

表2 非ステロイド性IONに対する飲酒の影響：2つの症例・対照研究結果の比較

両研究ともに、各要因のレベルが上昇するに従ってオッズ比も増大している。また、現在の飲酒量、積算飲酒量のいずれもがIONのリスクを増大させていることから、飲酒はION発生に即時効果と累積効果の両者を有していると考えられる。

要因	OR (95%CIまたはp値)	
	Matsuoら	Hirotaら
現在の飲酒習慣		
飲酒歴なし	1.0	1.0
禁酒者	4.0 (0.6～26.0)	1.0 (0.2～6.2)
時々飲酒	5.1 (1.4～17.5)	3.2 (1.1～9.2)
毎日飲酒	7.8 (2.6～23.6)	13.1 (4.1～42.5)
現在の飲酒量 [エタノール (mL) / 週]		
非飲酒者	1.0	1.0
< 400	3.3 (p < 0.01)	2.9 (1.0～7.9)
400 +	11.0 (p < 0.001)	10.7 (3.6～31.6)
積算飲酒量 [drink-years]		
飲酒歴なし	1.0	1.0
< 4,000	3.2 (p < 0.05)	2.2 (0.7～6.9)
4,000 +	8.3 (p < 0.001)	9.7 (2.6～36.1)
10,000 +	31.3 (p < 0.001)	12.9 (3.8～43.4)

ION：特発性大腿骨頭壊死症，OR：オッズ比，95%CI：95%信頼区間
(文献10, 11より)

(OR)が上昇し、量反応関係も認められた(表2)。なお、ORとは相対危険の推定値であり、「要因を有さない者と比較して、要因を有する者が当該疾病に何倍なりやすいか」を示す指標である。Hirotaらの結果を例にとると、「飲酒歴なし」と比較して、「毎日飲酒」では13.1倍IONになりやすい(IONのリスクが上昇する)と解釈できる。また、現在の飲酒量、積算飲酒量のいずれもがIONのリスクを増大させていることから、飲酒はION発生に即時効果と累積効果の両者を有していると考えられた。

2. ステロイドとの関連

特に全身性エリテマトーデス(SLE)患者を対象とした多くの研究結果が報告されているが、長期にわたるステロイド投与状況、特に総投与量や平

均投与量の把握が極めて困難であるため、必ずしも一致した結果は得られていなかった。

これらの点を踏まえ、廣田らは、「ION調査研究班」において、SLE患者あるいは腎移植患者を対象とした2つの多施設共同症例・対照研究を実施している¹²⁾¹³⁾。過去のステロイド投与歴については、日誌形式の調査票に投与方法、剤名、投与量を担当医が記入、あるいはwall-chartの写しの提出を依頼することにより、詳細に収集している。

SLE確定診断後、あるいは腎移植後1年間のステロイド総投与量、最高投与量、1日平均投与量、およびパルス療法について検討した結果、両研究ともに1日平均投与量で最も鮮明な関連を認めた(表3)。つまり、SLE再燃時あるいは腎移植後の拒絶反応に対して、比較的多量のステロイドを長期間にわたって継続することは、IONのリスクを

OR：オッズ比，SLE：全身性エリテマトーデス

表3 ステロイド性 ION に対するステロイド投与法の影響：2つの症例・対照研究結果の比較

ステロイドのレベルは各研究における対照の三分位により分類している。両研究ともに1日平均投与量で最も鮮明な関連を認めた。

評価項目	SLE 患者			腎移植患者		
	レベル	OR (95%CI)	p 値	レベル	OR (95%CI)	p 値
総投与量 (g)	< 10.5	1		< 3.55	1	
	10.5 +	2.5 (0.7 ~ 9.0)	0.175	3.55 +	1.8 (0.3 ~ 12.2)	0.526
	28.4 +	4.6 (0.6 ~ 37.9)	0.154	5.50 +	4.3 (0.5 ~ 35.6)	0.175
	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)	0.557	60 +	0.7 (0.2 ~ 2.2)	0.506
	80 +	2.8 (0.99 ~ 7.9)	0.053	70 +	1.1 (0.3 ~ 3.7)	0.851
	Trend : p = 0.061			Trend : p = 0.802		
パルス療法 (回数または mg)	0	1		0	1	
	1	3.2 (1.2 ~ 8.9)	0.024	< 1,250	0.7 (0.3 ~ 2.0)	0.524
	2 ~ 5	1.2 (0.2 ~ 7.0)	0.801	1,250 +	1.8 (0.7 ~ 4.3)	0.193
	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)	0.790	14.92 +	2.4 (0.9 ~ 6.6)	0.093
	16.6 +	3.4 (1.1 ~ 10.7)	0.034	20.40 +	5.0 (1.6 ~ 15.7)	0.006
	Trend : p = 0.032			Trend : p = 0.005		

ION：特発性大腿骨頭壊死症，OR：オッズ比，SLE：全身性エリテマトーデス，Trend：傾向性の検定，95%CI：95%信頼区間 (文献 13 より)

増大させると解釈できる。むしろ、ステロイドを短期間に多量投与することにより活動性を早期に抑制し、その後速やかに維持量まで減量することの重要性が示唆された。

3. 実施中の研究について

現時点で、ステロイドはIONに対する真のリスク要因と考えられており、「ステロイド性ION」という疾病概念も既に確立しているものの、「ステロイド非投与に対する投与のリスクの推定」が課題として残されている。また、飲酒の影響については一定の見解に達したものの、アルコールの代謝に関与する aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) 活性と、ION リスクの違いについては

十分な検討がなされていない。さらに、狭義のIONの規定要因も依然として未知である。

現在、厚生労働省「IONに関する研究班」ではこれらの問題に取り組み、ステロイド性・アルコール性などの誘因にかかわらず、すべてのION患者を症例とした症例・対照研究を実施している。本研究の最終的な結果が得られれば、本邦におけるIONの規定要因に関する疫学的知見について、一応の決着がつくことになるとと思われる。

おわりに

いわゆる難病の疫学を明らかにすることは、患者数が少ないことに加え、疾病概念の複雑さからも極めて困難な作業である。本邦では厚生労働省

ALDH2：aldehyde dehydrogenase 2

(あるいは旧厚生省)により全国規模の共同研究が推進されてきたため、系統だった調査が行われてきたが、このような調査は諸外国でも例を見ないものである。

IONの記述疫学に関する今後の方向性については、定点モニタリング等のシステムを有効活用することにより、上質の情報をいかに効率よく収集するかが重要な課題となるだろう。また、分析疫学に関しては、ION発症に至るステロイド投与量や飲酒量の閾値など、さらなる詳細な検討に焦点が移ってゆくと思われる。

文 献

- 1) 二ノ宮節夫, 田川 宏, 宮永 豊ほか: 特発性大腿骨頭壊死症に関する全国疫学調査最終結果報告. 厚生省特定疾患特発性非感染性骨壊死症調査研究班昭和52年度研究報告書: p19~25, 1978.
- 2) Hirota Y, Hotokebuchi T, Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; nationwide epidemiologic studies in Japan. Osteonecrosis-etiology, diagnosis and treatment (ed. by Urbaniak JR and Jones JP Jr). American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont. p51-58, 1997.
- 3) 増田武志: 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班昭和58年度研究報告書: p63~65, 1984.
- 4) 二ノ宮節夫, 小野啓郎: 特発性大腿骨頭壊死症に関する昭和62年疫学調査結果. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班昭和63年度研究報告書: p269~271, 1989.
- 5) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成7年度研究業績集: p67~71, 1996.
- 6) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査-最終結果-. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成18年度総括・分担研究報告書: p1-6, 2007.
- 7) 川村 孝, 玉腰暁子, 橋本修二: 1994年厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班: 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 (大野良之 編). 1994.
- 8) 廣田良夫, 竹下節子: 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究. 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: p175~177, 1999.
- 9) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩ほか: 定点モニタリングシステムにより収集した特発性大腿骨頭壊死症の臨床疫学情報の特徴-全国疫学調査結果との比較-. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成18年度総括・分担研究報告書: p7-11, 2007.
- 10) Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, et al: Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop 234:115-123, 1988.
- 11) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, 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.
- 12) 廣田良夫, 竹下節子, 杉岡洋一ほか: ステロイドの種々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: p17~22, 1996.
- 13) 廣田良夫, 佛淵孝夫, 竹下節子ほか: 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: p169~174, 1999.

Statistical Data

Creutzfeldt-Jakob Disease Mortality in Japan, 1979-2004: Analysis of National Death Certificate Data

Yuriko Doi,¹ Tetsuji Yokoyama,² Miyoshi Sakai,² and Yosikazu Nakamura.³

BACKGROUND: Trend of the mortality rate of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in Japan is still unclear. This study aimed to estimate annual crude mortality rates due to CJD and examine the CJD mortality trend in Japan during the period of 1979-2004.

METHODS: National death certificate data on CJD were used (CJD coded as 046.1 for ICD-9 and A81.0 for ICD-10). Trends in age-standardized mortality rates for CJD were examined by using time series analyses including the joinpoint regression analysis.

RESULTS: A total of 1,966 deaths (862 males and 1,104 females) were identified with CJD coded as the underlying-cause-of-death. The annual number of deaths and crude mortality rates peaked in 2004 at 163 (66 for males and 97 for females) deaths and 1.28 (1.06 for males and 1.48 for females) deaths per million population per year, respectively. The age-specific mortality rates rapidly increased with age between 50 and 74 years, especially among females, and sharply declined at 80+ years. Throughout the observed period, there were no significant change points, and the annual percentage changes (95% confidence intervals) were +3.09 (2.18 - 4.02) % for males and +3.90 (2.98-4.83) % and females. The total number of CJD deaths under 50 years of age was 131, and there was found no increase in the annual number of deaths for the past few years in this age group.

CONCLUSION: CJD mortality in trend data based on death certificates has significantly increased in Japan during the period of 1979-2004.

J Epidemiol 2007; 17:133-139.

Key words: Creutzfeldt-Jakob Syndrome, Regression Analysis, Mortality, Death Certificate, Japan.

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), the most common human prion disease or transmissible spongiform encephalopathy, is a rapidly progressive neurodegenerative disorder with a fatal outcome. It is divided into four types: sporadic, familial, iatrogenic, and variant CJD.¹ The disease has received academic as well as public attention in Japan because of iatrogenic CJD (iCJD) transmitted through cadaveric dura grafts^{2,3} and variant CJD (vCJD) suspected to be associated with bovine spongiform encephalopathy (BSE).^{6,7} Contaminated cadaveric dura grafts with the CJD agents were used for neurosurgery in Japan during the period of 1978-1991.⁸ Miyashita reported a case with CJD, in 1991, who had

received the contaminated cadaveric dural material 33 months before the onset of the disease.⁹ In 2006, Yamada reported the first Japanese case of definite vCJD, who were affected at the age of 48 in 2001.⁷

A nationwide hospital-based survey on CJD, conducted in 1996, previously pointed out the increase of incidence and mortality rates of the disease during the period of 1985-1995¹⁰ but after then the trend of frequency of the disease in Japan has not been observed. It is important to estimate the mortality rates of CJD, and thus we examined the CJD mortality trends in Japan for the extended period of 1978-2004.

Received September 13, 2006, and accepted March 18, 2007.

This study was supported by a research grant for an epidemiological study on intractable diseases by the Ministry of Health, Labour and Welfare of the Japanese Government.

¹ Department of Epidemiology, National Institute of Public Health.

² Department of Technology Assessment and Biostatistics, National Institute of Public Health.

³ Department of Public Health, Jichi Medical University.

Address for correspondence: Yuriko Doi, MD, PhD, MPH, Department of Epidemiology, National Institute of Public Health, 2-3-6 Minami, Wako, Saitama 351-0104, Japan. (e-mail: yuriko@niph.go.jp)

Copyright © 2007 by the Japan Epidemiological Association

METHODS

Data

Cause-of-death classifications are based on the International Classification of Diseases, Ninth (ICD-9)¹¹ and Tenth Revisions (ICD-10).¹² These documents designate CJD deaths by codes 46.1 and 331.5, and A81.0 and F02.1, respectively. In Japan, 46.1 and A81.0 are valid codes for the underlying cause-of-death for CJD during the periods of ICD-9 (from 1979 through 1994) and ICD-10 (from 1995 and thereafter). Although the grafting of the contaminated cadaveric dural material had begun in 1978, we had to skip 1978 due to unavailability of coding for CJD in the ICD-8 (from 1968 through 1978).¹³

In Japan, death certificates are systematically stored on magnetic tape data files by the Ministry of Health, Labour and Welfare. These certificates are filled in by medical doctors at hospitals or clinics, and are changed into computerized files at the Ministry. We used the mortality data (1979-2004) on CJD based on death certificates derived from the computer tapes with the permission of the Ministry. The data files used contained the codes for the underlying cause-of-death for CJD as well as basic information coded for sex, age, date and place at death, date of birth, household occupation, and place of residence where the deceased had lived. It did not contain an individual's name or residential address.

Population data were obtained from the 1975, 1980, 1985, 1990, 1995, and 2000 censuses. For each year between the censuses, population estimates were interpolated by using a linear model. The 2005 census data were not available at the time of this analysis so that the population estimates for 2001-2004 were used, being provided by the Statistics Bureau, Ministry of Internal Affairs and Communications.¹⁴

Statistical Analyses

The total number of deaths due to CJD from 1979 through 2004 was counted, and age-specific mortality rates were calculated according to 5-year age interval groups. The annual number of deaths from CJD was counted for each year during the observed period. In addition, the annual number of CJD deaths under 50 years of age was counted over this period. Because vCJD, which emerged in the United Kingdom in 1994, has the distinct clinical course features; the median age at death was 28 years, and most of the cases died at an age under 50 years.^{6, 15}

CJD mortality rates in 1979-2004 were classified and obtained in two ways: (1) The annual crude mortality rates were calculated as the number of CJD deaths per million persons per year, on the basis of the Japanese populations for the respective years aforementioned; and (2) the annual age-standardized mortality rates were calculated by the direct method¹⁶ using the 1985 Japanese standard population.

Trends in age-standardized mortality rates for CJD were firstly examined graphically using a moving average technique, and then quadratic and cubic regression analyses were conducted to test the

non-linear trend. The trends were also analyzed by using a joinpoint regression model.¹⁷ The joinpoint regression technique is useful for delineating changes in trend data, especially when the number of change points is unknown. This method identifies the number of significant change points by performing a sequence of permutation tests of the null against alternative hypotheses to select the final model. The joinpoint regression analysis provides the estimated annual percentage change and the corresponding 95% confidence interval (CI). In addition, autocorrelation coefficients were calculated to examine the independency of residuals from the regression line.¹⁸

Statistical analyses were performed using SAS[®] version 9.1.3 and SEER^{**} Stat software, developed by the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute of the USA, was employed for the joinpoint regression analysis.¹⁹

RESULTS

Table 1 shows the sociodemographic characteristics of the deceased from CJD. Of a total of 1,966 deaths (862 males and 1,104 females), 56.2% were females, and 75.2% were persons aged 60 years and older. The household occupation for half of the deaths was being unemployed. Most deaths (95.2%) occurred at hospitals. Figure 1 shows the number of deaths and mortality rates due to CJD by 5-year age groups. The age-specific mortality rates increased rapidly with age, particularly between 50 and 74 years of age, and declined sharply in persons older than 80 years of age. The rates were slightly higher in females than males for those aged 50-79 years. There were no CJD deaths under 20 years of age.

There was a variation in the number of annual CJD deaths, from the minimum of 22 in 1979 to the maximum of 163 in 2004 (Figure 2). Figure 3 shows CJD deaths under 50 years of age. Of those, the highest annual records (10 deaths per year) occurred in 1994, 1995, and 2001. For the recent 3 consecutive years, however, the annual number of deaths slightly decreased in this age group (4 to 5 deaths per year).

Figure 4 presents annual crude mortality rates due to CJD from 1979 through 2004. The rates ranged from 0.21 /million/year in 1979 to 1.12 in 2003 for males, and from 0.17 in 1979 to 1.48 in 2004 for females.

Figures 5 and 6 display the annual age-standardized mortality rates due to CJD for males and females, respectively. According to the joinpoint regression analyses, there were no significant change points in the trends from 1979 through 2004. For each trend, the corresponding figure presents a single linear regression line fitted with age-standardized mortality rates. The estimated annual percentage changes (95% CIs) were +3.09 (2.18-4.02) % for males and +3.90 (2.98-4.83) % for females.

The trends in the annual age-standardized mortality rates for CJD were examined graphically using a moving average technique, and confirmed that the increasing trends were approxi-

mately linear. In addition, quadratic and cubic regression analyses were conducted to test the non-linear trend, but it was not statistically significant. These findings supported the results obtained from joinpoint regression analyses that showed no change points during the observational period. Autocorrelation coefficients for

residuals of the regression line were small and non-significant regardless of the time intervals between data points, indicating that the deviations of annual age-standardized mortality rates from the regression line were random noise.

Table 1. Creutzfeldt-Jakob disease deaths by sex, age, household occupation, and location of death, Japan, 1979-2004.

Characteristics		n	%
Sex	Male	862	43.8
	Female	1,104	56.2
Age (year)	-19	0	0.0
	20-29	7	0.4
	30-39	25	1.3
	40-49	99	5.0
	50-59	356	18.1
	60-69	714	36.3
	70-79	626	31.8
Household occupation	Agriculture	162	8.2
	Self employed	199	10.1
	Employee I*	235	12.0
	Employee II†	220	11.2
	Other‡/Unemployed	1,150	58.5
Location of death	Hospital§	1,876	95.4
	Clinic§	24	1.2
	Home	54	2.7
	Nursing Home/Other	12	0.6

*: Employee I indicates a full-time worker as manager, clerk, teacher, sales person, engineer or health professional.

†: Employee II is a full-time worker other than Employee I.

‡: Other means a part-time or contingent worker.

§: Hospitals and clinics have 20 or more and 19 or less inpatient beds, respectively.

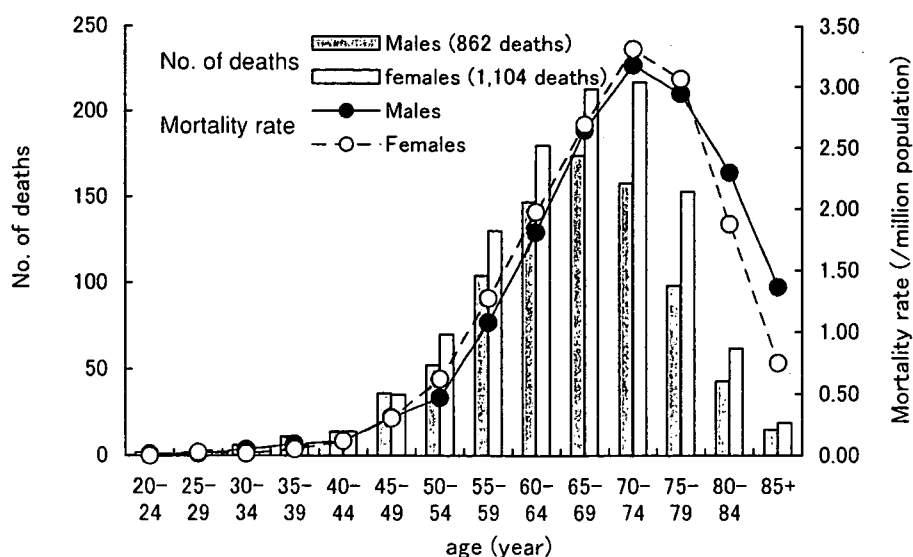


Figure 1. Number of deaths and mortality rates due to Creutzfeldt-Jakob disease by age, Japan, 1979-2004.

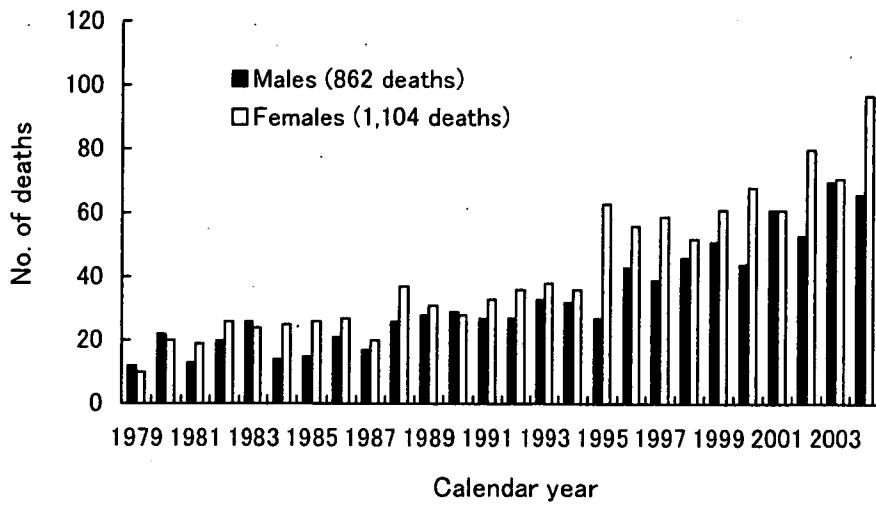


Figure 2. Annual number of deaths due to Creutzfeldt-Jakob disease, Japan, 1979-2004.

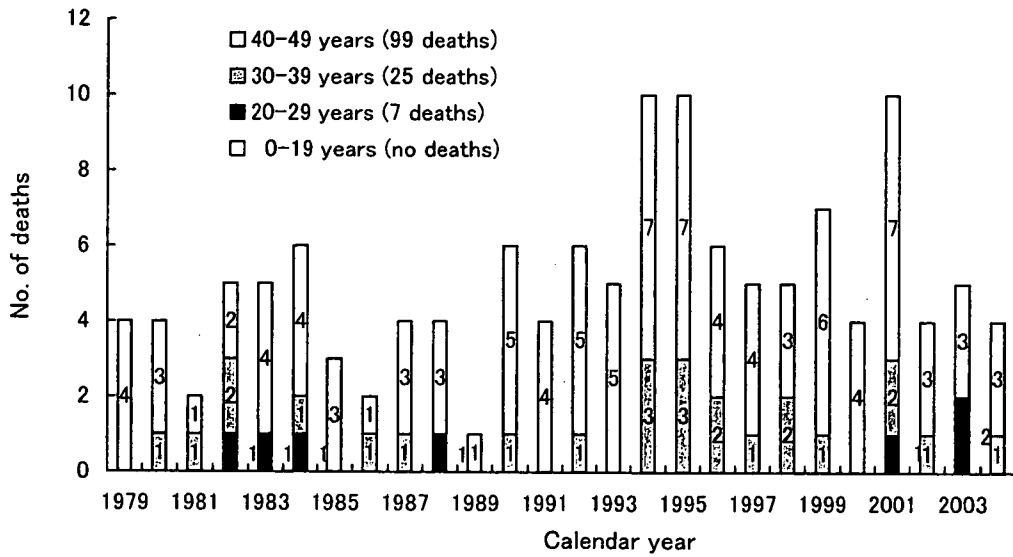


Figure 3. Annual number of deaths due to Creutzfeldt-Jakob disease under 50 years of age, Japan, 1979-2004.

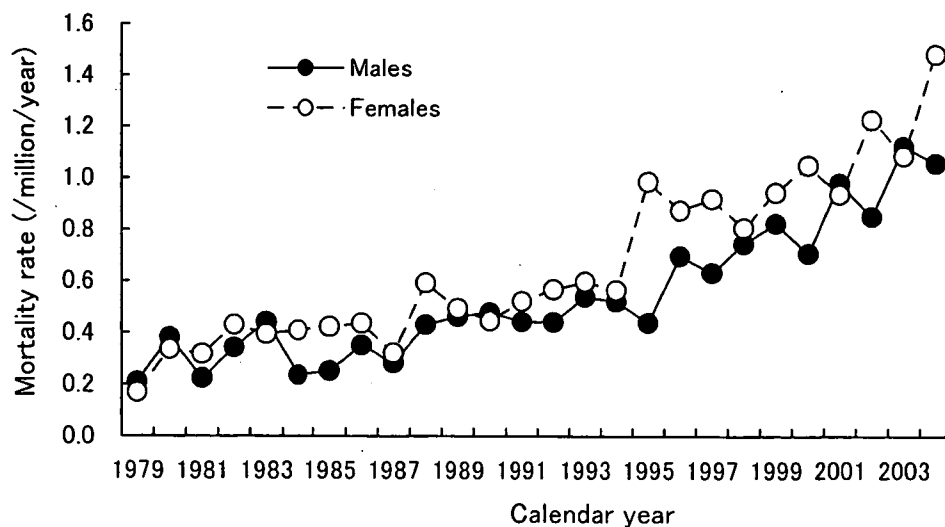


Figure 4. Annual crude mortality rates due to Creutzfeldt-Jakob disease, Japan, 1979-2004.

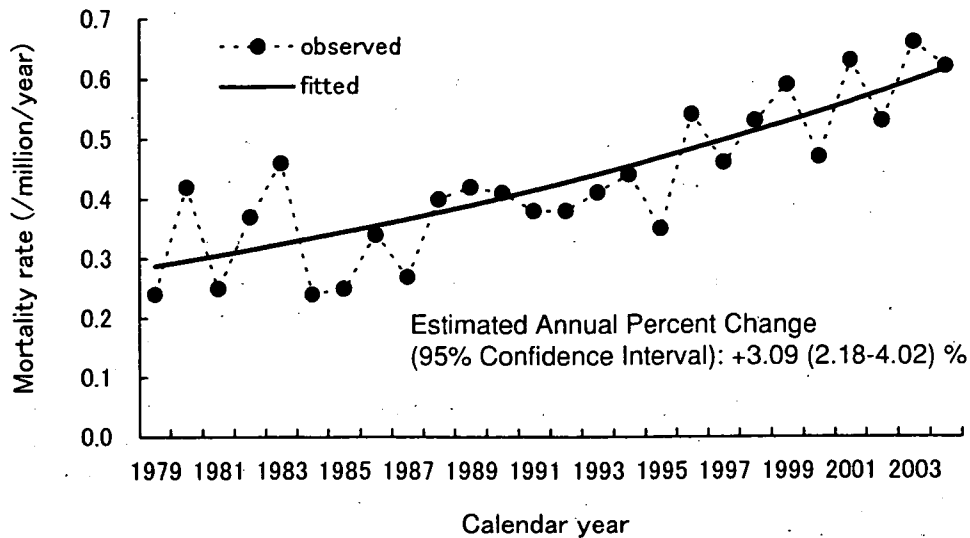


Figure 5. Trends in annual age-standardized mortality rates due to Creutzfeldt-Jakob disease among males, Japan, 1979-2004.

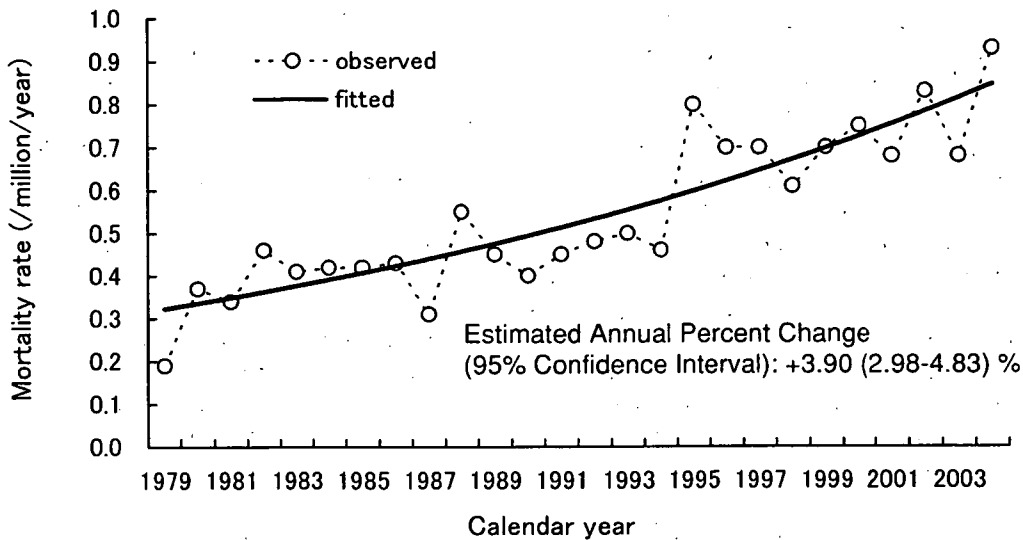


Figure 6. Trends in annual age-standardized mortality rates due to Creutzfeldt-Jakob disease among females, Japan, 1979-2004.

DISCUSSION

The present study identified the total number of 1,966 deaths (862 males and 1,104 females) due to CJD based on death certificate data in Japan during the period of 1979-2004. The number of deaths and crude mortality rates per year peaked in 2004 at 163 (66 for males and 97 for females) deaths and 1.28 (1.06 for males and 1.48 for females) deaths per million population, respectively. We discuss, first of all, whether or not CJD mortality has increased in Japan over the past 26 years. As demonstrated in this study, we found a significant linear increase in trends for age-standardized mortality rates from the disease, with +3-4% of annual percentage change, between 1979 and 2004. In interpreting the results, we should consider some factors that might con-

tribute to a false increase in mortality, such as the change of ICD codes and the enhancement of case findings (e.g., physicians' recognition of the disease, diagnostic tests, and quality of health care). No revolutionary new diagnostic test for CJD became available throughout the observational period. On the other hand, there were a few critical points of time to consider: in 1991, patients with CJD transmitted by cadaveric dura transplants were identified in Japan;⁹ in 1995, the ICD code for CJD was changed from 9th to 10th version in Japan; and in 1996, a new case of vCJD causally linked to BSE was reported from the United Kingdom.⁶ Without an abrupt rise of age-standardized mortality rates from CJD after these years for both sexes, however, it is unlikely that these events artificially affected the increase in CJD mortality.

Rather, it may be the true fact that in Japan our results reflect to a large extent a genuine increase in CJD. The number of iCJD cases may still increase even after the total ban on the practice of causal grafts.^{5,8} Regarding sporadic CJD (sCJD), a recent report from the European Union's collective study on CJD suggests that the mortality rates from sCJD increased with time between 1993 and 2002.²⁰ It is quite probable that this temporal increase of sCJD may also exist in Japan. The increase may have been accompanied to some extent by the improvement of physicians' diagnostic skills for CJD since 1997 when a manual for clinical practice on CJD was introduced in our country.^{20,21}

Consistent with the previous findings,²²⁻²⁸ the present study showed that the CJD mortality rates rapidly increased with age between 50 and 74 years, especially among females, and sharply declined at 80+ years of age, although the causal mechanism remains unexplained. These findings were comparable with those for patients with CJD reported to the Surveillance.^{29,30}

We focus hereafter our discussion on CJD deaths in young patients, younger than 50 years of age. The vCJD associated with BSE has a course and pathology distinct from sCJD: younger age at onset, prominence of psychiatric and sensory symptoms, and a long disease course.^{6,13} Most of such cases died at an age under 50 years.¹⁵ In Japan, there has been only one case with definite vCJD, confirmed by the Japanese Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Committee, who died at the age of 51 in December 2004, and had a history of visiting the UK, 1990, when the BSE outbreak was increasing there, but the causal association is unclear.⁷ As Bradley and Liberski pointed out,³¹ human populations are still exposed to epidemics of BSE, although the epidemics in different countries are at different stages: the UK, the rest of the EU, and North America and other countries including Japan have all reported BSE in native-born cattle. Until January 2007, a total of 198 patients with vCJD were identified around the world: 162 in the UK, 21 in France, 4 in Ireland, 3 in the USA, 2 in Netherlands, and 1 each in Canada, Italy, Portugal, Spain, Saudi Arabia, and Japan.¹⁵ Thus it is important for us to trace back the frequency of CJD deaths for this age group in the past, in terms of roughly estimating the background risk. We could not ascertain the clinical types of CJD deaths observed in our study because of the lack of such information. We assume, however, excluding a single case of vCJD, 57%, 29% and 14% for sporadic, iatrogenic and familial types of CJD among the deaths, respectively, from the findings reported to the Surveillance.³⁰

We finally refer to the validity of the data used in our study, which were based on the underlying cause-of-death obtained from death certificates. Potential inaccuracies in death certificate data used for our study could not be ignored because autopsy findings and clinical information to confirm the diagnosis of CJD were not available (e.g., definite, probable, and possible; sporadic, familial, iatrogenic, and variant). However, the seriousness is not so great, considering the following points: (1) Over 90% of CJD patients die within a few years of the onset of symptoms;^{15,23,24,29,30,32} (2) Diagnosis is ascertained at the end of the clinical course; and (3)

95.2% of CJD deaths observed in this study occurred at hospitals.

Despite these limitations, the national death certificate data can work as an efficient tool for monitoring CJD mortality because it covers all the deaths from CJD that have occurred throughout the country. In addition, an annual review of national CJD death certificate data has the possibility of providing incidence information as a surrogate for ongoing CJD surveillance in Japan, regarding a quite short period of time from the onset through death of this disease. This will be effective, especially for the detection of small clusters of deaths at an age under 50 years, of which the occurrence still remains low. So, the combined data of death certificate and surveillance information should be taken into account for monitoring morbidity and mortality of CJD in the future.

In conclusion, our present study suggests that CJD mortality based on death certificate data significantly increased in Japan during the period of 1979-2004.

REFERENCES

1. Johnson RT. Prion diseases. *Lancet Neurol* 2005; 4: 635-42.
2. Brown P, Preece M, Brandel JP, Sato T, McShane L, Zerr I, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000; 55: 1075-81.
3. Yamada S, Aiba T, Endo Y, Hara M, Kitamoto T, Tateishi J. Creutzfeldt-Jakob disease transmitted by a cadaveric dura mater graft. *Neurosurgery* 1994; 34: 740-4.
4. Nakamura Y, Oki I, Tanihara S, Ojima T, Yanagawa H, Kitamoto T, et al. A case-control study of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: transplantation of cadaveric dura mater was a risk factor. *J Epidemiol* 2000; 10: 399-402.
5. Nakamura Y, Watanabe M, Nagoshi K, Kitamoto T, Sato T, Yamada M, et al. Update: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts-Japan, 1979-2003. *MMWR* 2003; 52:1179-81.
6. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-5.
7. Yamada M, Variant CJD Working Group. Creutzfeldt-Jakob disease Surveillance Committee Japan. The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet* 2006; 367: 874.
8. Sato K, Shirabe S, Katamine S, Muramoto T, Kitamoto T. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nippon Rinsho* 2004; 62 (Suppl): 248-51. (in Japanese)
9. Miyashita K, Inuzuka T, Kondo H, Saito Y, Fujita N, Matsubara N, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in a patient with a cadaveric dural graft. *Neurology* 1991; 41: 940-1.
10. Nakamura Y, Yanagawa H, Hoshi K, Yoshino H, Urata J, Sato T. Incidence rate of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 130-4.
11. World Health Organization. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death. Based on the recommendations of the ninth revision

- conference, 1975, adopted by the twenty-nine World Health Assembly. Geneva: World Health Organization, 1977.
12. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10), volume 1. Geneva: World Health Organization, 1992.
 13. Doi Y, Yokoyama T, Kawaminami K, Ishikawa M. Correspondence of intractable diseases to the codes for deaths based on the International Classification of Diseases (8th, 9th and 10th Revisions). *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 2006; 53: 777-86. (in Japanese)
 14. Statistics Bureau, Ministry of Internal Affairs and Communications, available at <http://www.stat.go.jp>.
 15. The National Creutzfeldt-Jakob Surveillance Unit. <http://www.cjd.ed.ac.uk>
 16. Anderson RN, Rosenberg HM. Age standardization of death rates: implementation of the year 2000 standard. *National Vital Statistics Reports* 1998; 47: 1-16, 20.
 17. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000; 19: 335-51.
 18. Chatfield C. *The analysis of time series: an introduction*. 5th ed., New York: Chapman & Hall; 1999.
 19. National Cancer Institute of the United States. SEER* Stat software in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, available at <http://www.seer.cancer.gov/>.
 20. AIDS and Disease Prevention Division, Health Service Bureau, Ministry of Health and Welfare of Japan. A manual for clinical practice on Creutzfeldt-Jakob disease. Tokyo: Shin Nihon Kikaku Shuppansha; 1997. (in Japanese)
 21. Disease Prevention Study Group. A manual for clinical practice on Creutzfeldt-Jakob disease, revised. Tokyo: Taiyo Bijutsu Printing Co. Ltd. 2002. (in Japanese)
 22. Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 2005; 64: 1586-91.
 23. Holman RC, Khan AS, Kent J, Strine TW, Schonberger LB. Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in the United States, 1979-1990: analysis of national mortality data. *Neuroepidemiology* 1995; 14: 174-81.
 24. ElSaadany S, Semenciw R, Ricketts M, Mao Y, Giulivi A. Epidemiological study of Creutzfeldt-Jakob disease in Canada, 1979-2001. *Neuroepidemiology* 2005; 24: 15-21.
 25. Klug GM, Boyd A, Lewis V, Kvasnicka M, Lee JS, Masters CL, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: Australian surveillance update to 31 December 2004. *Commun Dis Intell* 2005; 29: 269-71.
 26. Arpino C, Conti S, Masocco M, Toccaceli V, Ladogana A, D' Alessandro M, et al. Creutzfeldt-Jakob disease mortality in Italy, 1982-1996. *Neuroepidemiology* 1999; 18: 92-100.
 27. Horan G, Keohane C, Molloy S, Howley R, Harney M, Heffernan J, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in Ireland: Epidemiological aspects 1980-2002. *European Neurology* 2004; 51: 132-7.
 28. Lundberg PO. Creutzfeldt-Jakob disease in Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 836-41.
 29. The Epidemiologic Research Committee of Creutzfeldt-Jakob Disease of Japan. Research report of a nationwide survey on Creutzfeldt-Jakob disease. March in 1997. (in Japanese)
 30. The Epidemiologic Research Committee of Creutzfeldt-Jakob Disease of Japan. Surveillance reports on Creutzfeldt-Jakob disease. February in 2006. (in Japanese)
 31. Bradley R, Liberski PP. Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE): The end of the beginning or the beginning of the end? *Folia Neuropathol* 2004; Suppl. A.: 55-68.
 32. Gibsons RV, Holman RC, Belay ED, Schonberger LB. Creutzfeldt-Jakob disease in the United States: 1979-1998. *JAMA* 2000; 284: 2322-3.

日本における難病による死亡の時系列推移 (1972~2004年)

トイユリコ ヨコヤマ テツジ サカイ ミヨシ
土井由利子* 横山 徹爾²* 酒井 美良²*

目的 国は、1972年に、原因不明で治療方法が未確立であり、経過が慢性で後遺症を残すおそれが少なくなく、身体的のみならず精神的、経済的にも負担の大きい疾病を難病と指定し対策を進めてきた。本研究の目的は日本における難病による死亡の時系列推移 (1972~2004年) について検討することである。

方法 難病に指定されている特定疾患治療研究対象疾患45疾患のうち、年間死亡数が100を超す再生不良性貧血、パーキンソン病、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、特発性血小板減少性紫斑病、結節性動脈周囲炎、アミロイドーシスを対象疾患とし、人口動態調査死亡票をもとに、粗死亡率と年齢調整死亡率 (直接法) を算出し、ジョインポイント回帰モデルを用い時系列推移について分析した。

結果 最新 (2004年) の各疾患の粗死亡率 (人口100万対) は、男女それぞれ、パーキンソン病で25.55, 25.93, 再生不良性貧血で5.41, 6.92, 全身性エリテマトーデスで0.87, 3.50, アミロイドーシスで2.93, 2.36, 結節性動脈周囲炎で1.40, 1.54, 特発性血小板減少性紫斑病で1.34, 1.61, 潰瘍性大腸炎で1.02, 0.74, であった。年齢調整死亡率の年変化率を全期間で見ると、潰瘍性大腸炎 (男-5.2%, 女-7.5%), 再生不良性貧血 (男-3.6%, 女-3.7%), 特発性血小板減少性紫斑病 (男-2.1%, 女-3.0%) と全身性エリテマトーデス (男-0.9%, 女-2.6%) で減少, アミロイドーシス (男+3.3%, 女+3.5%), 結節性動脈周囲炎 (男+3.2%, 女+4.0%), パーキンソン病 (男+0.7%) で増加していた。最新の時系列相に注目すると、アミロイドーシス (男) では有意に増加していたが、結節性動脈周囲炎 (女) とパーキンソン病 (女) では有意に減少していた。一方、潰瘍性大腸炎 (男) は減少傾向が止まった状態が続いている。

結論 対象とした難病の多くは、この約30年間で、年齢調整死亡率が有意に減少した。難病に効果的な一次予防の手立てがないことから、死亡率の改善は、診断治療の進歩による可能性が大きいと考えられる。しかしながら、根治療法の開発や病因の解明など未解決の部分も多く、患者支援とともに、さらなる研究が必要である。

Key words : 難病 (特定疾患), 死亡率, ジョインポイント回帰分析, 再生不良性貧血, パーキンソン病, 全身性エリテマトーデス, 潰瘍性大腸炎, 特発性血小板性紫斑病, 結節性動脈周囲炎, アミロイドーシス

I 緒 言

1972年より、国は、原因不明で治療方法が未確立であり、かつ、後遺症を残すおそれが少なくなく、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家族の

負担が重く、また精神的にも負担の大きい疾病を、いわゆる難病として指定 (特定疾患) し、その対策を進めてきた¹⁾。

難病は、その名の通り難治性であり、致命率の高いものも多い。したがって、これらの難病による死亡者の頻度・分布を知ることは、病因の追求のみならず、難病の対策全般を考える上にも重要である²⁾。特定疾患の疫学に関する研究班では、人口動態統計の死亡票をもとに、これまでに、疾患ごとの死亡統計の検討を定期的に行なってきた

* 国立保健医療科学院研修企画部

²* 国立保健医療科学院技術評価部

連絡先: 〒351-0197 埼玉県和光市南 2-3-6 国立保健医療科学院研修企画部 土井由利子

た。とくに、難病による死亡者の頻度・分布の推移をみるために、1968～1978年の11年間、1979～1994年の16年間、1995～1999年の5年間というふうに、ある程度まとまった期間における死亡統計についても報告してきた^{2~4)}。しかし、難病対策事業が始まってから現在までの約30年を過して、その推移について疫学的に検討した研究はない。

難病の中にも、一定の基準に基づいた治療法や対症療法が開発されているものもあり⁵⁾、この流れの中で、難病ごとにその死亡者の頻度・分布の推移を確認することは、これまでの難病対策事業の成果を把握するとともに、今後のあらたな対策を展開して行く上で、有用な疫学上の科学的根拠を提供することになると考える。本研究の目的は、1972年に難病対策事業が開始されてから最新の人口動態死亡統計データの入手が可能な2004年までの33年間における難病の死亡数および死亡率とその推移について検討することである。

II 研究方法

1. 対象疾患

人口動態調査死亡票で用いられる死因は国際疾病分類 (International Classification of Diseases あるいは International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 以下 ICD) をもとに分類されている。難病に指定されている特定疾患治療研究対象疾患45疾患 (小分類で52疾患) のうち、ICD (ICD-8, ICD-9, ICD-10) の基本分類コードまたは細分類コードによる特定が可能であり内容的にも妥当であった⁶⁾17疾患の中から年間死亡数が100を超す次の7疾患を本研究の解析対象疾患とした (括弧内は順に ICD-8, ICD-9, ICD-10 のコードを示す): 再生不良性貧血 (284, 284, D61), パーキンソン病 (342.0, 332.0, G20), 全身性エリテマトーデス (734.1, 710.0, G70.0), 潰瘍性大腸炎 (563.1, 556, K51), 特発性血小板減少性紫斑病 (287.1, 287.3, D69.3), 結節性動脈周囲炎 (446.0, 446.0, M30.0), アミロイドーシス (276, 277.3, E85)。

2. 資料

本研究で用いた資料は、1972年から2004年までの人口動態調査死亡票をもとにコンピューター処理した原テープのデータから氏名・住所などの個

人を同定できる情報を除き転写した電子媒体データであり、指定統計の目的外使用の承認を得たものである (統発第1215010号 平成17年12月15日)。対象とした7疾患の総死亡件数120,854から性・年齢不詳および死亡場所不明の9件を除外した120,845を本研究の解析に用いた。なお、人口動態調査死亡票で採用されている死因は原死因である。

3. 解析方法

1) 死亡数, 粗死亡率, 年齢調整死亡率

本研究の解析対象とした難病について、1972～2004年の各年における死亡数, 粗死亡率および年齢調整死亡率 (直接法) を次の計算式にて算出した。各計算式は、死亡数 = 年間の死亡数, 粗死亡率 = (年間の死亡数 / 各年の人口) × 1,000,000, 年齢調整死亡率 = {(年間の年齢階級別死亡率 × 基準人口の年齢階級別人口) の総和} / 基準人口の総和である。

各年の人口は、1975年, 1980年, 1985年, 1990年, 1995年, 2000年, 2005年は国勢調査人口, 中間年は線形補完して算出した各年の人口である。なお、各年の人口とは10月1日現在のものである。基準人口には昭和60年 (1985年) モデル人口を用いた。解析には SAS Version 9.1を用いた。

2) 死亡率の時系列推移の検定

本研究では、1972～2004年間ににおける難病による死亡率の時系列推移をみるために、年齢調整死亡率をもとにジョインポイント回帰モデルを用いたトレンド検定を行った⁷⁾。本研究で取り扱うような長期間にわたる時系列データの場合、その変化 (年齢調整死亡率の増減) は、必ずしも一直線的なものとは限らず、いくつかの変化点の存在する可能性が考えられる。解析をする時点では、この変化点があるのかないのか、あるとしたら、どの時点にいくつの変化点があるのかが判らない。ジョインポイント回帰分析のアルゴリズムでは、変化点の個数が K_A (初期値 = 0) 個の場合に比べて K_B (初期値 = 3) 個の場合の方が有意 ($P < 0.05$) にモデルの当てはまりが良ければ K_A を1増し、そうでなければ K_B を1減じ、これを $K_A = K_B$ となるまで繰り返す。両者が一致したときを最適の変化点の個数とする。最大の変化点の個数は3個であるが、これは事前の視覚的検討により3個 (区間は4つ) で十分と考えたためである。

また、変化点の場所は、 K_A または K_B 個の変化点の全ての組み合わせのうちで最もモデルの当てはまりがよいものを探索する。そして変化点間の時系列相の年変化率（95%信頼区間）を算出する。ここでいう年変化率とは、たとえば、-3%/年の場合、10年間で $(1-0.03)^{10}=0.74$ 倍（-26%）となることを意味する。解析には、米国 National Cancer Institute の Surveillance, Epidemiology, and End Results Program によって開発された SEER *Stat Software を用いた (<http://www.seer.cancer.gov>)。

なお、参考値として、厚生労働省が公表している人口動態統計に基づく男女別の総死亡年齢調整死亡率 (<http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/index.html>) から、1972~2004年間に於ける年変化率を算出した。

III 結 果

1972~2004年における難病の年間死亡数を示す（図1）。最新（2004年）の年間死亡数（人/年）は、パーキンソン病3,275（男1,586，女1,689）、再生不良性貧血787（男336，女451）、アミロイドーシス336（男182，女154）、全身性エリテマトーデス282（男54，女228）、特発性血小板減少性紫斑病188（男83，女105）、結節性動脈周囲炎187（男87，女100）、潰瘍性大腸炎111（男63，女

48）であった。とくにパーキンソン病による年間死亡数の増加が顕著であった。再生不良性貧血は、1974年まで増加した後減少に転じ1977年以降は横ばい状態となった。他の5疾患は年間死亡数が500人未満で、比較的小さな増減が見られた。

1972~2004年における難病の粗死亡率と年齢調整死亡率を図示する（図2-1~図2-7）。

2004年の粗死亡率（人口100万対）をみると、再生不良性貧血は男5.41，女6.92，パーキンソン病は男25.55，女25.93，全身性エリテマトーデスは男0.87，女3.50，潰瘍性大腸炎は男1.02，女0.74，特発性血小板減少性紫斑病は男1.34，女1.61，結節性動脈周囲炎は男1.40，女1.54，アミロイドーシスは男2.93，女2.36であった。

1972~2004年における難病の死亡率の推移をみると、各難病の年齢調整死亡率のうち、減少傾向のみられた疾患は再生不良性貧血，全身性エリテマトーデス，潰瘍性大腸炎と特発性血小板減少性紫斑病，増加傾向のみられた疾患は結節性動脈周囲炎とアミロイドーシスであった。パーキンソン病は1980年頃まで増加した後は横ばい状態であった。

1972~2004年における難病の死亡率の推移についてジョインポイント回帰分析による統計学的解析から得られた結果を示す（表1）。全期間を通年して年変化率みると、死亡率の減少のみられた

図1 難病の死亡数の推移1972-2004年

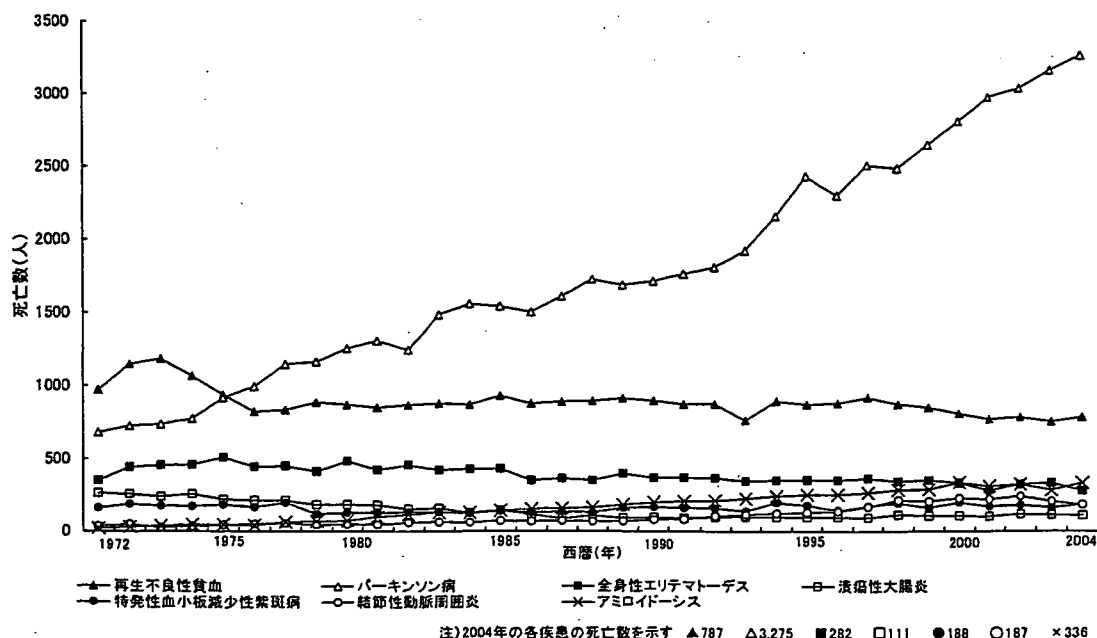


図2-1 再生不良性貧血の粗死亡率と年齢調整死亡率

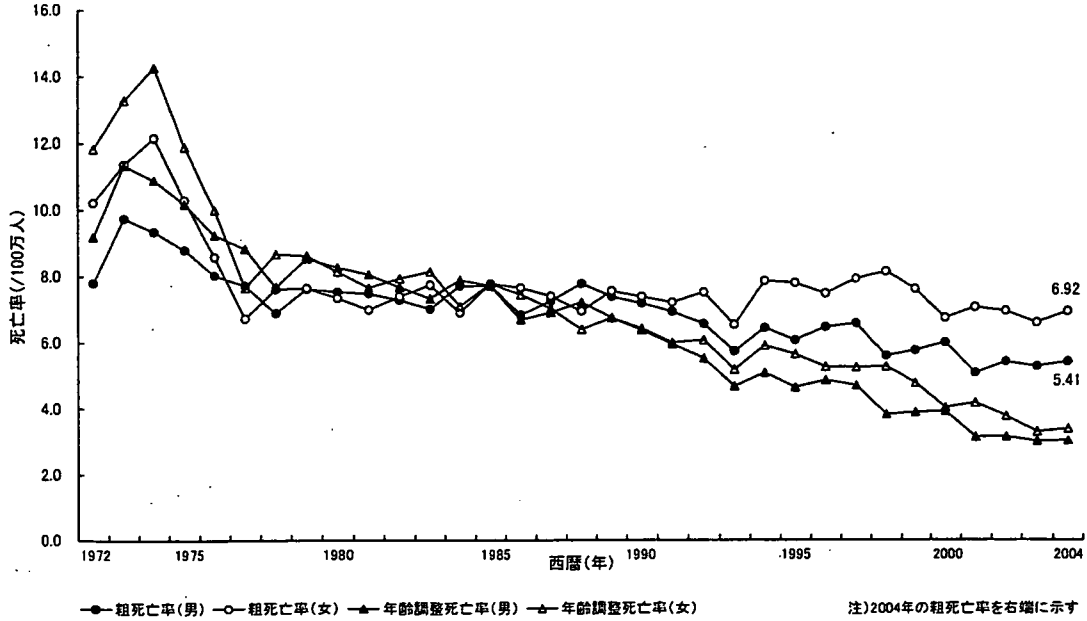
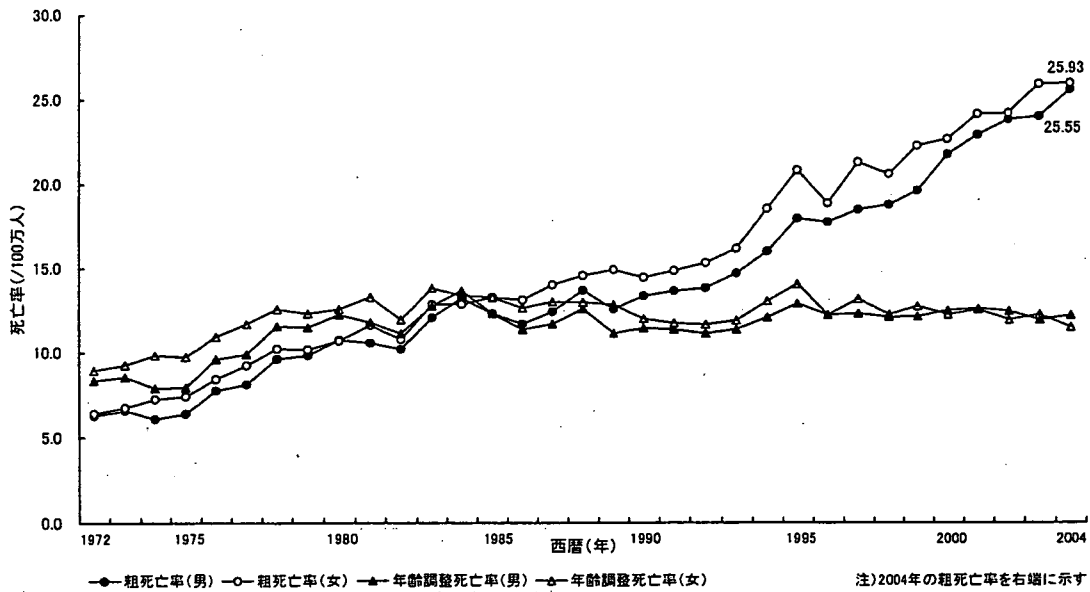


図2-2 パーキンソン病の粗死亡率と年齢調整死亡率



のは、再生不良性貧血（男-3.8%，女-3.7%），全身性エリテマトーデス（男-0.9%，女-2.6%），潰瘍性大腸炎（男-5.2%，女-7.5%）と特発性血小板減少性紫斑病（男-2.1%，女-3.0%），増加がみられたのは、パーキンソン病（男のみ+0.7%），結節性動脈周囲炎（男+3.2%，女+4.0%）とアミロイドーシス（男+3.3%，女+3.5%）であった。なお、この期間に相当する総死亡の年齢調整死亡率の年変化率は、男-1.9%，女-2.9%であった。

このうち、全身性エリテマトーデス（男のみ）と特発性血小板減少性紫斑病（男女ともに）だけが全期間にわたり直線的に漸減していたが、他の疾患は、複数の変化点の間において年変化率に統計学的有意差がみられた。たとえば、再生不良性貧血では、男性では1972～1989年で減少（-2.7%），女性では1974～1977年で激減し（-15.0%），1977～1988年で減少率が鈍り（-2.4%），1988～2004年で減少率が再び大きくなっていった（男-5.2%，女-7.7%）。パーキン

図2-3 全身性エリテマトーデスの粗死亡率と年齢調整死亡率

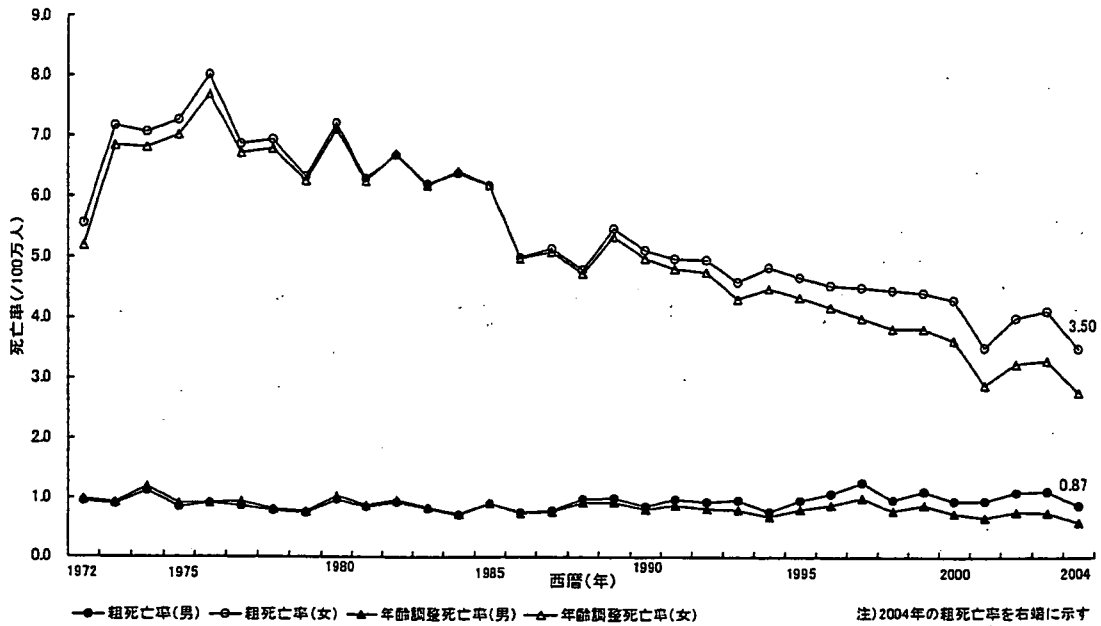
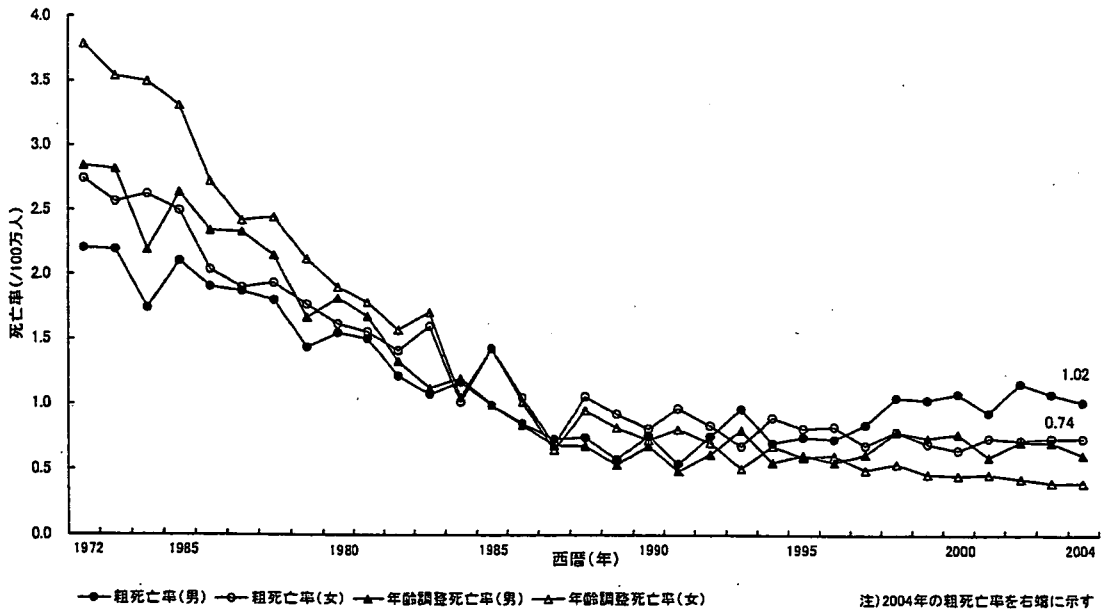


図2-4 潰瘍性大腸炎の粗死亡率と年齢調整死亡率



ソン病は、男では1972～1980年に激増した(+5.6%)後は横ばい状態(+0.1%)、一方、女は増減を繰り返し、最近10年間は僅かだが減少を続けている(-1.4%)。全身性エリテマトーデス(女)では、1972～1976年に激増し(+7.0%)、以降は、男以上に大きな減少率が続いている(-3.1%)。潰瘍性大腸炎については、男は1972～1978年に減少(-4.3%)、1978～1989年に激減した(-10.9%)が、1989～2004年の間は減少傾向が止まっている。他方、女は減少が続いている

(1972～1990年 - 9.0%、1990～2004年 - 4.6%)。結節性動脈周囲炎については、男では1989～2000年に激増(+7.3%)したが、最近5年間は増加傾向が止まっている。女では、時期は異なるものの激増した(1995～2001年 +9.3%)後、激減している(2001～2004年 -15.1%)。アミロイドーシスは、男では1972～1986年に激増した(+9.3%)後、漸増が続いている(1986～2004年 +1.2%)。同様に女も1972～1982年に激増した(+18.0%)後も増加が続いていたが(+2.8%)、

図2-5 特発性血小板減少性紫斑病の粗死亡率と年齢調整死亡率

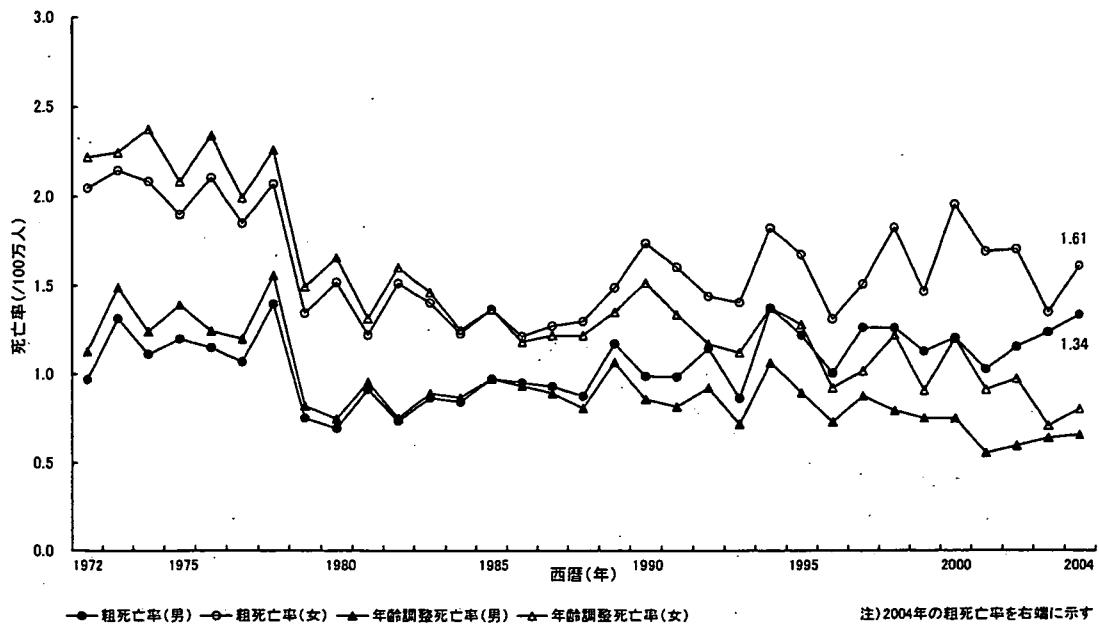
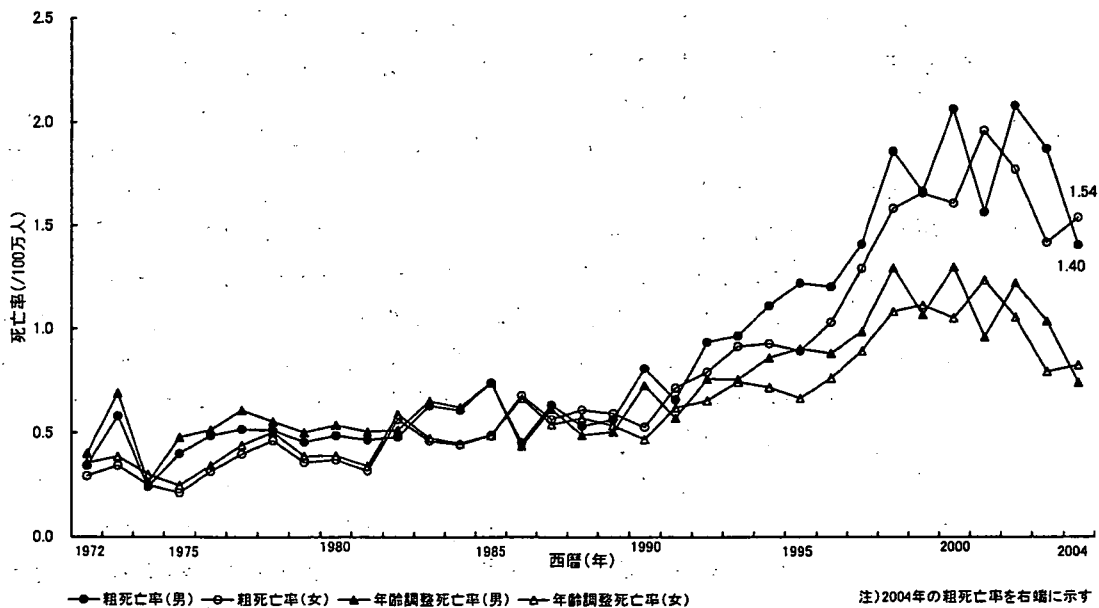


図2-6 結節性動脈周囲炎の粗死亡率と年齢調整死亡率



最近5年間は増加傾向が止まっている。

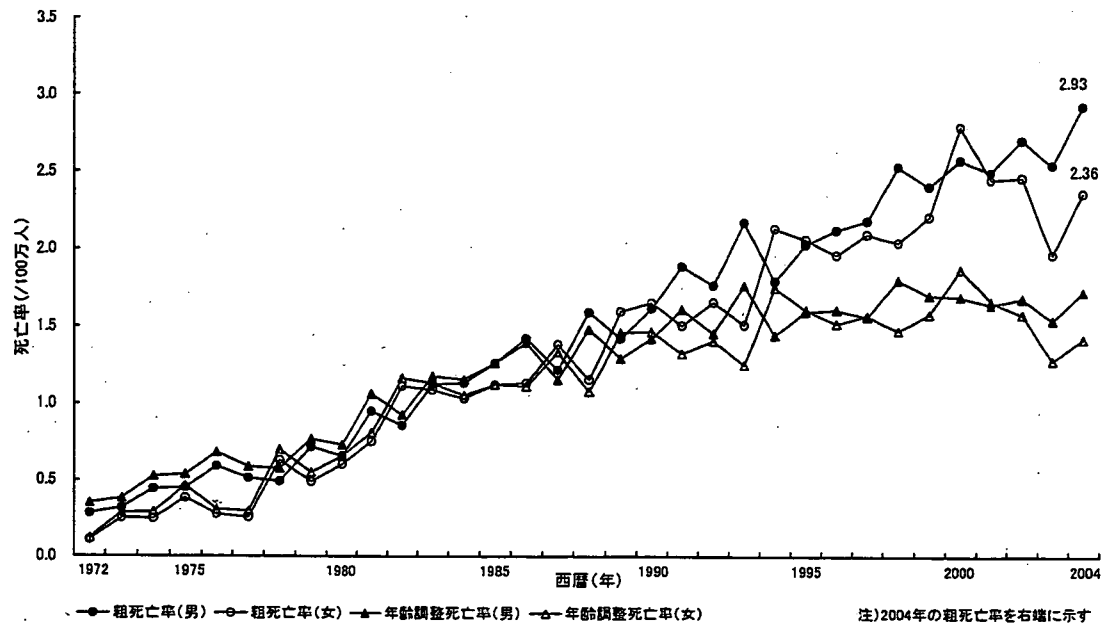
IV 考 察

1972年に難病対策事業が開始されてから2004年までの33年間にわたる難病（再生不良性貧血，パーキンソン病，全身性エリテマトーデス，潰瘍性大腸炎，特発性血小板減少性紫斑病，結節性動脈周囲炎，アミロイドーシス）の死亡数および死亡率とその推移について解析を行った。得られた

解析結果について検討する前に，まず，ICDコードの死亡統計へ及ぼす影響について述べておきたいと思う。

国際疾病分類のICD-9からICD-10への変更に伴い，1995年1月，死亡診断書の改正が施行され，終末期の心不全や呼吸不全といった状態を死亡診断名として記載しないよう周知徹底が図られ，その結果，1995年の死亡統計では，心疾患死亡数が1993年のものと比べ23%減少し，心不全死

図2-7 アミロイドーシスの粗死亡率と年齢調整死亡率



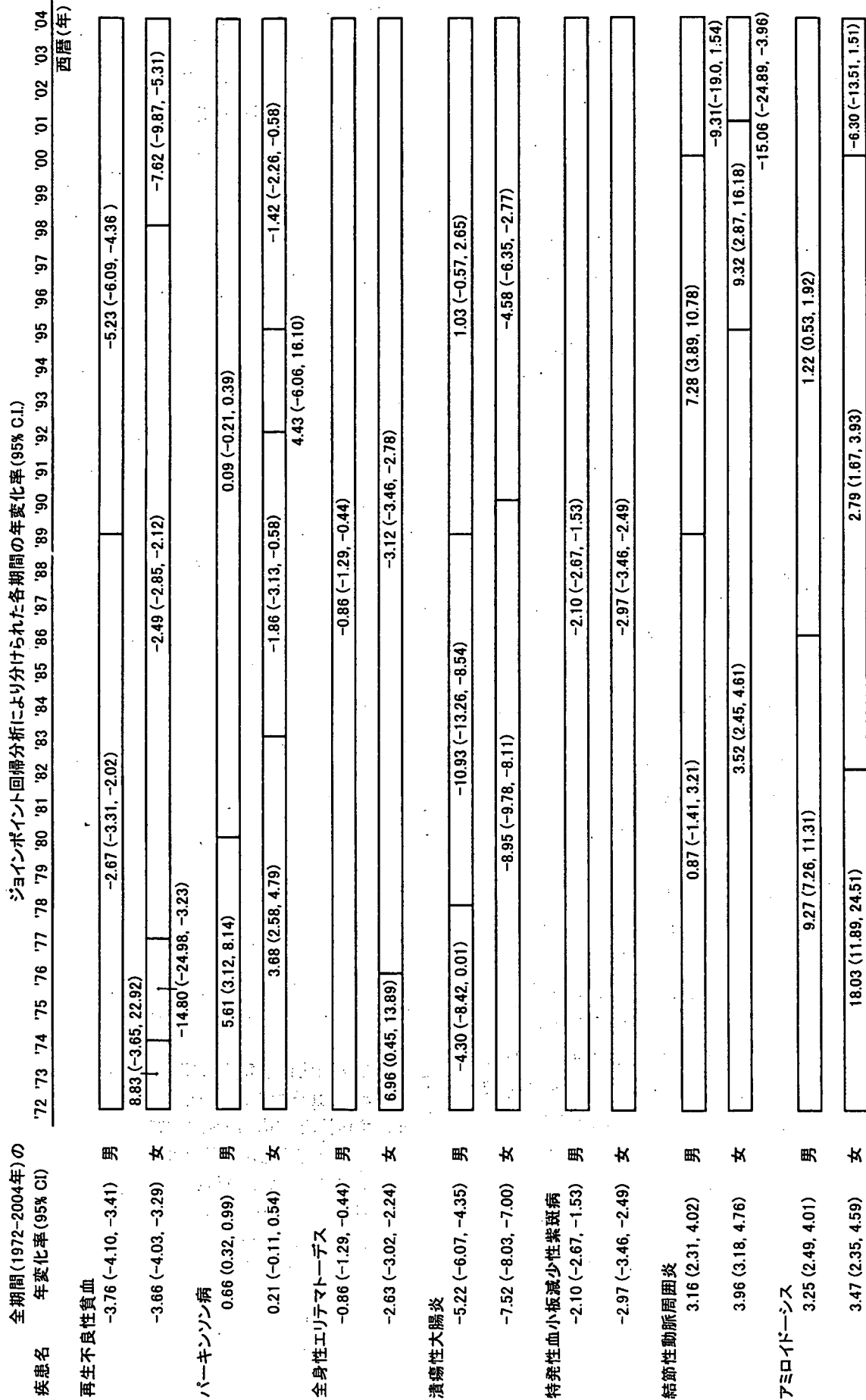
亡数は67%激減したことがある⁸⁾。これは死亡統計へICDコードの変更に伴う人工的な影響が及んだ典型例である⁹⁾。本研究の対象期間である1972～2004年までの間に、2回の国際疾病分類の変更が行われ、我が国では1979年からICD-9、1995年からICD-10が採用された。そこで、1979年と1995年の両年の前後で、死亡統計に変化がみられたかどうか検討しておく必要がある。図1に示されるように、1979年前後ではいずれの疾患も死亡数に大きな変化はみられなかった。1995年前後ではパーキンソン病でのみ1995年の2,435件から1996年の2,302件と一時的な減少(5.5%)がみられたが、1997年以降は再び増加傾向に転じた。この一時的な減少がICDコードの変更に伴う人工的な影響であったか否か本研究で確認することはできなかったが、仮にあったとしても、前述した心疾患の場合に比べ、その影響は小さかったと考えて良いと思われる。なお、ICDコードとして採用されている死因は原死因であるため、注目する疾患が基礎疾患としてあったとしても、最終的に別の疾患で亡くなった場合には原死因として挙がってこない。

次に、得られた解析結果について検討する。解析の対象とした7疾患を、2004年の時点で死亡数および粗死亡率の高い順にランクすると、パーキンソン病、再生不良性貧血、アミロイドーシス、全身性エリテマトーデス、特発性血小板減少性紫

斑病、結節性動脈周囲炎、潰瘍性大腸炎となった。年齢調整をして死亡率の全期間(1972～2004年)の年変化率をみると(表1)、再生不良性貧血、全身性エリテマトーデス、特発性血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎の4疾患では減少傾向、パーキンソン病、結節性動脈周囲炎、アミロイドーシスの3疾患では増加傾向が見られた。この期間に相当する総死亡の年齢調整死亡率の年変化率と比較すると、特発性血小板減少性紫斑病(男女とも)および全身性エリテマトーデス(男のみ)ではほぼ同程度の減少、再生不良性貧血(男女とも)および潰瘍性大腸炎(男女とも)では、減少の程度がより大きかった。

死亡というエンドポイントに着眼すると、原因不明で難治性とされる難病の中にも、本研究で解析した疾患のように、この約30年間で大きな改善のあったことを確認することができた。本研究の対象疾患である難病の多くは、病因や誘因・危険要因が不明で固有の効果的な一次予防の手立てがなく、死亡率の改善には、適切な診断治療の関与の可能性が大きいと考えられる^{5,10,11)}。その例として、再生不良性貧血重症例に対する骨髄移植^{12,13)}(HLA一致血縁ドナーでの10年生存率は72.5%、非血縁ドナーでの5年生存確率(95%信頼区間)は56(34-78)%)、特発性血小板減少性紫斑病に対する摘脾¹⁴⁾(60-90%が寛解)および嚴重な出血管理(致死性の出血症状は数%)、全身

図3 難病の年齢調整死亡率の時系列推移



注) 口内の数字は各期間の年変化率(95% C.I.)、縦線は変化点の時期を示す。

性エリテマトーデスに対するパルスを含むステロイド療法¹⁵⁾ (10年生存率は90%以上) や合併する腎不全に対する血液透析、潰瘍性大腸炎に対するステロイド・免疫抑制療法および血球成分除去療法¹⁶⁾などが挙げられる(寛解維持)。

他方、僅かではあるが、依然として死亡の減少がみられなかった疾患(アミロイドーシス)、増加したあと横ばい状態が続いている疾患(パーキンソン病)、激減したあと減少傾向が止まった状態の疾患(潰瘍性大腸炎)のあった事は留意すべき点である。たとえば、アミロイドーシスについては、家族性アミロイドーシスに対する根治療法としての肝移植¹⁷⁾以外に、他の病型のアミロイドーシスに対しては有効な治療法がなく、予後は進行性で不良である¹⁸⁾。発病・病因の解明や診断・治療方法の開発など、難病対策事業として、さらに積極的に取り組むべき疾患の1つと思われる。潰瘍性大腸炎については、前述したように、ほとんどの例で長期寛解維持が可能となったが、10年以上の経過を有する全大腸炎を母地に大腸癌が発生し、わが国でも年々報告例が増加している¹⁸⁾。潰瘍性大腸炎合併癌は、多発癌・未分化癌の頻度が高く、粘膜の炎症性変化のため診断が困難であり、進行性の癌となり予後が悪い。厚生労働省難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班で、現在、潰瘍性大腸炎長期経過例へのサーベイランスプログラムの確立-狙撃生検を中心としたサーベイランスシステムによる早期発見に関する研究が進行中である。パーキンソン病については、レボドパ治療の導入以来一般人口と同等の生命予後まで改善されてきている¹¹⁾にも拘らず死亡率が減少しないのは、疾患に対する認識が高まり診断がつけられやすくなったことも考えられるが、真に罹患が増えている可能性も考慮に入れておく必要がある。パーキンソン病に関する予防因子あるいは危険因子に関する疫学研究によれば¹⁹⁾、前者にはタバコ、カフェイン、非ステロイド系消炎鎮痛剤、後者には脂肪性食物・乳製品、高カロリー、頭部外傷、農薬などが示唆されている。因果関係が確立されているわけではないが、欧米でパーキンソン病の有病率が高いことと合わせ²⁰⁾、食生活を含むライフスタイルの西洋化などの非遺伝的要因の関与の可能性も考えられ、今後の研究課題の1つと思われる。

最後に、これらの検討結果を踏まえ、事業としての難病対策について言及したいと思う。第1に特筆すべき点は、疾患の多くで死亡の減少がみられたことである。難治性であっても患者数が少ないと、一般的には対策の優先度が低くなりがちであるが、難病という大きな括りの中で、研究の推進と安心して治療に専念できる医療環境の提供が長年にわたり継続して行われてきた。難病による死亡の減少は、この難病対策事業による大きな成果と言えよう。しかしながら、難病の生命予後の改善は、根治療法によるものではないため、有病期間の延長と長期治療の必要性をも意味している。本質的な病因の究明・治療方法の開発が待ち望まれるわけであるが、現実的には、現行の治療方法の中で、より副作用や侵襲が少なく寛解期間の長い治療方法の開発に期待が持たれる。そして、難病を有していても適切に加療することで自立した社会生活や家庭生活の実現は可能であり、そのための支援は、今後も必要であると考えられる。加えて、発病や病状進行の予防という観点から、予防因子あるいは危険因子に関する疫学研究を継続して行い、効果的な生活指導方法を開発することも重要であると考えられる。

本研究は、平成18年度厚生労働科学研究・難治性疾患克服研究事業「特定疾患の疫学に関する研究」(主任研究者 永井正規)の分担研究として行なったものである。

(受付 2006.12.13)
(採用 2007. 8.20)

文 献

- 1) 大野良之, 田中平三, 中谷比呂樹, 他. 難病の最新情報-疫学から臨床・ケアまで. 東京: 南山堂, 2000.
- 2) 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班(班長 青木國雄). 難病死亡統計 性・年齢階級別都道府県分布. 箕輪眞澄, 編. 1984; 1-229.
- 3) 厚生省特定疾患調査研究事業 特定疾患に関する疫学研究班(班長 大野良之). 難病の記述疫学-既存資料による比較を中心に-. 稲葉 裕, 大野良之, 編. 1997; 1-239.
- 4) 厚生科学研究特定疾患対策研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班(主任研究者 稲葉裕). 平成13年度研究業績集. 2002; 1-348.
- 5) 厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班(主任研究者 稲葉裕).

- 難病30年の研究成果—難病の研究成果に関する調査報告書。永井正規, 柴崎智美, 稲葉 裕, 編。厚生労働省健康局疾病対策課, 監修。2004; 1-175.
- 6) 土井由利子, 横山徹爾, 川南勝彦, 他。特定疾患治療研究対象疾患と国際疾病分類 (ICD-10, 9, 8) に基づく死因コードの対応。日本公衛誌 2006; 53: 777-786.
- 7) Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000; 19: 335-351.
- 8) 厚生省大臣官房統計情報部。第5章 死亡〔主な死因〕心疾患。平成7年人口動態統計上巻。東京: 厚生省大臣官房統計情報部, 1997; 288-291.
- 9) 齊藤功, 小澤秀樹, 青野裕士, 他。死亡診断書の改正にともなった大分市の心疾患死亡数の変化について。日本公衛誌 1997; 44: 874-879.
- 10) 疾病対策研究会。難病の診断と治療指針第3版第1巻。東京: 東京六法出版, 2005.
- 11) 杉本恒明, 小俣政男, 水野美邦 (編)。内科学 第8版。東京: 朝倉書店, 2003.
- 12) Imamura M, Asano S, Harada M, et al. Current status of hematopoietic cell transplantation for adult patients with hematologic diseases and solid tumors in Japan. *Int J Hematol* 2006; 83: 164-178.
- 13) Kojima S, Matsuyama T, Kato S, et al. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood* 2002; 100: 799-803.
- 14) Ojima H, Kato T, Araki K, et al. Factors predicting long-term responses to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *World J Surg* 2006; 30: 553-559.
- 15) Kataoka H, Koike T. Lupus mortality in Japan. *Autoimmun Rev* 2004; 3: 421-422.
- 16) Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Safety and clinical efficacy of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis therapy for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 520-525.
- 17) Takei Y, Ikeda S, Ikegami T, et al; Japanese Liver Transplantation Society. Ten years of experience with liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy in Japan: outcomes of living donor liver transplantations. *Intern Med* 2005; 44: 1151-1156.
- 18) 川 浩介, 樋田信幸, 應田義雄, 他。癌化とそのスクリーニング。日本臨床 2005; 63: 809-814.
- 19) Chade AR, Kasten M, Tanner CM. Nongenetic causes of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2006; 70: 147-151.
- 20) Zhang ZX, Roman GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 195-208.