

集束超音波の悪性腫瘍破壊に関する研究

—実験的研究並びに臨床的応用—

順天堂大学医学部外科学教室第二講座 (主任：田中憲二教授)

勝 海 進 一 郎

〔原稿受付：昭和41年1月31日〕

The Experimental and Clinical Study on the Destructive Action of Intense Focused Ultrasound to the Malignant Tumor Tissues

by

SHINICHIRO KATSUMI

From the Department of 2nd Surgery, Juntendo University, School of Medicine
(Director : Prof. Dr. KENJI TANAKA)

Since 1934 Nakahara, Kobayashi and others first attempted to utilize the special destructive effect of the ultrasound on malignant tumor, many experimental and clinical studies have been done in this field. However, a controversy has been presented as whether the ultrasound irradiation would stimulate the growth of tumor tissue or on the contrary, destroy it.

The author has tried to apply the technique for the destruction of tumor tissue, which has advanced remarkably in this decade. The ultrasound used in this series of experiments was the focused ultrasound, not parallel ultrasound which was usually used by many investigators. This sound was irradiated convergently to tumor and observed the influence of the irradiation both grossly and microscopically.

The equipments to produce the focused ultrasound consist of the R. E. power generator and the newly devised concaved barium titanate transducer with a curvature radius of 100 mm, and frequency 1 Mc.

In the experimental study Ehrlich tumor was implanted bilaterally in the subcutaneous tissue of the back of mice, and the irradiation was given by the various irradiation time and the course was followed. In case of the maximal intensity of $1400 \text{ w/cm}^2/5$ seconds the tumor became softer, and ulceration, regression and healing ensued, whereas the tumor as a control gave rise to the same progressive process of regression and absorption as seen in the irradiated tumor.

Histologically, immediately after irradiation of the focused ultrasound tumor cells in the focused lesion were completely destroyed, altering protoplasm and granula in to a structureless mass, in which the nuclei torn out completely in minute pieces and changed into deformed substance or debris. It appears that these histological findings are due not to spontaneous destruction but to physical one. In the peripheral area where the focused

ultrasound does not reach sufficiently the tumor cells show the process of degeneration and necrosis according to the degree of the influence.

In case of irradiation of intensity of $228 \text{ w/cm}^2/1 \text{ sec.}$ or 5 sec. , the tumor became softer and progressed from regression to absorption without an ulceration. Histologically it is characteristic that the process is followed by separation of cell connection, degeneration and necrosis.

A series of experiments were made also on Ehrlich tumor. Although one point irradiation was applied to the tumor the focused lesion was not so clearly identified compared to those made in the brain of cat. This may be probably due to rapid growth and the spontaneous degeneration of the tumor.

When Brown Pearce tumor was implanted on the back of rabbit and irradiated by the focused ultrasound of intensity of $1400 \text{ w/cm}^2/5 \text{ sec.}$ for four points, the resultant pathological changes were quite the same with those seen in the above described experiment. The irradiated tumor was followed by softening, regression, and absorption of the tumor tissues, while the control showed nearly the same change. These tumors are usually fairly large in size, so it is possible to destroy the tumor tissues by the irradiation without any damage to the skin on the tumor. Histologically, progressive course of degeneration of the tumor cells, separation of the connection among cells, degeneration and necrosis, absorption and healing were revealed. But, even in these cases palpable focused lesions were rarely obtained.

It will be presumed that the formation of the focused lesion depends greatly upon the kind of the structure of tissues. Then, in order to realize it in the various kind of tissues, a series of experiments were made preliminarily on the liver, kidney, testis and muscles of a healthy rabbit, and the following results were obtained; the formation of the focused lesion was rather well defined in the uniformly parenchymal organs in which the configuration of cells was homogeneous, and moreover, the influence of irradiation seemed to extend to its peripheral area while it was not so clearly defined in the glandular organs. Furthermore, neither of metastasis nor stimulation of the growth of tumor was recognized in these experimental studies, so attempt was made to apply this technique to the clinical studies. These were 26 cases including mostly superficially existed tumors such as recurrence of the brain tumor, cancer of the thyroid, sarcoma in the face, axillary tumor, skin-cancer, cancer of the breast, and the penis, osteogenic sarcoma, tumor in the back and Von Recklinghausen's disease. Irradiation of $300\text{--}1400 \text{ w/cm}^2$ of focused ultrasound was observed respectively. It appears a general tendency that more undifferentiated cells will be, the easier they are destroyed. And even among malignant tumors, the more interstitial or fibrous tissue a tumor has, the less it will be influenced by the irradiation. Usually the combined irradiation of ultrasound and radioactive cobalt seems to enhance its efficacy.

As a result it obviously feasible to destroy tumor tissues by the focused ultrasound irradiation. But the extent and degree of destruction are greatly related to the kind and feature of the structure of the tumor tissue and also to the acoustic impedance of it, partly dependant on the intensity frequency of the ultrasound.

With regard to the influence of the ultrasound to the unirradiated tumor as a control

when the contralateral tumor is irradiated in the experimental animal, many authors have attempted to explain this phenomenon in the immunical standpoint, but further investigation should be required to clarify this problem.

目 次

1 緒 言

2 実験方法

1) 集束超音波発生装置及び照射方法

2) 実験材料及び接種方法

3) 照射条件

3 実験成績

4 臨床的応用

1) 照射方法

2) 成績

5 焦点形成に関する実験

6 総括並びに考察

7 結 語

1. 緒 言

超音波の研究の歴史は古く、1920年フランスのLangevinにより超音波永続発生装置が作製された。1927年 Wood, Loomis¹⁾により初めて生物学的に応用されて以来、Harvey, Loomis²⁾ Williams, Gains³⁾, Schmidt, Olsen, Johnson⁴⁾, Chambers⁵⁾らによつて生物学的研究が続けられて来た。

一方我が国に於ても、八木⁶⁾, 雄山⁷⁾, 成瀬⁸⁾, 長沢⁹⁾, 笠原¹⁰⁾¹¹⁾, 矢追¹²⁾, 笹川¹³⁾, 松崎¹⁴⁾らにより医学領域に於ける超音波の応用の研究が進められ、種々の生物学的作用、即ち血球破壊、細菌破壊、超音波ワクチン、生化学的研究等が行なわれて来た。一方に於て、超音波の特殊な破壊作用を悪性腫瘍の破壊に利用しようとする企ては古くからあり、平行超音波を用い、1934年、中原、小林¹⁵⁾らによりネズミの Bashford's adenocarcinoma に対し実験が行なわれた。以来、巽¹⁶⁾, 林¹⁷⁾, 並川¹⁸⁾¹⁹⁾, 広橋²⁰⁾, 美濃口²¹⁾, 大塚²²⁾, 釜洞²³⁾, 有賀²⁵⁾, 矢口²⁶⁾, 今泉²⁷⁾, 猪口²⁹⁾らにより、結節性腫瘍、腹水系腫瘍を用い、超音波による腫瘍の移植性、腫瘍の形態学的変化等への影響に関する研究が進められて来た。西欧に於いては、1940年 Beck & Kratz²⁹⁾らに始まり、1940年 Dittmar³⁰⁾, 1949年 Woerber^{31)~33)}, 1949年 Hauser³⁴⁾, 1949年 Grütz³⁶⁾, 1949年 Fanucchi and Bussi, 1952年 Brzustowicz, 1952年 Schroder et al, 1952年 Glogengiesser³⁷⁾, 1957年 Dmitrieva^{28)~40)}, Burov⁴¹⁾らによつて種々な実験腫瘍を用いた研究が重ねられた。

1944年 Horvath^{43)~46)}が人体皮膚の転移性細網肉腫を超音波により治癒せしめたと報告したのを初めとして、更に臨床的研究が Nödel⁴⁷⁾, Bode, Theisman⁴⁸⁾, Demmel, Buchtala⁴⁹⁾ Woerber らによつて行なわれた。

しかしながら、その結果については、ある者はその成長を抑制すると言ひ、ある者は促進すると言ひ、未だその結論は一定していない現状にある。

著者は、近年急速に進歩した超音波応用技術を応用し、今迄の方法とは全く別な、集束超音波技術を用い、腫瘍組織に対し集中的に照射し、その際に於ける腫瘍組織に及ぼす影響を観察した。

集束超音波とは、音波の波長が短くなるに従つて、その性質が光に近似して来る為種々なる方法により光の場合と同様に特定の所に焦点を結ばせることが可能となる。この際、焦点附近に於て音強度が急速に上昇するので、この集束超音波を生体及び腫瘍組織に照射すると焦点に相当する部分のみが強く破壊され、その他の部位には殆んど影響をあたえずに照射することも可能である。この集束超音波の応用は、1954年 Fry, Mosberg, Barnard⁵⁰⁾らによつて猫脳内の限局性破壊が行なわれ、次いで1956年 Ballantine⁵¹⁾, 岡⁵²⁾, 吉岡⁵³⁾, 和賀井⁵⁴⁾, 石井⁵⁵⁾, 竹内⁵⁶⁾, 橋本⁵⁷⁾, 植木等により基礎的、臨床的研究が行なわれている。腫瘍に対しては、岡⁵⁸⁾らにより乳腺腫瘍について報告があるのみである。

著者はエールリッヒ腫瘍、ブラウンピアス腫瘍につき、動物実験を行ない、集束超音波の腫瘍組織に及ぼす影響について観察し、更に臨床的応用を試みたので、その結果を報告する。

2. 実験方法

1) 集束超音波発生装置及び照射方法

集束超音波発生装置(図1)は、定位的脳破壊を目的として試作せる装置を用い、この詳細は石井⁵⁵⁾の論文に述べられているので、これを簡略に述べる。

最大電気出力120Watts、連続波及びパルス波発振可

能な超音波発生用高周波発振器に、凹型チタン酸バリウム集束ヘッド（振動子周波数、1 Mc、直径80φ、曲率半径100mm）最大焦域音強度（ $1,400 \text{ W/cm}^2$ ）平均焦域音強度（ 320 W/cm^2 ）を使用した。

照射方法は上記の集束ヘッドにプラスチック製のカップを装着し、この底面に薄ゴム膜を張り、中に脱気水を満し、腫瘍に密着させて照射した（図2）。焦点はあらかじめポインターで計測し、腫瘍の中心部に照射されるようにした。



図1 装置

THE IRRADIATION OF SOLID TUMOR BY FOCUSED ULTRASOUND

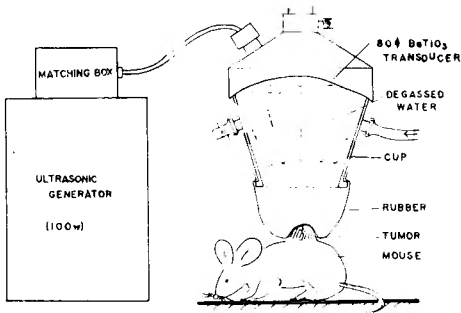


図2 照射方法模式図

2) 実験材料及び接種方法

a) エールリッヒ腫瘍

マウスの腹腔に累代移植されたエールリッヒ腹水癌の腹水をとり、これをクエン酸及び生理的食塩水にて稀釈し、細胞数 300×10^4 乃至 600×10^4 個を20 g 前後のマウス背部皮下に2個所接種する。この場合約90%に移植されるが、移植成功の際は10日目前後に概ね小指

頭大に腫瘍は発育する（図3）。この1個に集束超音波を照射し、他側は対照とした。



図3 エールリッヒ腫瘍

b) ブラウンビース腫瘍

本腫瘍は本来兎の睾丸に発生した癌である。睾丸に接種後、同部に発育した腫瘍を剔出し、これを無菌的にすりつぶし濾過したものに生理的食塩水10ccを加え、この0.5ccを兎の背部皮下に6個所接種する。移植された場合、通常3日位で接種部に結節を生じ、10日前後で拇指頭大に発育する（図4）。これに集束超音波を照射し、他の1個を対照とした。

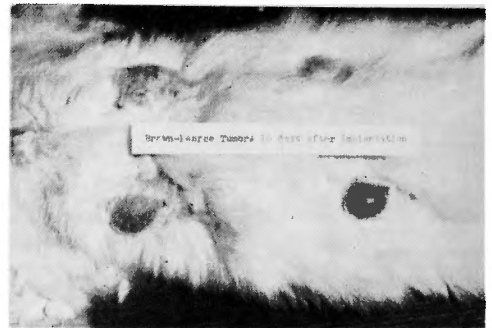


図4 ブラウンビース腫瘍

3) 照射条件（表1）

前述のエールリッヒ腫瘍、ブラウンビース腫瘍に対し、表1の如く尖頭無域音強度、照射時間を変えて照射を行ない、その経時的变化を肉眼的観察と同時に照射腫瘍を剔出し、組織学的検索を行なつた。

表1 照射条件

実験腫瘍	尖頭無域音強度	照射時間	照射点
エールリッヒ腫瘍	1400 W/cm^2	5秒	1点
	228 W/cm^2	5秒	1点
	228 W/cm^2	1秒	1点
ブラウンビース腫瘍	1400 W/cm^2	5秒	4点

3. 実験成績

1) エールリッヒ腫瘍1400 W/cm², 5 秒間, 1 点照射 (表2)

表2 エールリッヒ腫瘍
1400W/cm² 5 秒間 1 点照射例

No.	剖 検	他臓器 転 移	照 射 側				対 照 側			
			潰瘍 形成	縮小	浸潤 発育	潰瘍 形成	縮小	浸潤 発育	潰瘍 形成	縮小
1	直 後	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	〃	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	〃	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	〃	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	5 時間後	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	24時間後	—	—	扁平化	—	—	—	—	—	—
7	〃	—	—	扁平化	—	—	—	—	—	—
8	2 日 後	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	〃	—	+	—	—	—	—	—	—	—
10	〃	—	±	—	—	—	—	—	—	—
11	3 日 後	—	+	+	—	—	—	—	—	—
12	〃	—	+	+	—	—	—	—	—	—
13	〃	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14	4 日 後	—	+	+	—	—	—	—	—	—
15	〃	—	+	+	—	+	—	—	—	—
16	〃	—	+	—	—	+	—	—	—	—
17	5 日 後	—	+	+	—	+	—	—	—	—
18	〃	—	—	+	—	—	—	—	—	—
19	7 日 後	—	+	+	—	+	—	—	—	—
20	〃	—	+	+	—	+	+	—	—	—
21	〃	—	+	+	—	+	+	—	—	—
22	〃	—	+	+	+	+	+	—	—	—
23	〃	—	+	+	+	+	+	—	—	—
24	10 日 後	—	—	+	+	—	+	+	—	—
25	〃	—	—	治癒	—	—	+	—	—	—
26	14 日 後	—	—	+	—	—	—	—	—	—
27	〃	—	—	治癒	—	—	—	—	—	—
28	〃	—	+	+	+	—	—	—	—	—
29	25 日 後	—	—	治癒	—	—	治癒	—	—	—
30	〃	—	—	+	—	—	—	—	—	—
31	〃	—	—	治癒	—	—	治癒	—	—	—

a) 肉眼的所見

照射直後, 腫瘍皮膚表面に約2×2cmの白斑を生ずるが, 2〜3時間で消失し, 肉眼的には照射前と全く同様で, 変化は認められなくなる。24時間後には, 腫瘍は軟化し, 肉眼的には扁平化して見られる。2乃至3日後より, 照射部位の皮膚の中心より, 浅い潰瘍を作り, 潰瘍底部に黒色の痂皮を生ずるに至る (図5)。腫瘍自体が更に軟化し, 縮小の傾向を示すものもある。



図5 照射4日後

対照側は, この頃までは肉眼的に何ら変化は認められない。

数日後から, 1週間後には潰瘍を形成したものは, 潰瘍は更に大きく, 深くなり (図6), 殆んどの例に潰瘍形成を来す。潰瘍の大きさは, 腫瘍組織全体が潰瘍化する例もあるが, 潰瘍周辺部に腫瘍組織が残存しているのが見られるものもある。潰瘍から癒痕形成への経過をたどるものもあるが, 一方に於いて, 残存腫瘍の再増殖によつて周囲に向い, 浸潤発育増殖して行くものも見られる。



図6 照射6日後

対照側も, 照射側に準じて潰瘍形成縮小治癒過程にあるものと, 照射側の腫瘍が増大して行く例では, 同

様に増大して行くのが見られる。

10日後には、腫瘍は消失し(図7) 癒痕化して、痂皮形成し、14日以後では殆んど治癒或は非常に小さくなり、健康マウスと変りなくなる。

全例に於て、他臓器への転移は見られなかった。

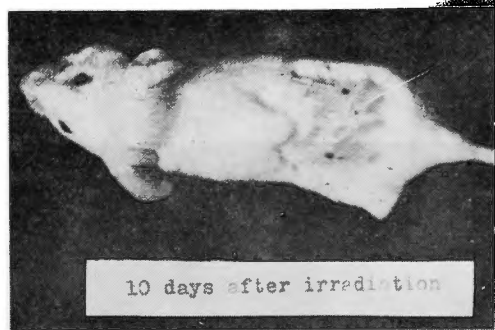


図7 照射10日後 癒痕治癒

b) 組織学的所見

照射直後に於ける組織像は、照射中心部では腫瘍細胞は全く原形をとどめず、原形質膜、顆粒等は崩壊し、ヘマトキシリンエオジン染色で均一に染まる無構造物として認められ、この中に破壊され、種々な形に引き裂かれた様な核の変形物乃至は細片が多数認められる。この細胞の崩壊像は、腫瘍の自然崩壊(図8)とは異なつた物理的、機械的破壊像と考えられる。更に中心破壊像の周辺は、細胞の膨化、変性から本来の腫瘍組織像へと移行しているが、破壊巣の境界は判然として居らず、又出血像、血管の破壊は見られない(図9)。

対照腫瘍組織像は、中央部では既に自然崩壊の為に壊死になつているが、周辺部では發育旺盛で Mitosis も多数見られ、腫瘍本来の性格を示す。

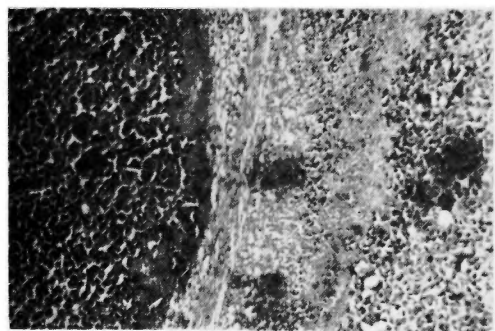


図8 エールリッヒ腫瘍 非照射腫瘍
中央部自然崩壊 ×100 H.E.

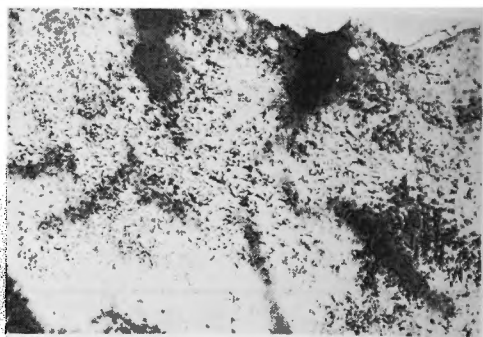


図9 エールリッヒ腫瘍 ×40 H.E.
1400W/cm² 5秒間 照射直後

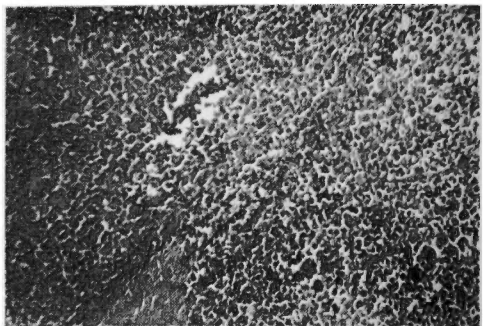


図10 エールリッヒ腫瘍 非照射腫瘍
×100 H.E.

24時間後では、直後に見られたような物理的破壊の特徴は失われているが、Pycnosis、核並びに細胞の膨化、崩壊が見られ、本来の腫瘍細胞の性格を持った染色性の良い細胞はなくなり、同時に Mitosis も見られなくなる。

又、照射周辺部の細胞浸潤は全くない。皮膚は浮腫性変化が著明であるが、未だ潰瘍を形成するには至っていない。

対照腫瘍は直後の場合と同様で、發育旺盛である。

2〜3日後では、照射中心部は核の Pycnosis や細胞の膨化等の変性過程が強く、腫瘍組織の崩壊が進行している像が見られるが、周辺部の超音波の影響を受けていない部では、殆んど本来の腫瘍細胞が見られる。この時期には、皮膚の糜爛乃至潰瘍が見られるに至る。対照側は、腫瘍細胞の發育は旺盛に見られる。

数日から1週間後の中期では、皮膚は糜爛乃至潰瘍を形成するに至り、変性過程にあつた腫瘍細胞は総て壊死に陥り、破壊巣周辺に残存した腫瘍細胞が再び中心部に向つて發育し始めているのが見られる(図11)。

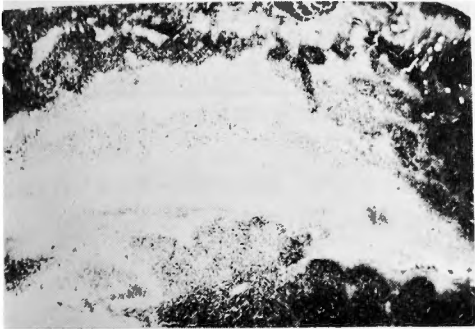


図11 エールリッヒ腫瘍 ×40 H.E.
1400W/cm² 5秒 照射5日後

対照側は、照射側に比して潰瘍形成の程度は少く、腫瘍の発育は旺盛である(図12) 10~14日後には、結合織性に処理され、瘢痕性に治癒するもの(図13)もあるが、再び旺盛に発育を来し、腫瘍組織の浸潤を見せるものもある。照射側の腫瘍の消失治癒せる例では、対照側も同様に消失している。



図12 エールリッヒ腫瘍 ×40 H.E.
5日後 対照

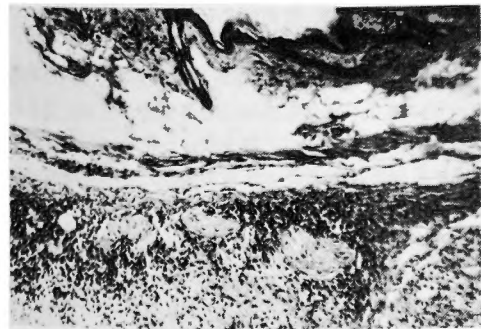


図13 エールリッヒ腫瘍 ×100 H.E.
1400W/cm² 5秒 14日後 治癒像

照射側と対照側は平行関係にあるが、対照側は影響がややおけている。

破壊巣周辺の反応性の細胞浸潤は、中期以後からわずかに認められる程度であるが、後期では、腫瘍組織を取り囲む周辺の皮下組織に、単核細胞を中心とした軽い細胞浸潤をみる例もある。

2) エールリッヒ腫瘍 228 W/cm² 5秒間 1点照射(表3)

表3 エールリッヒ腫瘍
228W/cm² 5秒間 1点照射例

No.	剖 検	他臓器 転 移	照 射 側			対 照 側		
			潰瘍 形成	縮小	浸潤 発育	潰瘍 形成	縮小	浸潤 発育
32	直 後	—	—	—	—	—	—	—
33	〃	—	—	—	—	—	—	—
34	24時間後	—	—	—	—	—	—	—
35	〃	—	±	—	—	—	—	—
36	〃	—	—	—	—	—	—	—
37	2 日 後	—	—	扁平化 +	—	—	—	—
38	〃	—	—	—	—	—	—	—
39	〃	—	—	扁平化 +	—	—	—	—
40	3 日 後	—	±	+	—	—	+	—
41	〃	—	±	+	—	—	+	—
42	〃	—	+	+	—	±	—	—
43	〃	—	+	+	—	±	+	—
44	7 日 後	—	卅	+	—	+	+	—
45	〃	—	+	+	—	+	+	—
46	〃	—	+	+	—	+	+	+
47	10 日 後	—	—	+	—	—	+	+
48	〃	—	—	+	+	—	—	+
49	〃	—	—	+	+	—	+	+
50	14 日 後	—	—	治癒 卅	—	—	治癒 卅	—
51	〃	—	—	治癒 卅	—	—	治癒 卅	—

a) 肉眼的所見

照射直後は何ら変化なく1400 W/cm² 5秒間照射時に認められた表皮表面の白斑は見られない。24時間後には、腫瘍はやや軟化を示すが、大きさは変化しない。一例に於て表皮の糜爛を認めた。

2日後には、照射腫瘍は軟かさを増し、同時に扁平化し、縮小の傾向を示す。対照腫瘍は何ら変化を示さない。

3日後には、表皮の糜爛を形成するが、潰瘍を形成するには至らない。照射腫瘍は縮小を示すと同時に、対照腫瘍も縮小を示すに至る。

5日後には、表皮の糜爛が潰瘍化して来る。対照側に於ても、目立つた潰瘍は作らない。7日後より、腫瘍はますます小さくなり、10日から14日後には治癒に向う。しかし、原腫瘍は小さくなくても、残存腫瘍が周囲に浸潤発育して行く為に、一見照射前と同じように見える腫瘍もあるが、概ね縮小の傾向が強い。対照側は、照射側より2～3日遅れて、糜爛形成し、照射側に準じて縮小治癒の傾向を示している。

この例に於ても、他臓器への転移は見られなかった。

b) 組織学的所見

照射直後に於ける組織像は1400 W/cm²、5秒間照射時の如き典型的な超音波破壊像は認められないが、細胞間の結合が分離して、各細胞が互いに遊離しているのが見られる。と同時に細胞の染色性の低下も見られる。しかしながら、細胞自体は完全に変性するまでには至っていない。更に周辺は細胞の膨化から本来の腫瘍組織像へと移行しているが、破壊巣の境界は判然としていない。血管の破壊、出血は見られない(図14)。

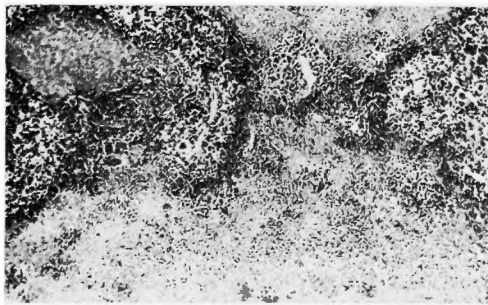


図14 エールリッヒ腫瘍 ×40 H.E.
228W/cm² 5秒間 照射直後

対照腫瘍組織は、何ら影響を受けておらず、発育旺盛な腫瘍本来の性格を示しているのが見られる。

24時間後には、表皮の浮腫性変化はないが、腫瘍細胞の遊離した細胞の染色性の低下、軽度な Pycnosis 等の変化の過程が、照射直後より進行しているのが見られる。

対照腫瘍は、照射直後の場合と同様で、変化は見られない。

2～3日後より1週間後の中期には、皮膚の糜爛乃至潰瘍形成しているのが見られるが、大きな潰瘍は見

られず、深さも浅い。変性過程にあつた腫瘍細胞は崩壊が進み、全て壊死に陥り、破壊は完了する(図15)。この間、周辺部で超音波の直接影響を受けずに残存している腫瘍細胞も発育を抑制され、旺盛な発育は見られない。

対照側に於ても、表皮に糜爛を認めるものもあるが、腫瘍細胞の発育は抑制されているかのように見られる(図16)。

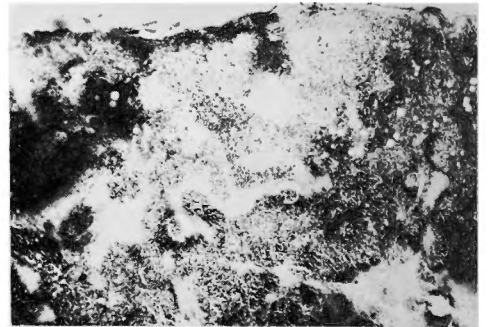


図15 エールリッヒ腫瘍 ×40 H.E.
228W/cm² 5秒間 照射2日後

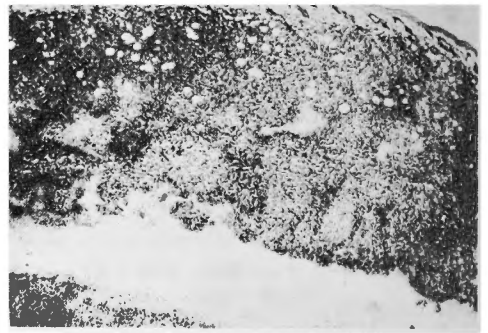


図16 エールリッヒ腫瘍 ×40 H.E.
対照側2日後

10日から14日後の後期には、超音波の直接的な破壊の影響は終り、残存腫瘍細胞の再発育が旺盛に見られる例もあり、又全体が影響を受けた例では、円形細胞浸潤や、線維芽細胞による修復機転によつて癒痕治癒する例もある。

対照側は、照射側よりややおくれで壊死が進行し、照射側の治癒した例では対照側も治癒して行くのが見られる。

3) エールリッヒ腫瘍228 W/cm² 1秒間 1点照射(表4)

表4 エールリッヒ腫瘍
228W/cm² 1秒間 1点照射例

No.	剖 検	他臓器 照 射 側				対 照 側			
		転 移	潰瘍 形成	縮小	浸潤 発育	潰瘍 形成	縮小	浸潤 発育	
52	直 後	—	—	—	—	—	—	—	—
53	〃	—	—	—	—	—	—	—	—
54	〃	—	—	—	—	—	—	—	—
55	2 日 後	—	—	—	—	—	—	—	—
56	〃	—	—	—	—	—	—	—	—
57	〃	—	—	—	—	—	—	—	—
58	4 日 後	—	—	扁平化 +	—	—	—	—	—
59	〃	—	—	扁平化 +	—	—	—	—	—
60	〃	—	—	—	—	—	—	—	—
61	7 日 後	—	—	—	—	—	—	—	—
62	〃	—	—	+	—	—	—	—	—
63	〃	—	—	+	—	—	—	—	—
64	10 日 後	—	+	+	—	—	—	—	—
65	〃	腹 水 +	+	—	—	—	—	—	—
66	〃	—	±	+	—	—	—	—	—
67	14 日 後	—	—	+	+	—	—	+	+
68	〃	—	—	治 癒 卅	—	—	治癒 卅	—	—
69	〃	—	—	+	+	—	+	—	—

a) 肉眼的所見

照射直後より3日後までは、何ら変化は認められない。

4日後には、やや軟化し、扁平化して縮小して来るが、7日後でも変化のない例もある。対照側は、7日後までは殆んど変化は見られない。

10日後には、照射腫瘍表皮に潰瘍を形成したが、これも小さな潰瘍である。同時に、腹水が貯留した1例があつた。この頃より腫瘍は縮小の傾向を示して来る。

対照側に於ても、この頃より縮小を示し、14日後には殆んど治癒した例もあるが、他方再増殖により周辺へ浸潤して行く例もある。

b) 組織学的所見

照射直後では、腫瘍表皮は全く影響を受けていない。照射中心部で、腫瘍細胞相互の結合が断たれ、細胞は遊離しているのが認められる。同時に、細胞の染色性もやや低下するが、細胞自体の強い変化は見られない。

2日後から7日後までは、超音波の影響により除々に腫瘍細胞の変性が進行し、やがては壊死へと経過して行くのが見られる。

10日後には、照射腫瘍の表皮の潰瘍形成が見られるが、残存腫瘍細胞の再発育はそれほど旺盛には見られない。

14日後には、瘢痕治癒する例もあるが、残存腫瘍細胞の周囲への浸潤発育して行くのが見られる例もある。

このシリーズは228W/cm² 5秒間照射の場合と程度の差のみである。

4) ブラウンピアス腫瘍1400W/cm² 5秒間 4点照射 (表5)

エールリッヒ腫瘍に集束超音波を照射した際、焦点は判然とせず、又残存腫瘍細胞の再発育ということもあり、充実性腫瘍であるブラウンピアス腫瘍に、焦点を変え4点照射を行い、再発育のないように試み、その影響を観察した。

a) 肉眼的所見

マウスの場合と同様に、照射直後同部皮膚表面に小白斑を生ずるが、照射後2〜3時間で白斑は消失し、照射前と全く変化を認めなくなる。

表5 ブラウンピアス腫瘍
1,400W/cm² 5秒間 4点照射例

No.	剖 検	他臓器 照 射 側				対 照 側			
		転 移	潰瘍 形成	縮小	浸潤 発育	潰瘍 形成	縮小	浸潤 発育	
1	直 後	—	—	—	—	—	—	—	—
2	〃	—	—	—	—	—	—	—	—
3	〃	—	—	—	—	—	—	—	—
4	24時間後	—	—	扁平化 +	—	—	—	—	—
5	3 日 後	—	—	+	—	—	+	—	—
6	〃	—	—	+	—	—	+	—	—
7	5 日 後	—	—	+	—	—	+	—	—
8	7 日 後	—	±	+	—	—	—	—	—
9	〃	—	—	治 癒 卅	—	—	+	—	—
10	11 日 後	—	±	治 癒 卅	—	—	+	—	—
11	〃	—	—	+	—	—	—	—	—
12	19 日 後	—	—	治 癒 卅	—	—	治癒 卅	—	—
13	25 日 後	—	—	治 癒 卅	—	—	治癒 卅	—	—

照射後より腫瘍の発育は阻止され、24時間後では触診にて軟かくなり、腫瘍は扁平化して来る。

3日後では、更に軟かみを増し、縮小の傾向を示して来る。

数日後より7日後では、更に小さくなり、大豆大となり、全く壊死物となり、皮膚に小孔を作り、内容の孔外に漏出せる例もあり、他の例では漸時吸収されて、25日後には腫瘍は全く消失し、治癒の経過をたどって行くのが見られた。

対照側に於ても、照射側に準じ、漸時縮小、吸収、治癒へと向って行く例が殆んどである。

ブラウンピアス腫瘍は、エールリッヒ腫瘍に比して少なくとも拇指頭大以上である為、焦点もエールリッヒ腫瘍の場合より深く、容易に中心に焦点を結ばせることが出来る。このことによつて、表皮及び皮下組織は全く損傷されずに腫瘍のみに作用することは、腫瘍が縮小し表皮等の壊死像が見られぬことより明らかである。

b) 組織学的所見

組織学的には、ブラウンピアス腫瘍は細胞の比較的大きな嚢子状細胞癌で、血管に富み、出血傾向の強い組織像を示す(図17)。

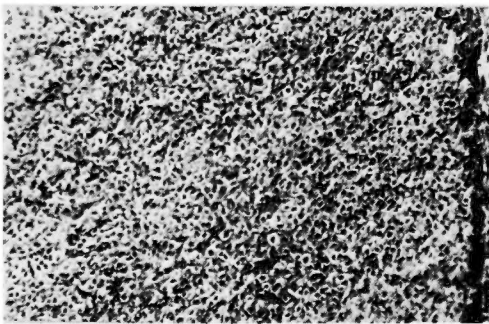


図17 ブラウンピアス腫瘍 ×100 H.E.
対照 非照射腫瘍

照射直後では、破壊巣周辺部では腫瘍組織の本来の構造から破壊巣中心に向うに従つて、順次細胞内の結合が粗になり、やがて完全に遊離し、腫瘍細胞が小集塊乃至は数個所を単位として散在するような所見を呈する(図18)。

これより焦点部では、更に細胞が各個に離断されると共に、細胞の変性、崩壊が著明となり、これらの腫瘍細胞が浮遊状態で認められる。又中心部と周辺部とに、特に崩壊が強く、細胞のきれめが少い部分が存在

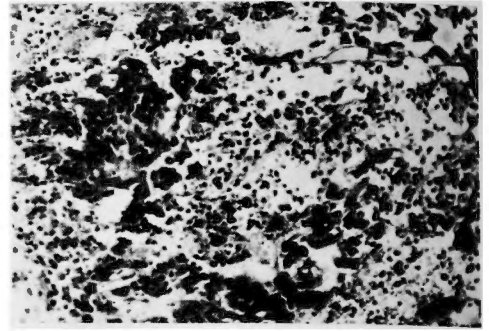


図18 ブラウンピアス腫瘍 ×100 H.E.
1400W/cm² 5秒間 照射直後

し、これは Åström, Ballantine, Fry, Barnard, 竹内等が脳に集束超音波による中等度、或は大破壊巣を作つた場合に見られた層構造、或いは重破壊巣といわれるところの破壊形式を思わせる像である。しかし、彼らが行つた脳の場合のようなきれいな層構造は認め難い。

24時間乃至数日後では、既に限局性の破壊像は指摘し難いが、全体として腫瘍細胞の崩壊の傾向が強くなり、焦点部を中心として、腫瘍細胞自体は全体に直接乃至間接に影響を受けているようで、腫瘍細胞にも旺盛な発育は認められず、腫瘍自体漸時縮小し、吸収に向っている。このことはエールリッヒ腫瘍の場合と同様である。

数日後乃至8日後の中期では、腫瘍細胞の遊離した細胞の染色性低下、Pycnosis 等の変性の過程が進行して行くのが見られる(図19)。

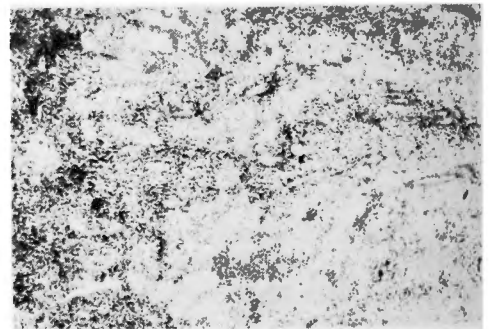


図19 ブラウンピアス腫瘍 ×40 H.E.
1400W/cm² 5秒間 照射8日後

2週間以後の後期には、変性破壊は完了し線維芽細胞による修復機転によつて、瘢痕治癒する例もある。

集束超音波の腫瘍組織破壊巣における反応性の細胞

浸潤としては、焦点が腫瘍の中央部にあり、且つ、周囲もかなり大きな腫瘍組織であるため、一般の破壊策に見られるような顕著な細胞反応を認めないのを常とする。

4. 臨床的応用

エールリッヒ腫瘍及びラウンビアス腫瘍に於て、集束超音波が腫瘍組織を明らかに破壊することを認め、集束超音波が腫瘍組織に対し、刺激的に作用し、この為腫瘍の発育、転移の促進は考慮する必要がないことを証明したので、臨床的応用を試みた。

対症には、既に腫瘍が全身に広がり、他に適当な治療法のないもの、患者が手術を希望せぬもの、及び直

ちに手術を行うもので、照射と臨床経過、組織像の関係を検討した。

1) 照射方法

装置は動物実験に用いたのと同じ集束超音波発生装置であり、照射に際しては、1点の照射時間は5秒間を原則とし、腫瘍の大きさにより、1回の照射に数点乃至部位、焦点を変え、30点照射し、照射回数は1回から50回以上行つた例もある。焦点音強度は300 W/cm²から最高の1400 W/cm²を用いた。照射時に、照射部に異様な疼痛を訴え、特に骨に面した部位に於て著しいため、局所麻酔、伝達麻酔を行うことにより患者の苦痛を少なくするようにした。

表 6 臨 床 例

No.	症例	年令	性	臨 床 診 断	集束超音波照射量	併用治療	臨 床 経 過	組 織 診 断	組 織 所 見
1	高	57	♀	脳 腫 瘍 再 発	1400W/cm ² 5秒 6点 2回	Co ⁶⁰	脳圧下降、皮膚緊張低下するも死亡	星細胞腫	
2	加	28	♀	顔面腫瘍、副鼻腔、眼窩、口腔内浸潤	300W~1400W/cm ² 5秒 20点 40回	Co ⁶⁰	腫瘍は壊死となり脱落、良好な経過をたどっている	筋肉腫	
3	安	29	♀	舌癌、頸部リンパ腺転移	1,000W/cm ² 5秒 20点 4回	Co ⁶⁰	軟化、縮小の傾向あり10日後手術	扁平上皮癌	
4	渡	23	♂	左 耳 下 部 腫 瘍	400W/cm ² 5秒 10点 1回		軟 化		
5	市	68	♂	頸部腫瘍、頸部リンパ腺上部食道、肺転移	300~1,400W/cm ² 5秒 10点 10回	Co ⁶⁰ トヨマイシン	腫瘍縮小の傾向にあつたが再発死亡	甲状腺癌	
6	土	56	♀	乳 癌	1,400W/cm ² 5秒 4点 1回		不変、2日後手術	腺 癌	癌組織破壊像著明
7	伊	41	♀	乳 癌	1,400W/cm ² 5秒 5点 1回		2日後手術	腺 癌	破 壊 像 明 著
8	池	19	♂	左 腋 窩 腫 瘍	500~1,000W/cm ² 5秒 20点 10回	Co ⁶⁰ エンドキサン	軟化縮小、周囲の腫脹消退、上肢の運動可となる	横 紋 筋 腫 肉	
9	東	15	♂	左 腋 窩 腫 瘍	1,400W/cm ² 5秒 20点 3回	Co ⁶⁰	手拵大の腫瘍は著明に縮小し指頭大となる。その後手術	悪性リンパ腺腫	腫瘍像認めず線維症
10	塚	65	♂	皮膚癌、全身転移	1,400W/cm ² 5秒 6点 1回		照射腫瘍は軟化縮小するも全身状態悪化し死亡	腺 癌	破 壊 像 明 著
11	田	78	♀	皮膚 癌	1,400W/cm ² 5秒 8点 3回	Co ⁶⁰	周囲腫脹消退、腫瘍縮小11日後手術	腺 癌	破 壊 像 明 著
12	山	78	♂	肺 癌、皮 膚 転 移	300W~1,400W/cm ² 5秒 5点 2回		腫瘍軟化せるも全身状態悪く死亡	腺 癌	破 壊 像 明 著
13	池	2	♂	背 部 腫 瘍	300W~1,400W/cm ² 5秒 20点 5回	Co ⁶⁰	腫瘍軟化、大きさ不変、5回照射翌日手術	線維肉腫	破壊像少

14	高	○34	合	背 部 腫 瘍	500W/cm ² 5秒 15点 3回		不変, 7日後手術	軟 骨 腫 壊死軟化
15	鈴	○29	合	背 部 腫 瘍	1,000W/cm ² 5秒 8点 2回		軟化, 縮小, 7日後手術	線維肉腫 破壊像少
16	宮	○16	合	右上腕骨巨細胞腫	1,000~1,400W/cm ² 5秒 15点 2回		不変7日後手術, 手術診断骨囊腫	骨線維腫 囊腫化
17	立	○34	合	レックリングハウゼン	1,400W/cm ² 5秒 5点 2回		照射腫瘍は潰瘍化 数日で癒痕治癒	神経線腫 肉 腫
18	内	○11	合	レックリングハウゼン	1,000W/cm ² 5秒 10回		軟化, 縮小	神経線維 腫
19	水	○47	合	軀幹腫瘍, 脳, 肺, 脊 髄転移	800W~1,400W/cm ² 5秒 6点 20回	Co ⁶⁰ エンドキサン	照射腫瘍縮小消失	脂肪肉腫 破壊像明
20	西	○44	早	子宮癌, 脊椎転移	300W~500W/cm ² 5秒 30点 20回		胸椎10以下の麻痺 症状不変	
21	高	○51	合	後 腹 膜 腫 瘍	500W/cm ² 5秒 20点 18回		軟 化	脂肪肉腫
22	野	○19	早	仙 骨 部 腫 瘍	1,000~1,400W/cm ² 5秒 10点 5回		軟化縮小, 6日後手術	血管肉腫 壊死出血
23	丸	○60	合	陰 茎 癌	1,400W/cm ² 5秒 15点 2回		3日後手術	扁平上皮 癌
24	田	○44	合	陰 茎 癌	1,400W/cm ² 5秒 6点 1回		2日後手術	扁平上皮 破壊, 壊 死像
25	今	○12	合	骨 原 性 肉 腫	300W~1,400W/cm ² 5秒 20点 60回	Co ⁶⁰	腫瘍軟化消失, X・ P像改善リンパ腺 腫脹消失	
26	前	○15	早	左下腿線維肉腫	1,000~1,400W/cm ² 5秒 10点 11回		腫瘍は潰瘍化	線維肉腫

2. 臨 床 成 績

臨床例は表6に示す如く26例で、殆んど悪性腫瘍である。次に代表的な症例について組織学的所見と臨床経過について述べる。

症例1：土○ 56才 早 家婦

臨床診断：左乳癌

左乳房上外側部に拇指頭大の硬い腫瘍があり、臨床検査により乳癌と診断された。集束超音波1400W/cm²、5秒間、4点、1回照射し、2日後、左乳房切断術を施行した。照射後、肉眼的には全く変化は認められなかった。

組織所見：組織診断は腺癌である。集束超音波照射による表皮の糜爛と、これに伴う真皮に細胞浸潤が見られる。破壊巣部では、腺構造が破壊されると共に、癌細胞相互の結合がなくなり、腺腔内に遊離した癌細胞がばらばらに存在すると同時に、癌細胞自体にも変性、破壊像が見られる。これらの破壊は物理的作用による変化と考えられる。

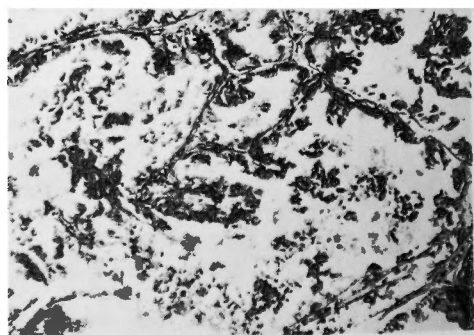


図20 症例1 乳癌破壊像 ×100 H.E.

症例2：塚○ 65才 合 農業

臨床診断：皮膚癌兼全身転移

軀幹、四肢、皮膚に拇指頭大からクルミ大の腫瘍が散在している。任意の2個の腫瘍に集束超音波1400W/cm²、5秒間、6点、1回照射行つた。照射後2~3日より非照射腫瘍に比し、腫瘍は軟化し、縮小の傾向を示して来たが、その後も全身衰弱が著しく、照射

14日後死亡。死亡時に腫瘍を剔出し、組織学的検査を行った。

組織所見：組織診断は腺癌である。蜂窩状構造をなす腫瘍細胞の核はPycnosisで、原形質も濃染し、細胞全体が縮小し、細胞間隙が広がり、同時に間質細胞も濃染し、組織全体の著しい変性像を示す(図21)。

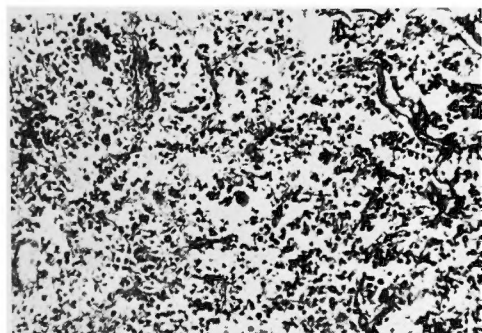


図21 症例2 皮膚癌破壊像 ×100 H.E.

症例3：池○ 2才11ヶ月 ♂

臨床診断：右背部腫瘍

生後7ヶ月頃より右背部の腫瘍に気づいたが、半年前より急に大きさを増し、腫瘍は $10 \times 20 \times 5$ cmの巨大な腫瘍となった。底部と癒着あり、集束超音波 $300 \sim 1400$ W/cm² 5秒間、10数点照射を連日5回行い、8日後に腫瘍剔出を行った。照射後、瘍瘍は軟化した。大きさは殆んど変化を認めなかった。

組織所見：組織診断は線維肉腫である。集束超音波照射前、試験切除を行っていないので、比較出来ないが、核並びに原形質全体の染色性が低下し、細胞間隙が広がっている(図22)。

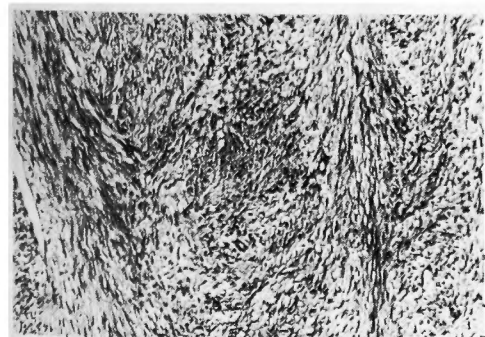


図22 症例3 線維肉腫 ×100 H.E.

症例4：今○ 12才 ♂ 小学生

主訴：左大腿部の腫張、るい瘦、全身倦怠感

家族歴、既往歴：共に特記すべきものはない。

現病歴：昭和39年6月初旬、プロレス遊びをしている際、相手の頭にて左大腿部を強打し、その後同部の腫張、疼痛、全身倦怠、るい瘦、食欲不振を来し、9月4日に入院した。

入院時所見：体格中等度、全身状態は特別変化なし、左大腿外側部に瀰漫性に手拳大の硬い腫瘍を触れ、可動性はない。圧痛はないが熱感がある。大腿周囲径は、右35cm、左37.5cmである。左鼠蹊リンパ腺2コ触れる。

検査所見：赤血球数 328×10^4 、白血球数 5,600、Hb 11.5 g/dl、Ht 35%、T.P. 7.7 g/dl、Al 3.2 g/dl、Gl 4.5 g/dl、赤沈値 1時間33mm、2時間111mm。骨レントゲン写真にて骨棘及び骨膜肥厚、骨膜の破壊像を認める。

胸部レントゲン写真、異常認めない。

臨床診断：骨原性肉腫

経過：9月7日より Co⁶⁰ 420レントゲン/日 10回照射と同時に9月20日迄に集束超音波 $300 \sim 1400$ W/cm²、15~20点、5秒間、11回照射を行った。初回照射3日後より、腫張は漸時軟化し、5日後には殆んど硬さを感じなくなつて来て、全身状態も改善され、食欲も出て来た。7日後、赤沈値は1時間55mm、2時間93mmとなり、9日後には触診上腫瘍は殆んど消失し、大腿径の左右差はなくなつた。16日後わずかに、拇指頭大の硬結を触れるが、鼠蹊リンパ腺も1個触れるのみとなり、17日後赤沈値は1時間9mm、2時間21mm、25日後では1時間2mm、2時間7mmと改善され、体重も4kg増加した。Hb 13.5 g/dl、Ht 42%となつた。レントゲン像は特に改善の様子はないが、自覚的症狀は非常に改善されたため、治療を中止したところ、12月になり再び該部の腫張疼痛を来したため、再び集束超音波照射単独治療を開始し、週2回、 $300 \sim 1400$ W/cm²、20点照射を30回行つた。腫張、疼痛は消失し、骨レントゲン像も改善の傾向を見せ、骨棘はなくなり、骨膜は全体に肥厚して来た。

この症例は、組織診断を行つておらず、手術も施行していない。

症例5：水○ 54才 ♂

臨床診断：脂肪肉腫、脳、肺、脊髓転移

軀幹にクルミ大の腫瘍が散在し、数回の手術を施行せるもその都度再発し、脳、肺、脊髓に転移巣を認める。軀幹背部の腫瘍に 1000 W/cm²の集束超音波5秒間照射し、1コは3回の照射で消失し、1個は10回照射で消失した。脊髓転移には、椎弓切除後、15回照射し

たが麻痺は軽快しなかつた。

組織所見：組織診断は脂肪肉腫である。照射後の剔出腫瘍は、腫瘍細胞は膨化し、細胞相互の結合が粗となり、旺盛な発育像乃至細胞分裂像は全く認められなくなっている（図23）。

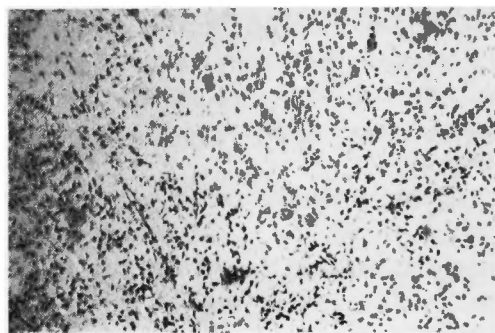


図23 症例5 脂肪肉腫 ×100 H.E.
1000W/cm² 5秒間 照射直後

手術的に再発を繰返している腫瘍に対し、手術後は再発予防の意味から照射を行っている例もあるが、尚、今後の経過の観察によらなくてはならない。

5. 焦点形成に関する実験

先に、エールリッヒ腫瘍、ブラウンピアス腫瘍に集束超音波を照射した際には、脳に於ける如くはつきりとした楕円形の焦域を形成しないことに着目し、このことが腫瘍に特異的なものかどうかを検討した。

実験材料は、実兎の肝、腎、睾丸、筋肉を用い、音強度は1400W/cm²、照射時間、5秒間、10秒間の照射では何ら変化は認められない。

20秒間では、肉眼的に2×1mm乃至3×2mmの焦点を認めるが、組織学的には肉眼で見られるようなはつきりした形での破壊像は認め難い。30秒照射にて肉眼的、組織学的検索を行った。

1) 肝 臓

照射直後、肉眼的には8×5mmの楕円形の比較的はつきり境界を認める焦域を形成する。肝臓は細胞の比較的均質な実質臓器であり、焦域内の組織学的所見は周辺から中心へ向う段階的変化はなく、細胞及び核のちぎれたような破壊像と軽度な影響のみの細胞が混在し、モザイク状を呈している。

48時間後では、肉眼的にははつきりとした灰白色の、おおむね楕円形の焦域を認める（図24）。

組織学的には、破壊巣は外層より3層に区別出来、出血層、好中球、単核球等の細胞浸潤層、変性層を認



図24 肝臓焦域 ×20 H.E.
1400W/cm² 30秒 照射48時間後



破壊巣 出血層 細胞浸潤層 変性層
図25 肝臓 ×100 H.E.
1400W/cm² 30秒 照射48時間後

める（図25）。しかしながら、脳の場合の如き、はつきりした周囲より中心に向う段階的変化を示さない。

2) 腎 臓

照射直後、肉眼的に8×6mmの焦域を形成する。

組織学的に腎臓は、各種の管状組織により複雑に構成されている。焦域の組織像は細胞の膨化を認める程度で、はつきりとした中心破壊像は認め難い。

48時間後には、肝臓の場合と同様な出血、細胞浸潤、変性層の3層が基本型となつているが（図26）、組織構造の関係から、肝臓より複雑な焦域を形成して居り、皮質深部に焦点が結ばれた場合は細胞浸潤は皮質にかたより、焦域より髓質に向つて二次的変化と思われる出血が楔状に認められる（図27）。

一部尿管上皮の脱落を焦域に於て認るが、これは

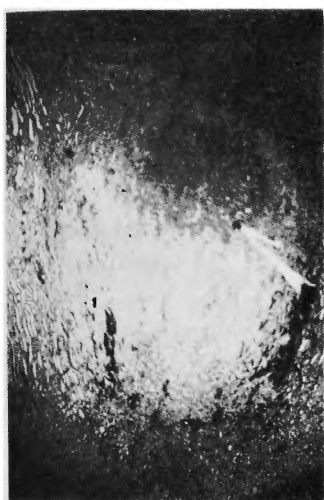


図26 腎臓焦域 $\times 20$ H.E.
1400W/cm² 30秒 照射48時間後



図27 焦域より髓質に向う楔状の出血 $\times 20$ H.E.
1400W/cm² 30秒 照射48時間後

腺組織の破壊で認められる腺上皮細胞脱落と同じ変化と見なされる。

3) 辜丸

照射直後、肉眼的にはつきりした焦域は認められない。組織学的に、辜丸は腺組織である為、臨床例の乳癌に見られたような腺構造の破壊と腺腔内に細胞の脱落したのが見られる(図28)。

4) 筋肉

照射直後、肉眼的に7×6mmの白色に変化した漠然とした焦域を認める。組織学的には周辺から中央に向



図28 辜丸 $\times 100$ H.E.
1400W/cm² 30秒 照射直後

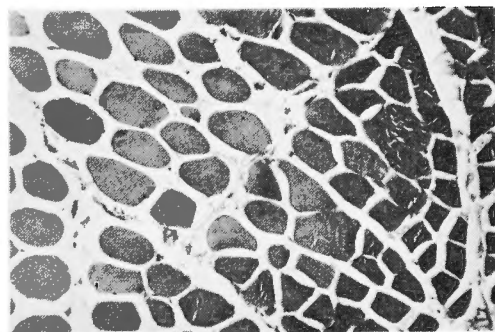


図29 筋肉 $\times 100$ H.E.
1400W/cm² 30秒 照射直後

う段階的变化は認められず、焦域全体に於て筋線維の凝固壊死を認める(図29)。48時間後に於ても直後と大差ない。

6. 総括並びに考按

超音波が腫瘍を破壊するというその作用機序は、Beck & Kratz²⁹⁾ Dittmar³⁰⁾は熱作用により腫瘍細胞を破壊すると言ひ、Woerber³¹⁾は熱のみならず、機械的因子、即ち Cavitation, Pressure が破壊に関与すると報告している。

即ち、熱効果が染色体の凝固を生じ、機械的效果は破壊と破片を生ずる。又、美濃口²¹⁾らは超音波の作用による生物体の変化が二次的に腫瘍組織に影響を及ぼし、その発育を抑制すると報告している。

一方、超音波の作用量については、中原、小林らに始まる研究以来、「超音波刺激は、弱ければ発育促進的に、強ければそれを抑制的に作用する」と言われ、又 Woerber は高い intensity は腫瘍の発育を抑制するが、低い intensity では腫瘍に刺激的に作用し、かえつて

発育を促進すると言っている。

Bode⁴⁸⁾らが人間の Sarcoma 及び Carcinoma に超音波を照射し、腫瘍の刺激発育を見て以来、超音波は悪性腫瘍の治療に禁忌として考えられるようになった。しかしながら、それまでの超音波発生装置は全て平行超音波発生装置であり、intensity $1\text{ W}\sim 10\text{ W/cm}^2$ Frequency $300\text{ Kc}\sim 1850\text{ Kc}$ 、照射時間 1 秒間 $\sim$ 30 分間と様々で、決して強い音強度とは言えないものである。

1951年 Burov⁴⁹⁾は熱効果を生じさせるところの低い intensity の超音波が腫瘍の発育を来す原因であるとして $350\sim 600\text{ W/cm}^2$ の high-intensity の強力超音波発生装置を作製し、短時間の照射で大量の Energy をとり入れることにより、過熱をさけるけとが可能になった。

この high intensity の発生装置を用い、兎のブラウンピアス腫瘍、人間の melanoblastoma に良好な効果を得たと報告している。

著者は、従来の研究者が用いたより更に high intensity 発生可能な集束超音波発生装置を用い、腫瘍の破壊を観察した。

集束超音波技術は、脳に定位的破壊巣を作ろうとした試みにより、発達し、Fry 等の広範な基礎的研究を経て、臨床応用にまで進歩したが、その組織破壊機序については未だ完全に解明されていない。しかしながら、1) 熱作用、2) 物理的振盪作用、3) 化学作用などが現在考えられており、土館⁶⁰⁾は吉田肉腫、AH 7974、AH13 等の腹水腫瘍細胞に強力超音波を用い、腫瘍細胞の破壊を見ているが、この浮遊液に金属コロイドを添加することにより、著明な破壊と照射時間の短縮を見ている。このことよりも、超音波の特徴及び破壊作用の中心は物理的作用と考えられる。

他方、破壊巣の大きさについて、山中⁶¹⁾の実験で、プラスチック棒に集束超音波を照射した場合に、音強度と照射時間の因子だけでは破壊巣の大きさは決定出来ないことが証明されている。腫瘍に対しても、同時に intensity, frequency 照射時間と共に腫瘍細胞の音響インピーダンス等により、更に複雑な破壊の態度を示すことは、容易に想像出来ることであり、破壊領域と閾値の決定はきわめて難かしくなる。

平行超音波を腫瘍に照射した場合の組織像について、Grütz³⁵⁾は、Walker Ca. Jensen's Sarcoma について、腫瘍細胞の膨化、崩壊から無構造物へと化し、7 $\sim$ 8 日で周辺へ破壊が向い、次第に腫瘍は吸収されて、結合組織と置き換えられると報告している。又、

Dmitriev⁴¹⁾はブラウンピアス腫瘍について、腫瘍細胞の進行性萎縮から吸収に向うと報告している。

これらの平行超音波による組織所見は、著者の集束超音波による実験と凡ね、同様な結果である。即ち集束超音波照射の場合 1400 W/cm^2 、5 秒間照射直後に於て最も影響が強く、腫瘍細胞は全く原形をとどめない迄に破壊され、細胞の原形質膜、顆粒は崩壊し、一様な無構造物となり、この中に核の細片、変形物を認める。 228 W/cm^2 の如き低い intensity の場合は、細胞相互の結合が断たれるのが特徴であり、遊離した細胞が経過と共に、変性、壊死の過程をたどって行く。このような変化は臨床例に於ては、腺癌、肉腫に於て見られ、超音波の物理的破壊像が最も認め易いうらづけとなる所見であるものと考えられる。

又集束超音波で組織に破壊巣を作る場合、破壊巣周囲に影響を与えず、限局性破壊が可能であり、指向性強く、血管損傷を来たしにくい特徴がある。

脳に於ては、円形乃至楕円形の限局性の破壊巣を作ることが可能であり又先の実験の如く、肝臓、腎臓、筋肉に於ては焦点形成を認めるが、睪丸の如き腺組織で構成されている組織では焦域を形成し難い。又その焦域の形成の態度も、臓器、即ち、組織構築の差により異なり、破壊閾値も当然異なってくる。超音波に対する抵抗性を各臓器で比較すると脳が最も抵抗性が弱く、肝臓、筋肉、腎臓、睪丸の順に抵抗性が増すようである。

一方、腫瘍組織に於ても、腫瘍により組織構築上の差があるので、焦域形成にも差があり、概して明確な焦域を形成しない傾向がある。

著者の実験に用いたエールリッヒ腫瘍の如き小さな腫瘍に high intensity の集束超音波を照射した場合は、装置の機構上から現段階では焦点はある程度の中を持つことはやむを得ない為、焦域の影響が表皮にまで及び、表皮は浮腫から潰瘍形成へと進展する。ブラウンピアス腫瘍、臨床例のように拇指頭大以上の腫瘍の場合は、焦点は表皮からある程度の距離を持つため、潰瘍を形成することはない。

組織構造と破壊巣の形の差については、竹内⁵⁶⁾が、猫脳に集束超音波を照射した場合、破壊巣が白質と灰白質に至るような場合は、破壊巣の長軸と超音波ビーム軸とは必ずしも一致せず、両組織の境界面に屈折し、恰も白質の走行に破壊巣が回転したような形態を示すものもあると報告している。又、教室の野中⁶²⁾によれば、20 Kc、100W の強力超音波を家兎大脳に照射

した際、振動による照射方向に直角方向の層状の組織断裂が見られると報告している。又、肝臓の如き実質臓器に集束超音波を照射した場合、焦点性を認めることが出来るが、個々の細胞の抵抗は脳組織に比較して強い。

このような事実は、当然腫瘍の種類によつて超音波に対する態度に差が出て来て、Demmel は良性腫瘍が悪性腫瘍より超音波に感受性があると報告しているが、林¹⁷⁾は肉腫細胞に対して、超音波は癌細胞に対するより強力な侵害作用を有すると報告している。著者の実験に於ても、同じ照射条件に於て、ブラウンビース腫瘍のほうがエールリッヒ腫瘍より破壊され易く、臨床例に於ても、肉腫系が超音波の影響を受け易い傾向にあることを認めた。即ち、一般に言われている腫瘍細胞は総て、正常細胞に比し抵抗性が弱いということと、更に超音波の破壊作用機序からして、肉腫組織は腫瘍細胞が均質に充実に发育しているが、癌組織は癌細胞と間質とが複雑に入りみだれているので、このことより肉腫の方がより超音波の影響を受けやすいと考えられる。一方悪性腫瘍でも、間質組織、線維成分の多い腫瘍になるに従つて影響を受けにくくなる。臨床例の多くはCo⁶⁰や制癌剤を併用しているが、Co⁶⁰との併用により超音波の破壊効果が増強するようである。このことはWoerber⁶³⁾も超音波によりレントゲン照射量は少くて良いと報告している点と一致している。

動物実験で1点照射により残存腫瘍の再増殖を見たことより、臨床例に於ては数点から30点照射を行い、照射回数も50回以上行つた例もあるが、局所的、全身的副作用は全く見られなかつた。

Burov, Andreskaia, Dmitriev⁴³⁾らはブラウンビース腫瘍の超音波照射により、照射腫瘍の吸収と同時に非照射腫瘍の崩壊吸収を見たと報告しているが、著者もエールリッヒ腫瘍、ブラウンビース腫瘍に於て、同様な結果を見た。このことは実験的にレントゲン、Co⁶⁰を悪性腫瘍に照射した場合に於ても認められることで、このことを免疫学的に説明している報告もあることからして、勿論今後の研究に待つが、免疫学的解釈も必要と考えられる。

7. 結 語

1) 周波数1 Mc, 曲率半径100mmの凹型チタン酸バリウム振動子による集束超音波を用い、音強度228W ~1400 W/cm², 1秒間, 5秒間照射で、エールリッヒ

腫瘍、ブラウンビース腫瘍及び臨床例について、集中的に腫瘍を破壊することが出来た。

2) 腫瘍組織のみを破壊し、腫瘍周囲の健常組織は損傷を認めなかつた。

3) high intensity 照射では腫瘍細胞は全く物理的に破壊され、無構造物となり、低い intensity 照射では、細胞相互の結合が断たれ、ばらばらになり、その後、変性、壊死へと経過する。これが超音波破壊の特徴的所見である。

4) 腫瘍組織により、超音波の感受性が異なり、一般には未分化の腫瘍程破壊され易い。

5) 腫瘍組織は、はつきりした焦域を形成しにくく、又健常組織に於ても腺構造を有するものは、焦域形成が悪い。

6) 臨床応用26例について、集束超音波照射を行い、比較的良好な結果を得た。

7) 集束超音波照射による転移の促進、局所的、全身状態の悪化は見られなかつた。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導、御協力を戴いた、本学外科、和賀井敏夫講師、高垣衛講師並びに超音波研究グループの諸学士に深甚なる謝意を表する。

本論文要旨の一部は、第2回日本ME学会大会、第22、23回日本癌学会総会、第3、4、5、6、7回日本超音波研究会に於いて発表した。

参 考 文 献

- 1) Wood, R. W., and Loomis, A. L.: The physical & biological effect of high frequency sound wave of great intensity. *Phil. Mag.*, **4**: 417, 1927.
- 2) Harvey, E. N., and Loomis, A. L.: High Frequency Sound waves of small intensity and their biological effects. *Natures*, **121**: 622, 1928.
- 3) Williams, O. B., and Gains, N.: The bactericidal effects of high frequency sound waves. *J. of Inf. Diseases*, **47**: 485.
- 4) Schmidt, F. O., Olsen, A. L., and Johnson, C. H.: Effect of high frequency sound wave on protoplasm. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **25**: 718, 1928.
- 5) Chamberes, L. A., and Gains, N.: Some ef-

- fects of intense audible sound on living Organisms & Cells. J. of Cell. & Comp. Physiol., **1** : 451, 1931.
- 6) 八木秀次：超音波をその応用。日本諸學術講演集，第10輯，自然科学篇，昭19.
 - 7) 雄山平三郎，他：顕微鏡下に於ける超音波の発生並びに赤血球破壊に関する実験。電気評論，**29** : 191, 1941.
 - 8) 成瀬，他：超音波の有核赤血球に及ぼす影響に就いて。大阪医誌，**36** : 37, 昭12.
 - 9) 長沢三省：超音波の溶血機転に就いて（その1, 2, 3）。大阪医誌，**40** : 1645, 昭16, **41** : 175, 昭17, **41** : 298, 昭17.
 - 10) 笠原道夫，他：超音波のマラリヤ原虫に及ぼす影響に就いて。医学と生物学，**1** : 115, 昭17.
 - 11) 笠原道夫，他：超音波の酸化作用に関する知見補遺，医学と生物学，**9** : 169, 昭21.
 - 12) 矢追，他：Effect of Short Exposure to Supersonic Wave on Vaccin Virus and Bacteria. Jap. J. Exp. Med., **12** : 131, 1934.
 - 13) 笹川久吾，他：超音波の生物に及ぼす影響の概観とその蝌蚪変態に及ぼす影響に就いて。国民医学，**15** : 836, 昭13.
 - 14) 松崎次郎：超音波のビタミンBに及ぼす影響に就いて。大阪医誌，**37** : 1371, 昭13.
 - 15) Nakahara and Kobayashi : Biological effect of Short Exposure to supersonic waves. Jap. J. Exp. Med., **12** : 137, 1934.
 - 16) 巽 稔，他：超音波の可移植性白鼠肉腫発育に及ぼす影響に就いて。大阪医誌，**36** : 1699, 昭12.
 - 17) 林 定，他：超音波の白鼠肉腫細胞に及ぼす影響。国民医学，**16** : 211, 昭14.
 - 18) 並河 靖：超音波の家兎肉腫細胞に及ぼす影響。日本生理学誌，**2** : 120, 昭12.
 - 19) 並河 靖：超音波の生体家鶏肉腫に及ぼす影響。日本生理学誌，**3** : 162, 昭13.
 - 20) 広橋鋼一，他：超音波の生体に発生せる白鼠癌腫に及ぼす影響。日本生理学誌，**3** : 162, 昭13.
 - 21) 美濃口 玄，他：超音波の家兎肉腫に及ぼす影響。京都医誌，**35** : 297, 昭13.
 - 22) 大塚一三：超音波の悪性腫瘍に及ぼす影響 (1), (2)。日本微生物病理学雑誌，**37** : 1, 昭18.
 - 23) 釜洞醇太郎，他：吉田肉腫に対する超音波の影響。癌，**39** : 110, 昭23.
 - 24) 釜洞醇太郎，他：超音波による吉田肉腫細胞破壊液を濾過し注射する実験。癌，**40** : 139, 昭24.
 - 25) 有賀塊三：医学領域に於ける超音波の応用(1), (2), (3)。日大医誌，**11** : 1, 71, 143, 昭27.
 - 26) 矢口 勉：超音波による吉田肉腫細胞の研究。日大医誌，**11** : 601, 昭27.
 - 27) 今泉正雄：吉田肉腫に及ぼす超音波の影響。日大医誌，**14** : 1298, 昭30.
 - 28) 猪子光俊：超音波の生体に及ぼす影響の本質（就中その遠達作用に就いて）。仁泉医学，**7** : 39, 昭31.
 - 29) Beck, F. F. and Kratz, J. C. : The effect of ultrasonic vibrations on the growth and glycolysis of Walker sarcoma 319. Amer. J. of Cancer, **39** : 245, 1940.
 - 30) Dittmar, C. : Über die Wirkung von Ultraschallwellen auf tierische Tumoren. Strahlenther, **78** : 217, 1948.
 - 31) Woeber, K. : Untersuchungen über die Wirkung des Ultraschalls auf Mäuse- und Rattentumoren. Strahlenther, **79** : 563, 1949.
 - 32) Woeber, K. : Combined X-rays ultrasonic treatment of tumors as a means of decreasing therapeutic rontgen doses. Arch. Klin. Exp. Derm., Berl. **206** : 1004, 1957.
 - 33) Woeber, K. : Studium der Wirkung von Hyperthermie durch Überwärmungsbad, Ultrakurzwellen und Ultraschall auf Krebsgewebe sowie biologische Grundlagen einer kombinierten Röntgen-und Ultraschallbehandlung oberflächlicher Tumoren. Strahlentherapie, **95** : 333, 1954.
 - 34) Hauser, I., Doerr, W., Frey, R. and Ueberle, A. : Experimentelle Untersuchungen über die Ultraschallwirkung auf das Jensen-Sarkom der Ratt. Zs. f. Krebsforsch, **56** : 449, 1949.
 - 35) Grütz, O. : Histologische Untersuchungen an Tiertumoren nach Ultraschalleinwirkung Strahlenther, **79** : 577, 1949.
 - 36) Brzustowicz, R., Herrick, J., Higgins, G., Bennett, W. and Hendrik, S. : The Effect of Ultrasound upon Transplanted Ependymomas in C₃H Mice. Proc. of Staff Meet. of Mayo

- Clin. Rochester, **26** : 447, 1951.
- 37) Glogengiesser, W. : Zur Pathologie der Ultraschallwirkung. Münch. Med. Wschr, **94** : 1016, 1952.
 - 38) Dmitrieva, N. P. : Histological changes in the Brown-Pearce Tumor exposed to high intensity Ultrasonic Waves. Vopr. onkol, **3** : 688, 1957.
 - 39) Dmitrieva, N. P. : Effect of high intensity ultrasonics on growth and metastatic development of transplantable Brown-Pearce carcinoma in rabbits. Biull. eksper. biol. i. Med, **11** : 97, 1958.
 - 40) Dmitrieva, N. P. : The action of ultrasonics on spontaneous and transplantable Tumors of Animals and on Malignant Tumors of Humans. Vopr. onkol, **6** : 115, 1960.
 - 41) Burov, A. K. : Report of the U.S.S.R. Academy of Sciences. Dok. Akad. Nauk. SSSR, **106** : 239, 1956.
 - 42) Horvath, J. : Ultraschallwirkung beim menschlichen Sarkom. Strahlenther, **75** : 119, 1944.
 - 43) Horvath, J. : Ueber die Wirkung der Ultraschallwellen auf das menschliche Karzinom. Klinik und Praxis, **1** : 10, 1946.
 - 44) Horvath, J. : Weitere Erfahrungen über die Wirkung der Ultraschallwellen auf das menschliche Karzinom. Klinik. und Praxis, **1** : 108, 1946.
 - 45) Horvath, J. : Die morphologischen Veränderungen der Karzinomzellen nach Ultraschalleinwirkung Vortrag, gehalten in der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Gynäkologie am 29. Juni 1946 in Göttingen. Im Druck. Dtsch. Med. Wschr, **74** : 392, 1947.
 - 46) Horvath, J. : Morphologische Untersuchungen über die Wirkung der Ultraschallwellen auf das Karzinomgewebe. Strahlenther, **77** : 279, 1948.
 - 47) Nödel, F. : Zur Frage der selektiven Wirkung des Ultraschalls auf die Basaliomzelle. Strahlenther, **79** : 289, 1949.
 - 48) Bode, H. G. und Theisman, H. : Über biologische Wirkung des Ultraschalls nebst einigen therapeutischen Bemerkungen, insbesondere zur Tumors-behandlung, Klin. Wschr, **28** : 687, 1950.
 - 49) Buchtala, V. : Ultraschalltherapie, Anwendungsbericht und Kontraindikationen. Aerzt. Wschr, **3** : 321, 1948.
 - 50) Fry, W. J., Mosberg, W. H., Barnard, J. W. and Fry, F. J. : Production of Focal Destructive Lesion in the Central Nervous System with Ultrasound. J. Neurosurg, **11** : 471, 1951.
 - 51) Ballantine, H. T. Jr. : The Production of Focal Destruction by Focused Ultrasound. Bull. Soc. Internat. Chir., **14** : 355, 1956.
 - 52) 岡 益尚, 他 : 超音波による中枢神経内選択的局所侵襲に関する研究(予報). 脳と神経, **10** : 413, 昭33.
 - 53) 吉岡勝哉, 他 : 集束超音波に関する研究. 高出カレンズ結合型集束振動子ならびに放物面型集束子について. 日本音響学会講演論文集, **21**, 昭34.
 - 54) 和賀井敏夫 : Palabolic Concentrator による超音波集束について. 脳と神経, **12** : 186, 昭35.
 - 55) 石井 稔 : 集束超音波による猫脳定位的破壊実験. 日本外科宝函, **33** : 621, 昭40.
 - 56) 竹内達夫 : 集束超音波による脳定位的破壊に関する実験的研究. 日本外科宝函, **33** : 634, 昭40.
 - 57) 橋本義雄, 他 : 超音波による限局破壊法. 脳と神経, **12** : 185, 昭35.
 - 58) 植木幸明, 他 : 集束超音波による脳深部破壊. 日本臨床, **21** : 103, 昭38.
 - 59) 岡 益尚 : 集束超音波の外科的応用の研究(その2). 日本外科学会誌, **59** : 726, 1958.
 - 60) 土館松三, 他 : 強力超音波による腹水腫瘍破壊実験. 第1, 2, 3, 4回超音波医学研究会.
 - 61) 山中義忠, 他 : プラスチック棒を用いた集束超音波焦域の観察. 第7回日本超音波医学研究会, 昭40.
 - 62) 野中博敏, 他 : 強力超音波(20kc)による実験的脳浮腫作成. 第5回日本超音波医学研究会, 昭39.
 - 63) Woerber, K. : Combined X-rays ultrasonic treatment of tumors as a means of decreasing therapeutic roentgen doses. Arch. Klin. Exp. Derm. Berl. **206** : 1004, 1957.