

【資料】

東京慈恵会医科大学附属柏病院における脳腫瘍に対する 新たな治療戦略

—— 術中 MRI の稼働準備から臨床応用までの道のり ——

荒井隆雄 ¹	田中俊英 ¹	長谷川 譲 ¹
加藤直樹 ¹	土橋久士 ¹	山本洋平 ¹
赤崎安晴 ²	常喜達裕 ³	小山勉 ⁴
三尾 寧 ⁵	原田潤太 ⁶	阿部俊昭 ³

¹東京慈恵会医科大学附属柏病院脳神経外科

²東京慈恵会医科大学附属青戸病院脳神経外科

³東京慈恵会医科大学脳神経外科学講座

⁴東京慈恵会医科大学附属柏病院救急部

⁵東京慈恵会医科大学附属柏病院麻酔科

⁶東京慈恵会医科大学附属柏病院放射線科

(受付 平成 21 年 4 月 2 日)

A NOVEL SURGICAL PROCEDURE FOR BRAIN TUMORS AT THE JIKEI UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE KASHIWA HOSPITAL: FROM THE DEVELOPMENT OF INTRAOPERATIVE MAGNETIC RESONANCE IMAGING TO CLINICAL USAGE

Takao ARAI¹, Toshihide TANAKA¹, Yuzuru HASEGAWA¹,
Naoki KATO¹, Hisashi DOBASHI¹, Yohei YAMAMOTO¹,
Yasuharu AKAZAKI², Tatsuhiko JOKI³, Tsutomu KOYAMA⁴,
Yasushi MIO⁵, Junta HARADA⁶, and Toshiaki ABE³

¹Department of Neurosurgery, The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital

²Department of Neurosurgery, The Jikei University School of Medicine, Aoto Hospital

³Department of Neurosurgery, The Jikei University School of Medicine

⁴Department of Emergency Medicine, The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital

⁵Department of Anesthesiology, The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital

⁶Department of Radiology, The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital

Intraoperative magnetic resonance imaging (MRI) is a novel tool for neurosurgical operations. It facilitates surgery for brain tumors, especially gliomas and pituitary adenomas. It provides much information about residual tumors, bleeding, and brain swelling during surgery and allows tumors to be resected completely and safely. Intraoperative MRI has become widely used during operations for brain tumors. An open MRI scanner for intraoperative MRI was installed at The Jikei University School of Medicine Kashiwa Hospital in September 2002, and brain tumor surgery utilizing the open MRI scanner was first performed in December 2007 for a metastatic tumor in the left temporal lobe. Since then, 6 operations

have been performed, and the first trial of intraoperative MRI for brain tumor surgery was performed in January 2009. In the present manuscript, we describe the background of and future prospects for brain tumor surgery utilizing intraoperative MRI at our hospital.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2009; 124: 169-76)

Key words: brain tumor surgery, glioma, intraoperative magnetic resonance imaging, neurosurgery

I. 緒 言

悪性グリオーマは、成人の悪性脳腫瘍の中では最も頻度の高い疾患である。本疾患に対しては手術、放射線治療と化学療法を併用する集学的治療が行われているが、他の悪性腫瘍とは異なり、その治療成績に大きな進歩はみられていない。なかでも神経膠芽腫 (glioblastoma; 以下 GBM) は平均余命が発症から約1年ときわめて予後不良で、脳神経外科領域において最も治療困難な疾患の一つである¹⁾。その最大の理由は、脳実質内に浸潤性に発育する本腫瘍の特徴にある。放射線治療や化学療法を行ったとしても、腫瘍細胞が抗癌剤に対する耐性を獲得したり、腫瘍容積が大きい場合には治療効果は得にくい。やがて脳内に浸潤した腫瘍細胞は局所再発し、この再発病変が患者の余命を左右することになる。したがって本疾患の治療は、手術で腫瘍を最大限に摘出した後に放射線治療と化学療法で局所再発をいかに制御できるかに主眼が置かれている。

以前より、腫瘍の摘出率がグリオーマ治療の重要な予後因子であることが知られている²⁾³⁾。したがってグリオーマに対する手術では、脳機能を温存しつつ腫瘍を最大限摘出することが重要であり、そのためにさまざまな手術支援装置が開発さ

れてきた。手術中に脳機能の局在を同定するために、体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential; SEP)、運動誘発電位 (motor evoked potential; MEP) 測定などの電気生理学的モニターや覚醒下手術が行われている。一方、腫瘍の局在や摘出後の残存腫瘍を同定するために、ナビゲーションシステム、5-アミノレブリン酸を用いた術中蛍光診断 (以下 5-ALA) や術中 MRI 撮影 (intraoperative magnetic resonance imaging; 以下 iMRI) が行われている。これらの支援装置により、脳機能を温存しつつ腫瘍の摘出率を向上させることに力が注がれてきた⁴⁾⁻⁶⁾。

東京慈恵会医科大学 (以下本学) 附属柏病院 (以下柏病院) では、2002 年から iMRI の準備を開始し試行錯誤を繰り返しながら 2007 年 12 月に iMRI を使用した最初の開頭手術が行われた。このたび iMRI の立ち上げから実稼働にいたるまでの経緯と今後の展望を報告する。

II. 立ち上げから実稼働まで

iMRI の立ち上げから実稼働までの経緯を Table 1 に示す。なお本件に関し利益相反は発生していない。柏病院では、2002 年 9 月に open 型 MRI (Altaire 0.7T: 日立メディコ 以下 open

Table 1. Procedure of establishment of intraoperative magnetic resonance imaging (iMRI).
From development of iMRI to clinical usage.

September, 2002	The open MRI was installed in The Jikei University School of Medicine Kashiwa Hospital.
November, 2003	The interference experiment of the open MRI and the operating monitors.
December, 2003	The interference experiment of the open MRI and the anesthesia apparatus.
April, 2005	The first test scan for evaluation of interference by the operating monitors.
August, 2005	Post operative MRI for a patient with chronic subdural hematoma.
July, 2007	"Intraoperative MRI for brain tumor patients" was approved by the Ethical Committee in The Jikei University School of Medicine.
December, 2007	The first postoperative MRI for a patient with metastatic brain tumor.
January, 2009	The first intraoperative MRI for a patient with recurrent glioma.



Fig. 1. The picture demonstrates an open type magnetic resonance imaging (MRI) Altaire 0.7T (Hitachi Medical Corporation) installed in Jikei Kashiwa Hospital.

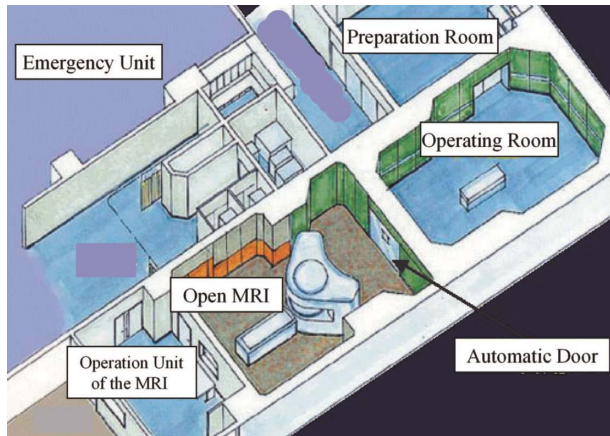


Fig. 2. The illustration reveals an operating room fused to magnetic resonance imaging (MRI) room.



Fig. 3. These pictures show instruments for intraoperative magnetic resonance imaging ; a : A head frame and pins. b : A patient trolley. c : An anesthesia apparatus. d : An intra-operative monitor.

MRI)を導入した (Fig. 1). 通常の検査用のトンネル型MRIとは異なりガントリー内のスペースが広いため, MRI内での穿頭術や穿刺手技による小手術が可能である. 当院ではopen MRI導入後よりガントリー内で血腫除去術や腫瘍生検術, 腰椎椎間板ヘルニアに対する経皮的レーザー髄核蒸散術に使用してきた. 時期を同じくして, 開頭手術などの脳神経外科手術にも用途を広げるためにMRI対応手術機器を設計・発注し, MRI室とそれに隣接する外来手術室の改装も行った.

手術室のレイアウトをFig. 2に示す. 柏病院1階にある外来手術室を一部改装し, その隣室に自動ドアを介してopen MRIを設置した. MRI室内には撮影中の感染防止に留意して空調も整備した. MRIの磁場領域である5 Gaussライン内に磁性体金属を持ち込むことができないことに留意して, 手術中に頭部を固定するための木製フレームとチタン製ピン (Fig. 3a), 患者を手術台からMRI室へ移動させるためのMRI対応移動用ベッド (Fig. 3b) は日立メディコと共同制作した.

2003年11月に従来手術室で使用している麻酔関連機器とopen MRIとの相互干渉実験を行ったところ呼気ガス分析装置の画面に歪みが生じる

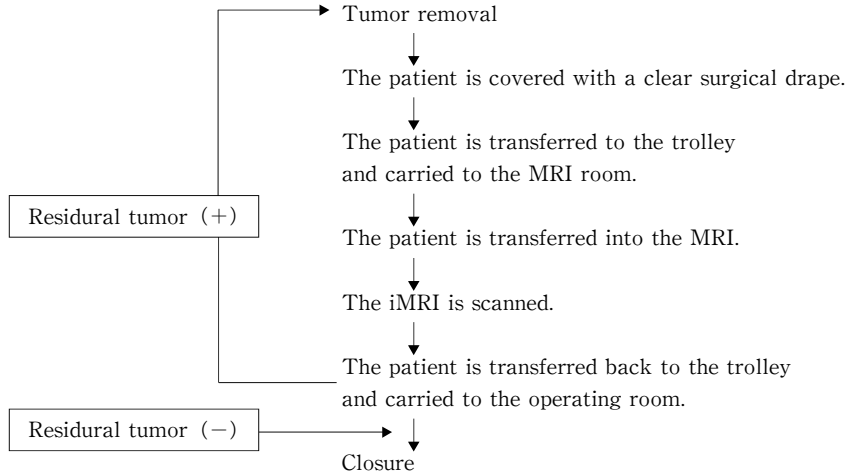
ことが判明したため, 新たにMRI対応麻酔器 (Fig. 3c) とモニター (Fig. 3d) を購入することを決定した. 2003年12月には, 日立メディコにてMRI対応麻酔器 (ドレーグルメディカルジャパン社製) を使用した相互干渉実験を行い, MRI画像に歪みが生じないことを確認した. 2005年4月に健常者を被験者として試験的に撮影を行い, 各種モニター装着下においてもMRI画像に歪みが生じないことを確認した. 続いてiMRI用手術台を使用したMRI撮影に習熟するべく, 2005年8月より慢性硬膜下血腫と正常圧水頭症の術後撮影で訓練を行った (Table 2; case 1 and 2). 手術手技とMRI撮影の手順と安全性が確認された後に, 2007年7月に本学倫理委員会において「全身麻酔・開頭手術におけるiMRI」が承認された. 術者, 麻酔医, 看護師が開頭手術におけるMRI撮影に習熟するまでは, 患者の安全を考慮して初期の6例は手術終了直後の撮影で訓練を行った (Table 2; case 3 to 8). その第1例目は, 2007年12月に転移性脳腫瘍に対する開頭手術で行った (Table 2; case 3). そして2009年1月にiMRIの第1例目を再発グリオーマに対する手術で行った (Table 2; case 9). その後, 2009年8月までに計

Table 2. Summary of patients who were underwent surgical operation utilizing intraoperative magnetic resonance imaging (iMRI).

AA; anaplastic astrocytoma, AOA; anaplastic oligoastrocytoma CSDH; chronic subdural hematoma, F; female GBM; glioblastoma, Lt.; left, M; male, Meta; metastatic brain tumor, NPH; normal pressure hydrocephalus, OA; oligoastrocytoma, OLIG; oligodendrocytoma, Rt.; right, V-P; ventricle-peritoneal

Case	Age	Sex	Diagnosis	Location	Operation Date (month/date/year)	Surgical Procedure	Duration
1	55	M	CSDH	Rt. convexity	8/ 3/2005	irrigation	0 h 45 m
2	80	F	NPH	—	11/22/2006	V-P shunt	1 h 40 m
3	66	F	Meta	Lt. temporal	12/26/2007	total removal	5 h 50 m
4	73	M	GBM	Rt. parietal/temporal	7/ 2/2008	subtotal removal/biopsy	5 h 10 m
5	65	M	OLIG	Lt. frontal	8/ 6/2008	partial removal	3 h 10 m
6	40	M	OA	Rt. frontal	8/20/2008	partial removal	7 h 30 m
7	72	M	AA	Rt. frontal	9/10/2008	partial removal	6 h 25 m
8	36	M	OLIG	Lt. frontal	11/ 5/2008	subtotal removal	6 h 00 m
9	46	F	AOA	Lt. temporal	1/14/2009	total removal	6 h 50 m
10	66	F	GBM	Lt. frontal	2/18/2009	subtotal removal	8 h 20 m
11	40	M	AA	Rt. frontal	4/22/2009	subtotal removal	8 h 45 m
12	16	F	AA	Rt. parietal	5/22/2009	total removal	8 h 35 m
13	45	M	AOA	Lt. frontal	7/29/2009	subtotal removal	7 h 00 m

Table 3. Flow chart of the surgery using intraoperative magnetic resonance imaging (iMRI).



5例のiMRI併用開頭腫瘍摘出術を行った。

実際の手術操作および撮影の手順をTable 3に示す。通常の開頭腫瘍摘出操作が終了した段階でiMRI撮影の準備に入る。開創したままの状態では患者を透明な手術用ドレープで覆い、術野を清潔に保ちながら患者を手術台の背板とともにMRI対応移動用ベッドへスライドさせて移す。次に麻

酔器・モニターとともに患者をMRI室へ移動させる。移動用ベッドとMRIを連結させた後に患者をMRI内へ移動させて撮影を開始する。増強効果のある腫瘍ではT1強調画像とガドリニウム造影剤による造影T1強調画像を、増強効果のない腫瘍に対してはT1強調画像とT2強調画像を撮像し残存腫瘍の評価を行う。残存腫瘍が認めら

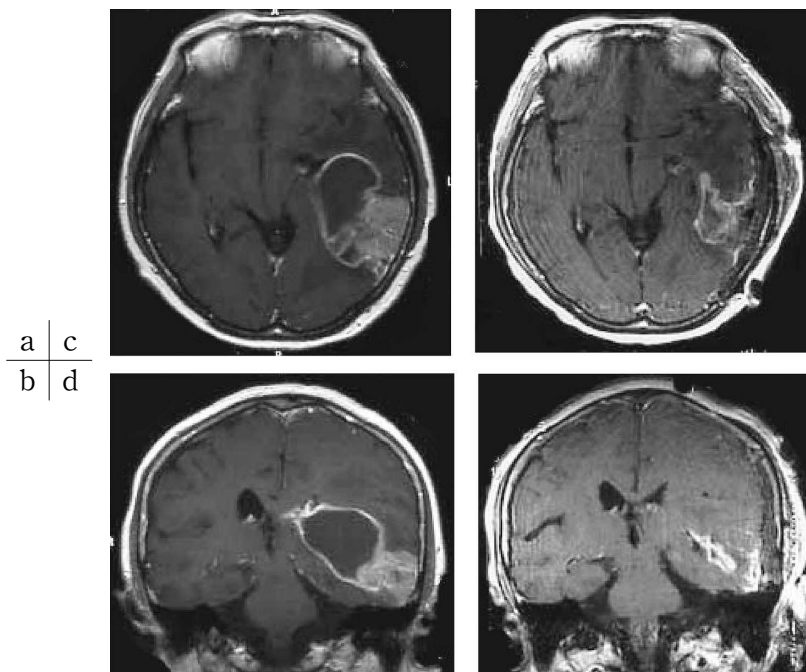


Fig. 4. Axial and coronal T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) with contrast medium revealed a well enhanced tumor located in the left temporal lobe (a and b). Intraoperative MRI showed residual cystic wall of the tumor (c and d).

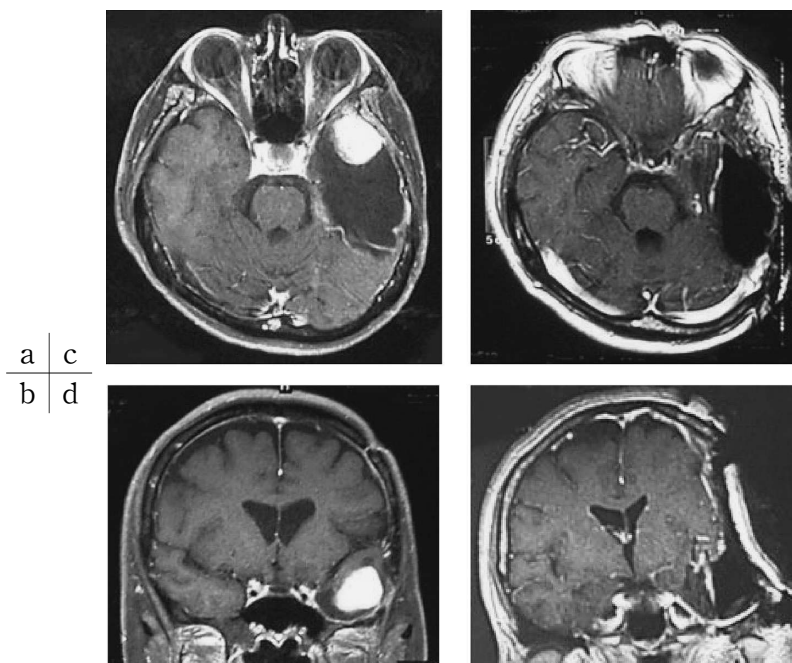


Fig. 5. Axial and coronal T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) with contrast medium revealed a well enhanced tumor located in the tip of left temporal lobe (a and b). Intraoperative MRI showed no residual tumor (c and d).

れた場合には手術室に戻り再度摘出操作を行う。残存腫瘍が認められなかった場合には通常の手順で閉創して手術を終了する。

III. 症 例

症例 1: 66 歳, 女性, 右利き。

卵巣癌の治療歴のある患者。観念運動失行と右下肢の筋力低下を発症したため頭部 MRI を施行したところ左側頭葉に嚢胞を伴った 5×7 cm 大の充実性腫瘍が認められた (Fig. 4a, b)。2007 年 12 月に開頭腫瘍摘出術を行った。閉創した直後に MRI 撮影を施行し、腫瘍が全摘出されていることを確認した (Fig. 4c, d)。病理診断は卵巣癌に合致する腺癌であった。術後神経学的脱落徴候を呈することなく術後 5 日目に退院した。外来で放射線治療を行い、現在通院加療中である。

症例 2: 46 歳, 女性, 右利き。

15 年前に他院で左側頭葉グリオーマに対して側頭葉切除術が施行された患者。2008 年 8 月の頭部 MRI で、左上側頭回に腫瘍の再発を疑う造影所見が認められた。経過観察していたが、2009 年

1 月の頭部 MRI で同病変が増大していたため (Fig. 5a, b), 同月に 5-ALA と iMRI を併用して開頭腫瘍摘出術を行った。腫瘍摘出操作終了後に開創したまま MRI 撮影を施行し、腫瘍が全摘出されていることを確認した後に手術を終了した (Fig. 5c, d)。術後神経学的脱落徴候を呈することなく術後 17 日目に独歩退院した。病理診断は anaplastic oligoastrocytoma (WHO grade III) であり、現在外来化学療法を行っている。

IV. 考 察

1. iMRI の現状と柏病院での使用経験

脳腫瘍手術における iMRI は、1996 年 10 月に Dr. Peter M. Black (Brigham and Women's Hospital, Boston) が世界で初めて行い⁶⁾、その後徐々に全世界に普及していった。日本国内には iMRI が可能な施設は 11 施設あり、そのうち柏病院を含む 4 施設が首都圏内にある (2008 年 11 月, 日立メディコ調査による)。柏病院では、日立メディコ協力のもと iMRI の準備から実稼働までに約 6 年の歳月を費やしてきた。この間手術室の改

装, MRI 対応手術機器の準備, 日立メディコと放射線部による撮影方法に関するシミュレーションや画像の歪みの入念なチェック, 麻酔中のトラブル回避のための麻酔科との打ち合せ, 新たな手術手技に関する手術看護師への教育, 本学倫理委員会への申請・認可, 安全性を確立するための段階的な撮影トレーニングなどを行ってきた。

現在さまざまな iMRI が開発されているが, MRI 装置の機種とその設置場所によってそれぞれに長所と短所がある。MRI 装置には, 通常のトンネル型 MRI と open MRI がある。前者は, 1.5 テスラ以上の高磁場の装置が使用可能で, 鮮明な画質と撮像時間が短いという長所がある。後者は, 被検者の視認性に優れているため安全に撮影ができる長所がある。一方, MRI を手術室の内部か外部に設置するかによっての違いがある。前者は患者の移送が簡便であることが長所であり, 後者は磁場の影響が少ないために手術機器への制約が少ないという長所がある。当施設の特徴は, 第一に open MRI であるため前述のごとく視認性に優れていることから, 患者の観察及び緊急時への対応がトンネル型 MRI より容易である点である。また, 撮影スペースが広いために様々な手術体位で MRI 撮影が可能であることも特徴である。第二に open MRI でありながら 0.7 テスラの磁場強度を有する機種であることから, 残存腫瘍の有無を確認するのに十分鮮明な画質を得ることができる点である。第三に MRI 室と手術室とが別室であることによりいくつかの利点がある。手術室としてのスペースが十分に確保されたため, たとえば内視鏡用モニターや術中レントゲンなどの大型機材を必要とする下垂体手術にも対応可能である。また前述の 5 ガウスラインが MRI 室内にあるため, 磁性体・非磁性体にかかわらず手術用顕微鏡を含めた既存の手術道具の使用が可能である。さらに手術で使用しない時には診断用としても稼働することができる。その一方で, 術中の患者移動による術後感染症や手術時間延長に伴う合併症の発生に対する懸念も指摘されている。この点に関しては, 手術室と MRI 室との間を油圧式自動ドアで密閉することにより手術室の清潔を保ち, 同時に MRI 室の空調を整備することで対応した。さらに術野の清潔確保, 手術手袋を頻回に交換す

るなど通常の清潔操作を徹底することにより現時点まで術後感染症は発生していない。撮影時間に関しては稼働当初は約 60 分を費やしていたが, 最近では 40 分程度まで短縮されておりスタッフの訓練と撮影条件を工夫することにより更に撮影時間を短縮することが今後の課題である。

2. 適応疾患と今後の展望

適応疾患として第一にグリオーマの中でもとりわけ良性グリオーマがあげられる。これまでいわれているように, 良性グリオーマは肉眼的に腫瘍と正常脳組織との判別が困難であるため, 術中に摘出範囲を決定するのに苦慮する。また前述の 5-ALA では陰性を呈することが多く, 術中に残存腫瘍の有無を評価することが極めて困難である。したがって, iMRI を行うことにより術中に腫瘍摘出範囲を正確に把握し, 必要に応じて残存腫瘍の追加切除を行えることは良性グリオーマの手術において大きな利点となる。Claus らは, iMRI 導入後の良性グリオーマ患者の予後が導入前と比較して有意に改善したと報告している⁷⁾。このことは, 前述した如く手術摘出率が患者の生命予後を左右する事実を支持する知見である。一方グリオーマは脳内に浸潤性に発育する腫瘍であるため, iMRI のみで全ての残存腫瘍を評価することは不可能である。したがって, グリオーマを限りなく全摘出するためには, 術者の技量, 術中迅速病理診断にさまざまな術中支援装置を駆使した新たな治療戦略で臨む必要がある。適応疾患の第二に下垂体腺腫があげられる。Schwartz らは下垂体腺腫摘出手術に術中 MRI 撮影を導入することで安全かつ広範囲に腫瘍を摘出することができる⁸⁾。とくにトルコ鞍上部や海綿静脈洞内に伸展する腫瘍の場合, 顕微鏡下で観察する術野のみでは周囲の重要構造物や残存腫瘍を確認することは困難であり, これらを術中に確認できることの意義は大きい。

今後は本学における新たな脳腫瘍治療戦略として iMRI を主軸に置き, さらなる治療成績の向上を目指していく。

V. 結 語

- (1) 柏病院における iMRI 立ち上げから実稼

働までの経緯を報告した。

- (2) 開頭腫瘍摘出手術における iMRI は、残存腫瘍の評価に極めて有用であること実感した。
- (3) 今後 iMRI をグリオーマや下垂体腫瘍に対する摘出手術に活用し、治療成績の向上を目指していく。

東京慈恵会医科大学附属柏病院の iMRI 稼働にあたり、日立メディコ立花美紀氏及び開発者の皆様に多大な御尽力頂きましたことに深謝いたします。

なお本論文の要旨は第 26 回日本脳腫瘍学会 (松山) にて報告した。

文 献

- 1) Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre JY. Primary brain tumours in adults. *Lancet* 2003; 361: 323-31.
- 2) McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ, Weingart JD, Than K, Burger PC, et al. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. *Neurosurgery* 2008; 63: 700-7; author reply 707-8.
- 3) Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95: 190-8.
- 4) Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med* 2008; 358: 18-27.
- 5) 荒井隆雄, 谷 論, 磯島 晃, 長島弘泰, 常喜達裕, 藤ヶ崎純子 ほか. 5-aminolevulinic acid を用いる脊髄上衣腫に対する術中光力学診断. *Neurol Surgery* 2006; 34: 811-7.
- 6) Black PM, Alexander E, Martin C, Moriarty T, Nabavi A, Wong TZ, et al. Craniotomy for tumor treatment in an intraoperative magnetic resonance imaging unit. *Neurosurgery* 1999; 45: 423-33.
- 7) Claus EB, Horlacher A, Hsu L, Schwartz RB, Dello-Iacono D, Talos F, et al. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer* 2005; 103: 1227-33.
- 8) Schwartz TH, Stieg PE, Anand VK. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery with intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 2006; 58: ONS44-51; discussion ONS44-51.