

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 4月30日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22300176

研究課題名（和文）トリガー照射による超音波治療の高効率化の研究

研究課題名（英文）ACCELERATION OF FOCUSED ULTRASOUND TREATMENT BY HIGH-INTENSITY TRIGGER PULSES

研究代表者

梅村 晋一郎（UMEMURA SHINICHIRO）

東北大学・大学院医工学研究科・教授

研究者番号：20402787

研究成果の概要（和文）：生体組織の超音波加熱を促進するキャビテーション気泡の強力な超音波パルス照射による生成を、まず、高速度カメラを用いて研究した。そのために、生体に類似した超音波特性をもち光学的に透明なゲルファントムを作成し、実験を行った。強度 10kW/cm^2 程度以上の超音波パルスにより、目的の気泡をゲル中に生成できること、また、 $100\mu\text{s}$ 程度以下の短いパルスを用いれば、超音波焦点付近に限局して生成できることを確かめた。次に、生成したキャビテーション気泡により、摘出生体組織を超音波加熱凝固するスループットを顕著に改善できることを確かめた。さらに、第2高調波重畳波を用いることにより、目的のキャビテーション気泡を発生するのに必要な超音波強度を顕著に低下させ得ることを見出した。

研究成果の概要（英文）：The generation of cavitated microbubbles which can potentially enhance ultrasonic heating of biological tissue was studied using a high-speed camera. An optically transparent gel with tissue-mimicking ultrasonic properties was developed and used. The generation was confirmed at an ultrasonic intensity more than the order of 10 kW/cm^2 . It was localized in the focal region at a pulse duration less than the order of $100\ \mu\text{s}$. The throughput of ultrasonic thermal coagulation of excised tissue was markedly improved by the generated microbubbles. Furthermore, it was discovered that the ultrasonic intensity needed for generating such cavitated microbubbles can be significantly reduced by superimposing the second harmonic to the fundamental.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
2011年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2012年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
年度			
年度			
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：医用超音波システム・集束超音波治療

1. 研究開始当初の背景

高齢化の進む先進国では、患者の苦痛を抑え予後の QOL を損ねない低侵襲治療が、大きな社会的ニーズとなってきている。我が国

における肝臓癌のラジオ波治療の急速な普及は、この良い例である。これに対し、強力集束超音波を用いて癌など病的組織を加熱凝固する集束超音波治療も、前立腺癌の経直

腸の治療や子宮筋腫・乳腺腫瘍の経皮的治療方法として普及しつつある。しかし、1回の超音波照射では集束超音波焦点付近の小さな体積しか加熱凝固できず、また、焦点に至る途中の組織の過熱を防ぐには、多くの焦点を走査して連続的に照射するわけにはいかないため、治療に長時間を要するという問題点があった。

2. 研究の目的

マイクロバブルは、超音波を高い効率で熱に変換する。この性質を利用して、上記の集束超音波治療の問題を原理的に解決する方法を構築するのが、本研究の目的である。安定化マイクロバブルを投与し、それを何らかの方法により治療目的組織に限局させることも考えられる。また、これに類する方法として、径100nm程度の液滴を投与しておき、それが EPR 効果により腫瘍に集積した時点で、超音波刺激により相変化させて気化させ、マイクロバブルとする方法[4]がある。

ここでは、高強度短時間集束超音波照射（トリガー照射）により治療目的領域にマイクロバブルを発生させ、このマイクロバブルを利用して、治療目的領域においてのみ高い効率で、引き続き照射する中強度の超音波を熱に変換する。この方法により、治療目的外領域における副作用の発生を抑えながら、高効率で時間あたり治療体積の大きな超音波治療を実現する。

3. 研究の方法

(1) 超音波トランスデューサ

超音波発生装置には Imasonic 社製の 128 素子の素子からなるアレイトランスデューサを用いた。トランスデューサの開口径と焦点距離はともに 100 mm、中心周波数は 1 MHz である。またトランスデューサの中央には超音波診断用プローブを通すために直径 36 mm の穴が空けられている。本研究では 128 素子の圧電素子の特定のグループを電気的に束ねて 8ch とし、それぞれの ch を独立に駆動した。図 1 に、その超音波照射面から見た外観を示す。

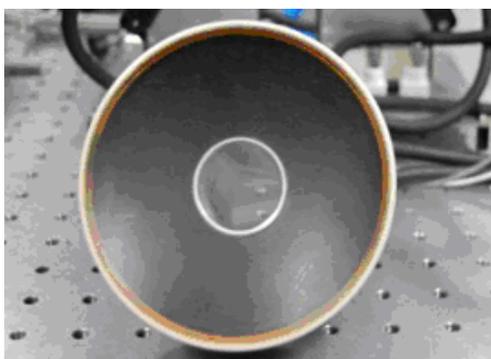


図 1. 超音波アレイトランスデューサ

(2) 駆動回路

ファンクションジェネレータ WF1974 (エヌエフ回路設計ブロック) で発生させた正弦波信号を A 級パワーアンプ 100A2 (E&I) に入力し、8 ch 化したアレイトランスデューサを駆動した。

(3) 高速度撮影

生体模擬ゲル中のキャビテーション気泡の挙動を撮影するために高速度カメラ Phantom V310 (Vision Reserch) と HPV-2 (島津製作所) を使用した。フレームレートが任意に設定でき長時間の撮影に適する前者とフレームレートは最大で 1Mfps と時間分解能に優れている後者を、適宜使い分けて使用した。光源には、MID-25FC (協和) を用いた。

(4) 超音波照射対象

キャビテーション気泡の挙動を撮影するためには、光学的に透明な生体模擬ゲルを、その超音波加熱凝固の効率化を確かめる実験には、生理的食塩水中で脱気した鶏ササミ肉を対象として超音波を照射した。

生体模擬透明ゲルは、アルブミンを溶解したアクリルアミド (PAA) ゲルである。アルブミンは、ゲルに、生体に近い超音波吸収特性を与え、また、生体と同様の温度において熱凝固したとき白濁する特性を与える。

Acryl Amide/bis-acrylamide (40%) 5ml と 0-22.5 重量%の Bovine Serum Albumin と Ammonium Persulfate (AP) (40%)0.28ml N, N, N', N'-Tetramethylethylenediamine (TEMED) 0.1ml を蒸留水 34.6ml に加え 40ml とした。

(5) 超音波照射シーケンス

図 2 には、トリガーパルス照射+加熱照射のシーケンスを示す。10kW/cm²を超える強度のトリガー波を複数焦点について照射した直後、それら複数焦点位置を包含する強度 1kW/cm²程度以下のスプリットフォーカスによる照射を行う。超音波周波数は、トランスデューサの中心周波数 1MHz を用いる。

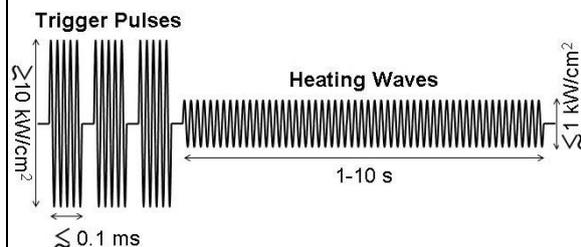


図 2. トリガー照射+加熱照射のシーケンス

図 3 には、トリガー照射そのものを効率化するための第 2 高調波重畳シーケンスを示す。基本波に第 2 高調波を重畳することにより正圧ピークを強調した (P) 波や負圧ピー

クを強調した (N) 波が得られる。トリガー照射時間 $125\mu\text{s}$ を通じて P 波を照射する PP シーケンス, N 波を照射する NN シーケンス, 前半は P 波, 後半は N 波を照射する PN シーケンス, 前半は N 波, 後半は P 波を照射する NP シーケンスを比較する。基本波周波数は 0.8MHz , これにともない第 2 高調波周波数は 1.6MHz を選択した。

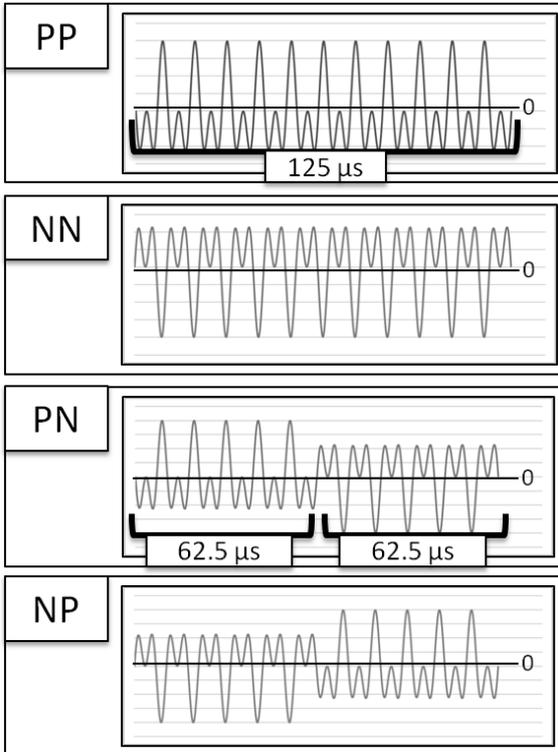


図 3. 第 2 高調波重畳トリガーシーケンス

4. 研究成果

図 4 は, トリガー照射により脱気水中において PAA ゲル中に生成したキャビテーション雲の高速カメラ像を示す。トリガー照射は, 強度 32kW/cm^2 長さ $100\mu\text{s}$ の超音波パルスで, 方位方向に 3mm ずつ離れた 3 焦点について, 順番に 10 サイクル行なった。それに続く加熱用照射は, 強度 0.9kW/cm^2 にて 10s 間行なった。(a)(b)(c) は, それぞれの焦点位置に初めてキャビテーション雲が生成された時の像である。(a)(b) は 2 サイクル目, (c) は 5 サイクル目である。(d) は加熱用照射中の像である。生成されたキャビテーション雲が, 加熱用照射中も維持されていることがわかる。

図 5 は, 脱気水中においた鶏ササミのブロックに同じ条件で超音波を照射した後, 切断して得た断面である。(a) はトリガー照射あり, (b) トリガー照射なしの断面像である。後者に比べ, 前者の加熱凝固領域体積は数倍であり, トリガー照射の加熱凝固を加速する効果が明らかに示されている。

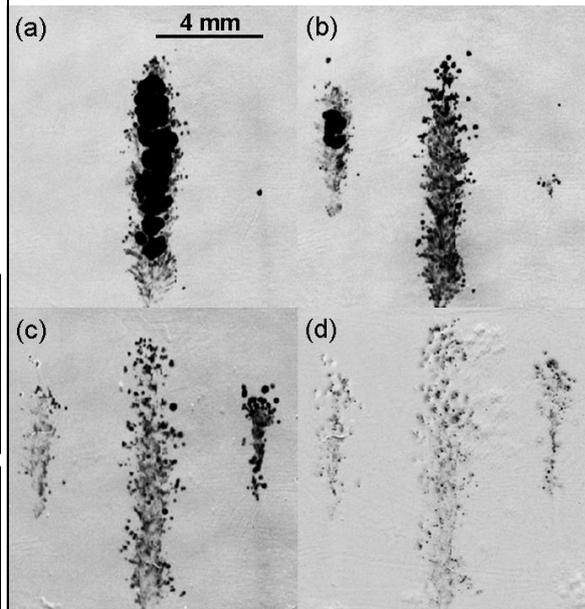


図 4. トリガー照射により PAA ゲル中に生成したキャビテーション雲。キャビテーション雲が(a)中央焦点・(b)左焦点・(c)右焦点に初生されたときの高速カメラ像である。キャビテーション雲は(d)加熱用照射中も維持されている。

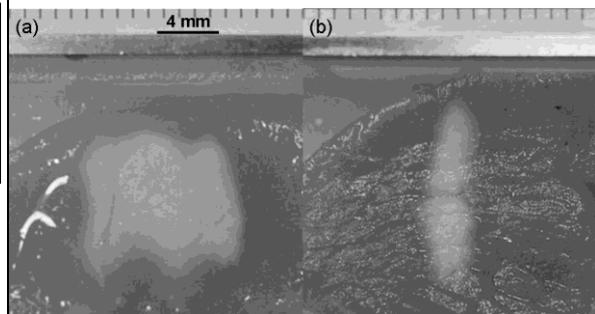


図 5. 加熱用照射後の鶏ササミ肉の断面。(a) トリガー照射あり, (b) トリガー照射なし。

(b) においては, 中央焦点に対応する領域のみが加熱凝固されており, 左右焦点に対応する領域では加熱凝固がみられない。これは, 左右焦点に対応する領域では, 熱の発生量が熱伝導に抗しきれなかったためと考えられる。一方, (a) の加熱凝固が, (b) に比べて伝播方向にやや短いのは, キャビテーション雲の超音波吸収により焦点中の超音波減衰が顕著に大きくなったためと考えられる。

図 6 は, 第 2 高調波重畳シーケンスによる PAA ゲル中におけるキャビテーション生成の高速カメラ像である。超音波強度は, 42kW/cm^2 , 照射時間は計 $125\mu\text{s}$ である。PP, NN, PN, NP の 4 種のシーケンスの中で, 大きなキャビテーション雲を生成したのは, NP シーケンスのみであった。NP シーケンスの前半や, NN シーケンスの負圧ピーク強

調 (N) 波照射中には、多くのキャビテーション気泡の生成が観察される。NP シーケンスの後半の正圧ピーク強調 (P) 波照射中には、それらが大きなキャビテーション雲へと成長する様子が観察される。

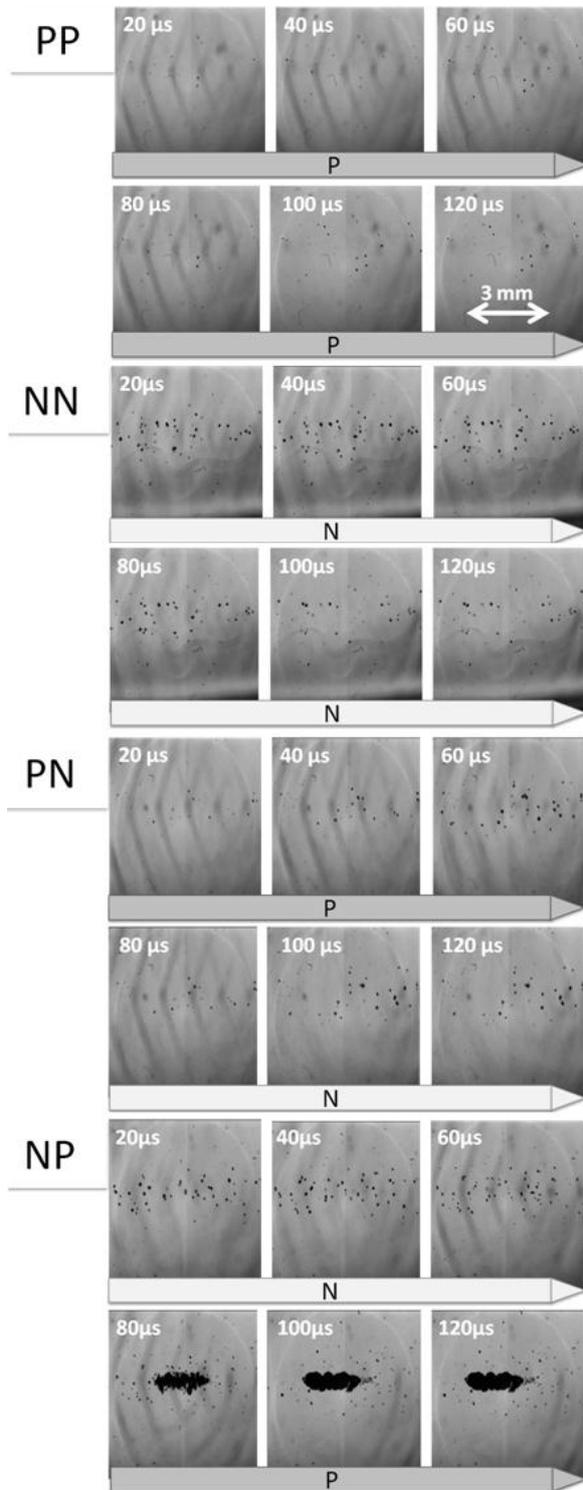


図 6. 第 2 高調波重畳シーケンスによる PAA ゲル中におけるキャビテーション生成. P は正圧ピーク強調波, N は負圧ピーク強調波照射中を表す.

これは、N 波により生成されたキャビテーション気泡が、圧力開放 (自由端) 境界として働いて P 波を反射するとき、その位相を反転させて N 波に変換することによる。非線形伝播に集束による位相シフトが加わるために、N 波の負圧ピークは非線形伝播により減衰するのに対し、P 波の正圧ピークは非線形伝播により逆に強調される。このため、P 波を位相反転させた波の負圧ピークは、はじめから N 波として送信された波の負圧ピークに比べて大きくなるためであると考えられる。

従って、この第 2 高調波重畳シーケンスは、生体中や水中において集束超音波によってキャビテーション気泡を生成し成長させるのに適した一般的方法として広く応用できる可能性があると考えられる。すなわち、加熱凝固治療の加速だけにとどまらず、音響キャビテーションの機械的作用により病的組織を破壊する *histotripsy* や、音響キャビテーションが破壊するときに起こる化学作用を利用して、薬物の音響化学抗腫瘍活性を引き出す音響化学治療などにも応用可能と考えられる。

以上、本研究によれば、強く短い超音波パルス照射 (トリガー照射) により生成されるキャビテーション気泡が、超音波加熱凝固治療を加速できる可能性が示されただけでなく、そのキャビテーション気泡生成が、第 2 高調波重畳シーケンスにより効率化できることが示された。従って、本研究は、超音波気泡力学とその医療応用において重要な意義をもつと考えられる。

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 4 件)

- [1] K. Ichizuka, J. Hasegawa, M. Nakamura, R. Matsuoka, A. Sekizawa, T. Okai, S. Umemura "High-intensity focused ultrasound treatment for twin reversed arterial perfusion sequence," *ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY*, vol. 40, no. 4, pp. 476-478, 2012. 査読有, DOI: 10.1002/uog.11114
- [2] Y. Inaba, T. Moriyama, S. Yoshizawa and S. Umemura "Ultrasonic Coagulation of Large Tissue Region by Generating Multiple Cavitation Clouds in Direction Perpendicular to Ultrasound Propagation," *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 50, no. 7, pp. 07HF13, 2011. 査読有, DOI: 10.1143/JJAP.50.07HF13

- [3] R. Takagi, S. Yoshizawa and S. Umemura "Cavitation Inception by Dual-Frequency Excitation in High-Intensity Focused Ultrasound Treatment," *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 50, no. 7, pp. 07HF14, 2011. 査読有, DOI: 10.1143/JJAP.50.07HF14
- [4] K. Kawabata, T. Maruoka, R. Asami and S. Umemura "Phase Change Nanodroplets and Microbubbles Generated from Them as Sources of Chemically Active Cavitation," *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 50, no. 7, pp. 07HE06, 2011. 査読有, DOI: 10.1143/JJAP.50.07HE06

[学会発表] (計 22 件)

- (1) 安田惇, 浅井歩, 吉澤晋, 梅村晋一郎 「高周波重畳法を用いたキャビテーション気泡の効率的な発生に関する研究」第 16 回キャビテーションに関するシンポジウム November 23-24 2012, 金沢.
- (2) 吉澤晋, 中村高太郎, 浅井歩, 安田惇, 梅村晋一郎 「超音波加熱治療の高速化を目的とした多点キャビテーション生成による広範囲焼灼手法」第 11 回日本超音波治療研究会 November 18 2012, 宮崎.
- (3) 浅井歩, 安田惇, 岡野裕樹, 吉澤晋, 梅村晋一郎 「ゲル中でのキャビテーション気泡に対する BSA 濃度の影響」第 33 回 超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (USE2012) November 13-15, 2012, 千葉.
- (4) 安田惇, 浅井歩, 吉澤晋, 梅村晋一郎 「生体模擬ゲル中での高周波重畳法によるキャビテーションの効率的な発生に関する研究」第 33 回 超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (USE2012) November 13-15, 2012, 千葉.
- (5) 中村高太郎, 浅井歩, 高田啓介, 佐々木博史, 岡野裕樹, 吉澤晋, 梅村晋一郎 「32ch 駆動回路を用いたマルチキャビテーションクラウドの同時生成による広範囲焼灼法」第 33 回 超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (USE2012) November 13-15, 2012, 千葉.
- (6) 梅村晋一郎, 川畑健一, 吉澤晋 「マイクロ気泡による集束超音波治療の高効率化」第 33 回 超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (USE2012) November 13-15, 2012, 千葉.
- (7) J. Yasuda, A. Asai, S. Yoshizawa, and S. Umemura "Efficient Generation of Cavitation Cloud by Dual-Frequency Ultrasound Exposure in the Optically Transparent Gel" 2012 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS2012) October 7-10, 2012, Dresden, Germany.
- (8) S. Yoshizawa, K. Nakamura, A. Asai, and S. 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 (IUS2012) October 7-10, 2012, Dresden, Germany.
- (9) K. Nakamura, A. Asai, H. Sasaki, H. Okano, S. Yoshizawa, and S. Umemura "Simultaneous generation of multiple cavitation clouds by phased array transducer" ICHO & JCTM 2012, August 28-31, 2012, Kyoto.
- (10) A. Asai, H. Okano, S. Yoshizawa, and S. Umemura "Simulation of temperature rise induced by HIFU in tissue mimicking gel considering cavitation bubbles" ICHO & JCTM 2012, August 28-31, 2012, Kyoto.
- (11) 中村高太郎, 浅井歩, 森山達也, 高田啓介, 吉澤晋, 梅村晋一郎 「マルチキャビテーションクラウドの同時生成を用いた効率的焼灼法」日本超音波医学会 第 85 回学術集会 May 25-27, 2012, 東京.
- (12) A. Asai, T. Moriyama, S. Yoshizawa, and S. Umemura "Optically transparent gel for experimentally mimicking cavitation enhanced ultrasonic heating of tissue" THE ACOUSTICS 2012, May 13-18, 2012, Hong Kong, China.
- (13) S. Yoshizawa, K. Nakamura, A. Asai, J. Yasuda, and S. Umemura "High-intensity focused ultrasound heating of large tissue region enhanced by cavitation bubbles at multiple focal spots" THE ACOUSTICS 2012, May 13-18, 2012, Hong Kong, China.
- (14) J. Yasuda, R. Takagi, S. Yoshizawa, and S. Umemura "Efficient generation of cavitation bubbles by dual-frequency exposure" THE ACOUSTICS 2012, May 13-18, 2012, Hong Kong, China.
- (15) 中村高太郎, 高田啓介, 森山達也, 岡田淳平, 吉澤晋, 梅村晋一郎 「マルチキャビテーションクラウドの同時生成を用いた効率的焼灼法」第 10 回 日本超音波治療研究会 (JSTU10) November 26, 2011, 東京.
- (16) 森山達也, 浅井歩, 吉澤晋, 梅村晋一郎 「生体模擬ゲル中でのキャビテーション

気泡を考慮した熱伝導シミュレーション」
第 32 回 超音波エレクトロニクスの基礎
と応用に関するシンポジウム (USE2011)
November 8-10, 2011, 京都.

- (17) 岩崎永子, 森山達也, 浅井歩, 獅子谷
卓, 吉澤晋, 梅村晋一郎 「強力集束超音
波照射時にキャビテーションが豚肝臓に
及ぼす温度上昇の解析」第 32 回 超音波
エレクトロニクスの基礎と応用に関する
シンポジウム (USE2011) November
8-10, 2011, 京都.
- (18) 安田惇, 高木亮, 吉澤晋, 梅村晋一郎
「高周波重畳法を用いたキャビテーショ
ン気泡の生成効率の向上に関する研究」第
32 回 超音波エレクトロニクスの基礎と
応用に関するシンポジウム (USE2011)
November 8-10, 2011, 京都.
- (19) S. Umemura, J. Okada, K. Takada, T.
Moriyama, E. Iwasaki, and S.
Yoshizawa "High-Throughput
Coagulation by Heating with Laterally
Enlarged Focus, Enhanced by
Microbubble Clouds Created by
Electronically Scanned Trigger Pulses"
2011 IEEE International Ultrasonics
Symposium (IUS2011) October 18-21,
2011, Orlando, U. S. A.
- (20) S. Yoshizawa, J. Yasuda, and S.
Umemura "Cavitation Inception and
Growth by Dual-Frequency Excitation
in High-Intensity Focused Ultrasound
Treatment" 2011 IEEE International
Ultrasonics Symposium (IUS2011)
October 18-21, 2011, Orlando, U. S. A.
- (21) 吉澤晋, 稲葉脩太, 岩崎永子, 森山達也,
梅村晋一郎「強力集束超音波治療における
キャビテーション気泡の加熱増強作用」第
50 回 日本生体医工学会大会
April 29-May 1, 2011, 東京.
- (22) S. Yoshizawa, R. Takagi, J. Yasuda,
and S. Umemura "Cavitation Inception
and Growth by Dual-Frequency
Excitation Method" 11th International
Symposium on Therapeutic Ultrasound
(ISTU2011) April 11-13, 2011, New York,
U. S. A.

〔その他〕

研究室ホームページ:

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

梅村 晋一郎(UMEMURA SHINICHIRO)

東北大学・大学院医工学研究科・教授

研究者番号: 20402787

(2) 研究分担者

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