

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16H03160

研究課題名（和文）超音波キャビテーションを利用した高速・高精度な超音波結石破砕法の開発

研究課題名（英文）Development of Ultrasound Lithotripsy with High Throughput and Accuracy using Acoustic Cavitation

研究代表者

吉澤 晋 (YOSHIZAWA, Shin)

東北大学・工学研究科・准教授

研究者番号：30455802

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,100,000 円

研究成果の概要（和文）：2種類の周波数において強力集束超音波（HIFU）を照射できるトランスデューサを開発した。すでに保有しているトランスデューサおよび開発したトランスデューサを用いて、キャビテーション気泡を生成し、高速度撮影、超音波イメージングによってキャビテーション気泡の挙動を調べ、キャビテーション気泡を効率的に利用できる結石破砕手法を提案した。水槽中においてモデル結石を用いた結石破砕実験を行い、提案手法により高効率な結石破砕が行えることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HIFU照射によって発生するキャビテーション気泡は、結石破砕のみならず、HIFUによるがんなどの治療や、HIFUを用いたドラッグデリバリーなどの分野でも利用が期待されている。したがって、本研究で得られたキャビテーション気泡の挙動に関する知見は、それらの分野への展開も期待できる。また、近年はレーザー技術等の進歩により経尿道的尿路結石除去術（TUL）が発展してきているが、体外式のHIFUを用いた高効率かつ安全な結石破砕法は、より低侵襲で高速な結石破砕を実現できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：A HIFU transducer which has two resonance frequencies was developed. Cavitation bubbles were generated by the newly developed transducer or existing transducers and observed by high-speed photography and ultrasound imaging to investigate the behavior of the cavitation bubbles. A HIFU exposure method was proposed to erode a renal stone using cavitation bubbles efficiently. The result in the experiment of the erosion of model stones in a water tank showed the efficiency of the proposed method.

研究分野：医用超音波

キーワード：キャビテーション 結石破砕 集束超音波

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腎・尿管結石治療の一般的な第一選択肢は衝撃波結石破砕術 (shock wave lithotripsy: SWL) である。これは、体外で発生させた衝撃波を結石に集束させ、全く切開すること無く結石を破砕して治療する手法である。SWL 装置は 1983 年にドイツのドルニエ社から市販された歴史の長い治療装置であるが、問題点もある。SWL の最大の欠点は、周辺組織の損傷リスクの大きさに対して破砕片を細かくする効率が十分に高くはないことである。SWL では衝撃波の後に膨張波が付随し、それによるキャビテーション気泡が広範囲で発生する。その気泡が崩壊することで周辺組織に損傷を与えると指摘されている。また、破砕片の大きさにばらつきがあり、全ての破砕片を十分に小さくするために照射回数が多くなることも問題点の 1 つである。

これに対する解決方法として、よりエネルギー集束性を高められる超音波を使って結石破砕を行う手法が研究されている。超音波単独では結石を破砕するほどの大きな歪みを得られないため、超音波によってキャビテーション気泡を発生、崩壊させて結石破砕を行う。周波数 MHz オーダ、波長 mm オーダの超音波を集束させるとキャビテーション気泡が結石近傍のみに発生するため、広範囲での組織損傷を避けることができる。また、キャビテーションエロージョンによって削り取られるように破砕されるため、全ての破砕片は十分小さくなる。しかしながら、超音波キャビテーションによる結石破砕は破砕速度が低いことが最大の欠点である。

破砕速度を高速化するためには超音波強度と繰り返し周波数の増加が有効であるが、超音波強度は安全性とのトレードオフの関係があるため、高効率に破砕するアプローチが重要である。

2. 研究の目的

そこで本研究では高い繰り返し周波数による超音波結石破砕の高速化を目的とした。しかし、繰り返し周波数を高くすると、結果として超音波パルスが気泡にシールドされて破砕速度が低下するということが起こる。前のパルス照射で生じたキャビテーション気泡が残存しており、それを起点としてキャビテーションが過剰に成長するためである。その問題を回避するため、ここでは高周波重畳超音波に着目した。また、超音波の焦点を高速に走査し、結石表面の複数位置でキャビテーション崩壊を引き起こすことで、破砕速度向上を達成する。さらに、生体中で適切な繰り返し周波数を選択できるように、キャビテーション気泡の超音波イメージング手法についても検討を行うこととした。

3. 研究の方法

(1) 高周波重畳超音波トランスデューサの開発

周波数 0.5 MHz で強力な超音波を照射可能なアレイトランスデューサの開発を行った。一般的には周波数が低い方がキャビテーションエロージョンの効果や、結石内の定在波による破砕効果が高まると考えられる。しかしながら、低周波数では焦点領域が拡大するため組織損傷の危険性が高くなること、高出力を達成するために電気インピーダンスをある程度に抑えるには素子が大型化することなどから、0.5 MHz を目標周波数とした。市販のソフトウェアを用いた数値計算により設計を行い、実績のある 1 MHz のトランスデューサのテストピースの評価結果を加味して最終的な仕様を決定した。

(2) キャビテーション気泡の高速度撮影による挙動解析

128 素子からなるアレイトランスデューサから 1 MHz の超音波を発生させ、そのときに生じたキャビテーション気泡の高速度撮影を行った。超音波焦点は、単一焦点と 4 焦点同時形成の 2 種類とした。さらに、単一焦点の条件では、トランスデューサ幾何焦点 1 点の場合と、トランスデューサ各素子の駆動波形の位相制御により 4 焦点を走査する場合について実験を行った。また、4 焦点を同時に形成する方法としては、トランスデューサ各素子の駆動波形の位相をトランスデューサの周方向にずらしていく sector-vortex array 法を用い、トランスデューサ内で位相が 360 度回転するモード 1 と、720 度回転するモード 2 の 2 種類で実験を行った。実験は適度に脱気された水を入れた水槽中で行った。

(3) キャビテーション気泡の超音波イメージング手法の開発

生体模擬ゲルおよび鶏胸肉の中に発生させたキャビテーション気泡の超音波イメージング実験を行った。超音波イメージング手法としては、通常 1 回の送受信で画像を得る方法、180 度位相の異なるパルスを 2 回送信し、それぞれの受信信号を加算して 2 倍高調波を強調した画像を得る手法 (パルスインバージョン)、120 度ずつ位相の異なるパルスを 3 回送信し、それぞれの受信信号を加算し、超音波プローブの周波数帯域も考慮すると 1.5 倍波を相対的に強調した画像を得る手法 (3 パルス法) の 3 つについて比較を行った。

(4) 結石破砕実験

セメント等の材料を用いて作成したモデル結石を対象として結石破砕実験を行った。作成したモデル結石は、マイクロビッカース硬度計と材料試験器によって微小領域および全体の硬さを測定し、実際の結石と同程度の硬さとなっていることを確認した上で実験に用いた。そのモデル結石に対して超音波を照射し、結石破砕効率について調べた。

4. 研究成果

(1) 高周波重畳超音波トランスデューサの開発

開発したトランスデューサは、0.5 MHz 付近と 1 MHz 付近の 2 周波数で共振するように設計した。トランスデューサの電気特性を図 1 に示す。測定の結果、128 素子平均での共振周波数は 0.48 MHz と 0.93 MHz となった。また、0.48 MHz および 0.50 MHz におけるコンダクタンスはそれぞれ 2.0 mS および 1.7 mS となった。これは 200 V_{pp} 駆動で 700 W 程度の音響出力に相当し、結石表面でキャビテーション現象を発生させるには十分な性能を持つと考えられた。また、これまでに開発した 1 MHz, 2 MHz の 2 周波数共振トランスデューサの性能と比較すると、周波数でほぼスケールされる性能となっており、周波数を下げたことによる大きな問題はないことが確認できた。

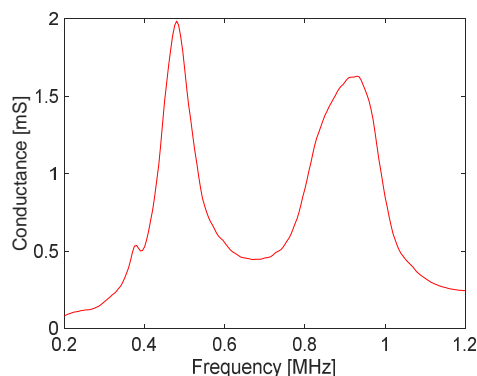


図 1 開発したトランスデューサのコンダクタンス (128 素子の平均値)

(2) キャビテーション気泡の高速度撮影による挙動解析

単一焦点に超音波を集束させたときの高速度撮影結果の一例を図 2 に示す。また、この結果を画像処理してキャビテーション領域を白く抜き出したものを図 3 に示す。さらに、4 焦点同時形成のときの同様の結果を図 4 に示す。単一焦点に超音波を集束させた場合では、結石表面からトランスデューサに向かって数 mm 程度の位置まで気泡群が観察されたのに対して、同じ音響パワーで 4 焦点同時形成を行った場合は、結石表面から 1 mm 程度以内のみの領域にキャビテーション気泡が生じることがわかった。トランスデューサ側に発生した気泡群は、その後の超音波パルスを反射するため、結石破碎効率を低下させる。そのため、4 焦点同時形成による HIFU 照射の方が、高い結石破碎効率を得ることができると考えられた。

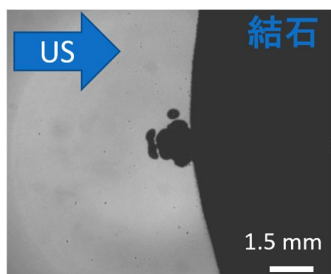


図 2 単一焦点集束でのキャビテーション

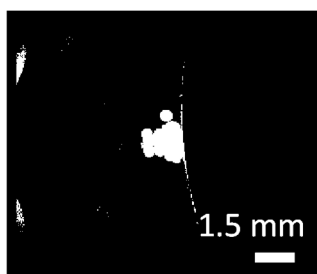


図 3 単一焦点集束でのキャビテーション (画像処理後)

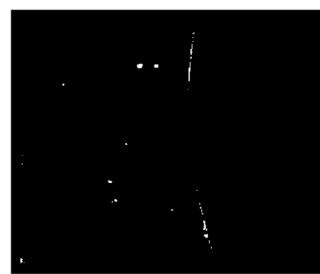


図 4 4 焦点形成によるキャビテーション (画像処理後)

(3) キャビテーション気泡の超音波イメージング手法の開発

鶏胸肉を HIFU 照射ターゲットとしたときの、3 パルス法によるキャビテーション気泡の可視化結果の一例を図 5 に示す。鶏胸肉中のキャビテーション気泡の挙動では、10 ms の HIFU 休止時間の間に気泡領域に相当する位置の超音波画像の輝度が著しく低下していた。今後、本開発手法による結石破碎を臨床応用する際には尿中の気泡の溶解時間が重要であるが、それは尿中の様々な物性値に依存する。そのため、このような手法により、キャビテーション気泡の溶解時間を臨床現場で測定することが有効であると考えられる。

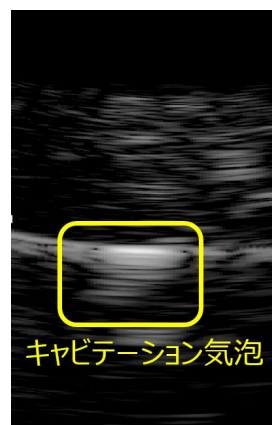


図 5 3 パルス法によるキャビテーション気泡の可視化例

(4) 結石破碎実験

結石破碎実験では、HIFU 焦点形成法として、単一焦点、単一焦点の高速走査、4 焦点同時形成、リング状焦点、および単一焦点とリング状焦点の組み合わせについて検討を行った。4 焦点同時形成を行った場合の方が、単一焦点形成時よりもエネルギー効率が高いことがわかった。また、高い繰り返し周波数の条件では、単一焦点の場合では残存気泡の影響によりサイドローブにおいても破碎が起こることがわかった。また、単一焦点とリング状焦点を組み合わせた場合に、それぞれ単独で行った場合の破碎速度を加算したとき以上の破碎速度が得られる条件があることがわかった。これは、気泡および破砕片の挙動によるものと高速度撮影結果から考察された。このような気泡を効果的に利用する超音波照射方法に関する知見は、結石破碎のみならず、今後、超音波と気泡を用いた治療やドラッグデリバリーなど様々な分野への展開が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Horise Yuki, Maeda Masanori, Konishi Yoshiyuki, Okamoto Jun, Ikuta Soko, Okamoto Yoshiharu, Ishii Hiroshi, Yoshizawa Shin, Uemura Shinichiro, Ueyama Tsuyoshi, Tamano Satoshi, Sofuni Atsushi, Takemae Kazuhisa, Masamune Ken, Iseki Hiroshi, Nishiyama Nobuhiro, Kataoka Kazunori, Muragaki Yoshihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Sonodynamic Therapy With Anticancer Micelles and High-Intensity Focused Ultrasound in Treatment of Canine Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2019.00545	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ikeda Hayato, Yoshizawa Shin, Maeda Moe, Uemura Shin-ichiro, Saijo Yoshifumi	4. 巻 58
2. 論文標題 Blood flow imaging using singular value decomposition filter during high-intensity focused ultrasound exposure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SGGE15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7567/1347-4065/ab1a2e	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mashiko Daisaku, Uemura Shin-ichiro, Yoshizawa Shin	4. 巻 58
2. 論文標題 Effect of inter-focal distance and interval time in focus scanning of high-intensity focused ultrasound on efficiency of reactive oxygen generation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SGGE04
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7567/1347-4065/ab0df6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshikawa Hideki, Yamamoto Taku, Tanaka Tomohiko, Kawabata Ken-ichi, Yoshizawa Shin, Uemura Shin-ichiro	4. 巻 46
2. 論文標題 Ultrasound Sub-pixel Motion-tracking Method with Out-of-plane Motion Detection for Precise Vascular Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ultrasound in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 782 ~ 795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.11.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiozaki Ikumi, UMEMURA Shin-ichiro, YOSHIZAWA Shin	4. 巻 59
2. 論文標題 Ultrasound imaging of cavitation using triplet pulse sequence in bubble-enhanced ultrasonic heating	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SKKE05
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/ab7fe5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsukahara Kenki, Umemura Shin-ichiro, Yoshizawa Shin	4. 巻 59
2. 論文標題 Experimental investigation of effect of ultrasonic duty cycle on generation of reactive oxygen species for highly efficient sonodynamic treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SKKE08
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/ab82a5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yura Toshiya, Lafond Maxime, Yoshizawa Shin, Umemura Shin-Ichiro	4. 巻 57
2. 論文標題 Effect of annular focusing of ultrasound on rate of stone erosion using cavitation bubbles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 07LB18 ~ 07LB18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7567/JJAP.57.07LB18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 吉澤 晋, 梅村 晋一郎
2. 発表標題 強力集束超音波の生体作用とその治療応用
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉澤 晋, 池田 隼人, 谷畑 大貴, 梅村 晋一郎
2. 発表標題 強力集束超音波治療モニタリングへの並列ビーム形成技術の応用
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚原 健生, 益子 大作, 梅村 晋一郎, 吉澤 晋
2. 発表標題 音響力学治療用集束超音波の焦点走査による活性酸素生成効率への影響
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 結衣, 益子 大作, 梅村 晋一郎, 吉澤 晋
2. 発表標題 アレイトランスデューサ開口分割照射による焦点領域外キャピテーション気泡の低減
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷畑 大貴, 池田 隼人, 梅村 晋一郎, 吉澤 晋
2. 発表標題 音響放射圧イメージングを用いた強力集束超音波加熱分布の超音波強度依存性の解析
3. 学会等名 日本超音波医学会第92回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shin Yoshizawa, Hiroki Yabata, Shin-ichiro Umemura
2. 発表標題 Ultrasonic imaging of tissue displacement induced by short burst exposure of therapeutic ultrasound for estimation of ultrasonically heated region
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Therapeutic Ultrasound (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yui Tanaka, Shin-ichiro Umemura, Shin Yoshizawa
2. 発表標題 Suppression of cavitation generation outside focal region by split-aperture transmission methods
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Therapeutic Ultrasound (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisaku Mashiko, Shinya Nishitaka, Shin-ichiro Umemura, and Shin Yoshizawa
2. 発表標題 Ultrasound Exposure Method to Improve Efficiency of Sonodynamic Treatment
3. 学会等名 The 18th International Symposium on Therapeutic Ultrasound (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中 結衣, 坂本 和広, 梅村 晋一郎, 吉澤 晋
2. 発表標題 気泡援用超音波における焦点領域外キャピテーションの高速撮影
3. 学会等名 日本超音波医学会第91回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shin Yoshizawa, Toshiya Yura, Kanta Sato, Daisaku Mashiko, Yoshifumi Saijo, Shin-ichiro Umemura
2. 発表標題 Artificial Stone Comminution and Behavior of Cavitation Bubbles with Annular Focused Ultrasound
3. 学会等名 2018 IEEE International Ultrasonics Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉澤 晋
2. 発表標題 HIFU治療に関する技術開発とその臨床応用可能性
3. 学会等名 第17回日本超音波治療研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 由良 俊哉, マキシム ラフォン, 吉澤 晋, 梅村 晋一郎
2. 発表標題 様々な集束超音波によるキャピテーション気泡を用いた結石破碎速度への影響
3. 学会等名 第38回 超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (USE2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toshiya Yura, Maxime Lafond, Shin Yoshizawa, Shin-ichiro Umemura
2. 発表標題 Effect of focal shape control on stone erosion rate using cavitation bubbles
3. 学会等名 2017 International Congress on Ultrasonics (ICU2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 由良 俊哉, 高木 亮, 吉澤 晋, 梅村 晋一郎
2. 発表標題 集束超音波を用いた結石破碎における焦点領域制御
3. 学会等名 日本超音波医学会 平成28年度第3回基礎技術研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鈴木 魁, 岩崎 亮祐, 高木 亮, 吉澤 晋, 梅村 晋一郎
2. 発表標題 強力集束超音波により生体組織に発生させたキャピテーション気泡群の光学的及び音響的高速イメージングによる解析
3. 学会等名 電子情報通信学会 超音波研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鈴木 魁, 岩崎 亮祐, 高木 亮, 吉澤 晋, 梅村 晋一郎
2. 発表標題 生体組織中に発生させたキャピテーション気泡群の光学的及び音響的高速同時観察
3. 学会等名 第37回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム(USE2016)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 玉野 聡, 吉澤 晋, 梅村 晋一郎
2. 発表標題 超音波治療システム用多機能パルス発生回路
3. 学会等名 第37回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム(USE2016)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	梅村 晋一郎 (UMEMURA Shin-ichiro) (20402787)	東北大学・医工学研究科・学術研究員 (11301)	