

氏 名	矢 木 亮 吉
(ふりがな)	(やぎ りょうきち)
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 30 年 1 月 17 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	Intraoperative 5-aminolevulinic acid-induced photodynamic diagnosis of metastatic brain tumors with histopathological analysis (組織病理学的分析を用いた、転移性脳腫瘍におけ る術中 5-アミノレブリン酸投与下光線力学的診断)
論文審査委員	(主) 教授 廣 瀬 善 信 教授 鳴 海 善 文 教授 岡 田 仁 克

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《諸 言》

5-アミノレブリン酸(5ALA)は動植物の生体内に含まれる天然アミノ酸であり、正常細胞内ではヘムに代謝される。しかし過剰に投与された 5ALA は悪性腫瘍細胞においてはヘムに到らず、プロトポルフィリン IX (PpIX) の状態で細胞内に蓄積する。PpIX は 405nm の光照射によって励起することで赤色蛍光を発する物質であり、脳神経外科領域において、悪性神経膠腫に対する摘出術の際の術中光線力学的診断により腫瘍摘出精度が上昇するとのエビデンスを根拠として保険承認されている。我々は保険承認前から 5ALA の研究を継続しており、多種の脳腫瘍に対する 5ALA 投与による術中光線力学的診断データを蓄積してきた。

近年、転移性脳腫瘍は増加傾向にあり、脳腫瘍全体の 15%を占めている。転移性脳腫瘍

の手術的治療における問題点は術後の局所再発であり、局所再発防止のためにナビゲーション等の種々の補助技術が併用されている。

《目的》

転移性脳腫瘍患者において、5ALA 投与下術中光線力学的診断を行い、腫瘍本体と周囲脳の蛍光所見に加えて組織学的評価を行うことで、5ALA 投与下手術の有用性を評価することを目的とした。

《対象》

倫理委員会承認のもと、2004年3月から2008年2月の間に大阪医科大学附属病院で経験した転移性脳腫瘍に対する5ALA投与下腫瘍摘出16症例を対象とした。

《方法》

麻酔導入2時間前に5ALA(20mg/kg体重)を経口摂取させ、腫瘍摘出時に手術顕微鏡を用いて蛍光強度を3段階(strong, vague, none)で評価した。蛍光が弱い場合は補助励起光として高出力バイオレットレーザーや高出力LED光を用いた。全患者の腫瘍および周囲脳を病理学的に評価し検討した。

《結果》

対象症例16例中、男性11例、女性5例で、平均年齢は54歳であった。腫瘍原発巣は乳腺4例、消化管4例、肺3例、原発不明癌2例、膀胱、骨、唾液腺がそれぞれ1例であった。組織学的には腺癌14例、扁平上皮癌1例、骨肉腫1例であった。

●転移性脳腫瘍の蛍光所見

腫瘍は69%で蛍光を認めず、蛍光を認めた31%は不均一な蛍光強度分布を示した。蛍光陽性の腫瘍内では、蛍光を認めなかった領域の多くが壊死巣であったが、壊死していない部分でも蛍光陽性と陰性領域が混在していた。

●周囲脳の蛍光所見と腫瘍細胞浸潤

腫瘍周囲の脳には 88%で蛍光を認め、蛍光は腫瘍から 2～6mm の領域で腫瘍を囲むように分布していた。腫瘍と周囲脳の蛍光陽性率には明らかな相関はなかった。

周囲脳への顕微鏡的腫瘍細胞浸潤は 75%で認め、浸潤様式として第 1 に腫瘍表面からの直接浸潤、第 2 に血管周囲腔を介した浸潤、第 3 に脳室壁播種が観察された。直接浸潤による周囲脳への浸潤深度は組織学的に $1.4\pm 1.0\text{mm}$ であり、蛍光陽性領域よりも浅かった。周囲脳蛍光陽性症例の 78.6%で周囲脳への顕微鏡的な腫瘍浸潤を認め、その腫瘍浸潤深度と周囲脳蛍光の有無の間には有意な相関を認めた ($p=0.004$)。

●対象症例の転帰

対象症例 16 例のうち、1 例は半年以内に死亡、3 例は半年以上～一年以内に死亡、11 例は一年以上生存し、残りの 1 例は不明であった。

《考 察》

●脳腫瘍と周囲脳の蛍光

転移性脳腫瘍の 5ALA 投与後の蛍光陽性率は高かったとの報告が他施設からあるが、今回の我々の検討では 31%であり、これまでの報告より低い頻度であった。頻度に差が出た理由としては、蛍光強度評価法あるいは実験環境の違いなどが挙げられ、実験室環境ではない本研究での手術用顕微鏡による術中評価は、より正確な評価結果であると考えられる。

●周囲脳の蛍光

周囲脳が蛍光を示す機序として、脳血液関門の破綻している腫瘍血管から 5ALA が周囲脳内に移動し、腫瘍非依存性に PpIX が生成されて蛍光を発している可能性が考えられた。

●5ALA 投与下光線力学的診断による手術

腫瘍局所再発の重要な機序の一つとして不完全な腫瘍摘出がある。本研究では周囲脳の蛍光が陽性の場合の腫瘍浸潤深度は $1.4\pm 1.0\text{mm}$ であったため、3mm 厚の周囲脳を含めて一塊として摘出することで、evidence に基づく腫瘍全摘出が可能になると考えた。

《結 論》

転移性脳腫瘍の 5ALA 投与による術中蛍光所見は、腫瘍よりも周囲脳において陽性率が高く、周囲脳蛍光の有無は顕微鏡的腫瘍浸潤と相関していた。転移性脳腫瘍に対する腫瘍摘出術において、5ALA 投与下光線力学的診断の併用は切除範囲を設定するのに有用であり、腫瘍の不完全除去に伴う局所再発予防に寄与する可能性がある。

(様式 乙9)

論文審査結果の要旨

5ALA を用いた光線力学的診断および治療の報告は多くされており、脳神経外科領域では悪性神経膠腫における手術支援として広く支持されている。転移性脳腫瘍は脳腫瘍全体の15%を占める頻度の高い腫瘍であり、術後の局所再発が大きな問題とされている。申請者は転移性脳腫瘍に対して、術前に5ALAを投与し術中光線力学的診断を用いた摘出術を施行することが患者への不利益なく腫瘍摘出率を向上させ、術後局所再発を抑制する可能性があると考え、病理組織学的な評価を加えてその意義を検証した。その結果、腫瘍本体の蛍光陽性率は他の報告と異なり31%と低率であったが、周囲脳での蛍光陽性率は88%と高率であり、また腫瘍細胞浸潤深度と周囲脳蛍光の間に有意差を見出した。さらに、周囲脳への顕微鏡的腫瘍浸潤様式を検討し、5ALA投与下転移性脳腫瘍摘出術を施行する際の腫瘍および周囲脳の蛍光の意義を病理学的に示した。また、腫瘍本体に加えて周囲脳蛍光陽性部分の摘出をも一塊に行うことで、転移性脳腫瘍の局所再発を抑制する可能性を示した。具体的には、周囲への腫瘍浸潤深度が $1.4\pm 1.0\text{mm}$ であったため、腫瘍から3mmの周囲脳を一塊に摘出することが有用である点にも言及している。結論として、本研究は5ALA投与下光線力学的診断が悪性神経膠腫に限らず転移性脳腫瘍においても局所再発率を低下させる可能性のある手術支援であることを示唆しており、本研究結果は今後の転移性脳腫瘍の実臨床に少なからず貢献するものと考えられる。

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)

World Journal of Surgical Oncology

15(1): 179, 2017 doi: 10.1186/s12957-017-1239-8<オンライン掲載>