

研究の分類・属性

外科系・その他

研究の概要

[背景と目的]

本研究では、術中 MRI/CT を導入し、様々な画像装置・ナビゲーション装置を融合することにより、脳腫瘍の摘出をより安全に効率的に行うための研究開発と、脳外科領域で発展してきた撮影法や画像診断装置を用いて他の癌腫に対する新規外科治療法の開発を行うことを目的とする。

[方法と予想される成果]

(1) 術中 MRI を用いた、脳神経機能温存の脳腫瘍・脳神経外科手術

膠芽腫等の悪性脳腫瘍は予後不良の癌の一つである。手術摘出度と予後が相関するものの、機能を温存することが優先されるため膠芽腫で腫瘍全摘出が行われるのは約半数である。近年錐体路や弓状束などの脳の運動・言語機能が関連する白質線維の経路を描写する MRI tractography が開発された。術前の PET や fMRI など様々な MRI などの高精細画像と、術中画像情報を合成し、覚醒下手術や術中の電気刺激・脳波と組み合わせた新規のナビゲーション装置を開発することにより、神経症状を悪化させることなく安全に最大限の腫瘍を摘出することが可能となり、悪性脳腫瘍の治療成績の改善が期待される。

(2) 術中 MRI を用いた新規外科治療法の開発

頭頸部癌・乳癌・肺癌・骨軟部腫瘍を対象とし、腫瘍の位置や腫瘍摘出後の断端を術中 MRI/CT にて確認しながら、腫瘍の完全摘出や縮小手術について検討する。舌癌や乳癌においては、センチネルリンパ節の同定率を RI トレーサー法と術中 MRI や術中 CT lymphography にて比較する。乳癌においては縮小手術による乳房温存療法後の局所再発が問題となるが、術中 MRI の併用により切除範囲の確認ができれば、局所再発割合が低く必要最小限の切除の乳房温存療法が患者様に提供できると考える。肺癌においては、触知困難な肺野末梢の早期肺癌(径 2cm 以下)に対する縮小手術が可能となる。転移性骨腫瘍に対するセメント充填術・RF 治療では中 MRI/CT により、微細腫瘍残存腫瘍や焼却深達度不十分領域を確認することにより、術中品質管理の精度や安全性を飛躍的に向上させることが期待される。

研究経費

136,000 千円

研究班の組織

成田 善孝	国立がん研究センター企画戦略室長中央病院脳脊髄腫瘍科副科長	新規ナビゲーションの開発と術中MRIを用いた、脳神経機能温存の脳腫瘍手術
吉本 世一	国立がん研究センター中央病院頭頸部腫瘍科医長	術中MRIを利用した頭頸部癌手術

櫻井 裕幸	国立がん研究センター中央病院呼吸器外科 医長	術中MRIを利用した肺癌手術
木下 貴之	国立がん研究センター中央病院乳腺外科 副科長	術中MRIを利用した乳癌手術
中馬 広一	国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍科、リハビリテーション科 科長	術中MRIを利用した骨軟部腫瘍手術
佐藤哲文	国立がん研究センター中央病院 麻酔科集中治療科・ 科長	術中MRIにおける麻酔
森山 紀之	国立がん研究センター がん予防・検診研究センター センター長	裸眼立体モニターの開発
鈴木 雅裕	国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 診療放射線技師	裸眼立体モニターの開発
伊関 洋	東京女子医科大学 先端生命医学研究所 先端工学外科学分野 ・教授	新規ナビゲーションの開発と術中MRIを用いた、脳神経機能温存の脳腫瘍手術
櫻田 香	山形大学医学部脳神経外科講師	新規ナビゲーションの開発と術中MRIを用いた、脳神経機能温存の脳腫瘍手術
青木 茂樹	順天堂大学医学部放射線科教授	新規ナビゲーションの開発
斉藤 延人	東京大学医学部脳神経外科教授	新規ナビゲーションの開発と術中MRIを用いた、脳神経機能温存の脳腫瘍手術
鎌田 恭介	旭川医科大学脳神経外科教授	新規ナビゲーションの開発と術中MRIを用いた、脳神経機能温存の脳腫瘍手術
東 隆	東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻特任講師	新規術中超音波装置の開発
塚越 伸介	東芝メディカルシステムズ株式会社CT開発部 主任	裸眼立体モニターの開発

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間（目的と到達目標）：

2000年4月に東京女子医科大学に術中MRIが導入され脳腫瘍手術が開始されてから、国内では10施設に術中MRIが導入された。術中に残存腫瘍の有無を確認することにより腫瘍の摘出度が上がり予後も改善することや、合併症の有無確認の有用性が国内外から報告されている。しかし国内において、他の癌腫ではMRI/CT等の術中画像診断装置を用いた手術がほとんど行われておらず、これらの装置の有用性の検討は行われていない。本研究では脳腫瘍の摘出をさらに安全に効率的に行うための研究開発と、脳外科領域で発展してきた画像診断装置と様々な撮影法を用いて他の癌腫に対する新規外科治療法の開発を行うことを目的とする。

(1)術中MRIを用いた、脳神経機能温存の脳腫瘍・脳神経外科手術

悪性脳腫瘍の中で代表的な膠芽腫はあらゆるがんの中で最も予後不良の癌の一つである。手術摘出度と予後が相

関するものの、機能を温存することが優先されるため膠芽腫で腫瘍全摘出が行われるのは約半数である。近年皮質脊髄路や弓状束などの脳の運動・言語機能が関連する白質線維の経路を描写する方法がMRI tractographyとして開発され利用されている。一方悪性脳腫瘍の広がりMRIで診断されるものの、腫瘍と脳浮腫はいずれも同じ信号として描出されるため、脳腫瘍の広がりを正確に診断することは困難であり、メチオニンPETやMRI perfusion imageなど術前の様々な画像診断が行われている。これらの統合化された画像情報と術中に得られたMRIやCT画像と合成し、覚醒下手術や術中の電気刺激・脳波と組み合わせることにより、神経症状を出すことなく安全に最大限に腫瘍を摘出することが可能となり、悪性脳腫瘍の治療成績の改善が期待される。

(2) 術中MRI/CTを用いた新規外科治療法の開発

まず頭頸部癌・乳癌・肺癌・骨軟部腫瘍を対象とし、術中に断端を含む腫瘍の摘出を確認し、術中MRI/CTの有用性を検討する。舌癌や乳癌においては、センチネルリンパ節の同定率をRIトレーサー法と術中MRIや術中CT lymphographyにて比較する。乳癌においては縮小手術による乳房温存療法後の局所再発が問題となるが、術中MRIの併用により切除範囲の確認ができれば、局所再発割合が低く必要最小限の切除の乳房温存療法が患者様に提供できると考える。肺癌においては、触知困難な肺野末梢の早期肺癌（径2cm以下）に対する縮小手術が可能となる。転移性骨腫瘍に対するセメント充填術・RF治療ではこれまで単純X線透視に頼っていたが、術中MRI/CTにより、微細腫瘍残存腫瘍や焼却深達度不十分領域を確認することにより、術中品質管理の精度や安全性を飛躍的に向上させることが期待される。

第1年次（到達目標）

(1) 術中MRIを用いた、脳神経機能温存の脳腫瘍・脳神経外科手術

①ナビゲーション画像の融合（成田・鎌田・斉藤・青木・伊関）

脳腫瘍摘出術にはMRI・3DCT angiogram・錐体路等のtractographyなどさまざまな検査が術前に行われ手術シミュレーションに用いられる。山形大学をのぞく国立がん研究センター・東京女子医大・旭川医科大学には低磁場MRI・CTが導入されているが、解像度は低いものの低磁場MRIは術中の安全性・簡便性により国内での装置の普及が期待される。低磁場MRIによる術中画像と、術前に施行したさまざまなシミュレーション画像を統合したナビゲーション装置に術中の脳波・SEP・MEP記録を融合させることにより、機能を温存しながら摘出度を向上させる新規の手術ナビゲーション装置を開発する。腫瘍摘出を開始すると脳の変形(brain shift)がおきするため、術前画像と術中画像の乖離が生じる。手術を安全に行うために、術前のデータを立体的に変形可能なソフトウェアを開発する

②裸眼立体モニターの開発（成田・森山・鈴木・塚越）

液晶パネル表面に貼り合わせたレンチキュラーレンズ（かまぼこ状のレンズ）によって、9画素から出る光を9方向に射出させ、左右の目に異なる方向から見た映像を入れることで、裸眼のまま立体感を知覚させる新しい立体モニターを開発し、術中・術前のシミュレーション技術を確認する。平成24年度以降に販売を目指す。

③腫瘍の代謝の解析（櫻田）

膠芽腫においては、腫瘍組織内においてもアミノ酸代謝や低酸素環境が異なることが知られている。低酸素域は放射線治療抵抗性のみならず化学療法抵抗性や癌幹細胞を介した局所再発や播種にも深く関与する。PETやfMRIとのナビゲーション合成画像を用いて腫瘍組織のマッピングを行い、それぞれの代謝の違いによる腫瘍組織を摘出して遺伝子解析を行い、浸潤や播種のメカニズムを解析する。

④新規術中超音波装置の開発（東）

超音波診断装置では被写体からのエコー信号を包絡線振幅に変換しこの輝度分布を画像化している。しかし、包絡線信号に変換することによって失われる位相情報を含んだエコー信号は、散乱断面積など、臨床的に可能性を秘めた多様な信号を含んでいる可能性がある。これまで顧みられなかった信号を高周波トランスデューサで取得、解析することにより腫瘍に特徴的な成分を検出して、腫瘍特異的な画像装置を平成24年度以降に製品化する。

⑤術中MRIの有用性の多施設臨床試験

術中MRIを用いない他のJCOG脳腫瘍グループ施設における手術治療成績と前向きに比較し、術中MRIを使用することによる有用性の検証を平成24年度以降に行う。

(2) 術中MRI/CTを用いた新規外科治療法の開発

脳腫瘍以外の他の癌腫において断端の確認やセンチネルリンパ節の同定を術中に行うことにより、縮小手術が可能かどうか検証する。以下のいずれの腫瘍においても年間20-30件程度の手術を予定。

①頭頸部癌（吉本）

鼻副鼻腔悪性腫瘍の手術切開線や舌内センチネルリンパ節の同定(SNB)をMRI/CTにて行う。耳下腺腫瘍の顔面神経温存術の応用も期待される。

②乳癌（木下）

CTガイド下でのセンチネルリンパ節の同定を行うとともにRIトレーサー法と蛍光色素法を用いた併用法にてSNBを施行し、それぞれの方法によるセンチネルリンパ節の一致率を検証しその手技を確認する。術後の局所再発割合

が低く必要最小限の切除での温存療法および新しいSNB法の確立により、乳がん外科治療が更に低侵襲化し 整容性の向上も期待される。

③肺癌（櫻井）

触知困難な肺野末梢の早期肺癌（径2cm以下の”すりがらす濃度GGO”肺癌）に対する縮小手術（楔状切除・区域切除）において、術中CTを用いることにより外科切除断端の十分な確保が可能であることを確認し、触診に頼らない積極的に縮小手術が可能かどうか検討する。

④骨軟部腫瘍（中馬）

転移性骨腫瘍に対するセメント充填術・RF治療において精密剥離・焼却技術と術中術後MR・CT画像による組織信号変化を確認し、局所療法の完遂性、術中操作の安全性、客観性の検証を行う。3DCT画像ガイド下の骨腫瘍、脊椎、骨盤腫瘍手術を開発予定。

⑤他の癌腫への応用

がん疼痛緩和のための神経ブロックの穿刺ガイドやMRガイド下生検や手術などの自動化技術の開発も行う。

（年次評価時点の実績要点）

(1) 術中MRIを用いた、脳神経機能温存の脳腫瘍・脳神経外科手術

①ナビゲーション画像の融合（成田・鎌田・斉藤・青木・伊関）

1, 国立がん研究センター内における術中MRI/CTの整備（成田）

手術のためのMRI対応ベッド・ヘッドフレームを購入し、国内のどの施設よりも簡易にMRIが撮影できるようなシステムを作成し、平成24年1月より稼働予定。また画像融合のための表示システムを整備し、術前画像・ナビゲーション画像・術中の脳波モニタリング・エコー・内視鏡等が一度に表示できるようになる。（成田）

2, 術中MRI及び術前画像データを融合させた3次元コンピュータグラフィックスの構築方法の開発（鎌田）

旭川大学病院で稼働している1.5T MRIと医局内データ受信DICOMサーバーと接続した。MRI室には視覚、聴覚刺激装置を設置して、認知課題提示、機能MRIの撮像を可能とした。また、60軸以上の拡散強調磁場パルスを加してDiffusion tensor imaging (DTI)データの取得ができる。機能MRI、DTIデータをサーバー転送後機能MRIはDr. View(旭化成)による差分処理、DTIはFiber tracking法、またはProbabilistic mapによる線維束の描出を行えるようにした。それらの機能データはDr. Viewにより解剖学的T1強調画像に重ね合わせた状態でDICOMフォーマット変換可能とした。作成されたDICOMデータはStryker社製のニューロナビゲーション装置に取り込み、ナビゲーションの元画像として使用が可能とした。これら一連の課程によりFunctional Neuronavigationを可能とした。（鎌田）

3, 高精細3次元画像による手術ナビゲーションシステムの開発（斉藤）

3次元コンピュータグラフィックスによる手術シミュレーションの臨床応用を行い、3次元コンピュータグラフィックスの画像処理の自動化や実画像融合方法を開発した。

4, 拡散テンソル解析の標準化と新たな拡散解析の臨床応用（青木）

高磁場における拡散テンソル撮像の標準化を行い、ベンダー毎に標準的撮像法を提案した。脳梗塞やNPHでの拡散解析の研究を行い、報告した。

5, Open MRIで操作可能なnavigation systemの作成（青木）

PC上で動作可能なnavigation systemを開発した。

6, 術中MRIから立体画像の構成・解析（伊関）

術中MRIは頭部の回旋や画像解像度の点で診断用MRI画像とは大きく異なっており、従来の解析手法の使用が困難であるが、その1つの問題である頭部旋回について研究を行った（伊関）

7, 術中MRIを利用した手術工程の可視化（伊関）

解剖学的情報だけでなく覚醒下手術におけるマッピング情報を重畳した複合ナビゲーションの基礎部分となる仕様を検討した。

8, 戦略デスクで迅速な術中情報の統合（伊関）

高解像度化・大容量化が進む映像情報に対応した戦略デスクの基盤構築および非接触インタフェースを用いた情報閲覧システムの試作し評価を行った。

②裸眼立体モニターの開発（成田・森山・鈴木・塚越）

1, 眼鏡を用いない裸眼で立体視可能な画像システムのプロトタイプを完成させた。

2, 裸眼立体視モニターにおいて骨・脳実質・血管系を別々に表示するとともにタッチングによってこれらの一部を削り取って表示するソフトウェアの開発に成功した。

3, CT画像情報に基づいた骨・脳実質・血管画像とMRIトラクトグラフィの合成画像を合成することにより神経の走行部位、血管系と病変との関係を正確かつ立体的に把握することが可能となった。

③腫瘍の代謝の解析（櫻田）

1, 平成23年7月より手術室MRIのコイルが4チャンネルcardiac coilから6チャンネル術中MRI専用コイルに変更された。旧コイルと新コイルで種々の撮像方法での画像の比較を行ったところ、新コイルではS/N比が向上し、全ての撮像法において明らかに画像が精密であることが明らかとなった。またこの新たなコイルを用いて、Blood oxygen level-dependent contrast (BOLD)法の撮像が可能であることが確認できた。

2, 上記の方法を用いて、MRI対応麻酔器により吸入酸素濃度を調節しつつ、正常人でのBOLD法による撮像を施行した。現在正常人のみの経験(n=3)であるが、明らかな副作用無く撮像が可能であることも確認された。正常人の検査においても、room airで左右差が認められた例があったため、検査方法に問題があるのか、正常人でも認められる現象であるのか、検討を続ける予定である。

④新規術中超音波装置の開発（東）

1, 細胞配列構造の画像データを超音波伝搬シミュレータに取り込むための数値計算用インターフェースを構築し、数値計算手法の確立を行った。

2, 上記の実際の細胞配列での検討に対比するために、散乱体分布の空間周波数が制御可能な、数値計算用ファントムモデルの構築。

⑤術中MRIの有用性の多施設臨床試験

平成24年度以降の課題

(2)術中MRI/CTを用いた新規外科治療法の開発

①頭頸部癌（吉本）

術中MRIを用いて手術できる該当症例を検討中

②乳癌（木下）

1, 乳房温存手術時に、乳がんの広がり診断で最も有用なMRI画像をリアルタイムに画像使用して、乳房切除を行うシュミレーションを行なった。今回の研究で、MRI画像をリアルタイムに画像使用しながら必要最小限の乳房切除が安全に行える可能性が示唆された。

2, CT・MRIを用いたセンチネルリンパ節の同定においては、センチネルリンパ節及びセンチネルへのリンパ管が確認できる。今回は、前段階としてICGを用いた蛍光ナビゲーション装置を用いて、センチネルリンパ節の同定及びリンパ流の検討を行った。リンパ流はおおむね胸部の内下方から外上方（腋窩）へ流れ、複数のリンパ流が合流してセンチネルリンパ節へ到達するタイプと合流せずに、複数のセンチネルリンパ節へ到達するタイプがあることが分かった。

3, 実臨床におけるセンチネルリンパ節生検により摘出されたリンパ節は、通常複数存在する。我々はより重要なセンチネルリンパ節を同定する試みとして、ICG蛍光ナビゲーションシステムにより獲得したリンパ節の輝度（ICG濃度）の検討を行っている。輝度値の高いセンチネルリンパ節は、腫瘍から最初に転移する真のセンチネルリンパ節である可能性が示唆された。

③肺癌（櫻井）

症例集積に向けた準備を行っている（プロトコール作成、手術室改築など）。術中胸膜表面のマーキング方法に関して検討中である。

④骨軟部腫瘍（中馬）

1, MRI・CT画像、C-arm画像（コンビーム画像）、超音波装置画像を利用した画像支援手術

現在まで、MRI・CT画像支援手術を40例、コンビームC-arm手術を10数例行った

2, 超音波装置を利用した静脈叢の描出方法の開発と組織学的にも微細腫瘍浸潤と血管新生状況に関する研究を推し進めている。MRI・CT画像との情報統合方法の開発を目指す。

3, 造影MRI・CT画像の3D画像による手術計画支援方法を開発し、悪性腫瘍切除に適したシステム構築を目指した基盤的研究を実施する。

研究成果と考察

第1年次評価時点

(1)術中MRIを用いた、脳神経機能温存の脳腫瘍・脳神経外科手術

①ナビゲーション画像の融合（成田・鎌田・斉藤・青木・伊関）

1. 国立がん研究センター内における術中MRI/CTの整備を行い、画像融合システムを構築する。（成田）

平成24年1月より稼働予定。術前における様々な画像を融合したシステムと、術中の脳波・ナビゲーションシステムの動作と有用性を検証予定。

- 2, 術中MRI及び術前画像データを融合させた3次元コンピュータグラフィックスの構築方法の開発(鎌田)
機能画像を搭載できるナビゲーション装置を作成は実用可能な段階である。小型赤外線トラッキング装置によるナビゲーション装置のインターフェイスを作成する際に機能MRI、およびDTIデータ処理ソフトウェアを同時に動作するように計画している。さらに当院に稼働している術中CT装置とナビゲーションを融合して、術中CT画像をアップデートすることも可能とする。また、WEBカメラを使用したナビゲーション装置では術中MRI装置近傍でも操作が可能となる可能性がある。
 - 3, 高精細3次元画像による手術ナビゲーションシステムの開発(斉藤)
研究における提案手法による3次元コンピュータグラフィックス(3DCG)を用いた手術シミュレーションを29症例に臨床応用した。新しく購入予定のワークステーションのスペック向上により、今後更に症例数は増加の見込みである。3DCGには今後更なる改良の余地がある。具体的には、構築時間の短縮、精度向上、4次元データの融合、2D/3Dレジストレーションなどであり、これらのうち、血管3次元構築の自動化と2D/3Dレジストレーション法の開発(プログラミング)に着手した。
 - 4, 拡散テンソル解析の標準化と新たな拡散解析の臨床応用(青木)
高磁場における拡散テンソル撮像の標準化を行い、ベンダー毎に標準的撮像法を提案した。Open MRIへ導入する際にも有用と思われる。脳の拡散解析に関する進歩は著しく、高磁場MRIではDiffusional kurtosis, Q space imagingなどが臨床応用され、有用と考えられた。これら全てをopen MRIで行うことは難しく、open MRIと高磁場MRIとの使い分けと、画像のregistrationが今後の課題と考えられた。
 - 5, Open MRIで操作可能なnavigation systemの作成(青木)
PC上で動作可能なnavigation systemを開発し、Open MRIでの動作確認も本年度中に予定している。
 - 6, 術中MRIから立体画像の構成・解析を行う。(伊関)
脳の3次元構造解析に用いているBrainVISA/anatomistは、ソフトウェア内部に持つ標準アトラスを用いて処理を行うと考えられ、頭が回旋した場合のMRI画像では処理に不具合が生じることを突き止め、術中画像を逆に回旋させることで対応させる方針を決定した。また画像回転のソフトウェア試作を行った。今後評価試験を行い、次いで開頭後のMRI画像での仕様可能性を検討する。
 - 7, 術中MRIを利用した手術工程の可視化(伊関)
複合ナビゲーションシステムに必要とされる情報を検討し、解剖学的な3次元位置+電気生理情報、病理診断、言語機能評価のためのタスク、MEP、マッピングデータを現段階での統合すべき情報とした。またこれらの情報を用いて術者がどのように意思決断を行なっているのかという暗黙知について解析を行い、形式知化を行なっている最中である。術者に呈示する情報が急増するため、今後アプリケーションとして実装する際、どのような情報呈示手法が効果的であるか検討する。
 - 8, 戦略デスクで迅速な術中情報の統合(伊関)
新規戦略デスクとして、高解像度を持つ複合ディスプレイシステム(解像度5740×2160ピクセル)の仕様設計および実装方法の検討を行った。また術室から伝送される大量の情報の処理を実現すべく、ワークステーションの仕様設計を行った。ディスプレイ・ワークステーション共に実装に向けて発注の段階である。情報閲覧システムのインタフェースとしてはMicrosoft® XBOX 360 KinectTMを用いて、片手の動作のみでパソコンのマウス操作が可能となるインタフェースシステムを開発した。トライアルとして、術中MRI画像および病理写真の閲覧システムを試作し、臨床環境での評価試験を行ったところ充分に使用可能であり、また術者が手術顕微鏡から離れることなく画像の閲覧が可能になったことから、手術効率の改善にも寄与したと考えられる。今後はシステムのパッケージ化を行う方針である。
- ②裸眼立体モニターの開発(成田・森山・鈴木・塚越)
- 裸眼で頭部領域を立体的に観察することが可能となり、このシステムは、MRAなど検診に用いることにより、より安全・簡易な診断技術として応用することが可能と考えられた。脳・頭部領域における手術シミュレーションや教育において有用と考えられる。
- 実際に手術適応症例に関して裸眼3Dディスプレイ用のデータを作成・表示し、評価を行ったうえで、日本脳神経外科学会で発表し、製品を提示した。さらに実際の手術体位に近い角度を得るため、上下回転も可能なように改良することが必要と考えられた。
- ③腫瘍の代謝の解析(櫻田)
- 術中MRIシステムを用いた脳の低酸素マッピングを試みた。山形大学医学部附属病院の術中MRIシステムを用いて検査が可能であることが確認された。正常人のみの検査であるが、検査中の高濃度酸素吸入による副作用は認めない。また、正常でも脳の酸素濃度に左右差が認められた例があったため、この現象が検査方法の問題なのか、生理的な現象であるのか、検査の再現性を確かめるとともに、被験者の数を増やして検討したいと考えている。第2年次は、これらの結果が手術ナビゲーションに統合可能であるかを検討しつつ、実際に脳腫瘍患者での検査を

施行したいと考えている。

④新規術中超音波装置の開発（東）

数値計算上、平均的な散乱断面積が、数十から100 μ m範囲で、有意な散乱成分の違いが観測された。今後実験系の構築を進め、数値計算結果の有効性を確認する。

⑤術中MRIの有用性の多施設臨床試験

平成24年度以降に検討

(2)術中MRI/CTを用いた新規外科治療法の開発

①頭頸部癌（吉本）

術中MRIを使用できる症例を検討中で、術中MRI室の準備が整い次第、本研究を開始予定。

②乳癌（木下）

- 1、画像診断機器の水準と、それに伴い発生する情報の処理技術の進歩は目覚ましく、これらを手術治療の現場へ適応することで、断端陰性を確保しながら必要最小限の切除量を目指すことが可能と考えられる。これらは患者と外科医の共通の目標である手術侵襲、手術の正確さ、入院期間、術後障害などの改善へと結びつくことが期待される。乳房温存療法を行う際の広がり診断として、MRIやCTによる診断は有用であり、乳がんの手術前診断にはMRIあるいはCTによる検査が施行されている。しかし、これらの画像情報を手術中の病理診断のごとく手術施行時にリアルタイムに確認しながら行うことは困難である。それゆえ、これら画像機器による手術中の診断における役割は大きいと考えられる。今回実用化に向けての研究において、必要最小限の乳房切除が安全に行える可能性が示唆された。今後の改善点として、呼吸性移動によるわずかなずれや、画像で描出された領域を正確に切除するためには、座標軸となるマーカーの存在も重要と考えられた。
- 2、乳がん手術は大きく分け、乳房切除部とリンパ節郭清に分けることができる。リンパ節郭清範囲の縮小は手付かずであったが、近年腋窩リンパ節郭清の低侵襲化の一つとしてセンチネルリンパ節生検が普及している。しかし、問題点としては偽陰性割合などがある。今まで我々は高い同定率、低い偽陰性割合で簡便なセンチネルリンパ節法を研究してきており、その研究の一つがICG蛍光ナビゲーションを用いたセンチネルリンパ節生検の研究である。これらの利点としては腫瘍からセンチネルリンパ節へのリンパの流れを確認しつつ、センチネルリンパ節を同定することで低い偽陰性割合のセンチネルリンパ節生検法を確立することができた。またこれらの研究より、センチネルリンパ節へのリンパ流の詳細も確認できた。今後これらの技術と知識を、Open-MRI、マルチスライスCT、フラットパネルX線装置を用いて、センチネルリンパ節およびリンパ流をリアルタイムに3次的に画像を構築し確認しながらセンチネルリンパ節を同定する方法を確立することで、より高い同定率、より低い偽陰性割合でより簡便なセンチネルリンパ節法が可能となると考えられる。
- 3、ICG蛍光ナビゲーションシステムにより獲得したリンパ節の輝度（ICG濃度）の検討を行い、輝度値の高いセンチネルリンパ節が腫瘍から最初に転移する真のセンチネルリンパ節である可能性が示唆された。これらをMRI、CTを用いたセンチネルリンパ節生検で獲得したセンチネルリンパ節において施行する。MRI値やCT値は輝度より簡便に測定できるため、より有用な結果が期待できる。

③肺癌（櫻井）

症例集積にあたり、術前に気管支鏡下生検による診断アプローチにて病変部の術前診断の可能性についても評価することを検討している。症例集積に向けた準備が整い次第、本研究を開始する予定である。

④骨軟部腫瘍（中馬）

- 1、術中画像情報の利用し、腫瘍位置、浸潤情報、切除縁情報を術中に取得することが可能で、有用性を確認してきた。切除面での微細腫瘍描出や腫瘍近接した重要血管、神経、骨との浸潤状況を確認可能な術中イメージング方法の開発に関する探索的検討を推し進める。
- 2、腫瘍と腫瘍血管との関係について後ろ向きの検討を行い、術中、開創後の微細血管分布、腫瘍血管分布状況を観察する技術を開発、応用方法を検証する。
- 3、既存のナビゲーション技術の検証と悪性腫瘍切除に適したシステム構築を目指した基盤的研究を実施する。

倫理面への配慮

本研究における新規の技術開発や腫瘍組織の代謝・遺伝子解析においては施設の倫理審査委員会の承認と被験者の同意を得て行い、同意を得ている症例のみを対象とする。施設間のデータ提供においては個人情報の連結可能匿名化を行い、被験者のプライバシーと人権は高度に擁護される。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

【成田 善孝】

- 1, Hashimoto K, Nariata Y, Miyakita Y, Ohno M, Sumi M, Mayahara H, Kayama T, Shibui S. Comparison of clinical outcomes of surgery followed by local brain radiotherapy and whole brain radiotherapy in patients with single brain metastasis: a single center retrospective analysis. . International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2011 Sep;81(4):e475-e80.
- 2, Ohno M, Narita Y, Miyakita Y, Ueno H, Kayama T, Shibui S. Reactivation of Hepatitis B Virus After Glioblastoma Treatment With Temozolomide. Neurol Med Chir (Tokyo). 2011;51(10):728-31.
- 3, Sunayama J, Sato A, Matsuda K, Tachibana K, Watanabe E, Seino S, Suzuki K, Narita Y, Shibui S, Sakurada K, Kayama T, Tomiyama A, Kitanaka C. FoxO3a functions as a key integrator of cellular signals that control glioblastoma stem-like cell differentiation and tumorigenicity. Stem Cells. 2011 Sep;29(9):1327-37.
- 4, Terasaki M, Shibui S, Narita Y, Fujimaki T, Aoki T, Kajiwara K, Sawamura Y, Kurisu K, Mineta T, Yamada A, Itoh K. Phase I trial of a personalized peptide vaccine for patients positive for human leukocyte antigen-A24 with recurrent or progressive glioblastoma multiforme. J Clin Oncol. 2011 Jan 20;29(3):337-44.
- 5, 成田善孝、嘉山孝正. グリオーマの覚醒下手術の基本. 脳神経外科速報. 2011;21(5):482-90.

【中馬 広一】

- 1, Hirata T, Yonemori K, Ando M, Hirakawa A, Tsuda H, Hasegawa T, Chuman H, Namikawa K, Yamazaki N, Fujiwara Y. : Efficacy of taxane regimens in patients with metastatic angiosarcoma. Eur J Dermatol. 2011 Jul-Aug;21(4):539-45.
- 2, Tateishi U, Kawai A, Chuman H, Nakatani F, Beppu Y, Seki K, Miyake M, Terauchi T, Moriyama N, Kim EE. : PET/CT allows stratification of responders to neoadjuvant chemotherapy for high-grade sarcoma: a prospective study. Clin Nucl Med. 2011 Jul;36(7):526-32.
- 3, Yonemori K, Tsuta K, Ando M, Hirakawa A, Hatanaka Y, Matsuno Y, Chuman H, Yamazaki N, Fujiwara Y, Hasegawa T. : Contrasting prognostic implications of platelet-derived growth factor receptor- β and vascular endothelial growth factor receptor-2 in patients with angiosarcoma. Ann Surg Oncol. 2011 Oct;18(10):2841-50. Epub 2011 Mar 16.
- 4, Suehara Y, Tochigi N, Kubota D, Kikuta K, Nakayama R, Seki K, Yoshida A, Ichikawa H, Hasegawa T, Kaneko K, Chuman H, Beppu Y, Kawai A, Kondo T. : Secernin-1 as a novel prognostic biomarker candidate of synovial sarcoma revealed by proteomics. J Proteomics. 2011 May 16;74(6):829-42. Epub 2011 Mar 6.
- 5, Onoda S, Sakuraba M, Asano T, Miyamoto S, Beppu Y, Chuman H, Kawai A, Nakatani F, Kimata Y. : Plast Reconstr Surg. : Use of vascularized free fibular head grafts for upper limb oncologic reconstruction. 2011 Mar;127(3):1244-53.
- 6, 中馬広一: Current Organ Topics, 骨軟部腫瘍、骨盤に発生した悪性骨腫瘍の治療. Jpn J Chemother 2011, 38(3):370-371.
- 7, 中馬広一: 転移性脊椎腫瘍と脊髄麻痺. 産科と婦人科 2011, 5号(53):567-572.
- 8, 川井章, 沼本邦彦, 菊田一貴, 大島和也, 松延知哉, 中馬広一, 別府保男, 小倉浩一: 悪性骨・軟部腫瘍治療後の長期的問題点 悪性骨・軟部腫瘍治療後の晩期障害(解説) 日本整形外科学会雑誌(0021-5325) 2011, 85巻4号 Page208-214.
- 9, 中馬広一: 【進行・再発婦人科がんの治療と管理】 転移性脊椎腫瘍と脊髄麻痺(解説/特集) 産科と婦人科(0386-9792) 2011, 78巻5号 Page567

【木下 貴之】

- 1, Kinoshita T. Preoperative therapy: recent findings. Breast Cancer 2011;18:80-4.
- 2, Kinoshita T, Iwamoto E, et al. Radiofrequency ablation as local therapy for early breast carcinomas. Breast Cancer 2011;18:10-7.
- 3, Tamura N, Kinoshita T. A Case of Metaplastic Carcinoma of the Breast. Jpn J Clin Oncol 2011; 41(8):1045.
- 4, Hasebe T, Kinoshita T, et al. Prognostic significance of mitotic figures in metastatic mammary ductal carcinoma to the lymph nodes. Hum Pathol 2011;42:1823-32.

- 5, Hasebe T, Kinoshita T, et al. Modified primary tumour/vessel tumour/nodal tumour classification for patients with invasive ductal carcinoma of the breast. *British Journal of Cancer* 2011;105:698-708.
- 6, Hasebe T, Kinoshita T, et al. Important Histologic Outcome Predictors for Patients With Invasive Ductal Carcinoma of the Breast. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(10):1484-97.
- 7, Hasebe T, Kinoshita T, et al. Atypical tumor-stromal fibroblasts in invasive ductal carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(3):325-36.
- 8, Hasebe T, Kinoshita T, et al. Atypical tumor-stromal fibroblasts in invasive ductal carcinomas of the breast treated with neoadjuvant therapy. *Hum Pathol* 2011;42:998-1006.
- 9, Tamura K, Kinoshita T, et al. Fc γ R2A and 3A polymorphisms predict clinical outcome of trastuzumab in both neoadjuvant and metastatic settings in patients with HER2-positive breast cancer. *Annals of Oncology* 2011;22:1302-7.
- 10, Yoshida M, Kinoshita T, et al. Prognostic factors in young Japanese women with breast cancer: prognostic value of age at diagnosis. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(2):180-9.
- 11, Tsuda H, Kinoshita T, et al. A histopathological study for evaluation of therapeutic effects of radiofrequency ablation in patients with breast cancer. *Breast Cancer* 2011;18:24-32.
- 12, Seki K, Kinoshita T, et al. Histopathological effect of radiofrequency ablation therapy for primary breast cancer, with special reference to changes in cancer cells and stromal structure and a comparison with enzyme histochemistry. *Breast Cancer* 2011;18:18-23.
- 13, 木下 貴之. 乳癌に対する熱凝固療法の適応と限界—RFAを中心に— *Surgery Frontier* 2011; 18(3):19-26.

【青木 茂樹】

- 1, Koga T, Shin M, Maruyama K, Kamada K, Ota T, Itoh D, Kunii N, Ino K, Aoki S, Masutani Y, Igaki H, Onoe T, Saito N. Integration of Corticospinal Tractography Reduces Motor Complications After Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Oct 17. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22014949.
- 2, Aoki S, Fukunaga I, Hori M. [Recent advances of diffusion tensor imaging]. *No Shinkei Geka.* 2011Oct;39(10):935-46. Japanese. PubMed PMID: 21972182. Koga T, Maruyama K, Kamada K, Ota T, Shin M, Itoh D, Kunii N, Ino K, Terahara A, Aoki S, Masutani Y, Saito N. Outcomes of Diffusion Tensor Tractography-Integrated Stereotactic Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011

【伊関 洋】

- 1, 伊関洋, 村垣善浩, 丸山隆志, 鈴木孝司, 吉光喜太郎, 生田聡子, 田村学, 岡本淳: 手術戦略による外科手術支援. *生体医工学* 49(5):661-663, 2011.
- 2, 村垣善浩, 伊関洋, 丸山隆志, 鈴木孝司, 吉光喜太郎, 生田聡子, 田村学, 岡本淳, Michael CHERNOV: 脳外科治療支援技術とその展望. *生体医工学* 49(5):664-668, 2011.
- 3, 鈴木孝司, 櫻井康雄, 吉光喜太郎, 南部恭二郎, 村垣善浩, 伊関洋: 術室内映像を用いた潜在的リスク源候補半自動抽出システムの開発, *日本コンピュータ外科学会誌*, 13(2):75-85, 2011.
- 4, 相沢知明, 中村亮一, 村垣善浩, 丸山隆志, 田中雅彦, 伊関洋, 手術ナビゲーション情報を利用したMRI誘導下脳腫瘍摘出術の進捗工程解析法, *日本コンピュータ外科学会誌*, Vol. 13, No. 1, pp. 25-32, 2011.
- 5, Kitaro Yoshimitsu, Takashi Maruyama, Yoshihiro Muragaki, Takashi Suzuki, Taiichi Saito, Masayuki Nitta, Masahiko Tanaka, Mikhail Chernov, Manabu Tamura, Soko Ikuta, Jun Okamoto, Yoshikazu Okada, and Hiroshi Iseki, Wireless Modification of the Intraoperative Examination Monitor for Awake Surgery, *Neurologia medico-chirurgica*, Vol. 51, No. 6, pp.472-476, June, 2011.
- 6, 和泉潔, 奈良温, 伊関洋, 鈴木孝司, 南部恭二郎, 鎮西清行, 村川正宏, 坂無英徳: 手術室内の情報収集による術中モニタリングと手術戦略デスク, *電子情報通信学会誌*, 94(4):288-293, 2011.

【中馬 広一】

- 1, 清田毅, 川井章, 沼本邦彦, 大島和也, 松延知哉, 菊田一貴, 中馬広一, 別府保男, 細野亜古, 吉田朗彦, 加藤義治: 骨原発悪性リンパ腫の臨床病理学的検討 *日本整形外科学会雑誌* (0021-5325) 2011, 85巻6号 PageS1013.
- 2, 菊田一貴, 沼本邦彦, 大島和也, 松延知哉, 吉田朗彦, 森岡秀夫, 戸山芳昭, 別府保男, 中馬広一, 川井章: 粘液線維肉腫 125 例の臨床病理学的解析 *日本整形外科学会雑誌* (0021-5325) 2011, 85巻6号 PageS1012.

- 3, 大島和也, 沼本邦彦, 菊田一貴, 松延知哉, 吉田朗彦, 川井章, 別府保男, 中馬広一: AFH(angiomatoid fibrous histiocytoma)3例の治療経験(会議録/症例報告) 日本整形外科学会雑誌(0021-5325) 2011, 85巻6号 PageS974.
- 4, 松延知哉, 中馬広一, 宮城光晴, 大島和也, 菊田一貴, 沼本邦彦, 山口洋, 川井章, 別府保男:男性会陰部に発生した近位型類上皮肉腫の2例(会議録/症例報告) 日本整形外科学会雑誌(0021-5325) 2011, 85巻6号PageS969.
- 5, 中馬広一, 川井章, 別府保男, 大島和也, 松延知哉, 菊田一貴, 沼本邦彦: 骨・軟部腫瘍に対する画像支援手術開発と有用性に関する研究(会議録) 日本整形外科学会雑誌(0021-5325) 2011, 85巻6号 PageS866.
- 6, 中谷文彦, 沼本邦彦, 菊田一貴, 大島和也, 松延知哉, 山口洋, 川井章, 別府保男, 中馬広一, ScotlandiKatia, PicciPiero: 網羅的マイクロRNA解析によるEwing肉腫の予後因子同定と分子標的治療の可能性(会議録) 日本整形外科学会雑誌(0021-5325) 2011, 85巻6号 PageS847.
- 7, 細野亜古, 牧本敦, 舩越康智, 鈴木孝二, 河本博, 沼本邦彦, 菊田一貴, 松延知哉, 大島和也, 川井章, 中馬広一, 別府保男: 再発Ewing肉腫ファミリー腫瘍に対する化学療法(会議録) 日本整形外科学会雑誌(0021-5325) 2011, 85巻6号 PageS840.
- 8, 沼本邦彦, 川井章, 吉田朗彦, 松延知哉, 大島和也, 菊田一貴, 別府保男, 中馬広一: 網膜芽細胞腫患者に発生した骨肉腫の臨床・病理学的検討(会議録) 日本整形外科学会雑誌(0021-5325) 2011, 85巻6号 PageS836.
- 9, 川井章, 沼本邦彦, 松延知哉, 大島和也, 中馬広一, 別府保男, 吉田朗彦: 軟部肉腫の診断と治療臨床との連携の重要性 軟部肉腫の進行期と治療方針・予後(会議録) 日本病理学会会誌(0300-9181) 2011, 100巻1号Page233.
- 10, 中馬広一: 骨転移治療の進歩と今後の課題 がん骨転移治療の進歩 緩和救済的治療から予防、進行抑止治療の時代へ(会議録) 日本整形外科学会雑誌(0021-5325) 2011, 85巻2号 PageS40.

【齊藤 延人】

- 1, Kin T, Shin M, Oyama H, Kamada K, Kunimatsu A, Momose T, Saito N. Impact of multiorgan fusion imaging and interactive three-dimensional visualization for intraventricular neuroendoscopic surgery. Neurosurgery 69. Feb 16 2011.
- 2, Takai K, Kin T, Oyama H, Iijima A, Shojima M, Nishido H, Saito N. The use of 3D computer graphics in the diagnosis and treatment of spinal vascular malformations. J Neurosurg Spine. 2011 Sep 9. [Epub ahead of print]