

高値を示すことが多く<sup>3)</sup>、腫瘍内の<sup>201</sup>Tl貯留が高いことを示している。悪性リンパ腫でも高集積を示す。良性腫瘍ではERの値は低値から高値まで多様だが、 $RI < 0.7$ と低値を示す傾向があり<sup>3)</sup>、正診率は90%である。ただし、施設間で放射性医薬品の投与量や撮像時間、撮像機器など、異なる点が多数あり、計算値はROIの形と大きさに依存することから、数値の解釈には注意を要する。

病変部に集積がみられない場合は、良性の腫瘍や炎症の可能性が高く、特に充実成分の少ない嚢胞性良性腫瘍では集積がみられないことが多い。逆に良性の腫瘍、脳梗塞の亜急性期、膿瘍(図1)、炎症でも高い集積を示すことがあり、診断の際には留意すべきである。

## 2) <sup>67</sup>Ga-citrate

### a) 集積機序

<sup>67</sup>Ga-citrateは血中でtransferrinに結合する。更に、腫瘍細胞・炎症巣のtransferrinレセプターに結合するのが主であると考えられているが解明されておらず、transferrinが関与しない集積機序もあるとされている。

### b) 適応疾患

従来からSLIM(S: sarcoidosis, L: lymphoma, I: infection・inflammation, M: malignant melanoma)のacronymで知られる疾患に高集積を示すことが知られている。acronymではサルコイドーシスで代表させているが、結核などの肉芽腫にも集積することは頭部領域でも知っておく必要がある。

<sup>201</sup>Tlとの比較では、特に悪性リンパ腫、悪性黒色腫の全身の広がりからstagingを行う際に特に有用である。悪性リンパ腫ではHodgkin病の方が非Hodgkin病よりも集積を示すことが多く、非Hodgkin病の中では、悪性度の高いものの方が集積する傾向がある。CT・生検で明らかとなっている病変に<sup>201</sup>Tlの集積がみられないものや、全身に多発する病変の一部のみに集積がみられるものがあり、<sup>67</sup>Gaシンチグラフィのみで、悪性リンパ腫のstagingを行うのは危険である。放射線・化学療法後の治療効果判定についても、小さな病変は集積が確認しにく

くなることから、SPECT像での頭部MRIとの対比が必須である。

脳腫瘍の観点からは逸れるが、薬剤性肺炎、放射線肺炎、日和見感染としてのカリニ肺炎などによる左右両肺のびまん性の集積増加が悪性リンパ腫の治療中にみられることがある。頭部ではまれであるが、悪性黒色腫では、原発巣が小さくとも転移巣が大きいことが多いので、転移検索には必須の検査である。

## 3) その他のtracerによる研究の動向

日本での健康保険適応はないが、研究が行われてきたものとして、<sup>99m</sup>Tc-sestamibi(<sup>99m</sup>Tc-MIBI: ミビ)があり、<sup>201</sup>Tlと同等の有用性があると報告されている<sup>5-9)</sup>。また、<sup>201</sup>Tlと<sup>99m</sup>Tc-MIBIと同様に、心筋血流製剤である<sup>99m</sup>Tc-tetrofosminが<sup>201</sup>Tlより明瞭に脳腫瘍を描出できるとする報告もある<sup>10)</sup>。<sup>123</sup>I-alpha-methyl tyrosine(<sup>123</sup>I-IMT)による研究も行われてきた。それらによれば、<sup>123</sup>I-IMTの集積から低悪性度のgliomaと非腫瘍性病変を鑑別することは困難であり<sup>11)</sup>、gliomaの悪性度を評価することも困難である<sup>12)</sup>。しかし、glioma切除後の集積は残存腫瘍のマーカーとなる可能性が示されている<sup>13)</sup>。更に、p-<sup>123</sup>I-L-phenylalanineが、<sup>123</sup>I-IMT類似の性質があり、脳腫瘍により特異的に持続して集積する<sup>14)</sup>ことから、SPECTに用いる新たなtracerとして期待されている。

更に、癌細胞表面に存在する腫瘍関連抗原を認識する抗体を放射性物質で標識すると、標識抗体は抗原抗体反応により癌細胞に特異的に集積する。その放射能の分布を画像化する抗体シンチグラフィの開発が、脳腫瘍の分野でも期待されている。

## 3. 脳血流製剤による脳腫瘍SPECT

通常、脳血流製剤は脳腫瘍には集積せず、集積欠損領域となる。しかしながら、脳腫瘍に関していえば、集積欠損領域を脳腫瘍と判断することはシンチグラムのみでは困難であり、CT・MRIなどで存在が明らかとなっている病変について、集積欠損の意味を確認することができるのとどまる。

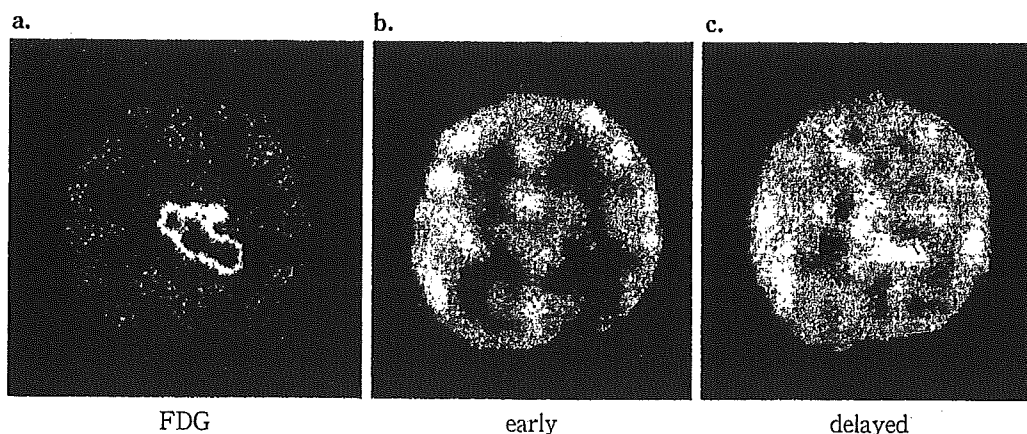


図3  $^{123}\text{I}$ -IMPの悪性リンパ腫への集積

a:  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET, b:  $^{123}\text{I}$ -IMP 早期像, c:  $^{123}\text{I}$ -IMP 遅延像.

FDG が高集積を示している悪性リンパ腫の病変部に一致して,  $^{123}\text{I}$ -IMP 早期像, 遅延像ともに集積を認める. (東京大学症例: 百瀬敏光先生提供)

また, 形態画像では異常がみられない, 脳腫瘍と離れた部分で集積低下がみられ, 神経症状との一致を確認できることがある. 遠隔効果 (remote effect あるいは diaschisis) と呼ばれ, ある領域の脳の障害により, 線維連絡のある離れた部分の脳の代謝と血流が低下する現象によるものである. 腫瘍の大きさと障害の程度により遠隔効果の強さが影響される. 神経活動に伴う脳血流の変化をとらえることができることを示す好例である.

一方で, 一部の腫瘍で脳血流製剤の集積がみられることが知られている. 一例として, 悪性黒色腫の脳転移, 悪性リンパ腫に  $^{123}\text{I}$ -IMP が集積し (図3), glioma などの腫瘍との鑑別に遅延像が有用なことがある. 静注約 20 分後の早期像は脳血流を描出し, 静注約 3 時間後の遅延像での再分布は脳組織の生存能を反映しているという説との関連が考えられているが, 明らかではない. また, 髄膜腫などの多様な腫瘍に  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO が集積することが報告されて

いるが, こちらの診断的意義は低い.

#### 4. PETの普及に伴う SPECTの役割

近年,  $^{18}\text{F}$ -FDG ( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose) を用いた PET (positron emission tomography) 検査が限られた腫瘍に対し, 健康保険適応として認められたため, 急速に国内に PET 施設が増加している. しかし, 脳腫瘍全般に対しては 2005 年 2 月の時点では保険適応はなく, CT・MRI などで転移性脳腫瘍が疑われる場合の原発巣検索に対し, PET の健康保険適応が認められていると考えるのが妥当である. また, PET には多額の導入費用がかかることもあり, ガンマカメラを備えた国内の医療機関は, PET を備えた施設の数と比較にはならないほど多い.

近い将来, 脳腫瘍が PET の健康保険適応となる可能性はあるが, 集積の機序が異なるものであり, 撮像機器の数から考えれば, 今後も  $^{201}\text{Tl}$  と  $^{67}\text{Ga}$  による脳腫瘍 SPECT は用いられるものと考えられる.

#### ■ 文 献

- 1) (社)日本アイソトープ協会 医学・薬学部放射線医薬品安全性専門委員会: 放射性医薬品副作用事例調査報告 第 26 報. 核医学 42(1): 33-45, 2005.
- 2) 横山邦彦: アイソトープ検査の順位. 核医学イメージングハンドブック (利波紀久編), p17, ミクス, 2000.
- 3) Taki S, et al:  $^{201}\text{Tl}$  SPET in the differential diagnosis of brain tumors. Nucl Med Commun 20 (7): 637-645, 1999.

- 4) Sasaki M, et al: A comparative study of thallium-201 SPET, carbon-11 methionine PET and fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET for the differentiation of astrocytic tumours. *Eur J Nucl Med* 25: 1261-1269, 1998.
- 5) O' Tuama LA, et al: Thallium-201 versus technetium-99m-MIBI SPECT in evaluation of childhood brain tumors: a within-subject comparison. *J Nucl Med* 34: 1045-1051, 1993.
- 6) Bagni B, et al: SPET imaging of intracranial tumors with 99mTc-sestamibi. *Nucl Med Commun* 16: 258-264, 1995.
- 7) Soler C, et al: Technetium-99m sestamibi brain single-photon emission tomography for detection of recurrent gliomas after radiation therapy. *Eur J Nucl Med* 25: 1649-1657, 1998.
- 8) Yokogami K, et al: Application of SPET using technetium-99m sestamibi in brain tumors and comparison with expression of the MDR-1 gene: Is it possible to predict the response to chemotherapy in patients with gliomas by means of 99mTc-sestamibi SPET? *Eur J Nucl Med* 25: 401-409, 1998.
- 9) Nishiyama Y, et al: Comparison of 99mTc-MIBI with 201Tl chloride SPET in patients with malignant brain tumours. *Nucl Med Commun* 22: 631-639, 2001.
- 10) Soricelli A, et al: Technetium-99m-tetrofosmin uptake in brain tumors by SPECT: Comparison with thallium-201 imaging. *J Nucl Med* 39: 802-806, 1998.
- 11) Kuwert T, et al: Uptake of iodine-123-alpha-methyl tyrosine by gliomas and non-neoplastic brain lesions. *Eur J Nucl Med* 23: 1345-1353, 1996.
- 12) Schmidt D, et al: [I-123]Iodo-alpha-methyl-L-tyrosine uptake in cerebral gliomas: relationship to histological grading and prognosis. *Eur J Nucl Med* 28: 855-861, 2001.
- 13) Weber WA, et al: Correlation between postoperative 3-[(123)I]iodo-L-alpha-methyltyrosine uptake and survival in patients with gliomas. *J Nucl Med* 42: 1144-1150, 2001.
- 14) Samnick S, et al: Initial evaluation of the feasibility of single photon emission tomography with p[I-123]iodo-L-phenylalanine for routine brain tumour imaging. *Nucl Med Commun* 23: 121-130, 2002.

日本臨牀 63 卷 増刊号 9 (2005 年 9 月 28 日発行) 別刷

# 脳腫瘍の診断と治療

—最新の研究動向—

VI. 脳腫瘍の治療 外科療法

頭蓋底外科における術中モニタリング

斎藤伸二郎 嘉山孝正

## VI. 脳腫瘍の治療 外科療法

### 頭蓋底外科における術中モニタリング

Intraoperative monitoring during skull base surgery

斎藤伸二郎  
嘉山孝正

#### Key words

intraoperative monitoring, skull base surgery, evoked potential, brainstem function, cranial nerve function

#### はじめに

頭蓋底部の腫瘍を摘出する際には、腫瘍周囲に存在する脳幹や脳神経の機能をいかに温存するかが重要な課題である。近年の医療機器の発達により、手術室の中でも種々の誘発電位の記録が以前に比べ容易になり、術中機能モニタリングが普及してきた。これらのモニタリングについて概説する。

#### 1. 脳幹機能モニタリング

運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP), 体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential: SEP), 聴覚誘発脳幹電位 (brainstem auditory evoked potential: BAEP) などでもモニタリングを行う。市販の多用途誘発電位計で種々の誘発電位の記録が可能である (図1)。腫瘍の局在によってモニタリングする誘発電位を選択する。

##### a. MEP モニタリング

脳幹前面を下降する錐体路に手術操作が及ぶ腫瘍の摘出時に用いる。MEPには大脳運動野を電気 (10-20 mA) または磁気で刺激し、脊髓硬膜外に留置した電極から錐体路神経活動電位 (D 反応) を記録する方法<sup>1)</sup>と四肢から筋電図を記録する方法<sup>2)</sup>とがある (図2, 3)。D 反応は第



図1 術中モニタリングで使用する  
多用途誘発電位計

Shinjiro Saito, Takamasa Kayama: Department of Neurosurgery, Yamagata University Faculty of Medicine 山形大学医学部 脳神経外科

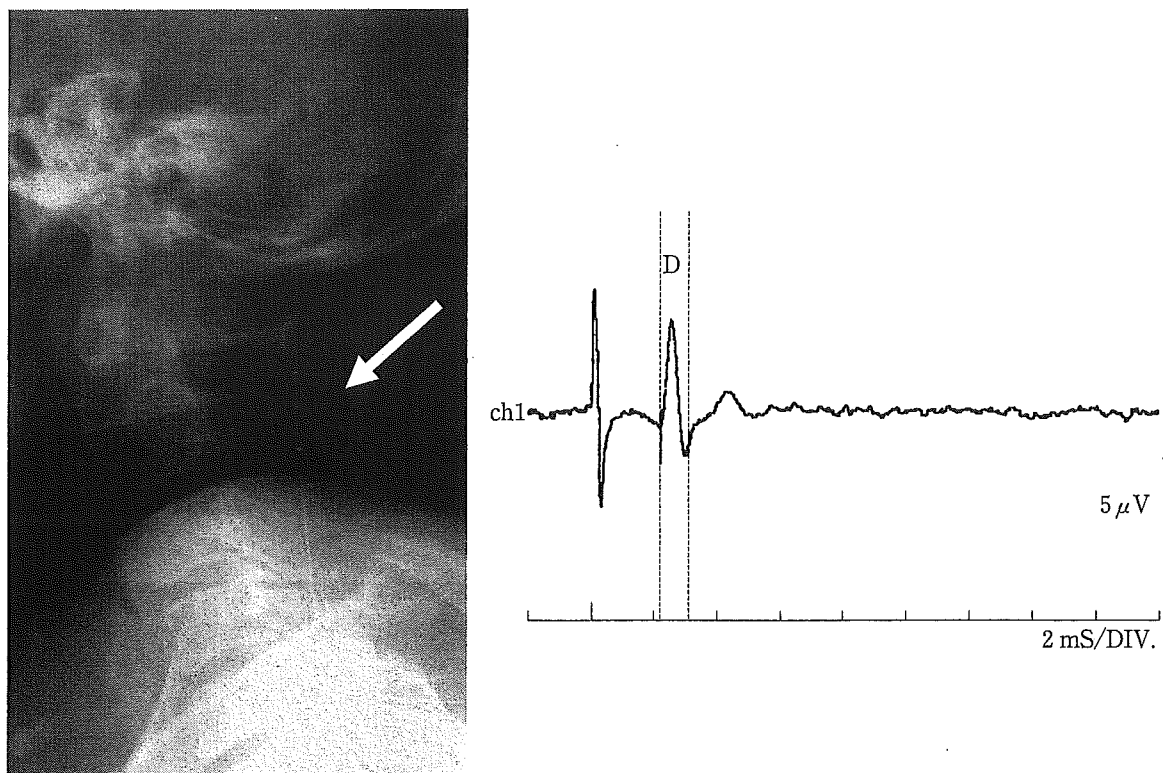


図2 運動誘発電位の記録

頸髄硬膜外腔に挿入されたD反応記録電極(矢印)とこれより記録されたD反応(10回加算)。2極の電極の電位差を記録する。

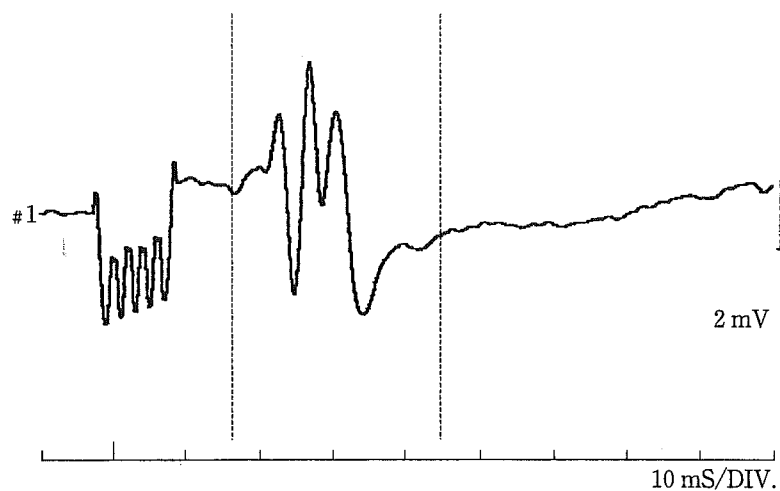


図3 運動誘発電位の記録

第一次運動野刺激により、対側母指球から記録された筋電図。刺激は20mA, 0.2ms, 2Hzで5回の連続刺激で筋電図を記録している。

一次運動神経の興奮そのものを観察しており、脊髄硬膜外腔への記録電極挿入や加算の必要もあるが、筋弛緩薬も含めた麻酔の影響を受けにくい利点がある。筋電図は簡便に記録可能であるが、麻酔の影響を受けやすい。どちらをモニ

ターするかは症例に応じて決定している。D反応の振幅が50%、筋電図の振幅が30%以下に低下すると術後の運動麻痺の恐れがある<sup>3)</sup>。

#### b. SEP モニタリング

SEPは麻酔の影響を受けにくく、安定した記

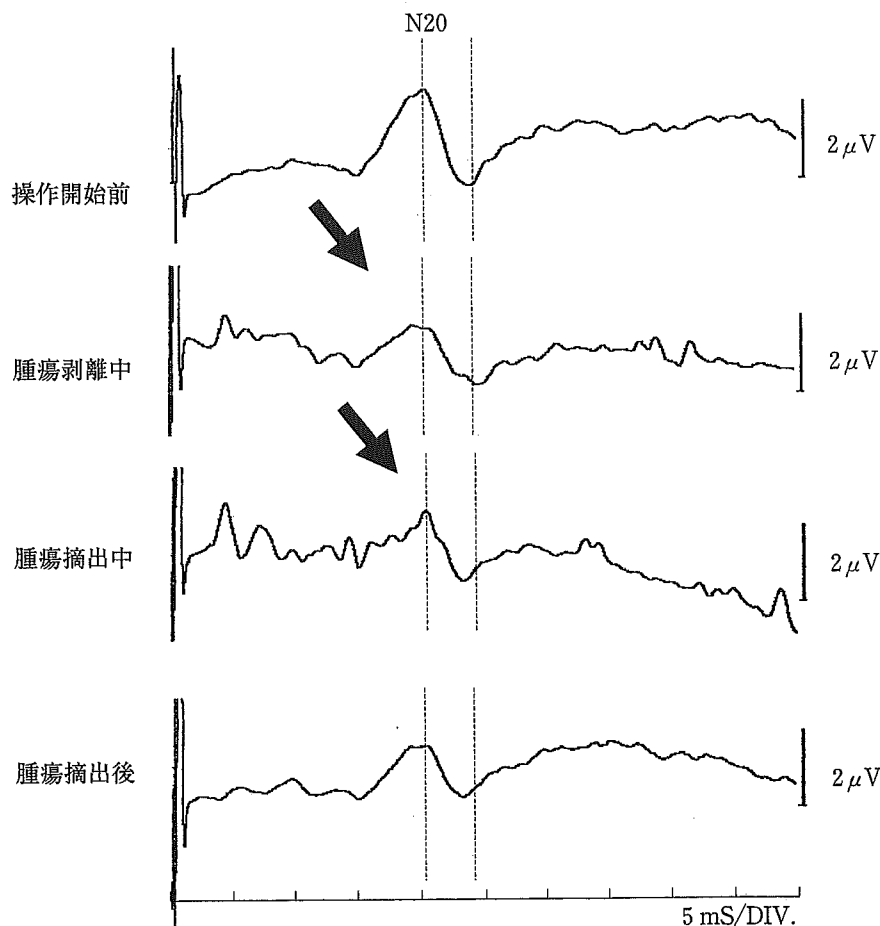


図4 延髄背側の神経腫瘍摘出中のSEPモニタリング

腫瘍を脳幹から剥離中にN20の振幅が低下し始め、摘出中には約40%まで低下した(矢印)。より慎重な操作を続けていくうちに振幅は回復し、摘出終了時には操作開始前の約60%まで回復した。術後、知覚障害は認めなかった。

録が可能であり、脳幹背面や頸髄脊髓移行部の腫瘍摘出時に用いられる。正中神経を3-5 Hzで電気刺激し、刺激後50-100 ms以内の脳波を100-200回加算平均する。前額部を基準電極として刺激と対側の第一次体性感覚野上の頭皮から記録する。第一次体性感覚野が発生起源と考えられているN20の振幅をモニターするのが一般的である<sup>4)</sup>。N20の振幅の50%以下への低下が術後機能障害出現の指標である(図4)。

### c. BAEPモニタリング

耳にクリック音刺激(95-100 db)を与え、刺激から10 ms以内の脳波を1,000-2,000回加算平均することにより得られる誘発電位である。耳朶と頭蓋正中中心部(Cz)との間の電位差を記録する。10 msの中に7つの陽性電位が記録され、IからVII波と命名されている(図5)。手

術室では最も記録されやすいV波の潜時、振幅をモニターするが、脳幹内の伝導機能をみるためにI(III)-V波間の潜時差を指標にすることもある<sup>5)</sup>。

## 2. 脳神経機能モニタリング

脳神経周囲の髄外性腫瘍の摘出時に行う。聴覚、視覚に関してはBAEP、視覚誘発電位(visual evoked potential: VEP)を記録する。眼球運動系、顔面神経、下位脳神経に関しては脳神経の電気刺激による誘発筋電図をそれぞれの目的筋より記録する。モニタリングのほかに、腫瘍に埋没している脳神経の走行を探索・同定するマッピングの目的でも使用される。

### a. BAEPモニタリング

聴覚のモニタリングとして聴神経腫瘍をはじ

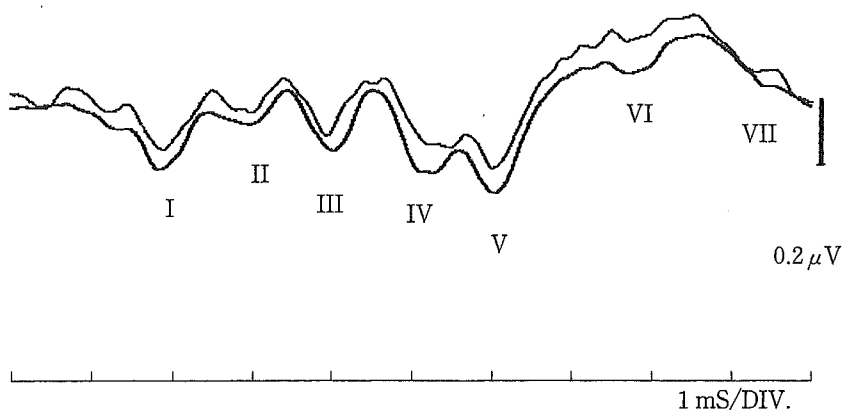


図5 手術室で記録される BAEP

下向きの振れが陽性電位を示す。

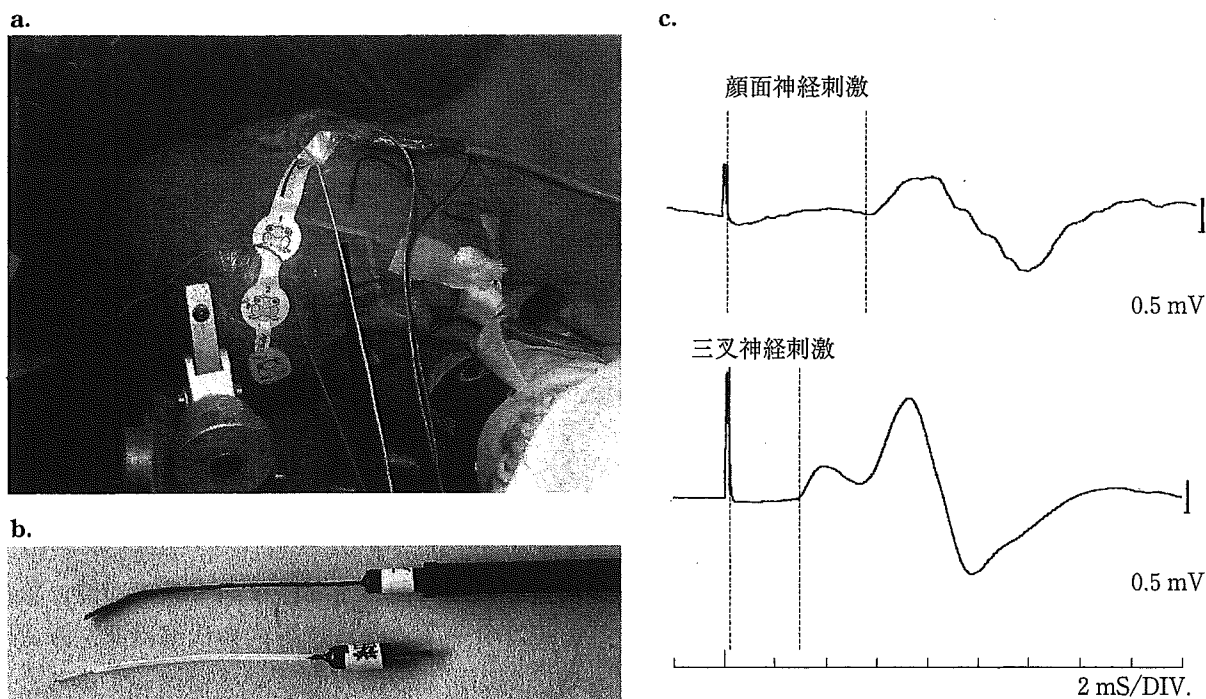


図6 聴神経腫瘍摘出時の顔面神経モニタリング

a: 顔面に刺入した針電極。本症例では BAEP モニタリングのために患側耳にイヤークラスターも挿入してある。

b: 脳神経刺激用電極。用途に応じて電極先端の太さ(直径1mmと0.5mm)を変更している。

c: 顔面神経刺激による筋電位と三叉神経刺激による筋電位。同一の電極から記録している。三叉神経刺激による筋電位(咬筋)の方が約2ms 潜時が短いので、刺激神経の鑑別が可能である。

めとする小脳橋角部腫瘍摘出時に広く用いられている。術前に患側の聴力消失を認めないことや BAEP が記録されることが前提である。脳幹機能モニタリングと同様に V 波の潜時、振幅をモニターすることが多いが、蝸牛神経に電極を置き、蝸牛神経活動電位を記録する方法もある<sup>5)</sup>。

V 波潜時の1ms以上の延長が術後聴力障害に関しての警告ポイントとされている。

#### b. VEP モニタリング

視神経、視交叉、視索近傍腫瘍の摘出時に用いる。後頭部で N75 や P100 を記録するが、刺激や記録法の改良がなされている最中である<sup>6)</sup>。

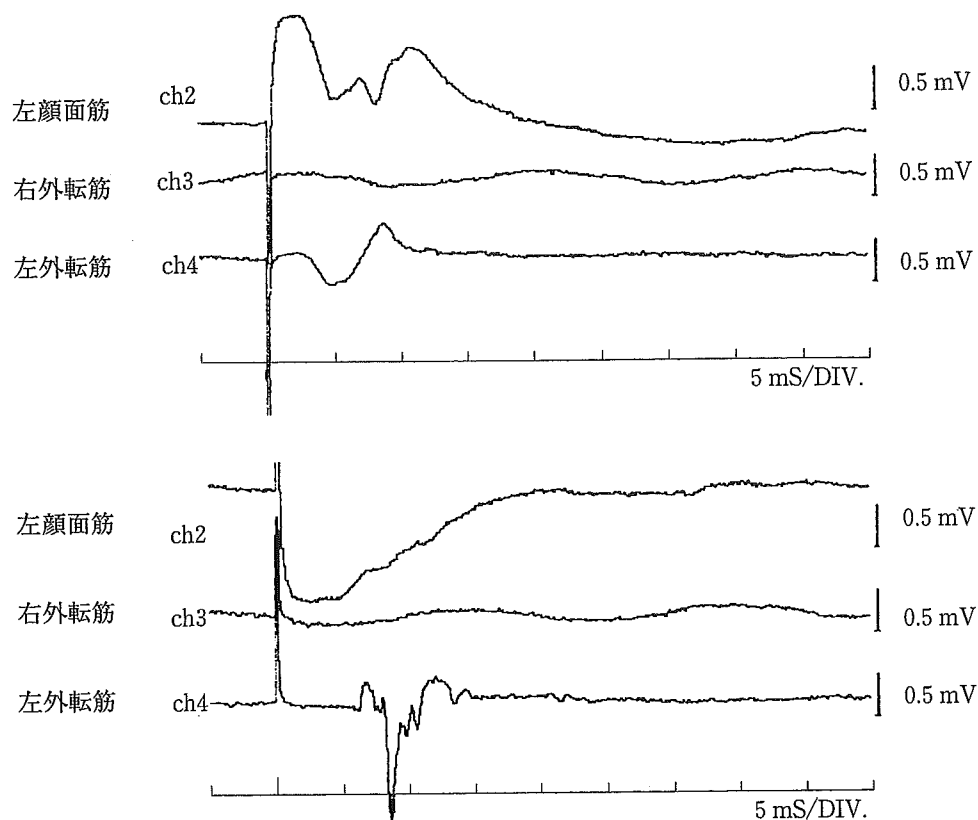


図7 第四脳室内腫瘍摘出時に第四脳室底刺激により得られた筋電図  
刺激部位により反応する筋肉が異なり、脳幹内の顔面神経および外転神経の走行の把握が可能である。

### c. 誘発筋電図モニタリング

施設により種々の刺激電極が工夫されている。著者らは、単極銀性の刺激電極を用いている<sup>7)</sup>(図6-a)。

#### 1) 顔面神経モニタリング

小脳橋角部腫瘍摘出時には必須のモニタリングである。記録電極は患側の眼輪筋と口輪筋に針電極を1本ずつ刺入し、両者を用いて双極記録としている(図6-b)。刺激は持続0.2ms、頻度1-3Hz、強度0.2-2mAで行う。顔面神経を探索する際は1mA以上の強度で刺激し、反応が得られなければ腫瘍の摘出を進める。顔面神経が同定され、更に腫瘍被膜との境界を微細に同定する場合は電流の滑走を避けるために0.2-0.5mA程度まで刺激強度を下げる。腫瘍被膜と神経の剥離操作中は適時0.2-0.5mAの強度で機能モニタリングを行う。また、三叉神経運動枝と顔面神経との鑑別は筋電図の潜時から可能である。三叉神経運動枝刺激による筋電図

(咬筋の筋電図)は顔面神経刺激による筋電図より潜時が約2ms短い(図6-c)。

#### 2) 眼球運動系神経モニタリング

手術操作が眼窩内、海綿静脈洞内あるいは脳幹周囲、第四脳室底に及ぶ場合にモニターする。刺激電極は顔面神経刺激と同じ物を使用している。記録は眼窩内の外眼筋に電極を装着する方法や、眼裂周囲に電極を置き眼電図として記録する方法があるが、後者で十分である。神経走行の探索、マッピングが主な目的となる(図7)。

#### 3) 下位脳神経モニタリング

主に迷走神経、副神経、舌下神経の探索のために行う。刺激強度は顔面神経モニタリングのときと同様で、軟口蓋、胸鎖乳突筋、舌から筋電図を記録する(図8)。

### おわりに

以上、頭蓋底外科における術中モニタリング

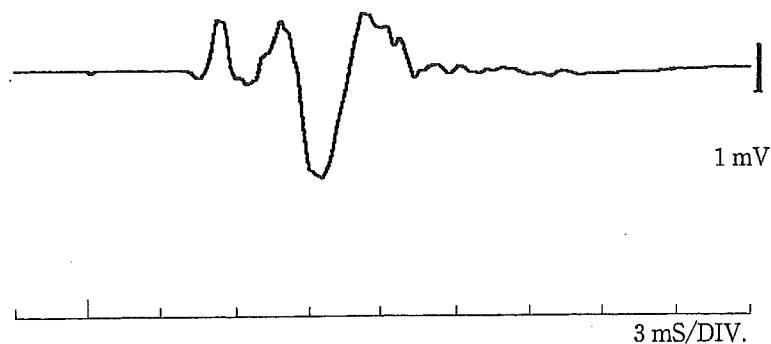


図8 舌下神経刺激により得られた舌筋電図

の概要を述べた。モニタリングを有効に行うためには、各種誘発電位の特徴や限界を理解しておくこと、術者との密接なコンタクトを常にとおくことが重要である。

#### ■ 文 献

- 1) Katayama Y, et al: Corticospinal direct response in human: Identification of the motor cortex during intracranial surgery under general anesthesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 50-59, 1998.
- 2) Kombos T, et al: Monitoring of intraoperative motor evoked potentials to increase the safety of surgery in and around the motor cortex. *J Neurosurg* 95: 608-614, 2001.
- 3) 近藤 礼ほか：一次運動野近傍病変の手術における運動誘発電位モニタリングの意義について。脳神経 56: 496-502, 2004.
- 4) 鈴木明文：体性感覚野の腫瘍摘出術。神経モニタリングアトラス(片山容一ほか編), p37-43, 医学書院, 2003.
- 5) Möller AR(ed): Monitoring of sensory systems. In: *Evoked Potentials in Intraoperative Monitoring*, p25-98, Williams & Wilkins Ltd, Baltimore, Hong Kong, London, Sydney, 1988.
- 6) 佐々木達也ほか：視神経近傍腫瘍摘出術。神経モニタリングアトラス(片山容一ほか編), p50-58, 医学書院, 2003.
- 7) 黒木 亮ほか：聴神経腫瘍摘出時の誘発筋電図による顔面神経モニタリング。Facial N Res Jpn 15: 133-136, 1995.

別刷

# 癌と化学療法

VOL.32(2005)

癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

## 外科治療の新展開

園田 順彦 嘉山 孝正\*

[Jpn J Cancer Chemother 32(4): 437-441, April, 2005]

New Development of Surgical Treatment for Malignant Brain Tumors: Yukihiro Sonoda and Takamasa Kayama  
(Dept. of Neurosurgery, Yamagata University School of Medicine)

## Summary

The most important prognosticator for malignant brain tumor patients is the degree of tumor removal. On the other hand, surgical removal should not induce aggravation of the patient performance status. In accordance with the result, surgical planning for glioma should be carefully considered. However, there is no standard guide for preoperative planning to date. However, there is no standard guide for preoperative planning to the present. We attempted to divide gliomas into 5 stages according to the difficulty of the surgery and analyzed the relation between the removal rate and each stage. The results demonstrated that the stage is correlated with the removal rate. This staging might contribute to standardization of glioma surgery. For surgical planning of tumors around the motor area, fiber tractography and magnetoencephalography should be very useful. As an intraoperative examination, monitoring of motor evoked potential is necessary to resect tumors around the motor area. For resection of tumors around the speech area, functional brain mapping under awake surgery is the most reliable method. In addition to these techniques for safe surgery, neuro-navigation and chemical navigation using 5-aminolevulinic acid are used to achieve of the maximum removal rate. Finally, development of preoperative examinations, microsurgical technique, and intraoperative monitoring enabled us to do safer and more sure surgery. **Key words:** Surgical staging, Intraoperative monitoring, Malignant brain tumors, **Corresponding author:** Dr. Takamasa Kayama, Department of Neurosurgery, Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Iida-nishi, Yamagata 990-9585, Japan

**要旨** 悪性脳腫瘍患者の予後因子として最も重要なのは手術による摘出率である。一方で、摘出により患者の状態が悪化するような手術は許容されない。したがって、術前の手術プランニングが非常に重要である。しかしながら、術前の手術プランニングに必要な標準ガイドラインは存在していなかった。そこで、われわれは手術の難易度から5段階の分類法を考案し、摘出度との関係を調べたところ関連性が認められ、今後の手術の標準化に役立つ可能性が示唆された。手術に際し必要な術前検査としてはルーチンの検査に加え、錐体路近傍腫瘍に対してはtractography, MEGが有用である。術中検査としては運動機能のモニタリング法としてSEP, MEPが、言語機能の評価としては覚醒手術下の脳機能マッピングが有用である。さらにnavigatorなどの術中画像支援装置を用いることで摘出率を上げることが可能になっている。脳腫瘍の外科手術は、各種診断機器、マイクロサージャリーの発展により、より安全で確実な手術が可能になってきている。

## はじめに

悪性脳腫瘍とりわけ悪性神経膠腫の治療成績はいまだ満足できるものではなく、最も悪性度の高い神経膠芽腫の予後は平均1年程度と極めて不良である<sup>1)</sup>。

悪性神経膠腫に対する外科治療の意義は第一に腫瘍の容積を減じることにあるが、摘出率が予後改善因子になり得るかということに関しては賛否両論があり、いまだ

一定の見解をみていない<sup>2-9)</sup>。ただし否定的な論文のなかには、摘出率を術者の主観で決定しているもの、もしくは生検術 vs 摘出術といった比較で摘出率を明確にしているものも多く、近年のMRIによる詳細な検討では摘出率がほぼ全摘出に近いものは予後良好な因子になると報告されている<sup>2-9)</sup>。これらの報告からは、手術治療の意義はMRI上100%に近い摘出率を得ることにある。しかしながら、実際の悪性神経膠腫の全摘出率は報告上、

表 1 Surgical staging for glioma<sup>11)</sup>

|                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stage 1: T size ( $\leq 1$ cm) or within one gyrus                                                                          |
| Stage 2: Stage 1 (+1) or T size ( $1 < T \leq 3$ cm)                                                                        |
| Stage 3: Stage 2 (+1) or T size ( $T > 3$ cm)                                                                               |
| Stage 4: Stage 3 (+1) or Stage 2 (+1+1)                                                                                     |
| Stage 5: Stage 3 (+1+1) or Stage 2 (+1+1+1) or<br>multiple lesions, disseminated lesions,<br>Extra CNS lesions              |
| +1: eloquent area (motor, speech, visual)<br>thalamus, basal ganglia, bilateral lesions<br>sylvian fissure (insular cortex) |

T: tumor, CNS: central nervous system

極めて低く 10%程度にすぎない<sup>11)</sup>。この原因としては以下の二つの問題点があげられる。一つには悪性神経膠腫は正常脳組織に浸潤性に発育するため、境界が不明瞭で摘出できないという点である。もう一つは脳には運動機能や言語機能といった機能野と呼ばれる領域が存在し、原則的にその領域は摘出できないという点である。しかしながら、近年の画像診断、マイクロサージャリー、術中支援装置などの進歩により、脳腫瘍の手術も変化しつつある。第一に MRI の普及により、われわれは浸潤性に発育する悪性神経膠腫といえども、MRI 上周辺との境界がある程度明確で腫瘍塊を形成するものが 70%近く存在し、全摘出可能であることを報告した<sup>10)</sup>。第二に、近年の画像診断機器、各種モニタリング法の発達により、従来、脳機能野に存在すると考えられた腫瘍のなかには、脳機能野近傍腫瘍であり摘出可能なものも存在することが明らかになってきた<sup>11)</sup>。本稿では最新の悪性脳腫瘍、特に神経膠腫に対する外科治療の現況を紹介する。

## I. 手術の標準化

手術治療の成績を議論する上で、重要な問題は手術の標準化、すなわち手術の難易度の指標といったものが必要である。

悪性神経膠腫の WHO Grading は、病理組織学的悪性度を基に臨床学的悪性度を加味し決められたものであり、腫瘍の存在部位、大きさ、広がり、脳機能への浸潤などは考慮されていない<sup>12)</sup>。病理学的悪性度がある程度手術成績に影響を与える可能性はあるが、大きさ、脳機能野といった他の因子も重要である。そこでわれわれは、厚生労働省「野村班、悪性神経膠腫の予後を改善するための標準的治療法の確立」の班員、班友施設の協力を得て、神経膠腫の存在部位、大きさ、脳機能野への浸潤を点数化し、5段階のステージ分類法を考案した(表 1)<sup>11)</sup>。結果は stage 3 までの神経膠腫で、亜全摘出以上の摘出がされた症例は全体の 60%前後であった。一方、stage 4 では 28%, stage 5 では 0%であり、ステージ分類が摘出

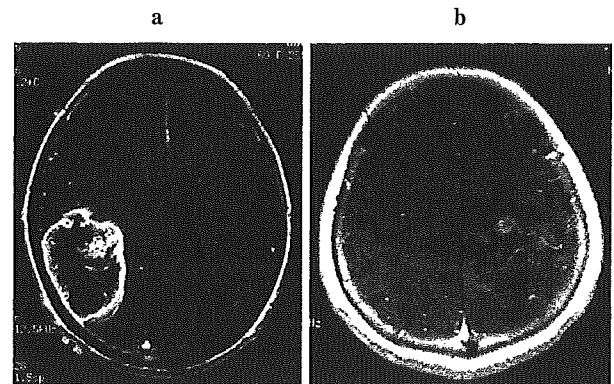


図 1 MRI 画像による分類

- a: MRI T1 強調 Gd 強調画像 (68 歳, 女性, 神経膠芽腫)。well circumscribed type と診断し、腫瘍を全摘出した。  
b: MRI T1 強調 Gd 強調画像 (53 歳, 女性, 神経膠芽腫)。diffuse type と診断し生検術を行った。

度を反映する可能性が示唆された<sup>11)</sup>。次に MRI 上腫瘍の境界がある程度明瞭なもの (well circumscribed type) と判然としないもの (diffuse type) では、摘出率に差がどうかどうか自験 78 例を用い検討したところ (図 1)<sup>10)</sup>, well circumscribed type は全体の 70%程度を占めており、脳機能野に存在しない限りほとんどが全摘出されていた。一方, diffuse type ものはほとんどが生検術にとどまっていた。

このように、MRI などの画像診断より神経膠腫の外科治療の難易度を分類する試みが始まっている。脳機能野をどこまで詳細に定義するかなどの問題が今後の課題であるが、今後の外科治療の標準化を進める上で、術前画像による分類は必要不可欠と考えられる。

### 1. 機能温存手術

悪性脳腫瘍の外科治療において、特にその温存が重要とされる機能野は大きく二つある。第一は運動機能をつかさどる運動野と錐体路で、第二は言語機能をつかさどる運動言語野 (ブローカ野) と感覚言語野 (ウェルニッケ野) である。外科手術の際はこれらの領域の機能を温存するため、様々な方法が試みられている。

#### 1) 運動機能温存手術

術前機能検査として、fiber tractography は現在ではルーチンの検査になりつつある (図 2)<sup>13)</sup>。これを施行することで術前に錐体路と腫瘍の関係を大体把握することができる。全国的に施設数は限られるが、脳磁図 (magnetoencephalography: MEG) も有用な運動野同定法の一つである。特に運動野から発生した腫瘍なのか、運動前野あるいは第一次感覚野から発生したのかは症例によっては同定が難しいこともあり、その場合 MEG は有用な検査となる。自験例 30 例の検討では、CT 上 motor area 近傍に腫瘍が存在するようにみえても、MRI あるいは

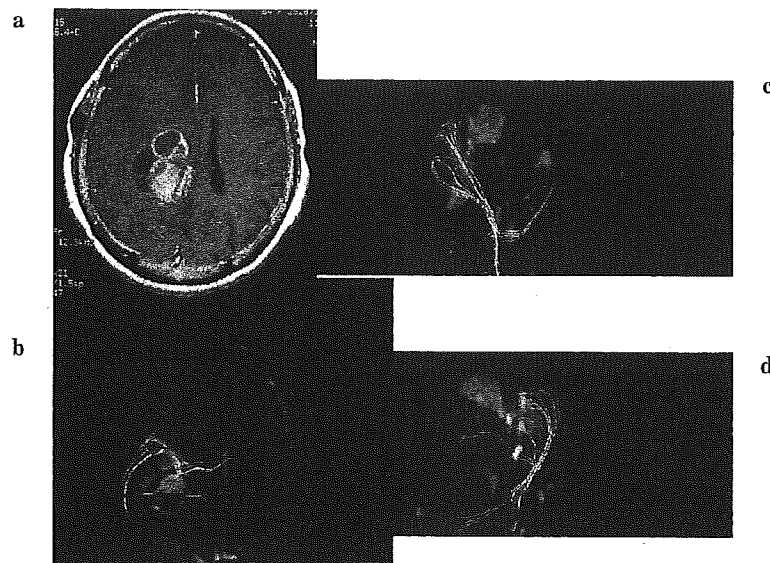


図 2 Tractography

- a: MRI T1 強調 Gd 強調画像。腫瘍は一次運動野、  
錐体路近傍に存在しているように見える。  
b: Tractography axial image  
c: Tractography axial image  
d: Tractography axial image  
腫瘍により錐体路が外側前方に変位しているが、  
線維連絡は保たれている。腫瘍は全摘出され、術前  
の麻痺も DeJong 2 から術後 DeJong 4 まで改善した。

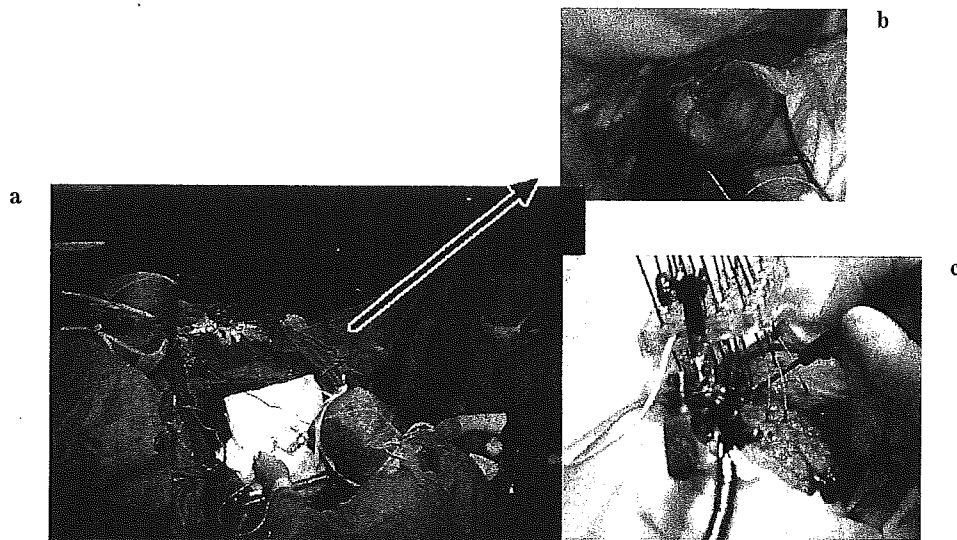


図 3 覚醒手術の実際

- a: 脳機能マッピング中の手術室。術者は脳表を刺激し(中央)、右上の検者がスライドをみせながら質問をしていく。  
b: 患者は覚醒し、スライドなどに表示された文字の音読、絵の呼称を行う。  
c: 言語関連部位のマッピング。双曲電極を用い皮質の電気刺激を行う。この電気刺激により一時的に皮質の機能を麻痺させ、音読、呼称などの障害の有無を調べ、言語機能マップを作成する。

MEG より実際に motor area に存在していた症例は 9 例 (30%) であった。術中の運動機能温存法としては大きく三つの方法がある。一つは somatosensory evoked potential (SEP), corticospinal motor evoked potential (MEP) などのモニタリング法、二つ目に direct cortical stimulation 法<sup>14)</sup>、三つ目は覚醒手術である。われわれは

運動野近傍腫瘍の手術の際、運動機能温存のため、SEP で一次運動野を同定後、MEP の D-response をルーチンにモニタリングしている。自験例 45 例の解析では術前 DeJong 分類 3 以上の症例では、全例で D-response の記録が可能であり、術中の D-response の振幅の変化率が 50% より大きい場合は運動機能の温存が期待できること

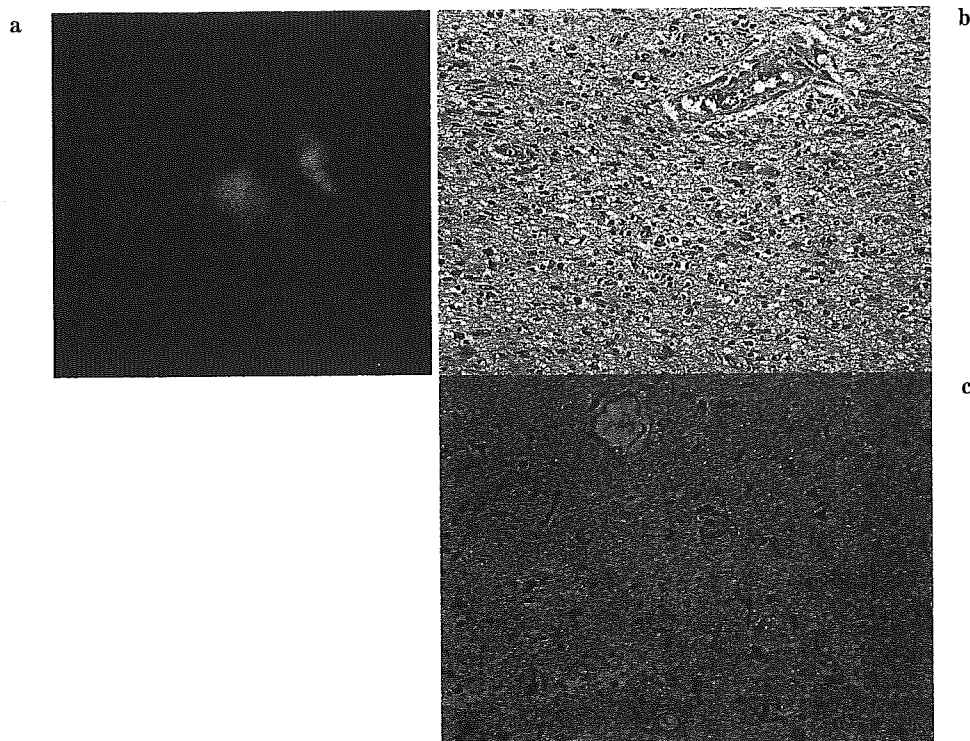


図 4 5-ALA を用いた chemical navigation

- a: Xenon ランプを用いた violet blue の光を用い手術野を照射励起する。腫瘍特異的に取り込まれた 5-ALA から生合成された Protoporphyrin IX が赤色の蛍光を発している。
- b: 蛍光が強かった組織の病理像。腫瘍細胞が密に増殖している。退形成星細胞腫。
- c: 蛍光が認められなかった腫瘍周辺の組織の病理像。明らかな腫瘍細胞は認められない。

が明らかになった<sup>15)</sup>。

## 2) 言語機能温存手術

術前機能検査として f-MRI があるが, sensitivity の問題でいまだ言語野を正確に同定するには至っておらず, 優位半球の同定に用いられているにすぎない<sup>16)</sup>。現時点では覚醒下手術中に direct cortical stimulation による脳機能マッピングを行い言語野を同定する方法が最も有用である。当科では 21 例の言語野近傍腫瘍に対し, 覚醒手術下に脳機能マッピングを行った (図 3)。高齢で術前の意識状態が JCS=2 程度であった 1 例を除き, 全例で脳機能マッピングが可能であった。術後 1 例で軽度失語症の悪化を認めたが, 他の 19 例では言語機能は温存された<sup>17)</sup>。

## 2. 画像情報支援手術

画像情報支援手術は二つの目的に用いられている。第一の目的は手術アプローチの決定のためであり, 深部の腫瘍に対して特に有用である。第二の目的は摘出率の向上, すなわち残存腫瘍の容積を減じるためである。第一の目的に対してはナビゲーションシステムが有用である。ブレインシフトなどの問題点も指摘されているが, エコーを組み合わせた方法などを用い改善が図られている<sup>18)</sup>。第二の目的に対しては, 術中 MRI が最も有用であ

るが施設が限られており, ナビゲーションシステムを用いる方法, あるいは 5-aminolevulinic acid (5-ALA) を用いたケミカルナビゲーションが急速に普及してきている<sup>19)</sup>。当科での 5-ALA の使用経験は現在まで 12 例と少数ではあるが, 悪性腫瘍の 5-ALA の陽性率は 83% と良好であった。しかしながら, diffuse に浸潤する腫瘍では 5-ALA を使用しても境界が不明瞭であり, 今後は検出感度の向上が重要と考えている (図 4)。

## おわりに

神経膠腫に対する現時点での最も有力な治療法は手術治療である。近年, 画像診断機器, マイクロサージャリー, 手術支援装置の進歩, 普及により, より安全で的確な手術が可能になってきている。今後は手術の標準化が確立し, それを基にした治療成績が改めて議論される必要がある。

## 文 献

- 1) 脳腫瘍全国統計委員会: 脳腫瘍全国集計調査報告. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 43 (Suppl), 2003.
- 2) Albert FK, Forsting M, Sartor K, *et al*: Early post-operative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis.

- Neurosurgery* 34: 45-60, 1994.
- 3) Ammirati M, Vick N, Liao YL, *et al*: Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. *Neurosurgery* 21: 201-206, 1987.
  - 4) Hirakawa K, Suzuki K, Ueda S, *et al*: Multivariate analysis of factors affecting postoperative survival in malignant astrocytoma. Importance of DNA quantification. *J Neurooncol* 2: 331-340, 1984.
  - 5) Keles GE, Anderson B and Berger MS: The effect of extent of resection on time to progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. *Surg Neurol* 52: 371-379, 1999.
  - 6) Kreth FW, Warnke PC, Scheremet R, *et al*: Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 78: 762-766, 1993.
  - 7) 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: 190-198, 2001.
  - 8) Nazzaro JM and Neuwelt EA: The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high-grade astrocytomas in adults. *J Neurosurg* 73: 331-344, 1990.
  - 9) Shinoda J, Sakai N, Murase S, *et al*: Selection of eligible patients with supratentorial glioblastoma multiforme for gross total resection. *J Neurooncol* 52: 161-171, 2001.
  - 10) Ohki M, Sakurada K, Sonoda Y, *et al*: Analysis of the extent of astrocytic tumour resection evaluated by magnetic resonance images. *Neurosurg Rev* 26: 262-265, 2003.
  - 11) 嘉山孝正, 園田順彦, 佐藤慎哉・他: テント上グリオーマの手術ステージ分類と手術方針. 脳神外ジャーナル 13: 448-453, 2004.
  - 12) Kleihues P, Burger PC and Scheithauer BW: Histological typing of tumours of the central nervous system. In "World Health Organization International Histological Classification of Tumours" Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1993.
  - 13) Holodny AI, Schwartz TH, Ollenschleger M, *et al*: Tumor involvement of the corticospinal tract: diffusion magnetic resonance tractography with intraoperative correlation. *J Neurosurg* 95: 1082, 2001.
  - 14) Keles GE, Lundin DA, Lamborn KR, *et al*: Intraoperative subcortical stimulation mapping for hemispherical peritumoral gliomas located within or adjacent to the descending motor pathways: evaluation of morbidity and assessment of functional outcome in 294 patients. *J Neurosurg* 100: 369-375, 2004.
  - 15) 近藤 礼, 斎藤伸二郎, 黒木 亮・他: 一次運動野近傍病変の手術における運動誘発電位モニタリングの意義について. 脳神経 56: 496-502, 2004.
  - 16) Roux FE, Boulanouar K, Lotterie JA, *et al*: Language functional magnetic resonance imaging in preoperative assessment of language areas: correlation with direct cortical stimulation. *Neurosurgery* 52: 1335-1347, 2003.
  - 17) 嘉山孝正, 佐藤慎哉: Awake surgery による言語野の決定. 脳神経 53: 151-160, 2004.
  - 18) Keles GE, Lamborn KR and Berger MS: Coregistration accuracy and detection of brain shift using intraoperative sononavigation during resection of hemispheric tumors. *Neurosurgery* 53: 556-562, 2003.
  - 19) Stummer W, Novotny A, Stepp H, *et al*: Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 93: 1003-1013, 2000.

# 高齢者悪性神経膠腫の治療

Treatment of elderly patients with malignant glioma

園田 順彦   櫻田 香   斎野 真  
佐藤 慎哉   嘉山 孝正

Geriatric Neurosurgery Vol. 17

# 1. 高齢者悪性神経膠腫の治療

Treatment of elderly patients with malignant glioma

園田 順彦    櫻田 香    斎野 真  
佐藤 慎哉    嘉山 孝正

Poorer prognosis in older patients suffering from malignant gliomas has been well documented. The role of resective surgery and radiation therapy, the mainstay of treatment for most younger patients, has been questioned in older patients. The purpose of this study is to report the results of the treatment of elderly patients with malignant gliomas. From 1996 to 2003, twenty-five patients over 65 years old were treated in our department. All patients received surgical treatment as initial therapy. Eighty percent of patients received radiation therapy and/or chemotherapy following surgery. There were no significant differences in overall survival between younger and older patients with glioblastomas. This result suggests that standard therapy should be applied for elderly patients with glioblastomas. On the other hand, elderly patients with anaplastic astrocytomas showed poorer outcomes. There was no difference in therapy between younger and older patients with anaplastic astrocytomas. This result suggests that poorer outcome depends on the clinical malignancy of anaplastic astrocytoma in elderly patients.

## はじめに

悪性神経膠腫の治療成績を作用する因子としては、摘出率、組織学的悪性度、術前のKPS、放射線化学療法の有無などがあげられているが、同時に、年齢も重要な予後因子と考えられている<sup>1, 2)</sup>。高齢者の予後が不良である原因としては、術前後のKPSが低い点、合併症が多い点、高齢者であるがゆえ医療者側より十分な治療が受けられない点などが挙げられているが pathological に、より悪性である可能性も考えられる<sup>1, 4, 5)</sup>。今回、当施設

にて経験した高齢者悪性神経膠腫患者の治療成績を検討しその問題点を報告する。

## 1. 対 象

症例

山形大学医学部附属病院にて治療された神経膠腫70例中、高齢者（65歳以上）25例（AA 8例、GBM 17例、）、対照として若年者（65歳未満）45例（AA28例、GBM 17例）。

## 2. 結 果

若年、高齢悪性神経膠腫患者の overall survival

AAの治療成績は、若年者で1年生存率71%、2年生存率50%であったが、高齢者では1年生存率

43%, 2年生存率14%と統計学的に有意に予後不良であった (Fig. 1). GBMの治療成績は, 若年者で1年生存率52%, 2年生存率20%であったが, 高齢者では1年生存率47%, 2年生存率12%と大きな差は認められなかった (Fig. 2).

若年, 高齢悪性神経膠腫患者の治療前後のKPSの変化

若年AA患者の治療前後のKPSの変化はほとんど認められずKPSの平均も差を認めなかったが, 若年GBM患者は治療中でKPSの低下を認める症例があり, 平均のKPSも低下していた (Fig. 3). 一方, 高齢者はAA, GBMともに治療前後で徐々にKPSの低下を認め, 平均のKPSの低下を認めた (Fig. 4).

若年, 高齢悪性神経膠腫患者の治療

当科における悪性神経膠腫の治療を表1に示し

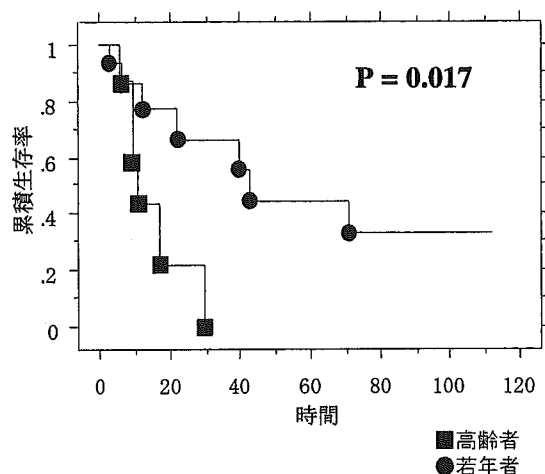


Fig. 1 若年, 高齢AA患者のoverall survival

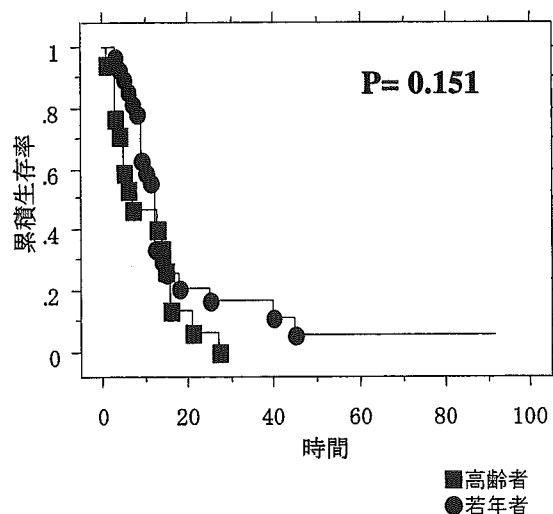


Fig. 2 若年, 高齢GBM患者のoverall survival

た. SUBTOTAL以上の手術摘出率はAAで若年者64.7%, 高齢者75.0%, GBMでは若年者60.7%, 高齢者82.3%であった. 放射線化学療法等のAdjuvant therapyは若年者, 高齢者ともにAAでは85%以上, GBMでは75%前後おこなわれており両者に差は認めなかった.

若年, 高齢悪性神経膠腫患者の死亡原因

若年者において明らかに原疾患以外の死亡と考えられたものは1例 (2%)であったが, 高齢者では5例 (20%)と明らかに頻度が高かった. 他病死の原因としては, 肺炎が最も多かった.

若年, 高齢悪性神経膠腫患者の progression free survival

Fig. 5, Fig. 6に示すごとく, AAの progression free survival (PFS)は明らかに高齢者において不良であった. 一方GBMのPFSは両者に大き

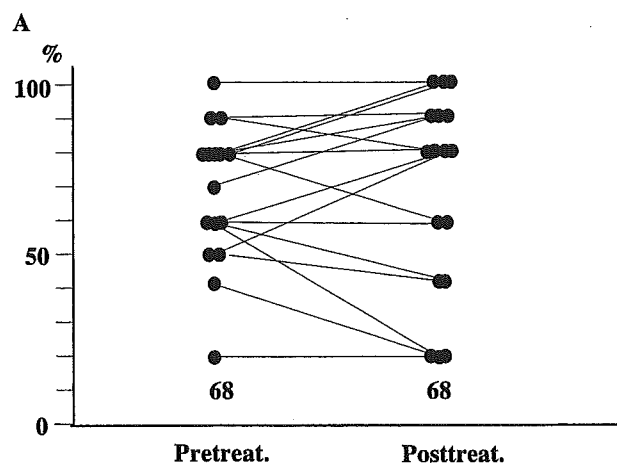


Fig. 3 若年悪性神経膠腫患者の治療前後のKPSの変化

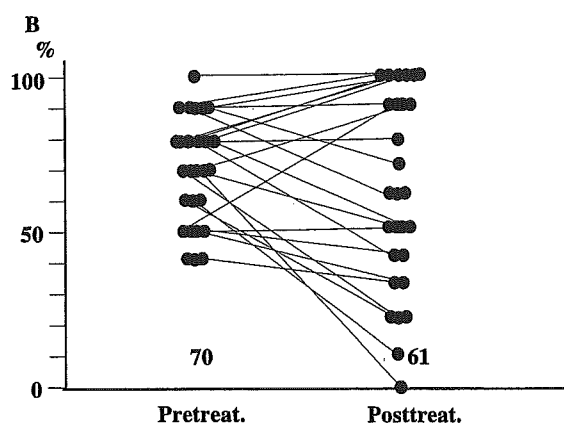


Fig. 4 高齢悪性神経膠腫患者の治療前後のKPSの変化

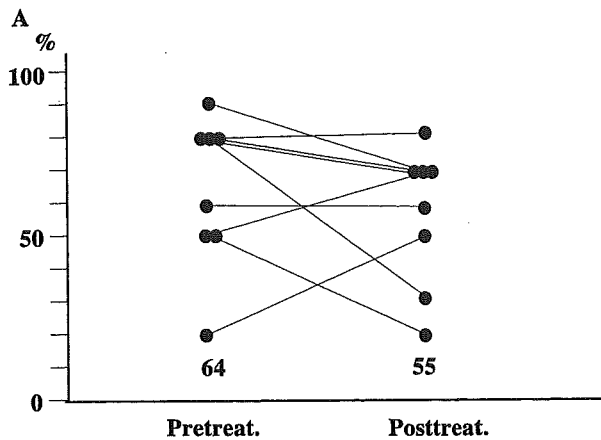


Fig. 5 若年, 高齢AA患者のprogression free survival

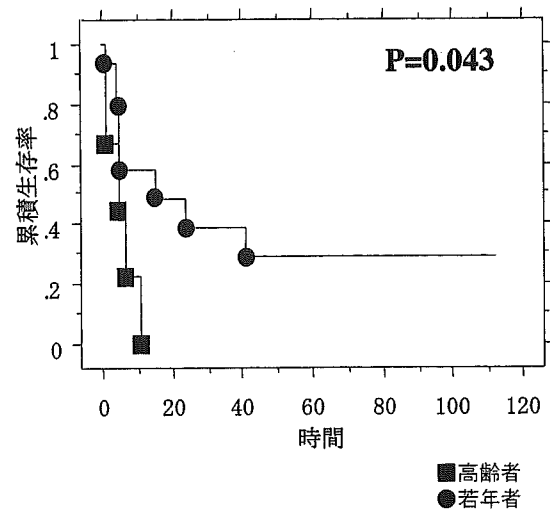


Fig. 7

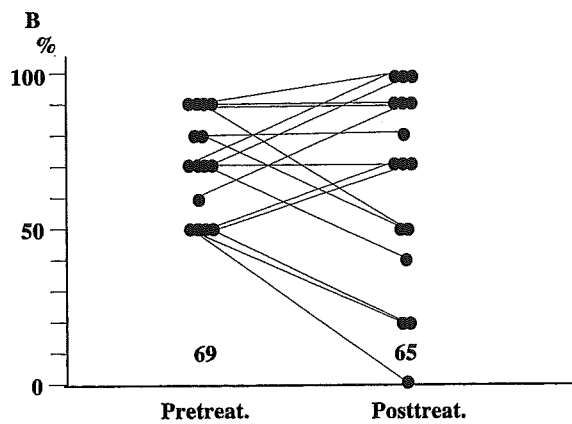


Fig. 6 若年, 高齢GBM患者のprogression free survival

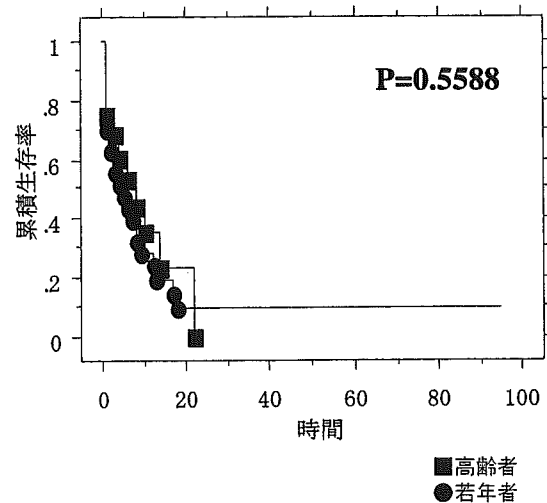


Fig. 8

な差を認めなかった。

若年者および高齢者悪性神経膠腫のMIB-1標識率MIB-1標識率はAAでは若年者18.6%, 高齢者18.2%と差は認めず, GBMでは若年者25.9%, 高齢者18.2%と若年者の方が高い傾向が認められた。

### 3. 考 察

高齢者悪性神経膠腫の予後が不良な原因は, いくつか考えられるが, 今回の結果をもとにその原因を1.KPS, 2.合併症, 3.治療内容, 4.臨床的悪性度のいずれであるかについて考察する。

#### 1. KPS

KPSが低いため予後不良であるという考え方であるが, KPSの変化を考察すると, 高齢者が治療前に明らかにKPSが低下している傾向は認められなかった。したがってKPSは, 高齢者が予後不良

である原因とはなりにくいと考えられた。

#### 2. 合併症

合併症が原因である可能性であるが, 高齢者の合併症死は若年者より明らかに高頻度であり, 予後不良因子の1つであると考えられた。このことは現在においても高齢者のradical treatmentが困難であることが示唆された。

#### 3. 治療内容

今回の検討では, 治療内容に高齢者, 若年者間に明らかな差は認められなかった。一方で高齢者におけるGBMの治療成績は若年者とほぼ同様であった。従来, 高齢者のGBMは予後不良と考えられていたが, 今回の検討では, そのような傾向は認められず, むしろ, 治療内容の差が高齢者GBMの治