

神経線維腫症1型の中樞神経合併症を考慮した 長期マネジメント

研究分担者 松尾 宗明 佐賀大学小児科教授

研究要旨

わが国での神経線維腫症1型(NF1)の小児を対象とした中樞神経合併症の全国調査では、145名からの回答が得られ、知的障害13.2%、学習障害を含む広義の知的な問題のため特別支援の必要な患児は42.9%、注意欠如多動症(ADHD)は38.4%、自閉スペクトラム症(ASD)は20.2%と高率であった。それぞれの合併も多く、ADHDとASDの合併は18.9%、ASDと知的な問題の合併は16.2%、ADHDと知的な問題の合併は22.5%、3つの状態全ての合併は14.4%であった。

頭痛の訴えも多く、5歳以上の約半数49.6%で頭痛の訴えがあり、その約半数の25.2%で偏頭痛が疑われた。その他の中樞神経合併症は、てんかん13.2%、視神経膠腫7.6%、脳腫瘍3.4%、脳血管障害4.1%、水頭症1.4%であった。

知的な問題、発達障害は学校生活のみならず成人後においても就労など患者の社会生活に大きな影響を及ぼしてくる。

NF1患者では、少なくとも診断時と就学前に発達障害、認知機能についての評価を行い、必要な支援を受けられるようにすべきである。また、成人期においても就労などの社会的問題に対する評価、支援リソースの提供も重要である。

A. 研究目的

神経線維腫症1型(NF1)は、皮膚の多発性カフェ・オレ斑を特徴とする神経皮膚症候群でもっとも頻度の高い常染色体優性遺伝性疾患とされている。合併する中樞神経症状として知的障害、学習障害、てんかん、類もやもや病、視神経膠腫などが知られているが、近年、自閉症スペクトラム、注意欠如多動性障害、偏頭痛も高頻度で合併するとの報告が散見される。

今回我が国の小児NF1患者の中樞神経合併症の調査研究を行った。その結果をもとにNF1患者の長期マネジメントにおける留意点について考察したい。

B. 研究方法

一次調査

全国の主要な病院の小児科と小児神経科医に調査票を郵送し、3歳以上15歳以下の神経線維腫症1型患者の概数を把握し、調査研究への協力施設を募る。

二次調査

協力施設に対し二次調査票を郵送し、記入された調査票は患者さんから直接集計施設へ郵送していただき、結果の集計を行う。

主たる調査項目

患者の知的レベル、ADHD-RSのスコア、SRS2(対

人応答性尺度)のスコア、頭痛、偏頭痛の有無。知的レベルについては、保護者の申告した知能指数(IQ)で70未満のものと特別支援学校在籍者を狭義の知的障害とし、IQ71以上85未満または特別支援学級を利用している場合を、特別支援教育の必要な患児と分類した。

偏頭痛については、以下のものを3つとも満たせば確定例、2つを疑い例とした。

1. 持続時間1-2時間以上
2. ズキンズキンまたはガンガン
3. 吐き気を伴う または 過敏症状がある

その他の調査項目

視神経膠腫、脳血管異常、てんかんの有無
(倫理面への配慮)

調査研究については、佐賀大学臨床研究倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

一次調査は、1531通郵送し、そのうち661通(43.2%)の返信があった。3歳以上15歳以下のNF1患者数は、760名で内565名について二次調査票を郵送した。

二次調査票は、145通(25.7%)の回答があった。男性81名、女性63名(不明1名)。知的障害に関しては、128名の記載があり、128名中55名(42.9%)に知的障害または限局性学習症を認

めた。狭義の知的障害は17名(13.2%)、限局性学習症を主に含むと思われる特別支援の必要な患児は38名(29.7%)であった(図1)。

ADHD-RSでは、6歳以上の117名中45名(38.4%)が93パーセンタイル以上の値で、男女比は1.93:1であった(図2)。SRS-2では、144名中50名(34.9%)が60点以上で自閉症スペクトラム(ASD)傾向が疑われ、臨床的にASDに相当する76点以上は29名(20.2%)、男女比は1.49:1であった。(図3)。

知的障害、発達障害の併存も多く、ADHDとASDの合併は18.9%、ASDと知的な問題の合併は16.2%、ADHDと知的な問題の合併は22.5%、3つの状態全ての合併は14.4%であった(図4)。

頭痛は5歳以上の123名中61名(49.6%)で認め、性状などより偏頭痛が疑われる人は31名(25.2%;男21名、女10名)であった(図5)。その他の中枢神経合併症としては、てんかん24名(16.9%)、視神経膠腫11名(7.7%)、脳腫瘍5名(3.5%)、脳血管異常6名(4.2%)、水頭症2名などがみられた。

図1

限局性学習症を含む知的な問題

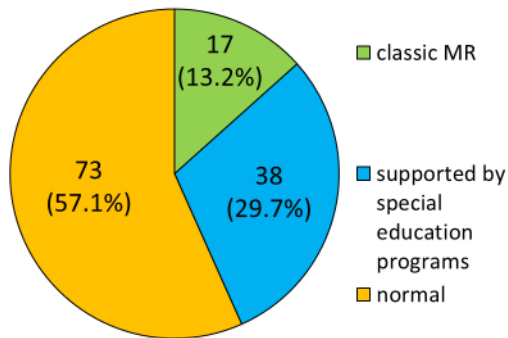


図2

ADHDの合併 (ADHD-RS>93%tile)

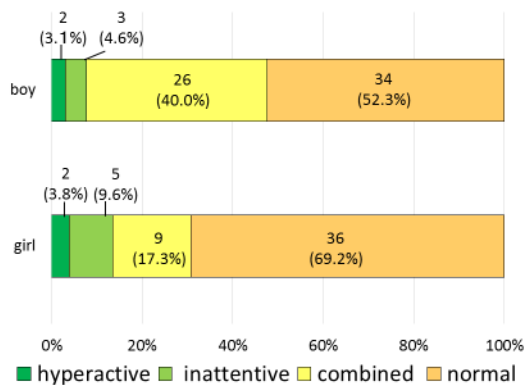


図3

対人応答尺度 (SRS-2) の得点分布

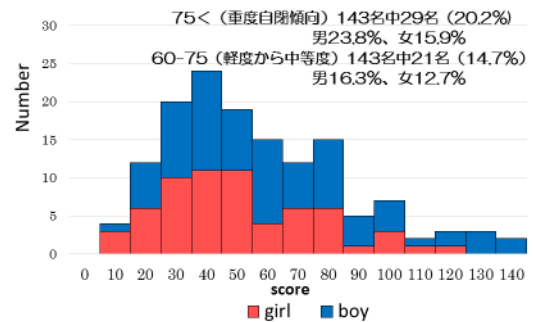


図4

発達障害の併存

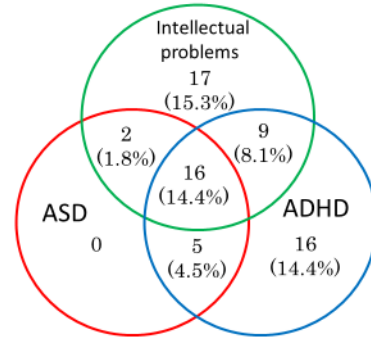
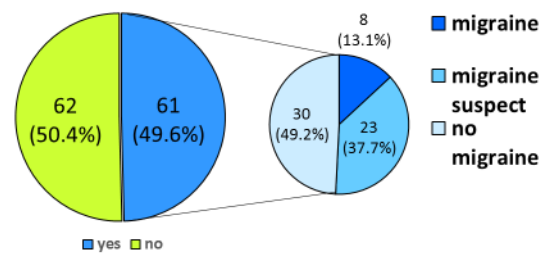


図5

頭痛、偏頭痛の合併



D. 考察

今回の調査は小児科医を対象としたこともあり、知的障害の頻度は欧米の従来の報告¹6.2%に比し高い傾向にあった。ADHDは、一般人口では3-12%、男女比3-4:1といわれているが、今回の調査では38.4%と高率で、男女比は1.9:1と一般人口に比し男女差が少なかった。頻度はオーストラリアの報告¹(38.3%)、UKの報告²(53.8%)とほぼ同等であった。

ASDの合併は一般人口では1%弱、男女比4:1といわれているが、本調査では20.2%と高率で、

男女比は1.5:1とADHD同様男女差が少なかった。UKの報告²では29.4%、ベルギーの報告³では32.9%で、今回の報告よりさらに高率であった。

一般小児での偏頭痛の合併は6-7%で、男女比は1:3と女兒に多い。一方、今回の調査では約半数に頭痛の合併があり、24.2%で偏頭痛の合併を認めた。10歳以上に限ると36.7%で、男女比は2:1で男児に多かった。文献的には、NF1での偏頭痛合併頻度はさらに高率で54-65%である^{4,5}。偏頭痛の合併頻度は、年齢とともに高くなることが知られているため、対象とする患者の年齢が低かったことが影響した可能性もある。

E. 結論

NF1では、ASD, ADHDをはじめとした発達障害を高率に合併する。発達障害は、学校生活のみでなく、就業などその後の社会生活に大きな影響を与える。したがって、全てのNF1患児は、就学前に小児科医（小児神経科医）による発達障害を含めた評価を受けるのが望ましいと考えられる。そして、評価に基づいた個別支援を必要に応じて行っていく必要がある。また、就業支援などを含めた社会的サポート、相談支援体制の充実も望まれる。

1. Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2005;65(7):1037-1044.
2. Garg S, Lehtonen A, Huson SM, et al. Autism and other psychiatric comorbidity in neurofibromatosis type 1: evidence from a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(2):139-145.
3. Plasschaert E, Descheemaeker MJ, Van Eylen L, Noens I, Steyaert J, Legius E. Prevalence of Autism Spectrum Disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2015;168B(1):72-80.
4. Afridi SK, Leschziner GD, Ferner RE. Prevalence and clinical presentation of headache in a National Neurofibromatosis 1 Service and impact on quality of life. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(10):2282-2285.
5. Pinho RS, Fusão EF, Paschoal JK, et al. Migraine is frequent in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Int*. 2014;56(6):865-867

G. 研究発表

1. 論文発表

松尾宗明：神経線維腫症. 特集 慢性疾患児の一生を診る. 小児内科 48 : 1524-1526, 2016

2. 学会発表

(1) Hirabaru K, Matsuo M. Neurological co-morbidity in children with neurofibromatosis type 1 the 14th International Child Neurology Congress (ICNC2016) 2016.5.2 Amsterdam

(2) 平原恵子、松尾宗明。神経線維腫症1型の中
枢神経合併症について. 第58回日本小児神経
学会学術集会 2016.6.3東京 脳と発達 第48
巻 S265

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし