

臨床調査個人票からみた神経線維腫症2型患者の社会的自立状況

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 講師）
研究協力者 大越 裕人（東京慈恵会医科大学大学院）

研究要旨

【目的】難病患者は治癒が見込まれないため、社会的に自立した状態を保ち、QOLを高めることが重要である。本研究では、臨床調査個人票を用いて就労・就学世代の神経線維腫症2型（NF2）患者の社会的自立状況と自立を妨げる要因を検討した。

【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。2004～2013年の10年間の医療費助成新規申請患者のうち、6～64歳を就労・就学世代と定義し、分析対象とした。社会活動状況から社会的自立生活者／非自立生活者に分類し、性、年齢、家族歴、日常生活状況、重症度分類に含まれる10個の臨床症状を χ^2 乗検定またはFisher正確検定により比較した。さらに、社会的非自立生活状態を目的変数、性、年齢、臨床症状を説明変数として多重ロジスティック回帰解析を行った。

【結果】2004～2013年度新規申請患者で申請時に6～64歳であったのは379人、そのうち必要な情報を得られたのは334人（88.1%）であった。内訳は社会的自立生活者 264人（79.0%）、非自立生活者 70人（21.0%）であった。社会的非自立生活者は臨床症状を有する割合が有意に高く、日常生活状況も要介護状態が有意に多かった。多重ロジスティック回帰分析では、聴力低下、失明、半身麻痺、痙攣発作が社会的非自立生活状態と有意な関係を認めた。

【結論】NF2患者に見られる臨床症状はいずれも社会的自立を阻害する要因になり得るが、中でも聴力低下、失明、半身麻痺、痙攣発作の影響が大きいことが示された。NF2患者の社会的自立を促進するには、これらの症状に対する適切な支援を行うことが重要であると考えられた。

A. 研究目的

神経線維腫症2型（Neurofibromatosis type2：NF2）は、両側性に発生する聴神経鞘腫（前庭神経鞘腫）を主徴とし、その他の神経系腫瘍（脳及び脊髄神経鞘腫、髄膜腫、脊髄上衣腫）や皮膚病変（皮下や皮内の末梢神経鞘腫、色素斑）、眼病変（若年性白内障）を呈する常染色体優性の遺伝性疾患である1)。発症率は4万人に1人と推定される2)。最も多い症状は聴神経鞘腫による難聴・ふらつきで、脊髄神経鞘腫による手足のしびれ・知覚低下・脱力なども見られ、これら症状によりQOLが障害される。本邦におけるNF2患者の調査報告は、臨床経過を検討したものがいくつかあるが3),4)、社会的自立を検討したものはない。本研究では、臨床調査個人票を用いて就労・就学世代のNF2患者の社会的自立状況と自立を妨げる要因を検討した。

B. 研究方法

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。2004～2013年の10年間の医療費助成新規申請患者のうち、6～64歳を就労・就学世代と定義し、分析対象とした。臨床調査個人票「社会活動」項目から、「就労」「就学」「家事労働」に該当した者を社会

的自立生活者、「在宅療養」「入院」「入所」に該当した者を社会的非自立生活者と分類した。

統計学的解析は、社会的自立生活者と非自立生活者で、性、年齢、家族歴、日常生活状況、重症度分類に含まれる10個の臨床症状を χ^2 乗検定またはFisher正確検定により比較した。さらに、社会的非自立生活状態を目的変数、性、年齢（6～24歳、25～44歳、45～64歳）、臨床症状（聴力低下（両側・片側）、顔面神経麻痺、小脳失調、顔面知覚低下、言語障害、失明、半身麻痺、記憶力低下、痙攣発作、脊髄障害）を説明変数として多重ロジスティック回帰解析を行った。

（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

2004～2013年度新規申請患者で申請時に6～64歳であったのは379人、そのうち必要な情報を得

られたのは 334 人 (88.1%) であった。

内訳は社会的自立生活者 264 人 (79.0%)、非自立生活者 70 人 (21.0%) であった。

単変量解析では、社会的非自立者は臨床症状を有する割合が有意に高く、日常生活状況も要介護状態が多かった(表 1)。

多変量解析では、両側聴力低下(オッズ比(OR) 4.54)、片側聴力低下(OR 2.58)、失明(OR 5.06)、半身麻痺(OR 6.23)、痙攣発作(OR 4.22)で社会的非自立状態と有意な関係を認めた(表 2)。

D. 考察

NF2 患者の約 80% が社会的に自立した状態であったが、社会的非自立生活者では、臨床症状を有する割合が高かった。中でも(両側・片側)聴力低下、失明、半身麻痺、痙攣発作の 4 つの症状は社会的自立の阻害因子として有意な関係を認められた。

臨床調査個人票を用いた NF2 患者の疫学研究はこれまでに 2 つ報告されている。Iwatate らは NF2 患者を 5 年間追跡し、重症度悪化に関する因子を検討した³⁾。その結果、25 歳以下、家族歴あり、治療歴ありの他、聴力低下、顔面麻痺、失明、半身麻痺が重症度悪化に関係していたと報告している。Iwatate らが挙げた聴力低下、失明、半身麻痺は、本研究において社会的自立を阻害する因子として示された。

一方、Matsuo らは、NF2 患者を 20 歳未満と 20 歳以上に分けて有症率を比較した⁴⁾。20 未満の患者に多い症状として、失明、半身麻痺、失語、痙攣発作、軽～中等度脊髄障害を挙げている。NF2 は臨床経過から 2 つのサブタイプに分けられる。1 つは Gardner type と呼ばれ、成人以降(平均 22～27 歳)に発症し、多くは両側聴神経腫瘍のみ発症し、経過も比較的緩徐なタイプである。もう一つは Wishart type と呼ばれ、Gardner type より若年(多くは 25 歳以下)で発症し、腫瘍も多発的で増大も早く、予後が悪いタイプである^{5), 6)}。Matsuo らが挙げた症状が Wishart type に多いと考えると、本研究で社会的自立の阻害因子として示された失明、半身麻痺、痙攣発作は Wishart type を表わすものかもしれない。

本研究の限界として、データの欠損による選択バイアスの可能性が挙げられる。臨床症状の欠損は「症状なし」として扱ったが、日常生活状況のように推測不可能な項目が欠損している場合には対象から除外した。また、NF2 患者は症状に score(0～4)をつけ、その合計で重症度をステージ 0～4 の 5 段階で分類し、ステージ 1 以上が医療費助成の対象になる。したがってステージ 0 の患者は無症状であった場合、病院に受診あるいは通院していない可能性も考えられる。さらに臨床

調査個人票には死亡に関する情報は記載されていない。これによって、社会的非自立生活者の割合や、臨床症状との関係がゆがめられているかもしれない。

臨床調査個人票は本邦における NF2 の患者像を把握するデータとして貴重である。しかし、上述のようにデータが欠損しているものがあること、また、入力値が一部、不正確であることが問題点として挙げられる。申請書提出時のチェック体制の強化が必要であろう。

最後に、NF2 を始め、難病患者は現時点で決定的な治療法がないことから、QOL を長期に亘り良好に保つことが重要な課題になる。Maura らは NF2 患者の QOL に重要な影響を与えるものとして、心理社会的ストレスや痛みを挙げている⁷⁾。今回の研究で用いた臨床調査個人票にはまだ含まれていなかったが、現行の臨床調査個人票には痛みや精神状態に関する情報が追加されている。さらに、精神的・社会的サポート状況に関する情報があれば、QOL への影響や、QOL 向上のために必要な支援をより詳細に検討できると期待される。

引用文献

- 1) 難病情報センター. 神経線維腫症 II 型 (指定難病 34). <http://www.nanbyou.or.jp/entry/123> (2019年11月2日アクセス)
- 2) 倉田 清子. 別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ. No. 28. 神経症候群 III. 日本臨床社. 2000. P 492-494.
- 3) Iwatate K, Yokoo T, Iwatate E, Ichikawa M, Sato T, Fujii M, Sakuma J, Saito K. Population Characteristics and Progressive Disability in Neurofibromatosis Type 2. *World Neurosurg.* 2017;106:653-660.
- 4) Matsuo M, Ohno K, Ohtsuka F. Characterization of early onset neurofibromatosis type 2. *Brain & Development.* 2014;36:148-152.
- 5) Childhood neurofibromatosis type 2 (NF2) and related disorders: from bench to bedside and biologically targeted therapies. M. Ruggieri, A. D. Praticò, A. Serra, L. Maiolino, S. Cocuzza, P. Di Mauro, L. Licciardello, P. Milone, G. Privitera, G. Belfiore, M. Di Pietro, F. Di Raimondo, A. Romano, A. Chiarenza, M. Muglia, A. Polizzi, D. G. Evans. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2016; 36(5):345-367.
- 6) The different forms of neurofibromatosis. Ruggieri M. *Childs Nerv Syst.* 1999;15(6-7):295-308.
- 7) Maura K, Cosetti, John G. Golfinos, J. Thomas

Roland. Quality of Life (QoL) Assessment in Patients with Neurofibromatosis Type 2 (NF2).
Otolaryngol Head Neck Surg.
2015;153(4):599-605.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamauchi T, Suka M, Nishigori C, Yanagisawa H. Evaluation of neurofibromatosis type 1 progression using a nationwide registry of patients who submitted claims for medical expense subsidies in Japan between 2008 and 2012. Orphanet J Rare Dis 2019;14:166

2. 学会発表

- 1) 大越裕人, 山内貴史, 須賀万智, 錦織千佳子, 柳澤裕之. 本邦における臨床調査個人票から見た神経線維腫症2型患者の社会的自立状況. 第90回日本衛生学会学術総会, 岩手, 2020年.

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 社会的自立/非自立で見た各要因の状況

	社会的自立者 (n=264)(79.0%)		社会的非自立者 (n=70)(21.0%)		カイ2乗検定 /Fisher 正確検定
	n	(%)	n	(%)	
性別					p=0.88
男性	127	(48.1)	35	(50.0)	
女性	137	(51.9)	35	(50.0)	
年齢					p=0.21
6-24 歳	81	(30.7)	16	(22.9)	
25-44 歳	110	(41.7)	28	(40.0)	
45-64 歳	72	(27.3)	25	(35.7)	
家族歴					p=0.40
あり	78	(29.5)	15	(21.4)	
なし	134	(50.8)	40	(57.1)	
不明	52	(19.7)	15	(21.4)	
日常生活状況					p<0.01
完全自立	123	(46.6)	4	(5.7)	
一部不自由	129	(48.9)	18	(25.7)	
要一部介助	12	(4.5)	36	(51.4)	
要介助	0	(0.0)	12	(17.1)	
聴力低下					p<0.01
両側	38	(14.4)	37	(52.9)	
一側	78	(29.5)	20	(28.6)	
なし	148	(56.1)	13	(18.6)	
顔面神経麻痺					p<0.01
あり	46	(17.4)	36	(51.4)	
なし	218	(82.6)	34	(48.6)	
小脳失調					p<0.01
あり	40	(15.2)	34	(48.6)	
なし	224	(84.8)	36	(51.4)	
顔面知覚低下					p<0.01
あり	41	(15.5)	32	(45.7)	
なし	223	(84.5)	38	(54.3)	
言語障害					p<0.01
あり	27	(10.2)	28	(40.0)	
なし	237	(89.8)	42	(60.0)	
失明					p<0.01
あり	4	(1.5)	14	(20.0)	
なし	260	(98.5)	56	(80.0)	
複視					p<0.01
あり	19	(7.2)	21	(30.0)	
なし	245	(92.8)	49	(70.0)	
半身麻痺					p<0.01
あり	9	(3.4)	25	(35.7)	
なし	255	(96.6)	45	(64.3)	
記銘力低下					p<0.01
あり	5	(1.9)	18	(25.7)	
なし	259	(98.1)	52	(74.3)	

痙攣発作					p<0.01
あり	9	(3.4)	17	(24.3)	
なし	255	(96.6)	53	(75.7)	
脊髄障害					p<0.01
あり	86	(32.6)	44	(62.9)	
なし	178	(67.4)	26	(37.1)	

表2 社会的非自立状態をアウトカムとしたロジスティック回帰分析

	単変量解析		多変量解析	
	オッズ比	(95%信頼区間)	オッズ比	(95%信頼区間)
性別				
男性	1.08	(0.6-1.8)	1.04	(0.5-2.1)
女性	(ref)		(ref)	
年齢				
6-24 歳	0.77	(0.4-1.5)	1.56	(0.6-3.8)
25-44 歳	(ref)		(ref)	
45-64 歳	1.42	(0.8-2.6)	1.79	(0.8-4.0)
聴力低下				
両側低下	11.09	(5.4-22.9)	4.54	(1.6-12.6)
一側低下	2.92	(1.4-6.2)	2.58	(1.05-6.3)
なし	(ref)		(ref)	
顔面神経麻痺				
あり	5.02	(2.8-8.8)	0.99	(0.4-2.4)
なし	(ref)		(ref)	
小脳失調				
あり	5.29	(3.0-9.4)	2.02	(0.9-4.7)
なし	(ref)		(ref)	
顔面知覚低下				
あり	4.58	(2.6-8.2)	1.35	(0.6-3.2)
なし	(ref)		(ref)	
言語障害				
あり	5.85	(3.1-10.9)	0.86	(0.3-2.3)
なし	(ref)		(ref)	
失明				
あり	16.25	(5.2-51.2)	5.06	(1.1-22.4)
なし	(ref)		(ref)	
半身麻痺				
あり	15.74	(6.9-35.9)	6.23	(2.2-17.8)
なし	(ref)		(ref)	
記銘力低下				
あり	17.93	(6.4-50.4)	1.64	(0.4-6.6)
なし	(ref)		(ref)	
痙攣発作				
あり	9.09	(3.8-21.5)	4.22	(1.3-13.4)
なし	(ref)		(ref)	
脊髄障害				
あり	3.5	(2.0-6.1)	1.37	(0.7-2.9)
なし	(ref)		(ref)	