集束超音波による生体内精密治療*

— 静脈瘤治療用トランスデューサー設計を例に —

Focused Ultrasound Transducer Design for Lower Extremity Varicose Vein Treatment

葭仲 潔** 鈴木 潤*** 東 隆**** 高木 周****
宮田哲郎† 松本洋一郎****

Kiyoshi YOSHINAKA, Jun SUZUKI, Takashi AZUMA, Shu TAKAGI, Tetsuro MIYATA and Yoichiro MATSUMOTO

Key words focused ultrasound therapy, varicose vein, low invasive medical treatment

1. はじめに

近年、超音波を用いた治療法として強力集束超音波(HIFU: High Intensity Focused Ultrasound)が挙げられる。集束超音波は、体外から照射した超音波エネルギーを体内の目的部位で集束させることにより、焦点部位での温度上昇や物理刺激によって治療を行う手法である^{1)~3)}。皮膚切開なしに治療できることから、患者への身体的負担が少なく、切開痕を伴わないことから審美的にも優れた治療法である。対象疾患によっては日帰り治療も可能であり、非常に注目されている治療法である。その反面、体内では皮膚、脂肪、筋肉などの多媒質中を超音波が伝搬していくため、反射、屈折、減衰により、単媒質中と比較して目的とする幾何焦点にエネルギーが集束しない、あるいは減衰等によって集束点において必要なエネルギーが得られないなどの問題点も存在する。この問題点を解決する手法として、多チャンネル素子を用いた位相制御による焦点制御^{4)~6)}、焦点での加熱を増強するマイクロバブル(超音波造影剤)^{7)~12)}、ナノ粒子を用いる手法などさまざまな研究開発が積極的に進められている^{13)~15)}。

集束超音波治療の臨床に目を向けると、その歴史は半世紀ほど前にさかのぼる¹⁶⁾。1950年代にはFryら、岡らによって集束超音波治療が行われている¹⁷⁾。超音波画像など超音波装置の進歩により、1980年代後半から再び脚光を浴び始め、現在ではさまざまな部位に対する集束超音波治療機器が市場に送り出されている。治療対象として子宮筋腫、前立腺肥大症、前立腺がん、肝がん、乳がんなど国内外で臨床研究等が進められている。最近では、集束超音波によるパーキンソン病の治療や疼痛緩和治療にも用いられている。

本稿では、筆者らが行った集束超音波による下肢静脈瘤治療に関する研究を例に、生体内精密治療を目的とした集束超音波照射装置(トランスデューサー)の設計開発について述べる^{18)~22)}。

2. 静脈瘤治療

静脈瘤とは、主に下肢静脈において静脈血管内の弁機能が損なわれ、血管のポンプ機能が低下し、血液の滞留によりむくみや痛みを伴う疾患のことである。現在、レーザーによる血管閉塞治療、血管を抜去するストリッピング手術などがある。われわれは、集束超音波を用いた血管閉塞術のためのトランスデューサーの開発を行った。主に皮膚直下8~10 mm程度の表在静脈血管をターゲットとするため、焦点領域の精密な制御が必要となる。

3. 超音波照射装置

集束超音波トランスデューサーの一般的な形態として、凹面型単板振動子が挙げられる。図1は、静脈瘤治療研究用に開発した集束超音波トランスデューサーの一例である。また、図2に実験装置の模式図を示す。凹面トランスデューサーは中央に穴があり、そこに超音波診断機用プローブが設置できるようになっている。超音波診断画像により、ターゲットとなる血管を確認し、トランスデューサーの位置合わせを行うこととなる。外側のケースは脱気された冷却循環水で満たされ、先端には非常に薄いゴムで作製された水袋が装着される。超音波は水、ゴム膜を介して体内に伝搬する。

集束超音波による静脈瘤治療用トランスデューサーの開発において、重要なポイントは、

- ① 集束超音波焦点形状(加熱領域)設計および皮膚熱傷の防止
- ② ターゲットとなる血管位置の正確な把握である。

*原稿受付 平成27年2月2日

**(独)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(茨城県つくば市並木1-2-1)

***東京都健康長寿医療センター血管外科(東京都板橋区柴町35-2)

****東京大学(東京都文京区本郷7-3-1)

†国際医療福祉大学臨床医学研究センター(東京都港区赤坂8-10-16)

図1 集束超音波トランスデューサー

図2 集束超音波による静脈瘤血管閉塞治療

4. 集束超音波焦点形状

超音波トランスデューサーを設計する際のパラメーターとしては、超音波の周波数、開口径、診断プローブのための中央の穴径、凹面トランスデューサーの幾何焦点距離が挙げられる。開口径と焦点距離に関しては、その比である f 値（焦点距離÷開口径）も重要なパラメーターの一つである。これらのパラメーターを組み合わせることによって、集束超音波によるエネルギー密度の高い領域（焦点形状）のコントロールを行うことができる。図3にこれらパラメーターの模式図を示す。

今回は数値シミュレーションを用いて、焦点形状の確認を行った。

この音場数値シミュレーションは、トランスデューサー表面の単位面積当たりの超音波出力を1として、水中を伝搬する超音波において、幾何焦点近傍での位相の重ね合わせによる超音波強度をコンター図で示している。線形の計算であり、減衰等は考慮していない簡単なモデルである。縦軸、横軸共に0を幾何焦点とし、縦軸は超音波の伝搬方向、横軸は伝搬方向に垂直な方向（トランスデューサーの

図3 トランスデューサーのデザインパラメーター

図4 1.5 MHz, 開口径 100 mm, 穴径 50 mm, 焦点距離 100 mm

径方向)を示している。また、単位は mm である。カラーバーのパターンは同じだが、それぞれのグラフで最大値は異なっていることに注意が必要である。この理由としては、幾何焦点における音圧強度の最大値に対する2次、3次ピークの比に重要な意味があるからである。例えば、2次ピークの位置が皮膚位置に一致してしまうと、皮膚熱傷のリスクが上昇することが考えられる。一般的に、トランスデューサーに入力する電圧値を上昇させる際、幾何焦点における最大音圧は、線形領域においては、入力電圧に比例して上昇する。その際、2次ピークや3次ピーク等もそれに合わせて上昇する。カラーバーの最大値に対する色比率を固定すれば、最大値に対するそれらの比を分かりやすく提示する方法となる。図4～7にそれぞれのパラメーターによるシミュレーション結果を示す。

図5 2.5 MHz, 開口径 100 mm, 穴径 50 mm, 焦点距離 100 mm

図7 2.5 MHz, 開口径 100 mm, 穴径 50 mm, 焦点距離 70 mm

図6 1.5 MHz, 開口径 100 mm, 穴径 50 mm, 焦点距離 70 mm

図4と図5を比較すると、超音波の周波数を上昇させることによって、波長が短くなるため、焦点形状が縮小していることが分かる。より小さい焦点形状が要求される場合は、周波数を上昇させればよいことが分かる。ただし、周波数を上昇させると体内での減衰が大きくなるが、今回は体内の浅い部分がターゲットとなるため、ある程度の高い周波数は許容される。次に図6、図7は図4、図5に比較し、焦点距離を短くしている。これにより、焦点の長軸長が短くなっていることが分かる。焦点形状の長軸側の長さが長くなると、皮膚位置に加熱領域が近づく可能性があり、これも皮膚熱傷のリスクを上昇させることになる。

次に、実際のトランスデューサーにおける音圧分布の計

図8 1.1 MHz, 開口径 100 mm, 穴径 50 mm, 焦点距離 100 mm 照射中心軸音圧分布

図9 1.6 MHz, 開口径 100 mm, 穴径 50 mm, 焦点距離 100 mm 照射中心軸音圧分布

測結果を示す。図8は周波数 1.1 MHz, 開口径 100 mm, 穴径 50 mm, 焦点距離 100 mm のトランスデューサーを用いた照射中心軸方向の音圧分布である。図9は周波数

図 10 BSA (bovine serum albumin) ゲルによる温度上昇領域計測

図 11 超音波プローブの違いによる血管画像精度

1.6 MHz, 開口径 100 mm, 穴径 50 mm, 焦点距離 70 mm のトランスデューサーを用いた照射中心軸方向の音圧分布である。これらから分かるように、周波数を高くし、焦点距離を短くすることによって、非常にシャープな焦点領域の形成ができてることが分かる。図 10 に、70 度以上になると白色変性が起こる特殊な透明ゲルによる、温度上昇領域を計測した際の実験例を示す。照射強度、あるいは照射時間を変えることによって、熱変性領域（温度上昇領域）をコントロール可能なことが分かる。

5. 血管位置確認における精度向上

診断機の画像解像度向上によるターゲッティング精度の向上も、超音波による精密治療において重要な要素である。超音波はその特性から、リアルタイムでターゲットとなる血管を観察することが可能である。当初、超音波診断プローブはセクターと呼ばれるものを使用していたが、解像度の問題から、血管への精密な超音波照射の位置合わせが行えていなかった。そこで、新たに比較的表層を高分解能で観察できるリニアプローブを採用し、照射位置合わせの精度向上が行えることを確認した。図 11 にセクターおよびリニアの超音波画像を示す。

6. 集束超音波による精密治療

本稿で例として取り上げた静脈瘤治療用集束超音波トランスデューサーの研究開発では、シミュレーション、in vitro, in vivo 実験など PDCA サイクルをまわすことにより、初期型トランスデューサーで初めて動物実験で 1 カ所の血管閉塞に成功し、次号機では診断用プローブを高画質化したことによって、複数箇所の同時閉塞に成功し

た^{18)~22)}。しかしながら皮膚熱傷が複数回生じたことから、3 号機では、さらにトランスデューサー設計に関するさまざまなパラメーターに関して、本稿で紹介したようなシミュレーション等を駆使し、設計開発を行った。その結果、皮膚熱傷なしに皮下組織の熱変性を常に実行できるトランスデューサーの開発に成功している。

7. 超音波による精密治療の今後の展望

本稿で述べたように、超音波治療はすでにさまざまな疾患部位に対して実施されており、非常に注目されている治療法ではあるが、まだまだ開発途上であることも事実である。今後は超音波のリアルタイム性を生かした治療モニタリング技術の開発が、超音波治療の爆発的な普及のキーテクノロジーとなるであろう。また、近年では薬剤、ナノ粒子や体内インプラントに対して体外から超音波を照射することにより、照射部位のみにおいてピンポイントで付加機能を発現させる、あるいは薬剤の効果発現を促進させるような手法も盛んに研究されている。筆者はこれを、エネルギー励起型機能化生体材料 (Energy activated functional bio-material) と呼んでいる。照射するエネルギーとしては X 線や光などもあるが、その中でも超音波は、その安全性、体内透過性において優れた点を有する。今後このようなコンビネーション技術の発展により、精密治療は、薬剤や抗体等²³⁾の生化学的ターゲットによるエネルギー励起型精密治療へシフトしていくと筆者は考えている。また、超音波による骨折治癒促進など、物理刺激による細胞生理活性なども、いまだ未解明の部分が多い。これら細胞と物理刺激のインタラクションはメカノバイオロジーと呼ばれているが、このような研究開発が進展すれば、超音波による生体内精密治療のさらなる発展に寄与することは間違いない。

8. ま と め

本稿では、下肢静脈瘤治療用超音波トランスデューサーの設計開発を例に、集束超音波による生体内精密治療について言及した。超音波エネルギーによる治療は、上述したようにさまざまな可能性を秘めており、今後のさらなる研究開発の進展が期待される。

参 考 文 献

- 1) S. Vaezy et al.: Real-time Visualization of High-intensity Focused Ultrasound Treatment Using Ultrasound Imaging, *Ultrasound in Medicine & Biology*, **27** (2001) 33.
- 2) J. Kennedy et al.: High Intensity Focused Ultrasound: Surgery of the Future?, *The British Journal of Radiology*, **76** (2003) 590.
- 3) F.A. Jolesz et al.: MR Imaging-controlled Focused Ultrasound Ablation: A Noninvasive Image-guided Surgery, *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, **13** (2005) 545.
- 4) M. Fink: Time Reversal of Ultrasonic Fields-Part I Basic Principles, *IEEE Trans. UFFC*, **39**, 5 (1992) 555.
- 5) R. Narumi et al.: Focus Control Aided by Numerical Simulation in Heterogeneous Media for High-Intensity Focused Ultrasound Treatment, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **52**, 07HF01 (2013) 1.

- 6) K. Yoshinaka et al.: Compact Module Transducer for HIFU Therapy, Proc. of 34th USE, (2013) 323.
- 7) Y. Kaneko et al.: Use of a Microbubble Agent to Increase the Effects of High Intensity Focused Ultrasound on Liver Tissue, European Radiology, **15**, 7 (2005) 1415.
- 8) 葭仲 潔ほか: ソナゾイドによる加熱増強効果の検討, Innervision, **24**, 6 (2009) 85.
- 9) K. Kajiyama et al.: Micro-bubble Enhanced HIFU, Physics Procedia, **3**, 1 (2010) 305.
- 10) H. Utashiro et al.: Temperature Distribution in Heating Experiment Using HIFU and Microbubbles, AIP Conf. Proc., **1215** (2010) 153.
- 11) T. Nishihara et al.: Heating Location Control of HIFU Treatment Enhanced with Microbubbles, AIP Conf. Proc., **1359** (2011) 235.
- 12) 葭仲 潔ほか: 造影剤気泡による加熱増強効果を用いた集束超音波治療手法の開発, 化学工学, **78**, 9 (2014) 604.
- 13) A.H. Lo et al.: Acoustic Droplet Vaporization Threshold: Effects of Pulse Duration and Contrast Agent, IEEE Trans. UFFC, **54** (2007) 933.
- 14) K. Kawabata et al.: Enhanced and Site-Specific HIFU Treatment with Phase-Change Nano Droplet, Ultrasonics Symposium, 2007, IEEE, (2007) 5.
- 15) S. Qin, C. F. Caskey and K.W. Ferrara: Ultrasound Contrast Microbubbles in Imaging and Therapy: Physical Principles and Engineering, Phys. Med. Biol., **54** (2009) 27.
- 16) J.G. Lynn, R.L. Zwemer and A.J. Chick: The Biological Application of Focused Ultrasonic Waves, Science, **96**, 2483 (1942) 119.
- 17) M.R. Bailey et al.: Physical Mechanisms of the Therapeutic Effect of Ultrasound (A Review), Acoustical Physics, **49** (2003) 369.
- 18) R. Ohta et al.: Development of HIFU Therapy System for Lower Extremity Varicose Veins, AIP Conf. Proc., **1113** (2008) 362.
- 19) N. Senoo et al.: Development of Noninvasive Vascular Occlusion Method with HIFU, AIP Conf. Proc., **1215** (2009) 327.
- 20) N. Senoo et al.: Development of HIFU Treatment for Lower Extremity Varicose Veins, AIP Conf. Proc., **1359** (2011) 30.
- 21) H. Ushijima et al.: Measurements of HIFU-induced Lesions in BSA Gel Phantoms for HIFU Treatment of Varicose Veins of Lower Extremity Varicose Veins, AIP Conf. Proc., **1359** (2011) 53.
- 22) 鈴木潤ほか: 集束超音波を用いた低侵襲血管閉塞手法, 超音波テクノ, **23**, 3 (2011) 76.
- 23) M.A. Wheatley et al.: Polymeric Ultrasound Contrast Agents Targeted to Integrins: Importance of Process Methods and Surface Density of Ligands, Biomacromolecules, **8** (2007) 516.

葭仲 潔

2002 年京都大学大学院工学系研究科機械工学専攻博士後期課程修了。博士 (工学)。現在, (独)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主任研究員。

鈴木 潤

2011 年東京大学大学院医学系研究科修了。医学博士。現在, 東京都健康長寿医療センター血管外科外科専門医, 心臓血管外科専門医, 脈管専門医。

東 隆

1998 年東京大学大学院工学系研究科修士課程修了。工学博士。現在, 東京大学大学院工学系研究科特任准教授。

高木 周

1995 年東京大学大学院工学系研究科博士課程修了。博士 (工学)。現在, 東京大学大学院工学系研究科教授。

宮田哲郎

1979 年東京大学医学部医学科卒業。医学博士。現在, 国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授。山王病院・山王メディカルセンター血管病センターセンター長。

松本洋一郎

1977 年東京大学大学院工学系研究科機械工学専門課程博士課程修了。工学博士。現在, 東京大学理事・副学長, 工学系研究科教授。