

## 国内、国外における神経線維腫症 1 型診療体制の実態調査、および叢状神経線維腫に対する診療実態調査

研究分担者 西田 佳弘 国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学・医学部附属病院・病院教授

### 研究要旨

神経線維腫症1型患者に対する多科・多職種による診療体制構築について国内・欧米の実態を調査した。本邦においてはNF1クリニックと呼べる施設数は少ない。欧米のNF1クリニックのように、単一施設を受診すれば神経線維腫症1型の様々な症候に対応できる体制を有する施設数を増やすことが喫緊の課題である。また成人期診療への移行体制も充実化する必要性がある。結節型叢状神経線維腫に対する手術治療は、術後神経障害を生ずることが少なく実施できることが明らかとなった。今後、薬物治療として登場したセルメチニブの選択基準を考える上で、びまん型を含めた叢状神経線維腫の手術治療成績、セルメチニブの市販後治療成績を明らかにすることが重要と考えられる。

### A. 研究目的

神経線維腫症 1 型は多彩な症候を示すため、多科・多職種による総合的診療が必要である。しかし、国内では多科・多職種診療体制を構築している施設は少ないと思われ、単科で診療されていることが多い。国内での実態を調査することで、神経線維腫症 1 型患者に対する適切な診療体制の把握、および診療の地域格差等の問題点が明らかになると考えられ、今後の診療体制構築に向けた基礎データとなる。

米国においてはこのような多科・多職種による NF1 クリニックが 70 近く認定されている。しかし、欧米でどのように多科・多職種による診療を実施しているかの実態は把握されていない。欧米の NF1 クリニックの診療実態について調査し、情報交換することは本邦の NF1 クリニックの質を高めるためにはきわめて重要である。

神経線維腫症 1 型患者の ADL/QOL を低下させるもっとも重大な症候の 1 つとして叢状神経線維腫がある。これまで手術治療が標準的とされてきたが、治療成績をまとめて発表した報告は少ない。特に主要な神経に発生した叢状神経線維腫の結節型については切除すると麻痺を生ずると考えられ、手術介入されずに経過観察される場合が多いと考えられる。結節型叢状神経線維腫の治療成績を明らかにすることは今後の叢状神経線維腫の診療方針を決める上での重要なデータとなる。

### B. 研究方法

本邦における診療体制実態調査については、日

本レックリングハウゼン病学会（西田：理事長）と連携して、会員施設を調査した。また、日本整形外科学会の会員を通じて（西田：日本整形学会骨・軟部腫瘍委員会委員長）を通じて多科・多職種による診療体制を構築している施設を調査した。

令和 4 年 6 月の NF conference（フィラデルフィア）に出席し、米国および欧州の NF1 総合診療を実施している施設の担当医と情報交換を行った。しかし、施設内でどのように診療を実施しているかの実際がわからないため、令和 5 年 3 月に 1 週間、米国セントルイスのワシントン大学を訪問し、各科が実施している NF1 診療を見学した（受け入れ担当：Dr. Hirbe）。NF1 患者・家族の診療を見学することで多彩な症候をどのように把握しているか、患者の距離的な問題、フォローアップ体制を含めて情報を得た。また、訪問中に 1 時間の招待講演枠を提供され、日本の現状と治療方針について説明し、ワシントン大学の診療担当者らとの討論を通して問題点を明らかにした。

2015 年から 2021 年に名古屋大学医学部附属病院で神経線維腫症 1 型患者の深層に発生した結節型叢状神経線維腫に対して外科的切除を受けた症例を後方視的に調査した。手術方針は、神経束を温存した状態での腫瘍核出をまず試み、剥離が困難な場合のみ、神経起始部を結紮する一括切除を行った。

（倫理面への配慮）本研究は名古屋大学の臨床研究に関する倫理委員会の承認を受けて実施した。

## C. 研究結果

名古屋大学医学部附属病院では 2014 年から多科・多職種による診療体制を構築し、その成果を発表している (Nishida Y, et al, Sci Rep. 2021 Jun 7;11(1):11933)。この体制に準じて、現在は慶応大学、岡山大学が多科・多職種による診療を開始している。また、東京大学、徳島大学が診療体制構築に興味を示しており、今後広がることが予想されるが、総数としてはかなり少ない。

欧米では多科・多職種による診療が可能な NF1 クリニックが確立されていた。年間 1,000 例診療している施設も含まれ、神経線維腫症 1 型患者の集約化が進んでいた。米国における多科・多職種による NF1 診療の実態に関する情報を得た。

セントルイスにあるワシントン大学の NF1 クリニックの見学では、薬物療法医が多科診療の中心となり、診療の成人期移行後も要となって診療していた。また叢状神経線維腫の悪性化した悪性末梢神経鞘腫瘍が進行期となった場合、提供できる治験が複数準備されていた。また神経線維腫症 1 型に関する基礎研究の研究室も訪問し、充実した研究成果を得ていることが理解され、bench to bed の体制が確立されていた。

結節型叢状神経線維腫の治療成績について、15 人の患者で、24 の結節型叢状神経線維腫が外科的切除を受けた。16 の腫瘍が核出され、8 腫瘍はが切除された。術前症状があった 10 名の患者全員の症状は、手術後に回復した。4 人の患者は手術直後に新たな神経障害を発症し、そのうち 2 人は神経学的症状が持続したが、これらの症状は軽度であった。(Ikuta K, Nishida Y, J Clin Med. 2022 Sep 26;11(19):5695)。

## D. 考察

日本における多科・多職種による神経線維腫症 1 型診療体制を構築する施設を増やすことが必要である。難病班と日本レックリングハウゼン病学会と連携して NF1 クリニックを構築する重要性を全国に発信する必要がある。すでに診療体制が構築されている施設については、学会ホームページおよび患者会との連携により情報を発信し、患者の集約化を図ることで適切な診療を提供できると思われる。米国および欧州における多科・多職種による神経線維腫症 1 型診療、フォローアップ体制の長所を日本における診療に取り入れていくことが診療の質の改善には必要である。結節型叢状神経線維腫の手術治療は多くの症例で核出が可能であり、術後の神経障害も少ないことが示された。叢状神経線維腫については令和 4 年 11 月からセルメチニブの処方が可能となった。手術可能な症例を適切に判別することで、セルメチニブ治療の適応症例が明確になるとと思われる。

## E. 結論

本邦における神経線維腫症 1 型患者に対する多科・多職種による診療体制は構築されつつあるが、欧米と比較すると量・質ともに足りないことは明らかで、今後施設数増加と診療内容の充実化を図ることが喫緊の課題である。

叢状神経線維腫の手術成績、セルメチニブの診療成績を蓄積することで叢状神経線維腫の治療方針が明確になると予想される。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kawai A, Araki N, Ae K, Akiyama T, Ozaki T, Kawano H, Kunisada T, Sumi M, Takahashi S, Tanaka K, Tsukushi S, Naka N, Nishida Y, Miyachi M, Yamamoto N, Yoshida A, Yonemoto T, Yoshida M, Iwata S. Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of soft tissue tumors 2020 - Secondary publication. J Orthop Sci. 2022 May;27(3):533-550. doi: 10.1016/j.jos.2021.11.023. Epub 2022 Mar 23.
2. Yamashita K, Funauchi Y, Hayakawa K, Ae K, Matsumoto S, Ikuta K, Nishida Y, Ueno T, Shimoyama Y, Hiruta N, Machinami R, Kawachi H, Takeuchi K. S100-negative epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor with possible perineurial differentiation. Virchows Arch. 2022 Jun;480(6):1269-1275. doi: 10.1007/s00428-021-03218-y. Epub 2021 Oct 12.
3. Ikuta K, Nishida Y, Sakai T, Koike H, Ito K, Urakawa H, Imagama S. Surgical Treatment and Complications of Deep-Seated Nodular Plexiform Neurofibromas Associated with Neurofibromatosis Type 1. J Clin Med. 2022 Sep 26;11(19):5695. doi: 10.3390/jcm11195695.
4. Cortes-Ciriano I, Steele CD, Piculell K, Al-Ibraheemi A, Eulo V, Bui MM, Chatziplia A, Dickson BC, Borchering DC, Feber A, Galor A, Hart J, Jones KB, Jordan JT, Kim RH, Lindsay D, Miller C, Nishida Y, Proszek PZ, Serrano J, Sundby RT, Szymanski JJ, Ullrich NJ, Viskochil D, Wang X, Snuderl M, Park PJ, Flanagan AM, Hirbe AC, Pillay N, Miller DT. Genomic patterns of malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) evolution correlate with clinical outcome and are detectable in cell-free DNA. Cancer Discov. 2023 Mar 1;13(3):654-671. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-0786.

### 2. 学会発表

1. 西田 佳弘, 生田 国大, 夏目 敦至, 森川 真紀, 城所 博之, 野々部 典枝, 武

- 市 拓也, 神戸 未来, 尾崎 紀夫, 今釜 史郎. NF1 関連悪性末梢神経鞘腫瘍の予後改善をめざした科横断的診療体制の確立と運用. 第 95 回日本整形外科学会学術総会 2022.5.19-22(Day3) 神戸.
2. 生田 国大, 西田 佳弘, 横尾 賢, 萩 智仁, 鬼頭 宗久, 王谷 英達, 森井 健司, 江森 誠人, 永野 昭仁, 土岐 俊一, 河野 博隆. 本邦における悪性末梢神経鞘腫瘍の治療成績 JMOG 多施設共同研究による中間報告. 第 95 回日本整形外科学会学術総会 2022.5.19-22(Day3) 神戸.
  3. 西田 佳弘, 寺島 慶太, 秋山 政春, 小栗 知世, 渡辺 麻子, 菅野 公寿, So Karen, 末延 聡一. NF1-PN 患者を対象とした Selumetinib の非盲検単群第 1 相試験 (Open-Label, Single-Arm Phase 1 Study Of Selumetinib In Patients With NF1-PN). 第 121 回日本皮膚科学会総会 2022.6.2-5(Day1) 京都
  4. 西田 佳弘, 生越 章, 小林 大介, 城戸 顕, 渡辺 航太, 松本 和, 武内 章彦, 小関 道夫, 古川 洋志. 原発性骨・軟部腫瘍患者の ADL、QOL 向上に向けた取り組み. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2022.7.14-15 オンライン

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。