

(様式 乙8)

氏 名	川 田 祥 子
(ふりがな)	(かわだ しょうこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第 号
学位審査年月日	平成31年1月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	脳腫瘍手術における 5-aminolevulinic acid を用いた 術中光線力学診断についての検討 (Intraoperative photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid for brain tumor surgery)
論文審査委員	(主) 教授 鳴 海 善 文 教授 梶 本 宣 永 教授 荒 若 繁 樹

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

□緒言□

原発性脳腫瘍は、人口 10 万人に対し年間 14.1 人発生すると報告されており、その中で最も多いのは神経膠腫（約 30%）であり、次いで髄膜腫（25%）、下垂体線種（20%）、神経鞘腫（10%）と続いていく。神経膠腫の予後は不良であるものの、摘出率を上げることで生命予後が延長することが期待される。そのため、術中光線力学などの摘出率を上げる試みが行われている。

術中光線力学診断薬として普及している 5-アミノレブリン酸（5-aminolevulinic acid, 5-ALA）は、腫瘍細胞内で代謝されてプロトポルフィリン IX (PpIX) となり、これが 405nm 中心の青紫色光源により励起され発する 635nm の赤色傾向が腫瘍の存在を示す。

□目的□

種々の条件下における励起光源と腫瘍との関係から蛍光強度の変化について研究し、摘出術を行う際のより正確な判断を行うための蛍光強度の特徴を明らかにするとともに、各種脳腫瘍の自検例での陽性率についても報告し、その有用性と限界を明らかにすることを目的とした。

□対象と方法□

1. 励起光源と腫瘍との各種条件下での蛍光強度の変化の測定

1) 励起光と術野との角度による蛍光強度の変化

光が被照射物に垂直に照射された場合を 0 度、被照射物が光と平行になった場合を 90 度として、照射角度による蛍光強度の変化を計測した。

2) 励起光照射口から術野までの距離による蛍光強度の変化

励起光源から術野までの距離と単位面積あたりの光量を実験的に 5 回測定した。

3) 励起光照射の時間経過による photobleaching の発生

膠芽腫 3 症例の摘出標本に 405nm の励起光を、角度 0 度、距離 30cm で照射し、放射される 630nm の蛍光を分光輝度計で 2 分おきに 20 分まで測定した。

2. 自検臨床例の陽性率の評価

大阪医科大学の倫理委員会で承認後（大阪医科大学倫理委員会承認番号第 42 号、第 300 号、第 965 号）、2003 年 1 月から 2013 年 7 月までに術前に脳腫瘍と診断し、術中に 5-ALA を使用した 404 症例を対象にした。

□結果□

1. 各種条件下での蛍光強度の変化について

1) 約 60 度の照射角度で蛍光強度は半減した。

2) 励起光源となる顕微鏡の鏡筒先端からの距離に従い単位面積あたりの光量は減少し、距離が 1.5 倍になれば光量は半分以下に低下した。

3) 約 10 分で photobleaching により蛍光強度は半減した。

2. 臨床例での蛍光強度について

顕微鏡光源と外部光源を併用することにより手術操作が可能な明るさとなり、蛍光像下での腫瘍の摘出や止血が行えた。

神経膠腫の中で膠芽腫の121例はすべてCTまたはMRI画像で造影剤により増強されたが、5-ALA投与により蛍光を発したのは108例(89.3%)であった。蛍光陰性例は初期の症例が多かった。退形成星細胞腫では29例中19例(65.5%)が陽性であり、すべて画像上の増強所見があった。陰性例10例中7例は画像上の増強所見がなかった。びまん性星細胞腫は21例全例で、画像上の増強、5-ALAによる蛍光ともに認めなかった。毛様性星細胞腫では6例中2例、上衣腫は5例中3例で蛍光陽性であった。

髄膜腫では106例全例がCTまたはMRI画像で増強されたが、5-ALAによる蛍光陽性は87例(82.1%)であった。骨や硬膜への浸潤が蛍光により術中に判別でき、非常に有用であった。

転移性脳腫瘍では56例全例が画像上で増強されたが、5-ALA投与による陽性例は18例(32.1%)のみであった。原発巣や組織診断の違いによる蛍光陽性率に差はなかった。腫瘍自体の蛍光は陰性であっても周囲の脳浮腫領域がvague fluorescenceとして描出される症例があり、腫瘍と周囲脳との境界の識別に有用であった。

リンパ腫は8例中4例、脊索腫は3例中2例、下垂体炎1例は陽性であり、その他、下垂体線種、神経鞘腫、頭蓋咽頭腫、血管芽腫、ラトケ嚢胞は、症例数は少ないものの画像上での増強にも関わらず5-ALAは陰性であった。

□考察□

顕微鏡と外部光源を併用し、十分な光量を得た上で、励起光源と術野の照射角度・距離による蛍光強度の変化を認識することで、より正確な識別が行えると考えられる。Photobleachingに関しては、405nmの波長を含まないRGB光源を使用することにより生じ難いことも確認しており、これについては既に報告した。

臨床例では、CTやMRI画像で増強されない症例は種類に関わらず5-ALA投与による

蛍光は全例で陰性であったことから、5-ALA あるいは PpIX の血管外への移行には BBB の破綻が必要と思われる。しかし、画像上で増強されるにもかかわらず蛍光陰性の症例があり、5-ALA の代謝には未だ不明な点も多い。われわれの経験から脳浮腫も変性疾患も蛍光を発することから、陽性例においては、腫瘍細胞だけか、反応性の細胞や正常神経組織などの可能性がないか解明する必要がある。腫瘍の摘出に際しては、腫瘍以外の蛍光はあくまで **vague fluorescence** であると考えられる。神経膠腫の摘出に際しては、**strong fluorescence** は腫瘍細胞に富んだ領域として摘出の対象となる。しかし、**vague fluorescence** は腫瘍周囲の腫瘍細胞が浸潤した脳浮腫の領域であり、まだ機能を有する神経組織を含む可能性もあることから、神経症状を生じないことを神経ナビゲーション、神経刺激、覚醒下手術などの多くのモダリティ情報を併用しつつ摘出を行うのが有用と考えられる。

また、転移性脳腫瘍では、腫瘍自体は 5-ALA 陰性でも周囲の脳浮腫領域が **vague fluorescence** を呈することがあり、この場合は逆コントラストで境界が明瞭となった。

□結論□

脳腫瘍の術中光線力学診断を行うに当たって知っておくべき励起光源と術野の各条件下での蛍光強度の変化について研究した。励起光源との角度、距離、照射時間を把握する事でより正確な識別ができることが分かった。

また、腫瘍の種別による蛍光強度の違いについても検討を行った結果、腫瘍によりそれぞれ特徴があり、それを把握することでより正確で安全な摘出術に有用であると考えられた。

(様式 乙9)

論文審査結果の要旨

原発性脳腫瘍は、人口 10 万人に対し年間 14.1 人発生すると報告されており、その中で最も多いのは神経膠腫（約 30%）である。神経膠腫の予後は不良であるが、摘出率を上げることで生命予後が延長するため、術中光線力学診断などの摘出率を上げる試みがなされている。

術中光線力学診断薬として普及している 5-アミノレブリン酸（5-aminolevulinic acid, 5-ALA）は、腫瘍細胞内で代謝されてプロトポルフィリン IX (PpIX) となり、これが 405nm の青紫色光源励起により、発する 635nm の赤色蛍光が腫瘍の存在を示す。

申請者は、種々の条件下における励起光源と腫瘍との関係から蛍光強度の変化について研究し、摘出術を行うに当たってより正確な判断を行うための蛍光強度の特徴を明らかにした。また、その有用性と限界を知ることを目的として、各種脳腫瘍の自検例での陽性率についても報告している。本研究で明らかとなった励起光と腫瘍との角度、距離、また照射持続時間による蛍光強度の変化は、術中光線力学診断を行う場合において、より正確な識別を行うのに有用である。また、申請者が検討した 404 症例での腫瘍の種別による蛍光強度にはそれぞれ腫瘍ごとの特性があり、腫瘍細胞以外にも蛍光を発する場合があることについても報告している。本研究で得られた結果は、各種脳腫瘍、特に神経膠腫の手術に対して有用な情報を提供すると考えられ、より正確で安全な摘出術の施行に寄与すると思われる。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

大阪医科大学雑誌 第 77 卷 3 号、平成 30 年