

## 生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

### 日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告 (0.5単位 1カリキュラムコード)

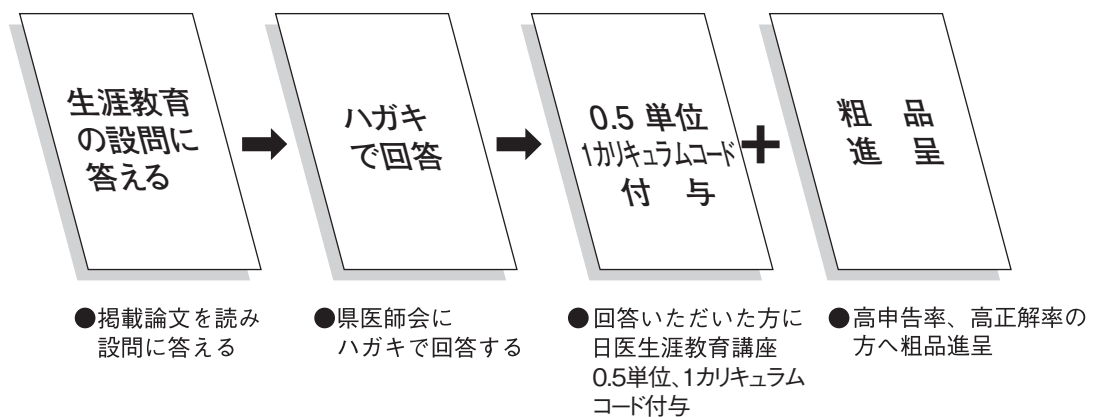
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

これまでは、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方には日医生涯教育講座5単位を付与いたしておりましたが、平成22年度に日本医師会生涯教育制度が改正されたことに準じ、本誌の生涯教育の設問についても、出題の6割（5問中3問）以上正解した方に0.5単位、1カリキュラムコードを付与することに致しました。

つきましては、会員の先生方のご理解をいただき、今後ともハガキ回答による申告に、より一層ご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多く、正解率が高い会員につきましては、年に1回粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、成績により選出いたしますので予めご了承ください。

広報委員会



# 悪性脳腫瘍に対するナビゲーション下画像誘導手術

琉球大学医学部附属病院脳神経外科 石内 勝吾

## 【要旨】

正常脳に浸潤性に発育する悪性神経膠腫の外科治療の目的は、最大限の摘出と神経機能の温存です。摘出度が高まれば生命予後は改善しますが、脳機能障害の危険度が高まるためナビゲーション下による画像誘導手術と術中CT、MRI診断の併用が行われています。これに加えてアミノレブリン酸を用いた蛍光診断法による浸潤部位の判定、ICG (indocyanine green) による術中血管撮影、神経内視鏡の併用により正確で適切な診断・治療の遂行が可能となります。

## はじめに

悪性脳腫瘍の代表であるグリオーマ（神経膠腫）は、極めて予後の不良な疾患で浸潤性増殖を示すことが知られています（表1）。腫瘍塊（腫瘍中心部）から4cm以上離れた先まで浸潤最先端細胞は脳実質に浸み込みながら発育しているといわれています。したがって腫瘍を全摘出することは、正常脳機能の損傷が避けられません。外科的摘出率が向上するほど、脳機能障害の危険性が高くなるわけです。その一方で、良性・悪性を問わず脳腫瘍は外科的摘出率が高いほど生命予後が良好であることが判明しつつあります。最新の報告では、悪性腫瘍においては摘出率が78%以上で予後改善の利益が得ら

れ、更に摘出度が100%に近づくほど生命予後は改善するという報告もあります<sup>1)~3)</sup>。したがって、腫瘍の摘出度を高めると同時に最大限の脳機能温存に努めることが重要となります。これを実行するためには、1) 浸潤している腫瘍細胞の部位を正確に同定すること。2) 腫瘍周辺の重要な脳機能を評価することが必須となります。近年の脳神経外科領域における画像診断システムの進歩は著しく、安全で的確な手術遂行のための様々なモダリティが開発されています。本稿では、主に非侵襲的なpositron emission computerized tomography (PET) と磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: MRI) を用いた画像解析と画像誘導手術への応用について概説いたします。

表1 グリオーマ (World Health Organization) 分類

Grade I	毛様突起状星細胞腫	良性
Grade II	びまん性星細胞腫	中間
Grade III	退形成性星細胞腫	悪性
Grade IV	神経膠芽腫	極めて悪性

Grade Iは小児に多い分化型腫瘍で予後が良い(10年生存率は80%以上)。  
Grade II, IIIは1年から数年でGrade IVに悪性転換する。  
これとは別に初発から神経膠芽腫として発症するタイプがある。いずれの神経膠芽腫も予後は極めて悪い(5年生存率7%)。

## PET診断装置を用いた生物学的活性の評価

腫瘍の術前検査の際には、CT、MRIによる解剖学的な局在評価のみならず、生物学的活性の評価をpositron emission computerized tomography (PET) 診断装置により行います<sup>4)</sup>。アミノ酸代謝や糖代謝を評価する検査法が現在

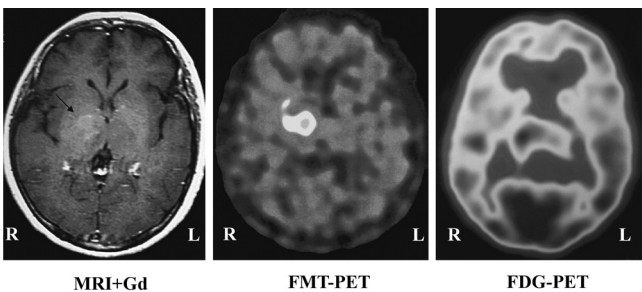


実用化されています。アミノ酸代謝を測定できるメチオニン (Met) -またはタイロシン (FMT) -PET では通常のMRI 検査では判明できない腫瘍の局在を正確に浸潤部位まで同定できます (図1)。これは、正常脳ではアミノ酸代謝が低く、一方、腫瘍ではアミノ酸代謝が活発なため、コントラストがつきやすく腫瘍の検出に適しているためです。糖代謝を反映する fluorodeoxyglucose (FDG) -PET 画像では腫瘍塊のうち特に悪性度の高い部位の指標になります。正常脳は高い糖代謝率を示しますが、正常脳よりも高い取り込みを示す腫瘍は神経膠芽腫 (図2)、悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍などの悪性度の高い腫瘍に限られます。グリオーマでは神経膠芽腫以外の分化型グリオーマや gradeII、III の腫瘍などは、正常脳の代謝活性より低く描出されます。逆に、初回手術で grade II または III のグリオーマ症例が再発時に FDG-PET で取り込みが亢進すれば悪性転換の指標となり grade IV の Glioblastoma と診

断できるでしょう。Met-PET は現在保険適応を申請中です。FDG-PET は原発不明癌の診断で保険適応されています。

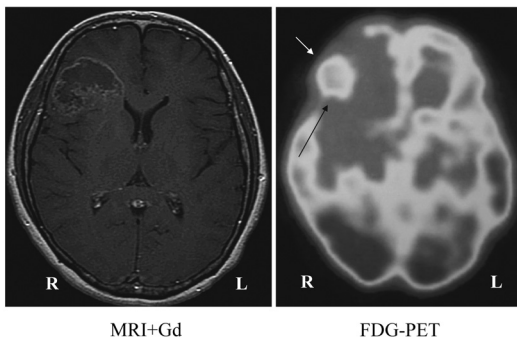
**磁気共鳴画像を用いた生物学的活性の評価と機能画像**

proton (<sup>1</sup>H) をもちいた MR spectroscopy (MRS) を行いますと腫瘍の成分分解が可能となります<sup>4)</sup>。CSI (chemical shift imaging) 法にて TE=20/135ms にて撮像し、myoinositol (3.56 parts per million (p.p.m.))、choline (Cho) (3.22 p.p.m.)、Creatinine (Cr) (3.03 p.p.m.)、N-acetyl-aspartate (NAA) (2.02 p.p.m.)、glutamine/glutamate (Glx) (2.11-2.46 p.p.m.)、Lactate and /or lipid (Lac/lipid) (1.33 p.p.m.) に相当する metabolic maps を作成します。これ等を指標にしてそのパターンから脳腫瘍の組織鑑別の予想が可能になります (図3)。コリンは細胞膜代謝の活性を反映するため、このピークの上昇は細胞数の増加を意味し高ければ高いほど生物活性の高い腫瘍と判定できます。NAA は神経細胞の軸索のマーカーでその低下は正常神経細胞の崩壊を意味し NAA ピークが低下している部位は腫瘍浸潤されていると判断できます。myoinositol の上昇は gliosis を反映しています。Cr は基盤のエネルギー代謝を反映して居り比較的安定している物質なので Cho,NAA 増減の比較解析にはそれぞれの代謝産物を Cr で割った値 Cho/Cr、NAA/Cr を指標とします。Lac/lipid は嫌気性代謝産物で



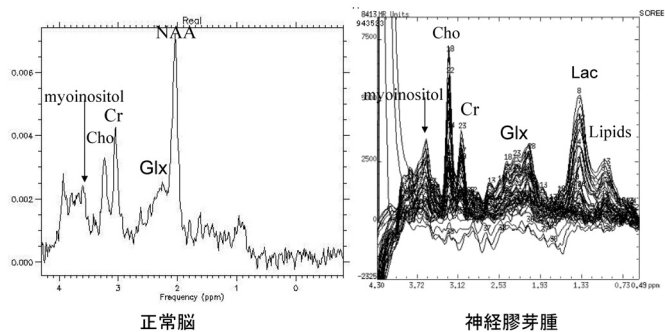
ガドリニウムを用いたMRIで淡い造影所見が右基底核(図右:黒矢印)に認められる。FMT-PET(図中央)で鮮明に描出されている。FDG-PET(図左)では正常周囲脳の取り込みが高く腫瘍の取り込みは判明できない。

図1 退形成性神経膠腫 (WHO grade III) の画像診断



造影MRI(図右)で右前頭葉に不規則な病変を認め、FDG-PET (図左)で解析すると糖代謝が高く(白矢印)悪性度の高い部位と、糖代謝の低下している(黒矢印)部位が混在している事がわかる。

図2 神経膠芽腫 (WHO grade IV) の画像診断



左に正常脳、右に神経膠芽腫のパターンを示す。正常脳で最も高いNAAのピークが神経膠芽腫では認めず、逆に神経膠芽腫ではCho,Lac/lipidsのピークが高い。

図3 正常脳と神経膠芽腫のMR-spectroscopy像



あり悪性度の指標と考えられています。

術野近傍の神経回路網の構造や機能部位の同定はdiffusion tensor imaging (DTI)、機能的磁気共鳴画像functional magnetic resonance imaging (fMRI) などから得ることができます。これらの脳機能情報をナビゲーションに搭載し、解剖学的情報としてspoiled gradient-recalled (SPGR) 法で取得されたMRI画像に融合させるとナビゲーション下の画像誘導手術が可能となります。手術室のコンピュータに取り込まれた画像情報はさらに、感覚誘発電位somatosensory evoked potential (SEP)、運動誘発電位motor evoked potential (MEP)、視覚誘発電位visual evoked potential (VEP)、聴性脳幹反応auditory brain stem evoked potential (ABR)、言語野近傍での覚醒下手術による機能マッピング情報などのリアルタイムに捉えられた脳機能情報と照らし合わせの検証作業を行いながら安全で適切な手術が遂行されています。

**術中MRI,CT診断システム**

大開頭手術では、脳が大気に開放されることによる手術中の脳の変形・ブレインシフトが生じるため、正確なナビゲーション下の画像融合手術の妨げになります。これを解決するのが術中MRIやCTの導入です<sup>5)</sup>。大気に開放され脳が変形した状態で手術室内で画像撮影を行い、その情報をナビゲーションにアップデートすることでより正確な画像誘導手術が可能となります。摘出範囲が予定通りであるか、予期せぬ出血が合併していないかなど、通常は閉頭後にしか得られない情報を手術中に確認することもできます。これにより手術の安全性を高め、手術進行中に手術の適切さが検証できるという大きな利点があります。今後、脳腫瘍の外科治療における術中MRIの導入がグリオーマ患者の長期治療成績にどのようなインパクトを与えるか検証されていくことでしょう。

病変部位の評価は、手術中に病理診断を提出しさらに正確な情報が得られます。あわせて、

言語機能の確認のために覚醒手術、脳電気刺激による運動野、言語野の同定、光刺激による視策路の同定などの術中神経モニタリングの所見も確認することでより正確な手術の遂行が可能となります<sup>6)</sup>。

**5-アミノレブリン酸を用いた術中蛍光診断法**

境界がよく肉眼的に誰でもわかるような腫瘍と違い、一般的に、グリオーマでは浸潤性増殖形式であるため正常組織との鑑別は非常に難しく経験をつんだ術者は色調、硬さ、弾力性などから腫瘍本体から浸潤部位や周囲グリオーシスを判別していました。5-アミノレブリン酸は生体で合成されているアミノ酸の1種でミトコンドリアでヘムの代謝に関与する物質です。5-アミノレブリン酸 (5-ALA) を用いた蛍光診断法では、患者さんは手術当日の朝1gの5-ALAを内服します。がん細胞では代謝活性が高いので、内服された5-ALAはミトコンドリアで著しく集積されプロトポルフィリンIX (PpIX) に代謝されます。手術中にviolet blue (ピーク値：407nm) で励起しますと術野で腫瘍は代謝産物のPpIXが赤色の蛍光 (ピーク値：635nmと700nmの2峰性) を発し、腫瘍が鮮明に描出されることとなります。悪性のグリオーマではPpIX蛍光の腫瘍特異性はほぼ100%です。つまり赤色に発する部位にはほぼ100%腫瘍が組織学的に確認されています。その一方で組織感受性については報告によると60~80%、つまり蛍光がない部位に腫瘍がある可能性 (腫瘍であるが蛍光で赤色光を発しない疑陽性率) は20~40%ということになります。観察される蛍光強度は6時間でピークに達し、9時間で著明に減衰します<sup>7)</sup>。蛍光診断ではこのように組織特異性は高いのですが、組織感受性に問題があります。それを補う手段として肉眼的蛍光観察に摘出腫瘍のスペクトル解析や共焦点レーザー顕微鏡による観察を併用すると、肉眼的に蛍光が見えない組織にもPpIXが多量に存在していることが観察できます<sup>8)</sup>。

蛍光強度は病理組織により違いがあります。



同じグリオーマでも分化型では組織感受性が20%と非常に低くなります。また転移性脳腫瘍では蛍光を発しない傾向があり、一方良性の髄膜腫では腫瘍組織は強い蛍光を発します<sup>9)</sup>。腫瘍発生部位の硬膜をどこまで摘出すればよいか、また頭蓋底腫瘍では浸潤している範囲の指標に蛍光診断が有用です。

**神経内視鏡**

神経内視鏡は水頭症の治療技術として発展してきたもので、水頭症を合併しやすい松果体近傍の腫瘍たとえば胚細胞腫（ジャーミノーマ）が疑われるときには内視鏡的な生検の良い適応でしょう。生検診断で胚細胞腫ではなく松果体実質由来腫瘍やグリオーマであれば開頭摘出術を改めて行うことになります。脳脊髄液の中の操作となりますので髄液播種を予防する配慮が必要です。下垂体手術で海面静脈洞部の観察、また開頭術で血管や神経の裏に隠れている残存腫瘍の評価などにも有効です。

**ICG (indocyanine green) による術中血管撮影**

手術中に静脈投与にて、リアルタイムに動脈相から静脈相までを確認できるので、栄養動脈、導出静脈、静脈洞、表在静脈の走行及び血管のpatencyが確認できます。

**おわりに**

脳神経外科領域における画像診断技術の発展は目覚しく画像誘導手術の導入によりよりの確で安全性の高い手術が可能となります。手術前に得られた画像所見は常に手術中に得られるリアルタイムの生理学的所見や病理所見、術者の

肉眼による観察所見との照らし合わせの検証を行う事がより正確な画像誘導手術の遂行に重要です。

**参考文献**

- 1) Sanai N, Polley MY, McDermott MW et al: An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. J Neurosurg 115: 3-8, 2011
- 2) Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR et al: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. J Neurosurg 95: 190-8, 2001
- 3) Sanai N, Berger MS: Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. Neurosurgery 62: 753-64, 2008
- 4) 石内勝吾, 菅原健一, 渡邊孝他 : MRSとPETを用いた術前診断と手術戦略-脳腫瘍診断の新たな展開-, 甲村英二編, 脳腫瘍の外科-基礎と挑戦-, MCメディカ出版, 大阪, 2008;70-78.
- 5) 石内勝吾 : 臓器別外科治療最前線 脳腫瘍, 桑野博行編集, がん治療レクチャー 新しい手術のモダリティー 総合医学社, 東京, 2011:vol2 No4 821-826.
- 6) Sanai N, Berger MS: Intraoperative stimulation techniques for functional pathway preservation and glioma resection. Neurosurg Focus 28: E1, 2010
- 7) 金子貞男: 脳腫瘍に対する光モニタリングーALA induced Pp IXによる術中脳腫瘍蛍光診断一. 脳外 29: 1019-1031, 2001
- 8) Sugawara K, Ishiuchi S, Kurihara H et al: Intraoperative Fluorescence Detection of Malignant Gliomas Using 5-Aminolevulinic Acid. Kitakanto Med J 53: 109-113, 2003
- 9) Bekelis K, Valdes PA, Erkmen K et al: Quantitative and qualitative 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence in skull base meningiomas. Neurosurg Focus 30: E8, 2011



**Q** **UESTION!**

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方で6割（5問中3問）以上正解した方に、日医生涯教育講座0.5単位、1カリキュラムコード（84.その他）を付与いたします。

**問題**

次の問いに対し、○か×印でお答えください。

- 1) 浸潤性増殖を示す神経膠腫では機能温存した上での摘出度の拡大は生命予後を改善する。
- 2) 糖代謝を反映する fluorodeoxyglucose (FDG) -PET 画像では腫瘍の中の悪性度の高い部位の指標になる。
- 3) 大開頭手術では、脳が大気に開放されると脳の変形・ブレインシフトが生じる。
- 4) 5-アミノレブリン酸を用いた術中蛍光診断において、グリオーマでは悪性度を問わず腫瘍を鋭敏に検出できる。
- 5) 脳神経外科領域における画像誘導手術では術中にリアルタイムの神経機能評価を行い検証する必要はない。

**C** **ORRECT**  
**A** **NSWER!**

1月号 (Vol.48)  
の正解

**小児脳性麻痺に対する A 型ボツリヌス毒素療法**

**問題**

ボツリヌス毒素療法に関する次の 1) から 5) の設問に対して、○か×でお答え下さい。

- 1) 脳性麻痺の医学的定義としては、1968年の厚生省脳性麻痺研究班によるものが日本ではよく用いられている。
- 2) アテトーゼ型四肢麻痺は、ボツリヌス毒素療法の効果が最もよくみられる脳性麻痺タイプである。
- 3) 痙縮の評価の一つに、Modified Ashworth scale がある。
- 4) 毒素に対する中和抗体産生を防ぐためには、治療間隔を短くする。
- 5) 痙縮に対する外科的治療として、バクロフェン持続髄注療法が最近注目されつつある。

正解 1.○ 2.× 3.○ 4.× 5.○