

ventional methods. Finally, the concomitant use of the intraoperative navigation system and the three-way bipolar system enables comparison of the anatomical location (from MR images) of the lesion with the results of the functional mapping, accurate localization of eloquent brain tissue (particularly in white matter), and reduction of tool exchange time and surgical labor by reducing the number of surgical tools required to perform the procedure. The correlation between resection rate of glioma and survival rate<sup>7)</sup> suggests this system will improve outcome. Further studies are needed to determine whether use of this system will result in lower complication rates and improvements in postoperative function in patients undergoing resection of glioma and other brain tumors.

### Acknowledgments

The authors wish to thank Dr. Takashi Maruyama (Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University) for clinical evaluation, Drs. Toshiyuki Sasaki, Koji Yamaguchi, Hiroshi Ujiie, Takashi Higa, and Yuichi Takasu (Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University) for voluntary participation in the moving time measurement, Drs. Kiyoshi Naemura (Department of Bionics, School of Bionics, Tokyo University of Technology, Hachioji, Tokyo), Ryoichi Nakamura, and Yuji Okawara (Faculty of Advanced Techno-surgery, Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Graduate School of Medicine, Tokyo Women's Medical University) for advice regarding the manuscripts, and Ms. Satoko Fukuchi (Central Clinical Laboratory, Tokyo Women's Medical University Hospital) for technical support for neurological monitoring.

This study was supported by the Industrial Technology Research Grant Program in 2003 and 2004 (A45003a) from the New Energy and Industrial Technology Development Organization of Japan to Y.M.

The authors have no investment or financial interest in the subject under discussion or the materials used in this study. This system was published by Y.M. and K.N. as Japanese patent 2003-126112.

### References

- 1) Calancie B, Harris W, Broton JG, Alexeeva N, Green BA: "Threshold-level" multipulse transcranial electrical stimulation of motor cortex for intraoperative monitoring of spinal motor tracts: description of method and comparison to somatosensory evoked potential monitoring. *J Neurosurg* 88: 457-470, 1998
- 2) Ganslandt O, Behari S, Gralla J, Fahlbusch R, Nimsky C: Neuronavigation: Concept, techniques and applications. *Neurol India* 50: 244-255, 2002
- 3) International Electrotechnical Commission: *Medical Electrical Equipment — Part 1: General Requirements for Safety. IEC601-1*, ed 2. Geneva, IEC, 1988
- 4) International Electrotechnical Commission: *Medical Electrical Equipment — Part 2: Particular Requirements for the Safety of High-frequency Surgical Equipment. IEC601-2-2*, ed 2. Geneva, IEC, 1991
- 5) Kombos T, Suess O, Ciklatskerlio Ö, Brock M: Monitoring of intraoperative motor evoked potentials to increase the safety of surgery in and around the motor cortex. *J Neurosurg* 95: 608-614, 2001
- 6) Kurata H, Tamaki N, Sugimoto M, Nagashima T: [Surgical treatment of spinal lipoma associated with occult spinal dysraphism monitored by intra-operative evoked electromyography — A safe prophylactic operation for asymptomatic spinal lipoma]. *Shoni No No Shinkei* 19: 341-344, 1994 (Jpn, with Eng abstract)
- 7) Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95: 190-198, 2001
- 8) Neuloh G, Schramm J: Intraoperative neurophysiological mapping and monitoring for supratentorial procedures, in Deletis V, Shils JL (eds): *Neurophysiology in Neurosurgery. A Modern Intraoperative Approach*. Amsterdam, Elsevier Science, 2002, pp 339-401
- 9) Nuwer MR, Dawson EG, Carlson LG, Kanim LEA, Sherman JE: Somatosensory evoked potential spinal cord monitoring reduces neurologic deficits after scoliosis surgery: results of a large multicenter survey. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 96: 6-11, 1995
- 10) Ojemann GA, Sutherling WW, Lesser RP, Dinner DS, Jayakar P, Saint-Hilaire JM: Cortical stimulation, in Engel J Jr (ed): *Surgical Treatment of the Epilepsies*, ed 2. New York, Raven Press, 1993, pp 399-414
- 11) Sugita K, Kobayashi S: Technical and instrumental improvements in the surgical treatment of acoustic neurinomas. *J Neurosurg* 57: 747-752, 1982
- 12) Sugiura M, Muragaki Y, Nakamura R, Hori T, Iseki H: [Accuracy evaluation of an update-navigation system for the resection surgery of brain tumor using intraoperative magnetic resonance imaging]. *Journal of Japan Society of Computer Aided Surgery* 7: 43-49, 2005 (Jpn, with Eng abstract)

Address reprint requests to: Y. Muragaki, M.D., Faculty of Advanced Techno-surgery, Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Graduate School of Medicine, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8686, Japan.  
e-mail: ymuragaki@nij.twmu.ac.jp

*Neurol Med Chir (Tokyo)* 46, April, 2006

### Commentary

Fujita and colleagues describe a clever adaptation of the bipolar coagulator such that in addition to its conventional functioning as a hemostatic and manipulating tool it may also serve during as a bipolar stimulator for motor evoked potentials and as a recording electrode for somatosensory evoked potentials during functional mapping. They have further demonstrated that integration of these functions into a single instrument achieves a demonstrable efficiency in the operating room environment. Given the debris my bipolars always seem to accumulate, it is not intuitive that they would function reliably in these more delicate roles, but the authors have shown that they not only perform satisfactorily but with respect to sensitivity perhaps even better.

There may be issues of electrode stability and consistency both in the motor and sensory paradigms with respect to which dedicated electrodes may be advantageous, particularly if repetitive testing for purposes of ongoing monitoring is desired. Such continuous monitoring of corticospinal tract functional integrity is being increasingly recognized to be of value across a spectrum of tumor and vascular interventions, and this would be cumbersome at best using bipolars. It is also doubtful that requiring the surgeon to hold bipolar electrodes steady and at a consistent separation for SSEP recording for even an abbreviated period would be very popular. Nevertheless, only further clinical experience will prove

whether this integration of functions into one of the most commonly used instruments is simply feasible or indeed a useful development. It is likely that for some applications such an integrated instrument will be much appreciated.

David W. ROBERTS, M.D.  
Dartmouth Medical School  
Hanover, New Hampshire, U.S.A.

Functional brain mapping, that is stimulation of motor cortex and cortico-spinal tract (with limb EMG recordings) or of language areas (in awake patients), as well as recordings of SSEPs around the central sulcus, has acquired an extensive role in the past ten years for improving the accuracy of cerebral surgery. In a number of centers this has become a full part of the operating room armamentarium. Through this work, the Tokyo Women's Medical University team succeeded in integrating these electrophysiological techniques to current surgical instrumentation, namely the bipolar coagulation system.

The experimental studies, and also the preliminary clinical trials in tumor surgery, have been conducted rigorously with promising results. No doubt such a new concept and device will not only save time, but also, and most importantly, will encourage surgeons to use intraoperative neurophysiology, routinely, to improve safety.

Marc P. SINDOU, M.D., D.Sc.  
University of Lyon  
Lyon, France

## 情報誘導によるグリオーマ手術

村垣善浩\*<sup>1</sup> 丸山隆志\*<sup>2</sup> 中村亮一\*<sup>1</sup> 伊関 洋\*<sup>1,2</sup>  
久保長生\*<sup>2</sup> 高倉公朋\*<sup>1</sup> 堀 智勝\*<sup>2</sup>

### Information-guided Surgery for Glioma Removal

by

Yoshihiro Muragaki, M.D. \*<sup>1</sup>, Takashi Maruyama, M.D. \*<sup>2</sup>,  
Ryoichi Nakamura, Ph.D. \*<sup>1</sup>, Hiroshi Iseki, M.D., \*<sup>1,2</sup>,  
Osami Kubo, M.D. \*<sup>2</sup>, Kintomo Takakura, M.D. \*<sup>1</sup>, and Tomokatsu Hori, M.D. \*<sup>2</sup>

from

\*<sup>1</sup>Faculty of Advanced Techno-surgery, Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Graduate School of Medicine and \*<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University

The relationship between radical resection of glioma and patient outcomes has been controversial, partly because of selection bias, publication bias, and methodological flaws, particularly in regard to the estimation of the glioma removal rate. A recent study used volumetric analysis of removal rate to demonstrate that radical removal resulting in better patient outcomes. However, new removal strategies to maximize removal rate and minimize complication rates are needed to further improve outcomes. The goal of the present study was to develop an algorithm for "information-guided surgery", in which surgeons rely on objective information rather than subjective experience to determine whether glioma removal is feasible. An operating system (intelligent operating theater) was developed that detects anatomical, functional, and histological information obtained by intraoperative magnetic resonance images/navigation, mapping/monitoring data, and data from frozen section, evaluate the validity of the data, and subsequently integrates the data with update navigation. The present study focused on the benefits and drawbacks of functional information and introduces illustrative cases of information-guided surgery.

(Received October 3, 2005; accepted November 17, 2005)

**Key words** : mapping, monitoring, brain tumor, awake craniotomy

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 15 : 384-395; 2006

### はじめに

神経膠腫 (glioma) における手術の目的は、①組織診断、②圧迫解除 (症状改善, 生命危機解除)、③てんかん発作コントロール、④腫瘍細胞数減少 (cytoreduction) による生命予後改善などが挙げられる (Fig. 1)。それぞ

れの目的に応じて必要とされる摘出量・摘出度が異なるため、手術計画立案の際のゴール設定が最も重要となってくる。例えば、大きな腫瘍であっても組織診断のみが目的であれば生検術となるが、症状の改善や生命危機解除を目指す場合には、亜全摘出以上の摘出が必要と考えられる。てんかん発作のコントロールのためには全摘出

\*<sup>1</sup>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 / 〒162-8666 新宿区河田町 8-1 (連絡先: 村垣善浩)

Address reprint requests to: Yoshihiro Muragaki, M.D., Ph.D., Faculty of Advanced Techno-surgery, Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Graduate School of Medicine, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

\*<sup>2</sup>東京女子医科大学脳神経外科

が必要とされており<sup>17)</sup>, 以下に述べるように異論はあるが, cytoreduction による生命予後改善は, 全摘出に近い摘出が必要であろう。

目的により摘出目標が異なるのと同時に, 治療方針によっても摘出目標が異なってくる。例えば, 星状細胞腫 (astrocytoma; AC) でも退形成性星状細胞腫 (anaplastic astrocytoma; AA) でも, 放射線治療を行う施設であれば, 生検術で星状細胞系腫瘍であることが確認できればよい。しかし, AC で経過観察, AA で放射線治療を行うという治療方針を持った施設の場合, 画像で悪性度の高いと予想される部分を含めた, ある程度の摘出を行う必要がある。乏突起細胞系腫瘍組織が混在する腫瘍に対しプロカルバジンを含めた化学療法を施行する方針の施設では, ある程度の摘出を行い詳細な組織学的検討が必要となる。

われわれの基本方針は, 上記①～③の達成と, ④の可能性を持つ神経膠腫の“全摘出”である。“全摘出”には範囲が広い順に, 組織学的, 画像上, 肉眼的 (執刀外科医の術中判断) 全摘出がある (Fig. 1) が, 客観性, 再現性から, 現時点での目標は画像上の全摘出としている。個人差がある機能局在を持つ脳に発生した境界不明瞭な病変の“全摘出”と, 神経学的合併症を最小限に抑えるという脳神経外科の基本との両立——最大限の摘出と最小限の合併症——には新しい手術戦略が必要である。

新しい手術戦略として, 主に3種類の客観的な術中情報を用いた情報誘導手術を提唱している。術中 MRI やナビゲーションなどの解剖学的情報, 術中電気生理学的検査や覚醒下手術での神経症状などの機能的情報, 凍結標本による術中組織診断や5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による腫瘍蛍光染色<sup>18)</sup>を用いた組織学的情報であり, いずれも客観的で信頼性の高い術中情報である。

本稿では, 神経膠腫の摘出術と予後や合併症との関係に関する論文紹介を行い, 情報誘導手術の実際を述べる。中でもマッピングやモニタリングなどの機能的情報に焦点を当てる。というのは, 最大限の摘出を行う場合, 最も大きな制約条件は神経機能の温存であり, 制約条件を徹底活用——本質的な機能野を知り, それを損傷しない最大限の摘出範囲決定——するためには正確な機能的情報が必要である。しかし, 機能的情報は, 高度になれば他の情報と比べデータ取得が難しく, 解析が技術的に困難なことがあるため, 代表例として言語機能に関し効率的な方法と合併症予防について述べる。そして最後に, 多種類の術中情報を扱う場合の事例と問題点を述べ, 解決するための戦略デスクを紹介する。また手術技術論としては, 脳の重要な機能領域 (eloquent area) に存在す

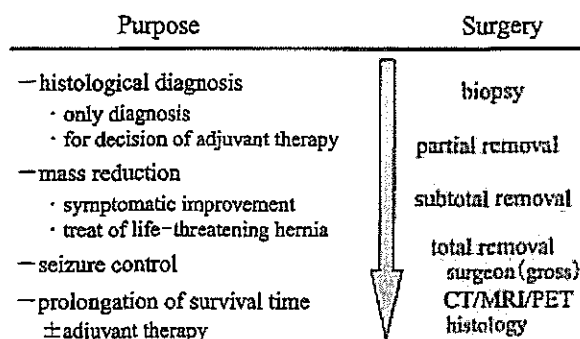


Fig. 1 Resection planning for glioma surgery

る神経膠腫以外の病変の摘出にも応用できると思われるので参考にしていただきたい。

## 神経膠腫摘出術と予後や合併症との関係

### Ⅰ 悪性神経膠腫の広範囲摘出と予後改善に関する議論

悪性神経膠腫 (grade III, IV) において, 広範囲腫瘍摘出と予後改善との相関には議論が多い。90年代の代表的な9研究のうち, 前向き研究 (prospective study) を含めた6研究で, 悪性神経膠腫に対する積極的な外科手術が有意に生存率と相関していたが, 3研究では有意差を認めなかった<sup>11)</sup>。また神経膠腫摘出術に関する120論文での検討では, 72.5%の論文で摘出術の効果あり, 27.5%で効果なしとの報告であった<sup>32)</sup>。これら, 結果の違い (controversy) の原因としては, さまざまな研究方法の bias (対象症例の恣意的な選択による selection bias や陽性結果を示すほうが出版されやすい publication bias) や, 診断基準や定義が研究間で異なること, また研究方法の不備が指摘されている。中でも最も大きな問題は, 摘出度の定義や評価方法の違いである。用語の定義が異なれば結果の解釈も異なってくるが, 例えば, ヨーロッパの腫瘍研究グループである EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) では, “total resection” は90%以上摘出と定義しており<sup>15)</sup>, 日本での全摘出とは異なる。Albertら<sup>1)</sup>は, 同一症例群で全摘出できたかどうかを, 外科医の印象 (判断), 術後 CT, 術後早期 MRI (72時間以内) によって判断した場合, 全摘出率 (全症例中全摘出症例の割合) がそれぞれ70%, 29%, 17%と大きく異なっていたことを示した。加えて, 外科医の術中判断で全摘出できたとする症例は生存期間が38週で, 術後早期 MRI で全摘出と判断した症例での生存期間が68週であった。すなわち, 神経膠腫摘出の評価方法によって, 同じ全摘出といっても予後

が異なることを示した。先ほどの120論文の検討でも、摘出度評価の方法 (total resection の定義と測定法) の記載がないのが62.5%もあり、方法の記載がある37.5%の中でも外科医の印象で評価している研究が75%で、術後画像での評価による研究の24%(術後CTやMRIでの評価21%、体積を計測しての評価3%)を大きく上回っている<sup>31)</sup>。

次に、摘出度を術後MRIで評価するとしても、どの部分を画像上の腫瘍領域として面積を算定し、摘出率を評価するかが問題となる。神経膠腫細胞の組織学的な進展範囲の評価が可能であれば、最も正確な組織学的な摘出度が算出できるが、生体で確認することは困難である。そこで次善の客観的な評価方法として、画像上で腫瘍範囲を定義する方法が考えられる。論文上では、神経膠芽腫 (glioblastoma; GBM) は造影領域<sup>16)</sup>、造影されないACはT1強調画像で低信号域を対象とする報告<sup>36)</sup>が多い。剖検例であるが、GBMは造影領域外のT2強調画像高信号域まで浸潤しているという報告<sup>14)</sup>があるにもかかわらず、この定義に従えば、造影領域のみを摘出した場合に100%摘出 (全摘出) となることに批判がある。しかし、この場合の全摘出は組織学的全摘出を意味するのではなく、定義された“MR画像上の全摘出”であることを強調したい。また、AAなどで、境界は比較的明瞭な低吸収域であるが内部が一部造影される腫瘍の場合の体積の算定方法や、造影されない腫瘍でもT1強調画像とT2強調画像の異常域が大きく異なる腫瘍面積の評価方法は新たな基準が必要である。一方、新たな評価方法としてメチオニンPET画像が注目を浴びている。メチオニン取り込みと増殖能が相関する<sup>5)</sup>、PET陽性部分の全摘出が予後良好と相関している、GBMで摘出後の残存PET陽性部位が再発巣と一致していた症例などの報告があり<sup>19)</sup>、浸潤領域の同定に期待できる。

摘出率を術後MR画像の造影領域の体積で計測して評価したLacroixら<sup>16)</sup>の416例GBMの報告、あるいは、術後CTやMR画像で評価した日本脳腫瘍全国統計<sup>33)</sup>におけるGBM症例の5年生存率の検討では、前者は98%以上摘出群、後者は95%以上摘出群と全摘群が他群に比較し予後良好との結果であった。また、AAを加えた日本脳腫瘍全国統計6,398例の検討でも、全摘出群の5年生存率40%、95%以上摘出群22%、それ以下10~15%と各群間でそれぞれ有意差を認めた。両報告とも摘出度と予後に関連を認めたが、全摘出に近い摘出でないこと予後に影響しないとの結果であった。

## ② 神経膠腫の広範囲摘出と予後改善に関する議論

摘出度と予後との関係は、“良性”神経膠腫 (low-grade glioma) でも controversial である。“良性”神経膠腫は、悪性と比較して予後調査期間が長く必要なため、最近の報告でも調査開始が古く、摘出度の評価が画像でないことが多い。ヨーロッパのEORTCによるテント上 low-grade glioma 288例の予後調査<sup>29)</sup>では、total removal 群が多変量解析では有意差がないという結果だが、外科医が判断した90%以上摘出をtotal removal群としている。日本脳腫瘍全国統計でのACの4,460例検討では、全摘出群、95%以上摘出群、75%以上摘出群、50%以上摘出群、生検群の5年生存率は、それぞれ88%、75%、64%、59%、54%となり、75%以上摘出している3群は他の群と比較して有意差を認めたが、テント上に限定した場合、2,602例では全摘出群と95%以上群がそれ以下の群と比較し有意差を認め、やはり全摘出に近い摘出が予後に影響するとの報告であった。

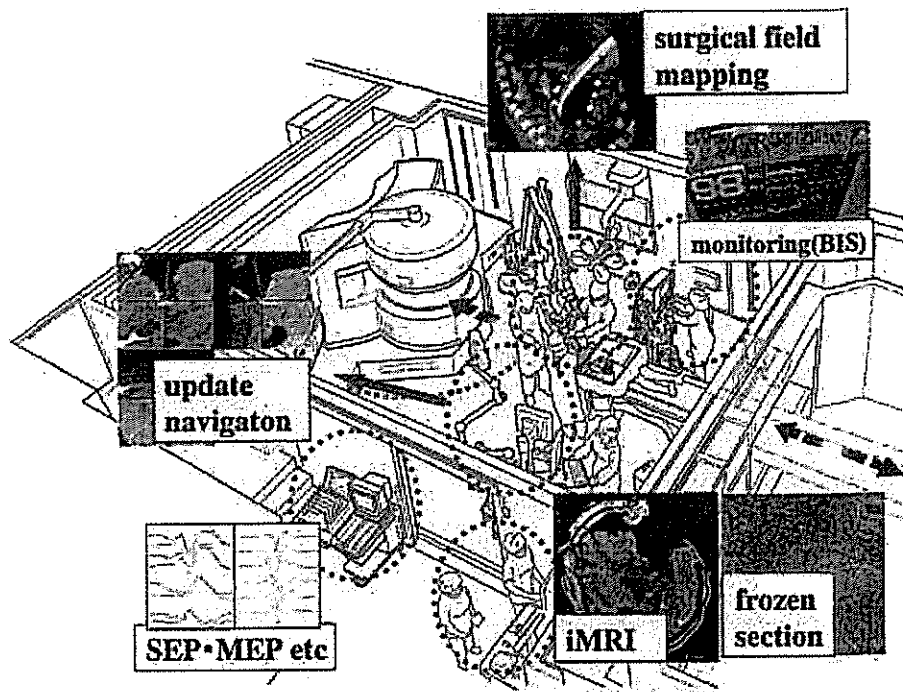
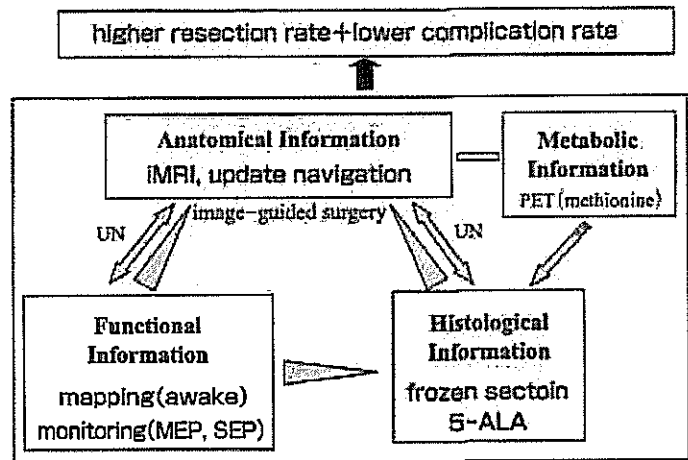
“良性”神経膠腫と呼ばれることがあるACであるが、5年生存率は、日本全国統計でも67%、EOTRGでも low-grade glioma は65%<sup>29)</sup>と、他の癌と同等か、それ以下の治療成績である。GBMのみ予後の悪さ(6.3%)が強調されているが、“中間型”とよばれるAAでも5年生存率は23%でしかない。よくデザインされた前向き研究の結果を待たなければいけないが、他臓器転移が稀で再発の9割以上が局所であること、エビデンスレベルは高くないが全摘出に近い摘出が予後改善を示唆していることから、物理的に取り去る確実な局所治療である手術の役割は大きいと考えられる。また全摘出に近い摘出ができた場合、免疫系を抑制するステロイド剤が不要になり、てんかん発作のコントロールも容易になる<sup>17)</sup>という利点もある。

## ③ 神経膠腫の全摘出率

さて、現状でどれくらい神経膠腫を全摘出しているかというと、文献上62~71%と、報告により幅がある。前述のように、全摘出の定義や評価方法、また母集団が異なっているからである。例えば、母集団に生検例を含めない場合は全摘出率が上昇し、また開頭症例を選択する際に selection bias が入る危険性がある。生検例も含めた場合、全摘出した症例の割合は6~20%程度と考えられるが、全国統計ではGBM6.6%、AA6.7%、AC10%と低いものであった。従来の方法でいかに困難かが想像できる。

**Fig. 2 Information-guided surgery for glioma resection**

To maximize resection rate and minimize complication rate, we need various kinds of information, such as, anatomical, functional, histological, and metabolic information. Anatomical information is integrated to functional and histological information by update navigation (arrow, see Fig. 4 and 5. UN: update navigation). Functional information has priority over other types of information (triangle). For example, functional tissue in tumor shown by mapping and navigation would be preserved. Metabolic information such as PET can be fused with MRI (line) and is associated with histology (dotted arrow).



**Fig. 3 Intelligent Operating Theater for information-guided surgery**  
Intelligent Operating Theater gains various kinds of information.  
iMRI : intraoperative MRI.

**④ 神経膠腫摘出術における合併症率**

一方、摘出率向上を目指した場合の合併症の増加が懸念される。Brellら<sup>3)</sup>の200例の脳実質内腫瘍 (GBM 40%, AA 21%, AC 23%, Meta 17%) に対する開頭術の合併症の報告では、神経学的欠損症状を含めた合併症率は27.5%であり、術後神経学的欠損症状と有意に関連していたのは、テント下腫瘍、放射線治療の既往、再手術であり、eloquent areaかどうかや摘出度との関連は認めなかったという。Duffauら<sup>7)</sup>は、eloquent areaのglioma摘

出手術を報告している。皮質と皮質下マッピングを施行し、30%の症例で画像上全摘出、50%の症例で亜全摘を施行した。術直後の神経学的合併症状は80%と高率に出現するものの、3カ月以内にそのうちの95%が回復し、症状残存したのが6%であったという。Eloquent areaの神経膠腫の拡大摘出を目指した場合、一過性にも非常に高い確率で神経症状がでるが、皮質下を含め詳細にマッピングを施行していけば、永続的な合併症状は低減できると考えられる。

さらに合併症率を低減し摘出率を上げるためには、神経膠腫に対する新たな手術戦略が必要と考えられる。

### 神経膠腫摘出のための情報誘導手術 (Fig. 2)

CTやMRIなどの解剖学的画像情報を用いた定位脳手術やナビゲーション装置による手術は、画像誘導手術と呼ばれている。神経膠腫の摘出量を最大化し、合併症を最小化するためにわれわれが提案する新たな手術戦略は、画像情報以外のさまざまな情報を利用した手術——情報誘導手術——である<sup>13)</sup>。さまざまな術前情報を利用して事前に手術計画を立案し、術中の判断材料にすることは、一般手術で行われている。しかし、術前情報のみでは摘出その他の術中変化を予想はできても正確に知ることはできないため、情報誘導手術では主に術中情報を用いる。例えば、従来の術前画像を基にしたナビゲーションでは、髄液排出や腫瘍摘出などによって、術中に起こる脳の変形“brain shift”による誤差が4~8mm発生する<sup>23)</sup>といわれている。これを脳の変形が起こった後、すなわち術中にMRIを撮影し、その画像を再度ナビゲーションに登録して用いれば(update navigation; UN)、誤差の少ないナビゲーション<sup>23)</sup>となる。当然、術中MR画像により顕微鏡下でも境界不明瞭な神経膠腫の残存部分をMR画像上で知ることは最大の利点で、摘出率向上に有用である。

現在、情報誘導手術では、術中MRIとUNによる解剖学的(形態学的)情報、術中生理学的検査や患者の術中神経症状などから得られる機能的情報、そして凍結標本による術中組織診断や5-ALAによる腫瘍蛍光染色<sup>18)</sup>を用いた組織学的情報を中心に手術摘出を決定しているが(Fig. 3)、症例によりPETによる代謝情報も参考にしている。PETは術前情報であるが、MRIとのfusion画像があれば術中MRIによりupdateした情報として利用できる。

目的達成のためには、個々の情報をより正確にすること、術者がより直感的に理解できる提示方法にすること、さらに異なる種類の情報を統合することも必要である。この情報統合の基になるのが、術中MR画像によるUNである。例えば、電気刺激による脳機能マッピングにより言語反応が出た場合(機能的情報)、その部位をUNで表示すれば(解剖学的情報との統合)、異常(おそらく腫瘍)陰影内であるかが確認できる。またUN上で摘出部位が腫瘍陰影境界に近づいた場合(解剖学的情報)に、その部分の組織を術中組織診断で腫瘍細胞が残存しているかを検討(組織学的情報との統合)すれば、摘出範囲

の意思決定に有用である。

### 情報誘導手術における機能的情報

神経膠腫摘出術では、機能的情報が重要である。Intra-axial 腫瘍である神経膠腫を、画像上でも全摘出を目指した場合、腫瘍の全表面積分、“正常脳”との境界を切開することになり、合併症を予防するためには、腫瘍の周囲脳の機能的情報が必要になる。また、機能を持った組織が神経膠腫内に存在した症例を7% (28/413例)に認めたとの報告があり<sup>24)</sup>、腫瘍摘出自体で機能障害を起こす可能性が否定できない。

したがって、eloquent area 近傍あるいは内の神経膠腫では、合併症予防のため機能的情報が必要になる。現在、機能的情報を知るための非侵襲的な方法として、脳回や脳溝などの解剖学的特徴からの類推、fMRIやMEGなどがある。Diffusion tensor imagingやtractographyは生体で神経線維を描出する方法であるが、錐体路のように明確な機能を持ったものを対象にした場合には、機能に関する有用な情報を与える解剖学的情報となる。一方、侵襲的なものとして、脳血管撮影時の麻酔薬による誘発テスト(Wadaテスト)<sup>39)</sup>、慢性硬膜下電極や覚醒下手術の際のプロープを介した電気刺激による方法などがある。これらの情報を用いて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る。

#### ① 言語関連の機能部位

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(Brodmann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、その他島回も挙げられる。上記部位の周辺に病変があり、かつ以下で述べる方法で病変側が優位半球である場合、あるいは優位半球である可能性が少しでもある場合、機能野同定を行う候補となる。

#### ② 優位半球決定

右利きの99%が左優位半球であるといわれているため、右病変では機能野同定が必要ないように思われる。

しかし、自験例でも右利きで右優位半球の症例が9% (8/91例) 存在し、うち半分の4症例が右病変であった。もし術前に優位半球同定を行っていなければ全身麻酔での手術となり、予想外の失語症を合併した可能性があった。さて、優位半球同定には非侵襲的なfMRIがよいと考えられるが、摘出範囲の決定のためには信頼性は低い。マッピングや術後症状による優位半球同定結果との比較において、fMRIによる解析では14% (7/50例) で反対側にシグナルが出ていたというからである<sup>38)</sup>。すなわち侵襲的ではあるが、優位半球同定には脳血管造影における麻酔薬による誘発テスト (Wadaテスト) が必要である。ただWadaテストによる優位半球決定も経験が必要である。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ではそれぞれの半球で異なる言語症状が出て判断が困難となる。判定が困難な場合を含めて、優位半球が病変と反対側にあると確定できない場合は、以下に述べる方法で機能野同定を行う。さらに安全性を優先するのであれば右利きで左優位半球と確認でき、右に病変がある場合を除き、機能野同定が推奨される。

### ③ 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<sup>2)</sup>が最も信頼の高い方法である。fMRIは優位半球同定と同様に感受性が低く、やはりfMRIの結果のみで手術摘出範囲を決定できない。呼称タスクによるfMRIでの陽性部位は、電気刺激で反応があった部位の22%しか同定できず、呼称と動詞生成タスクを合わせてようやく59%の部位を同定できたのみである<sup>34)</sup>。機能野同定の実行には、①埋め込んだ慢性硬膜下電極を介した電気刺激<sup>22)</sup>、②覚醒下手術時に刺激器を用いた電気刺激があり、われわれは、一般的ではないが適応があれば①と②両方を行うことにしている。①は、十分な時間をかけて完全な覚醒下の状態で行えるために、より偽陰性や偽陽性の少ない、より正確なマッピングを施行できるからである。

慢性硬膜下電極を埋め込まない一般的な方法では、覚醒下手術にはさまざまな目的がある。①脳皮質電気刺激による皮質マッピング、②腫瘍摘出中の脳白質 (皮質下) 電気刺激による皮質下マッピング、③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計れ、主な役割は②と③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採ることがあり、この場合②と③は行わない。

## 脳機能マッピング・モニタリング

覚醒下手術による腫瘍摘出には3つの目的がある。①脳皮質電気刺激による皮質マッピング、②腫瘍摘出中の脳白質 (皮質下) 電気刺激による皮質下マッピング、③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<sup>21)</sup>。

### ① 皮質マッピング

覚醒下手術でのマッピングは、覚醒下といえども静脈麻酔薬は投与されており完全な覚醒下ではないことと時間的な制約があることを念頭に置いて行わなければならない。マッピング時の偽陽性 (症状が出たが言語野でない) は覚醒不良が原因のことが多く、偽陰性 (症状が出ないが言語野) は電気刺激の条件やタスクが時間的な制約のために適切でなかったことによることが多い。前者を改善するためには、十分な局所麻酔による鎮痛を行った後に、マッピングの際は静脈麻酔をほぼoffにし、より覚醒に近い状態で行う。後者の電気刺激の条件には、刺激部位、刺激強度、刺激時の言語タスクと3つの変数があり、さまざまな組み合わせを術中に網羅的に行うことは不可能である。したがって効率的なマッピングを行うことが必要で、参考となる重要な報告を挙げる。

刺激部位ではBroca野の位置がシルビウス裂から上方に平均1.7cm、中心溝から前方に平均1.4cm、三角部のascending ramusとシルビウス裂の交点から後上方に平均2.3cmであった<sup>32)</sup>。また刺激強度では、矩形波、200msec、50Hzの条件で、運動野、前頭葉言語野、頭頂側頭葉言語野の刺激閾値がそれぞれ8.4mA、9.3mA、12.3mAであったという<sup>30)</sup>。言語タスクは物品呼称と反応性呼称の組み合わせが言語野同定の感受性が高かった<sup>12)</sup>。

また従来、電気刺激により言語停止する部位は言語野とされていたが、それ以外に陽性運動野 (発語に関連する筋肉の収縮により言語停止する) と陰性運動野 (電気刺激をすると共同運動が停止する反応で発語も含まれるため言語停止する) の可能性がある。言語野が他の2種と独立して同定でき、腫瘍外であった場合 (自験例で52%)、摘出を開始できる。しかし、陽性運動野しか同定できない場合 (自験例で48%) もあり、刺激条件が不十分で言語野が同定できていないか (刺激強度やタスクが不十分な場合や言語野皮質が脳溝側や脳裂側皮質に存



在している場合), 実際独立した言語野が存在しない場合が考えられる。自験例では後者の場合が多く, 言語停止の部位が腫瘍内でなければ一般摘出と同様である。しかし前者の場合では, 再度腫瘍上のマッピングを詳細に行ったうえで摘出を開始し, 摘出中も神経症状に一層注意し, 慎重に摘出するべきである。

## ② 白質マッピングとモニタリング

白質マッピングは, landmark がなく手術操作の途中で施行しなければならないことなどから, 皮質マッピングと比較し技術的にもより困難である。そこで, 解剖学的知識を持ったうえでの効率のよいマッピングが必要である。皮質マッピングで機能がないことを確認していれば, マッピングを行った脳回部分の摘出は原則可能であるが, 脳溝の最深部より深い白質部分はマッピングが必要になってくる。また, モニタリングで言語の応答が流暢でなかった場合やナビゲーション上言語関連線維に近い部分を操作する場合などにも, マッピングで確認しつつ摘出を進めていく。電気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のと同じ電流, または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, 症状回復後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。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(5 mm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。

さて, 言語機能に関連する神経線維として, 弓状束(arcuate fasciculus)と梁下束(subcallosal fasciculus)が挙げられる<sup>8)</sup>。弓状束は, 前頭葉後部と側頭葉上部を結ぶ線維としてDejerineらが発見者の名にちなみBurdach's arcuate fasciculusと命名し, WernickeとGeschwindが損傷により伝導失語になることを報告した。また, 解剖学的には前頭葉と側頭・頭頂・後頭葉を結ぶ上縦束の一部であると考えられている。最近のtractographyの所見から, 弓状束は, 単に前頭葉と側頭葉を結ぶ線維のみならず, 浅層では前頭葉と頭頂葉, 頭頂葉と側頭葉を結ぶ線維から成るとされている<sup>9)</sup>。この弓状束を保存するために摘出時に注意すべき場所は, 前頭葉腫瘍を例に取ると, 上前頭回腫瘍では摘出腔底部外側, 中前頭回腫瘍では底部全体, 下前頭回腫瘍では底部吻側(中前頭回側)である。

覚醒下手術中の神経機能モニタリングは最も信頼できる方法であり, 術後出血や梗塞がない限り偽陰性は少ない。長時間のモニタリングになることもあるため, タスクだけでなく一般の会話を行うことも多い。

## ③ 合併症

主な合併症は, 疼痛, 吐気嘔吐, 感情失禁, 痙攣発作, 頭蓋内圧亢進, 局麻中毒などがある。最も注意すべき痙攣発作は, 自験例で12.8%に発生しており, 他シリーズでも16%<sup>6)</sup>, 5.6%<sup>37)</sup>と頻度の高く, 危険性の高い合併症である。まず刺激を低電流(1 mA; 刺激器の表示は0.5 mAだが矩形波のため最大振幅は1 mA)から始め, 徐々に増加させていく(1~4 mA程度)。導入初期は刺激間で30秒以上の間隔を開けるべきだが, 経験により十分な監視のもと刺激間隔を短縮していく。ストリップ電極で電気刺激後発作波(after discharge)をチェックし, 発生した場合には刺激間隔をさらに開けるか, いったん他の部位を刺激するべきである。しかし, after dischargeが続く時や部分発作が発生した場合には対処が必要であるが, ジアゼパム(セルシン<sup>®</sup>)は, 以降マッピングやモニタリ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, 冷リング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<sup>35)</sup>。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分以上経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。

上記の方法でわれわれは, 1997~2004年末までに神経膠腫39例の覚醒下手術を予定し, 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, 痙攣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時を想定して対処法を考えておかなければならない。また, この39例の平均摘出率は92%であった。

## ④ マッピング・モニタリングの要点

このように, マッピングやモニタリングが必要な eloquent area 近傍の手術でのコツは, 初期操作で症状出現した場合, それ以降の操作の良し悪しの判断ができなくなるため, 安全なところから危険なところへ摘出を行う

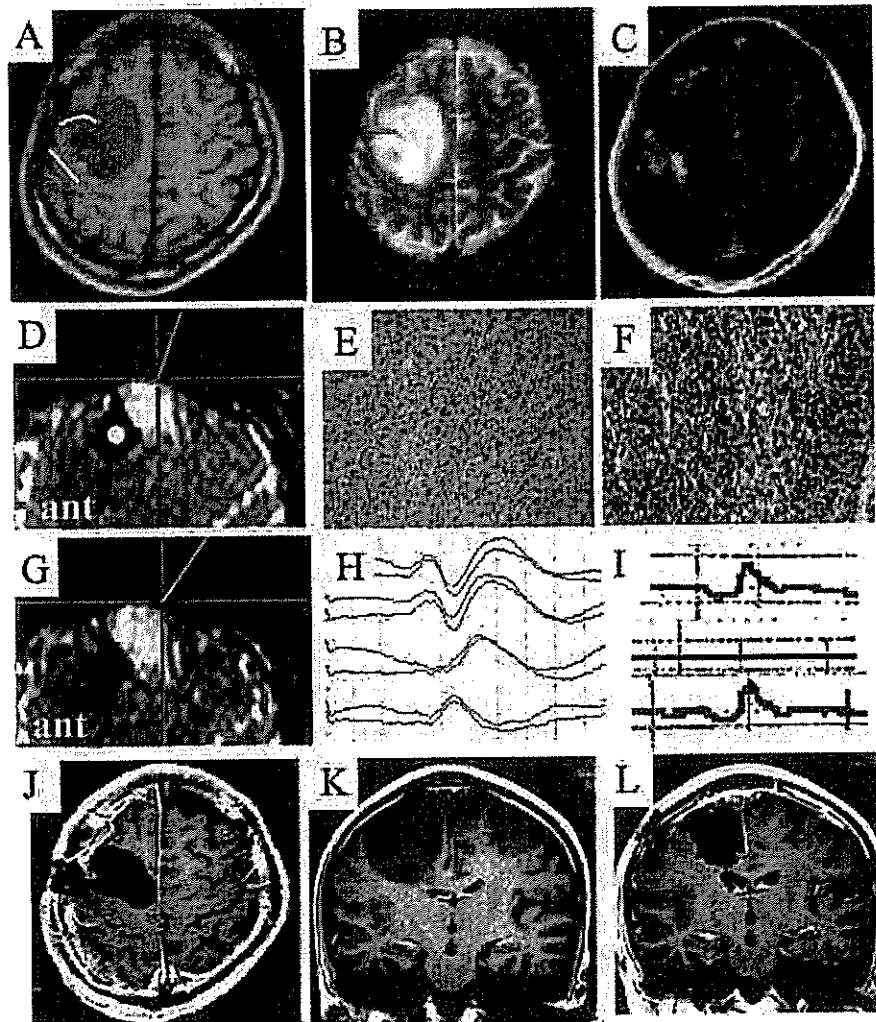


Fig. 4 Illustrative case 1 (see text p.393)

ことである。もし症状が出現したら、いったん別の場所を操作する。再度同じ場所の操作で症状の再現性あれば、重要な脳組織が非常に近いと考え、原則その部分は保存する。ただ例外的に、事前にインフォームド・コンセントによる方針で摘出を優先するとなった場合には摘出を行うこともある。

### 外科情報学 “Surgical Infomatics”

情報誘導手術では多種多様のデータを扱うことになるが、その解析や解釈には、術中という特殊な環境における新たな考え方、すなわち外科情報学 “Surgical Infomatics” が必要である。求める情報は客観性や再現性が高い情報であり、求められる情報は外科医が術中に取得が困難な情報である。例えば、神経腫には術中 MRI やナビゲーションが必要であるが、一般的な髄膜腫での必要性

は低い。

### ① 術中データの必要条件と情報システムのロバストネス (頑健性)

手術にはさまざまな制約があるため、術中データ取得には必要条件を満たさなければならない。すなわち確実性が高いこと、短時間で測定結果が出ること、簡便な測定方法であること、術野の滅菌性を保てることあるいは滅菌可能な道具であることなどが挙げられる。例えば、50%の患者でしか取得できない測定方法だとしたら、データが取れる前提で手術計画を立てられないし、解析に何時間も必要な方法は当然術中データとして使用できない。ただ確実性が高い方法であっても、データが取れない場合も想定しておかなければならない。前述の覚醒下手術でも全身麻酔に移行したものが2%あり、マッピングができず摘出目標を下げざるをえない。術中モニタ

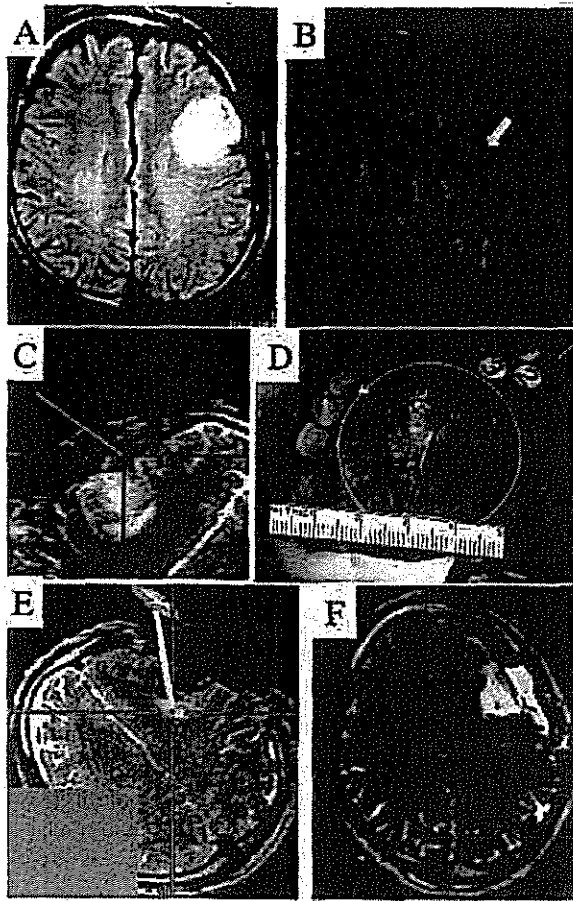


Fig. 5 Illustrative case 2  
(see text p.393)

リングの経皮質運動誘発電位 (MEP) でも 8% の症例で安定した電位が取れなかったとの報告がある<sup>24)</sup>。対策としては、他の代替あるいは類似の方法を用意しておくことが挙げられる。方法に冗長性を持たせることでシステム自体のロバストネスを高める、われわれは、症例 1 (Fig. 4) のような運動野内や近傍の神経膠腫では、覚醒下手術による症状モニタリング、経皮質 MEP、経頭蓋 MEP と 3 種類の方法を準備したうえで摘出を行うことが多い。前述のとおり、それでも情報を得られない場合の対策、摘出目標を下げる、あるいは 2 期的手術とする、などを考慮しておくことも必要である。

## ② 術中データの誤差と検査結果の特異性・感受性 (偽陽性・偽陰性)

次に、データ自体に計測誤差があり、データを解釈した検査結果も特異性や感受性は 100% でなく、偽陽性 (検査は陽性で疾患が陰性) や偽陰性が存在すること、計測条件や閾値の設定によりこれらも変わることも理解して

おくべきである。例えば、ナビゲーションを用いる場合も、①システム自体の機械的な誤差、②画像の歪みによる誤差、③マーカーずれなどによる登録の誤差、④術中の臓器変形による誤差などさまざまな誤差が存在する。④は詳しい研究が行われており、脳表実質で平均 8 mm、深部実質で平均 4 mm<sup>25)</sup>、白質線維は 8~15 mm 移動していた<sup>26)</sup>。術前画像をナビゲーションに用いる場合、この術中移動は誤差となる。また、術中モニタリングとして感覚誘発電位 (SEP) の 423 例の検討では、検査の偽陰性 (術中 SEP に変化なく術後欠損症状が出現) を 19%、偽陽性を 7% に認めたという<sup>40)</sup>。しかし、比較的高い偽陽性率だからといって 5.5% の患者で欠損症状を予防できたというモニタリングの有用性<sup>40)</sup>を否定するものではない。検査には偽性率が必ずあり、その特性を理解したうえで検査データを解釈することが必要である。

## ③ 同系統情報における異種類データの扱いと異系統情報での不一致の場合の対応

同系統の多種類のデータを取得した場合、状況ごとにどのような優先順位で用いるかの問題もある。例えば、腫瘍の存在を示すものは術中 MR 画像と術中迅速組織診断と 5-ALA による術中蛍光診断がある。それぞれの特性があり、それを活かした摘出方法を施行している。大部分は外科医の判断と術中 MR 画像と UN により摘出し、周辺は 5-ALA で発光しているところを摘出し、最終摘出腔周辺は術中迅速診断を施行する。このデータが異なる結果の場合 (例えば 5-ALA では光っているが MRI 上は等信号域) の意思決定は、術前の目標による。すなわち、画像上全摘出なのか、5-ALA 陽性部位全摘出なのか、組織学的全摘出を目指すかによって判断が異なる。

異系統のデータでもジレンマが生じる。最も大きな問題は、マッピング上反応が認められた部位 (機能的情報) が UN で腫瘍が疑われる部位 (解剖学的情報) にあった場合である。最大限の摘出を目指せば摘出となるし、最小限の合併症を目指せば温存となるというジレンマがある。合併症の危険性を十分承知したうえで摘出を優先するという患者側の意志がはっきりしている場合を除き、われわれの基本方針は温存である。その理由として、神経膠腫摘出後機能野が移動したとの症例報告<sup>9)</sup>が挙げられる。文献では、初回手術時、神経膠腫内にマッピングで反応があった部分を温存したが、初回手術時マッピングで反応があった部分が再発時にマッピングで反応がなくなっており摘出できた症例が報告されている<sup>9)</sup>。また、てんかんの症例でも再手術で機能野の移動が認められた

症例の報告<sup>20)</sup>がある。このような摘出と温存という別の方針を示唆する異なるデータが存在するジレンマの際に、あらかじめ基本的な方針がなければ意志決定は非常に困難になる。すなわち「データは意志決定のプロセスがあって初めて“情報”となる」<sup>10)</sup>のである。施設での基本方針とそれに患者側の意向を加えた症例ごとの方針を術前に決定しておくことが必要である。

情報誘導手術によって摘出した運動野、言語野の代表例を提示する。

#### 【症例 1】 (Fig. 4)

患者：28歳，男性

現病歴：痙攣発症，右前頭葉の T1 強調画像で低信号域 (Fig. 4A)，T2 強調画像と FLAIR 像で高信号域 (Fig. 4B, K) を示し，ガドリニウムで造影されない腫瘍。SEP にて中心溝を同定し (Fig. 4A 後方線と Fig. 4H)，腫瘍は中心前回 (運動野) 内と上中前回後部 (前運動野と補助運動野) であることを確認した (Fig. 4A)。覚醒下で電気刺激を行うと，中心前回後部 (Fig. 4A 丸，機能的情報) に手の運動野が認められ，その部位は UN で腫瘍陰影外であった (解剖学的情報との統合)。前運動野の摘出を行い，病理は astrocytoma であり (Fig. 4E；組織学的情報)，一般的には運動野内腫瘍を温存することも考えられた。しかし Methionine PET で中心前回がより hot のため (Fig. 4C；代謝情報)，生検を行ったところ anaplastic astrocytoma (Fig. 4F；組織学的情報) であり，UN を利用し中心前回内腫瘍の摘出を開始した。部分発作による Todd's palsy を認めたため，自発運動によるモニタリング不能となり，運動誘発電位にてモニタリングを施行した。電位が一時消失したが，操作中止により振幅が回復した (Fig. 4I；機能的情報)，画像上全摘出し (Fig. 4J, L)，一過性麻痺は出現したが 1 週間で回復した。職場復帰し，術後 1 年だが再発を認めていない。

#### 【症例 2】 (Fig. 5)

患者：33歳，右利き男性

現病歴：痙攣発症，左中前回頭に T1 強調画像で低信号，T2 強調画像，FLAIR 像で高信号域 (Fig. 5A) の辺縁が比較的明瞭な腫瘍。Diffusion Tensor Imaging では，上縦束は腫瘍後内側縁と接していた (Fig. 5B)。Wada テストで言語優位半球が左であり，硬膜下電極を埋め込み同時に行った生検術では glioma との診断であった。硬膜下電極と覚醒下手術によるマッピングは一致しており，4 箇所言語野 (Fig. 5C：ナビゲーション上の言語野 3, Fig. 5D：数字 1~4,) 口の運動野 (Fig. 5D 緑)，陰性運

動野 (Fig. 5D 青) が区別でき，腫瘍陰影内になく，それぞれ腫瘍 (Fig. 5D 黄円) の後方，後下方，前下方であった (Fig. 5D)。覚醒下手術にて言語機能をモニタリングしつつ摘出を行った。術中 MRI で確認された後，内側の残存腫瘍を摘出している時に，発語が流暢でなくなったため，Ojamann の刺激器でその皮質下の部分を電気刺激したところ，物品呼称と動詞生成が不能であった。ナビゲーションで確認したところ (Fig. 5E の交点)，T2 強調画像の高信号域と正常との境界であり (解剖学的情報と機能的情報の統合)，術中迅速診断で組織学的にも明らかな腫瘍細胞塊を認めないため (組織学的情報 Fig. 5E) 摘出を終了した。画像上全摘出し (Fig. 5F)，術後一過性の軽度失語が出現したが回復し，復職した。

### おわりに

神経膠腫の過不足のない摘出には解剖学的情報による画像誘導手術のみでは不十分であり，われわれは情報誘導手術を提案した。“全摘出”という目標に対し，最大の制限条件は神経機能の温存であり，正確な機能部位を知ること (機能的情報) は，制限条件のための温存範囲を最も小さくし，最大限の摘出を可能にする。また浸潤性の神経膠腫を摘出するには，腫瘍細胞の存在部位を知ること (組織学的情報) は本質的な情報である。これらの情報は“外科医の新しい目”となるべきものであり，各情報を統合し用いるのが情報誘導手術である。

一方で多系統，多種類のデータを取得することになり，同系統異種データの解釈と優先順位，多系統情報の統合と取捨選択など新たな課題が発生する。手術戦略デスクはアップデートした各術中情報を多面表示するとともに，tractography などの有用な術前情報を同時に表示することにより，摘出範囲の意思決定を行う場となる。さらにこの“外科医の新しい脳”となる戦略デスクは，術中取得データと術後治療成績を解析し，手術の工程解析にフィードバックすることで，成功確率の高い手術戦略を作成していく。またこの戦略デスクは，手術のイベントレコーダーとして合併症が起こった際の原因解析を可能にし，医療安全に貢献すると考えられる。現在，“外科医の新しい手”となる手術用ロボットを開発中であり，自動抽出した病変を自動焼却する，すなわち入力出力ともデジタル化した精密誘導手術を目指している。

## 謝 辞

PET 検査をご協力いただいた中部療護センター 篠田 淳先生、三輪和弘先生、中山則之先生に深謝致します。神経膠腫臨床をお手伝いいただいた 田中雅彦先生、天野耕作先生、井上龍也先生、電極埋め込みやマッピングを施行していただいた 落合 卓先生、山根文孝先生に深謝致します。また覚醒下手術のご指導賜りました横浜旭中央病院 谷川達也先生、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 爽先生、長田 理先生、倉田二郎先生に深謝致します。インテリジェント手術室の構築と手術器具開発にあたり、東京女子医科大学先端生命医学研究所先端工学外科分野の大学院生 杉浦 円氏（日立製作所）、南部恭二郎氏（東芝）、藤田吉之氏（日本光電）、谷口拓樹氏、小澤紀彦氏（日立メディコ）、インフォコム社 鈴木浩二氏のご協力をいただいたことを深謝致します。

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) 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: 45-61, 1994.
- 2) Berger MS: Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas. *Clin Neurosurg* 42: 437-452, 1995.
- 3) Brell M, Ibanez J, Caral L, Ferrer E: Factors influencing surgical complications of intra-axial brain tumours. *Acta Neurochir (Wien)* 142: 739-750, 2000.
- 4) Catani M, Jones DK, Ffytche DH: Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol* 57: 8-16, 2005.
- 5) Chung JK, Kim YK, Kim SK, Lee YJ, Paek S, Yeo JS, Jeong JM, Lee DS, Jung HW, Lee MC: Usefulness of 11C-methionine PET in the evaluation of brain lesions that are hypo- or isometabolic on 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29: 176-182, 2002.
- 6) Costello TG, Cormack JR: Anaesthesia for awake craniotomy: A modern approach. *J Clin Neurosci* 11: 16-19, 2004.
- 7) Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Taillandier L, Lopes M, Mitchell MC, Roche S, Muller JC, Bitar A, Sichez JP, van Effenterre R: Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: Functional results in a consecutive series of 103 patients. *J Neurosurg* 98: 764-778, 2003.
- 8) Duffau H, Capelle L, Sichez N, Denvil D, Lopes M, Sichez JP, Bitar A, Fohanno D: Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations. An anatomo-functional study. *Brain* 125: 199-214, 2002.
- 9) Duffau H, Denvil D, Capelle L: Long term reshaping of language, sensory, and motor maps after glioma resection: A new parameter to integrate in the surgical strategy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 511-516, 2002.
- 10) Goldratt EM: *The haystack syndrome. Sitting information out of data ocean*. New York, North River Press, 1990.
- 11) Hess KR: Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *J Neurooncol* 42: 227-231, 1999.
- 12) 星田 徹, 榊 寿右: 皮質電気刺激による脳機能マッピング. 高倉公朋編: 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. 東京, 先端医療技術研究所, 2000, pp.261-268.
- 13) Iseki H, Muragaki Y, Taira T, Kawamata T, Maruyama T, Naemura K, Nambu K, Sugiura M, Hirai N, Hori T, Takakura K: New possibilities for stereotaxis. Information-guided stereotaxis. *Stereotact Funct Neurosurg* 76: 159-167, 2001.
- 14) Johnson PC, Hunt SJ, Drayer BP: Human cerebral gliomas: Correlation of postmortem MR imaging and neuropathologic findings. *Radiology* 170: 211-217, 1989.
- 15) Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleeahan 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.
- 16) Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: Prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95: 190-198, 2001.
- 17) Luyken C, Blumcke I, Fimmers R, Urbach H, Elger CE, Wiesler OD, Schramm J: The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: Long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia* 44: 822-830, 2003.
- 18) Maruyama T, Muragaki Y, Iseki H, Kubo O, Mochizuki M, Seo S, Sakuma I, Hori T, Takakura K: Intraoperative detection of malignant gliomas using 5-Aminolevulinic acid induced protoporphyrin fluorescence, openMRI and real-time navigation system. *CARS2001*: 270-275, 2001.
- 19) Miwa K, Shinoda J, Yano H, Okumura A, Iwama T, Nakashima T, Sakai N: Discrepancy between lesion distributions on methionine PET and MR images in patients with glioblastoma multiforme: Insight from a PET and MR fusion image study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 1457-1462, 2004.
- 20) Moriarty JL, Boatman D, Krauss GL, Storm PB, Lenz FA: Human "memories" can be evoked by stimulation of the lateral temporal cortex after ipsilateral medial temporal lobe resection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71: 549-551, 2001.
- 21) 村垣善浩, 丸山隆志, 伊関 洋, 堀 智勝: 神経膠腫摘出のための覚醒下手術. 脳外速報 14: 1187-119, 2004.
- 22) 村垣善浩, 平沢研一, 山根文孝, 今村 強, 丸山隆志, 久保長生, 堀 智勝: 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. 嘉山孝正編: *Advanced Technology を用いた脳腫瘍の外科*. 大阪, メディカ出版, 2001, pp.140-148.
- 23) Muragaki Y, Suzukawa K, Iseki H, Maruyama T, Nambu K, Aramata H, Sugiura M, Naemura K, Hori T, Takakura K: Development of three-dimensional navigation system updated with intraoperative MRI. *CARS2003*: 1360, 2003.
- 24) Neuloh G, Pechstein U, Cedzich C, Schramm J: Motor evoked potential monitoring with supratentorial surgery. *Neurosurgery* 54: 1061-1072, 2004.
- 25) Nimsky C, Ganslandt O, Cerny S, Hastreiter P, Greiner G, Fahbusch R: Quantification of, visualization, and compen-

- sation for brain shift using intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 47: 1070-1080, 2000.
- 26) Nimsky C, Ganslandt O, Hastreiter P, Wang R, Benner T, Sorensen AG, Falhbusch R: Intraoperative diffusion-tensor MR imaging: Shifting of white matter tracts during neurosurgical procedures —initial experience. *Radiology* 234: 218-225, 2005.
  - 27) Ojemann GA: Neurosurgical management of epilepsy: A personal perspective in 1983. *Appl Neurophysiol* 46: 11-18, 1983.
  - 28) Ojemann JG, Miller JW, Silbergeld DL: Preserved function in brain invaded by tumor. *Neurosurgery* 39: 253-259, 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: Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 20: 2076-2084, 2002.
  - 30) Pouratian N, Cannestra AF, Bookheimer SY, Martin NA, Toga AW: Variability of intraoperative electrocortical stimulation mapping parameters across and within individuals. *J Neurosurg* 101: 458-466, 2004.
  - 31) Proescholdt MA, Macher C, Woertgen C, Brawanski A: Level of evidence in the literature concerning brain tumor resection. *Clin Neurol Neurosurg* 107: 95-98, 2005.
  - 32) Quinones-Hinojosa A, Ojemann SG, Sanai N, Dillon WP, Berger MS: Preoperative correlation of intraoperative cortical mapping with magnetic resonance imaging landmarks to predict localization of the Broca area. *J Neurosurg* 99: 311-318, 2003.
  - 33) Report of brain tumor registry of Japan (1969-1993) 10th edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 40: 1-106, 2000.
  - 34) Roux FE, Boulanouar K, Lotterie JA, Mejdoubi M, LeSage JP, Berry I: Language functional magnetic resonance imaging in preoperative assessment of language areas: Correlation with direct cortical stimulation. *Neurosurgery* 52: 1335-1347, 2003.
  - 35) 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: 349-351, 1998.
  - 36) Shi WM, Wildrick DM, Sawaya R: Volumetric measurement of brain tumors from MR imaging. *J Neurooncol* 37: 87-93, 1998.
  - 37) Taylor MD, Bernstein M: Awake craniotomy with brain mapping as the routine surgical approach to treating patients with supratentorial intraaxial tumors: A prospective trial of 200 cases. *J Neurosurg* 90: 35-41, 1999.
  - 38) Ulmer JL, Hacein-Bey L, Mathews VP, Mueller WM, DeYoe EA, Prost RW, Meyer GA, Krouwer HG, Schmainda KM: Lesion-induced pseudo-dominance at functional magnetic resonance imaging: Implications for preoperative assessments. *Neurosurgery* 55: 569-581, 2004.
  - 39) 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.
  - 40) Wiedemayer H, Fauser B, Sandalcioğlu IE, Schafer H, Stolke D: The impact of neurophysiological intraoperative monitoring on surgical decisions: A critical analysis of 423 cases. *J Neurosurg* 96: 255-262, 2002.

## 要 旨

### 情報誘導によるグリオーマ手術

村垣 善浩 丸山 隆志 中村 亮一 伊関 洋  
久保 長生 高倉 公朋 堀 智勝

グリオーマの積極的摘出はいまだ議論が多い。Selection bias や publication bias, さらに摘出度の評価法が異なることが主な原因と考える。他臓器転移が少なく、約 90% が局所再発であることなどから、われわれは積極摘出の立場を採っているが、最小限の合併症との両立には科学的情報が必要である。神経学的合併症の原因は、①皮質損傷・②白質損傷・③血管損傷であるが、それぞれ、①高次機能に個人差があること、②解剖学的 landmark が欠如しており重要な神経線維同定が困難であること、③皮質動脈は切断による症状が予測困難で、穿通枝は保存する技術的な難易度が高いことなどが原因である。術中 MRI やナビゲーションの解剖学的情報、覚醒下手術でのマッピングやモニタリング (MEP, SEP など) による機能的情報は摘出率向上と合併症予防に有用であるが、各術中情報・検査の特性 (偽陽・陰性や誤差) を理解したうえでの判断が必要である。これに組織学的情報や代謝情報を加えた多種情報による手術——情報誘導手術を紹介する。

脳外誌 15: 384-395, 2006

## V MRIガイド下治療の最新動向

# 1. ここまで来たオープンMRIを用いた精密誘導手術とインテリジェントオペ室

村垣 善浩/伊関 洋 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学分野・東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科  
中村 亮一/高倉 公朋 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学分野  
丸山 隆志/堀 智勝 東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科

20世紀の外科手術は、外科医の経験と勘が術中の意思決定において重要な位置を占めていた。21世紀の外科手術では、この経験と勘のみならず、客観的な可視情報を提供するシステムが必要であると考える<sup>1)</sup>。このシステム下では、より安全で効果的な手術や治療が再現性をもって施行でき、また経験の少ない医師が治療を行う場合でも経験の豊富な医師が行うのと同様、またはそれに近い治療成績を得ることができる。

### 21世紀の外科手術とインテリジェントオペ室

21世紀の外科手術に不可欠な、この客観的な可視情報を提供する手術室を具現化したのが、インテリジェントオペ室「intelliOpe」(日立メディコ社製)(図1 a)であり、最初に脳神経外科領域を対象とした。その核となるのはオープンMRI「AIRIS II」(日立メディコ社製)(図1 b)であり、これを用いて撮像した術中MRI像は、病変到達や残存病変の程度、あるいは後出血の有無など、現時点の診断機器の中で最も信頼度の高い情報を提供する。また、この術中MRI像をもとにして手術操作部位をCTやMRI像上に表示する手術用ナビゲーション「PRSナビ」(東芝社製)を使用すれば、脳の変形や腫瘍が残っているなどの最新の状況を反映した(アップデートした)画像での、より正確なナビゲーションが可能になる<sup>2)</sup>。

術中MRI像やアップデートナビゲーションが提供する解剖学的情報とともに、覚醒下手術や種々のモニタリングによる機能的情報、術中迅速病理診断や蛍光染色による組織学的情報も同時に取得できる。

2000年3月に施行した1例目から6年間で、400例の手術をインテリジェントオペ室にて行った。本稿では、その成績と進歩を述べる(表1)。

### 手術施行400例から見るインテリジェントオペ室の信頼性と安全性

インテリジェントオペ室の適応は、術後CTやMRIを撮るほぼすべての脳神経外科疾患である。なかでも、その効果が高いと考えられるのは、解剖学的な目印が少ない脳内の深部や小病変、手術用顕微鏡下でも境界が不鮮明な病変が対象となる。すなわち、下垂体近傍病変や海绵状血管腫、神経膠腫やてんかん焦点などである。400例の内訳でも(表1)、神経膠腫が圧倒的に多く(283例)、下垂体近傍腫瘍がそれに次いでいる(39例)。また、海绵状血管腫やてんかん症例の手術例が最近増加している。

その信頼性であるが、398例(99.5%)で評価可能な術中MRI像の撮像が可能であった。残りの2例中1例はMRI操作部コンピュータのトラブルで、1例はMRI対応ベッドのトラブルであった。さらに395例(98.8%)で手術を完遂できた。完遂できなかった3例は、覚醒下手術での覚醒不良などの麻酔による理由からであった。この3例とも再手術により計画どおりの手術を行えた。

最も注目すべきは、手術を完遂できた395例全例(全体の98.8%)において、術後再手術が必要な残存病変がなかったことである。一般の手術では、術後のCTやMRIでの確認になるので、まれに摘出可能な病変が残存したり、摘出部位が

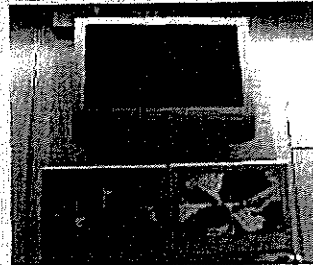
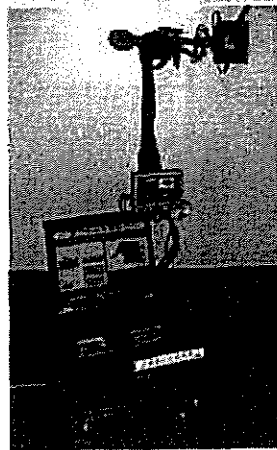
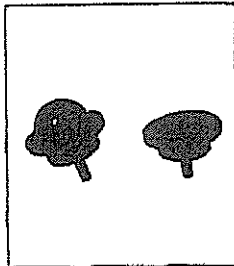
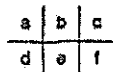
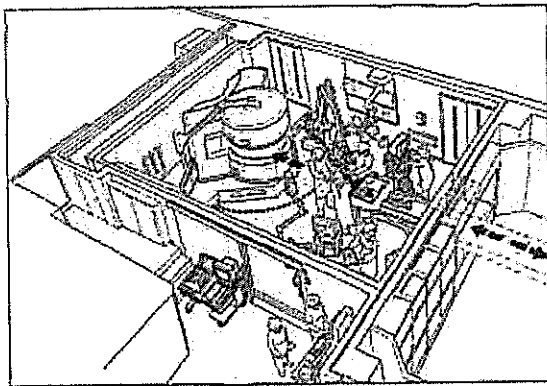


図1 インテリジェントオペ室と精密手術

精密手術はオープンMRIを装備した「Intelliope」(日立メディコ社製) (a) で行われる。従来の術野情報とともに、術中MRI像は「AIRIS II」(0.3T, 日立メディコ社製) (b) で撮像され、LANでナビゲーション「PRSナビ」(京芝社製) に送られアップデートされる。脳部固定とMRI受信コイルを一体化した装置(日立メディコ社製) (c) の開発により、画像のS/Nが改善され、ナビゲーション用の新規マーカー(アルケア社・瑞穂医科工業社・日立メディコ社製) (d) により顕差が1mm以下となった。また、覚醒下手術時の術中マッピングを簡便にし、神経症状の有無は直接患者の状態を観察できる装置「IEMAS」(京芝社製) (e) や種々の画像を表示するモニターも設置し、スタッフ間の情報共有を促進した(f)。

表1 インテリジェントオペ室400症例のまとめ

・インテリジェント手術室400例(2000年3月～2006年6月)	
・男:女=210:190, 平均40歳(1～78)	
・症例の内訳	
神経膠腫	283例
下垂体近傍腫瘍	39例
血管腫・動脈瘤	34例
てんかん	10例
その他	34例
・評価可能な術中MRI像を撮像	398例(99.5%)
・術後再手術必要な残存病変なし	395例(98.0%)
・神経膠腫 平均摘出率	(93.0%)
全摘出症例率	(46.0%)
・感染	4例(1.0%)
・後出血	2例(0.5%)

病変の中心でないため正確な病理診断がつかないことがある。なかには再手術が必要になるが、術中にMRI像が確認できれば、これらを予防できるように

る。確かに、神経膠腫の症例で、腫瘍の中に脳機能が残存している場合は、術中MRIでの残存部位を意図的に温存することもある。しかし、摘出できると考

えられる病変部位の取り残しはない。すなわち摘出のコントロール(resection control)に非常に有用なシステムとなっている。

MRI撮像のために患者の移動が多く、感染合併症が心配されたが、4例(1%)と通常の手術の報告(0.5～3.3%)と差がなく、一方、術後出血は2例(0.5%)と通常の手術の報告(1～3%)より少なかった。

## システム進歩と 摘出率の向上

導入して以来、6年間でさまざまなシステム改善を行った。ハード面では、①手術のための頭部固定器とMRI受信コイルを一体化した新しいコンセプトの機器の開発(図1c)、②ナビゲーションのための新規登録マーカー(ナビゲ-



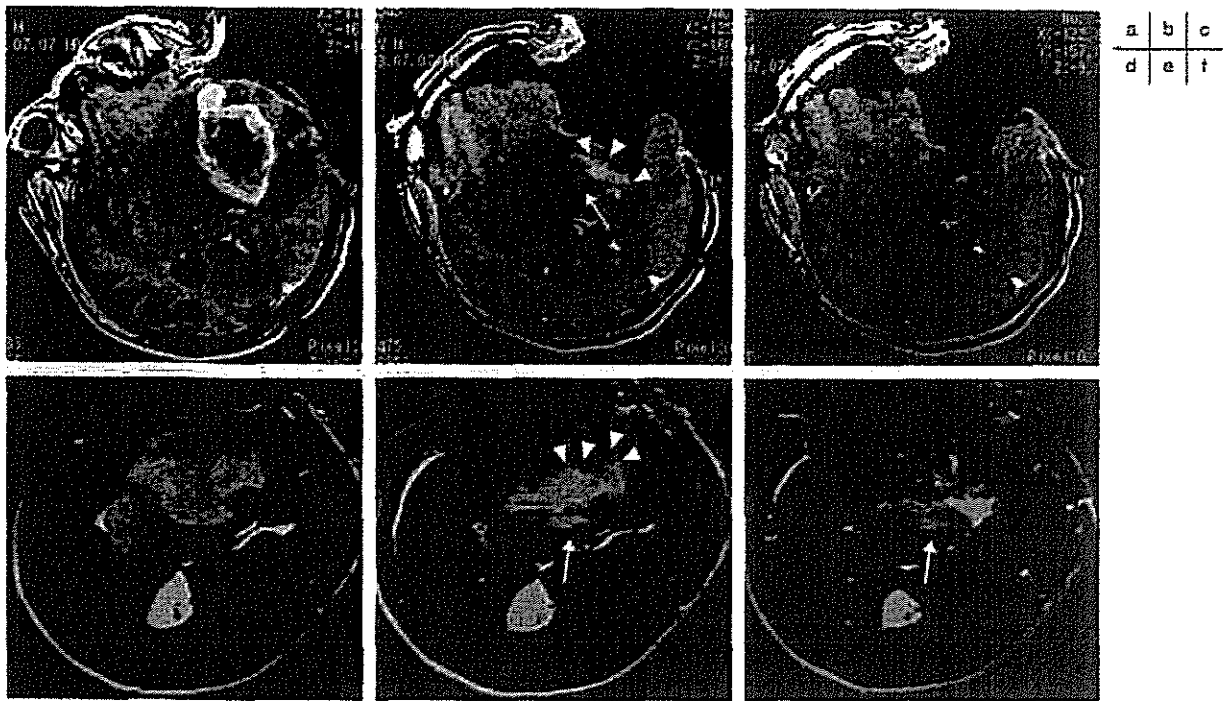


図2 術中MRI像と最大限の摘出

造影剤投与後T1強調像(a~c)、T2強調像(d~f)とも明瞭に腫瘍(神経膠腫)を描出している。どちらの腫瘍も、従来は摘出困難な腫瘍である(a, d)。初回摘出後のMRI像で残存腫瘍(b, e)が認められたため、運動神経(b ↑)を保存しつつ、上段の症例(a~c)は造影部分を全摘出し(c)、術前あった麻痺と失語症は改善した。下段の症例(d~f)は運動神経(e ↑)に浸潤していたため一部腫瘍は残したが(f ↑)、96%の摘出を行い運動麻痺はなかった。

シヨンの位置合わせ)の開発(図1 d)。  
③多数の画像や映像情報を同時に表示できるインルームモニタの設置(図1 f)。  
④同様に顕微鏡画面やナビゲーション画面を同時に表示することで脳機能を調べる検査(マッピング)を効率的に行う装置の開発(図1 e)、などがある。それぞれ、①S/Nの向上による画像の改善、②ナビゲーションの平均誤差1mm以下の達成、③手術室内スタッフの情報共有、④脳の重要な機能領域の効率的な同定、などを実現することができた。

ソフト面では、ガドリニウム造影像についての造影剤の量とタイミングの条件変更による画質改善(図2, 図3 a, b)、新規撮像画像(図3)がある。特に、運動神経線維描出のための拡散強調画像(図3 c)は、一般的に0.3Tの機器では不可能と考えられていたが、それを実現し、加えてナビゲーションとの運動も可能にした<sup>9)</sup>。これにより、手術操作部位と運動神経線維との位置関係を把握でき、予期しない損傷を予防することが可能になった(図3 d)。また、ナビゲーションにおいても腫瘍部分を半自動で術

中に分画化(セグメンテーション)するシステムを開発し<sup>7)</sup>、手術用攝子が腫瘍内に到達すると術者に音で知らせたり、腫瘍内を操作している時には正常脳までの距離を色で表示したりする方法などに応用している(図3 e, f)。

最も症例数の多い神経膠腫の中で、腫瘍体積を測定した96例では、平均腫瘍体積は36.5mlで、手術後の平均腫瘍体積は0.17ml、すなわち平均摘出率は93%であった。また、画像上全摘出を施行したのが全症例数の46%であった。使用時期で違いを見てみると、システム改善後が95%の摘出であり、導入初期の91%と比較し、有意に改善していた。一方、神経学的合併症は初期で13%、改善後で14%と変化なく、合併症率の上昇なく摘出率の向上を達成できた<sup>9)</sup>。

#### ◎

インテリジェントオペ室の代表的な成果として、摘出困難な神経膠腫の摘出率向上がある。加えて、400例の症例集積から得られた重要な知見は、インテリジェントオペ室というシステムが手術の安全性を向上させたことである。開頭合

併症の術後出血は、一般的に1~3%で、報告によっては6%に達するという。今回、後出血を認めた2例(0.5%)のうち1例は3日後の出血であった。それ以外にでも通常と異なる手術状況になったとき、即座にMRIを撮像し脳全体の状況を把握できるため、適切な処置によって危機的状況に陥るリスクを回避できる。そして最も強調すべきは、手術目標に対する達成度の向上である。術中MRIを核としたインテリジェントオペ室は、確実な診断をつけるとともに、摘出可能な部分の取り残しを最小化するシステムである。

インテリジェントオペ室の今後の展開には3つの方向性がある。①半自動の治療装置を組み合わせることにより、取得したデジタル情報を利用したさらなる精密誘導手術を開発すること、②安全性と効果を高める精密誘導手術を他科へ展開すること、③治療中のMRI像によって(例えば残存腫瘍があるかどうか)、追加治療を検討する(追加摘出を行うかどうか)といった診断即治療システムを新たな低侵襲治療に応用することである。

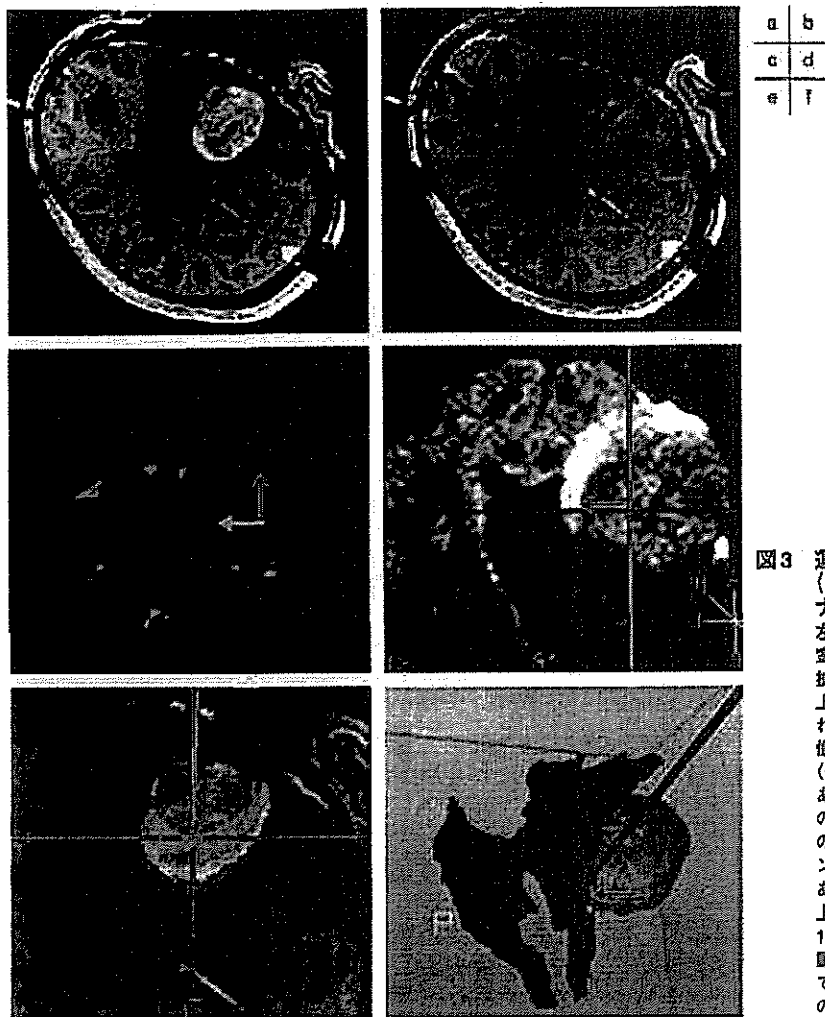


図3 運動神経線維ナビゲーションと術中分画化(セグメンテーション)を利用した新しいナビゲーション

左島回神経腫瘍の症例(a)、インテリジェントオペ室で画像上全摘出を施行(b)。術前1.5T診断機で拡散テンソル画像で腫瘍は内側に運動神経(●)、上方に言語神経(↑)を直接圧迫していた(c)。これらを保存するために術中MRIで拡散強調画像を撮像しナビゲーションと連動させた。dでは操作部位(十字のクロス部分)が運動神経(→)とまだ距離があり安全であることがわかる。本症例では、腫瘍の底面に運動神経が接しているため、腫瘍底面までの距離を色分けして表示した(等高線ナビゲーション)。eでは操作部位(十字のクロス)は緑の領域であり、底面まで、すなわち運動神経まで10mm以上の距離があることを示している(黄領域は5~10mm、赤領域は5mm以下)。fは腫瘍を灰色、運動神経をピンクで術中画像を分画化し三次元表示している。操作部位(f→)はまさに腫瘍と運動神経の境界であり、十分な注意を払い剥離を行った。

【謝辞】

インテリジェントオペ室の開発にご尽力いただいた東京女子医科大学学長 高倉公朋先生、神経腫瘍臨床をお手伝いいただいた脳神経外科 久保長生先生、岡田芳和先生、川俣貴一先生、田中雅彦先生、天野耕作先生、電極埋め込みやマッピングを施行していただいた脳神経外科 落合 卓先生、山根文孝先生に感謝いたします。東京女子医科大学麻酔科 尾崎 眞先生、野村 実先生、長田 理先生に感謝いたします。インテリジェントオペ室の構築と手術器具開発に当たり、杉浦 円氏(旧日立製作所)、南部恭二郎氏(東芝)、藤田吉之氏(日本光電)、谷口拓樹氏(日立メディコ)、鈴川浩二氏(インフォコム)、東京女子医科大学先端生命医科学研究科先端工学外科分野 大学院生、小澤紀彦氏(日立メディコ)、櫻井麻雄氏(東芝)、のご協力をいただいたことを感謝いたします。

なお本研究の一部は、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(A45003a)を受けた。

●参考文献

- 1) 村垣善浩, 丸山隆志, 伊関 洋・他: 情報誘導によるグリオーマ手術. 脳神経外科ジャーナル, 15・5, 384~395, 2006.
- 2) 村垣善浩, 丸山隆志, 伊関 洋・他: 術中MRI・ナビゲーション(3D画像医学の進歩). 日本臨床, 82・4, 697~706, 2004.
- 3) Taniguchi, H., Muragaki, Y., Nakamura, R., et al.: Development of new radiofrequency coil integrated with a stereotactic frame for intraoperative MRI-controlled stereotactically-guided brain surgery. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 2006 (in press).
- 4) 杉浦 円, 村垣善浩, 中村亮一・他: 術中MRI下脳腫瘍摘出術におけるUpdated-navigationシステムの精度評価. 日本コンピュータ外科学会誌, 7・1, 43~49, 2005.
- 5) Muragaki, Y., Iseki, H., Maruyama, T., et al.: Usefulness of intraoperative magnetic resonance imaging for glioma surgery. *Acta Neurochirurgica*, suppl, 2006 (in press).
- 6) Ozawa, N., Muragaki, Y., Suzukawa, H., et al.: Pyramidal tract navigation based on intraoperative diffusion-weighted imaging-sound navigation using the fiber tract margin. 20th International Congress and Exhibition of Computer Assisted Radiology and Surgery CARS2006, *Int. J. CARS*, 1 (suppl 1), 488, 2006.
- 7) Hata, N., Muragaki, Y., Inomata, T., et al.: Intraoperative tumor segmentation and volume measurement in MRI-guided glioma surgery for tumor resection rate control. *Acad. Radiol.*, 12, 116~122, 2005.

## Experimental evaluation of a MOSFET dosimeter for proton dose measurements

Ryosuke Kohno<sup>1</sup>, Teiji Nishio<sup>1</sup>, Tomoko Miyagishi<sup>1</sup>, Eriko Hirano<sup>2</sup>,  
Kenji Hotta<sup>3</sup>, Mitsuhiro Kawashima<sup>1</sup> and Takashi Ogino<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Particle Therapy Division, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, Japan

<sup>2</sup> Department of Radiology, National Cancer Center Hospital East, Japan

<sup>3</sup> Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba, Japan

Received 25 July 2006, in final form 12 October 2006

Published 2 November 2006

Online at [stacks.iop.org/PMB/51/6077](http://stacks.iop.org/PMB/51/6077)

### Abstract

The metal oxide semiconductor field-effect transistor (MOSFET) dosimeter has been widely studied for use as a dosimeter for patient dose verification. The major advantage of this detector is its size, which acts as a point dosimeter, and also its ease of use. The commercially available TN502RD MOSFET dosimeter manufactured by Thomson and Nielsen has never been used for proton dosimetry. Therefore we used the MOSFET dosimeter for the first time in proton dose measurements. In this study, the MOSFET dosimeter was irradiated with 190 MeV therapeutic proton beams. We experimentally evaluated dose reproducibility, linearity, fading effect, beam intensity dependence and angular dependence for the proton beam. Furthermore, the Bragg curve and spread-out Bragg peak were also measured and the linear-energy transfer (LET) dependence of the MOSFET response was investigated. Many characteristics of the MOSFET response for proton beams were the same as those for photon beams reported in previous papers. However, the angular MOSFET responses at 45, 90, 135, 225, 270 and 315 degrees for proton beams were over-responses of about 15%, and moreover the MOSFET response depended strongly on the LET of the proton beam. This study showed that the angular dependence and LET dependence of the MOSFET response must be considered very carefully for quantitative proton dose evaluations.

### 1. Introduction

The depth-dose distribution, Bragg curve, from a proton beam has an entrance region of slowly rising dose followed by a sharp increase, the Bragg peak, near the end of the range (Miller 1995). Therefore, proton therapy provides a therapeutic gain to deeply seated tumors as a result of an improved dose distribution. Naturally, it is important for proton radiotherapy

to evaluate proton dose distributions accurately in the patient. We have to measure and verify proton dose distributions in heterogeneities (Kohno *et al* 2003) and small fields.

In photon radiotherapy, the metal oxide semiconductor field-effect transistor (MOSFET) dosimeter has been widely used for patient dose measurements (Ramaseshan *et al* 1997, Chuang *et al* 2002). The major advantages of the MOSFET dosimeter are (1) the MOSFET dosimeter is direct reading with a very small active area (0.04 mm<sup>2</sup>); (2) the physical size of the MOSFET when packaged is less than 4 mm<sup>2</sup>; (3) the post radiation signal is permanently stored and is dose rate independent; (4) the reading procedure is fast and simple. In particular, the small size of the detector could be advantageous for point dose measurements in small dose regions.

The main advantage of the application of MOSFET in proton therapy is high spatial resolution, which is important for deriving the profile of the penumbra in a plane perpendicular to the beam axis. Research has been done on the application of MOSFET dosimetry in proton therapy. Rosenfeld *et al* (2000, 2002) have demonstrated a new approach to microdosimetry in radiation oncology using a MOSFET applied to proton therapy beams. However, their MOSFET was different from the commercially available TN502RD MOSFET manufactured by Thomson and Nielsen, which has been widely used for patient dose measurements. The TN502RD MOSFET has never yet been used in proton dosimetry.

In order to use the TN502RD MOSFET with a clinically applied proton beam, we have to evaluate the characteristics of the MOSFET for proton beams. Particularly, as proton energy changes along the protons' path, the linear energy transfer (LET) changes continuously and significantly. Therefore, we expect the MOSFET response to have some LET dependence (Rosenfeld *et al* 2000).

The purpose of this study is to evaluate the basic characteristics, dose reproducibility, linearity, fading effect, beam intensity dependence and angular dependence of the MOSFET dosimeter for therapeutic proton beams. In addition, Bragg curve and spread-out Bragg peak were also measured and LET dependence of the MOSFET response was investigated.

## 2. Materials and methods

### 2.1. MOSFET dosimeter

A commercially available TN502RD MOSFET system was used in this study. The MOSFET dosimeter is a dual bias dual MOSFET detector that consists of two identical MOSFETs fabricated on the same silicon chip (Soubra *et al* 1994) to reduce the nonlinear response at high dose levels. These two MOSFETs operate at two different positive gate biases (15 V and 1 V) and are irradiated simultaneously. Basically, a MOSFET consists of a P-type silicon semiconductor substrate, a layer of insulating oxide and a metal gate. A shift in the threshold voltage, the gate voltage necessary to allow charge conduction through the MOSFET, is found to be proportional to the radiation dose deposited in the oxide layer.

The system is composed of MOSFET sensors and a mobileMOSFET. The mobileMOSFET consists of remote monitoring dose verification software, a wall-mounted Bluetooth™ wireless transceiver, and a small reader module that acts as a channel between the MOSFET and software. The PC is on-line with the reader module and MOSFETs and the dose is obtained in real-time. The MOSFET sensor is connected to the mobileMOSFET, which provides a choice of high or standard sensitivity response. For this study, we have used high sensitivity response.