

## 厚生労働省特定疾患治療研究事業臨床調査個人票の 集計結果からみたパーキンソン病患者の現況

谷口 彰<sup>1)</sup> 成田 有吾<sup>2)</sup> 内藤 寛<sup>1)</sup> 葛原 茂樹<sup>1)</sup>

**要旨：**平成 16 年度に厚生労働省特定疾患治療研究事業パーキンソン病 (PD) 関連疾患として受給者証が交付された 75,026 人のうち、電子入力され厚生労働省から研究用に提供された PD 23,058 人の臨床調査個人票を集計・解析した。平均年齢 71.3 歳、平均発症年齢 62.7 歳で、男女比 1 : 1.47 であった。40 歳未満の若年発症 PD は 626 人 (2.7%) で、863 人 (3.7%) に PD の家族内発症をみとめた。初発症状は振戦が 53.6% でもっとも多かった。今回の集計・解析は、対象が Yahr III 度以上の PD 患者に限られる。このため医療費補助との関係でバイアスが入る可能性がある。医師の能力や診断基準が明瞭でないなど診断精度に問題があり、交付件数に比して利用可能な登録データ件数が少ないなど多くの制約はある。しかし本邦における PD 患者の実態の一端を反映すると考えられた。

(臨床神経, 48 : 106—113, 2008)

**Key words：**厚生労働省, 特定疾患治療研究事業, 臨床調査個人票, パーキンソン病, 疫学

### はじめに

パーキンソン病 (PD) は昭和 53 年に厚生労働省により特定疾患治療研究事業の対象疾患、いわゆる神経難病 (特定疾患) に指定された。平成 15 年度からは、対象疾患に進行性核上性麻痺 (PSP) と大脳皮質基底核変性症 (CBD) が追加され、「パーキンソン病関連疾患」として取り扱われることになった。さらに、平成 15 年度分から特定疾患申請に使用される臨床調査個人票 (以下、個人票) が匿名化されて電子入力され、疫学研究に利用できる道が開かれた。今回われわれは、この個人票のデータをもちいて、現時点での本邦における PD の実態を横断的に解析した。

### 対象と方法

厚生労働科学研究費補助金の特定疾患治療研究事業における個人票データの研究目的使用申請をおこない、許可をえた。平成 16 年度に「パーキンソン病関連疾患」として医療受給者証が交付された 75,026 人のうち、各都道府県で電子入力後、厚生労働省に個人票データとして登録された 24,194 人の内訳は、PD 23,058 人、PSP 835 人、CBD 301 人であった。3 疾患の対象数の差が大きいため、今回は PD (男性 9,349 人、女性 13,709 人) のみについて検討した。なお、初発症状の内容に関しては、新規申請分のみ個人票に記載欄が設けられているため、平成 15 年および 16 年の新規申請分の PD 6,691

人を対象とした。若年性 PD は 40 歳未満発症を指す。また本事業の対象患者は、PD は Hoehn-Yahr III 度以上、日常生活機能障害度 2 度以上が対象で、それより軽症患者は除外されているのに対し、PSP と CBD は重症度に関係なく対象となる。

提供されたデータは匿名化されており、個人の特定はできない。統計解析には JMP 5.0 (SAS Institute Inc) を使用した。

### 結 果

#### 1. 電子入力件数、申請時年齢と発症年齢

交付件数に対する電子入力件数の割合は、都道府県によって差がみられたが、地域による一定の傾向はみられなかった (Fig. 1)。申請時の年齢は 9~101 歳 (平均 71.3±9.2 歳) で、発症年齢は 4~95 歳 (平均 62.7±10.9 歳) であった。年齢の入力ミスをうたがわせる値もあったが、本研究では元データのまま使用した。若年性 PD は 626 人 (2.7%) であった (Table 1, Fig. 2)。

#### 2. 家族内発症

全対象例中 863 人 (3.7%) に家族内発症をみとめた (Table 2)。申請者と家族内発症者の関係は、同胞が 370 人 (42.9%) ともっとも多く、両親いずれか、あるいは子が 250 人 (29.0%) であった。家族内発症をみとめた群で近親婚があったのは 87 人 (10.1%) であった。若年性 PD に限ると、626 人中家族歴を有するものは 125 人 (20.0%) であり、非若年群 20,793 人中 679 人 (3.3%) とくらべ家族歴を有する割合が高かった ( $p < 0.0001$ ,  $\chi^2$  検定)。

<sup>1)</sup>三重大学医学部神経内科 [〒514-8507 三重県津市江戸橋 2 丁目 174]

<sup>2)</sup>三重大学医学部附属病院医療福祉支援センター

(受付日：2007 年 2 月 23 日)

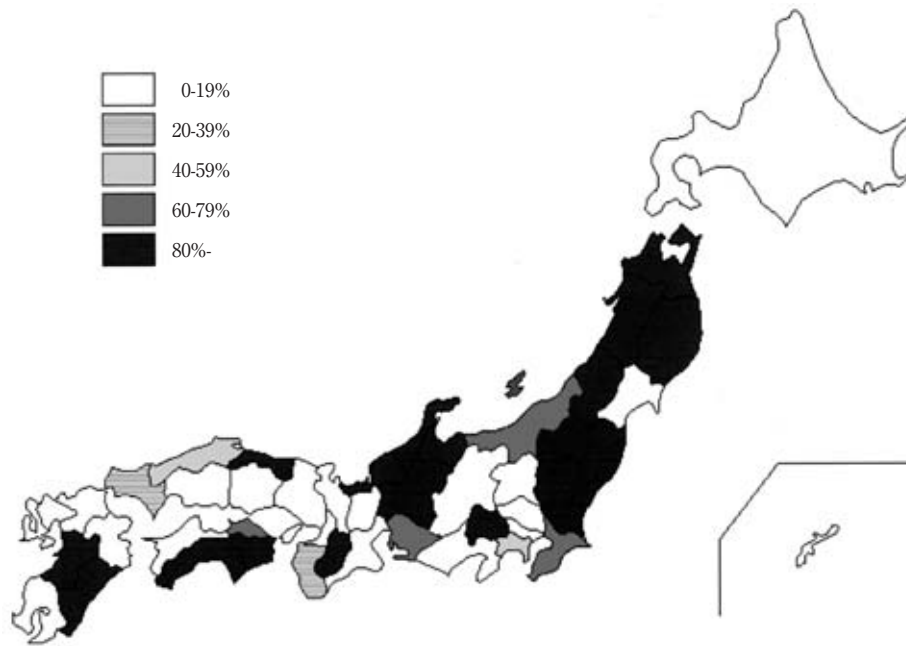


Fig. 1 A map showing the ratio of computerized cases/register cases of parkinsonism in individual prefectures

Table 1 Demography of 23,058 patients with Parkinson's disease registered by computer in 2004.

Patients with Parkinson's disease registered by Ministry of Health, Labour and Welfare in 2004	
	Male/Female
Newly registered, n = 3,390	1,506 (44.4%) / 1,884 (55.6%)
Renewal, n = 19,668	7,843 (39.9%) / 11,825 (60.1%)
Total, n = 23,058	9,349 (40.5%) / 13,709 (59.5%)
Hoehn & Yahr stages	
III	11,241 (48.8%)
IV	5,317 (23.1%)
V	5,801 (25.2%)
not described	699 (3.0%)
Social activities	
Home care	13,770 (61.8%)
Housework	3,334 (15.0%)
Hospitalization	2,789 (12.5%)
Nursing home	1,414 (6.3%)
Working	988 (4.4%)
School attendance	29 (0.1%)
Others	109 (0.8%)
Age at onset	
< 40, yr	626 (2.7%)
>= 40, yr	20,793 (90.2%)
not described	1,639 (7.1%)
mean ± SD (yr)	62.7 ± 10.8
Age at registration, mean ± SD (yr)	71.3 ± 9.2

### 3. 重症度

Hoehn-Yahr の臨床重症度分類では III 度が 11,241 人 (48.8%) でもっとも多く、IV 度 5,317 人 (23.1%)、V 度 5,801 人 (25.2%) の割合で、日常生活機能障害度は 2 度 15,467 人

(67.1%)、3 度 6,597 人 (28.6%) であった (Table 1)。

### 4. 生活状況

在宅療養は 60% を超え、就労、就学あるいは家事労働は 19.5%、入院あるいは入所中の割合は 18.9% であった (Table 1)。

### 5. 初発症状

新規申請の際に、個人票に記載された「振戦」、「動作緩慢」、「筋強剛」、「姿勢反射障害」、「その他」から選択することになっている。6,691 人中、振戦が 3,584 人 (53.6%) ともっとも多く、次いで動作緩慢 (43.1%)、筋強剛 (9.8%)、姿勢反射障害 (8.7%)、その他の順であった (Fig. 3)。

### 6. 治療

#### 1) 薬物療法

個人票では、「使用中」、「未使用」、「過去に使用」の 3 者から選択することになっているが、もっとも信頼性が高いと思われる「申請時に使用中」の薬物について検討した。PD に対して使用中の薬物では、Hoehn-Yahr 重症度のいずれの群でもレボドパがもっとも多く、次いでドパミンアゴニストであった。アマントジン、抗コリン薬、セレギリン、ドロキシドパはいずれも使用頻度が少なかった。また V 度では、ドロキシドパを除くすべての薬物が III 度および IV 度に比べ使用頻度が低くなっていた (Fig. 4)。

#### 2) 抗パーキンソン病薬に関連した問題症状と副作用

日内変動は 37.3%、ジスキネジーは 16.8%、精神症状は 18.4% に出現していた。日内変動をみとめた群の申請時年齢は  $69.7 \pm 9.3$  歳であり、みとめない群  $72.2 \pm 8.9$  歳にくらべ若く、ジスキネジーでもそれぞれ  $69.5 \pm 10.0$  歳、 $71.5 \pm 8.9$  歳であり同様の傾向をみとめた ( $p < 0.0001$ , t 検定)。一方、精神症状

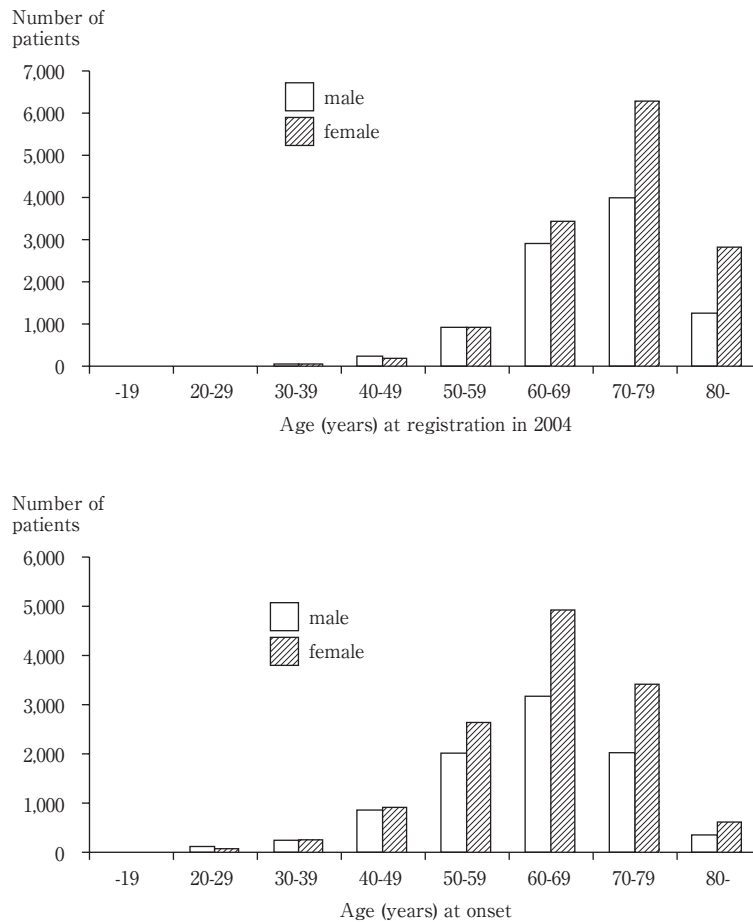


Fig. 2 Age at registration (top) and age at onset (bottom) of patients with PD in 2004

Table 2 Family history

Absent	21,355	
Present	863 (3.7%)	
Affected individual for registrant	siblings	370 (42.9%)
	either of parents	231 (26.8%)
	children	19 ( 2.2%)
	grandparents	14 ( 1.6%)
	others	109 (12.6%)
	unknown/not described	439 (50.9%)
Consanguinity	absent	633 (73.3%)
	present	87 (10.1%)
	not described	143 (16.6%)
Not described	840	
Total	23,058	

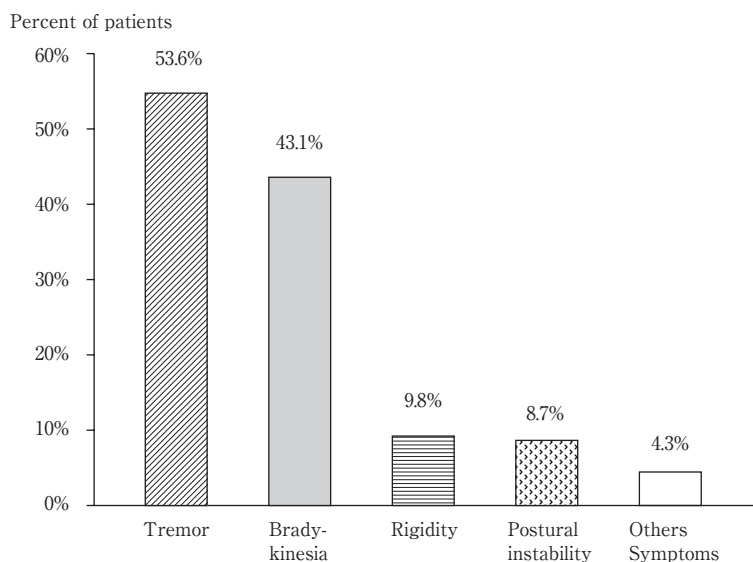
をみとめた群の申請時年齢は  $73.2 \pm 8.4$  歳であり、みとめない群の  $70.4 \pm 9.3$  歳に比して、年齢が高かった ( $p < 0.0001$ ,  $t$  検定)。これらの出現頻度を、発症年代別 (40 歳未満, 40~64 歳, 65 歳以上), および罹病期間別 (5 年以内, 6~10 年) に検討したところ、発症年齢が高くなるにつれて日内変動とジスキネジーは低下し、精神症状は増加していたが、いずれも罹病期間が長くなるとともに頻度も高くなっていた (Fig. 5)。

### 3) 定位脳手術

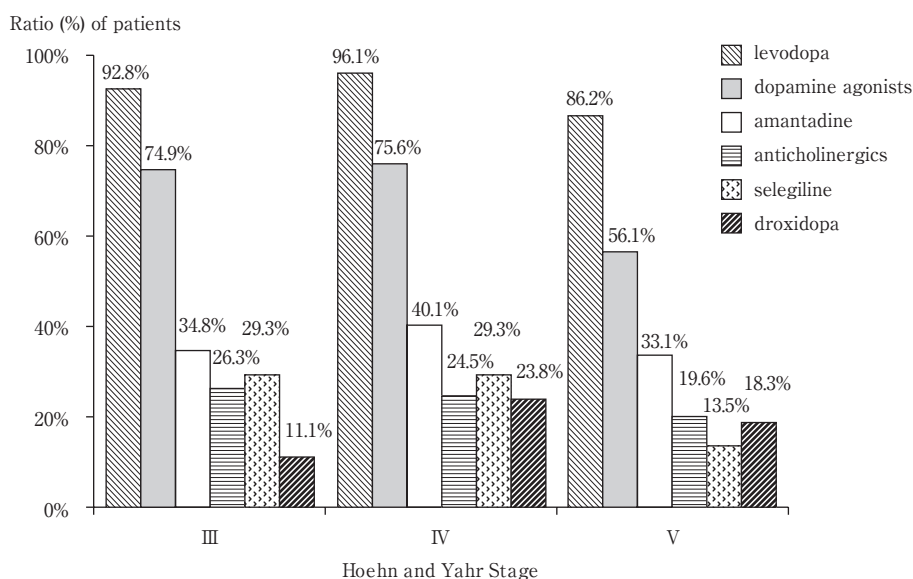
定位脳手術は 763 人 (3.3%) に施行されていた (Table 3)。2000 年までに受けた術式は大部分が破壊術であったが、2001 年以後は刺激術 (deep brain stimulation : DBS) に変わった (Fig. 6 上段)。2000 年から刺激術の件数が急増したのは、保険適応がみとめられたためと推定される。手術時の年齢は、破壊術 22~83 歳 (平均  $57.4 \pm 10.2$  歳), 刺激術 39~82 歳 (平均  $63.1 \pm 8.8$  歳) であり、破壊術の方が有意に若かった ( $p < 0.01$ ,  $t$  検定)。発症から手術までの期間は、5 年以内が 552 人中 191 人 (34.6%), 6 年から 10 年以内が 179 人 (32.4%) で、10 年以内が 67.0% を占めていた (Fig. 6 下段)。

### 7. 摂食状態

経口摂取していたのは 21,133 人 (91.7%), 鼻腔栄養あるいは胃瘻による経管栄養を受けていたのは 1,514 人 (6.6%), 不明 411 人 (1.8%) であった。経管栄養群の平均年齢は  $75.6 \pm 8.1$  歳, 平均罹病期間は  $11.0 \pm 6.6$  年で、経口摂取群の  $71.0 \pm 9.2$  歳,  $8.4 \pm 6.2$  年とくらべ、高齢で罹病期間も長かった ( $p < 0.0001$ ,  $t$  検定)。



**Fig. 3** Initial symptoms of 6,691 patients who were newly registered in 2003 and in 2004. One or more symptoms of tremor, bradykinesia, rigidity, postural instability and others could be chosen.



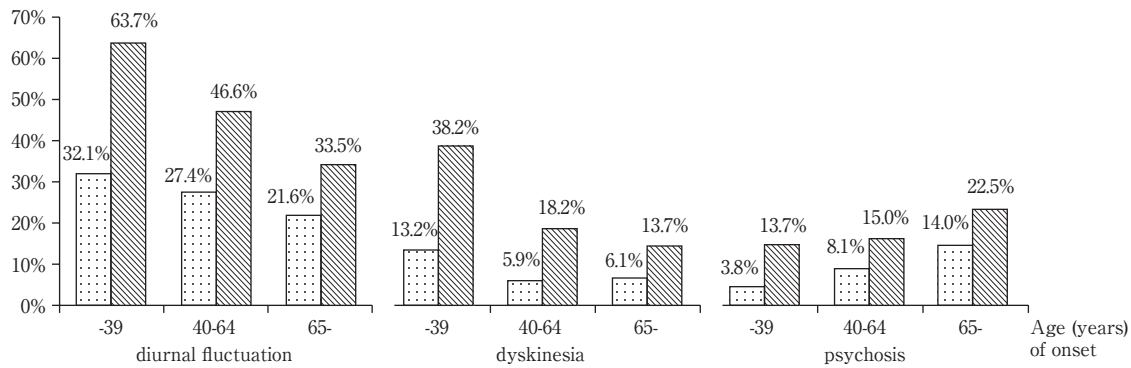
**Fig. 4** Antiparkinsonian drugs and ratio of patients (%) treated with them. Levodopa is the most frequent, followed by dopamine agonists. The ratio of all drugs but droxidopa is the lowest at stage V.

## 考 察

今回、われわれがおこなった解析は厚生労働科学研究費補助金の難治性疾患克服研究事業における個人票を集計分析したものである。対象者は、パーキンソン病関連疾患として医療受給者証が交付された75,026人のうち電子入力完了したPD 23,058人であるが、その内容は全国共通の調査票をもちいておこなわれたものであり、今までにない大規模な患者数

である。

PDの男女比は1:1.47で女性の方が多かったが、これは過去に日本の米子市(男性:女性=1:2.39)<sup>1)</sup>、出雲市(同1:2.67)<sup>2)</sup>、岩見沢市(同1:1.2)<sup>3)</sup>、(同1:1.34)<sup>4)</sup>、山形県(同1:1.59)<sup>5)</sup>で調査された成績と同じ結果であった。また、Yahr III度以上を対象とした本研究では、平均年齢は71.3歳、平均発症年齢は62.7歳であり、これらは2000~2001年に各地域で調査された、Yahr I度からの全重症度の患者をふくむ報告、すなわち中川ら<sup>6)</sup>(鹿児島県;平均年齢72歳、平均発症年齢



**Fig. 5** Ages of onset and incidence rates of motor complications and psychotic symptoms by ten years of disease duration (-39years: 626 cases, 40-64years: 10,701 cases, 65 + years: 10,092 cases). Disease duration: up to 5 years (dotted bar), 6-10 years (striped bar). Frequency of diurnal fluctuation and dyskinesia decrease, and psychosis increase in accordance with increase of age of onset.

**Table 3** Stereotactic surgery

Stereotactic surgery	Type	Site	Age at surgery, means $\pm$ SD (yr)
done	763		
	ablative surgery only	338 (TH 188, GP 122, TH + GP 22, not described 6)	57.4 $\pm$ 10.2 *
	DBS only	276 (TH 74, GP 52, ST 33, ST + GP 1, TH + GP 1, not described 115)	63.1 $\pm$ 8.8
	both	29 (TH 9, GP 11, ST 1, ST + GP 3, TH + GP 4, ST + TH 1)	
	not described	120	
not done	21,359		
unknown/not described	936		

Patients choose either ablative surgery or DBS, and site of them; thalamus, GP or ST. Patients with underwent surgery were 763 (3.3%). Ablative surgery includes thalamotomy and pallidotomy. \* Statistical difference of age at surgery between ablative surgery and DBS ( $p < 0.0001$ , by t-test). Mean age at surgery were calculated for the patients underwent surgery only once. DBS: deep brain stimulation, TH: thalamus, GP: globus pallidus, ST: subthalamic nuclei

65歳), 山崎ら<sup>7)</sup>(京都府下4町; 平均年齢73.7歳), 木村ら<sup>8)</sup>(山形県; 平均年齢72.0歳), 伊藤ら<sup>4)</sup>(岩見沢市; 平均年齢72歳, 平均発症年齢65.5歳)の知見と同等と考えられた。若年性PDの頻度は2.7%であり, そのうち家族内発症の割合は20.0%で, 従来指摘されている約30%<sup>9)</sup>と同様に高かった。

生活状況に関しては, 在宅療養者が61.8%で, 入院あるいは入所している者が18.9%であったが, 本事業では対象患者がYahrIII度以上のPDであるために, 軽症例が除外されていることによって, ADL低下の割合は実際よりも高くなっている可能性がある。

PDの初発症状は, 従来の定説<sup>9)</sup>では振戦が約50%でもっとも多く, 次いで動作緩慢に関連した症状が20%とされるが, 今回の集計でも同様に, 振戦(53.6%)がもっとも多く, 次いで動作緩慢, 筋強剛, 姿勢反射障害の順であった。

治療に関しては, もっとも多く使用された抗パーキンソン病薬はレボドパで, 次いでドパミンアゴニストであった。これは学会から公表されているパーキンソン病治療ガイドライン<sup>10)</sup>に則したものと考えられた。

抗パーキンソン病薬の副作用である日内変動やジスキネジーの出現頻度は, 発症年齢によりことなる。Satoら<sup>11)</sup>の報告

によると, 50歳以前にPDを発症したものでは33.3%, 50歳を超えてから発症したものでは18.1%が, 発症5年後までに日内変動を呈していた。同様にジスキネジーは, それぞれ14.3%, 6.8%が発症5年後までに出現したとしている。われわれの検討でも, 全体では日内変動は37.3%, ジスキネジーは16.8%にみられたが, 40歳未満でPDを発症したものでは32.1%, 65歳以上で発症したものでは21.6%が, 発症5年以内に日内変動を呈していた。同様にジスキネジーは, それぞれ13.2%, 6.1%にみとめ (Fig. 5), 明らかに若年発症群で出現頻度が高かった。一方, 精神症状に関しては, その頻度は報告により様々である。Aarslandら<sup>12)</sup>の地域住民を対象とした235人の検討では16%に幻覚, 妄想をみとめている。一方, 柏原ら<sup>13)</sup>の入院患者64人の検討では, 精神症状は49人にみとめられ, その中でも幻覚, 妄想は64人中43人(67%)ともっとも高頻度であった。今回の集計では, 精神症状の頻度は18.4%であり, Aarslandらの報告<sup>12)</sup>と同等であった。

PDに対する外科治療はADLやQOL改善を目的としたもので, その定位脳手術の標的部位は視床, 淡蒼球内節, 視床下核である。DBSは2000年4月に保険適応になったことに加え, 破壊術にくらべて, 可逆的で, 侵襲性・副作用が少ないた

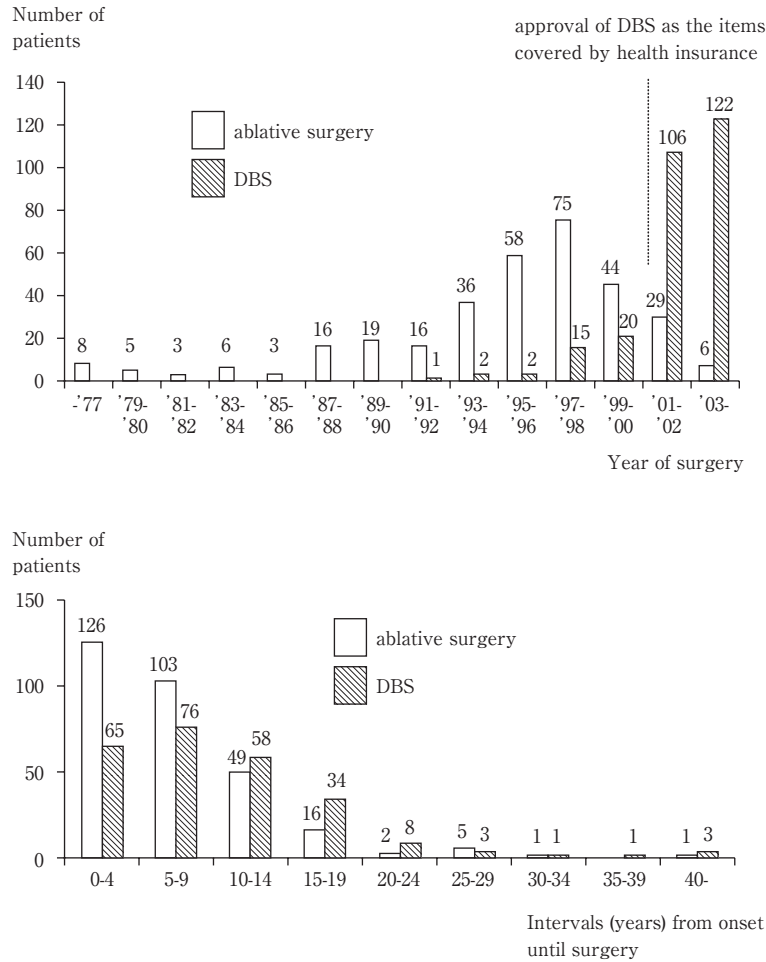


Fig. 6 Stereotactic surgeries of registered patients

Top: Types of stereotactic surgeries in registered patients. Deep brain stimulation (DBS) substituted for ablative surgery after approval of DBS as the health insurance treatment in April 2000. Bottom: Period from onset to stereotactic surgeries including both ablative surgery and DBS (n = 552). One hundred and ninety one patients (34.6%) underwent surgeries within 5 years of onset, and 179 (32.4%) between 6 and 10 years.

め、2000年以降の手術では、破壊術にとって代わっている (Fig. 6)。これらの外科療法を受けた時点の平均年齢が、破壊術よりもDBSで高かった。これは、後者の方が侵襲性・副作用が少なく適応年齢がより広いことを反映しているのかもしれないが、最近における高齢発症者の増加や薬物療法の進歩を反映している可能性もある。PDに対する外科療法は世界的にもDBSが主流であるが<sup>14)</sup>、手術部位や術式による効果の違い、および長期効果については、個人票の記載からは判断できないので、今後、手術施行施設に立脚した詳細な項目による全国規模の調査が必要と考えられる。

PDでは病期の進行と共に嚥下障害が現れ、その頻度は晩期には30~52%に達する<sup>15)</sup>。今回の集計でも鼻腔栄養や胃瘻を設置されていたものは6.6%を占め、平均年齢75.6歳、平均罹病期間11.0年であり、高齢で長期の罹病期間を有するものであった。PDの死因としてもっとも多いのは肺炎・気管支炎と報告されており<sup>11)16)</sup>、食物の形状を変えたり鼻腔栄養や

胃瘻による摂食法の管理によって、誤嚥性肺炎を予防することが生命予後改善のためには重要であると考えられた。

今回の集計・解析によって多くの限界があることが明らかになった。まず、本研究事業の対象はYahr III度以上のPD患者に限られているという根本的制約がある。個人票を記載したのは神経内科医に限らず、一般内科医も多いことが予想され、診断の精度について、PDの中にPSPやCBDをふくむパーキンソン症候群が混入している可能性は避けられない。また日内変動やジスキネジー、精神症状などの評価法が定まっていないことから、記載者間のばらつきによるバイアスも考えられた。さらに今回の報告は大規模な人数ながら、都道府県別の入力割合に差が大きかった。この他にも、医療費の補助を受けるために人為的に重症度や症状が歪められて記載された可能性や、個人票の記載欄には日内変動のある症例でYahrの重症度がon時のものかoff時のものか明確でないこと、そして治療により重症度が軽くなった症例の取り扱いが

不明確であることも挙げられる。

このように、今回えられた知見は、厚労省特定疾患治療事業へ申請のための調査票に基づくものであるために、いくつかのバイアスや診断精度の点で限界はあるものの、わが国のPD患者の実態の一端を明らかにしたものと考えた。

この研究は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「神経変性疾患に関する調査研究班」の助成によっておこなわれた。

#### 文 献

- 1) Kusumi M, Nakashima K, Harada H, et al: Epidemiology of Parkinson's disease in Yonago city, Japan; comparison with a study carried out 12 years ago. *Neuroepidemiology* 1996; 15: 201—207
- 2) Okada K, Kobayashi S, Tsunematsu T: Prevalence of Parkinson's disease in Izumo City, Japan. *Gerontology* 1990; 36: 340—344
- 3) Moriwaka F, Tashiro K, Itoh K, et al: Prevalence of Parkinson's disease in Hokkaido, the northernmost island of Japan. *Intern Med* 1996; 35: 276—279
- 4) 伊藤和則, 黒島研美, 菊地誠志ら: 北海道(岩見沢市)における Parkinson 病の疫学調査. *神経内科* 2002; 57: 492—497
- 5) Kimura H, Kurimura M, Wada M, et al: Female preponderance of Parkinson's disease in Japan. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 292—296
- 6) 中川正法, 有里敬代: 鹿児島県における Parkinson 病の疫学調査—1980年調査との比較検討—. *神経内科* 2002; 57: 471—474
- 7) 山崎俊三, 久野貞子, 水田英二(京都府パーキンソン病疫学調査グループ): 京都府における Parkinson 病の疫学調査—1978年調査と2001年調査の比較—. *神経内科* 2002; 57: 478—484
- 8) 木村英紀, 加藤丈夫: 山形県における Parkinson 病の疫学調査. *神経内科* 2002; 57: 485—491
- 9) 水野美邦: 錐体外路系疾患. *臨床神経内科学*, 改訂5版, 平山恵造 監, 廣瀬源二郎, 田代邦雄, 葛原茂樹 編, 南山堂, 東京, 2006, pp 324—348
- 10) パーキンソン病治療ガイドライン作成小委員会: パーキンソン病治療ガイドライン 2002. *臨床神経* 2002; 42: 430—494
- 11) Sato K, Hatano T, Yamashiro K, et al: Prognosis of Parkinson's disease: time to stage III, IV, V, and to motor fluctuations. *Mov Disord* 2006; 21: 1384—1395
- 12) Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL, et al: Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol* 1999; 56: 595—601
- 13) 柏原健一, 大野 学, 勝 康子: Parkinson 病にみられる幻覚, 妄想の性状と背景因子. *臨床神経* 2005; 45: 1—5
- 14) Walter BL, Vitek JL: Surgical treatment for Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 719—728
- 15) Potulska A, Friedman A, Królicki L, et al: Swallowing disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9: 349—353
- 16) 中島健二, 楠見公義, 鞆嶋美佳ら: 晩期 Parkinson 病の死因解析. *神経内科* 2002; 56: 413—418



**Abstract****An analysis of application form of Parkinson's disease provided by the specific diseases treatment research program of Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan**Akira Taniguchi, M.D.<sup>1)</sup>, Yugo Narita, M.D.<sup>2)</sup>, Yutaka Naito, M.D.<sup>1)</sup> and Shigeki Kuzuhara, M.D.<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Department of Neurology, Mie University School of Medicine<sup>2)</sup>Medical Care Networking Center, Mie University Hospital

The Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) of Japan has funded special research programs to investigate etiology and treatment of intractable neurodegenerative diseases. Individual health-care expenditures for registered patients with Parkinson's disease (PD) (Hoehn and Yahr Stage 3-5) have been evaluated by the government. The total number of patients registered with a diagnosis of degenerative parkinsonism including PD, progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal degeneration (CBD) was 75,026 in 2004. We analyzed the data from a survey of application forms completed by 23,058 PD patients, which had been entered into the MHLW's computer. The male to female ratio was 1 : 1.47, and the mean ages of all patients at registration and at onset were 71.3 years and 62.7 years, respectively. Incidence of young-onset Parkinson's disease was 2.7% of all PD patients. The percentage of PD patients at Hoehn and Yahr Stage 3 was 48.8%, at Stage 4, 23.1%, and at Stage 5, 25.2%. About 60% of patients resided at home, whereas 20% were admitted into the hospital and 20% into a nursing home. The percentages of patients with diurnal fluctuations, dyskinesia and psychotic symptoms were 37.3%, 16.8% and 18.4%, respectively. Ages of patients at registration and at disease onset who presented with diurnal fluctuations and dyskinesia were typically younger and the duration of disease was longer than for those presented without them ( $p < 0.0001$ ). Patients with psychotic symptoms were older and the duration of disease was longer than those without them ( $p < 0.0001$ ). Ages of patients receiving ablative surgery were younger than those who received deep brain stimulation (DBS) (57.4 versus 63.1 years,  $p < 0.01$ ). Approximately 70% of all the patients who underwent stereotactic surgeries were treated within 10 years from onset. The percentage of patients with feeding tube was 6.6%, and the age at registration was older (75.6 versus 71.0 years,  $p < 0.0001$ ) and duration of disease was longer (11.0 versus 8.4 years,  $p < 0.0001$ ) in patients with feeding tube than in patients with oral feeding. This is the first analysis of results from the survey of questionnaire for PD provided by MHLW.

(Clin Neurol, 48: 106—113, 2008)

**Key words:** Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, specific diseases treatment research program, application form, Parkinson's disease, epidemiology

---