

神科、脳神経外科、皮膚科の9科20,690診療科から規模を考慮し、6,345診療科を抽出した（抽出率31%）。抽出した診療科に対し、2005年での該当患者の診療の有無について調査し、4,100診療科から回答を得た（回答率65%）。回答が得られた4,100診療科のうち、TSCの「患者あり」の診療科は402（9.6%）、患者数は849名であった。

2次調査：1次調査でTSCの患者ありと回答した402診療科に対し、該当患者の詳細な情報に関する調査を実施した。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、公費負担の有無およびその種類、受療状況と死亡の場合の剖検内容、家族歴の有無およびその種類、日常生活の状況、疾患の経過、臨床症状の有無および程度（痙攣発作とコントロール、精神発達遅滞、IQ、顔面血管線維腫等、多発性爪囲線維腫、色素脱失斑、気胸、労作時呼吸困難）等である。解析にはSAS9.1を用いた<sup>21)~23)</sup>。（倫理面への配慮）

調査票の個人情報に含まれない部分の解析であるので、倫理面の問題は無い。

### C. 研究結果

2次調査により情報が得られた患者から記載に著しい欠落がある者を除き、355名を分析対象とした（回収率41.9%）。性・年齢別患者数は、表1に示す。10歳未満、10～19歳がともに30%程度見られ、小児発症が多い。診療科別患者数を表2に示す。男女とも6.7割が小児科の患者であり、次いで皮膚科、脳外科の順であった。

家族歴では、男12.1%、女17.0%の者に家族歴が見られたが、性差は見られなかった。医療公費負担の受給状況では、男性68.7%、女性67.1%とほぼ同率で、性差はなかった。日常生活に関しては「社会生活をしている」が男78.7%、女74.7%、「社会生活が困難」が男19.3%、女22.7%で性差はな

表1 性・年齢別患者数

	男性	女性	計
10歳未満	49 (33.1%)	40 (27.2%)	89 (30.2%)
10～19歳	44 (29.7%)	42 (28.6%)	86 (29.2%)
20～29歳	23 (15.5%)	21 (14.3%)	44 (14.9%)
30～39歳	21 (14.2%)	30 (20.4%)	51 (17.3%)
40～49歳	7 (4.7%)	7 (4.8%)	14 (4.8%)
50～59歳	2 (1.4%)	7 (4.8%)	9 (3.1%)
60歳以上	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
計	148	147	295

かった。男女別の受療状況を表3に示した。男女とも「主に通院」が8割強と最も多く、次に「入院と通院」が多く、性差はなかった。

男女別の経過を表4に示した。不変（男79.2%、女68.0%）が多く性差が見られた（カテゴリー統合後）。臨床症状では「痙攣発作あり」が男35.1%、女32.7%で性差はなかった。「痙攣発作あり」の場合の「治療によるコントロール可能」は59%程度で、「不可能」例も多い。また、精神発達遅滞に関しては軽度（男29.3%、女25.0%）、高度（男35.7%、女32.5%）ともかなり多く重要な問題である。

### D. 考察

最近本症に対する治療も進歩してきており、凍結凝固療法、ビタミンD3内服療法などが有効な治療として知られているが痙攣発作のコントロールなど

表2 診療科別患者数

	男性	女性	計
神経内科	5 (3.5%)	12 (8.9%)	17 (6.1%)
脳外科	10 (7.0%)	13 (9.6%)	23 (8.3%)
眼科	8 (5.6%)	8 (5.9%)	16 (5.8%)
耳鼻科	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
小児科	97 (68.3%)	79 (58.5%)	176 (63.5%)
皮膚科	14 (9.9%)	16 (11.9%)	30 (10.8%)
形成外科	0 (0.0%)	4 (3.0%)	4 (1.4%)
精神科	4 (2.8%)	2 (1.5%)	6 (2.2%)
その他	3 (2.1%)	1 (0.7%)	4 (1.4%)
計	142	135	277

表3 受療状況別患者数

	男性	女性	計
主に入院	5 (3.1%)	5 (3.2%)	10 (3.1%)
主に通院	140 (86.4%)	136 (87.2%)	276 (86.8%)
入院と通院	9 (5.6%)	9 (5.8%)	18 (5.7%)
転院	5 (3.1%)	4 (2.6%)	9 (2.8%)
死亡	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
他、不明	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
計	162	156	318

$\chi^2=2.390$   $p=0.881$

表4 経過別患者数

	男性	女性	計
軽快	10 (6.5%)	11 (7.2%)	21 (6.8%)
不変	122 (79.2%)	104 (68.0%)	226 (73.6%)
徐々に悪化	16 (10.4%)	35 (22.8%)	51 (16.6%)
急速に悪化	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
死亡	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
不明	5 (3.3%)	3 (2.0%)	8 (2.6%)
計	154	153	307

$\chi^2=9.557$   $p=0.022$

は充分ではない。今回の TSC 全国調査の結果では、徐々に悪化例が、特に女性で多いが、今後は治療面、行政対応など詳細な調査、検討を進める予定である。

## E. 結論

TSC 全国調査、2 次調査により情報が得られた患者 355 名を分析対象とした（回収率 41.9%）。

性・年齢別患者数は、10 歳未満、10～19 歳がともに 30% 程度見られ、小児発症が多い。診療科別患者数は、男女とも 6,7 割が小児科の患者であり、次いで皮膚科、脳外科の順であった。

家族歴は、男 12.1%、女 17.0% で、医療公費負担受給状況では、男性 68.7%、女性 67.1% で、日常生活に関しては「社会生活をしている」が男 78.7%、女 74.7%、「社会生活が困難」が男 19.3%、女 22.7% で、受療状況は男女とも「主に通院」が 8 割強と最も多く、次に「入院と通院」が多く、性差はなかった。

経過は、不変（男 79.2%、女 68.0%）が多く性差が見られた（カテゴリー統合後）。臨床症状では「痙攣発作あり」が男 35.1%、女 32.7% で性差はなかった。「痙攣発作あり」の場合の「治療によるコントロール可能」は 59% 程度で、「不可能」例も多い。また、精神発達遅滞に関しては軽度（男 29.3%、女 25.0%）、高度（男 35.7%、女 32.5%）ともかなり多く重要な問題である。

## 文献

- 1) Sasongko TH, Wataya-Kaneda M, Koterazawa K, Gunadi, Yusoff S, Harahap IS, Lee MJ, Matsuo M, Nishio H. Novel mutations in 21 patients with tuberous sclerosis complex and variation of tandem splice-acceptor sites in TSC1 exon 14. *Kobe J Med Sci.* 2008 May 23; 54(1): E73-81.
- 2) Hohman DW, Noghrehkar D, Ratnayake S. Lymphangioliomyomatosis: A review. *Eur J Intern Med.* 2008 Jul; 19(5): 319-24. Epub 2007 Dec 26.
- 3) Meikle L, Pollizzi K, Egnor A, Kramvis I, Lane H, Sahin M, Kwiatkowski DJ. Response of a neuronal model of tuberous sclerosis to mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors: effects on mTORC1 and Akt signaling lead to improved survival and function. *J Neurosci.* 2008 May 21; 28(21): 5422-32.
- 4) Camposano SE, Major P, Halpern E, Thiele EA. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia.* 2008 Jul; 49(7): 1186-91.
- 5) O'Callaghan FJ, Martyn CN, Renowden S, Noakes M, Presdee D, Osborne JP. Subependymal nodules, giant cell astrocytomas and the tuberous sclerosis complex: a population-based study. *Arch Dis Child.* 2008 Sep; 93(9): 751-4. Epub 2008 May 2.
- 6) Sheehan J, Ionescu A, Pouratian N, Hamilton DK, Schlesinger D, Oskouian RJ Jr, Sansur C. Use of trans sodium crocetin for sensitizing glioblastoma multiforme to radiation: laboratory investigation. *J Neurosurg.* 2008 May; 108(5): 972-8.
- 7) Chorianoopoulos D, Stratakos G. Lymphangioliomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *Lung.* 2008 Jul-Aug; 186(4): 197-207. Epub 2008 Apr 12. Review.
- 8) Montcalm-Smith EA, Fahlman A, Kayar SR. Pharmacological interventions to decompression sickness in rats: comparison of five agents. *Aviat Space Environ Med.* 2008 Jan; 79(1): 7-13.
- 9) Tolin DF, Diefenbach GJ, Flessner CA, Franklin ME, Keuthen NJ, Moore P, Piacentini J, Stein DJ, Woods DW; Trichotillomania Learning Center Scientific Advisory Board. The trichotillomania scale for children: development and validation. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2008 Sep; 39(3): 331-49. Epub 2008 Jan 8.
- 10) de Vries PJ, Watson P. Attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC): rethinking the pathways to the endstate. *J Intellect Disabil Res.* 2008 Apr; 52(Pt 4): 348-57. Epub 2007 Dec 19.
- 11) Wang XF, Lin RY, Wang SZ, Zhang LP, Qian J, Lu DR, Wen H, Jin L. Association study of variants in two ion-channel genes (TSC and CLCNKB) and hypertension in two ethnic groups in Northwest China. *Clin Chim Acta.* 2008 Feb; 388(1-2): 95-8. Epub 2007 Oct 22.
- 12) Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, Halpern EF, Thiele EA. Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav.* 2007 Dec; 11(4): 506-13. Epub 2007 Oct 23.
- 13) Oliveras-Vergés A, Espel-Masferrer E. Elevated

- basal hepcidin levels in the liver may inhibit the development of malaria infection: another piece towards solving the malaria puzzle? *Med Hypotheses*. 2008; 70(3): 630-4. Epub 2007 Sep 4.
- 14) Buraczynska M, Baranowicz-Gaszczyk I, Borowicz E, Ksiazek A. TGF-beta1 and TSC-22 gene polymorphisms and susceptibility to microvascular complications in type 2 diabetes. *Nephron Physiol*. 2007; 106(4): p69-75. Epub 2007 Jul 2.
- 15) Meikle L, Talos DM, Onda H, Pollizzi K, Rotenberg A, Sahin M, Jensen FE, Kwiatkowski DJ. A mouse model of tuberous sclerosis: neuronal loss of Tsc1 causes dysplastic and ectopic neurons, reduced myelination, seizure activity, and limited survival. *J Neurosci*. 2007 May 23; 27(21): 5546-58.
- 16) Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, van Nieuwenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review. *Epilepsia*. 2007 Aug; 48(8): 1477-84. Epub 2007 May 1. Review.
- 17) Gallagher-Thompson D, Gray HL, Tang PC, Pu CY, Leung LY, Wang PC, Tse C, Hsu S, Kwo E, Tong HQ, Long J, Thompson LW. Impact of in-home behavioral management versus telephone support to reduce depressive symptoms and perceived stress in Chinese caregivers: results of a pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 May; 15(5): 425-34.
- 18) Jansen FE, Van Huffelen AC, Van Rijen PC, Leijten FS, Jennekens-Schinkel A, Gosselaar P, Van Nieuwenhuizen O; Dutch Collaborative Epilepsy Surgery Programme. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: the Dutch experience. *Seizure*. 2007 Jul; 16(5): 445-53. Epub 2007 Apr 6.
- 19) de Vries PJ, Hunt A, Bolton PF. The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC): a postal survey of UK families. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Feb; 16(1): 16-24. Epub 2007 Jan 31.
- 20) Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Moss J. Sporadic lymphangioliomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangioliomyomatosis: comparison of CT features. *Radiology*. 2007 Jan; 242(1): 277-85. Epub 2006 Nov 14.
- 21) 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・SASの概要. *臨床医* 2000; 26: 9: 2118-23.
- 22) 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・SAS-DATA ステップ. *臨床医* 2000; 26: 10: 2274-8.
- 23) 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・SAS-PROC ステップ. *臨床医* 2000; 26: 11: 2430-3.
- 24) 加納克己, 縣 俊彦 (共著). 医学生物学のためのパソコン統計解析. 1-188 南江堂, 東京, 1985
- 25) 縣 俊彦. やさしい保健統計学. 1-194 南江堂, 東京, 1993
- 26) 縣 俊彦. 産業医学セミナー. 1-177 ソウル: 順天郷大学. 1994.
- 27) 縣 俊彦. やさしい栄養・生活統計学. 1-216. 南江堂, 1997
- 28) 縣 俊彦. 基本医学統計学・その医学研究への応用. 1-227. 中外医学社, 1997
- 29) 縣 俊彦. やさしい保健統計学: 改訂2版. 1-202 南江堂, 東京, 1998
- 30) 縣 俊彦編著. EBM (Evidence-Based Medicine): 臨床医学研究の方法論. 1-202 東京: 中外医学社. 1998
- 31) 縣 俊彦編著. 基本医学統計学・EBM、医学研究への応用: 改訂2版. 1-188. 中外医学社, 1999
- 32) 縣 俊彦編著. EBMのための新GCPと臨床研究. 1-217. 中外医学社, 1999
- 33) 縣 俊彦編著. EBM (Evidence-Based Medicine): 医学研究、診療の方法論. 1-227 中外医学社, 2000

## F. 健康危険情報 (該当せず)

## G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
  - 1) 西川浩昭, 縣 俊彦, 稲葉 裕, 黒沢美智子. 全国調査から見た神経線維腫症1の疫学像. 第72回日本民族衛生学会, 横浜 (2008. 11) 第74巻付録 p60-1
  - 2) 縣 俊彦, 西川浩昭, 稲葉 裕, 黒沢美智子. 全国調査から見た結節性硬化症 (TSC) の患者疫学像. 第72回日本民族衛生学会, 横浜 (2008. 11) 第74巻付録 p62-3
  - 3) T Agata, H Yanagisawa, A Tamakoshi, K Saiki, Y Inaba, M Kurosawa, H Ishihara, K Kimura, K Kubo. A nation-wide chronological, epidemiological and statistical study of HMV

in Japan. epidemiological and statistical study  
of H1N1 in Japan. 54th Respiratory Congress  
International, Anaheim USA 2008. 12

#### 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 |

## 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－

研究分担者 縣 俊彦 東京慈恵会医科大学・環境保健医学准教授

### 研究要旨

2006年に神経線維腫症1（NF1、レックリングハウゼン病）の全国調査を実施した。その1次調査、2次調査の結果から定点モニタリング施設選定作業を行った。1次調査で15名以上の患者を報告した施設は22施設であり、最高で216名の患者を報告した。2次調査で10名以上の患者を報告した施設は25施設であり、最高で131名の患者を報告した。

神経皮膚症候群に関する研究班と特定疾患の疫学に関する研究班では、過去の研究成果を踏まえ、神経線維腫症1（NF1、レックリングハウゼン病）の全国疫学調査に加え、個人情報保護を踏まえた大規模施設での継続的定点モニタリング調査も実施している。2004年には疫学研究倫理指針（平成14年7月、16年12月、17年6月、19年11月、厚生労働省など）を遵守し、2大学（神経班、疫学班）の倫理委員会の承認を受け、実施した。そして、25施設から、回答があり（過去の半数程度）、144名の患者資料が収集されたが、過去の調査の1/3-1/4の数である。

個人情報保護法（2005年4月完全実施）におけるプライバシー保護が叫ばれる今日、多くの誤解、曲解もあろうが、疫学研究、医学研究に大きな障害となりうる可能性が指摘されているので、それを乗り切る方策の検討を充分に行った。

神経皮膚症候群調査研究班班長等との討議、および他の研究班の状況を鑑み、神経皮膚症候群調査研究班の臨床班員を対象とするモニタリング調査を行うことと決定した。

柳澤裕之 東京慈恵会医科大学・環境保健医学  
稲葉 裕、黒沢美智子 順天堂大学衛生学  
金城芳秀 沖縄県立看護大、大学院  
柳 修平 東京女子医大、大学院  
河 正子 東京大学、大学院ターミナルケア学  
佐伯圭一郎 大分看護情報大学、大学院、保健情報  
鳥田三恵子 大阪大学大学院医学系研究科  
西川浩昭 日本赤十字豊田看護大  
廣田良夫 大阪市立大学公衆衛生学  
上原里程、中村好一 自治医科大学公衆衛生学  
太田晶子、永井正規 埼玉医科大学公衆衛生学

中山樹一郎 福岡大・皮膚科  
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

### A. 研究目的

個人情報保護法（2005年4月完全実施）におけるプライバシー保護が叫ばれる今日、多くの誤解、曲解もあろうが、疫学研究、医学研究に大きな障害となりうる可能性が指摘されている。

個人情報保護に関する流れは、1980年のOECD理事会勧告に始まり、わが国では2003年には「個人情報の保護に関する法律」が成立した（2005年4月完全実施）。ここでは、個人情報提供に関し本人の同意が求められ、適用除外5主体に関しては、ある程度の自由はあるものの、学術研究活動には多く

の制約がつくこととなった。

また、「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月、16年12月、17年6月、文部科学省、厚生労働省)なども公表され、医学研究実施の指針となった。

特定疾患の疫学に関する研究班では、臨床研究班と共同で、大腿骨頭壊死、神経線維腫症1(NF1)に関し、(定点)モニタリング調査を実施している<sup>1)~3)</sup>。定点モニタリングは、3つの主目的をもった疫学研究を進める際の方法論として始まったが、今回個人情報保護の流れも受け、再検討の必要性も考慮されている。

2006年には神経線維腫症1(NF1、レックリングハウゼン病)の全国調査が行われた。大規模特定モニタリング対象施設も、調査対象に含まれる可能性が高い。地域癌登録などを参考に個人情報保護法、インフォームドコンセントの取り扱い、調査方法、内容、研究の進め方など、十分検討し、実効性の高い大規模特定施設での臨床像、予後調査を実施する予定である。

## B. 研究方法

2006年にはNF1(神経線維腫症1)の全国調査を実施した。自治医科大学(特定疾患の疫学に関する研究班全国調査担当所属)に研究計画書を提出し、倫理審査委員会の審査を受け承諾された。2006年初頭に一次調査を実施し、「患者あり」の返答施設に対し二次調査を実施した。

患者数の多い施設(一次調査、15名以上、二次調査、10名以上)を抽出することにする。

これら、一次、二次調査の結果を検討し、モニタリング対象施設の選定方法を検討することとする。また、地域癌登録などを参考に個人情報保護法、インフォームドコンセントの取り扱い、調査方法、内容、研究の進め方など、十分検討し、実効性の高いNF1定点モニタリングでの臨床像、予後調査を実施するための施設選定を行うこととした。

## C. 研究結果

表1に一次調査結果を示す。15名以上と限定すると22施設で、826名の患者が登録される。ここでは報告数15名以上を示す。

疫学、神経研究班では、過去の研究成果を踏まえ、神経線維腫症1(NF1、レックリングハウゼン病)の全国疫学調査に加え、個人情報保護を踏まえた継続的定点モニタリング調査も実施してきた。疫学

研究倫理指針を遵守し、2004年には2大学(神経班、疫学班)の倫理委員会の承認を受け、実施した。そして、25施設から、回答があり(過去の半数程度)、144名の患者資料が収集されたが、過去の調査の1/3-1/4の数である(表2-表3)。

そして、患者の特性も過去の調査と多くの面で違いが見られた。把握患者数の減少は個人情報保護法施行後、多くの全国調査で見られることである。施設数で見ても2003年調査では協力施設は25/72であった。

今回の全国調査2次調査の把握患者は15名以上の施設で考えると296名で、1次調査の1/3程度になっている。また、10名以上としても490名である(表4)。そのうち、神経皮膚症候群に関する研究班班員施設からは約半数を占める。この点も考慮

表1 2006年調査NF1報告数(1次調査:15名以上)

診療科	病院名	患者数
整形外科	ni	15
整形外科	ai	15
形成外科	ky	15
皮膚科	gi	15
皮膚科	os	15
皮膚科	ng	15
小児科	dk	17
整形外科	tk	17
形成外科	ac	17
皮膚科	ah	19
皮膚科	tz	20
皮膚科	kg	22
整形外科	my	23
小児科	ti	25
脳外科	sa	27
形成外科	ti	31
皮膚科	fk	34
小児科	tz	37
皮膚科	oo	67
眼科	ss	68
皮膚科	st	96
皮膚科	tu	216
総計		826

し、大規模特定施設での調査に望む必要がある。神経皮膚症候群に関する研究班内部で討議の結果、モニタリング施設（大規模特定施設）は臨床班員施設とした方が調査の実効性が高いと判断し、今後はこの体制で臨むこととした。

#### D. 考察

NF1 全国調査 2 次調査の結果では 10 名以上の報告施設数からの患者数 490 名、15 名以上の報告施設数からの患者数 296 名と、報告数はやや減少するが記載内容の豊富さ、信頼性なども考慮すると、班員施設からの報告に限定した方がより有用な情報が入手できると考えられる。実際 ION（特発性大腿骨骨頭壊死症）のモニタリング施設（大規模特定施設）も班員のみで設定しているとのことである。

疫学、神経研究班では、過去の研究成果を踏まえ、神経線維腫症 1（NF1、レックリングハウゼン病）の全国疫学調査に加え、個人情報保護を踏まえた継続的定点モニタリング調査も実施してきた。疫学研究倫理指針、個人情報保護法を遵守し、行うものである。

表 2 定点モニタリング調査、年次別診療科別返送機関数

年次 診療科(送付数)	1997	1998	2000	2003
眼科(8)	5	5	3	2
形成外科(13)	9	10	8	2
耳鼻科(1)	0	0	0	1
小児科(7)	3	4	2	1
整形外科(6)	3	4	3	2
脳外科(2)	2	1	1	0
皮膚科(35)	27	31	29	17
合計(72)	49	55	46	25

表 3 定点モニタリング調査、年次別診療科別報告患者数

年次 診療科	1997	1998	2000	2003
眼科	55	56	56	2
形成外科	45	59	40	7
耳鼻科	0	0	0	0
小児科	23	46	10	2
整形外科	34	38	24	4
脳外科	7	3	6	0
皮膚科	305	342	320	129
合計	469	544	456	144

そして、患者の特性も過去の調査と多くの面で違いが見られた。この点も考慮し、さらに他の研究班での状況も考慮し、大規模特定施設選定は神経皮膚症候群調査研究班臨床班員の施設が適切と判断した。

#### E. 結論

NF1 患者の大規模集積施設は 1 次調査では 15 名以上と限定すると 22 施設となった。最高では 216 名の患者が報告された。また、2 次調査の把握患者は 15 名以上の施設で考えると 296 名で、10 名以上

表 4 2006 年調査 NF1 報告数（2 次調査：10 名以上）

診療科	病院名	患者数
眼科	ss	10
小児科	jn	10
整形外科	my	10
皮膚科	tr	10
皮膚科	sk	10
皮膚科	ng	10
小児科	kk	11
小児科	sn	11
皮膚科	sn	11
皮膚科	tz	11
小児科	tz	12
皮膚科	km	12
皮膚科	dk	12
皮膚科	ku	13
皮膚科	ni	13
小児科	dk	14
皮膚科	jc	14
小児科	tt	15
皮膚科	ok	15
皮膚科	ng	15
形成外科	ai	16
皮膚科	kg	22
皮膚科	fk	32
皮膚科	oo	50
皮膚科	tu	131
総計		490

としても490名である。

他の研究班での状況も考慮し、大規模特定施設選定は神経皮膚症候群調査研究班臨床班員の施設が適切と判断した。

## 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、佐野浩斎、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、佐野浩斎、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、佐野浩斎、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.
- 31) 縣 俊彦、清水英佑、松平 透、佐野浩斎、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、岡本和土、阪本尚正、小橋 元、鷺尾昌一、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
- 1) 西川浩昭、縣 俊彦、稲葉 裕、黒沢美智子. 全国調査から見た神経線維腫症1の疫学像. 第72回日本民族衛生学会、横浜(2008. 11) 第74巻付録 p60-1
- 2) 縣 俊彦、西川浩昭、稲葉 裕、黒沢美智子. 全国調査から見た結節性硬化症(TSC)の患者疫学像. 第72回日本民族衛生学会、横浜(2008. 11) 第74巻付録 p62-3
- 3) T Agata, H Yanagisawa, A Tamakoshi, K Saiki, Y Inaba, M Kurosawa, H Ishihara, K Kimura, K Kubo. A nation-wide chronological, epidemiological and statistical study of HNV in Japan. epidemiological and statistical study of HNV in Japan. 54th Respiratory Congress International, Anaheim USA 2008.12

#### F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

#### G. 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

## 臨床個人票から見た神経線維腫症 2（NF2） 公費患者の 1998 年から 2007 年への変遷

研究分担者 縣 俊彦 東京慈恵会医科大学・環境保健医学准教授

### 研究要旨

神経線維腫症 2: Neurofibromatosis type2: NF2 について、神経皮膚症候群調査研究班で収集した 1998 年（99 年も含む）の資料と厚生労働省を中心として収集した 2007 年の資料を比較検討することにより、過去約 10 年の本疾患公費患者の社会学像の変遷を検討したのでその結果を報告する。調査分析項目は、申請年度（西暦）、申請区分、性別、生年月日：年、住所：都道府県、出生都道府県、転出前：都道府県、生年月日：満年齢（歳）、発病時在住都道府県、発病年月：年月、発病年月：満年齢（歳）、初診年月日、初診年齢、保険、臨床症状などである。患者は 1998 年調査で男 49 名、女 54 名、2007 年調査で男 93 名、女 103 名で、年次間に性差は見られなかった。また、調査時、発病年齢、神経症状 score をはじめ、多くの項目で年次間の差はなかった。

しかし、初診年齢（年齢上昇、 $P=0.0174$ ）、申請区分（更新が増加、 $P=0.00000$ ）、受診状況（主に通院が増加、 $P=0.000000$ ）、①右聴神経鞘腫（前庭神経鞘腫）（有無）（ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.0048$ ）、脊髄腫瘍（②左聴神経鞘腫（前庭神経鞘腫）（有無）、（ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.00029$ ）、③右三叉神経鞘腫（有無）、（ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.02295$ ）、脊髄腫瘍（①脊髄神経鞘腫（有無）、（ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.01531$ ）、②脊髄髄膜腫（有無）、ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.00175$ 、③脊髄神経膠腫（有無）、（ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.04355$ ）、皮膚病変（②神経鞘腫（有無）、（ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.01820$ ）、その他の病変（その他（有無）、（ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.00014$ ）等は年次間に差が見られ、患者は重症化していると思われる。

柳澤裕之 東京慈恵会医科大学・環境保健医学  
稲葉 裕、黒沢美智子 順天堂大学衛生学  
金城芳秀 沖縄県立看護大、大学院  
柳 修平 東京女子医大、大学院  
河 正子 東京大学、大学院ターミナルケア学  
佐伯圭一郎 大分看護情報大学、大学院、保健情報  
島田三恵子 大阪大学大学院医学系研究科  
西川浩昭 日本赤十字豊田看護大  
太田晶子、永井正規 埼玉医科大学公衆衛生学

中山樹一郎 福岡大・皮膚科  
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

### A. 研究目的

神経皮膚症候群調査研究班では神経線維腫症 1、2 が難病（治療対象疾患）と認定された 1998 年より疫学研究のため独自に患者の個人情報収集してきた。

神経線維腫症 2: Neurofibromatosis type2: NF2 は、1998 年（平成 10 年）神経線維腫症 1: Neurofibromatosis type1: NF1 とともに難病（治療対象疾患）と認定された疾患である。NF2 とは両側の聴神経に腫瘍（神

経鞘腫)ができる疾患である。NF2は常染色体優性遺伝で、染色体22番の遺伝子異常に基づくもので、男女差はなく、放置すれば腫瘍が増大し、死に至る者も多いとされている。本疾患はNF2として、その疾患概念が確立されて日が浅く、今回ようやく2度目の全国疫学調査が実施された疾患である。

難病とは、昭和47年の難病対策要綱に、「(1)原因不明、治療方針未確定であり、かつ、後遺症を残す恐れが少なくない疾病、(2)経過が慢性にわたり、単に経済的な問題のみならず介護等に著しく人手を要するために家族の負担が重く、また精神的にも負担の大きい疾病」と定義されている。そこで、より正確な現状把握と、今後の対策構築のため、厚生労働省および神経皮膚症候群に関する調査研究班としても臨床個人票から患者情報を収集解析するようになった<sup>11,28)</sup>。今回研究班で収集した1998年(99年も含む)の資料と厚生労働省を中心として収集した2007年の資料を比較検討することにより、過去約10年の本疾患公費患者の社会疫学像の変遷を検討したのでその結果を報告する。

## B. 研究方法

臨床個人票について、1998年(99年も含む)NF2患者計103名分(重複を除く)を精査入力し分析した。また、2007年では同じく計196名を分析した。

調査分析項目は、申請年度(西暦)、申請区分、性別、生年月日:年、住所:都道府県、出生都道府県、転出前:都道府県、生年月日:満年齢(歳)、発病時在住都道府県、発病年月:年月、発病年月:満年齢(歳)、初診年月日、初診年齢、保険種別:(1.政、2.組など)、身体障害者手帳(有無、等級)、介護認定(介護認定、要介護の場合要介護度)、死亡年月、症状が悪化したことを医師が確認した年月日(軽快者の症状が悪化した場合のみ記載)、特定疾患登録者証交付年月日、初回認定年月、医療機関:都道府県、生活状況:社会活動:(1.就労、

2.就学など)、生活状況:日常生活、家族歴(有無、ありの場合続柄)、受診状況(最近6か月)(1.主に入院、2.入院と通院半々など)、最近の経過、診断、臨床症状:中枢神経腫瘍(①右聴神経鞘腫(前庭神経鞘腫)、②左聴神経鞘腫(前庭神経鞘腫)、③右三叉神経鞘腫、④左三叉神経鞘腫)、臨床症状:他の脳神経鞘腫(①III,IV,VI脳神経、②VII脳神経、③IX,X,XI脳神経、④XII脳神経)、臨床症状:頭蓋内髄膜腫(有無、個数(個))、臨床症状:脊髄腫瘍(①脊髄神経鞘腫(有無、個数(個))、②脊髄髄膜腫(有無、個数(個))、③脊髄神経膠腫)、臨床症状:皮膚病変(①色素斑:有無、個数(個))、②神経鞘腫(有無、個数(個))、臨床症状:その他の所見(①若年性白内障、②脳内石灰化、③その他:有無、その他の内容)、神経症状:右聴力損失(dB、①右聴力低下70dB超100dB以下、神経症状:右聴力損失②右聴力低下100dB超)、神経症状:左聴力損失(dB、③左聴力低下70dB超100dB以下、④左聴力低下100dB超)、神経症状:⑤一側顔面神経麻痺、神経症状:⑥両側顔面神経麻痺、神経症状:⑦小脳失調、神経症状:一側又は両側顔面知覚低下、神経症状:①嚥下障害又は構音障害、②複視、③一側失明、④両側失明、神経症状:①半身麻痺、②失語、③記名力低下、④痙攣発作、などであり、これらに関し、10年の変化をについて検討した。統計学検定は、頻度の検定には $\chi^2$ 検定、Fisherの直接確率法を、連続量の2群の比較にはt検定を用い、プログラムパッケージはSAS9.1を用いた。

## C. 研究結果

患者は1998年調査で男49名(47.6%)、女54名(52.4%)、2007年調査で男93名(47.5%)、女103名(52.6%)で、年次間に性差は見られなかった。また、調査時、発病、初診年齢、神経症状scoreは表1.に示すごとく、初診年齢(年齢上昇、 $P=0.0174$ )以外は年次間の差は見られなかった。

表1 各種年齢と神経症状 score の10年間の変化

	1998年			2006年			有意性
	平均	標準偏差	N	平均	標準偏差	N	
調査時年齢	37.1	14.3	103	39.2	15.9	183	ns
発病年齢	24.5	13.9	99	25.4	15.3	133	ns
初診年齢	30.6	15.0	102	35.1	17.6	91	$p=0.0174$
神経症状score	5.9	4.4	51	6.0	5.8	169	ns

他に保険の種別、家族歴、経過、④左三叉神経鞘腫、他の脳神経鞘腫（② VII 脳神経、③ IX, X, XI 脳神経、④ X II 脳神経）、臨床症状：頭蓋内髄膜腫（有無）、臨床症状：皮膚病変（①色素斑（有無）、臨床症状：その他の所見（①若年性白内障、②脳内石灰化）でも年次間の差はなかった。また、申請区分（更新が増加、 $P=0.00000$ ）、受診状況（主に通院が増加、 $P=0.000000$ ）（ただし、1998年の区分は主に入院、主に通院、入院と通院であるが、2007年の区分は主に入院、主に通院、入院と通院半々となっている）、①右聴神経鞘腫（前庭神経鞘腫）（ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.0048$ ）、脊髄腫瘍（②左聴神経鞘腫（前庭神経鞘腫）（有無）、（ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.00029$ ）、③右三叉神経鞘腫（有無）、（ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.02295$ ）、脊髄腫瘍（①脊髄神経鞘腫（有無）、（ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.01531$ ）、②脊髄髄膜腫（有無）、（ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.00175$ ）、③脊髄神経膠腫（有無）、（ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.04355$ ）、皮膚病変（②神経鞘腫（有無）、（ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.01820$ ）、その他の病変（その他（有無）、（ありが増加、Fisher's-exact- $p=0.00014$ ）等には年次間に差が見られ、患者は重症化していると見られる。

#### D. 考察

特定疾患について我が国の難病対策では、いわゆる難病のうち、原因不明で、治療方法が確立していないなど治療が極めて困難で、病状も慢性に経過した後遺症を残して社会復帰が極度に困難もしくは不可能であり、医療費も高額で経済的な問題や介護等家庭的にも精神的にも負担の大きい疾病で、その上症例が少ないことから全国的規模での研究が必要な疾患を「特定疾患」と定義している。現在、特定疾患は123疾患あり、うち45疾患の医療費は公費負担助成の対象で、NF2もようやく1998年より認定されるに至った。現在我が国では、難病特別対策推進事業として、難病相談・支援センター事業、重症難病患者入院施設確保事業、難病患者地域支援対策推進事業、神経難病患者在宅医療支援事業、難病患者認定適正化事業が行われており、国家予算緊縮の影響を受け、予算も削減気味である。

NF2に関しても重症患者重視の施策がとられており、軽症患者の認定除外の流れもできている。そこで今回のように10年のトレンドを検討すると多くの臨床症状で「あり」が増加し、重症化した患者

が公費患者に認定される傾向を見ることができるのであろう。しかし、1998年と2007年では調査票の形式の違いなどもあり、完全に比較できない部分もあるので今後さらに慎重に検討を進めたい。

#### E. 結論

NF2公費患者は1998年調査で男49名（47.6%）、女54名（52.4%）、2007年調査で男93名（47.5%）、女103名（52.6%）で、年次間に性差は見られなかった。また、調査時、発病年齢、神経症状 score は、年次間の差は見られなかった。

また、初診年齢（年齢上昇）、申請区分（更新が増加）、受診状況（主に通院が増加）、①右聴神経鞘腫（前庭神経鞘腫）（ありが増加）、脊髄腫瘍（②左聴神経鞘腫（前庭神経鞘腫）（ありが増加）、③右三叉神経鞘腫（ありが増加）、脊髄腫瘍（①脊髄神経鞘腫（有無）（ありが増加）、②脊髄髄膜腫（有無）（ありが増加）、③脊髄神経膠腫（有無）（ありが増加）、皮膚病変（②神経鞘腫（有無）（ありが増加）、その他の病変（その他（有無）（ありが増加）等には年次間に差が見られ、患者は重症化していると見られる。

#### 文献

- 1) Hanemann CO, Evans DG. News on the genetics, epidemiology, medical care and translational research of Schwannomas. *J Neurol.* 2006 Dec; 253 (12): 1533-41.
- 2) Sabol Z, Kipke-Sabol L, Miklic P, Hajnsek-Propadalo S, Sabol F. Neurofibromatosis type 2 (central neurofibromatosis or bilateral acoustic neuromas, vestibular schwannomas): from phenotype to gene Lijec Vjesn. 2006 Sep-Oct; 128 (9-10): 309-16.
- 3) Yohay K. Neurofibromatosis types 1 and 2. *Neurologist.* 2006 Mar; 12(2): 86-93.
- 4) 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・SASの概要、臨床医 2000: 26: 9: 2118-23.
- 5) 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・SAS-DATA ステップ、臨床医 2000: 26: 10: 2274-8.
- 6) 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・SAS-PROC ステップ、臨床医 2000: 26: 11: 2430-3.
- 7) 加納克己、縣 俊彦（共著）. 医学生物学のためのパソコン統計解析. 1-188 南江堂, 東京, 1985

- 8) 縣 俊彦. やさしい保健統計学. 1-194 南江堂. 東京. 1993
- 9) 縣 俊彦. 産業医学セミナー. 1-177 ソウル: 順天郷大学. 1994.
- 10) 縣 俊彦. やさしい栄養・生活統計学. 1-216. 南江堂. 1997
- 11) 縣 俊彦. 基本医学統計学・その医学研究への応用. 1-227. 中外医学社. 1997
- 12) 縣 俊彦. やさしい保健統計学: 改訂2版. 1-202 南江堂. 東京. 1998
- 13) 縣 俊彦編著. EBM (Evidence-Based Medicine): 臨床医学研究の方法論. 1-202 東京: 中外医学社. 1998
- 14) 縣 俊彦編著. 基本医学統計学・EBM、医学研究への応用: 改訂2版. 1-188. 中外医学社. 1999
- 15) 縣 俊彦編著. EBMのための新GCPと臨床研究. 1-217. 中外医学社. 1999
- 16) 縣 俊彦編著. EBM (Evidence-Based Medicine): 医学研究、診療の方法論. 1-227 中外医学社. 2000
- 17) Dow G, Biggs N, Evans G, Gillespie J, Ramsden R, King A. Spinal tumors in neurofibromatosis type 2. Is emerging knowledge of genotype predictive of natural history? *J Neurosurg Spine*. 2005 May; 2(5): 574-9.
- 18) Sadetzki S, Flint-Richter P, Starinsky S, Novikov I, Lerman Y, Goldman B, Friedman E. Genotyping of patients with sporadic and radiation-associated meningiomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Apr; 14(4): 969-76.
- 19) Evans DG, Moran A, King A, Saeed S, Gurusinge N, Ramsden R. Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. *Otol Neurotol*. 2005 Jan; 26(1): 93-7.
- 20) Rice JM. Causation of nervous system tumors in children: insights from traditional and genetically engineered animal models. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004 Sep 1; 199(2): 175-91.
- 22) Roche PH, Robitail S, Delsanti C, Marouf R, Pellet W, Regis J. Radiosurgery of vestibular schwannomas after microsurgery and combined radio-microsurgery. *Neurochirurgie*. 2004 Jun; 50(2-3 Pt 2): 394-400.
- 23) Rochat P, Johannesen HH, Gjerris F. Long-term follow up of children with meningiomas in Denmark: 1935 to 1984. *J Neurosurg*. 2004 Feb; 100 (2 Suppl Pediatrics): 179-82.
- 23) Conti P, Pansini G, Mouchaty H, Capuano C, Conti R. Spinal neurinomas: retrospective analysis and long-term outcome of 179 consecutively operated cases and review of the literature. *Surg Neurol*. 2004 Jan; 61(1): 34-43;
- 24) Inoue T, Miyamoto K, Kushima Y, Kodama H, Nishibori H, Hosoe H, Shimizu K. Spinal subarachnoid hematoma compressing the conus medullaris and associated with neurofibromatosis type 2. *Spinal Cord*. 2003 Nov; 41(11): 649-52.
- 25) Laulajainen M, Muranen T, Carpén O, Grönholm M. Protein kinase A-mediated phosphorylation of the NF2 tumor suppressor protein merlin at serine 10 affects the actin cytoskeleton. *Oncogene*. 2007 Dec 10;
- 26) Fisher LM, Doherty JK, Lev MH, Slattery WH 3rd. Distribution of nonvestibular cranial nerve schwannomas in neurofibromatosis 2. *Otol Neurotol*. 2007 Dec; 28(8): 1083-90.
- 27) Demange L, De Moncuit C, Thomas G, Olschwang S. [Phenotype-genotype study in 154 French NF2 mutation carriers] *Rev Neurol (Paris)*. 2007 Nov; 163(11): 1031-8.
- 28) Eddleman CS, Liu JK. Optic nerve sheath meningioma: current diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus*. 2007; 23(5): E4.
- 29) Scoles DR. The merlin interacting proteins reveal multiple targets for NF2 therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2008 Jan; 1785(1): 32-54. Epub 2007 Oct 12.

## F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

- 1) 西川浩昭, 縣 俊彦, 稲葉 裕, 黒沢美智子. 全国調査から見た神経線維腫症1の疫学像. 第72回日本民族衛生学会、横浜 (2008. 11) 第74巻付録 p60-1
- 2) 縣 俊彦, 西川浩昭, 稲葉 裕, 黒沢美智子. 全国調査から見た結節性硬化症 (TSC) の患者疫学像. 第72回日本民族衛生学会、横浜 (2008. 11) 第74巻付録 p62-3
- 3) T Agata, H Yanagisawa, A Tamakoshi, K

Saiki, Y Inaba, M Kurosawa, H Ishihara, K Kimura, K Kubo. A nation-wide chronological, epidemiological and statistical study of H1N1v in Japan. epidemiological and statistical study of H1N1v in Japan. 54th Respiratory Congress International, Anaheim USA 2008.12

**G. 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 |

## 神経線維腫症 1 型における血中 IgE およびヒスタミンに関する研究

研究分担者 吉田雄一 鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学分野准教授

### 研究要旨

神経線維腫症 1 型 (NF1) において血中の IgE とヒスタミン濃度について測定を行い、臨床症状との相関関係を検討した。IgE は 26.7% (4/15) で上昇がみられ、これは最近の海外での報告とおおむね一致する結果であった。興味深いことに IgE の上昇がみられた例では好酸球値も高い傾向にあった。しかしながら、血中ヒスタミンについては有意な上昇はみられなかった。また今回の検討では、臨床症状との相関関係はみられなかった。神経線維腫内の mast cell やヒスタミン陽性細胞の関与については、症例数が少なく現時点での意義は不明である。

足立孝司、山元 修 鳥取大学医学部感覚運動医学  
講座皮膚病態学分野

### A. 研究目的

神経線維腫症 1 型 (NF1) に生じる神経線維腫には多数の mast cell が存在しており、腫瘍内の微小環境において重要な役割を果たしていると推測されている。また NF1 にはそう痒を合併することがあり、mast cell から放出されるヒスタミンの関与が推測されている。

かなり以前より NF1 に合併する神経線維腫やそう痒を阻止するために抗ヒスタミン剤（ケトチフェン）の長期投与による治療の試みもなされている。しかしながら、NF1 における血中のヒスタミンと神経線維腫との相関関係について検討した報告はわれわれの調べた限りほとんど見当たらなかった。一方、近年 NF1 では血清 IgE の上昇がみられ、その値は神経線維腫の大きさに相関するとの報告がなされている。NF1 は合併する症状に個人差が極めて大きく、予測ができないため、患者の不安も強い。そこで、今回われわれは NF1 において血中 IgE とヒスタミンの両者について測定を行い、臨床症状との比較・検討を行うこととした。

### B. 研究方法

まず NF1 患者の年齢、症状（合併している神経線維腫の種類、数）について調査した上で血中の IgE、ヒスタミン、好酸球数の測定を行った。また、治療にて神経線維腫の切除を行った者については腫瘍内の mast cell、ヒスタミン陽性細胞の検討を行った。

（倫理面への配慮）

当施設においては、患者から得られた試料を医学研究に用いる場合には、口頭と文書により十分な説明を行い（インフォームド・コンセント）、文書による明確な同意が得られた患者においてのみ、医学研究用の試料として取り扱うこととなっているので、その規定を遵守して研究を遂行した。

### C. 研究結果

NF1 患者 15 例（神経線維腫の合併のないもの：1 例、皮膚の神経線維腫：9 例、神経の神経線維腫：2 例、びまん性神経線維腫：2 例、モザイク：1 例）において検討を行った（表 1）。明らかなアレルギー素因がないにもかかわらず、血清 IgE は 26.7% (4/15) で上昇がみられ、これは最近の海外での報告例とおおむね一致する結果であった。興味深いことに血清 IgE の上昇がみられた例では好酸球値も高

タイプ	年齢	性別	かゆみ数	IgE(IU/ml)	好酸球(%)	ヒスタミン(ng/ml)	肥満細胞(/mm <sup>2</sup> )	ヒスタミン陽性	
dermal	10	M	0	464	470(10)	0.62	-	-	
	24	F	<100	391	-	1.31	-	-	
	26	M	<100	2396	328(8)	0.65	18.4	15.6	
	35	M	<1000	18	135(3)	0.17	88	85.2	
	35	M	<10	666	345(5)	0.7	-	-	
	62	F	○	<100	588	432(6)	0.38	-	
	62	F	○	<100	18	185(5)	0.56	-	
	67	F	○	<100	23	69(1)	0.82	-	
	67	F	○	<1000	44	45(1)	0.81	93.2	52
	72	F	○	<1000	21	0(0)	0.7	20	1.2
nodular	4	F	<10	23	71(1)	0.56	4	0	
	21	M	<100	30	87(1)	0.75	5.2	0	
diffuse	20	M	1	77	-	0.99	-	-	
	58	F	<1000	54	240(3)	0.34	-	-	
mosaic	9	M	0	11	-	0.88	-	-	

表1. 血中IgE、好酸球、ヒスタミン値

い傾向にあった。しかしながら、正常人と比較して血中のヒスタミンの上昇はみられなかった(図1、2)。臨床症状(かゆみや合併する神経線維腫の数、個数)との関連についても検討を行ったが、有意な相関関係はみられなかった。今回の検討では腫瘍内のmast cellやヒスタミン陽性細胞数とIgE上昇との関係については残念ながら症例数が少なく、不明であった。

#### D. 健康危険情報

省略

#### E. 考察

神経線維腫の発生にはNF1-/-のSchwann cellとNF1+/-のmast cellが極めて重要な役割を果たしていると考えられている。NF1は時に強いかゆみ・痛みの症状を伴うことがあり、その頻度は約20%と報告されている。驚くべきことにかゆみや痛みなどの臨床症状は患者の予後とも密接に相関するとの報告があり、その原因として神経線維腫内に多く存在するmast cellの関与が指摘されている。しかしな

が、その詳しい機構についてはいまだよく分かっておらず、今回われわれはmast cellに関連した血中因子の検討を行った。4例の患者においてIgEの上昇がみられたが、そのなかでかゆみを訴えている患者は1例のみであった。また血中のヒスタミン値は有意な上昇はみられなかったため、その意義については不明であった。神経線維腫内のmast cell、ヒスタミン陽性細胞の数についても現時点では症例数が少なく、臨床症状との相関関係は不明であり、今後さらに症例数を増やして検討を行う必要があると思われる。

#### F. 結論

本研究によりNF1では血中IgEの上昇がみられる例があるが、必ずしも血中のヒスタミン値が高いわけではないことが明らかとなった。臨床症状(合併する神経線維腫の種類、数)や腫瘍内のmast cellとの相関関係は現時点では明らかでなく、今後はさらに症例数を増やして検討を行う予定である。

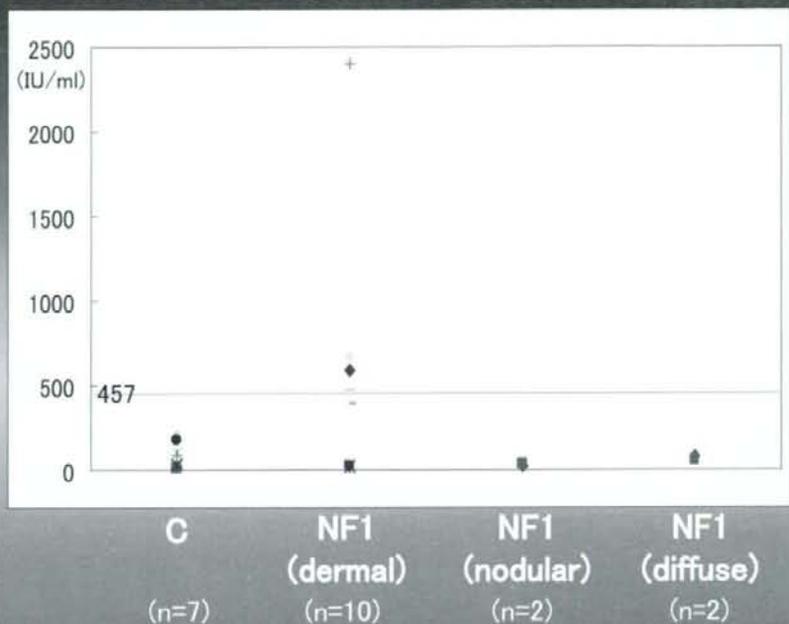


図1. 血清IgE値

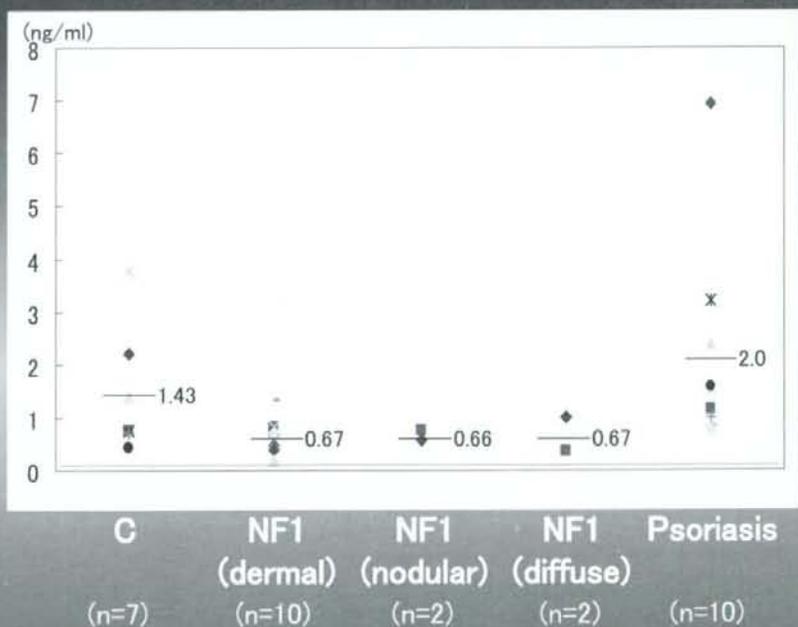


図2. 血漿ヒスタミン値

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 吉田雄一、中山樹一郎：皮膚科セミナーウム（第36回神経皮膚症候群），1. 神経線維腫症1型. 日皮会誌 118（5）：897-903, 2008
- 2) 吉田雄一、久保田由美子、金田眞理、土田哲也、松永佳代子、中川秀己、新村眞人、大塚藤男、中山樹一郎：神経線維腫症1型（レックリングハウゼン病）の診断基準および治療ガイドライン. 日皮会誌 118（9）：1657-1666, 2008
- 3) 金田眞理、吉田雄一、久保田由美子、土田哲也、松永佳代子、中川秀己、新村眞人、大塚

藤男、中山樹一郎：結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン. 日皮会誌 118（9）：1667-1676, 2008

### 2. 学会発表

- 1) 吉田雄一。  
神経線維腫症1型の診断と治療。  
第60回日本皮膚科学会西部支部学術大会 10月18日 2008年 福岡

## 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

## 神経線維腫における melanogenic factor の 発現に関する研究

研究分担者 川内康弘 筑波大学大学院人間総合科学研究科（医学）  
皮膚病態医学准教授

### 研究要旨

神経線維腫症 1 (NF1) では、多発する神経線維腫とともにカフェオレ斑や Recklinghausen 斑などの色素性皮膚病変が主要症状の一つである。斑状色素性病変の他に NF1 では全身皮膚の色素増加があり全般的に淡褐色の皮膚を伴う印象がある。このことは、NF1 においては全身的な melanogenesis が亢進している可能性があることを示している。表皮メラノサイトに作用して melanogenesis を亢進させる因子として一般に① SCF/KIT 系、② エンドセリン (ET) 系、③  $\alpha$ メラノサイト刺激ホルモン ( $\alpha$  MSH) 系、④ WNT/Frizzled 系が知られており、今回我々は、NF1 患者に生じた神経線維腫における SCF、ET、 $\alpha$  MSH (POMC)、WNT の mRNA レベルでの発現を RT-PCR 法を用いて検索した。その結果、神経線維腫では SCF、ET、POMC、WNT のいずれの発現も確認され、特に ET-1、POMC、WNT の発現はコントロール (HaCAT 細胞) に比べて有意に増加していた。これらの結果から、神経線維腫が多発する NF1 患者では、melanogenic factor 産生が増加し、全身的な melanogenesis が亢進している可能性が示唆された。

藤澤康弘、田口詩路麻、中村泰大、高橋毅法、  
大塚藤男

筑波大学大学院人間総合科学  
研究科（医学）皮膚病態医学

### A. 研究目的

神経線維腫症 1 (NF1) では、多発する神経線維腫とともにカフェオレ斑や Recklinghausen 斑などの色素性皮膚病変が主要症状の一つである。エビデンスはないが、斑状の色素性病変の他に NF1 では全身皮膚の色素増加があり全般的に淡褐色の皮膚を伴う印象がある。このことは、NF1 においては全身的な melanogenesis が亢進している可能性があることを示している。本研究では、NF1 において多発する神経線維腫が melanogenic factor を分泌しているか、分泌していればどの melanogenic factor なのかを明らかにし、その阻害剤が NF1 における色素

沈着を抑制するかどうかを *in vitro* で解析することを目的に実験を行った。

### B. 研究方法

1. 皮膚神経線維腫の切除希望のあった独立した 3 名の NF1 患者に、文書による同意を得た上で、切除標本の一部を本研究に用いた。
2. NF-1 患者 3 名より採取した神経線維腫をメスで細切り、1ml の Isogen® 溶液（日本ジーン）に懸濁し、ポリトロン・ホモジナイザーを用いて Lysate を得、この Lysate から定法に従って、total RNA を抽出した。コントロールとして HaCaT 細胞から同様に total RNA を抽出した。
3. Total RNA からランダムオリゴプライマーを用いて cDNA を合成した。
4. Stem cell factor (SCF), c-kit, endothelin-1 (ET-1), endothelin B receptor (ETB-R),  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$  MSH; POMC), Growth-related oncogene- $\alpha$