

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 准教授）

研究要旨

【目的】わが国では難病法施行以降、臨床調査個人票（臨個票）に基いた指定難病患者のデータベース（「難病 DB」）が構築されている。本研究では神経線維腫症 1 型（NF1）患者の難病 DB を用い、NF1 の主症状（皮膚病変、神経症状、骨病変）の重症度と患者の生活の質（QoL）との関連を分析した。

【方法】倫理委員会での承認を経て（No. 33-045(10655)）、厚生労働省から 2015 年～2019 年に医療費助成を新規に申請した NF1 患者 1,640 人の難病 DB の提供を受けた。QoL の評価には厚生労働省が臨個票において採用した 5 項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み）を用いた。症状別の重症度と QoL との関連を分析するため、多項ロジスティック回帰分析を実施した。

【結果】欠損項目ありの者を除外した 1,487 人を分析対象とした。患者の 39%が重症度分類で Stage 5 であった。QoL では、「痛み/不快感」で 56%、「不安/ふさぎ込み」で 43%の患者が中程度以上の QoL 低下とされていた。多項ロジスティック回帰分析の結果、神経症状は 5 項目全ての QoL 低下と関連が見られた。また、皮膚病変は「痛み/不快感」「不安/ふさぎ込み」とのみ有意な関連が見られた一方、骨病変は中程度および重度の「移動の程度」「ふだんの活動」の低下とのみ関連がみとめられた。移動など身体面の項目と比較して、「痛み/不快感」や「不安/ふさぎ込み」の悪化は女性でより多く見られた。

【結論】NF1 が患者の日常生活に及ぼす影響を考慮するうえで、重症度の評価とともに、QoL、特に「痛み/不快感」や「不安/ふさぎ込み」のアセスメントが女性や若年の患者ではより重要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（以下、「臨個票」）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生活の質（QoL）を明らかにした報告はない。

以上を踏まえ、本研究では NF1 患者の難病 DB を用い、NF1 の主症状（皮膚病変、神経症状、骨病変）の重症度と QoL との関連を分析した。

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、厚生労働省に対して 2015

～2019 年に難病 DB に登録された患者の難病 DB の提供申請を行った。当該期間に新規で医療費助成を申請した NF1 患者 1,640 件の情報から、重複登録（65 件）を除外したうえで、QoL を含む分析項目に欠損がない 1,487 人を本研究の分析対象とした。QoL の評価には厚生労働省が臨個票において採用した 5 項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み）を用いた。QoL を目的変数（基準カテゴリ：問題なし）とした多項ロジスティック回帰分析を行った。

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 3 および表 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。

C. 研究結果

患者の 39%が重症度分類で Stage 5 であった (表 1)。QoL では、「痛み/不快感」で 56%、「不安/ふさぎ込み」で 43%の患者が中程度以上の QoL 低下とされていた (表 2)。クロス集計の結果から、神経症状および骨病変の症状別重症度が高いこと (表 3)、および重症度分類が高いこと (表 4)と QoL の悪化との関連性がうかがえた。

多項ロジスティック回帰分析の結果 (表 5)、神経症状は 5 項目全ての QoL 低下と関連が見られた。また、皮膚病変は「痛み/不快感」「不安/ふさぎ込み」とのみ有意な関連が見られた一方、骨病変は中程度および重度の「移動の程度」「ふだんの活動」の低下とのみ関連がみとめられた。移動など身体面の項目と比較して、「痛み/不快感」や「不安/ふさぎ込み」の悪化は女性でより多く見られた。また、重症度分類を説明変数とした多項ロジスティック回帰分析の結果 (表 6)、Stage 1 と比較して、重症度分類が高いほど QoL が低い傾向がみとめられた。

D. 考察

本研究では 2015 年の難病法施行後の難病 DB を用いて、NF1 の主症状 (皮膚病変、神経症状、骨病変) の重症度と QoL との関連を分析した。

QoL のうち、「痛み/不快感」では NF1 患者の 56%、「不安/ふさぎ込み」では 43%に中程度以上の QoL 低下が見られた (表 2)。また、多変量解析において、皮膚病変がより重症である場合や女性において「痛み/不快感」や「不安/ふさぎ込み」がより阻害され得ることが示された (表 5)。これらの結果は、特に女性において、神経線維腫に代表される皮膚病変による整容面やボディイメージ悪化の影響がより強いことに起因すると考えられる。

皮膚病変や骨病変と異なり、神経症状は 5 項目全ての QoL 低下と関連がみとめられ、特に「移動の程度」「身の回りの管理」「ふだんの活動」といった QoL の項目と強い関連が見られた (表 5)。この結果は、NF1 の最たる特徴は急性・慢性の神経症状 (特に麻痺、痛み) であること (Fournier et al. Orphanet J Rare Dis. 2023) によるものと解釈できる。神経症状による睡眠障害、日常生活の機能低下、NF1 を含めた難病全般に見受けられる易疲労性といった要因と QoL 全般の低下との関連も考えられる。

骨病変の重症度は、多変量解析において年齢の影響を調整したうえでも、移動や社会活動面での QoL 低下と有意な関連がみとめられた (表 5)。身体機能低下により就労や社会参加に消極的になり、社会的自立がより阻害されやすいことを反映した結果と考えられる。

表 6 の結果から、Stage 1 を基準とした際の

Stage 2 と Stage 3 の該当者における QoL の低下のパターンは類似していることがうかがえた。欧米諸国では NF1 の重症度分類として 4 水準を採用している例が多いことも鑑みると、本研究の結果は、一定以上の重症度であることが医療費助成の要件ともなる本邦の NF1 の重症度分類 (現行では Stage 1~5 の 5 水準) に改訂の余地や必要性があることを示唆するものと考えられる。

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がある。その一方で、本研究における 2015 年以降に新規で医療費助成を申請した NF1 患者であっても情報の重複や欠損が少なからず認められたことは、今後難病 DB の利活用を進めるうえでの懸念事項である。このような臨個票の項目の欠損や記載漏れは NF1 のみに限らないと推察される。また、医療費助成申請者のみが対象となることによる選択バイアスの影響を除外できないこと、および各症例について合併症の情報が得られないことは臨個票による難病 DB の利活用に伴う限界点である。

E. 結論

NF1 患者の神経症状は QoL 全般、骨病変は主に身体面の QoL、皮膚病変や女性・若年であることは主に精神面の QoL 低下と関連が見られた。NF1 が患者の日常生活に及ぼす影響を考慮するうえで、重症度の評価とともに、QoL、特に「痛み/不快感」や「不安/ふさぎ込み」のアセスメントが女性や若年の患者ではより重要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

1. Yamauchi T, Suka M. Quality of life in patients with neurofibromatosis type 1: a nationwide database study in Japan from 2015 to 2019. Environ Health Prev Med. 2023;28:77.

2. 学会発表

1. 山内貴史, 須賀万智. 神経線維腫症 1 型患者の症状別重症度と QoL との関連: 指定難病データベースを用いて. 第 94 回日本衛生学会学術総会, 鹿児島, 2024.3.7-9.

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. 神経線維腫症 I 型患者の基本属性及び重症度(n=1,487)

	n	(%)
医療費助成の新規申請年次		
2015	261	(18)
2016	267	(18)
2017	295	(20)
2018	359	(24)
2019	305	(21)
性別		
男性	712	(48)
女性	775	(52)
年齢		
0-19 歳	121	(8)
20-39 歳	474	(32)
40-59 歳	538	(36)
60 歳以上	354	(24)
家族歴		
あり	635	(43)
なし	597	(40)
不明	187	(13)
皮膚病変		
D1：色素斑と少数の神経線維腫	146	(10)
D2：色素斑と比較的多数の神経線維腫	367	(25)
D3：多数の神経線維腫	654	(44)
D4：びまん性神経線維腫/悪性末梢神経鞘腫瘍	320	(22)
神経症状		
N0：なし	778	(52)
N1：麻痺・痛み、神経系の異常所見	544	(37)
N2：高度・進行性の神経症状・異常所見	165	(11)
骨病変		
B0：なし	894	(60)
B1：軽度・中程度の骨病変	389	(26)
B2：高度の骨病変	204	(14)
重症度分類		
Stage 1	48	(3)
Stage 2	298	(20)
Stage 3	254	(17)
Stage 4	311	(21)
Stage 5	576	(39)

表 2. 神経線維腫症 I 型患者の QOL の状況(n=1,487)

	n	(%)
移動の程度		
問題なし	1072	(72)
いくらか問題あり	357	(24)
寝たきり	58	(4)
身の回りの管理		
問題なし	1142	(77)
いくらか問題あり	267	(18)
行えない	78	(5)
ふだんの活動		
問題なし	945	(64)
いくらか問題あり	471	(32)
行えない	71	(5)
痛み/不快感		
なし	647	(44)
中程度	717	(48)
ひどい	123	(8)
不安/ふさぎ込み		
問題なし	841	(57)
中程度	538	(36)
強い不安またはふさぎ込み	108	(7)

表 3. 神経線維腫症 I 型患者の症状別の重症度とQOLとのクロス集計(n=1,487)

QOLの項目	移動の程度			身の回りの管理			ふだんの活動		
	問題なし	いくらかあり/中程度	できない/ひどい	問題なし	いくらかあり/中程度	できない/ひどい	問題なし	いくらかあり/中程度	できない/ひどい
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚病変									
D1：色素斑と少数の神経線維腫	—	—	—	—	—	—	—	—	—
D2：色素斑と比較的多数の神経線維腫	275 (75)	77 (21)	15 (4)	283 (77)	63 (17)	21 (6)	241 (66)	109 (30)	17 (5)
D3：多数の神経線維腫	477 (73)	151 (23)	26 (4)	515 (79)	105 (16)	34 (5)	428 (65)	194 (30)	32 (5)
D4：びまん性神経線維腫/悪性末梢神経鞘腫瘍	209 (65)	96 (30)	15 (5)	235 (73)	66 (21)	19 (6)	185 (58)	116 (36)	19 (6)
神経症状									
N0：なし	655 (84)	109 (14)	14 (2)	684 (88)	74 (10)	20 (3)	617 (79)	144 (19)	17 (2)
N1：麻痺・痛み、神経系の異常所見	350 (64)	181 (33)	13 (2)	398 (73)	131 (24)	15 (3)	294 (54)	231 (42)	19 (3)
N2：高度・進行性の神経症状・異常所見	67 (41)	67 (41)	31 (19)	60 (36)	62 (38)	43 (26)	34 (21)	96 (58)	35 (21)
骨病変									
B0：なし	690 (77)	174 (19)	30 (3)	728 (81)	124 (14)	42 (5)	620 (69)	237 (27)	37 (4)
B1：軽度・中程度の骨病変	268 (69)	105 (27)	16 (4)	287 (74)	79 (20)	23 (6)	227 (58)	142 (37)	20 (5)
B2：高度の骨病変	114 (56)	78 (38)	12 (6)	127 (62)	64 (31)	13 (6)	98 (48)	92 (45)	14 (7)

表 3. 神経線維腫症 I 型患者の症状別の重症度とQOLとのクロス集計(n=1,487) (続き)

QOLの項目	痛み/不快感			不安/ふさぎ込み		
	問題なし	いくらかあり/中程度	できない/ひどい	問題なし	いくらかあり/中程度	できない/ひどい
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚病変						
D1：色素斑と少数の神経線維腫	—	—	—	—	—	—
D2：色素斑と比較的多数の神経線維腫	179 (49)	168 (46)	20 (5)	225 (61)	123 (34)	19 (5)
D3：多数の神経線維腫	270 (41)	338 (52)	46 (7)	353 (54)	252 (39)	49 (7)
D4：びまん性神経線維腫/悪性末梢神経鞘腫瘍	110 (34)	161 (50)	49 (15)	167 (52)	120 (38)	33 (10)
神経症状						
N0：なし	465 (60)	284 (37)	29 (4)	507 (65)	238 (31)	33 (4)
N1：麻痺・痛み、神経系の異常所見	134 (25)	350 (64)	60 (11)	271 (50)	226 (42)	47 (9)
N2：高度・進行性の神経症状・異常所見	48 (29)	83 (50)	34 (21)	63 (38)	74 (45)	28 (17)
骨病変						
B0：なし	428 (48)	397 (44)	69 (8)	531 (59)	304 (34)	59 (7)
B1：軽度・中程度の骨病変	140 (36)	218 (56)	31 (8)	202 (52)	160 (41)	27 (7)
B2：高度の骨病変	79 (39)	102 (50)	23 (11)	108 (53)	74 (36)	22 (11)

表 4. 神経線維腫症 I 型患者の重症度分類とQOLとのクロス集計(n=1,487)

重症度分類	QOLの項目	移動の程度			身の回りの管理			ふだんの活動		
		問題なし	らかあり/中	きさない/ひどい	問題なし	らかあり/中	きさない/ひどい	問題なし	らかあり/中	きさない/ひどい
		n	n	n	n	n	n	n	n	n
Stage 1		—	—	—	—	—	—	—	—	—
Stage 2		252	—	—	262	—	—	232	—	—
Stage 3		218	—	—	228	—	—	208	—	—
Stage 4		220	—	—	241	—	—	189	—	—
Stage 5		336	200	40	366	155	55	276	252	48

表 4. 神経線維腫症 I 型患者の重症度分類とQOLとのクロス集計(n=1,487) (続き)

重症度分類	QOLの項目	痛み/不快感			不安/ふさぎ込み		
		問題なし	らかあり/中	きさない/ひどい	問題なし	らかあり/中	きさない/ひどい
		n	n	n	n	n	n
Stage 1		—	—	—	—	—	—
Stage 2		159	127	12	192	92	14
Stage 3		148	—	—	163	80	11
Stage 4		99	190	22	159	130	22
Stage 5		203	293	80	288	227	61

表 5. 症状別の重症度を説明変数、QOL各項目を目的変数とした多項ロジスティック回帰分析(n=1,487)

QOLの項目 a)	移動の程度		身の回りの管理		ふだんの活動	
	中程度問題あり	重度の問題あり	中程度問題あり	重度の問題あり	中程度問題あり	重度の問題あり
	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)
皮膚病変 (基準カテゴリ: D1)	1.1 (0.97-1.3)	1.2 (0.8-1.7)	0.9 (0.8-1.1)	1.0 (0.7-1.4)	1.0 (0.9-1.2)	1.1 (0.8-1.6)
神経症状 (基準カテゴリ: N0)	2.9 (2.4-3.5)	9.1 (5.8-14.3)	3.3 (2.7-4.1)	8.6 (5.7-12.7)	3.6 (3.0-4.4)	10.1 (6.7-15.4)
骨病変 (基準カテゴリ: B0)	1.6 (1.4-1.9)	1.5 (1.04-2.3)	1.7 (1.4-2.0)	1.3 (0.9-1.9)	1.6 (1.3-1.8)	1.5 (1.1-2.2)
年齢 (基準カテゴリ: 19歳以下)						
20-39歳	1.5 (0.9-2.6)	1.6 (0.2-14.4)	1.0 (0.5-1.8)	0.5 (0.1-1.9)	0.9 (0.6-1.5)	0.9 (0.2-4.6)
40-59歳	1.6 (0.9-2.8)	4.1 (0.5-33.0)	1.4 (0.8-2.6)	1.4 (0.4-4.7)	1.1 (0.7-1.8)	2.3 (0.5-10.6)
60歳以上	4.7 (2.6-8.5)	51.6 (6.6-403.6)	3.3 (1.8-6.1)	12.7 (4.0-40.1)	2.3 (1.4-3.8)	22.5 (4.9-102.6)
性別 (基準カテゴリ: 男性)	1.0 (0.8-1.3)	1.1 (0.6-2.0)	1.0 (0.7-1.3)	1.0 (0.6-1.7)	1.0 (0.8-1.3)	0.9 (0.5-1.4)

a) 基準カテゴリ: 問題なし

表 5. 症状別の重症度を説明変数、QOL各項目を目的変数とした多項ロジスティック回帰分析(n=1,487) (続き)

QOLの項目 a)	痛み/不快感		不安/ふさぎ込み	
	中程度問題あり	重度の問題あり	中程度問題あり	重度の問題あり
	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)
皮膚病変 (基準カテゴリ: D1)	1.4 (1.2-1.6)	2.0 (1.6-2.6)	1.1 (1.01-1.3)	1.4 (1.1-1.8)
神経症状 (基準カテゴリ: N0)	2.5 (2.1-3.0)	5.0 (3.7-6.8)	1.7 (1.4-2.0)	2.9 (2.2-3.9)
骨病変 (基準カテゴリ: B0)	1.3 (1.1-1.8)	1.3 (0.96-1.7)	1.1 (0.98-1.3)	1.3 (0.97-1.7)
年齢 (基準カテゴリ: 19歳以下)				
20-39歳	2.0 (1.3-3.2)	2.7 (0.97-7.6)	1.9 (1.2-3.0)	1.3 (0.5-3.3)
40-59歳	2.0 (1.3-3.2)	3.3 (1.2-9.0)	2.3 (1.4-3.8)	2.0 (0.8-5.0)
60歳以上	1.5 (0.96-2.5)	3.2 (1.1-9.0)	2.1 (1.3-3.5)	3.3 (1.3-8.5)
性別 (基準カテゴリ: 男性)	1.4 (1.1-1.8)	1.3 (0.8-1.9)	1.4 (1.1-1.8)	1.7 (1.1-2.6)

a) 基準カテゴリ: 問題なし

表6. 重症度分類を説明変数、QOL各項目を目的変数とした多項ロジスティック回帰分析(n=1,487)

QOLの項目 a)	移動の程度		身の回りの管理		ふだんの活動	
	中程度問題あり	重度の問題あり	中程度問題あり	重度の問題あり	中程度問題あり	重度の問題あり
	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)
重症度分類 (基準カテゴリ: Stage 1)						
Stage 2	6.2 (0.8-46.1)	0.3 (0.1-2.9)	2.3 (0.5-10.1)	0.5 (0.1-4.6)	1.4 (0.6-3.3)	0.4 (0.1-3.9)
Stage 3	4.0 (0.5-30.7)	0.2 (0.1-1.8)	1.2 (0.3-5.3)	0.5 (0.1-4.7)	0.8 (0.3-2.1)	0.4 (0.1-3.3)
Stage 4	11.4 (1.5-85.0)	0.4 (0.1-3.3)	4.2 (0.97-18.0)	0.5 (0.1-4.4)	2.9 (1.2-6.7)	0.5 (0.1-4.6)
Stage 5	21.6 (2.9-158.8)	2.0 (0.2-16.1)	8.0 (1.9-33.7)	3.5 (0.2-27.6)	5.0 (2.1-11.0)	3.0 (0.4-24.0)
年齢 (基準カテゴリ: 19歳以下)						
20-39歳	1.4 (0.8-2.4)	1.6 (0.2-14.4)	0.9 (0.5-1.6)	0.6 (0.2-1.9)	0.8 (0.5-1.3)	1 (0.2-4.9)
40-59歳	1.4 (0.8-2.5)	3.9 (0.5-30.9)	1.2 (0.7-2.1)	1.3 (0.4-3.9)	0.9 (0.6-1.4)	2.2 (0.5-10.1)
60歳以上	3.6 (2.1-6.4)	35.4 (4.6-271.5)	2.3 (1.3-4.1)	8.0 (2.7-23.7)	1.4 (0.9-2.2)	15.8 (3.6-69.6)
性別 (基準カテゴリ: 男性)	1.0 (0.7-1.2)	0.9 (0.5-1.7)	1.0 (0.7-1.2)	0.9 (0.5-1.4)	1.0 (0.8-1.2)	0.7 (0.4-1.2)

a) 基準カテゴリ: 問題なし

表6. 重症度分類を説明変数、QOL各項目を目的変数とした多項ロジスティック回帰分析(n=1,487) (続き)

QOLの項目 a)	痛み/不快感		不安/ふさぎ込み	
	中程度問題あり	重度の問題あり	中程度問題あり	重度の問題あり
	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	オッズ比 (95% CI)
重症度分類 (基準カテゴリ: Stage 1)				
Stage 2	2.8 (1.3-5.8)	—	1.8 (0.8-3.8)	—
Stage 3	2.4 (1.1-5.1)	—	1.7 (0.8-3.8)	—
Stage 4	6.9 (3.2-14.7)	—	2.9 (1.3-6.3)	—
Stage 5	5.2 (2.5-10.7)	—	2.9 (1.4-6.2)	—
年齢 (基準カテゴリ: 19歳以下)				
20-39歳	1.9 (1.2-2.9)	2.6 (0.97-7.1)	1.8 (1.1-2.9)	1.2 (0.5-3.1)
40-59歳	1.9 (1.2-2.9)	3.3 (1.2-8.7)	2.2 (1.4-3.5)	1.9 (0.8-4.7)
60歳以上	1.3 (0.8-2.1)	3.1 (1.1-8.5)	1.9 (1.2-3.1)	3.0 (1.2-7.6)
性別 (基準カテゴリ: 男性)	1.4 (1.1-1.7)	1.2 (0.8-1.7)	1.4 (1.1-1.7)	1.6 (1.05-2.4)

a) 基準カテゴリ: 問題なし