

## 1

小脳橋角部腫瘍の  
概念・定義

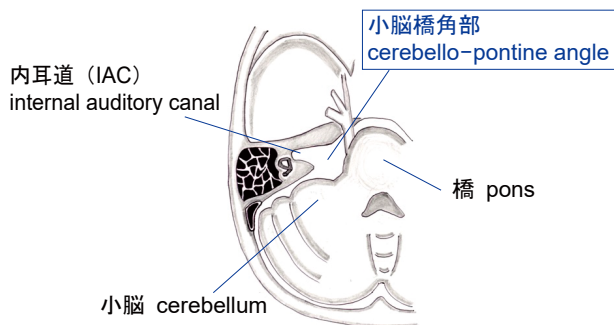
## 概要

小脳橋角部とは、小脳テント下の後頭蓋窩の中で、小脳・脳幹・錐体骨で構成される脳槽部のスペースを指す【図1】。小脳橋角部の上半部には第Ⅳ・Ⅴ・Ⅵ・Ⅶ・Ⅷ脳神経、下半部には第Ⅸ・Ⅹ・Ⅺ・Ⅻ脳神経と、このエリアには多くの脳神経が走行している。このため、この部分に発生した腫瘍性病変は、ほとんどの場合、複数の脳神経と接触することとなり、手術を行う際には、これらの脳神経の機能温存を図りながら腫瘍を摘出するため、脳神経外科でも最も難しい手術の一つとされている<sup>1)</sup>。

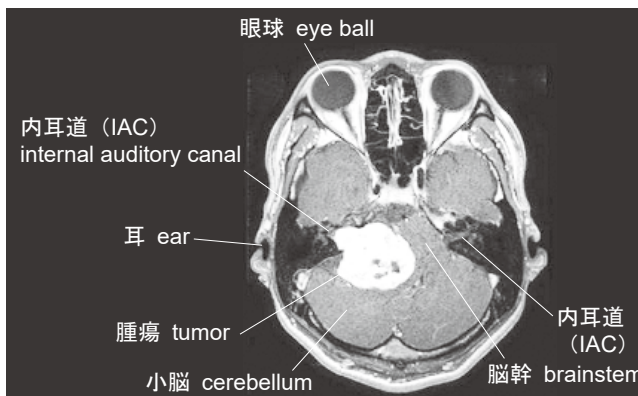
小脳橋角部腫瘍はほとんどが良性腫瘍であり、約70%を占める聴神経腫瘍（前庭神経鞘腫）【図2】、約10%を占める髄膜腫の他、三叉神経鞘腫、頸静脈孔神経鞘腫、類上皮腫（類表皮嚢胞）、舌下神経鞘腫、脈絡叢乳頭腫等があり、稀に悪性リンパ腫や上皮腫が見られる<sup>2)</sup>。聴神経腫瘍は原発性脳腫瘍の8~11%を占め、原発性脳腫瘍の24~26%を占める髄膜腫が、小脳橋角部に発生するのはそのうちの6.6~8.2%とされ、聴神経腫瘍と髄膜腫、その他の腫瘍を含めても、小脳橋角部腫瘍は原発性脳腫瘍の11~12%程度を占めると考えられる<sup>2,3)</sup>。

聴神経腫瘍は小脳橋角部腫瘍の代表的疾患で、前庭神経より発生する神経鞘腫であり、古くから「聴神経腫瘍 (acoustic neuroma/neurinoma)」という愛称で親しまれているが、「前庭神経鞘腫 (vestibular schwannoma)」が正式名称とされ、他に「聴神経鞘腫」などとも呼称される。最近は携帯電話との関連性も取り沙汰されているが、現在のところ、結論は出ていない<sup>4)</sup>。

聴神経腫瘍の発生頻度は、年間に10万人に0.2~1.9人の発症率とされているが<sup>2-4)</sup>、1~1.5人/10万人/年とするものが多い<sup>5,6)</sup>。国による差<sup>7)</sup>や人種差が見られるようである<sup>5,6)</sup>。聴神経腫瘍患者23,729人を含む2004~2010年の米国データ（The Central Brain Tumor Registry of the United States: CBTRUS）を用いた報告<sup>5)</sup>では、聴神経腫瘍は1年に10万人に1.09人発生し、年齢とともに発生頻度は上昇し、ピークは65~74歳で



【図1】 小脳橋角部の説明



【図2】 聴神経腫瘍の造影 MRI (T1 強調像 axial view)

右聴神経腫瘍が強く脳幹を圧迫している。

(河野道宏, インフォームドコンセントのための図説シリーズ・脳腫瘍, 医薬ジャーナル社; 2013, p.50-7<sup>1)</sup>より引用)

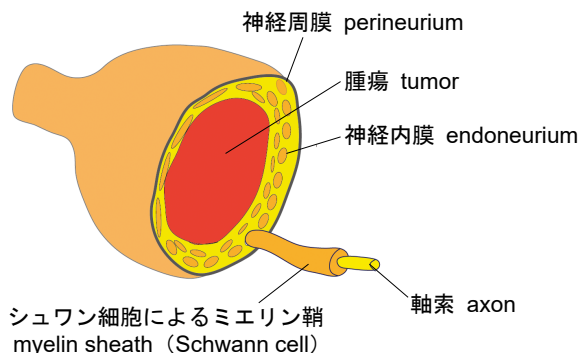
(2.93 人), その後は発生頻度は落ちるという。性は無関係で, アジア人 (1.6) > 白人 (1.2) > 黒人 (0.4) であったとしているが (いずれも人/10 万人/年), 同じく米国の Surveillance, Epidemiology, and End Results database (SEER) を用いた 2004~2012 年の 9,782 人の検討では, 白人が最も頻度が高く (1.6 人), アジア人 (1.05 人), ヒスパニック (0.45 人), 黒人 (0.43 人) の順であったという (いずれも人/10 万人/年) <sup>6)</sup>。

## 病因

神経鞘腫は, 末梢性髄鞘のシュワン細胞 [図3] から発生すると考えられており, その中で大多数を占める聴神経腫瘍は, neurilemmal-glial junction (Obersteiner-Redlich zone) の Schwann cell から発生し <sup>5)</sup>, 内耳道内の前庭神経の Scarpa 神経節に発生するとされ, 内耳道内から脳槽部に進展し, さらに増大すると脳幹を圧迫する。神経線維腫症Ⅱ型の患者では両側聴神経腫瘍が診断基準の一つとなっており, 第 22 染色体に存在する neurofibromatosis type 2 (NF2) 遺伝子の異常により, 腫瘍抑制因子と考えられる Merlin タンパク (Moesin-ezrin-radixin-like protein, schwannomin) の機能異常が惹起され, 多発性に腫瘍が発生するものと考えられている <sup>8)</sup>。[図4]に代表的な神経鞘腫の典型的な分布と周辺構造を示す。

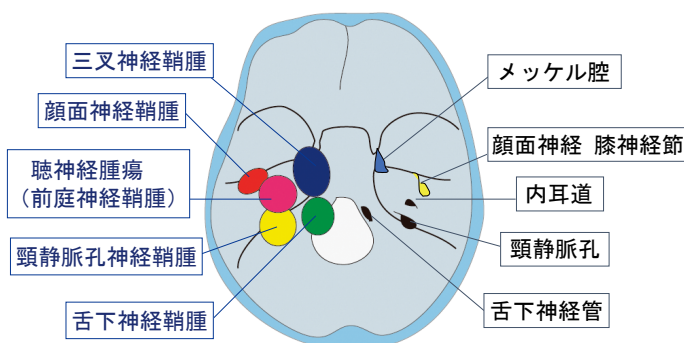
髄膜腫はくも膜に由来する腫瘍で, 大多数の腫瘍が硬膜に付着している。小脳テント・錐体部・錐体斜台部等に発生したものが小脳橋角部に進展するが, 脳表面近くに存在する髄膜腫とは違い, 手術は難しいものとされている。

類上皮腫は胎生期遺残組織から発生する腫瘍の一つで, 表皮由来で扁平上皮が分化発育したものと考えられている。真珠腫とも呼ばれ, 最も美しい腫瘍と評されるが, 周囲への炎症効果が強く, 術後の無菌性髄膜炎の原因となることがある。



【図3】 神経鞘腫の構造

(河野道宏, インフォームドコンセントのための図説シリーズ・脳腫瘍, 医薬ジャーナル社; 2013, p.50-7<sup>1)</sup> より引用)



【図4】 小脳橋角部の代表的な神経鞘腫と発生部位

多くの場合, 三叉神経鞘腫 (trigeminal schwannoma) はメッケル腔 (Meckel's cave), 顔面神経鞘腫 (facial nerve schwannoma) は顔面神経の膝神経節 (geniculate ganglion), 聴神経腫瘍 (前庭神経鞘腫, vestibular schwannoma, acoustic neuroma) は内耳道 (internal auditory canal), 頸静脈孔神経鞘腫 (jugular foramen schwannoma) は頸静脈孔 (jugular foramen), 舌下神経鞘腫 (hypoglossal schwannoma) は舌下神経管 (hypoglossal canal) と関連する。

(河野道宏, インフォームドコンセントのための図説シリーズ・脳腫瘍, 医薬ジャーナル社; 2013, p.50-7<sup>1)</sup> より引用)

## ◆文献

- 1) 河野道宏. 神経鞘腫. 寺本 明, 編, インフォームドコンセントのための図説シリーズ・脳腫瘍. 医薬ジャーナル社 (大阪); 2013. p.50-7.
- 2) The Japan Neurosurgical Society. Report of brain tumor registry of Japan (2005-2008) 14th edition. Neurol Med Chir (Tokyo). 2017; 57 Suppl1: 9-102.
- 3) The Japan Neurosurgical Society. Report of brain tumor registry of Japan (1984-2000) 12th edition. Neurol Med Chir (Tokyo). 2009; 49 Suppl: PS1-96.
- 4) Babu R, Sharma R, Bagley JH, et al. Vestibular schwannomas in the modern era: epidemiology, treatment trends, and disparities in management. J Neurosurg. 2013; 119: 121-30.
- 5) Kshettry VR, Hsieh JK, Ostrom QT, et al. Incidence of vestibular schwannomas in the United States. J Neurooncol. 2015; 124: 223-8.
- 6) Carlson ML, Marston AP, Glasgow AE, et al. Racial differences in vestibular schwannoma. Laryngoscope. 2016; 126: 2128-33.
- 7) Kleijwegt M, Ho V, Visser O, et al. Real incidence of vestibular schwannoma? Estimations from a national registry. Otol Neurotol. 2016; 37: 1411-7.
- 8) Petrilli AM, Fernández-Valle C. Role of Merlin/NF2 inactivation in tumor biology. Oncogene. 2016; 35: 537-48.

## 2

## 聴神経腫瘍・小脳橋角部腫瘍の治療方針

## 治療の選択とトレンド

## 聴神経腫瘍

## 1 3つの治療方針

聴神経腫瘍の治療には、経過観察・手術・放射線治療の3つの方針がある。治療方針を決定する際に、年齢・腫瘍の大きさや性状・聴力の状態・症状・腫瘍の増大の速度・患者の希望・治療施設の条件（聴神経腫瘍を的確に手術できる術者がいるかどうか、特殊な放射線治療装置を備えているか等）を考慮する必要がある。比較的同一のプロトコルで治療が行われやすい放射線治療と対照的に、聴神経腫瘍の手術は機能温存の観点から極めて高い技術を要求され、術者によって手術成績は全く違ったものとなることが知られている<sup>1-8)</sup>。以前には手術成績が惨憺たるものであったために経過観察や放射線治療が導入されてきた経緯がある。目的も方法も質の均一性も全く異なる、手術と放射線治療を画一的に比較することは事実上極めて難しく、医療側は最も適していると考えられる治療法を患者側に提示し、セカンドオピニオン等を通して最終的には患者側が治療法を選択しているのが現状である。経過観察・手術・放射線治療がケース毎に適切に選択されれば、聴神経腫瘍の治療成績は向上するものと考えられる。治療の選択において患者の年齢の要素はかなり大きく、根治性を求められる若年者と、うまく腫瘍をコントロールすることを目的とする高齢者では治療のゴールが全く異なるため、治療方針の選択が異なるのは自然なことと考えられる。一般的には、若年者には基本的に手術、高齢者には手術は最後の選択とされている。これまで、全くと言っていいほど、明確な治療ガイドライン等は示されてこなかったが、最近になって、米国と欧州からガイドラインと銘打ったものが出されている<sup>9,10)</sup>。いずれも、文献レビューによるエビデンスに基づいたものとなっているものの、最も重要であるはずの患者年齢に関する要素が一切考慮されておらず、向こう10年程度の視点では参考となるが、実臨床のガイドラインとしては不十分と考えられる。

放射線治療や経過観察に比して侵襲性が高い開頭手術は、避けられるのであれば、それに越したことはなく、各治療のメリット・デメリットを考慮した上で必要なケースにのみ行われるべきである（[LINK Chapter 3-4 170 頁](#)）。手術 vs 放射線治療ではなく、治療法の適切な選択と、そのみでは不十分であった場合のお互いの補完が重要と考えられる。

聴神経腫瘍における、手術・放射線治療・経過観察のメリット・デメリットを以下にまとめる<sup>11-14)</sup> [\[表1\]](#)。手術のメリットとしては、腫瘍の切除が行えること、病理診断が確定し、あらゆる大きさの腫瘍に治療可能であること等が挙げられる。一方、手術者によって手術成績が一定しないことや、開頭手術を要し、顔面神経麻痺出現やバランス低下等の合併症の頻度が放射線治療に比して高いこと<sup>15-17)</sup>、入院が手術後1～3週間かかるのが一般的で、髄膜炎や髄液漏・創部のトラブルなど手術に特異的な合併症があり得ること<sup>18)</sup>がデメリットと考えられる。

ガンマナイフ・サイバーナイフ・linear accelerator (LINAC) 等の定位的放射線治療（[LINK Chapter 1-2 14 頁](#)）については、小型から中型の腫瘍に対する現在の照射線量になってからは照射後平均5～10年で90～98%の腫瘍制御率と報告されており、顔面神経麻痺や聴力喪失などの合併症はほとんど起こらなくなってきた



【表1】 3つの治療方針の比較（メリット・デメリット）

|       | 経過観察                                                                                             | 手術                                                                                                                                                            | 放射線治療                                                                                                                                                                                                   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| コンセプト | 相手を見極める方針                                                                                        | 治す治療                                                                                                                                                          | コントロールする治療                                                                                                                                                                                              |
| 適応    | 高齢者、小型腫瘍                                                                                         | 若年者、大型腫瘍、聴力保存企図の小型腫瘍                                                                                                                                          | 高齢者、小・中型腫瘍、全身麻酔高リスク患者、術後の再発症例、手術拒否患者                                                                                                                                                                    |
| メリット  | 合併症の心配がない                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>●腫瘍の切除が行える</li> <li>●病理診断が確定する</li> <li>●あらゆる大きさの腫瘍に治療可能</li> </ul>                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>●開頭手術なしで治療可能</li> <li>●合併症は少ない</li> </ul>                                                                                                                        |
| デメリット | <ul style="list-style-type: none"> <li>●聴力保存の機会を逸する可能性が高い</li> <li>●大きくなった場合に治療が難しくなる</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>●術者によって手術成績が違う</li> <li>●開頭手術を要する</li> <li>●顔面神経麻痺出現等の合併症の頻度が放射線治療に比して高い</li> <li>●各種の脳神経症状・髄膜炎・髄液漏・創部のトラブル</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>●腫瘍は消失しない（腫瘍と一生つきあう）</li> <li>●再発した場合に手術が難しい</li> <li>●現在の治療線量による平均20～30年の長期成績はない</li> <li>●大きい腫瘍や嚢胞性の腫瘍には不適</li> <li>●水頭症出現の可能性</li> <li>●悪性腫瘍化の報告あり</li> </ul> |

（河野道宏、Clin Neurosci. 2006；24：1284-5<sup>11)</sup>より改変引用）

いる<sup>19,20)</sup>。開頭手術を要せずに治療合併症の頻度が少ない点、入院が短期間で社会復帰が早い点がメリットであり、脳槽部の長径2.5 cm（8 mL）以下の聴神経腫瘍に対しては、有効性が高いと考えられている。大型腫瘍に対しても放射線治療が有効との報告<sup>21)</sup>や、手術と放射線治療を初めから組み合わせる方法も報告されているが<sup>22)</sup>、まだ真の長期成績はない。デメリットとしては腫瘍が消失しないこと（腫瘍と一生つきあう）、現在の治療線量による腫瘍コントロールの20～30年レベルの長期成績はないこと、大型腫瘍や嚢胞性の腫瘍には適さないことや水頭症出現や悪性腫瘍化の可能性（[LINK Chapter 1-2 20 頁](#)）を持っていることが知られている。また、放射線治療後の手術は難しく、手術成績がよくないことも知られている<sup>9,23,24)</sup>（[LINK Chapter 6-4 332 頁](#)）。聴力に関しては、放射線治療後に経年的に温存率が低下することが知られているが（[LINK Chapter 1-2 20 頁](#)）、これは、蝸牛への放射線線量に関係するとされている<sup>25,26)</sup>。しかし、自然歴と比較して遜色ない、あるいはむしろ聴力低下の程度を抑えているとの報告もある<sup>27-29)</sup>。

経過観察（[LINK Chapter 1-2 12 頁](#)）は通常は小型腫瘍や高齢者に対して行われることが多いが、腫瘍の性格（成長速度が速いかどうか）を確認できること、直近の合併症の心配がないことがメリットと考えられるが、聴力保存の機会を逸する可能性が高くなり、増大した場合に治療が難しくなるなどのデメリットを有している。聴神経腫瘍の自然歴（natural history）は、年間に1～2 mmの増大が平均的と考えられており<sup>25,30)</sup>、小型腫瘍に対しては経過観察（wait and scan）が行われることが一般的であるが<sup>30,31)</sup>、有効聴力のある小型腫瘍に対しては、聴力保存を目的とした手術が行われているのも現状である<sup>4,5,7)</sup>。内耳道内に限局している腫瘍に対しては、手術<sup>32)</sup>・放射線治療<sup>33)</sup>が適用されることはあるものの、経過観察が一般的である<sup>34)</sup>。

総括すると、手術は主として腫瘍を「治す治療」、放射線治療は腫瘍を「コントロールする治療」、経過観察は「腫瘍の増大速度を見極める方針」と考えることができる。現時点で、コンセンサスが得られていると考えられる本疾患の治療選択基準は、内耳道内部分を除いた脳槽部の最大径が3 cmを超える腫瘍や嚢胞性の腫瘍に対しては、一般的には手術が選択される<sup>35,36)</sup>。これは、定位的放射線治療が大型腫瘍に対する制御の長期成績がないことと、一過性膨大<sup>37)</sup>の問題もあって不利と考えられるからである。また、若年者に対しても基本的には手術が第一選択となり<sup>38)</sup>、高齢者、全身麻酔のリスクの高い患者や手術拒否の患者には放射線治療が行われることが一般的である。また、脳槽部2.5 cm未満の小型・中型の聴神経腫瘍に対しては、手術・放射線治療・経過観察のいずれも適用可能であり、患者の年齢や希望・施設の状況や方針等によって、治療方針が決定されている。

## 2 聴神経腫瘍の治療のトレンドの変化

米国では、3つの治療方針の比率は時代とともに明らかに変化が見られ、全米データに基づいた報告による

と、1990年代後半までの手術一辺倒であった時代から、2000年代後半からは手術が1/2、放射線治療1/4、経過観察1/4の比率で推移している<sup>34,39,40)</sup>。また、欧米の個々の大規模施設でも、手術の割合は低下している傾向が示されている<sup>41,42)</sup>。日本では現在のところ、正確な割合は定かではないが、朝日新聞社の調べによる2014年、読売新聞社の調べによる2016年の1年間の神経鞘腫の手術が約900件あり<sup>43,44)</sup>、ガンマナイフによる放射線治療が約800件とのことから、手術と放射線治療がほぼ1:1に用いられている可能性はある。脳神経外科のみならず耳鼻咽喉科でも多く経過観察されている患者数は把握しづらく、手術・放射線治療よりも経過観察される頻度は高い可能性も十分に推測される。

### 3 これからの展望と問題点・課題

最近の治療の動向としては、手術が治療の主体であった以前の時代から、ガンマナイフを主軸にした定位的放射線治療や経過観察といったオプションも加わり、うまく治療を使い分けていかに治療成績を向上させるかが問われる時代に移行しつつある。以前のように、腫瘍を発見した病院でそのまま手術していた時代とは違って、現在は、患者がインターネットやマスメディアを介して医療情報を容易に入手でき、セカンドオピニオンの普及、医療訴訟の増加などが相まって、手術には高い専門性が要求されるようになってきている。欧米では、手術にしても放射線治療にしても、専門性を持った施設に患者が集中する、いわゆる「センター化」が以前より行われているが、日本においても、患者が新幹線や飛行機で移動する時代となり、専門性の高い施設へのセンター化が加速しているのが現状である。このため、今後は安定した良好な手術成績が標準化される可能性があると期待される。今後の課題として、年齢を考慮した、実臨床に即した聴神経腫瘍の診断・治療ガイドラインの整備が必要と考えられる。

## 小脳橋角部腫瘍

小脳橋角部髄膜腫に関しては、無症状であれば経過観察が行われることが多いが、脳幹を圧迫する大きな腫瘍に対しては、若年者では無症候性であっても手術が行われることもある。手術の際には、通常の外側後頭下到達法以外にも経乳突洞アプローチや経中頭蓋窩的アプローチなどの頭蓋底アプローチを要する場合も多く、専門施設での手術が望ましい。定位的放射線治療は手術後の残存腫瘍だけでなく、初期治療としても行われるようになってきているが<sup>45)</sup>、長期成績はまだ十分とは言えない。髄膜腫に関しては、放射線治療後の悪性化率が聴神経腫瘍と全く違い、6%<sup>46)</sup>と高率であるため、やむを得ない場合を除いて、安易に放射線治療を用いることには慎重になるべきと考えられる。高い悪性化率の裏には、髄膜腫の自然歴として聴神経腫瘍よりも悪性化しやすい背景があるものと考えられるが、それでも悪性髄膜腫は2%程度と考えられ<sup>47)</sup>、放射線治療が悪性化に関与している可能性は高いと考えている。

類上皮腫に対しては、放射線治療は有効性が確立しておらず、経過観察あるいは手術が行われる。手術の際には、再発防止のためには嚢胞内容物の摘出だけでなく被膜の全摘が必須とされるが、脳神経や血管との癒着が強い場合には、機能温存の観点から嚢胞被膜までの全摘は断念しなければならないことも多い（[LINK Chapter 4-5 283頁](#)）。

小脳橋角部腫瘍はほとんどが良性腫瘍であり、手術は難しいものの、腫瘍をほぼ全摘することにより治癒が期待できる腫瘍である。基本的には、適切に治療方針を選択することにより、今後さらに治療成績が向上することが期待される。

#### ◆文献

- 1) Yamakami I, Uchino Y, Kobayashi E, et al. Conservative management, gamma-knife radiosurgery, and macrosurgery for acoustic neurinomas: a systematic review of outcome and risk of three therapeutic options. *Neurol Res.* 2003; 25: 682-90.
- 2) 佐々木富男, 橋口公章, 谷口 真, 他. 聴神経腫瘍 254 例の手術成績. *脳外誌.* 2007; 16: 84-9.
- 3) Samii M, Gerganov V, Samii A. Improved preservation of hearing and facial nerve function in vestibular schwannoma surgery via the retrosigmoid approach in a series of 200 patients. *J Neurosurg.* 2006; 105: 527-35.
- 4) Sanna M, Zini C, Mazzoni A, et al. Hearing preservation in acoustic neuroma surgery. *Am J Otol.* 1987; 8: 500-6.
- 5) Slattery WH, Brackmann DE, Hitselberger W. Middle fossa approach for hearing preservation with acoustic neuromas. *Am J*