

神経線維腫症1型患者におけるびまん性神経線維腫の外科的治療の現状 と問題点に関する研究(続報)

研究分担者 今福信一 福岡大学医学部皮膚科

研究要旨

神経線維腫症1型(以下NF1)患者に生じるびまん性神経線維腫(Diffuse plexiform neurofibroma; 以下DNF)は、NF1患者のおよそ10%程度に生じる良性腫瘍で、腫瘍増大に伴う疼痛、機能障害のためNF1患者の生活の質を著しく低下させる。近年、諸外国で本腫瘍に対するMEK阻害薬の有効性が報告され、本邦でも早期の保険承認が期待される。しかしながらMEK阻害薬の単剤投与だけで腫瘍を完全に消失させた報告は、現在までない。そのためDNFの外科的切除は、今後も重要な意義を持つと考えられるが、さまざまな問題がある。

我々は、DNFにおける外科的切除の現状と問題点を明らかにするために令和2年度より3施設4診療科(皮膚科、形成外科)で手術治療を受けた症例を対象とし、後ろ向き疫学研究を行なっている。前回、患者profileなど、結果の一部を発表した。今回は、腫瘍重量、出血量など手術に関する具体的な事項について解析を行った。手術を行ったDNFの腫瘍重量(39腫瘍、31症例を対象)は、 $615\text{g}\pm 522$ (mean \pm SD)であった。また術中の出血量は(75症例を対象)で、 $411\text{ml}\pm 748$ (mean \pm SD)であった。輸血は、104例中23例(22.1%)で施行されており、多くはあらかじめ用意されていた自己血であった。輸血が施行され、かつ腫瘍重量の記載があった20例を解析すると、平均の腫瘍重量は $778\text{g}\pm 1027$ (mean \pm SD)であり、輸血を行っていない群と比べて腫瘍重量は大きい傾向にあった。一般的な皮膚良性腫瘍で、これほど大きな腫瘍を切除する機会は稀であり、DNFの手術は特異性が高いと考えられた。

A. 研究目的

現在、DNFに対する新たな治療薬としてMEK阻害薬が期待されるが、腫瘍を縮小させるにとどまり、治療の主体は外科的切除である。しかしながら本腫瘍は血流が豊富で、術中の出血量が多く、多大なる労力を要する。また得られる診療報酬も少なく積極的に手術治療が行われているとは言いがたい。専用の止血器具(著音波凝固切開装置や血管シーリングシステム)が有効と報告があるが、保険承認はなく行う場合は、病院に経済的負担を強いる。これまでに我々は、主要な皮膚科2施設で後ろ向き研究を行い、皮膚の神経線維腫(cNF)患者とDNF患者ではcNF患者よりも明らかに術中出血量が多いにもかかわらず、得られる手術の診療報酬に有意な差がなかった、言い換えるとDNFの手術では、多大なる労力が強いられるが、得られる診療報酬が少ないという現状を明らかにした。今回の研究では、対象施設として皮膚科以外にdNFを診療する形成外科の2施設を加え、DNFの外科的切除の治療の現状と問題点、並びにDNFの腫瘍の性質について検討し明らかにする。

B. 研究方法

2005年~2020年7月までに福岡大、鳥取大の皮

膚科、形成外科および京都大学形成外科で入院し、DNFを切除したNF1患者を対象とし、後ろ向き患者集積研究を行う。調査項目は、性別、手術時の年齢、家族歴、身長、体重、腫瘍の部位、腫瘍の大きさ、麻酔法、使用した止血機器、腫瘍重量、術中出血量、術後のドレナージの方法、再手術の有無、入院期間、ドレーンを抜去するまでの日数、残存腫瘍からの再発の有無とその期間、皮膚の神経線維腫との関連について、診療録および臨床写真、画像所見を用いて解析を行う。統計解析:2群の比較にはStudentのt検定($p<0.05$ を有意とする)を用いた。

(倫理面への配慮)各施設の倫理審査委員会にて本研究の承認を得た。

C. 研究結果

本年度は、令和2年度に報告した以外の項目について解析し結果を得た。症例数は46症例で男性13例、女性33例であった。入院期間は、 24.2 日 ± 29.8 (mean \pm SD)であった。身長と体重に関しては、男性($n=12$)は $164.5\text{cm}\pm 5.5$ (mean \pm SD)、 $59.9\text{kg}\pm 8.6$ (mean \pm SD)で、女性は $152.1\text{cm}\pm 6.7$ (mean \pm SD)、 $51.1\text{kg}\pm 11.0$ (mean \pm SD)であった。DNFの下床のカフェオレ斑の大きさは、10cm以下が

16%で11~30cmで44%、31~50%で28%、51cm以上で12%であった。切除施行前の腫瘍の大きさは、おおよそ10cmまでが39.6%で11~20cmで22.4%、21~30%で15.5%、31~40cmで13.8%、41cm以上で3.4%で、残りの5.1%は不明であった。切除を行った部位は、頭頸部が31.5%、躯幹42.1%、上肢1.7%、下肢24.6%であった。使用した特別な止血器具に関しては、91回の手術を対象に分析し、18回19.7%で使用されていた。手術時間に関しては、183分±112.2 (mean±SD)であった。切除した腫瘍重量に関しては39腫瘍を対象とし、615.8g±522.1 (mean±SD)で、出血量は75回の手術を対象とし、410.9ml±748.4 (mean±SD)であった。輸血は104回の手術の中で23回(22.1%)で行われており、多くがあらかじめ準備されていた自己血輸血であった。輸血施行の有無で2群に分けた腫瘍重量の比較では、輸血を行った群(17腫瘍)と輸血を行わなかった群(22腫瘍)では、765.8g±534.4 (mean±SD)と429.4g±346.2 (mean±SD)であり、Student t検定を行い、優位に輸血を行った群で腫瘍重量が多かったことが確認された。

D. 考察

(身長と体重に関して)

非DNFのNF1患者と相違がなく若干低身長であった。体重に関しては少なくとも肥満の傾向はなかった。

(DNFの下床に合併するカフェオレ斑)

10~50cm程度が多かった。DNFの発生部位は、躯幹に多かった。今後、カフェオレ斑の大きさとDNFの発生頻度についても検討したい。

(術前の腫瘍の大きさ)

腫瘍の大きさは30cm以下が多く、この結果は、腫瘍が大きくなると切除を躊躇する可能性を示していると考えた。

(使用した特殊な止血器具)

18 / 91(19.7%)で血管シーリングシステムや超音波凝固切開装置を使用していた。

(切除した腫瘍重量)

記載のあった39腫瘍で平均して615gであった。その中で、輸血を施行した群と輸血を施行していない群で解析すると有意に輸血を施行し群で腫瘍重量が大きかった。

E. 結論

一般的な皮膚良性腫瘍で、これほど大きな腫瘍を切除する機会は稀で、出血量、輸血する頻度や止血器具の使用頻度などの結果を含め、DNFの手術は皮膚良性腫瘍切除術の中でも特異性が高いと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

古賀文二、吉田雄一、江原由布子、吉永彬子、高木誠司、今福信一：神経線維腫症1型患者に生じるびまん性神経線維腫の治療の現状と問題点について(続報) 令和3年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業) 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立・班会議(Web)

古賀文二、吉田雄一、江原由布子、吉永彬子、高木誠司、今福信一：神経線維腫症1型患者に生じるびまん性神経線維腫の治療の現状と問題点について(第2報) 第13回日本レックリングハウゼン病学会学術大会(Web)

筒井ゆき、古賀文二、今福信一：当科でレックリングハウゼン病を疑い全エクソーム解析をおこなった症例のまとめ 第13回日本レックリングハウゼン病学会学術大会(Web)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。