

Title	転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療-2剖検例における病理組織学的検討および文献的考察-
Author(s)	多湖, 正夫; 青木, 幸昌; 中川, 恵一 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1997, 57(3), p. 119-126
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/19367">https://hdl.handle.net/11094/19367</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療

### — 2 剖検例における病理組織学的検討および文献的考察 —

多湖 正夫<sup>1)</sup> 青木 幸昌<sup>2)</sup> 中川 恵一<sup>2)</sup> 寺原 敦朗<sup>3)</sup> 小野木雄三<sup>2)</sup>  
 馳澤 憲二<sup>2)</sup> 豊田 健嗣<sup>2)</sup> 佐々木康人<sup>2)</sup> 栗田 浩樹<sup>4)</sup> 村山 繁雄<sup>5)</sup>

1) 東京大学医科学研究所附属病院放射線科 2) 同医学部附属病院放射線科  
 3) 放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療診断部 4) 東京大学医学部附属病院脳神経外科 5) 同神経内科

#### Gamma Knife Radiosurgery for Metastatic Brain Tumors: Neuropathological report of two autopsy cases and review of literatures

Masao Tago<sup>1)</sup>, Yukimasa Aoki<sup>2)</sup>,  
 Keiichi Nakagawa<sup>2)</sup>, Atsuro Terahara<sup>3)</sup>,  
 Yuzo Onogi<sup>2)</sup>, Kenji Hasezawa<sup>2)</sup>, Kenji Toyoda<sup>2)</sup>,  
 Yasuhito Sasaki<sup>2)</sup>, Hiroki Kurita<sup>4)</sup>  
 and Shigeo Murayama<sup>5)</sup>

More than 40,000 cases have been treated with gamma knife radiosurgery, but few neuropathological reports are available. This paper describes two autopsy cases in which the patients had been treated with gamma knife. As these patients died 67 and 24 days after therapy, early neuropathological changes are reported.

The first case was a 58-year-old woman diagnosed with multiple brain metastases from breast cancer. One of these lesions, in the medulla oblongata, was irradiated with a gamma knife. Sixty-seven days later, she died from heart failure. The second case was a 69-year-old man diagnosed with multiple brain metastases from lung cancer. One of these lesions, in the pons, was irradiated with a gamma knife. Twenty-four days later, he died from acute renal failure caused by hepatorenal syndrome. In both cases, the irradiated lesions were well demarcated from the undamaged surrounding tissues on light microscopy. Histologically, the tumor cells showed a variety of degenerative changes, such as pyknosis, multinuclear cells, and vacuolar degeneration in the cytoplasm. Fibrosis, more prominent in the first case, was observed spreading in the irradiation field, adhering to the hyalinized and thickened vessel walls. Demyelination was also observed in the first case. As far as we know, this report is the first published description of fibrosis in the radiosurgical irradiation field.

Research Code No. : 404.6

**Key words :** Radiosurgery, Stereotactic irradiation Brain metastasis, Autopsy, Neuropathology

Received Jun. 24, 1996; revision accepted Nov. 18, 1996

- 1) Department of Radiology, Institute of Medical Science, University of Tokyo
- 2) Department of Radiology, University of Tokyo
- 3) Division of Radiation Medicine, Research Center of Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences
- 4) Department of Neurosurgery, University of Tokyo
- 5) Department of Neurology, University of Tokyo

#### はじめに

スウェーデンの脳外科医であったLars Leksellが、定量的手法を用いて1回に高線量を頭蓋内の標的に正確に照射する方法をradiosurgery (以下、定位放射線治療)と定義したのは1951年のことである<sup>1)</sup>。1968年スウェーデンで開発されたガンマナイフは、定位放射線治療を行う方法の一つである<sup>2)</sup>、1995年12月時点での全世界および日本での稼働台数はそれぞれ70台、14台、また累積治療症例数はそれぞれ40,000例以上、6,000例以上となっている。現在、定位放射線治療は脳動静脈奇形などの血管奇形、神経鞘腫や髄膜腫などの良性腫瘍、転移性脳腫瘍などを中心として行われており、その治療成績も良好である<sup>2)-14)</sup>。また神経膠腫のような原発性悪性脳腫瘍やパーキンソン病、てんかんのような機能的疾患などにも応用が試みられている。このように広く行われるようになった定位放射線治療ではあるが、照射後の剖検例や手術摘出標本の病理組織学的所見に関する報告はそれ程多くない。今回われわれは、脳幹部の転移性腫瘍に対するガンマナイフ後に剖検の得られた2症例を経験した。この2症例はガンマナイフ後それぞれ67日後および24日後に死亡しており、照射後早期の病理組織学的変化を中心に報告する。

#### 対象と方法

東京大学医学部附属病院にてガンマナイフを施行された右乳癌および右肺癌の脳転移の2症例が対象である。臨床症状の原因検索のため、または単純な転移巣検索の一貫として施行された頭部MRIにて多発性脳転移と診断され、十分なインフォームド・コンセントのもとガンマナイフを施行する方針となった。局所麻酔下に定位頭部フレームを頭蓋骨に固定し、General Electric社製のGE9800 QUICK 3Dを用いて定量的に造影CT撮影後、ハードウェアとしてDEC (Digital Equipment Corporation)社のMicroVAX II、ソフトウェアにはkula version4.3を用いて治療計画を行った。照射にはELEKTA社製のLeksell Gamma Unitを用いたが、照射中照射直後にガンマナイフによると考えられる明かな合併



Fig.1 Case 1: T1-weighted MR image with contrast enhancement shows a metastatic tumor in the medullo-oblongata.



Fig.2 Case 1: Stereotactic CT scan with dose distribution superimposed on the radiosurgical target. A radiosurgical dose of 20Gy was irradiated to the tumor margin, and 33.3Gy to the tumor center.

症は認められなかった。

病理解剖は、死後5~15時間後から開始された。取り出された脳は、10%ホルマリンにて固定後、大脳半球は前額断にて、ガンマナイフを施行した脳幹部についてはCT, MRI同様の水平断にて切り出した後、パラフィン浸透包埋し、染色法にはヘマトキシリン・エオジン、クリューバー・パレラ、ボディアン、ビールショウスキー、ニッスル、アザン・マロリー、エラスチカ・ファン・ギーソン、ホルツァー、燐タングステン酸ヘマトキシリン、銀、過ヨウ素酸シフなどを用いて標本作成し、詳細な観察を行った。

症 例

症例 1

臨床経過

症例は58歳女性。右乳癌(病理組織学的には乳頭腺管癌)

に対し非定型的右乳房切除術および腋窩郭清術を施行されたが、経過観察中に次々と皮膚転移が出現し、種々の治療にもかかわらず徐々に増悪した。最初の手術から23カ月後に嚥下困難が出現し徐々に増悪、無呼吸発作、洞性不整脈なども認められたため、頭部MRIを施行したところ多発性脳転移と診断された。転移巣の一つが延髄に認められ(Fig. 1)、臨床症状の原因病巣と考えられた。全脳照射の適応とも考えられたが、生命予後が短いと予想される段階であり、全脳照射では治療期間が数週間と比較的長くなること、まず臨床症状をコントロールすることが重要であったこと、また家族の強い希望もあり、十分なインフォームド・コンセントのうえ、この延髄転移巣に対してガンマナイフを施行した。Stereotactic CT上腫瘍は12×10×12mmで、14mmコリメーター1 shotのみを用い60%isodose curveにて腫瘍を囲み、中心線量33.3Gy、辺縁線量20Gyにて照射

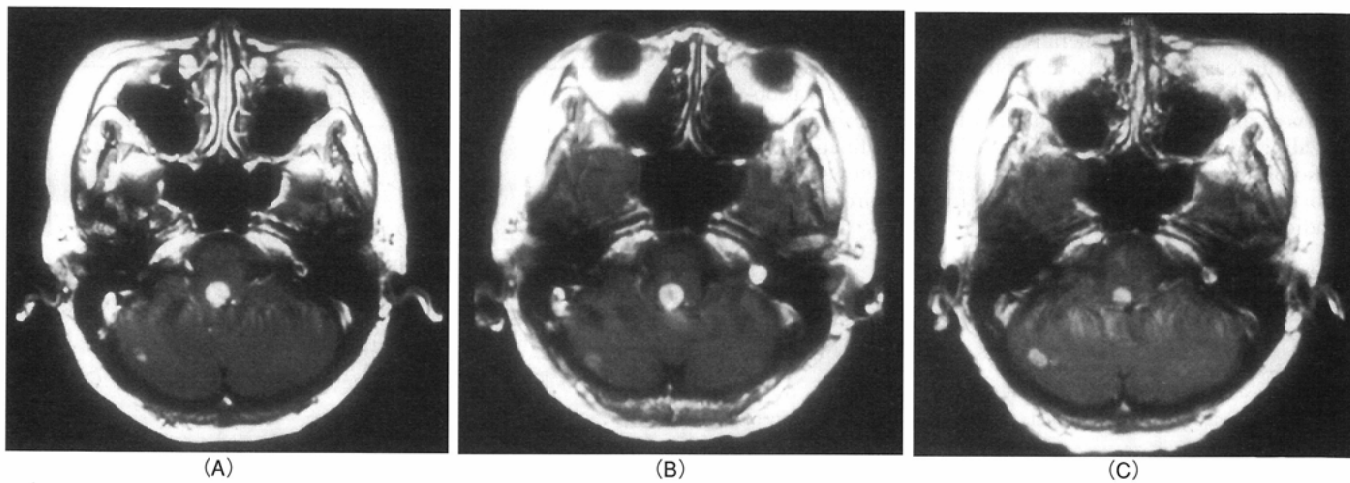


Fig.3 Case 1: T1-weighted MR images with contrast enhancement. (A)MRI at the day of gamma knife. (B)MRI eleven days after gamma knife. The central area of the irradiated tumor shows reduced contrast enhancement. The tumor size is unchanged. (C)MRI 32-days after gamma knife. The irradiated tumor decreases in its size. However, the tumor in the right cerebellar hemisphere increases in its size.



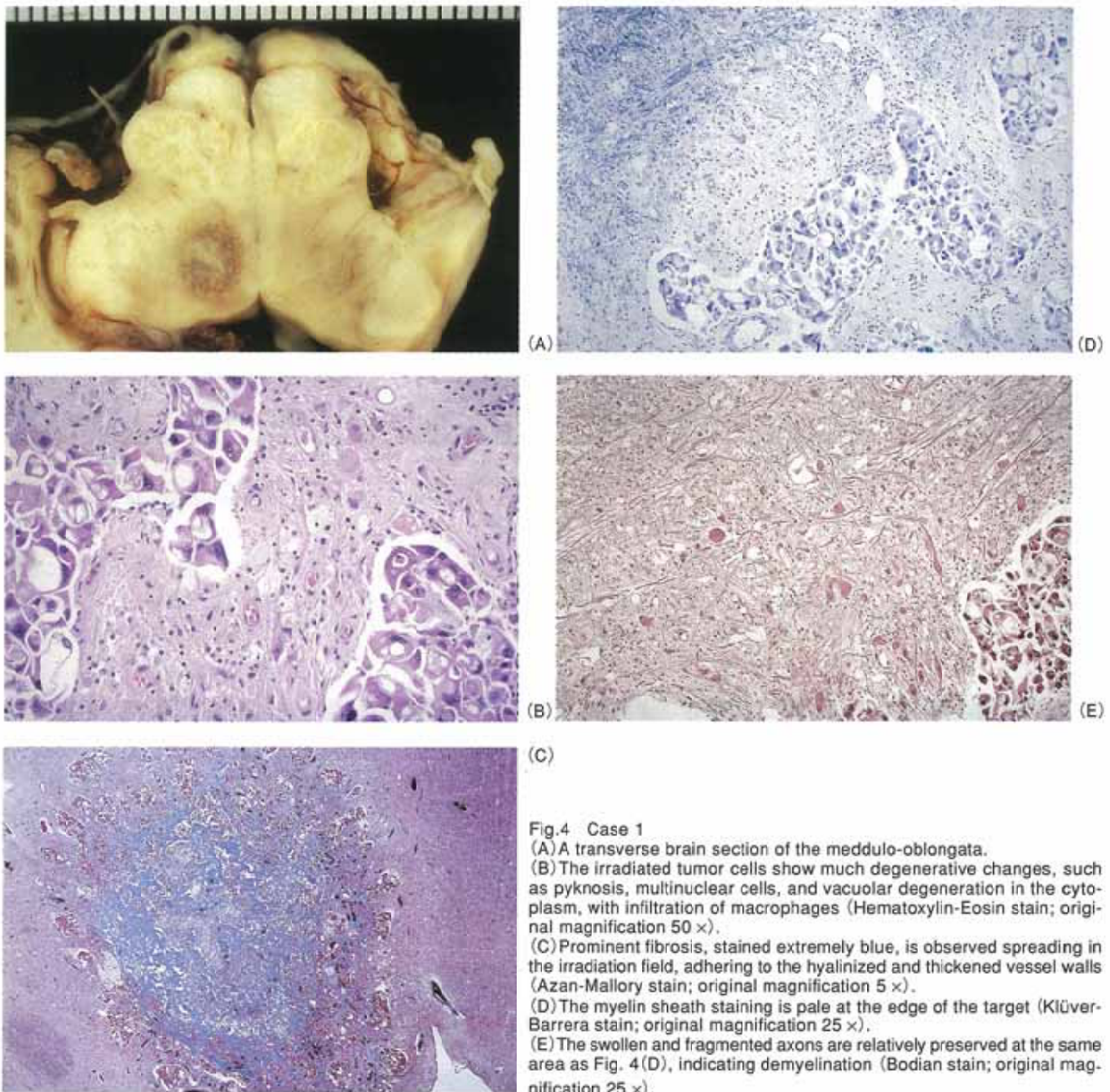


Fig.4 Case 1

(A) A transverse brain section of the medullo-oblongata.  
 (B) The irradiated tumor cells show much degenerative changes, such as pyknosis, multinuclear cells, and vacuolar degeneration in the cytoplasm, with infiltration of macrophages (Hematoxylin-Eosin stain; original magnification 50 ×).  
 (C) Prominent fibrosis, stained extremely blue, is observed spreading in the irradiation field, adhering to the hyalinized and thickened vessel walls (Azan-Mallory stain; original magnification 5 ×).  
 (D) The myelin sheath staining is pale at the edge of the target (Kiüver-Barrera stain; original magnification 25 ×).  
 (E) The swollen and fragmented axons are relatively preserved at the same area as Fig. 4(D), indicating demyelination (Bodian stain; original magnification 25 ×).

した(Fig.2)。照射3日後のMRIでは著変見られなかったが、11日後のMRIでは腫瘍中心部に造影効果の減弱が見られ、腫瘍周囲の浮腫も軽減していた。照射32日後には腫瘍は7mmに縮小したが、逆に腫瘍周囲の浮腫は照射時よりもやや増強していた(Fig.3A-C)。脳転移の診断後は副腎皮質ステロイドや浸透圧利尿薬なども併用し、神経学的所見に関しては改善したが、全身状態は徐々に悪化した。照射67日後、心不全のため永眠された。

病理学的所見

ガンマナイフを施行した延髄転移巣は、肉眼病理学的には中心部に黄色調の部分と光沢を帯びた部分が認められ、周辺部は褐色調であった(Fig.4A)。光顕的に病変部の境界は明瞭で、組織学的には腫瘍細胞は集簇し島状に残存してい

たが、非照射部位の腫瘍細胞と比べ核の変形、多核化、細胞の空胞変性など著明な変化が認められ、また照射野内にはマクロファージも出現していた(Fig.4B)。アザン・マロリー染色で見ると、照射野内に著しく青く染色される膠原線維が広がっており、硝子化し肥厚した血管壁と癒合していた(Fig.4C)。照射野辺縁部は海綿状態を示し、クリューバー・バレラ染色では髄鞘の淡明化が明らかであった(Fig.4D)。しかし、ボディアン染色では軸索の腫大や断片化は認められるものの、軸索そのものは保たれており(Fig.4E)、クリューバー・バレラ染色の所見と合わせ脱髄と考えられた。さらに辺縁部では、ごく軽微なグリオーシスやchromatolysisも認められた。



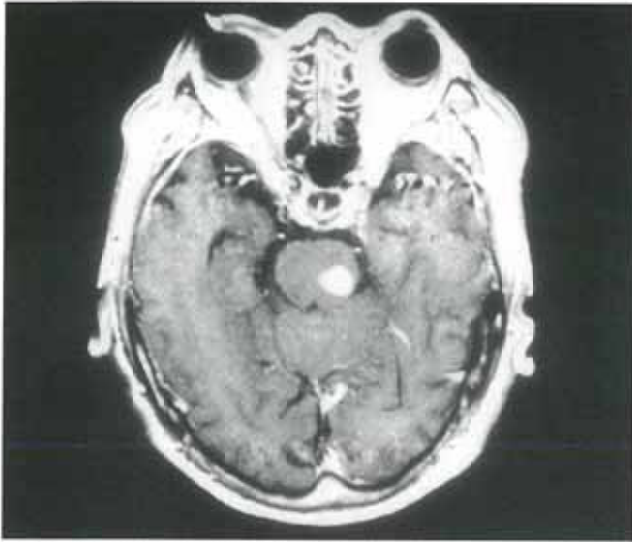


Fig. 5 Case 2: T1-weighted MR image with contrast enhancement shows a metastatic tumor in the pons.

## 症例 2

### 臨床経過

症例は69歳男性。原発性小細胞肺癌，右肺門リンパ節転移，多発性肝転移に対し化学療法が施行されたが，効果認

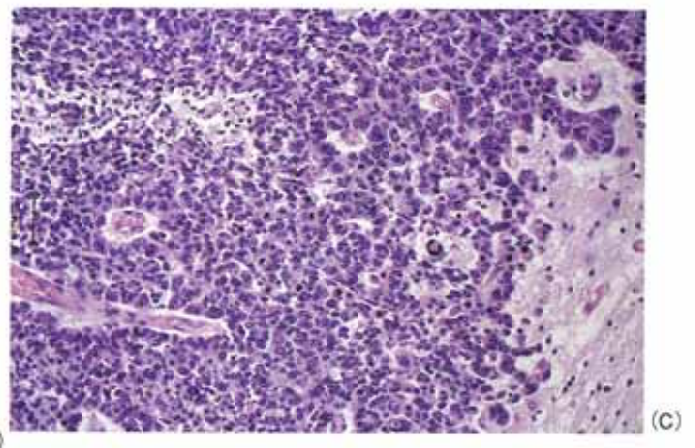


Fig. 6 Case 2: Stereotactic CT scan with dose distribution superimposed on the radiosurgical target. A radiosurgical dose of 20Gy was irradiated to the tumor margin, and 28.6Gy to the tumor center.

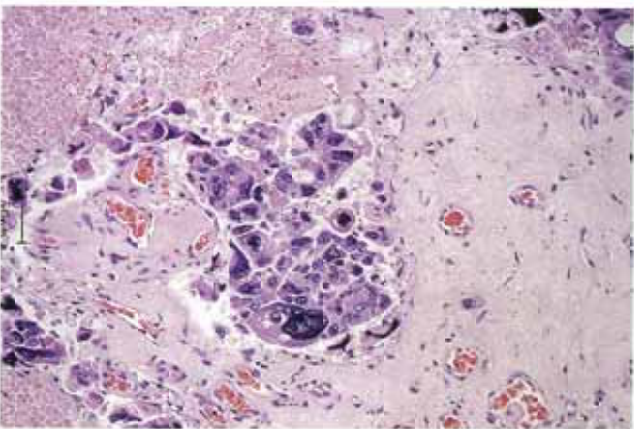
められず経過観察となった。その後全身状態徐々に悪化し，診断時より9カ月後に施行した頭部MRIにて多発性脳転移が認められた。全脳照射の適応とも考えられたが，症



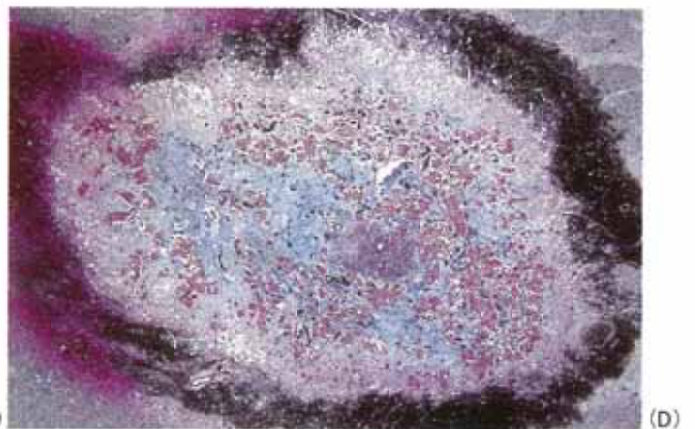
(A)



(C)



(B)



(D)

Fig. 7 Case 2 (A) A transverse brain section of the pons. (B) The irradiated tumor cells show much degenerative changes such as case one (Hematoxylin-Eosin stain; original magnification 50 $\times$ ). (C) However, non-irradiated tumor cells are uniform in their appearances, clearly different from those of the irradiated cells, which indicates no degenerative changes (Hematoxylin-Eosin stain; original magnification 50 $\times$ ). (D) Fibrosis, adhering to the hyalinized and thickened vessel walls, is observed spreading in the irradiation field, with prominent spongy change at the edge of the target. The fibrosis is less stained than that of case one (Azan-Mallory stain; original magnification 5 $\times$ ).

例 1 同様、生命予後が短いと予想されたこと、全脳照射の治療期間が比較的長くなること、また家族の希望などにより、転移巣のうち最も大きく臨床的に問題と考えられた橋転移巣(Fig.5)に対してガンマナイフを施行した。Stereotactic CT上腫瘍は13×12×14mmで、14mmコリメーター1 shotのみを用い70%isodose curveにて腫瘍を囲み、中心線量28.6Gy、辺縁線量20Gyにて照射した(Fig.6)。しかしその後全身状態は徐々に悪化し、肝不全に伴う肝腎症候群による急性腎不全にて、照射24日後に永眠された。

#### 病理学的所見

ガンマナイフを施行した橋転移巣は、肉眼病理学的に辺縁部に出血を伴っており、中心部はモザイク状に粗造であった。そのなかに出血壊死と考えられる黒褐色調の小領域が認められた(Fig.7A)。非照射部の転移巣のうちにも同様な辺縁部出血を伴っているものが認められた。症例 1 同様、橋転移巣は光顕的に病変部の境界は明瞭であり、また辺縁部の出血は赤血球の形態が保たれており、24時間以内の新鮮な出血と考えられ、照射に伴うものとは考えられなかった。照射された腫瘍細胞には核の変形、多核化、細胞の空胞変性などが認められ、非照射部の腫瘍細胞と比べ明らかな変化があり、また照射野内にはマクロファージも出現していた(Fig.7B, C)。アザン・マロリー染色では、やはり青く染色される膠原線維が照射野内に認められ、線維化を伴った血管壁と癒合していたが、症例 1 よりは軽度であった(Fig.7D)。照射野辺縁部では著明な海綿状態が観察されたが(Fig.7D)、髄鞘が脱落している部位とはほぼ一致して軸索も脱落しており、出血により観察やや困難ではあったものの明らかな脱髄は認められなかった。また辺縁部では、ごく軽微なグリオーシスやchromatolysisも認められた。

#### 考 察

今回われわれは、脳幹部の転移巣に対し辺縁線量として20Gyを用いた。当院における脳幹部動静脈奇形25例の成績では、ナイダスの平均径13.1mmと小さなものを適応としてきたが、平均辺縁線量18.1Gy(16例で20Gy)にて、画像上一過性の脳浮腫が3例に認められ、症候性のものが2例で恒久的な神経障害は認められず、脳動静脈奇形全体に対するガンマナイフの成績と比較し、合併症の発生率はむしろ低かった。したがって、今回の2症例の転移巣の大きさから考えて、辺縁線量20Gyは容認できる範囲内と考えられる。

近年、定位放射線治療は広く行われるようになってきているが、われわれの検索した範囲内では、定位放射線治療後の剖検例や手術摘出標本に関する報告は症例報告が14例<sup>3),10),14)-22)</sup>、まとまった報告は2文献認められるのみである<sup>23),24)</sup>。これら報告されている症例の主要な病理組織学的所見をTableにまとめた。

村山は、結腸癌の多発性脳転移のそれぞれにガンマナイフを施行後3カ月に死亡した症例を報告している<sup>19)</sup>。肉眼病理学的には限局性の壊死が認められていた。組織学的に

は、腫瘍の大部分は壊死しており、また腫瘍周囲の白質では髄鞘の脱落および脂肪顆粒細胞(マクロファージ)の出現や、空胞変性、アストログリアの増生、ミクログリアの反応などを認めたとしている。また、小血管の内腔狭窄、壁の線維性肥厚も著明であったと報告している。

Koikeらは、左頭頂葉と右傍側脳室領域(深部頭頂葉)の2カ所の転移性腫瘍にガンマナイフを施行後22日目に死亡した症例を報告している<sup>15)</sup>。肉眼病理学的には、照射された腫瘍はいずれもほぼ全域壊死に陥っていた。組織学的には、左頭頂葉ではactiveな腫瘍細胞は認められなかったが、右傍側脳室領域(深部頭頂葉)では、腫瘍細胞は軽度残存しており、また腫瘍辺縁部に向かうにつれて著明になる反応性アストロサイトーシス、グリオーシス、マクロファージの出現が特徴的であったとしている。

一般的に転移性脳腫瘍の照射に対する反応は、良性腫瘍や動静脈奇形よりも早期から出現するが、われわれの症例も含め村山、Koikeら、Thompsonらの報告のいずれでも腫瘍壊死が認められている。Thompsonらの症例は全脳照射後にガンマナイフを施行し、その後2.5週間で死亡しているが<sup>22)</sup>、同様に全脳照射後にガンマナイフを施行し、その後1週間で死亡した症例を報告しているCoffeyらは、腫瘍壊死は認められなかったとしている<sup>3)</sup>。われわれの症例 1 では、ガンマナイフ施行後11日目に初めてMRI上の変化が認められており、転移性脳腫瘍の場合、ガンマナイフ後10日程で腫瘍壊死が生じ始めるのかもしれない。また壊死の程度は、村山、Koikeら、Thompsonらのいずれもが腫瘍細胞のすべて、または大部分と報告しているが、今回のわれわれの2症例は、確かに残存腫瘍細胞は形態の変化が著しく、非照射部位よりも細胞密度は明らかに減少しているものの、大部分が壊死に陥っているとは言えなかった。他の報告と比べてみても、照射線量はほぼ同程度で、照射容積にも大きな違いは認められず、また照射から死亡までの期間も著しく短いことはないで、組織感受性や照射部位による違いと思われる。また、大部分とは定量的にどの程度のことを表現しているのかも問題である。

良性腫瘍では、聴神経鞘腫に関して計4例の報告がある。1例は照射から手術までの期間が不明だが<sup>20)</sup>、Thompsonらの症例は照射後11週で腫瘍壊死が認められず<sup>22)</sup>、Norénらの症例では照射後それぞれ6カ月、10カ月で腫瘍壊死が認められたとしている<sup>10),20)</sup>。これは臨床的に照射後6カ月頃から、CTやMRI上腫瘍中心部の造影効果の減弱が認められることと対応していると考えられる。

脳動静脈奇形に対する定位放射線治療後の剖検例は山本らの報告のみである<sup>14)</sup>。ガンマナイフ施行後26カ月に死亡した症例であるが、ナイダス内には蛋白性の液体の浸出が認められ、辺縁部では壊死や脱髄やグリオーシスが認められた。照射野内のナイダスである血管の多くは、内膜肥厚により閉塞し、リンパ球の浸潤を伴う部分も認められた。肥厚した血管壁は免疫組織化学的にはコラーゲン3型に強陽性であった。血管造影上ナイダスは完全に閉塞していた



Table Reported Neuropathological

Reference Number	Clinical Characteristics				Radiosurgery			
	Authors	Age/Sex	Diagnosis	Duration between Radiosurgery and Autopsy/Surgery	Specimen	Location	Radiosurgical Dose (Gy) (Max/Peri)	
3	Coffey	50s/M	Metastasis from Renal Cell Carcinoma	A week	Autopsy	Rt. Parietal	20/16	
15	Koike	77/M	Metastases from Primary Unknown Carcinoma	22 days	Autopsy	Lt. Parietal	30/15	
15	Koike	77/M	Metastases from Primary Unknown Carcinoma	22 days	Autopsy	Rt. Deep Parietal	40/20	
19	Murayama	67/F	Metastases from Colon Adenocarcinoma	3 months	Autopsy	Multiple	?	
22	Thompson	65/M	Metastasis from Colorectal Adenocarcinoma	2.5 weeks	Autopsy	Lt. Parietal	33.3/20	
present case	Tago	58/F	Metastases from Breast Papillotubular Carcinoma	67 days	Autopsy	Meddulo-oblongata	33.3/20	
present case	Tago	69/M	Metastases from Small Cell Lung Carcinoma	24 days	Autopsy	Pons	28.6/20	
10	Norén	72/F	Acoustic Neurinoma	6 months	Surgery	CP Angle	100/10-40	
20	Norén	55/F	Acoustic Neurinoma	?	Surgery	CP Angle	?	
20	Norén	59/F	Acoustic Neurinoma	10 months	Autopsy	CP Angle	?	
22	Thompson	70/F	Acoustic Neurinoma	11 weeks	Autopsy	Lt. CP Angle	40/20	
22	Thompson	58/F	Glioblastoma Multiforme	39 weeks	Autopsy	Lt. Thalamus	21.4/15	
14	Yamamoto	43/F	Arteriovenous Malformation	26 months	Autopsy	Lt. Temporal	50/25	
17	Leksell	62/M	Intractable Pain due to Metastases from Bladder Carcinoma	10 weeks	Autopsy	Lt. Thalamus	250	
17	Leksell	47/F	Intractable Pain due to Recurrent Rectal Adenocarcinoma	20 weeks	Autopsy	Rt. Thalamus	200	
17	Leksell	47/F	Intractable Pain due to Recurrent Rectal Adenocarcinoma	14 weeks	Autopsy	Lt. Thalamus	250	
21	Steiner	?	Intractable Pain	400 days	Autopsy	Thalamus	140	
16, 18	Larsson, Mair	59/M	Intractable Pain due to Metastases from Squamous Cell Lung Carcinoma	62 days	Autopsy	Micbrain	200	

が、組織学的には開存している血管も見られ、この開存した血管にのみ内皮細胞が存在していたとしている。

この山本らの報告のみならず、照射野内の血管壁に線維化や肥厚が認められるという報告は多い<sup>14),16),17),19),22)</sup>。従来、遅発性放射線壊死に特徴的な血管の所見として、血管壁の肥厚やフィブリノイド壊死、また内皮細胞の増殖とそれに伴う内腔の狭窄などが言われてきた<sup>25),26)</sup>。特にフィブリノイド壊死は、血管変化のなかで最も特徴的とも考えられているが、今回の2症例ではその所見は明らかではなかった。LeksellやLarssonらは200~250Gyの定位放射線治療によって生じた壊死中心部に血管壁の壊死(フィブリノイド壊死に相当すると思われる)を認め、壊死周辺部に線維化を伴った血管壁を認めたと報告している<sup>16),17)</sup>。われわれの症例はフィブリノイド壊死が出現するまでの期間よりも早期の変化を見ているのであろう。

ところで、今回の2症例においてはいずれも照射野内に広がる線維化も認められた。現在まで、定位放射線治療後に照射野内の血管壁以外の組織に線維化が認められたとする報告は見られない。元来、脳組織には線維芽細胞は存在せず、脳組織の障害に伴う反応性変化としてはアストロサイトーシスやグリオシスの形態をとるのが通常である。われわれの症例を含め反応性アストロサイトーシスやグリオシスが認められたとする報告は多いが、いずれも照射野辺縁部に認められている<sup>14),15),17),19),21),22)</sup>。Anderssonらは6匹の山羊の正常脳に陽子線を用いて150~200Gy照射し、その病理組織学的所見を経時的に詳細に報告しているが、照射後28カ月までの特徴的所見の一つに壊死周辺部でのアストロサイトの増生を挙げ、照射後39カ月以降の特徴的所見として著明なグリオシスを挙げている<sup>27)</sup>。放射線脳障害は

白質中心であることからわかるように、神経膠細胞は放射線に対する感受性が比較的高いが、定位放射線治療により本来ならば反応性に増生すべきアストロサイトまでもが障害を受けるため、障害の程度が低い照射野辺縁部やかなりの時間が経過した後であればグリオシスを生じ得ることが考えられる。増生できないアストロサイトに代わり線維芽細胞が周辺の毛細血管から浸出し、われわれの症例における線維化が形成されたのであろう。線維化の程度の違いは、照射から死亡までの期間の相違によるものと考えられる。

症例2では照射野辺縁部の脱髄は明らかではなかったが、症例1では明らかな脱髄が認められた。照射後3カ月で死亡した村山の症例や照射後11週で死亡したThompsonらの聴神経腫瘍の症例、照射後26カ月で死亡した山本らの脳動脈奇形の症例、および照射後62日で死亡したMair, Larssonらの症例でも脱髄の報告があり<sup>14),18),19),22)</sup>、われわれの2症例の脱髄の有無の相違は照射から死亡までの期間の違いによると考えられる。通常分割照射では照射後数月から6カ月で脱髄が認められるとされているが、放射線生物学的に考えて定位放射線治療ではより早期から出現するはずであり、出現時期は1~2カ月の間と推測できる。

Nielsenらは、陽子線を用いた定位放射線治療後に剖検の得られた10症例(神経膠腫6例、下垂体腫瘍4例)の組織学的所見を3段階に分類し、線量と所見との関係を求めている<sup>24)</sup>。彼らの分類によるGrade 2の所見として、オリゴデンドログリアを中心とした細胞消失や、多くの血管で壊死または肥厚した壁が認められることを指標としているが、この閾線量は照射容積が大きい場合に10Gy、小さい場合に20Gyであるとしている。今回のわれわれの2症例では、標

Findings of Radiosurgical Cases

Conventional Irradiation Dose (Gy)	Neuropathological Findings													
	Fibrosis in the			Swelling of Spongy				Exudation of Proteinaceous	Fibrotic	Hypertrophic	Necrotic Walls	of		
	Necrosis	Macrophages	Lymphocytes	Field	Astrocytosis	Gliosis	Demyelination	Axons	Change	Chromatolysis	Fluid	Vessels	Vessels	Blood Vessels
30	-	+												
-	+	+			+	+								
-	+	+			+		+	+				+	+	
30	+	+			+									
-	+	+		+		+	+	+	+			+	+	
-	+	+		+		+		+	+			+	+	
-	+		+											
-	+						+				+			
60	+	+	+		+									
-	+		+			+	+				+	+	+	
-	+					+						+		+
-	+					+								
-	+	+			+									
-	+	+					+	+		+		+		+

本と線量分布を重ね合わせておらず、線量と所見との関係を正確に評価はできないが、明らかに変化の認められる部位と線量分布の大きさから推測すると、照射から死亡までの期間の相違はあるものの、線量と所見の関係はNielsenらの報告とそれ程矛盾していないと考えられる。

Wennerstrandらは、コントロール困難な癌性疼痛の軽減のため視床にガンマナイフを用いて照射し、その後得られた9剖検例について報告している<sup>23)</sup>。照射後死亡までの期間は3~33週とさまざま、照射線量も180~250Gyとさまざまであるが、組織学的所見はかなり均一であるとしている。おもな所見として、境界明瞭な壊死、マクロファージの浸潤、壊死周囲の海綿状態とアストロサイトの軽度増生、血管壁の壊死、内膜肥厚などを挙げている。われわれの2症例と共通する所見、共通しない所見どちらもあるが、これらの所見は確かに多くの報告で述べられている。照射線量、照射容積、照射部位、照射される組織、線量率、照射から死亡までの期間などにより、病理組織学的所見はさまざまなものになると考えられるが、このような主要所見の出現時期や線量との関係、照射部位との関係などの詳細な解明には今後の剖検例の蓄積を待つと同時に、動物モデルを用いて正常脳組織や腫瘍組織の定位放射線治療に対する反応を詳細に検討する必要がある。

KondziolkaらやSpiegelmannらは、正常脳組織に対して照射した動物実験を行っている。Kondziolkaらはガンマナイフを用いてラットにさまざまな線量で照射し、照射90日後の病理組織学的所見を報告しており<sup>28)</sup>、またSpiegelmannらはライナックを用いて猫にさまざまな線量で照射し、照射6カ月後の所見を報告している<sup>29)</sup>。Kondziolkaらは中心線量100Gyで初めて壊死が認められたとしており、また

Spiegelmannらは辺縁線量(中心線量の84%に相当)100Gyで初めて壊死が認められたとしているが、この両者の結果は比較的よい一致をみている。その他にも、若干の相違はあるが、アストロサイトーシス、血管壁肥厚、小血管の増生、脱髄、浮腫、出血などが報告されている。われわれの剖検例では正常脳組織は照射野辺縁部に存在するのみだが、病理組織学的所見に大きな違いは見られない。Kondziolkaらは辺縁部の所見として壊死境界から2mmの部位で観察しており、中心線量100Gyで初めて異常所見が認められたとしている。線量分布から考えるとこの部位はほぼ20%領域に相当し、照射野辺縁部で病理組織学的に異常所見が認められる線量の点で、我々の症例と大きな違いはないと考えられる。Spiegelmannらは病理所見とMRI所見とを対比しているが、病変部の大きさとMRI上ガドリニウムで造影される領域の大きさはよく一致しており、また病変中心部の壊死領域はMRI上造影されない領域とよく一致していたとしている。

またKondziolkaらはラット脳にC6グリオーマ細胞を移植後ガンマナイフにて照射し、その病理組織学的所見を報告している<sup>30)</sup>。非照射群と照射群とを比較しているが、照射群では腫瘍壊死が多い傾向にあったこと、腫瘍細胞密度が低い領域を伴うラットが有意に多かったことなどを報告している。C6グリオーマと転移性腫瘍の違いはあるが、われわれの症例でも、照射部位では非照射部位に比較し明らかな腫瘍壊死および腫瘍細胞の減少を認めており、所見は共通している。しかし、このKondziolkaらの報告では、線維化に関する記述もなく、より詳細な報告はされておらず、今後の検討が必要である。

最近では、さまざまな分野で正常細胞や腫瘍細胞の放射



線によるアポトーシスも広く検討されているが、Wennerstrandらの報告のなかで、中心線量250Gyにて照射後3週間で死亡した症例の壊死部周辺に細胞が縮小し、核のクロマチンが凝縮した神経細胞を認めたとする記述は非常に注目すべきで<sup>23)</sup>、アポトーシスに相当する可能性が考えられる。Kondziolkaらも中心線量70Gyにて照射し90日後に屠殺したラット脳に、縮小した神経細胞を認めたとしている<sup>28)</sup>。

今回の剖検例にはアポトーシスを疑わせる所見は認められなかったが、われわれが行った実験でも、中心線量200Gy、辺縁線量100Gyで照射後1週間目に屠殺したラット脳に縮小した神経細胞が観察された。今後定位放射線治療の放射線生物学を考えるうえで、病理組織学的アプローチに加え分子生物学的アプローチが重要になってくるであろう。

## 文 献

- 1) Leksell L: The Stereotaxic Method and Radiosurgery of the Brain. *Acta Chir Scand* 102: 316-319, 1951
- 2) Leksell L: Stereotactic Radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psych* 46: 797-803, 1983
- 3) Coffey RJ, Flickinger JC, Bissonette DJ, et al: Radiosurgery for Solitary Brain Metastases Using the Cobalt-60 Gamma Unit; Methods and Results in 24 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20: 1287-1295, 1991
- 4) Duma CM, Lunsford LD, Kondziolka D, et al: Stereotactic Radiosurgery of Cavernous Sinus Meningiomas as an Addition or Alternative to Microsurgery. *Neurosurgery* 32: 699-705, 1993
- 5) Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al: A Multi-Institutional Experience with Stereotactic Radiosurgery for Solitary Brain Metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28: 797-802, 1994
- 6) Flickinger JC, Lunsford LD, Linskey ME, et al: Gamma Knife Radiosurgery for Acoustic Tumors; Multivariate Analysis of Four Year Results. *Radiother Oncol* 27: 91-98, 1993
- 7) Fuller BG, Kaplan ID, Adler J, et al: Stereotaxic Radiosurgery for Brain Metastases; The Importance of Adjuvant Whole Brain Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 413-418, 1992
- 8) Kondziolka D, Lunsford LD: Radiosurgery of Meningiomas. *Neurosurg Clin N Am* 3: 219-230, 1992
- 9) Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, et al: Stereotactic Radiosurgery for Arteriovenous Malformations of the Brain. *J Neurosurg* 75: 512-524, 1991
- 10) Norén G, Arndt J, Hindmarsh T: Stereotactic Radiosurgery in Cases of Acoustic Neuroma; Further Experiences. *Neurosurgery* 13: 12-22, 1983
- 11) Ogunrinde OK, Lunsford LD, Flickinger JC, et al: Stereotactic Radiosurgery for Acoustic Nerve Tumors in Patients with Useful Preoperative Hearing; Results at 2-year Follow-up Examination. *J Neurosurg* 80: 1011-1017, 1994
- 12) Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, et al: Outcome Analysis of Acoustic Neuroma Management; A Comparison of Microsurgery and Stereotactic Radiosurgery. *Neurosurgery* 36: 215-229, 1995
- 13) Steiner L, Lindquist C, Adler JR, et al: Clinical Outcome of Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations. *J Neurosurg* 77: 1-8, 1992
- 14) Yamamoto M, Jimbo M, Kobayashi M, et al: Long-Term Results of Radiosurgery for Arteriovenous Malformation; Neurodiagnostic Imaging and Histological Studies of Angiographically Confirmed Nidus Obliteration. *Surg Neurol* 37: 219-230, 1992
- 15) Koike Y, Hosoda H, Ishiwata Y, et al: Effect of Radiosurgery Using Leksell Gamma Unit on Metastatic Brain Tumor; Autopsy Case Report. *Neurol Med Chir* 34: 534-537, 1994
- 16) Larsson B, Leksell L, Rexed B: The Use of High Energy Protons for Cerebral Surgery in Man. *Acta Chir Scand* 125: 1-7, 1963
- 17) Leksell L: Cerebral Radiosurgery; I. Gammathalamotomy in Two Cases of Intractable Pain. *Acta Chir Scand* 134: 585-595, 1968
- 18) Mair W, Rexed B, Sourander P: Histology of the Surgical Radiolesion in the Human Brain as Produced by High-Energy Protons. *Radiat Res (Suppl)* 7: 384-389, 1967
- 19) 村山繁雄: 放射線治療による神経障害. *最新医学* 50: 503-508, 1995
- 20) Norén G, Collins VP: Stereotactic Biopsy in Acoustic Tumors. *Appl Neurophysiol* 43: 189-197, 1980
- 21) Steiner L, Forster D, Leksell L, et al: Gammathalamotomy in Intractable Pain. *Acta Neurochir* 52: 173-184, 1980
- 22) Thompson BG, Coffey RJ, Flickinger JC, et al: Stereotactic Radiosurgery of Small Intracranial Tumors; Neuropathological Correlation in Three Patients. *Surg Neurol* 33: 96-104, 1990
- 23) Wennerstrand J, Ungerstedt U: Cerebral Radiosurgery; II. An Anatomical Study of Gamma Radiolesions. *Acta Chir Scand* 136: 133-137, 1970
- 24) Nielsen SL, Kjellberg RN, Asbury AK, et al: Neuropathologic Effects of Proton-Beam Irradiation in Man; I. Dose-Response Relationships after Treatment of Intracranial Neoplasms. *Acta Neuropath (Berl)* 20: 348-356, 1972
- 25) Berg NO, Lindgren M: Time-dose Relationship and Morphology of Delayed Radiation Lesions of the Brain in Rabbits. *Acta Radiol (Suppl)* 167, 1-118, 1958
- 26) Burger PC, Boyko OB: The Pathology of Central Nervous System Radiation Injury. (In) Gutin PH, Leibel SA, Sheline GE ed: *Radiation Injury to the Nervous System*. 191-208, 1991, Raven Press, New York
- 27) Andersson B, Larsson B, Leksell L, et al: Histopathology of Late Local Radiolesions in the Goat Brain. *Acta Radiol* 9: 385-394, 1970
- 28) Kondziolka D, Lunsford LD, Claassen D, et al: Radiobiology of Radiosurgery; Part I. The Normal Rat Brain Model. *Neurosurgery* 31: 271-279, 1992
- 29) Spiegelmann R, Friedman WA, Bova FJ, et al: LINAC Radiosurgery; An Animal Model. *J Neurosurg* 78: 638-644, 1993
- 30) Kondziolka D, Lunsford LD, Claassen D, et al: Radiobiology of Radiosurgery; Part II. The Rat C6 Glioma Model. *Neurosurgery* 31: 280-288, 1992