

# 脳神経外科手術支援のための 手術ナビゲーションシステムに関する研究

66784 王 凱濛  
指導教員 佐久間 一郎 教授

In neurosurgery such as the treatment of glioma, it is important to remove tumor accurately. Obscure boundaries between normal tissue and glioma prevent surgeon from detecting easily. Navigation system has been used in a clinical operation to help surgeon detect brain tumor easily. But there is a special phenomenon called “Brain shift”, which is deformation and translation of brain in a clinical operation. 5-Aminolevulinic Acid(5-ALA), a tumor-marker with fluorescence, is used for assisting intra-operative detection of brain tumor and its boundaries. We developed the measurement system using 5-ALA for assisting intra-operative detection of brain tumor. It is necessary, however, to integrate intra-operative information acquired from a various surgical measurement systems with preoperative information for effective surgical navigation. In this research, we developed an integrated intra-operative information system consisted of navigation system, and intra-operative measurement system using 5-ALA.

Key Words : 5-ALA, Brain tumor, System integration, Navigation system, Neurosurgery

## 1. 緒 言

脳腫瘍の治療としては全摘出が最も有効な治療法であり、腫瘍の除去率と患者の予後には密接な関係がある。しかし、悪性腫瘍は浸潤性を持ち、正常組織との境界が不明瞭であるため、腫瘍、非腫瘍の境界を判断することが難しく、また、過度の摘出は患者の予後にも影響を与えるため、実際の症例で全摘出といえるのはわずかしかないという現状がある。そのため正確な腫瘍摘出が求められており、腫瘍領域を把握するMRIなどの診断装置や、それと合わせて腫瘍の位置情報を術者に直感的に提示するナビゲーションシステムなどが開発されている。しかしながら、術中には髄液の流出により脳が変形・移動するブレインシフトという現象が見られ、腫瘍の部位は術前画像と術中において必ずしも一致しない。この問題の解決法としては術中MRIの応用等がある。また腫瘍同定のための術中計測も有効であると考えられる、このような試みのひとつとして腫瘍細胞に選択的に集積し、蛍光色素 ProtoporphyrinIX (PpIX) の前駆体である、5-Aminolevulinic Acid(5-ALA)を利用して腫瘍組織と正常組織との識別を行う試みがなされている[1]。本研究では腫瘍部位で計測される蛍光信号の強度・蛍光スペクトルと腫瘍の性質に関する情報(腫瘍の種類及び悪性度など)を検討をし、術中腫瘍部位同定支援のための5-ALA誘導蛍光術中計測システムの開発を行っている。この計測システムから得られる組織診断に関する情報を、直感的かつリアルタイムに手術ナビゲーション画面に提示可能になれば、術中に状況に応じた最適

な手術戦略立案の支援ができる。しかしながら、臨床ではMRI等の診断装置と組み合わせたナビゲーションシステムの利用は盛んに行われているものの、術中に計測される脳腫瘍術中計測診断システムから得られる組織機能情報が統合されたシステムが必要である。

## 2. 目的

本研究では術中計測情報と手術ナビゲーションシステムを統合した手術支援システムを開発する。具体的には以下の二点を検討する。

1, 5-ALAを利用した術中計測システムと位置計測ナビゲーションシステムを統合し、得られた蛍光スペクトル情報を手術ナビゲーション上に提示する方法を検討する。

2, 得られた蛍光スペクトルと過去の臨床例との関連性の提示法を検討する。

## 3. 統合した手術支援システム

### 3-1 システム構成

システムの概要をFig.1に示す。統合するシステムは、術中の腫瘍同定に役立つPpIX蛍光計測システム、それを搭載し術場に置かれるこれらの計測デバイスの3次元位置情報を計測し、位置情報統合(レジストレーション)を行うための位置計測を行う3次元位置計測システム、これらを統合して術者に直感的な情報として提示するナビゲーションシステムから構成される。これらのサブシ

システム間のデータの送受信は Middle Ware (NDDS) [2]によって行われる。

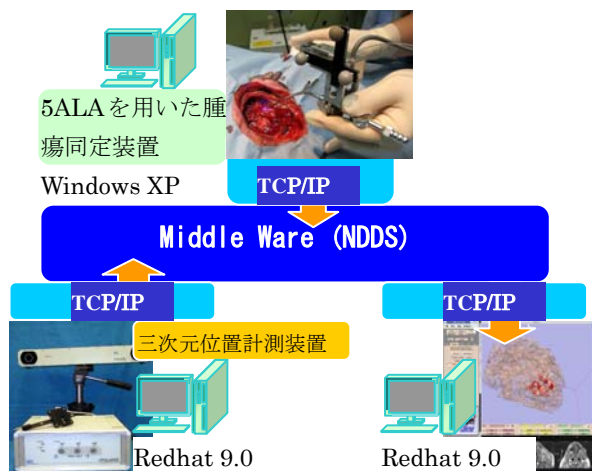


Fig.1 System architecture of integrated intra-operative information system

このシステムに実装する機能は以下の通りとした。  
(a) 計測された点の位置情報 (三次元計測装置座標系) と MRI 画像とを統合する。

(b) 取得された蛍光情報をナビゲーション上に提示する。

(c) データベース機能を付加する。類似度の近いスペクトルの検索し、類似度の近いスペクトルを提示し、腫瘍の判別を行う。

各拡張機能の実装は、3D Slicer をベースに行った。

### 3-1 座標系統合評価実験

Target registration error (TRE) による精度評価を行った。手術器具で実物のマーカの中心を指した時に、ナビゲーション画像上におけるマーカの中心と手術器具先端の距離をナビゲーションソフトウェア (3D Slicer) で測定することで誤差を求めた。以上の位置計測では、5回の計測データの平均値を採用することで、光学式センサの持つ測定誤差の低減を図る。

アクリル製のファントム容器を水の中に浸して、実験用 MRI (0.2T) を用いて撮像を行った。このとき、MRI で撮像される容器の角上部 (Q, R, S) 及び角下部 (t, r) 合計 6 点を MRI 撮像可能な MRI マーカの代わりとし、Q, R, S, t, s 各点での位置を MRI 座標系で計測を行った。光学式マーカの取り付けられた計測ツールを用いて、Q, R, S, t, r 各点の位置を測定した。そして、Q, R, S, t, s を用いて、患者・画像間レジストレーションを行った。また、A, B, C, D を誤差評価用のマーカと

して誤差評価を行った。算出されたナビゲーションの TRE 誤差は平均  $1.79 \pm 0.35\text{mm}$  であった。

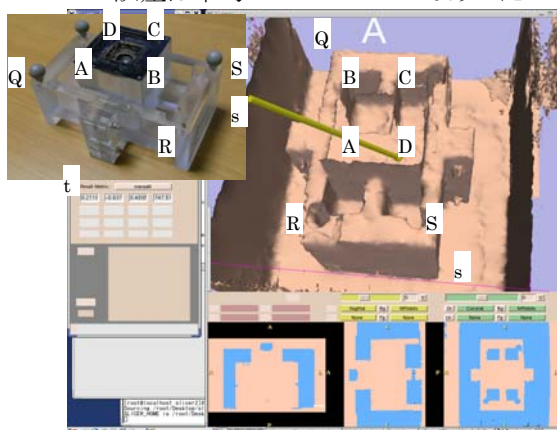


Fig.2 Phantom and MRI image displayed in 3D Slicer

## 4. 蛍光スペクトル情報の提示手法の検討

### 4-1 データベース

臨床例で計測された 5-ALA 誘導蛍光と病理診断結果をまとめたデータベースを試作し、組織蛍光スペクトル波形の過去の臨床例との相関性から、腫瘍、境界と非腫瘍の判別を支援する手法の検討を行った。データベースは、23 症例で組織サンプルの総数が 172 サンプルを集め構築される。悪性度 Grade2, 3 のサンプル数は 9 症例で 68 サンプルであり、Grade4 のサンプル数は 14 症例で 104 である。病理診断結果から腫瘍が 94 個、境界 (腫瘍寄り、非腫瘍寄りの組織) が 39 個、非腫瘍が 39 個で組織サンプルを 3 群に大別した。

Table.1 Sample numbers of each group divided by malign degree

悪性度	Grade2, 3	Grade4
腫瘍	53	41
非腫瘍	6	33
境界	9	30

### 4-2 クラスタ分析

2つの蛍光スペクトル波形の類似度を相関係数で定義した。その値は以下のように求められる。

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

$x_i, y_i$  はそれぞれの蛍光スペクトルの強度値である。波長 450[nm] から 750[nm] までの間の 909 個点を取って、二つの波形の類似度の計算を行った。

また、クラスター間の類似度に群平均を用いて計算する。Fig.3 に示したように、階層的な樹形図からクラスターを切り出す。閾値を定めて、それ以上の結合レベルを持つ「枝」を一つのクラスターと見なせばよい。ここでは、閾値は0.869 となった。

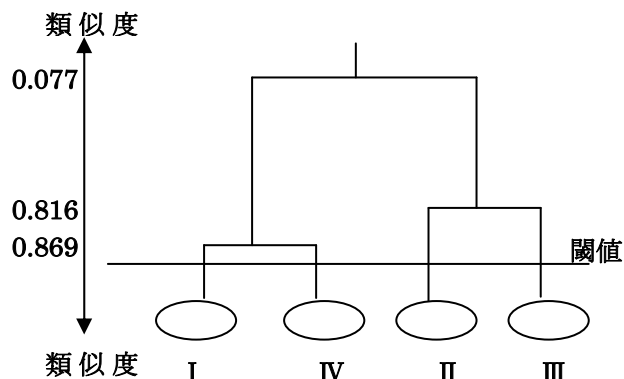


Fig.3 Cluster analysis by dendrogram

4-3 結果

クラスター分析を行った結果、4 つのクラスターに分かれた。各クラスターへの内訳は Table.2 に示す。

Table.2 Sample numbers of each cluster

	腫瘍		非腫瘍		境界		総計
Grade	2, 3	4	2, 3	4	2, 3	4	
クラスターI	48	15	6	33	7	20	129
クラスターII	4	29	0	0	0	7	36
クラスターIII	0	0	0	0	0	5	5
クラスターIV	2	0	0	0	0	0	2

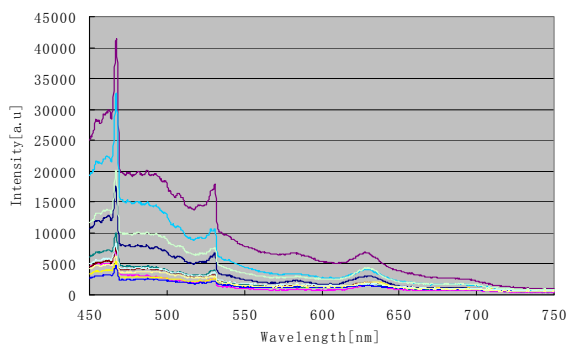


Fig.4 Spectra from tissues of cluster-I

クラスターI には多くの計測データが含まれ、脳腫瘍のグレードもさまざまである。蛍光スペクトル波形の特徴 (Fig. 4) は波長 635[nm] 近辺のピークが微弱であり、波長 466[nm] 近辺と 531[nm] 近辺のピーク強度より弱い。ピーク強度は 466[nm], 531[nm], 635[nm] の順番に小さくなる傾向

向があった。

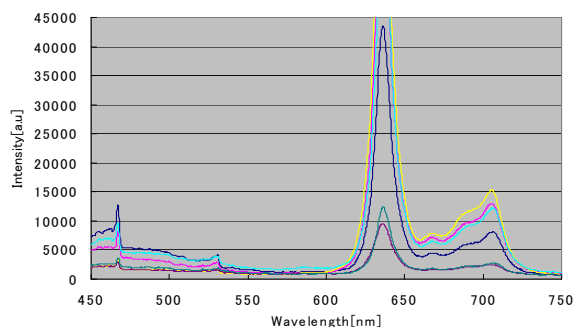


Fig.5 Spectra from tissues of cluster-II

クラスターII の蛍光スペクトル波形の特徴 (Fig. 5) は波長 635[nm] 近辺のピーク強度が強くて、波長 706[nm] 近辺にもピークをはっきり観察された。所属された組織サンプルが主に悪性度の高い腫瘍である。

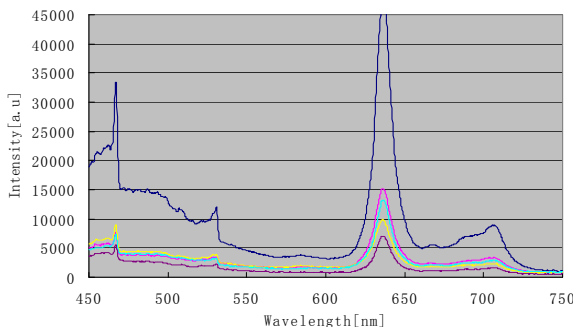


Fig.6 Spectra from tissues of cluster-III

クラスターIII に所属された組織サンプルはすべて境界である。蛍光スペクトル波形の特徴 (Fig. 6) は波長 635[nm] 近辺のピーク強度が強くて、波長 706[nm] 近辺にもピークが出ていたが、531[nm] 近辺のピーク強度より弱い。

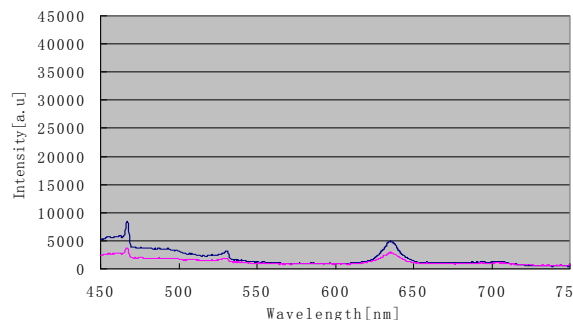


Fig.7 Spectra from tissues of cluster-IV

クラスターIV の蛍光スペクトル波形の特徴 (Fig. 7) は波長 635[nm] 近辺のピーク強度は、波長 466[nm] 近辺のピーク強度より弱い、波長 531[nm] 近辺のピーク強度より強い。また、波形が少し平らである。所属された組織は2個しか

いで、すべてはGrade3の腫瘍組織である。

#### 4-4 クラスタ I に関する再分析

データをGrade2,3とGrade4の二つに分割し、再度クラスタ分析を行った。

Table.3 The Result of Cluster Analysis

Grade2,3	I-1	I-2	I-3	I-4
腫瘍	38	2	3	2
非腫瘍	2	4	0	0
境界	5	2	0	0
Grade 4	I-5	I-6	I-7	I-8
腫瘍	4	1	1	4
非腫瘍	17	9	7	0
境界	15	2	4	0

#### 4-5 考察

クラスタ内でのばらつきの指標として相関係数の分散でクラスタリングの妥当性を評価した。各クラスタの分散(Table. 3)は、それぞれ1.18%, 0.43%, 0.63%であるため、クラスタ内でのばらつきが小さいことがわかった。また、スペクトル波形から見ると、各クラスタは独自の波形特徴を持っていることがわかった。

Table.4 Average and variance of each cluster

クラスタ	I	II	III	IV
平均(類似度)	0.9838	0.9753	0.9670	0.9838
分散	0.0118	0.0043	0.0063	

Table.5 Similarity between the clusters

クラスタ	I	II	III	IV
I	1			
II	0.0065	1		
III	0.5297	0.8163	1	
IV	0.8690	0.4614	0.8541	1

ほぼすべての組織サンプルが、波長466[nm]と531[nm]と635[nm]近辺に三つのピークが出ていた。クラスタII, III, IVに所属する組織サンプルの種類(腫瘍か非腫瘍か境界か)が単一であるため、クラスタII, III, IVのいずれかに判定されると、組織の種類を推測できるだろう。クラスタIには多くの計測データが含まれ、脳腫瘍のグレードもさまざまであり、有意義な情報を提示することは困難である。Grade2,3とGrade4の二つに分割し、再度クラスタ分析よりある程度で同種類の組織をあつまったことがわかった。

#### 4-6 システムの動作実験

ハンドプローブ型の組織蛍光計測プローブに反射型の光学式マーカを取り付け、Fig.1のような

統合環境下にて、取得した蛍光スペクトル情報及び位置情報を送信し、ナビゲーションシステムとの連動実験を行った。術者が指し示した蛍光発生箇所を位置情報とともにナビゲーション画面上にて提示を行うことが可能であった。Fig.8に蛍光スペクトル情報の提示手法のアルゴリズムを示す。

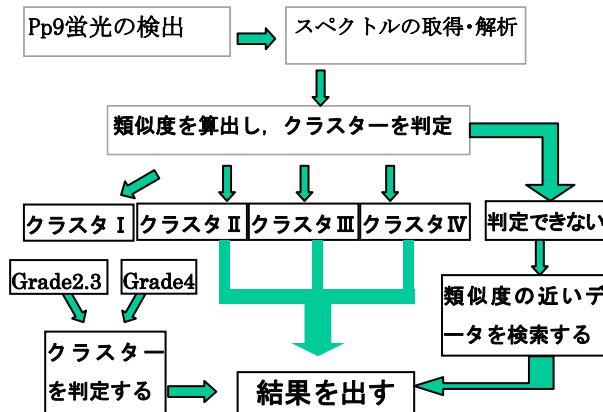


Fig.8 Algorithm to exhibition method of spectrum information

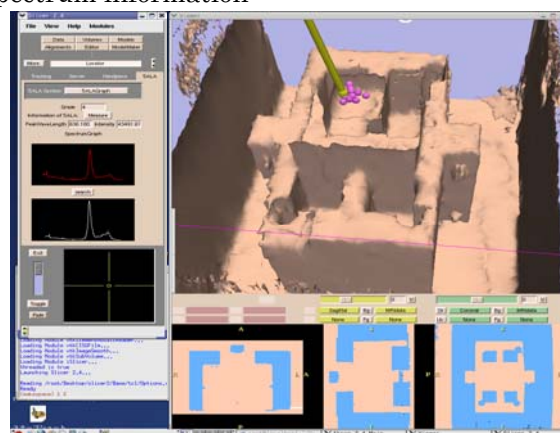


Fig.9 Experimental results of navigation system

## 5. まとめ

5-ALA誘導蛍光計測に基づく術中腫瘍同定のための計測情報と、手術ナビゲーションシステムを統合した術中情報提示システムを試作した。また、臨床で計測された5-ALA誘導蛍光と病理診断結果をまとめたデータベースを試作し、クラスタ分析により、組織蛍光スペクトル波形の過去の臨床例との相関性を検討した。蛍光スペクトル波形と判定されたクラスタの特徴情報を腫瘍、境界と非腫瘍の判別を支援する手法として、術者に提示が可能になった。

## 参考文献

- 1) Walter Stummer: Neurosurgery, 42, (3), 518-526 (1998).
- 2) 青木英祐 東京大学大学院新領域創成科学研究科博士論文, (2006).