

脳腫瘍の温熱療法に関する基礎的研究

— 温熱の脳組織ならびに脳血管透過性に及ぼす影響 —

新潟大学脳研究所脳神経外科（主任：田中隆一教授）

関原 芳夫

Hyperthermia in Brain Tumor Therapy
— The Effect of Hyperthermia on Brain
Tissues and Cerebrovascular Permeability —

Yoshio SEKIHARA

*Department of Neurosurgery,
Brain Reserch Institute,
Niigata University, Japan*

(Director: Professor Ryuiti TANAKA)

The effect of hyperthermia on normal brain tissues and cerebrovascular permeability have recently been reported, but its critical temperature is not yet well determined. The present study was aimed at the effects by two different methods, whole body and RF interstitial heating.

Whole body heatings of mongrel dogs were performed with extracorporeal systemic circulation method. The temperature of the brain was continuously monitored. The permeability was assessed by injection of 10% fluorescein (FL.) and/or 2% Evans blue (EB) 30 min before sacrifice, followed fluorescence photograph or visual inspection of EB extravasation. Then, using paraffin embedded formalin fixed tissues, immunohistochemical demonstration of the animal's own serum albumin and fibrinogen using the ABC method was performed. No regions in the brain heated at 43°C for 30 or 60 min showed FL. nor EB extravasation except blood-brain barrier lacking regions and a thermosensor penetrated site. Immunohistochemical study also showed no abnormal extravasation of serum albumin nor fibrinogen. At the same heating conditions, no histological changes were seen.

RF interstitial heatings of mongrel dogs were performed as follows. A RF antenna was inserted into the brain to a depth of 10 mm from the brain surface, and were also done 4 thermosensors around the antenna. Monitoring a temperature at a reference point

Reprint requests to: Yoshio SEKIHARA,
Department of Neurosurgery, Brain
Reserch Institute, Niigata University,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学脳研究所脳神経外科学教室
関原 芳夫

5~7 mm distant from the antenna, the brain was heated at 42~45°C for 60 min. The permeability was evaluated by tracer method using EB and immunohistochemistry as described in whole body heating.

A 60 min heat treatment produced a round lesion that consisted of central coagulation necrosis surrounded by a well demarcated blue zone which was heated over 44°C. The blue zone disappeared, and 24 hrs after the treatment, changed into a coagulative/liquefactive necrosis. The vascular permeability and histological changes were also examined at various intervals from 1 to 30 days. On 7 and 9 days after treatment, faint EB extravasation was temporarily observed at the marginal zone of the necrosis. However, in regions heated at 42~44°C, no changes of vascular permeability nor histological damages without edema were observed.

These studies suggest that cerebrovascular permeability is increased over 44°C for 60 min, then, this permeable area is changed into necrotic lesion during 24 hrs after the treatment. However, the brain can withstand approximately at temperatures of less than 43.5°C without changes of vascular permeability nor histological damage.

Key words: hyperthermia, brain, blood-brain barrier, immunohistochemistry
温熱療法, 脳, 脳血液関門, 免疫組織化学

はじめに

近年, 温熱療法は手術, 放射線療法, 化学療法, 免疫療法などの集学的治療の一つとして種々の悪性腫瘍に用いられつつあり, 脳腫瘍に対しても試みられている。脳腫瘍の温熱療法を行うに際して問題となる正常脳組織の耐熱性に関しては, 42.2°C, 60分以上で神経細胞変化を生じるという報告¹⁾がある一方で, 43°C, 60分加温では組織学的変化がなかった²⁾という報告もあり, 正常脳の耐熱性に関する critical point はいまだに確定していない。また, 温熱の血液-脳関門に対する影響についても, 40°C, 60分で血液-脳関門の透過性が亢進するという報告³⁾のある一方で, 42°C, 90分加温でも亢進しないという報告⁴⁾もあり, 血液-脳関門に変化を来す critical point についても不明な点が多い。これら結果が一定しない理由は, 報告によって加温方法, 加温条件, 観察時期が種々であること, 小動物を対象とする研究では温度測定が不確実であること, 血管透過性の測定方法が異なることなどが原因と考えられる。

そこで, 今回著者は, 正確に温度分布の測定ができる大動物の犬を使い, 脳を均一に加温できる全身加温法と radiofrequency (RF) 波を用いた組織内加温法を用いて, 温熱による正常脳の組織学的変化と血管透過性の変化を来す critical point について検討したので報告する。

I. 方 法

1. 全身加温実験

実験動物は体重 8~12 kg の雑種犬を用い, 硫酸アトロピン 0.04~0.06 mg/kg, ケタミン 15~25 mg/kg 筋注, ペントバルビタール 10~12 mg/kg 静注後気管内挿管し, パンキユロニウムブロミド 0.15~0.25 mg/kg 静注にて非動化後, 調節呼吸とした。加温法は Takahashi, et al.⁵⁾の報告の如く体外循環法を用いた血液加温にて行った(図 1)。脳温は, 右頭頂葉内に銅-コンスタンタン熱電対温度センサーを脳表から 2 cm 挿入し測定した。同時に食道温, 直腸温, また, 大腿動脈にカニューレ

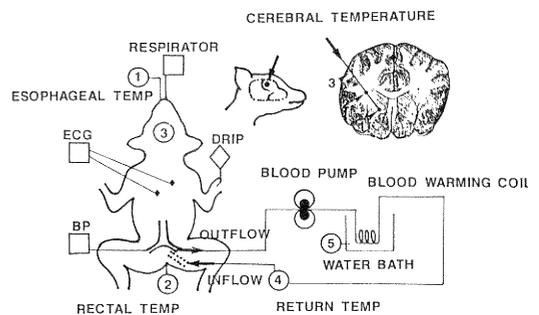


図 1 全身加温モデル

体外循環回路及び温度センサーの挿入部位を示す。
(数字は各々温度を測定した部位)

表

No.	heating time (min)	brain temp. (°C)	tracer	
			FL.	EB.
1	30	43	-	+
2	30	43	+	+
3	60	43	+	+
4	60	43	+	-
5	60	43	+	-
6	120	42.5	-	+
7	~	43.5	~*	~
8	~	44.5	~*	~
9	60	37.5	+	-
10	30	37	+	-

FL：フルオレセイン

EB：エバンスブルー

~*~ 実験中の急激な血圧低下により死亡した。

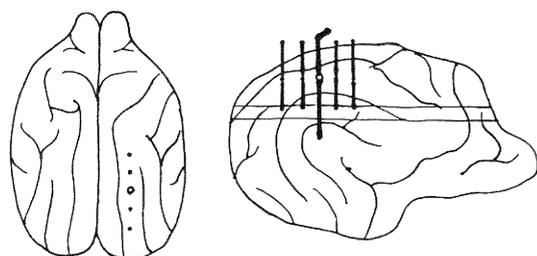


図 2 RF 組織内加温モデル

RF アンテナ及び前後 4 本の温度センサー挿入部を示す。

ジョン動脈圧を持続的にモニターした。実験中、適宜動脈血ガス分析を行い、動脈血ガス分圧が正常範囲であることを確認した。

加温条件は、表に示すように脳内温度を主に43°C、30分、および60分とし (n=5)、43°C以上として43.5°C、44.5°C、60分の加温 (各 n=1) も行った。一方、対照として37および37.5°C、60分 (各 n=1) の加温を行った。

2. 局所加温実験

雑種成犬に全身麻酔後、右頭頂部に径1×2 cmの開頭を行い、独自に開発したチタン-ニッケル合金製 RF アンテナ⁶⁾を矢状面にはほぼ平行に脳表から1 cmの深さの脳内に刺入後、この前後にはほぼ2 mmの間隔で計4本の銅-コンスタンタン熱電対温度センサーを5 mmの深さに刺入、設置した。加温はアンテナより5~7 mm離れた部位をreferenceとして、この部位の温度が42~44°Cに達した後そのまま60分間維持した (図 2)。

3. 病理組織学的変化の検討

全身加温実験では、加温終了後過量のペントバルビター

ルを投与し心停止させ、直ちに脳を摘出した。摘出直後の脳より、5 mm 厚の冠状切片を作成し、10%緩衝ホルマリンに浸潤固定後6 μパラフィン切片を作成し、HE、KB 染色にて検討した。

局所加温実験では、加温後の組織学的変化を経時的に観察した。60分加温直後 (n=7)、加温後24時間 (n=1)、3日、1、2、3、4週間後 (各 n=2) に、全身麻酔後、過量のペントバルビターを投与し、経心的にヘパリン加生食500 mlを注入し、続いて10%緩衝ホルマリン2,000 mlにて灌流固定後、直ちに脳を摘出した。RF アンテナ刺入方向に直交し、刺入点から5 mmの深さを通る水平断面の標本を作成して、HE、KB 染色を行い脳温と組織学的変化の関係について検討した。

4. 脳血管透過性の検討

前述の組織学的検討と同時に以下のような方法で行った。

全身加温実験では、設定温度に達した後、10%フルオレセイン0.5 mg/kg. BWあるいは2%エバンスブルー2 ml/kg. BWを単独または両剤を同時に静脈内に投与し、30分後前述のように脳を摘出した後、5 mm厚の冠状切片を作成した。両色素の組織染色性を、エバンスブルーは肉眼的に、フルオレセインでは蛍光写真で観察した。蛍光写真は励気フィルターにKodak No.47A、吸収フィルターにKodak No.15を使用した。さらに、内因性の物質の動態を観察する目的で、6 μパラフィン切片を用い、血管外の内因性アルブミン、フィブリノーゲンを酵素抗体法で観察した。すなわち、一次抗体としてヤギ抗イヌアルブミン (1:1,000, CAPPEL社製)、イヌフィブリノーゲンとの交叉反応が確認されているウサギ抗ヒトフィブリノーゲン (1:500, DAKO社製) を使用し、ABC法 (VECTASTAIN[®] ABCkit), DAB染色にて行った。陽性対象としては犬肝臓を用いた。

局所加温実験では、前述の組織学的検索と同じ時間群について、屠殺30分前に2%エバンスブルー2 ml/kg. BWを投与した。まず、灌流固定後作成した加温中心部を通る水平断面で、エバンスブルーの染色程度や広がり及び温度センサーとの位置関係を観察した。また、全身加温の場合と同様に、内因性アルブミン、フィブリノーゲンの血管外漏出範囲についても検討した。

II. 結 果

1. 加温効果

(1) 全身加温実験

加温中、血圧、脈拍は増加傾向がみられたが、加温前

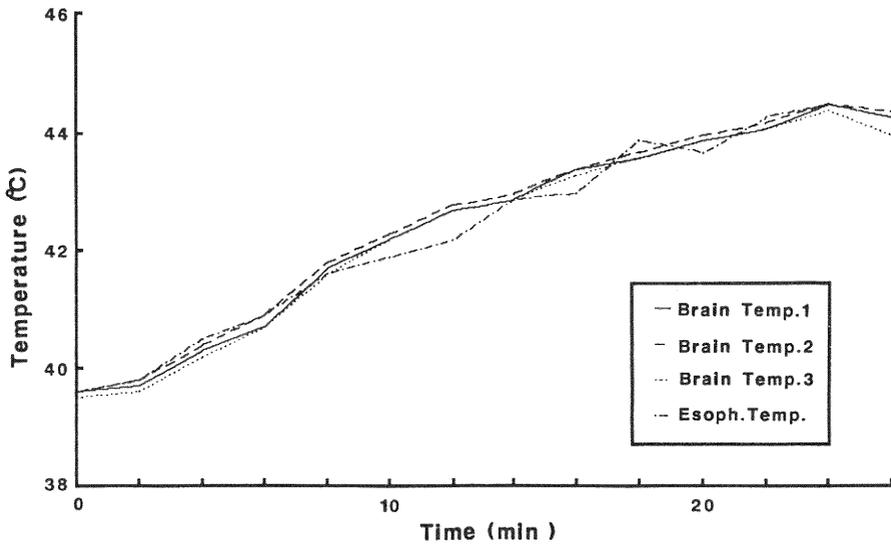


図3 全身加温例の温度経過
脳内3ヶ所(1cm 間隔)では差がなく均一に加温される。

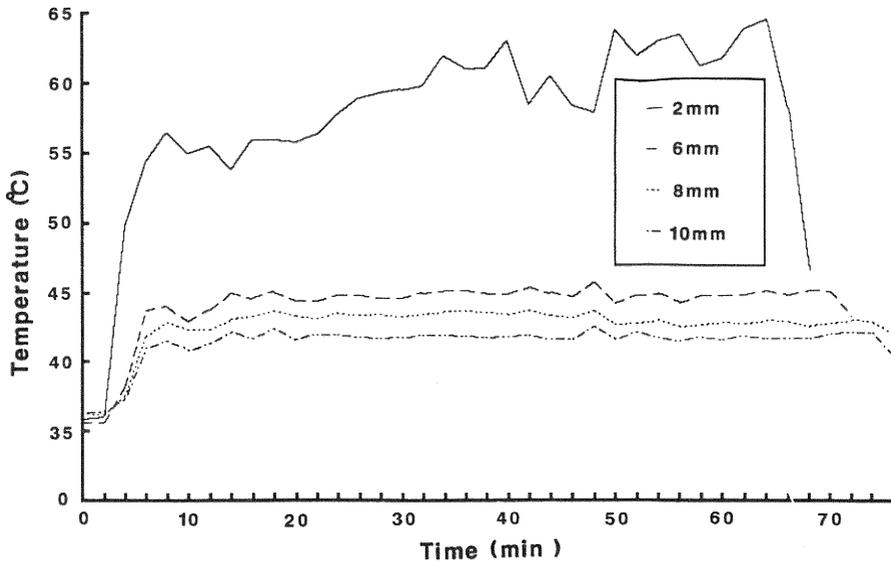
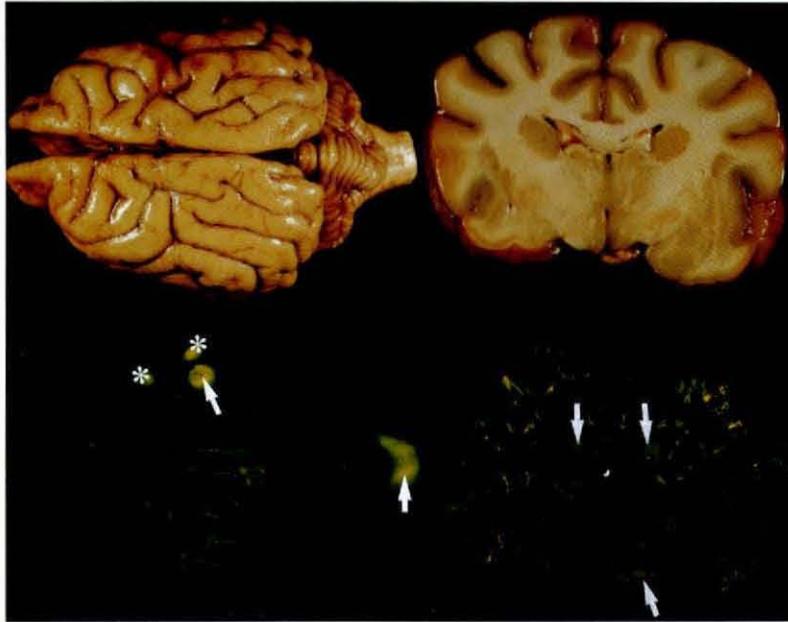


図4 RF 組織内加温による実際の加温経過
RF アンテナより2, 4, 8, 10 mm 離れた部位に温度センサーを挿入した。

と大きな変化はなかった。血液ガスでは加温と共に動脈血酸素分圧の低下傾向がみられたが、酸素投与によりほぼ正常範囲に保たれた。炭酸ガス分圧などのその他の動脈血ガス分析値に異常はなかった。脳温は、脳内で部位による差はなく均一に上昇し食道温と共に安定して加温

され、その変動は±0.2℃程度であった(図3)。しかし、43.5℃あるいは44.5℃、60分の加温を行った例は、いずれも実験中急激な血圧低下を来し死亡したため検討できなかった。

(2) 局所加温実験(図4)

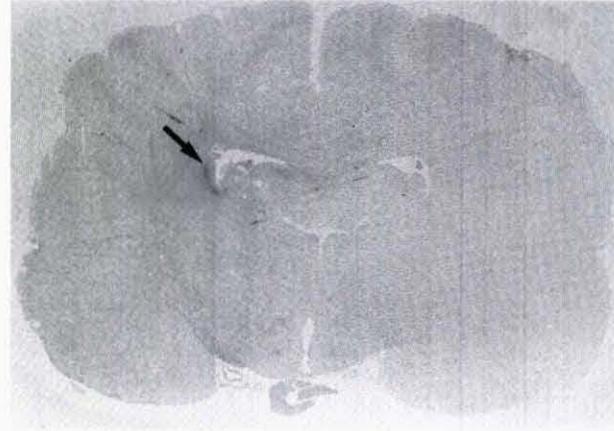


a

図 5-a 全身加温 (43℃, 60分) によるフルオレセインの漏出
 正常でも漏出の見られる部位と温度センサー挿入部 (白
 矢印) 及び実験操作に伴う脳損傷部位 (星印) に漏出がみ
 られる。

図 5-b 全身加温 (43℃, 60分) における内因性アルブミンの漏出
 温度センサー挿入部 (矢印) に沿って漏出がみられるが、
 他には異常な漏出はみられない。

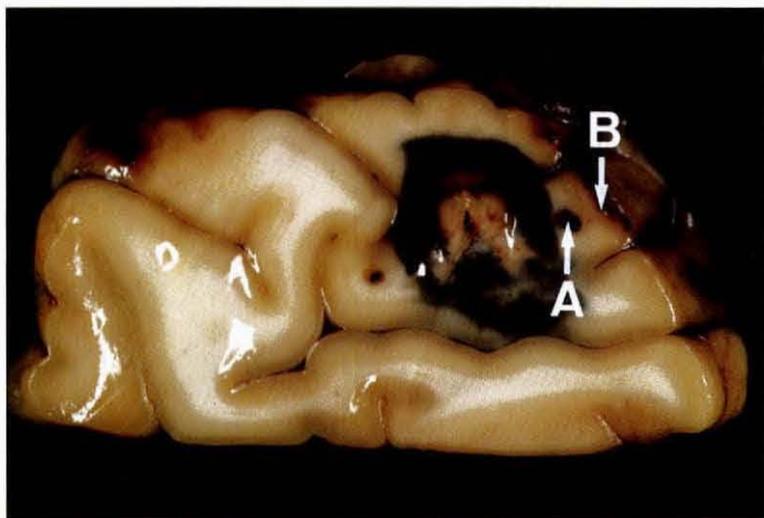
図 5-c 組織像 (KB 染色)
 全身加温 (43℃, 60分) 直後では、明らかな組織学的変
 化は認めない。



b



c

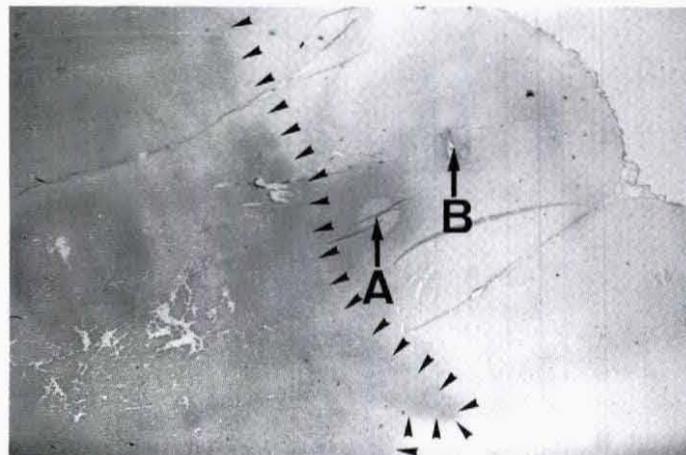


a

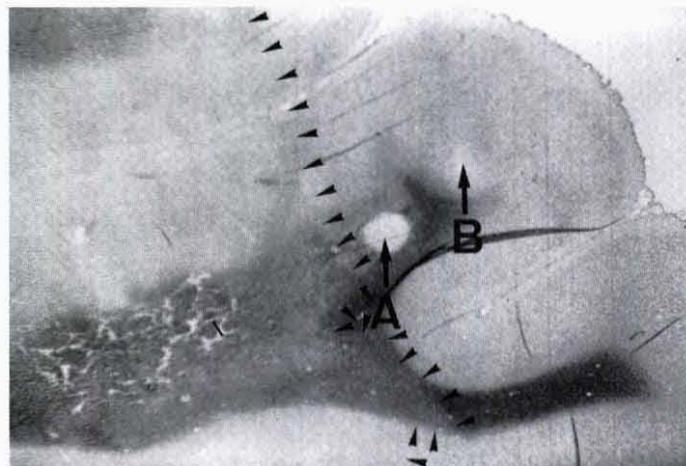
図 6-a RF 組織内加温によるエバンスブルーの漏出 (加温直後)
 矢印は温度センサー挿入部位で、A は平均 43.8℃、B は平均 42.7℃ を示した。エバンスブルーはほぼ 44℃ 以上の部位でリング状に漏出した。

図 6-b 内因性アルブミンの漏出
 漏出は矢頭に示す範囲にみられたが、この広がりエバンスブルーの漏出範囲とほぼ一致した。

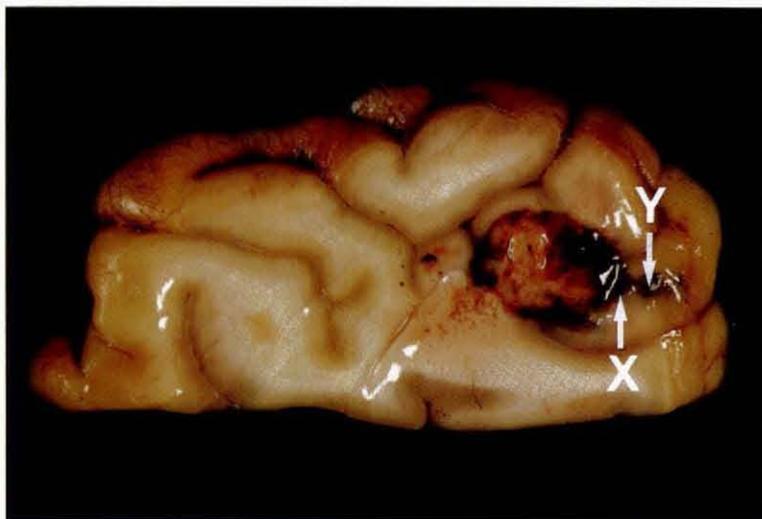
図 6-c 組織学的変化 (KB 染色)
 矢頭に示す範囲に変化がみられ、この部位は皮質、U-fiber を回避する傾向を示した。



b



c

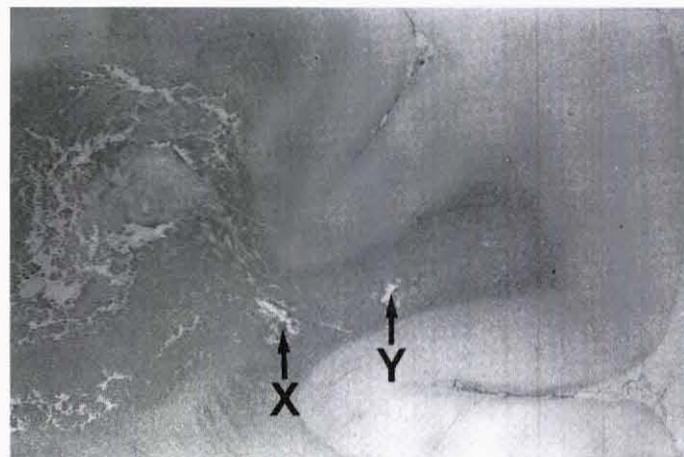


a

図 7-a RF 組織内加温によるエバンスブルーの漏出 (24時間後)
 矢印 X は平均 43.9℃, Y は 41.2℃ を示した部位であるが, エバンスブルーの漏出はなく, ほぼ44℃以上の部位が壊死に陥った。

図 7-b 内因性アルブミンの漏出
 白質を中心に皮質まで広範な広がりを示した。

図 7-c 組織学的変化 (KB 染色)
 矢印 X (平均 43.9℃), Y (平均 41.2℃) の範囲では, 白質の spongy な変化以外に明らかな変化を認めなかった。



b



c

加温領域はアンテナを中心とした同心円状の温度分布を示したが、アンテナに近い部分ほど温度勾配は急峻で出力により60℃以上にも及んだ。しかし、出力10 W 程度では中心よりおよそ5 mm 以上離れると1℃/2～3 mm と比較的穏やかな温度勾配を示し、5～10 mm の範囲では42～45℃と目的とする温度条件で加温されたため、この部位を中心に検討を行った。

2. 組織学的変化について

(1) 全身加温実験

加温直後では、今回行った43℃、60分までのいずれの加温条件でも明らかな組織学的変化は認められなかった(図 5-c)。43℃以上の加温の影響や経時的な変化に関する観察は、生存が困難なためできなかった。

(2) 局所加温実験

加温直後では、46℃以上に加温された部分は凝固壊死を形成した。この外側44℃～46℃の温度範囲の領域では、白質は KB 染色でミエリン崩壊による pallor を呈したが、U-fiber は回避する傾向が見られた。一方、皮質は、44℃以上の領域では神経細胞の、萎縮、染色性の低下、エオジン好性などの変化を認めた。また、この44℃～46℃の領域の血管は、血液のうっ滞、血管破綻による小出血などの所見を呈した。44℃未満の領域では明らかな変化はみられなかった(図 6-c)。

加温24時間後では、直後に pallor を示した44℃～46℃の領域も凝固壊死に変化していた。44℃未満の領域については、白質は広範囲に spongy の所見を呈し40℃以下の領域まで及んでいた。この白質の spongy の変化は3日目をピークとして、その後次第に軽快し1ヶ月後にはほぼ消失した。KB 染色によるミエリン染色性も1ヶ月後には正常化したが、白質内には、広範なグリオシスが認められた。温度測定可能であった44℃未満42℃までの範囲では、1ヶ月までのいずれの時期においても明らかな神経細胞の変化は認められなかった(図 7-c)。また血管系の所見としては、壊死辺縁にはほぼ1週間目をピークとする多数の新生血管が観察されたが、1ヶ月後にはわずかに認められるのみであった。

3. 脳血管透過変化について

(1) 全身加温実験

①非加温群：正中隆起、下垂体、上衣、脈絡叢、髄膜の血管外には常にエバンスブルーおよびフルオレセインの漏出が認められた。内因性アルブミン、フィブリノーゲンも上記組織の血管外に存在しているのが観察された。

②加温群：43℃、30分、60分のいずれの加温条件でも前述した非加温群と同様の部位にトレーサーの血管外漏

出が見られたが、温度センサー挿入部以外の異常な漏出は認められなかった(図 5-a)。内因性アルブミン、フィブリノーゲンについても結果は同様で、その他の組織における血管外への異常な漏出は認められなかった(図 5-b)。

(2) 局所加温実験

加温終了直後では、エバンスブルーは44℃以上の領域で漏れ出し、44℃以下の領域では漏出はみられなかった。46℃以上の領域ではエバンスブルーの漏出はなく、不規則な凝固壊死を形成し、全体としてリング状の漏出部位が形成された(図 6-a)。この漏出部位は、前述の白質の pallor や神経細胞、血管の変化などが認められた部位に一致していた。内因性アルブミン、フィブリノーゲンは、壊死部とエバンスブルーの漏出がみられた部位の両方に分布していた(図 6-b)。

24時間後には、いずれの領域にもエバンスブルーの漏出はなかったが、44℃以上の部位は全て壊死に陥っていた(図 7-a)。内因性アルブミン、フィブリノーゲンは共に白質内を中心に広がっていたが、分子量のより小さいアルブミンの方がより広範囲に認められた(図 7-b)。

24時間以降の経時的観察では、24時間の時点で認められなくなったエバンスブルーが7、9日目に壊死辺縁にごくわずかに漏出し、2週間以降は消失したが、この漏出部位は前述の壊死辺縁の増殖した新生血管の分布と一致した。また、内因性アルブミン、フィブリノーゲンは加温3日目をピークに3週間後まで白質を中心に広く認められたが、1ヶ月後にはほぼ消失した。

III. 考 察

今回の検討は、犬を実験対象とし、まず血流による冷却効果の影響を無視して脳を設定温度で均一に加温できると考えられる全身加温モデルにて行った。このモデルでは、脳内温度は均一かつ一定であると考えられ、温度と組織および透過性の変化について正確な検討が可能である。しかし、43.5℃以上に加温すると、山田ら⁷⁾が家兎で報告しているように血圧が低下しショック状態に陥るため、全身加温で43℃以上の温度の脳への影響を観察することは困難であった。そこで、43℃以上の加温による変化については、針電極を用いた RF 組織内加温法を用いて検討した。この加温法による温度分布は、ファントムで検討すると、中心からかなり急峻な温度勾配を示し、一定条件の温度を示す領域が極めて狭いことが示されている⁶⁾。しかし、in vivo では血流による冷却効果が働き、中心より5～10 mm の範囲では比較的穏やかな温度勾配が観察され、本実験に十分共し得た。

今回の研究から、温熱による組織学的変化を検討すると、全身および局所加温実験より、43℃、60分までの加温では明らかな組織学的変化は生じないと考えられた。また、局所加温実験より、44℃、60分以上の加温では脳は凝固壊死に陥ると判断された。

温熱による組織学的変化については、microwaveにより42.2℃、60分で神経細胞の変化を認めたと Lyon^ら¹⁾の報告、43℃、50分で神経細胞の脱落を認めたと Britton^ら⁸⁾の報告があるが、一方では RF により43℃、60分でも組織変化を認めなかったという Silberman^ら²⁾の報告もある。しかし、これらの報告では温度分布の正確な把握が不十分であることや、加温直後の検討であることなどの問題もあり、結果が一定していない。今回著者の行った局所加温実験では、加温直後は、46℃以上の中心部は凝固壊死となり、その周囲の44~46℃の部位では、皮質は神経細胞の染色性の低下、萎縮、エオジン好性などの変化を示し、白質では KB 染色で pallor となりミエリン崩壊の像を呈した。一方、24時間後になると44~46℃の部位も凝固壊死に陥っていた。これらの組織学的変化はアンテナを中心に同心円状に観察されたが、皮質や U-fiber を避ける傾向が認められ、皮質に比し白質の方が加温による変化を受けやすいと思われた。Lyon^ら²⁾も同様の傾向を認めているが、これは、皮質に比べて白質のほうが血流あるいは水分が少ないことにより冷却効果を受けにくく、高温になりやすいためであると考えられている⁹⁾。また、松海¹⁰⁾は猿に microwave による局所加温を行い、加温後7日目の観察で44℃以上、60分加温では壊死となり、これ以下の条件では組織変化はなかったと報告しており、著者の実験結果と一致している。

24時間以降では、白質の spongy な変化が壊死周囲の大脳白質の比較的広い範囲に及んでいることが観察された。この変化を経時的に見ると、加温3日目にピークを徐々に軽快し、1ヶ月後にはほぼ消失した。この白質の spongy な変化が認められた領域に一致して、アルブミンやフィブリノーゲンが組織内に広がっており、その推移も spongy な変化に一致していた。このことから、白質の spongy な変化は脳浮腫を示すものと考えられた。以上、今回の結果より、43.5℃、60分以上の加温では、一過性の脳浮腫を生ずる可能性は否定できないものの、高度の組織損傷は生じないものと推測された。また、壊死辺縁では加温後1週間をピークとする著明な新生血管の増殖を認めたが、これはエバンスブルーの一過性漏出と一致しており、温熱による脳血管透過性の変

化というよりは壊死病変に対する反応修復機転と考えられた。

温熱による脳血管透過性の変化について検討すると、今回の局所加温実験より44℃、60分以上の加温領域で、加温直後に血管透過性の亢進が観察されたが、この部分は24時間後には全て凝固壊死に陥った。また、全身および局所加温実験では、加温直後から1ヶ月後までの間、43℃、60分以下の加温領域で透過性の亢進を示す所見は全く得られなかった。すなわち、43.5℃、60分以下の加温では脳血管の透過性は亢進しないと考えられた。

温熱の血液-脳関門に及ぼす影響については、40℃、60分で血管内投与した horseradish peroxidase (HRP) の脳内の取り込みが増えたという Sutton^ら³⁾の報告、41.6±0.4℃、2~5時間で¹²⁵I)血清アルブミンの取り込みが増えたという Muller^ら¹¹⁾の報告、43℃、30分で視床下部、小脳、延髄でエバンスブルー、フルオレセインの取り込みが増えたという Meritt^ら¹²⁾の報告などがある。しかし、一方で microwave により42.3℃、33分でも血管内投与した sucrose の脳内の取り込みは増えなかったという Preston^ら¹³⁾の報告もみられ、透過性変化の critical point については不明な点が多い。これらトレーサーの取り込みを定量的に検討した報告の問題点として、加温による血流増加や血管拡張による血管増大の影響を考慮していないことが指摘されている⁴⁾。今回著者は、透過性の変化を観察するために、低分子量のトレーサーとしてフルオレセイン(分子量376)¹⁴⁾、高分子量のトレーサーとしての血清蛋白と結合するエバンスブルー¹⁵⁾を血管内に投与し、その組織内漏出を観察した。この方法では、トレーサーの投与時間、循環時間、血流などの影響や、トレーサーの血管内への逆流などの影響を受ける可能性¹⁶⁾がある。この影響を考慮して、内因性トレーサーとして、アルブミン(分子量7万)、フィブリノーゲン(分子量34万)を選び、その組織内分布、血管外漏出を免疫組織学的手法により観察し、透過性の変化について同時に検討した。これらの方法により、定量的な検討はできなかったが、定性的に透過性の変化を観察できた。Takado^ら¹⁷⁾は RF を用いた区域加温を行い、44℃、60~120分の加温で HRP が漏出したと報告しており、トレーサーの違いはあるものの著者の実験結果とほぼ一致している。同様にトレーサーの漏出を観察したものとして、ラットに microwave による加温を行い、43℃、10分以上でエバンスブルーが漏れたという Lin^ら¹⁸⁾の報告がある。彼らは脳温は実測しておらず、対照群における microwave

のパワーと温度との関係から温度を推測しているのみである。従って、この報告からは、エバンスブルーの漏出部位とその温度との関係は不明確であると判断せざるを得ない。このように、温熱による脳血管透過性の変化については、ラットなどの小動物を実験対象としている報告が多く、その侵襲の大きさから脳温を直接測定して検討しているものは少ない³⁾。これは、小動物を対象とする場合の制約と考えられる。この点、著者の実験では犬を対象として用い、さらに温度設定の確実な全身加温法と局所加温法の両者を用いて検討した。この結果、温度と脳血管透過性の変化との関係をより正確に検討できたと考えられる。

今回の検討では、43~44℃の範囲については主に局所加温法で検討を行った。通常の局所加温法では、特に温度差1℃以内の加温領域を議論するにはその精度に問題がある。今後、比較的広い範囲を均一に加温できる局所加温モデルを開発し、特に43~44℃の範囲の組織学的および血管透過性変化、特にその可逆性の有無などについて検討を進める必要がある。

結 語

(1) 温熱による正常脳組織および脳血管透過性に及ぼす影響について、全身加温法とRF組織内加温法を用いて比較検討した。

(2) 温熱による脳の組織学的変化については、44℃、60分加温では壊死に陥り、43.5℃以下、60分加温領域では一過性の脳浮腫による組織変化以上の変化は生じないと考えられた。

(3) 温熱による脳血管透過性についても同様で、44℃、60分加温では非可逆的变化を伴って透過性が亢進した。しかし、43.5℃、60分以下の加温では血管透過性の変化は生じないと思われた。

(4) 43℃~44℃の範囲の詳細な変化については、今回用いた実験モデルでも限界があり、今後さらに検討を要すると考えられた。

最後に、ご指導いただいた新潟大学脳研究所脳神経外科田中隆一教授に深甚なる謝意を表すと共に、直接実験にご協力いただきました高橋英明先生を始め、貴重な助言をいただいた武田憲夫助教授、本道洋昭先生、黒木端雄先生、中島拓先生に深謝いたします。また、本研究を進めるに当り絶えずご協力いただきました関川和代女史、木山信子女史、上杉清枝官に感謝いたします。

本論文の要旨は第50回日本脳神経外科学会総会及び第8回日本ハイパーサーミア学会において発表した。

参 考 文 献

- 1) Lyons, B.E., Britt, R.H. and Strohbehn, J.W.: Localized hyperthermia in the treatment of malignant brain tumors using an interstitial microwave antenna array, IEEE. Trans. Biomed. Eng., **31**: 53~62, 1984.
- 2) Silberman, A.W., Morgan, D.F., Storm, F.K., Rand, R.W., Bubbers, J.E., Broman, W.J. and Morton, D.L.: Localized magnetic-loop induction hyperthermia of the rabbit brain, J. Surg. Oncol., **20**: 174~178, 1982.
- 3) Sutton, C.H. and Carroll, F.B.: Effect of microwave-induced hyperthermia on the blood-brain barrier of the rat, Radio Science, **14**: 329~334, 1979.
- 4) Williams, W.M., Platner, J. and Michaelson, S.M.: Effect of 2450 MHz microwave energy on blood-brain barrier to hydrophilic molecules. C. Effect on the permeability to [¹⁴C] sucrose, Brain Res. Rev., **7**: 183~190, 1984.
- 5) Takahashi, H., Tanaka, R., Sekihara, Y. and Hondo, H.: Auditory brainstem response during systemic hyperthermia, Int. J. Hyperthermia., **7**: 613~620, 1991.
- 6) Takahashi, H., Tanaka, R., Hondo, H., Sekihara, Y. and Nakajima, T.: Preclinical Experiments of RF Interstitial Hyperthermia with Phantom and Animals, in K Sekiba (eds): HYPERTHERMIC ONCOLOGY IN JAPAN, 1990, p. 87~88.
- 7) 山田修久, 田中隆一, 渡辺明良, 本道洋昭: 加温の脳機能におよぼす影響—家兎脳波の変化—, 日本ハイパーサーミア誌, **3**: 15~20, 1987.
- 8) Britt, R.H., Lyons, B.E., Pounds, D.W. and Prionas, S.D.: Feasibility of ultrasound hyperthermia in the treatment of malignant brain tumors, Med Instrum, **17**: 172~177, 1983.
- 9) Lyons, B.E., Obata, W.G., Borcich, J.K., Kleinman, R., Singh, D. and Britt, R.H.:

- Chronic histological effects of ultrasonic hyperthermia on normal feline brain tissue, *Radiat. Res.*, **106**: 234~251, 1986.
- 10) 松海信彦： 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 —, *岡山医誌*, **101**: 1049~1061, 1989.
 - 11) Muller, S.M.: Increased blood-brain barrier permeability during hyperthermia in the awake rat, *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, **104**: 81~83, 1979.
 - 12) Merrit, J.H., Chamness, A.F. and Allen, S.J.: Studies on blood-brain barrier permeability after microwave-radiation, *Radiat. Environ. Biophys.*, **15**: 367~377, 1978.
 - 13) Preston, E.: Failure of hyperthermia to open rat blood-brain barrier: Reduced permeation of sucrose, *Acta Neuropathol.*, **57**: 255~262, 1982.
 - 14) Tervo, T., Joo, F., Palkama, A. and Salminen, L.: Permeation barrier to sodium fluorescein and fluorescein-labelled dextrans of various molecular sizes in brain capillaries, *Experientia*, **35**: 252~254, 1978.
 - 15) Steinwell, O. and Klazo, I.: Selective vulnerability of the blood-brain barrier in chemically induced lesions, *J. Neuropathol. Exptl. Neurol.*, **25**: 542~559, 1966.
 - 16) Wolman, M., Klazo, I., Chui, E., Wilmes, F., Nishimoto, K., Fujiwara, K. and Spatz, M.: Evaluation of the dye-protein tracers in pathophysiology of the blood-brain barrier, *Acta Neuropathol. (Berl)*, **54**: 55~61, 1981.
 - 17) Takado, M., Hirose, G., Chujo, T. and Yoshioka, A.: Histological changes of radiofrequency (RF)-induced local capacitive hyperthermia on rat brain, in Y. Onoyama (eds): *HYPERTHERMIC ONCOLOGY '86 IN JAPAN*, 1987, p. 223~224.
 - 18) Lin, J.C. and Lin, M.F.: Microwave hyperthermia-induced blood-brain barrier alterations, *Radiat. Res.*, **89**: 77~87, 1982.

(平成4年2月14日受付)