

生きたヒト乳腺腫瘍の組織学的構造のエコー検査に関するさらなる試験的研究

Further pilot echographic studies on the histologic structure of tumors of the living intact human breast

Wild JJ, Reid JM*. Am J Pathol 28:839-61, 1952

本研究の目的は、生きたヒト乳腺腫瘍組織に、皮膚表面から超音波パルスビームを照射する効果を研究することにある [1]. より具体的には、触知する病変の組織学的構造に基づいて、本法の術前検査としての可能性を、将来的に他の部位への応用も念頭において追求することである。本研究は、腫瘍の検出を目的としたものではなく、必ずしも既存の乳腺病変診断法を置換することを目指すものではない。

本法の歴史

音響エネルギーのバーストを発生し、帰還するエコーを測定する方法は、長年にわたって金属の損傷検査に利用されてきた。商用機で使用される最高周波数は5メガサイクルである。Ludwig & Struthers[2]は、商用装置の生物学分野への応用を報告しており、イヌの筋肉に埋め込んだ胆石や異物を2.5メガサイクルで検出できることを示している。

しかし理論的には、細胞構造を考えると組織の検査にはより高い周波数が必要であり、これは技術的な困難を伴う。先の戦争では、米国海軍が「レーダー」をシミュレートする小型の装置を開発した。この複雑な超音波トレーニング装置は15メガサイクルであった。そこでこれをを利用して、手術で摘出した癌性潰瘍の新鮮標本を含む生体組織の計測、エコー特性に関する試験研究を行なった [3]。

癌性潰瘍、腫瘍が浸潤した胃壁、対照の正常胃壁のエコーパターンに大きな差異があることに力を得て、悪性脳腫瘍の新鮮標本で試験研究を行なった [4,5]。死後に硬膜を介して悪性脳腫瘍を検出することが可能であることがわかった。

さらに生きた動物の脳組織、生きたヒトの上腕で、超音波の影響を調べるための実験を行なった [6]。これまでのところ、有害な影響は観察されていない。

少数であるが臨床検査を行なった [1]。ヒト乳腺の2個の結節病変の組織学的構造について、患者に害を及ぼすことなく生検前に良悪性を正確に予測することができた。本稿では、特に生物学的応用を目的として設計された装置による、さらなるヒト乳腺の試験研究の結果を報告する。本研究の目的は、未診断の病変を検

出することではなく、生体の腫瘍をそのままの状態で組織学的に鑑別することにある。

原理

音響エネルギーは、圧電効果により電気エネルギーから生成される。圧電物質に電荷を負荷すると、物理的に変形する。逆に圧電物質を機械的に変形すると、電荷が生成される。音波は物理的運動により発生するので、圧電物質は音響エネルギーを電気エネルギーに、あるいは逆に電気エネルギーを音響エネルギーに変換できる。圧電物質を音波を送信、受信できるように配列したものを、電気音響学の言葉で電気音響変換器(electroacoustic transducer)、トランスデューサという。適切な設計により、このようなトランスデューサで音響エネルギーの狭いビームを生み出すことができる。この音響ビームを、検査する被写体に指向するには2つの方法がある。第1は透過法(transmission technic)と言われるもので、送信クリスタル(圧電結晶物質)から発生する音響エネルギーを被写体を通過させ、音響ビームの出口側の受信クリスタルで「収集」する方法である。この方法では、2つのトランスデューサ間で吸収された音響エネルギーを観測する。この観測は、音響ビームの減衰計測とも言われる。この方法の価値は、必要とする情報量に依存する。音響ビームが組織内を移動すると、X線と同じような強度の変化が記録される。透過法により、脳室の輪郭を描出する試みが行なわれている [7-9]。

第2の方法は反射法(reflection)で、本研究のようにより多くの情報が必要な場合に有用と考えられる。この方法では、音響エネルギーを組織内に入射して、音響ビームの経路上にある様々な要素の境界面から送信トランスデューサに帰還するエコーを計測する。この方法では、帰還エコーを検出する時間が必要なため、音響エネルギーをパルスとする必要がある。山に向かって叫ぶとき、こだまを聞くにはしばらく時間がかかるのと同じ理屈である。このため、組織の音響ビームへの曝露は短時間である。この方法では、適切な周波数を用いれば、表面と境界面の距離、様々な組織による音響ビームの減衰に関する、より詳細な情報を得ることができる。

有害作用の可能性について

超音波エネルギーの有害作用に関して1928年まで遡る広範な文献の検討は、本稿の守備範囲外である。

*From the Department of Electrical Engineering, University of Minnesota, Minneapolis 14, Minn. (ミネソタ大学電気工学科)

本稿は、National Cancer Institute of the National Institutes of Healthの研究支援を受けたものである。

我々の装置は従前と異なり生物学領域のものであることから、有害作用に関する過去の研究の多くは該当しないと考えられる。組織傷害に関する過去の研究報告は、実験条件が大きく異なるため適用が著しく難しい。これに加え、X線のパイオニア達が予期しなかった重大な有害作用の新しい記憶に鑑みると、超音波の診断応用についても非常に慎重な姿勢が必要であることは当然である。

初期のX線研究者の障害は、それ以後の治療、診断において「安全」なレベルにX線をコントロールできるようになったことを考えると無駄ではなかった。しかし、現在でも深部X線治療後に皮膚に「恒久的障害」を残す患者を見ることがある。従って、「有害」「障害」といった言葉の意味を慎重に考慮する必要がある。時間経過、回復度、機能回復、障害のリスク対象なども勘案する必要がある。

X線照射後の晚期障害のようなものは、超音波エネルギーでは知られていない。超音波エネルギーが物理的エネルギーであることを考えると、理論的にはこのような障害が起こる合理性はない。音響エネルギーとして生成される圧力波は、媒体の変位を来たし、媒体を構成する粒子に速度、加速度を付与する。圧力波が通過すると、その負荷期間中は内部摩擦によって熱を生成する。さらに液体媒体から溶解ガスが放出され、媒体から出る時にキャビテーション(cavitation、空洞現象)を起こしうる。生体組織のように媒体が均一でない場合は、このような効果が局所的に集中することがありうる。

Lynn & Putnam[10]は、835キロサイクルの高強度超音波エネルギーを10~15分間照射して、イヌ、ネコ、サルの頭皮、頭蓋、脳に組織学的变化が起こることを示した。最終的には、照射領域に分画化を伴う乾性壞疽が認められた。

我々の場合は、高周波数、短時間、間隔の長いパルスであるという特殊性、文献に特定の先行事例がないなどの理由から、他の研究成果を敷衍して障害を予測することができない。過去の基礎研究を拡張できたとしても、我々の装置では音波強度計測が実際的に難しいことから、さらに不確実性は大きなものとなる。

障害の複雑さ、専門家の意見の不確実性を考えると、直接的な生物学的アプローチが必要である。そこで、新鮮摘出組織による独自の実験で明らかな障害が観察されなかつたことから、動物の露出脳に超音波装置を直接当てる実験を行なった。麻酔から覚醒した動物に、機能障害は認められなかった。照射後数週間にわたって適当な間隔で動物を殺し、脳組織の顕微鏡所見を検討したが、異常は見られなかった。

著者の一人の左上肢伸筋を30分間照射することは妥

当なリスクと思われた。熱感、疼痛はなかった。直後に症状はなく、20カ月後にも後遺症は出現していない。

そこで、患者に慎重にこれを適用したが、一連の症例において検査時、検査後ともに疼痛の訴えはなかった。問診でも、異和感や症状の訴えはなかった。機器調整にあたって短時間検査した1例の正常乳腺例は、照射8カ月後の現在正常に授乳している。術中に脳腫瘍の局在決定、診断を目的として、硬膜を介して生きたヒト脳を検査した。摘出標本(多形膠芽腫)に、組織学的異常は認められなかった。患者は「著変なく」回復したが、手術の影響のため科学的に機能障害を評価することはできなかった。

実験に使用した音響強度について

ピーク出力(peak power)：クリスタルが振動している時に実際に送信される出力をピーク出力という。我々の実験の最大出力は、音響ビームが均一と仮定すると、 644W/cm^2 であった。この値は他の研究者の報告よりも大きいが、ピーク値が負荷されるのはわずか100万分の1秒である。多くの研究者が、短時間照射では持続照射にくらべて大きな出力が可能としている。Fryら[10]は、生きたカエルの脊髄神経、Hueterら[8]はヒト骨膜痛の閾値を研究しているが、我々のような著しく短時間の照射には残念ながら適用できない。

平均出力：1サイクルを平均したピーク出力は、等価エネルギーの概念に基づいている。患者体表における平均強度も同様に計算でき、 1.3W/cm^2 を超えることはない。この値は、Hueter & Bolt[9]による骨膜痛の閾値より低い。我々は同様の条件下で自らの脛骨に装置をあててみたが、疼痛はなかった。

我々の数値は、クリスタルにかかる高周波電圧により計算に使用されるピーク電圧が非常に高くなるためにこのような高値になるものと思われる。高周波電圧は、音響出力にはほとんど影響しない。

現在のところ我々は、前述のような生物学的に直接確認する以外には信頼に足る安全性の指標はないと考えている。新しい超音波装置の試験には、動物実験を十分に行なった後、患者が温熱感、疼痛を感じうる領域で慎重かつ積極的な試験を行なうことが推奨される。最終的な安全性試験では、誰かが最終的な被検者になる必要がある。我々の超音波測定研究は、音響が組織に与える影響ではなく、組織が音響に与える影響に着目するものである。

用語

臨床用に送受信機を設計するに当たっては、当初ultrasonoscope[4]の名称を使用していた。その後の発表[1]では、ultrasonography、ultrasonogramを造語した。用語を簡略化するために、stethoscope(聴診器)

にならって echoscope(エコースコープ)と呼ぶことを提唱する。心電図(electrocardiography)と同じように電子装置を echograph(エコー装置)，その装置による記録を echogram(エコー図)と称する。生体組織からの音響反射現象全体は echography(エコー検査法)と呼ぶ。近年，レーダー技術が応用されており [12]，さらなる用語を導入する必要がある。

前述のように，音響エネルギーは組織に細いビームとして入射されるが，この細いビームは組織内を連続的に移動して帰還エコーによって組織パターンを記録する。これにより，組織のエコー的構造は生検針のような1次元像，あるいは1平面上の2次元像として得られる。従って，1次元エコー検査法，2次元エコー検査法が区別される。さらに3次元エコー検査法も可能となるであろう。

本稿は主に15メガサイクルの1次元エコー検査法について述べるが，試験的な2次元エコー図を図8(症例6)に示し，さらなる生体組織情報が得られることを示した。

装置

臨床研究用装置を図1に示す。この装置は研究全般用に製作したもので，特定の応用に際してはよりコンパクトに設計しうることを述べておきたい。エコースコープ(echoscope)は，検査台上で右側に固定してある。左側には記録用カメラをセットしたオシロスコープがある。

エコースコープの詳細は別に記載したが[4]，水を満たしたチャンバーの一端に圧電物質のクリスタル(クオーツ)があり，他端はコンドームのゴム膜で閉鎖されている。クリスタルとゴム膜の距離は2cmである。エコースコープは聴診器のように，湿らせたゴム膜を皮膚に当てて使用する。クリスタルは厚さ0.008インチで，作動面は径9mmである。

装置を構成する電気系ユニットの関係を図3に示す。電子クロック(1)は音響エネルギーのバーストのタイミングと，オシロスコープのCRT螢光面の電子ビームを制御する。音響送信機(2)は，電子クロック(1)のパルスを受けて圧電クリスタル(3)に必要な電気エネルギーを発生して音響エネルギーを生成する。音響パルスは細いビームとしてクリスタルから発射されて組織内を通過する。組織から帰還したエコーは，同じクリスタルによってパルス送信の間に受信され，アンプ(4)で増幅され，輝線を偏向する。この過程が連続的，高頻度に繰り返されるので，安定した輝線を観察したりエコグラムとして写真に記録できる。

装置のさらなる詳細については別稿に譲る[13]。

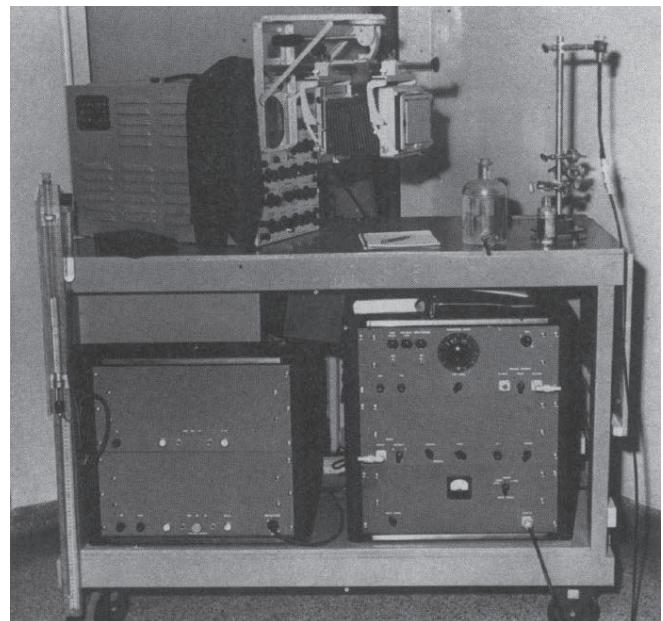


図1. 15メガサイクルの臨床用エコー装置。下段の左側にあるのが電源，右側が送信機，受信機，制御装置。上段のスタンドにクランプで固定してあるのがエコースコープ。カメラは撮影位置にあるが，オシロスコープを詳しく観察するときは回転してよけることができる。スタンドとオシロスコープの間のボトルには，オイルの下にエコースコープにいれるための沸騰蒸留水が溜めている。

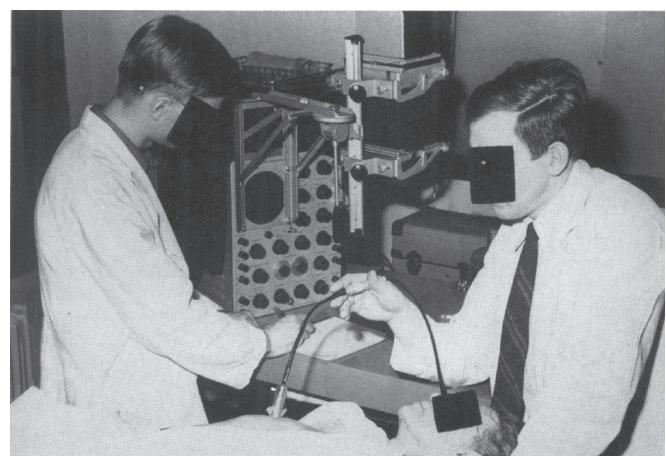


図2. 患者の検査。エコースコープを右乳腺の病変に当てているところ。

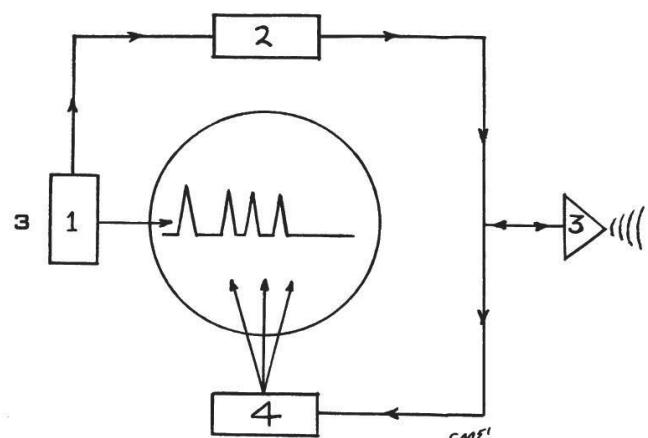


図3. 装置の概略図。電子クロック(1)がオシロスコープの描画を開始し，(2)が発生する音響エネルギーバーストのタイミングをとり，圧電クリスタル(3)に入力する。帰還信号はアンプ(4)を通してオシロスコープ上に連続的に表示される。

対照法

システムは、電子的に複雑であるだけでなく、波長(約0.1mm)に対して組織が不均一であることから、これが音響エネルギーに及ぼす影響も複雑である。変数が非常に多いため、ここに示す例では対照は生物学的なものに限っている。基礎研究によってさらに知見が加われば、他の方法も適用しうるであろう。いずれの病変、正常組織のエコー図も、エコースコープは正確に同じ位置に置き、設定を変えることがなく撮影した。多くの例で、対側の乳腺を対照とした。症例5と9では、隣接する正常比か組織と対側腋窩組織をそれぞれ対照とした。

臨床例

対象は、治療目的で入院となった一連の乳腺腫瘍19例で、オリジナルの2症例を加えて計21例である。

エコー検査法

ゲインなど装置の調整は、経験をもとに行なった。エコースコープを検査する組織に当てる(図2)。実験の対照性を維持するため、病変部と正常部で、装置の設定は変化させない。従って正常部のエコー図を比較できる。この方法では、同一症例の病変部と対照部のエコー図の比較のみ可能である。個々の症例のエコー図を、症例間で比較することは正当ではない。

主観的評価

以前の研究から、一定の特徴的所見が悪性組織に伴つて認められ、正常組織のエコー図と区別しうることが分かっている。このような特徴は、オシロスコープのスクリーン上で主観的に識別でき、検査時に蓋然的な診断が可能である。主観的な評価法については後述する。

1次元エコー図では、軸の記載が必要である。図4に、症例2の典型的なエコー図を示す。時間軸の基線は左から右向きである。この基線から、エコーが戻る組織の深さを計算できる。図上の総距離は、組織深達度約2cmに相当する(横軸の1目盛は3μ秒で、組織中の平均音速が1540m/秒とすると2.30mmとなる)。縦軸の基線からの高さは、組織から戻るエコーの強度を示す。

"X"で示される飽和強度は、ゴム膜と体表の境界、すなわち音波の組織への進入部のエコーで、非常に強いため装置の測定機を超えている。"X"の信号は、これ以下(右側)の信号が皮下組織からのエコーであることを示す便利な指標となる。

エコー検査の原理に関する事前の知識なしに2つのエコー図を見ても、この2枚には明らかな差異を見て取れる。各組のエコー図について、主観的に以下の項

目に注目して比較した。

1. "X"点より右にあるエコーの数
2. エコーの基線上における "X"点からの拡がり
3. エコーの基線上における X"点からの距離とその性状
4. エコーの基線からの縦方向の高さ

図4でこれら4項目について比較すると、以下のようなことが分かる。病変Bのエコー図におけるエコー数(約10)は、対照部のエコー図Aのエコー数(約3)に比して多い。腫瘍部のエコー図では、対照部のエコー図に比較して基線上のはるかに遠くまで拡がっている。つまり腫瘍は、正常乳腺組織よりも深部からエコーを返している臨床的にも組織学的にも病変が皮膚に近接していることは、エコー図Bの "Y"点において "X"信号を二分するように発生していることに反映している。最後にエコー図Bで腫瘍から戻るエコーは、正常部"A"よりもかなり背が高い、すなわち強い(正常エコー図の信号 "Z" はしばしば認められ、ヒト乳腺の正常信号と思われる)。以前の研究から得られた経験に基づき、2つのエコー図の差異が陽性であることから悪性腫瘍と診断した。

これに対して、図5に示す症例15では、以下のような所見が見られる。いずれのエコー図も、エコーの数はほぼ同数である。しかし病変部 "B" のエコー図は、振幅が小さい。水平方向の拡がりは同程度である。病変部 "B" は、正常組織の対照部 "A" に比較して全体にエコーパターンが小さい。このように対照部と病変部の差異が陰性であることから、ここでも上記仮説に基づいて良性と診断した。

症例12(肉腫)のエコー図を図6に示す。対照部が "A"、病変部が "B" である。この症例では、エコーの数、基線上の拡がりはほぼ同じである。しかし破線下のエコ一群に基づいて悪性疑いとした(上記第3項を参照)。

前述の2枚のエコー図の比較による仮説項目に基づく術前のエコー診断を、各症例毎に臨床所見、組織診断とあわせて表1に示す。症例1~12は組織学的に悪性、症例13~21は非悪性と診断された。

客観的評価

エコー図の主観的評価から、3項目が定量的評価に適すると考えられた。すなわち、エコーの数、エコーの基線上の拡がり、基線下の面積(平均帰還エコー)である。これらの数値を表1に示した。エコーは、基線の太さよりも大きいものだけをカウントした。エコーの基線上の拡がりは、信号 "X" から最後のエコーまでの距離をmmで計測した。

面積はシステムが受信する平均エネルギーに比例する

表1. 各症例の臨床所見、エコー図の主観的および客観的評価、検査後の組織診断の一覧

症例	院内番号	年齢	病変	エコー数	面積 [†]	基線 [†]	診断	
							エコー	病理
1	832576	32	全乳房	9/6 = 1.5	796/574 = 1.39	44/37 = 1.2	悪性	腺癌
2	832585	69	乳腺腫瘍	11/6 = 1.8	508/361 = 1.40	48/28 = 1.7	悪性	腺癌
3	832270	38	乳腺腫瘍	5/5 = 1	580/431 = 1.35	28/29 = 0.1	悪性	腺癌
4	832284	55	乳腺腫瘍	5/1 = 5	698/446 = 1.57	42/10 = 4.2	悪性	腺癌
5	832016	66	腋窩リンパ節	7/5 = 1.4	603/507 = 1.19	35/32 = 1.1	悪性	腺癌
6	767222	47	乳腺腫瘍	8/2 = 4	421/329 = 1.28	34/12 = 2.8	悪性	腺癌
7	809359	79	乳腺腫瘍	6/5 = 1.2	477/278 = 1.72	32/27 = 1.9	悪性	腺癌
8	661916	61	乳腺腫瘍	3/4 = 0.8	324/247 = 1.31	15/13 = 1.2	悪性	腺癌
9	834912	80	皮下病変	6/1 = 6	317/298 = 1.06	20/8 = 2.5	悪性	腺癌
10*	816988	51	乳腺腫瘍				悪性	腺癌
11	827694	87	乳腺腫瘍	7/1 = 7	426/313 = 1.36	30/9 = 3.3	悪性	乳管内癌
12	833986	51	半切乳房	10/11 = 0.9	739/567 = 1.30	54/57 = 0.9	悪性	肉腫
13	833951	80	乳腺腫瘍	2/1 = 2	166/166 = 1	13/8 = 1.6	非悪性	乳管内腺腫症
14	680930	37	乳腺腫瘍	4/5 = 0.8	680/697 = 0.97	29/33 = 0.9	非悪性	線維腺腫(乳管周囲)
15	824906	39	乳腺腫瘍	3/3 = 1	270/338 = 0.80	25/20 = 1.3	非悪性	線維腺腫(乳管内)
16*	813490	40	乳腺腫瘍				非悪性	線維腺腫(乳管周囲)
17	833908	33	乳腺腫瘍	7/9 = 0.8	599/696 = 0.86	49/70 = 0.7	非悪性	脂肪腫
18	833546	54	乳腺腫瘍	6/6 = 1	150/150 = 1	35/35 = 1	非悪性	線維囊胞症
19	827789	56	乳腺腫瘍	3/2 = 1.5	116/224 = 0.48	19/11 = 1.7	非悪性	線維囊胞症
20	827692	47	乳腺腫瘍	6/4 = 1.5	193/177 = 1.09	24/20 = 1.2	悪性	線維囊胞症
21	834609	72	乳腺腫瘍	11/10 = 1.1	409/355 = 1.15	52/52 = 1	悪性	線維囊胞症

*オリジナル症例 †エコー比：腫瘍 / 対照

表2. 症例の内訳

悪性腫瘍		非悪性病変	
乳腺の線癌	8	乳管内乳頭腫症	1
遠隔部の腺癌	2	線維腺腫(腺管周囲)	2
乳管内癌	1	線維腺腫(腺管内)	1
肉腫	1	脂肪腫	1
		脂肪壊死を伴う線維囊胞症	2
		脂肪壊死を伴う内線維囊胞症	2
合計	12	合計	9

が、エコーパターンを入射信号 "X" から最後のエコーまで、縦横に mm を目盛った紙にトレースして計測した。計測面積に対するトレースの幅の扱いが難しいことから、最終的に 1mm の方眼全体が含まれるもののみとした。従って表1の面積は最小値である。

各症例毎に腫瘍と対照の比を求め、それぞれの比の平均値を悪性群、非悪性群で比較した。Student の t 検定を用いて、平均値の差が単なる偶然によるものか否かを統計学的に評価した。自由度 17 の t 値(エコー数 1.9, 面積 4.9, 基線上の拡がり 1.8)の最終的な確率は、エコー数、面積、拡がりについて 0.71, 0.0002, 0.09 であった。明らかに有意な比は、面積のみで、組織学的に悪性と診断された症例全例で 1 以上であった。

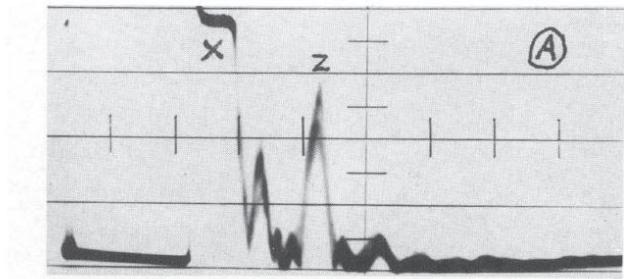
悪性群で面積比の最小値は 1.06(症例 9)で、最大値は 1.15(症例 21)であった。両群のオーバーラップは非常に小さかった。

2次元エコー図

腺癌は通常、切片毎に細胞成分、線維成分にばらつきがあるが、症例 6(図 7)の 1 次元エコー図の差は大きなものではない。現状で、2 次元エコー図の試験装置を入手したので、この症例でさらに所見を検討する機会を得た。図 8 にその結果を示すが、これはヒト乳房で得られた初の 2 次元像であろう。2 次元エコー図の原理の詳細については別稿 [12] に譲る。病変部 "B" では、より深部にエコーパターンが見られる(ここでは時間軸は下から上である)。この図は、小さな扇型組織の 1 断面である。

装置の発展に伴い、腫瘍を直接輪郭するような画像が得られれば、診断の大きな助けとなるであろう。本症例の腫瘍は大きすぎて、装置の撮影範囲を超えるものであった。

対照部 "A" の面積は 580cm²、腫瘍部 "B" は 1,121mm²で、比は 1.93 であった(図 8)。



4

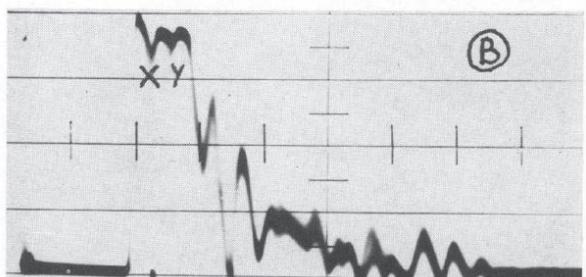
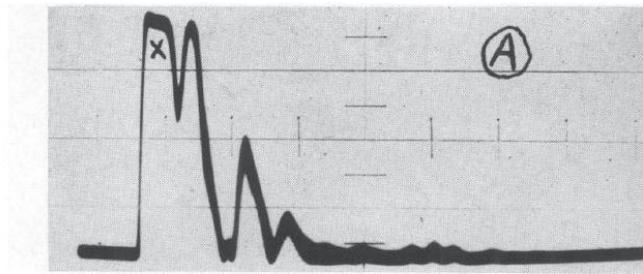


図4. 悪性病変の典型的なエコー図(症例2, 腺癌). 対照エコー図("A")は、正常乳腺組織からのエコー。音波の組織入射部は "X" と表示されている(エコー "Z" は、正常乳腺でしばしば認められる)。病変のエコー図("B")では、病変の深部からより多くのエコーが認められる。所見の解釈については本文参照。時間軸は $3.0 \mu\text{秒} / \text{目盛}$ 。



5

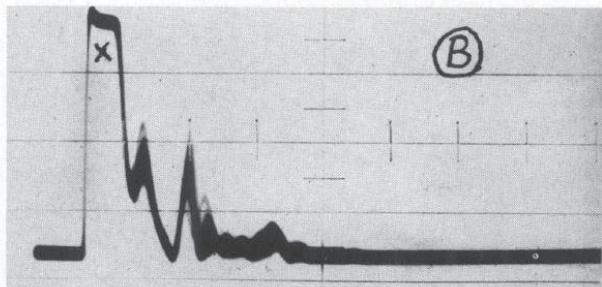
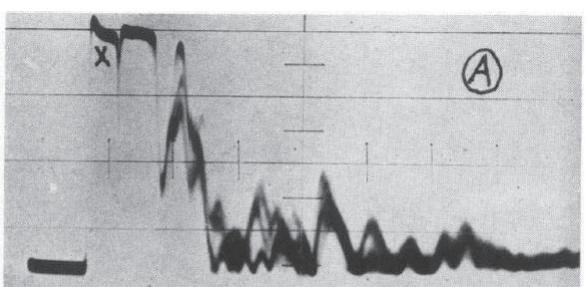
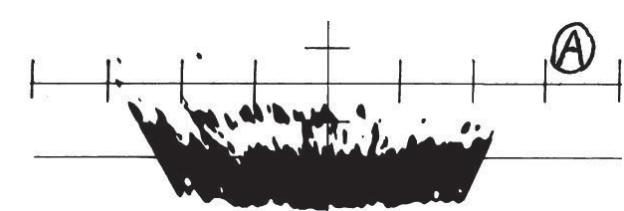
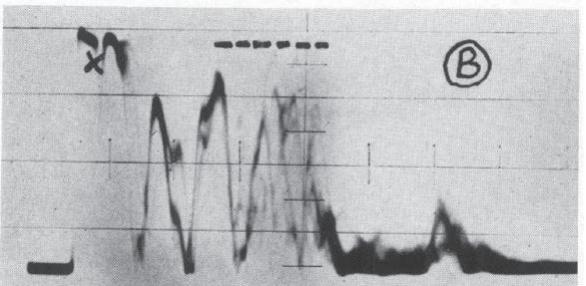


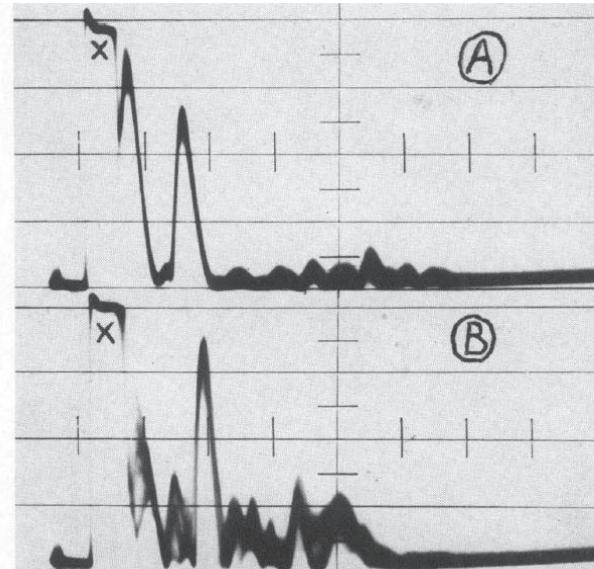
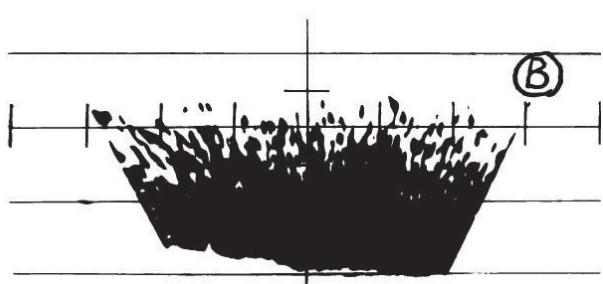
図5. 良性病変のエコー図(症例15, 線維腺腫)。正常エコー図 "A" は、病変 "B" にくらべてやや密なエコーパターンを示す。時間軸は $3.0 \mu\text{秒} / \text{目盛}$ 。



6



B



7

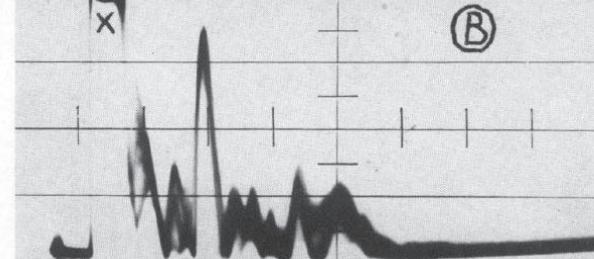


図6. 症例12のエコー図(肉腫)。正常 ("A"), 病変 ("B")。病変の深部から強度が大きいエコーが発生している(破線部)。時間軸は $3.0 \mu\text{秒} / \text{目盛}$ 。

図7. 症例6の1次元エコー図は、図4, 図8にくらべて差異が軽度である。時間軸は $3.0 \mu\text{秒} / \text{目盛}$ 。

図8. 症例6の2次元エコー図。正常 ("A") と病変 ("B") の差を図7と比較されたい。時間軸は縦方向

症例 6 の 1 次元エコー図の主観的評価では、典型例図 2 など他の症例にくらべると 2 つの記録(図 7A, B)に中等度の差異しか認められなかつたが、1 次元、2 次元画像の客観的評価では、いずれも悪性腫瘍が示唆される点は興味深い。

症例検討

領域リンパ節の二次病変(症例 5), 皮下組織の二次病変(症例 9)は、いずれも他の症例の乳腺病変に類似のパターンを示した。症例 9 は、甲状腺にも大きな病変があり、皮下病変と同じエコーパターンを示したが、甲状腺の対照は得られなかつた。

症例 8 は、3 枚のエコー図のうち 1 枚では主観的に中等度の差異しか認められなかつた(他の 2 枚は確実)ことから疑問があつた。病理医の報告では、病変は一部壊死を伴う良く輪郭された病変で、組織学的診断は他の症例にくらべて明瞭ではなく、「見解の相違の余地がある」ものであつた。しかし、エコー図の面積比は悪性の範囲であつた。

症例 11(Paget 病)は、定量的には悪性を示唆するデータで、症例 13(乳管内乳頭腫症)は「正常」定量域(面積比)であった。症例 13, 20, 21 は患者の利益を考えて主観的悪性としたが、症例 13 は定量評価から悪性とは言えなかつた。

定量評価では、エコーアーの面積比が有用な指標で、悪性群では組織診断と完全に一致した。

組織によるエコー形成に関する考察

初期から、細胞レベルでの組織のエコーへの影響の研究は先例がなく、実験的なものとならざるを得なかつた。実験データが得られるようになると、音響理論の応用が可能となつた。音響に関する知見の多くは、均一な媒体によるものである。現状の実際的なエコー検査法の上限周波数 15 メガサイクルでは、波長は約 0.1mm, 即ち 100μ であるが、細胞径が 10μ とすると、15 メガサイクルにおける理論的分解能は細胞 10 個が限界である。あいにくなことに細胞 10 個レベルの組織は不均一であるばかりか、幾何学的に著しく複雑である。しかし、このことを理解できれば、既知の理論を慎重に適用して少なくとも一定の変数を制御した実験が可能である。この問題に関する観察事実を説明すべく、基礎研究を進めている。

生物組織から物理定数を導く試みでは、純粹に理論的なアプローチは困難であり、明確な生物学的思考が必要であることが明らかである。Ludwig は [14], 透過法により摘出組織を 1.25 ~ 2.5 メガサイクルで音速計測し、イヌ、ブタの脳、肝、腎、脾、および牛肉で、1,506 ~ 1,585m/秒の値を得ている。生きたヒトの様々な筋群では、1,490 ~ 1,610m/秒であった。

Ludwig は [14], 音響エネルギーが筋束に平行あるいはこれを横断して進む時では、実験誤差の範囲で音速に有意な変化はないことを見いだした。Hüter は [15], 透過法で同様に組織ブロックの音響吸収を計測し、音響エネルギーが筋束と平行な場合より横断する場合の方が音響吸収が大きいことを見いだした。

我々は、この(線維方向による)異方性効果を、本稿のエコー検査法により牛肉で説明することを試みた。我々は、音波は線維を横切る方向に反射し、線維に沿う方向には事実上全く反射しないことを見いだした。従つて、自然な状態の牛肉の線維では、音波が線維面に垂直に入射すると吸収あるいは反射される。また肉を挽くと、エコー的にこの指向性が失われることを示した。

また我々は、血流の有無でエコーパターンが大きく変化することも見いだしている。

エコー検査法は、将来的にはより小さな組織単位を正確に計測できるようになると思われるが、当面は前述のような経験的方法で進めることができる。

現状の我々の仮説では、理論的に細胞 10 個を識別できることから、悪性腫瘍では細胞核物質の濃度が大きいことに依存していると考える。これを指示する証拠は、部分的には、壊死に陥った悪性組織は生きた細胞塊と異なりエコーを発生しないことに基づいている。これが事実ならば、悪性群の症例 8 において 3 枚のエコー図に主観的に疑義があつたことも説明できるかも知れない。

現状の装置は、将来的に可能な発展型に対して著しく原始的なものであることを勘案する必要がある。エコー検査法は、アクセス可能なすべての部位の腫瘍に適用しうると思われる。

要約

ヒト乳腺腫瘍 21 例について、エコー検査を行なつた(表 2)。対照は全例において生物学的なものとした。症例は、術前検査として行なつたものである。仮説に基づくエコー診断を術前に行ない(表 1), 組織診断と比較した。

所見をもとに定量的解析を行なつた。基線下面積比(平均帰還エコー強度)による定量的エコー診断は、悪性群において統計学的に有意に組織診断と完全に一致した。

乳管内乳頭腫症(症例 13)と乳管内乳癌(症例 11)の鑑別が可能であった。いくつかの典型例を供覧した。

初のヒト乳腺の 2 次元エコー図(図 8)を記録した。

患者はいずれもなんら異常感覚を訴えなかつた。病理学的にも、組織標本に通常と異なる所見はなかつた。

術者も、7カ月後までなんら有害作用を経験していない。術者は防護策を講じていない。

エコー検査法は、アクセス可能なすべての部位の腫瘍に適用しうると思われる。

前述のような方向性で、さらに研究を進めるることは妥当と考える。

謝辞

ミネソタ大学病理学部門の Norman Jacob, M.D. には、病理表標本の確認と、外科病理学医として我々の研究に関心をもって常に有益な助言をいただいたことに感謝する。ミネソタ大学公衆衛生学部生物統計学の A. E. Treloar 教授には、統計学的評価にあたって親切な助言をいただいたことに感謝する。ミネソタ大学生理学教室の Maurice B. Visscher 教授、同電気工学科 Henry E. Hartig 教授には、論文作成に際して親切な助言をいただいたことに感謝する。

参考文献

1. Wild, J. J., and Neal, D. Use of high-frequency ultrasonic waves for detecting changes of texture in living tissues. *Lancet*, 1951, **1**, 655-657.
2. Ludwig, G. D., and Struthers, F. W. Considerations Underlying the Use of Ultrasound to Detect Gallstones and Foreign Bodies in Tissue. Report No. 4, Project NM 004:001, National Naval Medical Center, Bethesda, Md., and Naval Research Laboratory, Washington, D.C., June, 1949.
3. Wild, J. J. The use of ultrasonic pulses for the measurement of biologic tissues and the detection of tissue density changes. *Surgery*, 1950, **27**, 183-188.
4. French, L. A., Wild, J. J., and Neal, D. Detection of cerebral tumors by ultrasonic pulses. Pilot studies on postmortem material. *Cancer*, 1950, **3**, 705-708.
5. French, L. A., Wild, J. J., and Neal, D. The experimental application of ultrasonics to the localization of brain tumors; preliminary report. *J. Neurosurg.*, 1951, **8**, 198-203.
6. French, L. A., Wild, J. J., and Neal, D. Attempts to determine harmful effects of pulsed ultrasonic vibrations. *Cancer*, 1951, **4**, 342-344.
7. Dussik, K. T., Dussik, F., and Wyk, L. Auf dem Wege zur Hyperphonographie des Gehirnes. *Wien. med. Wochenschr.*, 1947, **97**, 425-429.
8. Hueter, T. F., Cavalieri, A., Langmuir, B., Butkusw, K. D., Ballantine, H. T., and Bolt, R. H. Detection of Intracranial Tumors by Ultrasound. Quarterly Progress Report, Acoustics Laboratory, Massachusetts Institute of Technology, July-Sept., 1951.
9. Hueter, T. F., and Bolt, R. H. An ultrasonic method for outlining the cerebral ventricles. *J. Acoustical Soc. of America*, 1951, **23**, 160-167.
10. Lynn, J. G., and Putnam, T. J. Histology of cerebral lesions produced by focused ultrasound. *Am. J. Path.*, 1944, **20**, 637-649.
11. Fry, W. J., Tucker, D., Fry, F. J., and Wulff, V. J. Physical factors involved in ultrasonically induced changes in living systems. II. Amplitude duration relations and the effect of hydrostatic pressure for nerve tissue. *J. Acoustical Soc. of America*, 1951, **23**, 364-368.
12. Wild, J. J., and Reid, J. M. Application of echo-ranging techniques to the determination of structure of biological tissues. *Science*, 1952, **115**, 226-230.
13. Reid, J. M., and Wild, J. J. Ultrasonic ranging for cancer diagnosis. *Electronics*, 1952, **25**, 136-138 (July).
14. Ludwig, G. D. The velocity of sound through tissues and the acoustic impedance of tissues. *J. Acoustical Soc. of America*, 1950, **22**, 862-866.
15. Hüter, T. Messung der Ultraschallabsorption in tierischen Geweben und ihre Abhängigkeit von der Frequenz. *Naturwissenschaften*, 1948, **35**, 285-287.