

神経線維腫症1型診療体制の全国展開・ネットワーク化、および 叢状神経線維腫に対する診療実態調査と診療ガイドライン作成

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（NF1）は遺伝性腫瘍症候群であるとともに全身に腫瘍以外の多彩な症候を発症する。多科・多職種によってNF1患者・家族を包括的に診療できる施設の構築は重要な臨床課題である。また、NF1患者の生命予後を短縮させる悪性末梢神経鞘性腫瘍やADL/QOLを低下させる叢状神経線維腫に対して適切な診療法の情報を発信することは診療レベルの向上にきわめて重要である。

日本レックリングハウゼン病学会が中心となり、従来からNF1診療に経験豊富な施設に働きかけ、NF1患者に対する多科・多職種による院内診療体制の構築を促した。一定の条件を満たした施設をNF1-JNET（Japan Clinic Network）として認定し、ホームページを通して全国の施設、患者・家族に情報を発信した。2024年3月31日の時点で、認定施設は10施設である。

日本レックリングハウゼン病学会が中心となり、叢状神経線維腫－悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドラインの策定を進めている。ガイドライン案の作成は終了し、2024年3月31日の時点で関連8学会および2つの患者会に対して外部評価を依頼し、その収集と対応が終わっている。

A. 研究目的

本邦において、神経線維腫症1型（NF1）患者、家族に対して、単科での診療を実施している専門科はいるが、多科・多職種による包括的診療を実施している施設はきわめて少ない。NF1は年齢ごとに全身性に多彩な症候を発症するため、適切な診療を行うためには多科・多職種による診療体制の構築はきわめて重要である。またNF1は遺伝性腫瘍症候群であり、ADL/QOLを低下させる叢状神経線維腫（PN）や生命予後を短縮させる悪性末梢神経鞘性腫瘍（MPNST）を発症する。これらの腫瘍に対する適切な診療方法の発信は喫緊の課題である。本研究の目的は2つあり、1つは、多彩な症候を発症するNF1患者に対して、日本国内で多科・多職種による包括的診療の可能な施設を構築し、また施設数を増やすことで、全国のNF1患者が包括的診療施設を受診できる仕組みを作ることである。もう1つは叢状神経線維腫－悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドラインを策定することで、PNとMPNSTに対する適切な診療方法を浸透させ、患者のADL/QOLの向上と生命予後の改善をめざすことである。

B. 研究方法

2014年1月に、名古屋大学医学部附属病院でNF1患者に対する多科・多職種により包括的診療

を開始した。この組織体制をもとに、日本レックリングハウゼン病学会が中心となり、学会会員施設に包括的診療体制の確立を促した。認定要件は、・日本レックリングハウゼン病学会の学会員が含まれる・NF1診療に関する豊富な知識を有する・多科・多職種連携によるNF1診療体制を有する・小児NF1診療と成人NF1診療体制を有する・豊富な診療経験：NF1患者数（年間）の提出・NF1に関する活発な研究活動：論文・学会発表の提出、の6項目とした。申請した施設について、日本レックリングハウゼン病学会理事会で、上記6項目において評価することとした。承認された施設は、NF1-JNET（Japan Clinic Network）として学会ホームページに掲載することとした。

叢状神経線維腫－悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドライン策定では、日本レックリングハウゼン病学会の理事が統括委員として中心となり、策定委員のメンバーは他に日本整形外科学会、日本皮膚科学会、日本形成外科学会、日本小児神経学会、日本人類遺伝学会、日本サルコーマ治療研究学会、日本臨床腫瘍学会、日本病理学会からの推薦で構成された。また、Patient and Public Involvementの観点から、策定委員として患者委員2名が参画した。本診療ガイドラインはMinds（日本医療機能評価機構）が推進するGRADEシステムを用いて作成することとした。システムティック・レビュー

一委員は作成委員とは独立して各分野の関連学会から推薦されたメンバーで構成した。スコープとして PN と MPNST に関する重要臨床課題を抽出し、それに基づいたクリニカルクエスチョン (CQ) を設定し、文献収集、評価、推奨の決定と進めた。

(倫理面への配慮)

診療ガイドライン作成では、全統括委員、策定委員、システマティック・レビュー委員が経済的利益相反、アカデミック利益相反を提出した。

C. 研究結果

NF1-JNET に承認された施設は 2024 年 3 月 31 日の段階で、全国 10 施設である (<https://plaza.umin.ac.jp/~jsrd/img/top/NF1-JNET.pdf>)。北から、札幌医科大学、福島県立医科大学、新潟大学医歯学総合病院、慶應義塾大学病院、東京医科大学病院、信州大学医学部附属病院、名古屋大学医学部附属病院、岡山大学病院、鳥取大学医学部附属病院、福岡大学となっている。

診療ガイドラインでは 10 の CQ を設定し、文献収集と評価の段階で、1 つの CQ を Background Question に、2 つの CQ を Future Research Question に変更した。推奨は策定委員の投票により、80%以上の合意をもって決定した。推奨とともに文献評価における過程やエキスパートオピニオンを含めた解説文を作成した。外部評価は、日本形成外科学会、日本サルコーマ治療研究学会、日本小児神経学会、日本人類遺伝学会、日本整形外科学会、日本皮膚科学会、日本病理学会、日本臨床腫瘍学会、日本遺伝性腫瘍学会、日本小児血液・がん学会、および患者会として復生あせび会、To smile をお願いした。寄せられた各コメントに対応して最終案を作成した。

D. 考察

米国の Children's Tumor Foundation では 2007 年から NF1 患者に対する包括的診療が可能な施設の認定を行っている (NF Clinic Network (NFCN))。現在、認定施設は 70 近くに及んでいる (<https://www.ctf.org/find-a-doctor/>)。15 年余り遅れて、本邦でも NF1-JNET として認定を開始した。人口を考慮すると、本邦では合計 20 施設程度に増やす必要があると考えられる。今後、全国 NF1-JNET 会議の開催し、システムの改善を図る必要がある。また患者・家族からの意見も参考にしながら全国展開の方法を考慮する必要がある。

叢状神経線維腫—悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドラインは、NF1 患者の多彩な症候すべてを対象としていない。遺伝性腫瘍症候群として最も重要と考えられる PN と MPNST に対する診療に焦点を当て、GRADE に従ったガイドラインを作成することで、エビデンスに基づいた推奨ができるよう

に配慮した。また、NF1 が遺伝性腫瘍症候群であることから、PN や MPNST の診療において早期発見や先制医療の可能性についても言及したつもりである。今後、本診療ガイドラインをもとに NF1 患者の ADL/QOL の向上、生命予後の改善につながることに期待したい。

E. 結論

日本において初となる NF1 患者に対する多科・多職種による包括的診療システムの全国展開を始めた。GRADE システムに基づいた叢状神経線維腫—悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドラインの策定を進め、完成に近づいている。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Suenobu S, Terashima K, Akiyama M, Oguri T, Watanabe A, Sugeno M, Higashimori M, So K, Nishida Y. Selumetinib in Japanese pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas: An open-label, phase I study. *Neurooncol Adv*. 2023, 5(1), vdad054, doi: 10.1093/oaajnl/vdad054.
2. Ishihara M, Nishida Y, Kitano S, Kawai A, Muraoka D, Momose F, Harada N, Miyahara Y, Seo N, Hattori H, Takada K, Emori M, Kakunaga S, Endo M, Matsumoto Y, Sasada T, Sato E, Yamada T, Matsumine A, Nagata Y, Watanabe T, Kageyama S, Shiku H. A phase 1 trial of NY-ESO-1-specific TCR-engineered T-cell therapy combined with a lymph node-targeting nanoparticulate peptide vaccine for the treatment of advanced soft tissue sarcoma. *Int J Cancer*. 2023, 152(12), 2554-2566, doi: 10.1002/ijc.34453.
3. 西田 佳弘, 浦川 浩, 生田 国大, 酒井 智久, 小池 宏, 藤戸 健雄 【脊髄および末梢神経鞘腫瘍のすべて】神経腫瘍の手術：末梢神経鞘腫瘍 悪性末梢神経鞘腫瘍 脊椎脊髄ジャーナル 2023, 36 巻 5 号, 351-355
4. 西田 佳弘 各種難病の最新治療情報 神経線維腫症 1 型の最新治療情報 月刊 難病と在宅ケア 2023, Vol.29 No.4, 33-36
5. Nakamura T, Sakai T, Tsukushi S, Kimura H, Wasa J, Hosono K, Izubuchi Y, Kozawa E, Nagano A, Asanuma K, Sudo A, Nishida Y. Clinical Outcome in Patients With High-grade Soft-tissue Sarcoma Receiving Prosthetic Replacement After Tumor Resection of the Lower Extremities: Tokai Musculoskeletal Oncology Consortium Study. *In Vivo*. 2023, 37(6), 2642-2647, doi: 10.21873/invivo.13372.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 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, 生田 国大, 西田 佳弘, 横尾 賢, 萩 智仁, 鬼頭 宗久, 国定 俊之, 中山 ロバート, 王谷 英達, 森井 健司, 河野 博隆, 第 96 回日本整形外科学会学術総会, 2023/5/11-14, 国内, 口頭.
2. 小児整形外科医と合同で診療した小児骨・軟部腫瘍患者の臨床的特徴, 小池 宏, 生田 国大, 西田 佳弘, 酒井 智久, 伊藤 鑑, 浦川 浩, 今釜 史郎, 第 96 回日本整形外科学会学術総会, 2023/5/11-14, 国内, 口頭.
3. 軟部肉腫肺転移の転移時期・転移様式が予後に与える影響の検討, 酒井 智久, 生田 国大, 浦川 浩, 小池 宏, 伊藤 鑑, 西田 佳弘, 今釜 史郎, 第 96 回日本整形外科学会学術総会, 2023/5/11-14, 国内, ポスター.
4. 悪性骨軟部腫瘍の術後感染による長期入院の要因, 小池 宏, 生田 国大, 西田 佳弘, 酒井 智久, 伊藤 鑑, 浦川 浩, 今釜 史郎, 第 96 回日本整形外科学会学術総会, 2023/5/11-14, 国内, ポスター.
5. 神経線維腫症 1 型に関連して発生した深部結節性神経線維腫の手術成績, 生田 国大, 西田 佳弘, 酒井 智久, 小池 宏, 伊藤 鑑, 浦川 浩, 今釜 史郎, 第 96 回日本整形外科学会学術総会, 2023/5/11-14, 国内, ポスター.
6. 叢状神経線維腫に対する MEK 阻害剤セルメチニブの期待と注意事項, 西田 佳弘, 野々部 典枝, 城所 博之, 加藤 太一, 武市 拓也, 生田 国大, 今釜 史郎, 第 56 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2023/7/13-14, 国内, 口頭.
7. 小児悪性骨腫瘍切除後の延長型腫瘍用人工関節の長期成績 JMOG 多施設共同研究, 津田 祐輔, 西田 佳弘, 坂本 昭夫, 藤原 智洋, 河本 旭哉, 永野 昭仁, 橋本 和彦, 山本 憲男, 河野 博隆, 小林 寛, 第 56 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2023/7/13-14, 国内, 口頭.
8. 当院の希少がん診療における整形外科の関わり 院内がん登録を用いた後方視的調査, 酒井 智久, 西田 佳弘, 松下 記代, 浦川 浩, 生田 国大, 小池 宏, 藤戸 健雄, 横山 幸浩, 小寺 泰弘, 今釜 史郎, 第 56 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2023/7/13-14, 国内, ポスター.
9. 骨軟部肉腫の全ゲノム、トランスクリプトーム解析 (Whole genome and transcriptome analysis of bone and soft tissue sarcomas) (英語), 平井 利英, 片山 琴絵, 白石 友一, 川井 章,

吉田 朗彦, 小林 寛, 大津 敬, 国定 俊之, 西田 佳弘, 吉田 新一郎, 近藤 格, 柴田 龍弘, 井元 清哉, 松田 浩一, 平田 真, 第 82 回日本癌学会学術総会, 2023/9/21-23, 国内, 口頭.

10. シンポジウム 整形外科医の手による骨・軟部腫瘍の医師主導治験への道 骨・軟部腫瘍の医師主導治験にておさえるべきポイント PMDA で勤務した経験から, 浦川 浩, 西田 佳弘, 生田 国大, 酒井 智久, 小池 宏, 藤戸 健雄, 今釜 史郎, 第 38 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2023/10/19-20, 国内, 口頭.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他