強力超音波照射の心筋に及ぼす影響

超音波による焦域および硬塞治癒過程の
修飾についての基礎的実験

順天堂大学医学部内科学教室（指導 北村和夫教授）

山中 義忠

EFFECT OF INTENSE ULTRASOUND TO THE MYOCARDIUM
—WITH SPECIAL REFERENCES TO EXPERIMENTAL
ULTRASOUND-NECROSIS AND A MODIFICATION
TO THE HEALING PROCESS OF MYOCARDIAL
INFARCTION—

Yoshitada YAMANAKA

The Department of Internal Medicine, School of Medicine, Juntendo University

(Director: Prof. Kazuo Kitamura)

概要 強力超音波の心筋への照射とその影響についてはその報告は僅かである。本研究の基礎実験は集束超音波を生体模型としてのメタクリル樹脂に照射し、心筋に照射する際の定量的資料を得るにあつた。次に、これを参考にイス心筋内に集束超音波焦域、すなわち硬塞様破壊巣を作製し、その焦域の経時的組織学的検討から心筋硬塞治癒機転に超音波照射が興味ある変化を与えたとの示唆を得た。主実験は、この示唆に基づき治療用強度の平行超音波を冠状動脈結紮犬の実験的心筋硬塞巣に照射し、その硬塞部の経時的な病理組織学的検索をしたもので、照射犬の硬塞部には対照に比し明らかな壊死部縮小と少ない線維化をみた。この所見は、照射によるより高度な血管新生拡張と食細胞を主とする強い細胞浸潤など活発な間質反応が、旺盛な壊死組織の吸収とコラーゲン新生の抑制を惹起するためと推定された。本論文の結論は、以上超音波照射が実験的には心筋硬塞治療に有用なる点を指摘したことにある。

緒 言

超音波の医学的应用は、動力学的应用、すなわ

〔昭和46年4月1日受稿〕

なお本論文の要旨は、昭和40年5月第7回日本超音波医学研究会研究発表会、昭和40年11月第8回日本超音波医学会研究発表会、昭和41年5月第9回日本超音波医学会研究発表会、昭和43年2月第48回日本循環器学会関東甲信越地方会、昭和43年5月第13回日本超音波医学会研究発表会、昭和43年10月第14回日本超音波医学会研究発表会、昭和45年3月第34回日本循環器学会総会、昭和45年5月第17回日本超音波医学会研究発表会において発表した。

ち連続波を用いた強力超音波応用と、通信学的应用すなわち主としてパルス波を用いた反射法応用とに大別され、前者は主に治療的ないしは破壊的应用に、そして後者は診断的应用に利用されている。強力超音波とは、はつきりとした定義はないが、音響強度が 0.1 watt/cm^2 以上のものを指し、治療用超音波としては、常用で $1 \sim 3 \text{ watt/cm}^2$ 、最高 5 watt/cm^2 程度のものが使用されている。それ以上の出力のものとしては、集束超音波があり、焦点尖頭音響強度 $500 \sim 2,000 \text{ watt/cm}^2$ 程度

のものが破壊的治療などに利用されている。ちなみに診断用超音波は、その平均音響強度が、 10^{-4} watt/cm²程度とされている。

心筋に対する強力超音波の照射は、1929年、Harvey & Loomis¹⁾の報告があるが、1948年、Henkel²⁾は、心臓疾患患者の胸部に治療用超音波を照射し、ショックを招来した症例を報告し、それ以後心臓部への強力超音波照射は禁忌と考えられるようになった。1960年、八木³⁾は、治療用超音波の心臓機能に対する影響を観察したが、以後今日迄、心筋に対する強力超音波の直接の作用については、特に言及した論文をみない。

I. 基礎実験 集束超音波照射によるメタアクリル樹脂棒焦域の観察⁴⁾⁵⁾

材料および方法

強力超音波照射の心筋に及ぼす作用を知るための“phantom”実験として、著者は、集束超音波を30×30×150mmの棒状メタアクリル樹脂(J I S K6718一般用ポリメチルメタアクリレート)に照射し、樹脂内に生じる焦域の体積と照射量との関係を検討した。メタアクリル樹脂は、その音響インピーダンスが、動物生体組織のそれに近似しており、焦域の判定が迅速かつ容易に出来る特徴をもっている。集束超音波発生装置としては、試作されたNEC ultrasonic stimulatorを用いた。集束振動子は(図1、矢印)。凹面型チタン酸バリウム、共振周波数0.945MHz、有効直径75mmφ、焦

点距離100mmで、総合特性は、焦点の相対音響強度特性が、XY軸上±1.5mm、Z軸上±10mmで、焦点尖頭音響強度最高1,000 watt/cm²、平均焦域音響強度約250 watt/cm²である。

照射方法は、単一連続パルス照射と、短いパルスの繰り返し照射とを行なった。上記樹脂棒を、脱気水を入れた水槽内に固定し、立体的微動装置付固定台にて振動子を移動せしめて照射を行なった(図1)。単一連続パルス照射の音響強度は、1,000, 500, 200, 100, 50, 30 watt/cm²の6種類で、照射時間は、0.3secより57.0secまで段階的に変化させ、焦点の位置は樹脂棒表面より7mmの深さで、5mm間隔で移動させた。焦域体積の計測には、集束超音波照射により樹脂棒内部に生じた限局性の構造変化が、偏光光線により二重屈折像(図2)を呈する性質を利用し、この屈折像をスケールと共に撮影し、焦域像とみなしてその体積を計算した。計算式は、Lele⁶⁾に準じ、焦域を回転楕円体とすると、その体積(V)は、

$$V(\text{mm}^3) = \frac{4}{3}\pi \left(\frac{1}{2}l\right)\left(\frac{1}{2}d\right)^2$$

l : 長径mm, d : 短径mm

である。

次にcoupling mediumとして用いた水の脱気度と焦域体積との関係を調べるため、脱気水を24時間放置した後同様の照射実験を行なった。短いパ

図 1

上段: 音波進行方向と直角な面
下段: 音波進行方向にみた面

図 2

ルスの繰り返し照射としては、細分化したパルス波の持続が5, 10, 50, 100, 500 msecの5種を用い、10～8,500msecの間隔をおいて2回より200回の繰り返し照射を行なった。

成績

(1) 単一連続パルス照射. 照射量と焦域体積との関係は、照射量を焦点音響強度と照射時間との積と仮定すると、同一照射量では、ほぼ等しい焦域体積を得た。焦域体積を縦軸に、照射時間を横軸に、おのおの対数目盛で表示すると、各音響強度の焦域体積と照射時間は、ほぼ比例関係にあることがわかった(図3)。coupling mediumとしての水の脱気度が低下した脱気後24時間放置の場合では、照射中の気泡発生が超音波の散乱を生じ、音響強度 1,000 watt/cm²および 500 watt/cm²における各体積が、同一照射量における脱気直後のそれより小であつた(図3)。

(2) 短いパルスの繰り返し照射. 音響強度 1,000 watt/cm², 1 secの単一連続パルス照射による焦域体積27.2mm³を基準として、縦軸に焦域体積を、横軸に繰り返し間隔(msec)を両対数でとると(図4),パルス間隔が十分小ならば、焦域体積の最大値は単一パルス基準体積量に近づくが、それを越えることはないことが判明した。

図3. Relationship between duration of pulse and volume of lesion.

図 4

考案および小括

メタアクリル樹脂内に発生する焦域にかんする限り、それが純粋な音響エネルギーによるよりも、主に焦点部位に発生する熱に起因するという結果が発表されている⁷⁾。これは焦域発生時の被射体(樹脂)に融点以上の焦点部温度上昇が測定で知られたこと、および焦点距離を長く設定しても照射時間のみを延長せしめれば同一音響強度でも同一体積の焦域を得ることが出来た、というのが根拠である。著者の実験結果もメタアクリル樹脂においては、熱が、集束超音波焦域発生主体と考えられた。すなわち、照射を細分割して熱の蓄積を避け、また局所熱の放散を許せば、焦域発生が困難となる事実が判明した。図4の脱気後24時間の焦域体積が脱気直後のそれを凌駕している結果、および図5のパルス幅10msecの系列の各体積が他に比し大なる体積を示すことは、図4にて水温一定なるを考えれば、いずれもそれ以前の照射による樹脂内温度の上昇が依然残存していたためと考えられた。

生体組織に集束超音波照射による焦域を発生するためには、以上から結局、単一パルス高エネルギー、そして短時間の照射が最も有利であるという結論に達した。

そして次に著者らの行なつた生体猫脳とメタアクリル樹脂との対比実験では⁸⁾、1 MHz, 1,400 watt/cm²の集束超音波照射で、照射時間に比例し、樹脂内焦域体積 100:猫脳焦域体積 9の焦域を作製し得た。超音波減衰度は、1 MHzで樹脂の 1.08 dB/cmに対し、猫脳では 0.5～0.7 dB/cmで

あり、設定焦点距離表面下25mmで、樹脂では7～8mm下、猫脳では10～12mm下に焦域が発生した。

II. 集束超音波の心筋への照射実験⁹⁾¹⁰⁾

材料および方法

前記基礎実験を参考に次の実験を行なった。装置は、前実験と同じNEC ultrasonic stimulatorを使用した。性能諸元は前記の通りである。成犬12頭とチオペンタールナトリウム麻酔下に開胸、人工呼吸管理下に心臓を露出し、一方、右頸部迷走神経をも露出、これに直流6V、20c/s、最長30secの電気刺激を与えて心拍動を一過性に停止せしめ、この間に脱気水囊を介して照射を行なった(図5)。集束超音波音響強度は、全例1,000watt/cm²を用いた。(1)照射犬中7頭は実験直後に屠殺し、焦域部より多数の心筋片を切り出し、これをパラフィンブロックとし、薄切後、H.E., Azan, Weigert van Giesonの各染色を行ない、病理組織学的検索を行なった。なお3頭には焦域を認めず成績判定の対象としなかった。(2)焦域の経時的治癒過程をみるため、照射犬中5頭を、3日目、6日目、14日目、30日目、101日目に屠殺しその焦域部病理組織学的検索を同様に行なった。なお14日目、30日目の2頭は術後の感染による強い心外膜炎を合併したため成績判定からさらに除外された。

成績

(1) 照射直後の焦域。1,000 watt/cm², パルス幅1,000msec, パルス繰り返し間隔2,000msecの条件では、心外膜下22～24mmの設定焦点距離

で、心筋内限局性焦域をみた。焦域部組織学的所見では、3～5パルス照射で心筋の膨化と横紋不鮮明化、細胞質染色性変化、介在板の著明化(図6)をみた。20パルス以上の照射では、焦域中心部の高度変性と部分的凝固壊死、出血、とその周辺部を環状にとりまく空泡変性(図7)を認めた。心電図学的には、以上全例に心筋硬塞様のST上昇を認め、その上昇は5パルス左心室後壁への照射ではⅢ誘導に照射後一過性(図6)であり、30パルス左心室前壁への照射ではⅡ誘導に照射中からの頻脈とST上昇(図7)がみられ、その上昇は照射中止後さらに強くなり2時間後の屠殺時まで続いた。20パルス右心室前壁への照射では、設定焦点を22mmと僅か浅くしたためST上昇が早期に出現した。

考案および小括(1)

以上のごとく、集束超音波照射により犬心筋内

図 5

図 6. 心標本 No. 6 左室後壁照射実験

図 7. 左室前壁照射実験 心標本 No. 3

Material (dog)	Watts/cm ²	Duration of Pulse (msec)	Repeating Interval (msec)	Frequency of Pulse (Hz)	Assumed Distance to Focus (mm)	Situation of Focus	ECG Findings	Myocardial Lesions
No 2	1000	1000	2000	20	22	RV anterior wall		a) Subepicardial Degeneration b) Normal Myocardium
No 3	1000	1000	2000	30	24	LV anterior wall		a) Normal Myocardium b) Degeneration (Vacuolization) c) Hemorrhage Necrosis
No 6	1000	1000	2000	5 3	22	LV posterior wall		a) Fragmentation of Muscle Fibers b) Degeneration
No 7	1000	100	200	10	5	LV anterior wall		Subepicardial Degeneration

図 8

に心筋硬塞様焦域を作製し得たことは、基礎実験が“phantom”として役立つことを再確認したといえる。しかし、心筋内焦域の形状は不規則で、正確にその体積を測定し得ず、樹脂内焦域体積と心筋内焦域の大きさを比較することは出来なかった。1954年すでにFry¹¹⁾は、猫脳内の焦域発生が、肉眼的には2時間を経過しないとわからないと記し、焦域発生を確認するには屠殺の時間も問題となるわけである。焦域の組織像は、脳内焦域の層構造と一部類似しているが、この変性はすでに虚血性心筋変化として詳説されている報告¹²⁾に一致し、その病因としてはもちろん音響効果に加えて局所的溫度上昇による代謝亢進がもたらす相対的アノキシア、および超音波照射時の人工的心拍動停止による冠血流不全の関与が考えられる。心電図学上、焦域に対応する変化が急性心筋硬塞所見と一致するのも、形態学的類似より予想される通りであった。また前記5パルス照射の条件で、ST変化が一過性であったことは、焦域の大部分が可逆性変化に止まっていることを示唆している。以上を心電図変化と組織所見の小括(図8)とした。

(2) 集束超音波照射による心筋内焦域の経時的観察。前記可逆的焦域変化を認めた条件での3パルス照射、焦点距離22mmの左心室後壁照射犬

(No. 12)の照射後3日目屠殺による焦域部組織所見と、5パルスで焦点距離23mmの左心室後壁照射犬(No. 11)6日目の所見(図9)とは酷似しており、病巣内の白血球浸潤、線維芽細胞の活動、そして小血管の拡張、新生が強く、壊死部分はごく少量でかつ限局性であった。同条件で焦点距離22mm、左心室後壁に30パルス照射し、101日目に屠殺した験例(No. 9)では、肉眼的には出血を主とした焦域(図10標識a)を認め、その組織学的所見では、小血管の著明な拡張と新生、血管周囲の小線維化巣、そして血管の一部破綻と出血、心筋線維の新しい変性を認めた(図10右)。しかし、心筋腓胝や壊死巣はみられなかった。前回肉眼的焦域を認めず、心筋線維の部分的変性のみ

Material (dog)	Watts/cm ²	Pulse Width (msec)	Repeating Interval (msec)	Number of Pulses	Focal Distance (mm)	Focal Portion	Survival Period	Myocardial Changes in Focal Lesion	
								muscle fiber	interstitium
No. 12.	1000	1000	2000	3	22	LV posterior wall	3	no change	dilatation of small vessels cell infiltration appearance of leukocyte
No. 11.	1000	1000	2000	5	23	LV posterior wall	6	no change	dilatation of small vessels new formation of small vessels infiltration of leukocyte myxomatous degeneration appearance of fibroblast
No. 9.	1000	1000	2000	30	22	LV posterior wall	101	myocardial degeneration	dilatation of small vessels rupture of small vessels secondary change hemorrhage

図 9

図 10

をみた条件での左心室後壁照射，101日目屠殺験例(No. 9 別焦点)では，やはり出血と思われる肉眼的焦域(図10標識 b)を認め，その組織所見ではもちろん心筋断脈はなく，a よりは軽い小血管の拡張，新生と，出血，新しい心筋変性とを認めた。

考案と小括(2)

以上の焦域治療機転としての間質の反応は，非常に興味深いものがある。

前記Fry¹¹⁾は，照射直後には顕微鏡以下のレベルにおける傷害が先行し，3日で組織破壊に反応した白血球が出現し，12日で破壊組織の処理にあたる食細胞の浸潤がみられ，30日で瘢痕形成が始まると述べ，経時的变化追求の重要性を示した。1961年Åström¹⁸⁾は，詳細な脳内焦域の観察を行なつたが，焦域の最終的な運命および焦域部隣接組織の反応の時間的経過が，きわめて重要であることを指摘している。本邦の植木，長谷川¹⁴⁾も，家兎の脳内焦域について照射後3時間から最長1年間の観察を行ない，全体として間葉性反応がその経時的变化の主体だと述べている。これら報告はいずれも，超音波焦域もまた，線維置換による瘢痕化治療という原則を曲げないと述べたものである。

しかし，心筋内焦域が，心筋硬塞の治療過程と比し，最も注目すべき相違を示した点は，101日目の焦域部に壊死後の置換性線維瘢痕化をほとんど認めなかつたことである。ただ6日目屠殺験例の間質に，細胞浸潤，殊に線維芽細胞の活動をみたことは，超音波焦域にも治療機転としての線維

化が，ある時期には起こることを示し，101日目屠殺験例の血管周囲線維化は，この機転の痕跡を示したものと考えられる。心筋の虚血性病巣と超音波焦域との間にかかる差違を生じる原因としては，超音波焦域があく迄も十分な冠血流に裏付けられた治療経過を迎ることがあげられ，永続的虚血条件下の治療を余儀なくされる硬塞のそれとは本質的に異なるものと思われる。超音波焦域での血管の新生，拡張に代表されるこの修復機転はきわめて旺盛なもので，101日経過例にみる部分的出血は，この反応における静脈系の増加に伴わないための局所循環失調よりくる二次的な出血と推定された。そしてこの出血がさらに二次的な新しい心筋変性をもたらしたものと考えられる。以上は，脳内焦域にはない心筋特有の反応と解釈された。

ここに至つて著者は，逆に，既存の心筋硬塞部に治療用強度の超音波を照射し，血管の新生拡張と，細胞浸潤による活発な間質反応—特に壊死組織の吞食反応—が得られれば，硬塞巣の縮小化，および後に残る線維瘢痕の狭小化が，起こるのではないかという期待をもつに至つた。

III. 治療用超音波照射の副作用の検討

治療用超音波を心筋に照射するにあつては，まずその心臓，血管系に対する基本的な反応を検し，副作用の有無を検討する必要があつた。心筋に初めて超音波を照射したのは，前記Harvey¹⁾で，リンゲル液中に遊離した蛙および海亀の心筋に340KHz，発振器出力2KWの超音波を照射し，静止心筋に周期的収縮が，次いで心房性頻拍がおこることを報告した。しかしその後1949年，Fuchs & Buchtala¹⁵⁾は，頸部神経節への治療用超音波照射が，5例に照射後の狭心症様胸痛，または特発性頻拍をおこし，顕性，潜在性心臓疾患患者への照射は禁忌だとした。同年Stuhlfauthも同じく，胸壁上よりの治療用超音波照射が，狭心症様発作を招来したと報告し，前記Henkel²⁾の報告と相まつて，超音波の心臓への照射は全く禁忌と考えられる様になつてしまつた。1960年に至

り、八木³⁾はこの点を追試し、1 MHz, 3~5 watt/cm²の平行超音波を5~15分、家兎の左側頸部および左胸壁に照射し、心拍数減少、R波増高、T波の低下を心電図にみ、これらが迷走神経の緊張状態によるものと記した。なお骨格筋-神経標本においてなされた報告から、超音波照射は至適条件下では神経の興奮性を増大せしめるが、それ以下の音響強度と照射時間では興奮はおこらず、以上では神経伝導機構が破壊されるとされている¹⁶⁾。以上の点につき以下の実験を行なつて検討を加えた。

材料および方法

治療用超音波発生装置として、Dr. Lehfeld & Co. 製、共振周波数810KHz, チタン酸バリウム平面振動子、直径30mmφ、音響強度最高3 watt/cm²水中(図11)を用い、入射方向は犬左胸壁よりその心臓弁エコーグラム(UCG)が検出し得る方向に振動子を固定し照射を行なつた。照射の音響強度は、すべて1 watt/cm²水中である。チオペンタール・ナトリウム麻酔以外には無侵襲の雑種成犬4頭について、10分間の照射を行ない、照射前、直後の心電図を比較検討した(図12)。また同時に、照射前、直後の末梢静脈血採血を行ない、血球数算定、血液像を検討した。

成績

2例に照射直後の心拍数増加をみ、1例は不変で、1例は逆に減少をみた。照射犬についていえば、前実験で集束超音波を照射した。12例中7例に、右頸部迷走神経幹へ照射した対照犬2例の全

図 11

例に、および後述の冠動脈結紮による硬塞作製犬6頭の全例に、いずれも心拍数増加を照射直後にみた。心電図Ⅱ誘導R波についてはそのほとんどに増高を示し、ST・Tについては、本実験で心拍数増加をみた1例に陰性T波の逆転陽性化をみた。しかし、波型の詳細な分析は、犬体位変動による容易なventricular gradientの変化により評価の対象としなかつた。

赤血球数、白血球数については、照射の前後で本実験の4例には有意の差を認めず、同じく血液像にても著変を認め得なかつた。

考案および小括

以上著者の条件下では、超音波照射が、迷走神経の興奮性をむしろ低下させると考えられ、心房細動、上室性発作性頻拍、ブロックによる不整脈、心室粗動など、重篤な副作用を認めなかつた。ただし麻酔下であることを附記したい。生体内循環血液については、照射により白血球数は増加するという報告が多く、赤血球、リンパ球については、増減双方の報告¹⁷⁾があり判定に苦しむが、著者は、前記のほかに30分照射前後の血球数、血液像をも検討した結果、結局、血球数、血液形状、共に有意の変化を認めることが出来なかつた。

以上、治療用超音波照射につき、著者の照射条件における限りは重篤な副作用のないことを本項の小括とした。

IV. 心筋硬塞への治療用超音波照射実験

超音波照射が、心筋内壊死組織の吸収を促進し、線維瘢痕化を抑制するのではないかとの著者の仮説にかんし、本論文の最終的実験を行ない検討を加えた。

材料および方法

治療用超音波発生装置は、Ⅲと同じDr. Lehfeld & Co. 製を用いた。性能諸元は前記の通りである。実験的心筋硬塞は、雑種成犬6頭の左冠状動脈前下行枝を、中隔枝以下の主分岐部末梢側約1 cmで結紮し作製した。照射方法は、各犬をチオペンタール・ナトリウム麻酔下に人工呼吸管理を行

図 12

図 13. ECG changes & laboratory findings.

図 14

図15-1

図15-2

図15-3

図15-4

ない、超音波の入射の方向は、前項Ⅲと同じく定めた。照射犬左胸壁を十分剃毛後グリセリンを介して胸壁上から照射を行なった。照射条件は、結紮犬および対照犬に対し、結紮当日より3日間は1日1回1 watt/cm² 10分間を、以後は2～3日の休止をおき週2回1日1 watt/cm² 10分間を3回行ない、結紮照射後18日目に屠殺するまでの平均は、1 watt/cm² 10分間/日の18日間とし、全実験犬ともその照射の量は等しくした。対照としては、無処置犬1、無結紮照射犬1、結紮無照射犬2、を用いた。各犬は照射結紮の18日後に屠殺し、硬塞部ないし照射部の心筋を、Ⅱと同様の方法で病理組織学的に検討した。ただし後述の結紮無照射対照犬の1頭は故意に13日目に屠殺した。無処置対照犬以外の全犬は、血清生化学的および心電図学

的追求が、経時的に並行実施された。また全犬には屠殺直後に、7%ゼラチン・バリウムが左右冠動脈に注入され、超軟X線による冠血管造影が行なわれた。

成績

(1) 心電図所見および血清生化学的所見

無結紮照射のみの対照犬(犬No. 16)では、心電図に、照射直後の頻脈およびR波増高をみ、胸部誘導に照射後一過性の陰性T波陽性化をみた。血清生化学的異常はみなかった。結紮各犬(犬No. 14, No. 15)では、共に心電図上、胸部誘導結紮部のST上昇を認め、血清生化学的には、結紮後SGOT, HBD値の一過性上昇を認め、心筋硬塞の発生が確かめられた。結紮無照射対照犬(犬No. 14)に比し、結紮照射犬(犬No. 15)は、この

ST上昇, SGOT, HBD値上昇が, より早く回復した(図13).

(2) 冠血管造影

無結紮対照犬では, 無処置犬(犬No. 13)(図14a)に比し, 照射のみを行なった犬(犬No. 16)(図14b)に細冠血管枝の増加がみられ, 結紮犬では, 無照射対照犬(犬No. 14)(図14c)が結紮部(矢印)より末梢側に全く血管陰影を認めないのに反し, 照射犬(犬No. 15)(図14d)では, 結紮部(矢印)より末梢側に細動脈副側血行路によると推定される左前下行枝末梢枝の造影(二重矢印)をみた.

(3) 病理組織学的所見

無結紮の対照犬では, 無処置犬に比し, 照射のみ行なったものに照射部心筋の細血管増加をみた. 結紮犬では, 硬塞中央部に, 5日早い13日目屠殺の無照射対照犬で, すでに線維化(図15A a Azan×40, 青染部)を認めるのに対し, 照射犬では, 5日その生存期間が長いにも拘らず, 線維化はごく軽度で, かわりに細血管の新生増加と拡張が, 著明に認められた(図15A b, Azan×40). 硬塞周辺部においては, 無照射のそれが線維化と正常筋群との間に明瞭な境界を形成する(図15B a Azan×40)のに対し, 照射したものでは, 間質の線維化が複雑に正常筋群に入り混り, より多くの生き残り心筋が保有されていた(図15B b Azan×40). この所見は, 前記の心電図および血清生化学の異常が, 早く回復したのに関連する. 間質の変化としては, 結紮照射犬に特異な所見をみた. すなわち, 吞食細胞を主とするより多くの細胞浸潤(図15C b H.E.×400)がみられ, むしろ線維芽細胞は少なく, 旺盛な壊死組織吸収機転の表現と思われた. 結紮無照射の対照犬(図15C a H.E.×400)と比べれば, その差は明らかである. 硬塞周辺部のさらに詳細な検討では, 結紮無照射犬に, IIにおいてみられたと同様に線維化と共に出血(図15D a Azan×100)を認めるが, 照射犬にこれを認めなかつた(図15D b Azan×100).

考案および小括

犬実験的心筋硬塞に対する治療用超音波照射の最も特異な影響は, 冠血管の新生, 拡張と, 間質の食細胞成分の浸潤とをもたらすことである. そしてこの血管増加に裏付けられた血流増大が, 細胞浸潤による壊死組織吸収機転をさらに高度化し, 遅れて始まる線維瘢痕化を抑制するものと考えられる. 1951年, Lodge-Patch¹⁸⁾は, 急性心筋硬塞予後における経時的病理組織観察を行ない, 有名なtime tableを発表している. それによれば, 壊死および食細胞浸潤は数時間後より始まり, 3日から10日で最高度に達し, 2週間からは減じて来るとし, 血管の増生は5日ないし7日後に始まり, 2ないし6週後に最盛であるとする. 線維芽細胞は5日頃より出現し, 3週までが最多で, 約6週で減じ, 変つて2週間より始まるコラーゲン増加が, 6週から1年にわたつて瘢痕として完成されるとしている. 照射硬塞部の変化をここで以上のtime tableと対比してみると, 18日後でもなお食細胞浸潤が旺盛であり, 2週間すでに血管の増生が, はるかに対照を凌駕し, そして2週間早くも線維芽細胞が減じて, コラーゲン増加を認め得ないという点が, 超音波照射による心筋硬塞予後組織所見としてきわめて特異的であることがわかる. 病理組織学的には, 血管の増生が先行し, しかる後にコラーゲンの増加が起こるといふのがもちろん定説であるが, 本実験の所見は血管の新生, 拡張が, かかる定型的経過よりもより早期におこると思われ, 他の現象, たとえば線維芽細胞の定型的推移などと並行していない. ここに超音波照射が単に硬塞治癒機転を延長せしめているのみとする見方には矛盾を感ずる根拠があるわけで, 照射はその旺盛な血管増生と食細胞浸潤による積極的な壊死組織吸収機転として硬塞治癒経過のより早期に働き, 後発の線維化を結果として抑制するものと考えられる. そしてさらに血管叢についてみれば, 定型的な線維瘢痕化巣ではコラーゲン緊縮による静脈系の圧迫が動静脈系の血流バランスを失調せしめて血管の破綻, 次

いで出血をきたし、二次的な心筋変性を続発する機序が予想されるのに反し、照射巣にあつては瘢痕化が軽いために静脈系の圧迫がなく、血流バランスは乱されず、よつて虚血時におこる線維芽細胞の活動が少なく、二次的な病巣進展と線維化が起こらない。という考えが可能である。ただし1939年すでにMallory¹⁹⁾は心筋硬塞後の心破裂が10日以内に最も起こり易いと述べ、線維化は、これを阻止する合理的治療機転であるとしている。

故に、超音波照射による治療機転としての線維化抑制が、果して真に治療として意義あるか否かは、治療用超音波照射の人体に対する作用の基本的検討が不十分である現時点においては、けだしただちに結論づけることは出来ない。ただ1965年わが教室では心筋硬塞予後に適量の運動荷与え、硬塞部壊死組織の限局化を促進し、その治療機転に良結果を得た²⁰⁾ことを報告したが、その負荷の開始が、硬塞発生後23日目(平均)で、硬塞治療機転の受動的助長の対策であつたことを考えれば、超音波照射は、もしそれが硬塞発生直後から開始される限り、積極的な壊死巣の狭小化が可能と考えられ、いわゆる能動的治療として臨床応用の価値あることを本実験の結果は示唆してくれたものと考えたい。

総括と結論

基礎実験、および集束超音波により犬心筋内に作成した硬塞様焦域の観察をもととして、心筋硬塞巣への治療用超音波照射が、硬塞予後における治療的有用性のあることを実験的に結論した。

参考文献

1) Harvey, E.N. & Loomis, A.L.: The effect of high frequency sound waves on heart muscles and other irritable tissue. *Amer. J. Physiol.* 91: 284, 1929. —2) Henkel, R.: Meine Erfahrungen mit Ultraschall zur Behandlung von Neuritis und Asthma. *Strahlentherapie*. 77: 291, 1948. —3) 八木久治: 超音波療法に関する研究 第4報 心機能に及ぼす影響. *日大医誌*. 19: 2048, 1960. —4) Yamanaka, Y. et al.: Observation of focal lesions in plastic bar. *Jap. Med. Ultrasonics*. 3: 1—2,

40, 9165. —5) Yamanaka, Y. et al.: Observation of focal lesions in plastic bar (The 2nd Report). *Jap. Med. Ultrasonics*. 4: 1—2, 5, 1965. —6) Lele, P.P.: A simple method for production of trackless focal lesions with focused ultrasound, physical factors. *J. Physiol.* 160: 498, 1962. —7) Lele, P.P.: Irradiation of plastic with focused ultrasound: A simple method for evaluation of dosage factors for neurological applications. *J. Acoust. Soc. Amer.* 34: 4, 412, 1962. —8) 竹内万也ほか: 集束超音波による脳組織破壊実験—生体脳と合成樹脂とにおける焦域の対比について—日本超音波医学会第9回研究発表会講演論文集, 1966. —9) Yamanaka, Y. et al.: Myocardial changes caused by radiation of intense focused ultrasound (The First Report). *Med. Ultrasonics*. 6: 2, 92, 1968. —10) Yamanaka, Y. et al.: Myocardial changes caused by radiation of intense focused ultrasound (The 2nd Report). *Med. Ultrasonics*. 6: 2: 146, 1968. —11) Fry, W.J., Mosberg, Jr. W.H., Barnard, J.W. & Fry, F.J.: Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J. Neurosurg.* 11: 471, 1954. —12) 掛札 堅: 心筋傷害心電図の病理形態学的基礎、心筋硬塞並びに冠不全症の異常心電図波形と病理組織学的所見との対比的研究. *日本病理学会雑誌*, 47: 771, 1958. —13) Åström, K.E., Bell, E., Ballantine, H.T. & Heidenleben, E.: An experimental neuropathological study of the effects of high frequency focused ultrasound on the brain of the cat. *J. Neuropath. and Exper. Neurol.* 20: 484, 1961. —14) 長谷川弘ほか: 集束超音波による脳深部限局破壊に関する研究, 第4報. *日本超音波医学会第4回研究会発表講演論文集*, 15—16, 1963. —15) Fuchs, H.K. und Buchtala, V.: Ergebnisse der Ultraschallbehandlung und experimenteller Untersuchungen. *Dtsch. Med. Wschr.* 4: 277, 1949. —16) 長谷川剛一: 神経の興奮性におよぼす超音波の作用(超音波療法の作用機序に関する研究, 第3報). *日大医誌*, 17: 1091, 1958. —17) 日本超音波医学会編: 超音波医学, 1966. —18) Lodge-Patch, I.: The ageing of cardiac infarcts and its influence on cardiac rupture. *Brit. Heart. J.* 13: 37, 1951. —19) Mallory, G.K., White, P.D. and Salcedo-Salgar, J.: The speed of healing of myocardial infarction. A study of the pathologic anatomy in 72 cases. *Am. Heart. J.* 18: 647, 1939. —20) 山川邦夫, 北村和夫, 上杉昌秀, 南谷和利: 心筋硬塞発作後の就床安静期間について, *日本臨床*, 23: 9, 1965.