

## 論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 櫻町 円香

### 【序文】

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。

### 【目的】

本研究では SRS 後の転移性脳腫瘍（以下、脳転移）の構造を構成する病理組織を提示し、観察期間毎の組織の違いを提示することを目的とした。

### 【方法】

対象は、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で、脳転移及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とした。その中で脳転移症例は 9 症例で、得られた脳転移の病理検体は 15 病変であった。

SRS 治療は原則としてガンマナイフで行われ、ガンマナイフ施行不能の病変には X 線加速器で行われた。処方線量は基本的に辺縁線量 20 Gy で、全脳照射先行の場合は 18 Gy で行われた。SRS 後 1～3 ヶ月ごとに、経過観察の造影 MRI が撮影された。臨床的治療効果判定は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 に基づいて、完全奏功(complete response; CR)、部分奏功(partial response; PR)、進行(progressive disease; PD)、安定(stable disease; SD) のいずれかと判断された。

病理検体はホルマリン固定パラフィン包埋検体を使用した。病理観察項目は、腫瘍・炎症反応（Viable 腫瘍、変性腫瘍、ネクロシス、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）、炎症細胞浸潤（好中球浸潤、単状リンパ球浸潤、マクロファージ集簇、アストロサイトーシス）、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）、血管・出血（腫瘍血管変性、腫瘍血管閉塞、正常血管変性、出血、血管外漏出赤血球、ヘモジデリン）、浮腫とした。HE 染色を基本とし、各項目の観察に適した染色が行われた。Viable 腫瘍及び変性腫瘍を生存腫瘍と定義した。膠原線維はさらに、正常、変性、壊死を区別した。

構造の定義は、組織構築が大きく変化する「境界線」を同定し、その内外 1mm 程度を「辺縁部」、辺縁部より内側の領域を「中心部」、辺縁部より外側を「周囲」とした。各構造の代表的な組織を検討した。

造影 MRI にて造影された領域に注目し、観察組織ごとに造影陽性率を計算した。

病理の観察組織と観察時期の関係を評価するため、観察組織の有無により、検体を 2 群に分け、両群間の観察時期の差をマンホイットニー U 検定（単変量解析）で評価した。

### 【結果】

患者背景は、年齢中央値 64 歳 (範囲, 35-77)、原発臓器は肺 4 人、腎 2 人、乳房 1 人、大腸 1 人、原発不明 1 人、全脳照射ありは 5 人、手術ありは 2 人であった。病変背景は、SRS の辺縁線量中央値 20 Gy (範囲, 16-20 Gy)、病変長径中央値 18.5 mm (範囲, 7-30 mm)、病変体積中央値 2.1 cc (範囲, 0.15-9.0 cc)であった。急性期 (SRS 後 3 ヶ月以内) の病理は 4 病変、晩期 (6 ヶ月以降) の病理は 11 病変であった。

病理上、生存腫瘍は 7 病変に見られた。7 病変の内訳は、腎細胞癌の 1 病変、肺癌の 2 病変、原発不明癌の 1 病変、大腸癌の 1 病変、乳癌の 2 病変であった。造影 MRI と病理の比較では、最終的に PD となったのは乳癌の 1 病変であった。最後まで SD であったのは、原発不明癌 1 病変と大腸癌 1 病変であった。他に、1 回目のガンマナイフ後 PD となり、2 回目のガンマナイフ後は PR となった乳癌の 1 病変にも生存腫瘍はみられた。7 病変における生存腫瘍は、主に中心部では変性腫瘍 (3/7 病変)、辺縁部では viable 腫瘍 (5/7 病変) であった。辺縁部の viable 腫瘍のうち、2 病変は周囲に突出するように増殖し、3 病変は病変辺縁に留まっていた。

病変構造を構成する病理組織では、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%) が見られた。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。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%) が見られた。

病理組織の造影率は、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 100% 造影された。

SRS 後の観察時期と組織の関係の解析では、腫瘍血管閉塞は晩期に見られた ( $p=0.0044$ )。変性腫瘍は急性期に見られる傾向 ( $p=0.062$ )、脂肪食マクロファージと巣状リンパ球浸潤は晩期に見られる傾向 (各  $p=0.077$ ,  $p=0.051$ ) であった。また中心部の組織脱落は急性期に、中心部の線維化は晩期に見られる傾向であった ( $p=0.092$ )。

## 【考察】

病理上生存腫瘍を認めた 7 病変で、主に中心部には変性腫瘍のみ見られ、辺縁部には viable 腫瘍のみ見られたことから、中心部と辺縁部の線量の差が腫瘍制御に強く影響を与えていることが示唆された。この 7 病変の SRS 治療効果について、辺縁に viable 腫瘍がみられた 5 病変は今後増大の可能性を残すと考えられた。造影 MRI では、5 病変中、乳癌の 2 病変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 (原発不明癌と大腸癌) 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なかった。但し、原発不明癌の病変については、拡散強調画像で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、拡散強調画像などの各種シーケンスも合わせて判断する必要がある。原発組織型によっては脳転移の境界不明瞭で瀰漫性に浸潤傾向がみられる場合があり、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。サイズ不変の腫瘍でも、原発組織型も加味しながら、長期の経過を見る必要がある。

病変構造を構成する組織の特徴において、中心部の正常膠原線維とネクロシスは、viable 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変化をみているといえる。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。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、周囲ではそれぞれ観察された組織が異なり、同心円構造を呈

する病変が多かった。これは中心部、辺縁部、周囲の線量が異なる為に、異なる組織変化が起きたと考えられる。

観察組織の造影率の検討では、viable 腫瘍、変性腫瘍、出血、血管外漏出赤血球は血管透過性亢進により造影されていると言える。変性膠原線維は腫瘍近傍に存在するため、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。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。

観察時期と組織の関係の解析では、晩期の腫瘍血管閉塞は SRS 後の組織変化として一般的である。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。脂肪食マクロファージ集簇は脱髄の間接的な変化として、また巣状リンパ球浸潤は慢性炎症の変化として、それぞれ晩期に見られるのは過去の報告と矛盾ない。中心部の組織脱落は急性期に、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。

SRS 後の組織変化の観察により、線量と観察時期によって組織の反応が異なることが示されたが、組織変化は腫瘍の放射線感受性による違い、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。病理組織反応は複雑となるが、MRI で観察判断できるのは組織の一部にすぎない。

本研究は、ヒト剖検検体を用いた一回高線量照射の研究において検体数が多く、統計解析を行ったという点で優位性がある。限界としては、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、パラメータが多く正確に比較できていない可能性が挙げられる。

## 【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。SRS 後の経過観察は腫瘍の辺縁に注目すべきで、辺縁部から外側へ突出する領域があれば再発を疑うが、不変の場合でも腫瘍の存在は否定できない。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。病理上生存腫瘍を認めた 7 病変の検討で、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と言えた。線量、観察時期によって 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。