

審査の結果の要旨

氏名 金子 幸生

腫瘍の非侵襲治療法として、強力集束超音波による治療法が注目されている。しかし、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、超音波の反射や屈折、減衰といった影響が大きくなり、治療目的部位に対して超音波エネルギーが十分到達できないため、一部の臓器に対しては超音波治療の適用は難しいとされている。そこで、本研究では集束超音波に加えて、現在超音波診断の際に血管造影剤として用いられている微小気泡を発熱体として利用することで、患部での発熱作用を増強するという手法の実現を目指している。

本論文においては、その手法の実現に向け、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解析を行い、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。

本論文は、「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」と題し、全5章からなる。

第一章は「序論」であり、本論文の研究背景、問題点の提起及びその解決手法について述べている。

第二章は「超音波音場内における微小気泡の発熱作用」であり、現在、超音波診断時に使用されている微小気泡造影剤（Levovist[®]）を用いて、微小気泡の発熱作用に着目して実験を行っている。まず、微小気泡を含む水に対して集束超音波を照射し、その際の温度上昇の測定を行い、ボイド率の増大に伴い温度上昇が大きくなることを確認している。実際の超音波治療で使用される範囲でのボイド率及び超音波強度に対して実験を行い、微小気泡によって発熱作用が増強されることを示している。さらに、温度測定と同期して、集束超音波照射における気泡の挙動のカメラ撮影を行い、ボイド率及び超音波強度の増大に伴い、気泡が多く発生する領域が幾何学的焦点位置から音源側に移動することを確認している。また、測定した温度上昇と気泡挙動との比較を行い、その相関について示している。

第三章は「微小気泡が分布する媒質内における高温領域形成」であり、より体組織に近い状態を模擬した、微小気泡を分布させたゲルを用いて実験を行い、その媒質内の温度分布を可視化し解析している。ここでは、媒質内のボイド率の変化に伴い、媒質内で形成される高温領域の位置形状が大きく変化することを明らかにしている。具体的には、集束超音波照射により形成される高温領域の体積に着目した際、ボイド率が大きくなるにつれて高温領域の体積が増大する現象を確認し、微小気泡が発熱作用の増強に寄与していることを示している。また、高温領域の位置については、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、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現れることを確認し、ボイド率の増大に伴い集束超音波音場内における熱エネルギーの空間分布が大きく変化することを示している。本解析により、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を述べている。

第四章は「生体内における微小気泡による加熱凝固作用」であり、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について *in vivo* 実験を実施して検証している。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評価を行っている。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しており、体組織内においても微小気泡が発熱に寄与することを示している。次に、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ることを確認している。さらに、加熱凝固治療に適した微小気泡の開発を目指して、気泡内部気体に着目した実験を行い、空気気泡と比べ、アルゴンのような比熱比の高い気体を有する気泡が熱源としてより有効に作用する可能性について示している。

第五章は「結論」であり、以上の考察により明らかになった、集束超音波照射下における微小気泡の発熱挙動についてまとめている。

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、実験的に解析している例はほとんどなく、本実験で得られる知見の持つ意義は大きい。臨床側の観点においても、微小気泡は超音波診断の際に音源として用いられているのが主だが、それを治療目的に熱源として利用できれば、腫瘍治療のみならずその価値は高い。同時に、本論文における実験系は実際の超音波治療を想定して設計されており、医療超音波の分野において本論文の成果がより直接的にフィードバックされることが期待される。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。