

## 〔展望〕 脳神経外科治療法の進歩 —最近の文献レビューと当教室の現況・展望—

佐伯直勝 山上岩男 峯清一郎 岩立康男  
村井尚之 小林英一 早坂典洋 田宮垂堂  
永野修 山浦晶 久保田基夫 内野福生

(2006年6月16日受付)

### はじめに

脳の世紀である21世紀になり6年が過ぎた。脳神経外科の領域はあいかわらずめざましい発展を続けている。画像の領域では脳の高次機能の非侵襲的研究, コンピュータ支援手術, 定位的放射線治療, 神経再生治療, 深部脳刺激療法などである。脊椎外科のインスツルメント外科や血管内手術など長期的追跡調査により真価が問われる分野もある。

一方では重症頭部外傷などすでに日本神経外傷学会が二次ガイドライン作りにとりかかる分野もあり, 各領域でエビデンスに基づいたガイドライン作りなど, 速やかな標準化が期待されている。

千葉大学脳神経外科学教室は2002年から3年間にわたり医事新報の臨床医学の展望 脳神経外科を担当した。教官全員で脳神経外科疾患の話題につきレビューをした。ここでは, そのうちの脳神経外科治療法の進歩にスポットライトをあて, 最新の知見を加筆し, 当教室の現況と展望を交えて紹介する。

新聞メディアの後期研修医に関する紙面で, 脳神経外科が希望者の少ない科として紹介された。学部教育や初期研修での評価システムが見直し

られている。その結果・効率重視の教育姿勢が, 脳神経外科志望者の減少に影響しているのであろうか。学生や研修医には, 患者を治したいという医師を目指した初心に帰ること, そして, 脳を直接取り扱う脳神経外科がいかに魅力的でやりがいのある領域であるかを訴えて行きたいと考えている。

平成18年7月には脳神経外科教室の新しいホームページを立ちあげた。魅力ある教室作りをめざす姿勢をぜひ拝見していただきたい。

### 脳神経外科治療法の進歩

#### (1) コンピュータ支援脳神経外科手術

手術ナビゲーションシステムは, コンピュータ技術を応用して, 手術中の操作位置を術前に撮像したCTやMRI画像上に表示する装置であり, すでに優れた商品が市場に出回っている。位置計測法として通常用いられているのが, 発光ダイオードとCCDカメラを組合わせた光学式といわれるものである。手術の安全性・確実性の向上に寄与し, 現在では欠かせない手術器具である。全国を見回してみると, 大学病院のほとんどの施設が活用しており, 千葉大学でも早急に購入すべきである。

千葉大学大学院医学研究院脳神経外科学

Naokatsu Saeki, Iwao Yamakami, Seiichiro Mine, Yasuo Iwadate, Naoyuki Murai, Eiichi Kobayashi, Norihiro Hayasaka, Ado Tamiya, Osamu Nagano, Akira Yamaura, Motoo Kubota and Yoshio Uchino: Recent advances in neurosurgical treatment and management.

Department of Neurological Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

Tel. 043-226-2158. Fax. 043-226-2159. e-mail: nsaeki@faculty.chiba-u.jp

Received June 16, 2006.

グリオーマなど正常脳との境界が明瞭でない病変の切除、下垂体部腫瘍、頭蓋底手術などに利用されている。脳実質内病変においては、手術操作に伴う脳の変位を補正するため、超音波診断装置を組合せたナビゲーションシステムも開発され実用化されている[1]。術中MRIや移動式CTを用いれば、術中の頭蓋内の状況をリアルタイムに把握し、ナビゲーションに反映させることが可能となる。最近では、術前のfMRI、MEG、PETなどの機能画像をナビゲーション画像に重ね合わせることにより、神経機能を温存した腫瘍切除やてんかん焦点の切除などにも応用されている。また、光学機器の発達により、5-aminolevulinic acid (5-ALA)などの蛍光色素を用いるケミカル・ナビゲーションが、グリオーマ手術における残存腫瘍の評価に用いられるようになった[2]。

ロボット手術は、コンピュータ技術を応用して、高度なマイクロサージェリーを行なうマニピュレータとして開発が行なわれている[3]。現時点では、まだ実用化に至っていないが、ナビゲーション技術や神経内視鏡との組み合わせにより、脳神経外科手術のさらなる低侵襲化や僻地医療への応用などが期待されている。将来的には、コンピュータ支援脳神経外科手術は、内視鏡手術や血管内手術なども統合した、より低侵襲かつ高精度なロボティクスサージェリーへと発展していくであろう。

## (2) 神経内視鏡を用いる脳神経外科手術

神経内視鏡を用いた手術には、①下垂体腺腫などに対する経蝶形骨洞腫瘍摘出術、②脳動脈瘤などの顕微鏡手術での死角の観察、③非交通生水頭症に対する第3脳室底開窓術などの水頭症手術、④脳室内腫瘍の生検、⑤脳内または脳室内の血腫除去術などがある。これらの手術ではより少ない侵襲で効果的な治療が可能となり有用性が確立されてきている。特に非交通性水頭症に対する第3脳室底開窓術の脳室腹腔シャント術に対する優位性は確立されたといっておく、昨年に保険適応に認められた。

内視鏡による経蝶形骨洞腫瘍摘出術は従来の顕微鏡手術では確認できなかった側方部分の確認が可能となり手術成績も向上してきており、術

後に鼻栓が要らないなど患者への負担も軽減されてきており、低侵襲な手術法として定着しつつある。ハードの面でも処置具や内視鏡の固定器具の開発も進み大分使いやすいのが入手できるようになってきた。最近では千葉大学では年間100例あまりの症例が内視鏡下で経鼻的に手術がなされ非常に良好な治療成績を得ている。さらに2006年には、解剖学教室の協力のもとに、学内での内視鏡下手術のトレーニングコースが開催された。今後、さらに低侵襲な手術手技として発展していくものと期待される[4]。

現在の脳神経外科施設での神経内視鏡手術の普及の程度は、およそ半数の施設と思われるが確実に増えてきている。そこで、適切で安全な術式の普及のため神経内視鏡外科学会等ではハンズオンワークショップなどのトレーニングを積極的に行っており、ガイドラインの準備や日本神経内視鏡学会主導で認定医制度も確立されつつある。

## (3) 頭蓋底腫瘍の治療

脳神経外科や耳鼻科だけでなく、眼科・形成外科など関連した複数科の協力により、頭蓋底外科が発展し、不可能とされてきた頭蓋底腫瘍に対する手術が可能となっている。頭蓋底手術が必要な頭蓋底腫瘍には、(1)おもに頭蓋内から発生する良性腫瘍：髄膜腫（海綿静脈洞、錐体骨、斜台、大後頭孔前半部などに発生したもの）、神経鞘腫（聴神経鞘腫、三叉神経鞘腫）、脊索腫、グロームス腫瘍など、(2)頭蓋底悪性腫瘍：頭蓋底に進展した鼻咽頭癌、中耳癌をはじめとする側頭骨内悪性腫瘍など、がある。海綿静脈洞内に発生する血管腫は、中年の女性に多く、摘出術に際して大量出血をきたし、外科的治療は困難であるとされていた。しかし頭蓋底手術手技を用いた硬膜外からのアプローチでは、90%以上の症例で全摘出が可能となっている[5]。脊索腫は頭蓋骨内を浸潤性に進展するため、頭蓋底手術を用いても再発を繰り返すことが多い。脊索腫の生物学的活性を、腫瘍のテロメラーゼ反応性により術前に診断することができるとの報告がある[6]。頭蓋底手術後のQOLを保つため、頭蓋底に存在する脳神経の温存は不可欠であり、各種の脳神経モニタリングが行われる。われわれは蝸牛神経から直接活動

電位を記録する蝸牛神経複合活動電位 (cochlear nerve compound action potential; CNAP) を、頭蓋底手術における聴力モニタリングとして利用し、術後の聴力温存に役立てている [7-9]。

#### (4) 脳血管内治療

最近インパクトを与えた脳血管内治療分野の論文の1つに、英国グループを中心として施行された International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) があげられる [10]。これは急性期くも膜下出血2000例以上を対照した、開頭クリッピング術とコイル塞栓術間の randomized controlled trial (RCT) であり、術後1年の時点での mortality および morbidity はコイル塞栓術で良好であったという主旨である。これに対して日本脳神経外科学会がホームページ上に正式コメントを掲載した。コイル塞栓術では長期成績が明らかになっておらず、現時点での治療の優劣に関しては、さらなる慎重な検討が必要であることは論を待たない。また本研究では多くの除外対象があり、無作為割りつけ以前に各症例に最適な治療法が選択されていた可能性が高く、注意深い解釈を要する。

血管内治療のカバーする範囲も大きく広がりつつあり、高い技術と知識を備えた血管内治療医の系統的な育成が急務となっている。平成14年には日本脳神経血管内治療専門医制度が発足し、現在まで専門医は総勢300名を超えた。千葉大学には現在指導医1人、専門医6人がいる。千葉県下で発生した脳血管疾患に対して高度な医療を提供するには、まだまだ量、質ともに十分でない。基幹病院にはそれぞれ最低1人以上の専門医を配置することが第一目標であり、若い医師たちの奮起を期待したい。

幾つかの国際研究の結果をもとに、“頭を切らずに直す”低侵襲な血管内治療が注目され、新聞紙上にセンセーショナルな見出しが躍った。しかし、これには脳神経外科医・脳血管内治療医の双方から、慎重な患者選択と適応決定を求める声が多く、両治療は相反するものではなく、相補しながら各治療の欠点を補完し、治療成績を高め合うものでなくてはならない。このような危惧を反映するように、脳血管内治療に関する合併症や医療

事故に関する記事も、同様にセンセーショナルな見出しで報じられた。今後、正確な治療成績とそれに伴うリスクを国民に伝え、啓蒙していかねばならない。また、学会とメディアとの協調もますます重要になるだろう。

血管内治療の具体的なトピックスとしては、脳動脈瘤用コイルに付加価値をもたせた bioactive coil の開発と臨床応用が盛んである。コイル間の線維化と新生内膜の増殖を促進する吸収性ポリマーをコートした Matrix coil が開発され [11]、その臨床応用が始まっている。また血液中に暴露されるとコイル自体が膨張し塞栓率を高める HydroCoil の他、様々なコイルが開発・実用化されつつあり、治療成績向上に期待が集まっている [12]。頸動脈狭窄症に対するステント留置術については、昨年から distal balloon protection device (GuardWire Plus, Medtronic AVE 社) が国内で使用可能となり、より安全に治療が可能となった。既に欧米では外科治療 (内膜剥離術) を対象にし、少なくとも8つの randomized controlled trial が進行中で、特にハイリスク群に対する頸動脈ステント留置術の評価は固まりつつある。急性期選択的血栓溶解療法については、本邦でランダム化試験 (MELT Japan) が進行中である。

#### (5) 定位的放射線治療

定位的放射線治療は、正常脳への被曝を最小限にし、限局された部位に高線量照射を行なう治療法である。一回に大線量を照射して治療が終了するものを定位手術的照射 (stereotactic radiosurgery, SRS)、分割照射にて治療するものを定位放射線治療 (stereotactic radiosurgery, SRT) と呼び、両者をあわせて定位的放射線照射と呼ぶのが一般的である。これらはまた、3次元的に病巣の形に合致した高線量域を作って放射線治療を実施しようとするもので、3次元放射線治療とも呼ばれる。

定位的放射線治療の代表格であるガンマナイフは、転移性脳腫瘍の治療におけるスタンダードとなった。対象は直径3cm以下 (できれば2.5cm以下) の小病変に限られるが、侵襲の大きな手術や全脳照射を用いずに治療できるメリットは大き

い。その他、下垂体線腫、頭蓋咽頭腫、髄膜腫、神経鞘腫や脳動静脈奇形などで有効性が証明されている[13,14]。また、パーキンソン病や慢性疼痛、三叉神経痛などの機能性病変に対しても、ガンマナイフを応用する試みがなされている。また、強度変調放射線治療(Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT)は、不整形照射野に対する3次元多門照射において、各照射野内の放射線強度が均一でなく、部位によって照射強度を変化させる照射法である。これまでの定位的放射線治療は球体照射体積を複数組み合わせることで標的体積に一致した線量分布を得ているため、その重なり合いの部分で高線量あるいは低線量の領域が生じる可能性があった。全身諸臓器の癌に対する応用に加え、脳腫瘍においても本法を用いた治療の試みが始まっている[15]。

#### (6) 機能的脳神経外科

片顔面痙攣に対する微小血管減圧術の長期予後調査によれば、平均9.4年間の経過観察で90.5%の症例に症状の消失を認めたが、聴力障害が8.3%に発生した。聴力障害は、術中に聴覚脳幹反応等のモニタリングを行なうことにより減少した[16]。三叉神経痛に対するガンマナイフ治療は、低侵襲で痛みのコントロールが可能なのでその症例数が増えている。治療直後の痛みの軽減は77-95%と比較的高率に認めるが、長期的に痛みの消失を得られるものは35-74%と報告により異なる。再発例に対する再照射は、照射線量を減少させても痛みの軽減率は初回照射とほぼ同等であったという。しかし、三叉神経領域の知覚障害の発生率は再照射後の方が12.7%と高かった[17]。初回治療の照射量を通常量の70Gyから90Gyと増加すると、痛みの軽減率は有意に高かったが、三叉神経領域の知覚障害も有意に増加した。90Gyが限界照射量であろう[18]。今後も照射量の設定と長期予後に関する研究が必要である。咽頭痛を主症候とする舌咽神経痛は、症例を選べば微小血管減圧術が有効である。

内側側頭葉てんかんに対する扁桃核海馬切除術後の発作残存・再発の原因は不完全切除である。海馬の切除範囲は術中直視下に確認できることが多いが、扁桃核の切除範囲を術中正確に評

価することは困難である。術中のMRI撮影(T1強調冠状断)により扁桃核・海馬等の切除範囲をモニターすると、取り残しのない安全な手術が可能で、てんかん発作のコントロールも良好であった[19]。てんかん外科治療後の高次脳機能は、発作コントロールとともに重要な臨床事項である。選択的扁桃核海馬切除後の高次脳機能評価で、左側切除群で有意な言語性記憶の低下を認めた。リスクファクターとして、術前記憶能評価での高得点、手術時高年齢およびてんかんの発症時高年齢があげられた。右側切除群では言語性記憶の低下はわずかであった。非言語性記憶の低下は明らかでなかった。

パーキンソン病に対する深部刺激のターゲットとして視床、淡蒼球、視床下核が注目されている。千葉県下においても千葉県循環器病センターにおいて深部刺激療法が平成17年度から行われており、良好な成績が報告されている。視床下核の深部刺激は他の部位に比べてパーキンソン病の運動症状(ジスキネジー等)コントロールが優れている[20]。

#### (7) 神経再生医療

再生医療はゲノム医学と並んで21世紀の医療として注目を集めている。近年、胚性幹細胞(embryonic stem cell; ES幹細胞)をはじめとする各種幹細胞や細胞増殖因子が相次いで発見され、再生医学は急速に発展しつつある。成熟ニューロンには分裂能がないため、損傷を受けた哺乳類の脊髄は再生しないと信じられてきた。脳には皮膚や血液のような幹細胞がないためと説明されていた。ところが近年成人脳にも神経幹細胞(neural stem cell)が認められ、増殖・分化していることが知られるようになった。神経幹細胞は実験室内で増殖・継代を繰り返すことができ(自己複製能)、中枢神経系を構成するneuron, astrocyte, oligodendrocyteに分化可能である(多分化能)。脊髄損傷モデルを作成し、損傷により形成された空洞内に、このような神経幹細胞を移植することにより、組織学的には移植幹細胞のneuronへの分化が確認され、運動機能の改善が認められたと報告されている[21,22]。まだ臨床応用の段階ではないが、脊髄損傷患者に対する再

生医療が現実のものとなる日も遠くないかもしれない。当教室においても、神経生物学教室において、神経再生の研究が進められておりその成果が待たれる。

## 文 献

- 1) Reinacher PC, van Velthoven V. Intraoperative ultrasound imaging: practical applicability as a real-time navigation system. *Acta Neurochir Suppl* 2003; 85: 89-93.
- 2) Stummer W, Reulen HJ, Novotny A, Stepp H, Tonn JC. Fluorescence-guided resections of malignant gliomas--an overview. *Acta Neurochir Suppl* 2003; 88: 9-12.
- 3) Jain R, Kato Y, Sano H, Imizu S, Watanabe S, Yamaguchi S, Shinya N, Jindal V, Kanno T. Micromanipulator: effectiveness in minimally invasive neurosurgery. *Minim Invasive Neurosurg* 2003; 46: 235-9.
- 4) 佐伯直勝, 村井尚之. 内視鏡下下垂体手術のための微小解剖. 顕微鏡下手術のための脳神経外科解剖18, 東京: サイメッド・パブリケーションズ, 2006: 83-91.
- 5) Zhou LF, Mao Y, Chen L. Diagnosis and surgical treatment of cavernous sinus hemangiomas: an experience of 20 cases. *Surg Neurol* 2003; 60: 31-6.
- 6) Pallini R, Maira G, Pierconti F, Falchetti ML, Alvino E, Cimino-Reale G, Fernandez E, D'Ambrosio E, Larocca LM. Chordoma of the skull base: predictors of tumor recurrence. *J Neurosurg* 2003; 98: 812-22.
- 7) 山上岩男, 牛久保修, 内野福生, 小林英一, 佐伯直勝, 山浦 晶, 岡 信男. 小脳橋角部腫瘍摘出における聴力の術中モニタリング ABRとCNAPの比較検討. *脳外* 2002; 30: 275-82.
- 8) Yamakami I, Oka N, Yamaura A. Intraoperative monitoring of cochlear nerve compound action potential in cerebellopontine angle tumour removal. *J Clin Neurosci* 2003; 10: 567-70.
- 9) Yamakami I, Uchino Y, Kobayashi E, Yamaura A, Oka N. Removal of large acoustic neurinomas (vestibular schwannomas) by the retrosigmoid approach with no mortality and minimal morbidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 453-8.
- 10) Molyneux A, Kerr R, Yu L, Sneade M, Yarnold J A, Clarke M, Sandercock P for Shrimpton J. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005; 366: 809-17.
- 11) Murayama Y, Tateshima S, Gonzalez NR, Vinuela F. Matrix and bioabsorbable polymeric coils accelerate healing of intracranial aneurysms: long-term experimental study. *Stroke* 2003; 34: 2031-7.
- 12) Kobayashi S, Karasudani H, Koguchi Y, Tsuru K, Wada M, Miyata A, Nakamura H, Satoh A, Watanabe Y, Yagishita T: Endovascular treatment for ruptured VA dissecting aneurysm involving the origin of PICA. *Interv Neuroradiol* 2004; 10: 173-9.
- 13) Rowe JG, Radatz MW, Walton L, Hampshire A, Seaman S, Kemeny AA. Gamma knife stereotactic radiosurgery for unilateral acoustic neuromas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1536-42.
- 14) 芹澤 徹, 小野純一, 松田信二, 佐藤真人, 井内俊彦, 樋口佳則, 永野 修, 佐伯直勝, 山浦 晶. 11個以上の転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ単独治療成績: 転移数が生存, 神経死予防, ADL維持, 新病巣出現に与える影響 定位的放射線治療 2004; 8: 133-9.
- 15) Suzuki M, Nakamatsu K, Kanamori S, Okumura M, Uchiyama T, Akai F, Nishimura Y. Feasibility study of the simultaneous integrated boost (SIB) method for malignant gliomas using intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 271-7.
- 16) Samii M, Gunther T, Iaconetta G, Muehling M, Vorkapic P, Samii A. Microvascular Decompression to Treat Hemifacial Spasm: Long-term Results for a Consecutive Series of 143 Patients. *Neurosurgery* 2002; 50: 712-9.
- 17) Hasegawa T, Kondziolka D, Spiro R, Flickinger JC, Lunsford LD. Repeat Radiosurgery for Refractory Trigeminal Neuralgia. *Neurosurgery* 2002; 50: 494-502.
- 18) Pollock BE, Phuong LK, Foote RL, Stafford SL, Gorman DA. High-dose Trigeminal Neuralgia Radiosurgery Associated with Increased Risk of Trigeminal Nerve Dysfunction. *Neurosurgery* 2001; 49: 58-64.
- 19) Schwartz TH, Marks D, Pak J, Hill J, Mandelbaum DE, Holodny AI, Schuller M. Standardization of amygdalohippocampectomy with intraoperative magnetic resonance imaging: preliminary experience. *Epilepsia* 2002; 43: 430-6.
- 20) Vingerhoets FJ, Villemure JG, Temperli P, Pollo C, Pralong E, Ghika J. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology* 2002; 58: 396-401.
- 21) Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science*. 2000; 287: 1433-8.
- 22) Ogawa Y, Sawamoto K, Miyata T, Miyao S, Watanabe M, Nakamura M, Bregman BS, Koike M, Uchiyama Y, Toyama Y, Okano H. Transplantation of in vitro-expanded fetal neural progenitor cells results in neurogenesis and functional recovery after spinal cord contusion injury in adult rats. *J Neurosci Res* 2002; 69: 925-33.