

氏 名（本籍） 白 井 修 一

学 位 の 種 類 博 士（医 学）

学 位 記 番 号 医 第 3008 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 9 年 9 月 10 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 62 年 3 月 25 日
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 強 力 集 束 超 音 波 に よ る 局 所 生 体 加 熱 法 の 開 発
— 特 に 血 管 系 に 与 え る 影 響 と そ の 解 決 方 法 に つ い
て —

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教 授 折 笠 精 一 教 授 金 丸 龍 之 介

教 授 山 田 章 吾

論文内容要旨

生体組織内に高出力の超音波（1.65MHz, 400W～2500W）を集束させると、焦点を1秒以内に約100℃の高温にする事が可能である。筆者はこの方法（以下、強力集束超音波と称す）を、極めて低侵襲な癌治療法に応用する事を目的とし、犬、家兎、マウス等を用いて実験を行い、本法が生体に与える影響について検討した。

超音波の発振源として、球面の一部をなす様に成形されたピエゾセラミック製素子を用いた。雑種成犬の大腿部筋肉、腎の実質臓器に強力集束超音波を経皮的に照射すると、焦点では1秒以内に熱変性を起こすのに十分な温度上昇が記録された。照射時間を延長すると組織内の発熱のピークは焦点からはなれた。それに従い、熱変性を起こす範囲も拡大した。照射後、焦点とその周辺には不可逆的な組織変化が生じていた。変性領域の中心（焦点）は熱変性を起こしていたが、周辺部では組織構築の破壊が認められ、焦点周囲では温度上昇以外の現象も生じていると推測された。これは熱変性を起こして収縮した組織から浸出してきた水が、周囲の高熱に曝され、爆発的に気化する事により生じると考えられた。変性領域内には肉眼的に大きな出血は認められなかった。光顕標本、マイクロアンギオグラフィでも変性領域内に出血は起こらない事が確認された。照射時間が1秒以内であれば、入射経路上の皮膚の温度上昇も緩やかで熱傷を起こさなかった。強力集束超音波を照射直後、入射経路にはキャビテーションと推測される高輝度陰影が超音波モニター上に認められた。

体内に強力なエネルギーを投入するため、焦点以外に有害な変性が生じ得る。照射時間が長くなると、入射経路上の皮膚温が上昇して熱傷を引き起こし、大血管では内皮、内膜の損傷を生じ、照射後に血栓形成が起こりうる事が分かった。これらは超音波の入射経路中に発生するキャビテーションが主な原因と考えられた。キャビテーションは超音波の組織伝播を阻害して焦点以外での温度上昇を引き起こし、それ自身が崩壊するときのエネルギーで組織を傷害すると推測された。実際にキャビテーションの発生を抑制出来る照射方法を使用したところ変性領域の空間的精度が向上した。更に入射経路内にキャビテーションを残さないので、近接部位を連続して正確に照射する事が可能になり、大きな病変部の治療にも対応できる事が確認された。

膀胱などの管腔臓器の内面や体表に照射した場合、周囲の水にエネルギーを奪われるため、焦点周囲の温度が上昇せず、熱変性を起こした容量が、同じ条件で実質臓器に照射した場合より小さかった。これらの部位を加熱する時には同程度の容量の実質臓器内に変性させるのよりも大きな投入エネルギーが必要である事もわかった。

これらの実験により、強力集束超音波を癌治療に応用していく際に重要な知見を得る事ができた。

審査結果の要旨

生体組織に高出力の超音波を集束させると、焦点領域を1秒以内に約100℃に加熱する事が可能である。この強力集束超音波を用いた安全確実な癌治療法の確立を目的に、本法が生体に与える影響と臨床応用における問題点の解決法について動物実験により検討した。

1.56MHz, 400Wの超音波を、牛肉および犬と家兎の大腿部筋肉と腎に集束させると、約1秒以内に焦点は最高温に到達した。この時間は出力依存性に短縮するが、最高温は90℃前後でほぼ一定であった。組織学的に焦点部は7×3mmの凝固壊死を呈し、ほとんど出血を認めず、周囲正常部との境界は極めて明瞭であった。マイクロアンギオグラフィー上、焦点部の血管は正常部との境界で途絶閉塞していた。犬或いは兎の大腿動脈と腹部大動脈への直接照射では、内皮細胞の脱落など軽微な変化が見られたが、血管壁の破綻や出血などは見られなかった。超音波入口部の皮膚温は照射中上昇し続けるが、400Wで照射時間を1秒以内にすると、皮膚の熱傷は回避できた。

ある大きさの腫瘍全体を変性させる場合は、複数回の超音波照射が必要である。しかし、2回目以降の照射は、前の照射によって生じたキャビテーションにより超音波が減衰、散乱し、焦点温が十分に上昇せず、更に、焦点領域が音源側に拡大する。このキャビテーションは、連続的な周波数変調をかけた超音波照射により消去出来た。このキャビテーション抑制技術(CAST)により、腫瘍全体を正確に、均一に加熱する事ができた。

以上の基礎実験とキャビテーション抑制効果に関する研究は、強力集束超音波による癌治療法の開発に一つの指針を与えた物であり、十分学位に値するものとする。