

## 悪性グリオーマ摘出後の組織損傷の検討

佐藤憲市、伊東民雄、尾崎義丸、及川光照、杉尾啓徳、中村博彦  
中村記念病院 脳神経外科、脳腫瘍センター、公益財団法人北海道脳神経疾患研究所

### Evaluation of the peritumoral brain tissue damage after resection of malignant glioma

Ken-ichi SATO, M.D., Tamio ITO, M.D., Yoshimaru OZAKI, M.D., Mitsuteru OIKAWA, M.D.,  
Hironori SUGIO, M.D., Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Department of Neurosurgery, Brain Tumor Center, Nakamura Memorial Hospital,  
and Hokkaido Brain Research Foundation, Sapporo

#### Abstract

**Purpose :** The border of malignant glioma is indistinct. Tumor resection is the scraping operation the tumor cells invaded the normal brain tissue. Normal brain damage after resection is not a little. It is important to verify the frequency and severity of normal brain damage. It is necessary to investigate the relationship between tissue damage and motor paralysis. And from this result, we can estimate the distance to safely close to the pyramidal tract.

**Patient and Methods:** Between October 2007 and February 2011, 37 cases of newly diagnosed malignant glioma were underwent surgery in our hospital. We classified the appearance patterns of the hyperintense area in three types in MRI diffusion weighted image (DWI) within 48 hours after the operation. The hyperintense areas were considered as tissue damage. The three types were the Round type damage (R type), the Curvilinear type damage (C type), and the Triangle type damage (T type). The thicknesses of the hyperintense area in each slice of the MR image were measured. Frequency of hyperintense area in DWI had been studied about tumor removal rate and tumor site. The relationship between hyperintense areas and deterioration of motor functions was considered.

**Results:** Of the all cases (n=37), the R type damage has appeared in 25 cases (68%), 32.7 mm maximum, an average of 13.7 ( $\pm$  6.7) mm, the C type damage has appeared in 24 cases (65%), 7.1mm maximum, an average of 4.7( $\pm$ 1.1) mm, the T type has appeared in nine cases (51%), 20.7 mm maximum, an average of 11.2 ( $\pm$  3.6) mm. It was five cases that the R type damage appeared, and a postoperative motor function turned worse. Two cases of those were the lesion of the parietal lobe (n=10), and three cases were the lesion of the basal ganglia (n=3).

**Conclusion:** In order to prevent the deterioration of motor function after surgery, it is necessary to not cause damage to the R type damage near the pyramidal tract. The distance that comes safely close to the pyramidal tract is regarded as 8 mm from the maximum distance of the C type damage.

**Key words:** malignant glioma, diffusion weighted image, organization damage

## はじめに

悪性グリオーマは境界不明瞭な腫瘍である。腫瘍摘出術は正常脳に浸潤した腫瘍細胞を削り取る操作であり、摘出後の正常脳は少なからず損傷する。腫瘍摘出時の正確性については、5-ALA (5-aminolevulinic acid) を用いた術中蛍光診断により、正常脳に浸潤した腫瘍細胞を可及的に摘出することが可能となってきた<sup>1)</sup>。しかし、摘出率を向上させるために腫瘍細胞を極限まで削り取ることで、重要な機能を果たす神経線維を損傷する可能性も高くなり安全性は低下する。重要な神経線維の障害を避けるため、錐体路近傍の腫瘍摘出の際には、functional neuronavigationを使用して錐体路を同定し、fence-post surgeryによって錐体路損傷を回避する方法<sup>2)</sup> や、皮質下での運動誘発電位 (MEP : Motor Evoked Potential) モニター下で腫瘍摘出をすすめる方法<sup>3)</sup> で、術後の運動機能の悪化を防ぐ工夫がなされてきた。しかし、このような工夫を行っても、手術操作時の血管障害、止血の際のバイポーラによる熱損傷、物理的損傷などにより錐体路が障害を受けてしまうと術後の運動機能に悪化をきたす可能性がある。これらの危険性は腫瘍摘出部位によっても異なってくる。悪性グリオーマの摘出術では、どの程度正常脳が損傷され、どの程度の頻度で術後に運動機能が悪化しているのかを検証することが重要である。そして、その結果から錐体路へ安全に接近できる距離を把握しておくことが必要である。

## 目 的

悪性グリオーマ摘出後の脳の組織損傷を分類し、運動機能の悪化との関係をretrospectiveに検討した。組織損傷の深度から、錐体路へ安全に接近できる距離を推測した。

## 対 象

対象は2007年10月から2011年2月まで当院で手術を受けた初発悪性グリオーマ 37例。男性22例、女性15例、平均64歳 (31-84歳) であった。悪性度はGradeⅢ 10例、GradeⅣ 27例。腫瘍摘出率は、全摘出が18例、亜全摘出が7例、部分的摘出が9例、開頭生検 (以下生検) が3例であった。腫瘍の局在は、前頭葉13例、側頭葉7例、頭頂葉10例、島回2例、基底核3例、脳梁2例であった。錐体路近

傍の腫瘍摘出に際しては、functional neuronavigationによるfence-post surgeryと脳表・皮質下MEPモニターを併用し、術後に運動機能を悪化させないように努めた。

## 方 法

術後48時間以内のMRI 拡散強調画像 (DWI) での高信号域の出現パターンをUlmerらの論文<sup>4)</sup> を参考にRound type (R type)、Curvilinear type (C type)、Triangle type (T type) の3つのタイプに分類した (Fig.1)。MRI画像の各スライスでの高信号域の厚さを計測し、腫瘍摘出率と腫瘍摘出部位についてDWI高信号域の出現頻度を検討した。また、DWI高信号域と運動機能の悪化との関係を検討した。

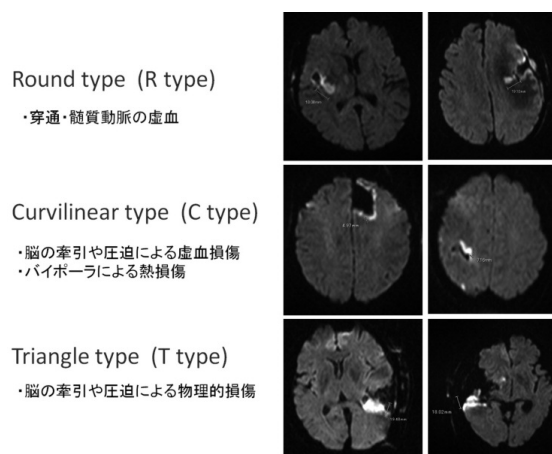


Fig. 1 MRI 拡散強調画像 (DWI) での高信号域の出現パターン (3タイプ)

MRIの使用機種はSiemens 製Sygna Avanto 1.5Tで、MRI拡散強調画像 (DWI) の撮像条件はFOV=23cm×23cm、解像度128×89.6matrix、5mm slice thickness、TR/TE=3500/92msec、2 signal averages、b-value=1500 - 0 s/mm<sup>2</sup>、voxel=2.4×1.8×5mmで、21-26axial sliceでの撮像とした。

## 結 果

タイプ別 DWI 高信号域の出現頻度を検証し、その厚さを測定した。全症例 (n=37) のうち、R type は25例 (68%) に出現し、最大32.7mm、平均13.7 (±6.7) mm、C type は24例 (65%) に出現し、最大7.1mm、平均 4.7 (±

1.1) mm、T type は9例（51％）に出現し、最大20.7mm、平均11.2（±3.6）mmであった。

腫瘍摘出率とタイプ別DWI高信号域の出現頻度との関係を検討した（Table.1）。全摘出（n=18）ではR type は78％に出現、C type は83％に出現、T type は67％に出現していた。亜全摘出（n=7）ではR type は86％に出現、C type は57％に出現、T type は71％に出現していた。部分摘出（n=9）ではR type は44％に出現、C type は55％に出現、T type は22％に出現していた。生検（n=3）ではR type は33％に出現、C type は33％に出現、T type の出現は無かった。腫瘍摘出率が高い程、C type、T type の出現率は高い傾向にあった（Table.2）。

術後神経症状が悪化した 症例は37例中5例（14％）であった。腫瘍摘出率とDWI高信号域の出現と術後運動機能の悪化との関係では、全摘出では2例（11％）、亜全摘出では1例（14％）、部分摘出では1例（11％）、生検では1例（33％）で術後に運動機能が悪化しており、すべてR

type の高信号域の出現が原因であった。あらゆる摘出度でも術後に運動機能は悪化しており、腫瘍摘出率が高い程、運動機能が悪化し易いという傾向は無かった。

続いて、腫瘍摘出部位とタイプ別DWI高信号域の出現頻度との関係を検討した（Table.3）。前頭葉（n=13）ではR type は69％に出現、C type は78％に出現、T type は54％に出現していた。側頭葉（n=7）ではR type は70％に出現、C type は90％に出現、T type は50％に出現していた。頭頂葉（n=10）ではR type は70％に出現、C type は90％に出現、T type は50％に出現していた。島回（n=2）ではR type は50％に出現、C type とT type の出現は無かった。基底核（n=3）ではR type は100％に出現、C type は33％に出現、T type は100％に出現していた。脳梁（n=2）ではR type、C type、T type のいずれの出現も無かった（Table.4）。

腫瘍摘出部位では、DWI高信号域の出現に関して前頭葉と側頭葉は頭頂葉が同様の傾向を示し、島回と脳梁も

| 年齢     | 摘出率 | 左右 | 部位 | Rtype | Ctype | Ttype | 悪化 |
|--------|-----|----|----|-------|-------|-------|----|
| 84 GT  | R   | P  |    | 0     | 3.9   | 10.4  | 0  |
| 83 GT  | L   | P  |    | 8.7   | 4.7   | 0     | 0  |
| 82 GT  | L   | F  |    | 11.1  | 3.1   | 9.9   | 0  |
| 81 GT  | R   | P  |    | 10.1  | 3.4   | 8.1   | 0  |
| 78 GT  | L   | F  |    | 9.7   | 6.9   | 8.9   | 0  |
| 74 GT  | R   | T  |    | 14.2  | 3.6   | 0     | 0  |
| 72 GT  | R   | P  |    | 11.2  | 3.6   | 10.8  | あり |
| 68 GT  | R   | L  |    | 0     | 5.6   | 9.9   | 0  |
| 64 GT  | L   | P  |    | 6.9   | 3.8   | 0     | 0  |
| 63 GT  | R   | P  |    | 17.1  | 3.6   | 8.8   | あり |
| 62 GT  | L   | R  |    | 19.2  | 5.5   | 8.5   | 0  |
| 62 GT  | L   | F  |    | 20.8  | 5.2   | 12.4  | 0  |
| 61 GT  | L   | T  |    | 14.1  | 4.5   | 8.4   | 0  |
| 59 GT  | R   | T  |    | 32.7  | 3.3   | 20.7  | 0  |
| 48 GT  | L   | F  |    | 0     | 5.1   | 14.3  | 0  |
| 38 GT  | L   | P  |    | 0     | 0     | 0     | 0  |
| 34 GT  | R   | F  |    | 6.8   | 0     | 0     | 0  |
| 31 GT  | R   | F  |    | 10.3  | 0     | 0     | 0  |
| 79 ST  | L   | BG |    | 15.1  | 0     | 14.4  | あり |
| 76 ST  | L   | T  |    | 9.5   | 0     | 16.8  | 0  |
| 75 ST  | L   | I  |    | 0     | 0     | 0     | 0  |
| 66 ST  | L   | F  |    | 10.7  | 5.6   | 17.7  | 0  |
| 57 ST  | R   | F  |    | 6.2   | 5.1   | 0     | 0  |
| 57 ST  | L   | P  |    | 8.4   | 4.9   | 12.1  | 0  |
| 56 ST  | L   | P  |    | 8.2   | 4.3   | 12.9  | 0  |
| 38 GT  | L   | P  |    | 0     | 0     | 0     | 0  |
| 31 PR  | R   | P  |    | 0     | 7.1   | 0     | 0  |
| 83 PR  | R   | T  |    | 10.2  | 0     | 8.4   | 0  |
| 77 PR  | L   | F  |    | 0     | 5.4   | 0     | 0  |
| 76 PR  | R   | T  |    | 0     | 5.1   | 14.1  | 0  |
| 74 PR  | L   | F  |    | 0     | 0     | 0     | 0  |
| 68 GT  | R   | F  |    | 0     | 5.6   | 9.9   | 0  |
| 66 PR  | R   | F  |    | 28.4  | 5.4   | 0     | 0  |
| 66 PR  | R   | F  |    | 28.4  | 5.4   | 0     | 0  |
| 66 ST  | L   | F  |    | 10.7  | 5.6   | 17.7  | 0  |
| 62 GT  | L   | F  |    | 19.2  | 5.5   | 8.5   | 0  |
| 62 GT  | L   | F  |    | 20.8  | 5.2   | 12.4  | 0  |
| 57 ST  | R   | F  |    | 6.2   | 5.1   | 0     | 0  |
| 48 GT  | L   | F  |    | 0     | 5.1   | 14.3  | 0  |
| 34 GT  | R   | F  |    | 6.8   | 0     | 0     | 0  |
| 31 GT  | R   | F  |    | 10.3  | 0     | 0     | 0  |
| 70 Bio | R   | BG |    | 16.1  | 4.2   | 0     | あり |
| 62 Bio | R   | C  |    | 0     | 0     | 0     | 0  |
| 50 Bio | RL  | S  |    | 0     | 0     | 0     | 0  |

(単位はmm)

■ : 運動機能の悪化に関連した高信号域

GT: gross total removal ST: subtotal removal  
PR: partial removal Bio: biopsy  
F: frontal T: temporal P: Parietal I: insular  
BG: basal ganglia C: corpus callosum

Table. 1 腫瘍摘出率とタイプ別 DWI 高信号域

| 摘出率       | R type (%) | C type (%) | T type (%) | 悪化 (%) |
|-----------|------------|------------|------------|--------|
| GT(n=18)  | 78         | 83         | 67         | 11     |
| ST (n=7)  | 86         | 57         | 71         | 14     |
| PR (n=9)  | 44         | 55         | 22         | 11     |
| Bio (n=3) | 33         | 33         | 0          | 33     |

GT: gross total removal ST: subtotal removal PR: partial removal Bio: biopsy

Table.2 腫瘍摘出率とタイプ別 DWI 高信号域のまとめ

| 年齢     | 摘出率 | 左右 | 部位 | Rtype | Ctype | Ttype | 悪化 |
|--------|-----|----|----|-------|-------|-------|----|
| 84 GT  | R   | P  |    | 0     | 3.9   | 10.4  | 0  |
| 83 GT  | L   | P  |    | 8.7   | 4.7   | 0     | 0  |
| 81 GT  | R   | P  |    | 10.1  | 3.4   | 8.1   | 0  |
| 72 GT  | R   | P  |    | 11.2  | 3.6   | 10.8  | *  |
| 64 GT  | L   | P  |    | 6.9   | 3.8   | 0     | 0  |
| 63 GT  | R   | P  |    | 17.1  | 3.6   | 8.8   | *  |
| 57 ST  | L   | P  |    | 8.4   | 4.9   | 12.1  | 0  |
| 56 ST  | L   | P  |    | 8.2   | 4.3   | 12.9  | 0  |
| 38 GT  | L   | P  |    | 0     | 0     | 0     | 0  |
| 31 PR  | R   | P  |    | 0     | 7.1   | 0     | 0  |
| 75 ST  | L   | I  |    | 0     | 0     | 0     | 0  |
| 53 PR  | L   | I  |    | 15.1  | 0     | 0     | 0  |
| 83 PR  | R   | T  |    | 10.2  | 0     | 8.4   | 0  |
| 76 ST  | L   | T  |    | 9.5   | 0     | 16.8  | 0  |
| 76 PR  | R   | T  |    | 0     | 5.1   | 14.1  | 0  |
| 74 GT  | R   | T  |    | 14.2  | 3.6   | 0     | 0  |
| 61 GT  | L   | T  |    | 14.1  | 4.5   | 8.4   | 0  |
| 59 GT  | R   | T  |    | 32.7  | 3.3   | 20.7  | 0  |
| 58 PR  | R   | T  |    | 0     | 0     | 0     | 0  |
| 79 ST  | L   | BG |    | 15.1  | 0     | 14.4  | *  |
| 70 Bio | R   | BG |    | 16.1  | 4.2   | 0     | *  |
| 60 PR  | L   | BG |    | 20.4  | 0     | 0     | *  |
| 62 Bio | R   | C  |    | 0     | 0     | 0     | 0  |
| 50 Bio | RL  | C  |    | 0     | 0     | 0     | 0  |

(単位はmm)

GT: gross total removal ST: subtotal removal PR: partial removal Bio: biopsy  
F: frontal T: temporal P: Parietal I: insular BG: basal ganglia C: corpus callosum

Table. 3 腫瘍摘出部位とタイプ別 DWI 高信号域

| 摘出部位     | R type (%) | C type (%) | T type (%) | 悪化 (%) |
|----------|------------|------------|------------|--------|
| F (n=13) | 69         | 78         | 54         | 0      |
| T (n=7)  | 70         | 90         | 50         | 0      |
| P (n=10) | 70         | 90         | 50         | 20     |
| I (n=2)  | 50         | 0          | 0          | 0      |
| BG (n=3) | 100        | 33         | 33         | 100    |
| C (n=2)  | 0          | 0          | 0          | 0      |

F: frontal T: temporal P: Parietal I: insular BG: basal ganglia C: corpus callosum

Table.4 腫瘍摘出部位とタイプ別 DWI 高信号域のまとめ



同様の傾向を示した。R type のDWI高信号域が出現し術後神経症状が悪化した5例は、頭頂葉 (n=10) の2例 (20%) と基底核 (n=3) の3例 (100%) であった。

## 考 察

悪性グリオーマの摘出の際に発生する腫瘍摘出腔周囲の組織損傷に関し、Ulmerら<sup>4)</sup> は術後の72時間以内のMRI (DWI) を評価した結果、50例中35例 (70%) のglioblastomaの術後に脳梗塞が出現しており、50例中7例 (14%) に運動機能の悪化が生じたと報告している。画像的特徴としての典型的なパターンは、穿通動脈や髄質動脈の血管障害による白質の虚血が原因と考えられるRounded focusと、脳の牽引や物理的圧迫による虚血損傷が原因と考えられるCurvilinear diffusion abnormalityと報告している。

悪性グリオーマの摘出術後のMRI (DWI) 高信号域を検討すると、Rounded focusと、Curvilinear diffusion abnormalityの他に、腫瘍摘出腔の底部や腫瘍摘出腔の脳表に近い部分に、三角形 (立体的には三角錐) の高信号域が見られることがある。我々は、この三角形に見える高信号域をTriangle type (T type) と名付け、Ulmerらが提唱したRounded focusとCurvilinear diffusion abnormalityをそれぞれRound type (R type)、Curvilinear type (C type) とし、Triangle type (T type) を加えて術後のMRI (DWI) 高信号域3つのタイプに分類した。

今回の我々の37例の検討では、術後のMRI (DWI) で高信号域が全く出現しなかったのは6例 (16%) のみで、31例 (84%) にMRI (DWI) で高信号域が出現していた。また、術後神経症状が悪化した症例も5例 (14%) であり、Ulmerらの報告と同様の傾向であった。

組織損傷の原因とその対策であるが、Round type (R type) の高信号域の原因は穿通・髄質動脈の虚血が原因と考えられ、R type の高信号域を出現させないためには、穿通・髄質動脈の損傷に注意することが必要である。Curvilinear type (C type) の高信号域の原因は、腫瘍摘出腔を止血する際のバイポーラによる熱損傷や、脳の牽引や圧迫による虚血損傷が原因と考えられ、C type の高信号域を出現させないためには、腫瘍摘出腔の際、脳組織に不必要な熱や圧迫を加えないことが必要である。Triangle type (T type) の高信号域の原因は、脳の牽引や圧迫による物理的損傷が原因と考えられ、T type の高信号域を出現させないためには、脳組織に不必要な熱や圧

迫を加えないことが必要であると考えられる。

腫瘍摘出率と術後の運動機能の悪化との関係では、全摘出では11%、亜全摘出では14%、部分摘出では11%が術後に運動機能が悪化したのに比べて、症例数は少ないが (n=3)、生検術では術後に運動機能が悪化したのは33%と高率であった。悪性グリオーマの開頭生検術は、腫瘍を摘出するのが難しい基底核や視床の病変が対象となる場合が多く、術野に錐体路を栄養する穿通動脈や髄質動脈が含まれる場合が多いため、開頭生検中に腫瘍からの出血を止血している際にR type の高信号域が出現し運動機能が悪化すると考えられた。

腫瘍摘出率が高い程、C type、T type の高信号域の出現率は高かったが、その理由としては、摘出率が高い程、手術操作で正常脳組織に接する面積が大きくなるため、腫瘍摘出腔の止血時のバイポーラによる熱損傷や脳の牽引や圧迫が加わる頻度が高くなるためと考えられた。ただし、今回の検討では、C type、T type の高信号域と術後の神経症状の悪化とは無関係であった。術後の神経症状の悪化と関係したのはR type の高信号域のみであった。

腫瘍摘出部位と術後の運動機能の悪化との関係について、R type の高信号域が出現し運動機能が悪化した症例を検討すると、頭頂葉の腫瘍を全摘した2例と、基底核部の腫瘍をそれぞれ亜全摘出、部分摘出、生検した3例であった。前頭葉や側頭葉の腫瘍に比べて頭頂葉の腫瘍を全摘出する場合には注意を要する。基底核部の腫瘍では、症例数は少ないが (n=3)、摘出度に関わらず高率 (100%) に術後に運動機能が悪化しており、基底核部の腫瘍の術後に運動機能の悪化を避けるためには、腫瘍摘出術や開頭生検術の他に定位的生検術も考慮するなどの治療戦略の変更も必要と考えられる。

錐体路近傍の悪性グリオーマを摘出する際に、どこまで安全に錐体路に接近して腫瘍を摘出するのが問題となる。Kamadaら<sup>5)</sup> は、術中腫瘍摘出腔に白質刺激を行い、単極刺激の電流域値と錐体路までの距離に相関があることを報告した。この報告では相関曲線を用いてMEPの刺激電流が5mAの時の錐体路までの距離は4.8mmであると報告している。Kamadaらは、また、錐体路まで4.69mmまで接近して腫瘍を摘出している際に穿通血管の障害をきたし、放線冠に脳梗塞を生じたMEPが消失した症例を報告している。そのため、錐体路の10mm以内に接近する際には手術操作に十分気をつけるように警告している。今回の我々の検討では、運動機能悪化に関係したR type の高

信号域の最大は20.4mmで、平均16.4 (±1.1) mmであった。この結果から考えられることは、R type の高信号域の最大値から、錐体路に20mmまで接近した時に、手術操作で穿通・髄質動脈を障害すると術後の運動機能に悪化をきたす可能性が出てくるということである。また、今回の我々の検討ではC type の高信号域の出現で術後の運動麻痺が起こった症例は含まれていなかったが、C type の高信号域は全症例 (n=37) の65%の頻度で出現しており、最大7.1mm、平均4.7 (±1.1) mmであった。錐体路に7mmまで接近し、手術操作で腫瘍摘出腔への熱損傷が加わると術後の運動機能に悪化をきたす可能性があるということである。

錐体路近傍の悪性グリオーマを摘出する際には、R type とC type の高信号域の最大値を考慮し、穿通・髄質動脈の障害に注意すべき場合の錐体路への接近限界は21mmで、腫瘍摘出腔への熱損傷に注意すべき場合の錐体路への接近限界は8mmと考えられる。

## 結 語

悪性グリオーマの手術において、術後の運動機能の悪化を防ぐためには、錐体路近傍でR type の損傷をきたさないような戦略と術中操作を行うことが必要である。特に、頭頂葉の悪性グリオーマを全摘出する場合と、基底核のグリオーマを手術（摘出・生検）する際には注意を要する。熱損傷を考慮した場合は、錐体路へ安全に接近できる距離は8mmと推測された。

## 参考文献

- 1) Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al : Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma : a randomized controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol, 2006 ; 7 : 392-401
- 2) 佐藤憲市, 伊東民雄, 瀬尾善宣ほか : Functional neuronavigationと5-ALA蛍光ナビゲーションを併用した運動領野近傍の悪性グリオーマに対する手術戦略. CI研究, 2008;30:123-128
- 3) Mikuni N, Okada T, Enatsu R, et al: Clinical impact of integrated functional neuronavigation and subcortical electrical stimulation to preserve motor function during resection of brain tumors. J Neurosurg, 2007 ; 106 : 593-598
- 4) Ulmer S, Braga TA, Barker FG 2nd, et al : Clinical and radiographic features of peritumoral infarction following resection of glioblastoma. Neurology, 2006 ; 67:1668-1670
- 5) Kamada. K, Todo. T, Ota.T, et al: The motor-evoked potential threshold evaluated by tractography and electrical stimulation. J Neurosurg, 2009; 111: 785-795.