

腫瘍組織の Microwave Coagulation による抗腫瘍効果

和歌山県立医科大学消化器外科（主任：勝見正治教授）

野口 博志，勝見 正治，田伏 克惇，青山 修，江川 博
小林 康人，永井 祐吾，山上 裕機

〔原稿受付：昭和58年3月14日〕

Anti-tumor Effects Caused by Microwave Coagulation Therapy of Tumor Tissue

HIROYUKI NOGUCHI, MASAHARU KATSUMI, KATSUYOSHI TABUSE, OSAM AOYAMA
HIROMU EGAWA, YASUHIITO KOBAYASHI, YUHO NAGAI
and HIROKI YAMAUE

Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College
(Director: Prof. Dr. MASAHARU KATSUMI)

A simple and bloodless resection of tumor in the parenchymatous organs (ex. liver and spleen etc.) has been able to be performed using 2,450 MHz Microwave Tissue Coagulator system with excellent homostatic capacity. On the other hand, in patients with unresectable cancer Microwave Coagulation (MC) therapy has been tried in order to destroy the tumor lesions and to increase auto-immunity in patients. This report was described whether MC therapy of the tumor lesions boosts anti-tumor effects in mice (BALB/c) with tumor (Sarcoma Meth A) in comparison with those of the other different tumor therapies.

Fourteen days after transplantation in the right posterior limb, 4 following different tumor therapies were evaluated as compared with control: (1) MC of the tumor (2) MC of the normal tissue (3) no therapy (4) resection of the tumor (5) control, without tumor and therapy.

Experiment (I): on the 14th day after therapy, living tumor cells were injected intraperitoneally for checking up the cancerosidal effect in comparison with different tumor therapies.

Experiment (II): on the 7th day after transplantation (before therapies), living tumor cells were injected as well as Experiment (I).

The MC and resection of the tumor caused cancerosidal effects equally by both Experiments, and in case of a great deal of residual tumor cells MC of the tumor was more advantageous for immunization than resection according to Experiment (II). It may be expected that MC for unresectable tumor lesions boosts anti-tumor effects in patients.

Key words: Microwave Coagulation Therapy, Anti-Tumor Effect, Microwave Surgery.

索引語：マイクロ波凝固治療，マイクロ波外科。

Present address: Wakayama Medical College 17-bancho Wakayama city, 640, Japan.

I. はじめに

Microwave Tissue Coagulator は肝臓・脾臓等の実質臓器に対して、そのすぐれた止血効果により簡単かつ無血的に腫瘍等の切除術を可能にした。教室ではこの装置を肝切除^{5,6,8,9,11)}、脾⁷⁾、脾部分切除、胃潰瘍および胃癌の内視鏡的止血等に応用してきた。また、手術、放射線治療、化学、免疫療法等以外の悪性腫瘍治療の新しい方向の1つとして、特に切除不能な肝転移巣に対して、腫瘍病巣の破壊および腫瘍抗原の増強を期待し、2,450 MHz の Microwave Coagulation (MC) 治療を試みてきた。

今回我々は、腫瘍組織に MC 治療を施した時、宿主に抗腫瘍力が生じるか否かを実験モデルを作成し検討した。

II. 実験材料および方法

(1) 動物および腫瘍

7ないし8週令の雄性 BALB/C マウスを使用し、腫瘍細胞には Sarcoma Meth A 細胞を使用した。Meth A 細胞は腹腔内移植後、7日目に採取し赤血球除去後3回洗浄、RPMI-1640 で調整した。

(2) Microwave Coagulator

出力源としては当科で開発した Microwave Tissue

Coagulator (MTC) [2,450 MHz, 平和電子 K. K.] を用い、これに monopolar antenna を接続して使用した(図1)。

(3) 担癌宿主の作成

BALB/C マウスの右後肢皮下に腫瘍細胞 4×10^6 個を RPMI-1640, 0.2 ml に浮遊させたものを移植した。

(4) 腫瘍の処理方法

腫瘍移植後2週目にエーテル麻酔下で腫瘍に下記の処理を加えた。

- (i) A群: MTC の monopolar antenna を腫瘍組織に刺し込み、1回あたり20 W, 15秒の処理を4方向から全周的に4回行なった。(図1)
- (ii) B群: 腫瘍を移植していない側の左後肢をA群と同様に MTC で 20 W, 15秒, 4回処理を行なった。
- (iii) C群: 無処理
- (iv) D群: 腫瘍組織を後肢とともに切除した。
- (v) 対照群: 腫瘍を移植する代りに0.2mlのPRMI-1640だけを右後肢に皮下注し、2週間後に処理としてエーテル麻酔だけのマウスを作成した。

(5) 抗腫瘍力の判定方法

無処理腫瘍細胞を腹腔内移植 (Challenge) し、その後生存日数を判定の指標とし、90日以上生存例を治癒

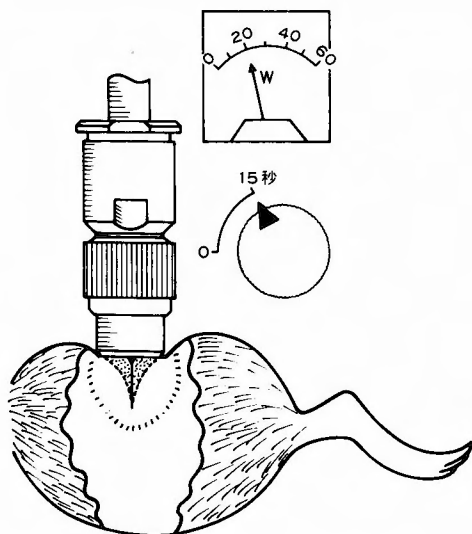


図1 腫瘍処理方法

Microwave Tissue Coagulator に接続した monopolar antenna 刺入による腫瘍処理
1回処理: 20 W, 15秒間

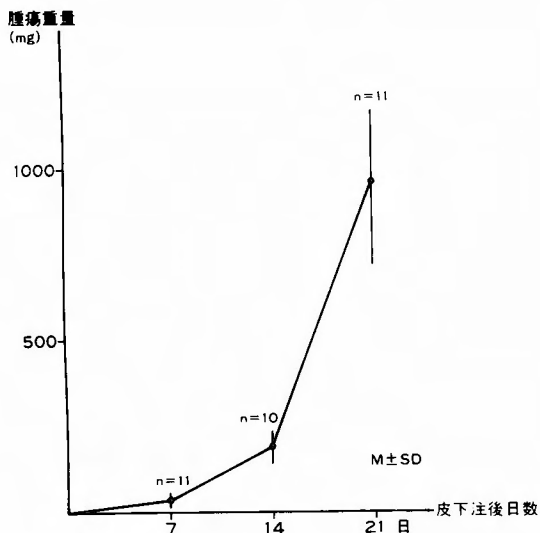


図2 腫瘍組織重量の経日的変化

Meth A 細胞, 4×10^6 個を背部皮下注後 7, 14, 21日目に腫瘍を摘出し、重量を測定

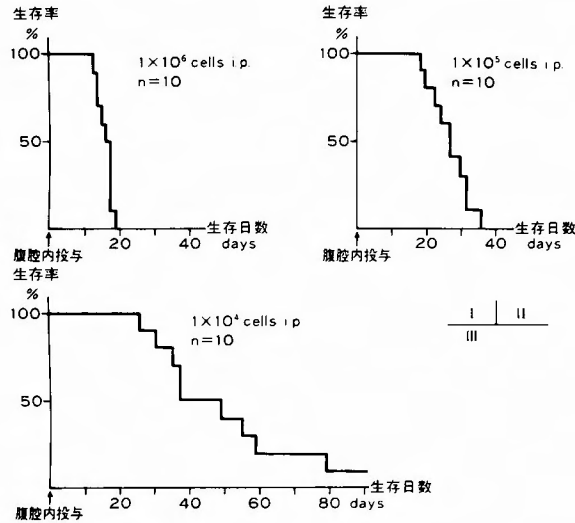


図3 Challenge 細胞数の検討
無処理 Meth A 細胞を BALB/c マウスの腹腔内へ投与、その後の動物の生存率、生存日数を算定。
I: 1×10^6 個投与の場合 II: 1×10^5 個投与の場合 III: 1×10^4 個投与の場合

とみなした。Challenge 細胞数には腹腔内移植後、マウス生存日数にバラツきの少い、最小細胞数の 1×10^5 個を用いた (図3)。

III. 実験 (I)

A~D群の処理の違いによる抗腫瘍効果の比較の為、腫瘍処理後2週目に Challenge した。

成績 (図4)
腫瘍皮下注後の経日的重量変化を図2に示す。

B, C群ともに抗腫瘍効果はみられず、最初の皮下移植腫瘍に耐えられなかった。A, D群のなかにも最初の移植腫瘍で死亡したと思われる例もあるが、対照群と比較しても生存日数が延び、30%前後のマウスが生じた。A, D群と対照群との間の90日生存率を比

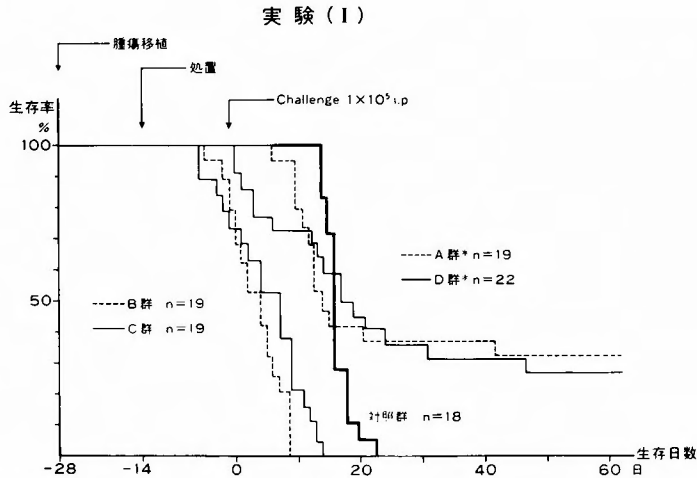


図4 実験 (I)
腫瘍処理後2週目に Challenge (Meth A, 1×10^5 個 i.p.) し、その後の動物の生存率、生存日数を算定。
(*Significant at $P < 0.05$ by χ^2 test as compared with control group)

実験 (II)

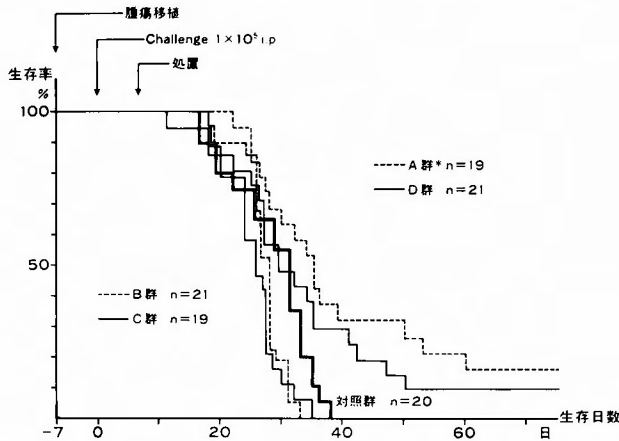


図5 実験 (II)

腫瘍処理の7日前に Challenge (Meth A, 1×10^5 個 i.p.) し, その後の動物の生存率, 生存日数を算定.

(*Significant at $P < 0.05$ by Mann-Whitney test as compared with control group)

較すると χ^2 test にて 5% 以下の危険率で有意の差がみられた.

IV. 実験 (II)

腫瘍処理の7日前にすでに Challenge を行なった. この実験は処理 (治療) 前に腫瘍の腹腔内転移を想定したモデルである.

成績 (図5)

実験 (I) と同様に B, C 群では抗腫瘍効果はみとめられなかった. A, D 群では対照群と比較して延命効果がみられ, 実験 (I) では両群に差がみられなかったが, 実験 (II) では有意の差はなかったが, D 群に比較して A 群の方が, 成績が良い傾向にあった. また対照群と比較し, A 群では Mann-Whitney test にて 5% 以下の危険率で有意の差がみられた.

V. 考 按

Microwave は以前より癌治療の 1 つとしての, Hyperthermia^{3,12)} に利用されてきた. この Microwave をできるだけ小領域に集中させ, 組織を凝固せしめ得る装置, つまり Microwave Tissue Coagulator⁵⁾ が開発された.

Microwave Tissue Coagulator は止血効果がすぐれている為, 肝臓^{5,8,11)}, 脾臓⁷⁾ 等の実質臓器や癌組織を直接凝固しても出血の危険は皆無であり, 一般に放置していた切除不能肝転移巣に対しても病巣の破壊と腫

瘍抗原増強を期待し, 安全に凝固治療ができるようになった. 実験結果から腫瘍組織化を MC 治療したり, 外科的切除するなどして, 腫瘍細胞を消失させるか, 減少させることで強い抗腫瘍効果が得られた点からして, 残存腫瘍をできるだけ少くすることが重要であると思われた. また, 残存腫瘍をほとんど消失させた場合, その治療方法の違い (MC 治療, 外科的切除) による抗腫瘍効果には特に差はみとめられなかったが, 残存腫瘍がかなり多い場合には MC 治療が効果的であった. 以上の点から, 臨床で今まで残存させていた転移巣に対して直接 MC 治療を行うことで, 腫瘍組織の減少をはかり, さらに外科的切除のみでは得られなかった抗腫瘍効果がこの治療で得られることから, MC 治療は悪性腫瘍治療の新しい 1 方向として注目すべきである. 実験 (I), (II) ではマウス後肢に移植した腫瘍に MC 治療を加えると 1 日以内にその後肢が脱落してしまう為, 凝固処理した腫瘍組織の量が少なくなってしまう. もし脱落しにくい部位で実験してやればもっと強い抗腫瘍力が得られたであろう. また正常組織に MC 治療を行なっても抗腫瘍効果は得られなかったことから MC 治療の効果は炎症等によって惹起される非特異的免疫効果ではないと考えた.

癌組織を直接破壊し, さらに抗原性の増強が期待できるものとして Cryosurgery¹⁴⁾ があるが, Cryosurgery と違って MC 治療は主に熱的効果で, 全く逆の効果である. Microwave の生物学的作用は, 熱的効

果の他に、特殊熱的効果、非熱的効果等²⁾があるか、これらについては未だ定説がなく、Cryosurgery との比較研究を含め、Microwave の抗腫瘍効果のメカニズムに関しては今後検討すべき問題が残されている。

ま と め

- (1) 腫瘍組織を Microwave Coagulation して破壊または外科的切除で消失、減少させた場合に抗腫瘍効果がみとめられた。
- (2) 腫瘍組織を切除、破壊してもなお転移巣等の残存腫瘍細胞が多い場合、Microwave Coagulation が効果的であった。
- (3) 正常組織を Microwave Coagulation しても抗腫瘍効果は得られなかった。

参 考 文 献

- 1) 池田公彦, 中村興太郎: Cryosurgery の実験的研究(第一報)特に抗腫瘍効果に関して. *Cryo-Surg 誌* **1**(3): 65-69, 1975.
- 2) 伴 和友: マイクロ波長期被曝障害に関する実験的研究—マイクロ波の生物学的作用の研究. *日医放会誌* **27**(6): 682-690, 1967.
- 3) 古賀成昌, 前田迪郎: 癌の温熱療法. *癌治療・今日と明日* **2**(3): 23-26, 1980.
- 4) 中村興太郎: Cryoimmunology. *Low Temp Med* **1**(2): 51-60, 1975.
- 5) Tabuse K: A new operative procedure of hepatic surgery using a microwave tissue coagulator. *Arch Jap Chir* **48**: 160-172, 1979.
- 6) Tabuse K, Katusmi M: Application of a microwave tissue coagulator to hepatic surgery—The hemostatic effect on spontaneous rupture of hepatoma and tumor necrosis. *Arch Jap Chir* **50**: 571-579, 1981.
- 7) Tabuse K, Katsumi M: Microwave tissue coagulation in partial splenectomy for nonparasitic splenic cyst. *Arch Jap Chir* **50**: 711-719, 1981.
- 8) 田伏克惇, 勝見正治, 他: 肝, 胆道外科におけるマイクロ波組織凝固装置の応用. *日消外会誌* **14**: 287, 1981.
- 9) 田伏克惇, 勝見正治, 他: 原発性肝癌自然破裂症に対する Microwave Coagulation Therapy の適応とその意義. *日消外会誌* **15**: 1196-1202, 1982.
- 10) 田伏克惇, 勝見正治, 他: 内視鏡的マイクロ波凝固止血法. *Gastroenterological Endoscopy* **24**: 1526-1535, 1982.
- 11) 田伏克惇, 勝見正治, 他: マイクロ波組織凝固装置の肝臓外科臨床への応用. *日外会誌* 第81回総会号: 369, 1981.
- 12) Roszkowski W, Wrembel JK, et al: The Search for an Influence of Whole-body Microwave Hyperthermia on Antitumor Immunity. *J Cancer Res Clin Oncol* **96**: 311-317, 1980.