

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：82626

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K20725

研究課題名(和文)音響キャビテーション信号解析による超音波治療領域検出手法の開発

研究課題名(英文)Development of method to detect thermal denaturation induced by ultrasound using acoustic cavitation signals

研究代表者

高木 亮 (Takagi, Ryo)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・研究員

研究者番号：20771885

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、現状普及が進んでいない超音波治療装置の課題を解決すべく治療を支援する超音波診断技術の精度向上を目的に行われた研究である。治療支援が困難になる状況でも超音波治療領域を非侵襲に診断できる技術を開発した。本研究期間において、超音波治療時に生じるキャビテーションと呼ばれる常温沸騰気泡からの散乱信号に着目した新しい信号処理技術によって、従来よりも精度の高い超音波診断技術を開発することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、これまで解明されていなかった、超音波治療部位に生じた、たんぱく変性、キャビテーション気泡生成と診断用超音波信号変化の関係を明らかにした点で、学術的意義がある。その関係から、超音波治療における、超音波診断技術の精度を向上させることができた点で、超音波診断における新しい技術の創生と現状の超音波治療機器の普及拡大の観点から社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：This research was conducted to improve the accuracy of an ultrasound diagnosis technique to support the ultrasound treatment, which is not widely used in Japan. It is generally difficult to detect the ultrasound-treated region where there are cavitation (boiling at room temperature) bubbles using the diagnostic ultrasound. In this study, the new ultrasound diagnosis technique was developed to noninvasively detect the ultrasound-treated area even if there are cavitation bubbles in the tissue during ultrasound treatment. The accuracy of an ultrasound diagnosis could be better than a conventional method by using our technique which is focused on the reflected ultrasound signals from the cavitation bubbles.

研究分野：超音波工学

キーワード：超音波治療 超音波診断 音響キャビテーション 圧電

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

強力集束超音波 (HIFU : High Intensity Focused Ultrasound) 治療とは、体外に設置した、凹面型の超音波発生装置を用いて、超音波エネルギーを癌等の悪性腫瘍に集束させて、加熱凝固させる治療である。本治療は、通常の外科手術のように体を切開することなく、悪性腫瘍のみを加熱壊死させることから、患者の身体的・経済的負担の少ない「優しい」治療である一方、一部の特定の疾患を除き、社会への普及が進んでいない現状もある。

社会への普及が進んでいない原因の一つは、本治療の治療モニタリング技術の乏しさが挙げられる。通常の外科手術では、施術者が体を切開し、悪性腫瘍部を目視で確認しながら治療を行うことができるが、体を切開せずに治療を行う HIFU 治療では、非侵襲的な方法で治療計画から治療中・治療後の判定 (= 治療モニタリング) を行わなければならない。そこで、研究代表者は、切開せずに治療モニタリングを行える技術として、超音波診断装置を用いた新規診断技術を提案してきた [1]-[2]。本技術により、限られた治療条件 (比較的超音波強度が低い条件) においては、HIFU による治療領域を非侵襲に検出することに成功した。

しかしながら、超音波診断装置を用いた、治療モニタリングの研究開始当初における問題点は 2 点あった。1 点目は、治療用超音波強度を増大させた際に、治療モニタリングが困難になることである。超音波強度が増大すると、治療領域に強力な負圧領域が生じ、キャビテーション気泡が生じる。キャビテーション気泡が生じた際には、通常の熱凝固領域とキャビテーション気泡生成領域が重なってしまうため、通常 (キャビテーション気泡がない場合) の熱凝固領域が検出できなくなる。そこで、治療部位におけるキャビテーション気泡生成による超音波信号変化と熱凝固領域生成による超音波信号変化を分離する手法の研究開発が求められていた。

2 点目は、実際の HIFU 治療中の治療領域の温度上昇とそのときの診断用超音波信号変化の対応関係が明らかでない点であった。その関係が明らかになれば、先述した、先述したキャビテーション気泡生成領域との分離に役立つだけでなく、通常の治療領域検出における、温度上昇分布も明らかにできることから、治療モニタリングの精度を上げることができる。

研究開始当初における、HIFU 治療の先述 2 点の問題解決のために、本研究課題を開始した。

### 2. 研究の目的

本研究課題の目的は、HIFU 治療中の超音波診断技術において、HIFU 焦点付近のたんぱく変性 (熱凝固領域生成) とキャビテーション気泡生成に伴う超音波信号変化の関係を明らかにすることである。それらを明らかにした上で、両者を分離する信号処理アルゴリズムを構築する。また、HIFU 焦点の生体内温度上昇を簡便に検出できる手法を開発することで、生体内の HIFU 治療による、温度上昇領域と診断用超音波信号変化の関係を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 熱凝固領域とキャビテーション気泡生成に伴う超音波信号変化の関係

HIFU 治療において、キャビテーション気泡を生成するためには、瞬時的に強力な超音波パルスを生じさせる超音波発生装置 (以下、トランスデューサという) を設計開発する必要がある。図 1 に本研究において、設計開発したトランスデューサ (ジャパンプローブ, 日本) で構築した HIFU 治療システム (実験系) を示す [3]。HIFU 照射する実験試料には、鶏むね肉を用いた。HIFU 治療中に、トランスデューサの内部に置いた超音波診断装置 (Verasonics 64, Verasonics, inc, U.S.A) により、キャビテーション気泡生成時と未生成時の超音波信号を取得した。実験時の治療用超音波周波数および強度は、1 MHz および 1 - 15 kW/cm<sup>2</sup> で、照射時間は、5-10 秒であった。診断用超音波の周波数は 3MHz で、セクタープローブ (P4-2v, Verasonics, inc, U.S.A) を用いて取得した。

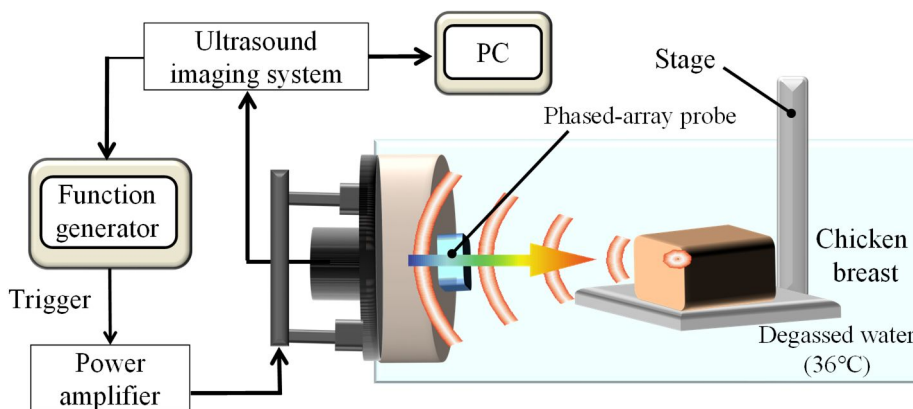


図 1 構築した HIFU 治療システム [3]

#### (2) HIFU 焦点の生体内温度上昇検出手法

本研究において、HIFU 治療中の生体内温度上昇を簡便に可視化するために、生体を模擬した透明生体ファントムを作製した(図2)。透明材料として、熱耐性のあるウレタン材料を用いた。温度上昇に伴い、色変化する感温液晶カプセル(図3：日本カプセルプロダクツ社、日本)を少量ウレタン材料に加えることで、HIFU による温度上昇を光学カメラにより可視化する手法を開発した。最終的に HIFU による温度上昇画像を形成するために、色相変化画像を温度に換算する校正作業も行う必要がある。引用文献[4]に示すように、主成分分析という手法を用いて、画像の色相変化(R,G,Bの変化)と熱電対で事前に取得した生体ファントムの温度の関係を紐づけるアルゴリズムにより、色相変化画像から温度上昇画像に変換した。

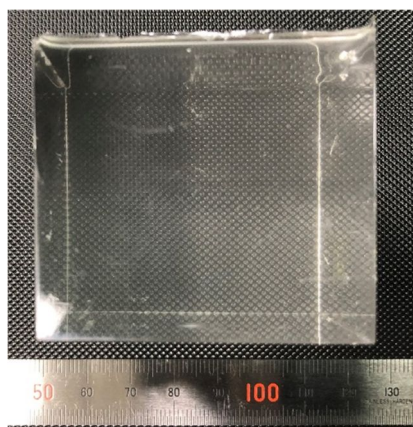


図2 透明生体ファントム<sup>[4]</sup>

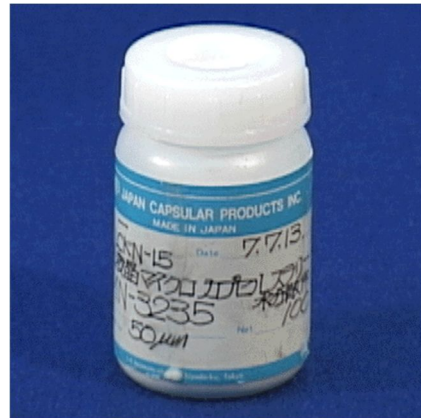


図3 感温液晶カプセル<sup>[4]</sup>

#### 4. 研究成果

##### (1) 熱凝固領域とキャビテーション気泡生成に伴う超音波信号変化の関係

本研究において、HIFU 治療時にキャビテーション気泡が生成した場合と生成しなかった場合の HIFU 治療領域における診断用超音波信号の時間変化の違いを図4に示す。横軸と縦軸は、それぞれ、照射時間と超音波信号強度の関係を示す。赤色・青色がそれぞれ、キャビテーション気泡あり・なしの信号変化の様子である。キャビテーション気泡が生じない場合(通常時) HIFU 治療領域の信号は単調に変化しているのに対して、キャビテーション気泡生成時には、信号強度が激しく変動していることがわかる。本研究によって、HIFU 治療中のキャビテーション気泡の有無による信号変化の違いを明らかにした。その時間的な信号変化の変動に着目し、独自に開発したアルゴリズムにより、キャビテーション気泡生成時に治療検出を行い、2値化した結果を図5(a)に示す。図5(b)は、HIFU 照射後、生体試料を切り出し、熱変性領域を光学カメラで撮像して2値化した結果である。図5(c)に示すのは、図5(a)と図5(b)から算出された治療領域の面積である。図5に示すように、HIFU 治療中にキャビテーション気泡が生じた場合でも治療領域が検出できることが示唆された。本研究によって、HIFU 治療時のキャビテーション気泡からの診断用超音波信号の発生メカニズム・特性を明らかにし、HIFU 治療領域の検出が可能になることが示唆された。

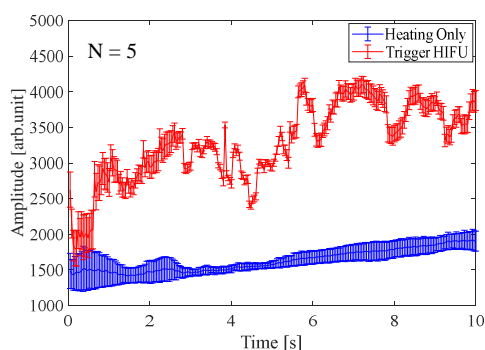


図4 キャビテーション気泡あり・なしのHIFU治療領域における診断用超音波信号の時間変化の違い<sup>[3]</sup>

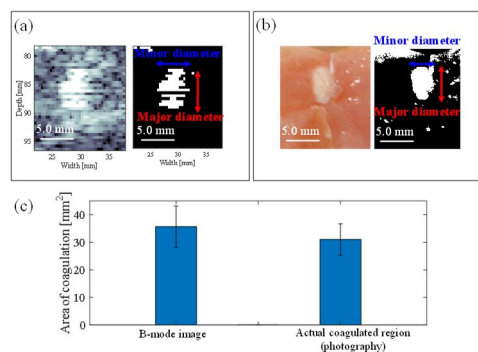


図5 (a) 独自アルゴリズムにより検出した治療領域と (b) 実際の治療領域と (c) 治療領域面積の比較 (a) と (b) の比較<sup>[3]</sup>

##### (2) HIFU 焦点の生体内温度上昇検出手法

図6に、HIFU 照射中(0~30秒)から照射後(30秒~50秒)までの生体ファントムの(a)光学画像と光学画像から温度変化に換算した(b)温度画像の時間履歴の様子を示す<sup>[4]</sup>。温度可視化範囲は、45 ~65 の範囲である。HIFU は画像の左から焦点を結ぶ形で照射している(図6の黄色点線)。図6(a)に示すように、HIFU 照射に伴い、HIFU 焦点付近から生体ファントムの色相が変化し、照射時間とともに色相変化範囲が広がっていることがわかる。図6(b)は、3(2)に

述べた校正技術により、色相変化を温度変化に換算した結果である。照射時間が経つにつれて、徐々に温度上昇範囲が拡大し、HIFU 焦点付近が最も高温になっていることがわかる。HIFU 照射停止後は、HIFU 焦点を中心に熱拡散が起こっている様子も確認できた。本ファントムを使用することで、生体内温度上昇とその時の診断用超音波信号変化の関係を明らかにできた。その関係から HIFU 治療時の温度上昇に伴うたんぱく変性領域を検出した結果を図 7 に示す<sup>[3]</sup>。

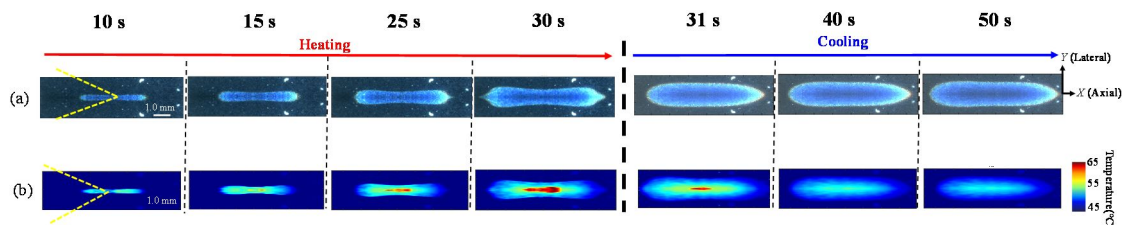


図6 HIFU照射中（0～30秒）から照射後（30秒～50秒）までの生体ファントムの  
(a) 光学画像と光学画像から温度変化に換算した(b)温度画像の時間履歴の様子

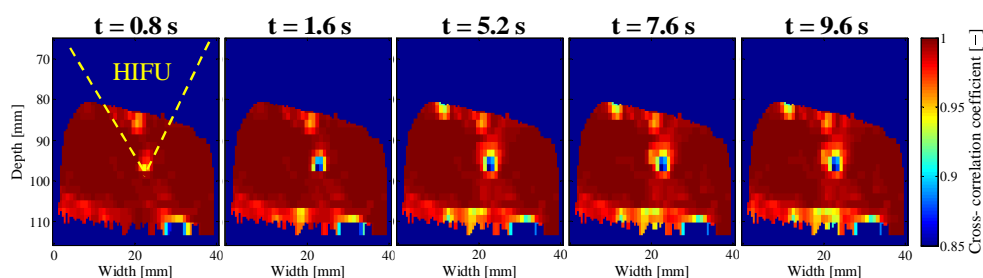


図7 生体内温度上昇とその時の診断用超音波信号変化の関係から  
HIFU治療時の温度上昇に伴うたんぱく変性領域を検出した結果

本研究から、HIFU 治療時に生じる様々な物理現象（たんぱく変性やキャピテーション気泡生成等）とその時の診断用超音波信号変化の関係を明らかにし、現状の HIFU 治療における超音波診断技術の課題を克服し得る重要な成果が得られたと考える。本研究の成果は、従来不可能であった、持ち運び可能な超音波診断技術を用いた HIFU 治療器の普及に寄与できると考えられる。さらなる診断精度の向上・ロバスト性を目指す必要はあるものの、治療中に生じる物理現象と診断用超音波信号の関係を明らかにした点で、学術的な意義も大きいと考える。

#### < 引用文献 >

- [1] R. Takagi, H. Jimbo, R. Iwasaki, K. Tomiyasu, S. Yoshizawa, and S. Umemura, Jpn. J. Appl. Phys. 55, 07KF19 (2016).
- [2] R. Takagi, K. Goto, H. Jimbo, K. Matsuura, R. Iwasaki, S. Yoshizawa, and S. Umemura, Jpn. J. Appl. Phys. 54, 07HD10 (2015).
- [3] R. Takagi, Y. Koseki, S. Yoshizawa and S. Umemura, Ultrasonics, 114, 106394 (2021).
- [4] R. Takagi, K. Yoshinaka, T. Washio, and Y. Koseki, Int. J. Hyperthermia, 39 (1):22-33 (2022).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Takagi Ryo, Washio Toshikatsu, Koseki Yoshihiko	4. 巻 2021
2. 論文標題 The feasibility of a noise elimination method using continuous wave response of therapeutic ultrasound signals for ultrasonic monitoring of high-intensity focused ultrasound treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10396-021-01083-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takagi Ryo, Koseki Yoshihiko, Yoshizawa Shin, Umemura Shin-ichiro	4. 巻 114
2. 論文標題 Investigation of feasibility of noise suppression method for cavitation-enhanced high-intensity focused ultrasound treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ultras.2021.106394	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 NISHII Shogo, SEO Kohei, IZDEBSKI Aleksander Tatsuya, KUSHIMA Miki, TAKAGI Ryo, YOSHIZAWA Shin, UMEMURA Shin-ichiro, ICHIZUKA Kiyotake, SEKIZAWA Akihiko	4. 巻 32
2. 論文標題 Development of a High-intensity Focused Ultrasound Exposure Device for Reducing Skin Burn Risk	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Showa University Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15369/sujms.32.1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yushi Nakamura, Kiyoshi Yoshinaka, and Ryo Takagi	4. 巻 40
2. 論文標題 Development of Visualization Method for Wide Range of Temperature Rise Induced by High Intensity Focused Ultrasound Using Tissue-mimicking Phantom	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc. of The 40th Symposium on Ultrasonic Electronics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takagi Ryo, Yoshinaka Kiyoshi, Washio Toshikatsu, Koseki Yoshihiko	4. 巻 39
2. 論文標題 A visualization method for a wide range of rising temperature induced by high-intensity focused ultrasound using a tissue-mimicking phantom	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hyperthermia	6. 最初と最後の頁 22 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/02656736.2021.2012603	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takagi Ryo, Koseki Yoshihiko	4. 巻 61
2. 論文標題 Noise reduction technique using deep learning for ultrasound imaging during high-intensity focused ultrasound treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SG1069 ~ SG1069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/ac5292	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takagi Ryo, Koseki Yoshihiko	4. 巻 42
2. 論文標題 Noise Suppression Technique Using Deep Learning for Ultrasound Images During Ultrasound-guided High Intensity Focused Ultrasound Treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proc. of The 42nd Symposium on Ultrasonic Electronics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 高木亮, 霞仲潔, 中村裕志
2. 発表標題 超音波治療デバイス評価のための広範囲温度分布可視化範囲拡大手法の開発
3. 学会等名 日本超音波医学会第93回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高木亮 葭仲潔 中村裕志
2. 発表標題 強力集束超音波治療デバイス評価のための生体模擬ファントムを用いた温度上昇可視化範囲拡大手法の開発
3. 学会等名 第18回日本超音波治療研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村裕志 葭仲潔 高木亮
2. 発表標題 Development of Visualization Method for Wide Range of Temperature Rise Induced by High Intensity Focused Ultrasound Using Tissue-mimicking Phantom
3. 学会等名 The 40th Symposium on UltraSonic Electronics(USE2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高木亮, 葭仲潔, 中村裕志
2. 発表標題 Visualization method for wide range of temperature distribution to evaluate therapeutic ultrasound devices
3. 学会等名 The 20th annual international symposium for therapeutic ultrasound (ISTU2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木亮, 葭仲 潔, 小関義彦
2. 発表標題 治療デバイス評価のための広帯域温度可視化用生体模擬ファントムの開発
3. 学会等名 日本ハイパーサーミア学会第38回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木亮, 小関義彦
2. 発表標題 Noise Suppression Technique Using Deep Learning for Ultrasound Images During Ultrasound-guided High Intensity Focused Ultrasound Treatment
3. 学会等名 The 42nd Symposium on UltraSonic Electronics(USE2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木亮, 小関義彦
2. 発表標題 深層学習を用いた 強力集束超音波治療時における 超音波診断画像のノイズ抑制技術
3. 学会等名 日本音響学会2022年春季研究発表会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 高木亮	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本工業出版	5. 総ページ数 -
3. 書名 超音波テクノ 2022年3 - 4月号	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 超音波評価装置及び超音波評価方法	発明者 高木亮	権利者 国立研究開発法人産業技術総合研究所
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-132362	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 感温ファントム及びこれを用いた超音波評価装置	発明者 高木亮、葭仲潔	権利者 国立研究開発法人産業技術総合研究所
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/036635	出願年 2020年	国内・外国の別 国内 外国

産業財産権の名称 温度上昇評価装置	発明者 高木亮、乾康二	権利者 産業技術総合研究所、大塚メ ディカルデバイス
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-077837	出願年 2021年	国内・外国の別 国内 外国



〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 感温ファントム及びこれを用いた超音波評価装置	発明者 高木亮	権利者 国立研究開発法人 産業技術総合研究所
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-183644	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------