

日本における難病による死亡の時系列推移 (1972~2004年)

ドイユリコ 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

1 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年を過年して、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, 増加傾向が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)。全期間を遡年して年変化率みると、死亡率の減少がみられた

図1 難病の死亡数の推移1972-2004年

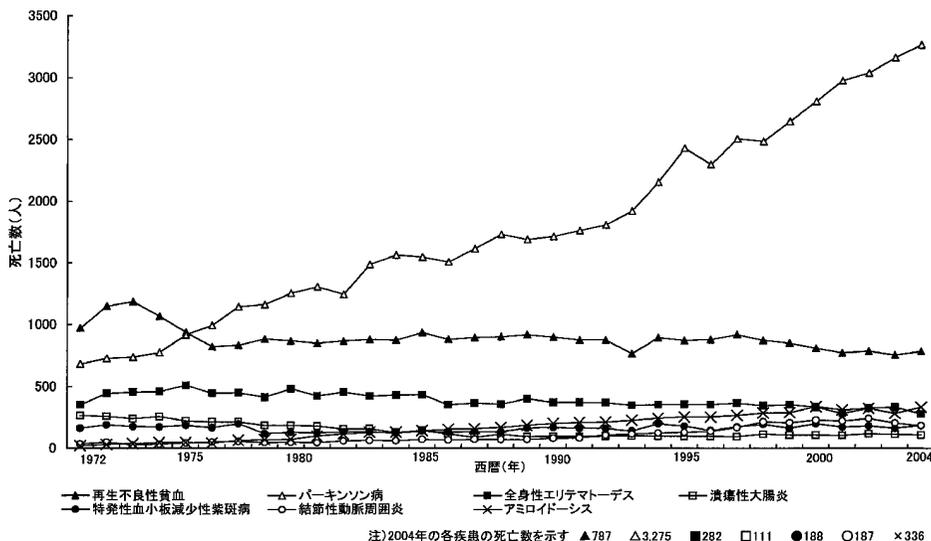


図2-1 再生不良性貧血の粗死亡率と年齢調整死亡率

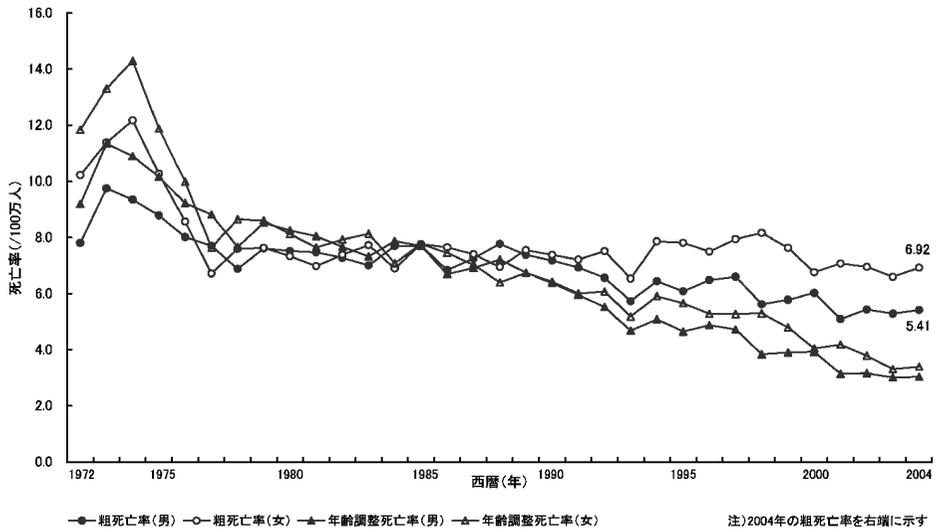
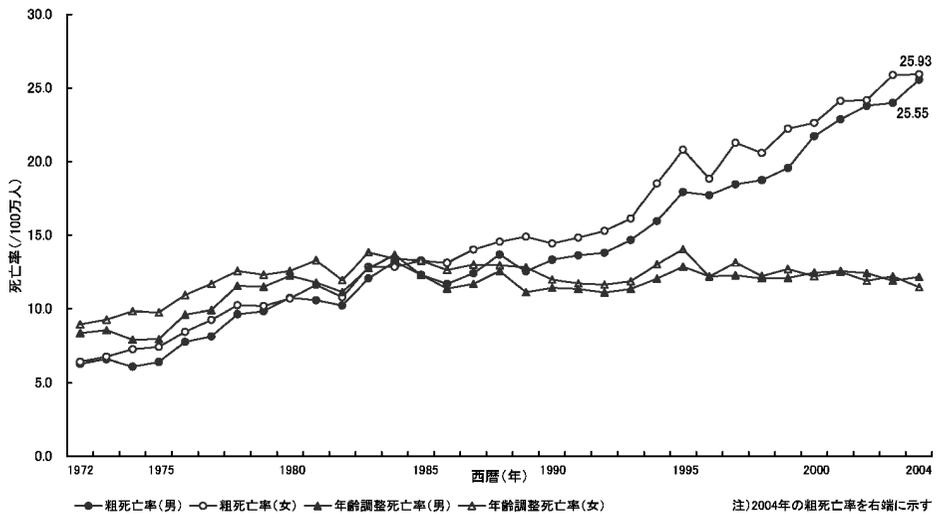


図2-2 パーキンソン病の粗死亡率と年齢調整死亡率



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

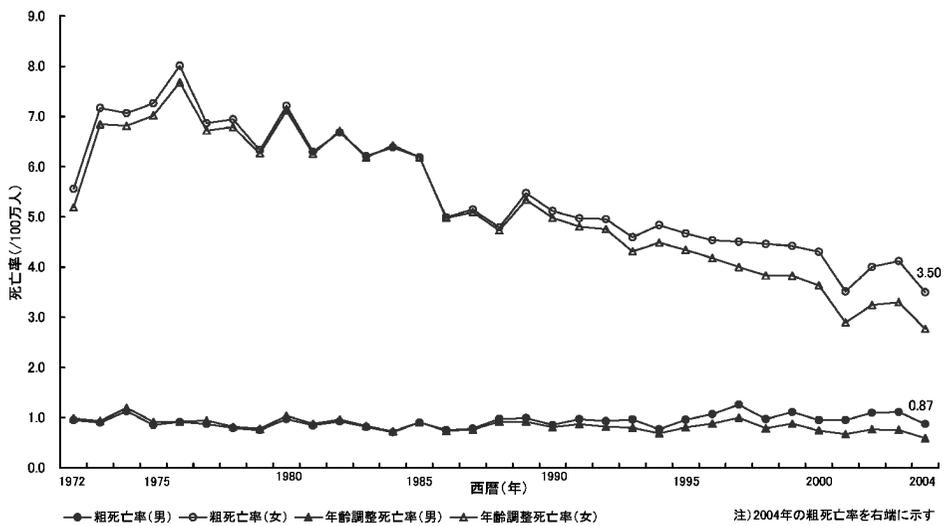
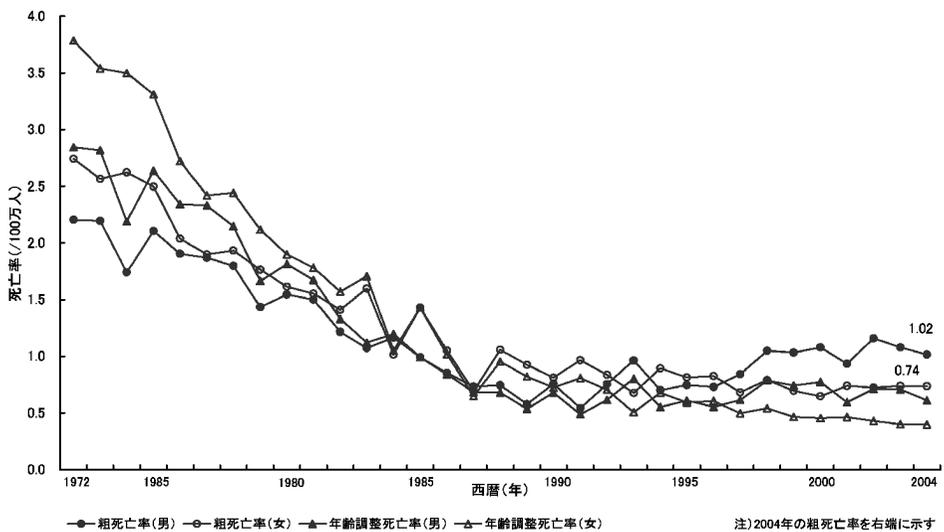


図2-4 潰瘍性大腸炎の粗死亡率と年齢調整死亡率



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

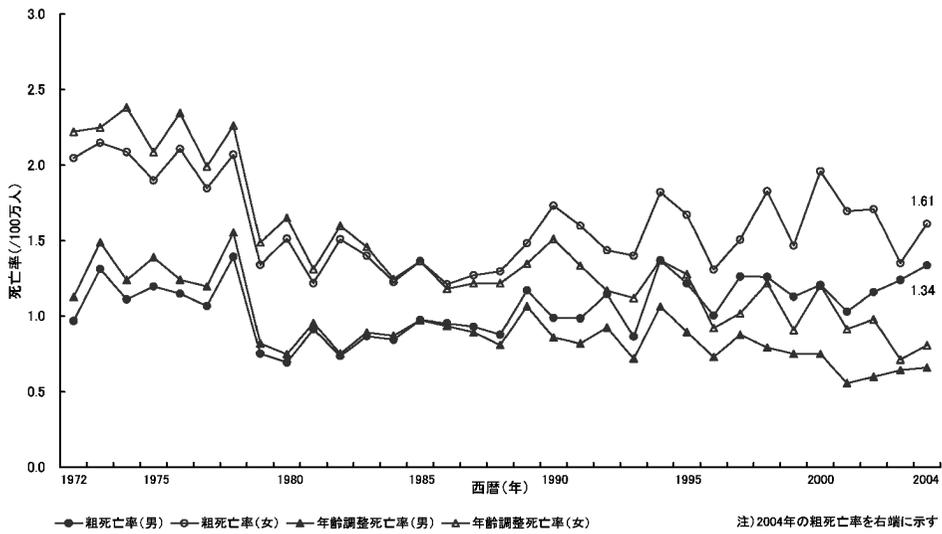
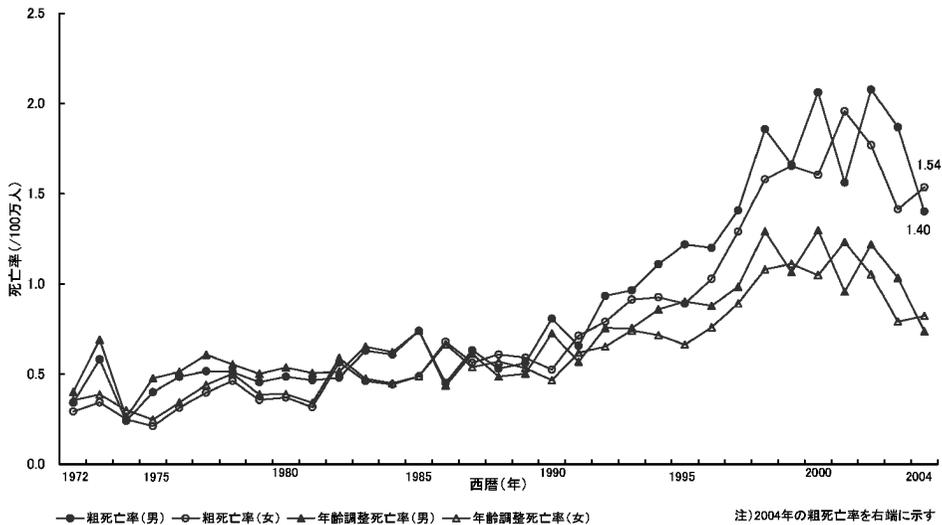


図2-6 結節性動脈周囲炎の粗死亡率と年齢調整死亡率



最近5年間は増加傾向が止まっている。

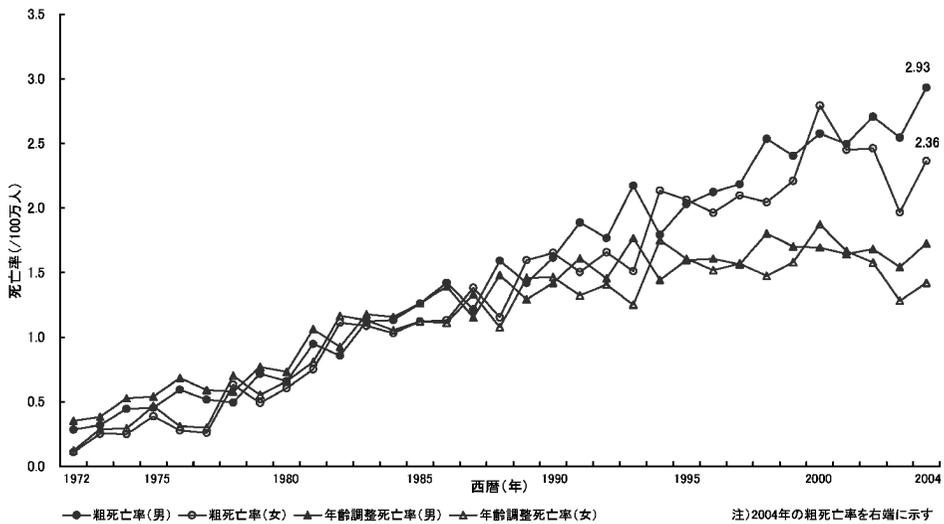
IV 考 察

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(致死的出血症状は数%)、全身

図3 難病の年齢調整死亡率の時系列推移

疾患名	ジョイントポイント回帰分析により分けられた各期間の年変化率(95% C.I.)																															
	'72	'73	'74	'75	'76	'77	'78	'79	'80	'81	'82	'83	'84	'85	'86	'87	'88	'89	'90	'91	'92	'93	'94	'95	'96	'97	'98	'99	'00	'01	'02	'03
全期間(1972-2004年)の年変化率(95% C.I.)																																
再生不良性貧血																																
男	-2.67 (-3.31, -2.02)																-5.23 (-6.09, -4.36)															
女	8.83 (-3.65, 22.92)																-2.49 (-2.85, -2.12)															
パーキンソン病																																
男	5.61 (3.12, 8.14)																0.09 (-0.21, 0.39)															
女	3.68 (2.58, 4.79)																-1.86 (-3.13, -0.58)															
全身性エリテマトーデス																																
男	-0.86 (-1.29, -0.44)																-0.86 (-1.29, -0.44)															
女	0.96 (0.45, 13.89)																-3.12 (-3.46, -2.78)															
潰瘍性大腸炎																																
男	-4.30 (-8.42, 0.01)																-10.93 (-13.26, -8.54)															
女	-7.52 (-8.03, -7.00)																-4.58 (-6.35, -2.77)															
特発性血小板減少性紫斑病																																
男	-2.10 (-2.67, -1.53)																-2.10 (-2.67, -1.53)															
女	-2.97 (-3.46, -2.49)																-2.97 (-3.46, -2.49)															
結節性動脈周囲炎																																
男	0.87 (-1.41, 3.21)																7.28 (3.89, 10.78)															
女	3.96 (3.18, 4.76)																3.52 (2.45, 4.61)															
アミロイドーシス																																
男	9.27 (7.26, 11.31)																1.22 (0.53, 1.92)															
女	18.03 (11.89, 24.51)																2.79 (1.67, 3.93)															

注) □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¹⁹⁾。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。厚生労働省難病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。難病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える。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える。

本研究は、平成18年度厚生労働科学研究・難病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. 蓑輪眞澄, 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病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) 斉藤功, 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.
-

Trends in mortality from intractable diseases in Japan, 1972–2004

Yuriko DOI*, Tetsuji YOKOYAMA^{2*} and Miyoshi SAKAI^{2*}

Key words : Intractable disease, death rate, joinpoint regression analysis, aplastic anemia, Parkinson's disease, systemic lupus erythematosus, ulcerative colitis, idiopathic thrombocytopenic purpura, polyarteritis nodosa, amyloidosis

Purpose In 1972, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan defined intractable diseases as those with unknown etiology, no established treatment regimens, and severe sequelae of physical, mental and social difficulties. Since then, the Ministry has promoted scientific research on these diseases and offered financial support to those suffering from their effects. The purpose of the present study was to analyze trends in deaths from the diseases in Japan over the period from 1972–2004.

Methods For the selected intractable diseases with 100 deaths or more per year, crude (CDR) and direct age-standardized death rates (ADR) were computed using the national underlying-cause-of-death mortality database of Japan based on International Classification of Diseases. Joinpoint regression analysis was applied to identify significant changes in the trends.

Results The CDRs in the latest observed year per 1million persons/year) for males and females were 25.55 and 25.93, respectively, for Parkinson's disease, 5.41 and 6.92 for aplastic anemia, 0.87 and 3.50 for systemic lupus erythematosus, 2.93 and 2.36 for amyloidosis, 1.40 and 1.54 for polyarteritis nodosa, 1.34 and 1.61 for idiopathic thrombocytopenic purpura, and 1.02 and 0.74 for ulcerative colitis. The respective annual percentage changes (APCs) for males and females during the overall period decreased for ulcerative colitis (−5.2% and −7.5%), aplastic anemia (−3.6% and −3.7%), idiopathic thrombocytopenic purpura (−2.1% and −3.0%), and systemic lupus erythematosus (−0.9% and −2.6%), while the APCs increased for amyloidosis (+3.3% and +3.5%), polyarteritis nodosa (+3.2% and +4.0%), and Parkinson's disease (+0.7% in males alone). With the APCs in the latest trend phase, polyarteritis nodosa and Parkinson's disease in females showed appreciable declines; on the other hand, amyloidosis in males demonstrated the significant increase, and ulcerative colitis in males exhibited an apparent leveling off of the decline.

Conclusion The ADRs for most of the intractable diseases have declined significantly in Japan over the last 3 decades. The decline might be attributed in large part to improved diagnosis and treatment because of the lack of effective primary prevention measures. Support for the affected patients and further research on etiology and radical cure of the diseases must be considered necessary.

* Department of Education, Training Technology and Development, National Institute of Public Health

^{2*} Department of Technology Assessment and Biostatistics, National Institute of Public Health