

E. 結論

本研究では、HIFUを用いる胎児期仙尾部奇形腫治療のための位置決め装置を改良した。デバイスが水袋を介して患者と接触することによって HIFU ヘッド取付け部に加わる負荷について、位置精度に与える影響を評価したところ、焦点付近での位置決め誤差はy軸正方向の負荷に対してもっとも大きく $0.7 \pm 0.2\text{mm}$ であり、この値は要求仕様を満たしている。また、追加した回転機構は3D超音波プローブを軸周りに 0.2° 以内の誤差で回転させることができる。この値から、HIFUの焦点付近での位置決め誤差を見積もると 0.02mm 以内となり、本機構は超音波プローブの回転姿勢制御に適用可能である。

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) 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.

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 ヘッド部の開発

分担研究者 梅村 晋一郎 東北大学 医工学研究科 教授

研究要旨

本研究では標的部位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・開発と、より効果的なキャビテーション発生による HIFU 照射治療の効率化を目指している。特に H23 年度には、アレイ型トランスデューサを用いて、高強度超音波照射により発生させたキャビテーション・クラウドの超音波加熱増強効果の検証を進めた。キャビテーション・クラウドの発生により、ブタ肝臓組織の超音波吸収係数が 4～5 倍に増加することがわかった。この結果により数値計算した超音波加熱による温度分布がブタ肝臓試料の超音波加熱凝固実験結果を凡そ説明することがわかった。

A. 研究目的

心拍・呼吸などの体動により 3 次元的に運動する治療標的組織中に設定した焦点に、強力超音波を集束し得る電子フォーカス用アレイ型体外式トランスデューサにより、高強度の超音波を照射して発生させたキャビテーション・クラウドについて、その超音波加熱増強効果を定量的に評価する。

B. 研究方法

B-1. 超音波照射シーケンスの検討

本研究では、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 A・B を用いる。その外観とアレイ構成を Fig. 1（8トラック×16セクタ）および Fig. 2（4トラック×32セクタ）に示す。これを限られた数のアンプで駆動するため、実験目的に応じて電氣的に束ねて用いており、束ねるパターンを色分けにより示している。

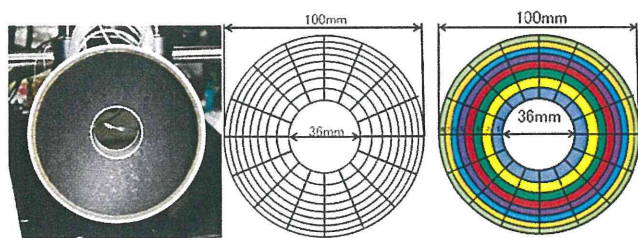


Fig. 1. トランスデューサ A の外観とアレイ構成

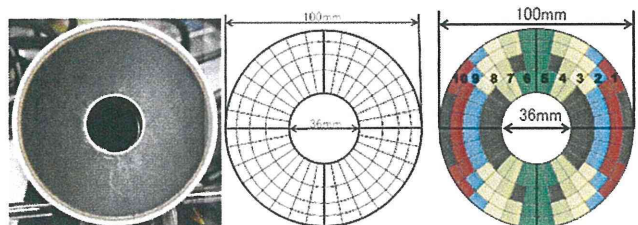


Fig. 2. トランスデューサ B の外観とアレイ構成

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。そのために用いた超音波照射シーケンスを、Fig. 3 に示す。

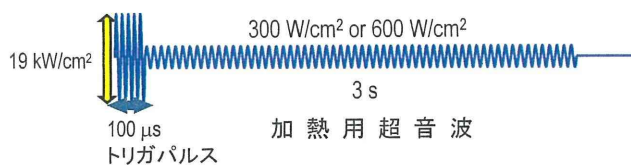


Fig. 3. 使用した超音波照射シーケンス

B-3. 評価実験

意図的な高強度超音波（トリガパルス）照射以外の原因によってキャビテーションが発生することを防止するため、屠殺直後に摘出したブタ肝臓全体について、門脈を通じて脱気した生理的食塩水を灌流し、微小気泡や血管中のキャビテーション核となり得る粒子を除いて実験に用いた。

生体試料の超音波加熱による温度上昇を測定するための熱電対は、細ければ細いほど viscous heating による系統的測定誤差を抑えることができる。しかし、ブタ肝臓に刺入するためにはある程度の剛性が必要なため、シース込みで直径 0.3 mm のものを用いた。viscous heating による温度上昇は、時定数が数倍短いことを利用し、実験により得られた温度上昇 curve T1 に対する式(1)による最小自乗 fitting により除いた。

$$T_1 = T_0 + T_v \left(1 - \exp\left(\frac{-t}{\tau_v}\right) \right) + T_a \left(1 - \exp\left(\frac{-t}{\tau_a}\right) \right) \quad (1)$$

ここで、右辺第 1 項が viscous heating による温度上

昇, 第 2 項が生体組織の温度上昇を表す. そして, 式(2)を用いて超音波吸収係数 α を求めた. ここで, ρc は体積比熱, I は超音波強度である.

$$\alpha = \frac{\rho c}{2I} \cdot \frac{T_a}{\tau_a} \quad (2)$$

(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. 温度上昇測定結果

Fig. 1 に示したトランスデューサ A によるブタ肝臓試料の超音波加熱実験結果を Fig. 4 に示す. トリガーパルス照射ありの場合が青, なしの場合を赤でプロットし, 最小自乗 fitting の結果も重ねてプロットした. これらの結果より, 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.

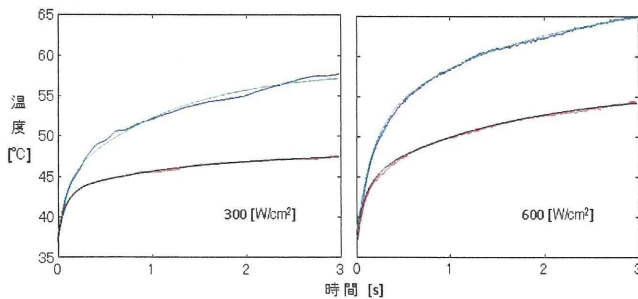


Fig. 4. ブタ肝臓試料の超音波加熱による温度上昇
赤: 加熱用超音波のみ 青: トリガーパルスあり

C-2. ブタ肝臓試料の加熱凝固実験

Fig. 2 に示したトランスデューサ B によるブタ肝臓試料の超音波加熱凝固実験結果を Fig. 5 に示す. 3 焦点を走査しながらトリガーパルスを照射して, 3 点を中心とするキャビテーション・クラウドを生成したのち, 広がりをもつ焦域を用いて 3 点を同時に超音波加熱した場合を, トリガーパルスなしの場合と比較した. 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.

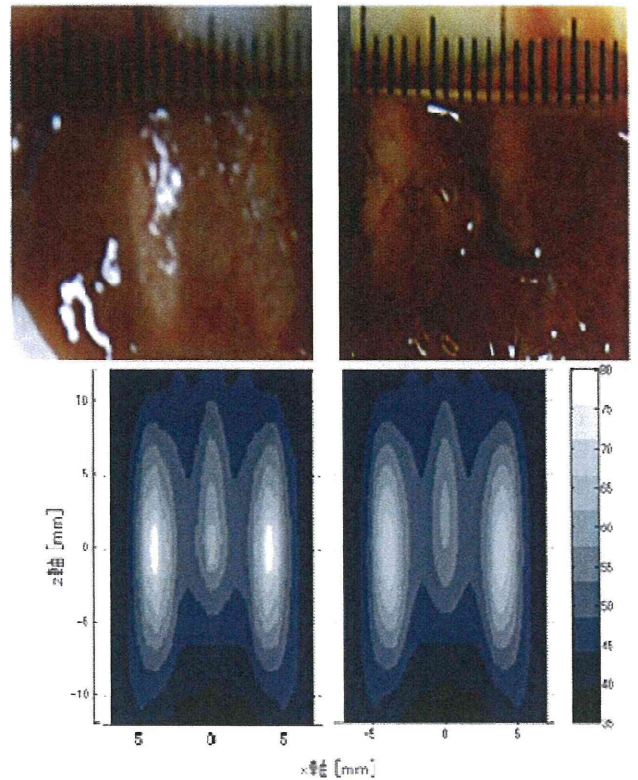


Fig. 5. ブタ肝臓試料の超音波加熱凝固実験結果.
左) トリガーパルスあり, 右) トリガーパルスなし.

D. 考察

本研究ではアレイ型トランスデューサを用いて, キャビテーション・クラウドを発生させた条件でより高効率に動物組織を凝固できることを確認した. しかし対象が子宮内胎児 (の仙尾部奇形腫) の場合は, 焦点までの間にさまざまな生体組織 (母体腹壁, 子宮壁, 羊水など) が存在し, より深部への照射となるため, 今後はそのような条件下であっても有効な凝固が行えるシーケンスについて検証を進める.

E. 結論

今年度は, 集束型アレイトランスデューサを用い, 高強度超音波照射により発生させたキャビテーション・クラウドが超音波加熱を加速する効果を, ブタ肝臓試料を照射対象として定量的に調べた. キャビテーション・クラウドの発生により, ブタ肝臓組織の超音波吸収係数が 4 ~ 5 倍に増加することがわかった. この値をもとに数値計算した超音波加熱による温度分布が, ブタ肝臓試料の超音波加熱凝固実験結果を凡そ説明することがわかった.

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

該当なし

2.学会発表

- (1) 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.
- (2) 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

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
T. Mochizuki, T. Kihara, K. Ogawa, R. Tanabe, S. Yoshizawa, S. Umemura, T. Kakimoto, H. Yamashita, T. Chiba	Optimal Tissue Perforation Using High Intensity Focused Ultrasound	Proceeding of 11th International Sympo. On Therapeutic Ultrasound		117	2011
望月剛, 木原泰三, 梅村晋一郎, 北角権太郎, 千葉敏雄	胎児外科をめざした強力集束超音波(HIFU)	第84回日本超音波医学会学術集会	84-特演-産15	S227	2011
望月剛, 木原泰三, 吉澤晋, 梅村晋一郎, 柿本隆志, 山下紘正, 千葉敏雄	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		13	2011
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集束超音波位置決め装置の開発	第20回ライフサポート学会フロンティア講演会予稿集		52	2011
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 Electronic Devices	32	543-544	2011
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		168-169	2011



INTERNATIONAL SOCIETY FOR THERAPEUTIC ULTRASOUND

11TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON THERAPEUTIC ULTRASOUND

FINAL PROGRAM AND ABSTRACTS BOOK



April 11-13, 2011

Marriott Marquis, New York, NY, USA



paper, we propose an automatic robust kidney stone detection method based on 4 characteristics (intensities, area, compactness, and acoustic shadow). Since the acoustic impedance of stones is much higher than surrounding tissues, stones are displayed brightly in ultrasonic B-mode images. This makes hyper-echoic regions. However, all the hyper-echoic regions do not represent stones; stone blobs are selected among the blobs. At first, the area of blobs is considered. As stones are 4-30 mm in size, the blobs out of the range are filtered out. The blobs from an organ wall have long curved shapes. This may be excluded by compactness of the blob. The compactness of circles is the maximum as 1. Flat blobs have compactness of near 0. The compactness of stone blobs may be near 1. At last, the existence of an acoustic shadow for a certain blob ensures that the blob represents a stone. Shadow factor will express the existence of acoustic shadow numerically. The proposed method will make more accurate and objective diagnosis possible.

Perfluorocarbon Droplets Based Multiplex Imaging for Minimally Invasive Differential Diagnosis

Rei Asami (Central Research Laboratory, Hitachi, Ltd., JP rei.asami.fq@hitachi.com), Ken-Ichi Kawabata (Hitachi, Ltd., JP)

Having multiple distinguishable signals from contrast agents expands mono-color contrast imaging to multiplex, which leads to more accurate diagnosis with adequate molecular probes. For this purpose, we propose to visualize bubble generation behavior of superheated perfluorocarbon droplets triggered by ultrasound. We've previously proven the concept using different-sized droplets. Nevertheless the pharmacokinetics of agents must remain the same. Our aim is to obtain distinguishable signals from same-sized droplets. Droplets were prepared with perfluoropentane (PFP), perfluorohexane (PFH) or PFP/PFH mix at average diameter of 400 nm. Their bubble generation behaviors were studied by measuring changes in intensity in echography as bubble generation index. Maximum intensity was observed when the ultrasound pulse (fc 3 MHz, negative pressure 2-4 MPa, 100 cycles) was applied. A rapid decrease followed immediately for all droplets, but the rates varied; while the intensity decreased the fastest to zero at 10 ms in the case of PFH, it was the slowest in the case of PFP. Fraction of bubbles remaining after 100 ms was over 100% for PFP and 24% for MIX. All tendencies persisted regardless of the triggering ultrasound intensity. This suggests that distinguishable singles are produced and those droplets can function as multiplex contrast agent.

Optimal Tissue Perforation Using High Intensity Focused Ultrasound

Takashi Mochizuki (Aloka Co., Ltd., JP moch1302@aloka.co.jp), Taizo Kihara (Aloka Co., JP), Kouji Ogawa (ALOKA, JP), Ryoko Tanabe (Aloka, JP), Shin Yoshizawa (Tohoku University, JP), Shin-ichiro Umemura (Tohoku University, JP), Takashi Kakimoto (National Center for Child Health and Development, JP), Hiromasa Yamashita (National Center for Child Health and Development, JP), Toshio Chiba (National Center for Child Health and Development, JP)

The aim of this study is to experimentally investigate the optimal conditions under which high intensity focused ultrasound (HIFU) can create perforation of the inside body tissue. We have developed a device-set that consisted of four PZT transducers (80 mm in diameter each) having a confocal point at a distance of 150 mm. To assess the efficacy of the HIFU set-up, chicken heart was placed at and around the focal point in a water tank as a target tissue. Three patterns were recognized in terms of the focus-to-target relationship based on resultant tissue damages.

In the first pattern, a dug hole appeared on the tissue when the focus was set above. In the second pattern, an apparent scar tissue which was partly degenerated inside appeared when the focus was set close to the surface of the target. The last pattern was a coagulated tissue appearing above the focus with occasional cavities due to the internally located focus. In an in vivo study using rabbits, perforation was successfully created on the bladder wall when the first pattern condition was adopted. In conclusion, our HIFU set-up is useful for tissue perforation if the focal point is appropriately positioned.

Study of a Material for Evaluating the Focusing Characteristics of High Intensity Focused Ultrasound

Deping Zeng (Chongqing Medical University, CN zengdp@haifu.com.cn), **Fangwei Ye** (Chongqing Haifu (HIFU) Technology Co., Ltd., CN), **Tao Zeng** (Chongqing Medical University, CN)

In clinical application of high intensity focused ultrasound (HIFU), a suitable method for evaluating the stability of acoustic energy output and focusing features of a transducer is needed. Our study is to explore a polymer transition material which possesses the similar acoustic properties to biological tissue. When the temperature reaches or exceeds the transition threshold temperature (T_c), the color of this material may change from transparent to white and nontransparent, whereas when the temperature decreases to below T_c , the material resumes a transparent state. The variation range of T_c is from 40 to 70 degree Celsius, which can be controlled by altering the material formulation. Our study suggested the focus produced in the material can be well accorded to the coagulative necrosis induced in the bovine liver tissue in vitro. By examining the volume and form of the focus in the material, the device state can be determined, which can provide evidence for judging the system quality in clinical experience. It can also be used for studying the biological effects of ultrasound and for demonstrating the propagation path of an ultrasound beam.

Comparison of High Intensity Focused Ultrasound Ablation for Uterine Fibroids between in Patients with Anteponition and in Those with Retroponition of the Uterus

Jia He (Suining Central Hospital of Sichuan, CN hejia0820@sina.com), **Limei Yan** (Suining Central Hospital of Sichuan, CN), **Guohua Huang** (Chongqing Medical University, CN), **Min He** (Chongqing Medical University, CN), **Kequan Li** (Chongqing University of Medical Sciences, CN), **Lian Zhang** (Chongqing Medical University, CN)

PURPOSE: To compare the therapeutic effectiveness and side effects of ultrasound guided high intensity focused ultrasound (USgHIFU) ablation of uterine fibroids between patients with anteponition and in those with retroponition of the uterus. **METHODS:** From November to December 2010, 36 patients with uterine fibroids were treated with USgHIFU, including 28 fibroids in 16 patients with retroponition of the uterus and 28 fibroids in 20 patients with anteponition of the uterus. MRI was used to assess treatment response. Adverse effects were recorded. **RESULTS:** There was no significant difference in fibroid size, type, locations between the two groups. The average fractional ablation was $77.0 \pm 27.9\%$ in patients with anteponition of the uterus, $82 \pm 22.1\%$ in patients with retroponition of the uterus. During HIFU procedure, more patients with retroponition of the uterus than those with anteponition of the uterus complained sacral pain at least once (55.0% vs. 93.8%); the pain score was lower than 4 points in all patients with anteponition of the uterus, but it was higher than 4 points in 67.8% of the patients

胎児外科をめざした強力集束型超音波 (HIFU)

望月 剛¹, 木原泰三¹, 梅村晋一郎², 北角権太郎³, 千葉敏雄⁴¹アロカ株式会社研究所, ²東北大学大学院工学研究科, ³株式会社イノベンチャー・シー技術本部, ⁴国立成育医療研究センター臨床研究センター

【目的】

超音波診断技術が飛躍的に進み, これによる出生前診断が確実に進めるようになって来た. このような状況で胎児子宮内治療の適用可能症例が多く報告されてきている. この子宮内胎児治療を安全にかつ母子ともに低侵襲に行える方法として, 強力集束型超音波 (HIFU) の応用について研究開発がなされている. ここでは今までの研究例と最新情報として, 我々が行っている研究の一部である2つの研究を報告する.

【対象と方法】

ここでは胎児左室低形成症候群 (HLHS) と胎児仙尾部奇形腫の治療を対象とする. HLHS 治療法の一つとして, バルーンカテーテルを, 母体腹壁を貫通し胎児心にまで到達させたのち, 先端のバルーンにより心房中隔を穿孔する方法がある. この方法は極めて侵襲が大きい. そこでこのカテーテルの代わりに, 母体体表から HIFU により穿孔を行う研究を紹介する. もう一つの例は胎児仙尾部にできた腫瘍の栄養血管を HIFU により閉塞させて治療をする方法を紹介する.

【技術課題】

HLHS 治療の場合には, 毎分 200 近い心拍で拍動する全長 2cm 程度の小さな心臓に向けて母体体表から超音波を放射し, 的確な位置に 2mm 程度の孔を開ける技術が要求される. このために胎児心拍に同期した HIFU 予測照射技術を開発した. また, 母体表面からター

ゲットである胎児心までの距離を 15cm とし, その深さで HIFU の焦点を結ぶ HIFU 振動子を開発した. 仙尾部奇形腫治療では, 胎児が羊水内で移動することが予想される. そこで胎児の動きを 3D 超音波で監視し, ターゲットである栄養血管の位置を逐次検出しながら, 移動するターゲットに合わせて HIFU 焦点を電子制御により移動するシステムを開発する.

【結果】

ウサギを用いた実験では心臓に同期し 25 ミリ秒以内で予測照射が行えることを確認した. ウサギの膀胱への照射では穿孔が可能であった. 拍動下のウサギ心臓に対して 4cm の近距離では穿孔が可能であったが, 15cm の遠方から HIFU により穿孔する実験では現在のところ成功に至っていない. 仙尾部奇形腫治療装置では, 現在, 128 チャンネル HIFU 用アレイ振動子を製作し, その駆動装置を開発中である. 動物実験は今後の予定である.

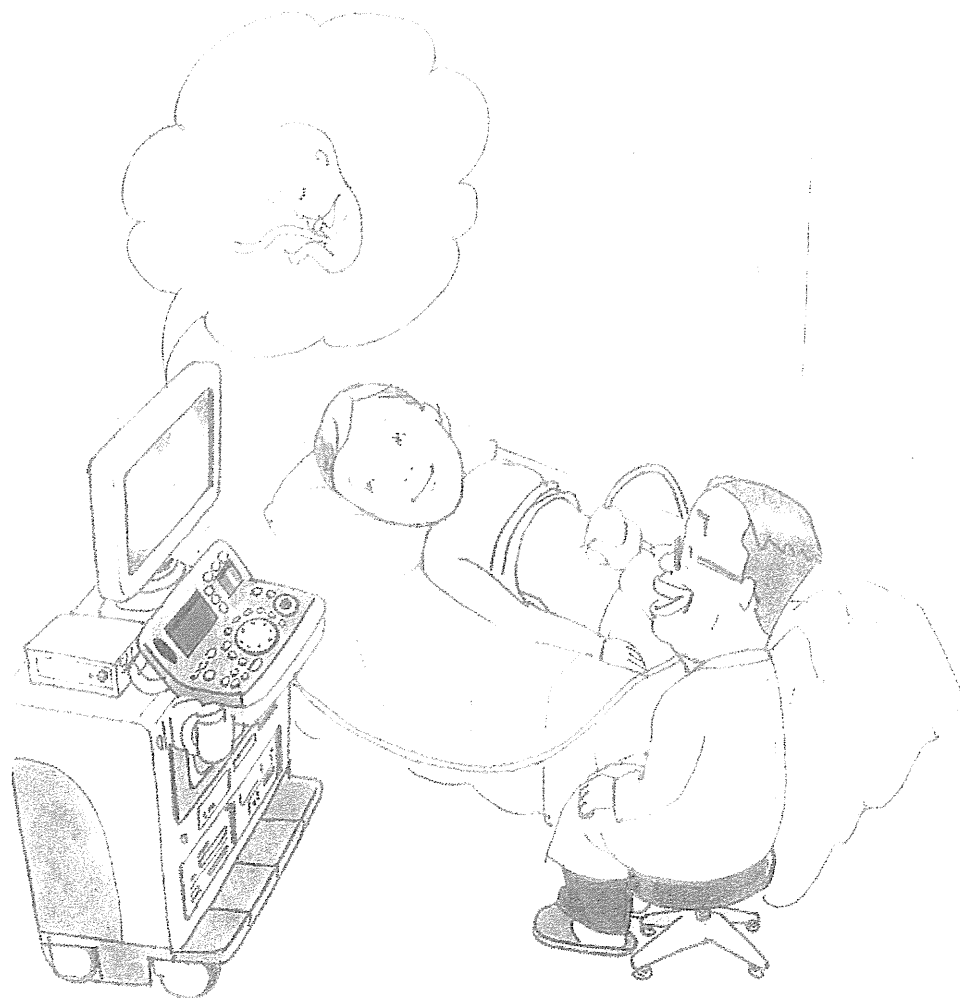
【結語】

目的に応じた最適な HIFU 条件を確立することが治療を成功させる上で必須である. 胎児治療では胎児が羊水の中にいるため超音波が良く伝播することや, 母体の表面からでも音響窓が大きいなど他領域での超音波応用よりも有利な点があるが, 胎児という最も脆弱な組織を治療するためにより高度な技術が要求されている. 今後さらに安全に確実な HIFU 治療をめざし, 研究開発を進めて行く所存である.

High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) aimed for Utero Fetal Surgery

Takashi MOCHIZUKI¹, Taizo KIHARA¹, Shin-ichiro UMEMURA², Gontaro KITAZUMI³, Toshio CHIBA⁴¹Research Laboratory, Aloka Co., Ltd., ²Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University, ³Technical Developments Division, Innoventure Co., Ltd., ⁴Clinical Research Center, National Center for Child Health and Development

第7回3次元超音波研究会 抄録集



日付:2011年10月1日(土)

会場:日本青年館 5F会議室

主催:3次元超音波研究会

後演:日本超音波医学会・日本母体胎児医学会
日本助産師会・日本看護協会(順不同)

「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」

日立アロカメディカル株式会社, 東北大学*, 成育医療研究センター**

○望月剛, 木原泰三, 吉澤晋*, 梅村晋一郎*, 柿本隆志**, 山下紘正**, 千葉敏雄**

腫瘍栄養血管, 特に母体内胎児の仙尾部奇形腫の栄養血管を, 強力集束超音波により閉塞・治療することを目的とし, 三次元超音波ガイドにより, 移動する組織を追尾しながら強力集束超音波 (HIFU) 治療が可能なシステムを開発している. このシステムは三次元エコーデータを高速に収集し, この中から画像処理により, 目的の血管部位を抽出し, ターゲットの三次元超音波座標を決定する. 次にアフィン変換により HIFU 照射座標を算出し, HIFU 照射装置により HIFU 焦点を移動し, 照射を行う. その結果のモニタリングと組織の移動を, 再び三次元エコー情報を得て, 上記の処理を繰り返す. これにより, 移動するターゲットを追尾しながら, HIFU 照射を可能とするものである. HIFU 照射には, 共振周波数 1 MHz, 焦点距離 120 mm の 128 ch 球殻振動子を用いており, 焦点寸法は直径約 5 mm, 長さ約 10 mm, 焦点における最大ピーク音圧は 100 MPa 以上と見積られる. まずは超音波画像に必要な画質や特性を実験的に把握するため, 二次元超音波による評価を行なった. ラットの大腿動脈及び腹部動脈を対象とした予備実験では, フロー信号を照準とし, 焦点音圧 22 MPa, 照射時間 30 秒により, 200 μ m の血管を完全に閉塞することができた. しかし二次元超音波による一平面上のガイドのみでは, 血管走行を把握しづらく照射精度が低下し, また, 照射対象周辺の三次元的な情報が得られず焦点位置の移動機能を活用できないなどの課題が明らかとなった. 目標とする照射精度を備えた三次元超音波ガイドによる強力集束超音波治療システムの実現を急ぎたい.

低侵襲胎児治療のための集束超音波位置決め装置の開発

Development of HIFU positioning device for less invasive fetal treatment

○来間一郎¹, 桑名健太¹, 正宗賢¹, 山下紘正², 千葉敏雄², 土肥健純¹

1. 東京大学大学院情報理工学系研究科

2. 国立成育医療研究センター 臨床研究センター

Ichiro KURIMA¹, Kenta KUWANA¹, Ken MASAMUNE¹,
Hiromasa YAMASHITA², Toshio CHIBA², Takeyoshi DOHI¹

Abstract: The purpose of this research is to develop a HIFU positioning system to perform less invasive fetus surgery such as sacrococcygeal teratoma. The disease is fatal, for it varies bloodstream of a fetus, thus, the method of high intensity ultrasound(HIFU) is considered suitable to cauterize the vessels which provide the tumor with blood less-invasively. As for the target vessel it can be located by a 3D-ultrasound probe, so the HIFU transducer should be equipped with a 3D-ultrasound probe. In addition, as it is necessary to move the HIFU transducer and position the HIFU focus on the target, we developed the robotic device which has 4 degrees of freedom (three of them are translation, the other is posture of the 3D-ultrasound probe). It is proved that the device has adequate accuracy, speed and moving range, in addition to safety to patients and convenience for setup.

Key Words: HIFU, sacrococcygeal teratoma

1. 背景

胎児期仙尾部奇形腫は、胎児の腰部に巨大な腫瘍ができ、血流がそちらに集中することで胎児の体に負担がかかる疾患であり、命に関わる可能性が高い。現状では開腹手術により腫瘍を切除する治療法が一般的だが、この手法は侵襲性が高く、母子ともに負うリスクが大きい点が問題視されている¹⁾。そこで、集束超音波 (High Intensity 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治療法が提案されている (Fig. 1)。

しかし、この治療法の実現には、母体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 照射装置は、3D の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、長径 24mm、短径 12mm の楕円体状の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適用するにあたり、より広い焦点移動範囲が必要となるため、HIFU 照射装置を位置決めする機構が必要になる (Fig. 2)。

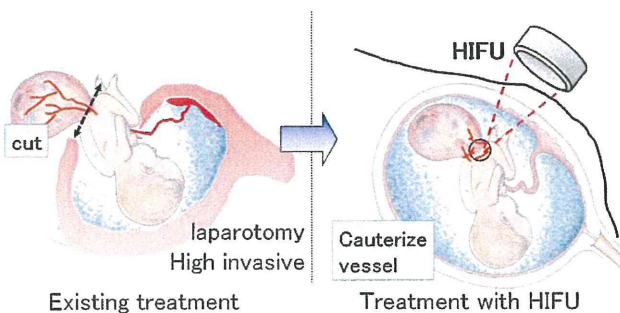


Fig. 1 Innovation of the treatment by HIFU

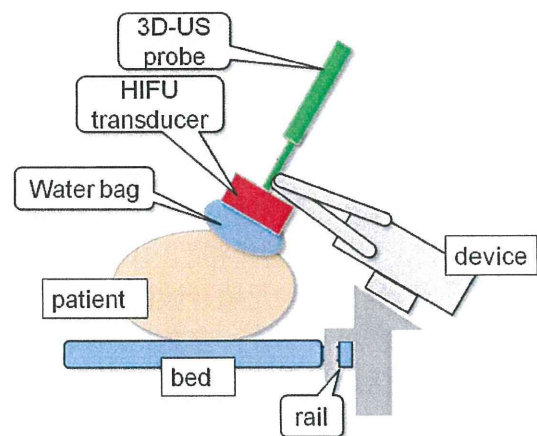


Fig. 2 The overview of the treatment

2. 目的

本研究では、胎児期仙尾部奇形腫の HIFU 治療において HIFU 照射装置を移動可能な位置決め装置の開発を目的とする。

3. 要求仕様

自由度については、焼灼目標となる血管がフェイズドアレイによる焦点可動範囲内に位置するように HIFU 照射装置を移動させなくてはならないため、並進 3 自由度が必要となる。動作範囲は、母体腹部の接面上の 100mm×100mm、奥行き 50mm の直方体領域とする。動作時の速度は最大で 10mm/s とし、位置決め精度については、超音波画像の解像度と同程度の 1mm と設定する。

加えて、3D 超音波プローブ部のみを軸周りに回転する自由度が必要となる。これは、プローブの走査断面を変更するためのもので、適切な方向に設定することでスキャン範囲を減らすことができ、3D 画像の更新頻度を高めることができると思われる。

また、できる限り小型軽量とし、アクチュエータ部分は患者から遠ざけた配置にすることが望ましい。滅菌・洗浄については、開腹手術ほどの高度な滅菌は必要としないものの、HIFU 照射装置は容易に取り外し可能であることが求められる。

実用性の観点からは、特別な機器を使用せず、USB 接続で PC から操作できるインターフェースが望ましい。

4. 機構の選定

並進 3 自由度の配置の方法については、3 自由度直列、3 自由度並列、2 自由度並列+1 自由度の 3 種類が考えられる。多自由度を並列に配置するほど、剛性・出力や、重量を根元側に集中できるといった点で有利であるが、構造が複雑化し、特に先端の姿勢を維持する平行リンクの重量増加・精度低下が懸念される。そのため、並列配置の利点と、シンプルな構造のバランスをとり、2 自由度並列+1 自由度を採用する。

並列 2 自由度を実現する構造としては、リンク角度指定、リンク長指定、リンク端点位置指定の 3 種類が考えられる。長さ指定方式は、可動部に直動機構を搭載する性質上、可動部の重量と複雑さが問題になる。角度指定方式は、アクチュエータ周りのコンパクトさに優れるが、リンク数などから精度・可動部重量の点で劣る。端点位置指定方式は、根元部のサイズ以外の欠点がないため、これを採用する (Fig. 3)。端点位置の駆動範囲としては、2 つの直動機構を平行に配置したものとする。ただしこの形状では、要求される移動範囲の上下に冗長な動作領域が生じ、HIFU 照射装置を患者に近づけすぎると危険な動作が起こりうる。これを確実に防ぐため、ハードによって動作を制限する仕組みを追加する。具体的には、リンク先端の上下動は 2 つの直動機構の相対位置によって決定されるので、この相対位置の範囲を制限するストッパを取り付ける。

並列 2 自由度と残る 1 自由度の配置順としては、先端側に単純軽量のリンクのみを配置できること、アクチュエータを根元側に集中できること、全体のサイズを小さくできることから、並列 2 自由度の先端側配置を選択する。

3D 超音波プローブの軸周り回転については、大きなトルクを必要とせず、小型のアクチュエータでも十分な出力を得られること、またデバイス根元側から動力を伝達するには複雑な機構が必要となることから、HIFU 照射装置の上にはアクチュエータを配置して直接駆動するものとした。

以上の検討より、機構を Fig. 4 のように決定する。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する。

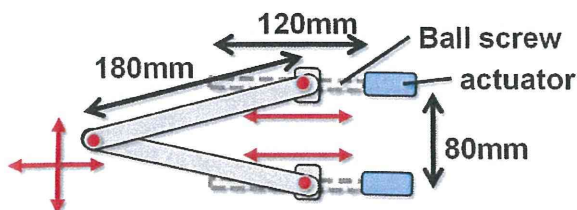
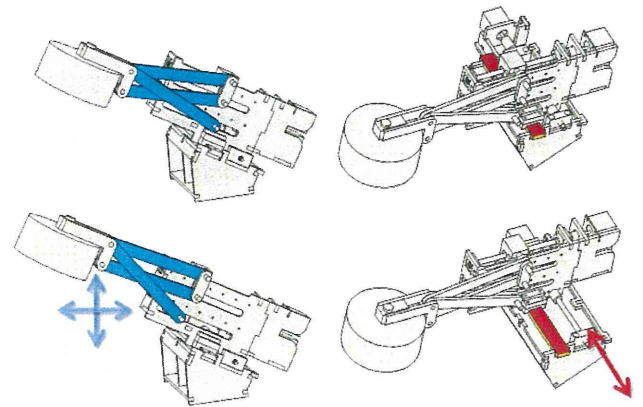


Fig. 3 The way to make 2 DOF



Vertical plane 2DOF

Horizontal 1DOF

Fig. 4 The overview of the device

5. 評価

製作した装置に HIFU 照射装置の模型を取り付け、目標となるリンク先端位置から逆算して駆動したときに、十分な精度で位置・姿勢を制御可能であることを確認した。

6. 結論

本研究では、HIFU を用いる胎児期仙尾部奇形腫治療のための位置決め装置を製作した。製作した装置は要求仕様を満たしており、目的である HIFU 照射装置の位置決めに適応可能である。

参考文献

- [1] 千葉敏雄, 胎児外科, 日本評論社, 2007.
- [2] 山下紘正, 他, 胎児心疾患治療のための 2D 超音波画像誘導による集束超音波自動照射システムの開発, 第 6 回生活支援工学系学会連合大会講演予稿集, p.156, 2008.

Analysis of temperature increase in excised porcine liver tissue induced by cavitation-enhanced HIFU

強力集束超音波照射時にキャビテーションが豚肝臓に及ぼす温度上昇の解析

Eiko Iwasaki^{1†}, Ayumu Asai¹, Tatsuya Moriyama¹, Takashi Shishitani¹, Shin Yoshizawa¹ and Shin-ichiro Umemura¹ (¹Tohoku Univ.,)
岩崎永子^{1†}, 浅井歩¹, 森山達也¹, 獅子谷卓¹, 吉澤晋¹, 梅村晋一郎¹ (¹東北大)

1. Introduction

In high-intensity focused ultrasound (HIFU) therapy, ultrasound is focused on target tissue for its coagulation. This method is attracting attention as noninvasive therapeutic modality, but has a problem of a long treatment time. Ultrasonically induced cavitation is known to enhance tissue heating.¹⁾ To improve the efficiency of the treatment, we have been developing a method to coagulate a large region in a short time by utilizing multiple clouds of acoustic cavitation and named it "triggered HIFU", in which extremely intense focused ultrasound pulses to initiate cavitation (trigger pulse), immediately followed by moderate-intensity long-burst focused ultrasound for heating (heating waves), are used.²⁾ Although it is well known that a cavitation cloud converts ultrasound to heat efficiently, its absorption coefficient remains unknown. To solve this problem, measurement of the temperature in excised pig liver tissue during exposure to HIFU was performed, and the result was compared with numerical simulation.

2. Materials and methods

Multifunction generators (WF1974, NF) were used to generate sinusoidal waves and connected to RF amplifiers (100A2, E&I) to drive the array transducer (Imasonic) having 128 equal-area elements, a central frequency of 1.0 MHz, outer and inner diameters of 100 and 36 mm, respectively, and a radius of curvature of 100 mm. 100 among the 128 elements of the transducer were driven by ten amplifiers at the same phase.

An excised pig liver was submerged in degassed water (DO 30-40%, 36-37°C) and exposed to ultrasound. First, a trigger pulse at an intensity of 19 kW/cm² was irradiated for 0.1 ms to the geometrical focal point. Immediately after this pulse, heating waves at an intensity of 0.6 kW/cm²

were irradiated for 3 s. The temperature rise in the tissue at the focal point was measured with a thermocouple for 20 s including the series of irradiation. The temperature rise without the trigger pulses was also measured, and fit by the double exponential in the form as

$$T = T_0 + T_1 \left(1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau_1}\right) \right) + T_2 \left(1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau_2}\right) \right), \quad (1)$$

to separate viscous heating (the third term) and absorption heating (the second term) where τ_2 is smaller than τ_1 by orders of magnitude. Then, the absorption coefficient was obtained as

$$\alpha = \frac{\rho c}{2I} \left(\left[\frac{\partial T}{\partial t} \right]_{t=0} - \frac{T_2}{\tau_2} \right) \quad (2)$$

for both cases with and without the trigger pulses, where ρc and I are the volumetric heat capacity and the intensity of ultrasound, respectively. The temperature rise by the trigger pulses alone was ignored because they were short enough to ignore their energy.

Simulation and experiment of coagulating a large region by triggered HIFU³⁾ were performed at the same condition. In the experiment with an excised pig liver, a trigger pulse at an intensity of 19 kW/cm² was irradiated for 100 μ s to each one of the three electronically steered focal points at $x = 0$ and ± 4 mm, respectively. This cycle was repeated for 10 times, resulting in the total irradiation time at each focal point of 1 ms.

In the simulation, the regions with the higher absorption coefficient due to cavitation formed by trigger pulses were located as shown in Fig. 1. The x and z axes are perpendicular and parallel to the ultrasound propagation, respectively. The size of the regions was determined according to the results of high-speed photography of the cavitation clouds in a gel generated by the trigger pulses³⁾.

Right after cavitation cloud formation, heating waves at an intensity of 0.6 kW/cm² at the geometrical focal point were irradiated for 10 s with heating waves with a widened focus covering all the three trigger focal points. In the simulation, a bio-heat transfer equation (BHTE) without a blood

†iwasaki@ecei.tohoku.ac.jp

flow term was used to obtain temperature distribution.

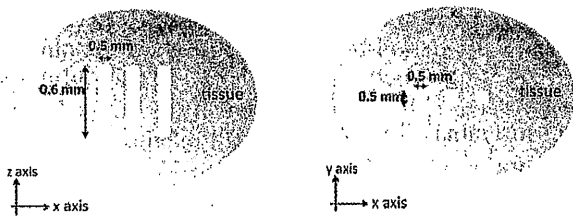


Fig. 1 Location and size of cavitation clouds with higher absorption coefficient. The sizes are 2 mm (axes x and y), 10 mm (axis z).

3. Results

Fig. 2 shows the measured temperature with and without trigger pulses. Temperature measurement with and without trigger pulses was performed three times, respectively and the average value was used. The obtained absorption coefficient with and without trigger pulses was 9.8 and 2.2 Np/m, respectively. The other parameters used in the simulation are shown in Table 1. The simulated acoustic field of the widened-focus heating waves is shown in Fig. 3. Figs. 4 (a) and (b) show the simulated temperature field right after 10-second radiation of HIFU with and without cavitation clouds, respectively. The maximum temperature with and without cavitation were 98.4°C and 73.8°C, respectively. The results of the coagulation experiments of excised pig liver tissues with and without trigger pulses are shown in Figs. 4 (c) and (d), respectively. The coagulated region with cavitation was larger than that without cavitation.

4. Discussion

The following two points are important. First, laterally aligned cavitation clouds make it possible to coagulate the tissue between the cavitation clouds due to the thermal diffusion. Next, the result of simulation using experimentally determined absorption coefficients agreed with the coagulated region in the experiment assuming that the tissue coagulates above 55°C. Coagulation did not expand much in the direction of ultrasound propagation probably because of the reflection by the cavitation clouds.

5. Conclusion

The absorption coefficient of a tissue with cavitation clouds was determined from the temperature rise in excised pig liver. This made possible to perform simulation of tissue temperature

rise by triggered HIFU by taking the effect of cavitation clouds into account.

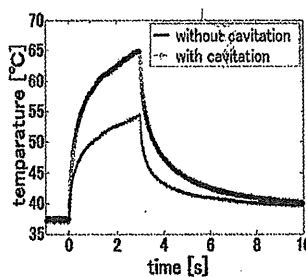


Fig. 2 Measured temperature in tissue.

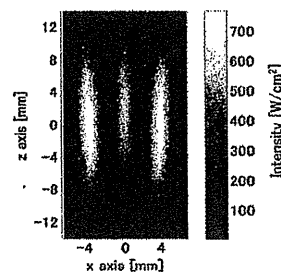


Fig. 3 Simulated acoustic intensity distribution for heating

Table 1 Parameters used in simulation.

ρc (kJ/K/m ³) ⁴⁾	3685
I (W/cm ²)	600
Heat conductivity (W/m/K) ⁴⁾	0.528

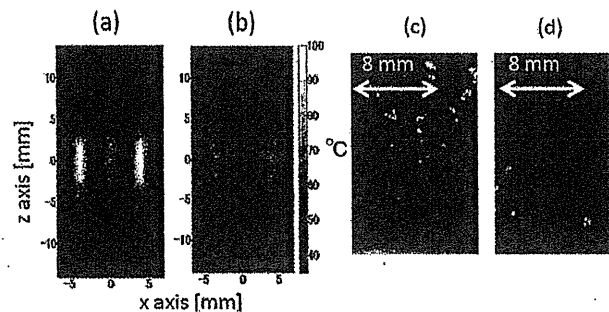


Fig. 4 Temperature field right after 10s radiation by HIFU in simulation (a and b) and coagulated excised pig liver tissue (c and d) with (a and c) and without (b and d) trigger pulses.

Acknowledgment

This research is granted by the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) through the "Funding Program for World-Leading Innovative R&D on Science and Technology (FIRST Program)", initiated by the Council for Science and Technology Policy (CSTP).

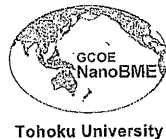
References

1. S. Umemura, K. Kawabata, and K. Sasaki: IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control. **52** (2005) 1690.
2. Y. Inaba, S. Yoshizawa, and S. Umemura: Jpn. J. Appl. Phys. **49** (2010) 07HF22.
3. Y. Inaba, S. Yoshizawa, and S. Umemura: Jpn. J. Appl. Phys. **50** (2011) 07HF13.
4. J. W. Valvano, J. R. Cochran, and K. R. Diller: Int.J. Thermophys., **6** (1985) 301-311.

5th East Asian Pacific Student Workshop on
Nano-Biomedical Engineering

12-14 December, 2011

Engineering Auditorium (EA)
National University of Singapore
Singapore



Analysis of Temperature Increase in Excised Pig Liver Tissue Induced by Cavitation-enhanced HIFU

Eiko Iwasaki^{*1)}, Ayumu Asai¹⁾, Tatsuya Moriyama¹⁾, Takashi Shishitani¹⁾, Shin Yoshizawa¹⁾, and Shin-ichiro Umemura¹⁾

1) Graduate School of Engineering, Tohoku University, Japan
E-mail: iwasaki@ecei.tohoku.ac.jp



Abstract

In the lesion formation by high-intensity focused ultrasound (HIFU), HIFU-induced cavitation can play a significant role. However, it has been difficult to predict the lesion development by taking such cavitation into account. First, HIFU-induced temperature elevation in excised pig liver tissue with and without the preceding "trigger" pulses, which generates cavitation at the focus, was measured to estimate the absorption coefficient of the cavitation bubble clouds. Next, the numerical simulation of the temperature elevation using the estimated coefficient and the experiment to coagulate the tissue with and without trigger pulses were performed. This approach will improve the accuracy in prediction of the lesion formation by the cavitation-assisted HIFU.

1. Introduction

In high-intensity focused ultrasound (HIFU) therapy, ultrasound is focused on target tissue for its coagulation. This method is attracting attention as noninvasive therapeutic modality, but has a problem of a long treatment time. Ultrasonically induced cavitation is known to enhance tissue heating.[1] To improve the efficiency of the treatment, we have been developing a method to coagulate a large region in a short time by utilizing multiple clouds of acoustic cavitation and named it "triggered HIFU", in which extremely intense focused ultrasound pulses to initiate cavitation (trigger pulse), immediately followed by moderate-intensity long-burst focused ultrasound for heating (heating waves), are used.[2] Although it is well known that a cavitation cloud converts ultrasound to heat efficiently, its absorption coefficient remains unknown. To solve this problem, measurement of the temperature in excised pig liver tissue during exposure to HIFU is performed to estimate the coefficient, and the results are compared with numerical simulation.

2. Materials and Methods

2.1. Experiment to estimate absorption coefficient

Multifunction generators (WF1974, NF) were used to generate sinusoidal waves and connected to RF amplifiers (100A2, E&I) to drive the array transducer (Imasonic) having 128 equal-area elements, a central

frequency of 1.0 MHz, outer and inner diameters of 100 and 36 mm, respectively, and a radius of curvature of 100 mm. 100 among the 128 elements of the transducer were driven by ten amplifiers at the same phase.

An excised pig liver was submerged in degassed water (DO 30-40%, 36-37°C) and exposed to ultrasound. First, a trigger pulse at an intensity of 19 kW/cm² was irradiated for 0.1 ms to the geometrical focal point. Immediately after this pulse, heating waves at an intensity of 0.6 kW/cm² were irradiated for 3 s. The temperature rise in the tissue at the focal point was measured with a thermocouple for 20 s including the series of irradiation. The temperature rise without the trigger pulses was also measured, and fit by the double exponential in the form as

$$T = T_0 + T_1 \left(1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau_1}\right) \right) + T_v \left(1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau_v}\right) \right) \quad (1)$$

to separate viscous heating (the third term) and absorption heating (the second term) where τ_v is smaller than τ_1 by orders of magnitude. Then, the absorption coefficient was obtained as

$$\alpha = \frac{\rho c}{2I} \left(\left[\frac{\partial T}{\partial t} \right]_{t=0} - \frac{T_v}{\tau_v} \right) \quad (2)$$

for both cases with and without the trigger pulses, where ρc and I are the volumetric heat capacity and the intensity of ultrasound, respectively. The temperature rise by the trigger pulses alone was ignored because they were short enough to ignore their energy.

2.2. Numerical simulation and demonstration of tissue coagulation

Simulation and experiment of coagulating a large region by triggered HIFU [3] were performed at the same condition. In the experiment with an excised pig liver, a trigger pulse at an intensity of 19 kW/cm² was irradiated for 100 μ s to each one of the three electronically steered focal points at $x = 0$ and ± 4 mm, respectively. This cycle was repeated for 10 times.

In the simulation, the regions with the higher absorption coefficient due to cavitation bubble clouds generated by trigger pulses were located as shown in Fig. 1. The x and z axes are perpendicular and parallel to the ultrasound propagation, respectively. The size of the regions was determined according to the results of high-speed photography of the cavitation clouds in a gel generated by the trigger pulses [3].

Right after cavitation cloud formation, heating waves at an intensity of 0.6 kW/cm^2 at the geometrical focal point were irradiated for 20 s. The heating waves had a widened focus covering all the three trigger focal points. In the simulation, a bio-heat transfer equation (BHTE) without a blood flow term was used to obtain temperature distribution.

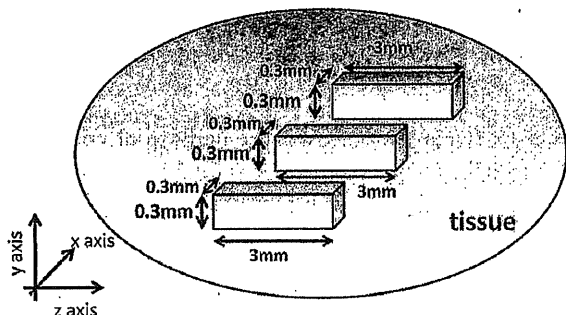


Fig. 1. Location and size of cavitation clouds with higher absorption coefficient. The sizes are 0.3 mm (axes x and y), 3 mm (axis z).

3. Results

Fig. 2 shows the measured temperature with and without trigger pulses. Temperature measurement with and without trigger pulses was performed three times, respectively, and the average values are shown. The obtained absorption coefficient with and without trigger pulses was 9.8 and 2.2 Np/m, respectively. The other parameters used in the simulation are shown in Table 1. The simulated acoustic field of the widened-focus heating waves is shown in Fig. 3. Figs. 4 (a) and (b) show the simulated temperature field right after 20-second radiation of HIFU with and without cavitation clouds, respectively. The maximum temperature with and without trigger pulses were 99.6°C and 88.4°C , respectively. The results of the coagulation experiments of excised pig liver tissues with and without trigger pulses are shown in Figs. 4 (c) and (d), respectively. The coagulated region was significantly larger with trigger pulses than without them [5].

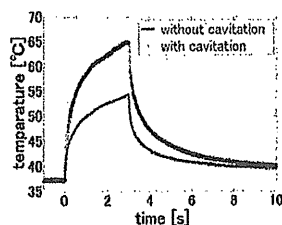


Fig. 2. Measured temperature in tissue

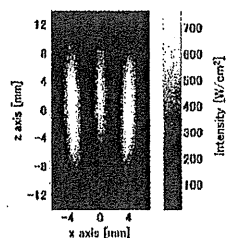


Fig. 3. Simulated acoustic intensity for heating.

4. Discussion

Laterally aligned cavitation clouds make it possible to coagulate the tissue between the cavitation clouds

due to the thermal diffusion. The result of simulation using experimentally determined absorption coefficients agreed with the coagulated region in the experiment assuming that the tissue coagulates above 55°C .

Table 1. Parameters used in simulation.

ρc (kJ/K/m^3) ⁴⁾	3685
I (W/cm^2)	600
Heat conductivity (W/m/K) ⁴⁾	0.528

5. Conclusion

The absorption coefficient of a tissue with cavitation clouds was determined from the temperature rise in excised porcine liver. This made possible to perform simulation of tissue temperature rise by triggered HIFU by taking the effect of cavitation clouds into account.

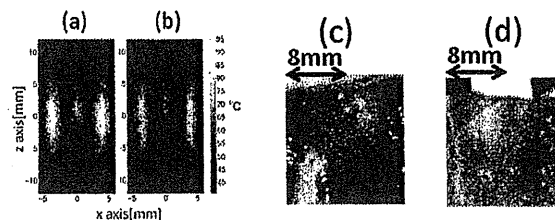


Fig. 4. Temperature field right after 10s radiation by HIFU in simulation (a and b) and coagulated excised pig liver tissue (c and d) with (a and c) and without (b and d) trigger pulses.

Acknowledgements

This research is granted by the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) through the "Funding Program for World-Leading Innovative R&D on Science and Technology (FIRST Program)", initiated by the Council for Science and Technology Policy (CSTP).

References

- [1] Umemura S, Kawabata K, and Sasaki K. *In vivo* acceleration of ultrasonic tissue heating by microbubble agent. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 52, 1690, 2005.
- [2] Inaba Y, Yoshizawa S, and Umemura S. *Jpn J Appl Phys* 49, 07HF22, 2010.
- [3] Inaba Y, Yoshizawa S, and Umemura S. *Jpn J Appl Phys* 50, 07HF13, 2011.
- [4] Valvano JW, Cochran JR, and Diller KR. Thermal conductivity and diffusivity of biomaterials measured with self-heating thermistors. *Int J Thermophys* 6, 301-311, 1985.
- [5] Iwasaki E, Moriyama T, Asai A, Yoshizawa S, and Umemura S. Analysis of temperature increase in excised porcine liver tissue induced by cavitation-enhanced HIFU. USE Symposium, 2011.