

聴神経鞘腫に対するリニアック定位放射線照射後の 聴力予後に関する聴覚学的解析

学位論文内容の要旨

既存のリニアックを改良し頭部固定装置を組み合わせた定位放射線照射（Stereotactic Irradiation：以下STIと略）は、従来の放射線治療の精度の限界を大きく変えた画期的高精度治療法であり、従来、副作用への配慮から適応とされていなかった聴神経鞘腫に代表される良性脳腫瘍への治療が可能となった。当院では1992年より国内で初めて聴神経鞘腫に対して分割を加えたSTIを施行している。STIで行われる低線量の分割照射はガンマナイフに代表される一回大線量照射に比べて正常組織への障害が少ないことが放射線生物学的に期待されている。本研究ではSTIの聴神経鞘腫に対する有効性及び照射後の聴力予後を検討する目的で、ガンマナイフの報告例及び未治療の経過観察例と比較検討し、STI施行例における腫瘍径変化、聴力変化及び聴力保存の予後因子について解析した。

＜対象と方法＞腫瘍径変化はSTIを施行した48例、聴力変化は測定聴力を有しかつ観察期間が1年以上の24例を対象とし、比較対象の観察群は過去10年間に受診した聴神経鞘腫111例の内、1年以上未治療にて経過を観察した23例とした。照射群と観察群との背景因子に関して統計学的有意差を認めなかった。腫瘍の変化は造影MRI上の長径変化が1mm未満を不変、1mm以上の変化を認めたものを増大または縮小とし、不変・縮小をもって腫瘍増大抑止と判定した。照射後の累積聴力保存率はGardner分類を用い、観察前後における5分法（250Hz～4kHzの5周波数）による平均聴力レベルの差を聴力低下値と定義し、聴力低下値が10dB以内を聴力保存群、11dB以上を聴力悪化群とし、照射群、観察群においてそれぞれ2群に分類した。聴力保存の予後因子は、性差、難聴の発症型、聴力型の各因子と聴力保存率との関係について検討した。年齢、腫瘍径、平均聴力レベルの各因子については2群間における聴力保存率との関係および聴力低下値との相関についてそれぞれ検討した。

＜照射方法＞リニアック装置から出てくるX線はコリメーターあるいは装置内の鉛リーフで細い線束に成形され脳内深部の小病変に集中的に照射する。頭部固定は分割照射はプラスチックシェルで行い、ブースト追加時には定位手術用枠を用いて照射した。基本照射方法は3次元固定多門照射で、44Gy/22回/6週に4Gy/1回のブーストを併用した。

＜結果＞〔ガンマナイフとの比較〕STI後の腫瘍の縮小は27例、56.3%、不変は20例41.7%、増大は1例2.0%であり、累積腫瘍増大抑止率は97.9%（3年）でありガンマナイフの報告と同等であった。累積聴力保存率は1年で92.9%、2年で75.8%、3年で60.8%であり、照射後の聴力低下値は

10dB以内44.0%、20dB以内80.0%、21dB以上20.0%で、照射後の聾は1例4.0%であった。ガンマナイフ後の聴力保存率32～60%、聾18～37%と比較し聴力障害はより低率であった。〔経過観察例との比較〕照射群の平均聴力低下値は1年8.4dB、2年11.7dB、3年11.8dBで観察群の1年5dB、2年9dB、3年16dBと比較し聴力低下値に有意差を認めなかった。累積腫瘍増大抑止率は、照射群で1年～3年で97.9%であるのに対し観察群では1年65.5%、2年50.1%、3年34.3%で両群の間には有意差を認めた ($P<0.001$)。〔聴力保存の予後因子〕経過観察例における聴力の予後を予測する因子は認められなかった。照射例では、性差と腫瘍径との相関は認められなかったが、難聴の発症が突発型 ($P<0.05$)、照射前の聴力像が正常型、谷型において聴力保存率は高かった ($P<0.05$)。さらに年齢、平均聴力レベルにおいて聴力悪化群との間に有意差を認め、聴力保存群の平均年齢は43.5才、平均聴力レベルは31.9dBであり、聴力低下値との相関を認め、相関係数はそれぞれ $R=0.46$ ($P<0.01$)、 $R=0.57$ ($P<0.01$) であった。

＜考察＞STIは不整形の腫瘍に対して照射方向により線束の大きさを変えて腫瘍の形状にあった照射野を用いていることで、照射野内の線量分布がより均一であるため、ガンマナイフにおける高線量域を生じることがない。さらに一回線量の小さい分割照射は正常組織の回復機能の利用が可能であることが神経障害が少ない理由と考えられ、STIの優位性が示唆される。

放射線治療後の聴力変化の原因としては、照射による蝸牛神経への直接的障害や内耳への血流障害などの間接的障害が考えられる。しかし、放射線治療では治療後も腫瘍は存在していることから、腫瘍の影響により難聴が進行していることは十分考えられ、照射後の聴力低下の原因の全てが照射による影響とは断定できず、経過観察例との比較が必要である。また、聴神経鞘腫に対する手術における聴力予後に関する報告は多いが放射線治療後の聴力予後に関する報告は極めて少なく、STI施行例の聴力予後を経過観察群と聴覚学的に比較検討した報告は本研究が初めてである。

本研究において、照射群と観察群との累積腫瘍増大抑制率に統計学的に大きな有意差を認めたことと、聴力低下値においては有意差を認めなかったことは、照射後の腫瘍径の不変を有効と判断できる根拠となるとともに、STI後の聴力障害は非常に軽微であることを解明した。さらに、本研究におけるSTI後の聴力保存因子の結果は、手術における聴力保存因子の諸家の報告と大部分が一致していた。このことは蝸牛神経が腫瘍侵襲により被障害性が亢進している状態においては、手術と同様に照射においても聴覚機能は低下すると推察され、蝸牛神経の被障害性が亢進しているか否かが、聴力保存の予後を左右する最大の要因となっていることを裏付ける結果となった。

聴神経鞘腫に対する放射線治療の目的は手術とは概念が異なるが、腫瘍と共存する状態でも治療の目的は達成され则认为られる。そして治療の目的は腫瘍の制御のみではなく、同時に機能保存も要求されている。近年のMRIの普及により、今後さらに聴力良好例や小腫瘍例の増加が予想され、これらの症例に対する治療法の選択は重要な問題である。経過観察例においては聴力予後を予測する因子の関与は存在せず、どの時点まで経過観察でよいのかを判断することは困難である。普及度の大きいリニアックを用いたSTIは、その高い有効性と安全性から今後さらに普及していくものと予想され、適応症例で聴力保存の予後因子を有する症例に対しては、治療法の第一選択となる可能性を秘めている。しかし本研究におけるSTIの成績は、まだ短期間の観察での結果であり、腫瘍制御効果持続期間は現時点では不明で、さらに晩発性の放射線障害の可能性もある

ことなどから適応を慎重にしなければならない。今後の腫瘍の再増大への注意と聴力変化に対する長期間の観察の解析が必要である。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 犬 山 征 夫

副 査 教 授 阿 部 弘

副 査 教 授 宮 坂 和 男

学 位 論 文 題 名

聴神経鞘腫に対するリニアック定位放射線照射後の 聴力予後に関する聴覚学的解析

難聴、耳鳴りなどの蝸牛症状にて初発する聴神経鞘腫は、主に前庭神経より発生し蝸牛、顔面神経と近接する良性脳腫瘍である。治療法としては、腫瘍の増大が一般に遅いことから従来は経過観察、あるいは増大時に手術が主流であった。1990年頃より集中して放射線を照射する定位放射線照射(Stereotactic Irradiation：以下STIと略)が出現し治療法が拡大した。STIは従来の放射線治療の精度の限界を大きく変えた画期的高精度治療法であり、従来、副作用への配慮から適応とされていなかった聴神経鞘腫に代表される良性脳腫瘍への治療が可能となった。STIにはガンマナイフと言う専用機、あるいは既存のリニアックを改良したリニアック定位照射がある。当院では1992年より国内で初めて聴神経鞘腫に対して分割を加えたリニアック定位照射を施行している。基本照射方法は3次元固定多門照で、44Gy/22回/6週に4Gy/1回のブーストを併用している。リニアック定位照射で行われる低線量の分割照射はガンマナイフに代表される一回大線量照射に比べて正常組織への障害が少ないことが放射線生物学的に期待されている。本研究の目的は1.分割を加えた定位放射線照射の聴神経鞘腫に対する有効性、2.照射後の聴力障害、3.聴力予後を予測する因子の有無のそれぞれについて経過観察群と対比し解析した。腫瘍に対する有効性を検討するための対象は照射群48例と比較対象として過去10年間に受診した聴神経鞘腫111例の内、1年以上未治療にて経過を観察した観察群23例の計71例である。腫瘍の変化は造影MRI上の長径変化が1mm未満を不変、1mm以上の変化を認めたものを増大または縮小とし、不変・縮小をもってと判定した。累積腫瘍増大抑止率は照射例97.9%(3年)観察例34.3%(3年)で腫瘍径変化に有意差を認め($P<0.0001$)、照射後の腫瘍径の不変は照射による腫瘍増大抑止であると考えられた。照射後の聴力障害の対象は、測定聴力を有しかつ観察期間が1年以上の観察群24例と観察群全例の計47例であり、照射群と観察群との背景因子に関して統計学的有意差を認めない。検討方法は、Gardner分類による累積聴力保存率および観察前後の聴力レベルの差である聴力低下値にて算出した。累積聴力保存率は照射群67.7%(3年)観察群42.2%(3年)平均聴力低下値は照射群で1年8.4dB、2年11.7dB、3年11.8dB。観察群の1年4.8dB、2年8.6dB、3年16.4dBであった。両群の累積聴力保存率および聴力低下値に有意差を認めなかった。分割を加えた定位照射の利点は、治療後の機能温存とされているが、照射後の聴力障害に関する検討は報告されていない。本研究により照射による聴力低下は腫瘍の自然経過を考慮すれば軽微であることが示唆された。聴力予後を予測する因子の有無に関する解析方法は聴力低下値が10dB以内を聴力保存群、11dB以上を聴力悪化群とし、照射群、観察群においてそれぞれ2群に分類した。聴力保存の予後因子は、性差、難聴の発症型、聴力型の各因子と聴力保存率との

関係について検討した。年齢、腫瘍径、平均聴力レベルの各因子については2群間における聴力保存率との関係および聴力低下値との相関についてそれぞれ検討した。照射群では、性差と腫瘍径との相関は認められなかったが、難聴の発症が突発型($P<0.05$)、照射前の聴力像が正常型、谷型において聴力保存率は高かった($P<0.05$)。さらに年齢、平均聴力レベルは聴力保存率との有意差および聴力低下値との相関を認め、相関係数はそれぞれ $R=0.46$ 、 $R=0.57$ であった。さらに聴力低下値と照射線量とは相関を認めなかったが、難聴の初発から照射までの期間と相関を認めた($R=0.54$)。一方、観察群における聴力の予後を予測する因子は認められず、聴力予後の面から経過観察とすべき症例を見いだすことはできなかった。照射群における聴力予後因子は、難聴の発症が突発型、聴力像は正常型、谷型、年齢、照射前聴力レベル、照射までの期間と考えられた。そしてこれらの因子に共通するのは、難聴の初期の状態であることであり、照射による腫瘍による神経の影響が少なく照射に対する蝸牛神経の抵抗性が高いのではないかと推察された。

本研究において、照射群と観察群との累積腫瘍増大抑制率に統計学的に大きな有意差を認めたことと、聴力低下値においては有意差を認めなかったことは、照射後の腫瘍径の不変を有効と判断できる根拠となるとともに、STI後の聴力障害は非常に軽微であることを解明した。さらに、本研究では照射後の聴力予後を経過観察例と比較した初めての検討であり、その結果は手術における聴力保存因子の諸家の報告と大部分が一致していた。このことは蝸牛神経が腫瘍侵襲により被障害性が亢進している状態においては、手術と同様に照射においても聴覚機能は低下すると推察され、蝸牛神経の被障害性が亢進しているか否かが、聴力保存の予後を左右する最大の要因となっていることを裏付ける結果となった。

近年のMRIの普及により、今後さらに聴力良好例や小腫瘍例の増加が予想され、これらの症例に対する治療法の選択は重要な問題である。経過観察例においては聴力予後を予測する因子の関与が認められなかったことから、どの時点まで経過観察でよいのかを判断することは困難である。普及度の大きいリニアックを用いたSTIは、その高い有効性と安全性から今後さらに普及していくものと予想され、適応症例で聴力保存の予後因子を有する症例に対しては、治療法の第一選択となる可能性を秘めている。しかし本研究におけるSTIの成績は、まだ短期間の観察での結果であり腫瘍制御効果持続期間は現時点では不明で、さらに晩発性の放射線障害の可能性もあることなどから適応の拡大は慎重にしなければならない。今後の腫瘍の再増大への注意と聴力変化に対する長期間の観察の解析が必要である。

以上の発表について阿部弘教授より不整形腫瘍、NF-2に対する照射方法、照射後の再発・再増大の有無についての質問があった。ついで宮坂和男教授より照射例において1kHzの周波数が低下する理由、晩発性障害および脳幹障害、経過観察例における照射開始の最適時期についての質問があった。また主査の犬山征夫教授よりめまいの有無と聴力保存との関係、頭頸部腫瘍照射例における晩発性感音性難聴との違いについての質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は概ね妥当な解答を行った。

この論文は、リニアック定位放射線照射の聴神経鞘腫治療における有効性および聴力障害、聴力予後の予測を明らかにしたものと高く評価され、今後の聴神経鞘腫の聴力予後からみた治療方針選択基準となると期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。