

A. 研究目的

神経線維腫症は、皮膚、神経を中心に人体の多くの器官に神経線維腫をはじめとする種々の異常を生じる優性遺伝性疾患である。本疾患は2種類あり、神経線維腫症1は神経線維腫と呼ばれる腫瘍や色素斑など皮膚症状が強く、神経線維腫症2は両側聴神経腫瘍を主体としたものである。今回、神経線維腫症1に関し検討を進める。

神経線維腫症1の診断は、(1)主要症状では①カフェ・オ・レ斑(6個以上)、②小レックリングハウゼン斑、③皮膚の神経線維腫、④びまん性神経線維腫、(2)その他の症状を基に診断が行われる。

また、本疾患が患者会等多くの関係者の努力により医療受給対象疾患として認定されたのは1998年5月である。神経皮膚症候群に関する研究班は厚生労働省の協力を得、認定患者の実態を把握し、今後の難病対策に資することを重要と考えた。この度認定開始当初から最近まで受給患者の疫学的動向を比較し興味ある知見を得た。

B. 研究方法

厚生労働省と神経皮膚症候群に関する研究班の協力の下、毎年患者臨床個人票調査を行っているが、そのうち、当初(1998年後半と1999年)の把握対象患者(重複チェック後336名)と最近(2008年)の把握患者713名について調査を行い比較検討した。調査項目は、性、生年月日、年齢、居住地などの個人属性の他、推定発症年月日、初診年月日、診断年月日、受療状況、家族歴の有無・種類、日常生活の状況、疾患の経過、臨床症状の有無および程度(カフェ・オ・レ斑、など)、重症度(皮膚、骨、中枢神経症状を複合

的に考慮した5段階分類(1:軽症、、、5:重症)などである。調査票の記載内容様式に変更があるので、比較可能なもののみ検討した。

C. 研究結果

患者は当初は男136名(40.5%)、女200名(59.5%)で、最近では男319名(44.7%)、女394名(55.3%)で、差は見られない(表1)。年齢は当初 38.3 ± 20.7 歳、最近 36.0 ± 19.5 歳、発症年齢は当初 12.0 ± 14.8 歳、最近 11.1 ± 15.5 歳、初診年齢は当初 31.5 ± 20.2 歳、最近 31.4 ± 22.2 歳といずれの年齢も両群で差が見られない。また、保険の種類に関しては、最も多いのが国保(当初42%、最近41%)、次が政府管掌(当初29%、最近34%)と両群が同様の傾向を示す(表2)。経過については、徐々に悪化が、47%から54%に増加しており、軽快不変などは若干減少している($p=0.00374$)(表3)。また、重症度に関しては5が28%から47%に増加し、1は19%から7%に減少し、患者は重症化している($p=0.0000$)(表4)。

D. 考察

神経線維腫症1の医療費受給患者は原則重症の者と限られる。当初は認定基準が曖昧であった部分もあるが、ここ10年で、その概念が診断医にも普及し、重症患者のみ医療費受給対象とするという傾向がより顕著となったことが伺える。しかし、県によっては曖昧な診断基準で認定する事もあるので、さらに注意喚起することが必要であろう。具体的には Stage4,5<31%の県として青森、岩手、秋田があげられ、他は

皆 50%以上の数値になっている。

難病対策予算はここ数年急激に増加し、基盤整備も進んでいるが、患者の臨床面での治療のみならず、心理、社会的支援をする組織、体制もさらに整備する必要がある。

E. 結論

神経線維腫症1の医療費受給患者は原則重症の者と限られる。当初は認定基準が曖昧であった部分もあるが、ここ10年で、その概念が診断医にも普及し、重症患者のみ医療費受給対象とするという傾向（10年前60%→最近74%）がより顕著となったことが伺える。

難病対策予算はここ数年急激に増加し、基盤整備も進んでいるが、患者の臨床面での治療、および、心理、社会的支援をする組織、体制もさらに整備する必要がある。

【文献】

- 1) 橋本修二、中村好一、永井正規、柳川洋、玉腰暁子、川村孝、大野良之、難病患者のモニタリングシステムに関する基礎的検討。厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成5年度研究業績24~31,1994
- 2) 橋本修二、中村好一、永井正規、柳川洋、玉腰暁子、川村孝、大野良之、難病患者のモニタリングシステムに関する基礎的検討 - 受療患者のモニター施設割合の年次変化 -。厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成7年度研究業績94~100,1996
- 3) 橋本修二、川村孝、大野良之、縣俊彦、大塚藤男、神経線維腫症1の定点モニタリング - 研究計画 -。厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成8年度研究業績41~3,1997
- 4) Poyhonen M, Kytola S, Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. J Med Genet. 2000 Aug;37(8):632-6.
- 5) Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet. 1999 Mar 26;89(1):1-6.
- 6) 新村真人。Recklinghausen 病、日本臨床:50:増刊:168-175,1992
- 7) 縣俊彦、西村理明、高木廣文、稲葉裕。レックリングハウゼン病と結節性硬化症の疫学研究の現状。厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成5年度研究業績5~12,1994
- 8) 縣俊彦、西村理明、門倉真人、新村真人、本田まり子、舟崎裕記、大塚藤男、中内洋一、吉田純、玉腰暁子、川村孝、大野良之、高木廣文、稲葉裕。神経皮膚症候群全国疫学調査・第1次調査 - 中間報告 -。厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成6年度研究業績5~9,1995
- 9) 縣俊彦、西村理明、門倉真人、新村真人、本田まり子、舟崎裕記、大塚藤男、中内洋一、吉田純、玉腰暁子、川村孝、大野良之、高木廣文、稲葉裕。神経皮膚症候群の家系内発症に関する研究。厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成7年度研究業績5~10,1996
- 10) 縣俊彦、西村理明、浅尾啓子、清水英佑、新村真人、大塚藤男、玉腰暁子、川村孝、大野良之、高木廣文、稲葉裕。非回答集団を考慮したNF1の有病率推計。厚生省特定

- 疾患神経皮膚症候群調査研究班平成8年度研究業績 5~9,1997
- 11) 縣俊彦、西村理明、浅尾啓子、清水英佑、新村真人、大塚藤男、玉腰暁子、川村孝、大野良之、高木廣文、稲葉裕. NF1患者のQOLと臨床症状に関する基礎的研究. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成8年度研究業績 10~14,1997
 - 12) 縣俊彦、西村理明、浅尾啓子、新村真人、大塚藤男、高木廣文、稲葉裕、玉腰暁子、川村孝、大野良之、柳修平. linear logistic regression modelにおけるsmoothing効果の検討. 第16回SASユーザー会研究論文集 129-136, 1997.
 - 13) 縣俊彦. 神経線維腫症1(NF1)の遺伝形式・家族歴に関する研究. 医学と生物学.135:1:17-21,1997
 - 14) 縣俊彦. NF1(神経線維腫症1、レックリングハウゼン病)患者の疫学特性とQOLに関する研究. 医学と生物学.135:3:93-97,1997
 - 15) 新村真人: 神経皮膚症候群、からだの科学:190:210-211,1996
 - 16) 川戸美由紀、橋本修二、川村孝、大野良之、縣俊彦、大塚藤男「神経線維腫症1の定点モニタリング1997・1998調査成績」厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成10年度研究業績 119~126,1999
 - 17) 縣俊彦、清水英佑、大塚藤男、大野良之、橋本修二、高木廣文、稲葉裕「NF1の定点モニタリング重複把握者の特性」厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成11年度研究業績 2000、5-9
 - 18) 縣俊彦、清水英佑、橋本修二、柳修平、稲葉裕、高木廣文、大塚藤男「NF1モニタリング調査の解析」厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成11年度研究業績 149-57,2000
 - 19) 田中隆、山本博、広田良夫、竹下節子.「特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング経過報告」厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成11年度研究業績 218-225,2000
 - 20) 縣俊彦、豊島裕子、清水英佑、高木廣文、早川東作、稲葉裕、柳修平、大塚藤男.NF1 定点モニタリング1994-2000. 厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成12年度研究業績 2001:213-7.
 - 21) 縣俊彦、豊島裕子、清水英佑、高木廣文、早川東作、稲葉裕、柳修平、大塚藤男. NF1 定点モニタリングの継続性と問題点. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成12年度研究業績. 2001:5-7.
 - 22) 田中隆、山本博、広田良夫、竹下節子.特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングについて.厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成12年度研究業績 156-162,2001
 - 23) 縣俊彦、豊島裕子、清水英佑、高木廣文、早川東作、稲葉裕、柳修平、大塚藤男.NF1 モニタリングでの継続把握者の特徴. 厚生労働省特定疾患の疫学に関する研究班平成13年度研究業績 2002:213-7.
 - 24) 縣俊彦、豊島裕子、清水英佑、高木廣文、稲葉裕、黒沢美智子、柳修平)、西川浩昭、河正子、金城芳秀、新村真人、大塚藤男.あせび会 NF1患者の特性.厚生労働省特定疾患神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療指針作成に関する研究 平成13年度研究業績. 2002:9-14.
 - 25) 縣俊彦、清水英佑、高木廣文、河正子、早川東作、稲葉裕、黒沢美智子、柳修平、金城芳秀、新村真人、大塚藤男. NF1(neurofibromatosis 1)

- の1985-2000年での臨床疫学的傾向の研究. 厚生労働科学研究 研究費補助金 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14年度研究業績 2003:103-112.
- 26) 縣俊彦、清水英佑、中山樹一郎、三宅吉博、稲葉裕、黒沢美智子、新村真人、大塚藤男. 神経皮膚症候群調査研究班とのNF1(神経線維腫症1)の定点モニタリング調査:進捗状況厚生労働科学研究 研究費補助金 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14年度研究業績 2003:113-116.
- 27) 縣俊彦. 神経線維腫症1(NF1)の過去20年での臨床疫学研究の総括厚生労働科学研究 研究費補助金 特定疾患対策研究事業 神経皮膚症候群に関する研究班 平成14年度研究業績 2003:5-12.
- 28) 縣俊彦、中村晃士、西岡真樹子、佐野浩齋、清水英佑、高木廣文、河正子、早川 東作、柳修平、金城芳秀、稲葉裕、黒沢美智子、大塚藤男、新村真人、三宅吉博、中山樹一郎. 定点モニタリングのあり方の検討 厚生労働科学研究費補助金 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 平成15年度研究業績 2004:105-111.
- 29) 縣俊彦、清水英佑、松平透、佐野浩齋、中村晃士、西岡真樹子、稲葉裕、黒沢美智子、古村南夫、中山樹一郎、三宅吉博、高木廣文、金城芳秀、柳修平、河正子. 神経線維腫症1定点モニタリング2003. 厚生労働科学研究費補助金 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 平成15年度研究業績 2004:99-104.
- 30) 縣俊彦、清水英佑、松平透、佐野浩齋、中村晃士、西岡真樹子、稲葉裕、黒沢美智子、古村南夫、中山樹一郎、三宅吉博、高木廣文、金城芳秀、柳修平、河正子. 神経線維腫症1定点モニタリングに関する研究班 平成15年度研究業績 2004:9-15.
- 31) 縣俊彦、清水英佑、松平透、佐野浩齋、中村晃士、西岡真樹子、稲葉裕、黒沢美智子、古村南夫、中山樹一郎、三宅吉博、高木廣文、金城芳秀、柳修平、河正子. 個人情報と定点モニタリングについての研究. 厚生労働科学研究費補助金 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 平成16年度研究業績 2005:266-80.
- 32) 三宅吉博、縣俊彦、横山徹司、佐々木敏、古村南夫、中山樹一郎、田中景子、牛島佳代、岡本和士、阪本尚正、小橋元、鷲尾昌一、稲葉裕. 神経線維腫症1の症例対照研究. 厚生労働科学研究費補助金 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 平成16年度研究業績 2005:11-20.
- 33) 縣俊彦. 個人情報と神経線維腫症1定点モニタリングに関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 神経皮膚症候群に関する調査研究班 平成16年度研究業績 2005:15-28.
- 34) 縣俊彦、高木廣文、金城芳秀、稲葉裕、黒沢美智子. 複数の疫学調査から見たNF1(neurofibromatosis 1)の臨床疫学的傾向、特性. 第13回日本疫学会学術総会. (福岡. 2003. 1)
- 35) 縣俊彦、高木廣文、金城芳秀、稲葉裕、黒沢美智子、三宅吉博. 個人情報保護と疫学研究のあり方. 第14回

- 日本疫学会学術総会。(山形. 2004. 1)
- 36) 縣俊彦、高木廣文、金城芳秀、稲葉裕、黒沢美智子、三宅吉博. 個人情報保護と疫学研究. 第 15 回日本疫学会学術総会。(大津. 2005. 1)
- 37) Agata Toshihiko, Shimizu Hidesuke, Takagi Hirofumi, Hayakawa Tosaku, Ryu Shuhei, Saiki Keiitiro, Kinjo Yoshihide, Inaba Yutaka, Otsuka Fujio, Niimura Michito. A study of lish nodules(LN) of NF1(neurofibromatosis 1) in Japan. Journal of AOPO(Asia Pacific Academy of Ophthalmology) 2005:20:261-2
- 38) 縣俊彦、柳澤裕之、稲葉裕、黒沢美智子、金城芳秀、柳修平、河正子、佐伯圭一郎、島田三恵子、西川浩昭、廣田良夫、上原里程、中村好一、太田晶子、永井正規、中山樹一郎、新村真人、大塚藤男、NF1患者定点モニタリングでの臨床像、予後の把握—対象施設選定—、厚生労働科学研究費補助金 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 平成 20 年度研究業績 2009:288-300.
- 39) 縣俊彦、柳澤裕之、稲葉裕、黒沢美智子、金城芳秀、柳修平、河正子、佐伯圭一郎、島田三恵子、西川浩昭、廣田良夫、上原里程、中村好一、太田晶子、永井正規、中山樹一郎、新村真人、大塚藤男、NF1大規模施設モニタリング研究—モニタリング施設とそれ以外での特性比較—、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成 21 年度研究業績 2010:235-52.
- 40) 縣俊彦、柳澤裕之、稲葉裕、黒沢美智子、金城芳秀、柳修平、河正子、佐伯圭一郎、島田三恵子、西川浩昭、廣田良夫、上原里程、中村好一、太田晶子、永井正規、中山樹一郎、新村真人、大塚藤男、結節性硬化症(TSC)患者の医療費補助を決める要因に関する研究、厚生労働科学研究費補助金 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 平成 21 年度研究業績 2010:94-100.
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
1. 論文発表 なし
2. 学会発表
1) Agata T, Yanagisawa H, Niimura M, Inaba Y, Kurosawa M., Nishikawa H, Nagai M, Ryu S, Nakayama J., Ohtsuka Y. A STUDY OF LISCH NODULES (LN) AND OPTIC GLIOMA (OG) OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 PATIENTS IN JAPAN. 20th biennial meeting of the international society of eye research. Montreal Canada July 13-20 2010.
2) 西川浩昭、縣俊彦、稲葉裕、黒沢美智子. 全国調査データから見た神経線維腫症1の患者像. 第75回日本民族衛生学会、札幌(2010.9.25-6) 第76巻付録 p70-1
3) 縣俊彦、西川浩昭、稲葉裕、黒沢美智子. 神経線維腫症1の眼症状に関する疫学的研究. 第75回日本民族衛生学会、第75回日本民族衛生学会、札幌(2010.9.25-26) 第76巻付録 p72-31
4) Agata T, Yanagisawa H, Niimura M, Inaba Y, Kurosawa M, Nishikawa H

Nagai M. Ryu S. Nakayama J. ,Ohtsuka Y.
 A STUDY OF DERMATOLOGICAL SYMPTOMS OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 PATIENTS IN JAPAN. 19th congress of the european academy of dermatology and venerology Gotenburug. Sweden Oct 5-10 2010.

- H. 知的財産権の出願、登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

表 1. 年次(時期) 別性別患者数

	1.(%) 男	2.(%) 女	合計(%)
当初.	136(40.5)	200(59.5)	336(100.0)
最近.	319(44.7)	394(55.3)	713(100.0)
合計	455(43.4)	594(56.6)	1049(100.0)

Fisher の正確な確率(下側,上側) 0.20490(0.10856, 0.09634)

表 2. 年次(時期) 別保険の種類

	1.(%) 政府	2.(%) 組合	3.(%) 共済	4.(%) 国保	5.(%) その他	合計(%)
当初.	68(29.4)	51(22.1)	12(5.2)	96(41.6)	4(1.7)	231(100.0)
最近.	220(34.0)	110(17.0)	25(3.9)	266(41.0)	27(4.2)	648(100.0)
合計	288(32.8)	161(18.3)	37(4.2)	362(41.2)	31(3.5)	879(100.0)

カイ 2 乗値 (自由度) 7.076(4) p 値 0.13191

表 3. 年次(時期) 別経過

	1.(%) 軽快	2.(%) 不変	3.(%) 徐々に悪化	4.(%) 急速に悪化	合計(%)
当初.	15(4.7)	137(43.2)	148(46.7)	17(5.4)	317(100.0)
最近.	17(2.5)	280(41.2)	368(54.2)	14(2.1)	679(100.0)
合計	32(3.2)	417(41.9)	516(51.8)	31(3.1)	996(100.0)
カイ 2 乗値 (自由度) 13.460(3) p 値 0.00374					

表 4. 年次(時期) 別重症度

	1.(%)	2.(%)	3.(%)	4.(%)	5.(%)	合計(%)
当初.	62(18.6)	39(11.7)	32(9.6)	106(31.7)	95(28.4)	334(100.0)
最近.	52(7.4)	78(11.1)	56(8.0)	190(27.0)	328(46.6)	704(100.0)
合計	114(11.0)	117(11.3)	88(8.5)	296(28.5)	423(40.8)	1038(100.0)
カイ 2 乗値 (自由度) 46.641(4) p 値 0.0000						

7. 世界の難病死亡

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

「世界の難病死亡統計：1994-2006年：記述編」の作成

養輪 眞澄（元国立保健医療科学院）
永井 正規（埼玉医科大学医学部公衆衛生学）

研究要旨

「世界の難病死亡統計：1994-2006年：記述編」を、「世界の難病死亡統計：1994-2006年」の続編として作成・刊行した、昨年度の研究結果に基づいて国別に見た難病の年齢調整死亡率（以下、難病死亡率）の（1）範囲（図示を含む）、（2）平均、（3）標準偏差、（4）変動係数、（5）性比（男/女）、（6）段彩地図を示し、（7）可能な疾患については既知の情報との比較、および（6）近隣諸国との比較を行った。各難病についての記述を行ったほか、（1）死亡率が新大陸に高い疾患と低い疾患、（2）死亡率が中南米に高い疾患と低い疾患、（3）緯度と死亡率、（4）日本と大韓民国の比較、および（5）他の国々に比べて極端に高い外れ値を示す疾患と国、についての考察を加えた。

A. 研究目的

本研究班の2009年度事業として刊行した「世界の難病死亡統計：1994-2006年」¹⁾においては、WHOのホームページから発信されている国別、性別および年齢階級別死亡数と人口に基づく年齢調整死亡率を算出するとともに、難病の疫学研究班による2回のMortality Statistics of Intractable Diseases in the World^{2,3)}の刊行に倣って、多くの難病について性別年齢調整死亡率を降順の棒グラフとして示したが、それらの結果の記述は行わなかった。本書は「世界の難病死亡統計：1994-2006年」の続編として、昨年度の研究結果に基づいて国別に見た難病の年齢調整死亡率（以下、難病死亡率）の（1）範囲（図示を含む）、（2）平均、（3）標準偏差、（4）変動係数、（5）性比（男/女）、（6）段彩地図を示し、（7）可能な疾患については既知の情報との比較、および（6）近隣諸国との比較を行った。

B. 研究方法

「世界の難病死亡統計：1994-2006年：記述編」⁴⁾の作成方法は以下のとおりである。理解するためには「世界の難病死亡統計：1994-2006年」がどのようにして作成されたかをも理解する必要がある。詳細に理解するためには必要に応じて参照されたい。

1. 記述対象国

「世界の難病死亡統計：1994-2006年」¹⁾においては63か国における難病死亡率が記述されている。連合王国の場合には、連合王国という国家単位の統計と、イングランド・

ウェールズ、スコットランドおよび北アイルランドという国単位の統計が重複して示されているが、今回の記述に当たっては後者を用いたので、本書において観察対象となった国は連合王国が除かれた最大62か国である。

なお、用いられているICDコード表は「世界の難病死亡統計：1994-2006年」と同様である。

国別にみた難病死亡率の範囲、平均、標準偏差、変動係数および性比の記述を行う国は、（1）性別の死亡数が10以上の国に限ることとし、（2）国別死亡率の比較を行う死因は男女それぞれ6か国以上の観察のできる疾患とした。ただし、男女の一方が6か国以上で、他方のみが5か国である場合には観察できる疾患に加えた。（例：（疾病番号25）亜急性硬化性全脳炎（PML）など）。

このような手順を経た結果、本報告書においては88疾患についての記述がなされた（男女いずれかのみ記述可能な疾患が2疾患ずつあった）。

2. 国別にみた難病死亡率の範囲、平均、標準偏差、変動係数および性比の記述について

観察可能だった国の数の記述にあたっては、9か国以下を「非常に少ない」、10-19か国を「少ない」、20-34か国を「中等度」、35か国以上を「多い」とした。

国別年齢調整死亡率の平均の記述にあたっては、人口100万対0.10未満を「（難病としても）非常に低い」、0.10以上0.30未満を「低い」、0.30以上1.00未満を中等度（男22疾患、女29疾患）、1.00以上10.00未満を「高い」、

10.00 以上を「(難病にしては) 非常に高い」とした。

国別年齢調整死亡率の変動係数の記述にあたっては、0.70 未満を「小さい」、0.70 以上 1.00 未満を「中等度」、1.00 以上を「大きい」とした。

男女の死亡率が得られている疾患については性比を算出した。各国の性比の平均は、それぞれの国の性比の幾何平均によった。各国の性比の平均を記述する際には、1.00 未満を「小さい」、1.00 以上 1.50 未満を「中等度」とし、1.50 以上を「大きい」とした。

なお、特定の国の死亡率に関しては、「世界の難病死亡統計：1994-2006 年」⁴⁾をも参照しながら記述を進めた。

3. 段彩地図

昨年度の分担研究報告書⁵⁾においては、(1) 対象となった国がヨーロッパおよび南北アメリカに限られていること、(2) カリブ海諸国のような島嶼国家では世界地図の上に表現できないとして、段彩地図の作成は断念した。しかし、面積が小さい国については大きめに表現することによって見やすくできると考えて段彩地図を作成した。

段彩地図の作成にあたっては、5 段階に塗り分けることとし、死亡率が最も高い群を赤、2 番目の群を橙、3 番目の群を黄、4 番目の群を緑、最も低い群を青で示した。これらの群には、上位からできるだけ 1:1:2:1:1 の比に近くなるような数の国が割り付けられた(第 1 群と第 5 群の国の数は同じで、第 2 群と第 4 群の国の数は同じとし、後は第 3 群の国の数で調節した)。また、上述の記述対象国の 2 条件を満たさない国は灰色で示した。

記述にあたっては、第 1 群を「高い」、第 2 群を「やや高い」、第 3 群を「中等度」、第 4 群を「やや低い」、第 5 群を「低い」とすることとした。

4. 既知の情報との比較

既知の情報との比較にあたっては、成書における記述との比較のほか、PubMed により「geography AND 難病名(英語)」で検索した文献によった。ただし、これらの情報は死亡率に関するものとは限らず、罹患率や有病率のことがあり、利用にあたっては患者の予後が国によって異なるという仮定を置かざるを得なかった。

5. 近隣諸国との比較

近隣諸国との比較を行いたかったが、実際に情報が得られたのは大韓民国のみであった。

中国の一部としての香港特別行政区との比較が 1 疾患のみで可能であった。

各国の人口および死亡数ともに公表されたものが用いられているので、倫理面への配慮が必要となることはない。

C. 研究結果

疾患ごとに述べた様々な地理的パターンをまとめると以下ようになった。

1. さまざまな地理的パターン

結果の「疾患別記述」においては個々の疾患についての地理的パターンを述べたが、それらのパターンはいくつかの類型にまとめることもできそうである。ただし、「中等度」に分類される国は、死亡率が高い方にも低い方にも分類されうることとして以下のような検討を行った。

1) 死亡率が新大陸に高い疾患と低い疾患

「疾患別記述」でしばしば述べてきたように、新大陸とヨーロッパにしばしば差が見られる。ただしその記述にあたっては、新大陸での傾向が比較的一様であるのに対し、ヨーロッパはそれほど一様ではないため、新大陸に比べてヨーロッパが高いか低いかを判断するのは困難だったので、(ヨーロッパ全般に比べて)新大陸全般(中南米は別に記述する)の死亡率が高い傾向にあるか否かを記述することとした(表 1)。

2) 死亡率が中南米に高い疾患と低い疾患

アメリカ合衆国およびカナダと、それらを除く中南米の傾向が異なることがあったので、中南米については別に記述した。この他にペルーとエクアドルを除く南米には、拡張型心筋症の死亡率が高かった(表 2)。

3) 緯度と死亡率

緯度と難病との関連については多発硬化症がよく知られており、Koch-Henriksen ら⁶⁾の総説によれば、有病率が緯度とともに高くなる傾向は、西ヨーロッパ、北アメリカおよびオーストラリア・ニュージーランドのいずれでも見られるとされている。今回行った国別死亡率の観察で確認されたのは、ヨーロッパにおいてであり、南欧やバルカン半島の国々では死亡率が中等度かやや低い傾向にあるのに対して、スカンジナビア、アイスランド、デンマークおよび連合王国では高い傾向が見られた。

サルコイドーシスも、ドイツおよびポーランド以南の国々では死亡率が中等度以下であ

ったが、連合王国およびスカンジナビア諸国では、それよりも高い国が多かった。

4) 日本と大韓民国の比較

日本と大韓民国は隣り合った国として、環境や文化を共有してきた。難病死亡率の傾向も似ているのかもしれないと考えて、両国の死亡率の得られた難病から表3を作成した。対角線上のセルが多く疾患で埋められることを期待したが、両国ともに死亡率の低いセルは多くの疾患で埋められたが、対角線上のその他のセルはそれほど埋められなかった。

2. 外れ値

死亡率がもっとも高い国（時には2番めに高い国も）の値が飛び離れて高いと思われることがある。このことについては、疾患別記述においても触れられているがあらためて検討する。

これらの記述にあたっては、「世界の難病死亡統計：1994-2006年」をも参照した。外れ値の例としては表4のような例があげられる。

なぜこのような現象が生じたのかは明らかではない。特に、ペルーとキルギスタンがしばしば異常な値を示しているが原因はわからない。人口に問題があるのであればすべての

疾患に現れるはずであるが、外れ値を示す疾患は限られている。

D. 考察

「世界の難病死亡統計：1994-2006年」¹⁾で十分行えなかった記述を、多角的表現を用いて行うことができた。

ヨーロッパ内での地域格差にも関心があったが、それより目立ったのはヨーロッパと新大陸の違いであり、新大陸、それも中南米にはヨーロッパに比べて死亡率が高い疾患や低い疾患が集積する傾向があった。また、緯度との関係のある疾患があり、多発硬化症とサルコイドーシスの死亡率が北半球で緯度とともに高くなる傾向が観察された。日本の近隣諸国との比較をも試みたが、実際に比較できたのは大韓民国だけであり、稀な疾患は比較共通していたが、その他の疾患ではそのような一致がみられなかった。死亡率が他の国に比べて飛び離れて高いと思われることがあった。ペルーとキルギスタンがしばしば異常な値を示しているが、原因はわからないし安易な推測を行うべきでもない。人口に問題があるのであればすべての疾患に現れるはずであ

表1 新大陸に死亡率の高い疾患と低い疾患

疾病番号、新大陸に死亡率の高い疾患（例外）	疾病番号、新大陸に死亡率の低い疾患（例外）
6.重症筋無力症（コロンビアはやや低）	11.単クローン抗体を伴う末梢神経炎
7.ギラン・バレー症候群・8.フィッシャー症候群	14.球脊髄性筋萎縮症（ただし、アメリカ合衆国の男女とブラジルの男のみ）
53.再生不良性貧血	15.脊髄空洞症（チリの女はやや高）
54.溶血性貧血（ペルーの男は低）	18.進行性核上性麻痺（ただし、アメリカ合衆国とカナダのみ）
57.特発性血栓症（ヴェネゼラとチリは低）	20.ペルオキシソーム病（エクアドルの男女は高）
59.特発性血小板減少性紫斑病（エクアドルとアルゼンチンはやや低）	22.クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）（チリの男女は高）
89.全身性エリテマトーデス（エクアドルの男女とペルーの男はやや低）	
90.多発性筋炎・皮膚筋炎（コロンビアとブラジル男はやや低）	
105.若年性肺気腫（ニカラグア、エルサルバドルとアルゼンチンの男女、パラグアイの女を除く）	

表2 中南米に死亡率の高い疾患と低い疾患

疾病番号、中南米に死亡率の高い疾患（例外）	疾病番号、中南米に死亡率の低い疾患（例外）
62.難治性ネフローゼ症候群	12.筋萎縮性側索硬化症等
78.劇症肝炎（コロンビアの男が低、女がやや低、ニカラグアの女がやや低）	56.骨髄線維症（パナマの男女は高）
79.特発性門脈圧亢進症	68.ファブリー病
82.肝内結石症（アルゼンチンの男が低、女がやや低。ヴェネゼラの男がやや低）	72.サルコイドーシス
83.肝内胆管障害（キューバの男女が低）	75.クローン病（エルサルバドルの男は高、女はやや高）
86.慢性膵炎（ブラジルの男がやや高）	77.原発性胆汁性肝硬変（チリの女は高）
117.天疱瘡	87.アミロイドーシス

表3 難病死亡率の日本と大韓民国の比較 (数値は疾病番号。M男, F女)

		日本					
大韓民国	低い	やや低い		中等度	やや高い		高い
		低い	やや低い	中等度	やや高い	高い	
	5.多発性硬化症 MF 21.ライオンーム病 M 54.溶血性貧血 F 56.骨髄線維症 MF 70.発性高脂血症 M 73.びまん性汎細気管支炎 MF 75.クロールン病 MF 85.重症急性性肺炎 F 104.原発性免疫不全症候群 F 110.慢性肺血栓症 MF	16.パーキンソン病 M 54.溶血性貧血 M 86.慢性肺炎 F 104.原発性免疫不全症候群 M	1.脊髄小脳変性症 MF 12.筋萎縮性側索硬化症等 MF 64.肥大型心筋症 MF 65.拡張型心筋症 M 69.家族性突然死症候群 F 71.特発性間質性肺炎 F 87.アミロイドーシス MF 105.若年性肺気腫 F 120.肺リンパ脈管筋腫症 F	69.家族性突然死症候群 M 105.若年性肺気腫 M 109.原発性肺高血圧症 MF	90.多発性筋炎・皮膚筋炎 F		
	7.ギラン・バレー症候群等 MF 74.潰瘍性大腸炎 F 108.肺胞低換気症候群 M	16.パーキンソン病 F 86.慢性肺炎 M	65.拡張型心筋症 F 89.全身性エリテマトーデス M 120.肺リンパ脈管筋腫症 M	59.特発性血小板減少性紫斑病 F 71.特発性間質性肺炎 M	59.特発性血小板減少性紫斑病 M		
	6.重症筋無力症 M 30.広範脊柱管狭窄症 F 74.潰瘍性大腸炎 M 85.重症急性性肺炎 M		30.広範脊柱管狭窄症 M 67.ミトコンドリア病 MF 83.肝内胆管障害 F 89.全身性エリテマトーデス F	83.肝内胆管障害 M	62.難治性ネフローゼ症候群 MF 78.劇症肝炎 MF		
	6.重症筋無力症 F		41.ゴナドトロピン分泌異常症 F 53.再生不良性貧血 M 82.肝内結石症 F 124.下垂体機能低下症 F	53.再生不良性貧血 F 82.肝内結石症 M	88.ペーチェット病 MF		
	125.クッシング病 MF	14.球脊髄性筋萎縮症 M 94.パージャヤー病 MF					

表4 世界の難病死亡統計における外れ値の例

疾病番号	難病名	国(性、その他)
2	シャイ・ドレーガー症候群	オランダ(男女)とニュージーランド(女、ほとんどオランダと同値)
16	パーキンソン病	ペルー(男)
17	ハンチントン病	マルタ(男女)
20	ペルオキシゾーム病	イタリア(男女)とエクアドル(女、イタリアよりやや低い)
22	クロイツフェルト・ヤコブ病	チリ(男女)とイスラエル(男女); 第2位と第3位の差が大きい
25	亜急性硬化性全脳炎	ルーマニア(男女)
59	特発性血小板減少性紫斑病	ペルー(男)
61	急速進行性糸球体腎炎	キルギスタン(男女)
69	家族性突然死症候群	アルゼンチン(女)
71	特発性間質性肺炎	ペルー(男)、女も第1位ではある
73	びまん性汎細気管支炎	キルギスタン(男女)
74	潰瘍性大腸炎	ルーマニア(男女)
79	特発性門脈圧亢進症	ペルー(男女)
82	肝内結石症	ペルー(男)、女も第1位ではある
83	肝内胆管障害	ペルー(男)
104	原発性免疫不全症候群	ペルー(男)
105	若年性肺気腫	キルギスタン(男女)
107	肥満低換気症候群	オーストリア(男女)

るが、外れ値を示す疾患は限られていた。

E. 結論

希少疾患の統計ともいふべき「世界の難病死亡統計：1994-2006年：記述編」⁴⁾が完成した。本書は、我が国における難病の研究に役立つとともに、わが国の特定疾患研究班が諸外国においても高まりつつある稀な疾患についての関心を向けるうえにも重要な役割を果たすことになると思われる。

文献

- 1) 蓑輪眞澄, 永井正規. 世界の難病死亡統計：1994-2006年. 厚生労働科学研究費補助金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. 2010.
- 2) Hayakawa N, Kurihara M. Mortality Statistics of Intractable Diseases in the World. Epidemiology of Intractable Diseases Research Committee, The Ministry of Health and Welfare of Japan (Chairman Aoki K), 1984.
- 3) Hayakawa N, Kurihara M. Mortality Statistics of Intractable Diseases in the World. Epidemiology of Intractable Diseases Research Committee, The Ministry of Health and Welfare of Japan (Chairman Aoki K), 1988.

4) 蓑輪眞澄, 永井正規. 世界の難病死亡統計：1994-2006年：記述編. 厚生労働科学研究費補助金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. 2011.

5) 蓑輪眞澄, 永井正規. 「世界の難病死亡統計：1994-2006年」の刊行. 厚生労働科学研究費補助金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、平成21年度総括・分担研究報告書. p253-262. 2010.

6) Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurol 2010;9:520-532.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
1) 蓑輪眞澄, 永井正規. 「世界の難病死亡統計：1994-2006年」に基づく全難病死亡率と医療普及度の関係. 第69回日本公衆衛生学会総会、東京(2010.10.27-29). 日本公衆衛生雑誌 2010; 10 特別附録：p403.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

各国における喫煙率と難病死亡率との関連性の検討

箕輪 眞澄（元国立保健医療科学院）
永井 正規（埼玉医科大学医学部公衆衛生学）

研究要旨

「世界の難病死亡統計 1994-2006 年」と WHO による「たばこアトラス」に基づき、62 か国の 96 疾患の難病について、性別に年齢調整死亡率と喫煙率の関連性を検討した。その結果 96 疾患の難病を、(1) 男女とも有意で、相関係数の正負が同じ難病（4 疾患）、(2) 男女の一方は有意であり、他方も相関係数はほぼ同等な難病（3 疾患）、(3) 男女の一方は有意であるが、一方はほとんど相関がみられない難病（10 疾患）、(4) 有意な関連が観察されたが、男女一方のみのデータしかない難病（2 疾患）、(5) 男女の一方は有意であるが、他方の相関係数はやや大きく、かつ正負が逆な難病（3 疾患）、(6) 個人を観察単位とする疫学研究では関連が知られているが、本研究においては有意な関連が見られなかった難病（7 疾患）、(7) 外れ値を除くと有意ではなくなる難病（5 疾患）、および (8) 男女ともに有意な関連のみられなかった難病（69 疾患）に分類することができた。バージャー病のように因果関係がありそうな疾患もあるが、個人別の疫学研究においてリスクの上昇等が観察されていても国別の関連性の結果では実証されないこともあった。また、多くの難病は男女とも喫煙率との有意な関連を示さなかったが、このことが喫煙との因果関係を否定するものではない。

A. 研究目的

2009 年度に作成した「世界の難病死亡統計 1994-2006 年」¹⁾ の利用法の 1 つとして、国別の難病死亡率がどのような要因と関連するかを明らかにし、更なる疫学研究を進める手がかりとすることがあげられよう。その手始めとして、2009 年度には全難病と医療普及度との関連を検討したところ、死亡統計カバー率および人口当り医師数との間に弱い順相関が、死亡診断書からの情報が不十分な死因の割合との間に弱い逆相関が示唆された²⁾。弱い相関しか示さないということは、国別の難病死亡率には、個々の難病固有の多くの要因があることを考慮すべしなげよう。

ところで、喫煙は、悪性新生物、循環器疾患呼吸器をふくむ広範囲な健康影響をもたらすことで悪名の高いものである。喫煙がバージャー病のリスクを高め、潰瘍性大腸炎やパーキンソン病とは負の関係があることが知られているが³⁾、他の難病はどのようなのだろうか。本研究においては、国別にみた難病死亡率と喫煙率の関連性を相関分析によって検討することを目的とした。

B. 研究方法

各国の喫煙率としては、「たばこアトラス」

⁴⁾ により、これによって 47 か国の喫煙率を男女別に得ることができた（表 1）。難病死亡率は、「世界の難病死亡統計：1994-2006 年」¹⁾ によった。各国の喫煙率と難病死亡率との関連を検討するために、各国の難病死亡率を、喫煙率の順に縦軸に表示することによって簡単な相関図（オージャイブ）⁵⁾ を作成した。

検討した疾患は、難病のうち ICD10 で区別ができ、性別死亡数が 10 例以上で、3 か国以上の死亡率が得られている疾患に限った。その結果、男 96 疾患、女 94 疾患について検討することができた。

解析にあたっては、まず相関係数を計算し、相関図における分布と比べながらその相関係数が、全体の趨勢を代表していそうか否かを判断し、外れ値であると考えられた場合には、その国を除いて相関係数を改めて算出した。既知の情報との比較にあたっては、成書における記述との比較のほか、PubMed により、「(smoking OR tobacco) AND 難病名 (英語)」で検索した文献により、個人を観察単位とする通常の疫学研究による記述との比較を行った。ただし、これらの情報は死亡率に関するものとは限らず、通常は罹患率や有病率であり、患者の予後が国によって異なるという仮定を置かざるを得なかった。

表1 難病死亡率との相関の検討に使われた各国の喫煙率

国コード	国名	難病統計		喫煙率		調査年または 刊行年*
		年	年	男	女	
1000	日本	1995-2004	1995-2004	52.8	13.4	(1999)
1300	モリシヤス	2005	2005	44.8	2.9	2000
2010	アンティグア・バーブーダ	2000-2004	2000-2004			
2020	アルゼンチン	1997-2005	1997-2005	46.8	34	2000
2030	バハマ	1999-2000	1999-2000	19	4	1997
2040	バルバドス	2000-2001	2000-2001			
2045	ベリーズ	1997-2001	1997-2001			
2050	バミューダ	1996-2002	1996-2002			
2070	ブラジル	1996-2004	1996-2004	38.2	29.3	1998
2090	カナダ	2000-2004	2000-2004	27	23	1999
2110	ケイマン諸島	1998-2004	1998-2004			
2120	チリ	1997-2005	1997-2005	26	18.3	1998
2130	コロンビア	1997-2005	1997-2005	23.5	21	2000
2140	コスタリカ	1997-2005	1997-2005	28.6	6.6	2000
2150	キューバ	2001-2005	2001-2005	48	26.3	1995
2160	ドミニカ	2001-2004	2001-2004	39	31	1997
2180	エクアドル	1997-2004	1997-2004	45.5	17.4	1995
2190	エルサルバドル	1997-2005	1997-2005	38	12	1988
2260	ガイアナ	2001-2005	2001-2005			
2310	メキシコ	1998-2005	1998-2005	51.2	18.4	(1998)
2340	ニカラグア	1997-2005	1997-2005			
2350	パナマ	1998-2004	1998-2004	56	20	1998
2360	パラグアイ	1996-2004	1996-2004	24.1	5.5	1992
2370	ペルー	1999-2000	1999-2000	41.5	15.7	2000
2385	セントキッツ・ネヴィス	1996-2005	1996-2005			
2400	セントルシア	1996-2002	1996-2002			
2430	スリナム	1995-2000	1995-2000			
2440	トリニダード・トバゴ	1999-2002	1999-2002	42.1	8	1989
2450	アメリカ合衆国	1999-2005	1999-2005	25.7	21.5	(1999)
2455	ヴァージン諸島(USA)	1999-2005	1999-2005			
2470	ヴェネゼラ	1996-2005	1996-2005	41.8	39.2	?
3090	香港特別行政区	2001-2006	2001-2006			
3150	イスラエル	1998-2004	1998-2004	33	24	2000
3190	クエート	1995-2002	1995-2002	29.6	1.5	(2000)
3325	大韓民国	1995-1997	1995-1997	65.1	4.8	2000

国コード	国名	難病統計		喫煙率		調査年または 刊行年*
		年	年	男	女	
4010	オーストリア	2002-2006	2002-2006	30	19	1997
4038	クロアチア	1995-2006	1995-2006	34	32	(1997-2001)
4045	チェコ共和国	1994-2005	1994-2005	36	22	(1997-2001)
4050	デンマーク	1994-2001	1994-2001	32	29	(1997-2001)
4070	フィンランド	1996-2006	1996-2006	27	20	(1998)
4080	フランス	2000-2005	2000-2005	38.6	30.3	(2000)
4085	ドイツ	1998-2006	1998-2006	39	31	(1997-2001)
4150	ハンガリー	1996-2005	1996-2005	44	27	(1998-1999)
4160	アイスランド	1996-2006	1996-2006	25	23	(1997-2001)
4180	イタリア	2003	2003	32.4	17.3	2001
4184	キルギスタン	2000-2006	2000-2006	60	15.6	1998
4188	リトアニア	1999-2006	1999-2006	51	16	(1997-2001)
4190	ルクセンブルグ	1998-2005	1998-2005	39	27	1998
4200	マルタ	1995-2005	1995-2005	33.1	14.6	(1995)
4210	オランダ	2001-2006	2001-2006	37	29	(1997-2001)
4220	ノルウェー	1996-2005	1996-2005	31	32	(1997-2001)
4230	ポーランド	1999-2006	1999-2006	44	25	(1997-2001)
4240	ポルトガル	2002-2003	2002-2003	30.2	7.1	(1999)
4270	ルーマニア	1999-2007	1999-2007	62	25	(1997-2001)
4280	スペイン	1999-2005	1999-2005	42.1	24.7	?
4290	スウェーデン	1999-2005	1999-2005	19	19	(1997-2001)
4308	連合王国	1999-2005	1999-2005	27	26	(1997-2001)
4310	イングランド・ウェールズ	2001-2006	2001-2006			
4320	北アイルランド	2001-2006	2001-2006			
4330	スコットランド	2000-2006	2000-2006			
4350	前セルビア・モンテネグロ	1997-2002	1997-2002			
5020	オーストラリア	1998-2003	1998-2003	21.1	18	2001
5150	ニュージーランド	2000-2004	2000-2004	25	25	2001

* Tobacco Atlasにおける成人喫煙率の出展より。括弧なしの年は発表年、括弧内の数字は調査年と思われるもの。調査年はある範囲で示されている。

また、多くの難病と ICD コードは完全に対応しているのではなく、「ある難病がある ICD コードに含まれる」という関係もあることを心に留めなければならない。以下の記述にあたっては、そのような問題のある難病については疾病名に続いて、注意書きを加えた。しかし、書ききれないこともあったので、必要に応じて疾病、傷害および死因分類統計分類提要をも参照されたい⁶⁾。

各国の人口および死亡数ともに公表されたものを用いているので、倫理面への配慮が必要となることはない。

C. 研究結果

1. 喫煙率 (図 1-1)

各国の喫煙率は、男では 65.1% (大韓民国) から 1.9% (スウェーデンおよびパナマ)、女では 39.2% (ヴェネゼラ) から 1.5% (クエート) までの開きがあった。

たばこアトラス⁴⁾によるこれらの喫煙率は 1990 年代の後半から 2000 年頃までのものであり、おおむね世界の難病死亡統計: 1944-2006 年¹⁾ がカバーしている時代と重なると思われるが、各国の喫煙率の推移は一樣ではない。また、たばこ産業による予測によれば、先進国では概ね低下傾向にあるが、多くの開発途上国では急速な上昇が見込まれている⁴⁾。したがって、潜伏期を考慮すると、世界の難病死亡統計: 1944-2006 年がかバーしている難病死亡率と関連のあるはずの時代の喫煙率は、実はもう少し前の時代のものと言うことになるであろうことも念頭に置かれたい。

2. 各難病の死亡率と喫煙率との相関

以下、注目すべき所見のある疾病について簡単な記述とコメントを述べる (各難病名に付された括弧内の「図 1-」に続く数字は、図 1 中の各難病名に冠された数字を示す)。

まず、図 1 を俯瞰して国別に見た難病死亡率と喫煙率の相関に見られる関係を表 2 のように分類した。以下、各難病を表 2 に従って分類しながら、疫学上の意義を考えるわけだが、それにあたっては以下の点に注意した。

すなわち、(1) 相関係数の正負は重要ではない (喫煙が予防的に働く疾患も知られている) こと、(2) 男女の相関係数の正負は同じことが望ましい (実際、喫煙の健康影響が男女で逆方向になるという例は知られていない)、および (3) 探索的な研究であるから、

「因果関係がある」ことを立証するのではなく、ともかく「関連性があるものを探索する」と言う方針で検討した。

以下、まず研究の発端となったバージャー病について述べ、その後、表 2 に従って記述することとする。

1) バージャー病 (図 1-71)

本研究の切っ掛けとなったバージャー病 (図 1-71) (表 2 の分類では (2)) 死亡率と喫煙率の相関係数は、男で 0.57 ($p<0.05$) であり、この疾患と喫煙の関連が深いというこれまでの記載と一致していたが、女では -0.08 であり、関連は見られなかった。しかし、大韓民国の女を除くと、相関係数は 0.45 となり、有意ではないものの男の相関係数に近くなった。「難病の診断と指針 1」には、「この疾患は患者の 93% に明らかな喫煙を認め、間接喫煙を含めるとほぼ前例が喫煙と関係があると考えられる」と記されている。また、Rahman, et al.⁷⁾ によるやや変則的な症例対照研究では 10 本以下の紙巻きたばこ喫煙者を基準とすると、11-20 本の喫煙に伴うオッズ比は 3.81 (95%CI 1.37-10.57) であり、20 本超では 6.88 (95%CI 1.87-25.30) であるという。また、Bidi 喫煙に伴うオッズ比は 11-20 本で 7.12 (95%CI 2.35-21.63)、20 本超では 34.76 (95%CI 6.11-197.67) であったと報告されている。相対リスクが十分に高ければ国別の死因統計からの解析も可能だということであろう。

2) 男女とも有意であり、相関係数の正負が同じ難病

(1) ゴナドトロピン分泌異常症 (ICD10 では、E22.8 その他の下垂体機能亢進症および E23.0 下垂体機能低下症の一部) (図 1-25) 喫煙率との相関係数が、男では -0.64 ($p<0.05$)、女では -0.60 ($p<0.01$) で、男女ともが有意な負の相関を示した。関連の文献は得られなかった。

(2) 特発性間質性肺炎 (ICD10 では、J84.1 肺線維症を伴うその他の間質性肺炎の一部) (図 1-49)

喫煙率との相関係数は、男では 0.02 ($p>0.05$) であり、女では -0.30 ($p<0.05$) であったが、男女ともペルーを除くと、それぞれ -0.34 ($p<0.05$) と -0.34 ($p<0.05$) となった。男女とも有意な負の相関を示す疾患である。関連の文献は得られなかった。

(3) 悪性関節リウマチ (ICD10 では、M05.1 リウマチ性肺疾患、M05.2 リウマチ性血管炎、M05.3 その他の臓器および器官系の併発症を伴う関節リウマチ) (図 1-75) 喫煙率との相関係数は、男では-0.08 ($p>0.05$) であり、女では-0.53 ($p<0.01$) であったが、男の日本を除くと 0.50 ($p<0.05$) となった。Heliovaara et al.⁸⁾ はコホート研究において現在喫煙に伴うこの疾患の相対リスクを、男で 2.6 (95%CI 1.2-5.3)、女で 3.8 (95%CI 1.0-6.9) であったと報告している。Uhlig et al.⁹⁾ はリウマチ性関節炎の症例対照研究に基づいて喫煙に伴うオッズ比を、男女合わせて 1.46 (95%CI 1.10-1.94)、男では 4.77 (95%CI 2.09-10.90)、女に限ると 1.14 (95%CI 0.80-1.62) としている。Carlens, et al.¹⁰⁾ は男のコホート研究における相対リスクが 2.1 (95%CI 1.7-2.5) であったと報告している。喫煙はリウマチ性関節炎のリスクを高めるようであるが、その相対リスクは小さく、国別の比較では他の強い固有の要因に飲み込まれてしまうので逆の相関を示すのであろう。

(4) 下垂体機能低下症 (図 1-93)

喫煙率との相関係数は、男では-0.64 ($p<0.05$) であり、女では-0.60 ($p<0.01$) であった。男女ともに相関係数は大きく、かつ有意であった。関連の文献は得られなかった。

3) 男女の一方は有意な相関がみられ、他方も相関係数はほぼ同等な難病

(1) 劇症肝炎 (ICD10 では、B15.0 急性 A 型肝炎、B16.0 および B16.2 急性 B 型肝炎 (デルタ因子の有無に不拘)、B19.0 詳細不明のウイルス肝炎 (以上はすべて肝性昏睡を伴う)、B50.9 急性および亜急性肝不全 (図 1-56)

喫煙率との相関係数は、男では 0.48 ($p<0.01$) であり、女では-0.29 ($p>0.05$) であったが、男女ともキルギスタンと日本を除くと、それぞれ-0.33 ($p<0.05$) および-0.26 ($p<0.10$) となった。男女ともが負の相関を示し、男では有意、女ではそれに近かった。関連の文献は入手できなかった。

(2) 強皮症 (ICD10 では、M34.0 全身性進行性硬化症) (図 1-78)

喫煙率との相関係数は、男では-0.39 ($p>0.05$) であり、女では-0.45 ($p<0.05$) であった。関連の文献はなかった。

4) 男女の一方は有意であるが、一方はほとんど相関がみられない難病

(1) 筋萎縮性側索硬化症、脊髄性進行性筋萎縮症、原発性側索硬化症 (ICD10 では、G12.2 運動ニューロン疾患の一部) (図 1-11)

これらの疾患は ICD10 においては運動ニューロン疾患としてまとめられているが、喫煙率との相関係数は、男で-0.63 ($p<0.01$)、女で 0.17 ($p>0.05$) であった。この件について、Fang, et al.¹¹⁾ は、男を対象とするコホート研究の結果、喫煙に伴う相対危険は 0.8 (95%CI 0.6-1.1)、喫ぎたばこ使用に伴う相対危険は 0.6 (95%CI 0.3-1.5) という成績を示している。Armon¹²⁾ のメタアナリシスによれば、現在喫煙者のオッズ比が症例対照研究では 1.7 (95%CI 1.1-2.6)、コホート研究では 1.89 (95%CI 1.14-3.14) という結果から、散発的な筋萎縮性側索硬化症の危険因子かもしれないとしている。本研究の結果は、男では大きく食い違っているが、相対リスクが 2 に満たない要因では他の固有の要因に飲み込まれてしまうのかもしれない。

(2) 線条体黒質変性症 (図 1-17)

喫煙率との相関係数が、男では 0.98 ($p<0.05$)、女では-0.32 ($p>0.05$) であった。男では相関係数が有意となったが、3 か国のみの結果であり、女では逆の傾向であった。参照すべき文献は入手できなかった。

(3) ライソゾーム病 (ICD10 では、E74.0 糖原病など 11 の基本分類のいずれかのすべてか、または一部) (図 1-19)

喫煙率との相関係数が、男では-0.50 ($p<0.01$) であったが、女では-0.17 ($p>0.05$) であった。男では負の相関が有意となったが、女では有意でなく、ライソゾーム病には 30 種類のタイプがあるが、関連の文献は得られなかった。

(4) 骨髄線維症 (ICD10 では、C94.5 急性骨髄線維症、D47.1 慢性骨髄増殖性疾患および D75.8 血液および造血器のその他の明示された疾患の一部) (図 1-34)

喫煙率との相関係数が、男では-0.60 ($p<0.01$)、女では-0.13 ($p>0.05$) であった。関連の文献は得られなかった。

(5) 原発性高脂血症 (ICD10 では、E78.0-E78.5。すなわち、E78 のうちリポ蛋白異常を除くもの) (図 1-48)

喫煙率との相関係数が、男では-0.43 ($p<0.05$) であり、女では-0.21 ($p>0.05$) であった。男では有意であり、男女ともに負の相関を示した。関連の文献が得られなかった。

(6) サルコイドーシス (図 1-50)

喫煙率との相関係数は、男では-0.52 ($p<0.01$) であり、女では-0.03 ($p>0.05$) であった。Valeyre et al¹³⁾ による症例対照研究によれば、患者群および対照群それぞれの喫煙率は、男では 44% 対 57% ($p<0.1$)、女では 19% 対 35% ($p<0.05$) であったという。本研究の所見は、Valeyre et al¹²⁾ の結果と男では一致するが、女では一致しなかった。Carlens et al¹⁰⁾ による男のコホート研究では、相対リスクが 0.5 (95%CI 0.4-0.5) であり、喫きたばこ使用ではリスクの上昇が見られなかった。これらの結果は、本研究とは、男では一致しているが、女では一致していない。

(7) クロウン病 (図 1-53)

喫煙率との相関係数は、男では-0.42 ($p>0.05$) であり、女では 0.24 ($p>0.05$) であった。Calkins¹⁴⁾ によるメタアナリシスによれば、生涯非喫煙者と比した現在喫煙者のオッズ比は 2.02 (95%CI 1.65-2.51) であった。また Lakatos¹⁵⁾ は、その総説で Hahid et al. による最近のメタアナリシスの結果 (OR 1.86, 95%CI 1.40-2.22) を示している。本研究の結果はこれらの所見を裏付けるものとはならなかった、オッズ比が 2 程度では、他に強い要因があれば、それに飲み込まれてしまうのであろうか。

(8) 肝内胆石症 (ICD10 では、K80.5 胆管炎または胆嚢炎を伴わない胆管結石) (図 1-60)

喫煙率との相関係数は、男では 0.12 ($p>0.05$) であり、女では-0.35 ($p<0.05$) であった。男では相関がみられず、女では有意な負の相関が見られた。関連の文献は入手することはできなかった。

(9) 表皮水泡症 (図 1-89)

喫煙率との相関係数は、男では-0.71 ($p<0.05$) であり、女では 0.18 ($p>0.05$) であった。関連の文献を入手することはできなかった。

(10) 天疱瘡 (図 1-90)

喫煙率との相関係数は、男では 0.03 ($p>0.05$) であり、女では-0.44 ($p<0.01$) であった。関連の文献を入手することはできなかった。

5) 有意な関連が観察されたが、男女一方のみのデータしかない難病

(1) 慢性炎症性脱髄性多発神経炎、多巣性運動ニューロパチー (ルイス・サムナー症候群、多発限局性運動性末梢神経炎) (ICD10 では、G61.8 その他の炎症性多発性ニューロパチーの一部) (図 1-9)

喫煙率との相関係数が、男では 0.95 ($p<0.05$) であり、女では 3 か国未満であったので算出されなかった。参照すべき文献は入手できなかった。

(2) 高安病 (大動脈炎症候群) (図 1-70)

喫煙率との相関係数は、男では観察できる国の数が少ないので記載されず、女では-0.59 ($p<0.05$) であった。Kakafika et al.¹⁶⁾ による総説では、この疾患に喫煙が関与しているか否かは知られていないとされている。

6) 男女の一方は有意であるが、他方の相関係数はやや大きく、かつ正負が逆転している

(1) モヤモヤ病 (ウィリス動脈輪閉塞症) (図 1-4)

喫煙率との相関係数は、男で-0.68 ($p>0.05$)、女で-0.93 ($p<0.01$) であった。女では相関係数が有意であったが、参照すべき文献は入手できなかった。

(2) 多発性硬化症 (図 1-6)

相関係数が、男では-0.32 ($p>0.05$)、女では 0.43 ($p<0.01$) であった。Riis et al.¹⁷⁾ による有病率に関する研究では、現喫煙者および喫煙経験者においては非喫煙者に比べて、男では 2.75 倍、女では 1.61 倍多かった。Miguel et al.¹⁸⁾ による女を対象とする研究では、相対リスクが 1.6 (95%CI 1.2-2.1) であった。Carlens et al.¹⁰⁾ による男のコホート研究では、相対リスクが 1.9 (95%CI 1.4-2.6) であり、喫きたばこ使用ではリスクの上昇が見られなかった。本研究の結果と比べると、女では一致しているが、男では一致していない。

(3) 急速進行性糸球体腎炎 (ICD10 では、N01 急速進行性腎炎症候群) (図 1-39)

喫煙率との相関係数が、男では 0.80 ($p<0.05$)

であり、女では-0.48 ($p>0.05$)であった。男女ともにキルギスタンを除くと、それぞれ0.81 ($p<0.05$)と-0.33 ($p>0.05$)となった。関連の文献は得られなかった。

7) 個人を観察単位とする疫学研究では関連が知られているが、本研究においては有意な関連が見られなかった難病

(1) パーキンソン病 (図 1-14)

喫煙率との相関係数が、男では-0.28 ($p>0.05$)、女では0.20 ($p>0.05$)であった。喫煙者にパーキンソン病が少ないことはよく知られており、わが国でもレビューが行われている¹⁹⁾。最近では Ritz et al²⁰⁾によるメタアナリシスがあり、喫煙経験に伴うパーキンソン病のリスクは、症例対照研究では男で0.61 (95%CI 0.51-0.72)、女では0.74 (95%CI 0.64-0.86)、コホート研究では男で0.59 (95%CI 0.43-0.83)、女で0.52 (95%CI 0.41-0.65)であった。本研究における国別死亡率の比較では、男では有意でないまでも負の相関を示しているが、女では正の相関をすら示した。このことは相対リスクが0.5倍程度(逆数を取れば2倍程度)のパーキンソン病では、この疾患固有の病因(わかっているわけではないが)の相対リスクの方がずっと大きいため、国別の観察では検出できないのかもしれない。

8) 外れ値を除くと有意ではなくなる難病

(1) びまん性汎細気管支炎 (ICD10では、J44.8 その他の明示された慢性閉塞性肺疾患の一部) (図 1-51)

喫煙率との相関係数は、男では0.33 ($p<0.01$)であり、女では-0.03 ($p>0.05$)であったが、男のキルギスタンを除くと-0.08-0.03 ($p>0.05$)となった。

(2) 潰瘍性大腸炎 (図 1-52)

喫煙率との相関係数は、男では0.40 ($p<0.05$)であり、女では0.19 ($p>0.05$)であったが、男女のルーマニアを除くと0.25 ($p>0.05$)となった。わが国のいわゆる「たばこ白書」³⁾では、「喫煙によりリスクが低下するとされる疾患」として取り上げられていて、Calkins¹⁴⁾によるメタアナリシスの結果が紹介されている。それによれば、生涯非喫煙者と比べた現在喫煙者のオッズ比は0.41 (95%CI 0.34-0.48)であった。また Lakatos¹⁵⁾は、その総説で Hahid et alによる最近のメタアナリシスの結果 (OR 0.58, 95%CI 0.45-0.75)を引用している。本研究の結果は男女ともに弱い正の相関を示し、

これらの結果とは一致しなかった。オッズ比が0.5程度では他に非常に強い要因があれば、それに飲み込まれてしまい、相関係数も逆転してしまうのかもしれない。

(3) 全身性エリテマトーデス (図 1-67)

喫煙率との相関係数は、男では-0.30 ($p>0.05$)であり、女では-0.35 ($p<0.05$)であったが、男のニュージーランドと女のバハマを除くと、それぞれ-0.25 ($p>0.05$)と-0.18 ($p>0.05$)となった。Costenbader et al²¹⁾によって行われたメタアナリシスによれば、現在喫煙にともなうこの疾患の相対リスクは1.5 (95%CI 1.09-2.08)であった。この程度の相対リスクでは、国別の観察で相関を見出すこと困難なのであろう。

(4) 肺リンパ脈管筋腫症 (LAM) (ICD10では、D38.1 気管、気管支および肺の性状不詳または不明の新生物の一部) (図 1-92)

喫煙率との相関係数は、男では0.04 ($p>0.05$)であり、女では0.40 ($p<0.05$)であったが、女のヴェネゼラを除くと0.17 ($p>0.05$)となった。

(5) クッシング病 (ICD10では、E24.0 下垂体依存性クッシング病、および E24.9 依存性クッシング症候群、詳細不明の一部) (図 1-94)

喫煙率との相関係数は、男では0.66 ($p<0.01$)であり、女では-0.51 ($p<0.05$)であったが、男とも男女とも大韓民国を除くと、それぞれ0.27 ($p>0.05$)および-0.19 ($p>0.05$)となった

9) 男女ともに有意な関連のみられなかった難病

その他の難病69疾患については、男女ともに有意な相関係数が得られなかった。

D. 考察

以上を要約したのが表2であり、(1)男女とも相関係数が有意で、相関係数の正負が同じ難病として、ゴナドトロピン分泌異常症、特発性間質性肺炎、悪性関節リウマチおよび下垂体機能低下症が、(2)男女の一方の相関係数は有意であり、他方も相関係数はほぼ同等な難病として、劇症肝炎、バージャー病および強皮症が、(3)男女の一方の相対リスクは有意であるが、一方ではほとんど相関がみられない難病としては、筋萎縮性側索硬化症

図1 各国の喫煙率と難病死亡率との関連(左端の↑は縦軸の上限の値を、↓は下限の値を示す。* 0.05>p>0.01, ** p>0.01)

男

