

治療方針が要求される。

## 治療原則

2cm 以下の小さな腫瘍は、MRI と聴力を少なくとも半年毎に検査し、腫瘍径の増大と聴力低下を慎重に観察する。大きな腫瘍や増大する腫瘍は治療する。特に聴力損失を伴う例は積極的に治療する。手術による全摘出が望ましいが、術後残存腫瘍には放射線治療も有効である。また、小さな腫瘍には放射線手術も有効である。

### 1) 聴力状態による治療指針

両側に有効聴力があるときには、腫瘍の大きい側または増大の明らかな側を外科的に手術する。このとき、3cm 以下の腫瘍には放射線治療も有効である。術後に有効聴力が温存されれば、反対側も手術または放射線治療を行う。有効聴力が一側有的时候には、聴力損失側の腫瘍が大きいまたは明らかに増大するなら手術する。3cm 以下の腫瘍には放射線治療も有効である。有効聴力が一側で、聴力残存側の腫瘍が増大するときには、症例毎にインフォームドコンセントの下、経過観察または治療を選択する。両側に有効聴力がないときには、大きい腫瘍や増大する腫瘍を手術で摘出する。3cm 以下の腫瘍には放射線治療も有効である。

### 2) 腫瘍成長状態による治療指針

両側腫瘍が成長しないときには、引き続き経過観察する。一側腫瘍が成長するときには、成長側に外科的手術または放射線治療を行う。ただし、成長腫瘍側のみに有効聴力があるときには、症例毎に経過観察または治療を選択する。両側腫瘍が成長するときは、まず聴力の悪い側を手術する。このとき、3cm 以下の腫瘍には放射線治療も有効である。聴力が左右で同じならば腫瘍の大きい側またはより成長する側を治療する。

### 3) それぞれの治療方針における留意事項

孤発性の前庭神経鞘腫と異なり、神経線維腫症における前庭神経鞘腫では、蝸牛神経を取り囲む、あるいは蝸牛神経に浸潤する傾向があり、手術に際しては全摘出が困難なこともある。

放射線治療による腫瘍制御率は、孤発性の前庭神経鞘腫に比べて低いとする報告も変わらないとする報告もある。放射線治療後の聴力温存率は散在性の前庭神経鞘腫に比べて低い。神経線維腫症による腫瘍では照射を受けた後の染色体変異が多いとされ、稀ではあるが、放射線治療後の悪性転化の可能性は孤発性の前庭神経鞘腫に比べれば高い。

神経線維腫症による前庭神経鞘腫に対して経過観察を行う場合、一般に緩徐ではあるが、有意な腫瘍増大と聴力低下がみられる。片側の前庭神経鞘腫の大きさや聴力の変化は、対側の前庭神経鞘腫の変化と相関がないとされ、予後の推定因子に用いることはできない。

## 2. 脊髄神経鞘腫

MRI 検査をすると、多くの患者に多発性の脊髄神経鞘腫がみられる。症状がない限り、MRI を定期検査して経過を観察する。多発する腫瘍の成長速度は各々異なる。腫瘍が成長して脊髄を強く圧迫するか、脊髄症状が出現した時には手術で腫瘍を摘出する。通常全摘出が可能で、腫瘍の発生した脊髄知覚神経は切断することになるが、後遺症として問題になることは少ない。

## 3. 三叉神経鞘腫

小さな無症状の腫瘍は、MRI を半年毎に繰り返し撮影し、腫瘍の成長を経過観察する。腫瘍による症状（顔面知覚低下、咬筋麻痺、三叉神経痛など）があるときや、増大する腫瘍には手術を行う。外科的に全摘出すれば再発の可能性は低いが、術後には顔面の知覚低下や咬筋の麻痺が後遺症として残りやすい。3cm 以下の小さな腫瘍に対するガンマナイフなどの放射線手術による腫瘍成長制御率は 95% 以上である。

#### 4. 髄膜腫

約半数に頭蓋内髄膜腫が発生し、しばしば多発する。3cm以上になると、周囲の脳や脳神経を圧迫して神経症状が出現することが多い。MRIを半年毎に繰り返し撮影し、腫瘍の成長を経過観察する。腫瘍に圧迫された脳に脳浮腫が見られる場合や腫瘍の成長が明らかな場合には、摘出手術を検討する。脳神経症状がみられれば、摘出手術が必要である。できれば腫瘍を全摘出するが、脳神経や脳血管を巻き込んでいる場合には亜全摘出にとどめ、神経機能の温存を優先する。残存腫瘍にはガンマナイフなどの定位放射線治療を検討する。

#### 5. その他の腫瘍

聴神経や三叉神経以外の脳神経にも神経鞘腫が多発する。MRIで経過観察し、腫瘍の成長が明らかな場合には摘出手術を検討する。腫瘍を摘出すると、腫瘍の発生した神経は切断することになるので、神経機能が残っているときにはできれば経過観察する。小さな腫瘍にはガンマナイフなどの定位放射線治療も有効である。

四肢など体の末梢神経にも神経鞘腫が多発する。かなり大きくなっても神経脱落症状はまれである。腫瘍の大きさのために四肢の運動制限や衣服の着脱制限があるときや、痛みなどにより日常生活に支障があるときには、腫瘍を摘出する。被膜下に摘出すれば、術後神経脱落症状は軽度のことが多い。また、脊髄には上衣腫が発生することがある。脊髄症状が明らかであれば、摘出手術を行う。

#### 6. 生活指導方針

定期的な脳神経外科、耳鼻咽喉科、必要に応じて眼科などの受診をすすめ、毎年1~2回の神経学的検査、聴力検査、頭部MRI・脊髄MRI、白内障検査など行う。

最も生活上で問題になるのは難聴で、急速に進行する場合もあるが、長期間にわたり聴力が変化しないこともある。しかし長期的には難聴は避けがたいので、手話や読唇術などの練習を行うように指導する。

両側の前庭神経機能が悪化すると、平行機能障害により閉眼での歩行が困難になる。また、脊髄神経鞘腫により歩行障害や排泄障害が出現することもあり、これらの神経症状の応じた日常生活指導が必要で、リハビリテーションを要することもある。

何れにしても、日常生活の質を維持できるように、本人及び家族と良く相談して治療方針を決め、生活指導を行うことが重要である。

### III. 結節性硬化症 (TS)

結節性硬化症は染色体16番上のTSC2遺伝子と染色体9番上のTSC1遺伝子の変異によって生じる優性遺伝性疾患である。この遺伝子産物は複合体として、mTOR (mammalian target of rapamycin) を抑制している。結節性硬化症では、TSC1またはTSC2遺伝子産物の欠陥で、mTORが活性化され、細胞の大きさの異常や細胞分裂の異常をきたし、特徴的な過誤腫性病変を作ると考えられている。

結節性硬化症の臨床症状の特徴は、乳児期から成人期の特異な時期に、多様な臓器に重症度の異なる障害がおこることにある。出生前では、心臓内の腫瘍で診断されることがある。心臓内の腫瘍は新生児期の不整脈の原因となることがあるが、多くは自然退縮する。乳児期には点頭てんかんなどでてんかんの発病の頻度が高く、てんかんを発病した人に高頻度で知的障害が合併する。てんかんを早期に抑制することが知的予後にとって重要と考えられる。皮膚の白斑は生下時から認められるが、小児期から学童期以降、顔面の皮疹が増加してくる。また、成人期には爪囲線維腫や頸部などにスキntagと言われる皮疹の頻度が増加する。顔面の皮疹に対して、液体窒素療法、レーザー治療、アブレーションなどが行われ、爪囲線維腫は、出血しやすいなど日常生活に支障がある場合は、外科的切除が行われる。腎臓の血管平滑筋脂肪腫は学童期から発生することが多く、思春期に増大する。定期的にエコーやCTで観察し、血管成分に富み、腫瘍が大きい場合は破裂による出血の危険が高くなり、4cm以上に腫瘍は、塞栓術または外科的摘出の適応となる。成人の女性では、肺のリンパ管筋腫症(LAM)やmicronodular multifocal type 2 pneumocyte hyperplasia(MMPH)が見られやすく、18歳以上の女性では定期的な肺の検査が必要である。mTORの阻害剤(Rapamycin)が、腎腫瘍(AML)や肺病変(LAM)への有効性の報告があり、治療法として期待されているが、現時点では国内治験は行われていない。

以下、結節性硬化症の主要な症状についての治療指針と生活支援・指導、さらに遺伝カウンセリングについて記載する。

## 1. てんかん

### 1) 症状

てんかん発作は結節性硬化症患者の80%以上にみられ、多くの患者における初発症状でもある。てんかん発作の始まりは、患者により新生児期から成人期までさまざまであるが、生後4～6ヶ月頃に気づかれることが多い。多彩な発作を生じるが、大多数は症候性部分てんかん（側頭葉てんかん、前頭葉てんかん、他）と症候性全般てんかん（West症候群、Lennox-Gastaut症候群）である。治療に抵抗性の例が多い。

中でもWest症候群（點頭てんかん infantile spasms）は結節性硬化症の乳児の多くに見られ、シリーズ形成する発作（強直スパズム）を生じ、脳波でヒプスアリスミア（多焦点性の鋭波と不規則な高振幅徐波）を示し、大部分が知的障害を伴う。West症候群を含め、乳児期～幼児期早期にてんかん発作を生じた場合、治療に抵抗性の場合には知的障害を伴う確率がきわめて高い。

### 2) 治療指針

てんかん発作だけでなく、合併する知的障害や自閉症などを含め、トータルな視点から治療とケアを行う必要がある。年齢や症状、治療に応じて小児科や小児神経科、脳神経外科、神経内科、精神神経科の専門医へ紹介するのが望ましい。

てんかんの治療には薬物療法と手術療法がある。薬物療法は、全般てんかんと部分てんかんの両者に対し行われる。抗てんかん薬の種類は、他のてんかん発作に対するのと同様に、発作型に応じて選択する。

なお、結節性硬化症にともなうてんかん発作は、他の病因によるてんかん発作に比し、ピガバトリン（GABA アミノトランスフェラーゼ阻害薬）の有効性が高いことが知られている。しかしピガバトリンには、不可逆的な視野狭窄を生じる副作用がある。日本ではピガバトリンは認可されておらず、使用できない。

手術療法は、主に難治性の部分てんかんを対象として、施行される。MEG（脳磁図）やPET、ビデオ脳波同時記録、頭蓋内留置電極などの方法を組み合わせて、てんかん発作の焦点を同定した後、その部位を切除したり、周囲の脳との連絡を遮断する手術を行う。

### 3) 生活支援と指導

てんかん発作の性質（頻度、持続時間、覚醒時か睡眠時か、転倒の有無など）のほか、知的障害や自閉症の有無、程度も考慮して、個々の症例で総合的に判断する必要がある。目的は、発作にともなう事故を予防しつつ、患児のQOLを向上し、発達を促進することである。この目的に沿って、家庭（生活習慣、結婚・妊娠・出産など）、学校（水泳や校外活動への参加など）、社会（職場での危険防止、自動車運転の可否など）のさまざまな場面に関わる支援・指導を行う。

## 2. 知的障害と問題行動

### 1) 症状

知的障害は結節性硬化症の50～60%に見られる頻度の高い合併症である。てんかんを合併していない人では、知的障害の合併が少ない～ほとんどないことが知られている。従って、てんかんの発症と知的障害が関係していることが示唆されており、知的障害の発生予防には、てんかんの早期抑制が望まれる。

また、自閉性スペクトラム障害の合併の頻度も高く、結節性硬化症の30～50%が自閉的とされ、3歳以下でのてんかんの発症例や點頭てんかんの合併例で、その頻度が高いことが知られている。また、皮質結節が側頭葉にある場合やてんかん性異常波が側頭葉にある場合、自閉症スペクトラムの合併が多いと言われている。一般集団では自閉性スペクトラム障害は男子に多いのに対し、結節性硬化症では男女比は同じである。また注意欠陥多動性障害の合併も30～60%に見られる。

自閉性スペクトラム障害や注意欠陥多動性障害を合併する場合、多動、かんしゃくや飛び出し行動など問題行動が小児期から目立つことが多く、これらへの対応が必要になる。

知的障害のある結節性硬化症では、成人期に、反抗的な態度、興奮、暴力、器物破損、自傷などの問題行動が目立ってくることもある。

## 2) 治療指針

てんかんが知的障害や自閉性スペクトラム障害の発生リスクを高めており、乳幼児期に、早期にてんかん発作の抑制や脳波異常の改善を目標として、迅速に治療を進めることがもっとも重要である。

知的障害や自閉性スペクトラム障害に、注意欠陥多動性障害が合併していることも多く、不注意や衝動性が二次的に精神発達を遅らせて、また自尊心を低下させ、二次的な問題行動につながる可能性があり、ADHD-RS（不注意や多動衝動性の行動評価）やASSQ-R（対人的スキルやこだわりの行動評価）による行動評価を行うことが望まれる。成人後の問題行動を減らすために、家族へのペアレントトレーニングなどにより、小児期からの適切な対応を指導していく必要がある。

注意欠陥多動性障害はメチルフェニデート（コンサータ 18～54mg/day 分1朝）、アトモキセチン（ストラテラ 0.5mg/kg より開始、2週間毎に増量 1.2～1.8mg/kg で維持）によって治療が可能であるが、けいれんの閾値を下げるため、使用に当たっては十分注意し、けいれんがコントロールされていない場合には、使用しない方がよい。多動が目立つ時、欧米では塩酸クロニジン（カタプレス 1錠 0.075mg、5・g/kg）が用いられる。

また、多動や攻撃性に対して、ピモジド（オーラップ 0.05～0.15mg/kg）、リスパダール（リスパダール 0.05mg/kg～0.2g/kg）を用いることもある。リスパダールは、けいれん閾値を下げることもあり、慎重に投与を行う。

こだわり、強迫行為、自傷などがある場合、フルボキサミンマレイン酸（デプロメール、ルボックス1～3mg/kg）を用いることもある。

## 3) 生活指導・支援

結節性硬化症では、知的障害、自閉性スペクトラム障害、注意欠陥多動性障害を合併しやすい。これらの状態では、学習面での遅れが出るだけでなく、相手の立場や気持ちを考える対人スキルの発達や感情コントロールの発達も未熟になることで、集団生活でのトラブルが起りやすく、自尊心の低下がおこりやすくなる。叱られる、叱咤激励を受ける、自分が認められない、自分の要望がかなえられないなどによって、いらだちや不満が、問題行動につながってくることを理解し、ルールやマナーを指導するとともに、叱ることを少なくして適切な行動を誘発出来るように支援することが必要である。

## 3. 皮膚症状

### 1) 症状

皮膚症状は顔面の血管線維腫、爪囲（下）線維腫、白斑、シャグリンパッチ等であり、いずれも診断基準の大症状に入っている。TSC患者の95%以上が何らかの皮膚症状を有しており、TSCの皮膚症状は高頻度に認められ、診断に有効である。

皮膚症状のうち、白斑は通常生下時から生後数ヶ月以内に出現する不完全脱色素斑で特異性が低いため3つ以上という但し書きがついている。典型的なものは葉状と称されるが、紙吹雪様の小白斑の散在も認められる。全身に出現するが、四肢に多い。年齢が長じるに従って不明瞭になることが多い。組織学的には、メラノサイトの数は正常であるが、発達が悪く、メラノゾームの形成、メラニン産生が不良である。

顔面の血管線維腫は5歳以上のTSC患者の90%近くに認められる。乳幼児期にはvascular spider様の病変として認められる事が多い。思春期頃より皮疹が増加増大する。鼻、頬部など顔面中央部に左右対称に分布した、1～5mm大の皮膚色から紅色の小丘疹の集簇として認められる。時に直径10mm大の柔らかい腫瘤がブドウの房状に認められることもある。軽症の場合は加齢にともなって不明瞭になることもある。組織学的には拡張した血管の増加と典型的な場合は毛包や血管周囲をタマネギの皮状に取り囲んだ膠原線維の増加が認められる。鑑別診断としては、multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)、Birt-Hogg-Dube syndromer (BHD)、Cowden syndrome等に認められる顔面の皮診がある。MEN1は臨床的に副甲状腺腫や下垂体腫瘍の有無により、

BHD や cowden syndrome の皮疹は組織学的にはそれぞれ fibrofolliculoma や trichilemmoma であり、鑑別可能である。

前額部や下顎部、頭部に認められる局面や腫瘍は乳幼児期にはやや赤みがあった班として認められ思春期以降に隆起、増大してくることが多い。通常片側性で TSC 患者の 20 ~ 40% に認められる。組織学的には結合組織母斑で血管線維腫に類似しており、血管が多いと柔らかく赤みが強くなり、膠原線維が多いと硬く皮膚色調になる。

多発性の爪囲線維腫は通常思春期以降で、他の皮疹に比して年齢が長じてから出現する事が多い。外傷性が否定できる事が重要である。爪囲、爪上、爪下など局在は様々で、爪上に出現した場合は爪の溝状の陥凹として認められることが多い。外傷性が5趾に多いのに比して、足趾特に1趾に認められる事が多い。

シャグリンパッチは典型的なものは背部、腰仙部の10センチメートル以上の皮膚面より隆起する敷石状の局面であるが、疣様の小腫瘍の散在としてどこにでも出現しうる。まれに皮下の大きな膠原線維よりなる腫瘍として認められることもある。腰部の大きな局面は10歳頃よりはっきりとしてくることが多いが、小腫瘍は幼児期より認められる事も多い。組織的には結合組織母斑で、太く均一に染色される膠原線維の束の増加を認める。通常弾性線維は減少している。Buschke-Ollendorf-syndrome、MEN1、BHD、Cowden syndrome でも結合組織母斑が認められるが、Buschke-Ollendorf-syndrome では、弾性線維の増加が認められ、MEN1 や BHD では分布が躯幹、四肢近側に多い。

その他、頸部、腋下等にスキントッグと呼ばれる軟線維腫が若年時より出現したり、ガチョウの肌と称される小線維腫の集簇を認めることがある。

## 2) 治療指針

皮膚病変で、治療が問題となるのは顔面の皮疹である。血管線維腫や前額、頭部の腫瘍に関しては、通常良性の病変であるので、機能障害、出血、悪臭、美観を損なうものに対して、液体窒素療法、レーザー治療、アブレーション、外科的切除などを施行する。顔面の血管線維腫は、美容的な目的や出血が処置の要因となる。ぶどうの房状の大きな血管線維腫や前額、下顎の局面や腫瘍に対しては手術的切除が勧められる。結節や腫瘍が大きな場合は2期に分けて切除術を施行する事もある。幼少児期に認められる、隆起が少なく赤みの強い皮疹に対しては YAG、Alexandria、pulsed dye レーザーなどの血管系のレーザーが、成人に多い正常皮膚色で隆起した硬い丘疹などの病変に対しては CO2 レーザーが適しており、両方の性格を有する病変に対しては両レーザーの併用が望ましい。小丘疹に対しては局所外用麻酔薬でも処置が可能であるが、精神発達遅滞などのため、痛みの有無に関わらず静止安静が不可能な場合は麻酔なしでも可能な液体窒素療法が勧められる。

シャグリンパッチは、背部、特に腰仙部の10センチメートル以上の大きなものは外科的切除の適応となる。

爪囲線維腫は、出血や痛み、機能障害などで、日常生活の障害となる場合は外科的切除の対象となるが、切除しても再発してくる。

顔面の血管線維腫をはじめとする種々の皮膚病変に対しても、腎病変や脳の SEGA に対すると同様に mTOR 阻害剤であるラパマイシン（シロリムス）やエベロリムスの内服が有効であることが報告されており、最近、顔面の血管線維腫に対するラパマイシン外用薬の治療例が報告された。また動物実験においてはラパマイシンの局所療法が TSC の皮膚病変に対して有効であることが報告されており、国内でも一部施設ではラパマイシンの外用剤を用いた皮膚病変の加療を行っている。しかしながら、未だ一般的ではなく、副作用の少ない TSC 皮膚病変の治療薬としてのこれら局所外用剤の開発が望まれる。

## 3) 生活指導と支援

白斑は通常治療を要しないことが多いが、日常生活に差し支えるようであれば化粧品を用いてカバーする。角質に着色を行い通常の入浴や水泳などでは色素がとれないものも化粧品として市販されている。また、日焼けにより周囲正常部とのコントラストが著明になり白斑が目立つため、日焼け止めの使用が勧められる。日焼け止めは紫外線からの皮膚の細胞の保護の目的でも有効である。また被髪頭部に白斑ができると白髪になる為、毛染めが有効なこともある。

#### 4. 肺合併症

##### 1) 症状および検査

肺病変に特徴的なのは micronodular multifocal type 2 pneumocyte hyperplasia (MMPH) と リンパ脈管筋腫症 (Lymphangioliomyomatosis (LAM)) である。

MMPH は cytokeratin と surfactant protein B 陽性の 2 型肺胞上皮細胞の過形成が肺内に瀰慢性におこってくる状態で、肺の HRCT 検査でしばしば認められる。男女差は認めない。特に治療は要しないが、粟粒結核や一部の肺腫瘍等との鑑別が必要である。

LAM は大症状に含まれており、30 歳前後の女性に発症し、40 歳以上の結節性硬化症患者の主な死因の一つで、進行性で予後不良とされているが、最近では軽症例が増加し、10 代でも認められる事がある。LAM には、孤発性リンパ脈管筋腫症 (sporadic LAM, s-LAM) と TSC に伴う LAM (TSC-LAM) の 2 病型が存在する。TSC-LAM は TSC1,2 いずれの遺伝子の異常でも起こりうるが、S-LAM は体細胞に TSC2 遺伝子の異常が起こることによって発症したものであり、LAM 細胞と呼ばれる異常な細胞の増殖が起こる。s-LAM 患者の 30 ~ 60% に腎の血管筋脂肪腫 (AML) の合併を認める。逆に、LAM は TSC の女性患者の 30 ~ 40% に認められ、初期は無症状であるが、進行に伴って、くりかえす気胸、労作時呼吸困難、乳糜胸腹水などの症状を呈する。s-LAM に比して、TSC-LAM では軽症が多く、患者の大部分は無症状で、進行が遅い。S-LAM と異なり、労作時呼吸困難に比して気胸が多く、乳糜胸腹水が少なく、AML の合併率が 90% 以上と高く、AML が重症を呈する傾向がある。

検査所見では、胸部単純 X 線写真では、病変が進行しないと異常が認められない。早期に異常が認められるのは、HRCT (スライス厚 1 ~ 2mm) と精密肺機能検査である。HRCT では、境界明瞭な薄壁を有する数 mm ~ 10mm 大の嚢胞のび慢性散在を両肺野に認める。時に MMPH に伴う小粒状陰影を伴うこともある。胸水の貯留、縦隔リンパ節腫大や胸管の拡張を認めることもある。精密肺機能検査では FEV1.0、FEV1.0/FVC、DLco の低下、RV、TLC の増加が認められる。特に DLco の低下は病初期から高頻度に認められる。血液学的検査では、angiotensin converting enzyme 活性の上昇や血清 vascular endothelial growth factor D 濃度の上昇をしばしば認める。

組織学的には、HE 染色で類円形の核を有する紡錘形から類上皮様の細胞で、免疫組織化学的に  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA), HMB45, estrogen receptor, progesterone receptor 陽性を示す LAM 細胞が認められる。

##### 2) 治療指針

LAM の進行には個人差があり、臨床像や経過は症例ごとに多様である。一般に TSC-LAM は軽症で進行が遅く無治療でも進行が認められない事が多い。LAM の発症と進行には女性ホルモンの関与が推測されるため、従来からホルモン療法が行われるがその効果は不明であり、現時点で LAM の進行を確実に防止できる確立された治療法はない。

一般に TSC の女性患者では症状がなくても 18 歳以上になったら胸部の HRCT と精密肺機能検査を施行し、その結果により 1 ~ 3 年に 1 回は精密肺機能検査と HRCT 検査でフォローを行う。精神発達遅滞があり、精密肺機能検査が出来ない患者に対しては精密肺機能検査の代わりに動脈血ガスの検査を行う。進行が認められる症例、特に呼吸困難を認める患者群では病態の進行が早いとの報告があり、労作時呼吸困難を認める症例では年齢や妊娠の希望を考慮してホルモン療法を検討する。ただし現時点で保険適応が認められている薬剤はない。

通常ホルモン療法としては LH-RH アゴニストによる偽閉経療法、プロゲステロン療法、外科的卵巣摘出術がおこなわれる。

閉塞性換気障害が顕著な症例では慢性閉塞性肺疾患 (COPD) での治療に準じて気管支拡張療法を。くりかえす気胸に対しては内科的胸膜癒着術や外科的臓側胸膜補強術などを施行する。乳糜胸腹水に対しては脂肪制限食や利尿剤などでのコントロールが困難で、腹水貯留が著明な例では腹腔静脈シャントの留置を、自覚症状の強い乳糜胸水例では胸膜癒着術の対象となる。

肺外 LAM に関しては、後腹膜や骨盤腔に巨大な病変があり、悪性リンパ腫との鑑別が問題になる場合がある。一般に LAM ではリンパ流の停留により病変の大きさに日内変動が認められることがあり、鑑別の参考に

なる。経過観察のみでよい場合がほとんどであるが、症状や大きさを考慮して治療方針を決定する。

呼吸不全に対しては COPD に準じた呼吸リハビリテーションを試みると同時に在宅酸素療法も実施する。

種々の治療に抵抗性で呼吸不全が進行し常時酸素療法が必要になれば肺移植を検討する。

現時点で LAM に対する有効な治療法はない。FEV1 等の肺機能に効果が証明された治療法は Cincinnati Angiomyolipoma sirolimus trial でのデータのみである。1 年間の投与中は腎の AML の縮小と同時に著明な肺機能の改善が認められた。その後投薬中止 1 年後には再度腎の AML の増大や肺機能の悪化を見ているがベースラインまでは戻っていない。ラパマイシンの誘導体であるエベロリムスでも同様の trial が行われており、今後早期にこれらの治療薬が使用できるようになることが望まれる。

詳細はリンパ脈管筋腫症 lymphangioleiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き 日本呼吸気学会雑誌 46 (6) 438-431 2008 を参照。

### 3) 生活支援・指導

気胸を発生するリスクを説明し、航空機の使用を控えるように説明する。

妊娠・出産に対しては、必ずしも禁忌ではないが、LAM の病勢が悪化する可能性があること。また LAM に伴う呼吸機能障害の程度によっては妊娠に伴う生理的付加に耐えうるかどうかを検討し説明する必要がある。

LAM で乳糜胸水・腹水を認める場合は脂肪制限食を指導する。

## 5. 腎合併症

### 1) 症状

腎臓の血管平滑筋脂肪腫は 50～80% に合併すると言われるが、成人ではもっと頻度が高い可能性がある。良性の腫瘍で無症状のことが多いが、両側腎に多発性に発生し、血管成分に富み、動脈瘤を作り、4cm 以上の直径になると破裂による大出血の危険性がある。出血の場合、突然の激しい腹痛、血尿、貧血、ショックをおこし、成人期のもっとも注意すべき合併症の 1 つである。10 歳代から出現し始め、壮年以後も増加、増大する可能性があり、悪性化すること知られている。

結節性硬化症と診断したときに一度、腎臓のエコーまたは CT 検査を行い、小学校時代に 1～2 回、中学校時代に 1～2 回、高校生で 1～2 回行い、腫瘍が見つかった場合、半年から 1 年ごとに検査を行い、急激な数と大きさの増大をチェックして行く必要がある。若年成人で、腎組織と腫瘍の境界がはっきりしない両側の腎臓がスイカ大になる場合がある。これは無数の腫瘍が増大した結果で、このようになると外科的にも放射線学的にも治療が困難になるため、このような腫瘍化を防ぐことが重要である。

### 2) 治療指針

治療方針の決定は、泌尿器科、腎臓内科、放射線科などの関連診療科と連携して行う。両側性、多発性であるため、腎臓の温存を考えるべきである。再発率が高いことも念頭におくべきである。

腫瘍の大きさと自覚症状の有無から以下の治療方針が勧められている。

- |                    |                                   |
|--------------------|-----------------------------------|
| ① 腫瘍径 < 4cm、自覚症状なし | : 年 1 回の画像検査。                     |
| ② 腫瘍径 < 4cm、自覚症状あり |                                   |
| 症状が持続              | : ④に準ずる                           |
| 症状が消失              | : 6 ヶ月毎の画像検査                      |
| ③ 腫瘍径 ≥ 4cm、自覚症状なし | : 6 ヶ月毎の画像検査                      |
| 腫瘍増大傾向あり           | : ④に準ずる                           |
| ④ 腫瘍径 ≥ 4cm、自覚症状あり | : 経カテーテル動脈塞栓 (TAE)<br>または外科的腫瘍摘出術 |

### 3) 生活指導と支援

腎腫瘍は自覚症状なく増大する。思春期前からの定期的な検診の必要性を指導していく。

## 6. その他の合併症

### 6-1) 脳腫瘍

#### 1) 症状

結節性硬化症では、大脳の側脳室壁に沿って2種の病変、すなわち上衣下結節と上衣下巨細胞性星細胞腫とが生じる。このうち上衣下結節は、先天性病変であり、複数生じるが、増大する傾向はなく、無症状である。

いっぽう上衣下巨細胞性星細胞腫は、結節性硬化症患者の5～15%に発生する良性腫瘍で、小児期から思春期にかけて増大することが多い。腫瘍の増大にともない、モンロー孔の閉塞による水頭症が進行するとともに、頭痛、嘔吐、両側性の乳頭浮腫などの脳圧亢進症状が出現・増強する。

#### 2) 治療指針

小児患者で頭部CTやMRIにより上衣下結節または上衣下巨細胞性星細胞腫が認められた場合、6ヶ月～1年間隔でフォローを行う。病変の増大傾向が認められる場合は、治療の対象となるため、脳外科などの専門医を受診させる。通常は外科的治療が主である。水頭症に対してはシャント術、脳腫瘍に対してはガンマナイフを用いた切除や外科的切除が施行される。

最近、ラパマイシン（mTOR阻害薬）が結節性硬化症に合併する腫瘍の治療薬として研究されている。実際、脳腫瘍をもつ結節性硬化症患者にラパマイシンを投与したところ、星細胞腫が縮小したと報告されている。しかしながら、投与を中止すると、腫瘍が再び増大するなど、効果には限界があり、いまだに研究段階である。

### 6-2) 眼合併症

#### 1) 症状

網膜の多発性結節性過誤腫が約50%の患者にある。大部分は石灰化していくが、まれに増大し、網膜剥離や硝子体出血の原因になりうる。過誤腫が黄斑部にかかった場合は視力障害を生じることもあるが、通常は無症状のことが多い。

網膜の白斑や虹彩脱色素斑もありうるが、これらも無症状である。

#### 2) 治療指針

過誤腫があっても無症状のことが多いため、一度は眼科を受診するのが望ましい。ときに光凝固の適応となることもある。

視力障害が生じた場合は、脳腫瘍のために乳頭浮腫や視神経の萎縮を起こした可能性も高く、脳腫瘍の手術的治療が必要となることもある。

### 6-3) 心合併症

#### 1) 症状

心横紋筋腫は胎児期に出現し、出生時にもっとも著明になる。結節性硬化症患者の50%に認められ、多発性で、左心室に多く、大部分は無症状である。稀ではあるが腫瘍が心腔内に突出して血液の流れを閉塞する場合、心筋内の腫瘍が心筋の収縮を障害する場合、腫瘍が刺激伝導系を障害する場合に、心筋肥大、うっ血性心不全、不整脈、Wolff-Parkinson-White症候群などの症状を呈し、新生児期、乳幼児期における結節性硬化症の重要な死因のひとつとなる。しかし大部分は無症状で、年齢とともに縮小・消退していく。

#### 2) 治療指針

心横紋筋腫のためうっ血性心不全、不整脈などの症状を呈し、重篤な場合には、手術の対象となる。無症状の場合には、年1回、心エコーで心腫瘍の縮小をフォローする。その他、洞性頻脈、心室性頻脈、完全ブロック、異所性リズムなど、心筋内の腫瘍による伝導系の障害の為に起こったと思われる不整脈がある時は、心電図によるフォローが必要である。



#### 6-4) 血管合併症

##### 1) 症状

大動脈などの大血管に動脈瘤が生じることがある。腎動脈や肺動脈、肝動脈などの中型の動脈血管の血管壁の中膜が肥厚し、弾性板が欠如し、硝子化をおこして内腔の狭窄をひきおこすことがある。

##### 2) 治療指針

症状がひどければ、外科的治療（人工血管移植など）の適応となる。

#### 6-5) 骨合併症

##### 1) 症状

骨病変は本症では高頻度に出現し（45～66%）、頭蓋骨、脊椎、骨盤にはしばしば骨硬化像が認められる。骨腫や骨芽細胞腫の転移とまちがえらえる事もあり、注意を要する。手や足の骨、特に、中手骨や中足骨では、周囲に骨の新生を伴った、囊腫様の病変が認められる。通常症状を伴わない。

##### 2) 治療指針

経過観察のみで治療は要しない事が多い。

#### 6-6) 消化器合併症

##### 1) 症状

頬粘膜、歯肉、舌底面、口蓋にも線維腫などの腫瘍が認められる。歯にエナメル小窩（小さなエナメル質の欠損）を高頻度に認める。

大腸の壁の一部が肥厚し、内腔の狭窄をおこすことがある。直腸の線維腫性ポリープが認められる。

##### 2) 治療指針

ひどい場合は外科的治療の対象となる。

#### 6-7) 肝合併症

##### 1) 症状

血管筋脂肪腫や血管腫が多い。その他、肝腺腫などを認める。いずれも自覚症状は認めない。

##### 2) 治療指針

外科的処置が必要となることは少ない。

#### 6-8) その他の合併症

脾臓や子宮に過誤腫を認めることがあるが、通常フォローのみで十分な場合が多い。

### 7. 遺伝カウンセリング

結節性硬化症は優性遺伝性疾患で、染色体9番のTSC1遺伝子、または染色体16番のTSC2遺伝子の変異によっておこる。TSC1遺伝子は23エクソンからなり、8.6kbの転写産物、130kDaのHamartin蛋白質をコードする。TSC2遺伝子は41エクソンからなり、5.5kbの転写産物、198kDaのTuberin蛋白質をコードする。TSC1およびTSC2をPCR-SSCPでエクソンを解析しても50～60%の患者でしか変異を同定出来ず、Pulse field gel、Southern解析、long-range PCRなどを組み合わせても変異が同定できるのは50～90%であり、現在の日本では、研究室レベルでも、商業的にもTSC1およびTSC2遺伝子の変異解析は行われていない。

遺伝カウンセリングにあたり、注意すべき点は孤発例での再発危険率と家族例での症状の重症度である。

結節性硬化症のおよそ60%は両親に結節性硬化症がない孤発例である。顔面の血管線維腫がごくわずか～全くない場合もあり、遺伝カウンセリングを行う場合には、両親についても、頭部CT（MRI）、腎エコー、肺

CTなどの検査を行うことが望ましい。両親が皮膚症状、脳の病変、腎病変、肺病変がないと確認できれば孤発例で、再発危険率は低くなる。しかし、結節性硬化症では、体細胞レベル、生殖細胞レベルで変異を持った細胞と正常細胞が混じるモザイクが存在することが報告されており、両親が健康でも、結節性硬化症の再発危険率が高い場合もあることを告げておく必要がある。

両親のどちらかが患者の場合、子どもの50%は結節性硬化症となる可能性がある。両親が知的に正常で、てんかんがない場合でも、子どもが知的障害やてんかんを合併する可能性は高く、両親と同じような神経症状がない児が生まれるかどうかは断定できないことを告げる必要がある。

#### IV. 色素性乾皮症 (XP)

XPは光線過敏症に分類される。A-G群とバリエーション群の病態、疾患が知られ、神経合併症や基礎疾患をとまうことがある。皮膚癌が生じる迄、診断されていない患者が多く存在することが予測される。早期治療が患者の生命予後、QOL維持に不可欠であるが、今日なお各疾患が稀少であることより、その頻度や診療の実態すら把握されていないのが現状である。治療アルゴリズムはなく、副作用の発生を軽減する使用法や基礎研究の推進とともにXPの診断・治療ガイドライン策定が望まれている。基礎研究的な観点からは分子生物学の急速な進歩により、遺伝子診断による神経症状の発症予測や将来的な遺伝子治療の可能性が期待されているが、実際の診断可能施設の情報提供や病病、病診連携はまだ不十分である。さらにiPS細胞やES細胞研究の世界的な取り組みが開始されたことにより、将来的に再生医学や臓器エンジニアリングの手法を用いた根本的な治療法の開発も期待されており、疫学的な検討にくわえ、科学的な根拠に基づいた医療や基礎研究の成果を医師、患者、行政そして社会に提供することは我々皮膚科医、神経内科医、基礎医学研究者が協力して推進すべき重要な課題である。これらの観点からXPの診断基準や治療指針を早急に作成し、科学的な根拠に基づいた医療を提供することはXP症患者の生命予後や社会的なQOLの改善のみならず、限られた医療経済の有効な活用、ひいては国家レベルでの医療費の削減に貢献しようとする。

##### 1. 原因遺伝子

色素性乾皮症は紫外線により生じるDNA損傷の修復に欠損のある常染色体劣性遺伝性疾患で全世界中の全ての人種で見つかっている。原因となる遺伝子によりA～G群(ヌクレオチド除去修復欠損型)とバリエーション群(損傷乗り越え合成欠損型)の8つの相補性群が知られている(表1)。

##### 2. 疫学

紫外線により生じるDNA損傷の修復に欠損のある常染色体劣性遺伝性疾患で、日本での頻度は22,000人に1人とされる。日本人XP患者の50%はA群で、約25%がバリエーション群であり、海外の分布とはかなり異なる。

##### 3. 臨床症状

太陽光照射により、健常人とは異なった反応を示すが、その症状の程度は大きければつきがあるが、全ての患者において、露光部に限局して皮膚がんが若年で多発する。

A、B、D、F、G群では異常に強い日焼けがみられる。短時間の日光暴露により著明な浮腫性紅斑、水疱形成をきたす。紅斑のピークが3日から4日後に遅延し、7～10日迄持続することも多い。生後初めての日光浴で気づかれることが多い。遮光が適切に行われなければ、幼児期から皮膚癌が多発する。

C、E、V群では強い日焼けの反応はみられないが、露光部に一致した色素斑あるいは皮膚癌が現れる。露光部に限局した色素斑は戶外活動が活発になる10歳くらいまでに気づかれる事が多いが、皮膚癌の発症は成人に達してからみられる例も多い。皮膚がん発症は日光暴露量に依存するので、遮光の程度にも依存する。皮膚がんの発症部位は顔面、手背、下口唇、舌尖等に多く見られるが、時々日光に曝露する機会がある背部、大腿、下腿に生じる事もある。それらは、診断に至る迄の幼少時期の日光曝露の影響と考えられる。

XP患者とXPでない患者に生じる皮膚癌でその種類、臨床像に大差はなく、最も一般的な皮膚がんである、基底細胞癌(BCC)、有棘細胞癌(SCC)、悪性黒色腫(MM)がXP患者でも生じる。BCC、SCCは内臓への

転移は少ないが、局所での下床の組織を破壊する。露光部である顔、手背に生じると、確実に切除しきることが難しく、早期発見、早期治療が重要である。MM は適切に切除されなければ、転移をきたし、致命的となる。

XP でみられる色素斑は、雀卵斑で通常見られる部位を超えて、次回、下顎、頸部、V-area にも生じ、不規則な形状の大小の色素斑が混在し、色調も不均一で有る点が臨床診断の上で参考になる。色素斑、皮膚がんだけでなく、皮膚の乾燥、毛細血管拡張もみられ、これらはすべて、光老化の徴候であり、光老化が異常に早く起こっているととらえることができる。

相補性群 (A・B・D・(F)・G 群) によっては進行性で多彩な神経症状を伴う。重症型である A 群では、歩行開始から軽度の遅れがみられ、幼児期には歩行が不安定で転びやすい。言語発達の遅れが明らかになる。7 歳頃から聴力低下が出現、学童期後半には知的障害と聴力障害が進行する。筋緊張異常による手足の変形、構音障害もみられる。思春期には全身の筋力低下と失調のため歩行不能となる。嚥下障害もみられる。

MRI では大脳、脳幹、小脳の全てが萎縮する。末梢神経伝導速度は低下する。

欧米では D 群で神経症状がみられるが、日本人 XPD 群患者では神経症状は見られない事が多く、あっても軽度で、通常の就労も可能である。F 群は報告例は少ないが、稀に神経症状を伴う症例が存在する。

### 1) 診断の手引き

a) 最少紅斑量の低下：(ただし 白皮症、特に其の軽症型を除外)、また、XP でも C 群、E 群、V 型では MED の低下は必ずしも明らかではない。

b) 異常な光線過敏症状 (露光部に限局した特徴的な色素斑、皮膚萎縮、毛細血管拡張、皮膚がん) などの光老化の徴候が年齢に比して不相応に早期に出現している。

c) a)、b) が見られた場合、XP を疑い、細胞学的検査を進める。患者から皮膚繊維芽細胞を培養し、患者細胞を用いて紫外線に対する感受性を見る方法で、不定期 DNA 合成能 (unscheduled DNA synthesis UDS)、紫外線生存率を見る事が多い。

上記に述べた特徴的な皮膚所見があり、不定期 DNA 合成能の低下、紫外線生存率の低下があれば、ヌクレオチド除去修復欠損型 (A-G 群) XP の可能性がきわめて高い。

特徴的な皮膚所見があり、不定期 DNA 合成能、紫外線生存率が正常であればバリエーション型の可能性がたかい。

皮膚科専門医による、臨床症状の詳細な観察ならびに細胞学的検査により、XP の可能性が高いと判断された場合には相補性群の決定を行う。相補性群の決定は細胞融合による不定期 DNA 合成能の回復、各相補性群原因遺伝子 cDNA による宿主細胞回復、各相補性群遺伝子の遺伝子産物の検出などの方法で該当する遺伝子を絞り込み、その後、確率の高い遺伝子から検査をしていくことが重要である。

### 2) 遺伝子検査の臨床的意義

光線過敏、露光部の皮膚がん発症などの臨床症状は共通しているものの、原因遺伝子は 8 種類あり、神経症状を伴うタイプと伴わないタイプ、光線過敏症状が重症型と軽症型があり、予後、生活指導もかなりかわってくるので、早期の遺伝子診断を行ない、その後の遮光による皮膚がん発症予防を進める意義は大きい。XP の遺伝子診断は先進医療として行なわれている。

### 3) 治療指針・生活指導指針

本疾患は、初期症状は光線過敏症として現われ、初期診断における皮膚科専門医の役割は大きい。一方、神経症状が生じるタイプにおいては進行性の神経症状の対症療法に対して、神経内科、耳鼻科、整形外科、リハビリテーション科の各診療科の連携を含む生活指導重要となる。

一方、軽症型の成人発症例では、若い頃の紫外線防御が不完全であったことより、中年以降皮膚がんが多発するので皮膚癌の早期発見が重要となる。

#### a) 日常の遮光対策

遮光はサンスクリーン塗布と遮光服など、複数の手段を組み合わせで行なうよう教育する。

日照時間帯の戸外活動は原則禁止する。

外出時にはつば広の帽子、長袖、長ズボンを着用し、露出部にはサンスクリーンを塗布する。日照時の外出が必要な学童に合っては、遮光フィルムで作った遮光ガウンの着用するのは有効である。

口唇も露光部であり、光防御効果のあるリップクリームを用いる。目も横からの光もカットできるような紫外線防御効果のある眼鏡をかける。サングラスは散瞳を引き起こすので逆効果のことがあり、注意を要する。

部屋、車の窓ガラスに遮光フィルムを貼る。

遮光フィルムは東レのルミクール、サンゲツなど、いくつかのメーカーのものが有るが、紫外線領域の遮光の性能がどの程度かを各メーカーに確認した上で用いる。

サンスクリーンはSPF30以上のものを用い、汗などでながれるので、2時間置きに塗り直す。規定の量を塗布しなければ、表示されている遮光効果は得られない。

保育園、学校でのXP患児に対する遮光対策は、地方自治体によりかなり対応が異なるので、入園、入学の2～3年前から、関係部署と綿密に相談のうえ、対応を依頼してもらう事が重要。

サンスクリーンは光線過敏症患者が用いる際にも化粧品の扱いになり、保険の適応はない。地方自治体によっては補助を出しているところもある。

紫外線量を測定する器械は端子によってどの波長の紫外線を測定してイッルかが異なる事、同じ波長域であっても測定精度のメーカー間の誤差がかなりある事（10倍程度）から、測定値を過信するのは危険であり、上記の遮光の原則を守るのが重要である。

b) 皮膚と眼科の定期検診。

皮膚科は皮膚がんが生じる迄は年に1～2回、皮膚がんが生じ始めてからは年に3-6回、眼科は年に1回。

c) 皮膚がんの治療

早期発見早期治療が原則。臨床像、ダーモスコピーの所見を参考にしながらトレパンで生検を兼ねて切除してしまうのが現実的かつ確実な治療法である。

神経症状を伴っている患者では切除に際しての患者の協力を得にくいので、小さいものは液体窒素、5FU軟膏塗布も有用である。

既に大きくなってしまった皮膚がんは麻酔の上、外科的に切除する。

d) 神経学的診療

聴力検査、神経学的検査を幼少時期には年に1度程度定期的検診を受ける。神経症状の対症療法、残された神経機能の維持を進める診療手段、リハビリテーションなどの最適化が求められる。10代の終わりになると、夜間の無呼吸、誤嚥性肺炎が起こる事が有り、気管切開、胃ろう増設を行なうことが多い。

表1 色素性乾皮症の原因遺伝子とその臨床ならびに細胞学的特性

相補性群	原因遺伝子	臨床症状			細胞学的特性	
		皮膚症状		神経症状	UDS (%)	紫外線致死感受性(D <sub>0</sub> ) (J/m <sup>2</sup> )
		光線過敏	皮膚癌 (BCC初発平均年齢)			
A	<i>XPA</i> 9q34.1 (31kD)	+++	9.7	++	< 5	0.4
B	<i>XPB/ERCC3</i> 2q21 (89kD)	++	+	- ~ ++	3-7	
C	<i>XPC</i> 3q25 (106kD)	++	14.0	-	10-20	1.0
D	<i>XPD/ERCC2</i> 19q13.2 (87kD)	++	38.0	- ~ ++	20-50	0.77
E	<i>DDB2</i> 11q12-p11.2 (48kD)	-	38.3	-	40-60	2.2-2.4
F	<i>XPF</i> 16p13.13 (126kD)	-	43.7	-	10-20	1.7-2.2
G	<i>ERCC5</i> 13q33 (133kD)	-	32	+	< 5	0.6
V	<i>POLH</i> 6p21.1-6p12 (83kD)	-	41.5	-	75-100	2.4-4.5

UDS: unscheduled DNA Synthesis 不定期DNA合成能

## Ⅱ. 分 担 研 究 報 告

## 神経線維腫症 1（NF1）患者疫学像の変化（1998-2008）

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

厚生労働省と神経皮膚症候群に関する研究班の協力の下、毎年患者臨床個人票調査を行っているが、そのうち、当初（1998年後半と1999年）の把握対象患者（重複チェック後336名）と最近（2008年）の把握患者713名について調査を行い比較検討した。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、受療状況、家族歴の有無・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（カフェ・オ・レ斑、など）、重症度（皮膚、骨、中枢神経症状を複合的に考慮した5段階分類（1:軽症、5:重症）などである。調査票の記載内容様式に変更があるので、比較可能なもののみ検討した。

神経線維腫症1の医療費受給患者は原則重症の者と限られる。当初は認定基準が曖昧であった部分もあるが、ここ10年で、その概念が診断医にも普及し、重症患者のみ医療費受給対象とするという傾向がより顕著となったことが伺える。

難病対策予算はここ数年急激に増加し、基盤整備も進んでいるが、患者の臨床面での治療のみならず、心理、社会的支援をする組織、体制もさらに整備する必要があるだろう。

柳澤裕之	東京慈恵会医科大学・環境保健医学
稲葉 裕	実践女子大学
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

神経線維腫症は、皮膚、神経を中心に人体の多くの器官に神経線維腫をはじめとする種々の異常を生じる優性遺伝性疾患である。本疾患は2種類あり、神経線維腫症1は神経線維腫と呼ばれる腫瘍や色素斑など皮膚症状が強く、神経線維腫症2は両側聴神経腫瘍を主体としたものである。我々は過去に神経皮膚症候群に関する調査研究班として多くの疫学研究を進めてきた<sup>1-40)</sup>。今回、神経線維腫症1に関し検討を進める。

神経線維腫症1の診断は、(1)主要症状では①カフェ・オ・レ斑（6個以上）、②小レックリングハウゼン斑、③皮膚の神経線維腫、④びまん性神経線維腫、(2)その他の症状を基に診断が行われる。

また、本疾患が患者会等多くの関係者の努力により医療受給対象疾患として認定されたのは1998年5月である。神経皮膚症候群に関する研究班は厚生労働省の協力を得、認定患者の実態を把握し、今後の難病対策に資することを重要と考えた。この度認

定開始当初から最近まで受給患者の疫学的動向を比較し興味ある知見を得た。

## B. 研究方法

厚生労働省と神経皮膚症候群に関する研究班の協力の下、毎年患者臨床個人票調査を行っているが、そのうち、当初（1998年後半と1999年）の把握対象患者（重複チェック後336名）と最近（2008年）の把握患者713名について調査を行い比較検討した。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、受療状況、家族歴の有無・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（カフェ・オ・レ斑、など）、重症度（皮膚、骨、中枢神経症状を複合的に考慮した5段階分類（1:軽症、5:重症）などである。調査票の記載内容様式に変更があるので、比較可能なもののみ検討した。

## C. 研究結果

患者は当初は男136名（40.5%）、女200名（59.5%）で、最近では男319名（44.7%）、女394名（55.3%）で、差は見られない（表1）。年齢は当初 $38.3 \pm 20.7$ 歳、最近 $36.0 \pm 19.5$ 歳、発症年齢は当初 $12.0 \pm 14.8$ 歳、最近 $11.1 \pm 15.5$ 歳、初診年齢は当初 $31.5 \pm 20.2$ 歳、最近 $31.4 \pm 22.2$ 歳といずれの年齢も両群で差が見られない。また、保険の種類に関しては、最も多いのが国保（当初42%、最近41%）、次が政府管掌（当初29%、最近34%）と両群が同様の傾向を示す（表2）。経過については、徐々に悪化が、47%から54%に増加しており、軽快不変などは若干減少している（ $p=0.00374$ ）（表3）。また、重症度に関しては5が28%から47%に増加し、1は19%から7%に減少し、患者は重症化している（ $p=0.0000$ ）（表4）。

## D. 考察

神経線維腫症1の医療費受給患者は原則重症の者

表1 年次（時期）別性別患者数

	1.(%) 男	2.(%) 女	合計(%)
当初.	136(40.5)	200(59.5)	336(100.0)
最近.	319(44.7)	394(55.3)	713(100.0)
合計	455(43.4)	594(56.6)	1049(100.0)

Fisher の正確な確率(下側,上側) 0.20490( 0.10856, 0.09634)

と限られる。当初は認定基準が曖昧であった部分もあるが、ここ10年で、その概念が診断医にも普及し、重症患者のみ医療費受給対象とするという傾向がより顕著となったことが伺える。しかし、県によっては曖昧な診断基準で認定する事もあるので、さらに注意喚起することが必要であろう。具体的にはStage4,5<31%の県として青森、岩手、秋田があげられ、他は皆50%以上の数値になっている。

難病対策予算はここ数年急激に増加し、基盤整備も進んでいるが、患者の臨床面での治療のみならず、心理、社会的支援をする組織、体制もさらに整備する必要がある。

## E. 結論

神経線維腫症1の医療費受給患者は原則重症の者と限られる。当初は認定基準が曖昧であった部分もあるが、ここ10年で、その概念が診断医にも普及し、重症患者のみ医療費受給対象とするという傾向（10年前60%→最近74%）がより顕著となったことが伺える。

難病対策予算はここ数年急激に増加し、基盤整備

表2 年次（時期）別保険の種類

	1.(%) 政府	2.(%) 組合	3.(%) 共済	4.(%) 国保	5.(%) その他	合計(%)
当初.	68(29.4)	51(22.1)	12( 5.2)	96(41.6)	4( 1.7)	231(100.0)
最近.	220(34.0)	110(17.0)	25( 3.9)	266(41.0)	27( 4.2)	648(100.0)
合計	288(32.8)	161(18.3)	37( 4.2)	362(41.2)	31( 3.5)	879(100.0)
カイ2乗値(自由度)	7.076( 4)		p値 0.13191			

表3 年次（時期）別経過

	1.(%) 軽快	2.(%) 不変	3.(%) 徐々に悪化	4.(%) 急速に悪化	合計(%)
当初.	15( 4.7)	137(43.2)	148(46.7)	17( 5.4)	317(100.0)
最近.	17( 2.5)	280(41.2)	368(54.2)	14( 2.1)	679(100.0)
合計	32( 3.2)	417(41.9)	516(51.8)	31( 3.1)	996(100.0)
カイ2乗値(自由度)	13.460( 3)		p値 0.00374		

表4 年次（時期）別重症度

	1.(%)	2.(%)	3.(%)	4.(%)	5.(%)	合計(%)
当初.	62(18.6)	39(11.7)	32( 9.6)	106(31.7)	95(28.4)	334(100.0)
最近.	52( 7.4)	78(11.1)	56( 8.0)	190(27.0)	328(46.6)	704(100.0)
合計	114(11.0)	117(11.3)	88( 8.5)	296(28.5)	423(40.8)	1038(100.0)
カイ2乗値(自由度)	46.641( 4)		p値 0.0000			

も進んでいるが、患者の臨床面での治療、および、心理、社会的支援をする組織、体制もさらに整備する必要がある。

## 【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、日本臨床け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.
- 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, Ryuu 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
- 38) 縣 俊彦、柳澤裕之、稲葉 裕、黒沢美智子、金城芳秀、柳 修平、河 正子、佐伯圭一郎、島田三恵子、西川浩昭、廣田良夫、上原里程、中村好一、太田晶子、永井正規、中山樹一郎、新村真人、大塚藤男. 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－、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20年度研究業績 2009: 288-300.
- 39) 縣 俊彦、柳澤裕之、稲葉 裕、黒沢美智子、金城芳秀、柳 修平、河 正子、佐伯圭一郎、島田三恵子、西川浩昭、廣田良夫、上原里程、中村好一、太田晶子、永井正規、中山樹一郎、新村真人、大塚藤男. NF1大規模施設モニタリング研究－モニタリング施設とそれ以外での特性比較－、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21年度研究業績 2010: 235-52.
- 40) 縣 俊彦、柳澤裕之、稲葉 裕、黒沢美智子、金城芳秀、柳 修平、河 正子、佐伯圭一郎、島田三恵子、西川浩昭、廣田良夫、上原里程、中村好一、太田晶子、永井正規、中山樹一郎、新村真人、大塚藤男. 結節性硬化症 (TSC) 患者の医療費補助を決める要因に関する研究、

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班  
平成21年度研究業績 2010: 94-100.

## 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

- 1) Agata T, Yanagisawa H, Niimura M., Inaba Y, Kurosawa M., Nishikawa H, Nagai M. Ryuu S. Nakayama J., Ohtsuka Y. A STUDY OF LISCH NODULES (LN) AND OPTIC GLIOMA (OG) OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 PATIENTS IN JAPAN. 20th biennial meeting of the international society of eye research. Montreal Canada July 13-20 2010.
- 2) 西川浩昭、縣 俊彦、稲葉 裕、黒沢美智子. 全国調査データから見た神経線維腫症1の患者像. 第75回日本民族衛生学会、札幌 (2010.9.25-6) 第76巻付録p70-1
- 3) 縣 俊彦、西川浩昭、稲葉 裕、黒沢美智子. 神経線維腫症1の眼症状に関する疫学的研究. 第75回日本民族衛生学会、第75回日本民族衛生学会、札幌 (2010.9.25-26) 第76巻付録p72-31
- 4) Agata T, Yanagisawa H, Niimura M., Inaba Y, Kurosawa M. Nishikawa H Nagai M. Ryuu S. Nakayama J., Ohtsuka Y. A STUDY OF DERMATOLOGICAL SYMPTOMS OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 PATIENTS IN JAPAN. 19th congress of the european academy of dermatology and venerology Gotenburug. Sweden Oct 5-10 2010.

## 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

## 定点モニタリング研究（NF1 の場合） －多変量解析による検討－

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 1（NF1、レックリングハウゼン病）の定点モニタリング研究を継続して行うこととした。

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。

そして、神経線維腫症 1 の全国調査結果を研究班の班員が所属しているモニタリング施設とその他の施設で比較した

対象の基本属性（性別・年齢・結婚歴）については差は見られなかった

モニタリング施設では他の施設で NF1 と診断され、転院してくる患者が多かった

モニタリング施設ではその他の施設に比べ、個々の症状別では症状が少ない者が多かったが、重症かつ悪化する患者が多かった。

ロジスティック回帰分析の結果、モニタリング施設では、他の施設で診断され、転院してくる患者が多く、他の施設に比べ重症かつ悪化する患者が多かった。

柳澤裕之 東京慈恵会医科大学・環境保健医学  
稲葉 裕 実践女子大学  
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 静岡県立大学看護学  
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

プライバシー保護が重要視される今日、個人情報保護法（2005 年 4 月完全実施）も成立し、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）。そこでは、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>1-40)</sup>。定点モタリングは、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。まずは、全国調査の結果より、モニタリング施設を選定し、それ以外の施設との比較を行い、その特性を明らかにすることを目的とする。

## 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。

そこで、班員および研究協力者が所属する施設・診療科をモニタリング施設(以下では班員施設)とした。診療科を対象としているので、複数の診療科を有する大学病院等の場合には、班員等が所属していない診療科の患者はその他の施設の患者として扱った。班員施設対象となった診療科でも患者の報告がない診療科が存在するため、今回の対象となったモニタリング施設(診療科)は9施設、10診療科となった。

そのモニタリング施設と、それ以外の施設との比較を行い、多変量解析も用いてその特性を明らかにする。

## C. 研究結果

1次調査でNF1の患者がいるという回答のあった931診療科に対し、受診している患者(3045名)の詳細な情報に関する調査を実施、調査項目は、性別、生年月日、年齢、居住地、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、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その種類など調査した。

班員施設(9施設10診療科)に属する患者数は255名(19.2%)、その他の施設に属する患者数は1,074名(80.8%)であった。

### 基本属性の確認

班員施設とその他の施設で患者の基本属性が異なっているのでは、その後の比較に影響する可能性があるのでは、性別、年齢、結婚歴について比較したが、差は見られなかった。(表1-3)

表1 施設別・性別患者数

	班員施設	その他	計
男性	114(44.7%)	503(46.8%)	617(46.4%)
女性	141(55.3%)	571(53.2%)	712(53.6%)
計	255	1,074	1,329

表2 施設別・年齢別患者数

	班員施設	その他	計
10歳未満	50(19.6%)	220(20.7%)	270(20.5%)
10~19歳	43(16.9%)	164(15.3%)	207(15.6%)
20~29歳	38(14.9%)	178(16.7%)	216(16.3%)
30~39歳	51(19.9%)	165(15.4%)	216(16.3%)
40~49歳	28(11.0%)	98(9.2%)	126(9.5%)
50~59歳	25(9.8%)	101(9.4%)	126(9.5%)
60~69歳	15(5.9%)	88(8.2%)	103(7.8%)
70歳以上	5(2.0%)	55(5.1%)	60(4.5%)
計	255	1,069	1,324

表3 施設別・結婚歴別患者数

	班員施設	その他	計
未婚	156(77.6%)	669(76.0%)	825(76.3%)
既婚	41(20.4%)	194(22.0%)	235(21.7%)
離別・死別	4(2.0%)	18(2.0%)	22(2.0%)
計	201	881	1,082