

療成績が不良である原因とも考えられた。一方で高齢者AAの治療成績は著しく不良であった。AAの治療内容は高齢者と若年者で差を認めなかったことより、予後不良な原因はGBMと異なり他の因子と考えられた。

4. 臨床的悪性度

治療内容に差を認めず治療成績も同様であった、GBMは臨床的悪性度も特に差がないと考えられたが、治療内容に差を認めないにもかかわらず、予後不良であった、高齢者AAは臨床学的悪性度がGBMと同様である可能性が示唆された。

MIB-1標識率には差を認めず、PFSが明らかに高齢者AAで短いことから、初期治療の効果、とくに放射線化学療法感受性が低い可能性が示唆された。

4. まとめ

1. 当科における、高齢者悪性神経膠腫の治療成績を解析し、予後不良の原因を考察した。
2. 高齢者AAが予後不良である原因は、臨床学的悪性度が若年者AAより高いためと考えられた。
3. 高齢者GBMは報告と異なり、若年者GBMと明らかな予後の差を認めず、予後不良の原因としては、治療内容の差、合併症などの因子が関与している可能性が示唆された。

文 献

- 1) Keles GE, Anderson B, Berger MS: The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. *Surg Neurol.* 52:371-379, 1999.
- 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.* 95:190-198, 2001.
- 3) Patwardhan RV, Shorter C, Willis BK, et al: Survival trends in elderly patients with glioblastoma multiforme: resective surgery, radiation, and chemotherapy. *Surg Neurol.* 62:207-213, 2004.
- 4) Brandes A, Fiorentino M. Treatment of high-grade gliomas in the elderly. *Oncology* 55:1-6, 1998.
- 5) Grau JJ, Verger E, Brandes AA, Rigon A, Monfardini DeAngelis LM. Radiotherapy of the brain patients. *Eur J Cancer* 36:443-452, 2000.

特集

悪性脳腫瘍に対する最近の治療

2. Low Grade Glioma

嘉山 孝正 毛利 渉 櫻田 香 佐藤 慎哉

脳 と 神 経

第57巻 第12号 別刷

2005年12月1日 発行

医学書院

特集/悪性脳腫瘍に対する最近の治療

2. Low Grade Glioma *

嘉山孝正** 毛利 涉 櫻田 香 佐藤 慎哉

Key words : low grade glioma, surgery, radiation, therapy

はじめに

Low grade glioma (LGG) は一般的には, high grade glioma が malignant glioma という感覚から, 'low' ゆえに benign glioma という印象がある。しかし, WHO の悪性度分類では LGG に grade I, II glioma が含まれる¹⁴⁾。基本的に手術により治癒可能な grade I は benign glioma といってよいものであるが, 50 ~ 70% が最終的に腫瘍死し⁷⁾, 平均生存期間も 5 ~ 10 年程度である grade II glioma は悪性脳腫瘍のカテゴリーに入るべき疾患である^{7, 18, 28, 37)}。本稿では誌面の都合で grade II glioma の治療に限定し紹介することとする。LGG の予後因子に関して, さまざまなもの(年齢, 神経症状, 腫瘍体積, 組織型, 手術のタイミング, 手術における摘出率, 放射線治療の有無など)が検討されているが, 明らかな予後因子として受け入れられているものは現時点では年齢と組織型だけである^{12, 27, 40, 41)}。

治療法も, 生検術の後の経過観察から手術, 放射線治療まで様々な報告があるが, randomized controlled trial (RCT) が行われていないため明確な治療法は確立してしない。

したがって, 現時点での治療法は Class III evidence に基づくものであるが, 比較的最新の文献をレビューし, 最近の治療法に関してわれわれの治療の考え方と併せて紹介する。

I. LGG 治療の現状

成人テント上 LGG が画像上疑われる場合, 「組織診断をまず確定させるべきである」ことに関してはコンセンサスが得られている^{7, 12)}。この理由としては, 1) 非腫瘍病変, 腫瘍病変の鑑別, 2) 悪性腫瘍の早期診断

(MRI で Gd 造影されない glioma の 1/3 は malignant), 3) LGG 中の subtype を確定させるといったことが挙げられる⁶⁾。しかし, 1) 手術をどのタイミングで行うか, 2) 腫瘍をどこまで摘出するか, 3) 放射線治療をどのタイミングで行うか, 4) 化学療法を併用するかということに関してはコンセンサスが得られていない。

II. 手術のタイミング

LGG の手術のタイミングに関しては, いくつかの論文が早期手術に対して疑問を投げかけている^{5, 30, 31, 41)}。早期に手術を行ったほうが予後が良いということに関する十分なエビデンスがないというのが彼らの主張であるが, 逆に待機手術のほうが予後良好であるというエビデンスもまた存在しない。一方で, 待機手術には以下のリスクが存在する。1) 悪性変化, 2) 腫瘍の増大にともなう不可逆的な神経脱落症状の出現, 3) 難治性のてんかん発作の出現。特に悪性変化に関してはいくつかの報告がある。LGG が再発時に悪性化する頻度は 13 ~ 86% であり, その期間は, およそ 28 ~ 60 カ月と報告されている^{2, 18, 31, 33, 43, 44)}。治療の影響に関しては controversial であるが, Recht らは LGG が疑われた症例に関し, biopsy を行わず, 経過観察を行ったが, 平均 29 カ月で手術が必要となり, 50% の患者が anaplastic change をきたしたと報告している³¹⁾。また, 発症年齢が高いほうがより悪性で予後が悪いとの報告から, 現時点では 35 歳以上の患者には診断時に摘出術を行うべきであるとの意見が多い⁴²⁾。一方, 35 歳未満の患者にも, 1) 頭蓋内圧亢進症状を呈するもの, 2) mass effect により神経脱落症状を認めるもの, 3) コントロール不良のてんかん発作

** Treatment for Low Grade Glioma Focusing on Grade II Glioma

** 山形大学医学部情報構造統御学講座神経機能再生外科学分野 (〒990-9585 山形市飯田西 2-2-2) Takamasa Kayama, Wataru Mouri, Kaori Sakurada, Shinya Sato : Department of Neurosurgery, Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Iida-nishi, Yamagata 990-9585, Japan

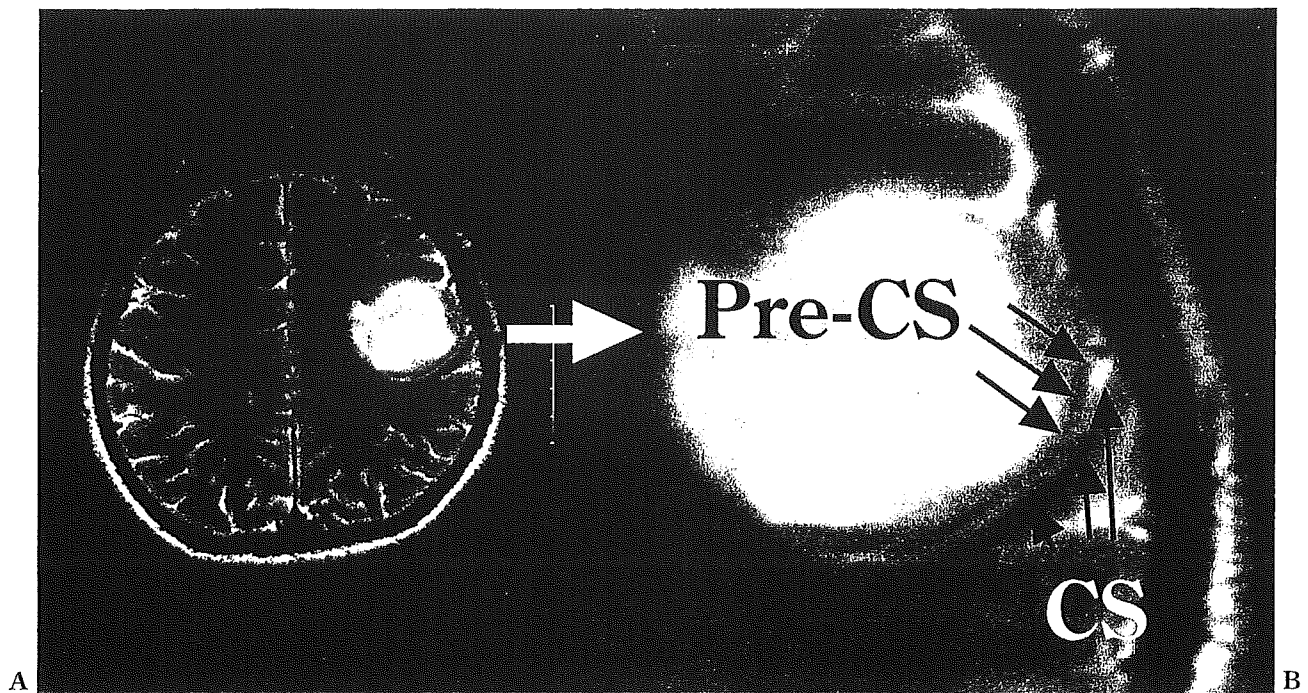


図1 Diffuse astrocytoma 患者のMRI T2 強調画像

A: 腫瘍は左前頭葉に存在し、境界は比較的明瞭である。B: 拡大して検討すると腫瘍は前頭葉の中心溝(CS)のすぐ前方の中心前回(一次運動野)には存在せず、中心前溝(pre-CS)の前方の運動前野に存在する。結果的に運動機能を悪化させることなく腫瘍は全摘出可能であった。

を認めるものには積極的な治療が推奨されている¹²⁾。

われわれの施設では、年齢にかかわらず、診断時に腫瘍摘出術を行うことを原則としている。

その理由として、1)若年者でも、高齢者同様に腫瘍が将来悪性化する可能性が否定できないこと(すなわち、LGGを多臓器の新生物(がん)と同様に考える)、2)若年者の場合、てんかんが初発症状であることが多く、適切な治療を行うことで発作は消失し、抗てんかん薬の服用を中止できる利点があることが挙げられる。

III. 手術による摘出率

手術による摘出率の向上が、LGGの患者の生存期間を延長させるか否かという問題も未だ controversial である。これはRCTが行われていないためであり、現在のところ手術の摘出率に関するエビデンスは、すべて Class III evidence である。Keles らのレビューによれば、CT時代以降の30の論文を検討すると、1990年以前は摘出率は全生存期間に影響しないという結論が優勢であったが、1996年以降は、radical resectionは全生存期間を延長させるとの意見が優勢になってきている¹²⁾。手術摘出を論ずる場合の問題点は、腫瘍塊(tumor bulk)の範囲を決定することであるが、現時点ではMRIを用いるしか方法がなく、それも施設により相違がある。したがって、摘出率の評価が術者に

よって一定でないなど問題点が多い。現時点では症状を改善させる目的で腫瘍の最大限の摘出を目指すという点は、おおむね受け入れられており、いかに症状を悪化させないで手術を行うかということに主眼が置かれつつある。そのためには、最新の医療診断技術、手術支援装置を用いることが必須になってきている。以下、われわれの morbidity を最小限にするための術前評価法、摘出法を紹介する。

IV. 術前評価法

症状を悪化させることなく、腫瘍をどこまで摘出可能であるかを術前に検討することは極めて重要である。そのためには、まず腫瘍の広がり、周囲脳との関係(境界が明瞭であるか、機能野と接しているかなど)を詳細に検討する必要がある。現在、行われている検査に関してその有用性を簡単に解説する。

1. MRI

造影される頻度の低いLGGにおいては、腫瘍の存在部位を正確に描出するMRIは最も有用な検査の1つである。MRIを検討すると、diffuseに浸潤するLGGといえどもある程度の腫瘍塊(tumor bulk)が存在する症例が多いことが明らかになった²⁶⁾。また、図1に示すような症例では、腫瘍は中心前回には存在せず、その1つ前方の脳回に存在していることが

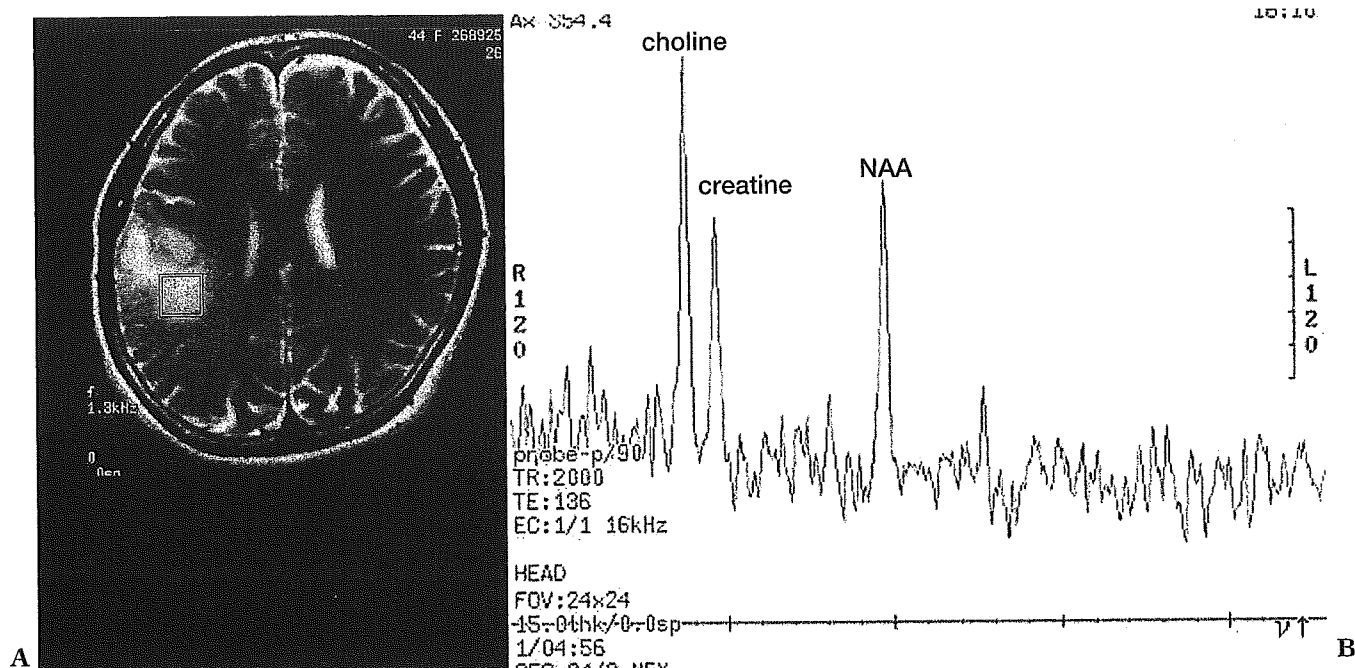


図2 Diffuse astrocytoma 患者の MRI T2 強調画像と MRS 像

A: 腫瘍の中心部に region of interest (ROI) (図□) を設定し撮像する。B: Choline の creatine に対する相対的なピークは上昇し、NAA の相対的なピークは低下している。

MRI から判断可能である。したがって、CT 時代と比較すると手術の可否あるいはプランニングを術前に十分行うことが可能となった。

2. MR spectroscopy (MRS)

病変部の神経伝達物質、脂質、乳酸などの化学物質の MR スペクトルを解析し、特定の化学物質の相対量的変化をとらえ、病変の性質診断、腫瘍の悪性度診断を行うものである²⁰⁾。通常、脳腫瘍の診断で行われる ¹H-MRS で検出される代表的代謝物質は N-acetyl aspartate (NAA) (1.4 ppm), choline (3.20 ppm), creatine (3.04 ppm) である。LGG においては通常、NAA のピークが低下し、相対的に choline が creatine よりも高くなる(図2)。

3. functional MRI (f-MRI)

一般的な方法は T2* コントラストを利用する BOLD (blood oxygenation level development) 法である¹⁷⁾。functional MRI の現時点での臨床応用は運動野、言語野の同定といった目的に用いられている(図3)。

4. Diffusion tensor imaging (DTI), Diffusion tensor tractography (DTT)

従来は画像で描出が不可能であった脳内の線維連絡も、近年の画像診断の進歩により描出が可能となった。現時点で臨床的に普及しているものは DTT, DTI といった手法による錐体路の線維の描出である⁴⁵⁾。これにより腫瘍と深部白質線維の走行の関係が術前に把

握できるようになった(図4)。

5. Magnetoencephalography (MEG)

臨床利用可能な施設は限られているが、脳磁図 (MEG) も有用な運動野同定法の1つである³⁸⁾。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ものなのかは、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見えても、MRI あるいは 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。

V. 術中手技

1. 手術摘出法 (Sulcus opening 法)

術前検査にて摘出範囲を脳回のレベルで決定しておけば、摘出時は脳溝を底部まで開放し (Sulcus opening 法)、腫瘍への栄養血管を同定、処理することにより安全な摘出が可能である²⁶⁾。

2. SSEPs MEP

Somatosensory evoked potentials (SSEPs) は中心溝同定に有用な方法であり、運動野近傍腫瘍においてはルーチンに準備すべきである。中心溝を同定し、一次運動野を確認した後は、そこに電極をセットし motor evoked potentials (MEP) をモニターし摘出を行う。術前の麻痺の強い患者では MEP のモニターは原則とし



図3 BOLD法を用い撮像したf-MRI 利き手は左手であり、言語優位半球は右と推定された。

て不可能であるが、それ以外の患者ではモニタリングが可能であり、摘出前のMEPをコントロールとし振幅変化を観察することで術後運動機能の予測が可能である¹⁵⁾。

3. Intraoperative subcortical stimulation

腫瘍が錐体路に深部で近接する場合、術中に錐体路

を同定するのに有用な手法である。Bergerらは、この手法を用いることにより術後の運動機能の悪化を5%以内に抑えることができたと報告している¹¹⁾。

4. ナビゲーションシステム

近年、急速に普及してきているナビゲーションシステムは術中支援装置として脳腫瘍の摘出術には欠かせないものとなってきている¹³⁾。

5. Awake craniotomyを用いた術中脳機能マッピング

言語に関係した優位側シルビウス裂周辺に腫瘍が存在する場合、術中脳機能マッピングは有用な手法である。特に、言語機能が侵されていることが多いhigh grade gliomaに比較し、LGGは症状が軽度であることが多く、この手法を用いることにより言語機能が温存できる場合が多い^{3, 10, 13)}。

6. 術中MRI

まだ限られた施設のみで導入されているだけであるが、今後脳腫瘍摘出術において極めて有用なツールとして用いられると予想される²²⁾。

VI. 術後評価

摘出率の評価は術後のMRIで客観的に評価されるべきである。それも術後benign enhancementの生ずる72時間以内の撮像が望ましい¹⁾。また、並行して摘出標本の詳細な病理組織学的、分子生物学検討も行う。

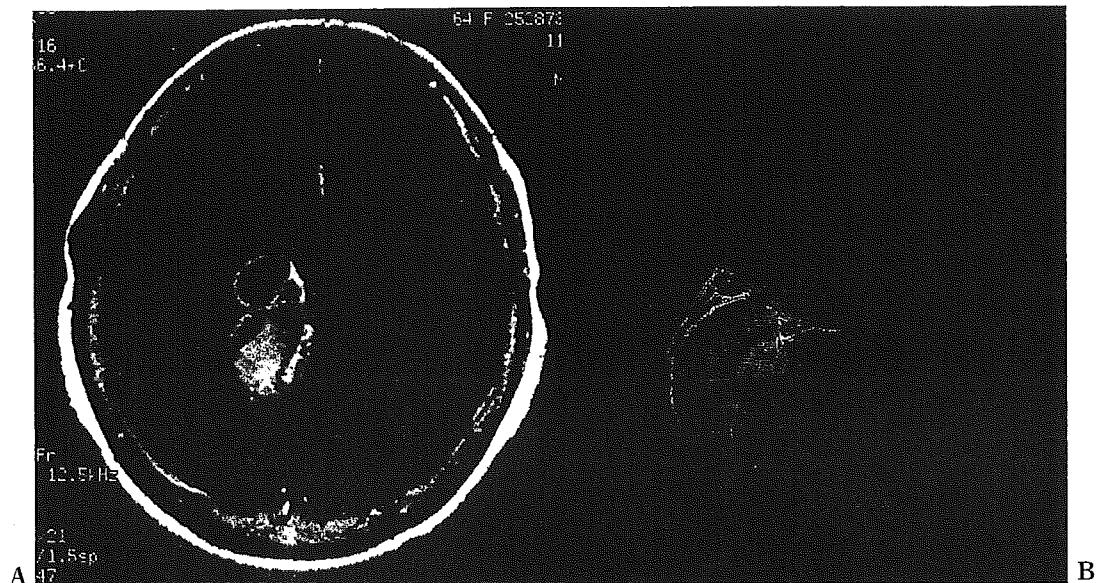


図4 Diffusion tensor tractography (DTT)による錐体路の描出

A: MRI Gd造影T1強調画像では腫瘍は中心後回より運動野、錐体路を前方に圧排していると考えられる。B: DTTより錐体路は腫瘍の前方から内側に投射していることが明らかとなった(東京大学医学部附属病院放射線科画像情報処理・解析研究室において開発されたMR拡散テンソル解析ソフトウェア「dTV」を使用)。

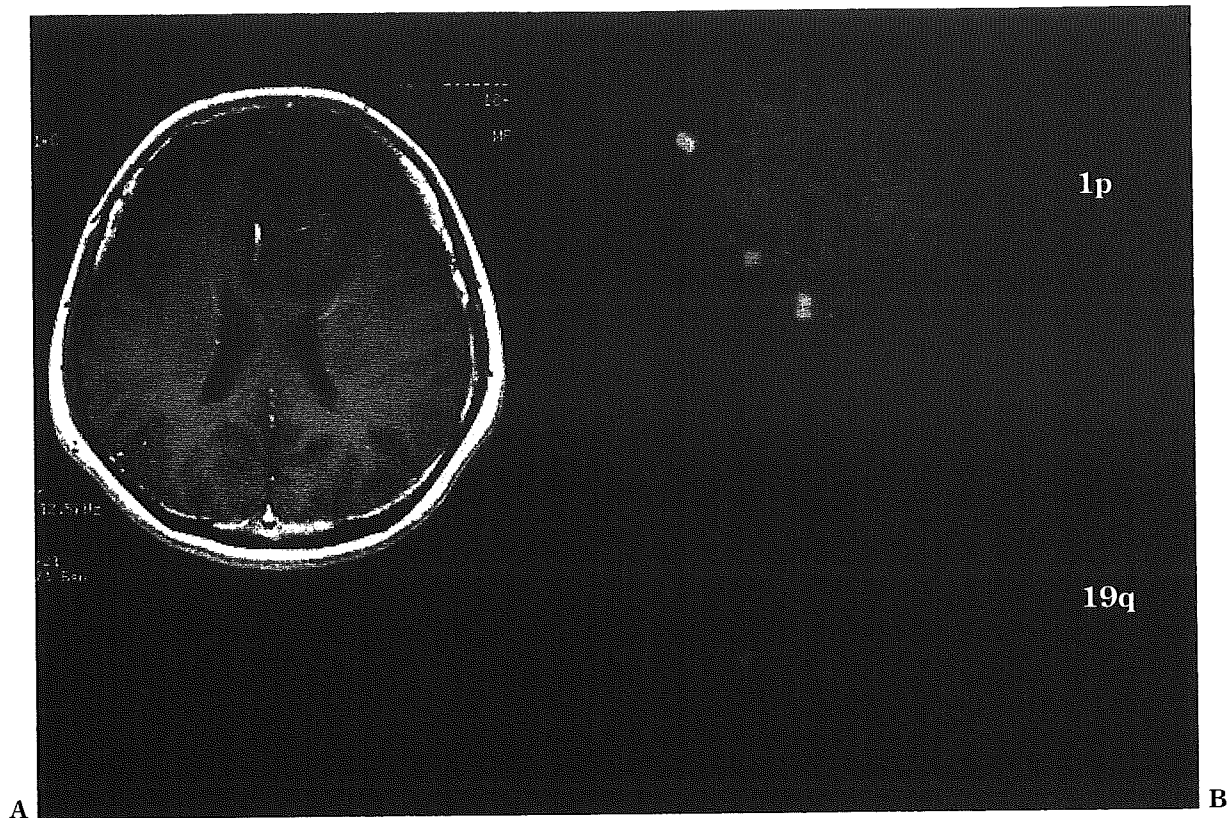


図5 Oligodendroglioma 患者の摘出標本における, FISH 法による 1p, 19q 欠失の同定
A: 48 歳女性 Lt. frontal oligodendroglioma の術前 MRI。 **B:** 摘出標本より FISH 法にて解析を行った。コントロールの 1q signal (green) は 2 つであるのに対し 1p signal (red) が 1 つであり欠失が疑われる。同様に 19p signal (green) は 2 つ認められるのに対し, 19q signal (red) は 1 つであり, これも欠失が疑われる。この結果より本症例に対し PAV 療法を施行した。

VII. 組織型

WHO 分類 grade II を LGG と考えた場合, いくつかの subtype を考えなくてはならない。特に近年, 治療反応性, 生命予後の点で重要視されているのは diffuse astrocytoma, oligoastrocytoma, oligodendroglioma の診断である。2003 年の全国脳腫瘍統計によれば 1984～1996 年までの astrocytoma の登録数は 3,908 例, oligodendroglioma は 490 例, oligoastrocytoma (mixed glioma) は 272 例であり, grade II glioma のほとんどは astrocytoma であったが, 近年は病理側の診断基準の変化により oligodendroglioma の頻度が著しく上昇している²⁵⁾。治療, 特に化学療法への反応性は oligodendroglioma のほうが良好であり, 全生存期間も長い⁴⁾ため, 治療成績を議論する上で大きなファクターになっている。

VIII. 放射線治療

LGG に対する放射線治療は広く行われているが, その有用性に関しても十分に証明されているわけでは

ない。これは LGG はいくつかの組織型に分かれており, その subtype により生存期間が異なることが近年明らかになり, そのバイアスが無視できないためである^{33, 34, 36, 43)}。数少ない prospective randomized trial の結果では, 手術後の放射線療法群と経過観察群との間に全生存期間において差は認めず, 再発までの期間も統計学的にわずかながら有意差を認める程度のものであった⁹⁾。また, 放射線の dose に関しては 59.4 Gy vs 45 Gy と 64.8 Gy vs 50.4 Gy の 2 つの RCT が行われたが, いずれも生存期間に有意な差は認めていない^{8, 36)}。現時点での治療に関するコンセンサスは, 放射線治療は有効な治療法であるが線量は 60 Gy 以下とし, 照射のタイミングは, 1) 残存腫瘍の有無にかかわらず速やかに, 2) 残存腫瘍のある場合のみ速やかに, 全摘出の場合は再発時, 3) 再増大, 再発時という 3 つの選択肢があるが, 現時点ではいずれの方針でも治療成績に明らかな差はないとされている^{12, 21, 43)}。われわれの施設では, 小児例を除き 1) の方針で放射線治療を行っている。

表1 摘出率と予後の関係

Author & Year	No. of patients	Extent of resection (no. of patients)	Estimated 5-year survival rate (%)	UV p value	MV p value
Laws Jr et al 1984 ¹⁶⁾	461	GTR(57) RST(48) STR/Bx(356)	61 44 32	<0.0001	
Philippon et al 1993 ²⁷⁾	179	GTR(45) STR(95) Bx(39)	80 50 45	0.00022	<0.01
Scerrati et al 1996 ³²⁾	131	GTR(76) STR(31) PR(24)	100 93.7 91.7	0.0005	0.001
Soffietti et al 1989 ³⁹⁾	81	GTR(19) STR(49) PR<50% (13)	51 24 0	0.0009	<0.01
Rajan et al 1994 ³⁰⁾	82	GTR(11) STR(30) PR(22) Bx(19)	90 52 50 42	<0.05	NS
North et al 1990 ²⁴⁾	77	GTR(8) STR(43) Bx(26)	85 64 26	NS 0.013	0.002
Nicolato et al 1995 ²³⁾	74	GTR(16) PR(58)	87 26	0.0001	S
Shaw et al 1994 ³⁵⁾	71	GTR(10) STR/Bx(61)	80 55	NS?	0.0065
Piepmeier et al 1996 ²⁸⁾	55	GTR(31) STR/Bx(24)	100 77	0.0013	S
Medbery et al 1988 ¹⁹⁾	50	GTR(8) <GTR(42)	57 43	NS	NS
BTRJ 2003	5488	GTR(930) STR(1094) PR75% (1022) PR50% (504) Bx, PR<50% (1524) Decompression (120) None (294)	88.5 75.4 64.7 60.7 54.9 58.9 49.2		

Keles et al¹²⁾ より一部引用。GTR : gross total resection, RST : radical subtotal resection, STR : subtotal resection, PR : partial resection, Bx : biopsy, UV : univariate, MV : multivariate, NS : not significant, S : significant, ? : possibly, BTRJ : brain tumor registry of Japan

IX. 化学療法

LGG に対する化学療法の有用性を証明するエビデンスの高い論文は存在しない。しかしながら近年、oligodendroglioma に対して procarbazine, CCNU, vincristine を用いた PCV 療法の有用性が報告されている⁴⁾。わが国では、diffuse astrocytoma に対しては明確なエビデンスは存在しないが、従来から用いられ

ている ACNU が community standard として使用されている。一方 oligo 系, 特に LOH1p,19q の認められた症例に対しては PCV 療法の变法である PAV 療法 (CCNU の代わりに ACNU を用いる) が近年, 普及している。われわれも LOH1p,19q の検査をルーチンに行い, それに基づいた治療を選択している (図 5)。

X. 治療成績

近年のLGGの治療成績に関して、手術の摘出率による差を検討した論文を表1に示す^{16, 19, 23~25, 28~30, 32, 35, 39)}。摘出率が向上するにつれ、治療成績もおおむね向上するのは明らかなようである。全摘出術+放射線治療を併用して、5年生存率90%程度が一般的な治療成績である。

おわりに

LGGに対する最近の治療のレビューをわれわれの治療方針と併せて紹介した。LGGの治療は5年生存率を議論する時代から根治、さらには患者さんのQOLを考えた治療に変わりつつあると思われる。われわれは、現時点では症状を悪化させないで最大限の摘出を行い、その後放射線治療を追加することで良好な成績を得ている。

文 献

- Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S : Early postoperative 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
- Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE : The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 74 : 1784-1791, 1994
- Berger MS, Rostomily RC : Low grade gliomas : functional mapping resection strategies, extent of resection, and outcome. *J Neurooncol* 34 : 85-101, 1997
- Buckner JC, Gesme D Jr, O'Fallon JR, Hammack JE, Stafford S, Brown PD, Hawkins R, Scheithauer BW, Erickson BJ, Levitt R, Shaw EG, Jenkins R : Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma : efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol* 21 : 251-255, 2003
- Cairncross JG, Laperriere NJ : Low-grade glioma : to treat or not to treat? *Arch Neurol* 46 : 1238-1239, 1989
- Dropcho EJ : Low-grade gliomas in adults. *Curr Treat Options Neurol* 6 : 265-271, 2004
- Guidelines and Outcomes Committee of the AANS : Practice parameters in adults with suspected and known supratentorial nonoptic pathway low grade glioma. *Neurosurg Focus* 4 : Article 10, 1998
- Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, Mascarenhas F, Horiot JC, Parvinen LM, van Reijn M, Jager JJ, Fabrin MG, van Alphen AM, Hamers HP, Gaspar L, Noordman E, Pierart M, van Glabbeke M : A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma : European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36 : 549-556, 1996
- Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleehen N, Schraub S, De Witte O, Darcel F, Stenning S, Pierart M, Van Glabbeke M : Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult : European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4 : an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 : 316-324, 2002
- 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
- Keles GE, Lundin DA, Lamborn KR, Chang EF, Ojemann G, Berger MS : Intraoperative subcortical stimulation mapping for hemispherical perirolandic 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
- Keles GE, Lamborn KR, Berger MS : Low-grade hemispheric gliomas in adults : a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* 95 : 735-745, 2001
- Keles GE, Berger MS : Advances in neurosurgical technique in the current management of brain tumors. *Semin Oncol* 31 : 659-665, 2004
- Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW et al. International agency for research on cancer. WHO classification of Tumours : Pathology and Genetics : Tumours of the Nervous System, 2nd ed, Oxford University Press, Oxford, 2000
- 近藤 礼, 斎藤伸二郎, 黒木 亮, 佐藤慎哉, 片倉康喜, 嘉山孝正 : 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
- Laws ER Jr, Taylor WF, Clifton MB, Okazaki H : Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 61 : 665-673, 1984
- Lurito JT, Dziedzic M : Determination of cerebral hemisphere language dominance with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 11 : 355-363, 2001
- McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, Voorhees GJ, Ransohoff J : Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults—1977-1988. *Neurosurgery* 31 : 636-642, 1992
- Medbery CA 3rd, Straus KL, Steinberg SM, Cotelingam JD, Fisher WS : Low-grade astrocytomas : treatment results and prognostic variables. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15 : 837-841, 1988
- Meyerand ME, Pipas JM, Mamourian A, Tosteson TD, Dunn JF : Classification of biopsy-confirmed brain tumors using single-voxel MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 20 : 117-123, 1999

- 21) Mirimanoff RO, Stupp R : Radiotherapy in low-grade gliomas. *Cons Semin Oncol* 19 : 34-38, 2003
- 22) 村垣善浩, 丸山隆志, 伊関 洋, 堀 智勝, 高倉公朋 : 術中 MRI・ナビゲーション : 3D 画像医学の臨床 脳外科領域の診断と治療 (脳腫瘍). *日本臨牀* 62 : 697-706, 2004
- 23) Nicolato A, Gerosa MA, Fina P, Iuzzolino P, Giorgiutti F, Bricolo A : Prognostic factors in low-grade supratentorial astrocytomas : a uni-multivariate statistical analysis in 76 surgically treated adult patients. *Surg Neurol* 44 : 208-221, 1995
- 24) North CA, North RB, Epstein JA, Piantadosi S, Wharam MD : Low-grade cerebral astrocytomas : survival and quality of life after radiation therapy. *Cancer* 66 : 6-14, 1990
- 25) 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
- 26) Ohki M, Sakurada K, Sonoda Y, Sato S, Saito S, Kayama T : Analysis of the extent of astrocytic tumour resection evaluated by magnetic resonance images. *Neurosurg Rev* 26 : 262-265, 2003
- 27) Philippon JH, Clemenceau SH, Fauchon FH, Foncin JF : Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. *Neurosurgery* 32 : 554-559, 1993
- 28) Piepmeyer J, Christopher S, Spencer D, Byrne T, Kim J, Knisel JP, Lacy J, Tsukerman L, Makuch R : Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. *Neurosurgery* 38 : 872-878, 1996
- 29) Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, Afra D, Cornu P, Bolla M, Vecht C, Karim AB ; European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Cooperative Group ; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy Cooperative Group : Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 20 : 2076-2084, 2002
- 30) Rajan B, Pickuth D, Ashley S, Traish D, Monro P, Elyan S, Brada M : The management of histologically unverified presumed cerebral gliomas with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28 : 405-413, 1994
- 31) Recht LD, Lew R, Smith TW : Suspected low-grade glioma : is deferring treatment safe? *Ann Neurol* 31 : 431-436, 1992
- 32) Scerrati M, Roselli R, Iacoangeli M, Pompucci A, Rossi GF : Prognostic factors in low grade (WHO grade II) gliomas of the cerebral hemispheres : the role of surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61 : 291-296, 1996
- 33) Shafqat S, Hedley-Whyte ET, Henson JW : Age-dependent rate of anaplastic transformation in low-grade astrocytoma. *Neurology* 52 : 867-869, 1999
- 34) Shaw EG, Daumas-Duport C, Scheithauer BW, Gilbertson DT, O'Fallon JR, Earle JD, Laws ER Jr, Okazaki H : Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 70 : 853-861, 1989
- 35) Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Davis DH : Mixed oligoastrocytomas : a survival and prognostic factor analysis. *Neurosurgery* 34 : 577-582, 1994
- 36) Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, Nelson D, Earle J, Jones C, Cascino T, Nichols D, Ivnik R, Hellman R, Curran W, Abrams R : Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma : initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 20 : 2267-2276, 2002
- 37) Shibamoto Y, Kitakabu Y, Takahashi M, Yamashita J, Oda Y, Kikuchi H, Abe M : Supratentorial low-grade astrocytoma : correlation of computed tomography findings with effect of radiation therapy and prognostic variables. *Cancer* 72 : 190-195, 1993
- 38) Shimizu H, Nakasato N, Mizoi K, Yoshimoto T : Localizing the central sulcus by functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *Clin Neurol Neurosurg* 99 : 235-238, 1997
- 39) Soffietti R, Chio A, Giordana MT, Vasario E, Schiffer D : Prognostic factors in well-differentiated cerebral astrocytomas in the adult. *Neurosurgery* 24 : 686-692, 1989
- 40) Stupp R, Janzer RC, Hegi ME, Villemure JG, Mirimanoff RO : Prognostic factors for low-grade gliomas. *Semin Oncol Suppl* 19 : 23-28, 2003
- 41) van Veelen ML, Avezaat CJ, Kros JM, van Putten W, Vecht C : Supratentorial low grade astrocytoma : prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64 : 581-587, 1998
- 42) Vecht CJ : Effect of age on treatment decisions in low-grade glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56 : 1259-1264, 1993
- 43) Vertosick FT Jr, Selker RG, Arena VC : Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. *Neurosurgery* 28 : 496-501, 1991
- 44) Wessels PH, Weber WE, Raven G, Ramaekers FC, Hopman AH, Twijnstra A : Supratentorial grade II astrocytoma : biological features and clinical course. *Lancet Neurol* 2 : 395-403, 2003
- 45) Yamada K, Kizu O, Mori S, Ito H, Nakamura H, Yuen S, Kubota T, Tanaka O, Akada W, Sasajima H, Mineura K, Nishimura T : Brain fiber tracking with clinically feasible diffusion-tensor MR imaging : initial experience. *Radiology* 227 : 295-301, 2003

特別寄稿

標準医療の意義と解釈—外科の立場から

嘉 山 孝 正 佐 藤 慎 哉

標準医療の意義と解釈—外科の立場から

嘉 山 孝 正 佐 藤 慎 哉

The Significance of Medical de dure Standard

by

Takamasa Kayama, M.D., and Shinya Sato, M.D.

from

Department of Neurosurgery, Yamagata University School of Medicine.

By the fiduciary relationship between patient and doctor, medical treatments were originally carried out and the treatments selected under the autonomy of the doctor. However, there is currently far greater interest in EBM and standard medical treatment not only amongst medical professionals but also amongst the general public, due to both a mass media inspired mistrust of the medical practice in general and recent politically mandated health expenditure reductions.

In comparison with medical treatment which uses a homogeneous object to be the material used by a homogeneous method (medicine), the preparation of the standard treatment in the surgical field is very difficult because the operation is the art and the materials are heterogeneous.

In this paper, the difficulty of standard medical treatment preparation in the surgical field is described, while the definition and the significance of EBM, de dure standard, and standard medical guidelines, which are often misunderstood, are explained.

(Received July 7, 2005 ; accepted July 28, 2005)

Key words : clinical trial, community standard, de dure standard, de fact standard, EBM

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 14 : 749-755, 2005

はじめに

医療は本来、医師と患者の信頼関係により、治療内容の選択は医師の裁量によって行われていた。しかし、近代医学において、特に国民皆保険制度のような制度下では、治療の質の保証と説明義務が要求されるようになったのである。わが国において、それがなぜ今なのかといえば、マスコミによる情報の氾濫とその流布による医療不信の形成、さらに医療費減額という政治的目的が一致した結果が現在の状態と考える。

以上の背景から要求される標準医療の中身は当然 best treatment ではなく、日本国で一般に行われている医

療水準になるであろうことは明白である。一般的な医療水準とは、10人の医師がいた場合、その7～8人から得られる医療結果が妥当と考えられる。なぜなら、厚生労働省の考える「医師の裁量に求められる質」の保証レベルがこのレベルだからである。また、外科領域での標準医療の作成は、均質な方法で均質な対象を相手とする内科医療と比較すると、一例一例が異なる症例を相手に、アートである手術を用いるため、困難といわざるをえない。本稿では、標準的医療の存在意義と外科標準医療作成の困難性について述べる。

なお、本稿の内容は、第25回日本脳神経外科コンgres総会（山口）におけるプレナリーセッション「ガイ

山形大学医学部脳神経外科／〒990-9585 山形市飯田西 2-2-2（連絡先：嘉山孝正）

Address reprint requests to : Takamasa Kayama, M.D., Department of Neurosurgery, Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Iida-nishi, Yamagata-shi, Yamagata 990-9585, Japan

ドラインの意義と解釈: EBM と賢くつきあう方法のすべて」の発表内容をまとめたものである。

標準治療とは

標準となる治療法を考えるうえで、その根拠のレベルには、①公的標準 (de dure standard)、②事実上の標準治療 (de facto standard)、③参考資料の3つがある。このうち、公的標準となるのは、すでに標準的治療法が存在する場合に、この既存の標準治療との間で randomized controlled trial (RCT) を行い新しい標準治療を作成する、あるいは複数の evidence を基に作成する (evidence-based medicine; EBM)、一般的に行われている community standard との間で RCT を行い検証した治療法である。一方、事実上の標準治療というのは専門家の意見等であり、参考資料とは平均的手術死亡率など治療法の妥当性を判断する材料のことである。

EBM とは

標準治療の確立と EBM は密接に関連しているが、しばしばその意味が誤解されているため、ここでその定義を明確にしたい。EBM すなわち科学的根拠に基づく医療とは、「科学的な根拠を基に最適な医療を選択し、実践するための考え方・方法論」と定義され、具体的手法として、①患者の問題を明確化する、②情報収集を行う、③得られた情報を吟味する、④患者に最適な情報を適用する、⑤①～④が適切だったか評価する、ことである⁷⁾。

わが国における過去の臨床試験の問題点

標準治療の確立のためには臨床試験が不可欠であるが、過去の日本における臨床試験は必ずしも適切に行われてきたわけではない。ここで、過去の臨床試験の問題点を、脳代謝改善薬臨床試験を例に考えてみる。

1990年代には40種類近くの脳代謝改善薬が広く用いられていたのは記憶に新しいが、これらのほとんどの製剤が再評価により姿を消した。このことは、これらの製剤を認可させた臨床試験の不備が原因といって過言ではないであろう。今回、われわれが当時のこれらの薬剤の薬効データを再検討してみたところ、臨床試験としての研究デザインの非科学性が問題の中心ではなかったかと考えられた。その非科学性とは、統計学的手法の誤りと、結果の検証制度の欠落が主たる原因である。この2つの点に関して、さらに細かくみてみると以下ようになる。

1. 統計学的手法の誤り

1) 多すぎる endpoint の設定³⁾

本来期待される主たる効果以外にも多くの endpoint を設定することで、何らかの項目で有為差がでるように研究デザインを組んでいるため、本来の期待された効果がないにもかかわらず、あたかも有効性があると錯覚することがある。

2) 評価の不明瞭性³⁾

曖昧な評価基準：効果判定基準が「著明改善」、「かなり改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」といった曖昧なものが用いられ、きわめて非科学的であった。

動物実験データからの安易な外挿入：ラットやマウスの動物実験データをそのままヒトに安易に外挿することも無批判に行われていた。

3) 多すぎる対象群³⁾

「必要症例数」に関する無配慮：認可時に多くの適応疾患を得たい、一度の臨床試験で済ませたいとの理由から、対象疾患を、脳出血、脳梗塞、脳動脈硬化症、鑑別不能の脳卒中後遺症とする等、多くの対象群を持つものが多かった。しかしながら、統計学的に必要な症例数の検討がなされておらず、本来有為差を判定できるほど症例の集積がなされていないにもかかわらず、有為差ありと判定されることもあった。

2. 結果の検証制度の欠落

1) データの品質管理の不徹底

2) 不十分な倫理性・患者の安全性の確保

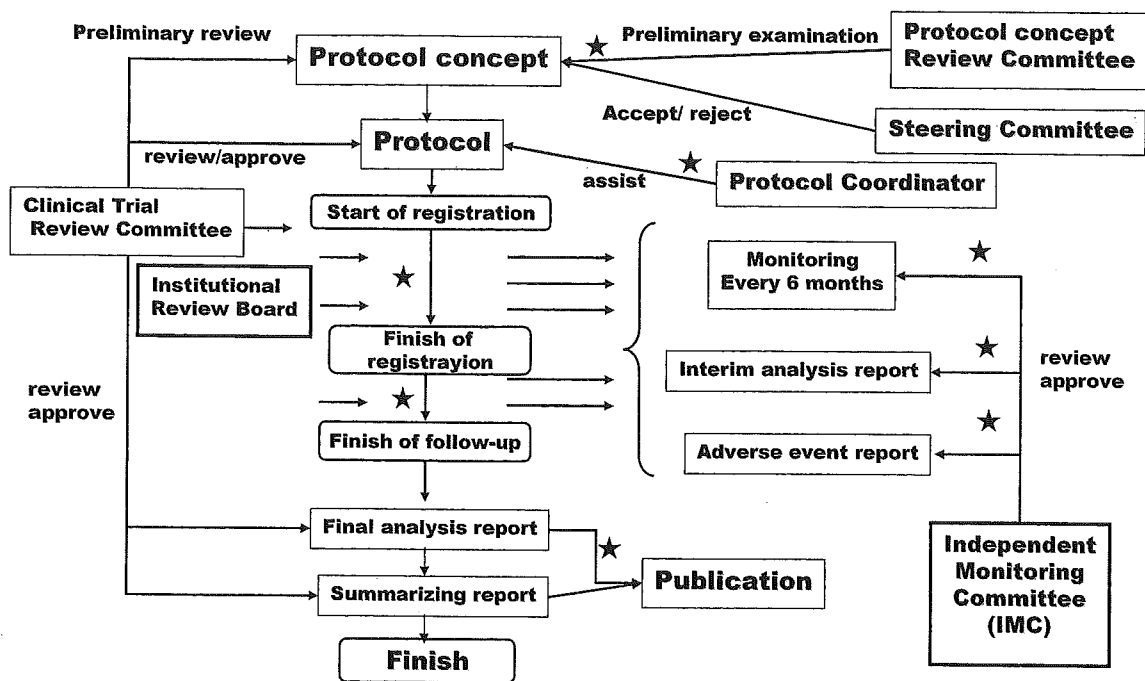
第三者評価制度や倫理性の維持のためのモニタリング制度の必要性の理解に乏しく、制度が未確立であった。

今回は脳代謝改善剤の臨床試験を例にとったが、これまでのわが国の臨床試験は、他の領域においても不備であったと認めざるをえない。今後は、このような問題点を踏まえ科学的な臨床試験を行うことが、標準治療の確立のためにも重要である。

医師主導の臨床試験の新たな試み

これまで、臨床試験は製薬会社を中心となり行われてきたが、薬事法の改正等により医師主導の臨床試験も可能となってきた。医師主導の臨床試験は、特に癌治療の分野で進んでいる。ここでは、現在進められている国際的評価に耐えうる臨床試験への取り組みとして、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の臨床試験を紹介する。

JCOG とは、厚生労働省がん研究助成金指定研究班 (14 指-1~4) を中心とする多施設共同臨床研究グループ (+



★ By JCOG Data Center

Fig. 1 The process of the JCOG Cooperative Clinical Study and the JCOG Committees
Japan Clinical Oncology Group (JCOG) is a cooperative oncology group with the aim of conducting, developing, coordinating and stimulating clinical research in Japan.

がん研究助成金計画研究 2 班＋効果的医療技術の確立推進臨床研究 19 班) で、法人格を有さない任意団体である。JCOG の目的は、「各種悪性腫瘍に対する有効な治療法を開発し、これを適正な臨床試験により評価し、患者に対する最善の治療法や標準的治療法を確立することにある。Fig. 1 に、JCOG における臨床試験のプロセスを示すが、第三者評価と倫理性の確保による試験の品質保証に力を入れている。

脳腫瘍に関しては、厚生労働省科学研究費補助金の事業として「悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」(主任研究者：渋谷壮一郎)、「転移性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」(主任研究者：嘉山孝正)が、JCOG 脳腫瘍グループ (グループリーダー：野村和弘) として活動している。

EBM とガイドラインの意義と解釈

それでは、科学的にデザインされた RCT がイコール標準治療なのだろうか？ ここで、『Nikkei Medical』(2005 年 2 月)⁷⁾の特集「EBM が遺したもの」の中で取り上げられている EBM に関する医師の意識調査の結果を紹介する。

まず、「EBM という言葉から、先生がまず思い浮かべ

るのは何ですか？」との問いに対して、7 割近くの医師が「治療ガイドラインに基づく医療」、「臨床試験などのデータ重視の医療」と答え、本来の意味に近い「臨床試験などのデータ、医師の経験、患者の情報を統合した医療」と答えたのは 3 割強であった。同じ対象に発した「診療レベルを向上させるために最も重視する情報は？」との問いには、「学会誌などの専門誌」、「専門家の意見」が上位を占めていた。さらに、「RCT などから得られた結果をそのまま当てはめることのできる患者は何割程度か？」との問いには、8 割が「50%未満」と考えていることが明らかとなった。以上のように、一般の医師は、EBM に関してかなり批判的な立場を取っていることがうかがい知れる。

EBM の対象となる症例が実際には限られてしまうという事実は、前述の JCOG 脳腫瘍グループ (渋谷班・嘉山班/グループ代表：野村和弘) の調査でも明らかになっている。Fig. 2 は、米国の National Comprehensive Cancer Network の 1～3 個までの少数脳転移に対する治療ガイドライン⁵⁾であるが、わが国と異なり定位放射線照射がなく、放射線感受性の強い一部の腫瘍を除き、摘出術と全脳照射併用が標準とされている。この全脳照射併用の有効性は、有名な Patchell らの論文⁸⁾に示されている。しかしながら、この臨床研究は 1 アーム 50 例足らずの

CLINICAL
PRESENTATIONPRIMARY TREATMENT^{b,c}

Small cell lung
cancer lymphoma
or
Disseminated
systemic disease
with poor systemic
treatment options^a

Whole-brain RT

Limited systemic
disease or
Reasonable systemic
treatment options

Resectable

Surgical
resection

Brain
MRI

• Melanoma
• Renal
cancer
• Sarcoma

Whole-brain
RT or
Observe

Other
histologies

Whole-brain RT

Unresectable

• Melanoma
• Renal
cancer
• Sarcoma

Whole-brain RT
or radiosurgery
± whole-brain RT

Other
histologies

Whole-brain RT
± Stereotactic
radiosurgery

See Follow-up
and
Recurrence
(LTD-3)

^aConsider surgery to relieve mass effect.

^bSee Surgical Issues (BRIN-1).

^cSee Radiation Therapy Guidelines (BRIN-2).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2003, 02/27/04 © 2004 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. These guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

LTD-2

Fig. 2 The practice guideline for limited (1~3) metastatic lesions from the NCCN (National Comprehensive Cancer Network)

Tumor resection followed by whole brain irradiation is the standard treatment. Adopted from reference 5).

RCT で、局所制御に有効性が認められたが、生存率に有為差は認めていない。さらに、対象とされた症例は、18 歳以上、組織型が明らかな、転移巣 1 個、他の悪性腫瘍の合併なし、KPS70 以上、放射線感受性の高い腫瘍を除く (small cell lung cancer, germ-cell tumors, lymphoma, leukemia, multiple myeloma)、手術で転移巣が全摘出されていること、というものであるが、前述の JCOG 脳腫瘍グループ参加施設の過去 1 年間の該当症例は、わずか 18% に過ぎなかった。

このように、RCT のデータは、限られた症例から導き出された結果であるにもかかわらず、あたかも普遍的に適用可能であるような錯覚を受ける場合があり、注意が必要である。

また、RCT から導き出されたデータを解釈するにあたり、Number Needed to Treat (NNT) という指標に注意すべきである。これは、何人治療すると 1 人のイベント発生が防げるかという指標である。具体的に説明すると、ある薬剤が「あるイベントリスクを 25% 減らした」とす

る。この場合、1,000 人中 200 人のイベントが発生する疾患と 20 人しか発生しない疾患では、同じ 25% のリスク低下でも NNT は、前者が 20、後者は 200 となり、医療全体としてみた際の効果がまったく異なることに注意が必要である⁷⁾。

さらに、しっかりとデザインされた RCT の結果であっても、海外の RCT を基にそのまま日本の標準治療の根拠とできない場合がある。例えば、わが国における根治を目的とした胃癌の定型手術は、胃癌治療ガイドライン⁶⁾によると、胃 2/3 以上切除 + D2 廓清とされている。しかしながら、欧米ではリンパ節廓清に関する RCT で D1 廓清と D2 廓清に差がなかったことから D1 廓清が標準とされているが、日本では D2、D3 廓清まで行っても手術死亡率が 0.8% であったのに対して、欧米の RCT の症例においては D1 廓清の症例でも死亡率 5% 前後、D2 廓清だと 10% 前後と比べて高率で、欧米の RCT データをそのままわが国標準治療作成の根拠とはできないとの判断で、D2 廓清が標準とされた経緯がある。なお、わ

Table 1 Mean lifespan in Japan, Germany, and U. S. A. (Data in 2002)

Country	Mean lifespan (yr)	Ranking in the world
Japan	81.9	1
Germany	78.7	14
U. S. A.	77.3	20

Japan has the longest mean lifespan in the world.

が国における RCT は、前述の JCOG study として現在進行中で、2006 年には結果が明らかとなる予定である。

また、診療ガイドラインには医療費抑制効果を期待する意見も時に述べられるが、必ずしもそうはうまくいかないようである。Table 1 および Table 2 は、わが国と診療ガイドライン先進国の平均寿命と国民医療費を比較したものであるが、診療ガイドラインに基づく医療が最大の効果と医療費の節減に多いに貢献するわけではないようである。

標準的治療ガイドラインとは？

まず診療ガイドラインとは何かを考えてみたい。診療ガイドラインとは、「個別の診療場面での適切な治療方針の決定を補助することを目的として、臨床家と患者のために系統的に作成された指針」⁴⁾と定義され、「臨床家の診療行動をよりよくするために、明示的な推奨をすること」²⁾が目的であるとされている。

それでは、標準的治療ガイドラインとはどのようなものであろうか。われわれは、Table 3 に示すごとく、標準的治療ガイドラインには2つの考え方があると考えている。すなわち、内科的治療のように比較的均一な対象に対するものと、外科的治療のように不均一な対象に手術というアートの要素を加えざるをえない治療では当然異なり、今回のテーマである外科の立場から考える標準的治療ガイドラインとは、「現在のところではいけない治療法・手技を明示した実践的マニュアル」ではないかと考えている。

吉野肇一氏⁹⁾は、外科における標準的治療ガイドラインとは以下のようなものであると述べている。

1. 標準的治療ガイドラインの目的

- 1) 適正な治療法を示す
- 2) 施設間格差を少なくする
- 3) 治療の安全性と向上を図る
- 4) 無駄な治療を排して、人的・経済的負担の軽減
- 5) ガイドライン公開による医療者・患者の相互理解

Table 2 Medical cost in Japan, Germany, and U. S. A.

Country	Cost (yen/person/year)
U. S. A.	360,000
Germany	230,000
Japan	210,000

The Medical cost in U. S. A. is higher than that in Japan even though treatment guidelines are more common in U. S. A. than in Japan. Therefore, treatment guidelines may not reduce medical costs.

Table 3 Two types of Guideline on the standard treatment

- <1> Practical manual for the present best treatment.
<2> Practical manual for avoiding unrecommended treatments.

	treatment	materials	Type of Guideline
Medical treatment	Drug (constant)	homogenous	<1>
Surgical treatment	Surgery (Variable)	heterogenous	<2>

The features of guidelines on standard treatment are different between medical treatments and surgical treatments.

2. 標準的治療ガイドラインの基本方針（治療法の技術的問題には立ち入らない）

- 1) 病期に応じた過不足のない治療の提示
- 2) 治療効果の尺度は EBM による
- 3) 2) は生存期間だけでなく、症状の寛解、腫瘍の縮小、QOL (quality of life) の改善も評価する

標準的治療ガイドラインの評価

本プレナリーセッションの中で、東海大学の篠原幸人教授のご指摘にもあったが、ここ数年のガイドラインブームで、わが国だけでも100以上の診療ガイドラインが作成されたものの、その内容は千差万別である。ガイドラインブームの次のステップとしては、作成されたガイドラインの評価が必要である。ガイドライン評価システムとして有名なものに、Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) instrument がある¹⁾。この AGREE は、1998 年に European Union によって設立されたものであるが、現在各国の診療ガイドライン評価のよりどころとなっている。AGREE の評価のポイントを提示するが、わが国のガイドラインも今後、このようなシステムに基づいて評価されるべきである。

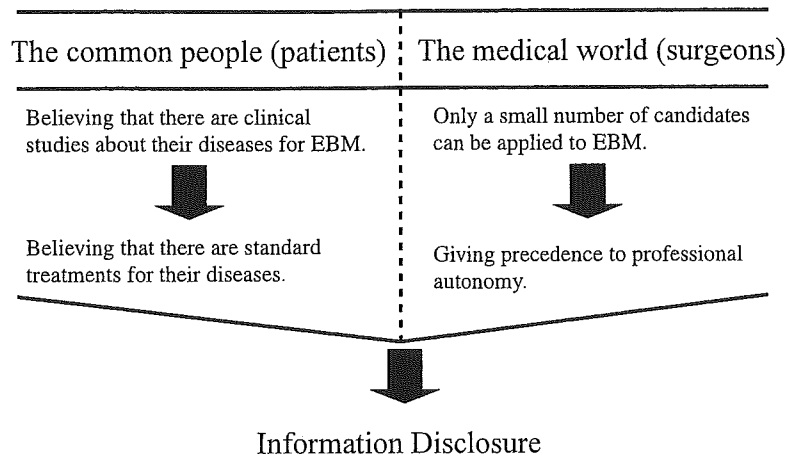


Fig. 3 Understanding of the standard treatment

There is a large difference in the understanding of the standard treatment between common people and surgeons. The disclosure of the information is necessary to solve this problem.

AGREE 評価ポイント

- 1) 対象と目的：(取り扱う臨床上の問題，対象患者)
- 2) 利害関係者の参加：(ガイドライン利用者の意向反映度)
- 3) 作成の厳密さ：(エビデンスの統合手順，推奨の導き方)
- 4) 明確さと提示の仕方：(記載方法)
- 5) 適用可能性：(制度面・組織面・行動面・費用面)
- 6) 編集の独立性：(ガイドライン作成グループの利害の衝突に関する記載)

おわりに：世間が考えている標準治療

これまでは医療者側からみた標準治療に関して述べてきたが，最後に，世間の人々は標準治療というものをどのように考えているのであろうか (Fig. 3)．本稿で述べてきたように，実際の臨床場面では，治療に関する EBM が適応できる患者さんはむしろ少数で，多くは医師の経験に基づく最適な医療が提供されているものと考えられる．しかし，その一方で，世間 (患者さん) は，「自分の疾患に適した EBM が存在するとの思い」を持ち，「自分の疾患の標準治療が存在するとの期待」をしているわけである．この世間と医療側の溝を埋めるためには，情報開示が不可欠であり，また情報開示をすることで，医療

を受ける側の誤解を防ぐことができるものと思われる．

文 献

- 1) AGREE Collaboration: Appraisal of guidelines for research & evaluation (AGREE) instrument. in The AGREE Collaboration (ed), London, St George's Hospital Medical School, 2001.
- 2) Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G: User's guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? *JAMA* 274: 570-574, 1995.
- 3) 川村 孝: エビデンスをつくる—陥りやすい臨床研究のピットフォール. 東京, 医学書院, 2003.
- 4) Lohr KN, Field MJ: A provisional instrument for assessing clinical practice guidelines. in Field MJ, Lohr KN (eds): *Guidelines for clinical practice. From development to use*. Washington D. C., National Academy Press, 1992.
- 5) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v. 1, Jenkintown (PA), National Comprehensive Cancer Network Inc, 2003. <http://www.nccn.org/>
- 6) 日本胃癌学会: 胃癌治療ガイドライン第 2 版. 日本胃癌学会編: 東京, 金原出版, 2004.
- 7) 野村和博: 特集 EBM が遺したもの. *Nikkei Medical* 2: 42-51, 2005.
- 8) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio R, Markesbery WR, Foon KA, Young B: Postoperative radiotherapy in the treatment of single brain metastases to the brain. *JAMA* 280: 1485-1489, 1998.
- 9) 吉野肇一: 疾病治療のガイドラインと医師の裁量権. *SFC フォーラム・ニュース* 55: 1-3, 2002.

要 旨

標準医療の意義と解釈—外科の立場から

嘉山 孝正 佐藤 慎哉

医療は本来、医師と患者の信頼関係により、治療内容の選択は医師の裁量によって行われていた。しかし、近年、マスコミによる情報の氾濫とその流布による医療不信の形成、さらに医療費減額という政治的目的が一致した結果、医療界のみならず世間では EBM や標準医療に多くの関心が持たれている。外科領域での標準医療の作成は、均質な方法で均質な対象を相手とする内科医療と比較すると、一例一例が異なる症例を相手にアートである手術を用いるため、困難といわざるをえない。本稿では、しばしば誤解されている EBM および標準医療の定義とその意義を解説するとともに、外科における標準医療作成の困難性について述べた。

脳外誌 14 : 749-755, 2005

脳神経外科ジャーナル

次号予告

第 15 巻 第 1 号 2006 年 1 月

総 説

悪性グリオーマに対する化学療法

—大規模臨床試験とテーラーメイド治療—……………国立がんセンター中央病院 渋井 壮一郎

悪性脳腫瘍に対する放射線治療（標準治療と最先端）……………大阪医科大学 宮武 伸一

側頭葉てんかんに対する切除手術—求められる手術成績とその向上のために—……………東京大学 川合 謙介

頭蓋頸椎移行部の外科の現状と未来……………岡崎市民病院 高安 正和

ES 細胞移植によるパーキンソン病治療……………京都大学大学院 高橋 淳

原 著

脳ドック・検診によって発見された未破裂脳動脈瘤に関する考察……………総合南東北病院 小泉 仁一, 他

手術手技・周術期管理

海馬多切術の手術手技……………東京都立神経病院 清水 弘之

症例報告

症状が急速に進行した特発性正常圧水頭症の 2 例……………長岡中央総合病院 北澤 圭子, 他

編集の都合上内容が若干異なる場合がありますのでご了承ください。

Technical note

Intraoperative localisation of the lip sensory area by somatosensory evoked potentials

T. Kumabe¹ MD, N. Nakasato² MD, K. Nagamatsu¹ MD, T. Tominaga¹ MD

¹Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, ²Department of Neurosurgery, Kohnan Hospital, Sendai, Japan

Summary Accurate localisation of the central sulcus enables maximum tumour resection with minimum morbidity in peri-Rolandic surgery. We investigated intraoperative somatosensory evoked potentials (SSEPs) with combined recording of lower lip and median nerve stimuli during craniotomy in nine patients with peri-Rolandic glioma. Using a custom clip electrode, the lip mucous membrane was stimulated with biphasic pulses with 0.2 ms duration, 10–14 mA intensity and a frequency of 0.7 Hz. Polarity inversion of the SSEP was detected across the central sulcus using median nerve and/or lower lip stimulation in eight of the nine patients in whom the tumour did not infiltrate the lip or hand sensory area. Recording of SSEPs with lower lip stimulation is useful if the resection margin is planned lateral to the hand representation area, if the hand representation area is not exposed by the craniotomy, or if the SSEPs for median nerve stimulation are not clear due to tumour infiltration. © 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: central sulcus; glioma; lower lip; somatosensory evoked potential; trigeminal nerve

INTRODUCTION

Recording of median nerve somatosensory evoked potentials (SSEPs) on the cortex is a simple way to identify the central sulcus^{1–5} using the hand representation areas of the somatosensory and motor cortex. The electrode strip is placed perpendicular to and across the proposed location of the central sulcus at the hand representation area, angling it more medially at the frontal end.^{4,5} Inexact alignment of the electrode over the sensory and motor hand areas will result in the absence of phase reversal. Additionally, recording success rate is much lower when a large peri-Rolandic mass lesion is present.³ Localisation of the central sulcus at only the hand area may not provide adequate information for more lateral resection in or near the face representation and in these cases, the hand representation area may not be exposed by the craniotomy.

Techniques for monitoring intraoperative SSEPs for the orofacial area have been described but there was both intra- and inter-patient variation in the waveforms and latency.² Consequently, orofacial SSEPs have not been used routinely at most centres. We have previously developed optimal parameters for lip stimulus and reported that electrical stimulation of the lower lip evoked the initial cortical response of the trigeminal somatosensory evoked magnetic fields.⁶ The initial contralateral response was detected at a latency of 14.6 ± 1.3 ms and was named N15m. The equivalent current dipole of N15m was localised at the posterior bank of the central sulcus with anterior and superior orientation, and inferior to the dipole of N20m for median nerve stimulation.

The present study applies these previously developed clip electrodes and parameters for stimulation of the lower lip and biphasic pulses with a larger stimulation intensity and longer inter-stimulus intervals to record reproducible SSEPs intraoperatively. Lip

SSEPs could be utilised for identification of the central sulcus during surgery in and around the orofacial region of the central sulcus.

MATERIALS AND METHODS

Patients

This study included nine patients, aged 21–69 years (mean 48 years), with gliomas located around the motor-somatosensory cortex manifesting as seizures, sensory disturbance, paresis, speech disturbance, Gerstmann syndrome or headache (Table 1). Informed consent was obtained from all patients.

Somatosensory evoked potentials

All patients, except case 4, underwent surgery under general anaesthesia using propofol, fentanyl, and a short-acting muscle relaxant. Muscle relaxants were suspended during the SSEP recording. Case 4 had an awake craniotomy for language mapping. Techniques for awake craniotomy have been described previously.⁷ A frameless stereotactic navigation device (ViewScope; Elekta IGS, Grenoble, France) was used in cases.

Lower lip SSEPs were measured by stimuli of the contralateral lower lip during craniotomy. A clip electrode, developed and produced at our hospital, was attached to the surface of the mucous membrane of the lip (Fig. 1). The electrical stimuli were constant current biphasic pulses of 0.2 ms duration, an intensity of 10–14 mA and a frequency of 0.7 Hz.

Median nerve SSEPs were also measured for comparison. An electrical square wave of 0.2 ms duration was delivered transcutaneously at 3 Hz to the unilateral median nerve. The current intensity was increased between 5 and 10 mA until slight twitches of the thumb were obtained.

A silicone sheet containing eight electrodes (4 × 2 contact grid or 8 contact strip electrode) with 10 mm inter-electrode spacing was placed on the cortical surface, perpendicular to the central sulcus. The resulting data were averaged based on 50 stimulus presentations for both lower lip and median nerve SSEP recordings.

Received 28 December 2003

Accepted 31 May 2004

Correspondence to: T. Kumabe, Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, Kohnan Hospital, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Japan. Tel.: +81 22 717 7230; Fax: +81 22 717 7233; E-mail: kuma@nsg.med.tohoku.ac.jp.

Table 1 Patient characteristics

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Tumour location	Presenting symptoms	Lower lip SSEPs	Median nerve SSEPs	Direct cortical stimulation	Neuronavigation system	Anaesthesia
1	38	M	Anaplastic astrocytoma	R precentral gyrus (face motor area)	L facial seizure	Phase reversal	Phase reversal	Yes	Yes	General
2	54	F	Glioblastoma	L angular-supramarginal gyrus	Speech disturbance and Gerstmann syndrome	Phase reversal	Phase reversal	No	Yes	General
3	66	M	Anaplastic oligodendroglioma	L angular-supramarginal gyrus	Speech disturbance and Gerstmann syndrome	Phase reversal	Phase reversal	No	Yes	General
4	45	F	Astrocytoma	L insulo-operculum	Headache	Phase reversal	Not examined (outside craniotomy)	Yes	Yes	Awake
5	51	M	Glioblastoma	R precentral gyrus (hand-digit motor area)	L hand-digit seizure followed by L hemiconvulsion and L upper arm-hand-digit paresis	Phase reversal	No clear response	Yes	Yes	General
6	69	F	Glioblastoma	R precentral gyrus—postcentral gyrus (hand-digit-face sensorimotor area)	L facial seizure followed by L hemiconvulsion	Phase reversal	No clear response	Yes	Yes	General
7	32	M	Anaplastic ependymoma	R postcentral gyrus (hand-digit-face sensory area)	L hand-digit seizure followed by generalised convulsion and L hand-digit sensory disturbance	Phase reversal	No clear response	No	Yes	General
8	21	F	Astrocytoma	L postcentral gyrus (face sensory area)	R facial seizure followed by generalised convulsion	No clear response	Phase reversal	No	Yes	General
9	59	F	Glioblastoma	R postcentral gyrus (hand-digit-face sensory area)	L face-upper arm seizure followed by L hemiparesis and L hemisensory disturbance	No clear response	No clear response	Yes	Yes	General