厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

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

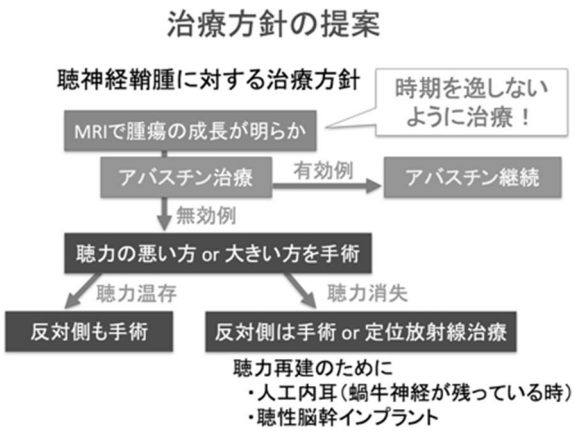
研究要旨

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 867 の脳神経外科基幹および連携施設に、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い、337 施設（大学病院では 69 施設）から回答を得た。2015～2017 年の 3 年間に治療経験があったのは 93 施設に限られ、297 名が入院治療を受けていた。治療の内訳は、延べ 316 件の手術、100 件の放射線治療、その他 33 件であった。手術治療について積極的または比較的積極的に行っているのは 51 施設で、多くの施設は必要があれば実施していた。放射線治療についても、多くの施設で必要があれば実施されていた。回答のあった 337 施設のうち 52 施設が専門病院としての選定を希望されており、専門病院として公表する。bevacizumab 治療の医師主導治験については、2018 年 8 月に PMDA 医薬品戦略相談・対面助言を受け、2018 年 11 月に AMED 2019 年度臨床研究・治験推進研究事業に応募し、2019 年 2 月に採択となった。2019 年 3 月に協力施設との合同会議を開催し、2019 年中の治験開始に向けて準備を進めている。

藤井正純　福島県立医科大学脳神経外科准教授
佐藤祐介　福島県立医科大学脳神経外科助手

A. 研究目的

一昨年までに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が、神経線維腫症 2 型（NF2）の治療を積極的に行っている施設は少ないため、NF2 患者が専門医を受診できる全国体制を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。



また、患者会および関連学会での説明を引き続き行い、治療指針の普及に努める。治療指針に記載している bevacizumab（アバスチン）治療については、保険収載に向けて医師主導治験の準備を進める。

B. 研究方法

全国 867 の脳神経外科基幹および連携施設に、2015～2017 年の 3 年間における 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った。昨年度に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っており、今年度は日本脳神経外科学会の承認の後に基幹および連携施設のリストを入手して、アンケートを送付し、その結果を解析した。

bevacizumab 治療の医師主導治験について、今年度は PMDA の対面助言を受け、AMED に申請して研究費を獲得し、研究協力施設とも連携して実施に向け準備を進める。

（倫理面への配慮）

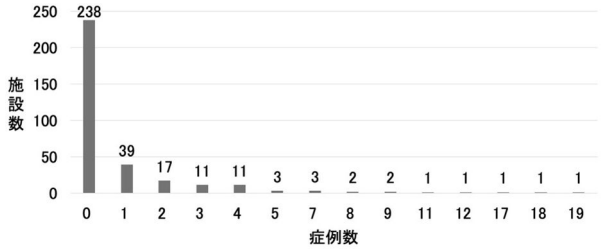
・神経線維腫症 2 型治療についてのアンケート調査：福島県立医科大学一般倫理委員会許可（整理番号：一般 29320）、日本脳神経外科学会臨床研究実施許可（受付番号：2018004）

C. 研究結果

C-1. NF2 治療についてのアンケート調査

全 867 施設中 337 施設（39%）、うち大学病院では 80 施設中 69 施設（86%）から回答をいただいた。2015～2017 年の 3 年間に入院治療を行ったのは 93 施設に限られ、10 名以上を治療したのは 5 施設、5～9 名が 10 施設、2～4 名が 39 施設、1 名が 39 施設であった。治療を受けた NF2 患者の総数は 297 名で、手術治療は計 316 件、放射線治療が計 100 件であった。

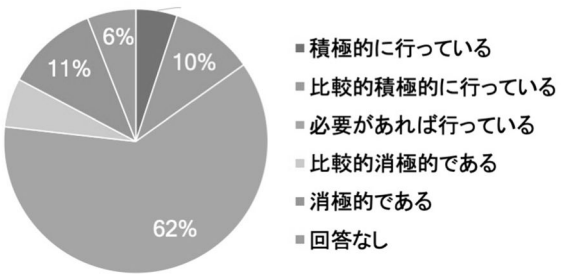
アンケート集計結果：入院治療患者実人数



手術内容は、聴神経鞘腫摘出術が 108、髄膜腫摘出術 79、脊髄腫瘍摘出術 67、その他の腫瘍摘出術 28、人工内耳手術 3、聴性脳幹インプラント手術 1、その他の手術 40 で、10 例以上の手術経験があるのは 6 施設であった。一方、放射線治療については定位放射線治療が 80、その他の放射線治療が 20 であった。

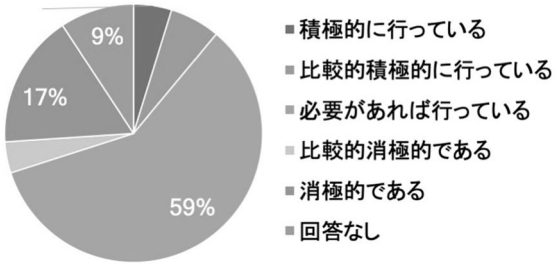
手術治療の方針について、積極的に行っている施設は 17、比較的積極的に行っている施設は 34 と合わせて 51 施設（15%）で、207 施設（61%）は必要があれば行っていると答えた。また、比較的消極的なのは 20 施設、消極的なのが 38 施設と合わせて 58 施設（17%）は消極的であった。

アンケート集計結果：手術治療方針



放射線治療の方針についても、積極的に行っている施設は 16、比較的積極的に行っている施設は 21 と合わせて 37 施設（11%）で、197 施設（58%）は必要があれば行っていると答えた。また、比較的消極的なのは 13 施設、消極的なのが 56 施設と合わせて 69 施設（20%）は消極的であった。

アンケート集計結果：放射線治療方針

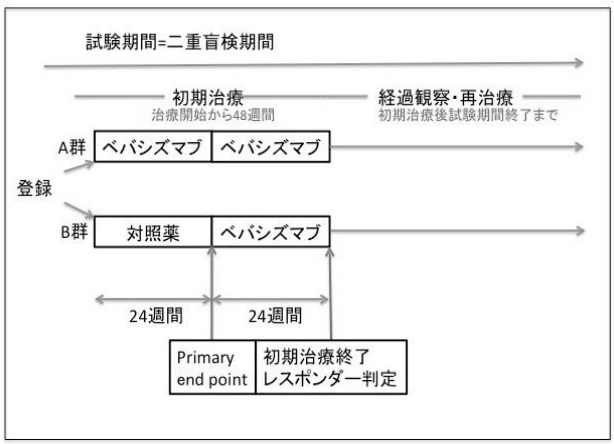


NF2 治療の専門病院として選定してほしいかの質問に、選定してほしいと答えたのは 52 施設、どちらとも言えないは 127 施設、選定して欲しくないは 114 施設であった。

C-2．bevacizumab 治療の医師主導治験

昨年度までに、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、PMDA 薬事戦略相談・個別面談、薬事戦略相談・事前面談を実施した。今年度は 2018 年 8 月に医薬品戦略相談・対面助言（書面審査）を受け、11 月に AMED の 2019 年度臨床研究・治験推進研究事業に応募し、2019 年 2 月に採択となった。

本治験では 60 例の NF2 患者を対象として、二重盲検無作為化プラセボ対照試験（RCT）を行う。bevacizumab 5mg/kg を 2 週間間隔で繰り返し投与することについては、すでに海外から有効性と安全性を示す報告もある。本治療に期待する患者が多いことから倫理的側面への配慮として、当初の６ヶ月はプラセボ対照試験としてプラセボ薬を用いるが、以後の６ヶ月については全例に実薬投与を行うデザインとしている。



2019 年 3 月に全国の 9 施設での合同会議を横浜で開催した。学内および協力施設での手続きの後に、2019 年中に治験を開始する予定である。

D．考察

今回のアンケート調査で 2015～2017 年に入院

治療を受けていたのは 297 名であった。2009～2013 年に臨床調査個人票に登録していた全国の 807 名は、医療機関に受診している NF2 患者の実数に近いと考えている。当院の経験から過半数は外来通院患者であり、今回の 297 名は入院治療を要した患者数として国内患者の多くを網羅していると推測される。

返答の回収率は 39%であったが、全 867 施設中返答のなかった 530 施設では NF2 の治療は行われていないと考えられる。したがって、入院治療を行なったのは 93 施設、複数名を治療した専門施設は 54、10 名以上を集中的に治療しているのは 5 施設であった。

治療の内容について、聴神経腫瘍手術が 108、髄膜腫手術が 79、脊髄腫瘍手術が 67、定位放射線治療が 80 であり、実情に即した数と思われる。手術についても、10 件以上の手術を行なっていたのは 6 施設に限られていた。

治療方針では、手術についても放射線治療についても、約 6 割の施設では必要があれば行なっていた。積極的または比較的積極的に手術を行なっているのは 51 施設、放射線治療を行なっているのは 37 施設に限られている。これらの結果を総合して、今回のアンケート調査では NF2 治療の専門病院が全国でも限られていることが明らかとなった。

NF2 患者が専門病院を受診できる全国体制を確立することが、今回のアンケート調査の目的である。アンケート調査用紙には、「本調査の結果をもとに、全国における NF2 治療専門病院を選定し、研究班の成果として報告させていただきます。また、できましたら難病情報センターなどのホームページでも公開して、皆様にフィードバックするとともに、患者の皆様にも周知したいと考えております。」と明記している。専門病院への選定を希望された 52 施設のうち、9 施設では 2015～2017 年間には治療経験がなかったが、施設の状況や専門性などを考慮して 52 施設を専門病院として公表する（F）。

bevacizumab 治療の医師主導治験を 2019 年に全国の 9 施設で開始する。本治験では 60 例の聴神経腫瘍を持つ NF2 患者を対象として、二重盲検無作為化プラセボ対照試験（RCT）を行うが、本疾患に対する RCT としては世界初・最大規模の臨床試験となることから、本邦からのエビデンス発信の側面でも意義のある試験と考えている。希少疾患であることから、十分な数の症例のエントリーが得られるかが最大の障壁となる。6 ヶ月の RCT 終了後に続く 6 ヶ月については全例に実薬投与を行うデザインとしているので、患者会や日本脳神経外科学会などの協力を得て治験内容を周知し、治験対象患者を集めたい。

E. 結論

治療指針を患者会や学会などで周知しているが、治療が遅れ不十分な治療に終わる患者が多く、NF2 予後は不良である。今回のアンケート調査の結果が、受診すべき病院が分からないという患者の不安を軽減し、治療集約と成績向上及び QOL 改善に資することを期待している。また開始予定の医師主導治験については、bevacizumab の保険収載を目指すとともに、新しい治療開発の基盤となることが期待される。

F. NF2 治療専門病院（2015～2017 年の治療実績の有無）

旭川医科大学（有）、北海道大学（有）、札幌医科大学（有）、弘前大学（有）、秋田大学（有）、福島県立医科大学（有）、防衛医科大学校（有）、千葉大学（有）、順天堂大学（有）、慶應義塾大学（有）、日本大学（有）、日本医科大学（有）、東京大学（有）、北里大学（無）、横浜市立大学（有）、浜松医科大学（有）、山梨大学（有）、信州大学（有）、富山大学（有）、金沢大学（無）、名古屋大学（有）、愛知医科大学（有）、藤田医科大学（有）、京都大学（有）、大阪医科大学（有）、大阪市立大学（有）、大阪大学（有）、徳島大学（無）、愛媛大学（有）、岡山大学（無）、広島大学（有）、熊本大学（有）、関西医科大学（有）、香川県立中央病院（有）、島根県立中央病院（有）、虎の門病院（有）、名古屋第二赤十字病院（有）、東邦大学医療センター大橋病院（有）、総合南東北病院（有）、大阪市立総合医療センター（有）、小牧市民病院（有）、豊橋市民病院（無）、国立病院機構金沢医療センター（有）、静岡県立こども病院（有）、JA とりで総合医療センター（無）、大隈病院（無）、東京都保険医療公社荏原病院（無）、北海道立子ども総合医療・療育センター（有）、稲沢市民病院（有）、野崎徳洲会病院（有）、順天堂大学医学部附属練馬病院（有）、新潟大学地域医療センター魚沼基幹病院（無）

G. 研究発表

1. 論文発表

吉田雄一，倉持　朗，太田有史，古村南夫，今福信一，松尾宗明，筑田博隆，舟崎裕記，齋藤　清，佐谷秀行，錦織千佳子：神経線維腫症 1 型（レックリングハウゼン病）診療ガイドライン 2018. 日皮会誌 128：17-34, 2018

Sato T, Mudathir SB, Suzuki K, Sakuma J, Fujii M, Murakami Y, Ito Y, Sugano T, Saito K: Utility and safety of a novel surgical microscope laser light source. PLoS ONE 13: e0192112, 2018

Sakuma J, Fujii M, Kishida Y, Iwami K, Oda K, Iwatate K, Ichikawa M, Mudathir S. B, Sato T, Waguri S, Watanabe S, Saito K: Skull base invasive low-grade meningiomas, a distinct genetic subgroup: A microarray gene expression profile analysis. bioRxiv doi: 10.1101/371716, 2018

2.学会発表

Saito K, Iwatate K, Ichikawa M, Nemoto M, Jinguji S, Yamada M, Kuromi Y, Sato T, Sakuma J, Watanabe T, Fujii M: Our struggle for neurofibromatosis type 2. Joint Neurosurgical Convention 2018, Hawaii, USA, 1/28-2/2, 2018

Nagai K, Hiruta R, Jinguji S, Nemoto M, Iwatate K, Ichikawa M, Sato T, Kojima T, Fujii M, Saito K: Partial debulking of tumor with orbital expansion to alleviate exophthalmos due to invasive spheno-orbital meningioma. 14th Asian-Oceanian International Congress on Skull Base Surgery, Taichung, Taiwan, 9/21-23, 2018

齋藤　清，藤井正純：神経線維腫症 2 型の聴神経腫瘍に対するアバスチン療法の現状：医師主導治験の実現にむけて．あせび会神経線維腫症２型講演会，東京， 11/24, 2018

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．第 34 回白馬脳神経外科セミナー，留寿都， 2/15-17, 2018

岩楯兼尚，藤井正純，齋藤　清ら：視床後半部外側進展病変に対する二つの手術アプローチの比較．第 32 回日本微小脳神経外科解剖研究会，高松， 4/21, 2018

佐久間潤，小島隆生，齋藤　清ら：脊髄硬膜動静脈瘻の 1 例－DIVA による術中蛍光血管撮影の有用性－．第 41 回福島脊椎脊髄疾患研究会，郡山， 4/21, 2018

蛭田　亮，藤井正純，齋藤　清ら：RESOLVE **は** 3T **超高磁場術中** MRI **における拡散強調画像の歪みを低減する．第** 18 **回日本術中画像情報学会，軽井沢，** 6/9, 2018

蛭田　亮，神宮字伸哉，齋藤　清ら：浸潤性髄膜腫による眼球突出に対し、眼位整復を目的とした眼窩拡大・腫瘍減量術を施行した一例．第 30 **回日本頭蓋底外科学会，東京，** 7/12-13, 2018

岩楯兼尚，藤井正純，齋藤　清ら：眼窩部腫瘍に対する手術戦略．第 30 **回日本頭蓋底外科学会，東京，** 7/12-13, 2018

橋野洸平，山田昌幸，齋藤　清ら：当科における超高齢の髄膜腫に対する治療経験．第 55 **回日本脳神経外科学会東北支部会，仙台，** 9/8, 2018

山ノ井　優，藤井正純，齋藤　清ら：副神経延髄根の臨床的意義－斜台部髄膜腫術後に副神経延髄根単損傷による嚥下機能障害・嗄声を呈した一例．第 23 **回日本脳腫瘍の外科学会，和歌山，** 9/14-15, 2018

黒見洋介，荒井斉祐，齋藤　清ら：悪性髄膜腫細胞 HKBMM **の過剰な遊走性に関わる** IGF2BP1 **の役割．第** 77 **回社団法人日本脳神経外科学会総会，仙台，** 10/10-12, 2018

H. **知的財産権の出願・登録状況**

特になし。