

令和 2 年 5 月 14 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16551

研究課題名(和文) 帯状束における注意機能の解析と温存を目指した覚醒下脳手術の新規開発

研究課題名(英文) Awake Surgery for functional analysis and preservation of attention in cingulum

研究代表者

廣野 誠一郎 (HIRONO, SEIICHIRO)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：30554258

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：注意機能の温存と最大限の腫瘍摘出を両立させた覚醒下脳手術の手法は確立していない。本研究では帯状束に着目し、帯状束の切断が術後注意機能に与える影響を後方視的に解析した。術前に注意障害の自覚がなくても3～5割程度の患者で注意障害が既に認められた。腫瘍の摘出に伴って右帯状束を切断すると術前の本人データとの比較で術後注意障害は悪化しないが、健常人データとの比較では術後半年を経過しても軽度注意障害が見られた。一方で左帯状束が切断されると術前の本人データおよび健常人データとの比較の両方で、術後半年を経ても著明な注意障害が後遺していたが、一部の限られた症例では切断しても注意機能に悪影響を及ぼさなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自覚症状がなくても一定の割合ですでに術前から注意障害を認める場合があることが判明した。また、左右の帯状束の切断によって生じる注意機能障害は、その程度や回復の可否に差があり、その障害が持続する可能性が示唆された。一方で、腫瘍の摘出に伴い帯状束を切断しても、術後の注意機能障害が一過性で回復する例も少数認められた。これらのことから、今後、帯状束の切断の結果生じる注意障害が一過性または持続性になる因子を明らかにすることで、さらなる注意機能の温存と最大限の腫瘍摘出の両立をはかることができ、脳腫瘍患者のQOLの改善に資する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The awake surgery for both the preservation of attention and the maximum tumor resection has not been developed. Here in this study, we focused on the cingulum and analysis the cingulum disconnection and postoperative impaired attention. Even without symptoms, around 30 to 50% of patients showed impaired attention preoperatively. When the right cingulum disconnected, no subjective impairment was found, but slightly worsening of the attentional function was observed in objective analysis. In addition, the left cingulum-disconnection induced severe long-lasting disattention in both subjective and objective analysis. Interestingly, there were some patients who didn't develop the impairment of attention even after cingulum disconnection.

研究分野：脳腫瘍外科

キーワード：帯状束 注意障害 覚醒下手術 グリオーマ

1. 研究開始当初の背景

グリオーマに対する覚醒下脳手術の発展に伴い、運動機能や言語機能の神経基盤ネットワークの解明が進み、これらの基本的脳機能の温存は達成されつつあるが、注意や作業記憶、意欲や遂行機能、社会的認知機能などの障害が高頻度で認められ、その機能温存は重要な課題である。中でも注意機能はすべての情報処理活動における基盤であり、外部からの刺激に対し自分自身に必要な情報のみを瞬時に取捨選択し、意識の選択・持続・分配・転換を行う機能である。さらに特定の認知機能が適切に機能するためにも注意の効率的な動員が必須であるが、この注意機能の障害(注意障害)は、すべての精神活動に負の影響を及ぼし、術後のリハビリテーションや復学・復職などの社会復帰を阻害する大きな要因である。近年、注意障害に帯状束の関与を示す報告が相次いでいるが、注意障害を防ぎつつ最大限の腫瘍摘出を達成するための覚醒下手術の手法は確立されていない。

2. 研究の目的

上記の課題解決のため、帯状束を切除した過去の症例の注意機能の長期予後を解析し、帯状束の注意における機能分析を行い、その結果に基づいて帯状束の確実な温存のための術中 task を開発し臨床応用することを目的とする。

3. 研究の方法

2006年以降に千葉大学脳神経外科で行われたグリオーマに対する覚醒下手術症例のうち、術後3ヶ月以上フォローされた症例の臨床情報や画像情報、注意機能に関連する trail making test(TMT) A および B の検査データなどを後方視的に解析し、帯状束の切断の有無や切断部位との関連を解析した。帯状束の温存または離断の判定は、覚醒下手術後の MRI 検査における T1 強調冠状断または矢状断画像で行った。TMT 検査の素点(所要時間)は、それぞれの症例における術前データとの比較のために術前を 100 とした換算値での解析と、健常人データとの比較のために z スコアに変換した値での解析の計 2 種類を行った。

4. 研究成果

対象期間中に 93 例の覚醒下手術が行われたが 43 例が除外され、50 例が解析対象となった。43 例の除外理由は死亡 19 例、追跡不能 9 例、原疾患の進行に伴う高次脳機能障害 8 例、フォロー期間 3 ヶ月未満 3 例、不同意 3 例、その他 1 例であった。

Factor	Total	Right		p-value	Left		p-value
		Cingulum-preserved	Cingulum-disconnected		Cingulum-preserved	Cingulum-disconnected	
No. of patients	50	10	10		23	7	
Male/female ratio	34:16	4:6	8:2	0.07	4:19	4:3	0.04
Right/Left ratio	20:30	-	-	-	-	-	-
Median age at surgery (range)	41 (21-76)	49 (25-69)	39 (30-50)	0.13	37 (21-72)	47 (43-67)	0.06
Median social education length (year) (range)	14 (9-18)	13 (9-16)	16 (9-18)	0.51	14 (9-16)	12 (12-16)	0.73
Pathological diagnosis							
Glioma, Grade 2 (%)	20 (40)	1 (10)	5 (50)	0.06	12 (52)	2 (29)	0.32
Grade 3 (%)	23 (46)	6 (60)	5 (50)		9 (39)	3 (43)	
Grade 4 (%)	7 (14)	3 (30)	0		2 (9)	2 (29)	
Median tumor volume	20.4	12	24	0.06	24.1	34.9	0.81
before resection (cc) (range)	(0.4-170.5)	(0.4-40.5)	(4.6-87)		(2.3-170.5)	(5.3-102.8)	
Median residual tumor volume	0.3	0	0.2	0.20	1.5	3.7	0.44
after resection (cc) (range)	(0-93.4)	(0-2.6)	(0-12.3)		(0-93.4)	(0-35.8)	
Median resection rate (%) (range)	97.2 (0-100)	100	98.1	0.43	86.4	86.1	0.85
(0-100)		(0-100)	(67.2-100)		(28.6-100)	(42.6-100)	
Median follow-up period (days) (range)	596	513	529	0.70	862	731	0.34
(87-4876)		(87-4876)	(216-1992)		(92-3566)	(340-2670)	

## 【背景因子】

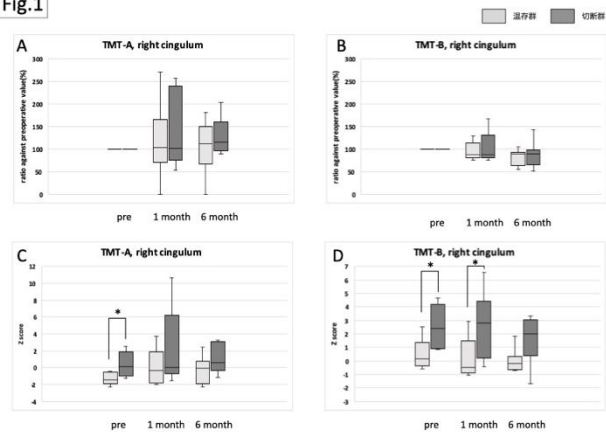
50 例の背景因子は Table1 に示す通り、病変の局在（左右）および帯状束の温存または離断によって 4 群に分類した。右大脳半球病変で右帯状束が温存された症例と離断した症例が 10 例ずつ、および、左大脳半球病変で左帯状束が温存された症例が 23 例、左帯状束が離断した症例が 7 例認められた。高次脳機能に影響を与える年齢や教育歴、腫瘍体積はそれぞれの群で有意差を認めなかったが、左半球症例において左帯状束温存例は離断例に比べて女性が有意に多かった ( $p=0.04$ )。また、右半球症例において右帯状束が離断した症例における腫瘍体積が非離断例に比べて大きい傾向を認めた (24cc, 12cc,  $p=0.06$ )。

## 【右帯状束の機能解析】

右帯状束切断例の代表画像は次頁 Fig.3A に示す。

- i) 右帯状束が手術で切断された 10 例を温存例 10 例と比較したところ、術前を 100 とした換算値による解析では、TMT-A (Fig.1A) および B (Fig.1B) の両方とも、術後 1 ヶ月および術後 6 ヶ月の両方において、術前に比べて有意な悪化は認められず、また 2 群間の同一時点においても統計学的に有意な差は示さなかった。

Fig.1



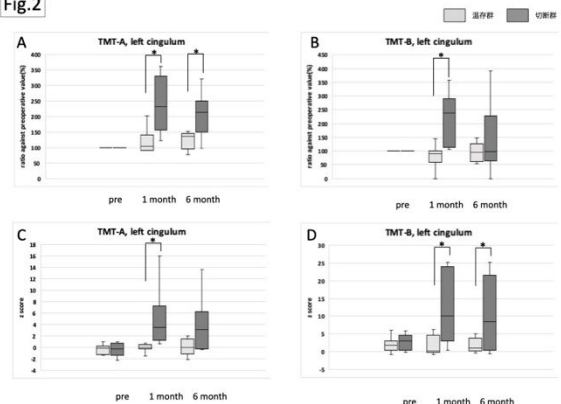
- ii) 一方で、健常人データとの比較における z スコアを解析したところ (Fig.1C および D)、術前の段階で右帯状束切断群における TMT-A および B の z スコア中央値はそれぞれ 0.075 および 2.423 で、右帯状束切断群では特に TMT-B において健常人に比べて明らかに機能障害を呈していた。右帯状束を切断すると、術後 1 ヶ月時点での TMT-B の z スコア中央値は 2.825 となり、非切断例 (-0.580) に比べ有意に悪化していたが、6 ヶ月後のフォロー時点では 2 群に統計学上の有意差は認めなかったが (2.010 および -0.291,  $p=0.05$ )、切断群で悪化傾向を示した。右帯状束温存群では、術前の z スコアはそれぞれ -1.469 および 0.173 であり、健常人と同等の成績を呈していた。なお、切断群と温存群の術前 z スコアの差は統計学的にも有意なものであった。

## 【左帯状束の機能解析】

左帯状束切断例の代表画像を Fig.3B に示す。

- iii) 左帯状束が手術で切断された 7 例を温存例 23 例と比較したところ、術前を 100 とした換算値による解析では、左帯状束の切断により術後 1 ヶ月時点で TMT-A の所要時間中央値は約 2.3 倍に遅延し、術後 6 ヶ月を経過しても約 2.1 倍のまま回復を認めなかつ

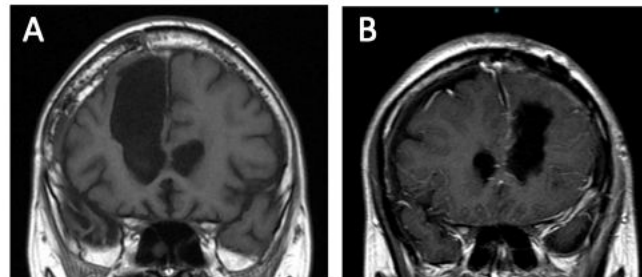
Fig.2



た。一方で左帯状束温存例は最大 1.3 倍まで遅延したが術前と比べて有意な差は認めなかった(Fig.2A)。TMT-B についても、左帯状束切断例では術後 1 ヶ月時点で術前に比べて約 2.1 倍まで遅延を認めたが、6 ヶ月時点ではばらつきが大きいものの、ほぼ術前と同程度に回復した。温存例では、TMT-A と同様、術後 1 ヶ月および 6 ヶ月の両方において術前とほぼ同程度であり、延長は認めなかった(Fig.2B)。

- iv) 健常人データとの比較における  $z$  スコアの解析では、術前の TMT-A における  $z$  スコアは(Fig.2C)、左帯状束切断例・温存例の両群で-0.2 前後であり、健常人とほぼ同様の成績であった。術後 1 ヶ月時点では、左帯状束切断群のみで術前に比べて著明な延長を認め (3.467)、術後 6 ヶ月経過しても回復は乏しかった (3.133)。温存例では、術後 1 ヶ月時点でも術前と同程度で延長は認めず (0.093)、術後 6 ヶ月でもその機能を維持していた (-0.040)。一方で TMT-B では(Fig.2D)、術前の時点で既に切断群 (3.071) および温存群 (1.806) 共に健常人に比べて有意に所要時間が延長していた。左帯状束の切断によって術後 1 ヶ月時点では  $z$  スコアが著明に増加し (9.983)、その延長は術後 6 ヶ月経過してもほとんど回復を認めなかった(8.409)。一方で温存例では術後 1 ヶ月および 6 ヶ月の両時点で共に健常コントロールとほぼ同等の課題遂行能力を認めた(0.450 および 1.063)。

Fig.3



右帯状束切断例

左帯状束切断例

【考察】覚醒下手術 50 症例における解析で、術前に注意障害の自覚がないにも関わらず、実際には右半球病変を有する例の 35%および左半球病変を有する例の 61%で TMT-A または B の少なくとも一方の  $z$  スコアが 1.645 を超えていた。これは過去の報告とも合致するものだった (Cochreau, Acta Neurochir (Wien). 2016)。

右半球病変症例では、各症例の術前スコアとの比較では、右帯状束の切断の有無は注意機能に明らかな影響を及ぼさないことが判明したが、健常人コントロールとの比較では、特に TMT-B で術後 1 ヶ月時点で右帯状束切断例は有意に悪化(2.825)し、6 ヶ月時点でも回復は限定的(2.010)であった。

左半球病変の症例では、左帯状束を切断すると、各症例の術前スコアと比べて TMT-A は術後 1 ヶ月時点で有意に悪化し、半年を経ても回復が乏しかった。健常人コントロールと比べると左帯状束切断例では TMT-B で術後半年経過しても  $z$  スコア中央値は 8.409 と著明高値で、重度の注意障害後遺が示唆された。

一方で、右帯状束切断例の約半数および左帯状束切断例の約 3 割の症例では、術後 6 ヶ月時点において健常人と比べて明らかな注意機能障害は認めなかった。従って、注意機能を維持しつつ、さらなる摘出率の向上や良好な腫瘍制御を得るために、帯状束切断の可否を術前に判定できる要因を同定することが今後の課題と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hirono Seiichiro, Ozaki Ko, Ito Daisuke, Matsutani Tomoo, Iwadate Yasuo	4. 巻 117
2. 論文標題 Hammock Middle Cerebral Artery and Delayed Infarction in Lenticulostriate Artery After Staged Resection of Giant Insular Glioma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 80 ~ 83
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.wneu.2018.05.226	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 廣野誠一郎、平野潤、原彩佳、松谷智郎、岩立康男
2. 発表標題 覚醒下手術におけるStroop testを使った注意機能温存の試み
3. 学会等名 第23回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣野誠一郎、平野潤、原彩佳、松谷智郎、岩立康男
2. 発表標題 覚醒下手術における帯状束の同定の試み
3. 学会等名 第16回日本Awake surgery学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣野誠一郎、平野潤、原彩佳、松谷智郎、岩立康男
2. 発表標題 帯状束の温存に注目した覚醒下手術の試み
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第77回学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----