

湾曲アレイプローブを用いた生体内での音響放射力形成技術の開発

Development of acoustic force formation in living tissue using curved array probe

2161022



研究代表者

東京農工大学

准教授

榎田 晃 司

[研究の目的]

本研究では、特に肝臓疾患の超音波治療に主眼を置き、患者の体表面に貼り付けることのできる湾曲超音波プローブを開発し、超音波診断だけで無く治療も可能な医療機器を開発することを目的とする。研究代表者らがこれまでに行ってきた超音波とマイクロバブルによるドラッグデリバリー等の超音波治療が実現すれば、通常の医療現場で行われている超音波画像診断と治療の連携、つまり診断状態からシームレスに治療に移行することが可能である。これを目指して、超音波照射によって生じる音響放射力が及ぼす空間（超音波音場）を局所的に形成することによって、血管中を誘導制御する超音波治療技術の開発を行っている。

[研究の内容, 成果]

本研究で用いる超音波音源は、先端に超音波振動子が2次元に配列され、それらの駆動電圧と位相をそれぞれ操作することによって、振動子面からの音波が到達する範囲内の任意の3次元空間内に音響エネルギーを集中させることができる2次元アレイトランスデューサ（以下2Dアレイ）を用いてきた。生体内での超音波音場の形成には、2Dアレイを体表面に押し当てる必要があるが、これまでではその形状は平面

的であり、患者体表面への装着の安定性と、入射エネルギー効率が低いという2つの問題点があった。

前者ではロボットを用いた接触制御を、また後者では、体表面上で押し当てる最適な位置を推定する手法を検討してきた。このプローブが人体の体表面形状に合わせて予め湾曲していれば、それらの問題点を同時に解決することが可能となる。

音波が到達可能な空間内の2点に同時に焦点を形成する手法を図1によって説明する。 N 個の素子が平面状に配列された2Dアレイの中心を原点とする座標系 (x, y, z) を取る。目的とする2焦点の座標を $F_1(x_{F1}, y_{F1}, z_{F1})$ および $F_2(x_{F2}, y_{F2}, z_{F2})$ とすると、座標 (x_i, y_i, z_i) に位置する i 番目の素子への印加電圧を次式のように設定する。

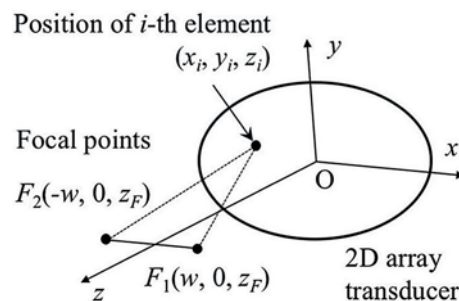


図1 アレイの素子と焦点の位置関係

$$E_i(t) = A[\sin 2\pi f(t - \phi_{i,1}) + \sin\{2\pi f(t - \phi_{i,2}) + \delta\}]$$

ここで A は振幅, f は照射超音波の中心周波数, d は 2 焦点間の位相差である。また $\phi_{i,1}$, $\phi_{i,2}$ は各素子に与える位相差である。この位相差は, N 個の素子と焦点間の距離のうち, 各素子には距離差に相当する時間差に等しい。

アレイの形状が平面型の場合は, 各素子を駆動する位相の計算が容易であるが, 本研究のようにプローブが湾曲している場合は, プローブの曲率に応じて前式の $\phi_{i,1}$, $\phi_{i,2}$ を調整する必要がある。そのためには, 図 2 に示すように仮想アレイ面という概念を導入し, 生体内の標的部に音波を集束させる。まず標的部の 3 次元座標を通常の画像診断により決定する。さらにその標的部を中心とし, プローブ上の各素子の座標を包絡する球面を想定し, その球面を仮想アレイ面とする。ここで標的部から実際の超音波素子を通る延長線上で, かつ仮想アレイ面上に, 仮想的な超音波素子が存在すると考える。すると, 全ての仮想素子が一齐に同じタイミングで超音波を励起した場合, 標的部に焦点が形成されることになる。つまり図中で示すように, 実際の素子と仮想素子の間の距離 (d_1, d_2 等) の分だけ個別の遅延時間を各素子に与えることにより, 仮想アレイ面から音波が発せられたと同じ音場を生体内に形成することとなる。

上記の理論で構築した音場形成の成果を視覚的かつ直感的に評価するため, 図 3 に示すように極細カテーテルを用いた実験系を構築した。

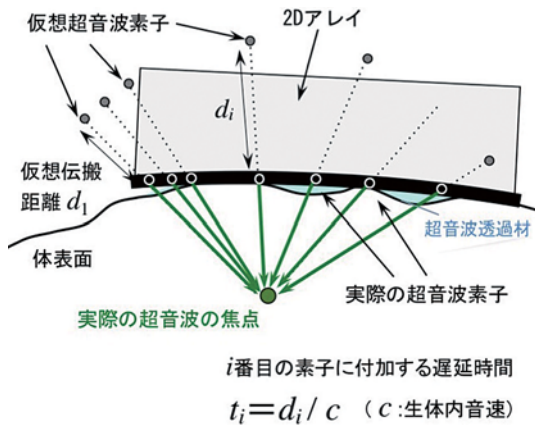


図 2 湾曲アレイプローブによる超音波焦点の形成

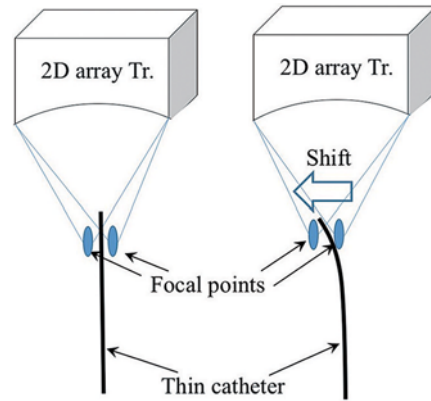


図 3 2 焦点音場の空間移動による極細カテーテルの屈曲

まず超音波音源として, 曲率半径 120 mm の円弧上に周波数 1 MHz の超音波素子が 256 個 (32 列×8 行) 並んだ湾曲アレイプローブを開発した。次にこのプローブの前方に, 図 3 に示すように PFA 製極細カテーテルを置き, アレイが形成した音場を電子的な制御により空間的に移動させる。PFA 素材の弾性率は 600 MPa, カテーテルの内径 0.05 mm, 外径 0.2 mm, 長さ 50 mm である。超音波自体は目に見えないので, カテーテルが屈曲する様子を観察することにより, 音響放射力の発生を検証することとした。ここで超音波焦点は同時に 2 個形成し, それらの音圧の谷間にカテーテルを挟み込んで動かす状況を想定している。平面型の超音波アレイプローブを用いた先行研究により, これらの 2 焦点では, 位相が互いに逆であることが必要であることが分かっており (ここでは逆位相 2 焦点と呼ぶ), 前項の式で定義した位相差 d は 180° を代入する。これにより, 2 焦点の間での音圧が常に 0 となり, 急激な音圧勾配を形成することができる。音響放射力が形成できていれば, 2 焦点の移動に伴い, カテーテルは片持ち梁の理論式に従い, 屈曲変形する。

ここで実際に形成した逆位相 2 焦点音場の形成を確認するため, 現有の 3 次元音圧分布装置 (ONDA, AIMS) とを用いて 3 次元音圧分布を計測した。計測結果を図 4 に示す。

図 4 の結果は, 湾曲アレイプローブの最も凹んだ箇所からカテーテルが存在する方向に 60

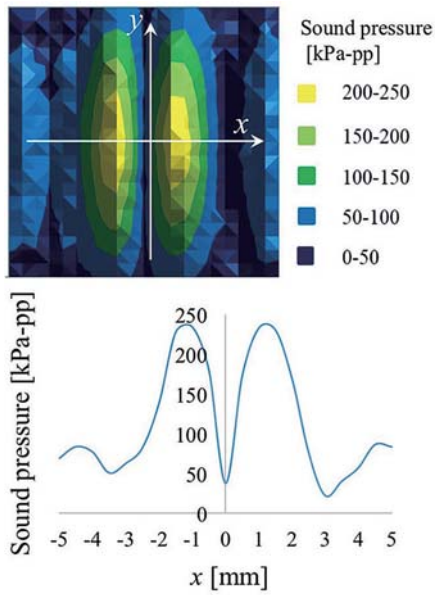


図4 実測された逆位相2焦点音場の空間分布

mm の地点において、2焦点の間隔を 1.7 mm に設定した状態で測定した音圧分布である。図4の上段はアレイ面に平行な、つまりカテーテルの軸に垂直な方向の断面の音圧分布であり、下段は音圧分布のうち、 $y=0$ となる x 軸上の音圧分布である。図3に示した通り、2焦点が明瞭に形成されていることが確認できる。この2つの音圧の谷に相当する音圧が0に近い領域にカテーテルが入れば、さらに2焦点が空間的に移動すれば、ちょうど人差し指と親指で物体をつまむように、物体を制御することが可能となる。

実際に2焦点の中間にカテーテルの先端を挿入し、カテーテル先端を屈曲させた際の変位の様子を、初期位置での状態と重畳した画像を図5に示す。ここでは各焦点の最大音圧 220 kPa-pp であり、焦点の空間的な移動速度は 0.2 mm/s とし、5秒周期で繰り返し一定の方向に走査した。

ここでこの極細カテーテルのサイズと前述した物理特性から、カテーテル先端を 0.2 mm 変位させるだけの力を見積もったところ、40 μ N 程度となった。この値は、カテーテルよりも軽量のマイクロバブルに十分作用を及ぼすことができる。

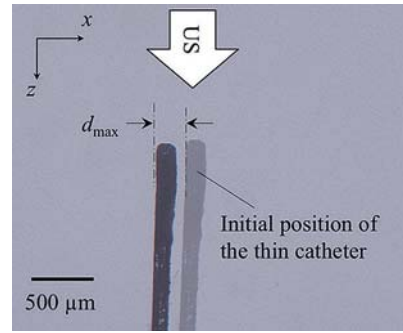


図5 屈曲前後の極細カテーテル先端の顕微鏡写真

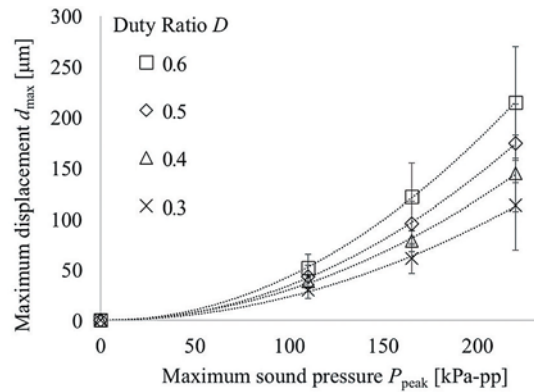


図6 焦点領域の最大音圧と極細カテーテルの最大変位の関係

同様の実験を、焦点領域の最大音圧を変化させて検証した。同時に、音波を照射/休止する時間配分 (Duty 比と呼ぶ) を調整して、カテーテルの最大変位を観測した。その結果を図6に示す。この結果より、カテーテルの変位は音圧の2乗に比例することが分かる。これは先行研究と同様の傾向であり、音圧の2乗は音波のエネルギーに比例するため、カテーテルが湾曲アレイプローブから放出されたエネルギーによって屈曲させられていることを検証することができた。

上記の実験で使用した音波のエネルギーと、生体に適用した際の安全性について考察する。今回は湾曲アレイプローブからの出力はパルス波ではなく、正弦波を使っており、上記の通り最大音圧 220 kPa-pp で Duty 比 60% の場合、出力パワー (音響インテンシティ) を計算すると最大 240 mW/cm² となる。日本超音波医学会の指針では、部位にも寄るが 750~1000

mW/cm²が生体に適用できる限界であるとしているため、今回示した数値は全く問題ないが、これを超えない範囲で検証していくことが必要である。

[今後の研究の方向, 課題]

湾曲アレイプローブを用いた音響放射力の検証について、今回はその作用を直接観察できる極細カテーテルを用いた。今後は生体応用を踏まえ、薬剤を含んだマイクロバブルや、治療機能を有する細胞の動態制御を血流中で行えるような実験系に発展させる。そのためには、カテーテル、マイクロバブル、細胞と言った制御対象のサイズ、質量に応じた音波の照射方法と、音波の設置場所を最適化することが必要である。前者については、まず血流中を想定した流速に対し、超音波音場の範囲から、制御対象が音場内を通過する時間が計算できる。これから、本稿で述べた焦点の移動距離、繰り返し周期、許容される最大音圧、Duty 比を考慮することが必要である。

後者については、対象部位にも依存するが、治療対象部位近辺の血管網構造の情報を的確に把握しておくことが必要である。特に生体は呼

吸変動や体動があり、正確な超音波照射位置の特定が困難となるため、画像処理技術やロボット技術との連携を踏まえ、研究を発展させていく所存である。

[成果の発表, 論文等]

1. 古谷飛鳥, 和田洸, 鈴木俊哉, 追立理喜, 望月剛, 榊田晃司, Johan Unga, 小田雄介, 鈴木亮, 丸山一雄:「音響放射力分布の時間変化を利用したナノバブルの局所的濃度操作法の実験的検証」, 日本超音波医学会第 90 回学術集会論文集, Vol. 44, Suppl., 2017 年, 宇都宮 (講演予定)
2. 榊田晃司, 追立理喜, 下村明栄, 和田洸, 望月剛, 小田雄介, 鈴木亮, 丸山一雄:「音場分布の空間移動に対する細胞-微小気泡凝集体の挙動観測とその解析」, 日本超音波医学会第 90 回学術集会論文集, Vol. 44, Suppl., 2017 年, 宇都宮 (講演予定)
3. Toshiya Suzuki, Takashi Mochizuki, Hidetaka Ushimizu, Shinya Miyazawa, Nobuhiro Tsurui, and Kohji Masuda: "Thin catheter bending to the perpendicular direction of ultrasound propagation using 2-dimensional array transducer," Japanese Journal of Applied Physics, Vol. 56, 2017 (in press)
4. 榊田晃司, 保坂直斗, 出町文, 宮澤慎也, 澤口冬威, 夏目薫, 望月剛:「音響放射力を利用した微小気泡および細胞の生体内デリバリーを目指して」, STATE OF THE ART 超音波診断・治療支援システム開発の最先端, 超音波医学, 2016