

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業：低侵襲・非侵襲医療機器(ナノテクノロジー)研究事業

自動追尾・照準捕捉を可能とする超高精度“HIFU超音波銃”の開発による、
低侵襲・低コストの腫瘍性病変治療(子宮内胎児から小児・成人まで)

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 千葉 敏雄

平成24(2012)年 5月

目 次

I. 総括研究報告

自動追尾・照準捕捉を可能とする超高精度“HIFU超音波銃”の開発による、
低侵襲・低コストの腫瘍性病変治療(子宮内胎児から小児・成人まで) ----- 1
千葉 敏雄

II. 分担研究報告

1. 動物実験による要素技術個々のシステムの統合・評価 ----- 5
千葉 敏雄

2. HIFU照射制御技術の研究 ----- 8
北角 権太郎

3. HIFU駆動装置の開発 ----- 11
望月 剛

4. ロボット装置の開発 ----- 16
土肥 健純

5. HIFUヘッド部の開発 ----- 20
梅村 晋一郎

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 23

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 24

自動追尾・照準捕捉を可能とする超高精度“HIFU 超音波銃”の開発による、
低侵襲・低コストの腫瘍性病変治療（子宮内胎児から小児・成人まで）

研究代表者 千葉 敏雄 （独）国立成育医療研究センター 臨床研究センター 副センター長

研究要旨

本研究では、“HIFU 超音波銃”，すなわち、画期的な集束超音波 (High-Intensity Focused Ultrasound) の画像誘導・照射治療装置の開発を目指す。本技術は、生体内の深在血管（腫瘍組織への栄養血行あるいは生体組織・臓器に障害をきたしうる異常血行等）を非接触性に、体表からの短時間・深部 HIFU 照射にて超高精度に凝固閉塞・遮断するものである。本システムは、①128ch 電子アレイ型のトランスデューサ、②3D エコーデータ高速転送（3D 音波診断装置から患部周辺の 3D ボリュームデータを高速・確実に照射位置追尾用のワークステーションへと送るアルゴリズム・プロトコルの作成）、③HIFU 照射の制御装置（FPGA による専用基板・電源装置）、④照射位置追尾用ソフトウェア（受け取ったボリュームデータから患部（HIFU 照射により焼灼すべき血管）の位置を特定し、リアルタイムに追尾するソフトウェア）、⑤ロボットアーム（焦点位置の粗調整用）の 5 つの基盤技術で構成している。H23 年度には、各要素技術を集約し、制御できるように、一つの統合ソフトから通信可能とした。また、動物実験ではラット大腿動静脈に対して HIFU 照射を行い、最適な照射パラメータの検討を進めた。最終年度には一つのシステムとしての総合的な動作試験・性能評価を行ないながら、ファントム実験と動物実験の結果をフィードバックしつつ、改善を行う。

分担研究者

北角権太郎	（独）国立成育医療研究センター 臨床研究センター／臨床研究員
望月 剛	日立アロカメディカル株式会社 東京事業者技術開発部／主査
土肥 健純	東京大学大学院情報理工学系研究科 ／教授
梅村晋一郎	東北大学医工学研究科／教授

A. 研究目的

集束超音波 (HIFU) は患部周辺の組織を傷つけることなく、目標部分のみを焼灼・凝固する技術として注目されているが、呼吸や拍動、脈動により対象が動いてしまう場合は、その焦点位置を正確に制御し、安全に治療を行うことは難しい。そこで手がかりとして用いる超音波診断データ上から対象の位置を捕捉し追尾させることで、HIFU 照射の焦点が常に治療個所に合うように制御をおこなう。本研究で用いる HIFU のプローブは、アレイ状の振動子を球面上に配置したものであり、駆動回路の制御によって焦点を結ぶ位置を変えことができるが、これに加えてさらにプローブの位置と姿勢を機械的に、高速・高精度に動かすことで、より幅広い対象の動きにも対応できるようなシステムの構築を進める。

B. 研究方法

本研究で提案する HIFU 治療システムは、Fig. 1 に示

すように、①128ch 電子アレイ型のトランスデューサと、②3D エコーデータ高速転送（3D 音波診断装置から患部周辺の 3D ボリュームデータを高速・確実に照射位置追尾用の PC へと送るアルゴリズム・プロトコルの作成）、③HIFU 照射の制御装置（FPGA による専用基板・電源装置）、④照射位置追尾用ソフトウェア（受け取ったボリュームデータから患部（HIFU 照射により焼灼すべき血管）の位置を特定し、リアルタイムに追尾するソフトウェア）、⑤ロボットアーム（焦点位置の粗調整用）の 5 つの基盤技術で構成される。

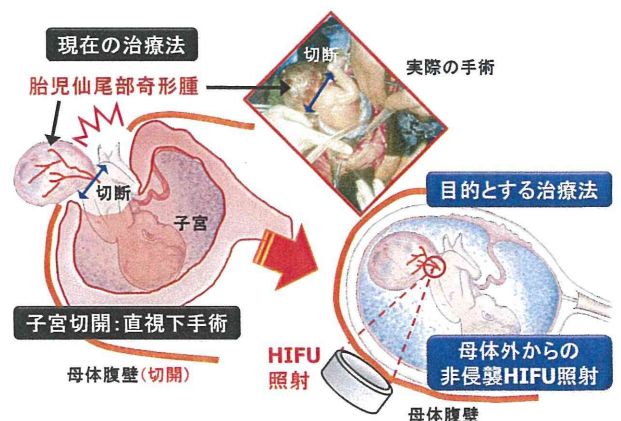


Fig. 1 本研究で提案する治療法

B-1. 128ch 電子アレイ型トランスデューサ

HIFU の焦点を体動に追尾して移動させ、標的の

近傍にキャビテーションを起こし不可逆変化を組織に与えるための 128ch アレイ型 HIFU トランスデューサユニットの設計・試作を進めた。中心周波数 1 MHz, F 値 1 の 2 種類のアレイ型トランスデューサを用いて、著しく高い強度の集束超音波（トリガパルス）照射によりキャビテーション・クラウドを発生させてから加熱用超音波を照射する場合と、加熱用超音波照射のみの場合の温度上昇とを比較することにより、キャビテーション・クラウドの超音波加熱増強効果を調べた。

B-2. HIFU 照射制御装置

HIFU 焦点の位置を目標組織の動きに追尾して可変するには、HIFU ヘッド部にある複数の振動子から照射される音波の位相を適切に制御し、目的の位置に焦点を形成する必要がある。HIFU 振動子の 128 素子に対して、任意の位相で HIFU 送信することが可能なユニットである。これにより任意の方向に HIFU の焦点を移動出来る機能を実現した。今年度は本装置の電氣的性能実験（動作可能範囲、振動子温度、焦点音圧、電子ステアリング特性）を進め、動物実験に用いた。

B-3. ソフトウェア（ユーザインタフェース）

3D 超音波ボリュームデータを用いたナビゲーション、HIFU 照射、ロボットアーム制御を同一のソフトウェアから、一元的に制御可能とするシステムの統合を進めた。特に HIFU 照射においては、設定可能な照射パラメータを直接設定でき、動物実験にて見いだされたパラメータセットを保存できる構成とし、①超音波画像データのグラフィカル表示をメインとしたウインドウ、②システムに接続した HIFU トランスデューサ、超音波プローブ、ロボットアームの各種設定・制御・モニタリングを行うウインドウ、③システムの調整とプログラミングのデバッグのためのステータス表示ウインドウに分けて表示を行うようにした。

B-4. ロボットアーム（焦点位置粗調整用）

今年度は、初年度に試作した HIFU トランスデューサの三軸位置決め用ロボットアームの改良を行った。具体的には、HIFU トランスデューサの取付け部にかかる負荷に対する位置決め精度の評価、3D 超音波プローブを軸周りに回転させる機構の追加とその精度評価、およびインタフェースの改良を行った。

B-5. 動物実験

本研究で目的とする仙尾部奇形腫の栄養血管の閉塞を想定し、水槽に下半身を浸したラットの大腿動静脈の閉塞実験を行なった。麻酔下においたラッ

ト水槽内に固定し、右脚の大腿動静脈に対してトランスデューサを正対させて設置した。浅部の血管の閉塞に最適な HIFU 照射パラメータの探索を同時に行うため、3 種類のパラメータセットにて実験を行った。なお、HIFU 照射部の輝度変化を確認するとともに、カラードップラにより血流の有無を 1 回照射するごとに確認した。

（倫理面への配慮）

本研究は、手法・機器・システムの研究開発を主体とするものであり、当面倫理面での問題はない。動物実験を行う場合は、国立成育医療研究センター（研究所）動物管理委員会及び該当する共同研究機関の定める規定に厳密に則って行う。また、国立成育医療研究センターにて子宮内超音波エコー診断や胎児の心拍・血流の計測によるデータ取得のために患者に協力を依頼する場合には、国立成育医療研究センター倫理審査委員会の定める規定に則って行う。特に計測によって得られたデータに関しては厳密に管理され、乱数化による匿名化と並行して徹底した個人情報保護の対象となる。

C. 研究結果

C-1. 128ch 電子アレイ型トランスデューサ

ブタ肝臓試料の超音波加熱実験結果より生体の超音波吸収係数を求めると、キャビテーション・クラウドなしの場合 2.2 Np/m, キャビテーション・クラウドありの場合 10 Np/m と計算された。キャビテーション・クラウドの発生により超音波吸収が 4～5 倍増加することが確かめられた。また、ブタ肝臓試料の超音波加熱凝固実験結果より、トリガーパルスありの場合には、生体熱輸送方程式により数値的に求めた温度分布により予想される加熱凝固領域とよく一致する結果が得られた。

C-2. HIFU 照射制御装置

送信波形は正弦波バーストを基本とし、Vpp 最大値は 200Vpp を目標仕様としたが、電力による制約と、瞬時電流による制約を受けた。駆動電圧が低い場合には、駆動電圧と Duty から定まる電力実効値が電源の最大定格電力を超えない範囲で動作が可能である。駆動電圧が高い場合には、駆動電圧から定まる瞬時電流が電源の最大定格電流を超えない範囲で動作可能である。ただし、瞬時電流はバースト開始から一定の立ち上がり特性で増加するため、PRT を短く設定することで瞬時電流による制約の閾値を上げることができる。今回の HIFU 振動子の使用温度上限は 60℃である。駆動電圧が 40～100Vpp の場合は振動子の温度上昇があまり顕著ではなく、高い Duty での長時間駆動が可能である一方、駆動電圧 140～200Vpp の場合は振動子の温度上昇が顕

著であるため、長時間駆動する場合は Duty を低く設定する必要があることがわかった。焦点音圧については、正圧は、緩やかな曲線を描いて単調増加し測定範囲では飽和傾向を示さず、最大 35MPa という結果を得た。負圧は緩やかな曲線を描いて飽和特性を示し、最大 10MPa であった。ピーク音圧は正圧と負圧の和として求められ、ほぼ直線的な特性を示し、駆動電圧 160Vpp では 45MPa が得られた。電子ステアリング特性としては、X 軸上、X-Y 面内、及び X-Z 面内の音圧プロファイルが実測値と計算値とがよく一致しており、本システムに実装されている遅延量計算の仕組みに誤りが無く、また正しく実装されているものと判断した。

本装置を用いた鶏肉（ササミ）への HIFU 照射実験では、少なくとも血流による熱拡散や減衰媒体がないという条件下で、生体組織を良好に熱変性あるいは穿孔する能力を有することが示された。

C-3. ソフトウェア（照射位置追尾・インタフェース）

既存の 3D 超音波診断装置と統合用ソフトウェアをインストールしたワークステーションをイーサネットケーブルで接続し、超音波ボリュームデータのリアルタイム転送・画面表示をテストした。プローブでデータを取り始めてからユーザインタフェース画面に表示されるまで、0.3 秒以内に完了し、表示を更新できた。ロボットアームの制御については、USB 接続により、各モータの移動量を送信することで、アーム先端に搭載した HIFU トランスデューサの上下・左右・奥行方向への移動が制御できることを確認した。また、HIFU 焦点の移動制御については、初期位置から半径 5mm の円状を 45° 毎に移動させながら、水中で HIFU 照射を行ったところ、B モード画像上でキャビテーション発生位置が瞬時に移動していることを確認した。

C-4. ロボットアーム（焦点位置粗調整用）

位置決め精度については、超音波プローブの解像度 1mm に対し、想定される負荷の範囲内での最大位置ずれは 0.7 ± 0.2 mm となり、許容範囲内であることが示された。また、回転機構については、3D 超音波プローブは走査方向によって、撮像時間・解像度が異なる。そのため、3D 超音波プローブを回転させ、撮像目標範囲を限定し、適切な走査方向をとることで撮像時間の短縮と画像の高解像度化を目指す。試作した回転機構に 3D 超音波プローブの模型を設置し、模型に取り付けたマーカをカメラで撮影した画像上の座標から回転角度を算出することで、回転角度精度評価を行った。基準位置から正方向に 90° の範囲については設定値との差が -0.03 ± 0.02 °、バックラッシュは 0.06° となり、基準位置から負方向に 90° の範囲については設定値との差が -0.07 ± 0.02 °、

バックラッシュは 0.05° となった。これらの値は、HIFU トランスデューサの焦点可動範囲内では 3D 超音波プローブの解像度 1mm を大きく下回る誤差であり、試作した回転機構は 3D 超音波プローブの回転姿勢制御に適用可能である。

C-5. 動物実験

17 例の実験に対して、HIFU 照射位置が正確で、血管閉塞に至ったのが 5 例、照射位置は血管からずれていたが、血流速度に変化が見られたのが 5 例、その他良好な結果が得られなかったのが 7 例であった。50Vpp, CW, 14 秒, 2 分間隔 10 回照射という HIFU 照射条件にて、大腿動静脈をピンポイントで凝固・血管閉塞することに成功した。B モード画像上では、照射するごとにハイパーエコー領域が拡大し、また、パルスドプラ計測では最終的に血流速度が 0 になったことを確認した。実験後に解剖を行い、病理切片を作成し HE 染色を行ったところ、照射部で動脈と静脈がいずれも閉塞されていることを確認した。但し HIFU 照射と共に、焦点および周辺部位の組織温度が上昇し、熱傷も生じていたため、少なくとも HIFU が通過する体表の冷却機構をシステムに組み込む必要がある。

D. 考察

本年度は、初年度より開始した要素技術開発を動物実験が行えるレベルに進めさせ、これまで個別に動作していたものを一つのソフトウェアで一元的に制御できるよう、一台のワークステーションと相互に通信可能とした。ハードウェアについては、ロボットアームに若干の改良が必要であり、また、ソフトウェアについては、照射位置の追尾アルゴリズム開発が最終年度の課題として残っている。また、動物実験を進める中で明らかになった課題として、HIFU 照射部位およびその周辺組織の温度変化が無視できないレベルであり、体表と接触する水袋と主に、冷却機構の搭載が急務である。

本研究において、十分なりリアルタイム性達成のために標的“追尾”に加えて採用されている位置“予測”の概念は、これまで個々に発展をみてきた認識工学と予測工学の双方を、統計的に融合発展させる極めて新しい理論体系である。その具体的実現は、ひとり医学領域のみならず、他の自然科学領域、あるいは社会・経済学の世界においても確実に応用しうる、普遍的学問体系の基礎となることが期待される。

E. 結論

2 年目である H23 年度には、体内深部の血流の凝固閉塞・遮断のために最適な HIFU 治療システムのための各要素技術の開発を進め、これらを集約して制御できるように、一つの統合ソフトにより相互の

通信を可能とした。また、ラットを用いた動物実験では、大腿静脈に対して HIFU 照射を行い、浅部血管の閉塞に最適な照射パラメータの検討を進めた。最終年度には総合的な動作試験・性能評価を行ないながら、動物実験（ウサギやブタなど）の結果をフィードバックしつつ、改善を進め、一つの HIFU 治療ナビゲーションシステムとしての完成を目指す。

F.健康危険情報

該当なし。

G.研究発表

1.論文発表

該当なし

2.学会発表

- (1) 柿本隆志, 山下紘正, 元文姫, 望月剛, 木原泰三, 梅村晋一郎, 吉澤晋, 土肥健純, 千葉敏雄: HIFU を用いた仙尾部奇形腫に対する新たな治療法の検討, 第 10 回日本超音波治療研究会, 11 月, 2011
- (2) T. Mochizuki, T. Kihara, et.al. : Optimal Tissue Perforation Using High Intensity Focused Ultrasound, 11th International Sympo. On Therapeutic Ultrasound, Proceeding, pp.117, April 11-13, 2011
- (3) 望月剛, 木原泰三, その他: 胎児外科をめざした強力集束型超音波(HIFU), 第 84 回日本超音波医学会学術集会, 84-特演-産 15, S277, 5 月, 2011
- (4) 望月剛, 木原泰三, その他: 腫瘍栄養血管閉塞を目的とした三次元超音波ガイド強力集束超音波治療システムの開発, 第 7 回三次元超音波研究会, 10 月, 2011
- (5) 木原泰三, 望月剛, その他: 腫瘍栄養血管閉塞

を目的とした強力集束超音波治療システムの開発, 第 10 回日本超音波治療研究会, 11 月, 2011

- (6) 来間一郎, 桑名健太, 正宗賢, 山下紘正, 千葉敏雄, 土肥健純, “低侵襲胎児治療のための超音波位置決め装置の開発”, 生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会 2011, p.44, 2011.
- (7) Eiko Iwasaki, Ayumi Asai, Tatsuya Moriyama, Takashi Shishitani, Shin Yoshizawa, Shin-ichiro Umemura: Analysis of temperature increase in excited porcine liver tissue induced by cavitation-enhanced HIFU, Proceedings of Symposium on Ultrasonic Electronics, 32, pp. 543-544, 2011.
- (8) Eiko Iwasaki, Ayumi Asai, Tatsuya Moriyama, Takashi Shishitani, Shin Yoshizawa, Shin-ichiro Umemura: Analysis of Temperature Increase in Excited Pig Liver Tissue Induced by Cavitation-enhanced HIFU, Proceedings of 5th East Asian Pacific Student Workshop on Nano-Biomedical Engineering, pp. 168-169, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

- (1) 特願 2011-194934 : 超音波診断装置および超音波診断用プログラム
- (2) 特願 2011-263786 : 超音波治療システム
- (3) 超音波治療システム（出願予定）
- (4) 超音波医用装置（出願予定）

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

動物実験による要素技術個々のシステムの統合・評価

研究代表者 千葉 敏雄 （独）国立成育医療研究センター 臨床研究センター 副センター長

研究要旨

本研究では、深在性の血流の凝固閉塞・遮断をより低侵襲に行うため、集束超音波（HIFU）による治療システムの開発を行う。照射対象が呼吸や拍動、脈動により動いてしまうことを想定し、手がかりとして3D超音波ボリュームデータを用いて標的部位を常に捕捉・追従し、効率よく安全にHIFUの照射を行う。特に当センターでは臨床でのニーズをくみ取り、実際の治療に必要な要求仕様を決定し、各基盤技術の統合と適切な評価方法の検討・実施を行う。H23年度には、ラットの大腿静脈に対し、ドップラで血流とその位置を確認しながら、HIFU照射にて閉塞させる動物実験を中心にシステムの評価を行った。HIFU照射後には、照射部の解剖と、組織固定・染色による切片作成により、照射部の組織変化および血管の閉塞度合の評価を進めた。

A. 研究目的

集束超音波（HIFU）は患部周辺の組織を傷つけることなく、目標部分のみを焼灼・凝固する技術として注目されているが、呼吸や拍動、脈動により対象が動いてしまう場合は、その焦点位置を正確に制御し、安全に治療を行うことは難しい。そこで手がかりとして用いる超音波診断データ上から対象の位置を補足し追尾させることで、HIFU照射の焦点が常に治療個所に合うように制御をおこなう。本研究で用いるHIFUのプローブは、アレイ状の振動子を球面上に配置したものであり、駆動回路の制御によって焦点を結ぶ位置を変えことができるが、これに加えてさらにプローブの位置と姿勢を機械的に、高速・高精度に動かすことで、より幅広い対象の動きにも対応できるようなシステムの構築を進める。H23年度には、ラットの大腿静脈に対し、カラードップラで血流とその位置を確認しながら、HIFU照射にて閉塞させる動物実験を中心にシステムの評価を行った。HIFU照射後には、照射部の解剖と、組織固定・染色による切片作成により、照射部の組織変化および血管の閉塞度合の評価を進めた。

B. 研究方法

B-1. ラット大腿動静脈閉塞実験

本研究で目的とする仙尾部奇形腫の栄養血管の閉塞を想定し、水槽に下半身を浸したラットの大腿動静脈の閉塞実験を行なう。ペントバルビタールを腹腔内注射し、麻酔下においたラット（SD, 350g, オス）をFig. 1のように、水槽内に立てかけた網に固定し、右脚の大腿動静脈に対して正対するレイアウトで128chトランスデューサを設置した。また、血管の位置や血流の有無を確認するために、リニアプローブ（日立アロカメディカル株式会社, UST-5412）をトランスデューサに対して60°の角度

に設置し、HIFUの焦点面上の画像を取得できるようにした。

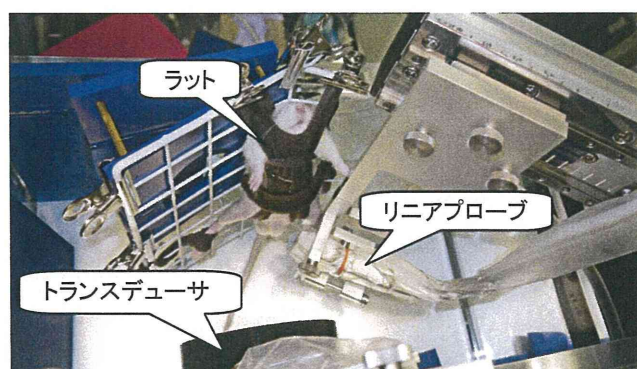


Fig. 1 ラット大腿動静脈閉塞実験のセッティング

本実験の目的は、直径1mm程度の血管閉塞を閉塞させるHIFU照射パラメータの探索にあるため、下記A～Cの三パターンのセッティングにて照射を行った。

- A) 60Vpp, CW, 5秒 × 5回 (10分間隔)
- B) 50Vpp, CW, 7秒 × 4～12回 (2分間隔)
- C) 50Vpp, CW, 14秒 × 10回 (2分間隔)

なお、Bモード画像でHIFU照射部の輝度変化を確認すると同時に、カラードップラにより血流の有無を1回照射するごとに確認した。

(倫理面への配慮)

本研究は、機器装置と制御システムの研究開発を主体とするものであり、当面倫理面での問題はない。動物実験を行う場合は、国立成育医療センター（研究所）動物管理委員会及び該当する共同研究機関の定める規定に厳密に則って行う。

C. 研究結果

C-1. ラット大腿動静脈閉塞実験

17例の実験に対して、HIFU照射位置が正確で、血管閉塞に至ったのが5例、照射位置は血管からずれていたが、血流速度に変化が見られたのが5例、その他良好な結果が得られなかったのが7例であった。以下、血管への照射が正確に行われた一例（12例目）について詳細を記す。

HIFU照射は、前節Cの条件（50Vpp, CW, 14秒, 2分間隔 10回照射）にて行った。またこのときの超音波エネルギーは、 I_{SPTA} が $1600W/cm^2$ 、 I_{SATA} が $400W/cm^2$ であり、1回あたりの照射エネルギーは $5600J/cm^2$ であった。

HIFUの焦点を大腿動静脈の真上やや下肢寄りに設定し、1回目、2回目の照射で血流速度は急激に上昇した。それに伴い、Bモード画像上のハイパーエコー領域が広がり、4回目の照射にて、直径6mmまで拡大した。フロー信号が消失し、血流速度の計測が不可能となった（Fig. 2）。超音波パルスドプラについては、収縮期最大血流速度（PSV）は $34.2cm/sec$ から $0cm/sec$ となり、静脈血流速度は $11.4cm/sec$ から $0cm/sec$ へ変化した。

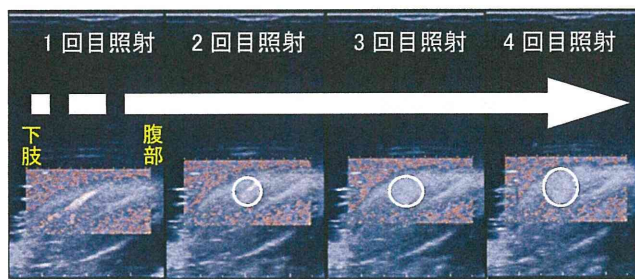


Fig. 2 HIFU照射部位のカラードプラ・ハイパーエコー領域の変化。

また、HIFU照射を行う前後での、照射部位（右脚太腿）の体表温度について、サーモグラフィ（NEC, Thermo Shot）を用いて計測した（Fig. 3）。照射前は $37.5^{\circ}C$ であったのが、照射後に水槽から取り出したときは、 $40.0^{\circ}C$ まで上昇していた。

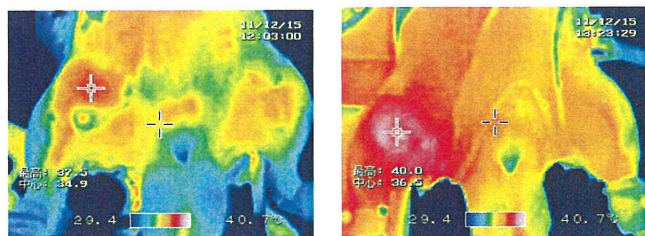


Fig. 3 HIFU照射部（右脚太腿）の温度変化。左）照射前、右）照射後

HIFU照射後に照射部を解剖し、ターゲットとした血管を確認したところ、ピンポイントで動静脈が

焼灼され、組織の一部（直径約8mm）が熱変性を起こしていることが確認された（Fig. 4上）。さらに動静脈に直交する断面で切片を作成し、HE染色をおこなったところ、HIFU照射部位の手前（頭側）では動脈も静脈も保たれているが、照射部位ではいずれも周辺部位を含め凝固しており、特に静脈については収縮し完全にふさがっている状態であった（Fig. 4下）。

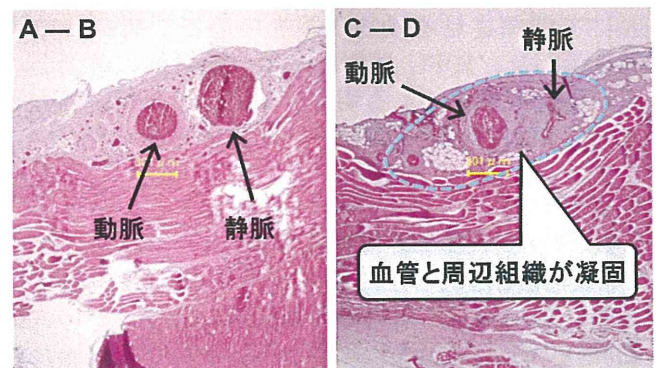
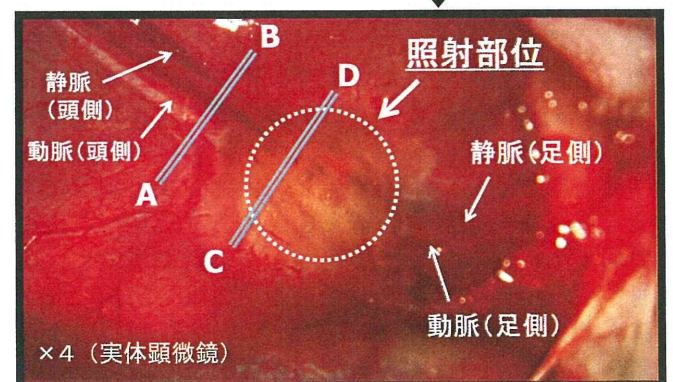
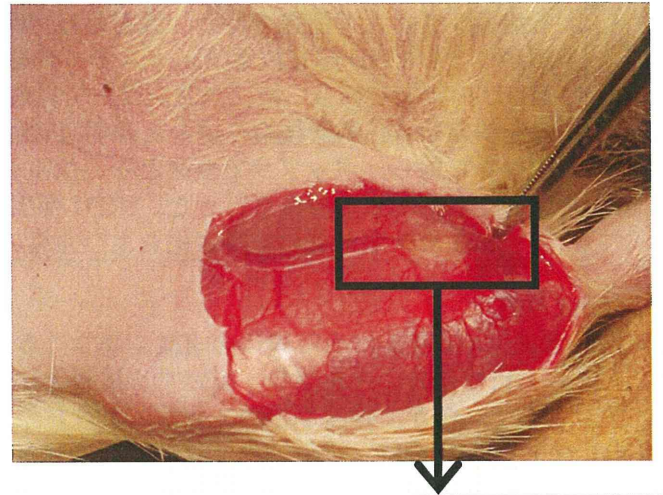


Fig. 4 上) HIFU照射部位の解剖・實體顕微鏡写真。下) HE染色による切片写真。

D. 考察

D-1. ラット大腿動静脈閉塞実験

本研究では、HIFU照射のパラメータを探索しながらラットの大腿動静脈の閉塞を試み、最終的には

照準を外すことなく血管を凝固するに至った。しかし血管が浅部にあったためか、HIFU 照射により周辺組織の温度上昇が確認され、特に皮膚の熱傷が目立った。今回は 37℃ に保った水槽内での照射であったため、患部周辺の冷却は行っていなかったが、深部組織を狙った場合でも温度上昇は避けられないと考えられるため、冷却した脱気水などによる、冷却は必須である。なお、サーモグラフィで測れるのは表面の温度だけであるため、熱電対などを用いての深部組織温度の直接計測や、MRI の温度画像などを併用して、ターゲットの血管やその周辺部の温度変化もきちんとモニタリングする必要がある。

E. 結論

ラットの大腿静脈に対し、ドップラで血流とその位置を確認しながら、HIFU 照射にて閉塞させる動物実験を中心にシステムの評価を行った。HIFU 照射後には、照射部の解剖と、組織固定・染色による切片作成により、照射部の組織変化および血管の閉塞度合の評価を進めた。最終年度である H24 年度には、全ての要素技術を統合させたシステムを用いて動物実験を行い、特に深部の血管に対する凝固閉塞性能につき、評価を行う予定である。

F. 健康危険情報

統括研究報告書に記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

(1) 柿本隆志, 山下紘正, 元文姫, 望月剛, 木原泰三, 梅村晋一郎, 吉澤晋, 土肥健純, 千葉敏雄: HIFU を用いた仙尾部奇形腫に対する新たな治療法の検討, 第 10 回日本超音波治療研究会, 11 月, 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

HIFU 照射制御技術の研究

分担研究者 北角権太郎 （独）国立成育医療研究センター臨床研究センター 臨床研究員

研究要旨

呼吸や心拍動，体動により移動する深在血管（腫瘍組織への栄養血行あるいは生体組織・臓器に障害をきたしうる異常血行等）に対して HIFU 照射を効率よく安全に行うためには，標的とする部位を精度よく，リアルタイムに捕捉し，追尾し続ける必要がある．本システムでは，標的部位およびその近傍の 3D 超音波ボリュームデータを制御用のワークステーションに高速に転送しながら，リアルタイムに標的部位の動きを予測しつつ，高精度に位置を同定し，HIFU 照射用トランスデューサとロボットアームの制御を行う．H23 年度は，3D 超音波ボリュームデータを用いたナビゲーション，HIFU 照射，ロボットアーム制御を同一のソフトウェアから，一元的に制御可能とするシステムとした．特に HIFU 照射においては，設定可能な照射パラメータを直接設定でき，動物実験にて見いだされたパラメータセットを保存できる構成とした．

A. 研究目的

“HIFU 超音波銃”，すなわち，画期的な集束超音波（High-Intensity Focused Ultrasound）の画像誘導・照射治療装置の開発を目指す．本技術は，生体内の深在血管（腫瘍組織への栄養血行あるいは生体組織・臓器に障害をきたしうる異常血行等）を非接触性に，体表からの短時間・深部 HIFU 照射にて超高精度に凝固閉塞・遮断するものである．本システムにおいては，3D 超音波診断装置によって得られた標的部位およびその近傍のボリュームデータを基に標的部位を同定し，かつ標的部位の動きに合わせて追尾し続ける必要があるため，リアルタイム性とシステム内部で生じる遅延時間の正確な把握が欠かせない．H23 年度は，3D 超音波ボリュームデータを用いたナビゲーション，HIFU 照射，ロボットアーム制御を同一のソフトウェアから，一元的に制御可能とするシステムとした．特に HIFU 照射においては，設定可能な照射パラメータを直接設定でき，動物実験にて見いだされたパラメータセットを保存できる構成としたので報告する．

B. 研究方法

B-1. 超音波ボリュームデータを用いたナビゲーションにおけるユーザインタフェース開発

使用者（主に医師）にとって，3D ボリュームデータと 2D での 3 断面画像の把握はもちろんのこと，どの部分を標的としているのか，実際に追尾できているのか，その位置と HIFU トランスデューサ，超音波プローブとの相対的な位置・方向の関係はどうなっているのか，などの情報を直観的に把握できる必要がある．そこで本システムにおけるユーザインタフェースでは，①超音波画像データのグラフィカル表示をメインとしたウィンドウ，②システムに接続

した HIFU トランスデューサ，超音波プローブ，ロボットアームの各種設定・制御・モニタリングを行うウィンドウ，③システムの調整とプログラミングのデバッグのためのステータス表示ウィンドウに分けて表示を行うようにする．

①の超音波画像データ表示については，超音波診断装置にて 3D 超音波プローブを使用した場合の直交 3 断面画像の表示と，診断装置から送られ，リアルタイムで更新される RAW データ，ボリュームデータから再構成した 3D レンダリング透視図，超音波プローブと撮像空間・画面上の View Point（視点の位置と方向）・HIFU トランスデューサの位置関係を示した View Point 位置グラフが一つのウィンドウに収まるように表示を行う（Fig. 1）．直交 3 断面表示は，ボリューム内の任意のスライスで表示可能でありマウスでクリックした位置に自動的にスライスが移動するようにしている．また，この時のスライス位置は View Point 位置グラフへも表示される．

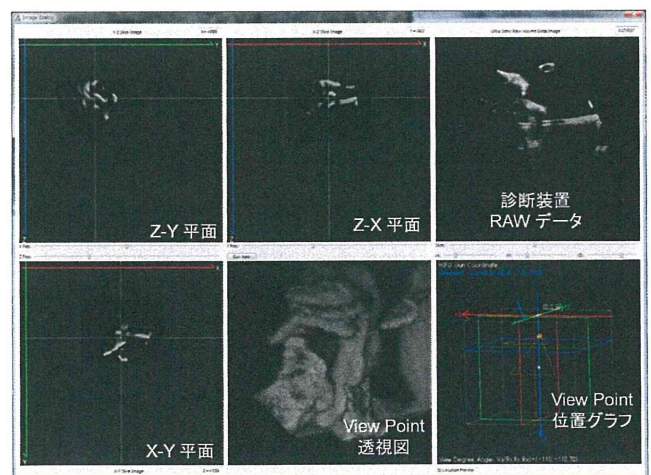


Fig. 1 超音波画像データのグラフィカル表示.

3D レンダリング透視図 (View Point 透視図) には、デフォルトでは超音波診断装置に表示される 3D 画像と同じ View が表示される。3D マウスを用いて視点の位置と方向を任意に変更できるようにしてあり、View Point 位置グラフにも反映される (Fig. 2)。

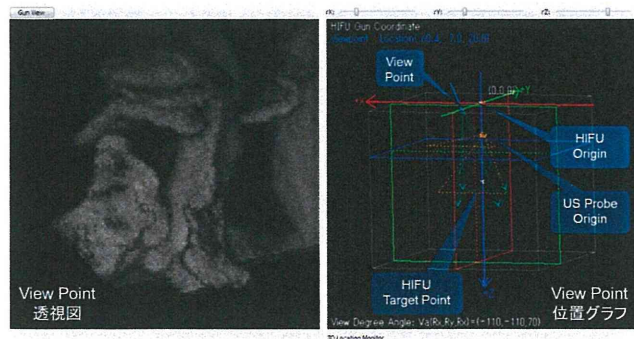


Fig. 2 3D 透視画像および相対位置表示画面。

②の HIFU 照射パラメータの設定画面では、HIFU 照射制御に必要なすべての制御項目を 1 画面に集約する (Fig. 3)。超音波診断装置通信制御部では、イーサネット接続された超音波診断装置に対して、Host Name と Port Num の設定、および通信の接続/切断をボタンで切り替えられるようにする。HIFU 照射電源装置制御部では、USB 接続された 128ch トランスデューサを駆動するための電源装置 (2 系統) に対し、電源電圧をそれぞれ設定できるようにしている。HIFU 架台装置 (ロボットアーム) 制御部では、USB 接続されたロボットアームに対し、X, Y, Z 軸に対応したモータと超音波プローブを回転させるモータをそれぞれ独立に制御できるようにしている。通信接続/切断の切り替えと、原点復帰、または設定した座標位置に対して自動的に移動させるボタンを設けている。HIFU 照射装置制御部では、USB 接続された HIFU 駆動装置に対して、照射時間、PRT パラメータ、PERIOD パラメータを行い、焦点位置を順次切り替えられるように座標入力できるようにしている。また、照射開始ボタン、何らかの通信トラブルが起きた際のエラーリカバリーボタン、システム全体の終了ボタンを設けている。

(倫理面への配慮)

本研究は、機器装置と制御システムの研究開発を主体とするものであり、当面倫理面での問題はない。

C. 研究結果

C-1. 超音波ボリュームデータを用いたナビゲーションにおけるユーザインタフェース開発

①の画面表示について、既存の 3D 超音波診断装置 (日立アロカメディカル株式会社, Prosound α7) と統合用ソフトウェアをインストールしたワークステーションをイーサネットケーブルで接続し、超音波ボリュームデータのリアルタイム転送・画面表示をテストした (Fig. 4)。子宮内胎児ファントムの画像

を転送したところ、プローブでデータを取り始めてからユーザインタフェース画面に表示されるまで、0.3 秒以内に完了し、表示を更新できた。

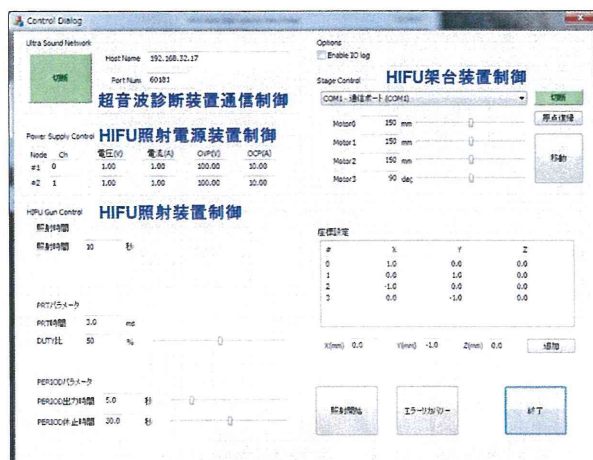


Fig. 3 HIFU 照射パラメータの設定画面。



Fig. 4 3D 超音波ボリュームデータのリアルタイム転送とグラフィカル表示。

ロボットアームの制御については、東京大学が製作したハードウェアと駆動ドライバと USB 接続したワークステーションより、各モータの移動量を送信することで、アーム先端に搭載した HIFU トランスデューサの上下・左右・奥行方向への移動が制御できることを確認した (Fig. 5)。

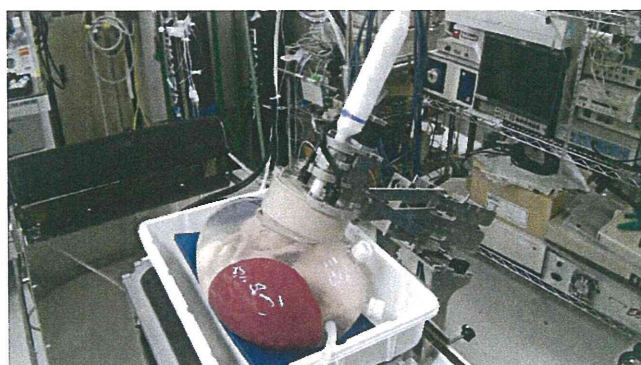


Fig. 5 ロボットアームの駆動制御の様子。

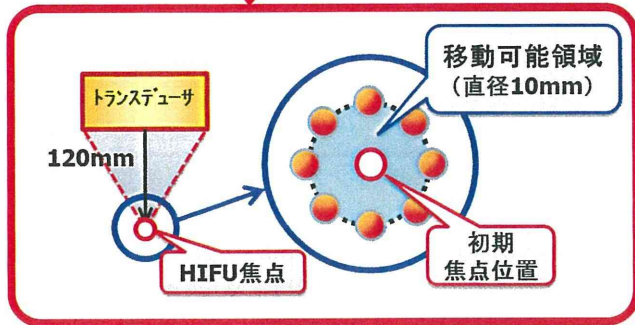
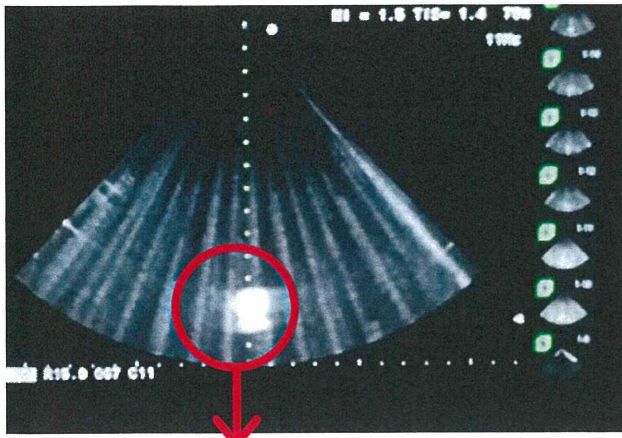


Fig. 6 HIFU 焦点位置の瞬時移動制御の様子.

HIFU 焦点の移動制御については、初期焦点位置（トランスデューサの凹面より 120mm）から半径 5mm の円状を 45° 毎に移動させながら、水中で HIFU 照射を行った（Fig. 6）。キャビテーションを発生させることで、B モード画像上で焦点の位置に白い丸を描出でき、電子的に焦点位置を瞬時に移動できていることを確認した。

D. 考察

D-1. 超音波ボリュームデータを用いたナビゲーションにおけるユーザインタフェース開発

超音波画像データ表示については、ターゲットとなる血管を素早く発見し、その位置に HIFU の焦点を合わせることが重要になるが、そのためにはドップラ画像による血流の有無の確認を併用することが必須である。しかし超音波診断装置から外部転送するボリュームデータにはドップラの情報は含まれない（超音波診断装置固有の解析機能であるため）ことから、超音波診断装置でドップラ表示をしている画面をリアルタイムでキャプチャしつつ、ユーザインタフェース上にオーバーレイ表示することも検討が必要である。

ロボットアームの制御については、まだハードウェアや駆動用のモータに改良の余地があることから、より高速で精度の高いフィードバック制御が可能となるよう、ソフトウェアとハードウェアの最適化を図る。

HIFU 焦点位置の移動については、既に統合ソフトからの制御が可能となっている。但し、理論的な焦点位置と、実際に焼灼効果が見られる位置には若干のずれが生じることが多いため、ターゲットの位置・HIFU の焦点位置・実際に焼灼された位置をそれぞれユーザインタフェース上に表示、もしくは履歴を残せるような機能も必要と考えられる。

E. 結論

H23 年度には、3D 超音波ボリュームデータを用いたナビゲーション、HIFU 照射、ロボットアーム制御を同一のソフトウェアから、一元的に制御可能とするシステムとした。特に HIFU 照射においては、設定可能な照射パラメータを直接設定でき、動物実験にて見いだされたパラメータセットを保存できる構成とした。最終年度である H24 年度には、より血管閉塞に適した HIFU 照射パラメータの同定とシステムへの反映、そしてターゲット位置を超音波画像から特定し、追尾し続ける動体認識アルゴリズムの搭載を進め、システム全体の動作検証を行う。

F. 健康危険情報

統括研究報告書に記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

HIFU 駆動装置の開発

分担研究者 望月 剛 日立アロカメディカル株式会社 技術開発部 管理主査

研究要旨

子宮内胎児の低侵襲治療を実現する装置を目標に、今年度は昨年度に開発した試作機（64ch システム）を動物実験可能な装置（128ch システム）に拡張し装置開発を完了した。この装置の性能について電氣的な性能実験を行い、正常に動作していることを確認し、さらに基礎データを収集し、動物実験に使用できることを確認した。具体的には水槽実験による *ex vivo* 実験を行い、そこで得た照射条件等を参考にラットによる動物実験を実施した。

A. 研究目的

低侵襲胎児治療では、母体内深部で非観血的に治療を施行することを目標としている。これを実現するためには、強力超音波による体外からの超音波治療技術の開発、特に超音波照射条件による生体反応を明確にし、最適な治療条件を研究する。

B. 研究方法

開発した H I F U 駆動装置の性能限界を測定し、*ex vivo* 実験及び *in vivo* 実験（動物実験）を通して HIFU 照射条件による生体反応の研究や血管閉塞のための照射条件等の研究を実施する。

B-1 装置性能の評価

開発した H I F U 駆動装置の外観を図 1 に示す。19 インチラック上段が HIFU128ch 送信回路ユニットであり、HIFU 振動子の 128 素子に対して、任意の位相で HIFU 送信することが可能なユニットである。これにより任意の方向に HIFU の焦点を移動出来る機能を実現した。中段には送信波モニター用のオシロスコープ、下段には HIFU 用電源

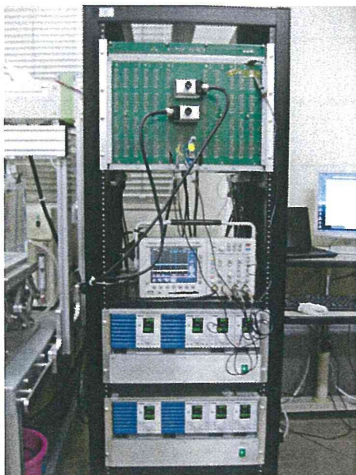


図 1 H I F U 駆動装置の外観

が組み込まれている。

装置測定項目は以下の通りである。

① 動作範囲

HIFU 振動子の駆動波形について電圧及び波形の Duty 比の設定可能範囲を調べる。

② 振動子温度上昇

駆動時の HIFU 振動子の温度上昇値を測定する。

③ 焦点音圧

焦点での最大音圧を測定する。

④ 電子ステアリング特性

HIFU 焦点位置を電子的に移動可能である電子ステアリング機能について、ステアリング時の音圧プロファイルを実測し、シミュレーション結果と比較して評価する。

B-2 Ex Vivo 実験（水槽実験）

水槽内に置いた肉片（鶏ササミ）で超音波照射条件に対する生体反応を観察する。

B-3 In Vivo 実験（動物実験）

ラットの大腿動脈を HIFU 照射のターゲットとして、血流がある血管の閉塞実験を行い、課題を明確にする。

（倫理面への配慮）

患者情報やプライバシーを侵害する要素および生体組織等を取り出し利用する等の応用はないので、倫理面での問題はまったくない。

C. 研究結果

C-1 装置性能の測定

HIFU 駆動装置の性能評価風景を図 2 に示す。この駆動装置は負荷となる振動子との組み合わせで大きく特性が異なる。今回は分担研究員である東北大学梅村先生が開発した高出力型マトリックスア

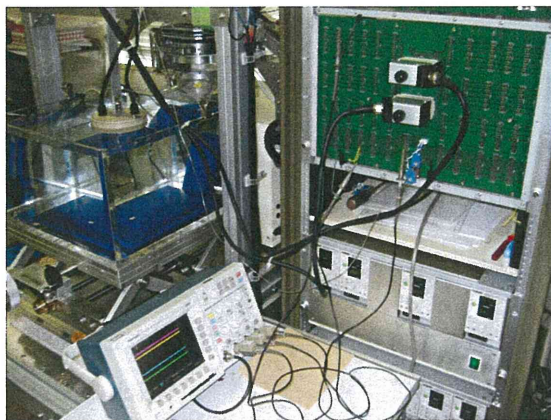


図2 性能評価風景

レイ振動子(周波数帯域 0.8-1.2MHz)を使用した。これは開口径 126.6mm, 曲率半径は 120mm で図 3 に示すように 128 素子で構成されたコンポジット材による振動子である。

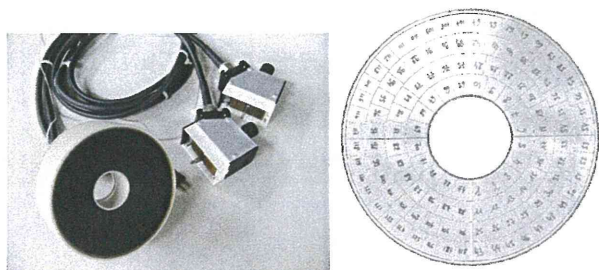


図3 HIFU 振動子と振動子アレイの配置図

C-1.1 動作範囲

送信波形は正弦波バーストを基本とし、周波数、駆動電圧 (V_{pp}), パルス繰り返し時間 (PRT), PRT に対する ON 時間の比率 (Duty) で規定される (図 4 参照)。 V_{pp} 最大値は 200V $_{pp}$ を目標仕様としたが、次の制約がある。すなわち、電力による制約と、瞬時電流による制約である。定性的には、駆動電圧が低い場合には、駆動電圧と Duty から定まる電力実効値が電源の最大定格電力を超えない範囲で動作が可能である。駆動電圧が高い場合には、駆動電圧から定まる瞬時電流が電源の最大定格電流を超えない範囲で動作可能である。ただし、瞬時電流はバースト開始から一定の立ち上がり特性で増加するため、PRT を短く設定することで瞬時電流による制約の閾値を上げることができる (図 5 参照)。

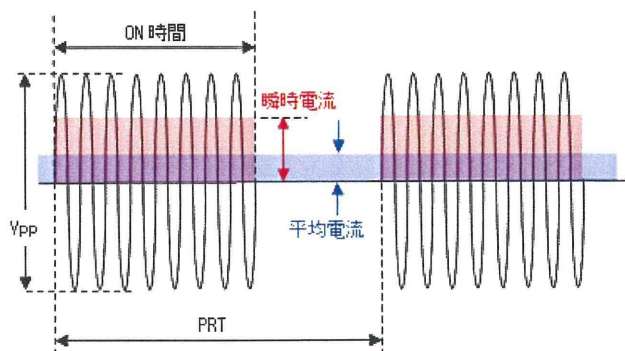


図4 基本送信波形

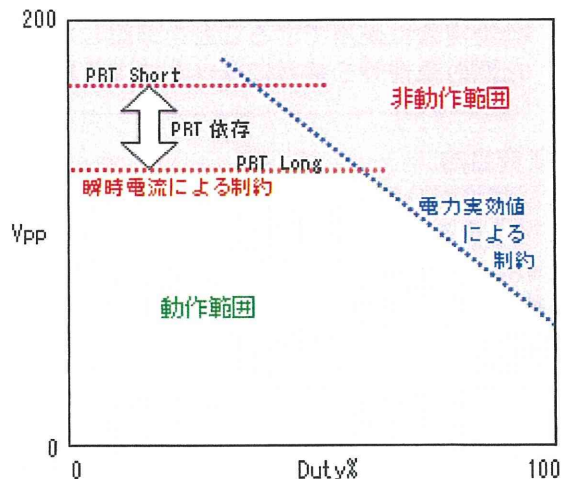


図5 駆動電圧, Duty と動作範囲

C-1.2 振動子温度上昇

コンポジット振動子は温度上昇に弱いという特性があり、今回の HIFU 振動子の使用温度上限は 60℃である。振動子温度によっても駆動条件は制約を受けるので、駆動条件を変えて各々の探触子の温度上昇を測定した。温度は HIFU 振動子内部に設置されている熱電対を用いて計測した。実測結果を図 6 に示す。これは、駆動電圧を 40~200V $_{pp}$, Duty を 10~77%の範囲で変化させ、照射開始 30

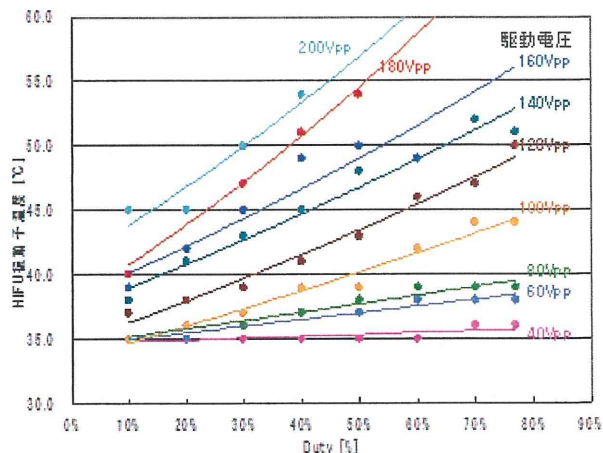


図6 駆動条件と振動子温度

秒後の振動子温度を測定しプロットしたものである。駆動電圧が 40~100Vpp の場合は振動子の温度上昇があまり顕著ではなく、高い Duty での長時間駆動が可能である一方、駆動電圧 140~200Vpp の場合は振動子の温度上昇が顕著であるため、長時間駆動する場合は Duty を低く設定するか、高い Duty の場合には長時間駆動を避ける必要がある。

C-1.3 焦点音圧

ニードルハイドロフォンによる焦点音圧の測定結果を図 7 に示す。位相制御は行わず、ハイドロホン先端を振動子の幾何学焦点に合わせて測定した。正圧は、緩やかな曲線を描いて単調増加し測定範囲では飽和傾向を示さず、最大 35MPa という結果を得た。負圧は緩やかな曲線を描いて飽和特性を示し、最大 10MPa であった。ピーク音圧は正圧と負圧の和として求められ、ほぼ直線的な特性を示し、駆動電圧 160Vpp では 45MPa が得られた。

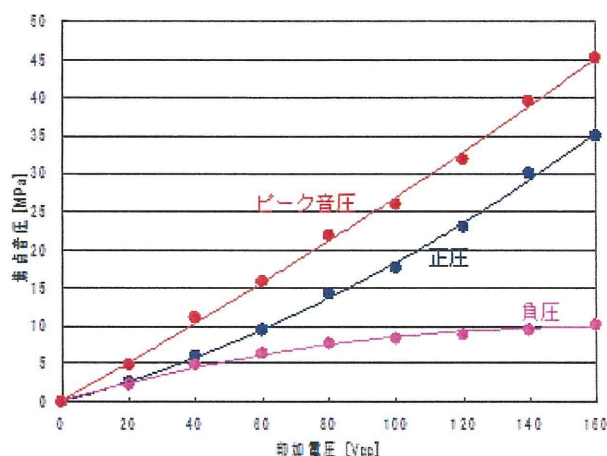


図 7 印加電圧と焦点音圧

C-1.4 電子ステアリング特性

本装置の大きな特徴のひとつである位相制御機能が正しく実装されていることを確認するため、焦点位置を電子ステアリングした時の音圧プロファイルを測定した。図 8 は、焦点の y 座標を 0mm に、z 座標を 120mm に固定して、x 座標のみを 0~14mm まで 2mm ピッチで移動させて測定した x 軸上の音圧プロファイルである。縦軸はリニアスケールで、各条件での焦点音圧で規格化してある。これより、焦点位置は設計どおり 2mm ずつ移動しており、焦点面内での位相制御が正しく実装されていることが窺われる。と同時に、焦点から 24.6mm 離れた x 軸上にもう 1つのピークが現れ、焦点位置の移動量が大きくなるのに伴って、次第に顕著となるのがわかる。図 9 は、焦点座標を (15, 0, 120) mm としたときの照射面内の音圧分布を示しており、(a)が実測値、(b)が計算値、(c)が x 軸上の音圧プロファイルで、いずれも焦点音圧で規格化してある。この図からも、設計どおりに焦点が x 方向に

15mm 移動できていること、実測分布図と計算分布図とはメインローブ (ML), サイドローブ, グレイティングローブいずれについてもよく一致しており、位相制御機能の実装、測定、計算に大きな矛盾がないこと、顕著なグレイティングローブが焦点から 25mm 離れた位置に現れていること、などが見て取れる。

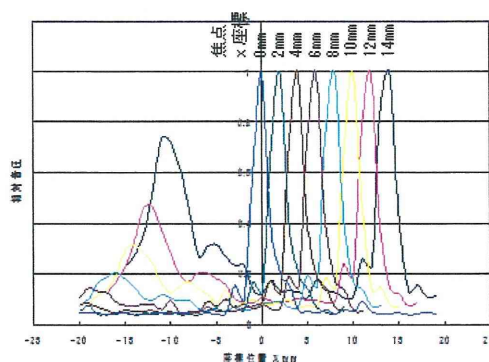


図 8 電子ステアリング時の音圧プロファイル
焦点の x 座標を 2mm 間隔で 0~14mm まで移動した時の、
相対音圧プロファイル。測定ピッチ 1mm。

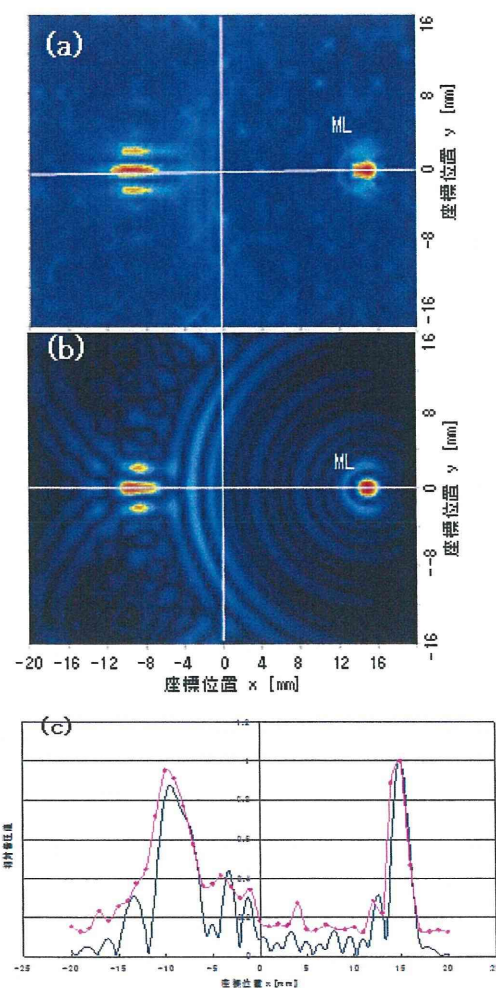


図 9 音圧測定結果

位相制御あり、焦点座標(15, 0, 120)

表示範囲 X ±20mm, Y=±20mm, Z=120mm

(a) 実測値, ピッチ 1mm

(b) 計算値, ピッチ 0.2mm

(c) X 軸上の音圧分布 赤: 実測値, 青: 計算値

図 10 は、焦点の z 座標を 130mm, 120mm, 110mm と移動させ、x 座標、y 座標はいずれも 0mm に固定して測定した X-Z 面内の音圧分布で、(a)(b)(c)が実測結果、(d)(e)(f)が計算結果を示す。カラスケールはリニアで、焦点のピーク値で規格化してある。実測結果と計算結果との比較から、焦点の z 座標が約 1mm 以内の精度で一致していること、X型に分布するサイドローブの形状、及び相対強度がよく一致していること、照射方向について焦点の前後に見られる極大点の分布がよく一致していることが分かる。

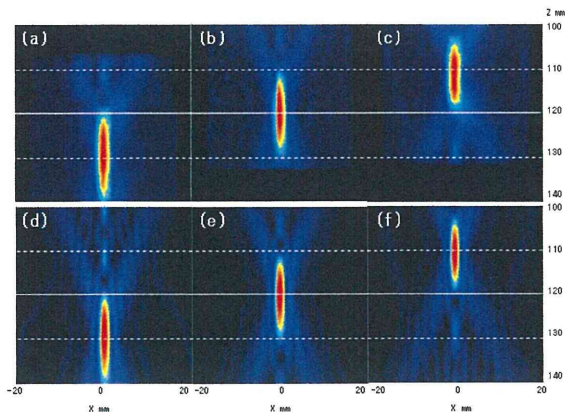


図 10 照射軸方向への電子ステアリング
(a) (b) (c) : 実測値, (d) (e) (f) : 計算結果
焦点設定 : (a) (b) が (0, 0, 130), (b) (e) が (0, 0, 120),
(c) (f) が (0, 0, 110)

以上のように、X 軸上、X-Y 面内、及び X-Z 面内の音圧プロファイルは実測値と計算値とがよく一致しており、本システムに実装されている遅延量計算の仕組みに誤りが無く、また正しく実装されているものと判断した。

C-2 Ex Vivo 実験

図 11 に、本装置を使用した *ex vivo* 実験の結果例を示す。照射対象は脱気水中に静置したトリのササミで、筋組織が均一で脂肪組織がほとんどなく、熱変性領域の視認が容易であることから、論文や学会でも基本特性の確認によく用いられる素材の一つである。焦点は、試料表面から 5mm の深さとした。焦点音圧 16MPa, Duty90% の条件では、10 秒間の照射により長さ約 10mm, 直径約 5mm の楕円球状の、焦点の高音圧領域とほぼ一致する熱変性領域が形成された。照射時間が長くなると熱伝導により熱変性領域が拡大し、照射 90 秒では中心に小孔が形成された。焦点音圧 22MPa の条件では、10 秒間の照射により長さ約 10mm, 直径約 5mm の楕円球状の熱変性領域が得られたが、熱変性領域とその周辺との境界は明瞭とはいえない。照射時間が 20 秒を超えると熱変性領域が拡大すると共に中心に小孔が形成された。焦点音圧 45MPa, Duty10% の条件では、様態は上記 2 例と大きく異なり、ほとんど熱変性を伴わない組織穿孔がみられた。照射時間 10 秒で直径約 1mm, 深さ約 10mm の小孔が形

成され、照射時間が長くなると孔の径が広がり、貫通孔を形成した。

本 *ex vivo* 実験より、本装置は、少なくとも血流による熱拡散や減衰媒体がないという条件下で、生体組織を良好に熱変性あるいは穿孔する能力を有することが示された。

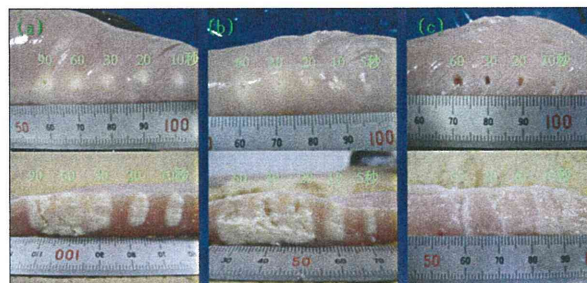


図 11 *ex vivo* 実験結果例
(a) 駆動電圧 80Vpp, Duty 90%, 焦点音圧 16MPa, 上段: 表面, 下段: 断面
(b) 駆動電圧 80Vpp, Duty 50%, 焦点音圧 22MPa, 上段: 表面, 下段: 断面
(c) 駆動電圧 180Vpp, Duty 10%, 焦点音圧 45MPa, 上段: 表面, 下段: 断面

C-3 In Vivo 実験 (動物実験)

ラットの大腿動脈を HIFU 照射により閉塞する実験を行った。詳しい報告は成育医療研究センターからの報告書を参考願うとして、ここでは結果のみを簡単に報告する。

麻酔下のラットの大腿動脈を超音波ガイド下で HIFU 照射を行った結果を図 12, 図 13 に示す。図 12 は照射部を HIFU 照射の経過とともに血流が変化をする様子を記録したカラー Doppler 表示の結果で、血流が白く明るい色で表示されている。同図左の画像では血流が観測できるが、HIFU 照射を行うともなって血流画像が途切れてくる様子がわかる。

図 13 には HIFU 照射点の解剖写真が示されている。黒い線が血管部位であり、動脈と静脈が並走している。HIFU 照射点 (赤色の点) で血管が焼灼されている様子が見える。図 14 (左) は照射点では無い位置での血管部を含む病理切片画像を示す。動脈 (左) と静脈 (右) の両方が明瞭に確認できるが、図 14 (右) の照射点での病理画像では、両血管ともに閉塞されている様子が確認できる。

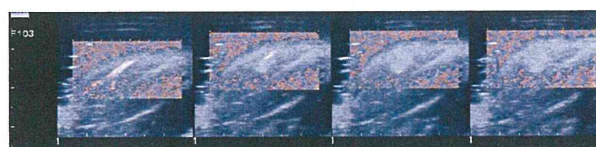


図 12 大腿動脈の血流画像

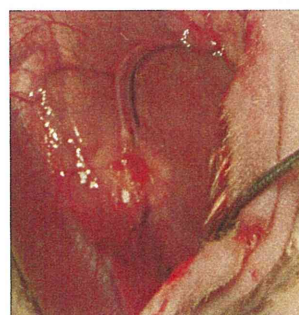


図 13 HIFU 照射点の解剖写真

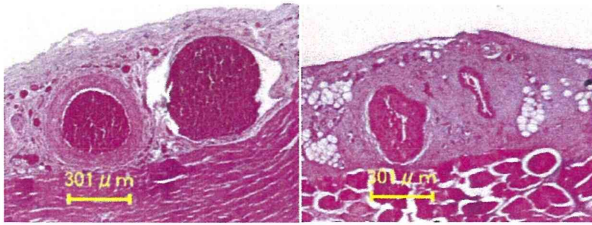


図 14 病理写真

D. 考察

今回開発した装置は標準で 200Vpp, 高圧オプション電源使用時には 400Vpp での駆動能力をもつ。このような高い駆動電圧での音圧値は通常の方法では測定が困難であるが、ピーク音圧特性が飽和傾向を示さず、図 7 で示した測定結果が外挿できるものとした場合には、標準で 56MPa, 最大で 112MPa の焦点音圧が得られることになり、大型動物の実験でも十分な照射能力を有すると思われる。

ラットの実験で血管閉塞に成功したが、これを再現良く確実にける最適な照射条件、例えば音響エネルギー値や音圧値などについて詳しいことは明らかではない。特に照射音響強度と生体温度上昇の関係や生体反応との関係などの研究は装置開発を進める上で極めて重要な研究課題である。

E. 結論

HIFU 照射装置を開発し、その特性を調べた。その結果、装置が正常に動作していることを確認した。更に性能評価として、駆動条件設定の可能範囲を調べ、駆動電圧 0 ~ 200Vpp, Duty 10 ~ 100% のほぼ全域で動作可能である。ただし、一部高駆動出圧・高 Duty の条件で電源の最大定格電力による制約があり、また PRT を長く設定すると電源の最大瞬時電流による制約があることが分かった。

振動子の温度上昇を測定し、振動子が正常に動作する範囲での駆動条件を明確にした。本装置の最大音圧は標準電源を使用時に 56MPa, 高圧電源を使用時には 112 MPa であった。

電子的に焦点を移動する電子ステアリングでは、計算機シミュレーション値と実測値とがよく一致し、装置が設計通りに動作していることが確認できた。

生体作用では ex vivo 実験で、16MPa, 22MPa での熱凝固作用、45MPa での穿孔作用を確認した。また、ラットの大腿動脈を閉塞することができた。

F. 健康危険情報

統括研究報告書に記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- (1) T. Mochizuki, T. Kihara, et.al. : Optimal Tissue Perforation Using High Intensity Focused Ultrasound, 11th International Sympo. On Therapeutic Ultrasound, Proceeding, pp.117, April 11-13, 2011
- (2) 望月剛, 木原泰三, その他: 胎児外科をめざした強力集束型超音波(HIFU), 第 84 回日本超音波医学会学術集会, 84-特演-産 15, S277, 5 月, 2011
- (3) 望月剛, 木原泰三, その他: 腫瘍栄養血管閉塞を目的とした三次元超音波ガイド強力集束超音波治療システムの開発, 第 7 回三次元超音波研究会, 10 月, 2011
- (4) 木原泰三, 望月剛, その他: 腫瘍栄養血管閉塞を目的とした強力集束超音波治療システムの開発, 第 10 回日本超音波治療研究会, 11 月, 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

- (1) 特願 2011-194934: 超音波診断装置および超音波診断用プログラム
- (2) 特願 2011-263786: 超音波治療システム
- (3) 超音波治療システム (出願予定)
- (4) 超音波医用装置 (出願予定)

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし

ロボット装置の開発

分担研究者 土肥 健純 東京大学大学院 情報理工学系研究科 教授

研究要旨

昨年度開発した HIFU トランスデューサの三軸位置決め装置の改良を行った。具体的には、位置決め装置 HIFU ヘッド取付け部にかかる負荷に対する位置決め精度の評価、3D 超音波プローブを軸周りに回転させる機構の追加とその精度評価、およびインタフェースの改良を行った。位置決め精度については、超音波プローブの解像度 1mm に対し、想定される負荷の範囲内での最大位置ずれは $0.7 \pm 0.2 \text{mm}$ となり、許容範囲内であることが示された。また、回転機構については、3D 超音波プローブは走査方向によって、撮像時間・解像度が異なる。そのため、3D 超音波プローブを回転させ、撮像目標範囲を限定し、適切な走査方向をとることで撮像時間の短縮と画像の高解像度化を目指す。試作した回転機構に 3D 超音波プローブの模型を設置し、模型に取り付けたマーカをカメラで撮影した画像上の座標から回転角度を算出することで、回転角度精度評価を行った。基準位置から正方向に 90° の範囲については設定値との差が $-0.03 \pm 0.02^\circ$ 、バックラッシュは 0.06° となり、基準位置から負方向に 90° の範囲については設定値との差が $-0.07 \pm 0.02^\circ$ 、バックラッシュは 0.05° となった。これらの値は、HIFU トランスデューサの焦点可動範囲内では 3D 超音波プローブの解像度 1mm を大きく下回る誤差であり、試作した回転機構は 3D 超音波プローブの回転姿勢制御に適用可能である。

A. 研究目的

胎児期仙尾部奇形腫は、胎児の腰部に巨大な腫瘍ができることで、胎児の体に多大な負担がかかり、最終的に死に至る病気である。従来は開腹手術により腫瘍を切除するという治療が行われてきたが、侵襲性が高く、胎児にも母体にも大きな負担となる点が問題視されている¹⁾。そこで、集束超音波 (High Intensity Focused Ultrasound; HIFU) を体外から照射し、腫瘍に血液を供給している血管を焼灼することで、腫瘍の成長を阻害するという治療法が提案されている。しかしこの治療法の実現には、母親の呼吸や子宮内胎児の浮遊によって移動する患部を追従し、径 1~3mm 程度の血管にピンポイントに HIFU の焦点を合わせることが必要になる。現在開発中の HIFU トランスデューサは、超音波プローブを備え、リアルタイムで目標の位置を捉えることができる²⁾。また、フェイズドアレイ式の HIFU トランスデューサにより、限られた範囲内で焦点位置を移動することができる。これらの装置を前述の治療に応用するにあたり、より広い焦点移動範囲が必要となるため、HIFU トランスデューサを位置決めする機構が必要になる。そこで本研究では、胎児期仙尾部奇形腫の HIFU 治療において、HIFU トランスデューサを移動可能な位置決め装置の開発を目的とする。

B. 研究方法

B-1. 負荷に対する位置決め精度評価

昨年度開発したデバイスの並進 2 自由度について、

HIFU ヘッド取付け部に加わる負荷が位置決め精度に与える影響の評価を行った。

このデバイスは、使用時には HIFU トランスデューサの下部に水袋を設置し、それを患者の体表面に密着させることで超音波の透過に必要なインピーダンスの整合を取る。デバイスは水袋を通して患者の体から力を受けており、使用中にはデバイスの動作に伴い HIFU ヘッド取付け部に加わる力は変化する。具体的には、患者に対して垂直な方向には押し付け・引っ張りによる力、患者の体表に平行な方向には摩擦や水袋の変形による力が加わると考えられる (Fig. 1)。この力が HIFU の焦点の位置決め精度に与える影響を評価するため、フォースゲージを用いてデバイスの HIFU ヘッド取付け部に加える力を変化させながらデバイス先端位置の測定を行った。

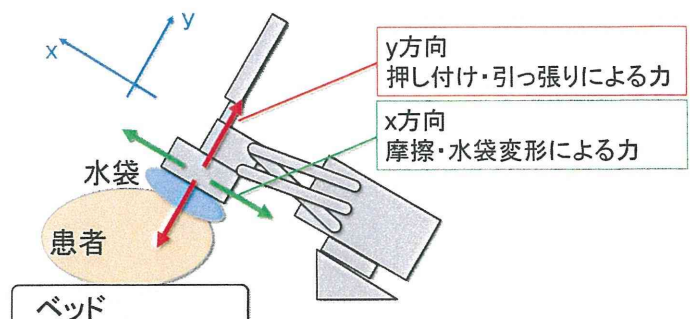


Fig. 1 デバイス先端部に加わる力

B-2. プロープ回転機構の追加と精度評価

昨年度開発した位置決め装置は、並進 3 つの自由度をもち、100mm × 50mm × 100mm の直方体領域を動作することが可能である。また、10mm/s の最大動作速度、超音波画像の解像度と同程度の 1mm 以内の位置決め精度を実現し、先端部に設置した HIFU トランスデューサ、3D 超音波プローブからなる HIFU ヘッドの位置決めを可能とする。現状、3D 超音波プローブの撮像頻度は 1 秒あたり約 3 回であるが、照射目標となる血管のリアルタイムでの追従の精度を向上させるためには、画像取得頻度を更に高めることが望ましい。3D 超音波プローブは撮像平面を機械的に走査することで 3 次元画像を得ている。そのため、撮像目標範囲の形状に応じて軸周りに回転させ、走査領域が小さくなるように走査方向を調整することで、撮像の効率化を図ることができる(Fig. 2)。以上より、既存の装置に加え、3D 超音波プローブを軸周りに回転させる機構が必要となる。回転範囲については、走査方向を任意の面に合わせるために最低限必要となる 180°とした。動力の配置については、以下の理由から、デバイス先端部にアクチュエータを設置した。1)プローブの軸周りの回転に必要なトルクは小さく、アクチュエータが比較的軽量になる。そのため、デバイス先端部にアクチュエータを設置しても安全性に問題はない、2)アクチュエータを回転機構から離れた位置に設置し動力伝達を行う場合、リンク機構の複雑化やワイヤの伸びなどによる精度低下が考えられる。以上の検討より、機構は HIFU トランスデューサと 3D 超音波プローブを把持し、搭載したアクチュエータからギヤを介してプローブのみを軸周りに回転可能なものとした(Fig. 3)。また、制御の容易さから、アクチュエータにはステッピングモータを使用した。

B-3. インタフェースの改良

昨年度の回路構成では、PCI ボード(PCI-7404, Interface)を介して接続していたため、デバイスを利用するために専用の装置を用意する必要があった。この点を改善し、一般の PC から USB 接続で操作できるようにするため、マイコン(PIC18F4550, Microchip)を組み込みボックス化し、PC 側の操作に必要なデバイスドライバとライブラリを作成した(Fig. 4)。また、治療の前段階での大まかな位置決めにおいて、医師がより簡便に操作可能なインタフェースとして、ジョイスティックを用いて操作するためのライブラリを作成した。

(倫理面への配慮)

本研究において、2 年目の昨年度は、位置決め装置の改良および装置としての性能評価を行い、動物や人においての実験は行っていない。そのため、倫理的な問題はない。今後、動物実験を行う場合は、国立成育医療センター(研究所)動物管理委員会及び該

当する共同研究機関の定める規定に厳密に則って行う。

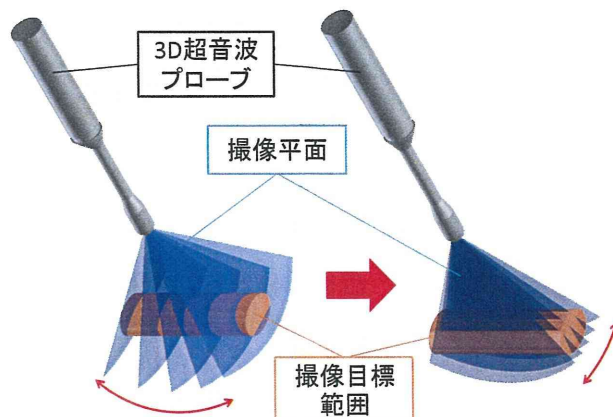


Fig. 2 3D 超音波プローブ概要

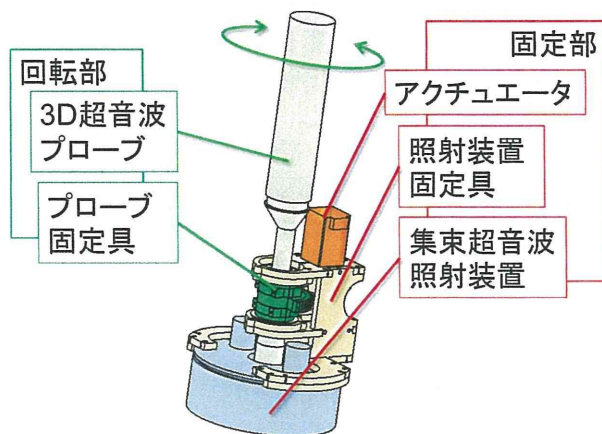


Fig. 3 プロープ回転機構概要

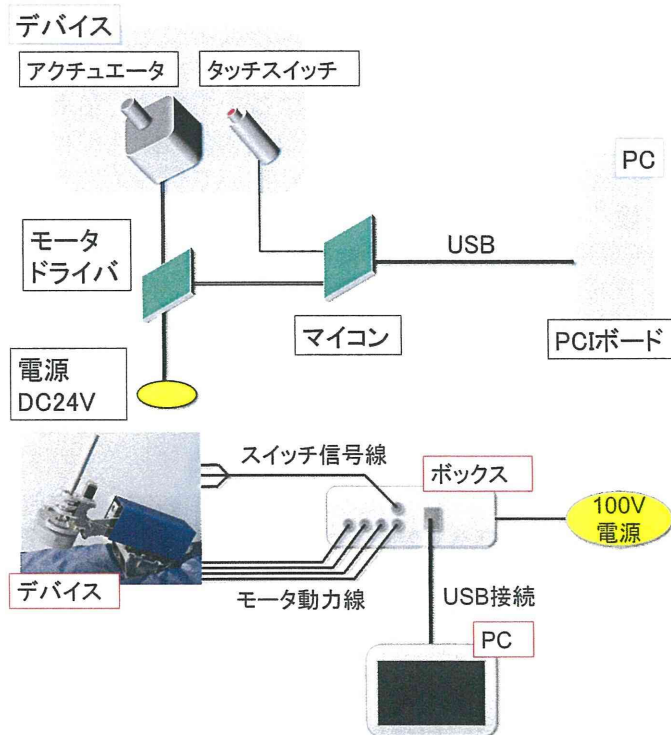


Fig. 4 接続構成

C. 研究結果

C-1. 負荷に対する位置決め精度評価

実験の詳細を以下に示す。測定位置については、x方向に20mm間隔で5段階、y方向に20mm間隔で3段階、合計15点とした(Fig. 5 左)。力については、各点において、1)HIFU トランスデューサと3D超音波プローブの模型の重量1.5kgのみが加わるニュートラルの状態、2)x方向に5Nの力を加えた状態、3)x方向に-5Nの力を加えた状態、4)y方向に10Nの力を加えた状態、5)y方向に-10Nの力を加えた状態、計5状態とした(Fig. 5 右)。試行回数は6回とした。以上の条件下で、デバイス先端部に取り付けたマーカの位置を3次元位置測定装置(誤差:RMS0.35mm)で計測した。結果をTable. 1に示す。

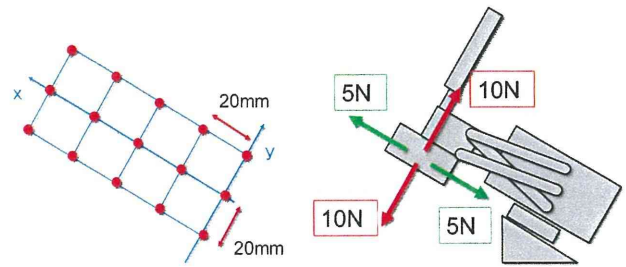


Fig. 5 左)位置条件 右)力条件

Table. 1 位置精度評価実験結果

加負荷方向	X方向変位	Y方向変位
無負荷	0.0±0.0 [mm]	0.0±0.0 [mm]
X軸正方向	0.1±0.0 [mm]	-0.1±0.1 [mm]
X軸負方向	-0.1±0.1 [mm]	0.0±0.2 [mm]
Y軸正方向	-0.3±0.1 [mm]	0.7±0.2 [mm]
Y軸負方向	0.3±0.1 [mm]	-0.6±0.1 [mm]

C-2. プローブ回転機構の精度評価

計測手法は、Fig. 6のように回転部にマーカを取り付け、デジタルカメラで撮影した画像に対しOpenCVを用いて歪み補正、特徴点抽出を行い、画像上の座標から回転角度を算出した。デジタルカメラの仕様をTable. 2に示す。理論上、計測誤差は0.003°以内となる。基準位置から±90°の範囲をそれぞれ6往復させて9°ごとに計測を行ったところ、プラス方向については設定値との差が-0.03±0.02°、バックラッシュは0.06°となり、マイナス方向については設定値との差が-0.07±0.02°、バックラッシュは0.05°であった(Fig. 7)。

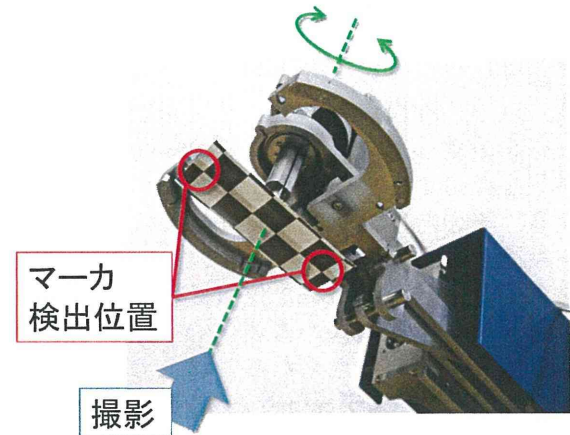


Fig. 6 回転精度評価実験概要

D. 考察

D-1. 負荷に対する位置決め精度評価

デバイス先端に加わる力による変位は最大で0.7±0.2mmで、焦点付近でも同程度の誤差と推測されるが、これは3D超音波プローブの分解能1mm以下であるため、許容範囲内である。デバイス根本側の並進1自由度に対応する直動機構部の剛性が相対的に低いため、そこを回転中心としてデバイス全体が傾くことが、負荷に対して位置の変化が生じる最大の要因と推測できる(Fig. 8)。本実験では、HIFUヘッド部に計測用マーカを取り付けたが、位置計測用マーカ取り付け位置とHIFU焦点位置は、推定される回転中心からほぼ等距離であり、回転による変位量も同程度となる。

D-2. プローブ回転機構の精度評価

3D超音波プローブの回転角度について、設定値との差は最大でも0.2°程度である。HIFUトランスデューサの焦点可動範囲は中心軸からの距離が最大で6mmであり、この範囲内で3D超音波プローブの回転角度誤差が与える影響は最大で0.02mmとなる。これに対し、3D超音波プローブの分解能は1mm程度であるため、回転機構による誤差の影響は十分小さいと考えられ、要求仕様を満たす精度を持っていることが確認された。

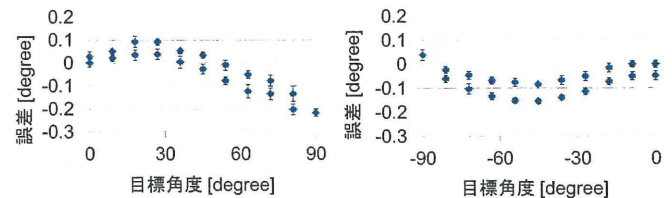


Fig. 7 回転精度評価実験結果

Table. 2 デジタルカメラ仕様

Model	CANON EOS50D
Sensor type	CMOS
Number of sensors	15.1 megapixels
Sensor array size	22.3mm × 14.9mm

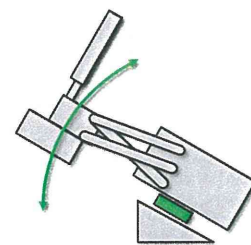


Fig. 8 先端に加わる負荷に対する誤差の要因