

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25282149

研究課題名(和文) 集束超音波による熱凝固の超音波イメージングによる実時間検出

研究課題名(英文) Real-time detection of HIFU (high-intensity focused ultrasound) induced thermal coagulation by ultrasonic imaging

研究代表者

梅村 晋一郎 (Umemura, Shin-ichiro)

東北大学・医工学研究科・教授

研究者番号：20402787

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：集束超音波治療のような非観血的治療においては、術者が治療目的組織を肉眼視できないので、治療目標を照準し、治療過程を監視するイメージングが不可欠である。超音波イメージングは、音速分布の影響が自動補正され、比較的安価に実時間イメージングができるという特長をもつが、温度マッピングが原理的に困難である。そこで、本研究では、熱凝固によって生体組織の超音波散乱が変化し、その前後で超音波エコー像間の相関が有為に低下することに着目した。研究の結果、高速イメージングにより取得した超音波RF像間の最大相関係数を実時間マッピングすることにより、集束超音波治療による生体組織の加熱凝固を実時間検出することに成功した。

研究成果の概要(英文)：In noninvasive therapy such as HIFU (high-intensity focused ultrasound) treatment, a noninvasive imaging method to aim and monitor the tissue to be treated is essential because the surgeon cannot look at the tissue by naked eye. Ultrasonic imaging has advantages that the deflection due to non-uniformity in sound speed can be inherently corrected and that real-time imaging can be achieved at a relatively low cost, but temperature mapping is significantly more difficult than MRI in principle. Therefore, we looked at the fact that the correlation between ultrasonic echo images before and after thermal coagulation significantly decreases because of the change in backscatter of the tissue. As the result of this study, we succeeded in real-time detection of HIFU-induced thermal coagulation of tissue by real-time mapping of maximum correlation coefficient between the ultrasonic RF images obtained using high-speed ultrasonic imaging.

研究分野：医用超音波工学

キーワード：集束超音波治療 熱凝固 実時間検出 超音波散乱 超音波イメージング 超音波エコー 相関係数

1. 研究開始当初の背景

強力集束超音波(High Intensity Focused Ultrasound: HIFU)による加熱凝固治療は、研究開始から半世紀を経た 20 世紀末に臨床的普及が始まった。集束超音波治療に代表される非観血的治療においては、術者が治療目的組織を肉眼視できないので、治療目標を照準し、治療過程を監視するイメージングが不可欠である。現在、臨床的に集束超音波治療に組み合わされているのは、超音波イメージングとMRIであるが、それぞれ問題を有しており、これが、本質的には優れた集束超音波治療の迅速な臨床的普及を妨げている。

MRIは、非観血的に温度をマッピングできるという特長をもつが、装置が著しく大きく高価である。一方、超音波イメージングは、生体中に音速分布があっても、イメージング用も治療用超音波も同様に屈折するため、照準が自動的に補正されるという、本質的な特長に加えて、比較的安価に実時間イメージングができるという特長をもつが、温度マッピングが原理的に困難である。

2. 研究の目的

そこで我々は視点を変え、治療目的組織の熱凝固現象自体に着目して、その実時間マッピングを試みることにした。時間的に前後する2フレームについて、それぞれの中に適当な大きさの相関窓をとり、超音波エコー像間の最大の相関係数を与える窓の位置関係から移動量を求める手法は、組織の変形・運動組織を求める目的に常套的に用いられているがこれを、熱凝固を検出する手法として用いる。

HIFU照射による超音波Bモード像の変化は、マイクロ気泡が生ずると容易に引き起こされることが知られている。そこで、マイクロ気泡が、キャビテーションによっても、沸騰によっても生じないように実験条件にて予備検討を行った。

時間差 2s のフレーム間について最大相関係数をマッピングしたところ、温度が徐々に上昇し熱凝固に至ったと推定される HIFU照射開始 19s 後に大きな変化が観察された。その変化のメカニズムを探るため、病理組織切片(HE染色)をつくり顕微鏡観察したところ、図1に示すように、熱凝固による細胞配列の有為な変化が観察された。その空間周波数成分を評価したところ[4]、超音波散乱の有為な変化を生じ得る差が得られた。

本手法を臨床的に用いることを可能にするには、次の課題を克服すべきである。

- 1) 熱凝固による超音波散乱の変化は臓器依存ではないか？
- 2) HIFU治療では、マイクロ気泡の存在下でも熱凝固の検出は可能か？
- 3) 動きが3次元的な場合、その影響を除けるか？

本研究の目的は、本手法の臨床的実現を最終目標に、これらの課題を克服することにある。

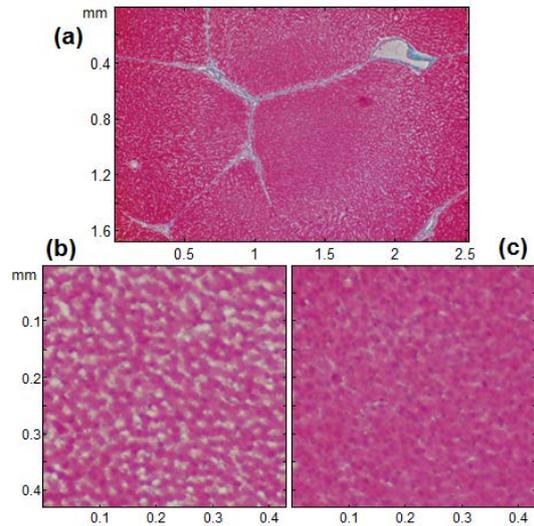


図1. HIFU加熱凝固によるブタ肝組織の変化を病理観察した結果 (a)全体像 (b)正常組織 (c)HIFU加熱凝固組織 [4]

3. 研究の方法

実験は、図2および図3に示すように、ブタ肝組織やトリ胸肉などの摘出組織を脱気したのちに 35°C程度に保った脱気水中に保定し、これを対象試料として、周波数 1MHz程度、F値1程度の HIFU トランスデューサを用いて超音波照射した。実験[1][2][3]には、周波数 1.2MHz の PZT コンポジット製の 128 素子アレイトランスデューサ (Imasonic) を用いた。実験[3]には、中心周波数 1.1MHz の PZT セラミック (富士セラミックス) 製の単一の球殻トランスデューサも用いた。

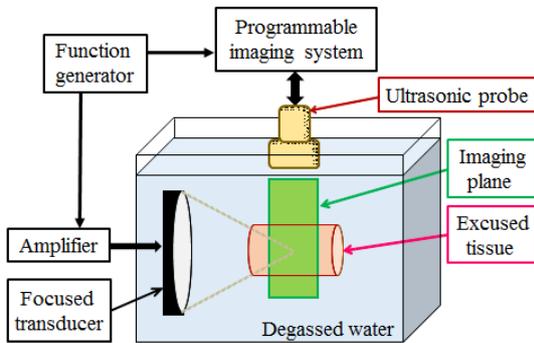


図2. HIFU照射中の組織変化を超音波エコー像にもとづき観察する実験系[1][2][3][4]

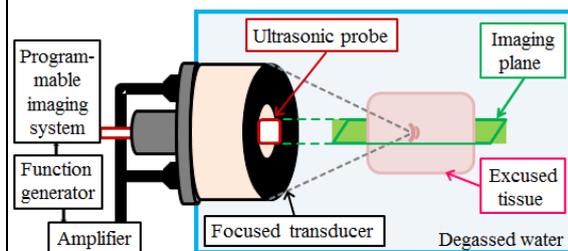


図3. HIFU照射中の組織変化を超音波エコー像にもとづき観察する実験系[2]

超音波エコー像は、中心周波数 7.5MHz の

超音波プローブ（日立アロカメディカル UST-5412）を接続したプログラマブル超音波撮像装置（Verasonics V-1）を用いて取得し、これをもとに HIFU 照射による組織変化の実時間観察を行った。HIFU 照射後の摘出試料は、切断して断面を肉眼観察し、さらに、ホルマリン固定ののち染色して病理観察切片を光学顕微鏡観察した。

HIFU 焦点付近に意図的にキャビテーションを生成し、それによって超音波加熱を促進する実験[1][2]では、図 4 に例を示すようなトリガー-HIFU 照射シーケンスを用いた。これは、大振幅で短いトリガーパルスにより生成したキャビテーション気泡を、それに続く中振幅で長めのバースト波により振動させて超音波熱源とするものである。

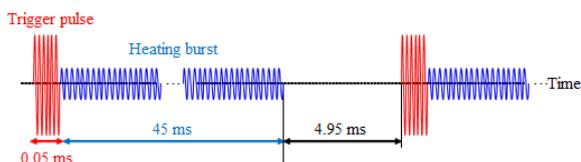


図 4. キャビテーションを援用するためのトリガー-HIFU 照射シーケンスの例

4. 研究成果

(1)HIFU 照射による熱凝固進展の検出[3]

図 2 に示す実験系を用い、0.2s に 1 回、5ms の HIFU 休止時間中に 1 フレームの割合で取得した超音波エコー像間の最大相互相関係数をマッピングし、ブタ肝臓組織に対する強度 $1.5\text{kW}/\text{cm}^2$ の HIFU 照射による加熱凝固の進展を観察した結果を図 5 に示す。HIFU 照射開始後 6.6s に、熱凝固が HIFU 焦点付近から始まり、9.6s には、周辺に広がっていく様子が見て取れる。この結果は、提案手法が、高い時間応答性で高感度に、熱凝固の進展を検出できることを示している。

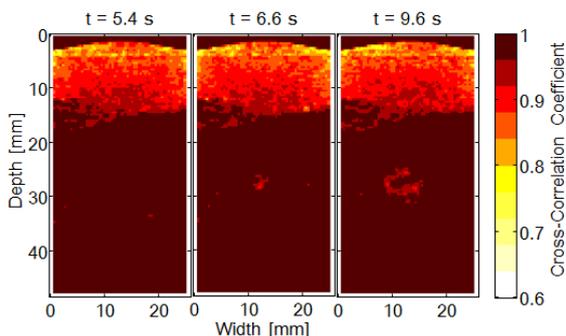


図 5. HIFU 照射による熱凝固の進展を超音波エコー像の相関により検出した結果[3]

(2)HIFU 加熱凝固による超音波エコー変化の臓器依存性[3]

ブタ肝臓組織については、HIFU 照射に導かれた熱凝固によって、図 1 から観察されるように、肝細胞間の類洞が消失するような組織変化がおき、その結果、超音波散乱が減少する方向に変化することが明らかにされて[4]

きた。図 5 における超音波エコー強度の変化の方向も同様であった。しかし、このような変化は、臓器依存である可能性大である。

そこで、トリ胸筋肉組織を対象として、図 1 の結果を得た実験と同様の HIFU 照射実験を行った[1]。その結果を図 6 に示す。HIFU 照射に導かれた熱凝固によって、筋細胞が痩せ、隙間が増える方向の変化がみてとれる。この結果は、トリ胸筋肉組織では、HIFU 照射に導かれた熱凝固によって、肝臓組織と反対に、超音波散乱が増加する方向に変化することをよく説明する。

HIFU 照射に導かれた熱凝固による超音波散乱の変化が、臓器依存であることが明らかになった。正常組織が対象であれば、HIFU 照射前に、予備実験等により、変化の方向を推測することが可能である場合が多いと考えられるが、悪性腫瘍組織を HIFU 治療対象とする場合、変化の方向が、その悪性度に依存することが懸念される。しかし、前立腺癌のようにびまん性が強い場合には、その変化は、正常組織の変化と同じ方向となるであろうと推測される。

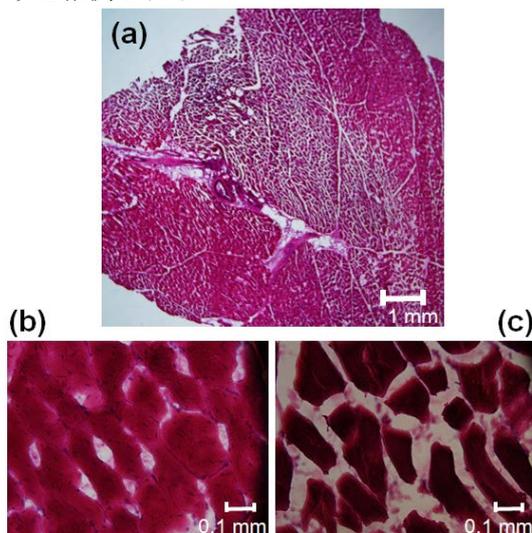


図 6. HIFU 加熱凝固によるトリ胸筋組織の変化を病理観察した結果 (a)全体像 (b)正常組織 (c)HIFU 加熱凝固組織 [1]

(3)超音波検出された加熱凝固域の大きさ[3]

超音波エコー像の変化から検出される加熱凝固域の大きさを、切断面の肉眼観察により求めた大きさと比較した。図 5 の結果を得たブタ肝臓照射実験系を用い、0.2s に 1 回、5ms の HIFU 休止時間中に 1 フレームの割合で取得した超音波エコー像間の相互相関値をもとに、各ピクセルについて最小値 hold したマッピングを行い、相関値が一定値以下のピクセルを数え、切断面の肉眼観察により求めた大きさと比較した。これを HIFU 照射時間ごとに行った結果を図 7 にプロットした。超音波エコー像の変化によると、実際の加熱凝固域よりも大きめに検出される傾向がみてとれる。これは、熱凝固により生ずる体積変化による歪みが凝固域周辺に及んでいる

可能性や、肉眼観察される色の変化よりも超音波散乱の変化の方が、熱凝固について感度が高い可能性などによるものと考えられる。

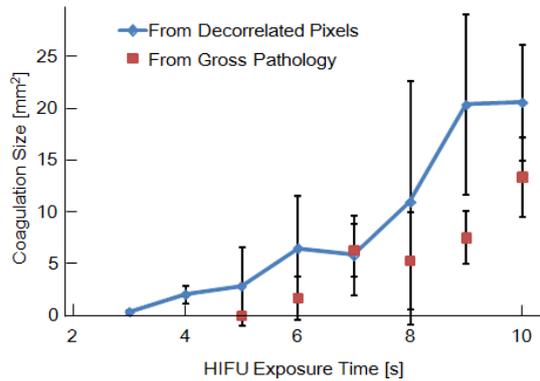


図 7. HIFU 加熱凝固域の超音波検出される大きさ [3]

(4) 高速超音波撮像の意義

本研究における超音波エコー像は、プログラマブル超音波撮像装置を用いて、平面波送信による 1 フレームあたり 5ms 以内の高速撮像により取得したものである。この高速撮像には、HIFU 治療のモニター手段として 2 つの意義がある。

第 1 は、HIFU の休止時間を短く設定でき、HIFU 照射の duty 比を高く保てる点である。図 8 は、この高速撮像を用いて HIFU 停止直後の照射対象組織の動きを検出し、プロットした結果である。HIFU の放射圧から解放された釣り合い状態に落ち着くまで 40ms 程度を要することがわかる [3]。1 フレーム 30ms 程度を要する従来の撮像法を用いた場合には、この間に撮像すると組織の動きの影響を受けるため、70ms 以上の HIFU 休止時間が必要となるが、1 フレーム 5ms 以内の高速撮像であれば、HIFU 停止直後に撮像できるため、5ms の休止時間で充分である。

この結果は、さらに、1 フレーム 5ms 以内の高速撮像であれば、HIFU の放射圧による撮像面外の動き、3 次元的な動きがあったとしても、相互相関による動き検出を困難にするには至らないことを示唆する。

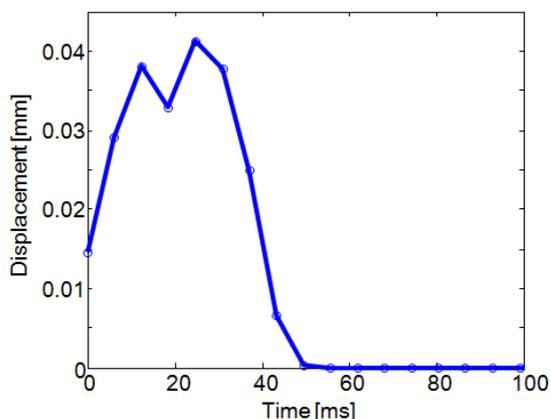


図 8. HIFU 停止直後の照射対象組織の動き [3]

第 2 は、キャビテーション気泡を検出できる点である。図 9 は、図 4 に示したトリガー HIFU シーケンスを用い、ウサギ大腿部に超音波照射したときに生じたキャビテーション気泡を高速撮像した結果である。キャビテーション気泡の寿命は 1ms 程度であるので、1 フレーム取得時間が同程度の高速撮像であるからこそ撮像可能であったが、1 フレーム 30ms 程度を要する従来の撮像法では撮像不可能なケースである。従って、高速撮像は、トリガー HIFU 照射のようにキャビテーションを援用する HIFU 照射のモニター手段として不可欠であると言える。超音波の生体作用はキャビテーションが発生するかしないかにより大きく左右されるので、一般の HIFU 照射についても望ましいモニター手段であると言える。

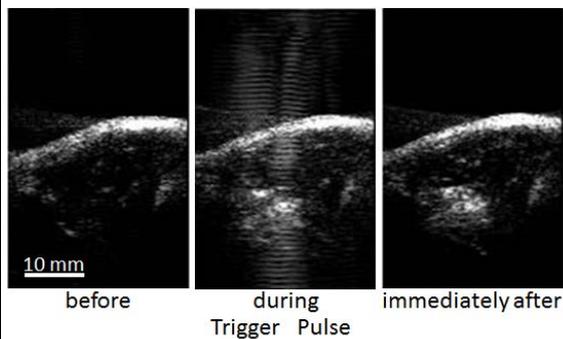


図 9. トリガー HIFU 照射により発生したキャビテーション気泡の高速撮像

(5) キャビテーション援用 HIFU 照射に導かれる加熱凝固の検出 [1]

超音波散乱の絶対強度が大きい上にその変動が著しいキャビテーション気泡の存在下において、HIFU に導かれる加熱凝固を、超音波エコーの変化を用いて検出することは困難な課題である。図 6 の結果を得たトリ胸筋肉照射実験系を用い、50ms に 1 回、5ms の HIFU 休止時間中に 1 フレームの割合で取得した一連の超音波エコー像をもとに、検討を行った。超音波強度 30kW/cm²、長さ 0.05ms のトリガーパルスを HIFU 照射再開ごとに照射し、続けて強度 2kW/cm² の加熱用バースト波を 45ms 照射した。

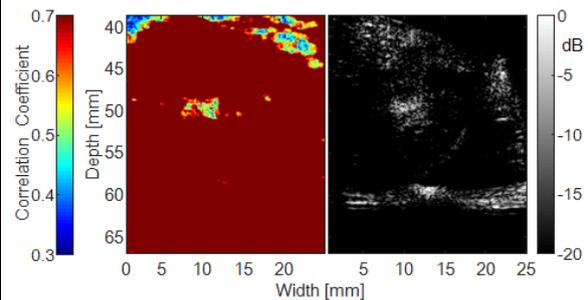


図 10. トリガー HIFU 照射により発生したキャビテーション気泡のパルス反転高速撮像と相関係数マッピングの比較 [1]

このように取得した 50ms ごとの超音波エコー像間の最大相互相関係数をマッピングした像と、図 9 と同様、パルス反転法を適用した高速撮像法により得た像を、図 10 に比較した。相関マップにおける低相関係数領域と高速撮像における高輝度領域とが対応していることがみてとれる。生体組織中に生じたキャビテーションが、フレーム時差の短い相関マップによっても検出できることが確かめられた。

次に、このフレーム時差 50ms の最大相互相関係数マップに対し、フレーム時差を 500ms と十分に長く設定したマップに着目したところ、図 6 の病理観察や切断面の肉眼観察で確認した熱凝固領域と、図 7 と同様により対応が確認できた。

そこで、フレーム時差 50ms と 500ms の最大相互相関係数マップを比較した。2 つの試料についての比較結果を図 11 に示す。フレーム時差 50ms により検出されるキャビテーション領域が、フレーム時差 500ms により検出される加熱凝固領域に必ず包含されていることがみてとれる。この結果は、実験に用いたようなトリガー HIFU 照射を行うかぎりにおいて、キャビテーション気泡が生成されても、そのために、フレーム時差を長めに設定した最大相互相関係数マップによって加熱凝固領域が過大に検出されることはないということを示唆する。

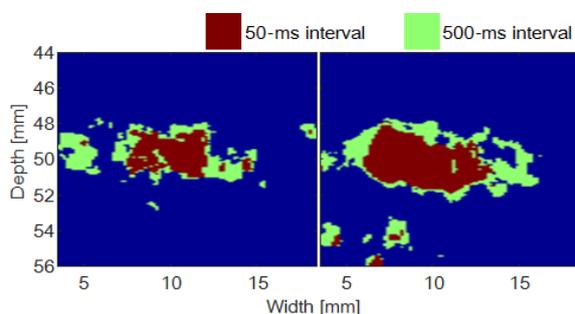


図 11. トリガー HIFU 照射間に取得した超音波エコー像の相関係数マッピング[1]

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] S. Yoshizawa, K. Matsuura, R. Takagi, M. Yamamoto, S. Umemura, “Detection of tissue coagulation by decorrelation of ultrasonic echo signals in cavitation-enhanced high-intensity focused ultrasound treatment” *Journal of Therapeutic Ultrasound* vol. 4, pp. 15, 2016. 査読有
DOI: 10.1186/s40349-016-0060-0
- [2] R. Takagi, K. Goto, H. Jimbo, S. Umemura, S. Yoshizawa, “Elimination of therapeutic ultrasound noise from pre-beamformed RF data in ultrasound

imaging for ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment” *Japanese Journal of Applied Physics* vol. 54, no. 7, pp. 07HD10, 2015. 査読有

DOI: 10.7567/JJAP.54.07HD10

- [3] S. Sasaki, R. Takagi, K. Matsuura, S. Yoshizawa, S. Umemura, “Monitoring of high-Intensity focused ultrasound lesion formation using decorrelation between high-speed ultrasonic images by parallel beamforming” *Japanese Journal of Applied Physics* vol. 53, no. 7, pp. 07KF10, 2014. 査読有
DOI: 10.7567/JJAP.53.07KF10
- [4] T. Shishitani, R. Matsuzawa, S. Yoshizawa, S. Umemura, “Changes in backscatter of liver tissue due to thermal coagulation induced by focused ultrasound” *Journal of the Acoustical Society of America* vol. 134, no. 2, pp. 1724-1730, 2013. 査読有
DOI: 10.1121/1.4813104

[学会発表] (計 16 件)

- ① 梅村晋一郎, 吉澤晋, 高木亮「高速超音波イメージング下集束超音波治療」日本音響学会 2016 年春季研究発表会, 2016 年 3 月 9-11 日, 桐蔭大学(横浜)
- ② R. Iwasaki, R. Takagi, R. Nagaoka, H. Jimbo, S. Yoshizawa, Y. Saijo, S. Umemura “Monitoring of high-intensity focused ultrasound treatment using shear wave elastography induced by 2D array therapeutic transducer” 36th Symposium on Ultrasonic Electronics, December 3-5, 2015, Epochal, Tsukuba, Japan.
- ③ R. Takagi, H. Jimbo, R. Iwasaki, Kentaro Tomiyasu, S. Yoshizawa, S. Umemura “Real-time treatment feedback using novel filter for eliminating therapeutic ultrasound noise in US-guided high-intensity focused ultrasound treatment” 36th Symposium on Ultrasonic Electronics, December 3-5, 2015, Epochal, Tsukuba, Japan.
- ④ S. Umemura, S. Yoshizawa, R. Takagi, J. Yasuda “Enhancement of Cavitation Inception by Second-harmonic Superimposition for Focused Ultrasound Treatment” 20th International Symposium on Nonlinear Acoustics, June 29-July 3, 2015, Lyon, France.
- ⑤ R. Takagi, K. Goto, H. Jimbo, K. Matsuura, R. Iwasaki, S. Yoshizawa, S. Umemura “Elimination of Therapeutic Ultrasound Noise from Pre-beamformed

- RF Data in Ultrasound Imaging for US-guided High-Intensity Focused Ultrasound Treatment” 35th Symposium on Ultrasonic Electronics, December 3-5, 2014, Meiji University, Tokyo, Japan.
- ⑥ K. Matsuura, R. Takagi, Y. Yanagisawa, S. Yoshizawa, T. Kodama, S. Umemura “Analysis of Decorrelation in Ultrasonic Echo Signals Coincided with Tissue Change due to High-intensity Focused Ultrasound Enhanced by Cavitation” 35th Symposium on Ultrasonic Electronics, December 3-5, 2014, Meiji University, Tokyo, Japan.
- ⑦ R. Iwasaki, R. Nagaoka, R. Takagi, K. Goto, S. Yoshizawa, Y. Saijo, S. Umemura “Detection of Thermally-Induced Lesion Using Shear Wave Imaging in Cavitation-Enhanced High-Intensity Focused Ultrasound Therapy” 35th Symposium on Ultrasonic Electronics, December 3-5, 2014, Meiji University, Tokyo, Japan.
- ⑧ S. Umemura “Ultrasonic Imaging in Clinical Focused Ultrasound Treatments” 14th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, April 2-5, 2014, Las Vegas, U. S. A.
- ⑨ S. Sasaki, R. Takagi, K. Matsuura, S. Yoshizawa, S. Umemura “Monitoring of High-Intensity Focused Ultrasound Lesion Formation Using Decorrelation between High-Speed Ultrasonic Images by Parallel Beamforming” 34th Symposium on Ultrasonic Electronics, November 20-22, 2013, Doshisha University, Kyoto, Japan.
- ⑩ H. Sasaki, J. Yasuda, R. Takagi, T. Miyashita, K. Goto, S. Yoshizawa, S. Umemura “Highly Efficient Cavitation-Enhanced Heating with Dual-Frequency Ultrasound Exposure in High-Intensity Focused Ultrasound Treatment” 34th Symposium on Ultrasonic Electronics, November 20-22, 2013, Doshisha University, Kyoto, Japan.
- ⑪ 梅村晋一郎「体に優しい超音波治療」第74回応用物理学会秋季学術講演会, 2013年9月16-20日, 同志社大学(京田辺)
- ⑫ 梅村晋一郎「超音波診断装置における新しい工学技術の展望」日本超音波医学会第86回学術集会, 2013年5月24-26日, 大阪国際会議場(大阪)
- ⑬ 梅村晋一郎, 川畑健一「HIFUを用いたDDS超音波治療」日本超音波医学会第86回学術集会, 2013年5月24-26日, 大阪国際会議場(大阪)
- ⑭ S. Yoshizawa, A. Asai, H. Okano, T. Miyashita, S. Umemura “Analysis of localized heat deposition and acoustic scattering of acoustic cavitation bubbles in tissue mimicking gel” 13th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, May 12-16, 2013, Shanghai, China.
- ⑮ S. Sasaki, K. Matsuura, S. Yoshizawa, S. Umemura “Biplane ultrasound monitoring of high-intensity focused ultrasound lesion formation” 13th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, May 12-16, 2013, Shanghai, China.
- ⑯ H. Sasaki, K. Nakamura, K. Goto, T. Miyashita, S. Yoshizawa, S. Umemura “Large-volume coagulation by cavitation-enhanced heating with multiple hifu focal spots” 13th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, May 12-16, 2013, Shanghai, China.

[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