

無創手術聚焦超音波熱消融技術

Non-invasive Surgery-Focused Ultrasound Thermal Ablation Technology

陳景欣

Gin-Shin Chen

超音波真的能不見一滴血、瞬間殺死腫瘤或破壞體內目標組織嗎？產生高能聚焦超音波的絕殺武器—超音波換能器，俗稱探頭又是如何設計與特性化測試的呢？本文首先簡述治療用超音波的發展史，接續說明聚焦超音波的基本原理、換能器的設計和功能特性的測試方法，文末將以乳房腫瘤的聚焦超音波熱消融系統為例，期讓讀者理解聚焦超音波無創手術在臨床上的實境應用。

Focused ultrasound (FUS) thermal ablation can treat the target tumor without surgical incisions. One of the key FUS technologies is the development of FUS transducer. The article will describe the history of therapeutic ultrasound, fundamentals of FUS, design of the FUS transducer and introduction of FUS ablation system specific for treatment of breast tumor.

一、治療超音波的發展史

一次大戰期間，法國物理學家 Paul Langevin 在開發石英換能器時，發現水槽內換能器鄰近的魚群竟被超音波給殺死，而且某些在旁觀察的人將手放入水中該區域體驗到疼痛的感覺⁽¹⁾。旁觀者之一 Robert W. Wood 在 1928 年重述：「殺死魚群的區域產生許多氣泡。另外，手感到疼痛之外，印象深刻的是骨頭有被加熱的感覺」⁽²⁾，同時，他也用實驗研究超音波對其他生物體的效應。1935 年，Johannes Grutzmacher 首位發現換能器前端研磨為凹面結構可以讓石英產生的超音波收斂到一小區域⁽³⁾，即所謂的聚焦超音波。John G. Lynn 等人在 1942 年發表聚焦超音波非侵入式 (noninvasively) 加熱破壞離體牛肝內局部組織的實驗結果⁽⁴⁾。隨後，他們進行大腦消融的動物實驗，雖然證明聚焦超音波可以穿過頭顱並在大腦內產生局部焦斑 (lesion)，但礙於超音波換能器的設計所以會同時造成頭皮和周邊軟組織的傷害⁽⁵⁾。1953—1954 年，Petter A. Lindstrom 成功利用聚焦超音波破壞癌症患者前額葉的皮質組織，主要為白質，治療條件為前額葉顱骨開孔保留完整硬腦膜 (dura matter)，超音波穿過硬腦膜照射前額葉 7 至 14 分鐘⁽⁶⁾。同一時期，聚焦超音波之父 William J. Fry 和 Francis J. Fry 兄弟設計出四個獨立的聚焦超音波換能器，藉由機構調整四個換能器的焦點匯聚於同一點，可產生較高能的熱點且可調整聚焦的深度。他們使用這裝置進行動物大腦的熱消融實驗，

實驗結果顯示在顱骨開孔的條件下聚焦超音波照射基底核 (basal ganglia) 4 至 7 秒就能夠產生局部焦斑⁽⁷⁾。1962 年的文獻指出 William J. Fry 團隊利用聚焦超音波裝置結合 X 光腦室攝影技術成功在病患的基底核、丘腦 (thalamus)、丘腦底部 (hypothalamus) 或腦幹完成熱消融手術，尤其是熱消融基底核對於帕金森氏症的症狀有療效⁽⁸⁾。然而，開顱手術與 X 光游離輻射和複雜的定位程序等問題阻礙這項技術的臨床應用。在 1960—1970 年，日本醫師 M. Oka 首次使用聚焦超音波治療乳癌⁽⁹⁾。1968 年，Robert Heimburger 為第一位使用聚焦超音波治療腦癌的神經外科醫師，且使用的儀器名稱為 The Candy Machine，是一套採用超音波 B mode 影像導引聚焦超音波的系統，但仍需要開顱手術，移去部分頭顱避免骨頭阻擋聚焦超音波⁽¹⁰⁾。Coleman 和 Lizzie 開發出治療青光眼的聚焦超音波系統，並於 1988 年獲得美國 FDA 核准，成為第一套在美國販售的聚焦超音波熱消融儀器⁽¹¹⁾。在 1980—1990 年代，Kullervo Hynynen 團隊致力於研發用以導引聚焦超音波的磁振造影 (magnetic resonance imaging, MRI) 技術，包含即時偵測體內的溫度與溫度分布的成像技術，且他被譽為第一位提出 MRI 導引聚焦超音波 (MRgFUS) 的學者⁽¹²⁾。由於醫學造影與影像導引、聚焦超音波換能器、定位機構等技術的進步，自 2000 年起美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已經核准治療子宮肌瘤、骨轉移癌疼痛、攝護腺肥大和攝護腺癌、原發性顫抖症、帕金森氏症顫抖、骨樣骨瘤的聚焦超音波系統，且目前全球正蓬勃發展聚焦超音波於其他疾病的應用⁽¹³⁾。

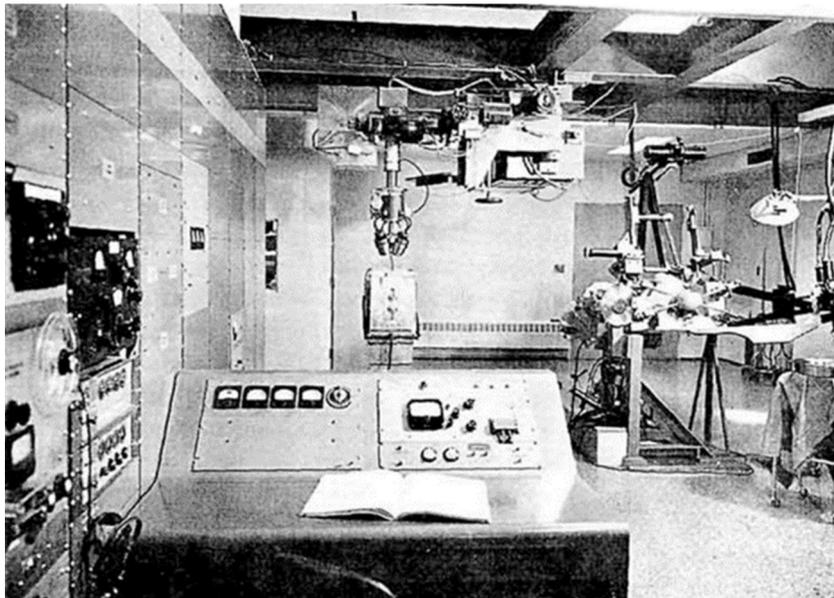


圖 1. William J. Fry 團隊 1962 年公開的 X 光定位聚焦超音波設備⁽⁸⁾。

二、聚焦超音波的基本原理

超音波有以下幾項物理特性：(1) 是一種壓力波，其振動頻率超過人類可以聽到的聲音頻率，換言之高於 20 kHz；(2) 由於超音波是機械波的一種，需要介質來傳遞能量，所以無法在外太空傳遞；(3) 超音波的聲速是介質傳遞能量的速度，遠快於介質振盪的速度；(4) 介質的聲速會等於振動頻率與波長的乘積。人體組織的聲速已經測量出來，例如在溫度 20—

25 °C 時，脂肪為 1450 m/s、肝組織為 1570 m/s、頭顱為 3360 m/s (表 1)，而聲速會隨介質的溫度升高而變快，但在頻率 1–15 MHz 範圍內受頻率的影響很小。另外，特性聲阻抗 (characteristic impedance) 是聲波在介質間傳遞的重要參數。特性聲阻抗 Z_a 的定義為該介質的密度 ρ 乘以該介質的聲速 c ，即 $Z_a = \rho c$ ，單位為 $\text{kg/m}^2\text{-sec}$ 或 rayl，單位 rayl 是為紀念現代聲學之父 Lord Rayleigh 而命名。當平面波傳遞到兩介質 I 和 II 的界面時，若兩介質的聲阻抗不同，則會發生反射 (reflection) 與折射 (refraction)，平面波的部分能量會隨反射波從界面反射且反射的速度與投射的平面波速度一樣，而折射進入介質 II 的聲波其傳遞速度將不同於原本平面波的速度。由表一得知水的聲阻抗接近脂肪的聲阻抗，因此，臨床醫師在皮膚上塗抹的超音波膠其聲阻抗接近水的聲阻抗，目的在於讓超音波傳遞進入皮膚，減少反射。此外，水和骨頭例如頭顱的聲阻抗差異就很大 (1.48 vs. 6.00 Mrayl)，所以超音波照射頭顱時，大部分的超音波會反射。反射波與折射波的方向依循光學中的 Snell's 定律，在此不做進一步的解釋。

表 1. 組織與材料的聲學性質 (acoustic properties)⁽¹⁴⁾。

	聲速 (m/s) 在 20–25 °C 下	聲阻抗 (Mrayl)	衰減係數 (np/cm) 在 1 MHz 下
空氣	343	0.0004	1.38
水	1480	1.48	0.00025
脂肪	1450	1.38	0.06
心肌 (垂直於肌纖維方向)	1550	1.62	0.35
血液	1550	1.61	0.02
肝組織	1570	1.65	0.11
頭顱	3360	6.00	1.30
鋁	6420	17.00	0.0021

超音波為平面波的假設下，超音波在組織裡的壓力分布可以用 Rayleigh-Sommerfeld 積分式來計算⁽¹⁵⁾，如公式 (1)。 p 為組織內位置 (x, y, z) 的聲壓力，將超音波源分割成有限數目 $M \times N$ 個小單元作為點波源， u_{mn} 代表第 mn 點波源之振盪速度 (m/s)， S_{mn} 為第 mn 點波源之面積， r_{mn} 為位置 (x, y, z) 與第 mn 點波源之間的距離， k 為波數 (wave number, $2\pi/\lambda$, λ : 波長)， ω 為角頻率， t 為時間。

$$p(x, y, z) = \sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^N \frac{jpck}{2\pi} \frac{e^{j(\omega t - kr_{mn})}}{r_{mn}} u_{mn} \Delta S_{mn} \quad (1)$$

算出組織內的壓力值之後，可藉由公式 (2) 和 (3) 來計算組織吸收超音波的能量 Q 單位為 W/m^3 。特別一提，介質的吸收與散射 (scattering) 會造成超音波的能量衰減，但對軟組織而言，大部分的超音波是被組織吸收而衰減，所以軟組織對超音波的衰減係數近似吸收係數⁽¹⁶⁾。

$$I = \frac{|p(x, y, z)|^2}{2\rho c} \quad (2)$$

$$Q = 2\alpha I \quad (3)$$

I 為空間中最高一時間上最高的聲強度 (spatial peak temporal peak intensity, W/m^2)， α 為組織的吸收係數 (np/m)。

獲悉組織吸收超音波的能量之後，可藉由生物熱傳方程式，公式 (4) 算出組織的溫度 T 分布⁽¹⁷⁾。 c_t 為組織的比熱 ($J/kg\cdot^\circ C$)， k_t 為組織熱傳係數 ($W/m\cdot^\circ C$)， W_b 為血流量 ($kg/m^3\cdot s$)， c_b 為血流的比熱 ($J/kg\cdot^\circ C$)， T_{ar} 動脈血流溫度 ($^\circ C$)。文獻指出當目標組織溫度上升至 $56^\circ C$ 並維持 1 秒，則會產生不可逆的細胞死亡，而死亡的機制為熱凝固壞死 (coagulative necrosis)，即造成蛋白質變性 (denaturation)⁽¹⁸⁾。

$$\rho c_t \frac{\partial T}{\partial t} = k_t \nabla^2 T - w_b c_b (T - T_{ar}) + Q \quad (4)$$

除了溫度之外，可以利用熱劑量 TD (thermal dose, min) 評估組織經熱消融後是否已經達到熱凝固壞死。組織的熱劑量可以用公式 (5) 計算而得⁽¹⁷⁾。 t_0 和 t_f 為超音波擊發的起始和結束的時間。由實驗結果已經知道超音波在人類皮膚上累積的熱劑量高於 210 分鐘時，皮膚會熱凝固壞死，對人類的乳房組織而言，臨界熱劑量為 100 分鐘⁽¹⁹⁾。

$$TD = \int_{t_0}^{t_f} R^{(T-43)} dt \begin{cases} R = 2, \text{ for } T \geq 43^\circ C \\ R = 4, \text{ for } 37^\circ C < T < 43^\circ C \end{cases} \quad (5)$$

考量治療組織的深度、有無骨頭遮蔽和空間解析的因素，目前治療用的超音波其頻率範圍落在 $0.5 - 7$ MHz，依適應症而有高低之分，例如腫瘤組織消融的頻率為 1 MHz、皮下脂肪消融的頻率為 2 MHz、臉部拉提頻率為 4 和 7 MHz、穿顱腦組織消融的頻率為 $0.5 - 0.8$ MHz。

聚焦超音波的方法有二種，一為幾何聚焦，另一為相位聚焦。幾何聚焦是利用超音波換能器的幾何結構限制發射的聲束匯集於一小體積，該體積稱之為焦區 (focal zone) 且位置落在幾何結構的曲率中心，如圖 2(a) 所示。由於要在焦區內產生高於 $56^\circ C$ 的熱量，以進行熱消融手術，所以換能器的幾何結構通常為圓碗狀形，而且幾何參數 f 數落在 $0.6 - 1.0$ 的範圍，易於達到強聚焦 (strong focusing)， f 數定義為曲率半徑 R 除以孔徑 D ，即 $f = R/D$ 。強聚焦的設計會產生焦區內的高強度聚焦超音波，別稱為海扶刀 (high-intensity focused ultrasound, HIFU)。

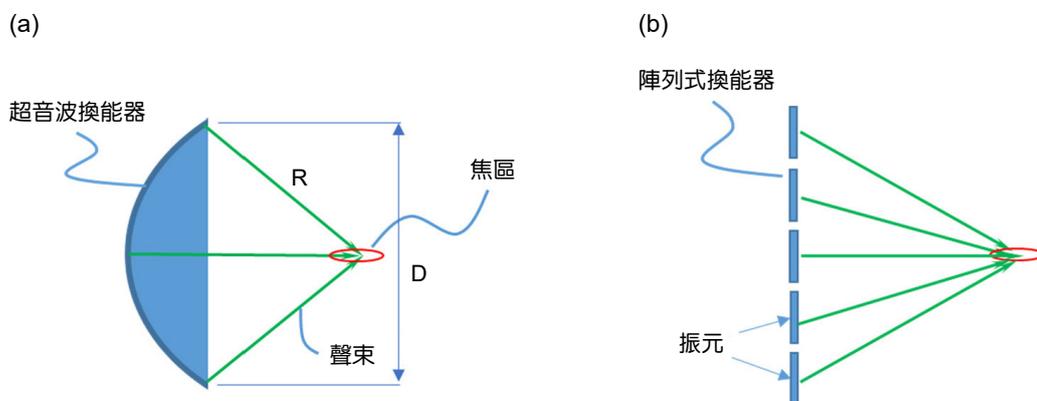


圖 2. 兩種超音波聚焦方式之側視圖。(a) 幾何聚焦、(b) 相位聚焦。

相位聚焦的原理是相位陣列式 (phased array) 換能器中每一個振元 (element) 發射的波幾乎同時傳遞到欲聚焦的位置，產生建設性干涉 (constructive interference)，也就是在焦區內所有的波幾乎同相 (in phase)，如圖 2(b) 所示。以振元總數為 256 為例，藉由公式 (6) 可估算出驅動每一陣元的電相位 θ 。

$$\theta_i = \frac{d_i - d_o}{\lambda} \times 360^\circ, \quad i = 0 - 255 \quad (6)$$

d_i 為每一振元幾何中心至欲聚焦位置的距離， d_o 為中心振元中心至欲聚焦位置的距離， λ 為波長。因此，相位聚焦的海扶刀僅需調控相位就能移動焦區，不需要機構來移動換能器，此外，相位聚焦還可以進行深淺的動態聚焦，幾何聚焦則必須更換不同焦區長度的換能器始可移動焦區至深或淺的位置。不過，數百至上千個振元的相位陣列換能器其操作複雜度與製作成本相對高。

三、聚焦超音波換能器

超音波換能器最關鍵的組件就是壓電材料，藉由材料的壓電特性產生超音波。目前聚焦超音波換能器的壓電材料主要是 PZT 4 壓電陶瓷、PZT 8 壓電陶瓷或 1-3 壓電複合材料。PZT 4 和 PZT 8 都具備高的去極化電壓 (depoling voltage)、高的居禮溫度 (Curie temperature)、低的介電損耗 (dielectric loss)，相當適合用來產生高功率的超音波。去極化電壓約莫是製作壓電陶瓷時極化電壓的一半值，就 PZT 4 和 PZT 8 而言，極化電壓約為 3 kV/mm，換言之，對於厚度 2 mm 的 PZT 4 或 PZT 8，其去極化電壓為 1.5 kV，所以 PZT 4 或 PZT 8 可以承受至少 1 千伏特的驅動電壓，適合熱消融的應用。壓電材料本身溫度在居禮溫度時會完全失去壓電特性，而操作上最好低於居禮溫度的一半。PZT 4 和 PZT 8 的居禮溫度分別為 325 °C 和 310 °C (APC International, Ltd.)，所以承受高電壓時材料溫度可以上升至 162.5 °C 和 155 °C 都還保有壓電特性。PZT 4 和 PZT 8 的介電損耗分別為 0.6 和 0.4，遠小於 2.0，所以兩者在高電壓下，產生較少的熱量。此外，PZT 4 的機電耦合係數 (electromechanical coupling factor, 0.59) 和壓電係數 (piezoelectric constant, 26.5) 皆高於 PZT 8 (0.50, 25.0)，但 PZT 8 的機械品質因素 (mechanical quality factor, 1000) 則為 PZT 4 的兩倍。具備高的耦合係數和壓電係數的壓電材料表示單位電壓輸入可以輸出較高強度的超音波，而高的品質因素則表示壓電材料共振時產生較低的熱量。因此，可依換能器的設計規格來選擇 PZT 4 或 PZT 8。

1-3 壓電複合材料與 PZT 4 或 PZT 8 壓電陶瓷的差異在於有較高的機電耦合係數 (~0.7)、較低的聲阻抗 (< 25 Mrayl) 以及可製成大面積的換能器，但製造成本較高、電聲轉換效率 (electro-acoustic conversion efficiency) 較低 (< 70%)⁽²⁰⁾。1-3 的涵義為壓電陶瓷相只在 1 個方向上連通，如圖 3 中藍色方柱只在 z 方向上連結，而環氧樹脂相在 3 個方向皆有連通，如圖 3 中黃色部分在 xyz 方向皆相連。

1-3 壓電複合材料的製作是將一片 PZT4 或 PZT 8 壓電陶瓷片進行切割，產生一根根壓電陶瓷柱，然後將環氧樹脂填入柱與柱之間的縫隙，熱處理之後形成一片壓電複合材料，如圖 3 所示。若需要大面積的換能器，可將一片片的複合材料經環氧樹脂連結成一大片，然後熱壓成型。1-3 壓電複合材料的設計參數有 PZT 正方體柱寬 w_p 、柱與柱的間隙 d 、厚度 t ，以

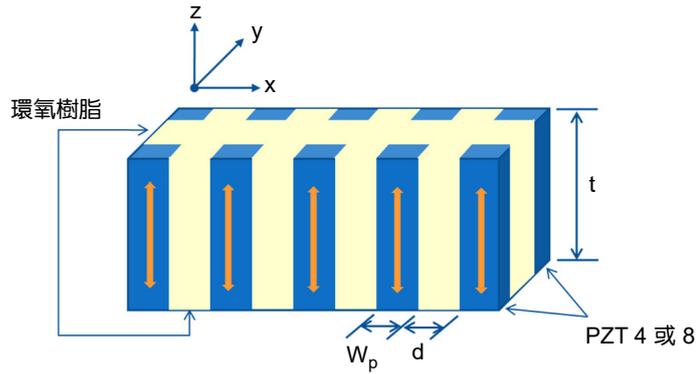


圖 3.1-3 壓電複合材料之示意圖。

及壓電陶瓷體積比 (volume fraction, $w_p^2/(w_p + d)^2$) 和壓電陶瓷柱的寬深比 (aspect ratio, w_p/t)。文獻指出間寬深比小於 0.5，壓電陶瓷體積比越大的複合材料可以具備較高的電聲轉換效率，但間隙小於 0.1 mm 時則因為柱與柱之間的干擾會降低轉換效率^(20, 21)。

聚焦超音波換能器的幾何結構除了圖 2(a) 所示的圓碗狀形，主要還有封閉式圓柱狀殼形、開放式圓柱狀殼形、圓碗狀截形殼 (truncated spherical shell) 和戒指形。幾何結構的選擇取決於治療部位的條件，例如應用在熱消融攝護腺癌時，換能器經由直腸進入來接近攝護腺，受限於直腸路徑的大小以及相位陣列的要求，所以選用圓碗狀截形殼⁽²²⁾，而熱消融子宮肌瘤時，考慮深度，故選用圓碗狀形。壓電材料與換能器幾何結構選定後，可進行聲場模擬，經由聲場中聚焦狀況來設計幾何參數。可以使用 k-Wave、Field II 或 PZFlex 軟體來進行聲場模擬，可以免費下載 k-Wave 和 Field II 程式在套裝軟體 MATLAB 下執行，但換能器的幾何結構只限於幾種形狀。PZFlex 是商業軟體，分析原理是用有限元素法，可以自行建構換能器的模型。此外，可以將公式 (1) 和 (2) 使用 MATLAB 自行撰寫程式來建模與模擬聲場。

應用在熱消融的聚焦超音波換能器主要構造為曲面的壓電材料，面相皮膚的凹面為電極的地，凸面為負極，以防止電流傷及體內器官。以空氣為壓電材料的背後層 (backing)，可產生較高的超音波輸出。壓電材料的前面鮮少貼附匹配層 (matching layer)，僅會附上一層幾十微米厚的絕緣層，不使用匹配層的原因在於高功率的輸出很容易在壓電材料與匹配層界面產生裂痕。換能器製作完成後，使用阻抗分析儀 (impedance analyzer) 測量換能器的電阻抗 (electrical impedance)，獲得電阻抗後必須再設計一套阻抗匹配電路，用以與功率放大器的阻抗匹配，達成最大的傳輸功率至換能器，一般阻抗匹配至 50 歐姆/0 相位。阻抗匹配電路為 LC 電路，可使用 Smith Chart 輔助設計。

聚焦超音波換能器的特性化測試實驗包含脈衝－回波測量 (pulse-echo measurements)、聲場測量、電聲轉換效率測量。圖 4 為脈衝－回波測量之架構示意圖。換能器朝下至於水箱水面處，水箱底部放置一表面光滑且平坦的反射物 (reflector)，測量前將反射物表面拋光處理避免聲波散射。脈衝產生／接收器 (5072 PR, Olympus Corporation, Japan) 驅動換能器產生脈衝式超音波，超音波於反射物上表面產生反射，回波訊號再經由換能器接收並顯示於示波器，調整換能器的角度與高度，使其接收到最大的回波訊號。將回波訊號經過傅立葉轉換，頻譜上的峰值往兩側下降 6 dB 所在的頻率分別為 f_1 與 f_2 。兩個頻率相加除以二即為中心頻率 (central frequency, $f_c = (f_1 + f_2)/2$)，換能器的頻寬為兩個頻率相減 (bandwidth, $f_1 - f_2$)。

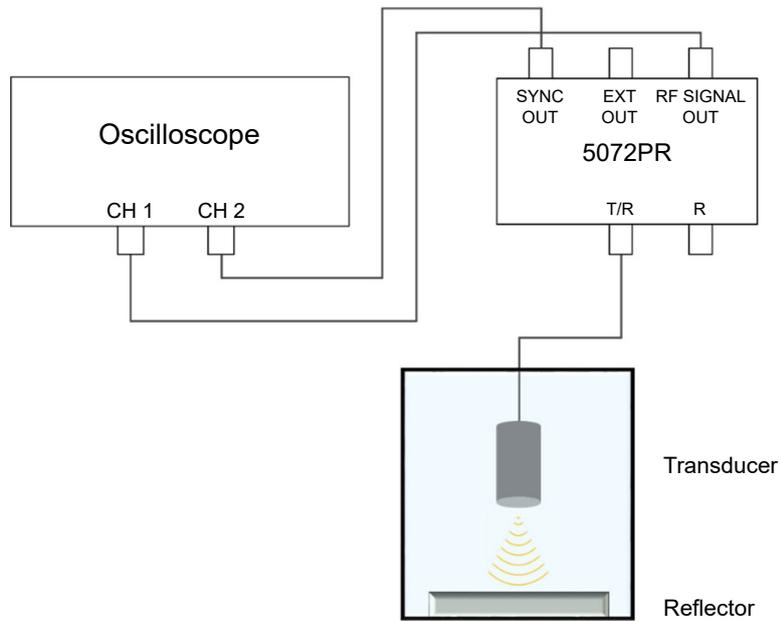


圖 4. 脈衝一回波測量之架構示意圖。

利用針狀形的水聽器 (hydrophone)，連接訊號接收器 (5072 PR) 及示波器，並觀察示波器中所測量到電壓峰值大小，經由水聽器的靈敏度換算出相對應的壓力值。利用三軸移動平台移動水聽器測量出空間位置上換能器產生的壓力分布，進一步獲得最大壓力值的 -6 dB 區域，該區域為換能器的聚焦區域，實驗配置如圖 5 所示。

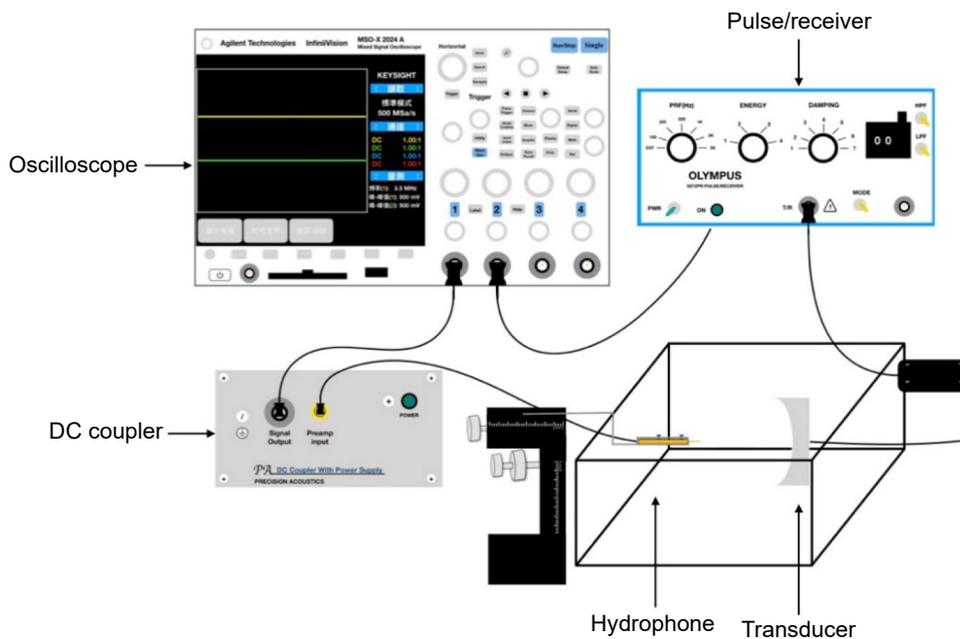


圖 5. 聲場測量實驗架構示意圖。

電聲轉換效率指的是換能器將電功率轉換成聲功率的效率，實驗架設如圖 6 所示。由函數產生器 (function generator) 發出一弦波訊號，接著經由功率放大器 (power amplifier) 放大達到高功率的輸出，再由功率計 (power meter) 測量其前向電功率 (forward power) 及反射電功率 (reflected power)，兩者相減後可得到換能器的輸入電功率。藉由超音波輻射力天秤 (radiation force balance) 可測得其壓電材料之輸出聲功率，將聲功率除以輸入電功率求得電聲轉換效率，單位為 %。

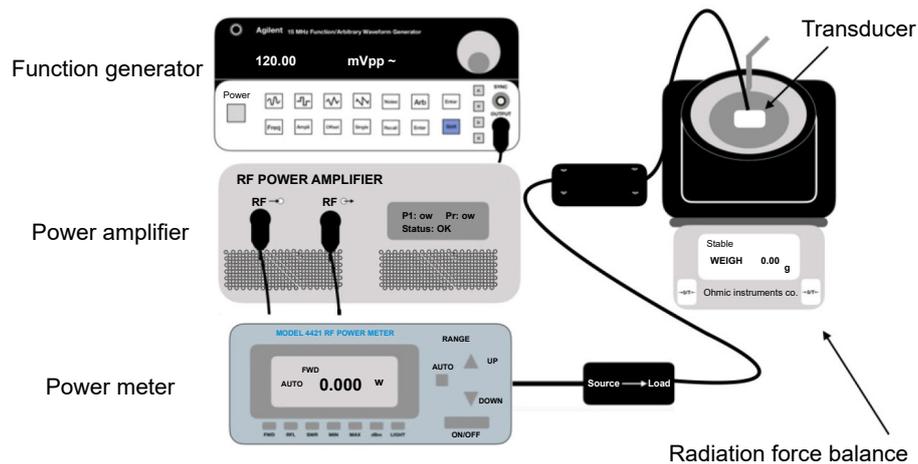


圖 6. 電聲轉換效率實驗架構示意圖。

四、聚焦超音波乳房熱消融系統

乳癌是女性十大癌症之首，也就是女性癌症發生率的第一位。根據 WHO 統計，西元 2020 年有超過 230 萬人罹患乳癌，約 69 萬人死亡。根據國健署最新癌症統計資料顯示，乳癌為我國婦女發生率第 1 位的癌症，約為每十萬名婦女 178–188 人，每年有逾萬名婦女罹患乳癌，近 2000 位婦女死於乳癌，相當於每天有 28 位婦女被診斷罹患乳癌、5 名婦女因乳癌而失去寶貴性命。約 80% 的乳癌屬於浸潤性乳管癌 (invasive ductal cancer)。

常見的乳癌治療方法為外科切除手術，輔以放射線治療或化學藥物治療。然而高劑量麻醉、侵入式手術及感染風險、化療副作用與龐大的住院醫療費用，常造成病患與家屬的負擔與退縮。近年來，聚焦超音波熱消融技術因具有無麻醉風險、低疼痛、門診治療無需住院、無刀口疤痕的優點，提供了無法承受麻醉開刀手術風險的病患另一種治療選擇。然而目前臨床上的乳房腫瘤海扶刀系統卻有皮膚燒傷、胸骨或肌肉以及肺與心臟的燒傷風險、海扶熱點小而消融時間長等問題。為解決上述問題，國家衛生研究院已經開發戒指形高能聚焦超音波系統之雛型^(24, 25)，以下做扼要介紹。

戒指 (圓環) 形探頭結構如圖 7 所示，該環形探頭結構的設計，允許乳房可自然座落於治療區域中，使得戒指形探頭的焦點區域通過 MRI 引導下，利用自動機構定位系統瞄準腫瘤，達到治療效果，該療程中由於探頭平行於乳房後方的胸骨位置，大多數的超音波聲束傳遞到乳房中，最小化胸骨的超聲波吸收，降低胸骨燒傷與心肺受傷的可能性。此外，戒指形換能器的設計加大在乳房皮膚上的聲窗口，換言之皮膚上單位面積吸收超音波能量的值大幅將低，可以降低皮膚燒傷的風險。

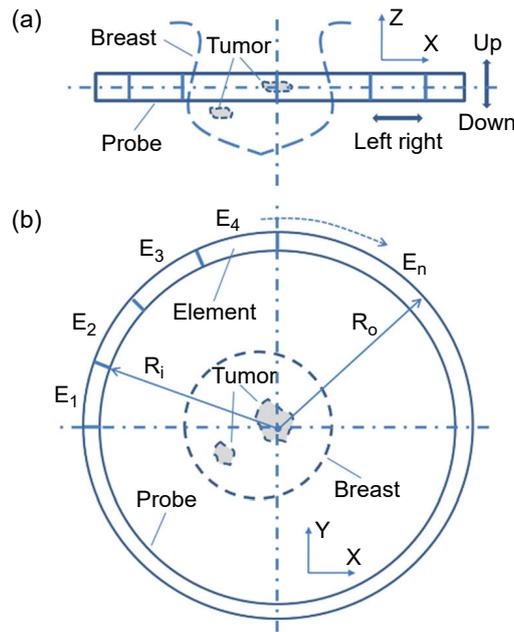


圖 7. 戒指形聚焦超音波換能器之結構示意圖；(a) 側視圖，(b) 俯視圖。

戒指形換能器的聲場模擬採用公式 (1) 和 (2) 的學理，並運用 Cain and Umemura 所提出的 split-focus technique 來產生不同的聚焦圖案 (pattern)⁽²³⁾。根據 16 個壓電片在不同相位下驅動所產生的 -6 dB 聲強度分布區分為二種模式，mode 0 和 mode 8 的情況。模擬的環境假設為水且無介質的狀態下進行，演算過程皆是在 Matlab2008a 透過自行編譯的程式運行產生模擬結果，模擬所用到的各參數如下：壓電片的驅動頻率為 1 MHz，戒指形換能器的直徑為 16 cm，高度 (z 方向) 為 2 cm，水的密度為 1000 kg/m^3 ，水的聲速為 1500 m/s，模擬取樣的間距符合最小四分之一波長的寬度。圖 8 所示為 mode 0 和 mode 8 的聲場模擬結果，圖 8(a)、(c) 和 (e) 顯示的是戒指形換能器 model 0 的 -6 dB 聲強度 (聚焦區) 分布模擬結果，(a) 顯示其 -6 dB 聲強度形狀像是一個橢圓形 ($0.7 \times 1.25 \text{ mm}$)。(b)、(d) 和 (f) 顯示的是戒指形換能器 model 8 的 -6 dB 聲強度分布模擬結果，(b) 顯示 -6 dB 聲強度為 6 個均勻的圓，每一個圓由 16 個聚焦區所組成，第一圈內徑為 3.5 mm，第四圈外徑為 10.5 mm，第五圈內徑為 12.6 mm，第六圈外徑 15 mm，中間形成一未聚焦區的空間，整體形狀類似一環面。而在 (e) 和 (f) 中 $200 \times 200 \text{ mm}$ 的平面 xy 空間上，mode 0 和 mode 8 模式並沒有波瓣 (grating lobe) 產生。

圖 9 為水膠仿體消融實驗結果，實驗所使用的仿體為溫度敏感可逆透明的水膠仿體，水膠狀態變化溫度為 56°C ，和人體組織燒灼變異的溫度接近，聲波的傳導特性則跟水接近，實驗環境中使用的是 37°C 的去氣水，並對仿體從上方植入 k-type 熱電偶針 (TJ36, Omega Engineering, USA) 到接近聚焦區的上方監控溫度，待水膠溫度和水溫相同時，再以戒指形換能器對置中的仿體以 mode 0 和 mode 8 模式下進行消融測試實驗。圖 9(a) 是戒指形換能器在 mode 0 模式作動下產生的消融結果，顏色變乳白的部分為溫升超過 56°C ，為有效消融區塊，其形狀和模擬的形狀吻合為一橢圓體焦區；圖 9(b) 所示的為戒指形換能器在 mode 8 模式做動下產生的消融結果，其形狀為一空心環圓體，與模擬的結果吻合。因此，調控戒指形換能器的驅動訊號可以產生實心熱點或中空熱點 (白色焦斑)，兩種熱點重疊可以產生體消融 (1 立方公分)。

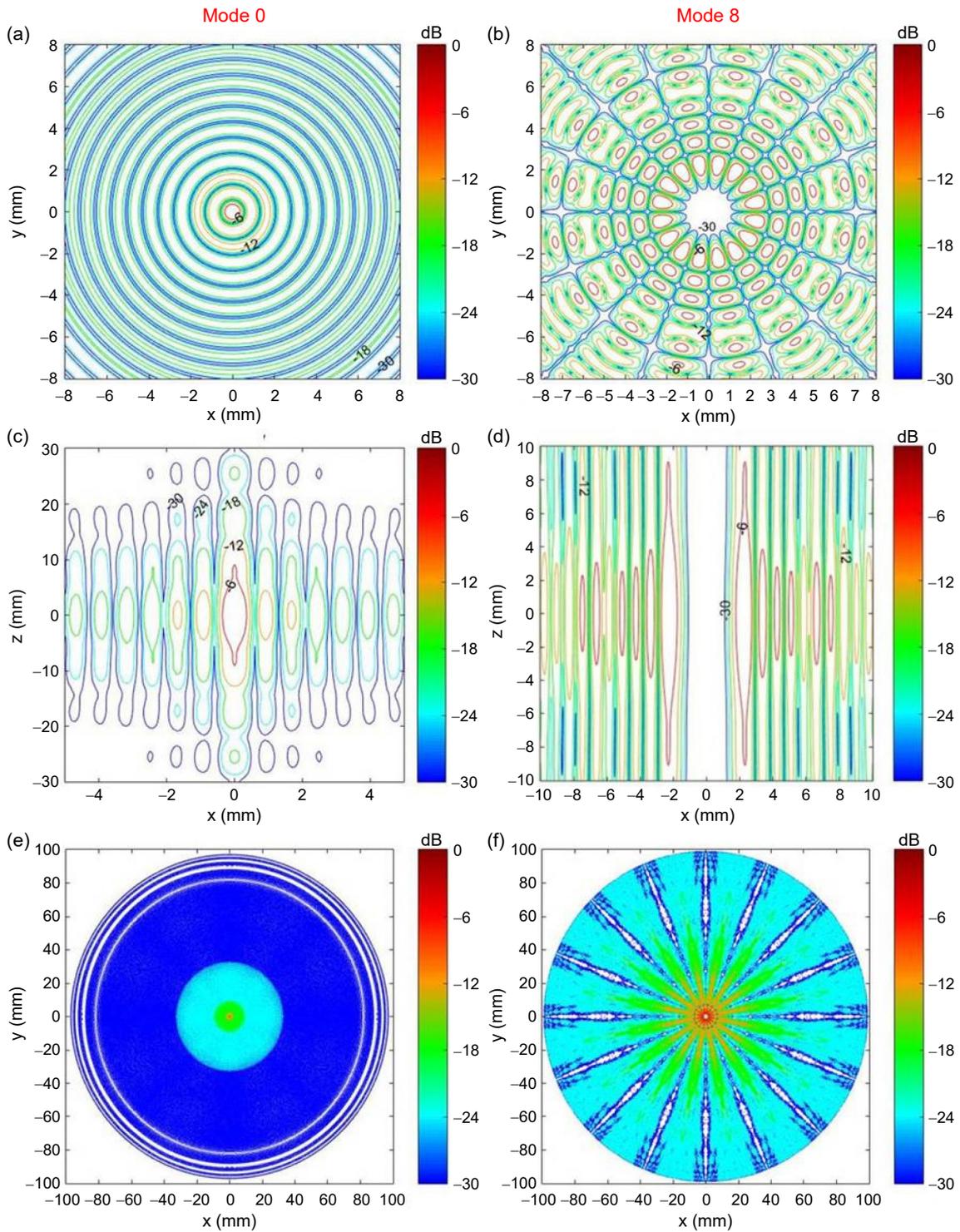


圖 8. 戒指形換能器在 mode 0 和 mode 8 模式下的聲場模擬結果。

準備立方形豬肌肉 ($6 \times 6 \times 4$ cm) 的樣本並採用 20°C 去氣水，在 MRI 的環境中進行消融實驗。在豬肉的頂部表面上標記 9 個間距 15 mm 空間的點，並且將每個點手動對準換能器中心的法線用於消融 (燒灼) 點，換能器連接到 MRI 屏蔽室與機房之間的接口面板，以防止產生 MRI 影像上干擾。實驗的肉塊上對於換能器所施打的各點，輸出電功率分別為 448 W

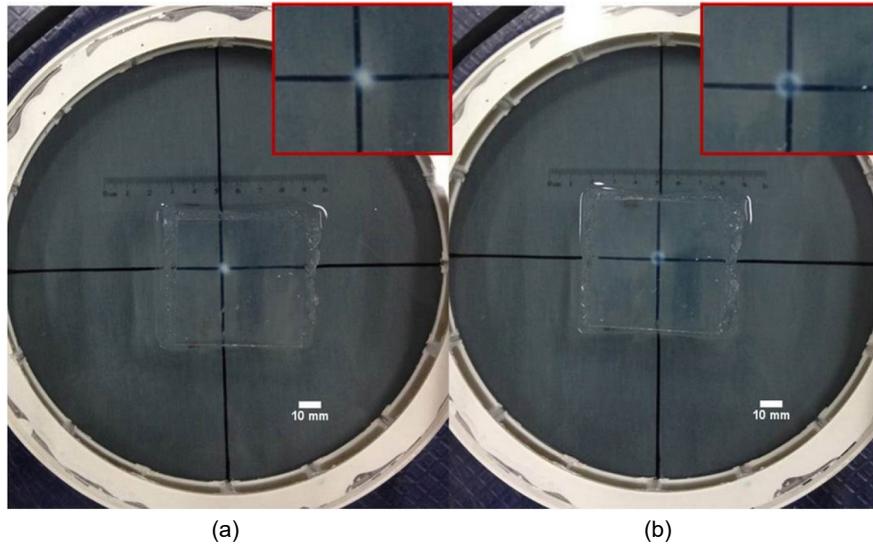


圖 9. 戒指形換能器在 mode 0 和 mode 8 模式下的仿體消融結果。

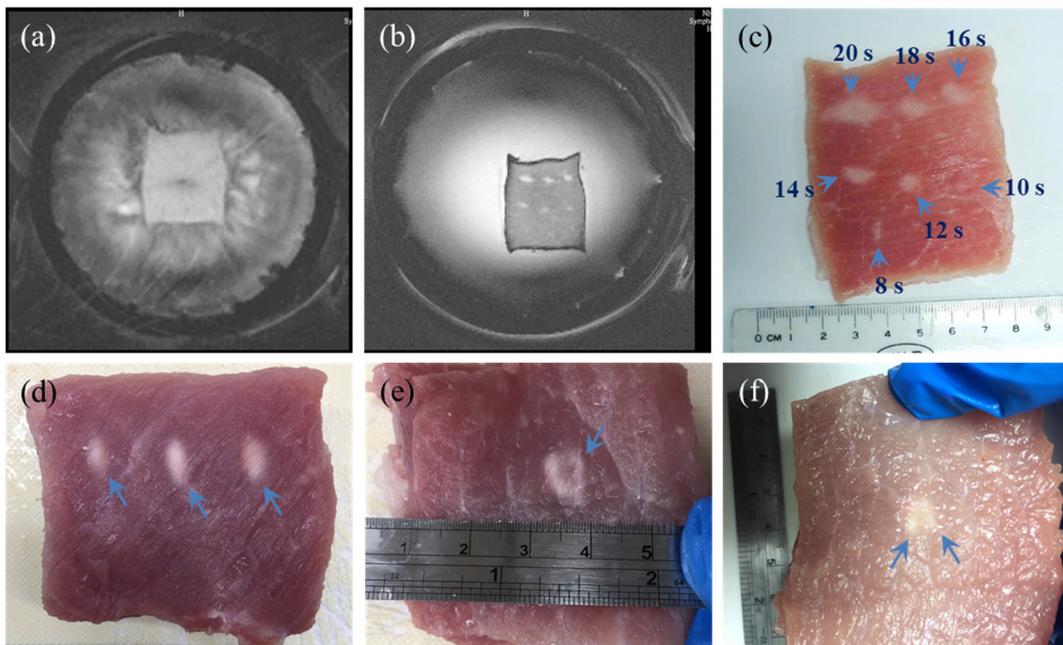


圖 10. 利用 mode 0 和 mode 8 消融豬肉的結果照片。

和時間分別為 4、6、8、10、12、14、16、18 和 20 秒。圖 10(a) 所呈現在超音波參數設定為 mode 0 模式的消融過程中，豬肉和換能器其中的 T1 圖像之一，中心暗點代表 HIFU 溫度升高所引起；實驗豬肉在 MRI 的 IR 圖像如圖 10(b) 所示。施打 HIFU 後解剖豬肉，僅觀察到 7 個焦斑（組織變異），其相應的 HIFU 參數為 8、10、12、14、16、18 和 20 秒，如圖 10(c) 所示。另外，在另一塊豬肉進行消融，使用 HIFU mode 0 且輸出電功率為 430 瓦，施打 12 s，所產生的焦斑大小形狀如橢球狀，其直徑為 5.0 mm，長度為 10.0 mm，如圖 10(d) 所示。圖 10(e) 和 (f) 照片為 HIFU mode 8 施打 10 s 的豬肉切片剖面照片。焦斑形狀如同空

心環圓體，其內徑 2.3 mm，外徑 7.0 mm，高度 10.0 mm。每張圖片中用箭頭指向的為 HIFU 燒灼的白色焦斑。

開發出一套 MRI 相容的定位機構，並進行仿體和動物消融實驗，以確認戒指形聚焦超音波消融系統的功能性。仿體中心部分為豬肉，大小約為半徑 4 cm 的半圓球，外層包覆豬脂肪約 0.4–0.8 cm 厚度。自動定位機構在 XZ 平面上移動換能器的焦區，位移路徑為點 1 至點 4，移動距離預設為 1 cm，如圖 11 所示。移至每一點位置時，以相同的超音波參數進行消融。然後，機構再往上 (Y 方向) 移動換能器的焦區進行第 5 點的消融，移動距離為 1.2 cm。圖 11 為 5 點消融結果的 IR 影像圖，利用 Image J 軟體測量圖中 5 點白色焦斑彼此間的距離得知機構控制位移誤差在 6% 以內。



圖 11. 自動定位機構帶動換能器消融仿體的 IR 圖。白色為熱消融產生的焦斑。

動物實驗方面，兔子在氣體麻醉下固定於 MRI 專用床台上 (圖 12(a))，實驗過程中監控兔子的生理訊號，確定兔子是否有任何異常狀況，消融目標為兔子的大腿肌肉。先以低能量的聚焦超音波進行預加熱 (preheating)，預加熱的焦區溫度小於 45 °C (圖 12(b))，時間僅 6 秒，藉此確認消融位置是否正確，若有誤差，可由影像上知道誤差距離，然後由定位機構移動焦區至正確位置，再次預加熱確認位置正確後，以 HIFU 進行消融，最高焦區溫度為 60 °C (圖 12(c))，消融時間為 10 秒。HIFU 消融後表面皮膚無燒傷狀態，有加熱發紅的現象 (圖 12(d))，但 5 分鐘後即消退。最後對兔子進行解剖，確實發現 HIFU 造成大腿肌肉的焦斑形成 (圖 12(e))。因此，戒指形海聚焦超音波消融系統可降低皮膚燒傷的機率，可以利用體消融技術縮短治療時間，且可結合醫學影像精準定位目標組織。

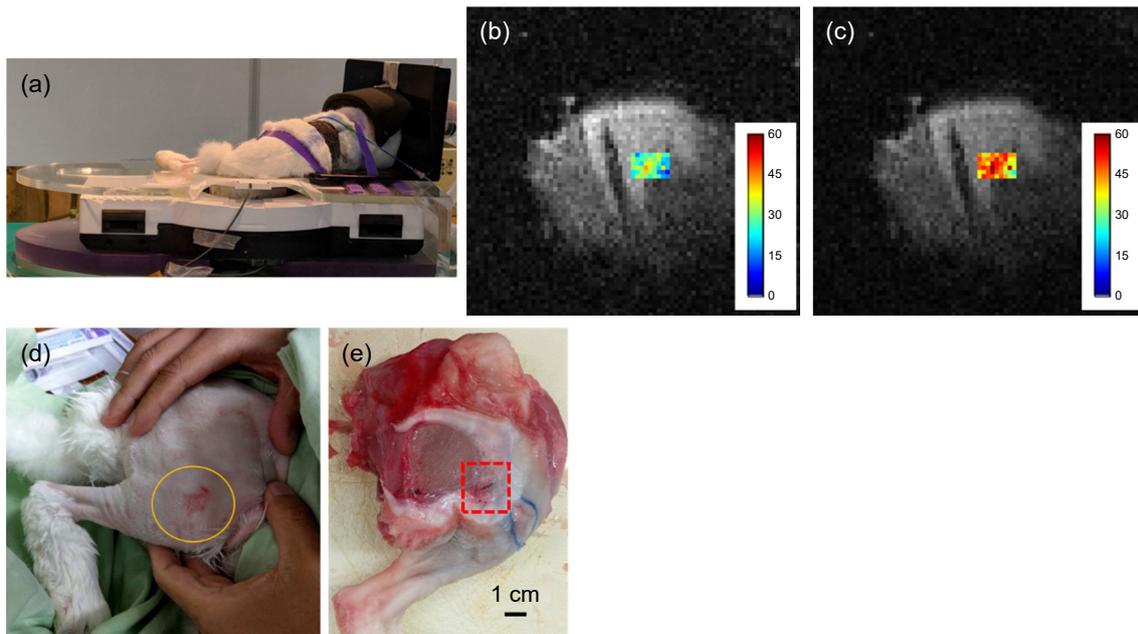


圖 12. 戒指形聚焦超音波消融系統之動物實驗。

五、結論

聚焦超音波熱消融技術結合醫學影像導引技術可以無創且精準治療腫瘤。由於焦區內的溫升迅速，可以快速造成腫瘤的熱凝固壞死，不僅不會傷及周邊正常組織，而且幾乎沒有手術感染的風險。另外，已有文獻證實放射療法或化學療法結合聚焦超音波熱消融手術可以有效抑制癌細胞的增生，提高療效。目前聚焦超音波消融技術也應用在治療多種神經疾病的研究，希望不久的未來可以造福這類的病患。

參考文獻

1. P. Langevin: French Patent No. 505,703 (filed, 1917; issued, 1920).
2. R. W. Wood, *Supersonics: The Science of Inaudible Sounds*, Brown University R.I. (1939).
3. J. Gruetzmacher, *Z Phys.*, **96**, 342 (1935).
4. J. G. Lynn, et al., *J. Gen. Physiol.*, **26**, 179 (1942).
5. J. G. Lynn and T. J. Putman, *Am. J. Pathol.*, **20**, 637 (1944).
6. P. A. Lindstrom, *Arch. Neurol. Psychiatry*, **72**, 399 (1954).
7. W. J. Fry, et al., *J. Neurosurg.*, **11**, 471 (1954).
8. W. J. Fry and R. Meyers, *Confin Neurol.*, **22**, 315 (1962).
9. M. Oka, *Clinic All-Round*, **13**, 1514 (1960).
10. R. Heimbürger, *Indiana Med.*, **78**, 469 (1985).
11. R. Silverman, *Clin. Ophthalmol.*, **10**, 1865 (2016).
12. R. Yang, et al., *J. Pediatr. Surg.*, **27**, 246 (1992).
13. State of the Field Report 2021, Focused Ultrasound Foundation.
14. K. K. Shung, *Diagnostic Ultrasound: Imaging and Blood Flow Measurements*, New York: Taylor & Francis, 14 (2006).
15. L. W. Scherr, *Fundamentals of ultrasonic nondestructive evaluation: a modeling approach*, New York: Plenum Press, (1998).
16. K. K. Shung and G. A. Thieme, *Ultrasonic Scattering by Biological Tissues*, Boca Raton: CRC Press (1993).

17. J. L. Dillenseger and S. Esneault, *Comput. Biol. Med.*, **40**, 119 (2010).
18. C. R. Hill and G. R. ter Haar, *Br. J. Radiol.*, **68**, 1206 (1995).
19. W. C. Dewey, *Int. J. Hyperthermia*, **10**, 457 (1994).
20. G. S. Chen, et al., *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **60**, 128 (2013).
21. G. S. Chen, et al., *Ultrasonics*, **54**, 789 (2014).
22. R. Seip et al., *AIP Conference Proceedings*, **754**, 229 (2005)
23. C. A. Cain and S. Umemura, *IEEE Trans. Microw. Theory Tech.*, **34**, 542 (1986).
24. G. S. Chen, et al., *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq.*, **65**, 1423 (2018).
25. G. S. Chen, et al., *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq.*, **67**, 1839 (2020).

作者簡介

陳景欣先生為國立成功大學機械工程所博士，現為國家衛生研究院醫學工程與奈米醫學研究所正研究員，國立陽明交通大學生醫工程研究所合聘教授，國立中興大學生物科技發展中心合聘教授，國立聯合大學機械工程學系合聘教授。

Gin-Shin Chen received his Ph.D. in Mechanical Engineering from National Cheng Kung University. He is currently a full Investigator in Institute of Biomedical Engineering and Nanomedicine at National Health Research Institutes, a Jointly Appointed Professor in Institute of Biomedical Engineering at National Chiao Tung University, Biotechnology Center at National Chung-Hsing University and Department of Mechanical Engineering, National United University.