論 説

聴神経腫瘍における聴力保存の基礎と臨床

神崎 仁・小川 郁・松永 達雄*

Basic and Clinical Aspects of Hearing Preservation in
Acoustic Neuroma Surgery

Jin Kanzaki and Kaoru Ogawa

(School of Medicine, Keio University)

Tatsuo Matsunaga

(Kawasaki Municipal Hospital)

Hearing preservation is one of the ultimate goals of acoustic neuroma (AN) surgery. In this paper, we present the surgical results of hearing preservation surgery in our department, as well as our recent basic research on hearing preservation in AN surgery.

Subjects consisted of 95 AN patients who underwent hearing preservation surgery via the extended middle cranial fossa approach and the middle cranial fossa approach. The overall hearing preservation rate was 51%. From the analysis of surgical results, we discussed the indications for hearing preservation surgery and the evaluation of pre- and post-operative hearing. In addition, we proposed a new classification system for pre- and post-operative hearing evaluation.

We also present our basic research on "the relationship between cochlear blood flow and electrocochleographic findings during cochlear ischemia", and "the morphological study of the VIII cranial nerve in AN patients". The changes in N1 and N2 in electrocochleography depended on the cochlear blood flow. Thus, we can estimate the degree of cochlear ischemia using the electrocochleography. Furthermore, the impairment of cochlear blood flow and cochlear nerve damage could be distinguished by the electrocochleographic findings. The morphological findings of the VIII cranial nerves of AN patients demonstrated tumor invasion in approximately 67% of the cochlear nerves, suggesting that total tumor removal together with hearing preservation could not be performed in these patients. In addition, gliosis in the transitional region of the cochlear nerve in AN patients was observed, which might lead to a change in capillary distribution. Angiogenesis was also found in tumor tissues from the cochlear nerve. These morphological findings indicated that the impairment of cochlear blood flow may be easily induced by manipulation during tumor removal, especially those around the transitional region.

Key words : hearing preservation, acoustic neuroma, cochlear blood flow, gliosis, angiogenesis

はじめに

著者(J.K.)は1988年本誌に聴神経腫瘍(AN)の聴力保存に関する諸問題について論説した¹⁾。本項ではその後我々が行ったANに対する聴力保存手術を基に、最近の聴力保存に関する臨床的ならびに基礎的研究の結果を概説する。

臨床的成績として聴力保存の適応および成績、特に聴力保存された聴力の質の評価などについて自験例を中心に述べてみたい。基礎的研究として(1)術中に起こる蝸牛血流障害時の蝸牛血流動態と蝸電図所見、(2)側頭骨標本における内耳動脈の解剖および聴力保存非適応例の手術中に採取した蝸牛神経の組織学的、免疫組織学的所見について述べる。

臨床成績

1. 対 象

1976年より1995年4月までに脳神経外科との協力で390例のAN手術を行った。これらのうち聴力保存手術を行い、術後1年以上の観察が可能であった95例を対象とした。

2. 手術法

中頭蓋窩法(33例)および拡大中頭蓋窩法Ⅲ型(62例)を用いた。手術法の詳細は紙面の関係上省略するが、手術法の分類とそれぞれの要点を表1にまとめた²⁾。

術中モニタリングとして顔面神経に対しては針筋電図と筆者らが開発した刺激兼用のマイクロ器具を用いた³⁾。蝸牛神経の術中モニタリングとしては聴力保存手術を開始した初期には蝸電図とABRを用いたが、最近ではABRと第Ⅷ神経複合電位(CAPと略す)を用いている。

3. 聴力保存の適応

我々は対側聴力が正常な一側性ANに対しては会話域平均聴力(PTA) 50 dB 以内、語音弁別能(SDS) 50%以上の例(50/50と略す)を聴力保存の適応としている。しかし初期には50/50以下の例に対しても腫瘍の大きさが20 mm以下の例では経験を積むために聴力保存手術を行った。現時点では、術前聴力が50/50の基準を満たせば、腫瘍の大きさに拘わらず、聴力保存を試みることにしている。しかし、反対側に補聴器を用いても日常会話が困難な感音難聴を有する症例やNeurofibromatosis II (NF2)の症例では腫瘍の発育を観察し、増大傾向を示す例にはradiosurgeryを行っている。

これまで反対側に人工内耳を行い、AN側の手術を行った例や⁴⁾、AN側の蝸牛神経を温存し、その側に人工内耳を行った報告⁵⁾も散見されるが、ANの術後に必ず人工内耳の適応となる保証はない。術者によってはANの全例に聴力保存を行うべしとする人もいる^{6)~8)}。

しかし、このような治療方針は一般的には対側耳の聴力、顔面神経麻痺やその他の合併症の危険度とのバランスで決められるべきものと考える。かつてはANの大部分が一側性であり、対側聴力には問題がないこと、聴力保存適応例が少ないことから聴力保存手術の必要性について疑問視されていたが⁹⁾、MRIの普及と共に聴力良好例が増加しつつあり、聴力保存手術は避けて通れないものとなっている。今後は聴力保存の予後の予測と有用聴力保存率の向上のための方法、技術が開発されねばならない。

4. 聴力保存率

通常、聴力保存率は測定可能な聴力が保存された症例の全聴力保存手術施行例に対する割合で示される。自験例では95例中48例(51%)であった¹⁰⁾。この保存率は著者

表1 拡大中頭蓋窩法の分類

	拡大中頭蓋窩法 type		
	I	II	III
Hearing preservation	not indicated	not indicated	indicated
Labyrinthectomy via MCF	done	done	not done
Separation of the superior petrosal sinus	not done	done	done
Incision of the cerebellar tentorium	not done	done	done

らの以前の報告と同様であり、またこのような手術を行っている各国の報告例と比較しても遜色ないものである。しかし、著者らは単に聴力保存率のみで手術の成否を論ずるべきではなく、保存した聴力の質をより問題にすべきと考えており、保存された聴力の結果を各術者間で比較するための新しい分類法を第2回のAN会議(1995年4月、パリ)の聴力保存のパネルで提案した。しかし各演者の聴力保存の結果の分類法は統一されず、今後の課題として残された。

5. 聴力保存手術により保存された聴力の分類

私どもが提案した分類はGardnerら¹¹⁾とSheltonら¹²⁾の分類の修正案である。このような分類は第一に簡単で覚えやすいものでなければならない。従来いくつかの分類が提案されていたが^{11)~15)}、使いやすいのはSheltonら¹²⁾の分類であった。しかし、この分類でも serviceable hearing (50/50以上)の中に30/70の good hearingを含み、また measurable hearingは30/70と50/50の両者を含むなど、論文を読むときに混乱することがあった。そのために表2に示した様に30/70をクラ

スA、31~50/51~69をB、それ以下をC、反応なしをDとすることを提案した。この案はGardnerら¹¹⁾の分類とはほぼ同様であるが、彼らの分類ではCがさらに2クラスに分かれている。我々はこの点を不要と考え、保存聴力を3つのクラスに分けるのが覚えやすく、各施設間の比較も簡単にできるものと考えた。今後、施設間での聴力保存の質を比較するために、このような分類を用いて評価することが必要である。

6. 提案した分類による自験例の成績

表3に術前の分類でA~Cにあった聴力が術後どのクラスになったかを示した。このようにみると術前にAまたはBであった75例のうち、術後に同様にAまたはBであった例は23例(31%)にすぎないことが分かる。単なる聴力保存率にはCクラスが含まれているために聴力保存率としては良くなっていることを考慮する必要がある。

7. 聴力保存可能か否かの予測

聴力保存手術の可否には術者の経験や技術が関与する。また経験、技術がある一定のレベルに達していたとしても、術中の蝸牛神経と内耳道内の血管の状態およびこれ

表2 聴力保存手術における聴力の分類

Class	PTA (dB)	SDS (%)	Gardinerの分類	Sheltonの分類
A: good to excellent	0~ 30	70~100	1	good
B: serviceable	31~ 50	50~ 69	2	serviceable *
C: poor	51~100	49~ 2	3, 4	measurable *
D: no measurable			5	

*: Sheltonら¹²⁾の分類における「serviceable」はGardinerら¹¹⁾の分類のclass 1と2を含み、「measurable」はGardinerら¹¹⁾の分類のclass 1, 2, 3, 4を含む。

表3 新しい分類法による術前後の聴力の比較

Preoperative hearing		Postoperative hearing				HP rate	
Class	N	A	B	C	D	N	(%)
A	48	15	5	7	21	A+B+C	27 (56.3)
B	27	-	3	9	15	B+C	12 (44.4)
C	20	-	-	9	11	C	9 (45.0)
Total	95	15	8	25	47		48 (50.5)

らと腫瘍との関係を術前に予測する検査はないため、聴力保存可能か否かの予測はなかなか困難である。聴力保存の予後の良好な因子としては腫瘍の大きさ、術前聴力レベル、患側 ABR 所見、男性、術終了時のモニタリングで ABR が術前と比較して悪化の少ないこと、などが報告されているが^{12)16)~18)}、いずれも確実な指標とはいえない。これまでの経験からは内耳道に局限した聴力良好な例を早期に診断し聴力保存手術を行うことが、保存された聴力の質の向上につながると考えられる。自験例では術前 A クラスの聴力が術後も A クラスに留まる率は 48 例中 15 例 (31%) であった (表 3)。この率は術前 B クラスのものが術後も B クラスに留まる率よりも有意に高く、聴力良好な例のほうが手術侵襲に対しても受傷性が低いことが推測される。

8. 保存された聴力の長期予後

聴力保存手術を施行された症例の保存聴力が長期的に維持されるか否かが、このような手術法を今後も行うか否かの鍵を握っているといってもよい。

自験例 45 例の追跡では少なくとも 4 年間は PTA, SDS に大きな変化は認めなかった。それ以後の追跡例は少なくなるが、より長期的にも保存聴力は安定しているといえる。我々は PTA で 15 dB 以上、SDS で 20% 以上の変化を聴力悪化と定義しているが、術後保存聴力の悪化は再発例 2 例に認められたのみであった。このことより、定期的な術後の聴力検査は再発の早期診断法としても意義があると考えている。Shelton ら¹⁹⁾ は長期的に SDS が反対側より急速に悪化することを報告し、この原因が腫瘍摘出後に内耳道に充填した側頭筋の線維化による血管の狭窄と推測している。そのため彼らは充填物を筋肉から脂肪に変更している。しかし、自験例では筋肉と脂肪のいずれでもこのような傾向は認められなかった。なお、Shelton ら¹⁹⁾ を除くと、術後保存された聴力には大きな変化はないとするものが多い^{20)~22)}。

9. 聴力保存と QOL

一侧のみの高度難聴でも対側聴力が正常範囲内にあれば、日常生活上、支障は少ないが、方向感や騒音下の会話で支障をきたすこともある。しかし、AN の術後の後遺症としてこの程度の障害のみで他の脳神経症状がなければ、手術の結果は受容されるであろう。しかし、人間の要求は次第に高くなるので、もし聴力の良い段階で診断されたのであれば、聴力を保存して欲しいと願うのは誰しも同じであろう。また、特に問題となるのは対側に

も何らかの原因による高度難聴があったり、現在聴力は良好でも NF2 のために将来聴力低下が予想される場合である。いずれの場合も現時点では聴力保存を保証した手術を行うことは困難であるので、もし聴力保存に対する要求が強ければ腫瘍の発育速度を観察しながら経過をみるか、radiosurgery のいずれかを考慮することになる。しかし、後者でも聴力が確実に保存される保証はない。顔面神経保存率が向上したように聴力保存率もあるレベルまでは上昇すると考えている。しかし顔面神経と異なり、蝸牛神経は後述するような transitional zone の脆弱性を有するため、神経およびその周囲に不可逆性の変化が生じないうちに腫瘍が除去される必要がある。このような蝸牛神経の病態は現在の聴覚検査では術前に推測できない。腫瘍が小さく、腫瘍の発生から診断までの期間が短い例では蝸牛神経の病変は軽微であると考えられるので、小腫瘍の成績が良くなることは当然理解される。したがって、ある限られた例にのみ聴力保存の可能性があることになる。現在はこの適応と限界を明らかにするための過程にあるといえるであろう。QOL の立場からは術前と同じ就業が可能で、生活上の支障のないことが第一であるので、聴覚以外の脳神経障害、特に頻度の上からは顔面神経機能の保存が最も重要である。聴力保存はこれらの目標がほぼ達成されつつある施設で次の目標として取り組むべき目標といえるもので、決して他の機能より優先して行うべきものではない。

術中に起こる蝸牛血流障害時の蝸牛血流動態と 蝸電図所見

AN 手術における聴力保存率の向上のためには個々の症例における難聴の病態を術前に明らかにし、聴力保存手術の適応症例を的確に選択し、さらには腫瘍摘出時にいかなる注意を払うべきかを知る必要がある。しかし、AN における難聴は極めて多彩であり²³⁾、その詳細な病態を術前に明らかにできないことが多く、聴力保存の適応症例の難聴の病態を基にした選択法は今後の課題であると言える。一方、AN 摘出に際しては術中聴力モニタリングが行われている²⁴⁾²⁵⁾。腫瘍摘出時にいかなる注意を払うべきかを知るためには、腫瘍摘出時の蝸牛神経や内耳動脈の障害がそれぞれ術中モニタリングの情報にどのように反映するかを明らかにする必要がある。

本項では AN における難聴の病態の 1 つと考えられる蝸牛血流障害をとりあげ、モルモットを用いてレー

ザードブロー法(LD法)により蝸牛血流をモニタリングしながら前下小脳動脈(AICA)を機械的に圧迫遮断することにより様々な程度の蝸牛血流障害を作成し、蝸牛血流障害の程度が術中聴力モニタリングとして用いられている蝸電図の変化にどのように反映されるかについて述べる²⁶⁾。なお、蝸牛血流障害の程度は残存血流量として示した。

1. AICA 遮断時の蝸牛血流動態

AICA を遮断しても全例で蝸牛血流量が減少するとは限らず、約20%では蝸牛血流量に変化はなく、約15%では一定の蝸牛血流量を維持できなかった。AICA 遮断により蝸牛血流量が減少し、かつ遮断中一定の蝸牛血流量を維持できた70例中44例(3分間遮断34例、10分間遮断10例)では蝸牛血流量はAICA 遮断と同時に減少し、解除とほぼ同時に血流が回復した。遮断解除後に蝸牛血流が初期値より一過性に増大する hyperemia を示すことがあり、3分間遮断例の47%、10分間遮断例の80%に認められた。

モルモットなどの実験動物ではAICA 領域の側副血行路が豊富であり、またその個体差も大きいことから、AICA 遮断による蝸牛血流障害の程度は様々である。Randolf ら²⁷⁾もAICAの遮断により蝸牛血流に変化を認めたモルモットは約半数であり、他の半数では初期値の25~50%に減少したと報告している。Sugita ら²⁸⁾はモルモットの内耳道周囲の動脈の走行を観察し、AICA および内耳動脈の走行には個体差、左右差が大きく、内耳動脈が直接脳底動脈より分枝する例も多いと報告している。したがって、AICA を遮断しても蝸牛血流に変化が認められなかったモルモットでは内耳動脈が直接脳底動脈より分枝するなど他の動脈系が蝸牛血流に関与していた可能性も考えられる。一方、Ren ら²⁹⁾はAICA 遮断により蝸牛血流は約55%まで減少し、その後一定圧の遮断にもかかわらず蝸牛血流は徐々に増加したことより、AICA 遮断による蝸牛血流の動的変化は側副血行路から蝸牛への血流が増加するためと考察している。今回の検討でAICA 圧迫の程度を調節することによって約63%のモルモットではほぼ一定の蝸牛血流減少を維持することができたことから、側副血行路を介した蝸牛血流の調節能の存在の他に、遮断末梢側のAICAや内耳動脈の自己調節能が関与していると考えられる。また、この自己調節能はAICA 遮断解除後の hyperemia にも関係していると考えられる。

2. AICA 遮断時の残存血流率とN1, N2の変化

AICA 遮断による蝸牛血流減少にともないN1潜時、N2潜時は徐々に延長し、N1振幅も減少した。AICA 遮断後3分間にN1またはN2が消失した例は44例中それぞれ36%、43%であった。N1非消失群と消失群における残存血流率はそれぞれ57%、37%であり、両群間に有意差を認めた($p<0.01$)。N2でも両群間に有意差を認め、非消失群と消失群の残存血流率はそれぞれ59%、40%であった($p<0.01$)。AICA 遮断後N1, N2が消失するまでの時間(survival time)と残存血流率との関係をみると、個体差は大きいものの、両者の間には相関関係が認められ($p<0.05$)、残存血流率が低くなるほどN1, N2の survival time も短くなる傾向があった。

次に3分間のAICA 遮断中にN1, N2が消失しなかった例で遮断3分後のN1潜時、N2潜時、N1振幅の変化率と残存血流率との関係について検討した。N1潜時、N2潜時の変化率と残存血流率との間にはほぼ負の相関が認められ($p<0.01$)、残存血流率が低くなるほどN1潜時、N2潜時の変化率は大きくなった。これに対してN1振幅の変化率と残存血流率では両者の間には正の相関が認められ($p<0.01$)、残存血流率が低くなるほどN1振幅は減少する傾向があった(図1)。

これらの結果はN1, N2の変化がほぼ残存血流率に依存することを示している。図1に示した回帰直線より3分間の血流遮断でN1, N2に変化を認める残存血流率の閾値を求めると、それぞれ約80%であり、蝸牛の酸素予備能は極めて少ないと考えられる。蝸牛神経活動電位などの蝸牛および蝸牛神経に関係する電気反応はいずれも酸素依存性であり血流障害の影響を受けやすいことは既に指摘されている^{30~32)}。しかし、これまでの報告では血管遮断中の血流の変化について詳細な記載はなく、血流障害の程度とN1, N2の変化の関係についての系統的な解析はなされていない。今回の検討では蝸牛血流障害の程度とN1潜時、N2潜時、N1振幅の変化の間に相関関係が認められ、N1, N2の survival time はN1に比べてN2で短かった。従って、これらのパラメータの変化より臨床的にも蝸牛血流障害を定量的に予測することが可能であるといえる。また、N2はN1に比べて蝸牛血流減少に対してより敏感に反応すると考えられた。

3. AICA 遮断解除後のN1, N2の変化

残存血流率が31~60%の3分間AICA 遮断例15例と10分間遮断例10例でN1, N2の回復過程を比較した。両

図1 N1 潜時, N2 潜時および N1 振幅の変化率と残存血流量率との相関

control は遮断前の N1 潜時, N2 潜時および N1 振幅とした。

群の残存血流量率はそれぞれ42%, 41%で有意差はなかった。遮断解除後, N1 潜時, N2 潜時は速やかに短縮し,

3 分間遮断群では解除後180秒ではほぼ初期値まで回復したが, 10分間遮断群では3分間遮断群に比べて N1 潜時, N2 潜時の回復は有意に不良であった。N1 振幅は3分間遮断群で遮断解除後, 初期値より増大し (supernormality) 平均113%まで達した。これに対して10分間遮断群では遮断解除180秒後に一時初期値まで回復したが, その後再び減少し20分後の N1 振幅は88%であった (図2)。

蝸牛血流の hyperemia と N1 振幅の supernormality を比較すると, hyperemia を示した例では N1 振幅も supernormality を示したのに対して, hyperemia を示さなかった例では N1 振幅にも supernormality は認められなかった ($p < 0.01$)。

低酸素による蝸牛組織障害の可逆性については既に多くの組織学的検討がなされており, 比較的短時間の anoxia でも有毛細胞やらせん神経節細胞などの蝸牛組織には不可逆性の変化が生じるとされている³¹⁾³³⁾。一方, Kusakari ら³⁴⁾は20分間の遮断では EP, CM とともに完全に回復したのに対して, N1, N2 は10分以下の遮断でも不可逆的な変化を示す例があり, 10分以上の遮断ではほぼ全例に不可逆的变化を認めたと報告した。今回の結果は Kusakari ら³⁴⁾の報告と同様であるが, 残存血流量率が41~70%でも10分間の遮断では N1 潜時, N2 潜時, 振幅に不可逆性の変化が生じる可能性が考えられた。

遮断解除後, N1 振幅は初期値より増大し supernormality を示した。Konishi ら³²⁾は8分以内の AICA 遮断では遮断解除後に N1, N2 振幅も supernormality を示し, 8分を超える遮断では N1, N2 振幅の supernormality は生じなかったと報告した。今回の結果でも10分間遮断では N1 振幅の supernormality は認められなかったが, 遮断解除約3分後に一時的にはほぼ初期値まで回復したことは10分間遮断でも supernormality を生じる機序が働いていることを示している。蝸牛血流の hyperemia と N1 振幅の supernormality とに密接な関係が認められたことより, AICA 遮断解除後の蝸牛血流の hyperemia が蝸牛電気反応の supernormality の一因となっていると考えられた。

4. 術中聴力モニタリングへの応用

今回の検討結果より AN 摘出術中の内耳道操作により内耳動脈が障害された場合には蝸牛血流は直ちに減少し, この蝸牛血流減少は術中モニタリングで用いられている蝸電図の N1, N2 の変化に敏感に反映され则认为

図2 遮断解除後のN1潜時、N2潜時およびN1振幅の回復過程
controlは遮断前のN1潜時、N2潜時およびN1振幅とした。
*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

られる。したがって、N1、N2の変化よりある程度、蝸牛血流動態を予測することが可能である。今回の結果からは3分間の蝸牛血流障害でN1、N2が消失する場合に

は残存血流率は約40%であり、N1振幅が60%まで減少し、N1潜時、N2潜時が血流障害前の潜時よりそれぞれ6%、8%延長した場合には残存血流率は約50%と推測することができる。

蝸牛血流減少によるN1、N2の変化として注目すべきことは、それぞれの変化の程度には若干の違いがあるもののN1、N2がほぼ同時に同じような変化を示すことである。AN摘出時のABRを用いた術中モニタリング所見やイヌを用いてANのシミュレーション手術の検討では、蝸牛神経障害ではN1には変化を認めず、N2潜時が延長すると報告されている³⁵⁾³⁶⁾。実際の手術操作では蝸牛血流障害と蝸牛神経障害が混在し、術中モニタリングでもより複雑な変化を示すと考えられるが、これらの検討からN1、N2が同様の変化を示す場合には主に蝸牛血流障害を、N1が変化せずにN2のみが障害される場合には蝸牛神経の障害を想定することができる。

近年、術中聴力モニタリングに際してABRや蝸電図と蝸牛血流の同時モニタリングが検討されている。ヒトの蝸牛骨包はモルモットに比べて厚いためにLD血流計での測定には改善すべき点も少なくないが³⁷⁾³⁸⁾、LD法を用いた術中蝸牛血流モニタリングは今後検討すべき方法であると考えられる。

内耳動脈、蝸牛神経の形態学的、組織学的検討

本稿では、我々がこれまで行ってきた正常例での内耳動脈の走行と聴神経腫瘍例の前庭、蝸牛神経病理に関する研究を中心に述べる。

1. 正常例での内耳動脈の走行と分枝

内耳動脈は、AICAから分枝した後、内耳道内を走行して内耳へ血流を供給する動脈である。内耳動脈は他の血管系との吻合を持たないため、この血管が傷害を受けると内耳は虚血性変化を起こす。従って、AN手術で聴力保存を成功させるためには、手術時に蝸牛神経と共に内耳動脈を保存することが必要となる。小脳橋角部でのAICAの走行、および内耳動脈の起始部位は個体差が大きいことは既に述べた通りである^{28)39)~41)}。多くの例では、AICAは内耳道孔部でループを形成し、顔面神経と第Ⅷ脳神経の間、またはこの両神経の下方を走行し、1本または2本の内耳動脈を分枝する。

我々は聴力保存手術の立場から、内耳道内の内耳動脈と第Ⅷ脳神経の立体的位置関係を明らかにすることが重要と考え、正常例(7耳)のヒト側頭骨連続切片標本より

コンピュータ 3 次元再構築画像を作成し、解剖学的位置関係について検討した⁴²⁾。この結果、内耳道内においては、第Ⅷ脳神経と内耳動脈との位置関係は個体差が少なく、特に内耳道底付近では各神経と内耳動脈の主要 3 分枝(蝸牛動脈, 前庭蝸牛動脈, 前前庭動脈)との位置関係は一定であり、蝸牛動脈は蝸牛神経の中心部を走行、前庭蝸牛動脈は下前庭神経の後面を走行、前前庭動脈は上前庭神経の前面を走行していた。内耳道孔付近では、内耳動脈が 1 本の場合(7 耳中 3 耳)は顔面神経と第Ⅷ脳神経の間を走行、2 本の場合(7 耳中 4 耳)は 1 本の場合の走行に加えて、他の 1 本の内耳動脈が第Ⅷ脳神経の後下面を走行していた。聴力保存を目的とする AN 手術では、腫瘍を顔面神経、蝸牛神経と剝離、摘出する際に上述した内耳動脈とその分枝の走行を意識して、傷害しないよう手術操作を行うことが聴力保存の成功率を高めるために重要である。

2. AN 症例の第Ⅷ脳神経病理

Schuknecht⁴³⁾は側頭骨病理標本での所見から、AN による聴平衡覚障害の病態として、1) 蝸牛神経が腫瘍に圧迫されて変性する、2) 内耳道内血管が腫瘍に圧迫されて内耳の虚血変性が起こる、3) 内耳液の生化学的变化が起こる、という 3 つのメカニズムを提唱した。しかし側頭骨病理標本での研究では死後変化、抗原活性の低下、脱灰の影響、セロイジン包埋連続標本作成のための制約などがあり、神経系組織の詳細な検討は困難であった。

我々は AN 症例での第Ⅷ脳神経の病態をより明確にすることが必要であると考え、AN の手術時に採取された新鮮な前庭、蝸牛神経の組織所見を光顕、透過型電顕、免疫組織学的手法を用いて検討した。また、耳疾患のない 6 症例(12 耳)の第Ⅷ脳神経を病理解剖時に採取し、正常コントロールとして比較した。

(1) 蝸牛神経、前庭神経への腫瘍浸潤

AN は神経鞘腫であり、良性腫瘍であるが、隣接する第Ⅷ脳神経(蝸牛神経、前庭神経)への腫瘍浸潤が報告されている⁴⁴⁾⁴⁵⁾。我々は、この腫瘍浸潤の頻度と程度を明らかにするため、各神経とそれに付着した腫瘍が一塊として摘出された検体で、組織学的に腫瘍浸潤について検討した⁴⁶⁾。ただし蝸牛神経での検討は、聴力保存の適応外の症例に限定された。この結果、蝸牛神経(6 検体)では神経への腫瘍浸潤がないものが 2 検体、軽度の腫瘍浸潤があるものが 2 検体、高度の腫瘍浸潤が認められたも

のが 2 検体(図 3)であった。前庭神経(25 検体)では腫瘍浸潤がないものが 5 検体、軽度の腫瘍浸潤があるものが 11 検体、高度の腫瘍浸潤が認められたものが 9 検体であった。蝸牛神経への腫瘍浸潤がない場合には腫瘍を全摘しても聴力保存ができる可能性がある。しかし、軽度であっても蝸牛神経に腫瘍浸潤がある場合には腫瘍の全摘により蝸牛神経障害は避けられず、聴力保存は困難となる。蝸牛神経に浸潤した部分の腫瘍を少量残すことにより、蝸牛神経の障害を最小限にすることも考えられるが、この場合は残存腫瘍が再び増大して再手術を要する危険性がある。また前庭神経への腫瘍浸潤は高頻度であるため、腫瘍摘出時には腫瘍再発を予防するために隣接する前庭神経は切除することが望ましいと考えられた。

(2) 第Ⅷ脳神経の中核と末梢の移行部 (TR : transitional region) におけるグリオーシス

脳神経は稀突起膠細胞が髄鞘を形成する中枢神経系とシュワン細胞が髄鞘を形成する末梢神経系とから構成されており、ランビエ絞輪を境に中枢から末梢へ移行している。第Ⅷ脳神経は他の脳神経と比較して中枢神経系の部位が長く、TR はほぼ内耳道孔部に位置している⁴⁷⁾。TR は外部からの物理的刺激に対して脆弱性が高いと考えられており⁴⁸⁾、またこの部位は聴神経腫瘍による圧迫、浸潤を最も強く受ける部位である⁴⁹⁾。

AN 症例の第Ⅷ脳神経 TR の病理所見を明らかにするため、AN 手術時に採取した第Ⅷ脳神経 TR 所見と正常例の TR 所見とを比較した⁵⁰⁾。AN 症例では正常例に比較して TR における有髄神経線維の密度が低く、線維性アストロサイトからなる中枢性グリア組織の増殖(グリオーシス)が認められた(図 4)。TR の中心部では毛細血管の密度が低いが、TR の末梢部分では高かった。AN より採取した第Ⅷ脳神経で TR の検討が可能であった 10 検体で、7 検体では軽度のグリオーシスが、他の 3 検体では中等度のグリオーシスが認められた。グリオーシスは腫瘍の圧迫により生じた神経変性に対する修復反応でこれに伴って神経内血管分布の変化が生じたと考えられた。TR にはランビエ絞輪が集中しているため代謝活性が高く、この部位での毛細血管密度の低下は神経代謝に悪影響を及ぼすと考えられる。一方、TR 末梢で局所的に毛細血管密度が上昇することは、この部位への外力により血管障害が生じやすくなっていると考えられる。以上より AN 手術に際しては、TR の存在する内耳道孔の部位での手術操作を特に慎重に行う必要があると考え

図3 蝸牛神経への高度腫瘍浸潤(原倍率 ×100)
T: 腫瘍, N: 神経. メチレンブルー染色.

図5 腫瘍と神経の境界部の新生血管(原倍率 ×100)
T: 腫瘍, N: 神経. ヘマトキシリン・エオジン染色.

図4 TRでの線維性アストロサイトの増殖(原倍率 ×3000)
透過型電顕.

られた。

(3) 第Ⅷ脳神経からANへの血管新生

ANを含む固形腫瘍が、数立方ミリメートル以上の体積に成長するためには、血管新生が必要となる⁵¹⁾。ヒトAN組織をヌードマウスに移植すると、移植された腫瘍の成長と腫瘍表面の血管新生の程度とが良く相関することが報告されている⁵²⁾。

我々は第Ⅷ脳神経とそれに付着するANが一塊として採取できた33検体を用いて、腫瘍と神経の間の血管所見について組織学的に検討した⁵³⁾。光顕による観察で腫瘍と神経の境界部に血管がほとんど認められない検体をグレード1、多数の毛細血管が認められる検体をグレード2、多数の毛細血管、細静脈、細動脈が密集して認め

られる検体をグレード3(図5)と評価したところ、グレード1が21検体、グレード2が6検体、グレード3が6検体であった。グレード2およびグレード3と評価された検体では、毛細血管内腔の拡大、内皮細胞の増殖が認められ、細静脈と細動脈の血管壁構造にも異常が認められた。グレード3の検体では、密集した血管の周囲に高度の線維化を伴う例が認められた。グレード2とグレード3に分類された12検体における腫瘍と神経の間の血管の増加は、ANにより第Ⅷ脳神経からの血管新生が誘導された結果と考えられた。境界部の新生血管は第Ⅷ脳神経と腫瘍の両者に血流を供給しているため、腫瘍摘出によりこの血管が障害を受けると、第Ⅷ脳神経にも循環障害が生じる。そのため、たとえAN摘出後に蝸牛神経が保存されても、神経と腫瘍の間の新生血管が高度に発達した症例では聴力の悪化が起こる可能性がある。また新生血管はその血管径に比して血管壁が薄く、血管壁の構成もしばしば不完全であるなど構造が脆弱であり、破綻して出血をきたしやすいと考えられる。グレード3の検体では新生血管には高頻度に線維化が伴っていたが、これは新生血管からの出血に対する反応である可能性が考えられる。ANでは突発性難聴に類似した難聴を呈する症例があり、この病態の1つとして新生血管からの出血による第Ⅷ脳神経の浮腫、循環障害が考えられた。

参考文献

- 1) 神崎 仁: 聴神経腫瘍手術における聴力保存の問題点. 耳鼻臨床 81: 153~161, 1988.

- 2) 神崎 仁 : 聴神経腫瘍の外科的治療. 耳展 33 補 3 : 201~528, 1990.
- 3) 神崎 仁 : 聴神経腫瘍における顔面神経保存 —術中神経刺激兼用手術器具(探針および鋏)の開発—. 頭頸部外科 4 : 141~146, 1994.
- 4) Arriaga MA and Marks CS : Simultaneous cochlear implantation and acoustic neuroma resection ; imaging considerations, technique and functional outcome. Otolaryngol Head Neck Surg 112 : 325~328, 1995.
- 5) Thedinger BA, Cueva RA and Glasscock ME : Treatment of an acoustic neuroma in an only-hearing ear ; case reports and considerations for the future. Laryngoscope 103 : 976~980, 1993.
- 6) Fischer G, Fischer C and Remond J : Hearing preservation in acoustic neuroma surgery. J Neurosurg 76 : 910~917, 1992.
- 7) Samii M : Personal communication. April, 1996.
- 8) Wigand ME, Haid T and Berg M : The enlarged middle cranial fossa approach for surgery of the temporal bone and of the cerebellopontine angles. Arch Otorhinolaryngol 246 : 299~302, 1992.
- 9) Tos M and Thomsen J : The price of preservation of hearing in acoustic neuroma surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol 91 : 240~245, 1982.
- 10) Kanzaki J, O-Uchi T, Ogawa K, et al : Hearing preservation by the extended an non-extended middle cranial fossa approach for acoustic neuroma. Skull Base Surg 4 : 76~81, 1994.
- 11) Gardner G and Robertson JH : Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol 97 : 55~66, 1988.
- 12) Shelton C, Brackmann DE, House WF, et al : Acoustic tumor surgery ; prognostic factors in hearing conservation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 115 : 1213~1216, 1989.
- 13) Jannetta PJ, Moller AR and Moller MB : Technique of hearing preservation in small neuromas. Ann Surg 200 : 513~523, 1984.
- 14) Silverstein H, McDaniel A, Norrell H, et al : Hearing preservation after acoustic neuroma surgery with intraoperative direct eighth cranial nerve monitoring ; part II. classification of results. Otolaryngol Head Neck Surg 95 : 285~291, 1986.
- 15) Sanna M, Zini C, Gamoletti R, et al : Hearing preservation ; a critical review of the literature. Acoustic Neuroma (ed by Tos M and Thomsen J). Proceedings of the first international conference on acoustic neuroma. pp 631~638, Kugler Publications, Amsterdam/New York, 1992.
- 16) Glasscock ME, Hays JW, Minor LB, et al : Preservation of hearing in surgery for acoustic neuromas. J Neurosurg 78 : 864~870, 1993.
- 17) Nadol JB, Levine R, Ojemann RG, et al : Preservation of hearing in surgical removal of acoustic neuromas of the internal auditory canal and cerebellopontine angle. Laryngoscope 97 : 1287~1294, 1987.
- 18) Ogawa K, Kanzaki J, O-Uchi T, et al : Preoperative findings and hearing preservation in acoustic neuroma surgery. Acta Otolaryngol Suppl (Stockh) 487 : 30~35, 1991.
- 19) Shelton C, Hitselberger WE, House WF, et al : Hearing preservation after acoustic tumor removal long-term results. Laryngoscope 100 : 115~119, 1990.
- 20) McKenna MJ, Halpin C, Ojemann RG, et al : Long term hearing results in patients after surgical removal of acoustic tumors with hearing preservation. Am J Otol 113 : 134~136, 1992.
- 21) Tucci DL, Telian SA, Kileny PK, et al : Stability of hearing preservation following acoustic neuroma surgery. Am J Otol 15 : 183~188, 1994.
- 22) Goel A, Sekha LN, Langheinrich W, et al : Late course of preserved hearing and tinnitus after acoustic neuroma surgery. J Neurosurg 77 : 685~689, 1992.
- 23) Kanzaki J, Ogawa K, Ogawa S, et al : Audiological findings in acoustic neuroma. Acta Otolaryngol Suppl (Stockh) 487 : 125~132, 1991.
- 24) 大平貴之, 井端由紀郎, 中務正志, 他 : 聴神経腫瘍における聴力保存と手術中電気生理学的モニター. 脳神経 40 : 553~556, 1988.
- 25) Yingling CD and Gardi JN : Intraoperative monitoring of facial and cochlear nerves during acoustic neuroma surgery. Otolaryngol Clin North Am 25 : 413~448, 1992.
- 26) 小川 郁 : 実験的蝸牛循環障害における蝸牛血流動態と蝸電図の変化. 慶應医学 71 : 321~335, 1994.
- 27) Randolph H-B, Haupt H and Scheibe F : Cochlear blood flow following temporary occlusion of the cerebellar arteries. Eur Arch Otorhinolaryngol 247 : 226~228, 1990.
- 28) Sugita M, Masutani H, Moriguchi M, et al : Distribution of arteries from brain stem to inner ear around the internal auditory canal. Acta Otolaryngol Suppl (Stockh) 486 : 45~52, 1991.
- 29) Ren T, Nuttal AL and Miller JM : Contribution of the anterior inferior cerebellar artery to cochlear blood flow in guinea pig ; a model-based analysis. Hear Res 71 : 91~97, 1993.
- 30) Fernandez C and Alzate R : Modifications of cochlear

- responses by oxygen deprivation. *Arch Otolaryngol* **69** : 82~94, 1959.
- 31) Perlman HB, Kimura R and Fernandez C : Experiments on temporary obstruction of the internal auditory artery. *Laryngoscope* **69** : 591~613, 1959.
 - 32) Konishi T, Butler RA and Fernandez C : Effects of anoxia on cochlear potentials. *J Acoust Soc Am* **33** : 349~356, 1961.
 - 33) Kimura R and Perlman HB : Arterial obstruction of the labyrinth ; part I . cochlear changes. *Ann Otol* **67** : 5~40, 1958.
 - 34) Kusakari J, Kambayashi J, Kobayashi T, et al : The effect of transient anoxia upon the cochlear potentials. *Auris Nasus Larynx* **8** : 55~64, 1981.
 - 35) Levine RA, Ojemann RG, Montgomery WW, et al : Monitoring auditory evoked potentials during acoustic neuroma surgery ; insights into the mechanism of the hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **93** : 116~123, 1984.
 - 36) Sekiya T and Moller AR : Cochlear nerve injuries caused by cerebellopontine angle manipulations ; an electrophysiological and morphological study in dogs. *J Neurosurg* **67** : 244~249, 1987.
 - 37) Scheibe F, Haupt H, Berndt H, et al : Laser light transmission and laser Doppler flow measurements on the human, rat and guinea pig cochlea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **247** : 20~23, 1990.
 - 38) Miller JM, Bredberg G, Grenman R, et al : Measurement of human cochlear blood flow. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **100** : 44~53, 1991.
 - 39) Sunderland S : The arterial relations of the internal auditory meatus. *Brain* **68** : 23~27, 1945.
 - 40) Mazzoni A : Internal auditory canal arterial relations at the porus acusticus. *Ann Otol* **78** : 797~814, 1969.
 - 41) Martin RG, Grant JL, Peace D, et al : Microsurgical relationships of the anterior inferior cerebellar artery and the facial-vestibulocochlear nerve complex. *Neurosurgery* **6** : 483~507, 1980.
 - 42) Matsunaga T, Igarashi M and Kanzaki J : The course of the internal auditory artery and its branches ; computer-aided three-dimensional reconstructions. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* **487** : 54~60, 1991.
 - 43) Schuknecht HF : Vestibular schwannoma. *Pathology of the Ear*. pp 425~436, Harvard University Press, Cambridge, Mass, 1974.
 - 44) Ylikoski J, Collan Y, Palva T, et al : Cochlear nerve in neurilemmomas ; audiology and histopathology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **104** : 679~684, 1978.
 - 45) Neely JG : Gross and microscopic anatomy of the eighth cranial nerve in relationship to the solitary schwannoma. *Laryngoscope* **91** : 1512~1531, 1981.
 - 46) Matsunaga T, Kanzaki J and Igarashi M : The limitations of hearing preservation in acoustic neuroma surgery ; histological study of the interface between the eighth cranial nerve and the tumor. *Acta Otolaryngol (Stockh)* **115** : 269~272, 1995.
 - 47) Bridger MWM and Farkashidy J : The distribution of neuroglia and Schwann cells in the 8th nerve of man. *J Laryngol Otol* **94** : 1353~1362, 1980.
 - 48) Matsunaga T, Kanzaki J and Hosoda Y : Ultrastructure of astrocytes in the transitional region of the human eighth cranial nerve. *Hear Res* **76** : 118~126, 1994.
 - 49) Matsunaga T, Igarashi M and Kanzaki J : Temporal bone pathology of acoustic neurinoma (unilateral and bilateral) in relation to the internal auditory canal surgery. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* **487** : 61~68, 1991.
 - 50) Matsunaga T, Kanzaki J and Hosoda Y : Gliosis of the eighth nerve transitional region in patients with cerebellopontine angle schwannoma. *Acta Otolaryngol (Stockh)* **114** : 393~398, 1994.
 - 51) Folkman J : What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *JNCI* **82** : 4~6, 1990.
 - 52) Lee JK, Kim TS, Chiocca EA, et al : Growth of human schwannomas in the subrenal capsule of the nude mouse. *Neurosurgery* **26** : 598~605, 1990.
 - 53) Matsunaga T, Kanzaki J and Hosoda Y : Angiogenesis from the eighth cranial nerve to vestibular schwannomas. *Acta Otolaryngol (Stockh)* **116** : 52~58, 1996.

(別刷請求先：神崎 仁
〒160 東京都新宿区信濃町35
慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科学教室)