

2007年10月

坪井 一哉

ゴーシェ病におけるNK細胞活性および

LAK細胞活性の定量的検討

第49回日本先天代謝異常学会 山形

2007年11月

坪井 一哉

ゴーシェ病におけるNK細胞活性および

LAK細胞活性の検討

第69回日本血液学会・第49回日本臨床

血液学会 合同総会 横浜

2007年10月

坪井 一哉

ファブリー病11症例に対する酵素補充療法
の検討.

第104回日本内科学会講演会. 大阪

2007年4月

坪井 一哉、鈴木 貞夫

ライソゾーム病患者における公費負担医
療に対する調査

第17回日本疫学会 学術総会

2007年1月

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1 認定年分布

	新規	更新	合計	%
2003年	5	17	22	7.8%
2004年	18	36	54	19.1%
2005年	13	31	44	15.6%
2006年	10	32	42	14.9%
2007年	22	70	92	32.6%
2008年	6	22	28	9.9%
合計	74	208	282	100.0%

Table 2 年齢分布

年齢	男	女	合計	%
不明	8	3	11	3.9%
10歳未満	3	0	3	1.1%
10-19歳	15	3	18	6.4%
20-29歳	39	4	43	15.2%
30-39歳	44	12	56	19.9%
40-49歳	36	18	54	19.1%
50-59歳	21	36	57	20.2%
60-69歳	13	19	32	11.3%
70-79歳	0	7	7	2.5%
80歳以上	0	1	1	0.4%
合計	179	103	282	100.0%

Table 3 発症年齢分布

発症年齢	男	女	合計	%
0-4歳	9	0	9	4.8%
5-9歳	27	5	32	16.9%
10-19歳	37	15	52	27.5%
20-29歳	17	8	25	13.2%
30-39歳	14	8	22	11.6%
40-49歳	9	16	25	13.2%
50-59歳	5	8	13	6.9%
60歳以上	5	6	11	5.8%
小計	123	66	189	100.0%
不明	56	37	93	
合計	179	103	282	

Table 4 発症からの期間

期間	男	女	合計	%
0-4年	23	0	23	12.4%
5-9年	19	5	24	13.0%
10-19年	36	15	51	27.6%
20-29年	28	8	36	19.5%
30-39年	9	8	17	9.2%
40-49年	3	16	19	10.3%
50-59年	1	8	9	4.9%
60年以上	0	6	6	3.2%
小計	119	66	185	100.0%
不明	60	37	97	
合計	179	103	282	

Table 5 地域

地域	男	女	合計	%
北海道	1	1	2	0.7%
東北	22	12	34	12.1%
関東	66	41	107	37.9%
甲信越・北陸	17	9	26	9.2%
東海	26	20	46	16.3%
近畿	13	3	16	5.7%
中国	9	3	12	4.3%
四国	6	4	10	3.5%
九州	19	10	29	10.3%
合計	179	103	282	100.0%

Table 6 生活状況/社会活動

社会生活	男	女	合計	%
就労	114	31	145	52.3%
就学	22	5	27	9.7%
家事労働	11	46	57	20.6%
在宅療養	25	15	40	14.4%
入院	2	3	5	1.8%
入所	2	0	2	0.7%
その他	1	0	1	0.4%
小計	177	100	277	100.0%
不明	2	3	5	
合計	179	103	282	

Table 7 受診状況(最近6ヶ月間)

受診状況	男	女	合計	%
主に入院	10	1	11	4.0%
入院・通院半々	7	7	14	5.1%
主に通院	157	87	244	89.1%
往診	0	1	1	0.4%
なし	0	1	1	0.4%
その他	1	2	3	1.1%
小計	175	99	274	100.0%
不明	4	4	8	
合計	179	103	282	

Table 8 身体障害者手帳

手帳と等級	男	女	合計	%
あり	44	23	67	24.5%
1級	39	15	54	80.6%
2級	1	2	3	4.5%
3級	1	2	3	4.5%
4級	2	2	4	6.0%
5級	0	2	2	3.0%
不明	1	0	1	1.5%
なし	132	75	207	75.5%
小計	176	98	274	100.0%
不明	3	5	8	
合計	179	103	282	

Table 9 介護認定

	男	女	合計	%
要介護	3	6	9	3.3%
要支援	5	1	6	2.2%
なし	166	89	255	94.4%
小計	174	96	270	100.0%
不明	5	7	12	
合計	179	103	282	

Table 10 臨床経過

経過	男	女	合計	%
悪化	44	62	106	40.3%
不変	97	24	121	46.0%
改善	20	8	28	10.6%
治癒	2	0	2	0.8%
その他	4	2	6	2.3%
小計	167	96	263	100.0%
不明	12	7	19	
合計	179	103	282	

臨床調査個人票に基づく Budd-Chiari 症候群患者の臨床疫学特性

大藤 さとこ、村井 陽子、福島 若葉、廣田 良夫
(大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学)

研究要旨

電子入力された臨床調査個人票の情報を利用し、2001 年度以降に特定疾患医療受給者証の交付を受けた Budd-Chiari 症候群患者の臨床疫学特性を検討した。

男女比は 1 : 0.9、発病時年齢は平均 43 歳であり、7 年間に大きな変化を認めなかった。

社会活動状況では「就労」が約 4 割、「家事労働」が約 3 割を占めた。日常生活動作が「正常」と回答したものは約半数であり、疾患が ADL に及ぼす影響は比較的少ないと考えられた。

予後の指標として、受診状況と最近の経過を検討したところ、受診状況では「主に通院」と回答したものが約 80% を占めた。最近の経過では「不変」と回答した者が最も多く、2003 年度の 51% から 2007 年度の 69% まで増加傾向を示した。以上の結果から、Budd-Chiari 症候群は慢性的経過をたどり、予後不良の症例は比較的少ない疾患であると考えられた。ただし、現行の臨床調査個人票の登録システムでは更新しなかった患者の理由を把握することはできない。更新しなかった患者の理由が病状と関連している場合には、予後の解釈に影響を及ぼす可能性がある。

A. 研究目的

臨床調査個人票の内容が、都道府県から厚生労働省にオンラインで届くシステムは 2001 年度から開始され、その後 2003 年 10 月から全面実施となっている。

そこで、電子入力された臨床調査個人票の情報を利用し、2001 年度以降に特定疾患医療受給者証の交付を受けた Budd-Chiari 症候群患者の臨床疫学特性を検討した。

B. 研究方法

厚生労働省から臨床調査個人票の使用許可を得て、集計解析を行った。

対象は、2001 年から 2007 年の間に、特定疾患医療受給者証の交付を受けた Budd-Chiari 症候群患者のうち、交付申請時に添付する臨床調査個人票の内容が電子入力されていたものである。臨床調査個人票から収集した項目は、①人口動態学的特性（性別、年齢、住所等）、②出生時都道府県、③発病時都道府県、④疾患情報（発病年月、初診年月、身体障害者手帳、介護認定、社会活動状況、日常生活動作、受診状況、最近の経過等）である。

これらの情報を利用し、Budd-Chiari 症候群患者の性・年齢分布、地域特性、保険状

況（身体障害者手帳、介護認定を含む）、ADL（社会活動状況、日常生活動作）、予後（受診状況、最近の経過）について集計解析を行った。同じ年度に新規、更新の両方が入力されていた例については新規のみを採用した。

（倫理面への配慮）

厚生労働省から使用許可を得た臨床調査個人票は、研究使用への同意が得られたものに限られている。また、臨床調査個人票データには、氏名、施設名、カルテ番号は記載されておらず、本調査独自の調査対象者番号のみ記載されている。疫学研究の倫理指針によると、今回の解析は「既存資料等のみを用いる観察研究」に該当するため、対象者からインフォームド・コンセントを取得することを必ずしも要しない。

C. 研究結果

臨床調査個人票の書式は、2003年に変更されており、以下の項目が新たに追加されていた：発病時都道府県；身体障害者手帳；介護認定；社会活動状況；日常生活動作；最近の経過。また、保険種別と受診状況に関しては、選択項目に変更があった。

臨床調査個人票の入力状況を、特定疾患医療受給者証の所持者数と比較したところ、2001年度、2002年度の入力率は10%以下と低かったが、2003年度から2006年度の入力率は50%以上であった（表1）。従って、2001年度、2002年度の解析結果のgeneralizabilityは低いと考えられた。また、2001年度、2002年度は入力件数が少ないため、いずれの解析においても不安定な結果となった。

電子入力された臨床調査個人票のうち新規申請の占める割合は、2001年度、2002年

度を除くと3%～21%であった（表1）。

表2にBudd-Chiari症候群患者の性・年齢分布を示す。2003年度以降の男女比は、ほぼ1:1であった。発病時年齢は20～60代に分布しており、平均年齢はいずれの年度も約43歳であった。申請区分別に検討したところ、発病時年齢は新規申請者と更新申請者ではほぼ同等であった（平均年齢：41歳 vs. 44歳）。

出生時都道府県や発病時都道府県、申請時都道府県に特記すべき偏りは認めなかった（表3）。

保険種別では、国民健康保険が最も多く、40%～50%を占めた。身体障害者手帳を保有しているものは4%～9%であった。介護認定を受けているものは2%～8%であった（表4）。

社会活動状況では「就労」が約4割、「家事労働」が約3割を占めた。日常生活動作は「正常」が約50%、「やや不自由」が約40%であった（表5）。

予後の指標として、受診状況と最近の経過を検討した（表6）。受診状況では、2003年度以降、約80%の患者が「主に通院」と回答し、「主に入院」と回答したのは約10%以下であった。最近の経過では「不変」が最も多く、2003年度の51%から2007年度の69%まで増加傾向を示した。「悪化」している症例は、2003年度の26%から2007年度の12%まで減少傾向を示した。この他、表には示していないが、申請区分別に検討したところ、新規申請者では更新申請者と比べて、受診状況で「主に入院」と回答した者が多く（32% vs. 4%）、「主に通院」と回答した者が少なかった（40% vs. 80%）。また、最近の経過では、新規申請者の方が

「不変」と回答した者が少なく (27% vs. 59%)、「悪化」と回答した者が多かった (51% vs. 18%)。

D. 考察

電子入力された臨床調査個人票の情報を利用し、2001年度以降に特定疾患医療受給者証の交付を受けた Budd-Chiari 症候群患者の臨床疫学特性を検討した。

男女比は 1:0.9、発病時年齢は平均 43 歳であり、7 年間に大きな変化を認めなかった。

出生時都道府県や発病時都道府県に特徴的な分布を認めなかった。ただし、これは地域による人口分布や臨床調査個人票データの入力状況の違い¹⁾に影響を受けている可能性がある。

社会活動状況や日常生活動作における回答をみると、疾患が ADL に及ぼす影響は比較的少ないと考えられた。

予後の指標として、受診状況と最近の経過を検討したところ、受診状況では「主に通院」と回答したものが約 80% を占めた。最近の経過では「不変」と回答した者が最も多く、2003 年度の 51% から 2007 年度の 69% まで増加傾向を示した。以上の結果から、Budd-Chiari 症候群は慢性の経過をたどり、予後不良の症例は比較的少ない疾患であると考えられた。

ただし、現行の臨床調査個人票の登録システムでは更新しなかった患者の理由を把握することはできない。もし、軽快したために更新しなかったのであれば、Budd-Chiari 症候群患者の真の予後は今回の解析結果よりも良いであろうし、逆に病状の悪化などにより死亡したために更新しな

かったのであれば、Budd-Chiari 症候群患者の真の予後は今回の解析結果よりも悪いと考えられる。ちなみに、申請区分別の検討では、新規申請者の方が受診状況で「主に入院」と回答した者が多く (32% vs. 4%)、最近の経過で「悪化」と回答した者が多かった (51% vs. 18%)。以上の結果を考えると、更新しなかったものには悪化例が多く含まれている可能性が考えられる。

E. 結論

電子入力された臨床調査個人票の情報を利用し、2001 年度以降に特定疾患医療受給者証の交付を受けた Budd-Chiari 症候群患者の臨床疫学特性を検討した。男女比は 1:0.9、発病時年齢は平均 43 歳であり、7 年間に大きな変化を認めなかった。社会活動状況や日常生活動作における回答から、疾患が ADL に及ぼす影響は比較的少ないと考えられた。また、予後の指標として、受診状況、最近の結果を集計解析した結果、Budd-Chiari 症候群は慢性の経過をたどり、予後不良の症例は比較的少ない疾患であると考えられた。ただし、現行の臨床調査個人票の登録システムでは更新しなかった患者の理由を把握することはできない。更新しなかった患者の理由が病状と関連している場合には、予後の解釈に影響を及ぼす可能性がある。

参考文献

- 1) 永井正規, 太田晶子, 仁科基子, 他: 電子入力された臨床調査個人票に基づく特定疾患治療研究医療受給者調査報告書 特定疾患の疫学に関する研究班平成 16 年度研究業績集。

F. 研究発表

- 1. 論文発表 なし
- 2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1. 特許取得 なし
- 2. 実用新案登録 なし
- 3. その他 なし

表1. Budd - Chiari 症候群・臨床調査個人票の入力状況

申請年度	特定疾患 医療受給者証 所持者数	臨床調査個人票	
		入力件数 (%)	うち 新規申請 件数 (%)
2001	161	6 (4)	5 (83)
2002	186	18 (10)	15 (83)
2003	211	126 (60)	9 (7)
2004	214	146 (68)	18 (12)
2005	234	117 (50)	24 (21)
2006	236	128 (54)	14 (11)
2007	242	86 (36)	3 (3)

表2. Budd - Chiari 症候群患者の性・年齢分布

項 目	申請年度						
	2001 n (%)	2002 n (%)	2003 n (%)	2004 n (%)	2005 n (%)	2006 n (%)	2007 n (%)
性別							
男	5 (83)	7 (39)	65 (52)	81 (55)	67 (57)	70 (55)	50 (58)
女	1 (17)	11 (61)	61 (48)	65 (45)	50 (43)	58 (45)	36 (42)
発病時年齢 (歳)							
< 10	0 (0)	2 (11)	3 (3)	4 (3)	1 (1)	3 (3)	4 (6)
10 - 19	0 (0)	1 (6)	5 (5)	4 (3)	5 (5)	3 (3)	6 (8)
20 - 29	0 (0)	2 (11)	17 (16)	18 (15)	17 (17)	23 (21)	13 (18)
30 - 39	2 (50)	1 (6)	21 (20)	27 (22)	23 (23)	21 (19)	12 (17)
40 - 49	2 (50)	4 (22)	16 (15)	20 (17)	18 (18)	16 (15)	9 (13)
50 - 59	0 (0)	2 (11)	24 (22)	30 (25)	15 (15)	22 (20)	14 (19)
60 - 69	0 (0)	6 (33)	14 (13)	11 (9)	14 (14)	11 (10)	10 (14)
70 - 79	0 (0)	0 (0)	6 (6)	5 (4)	7 (7)	7 (6)	3 (4)
80 +	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	2 (3)	2 (3)	1 (2)
欠損	2	0	19	25	15	20	14

表3. Budd - Chiari 症候群患者の地域特性

項目	申請年度						
	2001 n (%)	2002 n (%)	2003 n (%)	2004 n (%)	2005 n (%)	2006 n (%)	2007 n (%)
出生時都道府県							
北海道・東北	0 (0)	3 (18)	7 (6)	16 (13)	22 (20)	13 (11)	6 (8)
関東	0 (0)	3 (18)	16 (14)	20 (16)	14 (13)	15 (13)	14 (18)
中部	2 (33)	7 (41)	22 (19)	24 (19)	18 (17)	15 (13)	16 (20)
近畿	2 (33)	2 (12)	25 (22)	32 (25)	20 (18)	32 (27)	7 (9)
中国・四国	1 (17)	1 (6)	23 (20)	21 (17)	28 (26)	26 (22)	15 (19)
九州・沖縄	1 (17)	1 (6)	22 (19)	12 (10)	7 (6)	16 (13)	20 (25)
海外	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)
欠損	0	1	11	20	8	9	7
発病時都道府県							
北海道・東北			5 (5)	10 (8)	12 (12)	5 (5)	3 (4)
関東			21 (19)	27 (22)	22 (22)	18 (17)	15 (21)
中部			17 (15)	19 (15)	17 (17)	12 (11)	16 (22)
近畿			25 (23)	42 (34)	20 (20)	33 (31)	7 (10)
中国・四国			21 (19)	18 (15)	25 (25)	27 (25)	15 (21)
九州・沖縄			21 (19)	8 (6)	5 (5)	13 (12)	17 (23)
海外			0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
欠損			16	22	16	20	13
申請時都道府県							
北海道・東北	0 (0)	2 (11)	11 (9)	19 (13)	25 (21)	16 (13)	9 (10)
関東	1 (17)	5 (28)	22 (17)	31 (21)	18 (15)	20 (16)	14 (16)
中部	2 (33)	8 (44)	23 (18)	22 (15)	20 (17)	14 (11)	17 (20)
近畿	2 (33)	1 (6)	27 (21)	46 (32)	21 (18)	36 (28)	13 (15)
中国・四国	1 (17)	1 (6)	20 (16)	19 (13)	27 (23)	27 (21)	14 (16)
九州・沖縄	0 (0)	1 (6)	23 (18)	9 (6)	6 (5)	15 (12)	19 (22)
海外	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表4. Budd - Chiari 症候群患者の保険、身障者手帳、介護認定状況

項目	申請年度						
	2001 n (%)	2002 n (%)	2003 n (%)	2004 n (%)	2005 n (%)	2006 n (%)	2007 n (%)
保険種別							
政	1 (17)	5 (28)	32 (27)	39 (29)	30 (28)	33 (28)	21 (25)
組	2 (33)	1 (6)	20 (17)	25 (19)	15 (14)	16 (14)	12 (14)
船			0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
共	0 (0)	3 (17)	7 (6)	7 (5)	10 (9)	10 (9)	6 (7)
国	3 (50)	9 (50)	55 (46)	59 (44)	43 (40)	52 (44)	37 (44)
国+老			3 (3)	3 (2)	7 (7)	5 (4)	6 (7)
老			2 (2)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	2 (2)
欠損	0	0	7	12	10	11	2
身障者手帳							
あり			6 (5)	11 (9)	9 (8)	10 (8)	3 (4)
なし			104 (95)	117 (91)	102 (92)	108 (92)	78 (96)
欠損			16	18	6	10	5
介護認定							
要介護			4 (4)	5 (4)	4 (4)	4 (3)	1 (1)
要支援			2 (2)	0 (0)	4 (4)	1 (1)	1 (1)
なし			104 (95)	122 (96)	96 (92)	113 (96)	79 (98)
欠損			16	19	13	10	5

表5. Budd - Chiari 症候群患者の社会活動状況、日常生活動作

項目	申請年度				
	2003 n (%)	2004 n (%)	2005 n (%)	2006 n (%)	2007 n (%)
社会活動状況					
就労	46 (39)	58 (45)	35 (34)	46 (40)	32 (42)
就学	1 (1)	4 (3)	2 (2)	1 (1)	4 (5)
家事労働	36 (31)	35 (27)	35 (34)	30 (26)	20 (26)
在宅療養	31 (26)	23 (18)	21 (20)	24 (21)	17 (22)
入院	3 (3)	9 (7)	10 (10)	12 (10)	3 (4)
入所	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)
欠損	8	16	14	13	9
日常生活動作					
正常	58 (51)	75 (58)	52 (51)	54 (48)	41 (50)
やや不自由	49 (43)	42 (33)	35 (34)	45 (40)	37 (45)
部分介助	7 (6)	10 (8)	13 (13)	12 (11)	3 (4)
全面介助	0 (0)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	1 (1)
欠損	12	17	15	15	4

表6. Budd - Chiari 症候群患者の予後

項目	申請年度						
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
受診状況							
主に入院	3 (50)	6 (33)	5 (4)	8 (6)	11 (10)	13 (11)	2 (2)
入院と通院半々	3 (50)	5 (28)	14 (12)	15 (11)	13 (12)	11 (9)	8 (10)
主に通院	0 (0)	7 (39)	100 (83)	108 (80)	82 (75)	97 (79)	72 (86)
往診あり			0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
入通院なし			0 (0)	2 (1)	2 (2)	1 (1)	2 (2)
その他	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
欠損	0	0	6	11	8	5	2
最近の経過							
軽快			20 (16)	22 (16)	15 (13)	13 (10)	11 (14)
不変			63 (51)	72 (51)	67 (60)	78 (63)	56 (69)
徐々に悪化			29 (24)	32 (23)	18 (16)	20 (16)	8 (10)
急速に悪化			2 (2)	2 (1)	4 (4)	2 (2)	2 (2)
改善・悪化を繰り返す			8 (7)	13 (9)	6 (5)	11 (9)	4 (5)
不明			1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
欠損			3	5	5	4	5

個人票から見た神経線維腫症2公費患者の1998年から2007年への変遷

縣 俊彦、柳澤裕之(東京慈恵会医科大学・環境保健医学講座)、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)、久保田由美子、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)

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疫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見られる。

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¹⁾²⁾。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(① III, IV, VI 脳神経、② VII 脳神経、③ IX, X, XI 脳神経、④ XII 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 χ^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、J'ロ'ラムハ'ク'ケ'シ'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。

他に保険の種類別、家族歴、経過、④左三叉神経鞘腫、他の脳神経鞘腫(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)、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

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思われる。

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)、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)、④左三叉神経鞘腫(ありが増加)、⑤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思われる。

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・E B M、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G C Pと臨床研究, 1 - 217, 中外医学社, 1999
- 16) 縣俊彦編著. E B M (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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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;
- 23) 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.
- 24) 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;
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) Eddleman CS, Liu JK. Optic nerve sheath meningioma: current diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus*. 2007;23(5):E4.
- 28) 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 卷付録 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 卷付録 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 HMV 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

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

2. 行政資料による特定疾患の 頻度調査
