The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	超音波ハイパーサーミアの臨床応用に関する研究-第1編 基礎的検討-
Author(s)	小野, 誠治; 廣瀬, 哲雄; 柴, 徹 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1996, 56(4), p. 195-200
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20245
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

超音波ハイパーサーミアの臨床応用に関する研究
ー第1編　基礎的検討ー

小野　誠治[1)]　　廣瀬　哲雄[2)]
柴　　徹[1)]　　栗谷　耕児[1)]　　渡邊　克司[1)]

1）宮崎医科大学放射線医学教室　　2）同放射線部

Evaluation of Ultrasound Hyperthermia System with a Phantom Model

Seiji Ono[1)], Tetsuo Hirose[2)], Toru Shiba[1)], Koji Kuriya[1)] and Katsushi Watanabe[1)]

Ultrasound (US) hyperthermia is a local heating method that has recently been introduced into clinical practice. A prototype and modified version of this system using a phantom model (agar with bone inserted) were evaluated. The prototype system consists of a power delivery unit (0.5 MHz frequency) with a circulating cooled water bolus. This system heats a shallow area irrespective of power output, but has a tendency to overheat the phantom surface. We incorporated three modifications into the prototype. The modified type has three frequency applicators (0.5, 1.0, 1.5MHz) and a secondary bolus. Aluminum-urethane shields were used to cover the phantom surface located over bone preventing overheating of bone. By changing the applicator's US frequency, we could change the depth of the heating area. Overheating of the phantom surface and bone thus was avoided. These results suggest that our modified US hyperthermia system with multiple frequency applicators, a secondary bolus and aluminum-urethane shields provided a good heating pattern.

Research Code No. : *601.5*

Key words : *Hyperthermia, Ultrasound, Radiotherapy*

Received Aug. 28, 1995 ; revision accepted Dec. 19, 1995

1) Department of Radiology
2) Department of Radiation Technology Miyazaki Medical College

緒　　言

ハイパーサーミアは，今日悪性腫瘍の集学的治療の一方法として認められ，本邦でも多くの施設で行われるようになった[1)-5)]．ハイパーサーミアは大きく全身加温と局所加温の２つに分けられ，加温方法にもさまざまなものがある．しかし現在のところ本邦ではRF波またはマイクロ波などの電磁波を用いた局所加温が主流となっている[6)-9)]．このほかの加温方法の一つに超音波加温がある．超音波加温は欧米ではすでに臨床応用されているが，本邦ではこれまで積極的な研究は行われていなかった．しかし1986年（昭和61年）に通商産業省工業技術院が新しいがん治療用ハイパーサーミア装置の開発を民間委託し，その一つとして超音波加温装置の研究開発が行われた．その後1990年に臨床仕様機プロトタイプが製造された．

今回われわれは，このプロトタイプを臨床応用する機会を得た．そこで臨床導入前に行った加温特性把握実験および本装置を臨床応用する際に問題となる点を中心に基礎的検討を行ったので報告する．

加温装置概要

今回われわれが使用した装置は，超音波加温装置SHT-X（島津製作所製）である．Fig.1に装置の全体像を，Fig.2に同装置のブロックダイアグラムを示す．装置は大きく超音波加温コンソール，アプリケータおよび熱電対温度センサーの３つの部分からなっている．

(A)超音波加温コンソール

超音波コンソールは，さらに以下の７つの部分で構成される．

1)パーソナルコンピュータ（CRT，操作パネル，プロッターを含む）：超音波周波数，加温出力，加温時間，冷却水温度の設定および制御を行う．

2)高周波発振器：周波数0.5～2.0MHzの連続波．

3)高周波増幅器：最大出力400W

4)高周波電力計

5)基準温度発生器

Fig.1 Photograph of the Ultrasound Hyperthermia System

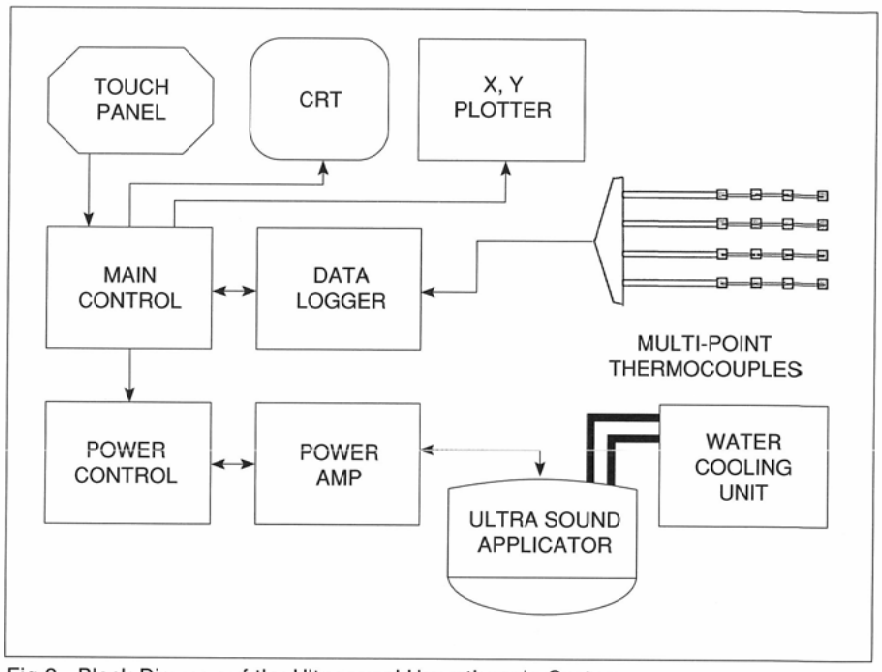


Fig.2 Block Diagram of the Ultrasound Hyperthermia System

6)脱気水タンク：冷却水を脱気し，これを貯留しておく．
7)冷却水循環装置：本体内に貯留した脱気冷却水(5℃～40℃で0.1℃きざみの設定が可能)をボーラス内に循環させる．

(B)アプリケータおよびボーラス

本体内の高周波発振器で発生させたRF波を，アプリケータ内の振動子で超音波に変換．これを非軸対称アルミレンズで加温目標部位に入射集束させ，組織内で発生する熱で加温する．なおプロトタイプ超音波加温装置の超音波周波数は0.5MHzである．アルミレンズの直径は12cmである．アプリケータの表面は，シリコンラバーで覆われており，この中を加温表面冷却用の脱気水が循環するボーラスになっている．

(C)熱電対温度センサー

テフロン被覆多点熱電対センサー(1cm間隔で4点測温可)1～4本を用いて測温する．測温データはコンソール内のパーソナルコンピュータに入力されCRT上に表示される．なお測定温度が50℃に達すると警告表示が出るようにプログラムされている．

以上がプロトタイプ超音波加温装置の基本的構造であるが，われわれはこれに十分な加温結果が得られるように，次の3つの変更を加えた．

①本体の変更：加温周波数は0.5MHz，1.0MHz，1.5MHzの3段階とし，それぞれ直径8cmおよび12cmの2種類，合計6種類のアプリケータを用意し，病巣サイズ，病巣深度に応じ使い分けられるようにした．

②加温範囲内に骨が存在するケースでは，加温前に骨を覆う皮膚面に0.03mmのアルミ箔と2mmの発泡ウレタンの合板(以下アルミ・ウレタンシールド)を貼付し，骨に超音波が入射しないようにした．

③超音波入射面積が広くとれるように，加温表面(実験ではファントム表面)に脱気水を満たした厚さ0.03mmのポリエチレンシートで作成した直径20cmのウォータバッグ(以下セカンダリーボーラス)を載せ，この中にアプリケータをセットした後に加温するものとした．

方　法

(1)加温特性

加温装置の加温パターンを知るため，音響学的に筋肉と等価な16cm×16cm×15cmの寒天ファントム(水：寒天：グラファイト＝92：4：4の重量比組成)を作成し，これを加温し，速やかにその縦断面を赤外線カメラ(日本電子社製JTG-3210サーモビュア)で測温した．得られた測温データから最高温度上昇T maxを求めた．なお加温パターンは視覚的に把握しやすいように温度分布表示した．加温前のファントム温度は20℃とした．加温出力は100W，200W，300Wおよび400Wの4段階とした．加温は熱拡散による影響をできるだけ小さくするため2分間とした．なお測温数値は3回の実験の平均値を採用した．

(2)超音波周波数変更の効果

0.5MHz，1.0MHz，1.5MHzの3つの異なった周波数のアプリケータで，加温特性実験と同じ寒天ファントムを加温し，その断面を測温した．

検討項目は，①最高上昇温度T maxおよび最高上昇温度点T max depth(加温表面から最高温度上昇までの距離(mm))②上昇温度の1/2となる加温範囲△T1/2 area(深さ方向の幅(mm)×横方向の幅(mm))および加温表面から△T1/2 areaの中心までの距離△T1/2 center depth(mm)である．

(3)アルミ・ウレタンシールドの効果

断面10mm×20mmの豚の肋骨を埋没したファントムを作

成した．これをアプリケータで直接加温した場合と，骨に超音波が入射しないようにアルミ・ウレタンシールドでファントム表面を覆った後に加温した場合の二通りでファントム縦断面の測温，温度分布表示を行い比較した．使用したアプリケータ周波数は1.5MHz，直径は80mm，加温は出力200 Wで２分間行った．

(4)セカンダリーボーラスの効果

頸部ファントム(直径12cmの円柱状)の側面に，アプリケータを直接押し当てて加温した場合と，セカンダリーボーラスを通して加温した場合の加温パターンを比較した．なお，アプリケータのボーラス内を灌流する脱気水およびセカンダリーボーラス内の脱気水温度はいずれも30℃に設定した．

結　　果

(1)超音波加温装置の加温特性

ファントム加温実験シェーマをFig.3(A)，測温データより作成した温度分布表示をFig.3(B)に示す．加温出力を100W，200W，300W，400Wと上げるにしたがい，T max は2.6℃，4.7℃，5.4℃，6.5℃と上昇した．加温直後のファントム縦断面の温度分布表示では，出力を上げるにしたがい加温部分と非加温部分の温度勾配は大きくなった．しかし加温範囲には変化は見られなかった．すなわち，出力変更に伴う加温パターンの変化はないことが分かった．しかし温度分布の等温線は，深部が比較的粗であるのに対し，加温表面近くは密であり温度勾配は急峻である．これに加温から測温までの間のファントム表面温度の低下を考慮に入れると，加温表面および加温表面近くは，かなり高温となっていることが分かる．

(2)超音波周波数の変更の効果

超音波周波数を0.5MHz，1.0MHz，1.5MHzと変えて寒天ファントム加温したときの温度分布表示をFig.4に示す．また周波数別のT max，T max depth，△T1/2 area，△T1/2 center depthの関係をTable 1に示す．T maxおよびT max depthについて見ると，出力200Wで２分間加温したファントムのT maxは，周波数0.5MHz，1.0MHz，1.5MHzそれぞれ5.3℃，8.0℃，12.6℃であり，周波数が増すにつれTmaxも大きくなった．しかしT max depthは，周波数が0.5MHz，1.0MHz，1.5 MHzと増しても明らかな変化は見られなかっ

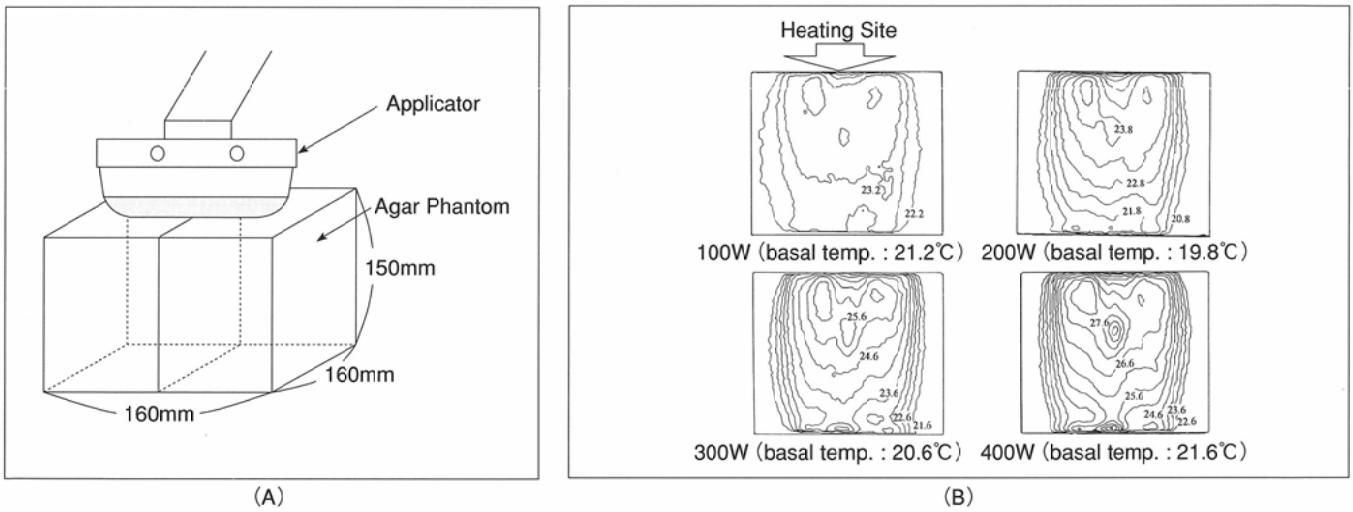


Fig.3　(A)Schema of Experimental Setup Showing an Ultrasound Applicator and Agar Phantom (B)Effect of Power Output on Thermal Distribution Obtained from Thermography of the Agar Phantom

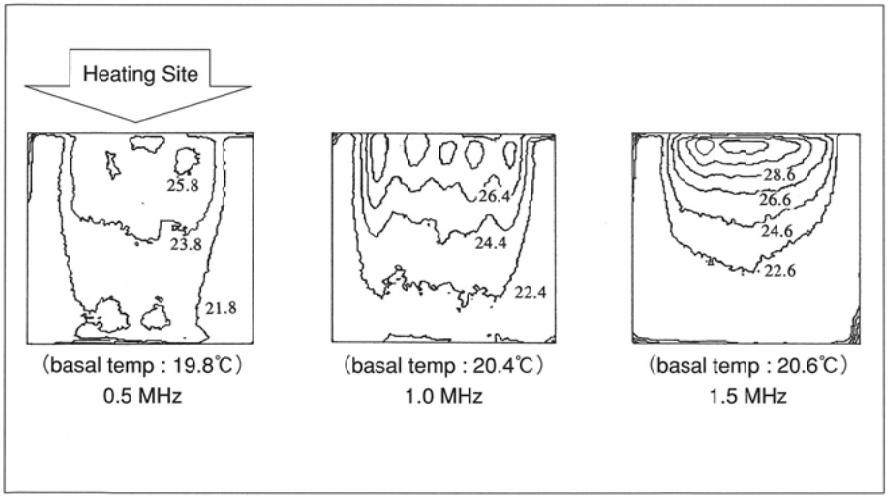


Fig.4　Effect of Ultrasound Frequency on Thermal distribution obtained from Thermography of the Agar Phantom

た．T1/2 areaおよび△T1/2 center depthについて見ると，周波数が0.5MHz，1.0MHz，1.5MHzと増すにつれ△T1/2 areaは100mm × 107mm，87mm × 114mm，65mm × 114mmと縮小し，また△T1/2 center depthはそれぞれ103mm，51mm，36mmと浅くなった．すなわち周波数が増すにつれ加温領域が浅層部に移動し，かつ狭い範囲が加温されることが分かる．

Table 1 Effect of Changing Ultrasound Frequency on Temperature and Depth of Heated Area

Frequency (MHz)	Result			
	T max (deg.)	T max depth (mm)	△T1/2 center depth (mm)	△T1/2 area (mm×mm)
0.5	5.3	6	103	100×107
1.0	8.0	10	51	87×114
1.5	12.6	8	36	65×114

(3)アルミ・ウレタンシールドの効果

骨埋没ファントムを直接加温したときと，埋没骨表面をアルミ・ウレタンシールドで被覆したうえで加温したときの加温実験シェーマおよび加温後のファントムの温度分布をFig.5に示す．骨埋没ファントムをそのまま加温したものでは，骨および骨周囲が温度上昇領域となったが，骨表面をアルミ・ウレタンシールドで被覆したものでは，骨および骨周囲に高温領域は見られず，超音波が入射した領域が比較的均等に加温されている．

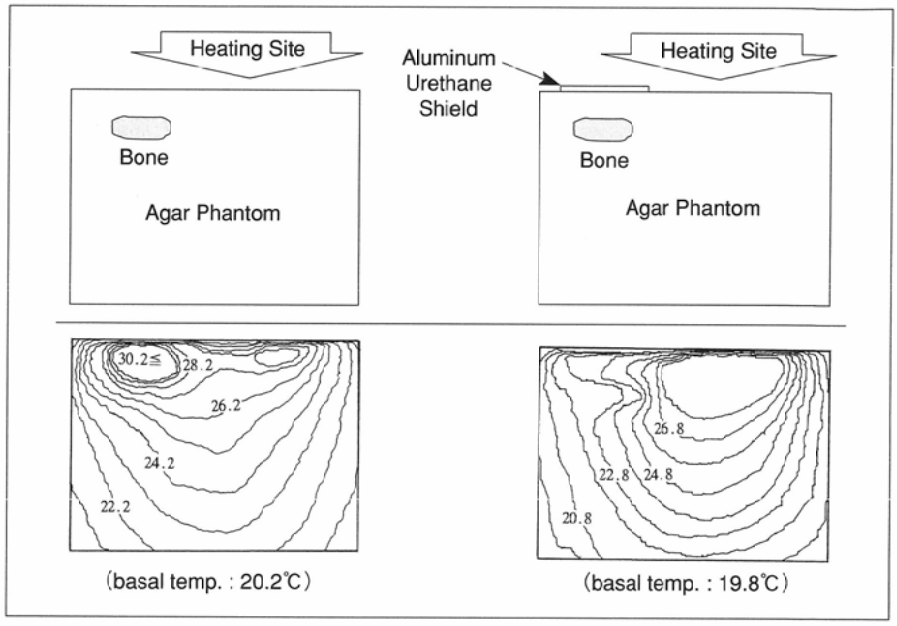


Fig.5 Experimental Schema Showing the Effect of an Aluminum-urethane Shield on Thermal distribution

(4)セカンダリーボーラスの効果

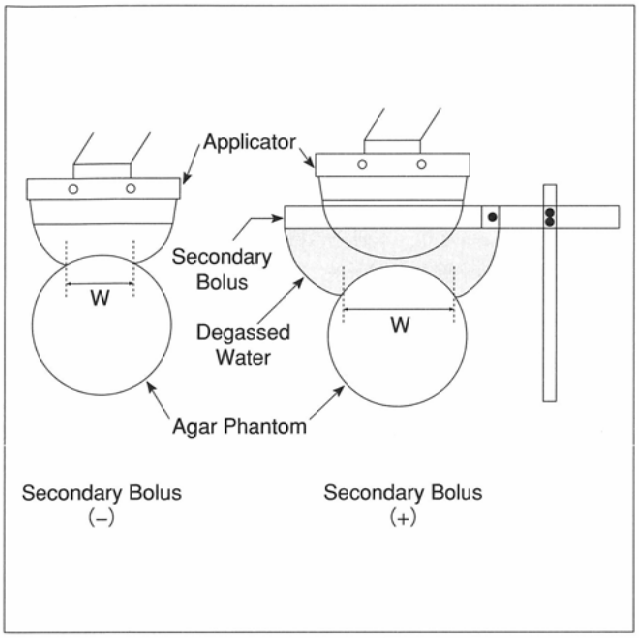
周波数0.5MHz，1.0MHz，1.5MHzのアプリケータを用い，セカンダリーボーラス未使用時，使用時の加温実験シェーマをFig.6(A)に，加温直後の温度分布をFig.6(B)に示す．温度分布から，セカンダリーボーラスを使用することにより，狭い範囲が集中的に加温されるのでなく，より広い領域が緩かに加温されることが分かる．

考　　察

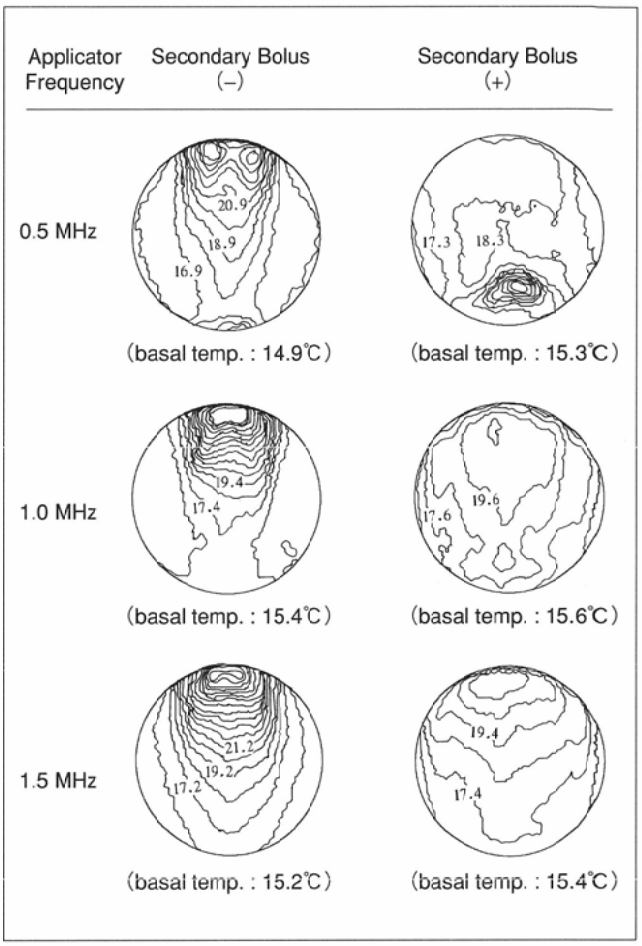
ハイパーサーミアは，その生物学的効果が証明され，癌の集学的治療法の一つとして広く認められるところとなった[9), 10)]．ハイパーサーミアは大きく全身加温と局所加温の2つに分けられるが，本邦では現在のところマイクロ波あるいはRF波を用いた電磁波局所加温が主流となっている．この他の加温方法の1つに超音波加温がある．超音波加温は電磁波加温に比べエネルギーの集束性や深部透過性が優れているなど利点も多く，欧米諸国ではすでに臨床現場に導入されている[11)-18)]．最近本邦でも超音波加温の臨床応用の検討が進められ，今回われわれの施設でも超音波加温装置を使用する機会を得た．

われわれの使用した装置は，本邦では初めて加温エネルギーに超音波を用いたプロトタイプ超音波加温装置である．本装置の開発を手掛けた伊藤ら[19)]は，音響学的筋肉等価の寒天ファントムを周波数0.5MHz，最大出力400Wで加温した場合，直径5cm，深さ5cmまでの表層部加温が可能であり，また深部にホットスポットは生じなかったと報告している．しかし実際臨床では加温対象となる病巣は，部位，大きさ，形状ともにさまざまである．そこでわれわれは臨床応用に先立ち，加温範囲，加温深度および出力の加減に伴う加温パターンの変化についてファントム加温実験を行った．結果は加温出力を100W，200W，300W，400Wと上げるにつれ，加温領域内の最高上昇温度も2.6度，4.7度，5.4度，6.5度と上昇した．しかし最高上昇温度ポイントは，加温出力を上げても加温表面より5～6cmと一定であり，T max 1/2 depthについても12～14cmとほぼ一定であった．すなわち加温出力を変えても加温パターン，加温深度には変化がないこと，また加温出力を加減することにより温度上昇の調節が可能であることが分かった．しかし一方，プロトタイプ超音波加温装置をそのまま使用した場合，加温表面にホットスポットが生ずる可能性も示された．

超音波を加温エネルギーとして利用する際の副作用に骨痛が挙げられる．加温領域内に骨が存在する場合，超音波が骨表面で乱反射，吸収を起こし発熱するため骨痛が出現するものと考えられており[12), 14), 18), 20)-24)]，防止が難しい副作用と考えられている．



(A)



(B)

Fig.6　(A)Schema of the Experimental Setup Showing the Secondary Bolus. (B)Thermal Distribution with or without the Secondary Bolus

以上から，超音波加温装置を臨床応用し，良好な加温状況を得るには，加温表面の過熱対策と骨痛対策を考慮しておく必要がある．

加温特性把握実験から，本装置は出力を変えても加温深度はほぼ一定であることが判明した．これは加温領域が安定しているという長所があるが，逆に加温深度が限られるという短所でもある．超音波は周波数が低い場合は深部まで到達しそこで吸収される，しかし周波数が高くなると浅層部で吸収される[25]．そこで超音波周波数を可変化することで加温深度が調節できないか，0.5MHzだけでなく1.0MHz，1.5MHzを加え３種類のアプリケータを作成しファントム実験を行った．その結果，周波数を高くすると△T1/2 center depthは浅く，△T1/2 areaは狭くなり，超音波の周波数を可変化することで，加温深度の調節が可能になることが示唆された．この結果は，病巣より下層に骨が存在するケースの加温で大いに役立つ．すなわち，病巣より深層部に骨が存在しても，病巣のみの加温が可能となることを示している．

次に加温装置本体以外の変更点について述べる．まず骨過熱の防止策として，深部に骨が存在する場合は，上記の周波数の変更で対応できそうである．しかし骨が浅層部にある場合は周波数の変更も役立たない．そこで考案したものがアルミ・ウレタンシールドである[26]．これは骨が浅層部に存在する場合に，骨に超音波が入射しないよう骨を覆う皮膚表面に貼付するものである．アルミ箔は超音波を完全に遮断する．しかしアルミ箔自体は超音波を遮る際に発熱し，直接皮膚に貼付すると皮膚表面が過熱する．そこでアルミ箔の裏面に発泡ウレタンを貼り合わせ，アルミ箔と皮膚の間に断熱効果を期待し空気層を介在させた．これがアルミ・ウレタンシールドの原理である．アルミ箔の厚さは0.03mm，ウレタン板の厚さは2mmが最適であった[26]．アルミ・ウレタンシールドの有効性についての実験結果がFig.5である．しかし，骨の真下に病巣がある場合はいずれの方法でも超音波加温は難しく，今後さらに検討の必要がある．

最後に，ファントム実験結果から予測される，加温表面の過熱対策について述べる．加温表面の過熱原因は次のように考えられる．本加温装置は，アプリケータを直接皮膚面(ファントム表面)に押し当て，超音波を入射集束させて加熱するものである．したがってアプリケータ表面と加温皮膚表面の接触面積が狭いまま病巣を加温しようとすると，単位面積当たりの入射超音波は多くなり，病巣が加温されるより前に加温表面が加熱されることになる．したがって十分な超音波が入射できるためには，アプリケータと加温表面の接触面積はできるだけ広く確保する必要がある[27]．Samulskiらはアプリケータ表面のボーラスの硬度を下げることにより，アプリケータと加温表面の接触面積を増やす工夫をしている[17]．しかしアプリケータ表面を覆うボーラス表面は内部を灌流する冷却水を支持する必要があるためある程度の硬度が要求される．われわれの考案したセカンダリーボーラスは，加温表面にゼリーを塗布しこの上に少量の脱気水を満たしたウォーターバッグを置き，病巣(ファントム)が脱気水中に存在する状況を作ったものである．加温はこのウォーターバッグの中に直接アプリケータを入

れ，できるだけ広い面積を通して腫瘍内に超音波を入射させることができる．これを証明したものが実験(4)である．セカンダリーボーラスの使用により加温中心は加温表面より深部に移動し，加温表面の過熱は防止でき，かつ比較的広い範囲の加温が可能であることが分かった．

結　語

本邦で初めて臨床仕様で開発された超音波加温装置の加温特性把握実験および副作用対策実験を通して，超音波加温装置の基礎的検討を行った．この結果，周波数0.5MHz，最大出力400W，アプリケータ直径12cmの超音波加温装置は加温表面から5～6cmを中心とする比較的浅層部の加温が可能であることが分かった．しかし周波数を0.5MHz，1.0MHz，1.5MHzの3種類に可変化すること，アルミ・ウレタンシールド，セカンダリーボーラスを用いることで，より良好な加温が得られると思われた．

謝　辞

稿を終えるに当たり，本研究の機会を与えて下さった島津製作所医用機器研究所 橋本泰嗣所長，高山直彦氏，佐野孝之氏はじめ所員の方々，またハイパーサーミアの臨床に関するさまざまな助言をいただきました京都大学医学部放射線医学教室 平岡真寛先生に心より御礼申し上げます．

本論文の要旨は，第9回日本ハイパーサーミア学会(1992年9月，金沢)および第47回日本医学放射線学会総会(1993年4月，横浜)第18回国際放射線学会(1994年1月シンガポール)にて発表した．

文　献

1) 阿部光幸：現状の概観と問題点，図説臨床癌シリーズ　18癌と温熱療法，p.6-10，メジカルビュー社，1987.
2) 日本ハイパーサーミア学会・QA委員会・渉外委員会：「ハイパーサーミアの使用状況と臨床評価に関する調査アンケート」調査報告．日本ハイパーサーミア誌　5：329-334, 1989.
3) 松田忠義，金井　寛，田中敬正，他：わが国の局所温熱療法の現況，－全国アンケート調査の解析－，日本ハイパーサーミア誌　9：267-280, 1993.
4) 平岡真寛，西村恭昌，増永慎一郎，他：温熱併用放射線療法の現況，癌と化学療法　20：591-596, 1993.
5) 松田忠義編：ハイパーサーミアマニュアー効果的な温熱療法を実施するために－マグプロス出版．p.1－97, 1991.
6) 斉藤正男：加温装置について，図説臨床癌シリーズ　18癌と温熱療法，p.11-16，メジカルビュー社，1987.
7) 加藤博和，石田哲哉：加温装置－RF－，放射線医学大系，特別巻3　ハイパーサーミア，p.43-61，中山書店，1985
8) 菊池　眞，根岸直樹：加温装置－マイクロ波，超音波－，放射線医学大系，特別巻3　ハイパーサーミア，p.43-61，中山書店，1985
9) Hahn G : Hyperthermia and Cancer. Plenum Press, New York, 1982
10) 菅原　努：ハイパーサーミアの歴史と背景，放射線医学大系，特別巻3　ハイパーサーミア，p.3-6，東京，1987
11) Hahn GM : Ultrasound for the induction of localised hyperthermia. Int J Radiation Oncology Biol Phys 4：1117-1118, 1978
12) Marmor JB, Pounds D, Postic TB and Hahn：Treatment of superficial human neoplasm by local hyperthermia induced by ultrasound, Cancer 43：188-197, 1979.
13) Corry PM, Spanos WJ, Tilchen EJ and Amrouret E P : Combined Ultrasound and Radiation Therapy Treatment of Human Superficial Tumors. Radiology 145：165-169, 1982
14) Meyer JL : Ultrasound hyperthermia the Stanford experience. Front Radiat Ther Onc 18：126-135, 1984
15) Shimm DS, Hynynen KH, Anhalt DP, et al:Scanned focussed ultrasound hyperthermia：Initial Clinical Results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15：1203-1208,1988
16) Hynynen K, Shimm D, Anhalt D, et al：Temperature distributions during clinical scanned, focused ultrasound hyperthermia treatment Int J Hyperthermia 6 : 891-908, 1990
17) Samulski TK, Grant WJ, Oleson JR, et al：Clinical experience with a multi-element ultrasonic hyperthermia system：analysis of treatment temperatures. Int J Hyperthermia. Vol.6, No.5：909-922, 1990
18) Harari PM, Hynynen KH, Roemer RB, et al：Development of scanned focused ultrasound hyperthermia：Clinical response evaluation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21：831-840, 1991
19) 伊藤　忠，宮川道夫，金井　寛，他：浅層部から深部までの加温を目的とした超音波加温装置．日本ハイパーサーミア誌　6：394-401, 1990
20) Dewey WC, Hopwood LE, Sapareto SA, et al：Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation. Radiology 123：463-474, 1977
21) Corry PM, Barlogie B, Tilchen EJ, Armour EP：Ultrasond-induced hyperthermia for the treatment of human superficial tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 8：1225-1229, 1982.
22) Kapp DS, Fessenden P, Samulski TV et al：Stanford University institution all report. Phase I evaluation of equipment for hyperthermia treatment of cancer. Int J Hyperthermia 4：75-115, 1988
23) Lele PP : Advanced ultrasonic techniques for Local Tumor Hyperthermia. Radiologic Clinics of North America 27 : 559-575, 1989
24) 菊池　眞：加温装置－超音波加温－，放射線医学大系，特別巻3ハイパーサーミア，p.62-80，中山書店，東京，1985
25) Hynynen KH：Biophysics and Technology of Ultrasounds Hyperthermia：Methods of External Hyperthermic Heating. p.61-115, Springer-Verlag Berlin Heidelberg,1990
26) 廣瀬哲雄，小野誠治，渡邊克司，他：超音波シールド物質の検討．日本ハイパーサーミア誌　9：201, 1993
27) 廣瀬哲雄，小野誠治，西川　清，他：超音波加温装置による頸部ファントム中の温度分布．日本ハイパーサーミア誌　8：207, 1992