

LPC Stimulates Motility of Glioblastoma

9. Stassar, M. J., Devitt, G., Brosius, M., Rinnab, L., Prang, J., Schradin, T., Simon, J., Petersen, S., Kopp, S. A., and Zoller, M. (2001) *Br. J. Cancer* **85**, 1372–1382
10. Zhao, Z., Xu, S., and Zhang, G. (1999) *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* **7**, 140–141
11. Zhang, G., Zhao, Z., Xu, S., Ni, L., and Wang, X. (1999) *Chin. Med. J. (Engl. Ed.)* **112**, 330–332
12. Kehlen, A., Englert, N., Seifert, A., Klonisch, T., Dralle, H., Langner, J., and Hoang, V. C. (2004) *Int. J. Cancer* **109**, 833–838
13. Lee, H. Y., Clair, T., Mulvaney, P. T., Woodhouse, E. C., Aznavoorian, S., Liotta, L. A., and Stracke, M. L. (1996) *J. Biol. Chem.* **271**, 24408–24412
14. Umezu-Goto, M., Kishi, Y., Taira, A., Hama, K., Dohmae, N., Takio, K., Yamori, T., Mills, G. B., Inoue, K., Aoki, J., and Arai, H. (2002) *J. Cell Biol.* **158**, 227–233
15. Tokumura, A., Majima, E., Kariya, Y., Tominaga, K., Kogure, K., Yasuda, K., and Fukuzawa, K. (2002) *J. Biol. Chem.* **277**, 39436–39442
16. Manning, T. J., Parker, J. C., and Sontheimer, H. (2000) *Cell Motil. Cytoskeleton* **45**, 185–199
17. Sturm, A., Sudermann, T., Schulte, K. M., Goebell, H., and Dignass, A. U. (1999) *Gastroenterology* **117**, 368–377
18. Itoh, K., Yoshioka, K., Akedo, H., Uehata, M., Ishizaki, T., and Narumiya, S. (1999) *Nat. Med.* **5**, 221–225
19. Van Leeuwen, F., Olivo, C., Grivell, S., Giepmans, B. N., Collard, J. G., and Moolenaar, W. H. (2003) *J. Biol. Chem.* **278**, 400–406
20. Shida, D., Kitayama, J., Yamaguchi, H., Okaji, Y., Tsuno, N. H., Watanabe, T., Takuwa, Y., and Nagawa, H. (2003) *Cancer Res.* **63**, 1706–1711
21. Hama, K., Aoki, J., Fukaya, M., Kishi, Y., Sakai, T., Suzuki, R., Ohta, H., Yamori, T., Watanabe, M., Chun, J., and Arai, H. (2004) *J. Biol. Chem.* **279**, 17634–17639
22. Yamada, T., Sato, K., Komachi, M., Malchinkhuu, E., Tobo, M., Kimura, T., Kuwabara, A., Yanagita, Y., Ikeya, T., Tanahashi, Y., Ogawa, T., Ohwada, S., Morishita, Y., Ohta, H., Im, D. S., Tamoto, K., Tomura, H., and Okajima, F. (2004) *J. Biol. Chem.* **279**, 6595–6605
23. Tanaka, M., Kishi, Y., Takanezawa, Y., Kakehi, Y., Aoki, J., and Arai, H. (2004) *FEBS Lett.* **571**, 197–204
24. Fang, X., Gaudette, D., Furui, T., Mao, M., Estrella, V., Eder, A., Pustilnik, T., Sasagawa, T., Lapushin, R., Yu, S., Jaffe, R. B., Wiener, J. R., Erickson, J. R., and Mills, G. B. (2000) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **905**, 188–208
25. Fujimaki, T., Matsutani, M., Nakamura, O., Asai, A., Funada, N., Koike, M., Segawa, H., Aritake, K., Fukushima, T., Houjo, S., and *et al.* (1991) *Cancer* **67**, 1629–1634
26. Fujimaki, T. (2000) *Neurol. Med.-Chir. (Tokyo)* **40**, 1–106
27. Burger, P. C., Dubois, P. J., Schold, S. J., Smith, K. J., Odum, G. L., Crafts, D. C., and Giangaspero, F. (1983) *J. Neurosurg.* **58**, 159–169
28. Giese, A., Rief, M. D., Loo, M. A., and Berens, M. E. (1994) *Cancer Res.* **54**, 3897–3904
29. Hauglan, H., Tysnes, B., and Tysnes, O. (1997) *Anticancer Res.* **17**, 1035–1043
30. Westermarck, J., and Khri, V. (1999) *FASEB J.* **13**, 781–792
31. Wolff, M., and Boker, D.-K. (1999) *Clin. Neuropathol.* **8**, 72–78
32. Seitz, R., and Wechsler, W. (1987) *Acta Neuropathol.* **73**, 145–152
33. Yamori, T., Matsunaga, A., Sato, S., Yamazaki, K., Komi, A., Ishizu, K., Mita, I., Edatsugi, H., Matsuba, Y., Takezawa, K., Nakanishi, O., Kohno, H., Nakajima, Y., Komatsu, H., Andoh, T., and Tsuruo, T. (1999) *Cancer Res.* **59**, 4042–4049
34. Niwa, H., Yamamura, K., and Miyazaki, J. (1991) *Gene (Amst.)* **108**, 193–199
35. Kishimoto, T., Soda, Y., Matsuyama, Y., and Mizuno, K. (2002) *Clin. Biochem.* **35**, 411–416
36. Kitayama, J., Shida, D., Sako, A., Ishikawa, M., Hama, K., Aoki, J., Arai, H., and Nagawa, H. (2004) *Breast Cancer Res.* **6**, R640–R646
37. Shida, D., Watanabe, T., Aoki, J., Hama, K., Kitayama, J., Sonoda, H., Kishi, Y., Yamaguchi, H., Sasaki, S., Sako, A., Konishi, T., Arai, H., and Nagawa, H. (2004) *Lab. Invest.* **84**, 1352–1362
38. An, S., Bleu, T., Hallmark, O. G., and Goetzl, E. J. (1998) *J. Biol. Chem.* **273**, 7906–7910
39. Bandoh, K., Aoki, J., Hosono, H., Kobayashi, S., Kobayashi, T., Murakami, M. K., Tsujimoto, M., Arai, H., and Inoue, K. (1999) *J. Biol. Chem.* **274**, 27776–27785
40. Lauber, K., Bohn, E., Krober, S. M., Xiao, Y. J., Blumenthal, S. G., Lindemann, R. K., Marini, P., Wiedig, C., Zobywalski, A., Baksh, S., Xu, Y., Autenrieth, I. B., Schulze, O. K., Belka, C., Stuhler, G., and Wesselborg, S. (2003) *Cell* **113**, 717–730
41. Hoffman, R. D., Kligerman, M., Sundt, T. M., Anderson, N. D., and Shin, H. S. (1982) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **79**, 3285–3289
42. Ryborg, A., Deleuran, B., Thestrup-Pedersen, K., and Kragballe, K. (1994) *Arch. Dermatol. Res.* **286**, 462–465
43. Radu, C. G., Yang, L. V., Riedinger, M., Au, M., and Witte, O. N. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 245–250
44. Aoki, J., Taira, A., Takanezawa, Y., Kishi, Y., Hama, K., Kishimoto, T., Mizuno, K., Saku, K., Taguchi, R., and Arai, H. (2002) *J. Biol. Chem.* **277**, 48737–48744
45. Sano, T., Baker, D. L., Virag, T., Wada, A., Yatomi, Y., Kobayashi, T., Igarashi, Y., and Tigyi, G. J. (2002) *J. Biol. Chem.* **277**, 21197–21206
46. Mulder, C., Wahlund, L. O., Teerlink, T., Blomberg, M., Veerhuis, R., van, K. G., Scheltens, P., and Scheffer, P. G. (2003) *J. Neural Transm.* **110**, 949–955
47. Pedersen, P. H., Edvardsen, K., Garcia-Cabrera, I., Mahesparan, R., Thorsen, J., Mathisen, B., Rosenblum, M. L., and Bjerkvig, R. (1995) *Int. J. Cancer* **62**, 767–771
48. Mills, G. B., Eder, A., Fang, X., Hasegawa, Y., Mao, M., Lu, Y., Tanyi, J., Tabassam, F. H., Wiener, J., Lapushin, R., Yu, S., Parrott, J. A., Compton, T., Tribble, W., Fishman, D., Stack, M. S., Gaudette, D., Jaffe, R., Furui, T., Aoki, J., and Erickson, J. R. (2002) *Cancer Treat. Res.* **107**, 259–283
49. Schulte, K. M., Beyer, A., Kohrer, K., Oberhauser, S., and Roher, H. D. (2001) *Int. J. Cancer* **92**, 249–256
50. Nam, S. W., Clair, T., Kim, Y. S., McMarlin, A., Schiffmann, E., Liotta, L. A., and Stracke, M. L. (2001) *Cancer Res.* **61**, 6938–6944
51. Bligh, E. G., and Dyer, W. J. (1959) *Can. J. Biochem. Physiol.* **37**, 911–917

Usefulness of intraoperative magnetic resonance imaging for glioma surgery

Y. Muragaki¹, H. Iseki^{1,2}, T. Maruyama², T. Kawamata², F. Yamane², R. Nakamura¹, O. Kubo², K. Takakura¹, and T. Hori²

¹ Faculty of Advanced Techno-Surgery, Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Graduate School of Medicine, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

² Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Summary

Background. Radical resection of gliomas can increase patient's survival. There is known concern, however, that aggressive tumour removal can result in neurological morbidity. The objective of the present study was to evaluate the usefulness of low magnetic field strength (0.3 Tesla) open intraoperative magnetic resonance imaging (iMRI) for complete resection of glioma with emphasis on functional outcome.

Methods. From 2000 to 2004, 96 patients with intracranial gliomas underwent tumour resection with the use of iMRI in Tokyo Women's Medical University. There were 50 men and 46 women; mean age was 39 years. Tumour volume varied from 1.2 ml to 198 ml (median: 36.5 mL). Resection rate and postoperative neurological status were compared between control group (46 cases, operated on during the initial period after installation of iMRI), and study group (50 most recent cases, in whom surgery was done using established treatment algorithm and improved image quality).

Findings. Overall, mean resection rate was 93%, and medial residual tumour volume was 0.17 ml. Total tumour removal was achieved in 44 cases (46%). Compared to control group, resection rate in the study group was significantly higher (91% vs. 95%; $P < 0.05$), whereas residual tumour volume was significantly smaller (1.7 mL vs. 0.025 mL; $P < 0.001$). Nine patients in the control group (20%) and 24 in the study group (48%) experienced temporary postoperative neurological deterioration ($P < 0.01$), however, the rate of permanent morbidity evaluated 3 months after surgery did not differ significantly between the groups investigated (13% vs. 14%).

Conclusions. Use of iMRI during surgery for intracranial gliomas permits to attain aggressive tumour resection with good functional outcome. Nevertheless, surgical experience with the iMRI system, establishment of treatment algorithm, and improvement of image quality are of paramount importance for optimal results.

Keywords: Glioma; surgery; outcome; intraoperative MRI; intraoperative neuronavigation; intraoperative brain mapping.

Introduction

Gliomas are the most frequent primary brain tumours, management of which is extremely challenging. Despite advances in modern treatment modalities,

including resective surgery, radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy, outcomes of patients with malignant gliomas remain poor. Furthermore, there is still significant controversy with regard to the goals of surgical resection [12, 25]. Some believe that since the relationship between resection rate and patient prognosis has not yet been established [7, 23], the possible benefit of radical removal of tumour is overshadowed by the relatively high risk of postoperative neurological morbidity. At the same time others argue that correlation between resection rate and prognosis has sufficiently been defined [1, 8, 14, 15] and that total tumour removal is the most effective treatment for malignant glioma.

Regardless of this controversy, most investigators agree that better demarcation of the tumour border in the eloquent areas of the brain would result in an increased resection rate with reduced risk of postoperative neurological deterioration. The objective of the present study was to evaluate the usefulness of low magnetic field strength (0.3 Tesla) open intraoperative magnetic resonance imaging (iMRI) for complete resection of glioma with emphasis on functional outcome.

Methods and materials

From 2000 to 2004, 244 neurosurgical procedures with the use of iMRI were performed in Tokyo Women's Medical University. Ninety-six patients had resection of intracranial glioma and these cases were selected for the present retrospective analysis. The vast majority of procedures were performed by the same neurosurgeon with subspecialization in surgical neuro-oncology (Y.M.). Informed consent was obtained before surgery from each patient and his/her nearest family member. Resection rate and postoperative neuro-

Table 1. General clinical characteristics of 96 patients with intracranial gliomas operated on with the adjunct of the iMRI system

| Case characteristics | Total cohort (N = 96) | Comparative subgroups | | P-value |
|--|-----------------------|------------------------|----------------------|------------|
| | | Control group (N = 46) | Study group (N = 50) | |
| Mean age \pm SD (years) | 39 \pm 16 | 39 \pm 18 | 40 \pm 15 | P = 0.78* |
| Gender (men/women) | 50/46 | 22/24 | 28/22 | P = 0.43** |
| Tumour (initially diagnosed/recurrent) | 66/30 | 26/20 | 40/10 | P = 0.04** |
| Tumour WHO histological grade | | | | P = 0.25** |
| – I | 3 (3%) | 2 (4%) | 1 (5%) | |
| – II | 27 (28%) | 10 (22%) | 17 (34%) | |
| – III | 33 (34%) | 15 (33%) | 18 (36%) | |
| – IV | 30 (31%) | 16 (35%) | 14 (28%) | |
| Tumour functional grade [§] | | | | P = 0.39** |
| – I | 16 (17%) | 7 (15%) | 9 (18%) | |
| – II | 29 (30%) | 17 (37%) | 12 (24%) | |
| – III | 51 (53%) | 22 (48%) | 29 (58%) | |
| Median tumour volume in mL (95% CI) | 36.5 (28.7–43.9) | 35.5 (19.8–46.1) | 41.3 (26.7–52.4) | P = 0.52* |

* According to Student's t test; ** according to chi-square test; bold: statistically significant difference ($P < 0.05$), [§] Sawaya functional grade; grade I (non eloquent), grade II (near eloquent), grade III (eloquent) [26].

logical status were compared between control group (46 cases, operated on during initial period after installation of iMRI), and study group (50 most recent cases, in which surgery was done using established treatment algorithm and improved image quality).

General clinical characteristics

General clinical characteristics of patients are presented in Table 1. There were 50 men and 46 women; mean age was 39.0 years (range: from 6 to 78 years). Initially-diagnosed neoplasms were found in 66 cases, whereas recurrent neoplasms were seen in 30. Sixteen tumours (17%) were located in the non-eloquent areas of the brain (Sawaya functional grade I) [26], 29 (30%) in near eloquent areas of the brain (Sawaya functional grade II), and 51 (53%) in eloquent areas of the brain (Sawaya functional grade III) [26]. The tumour volume varied from 1.2 ml to 198 ml (median: 36.5 ml).

Typing and grading of gliomas were done according to criteria of the World Health Organization (WHO) classification. There were 29 glioblastomas multiforme, 19 anaplastic astrocytomas, 15 diffuse astrocytomas, 7 anaplastic oligoastrocytomas, 6 oligodendrogliomas, 5 oligoastrocytomas, 4 pilocytic astrocytomas, 3 pleomorphic xanthoastrocytomas, 2 anaplastic ependymomas, 2 ependymomas, and one subependymoma. Three tumours (3%) corresponded to WHO grade I, 27 (28%) to grade II, 33 (34%) to grade III, and 30 (31%) to grade IV. In 3 recurrent cases histological typing and grading of tumour were not possible due to presence of extensive radiation necrosis.

Intraoperative MRI and MR compatible operating devices

The internal organization of our "intelligent operating theatre" is presented on Fig. 1A. MRI was selected as an intraoperative imaging method, because it provides excellent spatial resolution without radiation exposure [13]. Intraoperative MRI scanner (AIRIS II, Hitachi Medical, Tokyo, Japan, Fig. 1B), as available at Tokyo Women's Medical University, has a disc-shaped permanent magnet with a magnetic field strength of 0.3 Tesla and a gantry gap of 43 cm in width. Low magnetic field strength creates narrow 5-gauss line, and the patient can easily be moved outside of the field but still remaining in the operative theatre, which permits to use some conventional surgical devices (for example, high-speed drill). Nevertheless,

all surgical devices and instruments that are used within the 5-gauss line, such as operating table (MOT2000-MRI, Mizuho Ikakohgyo, Tokyo, Japan, Fig. 1C) and operating microscope (MRI-30, Mitaka Kohki, Tokyo, Japan, Fig. 1D), are constructed from non-ferromagnetic material to prevent accidents and avoid image artifacts.

Body coils for the scanning of the abdominal region were used as receiver coil in the control group, while original coils for the scanning of open brain surgery with higher signal-to-noise ratio were developed later on (Head Holder Coil, Hitachi Medical, Tokyo, Japan, Fig. 1E) and used in the study group. Although the field strength of this scanner is low, it can provide images of sufficient quality for identification of residual tumours, and allows generation of 3-D reconstruction images, magnetic resonance angiography (MRA), and cine-MRI.

During surgery MR images were obtained at 3-mm slice thickness (1.5-mm slice intervals, 100 slices) under the following conditions: field of view (FOV), 230 \times 230 mm; TR, 27 msec; TE, 10 msec (for T₁-weighted spin echo), and FOV, 230 \times 230 mm; TR, 3000 msec; TE, 120 msec (for T₂-weighted turbo). An MRI contrast agent (gadolinium diethylenetriamine pentaacetic acid) was administered intravenously at 0.2 ml/kg in the control group and at 0.4 ml/kg in the study group. Scanning duration was 3 min and 36 sec for T₁-weighted images and 5 min for T₂-weighted images. All MRI data were displayed on the in-room display screen.

Intraoperative "real-time" update neuronavigation

A surgical navigation system (PRS navigator, Toshiba, Tokyo, Japan, Fig. 1F) was used in 35 recent cases to facilitate tumour removal and detection of its remnants. The navigator was based on a conventional infrared location-identification device, which shows the location of the suction tip and position of the suction tube in 3 sectional planes. Navigation DICOM format files of MR images were transferred to a computer through a local area network. Images were available for use in less than 5 minutes after MR scanning.

Surgical procedure

In 84 cases surgery was performed with patients in the supine position, whereas 12 patients were in prone position. After induction of

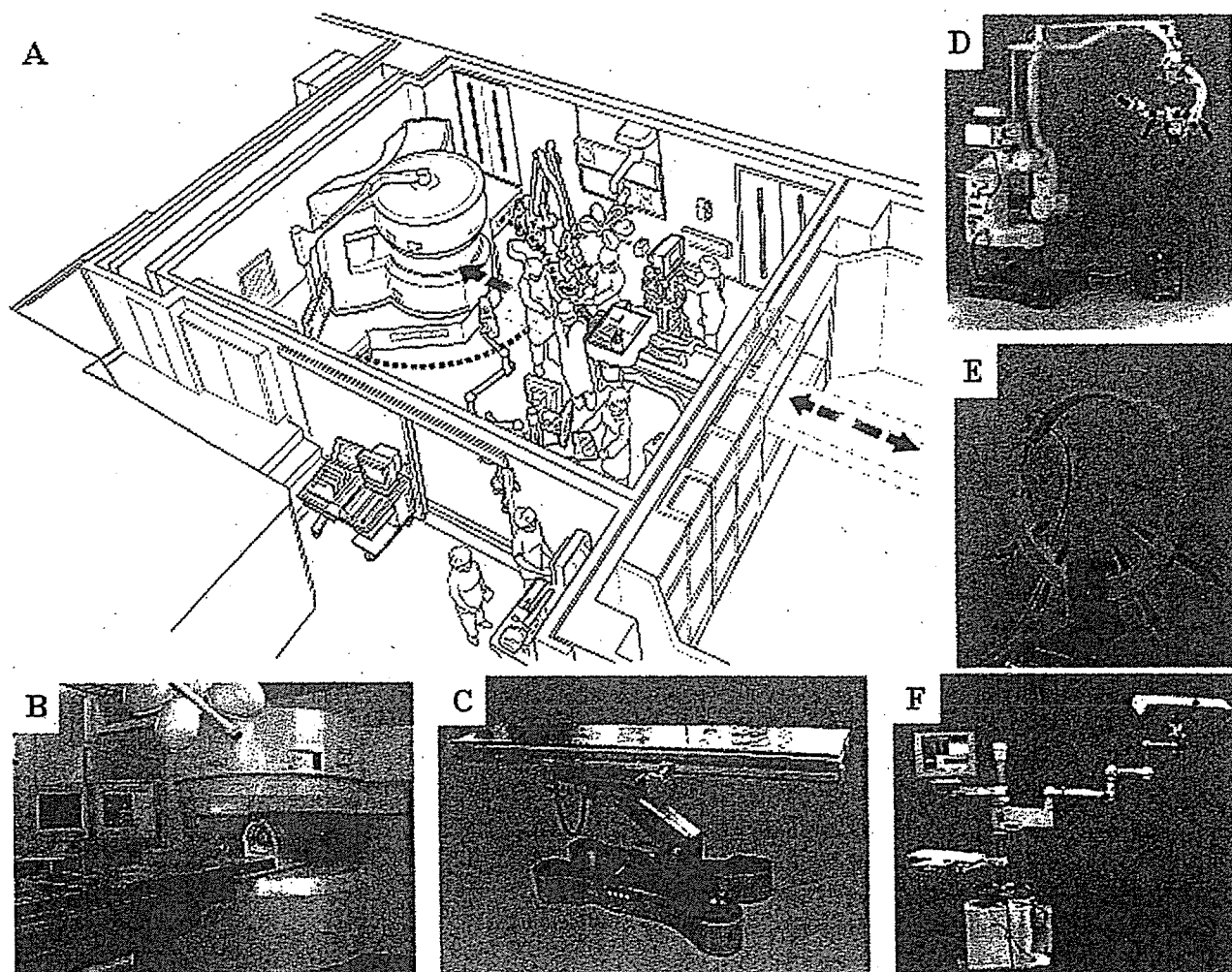


Fig. 1. The internal organization of the "intelligent operating theatre" at the Tokyo Women's Medical University: general view (A) with marked 5-gauss line (dotted line), 0.3 Tesla open iMRI (B), MR-compatible operating table (C), MR-compatible operating microscope (D), original receiving coil for scanning of open brain surgery (E), surgical neuronavigation system (F)

anesthesia, the patient head was fixed in a four-point head holder coil. Craniotomy was performed in a usual manner, followed by opening of the dura mater and arachnoid. Thereafter, fiducial markers were fixed to the skull, the covering coil was connected to the four-point head holder coil, and the operating table was covered with the second transparent drape. Patient's head was moved in the center of the MRI gantry by sliding the upper portion of the operating table. MR imaging was performed, and data were transferred onto a computer for further neuronavigation. The fiducial markers were registered in the computer, which permitted use of "real-time" update neuronavigation during tumour removal.

If the tumour was located near or in eloquent brain areas, cortical mapping, neurophysiological monitoring, and/or stimulation of the cranial nerves were performed – as appropriate before resection of neoplasm – for identification of the motor area, speech area, cranial nerves and its nuclei. Somatosensory evoked potentials (SEP) and motor evoked potentials (MEP) were routinely monitored during surgery.

After removal of the neoplasm, iMRI was performed again to assess the completeness of tumour resection, identification of the re-

sidual neoplasm or possible adverse effects such as haemorrhage. If residual tumour was identified and considered suitable for additional resection, the newly obtained MRI data were transferred to the navigation computer and further resection of the neoplasm was performed using this updated information. When resection of the tumour was completed, final iMRI was done to evaluate the resection rate.

Such treatment algorithm permitted us a more precise orientation in the operative field compared to conventional neuronavigation systems, which are based on MR images obtained before surgery and constitute a risk for possible mislocalization errors due to brain shift after removal of CSF and the tumour itself [18, 19].

Outcome evaluation

Comparative evaluation of neurological signs and symptoms was done before surgery, within 2 weeks after tumour resection, and 3 months thereafter.

Comparison of pre- and post-operative MRI was performed to assess resection rate and residual tumour volume. The latter was

defined as an area of increased signal intensity on contrast-enhanced T₁-weighted images [28], or, if the tumour did not show contrast enhancement, as an area of increased signal intensity on T₂-weighted images corresponding to the defined mass lesion. An area of abnormal signal intensity was computed for each slice and multiplied by the slice width (1.5 mm), and a cumulative value was obtained by adding the values for the individual slices.

Statistics

Statistical analysis was performed using Statview 5.0 (SAS Institute, Cary, NC). The level of significance was determined at $P < 0.05$.

Results

In all cases second iMRI permitted to identify the residual tumour, and additional resection was performed whenever possible (Figs. 2 and 3). If according to intraoperative brain mapping or neurophysiological monitoring the residual tumor infiltrated eloquent brain structures, it was left *in situ*. Overall, total tumour removal was achieved in 44 cases (46%), mean resection rate was $93 \pm 10\%$, and median residual tumour volume was 0.17 ml (95% CI: 0–0.93 mL) (Table 2). Residual tumour volume was greater in neoplasms of higher histological and functional grade, but such trends did not reach statistical significance (Wilcoxon signed-ranks test or ANOVA).

Early surgical complications included 2 cases of wound infection (2%) (Table 3). No case of postoperative haemorrhage occurred. Immediately after surgery 16 patients (17%) showed improvement in pre-existing signs and symptoms, 63 (66%) remained unchanged, whereas 33 (34%) exhibited more or less prominent neurological deterioration. Therefore, total short-term morbidity was 36%.

At 3 months the neurological status of 13 patients (14%) still remained worse than before surgery. In long-term follow-up one patient died due to infection, while another one exhibited deep pulmonary embolism. Therefore, total long-term morbidity was 14% and mortality 2%.

A comparison of the two groups of patients revealed their compatibility in clinical characteristics. At the same time, resection rate in the study group compared to control group was significantly higher (91% vs. 95%; $P < 0.05$), whereas residual tumour volume was significantly smaller (1.7 mL vs. 0.025 mL; $P < 0.01$) (Table 2). The number of cases with total removal was also higher in the study group as compared to the control group (52% vs. 39%), but this difference did

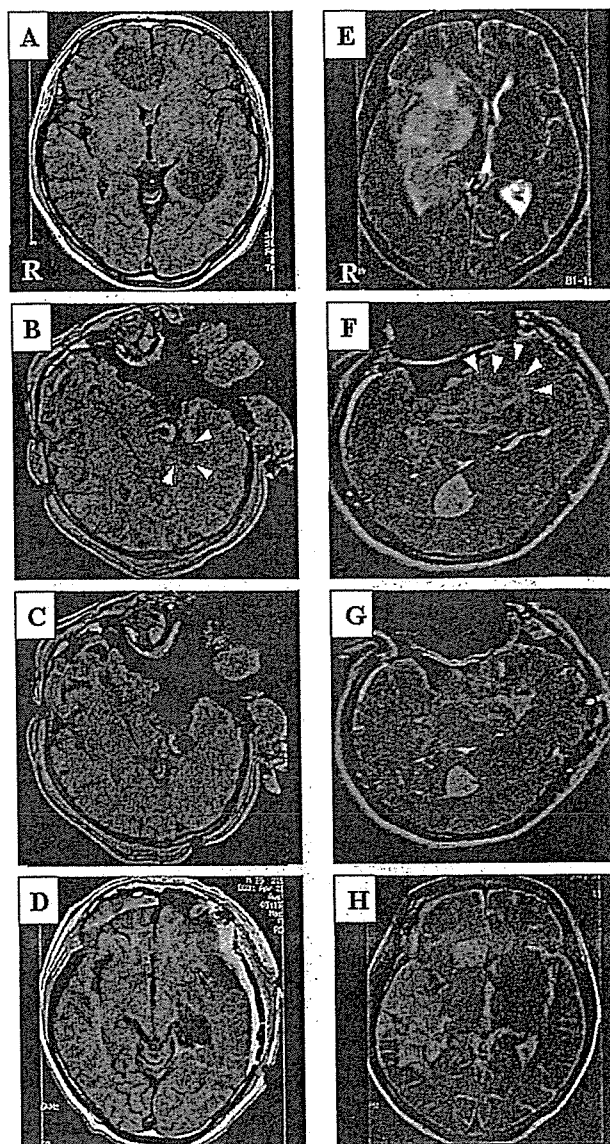


Fig. 2. Identification of residual tumor by iMRI and its further aggressive resection. In Case 1 (left column) primary multiple cerebral astrocytomas in the right frontal lobe and left (dominant) hippocampus (A) were removed during surgery, but residual tumour in the left hippocampal tail (arrowhead) was disclosed by control iMRI (B), and was removed thereafter (C) with total removal confirmed on postoperative MRI (D); the patient had transient aphasia but no permanent neurological deficit. In Case 2 (right column) a giant glioblastoma in the right fronto-temporal lobe, insular cortex and basal ganglia (E) was removed during surgery, but residual tumour (arrowhead) in the insular cortex and deep frontal lobe was identified (F) and subtotally (97%) removed (G), which was confirmed by postoperative MRI (H); the patient did not have motor deficit after surgery

not reach statistical significance. Further subgroup analysis showed that residual volume of WHO grade IV tumours (4.6 ml vs. 0.05 ml; $P < 0.05$) and neoplasms of Sawaya functional grade III, located in

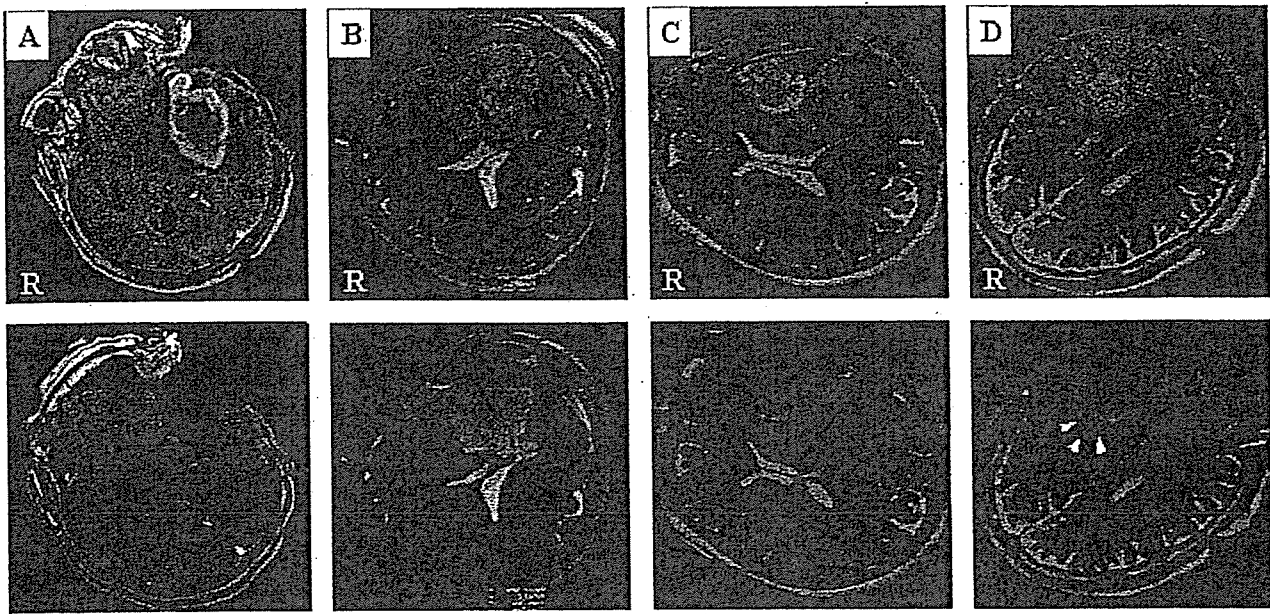


Fig. 3. iMRI before (*upper row*) and after (*lower row*) aggressive resection of gliomas located in or near eloquent brain areas: 99% removal of malignant (WHO grade IV) tumour from the left temporal lobe and insular cortex (A); 100% removal of the tumour (WHO grade II) with contralateral extension through the corpus callosum (B); 97% removal of the tumour (WHO grade III) located in the Brodmann area 44 (classical Broca zone) (C); 98% removal of the tumour (WHO grade III) located in the right parietal lobe in the vicinity of the pyramidal tract (D) with preservation of functionally important brain tissue (*arrowhead*)

the eloquent areas of the brain (3.8 ml vs. 0.23 ml, $P < 0.05$), as well as resection rate of the latter (88% vs. 95%, $P < 0.05$) were significantly improved in the study group compared to the control group (Table 2).

Nine patients in the control group (20%) and 24 in the study group (48%) experienced temporary post-operative neurological deterioration ($P < 0.05$) (Table 3). However, the rate of permanent morbidity, which was evaluated 3 months after surgery, did not differ significantly between the groups investigated (13% vs. 14%) (Table 3).

Discussion

Using intraoperative MRI

First iMRI systems were introduced in 1997 by Black *et al.* [3] and Tronnier *et al.* [32, 36]. Since then, such devices have been used for real-time observation of surgical manipulations, for assessment of the extent of tumour resection, and evaluation of the intraoperative complications. Different modifications include a twin theatrer system developed by Tronnier and Steinmeier *et al.* [29, 32], a rotatable patient table system in-

troduced by Rubino *et al.* [24], a ceiling-mounted movable MR gantry system presented by Sutherland *et al.* [30], and high-field (1.5-Tesla) hamburger-type MR gantry system used by Nimsky *et al.* [21]. While intraoperative observation and guidance of surgery by iMRI are theoretically presumed to produce the most favorable outcomes, the available devices usually provide relatively narrow working space and necessitate all surgical devices and instruments to be composed of non-ferromagnetic materials. By contrast, systems that employ MR imaging at some temporary break points during surgical procedure, while labor and time increase for patient transfer to the MRI venue, can provide a higher degree of freedom to the surgeon and permit to use standard (not MR-compatible) surgical instruments. It should be noted that any type of iMRI system increases the operation time, because MR imaging by itself is a time-consuming process.

Hadani *et al.* [11] previously reported experience with compact mobile 0.15 Tesla MRI. Such system has definite advantages in terms of cost-performance, but needs a special magnetic shield to prevent artifacts and limits space for surgical manipulations due to narrow MR gantry gap. On the other hand, high magnetic field strength iMRI scanners can provide higher image

Table 2. Surgical outcome in 96 cases of intracranial gliomas operated on with the adjunct of the iMRI system

| Surgical outcome parameters | Total cohort (N = 96) | Comparative subgroups | | P-value |
|---|-----------------------|------------------------|----------------------|-------------------|
| | | Control group (N = 46) | Study group (N = 50) | |
| Median residual tumour volume in ml (95% CI) | 0.17 (0–0.96) | 1.6 (0–4.2) | 0.025 (0–0.67) | P = 0.006* |
| Median residual tumour volume in ml in regard to WHO histological grade: | | | | |
| – II | 0 | 0 | 0 | P = 0.10* |
| – III | 0.91 | 1.6 | 0.88 | P = 0.37* |
| – IV | 0.13 | 4.6 | 0.05 | P = 0.02* |
| Median residual tumour volume in mL in regard to Sawaya functional grade: | | | | |
| – I | 0 | 0 | 0 | P = 0.07* |
| – II | 0 | 0.2 | 0 | P = 0.32* |
| – III | 0.93 | 3.8 | 0.23 | P = 0.02* |
| Mean resection rate ± SD (%%) | 93 ± 10 | 91 ± 11 | 95 ± 10 | P = 0.04* |
| Mean resection rate (%%) in regard to WHO histological grade: | | | | |
| – II | 94 | 93 | 96 | P = 0.41* |
| – III | 96 | 94 | 97 | P = 0.11* |
| – IV | 90 | 88 | 92 | P = 0.43* |
| Mean resection rate (%%) in regard to Sawaya functional grade: | | | | |
| – I | 97 | 93 | 100 | P = 0.06* |
| – II | 94 | 95 | 94 | P = 0.84* |
| – III | 92 | 88 | 95 | P = 0.03* |
| Number of cases of total removal | 44 (46%) | 18 (39%) | 26 (52%) | P = 0.21** |

* According to Student's t test; ** according to chi-square test; bold: statistically significant difference (P < 0.05).

Table 3. Functional outcome after removal of intracranial gliomas with the adjunct of the iMRI system

| | Total cohort (N = 96) | Comparative subgroups | | P-value |
|-----------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|-------------------|
| | | Control group (N = 46) | Study group (N = 50) | |
| Neurological status | | | | |
| – improved | 16 (17%) | 11 (24%) | 5 (10%) | P = 0.68** |
| – unchanged | 63 (66%) | 26 (57%) | 37 (74%) | P = 0.07** |
| – temporary deteriorated | 33 (34%) | 9 (20%) | 24 (48%) | P = 0.01** |
| – permanently deteriorated | 13 (14%) | 6 (13%) | 7 (14%) | P = 0.04** |
| Surgical complications | | | | |
| – infection | 2 (2%) | 2 (4%) | 0 (0%) | P = 0.14** |
| – postoperative haemorrhage | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | – |
| – venous embolism | 1 (1%) | 0 (0%) | 1 (2%) | P = 0.99** |
| – pulmonary embolism | 1 (1%) | 0 (0%) | 1 (2%) | P = 0.99** |
| Total short-term morbidity | 35 (36%) | 11 (24%) | 24 (48%) | P = 0.01** |
| Total long-term morbidity | 13 (14%) | 6 (13%) | 7 (14%) | P = 0.89** |
| Total mortality | 2 (2%) | 1 (2%) | 1 (2%) | P = 0.95** |

* According to Student's t test; ** according to chi-square test; bold: statistically significant difference (P < 0.05).

quality, shorter scanning time, and variability of imaging options, such as diffusion tensor imaging [20], functional MRI [10], and proton MRS. Image distortion during scanning, however, can cause geometric errors,

which can result in suboptimal conditions for neuronavigation during tumour removal. Risk of image distortion is 5 times greater in 1.5 Tesla MR scanner compared to 0.2 Tesla one [9]. It should be also taken into

consideration, that maintenance of special conditions for superconductive magnet requires high additional expenses.

Currently in Tokyo Women's Medical University low magnetic field strength (0.3 Tesla) open intraoperative magnetic resonance imaging (iMRI) is used. As it was shown in the present study such system is useful for the resection of intracranial glioma. Moreover, our latest experience shows, that such MR scanner permits to obtain intraoperative diffusion-weighted images for the visualization of pyramidal tracts [22], as well as functional MR images for identification of the motor cortex. Using specially developed coils for the scanning of open brain surgery that provide higher signal-to-noise ratio, represents significant improvement of image quality, especially of contrast-enhanced tumours, which was reflected in a higher resection rate of such neoplasms as reported in the "study group". Novel organization of the neurosurgical operating theatre with low magnetic field strength iMRI permits to perform sophisticated procedures, using conventional surgical devices and instruments. Spatial separation of the operative table and MR gantry and removable head-holder coil provides freedom for any surgical manipulations, which can be done in both supine and prone position of the patient. Therefore, it seems that compared to other available systems our device can have the best cost-to-benefit ratio, if under "benefit" one will accept image quality and system effectiveness.

Extensive removal of glioma

The benefits of resective surgery in cases of glioma include relief of compression of the tumor bulk on the surrounding brain (important for neurological improvement), reduction of the volume of neoplasm (can render adjuvant therapy more effective), and precise histological diagnosis, which is important for the choice of optimal treatment strategy and prediction of prognosis. Many investigators have demonstrated the benefits of complete resection for low-grade gliomas [2, 5, 27], which is in complete agreement with our own experience. Moreover, while not sufficiently proved [12, 25], extensive removal of malignant glioma can improve patient prognosis. According to a retrospective analysis of the brain tumor registry of Japan [31], which included 6398 cases of malignant glioma from 281 different hospitals, survival was longer if total removal of tumor was achieved, compared to

subtotal resection or biopsy alone. Similar results were reported by two recent, large, multi-center cooperative trials, in which identical treatment protocols were used. Overall, 6 prospective studies published from 1990 found significant correlation between resection rate of malignant glial tumors and patient survival [1, 7, 8, 14–16, 23]. Therefore, while further well-designed prospective studies on this topic will be needed in future, currently available data suggest that complete resection of glial neoplasms can be considered as a reasonable surgical goal.

Evaluation of residual tumor volume is not a simple task. Albert *et al.* [1] reported that the use of different methods for assessment of the resection rate could significantly influence results. Particularly, the resection rate estimated by the operating surgeon was significantly higher compared to postoperative CT or MRI. Still, there is no standard definition of "complete removal of glioma", which is reflected in the wide variation of reported total resection rates (from 6.2 to 71%) [6, 33]. It may be suspected that some of such cases represent nothing more than biopsy. Our method of postoperative evaluation of residual tumor volume based on the enhanced area of T₁-weighted MR images might be criticized, because autopsy specimens showed that glioblastoma cells can be identified even beyond hyperintense signal on T₂-weighted MR images. However, Wirtz *et al.* [35] and Lacroix *et al.* [17] in their clinical studies assessed the residual tumor in the same way as we did and showed its importance for the prediction of patient survival. For glioblastoma, a resection rate of 98% or greater can be considered as prognostically significant break-point.

Complications after resective surgery for gliomas

Neurological morbidity after resective surgery for gliomas varies from 6 to 28% [4, 34], and may be even higher in cases of recurrent tumors, especially if previous radiotherapy was effected [4]. Overall, 33 patients (34%) of the present series exhibited more or less prominent worsening of their pre-existing symptoms after removal of the brain tumor. Moreover, more aggressive tumor resection, as performed in the "study group", was associated with a statistically significant increase of temporary post-operative neurological deterioration.

Removal of tumors adjacent to the corona radiata and posterior limb of the internal capsule was associated with a higher incidence of neurological morbidity.

Our treatment algorithm, based on “update” neuronavigation, permitted precise orientation in the operative field with a minimal risk of mislocalization errors. Therefore, in our opinion, neurological deterioration encountered in some patients of the present series was mainly caused not by direct injury of the specific anatomical structures, which usually are clearly identified by neuronavigation and subcortical brain mapping, but due to compromise of their vascular supply. Anyway, removal of tumor located in the vicinity of the pyramidal tracts has to be considered high-risk surgery for post-operative neurological deterioration, even if the whole spectrum of the most sophisticated modern neurosurgical armamentarium, including iMRI, is available in the operating theatre.

It has to be noted that not one case of postoperative hemorrhage was found in the present series. Previous reports suggest that such complications occur at a rate of 2–3% after surgery for parenchymal brain tumors [4, 26]. It seems that aggressive tumor resection that can be achieved with the help of iMRI, permits to avoid a condition known as “hemorrhage in the residual tumor” or “wounded glioma syndrome”. Additionally, despite relatively longer operative time, the rate of infectious complications in the present series (2%) did not differ from those in other reports.

Conclusions

The use of iMRI during surgery for intracranial gliomas allows identification of residual tumor and performing aggressive resection with good functional outcome. In 49% of cases of the present series total removal of the neoplasm was attained, with a mean resection rate of 93%. Surgical experience with the iMRI system, establishment of treatment algorithm, and improvement of image quality are of paramount importance for attainment of optimal results.

Acknowledgments

We thank Drs. Yoshikazu Okada, Ken'ichi Hirasawa, Masahiko Tanaka, and Kohsaku Amano (Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University), Makoto Ozaki, Minoru Nomura, Satoshi Nagata, Takayuki Kunisawa, and Kiyoshi Naemura (Department of Anesthesiology, Tokyo Women's Medical University), the scrub nurses and technical staff for tremendous help during surgical procedures with iMRI. We wish to express our gratitude to Takashi Sakayori, Madoka Sugiura, Hiroki Taniguchi, Kyojiro Nambu, Kouichi Suzukawa, and Yoshiyuki Fujita for their invaluable technical support. Drs. Nobuhiko Hata, Yuji Okawara, and Mikhail Chernov provided great assistance and made thoughtful

suggestions during preparation of the manuscript. The present study was supported by the Industrial Technology Research Grant Program in 2000–2005 (A45003a) from the New Energy and Industrial Technology Development Organization of Japan to Yoshihiro Muragaki.

References

1. Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S (1994) 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
2. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE (1994) The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 74: 1784–1791
3. Black PM, Moriarty T, Alexander E, Stieg P, Woodard EJ, Gleason PL, Martin CH, Kikinis R, Schwartz RB, Jolesz FA (1997) Development and implementation of intraoperative magnetic resonance imaging and its neurosurgical applications. *Neurosurgery* 41: 831–842
4. Brell M, Ibanez J, Caral L, Ferrer E (2000) Factors influencing surgical complications of intra-axial brain tumours. *Acta Neurochir (Wien)* 142: 739–750
5. Britton JW, Cascino GD, Sharbrough FW, Kelly PJ (1994) Low-grade glial neoplasms and intractable partial epilepsy: efficacy of surgical treatment. *Epilepsia* 35: 1130–1135
6. Ciric I, Rovin R, Cozzens JW, Eller TW, Vick NA, Mikhael MA (1990) Role of surgery in the treatment of malignant cerebral gliomas. Presented at Association of Neurological Surgeons, Park Ridge, IL
7. Curran WJ, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Nelson DF, Fischbach AJ, Chang CH, Rotman M, Asbell SO (1992) Does extent of surgery influence outcome for astrocytoma with atypical or anaplastic foci (AAF)? A report from three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. *J Neurooncol* 12: 219–227
8. Devaux BC, O'Fallon JR, Kelly PJ (1993) Resection, biopsy, and survival in malignant glial neoplasms. A retrospective study of clinical parameters, therapy, and outcome. *J Neurosurg* 78: 767–775
9. Fransson A, Andreo P, Potter R (2001) Aspects of MR image distortions in radiotherapy treatment planning. *Strahlenther Onkol* 177: 59–73
10. Gasser T, Ganslandt O, Sandalcioglu E, Stolke D, Fahlbusch R, Nimsky C (2005) Intraoperative functional MRI: implementation and preliminary experience. *Neuroimage* 26: 685–693
11. Hadani M, Spiegelman R, Feldman Z, Berkenstadt H, Ram Z (2001) Novel, compact, intraoperative magnetic resonance imaging-guided system for conventional neurosurgical operating rooms. *Neurosurgery* 48: 799–807
12. Hess KR (1999) Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *J Neurooncol* 42: 227–231
13. Iseki H, Muragaki Y, Taira T, Kawamata T, Maruyama T, Naemura K, Nambu K, Sugiura M, Hirai N, Hori T, Takakura K (2001) New possibilities for stereotaxis. Information-guided stereotaxis. *Stereotact Funct Neurosurg* 76: 159–167
14. Kelly PJ, Hunt C (1994) The limited value of cytoreductive surgery in elderly patients with malignant gliomas. *Neurosurgery* 34: 62–66
15. Kiwit JC, Floeth FW, Bock WJ (1996) Survival in malignant glioma: analysis of prognostic factors with special regard to cytoreductive surgery. *Zentralblatt fur Neurochirurgie* 57: 76–88

16. Kreth FW, Warnke PC, Scheremet R, Ostertag CB (1993) Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 762-726
17. 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 (2001) A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95: 190-198
18. Muragaki Y, Iseki H, Kawamata T, Sugiura M, Amano K, Taira T, Hori T, Nambu K, Suzukawa K (2000) Development of "real-time" navigation system updated with intraoperative MR imaging for total removal of glioma. *Funct Neurosurg (Japanese)* 39: 80-81
19. Nimsky C, Ganslandt O, Cerny S, Hastreiter P, Greiner G, Fahlbusch R (2000) Quantification of, visualization, and compensation for brain shift using intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 47: 1070-1080
20. Nimsky C, Ganslandt O, Hastreiter P, Wang R, Benner T, Sorensen AG, Fahlbusch R (2005) Intraoperative diffusion-tensor MR imaging: shifting of white matter tracts during neurosurgical procedures - initial experience. *Radiology* 234: 218-225
21. Nimsky C, Ganslandt O, Von Keller B, Romstock J, Fahlbusch R (2004) Intraoperative high-field-strength MR imaging: implementation and experience in 200 patients. *Radiology* 233: 67-78
22. Ozawa N, Muragaki Y, Shirakawa K, Suzukawa K, Nakamura R, Watanabe H, Iseki H, Takakura K (2004) Development of navigation system employing intra-operative diffusion weighted imaging using open MRI. In: Lemke HU, Vannier MW, Inamura A, Farman AG, Doi K, Reiber HC (eds) *CARS2004 Computer assisted radiology and surgery*. Elsevier, Amsterdam, pp 679-702
23. Prados MD, Gutin PH, Phillips TL, Wara WM, Larson DA, Sneed PK, Davis RL, Ahn DK, Lamborn K, Wilson CB (1992) Highly anaplastic astrocytoma: a review of 357 patients treated between 1977 and 1989. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 3-8
24. Rubin GJ, Farahani K, McGill D, Van De Wiele B, Villablanca JP, Wang-Mathieson A (2000) Magnetic resonance imaging-guided neurosurgery in the magnetic fringe fields: the next step in neuronavigation. *Neurosurgery* 46: 643-653
25. Sawaya R (1999) Extent of resection in malignant gliomas: a critical summary. *J Neurooncol* 42: 303-305
26. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi WM, Wildrick DM (1998) Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery* 42: 1044-1055
27. Scerrati M, Roselli R, Iacoangeli M, Pompucci A, Rossi GF (1996) Prognostic factors in low grade (WHO grade II) gliomas of the cerebral hemispheres: the role of surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61: 291-296
28. Shi WM, Wildrick DM, Sawaya R (1998) Volumetric measurement of brain tumors from MR imaging. *J Neurooncol* 37: 87-93
29. Steinmeier R, Fahlbusch R, Ganslandt O, Nimsky C, Buchfelder M, Kaus M, Heigl T, Lenz G, Kuth R, Huk W (1998) Intraoperative magnetic resonance imaging with the magnetom open scanner: concepts, neurosurgical indications, and procedures: a preliminary report. *Neurosurgery* 43: 739-747
30. Sutherland GR, Louw DF (1999) Intraoperative MRI: a moving magnet. *CMAJ* 161: 1293
31. The Committee of Brain Tumor Registry of Japan (2000) Report of brain tumor registry of Japan (1969-1993) 10th edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* [Suppl] 40: 1-106
32. Tronnier VM, Wirtz CR, Knauth M, Lenz G, Pastyr O, Bonsanto MM, Albert FK, Kuth R, Staubert A, Schlegel W, Sartor K, Kunze S (1997) Intraoperative diagnostic and interventional magnetic resonance imaging in neurosurgery. *Neurosurgery* 40: 891-900
33. Vecht CJ, Avezaat CJJ, van Putten WLJ, Eijkenboom WMH, Stefanko SZ (1990) The influence of the extent of surgery on the neurologic function and survival in malignant glioma. A retrospective analysis in 243 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53: 466-471
34. Vives KP, Piepmeier JM (1999) Complications and expected outcome of glioma surgery. *J Neurooncol* 42: 289-302
35. Wirtz CR, Knauth M, Staubert A, Bonsanto MM, Sartor K, Kunze S, Tronnier VM (2000) Clinical evaluation and follow-up results for intraoperative magnetic resonance imaging in neurosurgery. *Neurosurgery* 46: 1112-1120
36. Wirtz CR, Tronnier VM, Bonsanto MM, Knauth M, Staubert A, Albert FK, Kunze S (1997) Image-guided neurosurgery with intraoperative MRI: update of frameless stereotaxy and radicality control. *Stereotact Funct Neurosurg* 68: 39-43

Correspondence: Y. Muragaki, 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, Japan 162-8666. e-mail: ymuragaki@nij.twmu.ac.jp

情報誘導によるグリオーマ手術

村垣善浩*¹ 丸山隆志*² 中村亮一*¹ 伊関 洋*^{1,2}
 久保長生*² 高倉公朋*¹ 堀 智勝*²

Information-guided Surgery for Glioma Removal

by

Yoshihiro Muragaki, M.D. *¹, Takashi Maruyama, M.D. *²,
 Ryoichi Nakamura, Ph.D. *¹, Hiroshi Iseki, M.D., *^{1,2},
 Osami Kubo, M.D. *², Kintomo Takakura, M.D. *¹, and Tomokatsu Hori, M.D. *²

from

*¹Faculty of Advanced Techno-surgery, Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Graduate School of Medicine and *²Department 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

*¹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

*²東京女子医科大学脳神経外科

が必要とされており¹⁷⁾, 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。乏突起細胞腫系の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¹⁸⁾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実例と問題点を述べ, 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

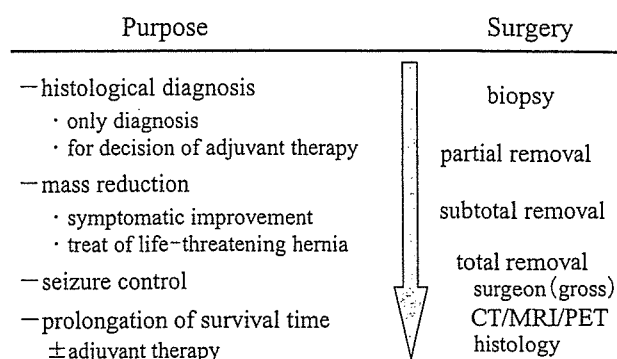


Fig. 1 Resection planning for glioma surgery

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させていただきたい。

神経膠腫摘出術と予後や合併症との関係

① 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¹¹⁾。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³¹⁾。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¹⁵⁾。日本での全摘出とは異なる。Albertら¹¹⁾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³¹⁾。

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¹⁶⁾、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³⁶⁾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¹⁴⁾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、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⁵⁾、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¹⁹⁾、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¹⁶⁾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³³⁾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と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²⁹⁾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と、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%²⁹⁾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割合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¹⁷⁾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 6.2~71% 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 GBM 6.6%、AA 6.7%、AC 10% 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).

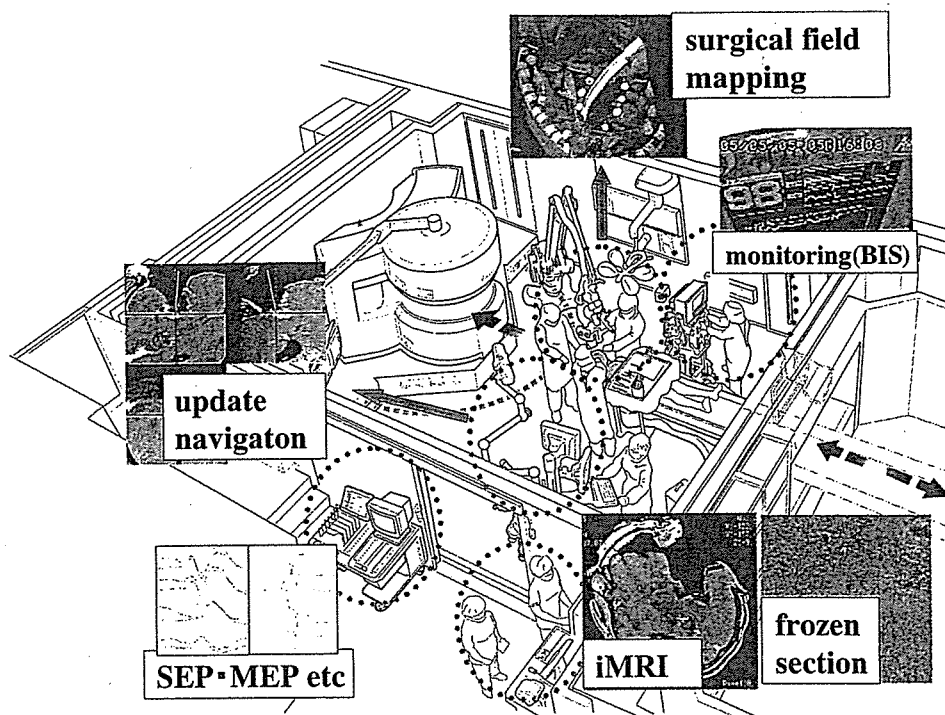
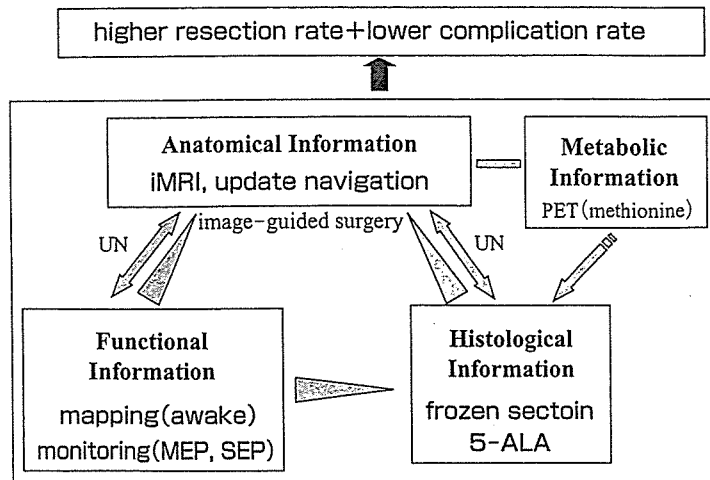


Fig. 3 Intelligent Operating Theater for information-guided surgery
Intelligent Operating Theater gains various kinds of information.
iMRI : intraoperative MRI.

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³⁾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⁷⁾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%の症例で垂全摘を施行した。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。

の意思決定に有用である。

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¹³⁾。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4~8 mm 発生する²⁵⁾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²³⁾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 画像上で知ることが最大の利点で、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¹⁸⁾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

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²⁸⁾、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)³⁰⁾、慢性硬膜下電極や覚醒下手術の際のプローブ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い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³⁸⁾。すなわち侵襲的ではあるが、優位半球同定には脳血管撮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²⁾²⁷⁾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³⁴⁾。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²²⁾、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探ることがあり、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²¹⁾。

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³²⁾。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³⁰⁾。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¹²⁾。

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かった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⁸⁾。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⁴⁾。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, 前頭葉腫瘍を例にとると, 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%⁶⁾, 5.6%³⁷⁾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[®])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³⁵⁾。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年末までに神経腫瘍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

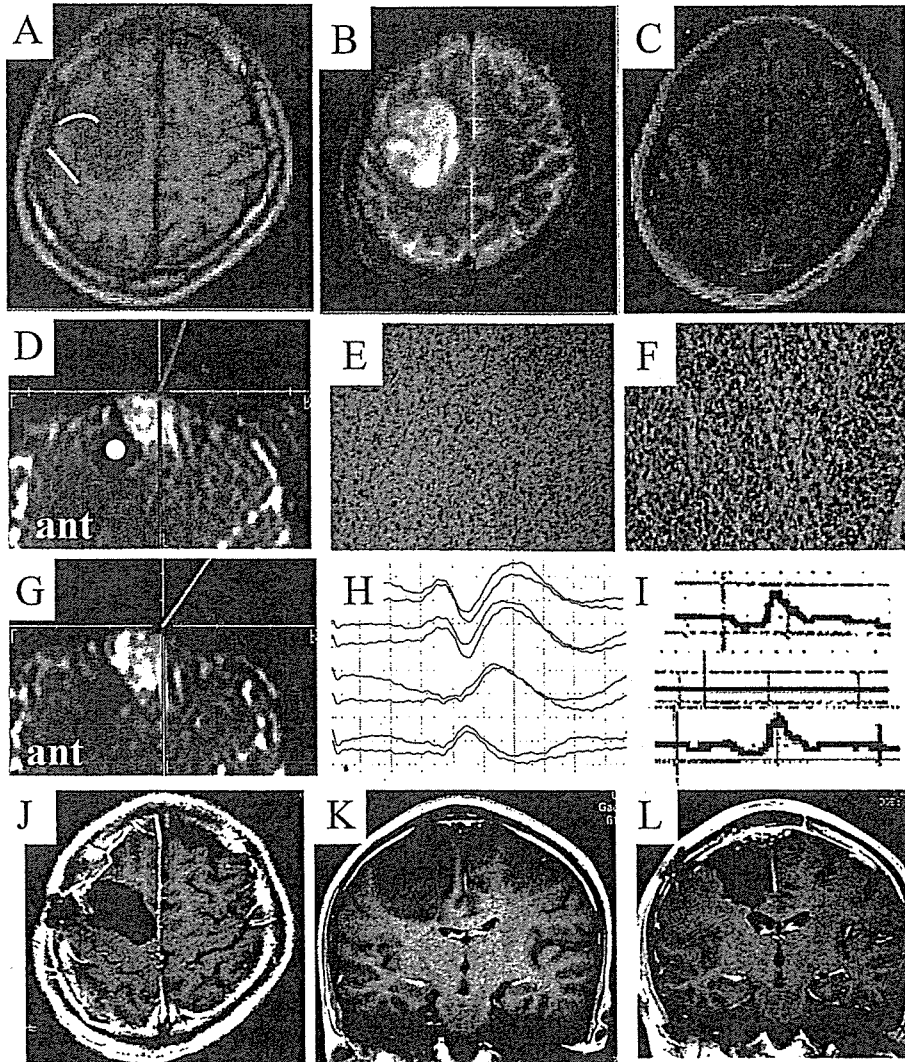


Fig. 4 Illustrative case 1 (see text p.393)

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な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、神経膠腫には術中 MRI やナビゲーションは必要であるが、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

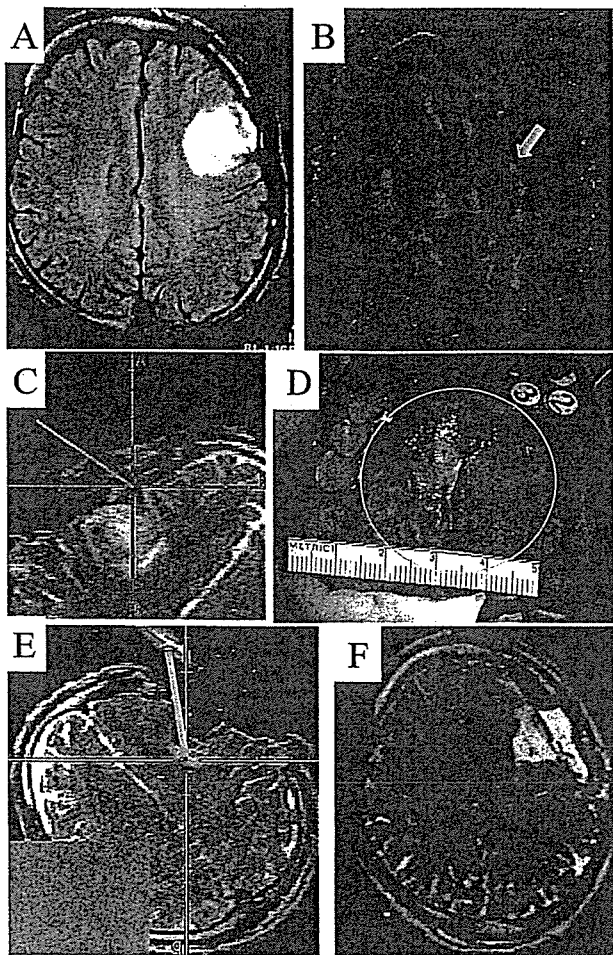


Fig. 5 Illustrative case 2
(see text p.393)

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²⁴⁾。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 mm²⁵⁾、白質線維は 8~15 mm 移動していた²⁶⁾。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⁴⁰⁾。しかし、比較的高い偽陰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⁴⁰⁾ を否定するものではない。検査には偽陰率が必ずあり、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。それぞれの特徴があり、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⁹⁾ 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⁹⁾。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²⁰⁾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」¹⁰⁾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 箇所と言語野 (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舍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。