

Vol.6 No.1 January 1996 (NAGOYA)

*Supplement to
Journal of Epidemiology*

■ 日本疫学会 Japan Epidemiological Association ■

第6回 日本疫学会学術総会講演集

.jEA

N F 1 の家族内発症に関する研究

縣俊彦、西村理明、門倉真人、清水英佑（慈恵医大環境保健医学）、
 本田まり子、新村真人（慈恵医大皮膚科）、大塚藤男（筑波大皮膚科）、
 吉田純（名古屋大脳神経外科）、舟崎裕記（慈恵医大整形外科）、
 中内洋一（国立国際医療センター）、玉腰暁子、川村孝、大野良之（
 名大予防医学）、高木廣文（統計数理研究所）、稲葉裕（順大衛生学）

【要旨】 N F 1 患者1284名（男47% 女53%）について家族歴の有無から諸要因を検討した結果、家族歴ありの者は低年齢で発症し、診断は「確実」が多く、経過にも差が見られた。またカフ・オ・レ斑も症状が重篤で、整容上問題となると判断された。知能低下、脊柱変形の出現率も高く、総合的に判断してこの患者を国の医療費補助の対象とすべきという担当医の意見が多かった。

【目的】 N F 1（神経線維腫症1）は皮膚神経線維腫、カフ・オ・レ斑、虹彩小結節、脳脊髄腫瘍、骨変化など多彩な症候を特徴とする常染色体性の優性遺伝性疾患で、1990年にはその遺伝子がクローニングされ、17q11.2に座位していることが確認されている。今回は1994-5年に実施した全国疫学調査の結果から遺伝的要因・家族歴に関して解析を行い興味ある知見を得たので報告する。

【方法】 対象は全病院中の皮膚科、小児科などN F 1 受診の多い診療科9科で層化無作為抽出で抽出した8600診療科（抽出率：37%）である。郵送法により、1993年1年間の患者数を調査し（1次調査）、次に各患者の個人情報収集した（2次調査）。個人情報とは姓名、生年月日、住所、家族歴、家系図、受療状況、経過、臨床症状（皮膚病変、中枢神経病変、整形外科的病変、眼病変）などである。この2次調査票を基に家族歴：不明を除く、1284例を解析対象として、分析を行った。分析はS A S 6. 03を用いて行い、平均値の差の検定はt検定、独立性の検定は χ^2 検定により行った。

表1. N F 1 患者の家族歴と性別

家族歴	男（%）	女（%）	合計（%）	
なし	326 (54.1)	366 (53.8)	692 (53.9)	$\chi^2 = 0.007$ p = 0.932
あり	277 (45.9)	314 (46.2)	591 (46.1)	
合計	603 (47.0)	680 (53.0)	1282(100.0)	

表2. 家族歴ありの者の続柄

家族歴続柄	男（%）	女（%）	合計（%）	
父	93 (11.2)	102 (12.3)	195 (23.5)	$\chi^2 = 7.462$ p = 0.382
母	146 (17.6)	147 (17.7)	293 (35.3)	
兄弟姉妹	90 (10.9)	109 (13.1)	199 (24.0)	
祖父	10 (1.2)	11 (1.3)	21 (2.5)	
祖母	16 (1.9)	18 (2.2)	34 (4.1)	
おじおば	8 (1.0)	12 (1.4)	20 (2.4)	
子供	14 (1.7)	30 (3.6)	44 (5.3)	
その他	14 (1.7)	9 (1.1)	23 (2.8)	
合計	391 (47.2)	438 (52.8)	830(100.0)	

表 3. 家族歴別調査時・発症・初診・診断年齢

項目	家族歴	標本数	平均	標準偏差	t	p
調査時年齢	なし	678	24.9	19.3	0.6402	0.522
	あり	580	24.2	17.6		
発症年齢	なし	470	8.3	13.4	2.9075	0.004
	あり	376	6.0	10.0		
初診年齢	なし	646	20.0	19.1	0.6940	0.489
	あり	540	19.3	18.0		
診断年齢	なし	536	19.3	19.1	0.0710	0.943
	あり	462	19.2	18.2		

【結果】 1284名の性別内訳は男603名(47%)、女680名(53%)、不明1名で性による家族歴の有無には差が見られなかった(表1)。また、家族歴ありの者の続柄は表2の様であり、最も多いのは男女とも母親である。

表3に家族歴別の調査時・発症・初診・診断年齢を示す。発症年齢は家族歴あり6.0歳、なし8.3歳と家族歴ありの方が低年齢で発症している。しかし、調査時・初診・診断年齢については家族歴の有無により差が見られない。家族歴の有無で各調査項目について比較してみると、診断は家族歴ありに「確実」が多く、なしに「小児の色素斑のみ」、「疑い」が多かった($p = 0.000$)。受療状況、日常生活については家族歴では差が見られなかった。経過については家族歴ありに「軽快」が多く、なしに「徐々に悪化」が多かった($p = 0.015$)。臨床症状のカフェ・オ・レ斑については家族歴ありに「11個以上」が多く、なしに「カフェ・オ・レ斑なし」が多かった($p = 0.044$)。また、それが整容上問題となるかに関しては「問題となる」という回答が家族歴ありに有意に多かった($p = 0.001$)。他に家族歴ありの者に多く見られた症状は、中枢神経病変による知能低下(家族歴あり22%、なし15%、 $p = 0.018$)、整形外科的病変の内の脊柱変形の出現率(家族歴あり22%、なし15%、 $p = 0.005$)、脊柱変形の内のDystrophic typeの出現率(家族歴あり44%、なし18%、 $p = 0.014$)であった。

逆に家族歴ありの者に少なく見られる症状は皮膚の瀰漫性神経線維腫(家族歴あり15%、なし23%、 $p = 0.004$)である。

また、皮膚の小棘状坑状斑、神経線維腫、悪性神経鞘腫、痙攣、脳波異常、脳あるいは脊髄腫瘍、長管骨変形、神経症状、虹彩小結節、他の眼病変の出現頻度に関しては家族歴の有無で差は見られなかった。

総合的に判断してこの患者を国の医療費補助の対象とすべきかについては「すべき」という意見が家族歴ありの担当医(家族歴あり61%、なし53%、 $p = 0.007$)に多かった。

【考察】 本症は常染色体性の優性遺伝性疾患であるにも拘らず、家族歴ありが46%であるという事は、突然変異による発症が多いことを示している。また、軽症の場合は問診では把握できないことも考えられる。1985年の疫学調査では家族内発症は49%(449/925)であり、今回とほぼ同率になっており、家族歴の有無に関してはここ10年大きな変化はない者と考えられる。一部の患者にはすでに、生活保護法、精神保健法、身体障害者福祉政策、自治体難病対策等により治療費等の援助を受けているいるが、多くの患者はそのような恩恵を受けていない。しかし、担当医の判断では、かなり多くの患者が国の医療費補助があるべきだとされ、特に家族歴のある患者にそれが集中しているのは、症状が重篤なのに加えて、家族内に複数のNF1患者がいる場合も多く、生活が容易でないためと考えられる。

【結論】 NF1患者1284名(男47%、女53%)について家族歴の有無から検討した結果、家族歴ありでは低年齢で発症し、診断は「確実」が多く、カフェ・オ・レ斑も多く、整容上問題となり、知能低下、脊柱変形も多く、医療費補助を行うべきとの意見が多かった。