表1　各癌の頻度

	脳転移の原発巣頻度		各癌の罹患率 (1998)[6]
	日本脳腫瘍統計 (1984–93)[5]	日本病理剖検輯報 (2002)[3]	
肺　癌	52.7%	50.0%	12.6%
乳　癌	8.8%	5.5%	6.9%
腎　癌	5.5%	1.9%	2.0%
胃　癌	5.2%	5.4% (実質転移では2.8%)	20.7%
直腸癌	5.1%	1.3%	6.5%
その他	22.7%	35.9%	51.3%
計	100%	100%	100%

乳癌，腎癌，胃癌がこれに次ぐ．一方，剖検例では脳転移を有する例の約半分が肺癌であり，次いで乳癌，胃癌の順となる．しかし剖検輯報の胃癌の中枢神経系への転移では髄膜転移(髄膜癌腫症)が約半分を占め，実質に限ると2.8%となる．もともとの悪性腫瘍の罹患率では，1998年の悪性腫瘍全体の中で肺癌は12.6%，乳癌は6.9%，腎癌は2%，胃癌は20%の割合となっている．罹患率に比べて脳転移の率の高いものは脳に転移を生じやすい腫瘍であるといえ，肺癌，乳癌(および恐らく腎癌)は脳転移を生じやすい癌であり，胃癌は生じにくいといえる．一方，米国の統計では，剖検例で肺癌の34%，乳癌の30%，消化器癌の7%，泌尿器癌の23%，melanomaの72%に脳あるいは頭蓋内に転移巣があったとされ，melanoma，泌尿器癌が多いことが本邦との違いである[2]．

肺癌は血行性に直ちに脳へ転移しやすいことが考えられるが，melanomaや乳癌，腎癌では何らかの脳転移を来しやすい機序が働いているともいえる(後述)．

一方，それぞれの臓器の癌患者全体を母集団としてどの程度脳転移を生ずるかについての詳細な検討は少ない．肺癌では，治癒切除が行われた症例の33%に再発を認め，25%が遠隔臓器に転移があり，6.4%に脳転移を認めたとの報告[7]がある．また乳癌では癌研究会附属病院で乳癌の手術を行った症例の長期予後調査で，全体の1/4弱で再発をみたが，うち約1/5(全体の4.8%)に脳転移を認めたと報告されている[8]．

3．癌脳転移の機序

前述のように，脳への転移しやすさには癌の種類により差がある．癌の転移においては脳に限らず，臓器特異性が注目されており，古くはPagetのseed and soil theory[9]以来，多くの記述がある．この臓器特異性，すなわちなぜ特定の癌は特定の臓器に転移しやすいかという機序を解明するための多くの研究がある．転移を起こす癌細胞は，Fidlerらによると十種競技のチャンピオンのように多くの能力を兼ね備えたものであると考えられている[10]．癌細胞が脈管(血管，リンパ管)経由で転移するためには**図1**のように多くのステップを経なくてはならないが，こういった各段階で有利な特質(高いmotility，基底膜や基質を破壊する酵素発現が高い，血管内皮への接着分子を多くもつ，目的臓器に適した多様な成長因子受容体をもつなど)をすべて兼ね備えた細胞が転移巣を形成するに至るのである．短距離走も跳躍も投擲も長距離走もできる‘十種競技のチャンピオン’というわけである．この過程で，脳の血管内皮との親和性が高い，あるいは，脳の微細環境での増殖に適した細胞[11]が脳転移を来しやすいと考えられる．

4．癌脳転移の治療

癌脳転移の治療は，手術，放射線治療，化学療法，定位放射線治療，支持療法(ステロイド剤を中心とした)に分かれる．それぞれの詳細

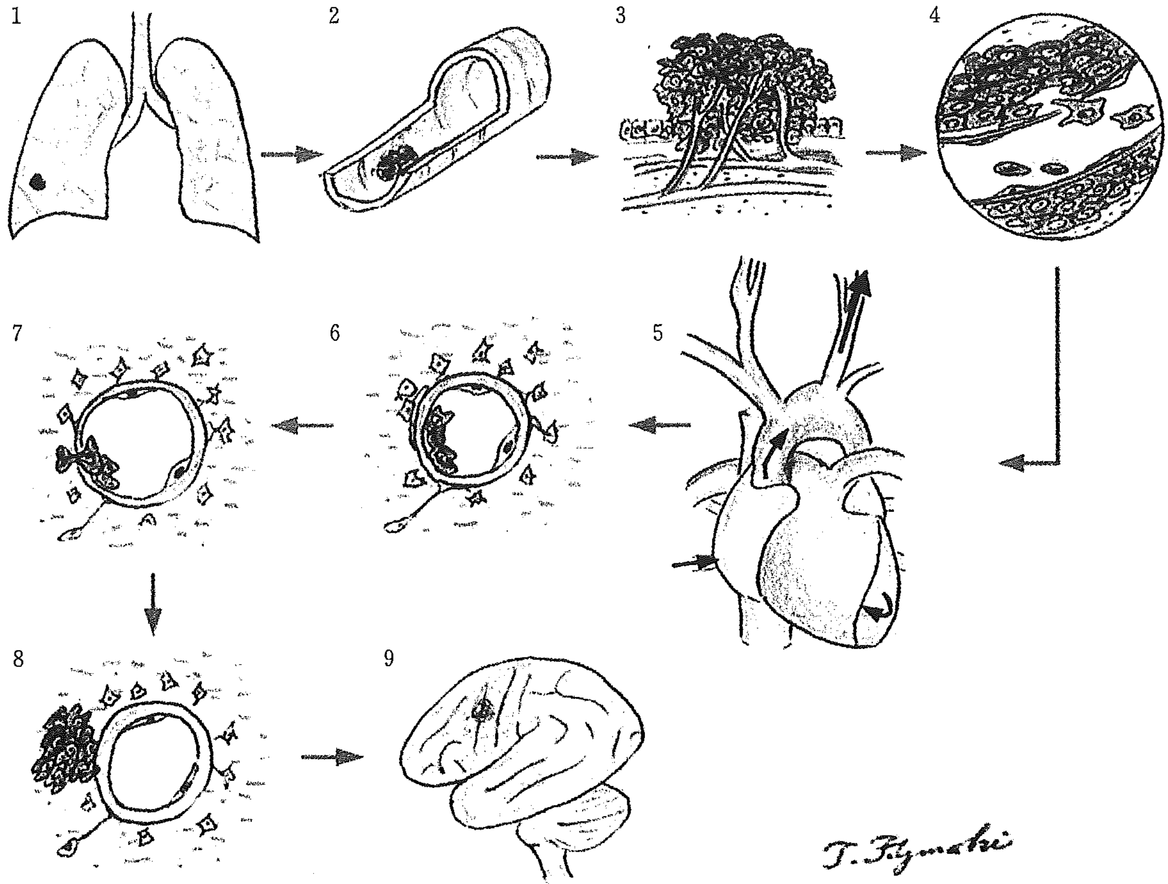

図1 肺癌脳転移の各ステップ

肺癌(1). 気管支上皮に生じた腫瘍(2)は血管新生を伴い(3)局所での成長に必要な血流の供給を受ける. 腫瘍は血管の基底膜を破壊して血管の中に入り込み(4)次いで血流に乗って脳の血管に到達する. 脳の血管内皮に接着した腫瘍細胞(6)は血管内皮の間を自ら動いてすり抜け, 血管の基底膜を破壊して脳実質内に進入(7), 局所の微細環境に適応して増殖し(8)転移が形成される(9).

表2 各治療手段の比較

	局所制御	対処可能病変サイズ	治療可能病変の部位の制限	浸潤性への対処	多病変の治療	他病変の治療	原発組織選択性	即効性	侵襲
手術	◎	◎(制限なし)	△*	△	×	×	◎	◎	×
定位放射線治療	○	○(<3 cm)	○**	○	○	×	◎	○	◎
放射線治療	○	△(<2 cm)	◎	○	◎	○	○	△	○
化学療法	△	×	◎	×	△	△	△	△	△

*深部, 脳幹病変等は困難, **視神経等一部制限あり. ◎:有利, ○:やや有利, △:やや不利, ×:不利.

は別項を参照いただきたいが, これらのうち, 化学療法は, 小細胞癌を除き, 有効性の報告はあまり多くない. Gliomaに有効率の高い新抗癌剤temozolomideが, 全身のmelanomaに有効である, ということで, melanomaの脳転移に用いられたが, この場合も期待されたほどの効果がなかった[12]. ステロイド剤は積極的治療法ではなく, また免疫抑制剤であるという欠点があるが, 転移巣周囲の脳の浮腫を抑え, 著明に症状を改善する. しかしその有効性は, あくまでも対症療法であり, 腫瘍自身を治療しているものではない.

手術, 定位放射線治療, 放射線治療, 化学療法, それぞれの得失を**表2**に示す. 手術は直ち

表3　単発脳転移に対する治療成績

治療手段	A群の生存期間（中央値，月）	B群の生存期間（中央値，月）	統計解析	報告者	前向きランダム化試験	備　考
A群　　B群						
手術 vs WBRT	—	—		no study		
手術 vs 手術＋WBRT	14.4	20	Bがよい	DeAngelis, 1989		
	10.8	12	ns	Patchell, 1998	○	局所制御はBがよい
	8	13	ns	Schackert, 2001		照射群でよい傾向(ns)
手術＋WBRT vs WBRT	10	4	Aがよい	Patchell, 1990	○	
	12	7	Aがよい	Vecht, 1993	○	
	6.3	5.6	ns	Mintz, 1996	○	ランダム化試験であるが両群に症例の偏り
	8	4	Aがよい	Broadbent, 2004		報告の部分データ
手術＋WBRT vs SRS	15.9	8.2	ns	Muacevic, 1999		
手術＋WBRT vs SRS＋WBRT	9	12	ns	Schoggl, 2000		
SRS vs WBRT	9.3	5.6	Aがよい	Li, 2000		
SRS vs SRS＋WBRT	9.3	10.6	ns	Li, 2000		
	10.7	13.2	ns	Pirzkall, 1998		
	8.3	8.4	ns	Sneed, 2002		報告の部分データ
SRS＋WBRT vs WBRT	10.6	5.6	Aがよい	Li, 2000		
WBRT＋SRS vs WBRT	6.5	4.9	Aがよい	Andrews, 2004	○	報告の部分データ
手術＋WBRT vs 手術＋局所照射	7.7	20.7	Bがよい	Ueki, 1996		肺癌のみ
手術＋局所照射	7.2			Coucke, 1998		照射野外再発多い
手術＋WBRT＋局所照射	15			Rodrigus, 2001		肺癌のみ

WBRT: 全脳照射，SRS: stereotactic radiosurgery，ns: not significant.

表4 多発脳転移の治療成績

報告者	転移巣の数	ランダム化試験	治療方法	生存期間（中央値，月）	備考
Bindal 1993	単 発 多 発		手術 w/wo WBRT 手術 w/wo WBRT 術後残存腫瘍あり w/wo WBRT	14 14 6	
Bindal 1996	多 発		SRS w/wo WBRT 手術 w/wo WBRT	7.5 16.4	
Pirzkall , 1998	1–3		SRS (20 Gy) SRS (15 Gy)＋WBRT	8.3* 15.4*	
Sneed 1999	単発または多発		SRS SRS＋WBRT	11.3 11.1	
Kondziolka 1999	2–4	○	SRS＋WBRT WBRT	11 7.5	SRS 群で予後良く臨床研究は途中中止
Sperduto 2000	2–3	○	SRS＋WBRT WBRT	5.3 6.7	照射野内再発 21％ 照射野内再発 37％ 抄録，仮結果
Suzuki 2000	≧10		SRS	2.6	
Grob 1998	単発または多発		SRS 単発脳転移 SRS 単発脳転移＋全身転移 SRS 多発脳転移	22 7.5 4	melanoma
Amendola 2000	単発または多発		SRS	8	腎癌，多発 82％，全脳照射後再発 50％

w/wo: with or without, WBRT: 全脳照射，SRS: 定位放射線治療，*頭蓋外に活動性病変のない例.

に病変を摘除でき，大きな病変も治療可能であるが，一方，全身麻酔および手術という侵襲を加えなくてはならず，また顕微鏡的浸潤細胞に対しては無力である．また深部や脳幹部に存在する病変への対処は困難である．一方最近，症例が著しく増加しているガンマナイフなどの定位放射線治療では，局所麻酔のみで治療が可能であり，ある程度の数まで(通常数個)の多発病巣も対処可能であるが，大きな病変の治療は困難である．腫瘍が大きくなれば，線量分布上，治療効果も低下する．また当然であるが，治療部位以外の微小(画像検査で検出できていない)病変の治療はできない．即効性という意味でも手術には劣る．

Conventional radiation(通常の放射線治療)は，全脳照射という形式で照射が行われることが多い．理論上は脳の中に幾つ転移巣があってもすべてを治療可能であるが，原発組織により放射線感受性に差があり，腎癌などでは感受性が低い．また個々の病巣が大きい場合は治療によって縮小はしても消失は望みがたく，画像上消失し得るのは2cm程度未満の腫瘍までである．

これらの治療手段を組み合わせて治療方針を決定することになるが，個々の症例で全身状態など考慮すべき問題が多くその決定は容易ではない．主な諸家の論文のまとめを**表3，4**に示す．

単発転移に対しては，通常の放射線治療(全脳照射)での生存期間中央値が4-6カ月程度[13-18]であるのに比して，手術に術後照射を加えた群[13,14,18-25]，あるいは定位放射線治療に術後照射を加えた群[16,26-28]では多くは10-12カ月の生存期間であり，局所の積極的治療に通常の照射が標準的であると考えられる．しかし局所の積極的治療である手術と定位放射線治療との優劣に関しての比較試験は行われていない．また現時点では，それぞれの治療に得失があること，いずれかが適応しがたい症例があること，患者自身の希望で‘より低侵襲の’定位放射線治療が選ばれる傾向が強いことなどより比較試験自体が困難であると考えられる．このどちらを選ぶかについては，evidenceがないことも含めた十分なinformed consentの下に本人の意向も踏まえて決定せざるを得ないのが現状である．

多発転移の治療をまとめた報告はあまり多くないが[26,29-36]，ほとんどの報告で基本的には全脳照射が治療の中心となっている．しかし全脳照射のみでは6カ月程度の生存期間となっており，更に積極的に手術や定位放射線治療を行った結果，より長期の生存をみた，という報告もある．多発転移がある場合，個々の症例で，どの治療法を選択すべきかについての判断は，全身状態，転移の数，それぞれの大きさや位置，脳の機能との関係などの条件が一様ではなく，過去の報告に基づいても容易ではないことが多い．しかもこれらの臨床報告の多くが，ある程度状態の良い(performance status: PSが良い)症例での治療成績であることを考えると，全身他臓器に転移のある症例での判断は更に困難となり，evidenceに基づいて判断を下し得る場合はほんどないといっても過言ではない．こういった症例での判断をいかにすべきかの臨床的証拠の積み重ねが今後の課題であると考えられる．

おわりに

癌脳転移の疫学，機序，治療法について概観した．癌脳転移においては，個々の症例での治療決定にあたり，考慮すべき要素が多く，必ずしもevidenceに基づいた決定ができるわけではない．しかし長期の生存例[37]もときに経験することより，一例一例，最善と思われる方法で対処していくことが重要であるといえる．

■文　献

1) Takakura K, et al: Metastatic Tumors of the Central Nervous System, Igaku-shoin, 1982.
2) Johnson JD, Young B: Demographics of brain metastasis. Neurosurg Clin N Am 7(3): 337-344, 1996.
3) 日本病理剖検輯報刊行会：日本病理剖検輯報，Vol 44, 2002.
4) 厚生労働省大臣官房統計情報部(編)，財団法人 厚生統計協会(発行)：日本人口動態統計2002.

5) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of brain tumor registry of Japan (1969–1993), 10th ed. Neurol Med Chir (Tokyo) **40** (Suppl): 1–106, 1993.
6) 厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録の精度向上と活用に関する研究」(主任研究者津熊秀明) 平成14年度報告書, 2002.
7) Yoshino I, et al: Survival of non-small cell lung cancer patients with postoperative recurrence at distant organs. Ann Thorac Cardiovasc Surg **7** (4): 204–209, 2001.
8) 斉藤光江, 霞 富士雄: 腫瘍マーカーの選択と読み方. 臨床と研究 **75** (3): 515–518, 1998.
9) Paget S: The distribution of secondary growths in cancer of the breast. Lancet **i**: 571–573, 1889.
10) Reynolds T: Why tumors travel to certain sites still puzzles researchers. J Natl Cancer Inst **90** (7): 491–493, 1998.
11) Fujimaki T, et al: Selective growth of human melanoma cells in the brain parenchyma of nude mice. Melanoma Res **6** (5): 363–371, 1996.
12) Agarwala SS, et al: Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. J Clin Oncol **22** (11): 2101–2107, 2004.
13) Patchell RA, et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med **322** (8): 494–500, 1990.
14) Vecht CJ, et al: Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? Ann Neurol **33** (6): 583–590, 1993.
15) Mintz AH, et al: A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. Cancer **78** (7): 1470–1476, 1996.
16) Li B, et al: Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer. Int J Cancer **90** (1): 37–45, 2000.
17) Andrews DW, et al: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet **363** (9422): 1665–1672, 2004.
18) Broadbent AM, et al: Survival following whole brain radiation treatment for cerebral metastases: an audit of 474 patients. Radiother Oncol **71** (3): 259–265, 2004.
19) DeAngelis LM, et al: The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases. Neurosurgery **24** (6): 798–805, 1989.
20) Ueki K, et al: Comparison of whole brain radiation therapy and locally limited radiation therapy in the treatment of solitary brain metastases from non-small cell lung cancer. Neurol Med Chir (Tokyo) **36** (6): 364–369, 1996.
21) Coucke PA, et al: Focalized external radiotherapy for resected solitary brain metastasis: does the dogma stand? Radiother Oncol **47** (1): 99–101, 1998.
22) Patchell RA, et al: Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. JAMA **280** (17): 1485–1489, 1998.
23) Muacevic A, et al: Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. J Neurosurg **91** (1): 35–43, 1999.
24) Rodrigus P, et al: Brain metastases and non-small cell lung cancer. Prognostic factors and correlation with survival after irradiation. Lung Cancer **32** (2): 129–136, 2001.
25) Schackert G, et al: Surgical management of single and multiple brain metastases: results of a retrospective study. Onkologie **24** (3): 246–255, 2001.
26) Pirzkall A, et al: Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases. J Clin Oncol **16** (11): 3563–3569, 1998.
27) Schoggl A, et al: Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. Acta Neurochir (Wien) **142** (6): 621–626, 2000.
28) Sneed PK, et al: A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys **53** (3): 519–526, 2002.
29) Bindal RK, et al: Surgical treatment of multiple brain metastases. J Neurosurg **79** (2): 210–216, 1993.
30) Bindal AK, et al: Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. J Neurosurg **84**

(5): 748-754, 1996.
31) Grob JJ, et al: Radiosurgery without whole brain radiotherapy in melanoma brain metastases. Club de Cancerologie Cutanee. Eur J Cancer **34**(8): 1187-1192, 1998.
32) Kondziolka D, et al: Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys **45**(2): 427-434, 1999.
33) Sneed PK, et al: Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? Int J Radiat Oncol Biol Phys **43**(3): 549-558, 1999.
34) Amendola BE, et al: Brain metastases in renal cell carcinoma: management with gamma knife radiosurgery. Cancer J **6**(6): 372-376, 2000.
35) Sperduto PW, et al: Preliminary report of RTOG 9508: A phase III trial comparing whole brain irradiation alone versus whole brain irradiation plus stereotactic radiosurgery for patients with two or three unresected brain metastases (abstract). Int J Radiat Oncol Biol Phys **48**: 113, 2000.
36) Suzuki S, et al: Gamma knife radiosurgery for simultaneous multiple metastatic brain tumors. J Neurosurg **93**(Suppl 3): 30-31, 2000.
37) Fujimaki T: Surgical treatment of brain metastasis. Int J Clin Oncol **10**: 74-80, 2005.

VI. 脳腫瘍の治療　外科療法

覚醒下手術と機能マッピング

Awake craniotomy and functional mapping

村垣善浩[1]
丸山隆志[2]
伊関　洋[1]
髙倉公朋[1]
堀　智勝[2]

Key words　glioma, resection, propofol, electrical stimulation, monitoring

はじめに

脳は臓器内の解剖学的部位の違いにより機能が異なる，すなわち機能局在がある臓器の一つである．その機能局在の中で言語，記憶などの高次機能の局在は個人差があり，左右どちらの脳にあるかも特定は困難である．一方，脳神経外科が扱う病変の中でてんかん焦点や神経膠腫(グリオーマ；glioma)は前者が病変自体，後者は腫瘍境界領域が正常脳との区別が困難である．正常脳との境界を術中同定することが困難なこのような病変を摘出する場合，損傷してはいけない機能領域を正確に同定していなければならない．さもなくば合併症を恐れるあまり過少摘出による病変の残存や予想外の場所に機能領域があった場合，過大摘出による合併症の出現が考えられる．

機能領域を同定する試みは古くから行われているが，現在臨床で実際に行われているのは，麻酔薬を脳血管に注入する方法(WADAテスト)，直接脳を電気刺激する方法(electrical stimulation: ES)，作業をさせてその変化をとらえる方法などである．特に機能MRI(functional MRI: fMRI)は作業時の脳血流内のヘモグロビンO_2などの変化をMRIで同定するもので，磁気を同定する脳磁図(magnetoencephalogram: MEG)とともに非侵襲的に機能局在を同定できる方法として期待された．しかしfMRIとESの結果を比較した研究では，fMRIは言語野近傍に病変があった場合に結果が正確でない[1]，あるいはシグナルが同定された部位の中で本質的な言語野は50％程度であるとされている[2]．したがって摘出範囲を決定するためには，侵襲的ではあるがESで機能野を同定すること(機能マッピング)が必要であり，それを実行するための一つの方法が覚醒下手術(awake craniotomy)である．

てんかん外科で考案された覚醒下手術[3]であるが，近年神経膠腫摘出に用いられるようになり[4]，日本でもここ数年で全国的な広がりを見せている．evidence levelは低いが摘出率と予後が相関しているとの報告[5]や機能領域が腫瘍組織の中に残存しているとの報告があり[6]，合併症少なく最大限に摘出するために必要な方法として認知されてきたからだと考える．またこの覚醒下手術などの機能マッピングにより従来では摘出不能と思われていた症例の中で，画像上の全摘可能な症例が相当数存在することがわかってきた．そこで本稿では，神経膠腫を中心に，機能野同定の方法と特徴，その中での覚醒

[1]Yoshihiro Muragaki, Hiroshi Iseki, Kintomo Takakura: Faculty of Advanced Techno-Surgery(FATS), Institute of Advanced Biomedical Engineering & Science, Graduate School of Medicine, Tokyo Women's Medical University 東京女子医科大学大学院先端生命医科学研究所 先端工学外科分野 [2]Takashi Maruyama, Tomokatsu Hori: Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University 東京女子医科大学 脳神経外科

0047-1852/05/¥40/頁/JCLS

下手術による機能マッピングと機能モニタリングの位置づけ，適応，具体的な方法，注意すべき合併症について述べる．

1. 手術戦略決定プロセス

現在，非侵襲的なものでは，脳回や脳溝などの解剖学的特徴，fMRIやMEGがあり，侵襲的なものとして，WADAテスト，慢性硬膜下電極によるあるいは覚醒下手術の際のプローブによる直接的な電気刺激などがある．どのような形で手術を行うかの戦略決定までのプロセスを言語関連の機能野周辺に存在する病変で述べ，運動野近傍病変を追加する．

a. 言語野同定が必要な患者選択

1）解剖学的部位

機能野同定を行うか否かの最初の選別は病変の解剖学的部位による．部位は運動性言語中枢では下前頭回後方部の三角部と弁蓋部(Broadmannの44野，45野)から中心前回下部にかけて，感覚性言語中枢では側頭葉上中下側頭回後半部(41野，42野，22野，37野)，そして頭頂葉の縁上回，角回(40野，39野)が相当する．運動言語野と感覚言語野を結ぶとされている弓状線維(上縦束)近傍病変でも適応となる．また側頭葉内側の海馬も言語性記憶に関連しており，そのほか島回もあげられる．上記部位の周辺に病変があれば，かつ病変側が優位半球である場合あるいは劣位半球であることを確定できない場合，機能野同定を行う候補となる．

2）優位半球決定

確実な方法は，左右の内頸動脈にamobarbital(Amytal®)を注入し失語症の症状が出現した側の脳を優位半球とするものである(WADAテスト)[7]．これは上記周辺に病変がある場合，脳血管撮影時に施行するべきである．当科ではきき手の矯正の既往ない右利き患者で右優位半球の例を経験しており，WADAテストを施行していなければ劣位半球と判断の下，全身麻酔での摘出術とし，病変下部の右下前頭回の言語中枢を損傷していた可能性が高かった．ただWADAテストによる優位半球決定は経験が必要である．麻酔薬の注入量が多ければ意識障害が前景となり検査が行えず，少なければ症状発現の時間が短すぎて検査が困難になる．また両側優位半球の場合もまれでなく，その場合，半球で異なる言語症状が出て判断が困難となる．すなわち病変と反対側にあることが確認できた場合，特に右利き右病変で左優位半球の場合以外は機能野同定の候補としたい．

b. 機能野同定方法の選択

機能野同定のためには現在，電気刺激による脳機能マッピングが最も信頼の高い方法と考えられている．実行のためには，①埋め込んだ慢性硬膜下電極を介した電気刺激[8]，②覚醒下手術時に刺激器を用いた電気刺激があり，著者らは適応があれば①と②を組み合わせる方法を用いている．また硬膜下電極には脳表にシート状電極(grid electrodes)を置く方法と深部に棒状電極(depth electrodes)を埋め込む場合がある．

1）慢性硬膜下電極

てんかん外科で用いられている方法であるが，積極的に神経膠腫の手術に応用している[8]．電極を埋め込む手術を摘出術の10日から2週間前に施行し，以下に述べる方法で電極を刺激し脳機能マッピングを行う方法である．覚醒下手術時のマッピングと比較して，完全な覚醒下で行えること(覚醒下手術時は覚醒下といえ麻酔薬が投入されており傾眠により検査が困難なことがある)と多種類の作業(タスク，言語では復唱，呼称，読字，書字など)を行え，時間をかけ繰り返し確認できることが利点である．また同時に生検を施行できるため摘出術での方針決定に役立つ．問題点としては手術が2度となることや合併症の可能性である．具体的には髄液漏，感染，シート状電極(grid electrode)電極では頭蓋内圧亢進症，深部電極(depth electrode)では出血などが考えられる．したがって頭蓋内圧亢進の少ない若年者の初発例で行っている．

2）覚醒下手術

次項で述べる一般的な適応条件に合致すれば覚醒下手術を行う．慢性硬膜下電極を埋め込まない一般的な方法では，覚醒下手術には様々な目的がある．①脳皮質電気刺激による皮質マ

表1 当科での覚醒下手術の適応(文献[1]改変)

一般条件	覚醒下手術の意義を十分理解できている 15歳以上65歳以下	
除外条件	重篤な頭蓋内圧亢進あり 神経症状がすでに出現 全身合併症あり	
適 応	神経膠腫 grade II, III てんかん	優位半球解剖学的言語野近傍 優位半球頭頂葉外側
	海綿状血管腫	優位半球解剖学的言語野近傍白質と弓状線維近傍
相対的適応	神経膠腫 grade II, III てんかん	運動野近傍(運動野, 前運動野)
	神経膠腫 grade IV	優位半球解剖学的言語野近傍 優位半球頭頂葉外側
	海綿状血管腫	運動野近傍白質(運動野, 前運動野)

ッピング, ②腫瘍摘出, ③摘出中の脳白質(皮質下)電気刺激による皮質下マッピング, ④摘出中に機能が温存されているかどうかの神経機能モニタリングである. 慢性硬膜下電極の埋め込んだ場合は, ①は硬膜下電極でのマッピングの結果確認となり時間短縮が図れ, 主な役割は③と④になる. また施設により, 開頭後摘出前の皮質マッピングが終了すれば全身麻酔に移行する方法をとることがあり, この場合③と④は行わない.

c. 運動野近傍病変

当科では運動野近傍病変も上記条件が許せば積極的に覚醒下手術としている. 一方, 運動野近傍の手術では全麻下MEPでモニタリングとして十分であり, 逆に覚醒下だと例えば補助運動野摘出による一過性麻痺などにより摘出できる部分を取り残すとの意見もある. 著者らは, 覚醒下手術が最も鋭敏な方法であること, 麻痺出現時はMEPでモニタリングできることや23例で画像上平均97%摘出率を得ていることから適応としている. 各施設でのmodalityごとの経験と治療成績によると思われる. 言語野の覚醒下手術時のマッピングは技術的に容易ではないので, 刺激とその結果の評価が容易な運動野でまず覚醒下手術の経験を重ねるという方法もある.

2. 覚醒下手術の適応と方法

a. 適応(表1)

患者条件を表1に示す. 最も大事な点は, 覚醒下手術は患者本人が手術に参加するために, 積極的な摘出の意義と起こり得る合併症を十分に理解している必要があることである. 現在著者らは, 15歳以上65歳以下を原則対象としている. 小児例では慢性硬膜下電極によるマッピングを行う方法があるため, 高齢者ではせん妄状態となった患者を経験したことやpropofol(ディプリバン®)の副作用が高齢者で高率に発現するとの情報から年齢制限をしている. 無論どちらも経験をつんだ施設では不可能ではないと思われる. また中等度以上の症状が既に発現している症例はマッピング・モニタリングを行うことが困難なため施行していない. 重篤な全身合併症を有する症例も適応外である.

部位は前項で述べたが, 解剖学的言語野とその近傍の病変, 角回を中心とした優位半球頭頂葉外側, 弓状線維(上縦束)近傍の病変では絶対適応である. 個人差が激しく覚醒下でしか術中確認できないからである. 運動野近傍病変は相対的適応である.

神経膠腫の組織型ではgrade II, IIIが疑われる場合は適応である. grade IVが疑われる場合,

現在では適応としていない．組織学的にみても造影領域内に機能がある可能性は非常に少なく，実際造影領域の摘出で予想外の神経学的合併症は経験していない．ただ grade IV でも機能が共存するとの報告があり，また造影領域のみの摘出を目指しても周囲正常組織を分離できない場合もあるため注意が必要である．

てんかん，神経膠腫以外の適応疾患としては海綿状血管腫がある．病変自体に機能はないが，脳白質にあること，周囲 gliosis 摘出がけいれんコントロールに重要であることが，機能野周辺病変では問題となる．すなわち病変へ到達する経路を選択するときに機能野を損傷しないため，周囲 gliosis 部分を摘出する場合に重要な神経線維を損傷しないためにはマッピング・モニタリングが必要であり，覚醒下手術を用いる．

b. 方　式

覚醒下手術の2つの役割がある．電気刺激で機能領域(皮質・白質)を同定するマッピングと摘出の手術手技により神経症候が出現していないかを確認するモニタリングである．現在覚醒下手術は各施設で様々な変法が用いられている．

覚醒下手術は，皮切から閉頭まで気道確保を行わず全過程を‘覚醒下’(正確には気道確保を行っていない状態)で手術を施行する方法である．途中に覚ますという作業が必要なくスムーズにマッピングを施行でき，エキスパートには良い方法と思われるが，覚醒下での時間が長いため術者・患者負担が大きい．そこでマッピング以外の時間を気道確保したうえで麻酔深度を深くし，全身麻酔と類似の状況で手術する種々の変法が考案されている．マッピングまで覚醒下でそれ以降挿管して摘出を行う方法(変法1)[9]，咽頭マスク(laryngeal mask)下で開頭しその後抜管してマッピング・モニタリングを行う方法(wake-up procedure)[10]，挿管し全麻下で開頭した後抜管し，覚醒下でその後の手術を行う方法(変法2)[11]などである．変法1はスタッフの少ない施設でも可能であるが，摘出中のモニタリングや白質マッピングができない．変法2は特殊な道具が必要なく，全麻手術での抜管を閉頭後に行うところを開頭後に行うと考えれば，覚醒下手術導入時に抵抗感が少ない．本法で麻酔法に習熟することも一法であり，詳しくは開頭後術野をドレーピングし，頭部固定器を緩めた後抜管する．抜管後は propofol による静脈麻酔とし固定器設定後にマッピングを施行し摘出するのである．

現在著者らは，初発例では抜管時の loss time が比較的少なくマッピング・モニタリングが施行できる wake-up procedure を用いている．慢性硬膜下電極を埋め込んだ症例や再発例では原法を用いている．閉頭時は再度咽頭マスクを挿入する方法もあるが，著者らは腫瘍摘出により十分に減圧され低換気による頭蓋内圧亢進の可能性が少ないため，酸素マスクのみで閉頭している．

c. 麻酔法と合併症対策

覚醒下手術の麻酔で最も大事な点は，患者に疼痛や不安を与えずにすなわち十分な鎮静と鎮痛の下，マッピング・モニタリングを行うことである．開閉頭時には深い鎮静・鎮痛下に手術を行い，摘出時には覚醒に近い状態での手術にすることである．この覚醒下手術の隆盛に最も貢献したのは，即効性の静脈性麻酔剤 propofol (ディプリバン®，アストラゼネカ)の開発と TCI (target controlled infusion)を可能にしたポンプ(アストラゼネカ)の開発である．

この propofol の最大の特徴は用量依存性の鎮静作用をもつことである．鎮静・覚醒のコントロールが短時間で可能であり，頭蓋内圧低下作用をもつことも脳神経外科の覚醒下手術に適している．注意すべき点は，血圧低下作用による過度の低血圧と大量使用による肝機能障害である．また TCI 用 infusion ポンプによって短時間でかつ低用量(従来法の 1/2〜1/3 量)で目的とする血中濃度に到達し，更に血中濃度を安定して維持することができ，覚醒下手術の麻酔をより安全に施行することが可能になった．また BIS (bispectral index) モニター (Aspect Medical) は脳波を周波数解析することにより覚醒状態を数値で表示するモニターであり，propofol の投与量決定に非常に有用である．当科における各 stage での麻酔薬の用量その他を表2[11]に

表2　覚醒下手術麻酔プロトコール(東京女子医大法)[11]

	操　作	propofol	fentanyl	local anesthesia	その他(BISモニター値)
入　室	モニター装着				
		3〜4μg/ml	2μg/kg 静注		
麻酔導入	laryngeal mask 挿入				入眠時 propofol 濃度*確認
		2〜3μg/ml	1μg/kg/h		
	各種ライン挿入				
頭部固定				浸潤麻酔 神経ブロック ロピバカイン〜40ml	高齢者では調節呼吸可能 自発呼吸あれば補助呼吸 適切な局所麻酔が重要
手術開始		直　前	1μg/kg 静注		
開　頭			1〜2μg/kg/h (ESC 2ng/ml)		(BIS 50〜60) CO_2濃度に注意
硬膜切開		入眠濃度*	0.5〜1μg/kg/h (ESC 1ng/ml)		
覚醒下マッピング	laryngeal mask 抜去 鼻カニューレ 酸素マスク	0.6〜2.0μg/ml	0.5〜1μg/kg/h (ESC 1ng/ml)	適宜追加 (ピンや皮膚折返部)	(BIS >80) 高次機能の場合 propofol 更に低い濃度に 長時間の場合も低い濃度で
腫瘍摘出 (モニタリング)					
閉　頭		2.2〜3.0μg/ml	1〜2μg/kg/h (ESC 1.5〜2ng/ml)	追　加 (皮切，皮膚折返部) 20〜30ml	(BIS 40〜60) 必要ならば airway laryngeal mask 挿入
手術終了	off	off			
退　室					
術中対応					
けいれん発作	電気刺激中止 術野に冷リンゲル液撒布	一時的に2.0μg/mlの上昇			無効時 diazepam 投与
体動時		一時的に1.0μg/mlの上昇	0.5μg/kg 静注	疼痛時追加	
嘔気・嘔吐	頭位回転				メトクロプラミド10mg 静注 無効時オンダンセトロン考慮

示す．

さて実際の覚醒下手術の麻酔において留意する点は，①患者の不安・疼痛の除去，②気道確保，③けいれん予防，④嘔吐，嘔気予防，⑤頭蓋内圧亢進の予防などである．まず疼痛対策であるが，propofolは鎮痛作用をもたないため，十分な局所麻酔が必要である．fentanylの併用も有効であるが，過量により覚醒不良となりマッピングの信頼性が低くなるので十分な注意が必要である．最近ではdexmedetomidineが呼吸抑制作用の少ない鎮痛鎮静薬として覚醒下手術への応用が期待されている．局所麻酔は皮膚切開部とヘッドピン周囲の浸潤麻酔のみならず，頭皮神経のブロックを施行する．具体的には開頭前にブピバカインかエピネフリン添加キシロカインを用いて，supraorbital nerve(V1)を眉毛部周辺で，zygomatic-temporal nerveやauriculo-temporal nerveを耳介前部で，greater and lesser occipital nervesをsuperior nuchal line周辺でブロックする．開頭後もsylvian fissure下方からtemporal tip周辺の硬膜は過敏なので麻酔を十分に行うべきとされている[12]．自験例でもこの部位の電気凝固で疼痛を訴えた患者を経験している．また長時間の手術となった場合，皮弁の折り返しでの痛みを訴えることが多いため局所麻酔を早めに追加し，極量に注意しながら閉頭前にも追加する．最近では長時間作用型のlopivacaine(アナペイン®，アストラゼネカ)を使用して良好な鎮痛管理を得ている．

次に覚醒下は，常に緊急で気道確保が必要になることを想定しなければならない．文献上，全身麻酔への移行は2-6%であるが挿管のためのシミュレーションを麻酔科医とともに施行し，ドレープ・覆布などのセッティングを皮切前に検討することも重要である．またある程度の摘出を施行するまで特に開頭時は二酸化炭素濃度に注意する．

嘔吐・嘔気は比較的頻度の高い症状(8-50%)である．患者の不快感を上げ覚醒下手術の継続が困難になるばかりでなく，突然の脳圧亢進を来し危険な状態となる可能性がある．propofol濃度を下げた後に吐気が出ることが多く，積極的な予防投与も行っている．第一選択はメトクロパミド(プリンペラン®)であるが，$5\text{-}HT_3$阻害薬の投与も準備している．著者らは，4点の杉田式頭部固定器を用いているが，簡便に頭位を回転できることは，緊急挿管の場合や嘔吐時の誤嚥予防に非常に有用である．

術中のけいれん発作は文献上16-18%の発生率である．特にマッピングのための電気刺激時に注意が必要である(後述)．

最も注意すべきは頭蓋内圧亢進や脳腫脹であるが，上記に示した方法すべてが対策である．すなわちpropofol，fentanyl，局所麻酔薬を最大の鎮静鎮痛効果が得られ，最小の呼吸抑制となるように適切に投与し，二酸化炭素濃度が上昇しないよう呼吸管理を行い，けいれんや嘔吐を予防することである．

看護スタッフの役割の中で，術野以外の不快感の対処と精神的なサポートが重要である．頻度の高い腰痛，口渇，顔面のかゆみ，感情失禁に対してそれぞれ体位変換やクッション挿入，水を浸したガーゼ挿入，言葉による励ましなどで対処する．著者らは，長時間の覚醒下状態が予想される場合では，患者の好きな音楽CDを持ち込み摘出中に流している．

3. 脳機能マッピング・モニタリング

患者の覚醒が得られた後に，マッピングを施行する．まず病変とその周辺の皮質脳波をシート状電極で記録し，てんかん焦点を検索する．その後，著者らは，Ojemann刺激装置(OCS-1, Radionics)を用いマッピングのための電気刺激を行う．

電気刺激条件は2相，矩形波とし，0.2ms，50Hzで，20mA以下を原則としている．まずbipolarでスクリーニングした後，陽性所見が出た部位はmonopolarで刺激する．運動野や感覚野では刺激症状(運動野を刺激すると対応する筋肉が収縮する)が出現し，言語野などの高次機能では停止症状(電気刺激に発語が停止する)が出現する．運動・感覚野は電気刺激に対する反応が直接的でマッピングが比較的容易であるが，言語野は注意が必要である．というの

は従来電気刺激により言語停止する部位が言語野とされていたが，それらには，①陽性運動反応(発語に関連する筋肉の収縮)，②陰性運動反応(電気刺激をすると共同運動が停止する反応)，③言語野，が含まれているので実際の言語野を同定することが必要である．更に呼称と自発言語課題だけでは言語野全体の中で約20%の部位では見逃されてしまうとしている．星田ら[13]は，覚醒下手術のマッピングのみで切除範囲を決定する場合，言語野同定に物品呼称と反応性呼称の組み合わせを推奨している．これらを識別するためにはマッピングに時間を要するために，著者らは慢性硬膜下電極によるマッピングを推奨している．

電気刺激によるけいれん発作の予防対策を述べる．まず刺激を低電流(1mA; 刺激器の表示は0.5mAだが矩形波のため最大振幅は1mA)から始め，徐々に増加させていく(1-4mA程度)．導入初期は刺激間で30秒以上の間隔をあけるべきだが，経験により十分な監視の下，刺激間隔を短縮していく．皮質脳波で棘波が得られた部位の刺激は十分に注意する．ストリップ電極でafter dischargeをチェックし，発生した場合には刺激間隔を更にあけるか，いったん他の部位の刺激をするべきである．しかしafter dischargeが続くときやpartial seizureが発生した場合には対処が必要であるが，セルシン®はマッピングが継続できなくなるため使用は避けたい．そこで有用な方法は，冷リンゲル液を直接脳にかける方法であり，マッピング時には氷水を用意しておくべきである[14]．術前頻回に発作があった症例は要注意であり，また刺激後5分以上たってから全般化した症例もあり，直後にafter dischargeがないからといって油断はできない．

さて皮質マッピングの後摘出を開始するが，摘出中は随時患者に言語タスクをかけたり，手足を動かさせるなどのタスクを要求したりすることで機能をモニタリングすることが可能である．また症状発現が疑われたり，ナビゲーションなどで重要な神経線維近傍であることが疑われた場合，随時電気刺激による白質マッピングを行い，重要な神経線維の損傷を予防しなければいけない．Ojemann刺激プローブ先端を摘出腔の壁に当て，皮質刺激で陽性所見が得られた同じ電流かより高電流の条件で電気刺激を施行しマッピングを行う．もし症状発現が確実であれば，操作をいったん中止し，白質マッピングにより再度確認することが必要である．また白質マッピングで反応が出た場合，その部位での操作は一般的に中止すべきである．著者らは，通常5-10mAで白質マッピングを行っているが，反応が出た場合，刺激部位と実際の神経線維とは非常に近い(5mm程度かそれ以下)ことをナビゲーションで確認できた症例があるからである．例外としては連絡線維でも反応が出現することがあり，判断には操作部位の解剖学的情報が必須である．

上記の方法で著者らは，1997年より現在までに神経膠腫39例，海綿状血管腫7例の計46例の覚醒下手術を経験した．神経膠腫39例中，38例(97%)でマッピングが施行でき，うち29例(76%)で摘出終了までモニタリングが完遂できた．マッピング不能であった1例は導入時にせん妄状態となったためであり，全身麻酔で摘出を施行した．またモニタリングが完遂できなかった9例の原因は覚醒不良6例，けいれん2例，せん妄1例であったが，うち再手術を施行したのが1例であった．このような経験から，覚醒下手術を施行する場合，術者はマッピングやモニタリングが不能になったときを想定して対処法を考えておかなければならない．

4. 神経膠腫手術戦略と代表症例

合併症を上げずに摘出率を上げるためには従来と異なる新たな方法と手術戦略が必要である．著者らは，客観的な情報によって摘出範囲を決定する‘情報誘導手術’を提唱している[15]．術中MRIとナビゲーションによる解剖学的情報，機能マッピングやモニタリングによる機能的情報，術中病理診断や5ALAによる組織学的情報を組み合わせ，過不足のない摘出を目指す方法である．他の脳内病変と比較し，神経膠腫では特に保護すべき部位を同定する機能的情報は重要で

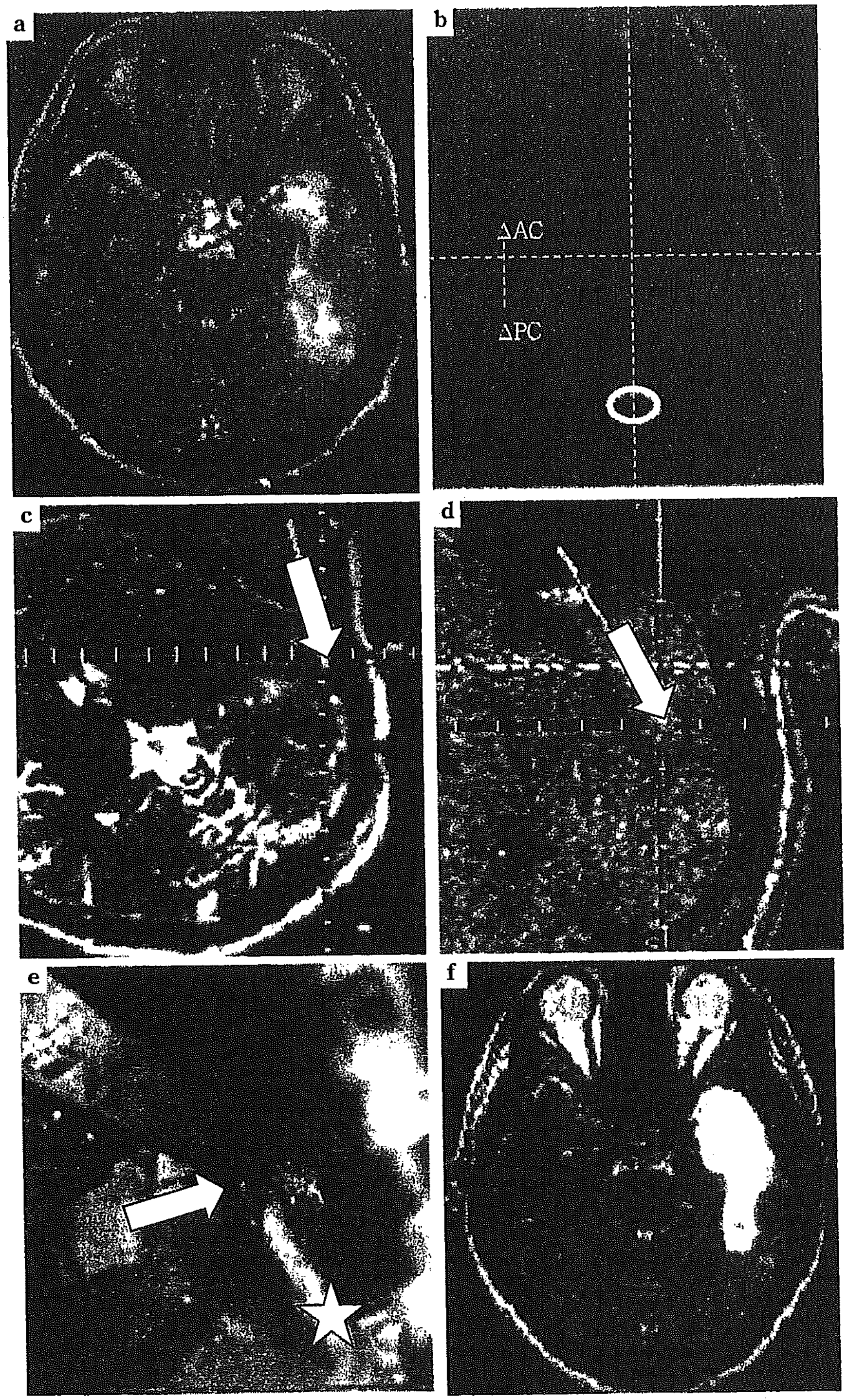

図1 症例 1

ある．というのは神経膠腫では腫瘍内に機能が共存している可能性が報告されているからである．覚醒下手術は機能的情報を提供する最も信頼できる方法の一つであり，従来は摘出不能と考えられていたeloquent領域の神経膠腫摘出率向上に貢献している．重要な点は覚醒下手術が機能的情報を提供する手段の一つであり，他の機能的検査により覚醒下手術の適応や役割は施設により異なってくることである．また他の様々な情報と合わせて術中摘出の範囲を決定するのである．

代表症例を提示する．

［症例1］（図1）

42歳，右利き女性．

図2 症例 2

けいれん発症の oligo-astrocytoma.

左側頭葉全体にT2で高吸収域を認め(a), methionine PETでもhotであった．またWADAテストで言語優位半球が左であり，深部病変であるために深部電極を病変内に5本埋め込んだ(bで抜けた部分)．同時に行った生検術では神経膠腫との診断であった．呼称，復唱，読字，書字などのタスクを電気刺激と同時に行ったところ，腫瘍後方の電極で漢字の読字困難を認めた(bの丸印)．覚醒下手術にて摘出を行った．中側頭回後方にWernicke野を認めたため(cの矢印)，前方よりの摘出とした．術中MRIで確認された後下方の残存腫瘍を摘出しているときに発語が流暢でなくなったため，Ojamannの刺激装置(eの星印)でその皮質下の部分を電気刺激したところ(eの矢印)，漢字読字が不能であった．ナビゲーションで確認したところ(dの矢印)，深部電極で症状出現した部位(bの丸印)と一致していたため摘出を中止した．しかしT2の以上領域の摘出率は92%であり(f)，術後明らかな欠損症状なく放射線化学療法施行し，現在外来follow中である．

[症例2](図2)

39歳，右利き男性.

けいれん発症の anaplastic astrocytoma.

左前頭葉全体に広がる一部造影される巨大な腫瘍(a)．WADAテストにて両側優位半球であり，頭蓋内圧亢進が著明であるため電極埋め込みを行わず覚醒下手術を施行した．皮質マッピングで言語停止は腫瘍後方の中心前回で認められたのみで，術中MRIによるナビゲーションで腫瘍陰影部の皮質部分に明らかな言語野を認めなかった．このとき患者の状態(bの左上)，表示するタスクの絵(bの左上挿絵)，BISモニターの値(bの右上)，術野での刺激部位(bの左下)，ナビゲーション上の刺激部位(bの右下)を同時記録した．言語機能(呼称，復唱，会話)をモニタリングしながら摘出を施行した．摘出中明らかな言語障害を認めず，皮質下マッピングでも症状出現しなかった．術後MRIで画像上全摘と思われ(c)，術後欠損症状なく，放射線化学療法後退院．現在復職している．

おわりに

覚醒下手術は‘eloquent領域の神経膠腫でも

切除可能である'とのパラダイムシフトを起こした方法である[1]. 正確には，従来漠然とeloquent領域なので摘出不能と思われていた神経膠腫が本当にeloquent領域内なのかどうかを区別できる方法，また領域内であったとしても摘出により重篤な合併症を出さない場所を区別できる方法といえる.

一方，検査法であるかぎりfalse positiveとfalse negativeは必ず存在する．電気刺激自体によるものと覚醒下手術のための麻酔によるものとがあるが，それらが存在することを承知することが重要で，falseな情報であることを推定し過不足のない摘出を行うには，覚醒下手術の経験とともに，他の機能的情報や解剖学的・組織学的情報を活用することが必要である.

覚醒下手術を施行するにあたり最も重要なことは，麻酔科医，手術場看護師，患者の協力である．全麻の手術と異なり覚醒下手術は患者が参加する手術であり，外科医と同様疾患に立ち向かう姿勢が肝要であり，その意義を理解できるように十分な術前説明がなされなければならない．また麻酔科医の協力と高度な技術なくしては正確なマッピングやモニタリングは不可能であり，チームとして術前症例検討に十分な時間をかけるべきと考える．本稿が貴施設における覚醒下手術の一助となり，合併症の少ない摘出率向上に役立てれば幸いである.

最後になるが，覚醒下手術の広まりを受けて一昨年日本AWAKE SURGERY研究会が設立された(山形大学脳神経外科　嘉山孝正会長)．脳外科医のみならず麻酔科医や神経内科医，看護師や臨床心理士などご興味のある方は是非ご参加いただきたい.

謝辞　執筆にあたり初回覚醒下手術を御指導いただいた東京船員保険病院脳神経外科　谷川達也先生と麻酔科　島田千里先生，東京女子医科大学での手術を含め臨床をお手伝いいただいた脳神経外科　久保長生先生，平　孝臣先生，山根文孝先生，落合　卓先生，田中雅彦先生，天野耕作先生，久保田有一先生，井上龍一先生に深謝いたします．また覚醒下手術の麻酔方法を御指導賜りました，白河病院麻酔科　国沢卓之先生，東京女子医科大学麻酔科　尾崎　眞先生，野村　実先生，長田理先生，中尾彩乃先生に深謝致します．覚醒下手術時の同時記録システムでは東芝メディカル社の南部恭二郎氏と桜井康雄氏に深謝いたします．また本研究の一部は，新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)による平成15年度産業技術研究助成事業の助成を受けた.

文　献

1) Ulmer JL, et al: Lesion-induced pseudo-dominance at functional magnetic resonance imaging: implications for preoperative assessments. Neurosurgery **55**(3): 569-579, 2004.
2) Rutten GJ, et al: Development of a functional magnetic resonance imaging protocol for intraoperative localization of critical temporoparietal language areas. Ann Neurol **51**: 350-360, 2002.
3) Ojemann GA: Neurosurgical management of epilepsy: a personal perspective in 1983. Appl Neurophysiol **46**: 11-18, 1983.
4) Berger MS, et al: Brain mapping techniques to maximize resection, safety, and seizure control in children with brain tumors. Neurosurgery **25**: 786-792, 1989.
5) Lacroix M, et al: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. J Neurosurg **95**: 190-198, 2001.
6) Ojemann JG, et al: Preserved function in brain invaded by tumor. Neurosurgery **39**: 253-258; discussion 258-259, 1996.
7) Wada J, Rasmussen T: Intracarotid injection of Sodium Amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. Experimental and clinical observations. J Neurosurg **17**: 266-282, 1960.
8) 村垣善浩ほか：長期硬膜下電極埋め込みによるMappingを利用したEloquent Area近傍Glioma摘出術. Advanced Technologyを用いた脳腫瘍の外科(嘉山孝正編), p140-148, メディカ出版, 2001.
9) 隈部俊宏ほか：運動野神経膠腫摘出におけるAwake craniotomyとdirect stimulationによる術中functional brain mapping. 脳神経外科 **25**: 823-828, 1997.
10) Fukaya C, et al: Intraoperative wake-up procedure with propofol and laryngeal mask for optimal excision of brain tumour in eloquent areas. J Clin Neurosci **8**: 253-255, 2001.

11) 村垣善浩ほか：神経膠腫摘出のための覚醒下手術. 脳神経外科速報 **14**(12)：1187–1197, 2004.
12) Sahjpaul RL: Awake craniotomy: controversies, indications and techniques in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy. Can J Neurol Sci **27**(Suppl 1): S55–63, 2000.
13) 星田 徹, 榊 寿右：皮質電気刺激による脳機能マッピング. 脳神経外科の最先端 No.2 21世紀の新領域とニューテクノロジー(高倉公朋編), p261–268, 先端医療技術研究所, 2000.
14) Sartorius CJ, Berger MS: Rapid termination of intraoperative stimulation–evoked seizures with application of cold Ringer's lactate to the cortex. Technical note. J Neurosurg **88**(2): 349–351, 1998.
15) Muragaki Y, et al: Advanced information–guided surgery by integration of data from different modality. Computer Assisted Radiology and Surgery: international congress series **1268**: 693–696, 2004.

Intraoperative Tumor Segmentation and Volume Measurement in MRI-Guided Glioma Surgery for Tumor Resection Rate Control[1]

Nobuhiko Hata, PhD, Yoshihiro Muragaki, MD, PhD, Takashi Inomata, BS, Takashi Maruyama, MD, PhD, Hiroshi Iseki, MD, PhD, Tomokatsu Hori, MD, PhD, Takeyoshi Dohi, MD, PhD

Rationale and Objectives. Gross-total surgery under intraoperative magnetic resonance imaging (MRI) is a promising method of glioma removal. The purpose of this article is intraoperative measurement of resected tumor volume in MRI-guided glioma surgery using semiautomatic image segmentation to unbiased resection rate control.

Materials and Methods. A newly developed software program based on a fuzzy connectedness (FC) segmentation algorithm was used to achieve fast and semiautomatic tumor segmentation and tumor volume measurement. The program was validated by retrospective study of eight glioma cases and then applied to seven glioma cases. All clinical cases underwent actual MRI-guided surgery using 0.3-T open magnets.

Results. The volume of the tumor before resection ranged from 10.1 to 206.7 mL. A comparison of the results of manual segmentation with those of the semiautomatic FC-based segmentation gave an average dice similarity coefficient of 0.80 and an average match of 76%. Volume measurement combined with a developed software program enabled quantitative monitoring of tumor removal, which was critical in the near-total resection of glioma in MRI-guided surgery.

Conclusion. The FC-based tumor segmentation method can be used for intraoperative tumor segmentation and volume measurement in MRI-guided glioma surgery using 0.3-T open magnets. This method is useful for objective resection rate monitoring, which may ultimately minimize the amount of residual tumor in glioma surgery.

Key Words. MRI-guided surgery; brain tumor; segmentation; volume measurement.

The recurrence of glioma can be minimized by total or near-total surgical resection (1,2). Recognizing the importance of total resection of glioma, researchers have been trying to use intraoperative imaging to monitor the extent of tumor resection and ultimately increase the tumor resection rate in neurosurgery. The use of intraoperative imaging enables clear definition of the tumor boundary and observation of the extent of tumor removal during surgery. This real-time intraoperative information is critical to decision-making in tumor resection, which otherwise has to rely on preoperative x-ray computed tomography or magnetic resonance imaging (MRI) scans that do not reflect the current state of the cured lesions.

Intraoperative ultrasound is a widely spread and useful imaging modality for tumor craniotomy. Several studies

Acad Radiol 2005; 12:116–122

[1] From the Graduate School of Information Science and Technology, The University of Tokyo (N.H., T.I., T.D.), Institute of Advanced Biomedical Engineering & Science (Y.M., H.I.) and Department of Neurosurgery (T.M., T.H.), Tokyo Women's Medical University. Received August 4, 2004; revised October 20, 2004; accepted November 2, 2004. Grant-in-aid for scientific research (A-14702070) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan; Industrial Technology Research Grant Program in 2003 (A45003a and A47051a) from The New Energy and Industrial Technology Development Organization of Japan. **Address correspondence to** N.H. e-mail: noby@atre.t.u-tokyo.ac.jp

doi:10.1016/j.acra.2004.11.009

have investigated the effectiveness of intraoperative ultrasound in neurosurgical guidance (3,4). Hammoud and colleagues reported that intraoperative ultrasound facilitated the localization of metastases; however, in their study, the tumor was difficult to define with presurgical radiation therapy in 13 of 34 glioma cases (3). Chacko and colleagues obtained similar results (4) and found that the tumor was poorly defined in low-grade glioma cases. It should also be noted that although the use of three-dimensional (3D) ultrasound has become virtually mandatory in the volumetric observation of tumor removal, its clinical application is still in development (5–7). Mobile computed tomography with its intraoperative imaging capability is another option for guided tumor removal; however, it has not enjoyed widespread application because of the problem of patient and physician exposure to radiation (8).

Gross-total surgery under intraoperative MRI is a promising method of glioma removal. Following the seminal work of Black and colleagues to use open-configuration MRI for guiding craniotomy (9), Schneider and coworkers investigated the effectiveness of MRI-guidance for gross-total resection of glioma and reported an successful average tumor removal rate of 95.7% (10). In their study, total resection of the tumor was possible in 6 of the 12 cases. However, they also warned that the amount of residual tumor could be higher (5.5–15.5%) when the tumor is located close to eloquent areas. In all cases they investigated, the measurement of the tumor volume was an important tool for quantifying the amount of tumor resection, yet no description was given to clarify whether their measurement tool was feasible for intraoperative use (10).

The aim of this study was to develop a system of image processing tools for segmenting intraoperative volumetric images and measure the tumor volume during MRI-guided glioma surgery. Such tools can potentially enhance the location of residual tumor in MRI, facilitate tumor resection, and provide objective estimation of the extent of resection for more precise surgical control. The proposed method is based on a combination of algorithms that enable unbiased, accurate, and reliable measurement of tumor volume in intraoperative MRI. This method also satisfies the time requirements for intraoperative use. The accuracy of the proposed method of image segmentation was evaluated and compared with that of manual segmentation performed by an expert surgeon. The clinical usability of the method was assessed in five intraoperative applications.

Table 1
Patient Data

Case no.	Age	Sex	Grade	Lesion	Eloquent
1	66	F	1	Rt F	V p
2	33	F	3	Lt F	Broca
3	34	F	2	Rt F	CorpusCal
4	32	F	2	Rt T	V p
5	32	F	3	Rt P	CST p
6	48	F	2	RT F	—
7	37	M	3	Lt P	Sensory area
8	34	M	3	Rt F	—
9	55	F	3	Rt T	—
10	16	M	2	Lt T	Memory
11	34	F	3	Lt F	Speech (Broca)
12	39	F	2	Lt Insula	Speech (Broca)
Total/Average	38	F 9; M 3			

F, female; M, male; Rt, right; Lt, left; F, frontal; T, temporal lobe; P, parietal lobe; V, visual; p, pathway; CorpusCal, corpus callosum; CST, cortico-spinal tract.

MATERIALS AND METHODS

Patient Selection

Table 1 summarizes the list of cases discussed in this study. Twelve patients (nine women, three men; mean age 38 years) were diagnosed with glioma by using preoperative 1.5-T MRI. The following histologic diagnoses were obtained using the World Health Organization classification: one Grade 1, five Grade 2, and six Grade 3.

The internal review board of the hospital approved the intraoperative MRI-guided surgery and subsequent analysis by image processing, as well as the procedure for obtaining patient consent. The nature of the procedure was discussed with the patients, and informed consent was obtained following the internal review board guidelines.

Imaging Sequence

All patients underwent MRI-guided craniotomy in a 0.3-T open MRI scanner (AIRIS II TM, Hitachi Medical Co., Tokyo, Japan). The scanner provides intraoperative MRIs in the bore and makes it possible to slide the operative bed into an off-five Gauss-line area where the surgery is performed. Images were taken three times during the surgery: before the resection of the tumor (after craniotomy and dura opening); in the middle of the surgery when the majority of the tumor was thought to have been removed; and before dura closure after the resection of the tumor. Stereotactic navigation based on most recent