

〈特集・ガンマナイフの治療〉

聴神経腫瘍に対する Gamma Knife Surgery

福岡誠二、瀬尾善宣、高梨正美、高橋州平
佐々木雄彦、末松克美*、中村順一

Gamma knife surgery for Acoustic Tumors

Seiji FUKUOKA, Yoshinobu SEO, Masami TAKANASHI, Syuhei TAKAHASHI
Takehiko SASAKI, Katsumi SUEMATSU* and Jun-ichi NAKAMURA

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Japan and
*Hokkaido Brain Research Foundation, Sapporo, Japan.

Summary : Twenty three patients of acoustic tumors treated with gamma knife were evaluated during follow-up period (mean 16 months, 6 months to 25 months). The tumors became to decrease in size 1 year after gamma knife surgery more than 50% of all tumors. Hearing preservations were performed 73% of patients with preoperative hearing level, and 100% of the patients with hearing in class 1 or 2 of House and Brackmann classification before gamma knife surgery. One patient developed mild facial paresis and 1 patient had hydrocephalus successfully treated with V-P shunt operation. These low complications may lead conclusion that gamma knife surgery is effective alternative therapy for small to mediam sized acoustic neurinoma.

Key words :

- gamma knife
- acoustic neurinoma
- hearing
- facial palsy
- radiosurgery

1. はじめに

近年、脳神経外科において microneurosurgical technique 及び術中モニタリングの進歩¹³⁾により聴神経腫瘍の治療成績は著しく向上したが、術後における顔面神経麻痺、聴力障害はいまだ課題に残る問題である。この疾患の年間発生率は、10万人に約1人と言われ¹⁴⁾²³⁾³⁷⁾、絶対的症例数の不足が手術の習熟を困難にしている。1989年の Acoustic Neuroma Association による1973年から1983年にわたる541例の統計では顔面神経麻痺は permanent 又は temporary で80%出現し、そのうち19%のみに完全回復を認めたにすぎず、一方、聴力は94%に術後 complete deaf となったと報告されている³⁸⁾。Master Neurosurgeons の成績はこれを凌ぐものであるが⁵⁾⁸⁾⁹⁾¹³⁾³⁰⁾³²⁾³⁵⁾³⁶⁾、なお解決された問題ではない。1968年より臨床応用

された gamma knife は聴神経腫瘍にも応用されており⁶⁾、¹⁹⁾²⁶⁾⁴⁰⁾、現在累積症例数は1000例を超えている。本稿では、1991年より中村記念病院において稼働している gamma knife による聴神経腫瘍の早期治療成績を検討し、microneurosurgery に対する alternative therapy としての有効性の有無を、特に合併症と腫瘍体積の変化について比較検討した。

2. 対象と方法

1993年10月までに治療された42例のうち、6ヵ月以上 follow-up された23例（開頭術後の再発例は7例）に対し、腫瘍体積の変化、聴力の変化、顔面神経麻痺などの合併症について検討した。内訳は、男性10例、女性13例、（2例はレックリングハウゼン病に伴う neurofibromatosis type 2 :NF 2）であり、平均年齢は44歳（16~76歳）、

mean follow-up として16ヵ月（6～28ヵ月）である。方法として、multiple shots にて、境界線量を腫瘍の大きさ、脳幹への圧迫の程度を考慮し、9～15 Gy にて gamma knife による single procedure にて施行した。

3. 結果

MRI による腫瘍体積の変化を半年ごとに累積集計した (Fig.1)。腫瘍体積は1年過ぎあたりより半数以上に縮小を認めはじめた。又、1年以内において、一過性に

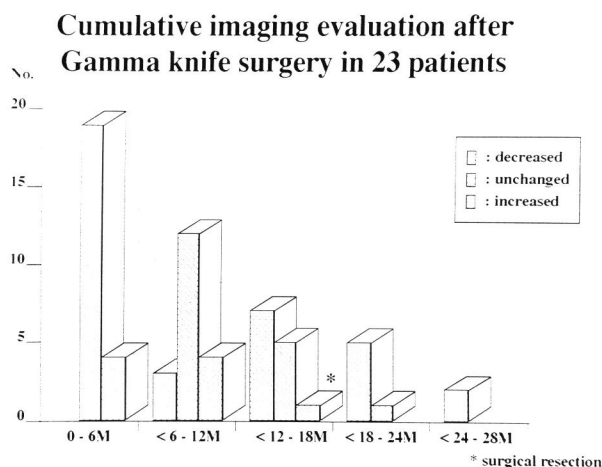


Fig. 1 More than 50% of tumors decreased in size 1 year after gamma knife surgery.

わずかでも腫瘍の増大を認める症例を30%に認めた。これらの MRI 所見は全例に中心部の低信号域を伴っており、その後1例を除き全例で再び縮小し始めており、central necrosis による一時的な腫瘍の膨大と考えられた。腫瘍体積の変化と時間との関係を Kaplan-Meier 法により分析すると (Fig. 2)、腫瘍体積が縮小する確率は半年後で0%、1年後で21%、1年半後で51%となった。現在までの最終 follow-up の結果を natural history¹⁾ との対比にて Fig. 3 に示す。当院における gamma knife 後の腫瘍体積は増大17%、変化なし39%、縮小44%となり、これを natural history と対比させて見ると有意差を示し、gamma knife の有効性を示唆している。又、1例において、腫瘍の増大により小脳症状の出現を認め、1年後に開頭術による摘出術が施行された (Fig. 4)。

聴力の変化は、Gardner の分類⁷⁾に従い (Table 1)、gamma knife 施行前後において比較した (Table 2)。An-

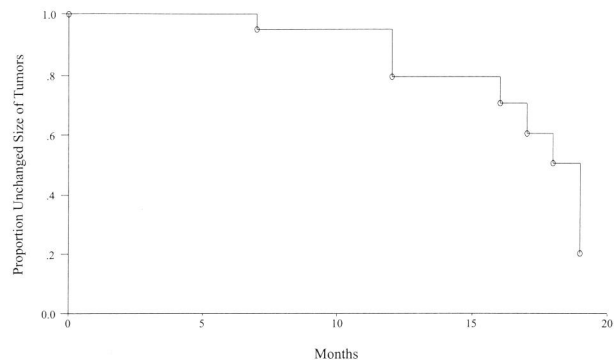


Fig. 2 The analysis of changes of acoustic tumors with Kaplan-Meier method.

Tumor control of Acoustic neurinoma Gamma knife surgery vs. Untreated natural history

Change	Number of Tumors	
	Natural history n=69	Gamma knife surgery n=23
increased	37 (53%)	4 (17%)
unchanged	28 (40%)	9 (39%)
decreased	4 (7%)	10 (44%)

outcome are significantly different

($P < 5 \times 10^{-5}$, chi-square)

Fig. 3 There was statistically significant difference between these two groups ($p < 5 \times 10^{-5}$)

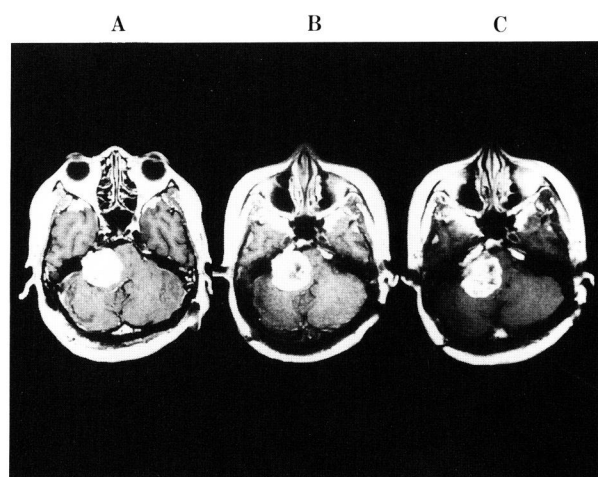


Fig. 4 25-year-old woman developed ataxia 6 months after gamma knife surgery. The size of tumor increased from 3.5cm (A) to 4cm (B). Surgical resection was carried out 1 year after gamma knife surgery (C) because of persistent symptom.

giogram で± 5 dB までを変化なしとして比較した場合、NF 2 以外の腫瘍では、聴力の悪化を認めた症例は術前 Class 4 までの15例中 4 例 (Table 3) で、他は 1 例改善、10 例は変化を認めなかった。悪化例の 4 例において、その程度は比較的 mild であり、術前 serviceable の Class 2 までの 7 例は全例 gamma knife 施行後もこの範囲にとどまった (Table 4)。一方、NF 2 の 2 例では 6 ヶ月後に聴力を消失した。

顔面神経麻痺に関しては、1 例のみ gamma knife 施行後 3 ヶ月目に軽度の麻痺の出現 (House and Brackmann 分類¹²⁾ の Grade 2) を認め、現在改善してきている。

他の合併症に関しては、1 例に水頭症を認めた。これは腫瘍壊死に伴う髄液の Protein 濃度の上昇による交通性水頭症と考えられる。

代表例：25 歳女性。1990 年聴神経腫瘍による小脳症状の出現にて腫瘍の部分摘出術が施行され、小脳症状の改善と、聴力の正常化を認め、残存腫瘍に対し gamma knife を施行した。その後の MRI では腫瘍の縮小を認め、聴力も 10dB のまま温存され顔面神経麻痺の出現も認めていない (Fig. 5)。

Table 1
Classification for Hearing Preservation

Class	PTA or SRT (dB)*	Speech	
			Discrimination (%)
1	0-30	and	70-100
2	31-50	and	69-50
3	51-90	and	49- 5
4	91- max loss	and	4- 1
5	No response	and	No response

* Use better score. If PTA/SRT score and speech discrimination score do not qualify for same class, use class appropriate for poorer of two scores.

Gardner G. (1988)

Gardner and Robertson classification of hearing.

Table 2
Hearing evaluation
A: non NF2, unilateral type 20 cases

Class*	Pre	Post
1	3	2
2	4	5 (+1)
3	6	5
4	2	3 (+1)
5	5	5

* Gardner G

B: NF2 2 cases

class 1 → class 5 (6 months)

Hearing evaluation of acoustic tumors of unilateral type and neurofibromatosis type 2.

Table 3
Hearing deterioration

- non NF2, unilateral type
 - 15
 - 1 : Improved
 - 10 : Unchanged (±5dB)
 - 4 : Worsened
 - 5 : pre GKS, No response
- NF2 : all (2/2) worsened

Hearing evaluation of patients with acoustic neurinoma. Four of 15 patients showed hearing deterioration in unilateral type, and 2 patients of NF 2 became deaf 6 months after gamma knife surgery.

Table 4
Cases with hearing deterioration

non NF2, unilateral type	Pre	Post	Hearing		Follow-up	Marginal Dose
	GKS	GKS				
Class	2	→ 2	36dB	50dB	6M	14
			80%	→ 85%		
	1	→ 2	25dB	→ 27.5dB	13M	12.5
			100%	→ 55%		
				→ 37.5dB		
	3	→ 4	85dB	→ 96dB	23M	15
				→ 1000dB		
			S/O			
	4	→ 4	51dB	60dB	6M	15
			30%	→ 5%		
						total 4/15 : 27%

Hearing data of four cases with hearing deterioration. The changes of hearing were mild, and stayed within the same class or at most down to 1 class.

4. 考 察

1975年より治療を開始した Karolinska Institute の Norén は長期の follow-up (平均10.3年) にて91.7%の Growth control を得、再発例に対し2度目の gamma knife の施行により97.2%まで control できたと報告している²⁸⁾。又、Linskey らは平均1.7年の follow-up で unilateral type に関しては97%の control rate を得ている¹⁸⁾。当院の成績はまだ follow-up が短く今後の追跡にその成績をゆだねることになるが、1年以上ですでに半数以上の例に縮小を認め (Fig. 1)、Kaplan-Meier 法による分析でも1年後より腫瘍は縮小し、1.5年にて51%の腫瘍の縮小率を示した。Gamma knife 治療後において腫瘍体積が数年にわたり変化しない症例の効果判定をどうするかが、gamma knife による control rate を判定する鍵となるが、Bederson ら¹⁾ は保存的に follow-up された70例の検討で、増大を53%、変化なしを40%、縮小を7%に認め、gamma knife の治療効果に疑問を投げかけている。これに対し Linskey ら¹⁶⁾ は gamma knife 術後、平均14ヵ月の follow-up にて89例の腫瘍体積の変化を検討し、増大を4%、変化なしを73%、縮小を22%に認め、natural history との対比において gamma knife の有効性を統計的有意差をもって証明した。当院の結果も Bederson らの natural history と対比し有意差を認めている。無論、完全に壊死した組織でない以上再増大

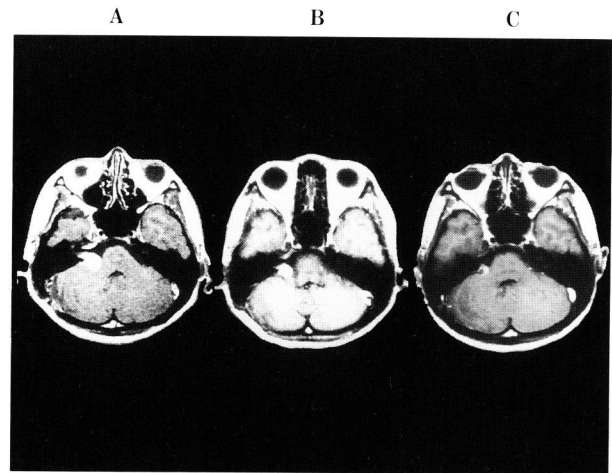


Fig. 5 (A) 25- years old woman was treated with gamma knife. (B) 1 year and. (C) 2 years after gamma knife surgery. Marked decrease in size of tumor are noted.

の可能性もあり、長期の follow-up が必要なことは言うまでもないが、Norén は20年以上の follow-up の結果より tumor size stabilization は permanent であろうと報告している¹⁰⁾²⁷⁾。

一方、腫瘍の増大にて摘出術を施行した1例の病理組織 (Fig. 6) では、壊死組織の周りにやや核の異形を認める腫瘍細胞が存在し、又、腫瘍内血管は著しく肥厚し、一部閉塞している。これらの所見により、この腫瘍の制御機序は腫瘍殺傷効果 (又は proliferating potentiality の欠如⁴⁾) と栄養血管の閉塞の Double effects によ



Fig. 6 Microscopic findings of acoustic tumor treated 1 year after gamma knife surgery. Marked thickening of vessel wall is found (white arrow) and other vessel is completely obliterated (black arrow).

るものと考えられる。この例は、腫瘍サイズとして長径3.5cmあり、4 cmに膨大した時点で小脳症状の出現を見、圧迫症状の出現するギリギリの状態であったと考えられた。Norén は、2年までは一過性の膨大到終わることが大多数のため、なるべく保存的に経過観察することを勧めている²⁴⁾。しかしながら、この症例の腫瘍膨大を考えると、腫瘍サイズとして長径3 cmあたりまでの中等度のサイズが gamma knife の適応として妥当なところと思われる。

近年の聴神経手術の主な関心は聴力温存であるが、surgical resection における聴力温存率は従来極めて低く Samii は 8%³¹⁾、Harner らは 9%⁹⁾、1989年の Acoustic Neuroma Association による統計³⁸⁾では術後 normal hearing であった症例はわずか 1%と報告している。聴力温存手術の適応症例¹³⁾(主に腫瘍の大きさ：2～3 cm 以下で、有効聴力：50dB以下、speech discrimination score 50% 以上を基準としている。)に限っても20～50%にとどまっている^{3) 13) 29) 33) 34) 36)}。しかし、術前術後の聴力の data が記載されている論文を漁渉して見ると、必ずしもその基準が一定していないことがわかる^{5) 8) 30) 39)}。温存例を Gardner and Robertson 分類の class 2 までとするか¹³⁾、悪化例を pure tone average (PTA) で何 dB までの低下とするかを明記しないと、統計的な比較が困難となる。このことを絶えず念頭において成績の比較検討をすべきである。当院の基準として、Gardner and Robertson 分類の class 1、2 までを温存とし、悪化例は PAT で -5 dB 以上、または、SDS で Gardner

and Robertson 分類にて one rank 下がった場合とし、それによる成績として、聴力に関しては、温存率は class 2 までで100%、class 4 までの温存率は73%となる。また、悪化例においてもその程度は比較的 mild であり (Table 4)、術前の聴力が良好な場合、gamma knife 後も良好に保たれる傾向にあり、Flickinger ら⁶⁾の報告も同様の結果を示している。悪化例の4例において marginal dose は12.5Gy 以上であり、聴力温存を第一義とすれば、marginal dose は12Gy 以下が望ましいかもしれない¹⁵⁾。この中で健側の聴力が中耳炎で全廃している例が2例あり (Fig. 7)、各々、境界線量として12 Gy、9 Gy にて gamma knife surgery が施行され、その後も患側の聴力はおのおの1年半、2年後にて変化な

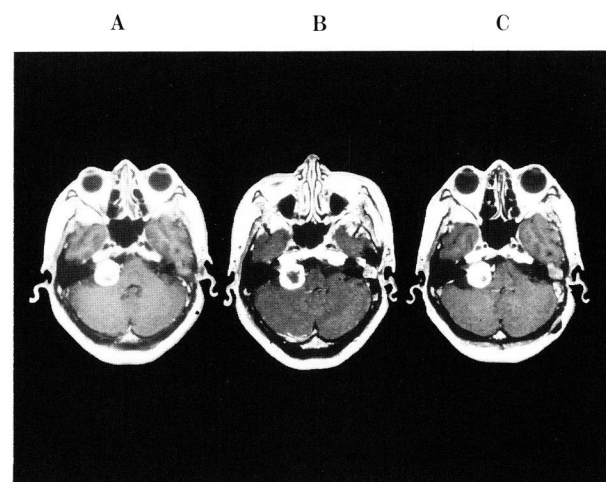


Fig. 7 (A) 49-year-old woman developed left hearing disturbance. Her right ear was complete deaf due to otitis media in childhood. 9 Gy was irradiated as marginal dose with multiple shots. (B) The tumor expanded slightly in 9 months with central low intensity area. (C) The tumor slightly decreased in size again compared to previous size at gamma knife surgery. Hearing was preserved at class 2 (40dB) during 25 months follow-up.

く温存されている。このような症例において、多くの場合、摘出術による麻酔覚醒後の「音のない世界」が患者に対し与える精神的苦痛を考え、聴力温存を第一義とするならば、上記の data を比較検討し gamma knife を first choice の治療として選択すべきであろう。しかしながら、レックリングハウゼン病に伴う NF 2 に関しては2例とも聴力は全廃しており、緒家の報告も聴力温存に関しては不良である¹⁷⁾。この原因として、聴神経が NF 2 の場合、腫瘍に巻き込まれており境界線量以上の線量

の被爆を受けるためとされている²⁰⁾²¹⁾²²⁾。

顔面神経の温存に関しては House and Brackmann¹¹⁾ の grading に従えば、surgical resection 後、亀山らは 1 年後で Grade 1～3 で 86% (normal の Grade 1 は 49%)、Fisher は 2 年後で Grade 1～2 で 66% の報告がある。他の諸家の報告でも best で 80% 台である²⁾。しかし、transient facial paresis の記載はなく、温存の基準も House and Brackmann 分類の軽度および中等度の機能障害をしめす 2 または 3 が温存例としてはいるなど一定でなく、成績の比較が困難である。一応 best result を 80% 台として比較した場合でも gamma knife の方がはるかに優っていることは当院の結果にても明らかである。Norén は 1990～1991 年の 2 年間に於いて、93 例中 1 例に一過性の mild な顔面神経麻痺の出現を認めたのみと報告しており²⁵⁾、顔面の非対象性による社会生活の制限、閉眼不能による角膜損傷を考えれば、顔面神経麻痺は開頭術においてもっと真剣に検討されるべき重要な問題と思われる。又、gamma knife の適応外の Large size の場合も、摘出術においては、出来るだけ聴力、顔面神経機能の温存を考え、垂全摘に終わっても残存腫瘍に対し gamma knife を施行する二段階の治療が機能的予後の面からも今後考慮されるべきである。

5. 結 語

腫瘍制御率、聴力温存、顔面神経機能の温存を中心に検討した。gamma knife による治療後の長期 follow-up が特に腫瘍制御面の検討からも必要であることは言うまでもないが、今後の聴神経腫瘍の治療選択として、機能脳神経外科の側面を重視し、中等度の大きさまでは gamma knife が機能温存の面からも first choice として選択されるべき時代が来つつあり、中等度までの大きさにて、聴力全廃及び permanent な顔面神経麻痺をきたし、なお partial resection に終わるレベルの開頭術は慎まなければならないことと思われる。

文 献

- 1) Bederson JB, Ammon K, Wichmann WW, Yasargil MG: Conservative treatment of patients with acoustic tumors. *Neurosurgery* 28 : 646-651 1991
- 2) Buchheit WA, Delgado TE: Tumors of the cerebello-pontine angle; Clinical features and surgical management. In: Wilkins RH, Rengachary SS (ed) *Neurosurgery*. Mc Graw-Hill, New York pp 720-729 1985
- 3) Cohen NL, Hammerschlag P, Berg H, et al: Acoustic-neuroma surgery; Anelectic approach with emphasis on preservation of hearing. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 95 : 21-27 1986
- 4) Fabrikant JI, Lyman JT, Hosobuchi Y: Stereotactic heavy ion Bragg peak radiosurgery for intracranial vascular disorders; Method for treatment of deep arteriovenous malformations. *Br J Radiol* 57 : 479-490 1984
- 5) Fischer G, Fischer C, Remond J: Hearing preservation in acoustic neurinoma surgery. *J Neurosurg* 76 : 910-917 1992
- 6) Flickinger JC, Lunsford LD, Coffey RJ, Linskey ME, Bissonette DJ, Maitz AH, Kondziolka D: Radiosurgery of acoustic neurinomas. *Cancer* 67 : 345-353 1991
- 7) Gardener G, Robertson JH: Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 97 : 55-66 1988
- 8) Glasscock III ME, Hays JW, Minor LB, Haynes DS, Carrasco VN: Preservation of hearing in surgery for acoustic neuromas. *J Neurosurg* 78 : 864-870 1993
- 9) Harner SG, Ebersold MJ: Management of acoustic neuromas. 1978-1983. *J Neurosurg* 63 : 175-179 1985
- 10) Hirsch A, Norén G: Audiological findings after stereotactic radiosurgery in acoustic neurinomas. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 106 : 244-256, 1988
- 11) House JW, Brackmann DE: Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 93 : 146-147 1985
- 12) House WF, Brackmann DE: Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 93 : 184-193 1985
- 13) 亀山茂樹、川口正、山崎英俊：聴神経鞘腫の手術：聴力温存のため工夫、脳神経外科速報 3 : 731-737 1993
- 14) Kihlström L, Stereotactic radiosurgery: Epidemiologic considerations. Linköping, Sweden: Tryck-Center AB, 1978
- 15) Lindquist C: Personal communication 1991
- 16) Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery for acoustic nerve sheath tumors. In: Lunsford LD (ed) *Stereotactic radiosurgery update*. Elsevier, New York, Amsterdam, London, Tokyo, 321-334 1992
- 17) Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC: Tumor control after stereotactic radiosurgery in neurofibromatosis patients with bilateral acoustic tumors. *Neurosurgery* 31 : 829-839 1992
- 18) Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC: Neuroimaging of acoustic nerve sheath tumors after stereotactic radiosurgery. *AJNR* 12 : 1165-1175 1991
- 19) Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC: Radiosurgery for acoustic neurinomas: Early Experience. *Neurosurgery* 26 : 736-745

- 20) Linthicum FH: Unusual audiometric and histological findings in belatearal acoustic neuromas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 81 : 433-437 1972
- 21) Linthicum FH, Brackmann DE: Bilateral acoustic tumors; A diagnostic and surgical challenge. *Arch Otolaryngol* 106 : 729-733 1980
- 22) Martuza RL, Ojemann RG: Bilateral acoustic neuromas; Clinical aspects, pathogenesis, and treatment. *Neurosurgery* 10 : 1-12-1982
- 23) Nestor JJ, Korol HW, Nutik SL, Smith R: The incidence of acoustic neuromas (letter) . *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 114 : 680 1988
- 24) Norén G: Personal communication 1993
- 25) Norén G: Presented at 4th Leksell Knife society meeting. Buenos Aires 1992
- 26) Norén G, Arndt J, Hindmarsh T: Stereotactic radiosurgery in cases of acoustic neurinoma: Further Experiences. *Neurosurgery* 13 : 12-22 1983
- 27) Norén G, Arndt J, Hindmarsh T, Hirsch A: Stereotactic radiosurgery treatment of acoustic neurinomas. In: Lunsford LD (ed) : *Modern stereotactic neurosurgery*. Martinus Nijhoff, Boston pp 401-489 1988
- 28) Norén G, Hirsch A, Mosskin M: Long-term efficacy of gamma knife radiosurgery in vestibular schwannomas. *Acta Neurochir* 122 : 135-184 1993
- 29) 小川 郁, 神崎仁, 塩原隆造他: 聴神経腫瘍手術と聴力保存-聴力保存手術適応例の選択と術前検査所見、耳鼻喉頭頸61 : 347-353 1989
- 30) Samii M, Matthies C, Tatagiba M: Intracanalicular acoustic neurinomas. *Neurosurgery* 29 : 189-199 1991
- 31) Samii M: Microsurgery of acoustic neurinomas with special emphasis on preservation of seventh and eighth cranial nerves and scope of facial nerve grafting. In: Rand RW (eds) : *Microneurosurgery*. Mosby (St Louis) pp 366-388 1985
- 32) Samii M, Tatagiba M, Matthies C: Acoustic neurinoma in the elderly; Factors predictive of postoperative outcome. *Neurosurgery* 31 : 615-620 1992
- 33) Shelton C, Brackmann DE, House WF, et al: Acoustic tumorsurgery; Prognostic factors in hearing conservation. *Arch Otolaryngol Heab Neck Surg* 115 : 1213-1216 1989
- 34) Suhita K, Kobayashi S: Technical and instrumental improvements in the surgical treatment of acoustic neuromas. *J Neurosurg* 57 : 747-752 1982
- 35) 田代弦: 脳神経外科手術のコツ 菊地晴彦教授の手術聴力を温存しえた聴神経鞘腫の手術、脳神経外科速報 1 : 13-20 1991
- 36) Tator CH, Nedzelski JM: Preservaton of hearing in patients undergoing excision of acoustic neuromas and nther cerebellopontine tumors. *J Neurosurg* 63 : 168-174 1985
- 37) Tos M, Thomsen J: Epidemiology of acoustic neuromas. *J Laryngol Otol* 98 : 685-692 1984
- 38) Wiegand DA, Fickel V: Acoustic neuromas; The patient's perspective. Subjective assesment of symptoms, dianosis, therapy, and outcome in 541 patients. *Laryngoscope* 99 : 179-187 1989
- 39) Yakoh A, Kobayashi S, Tanaka Y, Gibo H, Sugita K: Preservation of cochlear nerve function in acoustic neurinoma surgery. *Acta Neurochir* 123 : 8-13 1993
- 40) 山本昌昭, Norén G: 聴神経腫瘍に対する Stereotactic Radiosurgery. *脳神経外科* 18 : 1101-1106 1990