

神経線維腫症II型に対する聴覚維持・再建に関する研究

研究分担者 藤井 正純 福島県立医科大学医学部脳神経外科学講座・主任教授

研究要旨

神経線維腫症II型は両側の聴神経腫瘍が発生し、このために聴力の障害・喪失を来すが、現在まで、これに対する有効な治療法は確立されていない。本研究班ではAMED班と連携し、ベバシズマブ治療の医師主導治験（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多施設共同二重盲検無作為化比較試験；BeatNF2 trial）を実施し、症例の集積・聴覚データの解析を実施した。その結果、聴力、なかでも、純音聴力検査に比べ、よりQOLを反映する言葉の聞き取り能力の指標である語音明瞭度（最高語音明瞭度）において、ベバシズマブによる改善効果を認めた。さらに、腫瘍体積の縮小効果を認め、十分忍容性があることを確認した。今後、ベバシズマブの臨床への実装に向けて活動をさらに進める。

A. 研究目的

神経線維腫症 II 型（NF2）の多くで両側の聴神経腫瘍が発生し、このために聴力の障害・喪失を来すが、現在これに対する有効な治療法が確立されておらず、大きな課題となっている。本プロジェクトでは、神経線維腫症 II 型の診療ガイドラインの策定を主な目的としており、本年度においては、①これまで本研究班を母体として取り組んできた NF2 の聴神経腫瘍に対するベバシズマブ治療の医師主導治験（BeatNF2 trial）の結果を解析して、本薬剤の聴力維持効果等について検討すること、ならびに②国内外の専門家・研究者と情報交換を行うとともに、患者会との交流を通じて、今後進むべき方向性を確認することとした。

B. 研究方法

①BeatNF2 trial は、治療期間を通じてベバシズマブ（実薬）を投与する BV 群と、前半の 24 週プラセボ薬を投与し、後半 24 週実薬を投与する control 群で、聴力（純音聴力、最高語音明瞭度）・腫瘍体積を比較し、あわせて安全性を評価した。（倫理面への配慮）

臨床試験について、福島県立医科大学ならびに、すべての実施施設で IRB での審議を経ており、文書による同意を得て実施している。

C. 研究結果

①治療開始 24 週時点の最高語音明瞭度の改善量は BV 群で平均 9.459%改善したのに対して、control 群で-2.103%と悪化がみられ、BV 群で統計学的に有意な聴力改善が認められた。24 週時点の腫瘍体積の縮小割合についても、BV 群で平均 14.06%縮小する一方、control 群では-7.012%と増

大がみられ、BV 群で有意な体積縮小が認められた。安全性プロファイルは、概ね良好であった。

②4 年に一度の国際的な聴神経腫瘍の学会（The 9th Quadrennial CONFERENCE ON VESTIBULAR SCHWANNOMA AND OTHER CPA TUMORS）において、海外の研究者と情報交換するとともに、第 82 回日本脳神経外科学会学術総会では、この分野の第一人者である Plotkin 先生を交えて、BeatNF2 trial の結果を含めて情報共有した。また患者会（あせび会）とも情報共有・交換の場を設けた。こうした情報交換の中で、ベバシズマブの社会実装への重要性が確認された。

D. 考察

BeatNF2 trial は、この分野で世界的にみても初めての RCT であり、かつ最大規模の臨床試験である。本研究で、ベバシズマブの聴力改善効果・腫瘍体積縮小効果と良好な忍容性が確認されたことから、ベバシズマブは、NF2 に対する治療の枠組みの中で果たす役割は大きいと考えられ、社会実装へ向けた取り組みが重要である。

E. 結論

BeatNF2 trial の結果、ベバシズマブの聴力維持・改善に関する有効性が示されており、今後の社会実装へと取り組みを進めるとともに、本薬剤は、治療指針作成の中で重要な位置を占めると考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

長井健一郎，藤井正純．神経鞘腫，神経線維腫症

2 型, 神経鞘腫症 : 脳神経外科 51(5), 845-857, 20232.

学会発表

第 82 回日本脳神経外科学会学術総会 (藤井正純
他、神経線維腫症 2 型の聴神経腫瘍に対する医師
主導治験 "BeatNF2 trial")

The 9th Quadrennial International
conference on VS and other CPA tumors (Fujii,
M et al. A randomized double-blind
multicenter trial to assess the efficacy and
safety of bevacizumab for neurofibromatosis
type 2.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録なし
3. その他 なし