

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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の追跡調査

研究協力者 大越 裕人（東京慈恵会医科大学大学院）
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）

研究要旨

【目的】神経線維腫症 2 型（NF2）は、両側性に発生する聴神経鞘腫を主徴とし、その他の神経系腫瘍や皮膚病変、眼病変を呈する遺伝性疾患である。本研究では、臨床調査個人票の更新申請データを用いて、就労・就学世代の NF2 患者の社会的非自立状況の発生とそれに関わる要因を検討した。

【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。2004～2010 年までの 7 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、2013 年までに 1 回以上更新申請があった者を分析対象とした。社会活動状況から自立/非自立に分類し、新規申請時点での社会的自立者における非自立状況の発生を最長 10 年間追跡した。それぞれの観察人年を算出し、性・年齢・家族歴・重症度分類に含まれる 11 個の臨床症状について生存分析およびログランク検定を行った。さらに、非自立状況の発生を目的変数、性別・年齢・各症状を説明変数としてコックス比例ハザードモデルを用いてハザード比を求めた。次に、追跡期間中の症状の出現と社会的非自立の発生との関連を明らかにするため、社会的非自立になる前に出現した症状の有無と社会的自立/非自立との関係を、ロジスティック回帰分析を用いて分析した。

【結果】2004～2010 年度新規申請者で 6～64 歳は 253 人であり、そのうち分析対象となったのは 166 人であった。観察期間中に「非自立」に変化した者は 38 人（22.9%）であった。生存分析では、新規申請時点の小脳失調と脊髄障害で有意差を認めた。コックス比例ハザード分析では、脊髄障害と小脳失調のハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ 2.4（1.2～5.0）、2.2（0.9～5.3）であった。追跡期間中の各症状の出現と社会的自立/非自立の発生の関連については、追跡期間中に聴力低下、顔面麻痺、小脳失調、言語障害、複視、失明、半身麻痺、痙攣が出現した患者では、社会的自立度が悪化した者が有意に多かった。

【結論】NF2 患者の社会的自立状況の発生リスクは脊髄障害を有する患者で高いことが明らかになった。また、追跡期間中に聴力低下、顔面麻痺、小脳失調、言語障害、複視、失明、半身麻痺、痙攣が新たに出現した患者では、同時点またはそれ以降に社会的自立状況が悪化した者が有意に多かった。

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、髓膜腫、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。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。

我々は昨年度、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、社会的自立を妨げる要因について横断研究を行った（Okoshi et al, 2020）。本研究では、臨床調査個人

票の更新申請データを用いて追跡調査を行い、就労・就学世代の NF2 患者の社会的非自立状況の発生とそれに関わる要因を検討した。

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。2004～2010 年の 7 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、2013 年までに 1 回以上更新申請があった者を分析対象とした。臨床調査個人票の「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、新規申請時点での社会的自立者における非自立状況の発生を最長 10 年間追跡した。

分析対象者ごとに観察人年を算出したうえで、性・年齢・家族歴・重症度分類に含まれる 11 個の臨床症状について生存分析およびログランク検定を行った。さらに、非自立状況の発生を目的変数、性別・年齢 (6~24、25~44、45~64 歳)・臨床症状 (聴力低下(両側・片側)、顔面神経麻痺(両側・片側)、小脳失調、顔面知覚低下、言語障害、失明(両側・片側)、半身麻痺、記録力低下、痙攣発作、脊髄障害(軽度・重度)) を説明変数としてコックス比例ハザードモデルを用いてハザード比と 95%信頼区間 (CI) を求めた。

次に、症状の出現と社会的非自立の発生との時間的前後関係を考慮した分析を行うため、各症状について、新規申請時点で当該症状がない者のみを抽出したデータセットを作成し、社会的非自立になる前もしくは同年に症状が出現した患者を

「症状あり」、症状が出現しなかったか、社会的非自立になった後に症状が出現した患者を「症状なし」と定義し、社会的自立/非自立との関係をロジスティック回帰分析により検討した。

(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 匿名加工情報の取り扱い」を遵守し、データを適切に管理した。

C. 研究結果

2004~2010 年度新規申請者で 6~64 歳は 253 人であり、そのうち医療費助成申請が新規 1 回のみの患者 (47 人)、新規申請時点で社会的に非自立状態であった患者 (39 人)、新規申請時点から終了まで自立度が不明の患者 (1 人) を除外し、最終的に分析対象となったのは 166 人 (男性 78 人、女性 88 人、平均年齢 33.7 歳) であった (表 1)。平均観察人年は 3.9 人年であった。観察期間中に社会的自立状況が「非自立」に変化した者は 38 人 (22.9%) であった。

生存分析では、新規申請時点で小脳失調と脊髄障害を有する患者において、症状のない患者よりも有意に社会的非自立の発生が多かった (図 1)。コックス比例ハザード分析においては、新規申請時点で軽度 (ハザード比 2.3 (95%CI: 1.05~5.1)) ならびに重度 (ハザード比 7.4 (95%CI : 1.6~34.6)) の脊髄障害を有する者において社会的非自立の発生が有意に多かった (表 2)。

追跡期間中の各症状の出現と社会的自立/非自立の発生については、追跡期間中に聴力低下、顔面神経麻痺、小脳失調、言語障害、複視、失明、半身

麻痺、痙攣が出現した患者では、社会的自立度が悪化した者が有意に多かった (表 3)。

D. 考察

本研究結果より、新規申請時点で脊髄障害を有する患者において、追跡期間中に社会的自立状況が悪化した者が有意に多かった。また、追跡期間中に新たに聴力低下、顔面神経麻痺、小脳失調、言語障害、複視、失明、半身麻痺、痙攣が出現した患者では、症状出現後に社会的自立状況が悪化した者が有意に多かった。新規申請時点で脊髄障害を有する患者は、その後の臨床経過の悪化により社会的自立状況が悪化し、また経過中に症状が出現した患者は、臨床経過の悪化もありうるが、その症状に伴う機能障害により社会的自立状況が悪化するのではないかと推察された。

Aboukais らによれば、脊髄腫瘍を有する患者はより若年で診断され、頭蓋内の髄膜腫や他の腫瘍を発生しやすい。遺伝子にも nonsense 変異や frameshift 変異が多く、脊髄腫瘍は予後不良と関係があるとしている(Aboukais et al, 2013)。脊髄腫瘍があることで他の腫瘍や症状を合併し、自立生活が困難になった可能性が考えられる。

追跡期間中の症状の出現と社会的自立の悪化に関する分析では、多くの症状出現が同時もしくはその後の社会的自立の悪化と関係していた。これにはいくつかの理由が考えられる。まず、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 (Ruggieri et al, 1999, 2016)。社会的自立状況の悪化に関連した多くの症状は、より若年で多発性の腫瘍を発症し、予後の悪い Wishart type を表しているのかもしれない。我々が昨年度行った横断研究でも、聴力低下、失明、半身麻痺、痙攣発作は社会的非自立と関連していた。これら症状に付随して発生する事象が社会的自立を悪化させている可能性も考えられる。例えば、聴力低下に関して、Lin らは聴力低下がレジャー・仕事における事故と関連していたと報告している(Lin et al, 2018)。事故に遭うことにより身体的または社会的に就労や就学に不利になったということも考えられる。また、Liu らは、特に 45~64 歳における聴力低下が認知症のリスクになることを報告しており (Liu et al, 2019)、これも就労を困難にしうると考えられる。聴力低下以外の症状についても同様な機序により就労や就学を困難にしが原因がある可能性が考えられる。

新規申請時点で脊髄障害を有する患者はその後有意に社会的自立状況悪化につながるが、追跡期間において脊髄障害を新規発症したものは社会的自立状況悪化とは有意な関連がなかった。このように結果が乖離した理由として、新規申請時点で脊髄障害を有する 54 人を除外したためサンプルサイズが小さくなつたこと、さらに追跡中の発症者も、特に重度脊髄障害では 2 人のみと少数であったため、統計学的パワーの不足で有意差を検出できなかつたと考えられる。

生存分析では小脳失調がその後の社会的自立状況悪化の説明因子であったが、多変量解析では小脳失調は有意ではなかつた。小脳失調と他の症状には聴力低下を含め、有意な関係があるもののがいくつ見られた。我々が昨年度行った横断研究では、聴力低下は社会的非自立と関連していた。したがつて、比例ハザード分析を行い交絡因子の影響を調整した結果、ログランク検定では確認された小脳失調の有無と社会的非自立の発生との有意な関連が認められなかつたものと考えられる。

今回の研究は追跡調査であり、昨年度実施した横断研究よりも症状の出現と社会的自立状況の悪化の時間的前後関係を考慮した解析を実施できたものの、限界点も認められる。まず、追跡の過程で不適合者を除外したことから、分析対象集団のサンプルサイズは大きくない。昨年度実施した横断研究と、今回、生存分析で示された社会的自立状況の悪化に関連する症状が完全に一致しなかつたことには、解析手法の相違とともにサンプルサイズが影響したと考えられる。また、症状の出現と社会的非自立の発生の分析では、サンプルサイズが小さいため、多変量分析を行うことができず、交絡因子の影響を排除できなかつた。申請時点で全く症状がない集団を対照として作成できれば、より正確な分析が可能になつただろう。2 つ目に選択バイアスである。臨床調査個人票データには、無症状で医療機関を受診していない患者や医療費助成申請をしていない患者の情報は含まれないため、これに起因するバイアスが分析結果に影響している可能性を否定できない。3 つ目に、NF2 以外の既往歴の情報がないため、何らかの合併症が理由で社会的自立が悪化した可能性もありうる。今後、より厳密に症状の出現と社会的自立状況の変化との関連を明らかにするには、これらの情報の収集の可否が課題になるだろう。

NF2 は難病であり、現在のところ有効な治療法はない。しかし今回挙げられた症状に対して何らかの対策を行うことで、NF2 患者が社会生活を維持できるかもしれない。Kim らは NF2 の聴神経腫瘍は増大パターンの予測が難しく、注意深い経

過観察が必要としており、年 1 回の MRI 撮影と聴力検査は必須と述べている(Kim et al, 2016)。そのために定期的な通院や、症状が出た時など急な受診がしやすいような、職場や学校の理解や環境整備が有効であろう。また、聴力リハビリに人工内耳が有効との報告(Tan et al, 2018)や、聴性脳幹インプラントが会話の補助に有効であるとの報告(Sanna et al, 2012)もある。しかしこれらの医療機器は高額であり、経済的問題で治療を受けられないこともあるだろう。医療費を含めた経済的援助も社会的自立を維持するのに有効かもしれない。他の症状についても同様であり、社会的自立状況が悪化した原因を正確に把握することは、患者の社会的自立と QOL 維持の観点から、具体的な支援策を検討するために有用であると考える。

E. 結論

臨床調査個人票を用いて、NF2 患者の社会的自立に関する追跡調査を行つた。新規申請時点で脊髄障害を有する患者は、追跡期間中に社会的自立状況が悪化した者が有意に多かつた。また、追跡期間中に聴力低下、顔面麻痺、小脳失調、言語障害、複視、失明、半身麻痺、痙攣が新たに出現した患者では、同時点またはそれ以降に社会的自立状況が悪化した者が有意に多かつた。

引用文献

- 1) Aboukais R, Baroncini M, Zairi F, et al. Prognostic value and management of spinal tumors in neurofibromatosis type 2 patients. *Acta Neurochir.* 2013;155(5):771-7.
- 2) Kim BS, Seol HJ, Lee JI, et al. Clinical outcome of neurofibromatosis type 2-related vestibular schwannoma: treatment strategies and challenges. *Neurosurg Rev.* 2016;39(4):643-53.
- 3) Li P, Wu T, Wang Y, Zhao F, et al. Clinical features of newly developed NF2 intracranial meningiomas through comparative analysis of pediatric and adult patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;194:105799.
- 4) Lin HW, Mahboubi H, Bhattacharyya N. Self-reported Hearing Difficulty and Risk of Accidental Injury in US Adults, 2007 to 2015. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;144(5):413-7.
- 5) Liu CM, Lee CT. Association of Hearing Loss With Dementia. *JAMA Netw Open.* 2019;2(7):e198112.
- 6) Okoshi H, Yamauchi T, Suka M, et al. Social Independence of Patients with

- Neurofibromatosis Type 2 in Japan: Analysis of a National Registry of Patients Receiving Medical Expense Subsidies, 2004-2013. *Neurol Med Chir.* 2020;60(9):450-7.
- 7) Ruggieri M: The different forms of neurofibromatosis. *Childs Nerv Syst.* 1999;15:295-308.
 - 8) Ruggieri M, Praticò AD, Serra A, et al. Childhood neurofibromatosis type 2 (NF2) and related disorders: from bench to bedside and biologically targeted therapies. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2016;36:345-67.
 - 9) Sanna M, Di Lella F, Guida M, et al. Auditory brainstem implants in NF2 patients: results and review of the literature. *Otol Neurotol.* 2012;33(2):154-64.
 - 10) Tan H, Jia H, Li Y, et al. Impact of cochlear implantation on the management strategy of patients with neurofibromatosis type 2. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(11):2667-74.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okoshi H, Yamauchi T, Suka M, Saito K, Nishigori C, Yanagisawa H. Social Independence of Patients with Neurofibromatosis Type 2 in Japan: Analysis of a National Registry of Patients Receiving Medical Expense Subsidies, 2004-2013. *Neurol Med Chir.* 2020;60(9):450-7.

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の追跡調査. 第91回日本衛生学会学術総会, 富山, 2021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

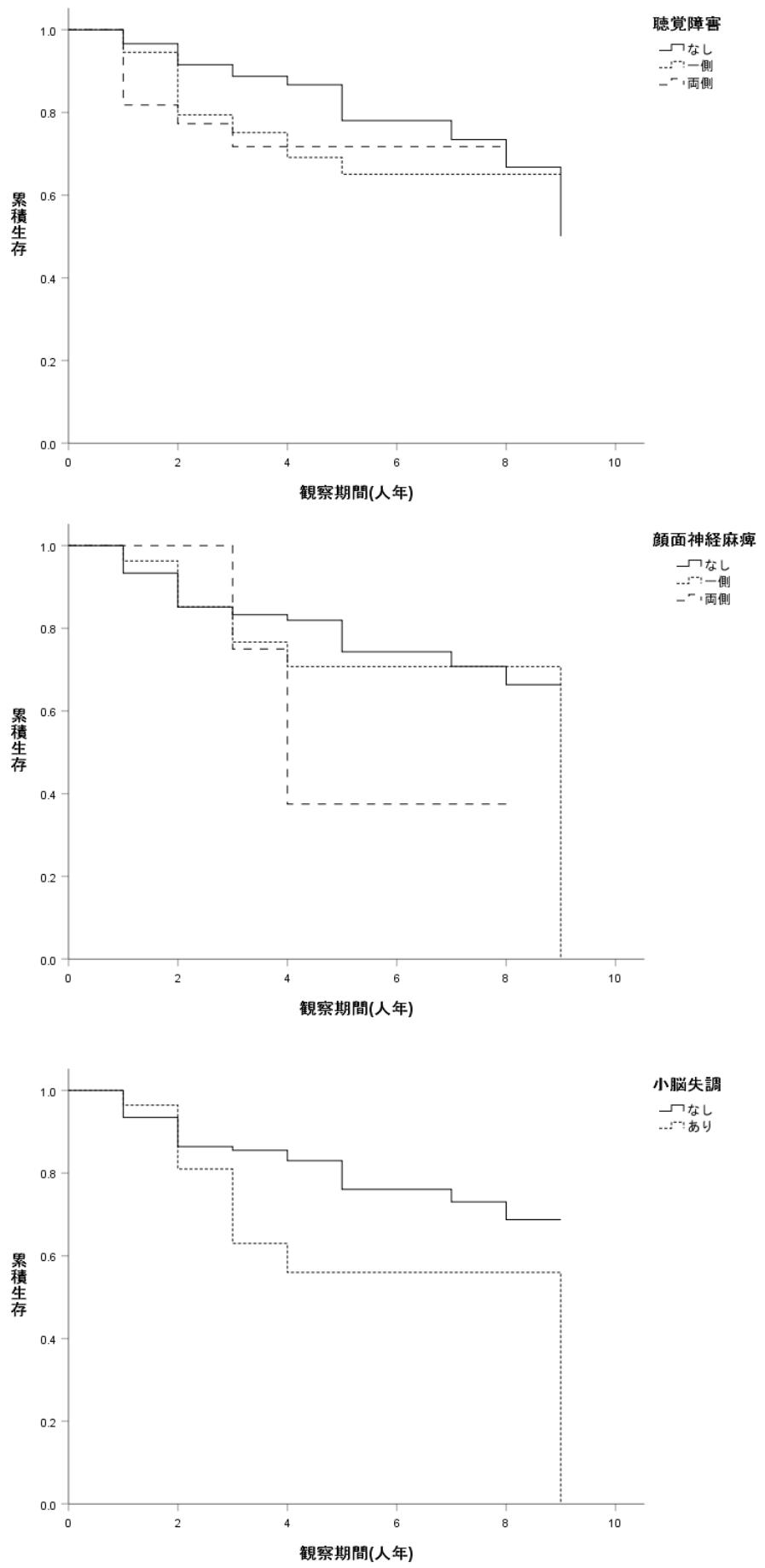


図1. 症状別のKaplan-Meier法による生存曲線

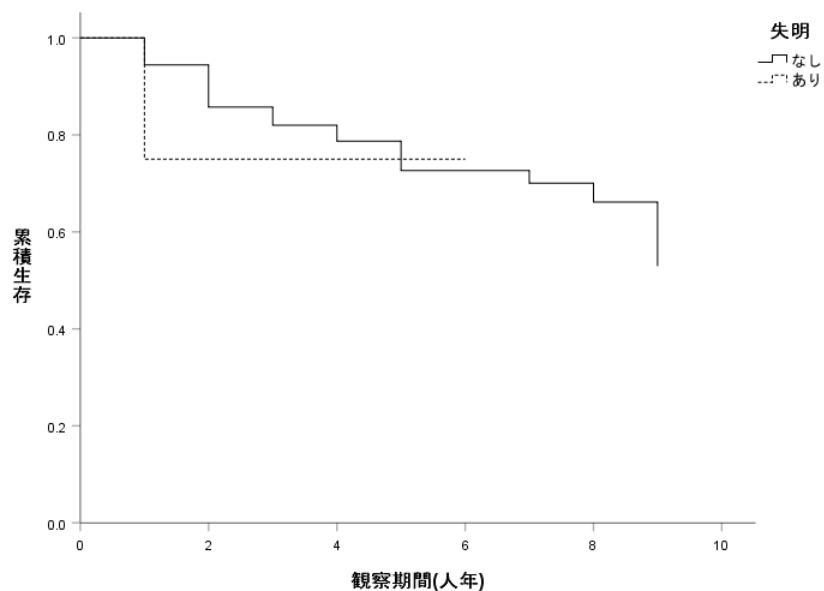
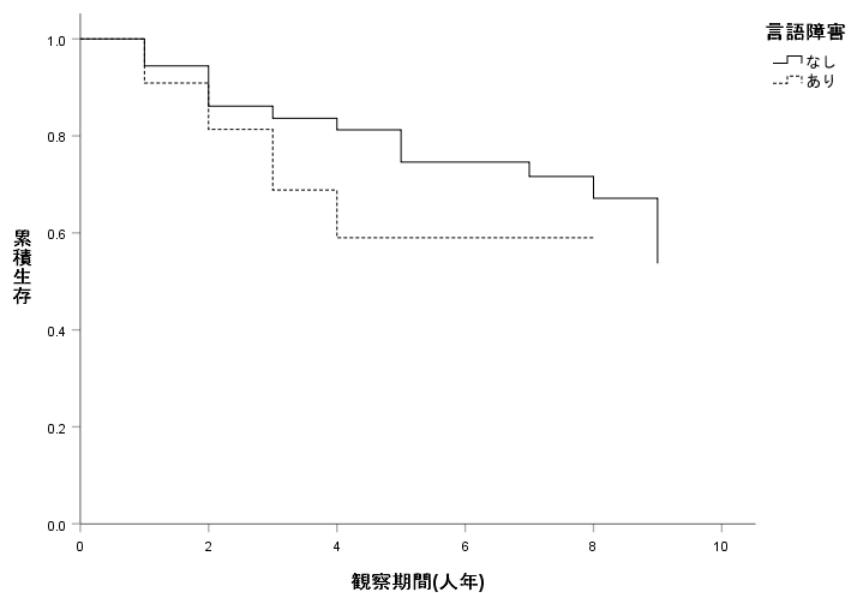
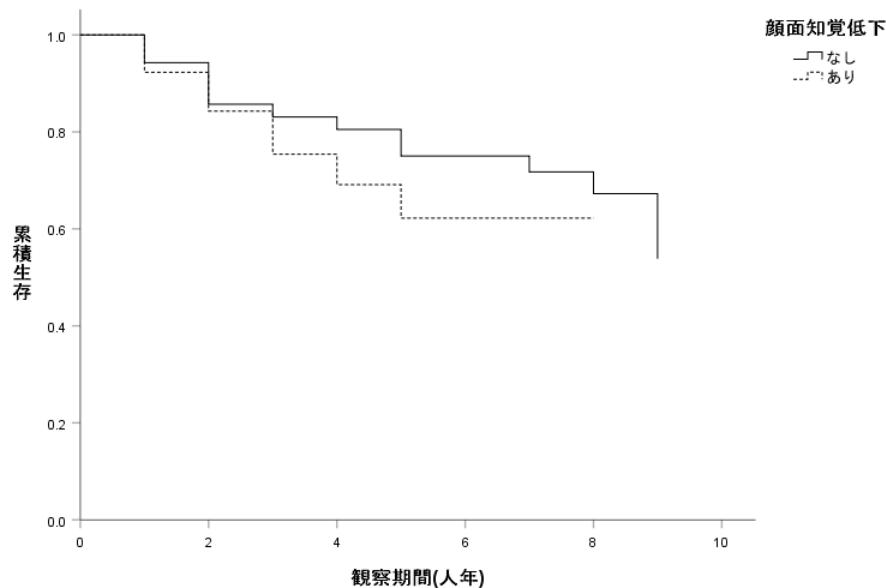


図 1 . 症状別のKaplan-Meier法による生存曲線（続き）

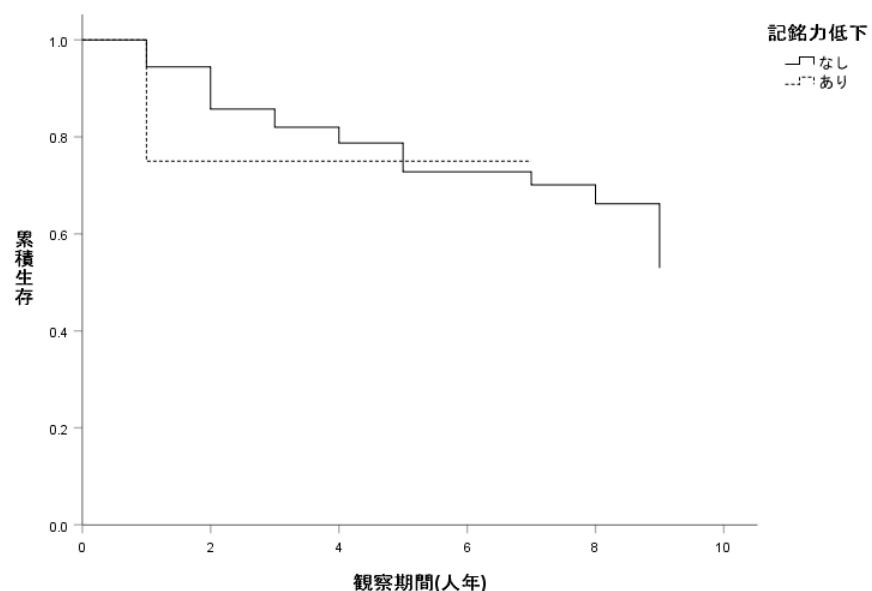
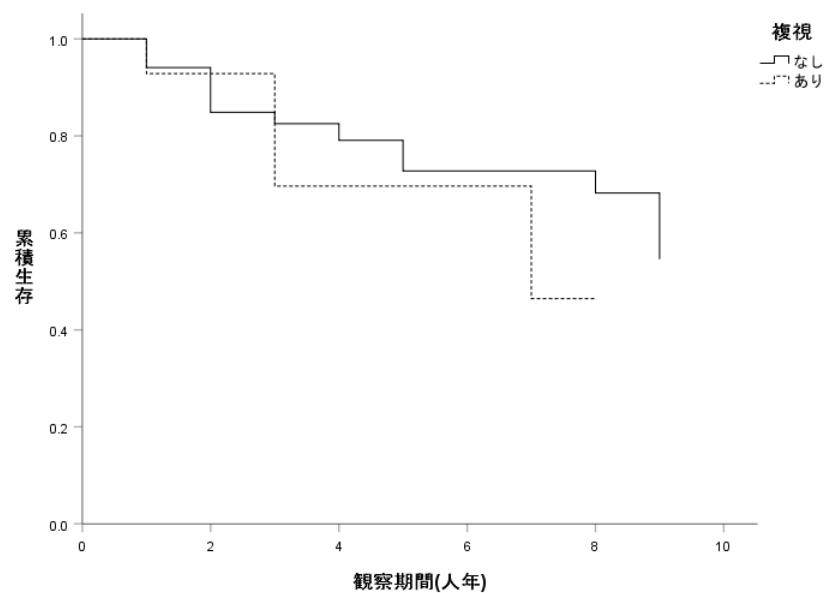
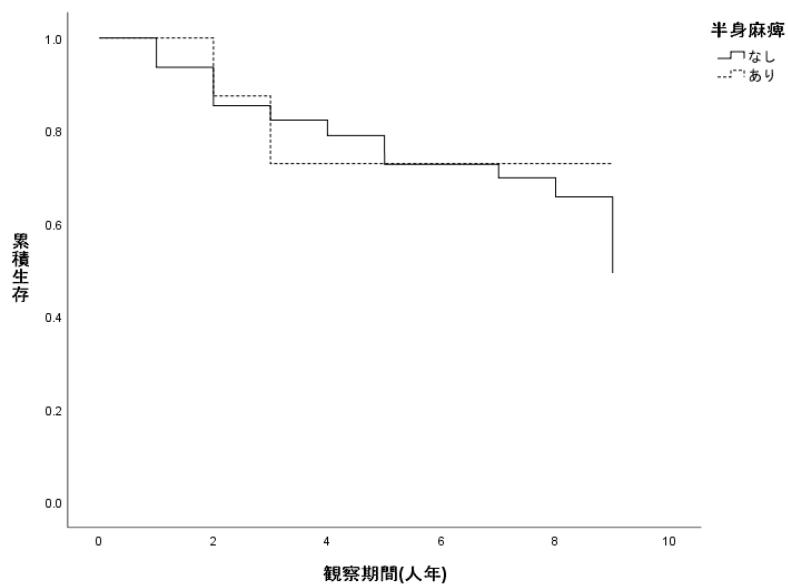


図 1 . 症状別のKaplan-Meier法による生存曲線（続き）

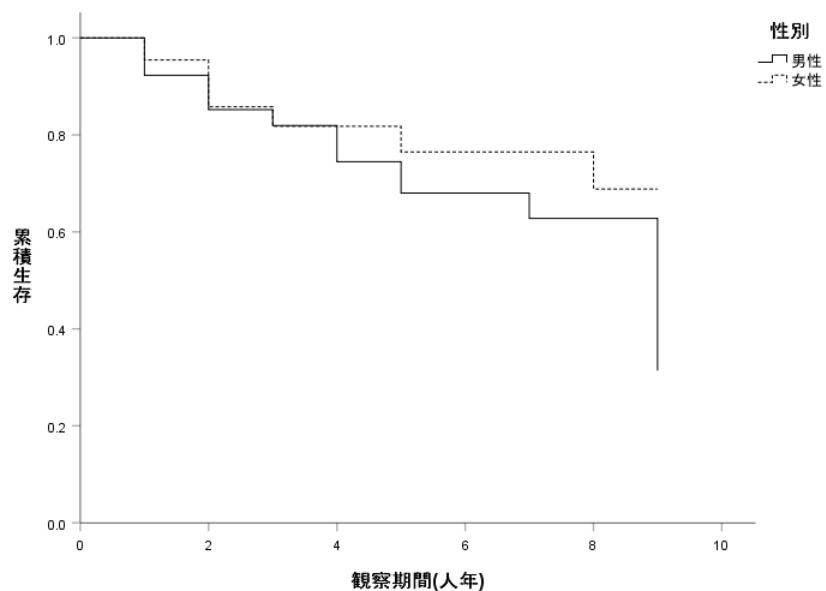
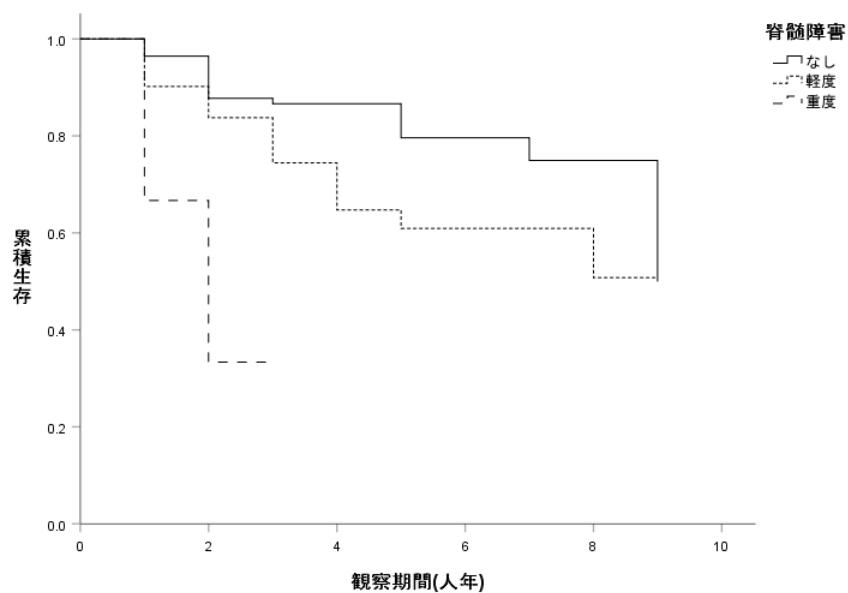
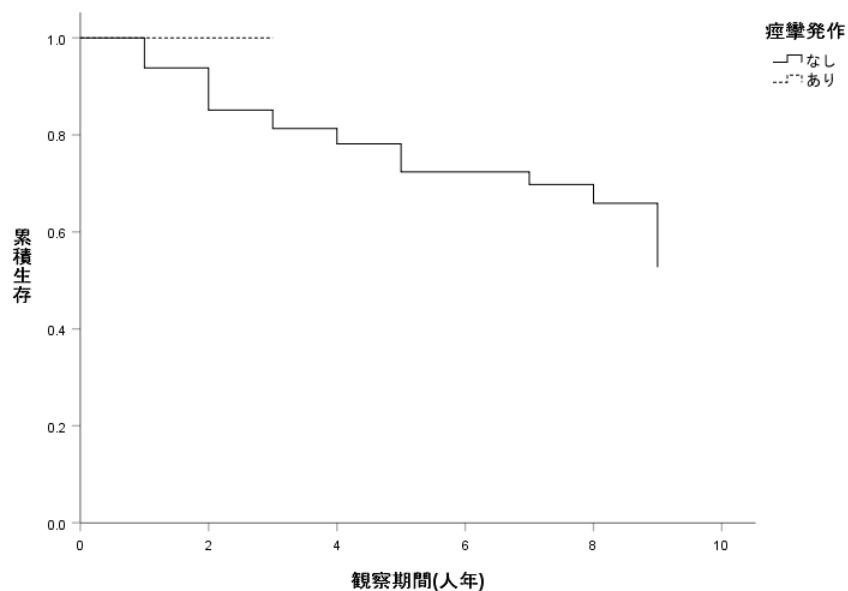


図 1 . 症状別のKaplan-Meier法による生存曲線（続き）

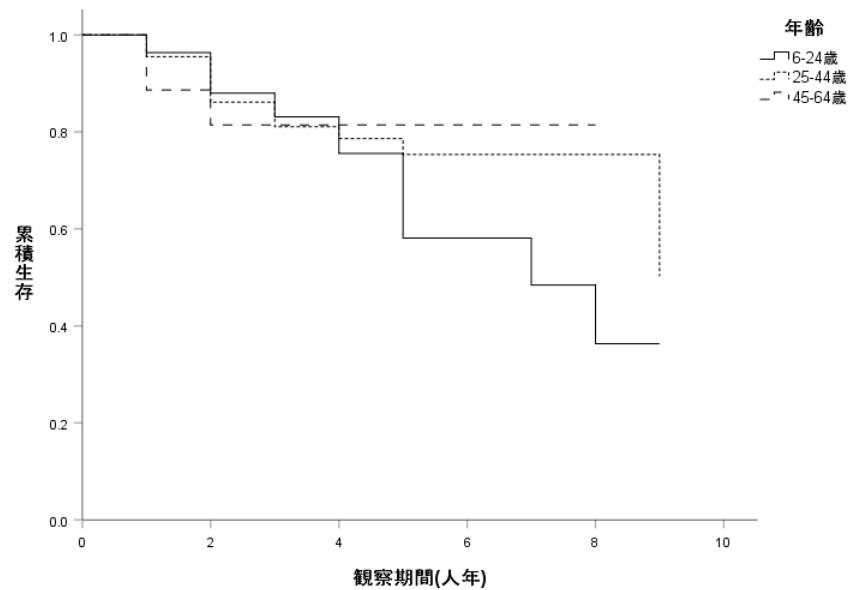


図 1 . 症状別のKaplan-Meier法による生存曲線（続き）

表1. Baselineでの基本集計

	n	(%)
性別		
男性	78	(47.0)
女性	88	(53.0)
年齢		
6-24 歳	55	(33.1)
25-44 歳	67	(40.0)
45-64 歳	44	(26.5)
家族歴		
あり	55	(33.1)
なし	78	(47.0)
不明	33	(19.9)
日常生活状況		
完全自立	67	(40.4)
一部不自由	76	(45.8)
部分介助	9	(5.4)
全面介助	0	(0.0)
不明	14	(8.4)
聴力低下		
両側	22	(13.3)
一側	55	(33.1)
なし	89	(53.6)
顔面神経麻痺		
両側	4	(2.4)
一側	27	(16.3)
なし	135	(81.3)
小脳失調		
あり	28	(16.9)
なし	138	(83.1)
顔面知覚低下		
あり	26	(15.7)
なし	140	(84.3)
言語障害		
あり	22	(13.3)
なし	144	(86.6)
失明		
両側	0	(0.0)
一側	4	(2.4)
なし	162	(91.6)
複視		
あり	14	(8.4)
なし	152	(91.6)
半身麻痺		
あり	8	(4.8)
なし	158	(95.2)
記銘力低下		
あり	4	(2.4)
なし	162	(97.6)

痙攣発作

あり	4	(2.4)
なし	162	(97.6)

脊髄障害

重度	3	(1.8)
軽度	51	(30.7)
なし	112	(67.5)

表 2. 社会的自立状況の悪化に関する各要因についてのコックス比例ハザードモデル

	ハザード比	95%信頼区間
性別		
男性	1.4	(0.7-2.8)
女性	(ref)	
年齢		
6~24 歳	1.7	(0.8-3.7)
25~44 歳	(ref)	
45~64 歳	1.0	(0.4-2.4)
聴力低下		
なし	(ref)	
一側	1.7	(0.8-3.6)
両側	2.4	(0.7-7.7)
顔面麻痺		
なし	(ref)	
一側	0.9	(0.3-2.7)
両側	0.6	(0.1-3.3)
小脳失調		
なし	(ref)	
あり	2.3	(0.9-5.6)
顔面知覚低下		
なし	(ref)	
あり	0.8	(0.3-2.5)
言語障害		
なし	(ref)	
あり	0.9	(0.3-2.7)
複視		
なし	(ref)	
あり	1.6	(0.5-5.5)
失明		
なし	(ref)	
一側	0.9	(0.1-7.7)
半身麻痺		
なし	(ref)	
あり	0.6	(0.1-2.7)
記銘力低下		
なし	(ref)	
あり	0.8	(0.1-8.0)
脊髄障害		
なし	(ref)	
軽度	2.3	(1.04-5.1)
重度	7.4	(1.6-34.6)

表3. 社会的非自立への変化をアウトカムにした各要因の分析

	全体(N)	社会的非自立への変化		Fisher 正確検定	オッズ比	95%信頼区間
		あり	%			
聴力低下				0.010		
なし	53	5	9.4		ref	
一側	19	4	21.1		2.6	(0.6-10.8)
両側	17	7	41.2		6.7	(1.8-25.5)
顔面麻痺				0.002		
なし	112	17	15.2		ref	
一側	21	10	47.6		5.1	(1.9-13.8)
両側	2	1	50.0		5.6	(0.3-93.7)
小脳失調				0.033		
なし	117	19	16.2		ref	
あり	21	8	38.1		3.2	(1.2-8.7)
顔面知覚低下				0.053		
なし	116	21	18.1		ref	
あり	24	9	37.5		2.7	(1.0-7.0)
言語障害				<0.001		
なし	124	20	16.1		ref	
あり	20	11	55.0		6.4	(2.3-17.3)
複視				0.027		
なし	140	28	20.0		ref	
あり	12	6	50.0		4	(1.2-13.3)
失明				0.007		
なし	155	32	20.6		ref	
一側	6	4	66.7		7.7	(1.3-43.9)
両側	1	1	100		>999.9	(0.0-∞)
半身麻痺				0.006		
なし	146	29	19.9		ref	
あり	12	7	58.3		5.7	(1.7-19.1)
記憶力低下						
なし	162	37	22.8		ref	
あり	0	0	0		0	0
痙攣				0.003		
なし	156	33	21.2		ref	
あり	6	5	83.3		18.6	(2.1-165.0)
脊髄障害				0.323		
なし	82	12	14.6		ref	
軽度	28	6	21.4		1.6	(0.5-4.7)
重度	2	1	50.0		5.8	(0.3-99.7)