

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業  
(医療機器開発 (ナノテクノロジー等) 総合推進研究事業)

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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 千葉 敏雄

平成25(2013)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HIFU照射精度および焼灼効果の評価 ----- 6  
千葉 敏雄
2. HIFU照射制御技術の研究 ----- 13  
北角 権太郎
3. HIFU駆動装置の開発および改良 ----- 17  
木原 泰三
4. 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 ----- 23  
土肥 健純  
正宗 賢
5. アレイ型トランスデューサの128ch駆動による高効率超音波加熱 ----- 27  
梅村 晋一郎

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 29

### IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 30

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発（ナノテクノロジー等）総合推進研究事業）  
総括研究報告書

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。最終年度である H24 年度には，前年度までの評価実験で明らかになった課題を解決すべく，構成要素技術ごとの改良を行なった。特に妊娠ウサギを用いた実験では，仙尾部奇形腫部の栄養血管を想定し，子宮内胎児の臍帯附着部への HIFU 照射を行なった。今後は，より安全に，焦点部分のみを焼灼するための HIFU 照射シーケンスの確立を進め，システム全体のみならず，部分的にでも，臨床で使用可能なレベルにまで完成度の向上を目指す。

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
木原 泰三	日立アロカメディカル株式会社 東京事業所／参事
土肥 健純	東京電機大学工学部機械工学科 ／教授
正宗 賢	東京大学大学院情報理工学系研究科 ／准教授
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，128ch 電子アレイ型トランスデューサによる HIFU 焦点の瞬時移動技術，3D 超音波診断装置で取得した 3D 超音波データのリアルタイムデータ転送技術，複数の超音波断層像から移動するターゲットの解析を行い HIFU 駆動装置に照射シーケンス情報を送り，並行してロボットアームを動かす 3D motion tracking 技術により構成する。

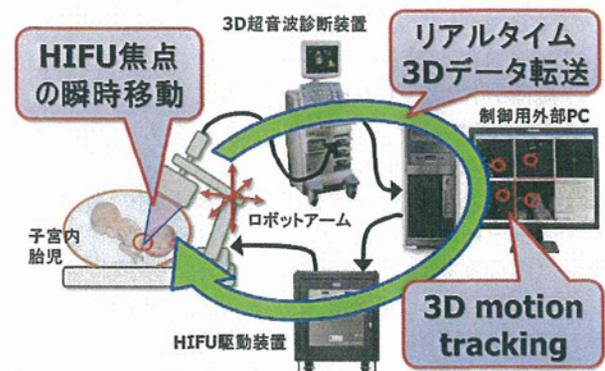


Fig. 1 本研究で提案する HIFU 照射システム

B-1. HIFU トランスデューサ同軸型超音波プローブ保持装置の開発

128ch の HIFU トランスデューサは，中心部分に超音波プローブを固定できるような孔を備えてい

る。今回、妊娠ウサギをターゲットとして動物実験を行なうことを目的として、小型の超音波プローブ（コンベックス型 UST-9102, 日立アロカメディカル株式会社）を同軸状に配置し、HIFU 照射方向に対して並進および回転させながら照射ターゲットの超音波画像を確認できるような保持機構を製作した。超音波プローブのグリップ部分に円筒状の部品を同軸状に取り付け、HIFU トランスデューサ側には中心孔を延長し、ラチェット機能を追加する円筒上の部品を取り付けた。固定したトランスデューサに対して、1cm 刻みで前後に並進でき、また、360° 回転可能としている。HIFU トランスデューサの焦点距離は 120mm と長いので、浅部を照射する場合は、トランスデューサ表面と体表との距離を離さなければならない。この場合、超音波プローブを押し出して接近させることで、解像度が高い近距離にてターゲットの断面像を確認してから、照射を行なうことが可能となる。

### B-2. HIFU 照射自動追尾機能の実装

3D 超音波データを用いて HIFU 照射対象とする臓器等の位置を同定し、自動的に追尾する機能の実装は、以下の要素から構成する。

- ①注目点を設定する（着目オブジェクトの指定）
- ②3D 超音波データを 2 値スライスデータに変換し、着目オブジェクトの形状認識（位置同定）を行なう
- ③着目オブジェクトの 3 次元的な重心点の移動予測
- ④HIFU トランスデューサのフェイズドアレイ機能を用いた焦点移動
- ⑤HIFU 照射処理（照射シーケンスによる HIFU 制御装置の駆動）

なお、HIFU 照射の安全性を確保するために、複数のフェイルセーフ機能を搭載する。

上記の機能実装に伴い、これまでボリュームデータの確認機能のみだったグラフィカルユーザインタフェースに、着目オブジェクトの指定機能を加える。具体的には、3 断面断層画像による着目オブジェクト指定とレンダリング画像上にリアルタイム位置表示を行なう機能を追加する。

なお、3 超音波データから画像解析用の複数スライスデータへの変換については、超音波スキャン座標系（円筒座標系）から直交グローバル座標系（デカルト座標系）に変換し、2 次元直行断面スライスデータへと変換する。ターゲットを追尾するためには、ボリュームデータの直交 3 断面だけでは不十分と考え、それぞれの断面に対して 45° 傾けた 2 平面で切断した断面も利用し、合計で 9 平面における画像解析を行なうこととする。

### B-3. HIFU 駆動技術の性能向上

昨年度開発した HIFU 装置は、照射条件に対する制

約が厳しく、照射繰返し時間は概ね 1 ミリ秒以下に制限されていたため、実用性を増すため改善を行なう。また、HIFU 後方散乱エコーを画像化し、HIFU 焦点近傍の音場を可視化する技術の研究を進める。HIFU 治療の実現に当たっては、加熱凝固の範囲及び質を、温度変化により評価する手法が必須であるため、現時点で実用性の高い MR 法を対象とし、HIFU 駆動装置と MR 温度モニタリングの併用について研究する。さらに、治療領域とそれ以外の領域とで超音波吸収量の比率が大きいことが必要であり、従来技術では超音波焦点を絞ることによりこれを実現しているが、必ずしも十分ではない。そこで、分担研究者の梅村発案であるトリガー-HIFU について、その駆動装置を実現する。

### B-4. 集束超音波位置決め装置の開発

フェイズドアレイ式の HIFU トランスデューサは長径 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が、胎児治療に適用するには、より広い焦点移動範囲が必要となる。そこで HIFU 照射装置を位置決めする機構として、より広い照射範囲を獲得するために精度よく HIFU ヘッドを移動可能な位置決め装置を開発する。具体的には、並進の 3 自由度、姿勢を変化させる回転 1 自由度、3D 超音波プローブを軸周りに回転させる 1 自由度の合計 5 自由度を設定し、トランスデューサの駆動範囲はそれぞれ、100×100×50 mm の立方体領域、水平面から 30~60 deg の範囲、180 deg とする。位置精度については、超音波画像の分解能、焼灼対象血管径から 1 mm とし、速度については、誤動作時に対応できうる並進移動速度 10 mm/s とした。

### B-5. 高効率超音波加熱のための超音波シーケンス

著しく高い強度の集束超音波（Trigger Pulse）照射によりキャビテーション・クラウドを複数焦点に発生させ、それらを体積振動させる加熱用超音波（Heating Waves）を照射するシーケンスを利用する。発生させたキャビテーション・クラウドが維持されている間に Heating 照射する必要があることと、キャビテーション・クラウド自身により超音波が反射されてキャビテーション・クラウドが過度に成長することを防ぐため、Trigger Pulse も Heating Waves も各焦点 25  $\mu$ s ずつの短時間照射を行い、複数の焦点を高速に走査する。Trigger Pulse を 6 焦点について照射した直後に Heating Waves を 6 焦点について 3334 サイクル照射し、この 500ms のシーケンスを 20 サイクル、合計 10s 照射する。Heating Waves の強度は 3kW/cm<sup>2</sup> とし、Trigger Pulse の強度については 0, 35, 50 kW/cm<sup>2</sup> の 3 種類について比較する。さらに 1 焦点に Heating Waves を 10s 照射し続ける実験を行ない、結果を比較する。

### (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. 妊娠ウサギ子宮内胎仔 HIFU 照射実験

本照射システムにおける HIFU 照射条件の最適化のため、妊娠ウサギを用いた動物実験を複数回行った。前年度はラットを用いた浅部組織（血管）への照射であったが、今回は深部の子宮内胎仔への照射について検討を行った。妊娠ウサギ 1 例目の胎仔 1 匹目については、設定した焦点部位と実際に照射され、組織が変性した部位がずれていた。原因としては、①臍帯附着部と思っていた部位が、実際には臍帯附着部とはずれていた可能性、または、②臍帯附着部をトランスデューサの物理的な焦点位置（照射表面から 120mm の距離）に合わせたが、照射時に焦点がずれた可能性、が考えられる。②についてはさらに、ターゲットが動いてしまった可能性と、ウサギの体内を超音波が通過する途中で、焦点が奥行き方向に前後してしまった可能性が考えられる。体内は水槽内と異なり、様々な音響インピーダンスを有する体組織を通過するため、物理的な焦点位置とはずれが生じる可能性が高い。1 例目 2 匹目については、設定した焦点位置と変性していた部位が大きくずれており、これは HIFU のビームの進入路の影響が大きいと予想されることから、引き続き組織学的な検討が必要と思われる。2 例目については、1～3 匹目ともに、超音波画像上で HIFU の焦点を臍帯に合わせたものの、腹部側の焼灼痕が強く見受けられた。超音波画像上の焦点位置と実際の焼灼部位が一致しておらず、音響インピーダンスが一致していない体内における焼灼部位について、さらなる検証を重ねる必要がある。

また、本 HIFU 照射システムを用いた場合の物理的な焦点位置と実際の焼灼位置のずれを計測するため、厚さ 40～50mm の豚肉を水槽に沈め、超音波吸収板の上に置き、表面から 20mm の深さに物理的な焦点を合わせて、“200Vpp, パースト波 (duty10%), 5～10 sec” の条件で照射を行ったところ、HIFU が通過する体表、焦点の手前の組織の円錐部分、HIFU

が通過して抜けた裏側の体表にも熱的なダメージを受けることが分かった。

### C-2. HIFU 照射自動追尾機能

HIFU 照射自動追尾機能の評価のため、水槽中を泳ぐ金魚に対して、超音波ボリュームデータを取得しながら、金魚の動体部分のリアルタイム追尾を試みた。ユーザインタフェースには確認用の X-Y, Y-Z, Z-X の直交 3 断面を表示しつつ、実際にはターゲットを中心とする合計 9 平面における画像処理をリアルタイムで行った。この結果をユーザインタフェースにおけるレンダリング表示に反映し、HIFU 照射範囲内で追尾されている場合は【LOCK ON】、それ以外は、【MISSING】と明確に表示されるようにした。

### C-3. HIFU 駆動技術の性能向上

昨年度開発した HIFU 駆動装置において、照射繰り返し時間が概ね 1 ミリ秒以下に制約される原因について検討した結果、瞬時的な電力容量が不足し、電位の低下を招いたことが原因であり、十分な瞬時電力を確保するという簡単な対応で性能を向上させることができることが判明した。そこでこの対策を行い、合わせて装置の筐体、放熱を見直し可搬性を向上させる改造を施して HIFU 駆動装置として完成させた。また、HIFU 照射のタイミングと HIFU 焦点領域を観測する超音波診断装置の送信タイミングとを適切に合わせ、HIFU 後方散乱エコーを画像化する方式を考案した。HIFU 照射時には通常の B 画像に HIFU 後方散乱によるエコー信号が重畳されて、HIFU 焦点の高輝度領域と HIFU 伝搬経路に生じる V 字型の高輝度領域が可視化される。

MRI で温度変化をモニタする技術（MR サーモメトリ）と開発した HIFU 駆動装置との組み合わせについては、予備実験として、HIFU 送信装置の電磁放射ノイズや、振動子や筐体に含まれる磁性体等による MR への影響を評価した。HIFU 駆動装置をシールドし、MR 中心から約 3.0m 離すことにより、ノイズレベルは基準用の画像と同等レベルまで低減し、MR と HIFU 駆動装置との併用が可能であることが確認された。HIFU 照射直後にキャリブレーションし、温度が低下していく様子を 6 秒毎に記録したところ、最初は温度変化がほとんどなくほぼ一様に黄色い画像を示し、次第に温度の低下した中央の青い部分が拡大していくという変化が見られた。

さらに、分担研究者の梅村が提唱する Trigger Pulse と Heating Waves の組合せによる照射シーケンスを実現するための試作機を製作した。

### C-4. 集束超音波位置決め装置の開発

要求仕様に基づき位置決め装置を試作し、機械的

な性能評価を行った。z軸方向の並進1自由度の位置決め誤差は、 $0.0 \pm 0.1$  mm, バックラッシュは各測定点で 0.0 mm と高精度位置決めが得られた(N=6)。パラレルリンクにより実現された xy 軸方向の並進位置決め精度については、理論値との誤差は x 方向に  $0.1 \pm 0.2$  mm, y 方向に  $0.2 \pm 0.2$  mm であった(N=6)。また、回転自由度については、理論値との位置決め誤差は  $0.0 \pm 0.3$  deg. であった (N=6)。プローブの回転1自由度については、理論値との位置決め誤差は  $0.1 \pm 0.2$  deg., バックラッシュは 0.1 deg. であった。

#### C-5. 高効率超音波加熱のための超音波シーケンス

脱気生理食塩水中で長時間脱気した鶏ささみ肉を  $36^{\circ}\text{C}$  の脱気水中に懸架し、前述の照射シーケンスの集束強力超音波を照射した。なお、4種の照射条件の照射超音波エネルギーの間に実質的な差はない。Trigger Pulse照射ありの場合の加熱凝固体積は、なしの場合の約2倍であった。Trigger Pulse照射により発生したと考えられるキャビテーション・クラウドによる超音波加熱凝固の高効率化が確認された。また、Trigger照射なし同士を比較すると、6焦点シーケンシャル照射の場合の加熱凝固体積は、1焦点連続照射の場合の約2倍であった。多焦点シーケンシャル照射による超音波加熱凝固の高効率化が確認された。

#### D. 考察

ハードウェアについては、トランスデューサと超音波プローブ、水袋の組合せが可能になったことで、臨床でも使用できるような環境が整いつつある。HIFU 駆動装置についても、より高効率な HIFU 照射を可能とする Trigger Pulse と Heating Waves の組合せの照射シーケンスを実現するための新しい駆動装置を作成し、より安全性の高い HIFU 治療を行なえる準備が整った。トランスデューサ位置決め装置については、3D 超音波データを取得しながら、動的なオブジェクトに対する位置決め精度評価を進める必要がある。ソフトウェアについては、子宮内胎児の 3D 超音波データを用いて、ターゲットに指定した部位の 3D motion tracking の精度評価を進める必要がある。また、容易に HIFU 治療を操作できるようなユーザインタフェースに改良するため、複数の医師のヒアリングを実施する必要がある。HIFU 照射シーケンスについては、物理的な焦点位置の手前に加熱効果が表れやすいことから、Trigger Pulse と Heating Waves の組合せによりターゲット以外に与える影響を最小限に抑える条件の抽出が必要である。以上の個々の要素技術の評価検証を進めることで、システム全体のみならず、部分的にでも、臨床で使用可能なレベルにまで完成度の向上を目指していく。

#### E. 結論

最終年度である H24 年度は、前年度までの評価実験で明らかになった課題を解決すべく、構成要素技術ごとの改良を行なった。特に妊娠ウサギを用いた実験では、仙尾部奇形腫部の栄養血管を想定し、子宮内胎児の臍帯付着部への HIFU 照射を行なった。今後は、より安全に、焦点部分のみを焼灼するための HIFU 照射シーケンスの確立を進め、システム全体のみならず、部分的にでも、臨床で使用可能なレベルにまで完成度の向上を目指す。

#### 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) 山下紘正, 柿本隆志, 北角権太郎, 長村伸一, 木原泰三, 田辺良子, 望月剛, 大澤俊亮, 梅村晋一郎, 正宗賢, 土肥健純, 千葉敏雄: 超音波 3D motion tracking を用いた子宮内胎児治療用 HIFU 照射システムの研究開発, 第10回日本胎児治療学会抄録集, 66, 12月, 2012
- (2) 木原泰三, 望月 剛, その他: 強力集束型超音波照射条件の研究, 第 85 回日本超音波医学会学術集会, 85-基-028, 5月, 2012
- (3) Kihara T, Mochizuki T, et al.: "Smart HIFU (high-intensity focused ultrasound)" for in vivo arterial occlusion, 12<sup>th</sup> Annual Symposium of the International Society for Therapeutic Ultrasound, A-324, June 10-14, 2012.
- (4) 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先端に加わる負荷に対する位置決め精度評価, 第 51 回日本生体工学会大会, 5月, 2012
- (5) 来間 一郎, 桑名 健太, 山下 紘正, 正宗 賢, 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改良, 第 21 回日本コンピュータ外科学会大会, 10月, 2012
- (6) Ken Masamune, Ichiro Kurima, Kenta Kuwana, Hiromasa Yamashita, Toshio Chiba, Takeyoshi Dohi, HIFU positioning robot for less-invasive fetal treatment, Procedia CIRP 5(2013), pp.286-289, 2013

#### 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 2012-119645: 3次元超音波モニター座標空間から超音波治療座標空間への変換行列生成方法

- (2) 特願 2012-119646 : 非線形係数を用いた超音波温度監視装置
- (3) 特開 2013-55984 : 超音波診断装置および超音波診断用プログラム

- 2. 実用新案登録  
該当なし
- 3. その他  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発（ナノテクノロジー等）総合推進研究事業）  
分担研究報告書

動物実験による HIFU 照射精度および焼灼効果の評価

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。H24 年度には、動物実験用に HIFU トランスデューサ同軸型で、かつ並進・回転操作が可能な超音波プローブ装置を製作し、妊娠ウサギの胎仔に対して母体経腹的に HIFU 照射を行なった。子宮内胎仔の臍帯付着部や、胎仔心臓を対象に、HIFU 照射精度および組織の焼灼効果について評価し、本システムによる適切な HIFU 照射条件（照射シーケンス）の検討を行った。

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正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。H24 年度には、動物実験用に HIFU トランスデューサと同軸型で、かつ並進・回転操作が可能な超音波プローブ装置を製作し、妊娠ウサギの胎仔に対して母体経腹的に HIFU 照射を行なった。子宮内胎仔の臍帯付着部や、胎仔心臓をターゲットとして、本システムによる HIFU 照射精度および組織の焼灼効果につき、評価を行ったので報告する。

B. 研究方法

B-1. HIFU トランスデューサ同軸型超音波プローブ保持装置の開発

本研究課題で用いる 128ch の HIFU トランスデューサは、中心部分に超音波プローブを固定できるような孔を備えている。今回、妊娠ウサギをターゲットとして動物実験を行なうことを目的として、小型の超音波プローブ（コンパックス型 UST-9102, 日立アロカメディカル株式会社）を同軸状に配置し、HIFU 照射方向に対して並進および回転させながら

照射ターゲットの超音波画像を確認できるような保持機構を製作した。超音波プローブのグリップ部分に円筒状の部品を同軸状に取り付け、HIFU トランスデューサ側には中心孔を延長し、ラチェット機能を追加する円筒上の部品を取り付けた（Fig. 1）。

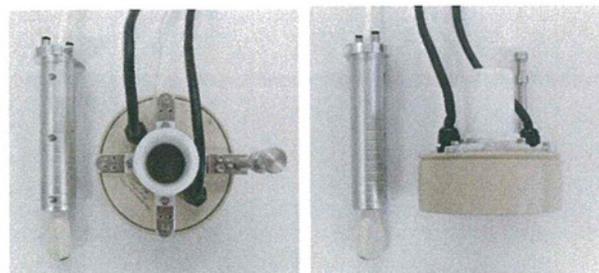


Fig. 1 HIFU トランスデューサと、同軸挿入用に円筒状のカバーをとりつけた超音波プローブ

Fig. 2 は超音波プローブを HIFU トランスデューサに組み合わせた写真である。固定したトランスデューサ

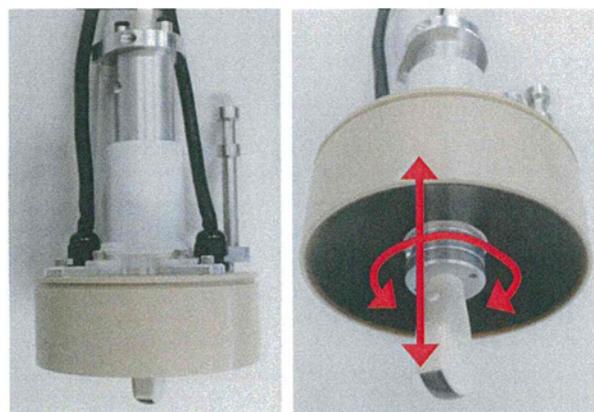


Fig. 2 超音波プローブを HIFU トランスデューサに挿入したところ

一サに対して、1cm 刻みで前後に並進でき、また、360° 回転可能としている。HIFU トランスデューサの焦点距離は 120mm と長いので、浅部を照射する場合は、トランスデューサ表面と体表との距離を離さなければならない。この場合、超音波プローブを押し出して接近させることで、解像度が高い近距離にてターゲットの断面像を確認してから、照射を行なうことが可能となる。なお、HIFU 照射を行う際には、干渉を避けるため、超音波プローブを引き、中心孔に収めておく必要がある。

### (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。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. 妊娠ウサギ子宮内胎児 HIFU 照射実験

本照射システムにおける HIFU 照射条件の最適化のため、妊娠ウサギを用いた動物実験を複数回行った。前年度はラットを用いた浅部組織（血管）への照射であったが、今回は深部の子宮内胎児への照射について検討を行った。

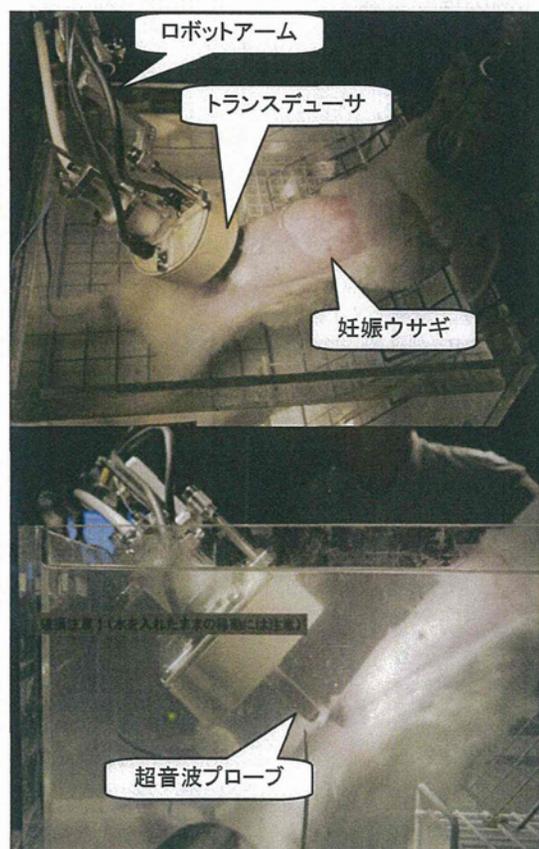


Fig. 3 妊娠ウサギへの HIFU 照射実験セッティング

Fig. 3 は妊娠ウサギの子宮内胎児をターゲットとして、水槽内に腹部より下を沈めた実験セッティングである。HIFU トランスデューサはベッドサイド固定式のロボットアーム（ポイントセッター、三鷹光器）に接続しており、2D 超音波画像を確認しながらトランスデューサの位置を固定できるようにしている。

### 1) 妊娠ウサギ 1 例目

#### ・胎仔 1 匹目

仙尾部奇形腫の治療においては、腫瘍への栄養血管およびその周辺をターゲットにすることになるため、似たような部位として、動脈と静脈の血流がはっきりと確認できる、臍帯付着部をターゲットとした。2D 超音波画像（ドップラー画像）上で臍帯付着部を確認し、血流のある部位へと照射を行った（Fig. 3）。照射条件は、“50Vpp, CW（連続波）, 40sec × 6 回照射”とした。

Fig. 4 は臍帯動静脈の血流をドップラー画像で確認しながら HIFU 照射方向を調整する様子である。

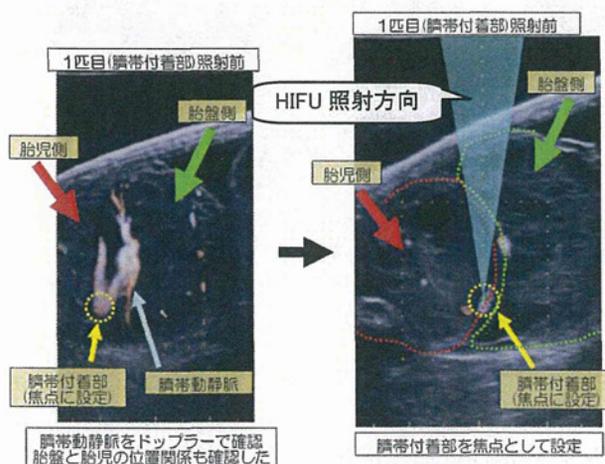


Fig. 4 妊娠ウサギ 1 例目・胎仔 1 匹目の超音波画像

全部で 6 回の照射を行い、1 回毎に血流の変化を確認したが、6 回目終了時点で血流の消失までには至らなかった（Fig. 5）。また、6 回目が終了したところで胎児が動き、回転して姿勢が変わってしまったため、臍帯付着部への HIFU 照射を継続することができなくなった。Fig. 6 は実験の 48 時間後に摘出した胎盤の写真である。超音波画像を確認しながら、HIFU の焦点（照射面から 120mm の距離）を臍帯付着部に合わせたが、図のように、実際に照射され組織に変性が見られた部位との間にずれが生じていた。



Fig. 5 妊娠ウサギ1例目・胎仔1匹目のHIFU照射後の超音波画像

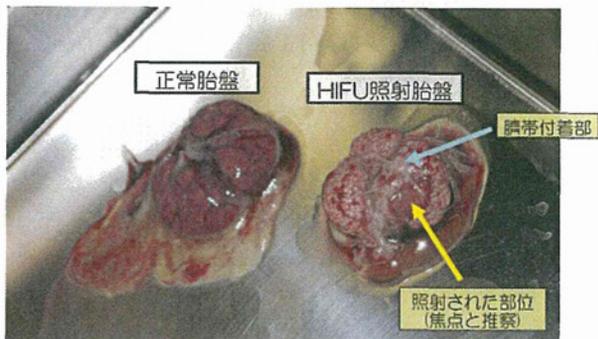


Fig. 6 臍帯付着部をHIFU照射した胎仔の胎盤と正常胎盤（コントロール）

また、同じ胎仔に対して、HIFU照射の効果がよりわかりやすい、心臓の中心ターゲットに再設定し、HIFUの焦点位置を併せて左背部から照射を行った。なお、照射条件は“50Vpp, CW（連続波）, 80sec×2回照射”とした。

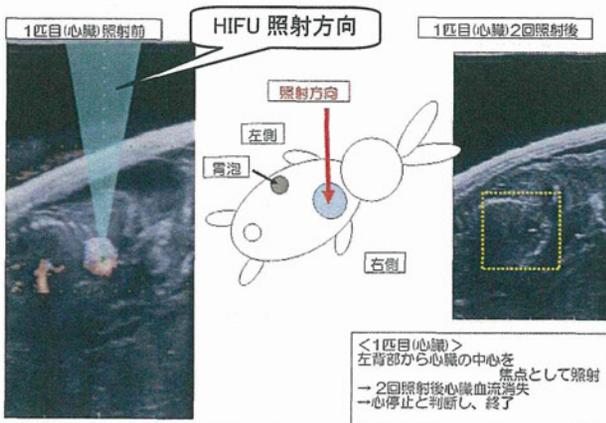


Fig. 7 妊娠ウサギ1例目・胎仔1匹目の心臓へのHIFU照射における超音波画像

左背部から心臓の中心をHIFUの焦点に合わせて照射を行った。2回目の照射後に、心臓内の血流が消失したため、心停止と判断し、実験を終了した（Fig. 7）

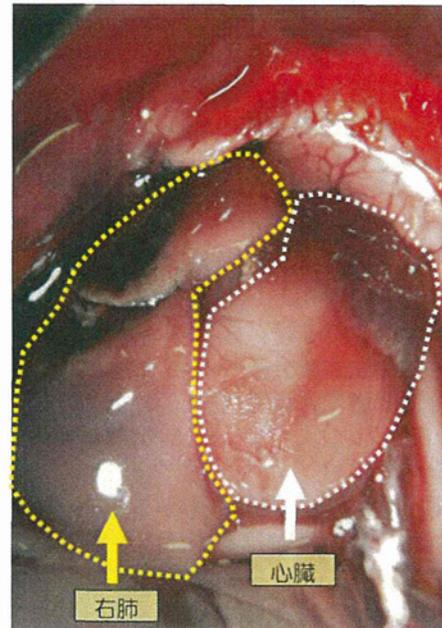


Fig. 8 1例目胎仔1匹目摘出後の心臓マクロ像

Fig. 8は摘出後の心臓マクロ像であるが、右肺上葉に焼灼痕が見られたものの、心臓自体には焼灼された形跡が見られなかった。心臓の中心をHIFU焦点に位置合わせしたが、実際に焼灼された部位は奥行き方向の深部となっていた。

#### ・胎仔2匹目

2D超音波画像上で、心臓後壁をHIFUの焦点に設定し、背部からの照射を行った。照射条件は、“50Vpp, CW（連続波）, 80sec×3回照射”とした。Fig. 9は心臓周辺のHIFU照射前後の超音波画像である。

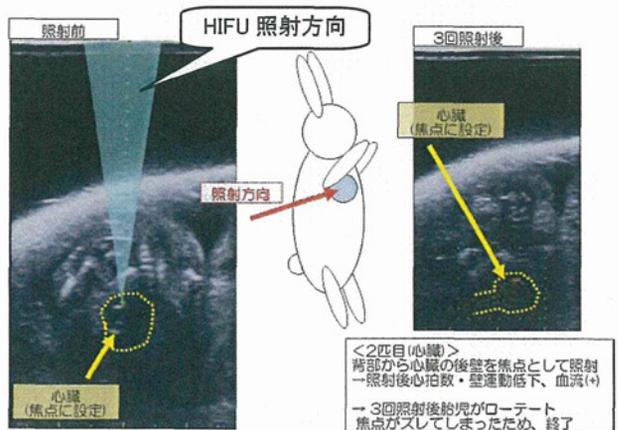


Fig. 9 妊娠ウサギ1例目・胎仔2匹目の心臓へのHIFU照射における超音波画像。

血流の消失には至らず、3回目の照射を終えたところで胎子が動き、同じ部位への照射継続ができなくなったため、実験を終了した。

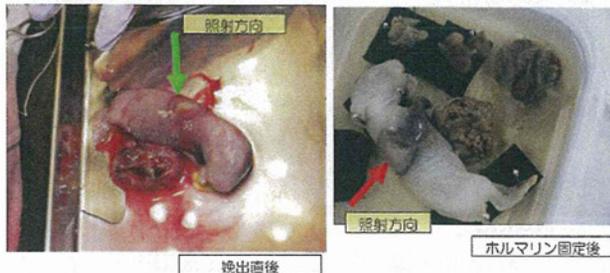


Fig. 10 左) 10 1 例目胎仔 2 匹目摘出直後のマクロ像。右) ホルマリン固定後。

48 時間後に胎児を娩出し (娩出直前まで心拍動は確認)、照射部位を観察したところ、Fig. 10 で確認できるように、実際の焦点は胎子の右上肢であったと思われる、大きなずれが見られた。ホルマリン固定後の写真でも明らかに右上肢が変性していることがわかる。

## 2) 妊娠ウサギ 2 例目

妊娠 24 日のウサギの胎仔 3 匹に対し、超音波画像上で臍帯血流を確認し、臍帯附着部に対して HIFU 照射を行った。HIFU 照射後に超音波画像上で血流消失を確認し、実験後ただちに解剖を行い、照射部位の観察を行った。なお、1 例目は CW (連続波) での照射だったのに対し、2 例目ではより高電圧駆動を行なうため、バースト波 (1 サイクル 1ms, duty 20%) を用いての照射を行った。

### ・胎仔 1 匹目

照射条件は、“200Vpp, バースト波 (duty 20%), 10sec×1 回照射”とした。Fig. 11 は、HIFU 照射前後の超音波画像である。照射後に焦点付近の輝度が上昇し、組織の変性が確認できると共に、ドップラー画像にて血流の消失を確認した。

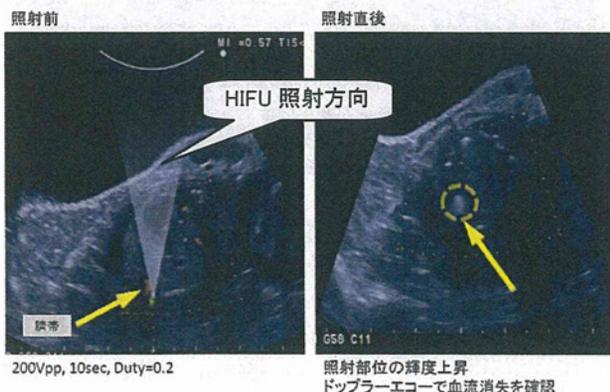


Fig. 11 妊娠ウサギ 2 例目・胎仔 1 匹目超音波画像

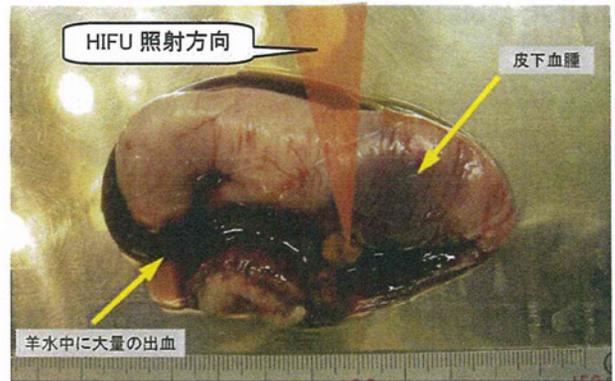


Fig. 12 妊娠ウサギ 2 例目・胎仔 1 匹目の解剖前写真



Fig. 13 2 例目胎仔 1 匹目の解剖写真

Fig. 12 は娩出後の解剖前写真である。羊膜に包まれた状態だが、羊水中に大量の出血が見られ、また、下肢に皮下血腫が確認された。解剖したところ、臍帯附着部周辺の皮膚に損傷が見られ、その周囲に血腫が表れているようであった (Fig. 13)。

### ・胎仔 2 匹目

照射条件は、“200Vpp, バースト波 (duty 20%), 10sec×1 回照射”とした。1 匹目と同じく、HIFU の

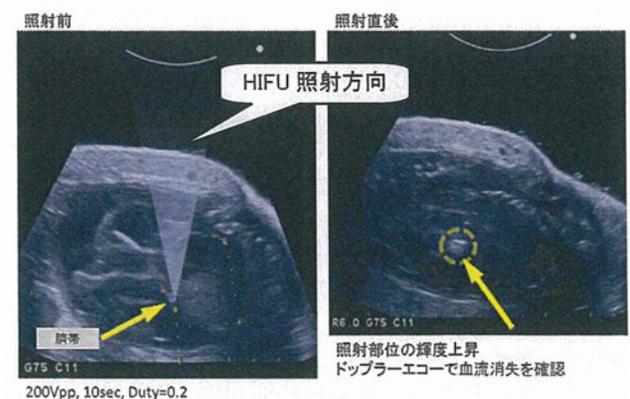


Fig. 14 妊娠ウサギ 2 例目・胎仔 2 匹目超音波画像

照射後に照射部位の輝度上昇と、ドップラ画像での血流の消失が確認された (Fig. 14).



Fig. 15 妊娠ウサギ 2 例目・胎仔 2 匹目の解剖前写真 (心拍あり)

Fig. 15 は解剖前の写真で、胎児の心拍はある状態であった。胎盤と同じ方向にある HIFU の通過部位に皮下血腫が見られ、Fig. 16 の解剖写真では、臍帯の付着部が変性しているように見えるが、組織学的検討は必要である。

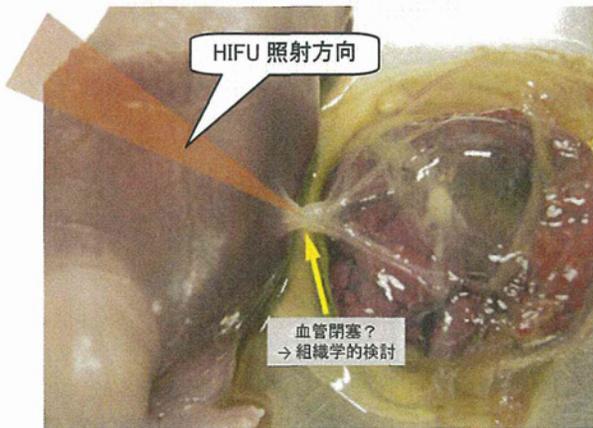


Fig. 16 妊娠ウサギ 2 例目・胎仔 2 匹目の解剖写真

・胎仔 3 匹目

照射条件は、“300Vpp, パースト波 (duty 20%), 10sec×1 回照射”とした。超音波画像で HIFU 照射前後の変化を確認しながら行い、焦点周辺での輝度の上昇は確認できなかったが、パワードップラにて血流の消失が確認された (Fig. 17)。

Fig. 18 は娩出直後の解剖前の写真であるが、心拍ありの状態であった。臍帯付着部の腹部周辺に皮下血腫が確認された。また、Fig. 19 では、2 匹目と同様に、臍帯付着部の変性が見られたが、血管の閉塞に至ったかどうかは組織学的検討が必要である。

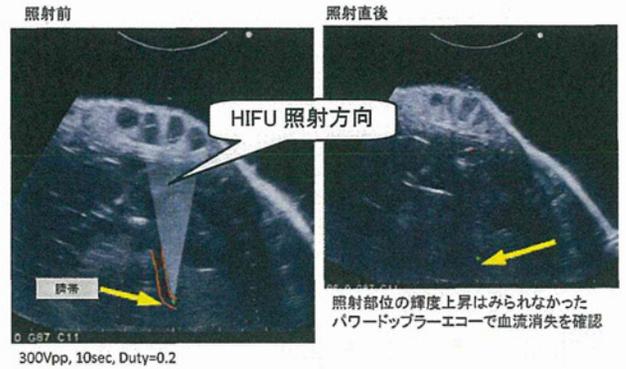


Fig. 17 妊娠ウサギ 2 例目・胎仔 3 匹目超音波画像

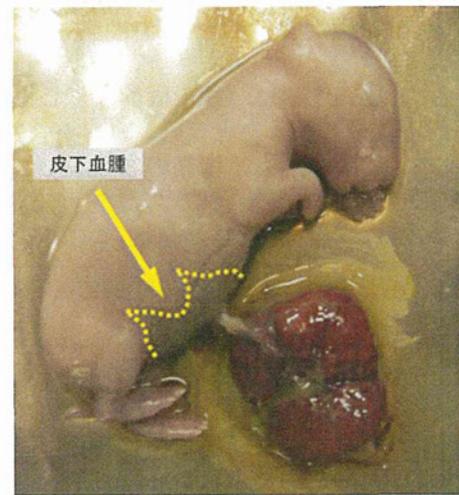


Fig. 18 妊娠ウサギ 2 例目・胎仔 3 匹目の解剖前写真 (心拍あり)

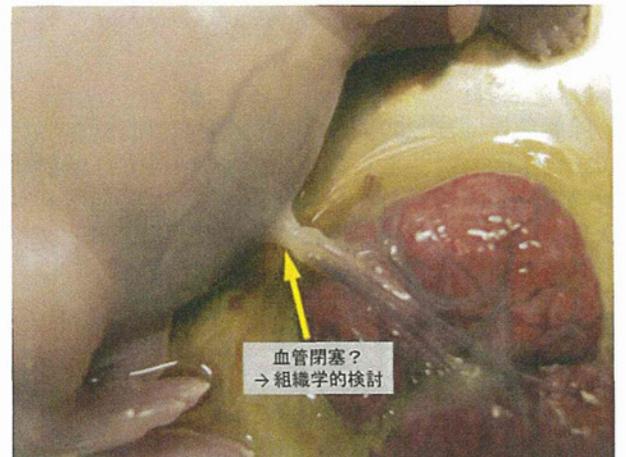


Fig. 19 妊娠ウサギ 2 例目・胎仔 3 匹目の解剖写真

### C-2. HIFU の物理的焦点位置と焼灼位置の比較

HIFU の物理的な焦点位置と実際に焼灼され熱変性する部位が異なることは以前より散見されていたため、改めて本 HIFU 照射システムを用いた場合のズレを計測した。厚さ 40~50mm の豚肉を水槽に沈め、超音波吸収板に置き、表面から 20mm の深さ

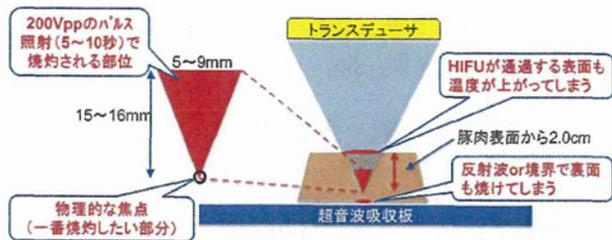


Fig. 20 焦点前後で熱的ダメージが大きい部位

に物理的な焦点を合わせて、“200Vpp, バースト波 (duty10%), 5~10 sec” の条件で照射を行ったところ, Fig. 20 に示す通り, 物理的な焦点だけでなく, HIFU が通過する体表、焦点の手前の組織の円錐部分、HIFU が通過して抜けた裏側の体表にも熱的ダメージを受けてしまうことが分かった。

## D. 考察

### D-1. 妊娠ウサギ子宮内胎仔 HIFU 照射実験

妊娠ウサギ 1 例目の胎仔 1 匹目については, 設定した焦点部位と実際に照射され, 組織が変性した部位がずれていた。原因としては, ①臍帯附着部と思っていた部位が, 実際には臍帯附着部とはずれていた可能性, または, ②臍帯附着部をトランスデューサの物理的な焦点位置 (照射表面から 120mm の距離) に合わせたが, 照射時に焦点がずれた可能性, が考えられる。②についてはさらに, ターゲットが動いてしまった可能性と, ウサギの体内を超音波が通過する途中で, 焦点が奥行き方向に前後してしまった可能性が考えられる。体内は水槽内と異なり, 様々な音響インピーダンスを有する体組織を通過するため, 物理的な焦点位置とはずれが生じる可能性が高い。1 例目 2 匹目については, 設定した焦点位置と変性していた部位が大きくずれており, これは HIFU のビームの進入路の影響が大きいと予想されることから, 引き続き組織学的な検討が必要と思われる。2 例目については, 1~3 匹目ともに, 超音波画像上で HIFU の焦点を臍帯に合わせたものの, 腹部側の焼灼痕が強く見受けられた。超音波画像上の焦点位置と実際の焼灼部位が一致しておらず, 音響インピーダンスが一樣ではない体内における焼灼部位について, さらなる検証を重ねる必要がある。

### D-2. HIFU の物理的な焦点位置と焼灼位置の比較

音響インピーダンスが比較的一様である豚肉に対して行った照射実験では, 境界面で熱の集中が見られることを除けば, 物理的な焦点から手前側にわたって焼灼されることほとんどだった。これは, まず物理的な焦点に音響エネルギーが集中し, 組織が変性を始めると, その瞬間から超音波の透過性が著しく低下し, 熱が発生しやすくなって徐々に手前側が焼灼されていく, ということが考えられる。また,

機械的な作用であるキャビテーション効果についても, 物理的な焦点位置から手前側に向かって気泡の発生が進んでいくため, 熱的效果と機械的な効果のいずれにおいても, 物理的な焦点の手前側に変性部位が広がっていくと考えられる。これは, 妊娠ウサギの実験結果とも一致する。物理的な焦点を臍帯附着部に合わせた場合には, その手前側に位置していた胎盤や胎仔の腹部に皮下血腫がみられ, 心臓に焦点を合わせた場合には, 隣接する肺が焼灼される結果となった。

この現象を避けるためには, 分担研究者の梅村が検証を進めている, キャビテーション・クラウドを利用する Trigger Pulse+Heating Waves 方式の利用が有効と考えられる。より短時間で高効率に加熱凝固を起こせることから, 同一の音響エネルギーで連続的に照射を行なうよりも, 焦点以外の部位に与える影響を小さくできるのではないかと考えられる。

### D-3. HIFU トランスデューサ同軸型超音波プローブ保持装置について

HIFU トランスデューサおよび超音波プローブの保持装置は, 動物実験用に水槽内で用いることを前提としているため, そのまま臨床で用いることはできない。そこで, トランスデューサに水袋 (薄膜のラテックス) を固定するためのカバーを試作した。トランスデューサの外装として装着し, 同時に水袋も固定できるようにした (Fig. 21)。今後は, 水槽内のファントムや動物だけでなく, 空気中でも水袋を介してターゲットに HIFU を照射できるよう, 実験を重ねていく。



Fig. 21 水袋固定用トランスデューサカバー

## E. 結論

本課題で開発した HIFU 照射システムは, 妊娠動物の子宮内胎仔に対して, 深部の動脈流を止める性能を有するが, 物理的な焦点位置の手前側に熱的效果が集中しやすいということがわかった。臨床で用いられるシステムにするためには, 焦点のみに熱エネルギーを集中させ, 周囲への影響を最小限に抑えることが必須である。そのためには, 今回製作し

た同軸型超音波プローブと水袋固定用トランスデューサカバー，そして Trigger Pulse と Heating Waves 方式の照射シーケンスを組み合わせることが有効と考えられる．今後は，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進め，臨床で使用できるレベルまで完成度を高めていく．

#### 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) 山下紘正，柿本隆志，北角権太郎，長村伸一，木原泰三，田辺良子，望月剛，大澤俊亮，梅村晋一郎，正宗賢，土肥健純，千葉敏雄：超音波 3D motion tracking を用いた子宮内胎児治療用

HIFU 照射システムの研究開発，第 10 回日本胎児治療学会抄録集，66，12 月，2012

#### 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 2012-119645：3 次元超音波モニター座標空間から超音波治療座標空間への変換行列生成方法
- (2) 特願 2012-119646：非線形係数を用いた超音波温度監視装置
- (3) 特開 2013-55984：超音波診断装置および超音波診断用プログラム

##### 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。H24 年度は、ターゲットをリアルタイムで追尾するための HIFU 照射自動追尾機能を実装し、水槽内の動的オブジェクトを用いて評価を行った。

## 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。H24 年度は、3D 超音波ボリュームデータのリアルタイム画像解析による、HIFU 照射自動追尾機能を実装し、水槽内の動的オブジェクトを用いて評価を行ったので報告する。

## B. 研究方法

## B-1. HIFU 照射自動追尾機能の実装

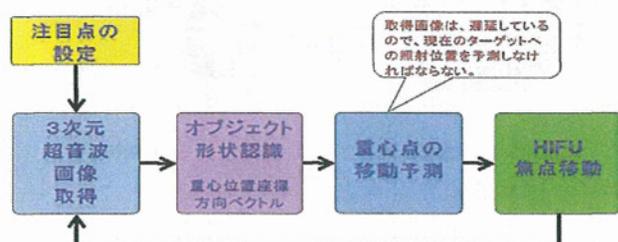


Fig. 1 ターゲット追尾のためのアルゴリズム

HIFU 照射ターゲットの追尾は Fig.1 で示す通り、次の手順で行う。

## ①注目点の設定（着目オブジェクトの指定）

照射対象となる臓器等について、その形状を認識するためのコントラスト画像上の塊を“着目オブジ

ェクト”と呼び、この着目オブジェクトの位置を、超音波診断装置から得られた 3 断面断層画像を用いて、HIFU 照射位置、着目オブジェクトの 3 次元座標を指定する。

## ②着目オブジェクトの形状認識

超音波診断装置のネットワーク通信機能により伝送される、3 次元超音波ボリュームデータについて以下のリアルタイム事前処理を行う。

- 1) 任意方向の 2 次元直行断面スライスデータへ変換アルゴリズムを用いる
- 2) 最大 9 断面の 2 次元直行断面スライスデータを同時に取得、変換する
- 3) 画像フィルタリング処理、閾値処理を行い、2 値スライスデータ変換する

上記の処理結果、得られた 2 値スライスデータを解析し、以下の形状解析処理を行う。

- 1) 2 値ボリュームデータ上の指定座標位置における指定する形状解析パラメータをリアルタイム抽出する
- 2) 抽出した形状解析パラメータを時系列データとして蓄積する

同時刻に得られた複数の二次元 2 値スライスデータについて、以下のアルゴリズム処理を行い、対象となる着目オブジェクトの 2 次元位置を推定する。

- 1) 同時取得する複数二次元 2 値スライスデータから抽出した着目オブジェクトの形状位置パラメータを、3 次元ボリュームデータ上位置座標として特定する
- 2) 上記の位置座標情報を用いて、3 次元超音波ボリュームデータ上の着目オブジェクトの 3 次元位置情報を推計計算する

### ③重心点の移動予測

時系列に取得した、着目オブジェクトの3次元位置情報を以下のアルゴリズムを用いて、HIFU照射位置を推定する。

- 1) 着目オブジェクトの時系列データを用いて、3次元ボリュームデータの伝送遅延による位置情報の遅延を保証するアルゴリズム処理を行い、実時間での位置情報を推定する
- 2) 着目オブジェクトと、HIFU照射位置の相対関係を計算し、実時間でのHIFU照射位置の3次元座標を推定する

### ④HIFU焦点移動

推定した、実時間HIFU照射位置の3次元座標を用いて、以下の機能により、HIFU焦点の自動導入を行う。

- 1) HIFU照射装置のフェイズドアレイ機能を用いて、HIFU照射焦点位置を目的とするHIFU照射位置にリアルタイムで移動させる

### ⑤HIFU照射処理

自動導入された着目オブジェクトの位置に対して、指定したHIFU照射パラメータを用いてHIFU照射を行う。

- 1) ユーザーインターフェイスの「HIFU照射開始」指示により、設定したHIFU照射シーケンスパターンを用いて、HIFU照射を行う
- 2) HIFU照射は、「自動照射」および「手動照射」の選択ができる

### ⑥安全対策

HIFU照射の安全性を確保するために、以下の安全対策を行なう。

- 1) 「自動照射」の場合、フェイズドアレイによるHIFU照射焦点の移動可能範囲を予測計算し、指定した、HIFU照射位置が移動可能範囲から逸脱した場合は、照射を自動停止する
- 2) HIFU照射中は、「HIFU照射緊急停止」指示が可能なユーザーインターフェイスを有する
- 3) HIFUトランスデューサおよび超音波診断装置プローブの物理的位置関係を調整するキャリブレーション機能を有する
- 4) 指定したHIFU照射位置と、HIFU照射焦点との関係を計算し、HIFU照射位置がHIFU照射焦点の移動範囲内である場合は、【LOCK ON】、それ以外は、【MISSING】の表示を明示的に行う

## B-2. グラフィカルユーザーインターフェイスの改良

自動追尾機能の実装に伴い、これまでボリュームデータの確認機能のみだったグラフィカルユーザーインターフェイスに、着目オブジェクトの指定機能を加えた (Fig. 2)。

### ①3断面断層画像による着目オブジェクト指定

超音波診断装置から得られた3断面断層画像を用いて、HIFU照射位置、着目オブジェクト (臓器形状等が特定できる画像イメージ) の3次元座標を指定する。リアルタイムに表示される、3断面断層画像のY-Z断面、X-Z断面、X-Y断面上に表示される、着目オブジェクトの表示座標上でマウスをクリックすることで、着目オブジェクトの重心を示すクロスヘアカーソルがその位置に移動する。

### ②レンダリング画像上にリアルタイム位置表示

指定した位置情報のに基づき、各レンダリング画像上に着目位置がリアルタイム表示される。3断面断層画像の表示として、Y-Z断面、X-Z断面、X-Y断面上に表示されるクロスヘアカーソルで位置を表示する。

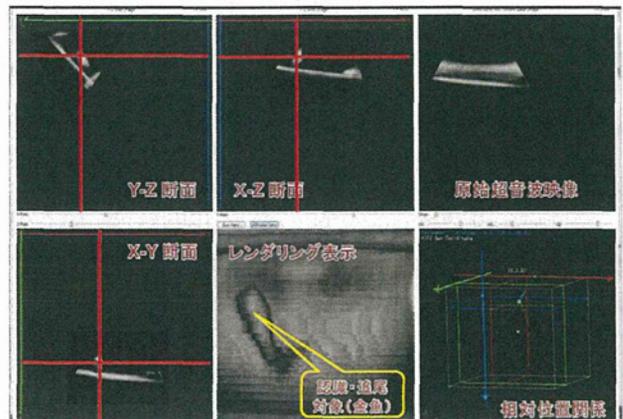


Fig. 2 改良したグラフィカルユーザーインターフェイス

## B-3. 3次元超音波ボリュームデータの事前処理

超音波診断装置のネットワーク通信機能をもちいて伝送される、3次元超音波ボリュームデータは以下のリアルタイム事前処理を行う。

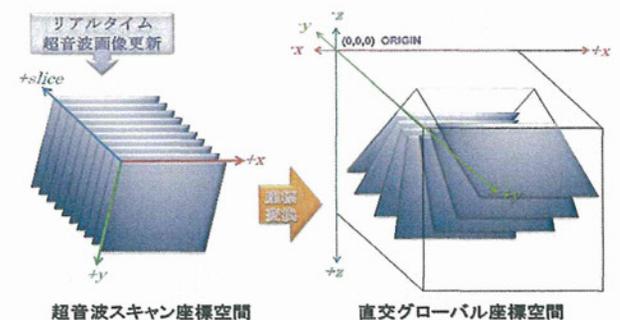


Fig. 3 超音波ボリュームデータの変換

### ①ボリュームデータから2次元直交断面スライスデータへの変換

3次元超音波診断装置が転送されるボリュームデータは、超音波スキャン座標系 (円筒座標系) により構成されているため、座標変換を行い、直交グローバル座標系 (デカルト座標系) に変換する。

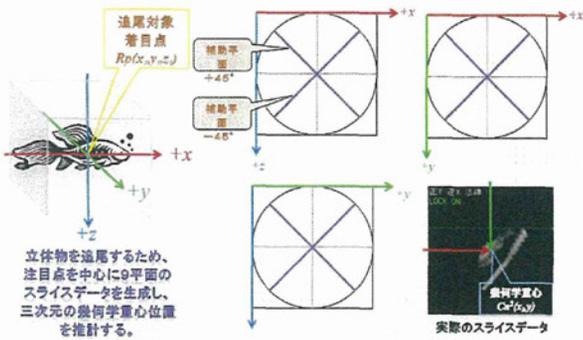


Fig. 4 9 平面のスライスデータ生成

## ②2 次元直行断面スライスデータへの変換

ターゲットを追尾するためには、ボリュームデータの直交 3 断面だけでは不十分と考え、それぞれの断面に対して 45° 傾けた 2 平面で切断した断面も利用し、合計で 9 平面における画像解析を行なうこととする。

- 1) 3 次元 2 次元座標変換行列計算アルゴリズムを用いて、ボリュームデータから、任意方向の 2 次元直行断面スライスデータへの変換を行う機能を用意する。
- 2) 9 断面の 2 次元直行断面スライスデータを同時に取得する。追尾対象の着目点  $Rp(x,y,x)$  を原点とする 3 断面と補助 6 断面のスライスデータを計算する。
- 3) スライスデータに画像フィルタリング処理、閾値処理を行った後、2 値化し、2 値スライスデータに変換する。

### (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. 動的オブジェクトの 3 次元位置同定解析

HIFU 照射自動追尾機能の評価のため、水槽中を泳ぐ金魚に対して、超音波ボリュームデータを取得しながら、金魚の動体部分のリアルタイム追尾を試みた。Fig. 5 はその際のユーザインタフェースである。表示されているのは X-Y, Y-Z, Z-X の直交 3 断面のみであるが、実際には Fig. 6 で示す通り、合計 9 平面における画像処理をリアルタイムで行っている。この結果を、Fig. 5 におけるレンダリング表示に反映し、HIFU 照射範囲内で追尾されている場合は【LOCK ON】、それ以外は、Fig.7 に示す通り【MISSING】と明確に表示されるようにした。

## D. 考察

### D-1. 動的オブジェクトの 3 次元位置同定解析

水槽中を自由に泳ぎ回る金魚であっても、3D 超音波プローブの撮像範囲内に捉えられていれば、Fig. 6 のように全ての断面で追尾することは可能であった。

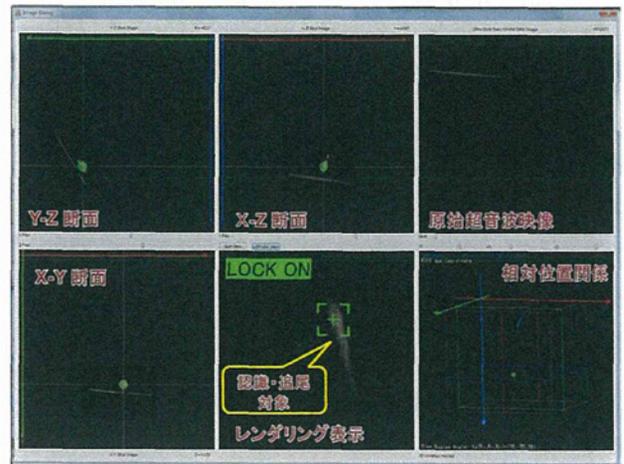


Fig. 5 追尾中のユーザインタフェース画面

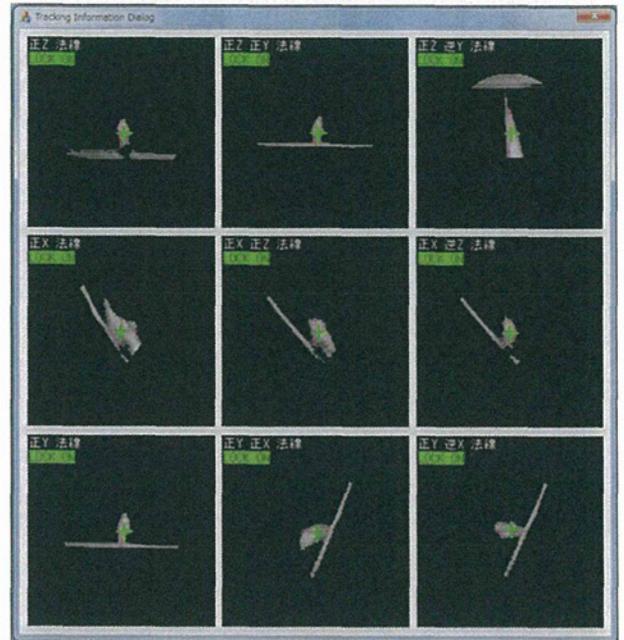


Fig. 6 9 平面における同時画像処理



Fig. 6 ターゲットが HIFU 照射範囲外となった場合

実際は子宮内の胎児をターゲットとしており、金魚のように動き回ることはなく、臨床の環境においても十分に対応できると考えられる。但し、胎児の周りの羊水が少なかったり、子宮壁に接触していたりする場合は、HIFU 照射対象とする箇所を金魚のよう

に独立したオブジェクトとして同定することは難しくなるため、様々な条件下での評価を進め、よりロバストなアルゴリズムに強化する必要がある。また、現在は9平面のうち、1平面でも追尾ができない場合は【MISSING】と判断し、HIFU照射をストップさせるようにしているが、どこまでならば安全性を担保したままのHIFU照射が可能になるのか、検証していく必要がある。

## E. 結論

最終年度であるH24年度には、目標としていたHIFU照射動追尾機能の実装を行った。2D画像ではなく3Dのボリュームデータ内からターゲットを同定するため、一般的な直交3断面ではなく、ターゲットを中心とした合計9断面での同時画像処理という手法を取り入れ、医師が直接触れることになるユーザインタフェースにも反映させた。水槽内を動き回る金魚に対して本機能を用いたところ、3D超音波プローブの撮像範囲内に捉えられていればリアルタイムで追尾し続けられることを確認した。今後は本機能を搭載したソフトウェアを用いて、より臨床に近い条件下で評価を重ね、ロバストなアルゴリズムに強化しながらシステムとしての安全性を高めていく。

## 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. 山下紘正, 柿本隆志, 北角権太郎, 長村伸一, 木原泰三, 田辺良子, 望月剛, 大澤俊亮, 梅村晋一郎, 正宗賢, 土肥健純, 千葉敏雄: 超音波3D motion trackingを用いた子宮内胎児治療用HIFU照射システムの研究開発, 第10回日本胎児治療学会抄録集, 66, 12月, 2012

## 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駆動装置の開発および改良

分担研究員 木原泰三（日立アロカメディカル株式会社 技術開発部 参事）

### 研究要旨

生体の深部に存在する腫瘍性病変に対して、より効率的で安全な治療方法を実現するため、本プロジェクトにおける過去 2 ヶ年の研究を通じて見いだされた課題の中から、優先度が高いと判断された HIFU 駆動装置の性能向上、HIFU 音場可視化技術、MRI ガイド HIFU 技術、トリガー HIFU 駆動技術について研究を行った。

### A. 研究目的

本プロジェクトでは、子宮内胎児から小児・成人までの各種腫瘍性病変を、低侵襲で非観血的に治療することを目標としている。そこで、胎児及び母体を放射線被曝させることが無く、安全確実に治療できる可能性のある強力集束超音波（High-intensity Focused Ultrasound; HIFU）の生体作用を治療に利用するものとし、その照射技術、焦点照準技術、治療モニタリング技術などについて研究することを目的とする。

### B. 研究方法

昨年度までの研究結果を踏まえ、HIFU による低侵襲治療を実現するための課題を抽出し、優先度の高い項目について研究する。

#### B-1. HIFU 駆動装置の性能向上

昨年度開発した HIFU 装置は、標準で 56MPa、最大で 112MPa の焦点音圧を発生することができ、大型動物の深部を加熱変性するのに十分な能力を有するものであったが、照射条件に対する制約が厳しく、照射繰返し時間は概ね 1 ミリ秒以下に制限されていた。より実用性を増すためこれの改善について研究する。

#### B-2. HIFU 音場可視化技術

昨年度の動物実験においては、HIFU 焦点を治療予定

部位に照準する際、予め幾何学的に計算された HIFU 焦点座標を使用した。この場合、HIFU 振動子固定台と HIFU 振動子との固定誤差、及び音速誤差、若しくは超音波の反射や屈折による影響を受けるため、必ずしも超高精度な照準が保障されるものではない。そこで、HIFU 後方散乱エコーを画像化し、HIFU 焦点近傍の音場を可視化する技術について研究する。

#### B-3. MRI ガイド HIFU 技術

HIFU 治療の実現に当たっては、加熱凝固の範囲及び質を、温度変化により評価する手法が必須である。候補として超音波法と MR 法とが挙げられるが、より実用性の高い MR 法を対象とし、HIFU 駆動装置と MR 温度モニタリングの併用について研究する。

#### B-4. トリガー HIFU 駆動技術

HIFU 治療の実現に当たっては、治療領域とそれ以外の領域とで超音波吸収量の比率が大きいことが必要である。従来技術では超音波焦点を絞ることによりこれを実現しているが、必ずしも十分とは言えない場合もある。そこで、分担研究員 梅村教授の発案であるトリガー HIFU について、その駆動装置の実現方法について研究する。

本装置は、後述の HIFU 音場可視化技術の研究、MRI ガイド HIFU 技術の研究に使用した他、統合システムに組み入れ、胎児腫瘍性病変を模擬した動物実験で活用した。詳細は千葉の分担報告書参照のこと。

### C. 研究結果

#### C-1. HIFU 駆動装置の性能向上

昨年度開発した HIFU 駆動装置において、照射繰り返し時間が概ね 1 ミリ秒以下に制約される原因について検討した結果、瞬時的な電力容量が不足し、電位の低下を招いたことが原因であり、十分な瞬時電力を確保するという簡単な対応で性能を向上することができることが判明した。そこでこの対策を行い、合わせて装置の筐体、放熱を見直し可搬性を向上させる改造を施して HIFU 駆動装置として完成させた (図 1)。



図 1 HIFU 駆動装置の外観 (最終形)

性能については、昨年までに開発した HIFU 振動子 8977A101 と合わせ、照射繰り返し時間を 20 ミリ秒まで伸長した条件で評価した。図 2 に、動作可能範囲を示す。評価では、連続で 1 分間安定動作したものを「正常動作」としたが、それ以外に、安定動作はするが出力波形が歪んでおり所望の音響強度が得られないおそれのある場合、30 秒間で振動子温度が 55°C を超えたため評価を中断した場合、瞬時電力が不足してエラーが発生した場合などが見られた。正常動作の範囲内では、最大音響強度  $I_{SATA}$  4230~9530 W/cm<sup>2</sup> が得られ、大型動物深部を対象とした HIFU 治療の研究に十分な性能を有するものと判断された。また、潜在的にはより高い能力を持っており、振動子冷却機構を追加して振動子の温度上昇を抑制することで、電気-機械損失の増加や振動子の熱損傷を避けられ、さらに高い音響強度で長時間出力することが可能である。

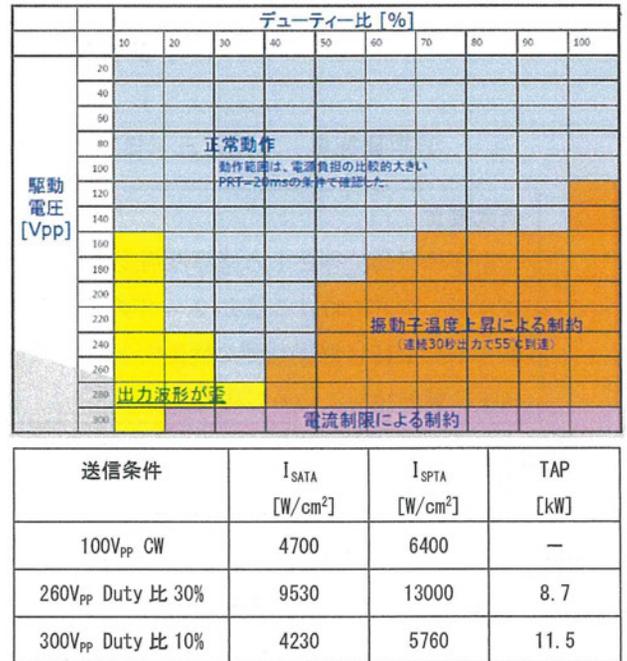


図 2 動作範囲と出力音響強度例

#### C-2. HIFU 音場可視化技術

HIFU 治療を行う際、HIFU 焦点を目標とする生体組織に正確に照準しなければならないが、現時点では、観測用超音波画像上で予め幾何学的に定めた座標に HIFU 焦点があるものとして照準している。この方法では、HIFU 振動子と観測用プローブの固定誤差があった場合、超音波が伝播する生体組織の組成や温度により音速が当初の想定からずれた場合、生体組織界面や超音波カプラ接触面における屈折により焦点位置が移動した場合などに、予め幾何学的に想定した HIFU 焦点位置と実際の HIFU 焦点位置との間に誤差が生じることになる。また何よりも、「予め想定した HIFU 焦点位置を信じて焦点を合わせる」ことに対して、臨床の立場から強い不安が寄せられた。そこで、HIFU 照射のタイミングと HIFU 焦点領域を観測する超音波診断装置の送信タイミングとを適切に合わせ、HIFU 後方散乱エコーを画像化する方式を考案した。