

博士論文

孤発性聴神経腫瘍に対するガンマナイフを用いた
定位手術的照射の長期成績に関する検討

河島 真理子

内容

a. 要旨	5-8
b. 序文	9-22
b-1. 定位手術的照射（SRS）とガンマナイフ	9
b-1-1. ガンマナイフの歴史的背景	9
b-1-2. ガンマナイフの原理と構造	10
b-2. 聴神経腫瘍（VS）	12
b-2-1. VS の疫学・自然歴	12
b-2-2. VS の治療方針	13
b-2-3. VS に対する SRS の作用	18
b-2-4. VS に対する SRS の成績	19
b-3. 研究の背景・目的	21
c. 研究対象・方法	23-29
c-1. 研究対象	23
c-2. SRS の手技・手順	24
c-3. 治療後経過観察の方法	26
c-4. 統計学的解析法	27
c-5. 研究倫理	29

d. 結果	30-54
d-1. 包括的な治療成績	30
d-1-1. 患者背景	30
d-1-2. 腫瘍制御	31
d-1-3. 神経機能維持率	36
d-1-4. その他の合併症	37
d-2. 若年群の治療成績	43
d-2-1. 患者背景	43
d-2-2. 腫瘍制御	45
d-2-3. 神経機能維持率	46
d-3. 低線量治療による長期成績解析	47
d-3-1. 患者背景	47
d-3-2. 腫瘍制御	48
d-3-3. 神経機能維持率	50
e. 考察	55-67
e-1. 本研究の意義	55
e-2. 年齢と治療成績に関する考察	57
e-3. 低線量治療と治療成績の関係	59

e-4. 遅発性合併症に関する考察.....	61
e-4-1. 放射線誘発性動脈瘤形成.....	61
e-4-2. 悪性転化.....	63
e-5. VS に対する SRS 適応と治療後管理.....	64
e-6. 本研究の限界.....	66
f. 結論.....	68-69
g. 謝辞.....	70
h. 参考文献.....	71-81

a. 要旨

定位手術的照射（stereotactic radiosurgery, SRS）は、放射線束を病巣に対して多方向から集中照射させる治療法の総称であり、頭蓋内疾患に対する治療機器であるガンマナイフが発端となり普及した。ガンマナイフによる SRS では、頭部に金属フレームを固定することにより、高線量を病巣に極めて正確に照射することができ、周囲正常組織への影響は最小限に抑えられる。開頭術と比べて低侵襲であり、脳腫瘍や脳血管奇形、機能的疾患の治療に広く用いられている。

聴神経腫瘍（前庭神経鞘腫、vestibular schwannoma, VS）は、第 8 脳神経に由来し、内耳道から小脳橋角部に発生する良性腫瘍である。典型的な症状は聴力低下、耳鳴、平衡感覚障害であるが、頭部画像検査により無症状で発見される症例も増加している。第 8 脳神経以外の脳神経障害や脳幹症状を伴う大型の腫瘍に対しては摘出術が第一選択となり、小型から中型の VS に対しては経過観察あるいは SRS が適応となる。

VS は良性腫瘍であるため、治療後も一生にわたる腫瘍制御と安全性が求められる。これまで若年者 VS に対しては、SRS の長期成績が不透明であること、周術期合併症リスクが相対的に低いことなどから、開頭摘出術が選択されることが多かった。しかし、SRS の有効性・安全性が確立し、偶発的に発見される VS が増加した現在、世代を問わず低侵襲な治療に対する需要は高まっている。

また、VS に対する SRS において、1990 年代以前には治療合併症としての顔面神経麻痺や三叉神経障害が稀ではなかったが、処方線量が下げられるようになり、脳神経障害のリスクは著明に減少した。近年の研究では、10 年制御率は 90%以上、顔面神経麻痺の発生頻度は 2%以下と報告されている。一方、低線量治療に関する既報の多くは、代表値こそ 12–13 Gy の低線量であるが、個々の線量値にはばらつきがあり、現在行われている一律 12 Gy による治療の長期制御率に関しては未だ自明とは言えない。

当院は 1990 年に本邦で最初にガンマナイフ治療を開始した経緯から、長期観察データを積極的に蓄積してきた。そこで本研究では、1990 年から 2017 年までに当院でガンマナイフによる SRS を施行した VS 連続 439 例のうち、神経線維腫症 2 型 33 例と経過観察データのない 23 例を除外した孤発性 VS 383 例（コホート A）と、ここから治療後観察期間 5 年未満の 143 例と 12 Gy 未満で治療が行われた 3 例を除外した 237 例（コホート B）を対象とし、前者において孤発性 VS に対する包括的治療成績と治療時 40 歳以下の若年群の治療成績を、後者において一律 12 Gy による低線量治療の長期成績を検討した。腫瘍の増大や症状悪化に対し救済治療が行われた場合を腫瘍非制御と判断し、腫瘍制御率を解析するとともに、コホート B においては無増大生存率についても算出した。また、治療後の顔面神経機能・三叉神経機能、有効聴力の有無、その他の合併症について検討した。

まず、包括的な治療成績として、観察期間中央値 84 か月（四分位範囲 39–165 か月）、腫瘍体積中央値 1.4 ml（四分位範囲 0.7–2.7 ml）のコホートで、治

療後 5 年、10 年、15 年の累積腫瘍制御率はそれぞれ 97.0%、94.5%、94.5%であった。永続性顔面神経障害を 20 例 5.2%に、三叉神経障害を 18 例 4.7%に認めた。治療時と最終評価時の有効聴力維持症例数から算出した聴力維持率は、44%であった。その他の合併症として、交通性水頭症に対し脳室腹腔短絡術が 12 例 3.1%で施行され、遅発性嚢胞形成 6 例、症候性腫瘍内出血 1 例、放射線誘発性動脈瘤 3 例をそれぞれ認めた。悪性転化に関しては、SRS 前後で病理組織学的悪性転化を確認し得た 1 例と、臨床的に悪性転化を否定できない 1 例を認めた。

次に、コホート A の全 383 例のうち、49 例 13%を占めた 40 歳以下の若年群の成績を解析した。非若年群との比較において、性別、摘出歴、腫瘍体積、辺縁線量を共変量とし傾向スコアを算出のうえ、1 対 1 最近傍マッチングを非復元抽出にて行ったところ、各群 44 例がマッチした。マッチング後の腫瘍制御率は両群間で有意差を認めなかった ($p = 0.411$)。顔面・三叉神経機能維持率および聴力維持率に関しても差を認めなかった。

最後に、コホート B において低線量治療の長期成績を解析した。観察期間中央値は 133 か月（四分位範囲 91–199 か月）で、低線量群 138 例 58%、高線量群 99 例 42%であった。累積腫瘍制御率は、低線量群において 5 年 96.4%、10 年 94.7%、15 年 94.7%、高線量群において 5 年 96.0%、10 年 92.5%、15 年 92.5%であり、両群に有意差を認めなかった ($p = 0.581$)。無増大生存率に関しても、低線量群で 5 年 95.6%、10 年 93.7%、15 年 93.7%、高線量群で 5 年 93.9%、10 年 90.2%、15 年 90.2%と、同様に差を認めなかった ($p = 0.368$)。コ

ックス比例ハザードモデルでは、腫瘍制御に関連する有意な因子を認めなかった。一過性障害を含めた顔面神経機能維持率、三叉神経機能維持率はいずれも低線量群で有意に高い結果であった ($p < 0.001$)。低線量群では、永続性顔面神経障害を 3 例 2%に、三叉神経障害を 2 例 1.5%に認め、顔面神経機能維持率は 5 年 96.4%、10 年 96.4%、三叉神経機能維持率は 5 年 97.8%、10 年 96.1%となった。聴力維持率は、低線量群で 31.3%、高線量群で 28.6%となり、両群間で差を認めなかった ($p = 1.000$)。

以上より、若年群 VS に対しても非若年群に劣らず SRS が有効であることが示唆され、治療選択肢の一つになりうると考えられた。また、現行の 12 Gy による低線量治療によっても長期間にわたり腫瘍は制御され、かつ顔面神経麻痺・三叉神経障害のリスクが減少することを確認した。

VS に対する SRS 後、一過性膨大や遅発性嚢胞形成など、真の腫瘍増大と区別すべき病態が起こりうることに注意し、救援治療の適応については臨床症状の程度に応じ慎重に検討すべきである。悪性転化をはじめとする、稀な遅発性合併症のリスクも考慮し、患者への十分な説明と SRS 後の長期経過観察が必須である。

b. 序文

b-1. 定位手術的照射（SRS）とガンマナイフ

b-1-1. ガンマナイフの歴史的背景

定位手術的照射（stereotactic radiosurgery, SRS）とは、病変に合わせて放射線を高い精度で集中的に照射する定位放射線治療のうち、1回照射によって行われる治療法を指す。現在では、体幹部を含めた多くの病変に対して定位放射線治療が行われているが、その端緒を開いたのが頭蓋内疾患を対象としたガンマナイフ（Elekta AB, Stockholm, Sweden）である。ガンマナイフは、スウェーデンの脳神経外科医 Lars Leksell（1907 – 1986）によって開発された。1940年代後半、Leksell は低侵襲な脳神経外科手術を目指して、半円形のアークを患者の頭部に固定し、円の中心にターゲットを置く定位的脳手術装置を考案した。

1950年代には、この定位脳手術器械に X線発生装置を組み合わせることを着想した。放射線治療に適した線源と装置の試作が繰り返された後、1968年にスウェーデンのカロリンスカ大学にガンマナイフ第一号機が設置された。当初の対象疾患は、難治性疼痛などの機能的疾患であった。その後、さらに改良を重ねるとともに、主な対象疾患は脳腫瘍へと移り、1980年代後半には治療機が世界的に普及した。エレクタ社統計によると、2018年までに全世界でのガンマナイフ治療件数は120万件超に達した。その内訳は良性脳腫瘍37%、悪性脳腫瘍45%、血管障害11%、機能性疾患7%である。本邦では、1990年に第一号機が東京大学医学部附属病院に設置された。現在では、動体追尾システムや固定法の工夫により、直線加速器による放射線治療装置でも定位照射が行われている

が、ガンマナイフはその構造特性から、他装置と比較しても照射精度が極めて高く、頭蓋内疾患の治療に特化している点が特徴である。

b-1-2. ガンマナイフの原理と構造

ガンマナイフは頭部専用の SRS 装置である。ガンマナイフのユニット内には約 200 個の Co⁶⁰ 線源が半球状に配置されており、これらの線源から発生する細径ビーム状のガンマ線を用いて病巣部を集中的に照射する。4 mm、8 mm、16 mm の 3 種類のコリメーターがそれぞれ対応径の焦点（ショット）を形成し、複数個・複数種類のショットを組み合わせることで不整形な病変にも照射野を形成することができる。1 本 1 本の放射線ビーム自体は弱いため、照射時に貫通する頭皮、骨、脳、血管、神経への影響は少なく、さらに約 200 個の放射線束を自在にブロックすることもできるため、機能的に重要かつ放射線感受性の高い解剖構造の近傍であっても安全な治療が可能である。頭部を定位的フレーム（レクセル G フレーム; Elekta AB）で強固に四点固定するため、標的への照射誤差として 0.5 mm 以内と非常に高い精度が確保されていることも、周囲正常組織に与える影響を最小限に抑えられる理由の一つである。以上の特性から、ガンマナイフは開頭手術を行わなくとも脳内の病変を治療・制御できる低侵襲な治療法といえる。

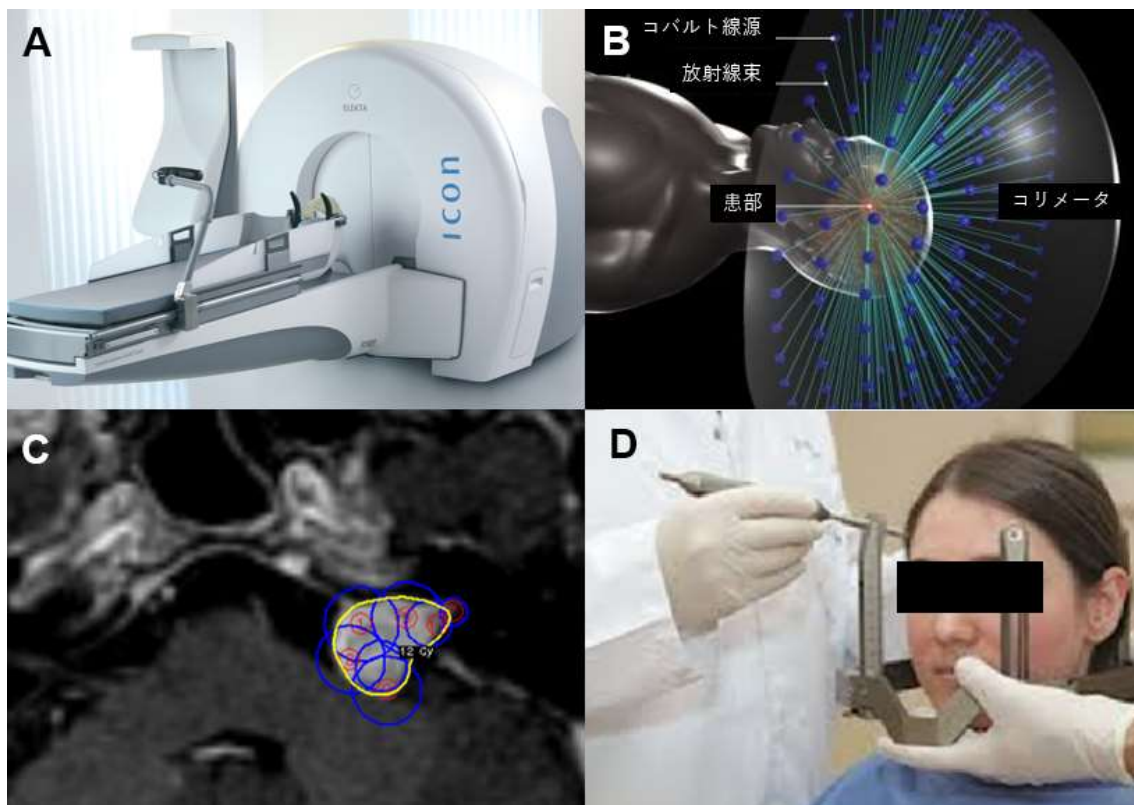


図 1. ガンマナイフの構造と原理

- A: ガンマナイフ治療装置の外観（最新モデル ICON、エレクトラ社資料より）
- B: ガンマナイフ治療のシェーマ。一つのコリメーターヘルメットには約 200 個の孔が開いており、この孔を通過した放射線束が一点で焦点を結ぶように配置されている。（国立がん研究センターがん情報サービスホームページより）
- C: 実際の治療計画：青い楕円で示す「ショット」を重ねながら複数個配置していくことで、不整形な病変であっても照射ターゲットを作成できる。
- D: フレームによる頭部四点固定。フレームをガンマナイフに固定することで高い位置精度を担保した治療が可能となる。（エレクトラ社資料より）

b-2. 聴神経腫瘍 (vestibular schwannoma, VS)

b-2-1. VS の疫学・自然歴

聴神経腫瘍（前庭神経鞘腫、vestibular schwannoma, VS）は、第8脳神経を構成するシュワン細胞由来の良性脳腫瘍である。第8脳神経は蝸牛神経、上前庭神経、下前庭神経から構成され、内耳道内から小脳橋角部槽を走行する。同部位には他に顔面神経、中間神経も存在するが、この部位の脳神経鞘腫のうち98%近くが前庭神経に由来しており、「前庭神経鞘腫」とも呼ばれる。本論文では普遍性を重視し、頻用される「聴神経腫瘍」という用語を採用する。

VSは頭蓋内に新規に発生する腫瘍の8-9%を、小脳橋角部に発生する腫瘍の80%を占める¹。頭蓋内良性腫瘍のなかでは、髄膜腫、下垂体腺腫について三番目に多く、脳神経鞘腫の96%を占める²。罹患率は人口10万人あたり0.6から1.9人で^{3,4}、年齢中央値は50歳台である。性差はない⁵、もしくは男性に比べ女性に1.3倍多いとの報告がある。また、米国での調査では、黒人に比べ白人に多く認められた^{2,5}。

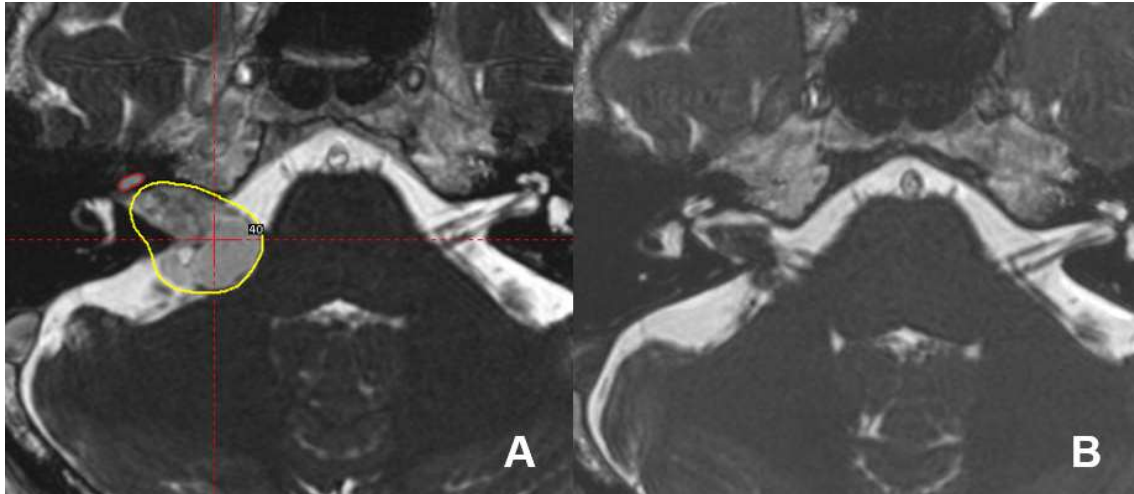


図 2. 聴神経腫瘍 (vestibular schwannoma, VS) の一例

治療時 57 歳男性。右聴力低下・耳鳴を契機に発見された右 VS (最大径 21 mm、体積 3.9 ml) に対し、辺縁線量 12 Gy、最大線量 30 Gy にてガンマナイフによる SRS を施行した。治療後、腫瘍は経時的に縮小した。A: 治療計画用 Heavily T2-weighted MRI、水平断。黄線は 12 Gy 照射ライン。B: 治療 60 か月時点の Heavily T2-weighted MRI。腫瘍は著明に縮小し、新たな神経症状は認めなかった。

b-2-2. VS の治療方針

孤発性 VS に対する治療方針として、開頭摘出術、SRS、分割照射、定期的経過観察の 4 つが存在する。治療の目的は、腫瘍増大に起因する神経症状を改善させる、もしくは予防することであるが、第 8 脳神経障害、とくに聴力障害に関しては治療法によらず制御が困難であることに留意する必要がある。治療方針は、腫瘍サイズや Koos グレード⁶ (表 1) により周囲正常組織への圧迫の

程度を、Gardner-Robertson 分類⁷ (表 2) や AAO-HNS 分類⁸ (表 3) などの聴力機能評価に基づき、個々の症例における最適な方法を検討する。例えば、すでに脳幹への圧迫が著明な Koos グレード 4 の VS に対しては摘出術が第一選択となる。また、一般に Gardner-Robertson 分類クラス I、II および AAO-HNS 分類クラス A、B をもって聴力有効と判断するが、小型から中型サイズの VS で、すでに有効聴力を喪失している場合は SRS の良い適応と考えられる。

表 1. Koos グレード

グレード	腫瘍の大きさ、局在と占拠性効果
1	小型、内耳道限局
2	小型、小脳橋角部槽に突出、脳幹に接しない
3	小脳橋角部槽を占拠、脳幹圧迫なし
4	大型、脳幹と脳神経の偏位を伴う

表 2. Gardner-Robertson 分類

クラス	標準純音聴力 (pure tone average, PTA)	語音明瞭度 (speech discrimination score, SDS)
I	0 – 30	70 – 100
II	31 – 50	50 – 69
III	51 – 90	5 – 49
IV	91 –	1 – 4

PTA と SDS が同一のクラスでない場合は、悪いクラスを採用する。

表 3. AAO-HNS 分類

クラス	標準純音聴力 (pure tone average, PTA)	語音明瞭度 (speech discrimination score, SDS)
A	≤ 30 dB	かつ ≥ 70%
B	> 30 dB, ≤ 50 dB	かつ ≥ 50%
C	> 50 dB	かつ ≥ 50%
D	問わない	< 50%

次に、SRS 以外の 3 つの治療・管理方針についてそれぞれ述べる。まず、摘出術は、大型 VS に対する第一選択となる。とくに、三叉神経障害や脳幹障害を認める際は、摘出により早期の症状改善を企図することが望ましい。顕微鏡手術と術中神経モニタリングの進歩により、摘出術は飛躍的に安全な治療法となった。腫瘍を確実に除去する唯一の方法であると言える^{9,10}。一方で、顔面神経麻痺や小脳浮腫、術後髄液漏、創部感染などの合併症リスクがあり、摘出術による死亡率は 0.3–0.6%と報告されている¹¹⁻¹³。これらのリスクは、摘出術を担うチームの習熟度に大きく左右される。また、大型 VS に対する部分摘出後の残存腫瘍に対し SRS を行う戦略も有効とされている¹⁴。

分割照射は、多数回分割 (20–30 回) 照射と寡分割 (20 回未満) 照射に二分される。成人 VS 50 症例以上、5 年以上の追跡期間を有する研究を対象としたシステマティックレビュー (SRS 17 論文、分割照射 2 論文) では、腫瘍制御率、脳神経障害リスクにおいては、SRS と分割照射に相違を認めなかった¹⁵。

とくに大型 VS や聴力有効例において、一回照射（SRS）で懸念される放射線誘発性有害事象リスクの低下を期待して選択されることが多い¹⁶。しかしながら、聴力温存を目標にした分割照射が SRS に比較して有利であるという、エビデンスレベルの高い研究は現時点では存在しない。

最後に、近年重視されているのが定期的経過観察である。無症候ないし軽微な症状で発見される VS の増加、自然歴の研究から増大しない VS の存在が明らかになるにつれ¹⁷、すでに大型であるか、第 8 脳神経以外の神経症状を有する場合を除き、まずは定期的な経過観察を行うことが勧められている。デンマーク国内の悉皆調査によると、VS 罹患率は 40 年間で年間 3 件/100 万人から 34 件/100 万人へと、約 10 倍に増加した¹⁸。これは、画像検査件数の増加と高齢化により VS が検出されやすくなったためと考えられている。VS の自然歴に関しては、増加速度として最大径 2.9 mm/年という報告や¹⁹、1.1 年間の経過観察で 69%の症例で定量的な増大を認めたという報告がある一方で²⁰、3-4 年の経過では 70%の症例で増大を認めなかった、約 5%の VS は自然縮小するとも報告されており²¹⁻²³、小型から中型の VS に対しては経過観察が推奨されている²⁴。腫瘍の増大は主に 5 年以内に生じており²⁵、その間に増大を認めなかった場合は観察頻度の漸減も考慮する。これらの知見は、2020 年のヨーロッパ脳腫瘍学会ガイドラインに反映されている（表 4）。

表 4. ヨーロッパ脳腫瘍学会のガイドライン

聴神経腫瘍の状況	推奨	エビデンス	推奨度
小型 / 無症候	経過観察	III	C
	または、SRS	II	B
小型 / 有効聴力なし	経過観察	III	C
	または、SRS	II	B
	(劣性) 摘出	III	C
大型 / 脳幹圧迫あり	摘出	IV	GPP
	(劣性) 摘出 + SRS	IV	GPP

GPP: good practice point, SRS: stereotactic radiosurgery

実際の臨床においてはガイドライン上の分類に明快に振り分けられない症例も多く、治療手段と時期の決定は容易ではない。SRS、摘出、経過観察を比較した非ランダム化前向き研究が少数存在し、総じて SRS の有効性が示された (表 5) ²⁶⁻²⁸。ただし、これらの追跡期間は 24–42 か月と、短・中期的な成績であり、長期成績については未だ明らかになっていないことが問題点である。現在、VS 治療に関する初のランダム化比較試験がノルウェーにて試験が進行中であり、結果が期待される (vestibular schwannoma – radiosurgery or expectation: V-REX, NCT02249572)。

表 5. 聴神経腫瘍に対する複数の治療管理方針を比較した前向き試験成績

文献	国	追跡期間, 年	アーム	結果
Pollock et al, 2006 ²⁶	US	3.5	摘出: 36 例 SRS: 46 例	腫瘍制御に差なし。聴力・顔面機能・ QOL は SRS で良好。
Myrseth et al, 2009 ²⁷	ノルウェー	2	摘出: 28 例 SRS: 60 例	聴力・顔面神経機能は SRS で良好。耳 鳴・平衡感覚障害・QOL は差なし。
Carlson et al, 2020 ²⁸	US	2	経過観察: 78 例 摘出: 118 例 SRS: 48 例	ほとんどの QOL は差なし。 不安感は摘出群で改善。

QOL: quality of life, SRS: stereotactic radiosurgery

b-2-3. VS に対する SRS の作用

どのような生物学的効果により SRS は VS を制御するのかという点については未だ正確には解明されていない。一般に放射線治療は、腫瘍細胞の DNA を障害し、細胞死を誘導することで治療効果を発揮する。しかし、この良性腫瘍に対する SRS の緩徐な効果は、細胞死を直接引き起こしているのではなく、むしろ腫瘍血流の遮断など周囲環境に対する間接的な影響が大きいと考えられている²⁹⁻³¹。SRS 後、長期間制御されたのちに増大した VS や、嚢胞性増大による症状悪化を理由に摘出に至った VS 実質成分の病理組織学的所見では、凝固壊死、陳旧性出血や腫瘍血管の硝子化といった放射線誘発性変化とともに、増殖能を保持した神経鞘腫部分を認めることが複数の文献で報告されている³²⁻

³⁴。すなわち、VS に対する SRS の作用は腫瘍の根絶ではなく増大停止であり、稀に変化する可能性を有していることに注意を要する。

また、SRS が VS に及ぼす明瞭な効果として、腫瘍の一過性膨大（transient expansion ないし pseudoprogression）の存在が挙げられる³⁵。評価方法の違いもあり出現頻度は 18–77%と報告により異なるが、一般的には SRS 後 6–18 か月の時期に VS が膨張し、その後 2 年頃までに縮小に転じると考えられてきた^{36–38}。この機序として、照射により腫瘍微小血管の遮断、腫瘍内微小出血が惹起され、腫瘍中心部壊死とともに膨大が生じるのではないかと考えられているが、出現契機やリスク因子に関しては未解明な部分も多い³¹。

b-2-4. VS に対する SRS の成績

VS に対する SRS は、1969 年に Leksell によって初めて施行され³⁹、1987 年北米への装置導入を皮切りに、世界的に普及した。エレクトラ社の集計では、2018 年までに全世界で約 12 万人の VS 症例に対して、ガンマナイフによる SRS が行われた。VS に対する SRS の有効性を示す研究は多く、200 症例以上かつ 5 年以上の治療後観察期間を有する文献を表 6 に提示する（同一施設からの論文は直近の報告を採用した）。これらによれば腫瘍制御率は 10 年で 80%後半から 90%台と、押し並べて高値である。

当初 VS に対する SRS は辺縁線量 16–18 Gy にて行われていたが、1990 年代末から 2000 年代初頭より、合併症リスク低下を目標に辺縁線量 13 Gy 以下の

低線量が主に用いられるようになってきた⁴⁰⁻⁴²。現在では、SRSにおける顔面神経麻痺、三叉神経障害の頻度はそれぞれ0-1.6%、1.8-5.8%といずれも低値である⁴³⁻⁴⁸。一方、これらと比べるとSRS後の聴力障害の頻度は多く、一般にSRS後長期経過での聴力維持率は50%未満である⁴⁹。未介入症例においても患側聴力が低下しうること、SRS後長期経過後も聴力低下の進行が続くことなどから、聴力低下の原因は放射線照射のみではないと考えられている。上述のように低侵襲性がメリットである一方、この低線量治療の最大の問題点としては、未だ10年以上の長期成績が不明な点である。

表 6. 聴神経腫瘍に対するガンマナイフ治療の長期成績

文献	国	症例数	追跡期間, 年	辺縁線量 (範囲), Gy	腫瘍制御率	CN7/CN5 永続性障害
Pollock et al, 2009 ⁵⁰	US	293	5.1	13 (IQR 12-14)	96%/3年 94%/7年	記載なし
Mindermann et al, 2014 ³⁵	スイス	235	5.2	12.9±0.9	90.9%	記載なし
Boari et al, 2014 ⁴⁶	イタリア	379	5.8	13 (11-15)	97.1%	1.1% / 1.8%
Klijn et al, 2016 ⁴³	オランダ	420	5.1	11 (8.8-13)	91.3%/5年 85%/10年	1.0% / 3.1%
Frischer et al, 2018 ⁵¹	オーストリア	557	5.1	12 (5-17)	92%/5年 91%/10年	1.0% / 記載なし
Johnson et al, 2019 ⁵²	米	871	5.2	13 (12-25)	95%/5年 94%/10年	1.6% / 5.8%
Hasegawa et al, 2020 ⁵³	日本	615	13.2	12 (9-13.8)	93%/5年 91%/10年	0% / 2.1%

CN7/5 = 第7/5脳神経

b-3. 研究の背景・目的

VS に対するガンマナイフ治療の有効性はすでに確立されているが、これまで若年者 VS に対しては SRS が積極的に選択されることは少なかった。この背景として、VS は良性腫瘍であり、治療後の経過が長い若年者に対しては、長期成績が不明な治療法を積極的に選択し難かったことが挙げられる。しかしながら、若年のうちに偶発的に発見される VS が増加し、手術のみが選択肢であった時代に比べ SRS に関するエビデンスの蓄積ならびに情報の普及化に伴い、低侵襲治療である SRS を希望する患者が増えてきている。このため、若年者 VS に対する SRS の有効性・安全性を検証することが重要と考えた。また、現在主流の低線量治療により顔面神経・三叉神経障害は減少したものの、一生涯にわたって腫瘍制御が維持されるかどうかは未だ自明とはいえない。さらに、根治的な摘出術と異なり、SRS が腫瘍に及ぼす作用は緩徐であり、遅発性合併症のリスクも否定できない。

当院では 1990 年にガンマナイフを国内で先駆けて導入して以後、国内でも有数の長期経過観察データを蓄積してきた。この豊富な症例をもとに治療成績の解析を行い、とくに第一段階として若年者 VS に対する SRS の妥当性について、また第二段階として線量低減後の腫瘍制御に関する長期成績に焦点を当

て、SRS を軸とした VS の治療・管理の戦略を考察することが本研究の目的である。

c. 研究対象・方法

c-1. 研究対象

本研究は、当院にて SRS を行った VS 症例を対象とした後方視的研究である。長期経過観察データを有する患者を抽出すべく、1990 年から 2017 年までに治療を行った連続 439 例を研究対象候補として設定した。このうち、孤発例とは神経学的予後が異なると考えられる神経線維腫症 2 型関連の 33 例、経過観察データがない 23 例を除外した後、383 例の孤発性 VS を研究対象とした。図 3 に示すように、本研究では第一段階として若年群と非若年群の成績を比較すべく、コホート A としてこの 383 例を用い、さらにこれを SRS 時 40 歳以下と 41 歳以上に分け統計学的解析を行った。次に第二段階として、12 Gy での低線量治療と高線量治療との成績を比較検討するため、この 383 例からさらに不適格と考えられた症例、すなわち観察期間 5 年未満であった 143 例、辺縁線量 12 Gy 未満にて照射した 3 例を除外し、237 例をコホート B とした。ただし、観察期間 5 年未満であった症例には、5 年以内に非制御となり救援治療（手術等）を行ったため経過観察が中断した症例も含まれていると考えられ、これらを除外すると SRS の成功率を過大評価する可能性があった。このため、5 年以内に救援治療を行った症例は除外せずに解析に加えた。

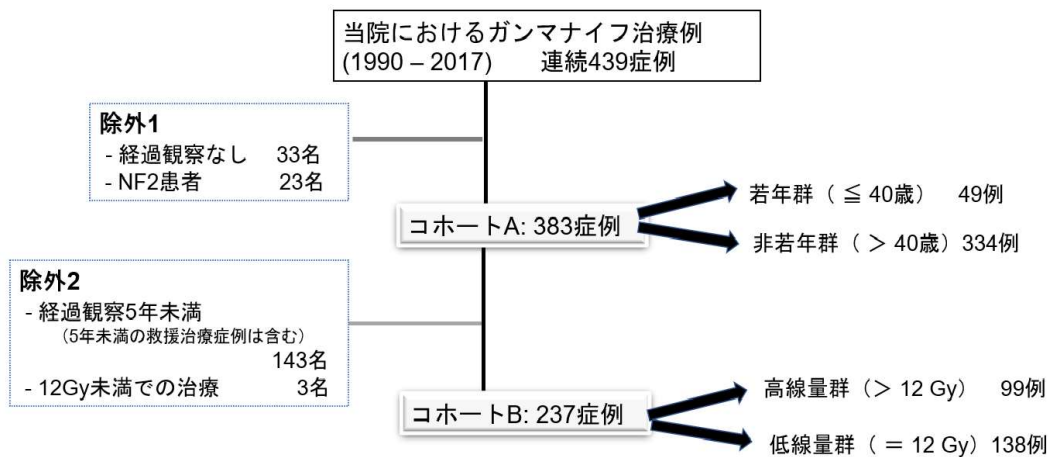


図 3. 本研究における解析対象を示すシエーマ

c-2. SRS の手技・手順

SRS は全てガンマナイフを用いて行われた。具体的な手順を図 4 に示す。治療前日までにコンピュータ断層撮影 (computed tomography, CT) ないし磁気共鳴画像診断 (magnetic resonance imaging, MRI) を用いて詳細な放射線画像評価を行った。治療当日は鎮静・局所麻酔投与下に頭部にレクセル G フレーム

(Elekta AB) を固定した。フレームにインジケータボックスを装着し、CT ないし MRI 撮影を行うことで、インジケータボックスに注入された硫酸銅マーカを含む画像データが得られる。この画像を専用の治療計画ソフトウェアで読み込むことにより、インジケータボックス上の右後上端を $(x, y, z) = (0, 0, 0)$ とした空間座標情報を付与された定位的画像として用いることができる。画像モダリティとして、1990 年から 1996 年までは造影 CT を、MRI が利用可能となった 1997 年以降は造影 MRI を用いた。治療計画においては、

1998 年までは KULA (Elekta AB) を、それ以降は Leksell GammaPlan (Elekta

AB) を用いた。腫瘍の輪郭を過不足なくカバーするよう複数のショットを配置し、この輪郭を 50%等線量ラインとして設定のうえ後述の線量（辺縁線量）が照射されるように治療を行った。ガンマナイフ治療における位置誤差は非常に小さいことから、治療マージンは設定しなかった。2000 年以前は 14–18 Gy を用いていたが、2000 年以降は低線量治療に切り替え、12 Gy を基本とした。腫瘍径の測定に関してはさまざまな方法が提案されており、腫瘍の内耳道部分を含める方法^{54,55}と含めない方法⁵⁶に大別されるが、本研究では内耳道から脳幹方向の腫瘍最大径とした（図 4-①）。腫瘍体積は基本的に Leksell GammaPlan の測定ツールを用い定量的に計測した。

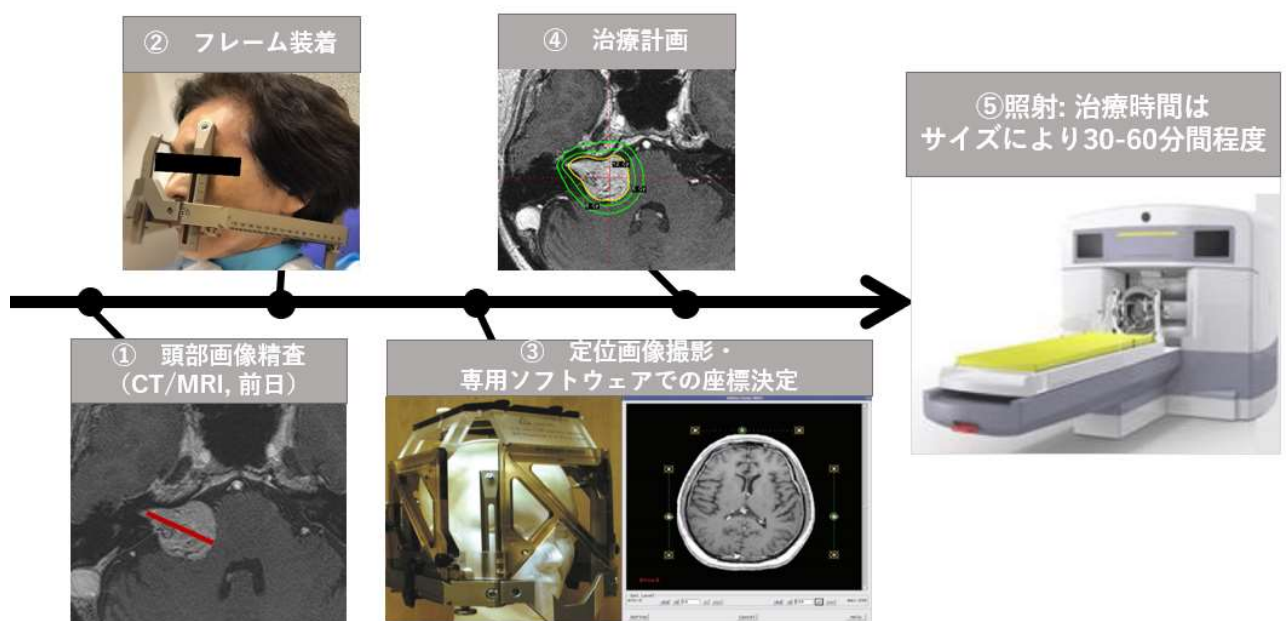


図 4. ガンマナイフ治療の手順：①赤線を腫瘍最大径と定義した

c-3. 治療後経過観察の方法

SRS 後は原則 6 か月毎に MRI 撮影と外来診察での臨床評価を行った。状態が安定している場合は、3 年目以降は 1 年毎の MRI 撮影と臨床評価を継続した。当院もしくは関連病院にてフォローされている患者に関しては、受診の都度、前方視的にデータベースに臨床的・画像的データを蓄積した。定期的な臨床経過が得られなかった患者に関しては、後日電話等にて患者への情報収集を行った。

腫瘍制御の可否は、SRS 後に腫瘍に対する救済治療（摘出術または 2 回目の SRS）の有無をもって判断した。治療効果判定として、最終画像評価にて 3 方向で 2 mm 以上の増大を認めた場合は腫瘍増大、2 mm 以上縮小の場合は縮小、それ以外を不変と判断した。SRS 後の一過性膨大は、典型的には 6 か月頃から認められ、18 か月頃を境に縮小に転じるとされているが³⁵、それ以降に出現した際も、救済治療を要さず縮小を確認した場合は一過性膨大と判断した。腫瘍径の 50%以上を占める嚢胞が腫瘍内に存在する場合、嚢胞性 VS と定義した。顔面神経障害と三叉神経障害に関しては、SRS 後の新規出現または悪化の有無と、有りの場合は一過性にとどまったか、あるいは症状が持続したかについて判定した。聴力障害に関しては、腫瘍側の標準純音聴力検査（pure tone average, PTA）50 dB 以下をもって聴力有効と便宜的に判断した⁴⁹。聴力維持率は、治療

前に有効聴力を有していた症例のうち、最終評価時に有効聴力を維持していた症例の割合とした。

c-4. 統計学的解析法

まずコホート A (図 3) を対象とし、包括的な治療成績を解析した。患者背景因子の各変数は概ね非正規分布となったため、連続変数に関してマン・ホイットニー検定で、二値変数に関してはフィッシャー正確検定にて解析した。腫瘍制御率と脳神経機能維持率は Kaplan-Meier 法にて算出し、ログランク検定で群間比較を行った。腫瘍制御および脳神経機能維持に関するリスク因子の解析には、コックス比例ハザードモデルを用いた。年齢因子は連続変数のほか、中央値を用いた二値変数と、コホート A の解析においては若年群 (40 歳以下) の因子も加えた。最大径、腫瘍体積は連続変数のほか、中央値による二値変数を用いた。多変量解析における変数選択に関しては、既報での知見をもとに年齢、線量、体積、摘出術歴をリスク因子として解析した。また、VS のサイズを規定する因子である腫瘍体積と最大径は互いに相関するため、より影響力が強いと推定される腫瘍体積のみを多変量解析の変数として用いた。

コホート A のうち SRS 時 40 歳以下であった症例を便宜的に若年群、41 歳以上であった症例を非若年群と定義したうえで、同様に患者背景因子、腫瘍制御

率、脳神経機能維持率、聴力維持率を算出した。腫瘍制御率における若年群と非若年群の比較にはログランク検定を用い、コックス比例ハザードモデルでリスク因子の解析を行った。聴力維持率はフィッシャー正確検定にて群間の比較を行った。さらに、若年群の症例数が相対的に少ないため、多変量解析のみでは交絡因子を十分に検討できない可能性があることから、傾向スコアを用いて若年群と非若年群のマッチングを行った。若年群は、40歳以下の時点でSRSを選択した症例であり、先行研究等をもとに、この選択に影響を及ぼした可能性がある変数（性別、摘出術歴、嚢胞性腫瘍、腫瘍体積、辺縁線量）をロジスティック回帰モデルに投入のうえ傾向スコアを算出した。傾向スコアモデルの適合性はc統計量を用いて判断した。次に、非復元抽出にて1対1最近傍マッチングを行った。マッチング後、標準化差を算出して患者背景因子の群間バランスを評価するとともに、腫瘍制御率、脳神経機能維持率を算出した。

コホートBは、辺縁線量一律12 Gyによる治療群（低線量群）と12 Gyを上回る線量での治療群（高線量群）の長期成績を比較するため、12 Gy未満での治療例や、治療後観察期間5年以下の症例を除外した（図3）。両群の背景因子には、一過性膨大の有無を加えた。腫瘍制御率、無増大生存率および脳神経機能維持率を Kaplan-Meier法で算出し、ログランク検定で群間比較を行った。また、リスク因子をコックス比例ハザードモデルによる単変量・多変量解

析にて探索した。聴力維持率に関しては、治療時聴力有効例のうち PTA \leq 30 dB と、 \leq 50 dB かつ $>$ 30 dB の二つのサブタイプに分け、フィッシャー正確検定で群間差を評価した。

全ての解析は JMP Pro 15 software (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) を用いて行った。また各検定における有意水準は $p < 0.05$ と定めた。

c-5. 研究倫理

本研究は、東京大学大学院医学系研究科倫理委員会において承認を受けている（承認番号 2231）。また、解析対象となる患者においては、治療の際に研究参加に関しての同意を得ている。

d. 結果

d-1. 包括的な治療成績

本項では、経過観察データの無い症例を除く、孤発性 VS に対する SRS 全例 (コホート A) を対象とした。

d-1-1. 患者背景

観察期間中央値は 84 か月 (四分位範囲 39–165 か月)、腫瘍体積中央値 1.4 ml (四分位範囲 0.7–2.7 ml) であった (表 7)。各連続変数 (観察期間、年齢、腫瘍体積、辺縁線量) のヒストグラムを示した (図 5)。

表 7. 孤発性聴神経腫瘍 (コホート A) の患者背景

因子	コホート A N = 383
年齢中央値 (範囲), 歳	57 (14–93)
男性, 症例数 [%]	191 [50]
摘出術既往あり, 症例数 [%]	86 [22]
嚢胞性腫瘍, 症例数 [%]	38 [16]
観察期間中央値 (範囲), 月	84 (4–345)
腫瘍体積中央値 (範囲), ml	1.4 (0.1–16.7)
最大径中央値 (範囲), mm	18 (0.8–37)
辺縁線量中央値 (範囲), Gy	12 (8–25.2)
最大線量中央値 (範囲), Gy	26.7 (16–40)

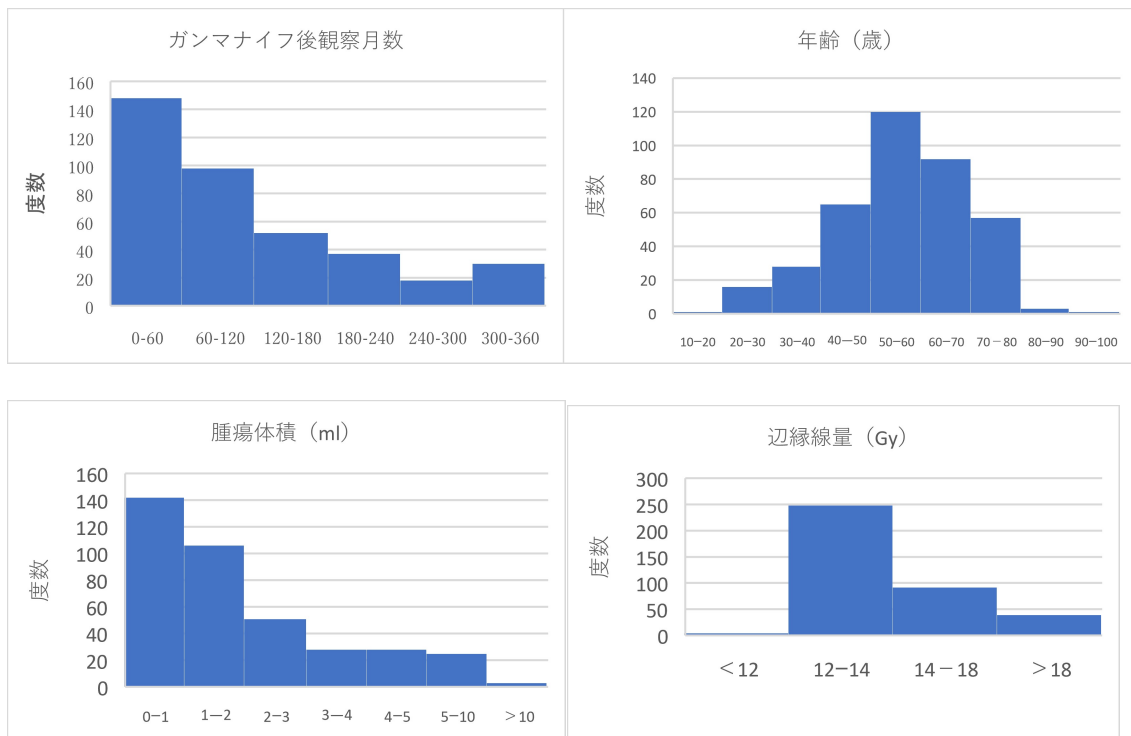


図 5. 各連続変数における度数分布

d-1-2. 腫瘍制御

治療時と比較し、最終画像評価時に腫瘍縮小を認めたのは 237 例 62%、不変 118 例 31%、増大 28 例 7%であった。増大例のうち、腫瘍増大や症状悪化を理由として、15 例において腫瘍に対する救援治療が実施された。救援治療の内訳は、腫瘍摘出術 14 例、2 回目のガンマナイフ治療 1 例で、実施時期は SRS 後中央値 40 か月（範囲 5-111 か月）であった。図 7、8 に腫瘍非制御例を提示する。なお、SRS 後 10 年以降に救援治療を必要とした症例は認めなかった。

治療後 5 年、10 年、15 年の累積腫瘍制御率はそれぞれ 97.0%、94.5%、94.5%であった（図 6）。コックス比例ハザードモデルにて腫瘍制御因子を解析

したところ、腫瘍最大径、腫瘍体積、嚢胞性腫瘍、辺縁線量はいずれも有意な因子ではなかった。年齢因子に関して、「年齢 40 歳以下」のみ単変量解析で有意であったが、多変量解析では有意水準に達しなかった ($p = 0.086$ 、ハザード比 2.65、95%信頼区間 0.87–8.06) (表 8)。

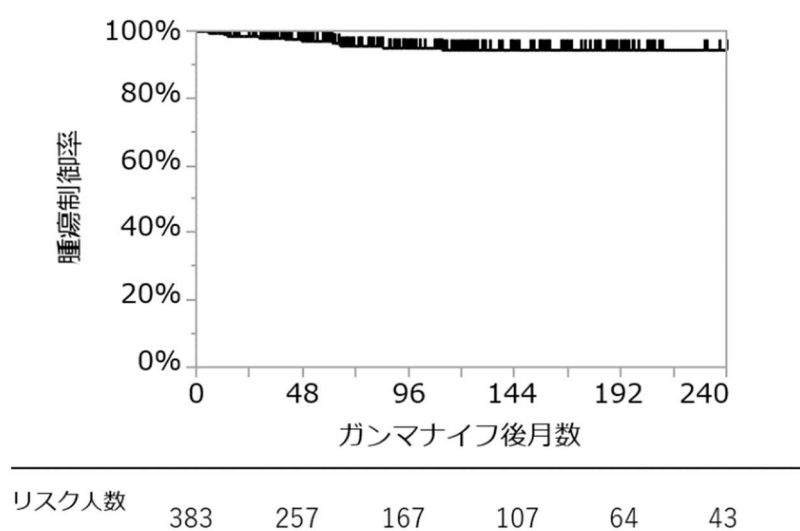


図 6. コホート A における腫瘍制御率

表 8. 腫瘍制御因子に関するコックス比例ハザード解析結果

変数	単変量解析		多変量解析	
	<i>p</i> 値	ハザード比 [95%信頼区間]	<i>p</i> 値	ハザード比 [95%信頼区間]
年齢（連続変数）	0.324	0.22 [0.01–4.90]	/	/
年齢 ≤ 57 歳	0.622	1.30 [0.46–3.65]	/	/
年齢 ≤ 40 歳	0.033*	3.21 [1.10–9.40]	0.086	2.65 [0.87–8.06]
男性	0.078	0.36 [0.11–1.12]	/	/
最大径 > 18 mm	0.991	1.00 [0.36–2.83]	/	/
最大径（連続変数）	0.495	3.12 [0.11–74.3]	/	/
腫瘍体積 > 1.5 mL	0.671	1.25 [0.45–3.44]	0.737	1.19 [0.43–3.33]
腫瘍体積（連続変数）	0.906	1.27 [0.01–27.3]	/	/
辺縁線量 ≤ 12 Gy	0.529	0.72 [0.26–2.00]	0.796	0.87 [0.31–2.44]
嚢胞性腫瘍	0.989	0.02 [0.10–12.21]	/	/
摘出術既往あり	0.224	1.95 [0.67–5.70]	0.372	1.65 [0.55–5.00]

*有意水準： $p < 0.05$

以下に SRS 後非制御と判定された症例を提示する。

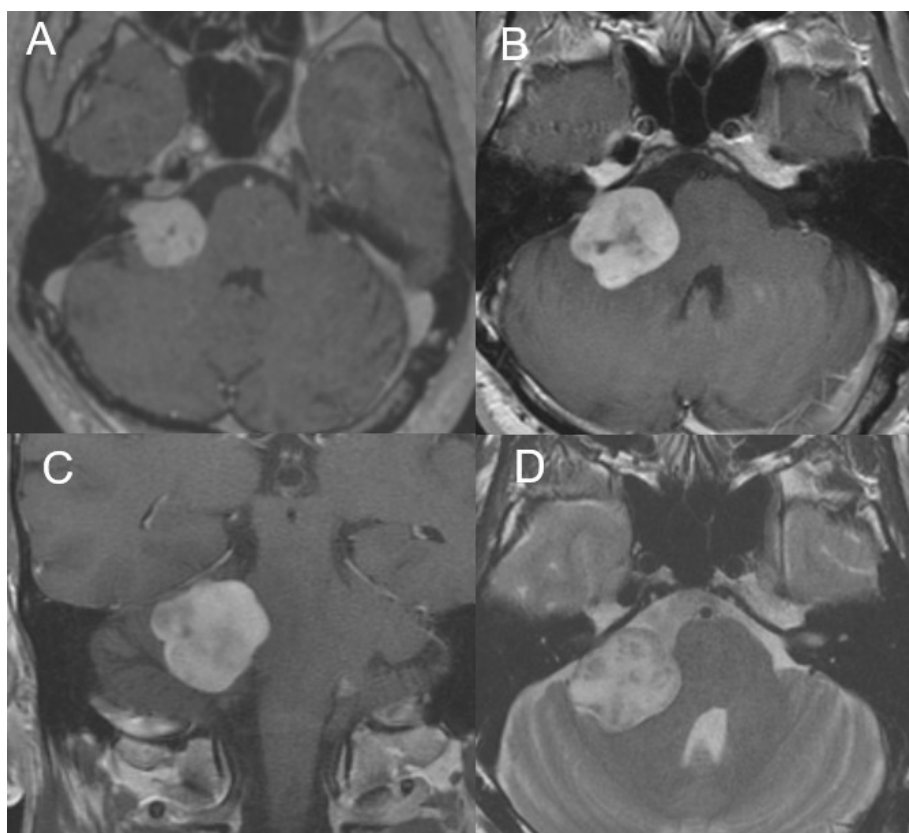


図 7. 腫瘍非制御の一例 (SRS→摘出)

SRS 時 39 歳男性。右耳鳴と聴力低下を契機に発見された右聴神経腫瘍（体積 4.8 ml）に対し、辺縁線量 12 Gy、最大線量 24 Gy にて SRS を行った。36 か月後より緩徐に実質性の腫瘍増大あり。明らかな神経学的異常所見を伴わなかったが、61 か月後に摘出術が施行された。病理組織像では悪性所見を認めず、摘出後に新たな神経症状は出現しなかった。A: ガンマナイフ治療時（MRI T1Gd、水平断） B: 摘出直前（MRI T1Gd、水平断） C: 同（MRI T1Gd、冠状断） D: 同（MRI T2、水平断） SRS: stereotactic radiosurgery

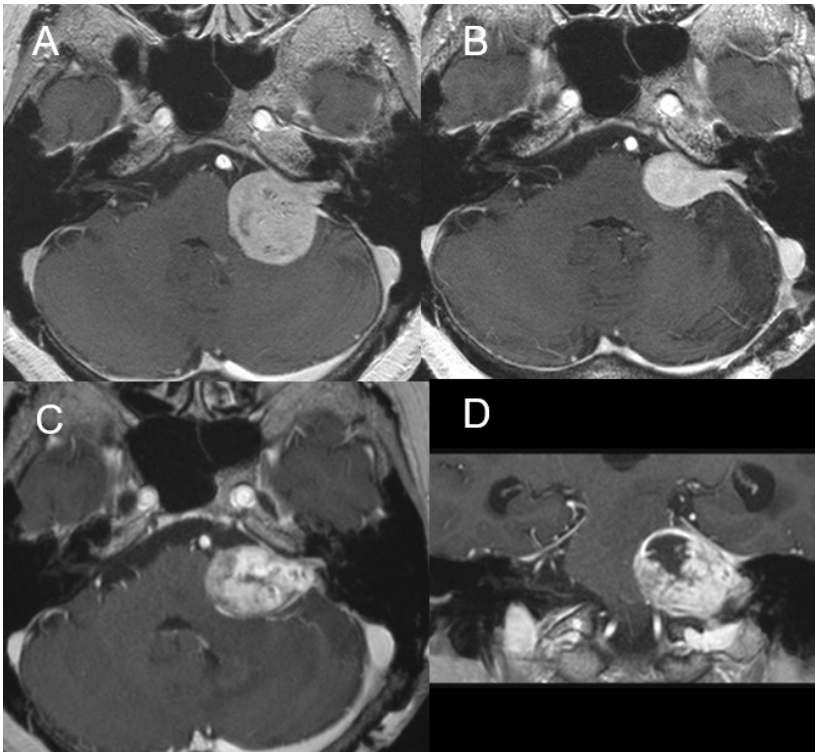


図 8. 腫瘍非制御の一例（摘出→SRS→再摘出）

SRS 時 74 歳女性。増大傾向の左聴神経腫瘍に対し、72 歳時に摘出術施行。残存腫瘍の増大（体積 4.0 ml）に対し、辺縁線量 12 Gy、最大線量 24 Gy にて SRS を行った。5 か月後より顔面感覚障害・顔面神経麻痺（House-Brackmann grade 2）が出現。画像上、嚢胞および充実成分の増大と水頭症を認め、10 か月後に摘出術を施行した。病理組織検査にて悪性所見は認めなかった。A: 初回摘出前（MRI T1Gd、水平断） B: ガンマナイフ治療時 C: 2 回目摘出前（MRI T1Gd、水平断） D: 同（冠状断）

SRS: stereotactic radiosurgery

d-1-3. 神経機能維持率

一過性を含む顔面神経障害を 52 例 14%に認め、出現時期は治療後 0.1–227 か月、中央値 7 か月の時期であった。最も早期および晩期に出現した例は、治療 2 日後に急性の顔面神経麻痺と聴力障害を来した一例⁵⁷と、治療 19 年後に放射線誘発性動脈瘤により出現した一例⁵⁸で、いずれも辺縁線量 14 Gy が用いられた。顔面神経障害が永続した症例は 20 例 5.2%であった。一過性の障害を含めた顔面神経機能維持率は、1 年 89.4%、2 年 86.9%、5 年 86.2%であった (図 9-A)。また、三叉神経障害は 39 人 10%に出現した。出現時期は 0.1–134 か月、中央値 6 か月であった。最も早期および晩期に出現した症例は、摘出後残存腫瘍の増大に対し辺縁線量 16 Gy が用いられた一例と、遅発性嚢胞形成により出現し自然経過で嚢胞縮小と症状軽快を認めた一例であった。永続性三叉神経障害に至った症例は 18 例 4.7%であった。三叉神経機能維持率は、1 年 91.0%、2 年 91.0%、5 年 90.4%と算出された (図 9-B)。

治療前に有効聴力を維持していた症例は 383 例中 160 例 42%で、最終経過観察時に 71 例で有効聴力ありと判断されたため、聴力維持率は 44%となった。

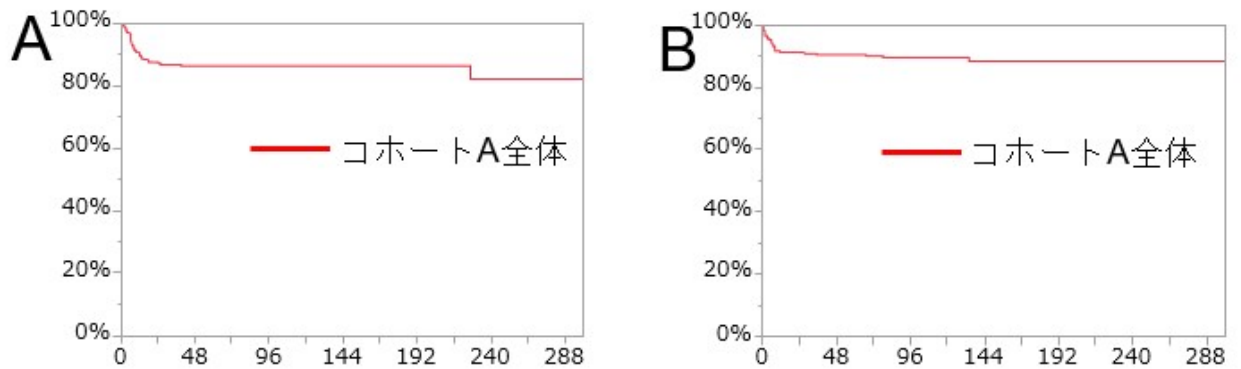


図 9. A: 顔面神経機能維持率、B: 三叉神経機能維持率

d-1-4. その他の合併症

ここでは、脳神経障害以外の合併症ないし併存症として認められた、水頭症、嚢胞形成、症候性腫瘍内出血、放射線誘発性動脈瘤形成、悪性転化について順に述べる。

交通性水頭症は、照射歴の有無に関わらず VS に合併することがある。本コホートでは治療後 11.5 か月（中央値、範囲 1-29 か月）の時点で、12 例 3.1%において交通性水頭症に対し VP シヤント術が施行された。最短の 1 ヶ月後にシヤントが行われた症例は、SRS 前より水頭症を認めていた。水頭症発症例は、非発症例と比べて年齢と腫瘍体積が高値であった（表 17）。シヤント術により歩行障害は全例で改善した。

表 9. 症候性交通性水頭症の発症例と非発症例の比較

因子	水頭症 発症 N = 12	水頭症 非発症 N = 371	p 値
年齢中央値 (範囲), 歳	69 (38-74)	57 (14-93)	0.025*
男性, 症例数 [%]	3 [25]	188 [51]	0.140
摘出術既往あり, 症例数 [%]	1 [8]	85 [23]	0.313
嚢胞性腫瘍, 症例数 [%]	1 [8]	68 [18]	0.702
腫瘍体積中央値 (範囲), ml	2.9 (0.6-6.9)	1.3 (0.1-16.7)	0.039*
辺縁線量中央値 (範囲), Gy	12 (12-18)	12 (8-25.2)	0.573
最大線量中央値 (範囲), Gy	24 (13-30)	27 (16-40)	0.314

*有意水準 : $p < 0.05$

SRS 後、遅発性に腫瘍内外の嚢胞形成、ないし嚢胞成分の増大を認めることがある。これは、脳動静脈奇形や転移性脳腫瘍に対する SRS 後の合併症と同様に、脳実質外病変である VS においても遅発性放射線誘発性変化が生じるためである⁵⁹。本研究では、中央値 59 か月後（範囲 47-200 か月）の時点で 6 例に認めた。6 例のうち 3 例の VS は SRS 時より嚢胞性であり、残る 3 例では当初は充実性腫瘍であった。このうち 1 例に対しては摘出術が施行され、残る 5 例は無症状ないし軽症状であったため経過観察の方針とし、5 例中 4 例で縮小を確認した。

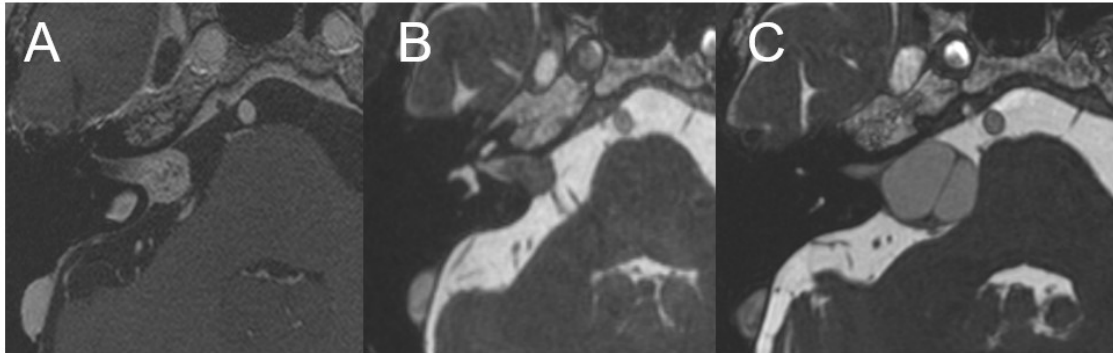


図 10. 遅発性嚢胞性増大の例

A : SRS 時 60 歳男性、腫瘍体積 0.8 ml、辺縁線量 12 Gy にて治療。B : 3 年後、腫瘍は縮小。C : 5 年後、軽度の右顔面痙攣・三叉神経障害が出現。嚢胞性増大を認めた。慎重に経過観察を行い、6 年目に増大停止、8 年目より症状消失、嚢胞は縮小傾向となった。SRS: stereotactic radiosurgery

また、SRS 後 10 か月後に症候性腫瘍内出血を 1 例で認めた。この症例は、突然の腫瘍内出血により高度顔面神経麻痺（House-Brackmann grade 4⁶⁰）を発症し、再建術を要した。その後、顔面神経麻痺は House-Brackmann grade 2 で安定し、104 か月後の時点で腫瘍は縮小したまま制御されている。

稀な合併症として、3 例において照射野内に脳動脈瘤が形成された。いずれも、VS の制御自体は良好であったが、SRS 後 99–227 か月の時点で、それぞれ顔面神経障害⁵⁸、クモ膜下出血、無症候性動脈瘤を契機として前下小脳動脈瘤が発見された（表 18）。症例 3 について、図 11 に提示する。

表 10. 当院における SRS 後の放射線誘発性動脈瘤

SRS 概要			前下小脳動脈瘤の詳細			
年齢, 性別	体積, ml	線量 (辺縁/最大), Gy	診断までの期間	診断契機	治療	最終 mRS
症例 1. 59 歳男性 ⁵⁸	1.4	14 / 28	227 か月	顔面神経麻痺	バイパス併用動脈瘤母血管遮断	1
症例 2. 60 歳男性	4.9	12 / 30	99 か月	クモ膜下出血	動脈瘤トラップイング+腫瘍部分切除	2
症例 3. 66 歳男性	0.9	12 / 30	119 か月	定期検査 (無症状)	コイル母血管塞栓	1

SRS: stereotactic radiosurgery, mRS: modified Ranking Scale⁶¹

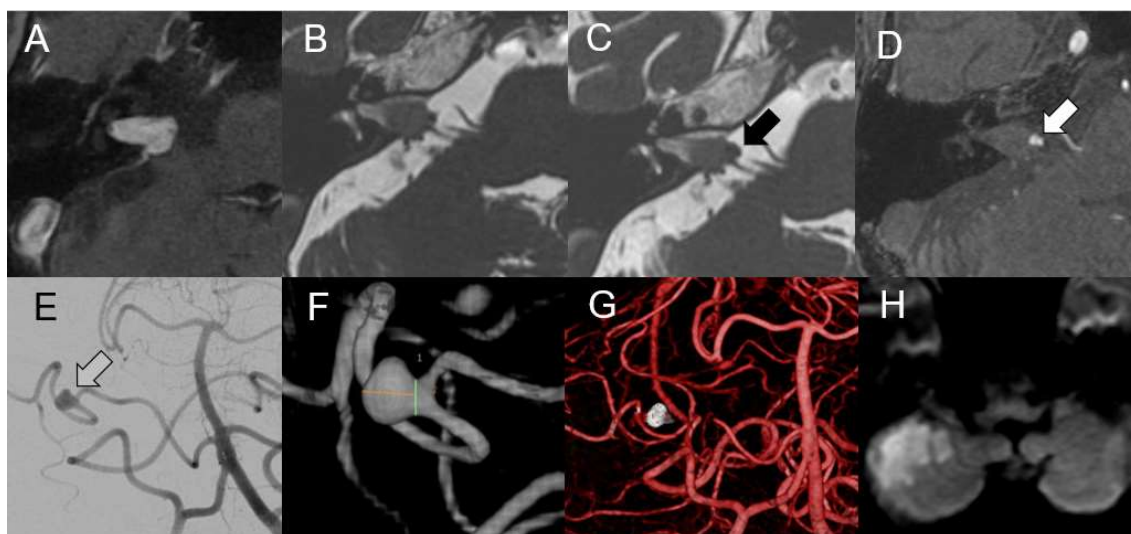


図 11. 放射線誘発性動脈瘤の一例（表 18-症例 3）

66 歳男性。体積 0.9 ml の右聴神経腫瘍に対し、辺縁線量 12 Gy、最大線量 30 Gy にて SRS を施行（A: 治療時 MRI T1Gd、水平断）。治療後腫瘍は軽度縮小し、9 年間明らかな有害事象なし（B: Heavily T2-weighted MRI）。119 か月目の定期画像撮影時に腫瘍腹側に隆起性変化を認めた（C: Heavily T2-weighted MRI）。精査にて前下小脳動脈の内耳道部に広茎の動脈瘤（径 3 mm）を認めた（D: MRI TOF, E-F: 椎骨動脈撮影）。術前評価では虚血耐性ありと考えられコイルにて母血管塞栓術施行（G: 塞栓後、椎骨動脈撮影）。術後、前下小脳動脈灌流域に梗塞が出現し一過性の小脳失調が出現した（H: MRI 拡散強調画像）が、早期に回復した。矢印：前下小脳動脈瘤

最後に、悪性転化に関しては、病理学的確証の得られた1例と、臨床的に悪性転化の可能性が否定できない1例を認めた。前者は、ガンマナイフ治療黎明期に行われた症例である。26歳女性、患側聴力低下でVSが発見され、部分摘出術が行われた。初回の病理は良性の神経鞘腫であった。4.4 mlの残存腫瘍に対し、辺縁線量17 Gyにて照射を行い、治療5年後まで腫瘍は制御されていた。治療6年目に顔面感覚障害が出現し、腫瘍の再増大に対し2回目の摘出術が行われた。2回目の病理組織検査で悪性末梢性神経鞘腫と診断された。術後、化学療法が行われたが、2回目の摘出術から10か月後に死亡した⁶²。

2例目は、めまい感と患側外耳道の痛みで発症した小型のVSに対し、初回の治療として35歳時にSRSを行った女性である。体積0.4 mlの腫瘍に対し、辺縁線量12 Gyにて治療を行い、治療後3年間は制御されていたが、4年目に急速な増大を来し摘出術を施行した。病理組織像は悪性末梢神経鞘腫であり、術後16か月の時期に死亡した。

d-2. 若年群の治療成績

d-2-1. 患者背景

コホート A において、非若年群は 334 例 87%を占め、年齢は中央値 59（範囲 41–93）歳であった。若年群（40 歳以下）は 49 例 13%であり、年齢中央値 34（14–40）歳で、最年少（14 歳）の 1 例を除き、20 歳以上の若年成人から構成されていた。両群の比較において、若年群では 39%で摘出歴を有し、非若年群に比べ有意に多く（ $p = 0.006$ ）、また辺縁線量が高値であった（ $p = 0.014$ ）。嚢胞性腫瘍の頻度、腫瘍体積に関しては、両群間に有意差を認めなかった（表 9）。

次に、若年群の症例数が 49 例と少なく、多変量解析では交絡因子の調整に制限があると考えられ、傾向スコアマッチングを行い検証した。性別、摘出術歴、嚢胞性腫瘍（以上、二値変数）、腫瘍体積、辺縁線量（以上、連続変数）の 5 つの因子を共変量としてロジスティック回帰分析を用い、傾向スコアを算出した。c 統計量は 0.703 であり、傾向スコアモデルはおよそ適切であると考えられた。1 対 1 最近傍マッチング（caliper 0.03）を非復元抽出にて行い、各群 44 名がマッチした。マッチング後、非若年群と若年群の背景因子は有意差を認めなかった。群間の標準化差は、最大線量を除く変数で 0.1 未満であり、バランスが良好であることを確認した（表 10）。

表 11. 非若年群と若年群の患者背景

因子	非若年群 N = 334	若年群 N = 49	p 値
年齢中央値 (範囲), 歳	59 (41-93)	34 (14-40)	< 0.001*
男性, 症例数 [%]	165 [49]	26 [53]	0.650
摘出術既往あり, 症例数 [%]	67 [20]	19 [39]	0.006*
嚢胞性腫瘍, 症例数 [%]	64 [19]	5 [10]	0.163
観察期間中央値(範囲), 月	83 (4-345)	92 (7-340)	0.250
腫瘍体積中央値 (範囲), ml	1.3 (0.1-16.7)	1.5 (0.1-6.8)	0.534
最大径中央値 (範囲), mm	18 (0.8-37)	18.2 (4-26)	0.418
辺縁線量中央値 (範囲), Gy	12 (8-25.2)	14 (12-20)	0.014*
最大線量中央値 (範囲), Gy	27 (16-40)	28 (17-36)	0.856

*有意水準 : $p < 0.05$

表 12. マッチング後の患者背景

因子	非若年群 N = 44	若年群 N = 44	p 値	標準化差
男性, 症例数 [%]	22 [50]	23 [52]	1.000	0.05
摘出術既往あり, 症例数 [%]	14 [32]	15 [34]	1.000	0.05
嚢胞性腫瘍, 症例数 [%]	4 [9]	5 [11]	1.000	0.07
腫瘍体積中央値 (範囲), ml	1.5 (0.1 - 8.6)	1.5 (0.01 - 6.8)	0.845	0.01
最大径中央値 (範囲), mm	18 (7 - 32)	18 (4 - 26)	0.864	0.05
辺縁線量中央値 (範囲), Gy	12.3 (12 - 18.2)	12 (12 - 20.4)	0.646	0.03
最大線量中央値 (範囲), Gy	28 (21.5 - 37.5)	24 (17 - 36)	0.334	0.15

*有意水準 : $p < 0.05$

d-2-2. 腫瘍制御

マッチング前の5年、10年、15年の腫瘍制御率は、非若年群で97.4%、96.2%、96.2%、若年群で94.4%、84.2%、84.2%となり、若年群において制御率が低い結果であった ($p = 0.024$)。マッチング後の累積腫瘍制御率は、非若年群で5年97.7%、10年93.9%、若年群で5年90.2%、10年85.4%となり、群間に有意差を認めなかった ($p = 0.411$ 、図12)。

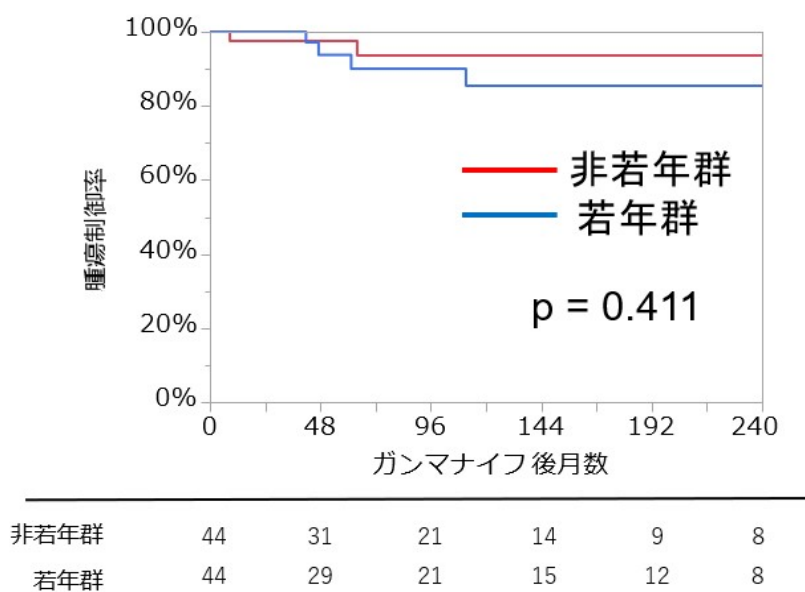


図12. マッチング後の非若年群と若年群における腫瘍制御率

d-2-3. 神経機能維持率

非若年群と若年群との間で、顔面神経障害および三叉神経障害の発生率に有意差を認めなかった（図 13-A-D）。治療前に有効聴力を有していた症例は、非若年群 135 例 40%、若年群 24 例 49%であった。このうち最終経過観察時に有効聴力が維持された症例数と聴力維持率は、非若年群 60 例 44%、若年群 11 例 46%で、群間の差を認めなかった（表 11）。

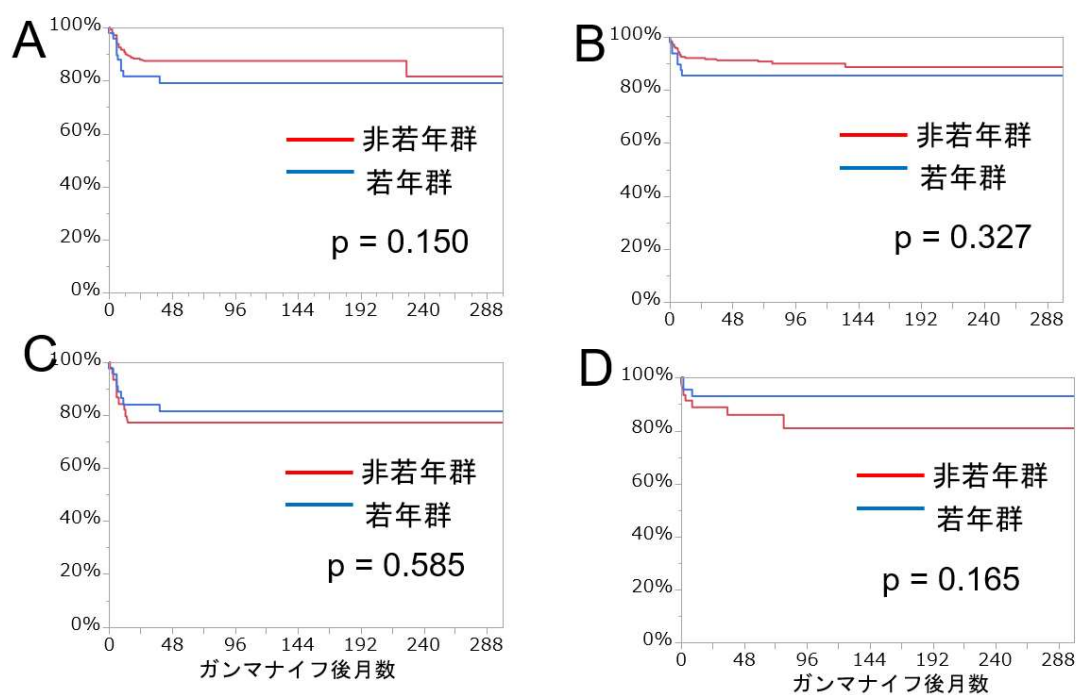


図 13. コホート A における神経機能維持率

A: 顔面神経機能維持率における非若年群と若年群の比較、B: 三叉神経機能維持率における非若年群と若年群の比較、C: 顔面神経機能維持率における非若年群と若年群の比較（マッチング後）、D: 三叉神経機能維持率における非若年群と若年群の比較（マッチング後）

表 13. 非若年群と若年群の聴力維持率

	非若年群 N = 334	若年群 N = 49	<i>p</i> 値
a. 治療時有効聴力あり, 症例数 [%]	135 [40]	25 [51]	0.166
b. 最終評価時有効聴力あり, 症例数	58	11	/
聴力維持率 (b/a), %	43	44	1.000

*有意水準 : $p < 0.05$

d-3. 低線量治療による長期成績解析

d-3-1. 患者背景

コホート A では悉皆性を重視し、可能な限り多くの症例を組み入れたのに対し、コホート B では 5 年以上の観察期間を有する症例（237 例）に限定し、現在の主流である低線量治療の長期成績を解析した。辺縁線量 12 Gy で一律に治療が行われた群を低線量群、12 Gy を超える線量で治療が行われた群を高線量群とした。コホート B の SRS 後観察期間中央値は 133 か月（四分位範囲 91–199 か月）で、10 年以上の経過観察を有する症例は 134 例（57%）を占めた。患者背景因子のうち、低線量群では高線量群と比べ治療時年齢（ $p < 0.001$ ）が高値で、観察期間（ $p < 0.001$ ）が低値であった。他の変数においては、有意差を認めなかった（表 12）。

表 14. 低線量群と高線量群の患者背景

因子	コホート B N = 237	低線量群 N = 138	高線量群 N = 99	p 値
男性, 症例数 [%]	122 [52]	68 [49]	54 [55]	0.433
年齢中央値 (範囲), 歳	56 (14–79)	59 (23–79)	52 (14–74)	< 0.001*
摘出術既往あり, 症例数 [%]	49 [21]	27 [20]	22 [22]	0.629
嚢胞性腫瘍, 症例数 [%]	38 [16]	26 [19]	12 [12]	0.209
観察期間中央値(範囲), 月	133 (11–340)	82 (18–263)	167 (11–340)	< 0.001*
腫瘍体積中央値 (範囲), ml	1.2 (0.1–16.7)	1.2 (0.1–13.4)	1.2 (0.01–16.7)	0.549
最大径中央値 (範囲), mm	17 (4–37)	17 (7–32)	18 (4–37)	0.855
辺縁線量中央値 (範囲), Gy	12 (12–25.2)	12 (12–12)	14 (12.5–25.2)	< 0.001*
最大線量中央値 (範囲), Gy	28 (17–40)	24 (17–34)	28 (20–40)	< 0.001*

*有意水準 : $p < 0.05$

d-3-2. 腫瘍制御

コホート B 全体において、SRS 後の一過性膨大を 53 例 22.4%に認めた。最終評価時に腫瘍縮小を認めたのは 160 例 67.5%、不変 60 例 25.3%、増大 17 例 7.2%であった。無増大生存率は 5 年 94.9%、10 年 92.2%で、腫瘍制御率は 5 年 96.2%、10 年 93.7%であった。増大例のうち救済治療が行われなかったのは、増大後に追跡に中断となった 2 例と、嚢胞性増大後に増大停止し経過観察した 1 例であった。

低線量群の累積腫瘍制御率は、5 年 96.4%、10 年 94.7%、15 年 94.7%、高線量群では 5 年 96.0%、10 年 92.5%、15 年 92.5%であり、両群に有意差を認めな

かった ($p = 0.581$ 、図 14-A)。無増大生存率に関しても、低線量群で 5 年 95.6%、10 年 93.7%、15 年 93.7%、高線量群で 5 年 93.9%、10 年 90.2%、15 年 90.2%と、同様に差を認めなかった ($p = 0.368$ 、図 14-B)。コックス比例ハザードモデルによる多変量解析では、有意な腫瘍制御リスク因子を認めなかった (表 13)。

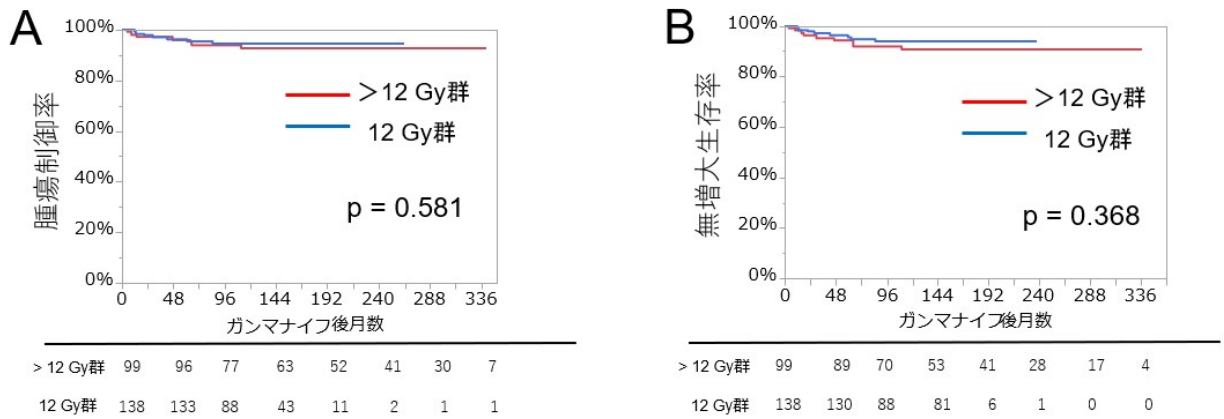


図 14. A: 低線量群と高線量群の腫瘍制御率 B: 低線量群と高線量群の無増大生存率

表 15. コホート B における腫瘍制御リスク因子の解析

変数	単変量解析		多変量解析	
	<i>p</i> 値	ハザード比 [95% 信頼区間]	<i>p</i> 値	ハザード比 [95% 信頼区間]
年齢 (連続変数)	0.435	0.36 [0.03–5.30]	/	/
年齢 ≤ 57 歳	0.865	1.10 [0.38–3.16]	0.970	0.98 [0.32–2.97]
腫瘍体積 > 1.5 mL	0.399	1.57 [0.55–4.47]	0.419	1.54 [0.54–4.40]
摘出術既往あり	0.431	1.59 [0.50–5.08]	0.476	1.53 [0.48–4.89]
嚢胞性腫瘍	0.999	1.54e ⁻⁹ [0–]	/	/
男性	0.084	0.36 [0.11–1.15]	/	/
辺縁線量 ≤ 12 Gy	0.582	0.74 [0.26–2.13]	0.598	0.75 [0.26–2.15]

*有意水準 : $p < 0.05$

d-3-3. 神経機能維持率

一過性を含めた顔面神経障害は、低線量群で 5 例 4%に出現し、高線量群で 33 例 33%に認められた。このうち、顔面神経障害が永続したのは低線量群 3 例 2%、高線量群で 6 例 6%であった。一過性障害を加味した顔面神経機能維持率は、低線量群で 5 年 96.4%、10 年 96.4%、高線量群で 5 年 67.6%、10 年 67.6% となり、高線量群で有意に低い結果となった ($p < 0.001$ 、図 15-A)。永続的な顔面神経障害に関しては、両群に有意差を認めなかった ($p = 0.387$ 、図 15-B)。顔面神経機能維持率に関連する予測因子の解析では、辺縁線量 ≤ 12 Gy のみが有意な因子であった ($p < 0.001$ 、ハザード比 0.09、95%信頼区間 0.03–0.23、表 14)。

三叉神経障害に関しては、低線量群で 5 例 4%に、高線量群で 20 例 20%に認められた。このうち、三叉神経障害が永続したのは低線量群 2 例 1.5%、高線量群 7 例 7%であった。一過性障害を含む三叉神経機能維持率は、低線量群で 5 年 97.8%、10 年 96.1%、高線量群で 5 年 80.8%、10 年 80.8%となり、高線量群で有意に低値であった ($p < 0.001$ 、図 15-C)。永続性障害のみを対象とした三叉神経機能維持率に関しても、高線量群で低値であった ($p < 0.001$ 、図 15-D)。

三叉神経機能維持の予測因子に関しては、同様に辺縁線量 ≤ 12 Gy のみが有意な因子と算出された ($p < 0.001$ 、ハザード比 0.16、95%信頼区間 0.06–0.45、表 15)。

聴力維持率に関しては、低線量群 31.3%、高線量群 28.6%となり、両群に有意差を認めなかった ($p = 1.000$ 、表 16)。また、低線量、高線量群いずれの群においても、治療時 PTA ≤ 30 dB のサブタイプでは聴力維持率がそれぞれ 45%、45%であったのに対し、治療時 PTA > 30 dB のサブタイプではそれぞれ 14%、10%にとどまり、治療時 PTA ≤ 30 dB の聴力正常例では有意に聴力維持率が高い結果となった (低線量群 $p = 0.008$; 高線量群 $p = 0.017$ 、表 16)。

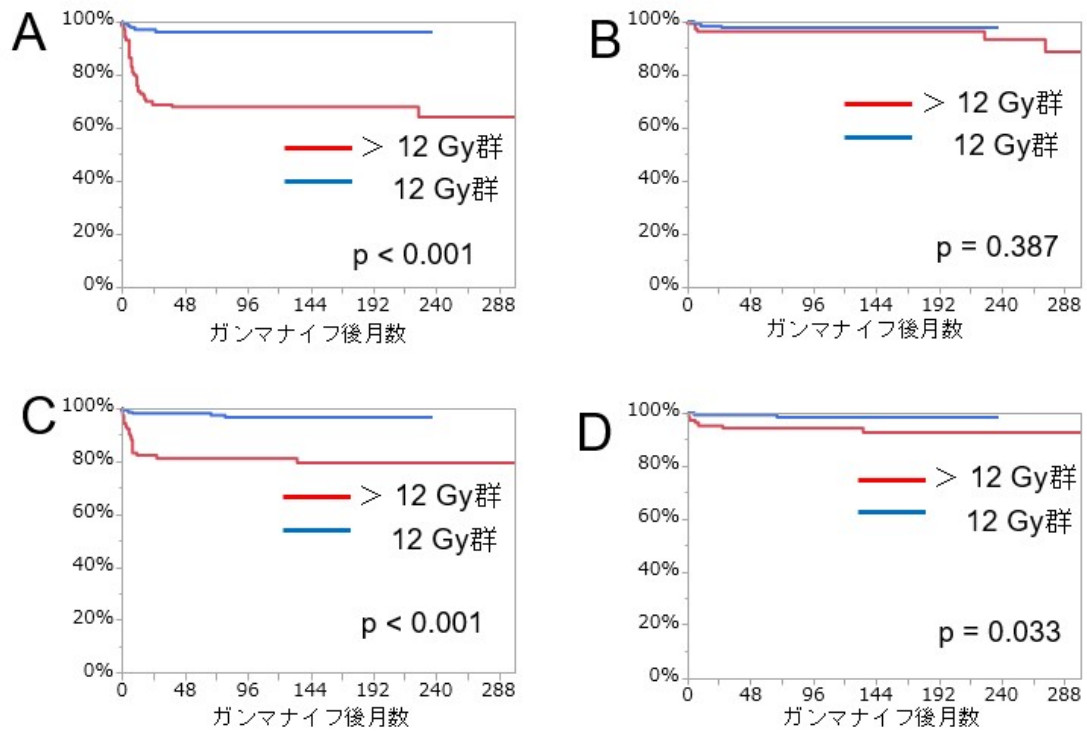


図 15. 線量群別の脳神経機能維持率

A: 一過性障害を含む顔面神経機能維持率、B: 永続性障害のみを対象とした顔面神経機能維持率、C: 一過性障害を含む三叉神経機能維持率、D: 永続性障害のみを対象とした三叉神経機能維持率

表 16. 顔面神経障害リスク因子に関するコックス比例ハザード解析結果

変数	単変量解析		多変量解析	
	<i>p</i> 値	ハザード比 [95% 信頼区間]	<i>p</i> 値	ハザード比 [95% 信頼区間]
年齢 (連続変数)	0.208	0.36 [0.08–1.85]	/	/
年齢 ≤ 57 歳	0.277	1.44 [0.74–2.80]	0.439	0.76 [0.39–1.51]
腫瘍体積 > 1.5 mL	0.634	1.17 [0.61–2.23]	0.501	1.25 [0.65–2.39]
摘出術既往あり	0.777	1.12 [0.51–2.45]	0.948	1.03 [0.47–2.25]
嚢胞性腫瘍	0.965	1.02 [0.43–2.44]	/	/
男性	0.227	1.49 [0.78–2.86]	/	/
一過性膨大あり	0.317	0.64 [0.27–1.53]	/	/
辺縁線量 ≤ 12 Gy	< 0.001*	0.10 [0.04–0.25]	< 0.001*	0.09 [0.03–0.23]

*有意水準 : $p < 0.05$

表 17. 三叉神経障害リスク因子に関するコックス比例ハザード解析結果

変数	単変量解析		多変量解析	
	<i>p</i> 値	ハザード比 [95% 信頼区間]	<i>p</i> 値	ハザード比 [95% 信頼区間]
年齢 (連続変数)	0.718	0.69 [0.10–5.47]	/	/
年齢 ≤ 57 歳	0.310	1.53 [0.67–3.46]	0.847	0.92 [0.40–2.14]
腫瘍体積 > 1.5 mL	0.189	1.69 [0.27–1.30]	0.187	0.59 [0.27–1.29]
摘出術既往あり	0.120	1.95 [0.84–4.52]	0.183	1.77 [0.76–4.13]
嚢胞性腫瘍	0.122	0.21 [0.03–1.53]	/	/
男性	0.691	0.85 [0.39–1.87]	/	/
一過性膨大あり	0.508	1.34 [0.56–3.21]	/	/
辺縁線量 ≤ 12 Gy	< 0.001*	0.17 [0.06–0.45]	< 0.001*	0.16 [0.06–0.45]

*有意水準 : $p < 0.05$

表 18. 治療時聴力有効例における聴力維持率

	低線量群			高線量群		
	≦ 30 dB*	> 30 dB**	計	≦ 30 dB*	> 30 dB**	計
SRS 時有効聴力維持例	38	29	67	22	20	42
最終評価時聴力維持例	17	4	21	10	2	12
有効聴力維持率	45%	14%	31.3%	45%	10%	28.6%

* SRS 時 PTA ≦ 30 dB の症例数、** SRS 時 PTA > 30 dB かつ ≦ 50 dB の症例

数、SRS: stereotactic radiosurgery

e. 考察

e-1. 本研究の意義

小型から中型の VS に対する SRS の有効性はすでに確立しているが、本研究では新たに以下の 2 点を明らかにした。

第一に、40 歳以下の若年群 VS に対する SRS の腫瘍制御は、非若年群と比較し遜色ないことを示した。良性腫瘍である VS は、治療後長期間にわたる有効性、安全性が求められるが、それを担保する長期成績が乏しかったこと、また一般に若年者は高齢者よりも周術期合併症リスクが低いことから、第一に摘出術が選択されることが多かった。摘出術に関しては、若年者における成績は非若年者に比較し劣らなかったとする報告がある一方で⁶³、SRS においては年齢の影響を主要評価項目とした研究は少ない。米国ピッツバーグ大学のグループは 2009 年に、40 歳以下の VS 55 例に対する SRS に関し、5 年で 96% の腫瘍制御率を有し、脳神経障害合併率も極めて低かったと報告したが、観察期間中央値は 5.3 年であり長期とは言えなかった⁶⁴。腫瘍制御予測因子の解析において、年齢因子は腫瘍制御に影響しなかったという報告は複数存在するが^{43,52,53}、各研究における若年者の分布はさまざまで、一般的に症例数も少なく、本研究のように若年者と非若年者の違いに焦点を絞って解析した研究はほとんどない。

本研究における若年群は全体の 13%にとどまったが、既報との優位点は、観察期間の延長と、症例マッチングによる非若年群との比較を行った点である。その結果、若年群と非若年群との間に腫瘍制御率の違いは認めなかった。もち

ろん、摘出術には即座の減圧が可能という利点があり、この結果のみをもって治療方針を決定づけるものではない。また、初回治療として SRS が行われたのは若年群の 61%であったことにも留意する必要がある。しかし、本研究の成績を踏まえれば、若年を理由に SRS の選択肢を除外することは妥当ではなく、治療選択の際の判断根拠の一つになると考えた。

第二に、現行の最適な低線量治療によっても、5 年・10 年の腫瘍制御率はそれぞれ 96.4%、94.7%と、VS の成長を長期にわたり停止できることを示した。Flickinger らは、中央値 13 Gy での治療 190 例のうち 97%の症例で腫瘍は制御され、それより以前の中央値 18 Gy の高線量治療 166 例における制御率 98%と遜色ないことを 2001 年に報告している⁴¹。しかし、低線量群の内訳は 11 Gy から 18 Gy と幅があるうえ、13 Gy 未満では腫瘍制御率は徐々に低下することが推察されていた。本研究では、辺縁線量 12 Gy での治療のみを組み入れ基準とした低線量群においても腫瘍制御率が低下しないことを示し、現在の低線量治療の妥当性を裏付けたと言える。一方、聴力維持率の改善を目的に、さらに低い線量設定を行う利点に関しては否定的な見解が強い。例えば、辺縁線量中央値 11 Gy にて SRS が行われた VS 420 例の報告においては、腫瘍制御は 5 年 91.3%、10 年 84.8%と、他の既報に比べ低値であり⁴³（表 6）、12 Gy 未満の線量では腫瘍制御率が低下する可能性が示唆されている。聴力障害リスクについては、後述するように照射以外の要因も大きいため、より低い線量による治療の有効性を検証する意義は乏しいと考える。

e-2. 年齢と治療成績に関する考察

はじめに、本研究における若年群は、1名を除いて治療時20歳以上の若年成人であった点に留意する必要がある。20歳未満の孤発性VSは非常に稀であるが、将来的に両側性VSとなり神経線維腫症2型と診断される可能性や、遺伝学的背景が成人VSと異なる可能性があることから、より慎重な対応が求められる^{65,66}。

SRS後にVSが非制御状態になるとは、経時的な実質性増大や、一旦縮小した後の再増大、および神経症状の悪化ないし新規出現などの状況をもとに総合的に判断される。本研究では、多くの既報に倣い、結果として救済治療を要したか否かという点により腫瘍制御を判断した^{43,46}。救済治療の適応を決定する際に注意すべきなのは、一過性膨大の可能性についてである。従来、一過性膨大はSRS後18か月程度で出現ピークが過ぎ、2年以降の増大は再発と考えられていた³⁵。しかしながら近年、より長期にわたる定量的画像評価により、SRS後2年以降に腫瘍が増大した場合にもその後縮小に転じる場合が稀ではないことが明らかになってきた。Breshearsらによれば、VSに対するSRS118例を対象とした後方視的研究で、中央値4.1年の追跡期間において、一過性膨大を44%に認めた⁶⁷。開始時期の中央値はSRS後1年で、90%の症例は3.5年以内に体積最大値を記録したことから、神経症状を伴わない増大の場合はSRS後3.5年以内に救済治療を行うべきではないと結論づけている。さらに、SRS後VSが増大し10年以上経過してから腫瘍がようやく縮小に転じた症例報告もある^{68,69}。

本研究を省みると、コホート A における若年群の腫瘍制御率は、マッチング前の段階では非若年群と比べ低値であった。また、5 年以上の観察期間を有するコホート B においても一過性膨大の割合は 22.4%と、既報と比べ低率であった。したがって、実際は一過性膨大であったにもかかわらず、若年者に対しては神経症状予防という観点から早期に摘出が行われていた可能性も否定できない。救援治療の適応やタイミングに関しては、頭蓋底外科医と連携をとりながら慎重に判断することが望ましい。

腫瘍制御以外に年齢が影響しうる結果として、若年者では SRS 後の水頭症や平衡感覚障害の出現が少ないという報告がある³⁷。VS の有無にかかわらず、上記病態が高齢者に多いことを考慮するとともに帰結であり、本研究でも水頭症発症例では年齢が高値であった。また、聴力維持に関しても、若年者では利点があると考えられている^{46,48}。例えば、ピッツバーグ大学からの報告では、45 歳未満の若年者 VS で腫瘍体積 1.2 cm³ 未満かつ聴力正常例の群では、聴力温存率が 10 年で 92%と高率であった⁷⁰。VS 患者では自然経過でも聴力が低下しうるが、聴力ベースラインが良好な若年群に対する SRS は、機能的にも有利な可能性がある。しかしながら、現時点のエビデンスは単一施設内での後方視的研究にとどまっており、経過観察群との前向き比較試験にて、若年・聴力正常例に対する早期 SRS の有効性の検証が待たれる。本研究における長期の聴力維持率においては、若年群の優位性を示すことはできなかったが、症例数や経時的聴力データの不足が影響した可能性が考えられた。

e-3. 低線量治療と治療成績の関係

VS 治療において顔面神経障害の回避は長年の重要課題であった。SRS 黎明期の報告では顔面神経障害は 30–40% と高率に認められたが⁷¹、1990 年以降は線量低減により著明に低下した。1990 年代から 2000 年代に行われた前向き非ランダム化研究において、SRS による顔面神経障害の頻度は摘出術と比べ有意に低かった^{26,27,72}。直近 10 年の大規模な報告では、SRS 後に永続する顔面神経障害の発生率は 0–2% にとどまっており、現在の低線量治療では極めて稀である^{43,46,52,53} (表 6)。顔面神経障害のリスク因子として、辺縁線量 > 13 Gy、年齢 > 60 歳、体積 > 1.5 ml が挙げられている⁷³。本研究においても、低線量群における永続性顔面神経障害の発生率は 2% で、リスク因子は > 12 Gy であり、一過性膨大の有無は影響しなかった。また、軽症顔面神経障害の多くは一過性であり、長期的には改善していた。

三叉神経障害に関しては、VS 発生部位である内耳道との解剖学的位置関係から、腫瘍が中型サイズ以上の場合にリスクが出現する。63 文献 5631 症例を対象とした 2009 年のシステマティックレビューにおいて、発生頻度 2.3%、リスク因子は > 13 Gy と報告された⁷⁴。本研究でも高線量群において有意に発生頻度が高く、低線量群での三叉神経機能維持率は 5 年 97.8%、10 年 96.1% と高値であった。また、コントロール不良な三叉神経痛に対しては減圧により症状改善が期待できるため、摘出による救援治療が考慮される。

VS 患者における前庭神経障害（めまい感、平衡感覚障害）は、聴力低下や耳鳴に次いで多い主症状であり、しばしば生活の質（QOL, quality of life）を低

下させる。VS に対する SRS 871 例の報告では、治療時 35.8%の症例に前庭神経障害を認めた。このうち、治療後に改善したのは 31.6%、54.3%では不変、8.9%で悪化するとともに、全体の 5.3%において前庭神経障害が新規に出現した⁵²。前庭神経障害のリスク因子は辺縁線量<13 Gy の低線量であった^{37,74}。これは低線量治療により前庭神経機能が部分的に残存することが発症に影響するのではないかと推測されている。

聴力障害に関しては、線量低減により一定の改善は認められたものの⁴¹、SRS 後の聴力温存率は SRS 後 10 年の時点で 23–44%と報告されており^{43,48,49,75,76}、長期的な聴力温存は依然として困難な課題である。SRS 後聴力障害のリスク因子としては、これまでに高齢、大型腫瘍、SRS 前の純音聴力低値、蝸牛線量> 4–5 Gy が挙げられている^{49,75,77,78}。一方、VS 患者では未治療でもさまざまなメカニズムによって聴力が低下しうる。例を挙げると、腫瘍による蝸牛神経への圧迫、蝸牛への血流低下、蝸牛有毛細胞の喪失、腫瘍から産生されるタンパク質の影響などが報告されているが^{79,80}、未解明な部分も多い。VS 以外の蝸牛近傍疾患に対する SRS では、聴力低下の出現頻度が VS に比べ少ないという研究もあり⁸¹、VS に固有な聴力低下リスクの傍証とも考えられる。

本研究では、治療時と最終評価時の純音聴力検査の結果をもって、聴力維持の crude rate を算出した。コホート B の最終的な聴力維持率は、低線量群で 31.3%、高線量群で 28.6%と、おおむね既報と一致した。治療時 PTA \geq 30 dB の軽度聴力低下例では、< 30 dB の聴力正常例と比べ聴力維持率が低かった点は、治療時 PTA 値の差が反映されたと考えられる。また、高線量群と比べ低線

量群において聴力維持率が改善しなかったことより、VSにおいては長期的には聴力低下がある程度避けられない可能性が想定された。

e-4. 遅発性合併症に関する考察

本項では、稀であるが重篤な合併症である放射線誘発性動脈瘤と悪性転化について述べる。

e-4-1 放射線誘発性動脈瘤

VSに対する放射線治療後の動脈瘤形成に関しては、これまで11例の症例報告が存在するのみである(表19)。照射野内の非分岐部に形成され、病理組織学的検査では動脈瘤壁における弾性板や中膜の欠損など仮性動脈瘤の所見が報告されている^{82,83}。照射後から発症までの期間は6年から19年と、いずれも長期経過で発生し、クモ膜下出血発症例が最多である。当院で認めた3例は、それぞれ顔面神経麻痺、定期経過観察、クモ膜下出血で発見された。クモ膜下出血発症例以外は適切な処置(バイパス併用トラッピング術、コイル母血管塞栓術)により出血を予防することができた。

他疾患とくに三叉神経痛に対するSRSでは、極めて高い線量を三叉神経の脳槽部局所に照射し、かつ近傍に責任血管が走行するため、血管障害のリスクは相対的に高いと考えられる⁸⁴⁻⁸⁶。一方、VSに対するSRSは一般に低線量が用いられるにもかかわらず、三叉神経痛や髄膜腫に対するSRS後の動脈瘤形成よりも報告数が多い。とりわけ、本邦から報告が多いことは、定期経過観察が十分行われているという理由だけでなく、血管脆弱性に関わる遺伝学的背景や解

剖学的脆弱性などの可能性も推測されるが、未だ十分なデータはない。2018年までに全世界でおよそ VS 12 万例に対しガンマナイフ治療が行われた（エレクトラ社統計による）ことを考慮すると、非常に稀であることには変わりはないが、動脈瘤形成のわずかな可能性を念頭におき、長期経過観察を行い、症候化を未然に防ぐことが重要と考えられた。

表 19. 照射野内に前下小脳動脈瘤形成を認めた聴神経腫瘍に関する既報

文献	年齢/ 性	照射から診断 までの年数	線量	発症様式	治療
Takao et al., 2006 ⁸⁷	63/F	6	12 Gy	SAH	母血管閉塞（コイル）
Akamatsu et al., 2009 ⁸²	75/F	8	12 Gy	SAH	トラッピング+摘出
Park et al., 2009 ⁸⁸	69/F	5	12 Gy	SAH	経過観察
Yamaguchi et al., 2009 ⁸³	67/F	6	50Gy/25 分割*	SAH	トラッピング+摘出
Sunderland et al., 2014 ⁸⁹	50/F	10	13/12Gy [†]	SAH	母血管閉塞（コイル）
Hughes et al., 2015 ⁹⁰	47/F	10	13 Gy	無症候	クリッピング術
Matsumura et al., 2015 ⁹¹	64/F 27/F [‡]	15 16	記載なし	SAH SAH	母血管閉塞（コイル） 母血管閉塞（コイル）
Murakami et al., 2015 ⁹²	61/M	12	12 Gy	SAH	母血管閉塞（コイル）
Mascitelli et al., 2015 ⁹³	59/M [§]	6	記載なし	SAH	母血管閉塞（NBCA）
Umekawa et al., 2018 ⁵⁸ (表 18-症例 1)	59/M	19	14 Gy	顔面神経麻痺	OA-AICA バイパス +トラッピング

SAH: subarachnoid hemorrhage, NBCA: n-butyl-2-cyanoacrylate,

OA-AICA: occipital artery to anterior inferior cerebellar artery

* この症例のみ直線加速器による SRS、† 初回治療の線量/6 年後に行われた 2 回目の治療の際の線量、‡ 神経線維腫症 2 型症例、§ SRS 前に 2 回の摘出歴あり

e-4-2. 悪性転化

良性腫瘍である VS に対する SRS において、最も懸念すべき合併症が致死性の経過を辿る悪性転化である。歴史的には Cahan 基準（表 20）を満たすものと定義されており⁹⁴、これまでに 9 例の報告がある（うち 1 例が当院症例）^{62, 95-102}。また、Cahan 基準を満たさない、つまり照射前の病理組織所見は得られていないが臨床的に悪性転化と考えられる 31 例の報告が存在する（うち 11 例は神経線維腫症 2 型）。これらにおいて、SRS 後から悪性転化までは、6-324 か月と報告されている。ただし Cahan 基準の項目にも含まれるように、短・中期的な経過で悪性腫瘍と診断された場合は放射線誘発性とは断定できない。そこで、SRS 後 4 年以上経過してから発生したものに限定すると、悪性化までの潜伏期間は平均 97.8 か月、中央値 72 か月であった。病理組織像は、悪性末梢神経鞘腫（malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST）が最も多く、他に sarcoma、triton tumor、rhabdomyosarcoma の報告がある。これらの第 8 脳神経に発生する悪性末梢神経鞘腫に関しては、照射歴を有さない 30 症例や、摘出術後・照射歴のない症例での悪性転化の報告もある¹⁰³。また、SRS 後の VS と未治療の VS に対し全ゲノムシーケンスを行った結果、SRS 群は未照射群と比較し、ゲノムのコピー数変化に差はなかったという研究もあり¹⁰⁴、照射の影響は解明されていない。Seferis らのシステマティックレビューでは、VS に対する放射線治療後 20 年間の悪性化リスクは、神経線維腫症 2 型以外の症例において 0.016%と算出されており¹⁰¹、これは悪性化リスクのみを根拠として SRS を治療選択から退ける議論は公平性を欠くであろう。しかしながら、本研究の

若年成人 2 例において悪性腫瘍を認めたことは重く受け止めなければならない。VS に対する SRS は摘出術と比べ処置自体は低侵襲であるものの、その作用は長期に及ぶ可能性があることを強く意識し、介入の必要性は慎重に判断し、患者への十分な説明と治療後の長期経過観察が必須である。

表 20. 放射線誘発性悪性転化に関する Cahan 基準⁹⁴：全項目を満たす場合に上記と判断する。

1	良性の病理組織像が照射前に確認されている
2	照射から腫瘍発生までに十分な（通常 4 年を超える）潜伏期があった
3	腫瘍が放射線照射野内に発生している
4	腫瘍の病理組織像がもともとの照射対象となった疾患とは異なる
5	二次性腫瘍を生じやすい遺伝学的背景因子が無い

e-5. VS に対する SRS 適応と治療後管理

画像上 VS と診断された場合、大型で症候性の VS を除き、まずは経過観察が第一選択となる。小型から中型の VS で、経過観察中に増大傾向を認めるか、有効聴力を失いつつある、ないしすでに喪失している場合には、低線量による SRS を考慮する。

摘出術後の比較的急速な増大例に対し SRS を行う場合には、腫瘍増大を惹起する、血管新生や炎症に関連した微小環境が形成されている可能性もあり¹⁰⁵、非制御リスクを想定しつつ慎重に経過観察を行う必要がある。

SRS 後には VS の一過性膨大が認められることがあるが、多くの症例では経過観察のみで管理可能であり、救援治療に関しては、腫瘍の増大時期および速度、随伴する神経症状の有無をもとに慎重に検討し、可能な限り待機する。

救援治療の手段には、摘出術と再 SRS (re-SRS) がある。摘出による救援治療では、照射歴がない症例に比べ、顔面神経や脳幹との癒着が強く摘出が困難となり、脳神経障害合併率が高くなるため、全摘出ではなく亜全摘出が推奨されている¹⁰⁶。また、腫瘍増大を伴わない場合でも三叉神経痛などの QOL を脅かす神経症状が存在する場合は、減圧目的に摘出術が適応となる。

一方、re-SRS は、腫瘍増大が停止せず救援治療が必要と判定されるものの、腫瘍が小型から中型で、無症状または症状が逼迫していない症例に対し選択肢に挙がる。Re-SRS に関する既報では、SRS 後 45–49 か月後（中央値）に施行され、初回 SRS 不応例に対しても有効であった。Re-SRS 後の顔面・三叉神経障害に関しては、とくにリスクは上昇しないという報告がある一方で、両脳神経障害はいずれも 7.9%と、初回 SRS に比べ高率に出現したという研究もある^{107,108}。前述のように、SRS 後 2 年以降でも一過性膨大の可能性は排除できず、re-SRS による脳神経障害リスクも否定できないため、re-SRS の適応は、高齢や全身合併症の影響で摘出術が困難な症例など、限定的であると考えられる。本研究においては、re-SRS は他院での再照射 1 例のみであった。

なお、SRS 後 5 年以降の嚢胞性増大に関しては、腫瘍再発よりも放射線誘発性変化の可能性を考慮する。したがって、自然退縮せず症状悪化する場合は、再照射ではなく、嚢胞開放および嚢胞壁に形成される結節病変の摘出が適切で

ある⁵⁹。本研究では6例の嚢胞性増大のうち、1例では摘出が行われ、5例では増大停止ないし自然退縮を確認した。

e-6. 本研究の限界

第一に、後方視的研究に伴うさまざまなバイアスが存在する。主に SRS に適した小型から中型の VS を対象としているため、大型 VS に対する SRS の結果は考慮されていない。低線量群と高線量群との比較では、より近年に行われた治療である前者において、医用画像・治療機器の進歩が結果に影響を及ぼした可能性を排除できない。とくに、1998 年の治療計画ソフトウェア Leksell GammaPlan 登場により、格段に緻密な治療計画が可能となった。また、コホート A 383 例、コホート B 237 例の症例数を有したが、頻度が稀な合併症に関してはリスク因子を解析するのに症例数が十分でなかった可能性がある。孤発性 VS 症例のうち 8% においては治療後の経過観察データが得られず、対象から除外した。良性腫瘍である VS に関して、SRS の成績、合併症について正しく評価するためには数十年を要するため、引き続き長期の定期的観察データの蓄積が重要であるとともに、稀な合併症に関しては、多施設共同研究にて症例数を増やした上で検討することも有用と考える。

第二の限界として、腫瘍制御と並び VS 治療の重要アウトカムである聴力に関するデータが不十分な点が挙げられる。VS 患者では、内耳性あるいは後迷路性難聴を伴うことが多いが、後者が主徴候である場合、PTA が正常でも、語音明瞭度が著明に低下することがある。治療前の語音明瞭度が正常であるほど治療後に聴力が維持されやすいという報告もある¹⁰⁹。本研究では、語音明瞭度

データの不足により、純音聴力検査のみをもって聴力評価を行った。また、耳鳴・めまい感・平衡感覚障害は患者の訴えとしては聴力障害に次いで多く、長期経過では改善することが多いものの、短・中期的には QOL を左右する。これらの症状・障害に対する客観的評価はほとんど行われなかった。米国では VS に特異的な QOL スケールとして、質問紙による Penn Acoustic Neuroma Quality-of-Life (PANQOL)¹¹⁰ が開発され、日本語を含む複数の言語版も近年作成されている¹¹¹。今後、QOL の面からも、治療適応・時期・方法について検討し、より患者指向の医療を提供できるよう努力するべきと考える。

f. 結論

孤発性 VS に対する SRS 後、経過観察を行うことができた全 383 例（コホート A）において、治療後 5 年、10 年、15 年の累積腫瘍制御率はそれぞれ 97.0%、94.5%、94.5%であった。このうち、13%を占める 40 歳以下の若年群の成績を検討すべく、若年群と非若年群との間で傾向スコアマッチングを行った。マッチング後、若年群の腫瘍制御率は非若年群と比べ有意差を認めなかった。また、低線量治療の長期成績を解析するため、5 年以上の経過観察期間を有する症例に限定し、中央値 133 か月のコホート（コホート B）を得た。一律 12 Gy で照射した低線量群（138 例）と、12 Gy を超える線量で照射した高線量群（99 例）とを比較した。低線量群の腫瘍制御率は 5 年 96.4%、10 年 94.7%、15 年 94.7%、高線量群では 5 年 96.0%、10 年 92.5%、15 年 92.5%であり、両群に有意差を認めなかった。一過性の障害を加味した顔面神経および三叉神経機能維持率は低線量群で有意に高値であった。聴力維持の crude rate は、線量群による有意差を認めなかった。また、稀な遅発性重篤合併症として、放射線誘発性動脈瘤 3 例と、疑い例を含む悪性転化を 2 例において認めた。

以上より、若年者 VS に対しても、SRS は妥当な治療選択肢の一つになりうること、また現行の低線量治療によって、治療に伴う合併症の発生が減少し、VS の増大を長期間停止できることを示した。一方、SRS の処置自体は摘出術

と比べて低侵襲ではあるものの、治療効果は長期に及ぶ。稀に遅発性合併症が
起こりうることを認識し、長期観察を行うことが必須である。また、この点に
関し、患者への十分な治療前説明も重要であると考えられた。

g. 謝辞

稿を終えるにあたり、今回の研究および博士論文作成に際し、これまでご指導、ご協力を賜りました東京大学医学部脳神経外科 齊藤延人先生、辛正廣先生、長谷川洋敬先生、新谷祐貴先生に深謝いたします。

h. 参考文献

1. (2005-2008) Robt J. Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008). *Neurologia medico-chirurgica* 2017. p. 9-102.
2. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol.* 11 2019;21(Suppl 5):v1-v100. doi:10.1093/neuonc/noz150
3. Samii M, Babu RP, Tatagiba M, Sepehrnia A. Surgical treatment of jugular foramen schwannomas. *J Neurosurg.* Jun 1995;82(6):924-32. doi:10.3171/jns.1995.82.6.0924
4. Gal TJ, Shinn J, Huang B. Current epidemiology and management trends in acoustic neuroma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* May 2010;142(5):677-81. doi:10.1016/j.otohns.2010.01.037
5. Babu R, Sharma R, Bagley JH, Hatef J, Friedman AH, Adamson C. Vestibular schwannomas in the modern era: epidemiology, treatment trends, and disparities in management. *J Neurosurg.* Jul 2013;119(1):121-30. doi:10.3171/2013.1.JNS121370
6. Koos WT, Day JD, Matula C, Levy DI. Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas. *J Neurosurg.* Mar 1998;88(3):506-12. doi:10.3171/jns.1998.88.3.0506
7. Gardner G, Robertson JH. Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1988 Jan-Feb 1988;97(1):55-66. doi:10.1177/000348948809700110
8. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma). American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, INC. *Otolaryngol Head Neck Surg.* Sep 1995;113(3):179-80. doi:10.1016/S0194-5998(95)70101-X
9. Rinaldi V, Casale M, Bressi F, et al. Facial nerve outcome after vestibular schwannoma surgery: our experience. *J Neurol Surg B Skull Base.* Feb 2012;73(1):21-7. doi:10.1055/s-0032-1304559
10. Nakatomi H, Jacob JT, Carlson ML, et al. Long-term risk of recurrence and regrowth after gross-total and subtotal resection of sporadic vestibular schwannoma. *J Neurosurg.* May 2017;1-7. doi:10.3171/2016.11.JNS16498
11. McClelland S, Kim E, Murphy JD, Jaboin JJ. Operative Mortality Rates of Acoustic Neuroma Surgery: A National Cancer Database Analysis. *Otol Neurotol.* 06 2017;38(5):751-753. doi:10.1097/MAO.0000000000001362

12. Hatch JL, Bauschard MJ, Nguyen SA, Lambert PR, Meyer TA, McRackan TR. National Trends in Vestibular Schwannoma Surgery: Influence of Patient Characteristics on Outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 07 2018;159(1):102-109. doi:10.1177/0194599818765717
13. Yamakami I, Uchino Y, Kobayashi E, Yamaura A. Conservative management, gamma-knife radiosurgery, and microsurgery for acoustic neurinomas: a systematic review of outcome and risk of three therapeutic options. *Neurol Res.* Oct 2003;25(7):682-90. doi:10.1179/016164103101202075
14. Iwai Y, Ishibashi K, Watanabe Y, Uemura G, Yamanaka K. Functional Preservation After Planned Partial Resection Followed by Gamma Knife Radiosurgery for Large Vestibular Schwannomas. *World Neurosurg.* Aug 2015;84(2):292-300. doi:10.1016/j.wneu.2015.03.012
15. Persson O, Bartek J, Shalom NB, Wangerid T, Jakola AS, Förander P. Stereotactic radiosurgery vs. fractionated radiotherapy for tumor control in vestibular schwannoma patients: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien).* 06 2017;159(6):1013-1021. doi:10.1007/s00701-017-3164-6
16. Nguyen T, Duong C, Sheppard JP, et al. Hypo-fractionated stereotactic radiotherapy of five fractions with linear accelerator for vestibular schwannomas: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 03 2018;166:116-123. doi:10.1016/j.clineuro.2018.01.005
17. Torres Maldonado S, Naples JG, Fathy R, et al. Recent Trends in Vestibular Schwannoma Management: An 11-Year Analysis of the National Cancer Database. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 07 2019;161(1):137-143. doi:10.1177/0194599819835495
18. Reznitsky M, Petersen MMBS, West N, Stangerup SE, Cayé-Thomasen P. Epidemiology Of Vestibular Schwannomas - Prospective 40-Year Data From An Unselected National Cohort. *Clin Epidemiol.* 2019;11:981-986. doi:10.2147/CLEP.S218670
19. Sughrue ME, Yang I, Aranda D, et al. The natural history of untreated sporadic vestibular schwannomas: a comprehensive review of hearing outcomes. *J Neurosurg.* Jan 2010;112(1):163-7. doi:10.3171/2009.4.JNS08895
20. Lees KA, Tombers NM, Link MJ, et al. Natural History of Sporadic Vestibular Schwannoma: A Volumetric Study of Tumor Growth. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 09 2018;159(3):535-542. doi:10.1177/0194599818770413
21. Huang X, Caye-Thomasen P, Stangerup SE. Spontaneous tumour shrinkage in 1261 observed patients with sporadic vestibular schwannoma. *J Laryngol Otol.* Aug 2013;127(8):739-43. doi:10.1017/S0022215113001266

22. Tikka T, Yiannakis CP, Stapleton E, et al. Spontaneous Vestibular Schwannoma Regression: A Case-Control Study. *Otol Neurotol*. 12 2018;39(10):e1118-e1124. doi:10.1097/MAO.0000000000001962
23. Kirchmann M, Karnov K, Hansen S, Dethloff T, Stangerup SE, Caye-Thomasen P. Ten-Year Follow-up on Tumor Growth and Hearing in Patients Observed With an Intracanalicular Vestibular Schwannoma. *Neurosurgery*. Jan 2017;80(1):49-56. doi:10.1227/NEU.0000000000001414
24. Goldbrunner R, Weller M, Regis J, et al. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro Oncol*. 01 2020;22(1):31-45. doi:10.1093/neuonc/noz153
25. Reznitsky M, Petersen MMBS, West N, Stangerup SE, Caye-Thomasen P. The natural history of Vestibular Schwannoma growth - prospective 40-year data from an unselected national cohort. *Neuro Oncol*. Oct 2020;doi:10.1093/neuonc/noaa230
26. Pollock BE, Driscoll CL, Foote RL, et al. Patient outcomes after vestibular schwannoma management: a prospective comparison of microsurgical resection and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. Jul 2006;59(1):77-85; discussion 77-85. doi:10.1227/01.NEU.0000219217.14930.14
27. Myrseth E, Møller P, Pedersen PH, Lund-Johansen M. Vestibular schwannoma: surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized study. *Neurosurgery*. Apr 2009;64(4):654-61; discussion 661-3. doi:10.1227/01.NEU.0000340684.60443.55
28. Carlson ML, Barnes JH, Nassiri A, et al. Prospective Study of Disease-Specific Quality-of-Life in Sporadic Vestibular Schwannoma Comparing Observation, Radiosurgery, and Microsurgery. *Otol Neurotol*. Nov 2020;doi:10.1097/MAO.0000000000002863
29. Yue WY, Clark JJ, Telisak M, Hansen MR. Inhibition of c-Jun N-terminal kinase activity enhances vestibular schwannoma cell sensitivity to gamma irradiation. *Neurosurgery*. Sep 2013;73(3):506-16. doi:10.1227/01.neu.0000431483.10031.89
30. Seo Y, Fukuoka S, Nakagawara J, et al. Effect of Gamma Knife radiosurgery on acoustic neurinomas. Assessment by 99mTc-DTPA-human serum albumin- and 201TlCl-single photon emission computed tomography. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1996;66 Suppl 1:93-102. doi:10.1159/000099774
31. Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC. Radiosurgery for acoustic neurinomas: early experience. *Neurosurgery*. May 1990;26(5):736-44; discussion 744-5. doi:10.1097/00006123-199005000-00002

32. Shuto T, Inomori S, Matsunaga S, Fujino H. Microsurgery for vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. Mar 2008;150(3):229-34; discussion 234. doi:10.1007/s00701-007-1486-5
33. Jacob A, Igarashi S, Platto T, Khan R, Jain R. The Solid Component of Radiographically Non-Growing, Post-Radiated Vestibular Schwannoma Retains Proliferative Capacity: Implications for Patient Counseling. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Oct 2015;124(10):834-40. doi:10.1177/0003489415588128
34. Iwai Y, Yamanaka K, Yamagata K, Yasui T. Surgery after radiosurgery for acoustic neuromas: surgical strategy and histological findings. *Neurosurgery*. Feb 2007;60(2 Suppl 1):ONS75-82; discussion ONS82. doi:10.1227/01.NEU.0000249251.78794.45
35. Mindermann T, Schlegel I. How to distinguish tumor growth from transient expansion of vestibular schwannomas following Gamma Knife radiosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. Jun 2014;156(6):1121-3. doi:10.1007/s00701-014-2063-3
36. Nagano O, Serizawa T, Higuchi Y, et al. Tumor shrinkage of vestibular schwannomas after Gamma Knife surgery: results after more than 5 years of follow-up. *J Neurosurg*. Dec 2010;113 Suppl:122-27.
37. Kim JH, Jung HH, Chang JH, Chang JW, Park YG, Chang WS. Predictive Factors of Unfavorable Events After Gamma Knife Radiosurgery for Vestibular Schwannoma. *World Neurosurg*. Nov 2017;107:175-184. doi:10.1016/j.wneu.2017.07.139
38. Hayhurst C, Monsalves E, Bernstein M, et al. Predicting nonauditory adverse radiation effects following radiosurgery for vestibular schwannoma: a volume and dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Apr 2012;82(5):2041-6. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.02.017
39. Leksell L. A note on the treatment of acoustic tumours. *Acta Chir Scand*. 1971;137(8):763-5.
40. Iwai Y, Yamanaka K, Shiotani M, Uyama T. Radiosurgery for acoustic neuromas: results of low-dose treatment. *Neurosurgery*. Aug 2003;53(2):282-87; discussion 287-8.
41. Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD. Results of acoustic neuroma radiosurgery: an analysis of 5 years' experience using current methods. *J Neurosurg*. Jan 2001;94(1):1-6. doi:10.3171/jns.2001.94.1.0001
42. Petit JH, Hudes RS, Chen TT, Eisenberg HM, Simard JM, Chin LS. Reduced-dose radiosurgery for vestibular schwannomas. *Neurosurgery*. Dec 2001;49(6):1299-306; discussion 1306-7.

43. Klijn S, Verheul JB, Beute GN, et al. Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannomas: evaluation of tumor control and its predictors in a large patient cohort in The Netherlands. *J Neurosurg*. Jun 2016;124(6):1619-26.
doi:10.3171/2015.4.JNS142415
44. Hasegawa T, Kato T, Kida Y, et al. Gamma Knife surgery for patients with jugular foramen schwannomas: a multiinstitutional retrospective study in Japan. *J Neurosurg*. Oct 2016;125(4):822-831. doi:10.3171/2015.8.JNS151156
45. Hasegawa T, Kida Y, Kato T, Iizuka H, Kuramitsu S, Yamamoto T. Long-term safety and efficacy of stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: evaluation of 440 patients more than 10 years after treatment with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg*. Mar 2013;118(3):557-65. doi:10.3171/2012.10.JNS12523
46. Boari N, Bailo M, Gagliardi F, et al. Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannoma: clinical results at long-term follow-up in a series of 379 patients. *J Neurosurg*. Dec 2014;121 Suppl:123-42. doi:10.3171/2014.8.GKS141506
47. Lunsford LD, Niranjan A, Flickinger JC, Maitz A, Kondziolka D. Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. *J Neurosurg*. Jan 2005;102 Suppl:195-9.
48. Watanabe S, Yamamoto M, Kawabe T, et al. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: average 10-year follow-up results focusing on long-term hearing preservation. *J Neurosurg*. 12 2016;125(Suppl 1):64-72.
doi:10.3171/2016.7.GKS161494
49. Hasegawa T, Kato T, Yamamoto T, et al. Long-term hearing outcomes after gamma knife surgery in patients with vestibular schwannoma with hearing preservation: evaluation in 92 patients with serial audiograms. *J Neurooncol*. Jun 2018;138(2):283-290. doi:10.1007/s11060-018-2784-x
50. Pollock BE, Link MJ, Foote RL. Failure rate of contemporary low-dose radiosurgical technique for vestibular schwannoma. *J Neurosurg*. Oct 2009;111(4):840-4. doi:10.3171/2009.3.JNS08949
51. Frischer JM, Gruber E, Schöffmann V, et al. Long-term outcome after Gamma Knife radiosurgery for acoustic neuroma of all Koos grades: a single-center study. *J Neurosurg*. Mar 2018:1-10. doi:10.3171/2017.8.JNS171281
52. Johnson S, Kano H, Faramand A, et al. Long term results of primary radiosurgery for vestibular schwannomas. *J Neurooncol*. Nov 2019;145(2):247-255.
doi:10.1007/s11060-019-03290-0
53. Hasegawa T, Kato T, Naito T, et al. Long-Term Outcomes of Sporadic Vestibular Schwannomas Treated with Recent Stereotactic Radiosurgery Techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. May 2020;doi:10.1016/j.ijrobp.2020.05.029

54. Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): the facial nerve--preservation and restitution of function. *Neurosurgery*. Apr 1997;40(4):684-94; discussion 694-5. doi:10.1097/00006123-199704000-00006
55. Cross JJ, Baguley DM, Antoun NM, Moffat DA, Prevost AT. Reproducibility of volume measurements of vestibular schwannomas - a preliminary study. *Clin Otolaryngol*. Apr 2006;31(2):123-9. doi:10.1111/j.1749-4486.2006.01161.x
56. Kanzaki J, Tos M, Sanna M, Moffat DA, Monsell EM, Berliner KI. New and modified reporting systems from the consensus meeting on systems for reporting results in vestibular schwannoma. *Otol Neurotol*. Jul 2003;24(4):642-8; discussion 648-9. doi:10.1097/00129492-200307000-00019
57. Tago M, Terahara A, Nakagawa K, et al. Immediate neurological deterioration after gamma knife radiosurgery for acoustic neuroma. Case report. *J Neurosurg*. Dec 2000;93 Suppl 3:78-81. doi:10.3171/jns.2000.93.supplement
58. Umekawa M, Hasegawa H, Shin M, et al. Radiosurgery-Induced Anterior Inferior Cerebellar Artery Pseudoaneurysm Treated with Trapping and Bypass. *World Neurosurg*. Aug 2018;116:209-213. doi:10.1016/j.wneu.2018.04.161
59. Shuto T, Matsunaga S. Two cases of cystic enlargement of vestibular schwannoma as a late complication following gamma knife surgery. *J Clin Neurosci*. Nov 2016;33:239-241. doi:10.1016/j.jocn.2016.05.022
60. House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Apr 1985;93(2):146-7. doi:10.1177/019459988509300202
61. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. May 1988;19(5):604-7. doi:10.1161/01.str.19.5.604
62. Shin M, Ueki K, Kurita H, Kirino T. Malignant transformation of a vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery. *Lancet*. Jul 2002;360(9329):309-10. doi:10.1016/S0140-6736(02)09521-1
63. Sughrue ME, Kaur R, Rutkowski MJ, et al. A critical evaluation of vestibular schwannoma surgery for patients younger than 40 years of age. *Neurosurgery*. Dec 2010;67(6):1646-53; discussion 1653-4. doi:10.1227/NEU.0b013e3181f8d3d3
64. Lobato-Polo J, Kondziolka D, Zorro O, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery in younger patients with vestibular schwannomas. *Neurosurgery*. Aug 2009;65(2):294-300; discussion 300-1. doi:10.1227/01.NEU.0000345944.14065.35
65. Evans DG, Lye R, Neary W, et al. Probability of bilateral disease in people presenting with a unilateral vestibular schwannoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jun 1999;66(6):764-7. doi:10.1136/jnnp.66.6.764

66. Chen H, Zhang X, Zhang Z, Yang T, Wang Z, Wu H. The role of NF2 gene mutations and pathogenesis-related proteins in sporadic vestibular schwannomas in young individuals. *Mol Cell Biochem*. Jul 2014;392(1-2):145-52. doi:10.1007/s11010-014-2011-9
67. Breshears JD, Chang J, Molinaro AM, et al. Temporal Dynamics of Pseudopgression After Gamma Knife Radiosurgery for Vestibular Schwannomas-A Retrospective Volumetric Study. *Neurosurgery*. 01 2019;84(1):123-131. doi:10.1093/neuros/nyy019
68. Régis J, Delsanti C, Roche PH. Editorial: Vestibular schwannoma radiosurgery: progression or pseudopgression? *J Neurosurg*. 08 2017;127(2):374-379. doi:10.3171/2016.7.JNS161236
69. Li LF, Yu CP, Tsang AC, Taw BB, Lui WM. Near-complete regression 19 years after Gamma Knife radiosurgery of vestibular schwannoma with massive pseudopgression: case report. *J Neurosurg*. May 2020:1-4. doi:10.3171/2020.3.JNS20389
70. Johnson S, Kano H, Faramand A, Niranjana A, Flickinger JC, Lunsford LD. Predicting hearing outcomes before primary radiosurgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg*. Sep 2019:1-7. doi:10.3171/2019.5.JNS182765
71. Norén G. Long-term complications following gamma knife radiosurgery of vestibular schwannomas. *Stereotact Funct Neurosurg*. Oct 1998;70 Suppl 1:65-73. doi:10.1159/000056408
72. Régis J, Pellet W, Delsanti C, et al. Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg*. Nov 2002;97(5):1091-100. doi:10.3171/jns.2002.97.5.1091
73. Yang I, Sughrue ME, Han SJ, et al. Facial nerve preservation after vestibular schwannoma Gamma Knife radiosurgery. *J Neurooncol*. May 2009;93(1):41-8. doi:10.1007/s11060-009-9842-3
74. Sughrue ME, Yang I, Han SJ, et al. Non-audiofacial morbidity after Gamma Knife surgery for vestibular schwannoma. *Neurosurg Focus*. Dec 2009;27(6):E4. doi:10.3171/2009.9.FOCUS09198
75. Carlson ML, Jacob JT, Pollock BE, et al. Long-term hearing outcomes following stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: patterns of hearing loss and variables influencing audiometric decline. *J Neurosurg*. Mar 2013;118(3):579-87. doi:10.3171/2012.9.JNS12919
76. Roos DE, Potter AE, Zacest AC. Hearing preservation after low dose linac radiosurgery for acoustic neuroma depends on initial hearing and time. *Radiother Oncol*. Dec 2011;101(3):420-4. doi:10.1016/j.radonc.2011.06.035

77. Yomo S, Carron R, Thomassin JM, Roche PH, Régis J. Longitudinal analysis of hearing before and after radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg*. Nov 2012;117(5):877-85. doi:10.3171/2012.7.JNS10672
78. Tamura M, Carron R, Yomo S, et al. Hearing preservation after gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas presenting with high-level hearing. *Neurosurgery*. Feb 2009;64(2):289-96; discussion 296. doi:10.1227/01.NEU.0000338256.87936.7C
79. Gouveris HT, Victor A, Mann WJ. Cochlear origin of early hearing loss in vestibular schwannoma. *Laryngoscope*. Apr 2007;117(4):680-3. doi:10.1097/MLG.0b013e31803146c5
80. Roosli C, Linthicum FH, Cureoglu S, Merchant SN. Dysfunction of the cochlea contributing to hearing loss in acoustic neuromas: an underappreciated entity. *Otol Neurotol*. Apr 2012;33(3):473-80. doi:10.1097/MAO.0b013e318248ee02
81. Carlstrom LP, Jacob JT, Graffeo CS, et al. Impact of cochlear modiolus dose on hearing preservation following stereotactic radiosurgery for non-vestibular schwannoma neoplasms of the lateral skull base: a cohort study. *J Neurosurg*. Jul 2019:1-6. doi:10.3171/2019.4.JNS19201
82. Akamatsu Y, Sugawara T, Mikawa S, et al. Ruptured pseudoaneurysm following Gamma Knife surgery for a vestibular schwannoma. *J Neurosurg*. Mar 2009;110(3):543-6. doi:10.3171/2008.8.JNS08177
83. Yamaguchi S, Kato T, Takeda M, Ikeda H, Kitamura K. Ruptured distal anterior inferior cerebellar artery aneurysm following stereotactic irradiation for vestibular schwannoma: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. May 2009;49(5):202-5. doi:10.2176/nmc.49.202
84. Chung MH, Wang PW, Wu YC, et al. Unusual Cerebral Aneurysm after Stereotactic Radiosurgery to Treat Trigeminal Neuralgia. *Stereotact Funct Neurosurg*. Dec 2020:1-5. doi:10.1159/000510882
85. Uchikawa H, Nishi T, Kaku Y, Goto T, Kuratsu JI, Yano S. Delayed Development of Aneurysms Following Gamma Knife Surgery for Trigeminal Neuralgia: Report of 2 Cases. *World Neurosurg*. Mar 2017;99:813.e13-813.e19. doi:10.1016/j.wneu.2016.11.069
86. Dominguez L, Saway B, Benko MJ, Williams E, Marvin EA, Entwistle JJ. Ruptured Distal Superior Cerebellar Artery Aneurysm After Gamma Knife Radiosurgery for Trigeminal Neuralgia: A Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg*. Mar 2020;135:2-6. doi:10.1016/j.wneu.2019.10.136

87. Takao T, Fukuda M, Kawaguchi T, et al. Ruptured intracranial aneurysm following gamma knife surgery for acoustic neuroma. *Acta Neurochir (Wien)*. Dec 2006;148(12):1317-8; discussion 1318. doi:10.1007/s00701-006-0912-4
88. Park KY, Ahn JY, Lee JW, Chang JH, Huh SK. De novo intracranial aneurysm formation after Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg*. Mar 2009;110(3):540-2. doi:10.3171/2008.9.JNS08860
89. Sunderland G, Hassan F, Bhatnagar P, et al. Development of anterior inferior cerebellar artery pseudoaneurysm after gamma knife surgery for vestibular schwannoma. A case report and review of the literature. *Br J Neurosurg*. Aug 2014;28(4):536-8. doi:10.3109/02688697.2013.847168
90. Hughes JD, Osetinsky LM, Jacob JT, Carlson ML, Lanzino G, Link MJ. Incidentally Discovered Unruptured AICA Aneurysm After Radiosurgery for Vestibular Schwannoma: A Case Report and Review of the Literature. *Otol Neurotol*. Sep 2015;36(8):1428-31. doi:10.1097/MAO.0000000000000807
91. Matsumura H, Kato N, Hosoo H, Fujiwara Y. Subarachnoid hemorrhage due to anterior inferior cerebellar artery aneurysms associated with Gamma Knife surgery for vestibular schwannomas. *Acta Neurochir (Wien)*. Oct 2015;157(10):1765-7; discussion 1767. doi:10.1007/s00701-015-2552-z
92. Murakami M, Kawarabuki K, Inoue Y, Ohta T. Ruptured Pseudoaneurysm after Gamma Knife Surgery for Vestibular Schwannoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016;56(1):38-42. doi:10.2176/nmc.cr.2015-0034
93. Mascitelli JR, McNeill IT, Mocco J, Berenstein A, DeMattia J, Fifi JT. Ruptured distal AICA pseudoaneurysm presenting years after vestibular schwannoma resection and radiation. *BMJ Case Rep*. May 2015;2015doi:10.1136/bcr-2015-011736
94. Cahan WG, Woodard HQ. Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases. *Cancer*. May 1948;1(1):3-29. doi:10.1002/1097-0142(194805)1:1<3::aid-cncr2820010103>3.0.co;2-7
95. Akamatsu Y, Murakami K, Watanabe M, Jokura H, Tominaga T. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising from benign vestibular schwannoma treated by gamma knife radiosurgery after two previous surgeries: a case report with surgical and pathological observations. *World Neurosurg*. Jun 2010;73(6):751-4. doi:10.1016/j.wneu.2010.04.009
96. Yang T, Rockhill J, Born DE, Sekhar LN. A case of high-grade undifferentiated sarcoma after surgical resection and stereotactic radiosurgery of a vestibular schwannoma. *Skull Base*. May 2010;20(3):179-83. doi:10.1055/s-0029-1242195

97. Demetriades AK, Saunders N, Rose P, et al. Malignant transformation of acoustic neuroma/vestibular schwannoma 10 years after gamma knife stereotactic radiosurgery. *Skull Base*. Sep 2010;20(5):381-7. doi:10.1055/s-0030-1253576
98. Thomsen J, Mirz F, Wetke R, Astrup J, Bojsen-Møller M, Nielsen E. Intracranial sarcoma in a patient with neurofibromatosis type 2 treated with gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma. *Am J Otol*. May 2000;21(3):364-70. doi:10.1016/s0196-0709(00)80046-0
99. Wilkinson JS, Reid H, Armstrong GR. Malignant transformation of a recurrent vestibular schwannoma. *J Clin Pathol*. Jan 2004;57(1):109-10. doi:10.1136/jcp.57.1.109
100. Yanamadala V, Williamson RW, Fusco DJ, Eschbacher J, Weisskopf P, Porter RW. Malignant transformation of a vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery. *World Neurosurg*. 2013 Mar-Apr 2013;79(3-4):593.e1-8. doi:10.1016/j.wneu.2012.03.016
101. Seferis C, Torrens M, Paraskevopoulou C, Psichidis G. Malignant transformation in vestibular schwannoma: report of a single case, literature search, and debate. *J Neurosurg*. Dec 2014;121 Suppl:160-6. doi:10.3171/2014.7.GKS141311
102. Peker HO, Gok H, Altay T. Malignant Transformation of Vestibular Schwannoma after Stereotactic Radiosurgery. *World Neurosurg*. Jan 2019;doi:10.1016/j.wneu.2018.12.149
103. Carlson ML, Jacob JT, Habermann EB, Glasgow AE, Raghunathan A, Link MJ. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the eighth cranial nerve arising without prior irradiation. *J Neurosurg*. 11 2016;125(5):1120-1129. doi:10.3171/2015.7.JNS151056
104. Løge Håvik A, Bruland O, Dhayalan D, Lund-Johansen M, Knappskog PM. Gamma Knife Radiosurgery does not alter the copy number aberration profile in sporadic vestibular schwannoma. *J Neurooncol*. Sep 2020;149(3):373-381. doi:10.1007/s11060-020-03631-4
105. Lewis D, Roncaroli F, Agushi E, et al. Inflammation and vascular permeability correlate with growth in sporadic vestibular schwannoma. *Neuro Oncol*. 02 2019;21(3):314-325. doi:10.1093/neuonc/noy177
106. Nonaka Y, Fukushima T, Watanabe K, Friedman AH, Cunningham CD, Zomorodi AR. Surgical management of vestibular schwannomas after failed radiation treatment. *Neurosurg Rev*. Apr 2016;39(2):303-12; discussion 312. doi:10.1007/s10143-015-0690-7
107. Fu VX, Verheul JB, Beute GN, et al. Retreatment of vestibular schwannoma with Gamma Knife radiosurgery: clinical outcome, tumor control, and review of literature. *J Neurosurg*. 07 2018;129(1):137-145. doi:10.3171/2017.3.JNS162033

108. Lonneville S, Delbrouck C, Renier C, Devriendt D, Massager N. Repeat Gamma Knife surgery for vestibular schwannomas. *Surg Neurol Int.* 2015;6:153. doi:10.4103/2152-7806.166173
109. Miller LE, Brant JA, Chen J, Kaufman AC, Ruckenstein MJ. Hearing and Quality of Life Over Time in Vestibular Schwannoma Patients: Observation Compared to Stereotactic Radiosurgery. *Otol Neurotol.* 09 2019;40(8):1094-1100. doi:10.1097/MAO.0000000000002334
110. Shaffer BT, Cohen MS, Bigelow DC, Ruckenstein MJ. Validation of a disease-specific quality-of-life instrument for acoustic neuroma: the Penn Acoustic Neuroma Quality-of-Life Scale. *Laryngoscope.* Aug 2010;120(8):1646-54. doi:10.1002/lary.20988
111. Nishiyama T, Oishi N, Kojima T, et al. Validation and multidimensional analysis of the japanese penn acoustic neuroma quality-of-life scale. *Laryngoscope.* 12 2020;130(12):2885-2890. doi:10.1002/lary.28488