

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26420125

研究課題名(和文) マイクロバブルを援用した集束超音波治療に対する物理モデルの高度化と実験による検証

研究課題名(英文) Development and verification of numerical simulation for microbubble-enhanced high-intensity focused ultrasound therapy

研究代表者

沖田 浩平 (OKITA, Kohei)

日本大学・生産工学部・准教授

研究者番号：20401135

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：集束超音波治療において、キャビテーションを利用した加熱効率向上による治療時間の短縮が期待されている。本研究では、キャビテーションを援用した集束超音波治療に対するシミュレータを開発し、微小気泡核から初生するキャビテーションに対する周波数や圧力振幅等の超音波照射条件に関する知見を得た。また、高圧力振幅の集束超音波で焦点近傍のみでキャビテーションを発生させ、低圧力振幅の集束超音波でキャビテーションによる局所的な発熱による治療法を再現した。さらに、実験で取得した数値計算の検証データと計算結果の比較により、シミュレータの高精度化について検討した。

研究成果の概要(英文)：The efficient tissue ablation by controlling the inertial cavitation has been desired for the reduction of treatment time in current high-intensity focused ultrasound (HIFU) therapy. In the present study, the numerical simulator treating cavitation/microbubble in the ultrasound field has been developed. The simulator takes into account the heat generation due to oscillating cavitation bubbles as well as the rectified diffusion which has important role in the initial stage of cavitation bubble growth. The influences of various parameters of ultrasound on the inception of cavitation was investigated. And, the enhancement of localised heating in the cavitation-enhanced HIFU therapy was demonstrated by the present numerical simulation. Furthermore, validation data for the numerical simulation was obtained experimentally and was compared with the calculation result.

研究分野：流体力学

キーワード：キャビテーション マイクロバブル 超音波 シミュレーション 医用工学

1. 研究開始当初の背景

診断に用いられる超音波よりも強力な超音波を集束させ、その焦点で組織を加熱凝固によって壊死させる集束超音波 (High Intensity Focused Ultrasound: 以下, HIFU) 治療が注目されている。HIFU 治療は既に子宮筋腫や前立腺肥大の治療に適用されているほか、他の腫瘍治療への適用に向けた臨床試験が実施されている。しかし、体深部の腫瘍に対する HIFU 治療では、長い伝播距離のために超音波が減衰し、ターゲット部位での発熱量低下によって治療時間が長くなる問題があり、治療時間の短縮が求められている。

2. 研究の目的

治療時間の解決策として、超音波造影剤であるマイクロバブルを核としたキャビテーション気泡の非線形振動による加熱効率の向上が期待されている。そこで、キャビテーションを援用した HIFU 治療に対するシミュレータの開発し、治療時間短縮のためのキャビテーションによる加熱領域の制御に関する知見を得ることが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) シミュレーション物理モデルの高度化

HIFU 治療におけるマイクロバブルの非線形体積振動の影響を考慮した MBE-HIFU シミュレータをもとに、図 1 に示すような HIFU の焦点で生じるキャビテーション気泡の膨張・収縮に伴う気液界面での不凝縮ガスの析出・溶解による物質および熱移動の影響を考慮できるように物理モデルの高度化を行った。具体的には、シェル気泡と生体の弾性の相互作用を考慮した Qin&Ferrara モデル (J. Acoust. Soc. Am. 128(3), 2010, 1511-21) をもとに、杉山ら(機論 B, 71 巻 705 号, 2005, 1239-1246) の気泡半径運動に対する熱的減衰効果の次元縮約モデルに加えて、気泡界面での不凝縮ガスの物質移動を考慮するために気泡周囲媒体に溶解している不凝縮ガス濃度の拡散方程式を個々の気泡に対して解いた。

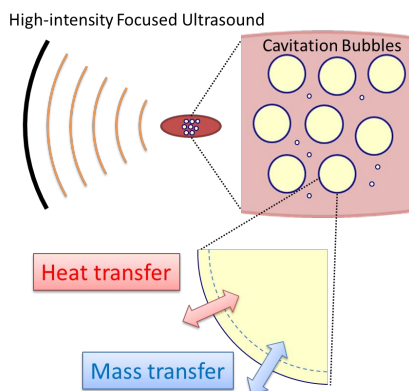


図 1: 集束超音波におけるキャビテーション気泡の膨張・収縮に伴う界面での熱物質移動

(2) 多媒質中の超音波伝播に対する物理モデルと数値計算法

超音波発振装置から照射された超音波が多媒質中を伝播する現象を再現するため、多媒質に対する質量と運動量保存式に加えて、粘性流体に対する構成方程式および各媒質の状態方程式によって定式化した。これら多媒質体に対する基礎方程式の離散化は有限差分法により、空間微分を 6 次精度の中心差分で近似し、FDTD 法に基づいて時間積分を行った。一方、気泡の体積振動には前述のモデルを用いて、two-way カップリングにより多媒質中の超音波と気泡の体積振動の強い相互作用を考慮した。

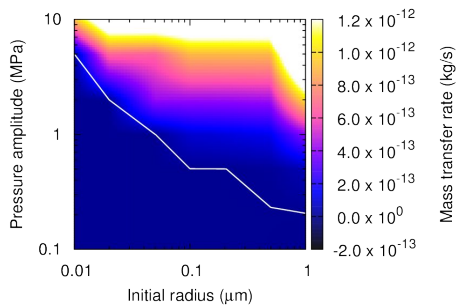
(3) 数値計算の検証データ取得実験

数値計算の検証のために、HIFU 治療を模擬した in vitro 実験において音場と温度場の計測のための実験系を構築した。音場については、3 軸自動ステージに取り付けたニードル型ハイドロフォンにより 3 次元計測を行った。一方、温度場については、通常の熱電対では viscous heating と呼ばれる粘性摩擦による発熱が問題となるため、本研究では厚さ 55 ミクロンの薄膜熱電対を挿入したアクリルアミドを成分とする生体ファントムゲルを用いて焦点近傍の温度計測を行った。

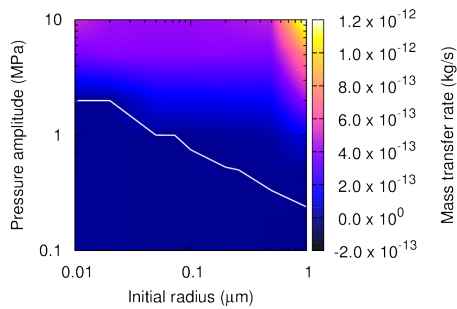
4. 研究成果

(1) キャビテーション気泡の成長に対する超音波照射条件の検討

ゲル中に存在する微小気泡から初生するキャビテーションを想定して、不凝縮ガスの析出による気泡の成長に対する周波数や圧力振幅等の超音波照射条件について、シミュレーションによる検討を行った。図 2 に、体積振動する気泡において圧力振幅と初期気泡径が不凝縮ガスの物質移動率に与える影響として加振周波数 1MHz と 2MHz の結果を示す。図中の白線は物質移動量のゼロ等値線であり、白線より上では不凝縮ガスの析出によって気泡が成長し、下では気泡内不凝縮ガスの溶解によって気泡が収縮する。加振周波数によらず、初期気泡径が大きく、圧力振幅が大きいほど物質移動率が高いことがわかる。1MHz と 2MHz の結果を比較すると、1MHz の結果において 10MPa の圧力振幅で広範囲の初期気泡径で物質移動率が高くなっているのに対して、2MHz では 1 μ m 程度の初期気泡径でのみ物質移動率が高くなっている。よって、超音波の周波数と圧力振幅によって、特定の大きさの微小気泡を核にキャビテーションを発生することが可能であることがわかった。超音波照射条件の定量的な値については、ゲルの物性等に依存するが、本研究で開発されたシミュレーション技術によってキャビテーション発生領域を制御する上で重要なキャビテーション初生に関する超音波照射条件を検討することが可能になった。



(a) 加振周波数 $f = 1\text{MHz}$



(b) 加振周波数 $f = 2\text{MHz}$

図 2: 体積振動する気泡における物質移動量の圧力振幅と初期気泡径の影響

(2) キャビテーションを援用した HIFU 治療シミュレーション

生体のような不均質媒体中におけるキャビテーションを援用した HIFU 治療について検討するため、乳房の医療画像から構築されたデジタルファントムを利用して、乳がんに対する HIFU 治療を模擬したシミュレーションを行った。図 3 に計算モデルの概要を示す。円筒座標を用いて軸対称を仮定した 2 次元計算で、フェーズドアレイトランスデューサは中心に超音波診断装置のための窓が開いたドーナツ形状をしており、焦点制御のために半径方向に 15 分割されている。超音波の周波数は 2MHz である。

図 4 に集束超音波音場を示す。図 4(a) のように、フェーズドアレイトランスデューサの位相遅延による焦点制御を行わない場合、乳房を構成する皮膚、軟組織、乳腺組織の音響特性の違いによる組織界面での超音波の反射・屈折のために焦点が拡散してしまっていることがわかる。それに対して、図 4(b) のように、時間反転法に基づく焦点制御を行った場合には、明確な焦点が得られている。

ここで、キャビテーションを援用した HIFU 治療法として、高圧力振幅の集束超音波照射によってキャビテーション気泡群を焦点に生成し、低圧力振幅の集束超音波照射によって気泡群周辺のみを選択的に加熱するという Triggered HIFU (R. Takagi et al., Jpn. J. App. Phys. 49, 07HF21, 2010) が提案されている。そこで、フェーズドアレイトランスデューサの位相遅延による焦点制御を行

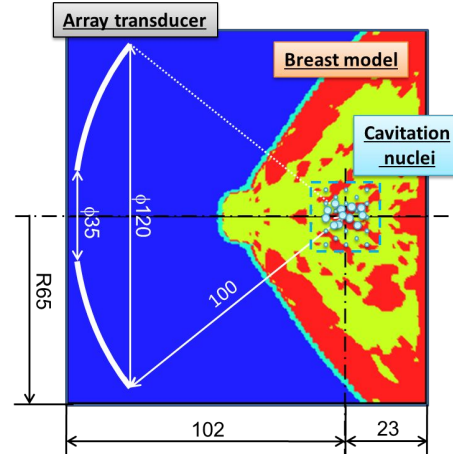
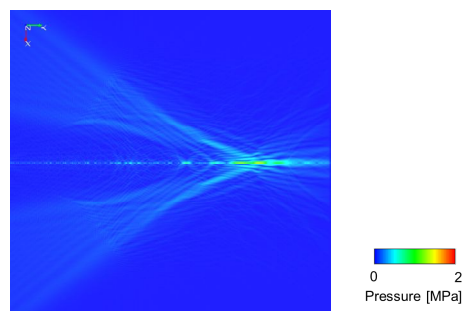
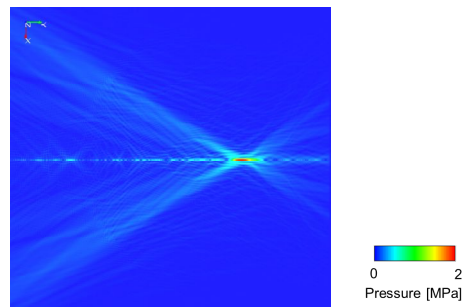


図 3: 乳がんの HIFU 治療に対する計算モデル



(a) 焦点制御なし



(b) 焦点制御あり

図 4: 集束超音波音場

ったうえで、図 5 に示すような超音波波形による Triggered HIFU のシミュレーションを行った。キャビテーション生成のために焦点圧が $-15.4 \sim 29.8\text{MPa}$ の高圧力振幅で 6 波、加熱のために $-2.2 \sim 2.4\text{MPa}$ の低圧力振幅で連続波を照射した。また、キャビテーション気泡核として直径 $0.1\mu\text{m}$ の微小気泡を焦点近傍の領域に一様に配置した。超音波伝播の計算を $100\mu\text{s}$ 行い、準定常状態における発熱量の分布をもとに熱伝導方程式を解くことで秒スケールの温度場を計算した。得られた温度場の様子 ($t=5\text{s}$) を図 6 に、軸上の温度分布を図 7 にキャビテーション気泡核がない場合と比較して示す。図 6 より、焦点近傍のみが選択的に加熱されて温度が上昇している。一方、図 7 より、キャビテーション気泡の成長によ

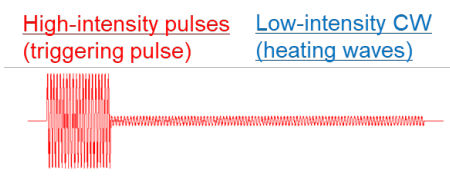


図 5 : Triggered HIFU の超音波波形

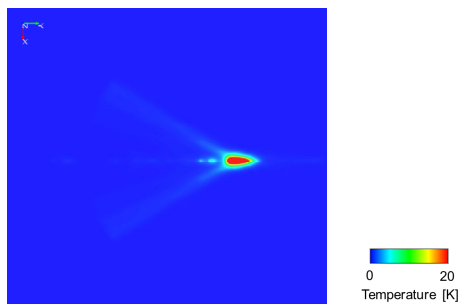


図 6 : Triggered HIFU を用いた超音波治療シミュレーションで得られた温度場 (t=5s)

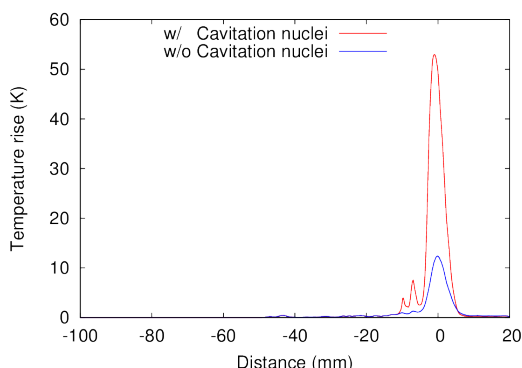


図 7 : キャビテーション気泡核の有無による軸上温度分布の違い (t=5s)

る発熱効果が大きく、ピーク温度が約 5 倍高いことがわかる。また、図は割愛するが、不凝縮ガスの物質移動を考慮しない場合に比べて物質移動を考慮した場合のピーク温度は約 2.5 倍高くなった。

以上のように、集束超音波照射に伴って微小気泡核から不凝縮ガスの析出によってキャビテーションが生じ、成長したキャビテーション気泡の非線形体積振動によって発熱が促進されるという一連の現象をシミュレーションによって再現することが本研究で初めて可能になった。

(3) HIFU 音場と温度場の計測結果

1MHz のトランスデューサ (焦点距離 40mm, F 値=1) から照射した集束超音波の焦点近傍の音場 (領域 20x10x10mm) を 0.5mm ピッチで 3 次元計測した結果を図 8 に示す。また、シミュレーションで得られた焦点近傍の音場を図 9 に示す。図 8 と図 9 を比較すると、音圧分布が一致しており、シミュレーションは実験結果を妥当に再現できていることがわかる。

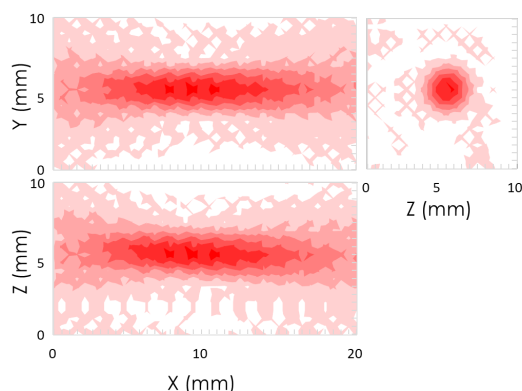


図 8 : HIFU 音場の 3 次元計測結果 (1MHz, 0.2Vp-p)

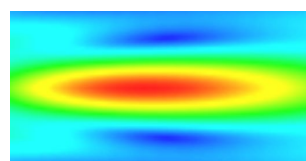
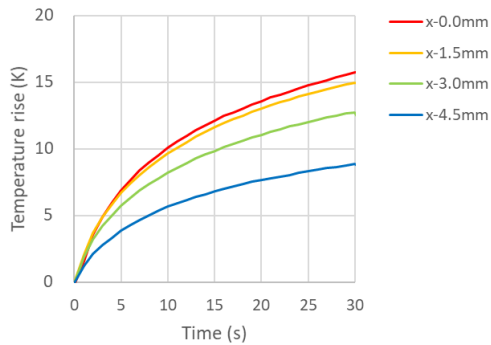
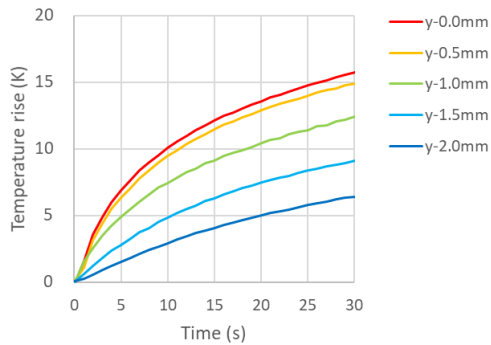


図 9 : HIFU 音場の計算結果 (20x10mm の領域)

次に、焦点近傍の温度の時間変化に対する実験結果を図 10 に、計算結果を図 11 に示す。最高温度を記録する点を焦点として、x 方向 4 点 (1.5mm 間隔) と y 方向 5 点 (0.5mm 間隔) における温度の時間変化を比較している。ただし、計算では最高温度が実験に等しくなるようにパラメータを調整した。図 10 と図 11 を比較すると、実験と計算は定性的に一致しているが、定量的には十分でない。図 10(b) と図 11(b) を比較すると 30 秒における温度が実験の方が全体的に高くなっている。図 8 の音場を見れば、焦点が y 方向に短く、発熱量が音圧の 2 乗に比例することを考えると、y 方向の僅かな位置のずれによってこのような違いが生じたと考えられる。よって、実験的には焦点位置合わせのさらなる精度向上が求められるが、多点を計測することで各位置と温度の関係については計算結果の検証に用いることができる。一方で、温度場をシミュレーションによって定量的に再現するには、生体ファントムゲルの吸収係数およびその温度依存性を得るとともに、これらの数値モデルによるシミュレーションの高度化も必要になる。以上のように、計測系に課題は残るものの、数値計算の検証データとして HIFU 音場および温度場を取得し、比較したことで、数値計算の高精度化に向けた課題について検討することができた。

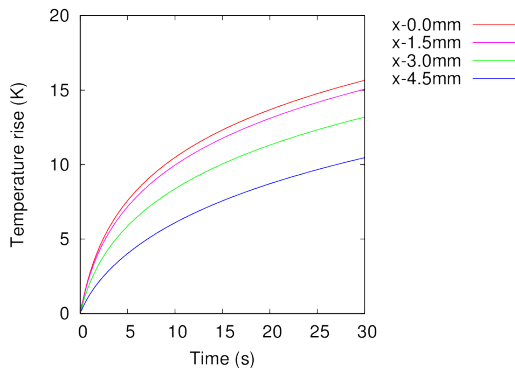


(a) X 方向

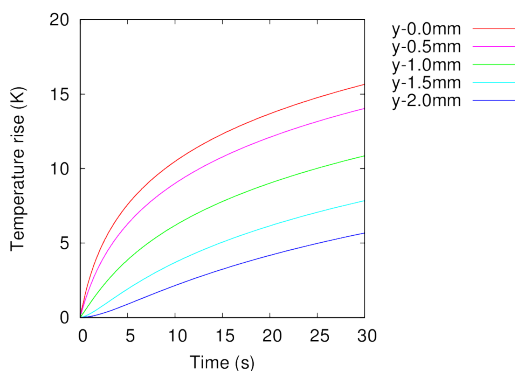


(b) Y 方向

図 10：焦点近傍の温度の計測結果
(1MHz, 0.2Vp-p)



(a) X 方向



(b) Y 方向

図 11：焦点近傍の温度の計算結果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

速水尚, 伊井仁志, 沖田浩平, 高木周, 超音波によるバブルリポソームの制御に関するシミュレーション手法の開発, ながれ, 査読無, 36(2), 2017, 93-100, <http://www.nagare.or.jp/publication/nagare.html>.

〔学会発表〕(計 13 件)

K. Okita, S. Takagi, Y. Matsumoto, Numerical Simulation of Cavitation-enhanced HIFU Therapy, IACM 19th International Conference on Finite Elements in Flow Problems (FEF2017), April 5-7, 2017, Rome, Italy.

速水尚, 伊井仁志, 沖田浩平, 高木周, 超音波によるバブルリポソームの制御に関するシミュレーション手法の開発, 第 30 回数値流体力学シンポジウム 2016 年 12 月 12 日 ~ 14 日, タワーホール船堀, 江東区, 東京.

K. Okita, Y. Matsumoto, Numerical Study on Cavitation-enhanced Thermal and Mechanical Effects in High-intensity Focused Ultrasound Therapy, 5th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and the Acoustical Society of Japan, November 28 - December 2, 2016, Waikiki, Hawaii.

Y. Matsumoto, K. Okita, Cavitation-enhanced Diagnostics and Therapy in HIFU Treatment, 5th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and the Acoustical Society of Japan, November 28 - December 2, 2016, Waikiki, Hawaii.

張明禎, 東隆, 沖田浩平, 高木周, 松本洋一郎, HIFU Phase Control Simulation Based on Patient Medial Image with Temperature Dependency of Sound Speed During Heating, 第 15 回日本超音波治療研究会 (JSTU2016), 2016 年 11 月 12 日, 東京女子医科大学, 新宿区, 東京.

速水尚, 伊井仁志, 沖田浩平, 高木周, 超音波によるバブルリポソームの制御に関する数値解析, 混相流シンポジウム 2016, 2016 年 8 月 8 日 ~ 10 日, 同志社大学, 上京区, 京都.

K. Okita, T. Azuma, S. Takagi, Y. Matsumoto, Numerical Simulation for Development of Advanced HIFU Therapy, The Joint Symposium of 10th International Symposium on Medical, Bio- and Nano- Electronics, and 7th International Workshop on Nanostructure & Nanoelectronics, 1-3 March, 2016, Sendai, Japan.

M. Zhang, T. Azuma, X. Qu, R. Narumi, S. Takagi, Y. Matsumoto, K. Okita, H. Furusawa, J. Shidooka, Temperature Distribution Analysis for High Intensity Focused Ultrasound Breast Cancer Treatment by Numerical Simulation, IEEE International Ultrasonic Symposium, October 21-24, 2015, Taipei, Taiwan.
K. Okita, K. Sugiyama, S. Takagi, Y. Matsumoto, Numerical Study on the Effective Heating due to Inertial Cavitation in Microbubble-enhanced HIFU Therapy, 20th International Symposium on Nonlinear Acoustics, June 29-July 3, 2015, Lyon, France.
K. Okita, M. Seki, R. Narumi, T. Azuma, S. Takagi, Y. Matsumoto, Influence of Breast Structure on HIFU Focal Error, 15th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, April 15-18, 2015, Utrecht, Netherlands.
M. Zhang, R. Narumi, T. Azuma, K. Okita, S. Takagi, Y. Matsumoto, Focus Control Aided by Numerical Simulation in Soft Heterogeneous Media for High-Intensity Focused Ultrasound Treatment, 第13回日本超音波治療研究会 (JSTU2014) 2014年11月17日, 仙台情報・産業プラザ, 仙台, 宮城.
張明禎, 鳴見竜太, 東隆, 沖田浩平, 高木周, 松本洋一郎, 多媒質軟組織対象にシミュレーションを援用した集束超音波治療の焦点制御, 2014年度日本機械学会年次大会, 2014年9月7日~10日, 東京電機大学, 足立区, 東京, J2410107.
K. Okita, R. Narumi, T. Azuma, S. Takagi, Y. Matsumoto, Numerical Simulation of High-intensity Focused Ultrasound Treatment for Breast Cancer, Proceedings of the joint WCCM-ECCM-ECFD 2014 Congress, July 20-25, 2014, Barcelona, Spain.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.me.cit.nihon-u.ac.jp/lab/okita/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

沖田 浩平 (OKITA, Kohei)

日本大学・生産工学部・准教授

研究者番号：20401135

(2) 連携研究者

葭仲 潔 (YOSHINAKA, Kiyoshi)

産業技術総合研究所・健康工学研究部門・
研究員

研究者番号：90358341

東 隆 (AZUMA, Takashi)

東京大学・医学系研究科・教授

研究者番号：90421932