原 著

インプラント・ヒーティング・システムによる脳腫瘍の組織内温熱療法

——病理学的検討——

木田義久¹⁾ 小林達也²⁾

1) 小牧市民病院脳神経外科

2) 名古屋大学脳神経外科

Hyperthermia of Malignant Brain Tumor with Implant Heating System

——Histopathological Study——

Yoshihisa Kida¹⁾ and Tatsuya Kobayashi²⁾

1) Departments of Neurosurgery, Komaki City Hospital

2) Nagoya University School of Medicine

Summary

Histopathological sections of 11 brain tumors treated with interstitial hyperthermia of Implant Heating System (IHS) were studied, in which 7 malignant gliomas, 3 metastatic brain tumors and a malignant meningioma were involved. Materials were obtained either from operative resection or autopsy following the hyperthermia with IHS. All the cases received repeated hyperthermia, combined with either radiotherapy or chemotherapy. Measurements of tissue temperature disclosed about 42°C and 38°C in the points of 5 and 10mm apart from the implant respectively. All the tumors showed an apparent necrosis around the implant in the areas of 20 × 10mm by one, 20 × 30mm by two and 20 × 40mm by three implants, which were placed in parallel fashion. In a case of metastatic brain tumor, the tumor completely disappeared and was replaced by a cavity with remaining implant. Microscopically the necrosis was well-circumscribed from surrounding brain tumor tissue and generally homogeneous in pattern. In fact no tumor cells nor inflammatory cells were seen inside the necrosis, but only the ghosts of basic structures were seen, indicating coagulation necrosis. In some cases, this necrotic foci were consistent even after several months following the last hyperthermic procedure, suggesting that the necrosis were not readily absorbed nor invaded by the tumor.

In conclusion, the repeated hyperthermia with IHS can create apparent necrosis of the brain tumor around the implant, which is definitely related to the thermal effects of IHS.

Key Words :

脳腫瘍

温熱療法

インプラントヒーティングシステム

組織内

Brain neoplasms

Hyperthermia

Implant heating system

Interstitial

1. はじめに

種々の新しい治療法の開発にもかかわらず悪性脳腫瘍の治療は容易でなく、発症後の生存期間の著明な延長を得たとする報告は少い。温熱療法も脳腫瘍に対する集学的治療の一手段として研究開発され、1980年代に入って種々の臨床報告がなされるようになった。当初 RF¹⁾あるいは microwave²⁻⁶⁾を用いた局所加温が行われたが、近年正常脳組織への侵襲を可及的に避け、腫瘍のみを加温する必要性から、組織内加温法が多く用いられている。私達も implant による組織内加温法を開発導入し⁷⁾、1985 年来臨床応用を試み、転移性脳腫瘍⁸⁾、悪性グリオーマ⁹⁾などの治療において一定の成果を得ている。今回は Implant Heating System (以下 IHS) 治療後に得られた病理組織学的所見について報告する。

2. 方法と対象

本システムについては他の報告において詳細に述べた⁷⁾ので、簡単な説明にとどめる。システムは、腫瘍内に埋没留置する implant (鉄白金合金、1.8 mm 径、長さは 15, 20, 25mm の3種)と、出力 2.5 (頭部専用)、5.0KW (全身用)の高周波発生装置と、電磁コイル (頭部専用は直径 30cm、全身用は 60cm) よりなっている。Implant は 68°C のキューリー点を有し、これ以上の温度にならないようになっている。また得られる高周波は 240KHz の周波数を持ち、頭蓋骨を容易に透過しうる。治療にあたっては、まず CT 定位脳手術下に腫瘍内に 1~4 本の implant を留置し創を閉じる。翌日より電磁コイル内で温熱療法を開始し、初めの 1~2 回はサーモカップルによる測温を行っている。治療は 1 回 60 分、週 2~3 回反復

Fig. 1 Temperature distribution around the implant made of Fe-Pt alloy (Curie point : 68°C), which is placed in the agar phantom, tumor (VX7) and muscle of rabbit. Steep gradient of the temperature is demonstrated according to the distance from the implant.

し、CT 検査をくり返ししながら 20 ～ 30 回を目標とした。治療中に得られる腫瘍内温度は implant より 5 mm で 41 ～ 42°C、10mm では 38°C前後であり、これは寒天ファントムを用いた実験結果に比べやや低値であるが、血流の多いウサギの筋肉内とほぼ同等であった (Fig. 1)。

現在までに 39 例の脳腫瘍の治療を完了し Table 1 の如く CR 4 例, PR 9 例で奏効率 33.3%の結果を得ている。今回対象としたのは、温熱療法後に、手術あるいは剖検により腫瘍組織が得

られた 11 例である。組織学的には、転移性脳腫瘍 3 例、悪性グリオーマ 7 例と、悪性髄膜腫 1 例である。それぞれ 10 ～ 56 回の温熱療法をうけ、8 例に放射線治療を、5 例に化学療法を併用している。最終の温熱療法から腫瘍組織採取までの期間は最短は 2 日、最長は 7 ケ月であった (Table 2)。病理組織は肉眼的に観察したのちホルマリン固定し、パラフィン切片を H-E, PAS, Agan 法で染色し、壊死巣、出血巣の有無、腫瘍細胞の変性、細胞浸潤、血管の変化などを中心に検討した。

Table 1 Current results of interstitial hyperthermia of brain tumor with Implant Heating System

INTERSTITIAL HYPERTHERMIA OF BRAIN TUMORS						
TUMORS	CASES	RESPONSE				
		CR	PR	MR	NC	PG
(A) GLIOMA (CORTICAL, SUBCORTICAL)	13	0	3	1	3	6
(B) GLIOMA (THALAMUS, BASAL GANGLIA)	11	1	4	3	2	1
(C) OTHER PRIMARY BRAIN TUMORS	5	0	1	1	1	2
(D) METASTATIC BRAIN TUMOR	10	3	1	1	1	4
TOTAL	39	4	9	6	7	13

Table 2 Eleven cases of brain tumor involved in this histo-pathological study.

Patient	Age	Pathology	HT	Rad	Chemo T	Response	Material(From last HT)
1 K.K.	49	Metastasis	18	(-)	CDDP,VP16	PG	Operation (4 days)
2 Y.N.	59	Glioblastoma	21	49.0	(-)	PR	Autopsy (3 months)
3 K.M.	49	Metastasis	20	51.0	CDDP,VP16	PG	Autopsy (2 days)
4 Y.K.	73	Glioblastoma	25	50.4	(-)	PG	Operation (7 days)
5 S.S.	64	Metastasis	45	50.4	(-)	CR	Autopsy (7 months)
6 K.Y.	58	Astro GIII	37	39.6	(-)	PR	Autopsy (7 months)
7 E.K.	56	Glioblastoma	56	50.0	ACNU	CR	Autopsy (19 days)
8 S.K.	68	Malignant meningioma	16	(-)	(-)	PG	Operation (5 days)
9 H.A.	42	Glioblastoma	31	20.0	ACNU	PG	Operation (14 days)
10 Y.S.	56	Glioblastoma	41	50.0	ACNU	PG	Operation (1 month)
11 T.N.	39	Glioblastoma	10	(-)	(-)	PG	Operation (3 months)

3 結 果

6例は開頭術により、他の5例は剖検により腫瘍組織を得た。治療終了時の効果判定ではCR 2例、PR 2例を除き、他の7例はすべて進行悪化例(PG)であった(Table 2)。

病理組織学的にみると11例全例においてimplant周囲の明瞭な肉眼的壊死が確認され、周辺脳組織あるいは腫瘍組織との境界はきわめて鮮明であった。断面像をみると1本のimplantでは20×10mmの紡錘形の壊死が、2本のimplant

Table 3 Histopathological findings of brain tumor following interstitial hyperthermia with IHS.

Patient	Pathology	Necrosis (Macro)	Tumor cell (In necrosis)	(Outside)	Cell Infiltration	Vasodilation	Hemorrhage
1 K.K.	Metastasis	(+)	(-)	(+)	Lymphocyte	(+)	(-)
2 Y.N.	Glioblastoma	(+)	(+)	(+)	Granulocyte	(++)	(-)
3 K.M.	Metastasis	(+)	(-)	(+)	None	(+)	(-)
4 Y.K.	Glioblastoma	(+)	(-)	(+)	None	(+)	(-)
5 S.S.	Metastasis	(+)	(-)	(-)	None	(-)	(-)
6 K.Y.	Astro GIII	(+)	(-)	(+)	None	(+)	(-)
7 E.K.	Glioblastoma	(+)	(-)	(+)	None	(+)	(-)
8 S.K.	Malignant meningioma	(+)	(-)	(+)	None	(++)	(+)
9 H.A.	Glioblastoma	(+)	(-)	(+)	None	(-)	(-)
10 Y.S.	Glioblastoma	(+)	(+)	(+)	None	(+)	(+)
11 T.N.	Glioblastoma	(+)	(+)	(+)	None	(+)	(-)

を10mm間隔に配した例では20×30mm長楕円形の壊死が確認できた。転移性脳腫瘍(肺癌脳転移)の1例では2ヶの脳転移巣は完全に消失して、脳内の空胞となり、その中にdebrisにとりかこまれたimplantが認められた(Fig. 3)。光頭上も壊死巣と腫瘍細胞層との境界は明瞭で、数例の例外を除いて壊死巣内には全く腫瘍細胞が認められず、組織の支持組織、変性した血管などを残すghostとなっていた(Fig. 4)。ところにより壊死巣と腫瘍細胞層との間に薄い変性脱落した腫瘍細胞の一層があり、この部では血管拡張、血栓形成が認められた(Fig. 5)。壊死巣および変性腫瘍細胞層を含め、リンパ球、顆粒白血球などの細胞性浸潤はまれで、2例にのみみとめられた

(Table 3)。手術により得られた病理組織では、手術操作を反映して多数の出血巣がみられた症例もあるが、他は特に目立たなかった。変性腫瘍細胞層の外側は、通常腫瘍細胞で満たされていたが、転移性腫瘍ではなお広汎な壊死がひろがり、小さな腫瘍塊が散在する所見がみとめられた(Fig. 6)。放射線の併用の有無による腫瘍の病理組織像の差異は必ずしも明瞭ではなかった。壊死がimplantの周囲の一定範囲に境界明瞭に出現している点が特徴的であった。壊死巣は最終の温熱療法からの期間によらずほぼ同様の広がりを示し、最終治療より約7ヶ月経過した後の剖検例でも明瞭な壊死巣をimplant周囲にみとめた。

Fig. 2 Examples of cross section of the brain tumor treated with single (A), double(B) and three implants (C), those which are arranged in parallel fashion and are approximately 10 mm apart each other. Each histology shows well-circumscribed necrosis around the implants, whose diameters are about 20×10 , 20×30 and 20×40 mm respectively.

Fig. 3 Metastatic brain tumor in right occipital lobe demonstrated a continuous shrinkage by hyperthermia and external irradiation as shown in (A). The autopsy shows a complete disappearance of the tumor which is apparently replaced by a cavity and the implant covered with debris (B). No tumor cells are revealed in and around the cavity wall.

A

B

Fig. 4 Microphotographs of malignant meningioma shows well defined necrosis around the implant. Many degenerated tumor cells are seen at the margin of necrosis (A). Any viable cells are not seen inside (B).

Fig. 5 Capillary dilatation is prominent in the degenerated tumor cell layer adjacent to necrosis.

Fig. 6 A

B

Fig. 6 Microphotographs of metastatic brain tumor treated with hyperthermia disclose apparent ghost of tumor tissue within 5 to 7 mm from the implant (A). Some scattered tumor cells are shown outside of the true necrosis (B).

4 考 察

悪性脳腫瘍の治療にはなお種々の困難を伴う。手術的治療には一定の限界があり、特に脳深部あるいは重要な神経機能が局在する部分に生じた腫瘍の摘出は不可能で、従来放射線治療、化学療法が行なわれてきた。前者では、髄芽腫、胚細胞腫などの特殊な腫瘍群を除いて、一般に反応に乏しく、反面放射線による遅発性脳壊死、あるいは機能障害が問題となっている。化学療法についても、他の癌腫に比べ、概して反応に乏しく、特に悪性グリオーマ群における反応がきわめて悪い¹⁰⁾。

温熱療法も 1980 年代のはじめ頃より導入が進み、臨床報告が散見されるようになった¹⁾⁻⁵⁾。当初

RF, microwave を用いた局所加温法が多く試みられたが、脳に対する障害を可能な限り回避し、かつ腫瘍に対する有効な加温を得る目的から、近年組織内温熱療法が主流となっている。我々の用いたインプラントによる温熱療法は、こうした目的によく合致した治療法と考えられ、インプラント刺入のための CT 定位脳手術を終了すれば、以後はほぼ無侵襲での治療の反復が可能である⁷⁾⁻⁹⁾。今回の病理組織学的研究の目的は、インプラントの周囲にどれほど治療効果が波及しているか確認することであった。今回の研究対象となった症例の多くは、progression を示し、手術あるいは剖検となったものであったが、全例インプラント周囲

に境界きわめて明瞭な壊死巣がみとめられた。その範囲は1本のインプラント(長さ20mm, 1.8mm径)では20×10mm, 2本の並列では20×30mm, 3本では20×40mmの壊死巣であり, この部分が本治療の反復による確実な有効加温域と推定された。光顕上この壊死部には腫瘍細胞は全くみられず, また顆粒球, リンパ球などの浸潤もほとんどみられない coagulation necrosis の所見であった。一方この壊死部の外側に腫瘍の再発を生じていても, 壊死部には進展していない点が注目される。反面この壊死組織の吸収は一般遅延し, 2〜3ヶ月で消失するものから, 症例により最終の温熱療法より7ヶ月経過していても壊死巣がそのまま確認された。これは凝固壊死であるため, 血行や, 炎症細胞の浸潤に乏しく容易に吸収されないものと理解される。また諸家が述べている如く^{11,12)}, 温熱療法の効果判定に際し, CTあるいはMRIなどの画像診断による腫瘍サイズの測定のみでは不十分であることを示している。特に脳はリンパ系の欠如, 血液脳関門の存在などにより, 壊死組織の吸収遅延がより生じやすい可能性があり, fibrosis の欠如など病理像も他の組織と若干異なるものと考えられる^{11,13,14,15)}。一方IHS治療において今後脳腫瘍の全体を有効加温域とするようインプラントの数とその配置を考慮する必要がある, また壊死の早期吸収を促進させる方法を検討中である。一般に転移性脳腫瘍では周囲脳組織との境界は明瞭であるが, グリオーマ群では不規則不明瞭である。腫瘍の発育が旺盛な辺縁部を処理することが重要で, インプラントも腫瘍の中心よりむしろ辺縁に配する工夫も必要であろう。またそれにより壊死巣の壁を形成すれば, 腫瘍の浸潤性拡大を防止しうる可能性もある。

5 結語

Implant Heating System による組織内温熱療法の治療後に得られた11例の脳腫瘍の病理組織学的検索を行ったところ, 全例にインプラント周囲の肉眼的壊死が確認され, 1例では腫瘍は完全

に消失してインプラントのみが残留していた。壊死部は境界が明瞭で, 光顕上腫瘍細胞あるいは炎症細胞のほとんどみられない coagulation necrosis が認められた。1本のインプラントでは20×10mm, 2本では20×30mmほどの壊死巣を生じ, これが本法における有効加温域を示すものと考えられた。

文 献

- 1) Tanaka R, Yamada N, Kim CH and Saito Y : RF hyperthermia of human malignant brain tumor. In Overgaard J ed : Hyperthermic Oncology Vol 1, Taylor & Francis, London and Philadelphia, pp 747-750, 1984.
- 2) Lyons, BE., Britt, RH. and Strohbehn, JW : Localized hyperthermia in the treatment of malignant brain tumors using an interstitial microwave antenna array. IEE Trans Biomed Eng BME. 31 : 53-63, 1984.
- 3) Roberts, DW., Coughlin, CT., Wong, TZ., Fratkin, JD., Douple, EB and Strohbehn, JW : Interstitial hyperthermia and iridium brachytherapy in the treatment of malignant glioma. A phase I clinical trial. J Neurosurg. 64 : 581-587, 1986.
- 4) Salcman, M and Samaras, GM : Interstitial microwave hyperthermia for brain tumors. Results of a phase I clinical trial. J Neurooncol. 1 : 225-236, 1981.
- 5) Salcman, M and Samaras, GM : Hyperthermia for brain tumors. Biophysical rationale. Neurosurgery. 9 : 327-335, 1983.
- 6) Samaras, GM., Salcman, M., Cheung, AY., Abdo, HS and Schepp, RS : Microwave induced hyperthermia ; An experimental adjunct for brain tumor therapy. Natl Cancer Inst Monogr. 61 : 477-482, 1982.
- 7) 小林達也, 木田義久, 松井正顕, 雨宮好文 :

- インプラントヒーティングシステム (IHS) を用いた悪性脳腫瘍の組織内温熱療法. 脳神外科 18 : 247-252, 1990.
- 8) 木田義久, 石栗仁, 一見和良, 小林達也: Implant Heating System による転移性脳腫瘍の温熱療法. A preliminary clinical report. 脳神外科 18 : 521-526, 1990.
  - 9) 木田義久, 森美雅, 服部智司, 小林達也: 悪性グリオーマの組織内温熱療法. Implant Heating System による検討. 脳神外科 18 : 1007-1014, 1990.
  - 10) Walker, MD., Alexander, E Jr., Hunt, WE., MacCarty, CS., Mahaley, MS., Norrell, HA., Owens, G., Ransohoff, J., Wilson, CB., Gehan EA and Strike TA : Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. J Neurosurg. 49 : 333-343, 1978.
  - 11) 大野忠嗣, 降矢太郎, 坂上隆, 小林健彦, 澤田幸男, 潮見満雄, 三上淳, 細見基信, 八十嶋仁, 下山孝, 琴浦義尚, 西上隆之, 宮地秀樹: 癌温熱化学療法における病理組織学的検討. 日本ハイパーサーミア誌 5 : 1-16, 1989.
  - 12) 松岡忠義, 下山孝, 里見匡迪, 大野忠嗣, 前田迪郎, 高橋正治, 築山巖, 土井修, 上原智, 山下孝, 石渡淳一: 固形腫瘍に対する局所温熱化学療法一多施設による共同研究の解析. 日本ハイパーサーミア誌 6 : 425-438. 1990.
  - 13) Sugaar, S and Leveen, HH : A histopathological study on the effect of radiofrequency thermotherapy on malignant tumors of the lung. Cancer. 43 : 767-783, 1979.
  - 14) 徐志堅, 平岡真寛, 芥田敬三, 西村恭昌, 西田寿男, 古田睦広, 高橋正治, 阿部光幸: 温熱併用放射線療法による臨床例の腫瘍病理組織学的変化. 日本ハイパーサーミア誌 3 : 49-61, 1987.
  - 15) 藤内祝, 後藤康之, 林康司, 金田敏郎, 小林達也, 木田義久, 松井正顕: 舌癌に対する implant Heating System による組織内温熱療法. 日本ハイパーサーミア誌 6 : 450-461, 1990.