

神経線維腫症2型に対する治療体制の構築

研究分担者 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）の治療は難しい。関連学会専門医と協議して治療指針を改定したが、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し、NF2患者が全国どこでも専門病院を受診できるように、結果を公開する。全国867の脳神経外科基幹病院および関連病院にアンケートを送付したところ、2015～2017年に計93施設で297名が治療を受けており、52施設が専門病院としての選定を希望された。アンケート調査結果の公表について日本脳神経外科学会に相談したところ、施設名と2015～2017年の治療経験の有無について公表の許可を得た。そこで、新たに本研究班のNF2ホームページを開設し、疾患解説、治療指針と共に、本アンケート調査結果と治療専門病院として52施設を公表した。また、調査を送付した867施設にアンケート調査の結果を郵送でフィードバックした。治療指針に記載しているbevacizumab治療および聴覚の再建については、「神経線維腫症2型に対するベバシズマブの有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化二重盲検比較試験（BeatNF2 trial）」を、2019年10月より福島県立医科大学で開始し、全国8大学でも順次開始している。2019年度には、本学において人工内耳による聴覚再建を1例実施した。さらに、NF2に伴う末梢神経鞘腫について、摘出手術の安全性について検討し、後遺症なく摘出できることが多いことを確認した。

藤井正純 福島県立医科大学脳神経外科准教授
原 政人 愛知医科大学脊椎脊髄センター教授

A. 研究目的

神経線維腫症2型（NF2）治療指針を改定して周知に務めてきたが、治療を積極的に行っている施設は少なく、NF2の長期予後の改善には至っていない。治療成績改善のために、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、治療体制を構築した。本年度の目的は、治療体制の公開と周知である。また、治療指針に記載している bevacizumab 治療について医師主導治験を進めるとともに、聴覚の再建についても症例を増やして有効性を検証する。さらに、本年度は一般には敬遠されている末梢神経鞘腫の摘出手術についても、手術の安全性を検証する。

B. 研究方法

昨年度までに実施したアンケート調査結果の公表範囲について日本脳神経外科学会に相談したところ、施設名と2015～2017年の治療経験の有無（治療症例数は含めない）について公表の許

可を得た。そこで、新たに本研究班のNF2ホームページを開設し、NF2の疾患解説・治療指針と共に、治療専門病院として52施設を公表することとした。また、アンケート調査を送付した867施設にアンケート調査の結果を郵送でフィードバックする。

Bevacizumab治療の医師主導治験については、学内および共同研究をお願いしている8大学の担当者会議を開催し、各施設における体制整備、治験申請など進捗を確認し、実施する。

聴覚の再建については、人工内耳または聴性脳幹インプラントの適応例があれば実施する。

末梢神経鞘腫の摘出手術については、手術症例の多い愛知医科大学に術後後遺症の有無、手術安全性の検証を依頼した。

（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）：承認

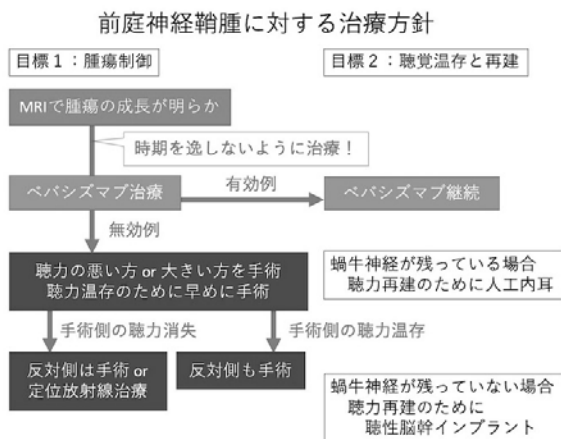
・神経線維腫症2型に対するベバシズマブの二重盲検比較試験（プロジェクト番号：ISO1001）：承認

C. 研究結果

本研究班の神経線維腫症 2 型 Neurofibromatosis type 2 (NF2) ホームページを立ち上げた。

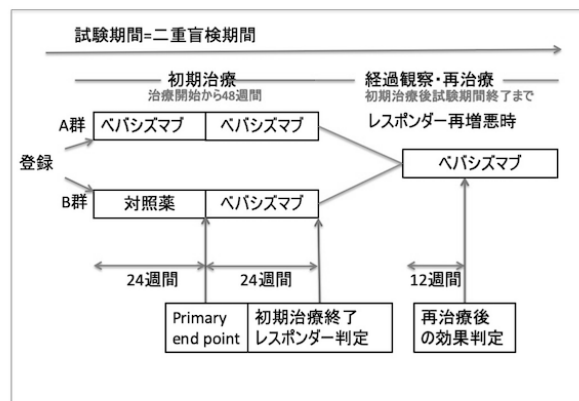
<http://plaza.umin.ac.jp/nf2guideline/chiken.html>

このホームページには、疾患概要とともに、治療指針として総論と各論、各論には聴神経鞘腫（前庭神経鞘腫）、脊髄神経鞘腫、三叉神経鞘腫、髄膜腫、その他の腫瘍を記載し、前庭神経鞘腫に対する治療方針フローチャートは、2つの目標「腫瘍制御」と「聴覚温存と再建」が分かりやすいように改訂して掲示した。



また、NF2 アンケート調査の結果と NF2 治療の専門病院についての記載では、「全国 867 の脳神経外科基幹病院および関連病院にアンケートを送付したところ、2015～2017 年に計 93 施設で 297 名が治療を受けており、52 施設が専門病院としての選定を希望された。」ことを記載し、52 施設の名前を 2015～2017 年の治療実績の有無とともに掲載した。

Bevacizumab 治療の医師主導治験「神経線維腫症 2 型に対するベバシズマブの有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化二重盲検比較試験 (BeatNF2 trial)」は学内の治験審査委員会承認を得て、2019 年 10 月より福島県立医科大学で開始した。その後全国 8 大学でも順次開始して症例が登録されている。対象は 18 歳以上 65 歳未満の NF2 確定例で、標的病変は放射線未治療で最高語音明瞭度 80% 以下かつ平均聴力が 0～100dB の聴神経腫瘍、主要評価項目は治療開始 24 週時点での最高語音明瞭度評価に基づく聴力 20% 以上の改善患者 (レスポンド) の割合である。24 週までは二重盲検でベバシズマブまたはプラセボ薬を投与するが、その後 48 週までは全員にベバシズマブを投与して 48 週時点でも効果を判定する。また、48 週以降、レスポンドの聴力が再度悪化した場合には再投与を行なって、その効果も判定する。2019 年 10 月～2021 年 2 月のエントリー期間に 60 例の登録を目標としている。



ベバシズマブ: 5mg/kg, 2週毎

治療専門病院の公表と医師主導治験の開始については、患者会などにも連絡し周知をお願いした。また、アンケート調査を送付した全国脳神経外科基幹および連携 867 施設には、アンケート調査の結果および医師主導治験の内容を郵送でお知らせした。

聴覚再建については、20 歳代の男性に人工内耳手術を実施した。未治療の聴神経鞘腫のために聴力が 105dB 以下まで悪化していたが、人工内耳手術により有効聴力を回復している。

NF2 に伴う末梢神経鞘腫では、運動障害がある場合は当然として、しびれ・痛みなどの感覚障害で日常生活に支障がある場合も手術適応である。神経症状の部位診断と責任病変の同定が重要で、実際の手術では、腫瘍被膜を神経走行に沿って切開し、腫瘍のみを被膜内摘出する。NF1 に伴う神経線維腫とは違って、正常神経は周囲に圧迫されて巻き込まれていない。今回の検証の結果、術直後に 5% 程度の新たな神経症状が出現するが、比較的すみやかに症状が改善することが多いことが明らかとなった。

D. 考察

NF2 に対する最適な治療には、1. 腫瘍の成長制御と神経機能維持、2. 成長する腫瘍に対する時期を逸しない治療、3. 失われた聴覚の再建が求められる。

腫瘍の成長制御と神経機能維持の方法として、現在有効性が確認されているのは bevacizumab 点滴治療と VEGFR1/2 ペプチドワクチン (慶應義塾大学で臨床研究中) である。血管内皮成長因子 VEGF の抗体である bevacizumab については、これまでに多くの論文発表があり、約半数の患者に有効で腫瘍の縮小と有効聴力の改善がみられることが報告されている。しかし、希少疾患の NF2 に対する bevacizumab の適応は海外でも得られていない。我々の開始した医師主導治験は、おそらく世界最大規模であり、初めての多施設共同無作為化二重盲検比較試験である。かねて患者および患者会からの要望が強かった治療であり、全国で症

例を確保して結果が得られるように治験をすすめている。

成長する腫瘍に対する時期を逸しない治療について、今年度は末梢神経鞘腫に対する治療を検討した。これまでは、「末梢神経鞘腫を摘出すると発生母地の神経を切断するために神経障害の後遺症が必発である」との考えから、末梢神経鞘腫の手術は敬遠されてきた。しかし、実際には正常神経は周囲に圧迫されていて、腫瘍の被膜内摘出では後遺症は生じないことが多いことが明らかになった。一般に再発例では合併症率が高いといわれており、手術を行う場合には被膜内剥離による腫瘍の全摘出を目指すべきと考えている。

失われた聴覚の再建には、蝸牛神経が残っている場合の人工内耳（保険診療）と、残っていない場合の聴性脳幹インプラント（自由診療）がある。今回末治療超神経鞘腫にともなう高度難聴（>100dB）に対して、人工内耳挿入により聴力が改善した例を経験した。耳鼻咽喉科学会を含めて、この治療の有効性についても周知が必要と考えている。

E. 結論

改訂した治療指針では、時期を逸しないように治療を勧めているが、治療が遅れて不十分な治療に終わる患者が多く、NF2 予後は不良である。本研究で全国の NF2 治療専門病院を周知したので、患者不安を軽減し、治療集約と成績向上及び QOL 改善に資すると期待している。また、開始した bevacizumab 医師主導治験によりこの治療が保険収載になれば、約半数の患者で早期治療により腫瘍の成長制御が可能になる。次年度以降は、NF2 で最も QOL 悪化に関係している聴覚の現状と脊髄および末梢神経鞘腫の治療について調査を行う予定である。NF2 のホームページを開設したので、引き続き最新情報を周知して NF2 治療の改善に貢献したい。

G. 研究発表

1. 論文発表

齋藤 清, 藤井正純: 神経皮膚症候群. 内科学書 vol.6: 血液・造血器疾患 神経疾患 改訂第 9 版、2019、463-471、中山書店

齋藤 清: 神経線維腫症 II 型. 日本医師会雑誌 第 148 巻・特別号 (1) 指定難病ペディア 2019、2019、139、日本医師会

渡邊 督, 齋藤 清: 頭蓋底腫瘍. 脳神経外科周術期管理のすべて 改訂第 5 版、2019、228-237、メディカルビュー

Fujii M, Ichikawa M, Iwatate K, Bakhit M, Yamada M, Kuromi Y, Sato T, Sakuma J, Saito K: Bevacizumab therapy of neurofibromatosis type 2 associated

vestibular schwannoma in Japanese patients. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 60: 75-82, 2020

Ito Y, Suzuki K, Ichikawa T, Watanabe Y, Sato T, Sakuma J, Saito K: Intraoperative fluorescence cerebral angiography by laser surgical microscopy: comparison with xenon microscopy and simultaneous observation of cerebral blood flow and surrounding structures. *Opera Neurosurg* 16: 700-706, 2019

Murakami Y, Saito K, Ito H, Hashimoto Y: Transferrin isoforms in cerebrospinal fluid and their relation to neurological disease. *Proc Jpn Acad Ser B* 95: 198-210, 2019

Iwami K, Fujii M, Kishida Y, Jinguji S, Yamada M, Bakhit M, Nishio N, Fujimoto Y, Owaga T, Takanari K, Kamei Y, Saito K: Role of transcranial sphenoidotomy in skull base surgery: classification of surgical techniques based on the surgical anatomy of the sphenoid sinus. *J Neurosurg* 131: 1658-1667, 2019

齋藤 清, 市川優寛, 岩楯兼尚, 藤井正純: 神経線維腫症 2 型 (NF2) の治療: ベバシズマブ医師主導治験を含めて. *脳神経外科速報* 30: 276-282, 2020

齋藤 清, 藤井正純: 特集 神経線維腫症 1 型

(Recklinghausen 病) の病態と治療: 小児外科医のかかわり・役割 中枢神経系の病変に対する治療. *小児外科* 51: 1192-1196, 2019

2. 学会発表

長井健一郎, 岩楯兼尚, 佐久間 潤, 佐々木寛人, 原 政人, 齋藤 清: 一期的に多発皮下・脊髄・腕神経叢腫瘍摘出術を行った神経線維腫症 2 型の 1 例. 第 56 回日本脳神経外科学会東北支部会, 3/16, 2019, 新潟

黒見洋介, 長井健一郎, 佐久間 潤, 岩楯兼尚, 原 政人, 齋藤 清: 神経線維腫症 2 型に発生した腕神経叢神経鞘腫の 1 例. 第 3 回末梢神経の外科研究会, 5/11, 2019, 東京

藤井正純, 齋藤 清, 栗栖 薫, 後藤剛夫, 田宮隆, 中富浩文, 長谷川光広, 武笠晃丈, 森田明夫, 山口 秀: 神経線維腫症 2 型に対するベバシズマブ治療. 第 28 回日本聴神経腫瘍研究会, 6/8, 2019, 東京

岸田悠吾, 渡邊 督, 永谷哲也, 関 行雄, 齋藤 清: 内視鏡・外視鏡を取り入れた、新時代の髄膜腫摘出術. 第 31 回日本頭蓋底外科学会, 7/11-12, 2019, 神戸

根本未緒, 長井健一郎, 蛭田 亮, 山田昌幸, 佐藤祐介, 岩楯兼尚, 市川優寛, 小島隆生, 藤井正純, 佐久間潤, 齋藤 清: 鼻腔内神経鞘腫の一例. 第 31 回日本頭蓋底外科学会, 7/11-12, 2019, 神戸

藤井正純, 齋藤 清, 山口 秀, 森田明夫, 中富浩文, 長谷川光広, 後藤剛夫, 栗栖 薫, 田宮隆, 武笠晃丈: 神経線維腫症 II 型に対するベバシ

ズマブの有効性及び安全性を検討する医師主導
治験. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回
学術総会, 10/9-12, 2019, 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。