

神経線維腫症 2 型に対する治療の最適化

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) 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し、長期予後も不良である。原因の一つは各腫瘍の治療が遅れることで、特に聴神経鞘腫については、患者も主治医も治療を遅らせる傾向がある。そこで治療の最適化として、早期治療への方向転換を提案する。まず NF2 診療の現状を把握するために 2009 年～2013 年の臨床調査個人票を解析したところ、全国で 807 名が登録されており、女性が男性より 1.3 倍多い、家族歴無しが有りの倍多いなど国内での特徴がみとめられた。また、神経症状のスコアは発症年齢が低いほど点数が高い傾向がみられ、経過中に臨床症状スコアが悪化することに関わる因子を多変量解析したところ、診断時の年齢が若い、頭蓋内髄膜腫があることが有為に関係していた。次に、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、これまでの研究経緯、臨床調査個人票の解析結果、bevacizumab 治療成績、聴性脳幹インプラントの現状、新しい治療指針などについて議論した。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たが、脳神経外科関連研究会での批判もあり、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。この方針を患者の会で説明したところ、bevacizumab に対する期待が大きかった。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調査する予定である。

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。治療には摘出手術と放射線治療が用いられているが、これまでの解析では腫瘍の制御は困難で、多くの患者は聴力障害、顔面神経麻痺、嚥下障害、視力障害、歩行障害などに苦しみ、長期予後も 10 年生存率が 67% と不良である。そこで、長期予後を改善するための治療の最適化を提案し、治療指針の改定を行うことを目的とした。

まず現状を把握するために、臨床調査個人票の解析を行った。また、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き、これまでの経緯から今後の方針を検討し、新しい治療指針を検討した。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、患者会でこの治療指針を説明して意見を伺うとともに、全国の学会研究会でも説明して意見を伺い、治療指針の改定を行った。

B. 研究方法

国内における NF2 患者と診療の現状を把握するために、2009 年～2013 年の全国の臨床調査個人票を解析した。NF2 患者はほとんどが臨床調査個人票により難病申請を行っていると推測され、臨床調査個人票から患者数、現在の症状（重症度スコアを含む）と 5 年間の経過を把握することができる。さらに、重症度や臨床経過、これらに係る臨床因子を統計学的に解析した。

患者の会（あせび会）で講演を行い、治療方針について説明して患者の意見を伺った。また、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、治療指針や今後の方策について議論した。

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。

（倫理面への配慮）

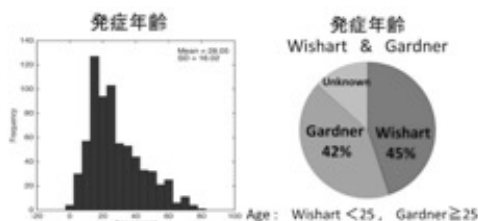
本研究では、臨床調査個人票の解析と、治療指針の検討および改定を行う。研究対象者に対する

研究は含まれず、倫理面の問題はないと判断した。

C. 研究結果

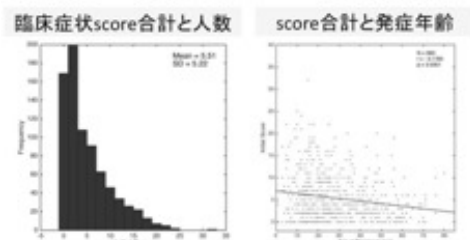
個人調査票解析

全国で 807 名が登録されていた。男性 352、女性 453 (未記入 2)、年齢は 1~80 歳 (平均 28 歳)、発症年齢は 25 歳未満 (Wishart type) 362、25 歳以上 (Gardner type) 338 (不明 107)、家族歴有りは 195、無しは 390、不明 112 (未記入 110) で、国内では家族歴無しが有りの倍を占めた。



聴神経鞘腫は右が 683 名 (79%)、左 694 (80%)、両側 656 (75%) に、三叉神経鞘腫は右 264 (30%)、左 252 (29%)、両側 195 (22%) に、頭蓋内髄膜腫は 348 名 (43%)、脊髄神経鞘腫は 499 名 (62%) にみられた。

神経症状のスコア合計の分布と、発症年齢との関連を示す。スコアは 0~3 点が多く、発症年齢が低いほど点数が高い傾向がみられた。



最近の経過では、軽快 24、不変 305、徐々に悪化 424、急速に悪化 30、不明 4 (未記入 20) であり、58%は状態が悪化していた。

次に複数年に記載のあった 545 名について、神経症状スコアの変化を検討した。5 年間の経過中にスコアが改善したのは 44 (8%)、不変は 314 (58%)、1~2 点悪化は 113 (21%)、3~5 点悪化は 50 (9%)、6 点以上悪化は 24 (4%) であった。臨床症状スコアの悪化に関わる因子を多変量解析したところ、診断時の年齢が若い、頭蓋内髄膜腫があることが有為に関係していた。また、症状の中では聴力低下、顔面神経麻痺、嚥下構音障害、視力障害、半身麻痺、脊髄症状、スコアが低いこと、治療を受けたことが悪化に関係していた。

患者意見

あせび会において講演を行い、「早期治療」へ治療方針の転換を提案した。皆様 bevacizumab への期待が大きく早期の保険診療を希望しておられ、早期治療の方針について特に意見はなかった。

全国学会研究会での意見

「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。

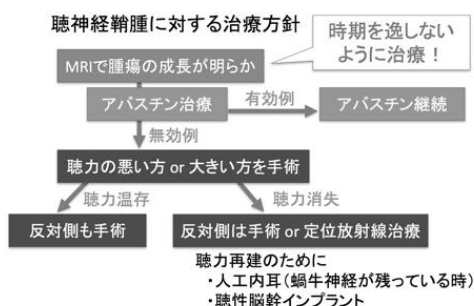
治療指針検討会

2015 年 10 月 15 日に、2016 年 2 月 20 日、9 月 30 日に、全国から 9 大学の先生にお集まりいただき、NF2 治療指針検討会議を行った。これまでの経緯、臨床調査個人票の解析結果、bevacizumab 治療成績、聴性脳幹インプラントの現状などを報告し、新しい治療指針について議論して決定した。

治療指針の改定

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を基本とした。

治療方針の提案



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 月に以下のように改定を行った。

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。(中略)

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。

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(中略)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

(中略)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

(中略)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

(中略)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

臨床調査個人票には全国で807名の登録があった。このデータの悉皆性は確認されていないが、患者実数に近いと判断できる。今回のデータでは、女性が男性より1.3倍多い、家族歴無しが有りの倍多いなど、これまでの報告(男性=女性、家族歴無し=有り)との違いが見られた。58%で状態が悪化していることは、NF2が重症であることを示している。臨床症状スコアについては、点数が低い方は症状が悪化しやすい傾向があり、NF2には軽症例は存在しないと考えるべきであろう。また、発症年齢が低いほどスコアが高く症状が悪化しやすいことから若年者が重症化する事実や、髄膜腫がある方が重症化しやすい事実が再確認された。

患者の会での講演では、新しい治療方針に意見はなかったが、多くの患者は手術に対する不安が大きく、bevacizumab治療が可能であれば第一選択として希望している。これまで他に治療方法がなかったことを考えれば、大きすぎる期待を持たれることも理解ができる。

NF2の治療は困難で、手術を行えばQOLを悪くすることが多い。必然的に治療は遅れ、治療が遅れることが治療をより困難にしている。そこで今回の治療指針改定では、「時期を逸しないで」治療することを記載した。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聴力障害が残ることなどが課題である。手術回数を少なくするために、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。

三叉神経鞘腫や顔面神経鞘腫については、両側摘出手術を行った場合には口腔内の感覚障害や両側顔面神経麻痺で摂食ができなくなる。舌咽神経鞘腫、迷走神経鞘腫も摘出術後の後遺症が経口摂取を障害する。これら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。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。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

2009年~2013年の全国の臨床調査個人票から、807名のNF2患者データを解析した。神経症状のスコアは発症年齢が低いほど点数が高く。臨床症状スコア悪化には診断時若年者、頭蓋内髄膜腫の存在などが関係していた。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。

F. 研究発表

1. 論文発表

齋藤清、市川優寛、佐久間潤. 神経線維腫症2型: 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群(第2版). 日本臨牀社, 大阪, pp797-800, 2014

Ando H, Natsume A, Senga T, Watanabe R, Ito I, Ohno M, Iwami K, Ohka F, Motomura K, Saito K, Morgan R, Wakabayashi T. Peptide-based inhibition of the HOXA9/PBX interaction retards the growth of human meningioma. *Cancer Chemotherapy Pharmacol* 73:53-60, 2014

Watanabe T, Sato T, Kishida Y, Ito E, Ichikawa M, Sakuma J, Nagatani T, Saito K. Endoscopic resection of cystic pontine tumours: three case reports and a proposal for minimally invasive dual-endoscopic surgery. *Acta Neurochir* 156: 1145-1130, 2014

齋藤清、市川優寛、佐久間潤. Neurofibromatosis type 2 (神経線維腫症2型): 日本臨牀増刊号 家族性腫瘍学 家族性腫瘍の最新研究動向. 日本臨牀社, 大阪, pp206-210, 2015

齋藤清、市川優寛、佐久間潤. 神経線維腫症II型. *Clinical Neuroscience* 33: 455-458, 2015

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

Fujii M, Maesawa S, Ishiai S, Iwami K, Futamura M,

Saito K. Neural basis of language: an overview of an evolving model. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 56: 379-386, 2016

2.学会発表

齋藤清ら、NF2 に対する治療方針の提案. 第 31 回白馬脳神経外科セミナー, 志賀高原, 2/6-7, 2015

岩楯兼尚、齋藤清ら、日本国内における神経線維腫症 2 型の現状: 臨床調査個人票の解析から. 第 20 回日本脳腫瘍の外科学会, 名古屋, 9/25-26, 2015

齋藤清ら、神経線維腫症 2 型に対する治療方針の提案. 日本脳神経外科学会第 74 回学術総会, 札幌, 10/14-16, 2015

Oda K, Furukawa Y, Saito K: A case of spinal epidural AVF associated with neurofibromatosis type 1. *Skull Basecon 2015*, Bangalore, India, 10/8-11, 2015

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

「浸潤性髄膜腫判別用試薬、及びその判別法」
2014 年 7 月 1 日特許出願中.