

本邦における神経線維腫症1型-特定疾患（指定難病）認定患者-の特徴

研究分担者 吉田雄一 鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学分野

研究要旨

神経線維腫症1型（neurofibromatosis 1: NF1）は皮膚をはじめ、各種臓器に多彩な病変を生ずる遺伝性の疾患である。我々は、これまでに鳥取大学病院を受診したNF1に合併する皮膚病変（D）、中枢神経症状（N）、骨病変（B）の頻度と重症度についてDNB分類に基づいた解析を行った。その結果、最重症のstage 5の患者は約3割であり、その要因として6割の患者がびまん性神経線維腫を合併していることを明らかにした。しかしながら、単一施設からの報告であり、患者数（n=124）は比較的少なかった。そこで今回、医療費助成が行われた治療の必要性の高いNF1の合併症を明らかにするために、厚生労働省に登録されたNF1の臨床個人調査票のデータを用いて全国規模の調査を行うこととした。

2001～2014年までに3,530名の登録があった。解析可能であった患者は3,505名（男性1,595名、女性1,910名；男女比は1:1.2）、平均年齢は38.3歳（0-93歳）であった。家族歴は42.3%に認められた。認定基準であるstage 3以上の患者は2,883名であり、最も症状の重いstage 5は1,911名であった。

各症状別にみるとD4: 975名、N2: 727名、B2: 639名（のべ数）であり、我々の皮膚科領域から報告と比較して、中枢神経症状、骨病変の合併頻度の割合が高かった。

今後はD4、N2、B2症状についてどのような症状が患者の日常生活に影響を与えているかについて、さらに解析をすすめる予定である。

今福信一（福岡大学医学部皮膚科）

A. 研究目的

神経線維腫症1型（NF1）はカフェ・オ・レ斑、神経線維腫という特徴的な皮膚病変を主徴とし、そのほか骨、眼、神経系など様々な臓器に多彩な病変を生じる疾患である。

本邦では1998年からNF1は特定疾患となり、重症の患者は医療費の助成が受けられるようになった。2015年からは指定難病に移行し、現在DNB分類でstage 3以上と認定された患者は難病医療費助成の対象となっている。認定基準に用いられるDNB分類（表1、2）は皮膚病変（D1-4）、中枢神経症状（N0-2）、骨病変（B0-2）からなるが、本邦での頻度は不明であったため、我々は以前に鳥取大学病院皮膚科を受診した患者124名を対象に解析を行った。その結果、stage 1から5の患者の割合は、それぞれ44.3%、18.6%、2.4%、0.8%、33.9%であった。最重症のstage 5の患者は約3割であったが、その要因として6割の患者に日常生活に支障をおよぼすびまん性神経線維腫を合併していることが分かった。しかしながら、この報告は皮膚科領域からの報告であり、重篤な中枢神経症状や骨病変を合併している患者の割合は少なかった。そこで今回、治療の必要性の高い

NF1の合併症を明らかにするために、厚生労働省に登録されたNF1の臨床個人調査票のデータを用いて全国規模の調査を行うこととした。

B. 研究方法

2001～2014年までに厚生労働省に登録されたNF1の特定疾患個人調査票のデータをもとに解析を行った。患者データは匿名化されており、計3,530名の登録があり、3,505名が解析可能であった（表3）。

（倫理面への配慮）

本研究は後ろ向き研究であり、患者への直接的な侵襲はなく、データはすべて匿名化されていた。本研究は鳥取大学医学部の倫理委員会による承認を受けて行った。

C. 研究結果

都道府県別にみると東京や大阪などの都市部からの登録患者が多かったが、全国から登録が行われていた（表4）。男性1,595名、女性1,910名で男女比は1:1.2、平均年齢は38.3歳（0-93歳）であった。家族歴は42.3%に認められた。患者の内訳はstage 1（174名）、stage 2（448名）、

stage 3 (309名), stage 4 (663名), stage 5 (1,911名)であり, 認定基準である stage 3以上の患者は2,883名であった(表5)。

各症状別にみると重症度の高いD4: 975名, N2: 727名, B2: 639名(のべ数)であり, 我々の皮膚科領域から報告と比較して, 中枢神経症状, 骨病変の合併頻度の割合が高かった。

D. 考察

NF1は様々な症状を合併するが, 症状に個人差が大きく, 年齢により出現する症状も異なる。我々の皮膚科領域からの報告では, 日常生活が困難とされる stage 5の患者の割合は3割程度であり, その要因としてびまん性神経線維腫が6割を占めていたが, 今回の全国規模の調査により, 重篤な中枢神経症状あるいは骨病変を合併し, 医療費の助成を受けている患者も相当数存在することが分かった。今後はさらに解析をすすめ, 中枢神経症状における脳腫瘍などの合併頻度や外科的治療を必要とする骨病変の詳細についてさらに解析をすすめ, 治療が必要なNF1の合併症を明らかにする予定である。

E. 結論

NF1の臨床個人調査票の解析により, 医療費助成の必要な重篤な合併症をもつ患者の割合が明らかになった。NF1患者のQOLに影響を及ぼす要因についてさらに詳細な解析を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Koga M, Yoshida Y, Imafuku S.: Prevalence of obesity in Japanese individuals with neurofibromatosis 1. Fukuoka. Acta. Med. 108(4): 139-144, 2017
2. Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, Yoshida Y.: Clinical severity in Japanese patients with neurofibromatosis 1 based on DNB classification. J Dermatol 44(11): 1262-1267, 2017
3. Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, Yoshida Y.: Natural course and characteristics of cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis 1. J Dermatol 45(1): 53-57, 2018
4. Koga M, Yoshida Y, Imafuku S.: Clinical characteristics of the halo phenomenon in infants with neurofibromatosis 1: A case series. Acta. Derm. Venereol. 98(1): 153-154, 2018

5. 吉田雄一, 倉持 朗, 太田有史, 他. 神経線維腫症1型(レックリングハウゼン病)診療ガイドライン2018. 日皮会誌 128(1): 17-34, 2018

6. Yoshida Y, Ehara Y, Kosaki K, Yamamoto O.: Large number of cutaneous neurofibromas beyond age-appropriate incidence in a patient with a large deletion of *NF1*. J Dermatol 45(3): 363-364, 2018

2. 学会発表

1. 江原由布子, 吉田雄一, 山元 修.
過去9年間に当科で経験した神経線維腫症1型の患者の特徴.
第80回日本皮膚科学会東京支部学術大会
2月11日 2017年 横浜
2. 吉田雄一, 江原由布子, 山元 修.
神経線維腫症1型(NF1)における全身の皮膚神経線維腫の推計法.
第466回日本皮膚科学会大阪地方会
3月11日 2018年 大阪

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