

総説（教授就任記念講演）

徳島大学脳神経外科の新展開

高木 康志

徳島大学大学院医歯薬学研究部脳神経外科学

（平成31年3月6日受付）（平成31年3月14日受理）

はじめに

大学における脳神経外科学において臨床、研究、教育の三つがバランス良く発展していくことが重要である。それぞれにおける、われわれの今までの取り組みの中から、臨床面では脳動静脈奇形に対する安全で確実な直達手術を可能とする術中画像支援、マルチモーダル治療の有用性について紹介する。更には研究におけるわれわれの取り組みも紹介する。

1. 脳動静脈奇形手術における術中画像支援

大学病院における臨床は地域医療の最後の砦となっている。したがって高難度病変を安全に合併症なく行うことが重要である。われわれは先端テクノロジーを積極的に導入し外科手術を行ってきた。この中で脳動静脈奇形に対する安全で確実な直達手術を可能とする術中画像支援とマルチモーダル外科治療を紹介する。

脳動静脈奇形は脳の中に毛細血管を欠く動脈と静脈のつながりが血管の塊（ナイダス）が発生する出血性疾患

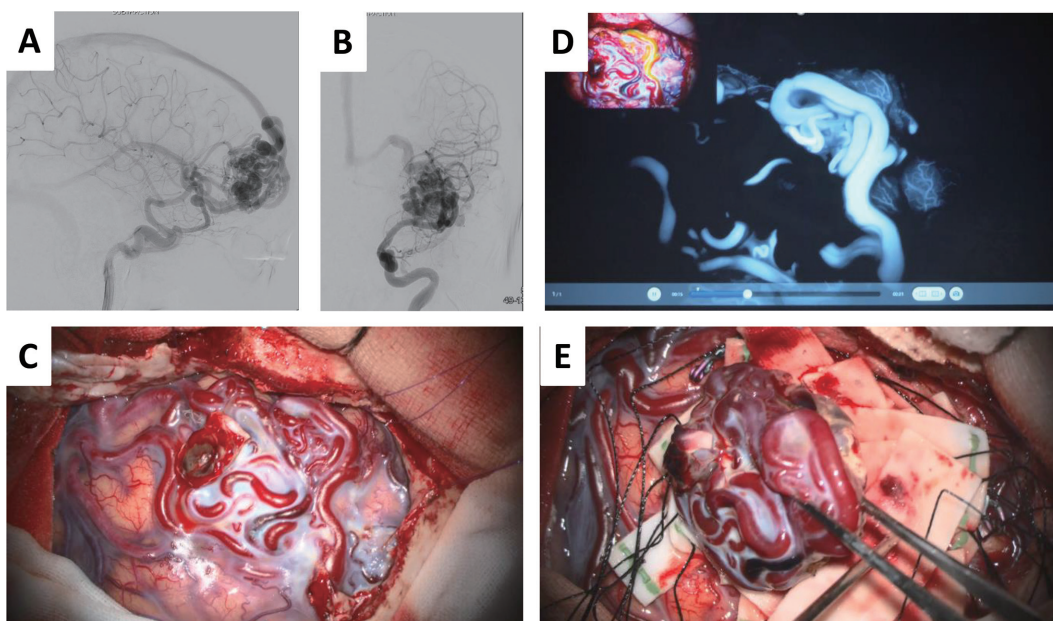


Figure 1. 脳動静脈奇形

- A. 内頸動脈撮影 側面像
- B. 正面像 前頭葉に脳動静脈奇形を認める 手術所見
- C. 脳表に脳動静脈奇形を認める
- D. インドシアニングリーン血管撮影 ナイダスの血流を確認している
- E. 脳動静脈奇形の摘出

である。Dandyら¹⁾はこの病変を arteriovenous aneurysm と呼んでいたが、外科的摘出術の morbidity が高いことで知られていた。この疾患に対する手術コンセプトは「非常に易出血性の血管病変を神経細胞が減少し変成した脳実質部位を利用し正常血管構造より分離・摘出する」ということである。脳動静脈奇形の摘出は以下の手順で行われる、1. ナイダスの確認、2. くも膜の剥離、3. フィーダーとドレーナーの確認、4. フィーダークリッピング、5. ナイダス血流の確認、6. 軟膜下剥離、7. ナイダス剥離、8. ドレーナー凝固切断、そして9. ナイダス摘出である²⁻⁴⁾。この中でナイダス血流の確認が重要である (Figure 1)。ナイダス血流がそれまでの処置で十分に減少していないと出血合併症のリスクが増大する。そこでわれわれは術中にインドシアニングリーン蛍光血管撮影を行い、ナイダスの血流を確認しながらナイダスの摘出を行う方法を開発、報告した⁵⁾。インドシアニングリーン蛍光血管撮影は2003年に Raabe らが最初に報告した方法である⁶⁾。われわれは2007年より、当テクニックを京都大学大学院医学研究科 医の倫理委員会承認の「ICG を使用した顕微鏡下術中血管観察」として導入し、その有用性を検証してきた。2007年には小児脳動静脈奇形に対する有用性⁷⁾、2010年には脳動静脈奇形全般に対する有用性について報告した⁵⁾。この手術は、京都大学においてはハイブリッド手術室で脳血管撮影を同時に行いながら行ってきたが、徳島大学病院においてもハイブリッド手術室で行われている。また、手術における3Dシミュレーションの有用性についても報告してきた。AMIRA software を用いて MRI、脳血管撮影、CT などの画像を合成し、術中の所見を術前に作り上げることができる。シミュレーションにより脳表から確認できないフィーダーの位置やナイダスの広がりや確認でき安全な手術が可能となる (Figure 2)。また、MRI tractography の画像を fusion することにより、皮質脊髄路などの術中に傷つけてはいけない部位も術前に確認でき、術後合併症の予防にも有効である^{2,3)} (Figure 3)。

2. 高難度病変に対する multi-modality の役割

脳神経外科の分野において、直達手術のみならず、血管内治療や神経内視鏡の分野の発展もめざましい。最近われわれは、いくつかのモダリティーを組み合わせ高難度病変に取り組んできた。例えば直達手術と神経内視鏡の組み合わせでは、頭蓋底腫瘍に対する完全同時顕微

鏡・経鼻内視鏡手術が挙げられる。この手術ではお互いの blind となる部位を直視下に観察できるために手術の安全性が向上する上に、通常は同時にできない操作を同時に行うために手術時間も短縮できる (Figure 4)。三つのモダリティーの組み合わせ、すなわち直達手術、血管内治療と神経内視鏡手術の組み合わせでは頭蓋底腫瘍の症例が挙げられる。直達手術に移る前にアプローチ

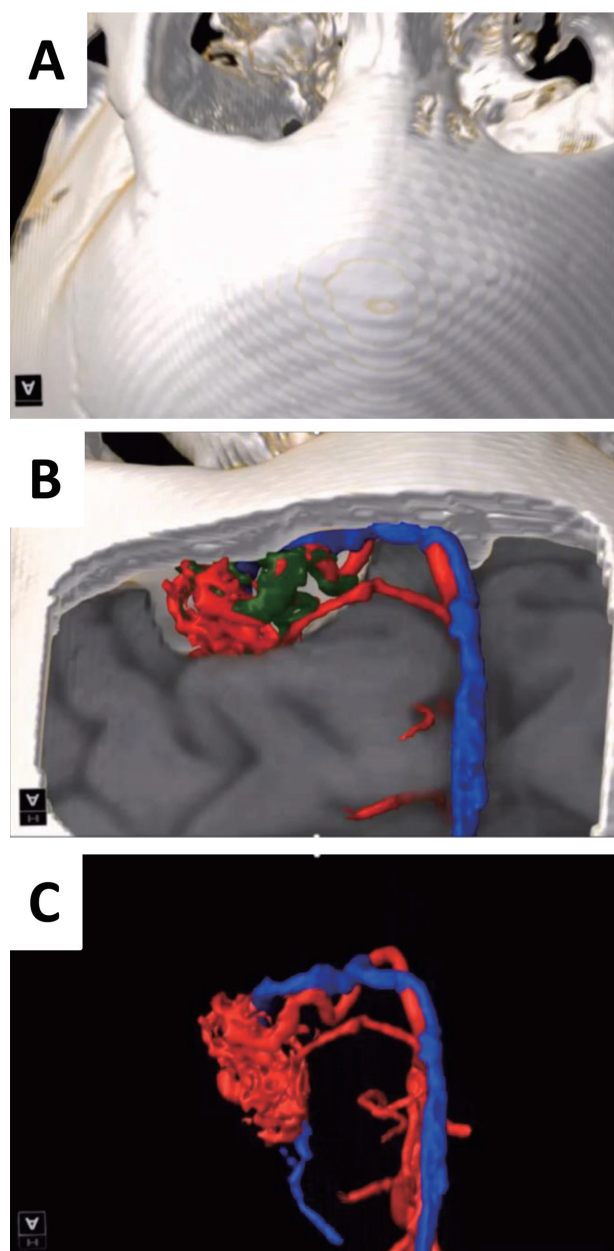


Figure 2. AMIRAによる3Dシミュレーション
A. 頭蓋骨画像
B. 開頭後シミュレーション画像
C. 頭蓋骨と脳を除いたシミュレーション画像

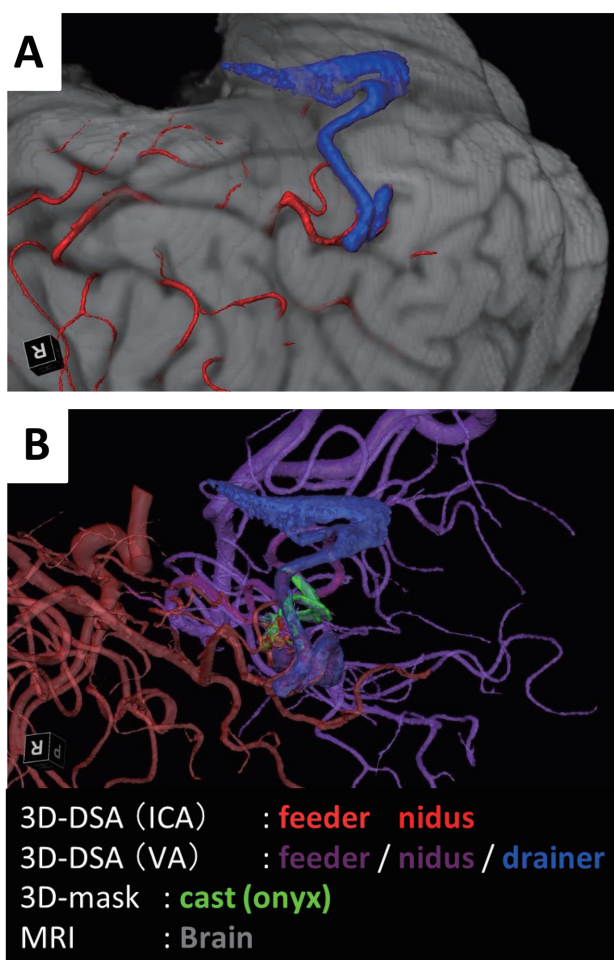


Figure 3. AMIRAによる3Dシミュレーション
 A. 脳を含んだ側面像 動脈(赤) 静脈(青)のシャントを認める
 B. 脳を除いた側面像

側と反対方向から腫瘍を栄養する栄養血管を塞栓した。その後直達手術でアプローチ側の栄養血管を直接凝固し、ほぼ出血することなく全摘出できた。また、顕微鏡では直視できない脳幹前面は神経内視鏡で残存腫瘍が存在しないことを確認した (Figure 5)。このようにマルチモーダル治療は、高難度病変に対し有効であるが、うまく機能するためには各モダリティの役割分担や弱点の把握が重要である。

3. 損傷脳の再生をめざした研究

私たちはこれまでに細胞内抗酸化物質である Thioredoxin が虚血性脳損傷に防護的に働くことを示した^{8,9)}。その後、脳虚血後の海馬歯状回における神経新生が成長

因子欠損や細胞周期制御物質欠損で制御されることを示した¹⁰⁻¹²⁾。その後、霊長類胚性幹細胞由来ドーパミン産生神経細胞をカニクイサルパーキンソン病モデルに移植し、行動改善を得た¹³⁾。また、臨床研究としてはロボットを使った新規機能再生医療のエビデンス作りを行っている。ロボットとしてはCYBERDYNE社のロボットスーツ HAL (Hybrid Assistive Limb) を用いている¹⁴⁾。MRIやSPECTの神経放射線学的検査や神経心理学的検査を用いて有効性の科学的検証を行っている。また、臨床の有効性の前向き検証として両脚型HALは発症3ヵ月以内の歩行能力の改善を先進医療で急性期の単関節HALの上肢リハビリテーションの有効性をAMEDの枠組みで検証する予定である。このように新規機能再生医療の開発を目指す研究を行っていきたい。

4. Clinic to bench 研究について

脳神経外科において、外科摘出標本を用いた研究 (Clinic to bench) も重要である。この標本を用いた研究は外科医ならではの研究と言える。標本としては脳動脈瘤、もやもや病、脳動脈瘤、内頸動脈狭窄のサンプルが挙げられる (Figure 6)。徳島大学脳神経外科では今までに脳動脈瘤研究において数々の日本脳神経外科学会奨励賞などの受賞歴がある。中四国における脳神経外科疾患の研究拠点として発展させていきたい。

5. 私が目指す脳神経外科教室

チームにおいては個とチームのバランスが重要であると考えている。チームが力を発揮するためには個がチームの意味や方向性を認識していることが重要であると考えている。また個人に活力がないとチーム力は発展できない。そのためには個人が楽しんで仕事ができるチーム作りが必要である。このようにチーム全体で活力のあるチーム作りを行い、徳島から日本全国、世界へ向けた情報発信を行っていききたいと考えている。

文 献

- 1) Dandy, W. E.: Arteriovenous aneurysm of the brain. Arch Surg., 17(2): 190-243, 1928
- 2) 高木康志, 手術のコツとピットフォール 一流術者のココが知りたい 脳動脈瘤に対する直達手術

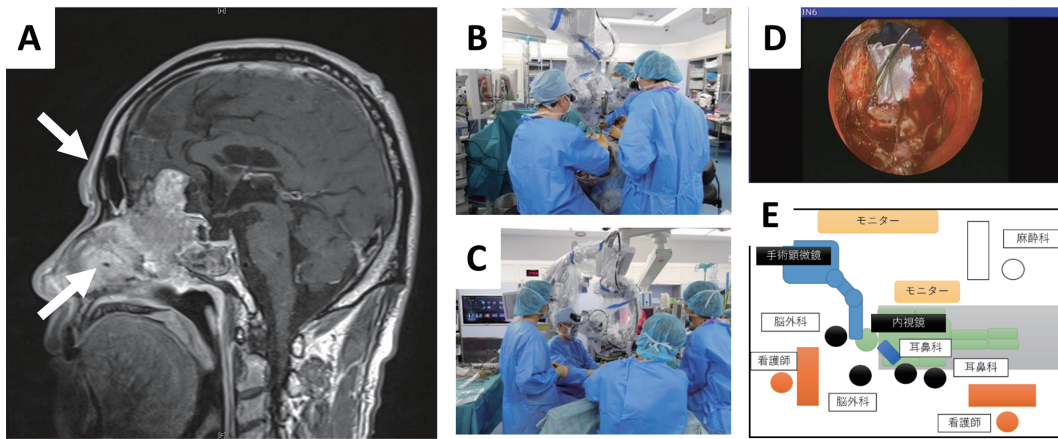


Figure 4. 顕微鏡, 神経内視鏡同時手術

- A. 頭部MRI T1強調画像 側面像 頭蓋底神経芽細胞腫を認める 矢印: 顕微鏡と内視鏡の侵入経路
 B. 顕微鏡術者と助手
 C. 内視鏡術者と助手
 D. 内視鏡画像 顕微鏡下の操作が見える
 E. 術者と助手と機器の配置

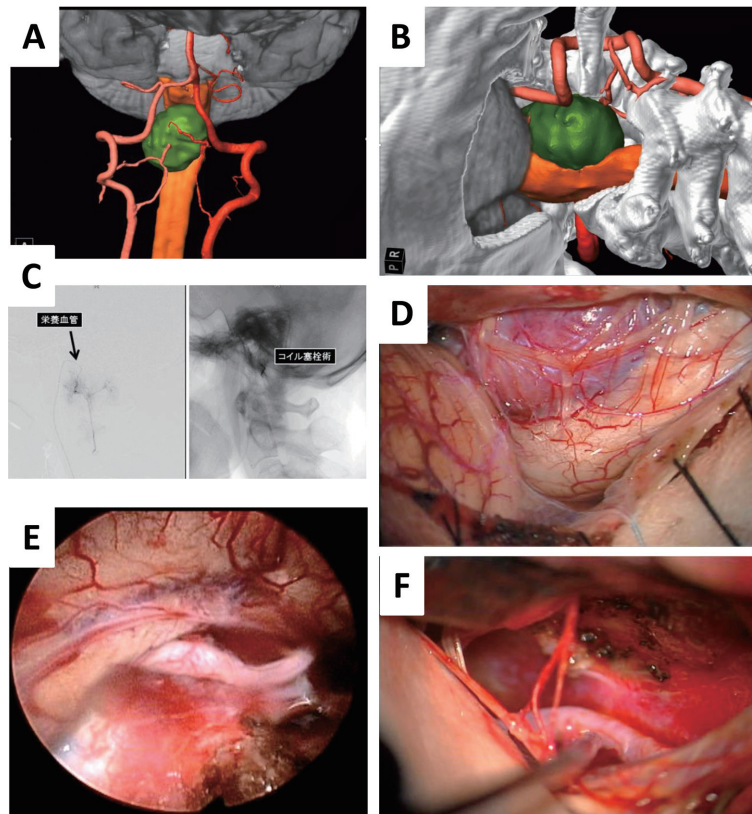


Figure 5. AMIRA による3D シミュレーション

- A. 両側椎骨動脈 (赤, ピンク) から腫瘍 (緑) に栄養血管を認める
 B. 開頭範囲と腫瘍
 C. 栄養血管塞栓術
 D. 手術所見 腫瘍とその表面に脳神経を認める
 E. 神経内視鏡所見 脳幹前面と残存腫瘍の確認
 F. 顕微鏡所見 腫瘍は全摘されている

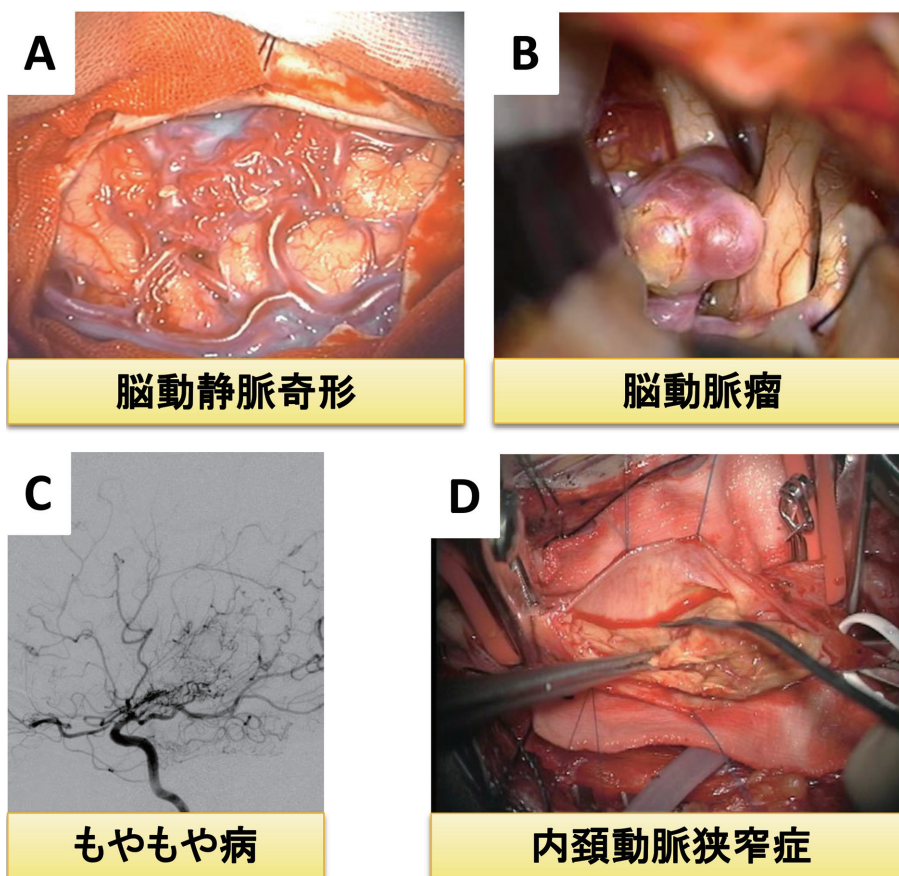


Figure 6. サンプル研究に用いる標本
 A. 脳動静脈奇形
 B. 脳動脈瘤
 C. もやもや病
 D. 内頸動脈狭窄症

(解説). 脳神経外科速報 (0917-1495) 28巻4号 Page352-358 (2018.04)

- 3) 高木康志, 【出血性脳血管障害】AVMに対する治療選択と外科治療の実際 (解説/特集). 脳神経外科ジャーナル (0917-950X) 26巻2号 Page117-124 (2017.02)
- 4) 高木康志, 橋本信夫, 解剖を中心とした脳神経手術手技 脳動静脈奇形手術の基本手技 (解説). Neurological Surgery (0301-2603) 34巻12号 Page1207-1214 (2006.12)
- 5) Takagi, Y., Sawamura, K., Hashimoto, N., Miyamoto, S.: Evaluation of serial intraoperative surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography in patients with cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery.

2012 Mar ; 70 (1 Suppl Operative) : 34-42 ; discussion 42-3.

- 6) Raabe, A., Beck, J., Gerlach, R., Zimmermann, M., *et al.* : Near-infrared indocyanine green video angiography : a new method for intraoperative assessment of vascular flow. Neurosurgery. 2003 Jan ; 52(1) : 132-9 ; discussion 139.
- 7) Takagi, Y., Kikuta, K., Nozaki, K., Sawamura, K., *et al.* : Detection of a residual nidus by surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography in a child with a cerebral arteriovenous malformation. J Neurosurg. 2007 Nov ; 107(5 Suppl) : 416-8.
- 8) Takagi, Y., Tokime, T., Nozaki, K., Gon, Y., *et al.* : Redox control of neuronal damage during brain

- ischemia after middle cerebral artery occlusion in the rat: immunohistochemical and hybridization studies of thioredoxin. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998 Feb; **18**(2) : 206-14.
- 9) Takagi, Y., Mitsui, A., Nishiyama, A., Nozaki, K., *et al.*: Overexpression of thioredoxin in transgenic mice attenuates focal ischemic brain damage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Mar 30; **96**(7) : 4131-6.
- 10) Yoshimura, S., Takagi, Y., Harada, J., Teramoto, T., *et al.*: FGF-2 regulation of neurogenesis in adult hippocampus after brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 May 8; **98**(10) : 5874-9.
- 11) Qiu, J., Takagi, Y., Harada, J., Topalkara, K., *et al.*: p27Kip1 constrains proliferation of neural progenitor cells in adult brain under homeostatic and ischemic conditions. *Stem Cells.* 2009 Apr; **27**(4) : 920-7.
- 12) Qiu, J., Takagi, Y., Harada, J., Rodrigues, N., *et al.*: Regenerative response in ischemic brain restricted by p21cip1/waf1. *J Exp Med.* 2004 Apr 5; **199**(7) : 937-45.
- 13) Takagi, Y., Takahashi, J., Saiki, H., Morizane, A., *et al.*: Dopaminergic neurons generated from monkey embryonic stem cells function in a Parkinson primate model. *J Clin Invest.* 2005 Jan; **115**(1) : 102-9.
- 14) Chihara, H., Takagi, Y., Nishino, K., Yoshida, K., *et al.*: Factors Predicting the Effects of Hybrid Assistive Limb Robot Suit during the Acute Phase of Central Nervous System Injury. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2016; **56**(1) : 33-7.

New approach of Department of Neurosurgery, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University

Yasushi Takagi

Department of Neurosurgery, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan

SUMMARY

Well-balanced development of clinical medicine, research and education is important in Neurosurgical department of University. In this article, we introduce the importance of intraoperative neuroradiological assessment in safe and secure surgical treatment of brain arteriovenous malformations. In addition, we show the usefulness of multimodal treatment against skull base tumors. And research projects of our department are shown.

Key words : intraoperative neuroradiological assessment, arteriovenous malformations, multimodal treatment, skull base tumors, regenerative medicine