

平成22年 4月20日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20760104
 研究課題名（和文） 超音波治療における周波数重畳法を用いたキャビテーション制御手法の開発
 研究課題名（英文） Development of a method to control acoustic cavitation with dual-frequency ultrasound for therapeutic use
 研究代表者
 吉澤 晋 （YOSHIZAWA SHIN）
 東北大学・大学院工学研究科・助教
 研究者番号：30455802

研究成果の概要（和文）：

超音波治療は非侵襲なガン治療法として期待されており、様々な研究が行われている。その一つが超音波照射時に生成するキャビテーション気泡の制御である。本研究では、キャビテーション気泡を低い超音波強度で生成し、制御する手法として、異なる周波数の超音波を重畳する手法について調べた。その結果、キャビテーション気泡の大きさなどに合わせた周波数の選択、異なる周波数の超音波間の位相差の選択が重要であることがわかった。

研究成果の概要（英文）：

Ultrasound treatment has attracted much attention as a treatment for cancer, and many researchers have investigated the method. One of the big topics of the investigation is to control of cavitation bubbles induced by therapeutic ultrasound. In this study, dual-frequency method was investigated to generate cavitation with lower intensity ultrasound and control the cavitation bubbles. The results showed that it is important to choose the frequency and the phase difference of the two-frequency ultrasound depending on the properties of the bubbles.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：機械工学・流体工学

キーワード：バイオ流体力学

1. 研究開始当初の背景

現在、社会的要請から、患者の負担を軽減する低侵襲医療が強く望まれている。その中

で、近年、強力集束超音波（High Intensity Focused Ultrasound: HIFU）による非侵襲治療が世界的に注目を集めており、研究開発

が盛んに行われている。臨床応用も進められており、特に中国では 1000 件を超える臨床例がある。HIFU による治療は、体外から照射した超音波を患部に集束させ、その高いエネルギー密度によって患部を加熱凝固させる。これにより、患部を非侵襲かつ選択的に治療することが可能である。さらに、キャビテーション現象を利用すると超音波エネルギーを熱エネルギーに効率よく変換できることがわかってきた。したがって、キャビテーション現象を適切に制御することが、HIFU による精確かつ効率的な非侵襲治療を実現するための重要な要素であり、それができて初めて HIFU が現在の外科手術を置き換えることができると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、キャビテーション現象を HIFU 治療において効果的に利用するため、超音波単独では組織の凝固に至らない強度の超音波を用いてキャビテーション気泡の発生領域、大きさを制御する超音波照射手法を確立することを目的とする。ここでは、超音波照射手法として超音波波形に着目し、様々な周波数成分の超音波を重畳した波形（以下、周波数重畳波形と記述する）に対する気泡の挙動を数値計算、実験の両面から解析を行い、そのような周波数重畳波形を用いたキャビテーション気泡の制御手法を開発する。

3. 研究の方法

(1) 複合圧電トランスデューサの開発および周波数重畳波形の圧力測定

2 種類の異なる周波数からなる超音波を発生させるため、2 種類の異なる共振周波数を持った圧電セラミックスからなる超音波トランスデューサを開発した。周波数は、一般的に超音波治療で用いられる周波数領域を考慮し、1 MHz と 2 MHz の共振周波数を持つ圧電セラミックスを用いた。

次に、開発したトランスデューサに周波数重畳波形を入力して集束超音波発生させ、その焦点の圧力をハイドロフォンによって水中で測定した。強力な超音波を照射したときにハイドロフォンセンサ面でのキャビテーション気泡の発生を避けるため、ハイドロフォンはメンブレンハイドロフォンを用いた。実験パラメータは、超音波強度および 1 MHz と 2 MHz の超音波の位相差とした。比較対象として、1 MHz と 2 MHz の超音波をそれぞれ単独で照射したときの焦点圧力の測定も行った。

(2) 周波数重畳波形を用いたときの気泡成長の数値計算

(1)の実験と同様に、1 MHz と 2 MHz の超音波からなる重畳波形の効果について、数値

計算によって調べた。計算は、単一球形気泡をモデル化して扱い、超音波によって気泡が強制振動することで気泡がどのように成長するかについて調べた。数値計算のパラメータは、実験と同様の超音波強度および 1 MHz と 2 MHz の超音波の位相差に、気泡の初期半径を加えた。様々な気泡半径について調べることで、平衡半径の測定が困難である幅広い半径分布を持つと考えられるキャビテーション気泡への周波数重畳波形の影響を調べることが出来る。また、超音波造影剤などの、半径分布が既知の微小気泡が予め投与されていた場合の影響はさらに明確に調べることが出来る。

(3) キャビテーション気泡による加熱増強効果の検証実験

最後にキャビテーション気泡の発生と成長が制御できたときに、それが加熱増強にどのように影響するかを検証するための実験を行った。実験では、再現性および定量性を重視し、ゲルを用いた生体模擬試料にキャビテーション気泡を強力な超音波で発生させた後に、比較的弱い超音波を持続的に照射したときの温度変化を熱電対で測定した。熱電対は、超音波音場を出来る限り乱さないように 1 本のみ用い、集束超音波焦点に設置した。ゲルは、光学的に透明なゲルにアルブミンを混ぜることで、一定の温度上昇が得られるとアルブミンが変性して不透明に変化するものを製作した。これによって、定量的な温度測定は 1 点のみであるが、一定の温度上昇が得られた領域を可視化することができ、温度上昇の分布も評価することが可能となった。

4. 研究成果

(1) 複合圧電トランスデューサの開発および周波数重畳波形の圧力測定

測定した集束超音波の焦点圧力を図 1 に示す。横軸に最大正圧、縦軸に最大負圧をとった。また、比較のために 1 MHz、2 MHz の超音波をそれぞれ単独で集束させたときの圧力も載せている。メンブレンハイドロフォンを用いることによって、ハイドロフォン上のキャビテーション気泡の発生を防げたため、負圧はおよそ 7 MPa まで測定することができた。現象がほぼ線形であると考えられる非常に低い圧力の領域では、理論通り、位相差 0 と π のとき、および単一周波数波形を用いたときの傾きがほぼ 1 となっている。位相差が $\pi/2$ のときには、1 MHz と 2 MHz の正圧ピークが同位相で強め合い、負圧ピークは弱め合うため、最大負圧は小さくなっている。一方、位相差が $3\pi/2$ のときには、1 MHz と 2 MHz の負圧ピークが同位相で強め合い、正圧ピークは弱め合うため、最大負圧は大きくなっている。キャビテーション気泡の発生、

成長は最大負圧に強く影響されるため、異なる周波数の超音波の負圧ピークが強め合うように位相差を調節すればキャビテーション気泡の発生、成長を効率よく引き起こすことが可能となる。実験結果から、超音波の伝播挙動が線形であるときだけでなく、超音波治療に十分に使用できる強度まで超音波強度を増加させたときにも、線形の位相で負圧ピークが強め合うように位相差を調節することが有効であることがわかった。

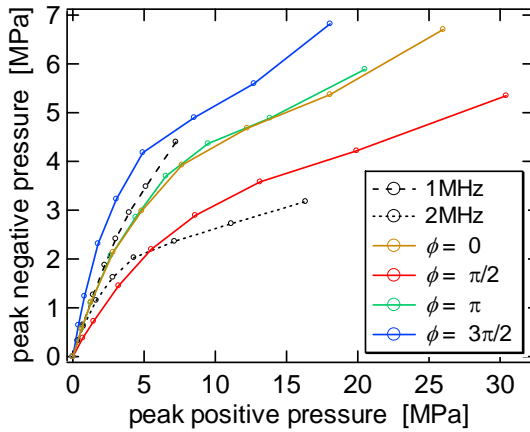


図1 周波数重畳波形および単一周波数波形を用いたときの最大正圧と負圧の関係

(2) 周波数重畳波形を用いたときの気泡成長の数値計算

気泡は球対称とし、気液界面での蒸発凝縮、液の圧縮性を考慮したモデルを用いた。周波数重畳波形で様々な初期半径の気泡を振動させたときの最大気泡半径と気泡内不凝縮ガスの質量変化を図2に示す。周波数重畳波形の周波数は1 MHzと2 MHzとし、20 μ s後の気泡内の気体の増加割合について調べた。図の上にも示した無次元最大気泡半径では、初期半径2.5 μ m前後に1 MHzの成分の共振によると考えられるピークが、初期半径1.4 μ m前後に2 MHzの成分の共振によると考えられるピークが見られる。最大気泡半径についても不凝縮ガスの質量増加についても、初期半径が2 μ m程度以下であれば圧力波形の負圧ピークの大きさと強い相関があり、位相差 $3\pi/2$ のときの結果が最も大きい値を示している。しかし、それ以上大きい気泡に対しては負圧ピークの大きさとの相関は見られず、波形による結果の違いもそれほど大きくはない。それでもわずかに大きい気泡において波形の違いによる結果の違いが存在するのは、収縮時には気泡の共振周波数が上昇して2 MHzの圧力変動成分の影響を受けるためであると考えられる。したがって、結果は気泡の収縮時が2 MHzの圧力変動成分のどの位相に相当するかによって影響され、負圧ピークの大きさとの相関は必ずしも見られ

ないということになる。また、2 MHzの圧力変動成分の主たる影響が気泡の収縮時に限定されるために位相差による結果の違いがそれほど大きくなっていないと考えられる。

次に単一周波数の圧力変動による結果と、2周波数重畳波形による結果の比較を図3に示す。2周波数重畳波形はそれぞれの成分の圧力振幅が100 kPa、位相差 $3\pi/2$ であり、単一周波数の波形の周波数は1 MHzまたは2 MHzである。単一周波数波形の圧力振幅は141 kPaとし、2周波数重畳波形の圧力波のエネルギーが等しくした。結果を見ると、1 MHzの圧力変動の共振に起因するピークについては、1 MHzの単一周波数の結果が最も大きい値を示しているが、2 MHzの圧力変動の共振に起因するピークについては、2周波数重畳波形の不凝縮ガス質量の結果と2 MHzの単一周波数の結果がほぼ等しく、さらに小さい半径1 μ m程度以下の気泡に対しては2周波数重畳波形の結果が最も大きい値を示しており、2周波数重畳波形の大きい負圧ピークの影響が現れている。この結果から、2周波数重畳波形によって気泡の成長を促進させる場合、それぞれの成分の負圧ピークが重なって強め合った波形がそれぞれの周波数成分による単一周波数の波形に対して常に効果的に作用すると言えるのは、圧力波のエネルギーを基準に比較した場合で、かつ高い方の周波数よりも高い固有振動数を持つ気泡に対してであると言える。したがって、2周波数重畳波形を適切に用いることで超音波キャビテーションの制御に有効な手法となることがわかった。

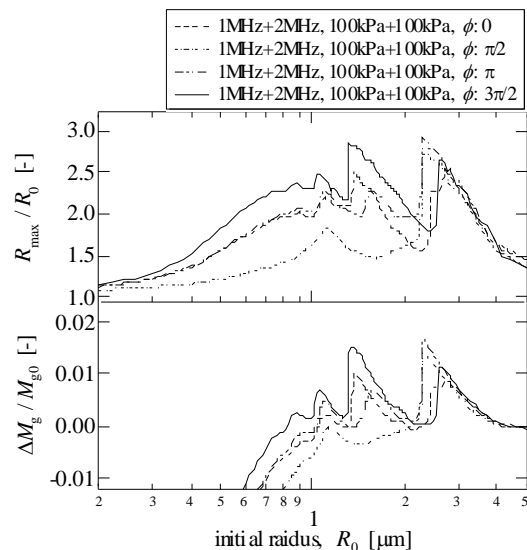


図2 周波数重畳波形の位相差による気泡の最大半径および気泡内気体質量の変化

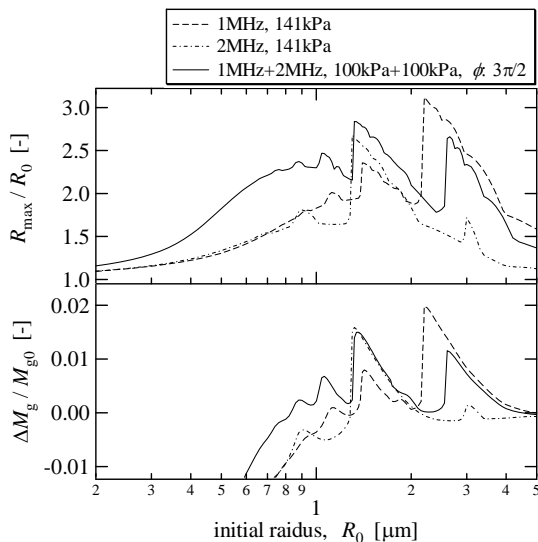


図3 周波数重畳波形と単一周波数波形による気泡の最大半径および気泡内気体質量の変化の比較

(3) キャビテーション気泡による加熱増強効果の検証実験

ゲルを用いた生体模擬試料にキャビテーション気泡を強力な超音波で発生させた後に、比較的弱い超音波を持続的に照射したときの温度変化を熱電対で測定した結果、キャビテーション気泡による加熱増強効果が確かめられた。実験は、最初に強力かつ非常に短時間の超音波で気泡を発生させた場合と、そのような超音波を用いずに気泡を発生させなかった場合の結果を比較した。その後の持続的に照射した超音波の強度は両者で等しくし、投入エネルギーは両者でほぼ同じになるようにした。結果として、キャビテーション気泡を発生させた場合は、発生させなかった場合の数倍の温度上昇が得られ、効率的な加熱が行えることを示せた。

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3件)

1. S. Yoshizawa, T. Ikeda, A. Ito, R. Ota, S. Takagi, Y. Matsumoto, "High Intensity Focused Ultrasound Lithotripsy with Cavitating Microbubbles," Med. Biol. Eng. Comput., 47, pp. 851-860, 2009, 査読有.
2. 吉澤晋, 梅村晋一郎, 松本洋一郎, "超音波キャビテーションとその治療応用," マテリアルインテグレーション, Vol. 22, No. 6, pp. 48-53, 2009, 査読無.
3. 吉澤晋, 高木周, 松本洋一郎, "超音波音

場における微小気泡の成長 (2周波数重畳法によるrectified diffusionの増強効果)," 日本機械学会論文集(B編), Vol. 75, No. 752, pp. 142-149, 2009, 査読有.

[学会発表] (計5件)

1. S. Yoshizawa, R. Takagi, S. Umemura, "Tissue ablation using cavitating bubbles triggered by high intensity ultrasound pulse," 9th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, September 24, 2009, Aix en Provence, France.
2. 吉澤晋, 梅村晋一郎, "強力集束超音波治療におけるキャビテーションによる加熱増強効果," 第14回キャビテーションに関するシンポジウム, 2009年3月20日, 仙台.
3. 吉澤晋, 梅村晋一郎, 松本洋一郎, "超音波キャビテーションとその治療応用," 第1回超音波とマイクロバブルの相互作用に関するシンポジウム, 2009年1月9日, 名古屋.
4. S. Yoshizawa, S. Umemura, Y. Matsumoto, "Cavitation Detection with Subharmonic Emissions by Low Intensity Sustaining Ultrasound," 2008 IEEE International Ultrasonics Symposium, November 5, 2008, Beijing, China.
5. S. Yoshizawa, S. Umemura, Y. Matsumoto, "Ultrasound Heating Enhanced with Acoustic Cavitation Induced by Pulsed Ultrasound," 8th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, September 12, 2008, Minneapolis, USA.

[図書] (計1件)

1. 吉澤晋, 共立出版, "マイクロバブル最前線," 2009, pp. 23-38.

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉澤 晋 (YOSHIZAWA SHIN)
東北大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号: 30455802

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者