

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

難病患者データベースを用いた難病法施行以降のわが国の神経皮膚難病患者の実態分析

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 准教授）
研究協力者 大越 裕人（東京慈恵会医科大学大学院）
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】指定難病データベース（難病 DB）を用いて、難病法施行後の神経線維腫症 1 型（NF1）および 2 型（NF2）の医療費助成新規申請患者の発生状況の変化ならびに QOL の現状について分析を行った。

【方法】厚生労働省から 2015～2019 年の NF1 および NF2 患者の難病 DB の提供を受けた。重複例を除外したうえで、当該期間に新規で医療費助成を申請した NF1 (n=1,575) および NF2 (n=191) 患者を分析対象とした。NF1 の DNB 分類別重症度、QOL 関連 5 項目のうち 2 項目以上、性別、年齢のいずれかに欠損がある者を除外した。難病法施行前の医療費助成の新規申請状況については著者らの既報の分析結果を比較対象とした。本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を受けて実施された（承認番号：33-045(10655)）。

【結果】NF1 では、全国総数での医療費助成新規申請患者の発生率は法施行前後ともに人口 100 万対 2.5 前後であったが、地域間の発生率の差異が大きかった。NF2 では、総数での医療費助成新規申請患者の発生率は法施行前後ともに人口 100 万対 0.4 で、NF1 と比較して地域間の発生率の差異が小さかった。QOL については、NF2 の方が「移動」「身の回りの管理」「普段の活動」など身体的な QOL が低かったが、中等度以上の痛み・不快感（55%）やメンタル不調（不安・ふさぎ込み）（45%）は NF1、NF2 とも同程度であった。

【結論】難病 DB における NF1 および NF2 の医療費助成新規申請患者の発生状況は難病法施行後も顕著な変化を認めなかった。QOL については、NF2 患者よりも NF1 患者の方が身体活動面での制約が相対的に小さかったものの、心理面での QOL 向上はいずれの疾患であっても今後の重要な課題であることが示唆された。

A. 研究目的

わが国では 2015 年の難病法施行以降、臨床調査個人票（診断書）に基づき、厚生労働省において指定難病の患者の臨床情報等を収集したデータベース（以下、「難病 DB」）が構築されている。我々はこれまでに神経線維腫症 1 型（NF1）および 2 型（NF2）を対象疾患とし、難病法施行以前の臨床調査個人票情報の分析を行い、重症度と症状の変化の関連（Yamauchi et al. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:166）および社会的非自立と症状の関係（Okoshi et al. *Neurol Med Chir* 2020;60:450-7）を報告してきた。しかしながら、難病法施行以降の臨床調査個人票情報が含まれる難病 DB を用いて、神経皮膚難病患者の日常生活状況や QOL を明らかにした報告はない。また、難病法施行以前に指摘されていた、臨床調査個人票情報の登録率や登録精度の低さが難病法施行以降に改善されたか否かについての報告もなされていない。

以上を踏まえ、本研究では難病 DB を用いて、難病法施行後の NF1 および NF2 患者の新規登録状況の変化の有無および QOL の現状を検討した。

B. 研究方法

東京慈恵会医科大学倫理委員会での本研究実施計画の承認を経て、厚生労働省に対し難病 DB の提供申請を行った。神経線維腫症は 2015 年 1 月に難病指定されたことから、2015～2019 年に難病 DB に登録された患者データの提供を求めた。

重複登録例を除外したうえで、当該期間に新規で医療費助成を申請した NF1 (n=1,575) および NF2 (n=191) の患者を本研究の対象とした。ここから、NF1 の DNB 分類別重症度、QOL 関連 5 項目のうち 2 項目以上、性別および年齢のいずれかに欠損がある者を除外した。また、著者らの既報論文の結果との整合を取るため、NF2 患者では 6～64 歳のみ分析対象者を限定した。そのうえで、難病法施行前の臨床調査個人票情報を用いた著者らの既報の分析結果と本研究における難病 DB の分析結果とを比較した。

なお、本報告書に記載されている患者数は対象者の限定ならびに除外により我々が独自に作成・加工したデータに基づいており、厚生労働省が作成・公表している統計等とは異なる点に留意されたい。

(倫理面への配慮)

本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を得て行われた(33-045(10655))。また、本稿での結果の公表に際し、表4では一部秘匿措置を実施し、該当箇所を「—(ハイフン)」で示した。また、表3および表5では人口100万対の新規申請患者の発生率を都道府県別に記載しているが、秘匿措置として都道府県名をマスキングした。

C. 研究結果

欠損項目のある者を除外したNF1(n=1,487)およびNF2(n=160)患者を最終的な分析対象とした。

分析対象者の基本属性および症状やQOLの概況から(表1)、「移動」「身の回りの管理」「普段の活動」など身体的なQOLはNF2患者の方が相対的に低かったが、中等度以上の痛み・不快感(55%)やメンタル不調(不安・ふさぎ込み)(45%)はNF1、NF2とも同程度であった。

NF1患者について症状および重症度の分布を見ると(表2)、本研究の分析対象期間である2015~2019年では、2008年と比較して重症度分類でステージ1または2(NF1による医療費助成の対象外)に該当する事例の割合が17%から23%へと微増していた。都道府県別の医療費助成新規申請患者の発生率(人口100万対)を算出したところ(表3)、全国総数では2008年2.7、2015~2019年2.3と難病法施行前後ともに2.5前後であったが、分析対象時期を問わず地域間の発生率の差異が大きかった。2015~2019年の難病DBで、新規申請患者の発生率が最も高かった都道府県で人口100万対6.1、最も低かった都道府県で同0.4であった。

NF2患者について症状および重症度の分布を見ると(表4)、症状については概ね難病法施行前(2004~2013年)と施行後(2015~2019年)とで顕著な変化は見られない一方で、重症度分類でステージ0(NF2による医療費助成の対象外)の者の割合が23%から17%へと微減していた。都道府県別の医療費助成新規申請患者の発生率(人口100万対)を算出したところ(表5)、難病法施行前後ともに0.4で、NF1と比較して地域間の発生率の差異が小さかった。2015~2019年の難病DBで新規申請患者の発生率が最も高かった都道府県で人口100万対1.9、最も低かった都道府県で同0.1となっていた。

D. 考察

本研究では難病DBを用いて、2015年の難病法施行後のNF1およびNF2患者の新規医療費助成申請状況の変化と、患者のQOLの現状を検討した。NF1では、全国総数での医療費助成新規申

請患者の発生率(人口100万対)は難病法施行前後ともに約2.5で顕著な差は見られないものの、発生率の地域間の差異が大きいのが特徴であった。難病DBの対象期間である2015~2019年で、新規申請患者の発生率が最も高かった都道府県(人口100万対6.1)と最も低かった都道府県(同0.4)に代表されるような地域差は、年齢構成など集団間の特性の差異や難病指定医および難病指定医療機関の偏在だけで説明できるとは考えにくい。

一方、NF2については全国総数での医療費助成新規申請患者の発生率(人口100万対)は難病法施行前後でいずれも0.4で顕著な差は見られない点はNF1と同様であった。このような結果を概括するに、NF1、NF2を問わず、少なくとも全国総数での医療費助成新規申請患者の発生状況は難病法施行前後で顕著な変化は認められなかった。NF1と同様にNF2についても都道府県間での患者発生率の差異は見られたが、やはり集団間の特性の差異や難病指定医や難病指定医療機関の偏在だけで発生率の地域差を説明できるとは考えにくい。都道府県間または各圏域間での(新規・更新を問わず)医療費助成申請状況の報告の状況や精度の相違を反映している可能性を考慮すべきであろう。従って、難病DBによる患者数の把握やその結果の解釈を行う際には上記の点を留意すべきである。

QOLについては、NF2患者の方が移動、身の回りの管理、普段の活動など身体的なQOLが低い一方で、痛み・不快感やメンタル不調(不安・ふさぎ込み)についてはNF1、NF2とも同程度で、中等度以上の問題がみとめられた。これらの結果は、NF1患者の方が身体活動面での制約は小さいものの、NF1、NF2ともに精神面でのQOL向上が課題であることを示唆する。NF1患者の神経線維腫による整容面への影響などを考慮すると、NF1患者の方が表面上の身体活動などの制約は小さくとも、NF2患者同様に痛み・不快感や心理的苦痛度に対する社会全体としての理解の促進を推進すべきである。

難病DBは医療費助成を申請した患者のみに対象が限定されるとはいえ悉皆レジストリの側面があり、神経皮膚難病以外の難病の病態解明や、患者のQOLの状況および支援ニーズの把握につなげられる可能性を秘めている。その一方で、本研究で扱った難病法施行以降のデータである難病DBであっても、2015年以降に新規で医療費助成を申請した者のうち、重症度、QOL(5項目のうち2項目以上)、基本属性のいずれかに欠損がある者としてNF1では88人、NF2では31人が除外されたことは、今後難病DBの利活用を進めるうえでの懸念事項である。このような臨床調

査個人票上の項目の欠損や記載漏れはおそらく神経線維腫症のみに限らないと推察される。とりわけ地域（都道府県）間での患者の医療費申請状況の差異が実態を反映しているのかを判断するうえで、厚生労働省において構築される難病 DB のクオリティ・コントロールはその利活用を推進するうえでの今後の課題である。

E. 結論

難病 DB における NF1 および NF2 の医療費助成新規申請患者の発生状況は難病法施行後も顕著な変化を認めなかった。QOL については、NF2 患者よりも NF1 患者の方が身体活動面での制約が相対的に小さかったものの、心理面での QOL 向上はいずれの疾患であっても今後の重要な課題であることが示唆された。

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 なし

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 分析対象者の基本属性および症状の概況（単位（年齢以外）：％）

	NF1 (n=1,487)	NF2 (n=160)
平均年齢（標準偏差）	45.4 (17.9)	38.6 (15.1)
性別：男性	48	49
家族歴：あり	43	24
経過：徐々に悪化	59	69
移動の問題：中等度以上	28	42
身の回り管理の問題：中等度以上	23	30
普段の活動の問題：中等度以上	37	54
痛み・不快感：中等度以上	56	55
不安・ふさぎ込み：中等度以上	43	42

表 2 NF1 患者についての基本集計

	2008 年 (n=342) ^{a)}		2015-2019 年		総数 (n=1,487) n
	n	(%)	1 年当たり (n=297) n	(%)	
皮膚病変					
D1：色素斑と少数の神経線維腫	40	(12)	29	(10)	146
D2：色素斑と比較的多数の神経線維腫	64	(19)	73	(25)	367
D3：多数の神経線維腫	140	(41)	131	(44)	654
D4：びまん性神経線維腫/悪性末梢神経鞘腫瘍	96	(28)	64	(22)	320
神経症状					
N0：なし	140	(41)	156	(52)	778
N1：麻痺・痛み、神経系の異常所見	129	(38)	109	(37)	544
N2：高度・進行性の神経症状・異常所見	64	(19)	33	(11)	165
骨病変					
B0：なし	157	(46)	179	(60)	894
B1：軽度・中程度の骨病変	110	(32)	78	(26)	389
B2：高度の骨病変	64	(19)	41	(14)	204
性別					
男性	148	(43)	142	(48)	712
女性	194	(57)	155	(52)	775
年齢					
0-19 歳	74	(22)	24	(8)	121
20-39 歳	109	(32)	95	(32)	474
40-59 歳	89	(26)	108	(36)	538
60 歳以上	70	(20)	71	(24)	354
重症度分類					
Stage 1,2	57	(17)	69	(23)	346
Stage 3,4	105	(31)	113	(38)	565
Stage 5	180	(53)	115	(39)	576

a) Yamauchi T, et al., 2019. ただし、DNB 分類別の項目に欠損がある者が含まれる。

表3 都道府県別のNF1の医療費助成新規申請患者の発生率（人口100万対）

現居住地（都道府県）	2008年 (n=342) a)	2015-2019年 (n=1,487)
都道府県 1	0.8	4.1
都道府県 2	1.1	2.9
都道府県 3	1.3	2.6
都道府県 4	1.4	2.6
都道府県 5	1.6	2.8
都道府県 6	1.8	2.2
都道府県 7	2.0	3.4
都道府県 8	2.0	2.0
都道府県 9	2.1	1.1
都道府県 10	2.2	6.1
都道府県 11	2.4	2.7
都道府県 12	2.5	0.7
都道府県 13	2.9	0.6
都道府県 14	3.0	4.8
都道府県 15	3.1	2.3
都道府県 16	3.3	2.5
都道府県 17	3.4	3.0
都道府県 18	3.6	2.0
都道府県 19	3.7	0.9
都道府県 20	3.8	1.3
都道府県 21	3.9	4.2
都道府県 22	3.9	—
都道府県 23	4.5	2.8
都道府県 24	4.8	0.7
都道府県 25	4.9	0.4
都道府県 26	4.9	3.3
都道府県 27	5.0	3.5
都道府県 28	5.0	3.9
都道府県 29	5.4	2.1
都道府県 30	5.5	2.8
都道府県 31	5.9	3.8
都道府県 32	6.0	3.1
都道府県 33	6.0	0.3
都道府県 34	8.1	2.4
都道府県 35	9.0	4.0
都道府県 36	11.1	2.8
都道府県 37	—	2.3
都道府県 38	—	0.7
都道府県 39	—	4.3
都道府県 40	—	3.0
都道府県 41	—	3.7
都道府県 42	—	3.5
都道府県 43	—	3.7
都道府県 44	—	1.7
都道府県 45	—	4.5
都道府県 46	—	4.4
都道府県 47	—	2.3
総数	2.7	2.3

注) 人口100万対の新規申請患者の発生率について、2008年の発生率の昇順で記載している。

ハイフン（—）は当該都道府県において新規申請の報告がなかったことを示す。

なお、都道府県の番号（1～47）は昇順での並び替え後に便宜的に付与したものであり、総務省「都道府県コード」などの整合性はない。

表4 NF2患者についての基本集計

	2004-2013年		2015-2019年	
	a)			
	総数 (n=334)		総数 (n=160)	
	n	(%)	n	(%)
聴力低下				
両側	75	(22)	38	(24)
一側	98	(29)	46	(29)
なし	161	(48)	76	(48)
顔面神経麻痺				
あり(一側/両側)	82	(25)	29	(18)
なし	252	(75)	131	(82)
小脳失調				
あり	74	(22)	34	(21)
なし	260	(78)	126	(79)
顔面知覚低下				
あり	73	(22)	31	(19)
なし	261	(78)	129	(81)
言語障害				
あり	55	(16)	33	(21)
なし	279	(84)	127	(79)
複視				
あり	40	(12)	16	(10)
なし	294	(88)	144	(90)
失明				
あり(一側/両側)	18	(5)	—	(10%未満)
なし	316	(95)	—	(90%以上)
半身麻痺				
あり	34	(10)	16	(10)
なし	300	(90)	144	(90)
記憶力低下				
あり	23	(7)	—	(10%未満)
なし	311	(93)	—	(90%以上)
痙攣発作				
あり	26	(8)	10	(6)
なし	308	(92)	150	(94)
脊髄障害				
あり(軽度/重度)	130	(39)	64	(40)
なし	204	(61)	96	(60)
性別				
男性	162	(49)	79	(49)
女性	172	(51)	81	(51)
年齢(6~64歳)				
6-24	97	(29)	37	(23)
25-44	138	(41)	63	(39)
45-64	97	(29)	60	(38)
重症度分類				
Stage 0	78	(23)	27	(17)
Stage 1	38	(11)	21	(13)
Stage 2	68	(20)	33	(21)
Stage 3	30	(9)	10	(6)
Stage 4	120	(36)	69	(43)

a) Okoshi H, et al. Neurol Med Chir (Tokyo). 2020.

表5 都道府県別のNF2の医療費助成新規申請患者の
発生率（人口100万対）

現居住地（都道府 県）	2004-2013	2015-2019
	年 (n=334) ^{a)}	年 (n=160)
都道府県 1	0.1	0.5
都道府県 2	0.1	—
都道府県 3	0.2	0.4
都道府県 4	0.2	0.9
都道府県 5	0.2	0.4
都道府県 6	0.2	1.1
都道府県 7	0.2	0.4
都道府県 8	0.2	0.3
都道府県 9	0.2	—
都道府県 10	0.2	0.1
都道府県 11	0.2	0.8
都道府県 12	0.2	0.6
都道府県 13	0.3	—
都道府県 14	0.3	0.2
都道府県 15	0.3	0.5
都道府県 16	0.3	0.3
都道府県 17	0.3	0.9
都道府県 18	0.3	0.7
都道府県 19	0.3	0.1
都道府県 20	0.3	0.2
都道府県 21	0.3	0.3
都道府県 22	0.3	1.5
都道府県 23	0.3	0.4
都道府県 24	0.4	—
都道府県 25	0.4	0.2
都道府県 26	0.4	0.3
都道府県 27	0.4	0.6
都道府県 28	0.4	0.5
都道府県 29	0.5	0.5
都道府県 30	0.5	0.4
都道府県 31	0.5	—
都道府県 32	0.5	1.9
都道府県 33	0.5	0.5
都道府県 34	0.5	1.0
都道府県 35	0.6	0.4
都道府県 36	0.6	—
都道府県 37	0.6	—
都道府県 38	0.6	0.6
都道府県 39	0.7	0.6
都道府県 40	0.7	0.4
都道府県 41	0.7	—
都道府県 42	0.7	0.7
都道府県 43	0.8	0.3
都道府県 44	0.8	—
都道府県 45	—	0.2
都道府県 46	—	—
都道府県 47	—	—
総数	0.4	0.4

注) 人口100万対の新規申請患者の発生率について、2004年～2013年の発生率の昇順で記載している。

ハイフン（—）は当該都道府県において新規申請の報告がなかったことを示す。

なお、都道府県の番号（1～47）は昇順での並び替え後に便宜的に付与したものであり、総務省「都道府県コード」などの整合性はない。