

薬生機審発1228第1号
平成30年12月28日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業の
成果に基づき策定された留意点の公表について
（イメージガイド下強力集束超音波治療装置ガイドライン）

厚生労働省では、革新的な医薬品、医療機器及び再生医療等製品の実用化を促進するため、平成24年度から、最先端の技術を研究・開発している大学・研究機関等において、レギュラトリーサイエンスを基盤とした安全性と有効性の評価方法の確立を図り、ガイドラインの作成を行うとともに、大学・研究機関等と独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）及び国立医薬品食品衛生研究所の間で人材交流を実施する事業を実施してきたところです。

今般、東北大学大学院医工学研究科（総括研究代表者：出江紳一）及び東京大学大学院工学系研究科（総括研究代表者：光石衛）における検討を経て、下記の留意点が別添のとおり策定されましたので、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管内関係事業者に対して周知方御配慮願います。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、一般社団法人米国医療機器・IVD工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器・IVD委員会委員長、国立医薬品食品衛生研究所所長宛て送付することを申し添えます。

記

イメージガイド下強力集束超音波治療装置ガイドライン

1. この留意点は、現時点で考えられる評価法の一例として示したものであり、製造販売承認申請において必ずしも当該評価方法による評価の実施を求めるものではないこと。評価方法の選択等については、必要に応じてPMDAの対面助言を活用すること。
2. 革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業におけるロードマップ等においてはPMDAのホームページ
(<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/facilitate-developments/0001.html>)を参照されたい。

イメージガイド下強力集束超音波治療装置ガイドライン

1. はじめに

日本における平成 23 年の死因の第一位は悪性新生物（癌）で 35 万 7 千人に上る。悪性新生物は昭和 56 年以降、死因の第一位を占め続けており、全死亡者 125 万人のおよそ 3.5 人に一人は悪性新生物で死亡したことになる。一般的に癌の罹患率は年齢と共に上昇しており、この状況は高齢化社会の特徴と言える。

現在におけるがん治療の三大療法は「外科療法」「化学（抗がん剤）療法」「放射線療法」である。様々な低侵襲治療方法があるなかで、強力集束超音波の熱作用、非熱作用という物理現象による治療である強力集束超音波治療は放射線治療と異なり繰り返しの加療が可能であり、入院を必要としない日帰り治療により、医療費の削減、社会的損失の低減、患者の QOL 向上が期待されている。

強力集束超音波の生体作用を用いた治療は 1950 年頃から始まっており、1957 年の定位脳手術、1965 年の脳下垂体手術などの先駆的研究が行われたが、治療の進行をモニタする手段を欠いたため、術式として確立することはなかった。それが MRI や診断用超音波などの治療モニタ手法を伴って再び登場するのは 1990 年代のことである。その後、前立腺対象の装置が 2001 年に欧州で、子宮筋腫対象の装置が 2004 年に米国、2009 年に日本で承認、上市されている。

強力集束超音波装置は主に良性疾患に使われており、子宮筋腫の他、子宮繊維症、乳腺線維腺腫、甲状腺結節、副甲状腺機能亢進症などの治療用への応用が進んでいる。また、近年では前立腺癌や乳癌、脳腫瘍などの癌性疾患にも対象を広げており、骨転移癌の疼痛緩和治療なども行われている。

本ガイドラインはイメージガイド下強力集束超音波治療装置についての安全性と有効性を、科学的根拠に基づいて適正かつ、迅速に評価するための留意すべき事項及びその評価方法を示し、その実用化促進を図るものである。

2. 本ガイドラインの対象

本ガイドラインは、強力集束超音波を用いた加熱凝固作用により癌等の腫瘍又はその周囲組織を凝固・壊死させる強力集束超音波治療装置及び治療モニタリング装置による治療の安全性・有効性評価を対象とする。また、音響キャビテーション援用超音波治療装置については、熱的作用による治療の安全性・有効性評価を対象とする。キャビテーションや薬剤併用時の化学的作用等、有効性評価において他の要素を必要とする場合は対象としない。

開発する装置が本ガイドラインに該当するか判断し難い場合は、厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課に相談すること。

3. 用語の定義

(1) 超音波治療装置

基本的には超音波によって生じた物理的作用により患部治療を行う機器である。例えば、強力集束超音波治療装置や音響キャビテーション援用超音波治療装置を指す。

(2) 強力集束超音波治療装置

機械的、熱的、または一般的な物理、化学、生化学的効果を持つ超音波の作用を通し、生きている組織または液体、気泡、微小カプセルなどの生体組織ではない要素を破壊、分裂、または本来の性質を奪う意図を備えた患者治療目的の超音波を発生する機器。超音波治療エネルギー発生部と超音波治療エネルギー制御部から構成される。

(3) 音響キャビテーション援用超音波治療装置

超音波により局所的に発生させた音響キャビテーションにより治療効果を増強する装置。

(4) 治療モニタリング装置

患部のイメージング機器及びナビゲーション機器等

(5) イメージング機器

超音波やMR等を用いて、病変部及びその周辺組織を画像化する装置。組織形態やその時間変化を画像化することや、集束超音波の治療部位内での焦点を推定する画像等を取得することも可能である。

(6) ナビゲーション機器

超音波治療装置を治療標的部位へと誘導する装置等。対象に対して超音波エネルギーを集束させるための位置や方向の決定を行い、安全域や危険域を考慮しながら、的確に治療を遂行する支援を行う。

4. 本ガイドラインの位置づけ

本ガイドラインは技術開発の著しい低侵襲治療機器を対象としているため、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えうる点について示したものである。従って、今後の技術革新や知見の集積等をもとに改定されるものであり、申請内容について拘束力を有するものではない。イメージガイド下強力集束超音波治療装置の評価に当たっては個別の製品の特性を十分に理解したうえで、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

なお、本ガイドラインのほか、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

5. 評価に当たって留意すべき事項

(1) 基本的事項

① 開発の経緯、品目の仕様、当該品目及び類似品の国内外での使用状況、臨床的な位置づけ、設計開発とシステムの原理、目標とされる使用方法等を明確にすること。また、考慮すべきリスクと期待される効果とのバランスについて評価すること。

② 以下の事項を参考に、システム全体の設置、運用に当たっての留意事項等について評価すること。

(ア)設置性：重量、寸法、転倒防止対策

(イ)移動性：動力移動手段の有無、固定手段

(ウ)静粛性：騒音、振動への対策

(エ)性能維持：始業点検、保守点検、定期点検

(オ)トレーニング：医療従事者に対するトレーニングの要否とその内容

(カ)安全機構：緊急停止機能、停止中の患者及び医療従事者の安全、再稼動条件、誤操作防止
(フェールセーフ、フールプルーフ)

(キ)他の医療機器との相互作用

(ク)ソフトウェアのライフサイクル管理

(ケ)添付文書：使用者向け操作マニュアル等の文書化の適切性

(2) 非臨床試験

以下に示す試験等を通して、装置の安全性及び性能の評価を適切に行うこと。また、装置に含

まれる生体画像取得部分の性能、機能等の品質については必要に応じて関連するガイドライン、認証基準に準じて評価すること。

1) 安全性に関する評価

a) 共通事項

- (ア) 電気的安全性及び電磁両立性 (参考: IEC 60601-1、IEC 60601-1-2、JIS T 0601-1、JIS T 0601-1-2、IEC 60601-2-62 等)
- (イ) 機械的安全性 (アーム等の耐荷重性を含む。) (参考: ISO 10218-1 等)
- (ウ) 品質マネジメント、リスクマネジメント (参考: JIS Q 13485、JIS T 14971 等)
- (エ) 安全機構の種類、構造及び妥当性
 - ・アラーム (種類、表示) (参考: IEC 60601-1-8、JIS T 60601-1-8 等)
 - ・緊急停止対策 (参考: ISO 10218-1、ISO 13850、IEC 60204 等)
 - ・緊急停止装置及びその構造
 - ・緊急停止する条件 (術者の意に反する誤動作、安全機構作動時等)
 - ・停止中の患者及び医療従事者への安全性の確保 (装置姿勢保持等)
 - ・緊急停止後装置の再稼働の容易性
 - ・誤動作予防対策 (ユーザーインターフェース)

b) 治療用ベッド及び患者接触部

- (ア) 生物学的安全性 (参考: ISO 10993-1、JIS T 0993-1 等)
- (イ) 機械的安全性: 強度、トルクその他
- (ウ) 安定性
- (エ) 耐久性 (施行回数による安全域、腐食対策、発熱対策等を含む)
- (オ) 微生物汚染等の防止 (参考: 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準に関する省令 (平成 16 年厚生労働省令 169 号))
- (カ) 溶出物 (参考: JIS T 3212 滅菌済み輸血セット)
- (キ) 電気的安全性 (絶縁性)

2) 性能に関する評価

a) 装置の基本的性能

- (ア) 超音波治療エネルギー発生部 (参考: IEC 60601-1、JIS T 0601-1、IEC 60601-2-62 等)

以下の項目を評価するにあたっては、脱気水中で行うこと。実際に治療に利用するにあたっては、音波は非線形伝搬のために歪みが生じるので、準線形条件下での計測によって外挿すること。

- ・超音波の音場分布 (参考: IEC TS/62556 等、附属書 1 を参照)
- ・超音波の集束位置の精度
- ・超音波トランスデューサの出力効率 (入力電圧、実効値等)
- ・超音波の総パワー (参考: IEC 62555 等)
- ・焦点領域の大きさ
- ・ビーム走査の性能
- ・音響カップリング

(イ) 治療モニタリング装置部

- ・超音波診断画像（参考：IEC 60601-2-37、JIS T 0601-2-37、JIS T 1501 等）
- ・MRI（参考：IEC 60601-2-33、JIS Z 4951 等）

b) 装置の治療用機器としての性能

設定した照射・熱凝固部位と実際に照射・熱凝固された部位がどの程度一致しているか十分に示すこと。設定した照射・熱凝固部位が実際に照射・熱凝固された部位に内包されており、かつ、実際に照射・熱凝固された部位が設定した照射・熱凝固部位を過剰にはみ出していないこと。以下(ア)(イ)の項目を評価するにあたっては、後述の①数値シミュレーション試験、②生体模擬ファントム試験、③動物試験を参照すること。各評価項目に適用する方法論の選択理由と妥当性を科学的根拠に基づき説明すること。具体的には、臨床を模した評価や動物試験のみでは探知できないパラメータの評価により、動物試験や臨床試験前の試験デザイン立案に用いることが想定される。

(ア) 超音波治療エネルギー制御部

- ・熱凝固能（音場分布、温度分布、照射時間と冷却時間設定等を含む）
- ・焦点逸脱特性（補正方法、焦点間隔、セーフティマージン設定の妥当性を含む）
- ・熱的ドーズ量（皮膚、深部組織等：附属書2を参照）
- ・トランスデューサ周囲媒体温度制御
- ・トランスデューサと照射対象部位との相対位置精度（保持機構等の位置決め精度を含む）

(イ) 治療モニタリング装置部

- ・キャビテーション検出能
- ・断層像、温度、凝固などのモニタリング（リアルタイム性等を含む）
- ・音響カップリング

① 数値シミュレーション試験

生体から得られる情報（空間、時間、物理量）が限られているので、計測値を利用しつつ数値シミュレーションで補完、推定することや、生体には個体差があることを考慮し、文献値や患者固有のデータに基づき、シミュレーションによる生体作用の生じる領域の分布を示すことなどが想定される。数値シミュレーション試験により評価を行う場合には、下記の事項に留意して適切な評価を行う。

- ・シミュレーションモデルによる評価を選択した根拠が妥当であるか
- ・評価に用いるシミュレーションモデルとその使用法（モデル、条件、入力等）が妥当であるか
- ・シミュレーション結果の解釈が妥当であるか

② 生体模擬ファントム試験（附属書3を参照）

対象とするファントムの選定にあたっては、試験の目的をふまえ、生体模擬材料の音響特性（音速、密度、減衰等）、熱特性（比熱、熱伝導率）に留意すること。結果の評価においては、血流による熱拡散等の影響についても留意すること。

③ 動物試験

動物試験を実施する必要性について考察すること。動物試験を行う必要性が認められた場合は、下記の事項に留意して適切な評価を行うこと。

(i) 試験動物

- ・動物の種類とヒトへの外挿性（解剖学的、生理学的特徴等）
- ・動物の手術手法と臨床における手術方法との比較考察

(ii) 試験プロトコール

- ・評価項目、評価基準、評価方法、評価期間及び評価者
- ・計測データ（生理学的、機械的、音響的、熱的及び電気的データ等）
- ・例数の設定とその妥当性

(iii) 評価にあたって考慮すべき点

- ・処置の達成状況（処置領域の肉眼病理観察や組織病理評価等）
- ・システムの性能に係る設計仕様の満足度
- ・治療状況（治療状況の可視性や治療中の温度、熱凝固域、血流量、音響カップリング、キャビテーションや沸騰などの生成等の空間的広がりや時間的な変化等の評価を含む）
- ・生体に対する有害事象の程度及び頻度
- ・動物実験で確認する項目に関わる機器不具合

(3) 臨床試験

1) 治験の要否

医療機器の臨床的な有効性及び安全性が性能試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等のみによっては評価できない場合に臨床試験（治験）の実施が必要となり、臨床試験成績に関する資料の提出が求められる。また、その使用目的、性能、構造等が既存の医療機器と明らかに異なる場合については、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要である。治験は、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成17年3月23日厚生労働省令第36号：医療機器GCP省令）を遵守して行うこと。

2) 試験デザイン

試験デザインは、治験機器の臨床的位置づけ及び試験の目的を踏まえて、適切に計画される必要がある。基本的には、既存治療等を対照としたランダム化比較試験が望ましい。仮に、妥当な歴史対照が既に存在する場合は、それとの比較が受け入れられる可能性があるが、それを求める場合には、患者背景、時代背景その他を踏まえて、本邦での有効性及び安全性を評価するに当たって比較が適切であると判断できる根拠を示すこと。また、治験機器の有効性評価にあたり、シヤム治療群の設定を必要とする場合は、治療対象と倫理性を考慮して検討すること。

3) 症例数

臨床試験の目的や主要評価項目等を踏まえ、科学的根拠に基づき、当該医療機器の有効性、安全性の評価に適切な症例数とする。希少疾病用医療機器等、適応疾患の症例自体が少ない等の事情がある場合には、事情を勘案して妥当な治験計画をたて、評価可能で実施可能な症例数を検討すること。なお、比較対照をおく場合に当たっては、統計学的に症例数を設定する必要があることに留意すること。また、信頼できる海外データを承認申請の添付資料として使用できることが

あるが、そのみで臨床評価を行うことができるかどうかについては十分に検討すること。

4) 評価期間

治療を受けた時期の疾患進行度や特徴等に応じて適切な時期に評価を行うこと。

5) 有効性評価

基本的には、治療直後の急性期成功率及び治療後一定期間経過後の治療効果が既存のデバイスと比較して優れる若しくは劣らないことを示すが、機器の特徴によっては、この限りではない。また、臨床的位置づけによっては、既存の機器と同等の臨床的な有効性を示すことが必須で無い場合も想定され、各機器のリスクベネフィットバランスを勘案した総合的な評価が望まれる。

6) 安全性評価

治験機器の安全性は、開発コンセプトも踏まえて、適切な評価項目が設定される必要がある。機器の具合が悪くなる「不具合」のみではなく、「有害事象」も評価する必要がある。以下の事項に留意して治験の計画を立案すべきである。

a) 術者の習熟度の影響と推奨される手技

手術時間等の評価項目は、術者の習熟度、技量等により大きく影響を受けることが考えられる。個々の術者の習熟度のばらつき等による機器の評価への影響を防ぐため、推奨される手術手技を明示し、特殊な手技の場合には一定のトレーニングを経た術者により治験を行う等の配慮が必要である。

b) 有害事象

有害事象とは、「治験機器又は製造販売後臨床試験機器との因果関係の有無に関わらず、当該治験機器又は製造販売後臨床試験機器の使用時に、被験者、使用者その他の者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又は障害並びにその徴候（臨床検査値の以上を含む）」をいう（ただし、被験者以外の者に生じたものについては、治験機器又は製造販売後臨床試験機器の使用による影響と疑われるものに限る）。対象となる手術内容によって発生する有害事象の内容やその発生頻度は異なるが、発現頻度及び重篤度を評価し、発生した有害事象が装置固有の問題に起因するものであるか、術者の手技によるものであるか等の考察をする必要がある。

c) 不具合

被験機器の不具合については、発現内容、頻度、重篤度等を評価する。不具合に対して講じられた安全対策等については、その妥当性も含めて説明する必要がある。

HIFU の非臨床評価項目における安全性・有効性の

基本的考え方に関する附属書

1. 光学技術を用いた超音速 3 次元音場評価方法
2. サーマルドース推定
3. HITU の性能評価において対象とするファントムの考え方

附属書 1. 光学技術を用いた超音速 3 次元音場評価方法

1-1. 光位相 CT を用いた超音速 3 次元音場計測

1. 意味

現実的な計測時間範囲内において治療に用いられる音場の 3 次元計測を可能とする。

2. 意義

治療対象たる生体が 3 次元であるから、超音波治療機器の作用による治療効果と副作用を推定するために最も重要な超音波音場は、本来、3 次元データが提供されるべきである。ところが、ハイドロフォンを機械走査する従来の音場計測方法でこれを行うとすると、1 条件 10 日程度の長い時間を要する。そこで、従来、承認申請機器に添付されてくる音場計測値は、現実的な時間で計測可能な 2 ないし 3 方向の 1 又は 2 次元のものであった。

これらの計測値から音源のパラメータを推定し、それを基に数値計算又は解析的計算により 3 次元音場を推定し、それを基にさらに 3 次元温度場を推定してサーマルドーズを求めた結果は、臨床的治療結果を説明することが経験的に確認されている。すなわち、これらの計測結果は、次元が欠けているため、それを計算により補う工夫によって、ようやく有効に生されてきた。

このような従来法に比べ、光位相 CT を用いた音場計測法は、3 次元の実測値、又は音波伝播方向に垂直な断面の 2 次元の実測値を、計測時間において 3 桁、データ処理時間を含めても 2 桁短い所要時間で提供できる。

3. 理論

水の光の屈折率は圧力によって変化する。その変化は圧力に関して、医用超音波に用

Optical Phase Shift Caused by Ultrasonic Field

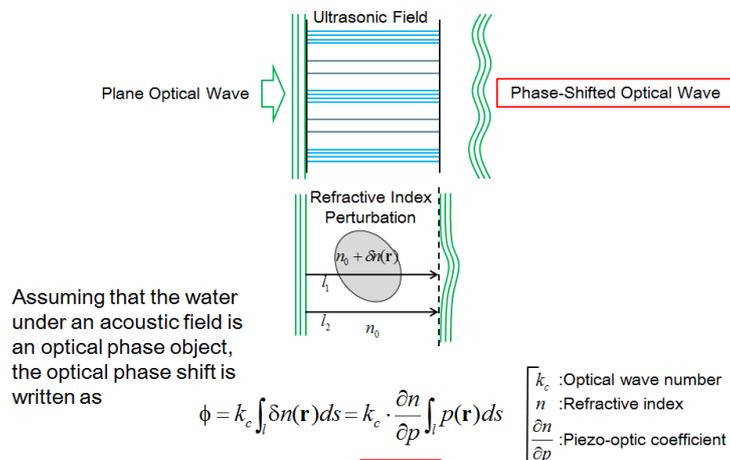


図 1 音場を通過した光の位相シフト

いられる音圧の範囲において比例的である。その結果、音圧分布をもつ水を透過した光の位相は、その透過経路の音圧の積分値に比例して図1のようにシフトする。

そこで、音圧分布をもつ水を透過した光の位相の2次元空間分布を、音場を取り囲むように全ての方向について測定し、結果にCTアルゴリズムを適用すると、3次元の屈折率分布すなわち音圧分布を求めることができる。

光の位相の空間分布は、次のどちらかの方法を用いることによって測定することができる。

1) シャドウグラフ法

波面上の強度が均一な光が、波面方向に位相変調を受けたのち、しばらく伝播すると、図2に示すように、伝播方向に向かって波面が凸面をなす部分では振幅が低下し、伝播方向に向かって波面が凹面をなす部分では振幅が上昇する。すなわち、適当な距離を伝播することによって、位相変調が振幅変調に変換され、光撮像素子により計測可能となる。

その変換における位相と振幅の関係は、伝播距離 l を比例係数として、幾何光学近似により図3中の式のように与えられる。(文献1、2) この近似式を適用できるのは、 l が波面の曲率半径よりも充分小さい範囲に限られる。一方、 l が小さすぎると良好な S/N 比が得られない。したがって、 l を、波面の曲率半径の最小値に応じて最適な距離に選ばなくてはならない。(文献4) すなわち、強力集束超音波音場の焦点付近のような音場を計測するときには、 l を小さめに選ぶ必要がある。

この近似式に依存せず、光波伝播を逆問題として解くことも原理的に可能であるが、波長が短いために、実用的な計算機の能力範囲でこれを行うには特段の工夫を要する。

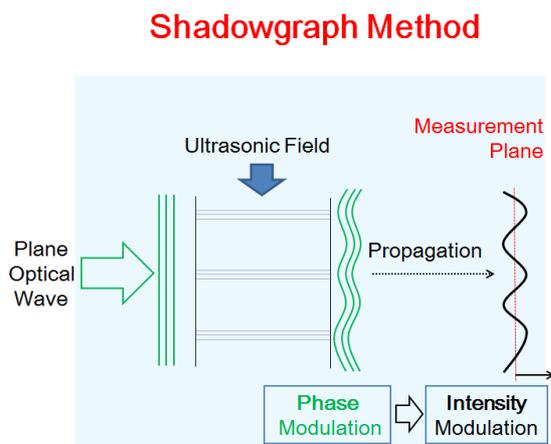


図2 シャドウグラフ法の原理

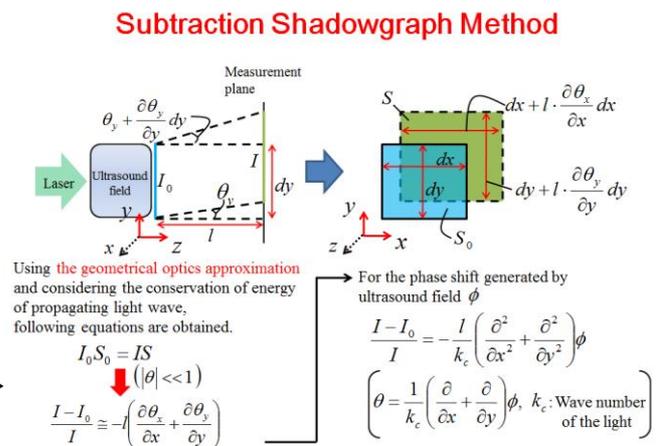


図3 位相変調から振幅変調への変換

2) 位相コントラスト法

位相を 90° シフトさせた参照光を用い、これと、超音波音場を透過して位相変調された光を干渉させることにより、図 4 のように、位相変調を振幅変調に変換する。この原理は 80 年前に発明され、生体資料の無染色観察などを可能にした位相差顕微鏡と同様である。位相差顕微鏡では、観察視野が小さいため、レンズのやや外側の部分を通過する光を参照光として用いる。一方、超音波音場測定の場合には、測定可能体積を大きく取りたいので、超音波音場を透過した光を一旦集光するレンズの焦点近傍を通過する非回折成分を用い、その位相を図 5 のような位相板によってシフトさせて用いる。(文献 3)

強力集束超音波の焦点のような高音圧音場を計測するには 2 つの課題を克服する必要がある。第 1 の課題は、高音圧のために光の位相が、複数周回転すること、すなわち位相がラップすることである。データの S/N 比が良好であれば、MRI 温度計測等において既に実用に供している位相アンラップアルゴリズムにより、この課題は解決できると考えられる。第 2 の課題は、大振幅超音波のために回折する光の成分が増え、非回折成分が減るため、大振幅領域にて計測される光の強度が減少してしまうことである。この課題は、非回折成分の強度を独立に計測することなどにより、解決できると考えられる。

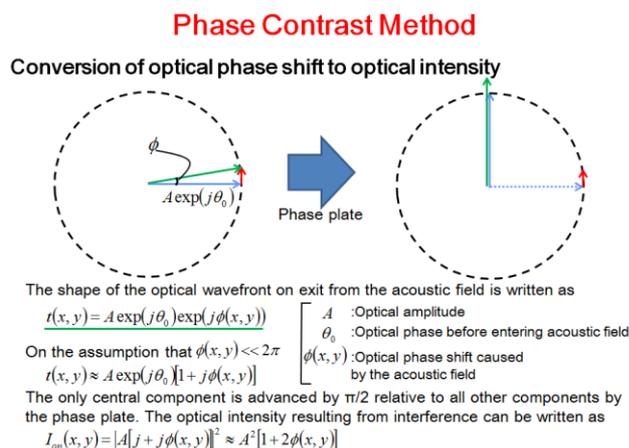


図 4 位相コントラスト法の原理

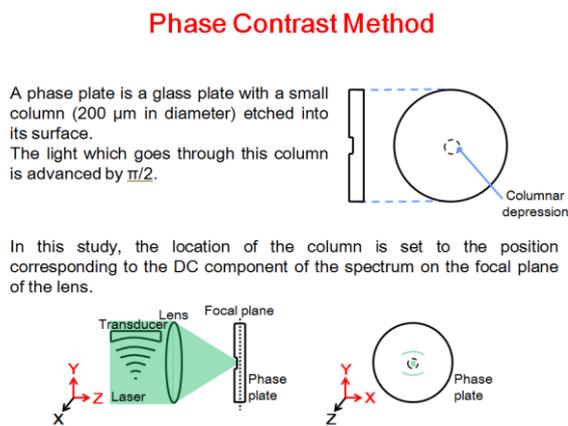


図 5 位相板

4. 方法

点光源とみなせる光源からの光を第 1 シュリーレンレンズで平行光として超音波トランスデューサを中においた水槽を通し、透過光を第 2 シュリーレンレンズで集光し、カメラで撮像し、結果をコンピュータ処理する。CT 処理のための回転は、一般に測定光学系の方が超音波トランスデューサよりも大きいので、測定光学系を超音波トランス

デューサの周りに回転させる代わりに、超音波トランスデューサをその軸周りに回転させるのが実際的である。

光源：点光源に近く高強度である必要があるため、原理的にコヒーレンスが必要な訳ではないが、レーザ光源が用いられる。光と音の伝播速度差のため、超音波照射後に、それに同期してレーザ照射する必要があるため、トリガーからの照射ジッタは、測定対象の超音波周期の 1/30 程度以下である必要がある。高調波まで対象とする場合、その周期を考慮する必要がある。

レンズ：シンプルな CT アルゴリズムにより 3 次元音場を再構成するには、平行度の高い光が必要である。このためには、第 1 シュリーレンレンズの収差が小さい必要がある。これを無理なく実現するには大きめの F ナンバーを選ぶ。加えて、測定可能体積が、レンズ口径で決まるため、これを大きくとると、シュリーレンレンズの焦点距離は長大となる。

カメラ：音場測定の空間分解能を決める重要な要素であるので、ピクセルピッチを測定対象超音波波長の 1/2 よりも充分小さく設定する必要がある。高調波まで対象とする場合、その波長を考慮する必要がある。

1) シャドウグラフ法

原理的には、レンズは、第 1 シュリーレンレンズのみでよく、振幅変調測定面に直に 2 次元光センサをおけばよい。しかし、振幅変調測定面が水中になってしまうことや、測定範囲をズームしたい場合も多いので、実際には、振幅変調測定面にカメラのピントを合わせることで、間接的に撮影する。しかし、この場合、光伝播距離 l が、カメラ系の被写界深度の分だけ曖昧になり、位相変調から振幅変調への正確な変換比が得にくくなる。

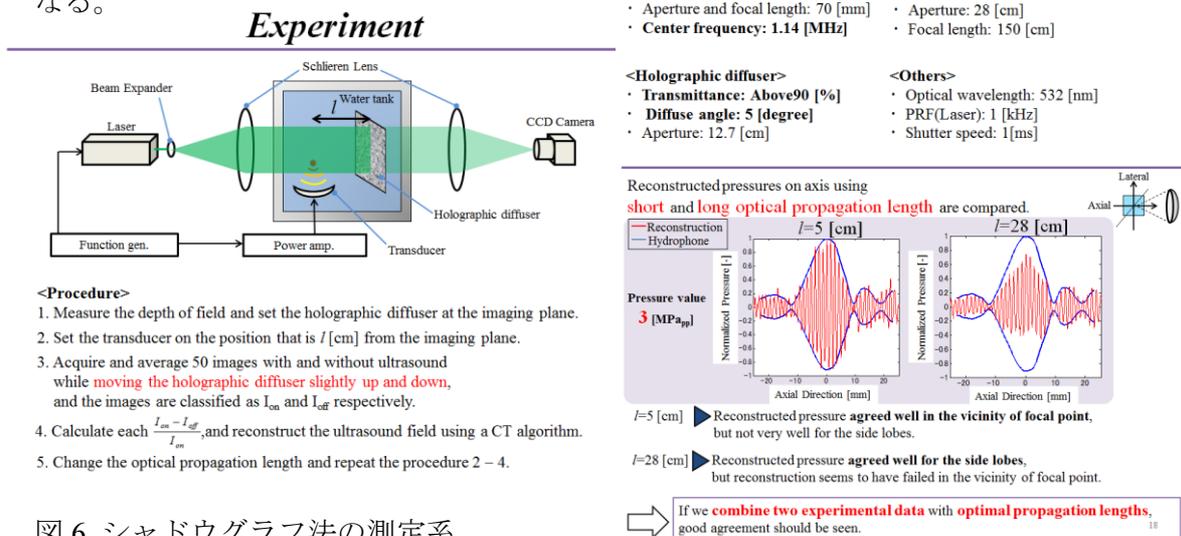


図 6 シャドウグラフ法の測定系

図 7 音圧レベルに応じた Holographic Diffuser の設定

そこで、図 6 に示すように Holographic Diffuser をスクリーンとして用いて光を散乱させ、正確な変換比を得る。Holographic Diffuser の本質的性質として、光強度のばらつきが増すので、Holographic Diffuser を面内に動かして平均をとる必要を生ずる。音場と Holographic Diffuser との距離は、最適な S/N 比を得るため、図 7 に示すように、低音圧では長く、高音圧では短く設定する。

2) 位相コントラスト法

位相コントラスト法の場合には、第 2 シュリーレンレンズが必ず必要である。高い空間分解能を実現するためには、第 2 シュリーレンレンズの収差も小さい必要があり、それを無理なく実現するため、F ナンバーが大きめのものを選ぶ。結果として、第 1 同様、第 2 シュリーレンレンズの焦点距離も長大となる。第 2 シュリーレンレンズの焦点に非回折光成分が形成するスポットの大きさは、光源の点光源としての性質と、第 1・第 2 シュリーレンレンズの収差によって決まるので、シャドウグラフ法と比較して、更なる考慮が必要となる。位相板上に設定する位相スポットの大きさは、これらを総合して決定する必要がある。位相スポットの位相の調節は、石英ガラスよりなる位相板にエッチングにより掘るスポットの深さで調整する。したがって、位相スポットを通る光の位相は周辺より進むので、位相を遅らせた場合は、1 波長進めてから目的量を遅らせる考え方をとる。

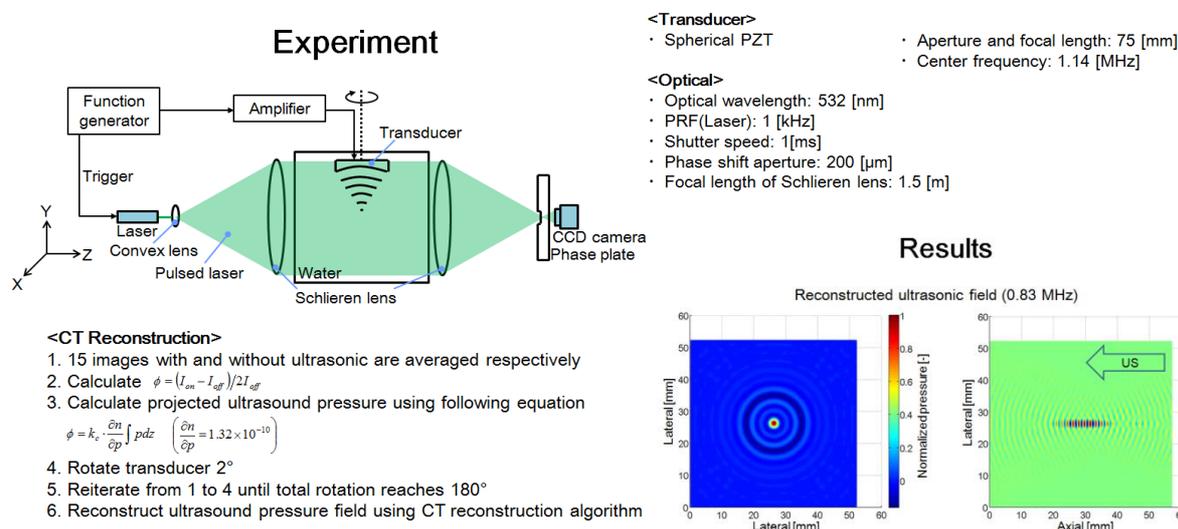


図 8 位相コントラスト法の測定系

図 9 測定結果

5. 結果及び本法の適用限界

シャドウグラフ法も位相コントラスト法も、高音圧の音場を計測するには特別の工夫が必要となる。

1) シャドウグラフ法

位相変調が振幅変調に変換するために最適な光の伝播距離 l は、音圧に依存し、高音圧では短距離となる。このため、高音圧部分と低音圧部分が混在する音場を、高い S/N 比で測定するには、伝播距離 l を複数通り変えて測定する必要がある。

2) 位相コントラスト法

図 10 に示すように高音圧（右図）では、低音圧の場合（左図）の位相と比較し、位相が複数回転し、位相がラップした位相分布が計測される。したがって、CT アルゴリズム処理に入力する前に、これを適切に位相アンラップ処理する必要がある。このためには、位相がラップした位相分布が、ある程度の高さの S/N 比で得られている必要がある。

水の屈折率の圧力依存性が既知であるので、本方法は、絶対測定が可能な方法であり、ハイドロフォンや放射圧測定による校正を原理的には必要としない。この絶対測定のためには、光源について、光の位相まで含めた角度に関する一様性が要求される。これには、光源からの光を小型レンズによってピンホールに一旦集束するなどの対策を施し、理想的な点光源に近づける必要がある。

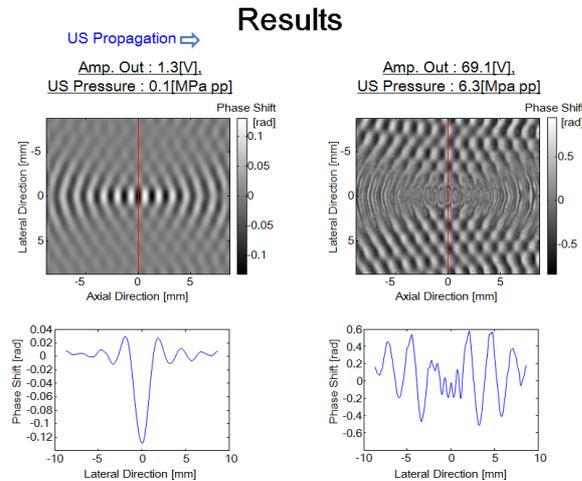


図 10 高音圧における位相ラップ

参考文献：

1. R. Omura, Y. Shimazaki, S. Yoshizawa, and S. Umemura, "Quantitative Measurement of Focused Ultrasound Pressure Field Using Subtraction Shadowgraph," Japanese Journal of Applied Physics, vol. 50, pp. 07HC07 1-3, 2011.
2. Y. Shimazaki, S. Harigane, S. Yoshizawa, and S. Umemura, "Three-Dimensional Quantitative Optical Measurement of Asymmetrically Focused Ultrasound Pressure Field," Japanese Journal of Applied Physics, vol. 51, pp. 07GF25 1-4, 2012.

3. S. Harigane, R. Miyasaka, S. Yoshizawa, and S. Umemura , " Optical Phase Contrast Mapping of Highly Focused Ultrasonic Fields,"Japanese Journal of Applied Physics, vol. 52, pp. 07HF07 1-5, 2013.
4. R. Miyasaka, J. Yasuda, M. Syahid, S. Yoshizawa, and S. Umemura , "Quantitative measurement of focused ultrasound pressure field by background-subtracted shadowgraph using holographic diffuser as screen," Japanese Journal of Applied Physics, vol. 53, 07KF24, Jul. 2014.
5. M. Syahid, S. Oyama, J. Yasuda, S. Yoshizawa and S. Umemura, "Quantitative measurement of high intensity focused ultrasound pressure field by optical phase contrast method applying non-continuous phase unwrapping algorithm," Japanese Journal of Applied Physics, vol. 54, 07HC09, Jul. 2015.
6. 梅村晋一郎,工藤信樹. "光学的手法による医用超音波音場の可視化" 超音波医学 Vol. 43, No. 2, pp. 255-263, 2016.

1-2.光位相 CT による 2 次元音場計測と音波伝播数値計算とを組み合わせた超音波 3 次元音場の評価

1. 意味

現実的な計測時間範囲内において治療に用いられる音場の 3 次元評価を可能とする。

2. 意義

治療対象たる生体が 3 次元であるから、超音波治療機器の作用による治療効果と副作用を推定するために最も重要な超音波音場は、本来、3 次元データが提供されるべきである。ところが、ハイドロフォンを機械走査する従来の音場計測方法でこれを行うとすると、1 条件 10 日程度の長い時間を要する。そこで、従来、承認申請機器に添付されてくる音場計測値は、現実的な時間で計測可能な 2 ないし 3 方向の 1 又は 2 次元のものであった。

これらの計測値から音源のパラメータを推定し、それを基に数値計算又は解析的計算により 3 次元音場を推定し、それを基にさらに 3 次元温度場を推定してサーマルドースを求めた結果は、臨床的治療結果を説明することが経験的に確認されている。すなわち、これらの計測結果は、次元が欠けているため、それを計算により補う工夫によって、ようやく有効に生されてきた。

このような従来法に比べ、音波伝播数値計算と組み合わせた評価方法は、音波伝播方向にほぼ垂直な断面の 2 次元の音場実測値を基に、音波伝播数値計算により 3 次元音場を計算により求めるので、音場計測時間を 1 桁短くすることができ、意義がある。しかし、数値計算の基となる音波伝播方向にほぼ垂直な断面の 2 次元音場を、ハイドロフォンを機械走査する従来方法により計測すると、1 条件 1 日程度の長い時間を要する。これを光位相 CT による計測に置き換えると、音場計測時間を 1 桁以上短縮できるので、その意義はさらに大きい。

3 次元音場を数値計算するには、その基となる音波伝播方向にほぼ垂直な断面の 2 次元音場を、振幅だけでなく位相も含めて計測する必要がある。超音波の位相を正確に計測するには、超音波の伝播する媒質の音速を一定に保つ必要があり、そのために媒質の温度を一定に保たなければならない。1 日程度という長時間にわたり、音速変動による位相誤差が無視できる範囲に媒質の温度を保つには特別の注意が必要であるので、計測時間を 1 桁以上短縮できる光位相 CT による計測方法の意義は、単なる測定時間短縮以上に大きい。

光位相 CT による方法のうち位相コントラスト法により直接計測する場合の問題は、前述したように、超音波音圧が大きくなると、焦点付近において位相がラップしてしまい、これを正確にアンラップする必要を生ずる点にある。音波伝播数値計算と組み合わ

せれば、焦点よりも上流の、まだ音圧の低い部分の音圧分布を計測すればよいので、位相がラップしてしまう可能性が小さく、この意味でも、組み合わせた方法の意義は大きい。

3. 理論

音波伝播方向にほぼ垂直な断面の2次元音場を基に、3次元音場を数値計算する方法は、音波の位相が重要な役割を果たすので、音響ホログラフィ法とも呼ばれる。線形範囲であれば、直接計測した2次元音場を音源とみなして、波動場解析の常套手段であるRayleigh-Sommerfeld積分を行えばよい。

媒質の非線形性が無視できないときには、数値計算も、それに対応可能な方法を使う必要がある。より一般的な方法としてFinite Difference Time Domain法、Pseudo Spectral法などがあり、音の非線形伝播解析に特化した方法として、より一般的な方から順にWestervelt方程式、Burgers'方程式、KZK方程式をそれぞれ解く方法などがある。

媒質の圧力を密度でTaylor展開したときの1次の係数をA、2次の係数をBとおくとき、その比B/Aは媒質の非線形パラメータと呼ばれる。上述の方法は、いずれも、音波伝播を解析するにあたりこれを考慮に入れたものである。これは、媒質を構成する流体分子の第2ビリアル係数までを考慮したことに相当する。すなわち、線形解析に対して、1段階、非線形近似を進めたことに当たる。

4. 方法及び結果

2次元音場計測

音場計測方法は1-1の光位相CTによる計測方法に準じた。ただし、超音波送波とパルス状レーザーのタイミングを少しずつずらしながら、超音波1周期分を計測した。

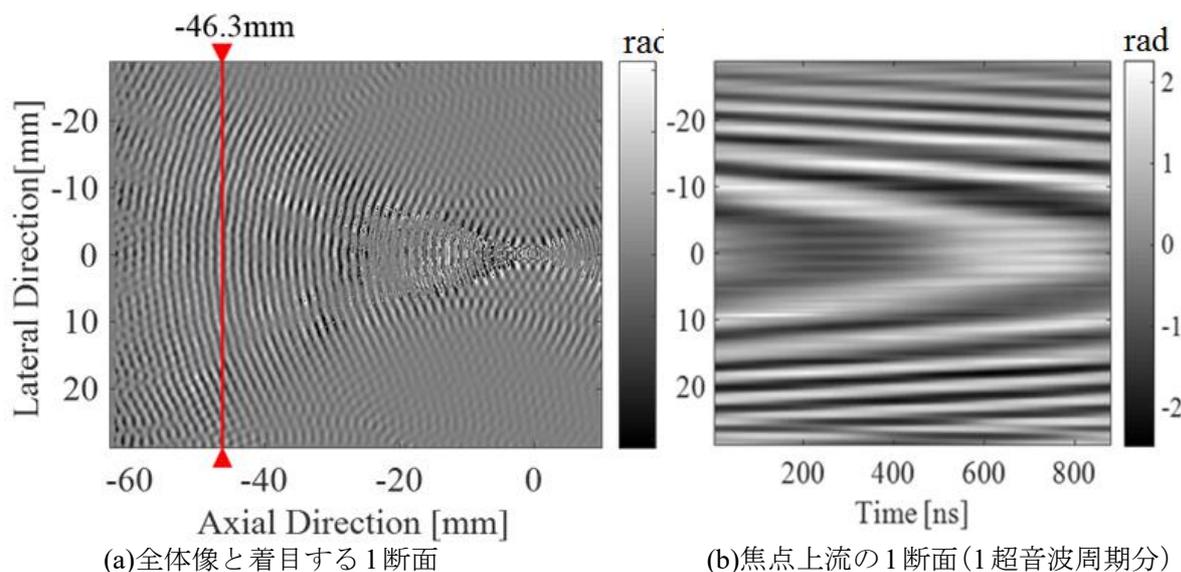


図1 位相コントラスト法により計測された超音波音圧による光位相分布

例として、焦点距離・直径ともに 72 mm、周波数 1.14 MHz の PZT 製集束超音波トランスデューサによる音場を計測した結果を図 1 に示した。図 1(a)の全体像中の原点は、幾何学的焦点においた。

絶対音圧の較正

光位相 CT による音圧計測は、原理的には絶対測定で、較正を必要としないはずであるが、今回は、電子天秤を用いて計測した放射圧を用いて、絶対音圧を較正した。その結果を図 2 に示す。

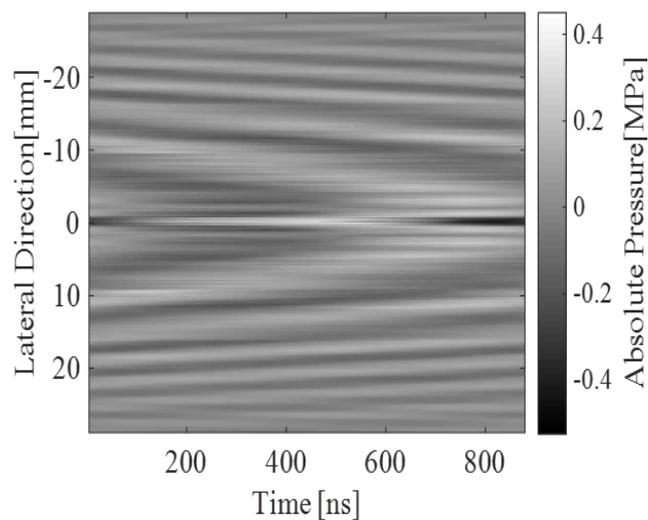


図2 位相コントラスト法により計測された焦点上流の1断面の超音波音圧（1周期分）

非線形伝播数値計算方法

Pseudo Spectral 法を用い、非線形伝播を考慮に入れて数値計算した。ただし、計算時間を考慮して軸対称を仮定した。その結果を図 3 に示す。

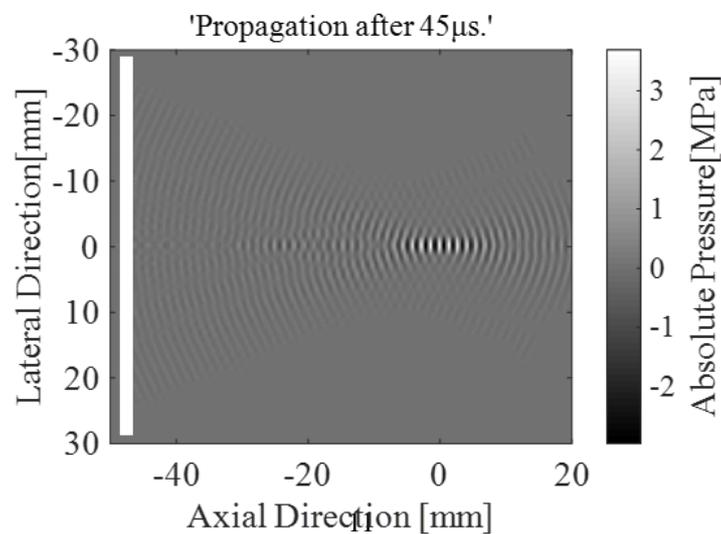


図 3 位相コントラスト法による計測値を基に Pseudo Spectral 法により数値計算した集束超音波音場の音圧分布

得られた 3 次元音場の評価

非線形伝播数値計算により得られた 3 次元音圧分布のうち、焦点付近の中心軸上音圧と方位方向音圧を、Fiber Optic ハイドロフォンを用いて計測した音圧と比較した結果、良い一致を確認できた。

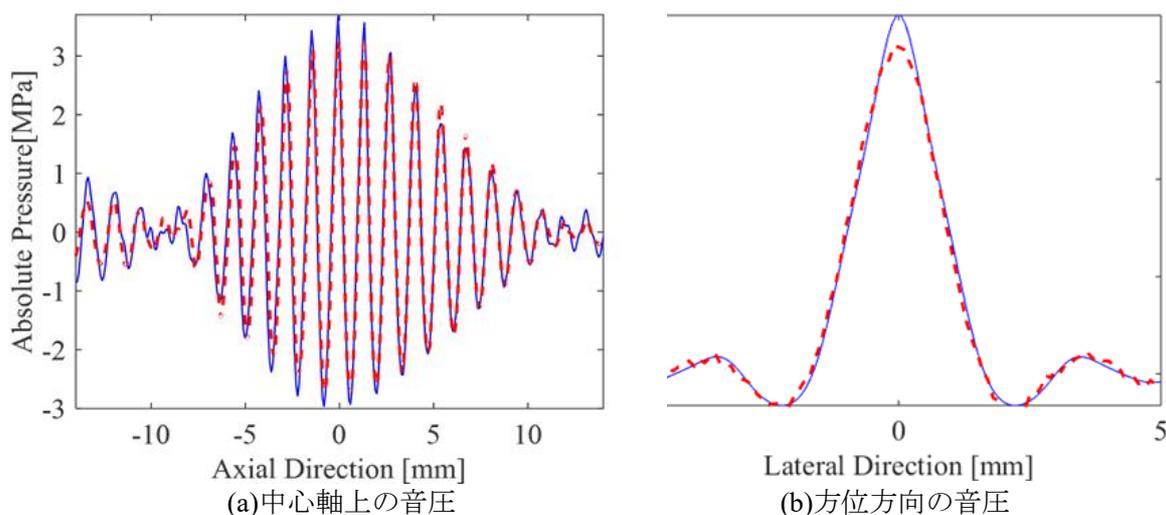


図 4 位相コントラスト法による計測値を基に Pseudo Spectral 法により数値計算した結果とハイドロフォンにより直接計測した結果の比較

集束超音波の焦点付近について比較した。青実線：位相コントラスト法+Pseudo Spectral 法、赤破線：Fiber Optic ハイドロフォン

5. 本法の適用限界

計測と数値計算とを組み合わせた本方法の全体の処理時間は、現時点では数値計算処理時間の方に大きく依存している。直接計測された 2 次元音場に特に対称性がない場合、非線形伝播を数値計算して 3 次元音場分布を得るには、スーパーコンピュータが、計算時間を現実的な範囲内に留めるには必要である。一方、直接計測された 2 次元音場に軸対称性を仮定できる場合、非線形伝播の数値計算であっても、普及型コンピュータにより現実的な範囲内の時間で計算できる。一方、直接計測された 2 次元音場に対称性を仮定しない場合でも、線形伝播の数値計算であれば、普及型コンピュータにより現実的な範囲内の時間で計算できる。

したがって、コンピュータの性能は日進月歩であるので、近い将来、問題は解決され

るであろうとはいえ、現時点では、普及型コンピュータにより本方法を実行するには、現実的妥協が必要である。すなわち、焦点音圧は、軸対称近似を適用した非線形伝播の数値計算によりの評価し、軸対称性からのばらつきによるサイドローブについては、軸対称を仮定しない線形伝播の数値計算により評価するなどの方法が考えられる、

参考文献：

1. S. Oyama, J. Yasuda, H. Hanayama, S. Yoshizawa, and S. Umemura, " Quantitative Measurement of Ultrasound Pressure Field by Optical Phase Contrast Method and Acoustic Holography," Japanese Journal of Applied Physics, vol. 55, 07KB09, 2016.

附属書 2. サーマルドース推定

1. 意味

生体組織の比熱や熱伝導率は、組織依存の程度が比較的小さいので、一定の治療用超音波照射シーケンスにおいて焦点近傍がちょうど 100°C に到達するという条件の下に、治療目的領域全体の温度分布とその履歴を数値シミュレーションによって推定することができ、さらに、これを基に治療目的領域全体のサーマルドース分布を推定することができる。

2. 意義

超音波治療中の治療目的領域及びその周辺の温度分布を直接計測することは、MRI によって限られた範囲で可能であるが、超音波イメージングでは困難である。しかしながら、治療用超音波の焦点近傍が 100°C に到達して起こる沸騰は、超音波イメージングによって高感度に検出できる。また、高感度に検出できるので、検出結果を基に超音波強度又は照射時間を制御すれば、沸騰を起点とする雪崩的混沌現象を招くこともない。そこで、一定の治療用超音波照射シーケンスにおいて焦点近傍がちょうど 100°C に到達するという条件に対応する治療目的領域全体の温度分布とその履歴とサーマルドースを、生体熱輸送方程式(bio-heat transfer equation)を数値的に解いてあらかじめ求めておき、治療用超音波の焦点近傍にぎりぎり沸騰を生ずるよう超音波強度を調整しながら超音波照射を行う。こうすることにより、予め計画したサーマルドースの超音波治療を、生体組織の超音波吸収のばらつき等の影響を抑えて行うことができる。

3. 理論

細胞が死に至る速さは、多くの化学反応と同様に、温度が上がるとともに増加する。熱凝固温度においても、細胞が死に至るには、極く短いものの一定の時間がかかる。

In vitro の実験結果を基に、細胞死を一種の化学反応とみて、その速度の対数を温度に対してプロットすると、図 1 のように、いわゆるアレニウスプロットで近似できる傾向をみせる。グラフの傾きが、細胞死に必要な活性化エネルギーの大きさを表わしており、細胞死グラフが 43°C 付近で屈曲し

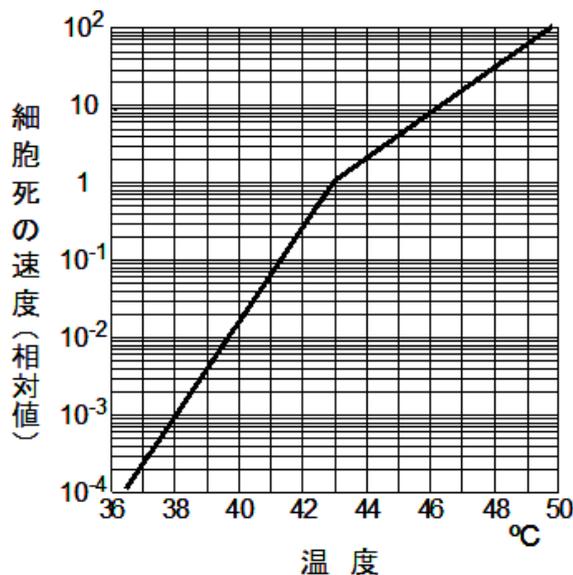


図 1 細胞死の温度依存性

ているのは、43°C以上と以下では、細胞致死に必要な活性化エネルギーが異なることを表している。

図1は、43°C以上では、温度が1°C上がるごとに細胞死の速度が約2倍になり、43°C以下では、温度が1°C下がるごとに細胞死の速度が約1/4倍になることを示している。この関係を用いれば、細胞をある温度に曝した時間を、同じ致死率をもたらす43°Cに曝した時間 t_{43} に置き換えることができる。すなわち、

$$t_{43} = \int_0^{t_{max}} f(T(t))dt, \quad f(T) \equiv \begin{cases} 2^{T-43^{\circ}\text{C}} & (T \geq 43^{\circ}\text{C}) \\ 4^{43^{\circ}\text{C}-T} & (T \leq 43^{\circ}\text{C}) \end{cases} \quad (1)$$

この t_{43} は、thermal equivalent dose 又は単にサーマル・ドース (thermal dose) (文献1) と呼ばれ、ハイパーサーミア (hyperthermia) に代表される熱治療の定量化指標として用いられてきた。多くの実験結果を基に、十分な殺細胞効果が得られる目安として、 $t_{43} = 4$ h(時間) が、慣用的に用いられている。

一方、生体内で発生した熱は、熱伝導と血流によって輸送される。その結果として定まる生体組織中の温度 T は、次の生体熱輸送方程式 (bio-heat transfer equation) (文献2) によって近似的に解析・予測することができる。

$$C \frac{\partial T}{\partial t} = \kappa \left(\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} \right) + Q - w_B C_B T \quad (2)$$

ここで、 T は血流温度すなわち深部体温を基準とした温度、 Q は単位体積あたりの発熱量、 C 及び κ は生体組織の体積比熱及び熱伝導率であり、 C_B 及び w_B は血液の体積比熱及び灌流率である。この式で表されている近似は、血流による冷却効果を、方向性なく分布する温度一定の熱浴との熱交換に置き換えてしまうというかなり大胆なものであるが、生体組織中の温度分布を、熱治療の作用域や副作用域を知る上で十分な精度で予測することができるので、熱治療の分野では広く用いられている。

発熱量 Q を直接計測又は計測値から推定された超音波音場から推定できれば、 Q を基に生体熱輸送方程式を数値的に解くことにより温度分布 T の時間履歴の推定値を求めることができ、次に、 T の時間履歴を基にサーマルドース分布を求めることができる。

4. 方法 (第1段階) : 術前準備

(1) 3次元超音波音場の計測又は推定

治療に用いる3次元超音波音場を、直接計測するか、1次元又は2次元の音場計測値から推定したトランスデューサパラメータを基に数値計算により推定する。ここでは、後者の例として、経直腸前立腺治療用トランスデューサの一例について示す。

図2に、水中における焦点面上のX軸及びY軸上の音圧について、針状ハイドロフ

オンにより計測した結果を、数値計算結果と比較した。超音波周波数 4 MHz のトランスデューサの形状は、図 3 のように推定された。トランスデューサの各定数は、それに基づく数値計算結果が計測結果に近づくよう調整した。図 2 の結果より、推定されたトランスデューサ定数は、現実のトランスデューサの寸法定数に十分に近いと判断される。そこで、このトランスデューサ定数を用いた数値計算により、現実の 3 次元の超音波音場を推定できる。そのようにして数値計算により推定した生体中の 3 次元音場の例を図 4 に示す。生体組織中の減衰係数は、音速と同様に、一様であると仮定した。

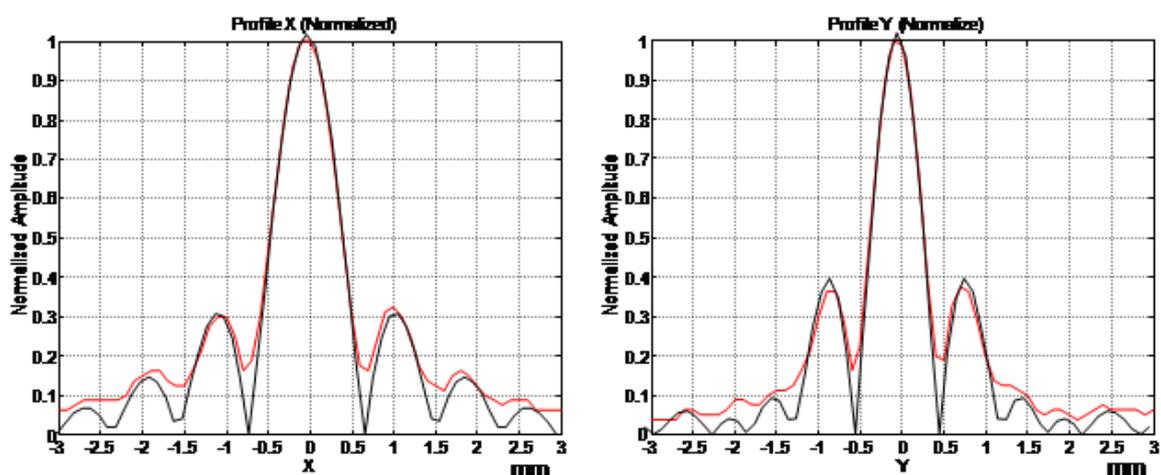


図 2 水中における焦点面上の X 軸及び Y 軸上の音圧 (超音波周波数 : 4 MHz)
赤 : 針状ハイドロフォンによる計測値、黒 : 数値計算値

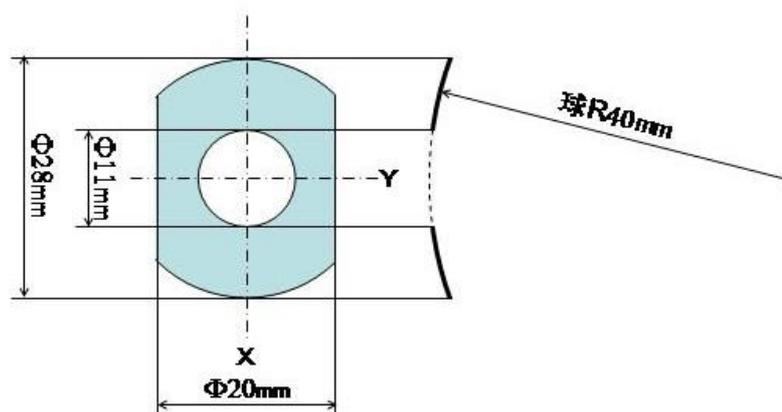


図 3 音場の計測値と数値計算値との比較により推定した集束超音波トランスデューサの寸法定数

超音波音場計算時の空間量子化単位は、理想的には半波長以下が望ましいが、計算精度を損ねない範囲で、超音波集束の F ナンバーに応じて、粗く設定することができる。

F ナンバーが 1 程度の場合について例を示せば、方位方向は 1 波長程度、伝播方向は数波長まで粗く設定可能である。

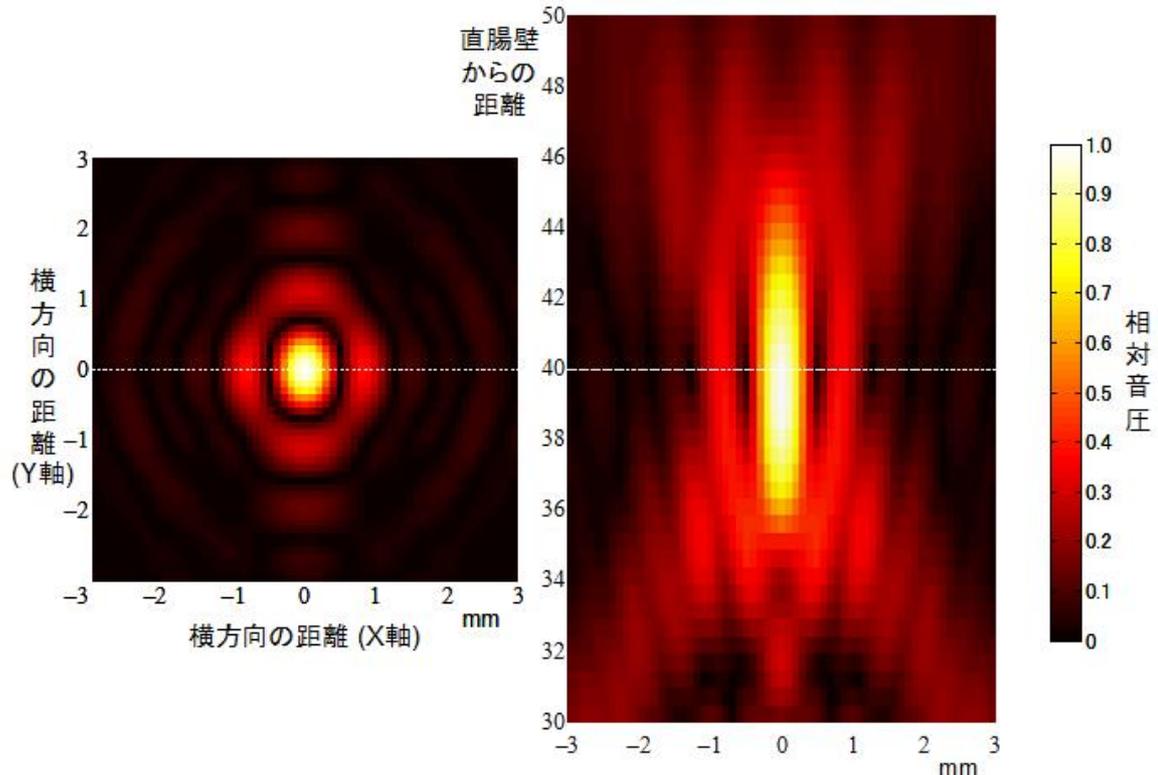


図 4 水中における計測値との比較を基に数値計算により推定した生体中の 3 次元音場

(2) 3次元温度分布履歴の推定

一方、温度分布計算時の空間量子化単位は、式(2)の計算が容易なので、細かく設定することによる犠牲が小さい。そこで、音場計算により得られる超音波パワーの分布を基に、量子化単位を内挿により 2 から数倍細かく設定して計算を行うのが得策である。

次に、一定の超音波照射シーケンスについて、治療対象組織の典型的な超音波吸収率を用いて超音波パワー分布から発熱量 Q の分布の時間履歴を求め、治療対象組織（ここでは前立腺組織）の典型的な体積比熱、熱伝導率、血液の灌流率を用いて、3次元温度分布 T の時間履歴を求める。その結果の例を図 5 に示す。超音波を 3 s ON の後、焦点を 3 mm 移動しながら 6 s OFF するという照射シーケンスにおける温度分布を、移動する焦点を含む断面について示した。超音波は時刻 0 s から 3 s まで ON、3 s から 9 s まで OFF、9 s から 12 s まで再び ON というシーケンスである。超音波振幅は、時刻 4 s における最高温度がちょうど 100°C に達するよう調整した。

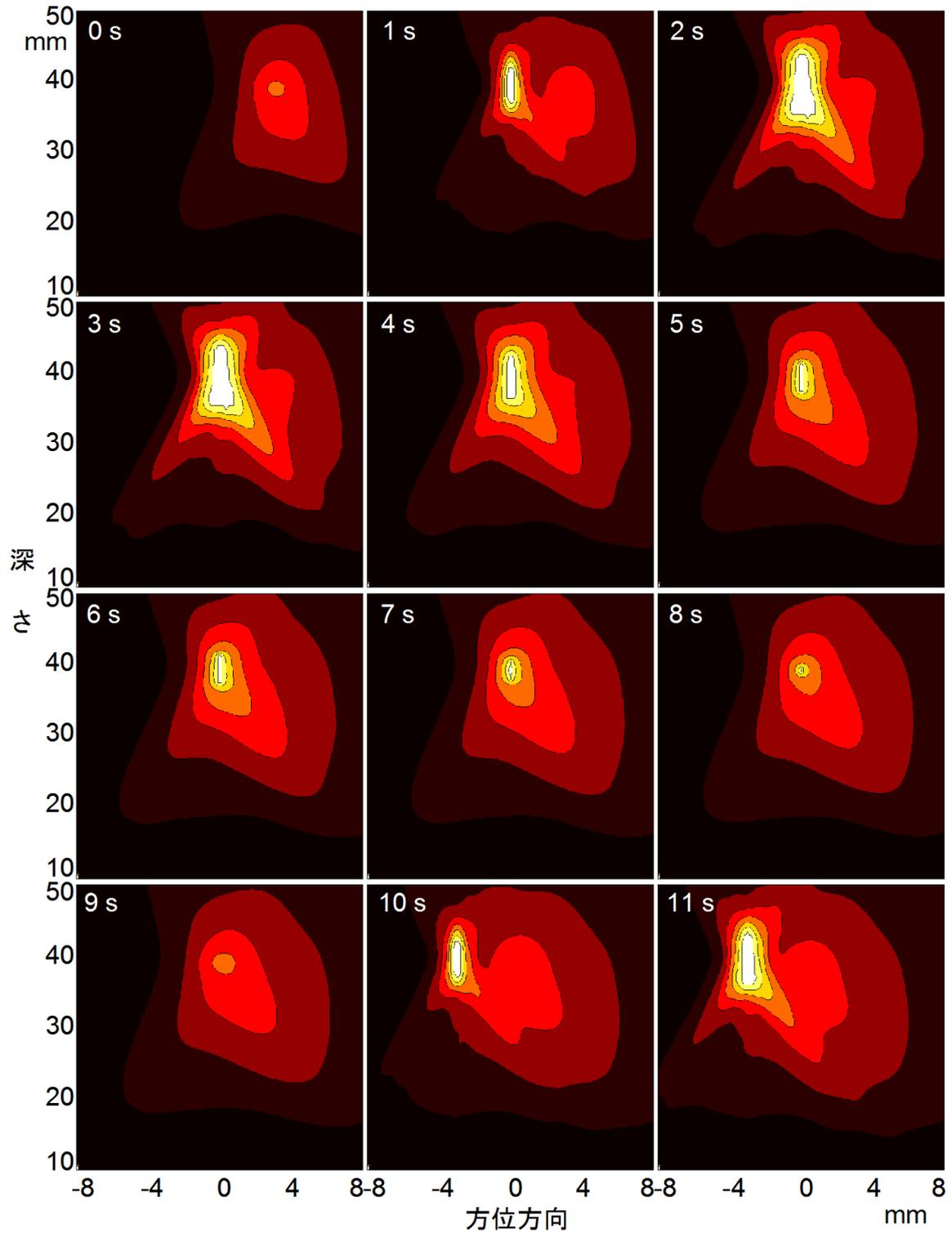


図5 集束超音波照射を3 s ON の後6 s OFF するシーケンスにおける生体組織中の温度履歴。数値計算により求めた3次元温度分布の1断面について、その履歴を示した。

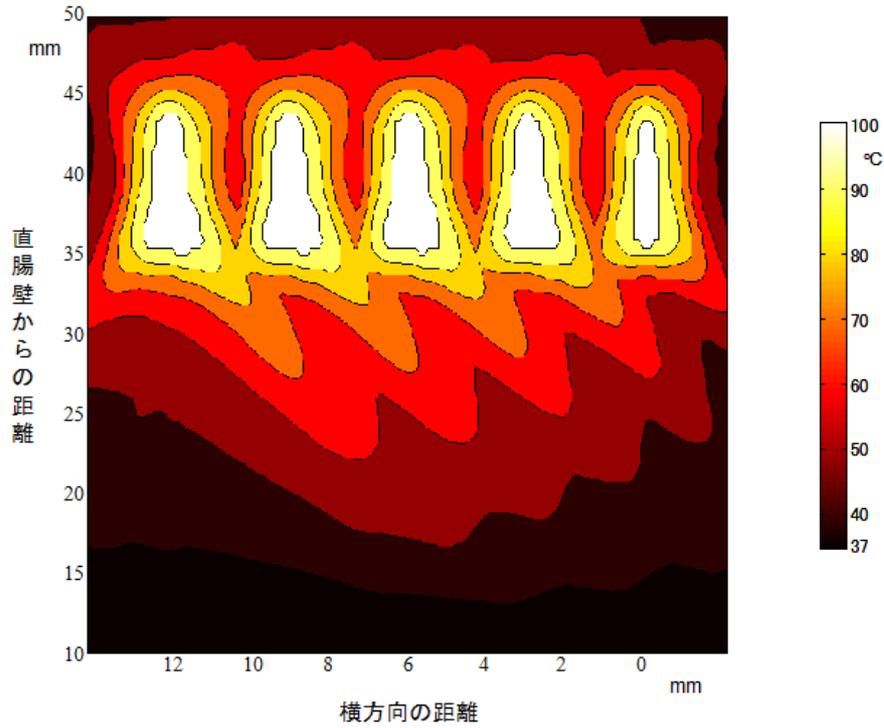


図6 履歴中の最高温度の分布

さらに、図5と同じ断面について、履歴中の最高温度を図6に示した。移動した焦点の間の組織も60℃以上の最高温度に曝されていたことが分かる。

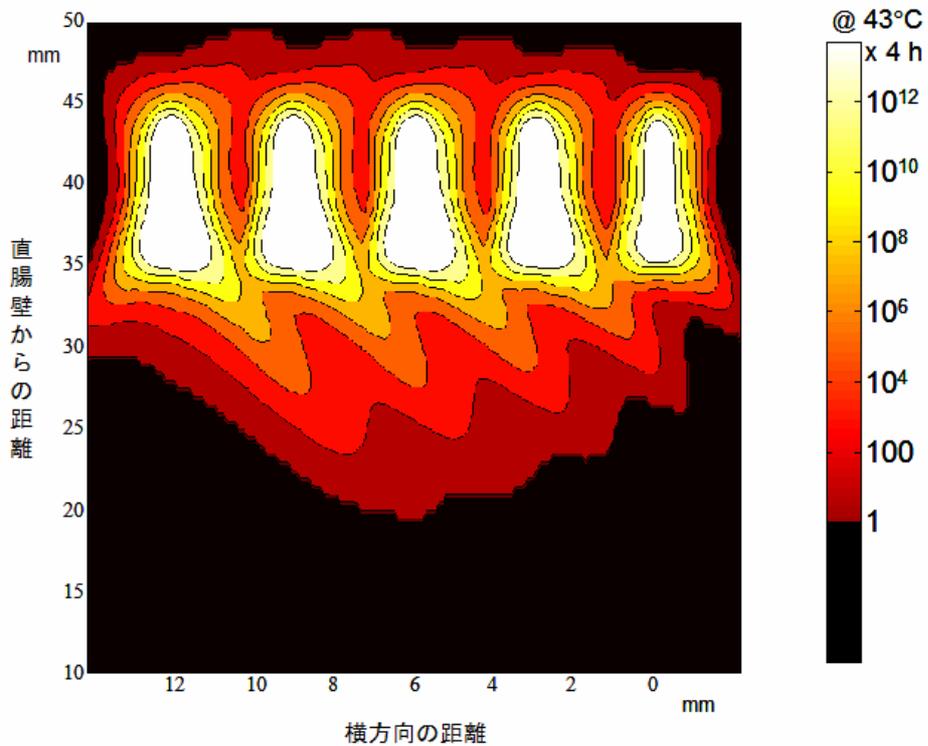


図7 サーマルドースの分布

(3) 3次元サーマルドース分布の推定

生体組織の熱凝固を推定するには、図6に示したような曝された最高温度だけでは不十分である。そこで、この照射シーケンスにおけるサーマルドースの3次元分布を数値計算した。その結果を、図5及び6と同じ断面について、図7に示す。隙間なしにつながった加熱凝固領域を形成されていることが分かる。これら一連の数値計算により、焦点のピーク温度が100℃に達していれば、この照射シーケンスによって隙間なしにつながった加熱凝固領域を形成されることが推定される。

5. 方法（第2段階）：術中フィードバック

気体の音響インピーダンスは生体組織に比べて3桁小さいので、生体組織中の気泡は、1µm程度の小さなものであっても、超音波をよく反射する。結果として、通常のBモードイメージングによって、きわめて高感度に沸騰気泡を検出することができる。

加熱治療中の超音波Bモード像によって、沸騰気泡が焦点付近においてぎりぎり観察されるように超音波出力の絶対値を調節しながら、超音波照射シーケンスを実行する。これにより、予定通りのサーマルドース分布をもつ集束超音波治療を実現できると考えられる。

6. 本法の適用限界

生体組織の比熱や熱伝導率は、組織依存の程度が比較的小さいとはいえ、正常組織と腫瘍組織の間や腫瘍組織同士の間では、正常組織同士の間よりも差異が大きくなる可能性があり、これが、本方法の推定精度を大きく低下させる恐れがある。ただし、前立腺における癌は原発性であることが多いので、転移性腫瘍と比べてこの懸念は小さいと考えられるものの、考慮する必要がある

超音波周波数が1MHz程度まで低くなると、経験的に大きな突沸が起きやすい傾向が認められる。これは、同時に加熱されるスポットが大きく、また、同等の温度上昇を得るために必要な超音波振幅が大きくなるので音響キャビテーションが起きやすくなるためであると推測される。大きな突沸が起きると、隣接する生体組織の超音波像を正常に形成できなくなるので、Bモードなど超音波像によるフィードバックに依存する加熱凝固治療が困難となる。ただし、経直腸的前立腺治療では、3MHz以上の超音波周波数が用いられるので、1MHz程度が用いられる場合と比べ、このような大きな突沸が発生する可能性は小さい。なお、沸騰の影響については、個別に臨床的に議論される必要がある。

参考文献：

1. S. A. Sapareto, W. C. Dewey, “Thermal dose determination in cancer-therapy”, vol. 10, pp. 787-800, 1984.
2. H. H. Pennes, “Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm”, J. Applied Physiology, vol. 1, pp. 93-122, 1948.
3. 梅村 晋一郎. ”集束超音波治療の基礎” 超音波医学 Vol. 41, No. 5, pp. 677-686, 2014.

附属書 3. HITU の性能評価において対象とするファントムの考え方

1. はじめに

イメージガイド下強力集束超音波治療装置ガイドライン案では、イメージガイド下強力集束超音波治療装置についての安全性と有効性を現時点で評価可能な科学的根拠に基づいて適正、かつ迅速に評価するための留意すべき事項及びその評価方法等を示している。本附属書においては、生体を模擬した評価試験材料又は評価試験対象であるファントムについて、現在における科学的知見を基に、ファントム試験の意義・設計指針・適用可能な範囲・評価項目等の道しるべとなる考え方を示す。これにより性能に関する評価でファントム試験を選択する場合の考え方を開発者・申請者・審査者が共有するための参考資料となることを目的とする。以下、非生物系試料（生体模擬材料）を用いて生体の物性値や形状を再現した試験対象物のことをファントムと呼ぶこととする。

2. 本項目の適用範囲

強力集束超音波治療装置（high intensity therapeutic ultrasound、以下「HITU」という。）の研究開発及び前臨床試験における評価用のファントムとする。メンテナンス用のファントムについては、別途 IEC での規格化が進んでおり、本項目の過不足については特に論じない。ファントムによる評価項目としては HITU における熱作用やキャビテーション作用を対象として、ここでは薬剤併用 HITU 用のファントムに関しては論じない。また、音響化学効果を主たる作用とする HITU 用のファントムに関しても対象外とする。イメージガイド下の HITU においてはモニタリング手法が必須構成要素であるが、モニタリング手法に関する評価ファントムに関しても対象としない。

3. ファントム評価の意義

現状、脱気水中での試験方法は IEC 規格によって確立している。しかし、脱気水中での音響強度分布の評価から、すぐに臨床的な治療効果予測や精度予測が可能になるわけではない。特に超音波伝搬経路上及び焦点における音響的及び/又は熱的な生体不均一性が、治療の有効性や安全性に与える影響に関しては脱気水中での評価から推定できることに限界がある。

物理エネルギーを用いた低侵襲治療においては、治療に用いる物理的なエネルギーの時間及び空間的な制御と、それに起因する生体作用の二段階に分離して考えることが可能である。このため、他の治療法（例えば外科的な手術や抗がん剤などの薬剤治療）と異なり、物理的なエネルギーの時間及び空間的な制御の結果を評価することで、生体作

用を予測することが部分的には可能であり、治療機器の有効性や安全性の予測に関する議論の糸口がある。この物理的なエネルギーの時間変化と空間的分布の推定には、生体を模擬したファントムを用いた評価や、数値シミュレーションが有効な手法として、近年発達している。

ファントムを用いた評価の意義としては、装置の研究開発におけるロジカルなパスを見つけ、非臨床評価を行うことができれば、不要な動物実験、臨床評価の例数を削減できる。特に試験としての再現性の高さがあるため、開発した治療法又は治療機器のパラメータ間の比較や、手法間の比較、機器間の比較が可能となるために、効率的な装置開発や非臨床試験を行うことが期待できる。開発した機器を用いた評価ができる点も重要である。また、開発機器の評価項目や評価不要な項目について、開発者と審査者の間で効果的な情報共有がなされると、非臨床試験のプロトコール作成など審査プロセスが効率的に進むことも期待される。

なお、ファントム評価と他の非臨床試験との比較によるファントム評価の意義に関する議論に関しては（表3：評価可能な項目の比較）に記述する。

4. HITU 評価用途ファントムに対する要求事項

一般的に、生体を模擬するファントムを開発する場合は、何を評価し得るファントムであるのか、目的を示した上で、ファントムに対する要求事項やファントムの仕様を決定する。本附属文書では、HITU の評価用途ファントムを考える上でのポイントとして、トランスデューサ及び治療集束ビームの焦点に対する空間的位置関係、照射開始からの経過時間に応じて、検討を要する項目をチェックリストとしてまとめた。考慮すべき特性の選び方、そこに見落としがないかを議論するための指針として参考にされたい。

図1に示すように、空間的位置関係において考慮すべきポイントは、①伝搬経路の特性、②焦点の特性、③生体の特性（生きていることに伴う特徴的な特性）である。時間的な特性変化について考慮すべきポイントは、集束超音波照射における A. 静的な特性（照射開始時の特性）又は、B. 動的な特性（照射に伴って生じ得る特性変化）である。表1に空間、時間についてそれぞれに考慮すべき項目を分類し、表2にチェックリストを示す。また、4.1～4.8の項目において、各要素に関して詳述する。ここで、A1などの表記は表1における座標に対応する。

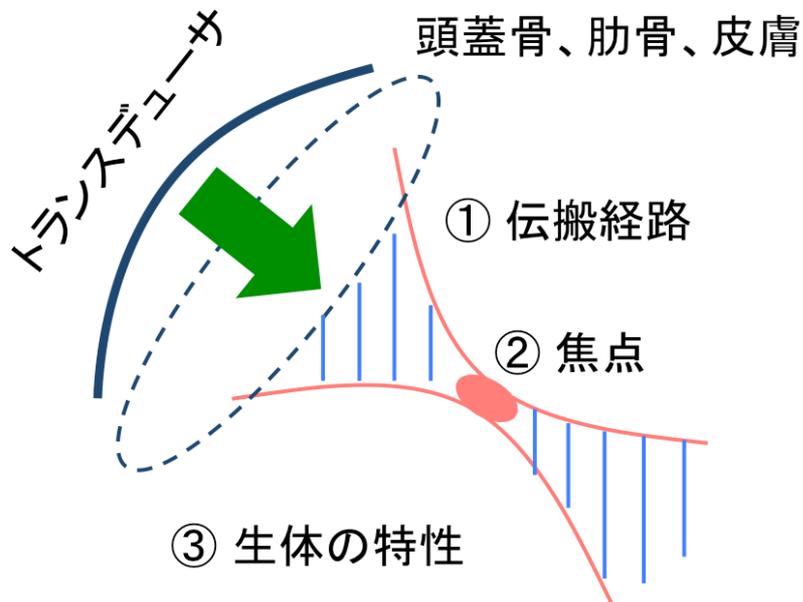


図1 治療用超音波ビームの伝搬から生体作用に至るメカニズム

表1 時間及び空間毎にファントムが考慮すべき特性

	静的な特性 (照射開始時) A	動的な特性 (照射中) B
①伝搬経路	構造 (音速、密度) 減衰率 音速不均一、散乱特性	キャビテーションや変性・凝固に伴う減衰率や反射率の変化
②焦点	吸収係数 比熱、熱伝導率	熱変性や特性の温度依存性に伴う、吸収係数、反射係数、比熱、熱伝導率の変化
③生体の特性	体動、血流冷却、生体反応	

表2 ファントムの特性に関するチェックリストの例

空間及び時間	特性	該当／ 非該当	要検討因子
伝搬経路（静的）	平均音速		
	平均密度		
	平均減衰率		
	音速不均一		臓器差、個体差
	散乱特性		頭蓋や肋骨など骨
伝搬経路（動的）	キャビテーション		皮膚、頭蓋 経路、個体差
	凝固に伴う変化		
焦点（静的）	吸収係数		
	比熱、熱伝導率		
焦点（動的）	熱変性		
	特性の温度依存性		
	血流冷却（大血管）		臓器差、個体差
ファントム全体	体動		臓器差、個体差
	血流冷却（灌流）		臓器差
	固有振動数		臓器差、個体差
	光学的透明性		
	サイズや境界条件		評価系における設置・固定方法など

4.1. 構造

まず全体構造としては、ファントム外周部や辺縁部の構造が、モデル化すべき系の境界条件（音響的境界条件と熱的境界条件）に適合しているのかを確認する必要がある。また、応力を印加して応答を評価する場合などは、系を保持する機構も含めて、系全体の固有振動数などに関してもモデルとしての妥当性を吟味する必要がある。また、伝搬経路の特性を模擬したファントムと模擬していないファントムに分類して議論を行う必要がある。伝搬経路の模擬においては、頭蓋骨や肋骨などの骨や、皮膚などの音響的な特性が主な再現の対象となる。

次に局所構造としては、伝搬経路における散乱特性や、焦点部位における音速や密度、減衰率などが異なる材質から構成されるヘテロジニアスな構造に関する検討が必要である。

4.2. 音速、密度、減衰率（伝搬経路）：A1

対象物の表面から、治療部位に設定された焦点部位までの音の伝搬効率と、焦点位置の再現性に関しては、主に伝搬路の音速、密度、減衰率によって決定される。ここでは平均的な音響特性が生体の平均的な音響特性を再現しているかという視点とともに、対象臓器を構成する生体組織にヘテロジニイティがある場合には、特に波長オーダー以上のサイズのヘテロジニアスな特性についても留意する必要がある。伝搬路に骨や空気が存在する場合は、そのヘテロジニアスな特性への考慮が必要であるのは自明であるが、例えば乳腺組織のように軟部組織のみから構成され、その主要構成要素である乳腺と脂肪の音速差が5%程度であっても、伝搬路が波長の 10^2 から 10^3 倍ある場合には、蓄積された位相誤差が焦点では優位に大きくなるので、議論すべき観点によってはこれらの軟部組織内のヘテロジニアスな特性に関する考慮も重要となる[1,2]。近年の3Dプリンティング技術の発達等、微細加工技術の発達によって生体構造を模したファントムを構築できる場合もあり、また摘出組織の一部をファントムに埋め込むようなハイブリッドファントムを用いることで生体組織構造をファントムに取込むことなども手法として有効である[3]。

4.3. 吸収係数（焦点での熱変性）：A2

アプローチ経路に沿った伝搬を経て、焦点に到達したエネルギーは、焦点での吸収係数に応じた変換効率に従って熱的エネルギーに変換される。よって、焦点及びその近傍部位での吸収係数の再現性が、焦点での生体作用の再現においては必須となる。

4.4. 比熱、熱伝導（発熱後の温度上昇、熱拡散）、対流の有無：主に A2、B2

焦点で生成した熱エネルギーは、比熱と密度に反比例した温度上昇を起こす。また、通常治療の照射時間は秒オーダーであるため、その時間の中の熱拡散速度すなわち熱伝導率によって、最大温度上昇量と、温度分布が決定される。

4.5. 熱変性：主に B2、場合によって B1

一般的にタンパクの熱変性は相転移現象であり、相転移に伴う比熱のギャップが存在するため、熱変性を起こす対象と起こさない対象で温度上昇量と、温度分布形状が異なる。また、対象となる生体組織において、熱変性前後で音響特性特に吸収係数の変化や、熱特性の変化が起きる場合や、音響特性及び熱特性に温度依存性がある場合には、これらの特性を考慮したファントムと考慮しないファントムの間に、生体組織での作用の再現性に相違が生じる可能性がある。一般的には、これらの効果は小さいケースが多いが、開発している機器や、当該前臨床試験において、評価項目がこれらの熱変性に伴う特性変化や特性の温度依存性の影響の有無に関する議論があることが望ましい。

4.6. 血流による作用

超音波伝搬、熱エネルギーへの変換がなされた後、**Bio-heat** 方程式[4]に示されるように、血流による冷却効果と代謝による熱産生の影響を受けて温度上昇量が定まる。現実の超音波治療の照射時間から考えると、代謝による熱産生の効果は小さいケースが多いが、血流による冷却効果は対象臓器や周囲臓器によっては大きな影響を与える場合がある。また、一般的には 10 秒から分オーダーで照射が行われる場合は、血流が加温領域を通り抜ける間に、周囲組織と血液の間で交換される熱量は少ないと考えられ、血液の温度上昇に伴う影響は無視し得るほど小さいとして扱うことが一般的である。しかし、ミリ秒程度の極短時間に急激な温度上昇を狙う治療法の場合には、温度上昇した血液が治療領域外に流出することも考えられるため、非治療域において血液凝固が生じる影響に関しても検討することが望ましい。

一般的にはファントム試験においては血流の効果を付加することは困難であるので、①当該対象臓器においては血流の効果が小さいことを議論する、②ファントム試験と数値シミュレーションとのコンビネーション解析や動物実験結果との組み合わせた解析などによって、血流の効果は議論する、などの承認申請者又は非臨床試験の設計者の考え方を明確にすることが望ましい。

また、照射部位で生じた血栓やマイクロバブルが、血流により輸送されることで、治

療対象部位から離れた部位において、生体作用が生じるリスクもある。これらの影響への考慮の有無に関しても説明があることが望ましい。

4.7. 体動

血流に加え、体動の有無も、生体での試験とファントム試験での大きな相違点の一つである。これに関しても、機器承認申請者や前臨床試験の設計者は、①当該対象臓器においては体動の効果が小さいことを議論する、②ファントム試験と数値シミュレーションとのコンビネーション解析や動物実験結果との組合せた解析などによって、体動の効果を議論する、③ファントムに外力を印加して体動を再現又は模擬した動きを加える、など体動の取り扱いに関する立場を明確にして議論を進めることが望ましい。

4.8. 実験中の組織の変化（伝搬路の変化）：B1

照射中の生体組織の変化としては、4.5 節の項目に加え、伝搬路の特性変化の効果も重要となるケースがある。非臨床試験において、ファントム試験では良好な成績であったプロトタイプシステムが、動物実験の段階に進んだ時に、装置の制御性が大きく低下する原因として、この伝搬路の変化がある場合もあるので、留意が必要である。例えば動物皮膚において、キャビテーションが生じて、音響エネルギーの焦点への到達効率が、治療の途中から著しく低下する場合などである。ファントム試験において、これらの動的な特性に関して繰り返すのは難しい。動物試験とファントム試験の役割分担として、この伝搬路特性変化は動物試験で確認するなどの手法が現実的であるが、いずれにせよファントム試験の限界と、動物試験の目的を明確にすることが重要となる。

5. ファントムによる評価法の限界点と生体組織との相違点

評価項目を科学的な視点から要素に分解し、より単純な系として生体外での評価系を確立することができれば、生体内と同等又はそれ以上の評価を可能にするアプローチも有効となる。HITU を評価する上で、①装置原理、②装置性能、③装置使用における安全性・有効性に関する評価項目を挙げ、次の大きく 4 つの評価法（A 数値シミュレーションによる評価、B 非生物系試料（生体模擬物質：ファントム）による評価、C 摘出臓器による評価、D 動物による評価）の選択について、その項目ごとの適性を表 3 にまとめた。医療機器の開発・評価においては、生体としての反応に限らず、物理的な作用による反応を検出するために非生物系試料を用いた評価もある。

表3 HITUの各評価項目に対する手法選択に関する考え方

	評価項目	A 数値解析	B ファントム	C 摘出臓器・細胞	D 動物
①装置原理に関する評価	任意の物理量の評価	◎	△		
	生体中の任意の場所での計測	◎	○	△	△
②有効性に関する評価	標的臓器への物理的作用	○	○	△	△
	標的臓器への生物学的作用			△	○
③安全性に関する評価	標的臓器の治療外領域への物理的影響	○	○	△	△
	標的臓器の治療外領域への生物学的影響			△	◎
	非標的臓器への物理的影響				△
	非標的臓器への生物学的作用				◎
	疾患の影響				◎

◎：他手法に比べ、特にその手法が好適である。

(数値解析で、多様な物理量の時間変化や空間分布の計算が可能。動物試験は、安全性に関する生物学的評価に好適。疾患モデルが作成可能な点も動物試験のみである。)

△：可能であれば他の手法を選択することが好ましい。

(物理的な計測を行うことは測定系への影響を伴うために、ファントム試験、摘出臓器・細胞試験、動物試験において評価可能な物理量や計測可能箇所は限定される。)

空欄：現在の科学・技術では十分に示すことが難しいと考えられる。

(現時点では、数値解析を用いた生物学的作用の評価、生体模擬ファントムを用いた生体反応・生物学的作用の評価は難しい。また、数値解析、ファントム、又は摘出臓器・細胞では非標的臓器への影響評価が可能な系の構築も難しい。)

物理的な計測を行うことは侵襲性や測定系への影響を伴うために、摘出臓器・細胞試

験や、動物試験において評価可能な物理量は極めて限定される。)

5.1 数値シミュレーションを用いた評価

数値シミュレーションによる評価を行うにあたっては、既知の物性値を有するファントムを対象にした装置の動作確認を基に性能評価を行い、作用の考え方やモデルの立案について正当性を示すことが必要である。この方法の利点は、各種のパラメータについて連続的な解析が可能な点であり、実際の試験機器を用いた評価法において生じるばらつきを包括できること、極大／極小値などの設定に有用であること、がそれぞれメリットとなる。数値シミュレーションによって求められる数値は理論に基づくものであるが、必ず装置においてもその数値が出せるとは限らず、最大限の性能を常に発揮できるとも限らない。そのため、数値シミュレーションによる理論的な予測とファントムによる実機の評価との双方向のアプローチを行い、整合しない要因を検討することが重要である。このとき、数値シミュレーションでは、モデルの立案によって式の解釈や入力データが異なることに留意する。

数値シミュレーションにおいてはファントム試験等との比較による validation が重要となる。数値シミュレーションの特長は、様々な物理量の時間及び空間的な変化を調べることができることにもある。超音波治療の場合は、変位、速度、加速度、圧力、温度、など実験では同時に計測することが困難なパラメータの変化や関連性を調べることが可能なことも大きな長所である[5]。

5.2 非生物系試料を用いた評価

ファントムは対象物に既知の物性値を与えることができるため、機器を使用してエネルギーを与えたときの状態変化を工学的に確認したり、他の計測によって物性値の変化を知ること、事前予測との整合性を調べることができる。再現性を確保して条件間の比較や装置や手法間の比較が可能であり、また、計測のための介入が容易である。ファントムには生物学的なばらつきが生じないため、試験結果を直接解析することが可能である。繰り返しての試験が可能となる点はこの評価法の利点であるが、対象物の劣化を伴う等の理由で同一条件下の計測回数に制限が生じる場合には、誤差が生じ得る点に注意を要する。非生物系試料を用いた場合、現象の再現性を高く保つことが比較的容易であるため、装置の出力性能の評価に適している。

ファントム試験においては、*in vivo* の実験などとの比較による validation が重要となる。また、どの生体特性を再現していて、どの特性を再現していないかを明確にする必要があり、再現していない特性に関しては、それが不要である理由も明確にする必要がある。ファントム試験においては、材質に加えて、サイズや評価系における固定・設置

方法に関しても考慮が必要である。超音波ビームがファントムを透過した後に強い反射が起こる界面と、評価領域が空間的に近い場合には、界面の反射が評価結果に影響を与える場合がある。よって、ファントム、治療トランスデューサ、超音波ビームがファントム中の評価領域を通過した後の終端の方法、ファントムのサイズなどに関して、評価系としての妥当性を考察、確認する必要がある。以降、この終端方法に関しては、音響的な考慮と同時に熱的な考慮も重要であり、以降前者を音響的な境界条件、後者を熱的な境界条件と記すことにする。

5.3 摘出臓器・細胞による評価

生体外で体内と同様の環境下を作り、細胞や摘出臓器等を用いて薬剤や装置の介入による反応を検出する評価 (*in vitro* 評価) が行われる。他組織との連絡がなく独立しているため、*in vivo* 評価に比べて試験組織での反応を直接評価することが可能である。また、*in vivo* 評価に比べて系が単純であるため、実験間の分散はより小さくなる。一方で、他組織との連絡によって発現する有害事象についてはこの系で評価することができないため、効果が限局する等の明確なエビデンスが示せない限りは *in vitro* 評価のみでの試験は不十分となる。

また、超音波等の物理刺激に対する *in vitro* 評価では *in vivo* の状況に比べ細胞への作用が感度良く生じることが多い。この感度の高さの長所と短所を整理すると以下のようになる。細胞実験においては、人的に制御された細胞環境が、実験結果に与える影響も大きい。このため、多くの実験では同一培養条件を担保できる同一バッチ上での比較試験を組むことが多く、あまり多くのパラメータの比較を一緒に行うことは難しい。こういった基本的な実験手技に関する管理も *in vitro* 実験では十分に留意する必要がある。一方、安全性試験などの目的においては、臓器中の細胞よりも細胞損傷が細胞死に至る可能性が高い場合が多いため、高い感度で試験を行うことが期待できる。

また、摘出した臓器は、生体の音響特性（密度、音速、減衰率、散乱特性など）や熱的特性（比熱、熱伝導率など）を容易に再現できる点において有用である。ただし、摘出臓器を用いた試験においては、生体内での特性を維持できているかについて留意する必要がある。例えば、血管内の血液の流出に伴って空気が入り込むと、超音波伝搬上の特性（散乱や減衰）が大きく変化するため、試験前に脱気を行うことや、ゲルなどに包埋して空気と遮断することなどの配慮が必要となる。また、摘出した組織や臓器と、外的な環境の間での境界条件に関する考慮も重要となる点はファントム試験における留意点と同様である。

5.4 動物による評価

薬剤や装置をヒトへ適用する際には、非臨床試験として、生体に直接使用して生体への影響や反応を検出する評価 (*in vivo* 評価) が行われる。医療機器を使用する試験においては、動物を対象にした評価が該当する。生命体の「個体」を単位とした評価法であり、細胞－組織－器官といった構造のダイナミクスに加え、脈管系・神経系とそれを通じた相互連絡を含めた生体反応を評価する。ヒト臨床の状況を動物によって再現できれば、実際にヒト臨床で起こり得る事象に近い結果を得られる。ただし、物理的な作用を主たる機序とする治療装置においては、デバイスと治療部の距離や、治療対象臓器などのサイズを動物において臨床の場合を再現できているかが重要となる。このため、選択できる動物種が極めて限定されるのが一般的である。

<長所> 標的器官と異なる部位で起こる作用は有害事象となり得るが、*in vivo* 評価においてはすべての器官について連絡の保たれた状態であるため、こうした有害事象の発現を感度良く検出することが可能である。また治療中に生体反応に伴う系の変化や、慢性的な効果や反応を調べられる可能性があることも大きな長所である。

<短所> 各器官が連動して動くため、個々の現象について評価することが難しい。特に、有害事象の原発部位を明らかにするためには追加の試験が必要となることもある。個体差が必然的に発生するため、試験結果に統計学を応用することで、客観的な解釈が可能となる。

動物を対象にした評価は倫理上、頭数削減の努力が必須であり、動物試験を実施する必要性について考察することが求められる。HITU の評価において、動物試験を行う必要性が認められた場合は、以下の事項に留意して適切な評価を行う。

1) 試験動物の選択

選択する動物種によって異なる結果をもたらす場合がある。種ごとの体格差のみならず、比較解剖学的観点から妥当性を検討することが必要である。生物学的な作用が予想される場合には、食性や代謝の種差についても外挿に相当であるか検討する必要がある。また可能な限り、正常治癒過程のデータが蓄積されている動物種を用いることが外挿の妥当性を検討する上で望ましい。

2) 試験プロトコール

動物のサイズ、音響的な境界条件、熱的境界条件、力学的境界条件、集束ビーム上の音響密度、伝搬経路の特徴等を考慮したプロトコールの作成が求められる。プロトコール作成の上で考慮することが望ましい点を以下に示す。

- ① 音響的な境界条件： 超音波ビームの伝搬路上において（対象領域の手前と奥

共に) 超音波を反射する境界が存在すると、音場が大きく変化するため、焦点と境界までの距離が臨床で想定されるサイズに一致しているかを十分に留意する必要がある。

- ② 熱的境界条件： 主に焦点で生成した熱が周囲に拡散する過程において、熱的境界条件が、焦点での温度上昇に与える影響は大きいため、熱的な境界から焦点領域までのサイズが臨床で想定される状態を再現しているかが重要である。
- ③ 力学的な境界条件： 治療効果のモニタリングなどにおいて、応力を加え、歪みを可視化する方法が用いられる場合がある。そのようなケースにおいては、力学的な境界までの距離や、固有振動数などが、臨床でのケースを再現しているかを留意する必要がある。
- ④ 集束ビーム上の音響密度： 単位面積当たりの音響強度は生体作用を決める重要な因子である。基本的な方針としては、動物実験においてもヒト臨床での使用が想定される音響密度を用いた実験プロトコールとすべきである。しかし、ヒト臨床と、モデル動物のサイズが異なる場合には、ビームサイズや伝搬距離をスケールダウンするために、治療機器の周波数等のパラメータ変更によるスケール変換を行う場合があり得る。その際に、吸収係数の変化や、熱的特性の変化に関して補正が可能であるかについて十分か考察が非常に重要となり、適切な音響密度に関しても変更する場合もあり得る。(例えば、焦点、皮膚、骨など異なる場所における音響密度を全て同時にヒト臨床の場合を再現することが難しい場合などがある。その場合、主要評価項目と副次的な評価項目を明確にして、どのように再現するかを考察する必要がある。)
- ⑤ 伝搬経路の特長：皮膚、骨などの特長に関して留意する必要がある。一般的に、細胞レベルの構造に関しては、動物種による相違は少ない。一方、骨の大きさや皮膚の厚み、皮膚上の毛の密集度合や性状などは、動物種によって異なる。伝搬経路上、焦点の手前側や奥側に存在するこれらの組織の性状の違いが、評価結果に与える影響についても十分な考察が必要である。

3) 評価にあたって考慮すべき点

項目についてはガイドライン本体にあるが、表3に示されるように、動物による評価では安全性や有効性に関する評価がよりヒト臨床に近い形で検出可能である。また、前述の動物による評価の長所、短所を踏まえ、HITUにおいて必要とされる評価項目を判断することが求められる。

4) 病態モデル動物、健常動物

病態モデル動物と健常動物の差異に関しては、病態による①生物学的な変化と②物理

的な変化の二つに分けて整理する。①生物学的な変化とは、腫瘍周囲の繊維化などの性状や構造の変化、腫瘍新生血管に関わる血流特性や微小環境の変化、生体反応の変化、修復能の変化などの観点において、臨床疾患と病態モデル動物の対応に関する理解が重要となる。特に有効性の評価に与える影響、安全性の評価に与える影響それぞれに関して十分な留意が必要である。病態動物として適切なモデルを選ぶことができれば、臨床試験や治験における予期せぬリスクを低減できる可能性があるため重要である。②の物理的な変化とは、病態に伴う音響特性や熱特性の変化などであり、やはりヒト臨床疾患と病態モデル動物の対応を理解することが重要となる。

6. ファントムによる評価法と他の評価法とを組み合わせた手法

6.1 ファントムとシミュレーションのコンビネーション解析

ファントムと数値シミュレーションを組合せることで、ファントムを用いた現実の実験結果に対して、数値シミュレーションの結果から外挿的な知見を得ることが可能となる場合がある。ここでいう外挿的な検討とは、①パラメータに多様性を与える、②伝搬経路と焦点領域を空間的に切り分け、片方を数値シミュレーションで検討し、もう片方をファントム実験で用いるなどの方法がある。②に関しては例えば、伝搬経路の初期の部分のみファントム実験を行い、そこから先の超音波伝搬は数値シミュレーションで求める方法や、伝搬の初期の部分を数値シミュレーションにより計算し、その位相乱れをファントム実験の境界条件として設定する方法などである。これらの手法は、将来的に発展が期待されるが、現状では未だ十分に検討が進んでいるとは言い難い。

6.2 ファントムと生体組織のハイブリッドファントム

ファントムで構成することが困難な部位を生体摘出臓器等に代替し、ファントムと複合的に用いて評価する。ここでいう困難さとは主に①複雑な生体微細構造や、②動的な特性変化を想定するのが困難な場合などが挙げられる。ハイブリッドファントムを用いた研究は、近年報告が増えつつあり、次節の例の中にも含めた。

7. 現在開発されているファントムの例

東京大学で開発を進めている温度特性評価用のファントムの他、HITU用に開発されたファントムについて最新の文献調査による情報収集を行った。これらに対し、ファントムに要求されている仕様の比較を行い、設計指針の考え方の参考とする。

7.1. 三次元温度分布評価用ファントム

7.2. 境界条件の影響による温度上昇、加熱パターン評価用ファントム

7.3. 生体構造を考慮した熱焼灼評価用ファントム

7.1 三次元温度分布評価用ファントム（東京大学提案）[6]

表4 ファントムの要求仕様（三次元温度分布評価用ファントム）

伝搬経路（媒質）	平均音速	レ	
	平均密度	レ	
	平均減衰率	レ	
	音速不均一		臓器差、個体差
	散乱特性	レ	頭蓋や肋骨など骨
伝搬経路（照射中特性変化）	キャビテーション		皮膚、頭蓋 経路、個体差
	凝固に伴う変化		
焦点	吸収係数	レ	
	比熱、熱伝導率	レ	
	熱変性		
	特性の温度依存性		
	血流冷却（大血管）		臓器差、個体差
ファントム全体	体動		臓器差、個体差
	血流冷却（灌流）		臓器差
	固有振動数		臓器差、個体差
	光学的透明性	レ	
	サイズや境界条件	レ	

(1) 目的・用途

HITU トランスデューサの性能評価手法用ファントム。

生体内の治療中温度場を推定するために、生体組織を模擬したファントムによる温度場計測を行う。

(2) 構成（構造・材料）

特徴：無色透明の材料により構成される。媒質中に温度によって色が変わる感温液晶カプセルを充填し、シート光を3次元的にスキャンすることで、HITUによる温度変化を捉える。

構造：ファントムは均質となるように作製し、境界条件の影響を抑制するために適度な寸法を選ぶ。寸法が過度に大きいと、シート光の透過が $\exp(-\alpha L)$ に比例して低下するので、吸収係数 α が小さくてもサイズ L に対して指数関数的に減弱してしまう。これらのトレードオフを考慮して適正な寸法を選択する必要がある。

材料：以下の3種類により作製される。

- 1) 媒質：ウレタン（エクシールコーポレーション製、透明人肌ゲル）
- 2) 感温液晶カプセル：マイクロカプセル化したカイラルネマティック液晶（日本カプセルプロダクツ製、粒径 10～20 μm ）
- 3) 超音波散乱体：ガラスビーズ GB731（ポッターズ・パロティーニ製、平均粒径 32 μm 、比重 1000 kg/m^3 ）

表 5 音響特性と熱特性[7,8]

部位	比重[g/cm^3]	音速[m/s]	減衰率[$\text{dB}/\text{cm} \cdot \text{MHz}$]	熱伝導率[$\text{W}/\text{m} \cdot \text{K}$]	熱容量[$\text{J}/\text{g} \cdot \text{K}$]
水	1.00	1480	0.0022	0.6	4.18
脂肪	0.95	1450	0.63	0.23-0.27	2.3

(3) 機能・作用

感温液晶は、構造が温度によって変化して、可視光の波長程度の範囲で螺旋ピッチが変化するため、温度によって散乱する波長が変化する。温度に依存する色調の変化を光学計測することで、三次元温度分布を評価する。

(4) 精度

三次元温度場：温度分解能 1 $^{\circ}\text{C}$ 程度、時間分解能 1 秒程度、空間分解能 0.1mm 程度

(5) 使用可能回数 単回使用（対象が熱変性するため）。

(6) 使用方法

- 1) 感温液晶カプセルを混合した生体模擬物質（アクリルアミドやウレタンなど）を、音響特性を生体に近似するように調整したものをターゲットにする。
- 2) 上述のターゲットを水中に保持し、HITU を照射する。
- 3) シート光をガルバノミラー等でスキャンしながら、動画を記録する。
- 4) 動画に記録された色彩から温度に変換することで、温度分布の動的な変化を計測する。このとき、個々の感温液晶の温度計測範囲は狭いので、温度計測範囲の異なる複数種類の感温液晶の混合物を用いて、フリンジパターンから広範囲な温度計測を行う。

(7) 本法の適用限界

- 1) 生体の不均質（音速、密度、減衰率、比熱、熱伝導、血流）を模擬していない。
- 2) キャビテーションやボイリングなどで気泡が生成すると光散乱特性が大きく変化するため、キャビテーションが生じない音圧範囲、ボイリングしない温度範囲での計測に限定される。
- 3) 生体模擬物質は無色透明である必要があり、ターゲットと光源及びカメラの間に光路が定義できる実験系に制限される。
- 4) シート光のスキャンにより三次元計測を行うため、時間分解能に制約がある。
- 5) 温度変化に伴う音響的及び熱的特性の変化に関しては生体組織のもつ特性を再現していない。

7.2 境界条件の影響による温度上昇、加熱パターン評価用ファントム（シカゴ大、ヘルシンキ大、Philips） [9]

表 6 ファントムの要求仕様（温度上昇、加熱パターン評価用ファントム）

伝搬経路（媒質）	平均音速	レ	
	平均密度	*	
	平均減衰率	レ	
	音速不均一	**	臓器差、個体差
	散乱特性	レ	頭蓋や肋骨など骨
伝搬経路（照射中特性変化）	キャビテーション		皮膚、頭蓋 経路、個体差
	凝固に伴う変化		
焦点	吸収係数		
	比熱、熱伝導率	*	
	熱変性	*	
	特性の温度依存性	*	
	血流冷却（大血管）		臓器差、個体差
ファントム全体	体動		臓器差、個体差
	血流冷却（灌流）		臓器差
	固有振動数		臓器差、個体差
	光学的透明性		
	サイズや境界条件	レ	主要評価項目

*記載は無いが生体を模擬していると推定される。

**伝搬路上で焦点透過後に存在する反射体による反射の影響を評価している。

(1) 目的・用途

HITU トランスデューサの性能評価手法用ファントム。

吸収係数の異なる材料を対象にして、伝搬路反対側に存在する反射体からの反射波の効果（焼灼部位の温度上昇、加熱パターン）を評価する。

(2) 構成（構造・材料）

照射対象：以下の3種類

- 1) Tissue-mimicking phantom (Philips Medical Systems 製) : 音速 (1536m) と減衰率 (0.417) の値から脳を模擬していると考えられる。
- 2) *ex vivo* tissue: porcine muscle tissue (豚肉)
- 3) interface reflector material (反射体)
 - ① air (空気)
 - ② acrylic (アクリル)
 - ③ rubber (ゴム)

表 7. 生体を模擬したファントムの音響特性[9]

TABLE 1. Acoustic properties for tissue-mimicking phantom, *ex vivo* tissue, and interface materials.

Material	Speed of Sound (m/sec)	Attenuation (dB/cm MHz)	Density (g/cm ³)
Phantom ^a	1536	0.417	-
Muscle tissue ⁽¹²⁾	1547	1.09	1.05
Air	330	-	0.00129
Acrylic ⁽¹³⁾	2870	1.13	1.17
Bone ^{b(14)}	3476	6.9	0.400
Rubber ⁽¹⁵⁾	1460	0.5-0.7	1.52

^a Philips Healthcare.

^b Bone is included here for comparison with acrylic.

(3) 機能・作用：脳又は筋組織を模擬したファントムの加熱状態が骨を模擬した反射体の種類によりどのように変化するかを MRI による温度測定で評価する

(4) 精度：MRI (Philips Achieva 1.5T) における温度の測定精度に依存する。文中では位置精度は 1.25mm、温度も実際より低めに出るとの記載あり。

(5) 使用可能回数：装置メーカー (Philips) の自作ファントムであり、音速、減衰率、密度以外のデータが開示されていない。使用可能な温度範囲、可逆性等は不明。

単回使用加熱により変性すると考えられるので、単回使用と考えられる。

(6) 使用方法

- 1) 上底径 10cm、下底径 15cm、高さ 7cm に成形したファントムを 50 μ m のマイラーシ

ートに乗せ、HITU 振動子が設置されている脱気水タンクに置く。

2) 反射体は標準の超音波ゲルを使って、ファントムに音響的に結合する。

3) 反射体との境界に 2mm を超える大きい気泡が無いことを MRI で確認する。

(7) 本法の適用限界

本研究の目的が反射体からの反射波の効果（焼灼部位の温度上昇、加熱パターン）を評価することであり、評価内容の主眼が反射体の有無、種類により焦点の移動、温度上昇の差異に置かれている。したがって、生体とのファントムとの差異については論じられていない。

7.3 生体構造を考慮した熱焼灼評価用ファントム[3]

表 8 ファントムの要求仕様（生体構造を考慮した熱焼灼評価用ファントム）

伝搬経路（媒質）	平均音速	レ	
	平均密度	*	
	平均減衰率	レ	
	音速不均一	レ**	臓器差、個体差
	散乱特性	レ	頭蓋や肋骨など骨
伝搬経路（照射中特性変化）	キャビテーション		皮膚、頭蓋 経路、個体差
	凝固に伴う変化		
焦点	吸収係数		
	比熱、熱伝導率	レ	
	熱変性		
	特性の温度依存性		
	血流冷却（大血管）		臓器差、個体差
ファントム全体	体動		臓器差、個体差
	血流冷却（灌流）		臓器差
	固有振動数		臓器差、個体差
	光学的透明性		
	サイズや境界条件	レ	

*記載は無いが生体を模擬していると推定される。

**生体組織（頭蓋骨）をハイブリッド

(1) 目的・用途

頭骨の構造及び頭内の組織を模擬したファントムを対象に、頭骨内の目標位置への正確な熱焼灼技術の評価をする。

(2) 構成（構造・材料）

照射対象：以下の3種類

1) cadaver

2) gel-filled skull（ATS Laboratories 製、組織模擬ゲル）

3) full head phantom（head mold containing a skull filled with gel that mimics the brain and the skin、組織模擬ゲルは2の gel-filled skull と同じものを使用）

表 9 音響特性と熱特性の比較[3]

TABLE I. Acoustical and thermal properties of the brain (Ref. 27) and skin (Ref. 27), of the tissue-mimicking hydrogel (Ref. 28), and of a milk powder based phantom (Ref. 26). N/A: not available. Brain and skin tissue correspond to human, otherwise stated.

	Skin (Ref. 27)	Brain (Ref. 27)	Tissue-mimicking hydrogel (Ref. 28)	Milk powder based phantom (Ref. 26)
Speed of sound (m s^{-1})	1537 @ 17.5°C	1532 @ 22°C 1562 @ 37°C	1537 @ 23°C	1625 @ N/A°C
Attenuation ($\text{dB cm}^{-1} \text{MHz}^{-1}$)	3.5±1.2 @ 23°C	0.28 (gray matter) @ 37°C 0.48 (white matter) @ 37°C	0.5±0.2 @ 23°C	0.46 @ N/A°C
Specific heat capacity ($\text{J kg}^{-1} \text{K}^{-1}$)	3215-3280 (pig)	3680 (gray matter) 3600 (white matter)	3500±500	N/A
Thermal conductivity ($\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$)	0.293±0.016	0.478±0.015	0.5±0.1	N/A

Models TTP-1 & ETTP-1 Thermal Testing Phantoms (ATS Laboratories)[10]

ファントムの作成方法：

<gel-filled skull>

1) Models TTP-1 & ETTP-1 Thermal Testing Phantoms を電子レンジで 55°C に加熱し、液体状にする。

2) 頭蓋骨を2つ (skull cap and skull base) に切断し、各々内側にプラスチックフィルムを張り、ゲルを流し込んで 5°C の冷蔵庫に 8 時間入れ、固化させる。固化後、フィルムを剥がし、冷蔵庫で保管する。

3) 頭骸骨は、230mmHg の真空チャンバで、少なくとも 2 時間水中で脱気する。脱気後、ゲルを入れ、タイラップで skull vault と skull base を接合する。それから頭蓋骨をベースフレームにタイラップで固定する。

<full head phantom>

1) プラスティック・マネキン (Inflatable Mannequins 製、Unisex head、Hard plastic clear) を切断し、ヒト頭蓋骨 (Skulls Unlimited 製) を挿入する。

- 2) 切り離された頭部をテープで留めて封をする。逆さにして水槽中で2時間脱気する。
- 3) 水槽から取り出した直後に水を抜き、ゲルを流し込んで充填する。
- 4) ラップで包み、固体化を促進するために冷水に漬ける。

(3) 機能・作用：ヒト実頭蓋と脳を模擬した素材を使用したファントム。本態性振戦患者治療時の熱効率、温度上昇を模擬することができる。

(4) 精度：

臨床サンプル（本態性振戦患者を対象とした治療）での熱効率は $2.6\text{ }^{\circ}\text{C}/(\text{kW}/\text{s})$ であるのに対し、*cadaveric phantom model*, *gel-filled skull model*, *full head phantom model* の熱効率はそれぞれ 5.3 , 4.0 , $3.9\text{ }^{\circ}\text{C}/(\text{kW}/\text{s})$ であった。

(5) 使用可能回数：温度上昇が 55°C 以下であれば複数回使用可能

(6) 使用方法：

臨床用 HITU 装置（ExAblate-Neuro system：InSightec, TiratHakarmel, Israel）を用い、*Cadaver*, *Gel-filled skull*, *Full head phantom* での温度上昇、温度勾配を実際の本態性振戦患者治療結果と比較した。

(7) 本法の適用限界

1) 考慮された7つの研究カテゴリー（Table III）において、*cadaveric phantom model* は最も用途が広がったが、*ex vivo* 頭骨ベースのファントムと比較すると実用的ではない。

表 10 アプリケーションに対するファントムの選択に関する比較[3]

TABLE III. Comparison of the best indication of each phantom for various applications.

Application	Cadaver	Gel-filled skull	Full head gel phantom
Treatment envelope	+++	++ (if skull extracted from a cadaver)	++ (if skull extracted from a cadaver)
MR-ARFI spot localization	++	++	++
MR-ARFI aberration correction	++	++	++
Investigation of skin heating	+++	-	+
New MR thermometry sequences	++	++	+++
Novel bone imaging techniques	+	++	++
Development of FUS-compatible MR coils	+++	++	++

2) ゲルフアントムに充填するゲルは入手が容易であるが、ヒト頭蓋骨、特に *Cadaver* から摘出したものの入手は日本では容易ではない。引用文献3のような最近の研究も有用である。

参考文献

1. Farrer AI, Almquist S, Dilon CR, Neumayer LA, Parker DL, Christensen DA and Payne A, “Phase aberration simulation study of MRgFUS breast treatments”, *Med. Phys.* **43**, pp.1374-1384, 2016.
2. Narumi R, Matsuki M, Azuma T, Sasaki A, Takagi S, Matsumoto Y, Okita K, Yoshinaka K, “Numerical Estimation of HIFU Focal Error for Breast Cancer Treatment”, *Proc of 2015th IEEE Ultrason. Symp.*, pp.926-929, 2013
3. Eames MD, Farnum M, Khaled M, Elias WJ, Hananel, Snell JW, Kassell NF, Aubry JF., “Head phantoms for transcranial focused ultrasound”, *Med Phys.*, **42**, pp.1518-27, 2015.
4. Arkin H, Xu LX and Holmes R, “Recent Developments in Modeling Heat Transfer in Blood Perfused Tissues”, *IEEE trans. Biomedical Engineering.* **41**, pp.97-107, 1994.
5. Okita K, Narumi R, Azuma T, Takagi S and Matsumoto Y, “The role of numerical simulation for the development of an advanced HIFU system”, *Comput. Mech.* **54**, pp.1023-1033, 2014.
6. Iwahashi T, Matsui K, Tianhan T, Azuma T, Sasaki A, Takagi S, Matsumoto Y, Sakuma I, Fujiwara K, Itani K and Yoshinaka K, “Visualization of 3D temperature distribution caused by exposure of HIFU with thermo-chromic liquid crystal phantom”, *Proc of 2015th IEEE Ultrason. Symp.*, pp.978-981, 2015
7. 池田研二、嶋津秀昭、生体物性、医用機械工学、2000.
8. Duck FA, “Physical properties of tissues: a comprehensive reference book”, Academic press, 2013.
9. Elizabeth Hipp, Ari Partanen, Gregory S. Karczmar, Xiaobing Fan, “Safety limitations of MR-HIFU treatment near interfaces: a phantom validation”, *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, **13**, pp.168-175, 2012
10. ATS Laboratories-Phantoms <http://www.atlaboratories-phantoms.com/page8/index.html>
(2016年1月31日)