

20030623

別添2

厚生労働科学研究研究費補助金

萌芽的先端医療技術推進研究事業

術中にかんを可視化することで、5年生存率を20%向上させるノスタムの臨床開発に関する研究

平成15年度 総括研究報告書

主任研究者 伊関 洋

平成 16 (2004) 年 4 月

## 目 次

I	総括研究報告		
	術中にかんを可視化することで、5年生存率を20%向上させるシステムの臨床開発に関する研究	-----	1
	伊関 洋		
II	分担研究報告		
	1 錐体路同定のための術中Diffusion MRIの研究	-----	7
	村垣 善浩		
	2 内視鏡ヒテオ顕微鏡システムの開発に関する研究	-----	10
	川俣 貴一		
	3 5-ALAによる術中蛍光診断にて術前MRI画像にて確認し得ない部位への腫瘍浸潤が確認できた glioblastoma の一例に関する病理学的検討に関する研究	-----	12
	丸山 隆志		
III	研究成果の刊行に関する一覧表	-----	14
IV	研究成果の刊行物 別刷	-----	別添

## I 総括研究報告

術中にかんを可視化することで、5年生存率を20%向上させるシステムの  
臨床開発に関する研究

伊関 洋

東京女子医科大学 先端生命医科学研究所/脳神経センター脳神経外科 助教授

術中にかんを可視化することて、5年生存率を20%向上させるシステムの臨床開発  
に関する研究

主任研究者 伊関 洋 東京女子医科大学先端生命医科学研究所

研究要旨 悪性脳腫瘍特に悪性神経膠腫（クリオーマ）の予後は不良である。外科的摘出が最も確実な治療法であるか、クリオーマでは正常と腫瘍との境界が不明瞭であるため摘出が不十分になることが多い。腫瘍のみを正確に摘出するために、腫瘍を可視化するシステムの開発を目的とした。かん、特に悪性脳腫瘍の手術による摘出率を限り無く100%とするために必要な技術の開発および臨床評価、動物実験による評価をおこなった。開発したシステムおよび装置は脳腫瘍の摘出率を上げる臨床使用可能な要素技術であることが明らかとなった。

分担研究者

村垣善浩 東京女子医科大学大学院先端生命医科学研究所/脳神経センター脳神経外科

丸山隆志 東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科

川俣貴一 東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科

ヨン

術中MRIにより術中に脳などの臓器移動の状態を見ながら手術操作することてきるため、腫瘍の取り残しの無い手術が可能となる。術中画像データを必要に応じて、常にリフレッシュするリアルタイムアップデートナビケーションの併用により、98から100%の切除率が期待できる。わずか、95%と100%の差は5年生存率では、約20%の差となるのである。腫瘍の全摘出が可能となれば、放射線療や科学療法による副作用も大幅に減らすことが可能となる。

A 研究目的

悪性脳腫瘍特に悪性神経膠腫（クリオーマ）の予後は不良である。外科的摘出が最も確実な治療法であるか、クリオーマでは正常と腫瘍との境界が不明瞭であるため摘出が不十分になることが多い。腫瘍のみを正確に摘出するために、腫瘍を可視化するシステムの開発を目的とした。特に本年度は「精密誘導ナビケーション技術の開発」を目的とし、現在までの研究成果をさらに発展させ、精密多様な情報と効果的なナビケーションにより、(ロボット・医師を問わず)精密な手術作業を行う技術の開発に取り組んだ。

B 研究方法

「精密誘導ナビケーション技術」の確立のために以下の4つの事項について研究を行った。

1) リアルタイムアップデートナビケーシ

2) 5-ALAによるchemical navigation

紫外光による5-ALAを取り込んだ腫瘍細胞の蛍光発光を励起するために、405nm波長だけを発光するタイプの発光タイオート試作し、実験を行った。従来言われていた380 $\mu$ の励起光では、5-ALAは発光しない事が確認された。励起波長のすれが確認できたため、最適波長の同定およびその波長だけを発光するタイオートを試作し、380 $\mu$ では発光しないか同定した波長では強力に励起することを確認した。また、405nm波長の紫外レーザーを試作することて、フィルター無しでも、5-ALAの励起が肉眼で確認できた。これらの結果を基に、HrvisCAS顕微鏡装置の改良を進めている。深部の残存腫瘍の確認は、従来のシステムは大きく困

難であったため、紫外レーザーを組み込んだプローブを試作し、深部にある残存腫瘍の探測システムの開発も行い、動物実験にてその有用性を確かめた。を光化学物質の一つである 5 アミノレフリンサン (5-ALA) を利用した悪性脳腫瘍可視化システムと 405nm 青色光と 5ALA 取り込みによる発光を可視化できる高画質立体ヒテオ顕微鏡や顕微鏡手術単独だけではなく、内視鏡手術単独や併用手術も考慮し、内視鏡手術に必要な条件の検討を動物実験において、検討を加えた。

### 3) 覚醒下手術と拡散強調画像ナビゲーション

失語症や運動麻痺などの手術合併症を避けるために、機能領域特に運動野や言語領域を同定する手法として、覚醒下手術にて電気刺激による言語野の確認や術中 MEP (運動誘発電位)・術中 MR 拡散強調画像 (DWT) による錐体路の同定とナビゲーションにより、機能領域近傍の脳腫瘍摘出手術の精度と安全性の向上するシステムの構築を行った。

### 4) マイクロレーザーによる精密誘導手術システム

臨床の結果を踏まえ、人間の手では不可能である  $100\mu\text{m}$  単位での精緻な手術を実現するために、特に機能領域に隣接する可視化された残存腫瘍を正確に摘出する精密誘導レーザー手術システムの研究開発にも着手した。

### 5) 将来展望

術中オープン MRI、リアルタイムアップデートナビゲーション、リアルタイムセクメンテーション、拡散強調画像ナビゲーション、5-ALA (chemical navigation) と覚醒下手術 生理的モニタリングによって可視化された形態学的情報・生理学的情報を統合解析して精密誘導ナビゲーション技術と精密誘導手術システムを基にして、Eloquent area に近接する残存悪性脳腫瘍を、重要な機能損傷を最小限に抑え、全摘出を目指す手術か、本研究の目指す手術システムである。

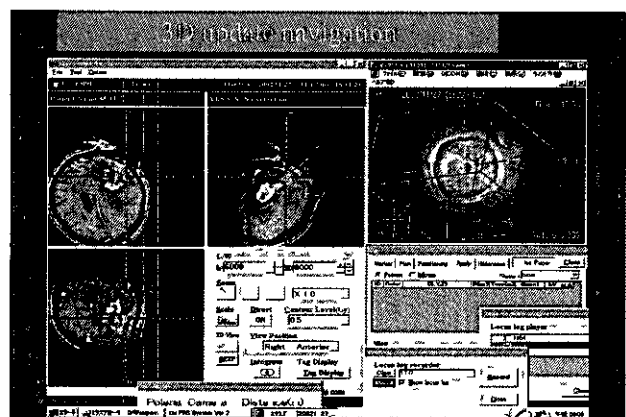
(倫理面への配慮)

この研究での個人情報情報は厳重な管理を行い、研究結果発表の場合に特定個人が認識

されないよう配慮を行う。更にこの「悪性脳腫瘍に対する 5ALA を用いた光線力学的診断・治療の臨床研究」は本学倫理委員会の承認を得ており (2000 年 10 月 5 日、248 号)、承認要綱に依り対象となる患者さんから効果と危険性も含めた十分なインフォームトコンセントを得た上で書面による承諾をいたした臨床治療中である。

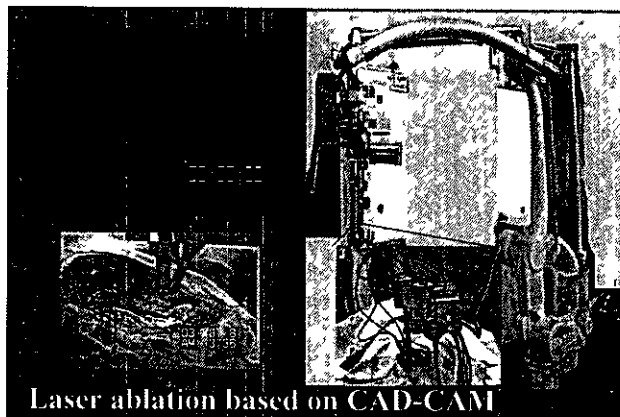
### C 研究結果

覚醒下手術とオープン MRI およびリアルタイムアップデートナビゲーションにより、術前後で精密に計測し得た 46 症例の悪性腫瘍患者にオープン MRI 下の腫瘍摘出手術を行い、91% の高い摘出率を達成してきた。全摘出率においても、従来の手術法による 8% からわれわれの研究手法での 39% にまで向上した。また、Hivision 方式を用いた高画質立体ヒテオ顕微鏡、術中 MRI、直前の術中 MR 画像を基にするリアルタイムアップデートナビゲーション技術 (術者道具の位置同定システム)、そして 5ALA (ケミカルナビゲーション) による腫瘍可視化、術中 MR 拡散強調画像に錐体路の描出とこれらの実用的融合により悪性脳腫瘍の全摘出を可能にするシステムの臨床試用を行った。内視鏡下手術においては、紫外光では、発光効率が悪いため、最適な波長を検索した結果、特に 405nm の青色半導体レーザーと LED プローブを試作し、薄いプラスチック製のフィルターに替えることで可視化の向上を計った。

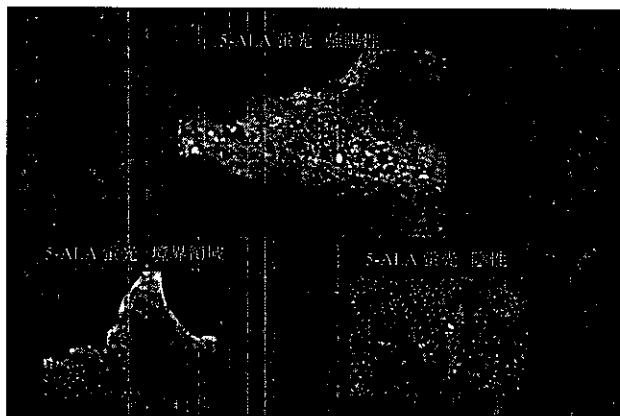


特に機能領域に隣接する可視化された残存腫瘍を  $100\mu\text{m}$  単位での精緻な手術を実現する精密誘導レーザー手術システムを試作し、動物実験でナビゲーション技術と手

術操作部位記録(log)技術を統合した精密誘導ナビゲーションシステムの有効性を確かめ、臨床機試作の貴重な結果を得た。

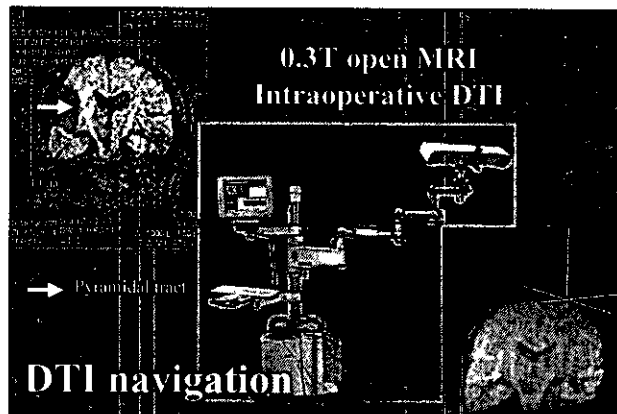


5-ALA(5-Aminolevulinic Acid)を用いて脳腫瘍を染色、可視化することで残存腫瘍の存在と部位を簡便かつ即時的に確認できる優れた方法であるか、以下の問題点がある。1、蛍光確認には手術用顕微鏡を Off にするため発光部位の確認が時に困難、2、蛍光確認が肉眼のため定量的評価が困難である。



機能領域、特に運動神経である錐体路の位置については、術前には 1.5T MRI で撮像した拡散テンソルイメージングで錐体路の確認は可能であったか、術中にはフレイシフト(脳組織の移動)により、錐体路の精緻な同定はできず、術中 MRI による拡散強調画像での同定が必須であった。0.3T MRI 拡散強調画像での錐体路の描出は世界的にも例が無く、それを実現するためには以下の問題点を克服する必要があった。1 拡散強調画像を特異的に描出可能とする手術用コイルの開発(従来の開発した手術用コイルではアーチファクトが発生するため)。

2 MR 撮像シーケンスの最適化。3 手術室内でのノイズ発生源部位の同定と対策(一般に術中に使用している T1/T2 像の撮影にはなんら支障なかったか、拡散強調画像を撮像するためには、更なるノイズ低減が必要となった)。



残存腫瘍を正確に可視化できることにより、腫瘍の摘出率は確実に向上したか、傷害すると運動麻痺を起こす手術合併症を避け、腫瘍摘出率を最大化するためには錐体路の可視化による正確な位置の同定と残存腫瘍を錐体路に出来るだけ触らずに摘出する必要がある。そのためには、精密誘導ナビゲーションによる非接触での精密誘導レーザー手術システムの構築が必須である。

#### D 考察

##### 1) 達成度について

術中の各種医療情報を統合する精密誘導ナビゲーション技術の実現により、研究開発のタイトルでもある 5 年生存率の 20%向上を達成してきた。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

従来手術治療においては、GI・II が良性で GIII・IV が悪性である。約 3 年にわたる研究開発により、GI・II に加え、GIII も良性に分類できそうな成績を実現した。しかし、GIV については、未だ悪性である。また follow up 期間が短いため断定はできないか、Glioma GIII の 2 年生存率 90%を得ることかてきた。本研究により glioma の GIII を早期癌、GIV を進行癌として胃がんの治療水準に比較するレベルまでに達したと考えられる。

現状を追認する手術法から、計画し予想

された結果を検証する手術システムへの転換と今後の主流となる精密誘導手術システムの基盤技術を開発した。

本年3月18-20日、米国メリーランド州エリコト市で開催された OR2020 Workshop Operating Room of the Future に招待演者として、精密誘導手術システムの展望について講演した。

## E 結論

5-ALA 蛍光同定装置と術中MRI 立体画像の重畳可能な手術用顕微鏡を開発し、手術顕微鏡画像と5ALA 発光画像と術中MRI 画像とを一画面に重ね合わせて表示することにより、従来は迅速病理検査によってしか判別できなかった正常と腫瘍との識別を、術中リアルタイムに行う新たな“ケミカルナビケーション”システムを構築した。

術中MR 拡散強調画像による錐体路の描出と、近傍の残存腫瘍を精緻に手術できる精密誘導レーザー手術システムのプロトタイプを試作し、動物実験にてその有効性を確かめた。

これから主流となる精密誘導ナビケーション技術と精密誘導手術を実現する基盤技術を開発した。

## F 研究発表

### 1 論文発表

H Isek1, Y Muragak1, K Naemura, M Hayashi, T Hor1, K Takakura Clinical Application of Augmented Reality in Neurosurgical Field Proceedings Computer Graphics International 2003

44-49, 2003

### 2 学会発表

H Isek1 Neurosurgical robotics in Japan Medical Robotics Workshop CARS 2003 Program p 15, 2003 6 25 London

H Isek1, Y Muragak1, K Naemura, M Hayashi, T Hor1, K Takakura Clinical Application of Augmented Reality in Neurosurgical Field Proceedings Computer Graphics International 2003 44-49, 2003 7 9-11 Tokyo

H Isek1, Y Muragak1, S Oomori, K Nishizawa, M Hayashi, R Nakamura, I Sakuma Robotic Surgery in Neurosurgical Field Medical Robotics, Navigation and Visualization (MRNV2004), p 32, 2004 3 11-12 Remagen (Germany)

H Isek1, R Nakamura, Y Muragak1, T Maruyama, T Kawamata Perseptives from Japan-precision-guided surgery- OR2020 Workshop Operating Room of the Future 2004 3 18-20, Ellicot City (USA)

## G 知的財産権の出願・登録状況

### 1 特許取得

なし

### 2 実用新案登録

なし

### 3 その他

なし

## Ⅱ 分担研究報告

錐体路同定のための術中 Diffusion MRI の研究

村垣 善浩

東京女子医科大学 先端生命医科学研究所/脳神経センター脳神経外科 助手

内視鏡ヒテオ顕微鏡システムの開発に関する研究

川俣 貴一

東京女子医科大学 脳神経センター脳神経外科准講師

5-ALA による術中蛍光診断にて術前 MRI 画像にて確認し得ない部位への腫瘍浸潤が確認できた glioblastoma の二例に関する病理学的検討に関する研究

丸山 隆志

東京女子医科大学 脳神経センター脳神経外科助手



錐体路同定のための術中 Diffusion MRI の研究

分担研究者 村垣善浩 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 助手

研究要旨 脳腫瘍の摘出術では、腫瘍摘出とともに脳機能保存が重要な目標の一つである。脳皮質の機能野は解剖学的な指標や Functional MRI などと同定可能であるか、白質内にある神経線維の同定は困難である。そこで今回、術中摘出領域と重要な神経線維（今回は運動神経を含む錐体路）との関係を調べるために、術中 Diffusion MRI の撮影条件を検討し、錐体路を示すことが可能になった。

A 研究目的

悪性脳腫瘍摘出術で腫瘍か錐体路近傍に存在する場合、腫瘍と錐体路の位置関係を把握するには、MRI 検査で撮影し神経線維を描出できる拡散テンソル画像が参考となる。しかし、術前 MRI の場合、腫瘍摘出時には脳が移動・変形する（フレインシフト）ため、手術用のナビゲーション画像としては使用できない。そこで今回、フレインシフトの誤差が小さい術中 MRI で錐体路を表示するため、Diffusion 画像の開発を目的とした。

B 研究方法

オープン MRI 手術室（日立メティコ社製 AIRIS II 0.3T）で、手術用 DWI コイルの開発、拡散強調画像の撮影条件検討及び画質評価を行い、臨床評価を行った。

C 研究結果

従来の手術用コイルは Diffusion 画像を撮影した場合、画像の両端にアーチファクトを生じた。そこで今回は DWI 撮影のためのコイルを開発した。

DWI の撮影条件を最適化した結果、錐体路（図 1 矢印）や脳梁などの白質神経線維を描出することに成功した。

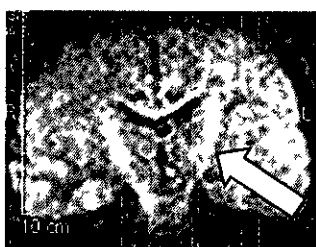


図 1 Open MRI (0.3T) による Diffusion 画像

また実際の臨床例でも使用し、腫瘍近傍の錐体路を描出することが可能であった（図 2）。現在更なる画質向上のための撮影条件設定とこの画像をナビゲーションと連動するソフトを開発中である（図 3）。

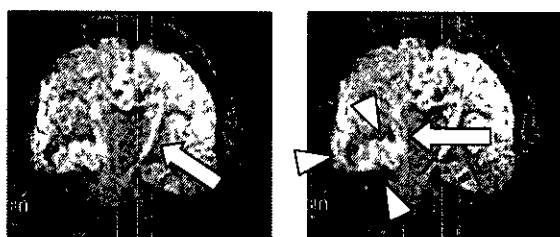


図 2 Glioma (右矢頭) に接する錐体路 (左矢印, 健側、右、病側) が描出されている。

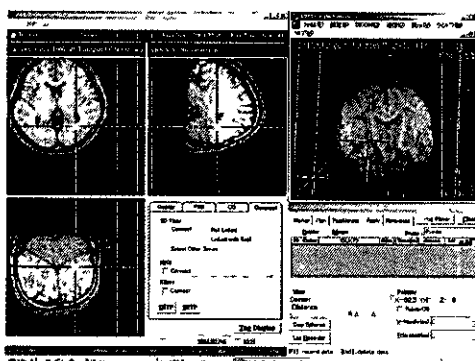


図 3 Diffusion ナビゲーション

E 結論

0.3T 術中オープン MRI による術中拡散画像を開発した。本システムにより、術中に悪

性脳腫瘍と錐体路との位置関係を画像情報で確認することか可能になった。

## F 研究発表

### 1 論文発表

- 1, Muragaki Y, Hashizume M, Hashimoto D, Iseki H, Takakura K, A new concept of three-dimensional endoscope for practical use of endoscopic surgery Surgical Endoscopy 2003,17(11) 1838-9
- 2, 村垣善浩、丸山隆志、伊関 洋、杉浦円、鈴川浩一、南部恭二郎、久保長生、高倉公朋、堀 智勝 術中 MRI 画像による update navigation の精度測定 坂井昇編 脳腫瘍の外科, メディカ出版, 大阪, 2003 pp270 - pp276
- 3, Muragaki Y, Suzukawa K, Iseki H, Maruyama T, Nambu K, Aramata H, Sugiura M, Naemura K, Horii T, Takakura K Development of three-dimensional navigation system updated with intraoperative MRI Computer Assisted Radiology and Surgery 2003 1360, 2003
- 4, 村垣善浩、伊関洋、丸山隆志、中村亮一、林基弘、久保長生、堀智勝、高倉公朋 異種情報インテグレーションによる情報誘導外科の展開 第13回コンピュータ支援画像診断学会大会 第12回日本コンピュータ外科学会大会合同論文集 (173-4), 2003

### 2 学会発表

- 1、村垣善浩 脳神経外科におけるナビゲーションの実際 第3回九州大学先端医工学セミナー (招待講演) 2003 5 福岡
- 2、村垣善浩、伊関 洋、丸山隆志、川俣貴一、杉浦 円、鈴川浩一、谷口拓樹、久保長生、高倉公朋、堀 智勝 術中MRIとアップテートナビゲーション 第28回日本外科系連合学会学術集会 2003 6 東京
- 3、村垣善浩 外科医の新しい目と手 - 術中MRIと手術用ロボット - 第10回相模若手脳外科懇話会 (招待講演) 2003 7 東京
- 4、村垣善浩、伊関 洋、丸山隆志、中村亮一、杉浦円、久保長生、堀 智勝、高倉公朋 摘出量最大化のためのGlioma手術戦略システム (クリオーマ治療の最前

線) 第62回日本脳神経外科学会総会 2003 1 仙台

5、村垣善浩、伊関 洋、丸山隆志、堀 智勝、高倉公朋 脳神経外科手術のためのニューロ・インフォマティクス (ニューロ・インフォマティクスの展望) 第17回日本エム・イー学会秋季大会 2003 1 奈良

6、Muragaki Y, Iseki H, Maruyama T, Kubo O, Horii T, Takakura K Intelligent operating theater for glioma surgery (Glioma Therapy) The 3rd International Symposium of Brain Tumor Pathology 2003 5 Tokyo

7、村垣善浩、伊関 洋、丸山隆志、杉浦円、鈴川浩二、南部恭二郎、谷口拓樹、中村亮一、堀 智勝、高倉公朋 術中MRIとアップテートナビゲーション 第2回術中画像研究会 2003 8 札幌

8、村垣善浩、丸山隆志、伊関 洋、田中雅彦、久保長生、高倉公朋、堀 智勝 機能マッピング/モニタリングと術中MRI併用によるクリオーマ内機能部位同定 第8回日本脳腫瘍の外科学会 2003 11 沖縄

9、村垣善浩、丸山隆志、伊関 洋、田中雅彦、久保長生、高倉公朋、堀 智勝 Glioma 拡大摘出のための情報誘導手術 第21回日本脳腫瘍学会 2003 11 兵庫

10、村垣善浩、丸山隆志、田中雅彦、伊関洋、久保長生、高倉公朋、堀 智勝 インテリジェント手術室でのGlioma手術成績 第3回術中画像研究会 2004 2 東京

11、Muragaki Y, Iseki H, Sugiura M, Suzukawa K, Nambu K, Takakura K, Maruyama T, Kubo O, Horii T Navigation Error of Update Navigation System Based on Intraoperative MRI Medical Robotics, Navigation, and Visualization (MRNV 2004) 2004 2 Germany

12、Muragaki Y Intraoperative MRI and mapping/monitoring for preservation of eloquent neuronal fiber The 1st Fiber Dissection Workshop (Satellite Symposium of Stroke 2004) 2004 3 Nagoya

13、村垣善浩、丸山隆志、山根文孝、田中雅彦、久保長生、伊関 洋、堀 智勝 神経線維障害による神経症状をきたした左縁

状回・角回 Glioma の一例 第 6 回日本ヒト 2 実用新案登録 なし  
脳機能マノピンク学会大会 2004 3 東京 3 その他 なし

G 知的所有権の取得状況

1 特許取得 なし

内視鏡ヒテオ顕微鏡システムの開発に関する研究

分担研究者 川俣貴一 東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科 准講師

研究要旨 内視鏡と術中 MRI を利用した腫瘍摘出手術のひとつとして、経鼻的下垂体手術に神経内視鏡を導入し、安全性および手術侵襲の低減と精度の向上を目指した。今年度は昨年度に引き続き、腫瘍の側方伸展に着目した。70 度の有視角度の硬性鏡を使用することにより、海綿静脈洞と腫瘍の関係を観察し、さらに硬性鏡下に腫瘍を摘出することか十分可能で、成績向上を目指した精度の高い安全な手術をすることかできることか判明した。

A 研究目的

下垂体腫瘍に対しては経蝶形骨洞的手術が広く行なわれているが、我々は合併症、侵襲を軽減する目的から経鼻孔手術を行なっている。低侵襲である反面、術野がやや狭いことか問題である。本研究では、下垂体手術に神経内視鏡を導入し、安全性および手術侵襲の低減と成績向上を目的とする。特に昨年度に引き続き腫瘍の側方伸展に着目した。

B 研究方法

下垂体手術において手術用顕微鏡と神経内視鏡を併用し、内視鏡は主に残存腫瘍の確認、摘出の際に用いている。神経内視鏡は直径 2.7 および 4.0 mm の硬性鏡で、0、30、70 度の視野角を有している。さらに、レンズ洗浄システムを備えており、血液やくもりによる視野の妨げを防いでいる。

内視鏡ナビゲーションの精度を上げるためにオープン MRI のホリウムスキャンを行い、術中のイメージングを三次元画像で可視化した。また、神経内視鏡ナビゲーションの有用性についても検討した。

（倫理面への配慮）

手術方法について患者に説明しインフォームドコンセントを書面で得ている

C 研究結果

海綿静脈洞など側方伸展には 70 度の視

野角を有した内視鏡が有用で、残存腫瘍の確認は比較的容易であった。また、硬性鏡下での摘出も可能であった。Augmented reality を用いたナビゲーションシステムでは MRI の 3 面像（sagittal, coronal, axial の 3 断面像）上に内視鏡そのものの位置ならびにその光軸の方向を投射表示することかできた。また、passive optical tracking system において内頸動脈の走行を MRI 上にて抽出、描写することにより、さらに手術の安全性を高めることかできた。

D 考察

腫瘍の側方伸展の状況を把握することは狭い術野である下垂体手術では極めて重要である。この目的のために有視角度の内視鏡特に 70 度のものは非常に有用である。また、術中に残存腫瘍を確認するだけでなく、手術室で術中 MRI を用いたナビゲーションを行なうことにより情報を更新することか可能である。より精度の高い安全な手術に直結するものと考えられる。

E 結論

内視鏡を用いた脳腫瘍摘出手術の有効性が明らかとなった。特に側方伸展に関しては十分対処可能である。現在、それに十分に対応できる手術器具を開発中である。

F 研究発表

## 1 論文発表

- 1 川俣貴一、堀 智勝 視床下部・下垂体腫瘍の手術療法 内分泌・代謝疾患の治療と看護 pp83-88, 2003, 南江堂, 東京
- 2 川俣貴一、堀 智勝 下垂体腫瘍の放射線療法 内分泌・代謝疾患の治療と看護 pp89-92, 2003, 南江堂, 東京
- 3 伊関 洋、村垣善浩、川俣貴一、丸山隆志、林 基弘、苗村 潔、堀 智勝、高倉公朋 脳神経外科領域におけるハイテク・低侵襲手術の現況と医工学的支援 医工学治療 15(1) 43-48, 2003
- 4 伊関 洋、村垣善浩、丸山隆志、川俣貴一、堀 智勝、高倉公朋 インテリジェント手術室でのMRI手術実績 新医療 30(6) 83-86, 2003
- 5 川俣貴一、伊関 洋、堀 智勝 脳神経外科領域におけるナビゲーションシステムの現状と将来展望 脳外 31(6) 609-618, 2003
- 6 久保長生、川俣貴一、石崎律子、田中雅彦、堀 智勝 92例のラトケ嚢胞の臨床病理像 日本内分泌学会雑誌 79 suppl (8) 61-63, 2003
- 7 三木伸泰、小野昌美、川俣貴一、久保長生、堀 智勝、高野加寿恵 ラトケ嚢胞の臨床像と手術適応に関する考察 日本内分泌学会雑誌 79 suppl (8) 70-72, 2003
- 8 川俣貴一、伊関 洋、村垣義浩、堀 智勝 神経内視鏡ナビゲーションを併用した経鼻孔下垂体腫瘍摘出術 脳腫瘍の外科(手術による根治性と神経機能) 坂井 昇編 メテिका出版 pp316-321, 2003
- 9 久保長生、川俣貴一、丸山隆志、村垣義浩、田中雅彦、日山博文、河本竹正、堀智勝 Germ cell tumor の診断と治療の問

題点について Neuro-Oncology 13(1) 24-29, 2003

10 齋藤 洋、肥塚直美、伊東絵美奈、加藤慶子、磯崎 収、小原孝男、川俣貴一、久保長生、堀 智勝、高野加寿恵 TSH/GH 産生下垂体腺腫の一例 日本内分泌学会雑誌 79 suppl (8) 155-157, 2003

## 2 学会発表

- 1 川俣貴一、堀 智勝 経鼻的下垂体腫瘍摘出術連続300例における手術戦略 特に硬膜操作の重要性について 第13回日本間脳下垂体腫瘍学会
- 2 川俣貴一、久保長生、堀 智勝 下垂体腺腫における腫瘍周辺組織の臨床・病理学的意義 第21回日本脳腫瘍病理学会
- 3 川俣貴一、伊関 洋、堀 智勝 経鼻孔下垂体腫瘍摘出術における神経内視鏡およびナビゲーションシステムの役割 第62回日本脳神経外科学会総会
- 4 川俣貴一、久保長生、堀 智勝 周辺組織の臨床・病理学的所見に基づいた下垂体腺腫摘出術 第8回日本脳腫瘍の外科学会
- 5 川俣貴一、伊関 洋、堀 智勝 経鼻孔下垂体腫瘍摘出術における神経内視鏡およびナビゲーションシステムの役割 第8回日本脳腫瘍の外科学会

## G 知的所有権の取得状況

- 1 特許取得 なし
- 2 実用新案登録 なし
- 3 その他 なし

5-ALA による術中蛍光診断にて術前 MRI 画像にて確認し得ない部位への腫瘍浸潤が確認できた glioblastoma の二例に関する病理学的検討に関する研究

分担研究者 丸山隆志 東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科 助手

研究要旨 glioblastoma の摘出において術中 MRI、術中蛍光診断を用いることにより、Gd 陽性領域と腫瘍周囲との境界部位をより正確に術野内で捕らえることが可能となった。個々の症例経験に基づき術中 MRI 画像と 5-ALA による蛍光発色との相関につき検索を行った。特に Gd では描出されず蛍光診断のみより判別できたこれら invasion front の病理組織像を示すとともに術中画像による正確な画像評価を行う。

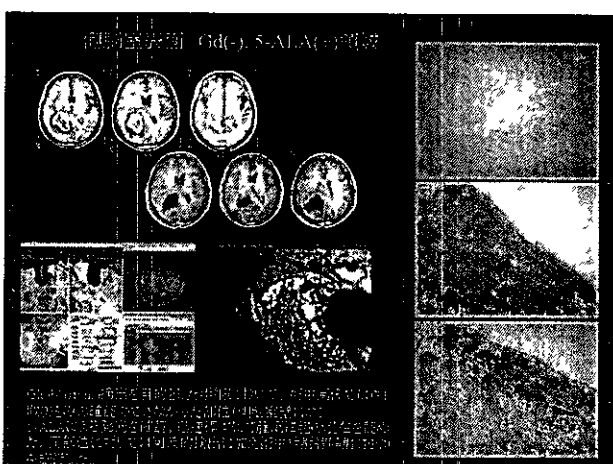
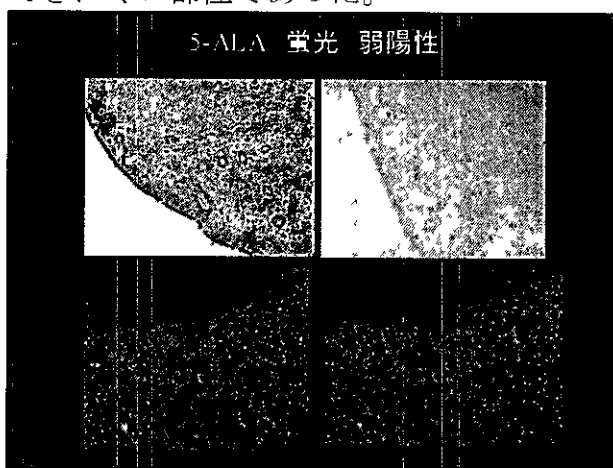
#### A 研究目的

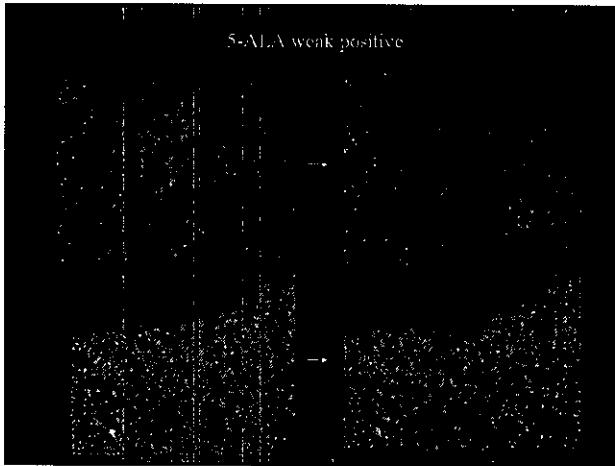
glioblastoma の摘出において術中 MRI、術中蛍光診断を用いることにより、Gd 陽性領域と腫瘍周囲との境界部位をより正確に術野内で捕らえることが可能となった。個々の症例経験に基づき術中 MRI 画像と 5-ALA による蛍光発色との相関につき検索を行った。特に Gd では描出されず蛍光診断のみより判別できたこれら invasion front の病理組織像を示すとともに術中画像による正確な画像評価を行うことを目的とする。

#### B C 研究方法・研究結果

術中 MRI にて Gd 陽性部位の摘出を行った後に摘出腔表面に対し 5-ALA を用いた術中蛍光診断を行う。これにて残存腫瘍（蛍光陽性）と確認された部位を up-date した MRI 画像上で確認のうえ摘出し MIB-1 index を含め病理組織学的検索を行った。Gd 陽性部位を越えて周辺浮腫（T2-high）領域で発光が確認された組織では腫瘍境界移行部や巣状の腫瘍組織像が観察されることが多かった。画像上壊死と思われる腫瘍内 Gd 陰性の部位では viable な細胞は見られず同薬剤の選択的な腫瘍細胞への取り込みが確認された。また発光があっても術中モニタリングにて神経脱落症状がみられ摘出を断念した例も経験した。一部脳室壁に接する Gd 陽性 glioblastoma の 2 例（腫瘍増殖能力（MIB-1 index）24%、37%）において

一例は脳室壁表面の上皮細胞が保たれた状態で新生血管、腫瘍細胞の疎な浸潤が観察された。他の一例ではこれら構造が破壊され脳室壁表面は fibrous change を伴う腫瘍浸潤が観察された。同部位は術前、術中を含め Gd を用いた MRI にて腫瘍の存在が確認できにくい部位であった。





#### D E 考察・結論

5-ALA による術中蛍光診断は MRI での Gd 陽性像とはほぼ一致しかつ術野においては僅かな残存部位まで判別することか可能であった。神経膠芽腫では蛍光周囲にも腫瘍細胞が観察される場合や発光部位でも神経脱落症状がみられた例や、5-ALA による蛍光診断にて画像診断では確認し得ない部位の腫瘍浸潤を術中鑑別することか可能であった。脳室壁に接する glioblastoma の場合の、脳室壁に沿っての腫瘍細胞浸潤を考慮しての治療計画が必要と考えられた。本法は術中ナビゲーションとして摘出部位の最少範囲の決定に有用性を発揮する。しかし、積極的な摘出の場合には術中刺激などを用いて蛍光部位を越えた拡大摘出が必要と考える。

#### F 研究発表

##### 1 論文発表

##### 著書

Eloquent area 近傍脳腫瘍に対する覚醒下腫瘍摘出術の成績と問題点

#### 2 学会発表

第 21 回日本脳腫瘍病理学会

2003 年 5 月 1 日~3 日 東京

intraoperative MRI に基づく eloquent 領域近傍のいわゆる low grade glioma の臨床病理学的検討

丸山隆志、村垣善浩、田中雅彦、日山博文、久保長生、堀智勝

抄録 P60 口演 7

The 3<sup>rd</sup> international symposium of brain tumor pathology

Clinico-pathological evaluation of glioma with intra-operative MRI and 5ALA induced fluorescence

抄録 P143 口演 3

#### 第 8 回脳腫瘍の外科学会

2003 年 11 月 7 日~8 日 沖縄

小脳橋角部腫瘍に対する開頭法と合併症の予防に対する工夫

丸山隆志、村垣善浩、田中雅彦、日山博文、久保長生、堀智勝

抄録 P74 口演 8 0-34

glioma 摘出における 5-ALA 術中診断の有用性と限界

丸山隆志、村垣善浩、伊関洋、田中雅彦、日山博文、久保長生、堀智勝

抄録 P108 口演 13 0-56

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Muragaki Y, Suzukawa K, Iseki H, Maruyama T, Nambu K, Aramata H, Sugiura M, Naemura K, Hori I, Takakura K	Development of three-dimensional navigation system updated with intraoperative MRI	H U Lemke, M W Vannier, K Inamura, A G Farman & K Doi	Computer Assisted Radiology and Surgery, CARS2003	Elsevier	Amsterdam	2003	1360
村垣善浩, 丸山隆志, 伊関洋, 堀智勝	覚醒下手術(脳機能マニピュレーション)	高倉公朋	脳腫瘍の最新医療(先端医療シリーズ18 脳神経外科)	先端医療技術研究所	東京	2003	275-281

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
H Iseki, Y Muragaki K Naemura, M Hayashi, T Hori, K Takakura	Clinical Application of Augmented Reality in Neurosurgical Field	Proceedings Computer Graphics International 2003		44-49	2003
村垣善浩 丸山隆志 伊関洋 ほか	機能的マニピュレーションと術中MRIを併用したクリオローマの手術	BRAIN MEDICAL	Vol 13(7)	39-47	2003
Muragaki Y, Hashizume M, Hashimoto D, Iseki H, Takakura K	A new concept of three-dimensional endoscope for practical use of endoscopic surgery	Surgical Endoscopy	17(11)	1838-9	2003
伊関洋 村垣善浩 西澤幸司 ほか	脳神経外科における手術ロボットの展望	日本内視鏡外科学会雑誌	8(1)	26-30	2003
伊関洋 村垣善浩 中村亮一 ほか	術中MRI	臨床画像	19(10)	1106-1114	2003
伊関洋 村垣善浩 中村亮一 ほか 南部恭二郎	Intuitive visualization of medical information	日本臨床	62(4)	607-611	2004



伊関洋 村垣善浩	脳外科における術中ナビケーショソ(MRI)	医子のあゆみ	205(9)	703-707	2003
伊関洋 村垣善浩 川俣貴一 ほか	脳神経外科領域におけるハイテク 低侵襲手術の現況と医工学的支援	医子治療	15(1)	43-48	2003
伊関洋 村垣善浩 中村亮一 ほか	手術における医療トレーサビリティと戦略テスト	泌尿器外科	16(7)	731-737	2003
伊関洋 村垣善浩 中村亮一 ほか	インテリソメントオペ室 MRI誘導手術対応システム	MEDI X	39	11-17	2003
伊関洋 村垣善浩 中村亮一 ほか	インテリソメント医療(医療と工子の連携)	谷接学会誌	73(2)	93-96	2004
伊関洋 村垣善浩 丸山隆記 中村亮一	新しい治療体系 MRI下の脳外科手術	現代医療	36(1)	175-180	2004