

神経線維腫症1型（NF1）の疫学調査に関する検討

研究分担者 須賀 万智（東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 准教授）

研究要旨

本研究班は、神経皮膚症候群について、診断基準・重症度分類の策定・改定を進めている。本研究では、重症度分類の妥当性を検討する基礎資料を得るため、神経線維腫症1型（NF1）患者の死亡とQOLに関する臨床学的所見について、これまで疫学調査でどのように報告されているかを調査した。総じて、NF1患者が一般人口より短命かつQOLを障害されることは明らかであるが、臨床学的所見との関係については十分な情報を得られなかった。

A. 研究目的

本研究班は、神経皮膚症候群について、診断基準・重症度分類の策定・改定を進め、診療指針の整備に資することをおもな目的とする。昨年度は、重症度分類について、これまで疫学研究でどのように評価されているかを調査した。最近10年間の研究報告において、特に神経線維腫症1型（NF1）に係る研究が多かったが、評価方法が研究ごとに異なり、妥当性が明らかでなかった。何を以て“重症”とするかを見極めて、評価の目的に対応した適切な方法を確立する必要がある。本研究では、重症度分類の妥当性を検討する基礎資料を得るため、NF1患者の死亡とQOLに関する臨床学的所見について、これまで疫学調査でどのように報告されているかを調査した。

B. 研究方法

医学文献データベース PubMed を用いて、NF1患者の死亡とQOLに関する2000年以降の研究報告を調べた。キーワードは Neurofibromatosis 1 (MeSH Major Topic) のほか、死亡は mortality または survival (Mesh Terms) と epidemiology、QOLは quality of life または QOL を組合わせた。言語は英語に限定した。

C. 研究結果

1) 死亡に関する研究

キーワード検索より31件を得られた。そのうち特定の病態に注目した研究14件、治療方法に関する研究2件、検査方法に関する研究2件、分子遺伝学的機序に関する研究2件、レビュー4件を除外して、引用文献から1件を追加して、最終的にレビュー対象となったのは7件であった。

表1に概要を示した[1-7]。総じて、NF1患者は一般人口より短命であること、死因は悪性腫瘍、特に悪性末梢神経鞘腫瘍が最も多く、部位別（ICD10コード）には結合組織と脳が一般人口に比べ多いことが示された。

2) QOLに関する研究

キーワード検索より53件を得られた。そのうちQOLの評価と直接関係しない研究10件、特定の病態に注目した研究8件、指標の開発に関する研究3件、臨床試験8件、症例報告6件、ガイドライン3件、レビュー2件、レター2件を除外して、最終的にレビュー対象となったのは9件であった。対象の年齢別にみた内訳は成人を対象としたものが5件、小児を対象としたものが4件であった。

特に成人を対象にしたものに注目して、表2に概要を示した[8-12]。総じて、NF1患者は一般人口よりQOLが障害されることが示された。臨床学的所見との関係については十分な検討が行われておらず、一定の見解が得られていない。このことは Maria らのシステムティックレビューからも指摘されており[13]、さらなる検討が必要である。

D. 考察

NF1患者の死亡に関する臨床学的所見として、悪性腫瘍、特に悪性末梢神経鞘腫瘍が重要であった。現行の指定難病の重症度（DNB）分類において、悪性末梢神経鞘腫瘍はD4に相当し、最も重い Stage 5 に分類される。エビデンスと整合性を取れた基準であることがあらためて裏付けられた。

一方、NF1 患者の QOL に関係する臨床学的所見として、具体的なデータは見つからなかった。Crawford らの質的研究[12]から、well-being に最も強く影響するのは美容上の問題、次いで学習困難であった。しかし、このほかの量的研究から、これら問題は必ずしも有意な関係を認められていない。QOL の評価は文化的背景や社会経済的背景で異なることから、日本で調査を行い、詳細を明らかにすることが求められる。

近年、健康状態を生活機能から評価する International Classification Functioning (ICF) が用いられるようになった[14]。ICF は健康状態を 3 つの生活機能 (心身機能・身体構造、活動、参加) とこれらに支障を来した 3 つの障害 (機能障害、活動制限、参加制約) に分類する。実際に NF1 患者に適用した研究が報告されており[15]、このような試みが重症度分類を考えるうえで有用な示唆を与えるかもしれない。

E. 結論

先行研究のレビューより、NF1 患者が一般人口より短命かつ QOL を障害されることは明らかであるが、臨床学的所見との関係については十分な情報を得られなかった。

参考文献

1. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet.* 2003;68(5):1110-8. PubMed PMID: 11283797.
2. Khosrotehrani K, Bastuji-Garin S, Zeller J, Revuz J, Wolkenstein P. Clinical risk factors for mortality in patients with neurofibromatosis 1: a cohort study of 378 patients. *Arch Dermatol.* 2003;139(2):187-91. PubMed PMID: 12588224.
3. Khosrotehrani K, Bastuji-Garin S, Riccardi VM, Birch P, Friedman JM, Wolkenstein P. Subcutaneous neurofibromas are associated with mortality in neurofibromatosis 1: a cohort study of 703 patients. *Am J Med Genet A.* 2005;132A(1):49-53. PubMed PMID: 15523617.
4. Masocco M, Kodra Y, Vichi M, Conti S, Kanieff M, Pace M, Frova L, Taruscio D. Mortality associated with neurofibromatosis type 1: a study based on Italian death certificates (1995-2006). *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:11. PubMed PMID: 21439034.
5. Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Vialette C, Ferkal S, Hadj-Rabia S, Glorion C, Lyonnet S, Zerah M, Kemlin I, Rodriguez D, Bastuji-Garin S, Wolkenstein P. Mortality associated with neurofibromatosis 1: a cohort study of 1895 patients in 1980-2006 in France. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:18. PubMed PMID: 21542925.
6. Evans DG, O'Hara C, Wilding A, Ingham SL, Howard E, Dawson J, Moran A, Scott-Kitching V, Holt F, Huson SM. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(11):1187-91. PubMed PMID: 21694737.
7. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, Suominen S, Vahtera J, Vahlberg T, Pöyhönen M, Peltonen J, Peltonen S. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol.* 2015;135(3):904-6. PubMed PMID: 25354145.
8. Wolkenstein P, Zeller J, Revuz J, Ecosse E, Leplège A. Quality-of-life impairment in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 128 cases. *Arch Dermatol.* 2001;137(11):1421-5. PubMed PMID: 11708944.
9. Page PZ, Page GP, Ecosse E, Korf BR, Leplege A, Wolkenstein P. Impact of neurofibromatosis 1 on quality of life: a cross-sectional study of 176 American cases. *Am J Med Genet A.* 2006;140(18):1893-8. PubMed PMID: 16906549.
10. Kodra Y, Giustini S, Divona L, Porciello R, Calvieri S, Wolkenstein P, Taruscio D. Health-related quality of life in patients with neurofibromatosis type 1: a survey of 129 Italian patients. *Dermatology.*

- 2009;218(3):215-20. PubMed PMID: 19088462.
11. Merker VL, Bredella MA, Cai W, Kassarian A, Harris GJ, Muzikansky A, Nguyen R, Mautner VF, Plotkin SR. Relationship between whole-body tumor burden, clinical phenotype, and quality of life in patients with neurofibromatosis. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(6):1431-7. PubMed PMID: 24664633.
 12. Crawford HA, Barton B, Wilson MJ, Berman Y, McKelvey-Martin VJ, Morrison PJ, North KN. The impact of neurofibromatosis type 1 on the health and wellbeing of Australian adults. *J Genet Couns*. 2015 Dec;24(6):931-44. PubMed PMID: 25894096.
 13. Vranceanu AM, Merker VL, Park E, Plotkin SR. Quality of life among adult patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2 and schwannomatosis: a systematic review of the literature. *J Neurooncol*. 2013;114(3):257-62. PubMed PMID: 23817811.
 14. 厚生労働省. 「国際生活機能分類」(日本語版)の厚生労働省ホームページ掲載について. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/08/h0805-1.html> (平成 28 年 11 月 20 日アクセス)
 15. Gilboa Y, Rosenblum S, Fattal-Valevski A, Josman N. Application of the International Classification of Functioning, Disability and Health in children with neurofibromatosis type 1: a review. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(7):612-9. PubMed PMID: 20187887.
- 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 (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 神経線維腫症 1 型の死亡に関する研究報告 (2000 年以降)

著者, 発行年	国	対象	概要	文献
Rasmussenn, 2001	アメリカ	死亡届 1983-1997 年 3770 名	一般人口より平均 15.7 歳短命であった。 死因は多い順に、 <u>悪性腫瘍</u> (部位別： <u>結合組織、脳</u>)、心疾患、 <u>血管疾患</u> 、 <u>脊椎弯曲</u> 、 <u>糖尿病</u> 、 <u>てんかん</u> 、 <u>精神発達遅滞</u> 、自殺であった (下線は有意に高いものを示す)。	1
Khosrotehrani, 2003	フランス	患者登録 1995-2001 年 378 名	死因は多い順に、悪性末梢神経鞘腫瘍、脊椎圧迫、アストロサイトーマ、カルチノイド腫瘍であった。	2
Khosrotehrani, 2005	アメリカ	患者登録 1977-1996 年 703 名	死因は多い順に、悪性腫瘍 (悪性末梢神経鞘腫瘍、アストロサイトーマ、膵腺癌、他)、腫瘍の神経合併症、血管合併症、事故、自殺であった。	3
Masocco, 2011	イタリア	死亡届 1995-2006 年 632 名	一般人口より平均 20.7 歳短命であった。 死因は多い順に、悪性腫瘍 (部位別： <u>結合組織、脳、神経</u>)、 <u>神経線維腫症</u> 、 <u>循環器疾患</u> 、 <u>呼吸器疾患</u> 、 <u>消化器疾患</u> 、 <u>事故・中毒</u> 、 <u>神経疾患</u> 、 <u>代謝疾患</u> 、 <u>筋骨格疾患</u> 、 <u>感染症</u> 、 <u>先天奇形</u> であった (下線は有意に高いものを示す)。	4
Duong, 2011	フランス	患者登録 1980-2006 年 1895 名	死因は多い順に、悪性末梢神経鞘腫瘍、中枢神経腫瘍、脊椎圧迫、臓器圧迫、褐色細胞腫であった。	5
Evans, 2011	イギリス	受診患者 1900-2009 年 1023 名	一般人口より 8 年短命であった。 死因は多い順に、悪性腫瘍 (悪性末梢神経鞘腫瘍、グリオーマ、乳癌、大腸癌、肺癌、他)、循環器疾患、呼吸器疾患であった。	6
Uusitalo, 2015	フィンランド	国民健康登録 1994-1996 年 1471 名	死因は多い順に、悪性腫瘍、循環器疾患、神経線維腫症、呼吸器疾患、外因死、認知症であった。	7

表 2 神経線維腫症 1 型の QOL に関する研究報告 (2000 年以降)

著者, 発行年	国	対象	概要	文献
Wolkenstein, 2001	フランス	受診患者 40.4±14.1 歳 128 名	SF-36 による評価は 8 ドメインすべてが対照より有意に低かった。4 ドメイン (Physical function、Bodily pain、General health perception、Vitality) で Riccardi 重症度スコアと有意な関係を認めた。	8
Page, 2006	アメリカ	受診患者 43.0±11.7 歳 169 名	SF-36 による評価は 8 ドメインすべてが対照より有意に低かった。いずれも Riccardi 重症度スコアと有意な関係を認めた。	9
Kodra, 2009	イタリア	受診患者 37.7±12.2 歳 129 名	SF-36 による評価は 8 ドメインすべてが対照より有意に低かった。Ablon 外観スコアと有意な関係を認めなかった。	10
Merker, 2011	アメリカ、ドイツ	受診患者 39 (18-70) 歳 142 名	SF-36 による評価は精神スコアは対照より有意に低かったが、身体スコアは有意差を認めなかった。臨床学的所見のうち注意欠陥・多動性障害、痙攣、学習障害は 8 ドメインのいずれかと有意な関係を認めたが、皮膚の神経線維腫、脊柱側弯症、グリオーマは有意な関係を認めなかった。	11
Crawford, 2015	オーストラリア	受診患者 18-40 歳 60 名	質的研究。疾患の影響が特に大きい領域として、美容上の問題、学習困難、遺伝、不確かな病状進行、疼痛が挙げられた。	12