

平成 21 年 6 月 5 日現在

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2006～2008

課題番号：18206020

研究課題名（和文） 多機能性マイクロバブルを利用した非侵襲超音波診断／治療システム

研究課題名（英文） Micro bubble enhanced High intensity focused ultrasound(HIFU) for non-invasive diagnosis and treatment system

研究代表者

松本 洋一郎（MATSUMOTO YOICHIRO）

東京大学・大学院工学系研究科・教授

研究者番号 60111473

研究成果の概要：

本研究では多機能性マイクロバブルを利用した非侵襲超音波診断／治療システムの実現に向け、標的治療患部のみを治療するための加熱領域制御手法を開発し、以下の知見および成果を得た。

マイクロバブルが媒質中に一様分布していると、音源側のマイクロバブルが超音波エネルギーを吸収することにより、音源側の温度が上昇してしまう。しかしながら 集束超音波の焦点領域のみにマイクロバブルが分布していれば、焦点領域で効率の良い加熱を得ることが可能である。そこで、 s オーダーの非常に短いバースト波を照射することで、音源側のマイクロバブルを破壊し、その後に加熱するための超音波を照射するという手法を考案した。考案した手法において、マイクロバブル破壊用超音波を適切な照射回数を与えることで、焦点でのみ加熱領域を形成することができた。また、マイクロバブル破壊用超音波において、気体が溶解するための照射休み時間を適切に与えることで、様々な種類のマイクロバブルに対し、焦点での加熱領域形成を実現できることを確認した。さらに球面 annular 形状のアレイ型トランスデューサを駆動するシステムを構築し、伝播方向の圧力ピークを意図した位置に正確に電氣的に制御できることを確認した。また、*in vivo* 実験においても μ バブルの加熱増強効果を確認した。

以上のようにマイクロバブルと集束超音波と組み合わせることにより、理想的な診断/低侵襲治療統合システムを構築できる可能性の一端を示した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	20,100,000円	6,030,000円	26,130,000円
2007年度	11,600,000円	3,480,000円	15,080,000円
2008年度	6,400,000円	1,920,000円	8,320,000円
年度			
年度			
総計	38,100,000円	11,430,000円	49,530,000円

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：集束超音波，マイクロバブル，エネルギー放出，非侵襲計測，多機能性，診断，治療

科学研究費補助金研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

少子高齢化が進展する今日、医療現場においては、患者の負担を最小とするような治療技術が切望されている。勢開腹や開胸を行わないような低侵襲治療は；患者の肉体的負担を最小とし、社会復帰までに要する期間が短縮される。現在では、悪性腫瘍をはじめとした疾患に対する非観血的治療を目指して、様々なアプローチがなされており、具体的には、ラジオ波治療・化学療法・放射線療法などが挙げられる。しかしながら、ラジオ波治療では、ラジオ波生成用の針を体内に刺すという点において侵襲性を伴い、また、一度の治療で可能な加熱凝固領域にも限界（直径 3cm 未満）を持つ。化学療法については、薬物投与による副作用の危険性が避けられない。放射線治療については、正常細胞に対する被曝の問題を抱える。

その中で近年、強力集束超音波（HIFU: High Intensity Focused Ultrasound）による治療が注目を集めている。超音波の特徴として、超音波そのものは人体に無害であること、また、体内における波長およびエネルギーの減衰は医療応用において適切であることが挙げられる。すなわち、超音波は体内においてミリメートル程度の波長となり、1 桁程度の減衰で目的部位に到達する。この減衰の効果が大きすぎると、体内深部までエネルギーを到達させることができず、逆に減衰が小さすぎると、エネルギーが体を透過してしまい目的部位でのエネルギー吸収がなされない。このような集束超音波の性質を利用して、完全に体外から治療するといった手法を実現するためには、治療中における患部及び周囲組織の状態を正確にモニタリングできるような、空間分解能及びリアルタイム性の高いイメージング技術が必要不可欠となる。現在、イメージング手法としては、超音波イメージングの他に、X線・MRI などが挙げられる。画像解像度については、X線、MRI に優位があり、患部の位置・大きさなどを正確に把握したい場面では MRI、X線が使用される。一方で、リアルタイム性の点で超音波イメージングは他の手法と比べ大きく優位性を持っている。例えば、心筋や胎児の動きなどの診断画像をその場で確認することができる。この超音波診断のリアルタイム性・簡便性は、「超音波治療と超音波診断の同期」という組み合わせを考えたときに、他の診断手法と治療法の組み合わせと比べ、極めて相性が良い。その一方で、集束超音波に並んで「マイクロバブル」の医療分野への応用が世界的に脚光を浴びている。マイクロバブルは毛細血管まで入り込むことが可能な微小な気泡であり、現在の臨床現場においては、先に挙げた超音波イメージングの際に血管造影剤と

して使用されている。具体的には、血管内で気泡が体積振動する際に気泡が発するエコー信号の非線形成分を抽出することにより、画像の解像度及び分解能を大幅に向上させることができる。このマイクロバブルを、診断時のみならず、治療の場面にも積極的に利用するための研究が現在進行しつつある。現在造影剤として用いられているような微小気泡に対して超音波を照射すると、気泡自身が超音波エネルギーを吸収し、熱エネルギー及び音響エネルギーを放出する働きをするということが工学的知見として得られている。この物理現象を生体内に応用し、マイクロバブルを熱源として利用することにより、集束超音波による腫瘍の加熱凝固作用を増強することが可能となる。また、放出される強い音響エネルギーは血栓溶解、遺伝子導入、結石破砕など、多岐にわたってその医療応用の可能性が示されている。すなわち、現在の超音波治療の抱える問題点に対して、マイクロバブルの利用によって、診断面では超音波画像の解像度のさらなる向上が期待され、治療面においては、超音波単独では治療困難とされている疾患においても、低侵襲性を保持したまま治療を実現することができる。本研究の目的は、このようなマイクロバブルの多機能性を、集束超音波と組み合わせることにより最大限に引き出し、術前、術中、術後の診断から局所的治療に至る一連のプロセスを実現させるといった、理想的な診断/低侵襲治療統合システムを構築することにある。

2. 研究の目的

現在、社会の要請から、患者の負担を軽減する低侵襲医療が強く望まれている。近年、強力集束超音波（HIFU: High Intensity Focused Ultrasound）による非侵襲治療が世界的に注目されており、研究開発が盛んに行われている。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、患部を加熱凝固することで、患部を非侵襲かつ選択的に治療することが可能である。ここで、治療対象を正確に治療するためには(1)時々刻々と変化する患部の状態のリアルタイムモニタリング、(2)治療対象に超音波を集束させるターゲティング、(3)対象の選択的な加熱凝固が必要となる。一方、マイクロバブルを診断のみならず、治療の場面でも積極的に利用するための研究が現在進行しつつある。現在造影剤として用いられているような微小気泡に対して超音波を照射すると、気泡自身が超音波エネルギーを吸収し、熱エネルギー及び音響エネルギーを放出することが知られている。この物理現象を生体内において能動的に制御できれば、超音波単独による診断治療法よりもさらに高度な手技を構築することが可能となる。本研究の目的は、マイクロバブル

の多機能性を集束超音波と組み合わせ、術前術中術後の診断から局所治療に至る一連のプロセスを実現させる、理想的な診断/治療統合システムを構築することにある。

3. 研究の方法

研究方法としては、マイクロバブルを封入したゲルファントムを用いて、熱電対や感温液晶シートによる温度上昇部位の評価を行った。また、高速カメラを用いた μ バブルの挙動解析や in vivo 実験による過熱領域の評価等を行った。詳細は研究の成果にて記述する。

4. 研究成果

マイクロバブルの濃度と発熱作用の関係について調べた。媒質を脱気水とし、焦点位置の 10 mm 立方の領域にさまざまな濃度のマイクロバブルを含んだ空気飽和水を注入して 30 秒間超音波を照射した。マイクロバブルには超音波診断用の微小気泡造影剤である Levovist® (平均径 1.3 μ m) を用いた。熱電対を用いて焦点領域の温度を測定し、発熱作用の解析を行うとともに、高速度カメラを用いて焦点付近で起こる現象を撮影した。

焦点領域の温度については、どの超音波強度においてもポイド率(マイクロバブル濃度)が大きいほど温度上昇も大きくなるという結果となった。高速度カメラの画像については、キャビテーション気泡が発生していると思われる黒い点が 10^{-5} , 10^{-4} のときに観察され、ポイド率が大きくなるにつれて音源側に近づく、キャビテーション気泡も激しく生じることが分かった。これは、マイクロバブルの濃度が高いと超音波のエネルギーが焦点よりも手前で反射・散乱され、焦点手前での圧力振幅が大きくなりキャビテーションが発生しやすくなるためであると考えられる。

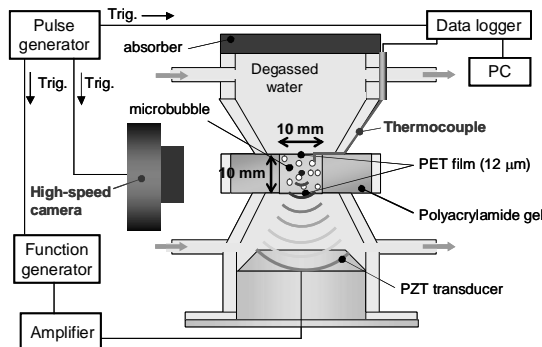


Fig.1 Experimental apparatus

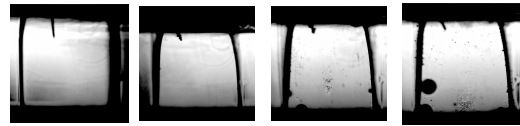


Fig.2 Pictures of bubble behavior at 30 sec

生体組織におけるマイクロバブルの加熱凝固作用について明らかにするために、ラットの肝臓を対象とした超音波照射実験を行った。

超音波照射後の肝臓の断面写真から各ポイド率で加熱凝固した形状が異なることが分かった。ポイド率が大きいほど肝臓表面近くのマイクロバブルが超音波エネルギーを吸収してしまうために、肝臓の奥までエネルギーが届かなくなったことによるものと考えられる。

以上から、ポイド率が大きいほど加熱効果は大きいものの、加熱される領域が音源側に近づくために必ずしも治療効果が大きくなるわけではないということが言え、むしろ加熱領域のコントロールが難しくなるという問題が生じてしまうことが分かった。

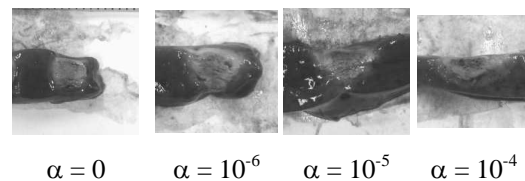


Fig.3 Heat coagulation profile at different void fractions

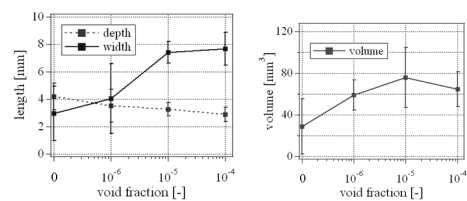


Fig.4 Width, depth and volume of the coagulation region at different void fractions (n = 8)

上述の研究によりマイクロバブルを用いることにより、加熱増強がされることは確認されたが、それと同時にマイクロバブルの濃度を示すポイド率が高くなるにつれ加熱される領域が音源側に近づくため、本来目標としている焦点での加熱を実現できないことが分かった。そこで焦点付近のみにマイクロバブルを存在させる状況に近づくため、音源側に存在するマイクロバブルを超音波で

破壊してから，再度加熱用の超音波を照射する手法を考案した．マイクロバブル破壊に関する超音波のパラメータは様々な報告があり，具体的には， μs オーダーの非常に短い高強度のバースト波の照射回数を調節することで，音源側のマイクロバブルは破壊され，焦点付近にのみマイクロバブルが残るような条件があると予想し，実験による検証を行った．

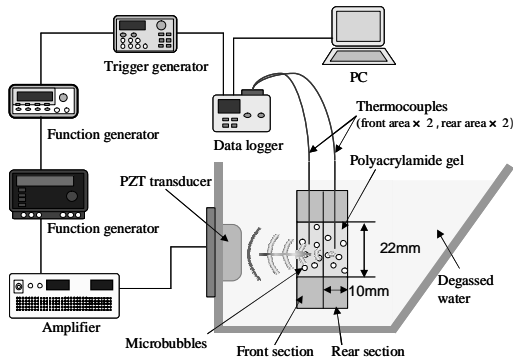


Fig.5 Experimental set-up

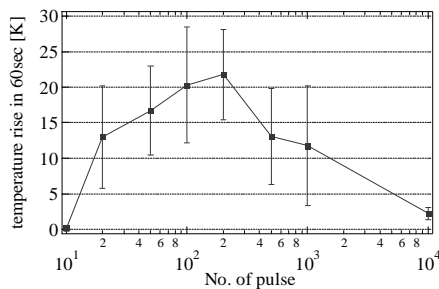
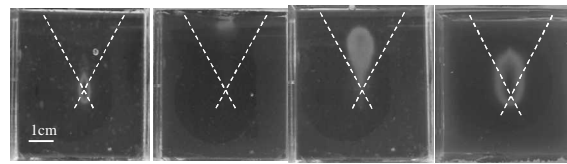


Fig.6 Temperature rise at different pulse numbers

まずは，熱電対を用いて焦点付近の温度上昇を測定した．実験条件は，ゲルを媒質として用い，マイクロバブルは超音波造影剤をボイド率 10^{-5} で調整した．マイクロバブルを破壊するための超音波の周波数が 2.2 MHz ，超音波強度が 5000 W/cm^2 ，20 波のバースト波を繰り返し周波数 (PRF とする) 1 kHz で照射し，その照射回数 (パルス数とする) をパラメータとした．加熱用の超音波は，強度 1000 W/cm^2 の連続波を 60 秒間照射した．この結果より，バブルを破壊用の超音波のパルス数を上げるにつれ，温度上昇も大きくなっていくことが分かる．特に 200 パルスぐらいの照射で一番温度上昇が大きくなっており，手前のバブルを消去して，焦点で高い音圧を得ることができていると考えられる．しかし，500 パルス以上の照射を行った場合，温度上昇は小さくなっていく，これは焦点のバブルもほとんど消去してしまい，バブルによる加熱増強効果が得られなくなるためだ

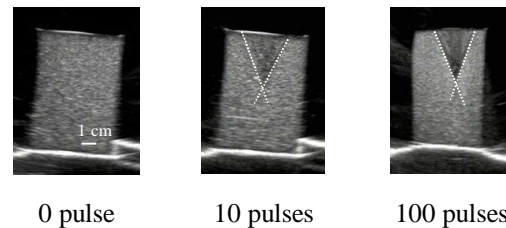
と考えられる．

次に，超音波の伝播方向の軸を含んだ平面に感温液晶シートを配置して温度分布の可視化を行った．感温液晶シートが変色する温度幅は $50 - 60$ ，ゲルを 37 に保った水槽内に配置した．マイクロバブルのボイド率を 10^{-5} と固定し，カメラで感温液晶シートの色の变化の様子を撮影した．実験条件は，加熱用超音波強度を 400 W/cm^2 にして，その他の条件はバブル消去用，加熱用ともに 2.2 節と同様の条件で照射した．加熱用超音波の照射開始から 60 秒後の温度分布の写真を Fig.7 に示す．



no bubbles 0 pulses 10 pulses 100 pulses

Fig.7 Temperature distribution of different pulse numbers



0 pulse 10 pulses 100 pulses

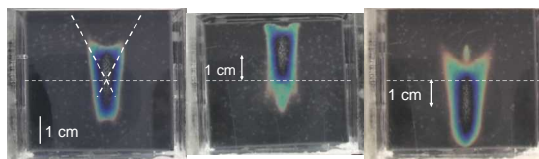
Fig.8 Ultrasound images of the gels after ultrasound irradiation for microbubble destruction at 10 or 100 pulses

バブルがない場合には，焦点での多少の温度上昇はあるものの領域は小さいことが分かる．0 pulses の場合では，音源側で温度が上がっていないことが分かるが，10, 100 pulses とパルス数を上げるにつれて，加熱領域が焦点に近づいていることが分かる．特に 100 pulses では焦点で大きな高温領域を形成していることが分かる．これはバースト波によって焦点より音源側のマイクロバブルを破壊し，焦点で高い音圧を得ることができバブルによる発熱増強効果によるものであると考えられる．そこで，バースト波を照射後のゲルを超音波診断機を用いて音源側のマイクロバブルが本当に破壊されているのかを調べた．診断画像を Fig.8 に示す．

Fig.8 より，10 パルスよりも 100 パルスの方がゲルの上表面から焦点までの間の輝度が低いことから，パルス数を増やしたことによってより多くのマイクロバブルが破壊されたと考えられ，バースト波の照射回数を調

節することで音源側のマイクロバブルが破壊されることが確認された

HIFU 治療において正確な加熱位置制御を可能にするためには、焦点位置自体を能動的に制御することも重要な技術である。そこで、複数の素子を有するピエゾを使用すれば、それぞれの素子から照射される超音波の位相をずらすことで、波の重なりを調節して焦点位置を制御することが可能である。今回は6チャンネルの素子を持つ球面 annular 型のピエゾを使用し圧力分布の変実験を行った。超音波の生成は LabVIEWTM というプログラムを用いて、デジタル波形を生成し、アンプに送ることで超音波を出力させる仕組みで行っている。なおこのピエゾは同位相で照射した場合の焦点距離は 100mm であり、±10mm の焦点可変が行える。感温液晶シートを用いて温度分布を可視化させることで焦点位置制御を確認する実験を行った。超音波周波数は 1MHz で 6 チャンネルの焦点での合計出力を 300W/cm² として 60 秒照射した。Fig.6 は照射開始から 30 秒後の温度分布の写真である。Fig.9 から分かるように、位相をずらすことで焦点の位置を制御できることが確認できた。焦点位置制御とバブル破壊による加熱領域制御の組み合わせにより、マイクロバブルを用いた正確な HIFU 治療を実現できると考えられる



f = 100mm 90mm 110mm
Fig.9 Temperature distribution at different focal position

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)

葭仲潔,ソナゾイドによる加熱増強効果の検討,査読無,INNERVISION in press 2009

松本洋一郎,集束超音波とマイクロバブルによるがん治療法の開発,日本機械学会誌,査読無, in press, 2009

松本洋一郎,超音波結石治療技術の開発-キャビテーション制御による結石破碎法の確立-,超音波 TECHNO,査読有, Vol.20No.6, 2008, 35-41

菊川豪太,高木周,松本洋一郎,マイクロスケールにおける気液界面の局所・瞬時的定義について,日本機械学会論文集 B 編,査読有, 73(725), 2007, 118-125

松本洋一郎,藤原暁子,吉澤晋,金子幸生,流体力学の医学分野への応用(超音波とマイクロバブルを用いた非侵襲治療),ながれ,査読有, 25, 2006, 533-541

T.Ikeda, S.Yoshizawa, M.Tosaki, J.S.Allen, S.Takagi, N.Ohta, T.Kitamura and Y.Matsumoto, Cloud Cavitation Control for Lithotripsy Using High Intensity Focused Ultrasound, Ultrasound Med Biol., 査読有, 32(9), 2006, 1383-1397

Makuta T., Takemura,F., Hihara, E., Matsumoto Y., &Shoji, M., Generation of micro gas bubbles of uniform diameter in an ultrasonic field, Journal of Fluid Mechanics, 査読有, 548, 2006, 113-131

〔学会発表〕(計 20 件)

歌代浩志,集束超音波と微小気泡を用いた生体外での加熱実験,第14回キャビテーションに関するシンポジウム,2009.3.20,仙台(日本)

橘理恵,マイクロバブルを援用した超音波遺伝子導入に関する研究,第14回キャビテーションに関するシンポジウム,2009.3.20,仙台(日本)

Y.Matsumoto, Micro-bubble Enhanced HIFU, International Congress on Ultrasonics ICU2009, 2009.1.12, Santiago(Chili)

歌代浩志,集束超音波と微小気泡を用いた生体外での加熱実験,第7回日本超音波治療研究会,2008.11.29,東京(日本)

橘理恵,マイクロバブルを援用した超音波遺伝子導入に関する研究,第7回日本超音波治療研究会,2008.11.29,東京(日本)

歌代浩志,集束超音波と微小気泡を用いた生体外での加熱実験における温度分布の可視化,可視化情報全国講演会,2008.10.11,釧路(日本)

橘理恵,超音波遺伝子導入の蛍光顕微鏡に

よる可視化，可視化情報全国講演会，
2008.10.11，釧路（日本）

Yoji Nakamura, Ultrasound gene transfer
into fibroblast cells under microbubble,
8th International Symposium on Therapeutic
Ultrasound, 2008.9.13, Minneapolis (USA)

Ryuhei Ohta, Development of HIFU Therapy
System for Lower Extremity Varicose Veins,
8th International Symposium on Therapeutic
Ultrasound, 2008.9.13, Minneapolis (USA)

Kenichi Kajiyama, Development of HIFU
treatment to control heating position with
microbubbles, 2008.9.13, Minneapolis
(USA)

Yoshinaka K., HIFU Treatment with
Varying Microbubble Conditions,
CARS(2008), 2008.6.26, Barcelona (Spain)

梶山賢一，集束超音波とマイクロバブルを
用いた腫瘍の位置選択的治療法の開発，日本
超音波医療学会第 81 回学術集会 2008.5.24，
神戸（日本）

太田竜平，集束超音波を用いた下肢静脈瘤
治療システムの開発，日本超音波医療学会第
81 回学術集会，2008.5.24，神戸（日本）

梶山賢一，集束超音波とマイクロバブルを
利用した腫瘍治療法の開発，第 47 回日本生
体医工学会大会，2008.5.9，神戸（日本）

Takeshi Yamada, Numerical simulation of
vesicles in shear flows by using immersed
boundary method, the 35th symposium on the
information of visualization, 2007.7.24,
Tokyo (Japan)

Naoyuki Iida, Heat coagulation profile
in HIFU treatment varying microbubble
conditions, 7th International Symposium on
Therapeutic Ultrasound, 2007.6.13,
Seoul (Korea)

Kota Hirayama, Parametric Study on
Ultrasound Gene Transfer into Fibroblast
Cells with Microbubbles: Comparison of
Cell Viability with the Efficiency of Gene
Transfection, 7th International Symposium
on Therapeutic Ultrasound, 2007.6.13,
Seoul (Korea)

飯田直之，マイクロバブルの発熱作用を利
用した腫瘍の加熱凝固治療法の開発，日本超

音波医学会第 80 回学術集会，2007 年 5 月 19
日，鹿児島（日本）

中村洋治，マイクロバブルを援用した超音
波遺伝子導入法の開発，日本超音波医学会第
80 回学術集会，2007 年 5 月 19 日，鹿児島（日
本）

太田竜平，超音波モニタリングによる超音
波結石破碎法の最適化，日本超音波医学会第
80 回学術集会，2007 年 5 月 19 日，鹿児島（日
本）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 洋一郎 (MATSUMOTO YOICHIRO)
東京大学・大学院工学系研究科・教授
研究者番号：6 0 1 1 1 4 7 3

(2) 研究分担者

高木 周 (TAKAGI SHU)
独立行政法人理化学研究所・和光研究
所・チームリーダー
研究者番号：3 0 2 7 2 3 7 1
葭仲 潔 (YOSHINAKA KIYOSHI)
東京大学・大学院工学系研究科・講師
研究者番号：9 0 3 5 8 3 4 1
森安 史典 (MORIYASU FUMINORI)
東京医科大学・医学部・主任教授
研究者番号：8 0 1 9 1 0 5 5
梅村 晋一郎 (MEMURA SHINICHIRO)
東北大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号：2 0 4 0 2 7 8 7
姫野 龍太郎 (HIMENO RYUTARO)
独立行政法人理化学研究所・情報基盤
センター・センター長
研究者番号：6 0 3 4 2 8 3 8
小野 謙二 (ONO KENJI)
独立行政法人理化学研究所・チームリーダー
研究者番号：9 0 3 3 4 3 3 3
金子 暁子 (KANEKO AKIKO)
筑波大学・システム情報工学研究科・講師
研究者番号：4 0 3 9 6 9 4 0

(3) 連携研究者