手術支援機器による術中判断と行動

村垣 善浩¹⁾²⁾, 伊関 洋¹⁾²⁾, 丸山 隆志¹⁾²⁾, 新田 雅之¹⁾²⁾, 齋藤 太一²⁾, 田村 学¹⁾²⁾,
都築 俊介²⁾, 安田 崇之²⁾, 岡田 芳和²⁾, 川俣 貴一²⁾

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分野, 2) 同 脳神経外科

Intraoperative Judgments and Actions based on Diagnostic Surgical Devices

Yoshihiro Muragaki, M.D.¹⁾²⁾, Hiroshi Iseki, M.D.¹⁾²⁾, Takashi Maruyama, M.D.¹⁾²⁾,
Masayuki Nitta, M.D.¹⁾²⁾, Taiichi Saito, M.D.²⁾, Manabu Tamura, M.D.¹⁾²⁾, Shunsuke Tsuzuki, M.D.²⁾,
Takayuki Yasuda, M.D.²⁾, Yoshikazu Okada, M.D.²⁾, and Takakazu Kawamata, M.D.²⁾

1) Faculty of Advanced Techno-Surgery (FATS), Institute of Advanced Biomedical Engineering & Science, Graduate School of Medicine, Tokyo Women's Medical University, 2) Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University

Surgeons continue attempts to improve treatment results with development of the individual skills and intraoperative techniques in a continuous life-long fashion. Nevertheless, a dramatic change in medical practice had happened with introduction of the novel medical technologies for advanced diagnostics and treatment, such as computed tomography, magnetic resonance imaging, stereotactic radiosurgery, endovascular coils, surgical microscope, intraoperative navigation systems, etc. The present article highlights the impact of the diagnostic surgical devices on the intraoperative judgements and actions.

The main purpose of the diagnostic surgical devices is intraoperative visualization of the biological signals. The first step of this process, visualization itself, already contributes to clinical decision-making, but obtained information is qualitative, thus experience is required for its precise interpretation. The second step is regarded to transformation of the subjective qualitative information into objective quantitative digital data using various image analyzers and/or computer software. During the third step the quantitative digital data are converted into objective anatomical, functional, and histopathological information, which can be used for scientifically-based intraoperative decision-making, taking into consideration the thresholds of resection rate, stimulation current, malignancy index of the tissue specimen, etc.

Since all these thresholds provide not absolute recommendations, but possible guidelines for surgical actions, the information used for intraoperative decision-making should consider the details of the individual case and include probabilistic statistical analysis based on the feedback from the multicenter databases. Development of such comprehensive support system for intraoperative decision-making carries significant potential to improve surgical results in the future.

(Received February 18, 2016 ; accepted March 23, 2016)

Key words : surgical device, decision-making, information

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 25 : 555-565, 2016

連絡先: 村垣善浩, 〒162-8666 新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学先端生命医科学研究所先端工学外科分野

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

はじめに

手術は道具や技術とともに進化してきた。メスや針糸、その後吸引器や電気凝固等の道具の開発、消毒や滅菌そして麻酔等の基盤技術の開発によって近代手術の基本型が確立した。そして、顕微鏡や内視鏡等により治療部位を前者は微細に、後者は別角度あるいは内腔から観察することで、患者への低侵襲手術が確立した。次に、特に頭頸部外科領域からCTあるいはMRI等の術前術中画像を用いたナビゲーション等による情報誘導手術が始まっている。

手術支援機器によってもたらされるこれらの大きな変化は、非連続的であり導入当初は有用性の科学的評価は困難である。しかし、10年単位でみると確実に医療現場に取り入れられ徐々に標準的な術法に変化していく。産業界では、disruptive innovation（破壊的革新技術）として広く知られた現象であるが、外科特に脳神経外科のわれわれの領域を例に解説する。次に、手術支援機器の役割の1つである、可視化に焦点をあて、可視化から手術意思決定に役立つインフォ化（情報化）までのプロセスを説明する。そして、可視化によってもたらされた多種類の情報によって手術中に判断し行動に移すための、いくつかの重要な点を情報ごとに述べる。なお、各情報の誤差や偽陽性・偽陰性については昨年稿に詳述した¹⁵⁾。

今後の展望として、個々の術中判断のプロセスをフローチャート化すること、手術結果をフィードバックしデータベース化することの2点によって、意思決定自体をナビゲーションできるシステムの構築をあげた。解決すべき課題は多いが、低リスク高効果の手術あるいは治療を達成できると考えられ、その基本コンセプトを解説する。

Disruptive Innovation (破壊的イノベーション)

症例選択に始まり皮切から閉頭そして術後管理に至るまで、外科医は手術の成功確率を上げるため、技術鍛錬や経験をフィードバックすることによって、日々改善を行っている。step by stepで持続的な改良作業であり、外科医の臨床業務において根幹をなすものである。たとえば、新しい手術アプローチの開発やマイクロ鉗の形状、あるいはくつつかない双極凝固鑷子の開発などである。産業界においても、同様に主流市場の従来の価値基準のもとで性能を向上させる新技術を持続的技術(sustaining technology)といい、一般の企業活動が顧客確保のため

に日常行っている活動であり、たとえば製品の高性能化、あるいは軽量化や小型化等があたり、想定内の変化innovationが発生する (Fig. 1)。

一方、disruptive technology（破壊的技術）とは、従来の価値判断の下ではむしろ性能を低下させるが、新しい価値基準の下では従来製品より優れた特徴を持つ新技術のことである²⁾。また、破壊的技術がもたらす変化をdisruptive innovation（破壊的イノベーション、破壊的技術革新）という。1995年にClayton M. Christensenらが、提唱した概念であり、古くは馬に対する自動車、銀塩カメラに対するデジタルカメラ、固定電話に対する携帯電話等多数の実例がある。往々にしてdisruptive technologyは簡便で使い勝手がよいために、初心者用として位置づけられるが、時間とともに従来技術に置き換わり、完全に代替することも多い。

脳神経外科領域においても、肉眼的手術に対する顕微鏡手術、神経学的所見に対するCT/MRI、脳動脈瘤クリッピングに対するコイリング、そして一般手術に対するナビゲーションを用いた手術等の実例がある。これらdisruptive technologyのどれもが、臨床現場に登場した当初はいまだ発展途上であるため、すでに洗練され向上した従来技術と比較すると、性能が明らかに劣っている。したがって、従来技術の熟練者（領域の重鎮）の評価は得られず、また科学的な比較試験が行われると優越性を示せないことが多い。特にその技術が治療を行わない間接的な手術支援機器は有用性の評価は困難であり、その例として手術用顕微鏡が有用であるという比較試験の結果はない。また、手術ナビゲーションの有無に対するランダム化試験(n=45)が造影脳内病変対象に行われたが、ナビゲーション手術群(n=22)が通常手術群(n=23)と比較して、摘出率に有意差がない一方で準備時間が長く生存率が短いという結果であった²⁹⁾。サンプルサイズが少なく生存率はナビゲーションの評価項目としたという試験デザイン上の欠点はあるが、摘出率で差が示せなかったことは執刀医がナビゲーションなしで十分高い技術を擁していた可能性が高い。一方、一回でもナビゲーション使用を経験した場合、熟練医であってもその有用性を疑うものは少ないという事実から、間接的な手術支援機器の新技術効果を示すことが困難である実例である。

当初発展途上であったdisruptive technologyは、その中で持続的技術進歩を遂げて、ついには従来技術を超える性能を発揮するようになる。その頃には、徐々に従来技術に置き換わり、標準技術として新たな市場を形成する。たとえばナビゲーションでは、赤外線使用やレジス

Fig. 1 Performance of the innovative technique in neurosurgery²⁾

Surgical neuronavigation is an example of the relatively novel device for computer-aided intraoperative detection of the target location, as compared with conventional localization technique based on the surgical experience and knowledge of anatomy. At the initial stage of device introduction it performed worse than conventional technique due to wide practical knowledge of the senior surgeons, immature technology of neuronavigation, and use of the novel device by the junior colleagues with limited clinical experience. Nevertheless, later on neuronavigation definitely outperformed conventional localization technique due to technological advances providing improved usability, greater accuracy, and utilization of the real-time information obtained with intraoperative MRI. Due to this progress, since recently intraoperative neuronavigation has considered by experts as a standard technique for brain tumor surgery.

トレーニング方式改善による精度向上,そして術中MRIによるアップデートナビゲーションによるブレインシフト誤差軽減等の技術進歩によって,熟練医の要求に耐え得る性能を発揮できるまでとなり,保険収載もされ標準術式の1つとなった(Fig. 1).直接の治療法であるコイル塞栓術に関しても,治療医の技術進歩やコイル自体の機器性能向上そしてflow diverter等新デバイス開発によって,クリッピングから徐々に適応が置き換わる部位や施設が増加すると考える。議論はあるが,コイルが優位性を示す報告も出てきている¹²⁾。今回紹介する術中支援機器のいくつかも,disruptive technologyとして将来手術の標準的技術となり得るものである。

術中支援機器による可視化から情報化まで (Fig. 2)

従来の手術では術者が五感を研ぎ澄まし術野から生体情報を取得しているが,経験差によるゆらぎが大きく,定性的であるため他のスタッフとの情報共有も容易でない。手術支援機器によって生体情報を画像によって可視化することが解決策であり,客観的評価や情報共有が容

易となる。術中超音波やMRI装置,インドシアニングリーンや5アミノレブリン酸(5ALA)投与後の蛍光観察装置等がある。また,腫瘍や癌関連の手術では,腫瘍やその近傍のサンプルを採取し可視化することも重要であり,術中迅速組織診断が代表例である。

可視化された生体信号自体によって客観性のある術中判断を行えるが,より再現性高い判断を行うためには生体信号の“意味付けされたデジタルデータ”への変換が必要である。画像については領域抽出(分画化 segmentation)による関心領域の指定がそれにあたり,定量化そして多数例の統計学的解析を行うためには必須のステップである。

このデジタルデータを参考に術中判断を行い,その術後結果やゴールド・スタンダード(標準的検査法)との比較結果をフィードバックすることで,精度向上を図る。具体的には,測定誤差を計測し低減法を開発する,偽陽性や偽陰性の事例や頻度を検討し発生頻度を低減する検査閾値を設定する,である。そして,術者が許容できる精度となって初めて,意思決定に必要なデータすなわち情報となる(インフォ化)¹⁵⁾。この生体信号の①可視化,②デジタルデータ化,③インフォ化(情報化)とい

Fig. 2 Scheme of the process of the intraoperative clinical decision-making¹⁵⁾

Visualization of the biomedical signals with CT and MRI was a cornerstone for dramatic development of the modern diagnostic medicine. For objective evaluation of the visualized signals it should be transformed into quantitative digital data using various image analyzers and/or computer software. The simple and random digitalized data should be further converted into objective anatomical, functional, and histopathological information. For its effective use during surgical guidance the processing should minimize the errors caused by false negative and false positive results. Various thresholds (resection rate, stimulation current, malignancy index of the tissue specimen etc.) should be considered as possible guidelines for surgical actions with consideration of details of the individual case. Final decision-making of the individual clinician should be based on the integrated information obtained from the multiple sources, which concordance would increase the strength of the clinical solutions, while the conflict of data would demand the probabilistic approach with resolutions of dilemmas through selection of priorities. Lower left: an example of the intraoperative flow cytometry. This technique provides rapid analysis of the DNA content within the sampled cells, and these data may be presented objectively as malignancy index for which threshold for differentiation of the neoplastic and normal tissue may be established and used for surgical decision-making. Lower right: an example of the extent of resection. Volumetric analysis based on the pre- and post-operative MRI may be used for establishment of the optimal threshold for prediction of survival benefits or effects of the adjunctive therapy.

う一連のプロセスは医学によって通常行われている営みであるが、術中は可視化のための検査に関する時間と空間の制約がきわめて強く、検査を下にした判断が治療（手術）結果に対する影響が大きいことが特徴である。

3ステップの実例を、われわれが開発した術中迅速 flowcytometry（以下FC）法で述べる（Fig. 3）²²⁾。痙攣発症の32歳で術前低悪性度神経膠腫と皮質形成異常を疑う左海馬病変を有する症例であった（Fig. 3A）。術中MRIのナビゲーション下で病変中央部サンプリングによる術中迅速組織診断は、正常ではないが腫瘍と断言できないとの報告であった（Fig. 3B）。同時に行ったFCでは、対照（周辺脳）と比較し明らかな増殖期細胞集団を認めたため（Fig. 3B）、画像上の全摘を行った。2週後の確定組織診断はびまん性星細胞腫であり、FCによる組織DNA

量測定が、適切な手術意思決定につながった（可視化）。次に、FCの波形データを単数デジタルデータとするために、悪性化指数（増殖期細胞数÷全細胞数の%：malignancy index, MI）という新たな評価基準を設けた（デジタル化：Fig. 3C）。症例では腫瘍組織は40%で周辺脳は4%と明確な差となる。この連続変数となったデジタルデータによって統計学的検討を行った。神経膠腫手術時採取した328サンプルを用い、FCのMIを確定組織診断と比較したところ、腫瘍組織と周辺脳の平均MIはそれぞれ25.3%と4.6%と有意差を認めた（Fig. 3D）。偽陽性や偽陰性を最も低減する閾値はROC解析によってMI 7%と示され、MIデータが意思決定に有用な情報に変換可能となった（インフォ化 Fig. 3E）。例えば、MI 10%という結果が出た場合、閾値同定前は10%が単なるデジタ

Fig. 3 Processing from visualization to informatization with the new medical device²²⁾

- A :** In a 32-year-old man with epilepsy preoperative T2-weighted MRI showed area of hyperintense signal (arrow) in the left hippocampus, which could be either glioma or a cortical dysplasia.
- B :** Intraoperative histopathological investigation of the tissue specimen obtained from the center of the lesion did not reveal neoplastic pathology.
- C :** Novel device for rapid intraoperative flowcytometry clearly demonstrated aneuploid cells (arrow), which led to strong suspicion on the tumor presence and resulted in resection of the lesion ; the diagnosis of diffuse astrocytoma was confirmed on the permanent tissue sections 2 weeks after surgery.
- D :** To digitalize the data obtained with DNA histogram the Malignancy Index, reflecting the relative number of dividing cells within the tissue specimen, was defined.
- E :** For informatization of these data, 328 different tumor specimens were analyzed and threshold of Malignancy Index for differentiation of the neoplastic and normal tissue was defined statistically at 7%, which can be easily used for intraoperative decision-making during tumor resection.

ルデータであり正常なのか腫瘍なのかの判断困難であるが、閾値同定後はMI 10%がインフォ化により腫瘍と判断され、摘出意思決定に利用可能となった。

術中判断と行動

術中支援機器によって得られた各種の“情報”—可視化、デジタルデータ化、インフォ化さまざまな段階にある—は、時系列あるいは集積後に術中判断の元となり、術者の手術における行動に変換される。神経膠腫の摘出

術では、解剖学的（構造的）情報・機能的情報・組織学的情報が意思決定に重要であり、これら術中情報によって術中判断し行動する手術を情報誘導手術と呼んでいる¹⁴⁾。

3種情報取得の目的は、機能的情報は機能神経組織の位置（マッピング）と状態（温存か否かのモニタリング）の確認、組織学的情報は腫瘍組織の位置と状態確認であり、解剖学的情報は、腫瘍組織と機能組織の両者に関する間接的な位置確認である。間接的との意味は、腫瘍組織をMRIの異常領域（グレードにより異なる）で代用

し、機能組織をMRI上の古典的な機能野や神経線維の位置（たとえば中心前回や下前頭回）で代用しているからである。

そして3種情報間の優先順位は、機能的情報が最も上位にあり、解剖学的情報と組織学的情報はその下位にある。機能的情報で示される機能組織が、摘出範囲の限界を定める制限要素である。具体的には、機能的情報が重要な脳組織がない non eloquent area であることを示せば術中MRIやナビゲーション等の解剖学的情報によって確実に画像上全摘出可能であり、また術中迅速診断等で断端に腫瘍細胞塊を認めなければ“組織学的全摘”となる。一方で、機能的情報が、腫瘍内に真の機能組織 eloquent area があることを示した場合、原則摘出できず部分摘出となる。

これらの情報は積極的摘出の際の意思決定に重要な判断要素であるため、各情報ごとに要点を述べる。解剖学的情報では、意味のある生存期間延長に寄与する一積極的摘出の目標とすべき摘出率について述べる。機能的情報では、マッピングやモニタリング検査における偽陽性（機能組織でないのに症状出現）や現状の言語関連線維での知見を述べる。組織学的情報では、迅速免疫染色等の新規術中迅速診断法について述べる。

① 解剖学的情報 —目標としての摘出閾値—

手術全体の方針決定に関わる重要な情報を提供する。術中MRIや術中MRIがない場合のナビゲーションからの推察で残存腫瘍がある場合に、どこまで積極的に摘出するか判断には、腫瘍摘出の目標設定が必要である。摘出目標として、生存期間に関連する摘出率—生存期間が延長する摘出率閾値—が論理的である。神経膠腫は浸潤性であるがゆえに摘出と生存期間との関連は長年疑問視されてきたが、摘出率閾値という概念を持ち込むことで科学的な議論となった。

2001年 Sawaya らのグループから発表されたこのエポックメイキングな研究は、実は分画化、デジタル化とインフォ化の手法を用いている。術前後のMRIによる体積測定 (volumetry) を用いた正確な測定方法で生存期間との関連を示した。膠芽腫 (n=416) において造影領域を腫瘍と定義する (分画化) 大胆な方法論—造影周囲にも腫瘍浸潤しているのにかかわらず—で、摘出率を算出し (デジタルデータ化)、98%以上と未満とで生存期間に有意差があると報告した⁹⁾。98%以上が摘出閾値であることが示唆され (インフォ化) 積極的な摘出の理論的根拠となる一方で、98%以上の摘出が見込めない症例では生検という二律背反的な治療方針 (all or nothing strat-

egy) とする極端な解釈を行う施設もあり、問題点として挙げられていた。

そこで、2011年にはBergerらのグループが、膠芽腫 (n=500) に対し同様の手法で78%以上でも78%未満と比較し有意差があることを示し²¹⁾、8割程度摘出の見込みがあれば開頭術という一般臨床感覚に合致する方針に論拠を与えた。ちなみに、Bergerらも摘出率向上とともに段階的に生存期間が延長し、かつ全摘群 (95%以上摘出) が最も予後がよいことを示しており、積極的摘出が重要でかつ造影領域の全摘に近い摘出が目標であるという両者の主張は矛盾しない。2015年再びSawayaらが、再び膠芽腫 (n=1,229) でFLAIR high 領域の53%以上摘出が予後と関連しているという発表し、今後議論を呼ぶと考えられる¹⁰⁾。

低悪性度神経膠腫に関しても、2011年BergerらがFLAIR highで90%以上の摘出が予後と関連していると報告した (n=216)²³⁾。2013年東京女子医科大学の解析 (n=147) でも同様の90%が閾値であり、星細胞腫系は摘出率と生存期間との関連を認め¹⁷⁾、より積極的な摘出を目指すべきとの治療方針を策定した¹⁶⁾。一方、関連を認めなかった乏突起系であるが、Sanaiらの報告では乏突起細胞腫でも (n=93) 摘出率と予後との関連を認めたと報告されており²⁴⁾、結果の違いはフォローアップ期間の違いによる可能性もあり、超長期予後を考えた場合積極的な摘出を目指すべきかもしれない。

術中MRI等の術中画像装置を用いると明確に残存腫瘍が描出されるために、追加摘出の判断を迫られる。残存腫瘍部分は、術者が何らかの形でリスクを感じて攻めなかった部分に存在していることが多く、安易な判断はできない。その際に、摘出閾値を目標にし、機能組織の有無を要素に検討することになる。たとえば星細胞系が疑われて、いまだ8割程度の摘出段階であり、かつ皮質下マッピングで明確な陽性反応が出ない場合は摘出となる。

② 機能的情報 —negative mapping technique と positive mapping technique—

摘出の促進要素であるとともに制限要素である。すなわち、解剖学的に摘出不能と考える機能野あるいは機能神経であっても、覚醒下マッピングやMEPモニタリングで反応がなければ摘出可能となり (促進)、術中MRI等で残存腫瘍があっても反応があれば摘出不可となる (制限)、摘出に最も影響する情報である。また、偽陽性や偽陰性が起こりやすい情報であるため、起こさない技術とそれを見抜く適切な術中判断が、重要となる。また、

重要な神経組織の損傷を防ぐためには、一定の安全域を設ける必要があることも、摘出範囲の決定を困難にしている。

偽陽性は、覚醒下手術のマッピングで反応ありあるいはモニタリングで症状出現したがその部位は重要な脳組織ではない、すなわちその部位は検査で“陽性”だが、実は摘出による術後欠損症状は起こす部位ではない場合を示す。偽陽性の原因は、覚醒不良が最も多く、不適切な麻酔薬使用（言語症例では覚醒後局所麻酔薬以外使用しない）や長時間の覚醒時間（後半は前半に比べ一般に覚醒不良）がその原因である。不適切なタスク（若者にリヤカーの絵をみせても答えられない）や複雑なタスク（覚醒時にも回答が困難）等のタスク関連も多く、脳へラ等の圧迫での症状出現のこともある¹¹⁾。これら技術的な偽陽性のみならず、摘出の本質に関わる2種類の偽陽性の議論がある。1つはマッピングにおける電気刺激強度の閾値であり、もう1つは機能的情報と外科摘出による欠損症状との関係に起因する根本的なものである。

刺激強度の閾値に関する議論は、マッピングの根本方針に関するものである。2008年Bergerらが、長期間多数例の解析から、一定の刺激条件（60 Hz, 6 mA）で言語停止反応が出た部位を避ければ術後合併症は1.6%であったと発表した²⁰⁾。すなわち、一定の刺激条件で反応がなければ摘出可能である、というnegative mapping technique (NMT)の提案であった。その刺激条件より強い電流で反応が出る部位は摘出可能である、という意味であり、刺激条件に閾値がありより強い条件での反応は偽陽性であるというインフォ化に関する新事実であった。

一方で、刺激条件にかかわらずできる限り機能組織をマッピングしようという、いわばpositive mapping technique (PMT)が従来主流であり、われわれは現在もこの方法を用いている¹⁹⁾。基礎実験でpositive controlを置くのと同様に、陽性部位を同定しマッピングシステムの動作確認ができることと、偽陰性（実際は重要な脳組織があるのに同定できない）のリスクを低減できることである。

たとえばPMTで言語野を同定してからの摘出であれば、言語野を認識できるため避けての摘出は困難ではない。一方、NMTで言語野を同定できない場合、摘出中は常に隠れた言語野の損傷を懸念しなければいけない。また、マッピングに習熟していない施設がNMTを用いれば言語野を見逃す可能性も高く予想外の損傷のリスクがある。逆にPMTで同定された言語野は偽陽性（たとえば10 mAで同定）の可能性があり、過小摘出の可能性を持つことを認識すべきである。

マッピングの平均反応閾値は、運動野で8 mA、前頭葉言語野は9 mA、頭頂葉/側頭葉言語野では12 mAとの報告がある¹⁸⁾。50 Hzと刺激周波数が異なるため単純には比較できないが、6 mAを閾値とするNMT（60 Hz）では言語野は同定できない可能性が高い。実際、Bergerらの言語野同定率は56%であり、Duffauらのほぼ100%そして女子医大の83%に比べ大幅に下回っている。われわれは、PMTにおいても言語野を同定できない症例（17% = 100% - 83%）の特徴として、腫瘍が前頭葉三角部に存在することを見出した¹⁹⁾。

したがって、PMTを基本に機能野（候補）をできる限り同定し、そこを避けて摘出を行う。もし、腫瘍内に機能野候補が共存しており、それが10 mA以上の刺激で同定した機能野である場合は摘出を検討するといった、PMTとNMTを組み合わせた摘出方法がよいと考える。

言語線維に関しては、電流閾値とともに、われわれは部位としての偽陽性の可能性を主張している。言い換えれば、刺激による言語停止や摘出中に出現した言語症状が検査上真の陽性であっても、外科的には摘出可能な場合があると考えている。優位半球脳室前角の外側、側頭葉前方深部白質等の部位である。それぞれ、梁下束、鉤状束に関連すると考えられるが、古典的な脳神経外科学では摘出によって明らかな永続的な言語障害を認めない部位である。電気刺激が伝導したための症状が出現した、あるいは当該線維が側副言語神経路であり障害によっても症状が顕在化しにくい、等の理由が考えられる。後者である場合に、保存すべき本質的な言語線維はどれかという疑問が生じる。

われわれは、神経膠腫患者に対して文法タスクを用いたfMRIを施行し、14の文法関連皮質を同定し相関解析により3グループに分かれること、そして3グループ内の皮質はtractographyによって接続していること、を発見した（Fig. 4）。古典的な言語線維であり近年背側ネットワークと命名された弓状束/上縦束は小脳虫部の線維を含めたグループIIを形成（文法と出入力インターフェイス）、近年腹側ネットワークとして注目を浴びる下前頭後頭束はグループIII（文法と意味処理）、そして左前頭葉弁蓋部/三角部から脳梁を介し右前頭葉弁蓋部/三角部そして右preSMAと右頭頂葉と左頭頂葉からなり右半球が関わる新規のグループI（文法と補助システム）からなる。

前述の梁下束や鉤状束は3文法ネットワークに属しておらず、かつ古典的な前頭葉と側頭葉lobectomyの切除範囲内の線維であること、すなわちMRI科学的にも外科学的なビクデータからもマッピング/モニタリング上

Fig. 4 Three syntax-related networks⁸⁾

Brain activity analysis in glioma patients with syntax disorders revealed 3 related neuronal networks. Network I (red) includes opercular/triangular parts of the left inferior frontal gyrus, left intraparietal sulcus, right frontal regions, pre-supplementary motor area, and right temporal regions (syntax and its supportive system). Network II (green) includes left lateral premotor cortex, left angular gyrus, lingual gyrus, and cerebellar nuclei (syntax and input/output system). Network III (blue) includes left ventral frontal and posterior temporal regions (syntax and semantics).

で真の陽性だとしても切除可能な可能性が高い。今後、言語を含めた高次脳機能のマッピング/モニタリングは進化していくと考えられるが、マッピング/モニタリング検査上での陽性と外科的摘出に關しての陽性（切除不能な重要組織）とは異なる可能性があること、神経膠腫は生命予後に関わる疾患で摘出が大きな予後因子であること、を念頭に術中判断と摘出行動を決定すべきと思われる。

機能的情報は、摘出に關して促進要素でもあり制限要素でもある。どちらの作用が強いかを示唆するメタ解析（ $n=8,091$ ）の報告があり、マッピングあり群で画像上の全摘出症例割合が75%と、マッピングなし群の55%と比較して有意に高かった⁵⁾。機能的情報が摘出に關して促進作用が強いとの結果であるが、加えて晩期重篤術後合併症もマッピングあり群が3.4%で、なし群が8.2%と本来の神経温存も達成できている。生命予後に関しても、延長効果を示唆する報告がある（ $n=281$ ）。画像上 eloquent area に腫瘍が存在してもマッピングで eloquent でないことが確認できた群は、non eloquent area に腫瘍が存在した群と同等の予後であり、マッピングで eloquent area であった群あるいはマッピングなし群と比較して、予後良好であった、という³⁾。みかけ上の eloquent をマッピングで non eloquent と確認でき、摘出度が上がったと推察される。したがって、機能的情報による予

後改善を目指すためには、みかけ上の eloquent 症例にできる限り覚醒下マッピング/モニタリングを行うべきである。そのためには、“pseudo-eloquent” areaであることを確認できる精度の高いマッピング/モニタリングの技術が必要となる。

将来的には、永続的な欠損症状を起こし得る部位のリスクマップを作成し、より成功確率の高い摘出を可能にする。すなわちリスク領域外は通常摘出し、リスク領域には高次脳機能を含めた精緻なマッピング/モニタリングを行い、患者の社会的要求にも応え得る最大限の摘出が可能になると考える。

③ 組織学的情報

—sampling error と術中迅速検査法—

術中迅速組織診断は組織学的情報の中で最も信頼できる方法であるが、きわめて小さな範囲のサンプリングであり、判定までの15～30分程度の時間を要すること等の、問題点がある。病理医にとっても、永久標本と異なる凍結あるいは smear 等の組織固定、そして HE 染色のみの標本しか材料がなく、かつ短時間で外科医に報告しなければならないといった条件から、判断は容易ではない。したがって、“周辺でありより腫瘍側のサンプルを提出してほしい”あるいは“正常ではないが腫瘍とも断定できない”等の回答も少なくない。

神経膠腫を疑う症例において、生検による組織診断の“正答率”を、MRSガイドで生検術を施行後に摘出術を施行した症例 (n=26) で検討した研究がある (深部電極を埋め込む際に生検を行い、深部電極による白質マッピング後摘出を行っていた時期がある)⁴⁾¹¹⁾。神経膠腫と診断できた症例が88%、神経膠腫のサブタイプまで診断できた症例の割合が77%、サブタイプとWHO gradeまで診断できた症例は42%であった。Heterogeneousな神経膠腫を一部の組織で診断することの困難さ、言い換えればサンプリングエラーが起こる可能性が高く、エラーを常に意識しての術中判断が必要である。

術中迅速診断の結果によって手術方針が大きく変わる場合が、悪性神経膠腫と悪性リンパ腫との鑑別である。前者は積極的摘出を目指し後者は診断可能な小さな組織取得 (生検) で手術は終了する。その鑑別は、血中マーカー、そしてMRIの拡散強調画像 (DWI) やT1 SPECTあるいはFDG-PET³⁰⁾等の画像で術前に容易にできると考えられている。しかし、DWIで低吸収のリンパ腫、T1 SPECTでhotな退形成性星細胞腫も経験しており、実臨床レベルでは術前診断と術中診断が異なる場合を常に想定して、患者へのインフォームドコンセントや手術計画変更を計画しておくべきである。特に腎移植後は、移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) という病態も認識すべきである。さらに、術中迅速診断においても細胞密度が高い両者の鑑別は容易ではなく、近年開発された迅速免疫染色法²⁷⁾による抗CD20抗体染色が鑑別にきわめて有用な方法である。この術中迅速免疫染色や前述の術中flow-cytometry法を含め、ルーチンの術後組織学的検査を短時間化して術中判断に役立てようとする試みが近年盛んである。IDH変異の術中迅速PCR⁶⁾も実用化レベルであり、今後さらに発展していく分野だと考える。

小範囲のサンプリングという術中組織診断を解決するのが、5ALAによる術中蛍光診断 (光線力学的診断) である⁷⁾²⁵⁾。術野全体の中で腫瘍の位置をリアルタイムに可視化できる優れた方法である。膠芽腫ではきわめて有用であるが、低悪性度神経膠腫での有用性は認められていない²⁸⁾。通常は、顕微鏡下あるいは肉眼で観察し、蛍光が観察される部分を強陽性、弱陽性、陰性とおおよそ判断し陽性部分の摘出を行う。弱陽性と陰性の判断は時に容易ではないため、光学的に測定し定量化¹⁾・デジタル化を行う手法が開発されている。閾値以上のシグナル時に術者に音で知らせる、あるいは吸引器が作動し摘出する装置も開発されており、インフォ化による自動判断を利用した技術である。

組織学的情報の展望として、強力な予後因子である

1p19q lossやIDH1変異を含めた情報が術中短時間で同定できる技術の開発がある。たとえば“lossありは放射線化学療法の効果期待できるため摘出を迷った部位は温存”等の全体の方針に重要な示唆を与える。しかしこれらは根幹の遺伝子異常であり、どの部位をより摘出すべき、という情報ではない。一方で、神経膠腫は同一腫瘍内でも遺伝子的にきわめてheterogeneous²⁶⁾であるため、術中迅速に同定できかつ予後に関連する組織学的情報を、部位ごとに取得できれば摘出意思決定に有用となる。将来 (予後) を予測し、悪性転化や再発を起こす部位を特定するシステム構築が、組織学的情報に求められる。

おわりに

日常を変え得るdisruptive innovationについて、医療特に脳神経外科における実例を示すとともに解説した。そのinnovationの1つとして手術支援機器による生体情報の可視化があり、さらに発展させるための方策として、デジタル化、インフォ化のステップを紹介した。これら可視化された情報を用いて、成功確率の高い判断と行動を行うためには、各情報ごとのインフォ化が必要である。解剖学的情報では摘出率閾値、機能的情報では刺激閾値、組織学的情報ではflowcytometryを例に挙げたが、その閾値は絶対値ではなく1つの指標であり、施設方針や患者希望で変更し得る。たとえば、摘出を優先する方針の組織では摘出率目標は閾値以上となり、機能を優先する施設では反応ありとする電気刺激の電流閾値は上がる。患者希望も然りである。

今後の展望として、個々の術中判断のプロセスをフローチャート化すること、合併症を含めて手術結果をフィードバックしデータベース化することによって、意思決定自体をナビゲーションできるシステムの構築が挙げられる。解決すべき課題は多いが、低リスク高効果の手術あるいは治療を達成するために有用なシステムと考えられ、現在開発を行っている。

謝 辞

情報誘導手術の機会を与えていただきました高倉公朋先生、堀 智勝先生、久保長生先生に深謝いたします。また、研究全般を支援いただいた生田聡子先生、吉光喜太郎先生、岡本 淳先生、小西良幸先生、正宗賢先生、岡本沙織先生、中島 温先生に深謝いたします。

著者全員は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告の登録を完了しています。本論文に関して開示すべきCOIはありません。

文 献

- Ando T, Kobayashi E, Liao H, Maruyama T, Muragaki Y, Iseki H, Kubo O, Sakuma I : Precise comparison of protoporphyrinIX fluorescence spectra with pathological results for brain tumor tissue identification. *Brain Tumor Pathol* **28** : 43-51, 2011.
- Bower JL, Christensen CM : Disruptive Technologies : Catching the Wave. *Harvard Business Review* January- February, 1995.
- Chang EF, Clark A, Smith JS, Polley MY, Chang SM, Barbaro NM, Parsa AT, McDermott MW, Berger MS : Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain : improvement of long-term survival. Clinical article. *J Neurosurg* **114** : 566-573, 2011.
- Chernov MF, Muragaki Y, Ochiai T, Taira T, Ono Y, Usukura M, Maruyama T, Nakaya K, Nakamura R, Iseki H, Kubo O, Hori T, Takakura K : Spectroscopy-supported frame-based image-guided stereotactic biopsy of parenchymal brain lesions : comparative evaluation of diagnostic yield and diagnostic accuracy. *Clin Neurol Neurosurg* **111** : 527-535, 2009.
- De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS : Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome : a meta-analysis. *J Clin Oncol* **30** : 2559-2565, 2012.
- Kanamori M, Kikuchi A, Watanabe M, Shibahara I, Saito R, Yamashita Y, Sonoda Y, Kumabe T, Kure S, Tominaga T : Rapid and sensitive intraoperative detection of mutations in the isocitrate dehydrogenase 1 and 2 genes during surgery for glioma. *J Neurosurg* **120** : 1288-1297, 2014.
- 金子貞男 : 悪性脳腫瘍に対する光線力学的療法—光感受性物質 ALA を用いた PDD と PDT を中心に. *日レ医誌* **29** : 135-146, 2008.
- Kinno R, Ohta S, Muragaki Y, Maruyama T, Sakai KL : Differential reorganization of three syntax-related networks induced by a left frontal glioma. *Brain* **137** : 1193-1212, 2014.
- Lacroix M, Abi-Said D, Fournier 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.
- Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R : The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients : Can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg* **124** : 977-988, 2016.
- 丸山隆志, 村垣善浩, 田中雅彦, 堀 智勝 : グリオーマにおける術中モニタリング. *脳* **21** : 79-85, 2009.
- Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RS : The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms : 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet* **385** : 691-697, 2015.
- Muragaki Y, Chernov M, Maruyama T, Ochiai T, Taira T, Kubo O, Nakamura R, Iseki H, Hori T, Takakura K : Low-grade glioma on stereotactic biopsy : how often is the diagnosis accurate? *Minim Invasive Neurosurg* **51** : 275-279, 2008.
- Muragaki Y, Iseki H, Maruyama T, Tanaka M, Shinohara C, Suzuki T, Yoshimitsu K, Ikuta S, Hayashi M, Chernov M, Hori T, Okada Y, Takakura K : Information-guided surgical management of gliomas using low-field-strength intraoperative MRI. *Acta Neurochir Suppl* **109** : 67-72, 2011.
- 村垣善浩, 伊関 洋, 丸山隆志, 新田雅之, 齋藤太一, 田村 学, 岡田芳和 : 可視化情報を統合する意思決定学. *脳外誌* **23** : 876-886, 2014.
- Nitta M, Muragaki Y, Maruyama T, Ikuta S, Komori T, Maebayashi K, Iseki H, Tamura M, Saito T, Okamoto S, Chernov M, Hayashi M, Okada Y : Proposed therapeutic strategy for adult low-grade glioma based on aggressive tumor resection. *Neurosurg Focus* **38** : E7, 2015.
- Nitta M, Muragaki Y, Maruyama T, Iseki H, Ikuta S, Konishi Y, Saito T, Tamura M, Chernov M, Watanabe A, Okamoto S, Maebayashi K, Mitsuhashi N, Okada Y : Updated therapeutic strategy for adult low-grade glioma stratified by resection and tumor subtype. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **53** : 447-454, 2013.
- 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.
- Saito T, Muragaki Y, Maruyama T, Tamura M, Nitta M, Tsuzuki S, Konishi Y, Kamata K, Kinno R, Sakai KL, Iseki H, Kawamata T : Difficulty in identification of the frontal language area in patients with dominant frontal gliomas that involve the pars triangularis. *J Neurosurg* **22** : 1-9, 2016.
- Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS : Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med* **358** : 18-27, 2008.
- Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS : An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg* **115** : 3-8, 2011.
- Shiroyama T, Muragaki Y, Maruyama T, Komori T, Iseki H : Intraoperative flow cytometry analysis of glioma tissue for rapid determination of tumor presence and its histopathological grade : clinical article. *J Neurosurg* **118** : 1232-1238, 2013.
- Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, Tihan T, Vandenberg S, McDermott MW, Berger MS : Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* **26** : 1338-1345, 2008.
- Snyder LA, Wolf AB, Oppenlander ME, Bina R, Wilson JR, Ashby L, Brachman D, Coons SW, Spetzler RF, Sanai N : The impact of extent of resection on malignant transformation of pure oligodendrogliomas. *J Neurosurg* **120** : 309-314, 2014.
- Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ : Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma : a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* **7** : 392-401, 2006.
- Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Shimamura T, Niida A, Motomura K, Ohka F, Yamamoto T, Tanahashi K, Ranjit M, Wakabayashi T, Yoshizato T, Kataoka K, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Tanaka H, Sanada M, Kondo Y, Nakamura H, Mizoguchi M, Abe T, Muragaki Y, Watanabe R, Ito I, Miyano S, Natsume A, Ogawa S : Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet* **47** : 458-468, 2015.
- Tanino M, Sasajima T, Nanjo H, Akasaka S, Kagaya M, Kimura T, Ishida Y, Oda M, Takahashi M, Sugawara T, Yoshioka T, Nishihara H, Akagami Y, Goto A, Minamiya Y, Tanaka

- S ; R-IHC Study Group : Rapid immunohistochemistry based on alternating current electric field for intraoperative diagnosis of brain tumors. *Brain Tumor Pathol* 32 : 12-19, 2015.
- 28) Valdés PA, Jacobs V, Harris BT, Wilson BC, Leblond F, Paulsen KD, Roberts DW : Quantitative fluorescence using 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX biomarker as a surgical adjunct in low-grade glioma surgery. *J Neurosurg* 123 : 771-780, 2015.
- 29) Willems PW, Taphoorn MJ, Burger H, Berkelbach van der Sprenkel JW, Tulleken CA : Effectiveness of neuronavigation in resecting solitary intracerebral contrast-enhancing tumors : a randomized controlled trial. *J Neurosurg* 104 : 360-368, 2006.
- 30) Yamashita K, Yoshiura T, Hiwatashi A, Togao O, Yoshimoto K, Suzuki SO, Abe K, Kikuchi K, Maruoka Y, Mizoguchi M, Iwaki T, Honda H : Differentiating primary CNS lymphoma from glioblastoma multiforme : assessment using arterial spin labeling, diffusion-weighted imaging, and (1) (8) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuroradiology* 55 : 135-143, 2013.

要 旨

手術支援機器による術中判断と行動

村垣 善浩 伊関 洋 丸山 隆志 新田 雅之 齋藤 太一
田村 学 都築 俊介 安田 崇之 岡田 芳和 川俣 貴一

手術において外科医の不断の技術改善や術式開発は持続的 innovation として step by step での成績向上に寄与している。一方で disruptive innovation (“破壊的”イノベーション)といわれる非連続的な変化は、新規医療機器でもたらされることが多い。CT や MRI, ガンマナイフやコイル等の診断治療機器, そして手術用顕微鏡やナビゲーション等の手術支援機器である。今回、手術支援機器による情報をどのように術中判断し行動に移すべきかを解説した。

新規手術支援機器の本質的な目的は、生体情報の可視化である。可視化された新規画像自体で術中判断に貢献するが、多くは定性的であり判断に経験が必要である。第2段階として、画像解析による定量化や画像抽出 (segmentation) によって意味付けされたデジタルデータへ変換できればより客観的なデータとなる。第3段階としてデジタル “データ” を意思決定に有用な “情報” に変換する (インフォ化: 情報化) が必要となる。インフォ化の具体例として、解剖学的情報は抽出閾値、機能的情報は刺激強度閾値、組織学的情報は術中 flowcytometry を提示する。

インフォ化された情報は、意思決定と行動に直結するため、条件や統計そして環境を理解したうえで使用すべきである。インフォ化の元になる閾値は絶対的なものでなくあくまで指標であり、施設方針や患者希望で変え得る。多施設でのフィードバックにより、より成功確率の高い手術支援機器による情報のインフォ化を目指すべきと考える。

脳外誌 25 : 555-565, 2016