集束超音波治療

High-Intensity Focused Ultrasound Treatment

梅村晋一郎 Shin-ichiro UMEMURA

アブストラクト 本稿では、強力集束超音波治療、特に加熱凝固治療を中心としてその理工学的基礎について述べる。超音波の持つエネルギーは分子レベルでは希薄であるが、それを熱として蓄積することにより、生体組織に不可逆変化をもたらすことができる。強力集束超音波 (HIFU) による治療はその応用に相当する。超音波エネルギーが熱に変換される効率すなわち吸収係数は超音波周波数におよそ比例するので、超音波が治療目的組織まで生体中を伝搬する距離に応じて、周波数を選択する必要がある。また、超音波照射時間を、熱伝導による拡散が目立たない時間内に設定すれば、集束超音波の空間的選択性を生かすことができる。一方、治療目的外組織の過熱を防ぐには、血液灌流による冷却のための休止時間を置く必要があり、これがHIFU治療のスループットを低めている。これらをできる限り原理から説明するとともに、HIFUを照準し治療を監視するイメージング手段や、治療スループットを向上させる研究についても言及する。

キーワード 強力集束超音波, HIFU, 超音波吸収, 超音波周波数, 空間的選択性, 熱伝導, 血液灌流

Abstract Although ultrasonic energy is relatively thin at the molecular level, it can cause irreversible changes to biological tissue after it accumulates as heat. Thermal treatment using high-intensity focused ultrasound (HIFU) is one of its applications. The scientific and engineering basis of this application is explained in this article. Because the ratio of biological tissue to convert ultrasonic energy to heat, i.e. ultrasonic absorption, is approximately proportional to ultrasonic frequency, this frequency must be chosen in accordance with the propagation distance in tissue to the target tissue to be treated. By choosing the HIFU exposure duration to be within the time in which no significant heat conduction takes place, the spatial selectivity of focused ultrasound can be utilized for medical treatment. To suppress the overheating of the intervening healthy tissue, a long pause between consecutive HIFU exposures is necessary to allow blood perfusion to cool the intervening tissue: this significantly lowers the throughput of HIFU treatment. These are explained in terms of the basic principles whenever possible. Imaging methods for use in HIFU and for monitoring the treatment as well as research to enhance the treatment throughput are also explained.

Key words High-intensity focused ultrasound, HIFU, Ultrasonic absorption, Ultrasonic frequency, Spatial selectivity, Heat conduction, Blood perfusion

1. まえがき

超音波のエネルギーは、分子レベルでは光などに比べて小さく、強力集束超音波 (HIFU: High Intensity Focused Ultrasound) 治療に用いられるような 1 kW/cm^2 レベルの高い超音波強度であっても、1分子当り 10^{-4} eV 程度にすぎない。図1に、これを医療に用いられている他の物理的手段と比較した。1 eV程度のエネルギーがあれば、生体を構成する化学結合を切断して生体に不可逆変化を与えることができる。可視光よりも波長の短い放射線や紫外線が、そのようなエネ

図1 医用超音波の分子レベルで見たエネルギー

梅村 晋一郎 正員 東北大学大学院医学工学研究科
E-mail sumemura@ecei.tohoku.ac.jp
Shin-ichiro UMEMURA, Member (Graduate School of Biomedical Engineering,
Tohoku University, Sendai-Shi, 980-8579 Japan).
電子情報通信学会 基礎・境界サイエティ
Fundamentals Review Vol.8 No.3 pp.168-176 2015年1月
©電子情報通信学会 2015

図2 医用超音波の作用域と安全域

図3 超音波の生体作用

図4 縦波の超音波吸収も主にずり粘性による

ギーを有することは、よく知られている。生体を構成するたん白に不可逆変化を与えるには、化学結合よりもエネルギーが何桁か低い水素結合を切断してたん白凝固させればよいが、超音波のエネルギーは、これに比べても1桁以上低い。

したがって、超音波によって生体に不可逆変化をもたらすには、分子レベルでは希薄な超音波のエネルギーを、不可逆変化を与え得るレベルまで蓄積することが必要である。そのためには、蓄積される超音波の強度に依存した時間が必要であるので、超音波強度を縦軸、時間を横軸に、超音波の作用域を概念的に示すと、図2のようになる。

また、超音波の作用を分類すると図3のようになる。特筆すべきは、超音波に共振する程度の大きさのマイクロ気泡が、超音波のエネルギーを時間的・空間的に蓄積することにより、生体の不可逆変化を促進することである。機械作用や加熱作用を促進するにとどまらず、蓄積した超音波エネルギーを気泡圧壊時に一気に放出することによって、化学作用すら引き起こすことが知られている。

超音波エネルギーは、超音波吸収により熱エネルギーに変

換されるが、その大部分は、生体のずり粘性に起因する。これは、縦波であっても、図4に示すように、媒質の体積変化だけでなく、ずり変形を伴って伝搬するためである。ここでは、超音波の生体作用のうち、この加熱作用に着目し、20世紀末から臨床的普及が始まっているHIFU治療を中心に据え、それについて、理工学的切り口から解説を展開する。

2. 超音波周波数の選択

超音波が生体中を伝搬するとき減衰すること、その減衰率が、高い超音波周波数ほど大きいことは、超音波をイメージング手段として用いる超音波診断において、超音波周波数を選択するにあたり重要な前提であるが、超音波治療においても、類似した考慮が必要である。すなわち、生体中一定の深さの目標を加熱するには、最適な超音波周波数がある。超音波周波数が低過ぎると加熱目標における超音波吸収が不十分で、一方、周波数が高過ぎると加熱目標まで到達する間に超音波が減衰してしまうためである。

超音波の減衰係数 α_T と吸収係数 α_B が、共に生体中で一様であると仮定し、更にそれが同じ周波数依存性を持つとする。すなわち、

$$\alpha_T = \alpha(f), \alpha_B = a\alpha(f) \quad (0 < a < 1) \quad (1)$$

ここで、 f は超音波周波数、 a は定数である。生体中を距離 L 伝搬した後の超音波パワーは、入射パワーを W_0 とすると

$$W = W_0 \exp(-2La(f)) \quad (2)$$

と表される。これらを用いると、距離当りの超音波吸収による発熱量は、

$$Q = 2aW_0\alpha(f)\exp(-2La(f)) \quad (3)$$

と表される。発熱量を最大化する周波数 f_0 は、(3)を f で偏微分して0と置いて、

$$0 = \frac{\partial Q}{\partial f_0} = 2aW_0(1 - 2La(f_0))\alpha'(f_0)\exp(-2La(f_0)) \quad (4)$$

$$\therefore f_0 = \alpha^{-1}(1/2L) \quad (5)$$

と求めることができる。

典型例として、減衰係数が

$$\alpha_T \cong 0.06 f \text{ [1/MHz/cm]}, \quad (6)$$

と近似できるとき、最適周波数は、

$$f_0 \cong (80 \text{ mm/L}) \text{ [MHz]}. \quad (7)$$

これに対応する生体中の超音波波長は、生体中の音速が1,500 m/s程度であることから

$$\lambda \cong L/50 . \quad (8)$$

と求めることができる。すなわち、生体を加熱するのに最適な超音波波長は、加熱目標の生体中の深さの1/50程度である。

実際のHIFU臨床機においても、このような超音波周波数が選ばれている。例を挙げると、生体中の伝搬距離 L が20 mm程度の前立腺の経直腸の治療には、0.4 mm程度の波長 λ を持つ周波数4 MHz程度の超音波が選ばれている。また、生体中の伝搬距離 L が80 mm程度の子宮筋腫や乳腺腫瘍の経皮的治療では、1.6 mm程度の波長 λ を持つ周波数1 MHz程度の超音波が選ばれている。

3. Fナンバーの選択

電磁波の波動としての性質を利用して空間的に限定した領域に作用を発生させて治療効果を得ようとする方法としては、放射線療法・光化学療法・電磁的ハイパサーミアなどが臨床に用いられている。しかし、放射線を除く電磁波は、集束効果を得るために人体の厚みの程度100～200 mmよりも十分に短い波長を選ぶと、生体中の減衰係数が大き過ぎて焦点域まで到達する前に減衰してしまい、逆に減衰係数が十分小さな長波長の電磁波を選ぶと、その波長が人体の厚み以上となり、集束効果が得られなくなってしまうという難点がある。また、放射線は、波長が短く、減衰係数も小さいが、コヒーレントな集束が現在の技術では不可能である。

これに対して、超音波は、人体の厚みの程度より2桁程度短い波長において、その厚みを伝搬する間の減衰が1桁程度と適切であるため、人体の厚みの中程に存在する厚みよりも1桁ほど小さなサイズの治療目的領域に適合する焦点域を、比較的容易に形成できるという特長を持つ。この集束性を生かすのに適したFナンバーについて考察してみる。

図5のような集束超音波音場を考えると、フォーカルスポットの超音波伝搬方向の寸法は、円形開口のトランスデューサについて

$$\Delta L \cong 2\xi F/D \cong 5\lambda(F/D)^2 . \quad (9)$$

と近似できる。ここで、 ξ は主ビームの幅である。すなわ

図5 超音波集束による伝搬方向の選択性

図6 集束超音波のシュリーレン像

ち、集束効果により得られる伝搬方向の選択性は、Fナンバー F/D に強く依存し、小さなFナンバーを選ぶほど大きな選択性が得られる。

しかしながら、生体中の超音波の伝搬は、肺・消化管中のガスや骨などにより妨げられるので、治療目的領域に超音波を集束しようとするとき、使い得るFナンバーは1程度以上というのが現実的である。したがって、実際のHIFU臨床機においても1程度のFナンバーが選択されている。図6には、典型的なHIFU音場のシュリーレン像を示した。このとき、

$$D \cong F \geq L \cong 80 \text{ mm} / f_0 [\text{MHz}] \cong 50\lambda \quad (10)$$

と近似できる。

Fナンバーの選択における例外は、乳腺である。ガスや骨などにより超音波伝搬が妨げられることがないので、全周に達する開口すら原理的に可能であるが、この場合、音速の非一様性を補償する制御をフォーカスに取り入れる必要があると考えられる。

4. 生体組織中の熱輸送

生体内で発生した熱は、熱伝導と血流によって輸送される。その結果として定まる生体組織中の温度 T は、次の生体熱輸送方程式(bio-heat transfer equation)⁽¹⁾によって近似的に解析・予測することができる。

$$C \frac{\partial T}{\partial t} = \kappa \left(\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} \right) + Q - w_B C_B T \quad (11)$$

ここで、 T は血流温度すなわち深部体温を基準とした温度、 Q は単位体積当りの発熱量であり、 C 、 κ は生体組織の体積比熱、熱伝導率であり、 C_B 及び w_B は血液の体積比熱及び灌流率である。この式で表されている近似は、血流による冷却効果を、方向性なく分布する温度一定の熱浴との熱交換に置き換えてしまうというかなり大胆なものであるが、実用上十分な精度で生体組織中の温度分布を予測することができるので、広く用いられている。

図7 集束超音波照射により生体中に形成される温度分布 表示輝度はそれぞれの分布について正規化した。

生体組織の体積比熱 C は $4 \text{ J} (\text{cm}^3 \cdot ^\circ\text{C})$ 程度、熱伝導率 κ は $5 \text{ mW} (\text{cm} \cdot ^\circ\text{C})$ 程度であるから、熱伝導による温度分布の鈍化を決めるそれらの比 C/κ は、 8 s/mm^2 程度の大きさである。すなわち、代表寸法 1 mm 程度の温度分布は 10 s 程度で鈍化する。一方、血液灌流の程度は、組織に依存して大きく異なり、時間的変動も大きい。灌流の時定数 $1/w_B$ すなわち単位体積の生体組織を同体積の血が灌流するに要する時間は、 $1 \sim$ 数分の程度である。生体組織と血液の体積比熱はほぼ等しい($C \equiv C_B$)から、空間的ななだらかな温度偏差は、この時定数で減衰する。

図6の集束超音波トランスデューサ(周波数 3 MHz 、曲率半径 35 mm 、長径 40 mm 、短径 20 mm)を用いて、前立腺の経直腸的治療を行う場合を想定して、前立腺組織中に形成される温度分布を式(11)を数值的に解いて求めて、図7に示した。ここで、 $C_B = C = 3.8 \text{ J} (\text{cm}^3 \cdot ^\circ\text{C})$ 、 $\kappa = 5.5 \text{ mW} (\text{cm} \cdot ^\circ\text{C})$ とおいた。組織依存性も時間的変動も大きい灌流率は、前立腺として典型的な値、 $w_B = 0.006 / \text{s}$ とおいた。この値は、灌流の時定数 2 分半程度に相当する。

超音波照射開始 4 s 後の温度分布は、超音波照射開始 0.1 s 後の温度分布と同様、超音波強度分布に近い。一方、超音波照射開始 300 s 後の温度分布は、 4 s の場合と大きく様子が異なり、鈍化している。

5. 超音波照射継続時間の選択と熱伝導

集束超音波照射により、フォーカルスポット付近に発生した熱は、熱伝導により周囲に拡散する。超音波の集束性を生かした空間選択性の高い加熱治療を行うには、この熱拡散が目立たない時間内に、治療目的組織を治療目的温度まで加熱

する必要がある。

図6及び7に示したような前立腺の経直腸的治療の例では、フォーカルスポットの直径は 1 mm 程度である。したがって、代表寸法 1 mm 程度の二次元熱拡散が支配的に起こるので、 $8 \text{ s/mm}^2 / (2 / \text{mm}^2) = 4 \text{ s}$ 程度以内に、治療目的組織を治療目的温度まで加熱すれば、超音波の集束性を生かした空間選択性の高い加熱治療を行うことができると見積もられる。このことは、図7の数値計算結果からも読み取ることができる。一方、子宮筋腫や乳腺腫瘍などの経皮的治療では、周波数 1 MHz 程度、波長 1.5 mm 程度の超音波を用いるので、 1 程度のFナンバーのときそのフォーカルスポットの直径は 3 mm 強である。したがって、代表寸法 3 mm 強の二次元熱拡散が支配的に起こるので、 $8 \text{ s/mm}^2 / (2 / 3^2 \text{ mm}^2) \approx 40 \text{ s}$ 程度以内に、治療目的組織を治療目的温度まで加熱すれば、超音波の集束性を生かした空間選択性の高い加熱治療を行うことができると見積もることができる。

LynnやFry兄弟らHIFU研究の先駆者たちは、この急速加熱の利点に、いち早く20世紀中頃に着目し、研究に着手した^{(2), (3)}。

6. 超音波休止時間の選択と血液灌流

フォーカルスポットからやや離れた生体組織では、温度勾配がなだらかなので、熱伝導の働きは弱く、その熱は、主に血流によって遠方に運ばれる。その冷却の時定数は、前述のように $1 \sim$ 数分の程度である。

集束超音波治療によって不可逆変化を与えるべきでない治療目的外組織の過熱を防ぐためには、1回の超音波照射と次の照射の間に、治療目的外組織の冷却を待つための休止時間を置く必要があるが、治療目的外組織はフォーカルスポットからやや離れたところに置くので、その休止時間の設定には、上記の時定数を考慮する必要がある。すなわち、特に他の冷却効果を期待できない場合には、 $1 \sim$ 数分程度の休止時間を置く必要があると見積もられる。

図7の場合について、超音波照射を 4 s で停止し、 20 s 間休

図8 集束超音波照射により生体中に形成される温度分布 ×は着目する中間点の位置を示す。表示輝度はそれぞれの分布について正規化した。

図9 集束超音波照射による焦点と中間点の温度変化

止したときの温度分布を数値計算し、図8に示した。また、そのときの焦点の温度変化と、体表と焦点との中間点(図8中×印により示した点)の温度変化を図9にプロットした。両者の温度変化を比較すると、特に、超音波照射停止後における温度低下の時定数が大きく異なることが分かる。焦点の温度が、数sの時定数で急速に低下しているのに対し、中間点の温度は、ピーク温度上昇値が焦点の1桁以下と低いものの、その低下の時定数は、横軸の範囲をはるかに超えていることが分かる。

実際の経直腸的前立腺治療の場合には、直腸壁の過熱を防ぐため、直腸壁に接する集束超音波トランスデューサの入った水袋に、15℃程度の脱気水を循環させている。この強制冷却効果により、超音波休止時間を上記の見積もりに比べて1桁短く抑えることを可能にしている。

これに対し、生体中伝搬距離が100 mmに近い経皮的治療では、皮膚表面からの冷却だけでは、治療目的外組織の過熱防止に十分ではない。そこで、実際に1分程度以上の休止時間を置いて超音波照射が行われている。

7. サーマルドース

細胞が死に至る速さは、多くの化学反応と同様に、温度が上がるとともに増加する。熱凝固温度においても、細胞が死に至るには、ごく短いものの一定の時間がかかる。In vitroの実験結果を基に、細胞死を一種の化学反応と見て、その速度の対数を温度に対してプロットすると、図10のように、いわゆるアウレニウスプロットで近似できる傾向を見せる。グラ

図10 細胞死の速度の温度依存性

フの傾きが、細胞死に必要な活性化エネルギーの大きさを表わしており、細胞死グラフが43℃付近で屈曲しているのは、43℃以上と以下では、細胞致死に必要な活性化エネルギーが異なることを表している。

図10は、43℃以上では、温度が1℃上がるごとに細胞死の速度が約2倍になり、43℃以下では、温度が1℃下がるごとに細胞死の速度が約1/4倍になることを示している。この関係を用いれば、細胞をある温度にさらした時間を、同じ致死率をもたらす43℃にさらした時間 t_{43} に置き換えることができる。すなわち、

$$t_{43} = \int_0^{t_{\max}} f(T(t)) dt, \quad f(T) \equiv \begin{cases} 2^{T-43^{\circ}\text{C}} & (T \geq 43^{\circ}\text{C}) \\ 4^{43^{\circ}\text{C}-T} & (T \leq 43^{\circ}\text{C}) \end{cases} \quad (12)$$

この t_{43} は、thermal equivalent dose または単にサーマルドース (thermal dose) ⁽⁴⁾ と呼ばれ、ハイパーサーミア (hyperthermia) に代表される熱治療の定量化指標として用いられてきた。

集束超音波治療においても、フォーカルススポット中ではなく、その周辺の治療目的組織や目的外組織については、最高温度が熱凝固温度未満の比較的長い温度履歴による治療効果や副作用を評価すべき場合がある。かなり大づかみな指標とはいえ、このような目的には有用である。

8. イメージングによる照準と監視

集束超音波治療のような非侵襲的あるいは低侵襲治療では、観血的手術とは異なり、治療目的組織を術者が肉眼視することはできないので、治療を照準・監視するイメージングが必須である。HIFU臨床機器には、そのイメージング手段として、超音波診断装置と同様の超音波エコーイメージングを用いる機器とMRI(磁気共鳴イメージング)を用いる機器とがある。

超音波エコーイメージングの原理的特長は、たとえ生体中の音速不均一によって超音波が屈折する効果が無視できない場合であっても、治療用と照準用の超音波がほぼ同様に屈折するため、正しい照準が可能である点である。また、撮像速度がフレーム当たり1～100 msの程度で、1 s程度のMRIに比べて高く、実時間性に優れる点、更に、装置コストとスペースがMRIの1～2桁小さいことも利点に挙げられる。

MRIの特長は、非観血的な温度マッピングが可能な点である。これは、生体の熱凝固を主な作用機序とするHIFU治療にとって、大きな利点であり、その大きな装置コストやスペースにもかかわらず、臨床応用が進んでいる理由となっている。その原理については、次章に述べる。MRIによって治療目的及び目的外生体組織の治療中温度履歴を測定できれば、前述のサーマルドースの分布を算出することができ、それを基に、治療効果及び副作用を術中評価することもできる。

一方、従来の超音波エコーイメージングでは、沸騰または音響キャビテーションによってマイクロ気泡が発生しない限り、治療による生体組織の変化を検出することは困難である。

図11 集束超音波照射シーケンスによる前立腺組織中のサーマルドーズ分布

しかし、内田⁽⁵⁾は、前立腺の経直腸的治療において、沸騰によってHIFU焦点に発生するマイクロ気泡を、治療に有効な温度分布の術中確認に役立てている。まず、HIFU焦点がちょうど100℃に到達すれば、治療目的領域全体を漏れなく熱凝固させることのできるHIFU治療シーケンスを、4.に述べたような生体熱輸送方程式による数値計算や動物実験などを基に定めておく。図11は、前立腺経直腸的HIFU治療シーケンスの一例について、前立腺組織中に形成される温度履歴を数値計算し、その結果として得られるサーマルドーズの分布をプロットしたものである。3 s間のHIFU照射の後、6 s休止する間に、直腸壁に平行に焦点を3 mmずつ移動するシーケンスである。ここで、43℃において4時間というサーマルドーズは、実質的に全ての細胞が死に至る条件である。

内田らは、術中において、超音波エコー像を基に、沸騰によりマイクロ気泡が発生する超音波強度のしきい値を求め、そのしきい値を僅かに超えた条件で、各焦点における沸騰を確認しながらHIFU照射シーケンスを進めることにより、治療目的領域全体の熱凝固を達成している。

9. MRIによる温度マッピング

MRIにより計測可能な物理量のうち、温度に対する感度を持つものは、平衡磁化、緩和時間T1及びT2などもあるが、HIFU治療中の温度マッピングに使われているのは、プロトンの磁気共鳴周波数 f_p の温度依存性である⁽⁶⁾。 f_p はプロトンの感じる磁界 B_{LOC} に比例し、その比例係数は原子核固有の磁気回転率 γ である。しかし、 B_{LOC} は、外部から印加した磁界 B_{OUT} に必ずしも等しくはなく、着目するプロトン周囲に分布する電子により一部遮蔽されて、やや減弱したものとなる。すなわち、

$$2\pi f_p = \gamma B_{\text{LOC}} = \gamma B_{\text{OUT}} (1 - \sigma(T)) \quad (13)$$

ここで、 $\sigma(T)$ は遮蔽係数と呼ばれ、一般に温度依存性があり、これを利用する温度マッピングの可能性がある。

水分子を構成するプロトン周囲の電子分布は、着目するプロトンが隣接する水分子と水素結合しているか否かに依存す

る。その遮蔽効果は、電子が束縛されている程度の低い自由な水分子で大きく、水素結合している水分子で小さい。水素結合している水分子の割合は、温度の上昇とともに減少するので、結果として、 $\sigma(T)$ は、温度上昇とともに増加する。したがって、 f_p は、温度上昇とともに低下する。その温度係数は、約-0.01 ppm/℃である。MRI像中の各ピクセルのMRI信号の位相は、周波数 f_p で回転しているので、隣接する時相間の位相差分像を求めると、位相差の分布から温度分布を求めることができる。これが、水分子を構成するプロトンの磁気共鳴周波数 f_p の温度依存性を利用した温度マッピングの原理であり、HIFU治療中の治療目的及び目的外組織の温度マッピングに用いられている。

この温度係数は、純水であるか生体組織を構成する水分子であるか、生体組織が熱凝固する前であるか後であるかによって大きくは変化せず、その変化幅は10%以内である。

しかしながら、水分子ではなく脂肪など炭化水素分子を構成するプロトンには、上記の水素結合による効果は当てはまらない。脂肪分子については、温度係数が更に小さい磁化率の影響が支配的となり、結果として、磁気共鳴周波数 f_p の温度係数は、-0.001 ppm/℃程度以下である。したがって、水分子を構成するプロトンと脂肪分子を構成するプロトンとが混在する生体組織の温度を、前者の温度係数を用いて評価すると、温度変化を過小評価してしまうことになる。そこで、乳腺など、脂肪分子を構成するプロトン比率が水分子を構成するプロトンに対して比較的大きい生体組織については、あらかじめ、脂肪の水に対するケミカルシフトを利用して脂肪：水の比を求めておき、脂肪からの信号を抑圧した残りのMRI信号について、水分子を構成するプロトンの温度係数を適用することも考えられる。

10. 超音波による熱凝固検出

生体中を伝搬する超音波の音速や減衰の温度依存性を利用して、生体中の温度分布を超音波によって計測する研究⁽⁷⁾や、熱凝固をずり弾性の変化により検出する研究⁽⁸⁾が進められている。ここでは、既に臨床機に搭載されている方法として、熱凝固による超音波散乱の変化を利用する方法⁽⁹⁾について、その原理を述べる。

生体組織中の細胞の配列は、熱凝固によって変化する場合が多い。図12は、ブタ肝臓にHIFU照射した後、EMT (Elastika Masson Trichrome) 染色した組織の光学顕微鏡による病理像である⁽¹⁰⁾。HIFUフォーカスポット外の肝細胞が比較的一定の隙間を保って規則的に並んでいるのに対し、フォーカスポット内の細胞については、配列の規則性が低下し、比較的一定の間隔で存在していた隙間が見えなくなっている。対応する超音波エコー像では、HIFUフォーカスポット内の超音波散乱強度が、熱凝固によって僅かながら有意に低下していた⁽¹⁰⁾。

HIFUフォーカスポット内の超音波散乱強度は、熱凝固によって減少するか増加するかは、生体組織の特性に依存し

図12 HIFU照射により熱凝固した肝組織の病理像 (a) フォーカスポットの全体像, (b) フォーカスポット外の組織, (c) フォーカスポット内の組織

て一定ではない。筋組織では、熱凝固によって筋繊維が僅かに収縮するため、隣り合う筋繊維の隙間がやや増加する結果、HIFU フォーカスポット内の超音波散乱強度が僅かながら有意に増加することが確かめられている。

経直腸の前立腺治療においては、熱凝固によってHIFU フォーカスポット内の超音波散乱強度が僅かながら有意に増加するので、これを利用したTCM (Tissue Change Monitor) と名付けた機能が臨床機に搭載されている。一般には、がん組織と正常組織の間で、HIFU フォーカスポット内の超音波散乱強度について、熱凝固による変化の程度や、その符号すら変わる可能性がある。この可能性は、原発性の高分化のがんでは小さく、低分化のがんほど大きい。前立腺がんの場合には、低分化であってもびまん性なので、この懸念は小さいと考えられる。

11. 治療スループットの向上

ここまで、分子レベルでは希薄な超音波のエネルギーを、生体に不可逆変化を与え得るレベルまで熱エネルギーとして蓄積して、治療効果を得る方法として集束超音波治療法を紹介してきた。しかし、6. に述べたように、正常組織の過熱を防ぐに十分な休止時間が超音波照射間に必要なため、この治療法には、スループット、すなわち、治療体積／治療時間が低いという難点がある。この難点の打開は、集束超音波治療法を将来更に広く普及させるためには、克服しなければならない課題である。その打開には、超音波エネルギー当りの熱凝固体積を増加させる必要がある。

12. アレー形トランスデューサ素子数の選択

焦点を固定して超音波照射したときの熱凝固領域の形状は、図5～7や(9)式から推測されるように、超音波伝搬方向に長い(長さ ΔL 程度、幅 ξ 程度)形状であり、体積／表面積が比較的小さいため、熱伝導による熱損失が比較的大きく、

熱効率的に有利ではない。そこで、継続する超音波照射時間の間に、焦点を方位方向に高速走査する⁽¹¹⁾か、焦域を方位方向に拡大するフォーカシング^{(12),(13)}を用いることにより、熱凝固領域を幅方向に拡大して、体積／表面積比を改善して、熱効率を向上させることが考えられる。

焦点の高速走査も、焦域を拡大するフォーカシングも、トランスデューサをアレー形としてフォーカシングを電子制御することにより可能である。一般に、素子幅を半波長以下に刻めば、任意のフォーカシングが可能となるが、波長を式(8)のように選び、Fナンバー1程度のトランスデューサを刻むと、必要な素子数は一次元方向に

$$N \cong 2D/\lambda \cong 2F/\lambda \geq 2L/\lambda \cong 100 \quad (14)$$

したがって、二次元アレーを構成するには $N^2 \cong 10,000$ 程度の膨大な素子数が必要となってしまう、非現実的である。そこで、図13のように、トランスデューサを曲面として幾何学的焦点を与えた上で、上記の機能を実現するに必要なだけトランスデューサを刻むことを選択してみる。すると、アレー形トランスデューサから同時に送信される波の数は、方位方向の焦点変移量を ζ と置くと、 $\zeta D/F\lambda$ と概算されるので、必要な素子数は一次元方向に

$$N \cong 2\zeta D/F\lambda \quad (15)$$

と概算される。更に、熱源の方位方向の幅を、伝搬方向の奥行と同程度以上に拡大するため、

$$\zeta \cong \Delta L \cong 5\lambda(F/D)^2 \quad (16)$$

のように選択し、Fナンバーを1程度すなわち $D \cong F$ と選択すると、

図13 集束超音波焦点を方位方向に移動するのに必要な素子数の考察

$$N \cong 10F/D \cong 10 \quad (17)$$

と概算され、二次元アレーを構成するのに必要な素子数は $N^2 \cong 100$ 程度の実現しやすい数となる。

13. マイクロ気泡による加熱の促進

体に照射する超音波エネルギー当りの治療効果を抜本的に高めるには、超音波のエネルギーを生体に不可逆変化を与え得るレベルまで蓄積する手段として、マイクロ気泡を用いることが考えられる。超音波に共振するサイズのマイクロ気泡は、超音波のエネルギーを時間的・空間的に蓄積し、それを気泡圧壊時に一気に放出することが知られているが、マイクロ気泡には、図2に示したように、超音波の生体作用を強調する様々なメカニズムがある。ここでは、超音波加熱の促進に絞って説明を進める。

マイクロ気泡による超音波吸収、すなわち超音波エネルギーの熱エネルギーへの変換を超音波周波数3 MHzの場合について数値計算し、マイクロ気泡の静止半径の関数としてプロットしたのが図14である⁽¹⁴⁾。この計算結果から、共振サイズに近いマイクロ気泡が血中に体積濃度として1 ppm程度存在すれば、生体の超音波吸収が倍増すると予測される。そこで、ラットの腎臓にごく細い熱電対を刺し、それにフォーカスしてHIFU照射する実験を行い、計測される温度上昇を、安定化マイクロ気泡製剤の投与前後で比較した。結果を図15に示す。マイクロ気泡によって生体の超音波加熱が顕著に促進されることが確認された⁽¹⁴⁾。

超音波加熱を促進するマイクロ気泡を治療目的組織に送達するには、安定化マイクロ気泡製剤を投与する以外に、超音波刺激によりマイクロ気泡に相変化するナノ液滴⁽¹⁵⁾を投与する方法などもあるが、以下では、著しく高い強度の短い超音波パルスによって引き起こされるキャビテーションによって、治療目的組織にマイクロ気泡を生成する試み⁽¹⁶⁾について述べる。

加熱凝固治療に通常用いられるよりも1桁以上高い32 kW/cm²の強度を持つ周波数1 MHz、長さ100 μ sの集束超音波パ

図14 マイクロ気泡の超音波吸収

図15 ネズミ腎臓の超音波加熱の安定化マイクロ気泡による促進

図16 大振幅超音波パルス照射によるマイクロ気泡雲の生成 (a) 中央焦点, (b) 下方焦点, (c) 上方焦点におけるマイクロ気泡雲の生成, (d) 加熱用集束超音波照射中のマイクロ気泡雲

図17 大振幅超音波パルス照射に続く加熱用HIFU照射による生体組織の熱凝固 (a) 大振幅超音波パルスあり, (b) 大振幅超音波パルスなし

ルスを、128素子の球面状アレー形トランスデューサを用いて、ポリアクリルアミドゲルに3点照射するサイクルを10回繰り返すことにより、キャビテーションを引き起こして発生させたマイクロ気泡雲を図16に示す⁽¹⁶⁾。図17(a)は、同条件による集束超音波パルスに引き続き、加熱凝固治療に通常用いられる程度の強度0.9 kW/cm²の超音波を10 s間照射したトリ胸肉の断面である。図17(b)の集束超音波パルスなしの場合と比較して、用いた超音波エネルギーがほぼ同等であるにもかかわらず、はるかに大きな体積を加熱凝固することに成功している。集束超音波パルスなしでは、発熱量が不十分なため、3点並べたフォーカスポットのうち熱凝固されたのは熱拡散の少ない中央のみであった⁽¹⁶⁾。

14. むすび

集束超音波治療のうち、現在、臨床的に実用化している加熱凝固治療を中心として、主に、その理工学的基礎を述べた。特に、超音波周波数、集束におけるFナンバー、電子フォーカスのためのアレー形トランスデューサの素子数、超音波照射継続時間と休止時間が、どのような原理的な考え方の下に選択されているのかについて説明を試みた。更に、現在実用化している方式の難点である治療スループットについて、その向上を目指した研究についても書き添えた。集束超音波治療に興味を持つ読者だけでなく、それ以外の分野を専門とする読者にとっても、工学的選択をする際に多少でも参考になることがあれば、この上なく幸いである。

文 献

- (1) H.H. Pennes, "Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm," J. Appl. Physiol. vol.1, no.2, pp.93-122, 1948.
- (2) J.G. Lynn, R.L. Zwemer, A.J. Chick AJ and A.E. Miller, "A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology," J. General Physiology, vol.26, no.2, pp.179-193, 1943.
- (3) P.D. Wall, W.J. Fry, R. Stephens, D. Tucker, and J.Y. Lettvin, "Changes produced in the central nervous system by ultrasound," Science, vol.114, no.2974, pp.686-687, 1951.
- (4) S.A. Sapareto and W.C. Dewey, "Thermal dose determination in cancer-therapy," vol.10, no.6, pp.787-800, 1984.
- (5) T. Uchida, N.T. Sanghvi, T.A. Gardner, M.O. Koch, D. Ishii, S. Minei, T. Satoh, T. Hyodo, A. Irie, and S. Baba, "Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2NOMO localized prostate cancer: A preliminary report," Urology, vol.59, no.3, pp.394-398, 2002.
- (6) Y. Ishihara, A. Calderon, H. Watanabe, K. Okamoto, Y. Suzuki, K. Kuroda and Y. Suzuki, "Precise and fast temperature mapping using water proton chemical-shift," Magn. Reson. Med., vol.34, no.6, pp.814-823, 1995.
- (7) D.L. Liu and E.S. Ebbini, "Real-time 2-D temperature imaging using ultrasound," IEEE Trans. Biomed. Eng., vol.57, no.1, pp.12-16, 2010.
- (8) F.L. Lizzi, R. Muratore, C.X. Deng, J.A. Ketterling, S.K. Alam, S. Mikaelian, A. Kalisz, "Radiation-force technique to monitor lesions during ultrasonic therapy," Ultrasound Med. Biol., vol.29, no.11, pp.1593-1605, 2003.
- (9) G. Schatzl, N. Sanghvi, W. Chen, A. Lowe, and M. Marberger, "Real time monitoring of tissue changes during the treatment of prostate cancer with high intensity focused ultrasound (HIFU)," J.

Endourology, vol.24, A170, 2010.

- (10) T. Shishitani, R. Matsuzawa, S. Yoshizawa, and S. Umemura, "Changes in backscatter of liver tissue due to thermal coagulation induced by focused ultrasound," J. Acoust. Soci. Ame., vol.134, no.2, pp.1724-1730, 2013.
 - (11) K.B. Ocheltree, P.J. Benkerser, L.A. Frizzell, and C.A. Cain, "An ultrasonic phased-array applicator for hyperthermia," IEEE Trans. Sonics Ultrason., vol.31, no.5, pp.526-531, 1984.
 - (12) C.A. Cain and S. Umemura, "Concentric-ring and sector-vortex phased-array applicators for ultrasound hyperthermia," IEEE Trans. Microw. Theory Tech., vol.34, no.5, pp.542-551, 1986.
 - (13) S. Umemura and C.A. Cain, "The sector-vortex phased array: acoustic field synthesis for hyperthermia," IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectri. Freq. Control, vol.36, no.2, pp.249-257, 1989.
 - (14) S. Umemura, K. Kawabata, and K. Sasaki, "In vivo acceleration of ultrasonic tissue heating by microbubble agent," IEEE Trans Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control, vol.52, no.10, pp.1690-1698, 2005.
 - (15) K. Kawabata, N. Sugita, H. Yoshikawa, T. Azuma, and S. Umemura, "Nanoparticles with multiple perfluorocarbons for controllable ultrasonically induced phase shifting," Jpn. J. Appl. Phys., vol.44, no.6B, pp.4448-4852, 2005.
 - (16) 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," Jpn. J. Appl. Phys., vol.50, no.7S, 07HF13, 2011.
- (US 研究会提案, 平成26年10月14日受付 10月21日最終受付)

梅村晋一郎 (正員)

1975 東大・工・物理工学卒, 1980 同大学院工学研究科博士課程了, 工博。現在, 東北大学大学院医学研究科教授。医用超音波工学, 特に, 超音波治療の研究に従事。1991, 2005 菊地賞 (日本超音波医学会優秀論文賞), 1991 注目発明賞 (科学技術庁選定), 2006 市村賞産業賞, 2009 科学技術賞各受賞。IEEE Fellow, ASA Fellow。