

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462249

研究課題名(和文) 浸潤性脳腫瘍が頭頂葉-前頭葉高次機能ネットワーク再構築に及ぼす影響の検討

研究課題名(英文) Functional reorganization of the association fiber networks between dorsal frontal and parietal regions in human brain tumor surgery

研究代表者

林 裕 (HAYASHI, YUTAKA)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：90262568

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：前頭葉と頭頂葉を連絡する連合線維束である上縦束 I を屍体脳において解剖学的に同定することに成功した。また、上縦束 I が実際のヒト脳において作業記憶に関わることや脳腫瘍による機能再構築の可能性を確認した。

これらの知見を踏まえ、従来では non eloquent area あるいは silent area と呼称され、脳腫瘍摘出術においては術後の合併症に関してあまり検討されていなかった右前頭葉に位置する脳腫瘍摘出術における作業記憶の障害を解析した。結果、右前頭葉腫瘍において空間性作業記憶が障害されやすいこと、また覚醒下手術により脳機能の再構築を確認しつつ、その予防が可能となることを証明した。

研究成果の概要(英文)：The existence of the association fiber tract between the superior frontal gyrus and parietal lobe was validated for the first time using gross anatomical fiber dissection in post-mortem human brains. This tract corresponds to the superior longitudinal fasciculus I (SLF I) depicted by DTI-tractography in living human brain. The causal role of the supplementary motor area, one of terminations of the SLF I, in verbal working memory and functional reorganization with brain tumor were supported directly with functional mapping during awake surgery for the first time.

Spatial working memory deficits may persist in patient who undergo resection of the tumor located in the right prefrontal brain parenchyma, which has been regarded as a silent area. Injury to the SLF I could play a causal role in the deficits. Awake surgery would be useful to detect the spatial working memory network and its reorganization during tumor exploration located in the right prefrontal region.

研究分野：脳腫瘍

キーワード：前頭葉 頭頂葉 連合線維束 DTI-tractography 高次脳機能 作業記憶 浸潤性脳腫瘍 覚醒下手術

1. 研究開始当初の背景

(1) 浸潤性脳腫瘍の手術に関しては、摘出度を上げるほど患者の生存期間あるいは腫瘍の再発（悪性化）までの期間を延長させ得ることが提示されつつある。しかし、浸潤性腫瘍と非腫瘍部の境界は不鮮明であることが一般的であり、摘出率を向上させるための過剰な摘出は時として非腫瘍部に存在する神経機能の永続的な脱落症状を伴い、患者の生活の質（QOL）を著しく低下させる。そこで高次脳機能を温存しつつ摘出率を向上させるための脳腫瘍摘出術の確立が望まれている。

(2) 代表的な高次脳機能のひとつである作業記憶に関わる神経機能ネットワークに関しては、その解剖学的局在も含め不明な点が多い。しかし、補足運動野を含む前頭前野と頭頂葉に関わる神経機能ネットワークが作業記憶と密接に関わる可能性が示唆されている。そのような観点から同部を連絡する代表的な神経連絡線維である上縦束の役割が検討されているが、一定の結論が得られていないのが現状である。

(3) ある特定の状況下においては、神経機能ネットワークの再構築が誘導されることがわかってきた。再構築を誘導する特定の状況下の一つに、神経機能ネットワークに近接する病変があげられ、なかでも緩徐に増大する浸潤性脳腫瘍の神経機能ネットワークの再構築に及ぼす影響に注目が集まってきている。

2. 研究の目的

(1) 高次脳機能を温存しつつ脳腫瘍の摘出度を向上させるためにはヒト生体脳における神経機能ネットワークの詳細な検討が必要である。特に前頭前野と頭頂葉を連絡する神経機能ネットワークは代表的な高次脳機能である

作業記憶の温存に關与する。本ネットワークの代表的な神経連絡線維である上縦束を解剖学および機能的に解明する。

(2) 皮質および神経連絡線維からなる神経機能ネットワークの浸潤性脳腫瘍存在下での機能的再構築の存在は機能温存を目的とした脳腫瘍摘出術に影響する。浸潤性脳腫瘍存在下での機能再構築をヒト生体脳において評価する。

3. 研究の方法

(1) 手術顕微鏡を用いた Klingler 法に基づく Fiber dissection (FD) により頭頂葉-前頭葉間連合線維束の剖出を行い、既知および新たな線維束の同定・解析を行う。特にヒト生体脳におけるトラクトグラフィーではその存在が示唆されている上縦束 I の肉眼解剖学的同定を試みる。

(2) 前頭葉あるいは頭頂葉に位置する浸潤性脳腫瘍の摘出に際して、上縦束 I と作業記憶の関係を検討する。

術前および術後における作業記憶の変化を 2-back test (図 1) を用いて評価する。

術前および術後の摘出範囲と上縦束 I の走行が予想される部位の重なり度合を VLSM (voxel-based lesion-symptom mapping) 法にて検討する

摘出術に伴う上縦束 I への操作が作業記憶に及ぼす影響を覚醒下手術時の 2-back test (図 1) によって検討し、トラクトグラフィーにより刺激部位と上縦束 I の関係を同定・確認する。

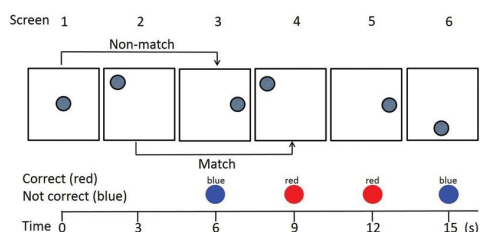


図 1. 術前後および術中に使用する空間性 2-back test. 2 つ前に提示されたスクリーン上の の位置が同じであれば青ボタン、異なれば赤ボタンを押す。正答率を比較評価する。

(3) 浸潤性脳腫瘍存在における機能再構築の可能性を生体脳において検討する。

術前functional MRIでの活動部位と従来の皮質機能地図に基づく局在とを比較することにより皮質機能再構築の可能性を検討する。

手術経過に伴うトラクトグラフィーと連合線維束に関連する機能評価を経時的に施行し線維束の再構築を検討する。

腫瘍摘出時に覚醒下機能マッピングを行うことにより実際の神経機能ネットワークの位置を同定する。

4. 研究成果

(1) 屍体脳における白質下連合線維束の剖出において、特に前頭前野と頭頂部を連絡する線維束の剖出を試みた。外側からのアプローチにより錐体路より深部白質部において前頭前野内側部と頭頂葉内側部を連絡する線維束の剖出に成功した(図2)。本線維束はDTI-トラクトグラフィーによって上縦束 I として描出される線維束に一致し、実際のヒト大脳においての本線維束の存在を肉眼解剖学的に支持する知見と考えられた。

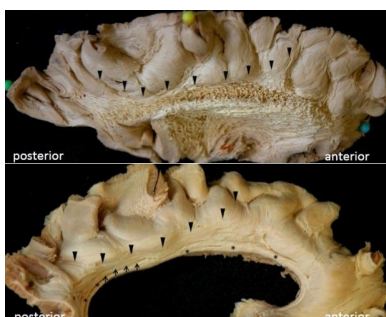


図 2. 屍体脳における白質下連合線維束の剖

出。上段、上外側から見た図。下段、外側から見た図。前頭前野内側部と頭頂葉を連絡する線維束が認められる(黒矢頭)。帯状回(＊)、帯状回と上縦束 I を連絡する線維束(黒矢印)。

(2) 前頭前野に位置する浸潤性脳腫瘍摘出術において空間性作業記憶の障害が術後長期に渡り持続することが判明した。これは従来 silent area と表現され、摘出に伴う合併症についての詳細な検討がなされていないかつ同部腫瘍の摘出術に関わる初めての知見である。同時に空間性作業記憶と上縦束 I との密接な関連がヒト生体脳において確認された。

術後空間性作業記憶障害が出現する症例においては摘出部位と上縦束 I の位置が有意にオーバーラップすることが、VLSM 法により確認された。(図3)。

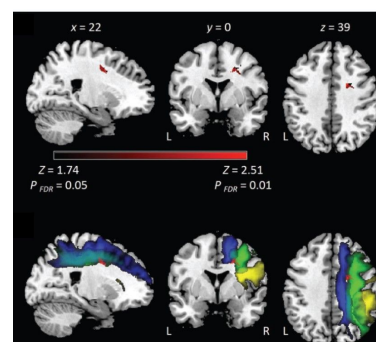


図 3. 上段、VLSM 法により作業記憶障害と摘出部位が有意に相関する部位(赤色)。下段、上段の相関部位は上縦束 I (青色)の外側部位とオーバーラップしている。

右前頭前野の覚醒下での浸潤性脳腫瘍摘出術に施行した機能マッピングによりトラクトグラフィーによって描出された上縦束 I の走行部位の刺激により空間性作業記憶の障害が一時的に出現した(図4)。上縦束 I の空間性作業記憶への関与を示唆する生体大脳における直接的根拠と考えられた。

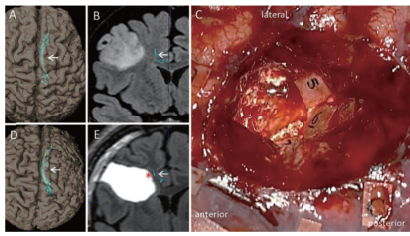


図 4. A および B、術前の上縦束 I のトラクトグラフィー（矢印）、C、覚醒下手術時のマッピング結果、番号札 6 および 7 の位置の刺激時に空間性作業記憶の障害が出現した。D および E、術後の上縦束 I のトラクトグラフィー（矢印）と術中の刺激部位（赤アスタリスク）

(3) 浸潤性脳腫瘍の存在環境下においてヒト大脳の機能再構築が誘導されることを functional MRI および術中覚醒下手術時の機能マッピングによって確認した（図 5）。従来では摘出不能と術前評価されていた部位の腫瘍であっても症例によっては機能再構築に伴い摘出可能となることが示唆された。機能を温存しつつ摘出率の向上を達成させるための新たな手術戦略に寄与する結果である（図 6）。

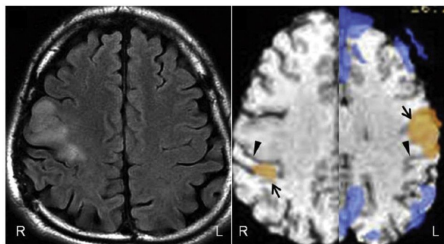


図 5. 術前の fMRI によって浸潤性脳腫瘍の存在下において機能再構築の可能性が示唆された例。左、MRI FLAIR 像、右半球運動野に相当する部位に腫瘍を認める（高輝度陰影）、右、術前 fMRI、finger tapping に伴う活性化部位を示す（オレンジ、矢印）。腫瘍存在下（右半球）において、活性化部位の中心溝（矢頭）より後方へのシフトが認められ、運動野再構

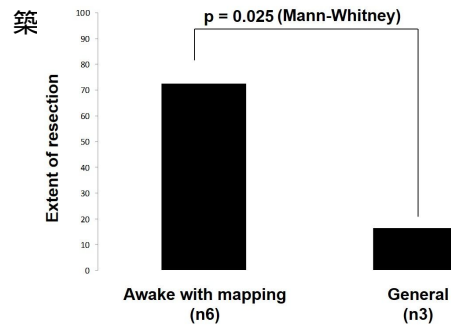


図 6. 解剖学的に言語や運動機能に関わる部位と近接あるいは重複する位置の浸潤性脳腫瘍の摘出率。覚醒下での機能マッピングを施行して摘出した群（左）、全身麻酔下で機能マッピングを施行せず摘出した群。機能マッピングを施行して摘出した群で有意に摘出率が高かった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 8 件)

Kinoshita M, Nakajima R, Shinohara H, Miyashita K, Tanaka S, Okita H, Nakada M, Hayashi Y. Chronic spatial working memory deficit associated with the superior longitudinal fasciculus: a study using voxel-based lesion-symptom mapping and intraoperative direct stimulation in right prefrontal glioma surgery. *J Neurosurg*. 2016 Feb 19:1-9.

DOI: 10.3171/2015.10.JNS1591. 査読有

Nakajima R, Nakada M, Miyashita K, Kinoshita M, Okita H, Yahata T, Hayashi Y. Intraoperative Motor Symptoms during Brain Tumor Resection in the Supplementary Motor Area (SMA) without Positive Mapping during Awake Surgery. *Neurol Med*

Chir(Tokyo) .2015;55(5):442-50.

DOI: 10.2176/nmc.oa.2014-0343. 査読有

Hayashi Y, Okita H, Kinoshita M, Miyashita K, Nakada M. Functional recovery from pure dyslexia with preservation of subcortical association fiber networks. Interdisciplinary Neurosurgery 1:59-62, 2014.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> 査読有

Nakajima R, Okita H, Kinoshita M, Miyashita K, Nakada M, Yahata T, Hamada J, Hayashi Y. Direct evidence for the causal role of the left supplementary motor area in working memory: A preliminary study. Clin Neurol Neurosurg. 2014 Nov;126:201-4. DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.09.009. 査読有

Kinoshita M, Nakada M, Okita H, Hamada J, Hayashi Y. Predictive value of fractional anisotropy of the arcuate fasciculus for the functional recovery of language after brain tumor resection: a preliminary study. Clin Neurol Neurosurg. 2014 Feb;117:45-50. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.12.002. 査読有

Hayashi Y, Nakada M, Kinoshita M, Hamada J. Surgical strategies for nonenhancing slow-growing gliomas with special reference to functional reorganization: review with own experience. Neurol Med Chir (Tokyo).

2013;53(7):438-46.

<http://doi.org/10.2176/nmc.53.438>

査読有

Hayashi Y, Nakada M, Kinoshita M, Hamada J. Functional reorganization in the patient with progressing glioma of the pure primary motor cortex: a case report with special reference to the topographic central sulcus defined by somatosensory-evoked potential. World Neurosurg. 2014 Sep-Oct;82(3-4):536. DOI: 10.1016/j.wneu.2013.01.084. 査読有

林裕

Insular glioma の手術

脳神経外科速報 23: 962-968, 2013

査読無

〔学会発表〕(計 10 件)

中田光俊、林裕 他

右前頭葉神経膠腫に対する次世代覚醒下手術
日本脳神経外科学会第 74 回学術総会 平成
27 年 10 月 14-16 日、札幌

木下雅史、林裕 他

右前頭前野グリオーマ術後慢性期における空間性作業記憶障害と背側前頭頭頂ネットワークの関連性について

日本脳神経外科学会第 74 回学術総会 平成
27 年 10 月 14-16 日、札幌

中田光俊、林裕 他

右前頭葉 Low-grade glioma に対する覚醒下手術の有用性の検討

第 20 回日本脳腫瘍の外科学会 平成 27 年 9 月 25-26 日、名古屋

中嶋理帆、林裕 他
空間性作業記憶の術中評価の意義 -右上縦束の関与と機能温存の必要性-
第 13 回日本 Awake Surgery 学会 平成 27 年 9 月 24 日、名古屋

沖田浩一、林裕 他
覚醒下手術において音韻処理過程に關与する機能局在を左上側頭溝に同定した一例
第 38 回日本高次脳機能障害学会学術総会、平成 26 年 11 月 28-29 日、仙台

中嶋理帆、林裕 他
空間性作業記憶と上縦束の關連：前頭葉の脳腫瘍摘出術後の患者における検討
第 38 回日本高次脳機能障害学会学術総会、平成 26 年 11 月 28-29 日、仙台

中嶋理帆、林裕 他
Reversibility of motor symptoms during awake surgery for brain tumor involving the supplementary motor area (SMA):
Intraoperative SMA syndrome
第 37 回日本神経科学大会 平成 26 年 9 月 11-13 日、横浜

林裕 他
Spatial working memory and dorsal fronto-parietal network subserved by the superior longitudinal fasciculus I:
Anatomofunctional consideration in brain tumor surgery
第 37 回日本神経科学大会 平成 26 年 9 月 11-

13 日、横浜

林裕 他
優位半球補足運動野の言語性作業記憶への關与と腫瘍摘出による影響
日本脳神経外科学会第 72 回学術総会 平成 25 年 10 月 16-18 日、横浜

中嶋理帆、林裕 他
言語性作業記憶には左補足運動野が關与する -術中 2-back task による証明-
第 11 回日本 Awake Surgery 研究会 平成 25 年 8 月 24 日、東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者
林 裕 (HAYASHI, Yutaka)
金沢大学・医学系・協力研究員
研究者番号：25462249