正常脳組織の加温限界の検討 - 温熱によるサル正常脳組織の組織学的変化 --

岡山大学医学部脳神経外科学教室(指導:西本 詮教授)

松海信彦

(平成元年9月20日受稿)

Key words : hyperthermia, interstitial microwave irradiation, histological change, malignant brain tumors, antenna cooling system

緒言

悪性脳腫瘍は,手術的に全摘することは困難 であり,残存腫瘍に対し放射線療法,化学療法 さらに免疫療法などの補助療法が行なわれてい るが,いずれの治療法にも限界があり,現在の ところその予後は依然不良である¹⁾⁻³⁾.近年,悪 性腫瘍の新しい治療法として,温熱療法が再び 注目され,単独あるいは放射線療法,化学療法 と併用して行なわれており,頭頚部癌,乳癌, 子宮癌,皮膚癌などにおいては比較的良好な治 療成績が報告されている⁴⁾⁻⁶⁾.これらの一般的な 悪性腫瘍に対してと同様に,悪性脳腫瘍に対し ても温熱療法の応用が試みられている.

悪性脳腫瘍に対する加温方法としては、全身 加温法⁷,体外循環を用いた局所灌流法⁸,マイ クロウェーブ(以下 MW)⁹⁾または radiofrequency^{10,11)}による外照射などが従来行なわれ てきたが、最近では MW アンテナなどを用いた 組織内照射¹²⁾⁻¹⁵⁾が主として行なわれるようにな った.しかし、従来の組織内照射では、アンテ ナ周囲の過熱により、組織の均等な温度分布を 得ることは困難であった.そこで、我々はこの 欠点を解決すべく、アンテナ冷却システム(以 下、冷却システム)を開発し、これを用いるこ とにより組織を比較的均一に加温することが可 能となった^{16),17)}.

一方,脳には他臓器以上に正常組織への障害 が許されない条件があるにもかかわらず,これ まで正常脳組織の加温限界に関する報告は,少 なく¹⁸⁾⁻²⁴, いまだその加温限界は明らかにされ ているとは言い難い.今回,我々は冷却システ ムを用いた MW 組織内照射による比較的均一な 加温を行った際のサル正常脳組織の組織学的変 化を,加温終了直後ならびに加温後7日目に観 察し,その加温限界について検討した.

材料および方法

 加温装置, MW アンテナ及び冷却システム の概要

実験には、アロカ株式会社製ハイパーサーミ ア装置 HMS-020を用いた。本装置は周波数 2450±50MHzMW 照射による加温が可能であ り、内蔵するマイクロコンピューターにより任 意の温度が一定に保たれるように, MW の出力 を自動調節することができる。なお、温度測定 にはシリコン被覆銅 - コンスタンタン熱電対を 用いた、組織内照射型 MW アンテナは、外径1.5 mmでシリコンで被覆されており、先端から40mm までの部分から MW が照射される。冷却システ ムは当教室で考案したもので,守山ら16)がその詳 細については報告した.本システムは、外径4.0 mmのシリコンチューブ、冷却水の流入、流出チ ューブからなり、MW アンテナをその中に入れ て脳内に刺入し、冷却水の灌流によってアンテ ナ周囲組織の過熱を防ぐことができる。 流入チ ユーブは点滴セットに接続し、冷却水の流量を 調節できる。この冷却システムの使用により脳 組織の緩徐な温度勾配が得られ、各温度に対す る組織学的変化の比較が容易となった。

彦

2. 動物実験

実験には体重5.2-9.8kgの成熟日本ザル (Macaca fuscata) 20頭を用いた。前投薬とし て硫酸アトロピン0.06mg/kg,麻酔薬として塩酸 ケタミン10mg/kgを筋肉内投与した.臭化パンク ロニウム0.2mg/kg筋肉内投与で無動化の後,気 管内挿管を行い、人工呼吸器を装着し室内空気 による調節呼吸とした。大腿動脈および静脈に カニュレーションし, 血圧モニター, 動脈血ガ ス分析,静脈路確保を行った。体温測定は食道 内に入れた熱電対で行い、実験中正常体温に保 った、頭蓋を東大脳研型脳定位固定装置(サミ ットメディカル社, B-3000)に固定した後, 片 側の前頭頭頂開頭を行い、約3×4cmの骨窓を つくり硬膜を切開し脳表を露出した. Kusama ら²⁵⁾の日本ザルの脳の stereotaxic atlas に基づ いて,眼窩下縁と外耳孔を結ぶ線を基準線とし, 冷却システムの先端を両外耳孔を結んだ線分の 中点より前方28mm,外側12mm,脳表より脳内23 mの深さに、固定装置に取り付けた万能電極支 持器 (サミットメディカル社, B-3015) を用い

て刺入した.また,熱電対を19ゲージのカテー テル(Intyte^R: Deseret Medical Inc., Sandy, UT, U.S.A.)内に入れて,冷却システム表面よ り後方へ0mm,4mm,9mm,14mm,19mm離れた 距離で,アンテナに平行に脳表より18mmの深さ に刺入し,5点の温度測定を行った(Fig.1). そのうち,冷却システム表面より4mm離れた点 を reference point とし,その温度が目的の温度 となるようにコンピューターで制御した.これ は同部が尾状核あるいは被殼近傍に相当し,大 脳基底核および皮質,白質の組織変化を同時に 観察するのに好都合であるからである.また, 冷却システムの表面温度が reference point の温 度より2℃以上高くならないように,冷却シス テム内の冷水流量を調節した.

1) 急性実験

11頭の両側半球と7頭の一側半球を用いて、
reference point の温度が、それぞれ42℃(5例)、
43℃(5例)、44℃(5例)、45℃(4例)、46℃(4例)となるように MWの出力を制御し、60
分間加温した群と、冷却システムおよび熱電対



Fig. 1 Projection of the stereotactic coordinates over the lateral (left) and dorsal (right) views of the monkey brain showing the arrangement of the cooling system and thermocouples. The horizon-tal line indicates the plane of the sectioning of the brain. The H-O plane passes through the external auditory meatus and the inferior orbital ridge. The AP-O plane passes through both external auditory meatuses. With stereotaxic guidance, the antenna cooling system was inserted 12mm lateral from the midline and 28mm anterior to the external auditory meatus, to a depth of 23mm from the brain surface. The thermocouple catheters were inserted 0, 4, 9, 14 and 19 mm radially away from the surface of the cooling system, to a depth of 18mm. The reference point (RP) was located 4mm radially away from the surface of the cooling system close to the putamen or caudate nucleus. Immediately or seven days after the hyperthermia treatment, the brain was removed and cut in parallel to the H-O plane into 4mm thick horizontal sections.

を60分間刺入したのみのコントロール群(6例) とに分けた.加温終了後,総頚動脈から10%ホ ルマリンを灌流し脳の固定を行なった.摘出し た脳を眼窩下縁と外耳孔を結んだ線に対し平行 に、reference point の高さを中心に4 mmの幅で 水平断し、計5 つの block を作成し、肉眼的に 観察した(Fig. 1).各 blockのパラフィン包埋 を行ない、8 μ の切片を作成し、hematoxylineosin (H.E.) 染色,Klüver-Barrera (K.B.) 染 色,Bodian 染色後,光学顕微鏡による観察を行 なった.

2) 亜急性実験

2頭の両側半球と7頭の一側半球を用いて, reference point が,42℃(3例),44℃(4例), 46℃(2例)となるように MW 出力を制御し, 60分間加温を行った群と,冷却システムおよび 熱電対を60分間刺入したのみのコントロール群 (2例)とに分けた。7日後に急性期と同様の灌 流固定,脳の切り出し,標本の作成,染色を行 い,肉眼的ならびに光学顕微鏡的に観察した。

結 果

1. 急性実験

MWの出力開始後,約6分で reference point の温度は目的の温度に達し、60分間の加温中変 動幅 ± 0.2 ℃以内の安定した温度域に制御された (Fig. 2).

肉眼的には、46℃で加温した1例で冷却シス テム周囲に血腫形成を認めたが、その他は全例 コントロール群と同様の冷却システムおよび熱 電対の刺入による機械的損傷による変化を認め るのみで、明らかな壊死は認めなかった(Fig. 3 A).

光学顕微鏡的には、42℃、43℃、44℃加温群 では、全例大脳基底核、白質ともほぼ正常の形 態を保っていた(Fig. 4 A)、45℃加温群では全 例 reference point において、神経細胞の細胞質 の変性、膨化、ならびに核の軽度の萎縮が認め られ、また神経網の軽度の粗鬆化、白質の浮腫 像などの変化が認められた(Fig. 3 C, Fig. 4



Fig. 2 Time-temperature plot during the hyperthermia experiment with the reference temperature maintained at 44°C. Temperature was measured at the points of 0 mm (closed circles), 4mm (open circles), 9mm (closed squares), 14mm (open squares), and 19mm (closed triangles) radially away from the surface of the cooling system. Body temperature is indicated by the open triangles. The reference temperature reached the desired steady state in six minutes after starting hyperthermia and was maintained at 44 ± 0.2 °C.



в



- Fig. 3 Horizontal section of the monkey brain immediately after maintaining the reference point (RP) temperature at 45°C for 60 minutes.
 - A : A macroscopic observation showing no obvious morphological change except for the mechanical damage caused by insertion of the cooling system (black arrow) or the thermocouple catheters (arrowheads).
 - B : The same section as in A stained with Klüver-Barrera stain. The area around the cooling system, which was maintained at 46°C, appeared paler (white arrowheads) than uninvolved areas.
 - C : The diagram of the same section as in B. The dotted area (1) including the reference point (RP) was maintained at 45°C and the hatched area(2) around the cooling system was heated at 46°C.

B). さらに,46℃加温群では,4例中3例に神 経細胞の萎縮,中等度の神経網の粗鬆化,軽度 のミエリンの崩壊が認められた(Fig.3 B, C). また,1例に壊死巣の中に核濃縮(pyknosis) を示した細胞や変性に陥った細胞がみられる類 壊死巣(necrobiosis),すなわち壊死に移行する 前段階の状態が認められた.このような変性を きたした領域は,被殻,皮質表層を避けて白質 を中心とした分布となっていた(Fig.3 B, C). 一方,コントロール群では,全例冷却システム および熱電対の周囲の限られた範囲に,軽度の 機械的損傷による変化がみられるのみで,血腫 形成などは認めなかった.

2. 亜急性実験

肉眼的には、42℃加温群の全例に、アンテナ 周囲の44~45℃に温度が上昇した領域のみに類 円形の境界鮮明な凝固壊死巣を認めたが、42℃ に制御された領域には異常を認めなかった(Fig. 5 A).44℃加温群では、4 例中1 例で冷却シス テム周囲に血腫形成を認めたが、他の3 例では 44℃以上に温度が上昇した領域のみで壊死を認 め、44℃未満に保たれた領域では明らかな異常



- Fig. 4 A : Photomicrograph of an area maintained at 44°C for 60 minutes showing no cytological change immediately after the treatment. H. E. ×400.
 - B : Photomicrograph of an area maintained at 45°C for 60 minutes immediately after the treatment. The cytoplasm of the putaminal neuron was swollen (arrows), and their nuclei were stained darker suggesting slight shrinkage. The surrounding neuropil showed a slightly coarse appearance. H. E. ×400.



- Fig. 5 Horizontal sections seven days after the treatment with the reference point (RP) temperature maintained at 42°C (A), 44°C (B), 46°C (C), and without heating (D). Tracts of the cooling system (arrow) and the thermocouple catheters (arrowheads) are shown.
 - A : The area, which was maintained at 42°C for 60 minutes, showed no obvious morphological change (RP).
 - B : The area, maintained at 44°C or above, showed coagulative necrosis, but the area, maintained below 44°C, showed no morphological change.
 - C : The reference point (RP), which was maintained at 46°C, was within the necrotic region. The area, maintained below 44°C, showed no obvious mophological change.
 - D : The control showed only the mechanical damage caused by insertion of the cooling system or the thermocouple catheters.

は認めなかった (Fig. 5 B). 46℃加温群では, 2例とも46℃に保たれた領域は完全に壊死巣内 にあり(Fig. 5 C), また, 周辺の43℃, 43.5℃ に加温された領域では異常を認めなかった(Fig. 5 C). 42℃, 44℃, 46℃のいずれの加温群にお いても、壊死をおこしている領域は大脳基底核 を幾分か回避した形となっており、急性期での 脳組織の変性領域の分布と同じ傾向がみられた。 一方コントロール群では、全例冷却システムな らびに熱電対の刺入による機械的な損傷のみで、 周囲の壊死巣あるいは血腫形成は認めなかった (Fig. 5D).

光学顕微鏡的には、42℃加温群では42℃に加 温された領域で軽度の白質の浮腫を認めるのみ で、神経細胞、神経網には形態学的変化を認め なかった. 44℃加温群では、44℃以上に加温さ れた領域で著しい核の染色性の低下、著明なミ エリンの崩壊、軸索の膨化、断裂像などの脳組 織の完全壊死を示す所見を認め、その周りを macrophageの浸潤ならびに毛細血管の増生を 示す層が帯状に取り囲んでいた。一方、44℃よ り低い温度に保たれた尾状核領域は、ほぼ正常

彦

の形態が保たれていた (Fig. 6 B, C). また, 44℃より低い温度に保たれた白質領域では軽度 の浮腫が広汎にみられたが、ミエリンの崩壊あ るいは軸索の膨化、断裂など非可逆的な変化は 認められなかった(Fig. 6 A). 46℃加温群では, 46℃に加温された領域は白質,尾状核ともに完 全壊死巣内にあった. また, 43℃, 43.5℃に加 温された白質領域では軽度の浮腫がみられたが, 尾状核領域は、正常の形態が保たれていた。

察

温熱療法を悪性脳腫瘍に臨床応用する際、そ の加温条件は正常組織の加温限界に基づいて決 定される.しかし、温熱の正常脳組織に及ぼす 影響に関する報告は少なく、以前はほとんどが 発熱の際の脳波や神経症状等の経験的な臨床報 告であった26)-32). 最近になって動物の急性実験 の報告が散見されるようになったが18)-24),今回 我々が行ったような経時的に組織学的変化を観 察した報告は、これまで Lyons²¹⁾らおよび松本 ら22)の報告をみるのみである.

動物の急性実験の代表的なものとしては以下



Fig. 6 A : Horizontal section of the same specimen as in Fig. 5B stained with Klüver-Barrera stain. Tracks of the cooling system (arrow) and the thermocouple catheters (arrowheads) are shown. The necrotic area maintained at 44°C or above showed reduced staining and disruption of myelin sheaths. Widespread edema was seen in the white matter around the necrotic region.



- Fig. 6 B : Photomicrograph of the border zone in the caudate nucleus (box area in A). The area heated at 44°C or above showed coagulative necrosis (1) surrounded by a sharply demarcated zone of proliferative blood vessels with active macrophages and scanty reactive astrocytes (2). The area maintained below 44°C showed no obvious morphological change (3). H. E. ×100.
 - C : The necrotic region maintained at 44°C or above showed severed axons undergoing axonal swelling (arrows). Bodian ×400.

彦

の報告があげられる。Harris ら¹⁹⁾は100頭の成犬 を用いて、体外循環により一側大脳半球に選択 的加温を行い、42~43℃の温度で30分間保った が、特に不可逆的な変化を認めなかったとして いる. また, Silberman ら²⁴⁾は成兎の脳を radiofrequency を用いて加温し, 42~43℃, 60分間の 加温では組織学的にも臨床的にも不可逆的変化 を認めなかったと報告している.一方、Salcman ら23)は成猫を用いて温水槽による全身加温を行な い、43℃、1時間の加温で、小脳歯状核神経細 胞の細胞膨化,核濃縮, central chromatin の消 失などの acute cell damage を認めたとしてい る. また, Britt ら18)は成猫44頭の脳を超音波で 加温した実験で、42℃、50分間の加温では変化 を認めず、43℃、50分間の加温で一部の神経細 胞の脱落,白質の浮腫を認めたところから,42℃, 50分間を加温の限界とした. さらに, Lyons ら20) は23頭の成犬を用いて915MHzのMW 組織内照 射加温を行った結果, 42.2℃, 60分間の加温で 大脳皮質の神経細胞の萎縮などの不可逆的変化 を生じたとしている、以上の如く、これまでの 急性期における正常脳の加温限界に関する報告 の結果はさまざまで、統一された見解が出るに 至っていない.

今回我々は組織内照射型 MW アンテナを冷却 システムに組み込んで、サル正常脳を60分間加 温したところ、その直後に神経細胞の変性を引 き起こすには45℃以上の温度が必要で、諸家の 報告(42,2-43,3℃,50-60分間)^{18),20),23)}より高 い温度まで形態変化が生じてこなかった、これ は、従来のように冷却システムを用いずに加温 を行った場合、アンテナ周囲に hot spot が生じ るため、測定点での温度が同じでも組織に与え る損傷が大きくなるのに対して、冷却システム を用いた場合,アンテナ周囲の hot spot がなく なり、同じ温度でも組織に与える損傷が小さく なるためと考えられた。また、冷却システムを 用いずに加温を行った場合,アンテナから1mm 離れるごとに約1℃の温度低下となり、きわめ て急峻な温度勾配となる16),20),22).当初我々も冷 却システムを使用せず、このような急峻な温度 勾配で、各温度に対する組織学的変化を観察し ようと試みたが、温度と組織学的変化の関係を 比較検討することははなはだ困難であった.今回,冷却システムを用いることにより,アンテナから2~3mm離れるごとに約1℃の温度低下の緩徐な温度勾配が得られ^{16),17)},各温度に対する組織学的変化の比較が容易となり,よりきめ細かな検討が可能となった.

動物の慢性実験として、松本ら²²⁾は犬の脳を 2450MHzMW アンテナによる組織内照射により, 44℃, 30分間または45℃, 30分間加温し, 7日 後の CT で壊死巣と考えられる低吸収域を認め ている。今回の我々が行なった実験では, 60分 間の加温後7日目に, 44℃以上の加温領域で白 質, 基底核ともに境界鮮明な壊死巣を認めた。 一方, 44℃未満の加温領域では, 加温直後, 7 日目とも不可逆的変化を認めず, 正常脳の加温 限界は43℃, 60分間であることが示唆された。

正常脳組織が温熱により壊死に陥る機序につ いては、報告が少なく不明な点が多い. 最近, 守山ら³³⁾はサル正常脳白質に対しマイクロウェー ブ照射を最長3時間行ない,加温中の局所血流 量を測定したところ,加温直後はいずれの加温 群も血流量は増加を示すが,43℃加温群の一部 の例と45℃加温群の全例で,40~60分後血流量 が徐々に低下し,加温終了後,コントロール値 の0.8倍になったことから,正常脳組織の血管の 耐容限界を43℃附近,60分間としている.そし て,正常脳組織に障害を引き起こす最も重要な 因子として,加温による血流量低下を指摘して いる.

一方, 虚血により神経細胞が壊死に陥る機序 については, これまで多くの研究が詳細になさ れている. 1970年代主流を成していた主張は,

「初期には肉眼的にも光顕的にもその形態的変 化を示さないか⁽³⁴⁾, 虚血などの侵襲が十分に強烈 であれば, 神経細胞は比較的早期に, しかもあ る決った経過をたどって壊死するに至る. その 変化は光学顕微鏡的に数10分間から2~3時間 のうちに観察できるようになり, 以後の経過は その時点で予測できてしまう³⁵⁾.」というもので あった. ところが, 最近になって神経細胞が壊 死に陥る機序には, このような acute neuronal death 以外に delayed neuronal death という, 一過性のそれも極めて短時間の虚血侵襲の後, 24時間から数日の潜時をおいて神経細胞が死ぬ 現象があることが発見され,注目をあびてい る^{36),37)}.すなわち,神経細胞が様々な原因で壊 死に陥る機序は,少なくともこの2つに大別で きることが知られるようになった.

また、温熱の抗腫瘍効果に関しても immediate cell death³⁸⁾の他に delayed cell death の機序も 報告されている^{39),40)}. 前者については、温熱に より腫瘍細胞の呼吸が抑制され、嫌気性解糖が 亢進し、その結果細胞の acidosis が進行し、 lysozomal activity が活性化して、細胞が死に 至るとされている³⁸⁾.それに対し、後者について は、腫瘍血管の選択的破壞^{39),40)}が重要視されて いる.すなわち、Kangら³⁹⁾によれば、マウス下 肢の皮下に誘発した SCK tumor を水浴加温で 43.5℃、30分間加温したところ、加温直後は腫 瘍の細胞数には有意な減少を認めなかったが、 加温後12時間では約1/4にまで減少し、この原 因を腫瘍内の血流が加温後急激に低下するため としている.

さらに、今回の実験で加温直後では、神経細胞の細胞体の変性、膨化、神経網の粗鬆化をきたした以外は組織学的所見に乏しいのに対し、 7日後には壊死巣が明瞭になる点において、温熱による脳組織の経時的な変化は、脳虚血により脳梗塞にいたる組織学的変化にきわめて類似している.Lyonsら²¹⁾は75頭の猫の脳を超音波で42-48℃、50分間加温し、急性期、亜急性期、慢性期にわけて組織学的変化を観察しているが、 彼らも加温による正常脳組織の経時的変化が、 虚血により脳梗塞にいたる組織学的変化に類似 していることを指摘している。

以上のことから、温熱による正常脳組織の障害は、腫瘍組織と同様、加温に伴う血流低下によって引き起こされる組織内 hypoxia が背景にあり、また温熱により正常脳組織が壊死に陥る 過程にも immediate neuronal death と delayed neuronal death の 2 つの機序が関与しているこ とが推察される.したがって、44℃領域が加温 直後に形態学的変化を示さず、7 日後に壊死に 陥ったのは delayed neuronal death の機序が考 えられる.いずれにしても、加温終了後、脳組 織は時間の経過とともに変化しており、急性期 だけの観察では、その組織の運命を予測するこ とが困難である。今回、加温直後は脳組織の形 態変化が乏しいという点と、delayed neuronal death の存在を考慮した上で、脳組織を観察する 時期を加温後7日目としたが、脳組織の最終的 な運命を決定するには、少なくともこの時期ま で待たなければならないと考えられた。

また、今回の実験で加温直後および7日後に おける脳組織の変化を光顕で観察した限りでは、 温熱固有の形態学的変化は認めなかった。ただ し、その温熱による変性あるいは壊死領域の分 布はきわめて特徴的で、大脳基底核や皮質表層 を幾分か回避して、主として白質を中心とした 広がりを示していた。脳血管障害が原因でおこ る白質の病巣は、小さいものが単数または複数 でみられることが多く、このように大きな白質 だけの病巣を形成することはまれである41). 温熱 による病巣が主に白質におこりやすい原因とし て,1) 白質の血流は皮質や大脳基底核の1/4 ~1/3しかなく42),43), 白質は加温されやすい, 2) 脳表は露出しているため熱が放散される²⁰, 3) 白質は皮質に比べて水分含有量が少ないた め、誘電率が低く電気伝導度が高い、そのため、 白質が MW をより吸収する傾向がある44),など があげられる. さらに, 脳内の温度分布が脳溝, 脳室、大きな静脈洞、皮質および灰白質の構築 などにより影響され20, 壊死領域は複雑な分布と なり得る. 温熱療法を悪性腫瘍に臨床応用する 際,白質は hot spot が生じやすく,壊死をきた すことがあり得るので、正常脳の温度を計測す る場合、特に白質の温度をモニターすることが 重要と考えられた.

最後に,脳組織の障害は致命的な神経脱落症 状を残すという点で,脳は他臓器以上にその障 害が許されないという条件があり,この温熱に 対する正常脳組織の加温限界という問題は,今 後も検討を重ねなければならないと考える.

結 論

1) 温熱によるサル正常脳組織の組織学的変化を観察し、その加温限界について検討した.

2)44℃未満,60分間の加温領域では,加温 直後,7日後とも脳組織の不可逆的変化を認め

彦

なかった.一方,44℃以上,60分間の加温領域 では,7日後には,白質,基底核ともに境界鮮 明な壊死巣を認めた.

3) 温熱療法時の正常脳の加温限界は,43℃, 60分間であることが示唆された。

稿を終えるに臨み,終始御懇篤なる御指導を賜わ りました恩師,岡山大学脳神経外科,西本 詮教授 に深甚なる謝意を捧げます.また,本研究に御助言, 御協力頂きました岡山大学付属病院病理部田口孝爾 助教授,当教室の古田知久助手,松本健五助手をは じめ諸先生,諸氏諸嬢に心から感謝致します.

なお,本研究は,文部省科学研究費(課題番号 61015065)の援助を受けた.また,本文の要旨は第 46回日本癌学会総会(1987年9月,東京),第46回日 本脳神経外科学会総会(1987年10月,東京),第5回 国際ハイパーサーミアシンポジウム(1988年8月, 京都)で発表した.

献

文

- Hochberg FH, Linggood R, Wolfson L, Baker WH, Kornblith P: Quality and duration of survival in glioblastoma multiforme: combined surgical, radiation, and lomustine therapy. JAMA (1979) 241, 1016-1018.
- 2) Salcman M: Glioblastoma multiforme. Am J Med Sci (1980) 279, 84-94,
- 3) Walker MD, Alexander EJr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MSJr, Mealey JJr, Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA, Strike TA : Evaluation of BCNU and/or radiotherapay in the treatment of anaplastic gliomas : a cooperative clinical trial. J Neurosurg (1978) 49, 333-343.
- 4) 柄川 順,築山 巌,秋根康之,梶浦雄一,荻野 尚,山下浩介:悪性腫瘍に対する温熱療法,放射線療法 併用の局所効果成績,日本ハイパーサーミア誌(1987)3,21-26.
- 5) Emami B, Perez CA, Leybovich L, Straube W, Vongerichten D: Interstitial thermoradiotherapy in treatment of malignant tumors. Int J Hyperthermia (1987) **3**, 107-118.
- 6) Manning MR, Cetas TC, Miller RC, Oleson JR, Connor WG, Gerner EW : Clinical hyperthermia : results of a phase I trial employing hyperthermia alone or in combination with external beam or interstitial radiotherapy. Cancer (1982) 49, 205-216.
- 7) Selker RG, Bova E, Kristofik M, Jones E, Iannuzzi D, Landay A, Taylor F: Effect of total body temperature on toxicity of 1, 3 bis (2 chloroethyl) 1 nitrosourea (BCNU). Neurosurgery (1979) 4, 157-161.
- Woodhall B, Mahaley MSJr: Isolated perfusion in treatment of advanced carcinoma: brain and face tumors. Am J Surg (1963) 105, 624-627.
- 9) 松本健五,仲宗根 進,原田泰弘,田渕和雄,西本 詮:915MHz マイクロウェーブ照射による脳加温効 果の検討. 癌の臨(1982) 28,835-840.
- LeVeen HH, Wapnick S, Piccone V, Falk G, Ahmed N: Tumor eradication by radiofrequency therapy. JAMA (1976) 235, 2198-2200.
- 11) Tanaka R, Kim CH, Yamada N, Saito Y: Radiofrequency hyperthermia for malignant brain tumors: preliminary results of clinical trials. Neurosurgery (1987) 21, 478-483.
- 12) Roberts DW, Coughlin CT, Wong TZ, Fratkin JD, Douple EB, Strohbehn JW: Interstitial hyperthermia and iridium brachytherapy in treatment of malignant glioma: a phase I clinical trial. J Neurosurg (1986) 64, 581-587.
- Salcman M, Samaras GM, Eng P: Hyperthermia for brain tumors: biophysical rationale. Neurosurgery (1981) 9, 327-335.

1058

- Salcman M : Feasibility of microwave hyperthermia for brain tumor therapy. Prog Exp Tumor Res (1984) 28, 220-231.
- Winter A, Laing J, Paglione R, Sterzer F: Microwave hyperthermia for brain tumors. Neurosurgery (1985) 17, 387-399.
- 16) Moriyama E, Matsumi N, Shiraishi T, Tamiya T, Satoh T, Matsumoto K, Furuta T, Nishimoto A : Hyperthermia for brain tumors : improved delivery with a cooling system. Neurosugery (1988) 189-195, 1988.
- 17) 西本 詮,松本健五:悪性脳腫瘍に対する温熱療法:癌と温熱療法,山村雄一,杉村 隆監修,メジカルビ ュー社,東京 (1987) pp72-80.
- Britt RH, Lyons BE, Pounds DW, Prionas SD: Feasibility of ultrasound hyperthermia in the treatment of the malignant brain tumors. Med Instrum (1983) 17, 172-177.
- Harris AB, Erickson L, Kendig JH, Mingrino S, Goldring S: Observations on selective brain heating in dogs. J Neurosurg (1962) 19, 514-521.
- 20) Lyons BE, Britt RH, Strohbehn JW : Localized hyperthermia in the treatment of malignant brain tumors using an interstitial microwave antenna array. IEEE Trans Biomed Eng (1984) 31, 53-62.
- Lyons BE, Obana WG, Borcich JK, Kleinman R, Singh D, Britt RH : Chronic histological effects of ultrasonic hyperthermia on normal feline brain tissue. Radiat Res (1986) 106, 234-251.
- 22) 松本健五, Stauffer PR, Fike JR, Gutin PH:悪性脳腫瘍に対する温熱療法の基礎的研究:加温装置の 開発および正常イヌ脳に対する加温効果の検討.脳神外科(1986) 14,965-972.
- 23) Salcman M, Samaras GM, Mena H, Monteiro P, Garcia J: Whole body hyperthermia: potential hazards in its application to glioblastoma : in Multidisciplinary Aspects of Brain Tumor Therapy, Paoletti P, Walker MD, Butti G, and Knerich R eds, Elsevier, Amsterdam (1979) pp351-356.
- 24) Silberman AW, Morgan DF, Storm FK, Rand RW, Bubbers JE, Brown WJ, Morton DL : Localized magnetic-loop induction hyperthermia of the rabbit brain. J Surg Oncol (1982) 20, 174-178.
- 25) Kusama T, Mabuchi M : Stereotaxic atlas of the brain of Macaca fuscata. University Tokyo Press, Tokyo. University Park Press, Baltimore and Manchester (1970).
- 26) Barlogie B, Corry PM, Yip E, Lippman L, Johnston DA, Khalil K, Tenczynski TF, Reilly E, Lawson R, Dosik G, Rigor B, Hankenson R, Freireich EJ: Total-body hyperthermia with and without chemotherapy for advanced human neoplasms. Cancer Res (1979) 39, 1481-1489.
- Burger FJ, Fuhrman FA: Evidence of injury by heat in mammalian tissues. Am J Physiol (1964)
 206, 1057-1061.
- 28) Dubois M, Sato S, Lees DE, Bull JM, Smith R, White BG, Moore H, Macnamara TE: Electroencephalographic changes during whole body hyperthermia in humans. Electroencephalogr Clin Neurophysiol (1980) 50, 486-495.
- 29) Freedman DA, Schenthal JE: A parenchymatous cerebellar syndrome following protracted high body temperature. Neurology (NY) (1953) **3**, 513-516.
- Malamud N, Haymaker MW, Custer RP: Heat stroke: a clinico-pathologic study of 125 fatal cases. Milit Surg (1946) 99, 397-449.
- Mehta AC, Baker RN : Persistent neurological deficits in heat stroke. Neurology (NY) (1970) 20, 336-340.
- 32) Silverman JJ, Wilson JE: An unusual complication following thyroidectomy: heat stroke with permanent cerebellar damage. Ann Intern Med (1950) 33, 1036-1041.
- 33) Moriyama E, Matsumi N, Shiraishi T, Tamiya T, Satoh T, Matsumoto K, Furuta T, Nishimoto

A: Cerebral blood flow changes during interstitial microwave hyperthermia (unpublished data).

- 34) 平野朝雄:神経病理を学ぶ人のために. 医学書院,東京(1986), pp200-201.
- 35) Salford LG, Plum F, Brierley JB: Graded hypoxia-oligemia in rat brain: II neuropathological alterations and their implications. Arch Neurol (1973) 29, 234-238.
- 36) Kirino T: Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. Brain Res (1982)
 239, 57-69.
- Pulsinelli WA, Brierley JB, Plum F: Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. Ann Neurol (1982) 11, 491-498.
- Overgaard J: Effect of hyperthermia on malignant cells in vivo: a review and a hypothesis. Cancer (1977) 39, 2637-2646.
- 39) Kang MS, Song CW, Levitt SH: Role of vascular function in response of tumors in vivo to hyperthermia. Cancer Res (1980) 40, 1130-1135.
- Marmor JB, Hahn N, Hahn GM: Tumor cure and cell survival after localized radiofrequency heating. Cancer Res (1977) 37, 879-883.
- 41) Okazaki H: Fundamentals of Neuropathology. Igakushoin, New York, Tokyo (1983) pp30-32.
- 42) Meyer JS: Measurement of cerebral blood flow by stable Xenon contrast computerized tomography, in Cerebral Blood Flow and Metabolism Measurement, Hartmann A and Hoyer S eds, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1985) pp315-327.
- 43) Pasztor E, Symon L, Dorsch NWC, Branston NM: The hydrogen clearance method in assessment of blood flow in cortex, white matter and deep nuclei of baboons. Stroke 4 (1973), 556-567.
- 44) Stuchly MA, Athey TW, Stuchly SS, Samaras GM, Taylor G: Dielectric properties of animal tissues in vivo at frequencies 10MHz-1 GHz. Bioelectromagnetics (1981) 2, 93-103.

Thermal damage threshold of brain tissue —Histological study of heated normal monkey brains— Nobuhiko MATSUMI Department of Neurological Surgery, Okayama University Medical School, Okayama 700, Japan (Director : Prof. A. Nishimoto)

The thermal damage threshold of brain tissue was estimated from the immediate and delayed histological changes caused by 2450 MHz microwave antenna and an antenna cooling system of a device used for interstitial hyperthermia treatment. An antenna within a cooling system was inserted through the small cranietomy under general anesthesia. The temperature at a reference point, 4 mm radially away from the surface of the cooling system, was maintained at 42 °C, 43 °C, 44 °C, 45 °C or 46 °C for 60 minutes. In a non-survival experiment, 18 animals were used and sacrificed immediately after the treatment. In a survival experiment, 9 animals were used and sacrificed seven days after the treatment. The histological changes were evaluated by microscopic examination with hematoxylin and eosin, Klüver-Barrera, or Bodian stainings. In the non-survival experiment, areas heated below 44 °C showed no obvious irreversible change. In the survival experiment, areas heated at 44 °C or above showed coagulative necrosis. Those histological findings indicate that the thermal damage occurs in normal brain tissue after heating at 44 °C or above for 60 minutes, and suggest that the safety limit for brain hyperthermia is 43 °C for 60 minutes.