

Multimodalityを用いた錐体路近傍 深部悪性グリオーマの摘出術

伊東民雄、佐藤憲市、及川光照、杉尾啓徳、尾崎義丸、中村博彦

中村記念病院 脳神経外科 脳腫瘍センター

Surgical resection for deep-seated malignant gliomas near the pyramidal tract using multimodality

Tamio Ito, M.D., Ken-ichi Sato, M.D., Mitsuteru Oikawa, M.D., Hironori Sugio, M.D., Yoshimaru Ozaki, M.D., and Hirohiko Nakamura, M.D.

Department of Neurosurgery, Brain Tumor Center, Nakamura Memorial Hospital,
and Hokkaido Brain foundation, Sapporo, Japan

< Introduction >

Surgical resection for the deep-seated malignant gliomas (DMGs) near the pyramidal tract might be difficult compared with the superficial malignant gliomas (SMGs). Since the prognosis of the DMGs was also poorer than the SMGs, surgical indication should be determined carefully. We have performed surgery for the DSMGs using multimodality, such as Neuronavigator, motor evoked potential (MEP) monitor, and 5 aminolevulinic acid (5-ALA). We report the surgical results and prognosis of these tumors.

< Materials and Methods >

Eighteen patients with DMGs were treated surgically at Nakamura Memorial Hospital, which were situated in basal ganglia in 5 patients, insula in 5, caudate head in 1, and thalamus in 7. The mean age was 54.9 years ranging in age from 14 to 79 years. These were 8 male and 10 female. The mean preoperative KPS was 62.8 (30-100). Histopathological diagnosis was glioblastoma (GBM) in 8 patients and anaplastic astrocytoma (AA) in 10. Surgical removal underwent in all patients using multimodality. Postsurgically, chemoradiotherapy was administered as adjuvant therapy in 17 patients using nimustine hydrochloride (ACNU) in 7 and Temozolomide (TMZ) in 10, and radiotherapy only was used in 1 patient.

< Results >

Extent of resection was total in 2 patients, subtotal in 5, and partial in 11. Postoperative KPS was mean 62.2, that was improved in 6, same in 7, and deteriorated in 5. In insular glioma case which situated medial to the lenticulostriate artery (LSA), intraoperative MEP was deleted during the tumor removal and hemiplegia appeared postoperatively. Median progression free survival was 7 months and median overall survival was 14 months.

< Conclusions >

Surgical indication for the DMGs should be determined carefully, because the prognosis of the DMGs will be poorer than the SMGs. We should perform surgery using multimodality and aim at the removal of the extent possible without deterioration of KPS of the patients. In insular cases, it is important that we should understand the position between the tumor and the LSA.

Key word: pyramidal tract, deep-seated malignant glioma, multimodality

はじめに

錐体路近傍の深部に存在する悪性グリオーマ (Deep-seated malignant gliomas : DMGs) は、通常の大脳半球MGsに比べ摘出術は困難で生命予後も悪いことが予想されるため、その手術適応は慎重に判断すべきである。今回我々はDMGsに対し、ナビゲーション・MEPモニタリング・5-ALAによるmultimodalityを用いて摘出術を施行したので、手術結果および予後について報告する。

対象・方法

対象は1991年10月から2012年3月まで中村記念病院で外科的治療を施行したDMGs：18例で、その内訳は基底核：5例、島回：5例、尾状核：1例、視床：7例である。年齢は平均：54.9才（14-79才）で、性別は男性：8例・女性：10例であった。術前KPSは平均62.8（30-100）で、病理組織はglioblastoma（GBM）：8例、anaplastic astrocytoma（AA）：10例であった。

Multimodalityとして、NavigatorはStealth Station® TREON™を用い、錐体路をtractographyとしてのせた（functional neuronavigation）。MEPは脳表を刺激し筋電図で捉えるcortical MEP（muscle MEP）を行い、5-ALA（OPMI® Pentero™）を用いて術中蛍光診断も行いながら腫瘍摘出を行った。

後療法として、17例に放射線・化学療法（ACNU：7例、TMZ：10例）を、1例に放射線療法のみを行った。

結果（Table 1, 2）

1. 摘出度

全摘出：2例、垂全摘出：5例、部分摘出：11例。

2. 術後KPS（平均62.2）の変化

改善：6例、不変：7例、悪化：5例。

島回グリオーマで腫瘍内をLSAが貫いている症例では、術中MEPが消失し術後LSA領域の梗塞を生じ片麻痺の悪化をきたした症例があった。

3. 予後

DMGs全体では、無増悪生存期間中央値（median progression free survival : mPFS）：7ヶ月、全生存期間中央値（median overall survival : mOS）：14ヶ月であった（Fig.1）。

Basal ganglia	Age	Gen	Side	Appr	EOR	Pre-KPS	Post-KPS	Path	Rec	PFS	Surv	OS
1	40	M	R	TC	TR	50	60	GS	+	4	-	7
2	56	M	L	Tsy+TC	STR	60	30	AA	+	2	+	41
3	51	F	R	Tsy+TC	PR	70	90	GBM	+	4	+	9
4	60	M	L	Tsy+TC	STR	60	30	GBM	+	7	+	20
5	79	M	L	TC	TR	50	30	GBM	+	1	-	5
Insula												
6	49	F	L	Tsy	STR	30	70	GBM	+	12	-	14
7	74	M	L	Tsy	STR	70	80	GBM	+	17	+	42
8	66	F	R	TC	PR	60	60	GBM	+	8	-	13
9	61	F	L	Tsy	STR	80	90	AA	-	/	+	5
10	63	F	R	Tsy	PR	100	100	AA	-	/	+	5

Gen: gender, Appr: approach, EOR: extent of resection, TC: transcortical, Tsy: transsylvian, GS: gliosarcoma

Caudate head	Age	Gen	Side	Appr	EOR	Pre-KPS	Post-KPS	Path	Rec	PFS	Surv	OS
11	77	F	R	TCA	PR	50	50	AA	-	/	-	4
Thalamus												
12	61	F	L	Tsy	STR	50	30	AA	+	20	-	30
13	14	M	L	TC+OTA	PR	50	80	AA	-	/	+	12
14	26	M	L	TC	STR	80	80	AA	+	23	+	26
15	37	F	R	Tsy	PR	70	40	GBM	+	22	+	25
16	48	F	R	TCA	PR	70	70	AA	+	5	+	6
17	50	M	R	TCA	PR	70	70	AA	+	10	-	12
18	77	F	R	TCA	PR	60	60	AA	+	1	-	5

OTA: occipital transtentorial, TCA: transcallosal

Kaplan-Meier curve

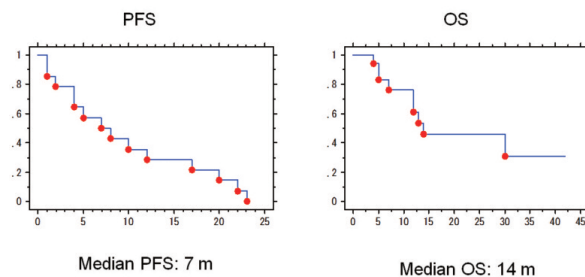


Fig.1: Kaplan-Meier survival curve for patients with DMGs showing mPFS of 7 months (right) and mOS of 14 months (left).

代表症例

以下に部位別に代表症例を提示する。

1. 基底核

症例3

51才、女性で左不全片麻痺にて発症した。Gd-MRIにて右基底核部にリング状にエンハンスされる腫瘍を認め、錐体路のtractographyは腫瘍の内側を通っていた (Fig.2)。脳血管撮影では中等度のtumor stainが認められ、LSA (lenticulostriate artery) は内側へ変位していた (Fig.3)。

Kaplan-Meier curve

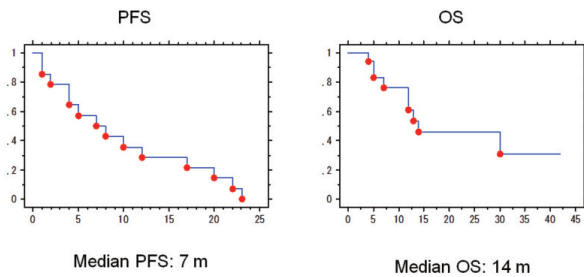


Fig.2: Case 3: 51 F right basal ganglia GBM. Preoperative Gd-MRI and tractography of the pyramidal tract.
A: Gd-MRI showing irregularly ring-like enhanced tumor in the right basal ganglia. arrow = surgical trajectory to the tumor.
B: Gd-MRI with tractography of the pyramidal tract.

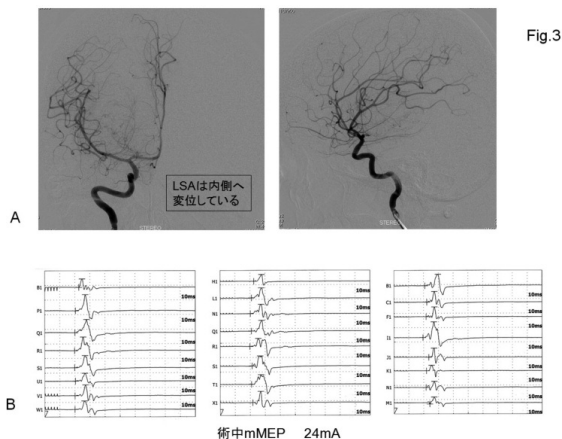


Fig.3: A: Cerebral angiography showing the LSA situated medial to the tumor.
B: Intraoperative MEP monitoring showing the unchanged amplitude during resection of the tumor.

術中MEPモニターのもとで摘出術を施行した。腫瘍の上部は内部にのう胞を有していたため、摘出に際しメルクマールになった。術中MEPに変化はなく (Fig.3)、術後Gd-MRIにて腫瘍は80%程度摘出されており、脳梗塞は生じなかった (Fig.4)。術後左麻痺は改善し、KPSは70から90になった。

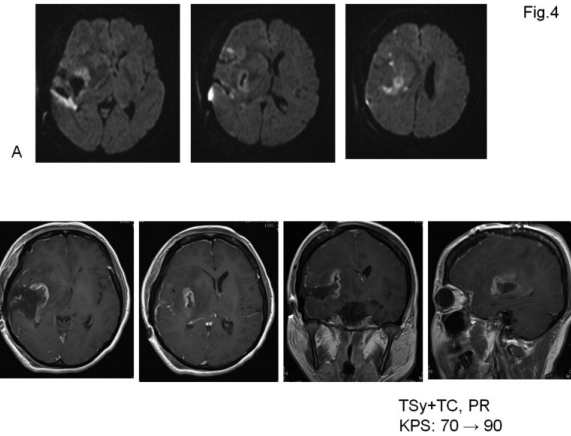


Fig.4: Postoperative DWI and Gd-MRI.
A: DWI showing the no definite cerebral infarction.
B: Gd-MRI showing subtotal removal of the tumor.

症例4

60才、男性で軽度の失語症、右不全片麻痺にて発症した。Gd-MRIにて左基底核部にリング状にエンハンスされ

Fig.5

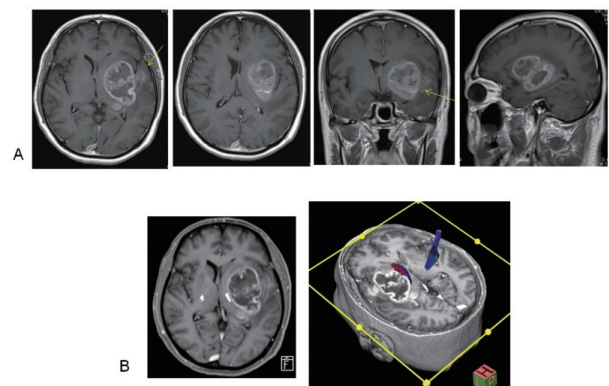


Fig.5: Case 4: 60 M left basal ganglia GBM. Preoperative Gd-MRI and tractography of the pyramidal tract.
A: Gd-MRI showing irregularly ring-like enhanced tumor in the left basal ganglia. arrow = surgical trajectory to the tumor.
B: Gd-MRI with tractography of the pyramidal tract.

る腫瘍を認め、錐体路のtractographyは腫瘍の内側を通っていた (Fig.5)。脳血管撮影では中等度のtumor stainが認められたが、症例3と異なりLSAは内側へ変位せず腫瘍内を貫いていると考えられた (Fig.6)。術中MEPモニターのもとで摘出術を施行したが、摘出中に術中MEPのamplitudeが一時的に増大した直後に消失したため、やむなく摘出は途中で中止した (Fig.6)。術後左LSA領域に脳梗塞の出現をみたが、その後ご家族の了解を得て再摘出を行い結果的に亜全摘出となった (Fig.7)。最終的に右麻痺は増悪しKPSは60から30へ低下した。

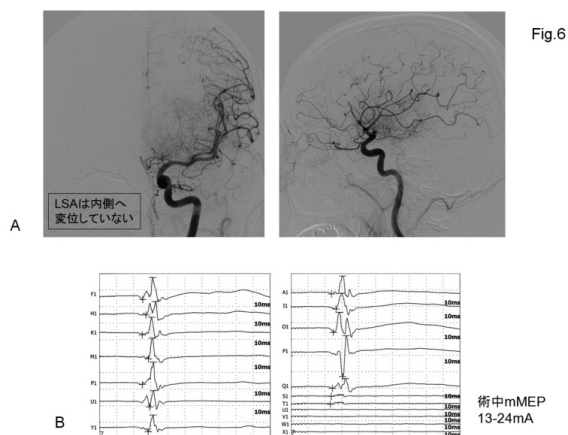


Fig.6: A: Cerebral angiography showing the LSA encased in the tumor.
B: Intraoperative MEP monitoring showing transient increase and disappearance of the amplitude during resection of the tumor.

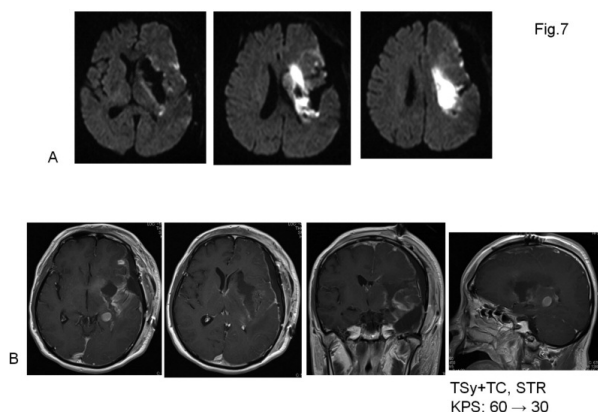


Fig.7: Postoperative DWI and Gd-MRI.
A: DWI showing the cerebral infarction in the LSA territory.
B: Gd-MRI showing subtotal removal of the tumor.

2. 島回 症例9

61才、女性で構語障害、右不全片麻痺にて発症した。Gd-MRIにて左島回の一部のう胞を有しエンハンスされる腫瘍を認めた。脳血管撮影では中等度のtumor stainが認められ、LSAは内側へ変位していた (Fig.8)。術中MEPモニターのもとでtransylvianに到達し腫瘍を摘出した。術中MEPに変化はなく (Fig.8)、術後Gd-MRIにて腫瘍は亜全摘されており、脳梗塞は生じなかった (Fig.9)。術後右麻痺は改善し、KPSは80から90になった。

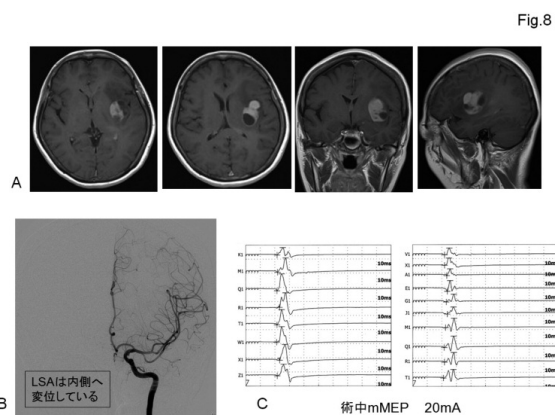


Fig.8: Case 9: 61 F left insula AA.
A: Preoperative Gd-MRI showing marked enhance tumor with cyst in the left insula.
B: Cerebral angiography showing the LSA situated medial to the tumor.
C: Intraoperative MEP monitoring showing the unchanged amplitude during resection of the tumor.

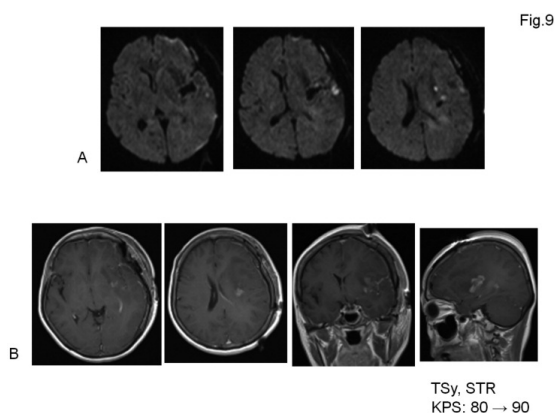


Fig.9: Postoperative DWI and Gd-MRI.
A: DWI showing the no definite cerebral infarction.
B: Gd-MRI showing subtotal removal of the tumor.

3. 尾状核

症例11

77才、女性で左尾状核に腫瘍内出血で発症した。Gd-MRIでは腫瘍はほぼ均一にエンハンスされ、腫瘍内部にのう胞を有していた (Fig.10)。Right anterior transcallosal approachにて部分摘出を行い、KPSは50のままで経過した。

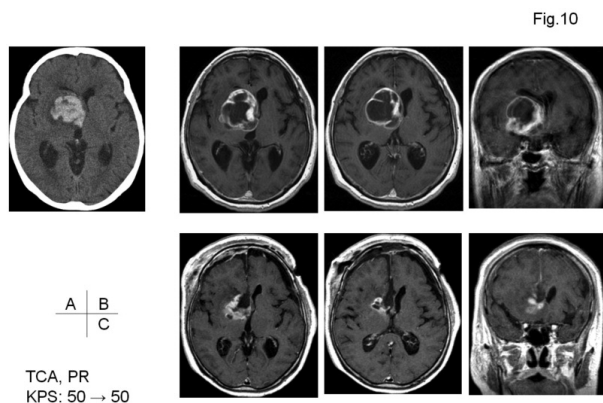


Fig.10: Case 11: 77 F right caudate head AA.

- A: Preoperative CT showing the intratumoral hemorrhage.
- B: Preoperative Gd-MRI showing the irregularly enhanced tumor with multicyst in the right caudate head.
- C: Postoperative Gd-MRI showing partial removal of the tumor.

4. 視床

症例13

14才、男児でGd-MRIにて左視床に不規則にエンハンスされる巨大腫瘍を認めた。腫瘍の外側に錐体路が通っていた (Fig.11)。腫瘍体積を減じる目的で、left parietal approachののちright occipital transtentorial approachを二期的に行い、部分摘出ではあるが十分な摘出ができ (Fig.11)、KPSも50から80へ改善した。

症例14

26才、男性でGd-MRIにて左視床に不規則にエンハンスされる腫瘍を認めた (Fig.12)。Left parietal approachにて亜全摘出を行った。術中MEPは変化しなかった (Fig.12)。術後もKPSは80のままで経過した。

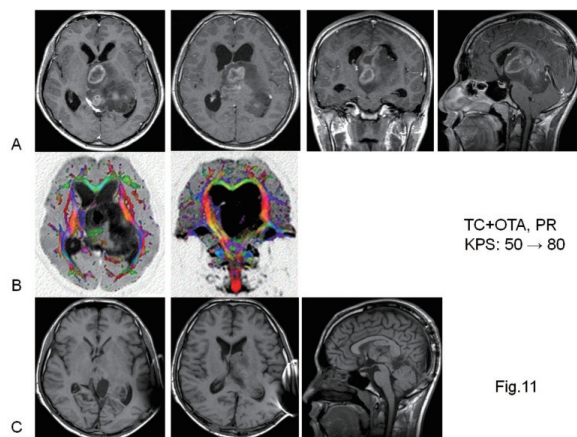


Fig.11: Case 13: 14 M left thalamus AA.

- A: Preoperative Gd-MRI showing irregularly enhanced tumor in the left thalamus.
- B: Preoperative diffusion tensor imaging showing the pyramidal tract situated lateral of the tumor.
- C: Postoperative T1 WI showing subtotal removal of the tumor.

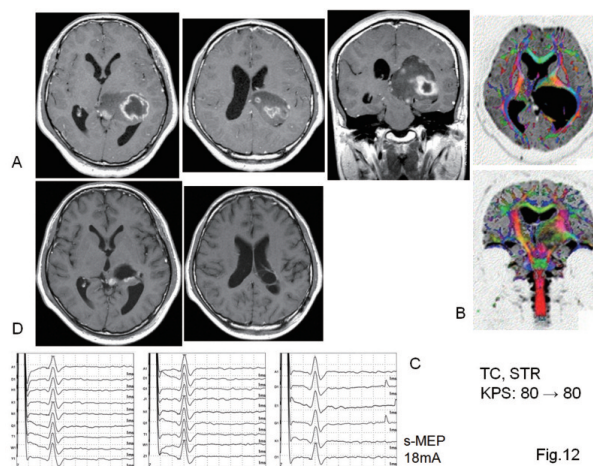


Fig.12: Case 14: 26 M left thalamus AA.

- A: Preoperative Gd-MRI showing irregularly enhanced tumor in the left thalamus.
- B: Preoperative diffusion tensor imaging showing the pyramidal tract situated lateral of the tumor.
- C: Intraoperative MEP monitoring showing the unchanged amplitude during resection of the tumor.
- D: Postoperative Gd-MRI showing subtotal removal of the tumor.

考 察

悪性グリオーマの手術療法の目的は3つある。第一は組織診断、遺伝子診断を含めた診断の確定である。これに基づき放射線感受性や化学療法剤の選定が可能となる。第二は腫瘍容積の減少である。特に多臓器に比べ脳は壊死組織の処理能が低いことが問題である。第三は症状の改善である。腫瘍摘出やシャント術により巣症状や頭蓋内圧亢進症状の改善を図ることである。

悪性グリオーマ、特に膠芽腫の手術療法の有用性を述べた論文は多数あるが、2001年Lacroixらは416例の膠芽腫の摘出率と予後の相関を検討している⁴⁾。98%以上の摘出を行った群は生存期間中央値は13ヶ月、98%未満では8.8ヶ月であったことより、有意差をもって手術の有用性を示すには98%の摘出が必要であるとかかなりハードルの高い報告を行った。しかしながら、2011年Sanaiらは500例の初発膠芽腫において78%以上の摘出がなされれば有意にOSは改善すると報告している⁸⁾。

さて今回我々が検討したDMGsは、通常の大脳半球MGsに比べ摘出術は困難で生命予後も悪いことが予想されるため、78%以上の摘出を行うことは困難である。したがって摘出率もさることながら、手術の目的は前述した巣症状や頭蓋内圧亢進症状の改善、すなわちKPSの改善もしくは維持が求められる。その意味からもDMGsに対する手術適応は慎重に判断すべきと考えられる。

2011年我々は、本医誌で当院における初発膠芽腫の治療成績の変遷について報告した²⁾。これによると、mPFSは7ヶ月、mOSは17ヶ月であった。今回のDMGsでは、18例中膠芽腫は8例であったが、mPFSは7ヶ月でmOSは14ヶ月とまずまずの成績が得られた。

摘出困難なDMGsに対し、我々はナビゲーション・MEPモニタリング・5-ALAによるmultimodalityを用いて摘出術を施行してきた。

しかしながら、術後KPSの変化について検討すると、18例中5例が悪化した。この5例中4例は左側で、基底核が3例、島回が2例であったことより、優位半球で基底核部のDMGsの摘出は特に慎重にすべきで、手術手技もさることながら手術適応についても再考する必要があると考えられた。

部位別に検討すると基底核や尾状核については報告が少なく、Yasargilらの報告では、尾状核部の悪性グリオーマ4例はすべて1年以内に死亡している¹⁰⁾。

島回については、摘出術を述べた報告は比較的多い^{5,7)}。Sanaiらは104例の島回グリオーマ（低悪性度：60%，高悪性度：40%）を4つの部位に分けて”Berger-Sanai classification system”を提唱し摘出率を検討している⁷⁾。これによると後上方のZone IIの摘出率は67.4%で、ほかの3つが90%程度あるのに比べて低かったと述べている。また高悪性度でも90%以上摘出できれば2生率は91%で90%未満では75%と有意差を認めた（ $p=0.024$ ）。Moshelらは、脳血管撮影によって腫瘍とLSAの位置関係の重要性を強調している⁵⁾。38例の島回グリオーマにおいて、25例（66%）は腫瘍はLSAより外側にあり腫瘍は境界が明瞭であるため、より摘出率が高く術後麻痺を生じる可能性も低いと述べている。これに対してSaitoらは、術前評価として脳血管撮影よりも3T MRAを用いることで腫瘍とLSAとの関係が明瞭に把握でき、島回グリオーマの摘出に有用であったと述べている⁶⁾。

視床部では、Yasargilらの報告では悪性グリオーマ37例（AA：21例，GBM：16例）では1年以内に16例、3年以内に21例、5年以内に33例が死亡している¹⁰⁾。Beksらは、13例の悪性グリオーマ全例が1年以内に死亡したと述べており¹⁾、Krouwerらも20例の悪性グリオーマ（AA：13例，GBM：5例，PNET：2例）のmOSは1.1年と述べていることから³⁾、視床部全体でも治療成績は決して満足できるものではない。しかしながら、Yasargilのシリーズでも摘出術後に長期生存の得られる症例もあり¹⁰⁾、可能ならば摘出術を施行すべきと考えられる。特に視床部は高率に水頭症を併発するため、摘出が困難でも内視鏡による生検術と第三脳室底開窓術により術後KPSが改善する症例も報告されており⁹⁾、今後取り入れるべき術式と考えられる。

以上より、摘出困難なDMGsに対しては、術後のKPSを落とさないよう手術適応を見極めて、術中ナビゲーション・MEPモニタリング・5-ALAによるmultimodalityを駆使して摘出術を行うことが重要と考えられた。

結 論

1. DMGsは生命予後が悪いことが予想されるため、手術適応は慎重に判断すべきである。
2. 摘出術に際しては、multimodalityを有効活用し、術後KPSを落とさず可能な範囲での摘出を目指すべきで、特に優位半球の基底核部腫瘍は無理な摘出は避けるべきである。

3. 島回グリオーマでは腫瘍とLSAの位置関係を十分把握しておくことが重要である。

参考文献

1. Beks JWF, Bouma GJ, Jouene HL: Tumours of the thalamic region. A retrospective study of 27 cases. *Acta Neurochir (Wien)*, 1987; 85: 125-127.
2. 伊東民雄、佐藤憲市、及川光照、杉尾啓徳、尾崎義丸、中村博彦: 当院における初発神経膠芽腫の治療成績の変遷—ACNU / Temozolomideの比較検討より—。北海道脳神経疾患研究所医誌 第22巻: in press, 2011.
3. Krouwer HGJ, Prados MD: Infiltrative astrocytomas of the thalamus. *J Neurosurg*, 1995; 82: 548-557.
4. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, Demonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*, 2001; 95: 190-8.
5. Moshel YA, Marcus JDS, Parker EC, Kelly PJ: Resection of insular gliomas: the importance of lenticulostriate artery position. *J Neurosurg*, 2008; 109: 825-834.
6. Saito R, Kumabe T, Inoue T, Takada S, Yamashita Y, Kanamori M, Sonoda Y, Tominaga T: Magnetic resonance imaging for preoperative identification of the lenticulostriate arteries in insular glioma surgery. *J Neurosurg*, 2009; 111: 278-281.
7. Sanai N, Polley MY, Berger MS: Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression. *J Neurosurg*, 2010; 112: 1-9.
8. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS: An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*, 2011; 115: 3-8.
9. Selvapandian S: Endoscopic management of thalamic gliomas. *Minim Invasive Neurosurg*, 2006; 49: 194-6.
10. Yasargil MG: *Microneurosurgery*, Vol IV-B, Georg Thieme Verlag, 1996; 291-312.