

三叉神経痛に対するガンマナイフ治療 —症例報告—

北條敦史、福岡誠二、瀬尾善宣、高梨正美、鷺見佳泰、中村博彦、中村順一

中村記念病院 脳神経外科

財団法人 北海道脳神経疾患研究所

Gamma knife radiosurgery for Trigeminal Neuralgia. — Case Report —

Atsufumi HOJO, Seiji FUKUOKA,
Yoshinobu SEO, Masami TAKANASHI,
Yoshihiro SUMI, Hirohiko NAKAMURA,
and Jun-ichi NAKAMURA

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

Summary:

We present two cases with trigeminal neuralgia who underwent gamma knife radiosurgery.

Case 1: 72 years old female suffered from left trigeminal neuralgia. Medical treatment and nerve block were not effective. She underwent gamma knife radiosurgery with a single shot with a maximum dose of 80Gy focused on the root entry zone of the left trigeminal nerve. After the treatment, she showed incomplete pain relief (about 25%). But 6 months after the treatment, she felt intractable pain again, so she underwent microvascular decompression.

Case 2: 68 years old female suffered from right trigeminal neuralgia. The effective periods of medical treatment was too short. She underwent gamma knife radiosurgery with a single shot with a maximum dose of 75Gy focused on the same site as Case 1 of the right trigeminal nerve. At 7 months after the treatment, she revealed almost complete pain free and drug free. It has been reported the pain control rate of gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia is 90-94% and the complication rate is 6-10%. Although the long-term evaluations will be needed, this method seems to be effective and safe treatment for trigeminal neuralgia.

Key words: trigeminal neuralgia, gamma knife, stereotactic radiosurgery, pain relief

I. はじめに

三叉神経痛に対する治療としては、経皮的神経節熱凝固術 (Percutaneous radiofrequency rhizotomy, PRFZ)^{1), 5), 21)}、経皮的神経節グリセオール凝固術 (Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy, PRGZ)^{3), 7), 16)}、神経血管除圧術 (Microvascular decompression, MVD)^{1), 2), 9)}、神経根切載術 (Partial sensory trigeminal rhizotomy, PSTZ)^{4), 11), 24)}などの外科的方法と、Gasser神経ブロックなどの麻酔科的手法²³⁾、Carbamazepineなど抗痙攣剤を用いる薬物療法^{6), 10), 17)}がある。しかし、最終的な長期follow-up後の成功率は、外科的方法では平均すると約80%に (Table 1)、麻酔科的手法では80.6%²³⁾に、薬物療法では約70%^{6), 10), 19)}にとどまる。MVDなどの手術療法は侵襲的で合併症を伴うことがあり、高齢者やhigh riskの症例に対しては安全とは言えない場合もある。そこで近年、低侵襲的でも奏効率も高いとされるGamma knife radiosurgeryによる治療^{12), 13)}が注目されている。

今回我々は、脳血管による圧迫が原因と思われた三叉神経痛2症例に対してGamma knifeによる治療を行った。これらの報告とともに、治療成績を本法と他の治療法で比較して考察する。

II. 症例

症例1: 72歳、女性。

現病歴: 1996年1月頃より、歯を磨く、洗顔、食事の際に激しい左顔面痛を自覚し、麻酔科にて神経ブロックを受け一時的に軽快したが再発。Carbamazepineの投与でも効果がなく1997年2月当院を受診した。

神経学的所見: 左三叉神経第2枝領域、特に左上口唇の触知により誘発される痛みを認めた。顔面の知覚障害はなく、他の脳神経症状も認めなかった。

神経放射線学的所見: MRAにて左椎骨動脈の上方への強い屈曲蛇行を認めた (Fig. 1)。MRI T1強調とMRAの合成画像では、左三叉神経の左椎骨動脈による比較的広範囲で、外側への高度な圧迫を認めた (Fig. 2)。以上の所見から、本例は圧迫血管として左椎骨動脈が関係する三叉神経痛と考えられた。

治療: 当初Carbamazepineを600mg投与したが効果は十分ではなかった。外科治療としてMVDが考慮されたが、高齢であることと椎骨動脈の減圧術に伴うriskから、

本例はGamma knifeによる治療を選択し、1997年3月21日施行した。照射は左三叉神経のroot entry zoneに、4mm collimatorの1 shotにて最大線量を80Gyとして施行し、橋外側縁への照射線量は16Gyとなった (Fig. 3)。

治療後経過: 照射直後、左上口唇の触知による痛みの誘発は消失したが、翌日再び出現した。しかし、その程度は約50%まで減弱していた。

治療1ヶ月目には痛みは25%へと更に改善し、Carbamazepineを600mgから400mgへ減量した。2-3ヶ月目頃には間欠的に10日間ほどpain free、drug freeにまで改善した。しかし、4ヶ月目頃より再び左三叉神経第2枝領域の痛みが増強し、食欲不振、飲水不能となり、Carbamazepineを400mgから600mgへ増量したが効果は無かった。逆に本剤の副作用と思われる嘔気が出現して再入院となり、治療6ヶ月目の1997年9月30日、左MVDを施行した。術後は現在までpain free、drug freeで経過している。尚、本例は再発によりMVDを施行したものの、radiosurgeryに伴うhypesthesia、dysesthesiaなどの合併症は全く認めなかった。

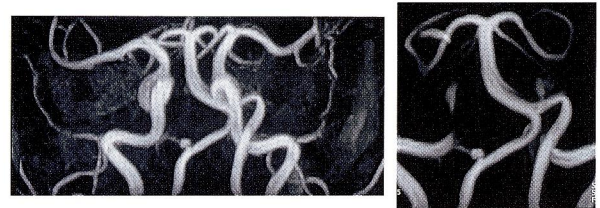


Fig.1: MRA showed remarkable elongated left vertebral artery.

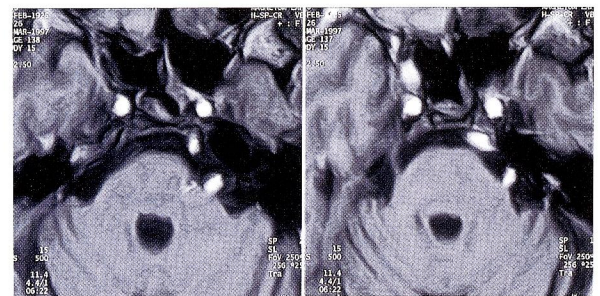


Fig.2: T1-weighted MRI & MRA combined image revealed left trigeminal nerve is compressed by left vertebral artery (arrow head), which is thought to be the offending vessel for the pain.

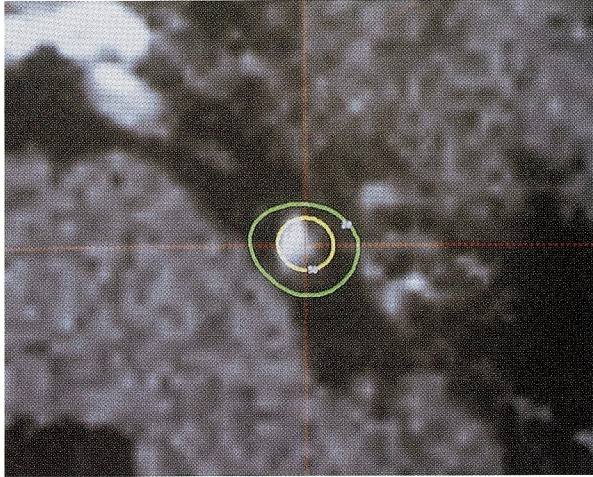


Fig.3: Treatment planning on axial T1-weighted MRI is shown. A single shot (4mm collimator) with a maximum dose of 80Gy focused on the root entry zone of the left trigeminal nerve. Dose at the lateral margin of the pons is 16Gy.

症例 2: 68歳、女性。

現病歴: 1997年 9月頃より、右顔面から右側頭部にかけての痛みを自覚。その後、口唇、右眼の周囲に触知により誘発される痛みも出現。他医にてCarbamazepine 400mgを投与されたが、有効時間が次第に短縮し最短で2時間となったため、1997年11月当院を受診した。

神経学的所見: 右三叉神経第1枝、2枝領域に触知により誘発される痛みを認めた。顔面の知覚障害はなく、その他の脳神経症状も認めなかった。

神経放射線学的所見: MRI (CISS 画像) にて右三叉神経のroot entry zoneが血管により圧迫を受けている所見を認め、これによる三叉神経痛と診断した。

治療: 当初MVDを勧めたが、手術を拒否してGamma knifeによる治療を希望し、1997年12月 9日施行した。照射は右三叉神経のroot entry zoneに、4mm collimatorの1 shotにて最大線量を75Gyとして施行し、橋外側縁への照射線量は15Gyとなった (Fig. 4)。

治療後経過: 治療直後より痛みがかなり減弱したが、翌日には治療前よりは強くない程度に痛みが増強した。その後痛みの軽減、増悪を繰り返したため、Carbamazepine 400mgとして退院した。治療1ヶ月目には、入院時の痛みの程度よりも減弱し、3ヶ月目には痛みの出現頻度が2日に1回程度になった。4ヶ月目にはCarbamazepineを400mgから200mgとしても痛みはほぼfreeとなり、7ヶ月目には1週間に

Carbamazepine 600mg程度の服用でも日常生活に支障はなくなった。1年 2ヶ月目の現在、hypesthesiaを含めて radiosurgeryによる合併症の出現は全くなく、ほぼ完全な drug free、pain freeの状態である。

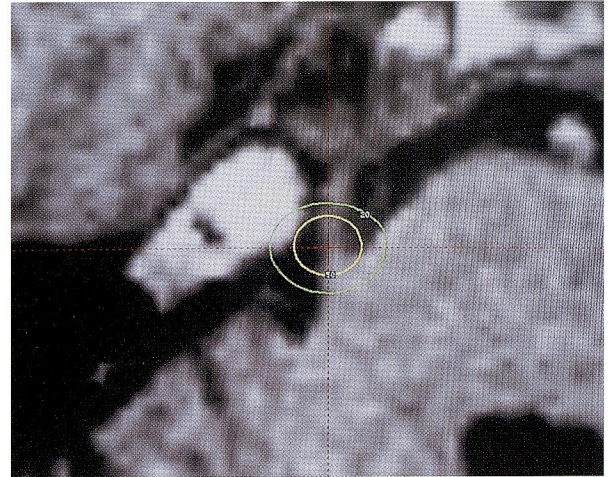


Fig.4: Treatment planning on axial T1-weighted MRI is shown. A single shot (4mm collimator) with a maximum dose of 75Gy focused on the root entry zone of the right trigeminal nerve. Dose at the lateral margin of the pons is 15Gy.

III. 考 察

三叉神経痛に対する治療は、方法論的に先に述べたように多岐にわたる。発症後早期には、まず抗痙攣剤などによる薬物治療が行われるべきと考えられる。しかし、Carbamazepineのpain control rateは約70%と言われ、必ずしも良好とは言えない^{6), 10), 19)}。また薬疹、白血球減少、血小板減少、肝機能障害、運動失調などの副作用発現率が5-10%と報告されている^{6), 10), 19)}。麻酔科領域ではGasser神経節ブロックが行われている。同ブロックに関して若杉²³⁾は、除痛は著しく287例の約12年間のfollow-upで成功率80.6%であるが、再発例は治療後6-12ヶ月の短期間に発生し、以後難治性であると述べている。

薬物療法の効果が思わしくないとか、神経ブロックの加療歴が頻回で病悩期間が長く、最終的に脳神経外科を受診する症例も多い。このような場合脳神経外科領域では、高齢者や手術を希望しない例には、従来、経皮的神経節熱凝固術 (PRFZ)^{1), 5), 21)}、経皮的神経節グリセロール凝固術 (PRGZ)^{3), 7), 16)}を行ってきた。一方、手術治療に

はlateral suboccipital approachによる神経血管減圧術(MVD)^{1), 2), 9)}および神経根切裁術(PSTZ)^{4), 11), 24)}があり、特にMVDが確立された治療として現在広く行われている。

過去の報告をもとにそれらの治療法の成功率、再発率、無効率をTable 1にまとめた。早期効果では、PRFZ、PRGZ、PSTZで術直後より90-100%と高率に除痛が得られ、MVDでも1週間以内には約90%の症例で効果が得られている。長期follow-up後の最終的な成功率は、4治療法とも平均すると約80%程度である。再発率はMVDが最小11%と最も低く、PRFZ、PSTZでは最大20%を超え、再発が多い印象があり、しかもこれら2治療法は他の2治療法と比べて、late recurrence rateが最大で20%を超え、晩期再発の多いことが特徴と言える。MVDでは早期再発率8%、晩期再発率7%であり、早期と晩期で再発率に差はない。MVDの無効率は0%で、再発例はあるものの全例とも1度は必ず除痛効果が得られている。MVD以外の治療法の無効率は幅はあるが5-24%である。

過去の報告に基づき、各治療法の合併症をまとめると(Table 2)、PRGZとPSTZで顔面皮膚感覚異常が最大70%前後と著しい。角膜感覚異常は、PRFZ、PSTZで最大約14%と比較的多い。またPRFZ、PSTZでは三叉神経運動枝の障害が3%と低頻度ではあるが起こり得る。第7脳神経、第8脳神経麻痺は、やはり術中小脳を圧排するMVD、PSTZで最大20-35%と圧倒的に多い。PRGZでは、グリセロールの槽外への流出による無菌性髄膜炎の発生をみることがあり、角膜感覚障害は最大で2%と以外と少ない。

これに対し、Gamma knife radiosurgeryによる三叉神経痛の治療成績(Table 3)を見ると、Kondziolka¹³⁾は50例のmulticenter trialにおいて、3年のfollow-up期間で成功率94% (治療後24時間以内の初期効果を認めた症例を含む)、再発率6% (6ヶ月以内4%、6ヶ月以降2%)、無効率6%と報告している。合併症はhypesthesiaのみを3例6%に認め(Table 2)、全例が一過性であったと述べている。小林¹²⁾ (Table 3)は1年7ヶ月のfollow-up期間で10例を報告しているが、complete relief 4例、partial relief 5例、無効1例で成功率90% (最も早い症例で治療後4日目に除痛効果を認めた)、1例が治療10ヶ月後に再発したと述べている。合併症は1例に軽度のdysesthesiaを来したのみであった(Table 2)。このように本法は、PRFZ、PRGZ、MVD、PSTZと比較して高い奏効率、低い再発率、合併症率を示し、また、これらの4治療法と同様に、治療後早期に効果を期待できる症例もあるようである。

開頭を必要としない低侵襲性と、以上のような良好な治療成績があいまって、本法は、三叉神経痛の有望な治療法として近年注目されている。治療法の選択として、激しい痛みのため急速な軽快を要し、MRI上圧迫血管が明らかなら若年例、または手術riskの低い例ではMVDが第一選択になると思われる。しかし、手術riskが高い例、再発例¹³⁾、手術を拒否する例では、他治療法と比べて同等またはより有効と思われる本法を、治療の選択枝として考慮してもよいと思われる。線量および目標点については、1973年LeksellがGasser神経節を目標点として165Gyを照射した2例を報告している¹⁴⁾。5ヶ月後に痛みは消失したと述べているが、その後Lindquist¹⁵⁾、Rand²⁰⁾も同じ目標点で治療しているが良好な結果を得られなかった。しかし、その後治療目標を三叉神経根のroot entry zoneより2-3mm中枢側に決めたのはHakanson & Lindquist⁶⁾で、この目標を70Gy以上の照射線量を用い良好な成績が得られている。Kondziolka¹³⁾も70Gyを超える最大線量を推奨している。我々の2例もこれに倣い、目標点と線量を決定した。症例1の再発の原因として、治療前のMRAにて、椎骨動脈による三叉神経の高度でかつ広範囲な圧迫を認め、三叉神経自体が皮薄化して描出不良であったため、4mm collimatorの1 shotでは、三叉神経の疼痛責任部位のすべてをカバーできなかつたテクニカルな問題も考えられる。今後は、高線量の照射による神経、圧迫血管に対する影響やそれに関連しての至適線量の問題など、治療成績も含めて更に長期的、および多数例での追跡、観察、検討が必要である。

最後に本法が三叉神経痛に有効であることに関して、そのメカニズムとしてKondziolkaは、早期効果ではγ線による神経内の異常インパルスの抑制を、晩期効果では脱髄または神経へのmicrovasculatureの障害を、あくまで仮説として述べている¹³⁾。また、root entry zoneの2-3mm中枢側の三叉神経は、解剖学的にちょうどcentral myelination (oligodendrocytes) からperipheral myelination (Schwann cells) への移行部であるとされ¹⁸⁾、さらにMastaglia¹⁷⁾、Metha¹⁸⁾、van der Kogel²²⁾らは、oligodendrocytesとSchwann cellsの放射線感受性に関して、前者は後者よりも強いと述べていることから、同点は本法の治療目標点として適切であるとされている^{8), 13)}。

IV. 結 語

- ① Gamma knife radiosurgeryにより治療を行った、vascularcompressionが原因である三叉神経痛の2症例を報告した。
- ② 目標点は、有痛側三叉神経のroot entry zoneより中枢側で、4mm collimatorの1 shotにて、最大線量として各々80Gy、75Gyを照射した。
- ③ 1例は、治療後2-3ヶ月目に短期間の間欠的なdrug free、

pain freeを示したが、その後再発し6ヶ月目にMVDを施行した。1例は、治療後7ヶ月目にほぼ完全なdrug free、pain freeとなった。

- ④ 2症例とも、顔面の知覚低下を含めて合併症は発生しなかった。
- ⑤ 本法は、従来の三叉神経痛に対する治療法と比べて有効かつ安全であるが、長期的な有用性および安全性については、今後更に多数例での追跡、観察、検討が必要である。

Table 1: Outcome of various treatments for trigeminal neuralgia.

PRFZ: Percutaneous radiofrequency rhizotomy.

PRGZ: Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy.

MVD: Microvascular decompression.

PSTZ: Partial sensory trigeminal rhizotomy.

Method	Number of cases	Initial success (%)	Long term success (%)	Recurrence (%)			Non-effective (%)	Follow-up periods
				early	late	total		
PRFZ ^{1), 5), 21)}	340	91.0 (immediate)	58.3-64.0	2.1 (within 6 M)	15.0-22.0 (after 6 M)	15.0-22.9	12.5-21.0	3Y-6Y
PRGZ ^{3), 7), 16)}	286	89.0-100.0 (immediate)	82.5-95.0	6.8-9.8 (within 6 M)	7.1-14.6 (after 6 M)	16.9-17.6	5.0	2Y4M-4Y
MVD ^{1), 2), 9)}	754	87.3-95.0 (within 1 W)	83.5-94.6	8.0 (within 6 M)	7.0 (after 6 M)	11.0-23.6	0.0	2Y2M-7Y
PSTZ ^{4), 11), 24)}	155	100.0 (immediate)	70.0-95.0	17.0 (within 1 Y)	22.0 (1Y-3Y)	15.0-49.0	5.0-23.8	5Y-7Y

Table 2: Outcome of gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia.

Table 2

	PRFZ ^{1), 5), 21)}	PRGZ ^{3), 7), 16)}	MVD ^{1), 2), 9)}	PSTZ ^{4), 11), 24)}	Gamma knife	
					Kondziolka ¹³⁾	Kobayashi ¹²⁾
Number of cases	340	286	754	155	50	10
Follow-up Periods	3Y-6Y	2Y4M-4Y	2Y2M-7Y	5Y-7Y	3Y	1Y7M
<u>Complication rate (%)</u>						
Facial sensory impairment	12.5-19.5	27.7-71.0	0.5-1.8	29.9-67.0	6.0	10.0
Reduced corneal sensation	3.0-14.5	1.8-2.0	—	2.4-13.3	0.0	0.0
Trigeminal motor dysfunction	2.1	—	—	1.2-4.8	0.0	0.0
Hearing & facial nerve impairment	1.3	—	9.7-34.5	3.3-21.4	0.0	0.0
Nausea, Vomiting	—	18.0	—	—	0.0	0.0
Headache	—	94.0	—	—	0.0	0.0
Aseptic meningitis	—	2.0-2.7	—	—	0.0	0.0
Herpes simplex oralis	—	10.0	—	—	0.0	0.0
Brain abcess	2.1	—	—	—	0.0	0.0
CSF leakage	—	—	0.3-1.8	1.2-20.0	0.0	0.0
Intracerebral hematoma	2.1	—	—	—	0.0	0.0

Table 3: Complications of various treatments for trigeminal neuralgia.

PRFZ: Percutaneous radiofrequency rhizotomy.

PRGZ: Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy.

MVD: Microvascular decompression.

PSTZ: Partial sensory trigeminal rhizotomy.

Author	Number of cases	Initial success (%)	Long term success (%)	Recurrence (%)			Non-effective (%)	Follow-up periods
				early	late	total		
Kondziolka ¹³⁾	50	within 24hrs (+)	94.0	4.0 (within 6 M)	2.0 (after 6 M)	6.0	6.0	3Y
Kobayashi ¹²⁾	10	day-(4) 1 case (+)	90.0	0.0	1.0 (after 6 M)	0.0	0.0	1Y7M

文 献

1. Apfelbaum RI: A Comparison of Percutaneous Radiofrequency Trigeminal Neurolysis and Microvascular Decompression of the Trigeminal Nerve for the Treatment of Tic Douloureux. *Neurosurg* 1: 16-21, 1977
2. Apfelbaum RI: Surgery for Tic Douloureux. *Clin Neurosurg* 31: 351-368, 1984
3. Arias MJ: Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*, 65: 32-36, 1986
4. Bederson JB, Wilson CB: Evaluation of microvascular decompression and partial sensory oligo rhizotomy in 252 cases of trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 71: 359-367, 1989
5. Burchiel KJ, Steege TD, Howe JF, et al: Comparison of Percutaneous Radiofrequency Gangliolysis and Microvascular decompression for the Surgical Management of Tic Douloureux. *Neurosurg* 9: 111-119, 1981
6. Crill WE: Carbamazepine. *Ann Intern Med* 79: 844-847, 1973
7. Hakanson S: Trigeminal Neuralgia Treated by the Injection of Glycerol into the Trigeminal Cistern. *Neurosurg* 9: 638-646, 1981
8. Hakanson S, Lindquist C: Presented at annual meeting of American Association of Neurological Surgeons. 1993
9. Jannetta PJ: Trigeminal neuralgia: Treatment by microvascular decompression. In *Neurosurgery*, Vol 3, eds. by RH Wilkins and SS Rengachary, pp2357-2363, 1985
10. Killian JM, Fromm GH: Carbamazepine in the treatment of neuralgia: Use and side effects. *Arch Neurol* 19: 129-136, 1968
11. Klun B: Microvascular Decompression and Partial Sensory Rhizotomy in the Treatment of Trigeminal Neuralgia: Personal Experience with 220 Patients. *Neurosurg* 30: 49-52, 1992
12. 小林達也, 田中孝幸, 木田義久, 他: 三叉神経痛に対するガンマナイフ治療の早期効果. 定位的放射線治療 2: 23-27, 1998
13. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, et al: Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a multiinstitutional study using the gamma unit. *J Neurosurg* 84: 940-945, 1996
14. Leksell L: Stereotactic radiosurgery in trigeminal neuralgia. *Acta Chir Scand* 137: 311-314, 1971
15. Lindquist C, Kihlstrom L, Hellstrand E: Functional Neurosurgery - A Future for the Gamma Knife?. *Stereotact Funct Neurosurg* 57: 72-81, 1991
16. Lunsford LD, Bennet MH: Percutaneous Retrogasserian Glycerol Rhizotomy for Tic Douloureux: Part I: Technique and Results in 112 Patients. *Neurosurg* 14: 424-430, 1984
17. Mastaglia FL, McDonald WI, Watson JV, et al: Effects of X-radiation on the spinal cord: an experimental study of the morphological changes in central nerve fibers. *Brain* 99: 101-122, 1976
18. Metha MP, Kinsella TJ: Cavernous sinus cranial nerve neuropathies: is there a dose-response relationship following radiosurgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 477-480, 1993
19. Nichol CF: A four year double-blind study of Tegretol in facial pain. *Headache* 9: 54-57, 1968
20. Rand RW, Jaques DB, Melbye BG, et al: Leksell Gamma Knife Treatment of Tic Douloureux. *Stereo Funct Neurosurg* 61: 93-102, 1993
21. Sweet WH, Wepsic JG: Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibers: Part I: Trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 39: 143-156, 1974
22. van der Kogel AJ: *Central nervous system radiation injury in small animal models: Radiation Injury to the Nervous System*. New York: Raven Press, pp91-111, 1991
23. 若杉分吉: 三叉神経痛, 顔面痙攣の治療 - 神経ブロック療法, その手技と成績 -. *Neurosurgeons* 2: 203-212, 1983
24. Young JN, Wilkins RH: Partial sensory trigeminal rhizotomy at the pons for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 79: 680-687, 1993