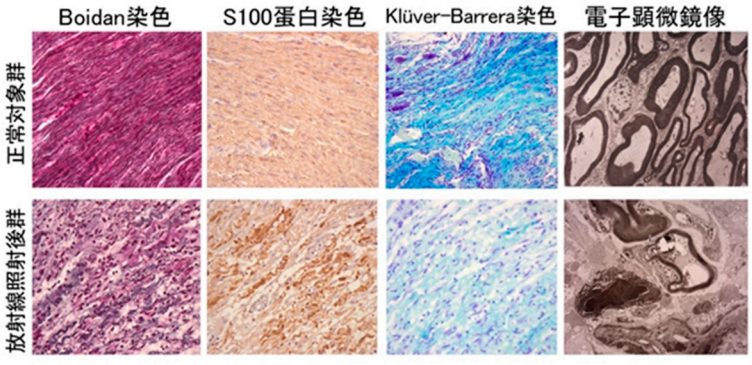
158　放射線治療後の聴神経腫瘍における神経変性機構の解明	松島　健

【目的】近年、聴神経腫瘍（前庭神経鞘腫）に対する治療成績は大幅に向上し、かつての高い死亡率・合併症率の中での「救命」という目標から、「長期的な腫瘍制御と顔面・聴機能温存の両立」と急速な進歩を遂げてきた。これは外科治療の進歩だけでなく、定位治療の確立・普及が大きく貢献している。近年では、定位放射線治療は小型聴神経腫瘍に対する第一選択治療として確立し、中・大型腫瘍に対しても外科的部分切除と組み合わせた術後定位放射線治療の有用性が検討されている。しかし、新たな問題として、放射線治療後の不応例・再増大例に対し手術介入を余儀なくされた場合、周囲との癒着や術後顔面神経麻痺の増加など再発時の手術の困難さと合併症の危険性が多く報告されてきている。また、放射線照射後の長期経過として、腫瘍制御ができているにも関わらず聴機能が徐々に低下することが大きな問題となっている。今回、定位放射線治療後の聴神経腫瘍に対する手術経験を後方視的に検討するとともに、放射線治療後の再発開頭術中に切断せざるを得なかった蝸牛神経を採取し解析することで、放射線照射が蝸牛神経に与える影響を分析する。

【方法】手術加療を行った定位放射線治療後の聴神経腫瘍 60 例のうち、神経線維腫症 2 型患者を除外した 56 例を後方視的に検討した。年齢は 20〜80 歳（平均 50.2 歳）、放射線治療に際してはガンマナイフを用いられたものが 44 例と大半を占めた。これらの症例の放射線治療から手術介入までの期間、術中顔面神経モニタリング値、腫瘍の性状や出血性、周囲との癒着、腫瘍摘出率、術後の顔面・聴神経機能、長期予後などを検討した。さらに、放射線治療歴のみの 28 例と手術歴・放射線治療歴ともに有する 28 例に分類し、同期間に初回治療として手術を行った 182 例を対照群として比較検討を行った。また、術前から聴力を喪失した例のうち 16 例で蝸牛神経を採取し、光学・電子顕微鏡的に検討した。

【結果】定位放射線治療から平均 46.1 ヶ月後（7〜288 ヶ月後）に手術加療を行っており、手術歴も有する群で 3 例に経迷路法を用いたが、そのほか全例で外側後頭下開頭を用いた。術中、特に表面は硬く、出血性は乏しく、神経・脳幹との癒着は強いものが多く、これまでの報告と相違なかった。術中顔面神経モニタリング低値のものを 14 例認め、平均 91.3%（70〜100%）の腫瘍摘出を行った。術前顔面神経麻痺のない 39 例のうち 35 例（89.7%）で良好な顔面神経機能を温存でき、術前顔面神経麻痺を認めた 17 例中 3 例で顔面神経機能の改善を認めた。術前有効聴力が残存していた 4 例のうち、有効聴力の温存が達成できたものは 1 例であった。90%未満の摘出にとどめたものが 12 例あったが、フォローアップ期間中（平均 76.4 ヶ月）に追加治療を要したのは 56 例中 3 例（5.4%）のみであった。初回治療群と比較すると、高齢かつ大型、硬く周囲との癒着の強い腫瘍が多く、また術中顔面神経モニタリングが不十分となることも多いため、再発時手術は難しいものとなるが、適切な切除率に留めることにより顔面神経の機能温存が達成されていた。まだ十分な長期成績とは言えないが、過去の報告にあるよう神経機能損傷の危険性を冒して全摘出にこだわるよりも、特に癒着の強い部分は放射線治療効果を有すると考え、亜全摘に留めることにより、神経機能温存と長期的な腫瘍制御の両立が期待できると考えられた。光学・電子顕微鏡的に検討した蝸牛神経においては、髄鞘及び軸索構造の萎縮・減少などの神経変性所見を認めた。

採取した蝸牛神経の光学・電子顕微鏡的所見



158. 放射線治療後の聴神経腫瘍における神経変性機構の解明

松島　健

東京医科大学 脳神経外科学分野

Key words：脳腫瘍，頭蓋底外科手術，定位放射線治療，神経変性，神経機能温存

緒　言

近年、聴神経腫瘍（前庭神経鞘腫）に対する治療成績は大幅に向上し、かつての高い死亡率・合併症率の中での「救命」という目標から、「長期的な腫瘍制御と顔面・聴機能温存の両立」と急速な進歩を遂げてきた。これは外科治療の進歩だけでなく、定位放射線治療の確立・普及が大きく貢献している。近年では、定位放射線治療は小型聴神経腫瘍に対する第一選択治療として確立し、中・大型腫瘍に対しても外科的部分切除と組み合わせた術後定位放射線治療の有用性が検討されている。一方で、新たな問題として、放射線治療後の不応例・再増大例に対し手術介入を余儀なくされた場合、周囲の神経・脳幹との癒着やそれに伴う腫瘍摘出率の低下、術後顔面神経麻痺の増加など再発時の手術の困難さと合併症の危険性が多く報告されてきている［1〜4］。また、放射線照射後の長期経過として、腫瘍制御ができているにも関わらず聴機能を徐々に喪失することが大きな問題となっている［5］。定位放射線治療は腫瘍細胞が活発に増殖するため DNA 障害に感受性が高いことを利用したものであり、ほぼ分裂しない正常な蝸牛神経へどのような影響を与えているのかは不明である。我々も、臨床医として多くの前庭神経鞘腫患者の治療にあたる中で、定位放射線治療後に聴機能を喪失する症例や再発手術を要する症例を数多く経験し、何とかこの現状を変えたいと痛感してきた。しかし、定位放射線治療後の不応例・再増大例に対する手術に関して、これまでの報告は 20 例以下の少数報告や 3 年以下の短期経過報告が大半であり、その手術方針は確立されていない。また、これまで定位放射線治療の腫瘍への影響は分析されてきたが、実際に前庭神経鞘腫患者の蝸牛神経に起こっている組織変化についての直接的な検討は未だ行われておらず、この長期的な聴機能低下の病態は解明されていない。今回、定位放射線治療後の聴神経腫瘍に対する手術経験 56 例の平均 6 年以上の長期経過を後方視的に解析しその手術方針を検討するとともに、放射線治療後の再発開頭術中に切断せざるを得なかった蝸牛神経を採取し光学・電子顕微鏡的に観察することで、蝸牛神経の神経変性所見を確認した。

方　法

1. 対象と方法

これまでに手術加療を行った定位放射線治療後の聴神経腫瘍 60 例のうち、神経線維腫症 2 型患者を除外した 56 例を後方視的に検討した。年齢は 20〜80 歳（平均 50.2 歳）、女性が 37 例であり、左側が 32 例であった。脳槽部の最大径は 15〜52 mm（平均 30.9 mm）であった。放射線治療に際しては、ガンマナイフを用いられたものが 44 例と大半を占め、サイバーナイフが 7 例、その他にノバリスなどが 5 例であった。これらの症例の放射線治療から手術介入までの期間、術中顔面神経モニタリング値、腫瘍摘出率、術後の顔面・聴神経機能、長期予後などを検討した。また、腫瘍の性状や出血性、周囲の神経構造との癒着の程度などを手術記録・手術動画より解析した。さらに、術前から聴力を喪失した症例のうち、顔面神経機能温存のために視認性を向上させる目的で蝸牛神経を切断せざるを得なかった 16 例で蝸牛神経を切断し、採取した。採取した蝸牛神経は、Bodian 染色・Klüver-Barrera 染色・S-100 蛋白免疫組織染色などを行い光学顕微鏡的に観察するとともに、電子顕微鏡を用いて検討した。

2. 対照群との比較

定位放射線治療後の聴神経腫瘍手術 56 例を、放射線治療歴のみの 28 例と手術歴・放射線治療歴ともに有する 28 例に分類した。同期間に初回治療として手術を行った 182 例を対照群として設定し、年齢・性別・腫瘍最大径・術中顔面神経モニタリング値や腫瘍摘出率、術後の顔面神経機能などの比較検討を行った。統計解析は JMP software（version 14.2.0; SAS Institute Inc）を使用した。

結果および考察

1. 手術成績

定位放射線治療から平均 46.1 ヶ月後（7〜288 ヶ月後）に手術加療を行った。放射線照射後には 3〜12 ヶ月後を極期として一過性に腫瘍膨大を認め、その多くは長期的には腫瘍縮小が得られるため、この一過性膨大の 2〜3 年を経過してから手術介入を検討するべきとの報告が多い［2, 4, 6］。我々も、脳幹圧迫や水頭症などにより手術介入を余儀なくされた 6 例を除き、その他の症例で 1 年未満の手術介入は行っておらず、過去の報告と相違ない結果であった。

手術歴も有する群で 3 例に経迷路法を用いたが、そのほか全例で外側後頭下開頭を用いた。術中、特に表面は硬く、出血性は乏しく、神経・脳幹との癒着は強いものが多く、これまでの報告と相違なかった［1〜4］。我々はこれまでも術中顔面神経モニタリングの発展に注力しており、顔面神経起始部に刺激電極を留置することで即時的・定量的・機能的評価を可能とした持続顔面神経モニタリングの開発を行ってきた［7, 8］。この顔面神経モニタリングの振幅温存率が 50%、最大振幅が 1 mV 以下への低下を腫瘍摘出中止の基準としているが、術前より顔面神経麻痺の重度な症例などではモニタリング開始時から最大振幅が 0.5 mV 以下であり、十分な顔面神経モニタリングが遂行できない。このような顔面神経モニタリング低値のものを 14 例（25%）に認めた。平均 91.3%（70〜100%）の腫瘍摘出を行い、90%未満の摘出にとどめたものが 12 例であった。

術前顔面神経麻痺のない 39 例のうち 35 例（89.7%）で良好な顔面神経機能を温存でき、術前顔面神経麻痺を認めた 17 例中 3 例で顔面神経機能の改善を認めた。術前有効聴力が残存していた 4 例のうち、有効聴力の温存が達成できたものは 1 例であった。フォローアップ期間中（平均 76.4 ヶ月）に追加治療を要したのは 56 例中 3 例（5.4%）のみであった。従来は、放射線治療後の再増大に対しては最後の治療手段として腫瘍全摘出による根治を目指すという報告も認めたが、近年では機能温存を優先して癒着の強い部分は残存させるという方針が報告されるようになってきた［1, 4］。まだ十分な長期成績とは言えないが、我々も、特に癒着の強い部分は放射線治療効果を有すると考え、亜全摘に留めることにより、顔面神経の機能温存と長期的な腫瘍制御が期待できると考えられた（図 1）。これまでの報告は 20 例以下の少数報告や 3 年以下の短期経過報告が大半であり、本研究は 50 例以上、平均 6 年以上の長期報告として、本年の第 36 回日本頭蓋底外科学会・第 47 回日本顔面神経学会合同シンポジウムに採択され、発表予定である。

2. 初回治療群との比較

初回治療として手術を行った 182 例を対照群として比較すると、やや高齢、大型腫瘍であり、顔面神経モニタリング低値例を有意に多く認めた（表 1）。そもそも定位放射線治療は高齢者に選択されることが多く、その後の増大が問題となる際には腫瘍はより大型化しているため、これらの結果は必然的と考えられる。また、術前より顔面神経麻痺を認める症例も多く、顔面神経モニタリング低値となる傾向も妥当と考えられる。腫瘍摘出率は有意に低く、顔面神経機能温存率に有意差は認めなかった。総括すると、放射線治療後の腫瘍摘出では、高齢かつ大型、硬く周囲との癒着の強い腫瘍が多く、また術中顔面神経モニタリングが不十分となる症例も多いため、外科的切除は難しいものとなるが、適切な切除率に留めることにより、顔面神経の機能温存と腫瘍制御が期待できると考えられた。

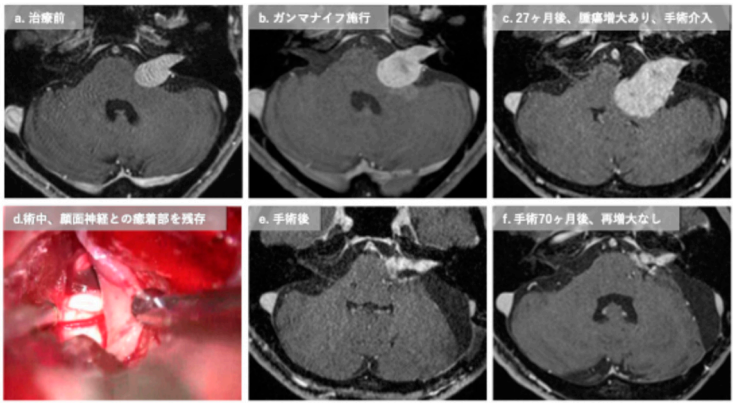


図 1. 代表例

a) 難聴で発見された 50 歳代女性の左聴神経腫瘍。

b) 初回治療としてガンマナイフによる放射線照射が施行された。

c) ガンマナイフ照射後も腫瘍の増大を認め、手術介入の方針となった。

d) 術中、顔面神経・脳幹との癒着の強い部位は残存させ、腫瘍は亜全摘出にて手術を終了した。

e) 術直後、腫瘍の腹側成分の残存を確認した。

f) 術後 70 ヶ月が経過したが、腫瘍の再増大は認めていない。

表 1. 初回治療群との比較

	放射線治療歴あり	手術・放射線治療歴あり	初回治療	P値 ※1
患者数	28	28	182	
年齢	53.2 (20–80)	47.2 (22–71)	43.7 (12–84)	0.001
性別（女性）	19 (67.9%)	18 (64.3%)	88 (48.4%)	0.065
左右（左側）	20 (71.4%)	12 (42.9%)	99 (54.4%)	0.093
脳槽部最大径（mm）	28.7 (15–52)	33.0 (20–48)	27.2 (8–57)	0.004
性状（嚢胞性）	9 (32.1%)	4 (20.6%)	36 (19.8%)	0.219
顔面神経モニタリング低値 ※2	5 (17.9%)	9 (32.1%)	8 (4.4%)	< 0.001
摘出率（%）	93.1 (80–100)	89.6 (70-98)	96.7 (75–100)	< 0.001
顔面神経機能温存 ※3	21/24 (87.5%)	14/15 (93.3%)	163/171 (95.3%)	0.298

※1：Pearson のカイ 2 乗検定および Wilcoxon の順位和検定を用い、有意水準は P 値<0.05 とし、下線を用いて記した。

※2：表情筋 3 筋の平均初期値<0.5 mV の場合を、術中顔面神経モニタリングが十分に遂行できない低値と定義した。

※3：手術前に House-Brackmann grade Ⅰ の症例が、術後も grade Ⅰ・Ⅱに温存された場合を顔と定義した。術前より顔面神経麻痺を認めた症例は除外した。

3. 蝸牛神経の光学・電子顕微鏡的所見

術前から聴力を喪失した症例でやむをえず採取した蝸牛神経を Bodian 染色や Klüver-Barrera 染色なども用いて光学顕微鏡的に観察した結果、強いリンパ球浸潤や血管増生傾向を認めるとともに、本来良好な染色性を示すべき免疫染色の陰性（不染）所見を認め、神経変性が疑われた（図 2）。また、光学顕微鏡的にも髄鞘および軸索構造の萎縮・減少、軸索の浮腫、複雑な空胞や myelin 様構造・神経細線維の蓄積を認め、神経変性を疑う所見であった。我々の渉猟しえた限り過去には類似した検討は報告されておらず、さらなる検討数の蓄積とともに、transcriptome 解析・マルチオミクス解析など分子病理学的な解析を行うことで、放射線照射による神経変性機構がより明らかにできるものと考える。

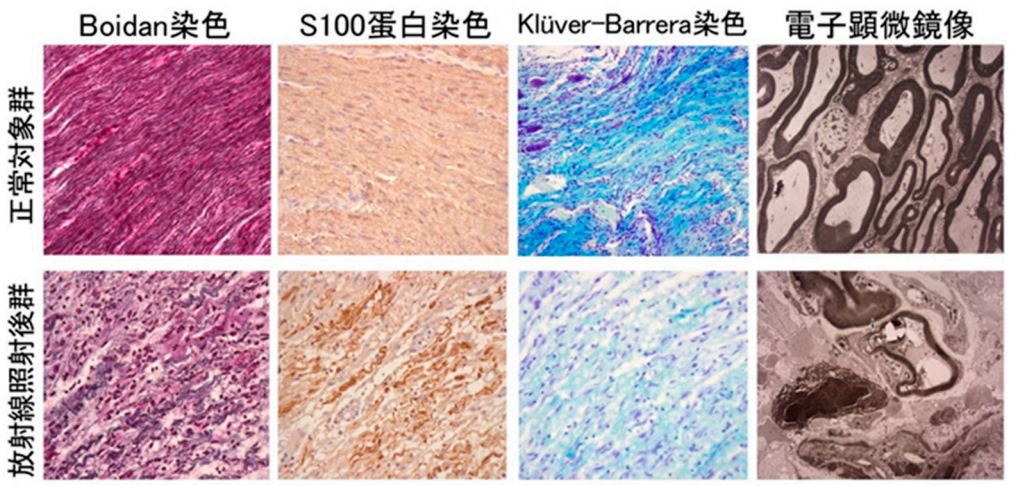


図 2. 採取した蝸牛神経の光学・電子顕微鏡的所見

上段に正常対照群、下段に放射線照射後の蝸牛神経の光学・電子顕微鏡的所見を示す。放射線照射後群では免疫染色での不染所見を散見し、電子顕微鏡的にも髄鞘および軸索構造の萎縮・減少を認め、神経変性を疑う。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者として研究指導を賜った東京医科大学脳神経外科学分野の河野道宏主任教授に深謝する。

文　献

1) Friedman RA, Berliner KI, Bassim M, Ursick J, Slattery WH 3rd, Schwartz MS, Brackmann DE. A paradigm shift in salvage surgery for radiated vestibular schwannoma. Otol Neurotol. 2011 Oct 32(8):1322-8. PMID: 21897324 DOI: 10.1097/MAO.0b013e31822e5b76

2) Nonaka Y, Fukushima T, Watanabe K, Friedman AH, Cunningham CD 3rd, Zomorodi AR. Surgical management of vestibular schwannomas after failed radiation treatment. Neurosurg Rev. 2016 Apr 39(2):303-12; discussion 312. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26782633 DOI: 10.1007/s10143-015-0690-7

3) Samii M, Metwali H, Gerganov V. Microsurgical management of vestibular schwannoma after failed previous surgery. J Neurosurg. 2016 Nov 125(5):1198-1203. Epub 2016 Jan 15. PMID: 26771854 DOI: 10.3171/2015.8.JNS151350

4) Shuto T, Inomori S, Matsunaga S, Fujino H. Microsurgery for vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery. Acta Neurochir (Wien). 2008 Mar 150(3):229-34; discussion 234. Epub 2008 Feb 7. PMID: 18253695 DOI: 10.1007/s00701-007-1486-5

5) Carlson ML, Jacob JT, Pollock BE, Neff BA, Tombers NM, Driscoll CL, Link MJ. Long-term hearing outcomes following stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: patterns of hearing loss and variables influencing audiometric decline. J Neurosurg. 2013 Mar 118(3):579-87. Epub 2012 Oct 26. PMID: 23101446 DOI: 10.3171/2012.9.JNS12919.

6) Nagano O, Serizawa T, Higuchi Y, Matsuda S, Sato M, Yamakami I, Okiyama K, Ono J, Saeki N. Tumor shrinkage of vestibular schwannomas after Gamma Knife surgery: results after more than 5 years of follow-up. J Neurosurg. 2010 Dec 113 Suppl:122-7. PMID: 21222292 DOI: 10.3171/2010.8.GKS10960

7) Amano M, Kohno M, Nagata O, Taniguchi M, Sora S, Sato H. Intraoperative continuous monitoring of evoked facial nerve electromyograms in acoustic neuroma surgery. Acta Neurochir (Wien). 2011 May 153(5):1059-67; discussion 1067. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21340712 DOI: 10.1007/s00701-010-0937-6
8) Matsushima K, Kohno M. [Intraoperative Neuromonitoring in Vestibular Schwannoma Surgery]. No Shinkei Geka. 2023 May 51(3):490-9. PMID: 37211738 DOI: 10.11477/mf.1436204773