

特集：ここまでの低侵襲性がん治療の進歩

転移性脳腫瘍に対する非侵襲性治療の進歩

The progress of minimally invasive treatment for metastatic brain tumors.

高橋 英明 宇塚 岳夫 五十川 瑞穂
Hideaki TAKAHASHI, Takeo UZUKA and Mizuho ISOKAWA

要 旨

脳腫瘍全般における非侵襲性治療は、画像誘導手術の進歩とともに発展してきた。ニューロナビゲータ、神経内視鏡、術中MRI、ラジオサージャリーをはじめ、その他にも小開頭手術や手術支援機器の開発など種々の方法が侵襲性を低く抑えるために研究されてきた。一方、癌治療の進歩はめざましく、分子標的薬の登場は飛躍的に原発巣の予後を改善させてきている。また転移性脳腫瘍における非侵襲性治療の進歩もまた、定位放射線治療、サーモセラピー、低侵襲性開頭手術などの報告がみられ、ケミカルナビゲータとしてのフルオレセイン導入手術やチューブリトラクタなどの開発が目止まる。当院での非侵襲性治療の取り組みについては、転移性脳腫瘍患者の出血を抑えた小開頭手術ならびにオンマイヤリザーバー手術の工夫の2点について紹介したい。

はじめに

癌治療の進歩は著しく、ここ数年の変化としては分子標的薬の出現、新規定位放射線治療装置の開発が挙げられよう。分子標的薬の進歩を、乳癌を例にとってみれば、トラスツズマブ治療の台頭により全身の進行、再発がうまくコントロールされた結果、相対的に転移性脳腫瘍症例が増加してきたということがある。HER2レセプター陽性乳癌患者の全身転移がコントロールされるようになって聖域である脳に腫瘍が逃げ込んだと指摘されてもいる¹⁾。一方、定位放射線治療装置についてみれば、1990年代にはガンマーナイフしかなかった治療装置は、当院にて2005年から稼働しているノバリスをはじめ、エクサナイフ、サイバーナイフ、トモセラピー等様々なものが登場してきて全国の転移性脳腫瘍患者の治療に寄与してきている²⁾。

脳神経外科領域の手術的な低侵襲ないし非侵襲性治療の進歩も世の中の流れにのっており、神経内視鏡の普及、ナビゲータシステム、覚醒下手術、ロボット手術等を経験するに至っている。

転移性脳腫瘍治療の取り組みも、遅まきながらいくつものエビデンスが生まれつつあり、ようやく癌

の一合併症にもスポットライトが当てられつつある。本稿では、はじめに脳腫瘍全般における低侵襲性治療の動向について述べ、次いで転移性脳腫瘍の低侵襲性治療として、主に定位放射線治療やサーマルセラピー、さらに手術支援の工夫について概説する。最後に、当院における非侵襲性治療の取り組みを、特にケミカルナビゲータとしての小開頭手術でのフルオレセイン誘導摘出術とオンマイヤリザーバー設置術の2つについて取り上げる。

I 脳腫瘍全般における非侵襲性治療の動向

脳腫瘍は髄膜腫、神経鞘腫、下垂体腺腫などの良性腫瘍と、神経膠腫、悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍などの悪性脳腫瘍に分類され、前者が頭蓋内脳実質外腫瘍であり、後者は脳実質内腫瘍であることが特徴的である。転移性脳腫瘍については項を改めるとして、ここでは脳腫瘍の全般的な非侵襲性治療についてナビゲータ、神経内視鏡、術中MRI、ラジオサージャリー、その他に分けて概説する。

1. ニューロナビゲータ

CT時代の1980年代、MRI出現の1990年代、2000年代に入ってニューロナビゲータの登場は脳神経外科において、特に脳腫瘍手術にとっては大きな改革

であった。深部脳腫瘍は一部の達人においてのみ到達し得ていたものが、最短距離で適切な病巣に到達できる手段を我々は手に入れた。多くは頭部MRIを手術前にいくつかのリファレンスをおいて撮像し、DICOM形式のデータにしてナビゲータに取り込ませ、術中にリファレンスをなぞって誤差の補正を行った後に位置情報を得る。(図1)吸引管やバイポーラコアギュレータの先端が脳内のどこにあるかを把握することができる。脳実質と区別がつかない腫瘍をどこからどこまで摘出し、どのくらい摘出されているかを判断することが可能であるため、悪性神経膠腫はニューロナビゲータを用いる最も良い適応となる。ニューロナビゲータを使用する上で問題は、開頭後のbrain shiftや脳の腫脹によるbrain elevation

であり、ともに位置を不正確にする要素となる。シミュレーションなど今後の課題であろう^{3,4)}。

2. 神経内視鏡

良性脳腫瘍のうちの下垂体腺腫は、神経内視鏡により手術侵襲をより少なくし得た疾患である。従来は口唇歯肉からの侵入経路でなく、鼻孔からのアプローチであり、内視鏡の解像度が高まったことも併せて進歩がめざましい。一方、開頭手術における支援としても有用で、従来からの脳動脈瘤クリッピング時の血管確認と同様に鞍結節髄膜腫摘出時の視神経管の確認などに応用されている。また、脳室内腫瘍の生検術やモンロー孔、中脳水道における閉塞性水頭症時の開放にも適応されてきており、穿頭術でも行える非侵襲性治療になってきている^{5,6)}。(図2)

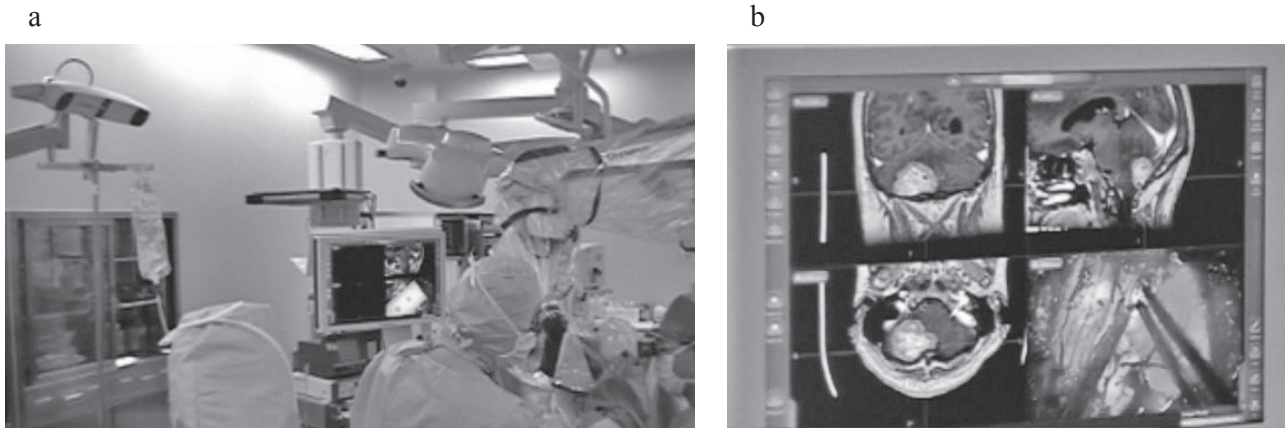


図1 術中ナビゲータシステム (a: 手術室風景, b: ナビゲータ画面)

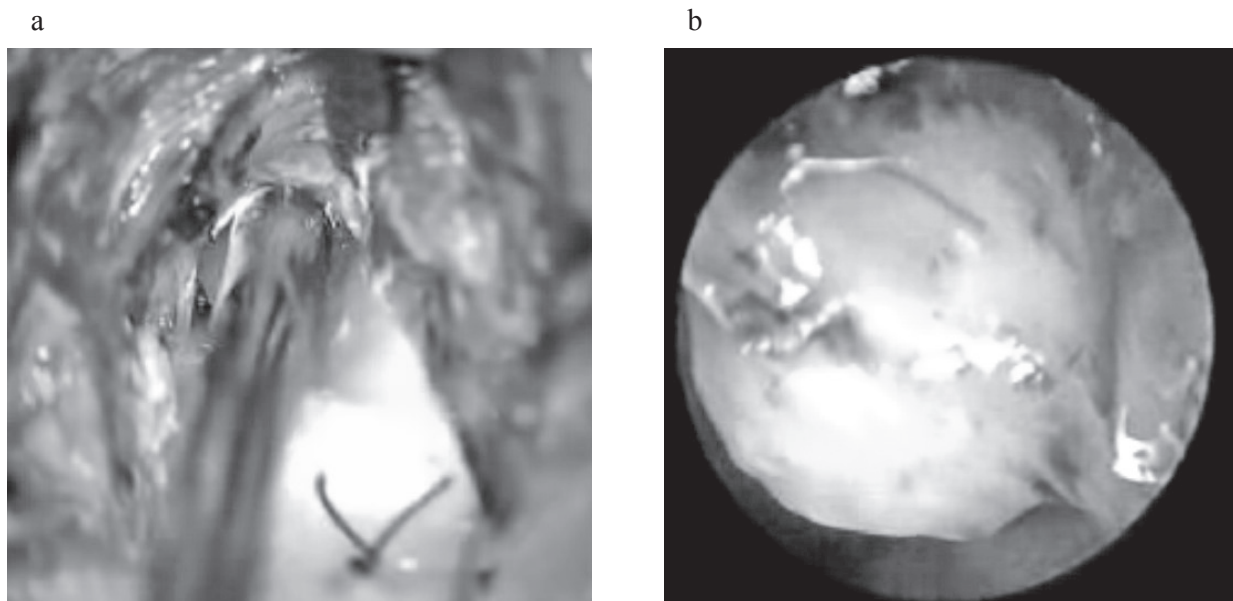


図2 神経内視鏡 (a: 脳室内の内視鏡, b: 内視鏡から見た腫瘍)

3. 術中MRI

脳腫瘍手術における摘出率は、大きな腫瘍や広汎な広がりを持つ場合には重要な予後因子となり、残存腫瘍の存在の確認は術者の最も気にかかる問題である。術後の確認と異なり、術中の確認はより全摘出率を高める上で有用であることは言うまでもない。ただ、手術室が特殊な作りでなければならないこと、特殊な手術器具が必要なことおよび移動の問題はまだ課題を残している⁷⁾。術中のエコーでは解像度がもう一つであること、術中CTは特殊な器具は必要なく、多くの施設で用いられつつあるが、神経膠腫などの撮像には向かないことなどの弱点が見られる。

4. ラジオサージャリー

ガンマーナイフは10年の経験を積んで、様々な脳腫瘍に応用され、更に2005年以降ノバリスやサイバーナイフなどの新規定位放射線機器時代を迎えた。(図3) 髄膜腫の残存や神経膠腫の局所再発に応用され、再発した腫瘍の複数回手術を受けた脳腫瘍患者にとって頭を切らない手術として定着した感がある⁸⁾。しかし、腫瘍の放射線感受性や、視神経など周辺重要臓器などへの被爆などの問題は残っている。

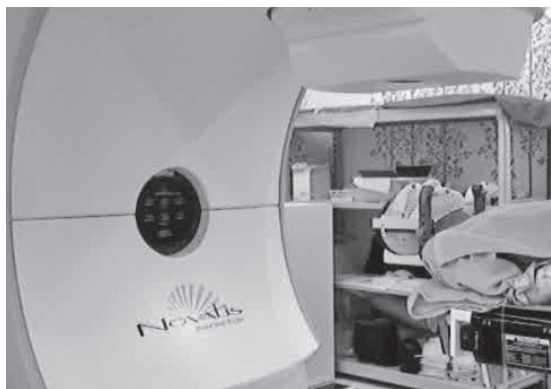


図3 ノバリスによる定位放射線治療装置

5. その他

頭蓋底腫瘍のアプローチに非侵襲的治療としての小開頭手術がある⁹⁾。小さな皮膚切開から腫瘍への到達を最短にし、摘出する方法も増えてきている。(図4) それとともに、手術支援として透明な筒状のチューブリトラクターを用いて小皮質切開からのアプローチも報告されている¹⁰⁾。(図5) 放射線に変わる手術代替治療としてのサーマルセラピー(温熱治療)や超音波を用いたHIFU治療¹¹⁾なども非侵襲的治療として研究されてきている。

また、これらの方法をいくつか複合させ、コンピュータ支援で手術する報告¹²⁾や、ロボット手術で行うこと¹³⁾も試みられてきている。

II 転移性脳腫瘍に対する非侵襲的治療の進歩

癌治療が新規定位放射線治療装置の発展や分子標的薬の進歩に呼応してその予後が改善するとともに転移性脳腫瘍の治療そのものも変化してきている。肺癌ではEGFR陽性腺癌ではゲフィチニブやエルロチニブといった分子標的薬は脳転移にも有効であり、肺小細胞癌同様に化学療法先行で脳転移に対応する場合がある。この項では、転移性脳腫瘍における放射線治療、サーマルセラピー、手術支援における非侵襲性治療の進歩について述べる。

1. 定位放射線治療

ラジオサージャリーは今や転移性脳腫瘍治療の手術の代替治療の代表であり¹⁴⁾、ガンマーナイフしかなかった定位放射線治療装置は当院でも稼働しているノバリス、さらにサイバーナイフ、トモセラピーと数多く出現してきた。ガンマーナイフでは1回照射であるが、他の定位放射線治療装置は分割定位放射線治療装置であり数回に分割して放射線を腫瘍の

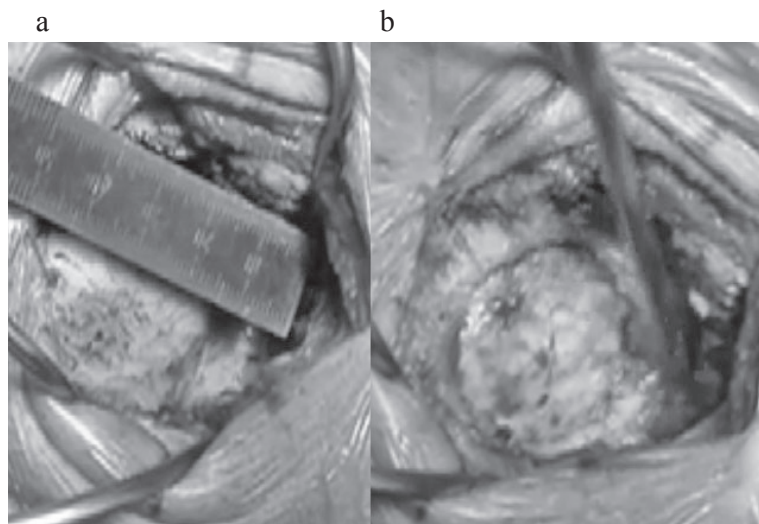


図4 小開頭手術。直径3cmの開頭 (a: 開窓前, b: 開窓後)

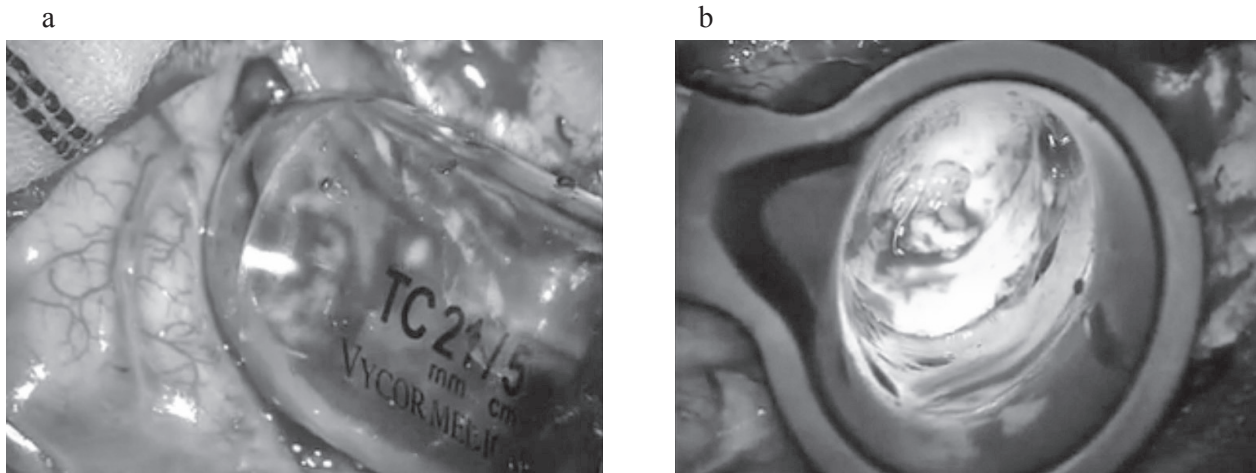


図5 (a:挿入時, b:脳深部を観察したところ))

形状に合わせて行える。ほぼ転移性脳腫瘍ならば有効であるが、やはり放射線感受性に違いがあり、追加の全脳照射などの考慮も必要となる事もある。有効例とともに放射線壊死の問題も出てきており、その診断や治療も今後の課題である。

2. サーマルセラピー

1990年代の温熱治療では、ラジオ波を用いた組織内加温や焼灼治療であったが、近年MRI誘導レーザーサーマルセラピーが報告されてきている¹⁵⁾。転移性脳腫瘍にターゲットされた方法で、放射線と異なり繰り返しが可能であることが有望視されている点である。今後の発展を期待したい。

3. 手術支援の工夫

下垂体や脳室内転移に対する神経内視鏡は、やはり有用であるが、転移の中においては稀な部位である。手術支援分野においては前出のチューブリトラクタが転移性脳腫瘍摘出小開頭手術などにおいて用いられている。ニューロナビゲータやケミカルナビゲータとしてのフルオレセインは転移性脳腫瘍においても腫瘍の局在診断に役立つものである¹⁶⁾。眼窩上部から頭蓋底にアプローチする方法は、低侵襲性小開頭手術としての一つの方法である¹⁷⁾がこれも転移部位からすれば稀なところで、応用は少ない。

Ⅲ 当院における転移性脳腫瘍手術の侵襲性軽減の試み

転移性脳腫瘍の患者は神経症状により Performance Status (PS) が不良であったり、癌の進行により全身状態が不良であることが少なくない。その治療にあたっては、たとえ全身麻酔下の開頭手術であっても、その侵襲性は軽減させねばならない。我々の施設における転移性脳腫瘍に対する侵襲性軽減の試みを開頭手術とオンマイヤリザーバー設置術の2つについて紹介する。

1. 転移性脳腫瘍の開頭手術

転移性脳腫瘍の摘出術にあたっては、全身状態への配慮から手術時間の短縮、手術創の縮小、出血量の減量を目指している。頭皮の切開にはモノポーラーメスを用いて無血切開が可能となった。(図6) これまで頭皮クリップを使用していた時には開閉頭時には200ml-400ml程の出血にもなる事があったが、現在では50ml以下の出血量に抑えられている。さらに、骨窓を直径7cm程度の小開頭手術にすることで、手術創が小さいばかりでなく、手術時間も2時間以内となり、開頭手術による全身へのダメージの軽減が図れている。腫瘍の局在と腫瘍境界明瞭化のために当科でもフルオレセインを用いており、正常脳と腫瘍を良く区別できている。また、局在診断支援にはエコーを用いている。(図7) また、手術支援として、チューブリトラクタは有用で、小さな脳皮質切開で、最小の脳圧排での腫瘍摘出手術を可能としている。



図6 モノポーラーメスによる頭皮皮膚切開

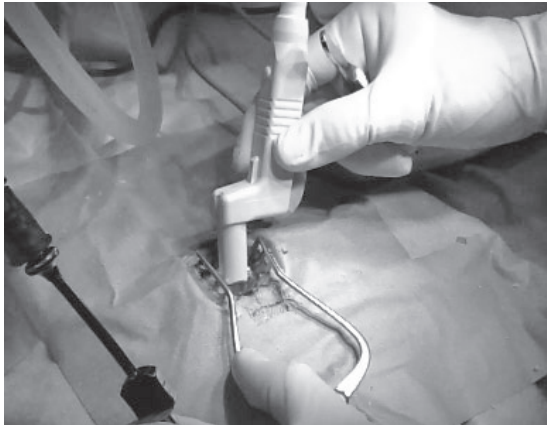


図7 穿頭術で使用するエコー

2. オンマイヤリザーバー設置術の実際

嚢胞性病変の転移性脳腫瘍では、直径3cmを超えると定位放射線治療の適応外となるため、オンマイヤリザーバーを設置し、嚢胞内液を吸引して腫瘍を縮小させて定位放射線治療の適応に持って行く。手術は局所麻酔でシリコンのチューブと2cm径のチャンバーを皮下に埋めてくるものであるが、手術時間も20分程で終わる。(図8) また、癌性髄膜炎においては、脳室内や腰椎脊髄腔内に留置し、抗がん剤の髄腔内投与をも可能にしている。

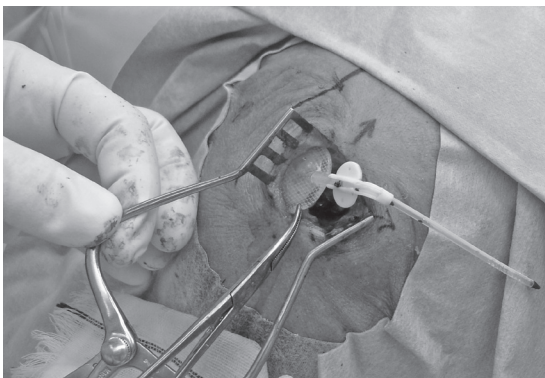


図8 オンマイヤリザーバー設置術

おわりに

腹部の外科治療においては、ロボテックスサージャリーの進歩が急速に広がってきている。脳神経外科手術領域では、画像誘導ナビゲーション、ラジオサージャリー、神経内視鏡の進歩がめざましい。転移性脳腫瘍の治療は、腫瘍の大きさに加えて、脳圧亢進症状や神経巣症状の早期軽減という点から開頭手術のニーズはなくなるものと思われるが、更なる非侵襲性治療の導入が必要である。また、患者が進行癌あるいは高齢者であった場合でも治療選択を狭めないためにも、麻酔や全身管理の非侵襲化も図って行くべきであろう。ラジオサージャリーの方野では、強度変調放射線治療 (IMRT) などの技

術により重要機能領域への被曝を避けられつつあり、今後も転移性脳腫瘍治療のメインストリームとなる事は間違いない。

文 献

- 1) 高橋英明, 吉田誠一: 転移性脳腫瘍-分子標的薬, 新規定位放射線時代の治療選択-. 脳神経外科速報. 20(12): 1390-1396, 2010.
- 2) 国立がん研究センターがん対策情報センター. がん情報サービス. 定位放射線照射: [2012.10.28] <http://ganjoho.jp/>
- 3) Enchev YP, Popov RV, Romansky KV, et al: Cranial neuronavigation -a step forward or step aside in modern neurosurgery. *Folia Med.* 50(2): 5-10, 2008.
- 4) 梶原浩司, 吉川功一, 盛岡 潤, 他: ナビゲーションシステム・超音波装置, 神経生理モニターを用いた脳腫瘍手術 *Neurosonology.* 17(3): 132-135, 2004.
- 5) Ahmad F, Sandberg DI: Endoscopic management of intraventricular brain tumors in pediatric patients: a review of indications, techniques, and outcomes. *J Child Neurol.* 25(3): 359-367, 2010.
- 6) Reddy D, Gunnarsson TScheinenmann K, et al: Combined staged endoscopic and microsurgical approach of a third ventricular choroid plexus papilloma in an infant. *Minim Invasive Neurosurg.* 54(5-6): 264-267, 2011.
- 7) Katsisko JP, Koivukangas JP: Optically neuronavigated ultrasonography in an operative magnetic resonance imaging environment. *Neurosurgery.* 60(4): 373-380, 2007.
- 8) Monaco EA, Grandhi R, Niranjan A, et al: The past, present and future of Gamma Knife radiosurgery for brain tumors: the Pittsburgh experience. *Expert Rev Neurother.* 12(4): 437-445, 2012.
- 9) MacLaughlin N, Ditzel Filho LF, Shahlaie K, et al: The supraorbital approach for recurrent or residual suprasellar tumors. *Minim Invasive Neurosurg.* 54(4): 155-161, 2011.
- 10) Recinos PF, Raza SM, Jallo GI, et al: Use of a minimally invasive tubular retraction system for deep-seated tumors in pediatric patients. *J Neurosurg Pediatr.* 7(5): 516-521, 2011.
- 11) Hwang J H: Current and future clinical applications of high-intensity focused ultrasound (HIFU). *Neurosonology.* 20(2-3): 82-88, 2007.
- 12) Stadie AT, Kockro RA, Serra L, et al: Neurosurgical craniotomy localization using a virtual reality planning system versus intraoperative image-guided navigation. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 6(5): 565-572, 2011.
- 13) Arata J, Tada Y, Kozuka H, et al: Neurosurgical robotic system for brain tumor removal. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 6(3): 375-385, 2011.
- 14) Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD: Radiosurgery for brain metastases. *Prog Neurol Surg.* 25(1): 115-122, 2012.
- 15) Carpentier A, MacNichols RJ, Stafford RJ, et al: Laser thermal therapy: real-time MRI-guided and computer-controlled procedures for metastatic brain tumors. *Lasers Surg Med.* 43(10): 943-950, 2011.
- 16) Okuda T, Kataoka K, Yabuuchi H, et al: Fluorescence-guided surgery of metastatic brain tumors using fluorescein sodium. *J Clin Neurosci.* 17: 118-121, 2010.
- 17) Raza SM, Garzon-Muvdi T, Boahene K, et al: The supraorbital craniotomy for access to the skull base and intraaxial lesions: a technique in evolution. *Minim Invasive Neurosurg.* 53(1): 1-8, 2010.