

神経線維腫症 1 型の臨床調査個人票データを用いた
新規登録患者の 5 年フォローアップ情報の分析

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 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】指定難病の医療費助成申請時に提出される診断書（臨床調査個人票）情報を用い、2008年度の神経線維腫症 1 型（NF1）の新規申請患者データと2009年度以降の更新申請患者データのリンケージを行い、新規申請時点の年齢・重症度分類によって症状の悪化の動向に差が見られるか検討した。

【方法】厚生労働省健康局難病対策課から臨床調査個人票の匿名化電子データの提供を受けた。2008年度のNF1の医療費助成新規申請患者のデータと、2009～2012年の各年度の医療費助成更新申請患者のデータを匿名化データ上の個人識別番号でリンケージし、5年度分のフォローアップデータセットを作成・分析した。

【結果】重複例などを除外した2008年度の新規申請342例のうち、2009～2012年度に更新申請を行ったのは205例（60%）であった。新規申請時の年齢別に見た悪化事例の割合及び発生率（100人年対）は、いずれも0～19歳で最も高かった。とりわけ、0～19歳で新規申請時の重症度がステージ3または4の事例において、悪化事例の割合及び発生率が高かった。20～39歳で申請時の重症度がステージ1または2の事例においても悪化事例の割合及び発生率が高かったが、0～19歳では神経症状および骨病変の悪化が多いのに対し、20～39歳では皮膚病変の悪化が多いなどの相違が見られた。

【結論】本研究ではNF1の医療費助成新規申請患者の5年フォローアップデータセットを作成・分析した。新規申請時点で0～19歳の事例において悪化事例の割合及び発生率が高く、その多くは神経症状および骨病変の高度の異常によるものであった。

A . 研究目的

神経線維腫症 1 型（neurofibromatosis type 1; NF1）について、わが国では基本的な疫学情報でさえ十分に得られない状況にあり、代表的な患者像の把握が難しい状況が続いてきた。とりわけ、わが国では NF1 患者の重症度や生活状況などの経年的変化に関する疫学研究は報告されていない。本研究では、指定難病の医療費助成申請時に提出される診断書（臨床調査個人票）情報を用い、2008年度の NF1 の新規申請患者データと 2009 年度以降の更新申請患者データのリンケージを行い、新規申請時点の年齢・重症度分類によって症状の悪化の動向に差が見られるか検討した。

B . 研究方法
分析対象

厚生労働省健康局難病対策課から臨床調査個人票の匿名化電子データの提供を受けた。2008 年度の NF1 の医療費助成新規申請患者のデータと、2009～2012 年の各年度の医療費助成更新申請患者のデータを匿名化データ上の個人識別番号でリンケージし、5 年度分のフォローアップデータ

セットを作成・分析した。2008 年度新規申請患者 357 例のうち、重複事例、および重症度分類に関する情報が欠損していた 15 例を分析から除外し、最終的に 342 例を分析対象とした。

統計解析

2008 年度時点でステージ 1～4 の事例について、2009～2012 年度における重症度の悪化事例数、および年齢・重症度別の観察期間（人年）ならびに悪化事例の発生率（100 人年対）を算出した。

（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

2008 年度の新規申請患者 342 例（男性 148 例、女性 194 例、平均 39.2（SD 21.0）歳）のうち、

半数以上(180/342)が登録時点でステージ5であった(表1)。皮膚病変および骨病変の進行状況については、2008年度登録時点において年齢階級間で有意な相違が見られた。

342例のうち、2009~2012年度に更新申請を行ったのは205例(60%)であった(表2)。悪化が見られた事例は30例であり、悪化率は19%(30/162)、悪化事例の発生率(100人年対)は12.2であった。

申請時の年齢別に見た悪化事例の割合及び発生率(100人年対)は、いずれも0~19歳で最も高かった。とりわけ、0~19歳で新規申請時の重症度がステージ3または4の事例において、悪化事例の割合及び発生率が高かった。20~39歳で重症度がステージ1または2の事例においても悪化事例の割合及び発生率が高かったが、0~19歳では神経症状・骨病変の悪化が多いのに対し、20~39歳では皮膚病変の悪化が多いなどの相違が見られた。60歳以上では、皮膚・神経・骨の中等度の異常が高度の異常に進行した事例が多かった。

D. 考察

本研究では、2008年度のNF1新規申請データと2009年度以降の更新申請データのリンケージを行い、新規申請時点の年齢・重症度分類によって症状の悪化の動向に差が見られるか検討した。

2008年度の新規申請342例において、0~19歳および20~39歳ではステージ1または2の事例が多かった。本研究の分析対象者は医療費助成を申請し臨床調査個人票が作成・登録された事例であるが、わが国の単一医療機関(大学病院)におけるNF1患者の特徴を報告した研究¹⁾の結果と類似した傾向であることが示唆された。

342例のうち、2009~2012年度に更新申請を行ったのは約60%であった。とりわけ、2008年度にステージ1または2の事例で更新申請を行わなかった事例が多かった。わが国において医療費助成の対象となる重症度について時期により制度上の相違があったことに留意する必要があるが、このような傾向は、2008年度に重症度が低い状態で、その後2012年度までの間に大きな症状の進行がみられなかった患者が更新申請を行わなかったことに起因すると考えられる。

0~19歳の患者では神経症状・骨病変の悪化が多い傾向が見られたことについては、海外の臨床報告と整合的な結果と考えられた。とりわけ、神経症状については就学期のNF1患者は学習障害、発達障害を合併するリスクが高いことが報告されており²⁾、本研究においても同様の実態が示唆された。

また、20~39歳の患者では0~19歳の患者よりも皮膚病変の悪化が多い傾向が見られた。先行研

究で指摘されているように³⁾、悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)の好発年齢が30歳前後であることに拠る可能性が考えられた。

本研究の対象者は2008年度の医療費助成新規申請者であることから、助成を申請しなかった事例は含まれないとともに、更新をしなかった事例についてもその理由は明らかでない。また、申請事例の登録状況には地域(都道府県)差が見られ、全体の結果を偏らせている可能性があることに留意する必要がある。

E. 結論

本研究ではNF1の医療費助成新規申請患者の5年フォローアップデータセットを作成・分析した。2008年度の新規申請342例のうち、2009~2012年度に更新申請を行ったのは約60%であった。新規申請時点で0~19歳の事例において悪化事例の割合及び発生率が高く、その多くは神経症状および骨病変の高度の異常によるものであった。

引用文献

- 1) Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, Yoshida Y. Clinical severity in Japanese patients with neurofibromatosis 1 based on DNB classification. *J Dermatol.* 2017;44(11):1262-7.
- 2) Hyman SL, Arthur Shores E, North KN. Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(12):973-7.
- 3) Anderson JL, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol.* 2015;132:75-86.

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. 神経線維腫症1型患者の5年フォローアップ情報の分析 第89回日本衛生学会学術総会, 愛知, 2019.2.1-2.3.

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. 2008年度の年齢別の患者の重症度および病変・症状

| 年齢 | 0-19歳 | 20-39歳 | 40-59歳 | 60歳以上 | 2 |
|---------------------|-------|--------|--------|-------|---|
| 総数 | 74 | 109 | 89 | 70 | |
| 性別 | | | | | |
| 男 | 32 | 41 | 35 | 40 | |
| 女 | 42 | 68 | 54 | 30 | |
| 皮膚病変 ^{a)} | | | | | * |
| D1 | 24 | 9 | 4 | 3 | |
| D2 | 17 | 25 | 13 | 9 | |
| D3 | 13 | 42 | 47 | 38 | |
| D4 | 18 | 33 | 25 | 20 | |
| 神経症状 ^{b)} | | | | | |
| N0 | 33 | 45 | 37 | 25 | |
| N1 | 20 | 47 | 33 | 29 | |
| N2 | 18 | 15 | 16 | 15 | |
| 骨病変 ^{c)} | | | | | * |
| B0 | 32 | 56 | 46 | 23 | |
| B1 | 16 | 27 | 30 | 37 | |
| B2 | 25 | 21 | 10 | 8 | |
| 重症度分類 ^{d)} | | | | | * |
| Stage 1, 2 | 18 | 24 | 8 | 7 | |
| Stage 3, 4 | 9 | 29 | 41 | 26 | |
| Stage 5 | 47 | 56 | 40 | 37 | |

注)

* P < 0.05.

a) 皮膚病変 (D)

D1: 色素斑と少数の神経線維腫が存在する

D2: 色素斑と比較的多数の神経線維腫が存在する

D3: 顔面を含めて極めて多数の神経線維腫が存在する

D4: びまん性神経線維腫などによる機能障害や著しい身体的苦痛又は悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり

b) 神経症状 (N)

N0: 神経症状なし

N1: 麻痺, 痛み等の神経症状や神経系に異常所見がある

N2: 高度あるいは進行性の神経症状や異常所見あり

c) 骨病変 (B)

B0: 骨病変なし

B1: 軽度ないし中等度の骨病変 (手術治療を必要としない脊柱または四肢骨変形)

B2: 高度の骨病変あり < dystrophic type ないし手術治療を要する難治性の脊柱変形 (側彎あるいは後彎), 四肢骨の高度の変形・偽関節・病的骨折, 頭蓋骨欠損又は顔面骨欠損

d) 重症度分類 (DNB分類)

Stage 1: D1 であって N0 かつ B0 であるもの

Stage 2: D1 又は D2 であって N2 及び B2 を含まないもの

Stage 3: D3 であって N0 かつ B0 であるもの

Stage 4: D3 であって N1 又は B1 のいずれかを含むもの

Stage 5: D4, N2, B2 のいずれかを含むもの

表2. 2008年の登録時点の年齢および重症度別の更新状況および悪化事例の状況

| | 総事例数 (A) | 2009-2012年更 新あり(B) | 2009-2012年更 新なし | 更新率 (B/A) | 悪化事例数(C) a) | 皮膚悪化事例数 | 神経悪化事例数 | 骨病変悪化事 例数 | 観察人年 (D) a) | 悪化事例の割合 a) | 発生率(100人 年) (C/D) |
|-----------------|-------------|-----------------------|--------------------|--------------|----------------|-----------|-----------|--------------|----------------|---------------|----------------------|
| 総数 | 342 | 205 | 137 | 60% | 30 | 13 | 16 | 8 | 245.0 | 19% | 12.2 |
| 年齢階級 | | | | | | | | | | | |
| 0-19歳 | 74 | 47 | 27 | 64% | 7 | 1 | 4 | 4 | 28.0 | 26% | 25.0 |
| 20-39歳 | 109 | 65 | 44 | 60% | 10 | 6 | 7 | 1 | 89.0 | 19% | 11.2 |
| 40-59歳 | 89 | 53 | 36 | 60% | 6 | 4 | 2 | 1 | 77.5 | 12% | 7.7 |
| 60歳以上 | 70 | 40 | 30 | 57% | 7 | 2 | 3 | 2 | 50.5 | 21% | 13.9 |
| 重症度分類 | | | | | | | | | | | |
| Stage 1, 2 | 57 | 19 | 38 | 33% | 10 | 6 | 7 | 2 | 63.0 | 18% | 15.9 |
| Stage 3, 4 | 105 | 67 | 38 | 64% | 20 | 7 | 9 | 6 | 182.0 | 19% | 11.0 |
| Stage 5 | 180 | 119 | 61 | 66% | — | — | — | — | — | — | — |
| 年齢×重症度分類 | | | | | | | | | | | |
| 0-19歳 | | | | | | | | | | | |
| Stage 1, 2 | 18 | 7 | 11 | 39% | 3 | 0 | 2 | 1 | 20.0 | 17% | 15.0 |
| Stage 3, 4 | 9 | 5 | 4 | 56% | 4 | 1 | 2 | 3 | 8.0 | 44% | 50.0 |
| Stage 5 | 47 | 35 | 12 | 74% | — | — | — | — | — | — | — |
| 20-39歳 | | | | | | | | | | | |
| Stage 1, 2 | 24 | 9 | 15 | 38% | 6 | 5 | 4 | 1 | 26.5 | 25% | 22.6 |
| Stage 3, 4 | 29 | 20 | 9 | 69% | 4 | 1 | 3 | 0 | 62.5 | 14% | 6.4 |
| Stage 5 | 56 | 36 | 20 | 64% | — | — | — | — | — | — | — |
| 40-59歳 | | | | | | | | | | | |
| Stage 1, 2 | 8 | 2 | 6 | 25% | 1 | 1 | 1 | 0 | 10.5 | 13% | 9.5 |
| Stage 3, 4 | 41 | 23 | 18 | 56% | 5 | 3 | 1 | 1 | 67.0 | 12% | 7.5 |
| Stage 5 | 40 | 28 | 12 | 70% | — | — | — | — | — | — | — |
| 60歳以上 | | | | | | | | | | | |
| Stage 1, 2 | 7 | 1 | 6 | 14% | 0 | — | — | — | 6.0 | 0% | 0.0 |
| Stage 3, 4 | 26 | 19 | 7 | 73% | 7 | 2 | 3 | 2 | 44.5 | 27% | 15.7 |
| Stage 5 | 37 | 20 | 17 | 54% | — | — | — | — | — | — | — |

注)

a) 2008年新規申請時点でStage 1~4の事例について算出。