



Title	経血管的直流通電法による腹部悪性腫瘍治療に関する実験的研究
Author(s)	真鍋, 隆夫; 高橋, 澄夫; 中塚, 春樹 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1989, 49(11), p. 1390-1403
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15858
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

経血管的直流通電法による腹部悪性腫瘍治療に関する実験的研究

大阪市立大学医学部放射線医学教室

真鍋 隆夫 高島 澄夫 中塚 春樹
中村 健治 水口 和夫 小野山靖人

（平成元年2月6日受付）

（平成元年5月9日最終原稿受付）

Experimental Study of Transvascular Direct Current Treatment for Intraabdominal Malignant Tumors

Takao Manabe, Sumio Takashima, Haruki Nakatsuka, Kenji Nakamura,
Kazuo Minakuchi and Yasuto Onoyama

Department of Radiology, Osaka City University Medical School

Research Code No. : 699

Key Words : Direct current treatment,
Vascular catheterization, Malignant tumor

Direct current treatment (DCT) is a treatment for malignant tumors suggested by Nordenström in 1978. In DCT, two platinum electrodes, an anode and a cathode, are introduced percutaneously. Usually the anode is inserted into the tumor, and the cathode is inserted into healthy tissue near the tumor. Passage of a direct current acidifies the surroundings of the anode and causes necrosis of this part of the tumor. DCT has been used to treat lung cancer and superficial tumors clinically, but it has not yet been used for intra-abdominal tumors. Here, basic and experimental studies were made of the possibility of DCT of intra-abdominal tumors. A modification, called transvascular DCT, was done with the anode inserted into the liver of rabbits and the cathode placed within a blood vessel by vascular catheterization.

First, tests were done to identify a suitable material for the cathode, from the standpoint of safety. DCT is usually done with platinum electrodes. However, in transvascular DCT, platinum could not be used for the cathode because with its use, hydrogen gas was produced in the vessel, causing embolisms. So, a cathode made of AgCl and coated with Ag was developed to prevent embolism. With this cathode, gas was not generated. Next, pathological changes in the walls of the vessel that contained the cathode were observed after DCT. The cathode was put into a tube placed in the inferior vena cava (IVC) or the aorta.

a. IVC: A histological study done immediately after DCT showed an area of necrosis in the wall of the IVC in all 19 rabbits. A study done 7 days after DCT showed damage in the IVC wall of all five animals examined.

b. Aorta: A histological study done immediately after DCT showed a small edematous area in the wall of the aorta in seven of the 22 animals, and no evidence of any damage in the other 15. A study done 7 days after DCT showed no damage in any of the 16 animals. The aorta was more suitable for use as the vessel to contain the cathode than the IVC, because injury of its wall was minor and reversible. Thus, transvascular DCT could be done safely by use of an Ag-coated cathode made of AgCl and placed in the aorta.

The effectiveness of transvascular DCT for treatment of malignant tumors was examined with use of rabbit VX2 cancer transplanted into the liver. In this experiment, the anode was inserted into the cancer in the liver and the cathode was placed in the abdominal aorta. After passage of a current, there was a cylindrical discoloration around the anode. Seven days after DCT, this area of discoloration was necrotic. Some or all of the tumor was necrotic, depending on tumor size. The diameter of the necrosis increased with the number of coulombs, was about 9 mm after the application of 50 coulombs.

Transvascular DCT was safe and could cause tumor necrosis, suggesting that it may be useful clinically for treatment of intra-abdominal tumors.

I. 緒 言

直流通電治療法 (Direct Current Treatment 以下 DCT と略す) は直流通電が組織壞死をひきおこすことを利用した悪性腫瘍の新しい治療法で 1978 年に Nordenström により提唱された¹⁾。DCT は現在までに肺癌および乳癌や体表リンパ節転移などの表在性腫瘍に対して臨床応用されているが^{2)~5)}、腹部深在性悪性腫瘍に対する応用例の報告は全くない。一方、肝癌、腎癌などの腹部深在性悪性腫瘍に対しては血管カテーテル術を応用した動脈塞栓療法あるいは抗癌剤動注療法が最近盛んに行なわれ、良好な治療効果が得られている^{6)~9)}。しかし、これらの治療法は阻血あるいは薬剤毒性のため適応の制限があり、また治療効果にも限界がある^{10)~12)}。

著者らは血管カテーテル術と DCT を組合せた経血管的直流通電法により、従来施行困難であった腹部深在性悪性腫瘍に対する DCT を可能とすること、正常組織に障害なく腫瘍に選択的な治療を可能とすることの 2 点を目的として基礎的、実験的検討を行ない有用な知見を得たので報告する。

II. 研究対象と方法

A) 実験材料

1) 実験動物：雄日本白色種ウサギ(以下ウサギ体重 3~3.5kg)

2) 電極：白金線(直径 0.5mm)，銀塩化銀線(塩化銀線の表面を電気伝導性を持たせるため銀で被覆した電極、直径 0.5mm)

3) 陰極留置用チューブ：Formocath 7630 (血管カテーテル、外径 1.2mm、内径 0.9mm Becton Dickinson 社製)

MICROSA PW-303 (中空糸状マイクロフィル

ター、内径 0.7mm、旭化成社製)

4) 通電装置：定電圧電源装置(インターノバ社製)、定電流電源装置(日亜計器製作所製)

5) 実験腫瘍

VX2癌を用い肝内移植腫瘍を作製した。伊東らの作成法に従い 3~4 × 10⁶ 個/ml の VX2癌細胞浮遊液を作成し¹³⁾、ウサギの一肝葉内に 0.5ml を 27G 注射針を用い注入移植した。癌細胞移植後 10 日間を経過したウサギで、直径 5mm から 15mm に増殖した腫瘍結節を通電実験に使用した。

B) 実験方法

1) 陰極と陰極留置用チューブの素材の検討

生理食塩水を満たしたシャーレ内に陰陽両電極を浸して通電し、陰極側に起こる変化を電極および陰極留置用チューブの種類別に観察した。陰極留置用チューブに側孔を設けた Formocath 7630 を使用した場合は生理食塩水内に側孔部全体を浸した。MICROSA PW-303 の場合は生理食塩水内に浸す長さを 5cm, 10cm, 15cm の 3 種類に分け検討した。

2) 通電による陰、陽極側の変化の検討

経血管的直流通電が陰陽両電極周囲に起こす変化および電極周囲以外の周辺臓器組織におよぼす影響を検討した。また、陽極を肝内移植腫瘍に留置し通電を行ない、通電による腫瘍組織の変化を観察し抗腫瘍効果を検討した。

ア) 電極留置および通電手技

ウサギでペントバルビタールナトリウム注射液 1.5ml による全身麻酔下に、大腿静脈あるいは大腿動脈を切開露出し、陰極留置用チューブを挿入した。チューブ先端を下大静脈あるいは腹部大動脈の横隔膜直下まで進め、陰極をチューブ内に留置した。陰極には白金電極および銀塩化銀電極を

用いた。陰極留置用チューブは白金電極使用時は側孔を4個作製したFormocath 7630、銀塩化銀電極使用時はMICROSA PW-303を用い、白金電極を下大静脈内に留置した群（以下IVC-Pt群）、銀塩化銀電極を下大静脈内に留置した群（以下IVC-Ag・AgCl群）、銀塩化銀電極を大動脈内に留置した群（以下Ao-Ag・AgCl群）の3群を作製した。また、血栓形成防止のためヘパリンナトリウム注射液100単位/kgを静注した。

次に肝を切開露出し陽極を肝右葉あるいは内側左葉に挿入した。また、抗腫瘍効果の検討例では陽極を肝内に移植作製した腫瘍結節の中央に挿入した。陽極には全例、直径0.5mmの白金電極を使用した。なお、陽極を絶縁被覆し陽極先端部のみを1cm露出させ挿入した群（以下陽極被覆群と略す）と陽極を被覆せず挿入した群（以下陽極非被覆群と略す）を作製した。

陰陽両電極を留置後、定電流電源装置を用い5mAおよび10mA定電流で20クーロン（以下Cと略す）および50Cの通電を行なった。また、一部の例で定電圧電源装置を用い10V定電圧で20Cおよび50Cの通電を行なった。

なお、屠殺時期は通電終了直後（以下直後群と略す）、通電終了3日後（以下3日後群と略す）、通電終了7日後（以下7日後群と略す）の3群とした。

イ) 組織標本の作製方法

ペントバルビタールナトリウム注射液5mlの静注により屠殺後、肝および腎を摘出し直ちに20%ホルマリン溶液により固定した。下大静脈あるいは大動脈は20%ホルマリン溶液あるいは5%グルタールアルデヒド溶液10mlで内腔を灌流し固定した。固定後摘出臓器より組織片を採取し薄切後ヘマトキシリーンエオジン染色（以下H&E染色）を施行した。

III. 成績

A) 陰極と陰極留置用チューブの素材の検討

通電により陰極から気泡の発生を認めたが、その状況は陰極や陰極留置内チューブの種類により異なった。陰極留置用チューブにFormocath 7630を使用した場合、白金電極では気泡は通電開

Table 1 Invitro study of the material of the cathode and of the tube

cathode-tube	Coulombs needed for gas evolution around cathode (C)
Pt-Formocath 7630 (side hole 4)	very few (immediate)
Ag·AgCl-Formocath 7630 (side hole 4)	2.3
Ag·AgCl-MICROSA PW-303 (5 cm)	31.0
Ag·AgCl-MICROSA PW-303 (10 cm)	49.0
Ag·AgCl-MICROSA PW-303 (15 cm)	68.0

始直後から発生し、銀塩化銀電極では通電電気量2.3Cの時点での気泡が発生し始めた。MICROSA PW-303を使用した場合は気泡が発生し始める電気量は生理食塩水に浸した長さを増すにつれ増大し、5cm群で31.0C、10cm群で49.0C、15cm群で68.0Cの時点で始めて気泡が発生した（Table 1）。

B) 通電による陰、陽極側の変化の検討

1) 通電による陰極側の変化

ア) 血流動態におよぼす影響

陰極を下大静脈に留置し通電を行なった際の全身状態の変化を使用電極別に観察した（IVC-Pt群13匹、IVC-Ag・AgCl群19匹）。さらに、通電前と50C通電後に毎秒1枚、5秒間下大静脈造影の連続撮影を行なった。

IVC-Pt群は13匹全例が通電中に呼吸不全に陥り、そのうち6匹が通電途中に死亡した。Fig. 1(a, b)に通電前、Fig. 1(c, d)に通電後の下大静脈造影像を示す。

通電前：造影剤注入1秒後(a)に下大静脈、右心系、肺動脈末梢枝が造影され、4秒後(b)に左心系から大動脈が造影された。

50C通電後：1秒後(c)に下大静脈、右心系、肺動脈本幹は造影されたが、肺動脈末梢枝は造影されず肺動脈塞栓の所見を呈した。4秒後(d)も同様の像で左心系から大動脈は全く造影されなかった。

一方、IVC-Ag・AgCl群には通電中の呼吸不全

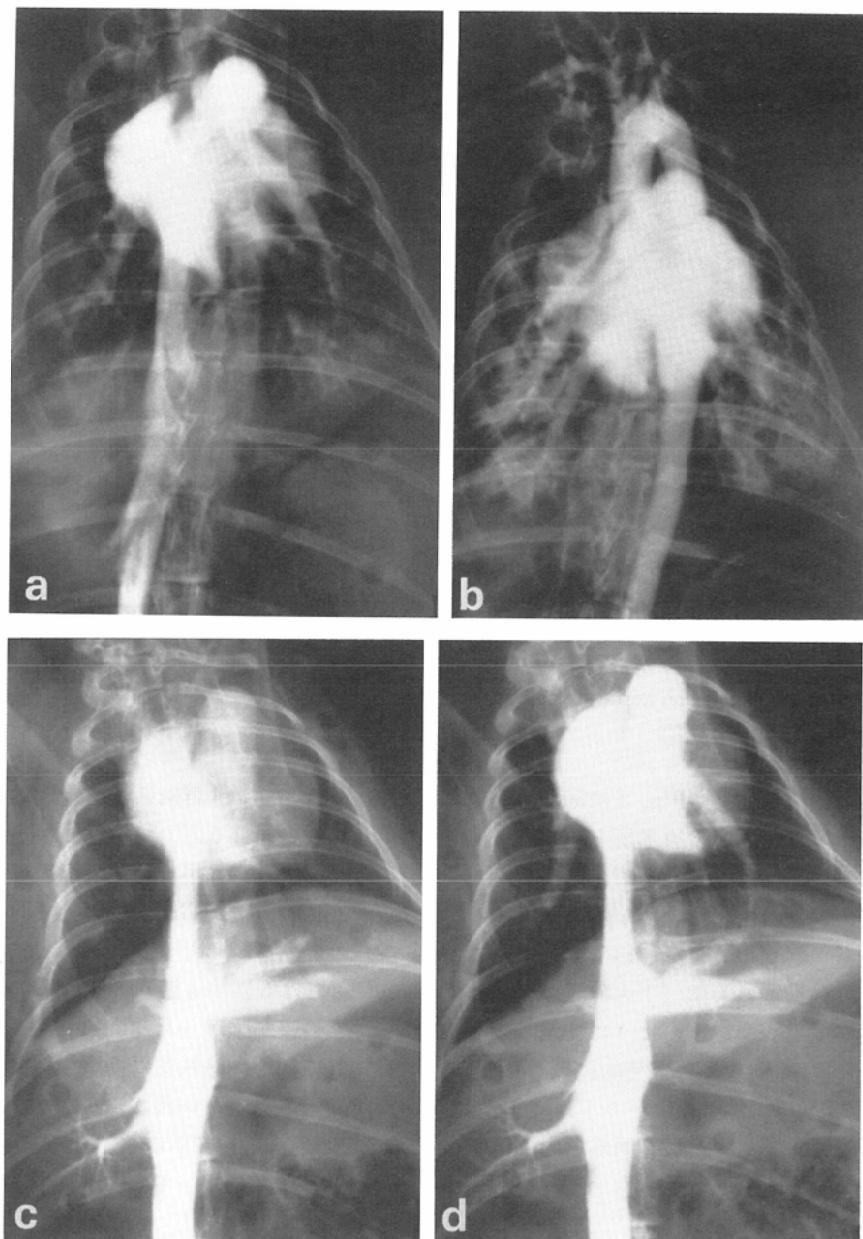


Fig. 1 IVC venography before (a, b) and after (c, d) DCT with a platinum cathode.

Before DCT : a. One second after the injection of contrast medium, the IVC and pulmonary artery are shown. b. At four seconds, the aorta is clearly seen.
After DCT : c. At one second, the IVC and main pulmonary artery are shown, but the peripheral branch of the pulmonary artery is not visible. d. At four seconds, the peripheral branch of the pulmonary artery and the aorta are not visible.

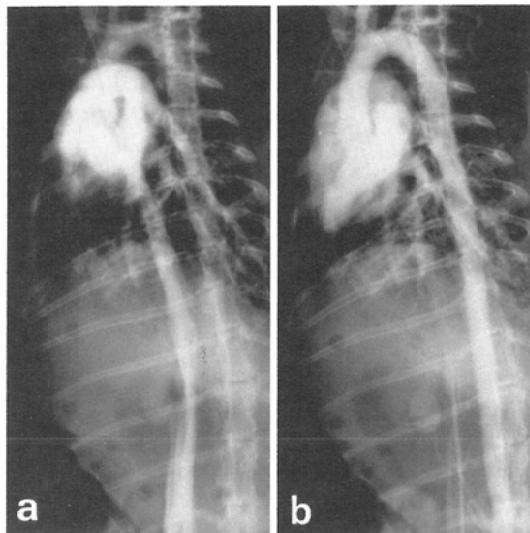


Fig. 2 IVC venography after DCT with a Ag-coated cathode made of AgCl.
a. At one second. b. At four seconds. Compared to before DCT, no changes are seen after DCT; the IVC, pulmonary artery, and aorta are clearly visible.

例、死亡例は全くなかった。Fig. 2 に50C 通電後の下大静脈造影像を示すが、通電後も肺動脈末梢枝および左心系から大動脈が良好に造影され、血管造影上は血流動態の変化を認めなかった。

イ) 隱極留置血管壁におよぼす影響

通電による陰極留置血管壁（下大静脈および大動脈）の組織学的变化を以下のように4段階に区分し、通電電流値、電気量別に経時的に検討した。

Grade 0：異常所見なし。

Grade 1：限局的な内皮細胞の剥離と内皮下平滑筋線維の浮腫。



Fig. 3 IVC wall immediately after DCT, Grade 2, (H & E, $\times 50$). Disappearance of intima and necrosis of the surface layer of smooth muscle are observed.

Grade 2：内皮細胞の剥離と内皮下表層の平滑筋線維の壞死。

Grade 3：内皮細胞の剥離と内皮下深層に達する平滑筋線維の壞死。

a) 下大静脈

IVC-Ag・AgCl群32匹（直後群19匹、3日後群7匹、7日後群6匹）で検討した。

直後群は通電に用いた電流値、電気量にかかわらず、19匹全例がGrade 2以上で内皮下の平滑筋線維の壞死を認めた（Fig. 3）。特に11mA以上、50C群では5匹中4匹がGrade 3で、電流値が高いほど傷害が強かった（Table 2）。3日後群、7日後群では下大静脈壁に傷害の修復傾向を認めたが、異常所見のない例は一匹もなかった。3日後群では高率に内皮下の平滑筋線維に壞死を認めた。7日後群においても内皮下の平滑筋線維の壞

Table 2 Grade of pathologic changes in IVC immediately after DCT

Grades	treatment conditions		5 mA		10 mA		>11 mA		total
	20 C	50 C	20 C	50 C	20 C	50 C	20 C	50 C	
Grade 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade 2	3	3	3	5	1	15			
Grade 3	0	0	0	0	4	4			
	n=3	n=3	n=3	n=5	n=5	n=19			

Table 3 Pathologic changes in IVC three and seven days after DCT

findings	treatment conditions	3 days after DCT		7 days after DCT	
		50 C		50 C	
		5 mA	10 mA	5 mA	10 mA
no abnormalities		0	0	0	0
wall thinning		1	0	1	2
necrosis of smooth muscle		3	3	2	1
		n=4	n=3	n=3	n=3

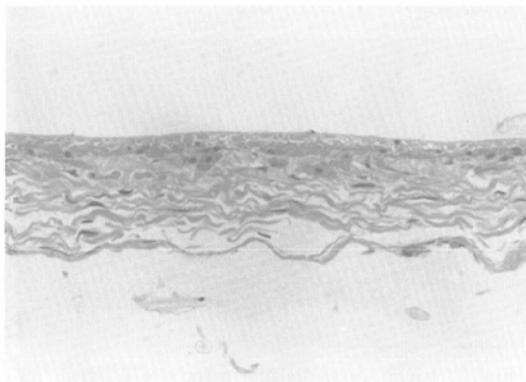


Fig. 4 IVC wall three days after DCT (H & E, $\times 50$). Necrosis of the smooth muscle layer is seen.

死あるいは下大静脈壁の菲薄化を認め傷害の修復は不完全であった (Table 3) (Fig. 4).

b) 大動脈

Ao-Ag・AgCl 群49匹 (直後群22匹, 3日後群11匹, 7日後群16匹) で検討した。

直後群は22匹中15匹が Grade 0, 7匹が Grade 1で Grade 2以上は一匹もなかった。壁傷害は下大静脈より明らかに軽微かつ発生率が低く、通電に用いた電流値、電気量別でも差を認めなかった (Table 4) (Fig. 5).

3日後群、7日後群は電流値(5mA, 10mA)および電気量(20C, 50C)にかかわらず全例が Grade 0で大動脈壁に異常所見を認めなかった。

ウ) 血液 pH におよぼす影響

Ao-Ag・AgCl 群 4 匹で通電が陰極周囲の大動脈の pH におよぼす影響を検討するため、10C 每に大動脈血の pH を測定した。通電群の大動脈

Table 4 Grade of Pathologic changes in aorta immediately after DCT

Grades	treatment conditions	5 mA		10 mA		total
		20 C	50 C	20 C	50 C	
Grade 0		4	5	2	4	15
Grade 1		2	2	1	2	7
Grade 2		0	0	0	0	0
Grade 3		0	0	0	0	0
		n=6	n=7	n=3	n=6	n=22

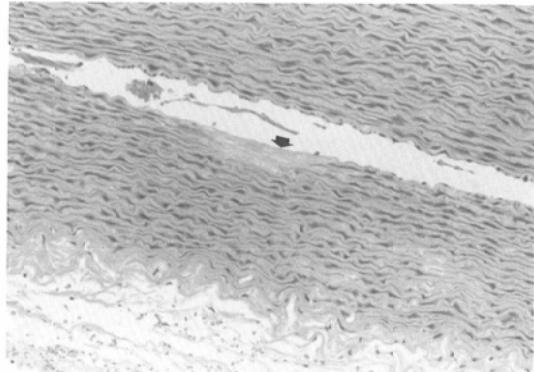


Fig. 5 Wall of aorta, immediately after DCT, Grade 1, (H & E, $\times 50$). Focal disappearance of intima and edematous change of the smooth muscle layer are observed (arrow).

血 pH の変動は、通電を行なわず経時的に採血したコントロール群の変動と同程度で陰極周囲に通電によりアルカリ化を認めなかった。

2) 通電による陽極側の変化

Ao-Ag・AgCl 群で20C および50C の通電を行ない、陽極を留置した肝葉の肉眼的、組織学的変化を陽極被覆、非被覆群別に経時的に観察した。

ア) 肉眼的変化

通電開始直後より陽極刺入部から気泡の発生を全例に認めた。気泡が貯留すると通電不良となつたが、吸引除去により改善した。

陽極非被覆群では陽極周囲の肝表面に黒色変域（以下黒変域）が形成され、肝剖面の観察では肝内にも同様の黒変域を認めた (Fig. 6)。一方、陽極被覆群では黒変域は肝表面ではなく、剖面の観察で肝内の陽極露出部の周囲に限局して認めた

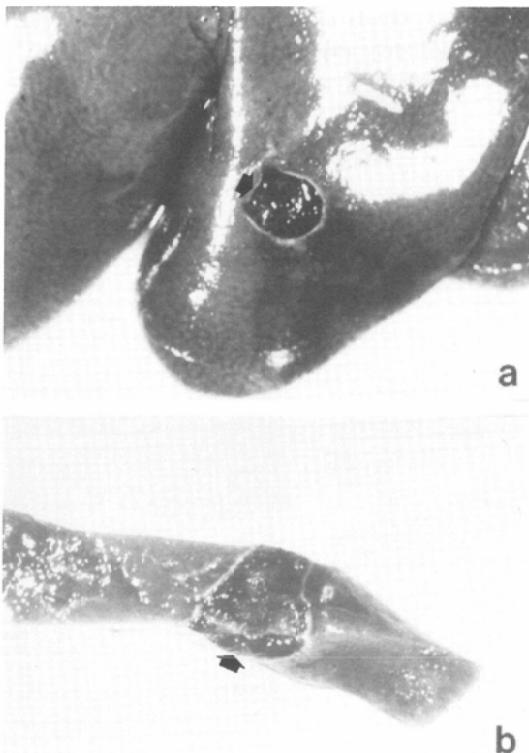


Fig. 6 Liver immediately after DCT with an unprotected anode.
a. Surface shows a round area of black discoloration (arrow). b. Cross-sectional view. The area of black discoloration reaches from the liver surface into the liver in the area that surrounded the anode (arrow).

Table 5 Relationship between the treatment conditions of DCT (total coulombs delivered and current) and the diameter of the discolored area in the liver

	20 C	50 C
5 mA	8.0±0.96 mm (n=7)	9.9±1.16 mm (n=8)
10 mA	7.6±0.52 mm (n=8)	9.9±1.20 mm (n=10)
total	7.8±0.75 mm (n=15)	9.9±1.18 mm (n=18)

(Fig. 7). 黒変域平均直径は20C群が7.8mm、50C群が9.9mmで通電電気量の増加につれて增大した。しかし、電流値別では5mA群と10mA群で黒変域直径に差を認めなかった (Table 5)。3日後群および7日後群においても同様の黒変域を認め、また、黒変域より辺縁の肝組織に小範囲の楔

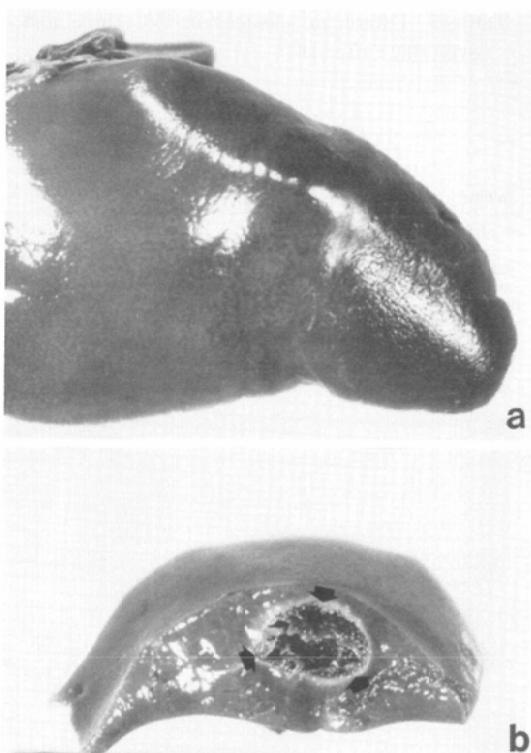


Fig. 7 Liver immediately after DCT with an anode protected with an insulator except its tip.
a. Discoloration is not seen on the liver surface.
b. Cross-sectional view. An area of black discoloration is observed only inside the liver in the area that surrounded the tip of anode (arrow).

状の黄白色域を認めた。

イ) 組織学的変化

Table 6 に陽極周囲の肝組織の通電による組織学的变化を示す。

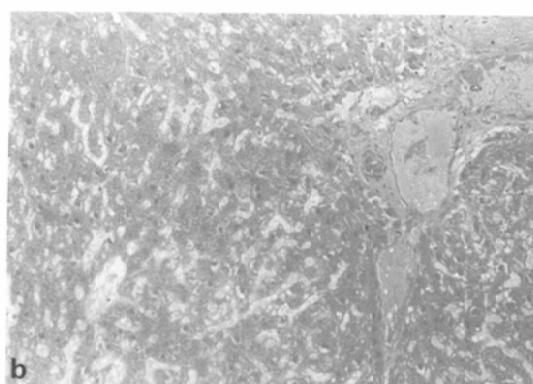
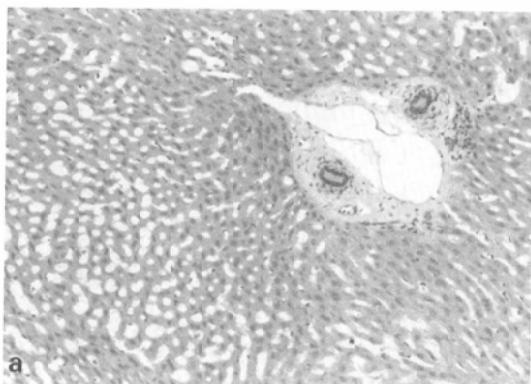
直後群では黒変域に一致して、肝細胞の核濃縮、細胞質の濃縮、好酸化を認めた (Fig. 8a)。黒変域の境界は明瞭で周囲の肝組織には時に異常所見を認めなかった。3日後群では肝細胞の核消失、無構造化などの壞死像の出現がみられた。7日後群では黒変域内における壞死部分の占拠率が増大し、5匹中2匹は黒変域全体が壞死化した (Fig. 8b)。また、肝組織の黄白色域に一致して凝固壞死像が認められた。

3) 通電が周辺臓器組織におよぼす影響

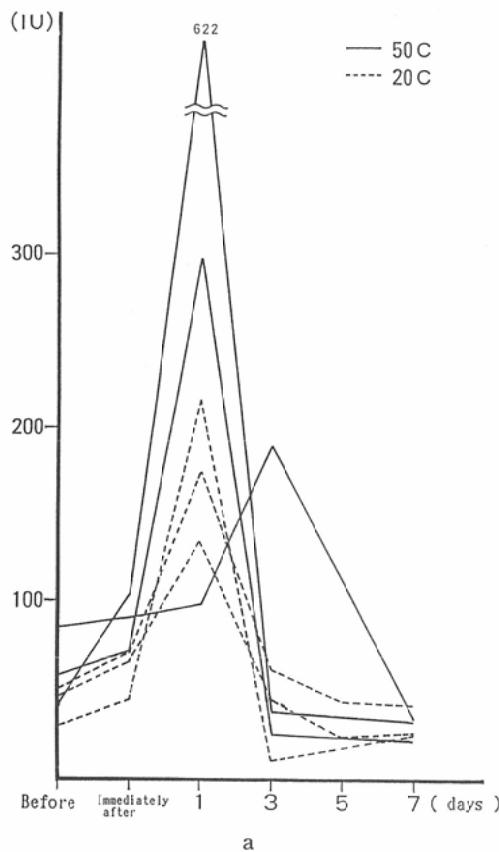
Ao-Ag・AgCl群で通電が電極周囲以外の周辺

Table 6 Pathologic changes in hepatic tissue after DCT

Days after DCT	No.	coulombs (C)	Pathologic changes in liver tissue around the anode		
			Karyopyknosis and Eosinophilic change of hepatic cells	Area of black discoloration	Around the black discolored area
Immediately after	1	20	##	-	-
	2	20	##	-	-
	3	20	##	-	-
	4	50	##	-	-
	5	50	##	-	-
	6	50	##	-	-
	7	50	##	-	-
Three days after	8	20	+	##	+
	9	20	+	##	+
	10	20	##	+	+
	11	50	##	+	+
	12	50	##	+	+
Seven days after	13	50	+	##	+
	14	20	+	##	+
	15	50	+	##	+
	16	50	-	##	+
	17	50	-	##	+
	18	50	+	##	+

Fig. 8 Black discolored area of the liver (H & E, $\times 50$).

- a. Immediately after DCT. Karyopyknosis of the hepatic cells are observed. Eosinophilic change of the hepatic tissue is also seen. b. Seven days after DCT. Necrosis of the hepatic tissue is severe.



a

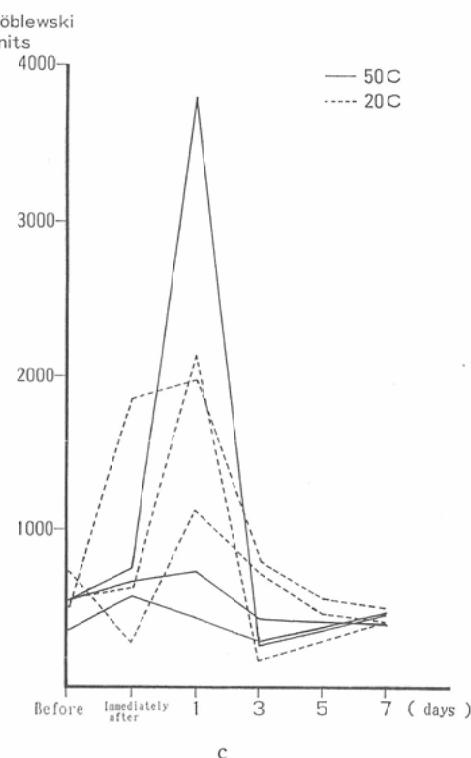
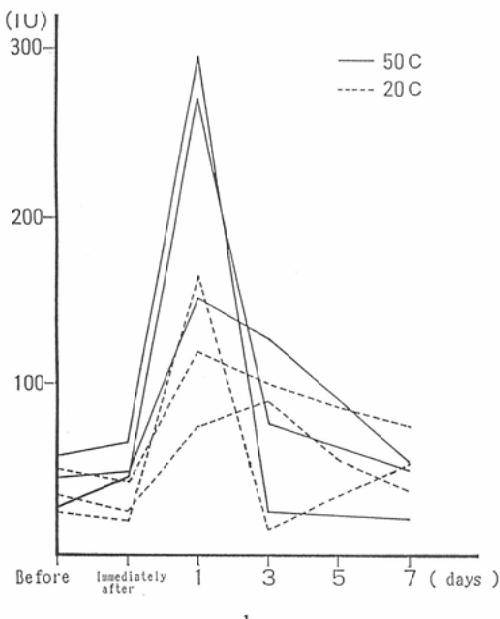


Fig. 9 Changes in S-GOT (a), S-GPT (b) and S-LDH (c) after DCT.



b

臓器組織におよぼす影響を検討した。

ア) 肉眼的、組織学的検討

腎および陽極の留置外の肝葉は直後群、3日後群、7日後群とも各4匹全例に肉眼的、組織学的に異常所見を認めなかった。

イ) 肝および腎機能検査成績の変動

血清 GOT 値、GPT 値、LDH 値は 20°C 群、50°C 群ともに通電後上昇し、1ないし3日後にピークに達した。しかし、これらの上昇は一過性で、全例5日ないし7日後に前値に復した (Fig. 9)。また、血中 BUN 値、クレアチニン値は 20°C 群、50°C 群ともに軽度の変動を認めるのみで、腎機能の悪化例はなかった。

シ) 肝内移植腫瘍に対する抗腫瘍効果の検討

1) 肉眼的変化

通電前の VX2 腫瘍を Fig. 10a に、直後群を Fig. 10b に示す。直後群の全例で陽極周囲において腫瘍の白濁および褐色化を認め、腫瘍変色域が形成

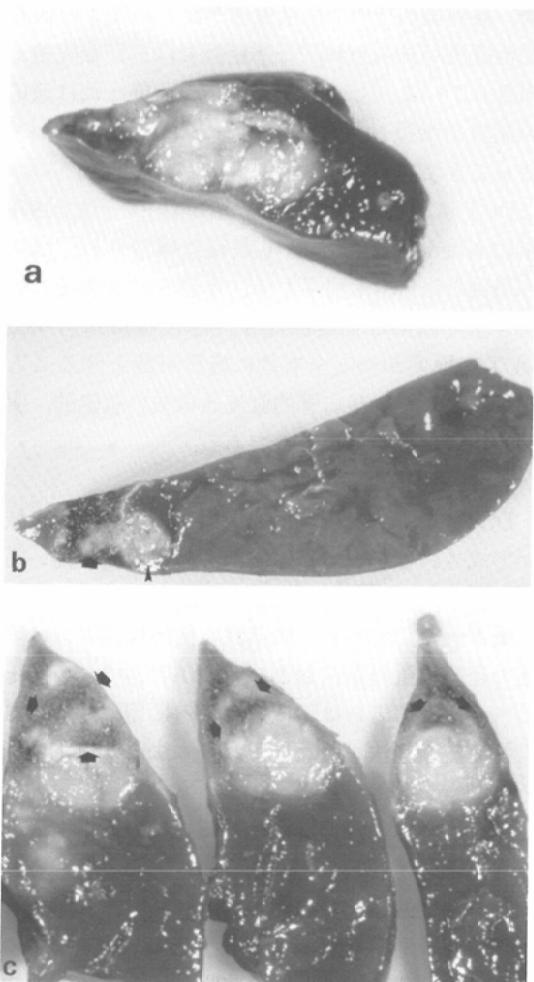


Fig. 10 VX2 tumor in rabbit liver before and after DCT. Cross-sectional view.
a. Before DCT. The VX2 tumor is seen as a white, semitransparent nodule. b. Immediately after DCT. The VX2 tumor around the anode is observed as a cloudy brownish area of discoloration (arrow). At a distance from the anode (arrowhead), the tumor shows no change. c. Three days after DCT. The VX2 tumor around the anode is seen as a brownish-black area of discoloration (arrows).

された。3日後群および7日後群では全例で陽極周囲において黒褐色の腫瘍変色域が認められた(Fig. 10c)。通電による陽極周囲の腫瘍変色域直径は20C群で平均6.6mm, 50C群で平均8.9mmで、通電電気量の増加につれて腫瘍変色域は増大

Table 7 Relationship between the total coulombs delivered and the diameter of the discolored area of the tumors

	coulombs	20 C	50 C
Diameter of discolored area of the tumor		6.6±0.97 mm (n=9)	8.9±1.17 mm (n=9)

Table 8 Pathologic changes in VX2 tumor around the anode after DCT

Days after DCT	No.	coulombs (C)	pathologic changes in tumor around the anode	
			Karyopyknosis and Eosinophilic change	Necrosis
Immediately after	1	20	++	-
	2	20	++	-
	3	50	++	-
	4	50	++	-
Three days after	5	20	++	-
	6	20	++	-
	7	20	++	+
	8	20	++	+
	9	20	++	+
	10	50	++	+
	11	50	++	-
	12	50	++	-
	13	20	+	++
	14	20	+	++
Seven days after	15	50	+	++
	16	50	+	++
	17	50	+	++
	18	50	+	++

した (Table 7).

2) 組織学的変化

通電後の陽極周囲の腫瘍変色域の組織学的変化を Table 8 に示す。Fig. 11a に未通電の VX2腫瘍組織像を示すが、直後群はそれに比して細胞質および核に濃縮を認めた(Fig. 11b)。3日後群は8匹全例で腫瘍変色域に一致して腫瘍細胞の細胞質および核に濃縮が認められ、さらに8匹中4匹で核の消失、無構造化などの壊死像が認められた。そして、7日後群では6匹全例で腫瘍変色域は大部分が壊死化した (Fig. 11c)。

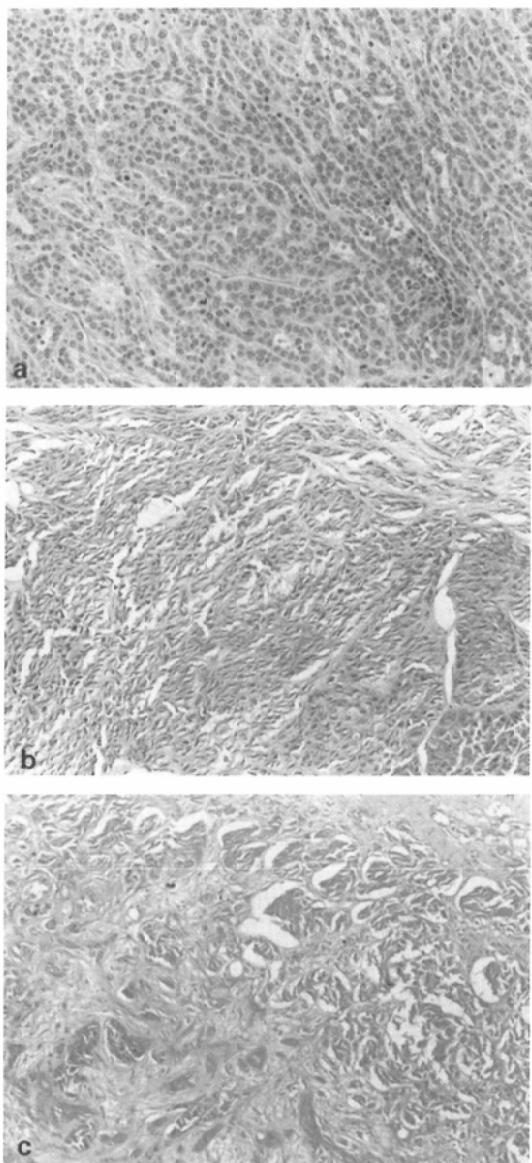


Fig. 11 VX2 tumor around the anode before and after DCT, (H & E, $\times 50$)

a. Before DCT. b. Immediately after DCT. Karyopyknosis and shrinkage of these tumor cells are observed. Eosinophilic change of these tumor cells are also observed. c. Seven days after DCT. Necrosis of the tumor is severe.

IV. 考 案

悪性腫瘍治療は根治性を考慮して手術療法を第一選択とするのが一般的である。しかし手術不能例も多く、放射線治療、抗癌化学療法、動脈塞栓

術、温熱療法¹⁴⁾¹⁵⁾や免疫療法¹⁶⁾などの種々の保存的治療法が試みられ、一部症例では良好な成績が出されている。しかし、これらの治療法には適応の制限や治療効果に限界のあることも明らかとなってきた。

DCTは悪性腫瘍の新しい治療法の一つで1978年にNordenströmにより最初に報告され、臨床応用例の報告も散見される。本研究は従来その報告を全く認めない腹部深在性悪性腫瘍に対するDCTを簡便かつ安全有効に施行可能とすることを目的として、経血管的直流通電法の基礎的、実験的検討を行なったものである。

1. 陰極側の検討

DCTでは両電極周囲のいずれにも組織破壊域が形成されるが^{17)~20)}、通常は組織破壊力の強い陽極が腫瘍内に留置され陰極は腫瘍周囲の正常組織に置かれる。しかし、腹部深在性悪性腫瘍では陰極の留置位置の選択および留置が容易でない。そこで今回、著者らは陰極を血管内に留置する経血管的直流通電法を行なったが、本法には以下のようない点が挙げられる。

第1の利点は、血管系は電気抵抗の低い血液と絶縁体としての役目をはたす血管壁より構成された生体内に存在する自然の電気回路で、これを介して良好な通電が可能のことである¹⁹⁾²¹⁾。第2の利点は陰極側におこる電気化学反応の生成物を血流で希釈弱毒化し、局所に停滞することなく洗い流すことである。陰極を実質臓器組織内に留置すれば正常組織が破壊されるが、経血管的直流通電法では軽微におさえうると考えられる。第3の利点は陰極の留置が血管カテーテル術で容易に可能であることである。それゆえ、陽極の留置可能な腫瘍はすべて経血管的直流通電法の治療対象となる。

DCTの陰極素材として通常は白金電極が用いられているが、経血管的直流通電法では陰極に気泡が発生しガス塞栓をきたすことがわかった。生体組織内で陰極に白金電極を用いて通電した場合、陰極側では組織水分の電気分解により $2\text{H}_2\text{O} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{H}_2 + 2\text{OH}^-$ の反応がおこり、水素ガスの発生と水酸イオンの生成による著明なアルカリ化がおこ

る⁵⁾¹⁷⁾¹⁹⁾。ガス発生量は通電電気量に比例して増大し²²⁾ガス塞栓をきたすため、白金電極は経血管的直流通電法の陰極素材として不適当であった。

そこで、著者らはこれを回避するため、陰極としてワイヤー状の銀塩化銀電極を試作した。これを用いた場合に陰極側で起こる反応は $\text{AgCl} + \text{e}^- \rightarrow \text{Ag} + \text{Cl}^-$ で、陰極の塩化銀がこの反応すべて銀に変化するまではガスの発生や水酸イオンの生成による著明なアルカリ化は起こらない。また露出した陰極を用いると強い血管壁の障害をおこすので陰極留置用チューブの使用が必要であるが¹⁸⁾²³⁾、陰極留置用チューブに通電用の側孔を設けたポリエチレンカーテールを用いたところ2.3 C の通電で側孔から気泡が発生した。これは側孔部のみで反応が起り、側孔局所で塩化銀がすべて銀に変化し水素ガスが発生したものと考えられた。そこで陰極の作用面積を広くし局的に陰極が銀に変化しないようにするため陰極留置用チューブに MICROSA PW-303 を用いた。これは径 0.1 μm の微細な孔が無数に開いたチューブで、MICROSA PW-303 を用いた場合はガスの発生なしに 50C の通電が可能であった。そして大量の電気量の通電は陰極の交換により可能と考えられた。

また、銀塩化銀電極を用いた場合には塩素イオンが生成されるが、これは 50C の通電で計算上 0.52meq と臨床上問題にならない量と考えられる。それゆえ、銀塩化銀電極は陰極周囲にガス発生や水酸イオンの生成によるアルカリ化をきたすことがなく安全に用いうることが確認された。

次に通電後の陰極留置血管壁の組織学的变化について検討した。下大静脈は通電による壁の傷害が高度で完全に修復されなかった。一方、大動脈は傷害の発生率が低く、また極めて軽微で 3 日後には完全に修復され、陰極留置血管として適していると考えられた。この血管壁傷害の原因には通電により陰極周囲に起こる浮腫や熱発生などが考えられた。大動脈は血流速度が早く陰極で発生した熱やイオンがすみやかに希釈し去られるため、また壁構造の違いにより傷害が下大静脈より軽微になるものと考えられた。

以上の成績より、陰極に銀塩化銀電極、陰極留置用チューブに MICROSA-PW303 を用いて大動脈内に留置すれば腹部深在性悪性腫瘍に対して経血管的直流通電法を安全に施行可能と考えられた。

2. 陽極側における通電効果の検討

陽極周囲の肝組織には通電により境界明瞭な黒変域が形成されたが、これは組織学的に壞死に陥っていることがわかった。すなわち、通電終了直後に細胞質の好酸化、核濃縮を認め、時間経過とともに壞死に移行する様が観察された。陽極周囲の組織破壊の原因はいくつかが挙げられている。すなわち、組織水分の電気分解で生成される水素イオンによる酸性化⁴⁾⁵⁾、組織内の塩素イオンから生成される細胞毒としての塩素化合物⁵⁾²⁴⁾、水分の移動喪失による組織の乾燥化、動脈内血栓形成による虚血性変化などが報告されている⁴⁾、今回の検討で陽極周囲に形成される組織破壊域の範囲は通電電気量により規定され、電気量の増加につれ増大することが明らかとなった。これは電気化学反応による生成物質量が通電電気量に比例して増大するためと考えられた²²⁾。また、この組織破壊は陽極露出部周囲のみに起こるので、臨床応用に際しては著者らが行なったように正常組織部の陽極を被覆すれば腫瘍の選択的壞死が可能と考えられた。通電により陽極周囲に発生する気泡は通電不良の原因となるが、臨床応用に際してはガスを吸引し除去可能なように電極の改良が必要と考えられた²⁵⁾。

3. 電極周囲以外の周辺臓器組織におよぼす影響の検討

通電終了 3 日後および 7 日後に陽極周囲の黒変域より辺縁の肝に小範囲の楔状の凝固壞死巣を認めた。これは黒変域内を通過する血管の閉塞による貧血性梗塞と考えられた⁴⁾¹⁸⁾。また、陽極を肝に留置し通電した際に軽度の肝機能障害がみられたが、いずれも一過性で通電終了 7 日後には回復した。これは黒変域の肝組織破壊および貧血性梗塞の影響と考えられた。そのため、臨床応用の際には前述のごとく陽極を被覆し腫瘍を選択的に壞死化すれば肝機能への影響はさらに軽減できると考えられた。

えられた。腎および陽極の留置外の肝葉には肉眼的、組織学的に全く異常所見を認めず、腎機能の悪化例もなかった。また、Nordenström はイヌを用いた経血管的直流通電法の実験で心電図および心筋組織に傷害がなかったと報告しており⁴⁾、本法は電極周囲以外の臓器組織におよぼす影響が極めて少ないと考えられた。

4. 抗腫瘍効果の検討

DCTにおいて陽極を腫瘍内に留置する理由は以下の2点が挙げられる。すなわち陽極側で陰極側に比して組織破壊力が強く、かつ組織破壊域が広いこと²⁰⁾、腫瘍細胞が電気的に陰性に帯電しているため、陰極を腫瘍内に置けば電気的に反発拡散し遠隔転移を誘発する可能性があることである²⁶⁾²⁷⁾。また、陰陽両電極を腫瘍内に留置する方法もあるが、両電極周囲の組織破壊力の相殺減弱が起これば形成される組織破壊域が小さいことが報告されている²⁸⁾。著者らは以上の理由から陽極を腫瘍内に置くべきと考えた。

肝内移植腫瘍における本法の抗腫瘍効果の検討では、陽極周囲に全例で腫瘍変色域が形成され組織学的に壞死に陥ることが明らかとなった。腫瘍変色域直径は通電電気量の増加により増大し、その平均値は20C群で6.6mm、50C群で8.9mmで50Cの通電で直径8.9mmの腫瘍を治療可能であった。また、直径8.9mm以上の腫瘍に対しては50C以上の通電あるいは数回の通電により治療可能と考えられた。

以上の成績から、経血管的直流通電法は陰極に銀塩化銀電極、陰極留置用チューブにMICROSA PW-303を用いて大動脈内に留置すれば安全に施行可能で、50Cの通電で直径約9mmの腫瘍を壞死をさせうることが確認された。

それゆえ、本法は悪性腫瘍に対する有用な治療法で腹部深在性悪性腫瘍への臨床応用の可能性が示唆された。

V. 結 語

1. 腹部深在性悪性腫瘍に対する経血管的直流通電法の実験的検討を行なった。

2. 経血管的直流通電法の陰極は銀塩化銀電極、陰極留置用チューブはMICROSA PW-303が適

し、陰極留置血管は大動脈が下大静脈より適していた。

3. 陽極周囲組織に形成される黒変域は組織学的には壞死で、その直径は通電電気量の増加とともに増大した。

4. 実験腫瘍による抗腫瘍効果の検討では、通電により陽極周囲の腫瘍組織は壞死化した。腫瘍の壞死域は通電電気量の増加とともに増大し、50Cの通電で直径約9mmの腫瘍を壞死させることができた。

5. 経血管的直流通電法は電極周囲以外の臓器組織におよぼす影響が極めて少なかった。

6. 以上の成績から、経血管的直流通電法の腹部深在性悪性腫瘍に対する臨床応用の可能性が示唆された。

稿を終えるにあたり病理学的な立場から御指導と御校閲を賜わった病理学第二教室嶋崎昌義教授、ならびに御指導を賜わった東京大学工学部藤嶋 昭教授に深甚なる謝意を捧げます。また本研究に際し御協力をいただいた湯浅電池中央研究所第二研究部の諸氏ならびにMICROSA PW-303を御供与くださった旭化成機能膜部に深く感謝いたします。さらに本研究に際し終始御協力、御助言をいただいた放射線医学教室の諸氏に厚く御礼申し上げます。なお本研究は文部省科学研究費補助金がん特(2)62015076, 63015084によって行なわれた。

文 献

- 1) Nordenström B: Preliminary clinical trial of electrophoretic ionization in the treatment of malignant tumors. IRCS Med Sci 6: 537, 1987
- 2) Samuelsson L, Lamm I-L, Mercke CE, et al: Electrolytic tissue destruction and external beam irradiation of the lung. Acta Rad Diag 26: 521-524, 1985
- 3) Samuelsson L, Jönsson L, Ståhl E: Percutaneous treatment of pulmonary tumors by electrolysis. Radiologe 23: 284-287, 1983
- 4) Nordenström B: Biologically closed electric circuits. Nor Med Pub Stock 269-317, 1983
- 5) 横山正義、長柄英男、笠置 康、他：直流通電による局所癌治療、医器学、55: 489-492, 1985
- 6) 佐藤守男：肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法の基礎的臨床的検討、日本医学会誌、43: 977-1005, 1983
- 7) 山田龍作、中塚春樹、中村健治、他：各種悪性腫瘍に対するTranscatheter arterial embolization therapyの経験、脈管学、18: 563-571, 1978

- 8) 松尾尚樹, 葛城正巳, 畠山雅行, 他: 腎動脈塞栓術における absolute ethanol の効果に関する実験的ならびに臨床的研究, 日本医学会誌, 45: 462-474, 1985
- 9) 澤 靖彦: 制癌剤の肝動脈内 one shot による肝細胞癌の治療, 肝臓, 20: 852-859, 1979
- 10) 安藤啓次郎, 沖田 極, 坪田若子, 他: 切除不能肝細胞癌の化学療法に関する研究(第1報)一肝予備能にもとづいた新しい臨床病期分類による肝動脈内 one-shot 療法の効果判定, 肝臓, 22: 52-55, 1981
- 11) 高島澄夫, 中塙春樹, 中村健治, 他: 肝細胞癌に対する transcatheter arterial embolization—予後不良例の検討一, 日消誌, 80: 1623-1630, 1983
- 12) 真鍋隆夫, 中塙春樹, 樋本光男, 他: 主要門脈枝閉塞肝細胞癌症例に対する肝動脈塞栓術一適応に関する検討一, 日消誌, 84: 2563-2571, 1987
- 13) 宮川正澄, 佐藤春郎, 螺良義彦: 実験腫瘍学, 朝倉書店, 東京, 554-556, 1966
- 14) 栗原正利, 宮崎 勝, 河田 滌, 他: 肝・胆・脾癌に対する Radiofrequency (RF) 波温熱療法の試み, Jpn Soc Cancer Ther 21: 2337-2342, 1986
- 15) 中島俊文: ハイパーサーミアの臨床応用に関する研究, Jpn J Hyperthermic Oncol 2: 215-230, 1986
- 16) 山村雄一: 抗癌免疫—その反省と進歩, 癌と化学療法, 10: 311-319, 1983
- 17) Leeming MN, Ray C, Howland WS: Low-voltage, direct-current burns. JAMA 30: 1681-1684, 1970
- 18) 真鍋隆夫, 中塙春樹, 山田哲也, 他: 血管カテーテル術を応用した直流通電治療に関する実験的研究, Jpn Soc Cancer Ther 22: 771-779, 1987
- 19) Nordenström B: Biologically closed electric circuits. Nordic Medical Publications, Stockholm, p173-197, 1983
- 20) Samuelsson L, Olin T, Berg O: Electrolytic destruction of lung tissue in the rabbit. Acta Rad Diag 21: 447-454, 1980
- 21) Nordenström B: Biokinetic impacts on structure and imaging of the lung: The concept of biologically closed electric circuits. AJR 145: 447-467, 1985
- 22) 藤島 昭, 相澤益男, 井上 徹: 電気化学測定法, 技報堂出版, 東京, 1984
- 23) Nordenström B: Biologically closed electric circuits. Nordic Medical Publicatins Stockholm, 112-151, 1983
- 24) Samuelsson L, Jönsson L: Electrolytic destruction of lung tissue. Electrochemical aspects. Acta Rad Diag 21: 711-714, 1980
- 25) 山下 孝, 小松崎敏子: 直流通電による癌治療—BCEC 理論に基づく一, 放射線生物研究, 19: 157-163, 1984
- 26) Philip SV: Electrophoretic mobility of human tumor cells. Nature 4873: 1215-1216, 1963
- 27) Hagmar B: Cell surface charge and metastasis formation. Acta Path Microbiol Scand Sectin A 80: 357-366, 1972
- 28) Samuelsson L, Jönsson L: Electrolytic destruction of tissue in the normal lung of the pig. Acta Rad Diag 22: 9-14, 1981