

平成22年6月1日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19591474

研究課題名（和文） 高密度焦点式超音波を用いた新しい下肢静脈瘤治療の開発

研究課題名（英文） Development of a less invasive treatment for varicose veins with high intensity focused ultrasound

宮田 哲郎 (MIYATA TETSURO)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：70190791

研究成果の概要（和文）：HIFUを非侵襲的静脈瘤治療に適応させるための基礎研究を行った。拡張した血管を加熱した場合、血管を加熱凝固させるのに十分な熱量が得られないと判断された。圧迫し液体を排除することで有用な変化を得られた。HIFU照射時の温度分布を生体熱輸送方程式より予測し、ここから動物実験時に適切と考えられる照射条件を検討した。また、皮下注射をすることが条件を改善するのに有用であった。これらの検討の結果、ウサギの頸静脈へ皮膚熱傷を生じずに熱凝固壊死を惹起できた。

研究成果の概要（英文）：The basic studies to develop a less invasive treatment for varicose veins with HIFU were performed. When HIFU was exposed to the dilated vein, the enough heat dose to denature the vein was not gained. When the vein was compressed to remove the internal liquid, the significant coagulated necrosis of the vein was generated. In order to consider the exposure parameters for in-vivo experiment, the temperature distribution was predicted with bio-heat transfer equation. Then, the subcutaneous injection was useful to improve the location between epidermis and the focus of HIFU. With the result of their experiment, the coagulate necrosis of external jugular vein was generated without skin burn.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：HIFU、下肢静脈瘤、無侵襲治療

## 1. 研究開始当初の背景

下肢静脈瘤の治療に於いて、大伏在静脈の血流遮断が最も大事な処理となるが、これに対

する治療は伏在静脈ストリッピングが主として行われている。昨今、レーザーやラジオ波を用いた低侵襲治療が治療法として確立

しつつあるが、それでも侵襲的である。

静脈性潰瘍の治療は圧迫、安静・下肢挙上といった保存的治療が中心に行われるが、原因伏在静脈や不全穿通枝の手術治療により潰瘍治癒所要期間を短縮することが可能である。しかし、下肢静脈うっ滞状態では術創自体も潰瘍となりえる。現状において穿通枝処理に対する方法は、開窓術による結紮およびSEPS(鏡視下筋膜下穿通枝切離)であるが、侵襲的である。皮膚創の治癒が極めて遅くなる重度静脈うっ滞症例に対する治療においても、充分有用性を発揮できると考えられる。

HIFU(収束超音波)は超音波のエネルギーを焦点へ収束させることで、その焦点の局所温度を $80^{\circ}\text{C}$ から $90^{\circ}\text{C}$ の高温とすることができる。これにより焦点の組織を加熱凝固・変性させることが可能である。現在、この理論を応用した機器が前立腺腫瘍、乳腺・女性器腫瘍の治療において実用化されており、本実験は静脈瘤治療における適用を目指すものである。焦点付近以外の部位においては組織を透過するため、組織の熱凝固・変性は生じず、また、現在使用されている超音波診断機同様、皮膚外からの操作が可能であり、非侵襲的な静脈瘤治療が可能となることが期待される。また、超音波造影剤の静注をしながら照射することで、その発熱効果を制御することが比較的容易となる。これにより、従来の静脈瘤治療上の問題点であった血管周囲の神経や皮膚への障害の問題を回避できるのではないかと期待される。

## 2. 研究の目的

本研究ではHIFUを下肢静脈瘤治療に現実的に臨床応用するための具体的なシステムを開発することを目標とした。最終的に実験動物における血管処理成功を目的とした。

## 3. 研究の方法

当大学工学部と共同で試作ピエゾトランスデューサ(波長 $1.67\text{MHz}$ 、焦点距離 $7\text{cm}$ )を作成した。実験はA)血管に熱凝固壊死を与えるのに要求される熱量(超音波条件)の決定、B)皮膚等の周囲組織への影響を考慮した条件の決定、C)これらの条件から動物実験による血管閉塞の判定、の順序で進められた。

(A) 静脈凝固に必要なHIFUの条件設定

i) まず静脈の適切な形態について検討を行った。術時に採取した瘤化した大伏在静脈をセットし条件設定をおこなった。直径 $8\text{mm}$ の円筒状空間を持つポリアクリルアミドゲル塊を作成し、この空間に $1\text{ml}$ の脱気した生理食塩水を注入、温度センサーにより焦点付近ほかHIFU照射時の生理食塩水内の温度を計測した。

ii) 次に静脈瘤手術によって切除された静脈

へHIFUを照射し実際の変化を肉眼的、組織学的に検証した。血管を $6\text{cm}$ 程度に切断し両端を結紮して内腔に生理食塩水を注入し拡張させた。また、同等の長さで切断・処理し血管を拡張させない検体を作成した。これらに対しそれぞれHIFUを照射した。組織学的検討はHE染色とピクロシリウスレッド染色により染色して鏡検した。

(B) 血管周囲組織を考慮した照射条件の検討。

i) 組織の音響学的特性の測定

(B-ii)の計算に用いる組織吸収係数の測定を $2.04\text{MHz}$ トランスデューサを用いた。脱気水中に配置した検体を透過してきた音波強度を測定することで算出した。ヒト静脈瘤、ウサギ皮膚、皮下組織、熱傷皮膚(3度)、筋肉の吸収係数を測定した。

ii) 熱輸送方程式によるHIFU照射時の熱分布の推測と損傷関数による皮膚熱傷出現の推定。

測定された吸収係数および文献値を用いて生体熱輸送方程式によってHIFU照射時の頸部における温度分布を算出した。算出された分布から皮膚熱傷に関する損傷関数を算出した。

iii) 皮膚熱傷に関する予防処置の検討。

(B-ii)よりそのまま頸部へ照射することは熱傷発生が高頻度となることが予想された。このためHIFU照射時の熱拡散の遮断と焦点からの距離を得るための熱傷予防処置として $0.2\%$ ヒアルロン酸皮下注射と冷却を行なうことが有用であることをウサギの腹壁に照射を行って検証した。ウサギ腹部に冷却あり・なしと皮下注射あり・なしの4群にわけ $20$ 秒照射のもと $450$ から $1800\text{W}/\text{cm}^2$ の強度を照射した。筋内の凝固壊死発生と皮膚熱傷発生についてdose response curveにて検証した。

(C) ウサギ外頸静脈における静脈加熱凝固壊死、閉塞の検討。

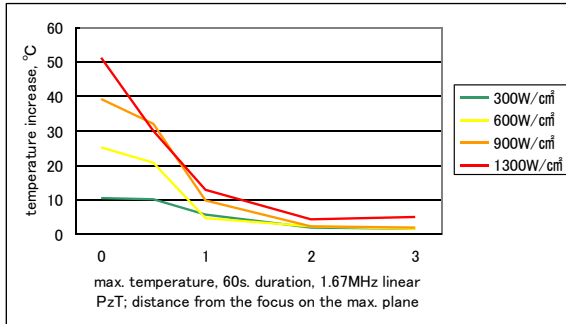
実験動物(ウサギ)の外頸静脈に対し照射を行いその閉塞を惹起させた。ウサギの外頸静脈はほぼ静脈瘤径と同等( $5-7\text{mm}$ )であり、ほぼ皮下 $2\text{mm}$ に位置しており、下肢静脈瘤を想定した照射対象として適切であると考えられる。閉塞を確実に起こしつつ、なるべく熱傷を予防するため得られていた至適照射条件( $\text{W}/\text{cm}^2/\text{照射時間 sec} = 750/20, 900/20, 1300/10, 1300/5$ )、照射秒数の目安( $5-20\text{sec}$ )を用い、熱傷予防処置として $0.2\%$ ヒアルロン酸皮下注射を施術前に行った。HIFU照射を左側の外頸静脈に行った。右側はコントロールとした。照射直後の血管の肉眼的観察において、それぞれの照射条件下で外頸静脈に明瞭な熱変性とほぼ閉塞に近い狭窄を得ることができた。また、照射3日後まで局所を圧迫した検体において血管造

影を行ったところ、血管の閉塞を確認できた。

#### 4. 研究成果

(A)

i) 焦点付近においては有効な温度上昇が認められたが、焦点から 1mm 離れた地点では有効な温度上昇は確認できず、生食全体の温度上昇も 2-3℃ 程度の上昇に留まった。



ii) 血管を拡張させた場合、血管内腔に熱凝固壊死は認められなかった。音波強度を上げた場合、顕著に血管前壁に特に外面に強く凝固壊死が認められたが、後壁の変化は認められなかった。血管を圧迫した場合、どの強度においても血管前壁、後壁に凝固壊死が認められた。

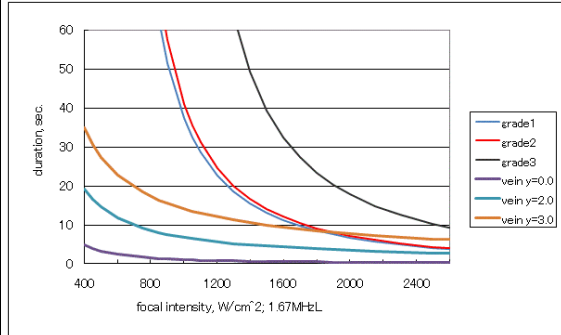
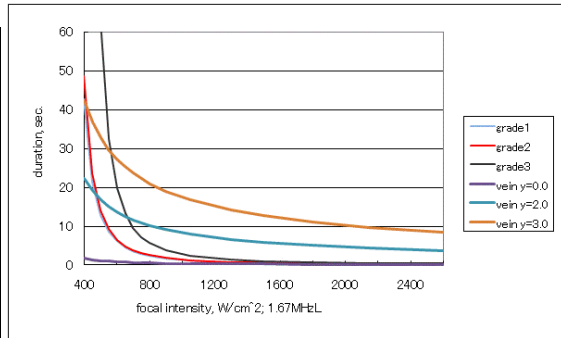
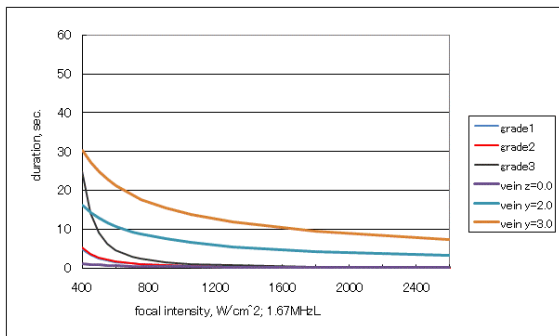
シネレータ出力 (mV)	超音波強度 (W/cm²)	surface intensity (W)	sec.	ant. wall	post. wall	shrink	occlusion
1	400	2500	20	○	○	×	×
2	340	1800	20	○	○	×	×
3	310	1500	20	○	○	×	×
4	300	1400	20	○	×	×	×
5	290	1300	20	○	○	×	×
6	260	1050	20	○	○	×	×
7	200	650	20	○	○	×	×

音波強度を上げた場合、血管前壁での音波の吸収、反射が起こり血管前壁にのみ変性が起こることがわかった。血管を圧迫することにより前後壁ともに変性もおこることも組織を解析することでわかった。また、血管内血流が存在する場合、さらに温度上昇は得にくくなるため血管が管腔を保った状態での照射は有意義ではないと考えられた。

(B)

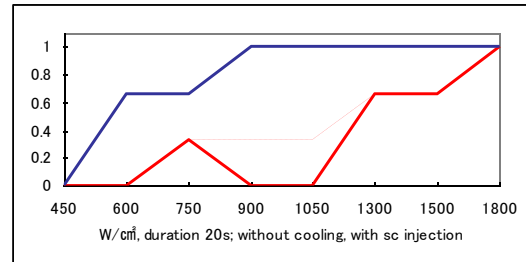
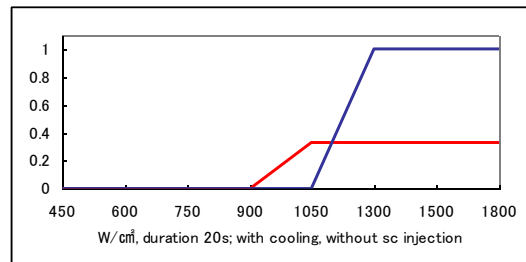
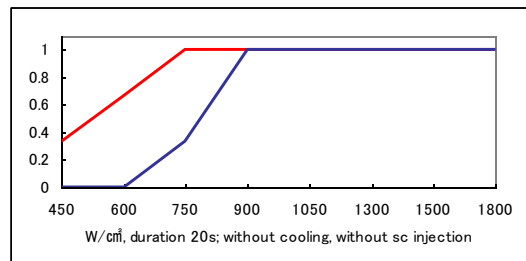
i) 音波吸収係数は、皮膚 6.9、皮下組織 2.2、筋肉 3.6、熱傷皮膚 21.0、血管 5.9 (いずれも単位 dB/cm) であった。

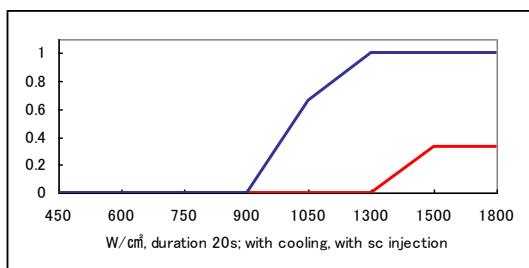
ii) 計算より、ウサギ頸部を想定した場合、冷却した場合でも熱傷は避けがたいと考えられた。血管の奥 2mm に焦点を想定した場合、有効な条件が得られると予想された。



iii)

処置を行わなかった場合、皮膚熱傷が先行して発生することがこの条件では示唆された。皮下注射と局所冷却により熱傷の出現頻度が減少した。皮下注射、冷却は単独でも有効であった。これらは皮膚熱傷の予防に有効でことが確認できた。また、皮下注射が皮膚までの距離を増加させることにおいて有用であることが示された。





(C)

それぞれの条件下において有意義な血管熱凝固が得られた。皮膚熱傷が生じた条件もあるものの、熱傷を生じない条件も認められた。

Focal intensity [W/cm <sup>2</sup> ]	750	900	1300	1300
Duration [sec.]	20	20	5	10
Tried HIFU exposure	2	5	2	2
Denatured vein	2(1)	5(1)	2	2
Stenosis or Occlusion	2(1)	4(1)	1	2
Skin burn	1(1)	3(1)	0	0

( )内は3日後に検査を行った検体



##### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 4 件)

1. 妹尾直彦、太田竜平、鈴木潤、葭仲潔、出

口順夫、高木周、宮田哲郎、松本洋一郎、集束超音波を用いた非侵襲血管閉塞手法の開発、第 48 回生体医工学会大会、2009/4/25、タワーホール舟堀 (東京)

2. Naohiko Senoo, Jun Suzuki, Kiyoshi

Yoshinaka, Jun Deguchi, Shu Takagi,

Tetsuro Miyata, and Yoichiro Matsumoto.

Development of Noninvasive Vascular

Occlusion Method With HIFU, ISTU2009 The

9th edition of the International Symposium

on Therapeutic Ultrasound, 2009. 9. 23, the

Palais des Congrès (Paris, France)

3. 妹尾直彦、鈴木潤、葭仲潔、出口順夫、高

木周、宮田哲郎、松本洋一郎、集束超音波を

用いた非侵襲血管閉塞手法の開発、第 8 回日

本超音波治療研究会、2009/11/28、学士会館

(東京)

4. 鈴木潤、宮田哲郎ほか、High Intensity

Focused Ultrasound(HIFU : 集束超音波)

を用いた非侵襲的静脈瘤治療、第 38 回日本

血管外科学会総会、2010 年 5 月 21 日、大宮

ソニックシティ(大宮)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

宮田 哲郎 (MIYATA TETSURO)  
東京大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号：70190791

### (2) 研究分担者

重松 邦広 (SHIGEMATSU KUNIHIRO)  
東京大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：20215966

木村 秀生 (KIMURA HIDEO)  
東京大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：60327070

小山 博之 (KOYAMA HIROYUKI)  
東京大学・医学部附属病院・特任准教授  
研究者番号：10241994

松本 洋一郎 (MATSUMOTO YOICHIRO)  
東京大学・工学部・教授  
研究者番号：60111473

### (3) 連携研究者

なし