

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2015.2) 15,1:77-80.

平成24・25年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題 19) 悪性神経膠芽腫におけるIndoCyanin Green の有用性についての研究

三井 宣幸

19) 悪性神経膠芽腫における IndoCyanin Green の有用性についての研究

研究代表者 三井 宣幸

【はじめに】

我々は、術中のリアルタイムイメージングとそれが意味する臨床的意義の探求を主にテーマとしている。本研究では、悪性神経膠芽腫の病理組織学的特徴の一つである“新生血管の増生”に着目した、術中イメージングの解析を目的とした。術前検査での新生血管の増生所見は、造影 MRI 検査で不整な“ring like enhancement”として表現され、脳血管造影検査では腫瘍内で生じる動静脈シャントにより“腫瘍濃染”として表現される。このような術前の検査所見を、簡便で再現性を持って術中にリアルタイムに可視化する事は、手術成績や Maximum resection, 治療予後の向上が期待できる。近年、手術室内に MRI 装置を整備して術中 MRI を導入したり、ハイブリットオペルールの開発により術中造影が行えるようになって来ているが、煩雑な装置や費用及び人員を要する事から、限られた施設でしか行われていないのが現状である。そこで、従来の脳神経外科手術で ICG(IndoCyanin Green)を用いて行う術中蛍光血管造影法の応用として、悪性神経膠芽腫の術中蛍光造影検査を行う事で“新生血管の増生”を可視化する事が可能ではないかと発案した。これは、細胞レベルで浸潤する境界部での残存腫瘍と脳組織の浮腫性変化の判断や、血液量・血液通過時間等を解析する事で腫瘍の特異性をリアルタイムに評価する事を期待し研究を推進したので報告する。

【研究方法】

当科での日常診療で、摘出術の適応と判断した脳腫瘍の患者さんを対象とした。摘出術を行う際に、腫瘍摘出前と摘出した cavity の ICG による術中蛍光血管造影検査を撮像して PreICG, PostICG とし ICG の血液量, 血流量, 平均通過時間を解析。撮像条件は、顕微鏡の焦点距離を 200mm, 倍率は 2 倍で ICG25mg を 10ml の生理食塩水に溶解して 0.2mg/kg を末梢静脈から急速静注しその後に生理食塩水を 20ml でボラス投与して 2 分間の撮像とした。得られた動画情報は、インフォコム社製の Flowinsight で解析し rBF(regional blood flow), rBV(regional blood volume), MTT(mean transit time), TTP(time to peak), AT(arrival time), rTTP(re-

gional time to peak), Grad(gradient)を算出して検討する。

【結果】

当初は、悪性神経膠芽腫に限定して検討する予定であったが、他腫瘍病変との比較対象や腫瘍特異性を検討するには、ICG 蛍光造影検査が可能な症例に行う方針とした。対象は8例で、Glioma 3例, Meningioma 2例, Cavernoma 1例, Hemangioblastoma 1例, Metastatic brain tumor 1例であった。摘出前と摘出した Cavity の撮像を行えたのは2例だけであった。実際には、摘出中の出血量の程度や止血が困難な症例、硬膜を翻転した時点で脳浮腫が強く迅速な摘出が必要な症例など、手術加療を安全に確実に終えるために予定する撮像条件を十分に満たす症例を得る事が困難であった。

【代表症例】

症例 1

78歳 男性。活動性の低下を主訴に近医受診し左前頭葉の腫瘍性病変を指摘。摘出術を施行し、永久病理標本は、Glioblastoma Multiform (WHO Grade IV) であった。摘出前の脳血管撮像は (fig.1 A)、びまん性新生血管を示唆する腫瘍濃染像が見られている。造影 MRI は、不整形な ring like enhancement を呈する病変を白質に認めている。脳表の ICG を用いた術中蛍光血管造影の輝度解析では (fig.2 A)、明らかな局所的な血流量や血液量の高値を認めなかった。しかし、周辺脳組

織と比べて腫瘍部位の Gradient が意味する輝度変化率が高い事が確認された (fig.2 B)。実際には、腫瘍主座は白質に存在するため、ICG の組織透過性等を考慮すると、脳表の輝度変化から算出する血流量や血液量は、腫瘍内の新生血管の増生を反映する事が困難であったが、輝度変化率の傾きが示唆する結果となった。腫瘍摘出腔で撮像した ICG 蛍光血管造影は (fig.2 C)、まだら状の輝度が高くなる部位が確認された。摘出腔内を観察すると、一部 oozing していたり止血後の微小血管の断端が露出しており ICG が一部摘出腔内に流出していた事が考えられ、残存する腫瘍の新生血管の増生を反映する結果とは言い難い結果であった。

症例 2

23歳 男性。頭痛精査で指摘された小脳虫部の多房性病変、永久病理標本は血管芽腫であった。MRIGd 造影検査 (fig.1 D) では、嚢胞性病変と造影される結節成分が見られた。脳血管造影は強い腫瘍濃染像を認めた。摘出前の ICG 蛍光造影検査では、腫瘍は輝度が高く局所の血液量や血流量が非常に高値である事が示唆された (fig.3 A,B)。実際の手術治療でも易出血性で、血管性に富んだ腫瘍であった。

症例 3

48歳 女性。Incidental に指摘された、左頭頂葉の腫瘍性病変。永久病理標本は海綿状血管腫であった。MRI Gd 造影検査 (fig.1 F) では、皮質下に ϕ 2cm 大の

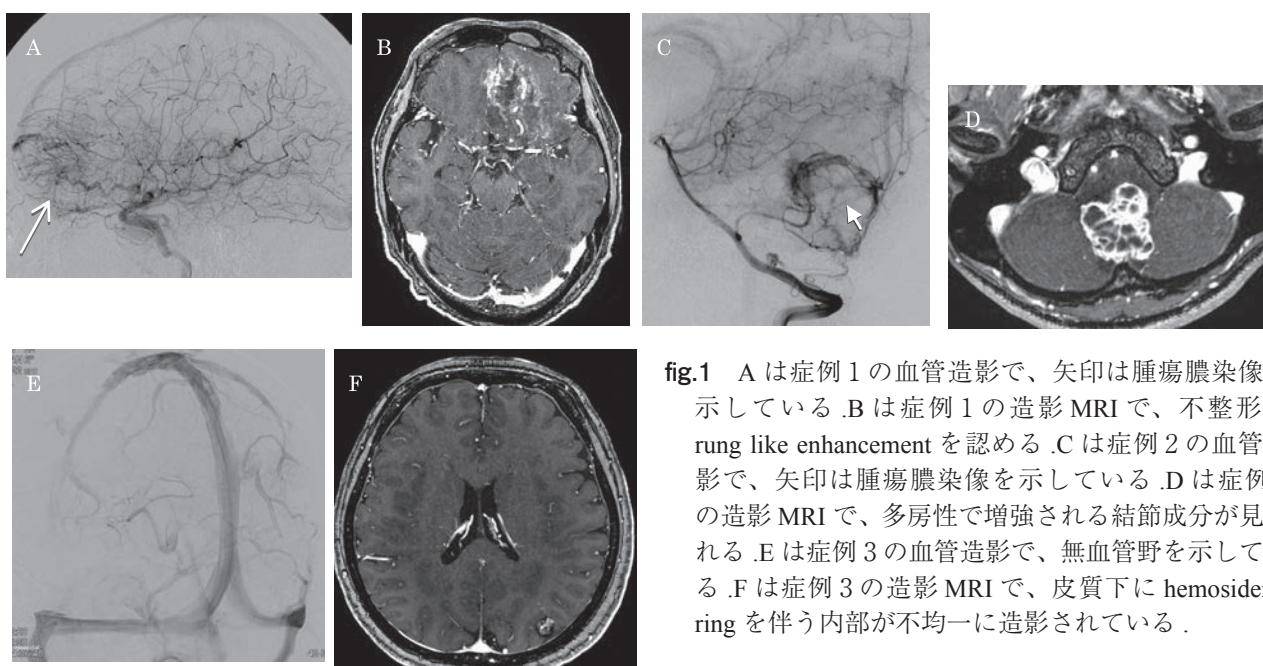


fig.1 A は症例 1 の血管造影で、矢印は腫瘍濃染像を示している .B は症例 1 の造影 MRI で、不整形な rung like enhancement を認める .C は症例 2 の血管造影で、矢印は腫瘍濃染像を示している .D は症例 2 の造影 MRI で、多房性で増強される結節成分が見られる .E は症例 3 の血管造影で、無血管野を示している .F は症例 3 の造影 MRI で、皮質下に hemosiderin ring を伴う内部が不均一に造影されている .

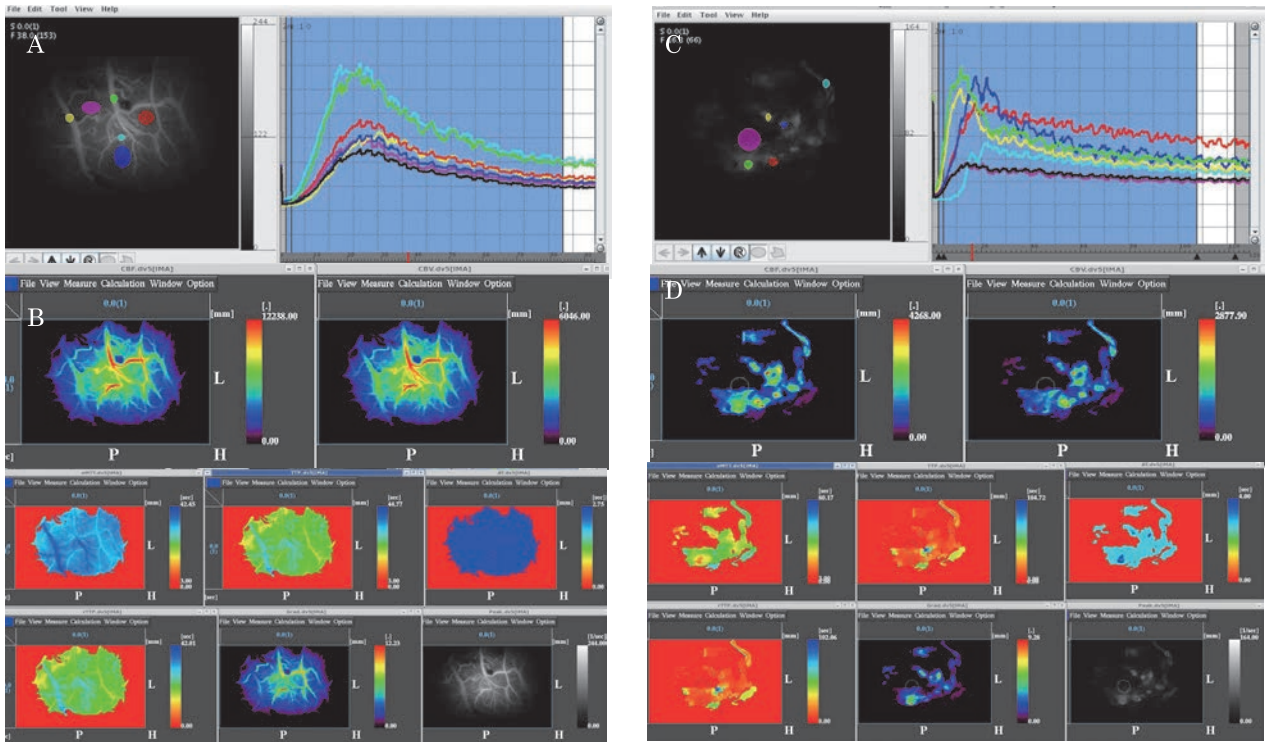


fig.2 A は症例 1 の摘出前の脳表蛍光血管造影の輝度変化を、横：時間軸、縦：輝度変化としてグラフ化した。B は A で得られた輝度変化をもとに解析ソフトである Flowinsight で rBF(regional blood flow), rBV(regional blood volume), MTT(mean transit time), TTP(time to peak), AT(arrival time), rTTP(regional time to peak), Grad(gradient) を算出しカラーバーで画像化した。C は摘出後の蛍光血管造影の輝度変化をグラフ化した。D は C の輝度変化をもとにパラメーターを算出し画像化した。

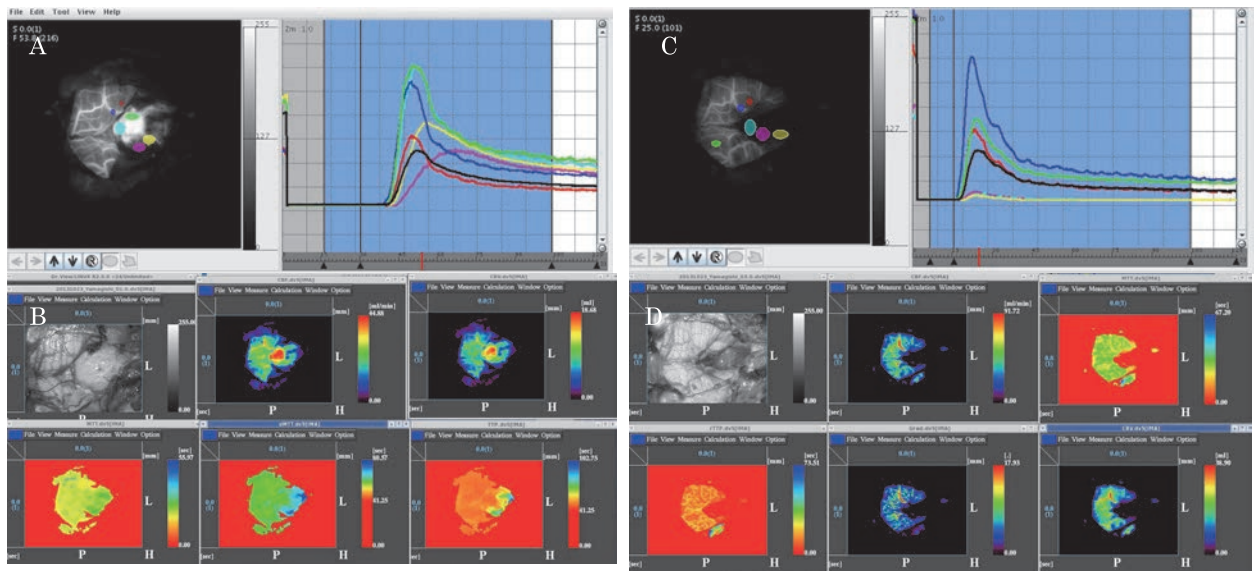


fig.3 A は症例 2 の摘出前の蛍光血管造影の輝度変化をグラフ化した。B は A の輝度変化をもとにパラメーターを算出し画像化した。C は症例 2 の摘出後の輝度変化をグラフ化した。D は C の輝度変化をもとにパラメーターを算出し画像化した。

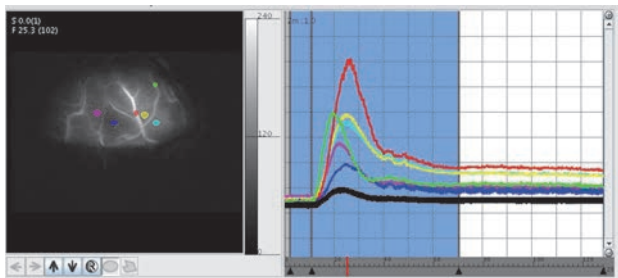


fig.4 症例3の ICG 蛍光血管造影を示す。矢印は、周囲組織と比べ輝度の低下を呈している。

中心部は造影剤に染まる腫瘍性病変を認めており、血管造影では無血管野であった (fig.1 E)。摘出前の ICG 蛍光血管造影検査では無血管野を呈していた (fig.4)。

【考 察】

代表症例を検討すると、造影 MRI で増強される部位が必ずしも術中 ICG 蛍光血管造影で反映できるものではなく、術前脳血管造影で見られた腫瘍膿染所見が局所の血液量や血流量の増加として示す事は出来なかった。その要因は、蛍光する ICG の透過性によるものと推察される。皮質下病変や脳表病変であれば容易に反射光として視認できるが、深部白質病変はやはり病変部の ICG の蛍光輝度変化を脳表で捉える事は困難である。しかし皮質下もしくは脳表病変であれば、新生血管増生を反映していると思われるこれらの所見は、血流量変化率として捉える事が出来たといえる。臨床的意義に関しては症例数が少なく評価する事は出来ないが、新生血管増生による血液量が要因になるのか、A-V シャントによる周囲組織より速い Phase での輝度上昇を反映しているのか、検討するべき事項と考える。摘出腔の残存腫瘍の評価に関しては、oozing や凝固止血した血管断面の露出が問題となり、今のところ解決策を講じられていないのが現状である。今後の症例数の積み重ねと検討が必要と考えられた。