

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

診断基準・重症度分類の策定・改定と患者登録システムの構築を進めるにあたり、これまで疫学研究から明らかにされていることを整理して、今後、何を行うべきかを明確にする必要がある。本研究では、神経線維腫症1型（NF1）の疫学研究について、文献レビューを行い、日本の疫学調査の課題を考察した。現状は基本的な疫学情報でさえ十分に得られない状況であり、今後さらに疫学研究の推進とエビデンスの構築に取り組む必要がある。臨床調査個人票の利用可能性を検討することが課題である。

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。この実現には、これまで疫学研究から明らかにされていることを整理して、今後、何を行うべきかを明確にする必要がある。厚生科学審議会疾病対策部会難病対策専門委員会「難病対策の改革について（提言）」において、改革の柱のひとつに、①効果的な治療方法の開発と医療の質の向上を掲げ、2. 難病患者データの精度の向上と有効活用が提言された。具体的には、患者データを一元的に管理し、経年的に蓄積できる仕組み、患者の同意の下で患者データを追加的に収集できる仕組みが必要であると指摘された。このような患者登録システム（データベース化）を進める上でも、既存のエビデンスを理解することが重要である。本研究では、神経線維腫症1型（NF1）の疫学研究について、文献レビューを行い、日本の疫学調査の課題を考察した。

B. 研究方法

平成 26 年度：NF1 の疫学に関する報告

医学文献データベース PubMed、医中誌 Web を用いて、NF1 の疫学に関する研究報告を調べた。難病の疫学に関わる厚生労働科学研究として「特定疾患の疫学に関する研究（研究代表者 永井正親）」「今後の難病対策のあり方に関する研究（研究代表者 松谷有希雄）」の各研究班の研究報告書を参照した。

平成 27 年度：重症度に関する報告

医学文献データベース PubMed を用いて、重症度に関する研究報告（2005 年以降）を調べた。キーワードは疾患名（MeSH Major Topic）と severity を組合わせた。言語は英語に限定した。

平成 28 年度：死亡と QOL に関する報告

医学文献データベース PubMed を用いて、死亡と QOL に関する研究報告（2000 年以降）を調べた。キーワードは疾患名（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

平成 26 年度：NF1 の疫学に関する報告

①患者の分布、②症状の頻度、重症度、QOL、③経過・予後について、先行研究を調べた結果、日本の報告は厚労科研費研究班による 1985 年と 1994 年の全国調査しか見つからなかった。既存の情報源として、厚生労働省による患者調査、臨床調査個人票が挙げられるが、いずれも各研究課題に必要十分と言えない（表 1）。①②に関しては、全国の医療施設のアンケート調査を二段階で実施することが实际的であり、③に関しては、定期的に追跡調査を実施するコホート集団を確保する必要がある。

平成 27 年度：重症度に関する報告

キーワード検索で 43 件得られ、最終的にレビ

ユー対象となったのは15件だった。表2に概要を示した。いずれも疾患特異的な尺度を使用しており、最も多かったのはRiccardi severity scaleであった。

平成28年度：死亡とQOLに関する報告

死亡に関して、キーワード検索で31件得られ、最終的にレビュー対象となったのは7件だった(表3)。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。

QOLに関して、キーワード検索で53件得られ、最終的にレビュー対象となったのは9件、そのうち成人を対象にしたのは5件だった(表4)。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、さらなる検討が必要である。

D. 考察

日本のNF1の疫学調査は、厚労科研費研究班による1985年と1994年の全国調査以降、報告されていない。「難病対策の改革について(提言)」ならびに難病法(平成27年1月1日施行)を受けて、患者データを経年的に蓄積する仕組みが検討されているが、現状は基本的な疫学情報でさえ十分に得られない状況である。ただ、本研究の文献レビューの結果、海外まで目を向けても、NF1の疫学研究が決して多くないことが示され

た。

今後さらに疫学研究の推進とエビデンスの構築に取り組む必要がある。日本で公的に入手可能なデータとして、臨床調査個人票の利用が認められている。データ項目には、基本属性、臨床所見、重症度、QOLなどが含まれており、貴重な情報源であるが、重症度分類が一定レベル以上に限定され、集団代表性を確保されない点が問題となる。本データの利用可能性をあらためて検討することが課題のひとつとなるだろう。

E. 結論

日本のNF1患者の状況について、現状は基本的な疫学情報でさえ十分に得られない状況であり、今後さらに疫学研究の推進とエビデンスの構築に取り組む必要がある。臨床調査個人票の利用可能性を検討することが課題である。

参考文献

筆頭著者と発行年をそれぞれの表に記載した。詳細は各年度の分担報告書を参照のこと。

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 日本全国の患者数を表わす情報源

情報源	特徴	注意事項
患者調査 (厚生労働省)	全国から層化無作為抽出された病院・診療所の全受診患者を把握する。 3年毎。 オーダーメイド集計を利用すれば、性・5歳年齢階級・疾病基本分類別の推計入院・外来患者数および総患者数を得られる。	レセプト病名から識別される。疾病基本分類はICD-10に基づき、神経線維腫症は1型と2型が区別されていない。 オーダーメイド集計は地域別集計に対応しておらず、独自に個票を分析する必要がある。基本属性や臨床情報を収集していない。
臨床調査個人票	難病法に基づき、指定難病の医療費助成の申請者を把握する。基本属性や臨床情報を収集する。	対象患者は重症度分類が一定レベル以上に限定される。臨床調査個人票の電子入力状況は都道府県間ではばらつき、全体で6割程度に留まる。

表2 神経線維腫症1型の重症度に関する研究報告(2005年以降)

筆頭著者, 発表年	対象	重症度	評価方法
Plasschaert, 2014	小児	Children Social Behavior Questionnaire (Lutejin, 2002)	質問紙(親)
Granström, 2014	成人	1. Riccardi severity scale (Riccardi, 1992) 2. Perceived disease visibility : 外見に関する4項目の合計点	質問紙(本人)
Garg, 2013	小児	Riccardi severity scale (Riccardi, 1992)	カルテ情報
Walsh, 2013	小児	NIH 診断基準の該当項目数	カルテ情報
Garg, 2013	小児	Riccardi severity scale (Riccardi, 1992)	カルテ情報
Hummelvoll, 2013	成人	Severity grading scale (Huson, 1989)	医師による評価
Pasini, 2012	小児	1. Riccardi severity scale (Riccardi, 1992) 2. Visibility rating scale (Ablon, 1996)	カルテ情報
Martin, 2012	小児	診断所見17個の該当項目数	カルテ情報
Cosyns, 2012	成人	Riccardi severity scale (Riccardi, 1992)	医師による評価
Boley, 2009	成人	Neurocutaneous severity : 神経線維腫とカフェオレ斑の個数	医師による評価
Krab, 2009	小児	Child Health Questionnaire (Landgraf, 1996)	質問紙(親, 本人)
Krab, 2008	小児	Riccardi severity scale (Riccardi, 1992)	医師による評価
Oostenbrink, 2007	乳児	Infant/Toddler Quality of Life Questionnaire (Landgraf, 1994)	質問紙(親)
Barton, 2007	小児	Riccardi severity scale (Riccardi, 1992)	医師による評価
Ribeiro, 2007	成人	Riccardi severity scale (Riccardi, 1992)	医師による評価

表 3 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
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</u> 、 <u>脳</u>)、 <u>心疾患</u> 、 <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)。
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。
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。
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、 <u>悪性腫瘍</u> (部位別: <u>結合組織</u> 、 <u>脳</u> 、 <u>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)。
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。
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。
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。

表 4 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
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。
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。
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。
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。
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。