

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23300182

研究課題名(和文)シュリーレン光学系を用いないシュリーレン法による超音波音場可視化装置の開発と評価

研究課題名(英文)Development of ultrasound field viewer using novel technique without Schlieren optics

研究代表者

工藤 信樹 (Kudo, Nobuki)

北海道大学・情報科学研究科・准教授

研究者番号：30271638

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円、(間接経費) 4,320,000円

研究成果の概要(和文)：超音波の利用が診断と治療の両面において飛躍的に進展し、これに伴って超音波音場を正しく評価する技術にも改善が求められている。我々は、音場を光学的な手法により音場を可視化する簡便な手法を提案してきた。今回の研究では、光学機器の開発経験を持つ企業の協力を得て、我々が提案する画像差分型シュリーレン法で音場を可視化する装置を新規開発した。さらに、臨床で実用されている複数の診断装置の音場の比較や故障プローブの音場評価に有用であること、従来の音場計測法では測定が難しい治療装置の音場可視化にも有用であることを実験を通じて明らかにした。以上より、本手法は医用超音波の更なる進展の基盤技術として重要と結論した。

研究成果の概要(英文)：Ultrasound techniques have been playing important roles both in diagnosis and therapy. As a basic technology to support development of these applications, improvements are also required for evaluation techniques of ultrasound fields. In this study, an ultrasound field visualization system using image subtraction Schlieren technique was designed and fabricated with corroboration of an experienced manufacturer. The developed system was used for visualization of ultrasound fields generated by clinically used diagnostic and therapeutic ultrasound equipment. Short-pulsed ultrasound fields for diagnostic applications and continuous-wave high-intensity focused ultrasound fields for therapeutic applications were successfully visualized, indicating practical usefulness of our technique as basic technology to support further progress of ultrasound applications in medicine.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医科学・医用システム

キーワード：超音波音場 可視化 シュリーレン法 超音波診断装置 超音波治療装置

### 1. 研究開始当初の背景

シュリーレン法とは、透明な物体中の屈折率勾配を光学的な手法により可視化する方法であり、古くから物体内の歪みや圧力分布、熱流動の可視化に用いられてきた。医用超音波の分野においても、診断の正確さや治療の安全性を確保するために生体に加わる超音波の強さを正しく評価することは不可欠な技術であり、シュリーレン法もその目的で利用されてきた。しかし、標準的な音圧計測法であるハイドロホン法と異なり、圧力の絶対値を直接計測できないこと、装置が大型で高価になることなどの欠点があり、利用の範囲は制限されていた。

近年、超音波診断を検診に導入する動きがあり、超音波診断にも装置の精度管理と保守点検が求められる方向にある。病院で実施可能な超音波出力評価法が模索され、ファントムを用いる方法が提案されているが、標準的な手法として広く認められるには至っていない。

### 2. 研究の目的

我々は、超音波の音場分布を簡便な光学系で取得できる独自の手法を提案し、その基本的有用性を検討してきた。そこで本研究では、実際に臨床で用いられている診断・治療装置の音場可視化における実用性を確認するため、以下の3点について検討した。

- ・我々が提案する新しい音場可視化法を実現する装置の設計を見直し、新規に試作する。
- ・試作装置を用いて臨床で使われている診断装置、治療装置の音場を可視化し、可視化手法の臨床における有用性と限界を明らかにする。
- ・さらに、シャドグラフの基本特性解明と、より安価・小型な光学系の可能性について検討し、より広い分野での活用の可能性を示す。

### 3. 研究の方法

#### (1) 可視化装置の設計見直しと新規試作

検討に先立って、工藤がこれまで基礎実験に用いてきた音場可視化装置の設計を見直し、可視化装置を新規試作した。

#### (2) 音場可視化のための同期信号の取得

本手法では、ストロボ撮影により瞬時音場を得るため、同期信号として超音波の発射タイミング信号が必要となる。そこで、一般の臨床用診断装置と治療装置から同期信号を取り出す方法について検討する。

#### (3) 可視化装置の基本特性評価

本手法の基本原理であるフォーカストシャドグラフ法では、撮影用カメラのフォーカス位置により音場像が大きく変化し、その特性を理解することが、音場像から音圧分布を

推定する方法を解明する糸口となる。そこで、今回新規試作する装置について音場像とフォーカス位置の関連を調べる。

#### (4) 診断装置の超音波音場可視化

研究分担者の西田が所属する北海道大学病院超音波センターに可視化装置を持ち込み、実際に臨床で活用されている3機種の超音波診断装置の音場を可視化した。

#### (5) 治療装置の超音波音場可視化

強力集束超音波による癌治療を実践している東京医科大学森安教授に協力をいただき、臨床装置の音場を可視化した。

#### (6) 細胞培養容器内の音場可視化

超音波の生体作用の研究では、シャーレ内に培養した細胞に超音波を照射する実験が広く行われている。しかし、小さな容器中には超音波の反射により定在波音場が発生するため、細胞が受ける超音波照射量の定量が難しい。そこで、本手法を用いて容器内音場を可視化する実験を行った。

#### (7) シミュレーション手法の開発

音場可視化像と実際の圧力分布の関連を理解する一つの方法として、可視化画像のシミュレーション法の開発を行ない、音圧分布の再現法について検討した。

## 4. 研究成果

#### (1) 可視化装置の新規試作した

診断装置と治療装置用の2種類の可視化装置を新規に試作した。基本設計は工藤が、詳細設計と試作はシュリーレン装置の設計・製造に高い技術力を有する溝尻光学工業所が行った。大きな変更として、照明光にコリメイト光学系を導入し、照明光を発散光から平行光に変更した。

#### (2) 臨床装置から同期信号を取得できる

①超音波診断装置の超音波発生パターンは複雑で、外部に取り出すことは難しい。そこで、ニードルハイドロホンをを用いて水槽内で測定した超音波信号を同期信号とすることの可能性を検討した。その結果、今回評価した4機種の診断装置全てで、モードを適切に選択すれば測定信号を同期信号と

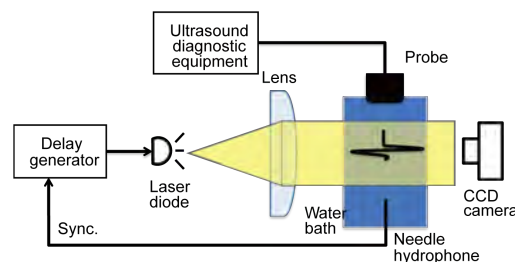


図1 開発システムの構成

して使えることを確認した。

②治療用装置を改造せずに同期信号を得るために、装置が発生するノイズを利用した。治療用振動子の駆動には大電流が必要となるため、これが生じるノイズも非常に大きく利用しやすいと考えられた。臨床装置で確認した結果、予想通りに数回巻いたコイルを振動子付近に置くことで容易に同期信号が取得できた。

(3) シャドウグラフのフォーカス位置で感度と画像歪みを制御できる

新規装置を用いて、フォーカス位置と音場像の関連を調べた。被写界深度約3 mmのカメラレンズを用い、フォーカス位置を3から30 mmの範囲で変化させて音場像の変化を調べた。図2は、焦点付近での音軸上での輝度変化をフォーカス位置をパラメータとしてプロットした結果である。焦点からフォーカス位置までの距離が増加すると音場像の輝度振幅が増大し波形歪みも大きくなった。この結果は、フォーカス位置の制御により可視化の感度を制御できることを意味しており、診断装置から治療装置まで広い強度範囲の音場を可視化することの可能性が確認できた。一方、輝度分布の波長には変化は少なく、照明光を平行光にしたことの効果と考えられた。

(4) 診断装置の超音波音場を可視化できる

今回4機種種の超音波診断装置の音場可視化を行った結果、全ての機種で音場を可視化に成功した。図3に、診断装置のダイナミックフォーカス位置をプローブ表面から10 mmと50 mmに設定し、コンベックプローブ近傍の音場を可視化した結果を示す。ダイナミック

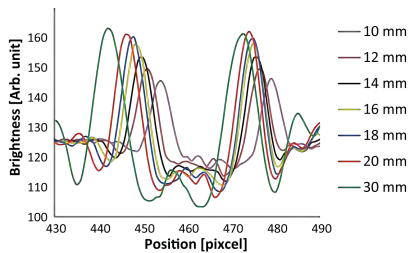


図2 可視化像とフォーカス位置の関連

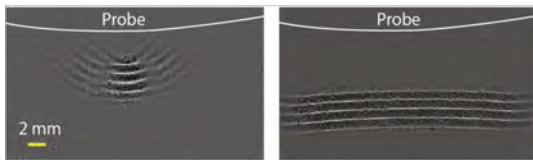


図3 フォーカス位置の設定による音場の変化

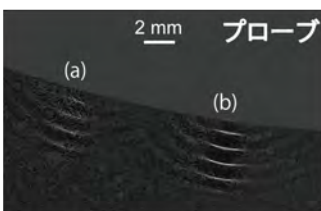


図4  
素子故障による音場変化  
(a) 素子故障部位  
(b) 正常部位

フォーカスを遠距離に設定した場合には振動子全体が駆動されているのに対し、近距離に設定した場合には振動子の一部のみを駆動して近距離に焦点を形成していることがわかる。

また、図4に一部素子の感度が低下したプローブの音場可視化を行った結果を示す。(a)故障素子を含む領域と(b)正常領域で、超音波強度や位相が変化の様子が確認できた。

(5) 治療用強力集束音場を可視化できる

可視化装置を大学病院に持ち込み、臨床用治療装置 (FEP-BY02, China Medical Technologies) の音場を可視化した結果を図5に示す。(a)は超音波出力600 Wにおける焦点付近の音場を、(b)は同じ出力で超音波通過部分の一部を遮蔽することにより変化した音場を示す。(a)では非線形性の強い超音波の波面が集束の様子が描出されている。診断装置に比べて強度が大きい治療用集束超音波の音場可視化に本手法が有用であることがわかる。また、(b)では、伝搬路の一部遮蔽により音場の対称性が大きく変化する様子が観察されている。故障により超音波発生源の一部が故障した場合にも音場の対称性が変化するため、その影響を音圧分布の変化として明瞭に捉えられることは、本手法の重要な特長である。

(6) 小型容器内定在波音場を可視化できる

小型水槽内に生じる音場を可視化した結果を図6に示す。実験では、(a)に示すように、水槽の下に置いた平板振動子(共振周波数2 MHz)から上方に超音波を照射し、進行波と水面での反射波との干渉により生じる定在波音場を可視化した。このような配置では超音波の放射圧により水面に波立ちが生じ、反射波の発生が不安定となる。予想されたように、可視化結果(b)には、定在波波面の乱れが観察された。このような音場をハイドロホンで可視化することは不可能であり、提案手法は細胞への超音波照射量の定量評価に重要な役割を果たすものと考えられる。

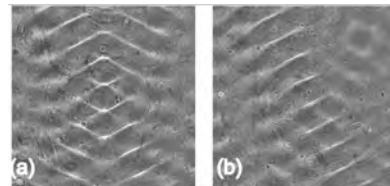


図5  
素子故障による音場変化

(a) 出力 600W  
(b) 接触部位一部制限



図6  
小型水槽内部の定在波音場

(a) 表面波立ち  
超音波振動子

### (7) 圧力分布と音場可視化画像の関連

光線追跡法を用いて圧力分布から音場像を求める簡易シミュレーションを開発し、圧力分布と音場像の関連を検討した。その結果、フォーカストシャドウグラフのスクリーン位置を音場に近づけた条件では、輝度分布を2回積分した結果が、近似的に音圧の分布を与えることが確認された。この検討を踏まえて、実験で得られた音場像の積分結果と音圧との比較を行った結果を図7に示す。(a)は、集束型振動子の音場像から求めた中心軸上の輝度分布と焦点でハイドロホンにより測定した音圧波形を比較した結果である。(b)、(c)はそれぞれ、輝度分布を1回積分、もしくは2回積分した結果とハイドロホン波形を比較した結果である。シミュレーション検討では音圧分布の2回積分が音圧の空間分布を良く近似したのに対し、実験結果では2回積分の結果(c)より1階積分の結果(b)の方が音圧の空間分布と良く一致した。この結果については今後も検討を継続するが、原因の一つとして、シミュレーションが含んでいない撮影系の被写界深度の影響が挙げられる。

### (8) 成果の位置づけとインパクト

超音波検診の導入に向けて超音波診断装置にも精度管理と保守点検が必要となる方向にあり、病院で実施可能な超音波出力評価法が求められている。医療機器の安全規格では、ハイドロホンを用いた測定が定められているが、メーカーでは標準的に行われているもの、病院で行うことは難しい技術である。現在、組織ファントムを用いた評価法が提案されているが、ファントムが高価で寿命があることが問題とされている。超音波の音場を再現性高く直接可視化できる本手法は、診断装置の精度管理と保守点検のための技術として最適である。

また、強力集束超音波を用いた治療が臨床レベルに達し、治療の安全性を確保するために、治療超音波の評価法の必要性も高い。しかし、強力超音波の出力や音場分布を再現性

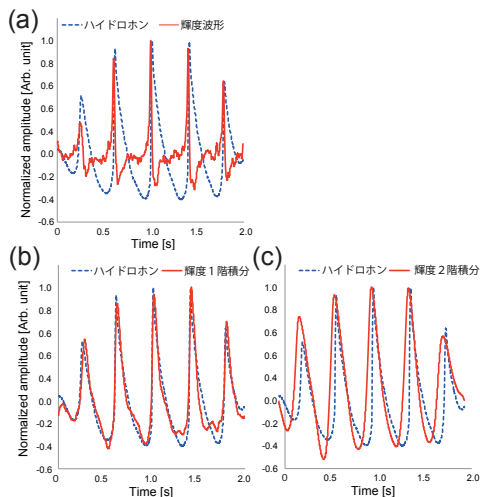


図7 ハイドロホン波形と輝度波形の対応

高く測定することの技術的ハードルは高く、標準的な方法は未だ提案されていない。今回の検討により、本手法は臨床で実用されている治療装置の音場を非接触で再現性良く可視化できることが確認されたことから、本研究で提案した技術は治療の安全性を実現する装置管理手法として大きな意味を持つものと考えられる。

### (9) 今後の展開

超音波は、診断と治療の両面で今後ますます重要な役割を果たしていくと予想される。高度な利用のためには、意図した超音波出力が得られていることを確認することの重要性も高くなることを意味する。現状、音圧の測定はメーカーと限られた施設しか行うことができず、ユーザは音圧分布を直接知ることはできないのが当然とされている。提案手法により、より簡便な音場確認を実現できれば、医用超音波機器の音場の品質管理に関するメーカーやユーザの認識を根本から変えていく可能性がある。

今後は、本手法のもうひとつの特徴である装置の簡便性をさらに活かし、高性能なシステムを安価に実現することで広く活用される技術になるよう、引き続き検討を行っていく。

## 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20件)

1. Kudo N, and Kinoshita Y. Effects of cell culture scaffold stiffness on cell membrane damage induced by sonoporation. *Journal of Medical Ultrasonics* 2013. in print. 査読有. (DOI: 10.1007/s10396-014-0531-z)
2. Sasaki N, Kudo N, Nakamura K, Lima SY, Murakami M, Kumara WRB, Tamura Y, Ohta H, Yamasaki M, and Takiguchi M. Ultrasound image-guided therapy enhances antitumor effect of cisplatin. *Journal of Medical Ultrasonics* 2013. 41(1):11–21 査読有. (DOI: 10.1007/s10396-013-0475-y)
3. Kudo N, Tanaka Y and Uchida K,. Basic studies on sonoporation with size- and position-controlled microbubbles adjacent to cells. *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 2013. 53–56. 査読有.
4. Tanaka Y, and Kudo N. Relation between cell membrane tension and repair of membrane damaged during sonoporation, *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings* 2013. 1777–1780. 査読有.
5. 関根大輝, 工藤信樹, 清水孝一. 画像差分シュリーレン装置の改良と超音波診断装置音場の可視化, *電子情報通信学会技術研究報告* 2013. 113(103): 39-44. 査読無.

6. Kudo N, and Kinoshita Y. A study on sonoporation of cells cultured on a soft collagen gel scaffold. *AIP Conference Proceedings* 2012. 1503:61–64. 査読有. (DOI: 10.1063/1.4769918)
7. Sasaki N, Kudo N, Nakamura K, Lim SY, Murakami M, Kumara WRB, Tamura Y, Ohta H, Yamasaki M, and Takiguchi M. Activation of microbubbles by short-pulsed ultrasound enhances the cytotoxic effect of cis-diamminedichloroplatinum (II) in a canine thyroid adenocarcinoma cell line in vitro. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2012. 38(1):109-118. 査読有.
8. 工藤信樹. 画像差分型シュリーレン法を用いた超音波音場の可視化, 日本超音波医学会基礎技術研究会資料 2012. 2012(2): 49-52. 査読無.
9. 小原浩貴, 工藤信樹, 清水孝一. 画像差分シュリーレン法による治療用超音波音場の可視化～シャーレ内の定在波音場の可視化～, 電子情報通信学会技術研究報告 2011. 111(88): 31-35. 査読無.

[学会発表] (計16件)

1. 工藤信樹. 画像差分型シュリーレン法による超音波音場可視化(特別講演), 第6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(招待講演), 2013/12/20, 滋賀医科大学看護第四講義室(滋賀県大津市)
2. Kudo N, Tanaka Y, and Uchida K. Experimental system for sonoporation with size- and location-controlled microbubbles. *International Conference on Biomedical Ultrasound* (招待講演), 2013/10/22–2013/10/23, Taipei University (Taipei, Taiwan)
3. Kudo N. Safety of ultrasound contrast agent, *5th Asian Conference on Ultrasound Contrast Imaging* (招待講演), 2013/10/19– 2013/10/20, Veterans General Hospital (Taipei, Taiwan)
4. Kudo N. Effects of water surface conditions on standing wave fields generated inside a small chamber, *Focused Ultrasound Therapy-Second European Symposium*, 2013/10/10–2013/10/11, Roma Eventi - Fontana di Trevi (Rome, Italy)
5. 工藤信樹. 画像差分型シュリーレン法による超音波音場可視化の原理, 日本超音波医学会平成25年度第3回光超音波画像研究会, 2013/10/03, 東北大学工学部(仙台市青葉区)
6. Kudo N. Cell damage and repair during sonoporation, *Artimino Ultrasound Conference 2013*, 2013/06/16–2013/06/21, Windermere House, Lake Rosseau (Ontario, Canada)
7. Obara K, Kudo N, and Shimizu K. Visualization of therapeutic ultrasound fields

in small chamber using image subtraction Schlieren technique, *Symposium on Ultrasonic Electronics*, 2012/11/20– 2012/11/22, Chiba University (Inage-ku, Chiba)

8. 工藤信樹. 画像差分型シュリーレン法を用いた超音波音場の可視化, 日本超音波医学会基礎技術研究会(招待講演), 2012/08/03, 北海道大学工学部(札幌市北区)
9. Kudo N. Visualization of ultrasound fields inside a small chamber used for sonoporation study, *13th World Congress of Ultrasound in Medicine and Biology*, 2011/8/26, Austria Center Vienna (Vienna, Austria)

## 6. 研究組織

### 1) 研究代表者

工藤 信樹 (KUDO NOBUKI)  
北海道大学・大学院情報科学研究科・准教授  
研究者番号：30271638

### (2) 研究分担者

清水 孝一 (SHIMIZU KOICHI)  
北海道大学・大学院情報科学研究科・教授  
研究者番号：30125322

西田 睦 (NISHIDA MUTSUMI)  
北海道大学・大学病院・臨床検査副技師長, 超音波センター副部長  
研究者番号：90404722

### (3) 連携研究者 なし

### (4) 研究協力者

溝尻 旬 (MIZOJIRI JUN)  
溝尻光学工業所  
代表取締役

小原 浩貴 (OBARA KOKI)  
関根 大輝 (SEKINE DAIKI)  
住吉 洗城 (SUMIYOSHI KOKI)  
北海道大学・大学院情報科学研究科・  
修士課程学生