

表1. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 第一次調査結果

層	対象科数	抽出科数	抽出率(%)	返送科数	返送率(%)	報告患者数
99床以下	2,172	108	5.0	57	52.8	21
100-199床	1,136	114	10.0	72	63.2	41
200-299	479	96	20.0	54	56.3	74
300-399	360	144	40.0	94	65.3	194
400-499	194	156	80.4	71	45.5	423
500床以上	210	210	100.0	111	52.9	984
特別階層*	46	46	100.0	28	60.9	693
大学病院	125	125	100.0	90	72.0	3,182
計	4,722	999	21.2	577	57.8	5,612

* 2件の内科を含む。

表2. 現在の年齢

年齢階級	対象者全員*		男性		女性	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
10-19	12	(1)	8	(1)	3	(1)
20-29	59	(6)	26	(5)	32	(7)
30-39	172	(17)	108	(19)	61	(14)
40-49	203	(20)	118	(21)	75	(17)
50-59	247	(24)	139	(25)	99	(23)
60-69	185	(18)	109	(19)	71	(16)
70-79	112	(11)	43	(8)	65	(15)
80+	36	(4)	9	(2)	26	(6)
小計	1026	(100)	560	(100)	432	(100)
記入なし	23		13		8	
計	1049		573		440	

* 36人については性別不明。

表3. 確定診断時の年齢

年齢階級	対象者全員*				男性				女性					
	計		ステロイド性		アルコール性		計		ステロイド性		アルコール性			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
10-19	28	(3)	11	(2)	7	(4)	0	(0)	16	(4)	13	(5)	0	(0)
20-29	128	(14)	69	(14)	32	(19)	20	(9)	55	(14)	41	(15)	4	(17)
30-39	204	(22)	114	(22)	37	(22)	54	(24)	79	(20)	68	(25)	6	(25)
40-49	201	(22)	126	(25)	46	(27)	55	(25)	70	(18)	53	(19)	6	(25)
50-59	167	(18)	102	(20)	32	(19)	55	(25)	61	(16)	46	(17)	4	(17)
60-69	124	(13)	64	(13)	16	(9)	28	(13)	55	(14)	36	(13)	3	(13)
70-79	66	(7)	19	(4)	1	(1)	8	(4)	45	(11)	15	(5)	1	(4)
80+	14	(2)	2	(0)	0	(0)	1	(0)	12	(3)	2	(1)	0	(0)
小計	932	(100)	507	(100)	171	(100)	221	(100)	393	(100)	274	(100)	24	(100)
不明・記入なし	117		66		11		29		47		30		1	
計	1049		573		182		250		440		304		25	

* 36人については性別不明。

表4. 誘因

	対象者全員*	男性	女性
	n (%)	n (%)	n (%)
ステロイド全身投与あり	503 (49)	182 (32)	304 (71)
アルコール愛飲歴あり	283 (28)	250 (45)	25 (6)
両方あり	27 (3)	20 (4)	6 (1)
両方なし	211 (20)	109 (19)	94 (22)
小計	1024 (100)	561 (100)	429 (100)
不明・記入なし	25	12	11
計	1049	573	440

* 36人については性別不明。

表5. 公費負担

	n (%)
なし	178 (20)
あり	715 (80)
不明・記入なし	156
計	1049 (100)

<公費の種類>*

特定疾患治療研究費	
特発性大腿骨頭壊死症	548
その他の疾患	55
老人医療	27
身障者	47
生活保護	20
その他	14

* 対象は「公費負担あり」の者715人。複数回答可。

表6. 受療状況

	n (%)
主に入院	8 (1)
主に通院	863 (85)
入院と通院	125 (12)
転院	21 (2)
小計	1017 (100)
不明・記入なし	32
計	1049

表7. 現在の状況

	n (%)
治癒	22 (2)
改善	652 (66)
不変	217 (22)
悪化	98 (10)
死亡	5 (1)
小計	994 (100)
不明・記入なし	32
計	1026

腓嚥胞線維症全国疫学調査成績

玉腰暁子(名古屋大学大学院医学系研究科予防医学/医学推計・判断学)
石黒洋(名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学)
成瀬達(名古屋大学大学院医学系研究科病態修復内科)
吉村邦彦(虎の門病院呼吸器センター)
広田昌彦(熊本大学大学院医学薬学研究部)
大槻 眞(産業医科大学第三内科)

研究要旨

腓嚥胞線維症調査研究班と共同で、2004年1年間ならびに過去10年間の腓嚥胞線維症患者に関する全国疫学調査を実施した。全国の小児科を標榜する400床以上の病院、大学附属病院小児科、50余の小児病院に対する調査により、474科(80.3%)から過去1年で7名、10年で16名の患者報告を受けた。別に、一部の患者を有する可能性のある呼吸器科、ならびに文献検索などから確認した症例に対する調査を行い、推計数に加算した結果、2004年中の患者は13名、過去10年間の患者数は37名程度と考えられた。

目的

2004年1年間ならびに過去10年間の腓嚥胞線維症受療患者数の推計と臨床像の把握を目的として、腓嚥胞線維症調査研究班と共同で全国疫学調査を行った。

方法

腓嚥胞線維症は日本に稀な疾患であることがわかっているため、今回は、全国の小児科を標榜する400床以上の病院、大学附属病院小児科、50余の小児病院、ならびに一部の患者を有する可能性のある呼吸器科に対し、定義に合致した患者についての調査を依頼した。調査は郵送法で、2005年1月に依頼状、診断基準、調査依頼票を対象科に発送した。2月末までに回答のない施設に対しては、3月下旬に再依頼を実施した。この調査と別に、文献検索を行い症例報告があった場合には筆頭著者、以前(1994年、1999年)の調査で患者ありだった施設に対して、個別にその患者の予後等についての報告を依頼した。受療患者数の推計には、難病の疫学調査研究班サーベイランスの提唱する方法¹⁾を用いた。特別に依頼した呼吸器科からの報告は推計から除き、別に確認のできた論文報告患者数とともに推計数に合算することとした。二次調査は、予後調査も念頭に置き、患者あるいは代諾者から同意を得て行った。

結果

全国の400床以上病院の小児科ならびに小児病院計590科に調査票を発送した。最終的に474科(80.3%)から過去1年で7名、10年で16名の患者報告を受けた。その結果、調査を依頼した400床以上病院小児科を受診した2004年中の患者数は8名(7~11名)、過去10年では20名(16~24名)と推計された。

腓嚥胞線維症受療患者報告状況 (2004年1年間、ならびに1995-2004年10年間)

	対象	返送	回収率	報告患者数	
				1年	10年
400-499床	195	155	79.5	1	1
500-599床	212	162	76.4	1	8
特別階層	58	48	82.8	0	0
大学病院	125	109	87.2	5	7
計	590	474	80.3	7	16

2施設の呼吸器科からは、3名の患者(うち1名は2004年中に生存)の報告があった。さらに別に論文等を検索し調査を依頼した47施設のうち32施設から報告を受けた。一次調査対象外の科からの回答、一次調査未回答施設からの回答、あるいは回答は得られなかったものの論文記載内容から1995-2004年のいずれかの時期に確実に生存していたと考えられる症例は14例、このうち2004年中に生存していたものは4例であった。

したがって、2004年中の患者は13名、過去10年間の患者数は37名程度と考えられた。男女比はほぼ1:1であった。二次調査票は17例分得られたので、

今後解析を行う。

考察

腭嚢胞線維症は常染色体劣勢の遺伝性疾患で東洋人には極めて稀である。厚生省特定疾患難治性腭疾患研究班による集計では、昭和 57 年以降平成 6 年度までに 29 例(男 14 例、女 15 例)の確診症例が集積されている²⁾。今回と同様の方法で実施した 1999 年の調査では 1 年間の受療患者数は 15 人(95%信頼区間:12-18)と推計された(回収率 86.0%)³⁾。この数は今回のものより多いが、稀な疾患であるため、患者数が減ったというよりはわずかな誤差によるものではないかと考えている。

文献

- 1) 橋本修二:全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 大野良之編, 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. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班, 1994 ; 12-24.
- 2) 田代征記、佐々木賢二. 本邦における腭嚢胞性線維症(Cystic fibrosis)の遺伝子診断、N1303K の変異解析. 厚生省特定疾患難治性腭疾患調査研究班平成 6 年度研究報告書, 1994 ; 20-3.
- 3) 玉腰暁子、林櫻松、他. 腭嚢胞性線維症全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難治性腭疾患調査研究班平成 12 年度研究報告書, 2001 ;92-5.

健康危険情報 なし

知的財産権の出願・登録状況 なし

難治性の肝疾患の全国疫学調査に基づく全国患者数の推計

森 満、坂内 文男、鷺尾 昌一、大浦 麻絵（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）
玉腰 暁子（名古屋大学大学院医学研究科）、永井 正規（埼玉医科大学公衆衛生学）
大西 三朗（高知大学医学部消化器病態学）

研究要旨

難治性の肝・胆道疾患に関する研究班と特定疾患の疫学に関する研究班とが共同で全国疫学調査を行い、その一次調査から、2004年1年間における原発性胆汁性肝硬変（PBC）、自己免疫性肝炎（AIH）、劇症肝炎（FH）の全国患者数は、PBC12,800人程度、AIH9,500人程度、FH430人程度と推定された。1996年の推計値と比較して、2004年ではPBC患者数には変化が少なく、AIH患者数は増加し、FH患者数が減少したという印象を受けるが、診断基準の変化や医療制度の変遷なども加味して検討する必要があると考えられる。

A. 研究目的

難治性の肝・胆道疾患に関する研究班（大西三朗・主任研究者）と特定疾患の疫学に関する研究班（永井正規・主任研究者）とが共同で原発性胆汁性肝硬変（以下、PBC）、自己免疫性肝炎（以下、AIH）、および、劇症肝炎（以下、FH）に関する全国疫学調査を行い、その一次調査から全国患者数の推計を行ったので報告する。

B. 研究方法

層化無作為抽出法によって、2005年1月から9月までの間に、一次調査と二次調査からなる難治性の肝疾患（PBC、AIH、FH）の全国疫学調査を行った。層化無作為抽出法では、表1に示したとおり、消化器専門内科で消化器疾患を診療する特別階層病院やその他の大学附属病院の消化器専門内科、一般内科の中で消化器疾患を診療する特別階層病院やその他の大学附属病院の一般内科、その他の病院の内科、小児科の4区分に分けて、さらに、病床数で細分化して全部で17層として、あらかじめ定めた抽出率で無作為抽出した。

一次調査では、郵送法によって2004年1月1日から12月31日までの間に受診した患者数を調査した。一次調査に基づく全国患者数の推計は、橋本らによって報告された計算式で行った¹⁾。二次調査では、一次調査で症例のあった施設の担当医に対して個々の症例に関する人口学的変数、受療状況、臨床所見などを調査した。

本調査研究は札幌医科大学倫理審査委員会の承認を得て行い、二次調査では、文書によってインフォームド・コンセントの得られた症例のみを調査対象とした。

今回は一次調査についてのみ報告する。

C. 研究結果

表1に、難治性の肝疾患の全国疫学調査の実施状況を示した。また、表2に、難治性の肝疾患の全国疫学調査による2004年1年間の患者数の推計結果を示したが、PBCは12,800人程度、AIHは9,500人程度、FHは430人程度であった。表3に、過去2回実施された全国疫学調査に基づく1989年²⁾と1996年³⁾の全国患者数の推計値を参照して、難治性の肝疾患（PBC、AIH、FH）の全国疫学調査による患者数推計値の経年的変化を示した。表4に、PBCとFHの特定疾患医療受給者証交付件数の年次推移を示し、さらに、それを図1に示した。

表5に、今回の全国疫学調査（一次調査）によって把握された難治性の肝疾患（PBC、AIH、FH）の男女比を示したが、PBCとAIHでは男1に対して女6~7であり、FHでは男1に対して女1であった。

D. 考察

調査方法がほぼ同じである1996年と2004年の患者数推計値の比較から、PBC患者数には変化が少なく、AIH患者数が増加し、FH患者数が減少した、という印象を受ける。しかし、診断基準の変化や医療制度の変遷などが影響している可能性があるため、それらとの関連性も検討する必要があると考えられる。

E. 結論

難治性の肝疾患の全国疫学調査による2004年1年間の患者数は、PBCは12,800人程度、AIHは9,500人程度、FHは430人程度と推計された。

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

なし

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

[謝辞]

調査に関するご指導を賜りました 1998 年～2004 年までの難治性の肝疾患に関する研究班・主任研究者の

戸田剛太郎先生、同事務局長の銭谷幹男先生に深く感謝致します。調査にご協力下さいました多くの先生に深謝致します。資料の取りまとめをご担当下さいました名古屋大学大学院医学研究科健康社会医学専攻社会生命科学大講座予防医学・医学推計・判断学事務の服部秀美様に感謝致します。

[文献]

1) 橋本修二: 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 大野良之編: 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. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班 1994; 12-19, 名古屋.

2) 佐々木隆一郎, 他: 難病の全国疫学調査による患者数の推計. 難病の疫学調査研究班平成 2 年度研究業績集, 1991; 27-29.

3) 森 満, 他: 難治性肝疾患の全国疫学調査成績. 特定疾患に関する疫学研究班平成 8 年度研究業績集, 1997; 23-27.

表1 難治性の肝疾患の全国疫学調査の実施状況

区	分 層	病院の区分	対象機関数	抽出機関数	抽出率 (%)	回収機関数	回収率 (%)
1	①	特別階層病院#)	14	14	100.0	12	85.7
	②	その他の大学付属病院	76	76	100.0	42	55.3
2	③	特別階層病院#)	4	4	100.0	4	100.0
	④	その他の大学付属病院	89	89	100.0	51	57.3
3	⑤	100床未満の病院	3207	160	5.0	78	48.8
	⑥	100～199床の病院	1327	137	10.3	60	43.8
	⑦	200～299床の病院	515	111	21.6	50	45.0
	⑧	300～399床の病院	382	160	41.9	62	38.8
	⑨	400～499床の病院	210	169	80.5	47	27.8
	⑩	500床以上の病院	233	233	100.0	73	31.3
4	⑪	大学付属病院	126	126	100.0	108	85.7
	⑫	100床未満の病院	1111	59	5.3	33	55.9
	⑬	100～199床の病院	690	72	10.4	46	63.9
	⑭	200～299床の病院	395	81	20.5	63	77.8
	⑮	300～399床の病院	341	138	40.5	105	76.1
	⑯	400～499床の病院	195	157	80.5	123	78.3
	⑰	500床以上の病院	220	220	100.0	164	74.5
合計			9135	2006	22.0	1121	55.9

: 難治性の肝・胆道疾患に関する研究班が指定した大学付属病院、または、その他の病院

区分1: 消化器専門内科で消化器疾患を診療する特別階層病院やその他の大学附属病院の消化器専門内科

区分2: 一般内科の中で消化器疾患を診療する特別階層病院やその他の大学附属病院の一般内科

区分3: 特別階層病院やその他の大学附属病院を除いた病院の内科

区分4: 小児科

表2 難治性の肝疾患（PBC, AIH, FH）の全国疫学調査による患者数の推計

区分層	区分	PBC 実数	PBC 全国推計数	AIH 実数	AIH 全国推計数	FH 実数	FH 全国推計数
1	① 特別階層病院#)	350	408.3	242	282.3	13	15.2
	② その他の大学付属病院	824	1491.1	450	814.3	39	70.6
2	③ 特別階層病院#)	137	137.0	84	84.0	2	2.0
	④ その他の大学付属病院	366	638.7	266	464.2	30	52.4
3	⑤ 100床未満の病院	38	1562.4	30	1233.5	0	0.0
	⑥ 100～199床の病院	37	818.3	28	619.3	2	44.2
	⑦ 200～299床の病院	101	1040.3	79	813.7	4	41.2
	⑧ 300～399床の病院	276	1700.5	268	1651.2	11	67.8
	⑨ 400～499床の病院	398	1778.3	237	1058.9	7	31.3
	⑩ 500床以上の病院	980	3128.0	770	2457.7	22	70.2
4	⑪ 大学付属病院	0	0.0	17	19.8	11	12.8
	⑫ 100床未満の病院	1	33.7	0	0.0	0	0.0
	⑬ 100～199床の病院	0	0.0	0	0.0	1	15.0
	⑭ 200～299床の病院	2	12.5	1	6.3	0	0.0
	⑮ 300～399床の病院	0	0.0	1	3.3	1	3.2
	⑯ 400～499床の病院	0	0.0	3	4.8	2	3.1
	⑰ 500床以上の病院	4	5.4	15	20.1	0	0.0
合計		3514	12754.5	2491	9533.4	145	429.0

#、区分1、区分2、区分3、区分4：表1を参照

表3 難治性の肝疾患（PBC, AIH, FH）の全国疫学調査による患者数推計値の経年的変化

調査対象年	(1989年)	1996年	2004年
PBC	(2,500)	12,000	12,755
AIH	(1,400)	6,800	9,533
FH	(750)	1,050	429

注：1989年における調査は、1996年や2004年と調査方法が異なる。

表4 PBCとFHの特定疾患医療受給者証交付件数の年次推移

年	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
PBC	481	1534	2228	2921	3797	4786	5838	7042	8159	9168	9761	10689	11496	11937	12504
FH	644	608	672	619	702	652	677	679	744	507	317	358	326	366	278

図1. PBCとFHの特定疾患医療受給者証交付件数の年次推移

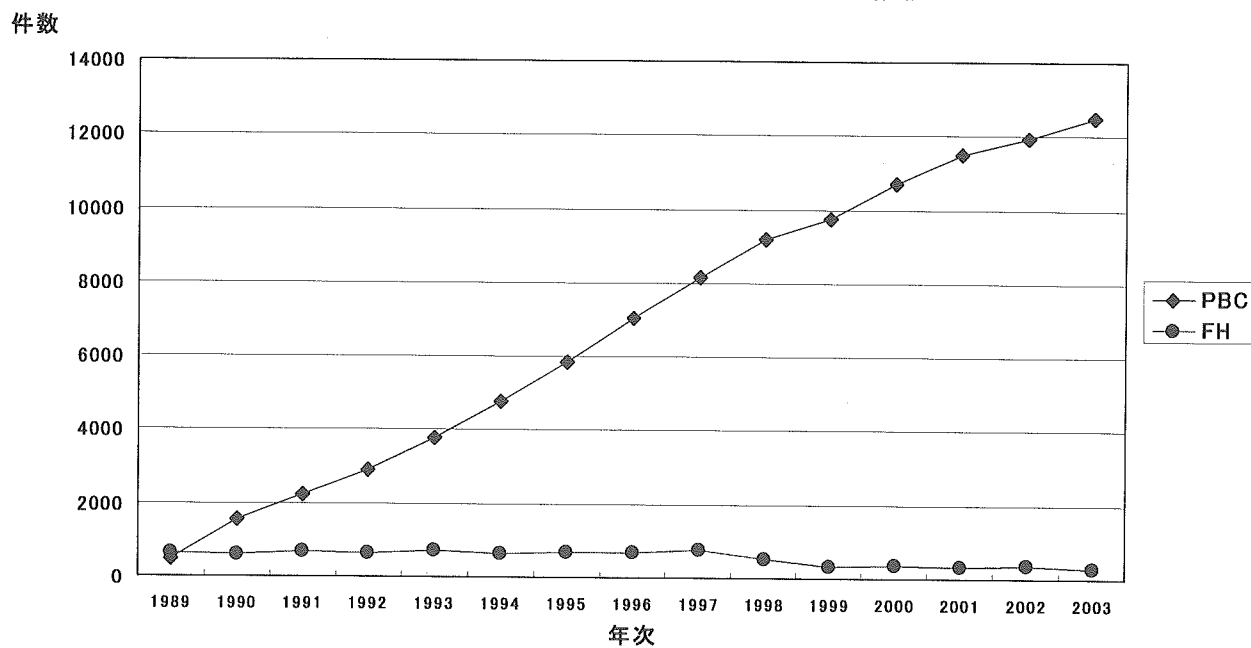


表5 全国疫学調査による難治性の肝疾患 (PBC, AIH, FH) の男女比

	実数				全国推計数			
	全体	男	女	男 : 女	全体	男	女	男 : 女
PBC	3514	431	3042	1 : 7.1	12754	1625	11049	1 : 6.8
AIH	2491	311	2159	1 : 6.9	9533	1274	8211	1 : 6.4
FH	145	73	72	1 : 1.0	429	205	223	1 : 1.1

重症筋無力症および神経皮膚症候群全国疫学調査進捗状況

渡邊至、中村好一（自治医科大学）

村井弘之（九州大学）、坂田清美（岩手医科大学）

縣俊彦（東京慈恵会医科大学）、玉腰暁子（名古屋大学）

人口集団内における難病（重症筋無力症および神経皮膚症候群）の頻度分布を把握し、その分布を規定している要因（発生関連／予防要因）を明らかにすることを目的とする。全国の全病院の中から該当診療科をもつ医療機関を選び、病院規模別に層化無作為抽出し（抽出率は全体で20%）調査医療機関を決定する。次に、該当調査機関に対し、対象疾患の患者の有無、性別、人数について、郵送により第1次調査を行う。さらに第1次調査で該当患者ありと報告のあった診療科には、各患者の詳しい情報について、郵送により第2次調査を行う。

A.研究目的

人口集団内における難病（重症筋無力症および神経皮膚症候群）の頻度分布を把握し、その分布を規定している要因（発生関連／予防要因）を明らかにすることを通じて、難病患者の発生・進展・死亡を防止し、患者の保健医療福祉の各面、さらには人生および生活の質の向上に資するための方策を確立すること、および難病の保健医療福祉政策対策の企画立案のために役立つ行政科学的資料の提供と対策評価をすることを目的とする。

B.研究方法

(1) 調査対象診療科の決定

重症筋無力症に関連する診療科を内科・神経内科・老年病科・外科・胸部外

科・脳外科・小児科・眼科・耳鼻科、および神経皮膚症候群では神経内科、脳外科、整形外科、眼科、耳鼻科、小児科、皮膚科、形成外科、精神科とする。

(2) 調査対象医療機関の層化無作為抽出

全病院の中から該当診療科をもつ医療機関を選び、病院規模別に層化無作為抽出し調査医療機関を決定する。抽出率は全体で20%とし、各層の抽出率は以下の通りである（大学付属病院：100%、500床以上：100%、特に患者が集中すると考えられる特別な病院：100%、400-499床：80%、300-399床：40%、200-299床：20%、100-199床：10%、99床以下：5%）。

(3) 郵送による第1次調査

該当調査機関に対し、対象疾患の患者

の有無、性別人数について郵送により第1次調査を行う。なお、1次調査は患者数の調査のみで個人情報収集しない。

(4) 郵送による第2次調査

第1次調査で該当患者ありと報告のあった診療科には、各患者の詳しい情報について、郵送により第2次調査を行う。

(倫理面への配慮)

自治医科大学の倫理審査委員会に申請し、すでに承認を得ている。

本研究の目的の1つは、重症筋無力症および神経皮膚症候群の患者数を知ることであり、研究参加について同意を得られた患者のみを対象としたのでは、目的を達成することはできず、無作為抽出された診療科の対象疾患患者全員を対象とする必要があるため、個別にインフォームド・コンセントを得ることは計画していない。対象者のインフォームド・コンセントを得ずに本研究を実施可能な根拠は、収集するすべての情報は過去の診療録にもとづいており、本研究のために新たに患者から資料や情報を収集することはなく、疫学研究に関する倫理指針（2004年12月28日改正）の「7 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き」の「(2) 観察研究を行う場合 ②人体から摂取された資料を用いない場合 イ既存資料のみを用いる観察研究の場合」に該当することによる。また、対象者の重複を確認するために、対象機関から入手する情報にはイニシャル、性、生年月日、住居地（都道府県または市町村）

は含まれるが、匿名化されており、個人が特定されるような情報は含まれておらず、同指針の「1.1 他の機関等の資料の利用」の規定により、匿名化された情報なので、対象機関においても対象者のインフォームド・コンセントは必要とはしない。

C.研究結果

現在、調査のための準備中であり、特記すべきことなし。

D.考察

調査準備中のため特記すべきことなし。

E.結論

調査準備中のため特記すべきことなし。

G.研究発表

1.論文発表

特記すべきことなし。

2.学会発表

特記すべきことなし。

H.知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし。

NF 1, NF 2, TS 全国調査進捗状況

縣俊彦、清水英佑、松平透、佐野浩斎（東京慈恵会医科大学環境保健医学教室）、
稲葉裕（順天堂大学衛生学）、吉田雄一、中山樹一郎（福岡大・皮膚科）、
金城 芳秀（沖縄県立看護大）、柳修平（東京女子医大）、
新村真人（東京慈恵会医科大学皮膚科）、大塚藤男（筑波大、皮膚科）、
吉田純（名古屋大学医学部脳神経外科）、
金田真理（大阪大学大学院医学研究科分子病態医学皮膚科）
中村好一（自治医科大学疫学地域保健部門）、
玉腰暁子（名古屋大学大学院医学研究科健康社会医学専攻社会生命科学講座予防医学
／医学推計・判断学）、
柴崎智美、永井正規（埼玉医科大学公衆衛生学）

要約

NF 1（神経線維腫症1）は皮膚神経線維腫、カフエ・オ・レ斑、虹彩小結節、脳脊髄腫瘍、骨変化など多彩な症候を特徴とする常染色体性の優性遺伝性疾患で、1990年にはその遺伝子がクローニングされ、17q11.2に座位していることが確認されている。また、NF 2（神経線維腫症2）は両側性に発生する聴神経鞘腫（前庭神経鞘腫）を主徴とし、その他の神経系腫瘍や皮膚病変・眼病変を呈する常染色体優性の遺伝性疾患である。結節性硬化症（TS）はプリングル病とも呼ばれ、全身に過誤腫（良性腫瘍）ができる。主に皮膚と神経系に異常がみられ、皮膚に母斑がみられる常染色体性の優性遺伝性疾患である。

本症の疫学調査は諸外国でも実施され、わが国でも2度の全国疫学調査が実施され、患者像が明らかにされ、患者調査などからも患者数の推計がなされている。前回は1994-5年に全国疫学調査が実施されたが、10年を経た今日、診断、治療法も大きく変化を遂げ、疫学像も変化していると推測されるので、その概要を把握するため3回目の疫学調査を実施することとした。

調査方法は前回の調査に準じる。対象は全病院中の

1. 神経内科
 2. 脳外科
 3. 整形外科
 4. 眼科
 5. 耳鼻科
 6. 小児科
 7. 皮膚科
 8. 形成外科
 9. 精神科
- の診療科とする

診断基準、重症度分類を準備し、郵送法により、2005年1年間の患者数を調査し（1次調査、2006年1月）、次に各患者の情報を収集する（2次調査、1次調査終了後）。患者情報とは姓名（イニシャル）、生年月日、住所、家族歴、家系図、受療状況、経過、臨床症状（皮膚病変、中枢神経病変、整形外科的病変、眼病変、腎病変）などである。

現在調査項目の適否も含めた調査全般について、自治医科大学倫理審査委員会で審査中である。結果、および考察は追って報告する。

和文キーワード：神経線維腫症1（NF1）、神経線維腫症2（NF2）、結節性硬化症（TS）、全国調査、倫理審査

【目的】

NF 1 (神経線維腫症 1) は皮膚神経線維腫、カフェ・オ・レ斑、虹彩小結節、脳脊髄腫瘍、骨変化など多彩な症候を特徴とする常染色体性の優性遺伝性疾患で、1990年にはその遺伝子がクローニングされ、17q11.2に座位していることが確認されている。そこに存在するニューロフィブロミン(蛋白質)は、ヒトを構成する細胞の増殖シグナルを消すはたらきがある。この蛋白質に異常がおこり、細胞の増殖シグナルが正しく消されなくなり、NF 1に伴う色々な症状がおこる。

NF 1の患者割合は人口約 3,000人に対して1人で、遺伝病の中では患者数が多い疾患である。患者の約 50%は、両親の一方にNF 1があり、遺伝性に発病した人で、のこりの 50%は、両親とも正常なのに突然変異でNF 1が発症した場合である。本疾患は、人種や男女による頻度の差はないとされている。

また、NF 2 (神経線維腫症 2) は両側性に発生する聴神経鞘腫(前庭神経鞘腫)を主徴とし、その他の神経系腫瘍や皮膚病変・眼病変を呈する常染色体優性の遺伝性疾患である。MRIあるいはCTで両側聴神経腫瘍が見つかれば診断は確定する。また、親・子供・兄弟姉妹のいずれかにNF 2があり、本人に(1)片側性の聴神経腫瘍、または(2)神経鞘腫・髄膜腫・神経膠腫・若年性白内障のうち、いずれか2種類が存在する場合にも診断が確定する。また、家族歴がなくても、(1)片側性聴神経腫瘍、(2)多発性髄膜腫、(3)神経鞘腫・神経膠腫・若年性白内障のうち、2つが見られる場合にはNF 2の可能性があるとする。

外国の報告によれば、発生率は37,500人に1人と言われ、日本でも同様の発生率と考えられる。発生頻度には人種差や男女差はなく、家族歴以外に発症に関与する因子は報告されていない。発症年齢は10歳以下から40歳以上と幅があるが、多くは10～20歳代で発症する。

この病気の原因であるNF 2の責任遺伝子は第22染色体長腕に存在し、この遺伝子が作り出す蛋白質Merlinは細胞内の情報伝達などに重要であり、正常では腫瘍の発生を抑制する働きがある。が、NF 2の患者では、Merlinの遺伝子に異常が生じ、正常なMerlinができないために病気になると考えられる。

結節性硬化症(TS)はプリングル病とも呼ばれ、全身に過誤腫(良性腫瘍)ができる。主に皮膚と神経系に異常がみられ、皮膚に母斑がみられる常染色体性の優性遺伝性疾患である。以前は、顔面血管線維腫、てんかん、知的障害の3主徴で診断してきた。しかし、診断技術の進歩に伴い、知的障害や、痙攣発作のない軽症例も多数発見され、それに伴い、全身の種々の症状で診断されることも増えてきた。例えば、新生児期に心臓の腫瘍、不整脈、乳児期の痙攣発作、重度知的障害の合併などで受診する例もある。また、学童期には、顔の線維腫や腰部のあざの治療のために、10歳前後には脳腫瘍合併で受診する例もある。さらに成人では、腎臓腫瘍の肥大で、出血や圧迫症状が出現したため、あるいは肺病変で気胸となり受診する例など多種多様である。

TSの発症には民族、人種差はない。日本の患者数は1万2千人～1万5

千人と推計され、アメリカでの調査でもほぼ同様の結果である。一般に、小児科で診断される頻度が最も高く、次いで、皮膚科、精神科、神経内科、泌尿器科などである。小児科で診断される場合の多くは、痙攣発作や知的発達の遅れを伴い、重症心身障害児施設や知的障害児の施設に入所・通園する子どもに本症の患者が比較的多くみられる。一方、皮膚科では、痙攣発作や精神発達遅滞のない患者が多く、検査方法や技術の進歩に伴い、軽症患者が増加している。

T S 発現遺伝子は、染色体 16 番の TSC2 遺伝子と染色体 9 番の TSC1 遺伝子である。TSC1 遺伝子と TSC2 遺伝子はハマルチン、チュベリン（タンパク質）をつくるが、これらが減少することにより病気が発症する。

本症の疫学調査は諸外国でも実施され、わが国でも 2 度の全国疫学調査が実施され、患者像が明らかにされ、患者調査などからも患者数の推計がなされている。前回は 1994-5 年に全国疫学調査が実施されたが、10 年を経た今日、診断、治療法も大きく変化を遂げ、疫学像も変化していると推測されるので¹⁾⁴⁾、その概要を把握するため 3 回目の疫学調査を実施することとした。

【方法】

調査方法は前回の調査に準じる。対象は全病院中の

1. 神経内科 2. 脳外科 3. 整形外科 4. 眼科 5. 耳鼻科 6. 小児科 7. 皮膚科 8. 形成外科 9. 精神科 の診療科とする

診断基準、重症度分類を準備し、郵送法により、2005 年 1 年間の患者数を調

査し（1 次調査、2006 年 1 月）、次に各患者の情報を収集する（2 次調査、1 次調査終了後）。患者情報とは姓名（イニシャル）、生年月日、住所、家族歴、家系図、受療状況、経過、臨床症状（皮膚病変、中枢神経病変、整形外科的病変、眼病変、腎病変）などである。

現在調査項目（例として図 1 - 4 に NF2 の調査項目案を示す）の適否も含めた調査全般について、自治医科大学倫理審査委員会にて審査中である

*** 図 1 - 4 *** **

文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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モニタリング研究、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研究班 平成 15年度研究業績 2004:9-15.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)

健康危険情報

なし

研究発表

学会発表

1. 縣 俊彦、豊島裕子、中村晃士、西岡真樹子、佐野浩齋、清水英佑、佐伯圭一郎、稲葉裕、黒沢美智子、石原英樹、木村謙太郎、栗山喬之。人工換気療法のトレンドに関する研究。第24回SASユーザー会総会(sas forum)。2005;7月、東京。

2.H Nishikawa, Y Inaba, T Agata M Itaya. Estimation of the number of patients using home oxygen therapy and home mechanical ventilation in Japan. 15th ERS (European Respiratory

Society) Annual Congress Copenhagen, DK 2005.9 (JERS 24:suppl 48:145s:2005)

3.T Agata, H Nishikawa, Y Inaba, M Itaya. Epidemiological trends of patients using home oxygen therapy (HOT) and home mechanical ventilation (HMV) in 1998-2004 in Japan. 15th ERS (European Respiratory Society) Annual Congress Copenhagen, DK 2005.9 (JERS 24:suppl 48:145s:2005)

4. 縣 俊彦、稲葉裕、黒沢美智子。保険制度の変更と患者数変化に関する研究。第69回日本民族衛生学会、東京(2005.11)第71巻付録 p101

知的財産権の出願、取得状況

特許取得	なし
実用新案登録	なし
その他	なし

図1. 神経線維腫症2 (NF2、Neurofibromatosis type2) 個人調査票疫学項目案

貴施設名									
担当科名									
1. 神経内科	2. 脳外科	3. 整形外科	4. 眼科	5. 耳鼻科					
6. 小児科	7. 皮膚科	8. 形成外科	9. 精神科	10. その他 ()					
所在地					電話番号				
記載者氏名					記載年月日 平成 年 月 日				
患者氏名イニシャル:						性別 1.男 2.女			
生年月日 (明治、大正、昭和、平成) 年 月 日						年齢 (歳)			
患者住所 (都道府県 市区町村 不明)									
最も長く住んだ所 (都道府県 市区町村 不明)						職業 (具体的に)			
最も長く従事した職業 (具体的に) (期間)						年 月			
家族歴									
1.なし									
1.あり (続柄 1.父 2.母 3.兄弟姉妹 (人中 人)									
4.その他 ()									
3.不明									
家系図									
結婚歴 1.未婚 2.既婚 3.死別 4.離別 5.その他 () 6.不明									
子供 1.なし 2.あり () 人:うち神経線維腫症2 () 人 3.不明									

図 2 . 神経線維腫症 2 (NF 2、Neurofibromatosis type2) 個人調査票初診診断項目案

初診医療機関 1.貴施設 2.他施設(施設名:) 3.不明
 推定発症年月 (昭和、平成) 年 月
 初診時主訴 1.難聴 2.耳鳴り 3.めまい 4.小脳失調 5.頭痛 6.その他()
 貴施設初診年月 (昭和、平成) 年 月
 確定診断年月 (昭和、平成) 年 月
 診断 1.確実 2.疑い
 診断根拠 1.両側性聴神経腫瘍
 2.NF 2 の家族歴+片側性聴神経腫瘍
 3.NF 2 の家族歴+(1.神経鞘腫、2.髄膜腫、 3.神経膠腫、
 4.神経線維腫、5.若年性白内障のうち2項目)
 診断医療機関 1.貴施設 2.他施設(施設名:) 3.不明
 入院回数 1.貴施設 回 2.他施設 回 3.不明
 医療費公費負担 1.なし 2.あり→ 1.特定疾患治療研究(病名: 1.当該疾患
 2.その他())
 2.老人医療 3.身障者 4.生活保護 5.その他
)
 受療状況(最近1年間) 1.主に入院 2.主に通院 3.入院と通院
 4.転院(へ転院) 5.死亡 6.その他() 7.不明
 死亡の場合(死亡年月日: 年 月 日、 剖検: 1.なし 2.あり
 3. 不明
 死因: 1.腫瘍死(1.聴神経腫瘍 2.髄膜腫 3.その他())
 2.その他 ()
 日常生活 1.社会生活をしている (1.通学 2.職業に従事 3.家事に従事
 4.その他())
 (最近1年間) 1.社会生活が困難 (1.家に閉じ込める 2.病院・施設にいる
 3.その他())
 3.その他()
 経過(最近1年間) 1.軽快 2.不変 3.徐々に悪化 4.急速に悪化 5.死亡 6.不明

図3. 神経線維腫症2 (NF2、Neurofibromatosis type2) 個人調査票臨床症状項目案

臨床症状:(年 月 日現在)

1. 皮膚病変

- 1.カフエ・オ・レ斑 (1.なし 2.あり 3.不明) 2.神経鞘腫 (1.なし 2.あり 3.不明)
 3.神経線維腫 (1.なし 2.あり 3.不明) 4.その他 (具体的に

2. 頭蓋内、脊椎内腫瘍

- 1.聴神経腫瘍 (右;1.なし 2.あり mm 3.不明 左;1.なし 2.あり mm
 3.不明)

- 2.髄膜腫:頭蓋内 (1.なし 2.単 3.多 (個) 4.不明) 脊椎内 (1.なし 2.単
 3.多 (個) 4.不明)

- 3.三叉神経鞘腫:頭蓋内 (右;1.なし 2.あり 3.不明 左;1.なし 2.あり 3.不明)

- 4.その他の神経鞘腫:頭蓋内 (1.なし 2.単 3.多 (個) 4.不明)
 脊椎内 (1.なし 2.単 3.多 (個) 4.不明)

- 5.その他 ()

3. 眼病変

- 1.若年性白内障 (1.なし 2.あり 3.不明)

- 2.その他の眼病変 (具体的に:)

4. その他の合併症 (具体的に:
)

図4. 神経線維腫症2 (NF2、Neurofibromatosis type2) 個人調査票臨床像項目案

臨床像

I. 治療前

聴力 右 (1.0 ~ -30 2.-30 ~ -50 3.-50 ~ -70 4.<-70 5.不明)

左 (1.0 ~ -30 2.-30 ~ -50 3.-50 ~ -70 4.<-70 5.不明)

- 1.前庭機能症状 (1.なし 2.あり 3.不明) 2.顔面神経麻痺 (1.なし 2.あり 3.不明)
 3.三叉神経麻痺 (1.なし 2.あり 3.不明) 4.脳幹圧迫症状 (1.なし 2.あり 3.不明)
 5.小脳症状 (1.なし 2.あり 3.不明) 6.脊髄症状 (1.なし 2.あり 3.不明)
 6.その他 (具体的に)

II. 治療

聴神経腫瘍ありの場合 (1.手術なし 2.手術あり 3.定位放射線手術;SRS 4.不明)

1.両側 (1.同時 2.片側ずつ)

2.片側 (1.大きい方 2.小さい方) 3.シャント

(右: 1.全摘 2.亜全摘 3.部摘 4.その他 () 5.SRS 6.不明)

(左: 1.全摘 2.亜全摘 3.部摘 4.その他 () 5.SRS 6.不明)

髄膜腫 1.手術なし 2.手術あり () 3.不明

脊髄神経鞘腫 1.手術なし 2.手術あり () 3.不明

その他の腫瘍 1.手術なし 2.手術あり () 3.不明

III. 治療後

聴力 右 (1.0 ~ -30 2.-30 ~ -50 3.-50 ~ -70 4.<-70 5.不明)

左 (1.0 ~ -30 2.-30 ~ -50 3.-50 ~ -70 4.<-70 5.不明)

術前に比べ

- 1.前庭機能症状 (1.なし 2.あり 3.不明 → 1.改善 2.不変 3.悪化)
 2.顔面神経麻痺 (1.なし 2.あり 3.不明 → 1.改善 2.不変 3.悪化)
 3.三叉神経麻痺 (1.なし 2.あり 3.不明 → 1.改善 2.不変 3.悪化)
 4.脳幹圧迫症状 (1.なし 2.あり 3.不明 → 1.改善 2.不変 3.悪化)
 5.小脳症状 (1.なし 2.あり 3.不明 → 1.改善 2.不変 3.悪化)
 6.脊髄症状 (1.なし 2.あり 3.不明 → 1.改善 2.不変 3.悪化)
 7.その他 (具体的に :)

Comment ()