

論文内容の要旨

論文題目 : 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

氏名 : 河島 真理子

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VS383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、救済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。