

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 4月14日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591881

研究課題名（和文） 脳白質線維画像の統合による機能的脳治療システムの開発

研究課題名（英文） Development of functional brain treatment system by integrating white matter tractographies of the brain

研究代表者

丸山 啓介（MARUYAMA KEISUKE）

杏林大学・医学部・助教

研究者番号：10345192

研究成果の概要（和文）：

脳の拡散テンソル MRI より生成した軸索画像に画像処理を行い頭部定位放射線治療計画機や手術ナビゲーションに統合した。弓状束への 10Gy の定位照射は側頭葉部分では言語障害を引き起こすが前頭葉部分では引き起こさなかった。錐体路は 20Gy、視放線は 8Gy、弓状束の側頭葉側は 8Gy、前頭葉側は 20Gy 以下となるように定位照射を行えば合併症は極めて低率に抑えられた。手術ナビゲーションへの統合では、電気刺激の強度と錐体路までの距離に一次的な相関が認められた。

研究成果の概要（英文）：

After imaging processing of diffusion tensor tractography derived from the brain MRI, tractography was integrated to treatment planning software for stereotactic radiosurgery of the brain as well as neuronavigation system for microsurgery. As a result, we found that stereotactic irradiation of 10Gy to the temporal fibers of the arcuate fasciculus caused language disturbance, while that to the frontal fibers did not. If the dose to the pyramidal tract was set within 20 Gy, the optic radiation and the temporal fibers of the arcuate fasciculus within 8 Gy, and the frontal fibers of the arcuate fasciculus within 20 Gy during stereotactic radiosurgery, the rate of complication could extremely be reduced. By its integration to neuronavigation, we found linear relationship between the intensity of electrical stimulation and the distance to the pyramidal tract.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：脳神経外科学

キーワード：MRI、拡散テンソル、定位放射線治療、手術支援

1. 研究開始当初の背景

脳腫瘍や脳血管疾患などの脳疾患の臨床においては、従来の手術、定位放射線治療の

有効性は広く知られている（Maruyama K: N Engl J Med 352:146-153, 2005、Maruyama K: Neurosurgery 55:1068-1075, 2004 など）。し

かし病変の存在する部位によって一定の確率で治療に伴う合併症が発生する。特に運動野や視覚中枢、言語中枢など手術操作に伴うリスクが高い部位の治療においては、これまでは大脳白質内の線維は存在部位が同定できなかったため、時に失語症や運動障害を含む重篤な合併症を伴うリスクが高かった。

近年の画像診断技術の進歩によりMRIの拡散テンソル画像から大脳の白質線維を描出するトラクトグラフィという技術が行われるようになってきた。この技術は診断に用いられるのが主流であるが、我々はこれまでこの技術を用いて脳の主な白質線維を画像として描出し、これをさまざまな頭蓋内病変に対してガンマ線などの放射線を正確に大量一括照射する定位放射線治療に統合し、報告してきた (Maruyama K: J Neurosurg 102:673-677, 2005, Maruyama K: J Neurosurg 107:721-726, 2007, Maruyama K: Int J Radiat Oncol Biol Phys 70:1330-1335, 2008 など)。この手法をさらに広く脳疾患の治療に応用・拡大することが待たれている。

2. 研究の目的

これまで我々がガンマナイフで行ってきた脳白質線維の画像の統合を、定位放射線治療一般に広く応用し、また開頭手術に応用することによって手術侵襲に対する白質線維の耐性を明らかにする。それにより、これまで完全に防ぎ得なかった脳疾患の治療に伴う障害を確実に軽減あるいは回避させ、脳疾患の治療の安全性を向上させることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 頭部MRIから脳白質のトラクトグラフィを生成し、段階的に画像処理を加えたものを定位放射線の治療計画機に統合する。この複雑な画像処理を、短時間で簡便に、そして必要最低限の操作にて行えるようにするシステムを開発・構築する。白質線維の放射線に対する耐容線量を算出する。以後行われる治療はこの線量を超えないように治療を行う。

(2) 開頭手術のナビゲーションに上記手法を統合する。手術中に直接電気刺激し、白質線維との距離を定量的に測定することにより、手術侵襲に対する白質線維の耐性を算出する。以後行われる手術にはこの耐性の範囲内の侵襲とする。

4. 研究成果

LINUX をオペレーティングシステムにもつハードウェアと、LINUX 上で起動する画像解析ソフトウェア Dr. View を設置し、脳の拡散テンソルMRIより生成した軸索画像に段階的に画像処理を加えたものを脳病変を治療す

るための定位放射線治療計画機や開頭手術のナビゲーションシステムに統合する画像処理を行うシステムを構築した。

(1) 前頭葉ブローカ野と側頭葉ウェルニッケ野を結ぶ言語の連絡線維である弓状束の近傍病変に対して過去に定位放射線治療を行った症例 12 例を選別した。拡散テンソルMRIより弓状束の軸索画像を描出し、上記システムを用いて過去に行われた治療計画にこれを統合した。治療後の言語系合併症の発生との相関について検討した結果、側頭葉部分の弓状束線維に対しては 10Gy 照射することによって高率に障害が発生していたが、前頭葉部分への照射では障害の発生例は 1 例も存在していなかった。このように、言語の入力を司る側頭葉部分は放射線への耐容線量が低く、出力を司る前頭葉部分は耐容が高いという、耐容線量の部位特異性を検出した。その理由として、言語機能は複合的な大脳白質線維の連絡および機能的な統合により営まれており、線維の部位により機能が異なるためと考えられる。過去の研究で入力線維である視放線は耐容線量が 8Gy と低く、出力線維である運動線維は 20Gy と比較的高いことがわかっており、これらの事実とも合致する結果であった。

(2) 定位放射線治療を行った脳動静脈奇形の症例 144 例中のうち、特に損傷されると重篤な障害が発生し臨床的大きな問題となる白質線維である錐体路、視放線、および弓状束の 3 つの線維に近接している 71 例において、これらの線維を描出して定位放射線治療の計画装置に統合した。これまでの研究結果に基づき錐体路は 20Gy、視放線は 8Gy、弓状束は側頭葉側は 8Gy、前頭葉側は 20Gy 以下となるように照射を行った。治療後の経過観察にて得られた臨床情報から合併症の出現の有無と出現した時期について追跡調査を行った。中央値 23 ヶ月の経過観察期間において、既存の感覚障害の悪化と一過性の麻痺を認めたが、後者はステロイド投与にて治癒を認めた。弓状束を統合して以降は言語障害が出現した症例はなかった。以上のように、定位放射線治療において白質線維画像を統合することにより、確実に合併症を予防できることが証明された。

(3) 軸索画像を手術中ナビゲーションシステムに統合するシステムを脳腫瘍の患者 17 例に適用した。13 例で錐体路を、4 例では視放線を手術中ナビゲーション

に統合した。錐体路近傍の腫瘍の患者では同時に術中に錐体路の電気刺激を併用し結果、画像システム上で錐体路との距離が5mmの位置においては画像上の錐体路を5mAにて電気刺激することで上下肢の筋電図が検出され、距離が10mmの位置では10mAの刺激で筋電図が検出された。すなわち、電気刺激の強度と距離に一次的な相関が認められ、この現象は錐体路との距離が20mm程度まで認められた。なおかつ、画像システム上の錐体路を手術中に温存し得て電気刺激にて筋電図が温存されたものは術後に再現性を持って運動麻痺を生じず、システム上の錐体路がほぼ実際の錐体路を反映していることが証明された。

- (4) 錐体路近傍の脳動静脈奇形に対して定位放射線治療を行った52例において開発した統合システムを利用する前後の治療結果を比較検討した。その結果、システムを利用して意図的に錐体路の温存を意図した24例では、システム利用前の28例と比較して運動麻痺の合併症を優位に減少されることができたことが証明された。
- (5) 副次的な研究結果として、定位放射線における治療計画に際して画像処理方法を工夫することによってより精密な治療が可能になることや、治療後の従来の画像診断方法に変わりより低侵襲であるMRIでの診断方法の有用性を見出した。錐体路に近接する視床の病変に対する定位放射線治療における白質画像の統合の有用性についても証明した。PET画像を術中ナビゲーションに統合することの有用性や多種類の画像を統合する際の最適な融合画像の選択、神経膠腫に対するより効果的な定位放射線治療の方式などについてもつきとめた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計20件)

- ① Maruyama K, Kurita H, Yamaguchi R, Noguchi A, Shiokawa Y: One-stage clipping of bilateral middle cerebral aneurysms via pterional keyhole approach. *Neurol Med Chir (Tokyo)* in press, 査読あり
- ② Ikeda T, Maruyama K, Ito N, Utagawa A, Nagane M, Shiokawa Y: Serum pentosidine, an advanced glycation end

product, indicates poor outcomes after acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* in press, 査読あり

- ③ Koga T, Maruyama K, Tanaka M, Ino Y, Saito N, Nakagawa K, Shibahara J, Todo T: Extended field stereotactic radiosurgery for recurrent glioblastoma. *Cancer* in press, 査読あり
- ④ Koga T, Shin M, Maruyama K, Kamada K, Ota T, Itoh D, Kunii N, Ino K, Aoki S, Masutani Y, Igaki H, Onoe T, Saito N: Integration of corticospinal tractography reduces motor complications after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* in press, 査読あり
- ⑤ Koga T, Maruyama K, Kamada K, Ota T, Shin M, Itoh D, Kunii N, Ino K, Terahara A, Aoki S, Masutani Y, Saito N: Outcomes of diffusion-tensor tractography-integrated stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82: 799-802, 2012, 査読あり
- ⑥ Koga T, Shin M, Maruyama K, Kurita H, Kawamoto S, Saito N: Contribution of technological progress, inter-operator difference and experience of operators in Gamma Knife radiosurgery for arteriovenous malformation. *Acta Neurochir (Wien)* 153: 879-872, 2011, 査読あり
- ⑦ 永山和樹、丸山啓介、中村正直、戸成綾子、楠田順子、高山誠、塩川芳昭: 全脳放射線療法後の肺小細胞癌脳転移再発病変に対する定位放射線治療. *定位放射線治療* 15: 113-119, 2011, 査読あり
- ⑧ Maruyama K, Kamada K, Koga T: High-definition fiber tractography and language (Response). *J Neurosurg* 113: 156-158, 2010, 査読なし
- ⑨ Koga T, Shin M, Maruyama K, Terahara A, Saito N: Long-term outcomes of stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations in the thalamus. *Neurosurgery* 67: 398-403, 2010, 査読あり
- ⑩ 丸山啓介: 頭蓋底病変に対する経鼻的到達法. *Current Insights in Neurological Science* 18: 7, 2010, 査読なし
- ⑪ 丸山啓介: 下垂体腫瘍 経鼻的腫瘍摘出術(顕微鏡/内視鏡). *Brain Nursing* 26: 44-46, 2010, 査読なし
- ⑫ 岡村耕一、山口竜一、脊山英徳、丸山啓介、栗田浩樹、岡野晴子、小林洋和、西山和利、高橋秀寿、塩川芳昭: 脳内出血に対する外科治療の現状と課題. *脳卒中*

- 32: 589-594, 2010, 査読あり
- ⑬ Maruyama K, Koga T, Kamada K, Ota T, Itoh D, Ino K, Igaki H, Aoki S, Masutani Y, Shin M, Saito N: Arcuate fasciculus tractography integrated into gamma knife surgery. *J Neurosurg* 111: 520-526, 2009, 査読あり
- ⑭ Koga T, Maruyama K, Igaki H, Tago M, Saito N: The value of image coregistration during stereotactic radiosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 151: 465-471, 2009, 査読あり
- ⑮ Kunishima K, Mori H, Itoh D, Aoki S, Kabasawa H, Koga T, Maruyama K, Masumoto T, Abe O, Ohtomo K: Assessment of arteriovenous malformations by time-resolved contrast-enhanced 3D MR angiography at 3.0 Tesla. *J Neurosurg* 110: 492-499, 2009, 査読あり
- ⑯ Koga T, Morita A, Maruyama K, Tanaka M, Ino Y, Shibahara J, Louis DN, Reifenberger G, Itami J, Hara R, Saito N, Todo T: Long-term control of disseminated pleomorphic xanthoastrocytoma with anaplastic features by means of stereotactic irradiation. *Neurooncology* 11: 446-451, 2009, 査読あり
- ⑰ Igaki H, Maruyama K, Koga T, Murakami N, Tago M, Shin M, Nakagawa K, Ohtomo K: Gamma Knife surgery for skull base meningioma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 49: 456-461, 2009, 査読あり
- ⑱ 丸山啓介: 脳動静脈奇形. *Current Insights in Neurological Science* 17(1): 6, 2009, 査読なし
- ⑲ 丸山啓介: 脳動静脈奇形に対する定位放射線治療. *脳神経外科速報* 19: 1152-1158, 2009, 査読なし
- ⑳ 丸山啓介: 脳内出血. *Current Insights in Neurological Science* 17(3): 6, 2009, 査読なし

[学会発表] (計 20 件)

- ① 丸山啓介 他: 脳腫瘍の術中 navigation で参照する適切な融合画像の選択. **第 35 回日本脳神経 CI 学会**, 2012. 3. 3, 横浜
- ② 小林啓一, 丸山啓介 他: 再発悪性神経膠腫に対する定位的放射線療法の治療効果. **第 29 回日本脳腫瘍学会**, 2011. 11. 28, 岐阜
- ③ 丸山啓介 他: 経蝶形骨アプローチにおける内視鏡の必要度: 拡大法と従来法の比較検討. **第 18 回日本神経内視鏡学会**, 2011. 11. 17, 岡山
- ④ 丸山啓介 他: 基本的開頭法と整容への

- 配慮. **第 7 回脳神経外科手術夜話**, 2011. 11. 11, 三鷹
- ⑤ 小林啓一, 丸山啓介 他: 術中ナビゲーションにおける T2 反転および錐体路・PET 画像融合の有用性. **第 70 回日本脳神経外科学会総会**, 2011. 10. 12, 横浜
- ⑥ 丸山啓介 他: 脳動脈瘤処置に必要なクリッピング以外の手術手技. **第 70 回日本脳神経外科学会総会**, 2011. 10. 12, 横浜
- ⑦ 丸山啓介 他: 特異な所見を呈する破裂脳動脈瘤への手術手技のバリエーション. **第 40 回日本脳卒中の外科学会**, 2011. 7. 31, 京都
- ⑧ 丸山啓介: 脳神経外科手術におけるフィブリン糊の役割. CSL ベーリング 社内レクチャー, 2011. 7. 5, 東京
- ⑨ 丸山啓介 他: 傍鞍部病変に対する拡大経蝶形骨アプローチ. **第 23 回日本頭蓋底外科学会**, 2011. 6. 17, 大阪
- ⑩ Maruyama K, Koga T, Kamada K, et al: Integration of diffusion tensor tractography into radiosurgery - systematic review of our experience. **10th Congress of the International Stereotactic Radiosurgery Society**, 2011. 5. 9, Paris
- ⑪ 丸山啓介 他: 脳神経外科学生教育への iPad の導入. **第 20 回脳神経外科手術と機器学会**, 2011. 4. 8, 徳島
- ⑫ 丸山啓介, 甲賀智之 他: 拡散テンソル tractography の脳神経外科治療への適用. **第 34 回日本脳神経 CI 学会**, 2011. 2. 4, 米子
- ⑬ 丸山啓介 他: 拡大経蝶形骨到達法を導入後の鞍結節部髄膜腫に対する術式選択. **第 69 回日本脳神経外科学会総会**, 2010. 10. 29, 博多
- ⑭ 丸山啓介 他: 拡大経蝶形骨到達法を導入後の鞍結節部髄膜腫に対する術式選択. **第 15 回日本脳腫瘍の外科学会**, 2010. 10. 1, 大阪
- ⑮ 丸山啓介 他: 拡大経蝶形骨到達法を導入後の鞍結節部髄膜腫に対する術式選択. **第 22 回日本頭蓋底外科学会**, 2010. 7. 15, 久留米
- ⑯ 丸山啓介, 栗田浩樹 他: Key hole approach による両側未破裂脳動脈瘤の一次的クリッピング. **第 39 回日本脳卒中の外科学会**, 2010. 4. 17, 盛岡
- ⑰ 丸山啓介 他: 経鼻経蝶形骨手術における内視鏡の役割と弱点. **第 16 回日本神経内視鏡学会**, 2009. 12. 5, 富山
- ⑱ Maruyama K, Kurita H, et. al: Distal transsylvian key hole approach for supratentorial aneurysms. **9th International Conference on**

Cerebrovascular Surgery, 2009. 11. 13, 名古屋

- ⑱ 丸山啓介 他: 経鼻経蝶形骨手術における内視鏡の役割と弱点. 第 68 回日本脳神経外科学会総会, 2009. 10. 15, 東京
- ⑳ Maruyama K, Koga T, Kamada K, et. al: Integrating tractography to prevent morbidity of radiosurgery. 9th Congress of the International Stereotactic Radiosurgery Society, 2009. 6. 10, Seoul

[図書] (計 7 件)

- ① Maruyama K, Koga T, Niranjan A, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD: Radiosurgery for brainstem AVM. in Niranjan A, Lunsford LD (eds): Gamma knife radiosurgery for brain vascular malformations, Progress in Neurological Surgery, Karger, in press
- ② 丸山啓介 他: 脳の腫れ: 術中および術後の対応. in 大畑建治 (編): NS now No. 18 脳神経外科手術のトラブルシューティング, メジカルビュー社, 2012, pp42-51
- ③ 丸山啓介 他: 下垂体腫瘍—マイクロ、内視鏡、SRS の選択. in 塩川芳昭 (編): NS now No. 15 傍鞍部病変の手術, メジカルビュー社, 2011, pp181-190
- ④ 丸山啓介、甲賀智之: 側頭葉・後頭葉病変の定位放射線治療と tractography. in 齊藤延人 (編): ビジュアル脳神経外科 2 側頭葉・後頭葉. メジカルビュー社, 2010, pp200-207
- ⑤ 丸山啓介: Aesculap MIETHKE proGAV シェントシステム手技考察. ビー・ブラウンエースクラップ株式会社, 2010, 全 6 ページ
- ⑥ 丸山啓介、栗田浩樹: 脳動静脈奇形・海綿状血管奇形. in 寺本明 (編): NS now No. 9 無症候性脳外科疾患の治療戦略. メジカルビュー社, 2010, pp87-95
- ⑦ 丸山啓介: 定位放射線治療の適応と治療成績. in 田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫 (編): EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針 改訂第 3 版. メジカルビュー社, 2010, pp637-640

6. 研究組織

(1) 研究代表者

丸山 啓介 (MARUYAMA KEISUKE)
杏林大学・医学部・助教
研究者番号: 10395152

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

栗田 浩樹 (KURITA HIROKI)
埼玉医科大学・医学部・教授
研究者番号: 70262003

鎌田 恭輔 (KAMADA KYOUSUKE)
旭川医科大学・医学部・教授
研究者番号: 80372374

甲賀 智之 (KOGA TOMOYUKI)
埼玉医科大学・医学部・助教
研究者番号: 40456124