

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24760143

研究課題名(和文) 集束超音波治療におけるキャビテーション加熱領域の制御に関する数値解析

研究課題名(英文) Numerical analysis of the heating due to inertial cavitation in 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) 2,100,000円、(間接経費) 630,000円

研究成果の概要(和文)：集束超音波治療において、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によって加熱が促進される現象があり、本研究ではこの現象に対する物理モデルと数値計算法を構築し、実験に対応した数値計算によって現象の定性的な再現性を確認した。開発した数値解析法によって、超音波の周波数および圧力振幅に対するマイクロバブルの特性や、マイクロバブルの濃度および空間分布等が集束超音波音場における加熱領域や加熱効率に与える影響に関する知見を得た。

研究成果の概要(英文)：Modeling and simulation for the enhancement of heating due to inertial cavitation in high-intensity focused ultrasound (HIFU) were studied. Results in in vitro experiments were qualitatively reproduced by the developed numerical method. Impacts of the properties of microbubble for ultrasound frequency and amplitude, the properties of surrounding tissue, initial void fractions and spatial distribution of microbubbles on both heating region and heating efficiency were numerically clarified.

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：超音波 マイクロバブル キャビテーション 数値計算

### 1. 研究開始当初の背景

診断に用いられている超音波よりも強力な超音波を集束させ、焦点において組織を加熱凝固によって壊死させる強力集束超音波治療が低侵襲な新しい腫瘍治療として注目されている。この強力集束超音波治療において、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体積振動による加熱効率の向上が検討されているが、キャビテーションによる加熱領域の位置変化が大きく、ターゲット部位の適切な加熱に課題がある。現象が非常に高速であることやキャビテーション発生時の計測が困難であるために未だ十分な知見が得られておらず、現象解明のために数値計算による現象の再現が求められている。

### 2. 研究の目的

本研究では、生体中の超音波造影剤の非線形体積振動に伴う発熱現象に対する物理モデルの構築と数値計算法の開発によって、強力集束超音波治療におけるキャビテーション加熱領域の制御に関する知見を得ることを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 超音波造影剤に対する物理モデル

超音波造影剤として用いられているマイクロバブルは、たんぱく質や脂質等のシェルでガスがカプセル化されている。そこで、超音波造影剤であるシェル気泡と周囲の生体の弾性と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、生体の弾性と気泡半径運動に対する熱的減衰効果を考慮したシェル気泡モデルの構築を行った。気泡の非線形体積振動において重要となる熱減衰の影響を再現するためには、気泡界面における気泡内ガスと周囲流体間の熱移動を考慮する必要がある。そこで、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をシェル気泡モデル用に拡張し、気泡内ガスの温度分布を計算することなく、シェル気泡の非線形体積振動の熱的減衰効果を考慮した。

#### (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マイクロバブルを含む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を用いた。気泡の体積運動に対しては、前述のシェル気泡モデルを用いて、two-way カップリングによって多媒質中の超音波と気泡の体積運動との強い相互作用を考慮した。また、気泡の空間分布や径分布を容易に考慮することができるように、個々の気泡をラグランジュ的に取扱った。

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。シェル気泡モデルに対しては、超音波の伝播現象に比べて時間スケールが小さいことや、非線形な体積運動を精度良く計算するために、個々の気泡の体積運動の時間積分にアダプティブな時間刻みを用いた。

MHz オーダの超音波を捉える空間解像度で媒質中の超音波伝播を再現するには大規模並列計算が必要になるため、本研究で開発した計算コードに対して OpenMP によるスレッド並列化を施した。

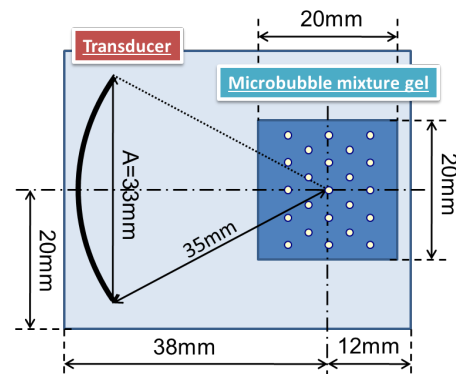


図1: 計算モデル

### 4. 研究成果

#### (1) 温度場に対するマイクロバブルの影響

マイクロバブルを含む生体ファントムを用いた集束超音波治療の実験に対応した数値解析によってモデルの妥当性について検討した。図1に示すような直径33mm, 焦点距離35mmのトランスデューサから、4.8MHzの集束超音波を直径 $2.2\mu\text{m}$ のマイクロバブルを含有するゲルに照射する条件で解析を行った。マイクロバブルの初期体積率およびシェルの有無と温度場の関係を図2に示す。図2(a)および(b)より、マイクロバブルの体積率が $10^{-7} \sim 10^{-6}$ と大きくなるにつれて発熱量が大きくなるのがわかる。しかし、図2(c)のように体積率が $10^{-5}$ まで大きくなると、ゲル中を超音波が伝播する過程で大きく減衰し、治療の目的部位よりも手前が加熱されるという結果を得た。このような現象は実験でも観察されており、本数値計算が定性的に妥当であるといえる。

次に数値計算によって周囲組織やマイクロバブルのシェルの弾性の影響について検討したところ、弾性が大きくなると体積率が $10^{-5}$ と大きい条件においても、図2(d)のように治療の目的部位が加熱できる結果を得た。これは、弾性が大きくなるにつれてマイクロバブルの振動が抑制され、超音波の伝播過程における減衰が小さくなったためである。また、圧力振幅が大きくなるにつれて、気泡の半径運動の非線形性により弾性が大きい場合の方が小さい場合よりもマイクロバブルの発熱特性が向上し、目的部位の加熱効率が

大幅に向上するという結果も得られた。これらより、圧力振幅が小さい超音波伝播過程では発熱が小さく、圧力振幅が大きい焦点近傍において発熱が大きくなるようなマイクロバブルを設計することによって、治療の目的部位をよりロバストで効率的に焼灼できることが数値解析により示された。これはマイクロバブルを治療用として新たに開発する上で重要な知見である。

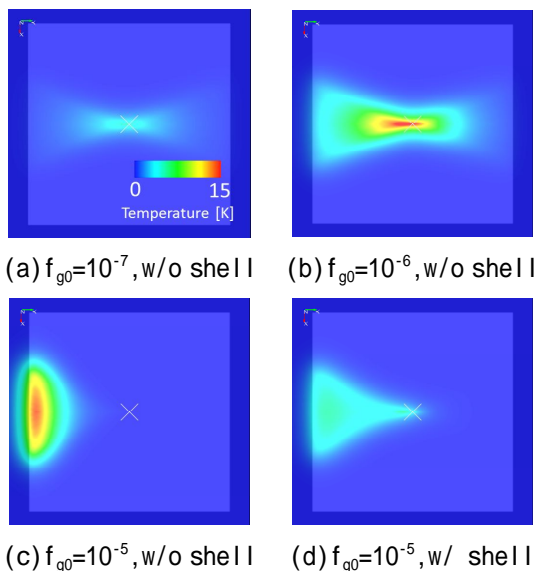


図 1：マイクロバブルの初期体積率およびシェルの有無と温度場の関係

#### (2) 加熱領域に対する周波数の影響

前述のように、直径  $2.2\mu\text{m}$  のマイクロバブルの体積率が  $10^{-5}$  まで大きくなると治療の目的部位よりも手前が加熱されるという現象が再現された。この現象に対して、マイクロバブルの共振周波数よりも高い周波数の超音波を照射することで、伝播過程における音響エネルギーの減衰を抑制し、目的部位での加熱効率を向上できることがわかった。そこで、基本周波数とその倍の周波数の超音波を重畳させた条件の数値解析を行った。図 3 に印加周波数と温度上昇分布の関係を示す。図より、周波数が低くなるにつれて、温度上昇が大きいことがわかる。ここで、 $4.5\text{MHz}$  の結果と  $3+6\text{MHz}$  の結果に注目すると、 $3+6\text{MHz}$  の結果では、 $-10\text{mm}$  付近で  $4.5\text{MHz}$  よりも温度上昇が小さいのに対して、 $-5\sim 0\text{mm}$  の領域では温度上昇が大きくなっていることがわかる。このように、基本周波数とその倍の周波数の超音波を重畳させることで、圧力振幅が小さい伝播過程での発熱を抑え、圧力振幅が大きい焦点近傍での発熱を促進することがわかった。

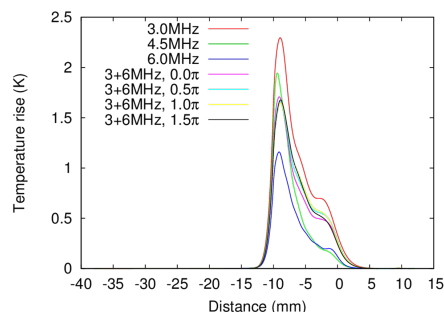


図 3：印加周波数と温度上昇分布

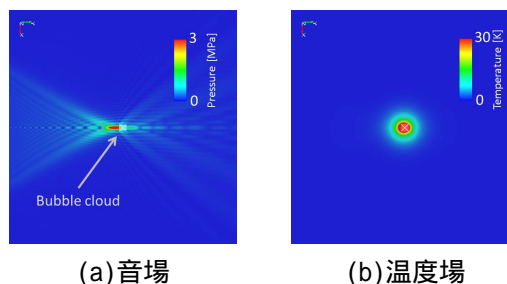


図 4：マイクロバブルの局所的な空間分布と音場および温度場の関係

#### (3) マイクロバブルの空間分布と加熱領域

微小血管網のように、焦点領域よりも小さい領域にマイクロバブルが空間的に局在化した気泡群を作成し、集束超音波を照射する数値計算を実施した。結果として、圧力と温度の分布を図 4 に示す。図 4(a) より、集束超音波が気泡群により散乱していることがわかる。また、図 4(b) より、温度上昇の分布が焦点形状と異なりマイクロバブルの分布に対応した加熱領域が得られた。これは、マイクロバブルの振動による発熱が顕著に現れたためである。このように、局所的なマイクロバブルの分布が加熱領域に大きく影響するという事は、腫瘍に付着する機能を有する多機能性マイクロバブルを利用することで、治療の目的部位である腫瘍をよりロバストにかつ効率的に焼灼できると予想される。

#### (4) 大規模並列計算に向けた並列化

シェル気泡の体積振動の時間積分の計算コストが非常に高いがメモリを必要としないため、大規模並列計算を行う際の計算資源の利用効率が低い。そこで、気泡の非線形体積運動が個々の気泡ごとに独立して扱えることから、演算器 57 コアの数値計算のためのコプロセッサを利用して、計算速度の向上について検討した。その結果、スレッド数の増加に伴って実行時間が減少し、良好な並列特性を得た。しかし、各スレッドの計算時間が、CPU での計算時間と比べて、演算性能比以上にかかっており、コプロセッサのための計算コードのチューニングを再検討する必要があることがわかった。

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計3件)

K. Okita, K. Sugiyama, S. Takagi, Y. Matsumoto, Microbubble behavior in an ultrasound field for high intensity focused ultrasound therapy enhancement, J. Acoust. Soc. Am., 査読有, 134 (2), 2013, pp.1576-85.  
R. Narumi, K. Matsuki, S. Mitarai, T. Azuma, K. Okita, A. Sasaki, K. Yoshinaka, S. Takagi, Y. Matsumoto, Focus Control Aided by Numerical Simulation in Heterogeneous Media for High-Intensity Focused Ultrasound Treatment, Jpn. J. Appl. Phys., 査読有, 52, 2013, 07HF01.  
H. Weiss, P. Selvaraj, K. Okita, Y. Matsumoto, A. L. Voie, T. Hoelscher, A.J. Szeri, Mechanical clot damage from cavitation during sonothrombolysis, J. Acoust. Soc. Am., 査読有, 133(5), 2013, pp.3159-75.

### 〔学会発表〕(計8件)

沖田浩平, 前沢峰雪, 横田博一, 東隆, 高木周, 松本洋一郎, Numerical study on microbubble-enhanced heating for various parameters in EUS-FUS, 第6回「システム疾患生命科学による先端医療技術開発」シンポジウム, 2013年2月8日, 東京.  
鳴見竜太, 東隆, 沖田浩平, 佐々木明, 蔭仲潔, 高木周, 松本洋一郎, 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6回「システム疾患生命科学による先端医療技術開発シンポジウム」, 2013年2月8日, 東京.  
沖田浩平, 高木周, 松本洋一郎, 大規模計算のためのHIFUシミュレータの開発, 2013年ハイパフォーマンスコンピューティングと計算科学シンポジウム(HPCS2013), 2013年1月15-16日, 東京.  
H. Weiss, P. Selvaraj, G. Ahadi, A. Voie, T. Hoelscher, K. Okita, Y. Matsumoto, A. Szeri, Mechanisms of thrombolysis acceleration by cavitation, 65th Annual Meeting of the APS Division of Fluid Dynamics, G16.05, November 18-20, 2012, San Diego, California.  
K. Okita, S. Takagi, Y. Matsumoto, Numerical study on focusing of ultrasound in microbubble-enhanced High-Intensity Focused Ultrasound Therapy, European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering (ECCOMAS

2012), September 10-14, 2012, Vienna, Austria.

K. Okita, M. Maezawa, S. Takagi, Y. Matsumoto, Numerical study on microbubble-enhanced heating for various parameters in EUS-FUS, 12th International Symposium for Therapeutic Ultrasound, June 10-13, 2012, Heidelberg, Germany.  
R. Narumi, K. Matsuki, K. Okita, T. Azuma, A. Sasaki, S. Takagi, Y. Matsumoto, Development of Focus Control Method Aided by Numerical Simulation In Multi-Structural Media for HIFU Treatment, 12th International Symposium for Therapeutic Ultrasound, June 10-13, 2012, Heidelberg, Germany.  
Y. Matsumoto, K. Okita, S. Takagi, Cavitation micro-bubble behavior in ultrasound field for HIFU therapy enhancement, 3aPA313, ACOUSTICS 2012 HONG KONG, May 13-18, 2012, Hong Kong.

### 〔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