

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22年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 千葉 敏雄

平成25(2013)年 5月

目 次

I. 総合研究報告

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. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 15

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 17

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))
 総合研究報告書

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，それぞれの機能単独の性能と，システムとしての複数組み合わせによる評価を，ファントム実験および動物実験にて行った。今後は特に，水袋を介してトランスデューサを体表に押し当てた際のロボットアームの動作検証，最適な照射シーケンスの導出，およびヒトの 3D 超音波データに対してのターゲット追尾性能の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。

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
東京事業所／主査 (H23 まで)
- 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 (H24 から)
- 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 (H24 から)
- 梅村晋一郎 東北大学医工学研究科／教授

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。

A. 研究目的

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・照射治療装置を統合したシステムの開発を目指す。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。Fig. 1 に本研究で提案する治療法のイメージを示す。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

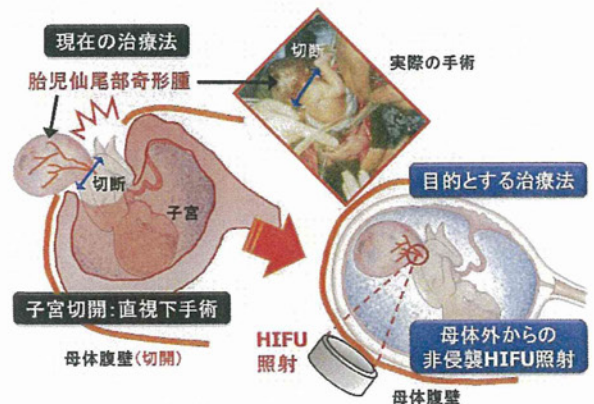


Fig. 1 本研究で提案する治療法

B. 研究方法

本システムは、Fig. 2 で示すように、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。以下、それぞれの基盤技術につき詳細を説明する。

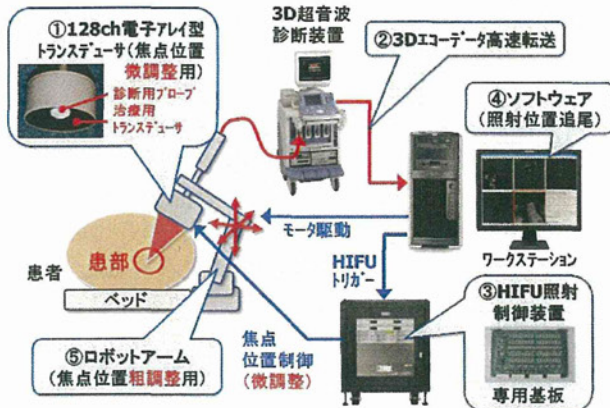


Fig. 2 本研究で提案する HIFU 治療システム

B-1. 128ch 電子アレイ型のトランスデューサ

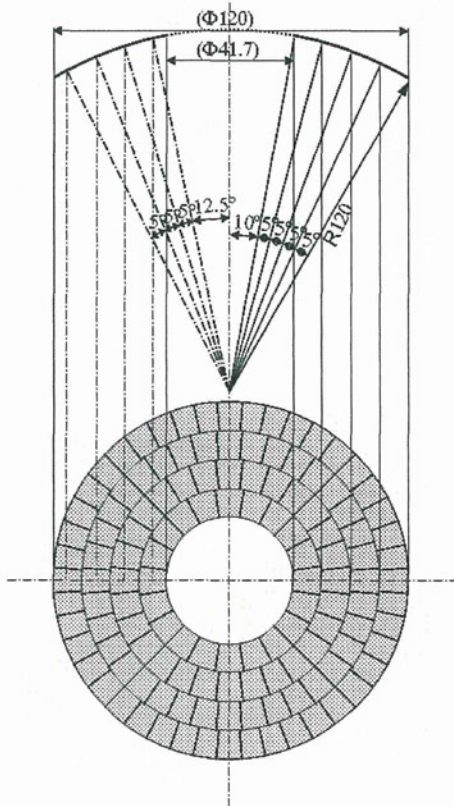


Fig. 3 トランスデューサのアレイ構成

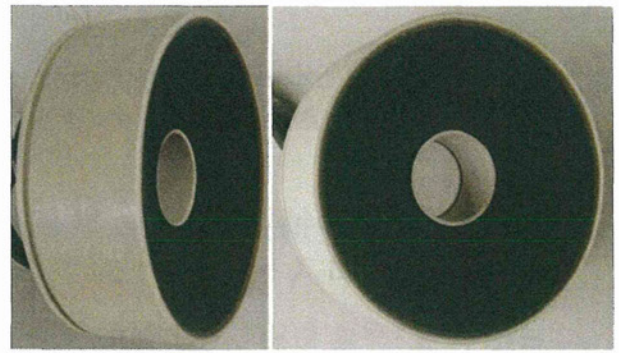


Fig. 4 試作したアレイトランスデューサの外観

(H23) 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・試作を進める (Fig. 3, Fig. 4). 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 (Fig. 5) を用いて、著しく高い強度の集束超音波 (以下 Trigger Pulse) 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 (以下 Heating Waves) を照射する場合と、Heating Waves 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る。

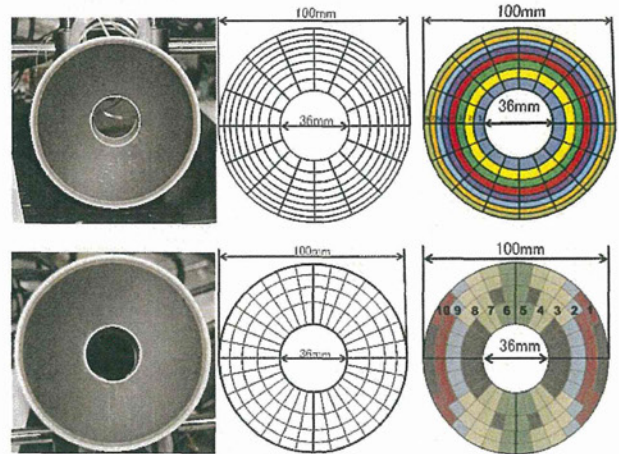


Fig. 5. 上) 8トラック×16セクタのアレイ構成. 下) 4トラック×32セクタのアレイ構成.

さらに、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 Heating Waves を照射するシーケンスを利用し、より広範囲を効率よく焼灼する手法を検討する。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/cm² とし、Trigger Pulse の強度については0, 35, 50 kW/cm² の3種類について比較する (Fig. 6)。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。

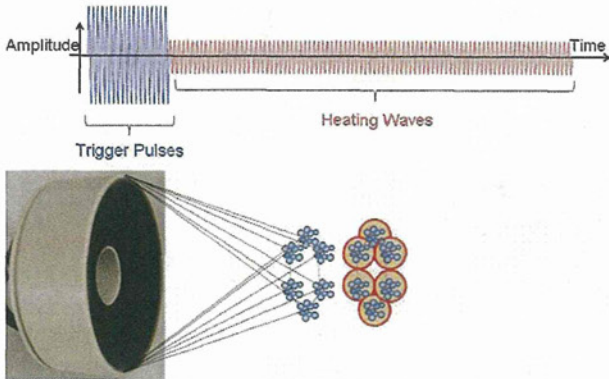


Fig. 6 使用した超音波照射シーケンス

また、この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. 7)。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 と長いため、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 (Fig. 8)。

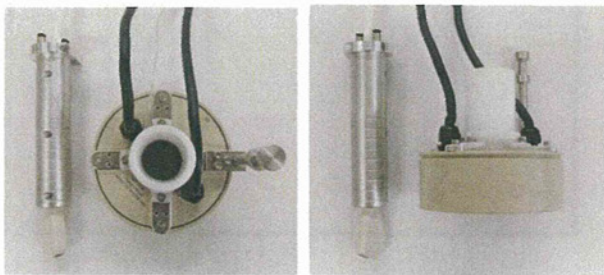


Fig. 7 HIFU トランスデューサと、同軸挿入用に円筒状のカバーをとりつけた超音波プローブ

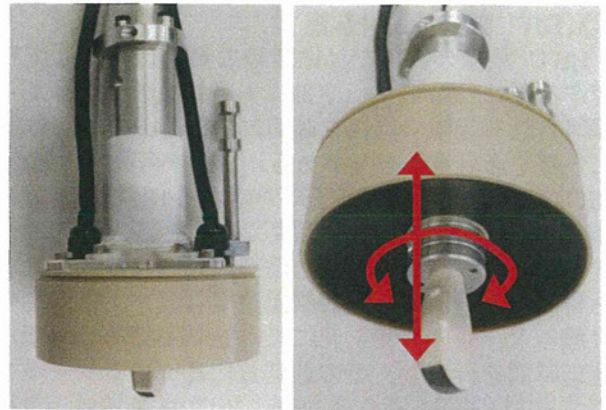


Fig. 8 超音波プローブをHIFU トランスデューサに挿入したところ

B-2. 3D エコーデータ高速転送

胎児を監視するための超音波 3D 監視エリア内の監視用超音波エコーデータ (3D ボリュームデータ) を実時間で取得するために、監視用超音波 3D プロブをHIFU ヘッド部に実装し、3D ボリュームデータ取得可能な超音波診断装置により、取得した3D ボリュームデータを実時間で照射位置追尾装置 (外部ワークステーション) に転送する。市販の超音波診断装置には取得した3D ボリュームデータを外部PCに実時間転送する機能が実装されたものがないため、本研究では特別仕様の装置を用いてこれを実現する。実時間の制限としては、3D プロブが監視エリア内を3D 走査完了し、続けて次の3D 走査を実施している間に、先に取り込んだ3D データを外部ワークステーションに転送し、2回目の3D 走査が完了する前に、3D データ転送を完了する (Fig. 9)。ワークステーションへのデータ転送方式としては、Ethernet 1000base T(1Gbps)によるクロス接続と、TCP/IP によるエラーフリー接続を用いる。クライアント・サーバー構成により、指定したTCP/IP ポートに対して、構造化したボリュームデータをリアルタイム転送する。この時、サーバー側を3D 超音波診断装置に、クライアント側を制御用ワークステーションに設定する。

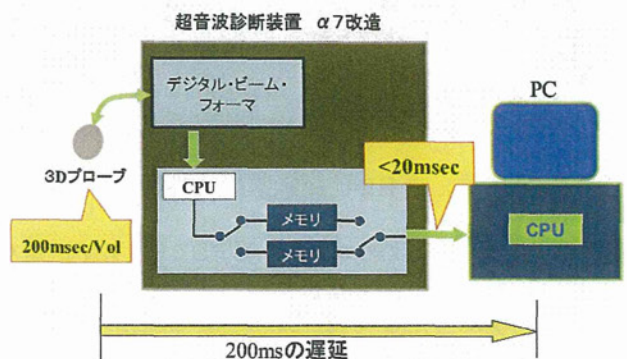


Fig. 9 3D エコーデータの高速度転送

B-3. HIFU 照射の制御装置

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。これを実現するため、HIFU 駆動装置は各振動子に対応する HIFU 送信回路を有する。これらの送信回路からは、各々の送信波遅延トリガー回路により送信が開始される。すなわち目的の位置情報を照射位置追尾装置から指令を受け取ると、この情報を元に焦点を結ぶための必要な遅延時間を計算し、その遅延量に基づいたタイミングで HIFU 送信を行なう (Fig. 10)。本手法により任意の方向に HIFU の焦点を移動出来る機能を実現する。これら回路と電源ユニットを搭載した移動式の駆動装置を製作し、電気的性能実験 (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、動物実験に用いる (Fig. 11)。

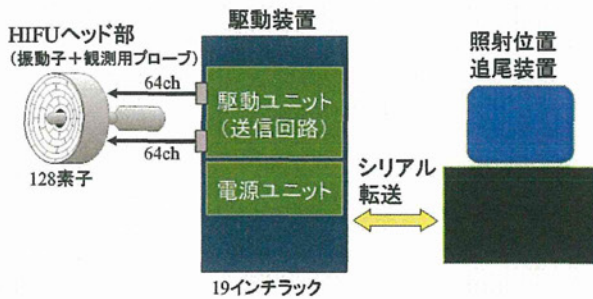


Fig. 10 HIFU 駆動装置の構成図

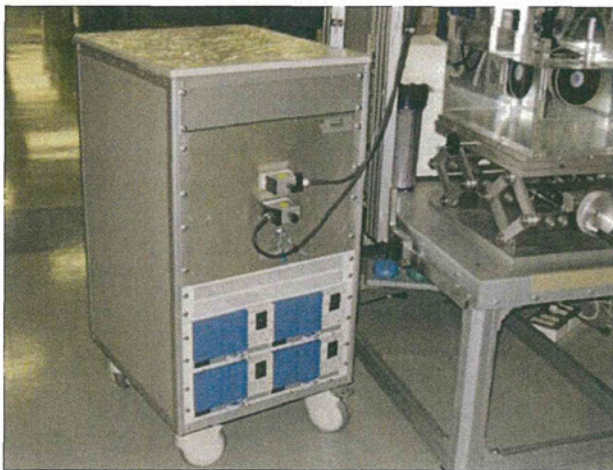


Fig. 11 HIFU 駆動装置の外観

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 裕案であるトリガー-HIFU について、その駆動装置を実現する。

B-4. ソフトウェア (照射位置追尾・インタフェース)

ユーザインタフェースとしては、複数のディスプレイを用いて、機能を各ディスプレイに明確に振り分けたグラフィカルユーザインタフェースを用いる (Fig. 12)。操作入力には、いわゆる 3D マウスやジョグダイヤルなど、通常のキーボード+2D マウスではない直観的なインタフェースを用いることとする。



Fig. 12 ユーザインタフェースにおける画像表示系。

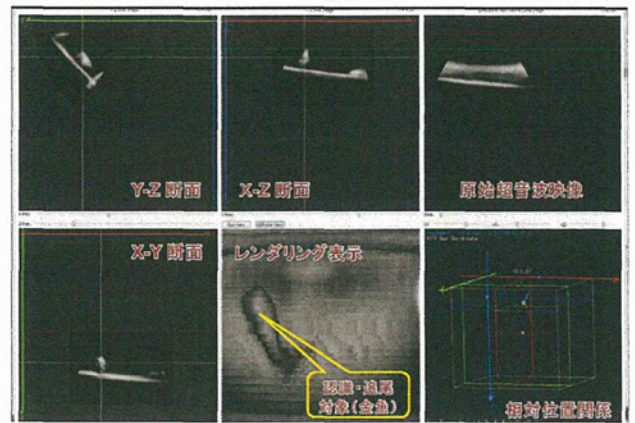


Fig. 13 超音波画像データのグラフィカル表示。

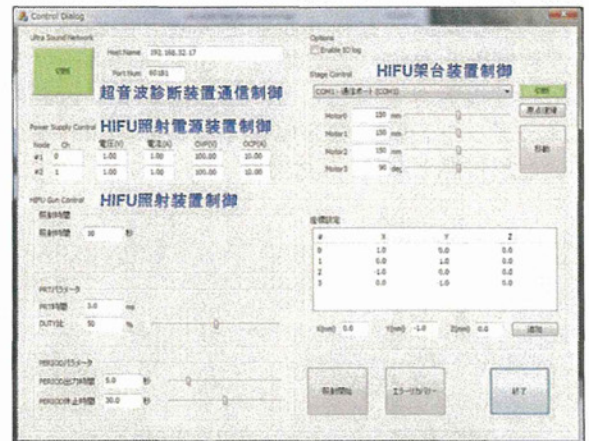


Fig. 14 HIFU 照射パラメータの設定画面。

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といった機能を同一のソフトウェアから、一元的に制御可能とす

るソフトウェアシステムを開発する。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 (Fig. 13), 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 (Fig. 14), 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。

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 断面断面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。

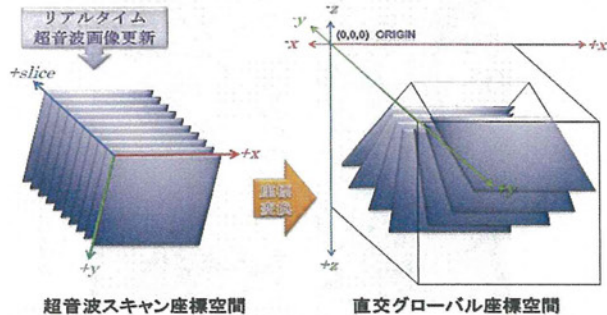


Fig. 15 超音波ボリュームデータの変換

なお、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 次元直交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-5. ロボットアーム (焦点位置の粗調整用)

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 (ロボットアーム) を開発する (Fig. 16)。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 の直方体領域、水平面から 30~60 deg の範囲、180 deg とする (Fig. 17)。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る並進移動速度 10 mm/s とした。

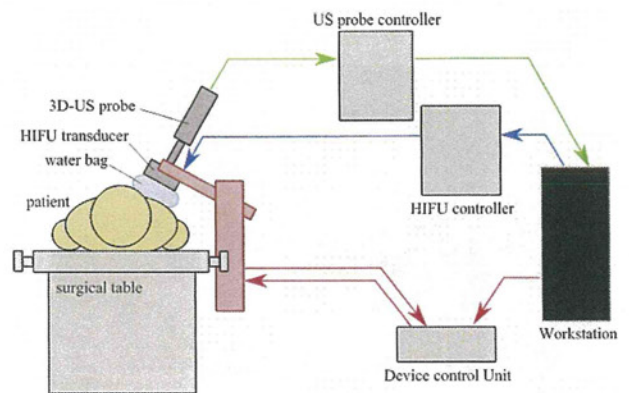


Fig. 16 トランスデューサ位置決め装置の取り付け

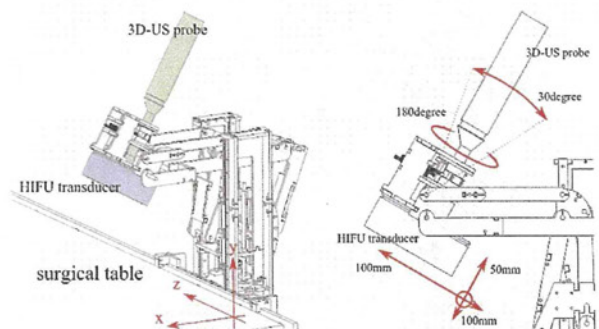


Fig. 17 HIFU トランスデューサ位置決め装置概観

(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 電子アレイ型のトランスデューサ

体動による標的組織の移動幅を最大 10 mm 程度、電子フォーカスによる焦点移動範囲を半径 6 mm の範囲とし、アレイ型トランスデューサを試作した。市販の RF アンプ 10 ch により駆動した予備性能試験においては、ウシアルブミンを含むポリアクリルアミドゲルに HIFU を照射し、発生させたキャビテーションを高速度カメラで観察した。幾何学的焦点位置に対して方位方向に±5 mm 移動した 3 点においてキャビテーション雲が生成されていることを確認した (Fig. 18)。

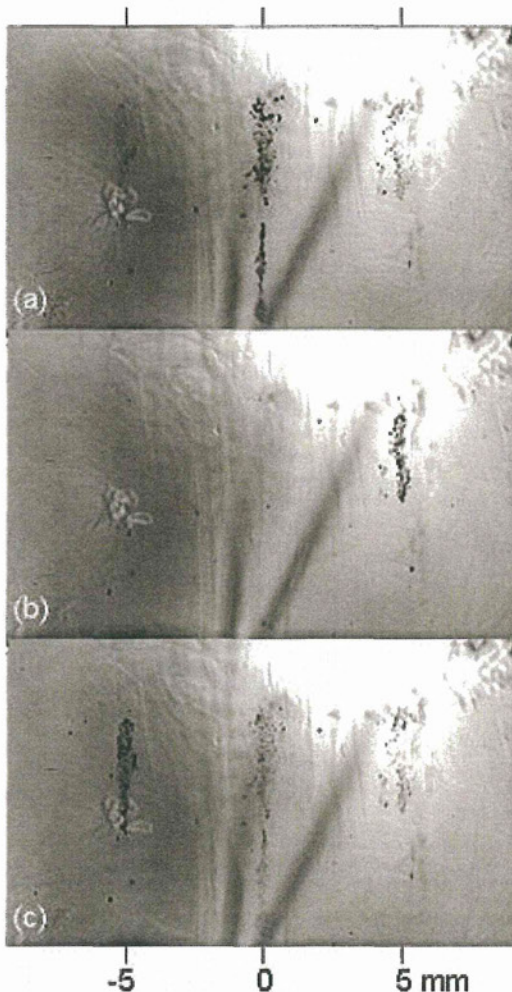


Fig. 18 電子的に偏向した焦点近傍におけるキャビテーションの生成

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 (Fig. 19)。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 (Fig. 20)。

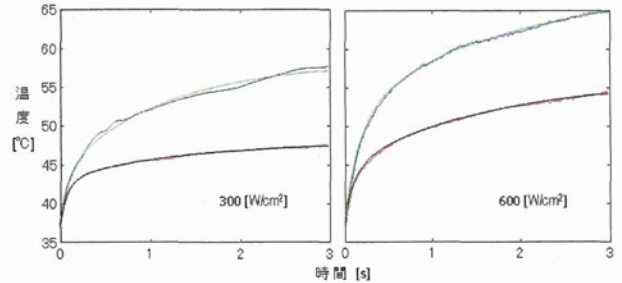


Fig. 19 ブタ肝臓試料の超音波加熱による温度上昇
赤：加熱用超音波のみ 青：トリガーパルスあり

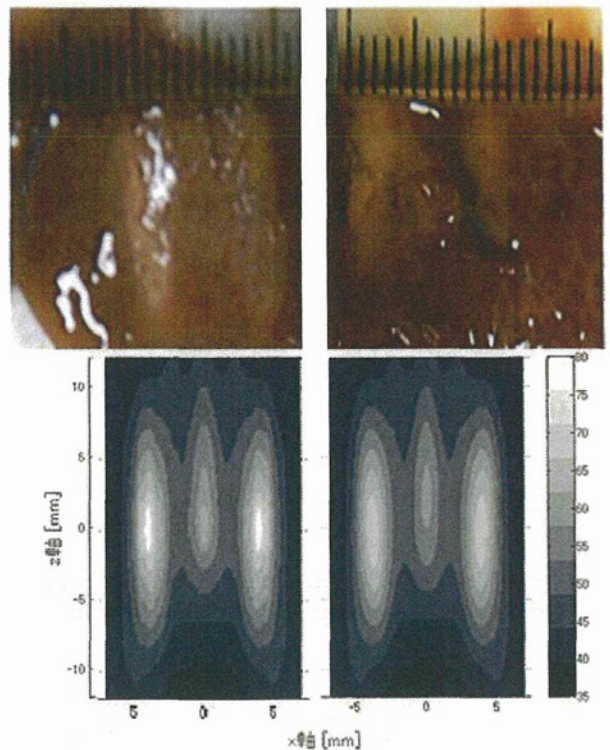


Fig. 20. ブタ肝臓試料の超音波加熱凝固実験結果.
左) トリガーパルスあり, 右) トリガーパルスなし.

脱気生理食塩水中で長時間脱気した鶏ささみ肉を 36°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

シヤ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。以上の結果から、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 (Fig. 21)。

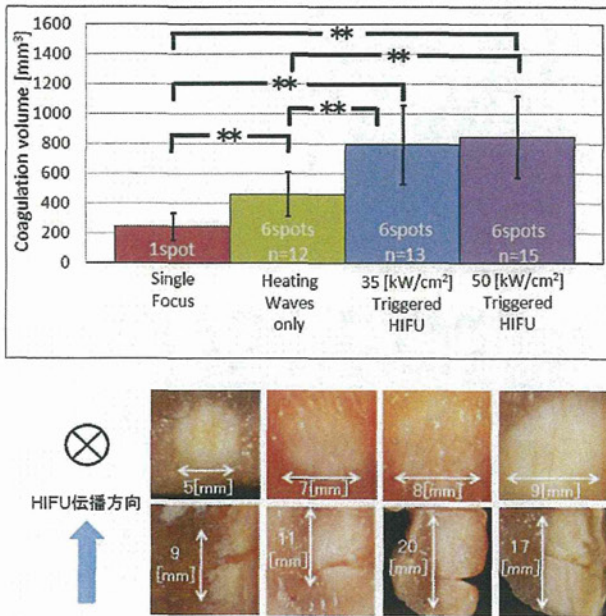


Fig. 21 鶏ささみ試料の超音波加熱凝固実験結果

C-2. 3D エコーデータ高速転送

超音波診断装置としては、日立アロカメディカル株式会社の prosound7 を特別仕様にしたものを使用した。3Dプローブを接続し、走査速度を5ボリウム/秒とすると、1ボリウム収集時間が200msとなる。この収集時間内に1ボリウム分の超音波3DエコーデータがCPUを介して、バッファメモリに記録される。1ボリウム分のデータが収集され、続いて次のボリウムデータが取得される際にCPU基板内のスイッチが切り替わり、次のボリウムデータは別のメモリ領域に記録される。すなわちデータのメモリへの書き込みは2つのメモリ領域を交互に書き込まれることになる(ダブルバッファメモリ)。メモリへの書き込み時間は3Dボリウムデータの収集時間に比べて高速であり無視できるので、3Dプローブが走査している時間内でデータがメモリに記録される。

実際にメモリに記録されたボリウムデータを、Ethernetを介して外部ワークステーションに転送するテストを行ったところ、外部PCでの受け取り時間を最小とすると、1ボリウムデータの転送時間は20ms以内であった。この転送は、上記のダブルバッファメモリの書き込みが行われていない方のメモリから読み出され、かつ転送時間がメモリへの読み時間より短いので、超音波ボリウムデータは連続してワークステーションに転送され、エラーも生じないことを確認した。

C-3. HIFU 照射の制御装置

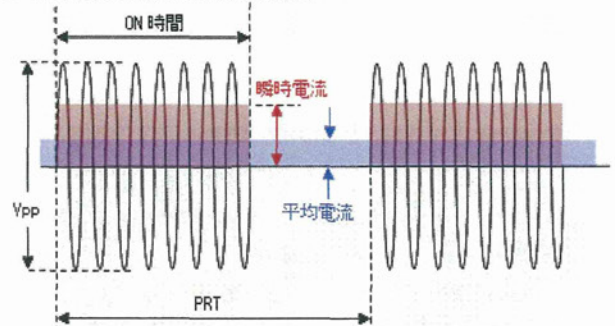


Fig. 22 HIFU 照射の基本送信波形 (バースト波)

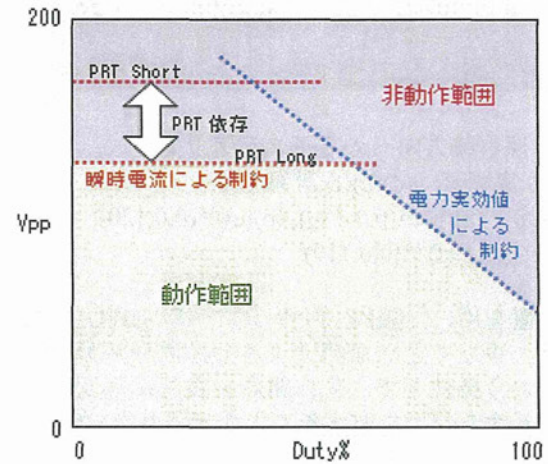


Fig. 23 駆動電圧・duty比と動作範囲の関係

送信波形は正弦波バーストを基本とし、 V_{pp} 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 (Fig. 22,)。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 (Fig. 24).

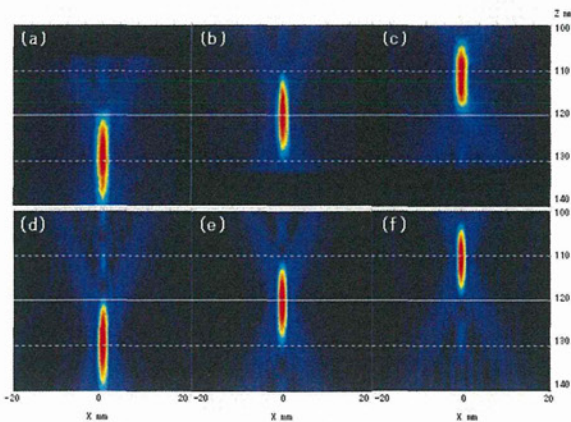


Fig. 24 照射軸方向への電子ステアリング
(a)(b)(c):実測値, (d)(e)(f):計算結果
焦点設定 : (a)(b)が(0,0,130), (b)(e)が δ (0,0,120),
(c)(f)が δ (0,0,110)

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 (Fig. 25).

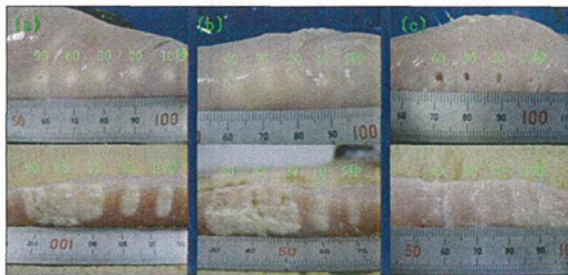


Fig. 25 鶏肉への HIFU 照射 (上 : 表面, 下 : 断面)
(a) 60Vpp, duty90%, 焦点音圧 16MPa
(b) 80Vpp, duty50%, 焦点音圧 22MPa
(c) 160Vpp, duty10%, 焦点音圧 45MPa

なお、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ところ、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、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 (Fig. 26).

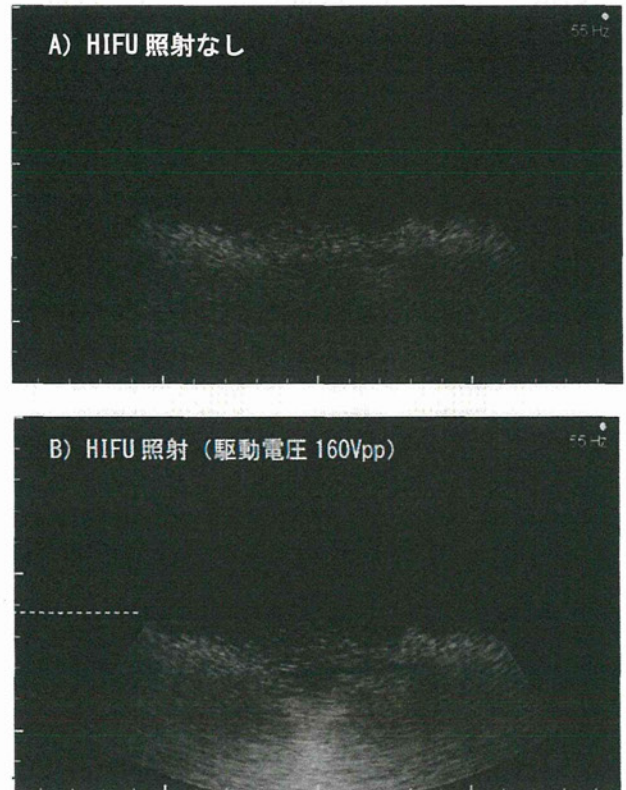


Fig. 26 可視化された HIFU 音場

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 (Fig. 27).

C-4. ソフトウェア (照射位置追尾・インタフェース)

遅延時間の正確な把握に加え、標的部位の動的な予測も加味したアルゴリズムにより、遅延の補正を加える必要がある。二次元断面の面積、積分光学濃度 (輝度総和)、フィレ径、四角形面積、周囲長、周囲長 (楕円)、周囲長 (比)、真円度、重心、塊状度などの幾何的な情報を基にして、カルマンフィルタや H_{∞} 制御理論等も導入した遅延補正アルゴリズムにより、ボリュームデータの転送遅延補償が可能なアルゴリズムとした。

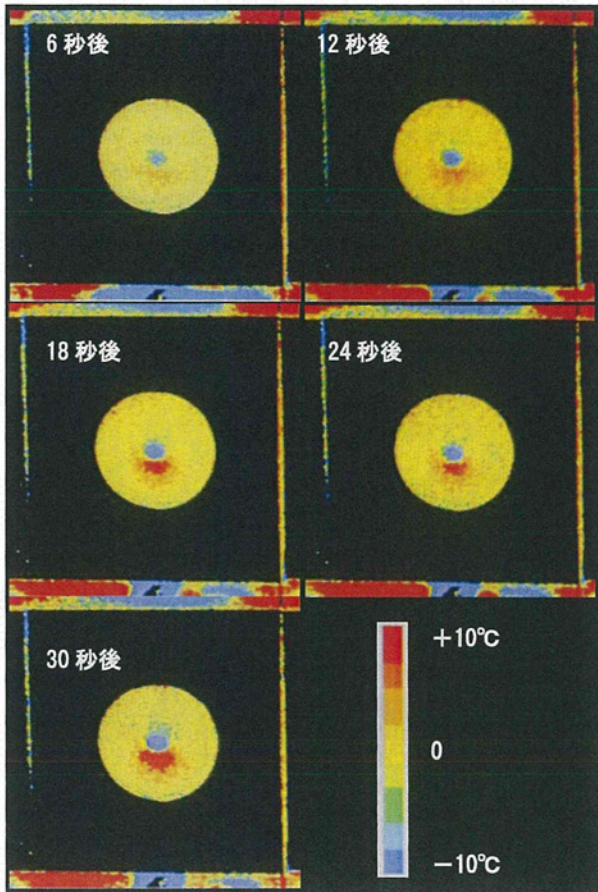


Fig. 27 MR ガイド HIFU 照射例

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 (Fig. 28)。



Fig. 28 3D 超音波ボリュームデータのリアルタイム転送。

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 (Fig. 29)。

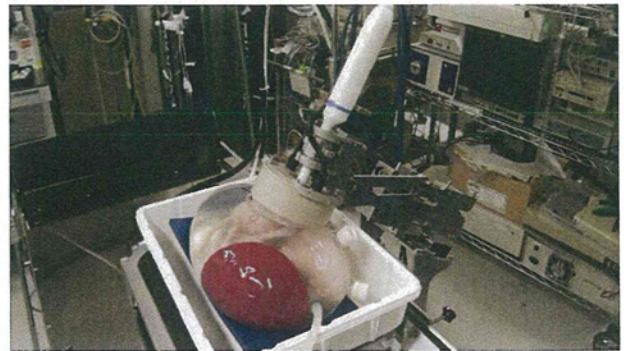


Fig. 29 ロボットアームの駆動制御の様子。

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 (Fig. 30)。

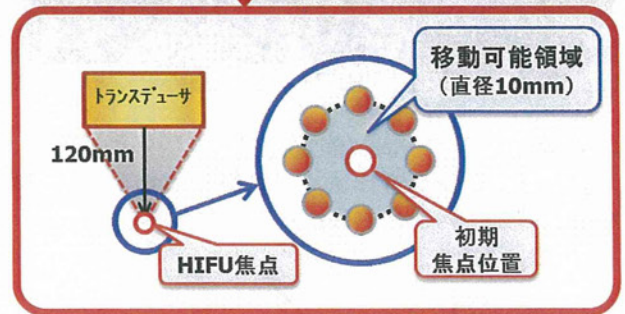
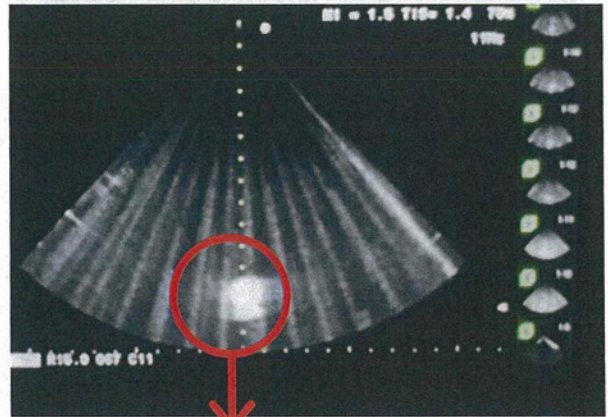


Fig. 30 HIFU 焦点位置の瞬時移動制御の様子。

HIFU 照射自動追尾機能の評価については、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 (Fig. 31)。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 (Fig. 32).

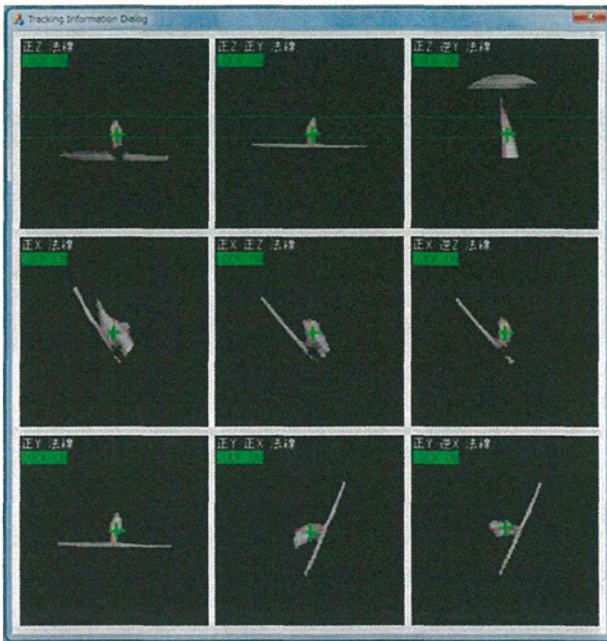


Fig. 31 9平面における同時画像処理

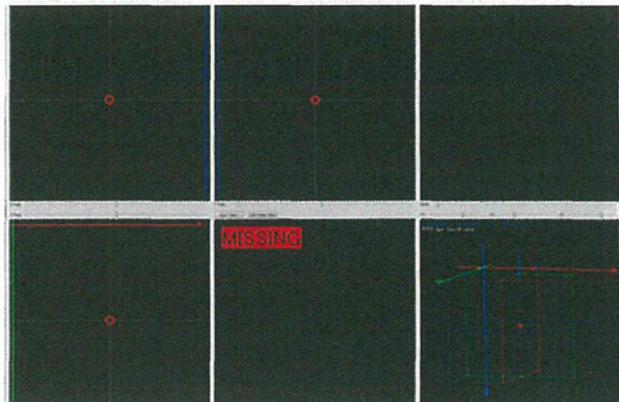


Fig. 32 ターゲットが HIFU 照射範囲外となった場合

C-5. ロボットアーム (焦点位置の粗調整用)

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 (Fig. 33).

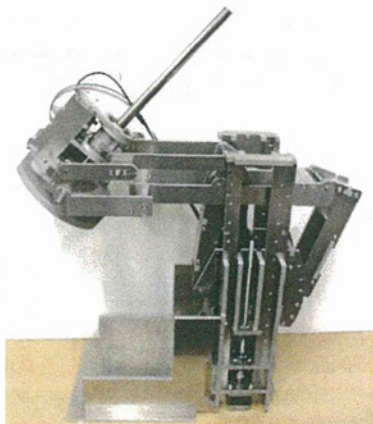


Fig. 33 試作した位置決め装置外観

z 軸方向の並進 1 自由度の位置決め誤差は、 0.0 ± 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 ± 0.2 mm, y 方向に 0.2 ± 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 ± 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 ± 0.2 deg., バックラッシュは 0.1 deg. であった.

C-6 動物実験による HIFU 照射条件の検討

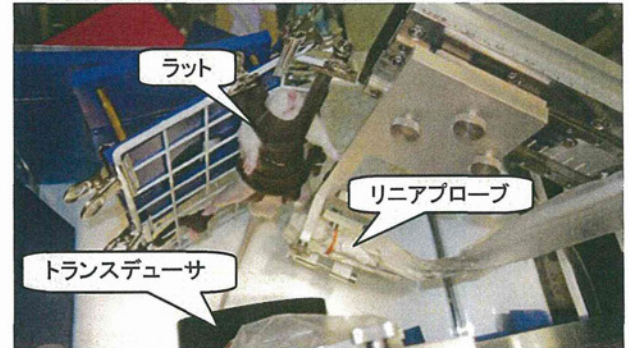


Fig. 34 ラット大腿動脈閉塞実験のセッティング

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、右脚の大腿動脈に対してトランスデューサを正対させて設置した (Fig. 34). 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 Doppler により血流の有無を 1 回照射するごとに確認した.

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 Doppler 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 (Fig. 35).

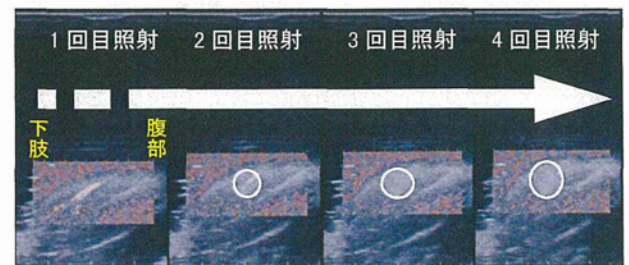


Fig. 35 HIFU 照射部位のカラー Doppler 変化.

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 (Fig. 36). 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 (Fig. 37).

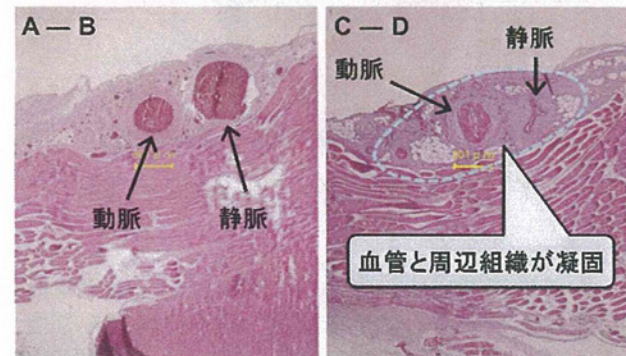
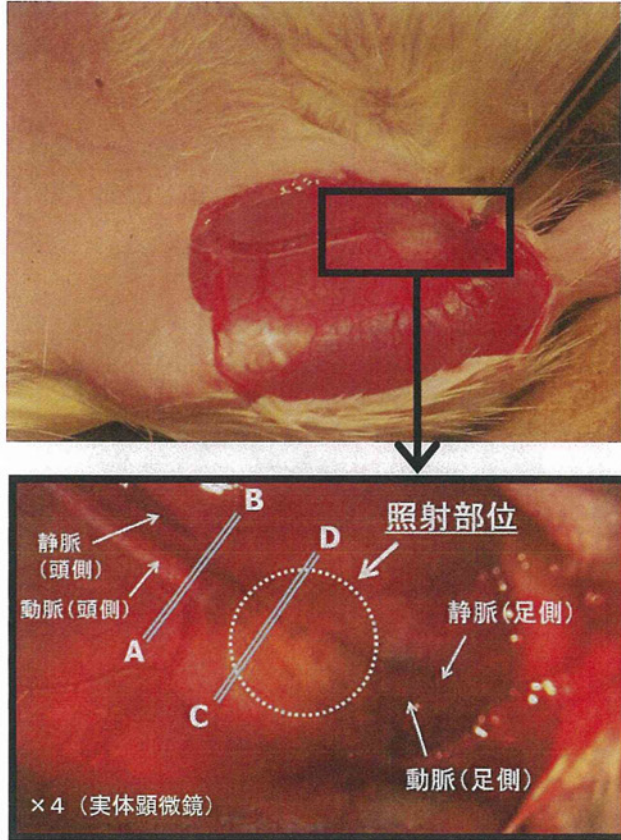


Fig. 36 上) HIFU照射部位の解剖・実体顕微鏡写真. 下) HE染色による切片写真.

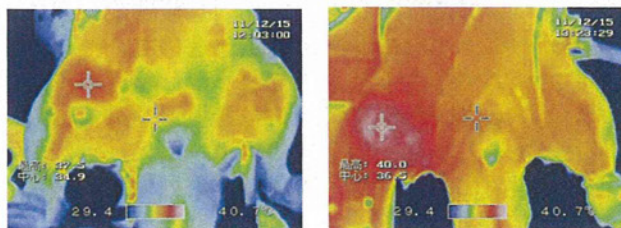


Fig. 37 HIFU 照射部 (右脚太腿) の温度変化. 左) 照射前, 右) 照射後

次に、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 (Fig. 38). ラットを用いた浅部組織 (血管) への照射に対し、深部の子宮内胎仔への照射について検討を行った.

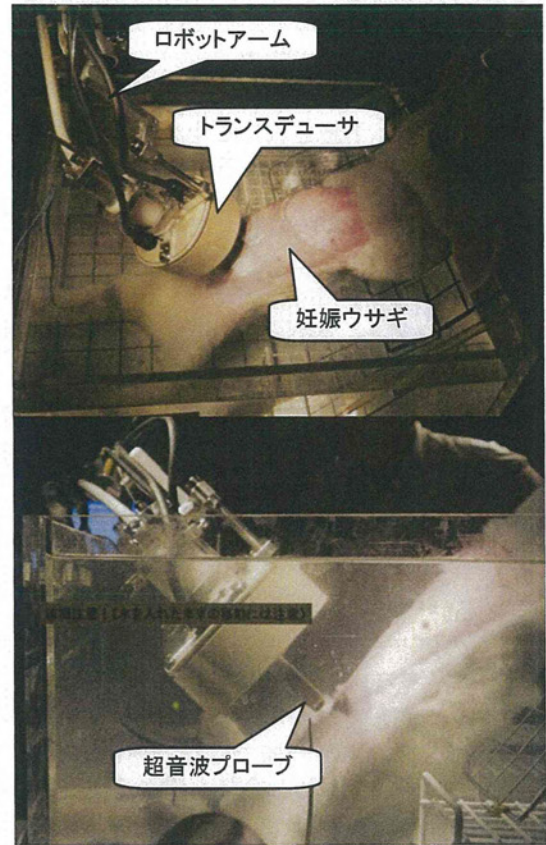


Fig. 38 妊娠ウサギへの HIFU 照射実験セッティング

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 (Fig. 39).

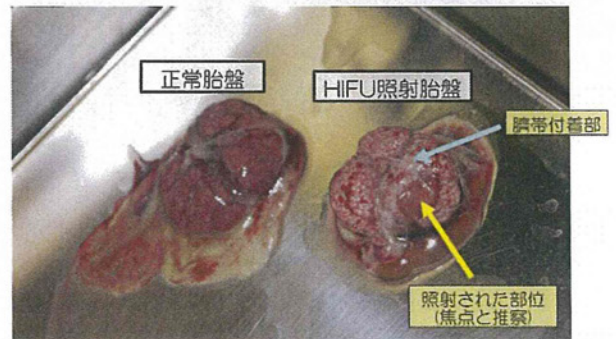


Fig. 39 臍帯付着部を HIFU 照射した胎仔の胎盤と正常胎盤 (コントロール)

原因としては、①臍帯付着部と思っていた部位が、実際には臍帯付着部とはずれていた可能性、または、②臍帯付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 (Fig. 40)。



Fig. 40 左) 10 1 例目胎仔 2 匹目抽出直後のマクロ像。右) ホルマリン固定後。

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 (Fig. 41~43)。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様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。

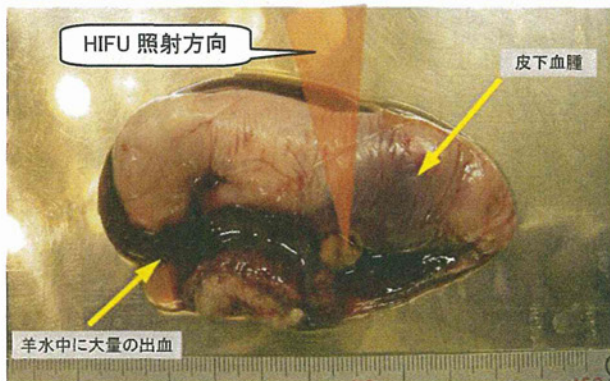


Fig. 41 妊娠ウサギ 2 例目・胎仔 1 匹目の写真

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、パルス波 (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 (Fig. 44)。

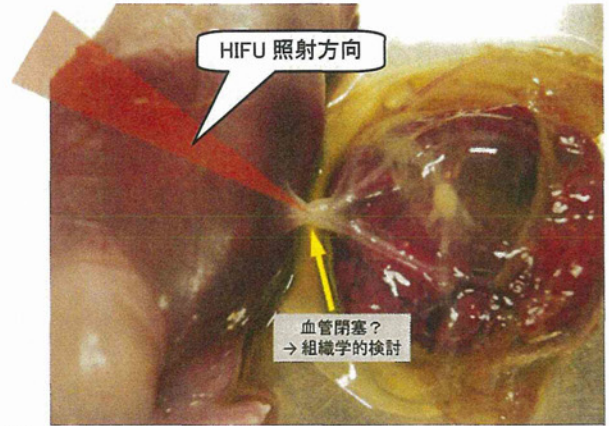


Fig. 42 妊娠ウサギ 2 例目・胎仔 2 匹目解剖写真

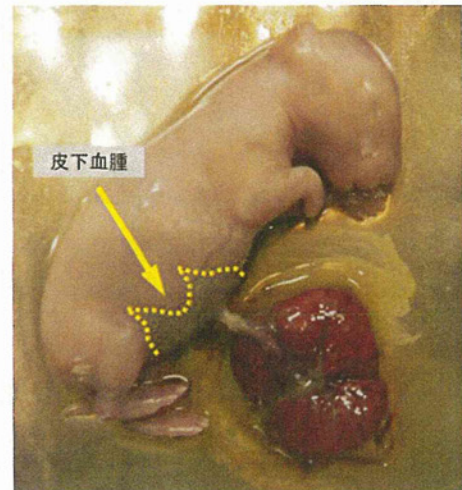


Fig. 43 妊娠ウサギ 2 例目・胎仔 3 匹目解剖前写真

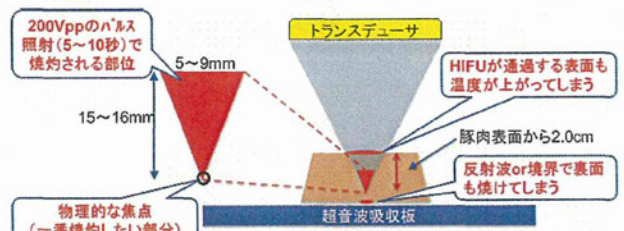


Fig. 44 焦点前後で熱的ダメージが大きい部位

D. 考察

本研究課題では、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・遮断するための HIFU 照射システムの開発を行い、構成するハードウェア及びソフトウェアの基盤技術の完成度を高めつつ、一つのシステム化を進めた。ハードウェアについては、トランスデューサ、超音波プローブおよび水袋の保持装置、HIFU 駆動装置の完成度が上がったことから、固定式のロボットアームに搭載しての照射においては、現在の構成でも高い精度での HIFU 照射が可能と考えられる。トランスデューサの位置決め装置については、水袋を取り付け、患

者の体表に押し付けた状態での位置決め精度およびターゲットの動きに対する追従性の評価を進める必要がある。HIFU 駆動装置においては、HIFU 照射パラメータについては、Trigger Pulse と Heating Waves を利用した照射シーケンスにより、効率のよい組織凝固を行なえることがわかってきた。今後様々な対象に対して ex vivo 実験および in vivo 実験を重ねることで、ターゲット以外の部位への熱的影響を最小限に抑えた照射シーケンスを導出できると考えられる。主に超音波画像転送と超音波画像解析に関するソフトウェアについては、現行の超音波診断装置における最小の遅延時間（1 ボリュームの取得にかかる時間）、最高のフレームレート（約 10 ボリューム/秒）での、外部の PC へのリアルタイム転送が可能となった。また、超音波ボリュームデータを受け取りながら、9 面の 2D スライスデータへのデータ変換とそれぞれのスライスにおけるターゲット同定のための画像解析をリアルタイムで行うことが可能となった。本研究期間内では、動物をターゲットとした実験にとどまったため、今後はヒトの子宮内胎児に対して、3D 超音波データを取得しながら、ターゲットに見立てた様々な部位を追尾可能かどうかの検証を重ねていく必要がある。

E. 結論

本研究課題では、非接触性に、体表からの短時間・深部 HIFU 照射にて、超高精度に体内のターゲットとなる部位を凝固し、治療を行なうための HIFU 照射システムの開発を進めた。システムを構成するハードウェア及びソフトウェアの基盤技術の完成度を高めつつ、一つのシステム化を進めた。残る課題としては、ヒトの体表にトランスデューサを押し当てた場合の位置決め装置の動作精度検証と、ターゲット以外の部位への熱的影響を最小限に抑えた照射シーケンスの導出、およびヒトの子宮内胎児に対して、3D 超音波データを取得しながら、ターゲットの追尾可能かどうかの検証を重ねることが挙げられる。個々の要素技術とそれぞれの組合せに対してさらなる検証を行うことで、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。

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, 12th 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
- (7) 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
- (8) 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
- (9) 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
- (10) 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
- (11) 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
- (12) 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.
- (13) 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.

- (14) 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.
- (15) 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, p.52, 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 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
- (4) 特願 2011-263786: 超音波治療システム

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レイアウト

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
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	2012
木原泰三, 望月剛, 田辺良子, 吉澤晋, 梅村晋一郎, 山下紘正, 元文姫, 柿本隆志, 千葉敏雄	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	39(suppl)	S345	2012
Kihara Taizo, Mochizuki Takashi, Tanabe Ryoko, Yamashita Hiro-masa, Kakimoto Takashi, Gontaro Kitazumi, Yoshizawa Shin, Umemura Shin-ichiro, Takeyoshi Dohi, Chiba Toshio	“Smart HIFU (high-intensity focused ultrasound)” for in vivo arterial occlusion	12 th Annual Symposium of the International Society for Therapeutic Ultrasound		A-324	2012
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論文集		320-321	2012
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		O1-05-6,	2012
Ken Masamune, Ichiro Kurima, Keenta Kuwana, Hiro-masa Yamashita, Toshio Chiba, Takeyoshi Dohi	HIFU positioning robot for less-invasive fetal treatment	Procedia CIRP (First CIRT conference on BioManufacturing)	Volume 5	286-289	2013

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 Symposium. 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	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, Tatsuhiro 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	543-544	2011
Eiko Iwasaki, Ayumi Asai, Tatsuhiro 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
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

第10回 日本胎児治療学会

2012年 11月30日(金)～12月2日(日)

会場 仙台市情報・産業プラザ(アエル5階)

第576回宮城産科婦人科学会集談会併催

[12月1日(日)]

第5回胎児骨系統疾患フォーラム併催

[12月2日(日)]

プログラム・抄録集



テーマ “The fiction of one decade becomes the technology of another”

会長

室月 淳

東北大学大学院医学系研究科先進成育医学講座胎児医学分野教授
宮城県立こども病院産科部長

26. 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

山下紘正¹⁾、柿本隆志¹⁾、北角権太郎¹⁾、長村伸一¹⁾、木原泰三²⁾、田辺良子²⁾、望月 剛³⁾、大澤俊亮⁴⁾、梅村晋一郎⁵⁾、正宗 賢⁶⁾、土肥健純⁷⁾、千葉敏雄⁸⁾

¹⁾国立成育医療研究センター 臨床研究センター

²⁾日立アロカメディカル株式会社

³⁾株式会社 MU 研究所

⁴⁾昭和大学病院小児外科

⁵⁾東北大学医工学研究科

⁶⁾東京大学大学院情報理工学系研究科

⁷⁾東京電機大学工学部

⁸⁾国立成育医療研究センター

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、胎動など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。そこで本研究では、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) を非観血的に、体表からの短時間 HIFU 照射にて高精度に凝固閉塞・遮断することを目的とし、超音波画像データ上から対象の位置を捕捉し追尾させることで、HIFU の焦点が常に治療個所に合うように制御を行うことのできるシステムの構築を進めている。本研究で提案する HIFU 照射システムは、128 ch 電子アレイ型トランスデューサ、3D ボリュームデータ高速転送用超音波診断装置、専用基板と電源装置による HIFU 照射制御装置、HIFU 照射対象のリアルタイム追尾用ソフトウェア、HIFU 焦点領域調整用ロボットアームで構成される。トランスデューサはアレイ状の振動子を凹面上に配置したものであり、駆動回路の制御によって HIFU の焦点位置を一定範囲内で瞬時に制御することができる。また、追尾用ソフトウェアは、ボリュームデータ内の複数断面より HIFU 照射対象を自動的に検出し、リアルタイムに追尾することができる。これまでに、ラットおよび妊娠ウサギを用いて、体内浅部または深部血管の HIFU 照射実験を行い、血管の凝固閉塞に最適なパラメータの検討を進めた。また、追尾用ソフトウェアのリアルタイム性評価のため、子宮内胎児を模した移動性のファントムを用いて、ランダムな動きにも対象を見失うことなく追尾できることを確認した。今後はさらなる動物実験により、照射対象である深在血管を自動的に追尾しながら HIFU 照射を連続的に行い、短時間で効率よく治療を行うことのできるシステムの完成を目指す。