

神経線維腫症 2 型に対する治療指針の改定

分担研究者 齋藤 清 福島県立医科大学脳神経外科教授

研究要旨

神経線維腫症 2 型 (NF2) 治療の基本方針として、MRI で腫瘍の成長が確認できれば早期に各腫瘍を治療することを提案し、昨年度から今年度に全国脳神経外科学会研究会で周知するとともに意見を伺った。その結果、「早めに」では治療をしなければならぬ腫瘍が多くなりすぎるとの批判があった。そこで、昨年度に続いて全国各地で NF2 患者を多く診療している 9 大学の代表者にお集まりいただき治療指針の改定を検討し、MRI で腫瘍の成長が確認できれば「時期を逸しないように」各腫瘍を治療することとした。難病情報センターの診断・治療指針（医療従事者向け）は、2016 年 10 月に改定した。主な改定点は、「治療時期が遅れると手術が困難になることも多いため、時期を逸しないように治療を計画する」、「同一術野内に摘出可能な腫瘍があれば、後遺症が予測されない限りできるだけ摘出する」、「Bevacizumab 治療により神経線維腫症 II 型患者の約半数で腫瘍の縮小や有効聴力の改善が得られることが報告されている」などである。引き続き治療指針を普及し、前方視的に長期予後を調査が予定である。

A. 研究目的

神経線維腫症 2 型 (NF2) には中枢神経および末梢神経系に多数の神経鞘腫や髄膜腫が発生する。一昨年～昨年に行った全国臨床調査個人票の解析では、6 割程の患者は病状の悪化を自覚しており、特に手術などの治療後に症状の悪化が明らかであった。

そこで、治療の最適化として、MRI で腫瘍の成長が確認できれば早期に各腫瘍を治療することを基本的治療方針とし、今年度は、各関連学会での意見聴取、全国で NF2 を多く診療している施設の先生にお集まりいただいての検討会を経て、治療指針の改定を行うことを目的とした。

B. 研究方法

昨年度から今年度に、日本脳神経外科学会総会、脳腫瘍の外科学会、聴神経腫瘍研究会など、NF2 を治療する機会のある脳神経外科医が参加する全国学会研究会で、これまでの検討結果と治療指針案を周知するとともに、意見を伺った。

また、昨年度に続いて全国各地で NF2 患者を多く診療している大学の代表者にお集まりいただき、治療指針の改定を議論した。

C. 研究結果

C-1. 全国学会研究会での意見

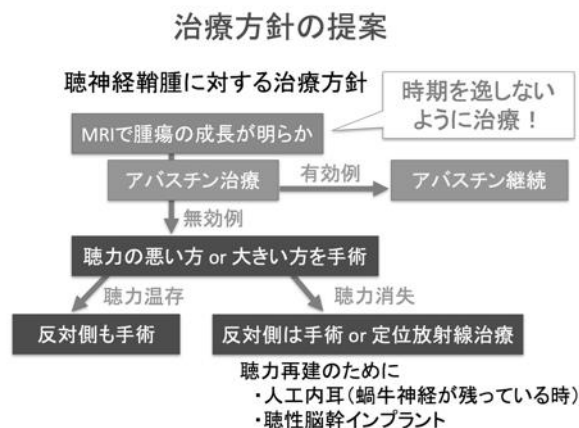
提示した「MRI で腫瘍の成長が確認できれば早めに各腫瘍を治療する」という治療指針案に対して、「早めに」では治療をしなければならぬ腫瘍が多くなりすぎるとの批判があった。その他の反対意見はみられなかった。

C-2. 治療指針検討会

2016 年 9 月 30 日に、全国から 9 大学の先生にお集まりいただき、第三回 NF2 治療指針検討会議を行った。これまでの経緯、bevacizumab 治療医師主導治験の準備状況を報告し、新しい治療指針の改定案を議論して決定した。

C-3. 治療指針の改定

図のような治療方針を基本とした。まず、MRI で腫瘍の成長が確認できれば「時期を逸しないように」各腫瘍を治療する。アバスタチンについては、引き続き医師主導治験を計画しており、保険収載になるまでは用いることはできない。



難病情報センターの診断・治療指針（医療従事者向け）については、2016 年 10 月に改定を行った。改定点は以下の下線の部分である。

神経線維腫症Ⅱ型に伴う腫瘍に対する治療には、手術による摘出または定位放射線治療が行われる。神経線維腫症Ⅱ型に伴う腫瘍は大部分良性腫瘍で、成長が比較的速いこともあるが、殆ど成長しない腫瘍もある。一般的にMRIあるいはCTで腫瘍の成長が明らかな時、または腫瘍による症状が出現した時には摘出術を行う。

神経線維腫症Ⅱ型には腫瘍が多発するため、各腫瘍の治療が遅れる傾向がある。治療時期が遅れると手術が困難になることも多いため、時期を逸しないように治療を計画することが重要である。

手術に際して同一術野内に摘出可能な腫瘍があれば、後遺症が予測されない限りできるだけ摘出する。

Bevasizumab 治療により神経線維腫症Ⅱ型患者の約半数で腫瘍の縮小や有効聴力の改善が得られることが報告されているが、保険収載になっていない。

a. 聴神経神経鞘腫

聴神経鞘腫については左右の腫瘍サイズと残存聴力に応じて種々の病状が想定され、各病態に応じた治療方針が要求される。一般に、腫瘍が小さい内に手術すれば術後顔面神経麻痺の可能性は低く、聴力が温存できる可能性もあるが、大きな腫瘍の手術では聴力温存は困難で、術後顔面神経麻痺やその他の神経障害を合併することもある。治療時期を逸しないように治療を計画することが重要である。外科手術の他に、小さな腫瘍にはガンマーナイフなどの定位放射線治療も有効である

b. 三叉神経鞘腫

小さな無症状の腫瘍は、MRIを半年毎に繰り返し撮影し、腫瘍の成長を経過観察する。腫瘍による症状（顔面知覚低下、咬筋麻痺、三叉神経痛など）があるときや、増大する腫瘍には定位放射線治療または摘出術を行う。外科的に全摘出すれば再発の可能性は低い、術後には顔面の知覚低下や咬筋の麻痺が後遺症として残りやすく、両側が障害されると経口摂取ができなくなる。腫瘍の成長が明らかであれば早めの治療がすすめられる。

c. 髄膜腫

MRIを半年毎に繰り返し撮影し、腫瘍の成長を経過観察する。腫瘍に圧迫された脳に脳浮腫が見られる場合や腫瘍の成長が明らかな場合には、摘出手術を検討する。脳神経症状がみられれば、摘出手術が必要である。できれば腫瘍を全摘出するが、脳神経や脳血管を巻き込んでいる場合には亜全摘出にとどめ、神経機能の温存を優先する。残存腫瘍には定位放射線治療を検討する。なお、同一術野内に複数の腫瘍が存在する場合には、後遺

症が予測されない限りできるだけ摘出する。

d. その他の腫瘍

聴神経や三叉神経以外の脳神経にも神経鞘腫が多発する。MRIで経過観察し、腫瘍の成長が明らかな場合には摘出手術を検討する。腫瘍を摘出すると、腫瘍の発生した神経は切断することになるので、神経機能が残っているときにはできれば経過観察する。顔面神経、舌咽神経、迷走神経など神経機能が障害されると日常生活に重大な障害が生じる神経の腫瘍には、定位放射線治療など早めの治療が必要である。

D. 考察

NF2の治療は困難で、手術を行えば何らかの機能を失いQOLを悪くすることが多い。必然的に治療が遅れ、治療が遅れることが治療をより困難にしている。過去の調査でも10年生存率が67%と不良であり、一昨年～昨年行った2009年～2013年登録の全国臨床調査個人票807名の解析でも、58%は症状の悪化を自覚しており、発症年齢が低いほど重症であった。

そこで今回の治療指針改定では、「時期を逸さないで」治療することを記載した。治療には現在は摘出手術と定位放射線治療がある。手術に関しては、早めに手術を行うことで後遺症の少ない腫瘍全摘出術が可能となる。一方で、多数回の手術が必要になること、聴神経腫瘍であれば術後に聴力障害が残ることなど課題も多い。

手術回数を少なくするために、特に髄膜腫については、同一術野内の腫瘍を可能な限り同時に摘出することも記載した。聴力を無くした後の人工内耳または聴性脳幹インプラントによる聴覚再建が一般的になれば、聴神経鞘腫の摘出術は行いやすくなる。これらの普及も今後の大きな課題と考えている。

三叉神経鞘腫については、摘出手術を行った場合に顔面知覚低下を後遺症として残す。両側に後遺症が残れば、口腔内の感覚障害のために摂食ができない。顔面神経鞘腫についても、摘出術後に両側顔面神経麻痺になれば食事が取れない。同様に舌咽神経鞘腫、迷走神経鞘腫では摘出手術後の後遺症が経口摂取を障害する。これらの腫瘍治療の第一選択は定位放射線治療と考えている。

今後は治療指針を普及するとともに、新しい治療指針が長期予後を改善するか、前方視的な調査が必要である。治療指針の普及のため、全国の脳神経外科でどの程度NF2治療が行われているか、まずは調査したい。また、bevacizumab治療や聴性脳幹インプラントの保険収載のために、引き続き活動を行う予定である。

E. 結論

NF2 治療の基本方針として、MRI で腫瘍の成長が確認できれば「時期を逸しないように」各腫瘍を治療することとし、治療指針を改定した。また、同一術野内に摘出可能な腫瘍があればできるだけ摘出する、三叉神経鞘腫、顔面神経鞘腫、舌咽神経鞘腫、迷走神経鞘腫などには定位放射線治療が第一選択である、Bevacizumab 治療により神経線維腫症Ⅱ型患者の約半数で腫瘍の縮小や有効聴力の改善が得られることが報告されている、なども記載した。今後も前方視的な長期予後調査が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

齋藤 清. 神経線維腫症 2 型 (NF2) : 遺伝子医学 MOOK 別冊 最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝子カウンセリング 三木義男 (編) . メディカルドゥ, 大阪, pp186-190, 2016

2. 学会発表

Sakuma J, Iwatate K, Ichikawa M, Sato T, Kishida Y, Oda K, Jinguji S, Fujii M, Saito K: Treatment of neurofibromatosis type 2 patients with analysis nationwide registry data in Japan. 5th Mt. Bandai & PPNC 2016, Phnom Penh, Cambodia, 4/7-10, 2016

Bakhit MS, Saito K, Sakuma J, Fujii M, Kishida Y, Iwami K, Oda K, Ichikawa M, Sato T, Waguri S, Watanabe S: Microarray gene expression profiling of skull base invasive meningiomas. World Skull Base 2016, Osaka, Japan, 6/14-17, 2016

Iwatate K, Saito K, Yokoo T, Iwatate E, Sakuma J,

Fujii M, Ichikawa M, Sato T, Kishida Y, Jinguji S: Evaluation of clinical factors of NF2 from nationwide registry data in Japan. World Skull Base 2016, Osaka, Japan, 6/14-17, 2016

Iijima A, Fujii M, Kuromi Y, Yamada M, Murakami Y, Jinguji S, Iwatate K, Sato T, Sakuma J, Saito K: One-stage removal of sphenoorbital, convexity and ventricular meningiomas in NF2. World Skull Base 2016, Osaka, Japan, 6/14-17, 2016

齋藤 清: 臨床調査個人票の解析と治療指針. 2016 年度神経線維腫症 2 型医療講演会&患者交流会, 東京, 4/22, 2016

齋藤 清、岩楯兼尚ら: 神経線維腫症 2 型に対する治療方針の提案. 第 25 回日本聴神経腫瘍研究会, 東京, 6/4, 2016

岩楯兼尚、齋藤 清ら: 神経線維腫症 2 型の現状: 臨床調査個人票の解析より. 第 25 回日本聴神経腫瘍研究会, 東京, 6/4, 2016

藤井正純、齋藤 清ら: 神経線維腫症 2 型の治療: 現状と課題. 第 21 回日本脳腫瘍の外科学会, 東京, 9/9-10, 2016

飯島綾子、齋藤 清ら: 残存機能の温存に勤めつつ複数の腫瘍を一期的に摘出した神経線維腫症 2 型患者の 1 例. 第 21 回日本脳腫瘍の外科学会, 東京, 9/9-10, 2016

G. 知的財産権の出願・登録状況 特になし。