

## ガンマナイフによる組織変化と臨床応用

富田美穂子<sup>1</sup>, 林 基弘<sup>2</sup>

<sup>1</sup>松本歯科大学 口腔生理学講座

<sup>2</sup>東京女子医科大学 脳神経外科学講座

Histological changes and clinical outcomes after gamma knife surgery

MIHOKO TOMIDA<sup>1</sup> and MOTOHIRO HAYASHI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Department of Physiology, School of Dentistry, Matsumoto Dental University*

<sup>2</sup>*Department of Neurosurgery, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University*

### Summary

Gamma knife surgery (GKS) has been increasingly utilized to manage a wide variety of indications including arteriovenous malformations, brain tumors, Parkinson disease, or focal epilepsy. In clinical practice, GKS is thought to be a safe and effective treatment for these diseases, even if patients are old or at high risk; however, little is understood about the alteration of biological properties induced by gamma irradiation during procedures using this device. In recent studies using animals, it has been shown that low-dose gamma irradiation promotes survival of injured neurons in the central nervous system via homeostasis-driven proliferation of T cells, whereas a high dose causes marked degeneration of the capillary endothelial cells, consequently inducing edema and necrosis in the irradiated area. More recently, GKS has also been employed to treat intractable pain control, such as trigeminal neuralgia, thalamic pain and cancer pain. Some investigators have suggested that gamma irradiation may relieve completely these pains by increasing the levels of  $\beta$ -endorphin in both blood and cerebrospinal fluid. Thus, it is very important to conduct further basic experiments to determine the optimal treatment protocol using GKS for various diseases across many fields.

### はじめに

ガンマナイフとは放射線外科手術の1つであり、半円球状かつ同心円状に配置された201個の<sup>60</sup>Co線源から放出された $\gamma$ 線を1点に集中させて高線量を一括で照射する治療法である<sup>1)</sup>。この $\gamma$

線照射によって破壊された組織と正常組織との境界線はあたかも外科手術のメスを用いて切り取ったように明瞭であるので、 $\gamma$ 線を用いたメスという意味からガンマナイフと呼ばれるようになった。これは開頭手術をせずに脳病変を治療・コントロールできる極めて低侵襲的な治療法であるた

め、最新機器として1990年に日本にはじめて導入されて以来その数は年々増加し、現在では51施設で稼動している。

ガンマナイフは1968年 Leksell<sup>2)</sup>により機能的脳疾患の治療を目的に開発されたが、その後はむしろ脳動静脈奇形、転移性脳腫瘍、良性脳腫瘍、眼内の悪性黒色腫<sup>3)</sup>に利用されて効果が得られたため、世界に知られるようになった。そして近年、再度機能的脳疾患への応用が注目され、Parkinson 病やてんかん、さらに三叉神経痛<sup>4)</sup>、癌性疼痛<sup>5,6)</sup>、中枢性疼痛<sup>7)</sup>などの難治性疼痛に対してもガンマナイフ治療が積極的に用いられ有効性が認められている。

本稿では、 $\gamma$ 線を中心に放射線が組織に及ぼす影響と機能的変化についてのこれまでの知見と、著者らが行ってきたガンマナイフの基礎研究と臨床応用、特に三叉神経痛への適応方法と治療経過について概説する。

### ガンマナイフの基礎研究

#### 1) 放射線による組織への影響

放射線の生体への影響は各細胞組織によって異なっており、感受性が高い細胞はリンパ球、精巢の精原細胞、造血系の幹細胞である。これに対して神経組織、線維組織、脂肪組織などは感受性が低く放射線抵抗組織ともいわれている。しかし放射線感受性が低い組織でも、組織内に存在している小血管は感受性が非常に高いために照射される線量によっては血管平滑筋や内皮細胞が障害を受けて虚血や血管閉塞による血流障害が起こる<sup>8-10)</sup>。このような障害の発現の様子や回復力は組織によって異なるが、血管修復が不可能となった場合には二次的障害としてその部位の組織は壊死を起こすと考えられる。

放射線のエネルギーは数多くの原子、分子の電離・励起という形で伝わり、フリーラジカルを発生させることは周知のとおりである。このラジカルは単独または相互反応をすることにより、生体の蛋白、脂質、核酸、酵素などを攻撃して正常組織に障害を与える<sup>11)</sup>。Dubnerら<sup>12)</sup>は $\gamma$ 線照射後に発生する組織変性も活性酸素の発生が原因であり、この変性の時期や障害の程度は照射線量に依存すると示唆している。そして血管系への影響に関しては、放射線により発生する活性酸素と血管

内皮細胞から放出される血管拡張作用を有するNOによる複雑な相互の関係により障害が起こると考えられている<sup>13)</sup>。

また放射線が消化管に与える影響も重篤である。特に小腸における腺窩細胞の放射線感受性は極めて高いことより、低線量であってもこの細胞の分裂が停止するため栄養吸収機能が障害を受け、腹部の悪性疾患に対しての放射線治療を施行すると頻繁に腹痛や下痢が起こるのはこのためであろう。Linardら<sup>14)</sup>は腹部への $\gamma$ 線照射によりインターロイキンI $\beta$ やTNF- $\alpha$ などの炎症ケミカルメディエーターの放出、さらに substance P (SP) の分泌の低下、それに伴う SP 受容体の感受性の上昇を確認した。Krantisら<sup>15)</sup>も $\gamma$ 線照射による胃腸の障害は、放射線照射が神経伝達物質の分泌に何らかの影響を与えたことと、ムスカリン性アセチルコリン受容体の感受性変化に深く関与しているのではないかと示唆している。このように放射線による影響は各組織によって多少異なるものの、放射線が神経伝達物質の分泌や受容体の感受性に変化を与える事は非常に興味深い。

その一方で、低線量の放射線照射は慢性リンパ性白血病<sup>16)</sup>や非ホジキンリンパ腫<sup>17)</sup>、AIDS の治療<sup>18)</sup>に利用されている。これは0.1-0.25 Gy を数回にわたり照射し、トータル1.5-2 Gy を照射するという方法で、この照射は病変自体を破壊するというよりは免疫力を上昇させることを目的としている<sup>19)</sup>。 $\gamma$ 線の場合も同様にリンパ組織や全身に対しての低線量照射はT細胞の増殖を誘発し、損傷した脊髄や神経の変性を修復することが証明されている<sup>20)</sup>。放射線が組織に障害を加えることは一般に知られているが、低線量照射による免疫力の上昇や神経の修復作用については今後の更なる研究と応用が期待される。

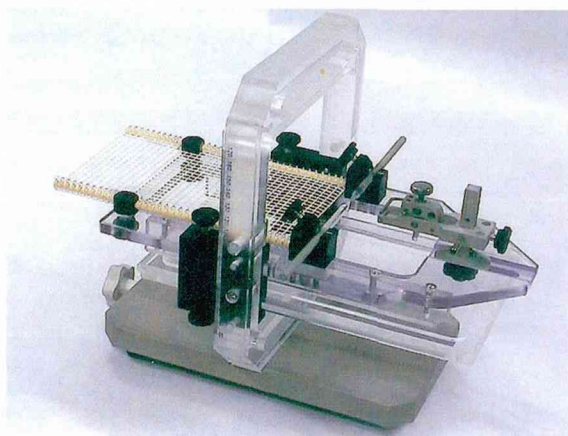
#### 2) ガンマナイフによる脳組織への影響

実際の治療に用いられているガンマナイフの装置(図1)は、構造上の理由から頭部にしか照射が出来ない。したがってガンマナイフの研究は動物を用いた研究においてもやはり脳に照射している研究者が多い。Régisら<sup>21)</sup>はこの治療用のガンマナイフの装置に固定が可能なラット専用フレーム(Régis-valliccioni)(図2)を用いてガンマナイフ100 Gy(4mm collimator, 以下特別な記



**Fig.1** : Leksell Gamma Knife, Model C-APS

This is a form of radiosurgery, with 201 carefully focused beams of radiation from Cobalt-60 sources.



**Fig.2** : The Regis-Valliccioni frame, which was especially designed for GKS experiments in animals. The rat fixed in the frame was subjected to both MRI imaging and gamma radiation.

載がない場合は 4 mm collimator を用いたものとする) をラットの線条体に照射し、脳内物質の変化を測定する実験を行った。この結果、グルタミン酸とドーパミンは照射後45-90日で減少を示し、グリシンは72日までは増加傾向にあるがその後は減少し、GABA系物質は変化を示さなかった。このような脳内物質における生化学的変化の報告を受けて以来、ガンマナイフの基礎的研究である照射線量と脳組織の経時的変化を観察した報告が多数見られるようになった。研究者により照射部位は様々であるが、尾状核<sup>22)</sup>、前頭葉<sup>23)</sup>、頭頂部<sup>24)</sup>、海馬<sup>25)</sup>に照射した多くの報告を総合すると、共通した知見として100 Gy以上の照射では照射後数時間で血管内皮細胞の過形成や血管壁の肥厚などを含む血管系の変化が生じること、さらにその後数日でアストロサイトの増殖が認めら

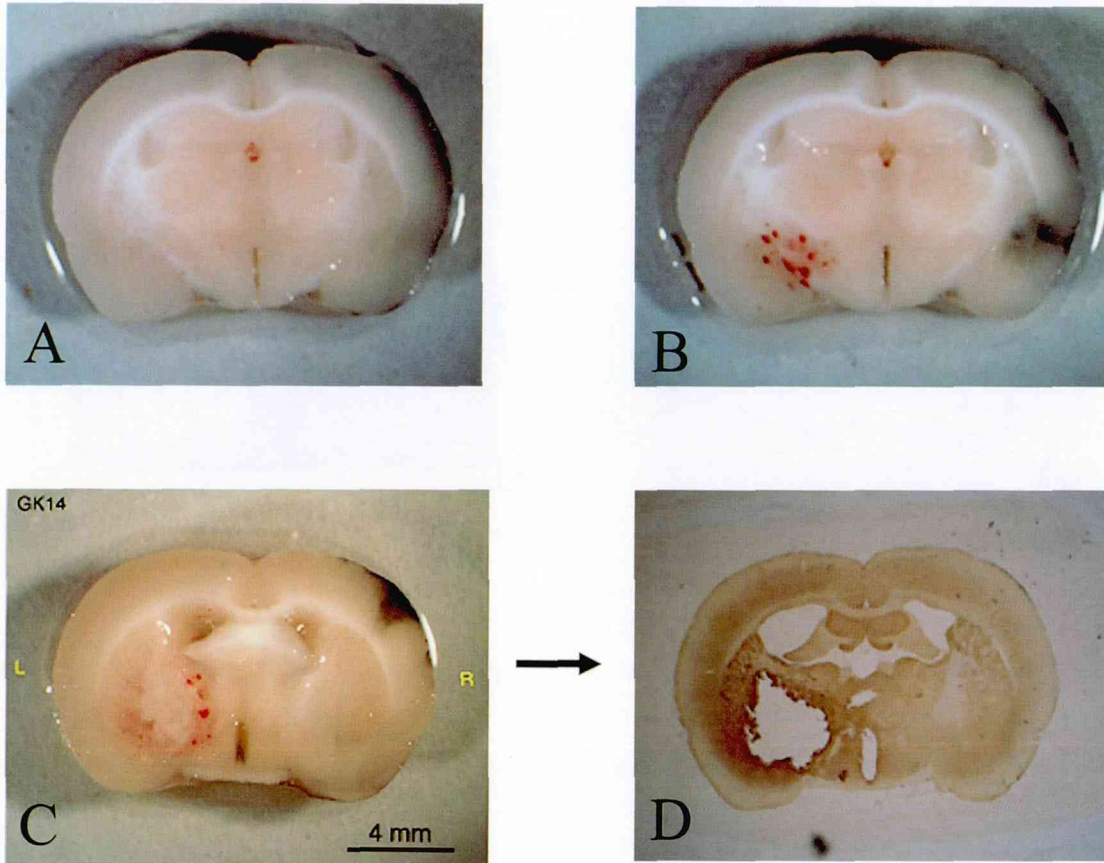
れ、出血・浮腫・壊死が3ヶ月以内に出現することがあげられる。70-80 Gyの照射では100 Gy照射時とほぼ同様の経過をたどるが、出現時期が遅いようである。50-60 Gyの照射では病理学的変化が見られないとの報告や、血管拡張は見られるが壊死には移行しないとの報告もありさまざまである。20-30 Gyの照射では脳内の血管壁細胞の細胞間が拡張し細胞壁が肥厚、また内皮細胞の核が拡大するなどの血管系に局限した変化が報告されている<sup>26)</sup>。そして20 Gy以下の照射では組織学的変化は見られないという報告が多い。

### 3) 行動と組織変化

空間認知能力と記憶力を測定するモリスの water maze-test を海馬に $\gamma$ 線を照射したラットに施行すると、150 Gy照射群は1ヶ月以内にテスト時間の延長があらわれ、75 Gy照射群は6ヶ月後にテスト時間の延長があらわれたと報告されている<sup>27)</sup>。これらの能力低下時期は組織学的には壊死が生じている時期と一致していた。

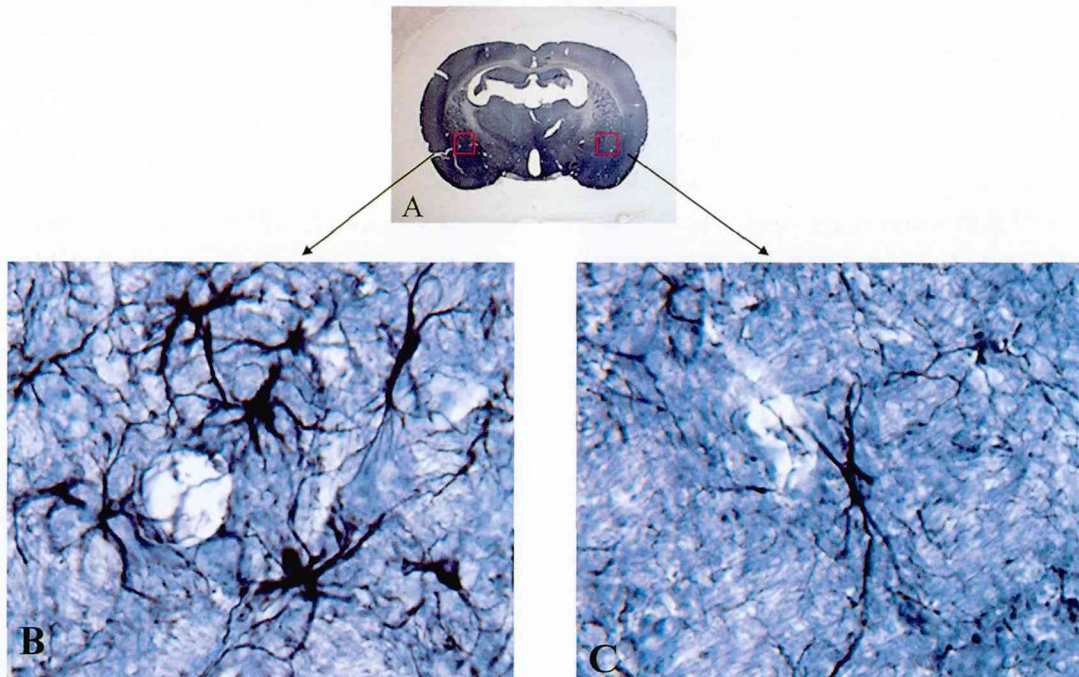
そこで我々は、Leksell gamma knife model C (図1) を使用して Régis-valliccioni フレーム (図2) に固定したラットの線条体に150 Gyを照射した後の脳の組織学的変化と自発運動の変化およびアポモルフィンによる旋回運動を観察した。照射後13日で点状の出血斑が出現し、19日では肉眼でも明瞭な出血斑が広範囲に見られ、4週間経過すると照射領域と同等の大きさの壊死が観察されその周辺には出血斑が認められた (図3)。照射後13日目の組織切片をGFAP染色すると、照射側のアストロサイトは非照射側に比べて明らかに大きく、太くなっているのが認められた (図4)。したがって我々が得た実験結果より、ラットの脳に150 Gyを照射すると、まずアストロサイトの大きさに変化が現れ、その後出血斑が広がり、そして不可逆的に細胞壊死への順序を辿っていく傾向がうかがわれた。

同時に線条体のドーパミンレベルの変化を経時的に調べるためのアポモルフィンによる旋回運動の観察を行った。これは線条体の左右の活動レベルに違いが生じた時にドーパミンアゴニストであるアポモルフィンを投与すると、左右の線条体機能のアンバランスが増幅されて、ドーパミン活性が低下している側に旋回を示す運動である。この



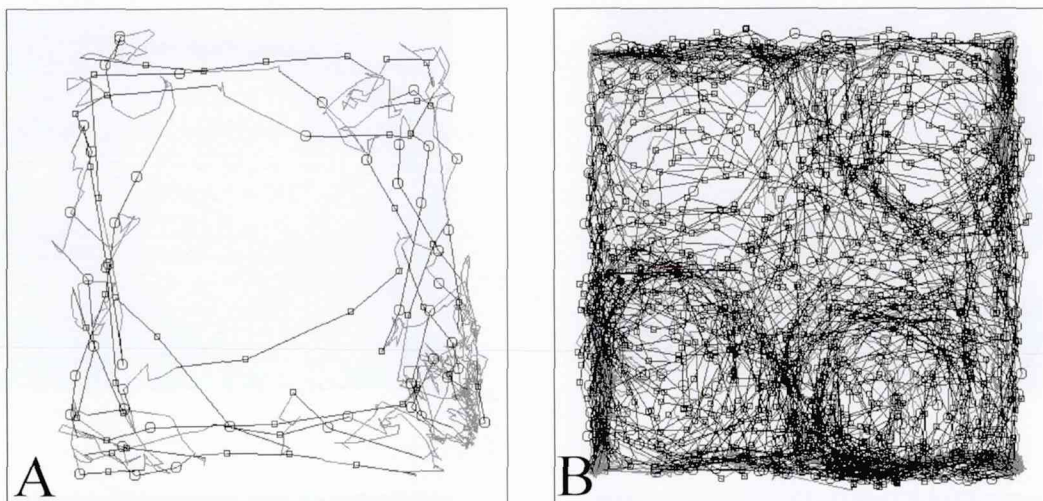
**Fig.3** : Morphological effects of radiation on the brain

- A : No change was seen on 13 days after radiation.
- B : Petechia was seen in the irradiated area on 19 days after radiation.
- C : Around the irradiated area, necrosis lesion and petechia were seen on 4 weeks after radiation.
- D : Necrosis lesion was seen on 4 weeks after radiation when stained with GFAP.



**Fig.4** : Microphotographs stained with GFAP on 13 days after radiation.

No necrosis lesion was seen (A) ; however, fibrous astroglial cells in the irradiated side (B) were larger than those in control side (C), when the images were magnified.



**Fig.5** : Tracks of rat behavior

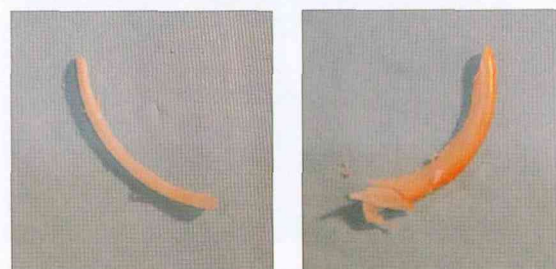
Tracing of rat movement at 4 weeks after 150 Gy radiation before (A) and after (B) apomorphine administration. The total length of the trace during the pre-drug period (A) was calculated as the spontaneous activity. Characteristic circling behaviors were seen during post-drug period (B).

テストは、投与するアポモルフィンが体内で代謝されることから、繰り返しの実験が可能であり、照射による線条体機能の変化を経時的にかつ長期にわたって追跡できる利点がある。照射後4週目のラットにアポモルフィンを投与すると照射側への典型的な小回りの旋回運動が観察された(図5B)。組織上では照射後19日で広範囲に出血斑が出現しているにもかかわらずこの時期にアポモルフィンによる旋回運動を示さないことから、完全な壊死状態が生じる前までは何とか左右のドーパミン活性レベルは保たれていたであろう。照射後4週目の組織は明らかに組織欠損が認められる時期であるので、それ以前から照射側の神経細胞数は減少していたことが予想される。Heyekら<sup>27)</sup>によるモリスのwater maze-testの結果と我々の結果を合わせると、ある程度の神経が減少したとしても、残存神経からの伝達物質の分泌の増加やあるいは受容体の発現レベルや感受性の上昇による代償性変化が惹起されるために機能は保たれ、機能的変化が認められる時点では組織変化がかなり進行しているということになる。しかしながら、アポモルフィンによる旋回運動が見られない時期においても、 $\gamma$ 線照射ラットの自発運動はコントロールラットに比較してやや増加していた<sup>28, 29)</sup>。

#### 4) 照射部位の決定方法

我々が実験を始めた初期の頃、ラットの線条体

に150 Gyを照射したにもかかわらず6ヶ月経過しても脳組織に変化は認められず、行動観察においても一定の傾向が見受けられなかった。この結果は、それまでに報告されている他の研究者のものとは大きく異なるため何かが寂然としなかった。それでも注意深く観察を続けると、照射後9ヶ月程経過した数匹のラットの照射側の下顎前歯に劣成長が観察された(図6)。この歯の変化は、照射側の下歯槽動脈の障害による二次的変化ではないかと推測すると、 $\gamma$ 線の照射部位が線条体の位置より下方側にずれている可能性が考えられた<sup>30)</sup>。それまでの照射部位の決定は、撮影したMRI画像とラットの脳MAPを比較しながらフリーハンドで画像上に直径4 mmの円を描く方法で設定していた(図7)。そこで、照射部位の決定方法を変更するためにラットの脳MAP上で詳細に線条体中心部分を計測し、MRIでの3方向による画像上にその計測値をあてはめた。すなわちhorizontal画像上では前方から35.4%、正



**Fig.6** : Rat teeth on 9 months after irradiation  
A: Irradiated side B: Control side

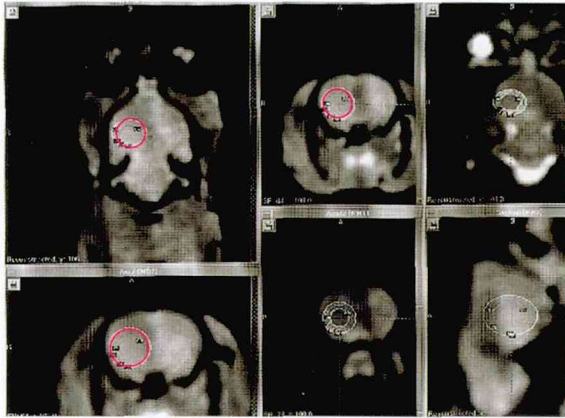


Fig.7: Target planning on the MRI images.

The target of the radiation was determined with reference to the visible structures on the MRI image.

中から左側に 3 mm の位置, coronal 画像上では正中から左側に 3 mm, 大脳上端部より下方に 5.6 mm, sagittal 画像上でも大脳上端より下方に 5.6 mm, 前方から 35.4% の部位を正確にマークをしてその部位を中心に照射を試みた. このようなプランで照射した結果, 4-8 週後の脳組織に壊死領域が認められたので, やはりそれ以前の方法を用いると決定した部位に正確に照射されていないことが判明した. そこで, さらに正確さを確かめるために, 組織切片上で認められる壊死状態の中心と MRI 上で決定した照射部位の中心の位置を比較検討してみた. その結果, 両者間に前後径  $0.3 \pm 0.3$  mm, 側方  $0.4 \pm 0.3$  mm, 深さ  $0.9 \pm 0.6$  mm の誤差が生じていることが判明した<sup>31)</sup>. このように MRI 上に見られる比較的明確な部位 (脳の上端や正中) から詳細に計測された部位を基準に照射をしても上記のような 1 mm 以内のずれが生じることになる. この事実より, 照射部位を決定する際には, MRI の欠点であるゆがみの補正を確実に行う必要がある. 臨床では多くの場合このゆがみを補正するために, ガンマナイフ照射前には MRI と CT の両方を撮影した後両者を用いて照射部位を決定するという, それぞれの長所をうまく生かした精度の高い治療が推奨されている<sup>32)</sup>.

##### 5) 末梢神経への影響

我々はラットの坐骨神経に治療用のガンマナイフ装置を用いて  $\gamma$  線を照射し,  $\gamma$  線が正常な神経に及ぼす影響と機能障害が発現するかを調べた.

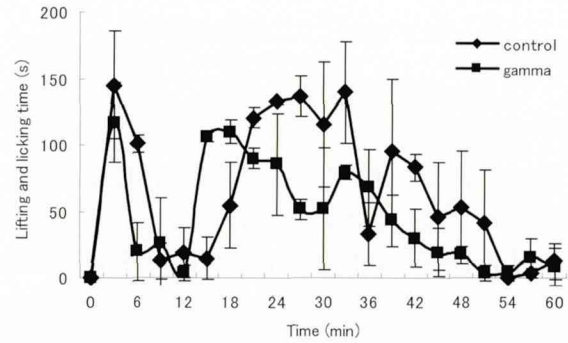


Fig.8: The licking and lifting time after formalin injection in the control and GK experimental groups. The data represent the mean  $\pm$  S.D. (n=5) of licking times measured for an every 3-min interval.

上述のように, MRI 上で照射部位を決定すると実際の照射部位との間にずれが生じる問題があるため, 坐骨神経への照射は 8 mm collimator を用いて 100 Gy を照射した. 坐骨神経上に照射を受けたラットを最長 9 ヶ月間観察を行った結果, 照射後の行動に特徴的な変化は見受けられなかった. また鎮痛過敏を迅速かつ正確に測定することが可能なプランターテスト<sup>33)</sup> (Ugo Basile: 7370) を用いて一週間毎に照射側と非照射側の比較を行ったが, 両者の間に有意差は認められなかった. これらの結果より, ガンマナイフ照射による機能的変化や痛覚過敏等の障害は 9 ヶ月以内には起こらないことがわかった. さらに照射後 26 週目のラットにホルマリンテスト<sup>34)</sup>を施行すると第 2 層における時間はコントロールラットに比べて有意に短かった<sup>35)</sup> (図 8). ホルマリンテストとは動物の足底部にホルマリンを皮下注射し, この薬に対する痛みに対してラットが足を床から上げたり, 足の裏をなめる行為の時間を測定するテストである. 注入後 5 分間の痛みは末梢神経の直接的な痛みであり (第 1 層), その後暫くその行為が中断され約 10 分後より再び激しく足をなめる行為が出現する (第 2 層). これは脊髄後角での NMDA 受容体開口に伴う痛みの増強作用に起因するものと解釈されている. 我々の実験でコントロールラットに比べてガンマナイフ照射を施行したラットの第 2 層の時間が有意に短かったのは,  $\gamma$  線照射が痛みに対して何らかの抑制作用を導いたものと考えられる. 今後さらにこの抑制作用の効果について追求する実験が必要である.

ガンマナイフの臨床的評価

I. 三叉神経痛に対する応用

1) 治療の実際

三叉神経痛に対するガンマナイフ治療は、一般的には第1選択ではなく、高齢者などで全身麻酔下の手術自体にリスクがある患者、あるいは薬物療法や外科手術が無効であった症例に対して行われる(図9)。

1953年 Leksell は初めて三叉神経痛の治療にγ線を応用し、低線量で三叉神経節に照射して経過観察を行ったところ副作用もなく良好な結果を得ている<sup>36)</sup>。その後、三叉神経痛に対するガンマナイフ治療を発展させるために安全かつ効果的な照射部位の検討がなされた結果、現在では2通りの方法が用いられている。1つは Pittsburgh University group を代表とした root entry zone (REZ: 三叉神経脳幹入口部から2-4 mm 遠位部) 上に定める方法<sup>37,38)</sup>と、もう一つは Timone

University group を代表とした retro Gasserian (錐体骨三叉神経切痕部) に定める方法<sup>39)</sup>である。前者の部位である root entry zone に照射した症例では60-80%において有効な治療成績が得られているが、その反面副作用として10-20%に顔面の知覚低下が出現している<sup>4,40)</sup>。両部位による効果の比較では、除痛効果は前者への照射の方が後者への照射より早く認められる傾向があると言われている<sup>41)</sup>。国内ではほとんどが root entry zone に最大線量70-80 Gy を照射する治療法が選択されており<sup>42)</sup>、照射部位が三叉神経根出口部から距離が短いほど優れた効果が得られているが、合併症の発現率は高い。

後者の retro Gasserian は、脳幹から少し離れているので放射線による障害を回避でき、かつ、比較的高い線量90 Gy の照射が可能であるため我々はこちらを照射部位に選択している。その際には Leksell フレームをフレーム面と三叉神経が平行となるように頭部に直接固定し、その状態のまま MRI と CT の両者を撮影する。動物実験で証明されたように MRI のみで照射部位を決定すると MRI のゆがみにより正確な位置への照射が困難であるため、本来のガンマナイフの効果は十分に得られない<sup>43)</sup>。したがって、临床上では CT 撮影を同時に行うことで MRI で生じるゆがみを確実に補正して照射部位を適確なものとする必要がある(図10)。

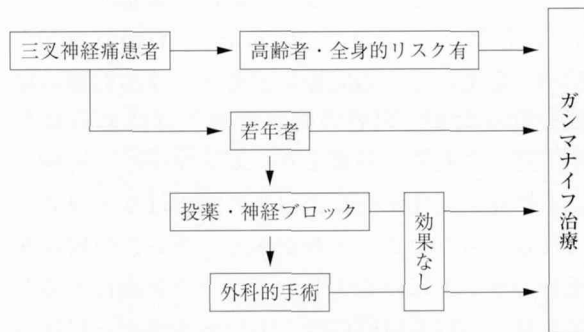


Fig.9 : Diagram of treatment planning for trigeminal neuralgia

2) 照射後の経過

これまでの報告では、ガンマナイフは典型的な

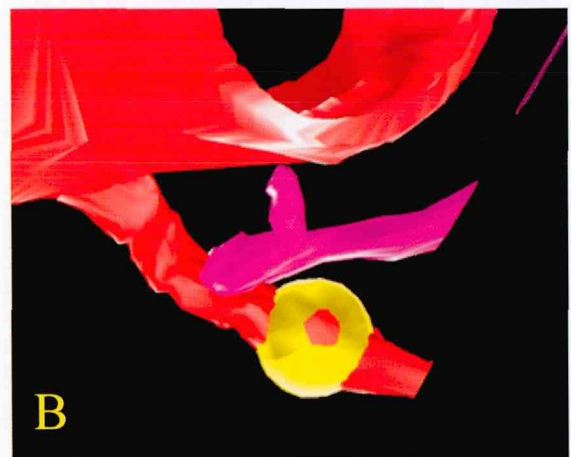
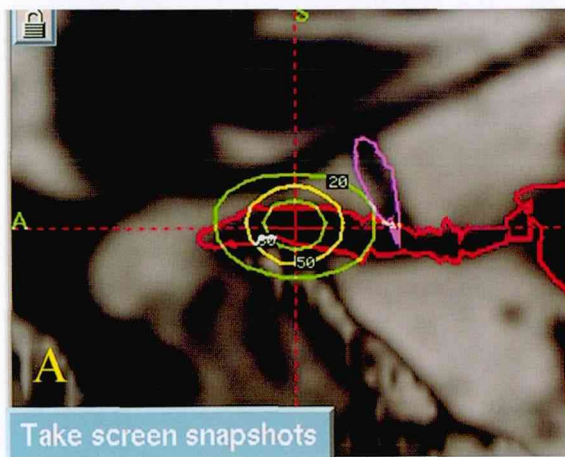


Fig.10 : Gamma planning image, showing the target for trigeminal neuralgia.

The anatomical relationship between trigeminal neuron, blood vessel, and brainstem was displayed by the 2 D image (A) and 3 D image (B), respectively. The target area of 4 mm diameter covers trigeminal neuron on the retro gasserian.

特発性三叉神経痛に対してはかなり有効な治療法<sup>44)</sup>であるが、三叉神経領域の帯状疱疹後の神経痛、非特定性顔面痛や三叉神経障害による神経因性疼痛のような非典型的な三叉神経痛には効果は低いといわれている。また、微小血管減圧術の既往歴がある症例では人為的操作による三叉神経の走行に歪みが生じている可能性があるため、ガンマナイフの効果を得ることが難しいとされている<sup>45)</sup>。

我々は三叉神経痛に罹患してガンマナイフ治療を受けた18症例に対して、詳細な問診と感覚検査(温度感覚・触覚・痛覚)を施行した。初診時の痛みの Visual Analog Scale (VAS) の平均値は8.5とかなり高い数字を示した。その他の感覚検査のうち、原因神経枝範囲にアロデニアが認められた症例が2例、冷覚鈍麻が認められた症例が3例、触覚の検査 von Frey test では患側の触覚閾値が低下していた症例が1例、左右の触覚閾値が同等の症例が1例、その他の16症例においては患側に触覚鈍麻が認められた。全症例においてガンマナイフ治療を受ける前段階でテグレトールの処方なされているので、照射後も完全に痛みが除去できるまでは継続して内服するように指示を行った。照射後10日以内では、照射時のフレームを留める部位の痛みの発現や、三叉神経痛の発作も時々起きるという状態で症状は不安定であった。しかし照射から1ヶ月経過すると16症例において痛みの軽減が認められた。その後2, 3ヶ月以内に急に激痛が起り悪化するケースも見られたが、この場合は一時的にテグレトールの投量を増加し経過を観察するとほとんどの症例においてその後1ヶ月以内に疼痛が消失していた。また、照射から8, 9ヶ月経過した後に再発するケースも見られたが、これも投薬の調節のみで2年経過した現在は良好である。初診時に認められたアロデニア、冷覚鈍麻、患部領域の触覚鈍麻は、痛みのVASが0になった時期にはすべて消失していた。そしてこの治療法の副作用として懸念された顔面の触覚鈍麻や眼球の乾燥感<sup>46)</sup>などの訴えは、我々の施設では全くみられなかった。さらに手術の既往がある症例にはガンマナイフの効果が期待できないという報告があるにもかかわらず、我々の治療経過では既往歴のある患者も既往歴のない患者とほぼ同時期に除痛効果が得られ現在も再発

は認められない。

このように三叉神経痛に対してガンマナイフ治療は有用であることが臨床結果から明らかになってきたが、除痛のメカニズムについては未だ不明である。感覚鈍麻を伴わずに疼痛のみを軽減しているという結果から、ガンマナイフ照射は有髄神経と無髄神経に対して異なる影響を持つのではないかと、あるいは神経の興奮発生や伝導系が抑制されたのではないかと示唆された。

## II. 他の疼痛に対する適応

35年程前から癌性疼痛に対して、外科的療法、高周波、アルコールを用いた下垂体破壊術が施行されてきた。この治療を受けた患者の65%に除痛効果は得られているが、多数の症例に汎下垂体機能不全が発症し、半数例に尿崩症を合併していた。そこで、近年このような癌性疼痛に対して8 mm collimator を用いて160-180 Gy を照射するガンマナイフによる下垂体破壊術が試みられている。その結果、以前に報告されているような尿崩症や汎下垂体機能不全、視機能障害などの副作用は認められず経過は良好である<sup>47)</sup>。また、難治性の中枢性疼痛として知られている視床出血や視床梗塞後に生じる視床痛に対してもガンマナイフを用いた下垂体破壊術が施行されており<sup>7, 48)</sup>75%の症例で除痛効果が得られている。一部の症例では一過性の尿崩症や再発も認められているが、重篤な内分泌異常や視機能異常は併発していない。このようにガンマナイフを用いた下垂体破壊術は頑痛にかなり効果的ではあるようだが、やはりそのメカニズムは未だに明らかではない<sup>49)</sup>。脳内にはオピオイド受容体が多数存在することが証明されているため、ガンマナイフ照射により $\beta$ -エンドルフィンなどの内因性オピオイドの分泌が促進され鎮痛効果を発現するのか、あるいはホルモン性の効果なのか、それとも神経機能変化による効果なのか、いずれにしても臨床上では疼痛に対してかなりの有効性が証明されていることは事実である<sup>50)</sup>。

## おわりに

基礎実験において、 $\gamma$ 線照射は血管系に影響を与えること、神経伝達物質の分泌、受容体の発現レベルや感受性の変化を誘発することは徐々に明



らかとなってきた。しかしながら、何故疼痛や腫瘍に対して効果があるのかは未だ予想の域を超えていない。またヒトの脳容積はラットの650-700倍であるため動物実験の結果がすべてに应用可能かは疑問ではあるが、ガンマナイフの作用機序をさらに解明することは今後の課題と考えられる。

臨床において、歯科領域の疾患である三叉神経痛に対してガンマナイフが利用され治療の有効性や安全性が確立されてきた。三叉神経痛は突発性の激痛が起こり食事・会話等の日常生活に支障をきたすばかりか、多くの場合不眠症状を伴い、精神的にも不安定となる。病気に罹患している時は非常に暗くうつむき加減であった患者が、治療後に痛みから解放されると表情はとても明るく、活動的な雰囲気に変化する。このように quality of life (QOL) を低下させるような不快な痛みを可能な限り早期に取り除くことが、我々歯科医師や医師に求められることであろう。そのためには確実な診断と適切な対応を行い、ガンマナイフのような画期的な新治療法を進展させ応用していくことは医学・歯学界において非常に重要である。

今後の継続的な臨床経過の観察と基礎研究により、除痛を含めたガンマナイフの効果をより明確にし、新たな領域でのガンマナイフの適応症を期待したい。

## 文 献

- 1) 高倉公明 (2002) Radiosurgery の現況と今後の展望。Radiosurgery の最前線-現況と展望, 1-5, 医歯薬出版, 東京。
- 2) Leksell L (1968) Cerebral radiosurgery, gamma thalamotomy in two cases of intractable pain. *Acta Chir Scand* **134** : 585-95.
- 3) Langmann G, Pendl G, Klaus-Mullner, Papefthymiou G and Guss H (2000) Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas : an 8-year experience. *J Neurosurg* **93** : 184-8.
- 4) Urgosik D, Liscak R, Novotny J Jr, Vymazal J and Vladyka V (2005) Treatment of essential trigeminal neuralgia with gamma knife surgery. *J Neurosurg* **102** : 29-33.
- 5) 林 基弘, 中谷幸太郎, 落合 卓, 平 孝臣, 井澤正博, 堀 智勝, 高倉公朋 (2000) 癌性疼痛に対するガンマナイフ治療, 定位放射線治療 **4** : 1-12.
- 6) Liscak R and Vladyka V (1998) Radiosurgical hypophysectomy in painful bone metastases of breast carcinoma. *Cas Lek Cesk* **137** : 154-7.
- 7) 平戸政史, 柴崎 徹, 高橋章夫, 渡辺克成, 佐々木富男 (2000) Gamma Knife を用いた中枢性疼痛 (視床痛) の治療, 機能的脳神経外科 **39** : 136-7.
- 8) Hechenkamp J, Nigri GR, Waterman PR, Overhaus M, Kossodo SC and Lamuraglia GM (2004) Gamma-irradiation modulates vascular smooth muscle cell and extracellular matrix function : Implications for neointimal development. *J Vasc Surg* **39** : 1097-103.
- 9) Fajardo LF and Berthrong M (1988) Vascular lesions following radiation. *Pathol Annu* **23** : 297-330.
- 10) Hopewell JW, Campling D, Calvo W, Reinhold HS, Wilkinson JH and Yeung TK (1986) Vascular irradiation damage : its cellular basis and likely consequences. *Br J Cancer Suppl* **7** : 181-91.
- 11) 吉村敏一 (1997) フリーラジカルの医学, 35-43, 診断と治療社, 東京。
- 12) Dubner D, Gisone P, Jaitovich I and Perez M (1995) Free radicals production and estimation of oxidative stress related to gamma irradiation. *Biol Trace Elem Res* **47** : 265-70.
- 13) Bourlier V, Diserbo M, Joyeux M, Ribuot C, Multon E, Gourmelon P and Verdetti J (1998) Early effects of acute gamma-radiation on vascular arterial tone. *Br J Pharmacol* **123** : 1168-72.
- 14) Linard C, Marquette C, Strup C, Aigueperse J and Mathe D (2003) Involvement of primary afferent nerves after abdominal irradiation : consequences on ileal contractile activity and inflammatory mediator release in the rat. *Dig Dis Sci* **48** : 688-97.
- 15) Krantis A, Rana K and Harding RK (1996) The effects of gamma-radiation on intestinal motor activity and faecal pellet expulsion in the guinea pig. *Dig Dis Sci* **41** : 2307-16.
- 16) Del Regato JA (1974) Total body irradiation in the treatment of chronic lymphogenous leukemia. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* **120** : 504-20.
- 17) Richaud PM, Soubeyran P, Eghbali H, Chacon B, Marit G, Broustet A and Hoerni B (1998) Place of low-dose total body irradiation in the treatment of localized follicular non-Hodgkin's lymphoma : results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **40** : 387-90.
- 18) Shen RN, Lu L, Kaiser HE and Broxmeyer HE (1997) Murine AIDS cured by low dosage total

- body irradiation. *Adv Exp Med Biol* **407** : 451–8.
- 19) Safwat A (2000) The immunobiology of low-dose total-body irradiation : more questions than answers. *Radiat Res* **153** : 599–604.
  - 20) Kipnis J, Avidan H, Markovich Y, Mizrahi T, Hauben E, Prigozhina TB, Slavin S and Schwartz M (2004) Low-dose gamma-irradiation promotes survival of injured neurons in the central nervous system via homeostasis-driven proliferation of T cells. *Eur J Neurosci* **19** : 1191–8.
  - 21) Regis J, Kerkerian-Legoff L, Rey M, Vial M, Porcheron D, Nieoullon A and Peragut JC (1996) First biochemical evidence of differential functional effects following Gamma Knife surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* **66** : 29–38.
  - 22) Yang T, Wu SL, Liang JG, Rao ZR and Ju G (2000) Time-dependent astroglial changes after gamma knife radiosurgery in the rat fore-brain. *Neurosurgery* **47** : 407–15.
  - 23) Kondziolka D, Lunsford LD, Claassen D, Maits AH and Flickinger JC (1992) Radiobiology of radiosurgery : Part I. The normal rat brain model. *Neurosurgery* **31** : 271–9.
  - 24) Kamiryo T, Kassell NF, Thai QA, Lopes MB, Lee KS and Steiner L (1996) Histological changes in the normal rat brain after gamma irradiation. *Acta Neurochir (Wien)* **138** : 451–9.
  - 25) Liščák R, Vladyka V, Novotný J Jr, Brožek G, Náměstková K, Mareš V, Herynek V, Jiráček D, Hájek M and Syková E (2002) Leksell gamma knife lesioning of the rat hippocampus : the relationship between radiation dose and functional and structural damage. *J Neurosurg* **97** : 666–73.
  - 26) Reinhold HS, Calvo W, Hopewell JW and van der Berg AP (1990) Development of blood vessel-related radiation damage in the fimbria of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **18** : 37–42.
  - 27) Herynek V, Burian M, Jirak D, Liscak R, Namestkova K, Hajek M and Sykova E (2004) Metabolite and diffusion changes in the rat brain after Leksell Gamma Knife irradiation. *Magn Reson Med* **52** : 397–402.
  - 28) Major O, Szeigert GT, Radatz MW, Walton L and Kemeny AA (2000) Experimental stereotactic gamma knife radiosurgery. Vascular contractility studies of the rat middle cerebral artery after chronic survival. *Neurol Res* **24** : 191–8.
  - 29) Tokumaru O, Hayashi M, Katayama Y, Tomida M, Kawakami Y and Kouyama N (2006) Gamma Knife radiosurgery targeting protocols for the experiments with small animals. *Stereotact Funct Neurosurgery* : In Press.
  - 30) Murayama K, Tomida M, Hayashi M and Kawakami Y (2006) Abnormal crystal growth of rat teeth by excessive Gamma Knife irradiation of brain : Microsape ATR/FT-IR spectroscopy study. *ITE Letters* **7** : 84–6.
  - 31) Tokumaru O, Tomida M, Katayama Y, Hayashi M, Kawakami Y and Koutama N (2005) The effect of gamma knife irradiation on functions of striatum in rats. *J Neurosurg* **102** : 42–8.
  - 32) 林 基弘, 井澤正博 (2002) ガンマナイフ. *Radiosurgery の最前線—現況と展望*, 6–10, 医歯薬出版, 東京.
  - 33) Montagne-Clavel J and Oliveras JL (1996) The “plantar test” apparatus (Ugo Basile Biological Apparatus), a controlled infrared noxious radiant heat stimulus for precise withdrawal latency measurement in the rat, as a tool for humans? *Somatosens Mot Res* **13** : 215–23.
  - 34) Dubuisson D and Dennis SG (1977) The formalin test : a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain* **4** : 161–74.
  - 35) Tomida M, Hayashi M, Kawakami Y, Katayama Y, Kouyama N, Murayama K, Ando H and Asanuma N (2006) The sensitivity of the rat sciatic nerve after gamma knife irradiation. *ITE Letters* **7** : 87–91.
  - 36) Leksell L (1971) Stereotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia. *Acta Chir Scand* **137** : 311–31.
  - 37) Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JG, Young RF, Vermeulen S, Duma CM, Jacques DB, Rand RW, Regis J, Peragut JG, Manera L, Epstein MH and Lindquist C (1996) Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia : a multiinstitutional study using the gamma unit. *J Neurosurg* **84** : 940–5.
  - 38) Maesawa S, Salame C, Flickinger JC, Pirris S, Kondziolka D and Lunsford LD (2001) Clinical outcomes after stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*

- 94: 14-20.
- 39) 林 基弘, 堀 智勝 (2002) 三叉神経痛に対するガンマナイフ治療-最近の治療概念-, 脳の科学 **24**: 957-60.
- 40) McNatt SA, Yu C, Giannotta SL, Zee CS, Apuzzo ML and Petrovich Z (2005) Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* **56**: 1295-301.
- 41) 平井達夫, 吉田 守, 渡辺伸一, 瀧花寿樹, 小豆原秀貴, 山本義介 (2003) 三叉神経痛に対する Gamma Knife 治療の現状, 脳神経外科ジャーナル **12**: 661-9.
- 42) 平井達夫, 吉田 守, 渡部琢治, 山本善介 (2000) 三叉神経痛に対する Gamma knife 治療の経験, 定位的放射線治療 **4**: 21-9.
- 43) 都築俊英, 平林秀裕, 榊 寿右 (2004) 三叉神経痛に対するガンマナイフ, 機能的脳神経外科 **43**: 94-5.
- 44) 平 考臣, 堀 智勝 (2003) 脳神経外科臨床における疼痛の的確な診断, 脳外誌 **12**: 89-98.
- 45) 平戸政史, 柴崎 徹, 高橋章夫, 渡辺克成, 佐々木富夫 (2001) Gamma Knife による特発性三叉神経痛の治療, 定位的放射線治療 **5**: 75-81.
- 46) 松田信二, 芹澤 徹, 三澤園子, 佐藤真人, 小野 純一 (2003) 三叉神経痛に対するガンマナイフ治療後に出現する合併症の検討, 定位的放射線治療 **7**: 59-65.
- 47) Hayashi M, Taira T, Chernov M, Izawa M, Liščák R, Yu CP, Ho RT, Katayama Y, Kouyama N, Kawakami T, Hori T and Takakura K (2003) Role of pituitary radiosurgery for the management of intractable pain and potential future applications. *Stereotact Funct Neurosurg* **81**: 75-83.
- 48) Hayashi M, Taira T, Ochiai T, Chernov M, Takasu Y, Izawa M, Kouyama N, Tomida M, Tokumaru Y, Kawakami Y, Hori and Takakura K (2005) Gamma knife surgery of the pituitary: new treatment for thalamic pain syndrome. *J Neurosurg* **102**: 38-41.
- 49) Hayashi M, Taira T, Chernov M, Izawa M, Lisčák R, Yu CP, Ho R, Tomida M, Katayama Y, Kouyama N, Kawakami Y, Hori T and Takakura K (2004) Role of Pituitary Radiosurgery for Management of Intractable Pain and Potential for Future Work. *Radiosurgery Basel Karger* **5**: 161-70.
- 50) 林 基弘 (2004) 疼痛に対するガンマナイフ最新治療, 脳神経 **56**: 458-73.