

神経線維腫症 1 型の臨床調査個人票データを用いた
2002年～2013年の新規登録患者に関する分析

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）
研究協力者 山内 貴史（東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 助教）

研究要旨

【目的】神経線維腫症 1 型（NF1）の新規登録患者の臨床調査個人票データを用い、患者の基本属性、家族歴、発病時期、重症度、経過、治療、生活状況などの記述疫学的分析を行った。

【方法】厚生労働省健康局難病対策課からNF1患者の臨床調査個人票の匿名化電子データの提供を受けた。重複事例などを除外したうえで、2002年度から2013年度における新規登録患者 3,243例を分析対象とした。

【結果】新規登録患者3,243例のうち、1,770例（54.6%）が女性であった。都道府県により、年度別・重症度別の登録状況には大きな相違が見られた。発病時年齢については不明の事例も多かったものの0歳～80歳以上に亘っており、年度を問わず0～4歳が最も多かった。登録時年齢についても0歳～80歳以上に亘っていたが、いずれの年度も35歳以上が約半数を占めていた。発病から登録までの期間も0年～80年以上と幅が見られたが、不明の事例を除くと多くの年度で約半数が25年以上となっていた。登録時の重症度分類については、事例全体の約半数がステージ5であり、次いでステージ4が多かった。発病から登録までの期間別の症状の有無を見ると、期間が長い事例では機能障害・悪性末梢神経鞘腫瘍の併発ありの割合が高いが、期間が短い事例では高度・進行性の神経症状ありの割合が高い傾向が覗えた。

【結論】本研究では臨床調査個人票を用い、2002年以降のわが国のNF1患者の登録状況の現状と課題を把握した。今後、登録患者の症状や重症度、生活状況などの経年的変化を明らかにするため、患者の更新登録情報も含めての解析が必要である。

A. 研究目的

神経線維腫症 1 型（neurofibromatosis type 1; NF1）は、カフェ・オ・レ斑と神経線維腫を主徴とし、骨や神経系などに多彩な症候を呈す疾患であり、指定難病のひとつである。「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」研究班（研究代表者 錦織千佳子）において、国内外のNF1の疫学調査と患者登録システムの現状をレビューした結果、わが国ではNF1の基本的な疫学情報でさえ十分に得られない状況にあり、代表的な患者像を把握することが難しいこと、そのため、臨床調査個人票の利用可能性を検討することが当面の課題であることが示された。以上を踏まえ、本研究では、NF1の臨床調査個人票データを用い、新規登録患者の基本属性、家族歴、発病時期、重症度、経過、治療、生活状況などの記述疫学的分析を行うことを目的とした。

B. 研究方法

厚生労働省健康局難病対策課から、2000～2014年度のNF1新規登録患者の臨床調査個人票の匿名化電子データの提供を受け分析を実施した。データの提供を受けた3,534例のうち、重複事例、および登録状況が他の年度と顕著に異なっていた2000年度、2001年度および2014年度の登録事例、計291例を分析から除外し、最終的に3,243例を分析対象とした。

（倫理面への配慮）

本研究で用いた臨床調査個人票データは「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠して連結不可能匿名化され、対応表を持たない。このため、同倫理指針の適用対象外であり、倫理審査委員会での審査は原則不要である。本研究では、同倫理指針の「第17匿名加工情報の取扱い」を遵守し、データを適切に管理した。

C. 研究結果

新規登録患者3,243例のうち、1,770例（54.6%）

が女性であった(図1)。ただし、都道府県により、年度別・重症度別の登録状況には大きな相違が見られた(表1、表2)。

発病時年齢については不明の事例も多かったものの0歳~80歳以上に亘っており、年度を問わず0~4歳が最も多かった(図2)。発病時年齢が登録されていた事例のうち、5歳未満の者は全体の47.7%であった。登録時年齢についても0歳~80歳以上に亘っていたが、35歳以上が54.9%を占めていた(図3)。なお、発病から登録までの期間も0年~80年以上と幅が見られたが、不明の事例を除くと多くの年度で約半数が25年以上となっていた。NF1の家族歴の有無については、家族歴についての情報が登録されている事例の53.3%で家族歴ありと報告されていた(図4)。

部位別の症状・病変については、ほぼ全ての事例で皮膚病変が見られたとともに、全体の25.4%の事例でびまん性神経線維腫による機能障害、著しい身体的苦痛、または悪性末梢神経鞘腫瘍の併発が報告されていた(図5)。神経症状については(図6)、症状の有無が報告されていた事例の49.0%で神経症状なしとされていた一方、19.2%で高度あるいは進行性の神経症状や異常所見あり(学習能力低下、進行性・多発性の中枢神経系腫瘍等)とされていた。さらには、骨病変については(図7)、病変の有無が報告されていた事例の50.5%で骨病変なしとされていた一方、17.7%で高度の骨病変(手術を要する難治性の脊柱変形、四肢骨の高度の変形・偽関節・病的骨折、頭蓋骨欠損または顔面骨欠損)ありとされていた。

登録時の重症度分類については(図8)、事例全体の約半数(47.9%)がステージ5であり、次いでステージ4が多かった。なお、発病から登録までの期間別の症状の有無を見ると、期間が長い事例では機能障害・悪性末梢神経鞘腫瘍の併発ありの割合が高いが、期間が短い事例では高度・進行性の神経症状ありの割合が高い傾向が窺えた。

D. 考察

本研究では、NF1の臨床調査個人票データを用い、新規登録患者の基本属性、家族歴、発病時期、重症度などの記述疫学的分析を行った。

NF1の新規登録患者数は、最も多かったのは2011年度で390例、最も少なかったのは2002年度で112例であった。NF1に限らず、近年都道府県の登録率が上昇しているとの指摘もある一方で¹⁾、表1・表2からうかがえるように、都道府県により登録の状況には顕著な差が見られた。例えば、重症度分類がステージ1およびステージ2の事例は登録されていないと思われる都道府県がある一方で、ステージに拘わらず事例が登録されていると思われる都道府県も見られた。このよ

うな登録状況の地域差は、本研究の結果を解釈するうえでの重要な留意点である。2015年1月から難病法が施行されたが、法の施行に伴う登録状況の変動を注視する必要がある。

国外の先行研究²⁾と同様に、わが国においてもNF1の患者では女性が男性よりも多い傾向がうかがわれた。発病時年齢については不詳の事例も多かったが、年度を問わず0~4歳が最も多かった。カフェ・オ・レ斑などの皮膚病変はほぼ全ての登録患者で報告されていることによると考えられる。一方、登録時年齢については、登録時に35歳以上であった事例が約半数を占めており、青年期以降にNF1の症状が進行してきたことで受診・登録につながったと考えられる。また、家族歴については、約半数の患者でNF1の家族歴が確認され、海外における疫学研究の結果²⁾と類似していた。

皮膚病変については、色素斑や少数の神経線維腫のみのステージ1の段階で登録された事例も多かった一方で、全体の約25%の事例にはびまん性神経線維腫や悪性末梢神経鞘腫瘍が報告されていた。同様に、神経症状や骨病変についても、約半数の事例でこれらが認められなかった一方で、約20%の事例には高度もしくは進行性の神経症状や骨病変が報告されていた。さらには、発病から登録までの期間別の症状の有無を見ると、期間が長い事例では機能障害・悪性末梢神経鞘腫瘍の併発ありの割合が高い傾向が見受けられた。登録時点でのNF1の重症度には大きな差異が認められるとともに、発病から登録までの期間が長い患者では高度の皮膚病変が確認されたことで登録につながった事例が多いことがうかがえた。

本研究では、わが国において2002年以降に新規登録されたNF1患者全例の臨床調査個人票データを用いてのNF1の記述疫学的分析を行った。臨床調査個人票データを活用してのNF1の実態解明の端緒となる知見が得られた一方で、患者登録状況の地域差など、解決すべき課題も見受けられた。今後、新規登録された患者の症状や重症度、生活状況などの経年的変化を明らかにするためには、更新登録情報を含めての解析が必要である。この点については、新規登録患者が医療費助成の更新申請をした際の臨床調査個人票情報とマージさせることで、フォローアップ情報の分析が可能となると考えられた。

E. 結論

本研究では臨床調査個人票を用い、わが国のNF1新規登録患者の記述疫学的分析を行った。本研究において、2002年度以降のわが国のNF1患者の登録状況の現状と課題を把握することができた。今後、症状や重症度、生活状況などの経年的

変化を明らかにするため、更新登録情報も含めての解析が必要である。

引用文献

- 1) Kanatani Y, Tomita N, Sato Y, Eto A, Omoe H, Mizushima H. National registry of designated intractable diseases in Japan: present status and future prospects. *Neurol Med Chir [Tokyo]*. 2017;57(1):1-7.
- 2) Johnson KJ, Hussain I, Williams K, Santens R, Mueller NL, Gutmann DH. Development of an international internet-based neurofibromatosis Type 1 patient registry. *Contemp Clin Trials*. 2013;34(2):305-311.

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) 山内貴史, 須賀万智, 柳澤裕之, 錦織千佳子.
2002年～2013年における神経線維腫症1型の臨床調査個人票新規登録患者データの分析. 第88回日本衛生学会学術総会, 東京, 2018. 3. 22-24.

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

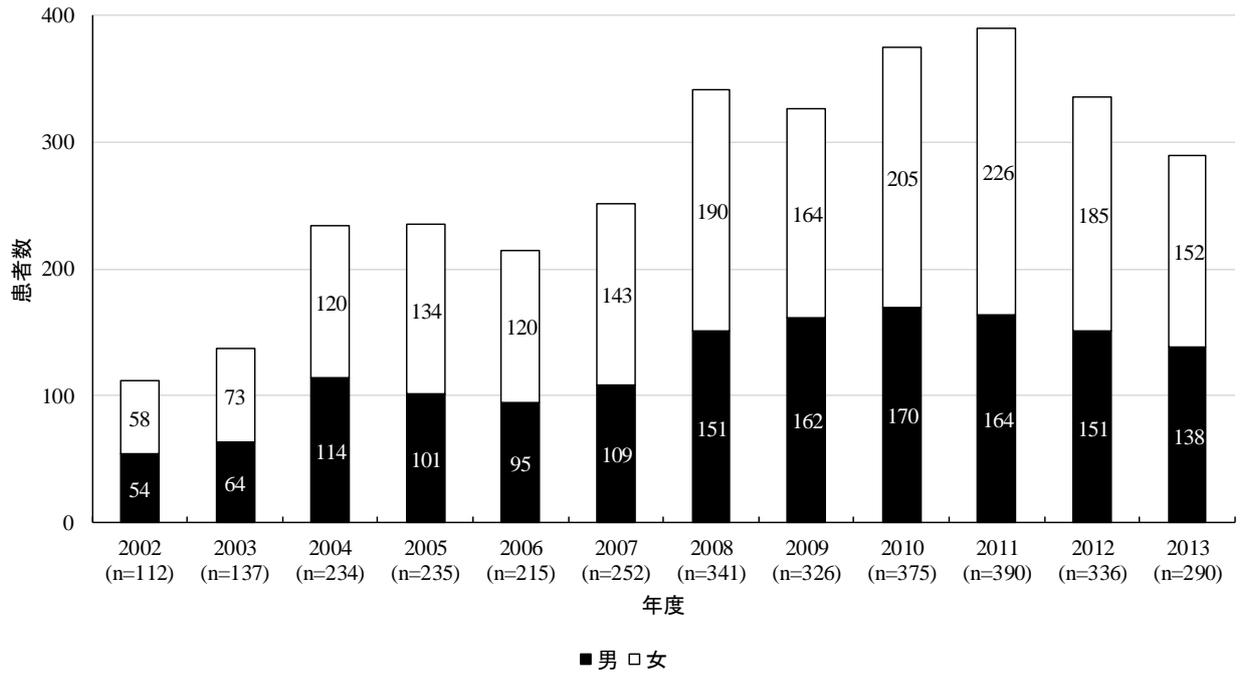


図1 年次・男女別の患者数の推移

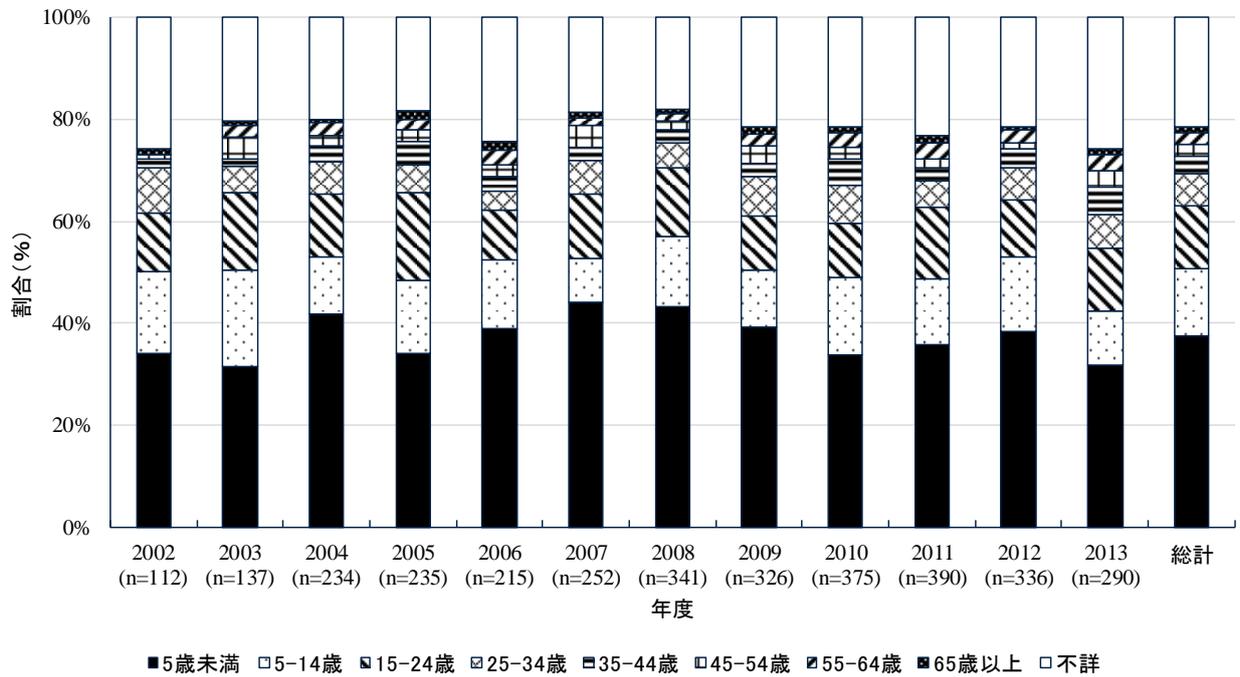


図2 患者の発病時年齢の構成割合 (%)

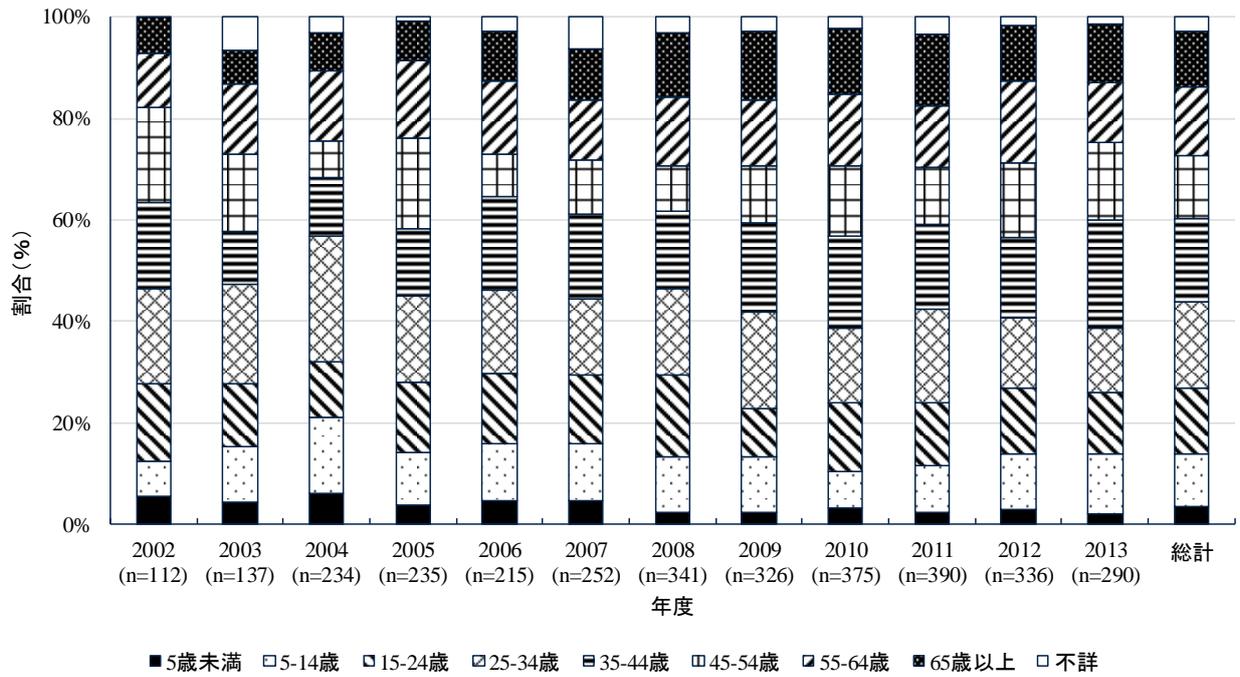


図3 患者の登録時年齢の構成割合(%)

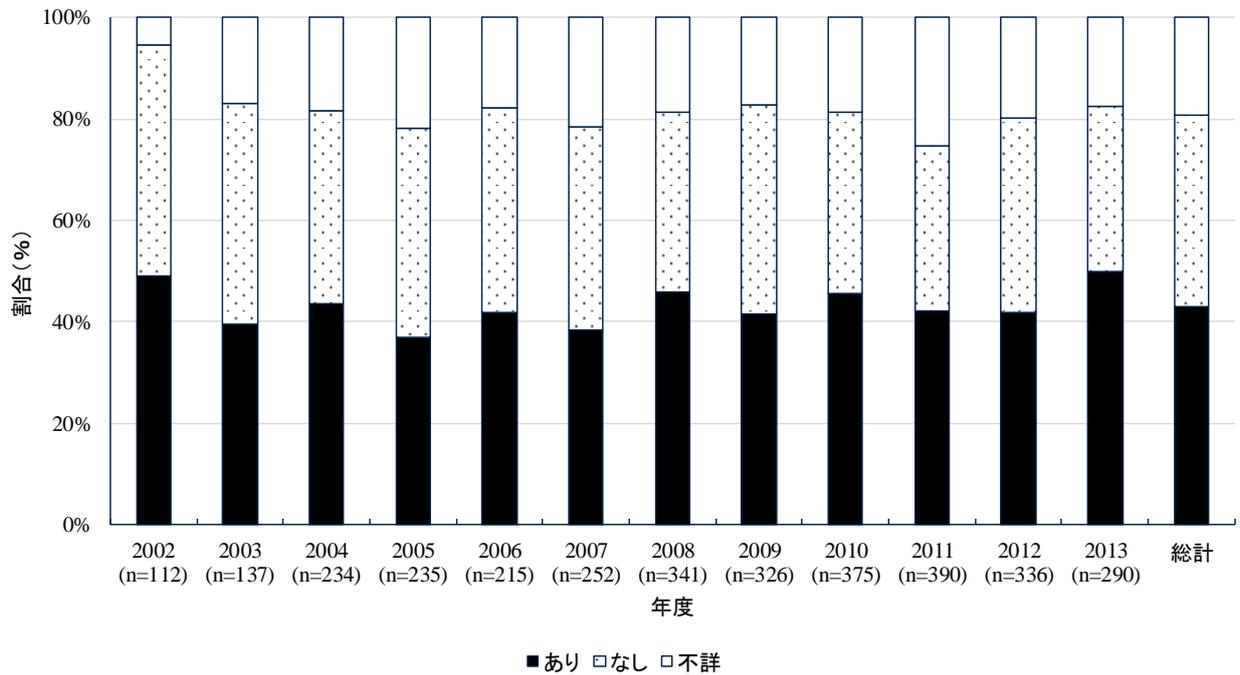


図4 NF1の家族歴の有無の構成割合(%)

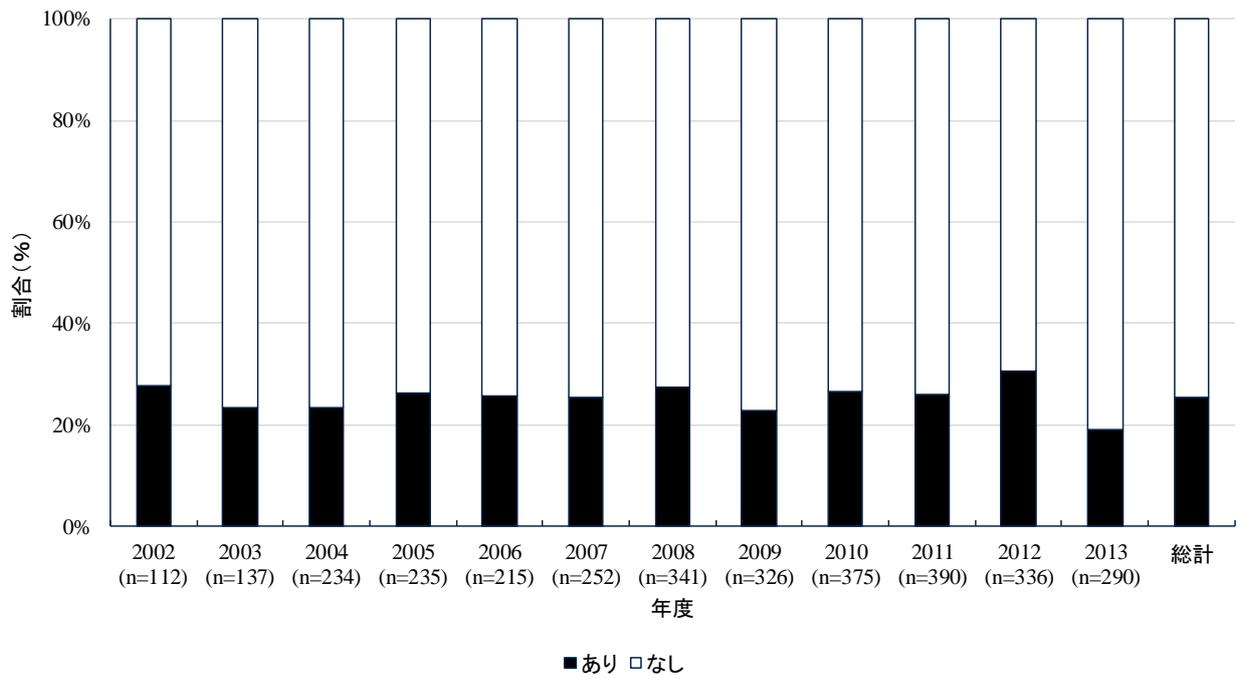


図5 びまん性神経線維腫による機能障害、著しい身体的苦痛、または悪性末梢神経鞘腫瘍の併発ありの患者の構成割合 (%)

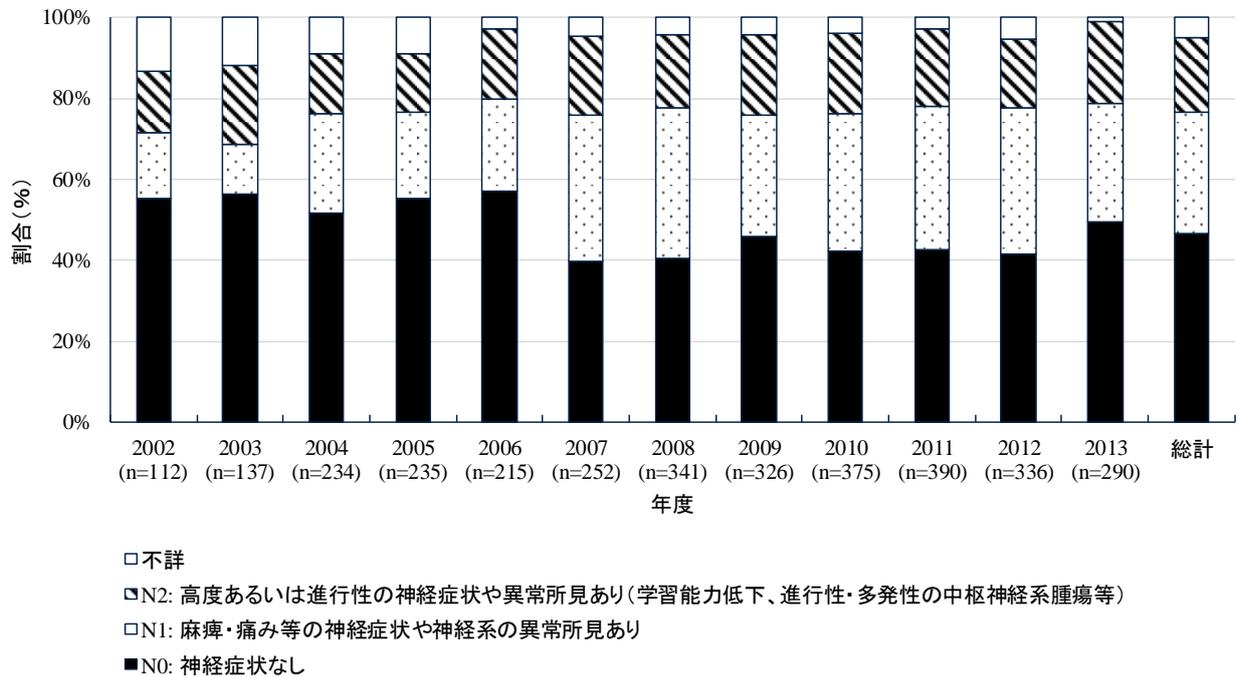
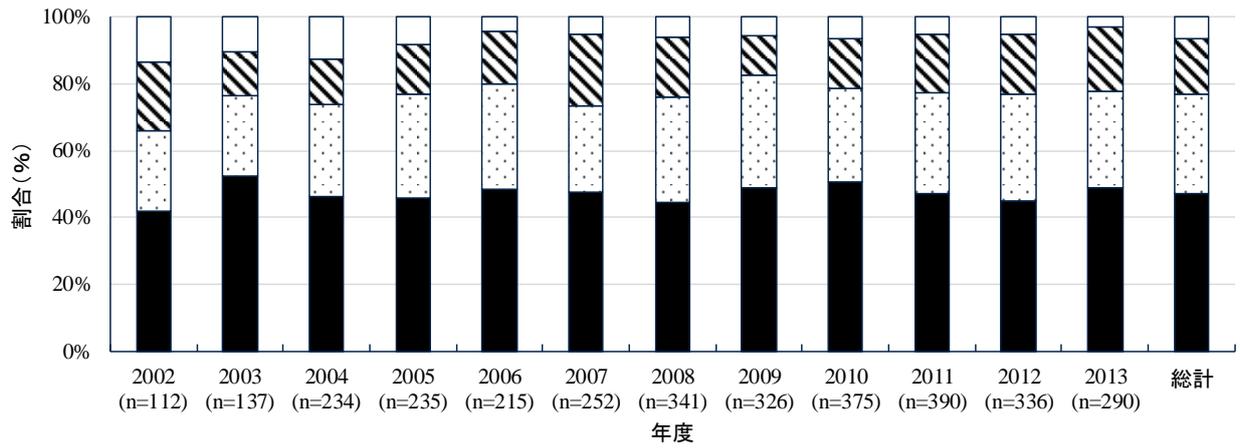


図6 患者の神経症状の重症度の構成割合 (%)



□不詳

■B2: 高度の骨病変あり(手術を要する難治性の脊柱変形、四肢骨の高度の変形・偽関節・病的骨折、頭蓋骨欠損または顔面骨欠損)

□B1: 軽度ないし中程度の骨病変(手術を必要としない脊柱または四肢骨変形)

■B0: 骨病変なし

図7 患者の骨病変の重症度の構成割合(%)

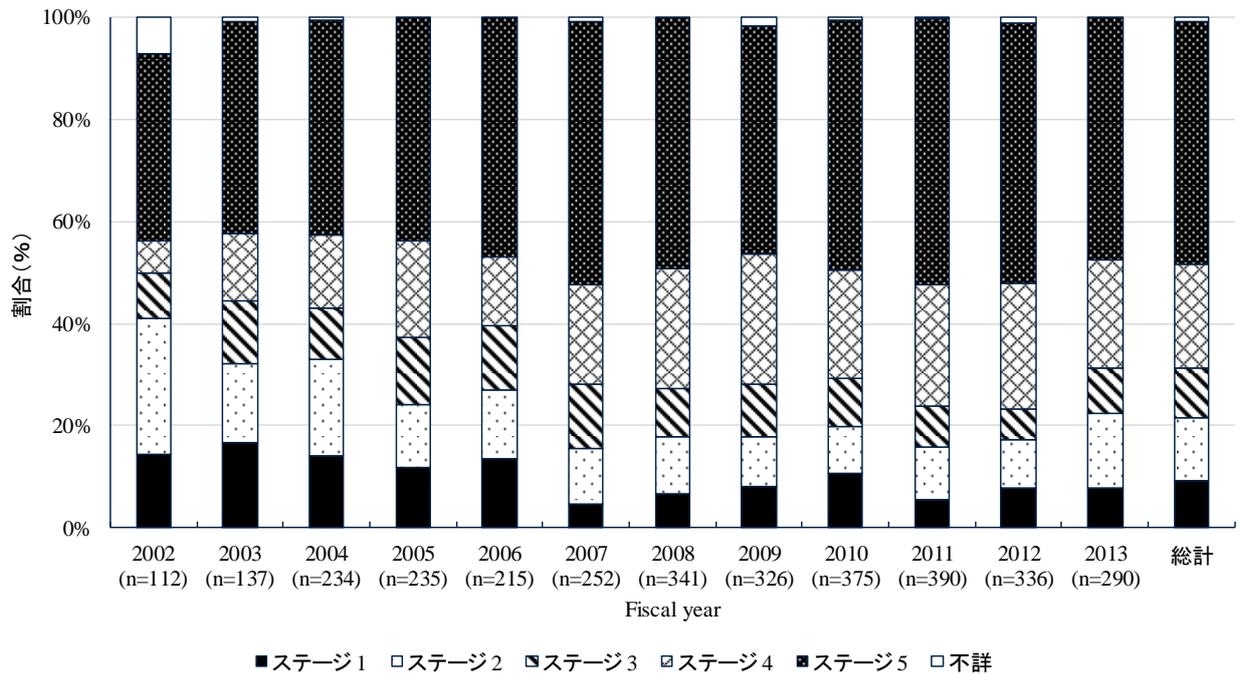


図8 患者の登録時点における重症度分類の構成割合(%)

表1 都道府県・年次別のNF1新規申請件数

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	合計	2008-2012	2010年総人口	100万人年対罹患率
北海道	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	10	23	44	21	5506419	0.8
青森県	4	2	2	5	4	2	3	5	2	1	5	12	47	16	1373339	2.3
岩手県	10	1	1	7	9	0	11	6	7	9	6	4	71	39	1330147	5.9
宮城県	0	2	11	7	9	20	5	8	3	8	12	11	96	36	2348165	3.1
秋田県	2	0	4	0	3	0	5	0	3	2	0	0	19	10	1085997	1.8
山形県	0	6	5	6	2	4	7	4	2	0	4	6	46	17	1168924	2.9
福島県	2	4	6	4	6	4	8	6	4	7	7	9	67	32	2029064	3.2
茨城県	8	9	1	10	0	1	7	6	7	9	4	5	67	33	2969770	2.2
栃木県	0	4	8	3	9	4	13	10	14	10	8	9	92	55	2007683	5.5
群馬県	0	0	3	5	3	8	4	7	5	6	5	7	53	27	2008068	2.7
埼玉県	14	0	11	12	17	18	23	11	12	21	20	17	176	87	7194556	2.4
千葉県	0	1	5	3	5	17	19	12	20	15	6	0	103	72	6216289	2.3
東京都	8	12	10	16	19	12	17	28	26	25	25	0	198	121	13159388	1.8
神奈川県	0	13	22	17	18	28	33	27	45	34	36	0	273	175	9048331	3.9
新潟県	6	1	0	0	0	9	0	5	0	0	0	0	21	5	2374450	0.4
富山県	3	3	5	1	3	2	5	2	4	8	8	3	47	27	1093247	4.9
石川県	4	6	8	1	2	7	8	4	4	2	5	7	58	23	1169788	3.9
福井県	0	6	4	2	2	5	4	3	2	2	2	3	35	13	806314	3.2
山梨県	0	0	0	1	0	1	1	3	3	1	3	6	19	11	863075	2.5
長野県	2	4	8	8	4	8	22	2	3	8	4	11	84	39	2152449	3.6
岐阜県	5	4	7	6	5	14	2	9	10	6	6	6	80	33	2080773	3.2
静岡県	9	2	0	8	0	0	0	9	16	19	12	0	75	56	3765007	3.0
愛知県	4	5	0	9	0	0	0	21	3	29	21	28	120	74	7410719	2.0
三重県	1	0	0	0	2	3	3	1	1	0	1	9	21	6	1854724	0.6
滋賀県	0	3	0	1	1	3	5	0	0	0	0	0	13	5	1410777	0.7
京都府	0	0	7	7	10	5	2	17	10	9	7	12	86	45	2636092	3.4
大阪府	0	0	31	39	5	17	43	28	30	30	31	3	257	162	8865245	3.7
兵庫県	2	12	11	4	8	0	10	10	18	16	13	12	116	67	5588133	2.4
奈良県	2	3	6	0	2	0	0	0	4	0	0	0	17	4	1400728	0.6
和歌山県	0	2	9	3	3	0	3	4	3	0	5	0	32	15	1002198	3.0
鳥取県	0	0	3	1	3	4	3	11	2	1	1	5	34	18	588667	6.1
島根県	3	2	0	7	0	0	0	3	8	4	8	5	40	23	717397	6.4
岡山県	11	1	8	6	2	0	0	0	8	13	11	8	68	32	1945276	3.3
広島県	0	10	5	5	3	5	8	2	6	1	3	1	49	20	2860750	1.4
山口県	0	5	3	4	9	6	7	8	4	6	9	13	74	34	1451338	4.7
徳島県	0	0	10	2	2	3	4	3	7	0	0	0	31	14	785491	3.6
香川県	5	0	0	2	6	7	3	4	9	4	8	5	53	28	995842	5.6
愛媛県	0	0	3	8	8	0	8	3	10	6	5	4	55	32	1431493	4.5
高知県	0	2	3	2	0	0	3	0	1	5	2	3	21	11	764456	2.9
福岡県	0	0	0	0	12	25	20	24	16	0	1	0	98	61	5071968	2.4
佐賀県	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	0	849788	0.0
長崎県	0	5	11	13	11	0	15	10	2	14	0	0	81	41	1426779	5.7
熊本県	0	0	0	0	0	0	0	0	12	11	0	7	30	23	1817426	2.5
大分県	0	5	0	0	0	2	3	9	5	9	5	17	55	31	1196529	5.2
宮崎県	0	0	0	0	0	0	0	0	5	8	3	4	20	16	1135233	2.8
鹿児島県	7	0	0	0	4	8	0	0	16	13	10	10	68	39	1706242	4.6
沖縄県	0	0	0	0	4	0	4	1	3	7	4	4	27	19	1392818	2.7
合計	112	137	234	235	215	252	341	326	375	390	336	290	3243	1768	128057352	2.8

表2 都道府県・重症度分類別のNF1新規申請件数

	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4	Stage 5	不明	Stage 3~5計	合計	Stage 3~5 の割合(%)
北海道	2	11	3	8	20	0	31	44	70.5%
青森県	19	11	6	2	9	0	17	47	36.2%
岩手県	19	15	5	10	21	1	36	71	50.7%
宮城県	15	16	7	12	45	1	64	96	66.7%
秋田県	2	6	4	4	3	0	11	19	57.9%
山形県	6	2	3	7	28	0	38	46	82.6%
福島県	5	10	7	17	27	1	51	67	76.1%
茨城県	5	7	7	12	36	0	55	67	82.1%
栃木県	7	16	14	24	31	0	69	92	75.0%
群馬県	1	11	5	11	24	1	40	53	75.5%
埼玉県	1	7	2	48	118	0	168	176	95.5%
千葉県	1	1	0	29	72	0	101	103	98.1%
東京都	0	1	6	63	120	8	189	198	95.5%
神奈川県	34	60	33	37	106	3	176	273	64.5%
新潟県	0	1	0	4	16	0	20	21	95.2%
富山県	5	7	2	12	21	0	35	47	74.5%
石川県	6	9	15	8	19	1	42	58	72.4%
福井県	5	2	9	5	14	0	28	35	80.0%
山梨県	2	0	2	2	12	1	16	19	84.2%
長野県	8	6	5	19	46	0	70	84	83.3%
岐阜県	6	14	8	10	42	0	60	80	75.0%
静岡県	11	9	10	18	24	3	52	75	69.3%
愛知県	18	17	12	16	57	0	85	120	70.8%
三重県	3	3	1	5	9	0	15	21	71.4%
滋賀県	3	5	4	1	0	0	5	13	38.5%
京都府	10	20	13	12	31	0	56	86	65.1%
大阪府	18	16	25	77	121	0	223	257	86.8%
兵庫県	2	1	1	36	75	1	112	116	96.6%
奈良県	3	2	7	1	4	0	12	17	70.6%
和歌山県	4	5	4	3	16	0	23	32	71.9%
鳥取県	3	1	6	4	20	0	30	34	88.2%
島根県	4	3	1	6	26	0	33	40	82.5%
岡山県	6	11	5	12	34	0	51	68	75.0%
広島県	1	1	2	8	37	0	47	49	95.9%
山口県	9	8	10	10	35	2	55	74	74.3%
徳島県	4	11	3	5	8	0	16	31	51.6%
香川県	6	6	13	5	23	0	41	53	77.4%
愛媛県	6	10	6	12	21	0	39	55	70.9%
高知県	3	4	2	5	7	0	14	21	66.7%
福岡県	11	15	19	23	30	0	72	98	73.5%
佐賀県	2	3	0	0	1	0	1	6	16.7%
長崎県	13	13	13	15	27	0	55	81	67.9%
熊本県	3	2	3	9	13	0	25	30	83.3%
大分県	1	8	7	8	31	0	46	55	83.6%
宮崎県	0	1	0	6	13	0	19	20	95.0%
鹿児島県	8	9	5	9	36	1	50	68	73.5%
沖縄県	0	1	5	9	12	0	26	27	96.3%
合計	301	398	320	659	1541	24	2520	3243	77.7%