

## 〔結果〕

1. PSL 投与群の運動機能は、非投与群と比較し、MMT、起立所要時間に有意に効果が出る結果であった。また、投与後のBNP値は73%が正常化し、LVSFは全症例において正常範囲内で経過していた。

2. IQは投与群が有意に上昇した( $p=0.0018$ )。遺伝子型別の検討では、ナンセンス点変異型例において、欠失、重複例より有意に上昇した( $p=0.029$ )。

## 〔考察〕

1. PSL 投与は運動機能の維持と改善、左心機能の維持を示した。したがって、PSL 投与により骨格筋の変性を停止または改善させ、ジストロフィンの産生を増加させるメカニズムの存在を示唆した。

2. PSL 投与群のIQが有意に上昇していることから、中枢神経系でも筋同様にジストロフィンの形成を活性化し、シナプス神経伝達の潜伏時間を短縮する効果を示し、知能障害改善に効果を示していることを推測した。さらに、点変異例でIQが有意に上昇していることは、PSLがストップコドンに対するリードスルー作用をもつ可能性があることが推測された。

## 〔結語〕

1. PSL 療法は運動機能だけでなく知能障害や左心機能にも有効であることが証明された。

2. PSL 治療によるIQ上昇効果として臨床的に初めて証明した論文である。今後、より詳細に検討を行い、mdxマウス等を用いた実験でPSLと脳内ジストロフィンとの関係や未熟終止コドンのリードスルー作用の検証が必要と考える。

## 論文審査の要旨

Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)の平均知能(IQ)は75であり、知能障害を示す例がある。DMDの副腎皮質ステロイド(PSL)治療は運動障害への効果の報告はあるが、知能に対する影響は明らかにされていなかった。DMDに対するPSL治療の経過で患者の意思疎通性が良くなる印象があるが、医学的証明の報告は皆無であった。年齢をマッチしたDMD20例を対象としてPSL投与による運動機能、心機能、知能への影響を同年齢のPSL非投与8例を対照として後方視的に比較検討を行い、運動機能、心機能のみならず知能への有効性を報告した。PSL投与後にIQが有意に上昇することは、治療による患者のQOLの改善にも有効である。本論文は、特に遺伝子変異検索も加えて、ナンセンス点変異型でのIQ上昇に注目しPSLの効果発現機序にも言及した。DMD治療に新たなエビデンスを加えた意義もあり、優れた臨床研究論文である。

氏 名	四 方 聖 二
学 位 の 種 類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第539号
学位授与の日付	平成24年3月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻、博士課程修了者)
学位論文題目	<b>Longitudinal hearing analysis in vestibular schwannomas before and after radio-surgery</b> (聴神経腫瘍に対するガンマナイフ治療前後の残存聴力に関する縦断的研究)
主論文公表誌	Journal of Neurosurgery 印刷中
論文審査委員	(主査) 教授 村垣 善浩 (副査) 教授 三橋 紀夫, 吉原 俊雄

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

聴神経腫瘍 (VS) に対するガンマナイフ治療 (GKS) 前後の残存聴力の変化を縦断的に観察し、その聴力損失のリスクを定量評価する。

### 〔対象および方法〕

一側性 VS (完全聴力脱失、手術既往、NF2 型を除く) に対して GKS が施行された症例を後ろ向きに研究した。そのうち 154 例が以下の基準を満たし研究対象とした。①GKS 施行の 6 ヶ月以前に聴力評価を行っている。②GKS 施行後 6 ヶ月以上の放射線学的評価・聴力評価を行っている。放射線手術関連パラメーター、腫瘍制御および聴力など臨床症状に関するデータを収集した。GKS 前後の年間聴力悪化率 (AHDR, dB/year) を計測し、予後関連因子を探索した。

### 〔結果〕

腫瘍辺縁に 9~14 (平均 12.1) Gy が照射され、放射線学的追跡期間は 6~159 (平均 60) ヶ月であった。腫瘍制御率は 94.8%, 8 例で腫瘍増大のため追加的治療が必要になった。1 例で中等度顔面神経麻痺、2 例で三叉神経障害が見られた。聴力追跡期間は GKS 前後で 6~159 (平均 22) ヶ月と 7~123 (平均 52) ヶ月であった。GKS 前後の平均 AHDR はそれぞれ 5.39dB/year (95%CI: 3.31~7.47) と 3.77dB/year (95%CI: 3.13~4.40) であった ( $p > 0.05$ )。GKS 後に複数回の聴力評価が行われていた 80 症例において、平均 AHDR を GKS 後の早期と後期に分けて評価したところ、それぞれ 5.86dB/year (95%CI: 4.25~7.50) と 1.86dB/year (95%CI: 0.77~2.96) であった ( $p > 0.001$ )。聴力予後に影響を与える可能性がある因子としては蝸牛最大線量 4Gy 以下のみが聴力予後良好因子として統計学的に同定された。

### 〔考察〕

GKS 後の聴力予後について良好な成績が多数報告されているが、それらは半定量的評価であることや追跡期間が短く、治療時に聴力良好で追跡期間が短い場合には見かけ上の聴力温存率が高まりバイアスが入り込む余地があり、客観性・定量性の観点からは必ずしも十分ではなかった。これを解決するため治療時の聴力レベルや追跡期間に依存しない AHDR を治療前後に渡って計測・評価したことが本研究の特徴である。GKS 前後の AHDR の比較では治療後の方が若干良好であったが有意差は見られなかったことより、GKS の残存聴力に対する毒性は確認されず術後聴力は比較的良好に保たれることが明らかにされた。また治療後比較的短期間では AHDR は加速するが、晩期にはむしろ AHDR は安定化することが見いだされた。

### 〔結論〕

VS に対する GKS 施行後の聴力悪化率はその自然経過と比較し有意な増悪傾向は認められず、治療後時間を経るにつれむしろ聴力悪化率は低減する傾向にあることが示された。GKS は VS において高い腫瘍制御率と長期的な残存聴力の温存の両立が期待できる治療法である。

## 論文審査の要旨

聴神経腫瘍 (VS) に対する定位放射線手術 (SRS) 後の良好な聴力予後について多数報告はあるが、その評価法の客観性・定量性に問題が指摘されていた。本研究は、定量的・縦断的に聴力予後を解析するため、年間聴力悪化割合 (AHDR) という新規評価法を考案し、VS154 例を対象に後方視的に検討した。結果は腫瘍制御率 94.8%、治療合併症率 1.9% を達成した上で、SRS 前後の AHDR の比較では両者 (5.39 vs 3.77dB/year) に統計学的有意差は認められず、SRS の残存聴力に対する副作用は確認されなかった。また SRS 後早期には AHDR は一時的に亢進 (5.86dB/year) するが、晩期には有意に低下 (1.86dB/year) することが見いだされ、長期間における聴力予後改善の可能性が示唆された。SRS の聴力への長期影響を定量的指標で評価した臨床的意義の高い研究である。