特集：超音波による新手法・私の意見

頭蓋内腫瘍に対する超音波温熱療法の可能性 —— 超音波による温度測定を中心にして ——

片倉 景義

日立製作所中央研究所

Feasibility of Transcranial Hyperthermia Tumor Treatment, Noninvasive Temperature Measurement by Ultrasound and other Modalities

Kageyoshi KATAKURA, Ph. D.

Central Research Laboratory, Hitachi, Ltd.

(Received 9 October 1991, Accepted 16 October 1991)

Abstract

Hyperthermia treatment requires two procedures. One procedure is to heat tissues up to a suitable therapeutic condition. The other way is to monitor the tissue temperature under treatment. Monitoring the temperature, especially in a noninvasive manner, is more difficult than the heating procedure. In this paper, some methods of noninvasive temperature measurements are introduced and their underlying difficulties are discussed.

It is concluded that the most promising method is the temperature measurement method which uses temperature coefficient of sound propagation speed. In addition the maximum accuracy of this method was found to be around 0.2°C.

Key words : Hyperthermia, Temperature measurement.

1. まえがき

周囲の健常組織に全く影響を残すことなく、目的とする腫瘍のみを選択的に治療する手法は理想的な治療法と考えられる。このような可能性を有する治療法の一つに、温熱療法と呼ばれる手法が古くから知られていて、最近の関連技術の進歩から再び注目を集めている。この温熱療法における基本技術は加熱手段と温度計測の手段であるが、ここでは技術的により困難な課題である温度計測手段、特に超音波による温度測定の可能性につき述べてみる。

2. 温熱療法の原理と現状における問題点

生体組織を 42°C に加熱すると、健常臓器あるいは健常組織の代謝機能は停止せず、腫瘍部分の代謝機能のみが選択的に停止する¹⁾。温熱療法は、腫瘍のこの性質を利用して治療する方法である。しかし、42°C 以下の体温領域においては、体温の上昇と共に腫瘍組織がむしろ活性化される現象が見られる。また、42°C 以上の体温においては種々の副作用が発生することから、治療に適した温度は 42°C 近傍のごく狭い範囲（推奨範囲 41.5~42°C）に限定される。このような状況から温熱療法には、生体組織を

Fig.1 Molecular diffusion and associated MR signal change.

加熱する手段と同時に、生体内の温度を正確に計測する手段が要求される。ここで加熱手段としては現在でも、超音波、低周波電力あるいはマイクロ波電磁界による方法があり、これらにより充分処置可能である。一方精密な温度計測、特に非侵襲計測は困難であり、複数の針状温度計を照射領域に穿刺し患部温度を監視しているのが現状である。

3. 各種非侵襲温度計測法の概要

生体内の温度を非侵襲的に計測する手法は種々検討されている。それらの一つに電気抵抗の温度変化を利用する計測法がある。生体組織電気抵抗の温度変化は直線的であり、温度と電気抵抗の間には組織によらず

$$\ln(R/R') = -0.022(T - T')$$

なる関係が成立する²⁾。この関係を利用することにより電気抵抗の変化から温度の変化を計測できることになる。このように、電気抵抗の温度係数は組織によらずほぼ一定であるが、その絶対値は筋肉と生食水との間で10倍、筋肉と血液との間で4倍の大きな違いを示す。このため計測領域周辺における血管の走行状況が温度計測精度に影響してくるものと考えられる。

他の計測法として、種々の核磁気共鳴による温度計測法が検討されている。これらは、核磁気共鳴現象における熱平衡磁化、縦緩和時間、横緩和時間あるいは分子拡散定数の温度依存性を利用する温度計測法である。ここで、最も魅力的な結果を報告している分子拡散定数による方法を紹介する。液体中の分子はブラウン運動をしながら拡散していくが、この拡散速度は温度に直接関係する。MRI装置は対象の位置を共鳴周波数に対応させて計測しているが、時間とともに分子の位置が移動するため信号の周波数帯域幅が Fig. 1 に示すように変化する。そこで、例えば特定時間に対するこの幅の変化を計測す

ることにより分子の拡散定数が計測できる。このような方法による、ファントム（アクリルアミドゲル）に対する計測結果は、空間分解能1cmにおいて $\pm 1^\circ\text{C}$ の高い温度計測精度を示している³⁾。しかし、例えば25°Cにおける水の分子拡散速度は200 $\mu\text{m/s}$ 程度とのことである⁴⁾が、血流速度は毛細血管内においてもはるかに高速であり、本方式を実用化するためにはこの血流拡散の影響を分離する技術の開発が必要と考える。

4. 超音波による生体温度計測

超音波による温度計測は非侵襲計測が可能であることから、減衰係数あるいは音速等の温度変化を利用する計測法が種々検討されている。ここで、減衰係数は温度依存性が大きいことから小さな温度変化も感度良く検出でき、温度計測への応用が最も広く検討されている変数である。しかし、超音波減衰の発生する機構が複雑であるために、減衰量の温度変化も複雑になる。報告されている実測値によると、減衰係数の温度計数が、0.25MHzでは負であり、0.7MHzにてほぼ零となり1MHz以上では正となる例も見られる⁵⁾。次に生体組織中の音速の温度に対する変化であるが、この特性も種々計測されている⁶⁾。音速の温度特性は海水と同様の単調な変化を示し、組織により0.5~1.5m/s/°Cの範囲で変化する。ここで、各部組織の音速の絶対値は、1580 $\pm$ 20m/sと組織によらずほぼ一定であり高精度の温度計測の可能性を示している。ただし、脳実質における温度係数が他の部位に比較して特に小さい点が、音速による温度計測の脳神経領域における不利な点である。

5. 透過法音速計測による温度測定

音速は、超音波の伝搬距離とその間の伝搬時間を知ることにより求まる。この伝搬時間を正確に計る方法に

Fig.2 Propagation time measurement by phase locked oscillation method.

Fig.3 Sound speed in pure water.

Fig. 2 に示す位相比較による方法がある⁷⁾。ここで、PD は位相比較器であり、VCO は電圧により周波数の変化する発信器である。この方法により計測した真水中の音速(伝搬距離 75mm)は、各周波数において Fig. 3 となる。真水中の音速は各周波数においてほぼ一定と考えられることから、測定値の変動幅が音速の測定誤差と考えられ、この方式による相対的な誤差は 3~5MHz 周波数において $\pm 0.1 \text{ m/s}$ 程度となる。一方、生体組織音速の温度係数は前述のように $0.5 \sim 1.5 \text{ m/s/}^\circ\text{C}$ であることから対応する温度計測精度は $\pm 0.2^\circ\text{C}$ 程度と予想される。この方法により計測した新鮮牛筋肉中音速の温度変化を Fig. 4 に示す。この計測結果の変動幅から温度の計測精度は予測値に近い $\pm 0.2^\circ\text{C}$ 程度と確認される。また、牛筋肉中音速の温度係数は $0.84 \text{ m/s/}^\circ\text{C}$ 程度となる。

6. 反射法音速計測による温度測定

途中の妨害物等により、超音波を通過させるための伝搬経路が確保されない場合には、片側から超音波を照射

Fig.4 Temperature dependence of sound speed in beef meat.

Fig.5 Sound speed measurement by reflection method.

し反射信号を同一位置で受信する反射構成による音速計測が望まれる。Fig. 5 に示すカメラにおいて、対象物体中の光の速さが変化すると、見かけ上レンズの屈折率が変化し、焦点がフィルム面からずれることになる。ここで、この焦点位置の変化から逆に対象物体中の光の速さを計測することができる。超音波に対してこれと同様の処理を行なうことにより、反射信号による音速の計測が可能となる⁸⁾。この方法による水中の音速測定の結果を Fig. 6 に示す。図中点線は、米国 NBS の測定値である。この計測結果の変動幅から、温度の相対値としての計測精度は $\pm 2^\circ\text{C}$ 程度となり、透過法による場合の $1/10$ 程度の温度測定精度となる。

7. むすび

大変概略な検討ではあるが、超音波による温度計測、特に超音波音速の温度依存性を利用する計測が最も望ま

Fig.6 Sound speed in pure water by reflection.

しいとの結論にいたった。透過法および反射法による音速計測実験から、温度計測精度はそれぞれ $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$ および $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 程度となる。いずれも、超音波の通路全体(10cm程度)の温度が一様に变化した場合の精度であるが、一部のみが变化した場合にはその割合で精度は低下する。例えば、1cm程度の部分の温度のみが上昇した場合には、透過法による温度計測精度が $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 程度となる。このように超音波音速による温度計測により温熱療法に適用可能な温度計測精度がなんとか達成可能と結論される。しかし、これは適用可能な最低限界の性能であり、実用化には今後の更なる性能向上努力が必要である。一方、温熱療法におけるこのような温度計測の必要性を嫌い、温度計測を不要とする超音波による治療の試みもある。これは、患部に超音波を集中し、主として超音波の機械的作用により患部においてのみ薬物を活性化する治療法である。このため、この方法によると、温度の計測はほとんど不要となる。最近ヘマトポルフィリンなど多数の薬剤が超音波により活性化することが発見され、超音波により患部に存在する薬剤のみを選択的に活性化する道が開け、薬物副作用を大幅に低減した治療法の実用化も期待されている⁹⁾。

以上述べたように、温度計測のみならず治療分野への各種超音波技術の応用が今後大いに進展するものと期待している。

文 献

- 1) Dickson JA, Calderwood SK. Temperature range and selective sensitivity of tumors to hyperthermia : a critical review. *Ann. N.Y.Acad.Sci.* 1980;335:180-205.
- 2) Sakamoto K, Kanai H. Study of the new temperature change measurement method by impedance CT. *Hyperthermic Oncology* 1988 1988;1:670-672.
- 3) LeBihan D, Delannoy J, Levin R, Hoult DI. Temperature monitoring by molecular diffusion imaging using a combined hyperthermia-magnetic resonance imaging system. *Hyperthermic Oncology* 1988 1988;1:659-660.
- 4) LeBihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions. *Radiology* 1986;161:401-407.
- 5) Dunn F, Brady JK. Ultrasonic absorption in biological materials. *Biophysics* 1974;18:1128.
- 6) Bowen T. Measurement of the temperature dependence of ultrasound in soft tissues. *NBS Special Publication* 1977;525:57-61.
- 7) Eggleton RC, Katakura K. Speed of sound propagation in muscle as a function of tension. *Proc.of the 2nd meeting of WFUMB* 1979;358.
- 8) 小川俊雄, 片倉景義, 梅村晋一郎ほか. 断層像の収束判定法による平均音速の IN VIVO 計測法. *超音波医学* 1985;12:31-36.
- 9) 梅村晋一郎, 片倉景義, 弓田長彦, 西垣隆一郎, 梅村甲子郎. 超音波化学作用の局所化 : 音響化学療法の研究 (II). *日超音波医会 55 回研究会講論集* 1989;16:683-684.