

G. 研究発表 (論文)

- 1) Murata, S., Tajima, H., et al. Reduction of drug leakage by negative- balance isolated pelvic- perfusion: correlation between leakage and in-out flow rate in a pig model. JCRCO (in press).
- 2) Murata, S., Tajima, H., et al. Management of the pancreaticoduodenal artery aneurysms: results of superselective transcatheter embolization. AJR Am J Roentgenol, (in press).
- 3) Murata, S., Tajima, H., et al. Successful embolization of the left gastric artery aneurysm obtained in preoperative diagnosis: a report of 2 cases. Hepato-Gastroenterology, (in press).
- 4) Murata, S., Tajima, H., et al. Transcatheter management for multiple liver tumors after hepatic artery obstruction following reservoir placement. Hepato- Gastroenterology, 52:852-856,2005.
- 5) Murata, S., Tajima, H., et al. Embolization under temporary hepatic venous occlusion for hepatocellular carcinoma with great arterio-hepatic vein shunts. AJR Am J Roentgenol, 184:415-418, 2005.
- 6) Tajima, H., Murata, S., et al. Hybrid treatment of acute massive pulmonary thromboembolism: mechanical fragmentation with a modified rotating pigtail catheter, local fibrinolytic therapy, and clot aspiration followed by systemic fibrinolytic therapy. AJR Am Roentgenol,183:589-595, 2004.
- 7) Tajima, H., Murata, S., et al. Manual aspiration thrombectomy with a standard PTCA guiding catheter for treatment of acute massive pulmonary thromboembolism. Radiat,22(3):168-72, 2004.
- 8) Jian, W., Tajima, H., Murata, S., et al. Renal artery stenosis in a patient with Leriche syndrome: brachial artery access for stent placement. Radiat, 22:49-51, 2004.
- 9) Tajima, H., Murata, S., et al. Successful Interventional Treatment of Acute Internal Jugular Vein Thrombosis. AJR Am J Roentgenol,182 :467-469, 2004.
- 10) Niggemann, P., Murata, S., Naito, Z., Kumazaki, T., A comparative study of the microcirculatory changes in the developing liver cirrhosis between the central and peripheral parts of the main lobe in mice. Hepatology Research, 28:41-48,2004. leakage by negative-balance isolated pelvic-perfusion: correlation between leakage and in-out flow rate in a pig model. JCRCO (in press).
- 11) Murata, S., Tajima, H, et al. Management of the pancreaticoduodenal artery aneurysms: results of super selective transcatheter embolization. AJR Am J Roentgenol(in press).
- 12) Murata, S., Tajima H, Abe, Y, Fukunaga, K, Nakagawa, K, Mohamad, RAA. and Kumazaki, T: Temporary occlusion of two hepatic veins for chemoembolization of hepatocellular carcinoma with arteriohepatic vein shunts. AJR 184, 415-418, 2005.
- 13) Murata, S., Tajima, H., et al. Transcatheter management for multiple liver tumors after hepatic artery obstruction following reservoir placement. Hepato-Gastroenterology, 52: 852-856, 2005.
- 14) Murata, S., Tajima, H., et al. Embolization under temporary hepatic venous occlusion for hepatocellular carcinoma with great arterio-hepatic vein shunts. AJR Am J Roentgenol, 184:415-418, 2005.
- 15) Tajima, H., Murata, S., et al. Hybrid treatment of acute massive pulmonary thromboembolism: mechanical fragmentation with a modified rotating pigtail catheter, local fibrinolytic therapy, and clot aspiration followed by systemic fibrinolytic therapy. AJR Am J Roentgenol,183: 589-595, 2004.
- 16) Tajima, H., Murata, S., et al. Manual aspiration thrombectomy with a standard PTCA guiding catheter for treatment of acute massive pulmonary thromboembolism. Radiat, 22:168-172, 2004.

- 17) Jian, W., Tajima, H., Murata, S., et al. Renal artery stenosis in a patient with Leriche syndrome: brachial artery access for stent placement. *Radiat*, 22:49-51, 2004.
- 18) Tajima, H., Murata, S., et al. Successful Interventional Treatment of Acute Internal Jugular Vein Thrombosis. *AJR Am J Roentgenol*, 182 :467-469, 2004.
- 19) Niggemann, P., Murata, S., Naito, Z., Kumazaki, T., A comparative study of the microcirculatory changes in the developing liver cirrhosis between the central and peripheral parts of the main lobe in mice. *Hepatol. Res.* 28: 41-48, 2004.

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書
前立腺癌を標的とする新規癌関連遺伝子による遺伝子治療の開発

分担研究者 公文裕巳 岡山大学大学院 教授

A. 研究目的

岡山大学において単離・同定された癌関連遺伝子で、発癌において抑制的に機能するREIC/Dkk-3を治療遺伝子として前立腺癌を標的とする遺伝子治療の開発研究を実施する。

B. 研究方法

- 1) 前立腺の正常・癌株化細胞ならびに組織におけるREIC遺伝子および蛋白の発現を検索する。
(RT-PCR法、定量的real time PCR法、Western blot法、免疫染色法)
- 2) REIC/Dkk-3発現アデノウイルスベクターをもちいてin vitro, in vivo導入実験を実施し、REIC遺伝子が癌抑制的機能を有するか否かを検索する。

C. 研究結果

- 1) 培養細胞でのREIC/Dkk-3の発現：
ヒト線維芽細胞、前立腺上皮細胞、前立腺間質細胞を対照として3種の前立腺癌細胞細株（DU145, PC3, LNCaP）における遺伝子ならびに蛋白発現を解析した。癌細胞において特異的に発現が減少し、PC3, LNCaPではほぼ完全に消失していることが確認された。
- 2) ヒト前立腺組織でのREIC/Dkk-3の発現：
Landmark Tissue Micro array for prostate (Ambion, Austin, TX)ならびに岡山大学での前立腺生検組織40検体を対象として、特異抗体による免疫染色を実施した。REIC/Dkk-3の発現とグリソンスコアとの相関を解析した結果、蛋白の発現はグリソンスコアと明らかに相関し、グリソンスコア8以上ではほぼ完全に消失していた。
- 3) In vitroでのREIC/Dkk-3発現アデノウイルスベクターによる解析：
正常前立腺細胞と前立腺癌細胞にREIC遺伝子を強制発現させたところ、前立腺癌細胞では明確な選択的アポトーシスを認めたが、正常細胞ではみられなかった。感受性の高かったPC3では、

ベクター注入36時間で49%の細胞にアポトーシスを認めた。

- 4) In vivoでのREIC/Dkk-3発現アデノウイルスベクターによる解析：
PC3細胞（ 2.5×10^8 / PBS 50 μ l）でのBALB/Cヌードマウス皮下腫瘍モデルを用いて、REIC 遺伝子の導入効果を解析した。顕著な腫瘍抑制効果を認め5匹中4匹のマウスで腫瘍の完全消失をみとめた。

D. 考察

REIC/Dkk-3は前立腺癌細胞においてその発現が低下、もしくは消失しており、REIC/Dkk-3遺伝子を導入することにより選択的にアポトーシスを誘導することが初めて確認された。今後はアポトーシス誘導の詳細な機構の解明を行う必要があると考えられる。

E. 結論

REIC/Dkk-3は前立腺癌遺伝子治療における標的遺伝子となることが明らかになった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

学会発表

ヨーロッパ泌尿器科会議 平成17年3月19日
トルコ、イスタンブール REDUCED EXPRESSION OF REIC/DKK-3 GENE IN PROSTATE CANCER CELL LINES F. Abarzua, M. Sakaguchi, Y. Nasu, H. Kumon, H. Nam-Ho

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
野村 和弘 他	国立がんセンター中央病院における 終末期医療の現状	Neuro-Oncology	14	46-50	2004
伊関 洋 他	脳神経外科におけるRobotic Surgery	日本外科学会誌	105	763-766	2004
伊関 洋 他	インテリジェント手術室	神経研究の進歩	48	860-866	2004
Tanosaki, R et al	Feasibility of reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched unrelated donor	Bone Marrow Transplantation	33	697-702	2004
Tanosaki, R et al	Graft-versus-Tax response in adult T-cell leukemia patients following hematopoietic stem cell transplantation	Cancer Res	64	391-399	2004
Tanosaki, R et al	Adult T-cell leukemia: future prophylaxis and immunotherapy	Expert Rev Anticancer Ther	4	369-376	2004
Tanosaki, R	Potential immunogenicity of adult T cell leukemia cells in vivo	Int J Cancer	114	257-267	2005
Wakasugi, H et al	Novel mode of action of c-kit tyrosine kinase inhibitors leading to NK cell-dependent antitumor effects	J Clin Invest	114	379-388	2004
Wakasugi, H	The mouse natural killer T cell-associated antigen recognized by U5A2-13 monoclonal antibody is intercellular adhesion molecule-1	Immunol Letters	92	227-235	2004
Ikarashi Y, Wakasugi, H et al	Role of natural killer T cells in anti-tumor immune response	Extended Abstracts for the 34nd International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund, Tokyo,	-	57-63	2004
Fujimoto, H (Cancer Registration Committee of the Jap Urol Assoc)	Clinicopathological statistics on registered prostate cancer patients in Japan: 2000 report from Japanese Urological Association	Int J Urol	12	46-61	2005
Sasako, M	Focus on gastric cancer	Cancer Cell	5	121-125	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hartgrink H H, Sasako M et al	Extended lymph node dissection for Gastric Cancer: Who May Benefit? Final Results of the Randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial	J Clinical Oncol	22	2069-2077	2004
Sasako, M	Role of surgery in multidisciplinary treatment for solid cancers	Int J Clin Oncol	9	346-351,	2004
Sano, T Sasako, M et al	Gastric Cancer Surgery: Morbidity and Mortality Results From Prospective Randomized Controlled Trial Comparing D2 and Extended Para-Aortic Lymphadenectomy - Japan Clinical Oncology Group Study 9501	J Clin Oncol	22	2767-2773	2004
M. Degiuli, S asako, M et al	Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: Interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group randomized surgical trial.	J Cancer Surg	30	303-308	2004
Miyakura, Y, Moriya, Y et al	Extensive but hemiallelic methylation of the hMLH1 promoter region in early-onset sporadic colon cancers with microsatellite instability.	Gastroentero Hepatol Clin	2	147-156	2004
Kubota K, Moriya, Y Et al	Clinical and pathological prognostic indicators with colorectal mucinous carcinomas.	Hepato-Gastroenterol	51	142-146	2004
Yamamoto, S Moriya, Y et al,	A Comparison of the complication rates between laparoscopic colectomy and laparoscopic low anterior resection.	Surg Endosc	18	1447-1451	2004
Moriya, Y et al	Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer in the pelvis	Dis Colon Rectum -2054, 2004.	47	2047-2054	2004
Moriya, Y et al	Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer	Surg Oncol Clin N Am	14	225-238	2005
Niggemann, P Murata, S et al	A comparative study of the microcirculatory changes in the developing liver cirrhosis between the central and peripheral parts of the main lobe in mice.	Hepatol Res	28	41-48	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Murata, S. et al.	Transcatheter management for multiple liver tumors after hepatic artery obstruction following reservoir placement.	Hepato-Gastroenterol	52	852-856	2005
Murata, S., et al.	Temporary occlusion of two hepatic veins for chemoembolization of hepatocellular carcinoma with arteriohepatic vein shunts.	AJR	184	415-418	2005
村田 智 他	抗癌剤灌流療法の基礎研究と臨床応用	映像情報 Medical	36	630-634	2004

国立がんセンター中央病院における終末期医療の現状

Current state of end-of-life care for the patients with malignant glioma
in National Cancer Center Hospital

国立がんセンター中央病院脳神経外科、医療連携室*

宮北 康二、渋井 壮一郎、成田 善孝、
田部井 勇助、野村 和弘、横川 めぐみ*、大松 重宏*

【はじめに】

がん患者に対する終末期医療の必要性が強く論じられている。限られた医療資源を利用し、経済的負担の軽減を図り、かつ患者自身の生活の質を保つ医療、すなわちがん患者に対して最良の医療を提供することが求められている。この点において悪性脳腫瘍患者の終末期医療についても例外ではない。しかし悪性脳腫瘍患者の終末期医療には、脳の疾患という特殊性から来る他臓器がんとは異なる点もある。特に考慮すべきはその病状の進行とともにADLの低下と意識障害が悪化することである。これに伴い患者は、自己意思決定の欠如さらには生活の全面的な周囲への依存が生じ、一般に考えられる自宅での終末期(在宅療養)を迎えられずに、早い時期からのその看護、介護が医療機関へ委ねられてしまうのが現実である。

そこで脳腫瘍患者の終末期医療を考えるにあたり本稿では、当院における医療相談(セカンド・オピニオン)を紹介し終末期医療との関連について述べる。また医療連携室の活動状況を通じ、その重要性和問題点を述べ終末期医療との関わりについて言及する。最後に当院脳神経外科における悪性脳腫瘍患者の診療状況を紹介します、今後の課題としての問題提起を行う。

【対象・方法】

まず医療相談(セカンド・オピニオン)について、当院での形態を紹介する。また過去の相談記録をもとに平成12年1月から平成15年12月の4年間における、病院全体と脳神経外科における相談件数の推移をみた。さらにこの期間における脳神経外科疾患の相談に限り、相談患者の居住地、相談内容、疾患名を調べた。

次に、医療連携室の活動状況を知るために平成13年1月から平成15年12月までの3年間における医療連携室への相談件数の年次推移と平成15年1月からの

一年間における全診療科と脳神経外科からの相談件数を調べた。

最後に当院脳神経外科における悪性神経膠腫に対する終末期医療を考えるにあたり、昭和55年(1980年)以降に入院となった悪性神経膠腫患者202人のうち、追跡調査可能であった139人を対象として、患者背景としてその居住地と死亡場所を調査した。

なお本報告ではその居住地の分類を便宜的に以下の通り行った。すなわち、①東京都内在住者、②二時間前後で来院可能と考えられる都隣接県として千葉県、埼玉県、神奈川県の内住者、③前記以外の遠方の他道府県の在住者とした。

【結果】

当院における医療相談(セカンド・オピニオン)は、その必要性とがん専門病院としての責務により、1962年の開院時から各診療科において行われていたが、1989年に正式に医療相談が開設された。その取扱要領によると、「医療相談とは、各種のがん医療における標準的かつ最先端の診断・治療について、当院の経験あるがん専門医が応じる(セカンド・オピニオン等)システムである」と記載している。この外来は患者当事者が何らかの理由で来院できないときに限り、診療の形態をとらずに医療内容に関する相談を受けるものである。従って患者自身が直接来院している際にはこれを利用せずに通常の外来診療となるために、厳密には全てのセカンド・オピニオンを目的とした相談が含まれているわけではない。相談は病院診療日には毎日行っており、担当は原則として先述のがん専門医(多くは各部長)が行っている。相談内容に関しては、患者自身の病状の説明からこれまでの治療内容の理解、現在の標準的治療、選択できる治療法、さらには研究的治療の有無を含めて内容は多岐に亘る。このため必要に応じて診療担当科の医師がそれを引き継ぐ場合もあるが、原則として脳神経外科では最初の時点からその相談をわれわ

れが行っている。

平成12年1月から平成15年12月までの医療相談外来(セカンド・オピニオン)における病院全診療科での相談件数と脳神経外科での相談件数の推移をFig.1に示す。平成12年の脳神経外科および全診療科での相談件数は、それぞれ17件、818件であったものが、平成15年にはそれぞれ37件、1130件といずれも確実に増加傾向にあり、病院全診療科での件数を一日あたりで見ると最近では5人から10人、脳神経外科に限ると一月あたり3人前後であった。次に脳神経外科疾患の相談患者110人を対象として、その相談患者の居住地、相談内容、疾患名について調べた。居住地による分類では、東京都内37人(34%)、都隣接県41人(37%)、遠方の他道府県32人(29%)であり、いずれの地域もほぼ三分の一ずつの割合であった(Fig.2)。また相談内容に関しては、大きく分類するとセカンド・オピニオンによる相談が79人(72%)、当院での治療を希望するものが31人(28%)であった。さらにその詳細としては前述の通り罹患疾患に関する内容が中心であり、病名の確認、病状の相談、治療方法の確認などがあげられ、中には少ないながらも医療不信に対する相談というものもあった。相談患者の疾患名は当然のことながら神経膠腫がもっとも多く57人(53%)であり、以下転移性脳腫瘍11人(10%)、悪性リンパ腫9人(8%)、髄芽腫6人(5%)と代表的悪性脳腫瘍がみられ、同時に疾患数の多さに伴い髄膜腫の相談数も9人(8%)と少なくなかった。

当院にて開設されている医療連携室は、1998年9月から正式な活動を始め、現在は非常勤の職員も含め6人で担当をしている。当院の病床数は600床であるが、担っている仕事は入院患者からの相談に限らず、外来受診者からのものも含まれるためにこれもまた多岐に亘る内容となっている。年別の延べ相談件数の推移をFig.3に示す。平成13年の881件から、平成15年には1202件と35%以上の増加がみられている。平成15年度の月あたりの延べ相談回数をFig.4に示す。月あたりの相談回数はほぼ300件前後であり、右肩上がりの傾向であることに変わりはない。

最後に当院脳神経外科にて診察を行い、終末期医療の対象の一つである悪性神経膠腫患者についての調査結果を述べる。昭和55年(1980年)以降に入院となった悪性神経膠腫患者202人のうち追跡調査が可能であった139人を対象としている。この139人を居住地別に分類すると、東京都内61人(44%)、都隣接県52人(37%)、他府県26人(19%)であった(Fig.5)。死亡場所による分類では、当院での死亡が95人(68%)、他院での死亡が44人(32%)であった。さらに居住地別にこの死亡場所の分類をみると、都内および近隣県在住の113人では、当院での死亡が79人(70%)、他院での死亡が34人(30%)であり、他府県在住の26人では、

当院での死亡が16人(65%)、他院での死亡が10人(35%)であった(Fig.6)。全体での死亡場所別の5年ごとの推移をみると、1981年から1985年までは当院での死亡の割合は87%であったものが年々減少し、最近の2001年から2004年では63%となっていた(Fig.7)。

【考察】

近年のインターネットを中心とした情報量の増加に伴い、疾病に関して患者の得られる情報量は多かつ複雑となり、これを一般の方が正しく理解し取舍選択することはもはや困難となっている。しかしその関心が疾患、生命という最も大切なことに関する内容であるために、より正確で信頼できる情報を求めることは当然の行為である。このような状況に即して最近では、医療相談(セカンド・オピニオン)を設置する病院が増えてきている。当院では形態の変化はあったが開院当初から医療相談を通じて医療情報の整理と提供を行ってきた。Fig.1に示す通り、その相談件数は確実に増加を示しており、今後もその要求に応じて相談件数も年々僅かずつであっても増加していくものと思われる。現在当院で行っている相談形態は先述の通りであるが、多くの場合相談内容は複雑かつ深刻であり、他の診療科同様に脳神経外科においても相談時間は1時間前後を要することが少なくない。相談者の居住地別での分類をみると、相談者は東京近郊に限らず来院していることが分かる。これは当院の担うがん専門病院という性格上の問題が最も影響していると思われる。相談内容に関しては基本的には疾患に関連した内容であるが、疾患のほとんどは悪性であり、既に各病院で最善のことが行われてきているのが実際のところである。またその説明も十分になされてはいるものの、何かなすべきことが残っていないかと最後の状況で訪れていることが多く、まさに終末期医療における最終地点と言うべきところである。それだけにわれわれも専門的な内容を詳細に伝えるだけでなく、出来るだけ患者、家族のおかれた状況を理解し、分かりやすく丁寧に対応することも肝要なことの一つであろう。

次に当院での医療連携室について考える。当院のホームページを引用するとその役割は以下の通り記載している。①「医療連携室」について。がん専門病院である当院と地域医療機関とが連携し、患者さんをサポートしていくために、地域医療機関の情報をデータベース化し、それらの情報を必要に応じて提供しています。また開業医の先生方からの患者紹介等の対応や、当院の機能や治療に関する広報なども行っています。②「患者・家族相談室」について。患者さんがより安心して療養されるために、障害となる看護および生活上の諸問題や心配事の相談を、看

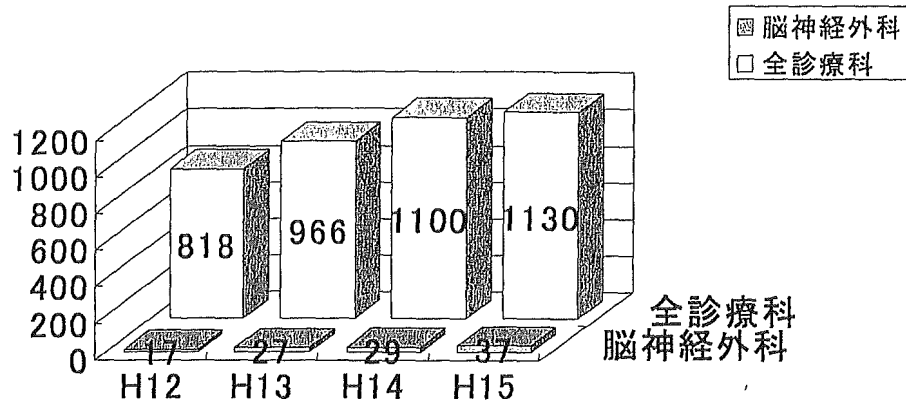


Figure 1. 医療相談外来数年次推移

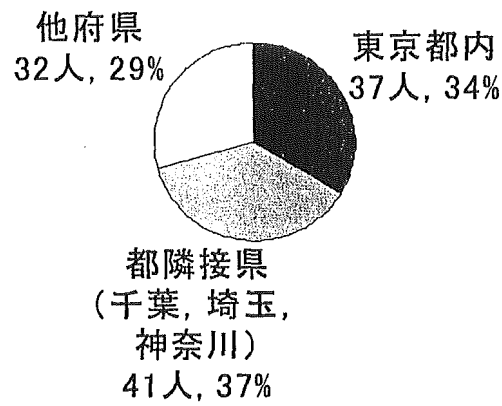


Figure 2. 医療相談外来患者居住地

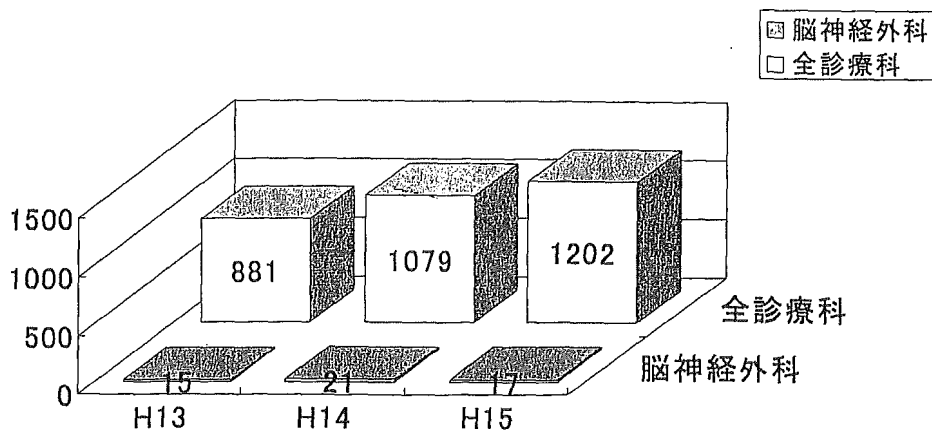


Figure 3. 医療連携室相談件数年次推移

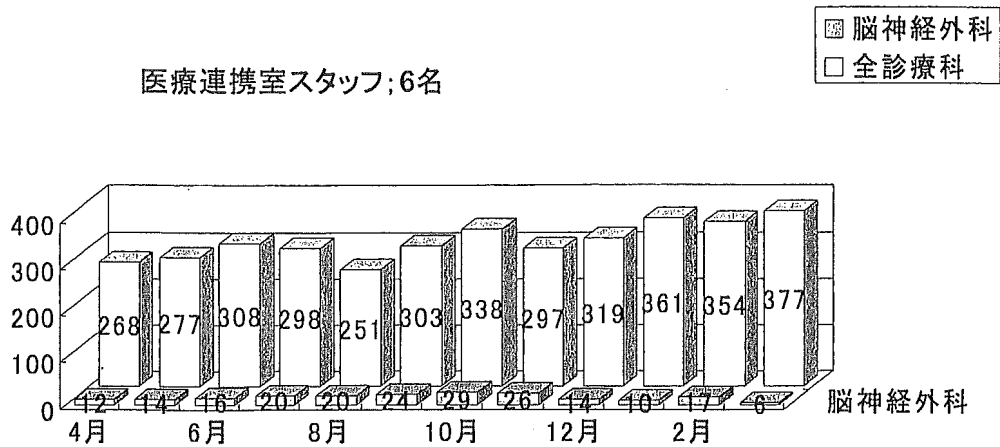


Figure 4. 平成15年度医療連携室相談回数

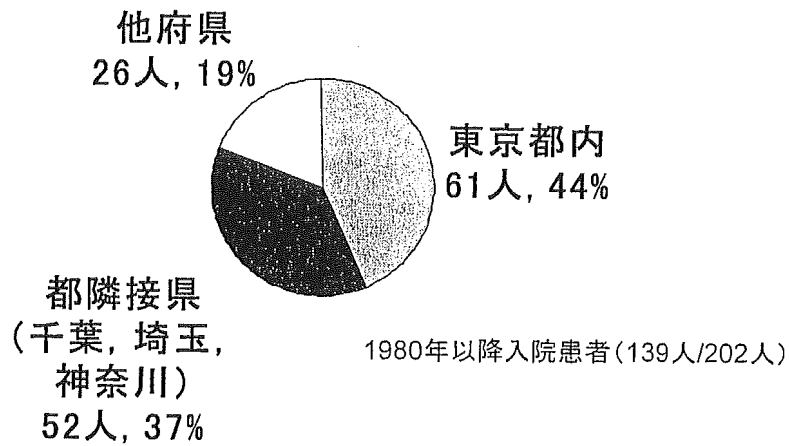


Figure 5. 悪性神経膠腫患者居住地

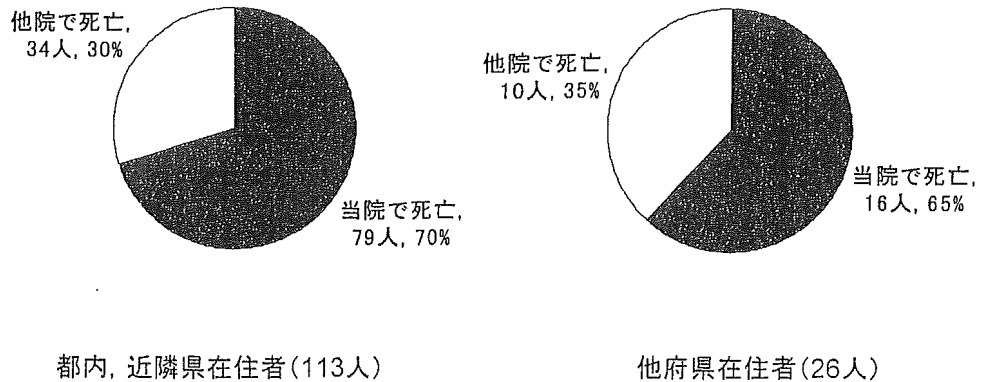


Figure 6. 悪性神経膠腫患者死亡場所

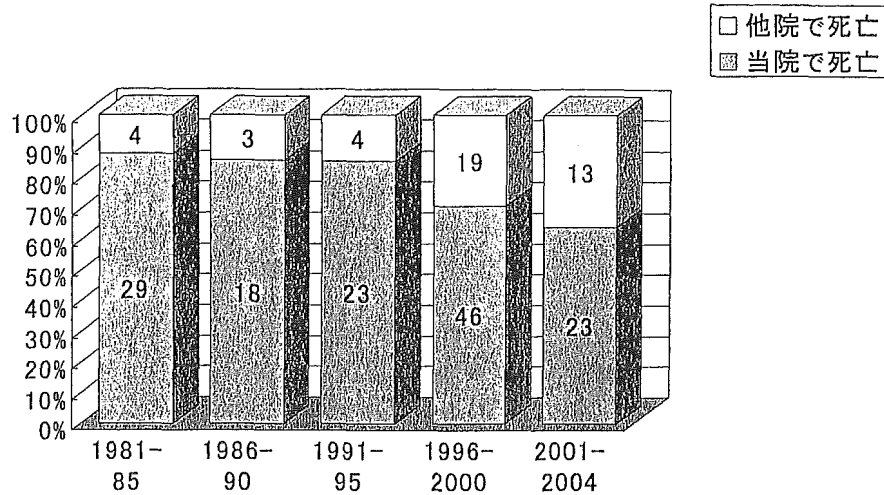


Figure 7. 死亡場所別年次推移

護師・ソーシャルワーカーがお受けしています。ご家族からの相談にも対応しています。また、患者さんやご家族が、がんとその関連情報(患者会、福祉サービス等)を調べることができるように情報コーナーも設置しています。このように医療連携室では、当院をいかに円滑に利用していただくかということに限らず、退院後の支援を含めて広範囲な対応を行っている。また当院医療連携室の推奨する早い段階からの関わり²⁾を実践するために脳神経外科では医療連携室での脳神経外科担当者に毎週定期的に来棟してもらい、個別に情報交換を行うとともに、在宅療養への準備を含めた後方支援が必要と思われる患者家族には早期に面談の機会を設けており、円滑な退院、転院の準備も行っている。ただし調査結果でも分かる通り、その利用状況は年々増加してきており、現状ではこの医療連携室の仕事はかなりの過剰労働となっているのが現実である。今後ともこの医療連携室のように医療を側面から援助する機能が必須であることは言うに及ばず、特定機能の医療をより高度に担うことが医療行政のみならず一般の方々からも要求されている現在、さらに終末期医療と表裏一体の疾患を扱う当院ではなおのことその役割はより重要になると考える。

悪性脳腫瘍患者の治療を行う施設として、その延長線上にある終末期をどのような状態で、どこで行うかは、医療者だけでなく患者および家族にとっても非常に深刻な問題の一つである。さらに医師を含めた在宅医療を担当する者が、脳腫瘍という特殊な病態を十分に理解し対処することが難しいこと¹⁾この問題をより複雑としている。患者家族は個々に在宅介護の努力を行ってはいるが、それには限界があり時期の違いはあるものの医療機関への依存は避

けられないところである。一方で当院へ入院となった神経腫瘍患者の死亡場所別の調査結果や死亡場所別の推移をみると、当院で継続して終末期を迎えることの困難さが反映された結果となっている。現実の問題として治療開始の病院で終末期から死亡へと移行することは徐々に困難となってきたり、ある程度の機能を各病院が分担せざるを得ない時代となってきたのは否定できないところである。すなわち手術治療を含めた高度医療の集中化や、特定機能病院での専門医療の推進がなされていくなかで、全ての医療行為を一つの医療施設で継続することはもはやできなくなってきた。だからといって全ての患者を後方病院に依頼することもまた不可能なことであり、このような状況も考慮すると先述の医療相談や医療連携室が担う役割は今後ともさらに大きくなると思われる。しかしこれに加えてなおわれわれが努力すべきことの一つとして、外来診療からはじまる一連の医療行為において、治療内容に限らずこれらの内容も含めたより十分な説明と納得の上で医療を行っていくことが重要で求められていくところと考える。

【文献】

- 1) 田島正孝：グリオブラストーマの在宅末期医療. No Shinkei Geka 27: 291, 1999
- 2) 大松重宏：がん専門病院における医療連携室. がん患者と対処療法 13: 58-61, 2002

Robotic Surgery

脳神経外科における Robotic Surgery

- 1) 東京女子医科大学先端生命医科学研究科大学院医学研究科先端生命医科学系専攻先端工学外科学分野,
2) 東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科, 3) 日立製作所, 4) テルモ

伊関 洋¹⁾²⁾, 村垣 善浩¹⁾, 中村 亮一¹⁾, 西澤 幸司¹⁾³⁾
大森 繁¹⁾⁴⁾, 林 基弘¹⁾²⁾, 堀 智勝²⁾, 高倉 公朋¹⁾

キーワード CAS, precision guided surgery, robotic surgery, laser ablation, medical traceability

I. はじめに

コンピュータ外科は、1980年代後半からコンピュータ統合による診断・手術プランニングに臨床応用することから始まり、手術ナビゲーションシステムへと発展してきた²⁾。更に90年代初頭より、外科医の新しい手であるインテリジェントデバイスとしてのロボット手術が始まった。低侵襲手術におけるマニピュレーション（ロボット技術）の活用が、これからの脳外科手術の鍵である。しかし、人間の手やはしができることをロボットがしても意味は無い。重要なのは、ロボットでしかできないことをすることである。術中診断画像機器の発展とともに、オープンMRIも手術室に設置され、外科医の新しい眼である術中画像診断が当たり前の時代となった。診断・ナビゲーションは既に、術中にリアルタイムになされる事が要求されている。取得した術中情報を基に、正確にCAD (Computer aided design)でプランニングしたとおりに治療装置をCAM (Computer aided manipulation)でコントロールする診断即治療の時代となった。

II. 外科医の新しい手をコントロールするための情報処理技術

医者（オペレータ）がロボット手術をするにあつ

ては、現時点では手術操作の情報のやり取り、すなわち作動するマニピュレータをどうコントロールするかとか、決められた単純なワークをいかに効率的にするかなど視覚情報のみでマニピュレータを操作している。しかし、手術を完遂するにあたっては、術野の視覚情報だけで手術をするのではなく、患者の生理情報や手術の工程解析など様々な医療情報が必要である。特に重要なのは、治療の過程を可視化することで情報の共有化し、手術スタッフ各自の役割と操作している内容が関係者全員で理解されていることにある。手術治療ロードマップを作成し、患者をどんな状態に持っていくかを定量的目標として設定する。そして、ロボット治療の選択肢を事前に評価して、ロボットにすべきか通常の手術操作にするかの選択を行う。手術計画にしたがって、手術戦略デスクは術中モニターや術中撮影の情報を収集して、執刀医に手術戦略地図やナビゲーション情報をオンラインで供給する。執刀医は手術戦略地図を使って、操作部位を計画と照合しつつ操作を行うのである³⁾⁴⁾。

III. 精密誘導手術のための外科医の新しい手の概念

我々の開発しているロボットは、端的に言うとインテリジェントデバイスである。その仕様は、①デバイ

ROBOTIC SURGERY IN NEUROSURGICAL FIELD

Hiroshi Iseki^{1,2)}, Yoshihiro Muragaki¹⁾, Ryoichi Nakamura¹⁾, Kouji Nishizawa^{1,3)}, Shigeru Omori^{1,4)}, Motohiro Hayashi^{1,2)}, Tomokatsu Hori²⁾ and Kintomo Takakura¹⁾

Division of Advanced Biomedical Engineering & Science, Graduate School of Medicine, Institute of Advanced Biomedical Engineering & Science¹⁾/Dept. of Neurosurgery²⁾, Tokyo Women's Medical University
Hitachi, Ltd.³⁾, Terumo Corporation⁴⁾

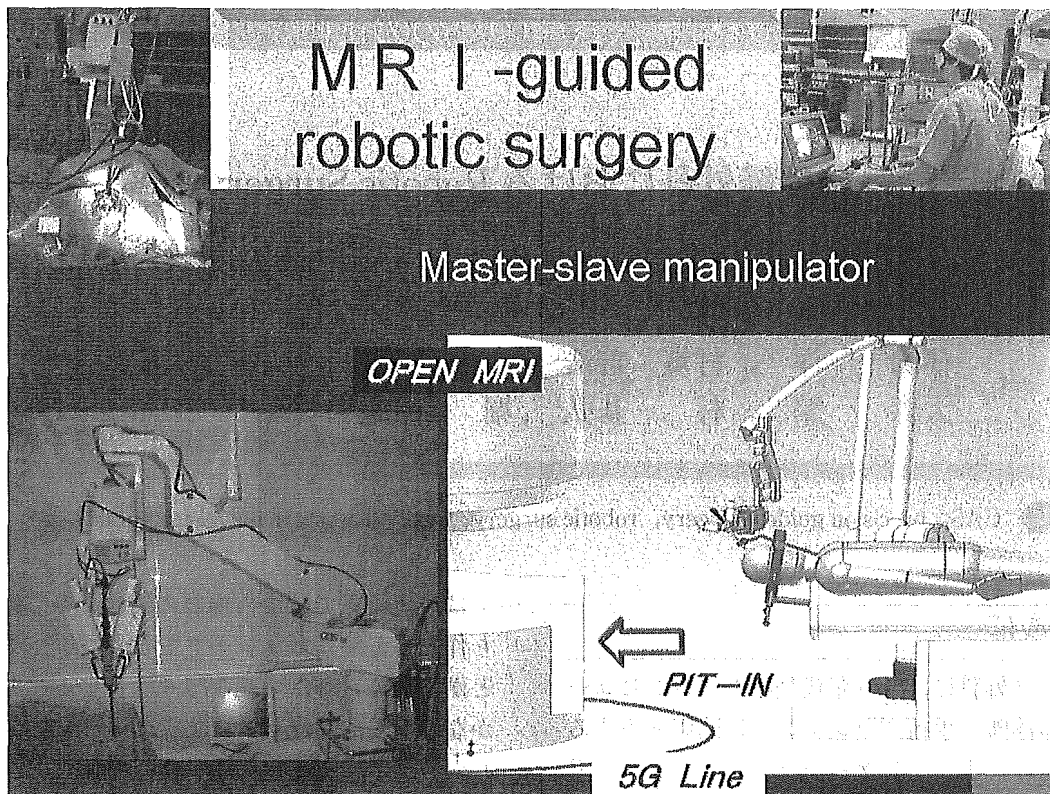


Fig. 1 MR compatible micro-manipulator system

スの三次元動作ログを常に時系列的に記録することで、常に医療トレーサビリティを保障する機能。②設定された三次元空間・目標に対して一定の（できれば6軸以上の）自由度で、コンピュータでデザインされたとおりに、コントロールできる機能。③微細にコントロールすることもできる機能。④対象に対しては、必ずしも接触しない、できれば非接触で物理的エネルギーを照射するか、対象に導入してある物質を励起することで対象物を破壊することもできる機能。⑤放射線被曝環境下での治療を想定する場合には、既存の技術の代替もしくは補完するようなシステムで、遠隔医療システムでコントロールされる機能がある⁹⁾。

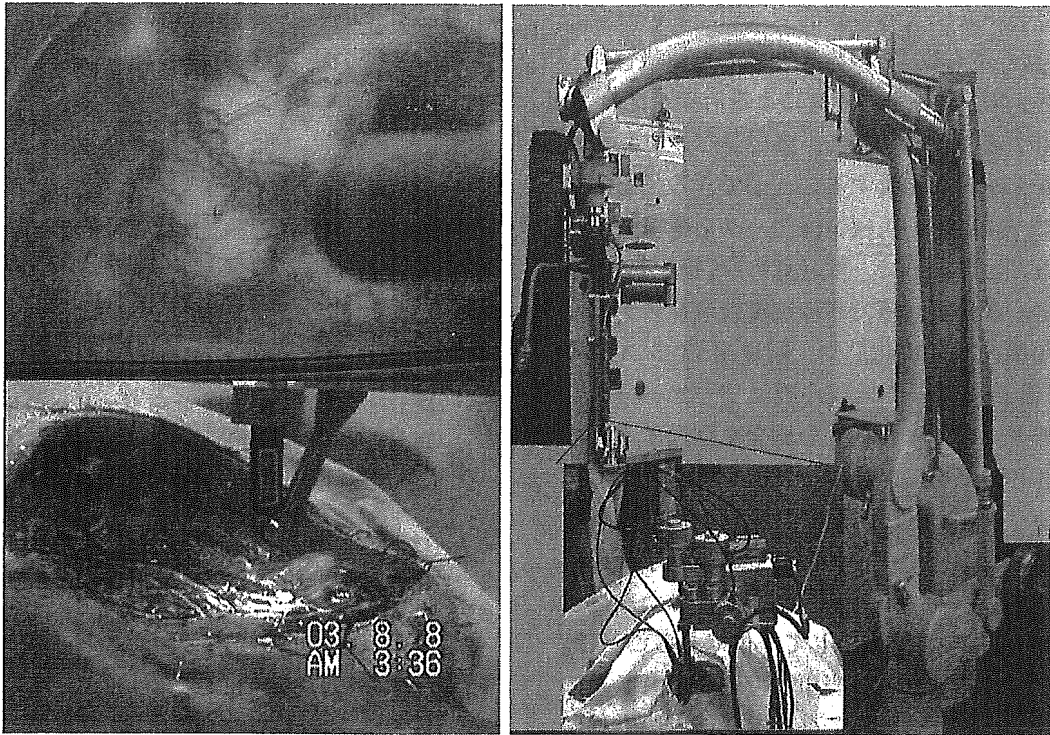
IV. 精密誘導手術操作デバイス

脳外科は、顕微鏡手術から、内視鏡手術に移行する時期に来ている。内視鏡手術においては、内視鏡手術操作に適した微細マニピュレータの開発が必須である。先端1mm、外径3mmの3本のマニピュレータを持った微細マニピュレータは、信州大学、東京女子医科大学、日立製作所と共同で開発され（HUMAN:Hyper Utility Mechatroic AssistaNt）、Neurobotとして、2002年8月に信州大学で世界初の脳外科ロボット手術を実

現した¹⁾。現在、オープンMRI対応マニピュレータを開発中である（Fig.1）⁹⁾。レーザーは、1960年代末に手術器具として導入され、脳神経外科でも脳腫瘍などに使われ好成績をおさめている。半導体レーザー（micro Laser）は、照射径が120 μ mで浸透度が300 μ mと小さくピンポイントサージェリーに最適である。オートフォーカス機構を組み込んだレーザー照射装置により、eloquent areaのより微細な手術が可能で、動物実験の段階であるが臨床使用も射程距離にある（Fig.2）⁷⁾。低侵襲デバイスとしては、放射線治療ロボット（Cyber knife: CKとgamma knife: GK）が既に市販され、臨床において活躍している。両者の設計思想・機器システムの違いそのものが適応・効果にそのまま反映されている。CKはフレームレスでかつ照射ヘッド（装置）が動いて行う radiosurgery である。一方、GKはフレーム必須でかつ照射装置が動かない radiosurgery である。CKは、頭蓋外の病変や大きい腫瘍などに対する分割照射などが優れている。GKは、特に機能的疾患に高い優位性がある（Fig.3）⁹⁾。

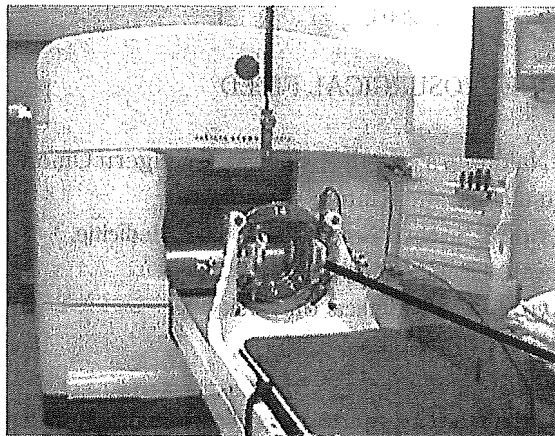
V. おわりに

21世紀の医療システムは、「可視化」された情報をチー



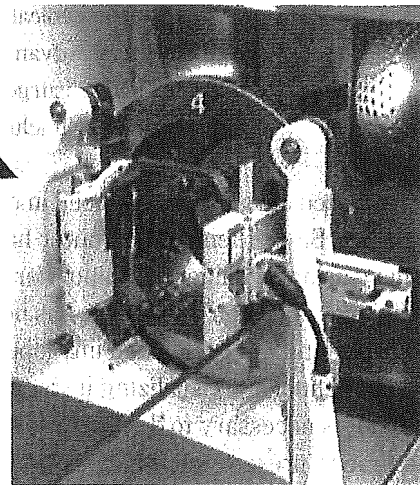
Laser ablation based on CAD-CAM

Fig. 2 Laser ablation system



Auto-Positioning System

micro-radiosurgery
(0.1mm)



γ -knife Model C - APS(2002.12~)

Fig. 3 Gamma knife Model C auto-positioning system

ムで共有し、チームによる客観的で適切な意思決定と作業分担を行い、さらに IT 技術を駆使した情報管理・シミュレーション・データベースによる治療過程の「可視化」を活用することによって、高いレベルで品質が安定した医療を確実に提供することができる仕組みである。同時に、高品質の医療情報データを継続的に集積し分析することによって、問題点の「可視化」、医学研究（診断学、低侵襲治療、目標制御管理システムなど）による知識の「可視化」や、医療用 IT システム（デジタル病態データモデル、アトラスデータベースなど）によるデータの「可視化」の開発を推進するための基盤整備も必要である。術中の状況を可視化して提供する術中オープン MRI 手術室は、術前画像を利用したナビゲーション手術で一番の問題であった手術操作による脳の変形と移動 (brain shift) を解決した。さらに、腫瘍の位置情報を必要に応じて提供できることは、手術スタッフだけではなく、当事者である患者さんにも大きな福音である。これらの基盤を基に、脳外科におけるロボット技術は花開き、ニューロエンジニアリングでの微細操作技術として発展していくと思われる。

文 献

1) Hongo K, Kobayashi S, Kakizawa Y, et al.: NeuRobot: Telecontrolled Micromanipulator System For

Minimally Invasive Microneurosurgery-Preliminary Results. *Neurosurgery*, 51 : 985—988, 2002.
 2) 伊関 洋, 堀 智勝, 高倉公朋, 他: 脳神経外科領域のナビゲーションサージェリー. 特集 ナビゲーションサージェリー. *手術*, 54 (12) : 1665—1673, 2000.
 3) 伊関 洋, 南部恭二郎, 菅 和俊, 他: オグメンテッドリアリティによる先端工学外科. 特集 21 世紀の医療とロボティクス. *日本ロボット学会誌*, 18 (1) : 20—23, 2000.
 4) 伊関 洋, 村垣善浩, 川俣貴一, 他: 脳神経外科におけるロボティックサージェリーの現状と将来. *臨床放射線*, 47 : 431—439, 2002.
 5) Iseki H, Muragaki Y, Nakamura R, et al.: Robotic surgery in neurosurgical field. In: Buzug TM, Lueth TC (eds), *Perspective in Image-Guided Surgery*. (Proceedings of the Scientific Workshop on Medical Robotics, Navigation and Visualization, World Scientific, pp330—337, 2004.
 6) 西澤幸司, 菅 和俊, 藤江正克, 他: 三本のマニピュレータと内視鏡を直径 10mm の挿入部に装備した脳神経外科用 HUMAN システム. *日本機会学会論文集*, 70 巻 692 号. 212—218, 2004.
 7) Omori S, Muragaki Y, Sakuma I, et al.: Robotic Laser Surgery with $\lambda = 2.8\mu\text{m}$ Microlaser in Neurosurgery. *Journal of Robotics and Mechatronics*, 16 No. 2, 2004.

ROBOTIC SURGERY IN NEUROSURGICAL FIELD

Hiroshi Iseki^{1,2}, Yoshihiro Muragaki¹, Ryoichi Nakamura¹, Kouji Nishizawa^{1,3}, Shigeru Omori^{1,4}, Motohiro Hayashi^{1,2}, Tomokatsu Hori² and Kintomo Takakura¹

Division of Advanced Biomedical Engineering & Science, Graduate School of Medicine,
 Institute of Advanced Biomedical Engineering & Science¹,
 Dept. of Neurosurgery², Tokyo Women's Medical University
 Hitachi, Ltd.³, Terumo Corporation⁴

Computer-aided surgery commenced in the late 1980s when computer was clinically used for diagnosis and surgical planning. Since then the computer has been used in a surgical navigation system. In the early 1990s a robotic surgery using intelligent manipulator as surgeon's new hands took place. Nowadays intraoperative diagnostic imaging as surgeon's new eyes has become ubiquitous. Diagnosis, surgical planning, and navigation are required to be real-time performed intraoperatively. The time has really come to concurrently diagnose and treat, in which technology visualizing intraoperative medical information and minimally invasive surgery are fused. For that it is necessary to develop a system that real-time updates information for decision making, and at the same time to present the timely, optimum treatment to be done according to the results of instant evaluation of ongoing treatment. To realize and support above system it is essential to combine a sensor which can precisely distinguishes a focal area from a normal tissue intraoperatively, and a manipulator which participates the treatment. In addition, the manipulator should be accurately controlled using a computer (computer-aided manipulation) according to the surgical plan made by a method aided by a computer (computer-aided design) based on intraoperatively acquired information. It is about to change quality of life to quality of treatment.

特集 第39回脳のリポジウム

脳神経外科領域の先端医療

インテリジェント手術室*

伊 関 洋^{1,2)} 村 垣 善 浩¹⁾ 丸 山 隆 志²⁾ 中 村 亮 一¹⁾
南 部 恭二郎¹⁾ 大 森 繁¹⁾ 堀 智 勝²⁾ 高 倉 公 朋¹⁾

キーワード：intraoperative MRI, manipulation, navigation, visualization, strategy desk

はじめに

情報技術、可視化、マニピュレーションが、今後の外科治療の目指す方向である。さらに、医療（特に手術・治療）の安全をいかに確保するかが重要なトレンドとなってきた。1980年代後半より、コンピュータの能力向上とともにコンピュータ外科領域においても、コンピュータ支援システムが発達してきた。初期には、画像統合による診断から始まり、手術シミュレーション、ナビゲーションと進展し、現在に至っている。術中画像の利用も、初期の超音波画像から、モバイルCTやオープンMRIの手術室への導入がなされている。最近では、小型ガンマカメラやpositron emission tomography (PET)の導入も視野に入っている。また、術前画像を基にしたナビゲーションも、術中画像をほぼリアルタイムに利用する、術中画像ナビゲーションの時代となった。さらに、術前DTI (diffusion tensor imaging) 診断による錐体路の描出が一般的となり、術者は錐体路の位置を術中に想定することも可能となった。しかし同様に、術前画像のナビゲーションの問題である brain shift を解決するためには、術中に錐体路を可視化することが、とりもなおさず、重要課題であつ

た。この課題は、錐体路を可視化できる術中拡散強調画像 (diffusion weighted imaging : DWI) と連動した、ナビゲーションの実用化とともに克服されつつある。術前手術プランニングが精緻になればなるほど、実際の手術との整合性が問題となってくる。これを解決する誘導技術として、画像誘導手術・情報誘導手術を経て、精密誘導手術の確立する時期がきたのである。現在、ロボット技術の進展とともに、マニピュレータ制御術が発達し、da Vinci/Zeus/Robodoc などの手術マニピュレータが普及しつつある。特に、計画した通りに正確に手術操作を実行することは、人間の手では困難なことが多い。それを解決する手段の1つである手術マニピュレータは、精密手術を遂行する外科医の新しい手である。手術を遂行する上で、各局面における判断のための情報は即時に更新され、治療行為の結果は直ちに評価され、手術スタッフに時々刻々の変化に対応した、次の最適な解決法が提示される仕組みである。術中にリアルタイムに治療行為を支援するシステムの中核である手術戦略デスクは、外科医の新しい脳である。とりもなおさず、外科医の新しい目・手・脳^{1,2)}が三位一体となった、精密誘導手術の幕開けである。

2004年8月3日受稿

* Intelligent operating theater.

¹⁾ 東京女子医科大学先端生命医科学研究所大学院医学研究科先端生命医科学専攻先端工学外科学分野, ²⁾ 東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科 (〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1) Hiroshi ISEKI^{1,2)}, Yoshihiro MURAGAKI¹⁾, Takashi MARUYAMA²⁾, Ryoichi NAKAMURA¹⁾, Kyojiro NANBU¹⁾, Shigeru OHMORI¹⁾, Tomokatsu HORI²⁾, Kintomo TAKAKURA¹⁾: ¹⁾ Faculty of Advanced Techno-Surgery (FATS), Division of Advanced Biomedical Engineering & Science (R & D), Graduate School of Medicine, ²⁾ Institute of Advanced Biomedical Engineering & Science (ABME & S)/Department of Neurosurgery, Neurological Institute (Clinical Division); Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan.

0001-8724/04/ ¥ 500/論文/JCLS

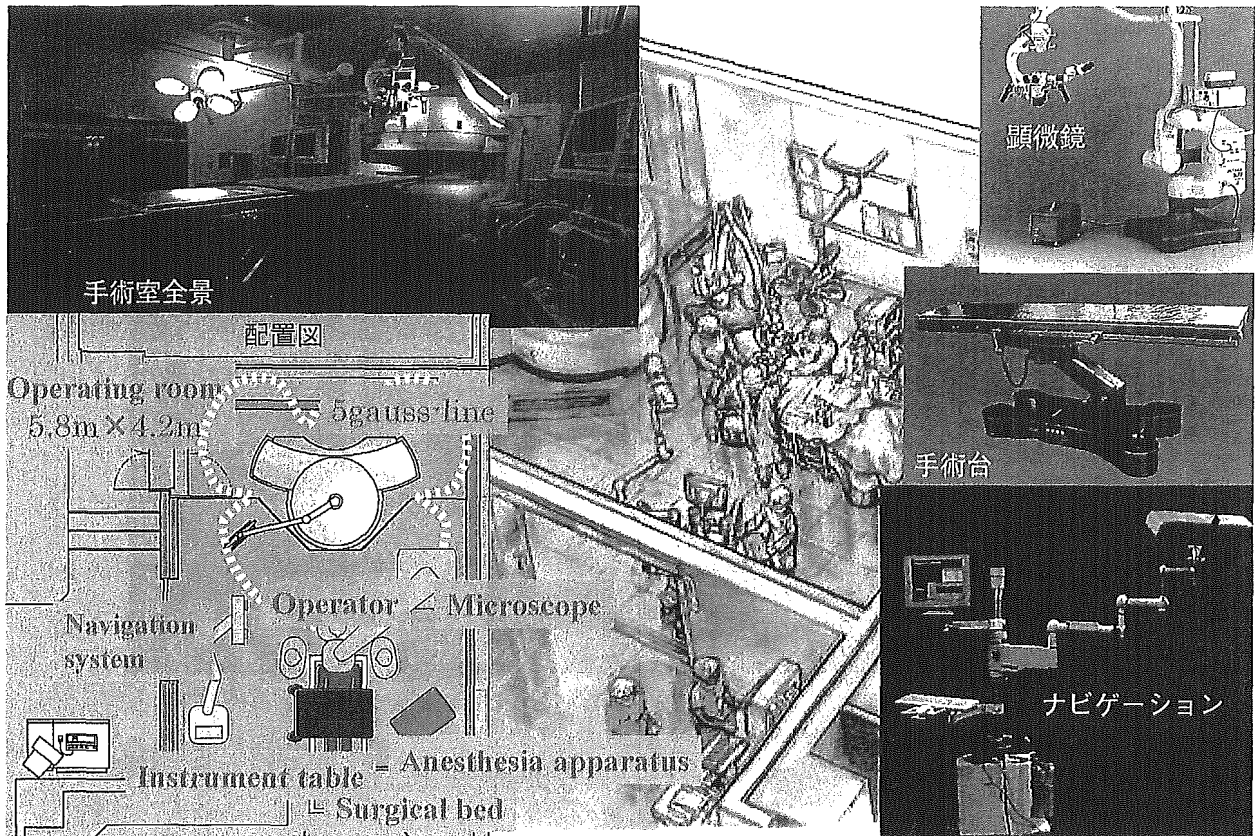


図1 インテリジェント手術室の概要

I. 術中に MR 画像で脳および手術の状態を 検査する利点

従来の悪性脳腫瘍の手術では、術者は術前の画像診断を基に手術計画を立て、手術室ではその計画に基づいて手術を実行する。術中においては、脳腫瘍の残存や brain shift については、手術スタッフの経験に基づき、術前の画像と勘案しながら、状況を予想し判断するのが普通である。すなわち、職人芸と経験の世界である。術後において、MR や CT などの画像診断を見てはじめて、術中の状態を知り、そのときの決断について、どこがよくてどこが問題であるか判断し、次の手術に生かすこととなる。残念ながら、終わってしまった手術には、その結果を反映することができないのである。残存腫瘍に対しては、再手術を考えるか、別の手段を選択することになる。術中に、MR 画像を撮像することは、常に現在の状況を正確に、かつ的確に把握することができる。術中 MR 画像で腫瘍の残存部位が判明した時点で、その残存腫瘍を術中に摘出すればよいのである。常に、手術操作の結果を MR 画像で評価し、最適な手段を実行するだけである。すなわち、手術スタッフは、その手術を納得して終了することが最大の利点である^{3,4)}。

II. 外科医の新しい目としての インテリジェント手術室

インテリジェント手術室では、術中画像、特に MRI を用い、また形態を見るために画像だけではなく、機能や代謝を反映するような種々のイメージングを活用することが必須である⁵⁾(図1)。

脳神経外科手術においては、術後の機能温存のためには病変部位を必要なだけ、かつできるだけ少なく切除することが求められている。悪性脳腫瘍手術においては、腫瘍が周辺組織に浸潤し、腫瘍組織と健常組織の境界が不明瞭なことが一般的である。再発を抑えるためには、通常は腫瘍組織の完全除去を優先し、疑わしき部分を含めて切除する方法が幅広く採られている。しかし、必要以上の切除は望ましいものではなく、不用意な切除は脳機能に対して深刻な打撃を与えかねないので、積極的な治療が困難である。このような境界に関する情報を MRI、X 線 CT 等の術前三次元画像情報、ならびに肉眼による観察のみにより手術を行うにはおのずから限界があり、術中における新たな病変部位同定方法の開発が望まれている。術中の MRI は、現在の状況をリアルタイムで術者に提示することで、現状の認識を容易に理解させ、次の手術操作を行う上

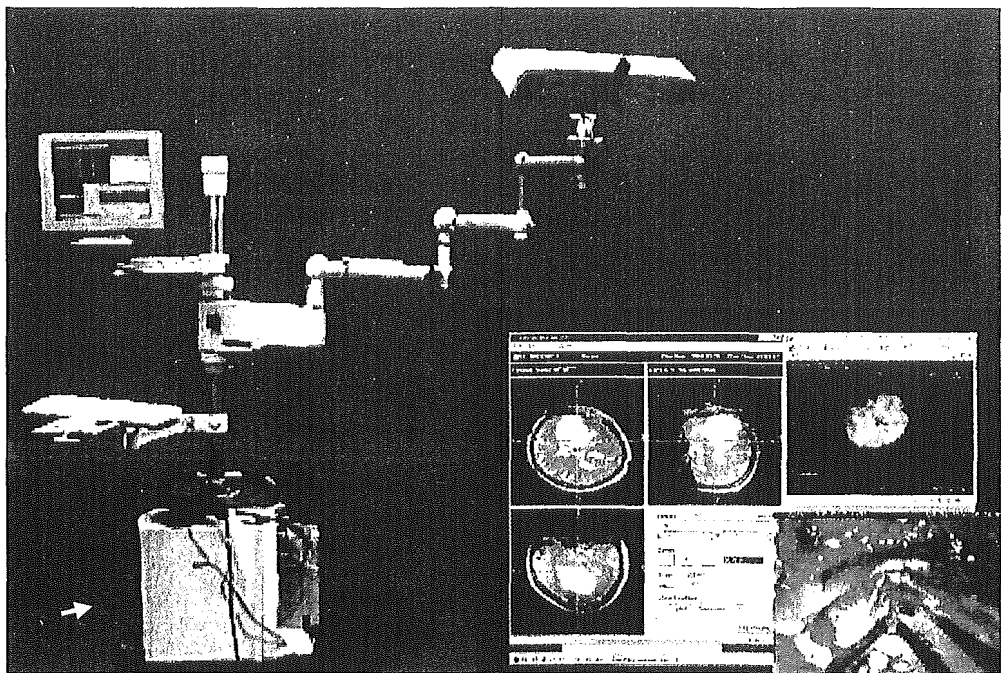


図 2 リアルタイムアップデートナビゲーション

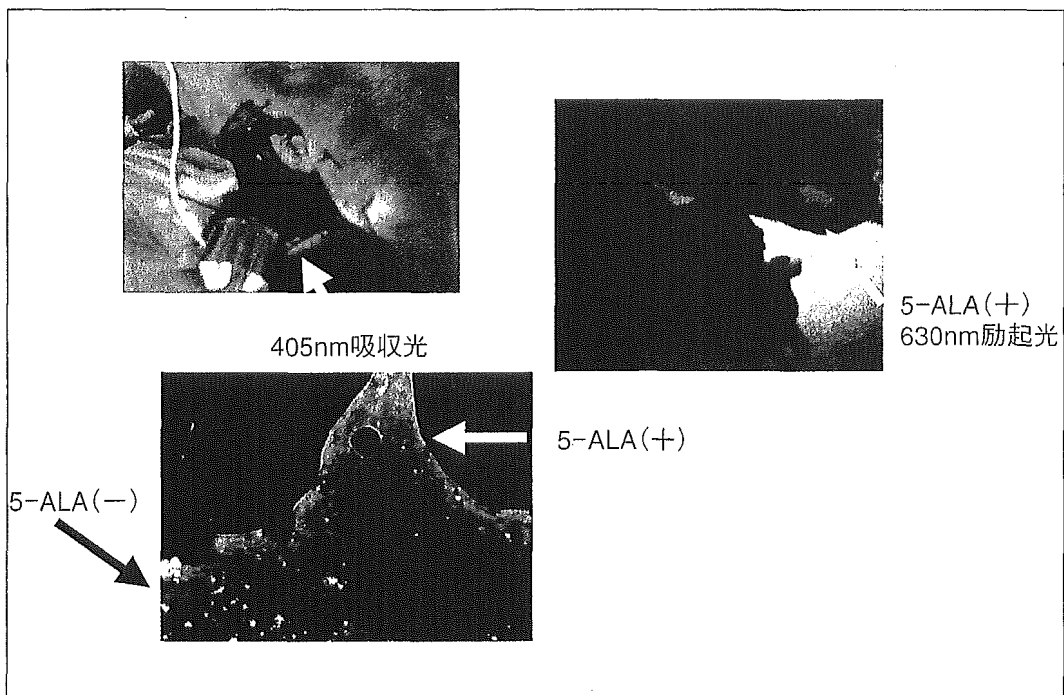


図 3 5-ALAによるケミカルナビゲーション

での option を決断させる役割を持っている。手術操作による臓器の変形や移動に追従するには術前画像だけでは不足で、術中に撮影装置を稼動させて術中画像を取得し、ナビゲーション情報を更新する必要がある。リアルタイムアップデートナビゲーションは、残存腫瘍を可視化し全摘出を可能とする。また、運動神経の経路である錐体路を可視化できる拡散強調画像によ

る DWI ナビゲーションを併用することで、錐体路などを術中に温存する手術が可能で、運動麻痺の合併症を避けつつ最大限の腫瘍摘出が可能である(図 2)。また、術中病変部位同定手法の 1 つとして、5-ALA を経口投与し、術中に 405 nm の青色光を術野に照射することで、腫瘍部分を選択的に蛍光染色し、光学的に病変部位を同定するケミカルナビゲーションが普及してい

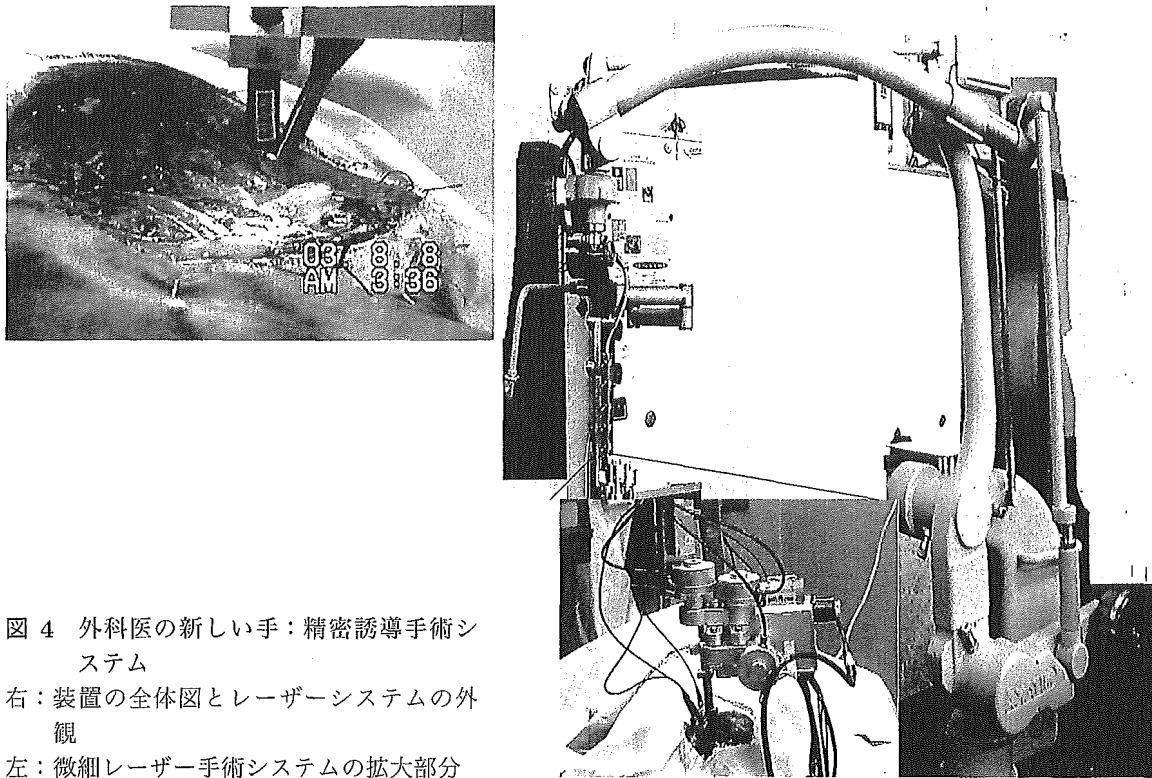


図4 外科医の新しい手：精密誘導手術システム
 右：装置の全体図とレーザーシステムの外観
 左：微細レーザー手術システムの拡大部分

る。インテリジェント手術室では、医療スタッフの要望に応じて、腫瘍を蛍光画像や必要な鳥瞰図や手術経路に沿った三次元断面像などをリアルタイムに表示することもできる。術中画像による手術支援は、安全かつ正確に手術を終了させるためには必須な支援技術なのである^{6,7)}(図3)。

III. 外科医の新しい手

低侵襲手術治療を推進する上では、微細操作における外科医の技能の限界を超えるための道具装置が必要である。手術支援マニピュレータは、人間の手の動きや形態を模倣する必要はない。また設定された命令だけを忠実に遂行する産業用ロボットのようなものも適さない。むしろ、思うがままに動く道具であって、外科医の肉体的技能によらず、一定の微細操作能力で手術ができるシステムが望ましい。さらに、非接触で手術計画通りに機能領域の残存腫瘍に対して、100ミクロン単位で微細手術が可能な精密レーザー手術システム (computer aided design & computer aided manipulation : CAD-CAM) が必須である。脳神経外科手術領域では、手術前に撮影したMRI、CTなどの三次元画像を用いて術前計画を行い、術者を誘導するナビゲーションシステムが普及し始めている。これは脳の内部の腫瘍位置を定量的に把握した後、ディスプレイ表示もしくはマニピュレータにより術具を誘導する。腫瘍

を取り除く方法としては、放射線治療器を患部まで誘導し、物理的に腫瘍にダメージを与えるか、もしくは鉗子を用いて術者の手により取り除くのが一般的である。しかしながら、いずれの方法でも正常組織を傷つけずに、腫瘍を全て取り除くことは困難であった。特に脳神経外科分野では、腫瘍の除去率と5年後の生存率は密接に関係しており、除去率の向上は治療の上では重大な問題であった。

手術支援マニピュレータは少なくとも以下の3つの機能を持っていなければならない。(1) 対象組織を的確に手術する「手」を提供する、(2) 外科医が手術対象物をしっかりと確認し・観察するための「目」を提供する、(3) 手術中に手術を誘導 (ナビゲーション) するための情報を「目」の情報と統合して提供する。われわれが目指す手術支援マニピュレータとは、外科医の新しい目と手となるインテリジェント・マニピュレータシステムである。すなわち、手術デバイス単体ではなく、上記の3つの機能を持つ総合的システムである。たとえば、普通の手術器具を手にとって操作する際、外科医は視覚と並んで「手応え」の微妙な感覚に依存している。しかし手術マニピュレータにおいては、手応えを人工的に作り出してフィードバックしなくてはならない。このようなフィードバックには、代行感覚を用いるのが適当である。手術マニピュレータの先端に自分の手と目があるかのように感じられる操作環境

インテリジェント手術室での 235 症例 症例内訳

■ グリオーマ (149)

■ 下垂体近傍腫瘍 (40)

■ 水頭症 (3)

■ 脳動静脈奇形 (7)

■ 血管芽腫 (14)

■ 髄膜腫 (4)

■ その他 (18+(1))

235 症例

■ ナビゲーション (157)

■ 覚醒下手術 (27)

■ 5-ALA 化学的ナビゲーション (76)

(2003年3月13日~2004年7月23日)

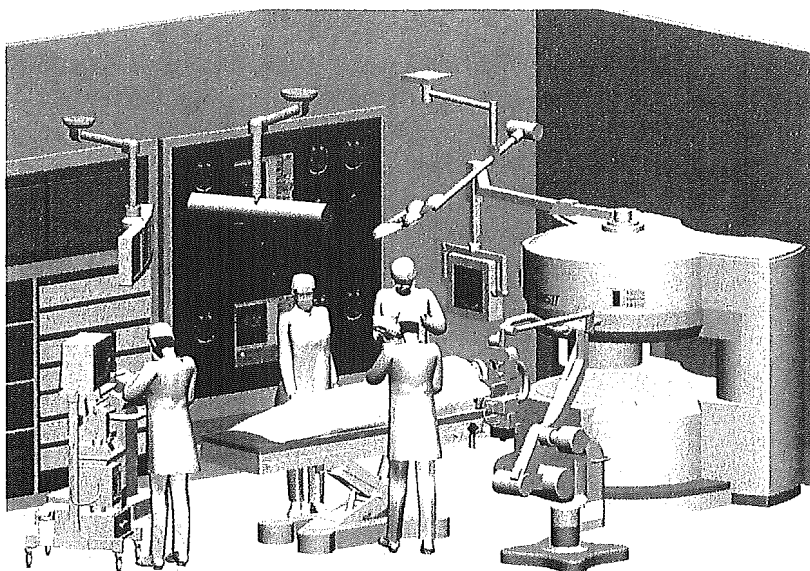


図 5 インテリジェント手術室の情景

(tele-existence)を提供することによって初めて、外科医はマニピュレータを自在にあやつて安全・確実に操作できるようになる。

精密レーザー手術システムは、CAD (computer-aided design) にて手術対象部の状態を特定し、その部位を正確に蒸散する CAM (computer aided manipulation) の機能を有す。ケミカルナビゲーションである 5-ALA を用いて、蛍光染色された残存腫瘍部位の三次元位置・形状を計測し、segmentation することで蒸散すべき範囲をコンピュータ上で指定する。指定された範囲に微細手術器具 (波長 $2.8\mu\text{m}$ の微細レーザー) を位置決めした後、蒸散治療を行う。本システムは、レーザー位置決めマニピュレータと、患部の三次元位置・形状データ計測部から構成される。機能画像と位置情報および、微細作業を可能とするロボット技術、レーザー技術が融合し、より安全、確実、かつ精密に腫瘍を切除することが可能となるシステムである⁸⁾(図4)。

IV. 外科医の新しい脳

手術に際しては、戦略デスクはその機能を拡張した手術戦略デスクになる。これは手術プロセスを管理する中枢である。手術戦略を立案し、手術の進捗をチェックしつつ執刀医を誘導し、状況に合わせて戦略を修正する。もちろん執刀医自身も手術戦略デスクに参画する。

術前に手術計画を立案する。医療情報・画像情報を収集して分析し、手術の経過をシミュレーション等で予想して、手術の手順を組立て、目印を設定するなどして計画を立案する。さらに術中に計画の手直しが必

要になった時に備えて、判断の材料となる情報を整理して、手術戦略 (strategy) を準備する。そして手術時に観察されるであろう形態情報・機能部位の位置・手術予定部位の範囲・手術の過程に伴う形態の変化の予想図などの様々な情報を、相互に位置的に対応付けてコンピュータの IT 空間に蓄積し、1つの三次元的手術戦略地図に集約する。

手術中には、手術戦略デスクは術中モニターや術中撮影の情報を収集して、執刀医に手術戦略地図やナビゲーション情報をオンラインで供給する。執刀医は増強現実映像 (augmented reality) として表示された手術戦略地図を使って、操作部位を計画と照合しつつ操作を行う。手術戦略デスクは手術の過程をモニターし、必要に応じて術中撮影で得た情報を地図に付け加えて、計画を修正したり、術中の予期せぬ問題に対する手術戦略の修正・再構築を行い、必要に応じ Doc On Demand を介して助言する。執刀医との連携には、マルチメディアを利用した双方向的インターフェイスを用いる。さらに手術戦略デスクは、医療情報ネットワークにリンクして、低侵襲手術に必要な手術精度の向上、検査診断システムの低侵襲化・多角化・迅速化などの技術改良に寄与し、また遠隔手術 (tele-operation) を含む遠隔医療 (tele-medicine) を支援することが期待される。

「手術イベントレコーダ」は、術中のすべての医療情報を経時的に記録し保存するシステムで、特に術後の回復期の管理を最適かつ効率的にするのに有効と考えられている。麻酔管理情報・生体情報・手術情報 (術野映像) を経時的デジタル情報として収集し、記録する。