

博士論文

転移性脳腫瘍に対する定位手術的照射後の病理組織学的検討

櫻町 円香

目次

| | |
|--|----|
| 第一章 要旨 | 6 |
| 第二章 略語 | 7 |
| 第三章 序文 | 10 |
| 3.1 脳転移の疫学・病態 | 10 |
| 3.2 脳転移の診断・病理 | 12 |
| 3.3 脳転移の治療 | 15 |
| 3.3.1 定位手術的照射 (Stereotactic radiosurgery; SRS) の位置づけ | 15 |
| 3.3.2 SRS の特徴 | 17 |
| 3.3.3 SRS の課題 | 20 |
| 第四章 目的 | 24 |
| 第五章 方法 | 25 |
| 5.1 対象 | 26 |
| 5.2 SRS の方法 | 26 |
| 5.3 SRS 後の MRI | 28 |
| 5.4 SRS 後の病理学的評価 | 29 |
| 5.4.1 剖検 | 29 |
| 5.4.2 染色と観察組織 | 29 |
| 5.5 構造評価 | 33 |
| 5.5.1 構造の定義と評価 | 33 |
| 5.5.2 MRI と組織の対比 | 36 |

| | | |
|--------|------------------------|-----|
| 5.6 | 時期評価 | 38 |
| 5.7 | 全生存期間、無増悪生存期間の解析 | 38 |
| 第六章 | 結果 | 39 |
| 6.1 | 患者背景 | 39 |
| 6.2 | 病変背景 | 43 |
| 6.3 | SRS 後の MRI..... | 47 |
| 6.4 | 症例 | 48 |
| 6.4.1 | 病理総合評価 | 48 |
| 6.4.2 | 症例Ⅰ | 50 |
| 6.4.3 | 症例Ⅱ | 53 |
| 6.4.4 | 症例Ⅲ | 56 |
| 6.4.5 | 症例Ⅳ | 60 |
| 6.4.6 | 症例Ⅴ | 63 |
| 6.4.7 | 症例Ⅵ..... | 66 |
| 6.4.8 | 症例Ⅶ..... | 72 |
| 6.4.9 | 症例Ⅷ..... | 78 |
| 6.4.10 | 症例Ⅸ..... | 91 |
| 6.5 | 構造評価 | 94 |
| 6.5.1 | 病理構造 | 94 |
| 6.5.2 | MRI 造影域に対応する病理組織 | 101 |
| 6.6 | 時期評価 | 102 |

| | |
|----------------------------------|-----|
| 第七章 考察..... | 109 |
| 7.1 患者背景・病変背景 | 109 |
| 7.2 SRS 後の MRI 判定結果と病理結果の乖離..... | 111 |
| 7.3 構造評価の考察 | 111 |
| 7.3.1 病理構造の考察 | 112 |
| 7.3.2 MRI 造影域に対応する病理組織の考察 | 114 |
| 7.4 時期評価の考察 | 115 |
| 7.4.1 観察組織の考察 | 115 |
| 7.4.1.1 腫瘍・炎症反応 | 116 |
| 7.4.1.2 線維化 | 128 |
| 7.4.1.3 脱髄 | 135 |
| 7.4.1.4 炎症細胞浸潤 | 140 |
| 7.4.1.5 血管・出血 | 142 |
| 7.4.2 統計解析の考察 | 147 |
| 7.5 組織変化のまとめ | 148 |
| 7.6 新規性・優位性と限界 | 152 |
| 7.7 将来の展望 | 154 |
| 第八章 結論..... | 156 |
| 第九章 謝辞..... | 158 |
| 第十章 付録..... | 159 |
| 第十一章 参考文献..... | 164 |

第一章 要旨

転移性脳腫瘍に対する定位手術的照射 (Stereotactic radiosurgery; SRS) 後の病理組織学的反応は十分知られていない。本研究では SRS 後の転移性脳腫瘍の剖検 9 検体 15 病変を対象に、病変の構造を構成する組織を同定し、SRS 後の観察時期による組織の違いを明らかにした。病理像で、病変中心部には膠原線維が、辺縁部にはアストロサイトーシスが、周囲には浮腫が多く見られた。7 病変に生存腫瘍を認め、主に中心部は変性腫瘍、辺縁部は viable 腫瘍であった。Viable 腫瘍は周囲に増殖する場合と辺縁部に留まる場合があった。SRS 後の観察時期の検討では、腫瘍血管閉塞は 6 ヶ月以降に見られた。

第二章 略語

| 略語 | 正式表記 | 日本語表記 |
|--------------------------------|---|---------------------------|
| ADC | Apparent diffusion coefficient | 見かけの拡散係数 |
| α-SMA | Alpha-smooth muscle actin | α 平滑筋アクチン |
| AVM | Arteriovenous malformation | 動静脈奇形 |
| BBB | Blood-brain barrier | 血液脳関門 |
| BED | Biological effective dose | 生物学的効果線量 |
| CAPE | Capecitabine | カペシタビン |
| CBDCA | Carboplatin | カルボプラチン |
| CDDP | Cis-diamminedichloroplatinum | シスプラチン |
| Con SRS | Concurrent SRS | SRS 同時 |
| CR | Complete response | 完全奏功 |
| CT | Computed tomography | コンピュータ断層撮影 |
| DVH | Dose volume histogram | 線量体積ヒストグラム |
| DWI | Diffusion-weighted image | 拡散強調画像 |
| F | Pathological failure | 病理学的腫瘍非制御 |
| FDG-PET | Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography | フッ化デオキシグルコース 陽電子放射断層撮影 |
| FLAIR | Fluid-attenuated inversion recovery | 液体減衰反転回復又はフレア |
| Gd | Gadolinium | ガドリニウム |
| Gd-T1WI | Gadolinium-enhanced T1-weighted image | ガドリニウム造影 T1 強調画像 |
| GFAP | Glial fibrillary acidic protein | グリア線維酸性タンパク質 |
| GKR | Gamma Knife radiosurgery | ガンマナイフ |

| | | |
|--------------|---------------------------------|-----------------------|
| HE | Hematoxylin and Eosin | ヘマトキシリン・エオジン |
| IFN | Interferon | インターフェロン |
| KB | Klüver-Barrera | クリューバー・バレラ |
| Ki-67 | | 細胞周期関連核蛋白 |
| KM | Kaplan-Meier | カプラン・マイヤー |
| KPS | Karnofsky performance status | カルノフスキーの 一般全身状態スコア |
| Linac | Linear accelerator | X 線直線加速器 |
| LM | Last MRI | 最終 MRI |
| LM-CR | Last MRI-craniotomy interval | 最終 MRI～剖検の期間 |
| LQ | Linear-quadratic | 線形 2 次 |
| MIB-1 | Ki-67 labeling index | Ki-67 抗体陽性率 |
| index | | |
| MRI | Magnetic resonance imaging | 磁気共鳴映像法 |
| MRS | Magnetic resonance spectroscopy | MR スペクトロスコピー |
| NSCLC | Non-small-cell lung cancer | 非小細胞肺癌 |
| Ope | Operation | 手術 |
| OS | Overall survival | 全生存期間 |
| PD | Progressive disease | 進行 |
| PFS | Progression-free survival | 無増悪生存期間 |
| PR | Partial response | 部分奏功 |
| PTX | Paclitaxel | パクリタキセル |
| QOL | Quality of life | 生活の質 |
| R | Pathological remission | 病理学的寛解 |

| | | |
|---------------|--|------------------------|
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors | 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン |
| RPA | Recursive partitioning analysis | 再帰分割分析 |
| RS-CR | Radiosurgery-craniotomy interval | SRS～剖検の期間 |
| RTOG | The Radiation Therapy Oncology Group | 米国腫瘍放射線治療グループ |
| SD | Stable disease | 安定 |
| SFN | Sorafenib | ソラフェニブ |
| SPECT | Single-photon emission computed tomography | 単光子放射型コンピュータ断層撮影 |
| SRS | Stereotactic radiosurgery | 定位手術的照射 |
| SRT | Stereotactic radiotherapy | 定位放射線治療 |
| SUN | Sunitinib | スニチニブ |
| T1WI | T1-weighted image | T1 強調画像 |
| T2WI | T2-weighted image | T2 強調画像 |
| T2*WI | T2 star-weighted image | T2 スター強調画像 |
| TS-1 | Tegafur, gimeracil, and oteracil potassium | テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム |
| TUNEL | TdT-mediated dUTP nick-end labeling | タネル |
| WBRT | Whole brain radiotherapy | 全脳照射 |

第三章 序文

3.1 脳転移の疫学・病態

疫学

国内統計によると、症候性の転移性脳腫瘍（以下、脳転移）は、臨床データでは担癌患者の 8～10%[1, 2]に、剖検データでは担癌患者の 16～26%[3, 4] にみられるとされている。

脳腫瘍全国集計調査報告第 13 巻[5]では、2001～2004 年に登録された脳転移で死亡した 1,145 例について、脳転移の原発臓器は肺 45.6%、乳房 12.8%、大腸 9.6%、腎臓 5.2%、原発不明 4.7%であった。原発組織が絨毛癌、悪性黒色腫、腎細胞癌、肝細胞癌、甲状腺癌では出血を合併し易い[6-8]。頻度の高い肺癌や乳癌でもしばしば出血をみる。発生部位は、大脳半球が約 80%で、小脳が約 15%、脳幹が 5%程度である。全脳転移症例のうち、単発転移は 32～53%で、多発転移は 47～68%である[4, 9, 10]。単発転移の原発組織としては前立腺癌、消化器癌、腎細胞癌が多い。多発転移は小細胞肺癌、乳癌、悪性黒色腫、非小細胞肺癌の順に多い[1, 2]。

症状は頭蓋内圧亢進症状（頭痛、悪心嘔吐、意識障害）、巣症状（運動麻痺、感覚障害、視野障害、失語、痙攣発作、記銘力障害、ホルモン分泌障害）、脳卒中様症状（出血を合併した場合）などがあるが、無症状のこともある。

米国の Recursive partitioning analysis (RPA) を用いた予後因子による分類では、次の

通りとなる（表 3.1）。

表 3.1 RPA クラス分類 (RTOG) [11]

| Class | 定義 | |
|-------|--------------------------------------|-------|
| I | KPS \geq 70%かつ<65 歳で、原発制御かつ頭蓋外病変なし | 予後良好群 |
| II | I と III 以外 | 中間群 |
| III | KPS<70% | 予後不良群 |

RPA: Recursive partitioning analysis, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, KPS: Karnofsky performance status

RPA クラス分類では、全脳照射 (Whole brain radiotherapy; WBRT) による生存期間中央値はそれぞれ、予後良好群で 7.1 ヶ月、中間群で 4.2 ヶ月、予後不良群で 2.3 ヶ月であった[11]。無治療で経過観察した場合、生存期間中央値は約 1 ヶ月である。ステロイド治療を行うと約 2 ヶ月、放射線治療を行うと 3～6 ヶ月である[12-14]。予後良好群に積極的な治療を行う場合には、3～6 ヶ月が期待される[15]。

病態

脳転移は経動脈性、経静脈性共に起こるが、動脈性に転移することが多いとされる。経動脈性転移は中大脳動脈領域が最多の好発部位である。経静脈性の場合、骨盤内の悪性疾患が傍脊椎静脈叢を経由することが一般的である。この経路は骨盤内悪性腫瘍の小脳・脳幹の転移の経路の一つとされている。脳転移は典型的には、皮質下及び皮髄境界に発生する。脳転移が皮髄境界に発生するのは、この部位で血管が分枝し先細

りすることに由来する[9]。脳転移巣は血管新生を誘導して発育する。また新生血管は血液脳関門 (Blood-brain barrier; BBB) の破壊を伴って、病巣周囲に血管原性の浮腫を引き起こす。脳転移が皮質・皮質下に局在することにより、小さい病巣であっても臨床症状をきたしやすい。それゆえ脳転移は、有症状の場合径 0.5～2.5 cm 程度で発見されることも少なくない[16]。

3.2 脳転移の診断・病理

診断

組織分解能及びシークエンスの多様性から、造影 Magnetic resonance imaging (MRI) が脳転移の画像診断の基本となる[17-19]。脳転移は典型的には、境界明瞭な球状の腫瘤として描出される。T1 強調画像 (T1-weighted image; T1WI) では低～等信号のことが多いが、出血合併例やメラニン色素を含む悪性黒色腫では高信号を示す。T2 強調画像 (T2-weighted image; T2WI) では高信号だが、大腸癌の転移では信号強度が比較的弱い。周囲の浮腫は、T2WI・Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 像で明瞭な高信号を示す。壊死や出血以外の腫瘍充実部は原則として異常増強効果を示す。増強効果は結節状・リング状など様々である。壊死が強い場合には、壁の部分のみ造影される嚢胞像を呈する[20] (図 3.1)。



図 3.1 壁部分が造影される嚢胞状脳転移の造影 MRI

MRI 上、ガドリニウム (Gadolinium; Gd) で造影されるためには、撮影部位に自由水プロトンと Gd が存在する必要がある。通常、Gd は BBB を通過しない。中枢神経の腫瘍が造影される機序は次の 2 つのどちらか、または両者である。

1. 血管内の造影効果：血流または血液量が増加することによる
2. 血管外（＝脳実質）の造影効果：BBB の透過性が亢進することによる

上記 1. と 2. の機序を引き起こす生理学的・病理学的現象として以下のものが挙げられる。

1. 血管内の造影効果→反応性うつ血、血管新生
2. 血管外の造影効果→血管新生、活動性炎症（感染性または非感染性）、脳虚血、圧の過剰負荷など

脳転移は、腫瘍血管新生による 1. の機序と、腫瘍血管の BBB 透過性亢進による 2.

の機序の両方の理由で造影される。

病理

脳転移では充実性あるいは胞巣状の増殖を示すことが多く、広範な壊死を伴う。脳実質との境界は明瞭で圧排形式をとる事が多いが、境界が不明瞭で浸潤様に見える場合もある。周辺には反応性アストロサイトの増生が顕著で、炎症細胞浸潤がみられることも多い[21]。

Neves ら[22]は、小細胞肺癌の脳転移を病理観察すると、脳転移巣は周囲にびまん性に浸潤し境界不明瞭であったと報告している。Baumert ら[23]の脳転移の微小浸潤についての報告では、小細胞肺癌と悪性黒色腫は脳転移巣の辺縁から外側に、腫瘍の小塊が最大 1 mm 以上浸潤していた。他の組織型でも最大で 1 mm 未満の浸潤がみられた。非小細胞肺癌はその 7 割に浸潤がみられたと報告している。Berghoff ら[24]は、脳転移の境界面は、境界明瞭の場合、境界面外側方向へ skip lesion のような細胞塊がある場合、びまん性に浸潤し境界不明瞭の場合の 3 種類に分けられると報告している。びまん性浸潤は小細胞肺癌の他に、非小細胞肺癌や乳癌、悪性黒色腫の場合もあり、患者ごとで異なるものの、同一患者では同じ境界面の性質を持つとしている。これらの文献から、造影 MRI では脳転移の辺縁は比較的明瞭に造影されるが、造影 MRI で造影されない辺縁外側にも 1 mm 程度の病理学的浸潤がありうること、また原発臓

器・組織型によっては脳転移でもびまん性に浸潤する性質をもつことがあると言える。

3.3 脳転移の治療

3.3.1 定位手術的照射 (Stereotactic radiosurgery; SRS) の位置づけ

脳転移の治療における SRS の位置づけ

脳転移の治療の目的は、局所制御によって神経機能の保持・改善を行い、生活の質 (Quality of life; QOL) の低下を防ぎ、神経死を予防、または遅らせることである。脳転移の主な治療は手術、SRS、WBRT であり、一つを選択または組み合わせて治療を行う。「脳腫瘍診療ガイドライン 2016 年版」[25]で、Grade B（科学的根拠があり、行うように勧められる）以上の推奨グレードとなっているのは、単発または少数の脳転移の場合は、①WBRT、②腫瘍摘出術＋WBRT（Karnofsky performance status (KPS) が良好で全摘可能な場合）、③SRS＋WBRT（3 cm 以下の単発）である。多数の場合は、WBRT である。術後の WBRT により中枢神経死は抑制されるが、生存に差はない[26]。実臨床では施設の状況によっても異なるが、腫瘍摘出術は、病変が 3～4 cm 以上または神経症状を有し比較的予後が見込める症例に行われる。SRS 単独は、脳転移が単発または少数個で、頻回の画像による経過観察が可能な場合に行われる。WBRT は、腫瘍摘出術・SRS の適応が無い場合や、腫瘍摘出術・SRS 後の補助治療、5 個以上の多発の脳転移、また組織型が小細胞肺癌の場合に行われる。

定位放射線照射は、SRS と定位放射線治療 (Stereotactic radiotherapy; SRT) に分けられる[27]。SRS は 1 回照射、SRT は分割照射である。SRS のモダリティはガンマナイフ (Elekta, Stockholm, Sweden) (図 3.2)、X 線直線加速器 (Linear accelerator; Linac) を用いた Linac-SRS、サイバーナイフ (ACCURAY, CA, USA)、トモセラピー (ACCURAY) がある。SRT のモダリティにはサイバーナイフ、ノバリス (BRAINLAB, Munich, Germany)、トモセラピーがある。



図 3.2 Leksell Gamma Knife® 4C [28]

SRS は局所制御率において、その高い線量集中性から WBRT よりも良好な成績を有するが、照射部位外の再発が多いため、頻回の画像的経過観察を行うことが必須である。SRT は SRS に準じた固定精度で 1 回の投与線量を通常分割より増加させて腫瘍制御を図りつつ正常組織を守る目的で、最近施行例が増えている。線量に関しては、SRS が病変サイズ<2 cm で 22~25 Gy、 ≥ 2 cm で 18~20 Gy、WBRT が 30 Gy/10 回が標準[11]であるのに対し、SRT の至適線量・分割回数は現在探索中 (25 Gy/5 回[29]、

32 Gy/4 回[30]、27 Gy/3 回[31]など) である。SRT の局所制御は短期的には SRS に匹敵すると考えられるが、長期の成績は今後の解析を待つ段階である。現時点では、WBRT と SRS のエビデンスが豊富である。

一般に薬物療法の脳転移に対する局所効果は放射線治療や手術と比較して劣るため、症状を有する脳転移では原則として放射線治療または手術を優先する。無症状の場合は、腫瘍の薬物療法への感受性によっては、適応になる場合もある。分子標的薬は小分子化合物が BBB を通過して腫瘍へ移行するため、脳転移の縮小が図れるようになった [例：乳癌に対するラパチニブ (タイケルブ®)、肺癌に対するゲフィチニブ (イレッサ®)、エルロチニブ (タルセバ®) など]。重篤な副作用として、出血や穿孔などが知られている。SRS との使用順序や同時併用は現時点では研究中の課題である。免疫療法として免疫チェックポイント阻害剤は、脳転移にも有効な可能性がある。

3.3.2 SRS の特徴

SRS の適応

脳転移の SRS 治療の適応は、従来直径 3 cm 以下、4 個以下であった[32]。Yamamoto らの国内多施設前向き研究[33]にて、脳転移 10 個以下のガンマナイフ施行例を、1 個、2~4 個、5 個以上の群に層別化して解析した結果、2~4 個の群と、5 個以上の群の間で全生存に差がなかった。これにより、5 個以上の脳転移にも SRS が積極的に施行さ

れるようになった。SRS は脳転移の他に、脳動静脈奇形 (Arteriovenous malformation; AVM) などの血管奇形、聴神経腫瘍や髄膜腫などの良性腫瘍、三叉神経痛などの機能的疾患も治療適応である。

SRS の有害事象

SRS の急性期有害事象は 12～24 時間以内の嘔気、頭痛、痙攣があるが、出現頻度は少ない。晩期の有害事象に放射線脳壊死があり、治療体積に応じて出現頻度が異なるが 5～10%と言われる[34-40]。一方、WBRT の急性期有害事象には倦怠感、食欲低下、脱毛などがあり、晩期には、脳萎縮[41]、半年以降の認知機能低下[42]、白質脳症、下垂体機能低下症、正常圧水頭症などがある。SRS では腫瘍をピンポイントに照射することで正常脳組織を放射線障害から守る。その為、WBRT で生じる急性期有害事象の著明な低減と晩期症状の予防が可能となり、患者の QOL 向上に貢献してきた。また WBRT の線量分割は、標準的には 30 Gy/10 回、長期予後が期待される場合には 40 Gy/20 回、37.5 Gy/15 回とすることもあるが、総じて治療計画から治療終了まで 1.5～3 週間を要するのに対して、SRS の治療は 1 日で終了し治療期間が短いという利点もある。化学療法など原発巣への治療のスケジュールへの影響を最小限に留められる。

SRS の臨床成績

脳転移に対する SRS の臨床的局所制御率は 80～90%である。高線量を照射するため放射線抵抗性の腫瘍にも効果が認められる[43-46]。SRS 後の MRI 上の腫瘍変化は、造影病変が一貫して縮小する場合（臨床的腫瘍制御）もあれば、一貫して増大する場合（臨床的腫瘍非制御）もあり、また一過性に増大しその後縮小する場合もある。また周囲の浮腫が一時的に増悪する場合や一貫して増悪する場合もあるなど、多彩な経過を辿る[47-50]。中心部の壊死が腫瘍制御に重要という報告[51]や、周囲浮腫の増悪が再発の初期所見という報告もある。臨床的には造影 MRI 上のサイズの増減で評価する方法が一般に用いられており、サイズ不変の場合でも臨床的局所制御とみなしているが、これは病理上の腫瘍制御と必ずしも同一でないことに注意が必要である。

SRS の線量制約

寡分割照射では、一回等価線量を線量評価の目安とする。脳壊死の発生頻度は、通常の分割照射では生物学的効果線量 (Biological effective dose; BED) が 120 Gy (60 Gy/30 回) で 5%、150 Gy (75 Gy/37.5 回) で 10%と推定されている[52]。ガンマナイフでは、線量計画に含まれる周辺脳の一定線量以上の「体積」により壊死リスクが決定される。10 Gy 以上に含まれる周辺脳の体積 (V-10 Gy) が 10～10.5 cc を超える場合、あるいは 12 Gy 以上 (V-12 Gy) が 7.9 cc を超える場合は、壊死が生じる可能性があると推定される[40, 53]。周辺脳の照射体積軽減のために、辺縁線量に加え、等線量曲線

も調整が必要である。

3.3.3 SRS の課題

脳転移に対して高い臨床的局所制御率が得られる治療として SRS は重要である。一方で、SRS 後の脳転移の MRI 経過は多彩である。一時期の増大が必ずしも再発を示唆するわけではなく、再発診断が容易でないこともしばしばある。

再発腫瘍診断の現状

原則として、SRS 後の経過観察の造影 MRI で、腫瘍サイズが縮小または不変であれば制御、増大があれば再発を疑う。しかし、SRS 後の病変はサイズや形状が経時的に大きく変化するため、1 回の MRI では再発か制御かを判断できないことが多い。

MRI 上の増大が結節状であるときはより再発が疑わしいと言えるが、再発はそのようなパターンに限らない。リング状に増大するときは、放射線壊死との鑑別が必要になる。

造影 MRI 以外の検査としては、メチオニン Positron emission tomography (PET) が脳転移再発と放射線壊死の鑑別に有用であると言われ、広く行われるようになってきたが、保険未収載である。他に、タリウム Single-photon emission computed tomography (SPECT)、Magnetic resonance spectroscopy (MRS)、Dynamic MRI、Perfusion MRI、MRI における T1/T2

ミスマッチなどの手法[54]なども用いられる。しかし、これらのモダリティを使用しても、放射線壊死と腫瘍再発の鑑別に苦慮する場合がある[55]。

病理研究の重要性

腫瘍再発と放射線壊死を早期に鑑別することは臨床的に重要である。前者と後者の治療法は異なり、迅速な介入が患者の予後を改善する可能性があるからである。また、再発でも壊死でもない、症状の有無を問わない病変の一過性増大などの放射線障害も起こりうる。放射線障害と再発、壊死を鑑別し、適切な対応を行わなければならない。

これらの鑑別に造影 MRI や他のモダリティはある程度の答えを与えてきたが、十分ではない。そして、病理の裏付けのない画像のみの研究には限界がある。SRS 後の組織変化の詳細な知見を明らかにし、画像所見との対比を行う研究が必要である。

先行研究と未解決の問題

SRS 後の病変の組織変化について、先行研究で解決できていない問題点は2つ挙げられる。すなわち、SRS 後の病理組織学的反応と病理組織に対応する MRI 所見が知られていないこと、そして SRS 後の時間経過による病理組織学的反応の違いが知られていないことである。

SRS 後の病理組織学的反応について、まず分割照射後の病理変化についての報告は

多い[56, 57]。SRS のような一回高線量照射の先行研究でも、手術検体や生検検体を用いた病理の報告は複数ある[58-60]が、手術検体や生検検体では、病変全体の構造を知ることとはできない。全体を正確に知るには剖検検体が適しているが、過去の剖検検体の報告は多くない[61-65]。

病理組織に対応する MRI 所見が知られていないことについて、造影 MRI 上での所見の変化を記述した報告は数多いが、その中でヒトを対象としたものは手術検体[16]、または生検検体[58]の報告が多い。手術検体は一塊に摘出することもあるが腫瘍を部分で分けて摘出することもあり、その組織に対応する画像部位の同定が困難な場合がある。定位生検であれば、組織に対応する画像部位の精度はかなり向上するが、生検部位以外の病理の情報は得られない。病変全体と MRI を比較するには剖検検体が最適であるが、剖検の報告はかなり少ない。動物では、Blatt らの動物モデル[66]、Spiegelmann らのネコの報告[67]がある。さらにその中で、病理の切り出し面と造影 MRI のスライスを並べて提示したものは、ヒトでは報告がなく、動物のみ (Spiegelmann らの報告[67]、他にネズミ) である。ヒトでの報告が望まれている。

SRS 後の時間経過による病理組織学的反応の違いが知られていないことについては、経過時間を考慮して全体の構造変化を観察した研究は、動物の報告 (Yamaguchi らの報告[68]ではイヌが対象、Spiegelmann らの報告[67]ではネコが対象、Ohtsuka らの報告[69]ではウサギが対象、Kondziolka ら[70]、Kamiryo ら[71]、Yang ら[72]の報告

ではラットが対象)はあるものの、ヒトでは正常脳の研究(視床痛(腫瘍のない正常脳)に照射剖検した[73])以外には今までに報告がない。

先行研究と本研究の違いは、方法論にある。組織(手術・生検検体ではなく剖検検体であること、及び動物検体ではなくヒト検体であること)、照射方法(分割照射ではなく一回高線量照射であること)、MRIと病理の比較があること、そしてこれらの検体の数が多いこと、が強みである。特に、ヒトの剖検検体を用いることで、全体の組織構造を観察することが出来るだけでなく、手術・生検検体と違い、剖検検体では完全に治癒したと思われる病変も観察可能である。これは正常な組織反応をより詳しく知る上で非常に有用と考える。

第四章 目的

当院で SRS を施行した転移性脳腫瘍の剖検検体を用いて、臨床経過、MRI 画像変化、病理所見を詳細に観察する。

これらの観察結果を元に、

- 1) 病変の全体の構造を構成する組織を同定し、MRI と対比する
- 2) 観察時期による組織の違いを明らかにする

ことが目的である。

研究倫理番号：10857（東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会承認）

研究課題：転移性及び原発性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療後の脳病理組織変化

Histopathological effects of gamma knife radiosurgery

第五章 方法

研究デザインは、後ろ向き症例集積研究である。

病変の病理スライドで、全体の組織構造を観察する（症例提示）。

これらの観察結果を元に、以下の方法で行う。

1) 病変の全体の構造を構成する組織を同定する

1. 構造（中心部・辺縁部・周囲）を構成する組織の特徴を抽出
2. MRI と組織を対比

2) 観察時期による組織の違いを明らかにする

1. 病変によらず、観察組織を経時的に並べて統計解析
2. 組織各論

5.1 対象

東京大学人体病理学教室が保管している剖検症例リストの中から、脳転移および原発性脳腫瘍に対して当院で SRS 治療を施行後に、1995 年 4 月 1 日～2014 年 3 月 31 日の期間に開頭剖検が施行された症例を抽出した。その中で脳転移の症例を抽出した。

対象患者について、初回 SRS 時年齢、性別、KPS、RPA クラス分類（表 3.1）、原発臓器、組織型、初回 SRS 施行時の原発巣制御の有無、脳転移発症か否か、脳転移症状の有無、初回脳転移発見時の脳転移個数、延べの SRS 回数、WBRT の有無、脳転移に対する手術の有無、SRS 時の全身療法併用の有無、死因、初回 SRS から剖検までの全生存期間 (Overall survival; OS)、SRS による副作用を調べた。

対象病変については、原発臓器、組織型、脳転移の局在、全身療法併用の有無、先行または併用放射線治療、辺縁線量、等線量割合、病変の長径・体積、辺縁線量領域の長径・体積、BED10 Gy、各 SRS から剖検までの無増悪生存期間 (Progression-free survival; PFS)、急性期・晩期の MRI 評価（臨床的局所制御）、病理学的局所制御を調べた。BED10 Gy 総計は、各 SRS、WBRT の BED10 Gy を計算し、総計したものとした。

5.2 SRS の方法

脳転移の治療方針は、神経症状・出血の有無、脳転移の個数、患者の KPS など

考慮して、主治医、脳外科医、放射線治療医間の討議もしくは主治医の裁量によって決定された。SRS の方針となった患者には、放射線治療医がインフォームド・コンセントを行った。SRS の手法は原則としてガンマナイフとし、脳転移の局在がガンマナイフで治療不可能であった場合に Linac-SRS が行われた。

ガンマナイフ治療の方法を述べる。レクセルフレームを頭部に固定し定位的に頭部造影 MRI が撮影された後、Leksell GammaPlan (Elekta Instruments AB, Stockholm, Sweden) を用いて治療計画が作成された。照射機器は、1995 年～2000 年 10 月は Leksell Gamma Unit Model B (Elekta Instruments AB)、2000 年 10 月～2013 年は Leksell Gamma Unit Model 4C (Elekta Instruments AB) が用いられた。

次に Linac-SRS の方法を述べる。頭部シェルで頭部が固定され定位的に頭部造影 Computed tomography (CT) が撮影され、治療計画装置 Pinnacle³ (Philips, Amsterdam, Netherlands) で治療計画が作成された。照射機器として、Linac Synergy (Elekta Instruments AB) が用いられ、6 MV の X 線で治療が行われた。Clinical target volume マージンは付けず、Planning target volume マージン 5 mm で治療された。

SRS の処方線量は基本的に辺縁線量 20 Gy とされ、先行する WBRT がある場合は辺縁線量 18 Gy とされた。SRS が繰り返し行われた患者については、2 回目以降の SRS の線量は、ガンマナイフ、Linac-SRS 共に、患者の状態に応じて適宜減量した。

5.3 SRS 後の MRI

SRS 後は 1～3 ヶ月毎に外来受診し、神経症状の出現・悪化の有無を判定すると同時に、病変の再発と新出病変の有無を確認するために、頭部造影 MRI が撮影された。

MRI のシークエンスは、T1WI、T2WI、Gadolinium-enhanced T1-weighted image (Gd-T1WI)、FLAIR、Diffusion-weighted image (DWI)、Apparent diffusion coefficient (ADC)

(ただし、DWI、ADC については、MRI 撮影時期が 2000 年以降に限る) であった。

経過観察期間の定義は、SRS から 3 ヶ月以内を急性期、3～6 ヶ月を亜急性期、6 ヶ月以降を晩期とした。この根拠については以下の通りである。SRS 後の早期の合併症として出血、浮腫、一過性増大などが知られているが、これらは 3 ヶ月以内に発生することが多い[48]ため、3 ヶ月以内を急性期と定義した。また、SRS 後半年後以降は晩期有害事象が生じやすい時期であるため、6 ヶ月以降を晩期を定義した。

治療効果・再発の判定は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 [74]を基準に、以下のように定義した。造影 MRI にて各病変の長径を測定し、SRS 施行時の病変の長径と比較した。病変が完全奏功（病変が消失）の場合を Complete response (CR)、部分奏功（治療時の病変長径と比べて、30%以上の減少）の場合を Partial response (PR)、進行（治療時の病変長径と比べて、20%以上の増加）の場合を Progressive disease (PD)、安定（PR に該当する縮小がなく、PD に該当する進行がない）の場合を Stable disease (SD)とした。造影 MRI で PD の病変には、放射線壊死

との鑑別のために Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) を撮影した。FDG-PET で腫瘍再発の判断がなされた病変には、再度 SRS を施行した。

5.4 SRS 後の病理学的評価

5.4.1 剖検

病理解剖は、家族同意の上、死後 24 時間以内に開始された。開頭して摘出された脳は、10%ホルマリンにて 2～4 週間固定された。大脳半球は冠状断にて、脳幹（延髄と橋）は水平断でスライスされた。脳病変の局在を生前の MRI、CT で確認後、該当病変部が切り出され、パラフィン浸透包埋後、薄切、染色された。

5.4.2 染色と観察組織

染色

薄切した検体を以下の染色法で染色した。ヘマトキシリン・エオジン (Hematoxylin and Eosin; HE)、クリューバー・バレーラ (Klüver-Barrera; KB)、Bodian、アザン・マロリー (Azan-Mallory)、Glial fibrillary acidic protein (GFAP)、CD68、Ki-67、Alpha-smooth muscle actin (α -SMA)、TdT-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL) 染色を用いた。各染色法の特徴を表 5.1 に示す。

表 5.1 染色の特徴

| 染色 | 特徴 |
|---------------|--------------------------|
| 一般染色 | |
| HE | 一般的な形態診断 |
| 特殊染色 | |
| Azan-Mallory | 膠原線維を青に、フィブリン・赤血球を赤に染める |
| KB | 髄鞘を青に染める |
| Bodian | 神経原線維・軸索を黒に染める |
| α -SMA | 筋線維芽細胞・血管平滑筋を茶に染める |
| 免疫染色 | |
| Ki-67 | 細胞周期にいる細胞を茶に染める（M 期最大発現） |
| TUNEL | アポトーシス細胞を茶に染める |
| CD68 | マクロファージの細胞質を茶に染める |
| GFAP | アストロサイトを茶に染める |

HE: Hematoxylin and Eosin, KB: Klüver-Barrera, α -SMA: Alpha-smooth muscle actin, TUNEL: TdT-mediated dUTP nick-end labeling, GFAP: Glial fibrillary acidic protein

観察項目

組織の観察項目は、生存腫瘍（Viable 腫瘍、変性腫瘍）、炎症反応（ネクローシス、アポトーシス、フィブリン沈着、石灰化）、線維化（膠原線維、筋線維芽細胞増生）、脱髄（肉眼的脱髄所見、髄鞘貪食マクロファージ集簇、脂肪貪食マクロファージ集簇）、炎症細胞浸潤（好中球浸潤、巣状リンパ球浸潤、マクロファージ集簇、アストロサイトーシス）、血管（腫瘍血管変性、腫瘍血管閉塞、正常血管変性）、出血（出血、血管外漏出赤血球、ヘモジデリン、浮腫とした。各項目を観察するために用いた染色を表 5.2 に示す。また、本研究における病理組織用語の定義を表 5.3 に示す。

表 5.2 病理観察組織と観察に用いた染色

| 観察組織 | 染色 |
|----------------------|-----------------------|
| A. 腫瘍・炎症反応 | |
| A-1. Viable 腫瘍 | HE 染色、Ki-67 染色 |
| A-2. 変性腫瘍 | HE 染色、Ki-67 染色 |
| A-3. ネクローシス | HE 染色 |
| A-4. アポトーシス | TUNEL 染色 |
| A-5. フィブリン沈着 | HE 染色、Azan-Mallory 染色 |
| A-6. 石灰化 | HE 染色 |
| B. 線維化 | |
| B-1. 膠原線維（正常・変性・壊死）* | Azan-Mallory 染色 |
| B-2. 筋線維芽細胞増生 | α -SMA 染色 |
| C. 脱髄 | |
| C-1. 肉眼的脱髄所見 | 髄鞘-KB 染色、軸索-Bodian 染色 |
| C-2. 髄鞘貪食マクロファージ集簇 | KB 染色 |
| C-3. 脂肪貪食マクロファージ集簇 | HE 染色、CD68 染色 |
| D. 炎症細胞浸潤 | |
| D-1. 好中球浸潤 | HE 染色 |
| D-2. 巣状リンパ球浸潤 | HE 染色 |
| D-3. マクロファージ集簇 | HE 染色、CD68 染色 |
| D-4. アストロサイトーシス | HE 染色、GFAP 染色 |
| E. 血管・出血 | |
| E-1. 腫瘍血管変性 | HE 染色、Azan-Mallory 染色 |
| E-2. 腫瘍血管閉塞 | HE 染色、Azan-Mallory 染色 |
| E-3. 正常血管変性 | HE 染色、Azan-Mallory 染色 |
| E-4. 出血 | HE 染色 |
| E-5. 血管外漏出赤血球 | HE 染色 |
| E-6. ヘモジデリン | HE 染色 |
| F. 浮腫 | |
| F-1. 浮腫 | HE 染色 |

HE: Hematoxylin and Eosin, KB: Klüber-Barrera, GFAP: Glial fibrillary acidic protein, α -SMA: Alpha-smooth muscle actin, TUNEL: TdT-mediated dUTP nick-end labeling

*膠原線維は、通常膠原線維、変性膠原線維、壊死膠原線維を区別して観察したが、所見としてはいずれも膠原線維とした（定義は表 5.3 に記載）

表 5.3 本研究における病理組織用語の定義

| カテゴリー | 病理組織用語 | 定義 |
|---------|-------------------|---|
| 腫瘍・炎症反応 | Viable 腫瘍 | 増殖活性が高い腫瘍または Ki-67 labeling 陽性腫瘍細胞とした。核分裂像が見られずかつ Ki-67 labeling 陰性の場合でも HE 染色で治療前の腫瘍細胞の形態と同様であれば、viable と判定した。 |
| | 変性腫瘍 | 細胞体・細胞核の形態的異常・サイズの異常、組織構築の異常がある腫瘍細胞と定義し、増殖能の有無は問わなかった。 |
| | ネクロシス | 核がなく腫瘍細胞の形態を保ったゴーストセルの存在とした。 |
| | フィブリン沈着 | 血漿中の線維素原が線維素となって組織に析出、沈着したものとした。Azan-Mallory 染色で赤く染まる。 |
| 線維化 | 正常膠原線維 | Azan-Mallory 染色で淡い水色に染まる、変性・壊死のない膠原線維とした。 |
| | 変性膠原線維 | 変性（硝子変性、フィブリノイド変性）した膠原線維とした。 |
| | 壊死膠原線維 | 壊死した膠原線維とした。 |
| 脱髄 | 肉眼的脱髄所見 | プレパラートの肉眼観察にて、KB 染色で淡い部分を認め同領域が Bodian 染色で染色されたものとした。※KB 染色で淡い部分が Bodian 染色でも淡い染まりである場合は、軸索損傷として、脱髄の定義からは外れる。 |
| | 髄鞘貪食 マクロファージ集簇 | 一般的なマクロファージの中で、髄鞘を貪食していると同定できたものとした。 |
| | 脂肪貪食 マクロファージ集簇 | 一般的なマクロファージの中で、脂肪を貪食していると同定できたものとした。 |
| 炎症細胞浸潤 | マクロファージ集簇 | CD68 染色陽性となるマクロファージがみられた場合を一般的なマクロファージと定義した。 |
| 血管・出血 | 腫瘍血管 | 過去の報告[42]に基づき、1) 周皮細胞との関係が疎で、透過性が亢進している、2) 走行が不規則（血管の形態が不整、螺旋状や篩状などの曲がった走行）のうち、本研究で確認できた 2) を満たすものを腫瘍血管とした。 |

| | | |
|--|----------|--|
| | 腫瘍血管変性 | 腫瘍血管の内腔狭窄や血管外組織の肥厚が1つ以上みられた場合に、腫瘍血管変性ありとした。 |
| | 腫瘍血管閉塞 | 腫瘍血管の内腔閉塞が1つ以上みられた場合に、腫瘍血管閉塞ありとした。 |
| | 正常血管 | 腫瘍近傍より外側の、腫瘍血管の特徴を持たない血管を正常血管と定義した。 |
| | 血管外漏出赤血球 | 血管近傍に赤血球がまとまって複数存在するものとした。その血管のBBB機能低下が疑われる状態と考える。 |
| | ヘモジデリン | ヘモジデリンの組織沈着及びヘモジデリン貪食マクロファージの集簇がみられたときに、ヘモジデリンありとした。 |

HE: Hematoxylin and Eosin, KB: Klüber-Barrera, BBB: Blood-brain barrier

本研究では、生存腫瘍＝viable 腫瘍＋変性腫瘍、と定義した。病理上生存腫瘍が存在する場合を Pathological failure とし、生存腫瘍が存在しない場合を Pathological remission と定義した。

5.5 構造評価

5.5.1 構造の定義と評価

構造の定義

脳転移の境界は一般的に明瞭であることが多い（図 5.1）。

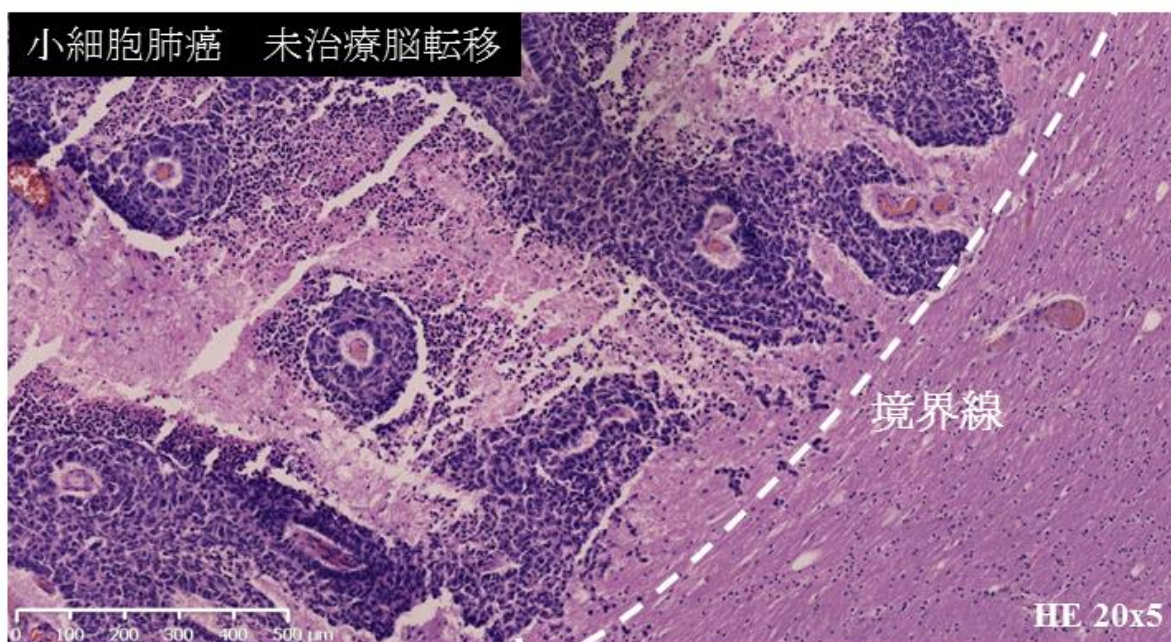


図 5.1 脳転移の境界線（小細胞肺癌脳転移）

本研究では HE 染色を基本として様々な染色を比較し、組織構築が大きく変化する領域を探し、それを「境界線」と定めた。その境界線の内外約 1 mm 程度の領域を「辺縁部」と定義した。辺縁より内側の領域を「中心部」、辺縁より外側を「周囲」と定義した（図 5.2）。境界線が曖昧な病変については、その状況を記載した。

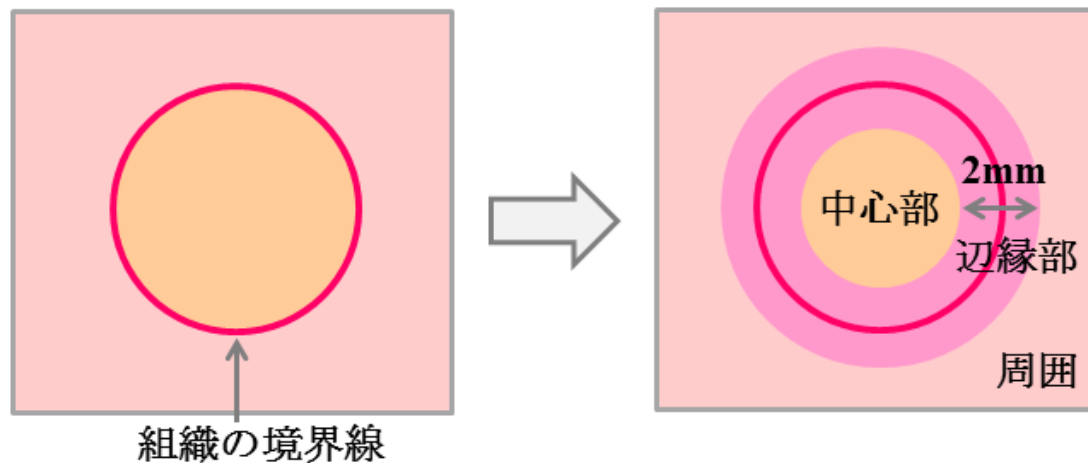


図 5.2 構造の定義の概念図

評価

各病変の構造（中心部、辺縁部、周囲）ごとに、上記で定義した観察組織が存在するかどうかを判定した。各染色それぞれの判定結果を元に、病変の全体像の構造のシェーマを作成した。シェーマの作成には、Adobe Illustrator CC 2015. Ink (Adobe Systems Incorporated, CA, USA) を用いた。HE 染色のバーチャルスライド画像をベースに、各染色にて観察された観察組織の広がり領域として囲み、観察組織を区別できるように異なる色で示した。

判定結果を元に、全ての病変のまとめの表を作成し、構造ごとの代表的な特徴を抽出した。各病変の構造ごとに観察された観察組織を記載した。経過観察の MRI が得られた病変については、MRI の造影所見も合わせて表に記載した。

まとめの表を元に観察組織を構造ごとに頻度順に並べたグラフを示した。

5.5.2 MRI と組織の対比

SRS 後の経過観察中の造影 MRI を経時的に並べ、剖検の前に撮影された最後の MRI を「最終 MRI」と定義した。造影 MRI にて境界明瞭な病変については、その境界を「境界線」とした。境界不明瞭な病変については、その状況を記載した。最終 MRI の構造と病理の構造を対比し、最終 MRI における造影域/非造影域に対応する観察組織を同定した。

また、まとめの表を元に、造影 MRI において、ある組織が観察された領域が造影されていた場合は造影 1 回、造影されていなかった場合は非造影 1 回と数え、観察組織に、造影陽性率 [=観察組織の造影回数 / (観察組織の造影回数 + 観察組織の非造影回数)] を計算した (図 5.3)。

$$\text{造影陽性率} = \frac{\text{造影回数}}{\text{造影回数} + \text{非造影回数}}$$

図 5.3 造影 MRI における、観察組織の造影陽性率の定義

例) 下図 (図 5.4) の場合、造影陽性率 = $1/(1+1) = 50\%$

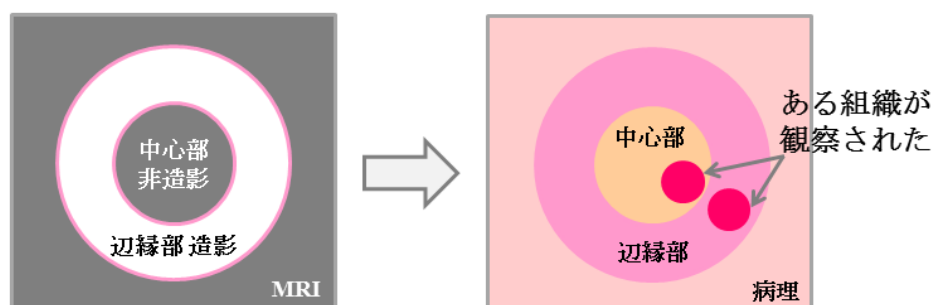


図 5.4 造影陽性率の例

病理上生存腫瘍が存在した場合を **Pathological failure** と定義したが、さらに腫瘍が再増大か残存かについては、造影 MRI にて増大を示した部分に病理上生存腫瘍がみられた場合、その生存腫瘍を「再増大腫瘍」とし、造影 MRI にて不変または縮小を示した部分に病理上生存腫瘍がみられた場合を「残存腫瘍」と定義した。概念図を示す (図 5.5)。

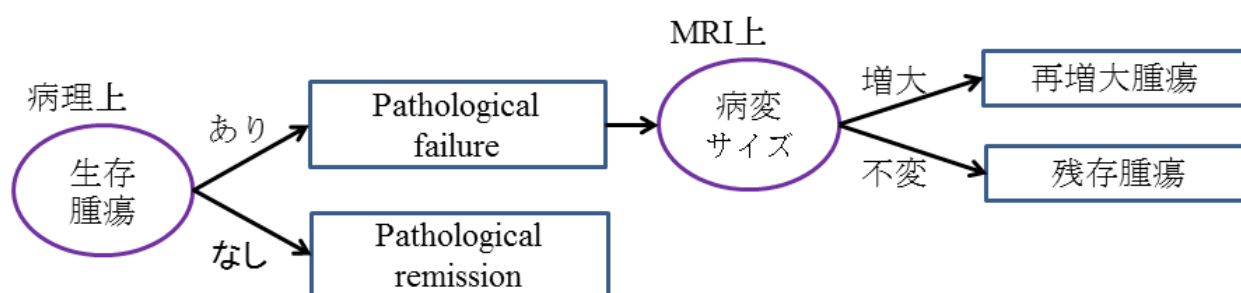


図 5.5 Pathological failure/remission、及び再増大/残存腫瘍の概念図

5.6 時期評価

病理の観察組織と観察時期の関係性を評価するため、観察組織の有無により、検体を2群に分け、散布図を作成した。

また、観察組織の有無により分けた2群について、両群間の出現時期の差をマンホイットニーU検定で検定した（単変量解析）。有意水準として、 $p < 0.05$ を有意、及び $p < 0.1$ を傾向ありとして判定した。統計ソフトは、Excel 統計 Ver.2.11 (SSRI, Tokyo, Japan) を用いた。

過去文献では、腫瘍細胞の変化は原発臓器ごと、組織型ごとに異なると推測されるが、炎症や血管変化などはそれらによらず比較的同様な変化であるため、病変によらずに経時的に並べて解析するデザインは許容されると考えた。

5.7 全生存期間、無増悪生存期間の解析

OSはイベントを死亡として、初回SRSからイベント発生までの期間をKaplan-Meier (KM) 曲線で示した。PFSは、イベントを臨床的非制御（最終MRIでPDである）または死亡のどちらか早い方と定義し、打ち切りを死亡として、各SRSからイベント発生までの期間をKM曲線で示した。

第六章 結果

6.1 患者背景

東京大学人体病理学教室が保管している剖検症例リストの中から、脳転移および原発性脳腫瘍に対して、当院で SRS 治療を施行した後に、1995 年 4 月 1 日～2014 年 3 月 31 日の期間に脳を含めた剖検が施行された例を抽出したところ、15 例が該当した（同期間にガンマナイフ治療した患者は延べ 2,256 人）。そのうち、原発性脳腫瘍 5 例、検体紛失 1 例で、これらを除外した残りが 9 例であった。標本抽出のフローチャートを図 6.1 に示す。全例に病理解剖及び解剖検体の研究利用の同意が得られていた。

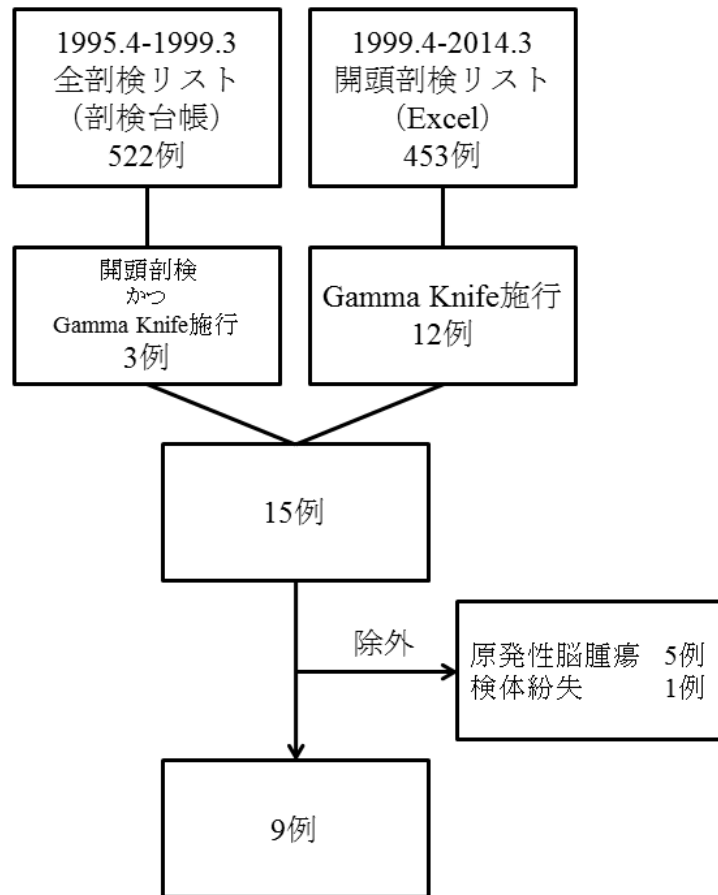


図 6.1 標本抽出

全 9 患者の症例の詳細は、付録の表 10.1 に示す。

全 9 患者の患者背景を表 6.1 に示す。

表 6.1 9 患者の患者背景

| | |
|-----------------|---|
| 年齢（歳）*1 | 中央値 64（範囲, 35-77） |
| 性別（人） | 男（7） 女（2） |
| KPS（人）*2 | 80%（2） 70%（6） 60%（1） |
| RTOG-RPA | II（8） |
| クラス分類（人） | III（1） |
| 原発臓器（組織型）（人） | 肺（腺癌）（3）、肺（小細胞癌）（1） 腎臓（淡明細胞癌）（2） 乳房（腺癌）（1） 大腸（腺癌）（1） 原発不明（腺癌）（1） |
| 初回原発制御（人）*3 | 非制御（7）〔脳転移発症（3）含む〕 不明（2） |
| 脳転移発見の経緯（人） | 原発治療中（6） 原発診断から脳転移診断までの期間：中央値 3 年 1.5 ヶ月（範囲, 8 ヶ月-11 年 5 ヶ月） 脳転移の症状で癌が診断された（3） 〔最終的に原発判明（2）、原発不明（1）〕 |
| 初回脳転移症状（人） | あり（8） 不明（1） |
| 初回脳転移個数（人）*4 | 1 個（5） 2 個（2） 4 個（1） 5 個以上（1） |
| 延べの SRS 回数（人）*5 | 1 回（7） 2 回（1） 5 回（1） |
| WBRT（人）*6 | あり（5）〔SRS 以前（1）、SRS 同時（2）、SRS 以後（2）〕 なし（4） |
| 手術（人） | あり（2）（SRS 前） なし（7） |
| 全身療法（人）*7 | あり（5）〔化学療法（3）、分子標的薬（1）、免疫調節薬（1）〕 なし（4） |

| | |
|-------|--|
| 死因（人） | 原病の悪化（7） 〔肝転移（1）、肺転移（2）、小腸転移（2）、全身転移（2）〕 肺炎（2） |
| OS（月） | 中央値 10.2 (95%信頼区間, 1.63-18.8) |

KPS: Karnofsky performance status, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, RPA: Recursive partitioning analysis, SRS: Stereotactic radiosurgery, WBRT: Whole brain radiotherapy, OS: Overall survival

*1 年齢：初回 SRS 時年齢、*2 KPS：初回 SRS 時 KPS、*3 初回原発制御：初回 SRS 時の原発制御の有無、*4 初回脳転移個数：初回脳転移発見時の脳転移個数（初回 SRS 時とは限らない）、*5 延べの SRS 回数：患者ごとの SRS を受けた回数、*6 WBRT：SRS の前後 1 ヶ月以内に WBRT を併用している場合を SRS 同時とする、*7 全身療法：SRS 前後 1 ヶ月以内に全身療法を併用している場合をありとする

患者の OS の KM 曲線を図 6.2 に示す。

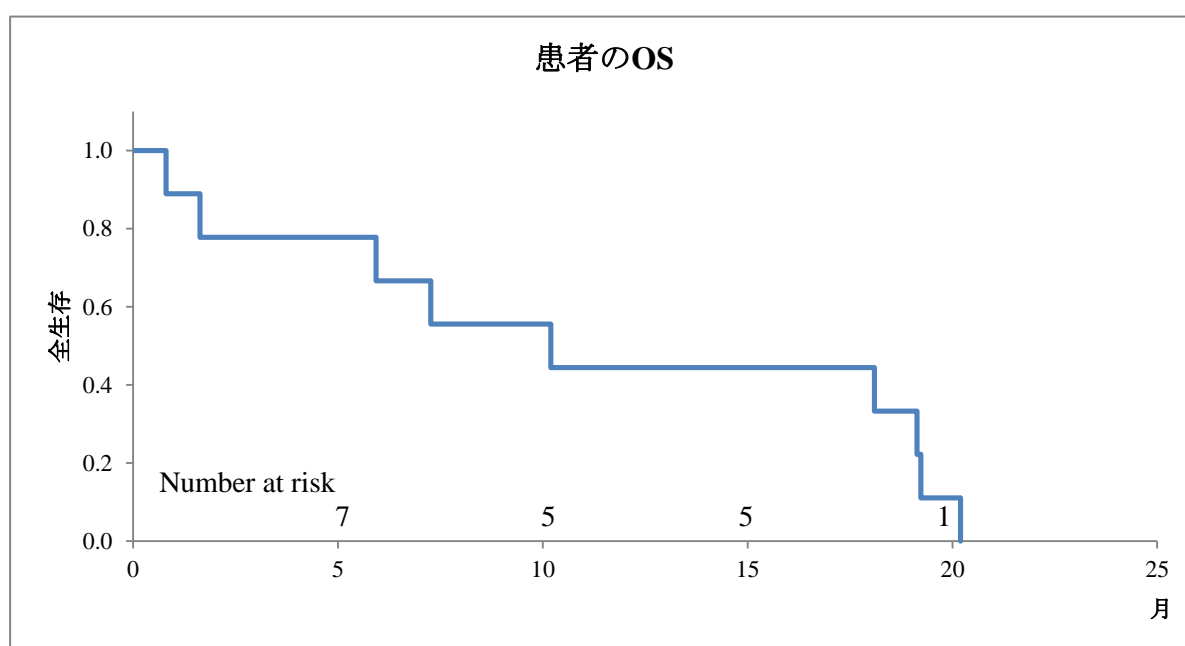


図 6.2 患者の OS

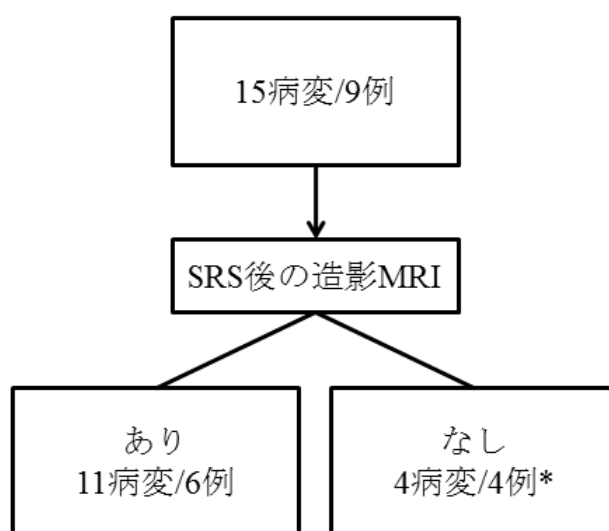
SRS による副作用は、SRS 前の症状の悪化が 1 例にみられ、ステロイドとグリセリ

ンが使用された（症例Ⅱの軽度左片麻痺増悪・左小脳症状出現）。WBRT や手術による神経症状の悪化はいずれの症例にも見られなかった。全身療法による副作用は不明であった。明らかな中枢神経死の症例はなかったが、神経症状が最後まで制御できなかった症例が 1 例あった（症例Ⅴの痙攣、麻痺）。原発不明癌症例の原発巣は、肺癌の可能性が示唆されたが特定するには至らなかった（症例Ⅲ）。

6.2 病変背景

全 9 患者から得られた SRS 後の脳転移検体は全 15 病変であった。

全 15 病変について、SRS 後の造影 MRI の有無を以下に示す（図 6.3）。



* 1例で、5病変中4病変が造影MRIあり、1病変は造影MRIなし

図 6.3 SRS 後の造影 MRI の有無

全 15 病変の治療内容の詳細は付録の表 10.2 に示す。

全 15 病変の病変背景を表 6.2 に示す。

表 6.2 15 病変の病変背景

| | | |
|----------------|---------|----------------|
| 原発臓器 | (組織型) | |
| 肺 | (腺癌) | 4 病変/3 人 |
| 肺 | (小細胞癌) | 1 病変/1 人 |
| 腎臓 | (淡明細胞癌) | 6 病変/2 人 |
| 乳房 | (腺癌) | 2 病変/1 人 |
| 大腸 | (腺癌) | 1 病変/1 人 |
| 原発不明 | (腺癌) | 1 病変/1 人 |
| 全身療法の併用 | | |
| 化学療法 | | 5 病変/3 人 |
| 分子標的薬 | | 5 病変/1 人 |
| 免疫調節薬 | | 1 病変/1 人 |
| 局在*1 | | |
| テント上皮質 | | 10 病変/7 人 |
| テント上深部白質 | | 4 病変/3 人 |
| 脳幹 | | 1 病変/1 人 |
| 先行または併用放射線治療 | | |
| なし | | 8 病変/4 人 |
| SRS 以前の WBRT*2 | | 1 病変/1 人 |
| SRS と同時の WBRT | | 3 病変/2 人 |
| SRS 以後の WBRT | | 3 病変/2 人 |
| 再 SRS | | 1 病変/1 人 |
| 先行手術 | | |
| あり | | 2 病変/2 人 |
| 辺縁線量*3 | | |
| 中央値 (範囲) | 20 Gy | (18-20 Gy) |
| 等線量割合*3 | | |
| 中央値 (範囲) | 50% | (40-75%) |
| 病変長径*4 | | |
| 中央値 (範囲) | 18.5 mm | (7.0-30 mm) |
| 病変体積*4 | | |
| 中央値 (範囲) | 2.1 cc | (0.15-9.0 cc) |
| 辺縁線量領域長径*5 | | |
| 中央値 (範囲) | 22 mm | (10-33 mm) |
| 辺縁線量領域体積*5 | | |
| 中央値 (範囲) | 3.9 cc | (0.42-13.8 cc) |
| BED10 Gy 総計 | | |

| | | |
|-----------------|--------|---------------|
| 中央値（範囲） | 60 Gy | (41.6-149 Gy) |
| 各 SRS から剖検までの期間 | | |
| 中央値（範囲） | 10.2 月 | (0.23-20.2 月) |
| PFS（月） | | |
| 中央値（95%信頼区間） | 19.2 | (-4.40-43.2) |

SRS: Stereotactic radiosurgery, WBRT: Whole brain radiotherapy, BED10 Gy: Biological effective dose 10 Gy, PFS: Progression-free survival

*1 症例Ⅷで、テント上皮質 5 病変、テント上深部白質 1 病変あるため、人数に重複あり、*2 SRS と同時の WBRT : SRS 施行の前後 1 ヶ月以内の WBRT、*3 辺縁線量、等線量割合 : n=14 (病変Ⅷe は Linac-SRS のため除く)、*4 病変長径、病変体積 : n=14 (病変Ⅴは除く)、*5 辺縁線量領域長径、辺縁線量領域体積 : n=14 (病変Ⅷe は除く)

病変の PFS の KM 曲線を図 6.4 に示す。

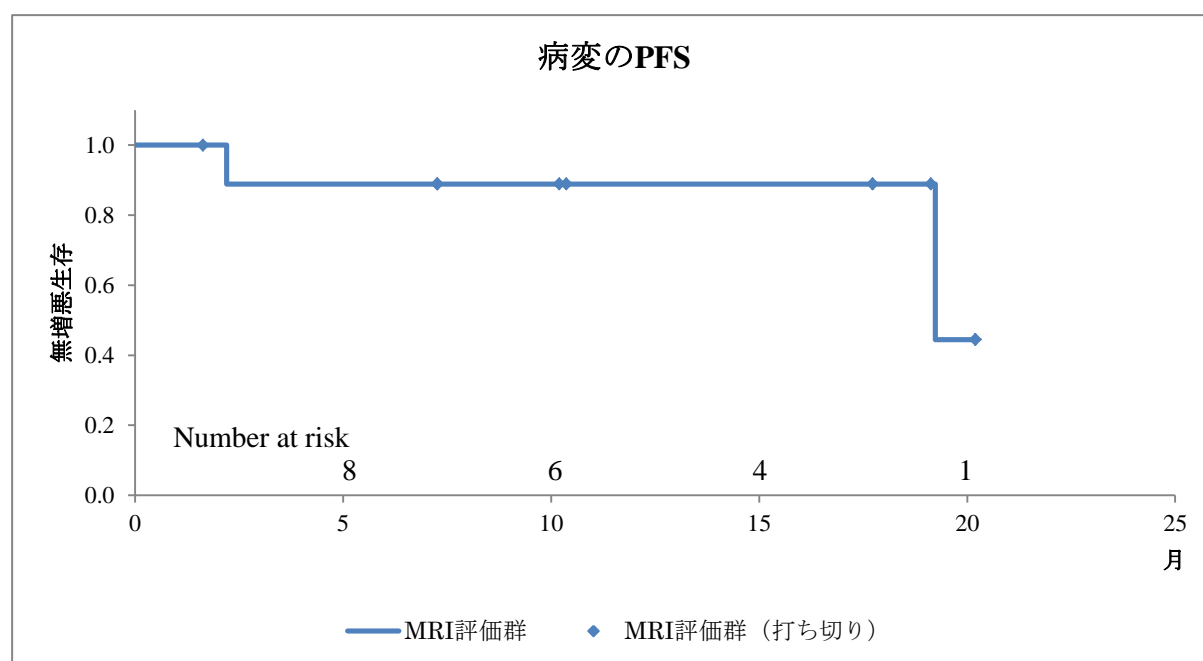


図 6.4 病変の PFS

6.3 SRS 後の MRI

全 15 病変中、SRS 後に経過観察の MRI が得られたのは、6 患者 11 病変であった。

MRI が得られた 11 病変は、最終 MRI を元に臨床的局所制御の判断を行った（表 6.3

*記載は全 15 病変）。

11 病変では、CR 3 病変、PR 1 病変、SD 4 病変、PD 3 病変であった。11 病変の臨床的局所制御割合（PD 以外である割合）は 73% (8/11 病変)であった。

最終 MRI 撮影時期でみると、最終 MRI が急性期（3 ヶ月以内）であったのは 2 病変、最終 MRI が晩期（6 ヶ月以降）であったのは 9 病変で、最終 MRI が亜急性期（3 ～6 ヶ月）の病変はなかった。最終評価が急性期 MRI（2 病変）では、SD 1 病変、PD 1 病変、最終評価が晩期 MRI（9 病変）では、CR 3 病変、PR 1 病変、SD 3 病変、PD 2 病変であった。急性期は 2 病変と少ないため、晩期の 9 病変で評価すると、晩期の臨床的局所制御割合（PD 以外である割合）は、78%（7/9 病変）であった。晩期の臨床的非制御であった 2 病変は、共に乳癌の症例（SRS 後 19 ヶ月、7/19 ヶ月）であった。

WBRT 後の影響（脳萎縮、白質脳症）については、MRI 画像では指摘できなかった。臨床的に認知機能の明らかな低下も認めなかった。WBRT から剖検までの期間は中央値 8.3 ヶ月（範囲, 1.7-20.4 ヶ月）であった。

表 6.3 急性期・晩期 MRI 評価（臨床的局所制御）と病理学的局所制御

| 病変 | SRS 後の 経過期間 | 急性期（3 ヶ月以内） | | 晩期（6 ヶ月以降） | | LM-CR |
|-------|----------------|-------------|----|------------|----|--------|
| | | MRI | 病理 | MRI | 病理 | |
| I | 24 日 | 撮影なし | F | - | - | - |
| II | 10.2 ヶ月 | SD | - | SD | F | 2.8 ヶ月 |
| III | 1.6 ヶ月 | SD | F | - | - | 18 日 |
| IV | 19.1 ヶ月 | PD | - | SD | R | 2.7 ヶ月 |
| V | 18.1 ヶ月 | 画像得られず | - | 画像得られず | F | - |
| VIa | 19.2 ヶ月 | SD | - | PD | F | 3.2 ヶ月 |
| VIb | 7.6/19.2 ヶ月 | SD | - | PD (PR)* | F | 3.2 ヶ月 |
| VIIa | 7.3 ヶ月 | SD | - | SD | R | 8 日 |
| VIIb | 7.3 ヶ月 | PR | - | CR | R | 8 日 |
| VIIIa | 20.2 ヶ月 | SD | - | PR | R | 10 日 |
| VIIIb | 17.7 ヶ月 | PD | - | CR | R | 10 日 |
| VIIIc | 10.4 ヶ月 | SD | - | CR | R | 10 日 |
| VIIId | 2.2 ヶ月 | PD | R | - | - | 10 日 |
| VIIE | 7 日 | 撮影なし | F | - | - | - |
| IX | 5.9 ヶ月 | 撮影なし | - | 撮影なし | R | - |

MRI: Magnetic resonance imaging, SRS: Stereotactic radiosurgery, LM-CR: Last

MRI-craniotomy interval, SD: Stable disease, PD: Progressive disease, PR: Partial response, CR: Complete response, F: Pathological failure, R: Pathological remission

*晩期 MRI で一旦 PD になった後、再 SRS 施行しその後 PR となった

6.4 症例

6.4.1 病理総合評価

病変を観察時期で並べた図を示す（図 6.5）。病理を急性期に観察したのは 4 病変、晩期に観察したのは 11 病変であった。

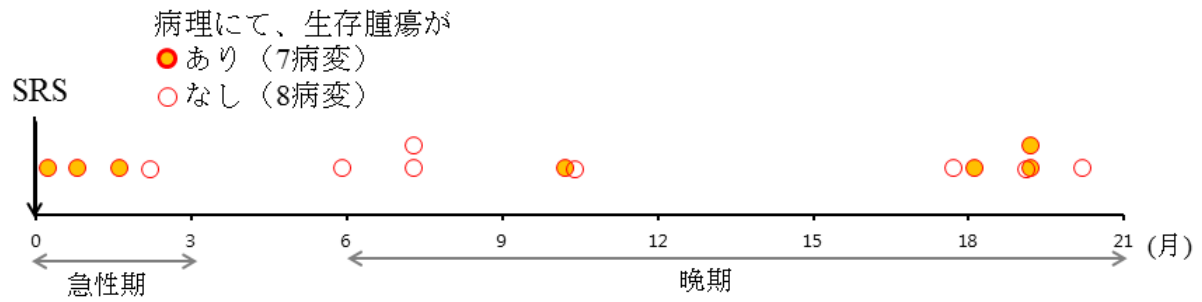


図 6.5 観察時期による病変の分布

病理上、生存腫瘍（Viable 腫瘍と変性腫瘍）が存在したのは 7 病変、存在しなかったのは 8 病変であった。病理学的生存腫瘍の存在割合（すなわち、Pathological failure の割合）は 47% (7/15 病変)であった。生存腫瘍が存在した 7 病変の内訳は、腎細胞癌の 1 病変（SRS 後 7 日）、肺癌の 2 病変（24 日、18 ヶ月）、原発不明癌の 1 病変（1.6 ヶ月）、大腸癌の 1 病変（10 ヶ月）、乳癌の 2 病変（19 ヶ月、7/19 ヶ月）であった。

脳剖検の肉眼病理では、MRI と同様、脳萎縮や白質脳症などの WBRT 後の影響を示唆する所見は見られなかった。

生存腫瘍ありの病変のうち、最終 MRI との比較で PD を示したのは乳癌の 1 病変（SRS 後 19 ヶ月）であった。SD を示したのは、原発不明癌（1.6 ヶ月）と大腸癌（10 ヶ月）であった。他には、2 回目の SRS 後に PR を示した乳癌（7/19 ヶ月）であった。SRS 後に MRI が評価できなかったのは 3 病変であった。

以下、各症例を提示する。

6.4.2 症例 I

臨床経過

69 歳男性。肝転移で発見された小細胞肺癌。多発肝転移に対して化学療法が施行されたが効果がみられず、経過観察となった。その後全身状態が徐々に悪化し、診断から 9 ヶ月後に、頭部 MRI で多発脳転移が指摘された。WBRT の適応とも考えられたが、生命予後が短いと予想され、また WBRT の治療期間が比較的長くなること、家族の希望などにより、臨床的に問題と考えられた橋左側の径 15 mm の脳転移（病変 I）に対してガンマナイフの方針となった。脳転移診断翌日に、橋左側の病変にガンマナイフ 20 Gy 70%が施行された。ガンマナイフ 24 日後に、肝転移からの肝不全に伴う肝腎症候群により死亡した。

画像

ガンマナイフ後の画像は撮影されなかった。ガンマナイフ後 24 日後の剖検では、病変部は水平断で切り出され、プレパラートが作成された。

肉眼病理

中心部にネクロシス、辺縁部にリング状の出血がみられた。

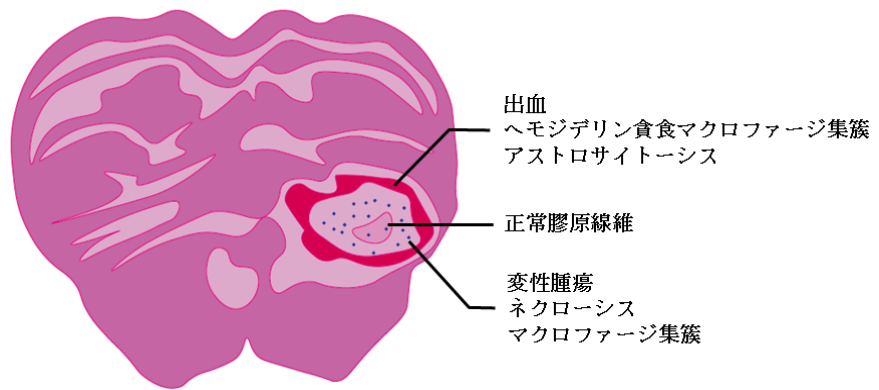
ミクロ病理

病変に viable 腫瘍はみられなかった。中心部には増殖能のない変性腫瘍（Ki-67 染色にて陰性）が多数みられた。同患者の未治療の脳転移と比較すると変性腫瘍は全体に疎で細胞体が大きく、核が変性していた。辺縁部は帯状の出血で、赤血球の形態が保たれていることから新鮮な出血と思われた。変性腫瘍の間にネクローシスとマクロファージ集簇がみられ、さらにその間隙を線維芽細胞増生を伴う正常膠原線維が埋めていた。腫瘍血管変性（血管壁の線維化）がわずかにみられたが正常血管変性はみられなかった。辺縁部の出血部にヘモジデリン貪食マクロファージ集簇とアストロサイトーシスがみられた。

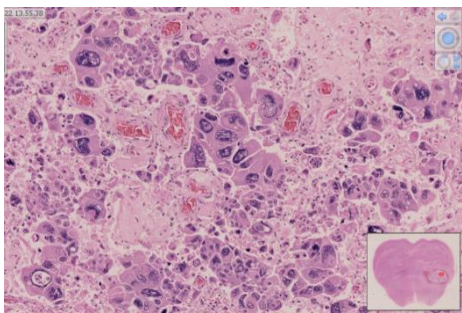


a|b|c|d

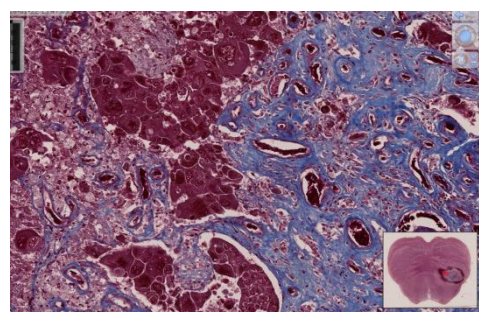
a 造影 CT（診断時）、b Gd-T1WI（ガンマナイフ時、線量分布表記）、c 剖検（ガンマナイフ後 24 日）、d HE 1 倍



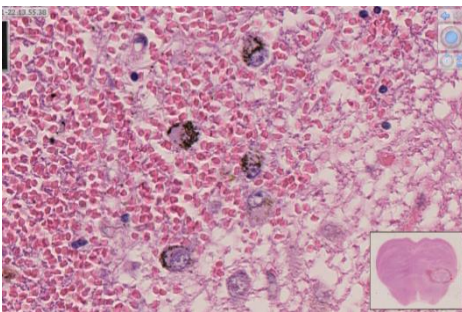
e シェーマ



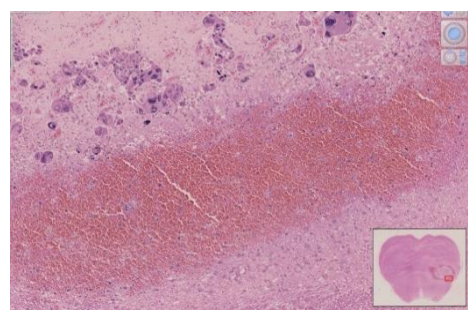
f 中心部の変性腫瘍とネクロシス
HE 20x10



g 血管周囲から線維化が進行
Azan-Mallory 20x10



h 辺縁部のヘモジデリン貪食マクロファージ集簇
HE 20x40



i 境界外側に帯状の出血
HE 20x5

図 6.6 病変 I の CT・MRI 画像、病理画像

6.4.3 症例Ⅱ

臨床経過

71 歳男性。1 年 3 ヶ月前に S 状結腸癌の診断で手術を受け、1 ヶ月前に左下肢の疼痛と運動麻痺、感覚麻痺が出現し、MRI にて 4 ヶ所（右前頭葉 径 30 mm（病変Ⅱ）、左前頭葉 径 6 mm、左後頭葉 径 5 mm、左小脳 径 8 mm）の脳転移が見つかった。4 ヶ所にそれぞれガンマナイフ 20 Gy 50% が施行された。ガンマナイフによる副作用として軽度左片麻痺が増悪し、左小脳症状が出現したため、ステロイドとグリセリンが投与され、その後症状は改善がみられた。ガンマナイフ 5 ヶ月後に右前頭葉に新出病変がみられ、SRT 40 Gy/ 5 回が施行された。ガンマナイフ 10 ヶ月後に、全身転移による全身状態悪化により死亡した。

画像

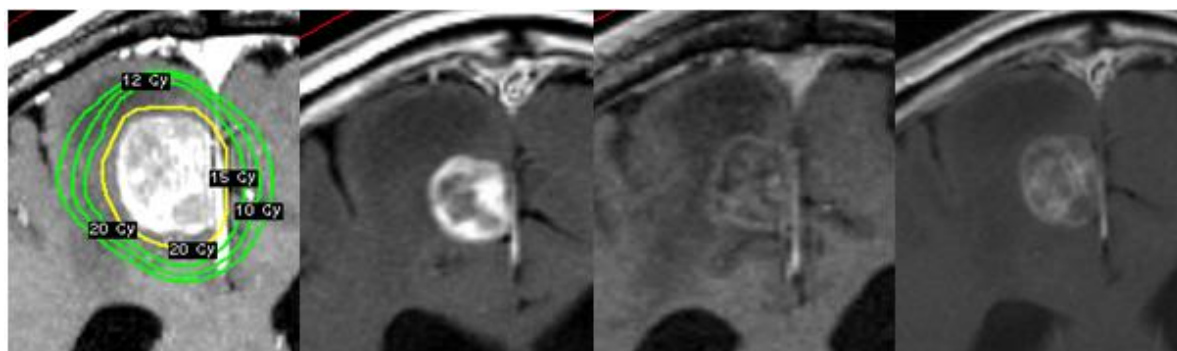
画像では、Gd-T1WI でガンマナイフを施行した全ての腫瘍に縮小がみられた。最大サイズの腫瘍は辺縁がリング造影効果、内部が不均一な造影効果を示した。T2WI で腫瘍周囲の浮腫は軽減した。DWI は異常信号を示さなかった。最終 MRI でも、サイズの増大無く、腫瘍再発を疑う所見はみられなかった。ガンマナイフ 10 ヶ月後の剖検では、冠状断で最大サイズの腫瘍のみが切り出され、プレパラートが作成された。

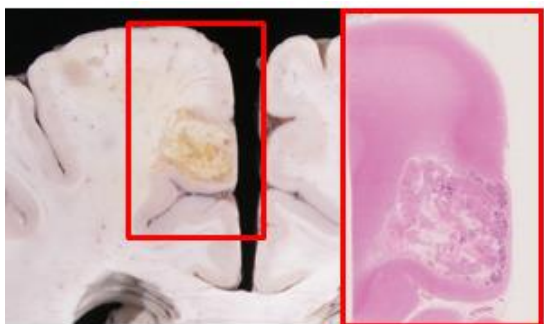
肉眼病理

中心部にネクロシス、辺縁部に腫瘍がみられた。

ミクロ病理

中心部はわずかな変性腫瘍（Ki-67 染色にて、MIB-1 は約 20%）が見られた他はほぼネクロシスで、その間隙を少量の変性膠原線維が埋めていた。辺縁部内側に、腺管形成を示す viable 腫瘍（Ki-67 染色にて、MIB-1 は約 30%）が多数みられた。また中心部～辺縁部にマクロファージ集簇、石灰化、腫瘍血管変性・閉塞、辺縁部にアストロサイトーシス、巣状リンパ球浸潤がみられ、周囲には肉眼的脱髄所見、髄鞘貪食マクロファージ集簇、脂肪貪食マクロファージ集簇がみられた。

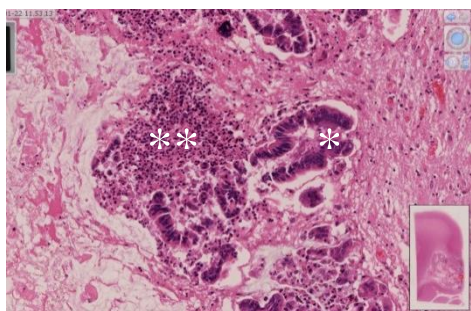
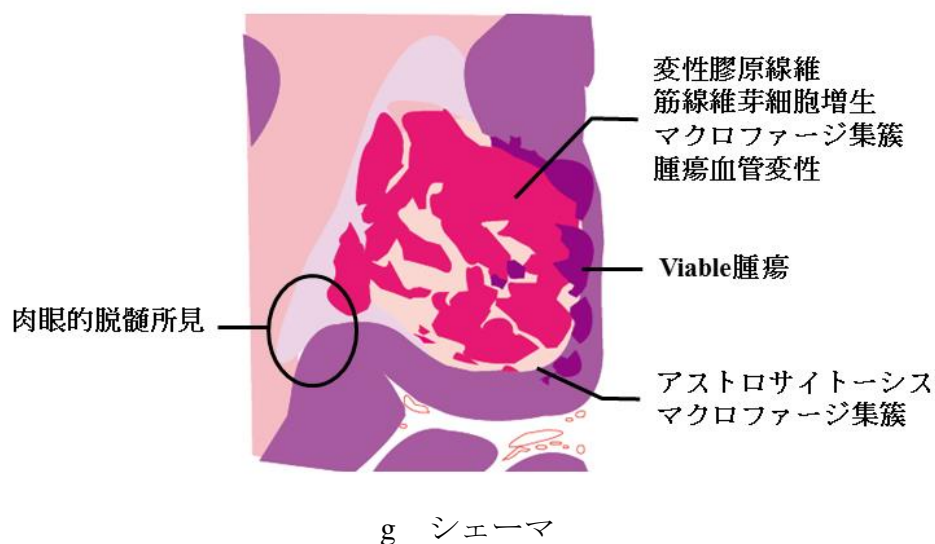




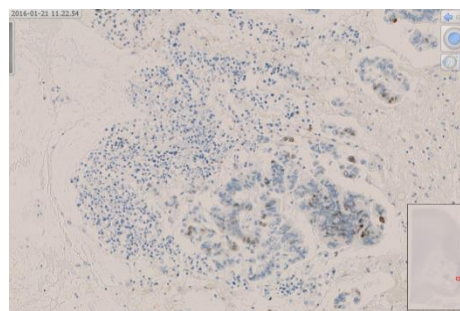
| a | b | c | d |
|---|---|---|---|
| e | f | | |

([75]より転載、許諾済み)

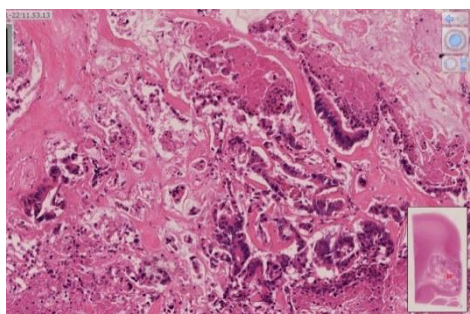
a Gd-T1WI (ガンマナイフ時、線量分布表記)、b Gd-T1WI (ガンマナイフ後 1 カ月)、c Gd-T1WI (ガンマナイフ後 3 カ月)、d Gd-T1WI (ガンマナイフ後 7 カ月)、e 剖検 (ガンマナイフ後 10 カ月)、f HE 1 倍



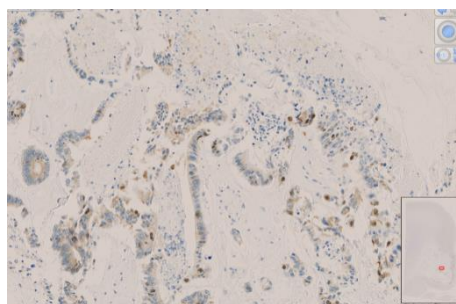
h 辺縁部の viable 腫瘍*とネクローシス** HE 20x10



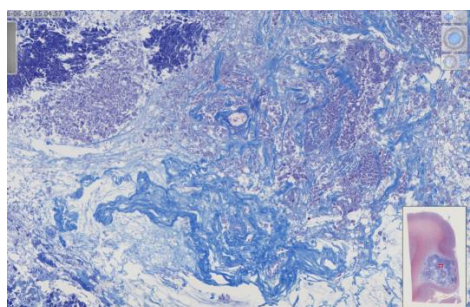
i 辺縁部の viable 腫瘍 (MIB-1 index 約 30%) (HE と同部位) Ki-67 20x10



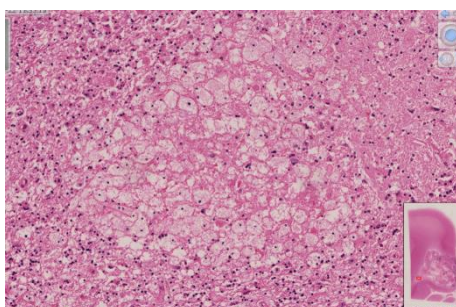
j 中心部の変性腫瘍 HE 20x10



k 中心部の変性腫瘍 (MIB-1 index 約 20%) (HE と同部位) Ki-67 20x10



l 中心部の一部の変性膠原線維
Azan-Mallory 20x10



m 辺縁部の脂肪貪食マクロファージ
集簇 HE 20x10

図 6.7 病変Ⅱの MRI 画像、病理画像

6.4.4 症例Ⅲ

臨床経過

64 歳男性。生来健康であったが、健忘を契機に MRI で左視床に単発で長径 3 cm の腫瘍性病変が指摘された。Glioblastoma が疑われ、腫瘍の部分摘出術 (3 割程度) が施行されたが、迅速病理で転移性腺癌であった。FDG-PET の全身検索では肺門部及び S 状結腸に集積が認められたが、その後の精査で異常なしとなり、原発巣不明であった。術後 3 週間後に WBRT (30 Gy/ 10 回) が施行され、WBRT 後翌々日に、径 27 mm

の残存病変（病変Ⅲ）に対してガンマナイフ 18 Gy 50%が施行された。ガンマナイフ 1 ヶ月後の MRI では、治療前より病変の一部にみられた DWI の異常信号は残存していた。ガンマナイフ 1 ヶ月後の FDG-PET で全身転移が見つかり、ガンマナイフ 1.6 ヶ月後に、肺門部リンパ節転移による呼吸不全で死亡した。

画像

画像では、ガンマナイフ時より病変内部の造影効果が減弱していたが、ガンマナイフ 1 ヶ月後ではさらに内部の造影効果は減弱していた。この時の DWI では、腫瘍内部に一部異常信号がみられたが病変サイズの増大はみられず、読影レポートにて著変なしの評価であった。ガンマナイフ 1.6 ヶ月後の剖検では、同部分は冠状断で切り出され、プレパラートが作成された。

肉眼病理

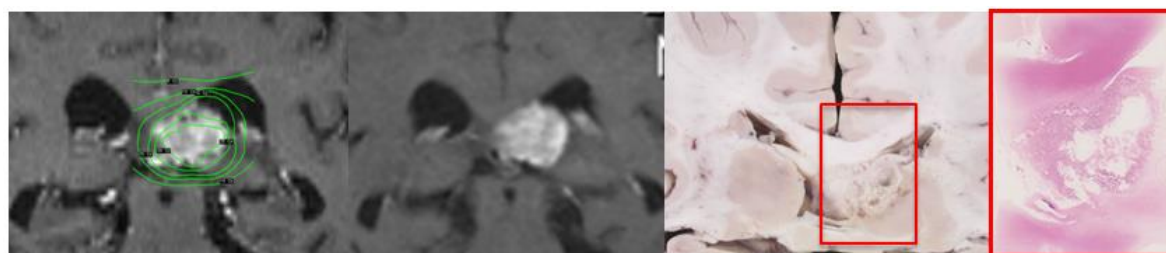
腫瘍は周囲の正常組織（脳弓前頂・視床枕）に浸潤している様子であった。

ミクロ病理

中心部は組織脱落していたが、一部に壊死膠原線維もみられた。辺縁部には厚い帯状に viable 腫瘍（Ki-67 染色にて陰性）が存在した。MRI との比較で、DWI で異常信

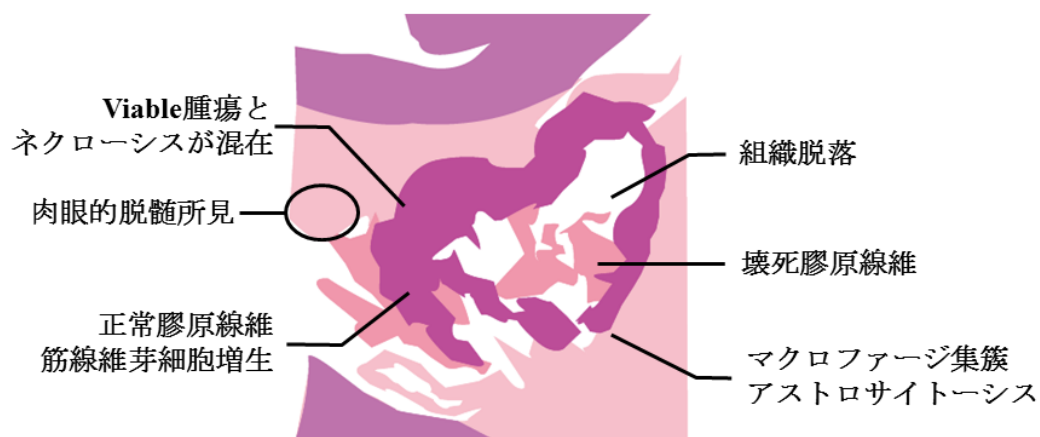
号を示した領域では、**viable** 腫瘍の細胞密度はやや高かったものの、ネクロシス、マクロファージと混在していた。他に辺縁部には血管周囲から進展する正常膠原線維がみられた。肉眼的脱髄所見は周囲の一部にみられ、軽度の浮腫もみられた。

＊補足：全身の剖検では、全身諸臓器（肝臓、脾臓、膵臓、椎体骨、大腸、小腸、十二指腸、副腎、肺）に転移を疑う病変が多発していた。肉眼的には右肺門部周囲のリンパ節に特に腫大が目立つことより、肺が原発である可能性が考えられた。

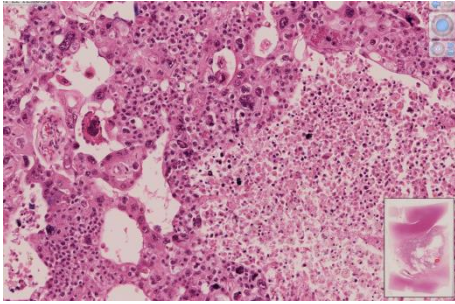


a|b|c|d

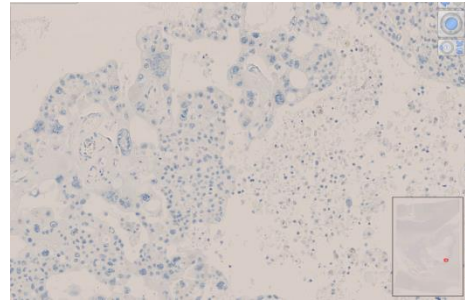
a Gd-T1WI（ガンマナイフ時、線量分布表記）、b Gd-T1WI（ガンマナイフ後1ヵ月）、c 剖検（ガンマナイフ後1.6ヵ月）、d HE 1倍



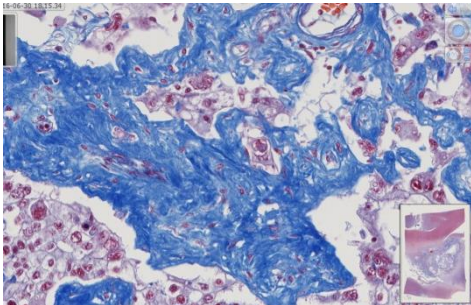
e シェーマ



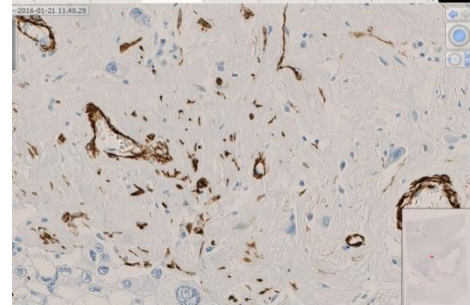
f 辺縁部の viable 腫瘍とネクロシスの混在 HE 20x10



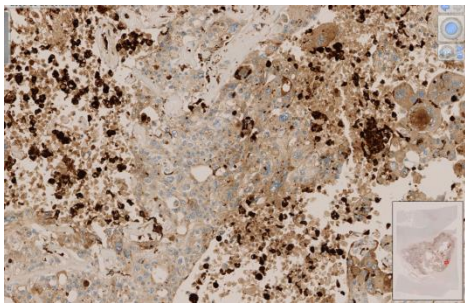
g 辺縁部の viable 腫瘍(Ki-67 染色陰性)
(HE と同部位) Ki-67 20x10



h 辺縁部の血管周囲の正常膠原線維
Azan-Mallory 20x20



i 辺縁部の血管周囲の筋線維芽細胞
増生 α -SMA 20x20



j 辺縁部のネクロシス部分に多い
マクロファージ集簇 CD68 20x20



k 辺縁部のアストロサイトーシス
GFAP 20x10

図 6.8 病変Ⅲの MRI 画像、病理画像

6.4.5 症例IV

臨床経過

77 歳男性。11 年前に左腎癌に対し、根治的腎摘出術が施行された（病理は腎淡明細胞癌）。6 年前に肺転移が出現し、Interferon (IFN) が開始された。1 ヶ月前に左感覚低下、脱力を契機に、右頭頂葉に浮腫を伴う単発脳転移径 20 mm が指摘された。同部位にガンマナイフ 20 Gy 60%（IFN 併用）が施行された。ステロイド内服にて感覚低下、脱力症状は改善された。その後、胸膜播種・肋骨転移が増悪し胸水貯留、全身状態が徐々に悪化となり、ガンマナイフ 19 ヶ月後に誤嚥性肺炎から多臓器不全となって死亡した。

画像

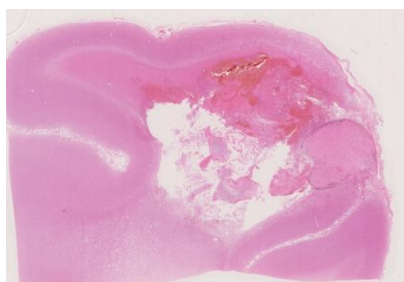
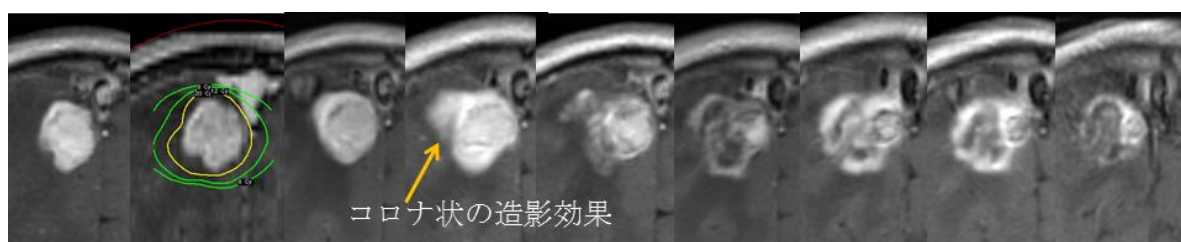
画像では、ガンマナイフ 2 ヶ月後にコロナ状の造影効果を認め、周囲の浮腫も増悪した。しかし腫瘍再発よりは放射線の影響による変化を考え、ステロイド使用の元経過観察となった。その後はコロナ状の造影効果と周囲の浮腫は縮小、病変全体も縮小した。ガンマナイフ 9 ヶ月後の読影レポートでは、照射後壊死として捉えられていた。最終 MRI では部分縮小で、腫瘍再発なしとの評価であった。ガンマナイフ 19 ヶ月後の剖検では、同部分は冠状断で切り出され、プレパラートが作成された。

肉眼病理

出血を伴う境界明瞭な病変で、腫瘍細胞は存在しないようであった。

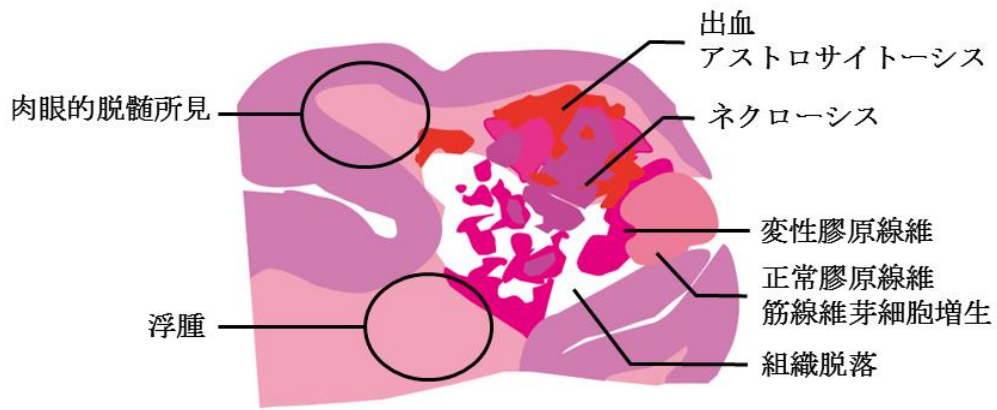
ミクロ病理

Viable 腫瘍や変性腫瘍はみられなかった。中心部は組織脱落し血漿成分が浸出していた。他に無構造のネクローシス、石灰化がみられた。辺縁部に出血、ヘモジデリン貪食マクロファージ集簇を伴う正常膠原線維、ネクローシス、アストロサイトーシスがみられた。

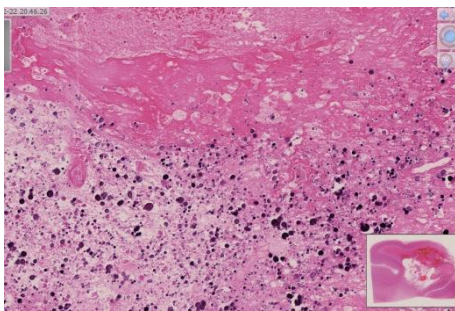


| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| a | b | c | d | e | f | g | h | i |
| j | | | | | | | | |

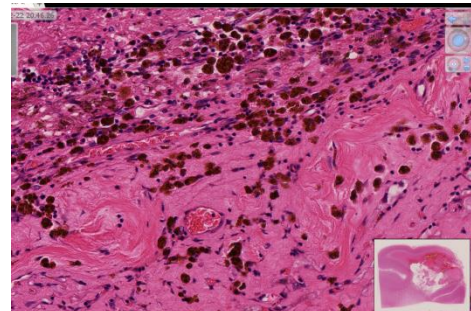
a Gd-T1WI (診断時)、b Gd-T1WI (ガンマナイフ時、線量分布表記)、c Gd-T1WI (ガンマナイフ後 1 ヶ月)、d Gd-T1WI (ガンマナイフ後 2 ヶ月)、e Gd-T1WI (ガンマナイフ後 3 ヶ月)、f Gd-T1WI (ガンマナイフ後 6 ヶ月)、g Gd-T1WI (ガンマナイフ後 9 ヶ月)、h Gd-T1WI (ガンマナイフ後 13 ヶ月)、i Gd-T1WI (ガンマナイフ後 16 ヶ月)、j HE 1 倍 (ガンマナイフ後 19 ヶ月)



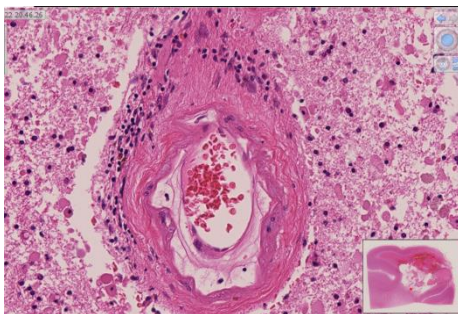
k シェーマ



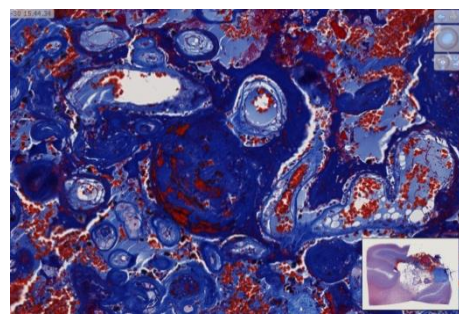
l 中心部の石灰化を伴うネクローシスと変性膠原線維 HE 10x20



m 辺縁部の正常膠原線維とヘモジデリン食食マクロファージ集簇 HE 20x20



n 辺縁部の巣状リンパ球浸潤 HE 20x20



o 辺縁部の腫瘍血管変性・閉塞（様々な時相が同時に存在） Azan-Mallory 10x20

図 6.9 病変Ⅳの MRI 画像、病理画像

6.4.6 症例V

臨床経過

48 歳女性。23 年前からベーチェット病と診断されていた。2 年前に肺炎を契機に発見された肺腺癌 (cT2N2M0 Stage III A) で、手術適応なく低用量シスプラチン (Cis-diamminedichloroplatinum; CDDP) 併用加速過分割照射が施行された。経過中、左前頭葉に腫瘤が出現し、PET などにより肺癌の脳転移と診断された。左前頭葉の単発脳転移径 25 mm (病変 V) の診断から 2 ヶ月後、同病変に対してガンマナイフ 25 Gy 50%が施行された。ガンマナイフ 6 ヶ月後に意識消失、四肢麻痺が出現し、FDG-PET でも治療病変に集積あり再発と考えられたため、ガンマナイフ 8 ヶ月後に WBRT (30 Gy/ 15 回) が施行された。ガンマナイフ 9 ヶ月後からは CDDP も併用されたが、痙攣、右片麻痺が治まらず、CT 上も浮腫著明であり、ガンマナイフ 15 ヶ月後の FDG-PET でも治療病変の再発を疑う所見であった。ガンマナイフ 18 ヶ月後に Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* による肺炎が生じ、死亡した。明らかな中枢神経死ではないが、最後まで神経症状 (痙攣、麻痺) が持続していたと思われ、予後に対する間接的な影響は否定できなかった。

画像

ガンマナイフ前後の画像は得られなかった。ガンマナイフ 18 ヶ月後の剖検では、

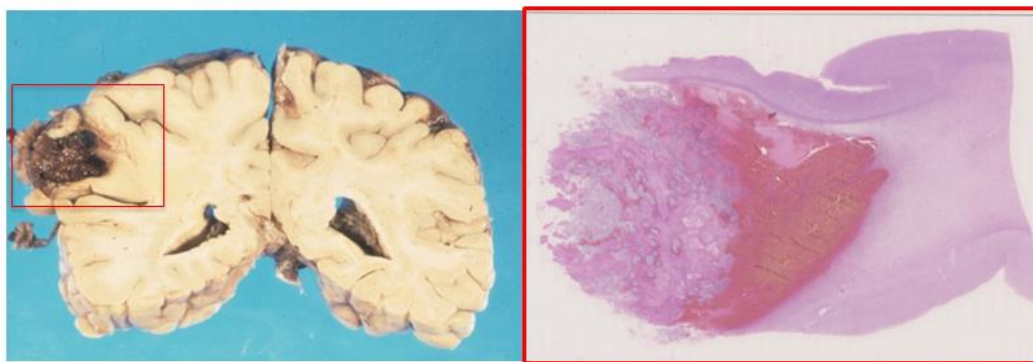
病変部は冠状断で切り出され、プレパラートが作成された。

肉眼病理

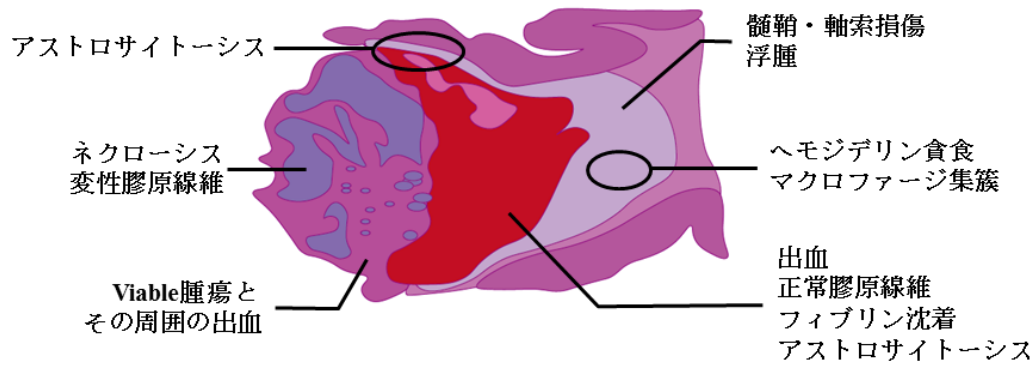
病変には広く腫瘍と出血が存在していた。

ミクロ病理

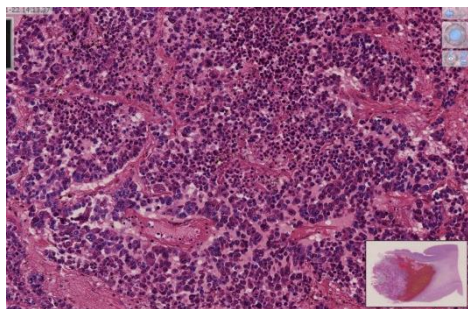
辺縁部＞中心部に viable 腫瘍（Ki-67 染色にて、MIB-1 index は中心部で約 3%、辺縁部で約 7%）とその周囲の出血がみられた。それらの間隙にネクローシスと変性膠原線維が混在しており、辺縁部に大量の出血とフィブリン沈着、アストロサイトーシス、巣状リンパ球浸潤がみられた。周囲には、浮腫と軸索・髄鞘損傷がみられた。中心部～辺縁部に腫瘍血管変性・閉塞がみられたが、正常血管変性はみられなかった。



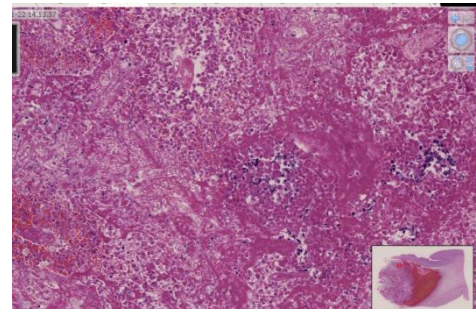
a/b a 剖検（ガンマナイフ後 18 ヲ月）、b HE 1 倍



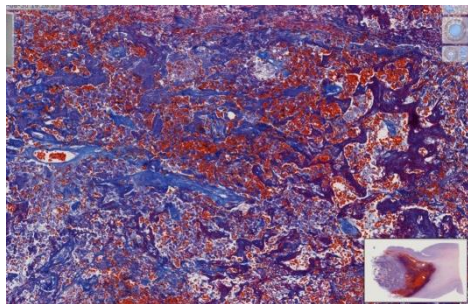
c シェーマ



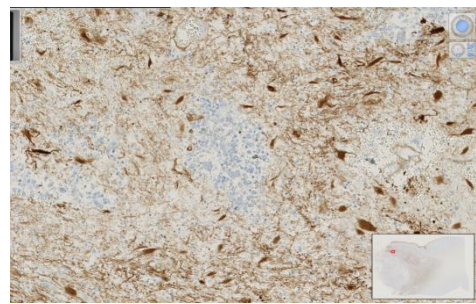
d 辺縁部の viable 腫瘍 HE 20x10



e 辺縁部のネクロシスの中に一部変性膠原線維 HE 20x10



f 辺縁部のフィブリン沈着と正常膠原線維 Azan-Mallory 20x10



g 辺縁部の一部にアストロサイトーシス GFAP 20x10

図 6.10 病変Vの病理画像

6.4.7 症例VI

臨床経過

35歳女性。4年前に左乳癌の診断で乳房切除術を受けた。左胸壁に再発を繰り返し、化学療法（カペシタビン（Capecitabine; CAPE））とホルモン療法を行っていた際に頭痛・嘔気を訴えた。MRIにて浮腫を伴う脳転移が2カ所（左前頭葉径23 mm（病変VIa）、右側頭葉径35 mm（病変VIb））に指摘された。まずWBRT（40 Gy/20回）が施行された。2カ所の腫瘍がいずれも縮小（左前頭葉径23→13 mm、右側頭葉径35→17 mm）したため、WBRT1ヵ月後にそれぞれガンマナイフ18 Gy 40%が施行された。その後化学療法を再開するも、右側頭葉の病変（病変VIb）が再発し、初回ガンマナイフの11ヵ月後に再度ガンマナイフ18 Gy 40%が施行された。初回ガンマナイフ後19ヵ月後に、癌性リンパ管症による呼吸不全で死亡した。

病変VIa（左前頭葉）

画像

当初径23 mmであった左前頭葉の脳転移（脳転移初診断時の画像は未提示）が、WBRT後13 mmと縮小しており、縮小病変に対してガンマナイフが施行された。画像では、病変はガンマナイフ6ヵ月後までは経時的に縮小していたが、10ヵ月で外側に突出する結節部分が生じた。16ヵ月ではかなり目立つリング状の造影効果がみられ

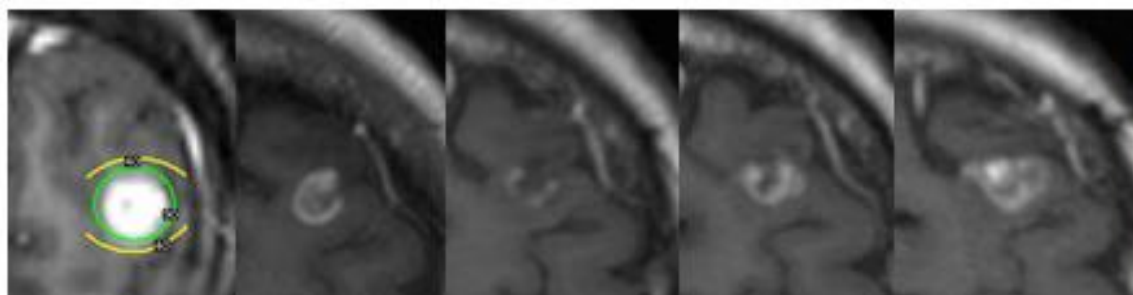
るようになり、この時点で腫瘍再発の可能性を示唆された。ガンマナイフ 19 ヶ月後の剖検では、同部分は冠状断で切り出され、プレパラートが作成された。

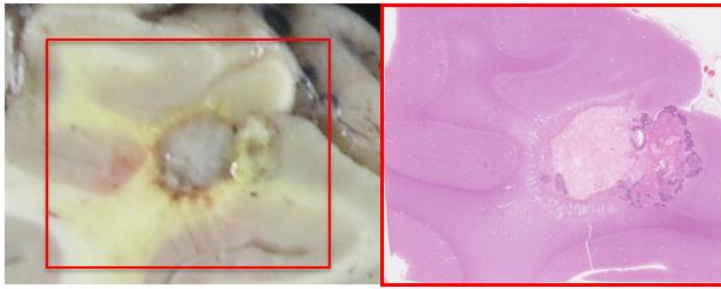
肉眼病理

病変は白色結節で、一部に腫瘍が認められた。

ミクロ病理

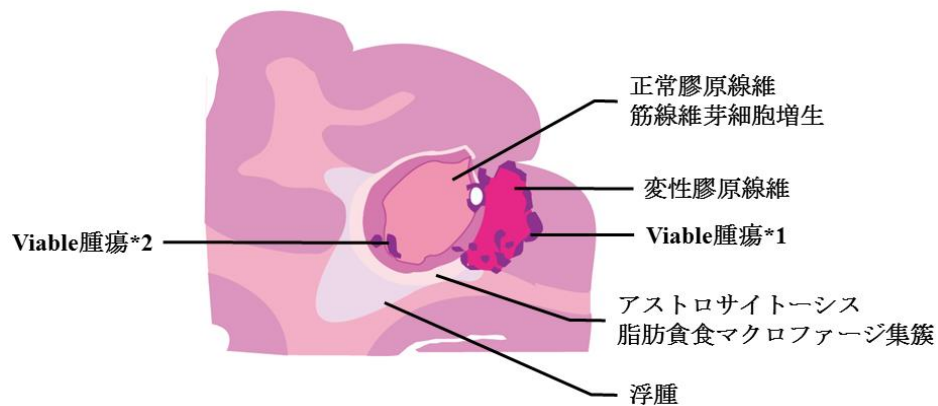
中心部には線維芽細胞増生を伴う正常膠原線維による均一な線維化がみられた。辺縁部には viable 腫瘍（Ki-67 染色にて、MIB-1 index 約 30%）がみられ、同部位は 16 ヶ月後の MRI で突出したリング状造影効果のリングと推測される部分であった。その内側には、石灰化を伴う変性膠原線維、フィブリン沈着、ネクロシス、著明な腫瘍血管変性・閉塞がみられた。辺縁部の別の部位に、上記 viable 腫瘍とは別の viable 腫瘍の小塊（Ki-67 染色にて、MIB-1 index 約 25%）がみられた。病変境界部よりやや外側では、多数の脂肪貪食マクロファージ集簇がみられた。周囲に浮腫がみられた。



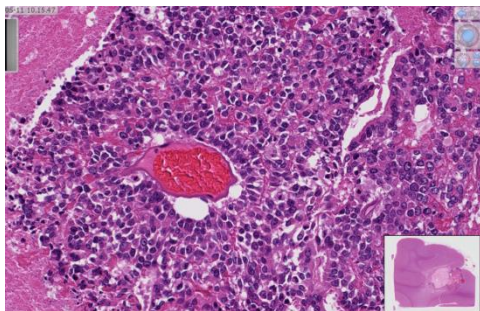


| a | b | c | d | e |
|---|---|---|---|---|
| f | g | | | |

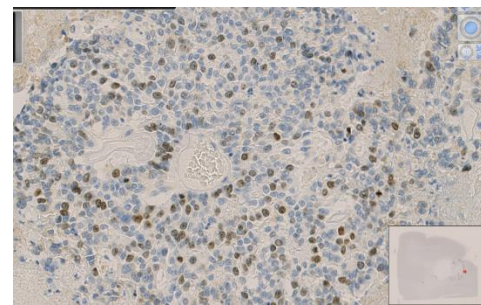
a Gd-T1WI (ガンマナイフ時、線量分布表記)、b Gd-T1WI (ガンマナイフ後 1 カ月)、c Gd-T1WI (ガンマナイフ後 6 カ月)、d Gd-T1WI (ガンマナイフ後 10 カ月)、e Gd-T1WI (ガンマナイフ後 16 カ月)、f 剖検 (ガンマナイフ後 19 カ月)、g HE 1 倍



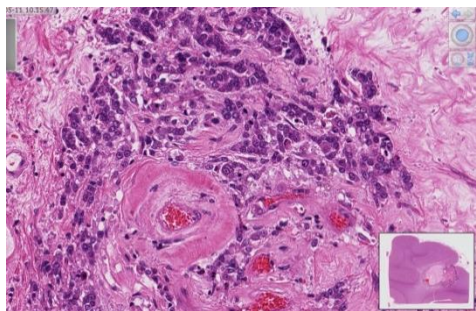
h シェーマ



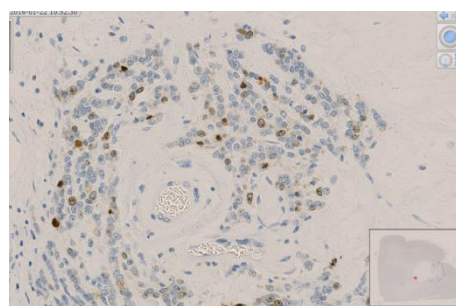
i Viable 腫瘍*1 HE 20x20



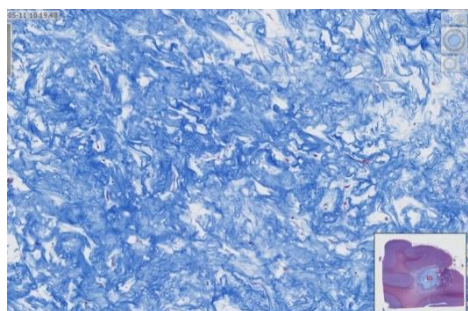
j Viable 腫瘍*1 (MIB-1 index 約 30%)
(HE と同部位) Ki-67 20x20



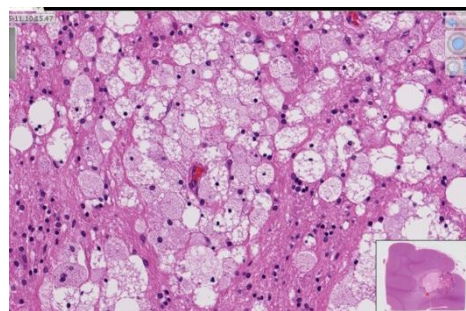
k Viable 腫瘍*2 HE 20x20



l Viable 腫瘍*2 (MIB-1 index 約 25%)
(HE と同部位) Ki-67 20x20



m 中心部の正常膠原線維 Azan-Mallory
20x20



n 辺縁部の脂肪貪食マクロファージ
集簇 HE 20x20

図 6.11 病変VIa の MRI 画像、病理画像

病変VIb (右側頭葉)

画像

当初径 35 mm あった右側頭葉の脳転移 (脳転移初診断時の画像は未提示) が、WBRT 後 17 mm と縮小しており、縮小病変に対してガンマナイフが施行された。画像では、病変はガンマナイフ 1 ヶ月後では縮小した。4 ヶ月後にはサイズの増大はないものの周囲の浮腫の増悪を認め、6 ヶ月で軽度増大、さらに 8 ヶ月で結節部分が目立つようになり、10 ヶ月で結節部分は増大が持続した。放射線壊死と再発のどちらの可能性も

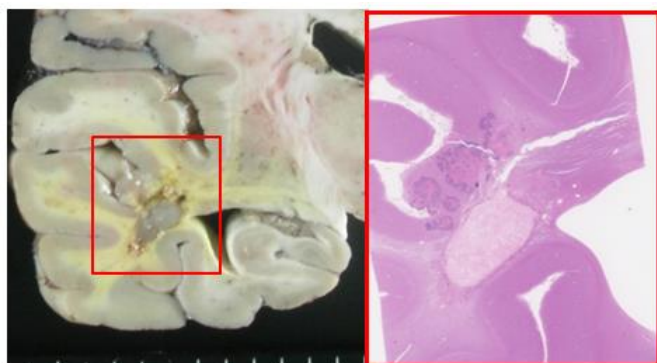
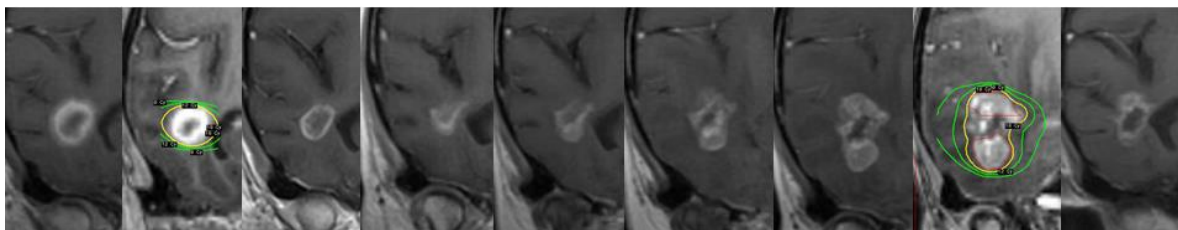
考えられたため、鑑別のためガンマナイフ 11 ヶ月後に FDG-PET が施行された。同検査で増大する結節部分に集積を認めたことから腫瘍再発と判断され、ガンマナイフ 12 ヶ月後に再ガンマナイフ 18 Gy 40%が施行された。その後 16 ヶ月の MRI では病変は部分的に縮小し、周囲の浮腫も減弱していた。初回ガンマナイフ 19 ヶ月後、2 回目のガンマナイフ 7 ヶ月後の剖検では、同部分は冠状断で切り出され、プレパラートが作成された。

肉眼病理

病変は白色結節と一部に黄色調の腫瘍が認められた。

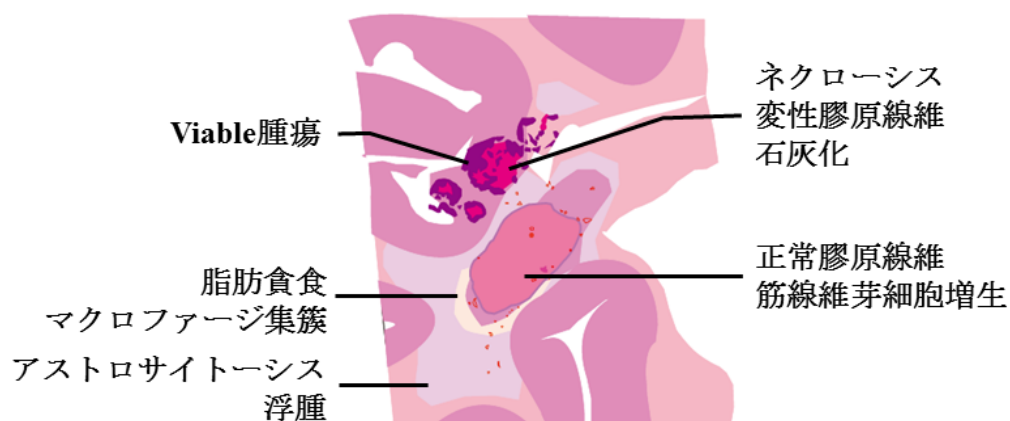
ミクロ病理

中心部には線維芽細胞増生を伴う境界明瞭で均一な正常膠原線維がみられた。辺縁部には viable 腫瘍 (Ki-67 染色にて、MIB-1 index 約 30%)、ネクロシス、変性膠原線維、石灰化がみられた。辺縁部～周囲の脂肪貪食マクロファージ集簇は左前頭葉病変より少なかった。辺縁部～周囲にアストロサイトーシス、マクロファージ集簇がみられた。辺縁部の腫瘍血管変性が左前頭葉の病変より強くみられた。KB と Bodian では、周囲の白質で軸索・髄鞘ともに損傷を受けていた。周囲の浮腫がみられた。

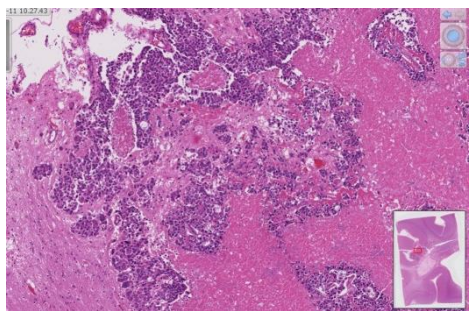


| a | b | c | d | e | f | g | h | i |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| j | k | | | | | | | |

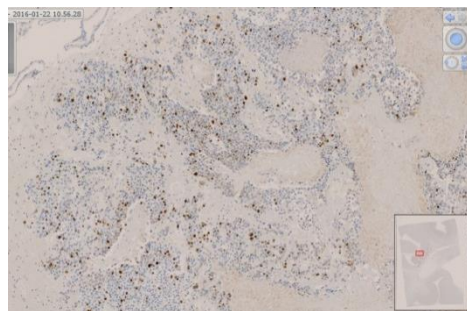
a Gd-T1WI (診断時)、b Gd-T1WI (ガンマナイフ時、線量分布表記)、c Gd-T1WI (ガンマナイフ後1ヵ月)、d Gd-T1WI (ガンマナイフ後4ヵ月)、e Gd-T1WI (ガンマナイフ後6ヵ月)、f Gd-T1WI (ガンマナイフ後8ヵ月)、g Gd-T1WI (ガンマナイフ後10ヵ月)、h Gd-T1WI (2回目のガンマナイフ時、線量分布表記、初回ガンマナイフ後11ヵ月)、i Gd-T1WI (初回ガンマナイフ後16ヵ月)、j 剖検 (初回ガンマナイフ後19ヵ月)、k HE 1倍



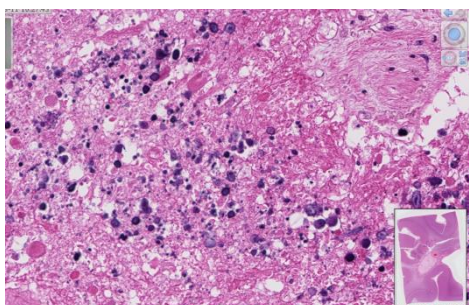
1 シェーマ



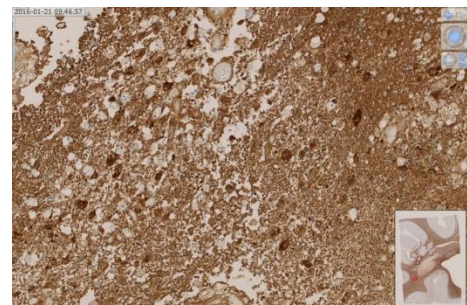
m 辺縁部の viable 腫瘍、ネクローシス、変性膠原線維 HE 20x5



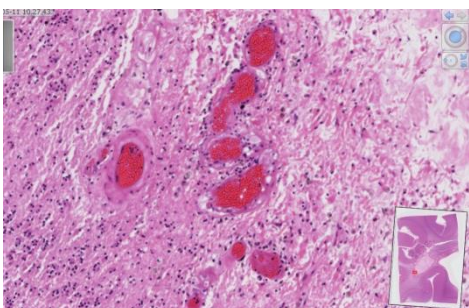
n 辺縁部の viable 腫瘍 (MIB-1 index 約 30%) (HE と同部位) Ki-67 20x5



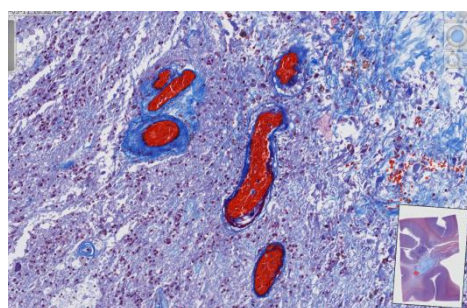
o 辺縁部のネクローシスと石灰化 HE 20x10



p 辺縁部のアストロサイトーシス GFAP 20x10



q 辺縁部の腫瘍血管変性 HE 20x10



r 辺縁部の腫瘍血管変性 (HE と同部位) Azan-Mallory 20x10

図 6.12 病変VIb の MRI 画像、病理画像

6.4.8 症例Ⅶ

臨床経過

63 歳男性。肺腺癌の診断で治療中に、言語障害、計算困難が出現し、MRI にて脳転移が 2 ヲ所（左側頭葉径 29 mm（病変Ⅶa）、右側脳室三角部径 10 mm（病変Ⅶb））に指摘された。左側頭葉病変は嚢胞状でサイズが大きく、内視鏡下腫瘍生検が行われ、Ommaya reservoir が留置された。2 ヲ所の脳転移にそれぞれガンマナイフ 20 Gy 40% が施行された。ガンマナイフと同時期に、化学療法（カルボプラチン（Carboplatin; CBDCA）+ パクリタキセル（Paclitaxel; PTX））も施行された。治療後は言語障害は改善したものの計算困難は残存した。ガンマナイフ 3 ヲ月後に意識消失発作が出現したことと、治療病変（病変Ⅶa）の嚢胞のサイズの軽度増大、右側脳室前角の新出脳転移（未提示）がみられたことから、臨床的に癌性髄膜炎が疑われ、WBRT（40 Gy/ 20 回）が施行された。ガンマナイフ 7 ヲ月後に、小腸転移、腹部リンパ節転移による小腸壊死、腹膜炎で死亡した。

病変Ⅶa（左側頭葉）

画像

画像では、左側頭葉内部の嚢胞はガンマナイフ 3 ヲ月後に一時増大し、周囲の浮腫も増悪したため、腫瘍非制御が疑われた。Ommaya reservoir から嚢胞内容液 20 cc を吸引し病変を縮小させ、ゲムシタビン併用 WBRT を行った。ガンマナイフ 7 ヲ月後には嚢胞は軽度縮小したままであった。ガンマナイフ後 7 ヲ月後の剖検では、同部分

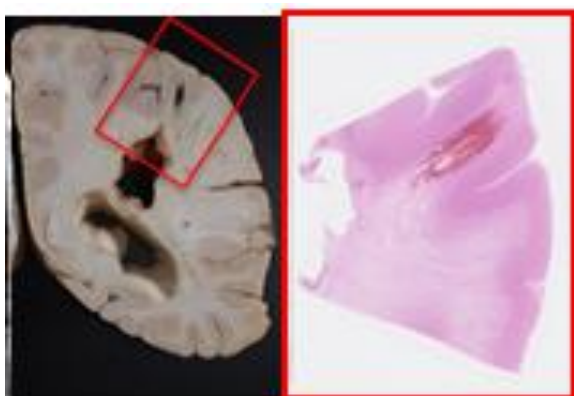
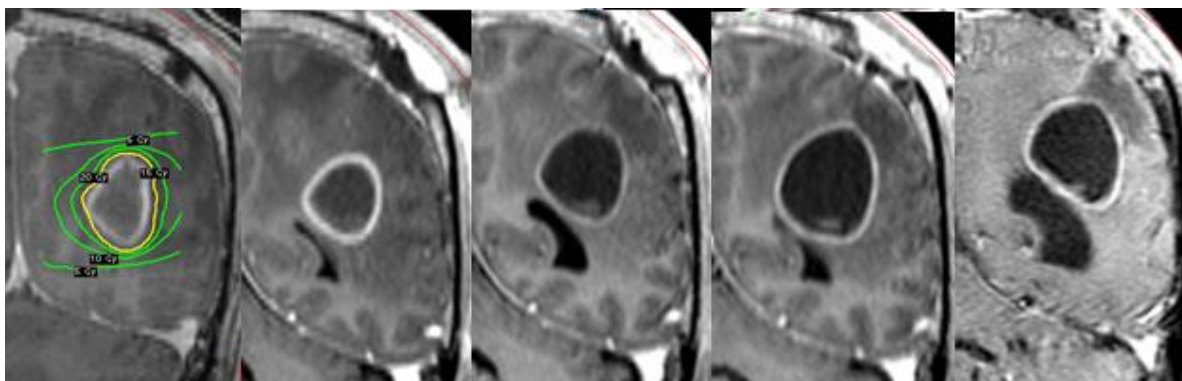
は冠状断で切り出され、プレパラートが作成された。

肉眼病理

内部が空洞状の病変があり、壁面に出血が認められた。脳室の壁面に出血はなく、脳転移の脳室内穿破は否定的であった。Ommaya reservoir のチューブは空洞状病変を通り、脳室まで刺入されていた。

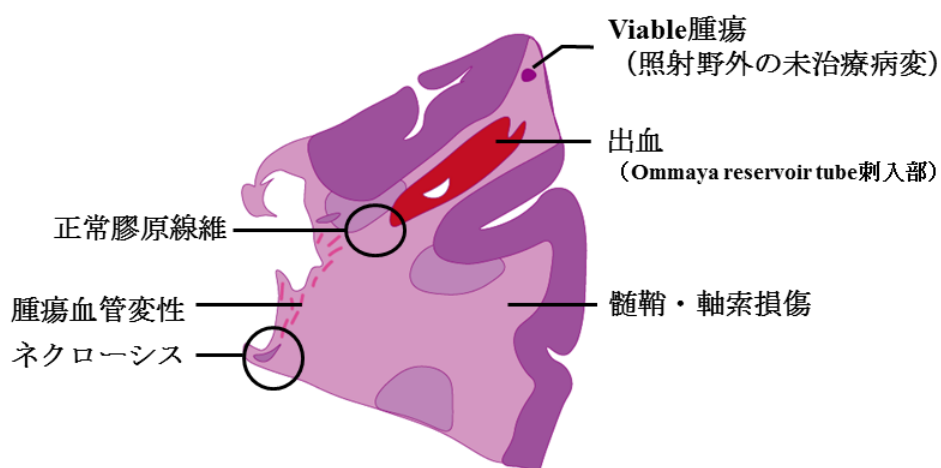
ミクロ病理

中心部は嚢胞性病変のため組織脱落していた。Viable 腫瘍や変性腫瘍は見られなかった。辺縁部（嚢胞壁）に、正常膠原線維と腫瘍血管変性・閉塞（線維化及びフィブリノイド変性）がみられた。正常血管変性も辺縁部にみられた。アストロサイトーシス、ヘモジデリン貪食マクロファージ集簇もみられた。周囲のマクロファージ集簇、浮腫がみられた。Ommaya reservoir のチューブ刺入痕より外側に、照射野外の viable 腫瘍（Ki-67 染色にて陰性）の小塊がみられた。

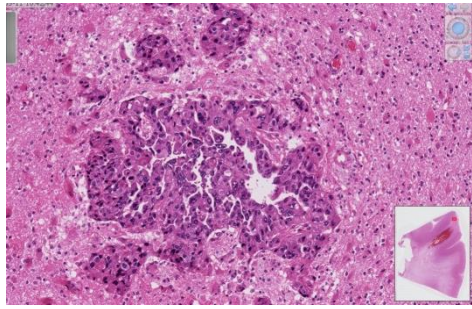


| a | b | c | d | e |
|---|---|---|---|---|
| f | g | | | |

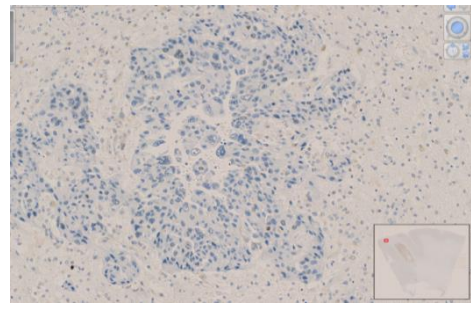
a Gd-T1WI (ガンマナイフ時、線量分布表記)、b Gd-T1WI (ガンマナイフ後 1 カ月)、c Gd-T1WI (ガンマナイフ後 2 カ月)、d Gd-T1WI (ガンマナイフ後 3 カ月)、e Gd-T1WI (ガンマナイフ後 7 カ月)、f 剖検 (ガンマナイフ後 7 カ月)、g HE 1 倍



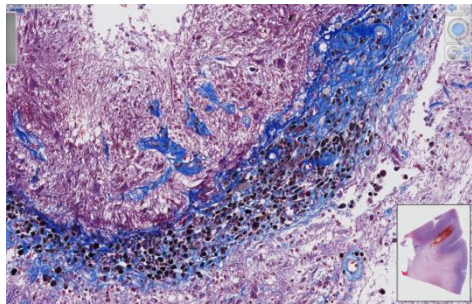
h シェーマ



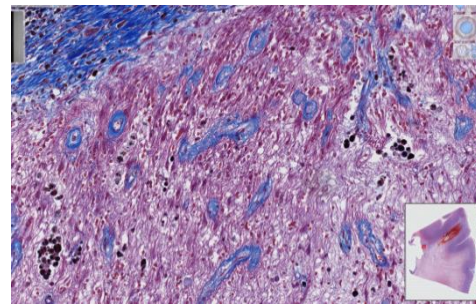
i 周囲の viable 腫瘍（照射野外の未治療
病変）HE 20x10



j 周囲の viable 腫瘍（Ki-67 染色陰性）
（HE と同部位） Ki-67 20x10



k 辺縁部の正常膠原線維とヘモジデリン
貪食マクロファージ Azan-Mallory
20x10



l 辺縁部の腫瘍血管変性・閉塞（線維化
及びフィブリノイド壊死）Azan-Mallory
20x10

図 6.13 病変VIIa の MRI 画像、病理画像

病変VIIb（右側脳室三角部）

画像

画像では、ガンマナイフ後病変は縮小し、3ヵ月後のMRIでは指摘できなくなった。

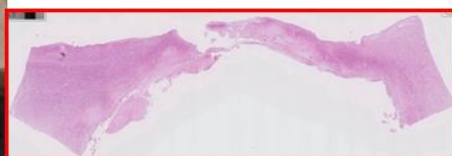
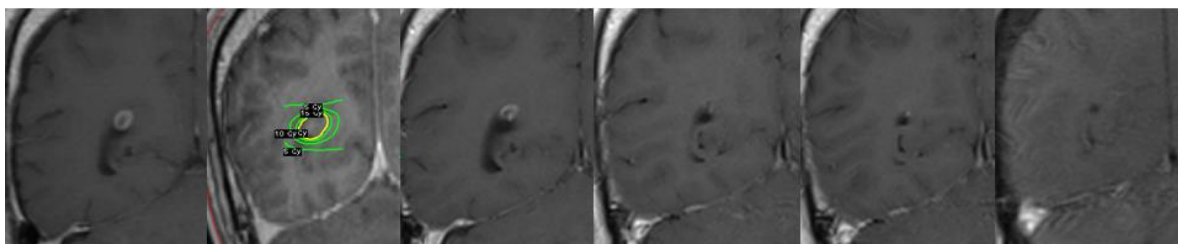
ガンマナイフ7ヵ月後の剖検では、同部分は冠状断で切り出され、プレパラートが作成された。

肉眼病理

右側脳室に接した病変は脳室壁から出血が見えており、照射の影響が考えられた。

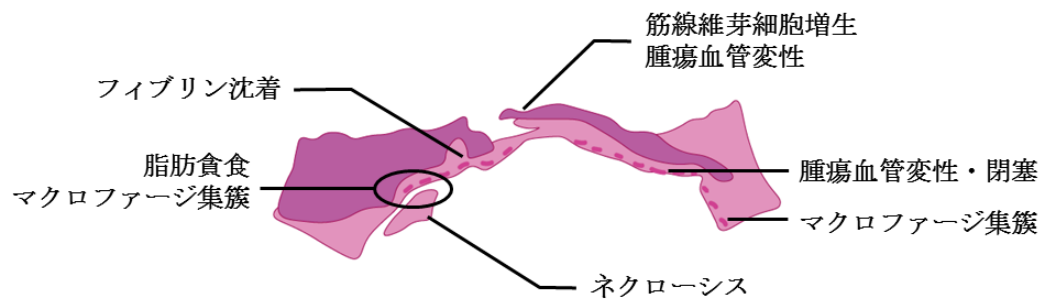
ミクロ病理

中心部は組織脱落していた。Viable 腫瘍や変性腫瘍はみられなかった。辺縁部には、腫瘍血管変性・閉塞（フィブリノイド変性）、正常血管変性、マクロファージ集簇、フィブリン沈着、ネクロシスがみられた。周囲に浮腫がみられた。辺縁部～周囲にはアストロサイトーシスがみられた。

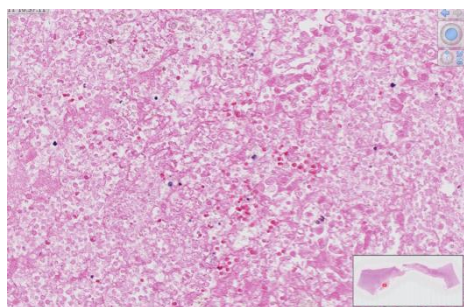


| a | b | c | d | e | f |
|---|---|---|---|---|---|
| g | h | | | | |

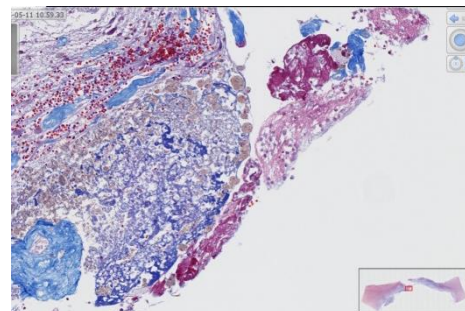
a Gd-T1WI (診断時)、b Gd-T1WI (ガンマナイフ時、線量分布表記)、c Gd-T1WI (ガンマナイフ後 1 ヶ月)、d Gd-T1WI (ガンマナイフ後 2 ヶ月)、e Gd-T1WI (ガンマナイフ後 3 ヶ月)、f Gd-T1WI (ガンマナイフ後 7 ヶ月)、g 剖検 (ガンマナイフ後 7 ヶ月)、h HE 1 倍



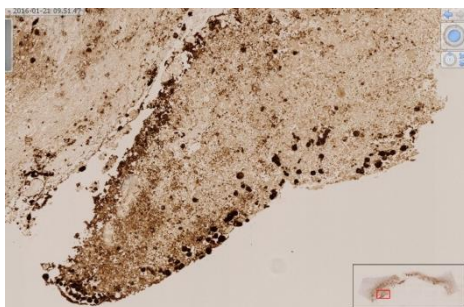
i シェーマ



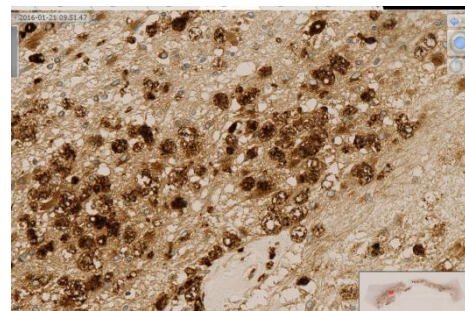
j 辺縁部のネクローシス HE 20x20



k 辺縁部のフィブリン沈着
Azan-Mallory 20x10



l 辺縁部のネクローシス部分へのマクロファージ集簇 CD68 20x5



m 辺縁部の脂肪貪食マクロファージ集簇 CD68 20x20

図 6.14 病変VIIb の MRI 画像、病理画像

6.4.9 症例Ⅷ

臨床経過

59 歳男性。9 ヶ月前に、呼吸困難を契機に右腎淡明細胞癌、多発肺転移胸膜転移が診断された。スニチニブが開始されたが、胸膜・肺病変は増大した。その後左上肢麻痺が出現し、MRI にて右前頭葉の 2 ヶ所に出血を伴う脳転移（径 26 mm（病変Ⅷa）、径 8 mm（未提示））が指摘された。すぐにガンマナイフ 20 Gy 40%が施行された。その後もスニチニブ継続するも、右前頭葉底部に 1 ヶ所の病変径 7 mm（病変Ⅷb）が新出し、ガンマナイフ 20 Gy 60%が施行された。その後、左側脳室上部に 1 ヶ所の病変径 7 mm（病変Ⅷc）が新出し、ガンマナイフ 20 Gy 50%が施行された。さらに、右後頭葉の病変 13 mm（病変Ⅷd）が新出し、ガンマナイフ 20 Gy 75%が施行された。その後スニチニブがソラフェニブに変更となった。その後左後頭葉に 1 ヶ所の病変径 22 mm（病変Ⅷe）が指摘されたが、ガンマナイフが施行不可能な部位であったため、Linac-SRS 16 Gy/1 回が施行された。最初のガンマナイフから 20 ヶ月、最後の Linac-SRS から 7 日後に、全身転移による全身状態悪化と敗血症で死亡した。本症例では、6 病変に SRS が施行されたが、剖検検体が得られたのはガンマナイフの 4 病変と Linac-SRS の 1 病変で計 5 病変であった。

病変Ⅷa（右前頭葉）

画像

画像では、ガンマナイフ前より出血を認めていたが、ガンマナイフ後は新規の出血

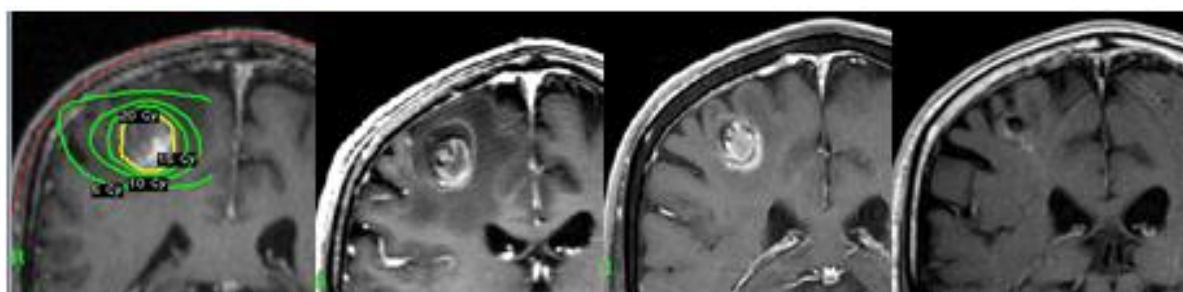
を認めず、腫瘍のサイズ、周囲の浮腫ともに縮小傾向で、最終 MRI では痕跡程度（読影レポート上で部分縮小の評価）になった。ガンマナイフ 20 ヶ月後の剖検では、同部分は冠状断で切り出され、プレパラートが作成された。

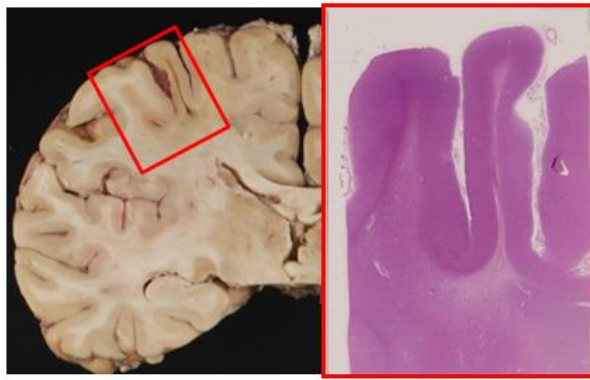
肉眼病理

病変は癒痕化し、陳旧性の出血が認められた。

ミクロ病理

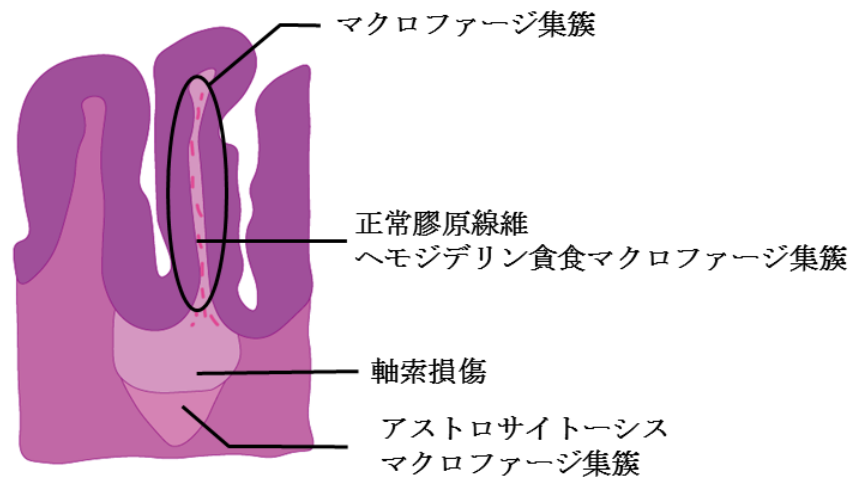
中心部は全体的に潰れており、痕跡程度であった。Viable 腫瘍や変性腫瘍はみられなかった。少数の正常膠原線維とヘモジデリン貪食マクロファージ集簇がみられた。辺縁にはマクロファージ集簇と巣状リンパ球浸潤がみられた。周囲には軸索・髄鞘損傷とその周囲の脱髄がみられた。他に、腫瘍血管変性・閉塞（フィブリノイド変性）と正常血管変性がみられた。



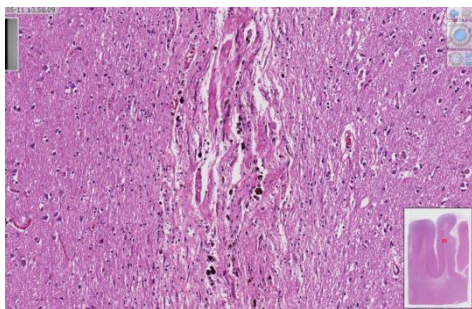


| a | b | c | d |
|---|---|---|---|
| e | f | | |

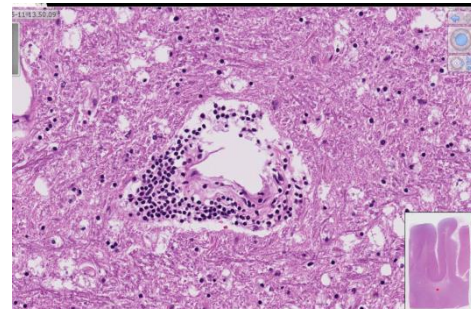
a Gd-T1WI (ガンマナイフ時、線量分布表記)、b Gd-T1WI (ガンマナイフ後 1.5 ヲ月)、c Gd-T1WI (ガンマナイフ後 7 ヲ月)、d Gd-T1WI (ガンマナイフ後 20 ヲ月)、e 剖検 (ガンマナイフ後 20 ヲ月)、f HE 1 倍



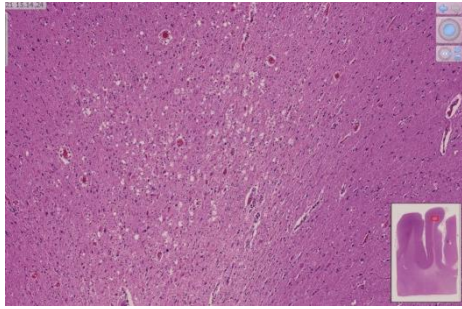
g シェーマ



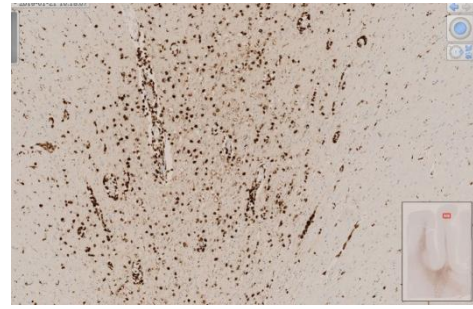
h 中心部の正常膠原線維、ヘモジデリン貪食マクロファージ集簇 HE 20x10



i 辺縁部の巣状リンパ球浸潤 HE 20x20



j 辺縁部の脂肪貪食マクロファージ集簇 HE 20x5



k 辺縁部の脂肪貪食マクロファージ集簇 (HE と同部位) CD68 20x5

図 6.15 病変Ⅷa の MRI 画像、病理画像

病変Ⅷb (右前頭葉底部)

画像

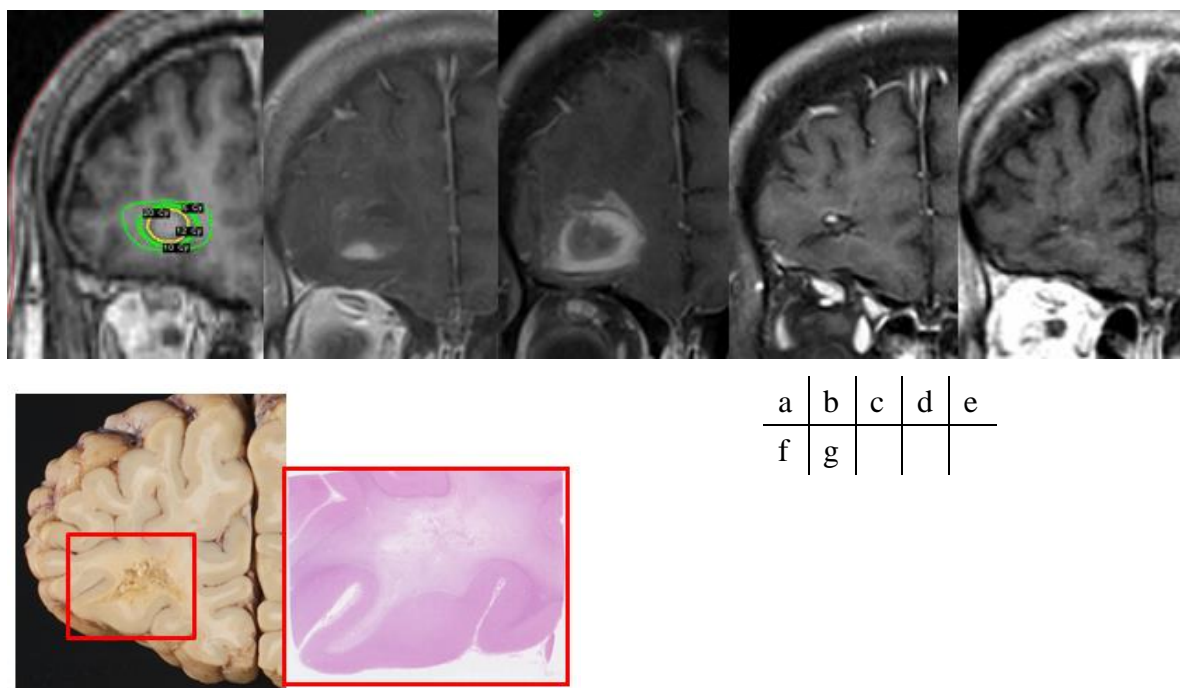
画像では、ガンマナイフ前には出血はみられなかったが、ガンマナイフ 1 ヶ月後の MRI で T1WI 高信号、T2WI 低信号で出血の所見と、T2 スター強調画像 (T2 star-weighted image; T2*WI) で低信号でヘモジデリン沈着の所見を示し、周囲の浮腫も増悪した。2 ヶ月後はさらに浮腫の増悪がみられたが、サイズは軽度縮小した。4 ヶ月後はサイズ、周囲の浮腫ともに縮小し、ヘモジデリン沈着が残存した。最終 MRI では、痕跡程度となった。ガンマナイフ 18 ヶ月後の剖検では、同部分は冠状断で切り出され、プレパラートが作成された。

肉眼病理

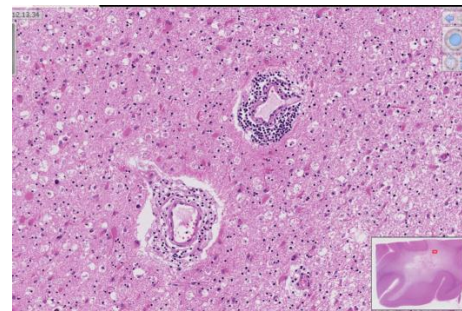
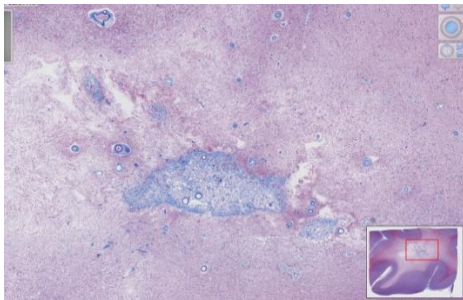
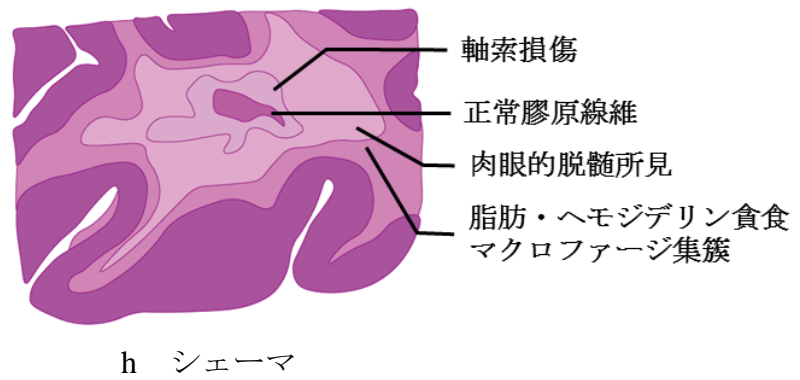
治療後の癒痕が認められた。

ミクロ病理

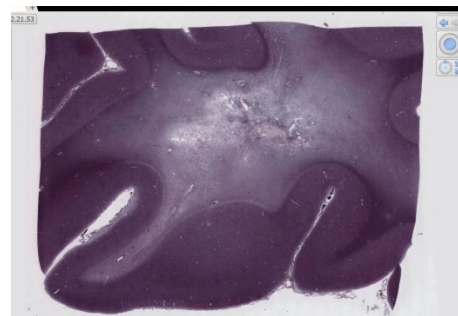
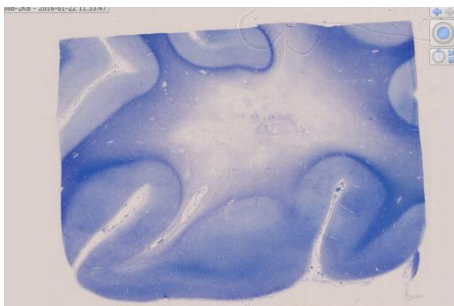
Viable 腫瘍や変性腫瘍はみられなかった。中心部は、線維芽細胞増生を伴う疎な正常膠原線維とヘモジデリン貪食マクロファージ集簇、軸索損傷がみられた。辺縁部には、マクロファージ集簇、肉眼的脱髄所見、髄鞘・脂肪貪食マクロファージ集簇、巣状リンパ球浸潤、腫瘍血管変性・閉塞がみられた。周囲にはアストロサイトーシス、マクロファージ集簇、正常血管変性がみられた。



a Gd-T1WI (ガンマナイフ時、線量分布表記)、b Gd-T1WI (ガンマナイフ後 1 ヲ月)、c Gd-T1WI (ガンマナイフ後 2 ヲ月)、d Gd-T1WI (ガンマナイフ後 4 ヲ月)、e Gd-T1WI (ガンマナイフ後 5 ヲ月)、f 剖検 (ガンマナイフ後 5.5 ヲ月)、g HE 1 倍



i 中心部の正常膠原線維 Azan-Mallory j 辺縁部の巣状リンパ球浸潤 HE 20x10
20x1.25



k 髄鞘損傷 KB 1 倍

l 軸索損傷 Bodian 1 倍

図 6.16 病変Ⅷb の MRI 画像、病理画像

病変Ⅷc (左側脳室上部)

画像

画像では、病変はガンマナイフ 1.5～2 ヶ月後に病変サイズは縮小したものの周囲の

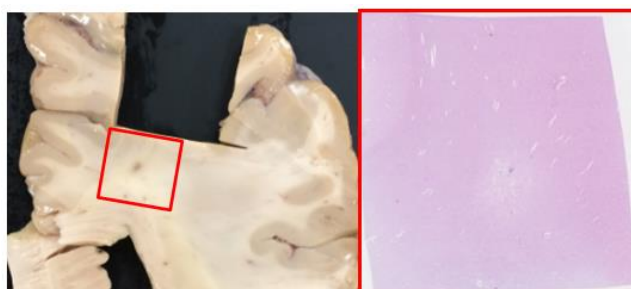
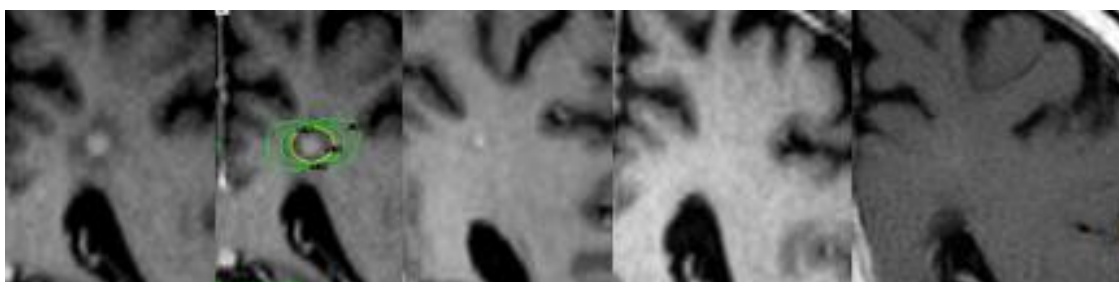
浮腫は増大した。しかし4ヵ月後にはサイズ、浮腫ともに縮小した。8ヵ月後のMRIでは病変を指摘できなくなった。ガンマナイフ10ヵ月後の剖検では、同部分は冠状断で切り出され、プレパラートが作成された。

肉眼病理

病変の小瘢痕が認められた。

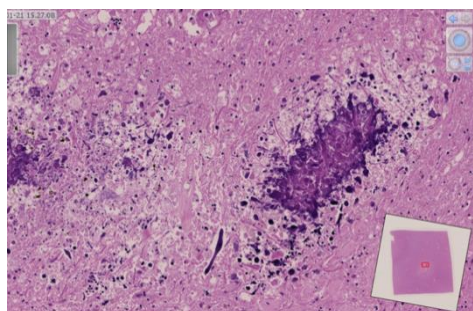
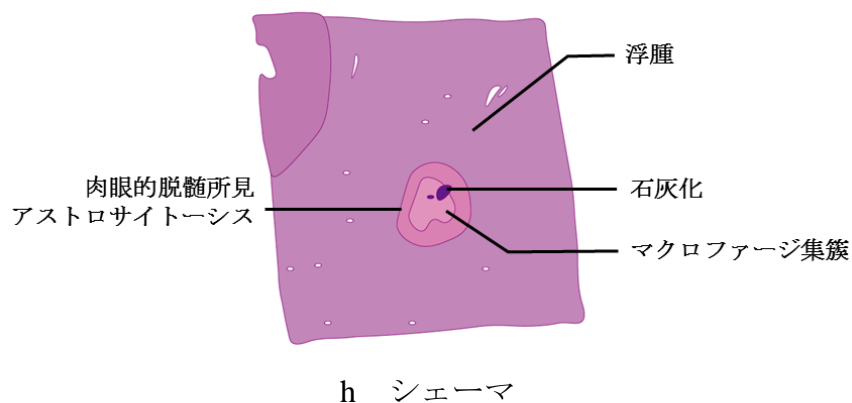
ミクロ病理

Viable 腫瘍や変性腫瘍はみられなかった。中心部には正常膠原線維がみられた。辺縁部にはマクロファージ集簇、腫瘍血管変性・閉塞（フィブリノイド変性）がみられた。周囲は全体的に軽度浮腫で、アストロサイトーシスと正常血管変性がみられた。

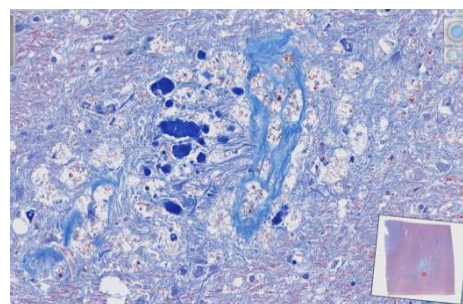


| a | b | c | d | e |
|---|---|---|---|---|
| f | g | | | |

a Gd-T1WI (診断時)、b Gd-T1WI (ガンマナイフ時、線量分布表記)、c Gd-T1WI (ガンマナイフ後 4 ヶ月)、d Gd-T1WI (ガンマナイフ後 8 ヶ月)、e Gd-T1WI (ガンマナイフ後 10 ヶ月)、f 剖検 (ガンマナイフ後 10.5 ヶ月)、g HE 1 倍



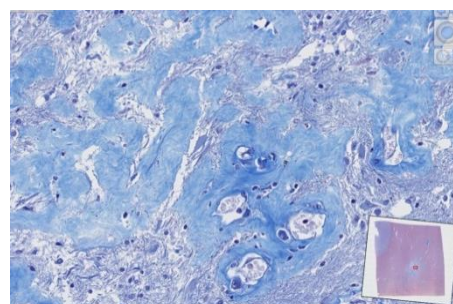
i 中心部の石灰化 HE 20x10



j 中心部の正常膠原線維 Azan-Mallory 20x20



k 辺縁部の脂肪貪食マクロファージ集簇 CD68 20x10



l 辺縁部の腫瘍血管変性・閉塞 (フィブリノイド壊死) Azan-Mallory 20x20

図 6.17 病変Ⅷc の MRI 画像、病理画像

病変Ⅷd（右後頭葉）

画像

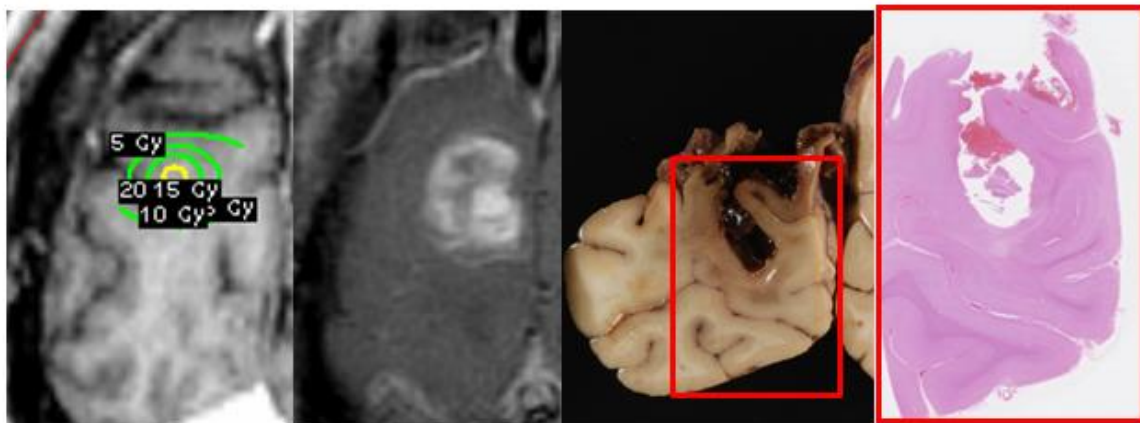
画像では、ガンマナイフ前には出血はみられなかったが、ガンマナイフ 1.5 ヶ月後には著明な腫瘍内出血をきたし、サイズの増大と軽度浮腫の増大がみられた。ガンマナイフ 2 ヶ月後の剖検では、同部分は冠状断で切り出され、プレパラートが作成された。

肉眼病理

中心部に出血、組織脱落がみられ、近傍に浮腫、黄疸がみられた。

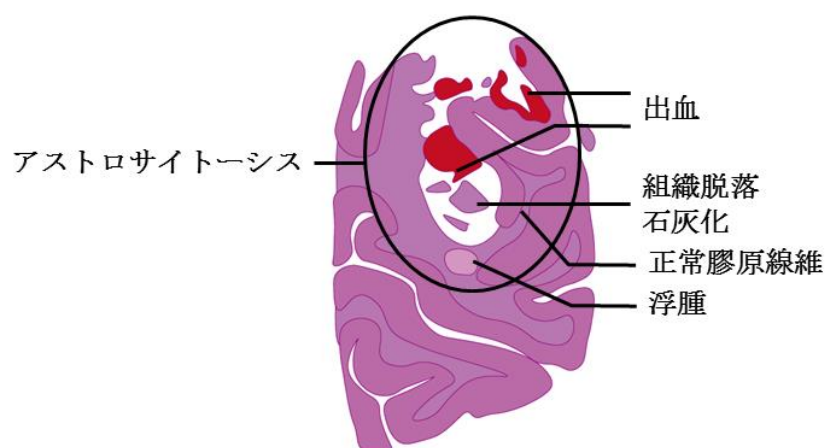
ミクロ病理

中心部は組織脱落し、出血、石灰化がみられた。Viable 腫瘍、変性腫瘍、ネクロシスはみられなかった。辺縁部の一部に脂肪貪食マクロファージ集簇、また別の辺縁部には血管周囲の少量の正常膠原線維がみられた。辺縁の一部に浮腫がみられた。辺縁部には腫瘍血管変性・閉塞（血管周囲の軽度線維化）がみられた。辺縁部～周囲にアストロサイトーシスがみられた。

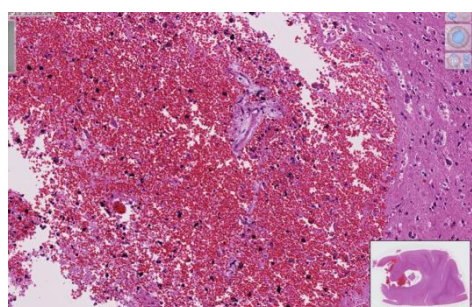


a|b|c|d

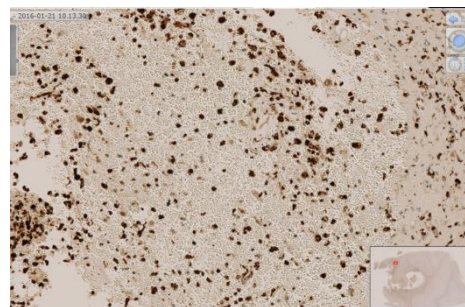
a Gd-T1WI (ガンマナイフ時、線量分布表記)、b Gd-T1WI (ガンマナイフ後 1.5 カ月)、c 剖検 (ガンマナイフ後 2 カ月)、d HE 1 倍



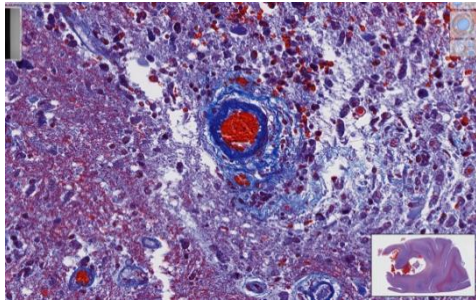
e シェーマ



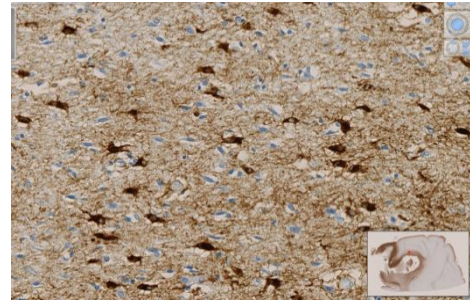
f 出血部のマクロファージ集簇 HE 20x10



g 出血部のマクロファージ集簇 (HE と同部位) CD68 20x10



h 辺縁部の血管周囲の僅かな正常膠原線維 Azan-Mallory 20x20



i 辺縁部のアストロサイトーシス GFAP 20x20

図 6.18 病変Ⅷd の MRI 画像、病理画像

病変Ⅷe（左後頭葉）

画像

画像では、Linac-SRS 前の MRI で、辺縁部に三日月様の軽度の出血（T1WI 高信号、T2WI 低信号）と浮腫の所見がみられた。同部位は T2*WI で低信号で、ヘモジデリン沈着も伴っていた。Linac-SRS 7 日後の剖検では、同部分は冠状断で切り出され、プレパレートが作成された。

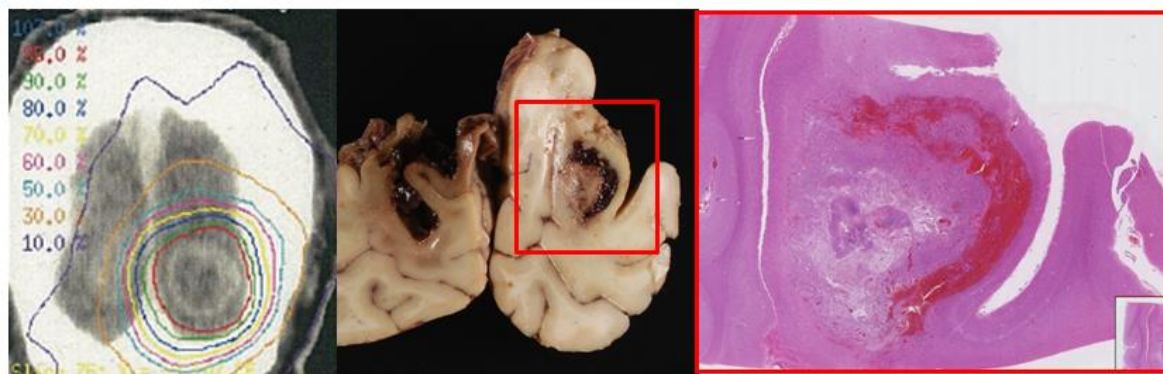
肉眼病理

辺縁部には、照射前から指摘された三日月様の出血がみられた。

ミクロ病理

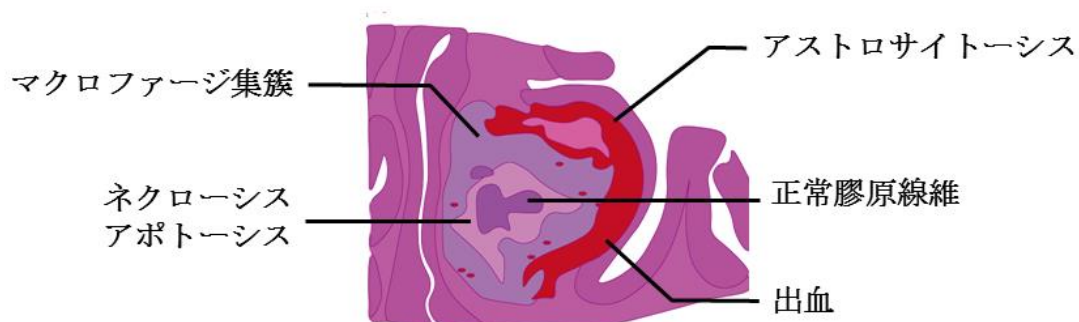
中心部には空胞変性を呈する変性腫瘍、アポトーシス、ネクローシス、多数の好中

球浸潤、マクロファージ集簇がみられた。やや辺縁部よりには出血と viable 腫瘍 (Ki-67 染色にて、MIB-1 index 約 15~50%) がみられた。ネクロシスにはマクロファージ集簇が多数みられた。中心部~辺縁部に、血管周囲の正常膠原線維 (線維芽細胞増生を伴う) がみられた。辺縁部~周囲のアストロサイトーシスは出血外側にみられた。腫瘍血管変性はなかった。

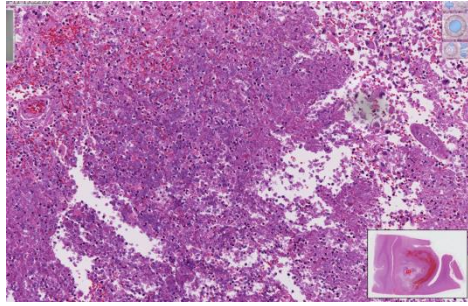


a|b|c

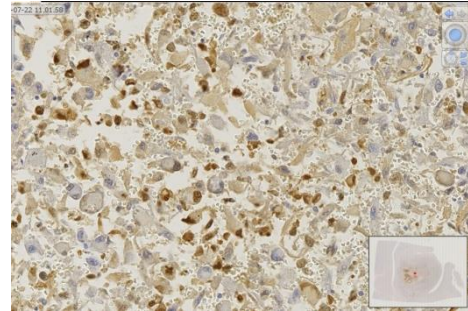
a 造影 CT (Linac-SRS 時、線量分布表記)、b 剖検 (ガンマナイフ後 2 ヶ月)、c HE 1 倍



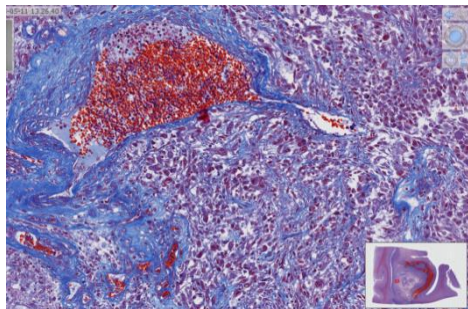
d シェーマ



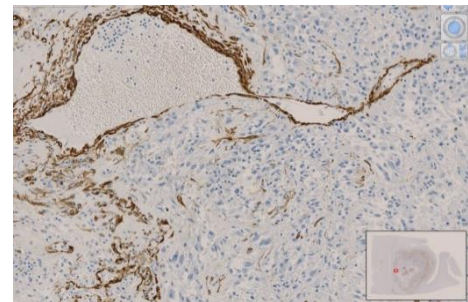
e 中心部のネクロシス HE 20x5



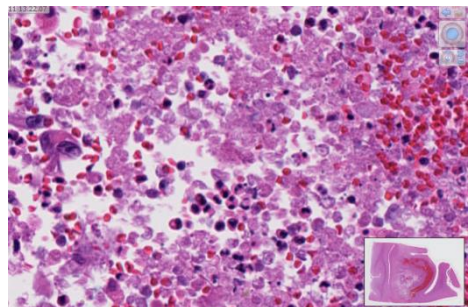
f ネクロシス周囲の著明な
アポトーシス TUNEL 20x20



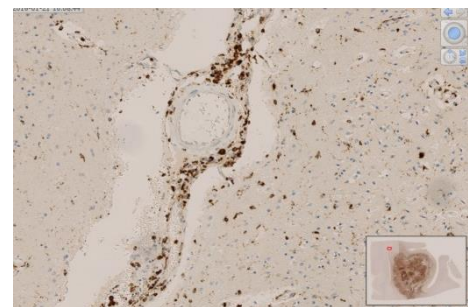
g 辺縁部の血管周囲の正常膠原線維
Azan-Mallory 20x10



h 辺縁部の筋線維芽細胞増生
(Azan-Mallory と同部位) α -SMA 20x10



i 中心部の好中球浸潤 HE 20x40



j 周囲の血管からのマクロファージ浸潤 CD68 20x10

図 6.19 病変Ⅷe の CT 画像、病理画像

6.4.10 症例IX

臨床経過

66 歳男性。左頭頂葉の単発脳転移を契機に、肺癌（肝様腺癌）が診断された。脳転移に対し開頭腫瘍摘出術が施行され、1 ヶ月後に WBRT (30 Gy/ 10 回) が施行された。手術から 6 ヶ月後、FDG-PET で左頭頂葉の病変に再発結節径 20 mm（病変IX）が認められた。また、MRI では左前頭葉の新出病変径 7 mm（未提示）も指摘された。計 2 ヶ所の脳転移に対して、ガンマナイフ 18 Gy 40%（テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム（TS-1®）併用）が施行された。ガンマナイフ 6 ヶ月後に、小腸転移による小腸穿孔・腹膜炎を契機とする敗血症で死亡した。

画像

ガンマナイフ後は MRI は撮影されなかった。造影 CT が 2 回撮影されたが、いずれも腫瘍の制御と判断されていた。ガンマナイフ後 6 ヶ月後の剖検では、病変部は冠状断で切り出され、プレパラートが作成された。

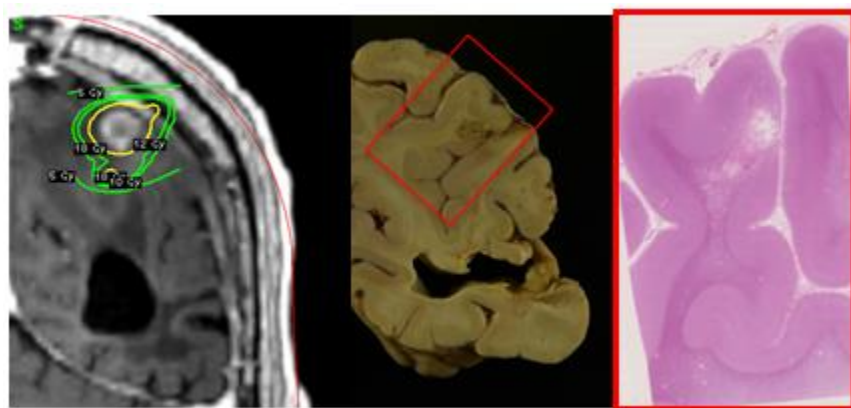
肉眼病理

病変に腫瘍はみられなかった。

ミクロ病理

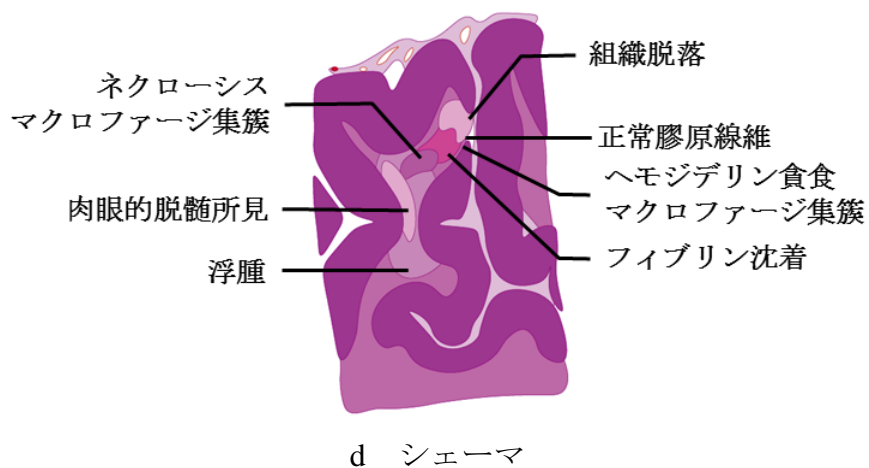
中心部には組織脱落、正常膠原線維、ネクロシス、フィブリン沈着、ヘモジデリ

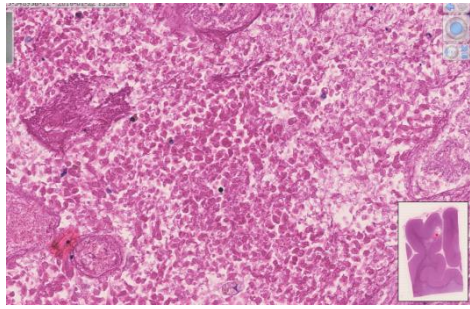
ン貪食マクロファージ集簇がみられた。辺縁部には、マクロファージ集簇、腫瘍血管変性・閉塞、アストロサイトーシスがみられた。周囲の浮腫は強くみられた。Viable 腫瘍や変性腫瘍はみられなかった。



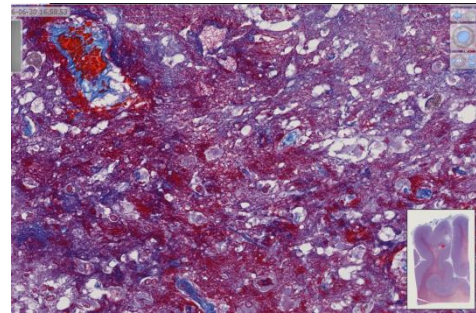
a|b|c

a Gd-T1WI (ガンマナイフ時、線量分布表記)、b 剖検 (ガンマナイフ後 6 ヶ月)、
c HE 1 倍

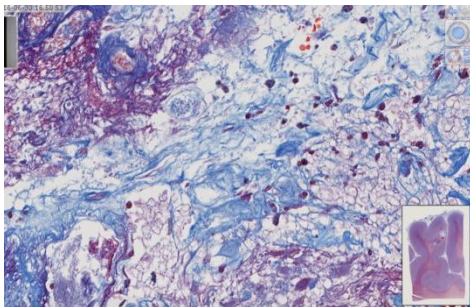




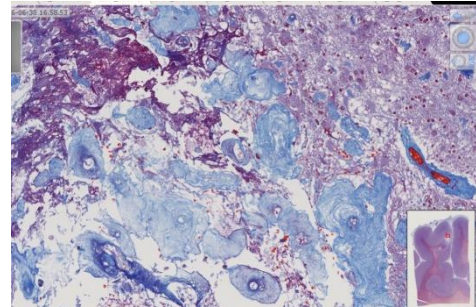
e 中心部のネクロシス HE 20x20



f 中心部のフィブリン沈着
Azan-Mallory 20x20



g 中心部の正常膠原線維 Azan-Mallory
20x20



h 辺縁部の腫瘍血管変性・閉塞(線維化)
Azan-Mallory 20x10

図 6.20 病変IXの MRI 画像、病理画像

6.5 構造評価

6.5.1 病理構造

各病変の構造ごと（中心部、辺縁部、周囲）に観察された組織を記載した（表 6.4）。

治療後の経過観察 MRI が得られた 6 患者 11 病変については、MRI の造影所見も合わせて記載した。

表 6.4 病変ごと、構造ごとの観察組織と造影 MRI の造影の有無

| 病変 | 中心部 | 辺縁部 | 周囲 | RS- CR |
|-----|---|---|--|------------|
| I | <p>正常膠原線維</p> <p>変性腫瘍</p> <p>ネクロシス</p> <p>マクロファージ集簇</p> <p>筋線維芽細胞増生</p> <p>腫瘍血管変性</p> | <p>出血</p> <p>ヘモジデリン食食マクロファージ集簇</p> <p>アストロサイトーシス</p> | <p>浮腫</p> | 24 日 |
| II | <p>ネクロシス</p> <p>変性腫瘍</p> <p>変性膠原線維</p> <p>マクロファージ集簇</p> <p>石灰化</p> <p>腫瘍血管変性・閉塞</p> | <p>Viable 腫瘍</p> <p>正常膠原線維</p> <p>マクロファージ集簇</p> <p>アストロサイトーシス</p> <p>巣状リンパ球浸潤</p> <p>筋線維芽細胞増生</p> <p>正常血管変性</p> | <p>浮腫</p> <p>肉眼的脱髄所見</p> <p>髄鞘食食マクロファージ集簇</p> <p>脂肪食食マクロファージ集簇</p> | 10.2 ヵ月 |
| III | <p>組織脱落</p> <p>壊死膠原線維</p> <p>ネクロシス</p> | <p>Viable 腫瘍</p> <p>ネクロシス</p> <p>マクロファージ集簇</p> <p>アストロサイトーシス</p> <p>正常膠原線維</p> <p>筋線維芽細胞増生</p> <p>腫瘍血管変性</p> | <p>浮腫</p> <p>肉眼的脱髄所見</p> <p>マクロファージ集簇</p> <p>アストロサイトーシス</p> | 1.6 ヵ月 |
| IV | <p>組織脱落</p> <p>ネクロシス</p> <p>変性膠原線維</p> <p>石灰化</p> <p>腫瘍血管変性・閉塞</p> <p>マクロファージ集簇</p> | <p>出血</p> <p>ネクロシス</p> <p>正常膠原線維</p> <p>筋線維芽細胞増生</p> <p>ヘモジデリン食食マクロファージ集簇</p> <p>腫瘍血管変性・閉塞</p> <p>石灰化</p> <p>巣状リンパ球浸潤</p> <p>アストロサイトーシス</p> <p>変性膠原線維</p> | <p>浮腫</p> <p>肉眼的脱髄所見</p> <p>アストロサイトーシス</p> <p>正常血管変性</p> | 19.1 ヵ月 |
| V | <p>ネクロシス</p> <p>変性膠原線維</p> <p>Viable 腫瘍</p> <p>出血</p> | <p>Viable 腫瘍</p> <p>出血</p> <p>ネクロシス</p> <p>フィブリン沈着</p> | <p>浮腫</p> <p>髄鞘食食マクロファージ集簇</p> | 18.1 ヵ月 |

| | | | | |
|-------------|-----------------------------------|--|---|--------------------|
| | フィブリン沈着 腫瘍血管変性・閉塞 マクロファージ集簇 | 巣状リンパ球浸潤 アストロサイトーシス 正常膠原線維 筋線維芽細胞増生 腫瘍血管変性・閉塞 マクロファージ集簇 ヘモジデリン食食マクロファージ集簇 ヘモジデリン沈着 | | |
| VIa | 正常膠原線維 筋線維芽細胞増生 | Viable 腫瘍 変性膠原線維 フィブリン沈着 ネクローシス 腫瘍血管変性・閉塞 脂肪食食マクロファージ集簇 マクロファージ集簇 アストロサイトーシス 石灰化 | 浮腫 アストロサイトーシス 脂肪食食マクロファージ集簇 | 19.2 カ月 |
| VIb | 正常膠原線維 筋線維芽細胞増生 | Viable 腫瘍 ネクローシス 変性膠原線維 石灰化 腫瘍血管変性・閉塞 アストロサイトーシス マクロファージ集簇 脂肪食食マクロファージ集簇 血管外漏出赤血球 | 浮腫 脂肪食食マクロファージ集簇 アストロサイトーシス | 7.6/ 19.2 カ月 |
| VIIa | 組織脱落 | 正常膠原線維 ネクローシス マクロファージ集簇 髄鞘食食マクロファージ集簇 ヘモジデリン食食マクロファージ集簇 アストロサイトーシス 腫瘍血管変性・閉塞 正常血管変性 | 浮腫 マクロファージ集簇 ヘモジデリン食食マクロファージ集簇 | 7.3 カ月 |
| VIIb | 組織脱落 | 腫瘍血管変性・閉塞 正常血管変性 ネクローシス | 浮腫 アストロサイトーシス | 7.3 カ月 |

| | | | | |
|-------|---|---|--|------------|
| | | フィブリン沈着 筋線維芽細胞増生 アストロサイトーシス マクロファージ集簇 髄鞘食食マクロファージ集簇 脂肪食食マクロファージ集簇 | | |
| VIIa | 正常膠原線維 ヘモジデリン食食マクロファージ集簇 腫瘍血管変性・閉塞 | マクロファージ集簇 巣状リンパ球浸潤 アストロサイトーシス 正常膠原線維 腫瘍血管変性・閉塞 正常血管変性 脂肪食食マクロファージ集簇 ヘモジデリン食食マクロファージ集簇 | アストロサイトーシス マクロファージ集簇 | 20.2 ヵ月 |
| VIIb | 正常膠原線維 筋線維芽細胞増生 ヘモジデリン食食マクロファージ集簇 | マクロファージ集簇 肉眼的脱髄所見 髄鞘食食マクロファージ集簇 脂肪食食マクロファージ集簇 ヘモジデリン食食マクロファージ集簇 腫瘍血管変性・閉塞 巣状リンパ球浸潤 | アストロサイトーシス マクロファージ集簇 脂肪食食マクロファージ集簇 正常血管変性 | 17.7 ヵ月 |
| VIIc | 正常膠原線維 マクロファージ集簇 髄鞘食食マクロファージ集簇 脂肪食食マクロファージ集簇 石灰化 | マクロファージ集簇 腫瘍血管変性・閉塞 肉眼的脱髄所見 アストロサイトーシス 脂肪食食マクロファージ集簇 | 浮腫 アストロサイトーシス 正常血管変性 | 10.4 ヵ月 |
| VIIId | 組織脱落 出血 石灰化 | 出血 正常膠原線維 脂肪食食マクロファージ集簇 マクロファージ集簇 アストロサイトーシス 腫瘍血管変性・閉塞 浮腫 | アストロサイトーシス マクロファージ集簇 脂肪食食マクロファージ集簇 | 2.2 ヵ月 |
| VIIe | 変性腫瘍 アポトーシス ネクローシス Viable 腫瘍 | 出血 Viable 腫瘍 マクロファージ集簇 正常膠原線維 | アストロサイトーシス | 7 日 |

| | | | | |
|----|--|--------------------------------------|---------------|-----------|
| | 正常膠原線維 筋線維芽細胞増生 好中球浸潤 マクロファージ集簇 | 筋線維芽細胞増生 アストロサイトーシス | | |
| IX | 組織脱落 正常膠原線維 ネクローシス フィブリン沈着 ヘモジデリン貪食マクロファージ集簇 | マクロファージ集簇 アストロサイトーシス 腫瘍血管変性・閉塞 | 浮腫 肉眼的脱髄所見 | 5.9 ヵ月 |

RS-CR: Radiosurgery-craniotomy interval, R: Pathological remission, F: Pathological failure

補足：中心部/辺縁部が造影された場合をピンクの網掛けで、中心部/辺縁部/周囲が造影されなかった場合をグレーの網掛けで示した。網掛けなしは MRI が得られなかったものとした。主に観察された組織は四角の囲みで示した。

表 6.4 を元に、観察組織を構造ごとに頻度順に並べると、中心部は、①正常膠原線維 (53%)、②ネクローシス (47%)、③マクロファージ集簇 (40%)、組織脱落 (40%) の順に多く見られた。辺縁部は、①アストロサイトーシス (93%)、②マクロファージ集簇 (87%)、③腫瘍血管変性 (80%) の順に多く見られた。周囲は、①浮腫 (73%)、②アストロサイトーシス (67%)、③脂肪貪食マクロファージ集簇 (33%)、マクロファージ集簇 (33%) の順に多く見られた。

詳細を以下の図に示す（図 6.21、6.22、6.23）。

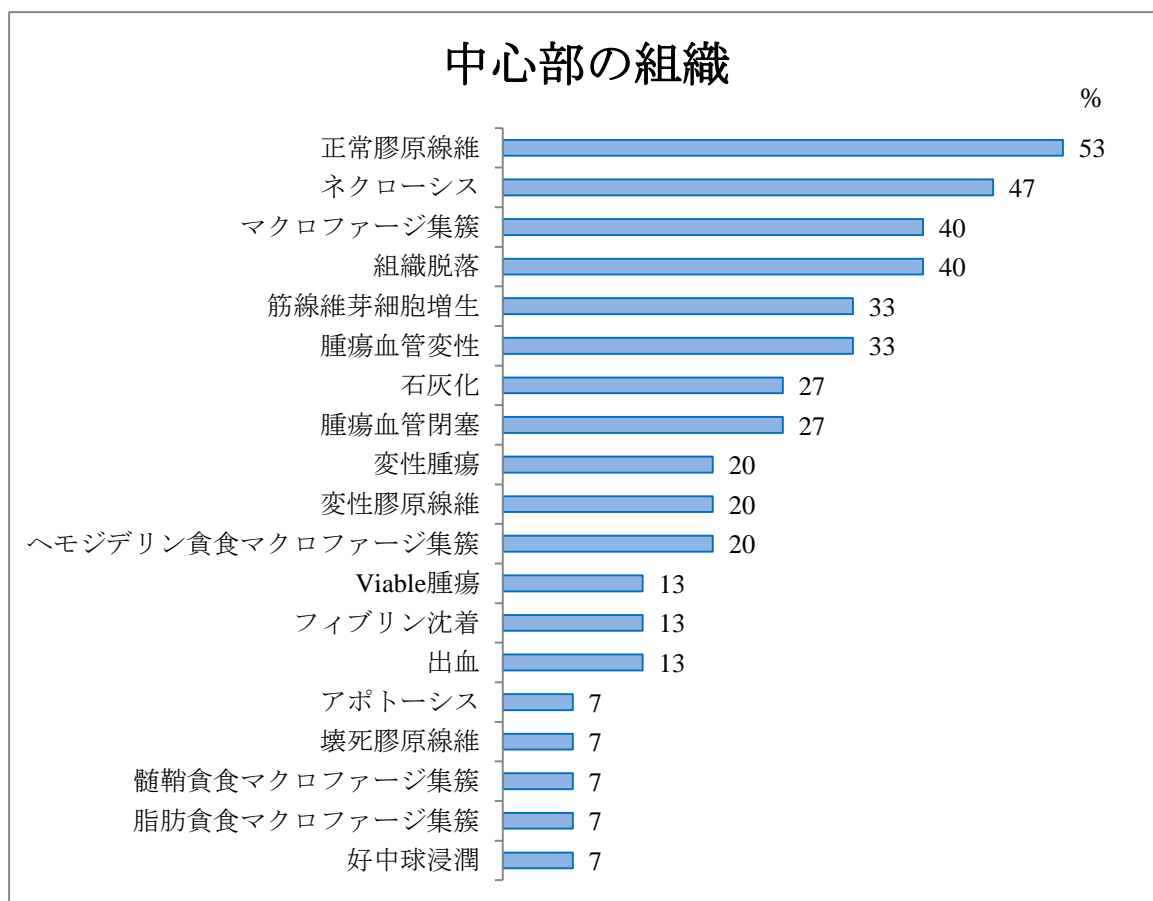


図 6.21 中心部にみられた観察組織

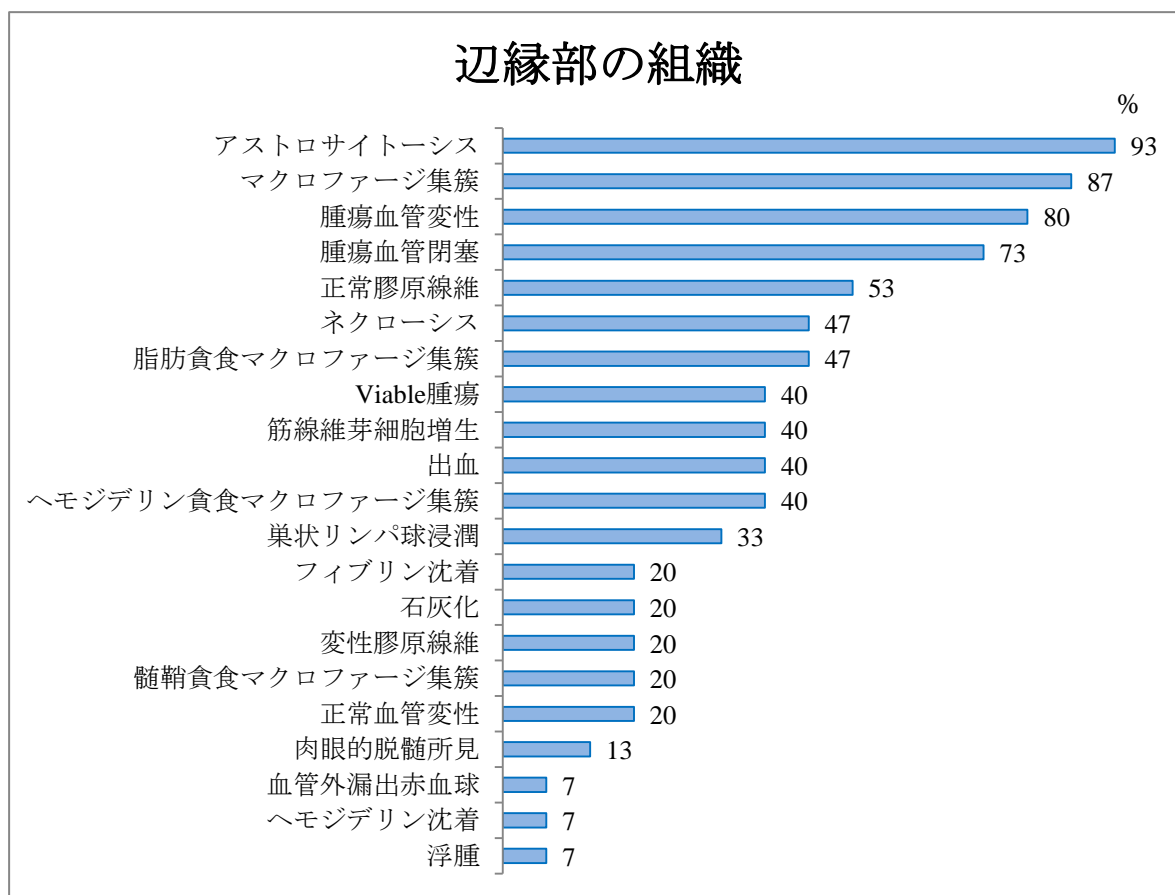


図 6.22 辺縁部にみられた観察組織

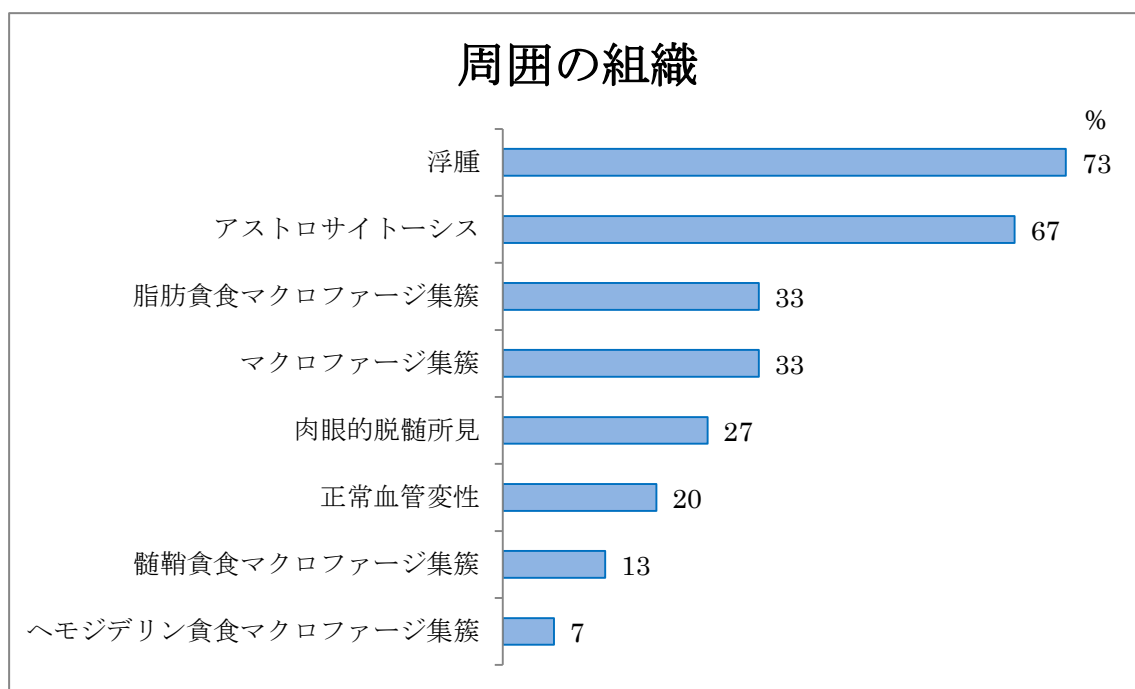


図 6.23 周囲にみられた観察組織

6.5.2 MRI 造影域に対応する病理組織

表 6.4 を元に、観察組織ごとの造影陽性率 [=観察組織の造影回数 / (観察組織の造影回数 + 観察組織の非造影回数)] を計算した。観察組織の造影陽性率は、100% (常に造影された) が、①Viable 腫瘍、変性腫瘍、変性膠原線維、出血、血管外漏出赤血球であった。続いて②石灰化 (86%)、③ネクロシス (78%)の順に高かった。詳細を下図に示す (図 6.24)。

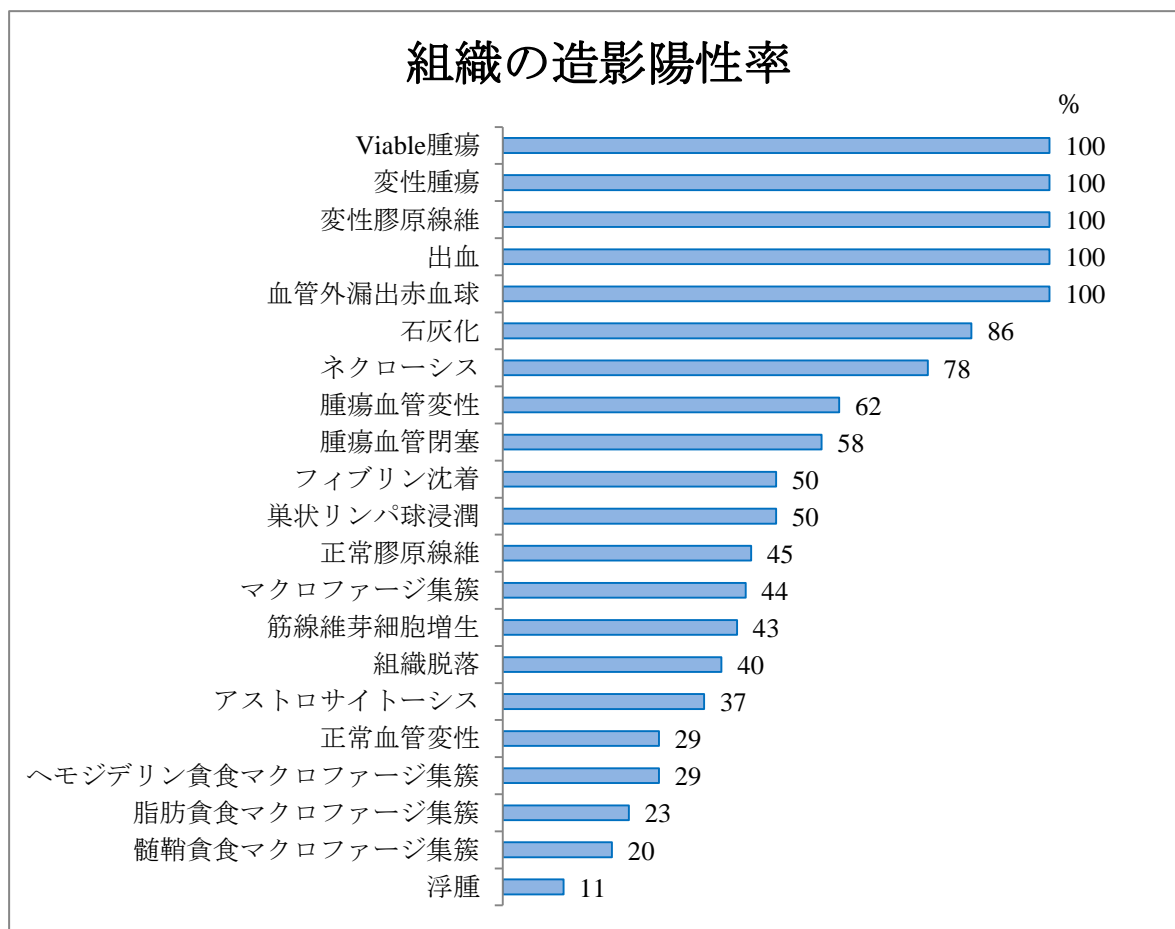


図 6.24 観察組織の造影陽性率

6.6 時期評価

観察組織の有無を 2 群に分けて、観察時期順に並べた散布図と観察された期間の範囲を示す。観察時期の差異についてマンホイットニーU 検定を行い、p 値を示した (図 6.25、6.26)。

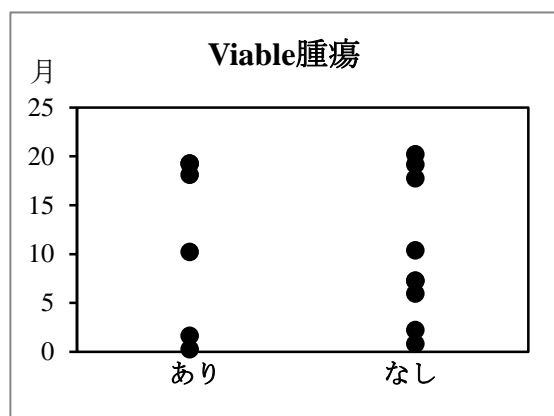
観察時期と有意な相関 ($p < 0.05$) があったのは、腫瘍血管閉塞 ($p = 0.0044$) (図 6.25 E-2) であった。相関の傾向 ($p < 0.1$) があったのは、変性腫瘍 ($p = 0.062$) (図 6.25 A-2)、

脂肪貪食マクロファージ集簇 ($p=0.077$) (図 6.25 C-3)、巣状リンパ球浸潤 ($p=0.051$)

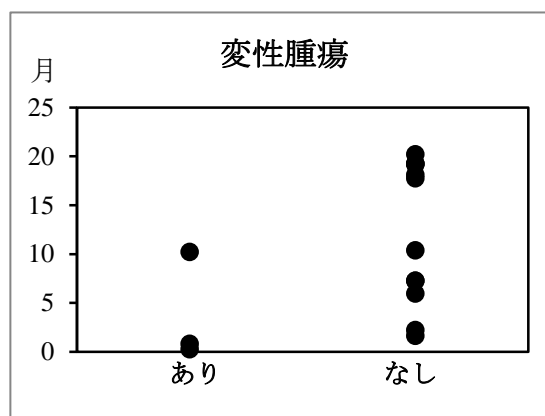
(図 6.25 D-2) であった。腫瘍血管閉塞は晩期に高頻度に見られると言え、変性腫瘍は急性期に見られる傾向、脂肪貪食マクロファージ集簇と巣状リンパ節浸潤は晩期に見られる傾向ありと言えた。

中心部に観察された組織を、線維化、組織脱落、腫瘍+ネクロシスの3群に分け、中心部の組織と観察時期の解析を行った(図 6.26)。中心部は、組織脱落は急性期に、線維化は晩期に見られる傾向がある ($p=0.092$) と言えた。

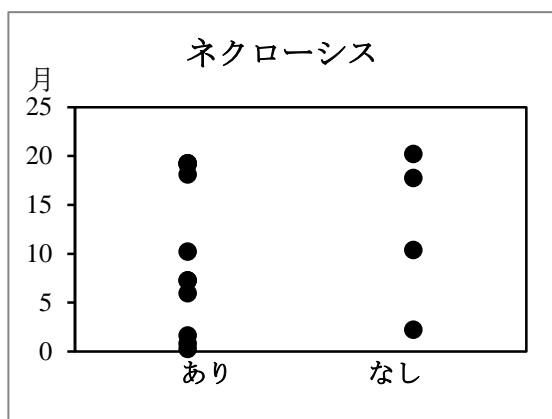
A. 腫瘍・炎症反応



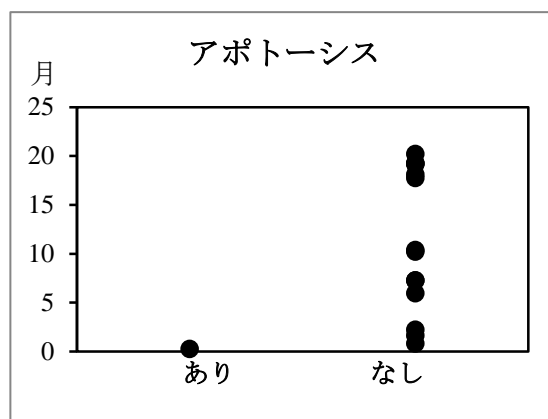
A-1. Viable 腫瘍 ($p=0.84$)
観察時期：7 日-19 ヶ月



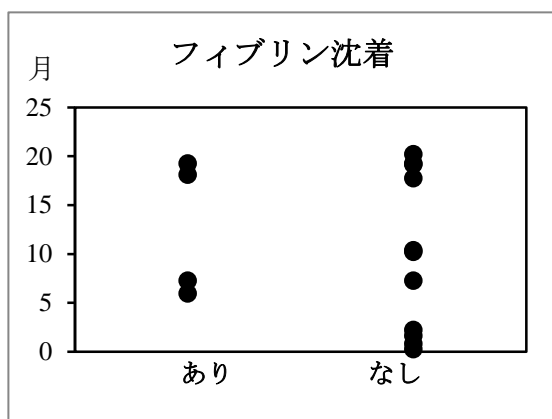
A-2. 変性腫瘍 ($p=0.062$)
観察時期：7 日-10 ヶ月



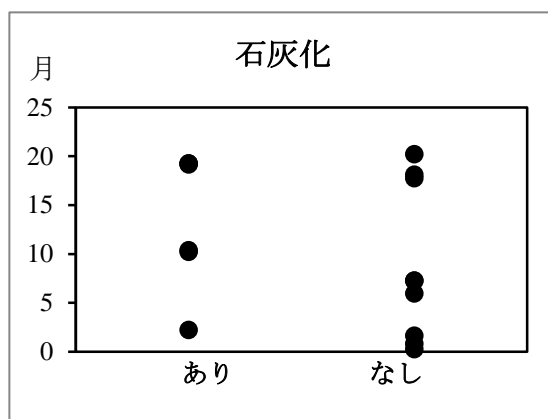
A-3. ネクロシス ($p=0.47$)
観察時期：7 日-19 ヲ月



A-4. アポトーシス $n<2$
観察時期：7 日 (病変Ⅷe)

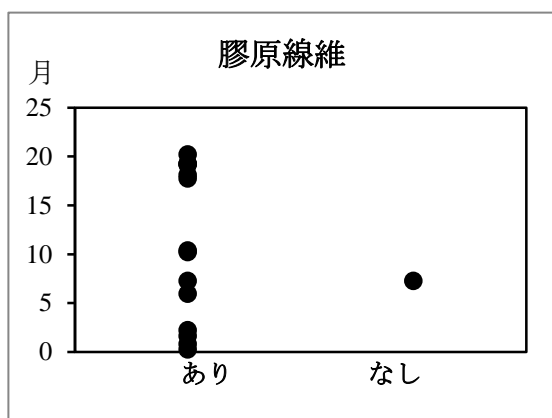


A-5. フィブリン沈着 ($p=0.63$)
観察時期：6-19 ヲ月

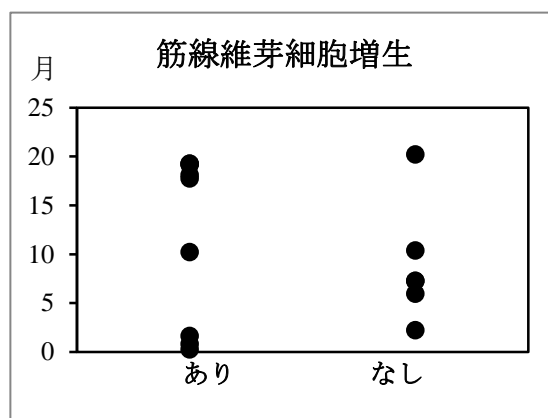


A-6. 石灰化 ($p=0.17$)
観察時期：2-19 ヲ月

B. 線維化

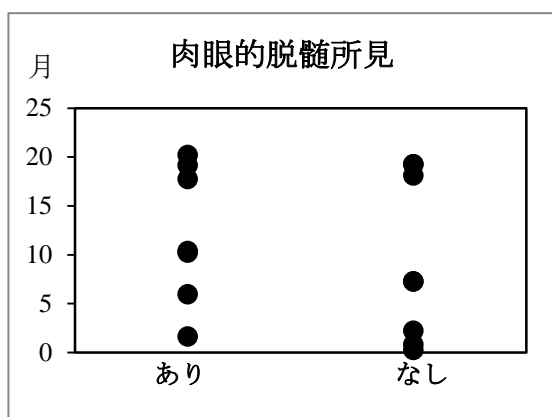


B-1. 膠原線維 $n<2$
観察時期：7 日-20 ヲ月



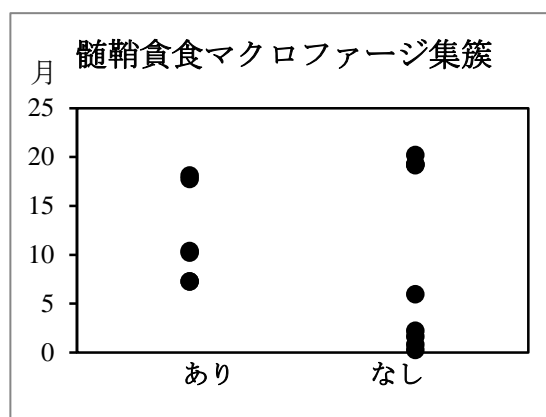
B-2. 筋線維芽細胞増生 ($p=0.84$)
観察時期：7 日-19 ヲ月

C. 脱髄



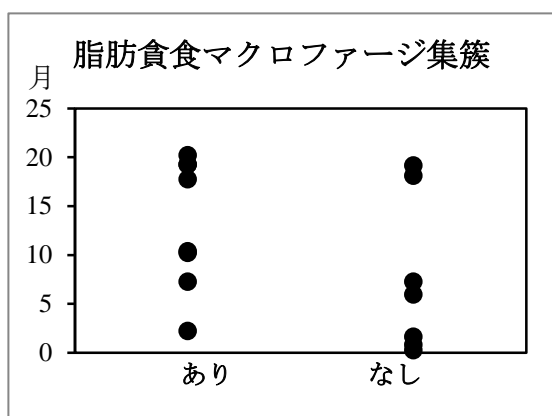
C-1. 肉眼的脱髄所見 (p=0.52)

観察時期：1.6-19 カ月



C-2. 髄鞘貪食マクロファージ集簇 (p=0.75)

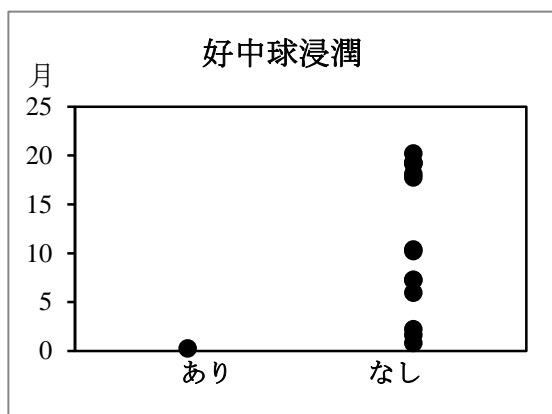
観察時期：7-18 カ月



C-3. 脂肪貪食マクロファージ集簇 (p=0.077)

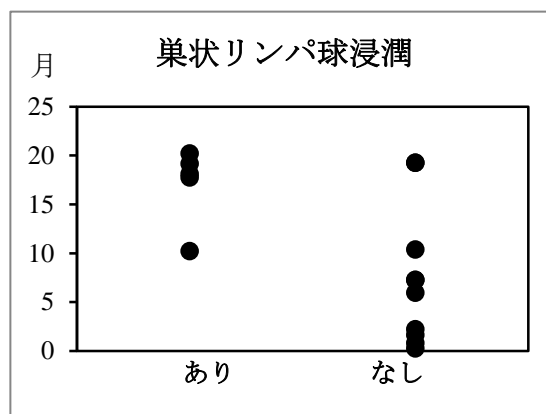
観察時期：2-20 カ月

D. 炎症細胞浸潤



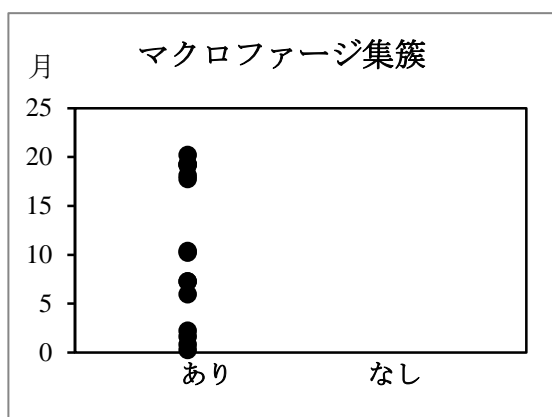
D-1. 好中球浸潤 n<2

観察時期：7 日 (病変Ⅷe)

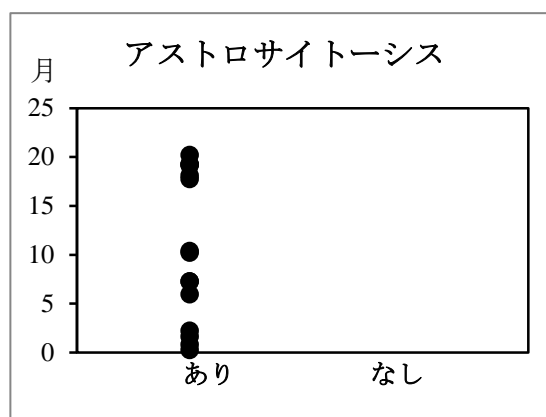


D-2. 巣状リンパ球浸潤 (p=0.051)

観察時期：10-20 カ月

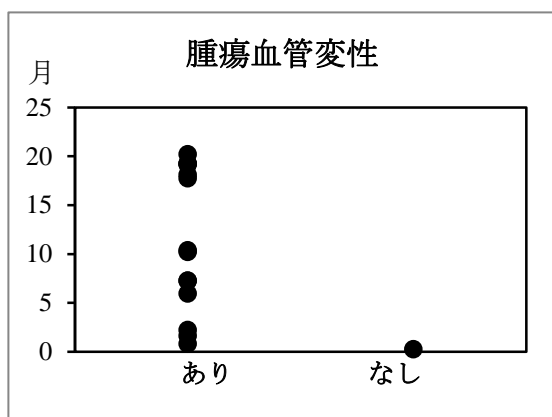


D-3. マクロファージ集簇 $n < 2$
観察時期：7 日-20 カ月

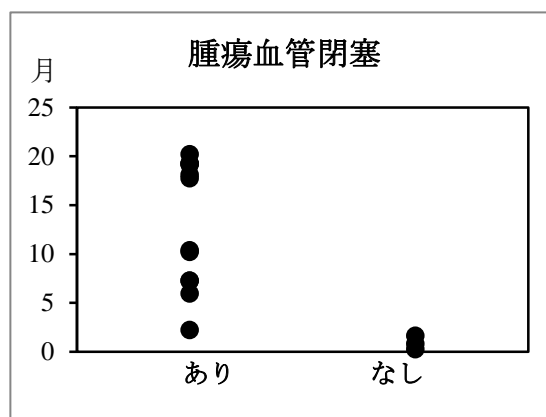


D-4. アストロサイトーシス $n < 2$
観察時期：7 日-20 カ月

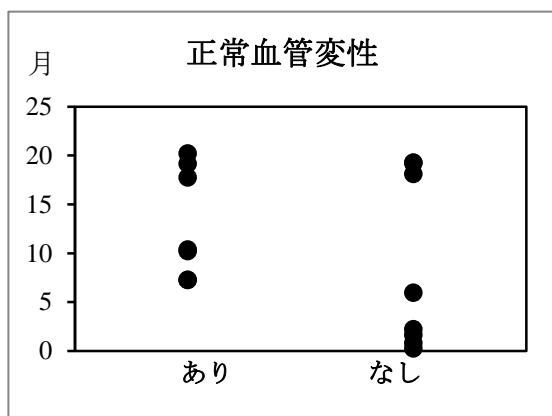
E. 血管・出血



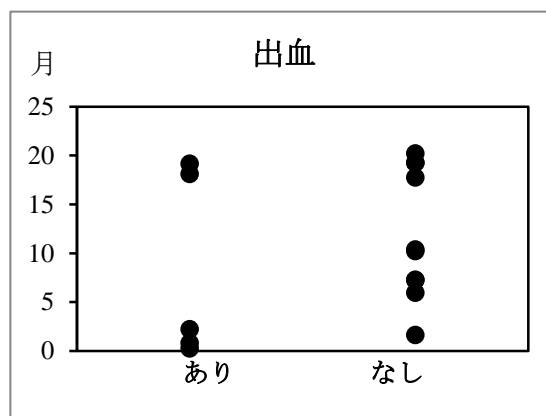
E-1. 腫瘍血管変性 $n < 2$
観察時期：24 日-20 カ月



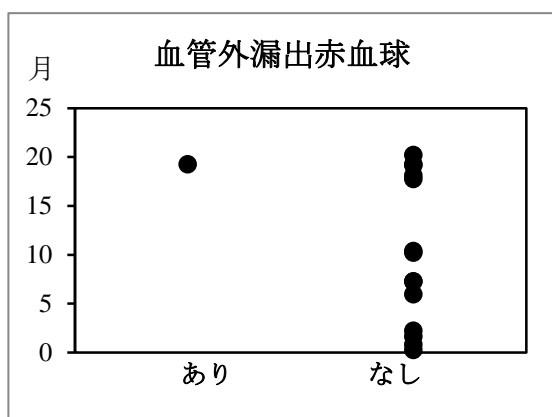
E-2. 腫瘍血管閉塞 ($p=0.0044$)
観察時期：2-20 カ月



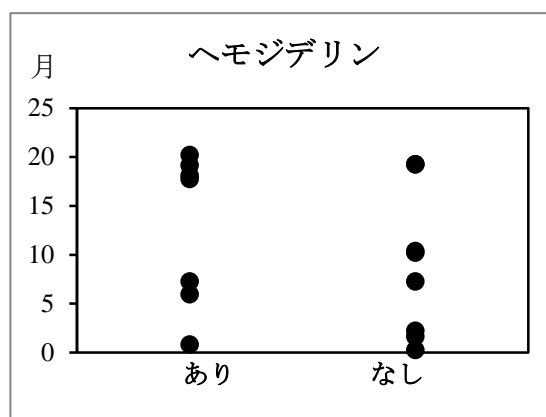
E-3. 正常血管変性 ($p=0.22$)
観察時期：7-20 カ月



E-4. 出血 ($p=0.24$)
観察時期：7 日-19 カ月

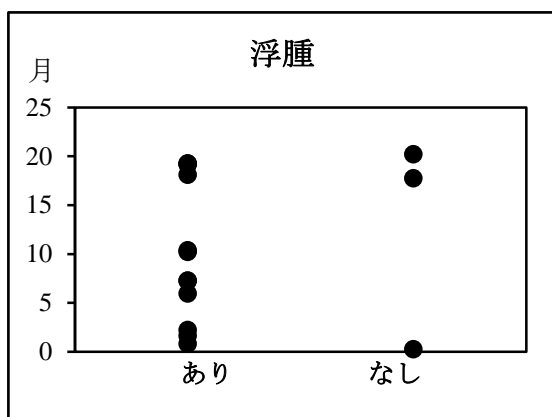


E-5. 血管外漏出赤血球 $n < 2$
 観察時期：7/19 ヲ月 (病変VIb)



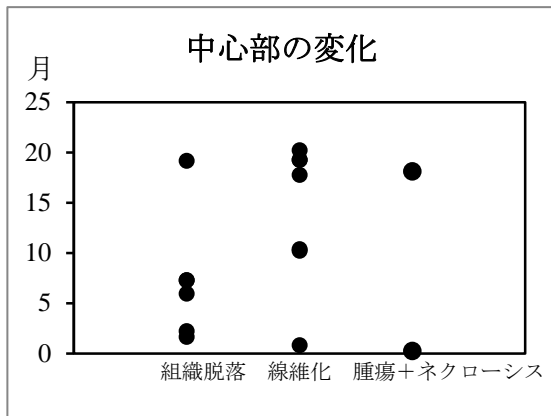
E-6. ヘモジデリン ($p=0.55$)
 観察時期：24 日-20 ヲ月

F. 浮腫



F-1. 浮腫 ($p=0.81$)
 観察時期：24 日-19 ヲ月

図 6.25 観察組織と観察時期 (22 項目) の散布図と解析



線維化 vs 組織脱落 ($p=0.092$)、線維化 vs 腫瘍 ($p=0.47$)、組織脱落 vs 腫瘍 ($p=0.79$)

図 6.26 中心部の変化（線維化・組織脱落・腫瘍+ネクロシス）と観察時期の解析

第七章 考察

7.1 患者背景・病変背景

母集団（脳転移に SRS を施行した全ての患者）と今回の標本の違いは、開頭剖検を施行されたということ（臨床経過が特殊であるという可能性）、当院で治療、死亡したということ（単施設、高度な医療機関）にある。これらが外的妥当性を制限している可能性はある。しかし本研究の対象と脳腫瘍全国集計調査報告第 13 巻[5]の脳転移で死亡した 1,145 例の患者背景の比較では、大きな差は認めなかった（表 7.1）。本研究の対象は SRS を施行した脳転移患者の母集団の特徴をある程度代表していると推測された。

表 7.1 背景因子の比較

| 因子 | 脳腫瘍全国集計調査報告第 13 巻 [5] における脳転移死亡例 (1,145 人) | | 本研究の対象 (全 9 人) | |
|---------|---|-------|--------------------|-----------|
| 年齢 (歳) | 平均値 61.3 | | 中央値 64 (範囲, 35-77) | |
| KPS | 90%以上 | 31% | | |
| | 80% | 18% | 80% | 22% (2 人) |
| | 70% | 14% | 70% | 67% (6 人) |
| | 60%以下 | 27% | 60% | 11% (1 人) |
| | 不明 | 10% | | |
| 原発臓器 | 肺 | 45.6% | 肺 | 44% (4 人) |
| | 乳房 | 12.8% | 乳房 | 11% (1 人) |
| | 大腸 | 9.6% | 大腸 | 11% (1 人) |
| | 腎臓 | 5.2% | 腎臓 | 22% (2 人) |
| | 原発不明 | 4.7% | 原発不明 | 11% (1 人) |
| 組織型 | 腺癌 | 47.9% | 腺癌 | 67% (6 人) |
| | 扁平上皮癌 | 8.7% | | |
| | 小細胞癌 | 5.0% | 小細胞癌 | 11% (1 人) |
| | | | 淡明細胞癌 | 22% (2 人) |
| 脳転移症状 | あり | 85% | あり | 89% (8 人) |
| | なし | 15% | | |
| | | | 不明 | 11% (1 人) |
| 初回脳転移個数 | 1 個 | 51% | 1 個 | 56% (5 人) |
| | 2~4 個 | 32% | 2 個 | 22% (2 人) |
| | | | 4 個 | 11% (1 人) |
| | 5~9 個 | 9% | 5 個以上 | 11% (1 人) |
| | 10 個以上 | 6% | | |
| | 髄膜癌腫症 | 3% | | |
| 手術 | あり | 53% | あり | 22% (2 人) |
| | なし | 47% | なし | 78% (7 人) |
| 死因 | 原発巣の悪化 | 56% | 原病の悪化 | 78% (7 人) |
| | 髄膜癌腫症を除く神経死 | 20% | | |
| | 髄膜癌腫症 | 8% | | |
| | 治療関連死 | 6% | | |
| | 不明 | 7% | 肺炎 | 22% (2 人) |

KPS: Karnofsky performance status

7.2 SRS 後の MRI 判定結果と病理結果の乖離

本研究では、造影 MRI よる判定（臨床的判定）結果と病理判定結果が乖離した例が 3 病変あった（表 6.3 病変Ⅳ、Ⅷb、Ⅷd）。いずれも急性期の造影 MRI 上が PD であったのに対し、病理判定結果は生存腫瘍なしであった。急性期の造影 MRI のみの病変Ⅷd を除くと、病変Ⅷb については、T1WI、T2WI、T2*WI などの他のシークエンスを用いることにより、PD でなく出血と判断可能であった。病変Ⅳについては、他のシークエンスを併用しても PD と判定するほか無く、経過観察を行い亜急性期の縮小を確認する必要があった。先行研究で、単回の造影 MRI では判断が難しい例があることを示し、複数回の MRI による Time-volume curve を用いることで判断が容易になることが示されている[75]。

7.3 構造評価の考察

先行研究の知見より推測される、組織変化の概要を下に示す。これより先の議論は、これらの組織変化をベースとして、本研究でみられた所見がどのように対応していたかを中心に検討する。

<照射後の組織変化概要>

腫瘍、線維化

生存腫瘍→SRS→ネクロシス/アポトーシス→マクロファージ貪食→筋線維芽細胞

遊走→膠原線維産生

正常膠原線維→SRS→変性膠原線維→壊死膠原線維

脱髄

髄鞘→SRS→オリゴデンドログリアのアポトーシス→脱髄

炎症

生存腫瘍→SRS→ネクロシス→好中球浸潤（急性炎症）→マクロファージ浸潤＋ア

ストロサイトーシス→リンパ球浸潤（慢性炎症）

血管

腫瘍血管→SRS→腫瘍血管変性（内腔狭窄）→腫瘍血管変性（内腔閉塞）

7.3.1 病理構造の考察

病変構造の分析では、中心部には正常膠原線維（8/15 病変, 53%）、ネクロシス（7/15 病変, 47%）がみられた。これは SRS の中心部高線量により腫瘍がネクロシスに陥った後、マクロファージに貪食され組織脱落となり、修復反応として線維化が生

じたことを反映している。

辺縁部にはアストロサイトーシス (14/15 病変, 93%)、マクロファージ集簇 (13/15 病変, 87%)が見られた。辺縁部のアストロサイトーシスとマクロファージ集簇は、脳内組織修復と炎症の一般的な反応である。辺縁部は中心部より低線量のため、組織修復目的のアストロサイトーシスが起こりやすい[61]。

周囲には浮腫 (11/15 病変, 73%)、アストロサイトーシス (10/15 病変, 67%) が多く見られた。周囲の浮腫は血管透過性亢進によるもので、腫瘍血管自身の性質としても放射線照射後の変化としても起こりうる。

中心部、辺縁部、周囲の構造を区別した観察では、それぞれ観察された組織は異なり、同心円構造を呈する病変が多くみられた。正常脳にガンマナイフを施行し病理を観察した報告でも、組織変化は同心円状に起きていた[67]。線量に応じて異なる組織変化が生じることを示している。

病理上生存腫瘍を認めた 7 病変では、主に中心部では変性腫瘍 (3/7 病変) が、辺縁部では viable 腫瘍 (5/7 病変) が見られた。辺縁部の viable 腫瘍には周囲に向かって増殖するもの (2/5 病変) と、辺縁部に留まるもの (3/5 病変) があった。中心部の変性腫瘍は、SRS の中心部高線量で viable 腫瘍が障害を受けた結果といえる。辺縁部の viable 腫瘍は比較的低線量で viable 腫瘍が生き残り、その後 viability や経過時間に応じて様々な程度に増殖する様を示している。中心部と辺縁部で線量が異なることが、

腫瘍制御に強く影響を与えていることが示唆された。

7.3.2 MRI 造影域に対応する病理組織の考察

造影 MRI と病理組織の観察では、造影陽性率の結果は、viable 腫瘍 (4/4 病変)、変性腫瘍 (1/1 病変)、変性膠原線維 (5/5 病変)、出血 (3/3 病変)、血管外漏出赤血球 (1/1 病変) が、造影陽性率 100% であった。続いて石灰化 86% (6/7 病変)、ネクロシス 78% (7/9 病変) の順に高い造影陽性率であった。

本研究では、viable 腫瘍は常に造影効果を示した。Viable 腫瘍は腫瘍血管を伴い、腫瘍血管は BBB が脆弱なため造影剤の漏出が生じ、常に造影される。MRI で造影されない部位には viable 腫瘍は存在しない。Viable 腫瘍と同様に、変性腫瘍も BBB が脆弱な腫瘍血管を伴っているために造影される。ネクロシスももともと腫瘍であり、腫瘍血管を伴うことから造影される。石灰化は、大腸癌の脳転移のようにそもそも腫瘍に石灰化を伴いやすい原発組織以外でもよく観察された。この石灰化は腫瘍のネクロシスがさらに変化したものであると考えられるため、造影されやすいと推測する。

出血は血管の破綻によるもののため、常に造影される。また血管外漏出赤血球の存在も、血管の一部の破綻があると推測され、造影されると言える。変性膠原線維は、それ自身が造影されることは考えにくい。変性膠原線維が腫瘍近傍に存在するために、腫瘍の造影効果と区別ができなかったのではないかと推測する。他に、50% 以上の造

影陽性率を示すのは、血管系組織（腫瘍血管変性・閉塞）と炎症系組織（フィブリン沈着、巣状リンパ球浸潤）であった。血管内から血管外へのフィブリン析出が生じることより、造影剤もフィブリンと同じように血管内から血管外へと漏出すると考える。またリンパ球は血管から浸潤死血管周囲に炎症を引き起こすことから、血管透過性が亢進しており、造影剤の漏出が生じうると推測する。

MRI で造影される領域には、必ず血管の存在がある。造影される血管の特徴は、数が多い、または血管透過性亢進である。血管透過性亢進は、腫瘍もしくは炎症が起因する。本研究では MRI 造影領域において、生存腫瘍（Viable 腫瘍と変性腫瘍）とその他（出血と血管外漏出赤血球）を区別することはできなかった。これは過去の文献 [58, 76] と同様の結果であった。

7.4 時期評価の考察

7.4.1 観察組織の考察

SRS 後の時間経過による一般的な脳組織反応を以下に示す（表 7.2）。

表 7.2 SRS 後の組織反応（[77]より抜粋、一部改変）

| 照射後 の反応 | 実質 | 間質 | 脈管 | 観察時期 (月) |
|------------|---------------|--|---|-------------|
| 急性反応 | 境界明瞭な 凝固壊死 | <ul style="list-style-type: none"> ・反応なし ・アポトーシス細胞の散在 ・壊死周囲の多形核白血球 | <ul style="list-style-type: none"> ・膨張した小細静脈 ・血管内皮破壊 ・内弾性板のうねり ・静脈壁の フィブリノイド変性 ・空胞変性 | 1～17 |
| 亜急性 反応 | 境界明瞭な 凝固壊死 | <ul style="list-style-type: none"> ・壊死周囲のマクロファージ の反応 ・肉芽組織 ・軽度のグリオーシス | <ul style="list-style-type: none"> ・内腔の狭窄を伴う 脈管障害の増加 | 5～59 |
| 慢性反応 | 瘢痕組織に よる置換 | <ul style="list-style-type: none"> ・巣状リンパ球浸潤 ・ヒアリン変性瘢痕 ・石灰化 | <ul style="list-style-type: none"> ・内皮下細胞の増殖 ・大部分または完全な 内腔の閉塞 ・壁内のヒアリン変性 ・巣状石灰化 | 9～33 |

「急性反応」が SRS 後 1 年後にもみられることはあるが、「慢性反応」が SRS 後すぐにみられることはないとされている。しかし、急性反応・慢性反応の出現時期について詳細は分かっていない。

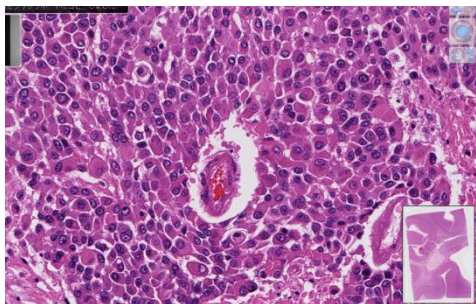
本研究における 22 項目の観察組織のうち特に重要と思われる組織について、本研究の結果と過去文献の結果を比較検討し、観察組織の出現時期について考察を加えた。

7.4.1.1 腫瘍・炎症反応

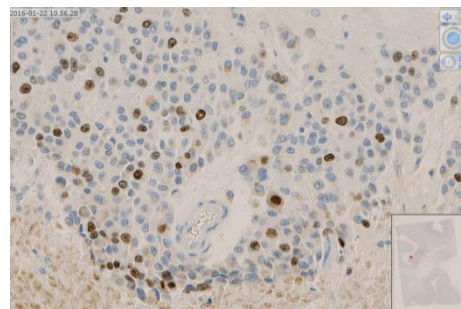
Viable 腫瘍は、7 日、1.6 カ月、10 カ月、18 カ月、19 カ月、7/19 カ月後にみられた。

変性腫瘍は、7 日、24 日、10 ヶ月後にみられた。アポトーシスは7日後のみみられた。

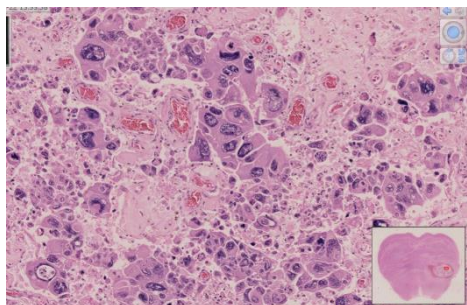
ネクローシスは7 日～19 ヶ月の期間にみられた（図 7.1）。



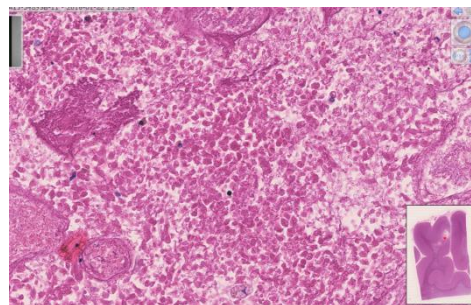
Viable 腫瘍 7/19 ヶ月
HE 20x20 (病変VIb)



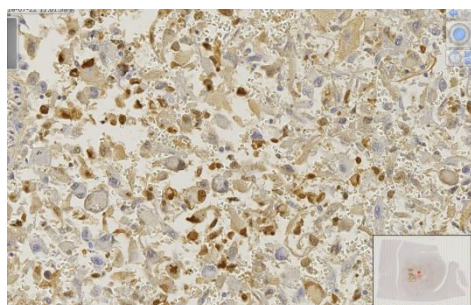
Viable 腫瘍（MIB-1 index 約 30%）（HE
と同部位）7/19 ヶ月 Ki-67 20x20 (病変
VIb)



変性腫瘍 24 日
HE 20x10 (病変 I)



ネクローシス 6 ヶ月
HE 20x20 (病変IX)



アポトーシス 7 日
TUNEL 20x20 (病変VIIIe)

図 7.1 Viable 腫瘍、変性腫瘍、ネクローシス、アポトーシス

変性腫瘍とは

本研究でみられた変性腫瘍は、生物学的に Senescence（老化）に近い状態と考えられた。Senescence では、分裂能を失いつつも生理機能を維持し、老化様の巨細胞となる。平坦化した細胞質、顆粒の増加、Senescence associated β -galactosidase (SA- β -galactosidase) の発現増加などの特徴を持つと言われている[78]。照射後の細胞死は分裂死（増殖死）と間期死（1 回も増殖せずに死に至る）に分けられるが、アポトーシス、ネクローシス、Senescence は分裂死も間期死もどちらもありうると言われる。

腫瘍が時間とともに辿る経路：

- ①コンセンサスのある変化：Viable 腫瘍→SRS→ネクローシス→石灰化
- ②先行文献より推測される変化：Viable 腫瘍→SRS→変性腫瘍→ネクローシス
- ③可能性としてありうる変化：Viable 腫瘍→SRS→変性腫瘍→viable 腫瘍（安定）
→viable 腫瘍（増大）

高線量照射による損傷により viable 腫瘍は変性腫瘍に変化する。変性腫瘍は早期に間期死に至るとは限らず、分裂死となる細胞もある。また静止して存在する細胞もあると考えられている[78]。変性腫瘍細胞の多くは最終的には細胞死を迎えると推測される。ただし、再増殖し増大する可能性が完全に否定されてはいないため、腫瘍の viability の判断には注意が必要である。

治療の病理学的評価

病理上、生存腫瘍（Viable 腫瘍と変性腫瘍）が存在していた Pathological failure の 7 病変について、治療の病理学的評価を検討する。

表 7.3 生存腫瘍が見られた 7 病変の病理学的評価

| 病変 | SRS 後 経過時間 | 考察 | 病理学的 評価 |
|-------|---------------|--|-----------------|
| VIIIe | 7 日 | Viable 腫瘍 (MIB-1 index 約 15~50%)、変性腫瘍、アポトーシス、ネクローシスが存在していた。今後全ての viable 腫瘍→変性腫瘍→腫瘍死 (アポトーシスまたはネクローシス) の流れにのることもありうる。 | 判断保留 |
| I | 24 日 | Viable 腫瘍とアポトーシスはみられず、中心部に変性腫瘍 (Ki-67 染色にて陰性) とネクローシスが存在した。Viable 腫瘍がみられなかったことから、全ての viable 腫瘍は照射により変性腫瘍かネクローシスに変化したと考えられ、治療は概ね成功したと推測される。 | 治療成功 |
| III | 1.6 ヶ月 | Viable 腫瘍 (Ki-67 染色にて陰性) とネクローシスが存在し、変性腫瘍とアポトーシスはみられなかった。一部の viable 腫瘍がネクローシスを起こしているが、この時点で変性腫瘍がないことから、残った viable 腫瘍が今後変性腫瘍に変化するとはいえない。今後この腫瘍は viable 腫瘍が増大する可能性がある。 | 今後増大の可能性を残す |
| II | 10 ヶ月 | 中心部に変性腫瘍 (MIB-1 index 約 20%) とネクローシスがみられた。辺縁部には viable 腫瘍 (MIB-1 index 約 30%)がみられたが、同部位にはアポトーシスと変性腫瘍はみられず、辺縁部の viable 腫瘍が今後変性腫瘍に変化するとは考えにくい。今後この腫瘍は増大する可能性がある。 | 今後増大の可能性を残す |
| V | 18 ヶ月 | 変性腫瘍とアポトーシスはなく、viable 腫瘍 (MIB-1 index 中心部で約 3%、辺縁部で約 7%)とネクローシスが中心部<辺縁部にみられた。この病変は MRI は得られなかったが、臨床的に脳転移の増悪があり、腫瘍の勢いは保たれていたと推測された。今後は viable 腫瘍が増大する可能性が高い。 | 今後増大の可能性を残す |
| VIa | 19 ヶ月 | Viable 腫瘍 (MIB-1 index 再増大部分で約 30%、残存部分で約 25%) のみ辺縁に存在し、変性腫瘍、アポトーシスはみられなかった。MRI でも病変は一部増大傾向であり、同部位に viable 腫瘍が存在 | 今後さらに増大する可能性が高い |

| | | | |
|-----|---------|--|-----------------|
| | | したことから、今後さらに viable 腫瘍が増大すると考えられた。 | |
| VIb | 7/19 ヲ月 | Viable 腫瘍 (MIB-1 index 約30%) とネクローシスが辺縁に存在し、変性腫瘍、アポトーシスはみられなかった。病変VIa との違いは、本病変には 2 回 SRS が施行されたことである。そのため、viable 腫瘍の近傍にネクローシスが存在したと考えられる。しかし、2 回目の SRS 後も viable 腫瘍が存在し、外側に突出する形状を示していたことより、今後さらに viable 腫瘍は増大すると考えられた。 | 今後さらに増大する可能性が高い |

表 7.3 の各病変の検討より、治療の病理学的評価は、病変VIIIe (SRS 後 7 日後) は判断保留、病変 I (24 日後) は治療成功、主に辺縁に viable 腫瘍がみられた 5 病変 (病変III、II、V、VIa、VIb) は今後増大の可能性ありと考えられた。病変 I に関しては、小細胞肺癌であり放射線感受性が高く、治療成功の要因となった可能性がある。

MRI による病理予測

上述の病理学的評価について、MRI で予測する方法はあるだろうか。生存腫瘍 (Viable 腫瘍と変性腫瘍) が最終 MRI でどのようにみられるか検討した。

造影 MRI では、5 病変中、乳癌の 2 病変 (SRS 後 19 ヲ月後 (病変VIa)、7/19 ヲ月後 (病変VIb)) は時間経過とともに辺縁の一部がリング状造影効果を示して増大し、リング状の部分に病理で viable 腫瘍が存在した。対して別の 2 病変 (1.6 ヲ月後の原発不明癌 (病変III) と 10 ヲ月後の大腸癌 (病変II)) は、病変サイズ著変なく、周

囲の浮腫の増悪などの所見も見られず、造影 MRI では viable 腫瘍の存在を指摘することは困難であった。1.6 ヶ月後の原発不明癌（病変Ⅲ）については、DWI では治療前から存在する異常信号が SRS 後も残存しており、同部位に腫瘍が残存している可能性は指摘できた。

SRS 後の経過観察では腫瘍の辺縁の一部が増大する場合には再発を疑うが、病理上も SRS 後は主に辺縁部にのみ viable 腫瘍が存在することからこれは妥当な判断といえる。しかしサイズ不変の場合にも辺縁部には viable な腫瘍は存在しうることに注意が必要である。造影 MRI 以外に、DWI、ADC などの各種シークエンスも合わせて判断する必要がある。特に ADC の計測値を比較することで腫瘍の存在を示唆できる可能性もあり、本研究では行っていないが、今後は行うべきと考える。

小細胞肺癌の他、非小細胞肺癌や乳癌、悪性黒色腫などは、脳転移の境界不明瞭で瀰漫性に浸潤傾向がみられるという報告[24]があり、通常マージンを付けない SRS の治療においては、辺縁部で線量不足となる可能性もある。

本研究の対象症例では、脳転移が原因の中枢神経死は観察されなかった。しかし今後、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などの薬物療法の進歩により脳転移患者の予後が改善傾向にあることを考慮すると、これらの再増大腫瘍・残存腫瘍が治療経過中に中枢神経死の原因となる可能性がでてくる。よって、患者の原発組織型や治療などを総合的に鑑みて照射線量、照射範囲を決定すべきであり、また照射後サイ

ズ不変の腫瘍でも、長期の経過を見る必要があると考える。

再増大腫瘍と残存腫瘍の病理学的差異

MRI が得られた 11 病変中、病変内に再増大腫瘍のみが存在したのが 1 病変（病変 VIb）、病変内に残存腫瘍のみが存在したのが 2 病変（病変 II、III）、病変内に再増大腫瘍も残存腫瘍も存在したのが 1 病変（病変 VIa）であった（表 7.4）。

表 7.4 再増大/残存腫瘍の病理組織と増殖能

| 病変 | SRS 後経過時間 | 再増大/残存 | 病理組織 | MIB-1 index |
|-----|-----------|--------|-------------------|----------------|
| VIb | 7/19 ヲ月 | 再増大 | Viable 腫瘍 | 約 30% |
| | | | | |
| II | 10 ヲ月 | 残存 | Viable 腫瘍 変性腫瘍 | 約 30% 約 20% |
| III | 1.6 ヲ月 | 残存 | Viable 腫瘍 | Ki-67 染色陰性 |
| | | | | |
| VIa | 19 ヲ月 | 再増大 | Viable 腫瘍 | 約 30% |
| | | 残存 | Viable 腫瘍 | 約 25% |

SRS: Stereotactic radiosurgery, MIB-1 index: Ki-67 labeling index

病変 VIa について、再増大腫瘍と残存腫瘍の病理を比較した（図 7.2）。

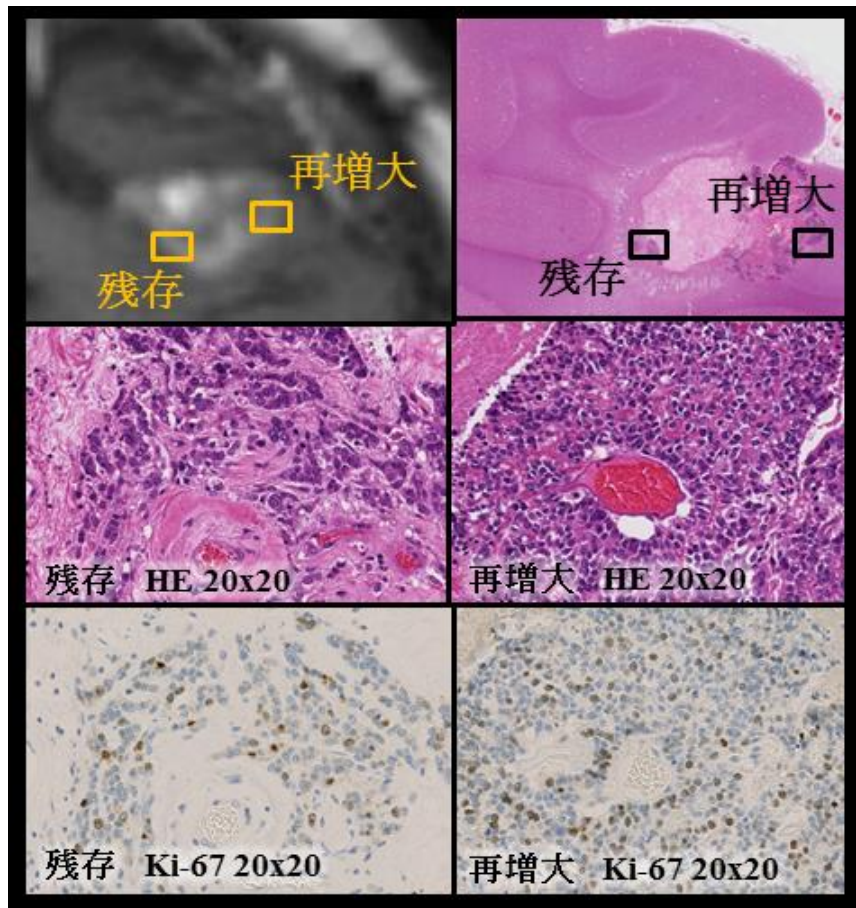


図 7.2 残存腫瘍と再増大腫瘍の病理比較（病変VIa）

再増大腫瘍と残存腫瘍の最も大きな違いは、腫瘍密度と細胞の形状であった。再増大腫瘍は腫瘍が密に存在し、腫瘍の形状は円形で細胞質に対して核が大きかった。残存腫瘍は腫瘍が比較的疎で、核形態もやや歪みがある印象であった。どちらも腫瘍血管周囲に組織塊を形成していた。Ki-67 染色の MIB-1 index については、再増大腫瘍（約 30%）＞残存腫瘍（約 25%）であった。この例の残存腫瘍のように、SRS 後の脳転移の病理で MIB-1 index が高い場合でも、臨床的に腫瘍の増大がみられなかったという報告はある[79]。MIB-1 index が高い腫瘍は増殖が早く外側へと浸潤するが、残存腫瘍

も MIB-1 が高い状態でありながら今までは増大しなかった。しかし今後再増大腫瘍となる可能性は否定できない。Viable 腫瘍の viability を正確に評価することは本研究では困難であったが、最近の研究では酵素染色により判別できる可能性が指摘されている。酵素染色は、viable 腫瘍の酵素的死の判定が可能と言われている。染色には生検体が必要という制約はあるものの、照射後の腫瘍細胞変化を知る上では今後重要な検査となってくると思われる。

なお、この患者（症例VI）では、体幹部の手術が3回（原発1回及び局所再発2回）施行されていた。1、2、3回目の手術病理組織を脳転移剖検病理組織と比較した（図7.3）。

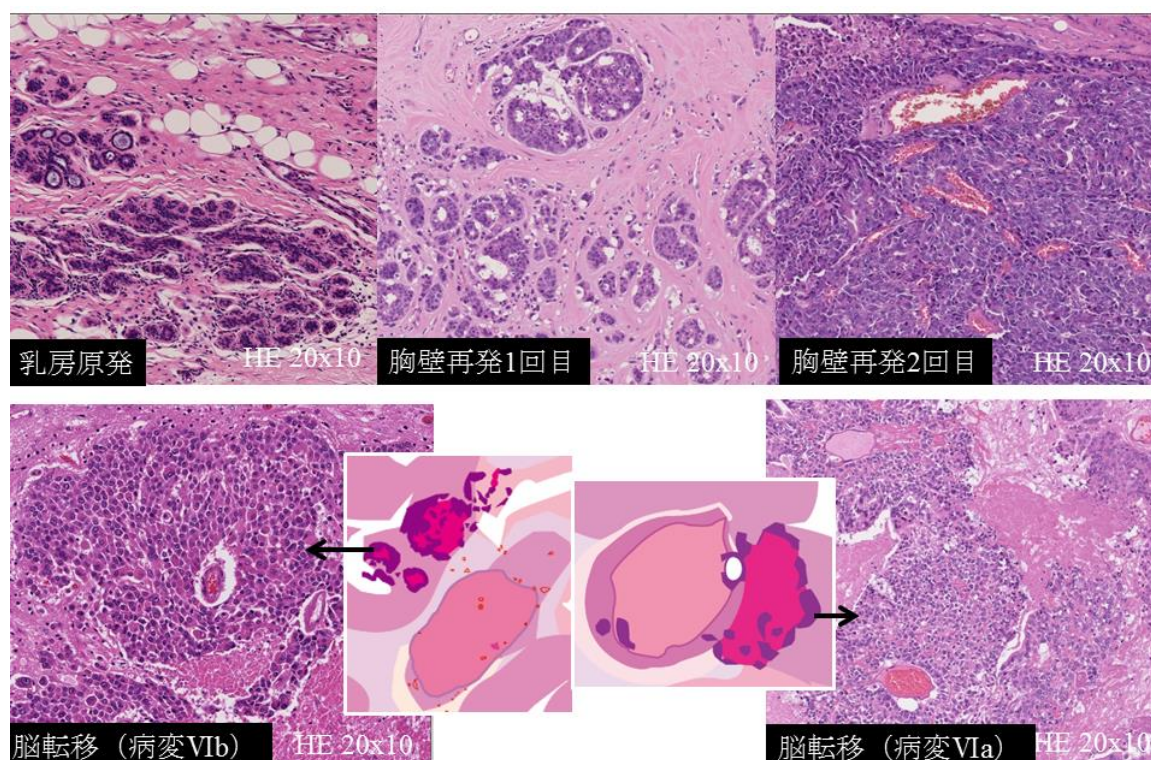


図 7.3 体幹部病変と脳転移の組織の比較（症例VI）

＊経過：胸壁再発 1 回目が摘出された後に脳転移が指摘され、ガンマナイフが施行された。その後脳転移の一つが再発し、再度ガンマナイフが施行されたが、そのさらに 2 ヶ月で後に胸壁再発 2 回目が発見され摘出された。

再発を重ねる毎に腫瘍密度が上昇し、腫瘍血管が増加し、悪性度が増加していた。乳癌では、原発と他臓器転移で HER2 とホルモン受容体が異なる場合があることが知られている。これは薬剤耐性の結果や腫瘍組織の不均一性によるものである[80]。3 回目の手術病理検体と今回の脳転移検体の腫瘍形態が類似していた。胸壁の再発腫瘍は悪性度が増加しており、一方ガンマナイフ後の再増大・残存腫瘍も放射線抵抗性のものが残存した。結果としてこれらが類似した所見になったと推測される。

ネクロシスの出現・消退時期

ネクロシスは外的・内的損傷による受動的な死の形態である。ネクロシスでは細胞全体、細胞内器官が徐々に膨化し、最終的には細胞膜と核が崩壊して細胞内容物が細胞外へと流出し、白血球が遊走して周囲に炎症が起こる。

ネクロシスは病理上、凝固壊死と融解壊死の 2 種類に分けられる。凝固壊死は壊死に陥った細胞・組織が凝固し蛋白が変性して元来の輪郭を保っているものを言い、脳にかぎらず体幹においても、放射線照射後の腫瘍死の一般的な状態である。凝固壊死の状態は少なくとも数日間続く。融解壊死は脳梗塞後の壊死にみられ、酵素による脳組織の消化が起こり嚢胞状に変化するものである[81]。これは以前脳軟化症と呼

ばれていた。融解壊死は髄鞘の脂肪が蛋白凝固を防ぐために起こる。本研究では、凝固壊死のことを「ネクロシス」と定義した。

脳転移に対する照射後の細胞死は、良性腫瘍や動静脈奇形よりも早期から出現する。Coffey ら[82]の報告では、悪性腫瘍に WBRT 後ガンマナイフを施行した症例で、1 週間でネクロシスはみられなかった。Thompson らの報告[83]では、WBRT 後ガンマナイフ治療を行い 2.5 週間で腫瘍細胞の大部分のネクロシスがみられた。本研究では 7 日後にネクロシスを観察できた。これはこれまでの報告の中で一番早い。ネクロシスは SRS7 日後から出現することがある。

では、ネクロシスが消退するのはいつだろうか。本研究では、viable 腫瘍・変性腫瘍が存在しない病理学的腫瘍制御病変において、19 ヶ月までネクロシスが存在した病変（病変Ⅳ）があった。ガンマナイフ 1 回治療のみで腫瘍は制御されたため、このネクロシスはガンマナイフ後の変化として生じ長期間残存していたと推測される。本症例のネクロシスの残存期間は過去の報告より長い。すなわち、ネクロシスは一旦出現すると 19 ヶ月もの長い時間残存する可能性がある。徐々にマクロファージに貪食され消退するが、その時期はマクロファージの活動性によるのかもしれない。ただし、ネクロシスの存在は viable 腫瘍の存在を否定するものではない。病変Ⅴ（18 ヶ月）にみられたネクロシスは、ガンマナイフ後のネクロシスと腫瘍の増大に伴う自然経過のネクロシスが混在していると思われる。生検や手術の検体を判

断する際には注意すべき点といえる。

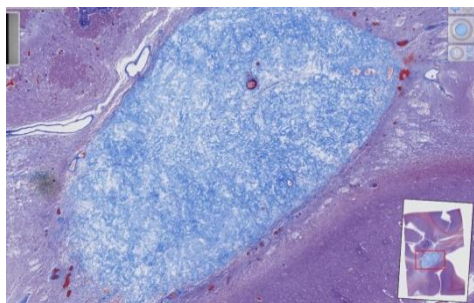
アポトーシスの出現・消退時期

アポトーシスはプログラム細胞死の一つで、細胞内のタンパク質を自ら分解する仕組みによる腫瘍死である。照射早期のみにみられると言われる。本研究では7日後に病変の中心部に TUNEL 染色にてアポトーシス細胞が強く染色されたが、24 日以降の症例では TUNEL 陽性細胞はみられなかった。過去の報告[59]では、1～17 ヶ月の期間に、急性反応として間質の壊死周囲に散在するアポトーシスがみられたと報告されている。しかし、ラットの脳に Glioma 細胞を移植し SRS を施行した報告[84]では、6 時間後からアポトーシスが開始し、48 時間持続し、72 時間後には減少し始めたとしている。本研究でも 7 日で著明なアポトーシスがみられたものの 24 日以降では全くみられなかったことから、アポトーシスは急性期の中でもより早い時期にのみに生じる変化と言えるのではないかと考える。

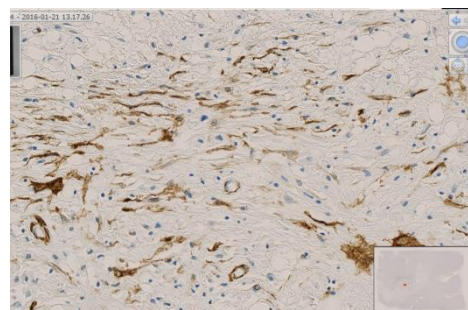
7.4.1.2 線維化

膠原線維の存在（線維化）は、急性期から晩期にかけて広く観察された。線維化は境界明瞭な場合もあれば、境界不明瞭な場合もあった。 α -SMA 陽性の筋線維芽細胞は多くは血管近傍に存在した。膠原線維産生細胞として線維化内部にみられることもあ

った（図 7.4）。



正常膠原線維 7/19 カ月
Azan-Mallory 20x1.25 (病変VIb)



筋線維芽細胞増生 18 カ月
 α -SMA 20x20 (病変VIIIb)

図 7.4 正常膠原線維、筋線維芽細胞増生

脳組織の線維化とは

脳組織の損傷修復は、脳梗塞後のアストロサイトーシスのように通常アストロサイトが主体となる。しかし、SRS 後の脳組織修復にはしばしば線維化がみられる。線維化は体幹部の照射後の組織修復としては脳以外ではよく知られている[85, 86]。

線維化の定義は、組織欠損部が線維で満たされた状態である。肉芽形成に続く現象で、接触阻止によって増生の止まった肉芽の構成成分が血流の途絶により死滅した後、線維芽細胞が産生した線維成分が残存したものである。線維化巣には残存細胞はほとんどなく、専ら線維組織のみが認められる。したがって線維化巣では細胞質や核は殆ど見られず、直線上あるいは曲線上に平行して走行する多数の線維組織のうねりを観察することが出来る。線維組織の確認には、Elastica van Gieson 染色や Azan-Mallory

染色がよく用いられる[81]。

線維化は、線維芽細胞が筋線維芽細胞へと活性化し、膠原線維を産生することで生じる。通常の脳組織には存在しないであろう線維芽細胞はどこから来るのだろうか。中等度以上の大きさの血管周囲から遊走するといわれる。また脳膿瘍の周囲の線維化は線維芽細胞が骨髄から遊走して起こるという報告[87]もあり、はっきりとは分かっていない。線維芽細胞はマクロファージ、リンパ球、プラスミンのフィブリン溶解によって活性化されると言われている。

線維化の進行

ネクロシス後の線維化については、線維化の出現時期が3週間後から認められるとの報告がある。時期を考えると、ネクロシスと併行して血管から線維芽細胞の遊走が起こり、線維化が進行すると考えられる。本研究の症例では線維化の境界が明瞭なことが多く、境界部に残存する α -SMA 陽性の筋線維芽細胞が線維化の辺縁部を構成していた。腫瘍の一部が線維化の辺縁部に残存していることから、線維化は腫瘍壊死部位を置換しながら進行すると推測する。腫瘍死と線維化が併行して起こるため、線維化の中に腫瘍細胞が残ると推測する。線維は腫瘍壊死をすべて置換できるわけではない。特に腫瘍が大きい場合には線維化しきれず、腫瘍壊死後の組織が欠損し、組織脱落状態になることがある。この空間には浸出液が貯留し嚢胞状となる。この場合に

も辺縁部に線維化がみられることがある。中心部の組織脱落の場合はもちろん、中心部が線維化の場合でも、造影 MRI では中心部は染まらず、辺縁部のみが血管新生や炎症によってリング状造影効果を示すことが多い。

線維化の最終段階として癒痕がある。癒痕の定義は、線維化巣が蛋白変性によりその線維成分の線状に流れるような配列を失い、全体が均質な物質で置き換えられたものである[81]。癒痕が完成する最終段階では、水分が失われ癒痕の容積はやや減少し、癒痕収縮と呼ばれる。本研究では、SRS 後 20 ヶ月（病変Ⅷa）、18 ヶ月（病変Ⅷb）、10 ヶ月（病変Ⅷc）で癒痕収縮の所見がみられた。線維化から癒痕への変化は、造影 MRI 上でも造影範囲の減少として観察された。過去の文献[59]では、晩期（ガンマナイフ後 9～33 ヶ月）に、癒痕組織が観察されたとの報告があり、本研究と矛盾しない。

線維化の種類

本研究では、通常膠原線維を観察する中で、変性膠原線維（硝子変性、フィブリノイド変性）と壊死膠原線維も観察された。しかし、SRS 後の変性・壊死膠原線維について記載した文献は見つからなかった。変性・壊死膠原線維は照射による膠原線維の変化と考える。すなわち、変性・壊死膠原線維がみられたということは、照射前から膠原線維が存在していたことを意味する。

照射前から膠原線維が存在するのはどのような場合が考えられるだろうか。一つ目

は腫瘍が増殖する自然経過として間質の線維化を伴うという場合である（図 7.5 パターン①）。二つ目は、腫瘍が自然経過で出血し、出血反応性の線維化が生じるという場合である（図 7.5 パターン②）。出血後の線維化は通常数週間単位で生じると考えられている。この 2 つの場合、病理で観察されるのは変性・壊死膠原線維となる。この 2 つでない場合（図 7.5 パターン③）、病理で観察されるのは、SRS 後の反応としての正常膠原線維である。

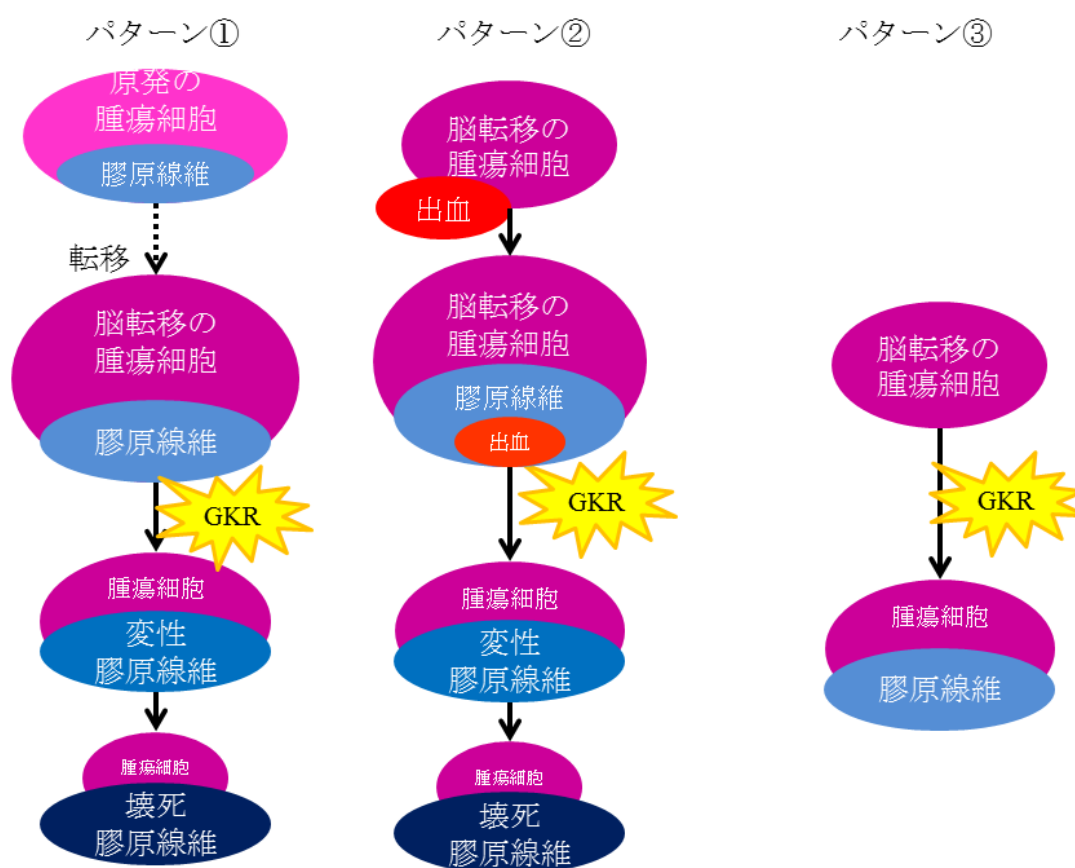


図 7.5 膠原線維の変性、膠原線維の壊死の変化予想図

変性・壊死膠原線維が見られた病変について、原発巣の膠原線維の有無と脳転移病変の出血の既往を、下記の表にまとめた（表 7.5）。

表 7.5 脳転移病変毎の原発の状態及び脳転移出血の有無

| 病変 | 膠原線維の分類 | 原発巣の膠原線維の有無*1 | 脳転移病変の出血の既往*2 |
|-----|-----------------|---------------|---------------|
| II | 変性膠原線維（中心部） | 不明 | なし |
| III | 壊死膠原線維（中心部） | 不明 | あり |
| IV | 変性膠原線維（中心部、辺縁部） | 高度線維化あり | なし |
| V | 変性膠原線維（中心部） | 不明 | 不明 |
| VIa | 変性膠原線維（辺縁部） | 線維化あり | なし |
| VIb | 変性膠原線維（辺縁部） | 線維化あり | なし |

*1 原発巣に膠原線維が存在するかどうかはプレパラートで確認、または病理レポートに線維化の記載があれば存在とした。

*2 脳転移病変の出血の既往は、SRS 前の MRI で出血が確認できたか、SRS 前の手術検体で出血が確認できたものをありとした。

病変IV、VIa、VIb については、図 7.5 におけるパターン①で、病変IIIについてはパターン②の経過を辿ったのではないかと推測される。

線維化とマクロファージの関係

先に、線維芽細胞がマクロファージによって誘導され活性化されると述べた。今回急性期の 4 病変について、線維化とマクロファージの関係を観察するため、Azan-Mallory 染色と CD68 染色を時系列に並べて検討した（図 7.6）。

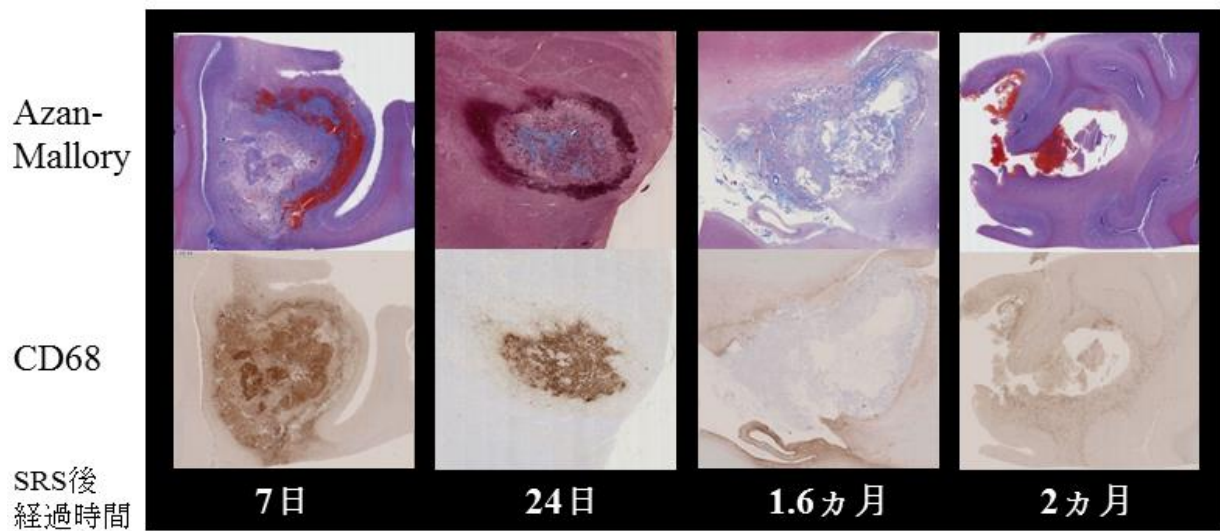


図 7.6 急性期の 4 病変における Azan-Mallory 染色と CD68 染色の比較

SRS 後 7 日後では中心部＞辺縁部にマクロファージ集簇がみられた一方、線維化がみられたのは辺縁部の出血周囲が殆どであった。24 日後では、中心部にマクロファージ集簇と線維化が共にみられた。1.6 ヶ月後では辺縁部～周囲にマクロファージ集簇がみられ、線維化も辺縁部にみられた。2 ヶ月後では、マクロファージ集簇、線維化ともに辺縁部に軽度みられた。

先行研究から予想される仮説として、マクロファージが炎症部位に遊走し、サイトカインを放出して線維芽細胞が誘導される。線維芽細胞は炎症部位で活性化して筋線維芽細胞に変化し、膠原線維を産生すると考えられる。この関係について、推定される機序を図に示した（図 7.7）。

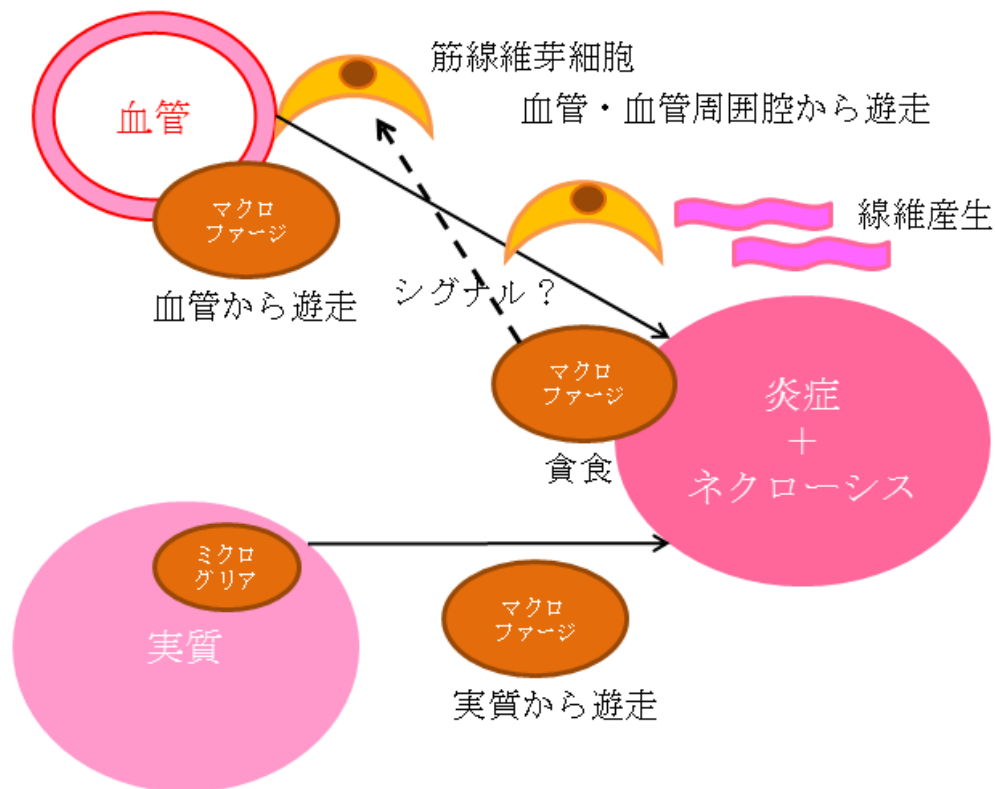
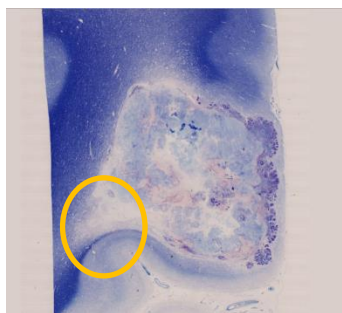


図 7.7 マクロファージと線維化の関係の予想図

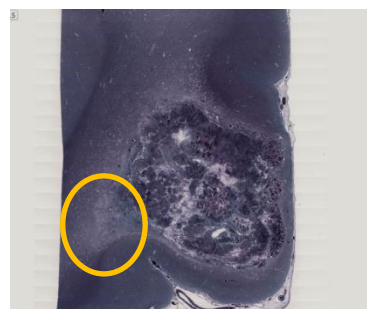
本研究の急性期 4 病変中 3 病変（SRS 後 24 日、1.6 ヶ月、2 ヶ月）でマクロファージ集簇と線維化の存在部位がほぼ重なり、仮説に矛盾するものではなかった。7 日後の病変でマクロファージ集簇と線維化の部位が重ならなかったのは、出血に対する反応として SRS 以前からすでに線維化していた為と思われる。

7.4.1.3 脱髄

肉眼的脱髄所見は SRS 後 1.6 ヶ月から 20 ヶ月までみられた（図 7.8）。病変以外の正常脳に脱髄はみられず、WBRT による脱髄は観察できなかった。



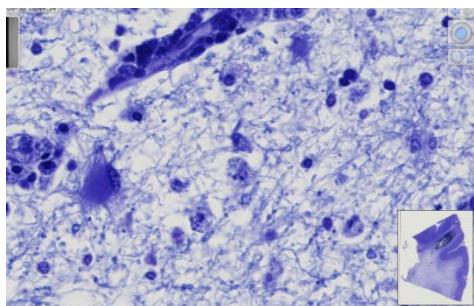
肉眼的脱髄所見 10 ヲ月
KB 1 倍 (病変Ⅱ)



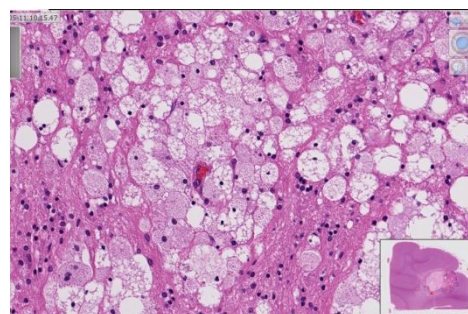
肉眼的脱髄所見 10 ヲ月
Bodian 1 倍 (病変Ⅱ)

図 7.8 肉眼的脱髄所見

肉眼的脱髄所見以外の脱髄を判断する材料として、髄鞘貪食マクロファージと脂肪貪食マクロファージを觀察した。髄鞘髄鞘貪食マクロファージは7 ヲ月後から出現した。脂肪貪食マクロファージは2 ヲ月後から出現した (図 7.9)。



髄鞘貪食マクロファージ集簇 7 ヲ月
KB 20x40 (病変Ⅶa)



脂肪貪食マクロファージ集簇 19 ヲ月
HE 20x20 (病変Ⅵa)

図 7.9 髄鞘貪食マクロファージ集簇、脂肪貪食マクロファージ集簇

髄鞘貪食マクロファージの存在は脱髄そのものを表す。脂肪貪食マクロファージの

存在も、「脂肪≒ミエリン」と考えられることから、間接的に脱髄変化を示唆するが、急性期から所見が見られることより、脱髄以外にも腫瘍そのものへの反応も見ているのかもしれない。

放射線照射後、髄鞘を形成するオリゴデンドログリアの一部がアポトーシスを起こす。アポトーシスを起こさなかったオリゴデンドログリアは回復する[88]。線量が高い場合は、再回復の遅れやアポトーシス細胞の増加が生じ、脱髄として認識され则认为られる。

図 7.8 の患者（症例Ⅱ）はガンマナイフ後に一過性に神経症状の悪化を生じた。神経細胞死（アポトーシス、ネクローシス）が観察されなかったため、神経症状の悪化は神経細胞死によるものではなく、むしろ脱髄による神経伝達障害が原因の可能性があった。脱髄は、部位によっては重篤な神経症状を引き起こす。

脱髄の出現時期と軸索損傷との関係

脱髄は、定位放射線治療では照射後 1 ヶ月ではみられず 2 ヶ月以降で報告がある。本研究では 1.6 ヶ月後からみられており、従来の報告よりやや早い。広範囲にみられるのは 10 ヶ月からで、これは過去の報告と矛盾しない。Tago らは、ガンマナイフ後 24 日後（本研究における症例Ⅰ）では脱髄はみられないが、67 日後（約 2 ヶ月）では照射野辺縁部に脱髄がみられたと報告している[61]。ただし、24 日後の病変も、脱

髄がないというよりも、軸索・髄鞘ともに脱落している状態（脱髄の定義は軸索が保たれ髄鞘のみが脱落）であり、通常の脱髄以上に強い変化が起きたと考えられた。

Murayama らの報告[89]では、結腸癌脳転移にガンマナイフ施行し、3 ヶ月で腫瘍周囲の白質で脱髄及び脂肪顆粒細胞（マクロファージ）の出現がみられたとしている。

対して WBRT の脱髄変化は遅い。通常分割照射では照射後数ヵ月から 6 ヶ月後に認められる。Oi らが、小児の WBRT 後の脱髄は 5 ヶ月で開始し 9 ヶ月で多くみられたと報告している[90]。WBRT で報告が多い白質脳症[91]には、脱髄の他に、軸索損傷（場合によっては神経細胞炎症）も含まれる。今回軸索損傷がみられたのは 6 病変（SRS 後 18 ヶ月（病変 V）、7/19 ヶ月（病変 VIb）、7 ヶ月（病変 VIIa）、7 ヶ月（病変 VIIb）、20 ヶ月（病変 VIIIa）、18 ヶ月（病変 VIIIb））で、いずれも晩期の病変であった。脱髄が生じた後に軸索損傷が誘導されるために、軸索損傷は脱髄より出現時期が遅くなったのではないかと推測される。

脱髄・軸索損傷にも関わらず神経細胞死が生じなかった理由

神経細胞も照射により細胞死を起こしうる。今回観察されなかったのは本研究の対象症例の線量が低かったためである。今回の症例では最大線量が腫瘍中心部で 36 Gy であったが、過去の研究では少なくとも 75 Gy 以上の線量が照射されないと神経細胞は壊死に至らないと言われている[71]。Kondziolka らのラット正常脳にガンマナイフ

して剖検した報告[70]では、中心線量 100 Gy で初めて壊死がみられたとしており、神経細胞は腫瘍や髄鞘よりも明らかに放射線に抵抗性である。

神経細胞はそれ自体分裂することがほぼない。ベルゴニー・トリボンドの法則によれば、(1) 細胞分裂頻度が高いほど、(2) 将来行う細胞分裂の数が多いほど、(3) 形態および機能が未分化なほど、放射線の影響が強く現れる。これに照らしても神経は放射線の影響を受けにくい。Wennerstrand らの視床痛にガンマナイフ治療を行って剖検した報告[73]では、剖検時期 3～33 週、辺縁線量 180～250 Gy と不均一だが、組織所見は似ており、境界明瞭な壊死がみられた。Yamaguchi ら[68]の犬の脳ガンマナイフ剖検（放射線壊死の報告）では、15 Gy 照射後 3～30 ヶ月に観察し、6 ヶ月で海綿変性、9 ヶ月で壊死巣、15 ヶ月まで壊死は進行していた。放射線壊死周囲で狭窄した腔の血管増殖がみられた。30 ヶ月で新たな壊死は確認できなかった。

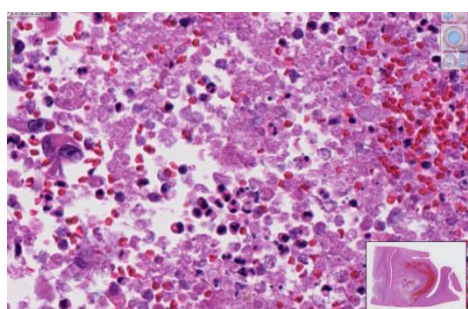
Yang ら[72]のラット 71 匹の正常脳にガンマナイフ 100 Gy 照射して時系列に解剖した報告では、壊死は 30 日以内ではみられなかった。90 日までに、4 mm の壊死領域がみられた。Ohtsuka ら[69]のうさぎ 14 匹の正常脳にライナック SRS 100 Gy 照射して時系列に解剖した報告では、照射後 180 日後に脳壊死が出現し、1 及び 2 年後に拡大し優位になっていった。

照射の高線量そのもので壊死になるにはかなり高い線量が必要と述べたが、実際にはもっと低い線量でも起きることがある。これは周囲の血管閉塞やアストロサイトの

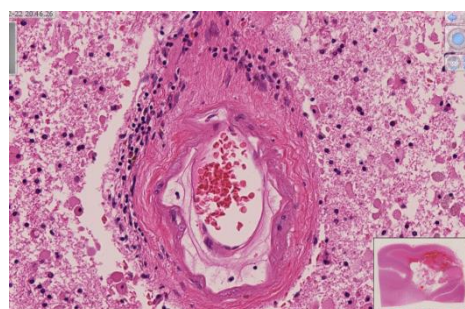
損傷で、神経細胞が二次的に障害を受けて、神経細胞死につながる機序が推測される。

7.4.1.4 炎症細胞浸潤

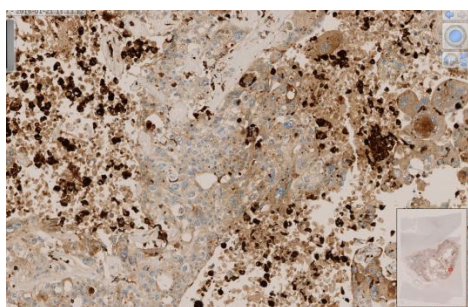
好中球は SRS 後 7 日後の病変のみにみられ、24 日後以降の病変では存在しなかった。巣状リンパ球浸潤は 10 ヲ月、18 ヲ月、19 ヲ月、20 ヲ月に、病変の辺縁部にみられた。CD68 陽性マクロファージは全ての病変でよくみられたが、ネクロシス近傍に最も多くみられた。アストロサイトーシスも全ての病変でみられた (図 7.10)。



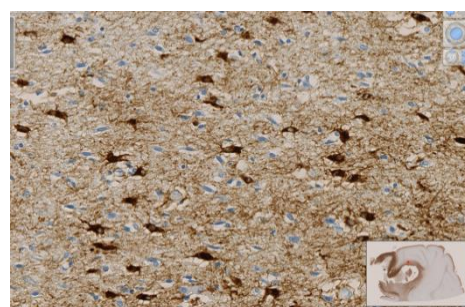
好中球浸潤 7 日
HE 20x40 (病変Ⅷe)



巣状リンパ球浸潤 19 ヲ月
HE 20x20 (病変Ⅳ)



マクロファージ集簇 1.6 ヲ月
CD68 20x20 (病変Ⅲ)



アストロサイトーシス 2 ヲ月
GFAP 20x20 (病変Ⅷd)

図 7.10 好中球浸潤、巣状リンパ球浸潤、マクロファージ集簇、

アストロサイトーシス

リンパ球、好中球は炎症が生じているところに存在する。好中球は 24 日後ではみられなかったことから、急性炎症は 1 ヶ月までに収束したと考えられる。リンパ球の出現時期は、7 日～19 ヶ月後まで様々であり、急性炎症～慢性炎症を反映している。

病理学的には、急性炎症は好中球主体で比較的短期間の持続、慢性炎症はリンパ球、形質細胞、マクロファージ主体で長期間の持続となる。急性炎症の機序は、組織が何らかの障害を受けると局所の血管の拡張による局所の充血が生じ、好中球が浸潤して浸出液が間質浮腫を引き起こすというものである。その後慢性炎症として、肉芽が形成され、線維化が生じ、瘢痕となる[81]。

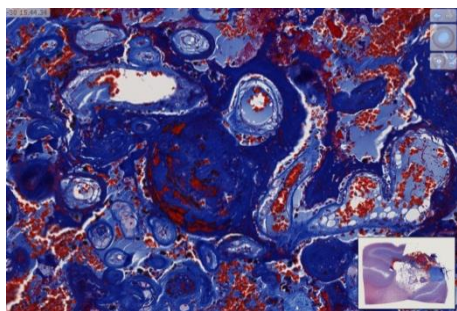
マクロファージは食作用をもつ炎症細胞の一つで、組織球と類縁の細胞である。食作用のみならず、炎症、免疫系反応のプロセスでさまざまな酵素やサイトカインを産生する。脳内のマクロファージは、骨髄から脳へ遊走してくるマクロファージと、脳実質内にもともと存在するミクログリア（マクロファージが分化したもの）がある。これらは CD68 染色で共に陽性を示し、区別することができない。脳内のマクロファージは、壊死腫瘍の貪食以外にも、出血後の赤血球破壊後のヘモジデリンや髄鞘・脂肪を貪食するなど、さまざまな物質に対して食作用を示し、体内の不要なものを清掃している。マクロファージの貪食しているものから、そこにどのような変化が生じたかが推測できる。髄鞘貪食は「脱髄」を、ヘモジデリン貪食は「出血」を示唆する。

マクロファージの食作用により清掃された組織は、肉芽形成、線維化、瘢痕治癒のプロセスを歩む。

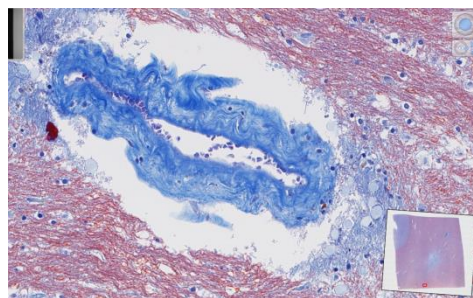
グリア細胞（アストロサイト、オリゴデンドログリア、ミクログリア）は、脳が損傷を受けたときの補修細胞と考えられている。脳が損傷を受けるとグリア細胞は増生してグリオシスとなり、とくにアストロサイトーシスと線維化の進行によって組織の穴を修復する。アストロサイトーシスが、損傷組織やその炎症から脳を守るバリアとなる。またミクログリアと協同して、軸索損傷の修復を促進する[92-94]。

7.4.1.5 血管・出血

腫瘍血管変性・閉塞は7日後にはみられず、変性は24日後、閉塞は2ヵ月後以降の全病変で観察できた。腫瘍血管変性・閉塞は内皮細胞の増生、内腔狭窄、血管壁のフィブリノイド壊死などで、特に閉塞は多くがフィブリノイド壊死の形態をとっていた。変性がみられた腫瘍血管の多くに閉塞も同部位にみられた。明らかな正常血管変性は、10ヵ月後からみられた。正常血管変性は、腫瘍血管より変性の程度が軽く、内皮下の線維化が主な変化で、内腔が閉塞したものはみられなかった（図 7.11）。



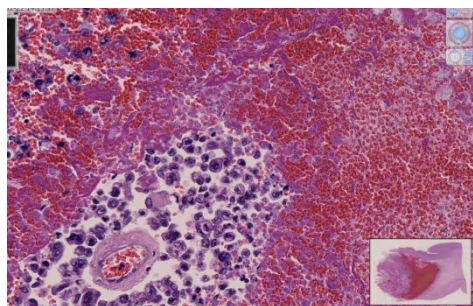
腫瘍血管変性・閉塞 19 カ月
Azan-Mallory 20x10 (病変IV)



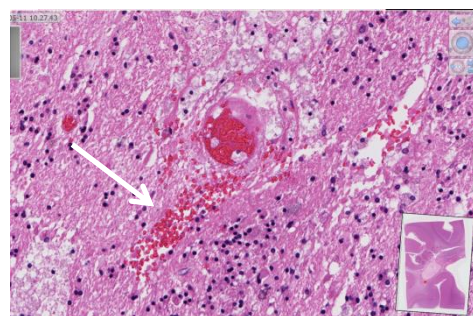
正常血管変性 10 カ月
Azan-Mallory 20x20 (病変VIIIc)

図 7.11 腫瘍血管変性・閉塞、正常血管変性

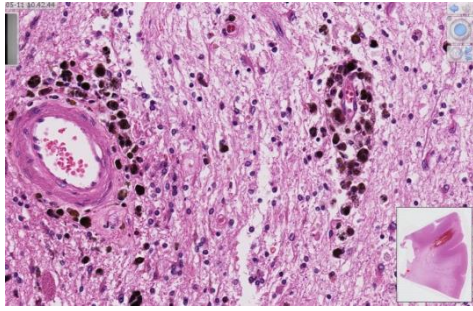
大量の赤血球が存在したのは、SRS 後 7 日、24 日、2 カ月、18 カ月、19 カ月であった。血管外漏出赤血球は、7/19 カ月（病変VIb）の 1 病変でみられた。ヘモジデリンは、組織へのヘモジデリン沈着もしくはヘモジデリン貪食マクロファージ集簇として、24 日、6 カ月、7 カ月、18 カ月、19 カ月、20 カ月後でみられた（図 7.12）。



腫瘍周囲の出血 18 カ月
HE 20x20 (病変V)



血管外漏出赤血球 7/19 カ月
HE 20x20 (病変VIb)



ヘモジデリン貪食マクロファージ集簇

7 ヲ月 HE 20x20 (病変VIIa)

図 7.12 出血、血管外漏出赤血球、ヘモジデリン貪食マクロファージ集簇

血管変化の出現時期と特徴

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非常に多い。腫瘍に対するガンマナイフ後の特徴的な所見は、ガンマナイフ後 1～17 ヲ月で、急性反応として拡張する小血管、内皮細胞破壊、内弾性板のうねり、血管壁のフィブリノイド変性、5～59 ヲ月では亜急性反応として内腔狭窄を伴う増殖性の血管障害、9～33 ヲ月では、慢性反応として内皮下細胞増殖、内腔狭窄、完全閉塞、壁の硝子化がみられる[59, 83, 95]。Hirato ら[62]の、脳転移、神経膠芽腫、神経鞘腫を対象としたガンマナイフ後剖検・手術検体の報告では、2～12 ヲ月の期間で、中心部には血管の変性変化があり、辺縁部には血管の変性及び増殖変化がみられる。血管増殖変化は周皮細胞の増殖であり、血管内皮の増殖はあることもないこともある。これらの変化は少なくとも短期的に腫瘍の増殖を抑えるとしている。

血管のフィブリノイド壊死（血管壁にフィブリンが沈着したもので、凝固系の異常

を伴う)は、血管変化の中でも最も特徴的と考えられている。フィブリノイド壊死は、内皮細胞の欠如した部分に血漿やフィブリンが析出する形でみられたり、血管周囲に膠原線維や細網線維などの結合織が厚く取り囲む形でみられる。血管性の浮腫液が細胞外腔一面に浸出していることもある[56]。フィブリノイド壊死の出現時期は遅発性で一般的に 6 ヶ月後以降の変化と言われている。本研究でも 6 ヶ月後以降にみられ、出現時期は過去の報告と相違ない。19 ヶ月後の病変(病変Ⅳ)では辺縁部の腫瘍血管に著明にフィブリノイド壊死がみられたが、線維化内に残存している僅かな腫瘍血管にもみられた。いずれも血管内腔開存の程度は様々で、時相が一致せず、開存の程度から照射時期を推定することはできない。フィブリノイド変性血管の他に、硝子(ヒアリン)変性血管も血管変化の特徴として挙げられる。硝子変性は血管壁が無構造となる。これも、本研究では複数の病変でみられた。

本研究の対象症例では放射線壊死はみられなかった。照射既往のある患者への SRS で手術を必要とする脳壊死は 6%に生じると言われている[96]。本研究において乳癌の 1 病変(病変Ⅵb)は WBRT 後 2 回ガンマナイフを施行したが、2 回目のガンマナイフ施行後 7 ヶ月後の剖検でも放射線壊死の所見がみられなかった。遅発性放射線壊死においても、血管壁の肥厚とフィブリノイド壊死、内皮細胞の増殖とそれに伴う内腔の狭窄が特徴的と言われている[97]。

ガンマナイフ以外でも照射による血管変化は同様の報告がみられる。Nielsen らの

陽子線定位照射後の剖検では、多くの血管で壊死または肥厚した壁がみられ、この閾線量は照射体積が大きい場合に 10 Gy、小さい場合に 20 Gy と報告している[98]。

WBRT 後でも、血管内皮細胞増殖、血管の肥厚と浸出液漏出を伴う毛細血管増殖がみられる[90]。

血管奇形への照射でも同様の報告がある。AVM へのガンマナイフでは、Yamamoto らの報告[99]で、26 ヶ月後に血管は内膜肥厚により閉塞していたが、組織学的には開存している血管もみられ、この開存血管にのみ内皮細胞が存在していた。Shin らの海綿状血管腫に対するガンマナイフ後に再出血のため手術を施行した報告[100]では、血管硬化は4 ヶ月から出現し、2～7 年では、硬化した血管優位だが新生血管と同様に不完全硬化な血管も一部にみられた。新生血管、不完全硬化血管がともに再出血の原因になっている可能性があるとして報告されている。Nyary ら海綿状血管腫に 40 Gy 分割照射後手術の報告[101]では、照射後 1 年の海綿状血管腫の病理は、間質における血管内皮の破壊と著明な線維化と癒着化であり、AVM の変化と似ていた。

MRI 上の出血と病理上の出血

SRS 前に MRI で出血が示唆されていたのは、腎細胞癌の 2 病変（病変Ⅷa とⅧe）のみであった。病変Ⅷa については、経過観察の MRI で出血の増悪はみられず徐々に吸収されて消失したが、病理でヘモジデリンがみられた。病変Ⅷe は経過観察の MRI

はなく、病理でヘモジデリンはみられなかった。SRS 前に出血が無く、SRS 後の経過観察の MRI で出血がみられたのは、腎細胞癌の 2 病変（病変Ⅷb とⅧd）であった。病理ではⅧb にはヘモジデリンが認められたが、Ⅷd にはヘモジデリンは認められなかった。以上より、MRI 上出血が示唆された 4 病変中、2 病変に出血既往（ヘモジデリンの存在）が確認できた。

出血しやすい脳転移の原発組織は、腎細胞癌、肝細胞癌、肉腫、悪性黒色腫である。照射との併用で出血し易い薬剤は、ベバシズマブ、ソラフェニブ、スニチニブなどである。今回、症例Ⅷで SRS 前後の出血が多くみられたが、腎細胞癌でソラフェニブ使用例であり、既知の所見と合致した。ガンマナイフの影響も否定はできないが、出血は症例Ⅷに偏っていたため、ガンマナイフが出血の主な原因とは考えにくい。

7.4.2 統計解析の考察

腫瘍血管閉塞が晩期にみられるという本研究の結果は、過去の報告[59]と合致した。腫瘍血管閉塞は主に血管壁のフィブリノイド壊死として観察された。唯一 2 ヶ月後の病変（病変Ⅷd）では血管壁の線維化による内腔閉塞の所見がわずかにみられたが、軽度の変化であり、腫瘍血管閉塞が有意に晩期にみられるという結果に大きく矛盾するものではないと考えられた。変性腫瘍が急性期に見られるのは、viable 腫瘍の SRS への反応が早い段階で起きる事を示す。脂肪貪食マクロファージ集簇は脱髄の間接的

な変化として、晩期に見られるというのは過去の報告と矛盾ない。また巣状リンパ球浸潤は慢性炎症の変化として晩期にみられるという結果は、過去の報告[59]と合致した。リンパ球は急性期後半から晩期にかけて長期間観察される炎症細胞であるが、血管周囲に巣状にリンパ球が浸潤している所見は晩期に特徴的であり、急性期とは異なる機序の炎症が晩期に存在する可能性が推測された。

中心部の組織脱落は急性期に見られ、中心部の線維化は晩期に見られる傾向については、組織脱落は線維化によって埋められうるが、線維化が時間経過とともに組織脱落となる事はないことを示している。前述のように、腫瘍細胞は細胞死後、マクロファージに貪食され、腫瘍の存在していた部位は組織脱落となる。マクロファージが線維芽細胞を誘導し、線維芽細胞が筋線維芽細胞へと活性化することで膠原線維の産生が亢進し、組織脱落の間隙を埋めるように線維化が進行する。

7.5 組織変化のまとめ

通常分割照射と SRS の組織反応の違い

放射線治療一般における組織反応について述べる。急性期有害事象として、細胞分裂の旺盛な組織において母細胞の分裂停止により起こる皮膚炎や粘膜炎と、照射による血管透過性亢進による浮腫がみられる。晩期有害事象は、結合組織の増生による瘢痕収縮と血管閉塞による壊死に大別される[102] (図 7.13)。

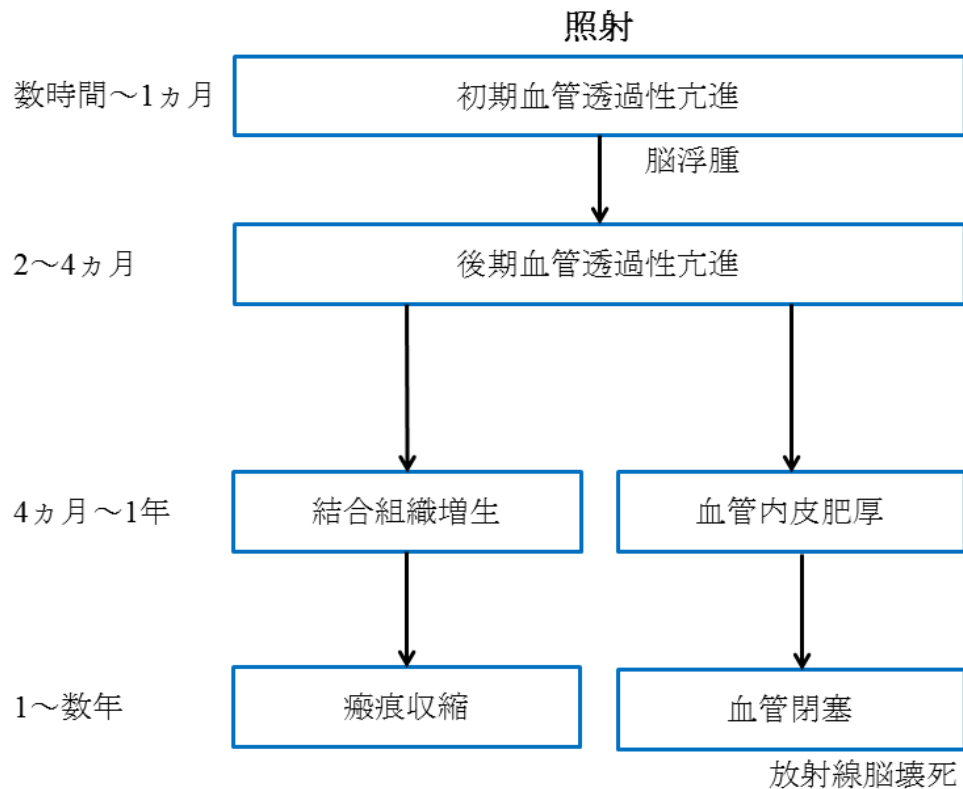


図 7.13 病理学的にみた放射線反応のメカニズム ([103]より抜粋、一部改変)

急性期有害事象では正常組織の欠失とともに周囲の炎症性細胞浸潤は認められるが、間質の増生は認められない。晩期有害事象では正常組織の萎縮とともに過度の膠原線維を中心とした間質の増生が認められる点が特徴的である。晩期有害事象の機序は、放射線による細胞死が引き金となって、潜伏期に多くのサイトカインカスケードが活性化され、血管内皮細胞、線維芽細胞、マクロファージなど多くの間質細胞が協調して、時間をかけて最終的に間質増生、線維化、拘縮などを生じると考えられている[104]。

本研究でも、通常分割照射後の組織と同様の組織変化がみられた。但し異なる点として、病変の中心部、辺縁部、周囲はそれぞれ異なる組織により構成されており、明らかな層構造がみられたことが挙げられる。これは、SRS が中心部高線量で周囲に同心球状に急峻な線量勾配を示すためである。線量変化によって組織の反応が変化することを示している。

しかし、組織変化は線量以外にも、腫瘍の放射線感受性（原発臓器、組織型による違い）、正常組織の放射線感受性（年齢）、観察時期によって大きく影響を受ける。組織が観察時期によって異なる変化となることは本研究でも示したが、過去の文献でシエーマが示されている（図 7.14） [57, 105]。

7.6 新規性・優位性と限界

新規性・優位性

1. ヒト剖検検体を用いた一回高線量照射の先行研究に対し、検体数が多く、統計解析を行ったという点で、優位性がある。
2. 手術・生検検体が対象の先行研究に対し、剖検検体のため臨床的に腫瘍制御と判断した病変も観察した点で、優位性がある。
3. 手術・生検検体が対象の先行研究に対し、剖検検体のため MRI と位置精度の高い詳細な比較を行った点で優位性がある。

限界

1. 比較・測定の不正確性が存在する。

後ろ向き研究のため、対象の原発臓器、組織型、観察時期、病変局在、照射線量 (SRS、WBRT) が異なっており、相互の病変を比較する際に、パラメータが多くなり正確な比較となっていない可能性がある。背景因子にばらつきがあり、統計学的には対象数が少ないので制御できていない。

時間経過を考慮する研究においては、異なる時期に同じ病変の病理を観察することができないという限界がある。

MRI と病理の比較にも問題がある。最終 MRI と剖検の間には必ずインターバルが

あり、中央値は 1.7 ヲ月（範囲, 0.3-3.2 ヲ月）であった。その期間に MRI 所見が変化
する可能性はあるため、最終 MRI と病理の比較はずれを排除できない。

2. バイアスが存在する。

全て開頭剖検された患者のため、選択バイアスが存在する可能性がある。開頭をさ
れたということは、その臨床経過に少なからず問題点や疑問点があった患者である
ということである。しかし、剖検検体を用いる上では克服不可能なバイアスである。手
術検体も同様に、臨床的に再発を疑う病変であったという意味で選択バイアスが存在
する。剖検検体の方が全ての病変で再発を疑っていたわけではないという点において、
手術検体よりは選択バイアスが少ないと考える。

3. 組織変化と線量の関係の詳細な検討を行っていない。

本研究では、BED10 Gy 総計は臨床的・病理学的腫瘍制御の予測因子ではなかった。
BED は分割照射の放射線生物学的効果の解析で広く用いられている指標で、線形 2
次 (Linear-quadratic; LQ) モデルに基づく。LQ モデルは、さまざまな条件（治療期間、
 α/β 値、照射後の回復など）がある範囲で一定で正しいと仮定したときに、照射スケ
ジュールを比較するのに有用である。しかし、LQ モデルで 1～数回の寡分割照射と
通常分割照射を比較するのは無理があると考えられている[106]。実臨床では、ガンマ

ナイフやサイバーナイフなどの1～数回の照射での線量制約に関する過去の報告や動物実験に基づいた報告[107]が基礎となっている。本研究の対象症例治療時にもこれらの線量制約を遵守している。しかし、これらの線量制約のエンドポイントは神経炎、神経障害といった症状とされており、組織変化と線量の関係を詳細に検討するには十分ではなかった。

7.7 将来の展望

今後の研究としては、病変背景（組織型、観察時期、病変局在、SRS 線量、WBRTの有無）を均一にした研究が必要である。ヒト検体を用いた研究では、背景因子を揃えて前向き研究を行うことは倫理的に難しい。後ろ向きに検体数を多く集めることになる。またそれを補うものとして、背景因子を統一した動物実験による研究の積み重ねも必要である。過去の研究は、古くは照射後の組織について光顕で形態を観察する研究が主体であったが、最近では分子生物学的研究が多い。組織全体の研究から得られる知見と分子生物学的研究から得られる知見を繋ぐ研究も不足しており、全体としてどこまで解明され、何が不明なのかが分かりにくい状況であると感じている。本研究のように組織全体を系統的に観察した研究は古典的ではあるが、今後の研究の一助となることを願う。

また今回行えなかった具体的な線量と病理の対比については、ガンマナイフ時の

MRI 上の線量分布を剖検検体の病理プレパラートに重ね合わせ、腫瘍にどの程度線量が照射されていたのかを検討する研究が必要であると考ええる。ガンマナイフの線量勾配は急峻で、標的内でも不均一な線量分布を呈する。このためガンマナイフの腫瘍の線量評価は、正しくは線量体積ヒストグラム (Dose volume histogram; DVH) の作成が必要で、処方線量だけでは比較ができない。DVH 作成のために病理の腫瘍細胞に線量分布を重ねる際に、注意点がある。ガンマナイフの線量分布を病理にそのまま重ね合わせることはできないということである。ガンマナイフ後時間経過とともに脳組織は変化・変形するため、照射時と同一の形状ではない。肉眼病理の脳の形状に合わせて照射時の線量分布を変形する必要がある。脳病理と MRI の重ね合わせについては新しい報告[108]もされているが、線量分布の重ね合わせについてはさらに画像工学的な工夫が必要と考える。

第八章 結論

当院で SRS を施行した転移性脳腫瘍の剖検検体を用いて、臨床経過、MRI 画像変化、病理所見を詳細に検討した。主な知見は以下の通り。

1) 病変の全体の構造を構成する組織を同定した

中心部には膠原線維、ネクロシスが、辺縁部にはアストロサイトーシス、マクロファージ集簇が、周囲には浮腫、アストロサイトーシスが多く見られた。病理上生存腫瘍ありの7病変では、主に中心部では変性腫瘍、辺縁部ではviable腫瘍がみられ、辺縁部のviable腫瘍は周囲に向かって増殖する場合と、辺縁部に留まる場合があった。

造影MRIと病理の比較では、viable腫瘍、変性腫瘍、変性膠原線維、出血、血管外漏出赤血球が常に造影された。

2) 観察時期による組織の違いを明らかにした

腫瘍血管閉塞は晩期に観察された ($p=0.004$)。変性腫瘍は急性期に見られる傾向、脂肪貪食マクロファージ・巣状リンパ球浸潤はより晩期に見られる傾向であった。また中心部の組織脱落はより急性期に、中心部の線維化はより晩期に見られる傾向であった。

構造ごと、観察時期ごとによってSRS後の組織反応は異なることが示されたが、組織変化は腫瘍や正常組織の放射線感受性によっても大きく影響を受ける。全体の病理組織反応の流れを理解するには、さらに病理観察研究を行い知見を重ねる必要がある。

第九章 謝辞

本研究全般に及びご指導ご鞭撻を頂きました、東京大学大学院医学系研究科 生体物理医学専攻 放射線医学講座放射線治療学の中川恵一准教授、東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 人体病理学・病理診断学分野 池村雅子講師に厚く御礼申し上げます。病理分野での研究をお許しいただき、論文化の際もご指導下さいました東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 人体病理学・病理診断学分野 深山正久教授、本研究に多大なるアドバイスを賜りました、国立がん研究センター中央病院放射線科 井垣浩先生、東京大学医学部附属病院放射線科 大熊加恵助教、高橋渉助教、関谷徳泰先生、また検体の使用を許可いただきました、帝京大学医学部附属溝口病院放射線科 多湖正夫教授、スタンフォード大学医学部精神科 博士研究員 早川弥生先生、線量分布の抽出及び検討にてご支援いただきました NTT 東日本関東病院 放射線部 作美明医学物理士、東京大学医学部附属病院放射線科 芳賀昭弘助教、名和要武特任助教、他にも研究に協力くださいました放射線治療部の皆様に、心より感謝申し上げます。最後に、大学院生活を支え最後まで温かく見守ってくれた夫、吉谷昌敏に心から感謝いたします。

第十章 付録

この章では、本文中に示せなかった表を示す。

表 10.1 9 患者の患者背景詳細

| 症例 | 年 齢 (歳) | 性別 | KPS (%) | 原発臓器 (組織型) | 脳転移発見の経緯 (原発診断～脳 転移診断の期間) | 延べの SRS 回数 (回) | 局所療法 | 全身療法 | 初回 SRS ～剖検の 期間 | 死因 |
|------|------------|----|------------|------------|---------------------------------|-------------------|-----------------------------|------|----------------------|--------------|
| I * | 69 | 男 | 60 | 肺 (小細胞癌) | 原発治療中 (8 ヶ月) | 1 | GKR | なし | 24 日 | 原病の悪化 (肝転移) |
| II | 71 | 男 | 70 | 大腸 (腺癌) | 原発治療中 (8 年 3 ヶ月) | 1 | GKR | なし | 10.2 ヶ月 | 原病の悪化 (全身転移) |
| III | 64 | 男 | 70 | 原発不明 (腺癌) | - | 1 | Ope+WBRT+GKR | なし | 1.6 ヶ月 | 原病の悪化 (肺転移) |
| IV | 77 | 男 | 70 | 腎臓 (淡明細胞癌) | 原発治療中 (11 年 5 ヶ月) | 1 | GKR | あり | 19.1 ヶ月 | 肺炎 |
| V | 48 | 女 | 70 | 肺 (腺癌) | 原発治療中 (1 年 10 ヶ月) | 1 | GKR→WBRT | なし | 16.3 ヶ月 | 肺炎 |
| VI | 35 | 女 | 80 | 乳房 (腺癌) | 原発治療中 (4 年 5 ヶ月) | 2 | WBRT+GKR (1st)→GKR (2nd) | あり | 19.2 ヶ月 | 原病の悪化 (肺転移) |
| VII | 59 | 男 | 70 | 肺 (腺癌) | - | 1 | GKR→WBRT | あり | 7.3 ヶ月 | 原病の悪化 (小腸転移) |
| VIII | 59 | 男 | 80 | 腎臓 (淡明細胞癌) | 原発治療中 (9 ヶ月) | 5 | GKRx4→Linac-SRS | あり | 20.2 ヶ月 | 原病の悪化 (全身転移) |
| IX | 67 | 男 | 70 | 肺 (肝様腺癌) | - | 1 | Ope+WBRT→GKR | あり | 5.9 ヶ月 | 原病の悪化 (小腸転移) |

KPS: Karnofsky performance status, GKR: Gamma Knife radiosurgery, WBRT: Whole brain radiotherapy, Ope: Operation, Linac-SRS: Linear accelerator based stereotactic radiosurgery

* 患者 I については、Tago らの報告[61]中で対象となっている患者

表 10.2 15 病変の治療内容詳細

| 病変 | 原発臓器 | WBRT (SRS と の前後関係) | 病変 | | | | | | | | | | | |
|-------|------|--------------------------|-------------------|------------|------------|-----------|------------------|------------------|------------------------|------------------|---------|--------|----------|------------|
| | | | 局在 | 長径 (mm) | 体積 (cc) | 処方線量 | 治療 長径 (mm) | 治療 体積 (cc) | BED10 Gy 総計 (Gy) | 全身療法 | RS-CR | LM-CR | LM 評価 | 病理学的 評価 |
| I *1 | 肺 | - | 左橋 | 15 | 0.71 | 20 Gy 70% | 12 | 0.76 | 60 | - | 24 日 | - | - | F |
| II | 大腸 | - | 右前頭葉 | 30 | 8.6 | 20 Gy 50% | 33 | 13.8 | 60 | - | 10.2 ヲ月 | 2.8 ヲ月 | SD | F |
| III | 原発不明 | 30 Gy/10 回 (Con SRS) | 左視床 (深部白質) | 27 | 7.7 | 18 Gy 50% | 33 | 13.8 | 89.4 | - | 1.6 ヲ月 | 18 日 | SD | F |
| IV | 腎臓 | - | 右頭頂葉 | 20 | 3.4 | 20 Gy 60% | 25 | 6.0 | 60 | + (IFN) | 19.1 ヲ月 | 2.7 ヲ月 | SD | R |
| V | 肺 | 30 Gy/15 回 (Post SRS) | 左前頭葉 | - | - | 25 Gy 50% | 25 | 6.0 | 123.5 | - | 18.1 ヲ月 | - | - | F |
| VIa | 乳房 | 40 Gy/20 回 (Con SRS) | 左前頭葉 | 13 | 1.0 | 18 Gy 40% | 16 | 1.6 | 98.4 | + (CAPE) | 19.2 ヲ月 | 3.2 ヲ月 | PD | F |
| VIb | 乳房 | 40 Gy/20 回 (Con SRS) | 右側頭葉*2 | 17 | 1.8 | 18 Gy 40% | 22 | 3.6 | 148.8 | + (CAPE) | 19.2 ヲ月 | 3.2 ヲ月 | - | F |
| VIIa | 肺 | 40 Gy/20 回 (Post SRS) | 左側頭葉 (深部白質) | 29 | 9.0 | 20 Gy 40% | 31 | 11.6 | 108 | + (CBDCA+PTX) | 7.3 ヲ月 | 8 日 | SD | R |
| VIIb | 肺 | 40 Gy/20 回 (Post SRS) | 右側脳室三角部 (深部白質) | 10 | 0.37 | 20 Gy 40% | 13 | 0.89 | 108 | + (CBDCA+PTX) | 7.3 ヲ月 | 8 日 | CR | R |
| VIIIa | 腎臓 | - | 右前頭葉 | 26 | 6.8 | 20 Gy 40% | 30 | 8.6 | 60 | + | 20.2 ヲ月 | 10 日 | PR | R |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|----|-------------------------|------------------|----|------|-----------|----|------|------|-------------|---------|------|----|---|
| | | | | | | | | | | (SUN) | | | | |
| VIIb | 腎臓 | - | 右前頭葉底部 | 7 | 0.15 | 20 Gy 60% | 10 | 0.42 | 60 | + (SUN) | 17.7 ヲ月 | 10 日 | CR | R |
| VIIc | 腎臓 | - | 左側脳室上部 (深部白質) | 7 | 0.15 | 20 Gy 50% | 11 | 0.57 | 60 | + (SUN) | 10.4 ヲ月 | 10 日 | CR | R |
| VIIId | 腎臓 | - | 右後頭葉 | 13 | 0.89 | 20 Gy 75% | 16 | 1.7 | 60 | + (SUN) | 2.2 ヲ月 | 10 日 | PD | R |
| VIIE | 腎臓 | - | 左後頭葉 | 22 | 4.1 | 16 Gy | - | - | 41.6 | + (SFN) | 7 日 | - | - | F |
| IX | 肺 | 30 Gy/10 回 (Pre SRS) | 左頭頂葉 | 20 | 2.3 | 18 Gy 40% | 22 | 4.1 | 89.4 | + (TS-1) | 5.9 ヲ月 | - | - | R |

WBRT: Whole brain radiotherapy, SRS: Stereotactic radiosurgery, BED10 Gy: Biological effective dose 10 Gy, RS-CR:

Radiosurgery-craniotomy interval, LM-CR: Last MRI-craniotomy interval, LM: Last MRI, Con SRS: Concurrent SRS, IFN: Interferon, CAPE:

Capecitabine, CBDCA: Carboplatin, PTX: Paclitaxel, SUN: Sunitinib, SFN: Sorafenib, TS-1: Tegafur, gimeracil, and oteracil potassium, SD:

Stable disease, PD: Progressive disease, CR: Complete response, PR: Partial response, R: Pathological remission, F: Pathological failure

*1 病変 I については、Tago らの報告[61]中で対象となっている検体、*2 病変VIIb の記載は、1 回目のガンマナイフのもの

第十一章 参考文献

1. Schouten L J, Rutten J, Huveneers H A, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002;94(10):2698-2705.
2. Barnholtz-Sloan J S, Sloan A E, Davis F G, Vigneau F D, Lai P, Sawaya R E. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2865-2872.
3. Aronson S M, Garcia J H, Aronson B E. METASTATIC NEOPLASMS OF THE BRAIN: THEIR FREQUENCY IN RELATION TO AGE. *Cancer*. 1964;17:558-563.
4. Posner J B, Chernik N L. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol*. 1978;19:579-592.
5. Japan C o B T R o. Report of Brain Tumor Registry of Japan (2001-2004) 13th Edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014;54(Suppl 1):1-102.
6. Posner J. Side effects of radiation therapy. Neurologic complications of cancer. 1995:311-337.
7. Raizer J J, Hwu W J, Panageas K S, Wilton A, Baldwin D E, Bailey E, von Althann C, Lamb L A, Alvarado G, Bilsky M H, Gutin P H. Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. *Neuro Oncol*. 2008;10(2):199-207.
8. Nutt S H, Patchell R A. Intracranial hemorrhage associated with primary and secondary tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 1992;3(3):591-599.
9. Delattre J Y, Krol G, Thaler H T, Posner J B. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol*. 1988;45(7):741-744.
10. Nussbaum E S, Djalilian H R, Cho K H, Hall W A. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. 1996;78(8):1781-1788.
11. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna W G, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(4):745-751.
12. Zimm S, Wampler G L, Stablein D, Hazra T, Young H F. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer*. 1981;48(2):384-394.
13. Sneed P K, Larson D A, Wara W M. Radiotherapy for cerebral metastases. *Neurosurg Clin*

- N Am. 1996;7(3):505-515.
14. Lagerwaard F J, Levendag P C, Nowak P J, Eijkenboom W M, Hanssens P E, Schmitz P I. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(4):795-803.
 15. Aoyama H, Tago M, Shirato H. Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):457-464.
 16. Smirniotopoulos J G, Murphy F M, Rushing E J, Rees J H, Schroeder J W. Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. *Radiographics.* 2007;27(2):525-551.
 17. Sze G, Milano E, Johnson C, Heier L. Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990;11(4):785-791.
 18. Davis P C, Hudgins P A, Peterman S B, Hoffman J C, Jr. Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1991;12(2):293-300.
 19. Schaefer P W, Budzik R F, Jr., Gonzalez R G. Imaging of cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am.* 1996;7(3):393-423.
 20. 青木茂樹, 相田典子, 井田正博, 大場洋. よくわかる脳 MRI 第3版. 第3版 ed. 2012, 東京: 学研プラス.
 21. 東京都医学研・脳神経病理データベース. 神経疾患の病理/脳腫瘍/転移性脳腫瘍.
<https://pathologycenter.jp/disease/tumor/tumor4.html#sub4-1>.
 22. Neves S, Mazal P R, Wanschitz J, Rudnay A C, Drlicek M, Czech T, Wustinger C, Budka H. Pseudogliomatous growth pattern of anaplastic small cell carcinomas metastatic to the brain. *Clin Neuropathol.* 2001;20(1):38-42.
 23. Baumert B G, Rutten I, Dehing-Oberije C, Twijnstra A, Dirx M J, Debougnoux-Huppertz R M, Lambin P, Kubat B. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(1):187-194.
 24. Berghoff A S, Rajky O, Winkler F, Bartsch R, Furtner J, Hainfellner J A, Goodman S L, Weller M, Schittenhelm J, Preusser M. Invasion patterns in brain metastases of solid cancers. *Neuro Oncol.* 2013;15(12):1664-1672.
 25. 一般社団法人日本脳神経外科学会, 特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会. 脳腫瘍診療ガイドライン 1 成人膠芽腫・成人転移性脳腫瘍・中枢神経系原発悪性リンパ腫 2016年版. 2016, 東京: 金原出版.
 26. Patchell R A, Tibbs P A, Regine W F, Dempsey R J, Mohiuddin M, Kryscio R J, Markesbery W R, Foon K A, Young B. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *Jama.* 1998;280(17):1485-1489.
 27. 公益社団法人日本放射線腫瘍学会. 放射線治療計画ガイドライン 2016年版. 第4版 ed. 2016,

東京: 金原出版.

28. Elekta. Gamma Knife® radiosurgery | Leksell Gamma Knife® 4C/C/4 | Elekta.
[http://ecatalog.elekta.com/neuroscience/gamma-knife\(R\)-radiosurgery/products/19614/20367/22202/20231/gamma-knife\(R\)-radiosurgery/leksell-gamma-knife\(R\)-4c_c_4/leksell-gamma-knife\(R\)-4c.aspx](http://ecatalog.elekta.com/neuroscience/gamma-knife(R)-radiosurgery/products/19614/20367/22202/20231/gamma-knife(R)-radiosurgery/leksell-gamma-knife(R)-4c_c_4/leksell-gamma-knife(R)-4c.aspx).
29. Rajakesari S, Arvold N D, Jimenez R B, Christianson L W, Horvath M C, Claus E B, Golby A J, Johnson M D, Dunn I F, Lee E Q, Lin N U, Friesen S, Mannarino E G, Wagar M, Hacker F L, Weiss S E, Alexander B M. Local control after fractionated stereotactic radiation therapy for brain metastases. *J Neurooncol.* 2014;120(2):339-346.
30. Marks L B. Extrapolating hypofractionated radiation schemes from radiosurgery data: regarding Hall et al., *IJROBP* 21:819-824; 1991 and Hall and Brenner, *IJROBP* 25:381-385; 1993. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32(1):274-276.
31. Minniti G, Esposito V, Clarke E, Scaringi C, Lanzetta G, Salvati M, Raco A, Bozzao A, Maurizi Enrici R. Multidose stereotactic radiosurgery (9 Gy x 3) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(4):623-629.
32. Sneed P K, Lamborn K R, Forstner J M, McDermott M W, Chang S, Park E, Gutin P H, Phillips T L, Wara W M, Larson D A. Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(3):549-558.
33. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Sato Y, Jokura H, Yomo S, Nagano O, Kenai H, Moriki A, Suzuki S, Kida Y, Iwai Y, Hayashi M, Onishi H, Gondo M, Sato M, Akimitsu T, Kubo K, Kikuchi Y, Shibasaki T, Goto T, Takanashi M, Mori Y, Takakura K, Saeki N, Kunieda E, Aoyama H, Momoshima S, Tsuchiya K. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):387-395.
34. Trifiletti D M, Lee C C, Kano H, Cohen J, Janopaul-Naylor J, Alonso-Basanta M, Lee J Y, Simonova G, Liscak R, Wolf A, Kvint S, Grills I S, Johnson M, Liu K D, Lin C J, Mathieu D, Heroux F, Silva D, Sharma M, Cifarelli C P, Watson C N, Hack J D, Golfinos J G, Kondziolka D, Barnett G, Lunsford L D, Sheehan J P. Stereotactic Radiosurgery for Brainstem Metastases: An International Cooperative Study to Define Response and Toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(2):280-288.
35. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert B G, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann R D, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller R P. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):134-141.

36. Miller J A, Bennett E E, Xiao R, Kotecha R, Chao S T, Vogelbaum M A, Barnett G H, Angelov L, Murphy E S, Yu J S, Ahluwalia M S, Suh J H, Mohammadi A M. Association Between Radiation Necrosis and Tumor Biology After Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(5):1060-1069.
37. Sneed P K, Mendez J, Vemer-van den Hoek J G, Seymour Z A, Ma L, Molinaro A M, Fogh S E, Nakamura J L, McDermott M W. Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases: incidence, time course, and risk factors. *J Neurosurg.* 2015;123(2):373-386.
38. Petrovich Z, Yu C, Giannotta S L, O'Day S, Apuzzo M L. Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg.* 2002;97(5 Suppl):499-506.
39. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(2):291-298.
40. Chin L S, Ma L, DiBiase S. Radiation necrosis following gamma knife surgery: a case-controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow up. *J Neurosurg.* 2001;94(6):899-904.
41. Asai A, Matsutani M, Kohno T, Nakamura O, Tanaka H, Fujimaki T, Funada N, Matsuda T, Nagata K, Takakura K. Subacute brain atrophy after radiation therapy for malignant brain tumor. *Cancer.* 1989;63(10):1962-1974.
42. Chang E L, Wefel J S, Hess K R, Allen P K, Lang F F, Kornguth D G, Arbuckle R B, Swint J M, Shiu A S, Maor M H, Meyers C A. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1037-1044.
43. Wowra B, Siebels M, Muacevic A, Kreth F W, Mack A, Hofstetter A. Repeated gamma knife surgery for multiple brain metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg.* 2002;97(4):785-793.
44. Shuto T, Inomori S, Fujino H, Nagano H. Gamma knife surgery for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma. *J Neurosurg.* 2006;105(4):555-560.
45. Auchter R M, Lamond J P, Alexander E, Buatti J M, Chappell R, Friedman W A, Kinsella T J, Levin A B, Noyes W R, Schultz C J, Loeffler J S, Mehta M P. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35(1):27-35.
46. Loeffler J S, Barker F G, Chapman P H. Role of radiosurgery in the management of central nervous system metastases. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999;43 Suppl:S11-14.
47. Huber P E, Hawighorst H, Fuss M, van Kaick G, Wannenmacher M F, Debus J. Transient

- enlargement of contrast uptake on MRI after linear accelerator (linac) stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(5):1339-1349.
48. Da Silva A N, Nagayama K, Schlesinger D, Sheehan J P. Early brain tumor metastasis reduction following Gamma Knife surgery. *J Neurosurg.* 2009;110(3):547-552.
 49. Chernov M F, Ono Y, Abe K, Usukura M, Hayashi M, Izawa M, Diment S V, Ivanov P I, Muragaki Y, Iseki H, Hori T, Okada Y, Takakura K. Differentiation of tumor progression and radiation-induced effects after intracranial radiosurgery. *Acta Neurochir Suppl.* 2013;116:193-210.
 50. Iyer A, Harrison G, Kano H, Weiner G M, Luther N, Niranjana A, Flickinger J C, Lunsford L D, Kondziolka D. Volumetric response to radiosurgery for brain metastasis varies by cell of origin. *J Neurosurg.* 2014;121(3):564-569.
 51. Hawighorst H, Essig M, Debus J, Knopp M V, Engenhart-Cabilic R, Schonberg S O, Brix G, Zuna I, van Kaick G. Serial MR imaging of intracranial metastases after radiosurgery. *Magn Reson Imaging.* 1997;15(10):1121-1132.
 52. Lawrence Y R, Li X A, el Naqa I, Hahn C A, Marks L B, Merchant T E, Dicker A P. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S20-27.
 53. Blonigen B J, Steinmetz R D, Levin L, Lamba M A, Warnick R E, Breneman J C. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(4):996-1001.
 54. Kano H, Kondziolka D, Lobato-Polo J, Zorro O, Flickinger J C, Lunsford L D. T1/T2 matching to differentiate tumor growth from radiation effects after stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 2010;66(3):486-491; discussion 491-482.
 55. Serizawa T, Saeki N, Higuchi Y, Ono J, Matsuda S, Sato M, Yanagisawa M, Iuchi T, Nagano O, Yamaura A. Diagnostic value of thallium-201 chloride single-photon emission computerized tomography in differentiating tumor recurrence from radiation injury after gamma knife surgery for metastatic brain tumors. *J Neurosurg.* 2005;102 Suppl:266-271.
 56. 平野朝雄. カラーアトラス神経病理. 第3版 ed. 2006, 東京: 医学書院.
 57. Joiner M C, Kogel A v d. Basic Clinical Radiobiology Fourth Edition. 4版 ed. 2009, London: CRC Press. 375.
 58. Alomari A, Rauch P J, Orsaria M, Minja F J, Chiang V L, Vortmeyer A O. Radiologic and histologic consequences of radiosurgery for brain tumors. *J Neurooncol.* 2014;117(1):33-42.
 59. Szeifert G T, Atteberry D S, Kondziolka D, Levivier M, Lunsford L D. Cerebral metastases pathology after radiosurgery: a multicenter study. *Cancer.* 2006;106(12):2672-2681.
 60. Szeifert G T, Kondziolka D, Levivier M, Lunsford L D. Histopathology of brain metastases after radiosurgery. *Prog Neurol Surg.* 2012;25:30-38.
 61. Tago M, Aoki Y, Terahara A, Nakagawa K, Sasaki Y, Kurita H, Kawamoto S, Murayama S.

- Gamma Knife radiosurgery for brain stem metastases: two autopsy cases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1996;66 Suppl 1:225-230.
62. Hirato M, Hirato J, Zama A, Inoue H, Ohye C, Shibazaki T, Andou Y. Radiobiological effects of gamma knife radiosurgery on brain tumors studied in autopsy and surgical specimens. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1996;66 Suppl 1:4-16.
 63. Uematsu Y, Fujita K, Tanaka Y, Shimizu M, Oobayashi S, Itakura T, Kubo K. Gamma knife radiosurgery for neuroepithelial tumors: radiological and histological changes. *Neuropathology.* 2001;21(4):298-306.
 64. Shinoda J, Yano H, Ando H, Ohe N, Sakai N, Saio M, Shimokawa K. Radiological response and histological changes in malignant astrocytic tumors after stereotactic radiosurgery. *Brain Tumor Pathol.* 2002;19(2):83-92.
 65. Kamada K, Mastuo T, Tani M, Izumo T, Suzuki Y, Okimoto T, Hayashi N, Hyashi K, Shibata S. Effects of stereotactic radiosurgery on metastatic brain tumors of various histopathologies. *Neuropathology.* 2001;21(4):307-314.
 66. Blatt D R, Friedman W A, Bova F J, Theele D P, Mickle J P. Temporal characteristics of radiosurgical lesions in an animal model. *J Neurosurg.* 1994;80(6):1046-1055.
 67. Spiegelmann R, Friedman W A, Bova F J, Theele D P, Mickle J P. LINAC radiosurgery: an animal model. *J Neurosurg.* 1993;78(4):638-644.
 68. Yamaguchi N, Yamashita T, Yamashita J. A histological and flow cytometric study of dog brain endothelial cell injuries in delayed radiation necrosis. *J Neurosurg.* 1991;74(4):625-632.
 69. Ohtsuka T. [Hemodynamic and pathological changes in the normal rabbit brain after linac stereotactic irradiation]. *No Shinkei Geka.* 1996;24(9):801-807.
 70. Kondziolka D, Lunsford L D, Claassen D, Maitz A H, Flickinger J C. Radiobiology of radiosurgery: Part I. The normal rat brain model. *Neurosurgery.* 1992;31(2):271-279.
 71. Kamiryo T, Kassell N F, Thai Q A, Lopes M B, Lee K S, Steiner L. Histological changes in the normal rat brain after gamma irradiation. *Acta Neurochir (Wien).* 1996;138(4):451-459.
 72. Yang T, Wu S L, Liang J C, Rao Z R, Ju G. Time-dependent astroglial changes after gamma knife radiosurgery in the rat forebrain. *Neurosurgery.* 2000;47(2):407-415; discussion 415-406.
 73. Wennerstrand J, Ungerstedt U. Cerebral radiosurgery. II. An anatomical study of gamma radiolesions. *Acta Chir Scand.* 1970;136(2):133-137.
 74. Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L H, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-247.

75. Sakuramachi M, Igaki H, Ikemura M, Yamashita H, Okuma K, Sekiya N, Hayakawa Y, Sakumi A, Takahashi W, Hasegawa H, Fukayama M, Nakagawa K. Detection of residual metastatic tumor in the brain following Gamma Knife radiosurgery using a single or a series of magnetic resonance imaging scans: An autopsy study, in press. *Oncology Letters*. 2017.
76. Tsao M N, Rades D, Wirth A, Lo S S, Danielson B L, Gaspar L E, Sperduto P W, Vogelbaum M A, Radawski J D, Wang J Z, Gillin M T, Mohideen N, Hahn C A, Chang E L. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2012;2(3):210-225.
77. Lunsford L D, Sheehan J P. *Intracranial Stereotactic Radiosurgery*. 1 版 ed. 2009, New York: Thieme Medical Pub. 182.
78. 大西洋. がん・放射線療法 2010. 2010, 東京: 篠原出版新社.
79. Jennelle R, Gladson C, Palmer C, Guthrie B, Markert J. Paradoxical labeling of radiosurgically treated quiescent tumors with Ki67, a marker of cellular proliferation. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1999;72 Suppl 1:45-52.
80. 奥田武司, 中洲庸子, 中川和彦. 転移性脳腫瘍 診断・治療・管理マニュアル: がん治療にかかわる医療従事者必携. 2014, 大阪: メディカ出版.
81. 坂本穆彦. 組織病理カラーアトラス 第2版. 第2版 ed. 2015, 東京: 医学書院.
82. Coffey R J, Flickinger J C, Bissonette D J, Lunsford L D. Radiosurgery for solitary brain metastases using the cobalt-60 gamma unit: methods and results in 24 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;20(6):1287-1295.
83. Thompson B G, Coffey R J, Flickinger J C, Lunsford L D. Stereotactic radiosurgery of small intracranial tumors: neuropathological correlation in three patients. *Surg Neurol*. 1990;33(2):96-104.
84. Witham T F, Okada H, Fellows W, Hamilton R L, Flickinger J C, Chambers W H, Pollack I F, Watkins S C, Kondziolka D. The characterization of tumor apoptosis after experimental radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2005;83(1):17-24.
85. O'Sullivan B, Levin W. Late radiation-related fibrosis: pathogenesis, manifestations, and current management. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13(3):274-289.
86. Yarnold J, Brotons M C. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiother Oncol*. 2010;97(1):149-161.
87. Aldrich A, Kielian T. Central nervous system fibrosis is associated with fibrocyte-like infiltrates. *Am J Pathol*. 2011;179(6):2952-2962.
88. Tian Y, Shi Z, Yang S, Chen Y, Bao S. Changes in myelin basic protein and demyelination in the rat brain within 3 months of single 2-, 10-, or 30-Gy whole-brain radiation treatments. *J Neurosurg*. 2008;109(5):881-888.

89. 村山繁雄. 放射線治療による神経障害. 最新医学. 1995;50:503-508.
90. Oi S, Kokunai T, Ijichi A, Matsumoto S, Raimondi A J. Radiation-induced brain damage in children--histological analysis of sequential tissue changes in 34 autopsy cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1990;30(1):36-42.
91. Rauch P J, Park H S, Knisely J P, Chiang V L, Vortmeyer A O. Delayed radiation-induced vasculitic leukoencephalopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):369-375.
92. Robel S, Berninger B, Gotz M. The stem cell potential of glia: lessons from reactive gliosis. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(2):88-104.
93. Silver J, Miller J H. Regeneration beyond the glial scar. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(2):146-156.
94. Sofroniew M V. Astrocyte barriers to neurotoxic inflammation. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(5):249-263.
95. Leksell L. Cerebral radiosurgery. I. Gammathalanotomy in two cases of intractable pain. *Acta Chir Scand*. 1968;134(8):585-595.
96. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Bahary J P, Kline R, Wharam M, Schultz C, Davey P, Loeffler J, Del Rowe J, Marks L, Fisher B, Shin K. Radiosurgery for the treatment of previously irradiated recurrent primary brain tumors and brain metastases: initial report of radiation therapy oncology group protocol (90-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34(3):647-654.
97. Berg N O, Lindgren M. Time-dose relationship and morphology of delayed radiation lesions of the brain in rabbits. *Acta Radiol Suppl*. 1958;167:1-118.
98. Nielsen S L, Kjellberg R N, Asbury A K, Koehler A M. Neuropathologic effects of proton-beam irradiation in man. I. Dose-response relationships after treatment of intracranial neoplasms. *Acta Neuropathol*. 1972;20(4):348-356.
99. Yamamoto M, Jimbo M, Kobayashi M, Toyoda C, Ide M, Tanaka N, Lindquist C, Steiner L. Long-term results of radiosurgery for arteriovenous malformation: neurodiagnostic imaging and histological studies of angiographically confirmed nidus obliteration. *Surg Neurol*. 1992;37(3):219-230.
100. Shin S S, Murdoch G, Hamilton R L, Faraji A H, Kano H, Zwagerman N T, Gardner P A, Lunsford L D, Friedlander R M. Pathological response of cavernous malformations following radiosurgery. *J Neurosurg*. 2015;123(4):938-944.
101. Nyary I, Major O, Hanzely Z, Szeifert G T. Histopathological findings in a surgically resected thalamic cavernous hemangioma 1 year after 40-Gy irradiation. *J Neurosurg*. 2005;102 Suppl:56-58.
102. 新部英男. 放射線腫瘍学. 1988: 講談社.
103. 日本放射線外科学会, 井上洋. Textbook of Radiosurgery—放射線外科治療の進歩. 2012, 吹田: メディカ出版.

104. Martin M, Lefaix J, Delanian S. TGF-beta1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(2):277-290.
105. Gutin P H M D, Leibel S A M D, Sheline G E. *Radiation Injury to the Nervous System.* 1991, New York: Raven Pr. 496.
106. Iwata H, Shibamoto Y, Murata R, Tomita N, Ayakawa S, Ogino H, Ito M. Estimation of errors associated with use of linear-quadratic formalism for evaluation of biologic equivalence between single and hypofractionated radiation doses: an in vitro study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(2):482-488.
107. Timmerman R D. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol.* 2008;18(4):215-222.
108. Ohnishi T, Nakamura Y, Tanaka T, Tanaka T, Hashimoto N, Haneishi H, Batchelor T T, Gerstner E R, Taylor J W, Snuderl M, Yagi Y. Deformable image registration between pathological images and MR image via an optical macro image. *Pathol Res Pract.* 2016;212(10):927-936.