

平成11年度厚生科学研究費補助金（高度先端医療研究事業）

「集束超音波による Thermal Ablation 効果を利用した
新しい低侵がん治療システムの開発に関する研究」

1999年度報告書

主任研究者 磯野可一

平成11年度厚生科学研究費補助金（高度先端医療研究事業）

「集束超音波による Thermal Ablation 効果を利用した
新しい低侵がん治療システムの開発に関する研究」

1999年度報告書

主任研究者 磯 野 可 一

研究者名簿

総括研究報告書

主任研究者 磯野 可一 千葉大学 学長

分担研究者 浅野 武秀 千葉大学医学部 講師
伊藤 公一 千葉大学工学部 教授
佐久間一郎 東京大学大学院新領域創成科学研究科 助教授
中郡 聡夫 国立がんセンター東病院 外科医師
剣持 敬 千葉大学医学部附属病院 講師
相田 聡 東芝医用機器・システム開発センター 主査
藤本 克彦 東芝医用機器・システム開発センター 主務

研究協力者 千葉大学医学部

菅本祐司、伊藤泰平、近藤 悟、高山 亘、貝沼 修、松井芳文、宮内英聡

研究協力者 東芝医用機器・システム開発センター

石橋 義治、迫 陽一、原頭 基司、野村 哲

目 次

研究者名簿

総括研究報告書	1
磯野 可一	
分担研究報告書	
集束超音波による焼灼懐死効果に関する研究	11
浅野 武秀 他	
集束超音波による加温のモニタリングとシミュレーションに関する研究	18
伊藤 公一	
治療部位のナビゲーション, 照射領域のコンピュータ制御に関する研究	20
佐久間一郎	
集束超音波治療部位の3次元的情報把握に関する研究	23
中郡 聡夫	
集束超音波を使用した局所的遺伝子導入に関する基礎的研究	26
剣持 敬	
集束超音波がん治療システムの作製、改良に関する研究	30
— 間欠イメージング法の開発 —	相田 聡
集束超音波がん治療システムの作製、改良に関する研究	35
— 駆動位相可変 Checker 法の開発 —	藤本 克彦 他
研究成果の刊行に関する一覧	41

平成 11 年度厚生科学研究費補助金（高度先端医療研究事業）
集束超音波による Thermal Ablation 効果を利用した新しい低侵がん治療システムの開発
に関する研究（11080201）

総括研究報告書

主任研究者 磯野可一 千葉大学 学長

研究要旨

集束超音波は、肝臓の切除や針を刺入することなく、肝腫瘍を治療できる次世代の夢の治療法である。今回我々が新たに開発した装置は、実際に肝外から家兎や、ブタ肝内の目的領域を焼灼壊死せしめることが可能であった。

これを受けて、均一な実験モデルとは異なり、多彩な肝病変を持つヒト肝においても同様の効果を得ることが出来るか否か明らかにする必要から、集束超音波臨床試用の科学性、倫理性について千葉大学倫理委員会に審査いただいた結果、同意を得る方法等を含め臨床試用研究が妥当であると承認された。本年度末に、同意を得た肝細胞癌例において第 1 回の臨床試用を行った。現在本例についての詳細を解析中である。今後ヒトの各種肝病変において超音波吸収率を実測しながら、本システムがヒトにおいても有用な方法となり得るか否か症例を重ねたい。

本年度は同時に、焼灼壊死効果の正確性の改善、集束超音波による加温のモニタリングとシミュレーション、治療部位のナビゲーション、照射領域のコンピュータ制御、集束超音波治療部位の 3 次元的情報把握、集束超音波がん治療システムの作製、改良、集束超音波を使用した局所的遺伝子導入等について、分担研究者が単独であるいは共同で研究を行った。

分担研究者

浅野 武秀	千葉大学医学部	講師
伊藤 公一	千葉大学工学部	教授
佐久間一郎	東京大学大学院工学系	助教授
中郡 聡夫	国立がんセンター東病院	医師
剣持 敬	千葉大学医学部附属病院	講師
相田 聡	東芝医用機器技術研究所	主査
藤本 克彦	東芝医用機器技術研究所	主務

とができる。

本研究は、集束超音波による深部がん治療の臨床応用を目的とし、集束超音波の組織加熱能力、加熱部変性状況、がん治療の効果、非加熱部の変性状況などを検討し、深部がん治療における最適な照射条件を設定し、臨床上有効な集束超音波照射装置の開発に貢献しようとするものである。

B. 研究方法

集束超音波をがん治療に用いるにあたっていくつかの問題が存在する。

1. cavitation の抑制

照射部位での micro bubble の発生によって、超音波エネルギーが遮断され、目的の焦点領域を十分に焼灼が出来ない。そこで、micro bubble の発生 (cavitation) を抑制するため周波数変調波を組み合わせた cavitation suppression technique (CAST) を考案、その効果を基礎的に検討した。(図 1)

新たに開発した集束超音波(High Intensity Focused Ultrasound : HIFU)照射装置は、球殻状の開口 5.5cm、曲率半径 5cm の圧電振動子

A. 研究目的

がん治療の現場においては、患者の全身状態や臓器機能の点から低侵襲の治療を選択せざるを得ない症例も多く、低侵襲で有効な抗腫瘍療法の開発は重要な課題である。

ある種の波長の超音波では照射部位の発赤、出血等の組織障害が発生することが報告されている。このエネルギーは機械的にあるいはコンピューター制御によって、任意の深さの任意の範囲にフォーカシングすることが可能であり、エネルギー量を格段に高くすると、照射部位を瞬時に熱凝固壊死せしめるこ

を有し、超音波周波数 1.63MHz を使用している。観察用超音波プローブが内蔵されているため超音波画像下に焼灼範囲を設定することができ、焦点強度は 46.7KW/cm² となる。これを用いて、組織焼灼範囲制御能を比較検討した。

2. 集束超音波による加温のモニタリングとシミュレーション

集束超音波アプリケーションにより生体内に生成される超音波エネルギー吸収により生じる温度上昇を、計算機シミュレーションする方法を確立するため、超音波減衰ファントムを用いて、生体内温度上昇分布を算出した。また、生体熱輸送方程式を空間および時間により差分化し、これを時間領域において逐次計算することによって生体内温度上昇分布を算出した。

3. 治療部位のナビゲーション、照射領域のコンピュータ制御

集束超音波治療において、術前画像より作成した治療計画・治療シミュレーション結果に基づき集束超音波プローブを誘導し、正確に治療部位へ集束超音波を導き、より安全かつ正確な治療を実現するシステムを開発することを目的して、

3-1. ナビゲーションシステム構築の基礎となるソフトウェアライブラリの整備

3-2. 術中 3次元超音波画像再構成システムの試作

を行った。

4. 集束超音波治療部位の 3次元的情報把握

集束超音波治療前にかん部の 3次元的情報を正確に把握するため、また治療後の効果判定評価を目的として、術前の 3次元画像診断と術後の 3次元的效果判定法につき基礎的臨床的に検討した。

5. 集束超音波がん治療システムの作製、改良

5-1. 間欠イメージング照射法

5-2. 駆動位相可変 Checker 法

の 2法を考案し、照射中の超音波イメージ観察の改善と照射領域の均一な拡大について検討した。

6. 集束超音波を使用した、局所的遺伝子導入に関する基礎的研究

癌治療、移植治療などにおいて期待されている遺伝子導入は、癌や移植臓器などの目的

局所で効率良く行えることが、治療効果を上げる上で重要なキーである。そこで、この目的のために集束超音波技術を応用することを目的として、リボソーム法による遺伝子導入に関して、ラットより分離した豚ランゲルハンス島を用いて検討した。

7. 臨床例での焼灼壊死効果

切除対象肝腫瘍に対して、切除前に集束超音波の照射を行いその効果を検討した。

(倫理面への配慮)

機器の開発研究では倫理上の問題点はない。ヒトでの臨床試用に当たっては、千葉大学医学部倫理委員会の審査承認を得た。臨床試用に当たっては、研究対象者に不利益の無いよう配慮し、研究内容の適正性、被験者へのインフォームドコンセントの説明書様式、同意を得る方法、不同意でも患者の不利益にならない点や何時でも同意を撤回出来ることなどの説明方法、承諾書の様式等について審査を受け承認された。その結果を厳守して研究を遂行した。

また、動物を使った実験においても千葉大学動物実験倫理規定にのっとり行った。ことに苦痛の回避、無用な動物試用は厳重に慎むなど、倫理面へ配慮しながら研究を進めた。

C. 研究結果

1. cavitation の抑制---組織焼灼範囲制御能の比較検討

従来法では超音波エネルギーが焦点に到達できず、最高温度点は焦点より 6mm 手前に変位した。しかし CAST では cavitation は抑制され、その結果最高温度点はほぼ焦点に一致した。(図-1)

同様領域照射によっても単一波照射時の焦点のズレは $5 \pm 1.7\text{mm}$ と設定焦点より前方に偏位していたが、CAST を用いることにより焦点のズレは、 $1.17 \pm 1.46\text{mm}$ と有意に改善した。焼灼体積も、単一波照射時の焼灼領域は $2641 \pm 671\text{mm}^3$ であったが、CAST では、焼灼領域は $1148 \pm 356\text{mm}^3$ と、理論値の 1000mm^3 に近似した。(図-2)

2. 集束超音波による加温のモニタリングとシミュレーション

超音波減衰ファントムを用いた超音波エネルギー吸収分布測定実験においては、加温時間を 10 秒とすることで良好に測定をするこ

とができた。この測定結果を生体熱輸送方程式に代入する際、得られた超音波エネルギー吸収分布を一辺 0.5mm の直方体で差分近似を行い、数値計算を行ったところ、この条件のもとで、生体内温度上昇分布を算出することが出来、生体組織中の血液流量率を変化させ、温度分布シミュレーションを行うことが可能であった。

3. 治療部位のナビゲーション、照射領域のコンピューター制御

3-1. ナビゲーションシステム構築の基礎となるソフトウェアライブラリの整備

試作ライブラリとして共通コンポーネントとなる C++によるクラスを作成し実装した。試作ソフトウェアライブラリを用いて肝臓血管の抽出作業とその結果を表示するソフトウェアを試作し、X線CT画像を入力データとして肝臓血管モデルを表示した。ここで血管は接続関係も含めたモデルとして表現されており、後の手術シミュレーションにも対応できるようにした。

3-2. 術中3次元超音波画像再構成システムの試作

回転する超音波プローブより得られる断面像から観察部位の3次元構造を描出するソフトウェアでは、測定、3次元再構成、表示までを1分以内で完了することが可能である。ボクセルサイズは 256×256×256 であり、3次元モデル上の任意断面をパーソナルコンピュータ画面上の GUI(Graphical User Interface)により指定し表示する機能、ボリュームレンダリングを行なう機能を有している。またソフトウェアに適合するボリュームデータを作成すれば、他の入力方式による3次元超音波画像取得にも適用可能である。図3に3次元画像データに対する任意断面表示画面例を示す。(図-3)

4. 集束超音波治療部位の3次元的情報把握

NIH イメージ、Virtual Endoscopy Software Application、Advantage Windows、IDL ソフトウェア、Integrated photography などのソフトを用いた検討ではがんの存在部位の3次元画像化が可能であり reality の高い手術計画が可能となるものと思われた。さらに、治療効果の判定にも応用可能であると考えられた。

5. 集束超音波がん治療システムの作製、改良に関する研究

5-1. 間欠イメージング照射法

集束超音波照射によるノイズの照射領域観察が十分にできないと言う問題解決のため間欠イメージング照射法を考案した。照射休止時間を 50 msec に、画像のリフレッシュレート(休止期間の頻度)を 2回/秒と設定することにより好結果を得た。(図-4)

5-2 駆動位相可変 Checker 法

音場の均一性向上のための方策として駆動位相可変 Checker 法を考案、シミュレーションと実測による音場検討を加えた。各振動子に掛かる電力を同一のまま、焦点の分布をより均一化でき、手前側の音場の均一性も向上出来ると考えられた。(図-5)

6. 集束超音波を使用した、局所的遺伝子導入に関する基礎的研究

今年度は基礎的検討を行ったが、照射局所の遺伝子導入効率を向上できる可能性があり、集束超音波技術の新しい応用を開くものと考えられた。

7. 臨床例での焼灼壊死効果

千葉大学医学部倫理委員会にて倫理審査をいただいた結果、研究対象者に不利益の無いよう配慮し、研究内容の適正性、被験者へのインフォームドコンセントの説明書様式、同意を得る方法、不同意でも患者の不利益にならない点や何時でも同意を撤回出来ることなどの説明方法、承諾書の様式等について審査を受け承認された。これを受け、本年度末に第一例を試行することが出来た。現在詳細を検討中である。症例を重ね次年度以降に臨床試用の結果を報告する。

D. 考察

集束超音波は、肝切除術や治療のための針を穿刺することなく、肝腫瘍を治療できる次世代の夢の治療法である。今回我々が新たに開発した装置は、実際に肝外から家兎や、ブタ肝内の目的領域を焼灼壊死せしめることが可能であった。

これを受けて、均一な実験モデルとは異なり、多彩な肝病変を持つヒト肝においても同様の効果を得ることが出来るか否か明らかにする必要から、集束超音波臨床試用の科学性、倫理性について千葉大学倫理委員会に審査いただいた結果、同意を得る方法等を含め臨床試用研究が妥当であると承認された。本年度末に、同意を得た肝細胞癌例において第1回の臨床試用を行った。現在本例につい

ての詳細を解析中である。今後ヒトの各種肝病変において超音波吸収率を実測しながら、本システムがヒトにおいても有用な方法となり得るか否か症例を重ねたい。

本年度は同時に、焼灼壊死効果の正確性の改善、集束超音波による加温のモニタリングとシミュレーション、治療部位のナビゲーション、照射領域のコンピューター制御、集束超音波治療部位の3次元的情報把握、集束超音波がん治療システムの作製、改良、集束超音波を使用した局所的遺伝子導入について、分担研究者が単独であるいは共同で研究を行った。

集束超音波による細胞死の形態は、当初考えられていた熱変性によるものの他に、キャビテーションによって発生するフリーラジカルが関与している可能性、そのためのアポトーシス細胞の発現、また、これら以外の機械的細胞破壊などが関与していることなどが示唆された。これら多彩な細胞死形態のうち、臨床的により優位な細胞、組織変化は構造破壊のない細胞死の誘導にあると考えられた。照射条件をみても、現在の出力はすでに目的領域を焼灼するのに十分な能力を持っていることを示しており、より繊細な出力や照射範囲の調節が可能な装置にすることで、がん治療にとって最適な照射条件の絞り込みをはかれるものと考えられた。

集束超音波治療においては対象領域の加温のモニタリングとシミュレーションが有用であると考えられるが、超音波エネルギーの吸収分布より生体内温度上昇分布を算出するための基本的手法を確立することができた。

また、数回の治療を組み合わせる必要から、治療部位のナビゲーション、照射領域のコンピューター制御が有用となると考えられる。本年度においてナビゲーションシステム構築の基礎となるソフトウェアライブラリを整備した結果、断層像からの輪郭抽出を、臓器をサーフェスモデル、円錐モデル、ボクセルモデルで表現し統一的に扱う事ができることを明らかとできた。また術中超音波による三次元構造把握のための基本システムを試作し、1分以内で計測・再構成・表示を可能とし得た。集束超音波治療部位の3次元的情報に関しては NIH イメージ、VESA、AdvantageWindows 等のソフトウェアを利用できるものと考えられた。

集束強力超音波を用いると数秒から数十秒という短時間で焦点部分の組織だけを熱凝固することができる。これは悪性腫瘍などの治療において優れた特長となるが、逆に治療対象部位以外へ照射された場合は、単に十分な治療効果が得られないだけでなく重篤な副作用を引き起こす恐れが懸念される。このため治療中の連続モニタリングが安全確実な治療を実現する上で重要である。今回開発した間欠イメージング照射法を組み込んだ装置は、加熱用超音波を照射中にもほぼ連続的に超音波モニタできるため、治療の安定性を向上できると考えられた。

また、音場の均一性向上のための方策として、駆動位相可変 Checker 法を考案、シミュレーションと実測による音場の検討を行った。各振動子に掛かる電力を同一のまま、焦点の分布をより均一化でき、手前側の音場の均一性も向上出来ると考えられた。

遺伝子導入法は、癌治療や移植医療への応用が期待されている。現在、もっとも効率の良い導入方法はアデノウイルスベクターを用いる方法である。しかし臨床応用を考える場合、腫瘍や標的臓器以外への非特異的導入が起こり得ること、ウイルスの安全性への疑問、抗体によるウイルスベクターの排除などが問題点として上げられる。今回用いたリポソーム法を用いること、標的臓器に集束超音波を照射し細胞膜、核膜の透過性を高めることで、対象局所への遺伝子導入を高率に行える方法とし得ると推測され、集束超音波技術の新しい応用面を開く研究と考えられた。

E. 結論

集束超音波による Thermal Ablation 効果を利用したがん治療システムは新しい夢の低侵襲治療法であり、開発研究にあたっての問題点を着実にクリアしながら、広範な分野での臨床応用が期待できるものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Michihiro Maruyama, Takehide Asano, Toshio Nakagori, Takeshi Uematu, Masayuki Hasegawa, Hideaki Miyauchi

Application of High Energy Shock Waves to Cancer Treatment in Combination with Cisplatin and ATX-70.
Anticancer Res. 19:1989-1994 1999

Osamu Kainuma, Takehide Asano, Hiromichi Aoyama, Wataru Takayama, Toshio Nakagori, Takashi Kenmochi, Masayuki Hasegawa, Yoshihiro Tokoro, Shinichi Sasagawa, Takenori Ochiai
Combined Therapy with Radiofrequency Thermal Ablation and Intra-Arterial Infusion Chemotherapy for Hepatic Metastases from Colorectal Cancer
Hepato-Gastroenterology 46:1071-1077,1999

Osamu Kainuma, Takehide Asano, Hiromichi Aoyama and Yasushi Shinohara
Recurrent hepatocellular carcinoma successfully treated with radiofrequency thermal ablation
J Hepatobiliary Pancreas Surg 6:190-194,1999

Susumu Kobayashi, Hiroshi Sirasawa, Hiroshi Sashiyama, Hiroshi Kawahira, Kentaro Kaneko, Takehide Asano,
p16INK4a Expression Adenovirus Vector to Suppress Pancreas Cancer Cell Proliferation
Clinical Cancer Research 5:4182-4185,1999

Fumihiko Miura, Takehide Asano, Shinichi Okazumi, Wataru Takayama, Yasushi Shinohara, Harufumi Makino, Rotational Cine Cholangiography : Evaluation for Use in Diagnosing Bile Duct Carcinoma
American Journal Roentgenology 173(4):1043-1048,1999

中郡聡夫, 浅野武秀, 剣持敬, 所義治, 長谷川正行, 神宮和彦, 宮内英聡, 落合武徳, 奥田茂男, 貝沼修, Kikins R, Jolesz FA. ヴァーチャル膵管鏡イメージの膵区域切除手術計画への応用とその画像処理における問題点.
日本コンピュータ外科学会誌 1:39-43, 1999

中郡聡夫 木下 平, 小西 大, 井上和人,

小田竜也, 奥田茂男, 貝沼修, 波多伸彦, Ron Kikins, Ferenc A Jolesz, 剣持 敬, 浅野武秀.
膵 Virtual Endoscopy.胆と膵 20:951-955, 1999

中郡聡夫 医療最前線 ; パーチャル内視鏡により体内各所を画像化する試みがはじまった.
Newton 19 : 56-57, 1999

剣持 敬, 浅野武秀, 坂本 薫, 岩下 力, 神宮和彦, 落合武徳 (1999) 膵島分離法の進歩と移植. 組織培養工学 25(7): 252-256

Kenmochi T, Asano T, Jingu K, Iwashita C, Miyauchi H, Takahashi S, Saito T, Ochiai T, Development of fully automated islet digestion system Transplantation Proceedings. (in press)

2. 口頭発表

貝沼 修, 奥田茂男, 浅野武秀, Ferenc A Jolesz
MRI 下 Radiofrequency ablation(RFA)による温度画像の検討。第 18 回 Microwave Surgery 研究会 第 18 回 Microwave Surgery 研究会抄録集 58 11/20/1999 東京

伊藤泰平、浅野武秀、近藤悟、高山亘、堀江弘、坂本薫薫、剣持敬、中郡聡夫、貝沼治、所義治、長谷川正行、神宮和彦、松井芳文、宮内英聡、菅本裕司、鈴木一史、高橋進一郎、斎藤剛、落合武徳、相田聡、藤本克彦
位相差駆動による焦点拡大法を用いた集束超音波 High Intensity Focused Ultrasound (H I F U) による肝腫瘍照射の臨床応用への可能性
日消外会誌 32 (6) 1850, 1999

伊藤泰平、浅野武秀、近藤悟、高山亘、堀江弘、坂本薫、剣持敬、中郡聡夫、貝沼修、所義治、長谷川正行、神宮和彦、松井芳文、宮内英聡、菅本祐司、鈴木一史、高橋進一郎、斎藤剛、落合武徳、相田聡、藤本克彦
焦点拡大法を用いた集束超音波による肝腫瘍照射の基礎的検討
第 35 回日本肝臓研究会抄録集 90, 1999

浅野武秀, 中郡聡夫, 剣持敬, 高山亘, 貝沼修, 伊藤泰平, 青山博道, 菅本裕司, 長谷川正行, 神宮和彦, 宮内英聡, 笹川真一,
医用工学的がんの治療 - R F A の臨床応用から集束超音波照射の利用へ -
日外会誌 100 (臨時増刊号) 33, 1999

長谷川正行、浅野武秀、貝沼修、笹川真一、
剣持敬、中郡聡夫、小林進、中市人史、神宮
和彦、吉村清司、岩崎好太郎、宮内英聡、落
合武徳 肝機能不良肝細胞癌症例に対する
ラジオ波熱凝固療法の検討
日外会誌 100 (臨時増刊号) 656、1999

長谷川正行、浅野武秀、小林進、剣持 敬、
中郡聡夫、神宮和彦、吉村清司、岩崎好太郎、
宮内英聡、笹川真一、落合武徳 転移性
肝臓に対するラジオ波熱凝固療法の検討
日本肝胆膵外科関連会議・徳島 合同プログ
ラム 267、1999

伊藤泰平、浅野武秀、堀江 弘、剣持 敬、
中郡聡夫、高山 亘、貝沼修、所義治、神宮
和彦、松井芳文、宮内英聡、菅本祐司、鈴木
一史、千葉聡、高橋進一郎、斎藤 剛、近藤 悟、
落合武徳
焦点拡大音源型 High Intensity Focused
Ultrasound (HIFU) 用いた肝腫瘍照射の基礎的
検討
日本肝胆膵外科関連会議・徳島 合同プログ
ラム 268、1999

T.Asano, O.Kainuma, H. Aoyama, Y.Tokoro,
M.Hasegawa, K.Jingu, K.Iwasaki, H.Miyauchi,
S.Sasagawa, K.Suzuki, T.Itoh, S.Takahashi, T.
Saito, S.Kondo, T.Kenmochi, T.Nakagori.
Thermal ablation as a tool for liver surgery.
38th World Congress of Surgery , International
Surgical Week , Wien
ISW99 Abstract Book 20,1999

浜田リラ、齊藤一幸、吉村博幸、伊藤公一、"誘
電体装荷による組織内加温用同軸スロットア
ンテナの加温特性改善," 日本ハイパーサーミ
ア学会第16回大会抄録集, pp. 301-302, Sept.
1999.

齊藤一幸、浜田リラ、吉村博幸、伊藤公一、"組
織内加温用アレーアプリーケータの刺入方向加
温分布制御," 日本ハイパーサーミア学会第
16 回大会抄録集, pp. 304-305, Sept. 1999

Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M, Inoue K,
Oda T, Takahashi S, Kawahira H, Nishimori T,
Tanizawa Y, Kenmochi T, Kainuma O, Asano T
(1999) Advantage and technical problems of
virtual endoscopy. Fifth asian congress of society
of hepato-biliary pancreatic surgery. Kuala
lumpur

中郡聡夫、木下 平、小西 大、井上和人、

小田竜也、西森孝典、谷澤 豊、剣持敬、浅
野武秀、奥田茂男、貝沼修、波多伸彦、Kikinis
R, Jolesz FA. バーチャル膵管鏡・3D胆管膵
管イメージガイド膵区域切除術. 第8回日本
コンピュータ外科学会 (第9回コンピュータ
支援画像診断学会第8回日本コンピュータ外
科学会合同論文集: 93-94, 1999) 京都市

西森孝典、中郡聡夫、木下 平、小西大、井
上和人、小田竜也、谷澤 豊、浅野武秀、剣
持敬、落合武徳、山口武人. バーチャル膵管
鏡イメージと膵管内内視鏡の比較. 第8回日
本コンピュータ外科学会 (第9回コンピュ
ータ支援画像診断学会第8回日本コンピュ
ータ外科学会合同論文集: 155-156, 1999) 京
都市

谷澤 豊、中郡聡夫、木下 平、小西大、井
上和人、小田竜也、西森孝典、貝沼修、剣
持敬、浅野武秀、落合武徳. 膵癌のバーチャ
ル内視鏡. 第8回日本コンピュータ外科学会 (第
9回コンピュータ支援画像診断学会第8回日
本コンピュータ外科学会合同論文集: 157-158,
1999) 京都市

中郡聡夫、木下 平、小西 大、井上和人、
小田竜也、河合隆史、野呂影勇、浅野武秀、落
合武徳、磯野可一 (2000) 3次元映像表現を
用いた診断技術と外科手術教育. 日本人間工
学会第8回システム大会・日本人間工学会第
8回システム大会抄録集, 八王子市

佐久間一郎: 各種手術に対応したロオティッ
クシステム, 第8回日本コンピュータ外科学
会大会論文集, 57-58, 1999

剣持 敬、浅野武秀、坂本 薫、中郡聡夫、貝
沼 修、所 義治、神宮和彦、岩下 力、菅
本祐司、磯野可一、QOL よりみた膵癌の至
適治療 (シンポジウム) 第52回日本消化器外
科学会総会 (日消外会誌 31(2):416, 1998)

剣持 敬、浅野武秀、坂本 薫、中郡聡夫、
長谷川正行、神宮和彦、宮内英聡、落合武徳
(1999) 糖尿病治療における膵・膵島移植
の役割と将来展望 (シンポジウム) 第99回日
本外科学会総会 (日外会誌 100 (臨増): 34)
Kenmochi T, Asano T, Kainuma O, Kobayashi S,
Nakagohri T, Tokoro Y, Jingu K. (1998) UTILITY
OF 11C-METHIONONE PET FOR THE
SELECTION OF OPERATIVE METHOD OF
CHRONIC PANCREATITIS. 6th World
Congress Collegium International Chirurgiae
Digestivae (Digestive Surgeru 15(5):567, 1998)

Kenmochi T, Asano T, Jingu K, Nakagori T,
Miyachi H, Takahashi S, Ochiai T.(1999)
SUCCESSFUL LARGE-SCALE ISLET
ISOLATION FROM THE CANINE PANCREAS

USING A NEWLY DESIGNED ISLET
PREPARATION PROCEDURE 7th world
congress of International Pancreas & Islet
Transplant Association

図 1 Cavitation Suppression Technique (CAST)

High efficiency and accuracy of treatment
by suppressing generation of bubbles.

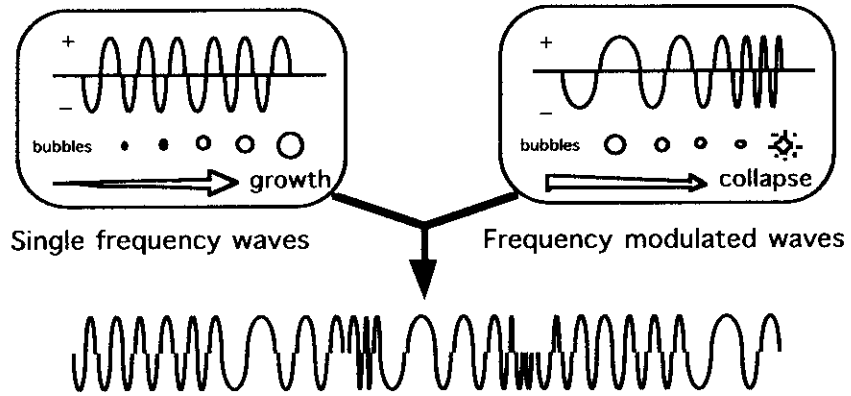


図-2

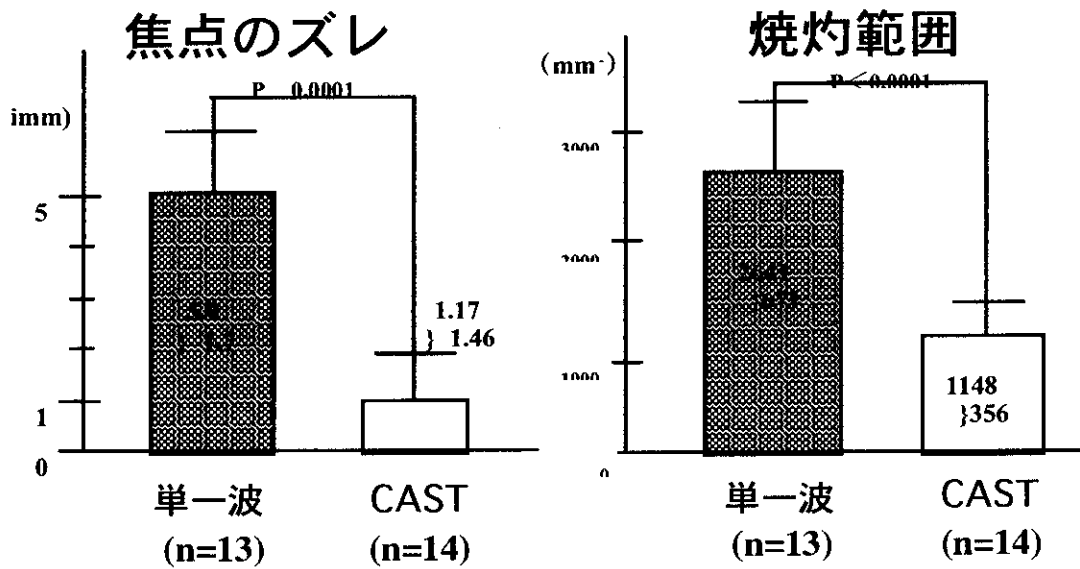


図3.試作した3次元超音波画像処理システムにおける任意断面表示例

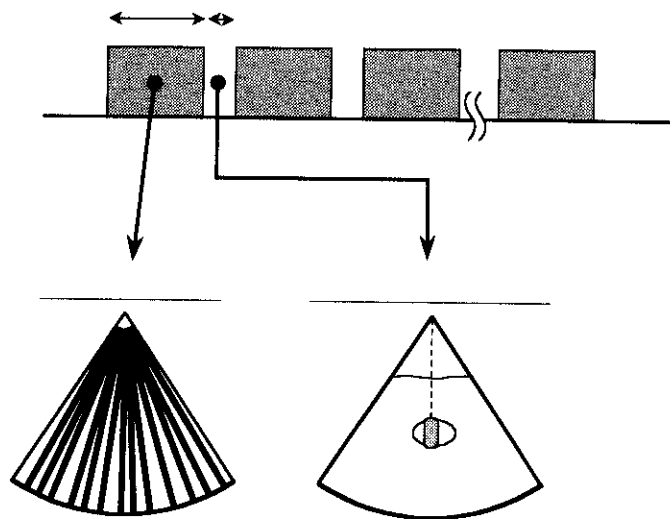
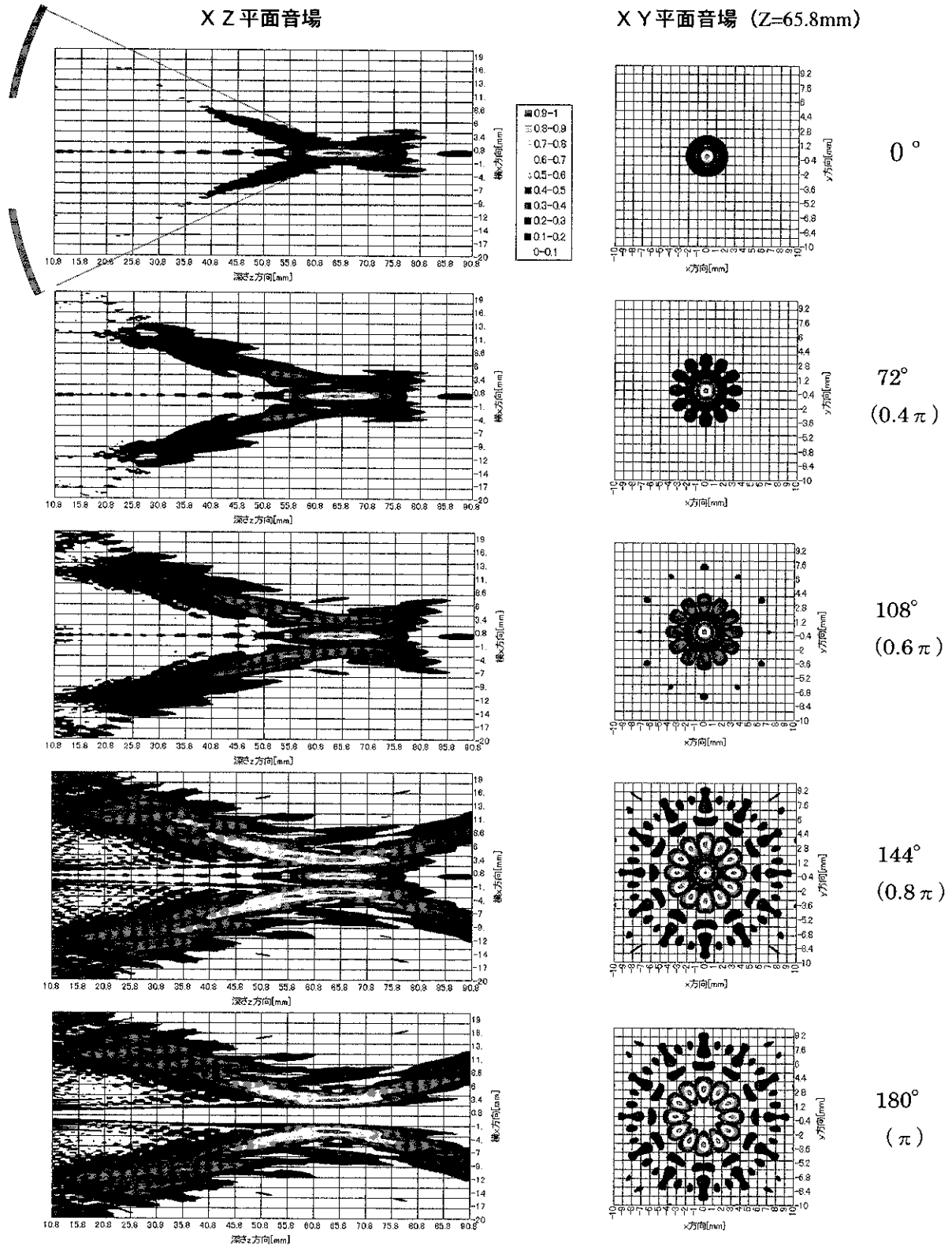


図4



第5図 ③駆動位相可変 Checker 法～駆動位相 θ による音場変化 ($V_A=V_B$, $0 \leq \theta \leq 180^\circ$ [π])

平成 11 年度厚生科学研究費補助金（高度先端医療研究事業）
集束超音波による Thermal Ablation 効果を利用した新しい低侵がん治療システムの開
発に関する研究（11080201）

分担研究報告書

集束超音波による焼灼壊死効果に関する研究

分担研究者 浅野 武秀 千葉大学医学部 講師
研究協力者 菅本祐司、伊藤泰平、近藤 悟、高山 亘、貝沼 修、松井芳文、宮内英聡
千葉大学医学部

集束超音波をがん治療に用いるにあたっての問題、照射部位での micro bubble の発生を抑制するため新たに開発した周波数変調波を組み合わせた cavitation suppression technique (CAST) の効果を基礎的に検討した。

CAST 使用によって、目的領域と焼灼領域のずれは $1.17 \pm 1.46\text{mm}$ と實際上問題とならないレベルに達し、焼灼ボリュームも理論値に近似した。
しかし、集束超音波による組織変性の形態は中心部と辺縁部では異なっており、単なる熱変性のみならず、中心部では機械的破壊も加わり、空洞形成、出血などの組織変性も観察され、均一に領域を焼灼する方策の開発が必要と考えられた。

A. 研究目的

がん治療の現場においては、患者の全身状態や臓器機能の点から低侵襲の治療を選択せざるを得ない症例も多く、低侵襲で有効な局所抗腫瘍療法の開発は重要な課題である。

ある種の波長の超音波では照射部位の発赤、出血等の組織障害が発生することが報告されている。このエネルギーは機械的あるいはコンピューター制御によって、任意の深さの任意の範囲にフォーカシングすることが可能であり、エネルギー量を格段に高くすると、照射部位を瞬時に熱凝固壊死せしめることができる。本研究はこの集束超音波による Thermal ablation を利用した新しい低侵襲がん治療システムを開発することを目的としている。（強力集束超音波、High Intensity Focused Ultrasound：HIFU）

HIFU をがん治療に用いるにあたっていくつかの問題が存在する。その一つに照射部位での micro bubble の発生が上げられ、micro bubble 発生領域によって、次に到達する超音波エネルギーが遮断され、目的の焦点領域に持続的にエネルギーを投与できず、十分な焼

灼が出来ない。そこで、本分担研究では micro bubble の発生を抑制するため新たに開発した周波数変調波を組み合わせた cavitation suppression technique (CAST) の効果を基礎的に検討した。

B. 研究方法

新たに開発した集束超音波(High Intensity Focused Ultrasound：HIFU)照射装置は、球殻状の開口 5.5cm、曲率半径 5cm の圧電振動子を有し、超音波周波数 1.63MHz を使用している。観察用超音波プローブが内蔵されているため超音波画像下に焼灼範囲を設定することができ、焦点強度は $46.7\text{KW}/\text{cm}^2$ となる。

1、単一波照射法と、単一波と周波数変調波を組み合わせた (cavitation suppression technique：CAST) 照射法による組織焼灼範囲制御能の比較検討

集束超音波による組織照射では、照射領域にキャビテーションによるマイクロバブルが発生し超音波の伝搬を阻害することが知ら

れており、このマイクロバブルの発生を抑制することが必要である。われわれは、一定周波数の超音波照射では、照射を続けるとマイクロバブル発生の原因となる陰圧状態が一定に起こりマイクロバブルが大きくなっていくのに対し、周波数変調波では陰圧状態が不安定なためマイクロバブルは消失すること。これら2つの超音波を組み合わせることにより、エネルギーの伝搬とマイクロバブルの発生を抑制することができることを見いだした。この2つの超音波を組み合わせて照射する新しい方法、CAST と従来の単一超音波による照射法とを比較した。(図-1)

実験には、家兎肝を用い、出力 400W にて開腹下に1回照射し、焦点からの温度分布を熱伝植を用いて測定した。また多点照射の検討では、と殺したブタ肝を用いて 25 点照射を行い、その焼灼範囲の大きさとその焦点からの誤差を計測し比較検討した。

2、各種照射条件の違いによる焼灼範囲の変化について

新たに開発した集束超音波照射装置は出力を任意に設定可能であり、CAST を用いて上記と同様に出力 300W で1回照射での焦点からの温度分布および多点照射での焼灼範囲について検討した。また焼灼範囲に及ぼす血流の影響を検討するため、家兎肝を開腹の上 Pringle 法により血流を遮断し、阻血下での焼灼範囲を血流非遮断群と比較検討した。照射条件は 400W25 点照射で行った。

3、HIFU による組織変性の生物学的解析

HIFU は組織を瞬時に 80 度以上に加温し腫瘍を壊死せしめようとするものであるが、その細胞死の形態は不明であり、HIFU による細胞死の在り方を検討することは今後の臨床応用において必須の事項である。そこで今回家兎肝を用い、出力 400W25 点照射時の組織変性の程度を、焼灼範囲中心部と辺縁部において、光学顕微鏡および電子顕微鏡を用い検討した。またアポトーシスの発現についても tunel 法にて検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は千葉大学医学部倫理委員会の審査承認を得ている。研究対象者に不利益の無いよう配慮し、説明、同意を得る方法等、審査結果を厳守して研究を行った。

動物を使った実験では千葉大学動物実験倫理規定にのっとり、苦痛の回避、無用な動物試用は厳重に慎むことを留意して研究を遂行した。

C. 研究結果

1-a) 1回照射時の単一波照射と CAST 照射の温度分布 (図-2)

単一波照射および CAST での焦点の最高温度は 90 度前後であり、両者に差はほとんどないが、単一波照射では最高温度点が焦点より 6mm ほど手前に変位しているのに対し、変調波照射では最高温度点はほぼ焦点であった。またこの結果により 400W 1 点照射では、80 度以上の領域は $2 \times 10\text{mm}$ の範囲であり、1 点照射では葉巻状に焼灼されると考えられた。

1-b) 多点照射時の焦点のズレと焼灼範囲 (図-3)

上記の結果により 400W での照射を 2mm ずらしで縦 5 横 5 の 25 点照射を行うことにより、理論上は 1cm^3 の領域が焼灼されることになる。この照射条件で、と殺したブタ肝での照射実験を行い、設定焦点からの焼灼領域のズレを、単一波・CAST 別に検討した。単一波照射時の焦点のズレは $5 \pm 1.7\text{mm}$ と設定焦点より前方に偏位していたが、CAST を用いることにより焦点のズレは、 $1.17 \pm 1.46\text{mm}$ と、有意に改善された。

同様に焼灼体積の検討では、単一波照射時の焼灼領域は $2641 \pm 671\text{mm}^3$ であったが、CAST では、焼灼領域は $1148 \pm 356\text{mm}^3$ と、理論値の 1000mm^3 に近い値となった。HIFU による癌治療の最重要点は、設定した領域を過不足なく的確に焼灼することであり、CAST を用いることにより HIFU の焼灼領域制御能は飛躍的に向上した。以後の実験はすべて CAST を用いて行った。

2-a) 出力 300w 時の焦点からの温度分布 (図-4)

出力 300W 時の温度分布は図 4 の如く、入射直交方向の温度分布では、最高温度は焦点にあり、 80°C 以上の領域は焦点を中心に 1.2mm の幅であった。入射方向では最高温度は、焦点手前、 1mm にあり、 80°C 以上の

領域は焦点の 3mm 手前から 2mm 奥までであった。

出力 300W、400W とともに加温領域分布は葉巻型となり、400W では、80℃以上の領域の大きさは 2×10mm で、60℃以上の領域は 3×16mm であった。出力 300W では 80℃以上の領域は 1.2mm×5mm、60℃以上は 2mm×12mm であった。このように集束超音波では瞬時に組織を高温に加温し、出力の変化によって、焼灼範囲を制御することが可能である。

2-b) 出力 400W 25 点照射時 (理論照射領域 1cm³) における血流遮断の焼灼領域に与える影響について

(図-5)

血流存在下の家兎肝での焼灼では、焼灼領域は 2,257±409 と理論値の 2 倍以上の領域が焼灼された。しかし Pringle 法により血流遮断下での焼灼では、焼灼領域は 1,638±206 と縮小し、これは実験 1b のと殺したブタ肝焼灼実験の結果と近似しており、HIFU による焼灼は、血流の存在によりその焼灼領域が理論値より拡大することが示唆された。

3、HIFU による組織変性の生物学的解析 (表-1)

HIFU による組織変性の生物学的解析として、組織変化、細胞死の形態を光学顕微鏡及び電子顕微鏡を用いて、照射領域の中心部と、辺縁部に分け検討した。中心部は、光顕では細胞構造の破壊と組織の均一化が見られ、電顕では、核や細胞構造などの破壊が見られた。辺縁部では、光顕で細胞構造は保たれるが、肝細胞索には不連続部がみられ、核は濃縮し、血管の破綻と、出血が見られた。電顕では、核はクロマチンの凝集と核膜の一部破損、ミトコンドリアのクリステの凝集、などが見られるが、細胞構造は保たれていた。細胞死の形態を調べるために TUNEL 法にて、アポトーシス検出をおこなった。中心部ではアポトーシス細胞を認めないが、辺縁部では核は茶色く濃染しアポトーシスが起きていることが確認された。

このように HIFU による組織変性の形態は中心部と辺縁部では異なり、単なる熱変性のみならず、cavitation によるラジカルの発生等が組織変性に関与しているものと推測された。

D. 考察

HIFU は、肝切除術や治療のための針を穿刺することなく、肝腫瘍を治療できる次世代の夢の治療法である。今回我々が新たに開発した装置は、実際に肝外から家兎や、ブタ肝内の目的領域を焼灼壊死せしめることが可能であった。このことは、ヒト臨床においても、超音波診断装置で観察診断できた肝腫瘍を、この HIFU によって低侵襲で治療できる可能性を示したもので、臨床応用に向けて大きく一歩踏み出したものといえる。今後、HIFU による細胞死の成り立ちや、照射方法の検討によって、患者さんにとって福音となる 21 世紀の実際的治療法となり得るものと確信できる。

本研究からは、HIFU による細胞死形態は、当初考えられていた熱変性によるものの他に、キャビテーションによって発生するフリーラジカルが関与している可能性、そのためのアポトーシス細胞の発現、また、これら以外の機械的細胞破壊などが関与していることなどが示唆された。これら多彩な細胞死形態のうち、臨床的により優位な細胞、組織変化は構造破壊のない細胞死の誘導にあると考えられた。

また、照射条件をみてもみると、400W 多点照射では焼灼範囲は理論値を大きく超え、特に血流温存下では 2 倍以上に焼灼された。このことは現在の出力はすでに目的領域を焼灼するのに十分な能力を持っていることを示しているが、より繊細な出力、照射範囲調節を可能とすることで、癌治療にとって最適な照射条件の絞り込みをはかれると考えられた。3 次元的画像処理によるコンピューター支援による照射法の採用も検討する必要があるものの、HIFU は体外から非観血的に超音波画像下に瞬時に肝腫瘍を焼灼できる夢の治療法であり、肝腫瘍の新しい Thermal Ablation 療法として、臨床応用に向けて精力的に研究を進めるべきものとする。

E. 結論

新たに開発した周波数変調波を組み合わせた cavitation suppression technique (CAST) は集束超音波による micro bubble 発生を良く抑制し、目的領域の正確な照射を可能とした。

F. 研究発表

1. 論文発表

Michihiro Maruyama, Takehide Asano, Toshio Nakagori, Takeshi Uematu, Masayuki Hasegawa, Hideaki Miyauchi

Application of High Energy Shock Waves to Cancer Treatment in Combination with Cisplatin and ATX-70.

Anticancer Res. 19:1989-1994 1999

Osamu Kainuma, Takehide Asano, Hiromichi Aoyama, Wataru Takayama, Toshio Nakagohri, Takashi Kenmochi, Masayuki Hasugawa, Yoshihiro Tokoro, Shinichi Sasagawa, Takenori Ochiai

Combined Therapy with Radiofrequency Thermal Ablation and Intra-Arterial Infusion Chemotherapy for Hepatic Metastases from Colorectal Cancer

Hepato-Gastroenterology 46:1071-1077,1999

Osamu Kainuma, Takehide Asano, Hiromichi Aoyama and Yasushi Shinohara
Recurrent hepatocellular carcinoma successfully treated with radiofrequency thermal ablation
J Hepatobiliary Pancreas Surg 6:190-194,1999

Susumu Kobayashi, Hiroshi Sirasawa, Hiroshi Sashiyama, Hiroshi Kawahira, Kentaro Kaneko, Takehide Asano,
p16INK4a Expression Adenovirus Vector to Suppress Pancreas Cancer Cell Proliferation
Clinical Cancer Research 5:4182-4185,1999

Susumu Kobayashi, Takehide Asano, Masato Yamazaki, Takashi Kenmochi, Toshio Nakagori, and Takenori Ochiai

Risk of bile duct carcinogenesis after excision of extrahepatic bile ducts in pancreaticobiliary maljunction. Surgery 126 (5) 939-944 1999

Fumihiko Miura, Takehide Asano, Shinichi Okazumi, Wataru Takayama, Yasushi Shinohara, Harufumi Makino, Rotational Cine Cholangiography:Evaluation for Use in Diagnosing Bile Duct Carcino

American Journal Roentgenology 173(4):1043-1048,1999

2. 口頭発表

貝沼 修、奥田茂男、浅野武秀、Ferenc A Jolesz
MRI 下 Radiofrequency ablation(RFA)による温度画像の検討。第 18 回 Microwave Surgery 研究会 第 18 回 Microwave Surgery 研究会抄録集 58 11/20/1999 東京

伊藤泰平、浅野武秀、近藤悟、高山亘、堀江弘、坂本薫、剣持敬、中郡聡夫、貝沼治、所義治、長谷川正行、神宮和彦、松井芳文、宮内英聡、菅本裕司、鈴木一史、高橋進一郎、斎藤剛、落合武徳、相田聡、藤本克彦
位相差駆動による焦点拡大法を用いた集束超音波 High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) による肝腫瘍照射の臨床応用への可能性

日消外会誌 32 (6) 1850、1999

伊藤泰平、浅野武秀、近藤悟、高山亘、堀江弘、坂本薫、剣持敬、中郡聡夫、貝沼修、所義治、長谷川正行、神宮和彦、松井芳文、宮内英聡、菅本祐司、鈴木一史、高橋進一郎、斎藤剛、落合武徳、相田聡、藤本克彦
焦点拡大法を用いた集束超音波による肝腫瘍照射の基礎的検討

第 35 回日本肝臓研究会抄録集 90、1999

浅野武秀、中郡聡夫、剣持敬、高山亘、貝沼修、伊藤泰平、青山博道、菅本裕司、長谷川正行、神宮和彦、宮内英聡、笹川真一、
医用工学的がんの治療-RFAの臨床応用から集束超音波照射の利用へー

日外会誌 100 (臨時増刊号) 33、1999

長谷川正行、浅野武秀、貝沼修、笹川真一、剣持敬、中郡聡夫、小林進、中市人史、神宮和彦、吉村清司、岩崎好太郎、宮内英聡、落合武徳
肝機能不良肝細胞癌症例に対するラジオ波熱凝固療法の検討

日外会誌 100 (臨時増刊号) 656、1999

長谷川正行、浅野武秀、小林進、剣持 敬、中郡聡夫、神宮和彦、吉村清司、岩崎好太郎、宮内英聡、笹川真一、落合武徳
転移性肝癌に対するラジオ波熱凝固療法の検討
日本肝胆膵外科関連会議・徳島 合同プログラム 267、1999

伊藤泰平、浅野武秀、堀江 弘、剣持 敬、
中郡聡夫、高山 亘、貝沼修、所義治、神宮
和彦、松井芳文、宮内英聡、菅本祐司、鈴木
一史、千葉聡、高橋進一郎、斎藤 剛、近藤 悟、
落合武徳

焦点拡大音源型 High Intensity Focused
Ultrasound (HIFU) 用いた肝腫瘍照射の基礎的
検討

日本肝胆膵外科関連会議・徳島 合同プログ
ラム 268、1999

T.Asano, O.Kainuma, H. Aoyama, Y.Tokoro,
M.Hasegawa, K.Jingu, K.Iwasaki, H.Miyauchi,
S.sasagawa, K.Suzuki, T.Itoh, S.Takahashi, T.
Saito, S.Kondo, T.Kenmochi, T.Nakagori.

Thermal ablation as a tool for liver surgery.

38th World Congress of surgery International
Surgical Week

ISW99 Abstract Book 20,1999

図 1 Cavitation Suppression Technique (CAST)

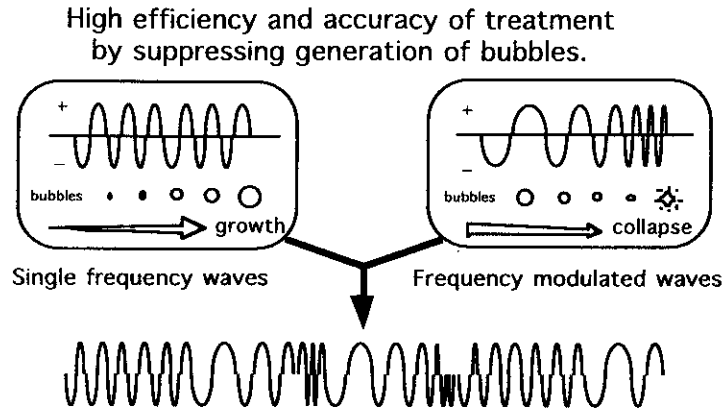


図 2 照射 1 秒後の焦点周囲の温度分布

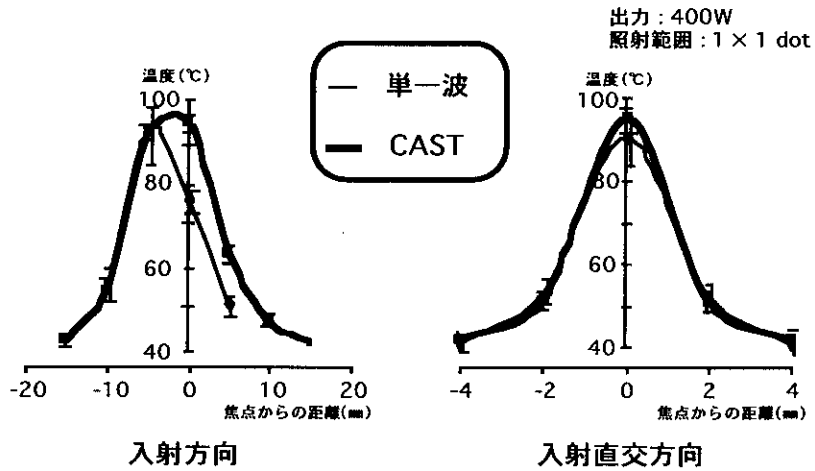


図 3

