

図4 出力300W時の発熱分布

Rabbit liver
Radiation Area (1 dot)
Radiation Time (1sec)

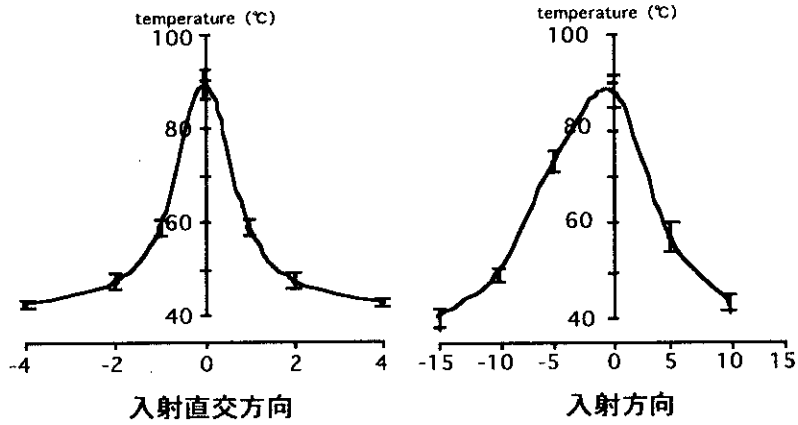


図5 焼灼範囲

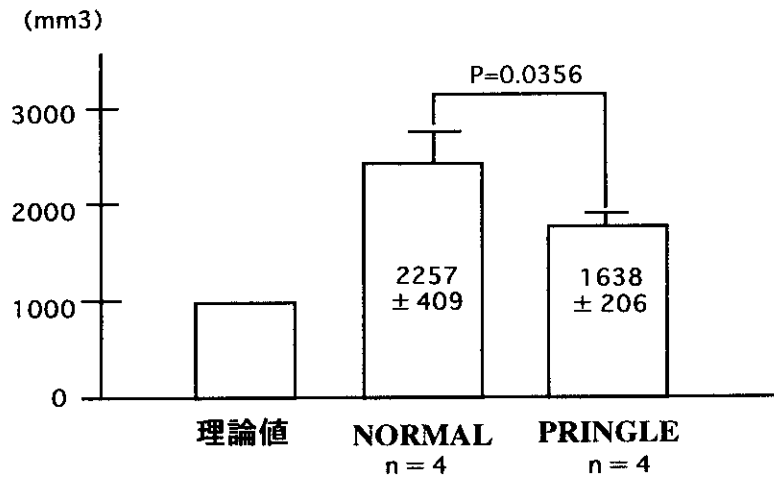


表-1

HIFU照射後の組織学的所見

	中心部	辺縁部
細胞構造	破壊	保たれる
肝細胞索	破壊	不連続性あり
核	破壊	クロマチンの凝集 核膜の一部破壊
ミトコンドリア	破壊	マトリックスの淡明化 クリステの一部凝集
小胞体	破壊	収縮
血管	破壊	内皮細胞の収縮
細胞死形態	ネクローシス	アポトーシス

厚生省科学研究費補助金（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

集束超音波による加温のモニタリングとシミュレーションに関する研究

分担研究者 伊藤 公一 千葉大学 工学部 教授

研究要旨

超音波アプリータにより生体内に生成される温度上昇分布を、計算機シミュレーションにより算出するための手法を検討する。本研究ではまず、生体中に生成される超音波エネルギー吸収分布の実測を行い、次にこれを発熱源として生体熱輸送方程式を解くことにより生体内温度上昇分布を算出した。この結果、本手法により生体中の温度上昇分布を算出することが可能であることが確認できた。

A. 研究目的

集束超音波アプリータ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により考察する。今年度はまず、生体中に生成される超音波エネルギー吸収分布を実験により推定し、それをもとに生体内温度上昇分布を求めるための計算機シミュレーションを行う手法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

今年度は基礎的検討を行うため、構造および取り扱いが簡単な接触型超音波アプリータ（駆動周波数3.5MHz）を検討対象にした。まず、本アプリータを用いて、超音波減衰ファントムを加温し、その温度上昇分布を赤外線カメラにより観測する。この際、加温時間をファントム内での熱伝導が無視できるほど短くすることにより、ファントム内での温度上昇分布から、ファントム中の超音波エネルギー吸収分布が得られることがわかっている。超音波エネルギー吸収分布は生体内での発熱源となることから、この結果をもとに生体内温度上昇分布を算出する。

生体内での温度上昇分布は、生体熱輸送方程式を解くことにより算出することができる。本方程式を用いることにより、血流の影響等を含めて生体内での温度上昇分布を算出することが可能である。本研究では、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。

（倫理面への配慮）

本分担研究は機器でのシミュレーション研究であり、倫理上の問題点はない。課題全体ではヒト、動物を対象とした研究も含まれており、それらの担当である千葉大学医学部グループ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ている。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ている。

C. 研究結果

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秒とすることで比較的良好に測定を行うことができた。次に、この測定結果を生体熱輸送方程式に代入する段階においては、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。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可能であることを確認した。さらに、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も可能であった。

D. 考察

以上より、超音波加温による生体中での温度上昇分布を計算機シミュレーションにより算出するにあたり、本研究で用いた手法が妥当であることが示された。したがって、本手法を用いることにより、より一般

的な問題についても計算機シミュレーションを行うことが可能であると考えられる。

E. 結論

本研究に基づき、超音波エネルギー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。今後は、実際に治療に用いられる集束超音波アプリケーションを用い、同様の検討を行う必要がある。

F. 研究発表

1. 学会発表

(1) 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.

(2) 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ケーション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

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

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

分担研究者 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

研究要旨

本研究は集束超音波治療において，術前のMRI，X線CTなどの3次元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とする。本年度は次年度以降でのナビゲーションシステム開発に使用する臓器3次元モデル作成ツールのパーソナルコンピュータシステムへの移植，超音波画像計測の3次元計測化をおこなった。3次元モデル作成に必要なソフトウェアライブラリを整備し，3次元超音波システムについては計測から3次元再構成まで1分以内でボリュームデータを作るシステムを実現した。

A. 研究目的

本研究は集束超音波治療において，術前のMRI，X線CTなどの3次元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とする。システムは（1）MRI，X線CTなどの術前3次元画像情報より，集束超音波照射部位を決定し，対象部位の3次元的位置を求める術前計画・照査シミュレーション部，（2）作成した計画に基づき，集束超音波装置プローブを患者に対して位置決めするナビゲーションアーム部がその基本構成となる。さらに本治療装置が対象とする肝臓等の軟性臓器では臓器変形のため，術前計画を術中計測結果に伴い照射計画を更新しなければならない。本研究では超音波画像計測装置を術中計測システムとし，（3）術中計測に基づく治療計画更新部を持たなければならない。本年度はナビゲーションシステム開発に使用する臓器3次元モデル作成ツールのパーソナルコンピュータシステムへの移植，超音波画像計測による3次元計測システムの試作を目的とした。

B. 研究方法

（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

各種アプリケーションを想定し，ソフトウェア間に共通した形式によるデータ受け渡しを可能とするために，臓器の断層像からの輪郭抽出後，臓器をサーフェスモデル，ボクセ

ルモデル，円錐台モデルで表現しその間のデータ変換，ビジュアライゼーション，ナビゲーションシステム等の外部システムとのインターフェース部分を開発した。

（2）術中3次元超音波画像再構成システムの試作

市販の3次元医用画像計測装置に新たに開発した通信ソフトウェアを追加することにより，外部コンピュータとのデジタル画像データの通信を可能とした。また超音波プローブを外付モータにより回転可能とし，回転角をエンコーダで読み取ることで取得画像の3次元位置情報を計測することで，超音波断層像から3次元画像を再構成するシステムを試作した。

倫理面への配慮

本分担研究は機器でのシミュレーション研究であり，倫理上の問題点はない。課題全体ではヒト，動物を対象とした研究も含まれており，それらの担当である千葉大学医学部グループ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ている。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ている。

C. 結果と考察

（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になっている。図1に血管抽出処理時の画面例を、図2に抽出した血管3次元モデルの表示例を示す。

術中計画を簡易なパーソナルコンピュータ上で実施するための基本部分は完成した。来年度中にこの成果を元に照射計画を作成するためのソフトウェアを試作する予定である。

(図1 血管抽出ソフトウェアの処理画面例)

(図2 血管モデルのビジュアライゼーション例)

(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 $256 \times 256 \times 256$ 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に手を撮影し得た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 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)

(3) 来年度以降の研究への本年度成果の活用

本年度はナビゲーションシステム開発の基本部分となる臓器の3次元モデル作成のための基本処理部と、術中計測において重要となる超音波画像装置の3次元化のための汎用的なソフトウェアを試作した。来年度は本年度の研究にて着手していない就職超音波プローブの保持・ナビゲート用の機械式アームの設計試作を行い、本年度開発したサブシステムとを合わせることにより、ナビゲーションシステムの第一次試作を行なう予定である。

D. 結論

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。断層像からの輪郭抽出、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。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・表示を可能とした。

E. 学会発表

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

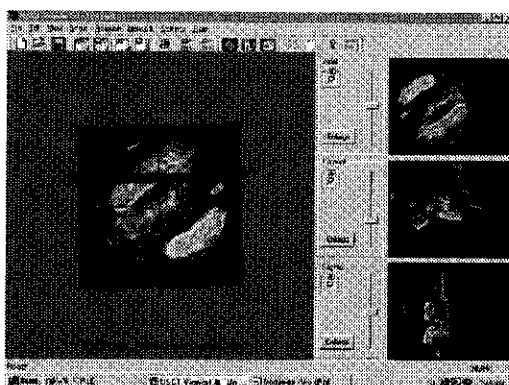


図1. 血管抽出ソフトウェアの処理画面例

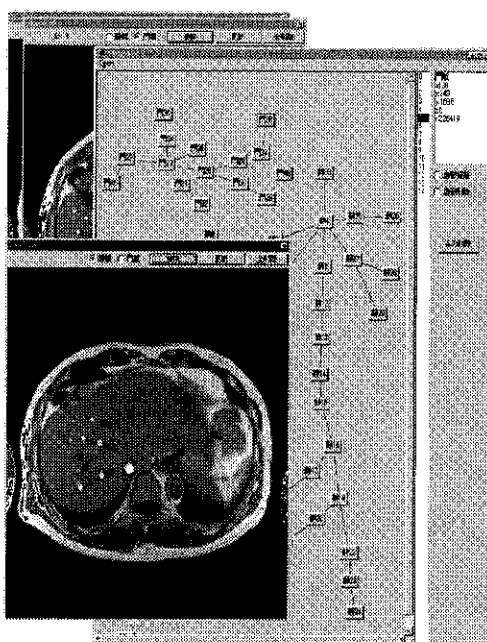


図2. 血管モデルのビジュアライゼーション例



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

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

集束超音波治療部位の 3 次元的情報把握に関する研究

分担研究者 中郡聡夫 国立がんセンター東病院 外科医師

研究要旨

集束超音波による Thermal ablation による癌治療における術前治療と治療効果判定における 3 次元画像診断法の開発をおこなった。NIH イメージ、VESA, Advantage Windows 等により、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と思われた。

A. 研究目的

集束超音波によるがん治療は、ピンポイント爆撃のように患部だけを狙い撃ちし健常部は温存することが可能な、新しい低侵襲治療法である。従って治療前にはがんが臓器内の何処にどのような位置にあるのか 3 次元的情報を正確に把握する必要がある。治療後の効果判定も 2 次元および 3 次元画像を用いて評価して、再治療の必要性の判断をする必要がある。そこで今回は術前の 3 次元画像診断と術後の効果判定法につき基礎的臨床的に検討した。

B. 研究方法

肝臓および膵臓に関して種々の 3 次元画像診断法を開発し、実際の患者の診断および治療計画に応用してその有用性を評価した。

今回検討した 3 次元画像構成法は以下の方法である。

1. NIH イメージ
2. Virtual Endoscopy Software Application
3. Advantage Windows
4. IDL ソフトウェア
5. Integrated photography
(倫理面への配慮)

本分担研究は機器上でのシミュレーション研究である。研究対象者に不利益の無いよう配慮し、説明、同意を得る方法を厳守して研究を行っている。動物を使った実験では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ている。

C. 研究結果と考察

1. NIH イメージ

NIH イメージは Personal computer (PC)、Macintosh システムでのスタンダードな画像処理ソフトであり、今回は NIHimage 1.62f を用いた。MRI は GE 社製 SIGNA1.5Horizon を用い、水の信号を T2 強調により選択的に画像化して胆管、膵管、胆嚢を描出する Magnetic Resonance Cholangio-Pancreatography (MRCP)画像を Coronal 方向に 2-3mm スライスで 30 枚前後撮影し用いた。NIH イメージの Stacks メニューの中の Project (投影) を選択しさらに Brightest point 法を使用すると、胆管膵管がクルクル回っているような立体感のあるムービーを作ることができる。Brightest point 法は MRI で MIP 処理(Maximum Intensity Projection 法)と呼ばれている手法と同じものである。厳密には 3 次元画像ではないが対象を回転させたイメージによる擬似的 3 次元映像といえる。この手法は胆管、膵管と腫瘍との立体的な把握に役立ち、立体画像診断や手術計画の策定に大変有用であった。比較的簡単な操作で PC 上で動作するものこの画像の利点である。

2. Virtual Endoscopy Software Application (VESA)

このソフトは Harvard 大学 Brigham and Women 病院と GE 社が共同開発したワークステーション用画像処理ソフトである。2 次元の MRI データを基に、自動セグメンテーション (Automated segmentation)とサーフィスレンダリング法により肝臓、膵臓と胆嚢、胆管の 3 次元画像とバーチャル内視鏡イメージを同時に作成した。

作成された肝内胆管、胆管、膵管の3次元イメージは非常に精度が高く、さらにモニター上で自由に動かして観察することができるので reality の高い手術計画が可能であった。腫瘍と胆管、膵管の立体的位置関係が明瞭に描出できた。

3次元画像診断と同時に作成したバーチャル膵管鏡を利用すると、主膵管内と嚢胞性病変内腔の観察が可能であった。バーチャル膵管鏡により膵管内を膵頭側から尾側まで自由に観察可能で、さらに膵管内から嚢胞内へと観察することもできた。膵管内乳頭腫瘍では主膵管が拡張しているため主膵管内のバーチャル膵管鏡イメージによる観察が可能であった。浸潤性膵癌では癌による膵管狭窄と尾側膵管の拡張が描出可能であった。

3. Advantage Windows

Advantage Windows は GE 社製 MRI 装置 (SIGNA1.5) 付属の画像処理用ワークステーションである。前述した Virtual Endoscopy Software Application (VESA) 類似の機能を持っており、3次元胆管膵管イメージとバーチャル内視鏡画像が作成可能であった。本法により膵癌による特徴的な膵管狭窄像 (内側に凸な多角形) が認められ、膵癌と慢性膵炎との鑑別に応用できる可能性が示唆された。

Advantage Windows により、胆管癌、肝内胆管癌による胆管閉塞像を3次元的に描出するとともにバーチャル内視鏡イメージにより進展範囲の検討をおこなった。肝臓内および肝外胆管の狭窄は描出可能であった。空間分解能の限界から、癌の進展範囲の診断は困難であった。

4. IDL ソフトウェア

IDL ソフトウェアは PC およびワークステーションでの画像処理ソフトである。任意の CT および MRI 画像から3次元画像診断が可能となる。これまで IDL で画像構成したところでは、ワークステーション画像には若干およばないのが現状である。プログラミングを毎回し直さなければならないなど、ユーザーインターフェイス面でもやや操作が複雑であり現在のところその改善を含めて検討中である。

5. Integrated photography

Integrated photography は一つの立体画像構成法である。膵管内乳頭腺癌症例で画像化を行い主膵管副膵管と腫瘍との立体関係が明瞭に描出された。

D. 結論

集束超音波による Thermal ablation による癌治療における術前治療と治療効果判定における3次元画像診断法の開発をおこなった。NIH イメージ、VESA、Advantage Windows 等により、がんの存在部位の3次元的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った。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakagohri T, Kenmochi T, Kainuma O, Tokoro Y, Asano T. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Surg* 178: 344-347, 1999
2. 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, Kikinis 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
3. 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 Kikinis, Ferenc A Jolesz, 剣持敬, 浅野武秀. 膵 Virtual Endoscopy. *胆と膵* 20: 951-955, 1999
4. 中郡聡夫. 医療最前線; バ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
5. 中郡聡夫, 浅野武秀. 下膵頭切除術 手術 54 7-10, 2000

2. 学会発表

1. 中郡聡夫, 浅野武秀, 剣持敬, 貝沼修, 所義治, 中市人史, 長谷川正行, 神宮和彦, 吉村清司, 宮内英聡, 笹川真一, 趙明浩, 鈴木一史, 河野世章, 小林進, 落合武徳. (1999) 膵頭十二指腸切除と下膵頭切除の膵切除の方法と手技. 第11回日本肝胆膵外科学会. (日本肝胆膵外科関連会議・徳島合同プログラム: 123, 1999) 徳島市
2. 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
3. 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
4. 西森考典, 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
5. 谷澤 豊, 中郡聡夫, 木下 平, 小西大, 井上和人, 小田竜也, 西森考典, 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
6. 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

厚生省科学研究費補助金（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

集束超音波を使用した局所的遺伝子導入に関する基礎的研究

分担研究者 剣持 敬 千葉大学医学部附属病院 講師

研究要旨

遺伝子を高分子膜ゲルに包埋し、体外から集束超音波照射を行い、ゾル化、徐芳することにより、局所のみで遺伝子の導入を試みようとする目的にて、ラット膀胱ラ島への遺伝子導入の基礎的研究を行った。ラットより分離された膀胱ラ島に polyamine transfection reagents を用い/lacZ vector を導入した。100 個のラ島に 10mg の導入ベクタ量で導入すると、遺伝子導入効率は $92.2 \pm 6.0\%$ で、インスリン分泌能は傷害されず、効率的導入が可能であった。

A. 研究目的

遺伝子導入手技は癌治療、移植治療などにおいて期待されているが、全身療法では副作用や効果の点で疑問が残る。そこで遺伝子を組み込んだベクタを高分子ゲル膜に包埋し、局所に留置、必要時に体外より集束超音波照射を行い、ゾル化、徐芳することにより、局所のみで遺伝子の導入を試みようとするものである。

遺伝子導入はアデノウイルスベクタを用い、高効率で遺伝子導入が可能であることが報告されているが、臨床応用に際しては、倫理的な観点、患者の安全性の面よりウイルス

ベクタを用いない方法が望ましい。本研究では、リポ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ラ島を用いて検討した。

B. 研究方法

1. ラ島分離 F344 雄性ラット（8～10 週令）を用いた。実験 1 と同様の方法でラ島を分離し、3～7 日間培養した。尚、コラゲナーゼ（Type S-1, Nitta Gelatin Co., Osaka）液は 2mg/ハンクス液とした。
2. ラ島への遺伝子導入 培養ラ島を血清非添加の RPMI1640 で 2 回洗浄し、100 個のラ島を polyamine transfection reagents (Trans IT 100, Pan Vera, Co., Madison) に pZeoSV2/lacZ vector (Invitrogen Co., San Diego) を封入した

リポソームと 4 時間室温にて放置し、遺伝子導入を行った。導入ベクタの量により以下の 4 群とした。対照群 (n=5) : 0mg, 1 群 (n=5) : 1mg, 2 群 (n=5) : 2mg, 3 群 (n=5) : 5mg, 4 群 (n=5) : 10mg とした。導入後、ラ島は 5 日間 RPMI1640 + 10% fetal calf serum で培養器にて培養した。

3. Static incubation assay 遺伝子導入ラ島の機能評価目的にて static incubation assay を行った。ラ島を収集し、60mg/dl glucose 添加の RPMI1640 にて 1 時間培養後、300mg/dl glucose 添加の RPMI1640 にて 1 時間培養、さらに低グルコース液にて再度 1 時間培養し、各上清中のインスリンを radio-immuno assay にて測定した。結果は Stimulation Index (SI) : 高グルコース液上清中のインスリン量 / 低グルコース液上清中のインスリン量で示した。

4. 導入効率の評価 遺伝子導入ラ島は 5-bromo-4-chloro-indolyl-D-galacto-pyranoside (X-gal) にて染色した。染色したラ島を EDTA-dispase で single cell とし、青く染色される導入細胞の比率をカウントし、導入効率とした。

(倫理面への配慮)

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行った。ことに苦痛の回避、無用な動物試用は厳重に慎んで遂行した。

C. 研究結果

1. ラ島収量、純度 本研究に使用したラ島収量は 358 ± 87 / rat (n=11)、純度は $95 \pm 3.9\%$ (n=11) であった。
2. Static incubation assay (表 1) ラ島の形態は各群ともに 7 日間良好に保持されていた。また static incubation の Stimulation index

も各群で有意差は認めず、遺伝子導入によるラ島の障害や機能低下がないことが示された。

3. 遺伝子導入効率

1, 2 群ではラ島のごく表面のみにうすく染色される細胞が認められるのみであった。これに対し、3 群, 4 群では図 1 のごとく、ラ島はほぼ均一に青く染色され、良好な遺伝子導入が示唆された。cell count による遺伝子導入効率 (図 2) は、1 群: $7.6 \pm 4.9\%$, 2 群: $15.0 \pm 13.2\%$, 3 群: $75.2 \pm 9.7\%$, 4 群: $92.2 \pm 6.0\%$ と 3 群, 4 群で高率であり、特に 4 群では 90% 以上の効率的遺伝子導入が可能であった。

D. 考察

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、種々の方法が試行されているが、もっとも効率的に導入可能な方法はアデノウイルスベクターを用いるものである。しかしながら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り得ること、ウイルスを用いているので、移植医療に応用しづらいことなどより、他の non-viral な方法も期待される。今回の検討にて、リポソーム法にて効率的に遺伝子導入が可能であったことより、十分臨床応用可能であると考えられた。しかしながら、ブタ豚ラ島への導入効率は低く、標的細胞による効率の相違があり、今後さらに検討する必要性が示唆される。また、今後高分子ゲル膜への封入による安定性などの基礎的検討も要する。

E. 結論

リポソーム法を用いて、ラット豚ラ島への効率的遺伝子導入が可能であり、またラ島への傷害は認められなかった。本導入法は導入効率、安全性を考えると臨床局所遺伝子導入のため有効と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

3. Kenmochi T, Mullen Y, Miyamoto M, Nakagawa Y, Une S, Sasaki H, Tanaka H.(1998) A new technique for large-scale isolation of viable islets from an adult porcine pancreas. *Pancreas* 17(4): 367-377
4. Kenmochi T, Asano T, Nakagori T, Kaneko K, Nakajima K, Tetsu O, Jingu K, Iwashita C, Kainuma O, Tokoro Y, Sugamoto Y, Sakamoto K, Hatakeyama E, Yamada K, Isono K. (1998) Successful gene transfer into murine pancreatic islets using polyamine transfection reagents. *Transplantation Proceedings* 30: 470-472
5. 剣持 敬, 浅野武秀, Yoko Mullen, 岩下 力, 神宮和彦, 中郡聡夫, 貝沼 修, 所 義治, 菅本祐司, 磯野可一(1998) 膵島分離における消化組織保存の重要性. *低温医学* 24(1):36-40
6. 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
7. 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)
- 4) 剣持 敬, 浅野武秀, 神宮和彦, 宮内英聡, 落合武徳 (1999) 膵臓移植における viability 低下の要因とその対策 (ワ-クシヨブ) 第 26 回日本低温医学会総会 (第 26 回日本低温医学会総会プログラム・抄録集)
- 5) 剣持 敬 (1999) 糖尿病性腎症に対する膵臓移植・膵島移植の現況 (特別講演) 第 27 回千葉県透析研究会
- 6) 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 Surgery 15(5):567, 1998)
- 7) Kenmochi T, Asano T, Jingu K, Nakagori T, Miyauchi 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

2. 学会発表

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 剣持 敬, 浅野武秀, 坂本 薫, 長谷川正行, 神宮和彦, 宮内英聡, 高橋進一郎, 斉藤 剛, 落合武徳 (1999) 糖尿病治療における膵・膵島移植の現状と将来展望 (シンポジウム) 第 61 回日本臨床外科学会総会 (日本臨床外科学会雑誌 60: 168, 1999)

表 1. 遺伝子導入ラ島の Static Incubation

実験群	n	Stimulation Index (M±SD)
対照群	5	2.9±0.8
1群	5	2.6±1.0
2群	5	3.4±1.0
3群	5	2.4±0.4
4群	5	2.7±1.1

図 1. 遺伝子導入ラ島 (X-gal 染色像)

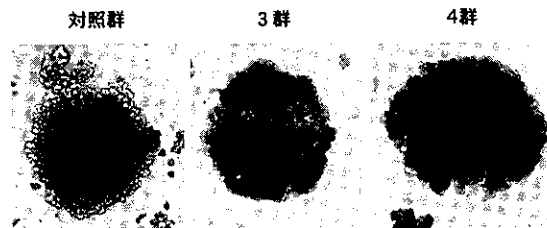
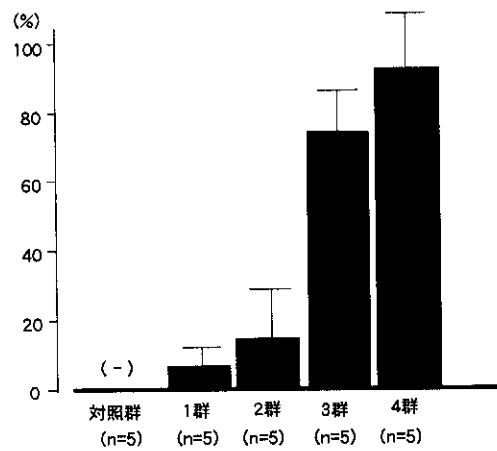


図 2. 遺伝子導入効率



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襲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

集束超音波がん治療システムの作製、改良に関する研究-1

分担研究者 相田 聡 （株）東芝 医用システム社医用機器・システム開発センター主査

研究要旨

集束強力超音波は通過経路に障害を与えずに体内局所を熱凝固できる特長を有す。安全で確実な治療を実現するためには焦点が正確に患部に一致しているか否かを超音波画像で確認する必要がある。しかし加熱用超音波照射中はそのノイズで画像が見えなくなる問題があった。本研究では照射中にごく短時間の休止期間を設けそのタイミングに同期して画像を取得することで照射とモニタを両立できる間欠イメージング照射法を組み込んだ術中システムを構築し、その有用性を臨床で確認した。

A. 研究目的

凹面形状の超音波振動子などを用い超音波エネルギーを体内に集束させると、組織が凝固するほどの高温を焦点部に局限して発生させることができることが知られている。これをがん治療に応用すれば体内深部の腫瘍を外科的な侵襲を与えることなく治療できる可能性がある。肝臓がんは一旦治療しても高頻度で他の場所に再発する難治性がんであり、国民の死亡率が高く新しい治療法の開発が急務である。集束強力超音波は低侵襲であるため「モグラたたき」的に繰り返し治療するという新しい治療法を提供できる可能性がある。またこの様に低い侵襲性の治療法の登場により短期入院あるいは日帰り手術が可能となり、国民医療費の抑制に効果的と考える。

ここで集束超音波を用いた治療では身体を切り開かず治療を行うため、体外からどこを治療しているか、またどこまで治療が進んでいるかを確認する手段が重要である。そのためリアルタイム性の高い超音波画像装置を組み合わせ、焦点部分の状況をモニターしている。（図1）

しかし、治療とモニターのエネルギーが両方も超音波で有ることから照射中はノイズが画像に入ってしまう観察が十分にできないと言う問題があった。

本研究の目的はこの問題を解決するため、照射中にも焦点状況を超音波モニターできる間欠イメージング照射法を開発し、その有用性を評価することにある。

B. 研究方法

間欠イメージング照射法の原理を以下に説明する（図2）

通常、加熱時は数秒から数十秒の間、照射を連続する。この間、超音波画像はノイズが入り、焦点領域の観察が不可能となる。ところが本法ではこの照射の途中に加熱に支障を与えない程度の間隔・頻度で休止期間を入れ、この間に超音波イメージを取得する。これにより、完全にリアルタイムではないものの臨床上問題のないモニター画像を提供する事を目的とする。

今期間は以下のステップで本研究を進めた。

- （1）照射に伴う画像ノイズ量の確認
- （2）間欠イメージング照射機能を有する装置の開発
- （3）臨床評価

倫理面への配慮

本分担研究は機器の開発研究であり、倫理上の問題点はない。課題全体ではヒト、動物を対象とした研究も含まれており、それらの担当である千葉大学医学部グループ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ている。動物を使った実験では千葉大学動物実験倫理規定の通り、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ている。

C. 研究結果

(1) 照射に伴う画像ノイズ量の確認

標準の照射条件として使用している電気入力400Wを用い、水中に照射する前と照射中の画像を比較した結果を図3に示す。照射前に明瞭に確認できた三角錐ターゲットが、加熱用超音波のノイズにより全く確認できないことを確認した。

(2) 間欠イメージング照射機能を有する装置の開発

超音波画像を確認するための休止期間が短いと、瞬時に画像が消えてしまうため視覚では十分認識できなくなる。逆に目視で確認するため休止期間を長くすると、この間の冷却効果もあり、治療時間が長くなる問題が予想された。このため短い休止期間に得られた画像を照射期間中はフリーズ表示し、次の休止期間に表示を書き換える方式を開発した。また治療用超音波が照射されているか否かを確認するため連続モニタ画像と併せて2画面で表示することとした。

具体的な条件設定としては、超音波画像装置が1枚のイメージデータを得るのに必要な時間が約30 msec であることから、照射休止時間は50 msec とした。また画像のリフレッシュレート（休止期間の頻度）は、観察していて違和感の無い範囲として2回/秒と設定した。

今回試作した装置の外観を図4に示す。

右が治療用超音波装置、左が超音波画像装置、別枠内にアプリケーションと呼ぶ照射ヘッドを示す。

照射中に休止期間を設けることで加熱能力に重大な差が生じ無いことを確認するため、食用肝臓ファントム（モデル）を用いて熱変性状況を確認した。標準的な照射条件を用いて比較したところ両者に有意な差は観察されなかった。

(3) 臨床評価

in vivo の評価を元に千葉大学倫理委員会の承認を得、十分なインフォームドコンセントの上で、本装置の臨床評価を実施した。

超音波照射中に得られた超音波画像を図5に示す。写真左側の半面はリアルタイムモニタの画面で全面がノイズで白くなっており、加熱用超音波が照射されている途中であることを示している。しかし休止期間中に得た右側のフリーズ画像では肝臓内の腫瘍がきれいに描出され、焦点領域を示すガイドマーカー

との位置関係が良好に認識できている。

D. 考察

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であるが、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非常に重要である。

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かかわらず治療対象内部の画像をほぼ連続的に超音波モニタできるため、治療の安定性を飛躍的に向上できると考える。

E. 結論

加熱用超音波を照射中にも焦点状況を超音波画像でモニターできる間欠イメージング照射法を組み込んだ臨床用装置を開発し、その基本動作及び有用性を確認した。

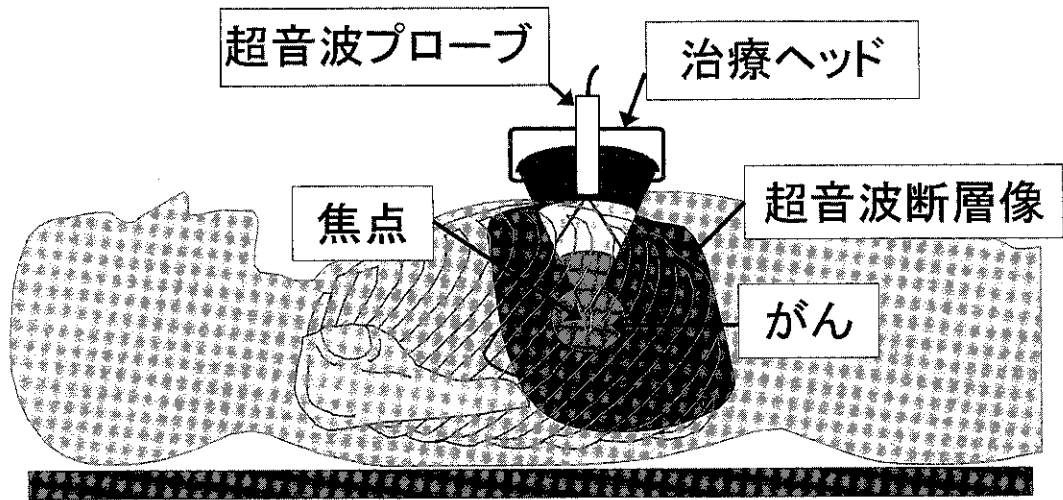


図1 超音波画像ガイド下の治療概念図

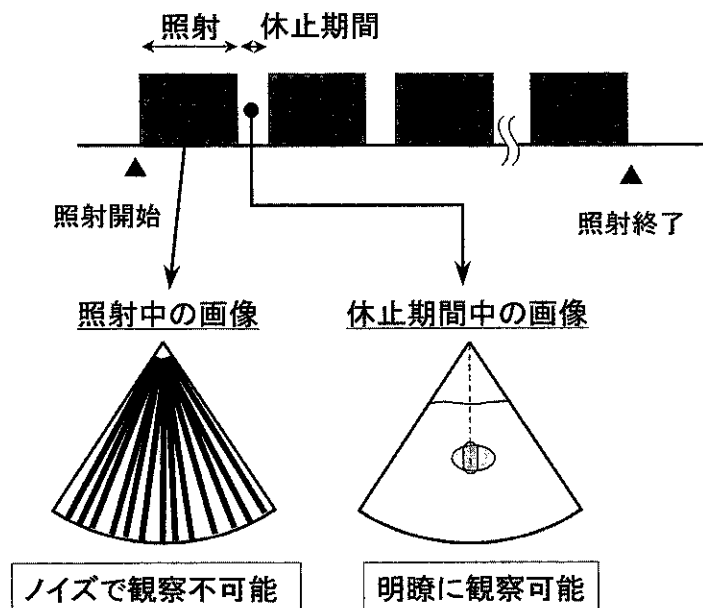
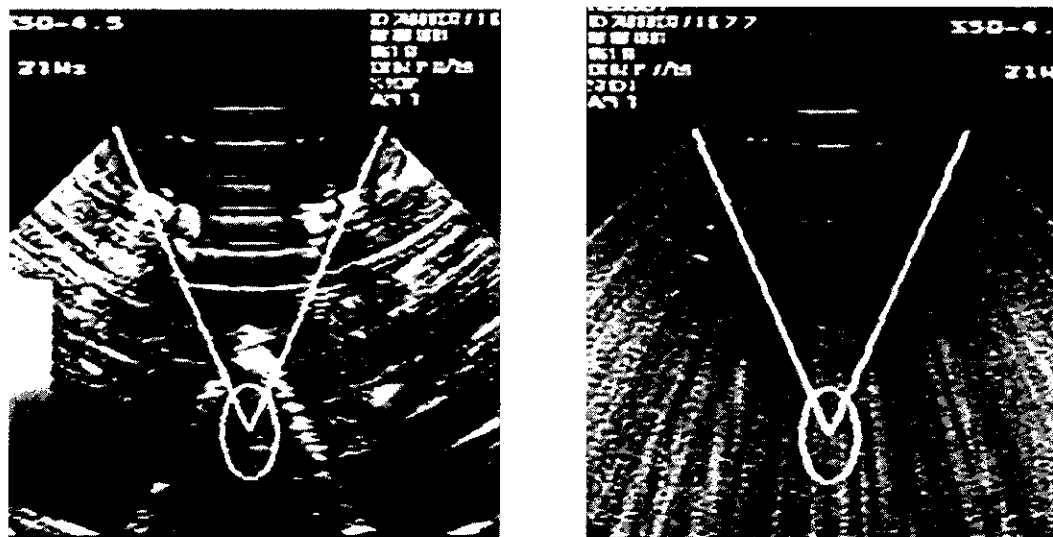


図2 間欠イメージング照射法の原理



照射前

照射中

図3 強力超音波照射前及び照射中の超音波画像比較



図4 術中臨床用装置（試作機）

手術室での使用状況（外観図）

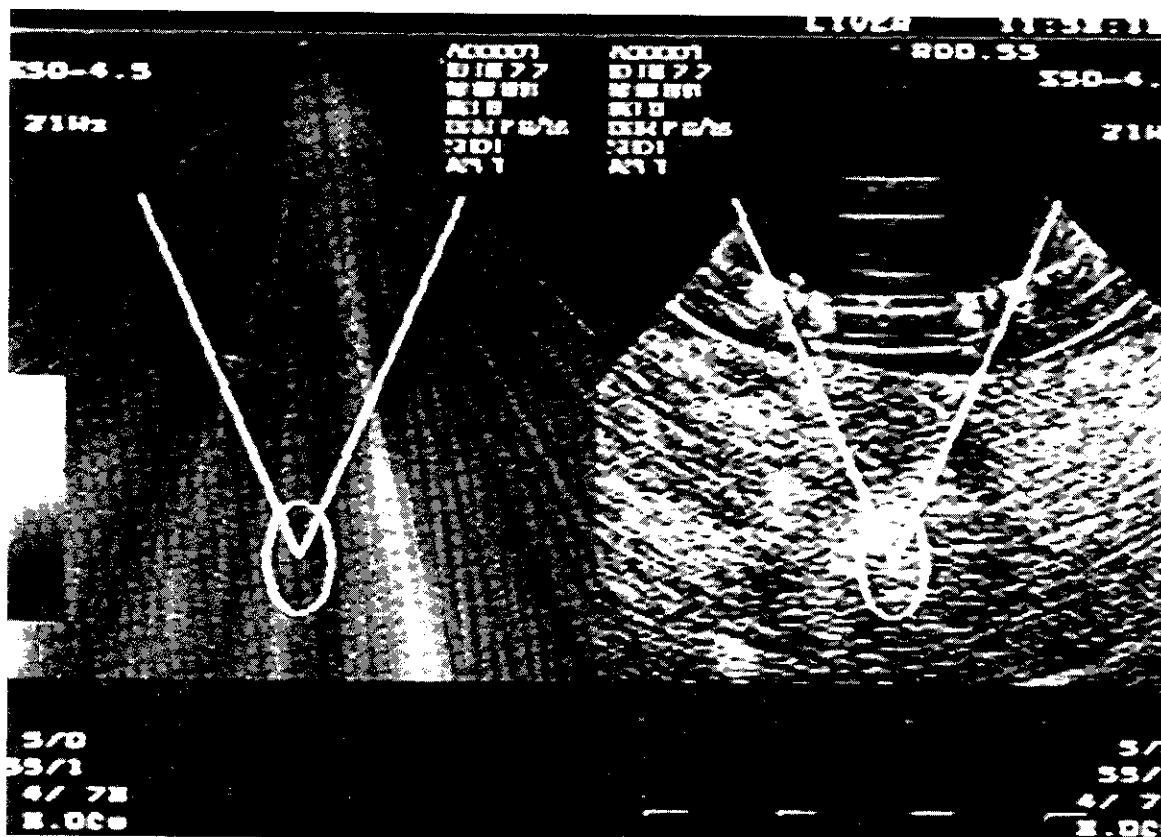


図5 臨床での間欠照射画像

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

分担研究者 藤本 克彦（株）東芝 医用システム社 医用機器・システム開発センター
研究協力者 石橋 義治、迫 陽一、原頭 基司、野村 哲、相田 聡

研究要旨

集束超音波による深部がん治療の臨床応用を目的として、まず外科医が手に持って術中に臓器深部のがんを焼灼治療するための小型音源（ハンドヘルドアプリータ）の開発を行った。今回、肝臓の焼灼治療において従来の単純位相差駆動法・駆動電圧アンバランス Checker 法の多点照射時の問題点が明らかになってきたのを受け、新たに駆動位相可変 Checker 法を提案し、シミュレーションによってその可能性を検討した。今後、音源分割数・集束度の見直しにより、更なる音場の均一性向上を目指し、多点照射時の手前側への変性拡大抑制が可能で、より臨床有用性の高い音源・駆動法を開発する。

A. 研究目的

近年、治療分野において患者の QOL (Quality Of Life : 生活の質、生命の質) の向上が一層望まれてきており、それに伴って、より生体への侵襲度の低い治療法 (MIT = Minimally Invasive Therapy) の研究・開発が各方面で進められている。がん治療の分野にもこの流れは押し寄せてきており、例えば放射線治療では陽子線治療や重粒子線治療のように局所制御性の良い放射線を使用して、高性能画像診断に基づく治療計画技術を応用した、より副作用の少ない癌の治療法が現実のものとなってきている。

集束強力超音波 (HIFU = High-Intensity Focused Ultrasound) を応用した局所高温治療もその様な治療法の 1 つであり、生体組織における超音波吸収現象を応用して、球殻状の超音波源より超音波エネルギーを鋭く集束させて、焦点近傍の組織を加熱・変性壊死させることが可能である。この超音波による Thermal Ablation 効果を応用して、画像支援下に深部臓器のがんを治療す

るシステムが開発できれば、非常に有効な低侵襲治療法として期待できる。

本報告では、まず既に試作済みのハンドアプリータ (外科医が手に持って臓器深部を焼灼する小型超音波照射装置の音源部分) を用いて、より均一な変性を得ることを目的として新たに考案した Checker 法の駆動条件の最適化をシミュレーションを中心に検討したので報告する。

B. 研究方法

第 1 図に今回の音源及びその駆動方法の模式図を示す。本法は各振動子を図に示すように各 6 枚ずつの 2 つの組 A, B に分け、各振動子群を駆動電圧 V_A , V_B 、かつ駆動電圧の位相差 θ で駆動して、焦点音場を拡大すると共に音場の均一化を実現する手法である。音源は開口径 57.2mm、焦点距離 65.8mm、中心周波数 1.61MHz の球殻状圧電振動子を方位方向に 12 分割したものを使用した。第 2 図にハンドアプリータを正面から見た外観写真を示す。

本報では、まずこれまで検討してきた①単純位相差駆動法 ($V_A=V_B$, $\theta=180^\circ$) 及びその更なる音場均一化を目指した②駆動電圧アンバランス Checker 法 ($V_A \neq V_B$, $\theta=180^\circ$) の駆動電圧比の最適化についてシミュレーションにて検討した。次に③駆動位相可変 Checker 法 ($V_A=V_B$, $0 < \theta < 180^\circ$) と①単純位相差駆動法 ($V_A=V_B$, $\theta=180^\circ$) を比較検討し、駆動位相 θ に対する音場の変化を評価した。(尚、比較のため④従来の単純同位相駆動法 [$V_A=V_B$, $\theta=0^\circ$] のデータも併せて示した。)

音場シミュレーションの方法を以下に示す。

圧電振動子表面に多数の点音源を配置し、各音源から放射される半球面圧力波の単純重ね合わせにて圧力分布を算出した。また、伝播に伴う位相の回転及び周波数依存減衰項を考慮し易くするため、観測点での受信信号 $q(x,y,z,t)$ をフーリエ変換した受信スペクトラム $Q(x,y,z,\omega)$ を導入して周波数軸上での計算を行った。i 番目の振動子上の音点より送信された圧力波を $p(t)$ とすると、

$$q=p(\zeta)/r$$

$$\zeta=t-\tau_i-r/c$$

τ : i 番目の振動子に与えられる遅延時間

c : 音速

r : 振動子面に配置された音点と観測点間距離

と表される。 $p(\zeta)$ のフーリエ変換を $P(\omega)$ とすると、

$$Q=\sum \sum \sum [P(\omega) \cdot e^{(j\omega \cdot \tau_i)} \cdot e^{(j\omega r/c)/r} \cdot \exp(-\alpha r)]$$

となり、これより、第1項は送信圧力波形、第2項は遅延時間、第3項は伝播による音波の拡散と位相の回転、第4項は媒体での減衰をそれぞれ表しており、周波数軸上では各項の単純な積で表されることが分かる。

従って、圧力波形は周波数軸上で各項の積 Q

を求め、それを逆フーリエ変換して時間軸上に戻せば簡単に求めることが出来る。

$$p=\int Q \cdot e^{(j\omega \cdot t)} \cdot d\omega$$

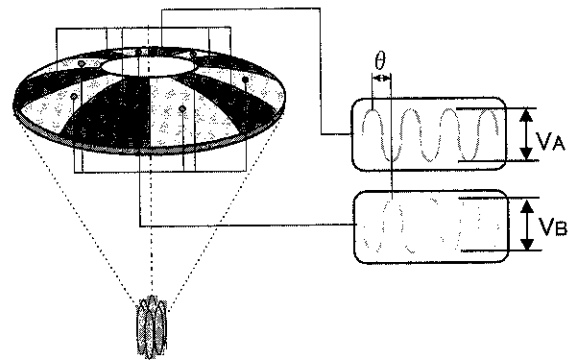
シミュレーション条件は以下に示す通り。

○開口径 57.2mm、焦点距離 65.8mm、中心孔径 24mm.

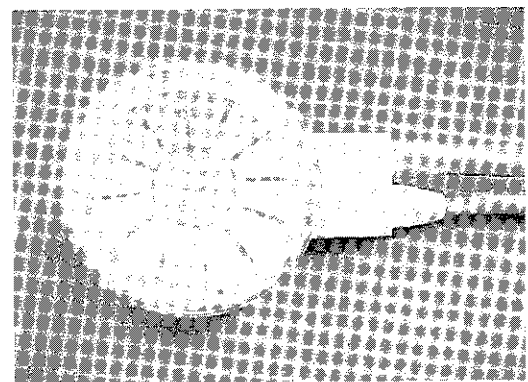
○中心周波数 1.61MHz

○方位方向に 12 等分割. 間隙 1mm.

○音点配置間隔 = $\lambda/4$



第1図 位相差駆動法の原理



第2図 アプリケータ外観図(正面)

中央は超音波診断用Bモードプローブ