九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

近未来の脳神経外科医療の構築

飯原, 弘二
九州大学大学院医学研究院脳神経外科

溝口, 昌弘
九州大学大学院医学研究院脳神経外科

吉本, 幸司
九州大学大学院脳神経外科

佐山, 徹郎
九州大学大学院医学研究院脳神経外科

他

https://doi.org/10.15017/1515852

出版情報：福岡醫學雜誌. 106 (4), pp.65-70, 2015-04-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総　　説

近未来の脳神経外科医療の構築

九州大学大学院医学研究院　脳神経外科
飯原弘二，溝口昌弘，吉本幸司，佐山徹郎，天野敏之，
橋口公章，森　　恩，西村　中，迎　伸孝，河村陽一郎

はじめに

筆頭著者は平成25年10月に，国立循環器病研究センターから，九州大学脳神経外科第四代教授として着任し，早1年が過ぎました．前任地では一貫して脳血管障害を主たる専門分野とし，主たる研究対象は，約10年を1サイクルとして，ベッドサイドから我々を取り巻く社会へと，研究活動を広げてきました（図1）．九州大学に着任してからは，脳血管障害，良性脳腫瘍の外科を始め，幅広く臨床，研究活動を展開しています．九州大学脳神経外科は，本邦で最も古い歴史を持つ脳神経外科教室で，三宅 速先生による日本で最初の脳腫瘍の手術がなされた伝統ある教室です．今日に至るまで，特に脳腫瘍の治療で我が国のトップランナーであり続けています．今後は，さらに脳腫瘍，脳血管障害や機能脳神経外科などの幅広い分野について，世界的拠点となるべく発展させたいと考えています．本稿では九州大学脳神経外科の研究内容の一端を提示し，近未来の脳神経外科医療の構築について紹介します．

1．脳腫瘍の臨床，研究の直近のトピックスと流れ

まず，当教室の伝統である脳腫瘍の臨床，研究活動について紹介します．

Multimodality 術中支援システムの構築

脳腫瘍に対する手術では，術中ナビゲーション，運動誘発電位，蛍光診断などの支援システムを駆使し，機能温存を重視した最大限の摘出術を目指しています[1)]．図2左は，脳腫瘍の患者のトラクトグラフィーの画像です．脳内の水分子が拡散する方向を拡散強調画像という撮像法によって計測し，テンソル解析という技法を使って解析し，脳内を走る神経繊維の走行を描出したものです．図2右は，手術中に使用する運動誘発電位の波形を示しています．病変を摘出する際には，この波形に変化がないことを確認しつつ，慎重に病変を摘出します（図2）．また，脳腫瘍症例で，言語野近傍に局在するものに関しては，積極的に覚醒下手術を行い，その言語機能の温存に努めています（図3）．図3は左前頭葉言語野近傍に発生した脳腫瘍（グリオーマ）の症例に対して，覚醒下手術を行い，合併症なく摘出した症例です．

新規治療薬の導入

悪性脳腫瘍に関しては術後にテモゾロミドを中心とした化学療法や放射線治療による後療法を行い[2)]，ごく最近悪性脳腫瘍治療に認可されたカルムスチン脳内留置剤や抗血管新生分子標的薬であるアバスチンも積極的に使用しています[3)]．

Koji Iihara, Masahiro Mizoguchi, Koji Yoshimoto, Tetsuro Sayama, Toshiyuki Amano, Kimiaki Hashiguchi, Megumu Mori, Ataru Nishimura Nobutaka Mukae and Yoichiro Kawamura
Department of Neurosurgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
Visionary Approach to Neurosurgery

図1　著者の研究活動の変遷
大学院入学から，トロント大学に留学した時期までは，虚血性神経細胞死に関する基礎研究を行い，2000年に国循に赴任してからは，臨床を基盤とする発想で，プラーク診断と血管病理に関する臨床研究を行い，国循脳外科部長に就任後は，研究代表者として，厚生労働科学研究などの競争的研究資金を獲得し，研究対象は，ベッドサイドから，我々を取り巻く社会へと広がってきた．

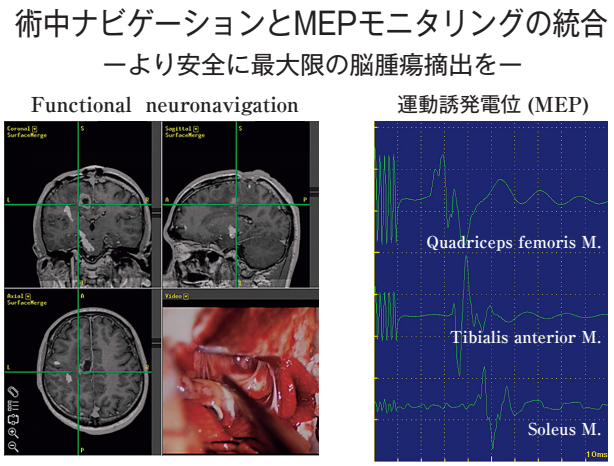

図2　術中支援技術の進歩．九州大学では，術中ナビゲーションと運動誘発電位（MEP）モニタリングを統合し，より安全に最大限の脳腫瘍摘出を行っている．

遺伝子解析（LOH解析）に基づく治療戦略の確立

悪性神経膠腫症例に対しては，全例に遺伝子解析を行い，組織診断と遺伝子解析結果をもとに，その後の後療法を決定しています[4]．これまでの研究で1，10，19番染色体の異常（loss of heterozygosity：LOH）がその予後に関連することが明らかになっており，特に1番染色体短腕（1p）と19番染色体長腕（19q）共欠失症例は，治療反応性が高く，逆に10番染色体の異常は神経膠芽腫（WHO grade4）に特徴的な異常で，この異常を伴う悪性神経膠腫は予後不良であることが明らかとなっています．

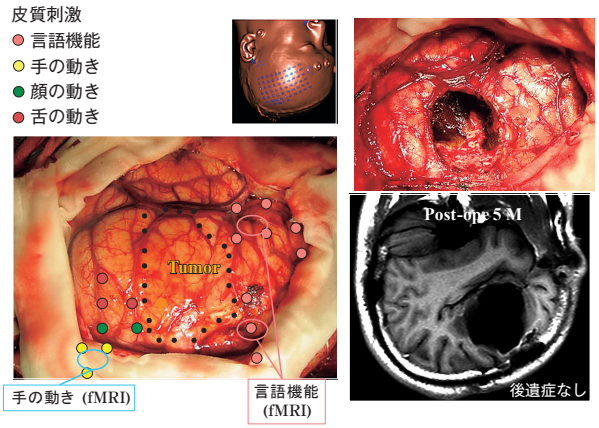

図3　覚醒下手術による腫瘍摘出．言語野近傍の腫瘍に関しては，積極的に覚醒下手術を行い，その言語機能の温存に努めている．

当科では退形成性星細胞腫（grade3）に対しては，従来のIAR療法，1p/19q共欠失を伴う退形成性乏突起膠腫（grade3）に対しては，procarbazine, ACNU, vincristineを併用したPAV療法を放射線療法に先行して行っています．組織学的にはgrade3であっても，10番染色体の異常（ch10 LOH）を伴う症例に対しては神経膠芽腫（WHO grade4）に準じて，テモゾロミドと放射線療法を併用した初期治療を行っています．

悪性神経膠腫におけるmicroRNA発現解析

non-coding RNAの一つであるmicroRNAに着目して研究を行っています．microRNAは20から25塩基の短いRNAでありタンパクには翻訳されないものの，さまざまな遺伝子の発現を調節する機能を有しており，悪性神経膠腫の病態形成にも関与していると考えられています．悪性神経膠腫において網羅的なmicroRNAの発現解析を行い，悪性神経膠腫に特徴的なmicroRNAをいくつか同定することができました．その中でも特にmicroRNA-196が悪性神経膠腫の病態形成に重要な役割を果たしていることを見出し報告しました．またTCGA（The Cancer Genome Atlas）によって遺伝子発現のパターンによって悪

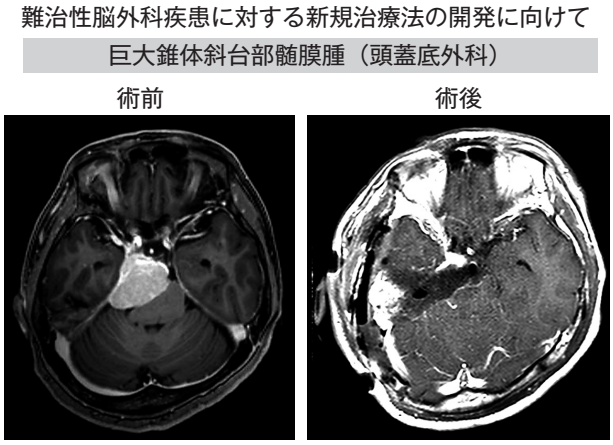

図 4　巨大錐体斜台部髄膜腫の摘出術．頭蓋底外科手技を応用し，より低侵襲で確実な腫瘍摘出術を目指している．

性神経膠腫が Proneural, Mesenchymal などの 4 つのタイプに分類することが報告されていますが，当科ではこれらのサブタイピングを qPCR 法を用いて簡便に解析する方法を確立し，microRNA-128a や-504 が Mesenchymal タイプを規定する microRNA であることを明らかにしました．これらの結果は microRNA が新たなバイオマーカーになりえる可能性を示唆するものであり，バイオマーカーとしての microRNA の意義を検証するための研究を現在遂行中です．

頭蓋底外科

当教室では，頭蓋底手技を用いた脳腫瘍についても積極的に治療を行っています．間脳下垂体腫瘍などに対する内視鏡を用いた手術，頭蓋底手技を応用した切除困難な髄膜腫などの治療を行っています．私は，留学先のトロント大学では，脳血管外科とともに，頭蓋底外科のクリニカル・フェローを半年間経験し，切除困難な頭蓋底髄膜腫の治療を行っていました．今後，この方面でも，九州大学から世界に発信していきたいと考えています．図 4 は，最も切除が困難な脳腫瘍である錐体斜台部髄膜腫の症例で，頭蓋的外科手技を用いて，ほぼ全摘できた症例です．

2. 複雑な脳血管障害の治療について

脳神経外科における脳血管障害の分野は，医療政策上，国民病である脳卒中の制圧という大きなミッションであるのみならず，関連病院に勤務する脳神経外科医にとっては，日常臨床のかなりの部分を占める大切な分野です．前任地では，本邦でも有数の脳血管障害の治療を経験し，全国から集まる志のある若者の指導をして参りました．特に部分血栓化巨大動脈瘤などの複雑な脳血管障害に対する複合治療，頸動脈狭窄症の内膜剥離術，ステント留置術では世界でも有数の治療経験を有しています[5]．図 5 は，椎骨動脈に発生した部分血栓化巨大動脈瘤の症例で，脳幹を強く圧迫しており，重篤な症状を呈して，来院されました．深部吻合を駆使して，動脈瘤を切除し，術後合併症なく，患者さんは社会復帰されました（図 6）．

幸い着任後，大学でも本格的に脳血管内治療を開始することができました．脳動脈瘤，脳動静脈奇形，硬膜動静脈瘻，脳腫瘍など，幅広い疾患の脳血管内治療を展開し，今後同門から日本脳神経血管内治療学会の専門医・指導医をはじめ，本邦の脳血管障害のリーダーが一人でも多く誕生するよう，脳血管障害治療の同門ネットワークを策定し，運営したいと考えています．一方，特に複雑な脳血管障害の治療には，高度な外科治療の技術の修得が大切です．九州大学がこの分野で，世界をリードするには，双方の治療の修練が共に可能な施設の整備を進めることが大切であり，高度な外科治療を担当する術者を育成していく必要があるかと考えています．幸い，私が着任した後は，九州全土をはじめ，巨大脳動脈瘤や，脳動静脈奇形などの治療困難な脳血管障害の症例紹介が増加しました．昨年には，九州大学に，ハイブリッド手術

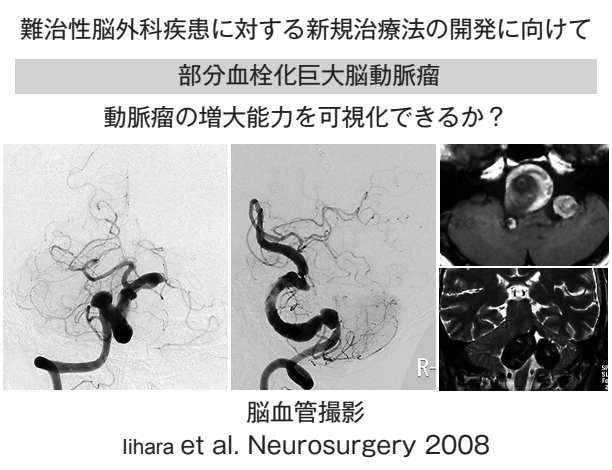

図 5　椎骨動脈に発生した部分血栓化巨大動脈瘤の症例に対する深部吻合を駆使した複合治療．急速に増大する動脈瘤が延髄を圧迫しており，早期に根治的な治療が必要な症例．

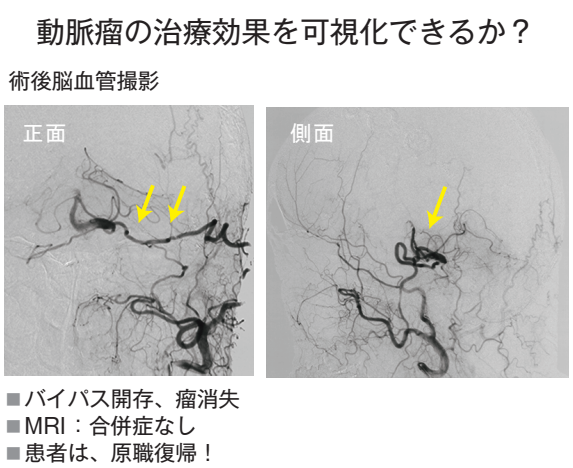

図 6　椎骨動脈に発生した部分血栓化巨大動脈瘤の症例に対する深部吻合を駆使した複合治療．術後血管撮影で動脈瘤は消失，バイパスにより，脳幹，小脳が灌流されている．

室が整備され，治療困難な脳血管障害に対する，直達手術と血管内治療の複合治療が可能となり，世界に向けて，より低侵襲で安全な治療を発信して行きたいと考えています（図 7）[6]．

また治療医についても，一人の治療医が様々な治療技術や研究手法を複数有するハイブリッド・サージョンを育成していく所存です．

3. 脳神経外科医療へのビッグデータの活用について

図 7　ハイブリッド手術室．脳外科領域で，世界でもいち早く臨床応用し，脳血管外科と脳血管内治療を融合し，より低侵襲で，安全な一期的手術を目指す．

いわゆる“ビッグデータ”の活用が話題になっていますが，医療分野においてもビッグデータ時代が到来しています．私は，平成 22 年度から現在まで，厚生労働科学研究の主任研究者として，脳卒中治療の大規模データベースの作成と，ベンチマーキングの可能性をさぐるべく，平成 23 年から毎年，Diagnosis Procedure Combination（DPC）情報，電子レセプト情報を活用した脳卒中退院調査（J-ASPECT Study）を継続しています．まず，日本脳神経外科学会及び日本神経学会の教育訓練施設を対象に，高度な脳卒中治療を常時施行可能な「包括的脳卒中センター」の推奨要件の充足状況に関する調査（脳卒中診療施設調査）を施行しました（図 8）．その結果，常時介入治療が施行可能であるかに関しては，直達手術は高率に施行可能な反面，血管内治療は半数の施設でのみ実施可能であった．また，脳神経外科医に比べ脳卒中内科医が不足していることが判明した．SCU の整備はわずかに 17.6%で，常時血管内治療が可能である施設は 37%に過ぎないことが明らかとなりました[7]．

包括的脳卒中センターの機能を，人的要因，診断機器，介入治療，インフラ，教育の 5 分野について，推奨要件（25 項目）の項目数でスコア化したところ，最もスコアの高い群は，最も低い群と比較して，約 26%も有意に死亡率が低いことを初めて明らかにしました（図 9）[8]．医療の質と死亡率との関係を，参加施設にフィードバックすることによって，ベンチマーキングを行い，自発的な医療の質の向上を図ることで，日本の脳卒中死亡を大きく減少させることが可能であると考え，新たに研究を開始しています．

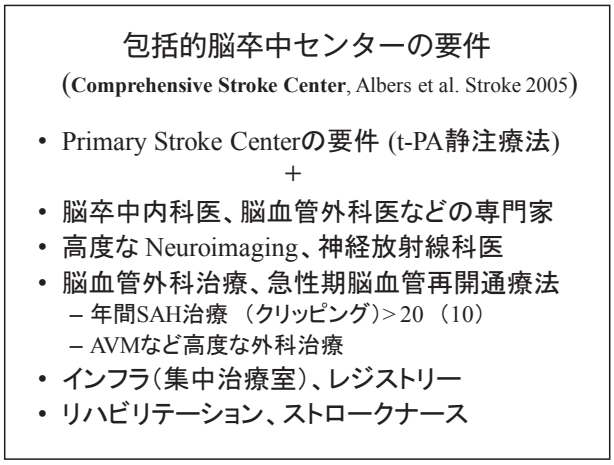

図 8　包括的脳卒中センターの要件．欧米では整備が進められており，本邦でも早急な整備が必要．

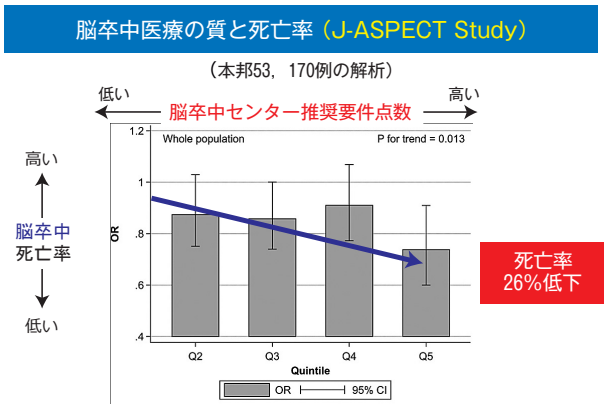

図 9　J-ASPECT 研究での脳卒中大規模データベースの構築．脳卒中センターとしての機能が最も充実している施設は，最も低いスコアの施設と比較すると，脳卒中死亡率が約 26％も低いことを明らかとした．

4. 学会活動について

平成 26 年は，九州大学が，脳神経外科の生涯教育を目標とした主要学会である第 34 回日本脳神経外科コングレスを，5 月 16 日（金）から 18 日（日）の 3 日間にわたり，大阪国際会議場で開催致しました．九州大学としては，第二代教授の福井仁士先生が第 9 回総会を開催されて以来，25 年ぶりの開催となりました．総会の主題を，「脳神経外科の可視化—Visionary approach to Neurosurgery」とし，脳神経外科医療の各分野の現状と課題を様々な角度から可視化し，脳神経外科のさらなる発展に向けた，情報発信をする場にしたいと考えました．日本脳神経外科学会の研修プログラムに参加している施設には，平成 24 年度の DPC 情報，電子レセプト情報の提出をお願いして，約 50 万件の全国の脳神経外科の診療データを収集し，その結果を当教室員から，コングレス総会，日本脳神経外科総会などのシンポジウムで発表し多くの反響を得ました．今後も，さらに九州大学から，世界に本邦の脳神経外科医療の実態を発信していく所存です．平成 29 年には，第 4 回日本心血管脳卒中学会を，福岡で開催する予定です．

5. アカデミック・サージョンの育成について

私はこれまで，アカデミック・サージョンの育成を大きな目標の一つとして掲げ，多忙な臨床現場においてもリサーチ・マインドを持つことの大切さを説いてきました[9)10)]．日常診療において問題を抽出し，論理的に考察するには，1 症例ずつを大切にして洞察力を養うことが大切で，その基礎となるのは，日頃から論文を系統的に読む習慣です．九州大学脳神経外科に着任後は，様々なカンファレンスを定期的に開催し，リサーチ・マインドの醸成と臨床力の強化を目指しています．具体的には，1．主要論文の抄読会による専門知識の update，2．合併症を伴った症例における問題点を抽出し，その対策を考える mortality and morbidity（M & M）カンファレンス，3．神経病理，神経放射線グループとの脳腫瘍カンファレンス，4．脳血管内科との脳循環カンファレンス，5．神経内科，小児科とのてんかんカンファレンス[11)]，6．基礎研究者を招聘してのセミナー等を定期的に開催しています．また，基礎講座を含めた他科と協調，信頼関係を築くことで，教室のアカデミックな活動レベルをさらに高めたいと考えています．

今後，九州大学脳神経外科一門が一体となって，院内他科，基礎研究室との協力のもとに，教室員がさらに切磋琢磨することで，各分野で発信力を増し，九州大学脳神経外科を世界に冠たる組織にしたいと思っています．これからも当教室への一層のご協力をお願い申し上げます．

参 考 文 献

1) Inoue D, Cho B, Mori M, Kikkawa Y, Amano T, Nakamizo A, Yoshimoto K, Mizoguchi M, Tomikawa M, Hong J, Hashizume M and Sasaki T : Preliminary study on the clinical application of augmented reality neuronavigation. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg 74 : 71–76, 2013.
2) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E and Mirimanoff RO : Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 352 : 987–996, 2005.
3) Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, Brandes AA, Hilton M, Abrey L and Cloughesy T : Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med 370 : 709–722, 2014.
4) Yoshimoto K, Iwaki T, Inamura T, Fukui M, Tahira T and Hayashi K : Multiplexed analysis of post-PCR fluorescence-labeled microsatellite alleles and statistical evaluation of their imbalance in brain tumors. Jpn J Cancer Res 93 : 284–290, 2002.
5) Iihara K, Murao K, Yamada N, Takahashi JC, Nakajima N, Satow T, Hishikawa T, Nagata I and Miyamoto S : Growth potential and response to multimodality treatment of partially thrombosed large or giant aneurysms in the posterior circulation. Neurosurgery 63 : 832–842 ; discussion 842–834, 2008.
6) Iihara K, Satow T, Matsushige T, Kataoka H, Nakajima N, Fukuda K, Isozaki M, Maruyama D, Nakae T and Hashimoto N : Hybrid operating room for the treatment of complex neurovascular and brachiocephalic lesions. J Stroke Cerebrovasc Dis 22 : e277–285, 2013.
7) Iihara K, Nishimura K, Kada A, Nakagawara J, Toyoda K, Ogasawara K, Ono J, Shiokawa Y, Aruga T, Miyachi S, Nagata I, Matsuda S, Ishikawa KB, Suzuki A, Mori H, Nakamura F and Collaborators JAS : The impact of comprehensive stroke care capacity on the hospital volume of stroke interventions : a nationwide study in Japan : J-ASPECT study. J Stroke Cerebrovasc Dis 23 : 1001–1018, 2014.
8) Iihara K, Nishimura K, Kada A, Nakagawara J, Ogasawara K, Ono J, Shiokawa Y, Aruga T, Miyachi S, Nagata I, Toyoda K, Matsuda S, Miyamoto Y, Suzuki A, Ishikawa KB, Kataoka H, Nakamura F and Kamitani S : Effects of comprehensive stroke care capabilities on in-hospital mortality of patients with ischemic and hemorrhagic stroke : J-ASPECT study. PLoS One 9 : e96819, 2014.
9) Hishikawa T, Iihara K, Ishibashi-Ueda H, Nagatsuka K, Yamada N and Miyamoto S : Virtual histology-intravascular ultrasound in assessment of carotid plaques : ex vivo study. Neurosurgery 65 : 146–152 ; discussion 152, 2009.
10) Kaku Y, Iihara K, Nakajima N, Kataoka H, Fukuda K, Masuoka J, Fukushima K, Iida H and Hashimoto N : Cerebral blood flow and metabolism of hyperperfusion after cerebral revascularization in patients with moyamoya disease. J Cereb Blood Flow Metab 32 : 2066–2075, 2012.
11) Mukae N, Suzuki SO, Morioka T, Murakami N, Hashiguchi K, Shigeto H, Sakata A and Iihara K : ILAE focal cortical dysplasia type IIIc in the ictal onset zone in epileptic patients with solitary meningioangiomatosis. Epileptic Disord 16 : 533–539, 2014.

プロフィール

飯原 弘二（いいはら こうじ）
九州大学教授（大学院医学研究院脳神経外科学）. 医学博士.
◆略歴：1987–1990 年：京都大学脳神経外科臨床研修
1991–1994 年：京都大学大学院医学研究科（医学博士）
1997–2000 年：トロント大学脳神経外科留学
2000 年：国立循環器病センター 脳神経外科
2009 年：国立循環器病研究センター 脳神経外科 部長
2010 年：同 脳血管部門長，教育研修部長
2013 年：九州大学大学院医学研究院 脳神経外科 教授