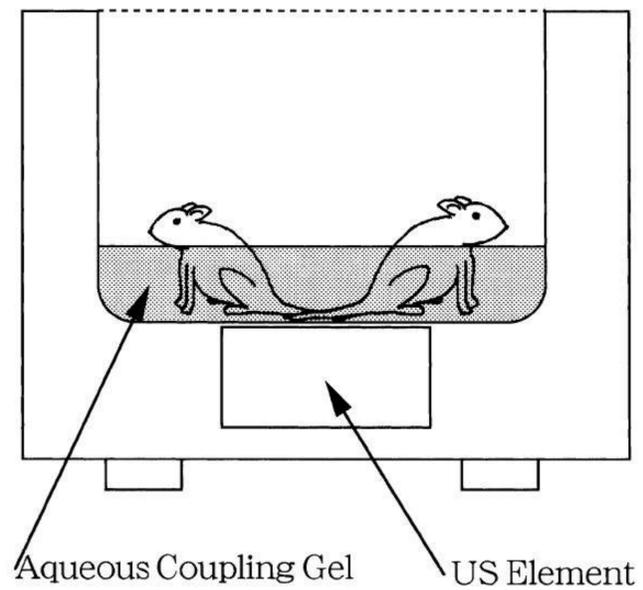


【背景】 我々は、これまで、早期癌の治療方法の Photodynamic therapy (PDT) に使用される光感受性物質に対して、光ではなく超音波を用いて光感受性物質を励起し、癌細胞を殺細胞する効果を、成人T細胞性白血病細胞への殺細胞効果 (The LANCET, 1997)、並びに、細胞外の cavitation の発生による急性骨髄性白血病細胞株の細胞膜表面のクレーター状の変化で報告してきた (The LANCET, 1999)。さらに大腸癌の癌性腹膜炎 (固形癌の腹膜播種) を来したマウスの in vivo の実験で、組織内における癌細胞の細胞内変化についても発表し、腹膜播種した癌の治療効果、及びそのメカニズムについて解明してきた。

近年、固形癌に対して、1MHz前後の高エネルギーの超音波を用いて、局所の癌を80~100℃に高温化して凝固壊死させる High Intensity Focused Ultrasound Therapy (HIFU) の治療法が注目されるようになってきた。しかし、対象があくまでも局所病変に限られ、同治療法では、全身に癌が播種した病態には無効である。

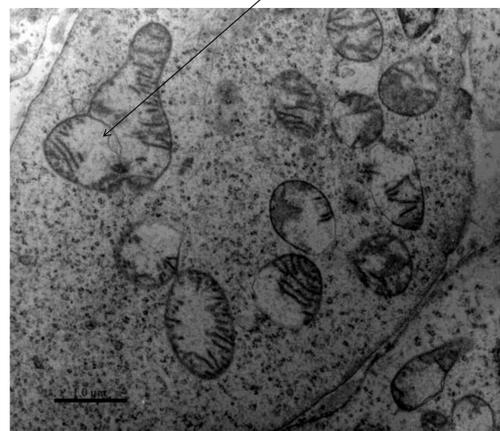
今回、我々が行っている非温熱領域である low-intensity ultrasound を用いた超音波化学療法は、HIFU とメカニズムが異なり、全身に癌が播種した病態 (末期癌モデル) に対しても有効性を認め、**癌の新しい治療法として今後、確立が期待され、臨床応用を視野に入れた装置の開発が必要不可欠な段階に来たと考える。**

大腸癌移植マウスの超音波照射実験シエーマ

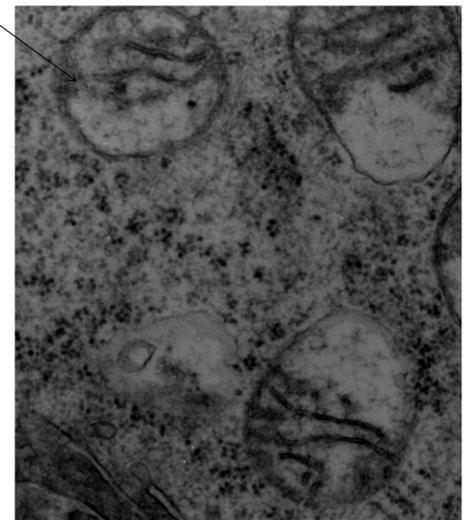


Mitochondria (cristaeの破壊)

TEM



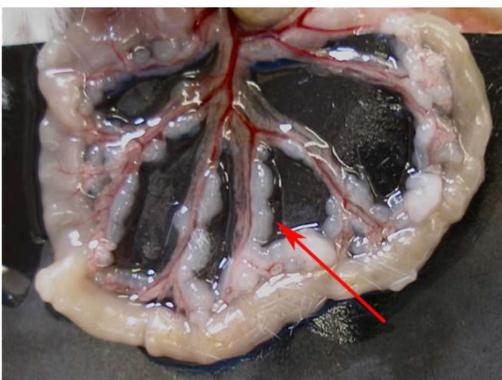
Pf+US(colon26)



Pf+US(colon26)

大腸癌 (colon 26) の腹膜播種した in vivo 超音波照射実験

【大腸癌の in vivo 実験】 固形癌である大腸癌 (colon 26, 1×10^6 /mouse) を腹腔内に腹膜播種させたマウス (BLB/C) を、未治療群 (C)、超音波のみの群 (US)、光感受性物質 photofrin (Pf: $100 \mu\text{g}/\text{mouse}$) 投与のみの群 (Pf)、Pf 投与と超音波照射の併用群 (Pf+US) の4群に分けて行った。Pf を腹腔内へ投与し、48時間後、超音波ゲルを満たした超音波照射装置の中にマウスを麻酔して入れ、超音波 ($0.94 \text{ w}/\text{cm}^2$, 47 kHz) を4分間連続照射し、超音波化学療法の治療効果を確認した。同時に、超音波照射直後の組織を取り出し、透過型電子顕微鏡 (TEM) で組織内細胞変化を確認した。

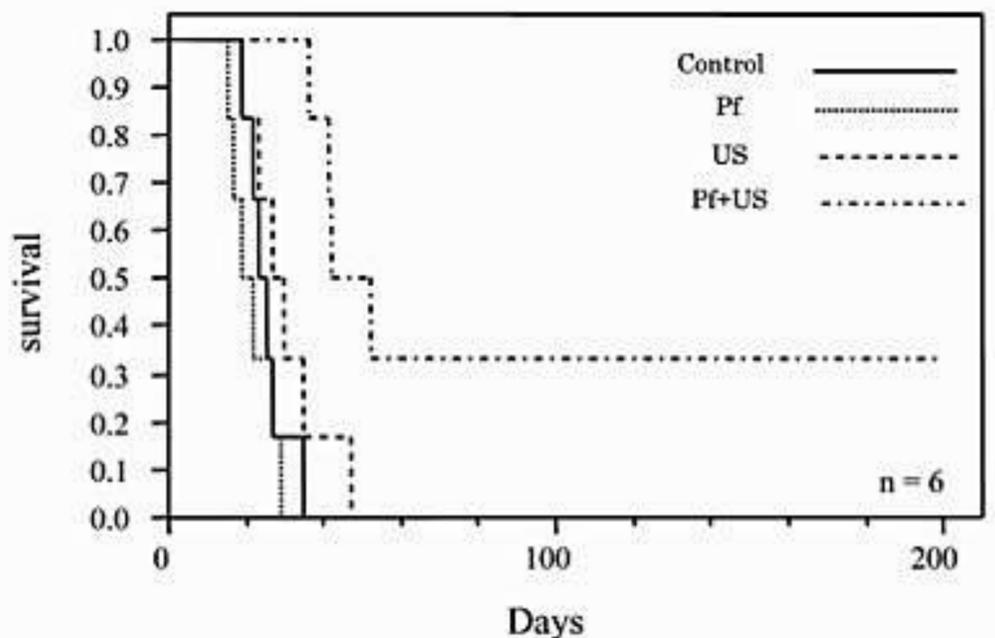


大腸の腸間膜にできた癌 (colon26)



腹壁播種した癌 (colon26)

Pf + US 併用群の生存曲線



従来の超音波照射装置の問題点

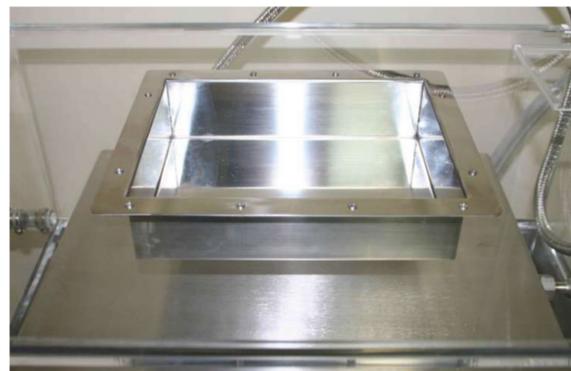
- 超音波エネルギーの逃げ場がなく、同エネルギーの蓄積を起こすために、連続照射では、発振器内部の温度上昇を来して制御不能となり、有効な振動数を維持できない。
- 超音波発振素子の温度上昇のため、照射面における皮膚の火傷が観察された。

水流冷却式の超音波照射装置の開発

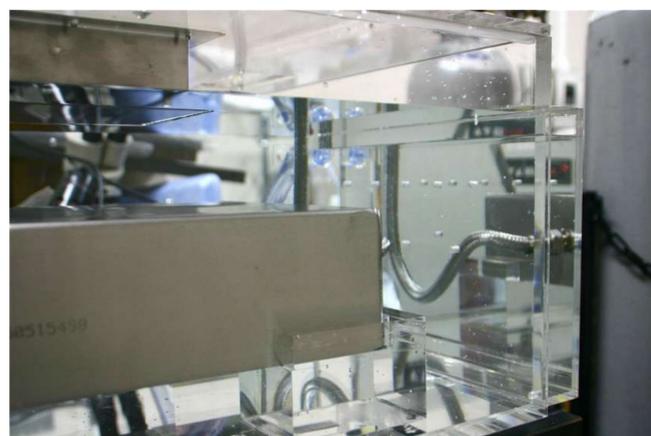
- 上記問題点を解決するため、発振器本体、及び照射面を水冷する構造とした。
- 液体を介する場合、発振面、受振面(照射面裏)に気泡が附着し、照射強度の変動を呈してしまいが、水流によって、その発生を抑制する構造とした。



装置の全体(水注入なし)



照射パット部(水注入なし)



水注入時

水流による冷却化によって超音波照射面及び超音波発振器の温度上昇を抑えることに成功し、超音波装置の3時間以上の長時間の連続使用にも照射強度、周波数を安定化させることができ、より緻密で正確な超音波照射が可能となった。

水槽内超音波発振面及び受振面のキャビテーション発生による気泡附着を水流化することで抑制し、性能低下や不安定化の防止を達成できた。

今後の展開

《水流水冷式超音波照射装置の開発》

本技術は、癌に特異的に結合する光感受性物質を、光に比べ組織浸透度にすぐれる超音波を用いて励起し、癌細胞を破壊するまったく新しい治療法である。

動物実験では、すでに大腸癌の癌性腹膜炎を呈した末期癌モデルで治癒を確認しており、癌、とりわけ末期癌患者さんの救命に大きく貢献できると考える。

今後は、より臨床応用を考慮した医療装置としての開発が必要不可欠であり、人体に優しく、効率的な照射装置の開発が急務である。

[概念図]

