値
全体 (n=8,327)	3.1%	96.9%	
男性 (n=955)	5.4%	94.6%	
女性 (n=7,372)	2.8%	97.2%	
男性の割合	20.4%	11.2%	$p < 0.01^{a)}$
年齢(歳)			
全体 (平均±標準偏差) (n=255)	64.3±10.1 (n=255)	58.3±11.7 (n=8,064)	$p < 0.001^{b)}$
男性 (平均±標準偏差) (n=52)	67.9±7.0 (n=52)	58.2±13.1 (n=903)	$P < 0.001^{b)}$
女性 (平均±標準偏差) (n=203)	63.4±10.5 (n=203)	58.3±11.5 (n=7,156)	$p < 0.001^{c)}$

<sup>a)</sup>  $\chi^2$  検定  
<sup>b)</sup> t 検定 (Welch)  
<sup>c)</sup> t 検定 (Student)

表2 年齢階級別悪性腫瘍合併頻度とO/E比

5歳年齢階級	男 性				女 性			
	強皮症例	悪性腫瘍あり(%)	基準値 <sup>a)</sup>	期待値	強皮症例	悪性腫瘍あり(%)	基準値 <sup>a)</sup>	期待値
0-4	1		33.1	0.00	0		34.7	0.00
5-9	1		64.9	0.00	3		34.0	0.00
10-14	2		29.8	0.00	7		31.3	0.00
15-19	5		26.1	0.00	19		27.4	0.01
20-24	7		23.2	0.00	44	1( 0.5)	72.9	0.03
25-29	19		40.3	0.01	89	1( 0.5)	124.4	0.11
30-34	19		67.6	0.01	110	1( 0.5)	230.4	0.25
35-39	20		146.5	0.03	172	1( 0.5)	398.2	0.68
40-44	46		229.3	0.11	312	5( 2.5)	645.0	2.01
45-49	80	1( 1.9)	447.7	0.36	616	9( 4.4)	1079.1	6.65
50-54	108	3( 5.8)	691.0	0.75	1,057	18( 8.9)	1223.3	12.93
55-59	148	2( 3.8)	1375.2	2.04	1,273	33( 16.3)	1530.2	19.48
60-64	137	6( 11.5)	2320.3	3.18	1,335	32( 15.8)	1831.3	24.45
65-69	158	12( 23.1)	3544.5	5.60	1,164	45( 22.2)	2347.5	27.32
70-74	136	23( 44.2)	5018.2	6.82	696	24( 11.8)	2631.3	18.31
75-79	47	3( 5.8)	5289.6	2.49	345	25( 12.3)	2732.9	9.43
80-84	17	2( 3.8)	5572.1	0.95	95	6( 3.0)	2118.4	2.01
85-	4		4284.8	0.17	22	2( 1.0)	1709.0	0.38
合 計	955	52(100%)		22.51 <sup>b)</sup>	7,359	203(100%)		124.06 <sup>b)</sup>
	O/E比 <sup>c)</sup>	(95%CI <sup>d)</sup>	2.31 (1.68-2.94)	( $p < 0.001$ )	O/E比 <sup>c)</sup>	(95%CI <sup>d)</sup>	1.64 (1.41-1.86)	( $p < 0.001$ )

<sup>a)</sup> 基準値(人口10万人当たりの悪性腫瘍患者数)は悪性腫瘍患者数(文献16)を当該年齢階級人口(文献17)で除した数値に $10^5$ を乗じて求めた。

<sup>b)</sup>  $\Sigma$ (強皮症の5歳年齢階級別症例数 $\times$ 基準値 $\div 10^5$ )

<sup>c)</sup> 強皮症の悪性腫瘍合併総数 $\div \Sigma$ (強皮症の5歳年齢階級別症例数 $\times$ 基準値 $\div 10^5$ )

<sup>d)</sup> confidence interval

表3 臨床検査成績との関連

	検査所見：陽性	検査所見：陰性	P値 <sup>a)</sup>
抗核抗体	2.8%(212/7,521)	5.3%(32/602)	<0.01
抗Topo-I抗体	2.6%(41/1,552)	2.5%(106/4,167)	0.91
抗セントロメア抗体	2.6%(59/2,283)	2.9%(112/3,911)	0.57
抗RNP抗体	2.2%(28/1,274)	3.0%(157/5,273)	0.16
肺線維症	2.9%(86/2,948)	2.9%(110/3,776)	0.95
食道機能異常	2.9%(77/2,637)	2.9%(126/4,392)	0.96
検 査 値			
%VC	$\leq 80\%$	80%<	P値 <sup>a)</sup>
	2.8%(32/1,194)	2.1%(38/1,773)	0.34
%DLco	$\leq 70\%$	70%<	
	3.3%(27/821)	1.6%(17/1,051)	0.03

註)「検査所見：陽性」の括弧内の数値は、分母が検査成績陽性の症例数、分子はそのうちで悪性腫瘍を合併した症例数を示す。

また、「検査所見：陰性」の括弧内の数値は、分母が検査成績陰性の症例数、分子はそのうちで悪性腫瘍を合併した症例数を示す。

<sup>a)</sup>  $\chi^2$ 検定

ると、男性では2.31、女性では1.64となり、男女とも一般人口集団と比較した場合、強皮症では悪性腫瘍の合併頻度が有意に高いことが示された(男女とも $P < 0.001$ )。

#### 4. 臨床検査成績との関連

臨床検査成績で悪性腫瘍合併と有意な関連がみられた項目は、「抗核抗体陰性」( $P < 0.01$ )、「%DLcoが70%以下」( $P = 0.03$ )の二項目であった。抗

Topo-I 抗体, 抗セントロメア抗体, 抗 RNP 抗体, 肺線維症, 食道機能異常, %VC は悪性腫瘍合併と有意な関連はみられなかった (表 3).

さらに, 悪性腫瘍合併と有意な関連がみられた抗核抗体と %DLco の両項目が記載されていた症例は解析対象全体の 22% (1,845 例) であったが, 性, 年齢を調整して, それらと強皮症の関連をロジスティック回帰分析により検討した. その結果, 「抗核抗体陰性」には有意な関連がみられなくなり (OR 1.64, 95% CI 0.61-4.39,  $P=0.32$ ), 「%DLco が 70% 以下」のみが有意な関連要因として残った (OR 2.00, 95% CI 1.06-3.74,  $P=0.032$ ).

#### IV. 考 察

今回の検討では, 悪性腫瘍合併例は全症例の 3.1% にみられた. Duncan らは自験例 2,141 例の約 4% に悪性腫瘍の合併がみられたと報告している<sup>2)</sup>. また, Roumm と Medsger も強皮症と悪性腫瘍の合併を調べ, 5% の患者に悪性腫瘍がみられたと報告している<sup>3)</sup>. 我が国の, 強皮症における悪性腫瘍合併頻度についての報告<sup>8-10,14)</sup>では, およそ 4~7% 台から, 高いもので 14% 台である. 合併率の検索には施設による症例数および症例選択の違いや, 剖検例を含めるか否かで結果は異なる可能性があると思われる. 今回得られた合併率は, 過去の国内外の報告よりやや低めの数値であったが, より詳細な観察を継続すると, 悪性腫瘍合併率は今回の結果より上昇する可能性があると思われる.

基本的属性別に悪性腫瘍合併例の特色をみると, 男女別の比較では, 男性に悪性腫瘍が合併する割合が有意に高かった. 性別と悪性腫瘍の関連については, 男性患者に悪性腫瘍が多いとの報告<sup>12-14)</sup>がみられ, 今回の結果と一致した. 5 歳年齢階級別では 65 歳から 69 歳までの年齢階級が最多であり, 男性は女性よりやや高い年齢階級で悪性腫瘍を合併する割合が高かった. このことは, 高齢男性に発症した強皮症に悪性腫瘍合併が高い<sup>13)</sup>との報告に矛盾しない結果となった. O/E 比の計算では, 男女とも有意に高値であった. すなわち, 一般人口集団と比較した場合, 強皮症において男性は 2.31 倍, 女性は 1.64 倍の頻度で悪性腫瘍が合併するとの結果を得た. 海外では, Roumm と Medsger は強皮症では, 性, 年齢を調整した後でも癌発生が 1.81 倍高いと報告しており<sup>3)</sup>, 海外の他の調査でも, 一般人口集団より 1.5~2.4 倍高いとの結果を得ている<sup>4-7)</sup>. 最

近の国内の検討では, 強皮症における悪性腫瘍合併は 5.1 倍との報告があり<sup>15)</sup>, わが国でも強皮症に悪性腫瘍が合併しやすいことが示唆されてきている. 今回我々は, 強皮症を要因とみた場合の断面での悪性腫瘍合併頻度を一般人口集団と比べてみた. しかし, 他の報告と比較するためには, 今後臨床調査個人票を改良し, 罹患数を基にした標準化罹患比 (standardized incidence ratio, SIR) を求める作業がさらに必要と思われる.

血液検査では抗 Topo-I 抗体, 抗セントロメア抗体は悪性腫瘍合併と関連はみられなかった. いままでのところ, 悪性腫瘍合併と自己抗体の出現に関しては報告により違いがあり<sup>7,15)</sup>, 明確な結論が得られていない. 検査項目と悪性腫瘍合併例の検討では,  $\chi^2$  検定で「抗核抗体陰性」と「%DLco が 70% 以下」に有意な関連がみられた. さらに, ロジスティック回帰分析でこれらを性, 年齢で調整し検討すると, 「%DLco が 70% 以下」のみが有意な関連要因として残った. だが, %DLco 値の記載があり,  $\chi^2$  検定とロジスティック回帰分析に用いることができた症例数は全解析対象例の約 22% にとどまった. それ故, 今回の結果の再現性を, 今後とも検討する必要があると思われる. 以前より, 強皮症に合併する悪性腫瘍には肺癌が多いとの報告があり<sup>4-7)</sup>, 肺線維症との関係が検討されている. そこで, 肺線維症, 拡散能の低下, 肺癌の合併を関連づけて考察することは興味があるが, 臨床調査個人票からは, 悪性腫瘍名を同定できず, これら三者の関連を十分に検討することはできなかつた. また今回は, 悪性腫瘍合併と肺線維症には関連がみられなかったが, 膠原病の肺線維症の診断には, 胸部エックス線写真のみでなく, high resolution computed tomography (HRCT) を用いるとその診断能が上がることを期待されており<sup>21)</sup>, 悪性腫瘍とりわけ肺癌との関連の検討にはより診断能の高い検査手法が必要であろう.

現在, 強皮症に悪性腫瘍が合併するメカニズムとしていくつかの理由が考えられている. Wenzel はレビューのなかで, 強皮症と悪性腫瘍の合併を三つのグループに分けて論じている<sup>22)</sup>. すなわち強皮症と悪性腫瘍が独立して発症する場合, 悪性腫瘍が強皮症に続発する場合, そして強皮症が悪性腫瘍に続発する場合である. 今回, 多数例を用いたことにより, 強皮症と悪性腫瘍の関連を統計学的に検討でき, 強皮症は悪性腫瘍を合併しやすいことが示され



た。このように多くの症例で強皮症と悪性腫瘍の関連を検討した報告は、我が国には今までほとんどない。また、ロジスティック回帰分析で性、年齢を調整した結果、悪性腫瘍合併例の特色として拡散能の低下が何らかの関連を持つことが示唆された。しかし、臨床調査個人票からは、強皮症と悪性腫瘍発症の時間的関係がわからず、いずれが先行するか検討することはできなかった。今後は、より詳しい情報を得たうえで、両者の関連性を論じることが望しいと思われる。

謝辞：この研究は、厚生労働省特定疾患対策研究事業特定疾患の疫学に関する研究班（順天堂大学医学部衛生学教授稲葉裕班長）と強皮症調査研究班（千葉大学医学部皮膚科教授新海法班長）の補助を受けた。

#### 文 献

- 1) 坂内文男, ほか：特定疾患対策研究事業における強皮症の臨床調査個人票の疫学集計. 日臨免誌 **26** : 66-73, 2003.
- 2) Duncan SC, Winkelmann RK : Cancer and scleroderma. *Arch. Dermatol.* **115** : 950-955, 1979.
- 3) Roumm AD, Medsger TA : Cancer and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* **28** : 1336-1340, 1985.
- 4) Abu-Shakra et al. : Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* **36** : 460-464, 1993.
- 5) Rosental AK et al. : Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer* **76** : 910-914, 1995.
- 6) Leandro MJ, Isenberg DA : Rheumatic diseases and malignancy-is there an association?. *Scand. J. Rheumatol.* **30** : 185-188, 2001.
- 7) Hill CL, et al. : Risk of cancer in patients with scleroderma : a population based cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* **62** : 728-731, 2003.
- 8) Okayasu I, et al. : Cancer in collagen disease, A statistical analysis by reviewing the annual of pathological autopsy cases (Nippon Boken Shuho) in Japan. *Cancer* **54** : 1841-1844, 1984.
- 9) 松葉 剛, 稲葉 裕, 藍沢茂雄 : 病理解剖例における類天疱瘡, 強皮症, 皮膚筋炎, 多発性筋炎の癌合併率. 癌の臨床 **38** : 353-357, 1992.
- 10) 布施善和, ほか : 強皮症と悪性腫瘍—自験 67 強皮症例における悪性腫瘍増加傾向. リウマチ **31** : 25-31, 1995.
- 11) Nishioka K, et al. : Epidemiological analysis of prognosis of 496 Japanese patients with progressive systemic sclerosis. *J. Dermatol.* **23** : 677-682, 1996.
- 12) 田村多繪子 : 膠原病と悪性腫瘍. 宮地・竹原編, 膠原病—診断と治療の最新ポイント, 第1版, 診断と治療社, 東京, pp192-193, 1997.
- 13) 菊地かな子 : 強皮症および関連病態と悪性腫瘍. 臨皮 **52**(増) : 39-42, 1998.
- 14) 早川広樹, ほか : 汎発性強皮症と悪性腫瘍. 皮膚科臨床 **41** : 1731-1733, 1999.
- 15) Higuchi M, et al. : Anticentromere antibody as a risk factor for cancer in patients with systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol.* **19** : 123-126, 2000.
- 16) 平成 11 年患者調査 (全国編). 厚生労働省大臣官房統計情報部編, 上巻, 厚生統計協会, pp642-647, 2001.
- 17) 厚生統計協会 : 人口, 性・年齢階級・年次別. 国民衛生の動向, pp377-378, 2003.
- 18) 弘中 貢, 深山正久 : 肺の線維化と発癌—通常型間質性肺炎剖検例の臨床病理学的検討. 現代医療 **31** : 491-495, 1999.
- 19) 稲瀬直彦, 古澤靖之 : 特発性肺線維症における急性増悪と肺がん合併の病態的意義と対応. 最新医学 **56** : 2552-2555, 2001.
- 20) Derk CT, et al. : Autoantibodies in patients with systemic sclerosis and cancer : a case-control study. *J. Rheumatol.* **30** : 1994-1996, 2003.
- 21) 北村 諭 : 膠原病. 肺病変. 日内会誌 **86** : 1358-1363, 1997.
- 22) Wenzel J : Scleroderma and malignancy. *Eur. J. Dermatol.* **12** : 296-300, 2002.

# ステロイド性大腿骨頭壊死症の発症頻度と予測因子

大阪府立総合医療センター 田中 隆\* 廣田良夫\*

## はじめに

本論に入る前に、疫学という学問について述べる。その理由は、本タイトルが疫学の定義そのものであるからである。ここでは以下に述べる疫学の定義を紹介する<sup>1)</sup>。

“疫学とは人間集団での健康事象(おもに疾病)の頻度・分布やその時間的動向, 対策による変貌と, それら特性の規定要因を研究する学問である。”すなわち, 定義の前半が発症頻度に相当し, 後半が予測因子に相当するわけである。そして, それらを明らかにするための疫学方法論がそれぞれ記述疫学および分析疫学である。

本論では, ステロイド性大腿骨頭壊死症を対象疾患として, その記述疫学にて明らかとなった発症頻度を, また分析疫学にて明らかとなった予測因子(危険因子)につき概説する。

## 1. 特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学

本題はステロイド性となっているが, 難病である特発性大腿骨頭壊死症の規定要因の1つとしてステロイド投与が明らかとなったため, ステロイド性大腿骨頭壊死症という病名を使用している。そもそも, 特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学から明らかになったものである。

記述疫学とは, “疾病の流行状態を把握し, その特徴と関連性を示す他の現象を見出すことによって, その流行に関与する原因を推定する”ものである。ここで, 流行とは, “ある時またはある場所

で通常にくらべて高頻度にある健康事象が発生すること”であり, 感染症のみに限定しない。

特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学<sup>2)</sup>に関しては, 「特発性大腿骨頭壊死症調査研究班」によって過去20年ほどのあいだにおこなわれてきた調査結果の一部を表1に示す。受療患者数は1965年ごろから急激に増加しており, これはステロイドが広く使用されるようになった時期に一致する。最近の年間受療者数は2,500~3,300人と推定される。患者のうち, ステロイド薬投与歴を有する者とアルコール多飲歴を有する者がおのおの1/3程度存在する。ステロイド投与基礎疾患としては膠原病の全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)が最も多く, 以下ネフローゼ症候群がつづいていた。

この時点でステロイドについては数多くの知見をふまえて特発性大腿骨頭壊死症の確定要因であるとの理解が定着していた。しかしこれは記述疫学情報の積み重ねによる定着であり, 疫学方法論の観点からは, “記述疫学—仮説設定”の段階までしか研究は進展していない。つぎのステップとして, “分析疫学—仮説検定”へと疫学研究が進められ, 発症要因が明らかにされていくわけである。

## 2. ステロイド性大腿骨頭壊死症の分析疫学

ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生要因を解明するにあたって, ステロイド投与が原因であることはいうまでもない。したがって, その発生要因

\* TANAKA Takashi, HIROTA Yoshio/大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

表 1. 特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学

1) 1965年より患者増加傾向
2) 年間推定受療者数：2,500～3,300人
3) 地域集積性なし
4) 患者が有する特性
ステロイド投与歴：30～40%
アルコール多飲歴：25～40%
上記特性なし    ：30～40%
5) ステロイド投与原因疾患
SLE          ：20～35%
ネフローゼ：10～15%
6) ステロイド投与歴を有する患者と有しない患者の比較
年齢ピーク：20代 vs. 40代
性比        ：0.7～0.95 vs. 3.1～6.5
両側罹患    ：60～70% vs. 45～50%

を解明することは、ステロイドが投与される基礎疾患に対するステロイド投与方法、投与量、投与中の臨床検査成績、および臨床症状のなかから予測因子となりうる要因を発見することにほかならない。本稿では、われわれがおこなってきた2つの症例・対照研究の成績を紹介する。1つは、SLEに対するステロイド治療、もう1つは、腎移植後患者に対するステロイド治療である。

1) SLE患者を対象とした症例・対照研究<sup>3)4)</sup>

14施設共同で、ステロイド投与SLE患者をstudy baseとして、そのなかから大腿骨頭壊死症を発生した者(49例)を症例、発生しなかった者から症例に性、年齢、および人種をマッチングさせた者(69例)を対照とした。

ステロイド投与以外の要因で大腿骨頭壊死症発生とのあいだに有意な関連のみられた項目は、初

発症状としてのレイノー現象(オッズ比と95%信頼区間=2.8:1.0-8.1)、合併症としてのループス腎炎(2.6:1.1-6.3)、高血圧症(3.6:1.1-11.5)、精神神経症状(3.4:1.2-9.5)、および腎障害(2.7:1.1-6.7)であった。さらに、経過中の臨床検査成績のなかでは、赤血球数低値(2.5:1.0-5.8)、ヘマトクリット低値(3.0:1.2-7.5)、BUN高値(2.9:1.0-8.5)、およびLDH高値(3.0:1.2-7.3)であった。以上の各要因は大腿骨頭壊死症発生の予測因子となりうる可能性が示唆されたわけである。

ステロイド関連要因では、パルス療法あり、とくにその回数が1回の者に有意なオッズ比の上昇がみられた。投与量では、最高投与量が境界域の有意差をもったオッズ比の上昇がみられたが、総投与量では有意な関連はなかった。最も関連の強かったのは、1日平均投与量であり、その第3三分

表 2. ステロイド性大腿骨頭壊死症

SLE 患者		腎移植患者	
レベル	オッズ比(95%信頼区間)	レベル	オッズ比(95%信頼区間)
—総投与量(g)—			
<10.5	1	<3.55	1
10.5+	2.5(0.7-9.0)	3.55+	1.8(0.3-12.2)
28.4+	4.6(0.6-37.9)	5.50+	4.3(0.5-35.6)
	(Trend : p=0.114)		(Trend : p=0.072)
—最高投与量(mg)—			
<50	1	<60	1
50+	1.3(0.5-3.1)	60+	0.7(0.2-2.2)
80+	2.8(0.99-7.9)	70+	1.1(0.3-3.7)
	(Trend : p=0.061)		(Trend : p=0.802)
—パルス療法(回数または mg)—			
なし	1		
あり	*2.8(1.04-7.3)		
0	1	0	1
1	*3.2(1.2-8.9)	<1,250	0.7(0.3-2.0)
2~5	1.2(0.2-7.0)	1,250+	1.8(0.7-4.3)
	(Trend : p=0.157)		(Trend : p=0.202)
—1日平均投与量(mg)—			
<12.3	1	<14.92	1
12.3+	0.9(0.3-2.5)	14.92+	2.4(0.9-6.6)
16.6+	*3.4(1.1-10.7)	20.40+	*5.0(1.6-15.7)
	(Trend : p=0.032)		(Trend : p=0.005)

\*統計学的に有意なオッズ比の上昇

位にて有意なオッズ比の上昇, および量・反応関係も有意であった(表 2)。この成績は実際の診療場でのステロイド投与方法に示唆を与えるものであり, SLE 経過中の再燃時に大量のステロイドを投与して活動性を早期に抑え, すみやかに維持量まで減量することの重要性を示すものである。

2) 腎移植後患者を対象とした症例・対照研究<sup>5)</sup>

9施設共同で, 腎移植後患者を study base とし, そのなかから大腿骨頭壊死症を発生した者(48例)を症例, 発生しなかった者から症例に性, 年

齢, および人種をマッチングさせた者(208例)を対照とした。

ステロイド投与以外の要因で大腿骨頭壊死症発生とのあいだに有意な関連のみられた項目は, 移植腎の種類であり, 生体腎ではオッズ比 0.5(0.2-0.98)と有意な低下が観察された。ドナーや HLA タイピングとのあいだには有意な関連はみられなかった。経過中の臨床検査成績では, 腎機能検査項目である BUN とクレアチニンが大腿骨頭壊死症発生とのあいだに有意な関連がみられた。すなわち, BUN では, 移植 2ヵ月後の上限 2 倍未満で

オッズ比 6.4(1.4-29.3), 上限の 2 倍以上でオッズ比 9.3(1.9-45.2) と有意な上昇がみられた。量・反応関係も有意であった( $p=0.005$ )。クレアチニンでは, 移植 2 ヶ月後の上限の 3 倍以上でオッズ比 6.7(1.7-26.7) と有意な上昇がみられ, 量・反応関係も有意であった( $p=0.021$ )。これらの検査成績は腎移植後の患者をフォローしていくうえで, 予測因子となりうる可能性を示唆しているわけである。

ステロイド関連要因では, SLE 研究と異なり, パルス療法との関連はみられなかった。また, 最高投与量および総投与量との関連もなかった。最も関連の強かった要因は SLE 研究と同様 1 日平均投与量であった。すなわち第 2 三分位では境界域のオッズ比の上昇, および第 3 三分位では有意なオッズ比の上昇, さらに, 量・反応関係も有意であった(表 2)。この成績はステロイド投与方法に示唆を与えるものであり, 腎移植後経過中の拒絶反応時に大量のステロイドを投与して活動性を早期に抑え, すみやかに維持量まで減量することの重要性を示すものである。

### おわりに

ステロイド使用患者を対象とした 2 つの症例・対照研究の結果, ステロイドの 1 日平均投与量が大腿骨頭壊死症発生とのあいだに有意な関連がみられたことより, 副作用である大腿骨頭壊死症の

予防という観点から, ステロイドの投与方法に重要な示唆を与える結果であった。しかし, これらはステロイドの真のリスク(“非投与”に対する“投与”のリスク)をあらわしたのではなく, それを算出するためには, ステロイド非投与/投与にかかわりない全大腿骨頭壊死症を study base とした対象で分析疫学研究をおこなわなければならない。現在, それを目的の 1 つとした症例・対照研究を実施中である。

### 文 献

- 1) 青木國雄: 疫学, 総論. 総合衛生公衆衛生学上巻, (藤原元典ほか,) 南江堂, 東京, 1985, pp. 102-106
- 2) 廣田良夫ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学—頻度と分布—. 別冊整形外科 35: 2-7, 1999
- 3) 廣田良夫ほか: ステロイドの種々の投与方法と特発性大腿骨頭壊死症との関連—SLE 患者における症例・対照研究. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班平成 7 年度研究報告書: 17-22, 1996
- 4) 廣田良夫ほか: ステロイド性大腿骨頭壊死症と関連する基礎疾患の病態—SLE 患者における症例・対照研究. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班平成 7 年度研究報告書: 23-25, 1996
- 5) 廣田良夫ほか: ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生要因—腎移植患者における症例・対照研究. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成 10 年度研究報告書: 169-174, 1998

# 大腿骨頭壊死症の疫学

田中 隆 廣田良夫

Key words : idiopathic osteonecrosis of the femoral head, epidemiology

## はじめに

疫学とは、人間集団での健康事象(主に疾病)の頻度・分布やその時間的動向、対策による変貌と、それら特性の規定要因を研究する学問である。それらを明らかにするための疫学方法論がそれぞれ記述疫学および分析疫学である。

本稿では、特発性大腿骨頭壊死症を対象疾患として、その記述疫学にて明らかとなった発症頻度および背景因子を、また分析疫学にて明らかとなった予測因子(危険因子)について概説する。

## 特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学

特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学<sup>1)</sup>に関しては、「特発性大腿骨頭壊死症調査研究班」によって過去20年ほどの間に行われてきた調査結果の一部を表1に示す。受療患者数は1965年ごろから急激に増加しており、これはステロイドが広く使用されるようになった時期に一致

する。最近の年間受療者数は2,500~3,000人と推定される。患者のうち、ステロイド剤投与歴を有する者とアルコール多飲歴を有する者が各々1/3程度存在する。ステロイド投与基礎疾患としては膠原病のSLEが最も多く、以下ネフローゼ症候群が続いていた。

この時点でステロイドについては数多くの知見を踏まえて、特発性大腿骨頭壊死症の確定要因であるとの理解が定着していた。しかしこれは記述疫学情報の積み重ねによる定着であり、疫学方法論の観点からは、“記述疫学-仮説設定”の段階までしか研究は進展していない。次のステップとして、“分析疫学-仮説検定”へと疫学研究が進められ、発症要因が明らかにされていくわけである。

## 特発性大腿骨頭壊死症の分析疫学

### ● (1)ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生要因

ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生要因を解明するにあたって、ステロイド投与歴が原

因であることはいうまでもない。したがって、その発生要因を解明することは、ステロイドが投与されうる基礎疾患に対するステロイド投与方法、投与量、投与中の臨床検査成績、

および臨床症状のなかから予測因子となりえる要因を発見することにはかならない。本稿では、著者らが行ってきた2つの症例・対照研究の成績を紹介する。1つは、SLEに対するステロイド治療<sup>2), 3)</sup>、もう1つは、腎移植後患者に対するステロイド治療<sup>4)</sup>であり、その中で、ステロイド投与量をパラメーターとした成績を紹介する。

表2の左側がSLE患者、右側が腎移植患者を対象とした症例・対照研究の成績である。投与量のカットオフ値が異なるのは当然であり、おおむね、対照群の三分位でカテゴリー化している。いずれの研究においても最も関連の強かったのは、1日平均投与量であり、その第3三分位にて有意なオッズ比の上昇、および量・反応関係も有意であった(表2)。この成績は実際の診療の場でのステロイド投与方法に

表1 特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学

①1965年より患者増加傾向
②年間推定受療者数：2,500~3,300
③地域集積性なし
④患者が有する特性
ステロイド投与歴：30~40%
アルコール多飲歴：25~40%
上記特性なし：30~40%
⑤ステロイド投与原因疾患
SLE：20~35%
ネフローゼ：10~15%
⑥ステロイド投与歴を有する患者と有しない患者の比較
年齢ピーク：20歳代 vs 40歳代
性比：0.7~0.95 vs 3.1~6.5
両側罹患：60~70% vs 45~50%

表2 ステロイド投与量と大腿骨頭壊死症

レベル	SLE患者		腎移植患者	
	レベル	オッズ比(95%信頼区間)	レベル	オッズ比(95%信頼区間)
総投与量(g)				
<10.5	1		<3.55	1
10.5+	2.5(0.7~9.0)		3.55+	1.8(0.3~12.2)
28.4+	4.6(0.6~37.9)	(trend: p=0.114)	5.50+	4.3(0.5~35.6)
				(trend: p=0.072)
最高投与量(mg)				
<50	1		<60	1
50+	1.3(0.5~3.1)		60+	0.7(0.2~2.2)
80+	2.8(0.99~7.9)	(trend: p=0.061)	70+	1.1(0.3~3.7)
				(trend: p=0.802)
パルス療法(回数またはmg)				
なし	1			
あり	*2.8(1.04~7.3)			
0回	1		0	1
1回	*3.2(1.2~8.9)		<1250	0.7(0.3~2.0)
2~5回	1.2(0.2~7.0)	(trend: p=0.157)	1250+	1.8(0.7~4.3)
				(trend: p=0.202)
1日平均投与量(mg)				
<12.3	1		<14.92	1
12.3+	0.9(0.3~2.5)		14.92+	2.4(0.9~6.6)
16.6+	*3.4(1.1~10.7)	(trend: p=0.032)	20.40+	*5.0(1.6~15.7)
				(trend: p=0.005)

\*統計学的に有意なオッズ比の上昇

示唆を与えるものであり、SLE経過中の再燃時、もしくは腎移植後の拒絶反応時に大量のステロイドを投与して活動性を早期に抑え、速やかに維持量まで減量することの重要性を示すものである。

### ● (2)非ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生要因

飲酒やその他の因子の関連を明らかにするため、ステロイド非投与の大腿骨頭壊死症に関する症例・対照研究を、全国20施設の協力を得て行った<sup>5)</sup>。すなわち、1988年から2年間の新患118例および対照236例を収集し、直接接触または郵送法により生活習慣に関する情報を得た。アルコールとの関連をみる際、喫煙、職業、肥満、および肝疾患の既往は互いに相関することが考えられるため、conditional logistic regression modelにより互いの影響を補正し、アルコールの独立した影響を検討し、結果を表3のようにオッズ比(odds ratio; OR)で示した。

飲酒習慣では、「ときどき飲酒」のORは3.2、「毎日飲酒」のORは13.1であり、いずれも統計

学的に有意であった。なお、傾向性の検定も有意であり、飲酒習慣が密になるほどリスクが上昇するというdose-responseも明らかであった。飲酒量に関しては、週あたりエタノール摂取量(ml/週)で検討すると、週あたりエタノール400ml未満の摂取でリスクは2.9倍、400ml以上の摂取でリスクは10.7倍となった。また、dose-responseも有意であった。飲酒の累積効果をみるため、週あたりエタノール摂取量と飲酒年数から算出したdrink-years[エタノール(ml)/週×飲酒年数]をもとに4レベルで比較すると、4,000 drink-years以上で9.7倍、10,000 drink-years以上で12.9倍のリスク上昇を認め、またdose-responseも有意であった。このように、飲酒習慣、飲酒量、累積飲酒量のいずれもが大腿骨頭壊死症のリスクを増大させていることが判明した。

### ● (3)全大腿骨頭壊死症患者を対象とした分析疫学

(1)でステロイドが、(2)でアルコールが危険因子であることはほぼ判明したが、ステロイドの真のリスク、すなわちステロイド非投与に対する投与のリスクはいまだ算出されておらず、同時に未知の要因解明のため、ステロイド投与/非投与にかかわらない全大腿骨頭壊死症患者を対象とした症例・対照患者を計画した。その方法に、郵送法による情報収集を採用するため、そのfeasibilityを確認する意味も踏まえて、1施設によるpilot studyを実施し<sup>6)</sup>、その成績の一部を紹介する。解析対象数は、症例39例、対照137例であった。

飲酒習慣別では、非飲酒者に対して毎日飲酒者ではオッズ比3.1と有意な上昇がみられた。1週間あたりのエタノール量でも最大カテゴリーである800g/week以上でオッズ比4.9と上昇傾向を認めた。次に、飲酒の累積効果をみるため、drink-yearsを算出すると、その最大カテゴリーにおいてはオッズ比6.9と有意な上昇を認め、また量反応関係も有意であった(表4)。以上の

表3 飲酒と大腿骨頭壊死症リスク

要因・レベル	*Adjusted OR (95%CI)
飲酒習慣	
飲酒歴なし	1.0
禁酒者	1.0 (0.2~6.2)
ときどき飲酒	3.2 (1.1~9.2)
毎日飲酒	13.1 (4.1~42.5) (trend: p<0.001)
飲酒量[エタノール(ml)/週]	
非飲酒者	1.0
<400	2.9 (1.0~7.9)
≥400	10.7 (3.6~31.6) (trend: p<0.001)
drink-years	
飲酒歴なし	1.0
<4,000	2.2 (0.7~6.9)
4,000~9,999	9.7 (2.6~36.1)
≥10,000	12.9 (3.8~43.4) (trend: p<0.001)

\* 飲酒、喫煙、職業、肥満、および肝疾患で補正



表4 飲酒習慣と特発性  
大腿骨頭壊死

	症例	対照	オッズ比	
	n(%)	n(%)	OR(95%CI)*	p value
Flusher/non-flusher status				
Flusher	20(51)	85(65)	1	
Non-flusher	19(49)	46(35)	2.18 (0.97~4.90)	0.060
飲酒習慣				
なし	8(21)	45(33)	1	
禁酒者	3(8)	5(4)	3.54 (0.67~18.9)	0.138
機会飲酒	13(33)	55(40)	1.21 (0.42~3.45)	0.726
毎日飲酒	15(38)	31(23)	3.07 (1.03~9.12)	0.044
			(trend: p=0.117)	
適当たりの飲酒量 (g/week)				
非飲酒者	11(28)	50(37)	1	
<320	17(44)	67(49)	1.07 (0.45~2.57)	0.872
320~799	7(18)	14(10)	2.67 (0.79~9.10)	0.116
800+	4(10)	5(4)	4.90 (0.85~28.4)	0.076
			(trend: p=0.068)	
Drink-years*				
飲酒歴なし	8(21)	47(35)	1	
<3,200	13(33)	50(37)	1.23 (0.44~3.46)	0.696
3,200~7,999	4(10)	18(13)	1.34 (0.31~5.89)	0.697
8,000+	14(36)	21(15)	6.92 (1.83~26.2)	0.004
			(trend: p=0.006)	

\* Drink-years=エタノール  
(g/week)×飲酒年数

成績は(2)の成績と同様の成績であった。

一方、ステロイド非投与に対するステロイド投与のオッズ比15.4 (95%CI=1.24~56.3)と著明な上昇を認めた。この数字はステロイドの相対危険を表すものとしては初めての数字である(共同研究者:九州大学整形外科 山本卓明)。

なお、本課題に関する最終結果は多施設共同研究の結果を待たなければならず、現在情報収集中である。

#### ◆文 献◆

- 1) 廣田良夫, 竹下節子: 特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学—頻度と分布—. 別冊整形外科, 35: 2-7, 1999.
- 2) 廣田良夫ほか: ステロイドの種々の投与方法と特発性大腿骨頭壊死症との関連—SLE患者における症例・対照研究. 厚生省特定疾患特発性大腿

骨頭壊死症調査研究班平成7年度研究報告書, 1996, p17-22.

- 3) 廣田良夫ほか: ステロイド性大腿骨頭壊死症と関連する基礎疾患の病態—SLE患者における症例・対照研究. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班平成7年度研究報告書, 1996, p23-25.
- 4) 廣田良夫ほか: ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生要因—腎移植患者における症例・対照研究. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成10年度研究報告書, 1998, p169-174.
- 5) Hirota Y, et al: Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Am J Epidemiol, 137: 530-538, 1993.
- 6) 田中 隆ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の発生要因—A Pilot Case-Control Study—. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成15年度研究報告書, 2004, p5-8.

## Original Article

## Descriptive Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Japan, 1995-2001

Kazushi Okamoto,<sup>1</sup> Gen Kobashi,<sup>2</sup> Masakazu Washio,<sup>3</sup> Satoshi Sasaki,<sup>4</sup> Tetsuji Yokoyama,<sup>5</sup> Yoshihiro Miyake,<sup>6</sup> Naomasa Sakamoto,<sup>7</sup> Heizo Tanaka,<sup>8</sup> and Yutaka Inaba.<sup>9</sup>

**BACKGROUND:** This study was conducted to describe the epidemiologic features of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Japan by examining annual trends in mortality (1995-2001), and to discuss the background factors possibly responsible for the recent variations in the mortality rate.

**METHODS:** Trends in both the age-adjusted and age-specific mortality rates of ALS were examined by using the data obtained from the vital statistics of Japan between 1995 and 2001.

**RESULTS:** There were small increases in the number of ALS deaths (from 1249 to 1400 per year) and the crude mortality rates (from 1.00 to 1.10 per 100,000 population) between 1995 and 2001. The age-adjusted mortality rate of ALS (adjusted using the 1985 model population of Japan) has decreased (from 0.84 per 100,000 population in 1995 to 0.74 in 2001). Age-specific mortality rates have been increasing particularly in the population older than 70 years of age, with the peak in mortality in the 70- to 80-year old age group.

**CONCLUSIONS:** ALS mortality rates increased proportionally more for elderly population during the study period. Further epidemiologic studies will be needed to clarify the possible background factors contributing to the increase in ALS mortality in the elderly.

*J Epidemiol* 2005;15:20-23.

Key words: Amyotrophic Lateral Sclerosis, Epidemiology, Mortality, Japan, trends.

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rapidly progressive degenerative disorder that is usually lethal due to a loss of motor neurons in the brain, brainstem and spinal cord.<sup>1,3</sup> Patients typically die within 3 to 5 years of onset due to respiratory failure.<sup>1,4</sup> Steadily increasing mortality and incidence rates have been observed worldwide over the past several decades.<sup>5-20</sup> These epidemiologic surveys suggested that ageing of the population,<sup>10,13,14,16-20</sup> environmental factors,<sup>14,15,19,20</sup> and geographic distribution<sup>9,18,19</sup> were all related to ALS. In Japan, the yearly number of certified deaths

from ALS was first published in 1995 in the annual vital statistics. Since then, no studies have reported the epidemiologic characteristics of ALS in this country. Thus, it is of epidemiologic interest to determine whether or not the ALS mortality rates in Japan are increasing to the same degree as those reported in other countries, because a chronological observation of mortality rates might provide new clues to the etiology of this poorly understood disorder. Thus, we described the epidemiologic features of ALS in Japan by examining the secular trends in mortality (1995-2001).

Received April 14, 2004, and accepted October 29, 2004.

This study was conducted by the Research Committee on Epidemiology of Intractable Disease (Chairman: Yutaka Inaba) sponsored by the Ministry of Health, Labour and Welfare of the Japanese government.

<sup>1</sup> Department of Public Health, Aichi Prefectural College of Nursing and Health.

<sup>2</sup> Department of Health for Senior Citizens, Hokkaido University Graduate School of Medicine.

<sup>3</sup> Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine.

<sup>4</sup> Project of Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, National Institute of Health and Nutrition.

<sup>5</sup> Department of Technology Assessment and Biostatistics, National Institute of Public Health.

<sup>6</sup> Department of Public Health, Fukuoka University School of Medicine.

<sup>7</sup> Department of Hygiene, Hyogo College of Medicine.

<sup>8</sup> National Institute of Health and Nutrition.

<sup>9</sup> Department of Epidemiology and Environmental Health, Juntendo University School of Medicine.

Address for correspondence: Kazushi Okamoto MD, PhD, Aichi Prefectural College of Nursing and Health, Togoku, Kamishidami, Moriyama-ku, Nagoya 463-8502, Japan. (okamoto@aichi-nurs.ac.jp)

## METHODS

The numbers of certified deaths from ALS by 5-year age groups were published annually by the Ministry of Health and Welfare of Japan in the period from 1995 to 2001,<sup>21</sup> according to the International Classification of Disease (ICD-10th) (code:G12). Trends in the crude and age-specific mortality rates were described by standard methods. Age-adjusted mortality rates were calculated by the direct method, using the 1985 model population in Japan as the standard.<sup>22</sup> The mean age at death was calculated by summing the product of each middle point of the 5-year age groups and the number of deaths in each 5-year group, and then by dividing the sum by the total number of deaths in each year. The age- and sex-specific mortality rates of ALS were calculated as the total number of deaths from 1995 through 2001 divided by the age- and sex-specific number of population in Japan in 2000.

## RESULTS

Table 1 presents the number of ALS deaths per year, sex ratio, crude and the age-adjusted mortality rates, as well as the mean age at death from 1995 through 2001. The number of ALS deaths per year ranged from 1249 in 1995 to 1400 in 2001, and the female to male ratios rose from 1.30 in 1995 to 1.35 in 2001. The average crude mortality rate per 100,000 population from 1995 through 2001 was 1.06, while the crude mortality rate was 1.00 in 1995 and 1.10 in 2001. The age-adjusted mortality rate declined from 0.84 per 100,000 population in 1995 to 0.74 in 2001. The mean age at death increased from 65.7 years old in 1995 to 67.8 years old in 2001, an increase of 2.1 years.

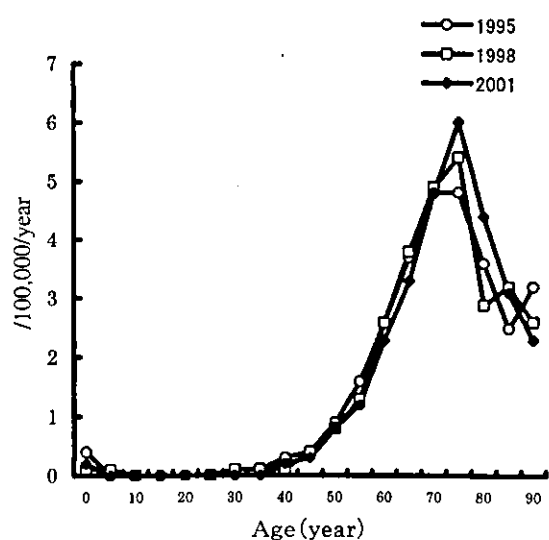
Figure 1 shows the age-specific mortality rates of ALS in 1995, 1998, and 2001. The mortality rate peaked in the range of 75 to 79 years of age. Between 1995 and 2001, ALS mortality decreased among those younger than 70 years, whereas it increased in those aged 70 or older. Figure 2 shows the age-specific mortality rates of ALS from 1995 through 2001 by sex. The mortality was higher for men than for women in the population older than 45 years of age.

**Table 1.** Mortality of amyotrophic lateral sclerosis in Japan

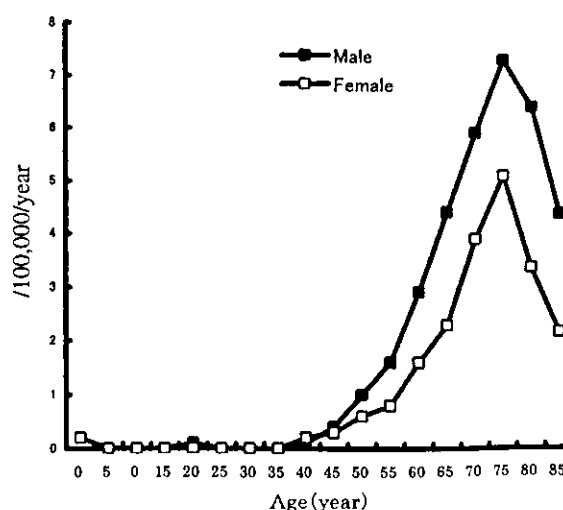
Year	No. of death	Male/female ratio	Crude mortality*	Age adjusted mortality**	Mean age at death in years
1995	1249	1.30	1.00	0.79	65.7
1996	1342	1.33	1.07	0.84	66.8
1997	1336	1.33	1.06	0.79	66.8
1998	1327	1.33	1.05	0.75	67.0
1999	1382	1.30	1.09	0.76	67.3
2000	1371	1.34	1.08	0.73	68.9
2001	1400	1.35	1.10	0.74	67.8

\*: Rate per 100,000 population

\*\* : Rate per 100,000 population, adjusted by the 1985 population in Japan.



**Figure 1.** Age-specific mortality rates of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Japan, in 1995, 1998, and 2001.



**Figure 2.** Age-specific mortality rates of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) by sex in Japan, 1995-2001.

## DISCUSSION

In the present study, we summarized the trends in the number of ALS deaths and ALS mortality rates from 1995 to 2001 in Japan. The present study provides the following major findings: (1) the number of ALS deaths and the mean age at ALS death steadily increased from 1995 through 2001; (2) age-specific ALS mortality rates decreased among those younger than 70 years, whereas it increased in those aged 70 or older; and (3) the ALS age-adjusted mortality rate decreased from 1995 through 2001. To our knowledge, this is the first study to indicate a decline in the ALS age-adjusted mortality rate in Japan. The main epidemiologic feature revealed in this study is that mortality rates increased proportionally more for elderly persons during the study period. With an increase in ALS mortality having been observed among the elderly, the following factors could be taken into consideration: (1) aging of the population, (2) the increase in ALS incidence in the elderly, and (3) the increase in survival time. In terms of item (1), increasing ALS mortality has recently been proposed to pose a growing risk due to the ageing of the studied population.<sup>11,12,15</sup> Statistics on receiving financial aid for the treatment of intractable disease<sup>25</sup> indicate that the peak number of incident patients shifted towards an older age group in the period 1984-1997. In the present study, moreover, the rate of increase in ALS deaths among those aged 65 and older (136%) was higher than in the general population older than 65 years (125%) from 1995 through 2001. However, the rate of increase in ALS deaths was above that in the general population for the same age group. Thus, the increase in ALS mortality cannot always be related solely to an increase in age in the general population. In terms of item (2), statistics on receiving financial aid for the treatment of intractable disease<sup>25</sup> indicate that the peak in the proportion of age-specific new ALS patients to the total number of ALS patients has steadily shifted towards increasing age between 1984 and 1997, implying an increase in the ALS incidence among the elderly. In Japan, the diagnostic criteria for ALS have undergone no major changes from 1992 (the first version) to 2000 (the revised version which added electrophysiological diagnosis). However, no remarkable change in the number of ALS death or the mean age of patients at diagnosis was observed in 2000. This finding suggests that the increase in the elderly population may reflect a genuine increase in incidence rather than an improvement in diagnostic accuracy and case ascertainment. In terms of item (3), the introduction of bi-level positive airway pressure (Bipap)<sup>26,28</sup> and the use of Riluzole,<sup>29</sup> which inhibits the advance of ALS, are reported to prolong survival time significantly. Accordingly, it is quite likely that an increased number of ALS deaths in the elderly could result from the prolongation of survival time. However, the magnitude of the effect of prolongation of survival time is unclear in the present study.

In conclusion, we found that age-adjusted mortality rates of ALS had decreased during the study period, and the mean age at death had increased. The increase in ALS mortality in the elderly

seems to be explained by an increase in ALS incidence for the index age group. Further epidemiologic investigations are required to clarify the possible background factors contributing to the increase in ALS incidence in the elderly.

## REFERENCES

1. Caroscio JT, Mulvihill MN, Sterling R, Abrams B. Amyotrophic lateral sclerosis. Its natural history. *Neurol Clin* 1987;5:1-8.
2. Munsat TL, Andres PL, Finison L, Conlon T, Thibodeau L. The natural history of motoneuron loss in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1988;38:409-13.
3. Ringel SP, Murphy JR, Alderson MK, Bryan W, England JD, Miller RG, et al. The natural history of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1993;43:1316-22.
4. Braun SR. Respiratory system in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 1987;5:9-31.
5. Kahana E, Alter M, Feldman S. Amyotrophic lateral sclerosis: a population study. *J Neurol* 1976;212:205-13.
6. Hudson AJ, Davenport A, Hader WJ. The incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southwestern Ontario, Canada. *Neurology* 1986;36:1524-28.
7. Yoshida S, Mulder DW, Kurland LT, Chu CP, Okazaki H. Follow-up study on amyotrophic lateral sclerosis in Rochester, Minn., 1925 through 1984. *Neuroepidemiology* 1986;5:61-70.
8. Stallones L, Kasarskis EJ, Stipanowich C, Snider G. Secular trends in mortality rates from motor neuron disease in Kentucky 1964-1984. *Neuroepidemiology* 1989;8:68-78.
9. Kalfakis N, Vassilopoulos D, Voumvourakis C, Ndjaveleka M, Papageorgiou C. Amyotrophic lateral sclerosis in southern Greece: an epidemiologic study. *Neuroepidemiology* 1991;10:170-3.
10. Riggs JE. Longitudinal Gompertzian analysis of amyotrophic lateral sclerosis mortality in the U.S., 1977-1986: evidence for an inherently susceptible population subset. *Mech Ageing Dev* 1990;55:207-20.
11. Riggs JE, Schochet SS Jr. Rising mortality due to Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis: a manifestation of the competitive nature of human mortality. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1007-12.
12. Neilson S, Robinson I, Nymoen EH. Longitudinal analysis of amyotrophic lateral sclerosis mortality in Norway, 1966-1989: evidence for a susceptible subpopulation. *J Neurol Sci* 1994;122:148-54.
13. Neilson S, Robinson I, Alperovitch A. Rising amyotrophic lateral sclerosis mortality in France 1968-1990: increased life expectancy and inter-disease competition as an explanation. *J Neurol* 1994;241:448-55.
14. Nelson LM. Epidemiology of ALS. *Clin Neuro Sci* 1995;96:3:327-31.
15. Neilson S, Gunnarsson LG, Robinson I. Rising mortality