先端ナノ医療機器

東京女子医科大学^{*1)}先端医学研究所先端工学科, ^{*2)}同 脳神経外科

伊 関 洋^{*1,2)}

Medical device based on cutting edge nano-biotechnology

The precise navigation surgery using nano device is a symbol of the innovative minimal invasive surgery system that harmonizes the photo-physics technology in the Drug Delivery Systems(DDS) with the image-guided and robot-assisted technology. This nano device can be used as the device that concentrates a photo-sensitizer uniquely in a lesion and it realizes a faster and more precise navigation surgery than the existing PDT (photodynamic therapy) or HIFU (high intensity focused ultrasound) therapy. Finally we propose to materialize the first chemical surgery in the world without the invasive surgical resection for patients.

ナノデバイスを利用した精密ナビゲーション手術は、物理エネルギーを利用した DDS 研究とイメージング技術と手術支援ロボット技術の融合による革新的なナノ低侵襲治療システムである。ナノデバイスによって病変部位における光増感剤の濃度を特異的に高めることができ、現行の PDT や HIFU よりも短時間(数分の一の時間)で高精度(サブミクロン)の精密誘導治療が実現される。さらに最終的には、患者への負担の大きい外科的切除を必要としない世界初のケミカルサージェリーが実現される。

Hiroshi Iseki* et al.

Key words : photodynamic therapy(PDT), high intensity focused ultrasound(HIFU), sonodynamic therapy(SDT), drug delivery system(DDS), intelligent operating theater

外科治療の歴史は武器・戦術・戦略の発達と似たところがある。メス、ハサミなどの道具の改良にはじまり、コンピューターを使った迅速な医療情報処理と可視化技術に基づいて手術戦略を構築する時代を迎え、ことに低侵襲手術手技によるいわば“ピンポイント攻撃”を行う精密誘導手術の時代となった。精密誘導手術は、設定した領域で予定された結果を実現する手術でもある。

近年、MRI、超音波イメージングなどによって病変部位を検出し、イメージングによるナビゲーション下で光・超音波などの物理エネルギーを患部選択的に照射することによって治療を行う新しい精密ナビゲーション治療は、患部を取り残すことなく、切除部位を最小限に留めることのできる低侵襲外科治療法として注目を集めている。

光線力学治療(PDT : photodynamic therapy)は、

光増感剤を全身投与し、患部に対して光照射を行うことによって、光増感剤より産生される一重項酸素($^1\text{O}_2$)の酸化反応により患部を破壊する治療法であり、肺がん、食道がん、胃がんなどの表在性がんの低侵襲の治療法として臨床応用されている。

一般的に PDT に使用される光増感剤の多くは蛍光を有しているために、がん細胞に特異性を示す光増感剤を利用すれば、がん組織をイメージングし、選択的に光照射を行うことができる。このような PDT に基づく精密ナビゲーション治療の具体的な例として、光増感剤としてレザフィリンを用いた悪性脳腫瘍(神経膠芽腫)の治療において、臨床での有効性が確認されており、現在、本邦初の医療機器と薬剤の組み合わせによる医師主導治験(東京女子医科大学・東京医科大学/脳神経外科)が実施されている¹⁾。

一方、高密度焦点式超音波治療(HIFU : high intensity focused ultrasound)は、強力集束超音波の照射による組織の加熱凝固作用を利用した治療法であ

^{*1)} Faculty of advanced Techno-Surgery, Institute of advanced biomedical Engineering & Science, Tokyo Women's Medical University ^{*2)} Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University

り、前立腺疾患などに対して臨床応用されている。HIFUは深部にも対応でき、エコーガイド下で行うことができるために、精密ナビゲーション治療への応用が期待されているが、治療時間が長いことや、超音波の空気による屈折や骨での反射によって生じる正常組織の損傷が問題となる。そこで、集束超音波照射によって2次的に生じる音響ルミネッセンスにより光増感剤を励起する音響化学療法(SDT: sonodynamic therapy)を利用した精密ナビゲーション治療が注目されつつあり、臨床応用を目指した研究開発を行っている。

SDTは、HIFUと比較して低いエネルギーを使用することができるため、正常組織の損傷が回避される。PDTとSDTのどちらにおいても重要となるのが、光増感剤のデリバリーである。光増感剤のデリバリーによって、イメージングにより病変部位を正確に描出することが可能であり、物理エネルギー照射とのダブルターゲティング効果によって、確実性と安全性に優れた精密ナビゲーション治療が可能となる。

新規医療機器・システムを開発し、医療現場にいち早く届けるのが医工学研究者のゴール

新薬事制度の実施により、新規医療機器開発の停滞が起こっている。新規医療機器を使用した治療技術の開発および普及(医療現場への導入)には、臨床研究・治験を経た薬事承認が必須である。しかし、新規医療機器の開発と同時に、その評価法の開発が同時並行して行われることが必要である。有効性・安全性の評価は、電氣的・機械的安全性などIEC規格で確立しているものについては、その規格を適用することで評価できる。しかし、開発した新規医療機器の性能・安全性などについては、開発者自身が評価方法を創造していかなければならない宿命を背負っている。

現時点での新規医療機器開発を推進するうえでの問題点をあげると、混合診療の問題と薬事法の問題に突き当たる。すなわち、未承認医療機器の問題と審査体制の問題である。未承認医療器の臨床での使用については、「臨床研究において用いられる未承

認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」の薬食発 0331 第7号平成22年3月31日付けの通知で、臨床研究が可能となった(http://www.tri-kobe.org/references/pdf_index/No.1.pdf)。要点は、医師が主導している臨床研究であること、試験研究の計画書が明確であること、未承認医療器の授受に対するやりとりが明確になっていることである。

新規医療技術には未知の危険が存在する。未知の危険については、厚生労働省も専門家も判断できない。医療行為や新規医療技術には、このような根本的問題があることを社会は認めるべきである。そして、その社会的合意には、技術的にも医学的にも想定できるリスクに対する合理的な対策を立てる必要がある。合理的な対策とは何か？ 答えは、リスクとベネフィットのバランス(レギュラトリー・サイエンス)だと世界的には考えられている。絶対に安全な医療を実現するためには医療経済上許されないようなコストがかかる場合がある。安全とは許容できるリスクのみにすることであり、事故の確率をゼロにすることではない。この問題は医療崩壊でも指摘されている点である。結果として得られるベネフィットとリスクの兼ね合いで安全レベルを考える必要があり、レギュラトリー・サイエンス(経済性を加味した社会との調和科学による医療機器の評価系を明確化にすることができる)の視点が重要である。翻って、現在の保健財政規模で(OECD諸国にくらべ医療支出は少ない)完全安全を求めることは医師、医療機関を圧迫するだけであり、医療崩壊を助長する。

現在の法体系ならびに社会の対応(報道も含めて)を考えると、未知のリスクをどのような形で受容するかのコセンサスができていない。ここで、未知のリスクとは導入段階で、専門家の誰もが予想できなかったような未知のリスクのことを示している。技術的に、導入時点で想定されるリスクに対して、適切なコスト・ベネフィット分析の結果で許容された対策を行っていたとしても、いったん事故が起ると、社会的制裁があり、場合によっては刑事責任まで負う形になる。これでは新しい未知の技術に対する制約が大きくなるばかりである。現在、新規医療機器開発にブレーキがかかっている状況は当然の帰

結である。

したがって制度的な問題だけではなく、リスクをどのように受け止めるか、またハザードが起きた場合に社会がどのように対応するかを真剣に考える必要がある。犯人探しではなく、対策をどのようにとって技術開発を継続するかについての検討が必須と考える。本邦ではリスクをどのように評価し、許容するかについての社会的合意が不十分である点が一番大きな問題である。

そのためには、事故情報の開示が必須であるだけでなく、第三者による問題の分析と対策が必要である。これを実現するには、欧米における航空機事故調査の考え方は参考になる。未知のリスクが明らかになり、事故が生じた場合に医療従事者、医療機器メーカーはそれに対する適切な対応が求められる。しかし、刑事責任を負わされるかどうかは問題次第であろう。基本的には刑事ではなく民事であると思われる。すなわち、インフォームド・コンセント(適切に行われているという条件で)を理解している以上は、リスクは許容しなければならないと考える。ただし、これは患者救済を放棄しているわけではなく、適切な医療の提供と被験者である患者の補償・賠償保険が整備されていなければならない。

大学病院としての競争力は、最新の医療機器・医薬品を駆使する医療環境で先端医療を実現することがキーとなる。それを実現するためには、臨床研究・治験を主体的に実施する環境である臨床研究・治験センター(CTC: clinical trial center)と開発した新規医療機器の評価法を創造し、医工学的にその機器を評価する評価センターのインフラが必要である。アイデアの段階から、薬事承認申請を考え、非臨床データパッケージ、臨床研究デザイン・プロトコルとその評価法を考慮した新規医療機器の研究開発を推進することが必須である。そのためにも、レギュラトリー・サイエンスを理解し、推進する環境整備が重要である。

これら諸問題を解決するために、東京女子医科大学病院隣接地に開設(2008年4月)された早稲田大学先進理工学部との連携施設(TWIns)では、人材育成および研究活動を強力に推進させるべく、従来の医工連携を進化させた医工融合および産学融合環境

を世界ではじめて整えるとともに、この環境を基盤として、医療機器の開発から審査まで理解できる人材(レギュラトリー・サイエンティスト)創出拠点として、東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院共同先端生命医科学専攻を2010年4月に開講した。中長期において、これらの人材が研究開発部門と審査部門のコミュニケーションの円滑化に寄与し、新規医療機器開発を推進させることになると確信する。これらを基盤として、新規医療機器を必要としている臨床現場に最短で届けることが可能となる。

東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 先端工学外科のインフラ

1. インテリジェント手術室の構築

東京女子医科大学病院インテリジェント手術室は、2000年に構築されて以来、毎年100症例を超える悪性脳腫瘍摘出手術を実施しており、日本一の症例数を誇る。当手術室には術中MRIをはじめ、リアルタイムアップデートナビゲーションシステムなど、最先端技術を駆使して開発された手術支援機器が導入されている。また、手術中に取得された情報や、手術室内に設置された17台のCCDカメラが捕捉する映像は、手術スタッフが手術室内大画面モニターで共有できるだけでなく、同時に手術室外にいるスーパーバイザーのもとにネットワーク配信されており、執刀医へ指示を送り、意思決定を支援することができる。この“戦略デスク”と称されるシステムの有用性はこれまでに多岐にわたって報告されている。

また、当手術室では常に最先端の研究が行われており、現在も東京大学 和泉 准教授との共同研究により手術中のスタッフの行動履歴を記録し、手術工程解析を行っている。むだなく効率のよい手術の実現を目指した試みである²⁾。

2000年3月から2010年6月までに、術中MRIを使用した脳神経外科手術は、860例(機械トラブルにより3例中断)であった。その内訳は、神経膠腫691例、下垂体腺腫32例、海綿状血管腫54例、その他83例であった。術中MRI装置の信頼性でみると、858/860例で、術中MRI撮影可能であった。2/860

図 1 新規医療機器による精密治療を実現し、正確な効果安全性評価を行うことのできる手術室の確立

例は、機器故障で撮影不能であったが、1例は、再手術を行い、1例では、摘出を終了できた。画質低下・artifactsの原因は、コイル劣化、輸液ポンプシールド劣化、電源切り忘れであった。インシデントアクシデントは、鋼線入挿管チューブ挿入が3例、移動時挿管チューブコネクタはずれが2例あったが、手術は無事終了した。術中MRIを用いたグリオーマ摘出術の手術成績は、平均摘出率91% (2000～2001:導入期)、95% (2003～2004:積極摘出期)、89% (2008～2009:成熟期)であった。予想外の事態への対応としては、術中腫瘍内出血、Bar破損による金属遺残の描出による残留物摘出があった。また、悪性脳腫瘍(GII)の治療成績としては、2000～2010年間の術中MRIを使用し、90%以上摘出し得たCII 151症例を解析し、GIIの5年生存率(97%)において、Johns Hopkins 170症例(95%)、UCSF 216例(97%)と遜色ない成績を実現した。

2. レギュラトリーサイエンスの構築

2007年からの新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術研究事業のレギュラトリーサイエンス(RS)として「疾患動物を用いた新規治療機器の安全性・有効性評価手法の開発」に取り組んだ。病気になったペット(イヌやネコ)に対して新規治療機器を用いる試験研究倫理的基盤を構築し、動物実験よりヒト治療に近い環境を提供し、ヒト治療症例数のダウンサイジングの可能性を広げた。

また、正確な評価のため治療中MRI、超音波診断装置、内視鏡、ナビゲーション等最新医療機器が使用できるインテリジェント動物手術室を構築している(図1)。

3. 集束超音波照射システム試作開発

先端工学外科(FATS: faculty of advanced technology-surgery)では、集束超音波技術を有する東北大学、日立製作所、手術支援ナビゲーション技術を有

図 2 集束超音波治療を精密誘導するナビゲーション画面

する日立メディコとともに、集束超音波治療装置と照射を精密誘導するナビゲーション装置(図2)の機能試作を行っている。ナビゲーション用の画像には、リアルタイム性や操作性にすぐれるUS画像と、軟部組織濃度分解能の高いMRI画像を使用し、それらの画像上に集束超音波の照射経路を示すことによりユーザーが容易にターゲティングできるようにした。また、集束超音波を照射した領域を三次元的に記憶し、US画像およびMRI画像上に重畳表示することで、照射残存領域を視覚的に把握できるようにした。集束超音波照射システムは、たんに照射機能を制御するだけではなく、先の臨床応用を見据え、緊急停止スイッチやインターロック機構を具備し安全性にも配慮した試作を行った。

これらのインフラ整備を実施したうえで、東京女子医科大学 TWIns 内に設置したインテリジェント

動物手術室に備えられたオープン型MRI・超音波装置を用いて、描出された治療病変部位に対する集束超音波照射と効果判定の実験を行った。期待できる実験結果(腫瘍増殖速度が75~80%減少)を得ると同時に、実験の経験から得られたユーザビリティ・ユーザインタフェースに関する知見を反映し、治療に応用可能な試作機の完成を目指している(図3)。

4. 国際標準化提案

これまでに強力集束超音波治療機器の個別安全IEC規格を提案し、審議を進めてきた。

該規格に関する測定方法には他国の提案と競合しているため、現在の日本の提案が、RSに基づき今後の国際規格策定の模範とすべき内容であることを各国委員に認識させていく活動を行っている。

図 3 集束超音波治療システム

5. 医師主導治験

治験統括組織(治験調整事務局)を起ち上げ、2009年3月より悪性脳腫瘍患者を対象にPDTレーザを用いた医師主導型治験を実施している¹⁾。この治験は2003年、厚生労働省が国内治験の推進を目的として開始した治験活性化計画のなかの医療技術実用化総合研究事業の支援を受けている。医師主導型で医療機器を含んだものとしては国内初となった本治験は、たんに医薬品・医療機器の薬事承認を目指すだけでなく、治験立案から承認申請に至るまでの問題点を抽出し対応案を考察していくことも研究の一環として求められている。

医師主導治験は、高い利潤を望める医薬品・器機と多数の症例を持つ疾患を主な対象として巨額の費用と長い年月をかけて行われる企業治験の別案として期待され、作業の効率化・低コスト化・承認まで

の迅速化を目指すために2003年から開始された新たな制度であった。しかし医師主導治験においても、通常の企業治験では企業主体で行う治験内容の立案から治験計画書の作成、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA: Pharmaceuticals and Medical Device Agency)との協議、補償・賠償制度の整備、治験実施機関の体制整備、必須文書の作成と管理、情報の伝達など、ほとんどの医師が経験したことのない実務を医師自らが遂行していかなければならない。

さらに、治験開始後は被験者の安全を常にモニターし、また外部委員とともに定期的に治験の効果安全性の客観的評価を行うシステムも自ら構築してきた。一定水準の評価方法が確立されている医薬品と異なり、医療機器が薬事承認に至るまでには、評価方法やコスト面など多様で複合的な問題を抱えて

図 4 先端ナノ医療機器の概念図

おり、臨床への導入までにさまざまな難関があることをこれまでに学んできた。

研究開発された医療機器を、医師主導治験をはじめ効率のいい方法で臨床へ導入できることを目指し、そのノウハウを確立すべく日々研鑽している。

目指している先端ナノ医療機器

物理エネルギー応答型 DDS (drug delivery system) と MRI, CT, 超音波などのイメージング技術と、それによるナビゲーション技術, auto-positioning system (APS) をもつ手術支援ロボット技術などの最先端精密ナビゲーション治療技術を高次に融合することによって、深部にも対応でき、患部を取り残すことなく切除部位を最小限に留めることのできる超低侵襲治療を実現する。① 直視による病変部位のナノデバイス精密ナビゲーション治療、② 遠隔操作による深部病変のナノデバイス精密ナ

ビゲーション治療、の二つの研究テーマを実施する(図4)。

テーマ①では、内視鏡や顕微鏡などで直接観察できる胃がん、大腸がん、肺がん、子宮頸がんに対して、MRI 造影剤および光増感剤を搭載したナノデバイスを投与することによって患部を正確にイメージングし、上記の精密ナビゲーション治療技術を駆使することによって超低侵襲治療を実現する。さらに肉眼では検知できない微小がんに対しては、内視鏡下で患部全体に光照射を行い、光増感剤から産生される一重項酸素を利用した光線力学治療(PDT)によって、がん細胞を完全に死滅させる技術確立する。

CT, MRI, 超音波画像などによる術前・術中3次元映像技術に加えて、MRI 造影剤および光増感剤を搭載したナノデバイスによる術中における患部の正確なイメージングにより、精密ナビゲーション治療の精度の向上を図る。このように、精密ナビゲーション

ン治療にイメージング用ナノデバイスを応用する試みは、世界的にみても先駆的な取り組みであり、取り残しのない高精度の手術の実現が期待される。

PDT に基づく精密ナビゲーション治療に関しては、低分子量光増感剤レザフィリンを用いた悪性脳腫瘍に対する精密ナビゲーション治療の医師主導試験を実施しているが、これは血液-脳関門(BBB)のためにレザフィリンが正常脳組織に集積しないために腫瘍組織特異的なレザフィリンの集積が達成されることに基づいており、脳腫瘍以外では正常組織への集積のために、排泄時間を考慮すると短時間ではイメージングや PDT の精度が低下するものと考えられる。

これに対して、ナノデバイスを用いた場合には、ナノデバイスは正常組織の血管壁を通過することができず、がん組織における血管透過性の亢進に基づく enhanced permeability and retention (EPR) 効果によって、がん組織に効率的に集積するために、低分子量光増感剤よりもはるかに高いがん組織特異性が達成され、その効果が数十時間持続するために患部の安定した術中イメージングと高精度・高信頼性の PDT が可能となる。

テーマ ② では、直視下で観察できない実質臓器の肝がん、膵がん、骨腫瘍、前立腺がんなどに対して、上記と同様に MRI 造影剤を内包したナノデバイスを投与することによって患部を正確にイメージングし、CT、MRI、超音波などの画像によるナビゲーション誘導下で集束超音波などの遠隔照射可能なエネルギーを照射することによって深部病変の精密治療を実現する。ここで患部に対するピンポイント・エネルギー照射を実現するために呼吸などによる標的部位の移動を術中計測により臓器トラッキングする技術を利用する。また、ナノデバイスに光増感剤を同時に内包させた場合、集束超音波照射によって2次的に生じる音響ルミネッセンスにより光増感剤の励起が可能であり、本プロジェクトではこの作用に基づくがん治療、すなわち音響化学療法(SDT)を実施する。

SDT は、超音波の空気による屈折や骨での反射によって正常組織の損傷が問題となる高密度焦点式超音波治療(HIFU)と比較して、低い照射エネル

ギーを使用でき、ナノデバイスの患部選択的集積を利用したダブルターゲティング効果によって深部病変に対する低侵襲の精密治療が可能となる。音響ルミネッセンスによる効率的な励起が可能なポルフィリン系光増感剤を搭載したナノデバイスを構築し、可視光が到達できない深部がんに対する SDT に基づく精密ナビゲーション治療を実現する。現在の集束超音波治療は、組織による超音波の散乱・反射・屈折のため、特に深部病変における空間分解能は必ずしも高くない。このため、周囲の正常組織の損傷や誤照射による合併症の危険性が報告されている。

また、治療時間が長いことも問題となっている。そこで本サブテーマでは、サブテーマ“ナノ薬物送達システム(ナノ DDS)の創成”において開発される診断・治療用ナノデバイスで“見えるナノデバイス”による術前・術中における患部の正確なイメージングに加えて、臓器トラッキングなどによる超音波照射の精密時空間制御により、現在の集束超音波治療よりはるかにすぐれた標的性・低侵襲性を実現するナノデバイス精密ナビゲーション治療システムを構築する。

集束超音波照射システムの開発

肝臓などの骨に囲まれた臓器を SDT の治療対象とするためには、骨を避けて超音波を目的部位に集束させる技術の開発が必要である。骨に強い超音波が照射されると、超音波の反射・吸収・屈折が起こり治療効率が低下するだけでなく、損傷・疼痛を引き起こす。これを解決するために、2次元状に超音波素子を並べた2次元アレイ・トランスデューサによる超音波照射システムの開発を行う。さらに、2次元アレイ・トランスデューサでは超音波ビームの形状、および位置を任意にコントロールし、超音波照射シーケンスを合わせて照射方式の最適化を行う。また、治療時間の短縮を目的として、このシーケンスの間に必要となる生体組織の冷却時間についての検討も同時に行う。最終的には、256 チャンネルアレイ・トランスデューサの開発、256 チャンネル駆動基板開発、照射シーケンス制御ソフトの開発、焦点位置制御ソフトの試作と改良、骨での影響を避け

かつ照射ビームを最適化するための生体シミュレーション, それに基づいた adaptive focusing 照射方式の検討, およびこれらの最適化をシミュレーション中心に検討を行う。

治療計画段階における, 照射前段階で取得した MR 画像データをもとに, 照射部位・領域の特定, 最適な超音波振動素子の選定, 照射プローブの姿勢などの世界初の最適照射方法を提案する。照射直前に焼灼領域を確認する手法の確立, 治療中に治療状況・効果をモニタリングする手法の確立を行う。このために MRI, 超音波を用いた組織変性状況を準リアルタイムで把握するシステムの構築と試作改良を順次行い, より完成度の高いシステム構築を順次行う。さらに, 薬剤の併用効果についての検討, 安全性評価を行う。

先端ナノ医療機器のゴール

近年, 術中 MRI などを利用した精密ナビゲーション手術は, 低侵襲外科治療法としてアメリカ, カナダ, ドイツ, イスラエルなどでも実施されているが, ナノデバイスを利用した精密ナビゲーション手術は, 前例のない新しい試みである。本テーマでは, 物理エネルギーを利用した DDS 研究とイメージング技術と手術支援ロボット技術の融合による精密ナビゲーション治療で世界最先端の設備と技術との連携によって, 革新的なナノ低侵襲治療システムが創

製される。

本システムにより, ナノデバイスによって病変部位における光増感剤の濃度を特異的に高めることができ, 現行の PDT や HIFU よりも短時間(数分の一の時間)で高精度(サブミクロン)の精密誘導治療が実現される。さらに最終的には, 患者への負担の大きい外科的切除を必要としない世界初のケミカルサージェリーが実現される。

本稿を終えるにあたり, 本研究にご協力いただいているメンバーを記します。謝して御礼申し上げます。

村垣善浩^{*1,2)}, 吉澤 晋^{*3)}, 川畑健一^{*5)}, 窪田 純^{*6)}, 阿部信隆^{*6)}, 吉光喜太郎^{*2)}, 新田雅之・岡本 淳^{*1,2)}, 鈴木孝司・田村 学・生田聡子^{*1)}, 梅村晋一郎^{*4)}

^{*1)}東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 先端工学外科, ^{*2)}東京女子医科大学脳神経外科, ^{*3)}東北大学大学院 工学研究科 電気・通信工学専攻, ^{*4)}東北大学大学院 医工学研究科 医工学専攻, ^{*5)}日立製作所 中央研究所, ^{*6)}日立メディコ 応用機器開発室

文 献

- 1) 伊関 洋, 村垣善浩, 丸山隆志, 鈴木孝司, 生田聡子, 秋元治朗:医療機器開発と医療機器の医師主導治験. 日本レーザー医学会誌 30(1): 64-67, 2009.
- 2) Iseki H, Nakamura R, Muragaki Y, Suzuki T, Chernov M, Hori T, Takakura K: Advanced computer-aided Intraoperative Technologies for Information-guided Surgical Management of Gliomas: Tokyo Women's Medical University Experience. Minim Invas Neurosurg 51: 285-291, 2008.