

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24246035

研究課題名(和文) 生体内超音波ビーム計測及び制御法を用いた低侵襲超音波診断治療統合システム

研究課題名(英文) Ultrasound imaging and therapeutic system for minimally invasive therapy based on beam measurement and control

研究代表者

松本 洋一郎 (Yoichiro, Matsumoto)

東京大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60111473

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、生体内超音波計測、生体内超音波制御、生体モニタリング、生体内超音波伝搬計算の4つの要素技術の開発とシステム評価を行った。治療ビーム可視化技術や、音響放射力を用いた凝固領域の可視化技術、乳腺と脂肪の音速差も考慮した生体内超音波伝搬の精密な計算技術を確立した。この結果、長さ10mm程度の凝固領域に対して、相対誤差10%の精度で1秒毎の計測が可能であり、悪性腫瘍に対しても漏れの無い治療が可能な見通しを得た。

研究成果の概要(英文)：Following 4 key technologies; beam measurement, beam control, monitoring and numerical calculation of wave propagation have been developed and prototype system has been evaluated. Especially, visualization of therapeutic beam, coagulation monitoring on the basis of acoustic radiation force and wave propagation through realistic mammary structure with sufficient accuracy have been researched. According to these results, coagulated area with length of 10 mm can be detected with 10% of relative error and 1 s time interval. These results show that the proposed method can be applied to malignant tumors with complete volume treatment.

研究分野：流体工学

キーワード：超音波治療

1. 研究開始当初の背景

集束超音波治療は、術後の患者の QOL (Quality of Life:生活の質) の確保を見込むことができる次世代の低侵襲治療として期待されている。前立腺肥大、子宮筋腫治療などが既に臨床現場で使われており、最近では振顫に対する頭蓋内治療も高い注目を集めている。しかし、これらの良性腫瘍等への治療に比べ、膵がん、腎がん、肝がん、乳がん等の悪性腫瘍に対しては、研究は進むものの実用化には至っていない。

良性腫瘍の治療においては腫瘍体積の縮小が治療のゴールであるが、悪性腫瘍においては、治療領域内において腫瘍細胞を完全に消滅させることが治療ゴールとなる。しかし、患者毎に超音波伝搬経路の特性が異なるために、現状では体内の全細胞を処理することで、治療効果を完全に制御することは難しい。具体的には、音速や減衰率の分布が患者毎に異なるために、生体内を伝搬した超音波が焦点に到達した時に、音響特性の不均一の影響を受け、超音波ビーム形状やピーク音圧が変化する。この効果を事前に推定することが困難であり、悪性腫瘍を標的にした超音波治療は確立していない。

2. 研究の目的

悪性腫瘍のターゲットとして乳癌を選び、これを対象とした超音波治療技術の確立を行う。特に生体不均一の影響を抑制し、治療効果が高精度に管理可能な技術を実現する。

3. 研究の方法

(1) 生体内超音波計測技術

治療ビームを空間的に固定、受信ビームを治療ビーム周囲で走査することにより、生体の音響インピーダンスの空間微分に応じて散乱する治療ビームのエコー信号を取得し、強度分布を計測することで、生体内の治療ビーム形状を計測する手法を構築する。

(2) 生体内超音波制御技術

前記の計測された超音波ビーム形状を確認しながら、素子の位相分布を最適化して、治療ビームの乱れを抑制する。

(3) 生体モニタリング技術

熱凝固に伴い硬さが変化した領域を可視化する技術の開発を行う。具体的には治療ビームがもつ音響放射力と、それに対する力学的な応答としての生体組織歪の関係性を調べることで、硬さの分布を可視化する手法の検討を行う。特に治療ビーム強度の時間変調を加えることで、数十マイクロオーダーの振幅をもつ振動を焦点組織に励起し、この振幅をパルスエコー法で計測、硬さの変化の空間分布を計測する手法を確立する。

(4) 生体内超音波伝搬の計算技術

皮膚、乳腺、脂肪、水の4成分からなる生体シミュレーションモデルを臨床データから構築し、超音波ビームや熱分布に対する生体構造の影響評価を行う。

(5) システム開発

動物実験により、システム評価を行う。

4. 研究成果

(1) 生体内超音波計測技術

当初想定した手法では、散乱体の不均一分布に起因して、音圧分布推定精度が大きく低下するという課題が見つかった。これに対して最尤推定により散乱体分布と治療ビームの音圧分布を分離評価する手法を考案、有効性を確認した。

(2) 生体内超音波制御技術

直径 120 mm、周波数 2 MHz のトランスデューサにおいて、256 ch の素子を構成し、これに接続可能な 256 ch 高出力アンプを開発した。開発した高出力アンプの特徴は、生体モニタリング技術で重要となる振幅変調が可能となる構成とした。このプロトタイプにより、ビーム制御が可能であることを確認した。

(3) 生体モニタリング技術

計測対象となる凝固サイズに応じて、局所振動領域の広がり最適化して、検出の感度と精度を向上するために、変調周波数を最適化する手法を確立した。結果、凝固領域の成長に合わせ、200 Hz から 30 Hz まで変調周波数を下げていくことで、高精度な凝固モニタリングが可能であることを示した。豚レバーでの評価により、一秒毎のリアルタイム計測が可能であることと、計測サイズの相対誤差が 12% であることを確認し、その実用性の高さを確認した。

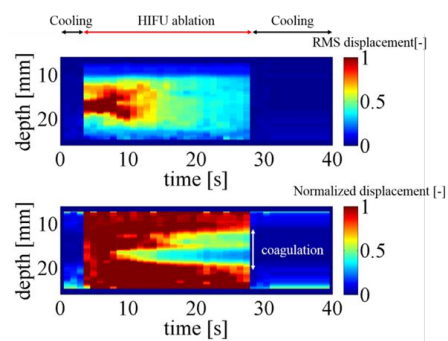


図1 熱凝固サイズのリアルタイム評価 (上: 変位分布、下: 変位変化率の分布)

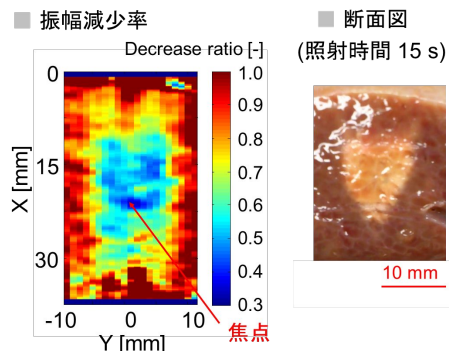


図2 凝固領域の二次元像(左)と対応する断面写真

#### (4) 生体内超音波伝搬の計算技術

乳房は乳腺と脂肪から構成され、それぞれの音速差 82 m/s( 乳腺の音速に比べると相対誤差 5%) と、十分に小さいものの、トランスデューサから照射された超音波はその焦点までに波長の 100~200 倍の距離を伝搬するので、小さな音速差も、伝搬の結果蓄積した焦点での位相誤差は大きくなる。従来、骨などが存在する場合は、治療ビームの乱れが大きいことが明らかにされていたが、今回の研究で乳房のような骨を含まない軟部組織においても治療ビームの乱れが大きいことが明らかになった。図 3 に計算モデル、図 4 に結果の一例を示す。

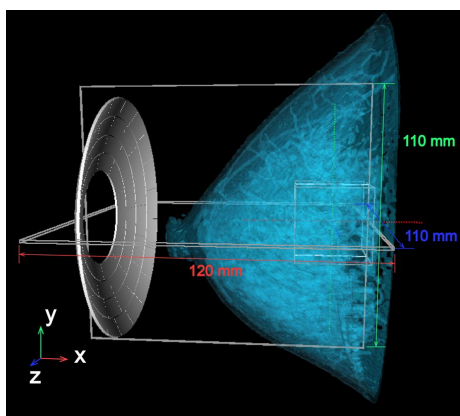


図 3 乳房の計算モデル (MRI 画像から構築)

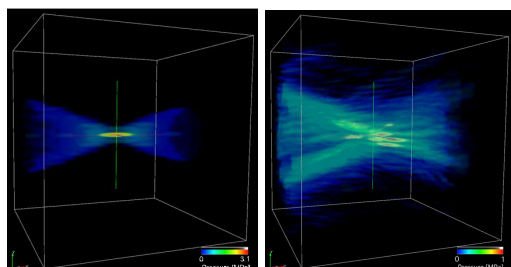


図 4 均質な伝搬路での治療ビーム (左) 及び乳房内での治療ビーム (右) の計算結果

#### (5) システム開発

ウサギを用いた実験により、呼吸や拍動などの体動を伴い、かつ血流のある系においても熱凝固領域の検出が可能であることを実証した。また担癌マウスを用いた実験により、今回開発したトランスデューサを保持する 5 軸のロボットを用いてトランスデューサ位置を変えながら照射を行うことで皮膚熱傷リスクを抑制しながら焦点での凝固形成が可能であることを実証した。これにより提案システムの安全性と有効性が臨床における実用性を示していることを確認した。

#### 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)

R.Sugiyama, T.Azuma(3), K.Yoshinaka(9), S.Takagi(10), and Y.Matsumoto(11)他 6 名、Real-time feedback control for high-intensity focused ultrasound (HIFU) system using localized motion imaging、査読有、to be published in Jpn. J. Appl. Phys.2015

X.Qu, T.Azuma, H.Imoto, R.Raufy, H.Lin, H.Nakamura, S.Tamano, S.Takagi, S.Umemura, I.Sakuma, Y.Matsumoto、A novel automatic first-arrival picking method for ultrasound sound speed tomography、査読有、to be published in Jpn. J. Appl. Phys.2015

S.Tamano, T.Azuma, H.Imoto, S.Takagi, S.Umemura, and Y.Matsumoto、Transducer elements position compensation in a ring array USCT system、査読有、to be published in Jpn. J. Appl. Phys.2015

K.Okita, R.Narumi, T.Azuma, S.Takagi, Y.Matsumoto, The role of numerical simulation for the development of an advanced HIFU system、Comput. Mech.、査読有、Vol.54、2014、Vol.1023-1033  
DOI: 10.1007/s00466-014-1036-y

T.Yonetsuji, T.Azuma(6), K.Yoshinaka(7), S.Takagi(8), Y.Matsumoto(11) 他 8 名、A Novel High Intensity Focused Ultrasound Robotic System for Breast Cancer Treatment、Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention、査読有、Vol.8151、2013、pp.388-395  
DOI: 10.1007/978-3-642-40760-4\_49

R.Narumi, T.Azuma(4), K.Okita(5), K.Yoshinaka(7), S.Takagi(8), Y.Matsumoto(9) 他 3 名、Focus Control Aided by Numerical Simulation in heterogeneous Media for High-Intensity Focused Ultrasound、Jpn. J. Appl. Phys.、査読有、Vol.8151、2013、pp.388-395  
DOI: 10.7567/JJAP.52.07HF01

O.Arai, T.Azuma, K.Kawabata, Y.Muragagi, and H.Iseki, Focal spot imaging by means of acoustic radiation force: novel method to predict thermo coagulation spot of high-intensity focused ultrasound、Jpn J Med Ultrasonics、査読有、Vol.40、2013、pp.495-506  
DOI: 10.3179/jjmu.JJMU.A.9

[学会発表](計 3 3 件)

R.Sugiyama et al.、Real-time monitoring for coagulated area using localized motion imaging、The 14<sup>th</sup> International Symposium

on Therapeutic Ultrasound、2014年4月2~5日、Las Vegas(USA)

H.Nakamura et al.、Algebraic reconstruction considering curved ray for sound-speed tomography with ring-array transducer to integrate HIFU therapeutic system、The 14<sup>th</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound、2014年4月2~5日、Las Vegas(USA)

T.Iwahashi et al.、High accuracy position control of HIFU transducer for breast cancer treatment using 5DOF parallel-link robot、The 14<sup>th</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound、2014年4月2~5日、Las Vegas(USA)

杉山隆介他、検出精度の向上に向けた放射圧によるリアルタイム加熱凝固モニタリング手法の開発、第87回日本超音波医学会、2014年5月10~12日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

中村弘文他、超音波CTをベースとした治療診断統合システムの開発、第87回日本超音波医学会、2014年5月10~12日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

岩橋利英他、HIFU治療評価に向けた3次元リアルタイム温度計測ファントムの開発、第87回日本超音波医学会、2014年5月10~12日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

R.Sugiyama et al.、Real-time localized motion imaging for coagulation monitoring using acoustic radiation force、2014 IEEE International Ultrasonics Symposium、2014年9月6~8日、Chicago(USA)

H.Imoto et al.、Algebraic reconstruction considering curved ray for ultrasound tomography with ring-array transducer to integrate HIFU therapeutic system、2014 IEEE International Ultrasonics Symposium、2014年9月6~8日、Chicago(USA)

K.Matsui et al.、HIFU beam visualization using beam profile extraction from tissue speckle pattern、The 35<sup>th</sup> symposium on ultrasonic electronics、2014年12月3~5日、Meiji University(Tokyo)

X.Qu et al.、A novel automatic first-arrival picking method for ultrasound sound speed tomography、The 35<sup>th</sup> symposium on ultrasonic electronics、2014年12月3~5日、Meiji University(Tokyo)

玉野聡他、超音波CTにおける振動子位置補正の検討、第35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、2014年12月3~5日、明治大学(東京)

T.Azuma et al.、Preclinical ultrasound image-guided high intensity focused ultrasound robot system for breast cancer therapy、4<sup>th</sup> International symposium of focused ultrasound、2014年10月12~16日、WashingtonDC(USA)

T.Azuma et al.、Integrated transducer and system for therapeutic ultrasound with

ultrasound image guide、1<sup>st</sup> international conference on ultrasonic-based applications from analysis to synthesis、2014年9月15~17日、Costa da Caparica(Portugal)

金沢憲吾他、凝固サイズの推定結果に基づいた加熱凝固領域制御手法、第13回日本超音波治療研究会、2014年12月15日、仙台情報産業プラザ(宮城県仙台市)

X.Qu et al.、Bent ray ultrasound tomography reconstruction using virtual receivers for reducing time cost、SPIE medical imaging symposium 2015、2015年2月21~26日、Orland(USA)

T.Azuma et al.、Real time coagulation size control system based on size estimation with localized motion frequencies to achieve higher spatial resolution、The 15<sup>th</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound、2015年4月15~18日、Utrecht(Netherlands)

K.Okita et al.、Influence of breast structure on HIFU focal error、The 15<sup>th</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound、2015年4月15~18日、Utrecht(Netherlands)

K.Matsui et al.、HIFU beam imaging enhancement technique based on the reflected echo of microsecond pulse of HIFU、The 15<sup>th</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound、2015年4月15~18日、Utrecht(Netherlands)

K.Matsuki et al.、temperature distribution measurement of high intensity focused ultrasound using thin film thermocouple array and estimation of thermal error caused by viscous heating、The 35<sup>th</sup> annual international conference of the IEEE engineering medicine and biology society、2013年7月5日、Osaka international convention center(Osaka)

中村弘文他、リング型トランスデューサを用いた超音波CTにおける屈折を考慮した超音波再構成法の検討、第34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、2013年11月22日、同志社大学寒梅館(京都府京都市)

②中村弘文他、超音波CTをベースとした超音波診断治療統合システムの開発、第12回日本超音波治療研究会、2013年11月10日、帝京大学(東京)

② H.Nakamura et al.、Algebraic reconstruction technique considering curved ray for sound-speed tomography with ring-array transducer、The 166<sup>th</sup> meeting of the acoustical society of America、2013年12月5日、San Francisco(USA)

③ Y.Matsumoto et al. Size effect of complexed plasmid DNA to gene transfection efficiency of microbubble mediated sonoporation、ICA 2013、2013年6月1日、Montreal(Canada)

④ R.Narumi et al.、Numerical estimation

of HIFU focal error to breast cancer treatment、2013 IEEE International Ultrasonics Symposium、2013年7月21~25日、Prague (Czech)

②⑤ R.Aoyagi et al.、Localized motion imaging for coagulation monitoring using acoustic radiation force、2013 IEEE International Ultrasonics Symposium、2013年7月21~25日、Prague (Czech)

②⑥ R.Sugiyama et al.、Monitoring system for coagulated area using optimal modulation frequency of acoustic radiation force、The 34<sup>th</sup> symposium on ultrasonic electronics、2013年11月21日、Kyoto(Japan)

②⑦ K.Matsuki et al.、Optimization of HIFU Treatment on the basis of temperature distribution measured by a thin film thermocouple array、2012 IEEE Ultrasonics Symposium、2012年10月10~13日、Dresden(Germany)

②⑧ R.Aoyagi et al. Optimization of amplitude modulation frequency for harmonic motion imaging、2012 IEEE Ultrasonics Symposium、2012年10月10~13日、Dresden(Germany)

②⑨ R.Narumi et al.、Development of focus control method aided by numerical estimation in multistructure media for HIFU treatment、2012 IEEE Ultrasonics Symposium、2012年10月10~13日、Dresden(Germany)

③⑩ R.Narumi et al.、Focus control method aided by numerical estimation in multistructure media for HIFU treatment、33<sup>rd</sup> symposium on ultrasonic electronics、2012年11月13~15日、千葉大学(千葉)

③⑪ 青柳良佑他、ハーモニクモーションイメージングを用いた加熱凝固治療の評価、第11回日本超音波治療研究会、2012年11月17日、KITEN コンベンションホール(宮崎)

③⑫ 中村弘文他、超音波CTを用いた超音波診断治療の基礎研究、第11回日本超音波治療研究会、2012年11月17日、KITEN コンベンションホール(宮崎)

③⑬ 鳴見竜太他、集束超音波治療におけるシミュレーションを援用した多媒質中の焦点位置制御手法の開発、第11回日本超音波治療研究会、2012年11月17日、KITEN コンベンションホール(宮崎)

〔産業財産権〕

出願状況(計2件)

名称：超音波治療装置  
発明者：東隆、高木周、佐々木明、射谷和徳、藤原圭祐  
権利者：東京大学、日立アロカ  
種類：特許  
番号：特願 2013-114504

出願年月日：平成25年5月30日

国内外の別：国内

名称：超音波医用装置  
発明者：東隆、佐々木明、青柳良佑、高木周、射谷和徳、藤原圭祐 他  
権利者：東京大学、日立アロカ  
種類：特許  
番号：特願 2013-113609  
出願年月日：平成25年5月30日  
国内外の別：国内

取得状況(計1件)

名称：超音波医用装置  
発明者：東隆、佐々木明、青柳良佑、高木周、射谷和徳、藤原圭祐 他  
権利者：東京大学、日立アロカ  
種類：特許  
番号：特許第 5590493 号  
出願年月日：平成25年5月30日  
取得年月日：平成26年8月8日  
国内外の別：国内

## 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：60111473

### (2) 研究分担者

沖田 浩平 (OKITA, Kouhei)  
日本大学・生産工学部・准教授  
研究者番号：20401135

### (2) 研究分担者

梅村 晋一郎 (UMEMURA, Shinichiro)  
東北大学・医工学研究科・教授  
研究者番号：20402787

### (2) 研究分担者

高木 周 (TAKAGI, Shu)  
東京大学・工学(系)研究科(研究院)・教授  
研究者番号：30272371

### (2) 研究分担者

村垣 善浩 (MURAGAKI, Yoshihiro)  
東京女子医科大学・医学部・教授  
研究者番号：70210028

### (2) 研究分担者

光石 衛 (MITSUISHI, Mamoru)  
東京大学・工学(系)研究科(研究院)・教授  
研究者番号：90183110

### (2) 研究分担者

葭仲 潔 (YOSHINAKA, Kiyoshi)  
独立行政法人産業技術総合研究所・ヒュー  
マンライフテクノロジー研究部門・研究院  
研究者番号：90358341

(2)研究分担者

東 隆 (AZUMA, Takashi)  
東京大学・工学(系)研究科(研究院)・  
准教授  
研究者番号：90421932