

グリーニョフ イゴリ

氏名	GRINEV IGOR
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第19号
学位授与の日付	平成17年 3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	温熱療法におけるラット脳及びグリオーマの局所血流変化に関する研究 —Laser Doppler Flowmetry による組織内局所血流測定—
論文審査委員	主査 教授 田中 隆一 副査 教授 高橋 均 副査 教授 西澤 正豊

博士論文の要旨

脳腫瘍の局所温熱療法において、脳および腫瘍の局所血流がどのように変化するかについては、未だ明らかではない。これまで、局所脳血流は脳表面においてのみ測定可能であったが、最近 Laser Doppler Flowmetry (以下 LDF) の開発により、深部脳組織の局所血流測定も可能となった。そこで、本研究では、ラットグリオーマに対する組織内加温時の、脳およびグリオーマの局所血流の変化を LDF を用いて検討した。

【方法】 実験には正常ラット (16 匹) およびラット C6 グリオーマモデル (15 匹) を用い、局所加温には針型電極を用いる 13.56MHzRF 組織内加温システムを用いた。RF 電極、温度センサーおよび LDF プローベは右頭頂にアクリル製のテンプレートを用いて目的の脳あるいは腫瘍内まで定局的に挿入、設置した。温度センサーと LDF プローベはそれぞれ RF 電極から 2mm の位置に置いて、測定した。加温の目標温度は 39°、41°C、43°C および 45°C とし、各群でそれぞれ目標温度に到達した時点で局所血流を測定した。また各群とも目標温度で 15 分間加温し、72 時間後に断頭して病理組織学的検索を行った。

【結果】 正常脳の加温では、39°C 群および、41°C 群では、局所脳血流は加温とともに徐々に増加して、それぞれ基礎値の 126%、140% となった。43°C 群では、血流は基礎値の 149% にまで増加した後低下し、終了時には基礎値の 97% にまで減少した。また、45°C 群では 45°C に到達するとともに血流は基礎値の 158% に増加し、その後急速に下降して基礎値の 60% となった。一方、脳腫瘍モデルにおいては、正常脳と全く異なる結果を示し、39°C 群で加温終了時に基礎値の 116% の一過性の増加を示したが、41°C 群、43°C 群および 45°C 群では温度上昇とともに局所腫瘍血流は減少し、それぞれ基礎値の 66%、62%、42% となった。病理組織学的に加温による凝固壊死巣の大きさを検討してみると、39°C 群、41°C 群、43°C 群および 45°C 群における凝固壊死の大きさは、正常脳ではそれぞれ直径 $1.2 \pm 0.1\text{mm}$ 、 $2.4 \pm 0.2\text{mm}$ 、 $3.5 \pm 0.2\text{mm}$ 、 $4.1 \pm 0.2\text{mm}$ 、腫瘍では $1.5 \pm 0.1\text{mm}$ 、 $3.2 \pm 0.2\text{mm}$ 、 $5.0 \pm 0.2\text{mm}$ 、 $5.5 \pm 0.3\text{mm}$ であり、いずれの加温群においても凝固壊死巣の大きさは腫瘍組織の方が正常組織よりも有意に大きかった。

【考察】LFD を用いてラット正常脳およびグリオーマの局所血流を測定した結果、局所加温による正常脳と脳腫瘍の局所血流量の変化の相違が明確となった。すなわち、正常脳においては温度の上昇とともに血流が増加し、43℃以上の加温では、150%の血流増加に引き続き血流が減少した。一方腫瘍では、温度上昇に伴う血流増加のパターンは41℃以上の加温では見られず、加温とともに減少することが確かめられた。したがって、脳腫瘍では本来血流が少ない上に加温により血流が減少するために、腫瘍の選択的加温がさらに得やすい条件となり、加温に適した環境になっているものと推測された。また、腫瘍周囲の脳組織では、41~42℃の比較的低い加温により著明な血流増加をきたすことから、局所温熱療法に化学療法を併用する意義が高いものと考えられた。

審査結果の要旨

悪性脳腫瘍の局所温熱療法における脳および腫瘍組織の血流動態は未だ明らかではない。申請者は、加温組織の局所血流を経時的に測定できる Laser Doppler Flowmetry (LDF) を用い、正常ラットおよび C6 グリオーマモデルの加温時の血流変化と加温後の凝固壊死巣の大きさを検討した。加温には針電極を用いる RF 加温システムを用いた。

その結果、正常脳においては加温とともに局所血流は増加し、39℃で基礎値の126%、41℃で140%、43℃で149%、45℃で158%にまで達し、さらにこれらの温度で加温を続けると43℃群、45℃群では血流は減少し始め、それぞれ97%、60%まで減少した。一方、腫瘍では脳と全く異なる反応を示し、血流は39℃で基礎値の116%とわずかに増加したが、41℃群、43℃群、45℃群では加温とともに減少し始め、それぞれ基礎値の66%、62%、42%となった。これらの結果から、局所加温により脳の血流は著明に増加するが、悪性腫瘍では血流増加反応は乏しく、血流は加温とともにむしろ著明に減少するため、腫瘍組織の選択的加温が促進されることが明らかとなった。また、各温度群における凝固壊死巣は、正常脳組織よりも腫瘍組織において有意に大きいことが確認された。

以上、本研究は悪性脳腫瘍の局所加温における脳および腫瘍の局所血流の経時的変化を LDF を用いて検討し、両者が全く異なる反応を示すことや、腫瘍組織が選択的に加温される生物学的根拠を明らかにした点に学位論文としての価値を認める。