

神経線維腫症 2 型に対する治療体制の構築

分担研究者 齋藤 清 福島県立医科大学脳神経外科主任教授

研究要旨

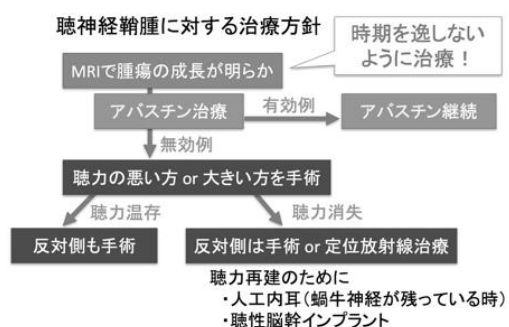
神経線維腫症 2 型 (NF2) の治療は難しく、NF2 患者が専門医を受診できる体制を全国で確立する必要がある。そこで全国の脳神経外科基幹および連携施設 (約 850) に、NF2 治療経験数、治療内容、治療専門病院登録可否などについてアンケート調査を行う。福島県立医科大学における倫理委員会の承認を得て、日本脳神経外科学会に研究申請を行った。この承認が得られれば送付先リストを入手してアンケートを送付する。また、昨年度に引き続き患者会での説明を行い治療指針の普及に努めた。治療指針に記載した bevacizumab 治療による腫瘍成長抑制については、福島県立医科大学臨床研究センターの協力のもと医師主導治験のプロトコルを作成し、PMDA の事前面談を実施した。来年度の実施を目指している。また、NF2 患者の失われた聴覚を再建することも重要な課題である。今年度は人工内耳による聴覚再建と聴性脳幹インプラントによる聴覚再建 (倫理委員会の承認済みで、本年度に未承認新規高度医療機器使用と高難度新規医療技術実施の許可を得た) の NF2 例を経験した。人工内耳による聴覚再建は 30 歳代男性。聴力は右消失、左高度難聴。両側聴神経鞘腫を認めるが、腫瘍摘出よりも聴覚の再建を希望された。左に人工内耳を挿入し、有効聴力が回復した。聴性脳幹インプラントによる聴覚再建は 40 歳代女性。右聴神経鞘腫摘出後に右聴力消失。左は有効聴力があり経過観察していたが、左聴神経鞘腫が増大して聴力も低下した。左聴神経鞘腫を全摘出し蝸牛神経の温存を目指したが温存できず。本人および家族と十分に相談して承諾を得て、自由診療による聴性脳幹インプラント挿入術を行った。術後 6 週間目から音入れ訓練を続けている。現在、読唇術を併用すれば会話が可能まで聴覚は再建された。

藤井正純 福島県立医科大学脳神経外科准教授
佐久間潤 福島県立医科大学脳神経外科教授

A. 研究目的

昨年度までに患者会および関連学会専門医と協議して「時期を逸しないように治療する」よう治療指針を改定した。神経線維腫症 2 型 (NF2) の治療は難しく、NF2 患者が専門医を受診できる体制を全国で確立する必要がある。そこで全国脳神経外科施設にアンケート調査を行い、治療の実情を中核病院の専門医による検討会で解析して、全国の治療体制を構築する。この結果を公開することにより、NF2 患者が全国どこでも専門病院を受診できるようにしたい。

治療方針の提案



また、昨年度に引き続き患者会での説明を行い

治療指針の普及に努める。治療指針に記載している bevacizumab (アバスタチン) 治療および聴覚の再建について、bevacizumab 治療の医師主導治験については準備を進め、聴覚の再建については適応症例があれば実施する。

B. 研究方法

全国の脳神経外科基幹および連携施設 (約 850) に、NF2 治療経験数、治療内容、治療専門病院登録可否などについてアンケート調査を行う。福島県立医科大学の倫理委員会の承認を得て日本脳神経外科学会に研究申請を行い、その承認の後に基幹および連携施設のリストを入手して、アンケートを送付する。

bevacizumab 治療の医師主導治験については、学内の臨床研究支援を得てプロトコルを作成し、PMDA の事前面談を行い、実施に向けて準備を進める。

聴覚再建のうち聴性脳幹インプラントについては、すでに倫理委員会の承認は得ている。新たに未承認新規高度医療機器使用申請と高難度新規医療技術実施申請を行い、承認の後に適応症例に実施する。

(倫理面への配慮)

・神経線維腫症 2 型治療についてのアンケート調査: 一般倫理委員会許可 (整理番号: 一般 29320)

・聴性脳幹インプラントによる神経線維腫症 2 型患者の聴覚再建：臨床研究審査委員会許可（整理番号：1321）

聴性脳幹インプラントに係る未承認新規高度医療機器使用申請：適当と受理

聴性脳幹インプラントによる神経線維腫症 2 型患者の聴力再建に係る高難度新規医療技術実施申請：適当と受理

C. 研究結果

C-1. NF2 治療についてのアンケート調査

結果を検討するために中核施設は選定済みである。また福島県立医科大学における倫理委員会の承認を得た。倫理委員会の規定変更などで時間を要したため、現在日本脳神経外科学会の研究申請中である。承認が得られ送付先リストを入手すれば、直ちにアンケート送付を行う予定である。

C-2. bevacizumab 治療の医師主導治験

福島県立医科大学臨床研究センターの協力のもとプロトコルを作成し、2017 年 12 月 19 日に PMDA 薬事戦略相談個別面談、さらに 2018 年 2 月 26 日に RS 相談事前面談を実施した。指摘を受け、対面助言への準備を行っている。

C-3. NF2 患者の聴覚再建

a. 人工内耳による聴覚再建

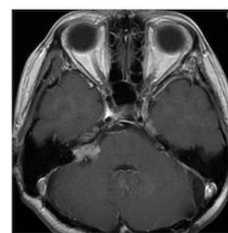
30 歳代男性。聴力は右消失、左高度難聴。両側聴神経鞘腫を認めるが、腫瘍摘出よりも聴覚の再建を希望された。左に人工内耳を挿入し、有効聴力が回復した。

b. 聴性脳幹インプラントによる聴覚再建

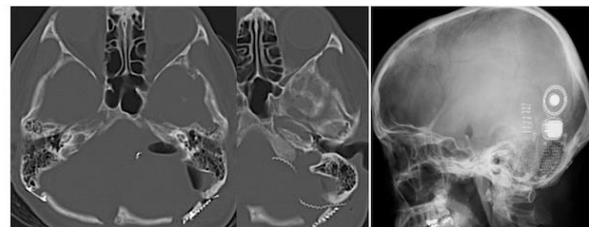
40 歳代女性。右聴神経鞘腫摘出後に右聴力消失。左は有効聴力があり経過観察していたが、左聴神経鞘腫が増大して聴力も低下した。左聴神経鞘腫を全摘出し蝸牛神経の温存を目指したが温存できず。本人および家族と十分に相談し治療の承諾を得て、自由診療による聴性脳幹インプラント挿入術を行った。術後 6 週間目から音入れ訓練を続けている。現在、読唇術を併用すれば会話が可能まで聴覚は再建された。



左聴神経鞘腫摘出前



左聴神経鞘腫摘出後



聴性脳幹インプラント挿入後

D. 考察

治療指針を改定したが、治療が遅れるために適切な時期に十分な治療を受けることができない患者も多く、NF2 予後は今でも不良である。患者からも、受診すべき病院が分からないとの声が多い。全国治療体制が構築されれば、患者不安を軽減し、治療集約と成績向上および QOL 改善に資するとともに、新しい治療開発の基盤となることが期待できる。

bevacizumab 点滴治療（5mg/kg を 2 週間間隔で 4 回）により、約半数の患者で腫瘍が 20% 以上縮小し、有効聴力が残っている場合には聴力も改善することが報告されている。我々の臨床研究でも腫瘍縮小効果が確認された。数年来患者会から強く要望されていたが、福島県立医科大学における医師主導治験を実施するための臨床研究センターサポート体制が整ったため、準備を開始した。来年度には実施することを目指している。

多くの NF2 患者は、腫瘍の増大または腫瘍に対する治療のために両側の聴力が消失する。聴力消失が患者の QOL 悪化に最も関連していることがわかっており、聴覚再建は重要な課題である。人工内耳による聴覚再建は、蝸牛神経が残っている（プロモントリーテストが陽性）場合には有効な方法であり、保険診療が可能である。ただし、腫瘍が増大して蝸牛神経機能が失われれば効果は失われる。我々の経験した患者も有効聴力が回復したが聴神経鞘腫は摘出しておらず、何れ人工内耳で回復した聴覚は失われると考えている。

一方、聴性脳幹インプラントによる聴覚再建は、聴神経鞘腫を摘出して蝸牛神経機能が消失した後でも、脳幹の蝸牛神経核が温存されていれば実施することができる。自由診療で 400 万円程度が必要であるが、福島県立医科大学では倫理委員会の承認を得ていたため、今回の NF2 患者に対する未承認新規高度医療機器および高難度新規医療

技術評価委員会の承認を得て実施した。読唇術を併用して会話が可能となり、患者の満足度も高い。これについても、できれば保険収載を目指したいと考えている。

E. 結論

治療指針を改定したが、治療が遅れ不十分な治療に終わる患者が多く、NF2 予後は今でも不良である。患者からも、受診すべき病院が分からないとの声が多い。全国治療体制が構築されれば、患者不安を軽減し、治療集約と成績向上及び QOL 改善に資するとともに、新しい治療開発の基盤となることが期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Iwatate K, Yokoo T, Iwatate E, Ichikawa M, Sato T, Fujii M, Sakuma J, Saito K: Population characteristics and progressive disability in neurofibromatosis type 2. *World Neurosurg* 106:653-660, 2017.

Bakhit MS, Fujii M, Jinguji S, Sato T, Sakuma J, Saito K: Jugular foramen collision tumor (schwannoma and plasma cell pseudotumor), a probable IgG4-related disease. *World Neurosurg* 102: 694.e9-694.e13, 2017

岩楯兼尚, 山田昌幸, 織田恵子, 岸田悠吾, 古川佑哉, Mudathir Bakhit, 神宮字伸哉, 市川優寛, 佐藤 拓, 藤井正純, 佐久間潤, 齋藤 清: 福島県立医科大学における NF1 治療に対する取り組み. *日本レクリングハウゼン病学会雑誌* 8:25-27, 2017

2. 学会発表

Iwatate K, Yokoo T, Iwatate E, Ichikawa M, Hiruta R, Sato T, Fujii M, Sakuma J, Saito K: Population characteristics and progressive disability in neurofibromatosis type2 in Japan. *North American Skull Base Society 27th Annual Meeting, New Orleans, USA, 3/3-5, 2017*

藤井正純, 齋藤 清: 神経線維腫症 2 型に対する治療指針改定と最適な治療. 2017 年度神経線維腫症 2 型医療講演会&患者交流会, 東京, 11/18, 2017

齋藤 清, 藤井正純, 岩楯兼尚ら: 神経線維腫症 2 型に対する治療: 最適な治療は何か? 第 26 回日本聴神経腫瘍研究会, 東京, 5/27, 2017

齋藤 清, 岩味健一郎, 山田昌幸ら: 頭蓋内から頸部に及ぶ NF1 に伴う巨大神経線維腫摘出後に C1C2 回施脱臼を合併した小児例. 第 33 回白馬脳神経外科セミナー, 苗場, 2/9-11, 2017

岩楯兼尚, 藤井正純, 齋藤 清ら: 頸静脈孔神経鞘腫に対する Endoscope-assisted retrosigmoid approach の有用性. 第 31 回日本微小脳神経外科解剖研究会, 東京, 4/22, 2017

蛭田 亮, 藤井正純, 齋藤 清ら: 著明な腫瘍内リンパ球浸潤を伴い、IgG4 関連疾患の併存が疑われた頸静脈孔神経鞘腫の 1 例. 第 35 回日本脳腫瘍病理学会, 宇都宮, 5/19-20, 2017

蛭田 亮, 佐久間潤, 藤井正純, 齋藤 清ら: 聴性脳幹インプラント (ABI) の施行経験. 第 81 回福島脳神経外科談話会, 福島, 10/21, 2017

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。