

集束超音波と微小気泡を利用した腫瘍の非侵襲治療法に関する研究

金子 幸生

1 緒言

近年、強力集束超音波 (HIFU: High Intensity Focused Ultrasound) を用いた腫瘍の非侵襲集治療について研究が進んでいる。これは、強力超音波の集束により発生する熱エネルギーを利用して組織を加熱凝固させる手法であり、様々な部位に対する臨床での応用例も報告されている^(1,2)。しかし、例えば頭蓋骨に覆われている脳腫瘍や、体内深部に存在する肝腫瘍などについては、超音波の反射・屈折・減衰といった影響が大きくなるため、HIFU を適用した際に患部に到達するエネルギーが加熱凝固するのに不十分となる場合があるといった問題を抱えている。

一方、微小気泡の医療分野への応用もされており、現在、超音波画像診断の際に血管造影剤として使用されている。このような微小気泡に対して超音波を照射すると、気泡自身が超音波エネルギーを吸収し熱エネルギーに変換する作用を持つことが気泡力学の知見として得られている⁽³⁻⁵⁾。また、HIFU 照射時における加熱凝固領域に関する検討もなされており^(6,7)、主にキャビテーション気泡の発生により加熱凝固される体積や形状が大きく変化することが示されている。このような微小気泡の持つ発熱作用を適切に抽出し、かつ制御することができれば、患部での発熱効果を増強することが可能となる。

本研究では、現在は診断時に使用されている造影剤気泡を積極的に治療に適用し、加熱凝固作用を増強することで、より低出力の超音波で高効率の加熱治療を実現すること、さらには現在治療困難とされている部位の治療を可能とすることを最終的な目的とする。本論文においては、強力集束超音波照射時における微小気泡の発熱作用に着目し実験的解析を行うことで、微小気泡による加熱凝固治療に関する指針を得ることを目的とする。

2 超音波音場内における振動気泡の発熱作用

第一に、超音波音場内における微小気泡の発熱挙動に関して実験を行った。波形生成機構で生成された正弦波形を球面状 PZT 素子で作られたピエゾトランスデューサに送信し、集束超音波を発信する。超音波トランスデューサは周波数 2.2 MHz、直径 40 mm、焦点距離 40

mm のものを使用した。超音波焦点領域に 10 mm 立方の空間を設け、その空間内に微小気泡を含んだ水を注入し、その水の温度をシース径 0.25 mm の熱電対により測定した。同時に、高速度カメラにより焦点領域の気泡挙動について撮影した。微小気泡として、超音波造影剤 Levovist® (平均直径: 1.3 μm , 内部気体: 空気) を使用した。

まず、微小気泡を含んだ水に超音波照射した際の温度上昇を評価したところ、ボイド率 (α) の増加に伴い温度上昇がより大きくなった。これは、超音波音場内の微小気泡が振動し、その振動が熱伝導・粘性散逸・音響放射といった要素^(8,9)により減衰することで、気泡界面近傍で熱として散逸するためだと考えられる。なお、比較的低いボイド率 ($\alpha = 10^{-7}$) の場合では、超音波照射数秒後あたりで温度が一定もしくは低下する傾向が観測されたが、これは超音波照射に伴い造影剤気泡が徐々に消失したためだと考えられる。実際に、この時の気泡挙動をカメラで観測してみると、超音波照射とともに気泡の発生する領域が超音波伝播方向の奥側に移動していく様子が捉えられ、照射とともに気泡数が減少していることがわかった。以上より、実際の HIFU 治療で使用される範囲内のボイド率及び超音波強度に対して、気泡による発熱作用の増強について知見が得られ、さらに気泡挙動と温度上昇との相関が確認された。

3 微小気泡が分布する媒質内における高温領域形成

次に、より体組織に近いスケールを想定して、微小気泡が超音波伝播領域に含まれた際における媒質内の温度分布について考える。具体的には、体組織を模擬したゲル内に微小気泡を含ませ、その媒質に超音波照射を行った際のゲル内の温度分布を可視化した。温度分布の可視化を行うため、集束超音波音場内に感温液晶シートを置いた。感温液晶とは、温度によって可逆的に変色する液晶である。本実験により、微小気泡を含む体組織内での加熱凝固領域の把握、制御に向けて知見を得ることを目指している。

まず、気泡の有無による温度分布の違いについて考える。気泡無し ($\alpha = 0$) の場合、集束超音波の幾何的焦点を中心として楕円状に高温領域が見られ、時間経過に伴いその領域が等方的に広がる。これが現在 HIFU 治療で一般的に観測される高温領域形状である。一方、気泡を含んだ ($\alpha = 10^{-6}$) 場合は円錐形状の高温領域が観察され、高温領域体積については気泡の付与により拡大した。これは、前章でも示したように微小気泡の存在により超音波焦点領域での熱散逸が大きくなるためである。次に、ボイド率をパラメータにとり温度分布の関係について詳細に解析を行った。超音波照射時における温度分布の時間履歴を見ると、ボイド率の増大に伴い高温領域が超音波発生源側にシフトしていく様子が捉えられ、さらに高いボイド率

の場合、幾何学的焦点での温度上昇は観察されず、超音波発生源近傍に高温領域が見られた。これは、ボイド率の増大に伴い集束超音波音場内におけるエネルギーバランスが大きく変化し、エネルギーピークが幾何学的焦点から超音波発生源に移動していることを示している。

高温領域の体積と位置との関係に着目すると、本実験条件において、 $\alpha = 10^{-7}$ から 10^{-6} となる領域において高温領域の体積が大きくなる。一方、高温領域の位置に着目すると、 $\alpha = 10^{-6}$ から 10^{-5} にかけてその位置は大きく異なっており、 $\alpha = 10^{-5}$ では幾何学的焦点から大きく外れた位置に高温領域が存在している。ここで、本実験条件においては、焦点領域近傍でかつ広い高温領域を実現するためには $\alpha = 10^{-6}$ 程度が有効であるといえる。本解析により、高温領域の位置や体積、形状は媒質内におけるボイド率に大きく依存することがわかり、微小気泡を有する媒質内での高温領域の制御を行う上で、このような現象を考慮することが重要となることが示された。

4 生体内における微小気泡による加熱凝固作用

前章までで得られた知見に基づき、ここでは気泡振動による発熱増強効果を *in vivo* 実験によって検証する。実験動物としてはラット、ラビットを使用し、超音波周波数は 2.2 MHz としている。体組織内の温度上昇の評価としては複数本の熱電対による温度測定を実施し、加熱凝固領域については、超音波伝播軸を通る切片を観察し各寸法の計測し評価を行った。ここでは、まず造影剤気泡 (Levovist®) の注入による温度上昇及び加熱凝固の増強効果について確認され、体組織内においても微小気泡が発熱に寄与することが確認された。さらに、ボイド率の増加に伴う加熱凝固領域の変化について、前章の *in vitro* 実験のときと同様の傾向が示された。また、造影剤気泡の種類の違いにより加熱凝固領域に変化をもたらすことが確認された。

5 結言

本論文では、腫瘍の非侵襲加熱凝固治療の実現という目的のもと、MHz 帯域の強力集束超音波音場における μm オーダーの微小気泡の熱的な特性に着目して実験的解析を行い、現在診断時に音源として使用されている微小気泡が、強力超音波音場内で熱源として有効に作用することが *in vitro*, *in vivo* 実験の双方で確認された。さらに治療において要求される加熱凝固領域の位置・体積に対して、最適な微小気泡及び超音波条件が存在することが示され、微小気泡による加熱凝固治療を行う上で重要な指針を得ることができた。

参考文献

- (1) ter Haar, G. R., 2002. *Physics Today*, Vol. 54, No. 16, pp. 29-34.
- (2) Wu F., Zhi-Biao W., et al., 2004. *Ultrason. Sonochem.*, vol. 11, pp. 149-154.
- (3) Holt R. G. and Roy R. A., 2001. *Ultrason. in Med. & Biol.*, vol. 27, No. 10, pp. 1399-1412.
- (4) Umemura S., Kawabata K., et al., 2005. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.*, vol. 52, No. 10, pp. 1690-1698.
- (5) Kaneko Y., Maruyama T., et al., 2005. *Eur. Radiol.*, vol. 15, pp. 1415-1420.
- (6) Bailey M. R., Couret L. N., et al., 2001. *Ultrason. in Med. & Biol.*, vol. 27, No. 5, pp. 695-708.
- (7) Chavrier F., Chapelon J. Y., et al., 2000. *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 108, No. 1, pp. 432-440.
- (8) Devin C., 1959. *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 31, No. 12, pp. 1654-1667.
- (9) Prosperetti A., 1977. *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 61, No. 1, pp. 17-27.