グリオーマ手術の基本と注意点

荒川 芳輝

京都大学医学部脳神経外科

Basic Techniques and Points to Notice in Glioma Surgery

Yoshiki Arakawa, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine

“Maximal safe resection” is required for glioma surgery. Technological advances in intraoperative brain function and tumor location evaluation have led to a more aggressive approach to glioma resection while still maintaining functional preservation. However, basic neurosurgical techniques still play the most key role in obtaining “maximal safe resection”. Dissection of the fissure, sulcus, and cerebral vessel as well as unfolding the gyrus and lobe are important techniques to remove gliomas. When taking the biological characteristics of gliomas, especially their invasiveness, in mind, the extent of resection should be decided in view of the displaced vessels, neurotract, eloquent area, original site and spreading mode of the tumor. For neurosurgeons, the three main points to notice are: do not rely on surgical support systems and techniques, keep a clear operative view, and cultivate your surgical intuition.

(Received April 17, 2017; accepted May 17, 2017)

Key words: basic techniques, glioma, surgery, intuition, operative strategy**Jpn J Neurosurg (Tokyo) 26: 650–656, 2017**

はじめに

近年、グリオーマの治療は着実に進歩している。有用な手術支援機器と効果的な薬剤の登場は、グリオーマ治療成績を向上させてきた⁵⁾⁹⁾。グリオーマ発生の遺伝的バックグラウンドの理解が進み、発生メカニズムをターゲットとした治療法や腫瘍免疫療法の実用化も現実味を帯びてきた。このような中で、グリオーマ手術は、機能温存のうえでの最大限の切除 (maximal safe resection) が求められる。この目標を到達するために多くの支援技術が開発・普及してきた。脳機能評価として functional MRI・覚醒下手術・脳機能マッピングなどの電気生理学的检查法、位置評価としてナビゲーション、術中蛍光診断、術中 MRI などの術中画像診断が発展してきた。これ

らの手術支援技術と機器を駆使することで maximal safe resection の到達率が向上した。しかし、こうした先端技術に埋もれがちになるのが、脳神経外科手術の基本手技である。グリオーマの手術手技は、手術機会が決して多いわけではなく、十分に認知されていない部分もある。そこで、本稿では、グリオーマの生物学的特徴から手術の目標設定、あまり議論されない基本的な手技や注意点を中心に解説する。

グリオーマの生物学的特徴

グリオーマの生物学的特徴は、腫瘍内多様性 (intratumoral heterogeneity)、腫瘍幹細胞 (tumor stem cell)、浸潤性 (invasiveness) である。これらの特性を理解したう

連絡先: 荒川芳輝, 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 京都大学医学部脳神経外科

Address reprint requests to: Yoshiki Arakawa, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 606-8507 Japan

Fig. 1 Secondary structures of Scherer show patterns of glioma invasion¹¹⁾

えて治療に臨むべきである。特に手術では、浸潤性 (invasiveness) を考えた戦略が重要である。グリオーマの手術治療が生存に大きく寄与できない要因は、その浸潤性にあるといっても過言ではない。グリオーマは、発生源からも脳実質との親和性が強く、画像診断される以上に進展している⁸⁾。グリオーマ浸潤様式については、1938年にSchererが軟膜下浸潤 (subpial spread)、神経周囲浸潤 (perineuronal satellitosis)、血管周囲浸潤 (perivascular satellitosis)、白質線維に沿った浸潤 (invasion along the white matter tracts) の4型に分類している (Fig. 1)¹¹⁾¹⁵⁾。切除の際に注意すべき点は、軟膜下浸潤と白質線維に沿った浸潤である。肉眼的、画像的に全摘出したと判断しても特徴的な浸潤形式を念頭において術中迅速診断で確認しながら、確実な切除を行うことで再発抑制に努める。

グリオーマ手術の目標設定

グリオーマ手術の目的は、①組織診断、②腫瘍圧排症状の改善、③腫瘍進行の制御である。組織診断は、腫瘍全体として評価することが好ましい。グリオーマは腫瘍内多様性 (intratumoral heterogeneity) に富んでおり、一部の組織で全体像を診断することが容易でない。この腫

瘍内多様性については、Suzukiら¹²⁾がグレード2、3のグリオーマ遺伝子変異状態で示し、クローン進化・増殖 (clonal evolution and expansion) が生み出す産物であるとした。2016年に改訂されたWHO脳腫瘍分類では、遺伝子・分子診断が取り入れられ、臨床診断の現場は大きく変わりつつある。そうした中で、十分な組織標本で正確な診断を行うことが求められる。

グリオーマは、腫瘍自体、腫瘍周囲浮腫によって脳実質を圧排 (mass effect) し症状を呈する。この腫瘍圧排症状は、腫瘍切除により改善することが期待される。手術によるグリオーマ初期症状の改善に関しては、あまり議論とならないが、手術の重要な意義、有効性である。Burksら³⁾は、連続グレード2～4グリオーマ手術56例を後方視的に解析した。その結果、頭痛27例中18例、運動障害14例中8例、異常な精神状態12例中8例で改善し、グリオーマ初期症状に対する手術の有効性を示した。

腫瘍組織をできるかぎり減量することで、腫瘍の進行、悪性転化を抑制できることが期待される。腫瘍内多様性の面から考えても、できるかぎり切除することで早期悪性化へのクローン成分を除去できる可能性がある。腫瘍内多様性は悪性度の不均一を生じる。グリオーマの摘出では、微小な造影効果やメチオニンPET集積部位を術前に確認し、悪性転化部位を切除することが重要であ

Fig. 2 Illustrative cases of glioma invasiveness
FLAIR images show the patterns of glioma invasion.
A : Invasion in the right superior frontal gyrus.
B : Gliomatosis cerebri.

る。

手術の有効性は臨床医の経験から明らかであるが、手術の有効性を示す十分なエビデンスはないのが現状である。成人初発膠芽腫のガイドラインにおいて、手術は推奨グレード C1 である。グリオーマ手術ではできるかぎりの摘出“maximal safe resection”が求められる。グリオーマ手術の目的は症例によって異なる。各症例に応じた目標設定を行い、治療戦略の中で手術の役割を検討する。機能領域に大きく進展した無症候性グリオーマに対して大きな合併症をきたしてまで腫瘍切除を行うことは許されない。

グリオーマの進展様式と分類

グリオーマは、脳回、葉を中心とした進展様式を示すことが多い (Fig. 2A)。特に低悪性度グリオーマは、脳回、葉を主座とする傾向が強い。神経膠腫症 (gliomatosis cerebri) と呼ばれるびまん性に進行する腫瘍もある。膠芽腫は壊死性成分を中心に ring enhancement を伴い mass effect を示して増大することが多い。そこで、それぞれの腫瘍進展様式に応じて切除範囲の目標設定を行う。脳回、葉を中心とするグリオーマでは、病変に侵された脳回 (gyrectomy)、葉切除 (lobectomy) を目指す。神経膠腫症のようにびまん性浸潤し、切除範囲が限定される腫瘍では手術の役割も限定的となる (Fig. 2B)。膠芽腫では造影病変を全摘出することが一般的な目標となる。一方で、膠芽腫は周囲 T2 高信号領域に腫瘍が進展していることや局所再発が多いことを踏まえて、機能領域 (eloquent area) に関与しない T2 高信号領域を可能なかぎり摘出する選択肢もある。

グリオーマ進展様式に基づいた切除方法、切除範囲の標準化は確立していない。Yaşargil ら¹⁴⁾は、Tumours of Limbic and Paralimbic Systems の腫瘍分類から手術アプローチの選択を提案した。その分類は、1a: temporal pole, 1b: amygdala, 1c: hippocampus/parahippocampus, 1d: indusium griseum, 1e: fornix, 1f: mammillary body, 1g: septal nuclei, 2a: posterior cingulate gyrus, 2b: middle cingulate gyrus, 2c: anterior cingulate gyrus, 3: orbitofrontal lobe, 4: insula と辺縁系解剖に基づいたものである。さらに 342 例を 1: temporal mediobasal, 2: cingulate gyrus, 3: insular and parainsula, 4: medial limbic association area, 5: entire limbic system に分類し、それぞれの特徴を提示した。Sanai ら¹⁰⁾は、島回グリオーマを sylvian fissure と Monro 孔レベルで区域分けして Zone I ~ IV に分類し (Fig. 3), Berger-Sanai insular glioma classification system とした。島回グリオーマは Zone I (34.8%), I + IV (24.8%) が多くを占め、Zone II の摘出率が 67.4% と低かった。その後、Hervey-Jumper ら⁶⁾により、この分類方法が島回グリオーマの切除率や合併症の予測に有効であることを検証した。しかし、こうした分類は、摘出率の目標にはなるが、実際の腫瘍摘出方法と目標設定は、それぞれの症例における症状や進展様式に依存する。

アプローチと摘出の基本

島回、側頭葉内側、脳梁などのグリオーマのアプローチでは、非機能領域を切除し腫瘍に到達する、脳溝や脳裂を剥離開放して到達する選択がある。Duffau⁴⁾は非機能領域を切除し腫瘍に到達する方法を推奨している。こ

Fig. 3 The Berger-Sanai insular glioma classification system demonstrates Zone I-IV based on the foramen of Monro and the Sylvian fissure

これは、脳溝や脳裂の剥離展開に伴う動静脈損傷、実質牽引による挫傷を回避できるためである。特に島回グリオーマでは、弁蓋部を切除して腫瘍に到達する transopercular approach は、術中電気生理学的マッピングで非機能領域を同定切除することで安全性は担保できると主張している⁷⁾。Yaşargil らが提唱した脳溝や脳裂経由では、マイクロサージェリーの技術が要求されるが、脳実質を温存できるメリットがある¹³⁾。島回グリオーマの手術アプローチにおいても、シルビウス裂経由、脳実質経由と議論が分かれる。Benet ら²⁾は、この議論について cadaver を用いて Berger-Sanai insular glioma classification に基づいて検討した。脳実質経由〔transcortical approach (TC)〕は、架橋静脈切断の有無があるシルビウス裂経由〔transsylvian without (TS) and with the superficial sylvian bridging veins cut (TSVC)〕に比べて島回露出や術野展開が良好であったが、顔面運動や感覚野の Zone II、言語関連の Zone III では、皮質、皮質下マッピングが脳実質経由に必須であった。これらの結果から、術前画像評価と島回グリオーマの分類法に基づいてアプローチを選択すべきと結論しており、やはりそれぞれの症例に応じた選択となる。

グリオーマ摘出では、SONOPET (Stryker) や CUSA (Cavitron) などの超音波吸引装置を用いて腫瘍吸引除去する方法、腫瘍周囲の脳溝 (sulcus) や脳裂 (fissure) を剥離開放して腫瘍を一塊として摘出する方法がある (Fig. 4)。腫瘍吸引除去法は、腫瘍摘出時間を短縮でき、周囲血管を剥離しない部分で血管損傷リスクが減少する。しかし、腫瘍内部を走行する passing artery や腫瘍周囲を走行する血管を損傷するリスクがある。腫瘍栄養血管を確保していないために、出血量が多くなること、止

血困難な出血に出会うこともある。腫瘍一塊切除法は、腫瘍周囲の血管や境界となる脳溝や脳裂を剥離するために周囲の血管や実質を損傷するリスクがある。しかし、栄養血管を処理することで出血量を減量でき、passing artery などの血管を温存できる。周囲剥離により解剖学的な理解ができ、きれいな術野展開が可能である。脳溝、脳裂、血管の剥離は脳神経外科手術の基本手技であり、鍛錬された技術が映える場となる。筆者は、大部分の腫瘍は丁寧に周囲を剥離し一塊切除を目指し、腫瘍深部や機能領域近傍では丁寧な腫瘍吸引除去を行う方法を用いている。

グリオーマ手術の基本手技と注意点

グリオーマ摘出では、血管解剖や脳槽解剖だけでなく、皮質機能解剖、白質解剖も重要となる。脳溝、脳裂、血管の剥離は、くも膜肥厚や癒着があること、剥離後の術野展開が容易でないこと、腫瘍による実質軟化や易出血性変化があることから難易度が高い (Fig. 5)。このために sharp dissection だけでは対応できない時もある。腫瘍に埋没した血管は、超音波吸引装置を低出力で用いて suction dissection で剥離する。脳溝剥離で腫瘍側面が易出血性であれば腫瘍面を凝固止血しながら剥離を進める。腫瘍内・腫瘍周囲動脈は、腫瘍のみを灌流する真の栄養血管、腫瘍周囲を通過するのみの passing artery、腫瘍栄養血管を分枝しながら正常灌流を担う transit artery がある。動脈灌流範囲はインドシアニンググリーン (indocyanine green: ICG) による術中蛍光血管撮影で評価する。動脈を temporary clip で一時遮断し、ICG で灌流範囲を確認することで、正常灌流血管の温存に努める。腫

Fig. 4 Glioma resection modes include ultrasonic aspiration with an ultrasonic surgical aspirator (CUSA or Sonopet), en bloc resection (lobectomy, gyrectomy) or a combination of both techniques

Fig. 5 Points to notice in glioma surgery are tumor surface treatment in the tumor surface, sulcus and fissure, tumor border in white matter

瘍の導出静脈についても摘出までは可能なかぎり温存する。早期に導出静脈を凝固切断すると、腫瘍内出血や腫瘍圧上昇を招いて摘出困難となる。切除標的である腫瘍上を走行する主な皮質静脈は剥離温存することで正常静脈灌流の障害を避ける。栄養血管の発達が進むと脳動静脈奇形に似た手術となることは知られているが、栄養血管の発達が少ないグリオーマでも脳動静脈奇形の手術戦略をイメージするとよい。A-V shunt, early venous filling が認められる場合には不用意に腫瘍内減圧を行わず、栄

養動脈を確保して腫瘍内血流を低下させることで出血の少ない術野を展開できる。細い分枝からの出血では、低出力の Isocool Bipolar Forceps (DePuy Synthes) などを用いて point coagulation で止血して血管温存に努める。正確な止血、術野洗浄、ペンシーツ交換を適切に行い、できるかぎり無血術野を目指す。こうした手術では“maximal safe resection”を達成するだけでなく、魅力ある手術展開が可能となる。

おわりに

グリオーマの手術は、さまざまな手術支援技術と機器が導入されたことで飛躍的に摘出率と安全性が向上してきた。学術的には、グリオーマ手術領域でこうした支援技術や機器が主にクローズアップされ、議論も活発である。そうした中で、画像上で腫瘍が摘出できればよいという風潮があることが否めない。各種支援技術を用いて腫瘍全摘出を行えたとしても、虚血合併症を招いては舍本逐末となってしまう。さらに、手術支援機器に過度に依存すると外科医の「勘」を養う意識が低下することも問題である。外科医の「勘」は学術的な評価が難しいが、術中方針決断の強い因子である。Lawton ら¹⁾は、いかなる技術も外科医の「勘 (intuition)」を洗練する道具に過ぎないと意見している。グリオーマ摘出においても、脳神経外科手技や外科医の「勘」を駆使した術式を実践すべきである。

グリオーマ手術では、摘出による治療効果として“maximal safe resection”を目指すべきである¹²⁾。しかし、実際にはそれぞれの症例や腫瘍性状・進展に応じた目標設定が重要となる。Duffau ら⁴⁾は、“supratotal resection”という概念で、MRI で同定できる WHO グレード II グリオーマを機能が確認できない正常脳を含めて切除することが悪性転化抑制に寄与すると主張した。しかし、11 年の経過観察 16 例中 8 例で再発を認めており、supratotal resection を行ったとしても根治は難しい現実も示した。Sahm ら⁸⁾は、IDH1 R132H 陽性グリオーマの全脳解析で、IDH1 R132H 陽性腫瘍細胞が MRI で検出できる局所病変のみでなく全脳浸潤を認めることから、グリオーマが“systemic brain disease”であることを示した。こうした事実は、グリオーマを過剰に拡大切除したとしても根治を得ることはできないことを明示している。グリオーマ手術では、培った手術手技を存分に生かして各症例の目標設定を達成することが求められる。

COI について

筆者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。本論文に開示すべき COI はありません

謝 辞

脳神経外科手術、グリオーマ手術のご指導をいただきました橋本信夫先生、山形 専先生、宮本 享先生、三國信啓先生、菊田健一郎先生、高木康志先生、京都大学脳神経外科同門の先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) Abula AA, Lawton MT: Indocyanine green angiography for

cerebral aneurysm surgery: advantages, limitations, and neurosurgeon intuition. *World Neurosurg* 82: e585-586, 2014.

- 2) Benet A, Hervey-Jumper SL, Sánchez JJ, Lawton MT, Berger MS: Surgical assessment of the insula. Part 1: surgical anatomy and morphometric analysis of the transsylvian and transcortical approaches to the insula. *J Neurosurg* 124: 469-481, 2016.
- 3) Burks JD, Bonney PA, Glenn CA, Conner AK, Briggs RG, Ebeling PA, Toho LC, Sughrue ME: Symptom resolution in infiltrating WHO grade II-IV glioma patients undergoing surgical resection. *J Clin Neurosci* 31: 157-161, 2016.
- 4) Duffau H: Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up. *Acta Neurochir (Wien)* 158: 51-58, 2016.
- 5) Hervey-Jumper SL, Berger MS: Role of surgical resection in low- and high-grade gliomas. *Curr Treat Options Neurol* 16: 284, 2014.
- 6) Hervey-Jumper SL, Li J, Osorio JA, Lau D, Molinaro AM, Benet A, Berger MS: Surgical assessment of the insula. Part 2: validation of the Berger-Sanai zone classification system for predicting extent of glioma resection. *J Neurosurg* 124: 482-488, 2016.
- 7) Michaud K, Duffau H: Surgery of insular and paralimbic diffuse low-grade gliomas: technical considerations. *J Neurooncol* 130: 289-298, 2016.
- 8) Sahm F, Capper D, Jeibmann A, Habel A, Paulus W, Troost D, von Deimling A: Addressing diffuse glioma as a systemic brain disease with single-cell analysis. *Arch Neurol* 69: 523-526, 2012.
- 9) Sanai N: Emerging operative strategies in neurosurgical oncology. *Curr Opin Neurol* 25: 756-766, 2012.
- 10) Sanai N, Polley MY, Berger MS: Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression. *J Neurosurg* 112: 1-9, 2010.
- 11) Scherer HJ: Structural development in gliomas. *Am J Cancer* 34: 333-351, 1938.
- 12) 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.
- 13) Yasargil MG, Kasdaglis K, Jain KK, Weber HP: Anatomical observations of subarachnoid cisterns of brain during surgery. *J Neurosurg* 44: 298-302, 1976.
- 14) Yaşargil MG, von Ammon K, Cavazos E, Doczi T, Reeves JD, Roth P: Tumours of the limbic and paralimbic systems. *Acta Neurochir (Wien)* 118: 40-52, 1992.
- 15) Zagzag D, Esencay M, Mendez O, Yee H, Smirnova I, Huang Y, Chiriboga L, Lukyanov E, Lin M, Newcomb EW: Hypoxia- and vascular endothelial growth factor-induced stromal cell-derived factor-1 α /CXCR4 expression in glioblastomas: one plausible explanation of Scherer's structures. *Am J Pathol* 173: 545-560, 2008.

要 旨

グリオーマ手術の基本と注意点

荒川 芳輝

グリオーマ手術は，“maximal safe resection”が求められる。術中に脳機能と位置評価を行う技術の発展が機能温存のうえでの最大限の切除に大きく貢献している。“Maximal safe resection”において要となるのは、脳神経外科の基本手技である。脳裂、脳溝、脳血管の剥離、脳回・葉の展開は、グリオーマ摘出において重要な手技である。手術目標を明確にして手術戦略を練るべきである。グリオーマの生物学的特徴、特に浸潤特性を念頭において、腫瘍発生部位、進展形式、脳血管・神経線維・機能野の変位を鑑みて切除範囲を決定する。注意点は、手術支援技術と機器を過信しないこと、術野をきれいに保つこと、外科医の「勘」を養うことである。

脳外誌 26 : 650-656, 2017