

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24300178

研究課題名(和文) 広範囲キャビテーション気泡群を利用した超音波加熱治療の高速化

研究課題名(英文) Treatment Time Reduction in Ultrasound Thermal Therapy using Cavitation Bubbles in a Large Region

研究代表者

吉澤 晋 (Yoshizawa, Shin)

東北大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：30455802

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：HIFU (high-intensity focused ultrasound) を用いた加熱凝固治療法は非侵襲にがんを治療法として注目されているが、問題点の1つに治療時間が長いという点がある。そこで、広範囲で発生させたキャビテーション気泡群を利用する効率的な超音波加熱手法の開発を本研究の目的とした。HIFU伝播方向垂直面内でHIFU焦点を電子的に走査することで、広範囲でのキャビテーション気泡生成および利用を実現した。この手法を生体模擬ゲルに適用して温度測定を行い、気泡の利用によって発熱効率が2倍～3倍に達することを示した。また、鶏肉にHIFU照射を行い、効率的な加熱凝固が行えることを示した。

研究成果の概要(英文)：High-intensity focused ultrasound has attracted much attention as a modality for the noninvasive thermal treatment of cancer. However, it has a problem of long treatment time. The objective of this study is to develop a method for the ultrasonic heating with high efficiency by using cavitation clouds generated in a large region. Cavitation clouds were generated and used in a large region by electronically scanning HIFU focus in a plane perpendicular to the HIFU propagation direction. Applying this method to a tissue mimicking phantom, the temperature rise measured with a thermocouple was two to three times of that without cavitation generation. The coagulation volume of chicken breast tissues showed a high efficiency of the developed method for a HIFU thermal treatment.

研究分野：医用超音波

キーワード：超音波治療 キャビテーション HIFU マイクロバブル

1. 研究開始当初の背景

現在、低侵襲でかつ安価ながん治療が社会的に強く要請されており、超音波治療はそれらの要求を満たす治療法として注目を集め、最近では欧米中など各国の企業が参入している。

超音波治療では、体外から対象に強力な超音波を集束させ(強力集束超音波, High-intensity focused ultrasound: HIFU), そこで超音波のエネルギーを吸収させて組織を加熱凝固する。この治療法は経直腸的前立腺治療から実用化され、がん治療としては前立腺がん、乳がん、肝臓がんなどに対象が広がってきた。HIFUの周波数としては、経直腸的治療を除くと1 MHz前後が用いられることが一般的である。これは、対象組織がある深さでの超音波吸収効率が適切であることなどによる。このときのHIFUの焦点領域は2 mm×2 mm×12 mm程度の楕円体となり、十分な空間分解能で治療することができる。

一方で、この小さな焦点領域は、超音波治療の治療時間が長いという欠点を併せ持つ。1回のHIFU照射が10 sで、治療体積が焦点領域と同様な20 mm³とすると、1 cm³の治療に500 sのHIFU照射が必要となる。しかし、HIFUを連続照射すると集束点より手前にある組織の温度が徐々に上昇し続けるため、照射ごとに正常組織を冷却するための休止時間が必要であることなどから、1 cm³の治療に1時間程度かかることが多い。この問題を解決し、治療を大幅に高速化するアプローチとして、ビームフォーミング技術によってHIFUの焦点領域を大きくする手法がある。しかしながら、単にワイドフォーカスにただけでは、1回の照射に必要なHIFUのエネルギーが焦点領域の断面積に比例して増大するため、必要な冷却時間も増え、結果として大幅な時間短縮は達成できない。

2. 研究の目的

本研究では、HIFU治療時間の大幅な短縮を目指して、広範囲に発生、成長させたキャビテーション気泡群の加熱増強効果を効率よく利用できるHIFU照射方法を開発することを目的とする。

HIFU治療におけるキャビテーション現象は、予期しない温度上昇を引き起こすため、大きな問題とされている。一方で、気泡は超音波音場中で振動することによって超音波加熱効果を増強させることが知られている。そこで、HIFU焦点を高速走査して高強度な超音波パルス照射し、キャビテーション気泡群を複数の位置で発生、成長させる。続いて、キャビテーション気泡発生領域に比較的低強度なHIFUを持続的に照射し、気泡群の加熱増強効果を利用して広範囲の加熱を行う。気泡の利用により熱の発生を効率的に行えること、広範囲加熱によって凝固に使われない熱を減らして効果的に熱を利用できることの2点から、トータルの治療時間を大

幅に短縮できる治療法になると期待される。

3. 研究の方法

(1) HIFU照射によるキャビテーション気泡の発生・成長挙動の解析

一般的なHIFUの周波数は1 MHz程度であり、キャビテーション気泡の発生および成長は μs オーダの現象となる。一方でHIFUの照射時間は秒オーダである。本研究では、2種類の時間スケールに対応した2種類の高速度カメラを用いて気泡群の挙動を解析した。HIFU照射は、生態を模擬した透明なゲル中で行い、光学的観察を可能とした。さらに、光学的な観察が行えない生体組織中のキャビテーション気泡に対して超音波診断システムを用いて可視化し、その挙動解析を行った。

(2) キャビテーション気泡による加熱増強効果の解析

キャビテーション気泡がどのように発生、成長したときに、どのような加熱増強効果が得られるのかを定量的に調べるため、熱電対による温度測定実験を行った。しかしながら、熱電対による測定では、離散点の温度データのみしか得られず、3次元的な加熱増強効果は解析できない。そこで本研究では、キャビテーション気泡を超音波吸収体と見なして簡単なモデル化を行った数値計算を実測された温度データに合わせることで3次元的な解析も試みた。

(3) 効率的な加熱を実現するHIFU照射方法の開発

1, 4, 6箇所でのキャビテーション気泡群利用について、生体組織模擬ゲル、生体組織を用いた実験によって、加熱凝固効果を解析した。最も効果の高かった6点照射方法について、キャビテーション気泡群の成長メカニズムに基づいて、HIFU焦点のスキャン方法の改良を行い、効率・再現性ともに優れたHIFU照射方法を開発した。

4. 研究成果

(1) HIFU照射によるキャビテーション気泡の発生・成長挙動の解析

最初に、0.8 MHzの超音波と1.6 MHzの超音波を重畳した超音波波形を用いて、キャビテーション気泡の発生・成長について提唱されていたメカニズムの確認を行うとともに、効率的なキャビテーション気泡の発生・成長のためのHIFU照射方法について検討を行った。2つの異なる周波数の超音波を重畳するときの位相差を選択することによって、負圧ピークを強調して正圧ピークを抑制した波形や、正圧ピークを強調して負圧ピークを抑制した波形などを生成することができる。ここでは、62.5 μs の負圧ピーク強調波形を照射した後に62.5 μs の正圧ピーク強調波形を照射したときの高速度撮影結果を

図 1 に示す .

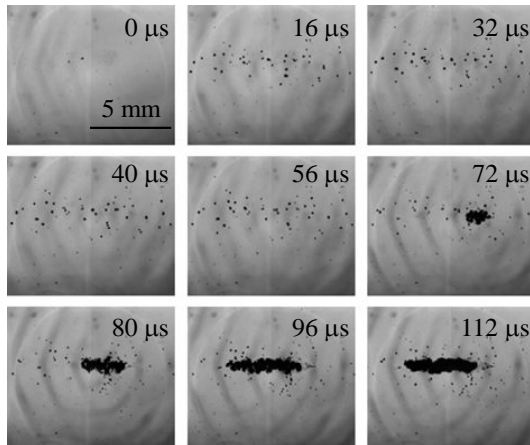


図 1 62.5 μs の負圧ピーク強調波形を照射した後に 62.5 μs の正圧ピーク強調波形を照射したときの高速度撮影結果

このとき、HIFU は図の左側から照射されている。バックライトを用いた撮影であるため、黒い点が気泡に対応し、縦縞は超音波に対応する。負圧強調波形から正圧強調波形に変わった後である 72 μs において気泡クラウドとよばれる気泡群が生成されはじめ、その後 HIFU トランスデューサ側に向かって成長していることがわかる。これは、すでに提唱されていた、「超音波伝播の非線形性によって非常に大きな正圧ピーク値を持つようになった波が気泡界面で自由端反射を起こし、非常に大きな負圧を有す波となって入射側に反射し、キャビテーション気泡群を生成する」メカニズムを裏付けるものである。また、そうであるならば、この実験のように、気泡の発生では負圧強調波形を、気泡群生成では正圧強調波形を用いることが効率・再現性の良い気泡群生成を実現する手法となると考えられる。

次に、128 素子のアレイトランスデューサを HIFU 照射装置として用い、HIFU 焦点の電子走査を可能なシステムによって、HIFU 伝播方向に垂直な面内の 4 箇所においてキャビテーション気泡群を発生させたときの高速度撮影結果を図 2 に示す。

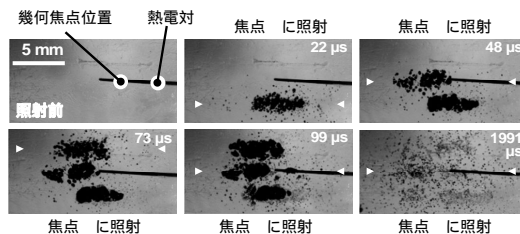


図 2 HIFU 伝播方向に垂直な面内の 4 箇所においてキャビテーション気泡群を発生させたときの高速度撮影結果

このとき、図 1 と同様に HIFU は図の左側から照射されている。また、図中の白三角の位

置は図中での HIFU 焦点位置を示している。このときの超音波周波数は 1 MHz、超音波強度は 50 kW/cm^2 であった。また、HIFU 焦点は HIFU 伝播方向垂直面内の 1 辺 2.6 mm の正方形の頂点 4 点を、25 μs ごとに高速に移動させた。その結果、図 1 で見られたような気泡群を 4 箇所を観測することができ、HIFU 焦点の高速スキャンによって、広範囲でのキャビテーション気泡群発生が実現可能であることを示せた。

さらに、1 辺 3 mm の正六角形の頂点 6 点で焦点走査を行った場合の実験において、高速度撮影と超音波イメージングを行い、6 箇所でもキャビテーション気泡群発生が可能であること、発生させたキャビテーション気泡群が超音波イメージングによって可視化可能であることが示せた。

(2) キャビテーション気泡による加熱増強効果の解析

キャビテーション気泡による加熱増強効果を定量的に評価するため、熱電対による温度測定を行った。焦点から 2.7 mm 離れた位置で測定された温度上昇とゲルおよびキャビテーションの吸収係数がフィッティングされた数値計算結果を図 3 に示す。

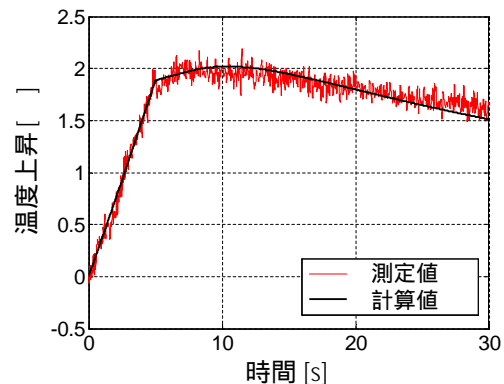


図 3 焦点から 2.7 mm 離れた位置で測定された温度上昇とゲルおよびキャビテーションの吸収係数がフィッティングされた数値計算結果

超音波の周波数は 1.2 MHz とし、42 kW/cm^2 、100 μs の高強度超音波パルスによってキャビテーション気泡群を生体模擬ゲル中に発生させた直後に、0.6 kW/cm^2 、499.9 ms の超音波によって加熱する HIFU 照射を 5 秒間繰り返した。数値計算は、生体熱輸送方程式を支配方程式として用いた。キャビテーション気泡群は超音波吸収体としてモデル化して組み込み、ゲルとキャビテーション気泡群の吸収係数、キャビテーション気泡の散乱強度を実験結果と合うようにフィッティングした。これによって、3 次元空間での気泡の加熱増強効果解析が可能となった。

また、測定された温度上昇は、この実験では気泡無しの 3 倍程度、4 箇所に生成させた

場合で 2 倍程度となり、2 倍以上の発熱効率が見込めることがわかった。

(3) 効率的な加熱を実現する HIFU 照射方法の開発

HIFU 焦点を走査せず、気泡も生成しなかった場合と、6 点で焦点走査を行い、気泡の加熱増強効果も利用した場合の加熱凝固された鶏肉の断面写真を図 4 に示す。

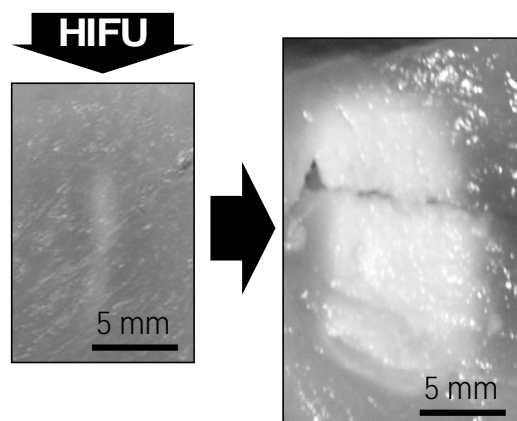


図 4 通常の HIFU 照射によって加熱凝固された鶏肉(左)と 6 点の焦点を高速走査した HIFU 照射によって加熱凝固された鶏肉(右)

6 点の焦点は、HIFU 伝播方向垂直面内の、1 辺 3 mm の正六角形の頂点 6 点とした。焦点走査の有無によって HIFU 照射時間、超音波強度等に違いがあるため、今後より多くパラメータで比較を行う必要があるものの、このケースでは(凝固体積)/(HIFU エネルギー)の比が焦点走査と気泡利用によって 18 倍になった。これは、先の温度測定によって発熱効率が 2~3 倍になっていたこと、加熱凝固体積を大きく、しかも球に近づけることで加熱凝固領域の(表面積)/(体積)が低下し、効率的な熱利用ができたこと、瞬時の超音波強度を上げることによって超音波伝播の非線形性が顕著となり、発生した高調波によって超音波吸収が向上したこと、などが組み合わさることによって達成されたものであると考えられる。

さらに、高速度撮影や超音波イメージングによって、気泡群が HIFU トランスデューサ側に成長することがわかったため、気泡群生成用の高強度超音波パルスの焦点のみを HIFU トランスデューサから 5~10 mm 程度遠方とすることで、本来意図した位置にキャピテーション気泡群を生成する手法を開発した。この手法を用いなかった実験では、加熱凝固領域は HIFU 焦点面よりもトランスデューサ側に偏っており、場合によってはトランスデューサ側で広く、遠方側で細い形状になっていた。しかし本手法を用いると、加熱用超音波の焦点面をほぼ中心とし、形状も意図したものにより近い形状となった。さらに、加熱凝固された断面の写真を画像解析したところ、加熱凝固されて白色化した部分と

色の変化の無かった部分の境界領域が狭くなり、精度・再現性が向上したことが示唆され、気泡を利用することで精度の低下を招くことなく、高効率な HIFU 照射方法が開発できたと言える。

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 7 件)

Kota Goto, Ryo Takagi, Takuya Miyashita, Hayato Jimbo, Shin Yoshizawa, and Shin-ichiro Umemura, Effect of controlled offset of focal position in cavitation-enhanced high-intensity focused ultrasound treatment, Japanese Journal of Applied Physics, 査読有, 54, 2015, 印刷中

Jun Yasuda, Ayumu Asai, Shin Yoshizawa, and Shin-ichiro Umemura, Efficient Generation of Cavitation Bubbles in Gel Phantom by Ultrasound Exposure with Negative-Followed by Positive-Peak-Pressure-Emphasized Waves, Japanese Journal of Applied Physics, 査読有, 52, 2013, 07HF11 1-6 DOI:<http://dx.doi.org/10.7567/JJAP.52.07HF11>

Shin Yoshizawa, Jun Yasuda, and Shin-ichiro Umemura, High-speed observation of bubble cloud generation near a rigid wall by second-harmonic superimposed ultrasound, Journal of Acoustical Society of America, 査読有, 134, 2013, 1515-1520

DOI:<http://dx.doi.org/10.1121/1.4812870>

[学会発表](計 10 件)

Shin Yoshizawa, Ryo Takagi, Hiroshi Sasaki, Kota Goto, Takuya Miyashita, Shin-ichiro Umemura Ultrasonic Cavitation Monitoring in High-Intensity Focused Ultrasound Treatment by Pulse Inversion Harmonic Imaging with Plane Wave Transmission Pulses, 2014 IEEE International Ultrasonics Symposium, September 6, 2014, Chicago (USA)

吉澤 晋、梅村 晋一郎、マイクロバブルを援用した強力集束超音波治療法、日本ハイパーサーミア学会第 30 回大会、2013 年 8 月 30 日、横浜シンポジウム(神奈川県・横浜市)

Shin Yoshizawa, Kotaro Nakamura, Ayumu Asai, Shin-ichiro Umemura, High-speed observation of cavitation

bubbles generated at multiple focal spots for bubble-enhanced heating in a large focal region, 2012 IEEE International Ultrasonics Symposium, October 9, 2012, Dresden (Germany)

〔図書〕(計1件)

吉澤 晋 他、エヌ・ティー・エス、
細気泡の最新技術 Vol.2、2014、149-155

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ecei.tohoku.ac.jp/ume/>

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・准教授

研究者番号：30455802

(2)研究分担者

梅村 晋一郎 (UMEMURA, Shin-ichiro)

東北大学・大学院医工学研究科・教授

研究者番号：20402787