

平成14年度厚生労働科学研究費補助金
基礎研究成果の臨床応用推進研究事業

経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発と 探索的臨床研究

研究報告書

平成15年3月

主任研究者 古幡 博

(東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
医用エンジニアリング研究室)

目 次

I. 総括研究報告書

「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発と探索的臨床研究」	古幡 博	1
----------------------------	------	---

II. 分担研究報告書

1. 頭部ファントムによる音響学的評価	古幡 博	23
2. 動物実験による超音波脳血栓治療法の前臨床試験	阿部俊昭	29
3. 超音波治療用トランスジューサの基本設計	梅村晋一郎	35
4. 治療・診断複合システムと探触子開発	窪田 純 佐々木 明	47

III. 資料

I. 総括研究報告書

研究課題：経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発と探索的臨床研究（H14・トランス-016）

研究代表者；古幡 博 （東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 医用エンジニアリング研究室 室長・教授）

研究概要

本研究開発の目的は、本邦死因の第3位、要介護老人の4割を占め、突然死や重篤な後遺症が社会問題をも惹起する脳血管障害の6～7割を占める脳梗塞の治療法として、急性期における新治療用「経頭蓋超音波血栓溶解装置」を開発し、以って探索的臨床研究を展開することを行い新脳梗塞治療法を確立することである。目的としている本開発の基礎技術は平成11年～13年度に亘り、厚生科学研究費高度先端医療研究事業での基礎研究の成果である。特許ともなった原理は脳血栓塞栓患者に血栓溶解剤を静注または動注すると同時に、経頭蓋的に超音波照射し、脳塞栓の早期溶解、急速血流再開通を達成し、虚血耐性に脆弱な脳神経系を救出するものである。開発装置はこの血栓溶解超音波治療法に加え、経頭蓋超音波診断画像法を付与し、塞栓部血流動態を監視しながら、同部位へ治療用ビームを電子走査で標的照射させることを特徴とする。本年度は、技術面において、治療用ビームの二次元走査を実現、また診断用ビームと治療用ビームを同プローブから発射させる方式の検討、診断装置と治療装置の電子回路的一体化、プローブの頭部固定具の設計を達成した。一方、出血性梗塞、再灌流障害と超音波照射の関係を確認するため、in vivo 脳塞栓実験モデルの作成を行い、病理組織学的な安全性の評価を実施した。さらに、ヒト適用に向けた前臨床検討として、ヒト死体を用いた頭蓋内の超音波温熱・音圧状態の評価実験を開始した。すなわち、本研究の第一段階として、「経頭蓋血栓溶解装置」の基本要素技術を完成し、また臨床応用のための安全性評価情報を蓄積しつつある。次年度は装置を完成し、次々年度は探索的臨床研究を展開する基礎が築かれた。

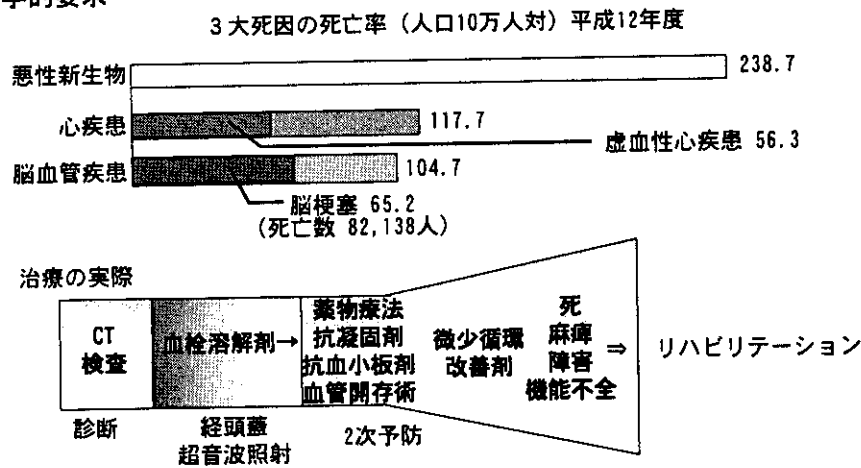
分担研究者

阿部 俊昭（東京慈恵会医科大学 脳神経外科）
梅村 晋一郎（㈱日立製作所 中央研究所
メディカルシステム研究部）
窪田 純（㈱日立メディコ技術研究所 超音
波診断技術）
佐々木 明（㈱日立メディコ技術研究所
超音波診断技術）

A. 研究目的

脳血管障害は本邦死因の第三位を占め、人口10万人あたり104.7人に及ぶ重大疾病で、がん・心臓病に次ぐ三大死因の一つである。これを臓器別に見れば、心臓について二位を占める。この脳血管障害の65.2%が脳梗塞であり、その死亡数は82,138人（平成12年度統計）に及ぶ。しかも、突然に発症することが多く、突然死に伴う社会

1、医学的要求



2、社会的要求

突然死の回避, QOLの改善, 障害・麻痺の軽減,
要介護老人(40%が脳卒中)の減少
医療費の減少, 介護費用の減少

図-1 開発の必要性

的損害、家族の衝撃は甚大である。(図-1参照)

また非致死性であってもその後遺症は重く、麻痺・言語障害など、Quality of life (QOL) を著しく阻害し、要介護状態となることも極めて高頻度である。また要介護老人の3~4割は脳血管障害に起因していると考えられ、その半数以上は脳梗塞が占めると考えられている。この様に脳梗塞は病態として、死又は重篤な後遺症を招来するため、米国では“Heart Attack”とともに“Brain Attack”と称し、その診断・治療に国策的研究が展開されている。

その発生機序は、脳内の血管狭窄発症部に血栓がつまる塞栓が8割以上を占めるとされ、塞栓溶解が治療の第一選択手法となっている。この血栓溶解は、他の臓器の細胞に比べ、虚血耐性が著しく脆弱な脳神経細胞(3分程度とされる)を救命するには極めて短時間の溶解法でなければならない。現在血栓溶解剤として我が国ではウロキナ

ーゼ6万単位/日が認められているにとどまっている。米国では血栓親和性の高い第2世代の tissue-plasminogen activator (t-PA) の、発症3時間以内の投与が推奨されている。また、血栓溶解療法とともに脳神経保護薬の投与も行われる。脳神経保護薬の狙いは塞栓によって虚血状態となった細胞の浮腫化を抑制するものであるが、原因である血栓を溶解させるものではない。むしろ、血栓が溶け、血流再開通までの時間と、細胞壊死を軽減させる点に主眼がおかれている薬剤である。この発症第一期の超急性期治療のタイミングを過ぎた後は、二次予防的に抗血小板薬、抗凝固薬などの投与が行われ、安定期にはリハビリテーションや積極的に梗塞部に対する血管開存術(percutaneous transluminal angioplasty; tPATA)が適用される。(図-1参照)

脳梗塞治療法としては、血栓が早く溶け、血流再開通が早ければ早いほど、その予後が良いので、本研究は後述する基礎研究成

果に基づいて血栓溶解剤を投与すると共に超音波を経頭蓋的に照射することによって血栓溶解を加速する装置「経頭蓋超音波血栓溶解装置」を開発し、これを用いて臨床的に超音波血栓溶解法の有効性及び適用可能な病態について、探索的な研究を展開することを目的とするものである。

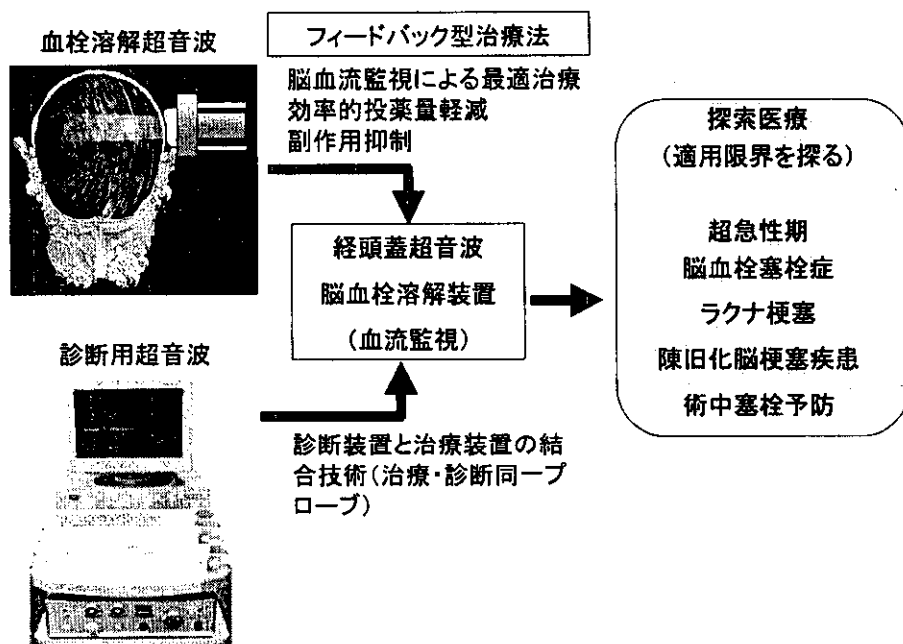
即ち、血栓溶解剤を投与しつつ経頭蓋的に超音波を照射すると、血管開存率が4割以上も上昇すること、再開通時の血流量も倍以上となること、また神経学的改善も著しいことなどの特徴を有する経頭蓋超音波併用血栓溶解療法の基礎研究成果を活用し、臨床実現することを狙うものである。臨床応用するにあたっては、脳血流状態を実時間的に監視・診断し得る、従来の経頭蓋超音波カラー・ドプラ装置との一体化を計り、最適な治療を行えるようにプローブ等の技術開発も行うものとする。(図・2参照)そして同開発装置を用い、超急性期の治療ばかりでなく、慢性期治療への有用性及び脳

梗塞への有用性を探索的に研究するものとする。

本装置が完成し、臨床的有用性が確認された場合には、本邦死因第三位を占める脳血管障害による死亡数の軽減、脳梗塞による後遺症の軽減、脳梗塞による要介護老人の減少を招くものと期待される。また、医療費に関しても、現在第一位を占める脳血管障害(脳卒中)1.9兆円の減少、要介護費の軽減に役立つものと期待される。

本年度の具体的な目標は次の通りである。

- 1) 「経頭蓋超音波血栓溶解装置」の実現に必要な
 - ① 治療用超音波ビームの二次元走査法の実現
 - ② 治療用超音波と診断用超音波の同一プローブ化
 - ③ 治療と診断の一体化超音波装置のための信号制御の実現
 - ④ プローブ頭部固定用具の設計



図・2 経頭蓋超音波血栓溶解装置の概念図

を達成する。

2) 前臨床試験として、超音波併用脳血栓溶解法の安全性を確保するため、

- ① 虚血状態における脳への経頭蓋超音波照射が及ぼす影響
- ② 再灌流状態の脳に及ぼす経頭蓋超音波照射が及ぼす影響

を明らかにする。

3) 経頭蓋超音波照射による人体頭部内の超音波作用を明らかにするため、

- ① ヒト遺体頭部を用いた頭蓋内温度上昇と音響強度分布の状態

を明らかにする。

B. 研究方法

B-1) 研究組織

本研究を遂行するにあたっては、図-3の様な組織関係を構築し、実施することとした。なお、探索的臨床研究は3年目から行われるが、その際には分担研究者を増員し、国立循環器病センターの脳血管部門の様な臨床組織をはじめとする協力医療施設との連携を深めるものとした。

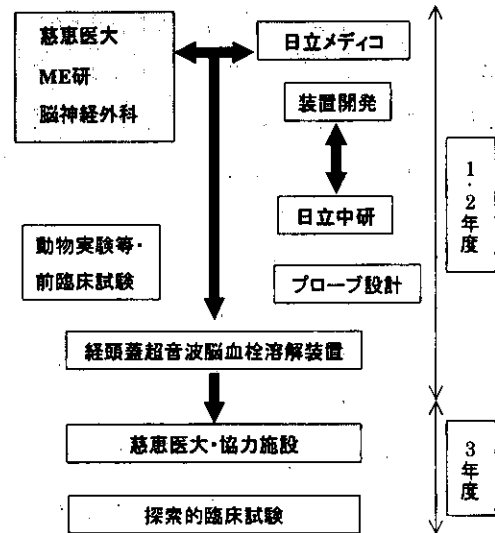


図-3 組織図

B-2) 「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置」開発の方法

目的の項で装置の概念図を示した。具体的には図-4に示すように、治療用ビーム (Tビーム) と診断用ビーム (Dビーム) を時間的に切り換えて、経頭蓋照射を可能とする。即ち、基礎研究成果として、治療用ビームを間欠的に照射する方法 (インターミットtent照射法) が、頭蓋内温度上昇を抑制し、安全性を確保しながら、有効性を上

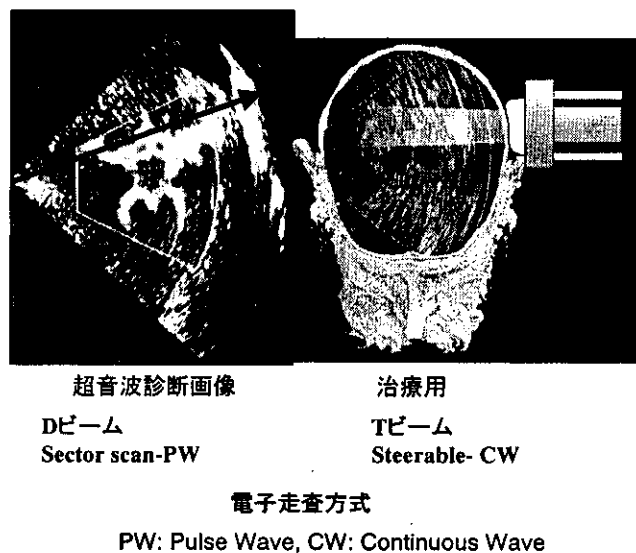
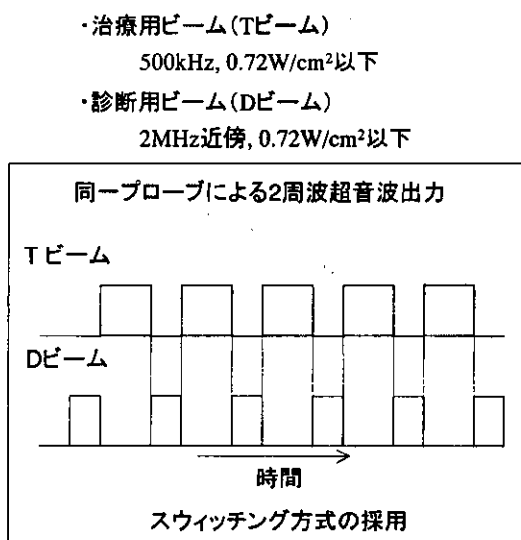


図-4 治療用・診断用一体型超音波装置の考え方

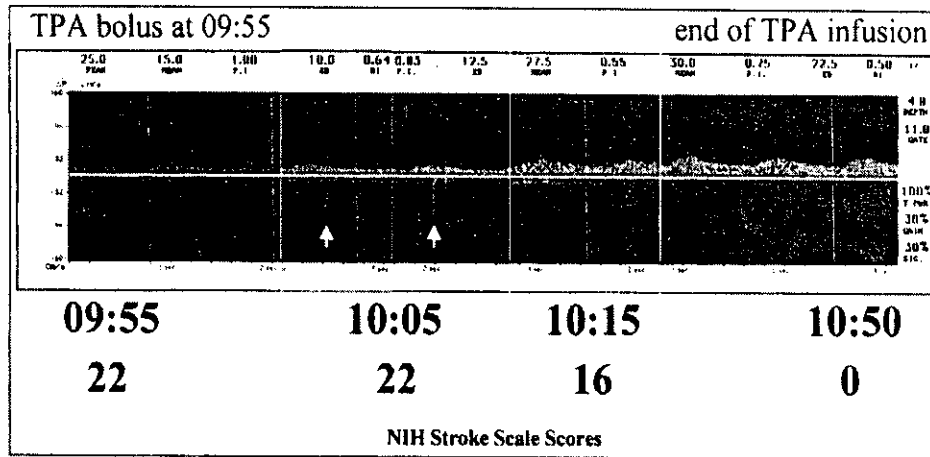


図-5 血流再開通状態を TCD で観察した例

げること示した。2 分照射、30 秒休止、これを 4 回繰り返した後に 5 分間休止することを 1 セットとし、4 回まで繰り返す方法が有効であった。30 秒休止時に診断用ビーム (D ビーム) を発射し、経頭蓋カラー・ドプラ断層法 (勿論、ソノグラム表示も含める) で血流再開通状態を監視し、TIBI 値 (Thrombolysis in Brain Infarction) が充分回復した状態を確認した時点で、T ビーム照射を停止し、また血栓溶解剤の投与も停止 (t-PA のように点滴静注している場合) する、という臨床的使用法を想定している。図-5 は血流再開通状態を経頭蓋超音波ドプラ法 (Transcranial Doppler: TCD) で監視している例で、NIH の Stroke Scale Score が t-PA 投与開始後 55 分で零となり、t-PA 投与を停止している。即ち、この様な監視機能がなければ余分な t-PA 投与が行われることになる安全で最適な治療を行うためには血流状態の監視が不可欠である。本開発装置は TCD のような単純なペンシルタイプのパルスドプラ法ではなく、カラー・ドプラ断層法を採用することとしている。

XCTによって脳梗塞の原因となる塞栓部

が分った場合、CT 画像上の位置にピストン音場のような単板振動子による T ビームを向けるには、プローブの固定部を 6 自由度のアームで支持するなどの、コンピュータ制御型のプローブ保持具が必要となる。本開発では T ビームも二次元走査可能なプローブを製作することとしている。実際に 500kHz 用の振動子配列を作り、シュリーレン法で確認することとした。この 500kHz T ビームと 2MHz の D ビームとを同一プローブで発射できれば、診断上・治療上の利便性は高い。即ち、同一プローブによる診断用と治療用の 2 重の振動子配列を様々なシミュレーションによって検討し、実現法を探ることとした。即ち、図-6 に示す全体構成の下で T/D 同一プローブを用いてシステムとした。

B-3) 虚血状態および再灌流状態の脳に対する超音波の影響評価 (動物実験による評価)

本開発脳血栓溶解法を脳梗塞は発症患者に適用する場合、本装置による経頭蓋超音波照射が患者の病態を悪化させるような副作用を招くことは許されない。そのため、動物モデルを用いて脳梗塞患者への適用状

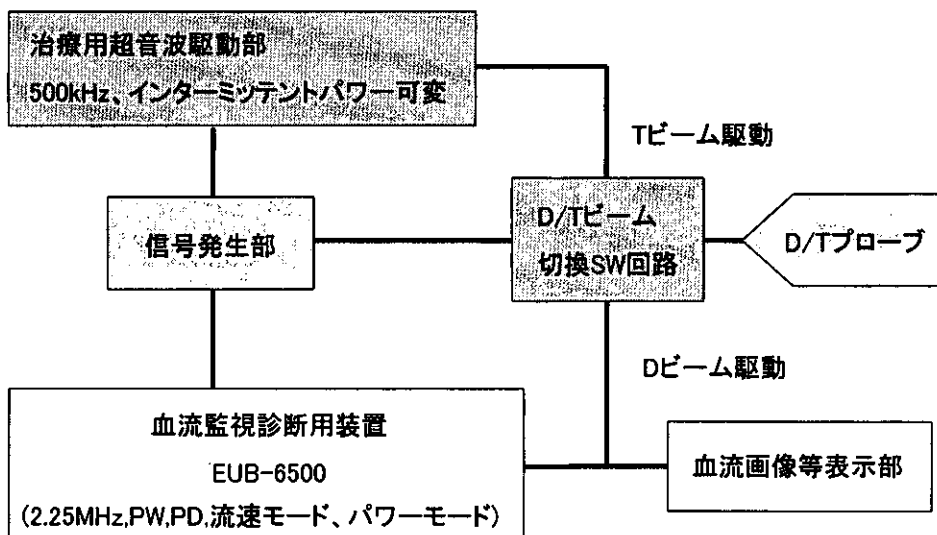


図-6 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の基本構造

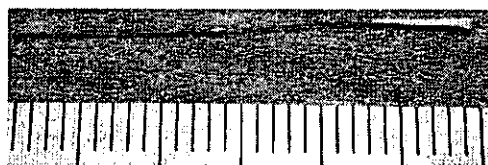
況を模擬し、超音波照射の安全性を評価することとした。動物実験で模擬する脳梗塞患者の病態のフェーズとして、本装置が適用されるはずの脳虚血状態、本併用法によって血流再開通に成功した脳循環再灌流状態の二つのフェーズを対象とした。両フェーズを実現する動物モデルとして、ラット脳梗塞モデルを用いることとした。塞栓物質としてはナイロン糸の先端をシリコンラバーでコーティングして塞栓源とし、ナイ

ロン糸の操作によって塞栓形成、塞栓解除が自由にできる、通称小泉モデルを用いた。実権派外頸動脈から同塞栓源を逆行性に挿入し、総頸動脈分岐部、内頸動脈を経て、中大脳動脈分岐部に塞栓状態を作成した。(図-7 参照) 虚血状態はレーザー血流計を用い、同光ファイバープローブを硬膜外から、中大脳動脈を栄養血管とする脳側頭部皮質近傍に固定し、その皮質血流状態をモニターすることで評価した。実験では次の

【ラット右中大脳動脈閉塞モデルの作り方】

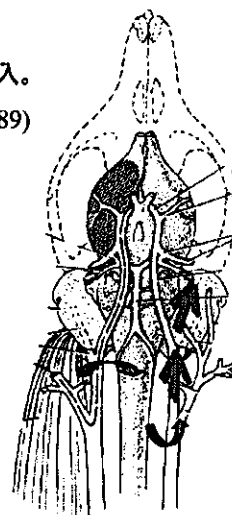
右外頸動脈から逆行性に総頸動脈を経由して、塞栓子を挿入。

(Longa et al Stroke Vol.1, No.1, January 1989)



塞栓子

〔ナイロン糸(4-0)の先端5mmをシリコンラバーでコーティング〕



内頸動脈分岐部を閉塞

図-7 虚血・再灌流ラットモデルによる検討

4群を設定した。

(I)虚血状態での超音波照射の影響

A群：90分間虚血後、神経学的評価を施行し、再び虚血状態を持続した群

B群：90分間虚血後、神経学的評価を施行し、再び虚血状態のまま60分間超音波照射を行った群

(II)再灌流状態での超音波照射の影響

C群：90分間虚血後、栓子抜去による再灌流を施行した群

D群：90分間虚血後、栓子抜去による再灌流状態で60分間超音波照射を行った群

いずれの群も虚血形成24時間後に神経学的評価を再び行った後、脳を摘出し、病理学的評価を行うこととした(図-8参照)。なお、神経学的評価は運動機能の評価法として定着したZhangの方式を採用した。また、

組織学的評価は、摘出脳を2mm間隔の前額断標本とし、HE染色した後に梗塞領域を評価し、その三次元合成容積を健常塞栓側で除して、梗塞率として評価した。

超音波照射条件は、従来から有効性も確認済みの周波数500kHz、連続波、0.8W/cm²、60分間インターミット照射((2分間照射+30秒休止)×4回+5分間休止)×4回)とした。

B-4) 頭部ファントムによる音響学的評価

本開発装置を用いて探索的臨床研究を展開するに先立って、その経頭蓋超音波照射がヒト脳の正常組織に対して安全であること、即ち副作用のないことを提示することは極めて重要である。本法は頭表から塞栓部までの間を超音波が伝搬し、血栓に対してのみ薬物との併用効果で血栓溶解の加速を促すものである。超音波伝搬系路上の脳組織に損傷があってはならないことが

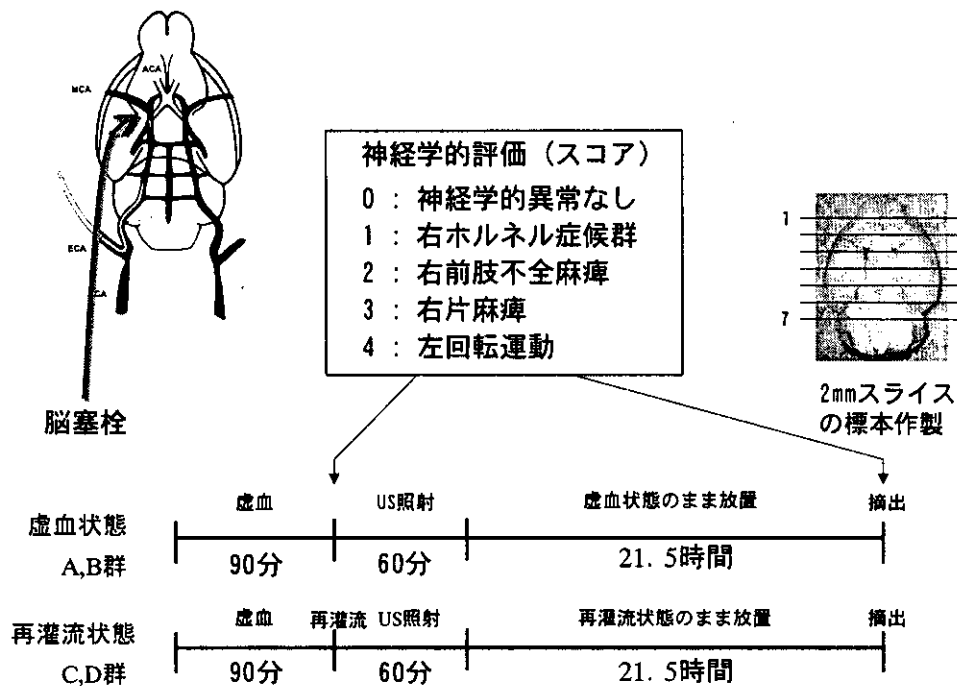


図-8 虚血・再灌流状態モデルの実験プロセス

根本的条件である。本装置で用いる治療用超音波ビーム (T ビーム) が形成する音場強度分布がヒト頭蓋の内部でどのようになるか推定することが一つの目安となる。特に最強条件 (最悪条件) での音響強度分布を推測し、その状態と安全係数が分れば、臨床応用への音響的安全率が予測されることになる。

生体組織に対する超音波作用の指標として、mechanical index (MI) thermal index (TI) が超音波診断装置の安全限界として示されており、その値は米国 FDA の承認条件の一つとなっている。診断ではなく、治療を目的とする場合はこの限りではなく、医学的要求を満足すべき治療効果と安全性の妥協点が求められることは周知の通りで、X 線治療の場合と同じである。本開発装置を用いた脳梗塞治療の場合は、診断用超音

波の安全限界以下から開始することを探索的臨床研究の基本戦略としている。その安全性を担保する意味で既に超音波周波数を選択し、図-9 の周波数範囲から 500kHz を採用したシステム開発を行っている。

本研究ではヒト遺体を用い、その側頭部に微小孔を開け、反対側頭皮上から照射される超音波ビームによる温度上昇と音響強度分布を測定することとした (図-10 参照)。温度上昇は 1cm 間隔 20 チャンネルの熱電対を用いて、T ビーム中心軸上の温度測定をすることとした。一方音響強度分布は、直径 1mm のハイドロンを挿入し、反対側内側から 5mm 間隔で抜去しながら、空間分布を測定することとした。

遺体を用いた測定値の校正は次のように行うことにした。

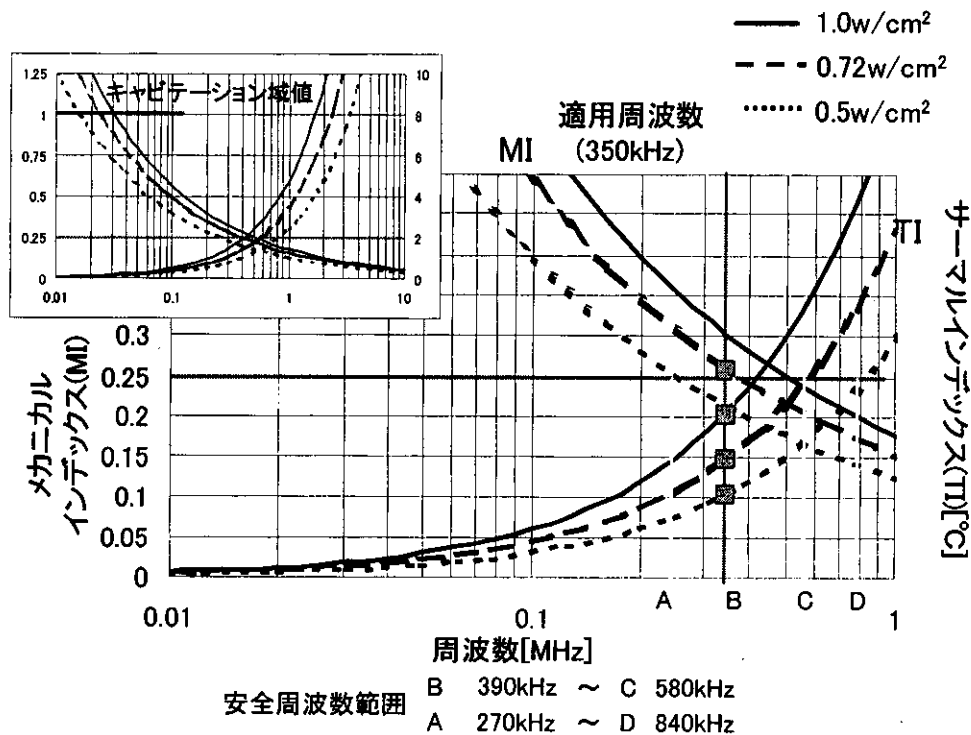
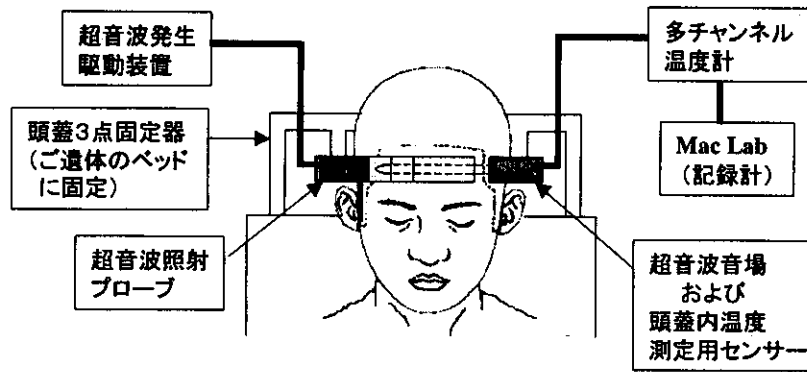


図-9 有効性と安全性の確保



* 必要に応じ、経頭蓋超音波診断装置およびX線透視装置を用いて、測定用センサーが頭蓋内において適切な位置に留置されていることを確認する。

図-10 ヒト遺体脳内超音波強度分布及び温度分布の測定法

[温度上昇]

脳内発熱がなく、循環停止状態であるので、生きていた場合の補正係数 0.6 倍を乗じた値をヒト脳内温度上昇とすることとした。

[温度上昇]

遺体組織の超音波伝搬・吸収特性は生きていたヒト組織とは異なるので、健常人に対し両側頭部間の伝搬特性を、極低出力で測定し、ヒト遺体頭部音場分布を補正することとした。

なお、20 チャンネル温度センサ、微小ハイドロホン、校正用超音波センサはいずれも特注品になり、特に校正用超音波センサプローブの絶対値校正は米国試験機関で特別に試験依頼したものを用いることとした。

なお、本測定では頭部固定を安定して行わないと正確な測定ができないので、手術用の固定具を改良した遺体頭部固定具を独自に特注製作した。

B-5) 倫理面への配慮

1. 動物実験

研究中の動物実験は東京慈恵会医科大学実験動物委員会の規定により、実験計画書を提出し、同委員会の承認を得て行われた。

2. ヒト遺体使用について

ヒト遺体を活用する研究（分担報告書—古幡）は、東京慈恵医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。また、遺体提供者には同意書の説明を以って生前同意書（又は遺族の同意書）を得て実施した。同倫理委員会への提出書類（含む同意説明書、同意書）は分担研究報告の付録に添付した。ただし、14 年度の例数はゼロであった。

C. 研究成果

本年度の研究目標に対し、次の様に初期の目的を達成した。

C-1) 「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置」の実現に必要な要素技術に関する成果

(1) 治療用超音波ビームの 2 次走査を実現した。

治療用超音波ビーム(TX ビーム)を塞栓部に向けて発射するため、超音波診断装置に用いられている電子走査法を 500kHz という低周波超音波で実現することを狙った。分担研究(梅村担当)に詳細を示したが、T ビームは 90° の間のどの位置に向けても、500kHz 超音波を発射し得ることを、シュリーレン法で確認した(図 11 参照)。図はシ

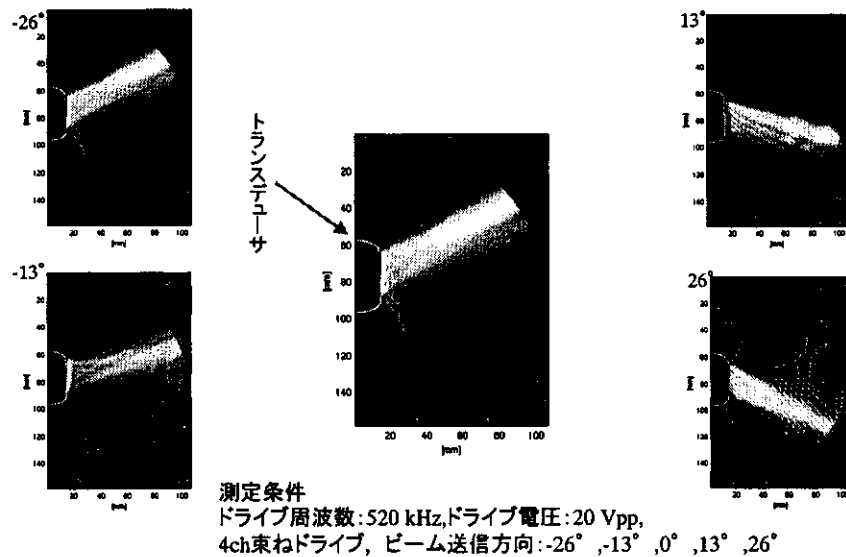


図-11 T ビーム(500kHz)シュリーレン測定結果 1

シュリーレン法による測定結果で、 -26° ~ $+26^{\circ}$ の間のビーム方向が変化する様子を撮影したものである。図からは明らかな様に焦点は絞られていないが、標的となる塞栓部をピンポイントで集束させないことによって標的領域を容易にそのビーム内に補足すると共に、ピンポイント法で位置がずれた場合の周囲正常組織への損傷を回避するメリットを追及したためである。図 12 は

図 11 と同一ビーム方向の部位を拡大撮影した結果で輝度の濃淡が超音波波長に対応し、500kHz が発射されていることが確認された。

(2) 治療用超音波と診断用超音波の同一プロープ化の実現性を確認した。

本開発装置は T ビームと D ビームを交互に発射し、塞栓部の血流再開通状態を監視するために、T ビームの休止期間に D ビー

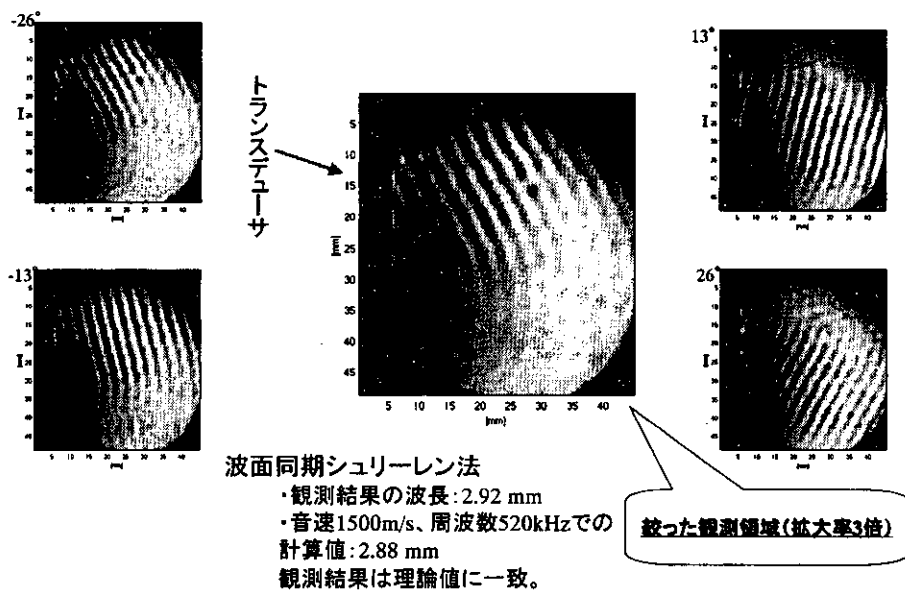


図-12 T ビーム(500kHz)シュリーレン測定結果 2

ムを発射する方式とした。その交互発射を D プローブと T プローブで交換することは臨床使用を困難にするので、プローブは一本として、同一プローブから T ビームと D ビームを発射できる T/D プローブを開発することとした。T/D プローブの実現可能性をシミュレーション法で確認した。すなわち 500kHz の T ビーム走査用振動子配列と、2MHz 近傍の D ビーム発射用電子走査用振動子配列とをどの様に構成すべきか検討した。その音場シミュレーションの結果、積層型重畳方式など、T ビームの発射効率がよく、D ビームによる反射波検出効率のよい方式が明らかとなった。実際のプローブ製法上の問題はシミュレーション法では明らかでなく、最終的な結論は次年度実際に製作して結論を得ることとした。本年度のシミュレーション結果を示した本開発システムでは、一本のプローブを T/D ビーム発射が出来、臨床的にも使い易い形とし得る事が確認された。

(3) 治療と診断の一本化超音波装置のため

の信号制御系を実現した。

上述したように本開発装置は T/D ビームを備え、同一プローブからの超音波を発射するシステムである。そのための T ビーム制御信号系と D ビーム制御信号系は互いに同期して作動し、相互干渉や雑音混入のない統一的信号制御系を設計製作する必要があった。とりわけ診断用の装置自体は市販され、経頭蓋カラー・ドプラ診断装置として活用されるものを改造し、治療用超音波システムを組み込む形となるので、画像性能を落とすことのない T ビーム制御信号系の設計が求められた。電子回路系及びソフトの改変を行い、一体システムとして稼働し得ることを確認した。図 13 は本年度試作した 1 号機の全景と各部の拡大写真である。全体として診断用超音波装置の下段に治療用の回路系が組み込まれ、統一化装置は従来の超音波診断装置と概ね同等の可搬性を有し、救急室へもベッドサイドでも使用可能となることが確認された。

(4) プローブ頭部固定用具を設計した。

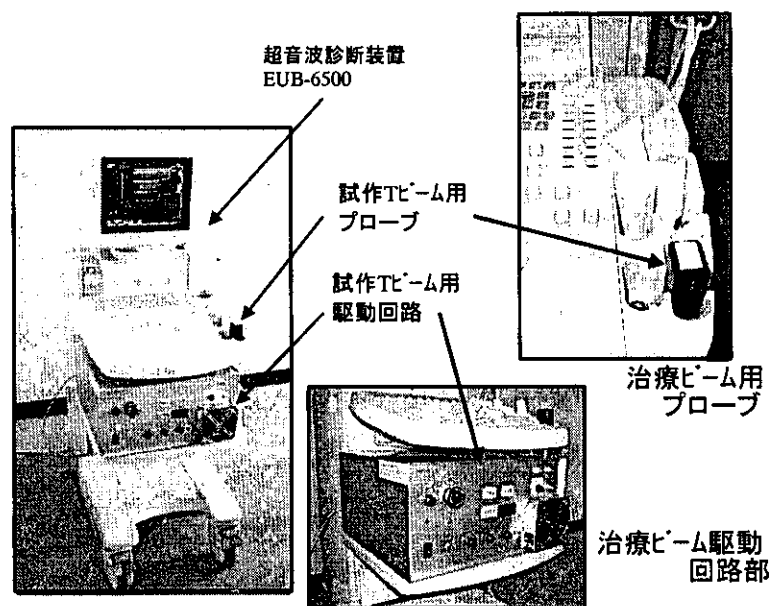


図-13 装置(1号機)の外観

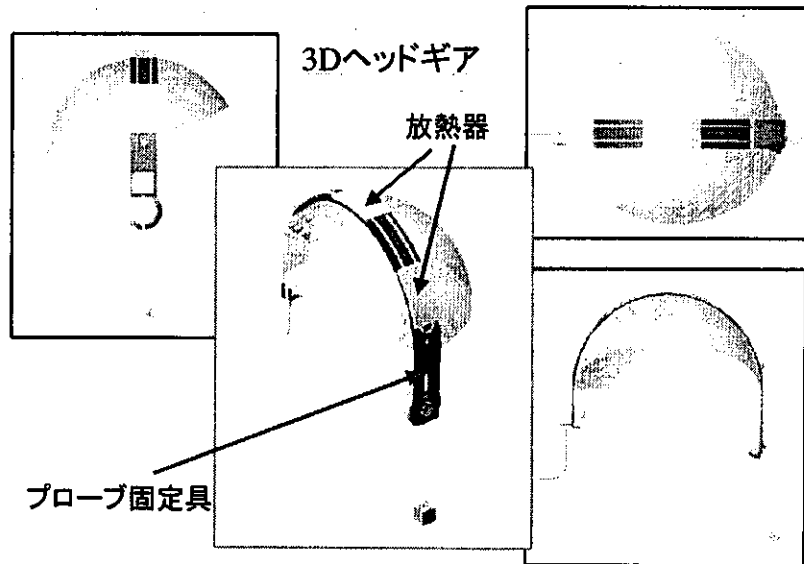


図-14 頭部固定具試作例

脳梗塞発症患者の頭部に T/D ビーム用のプローブを長時間固定することが必要で、それを操作者が終始保持し続けることは困難である。D ビームによって頭部超音波診断画像を随時確認できたとしても、T ビームを適切に塞栓部に安定して照射することを操作者の手に委ねることは不適切である。

図 14 に設計したプローブ頭部固定具の三次元イメージ像を示した。プローブは基本的に側頭部に固定し、T/D ビームの走査面を水平面と垂直面の 2 方向に対して機械的に変えれば固定できるようにした。なお放熱板は超音波 T/D プローブの表面発熱をペルチェ素子を用いて冷却する際の放熱側の

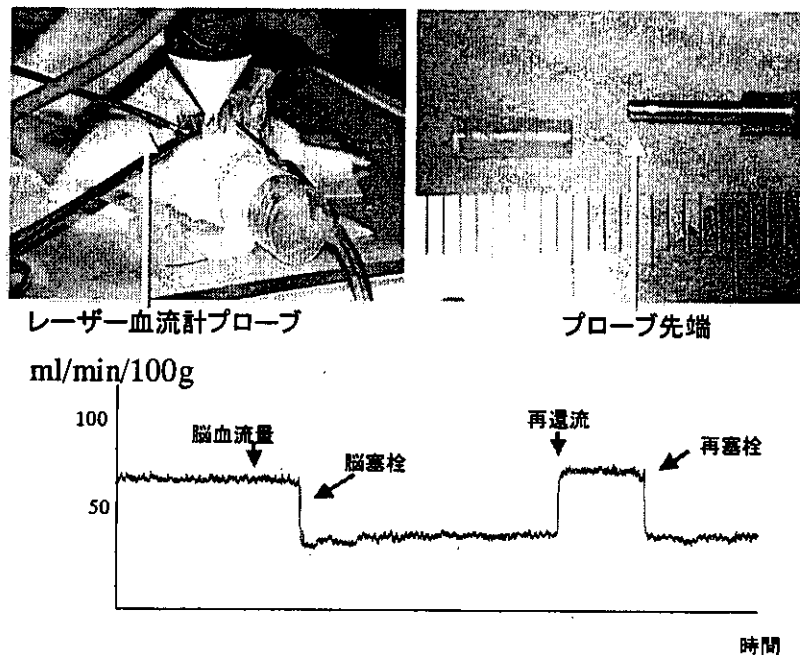
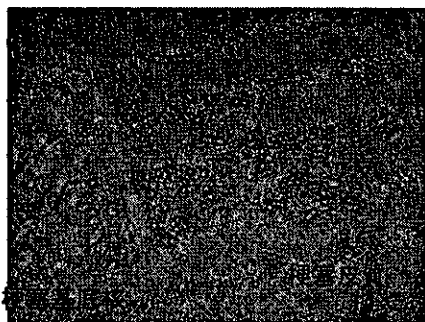


図-15 ラット再灌流モデルの脳血流測定例

A群:虚血開始90分後再還流 - US -



B群:虚血開始90分後再還流 - US +

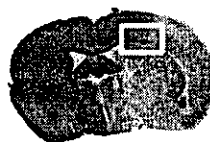
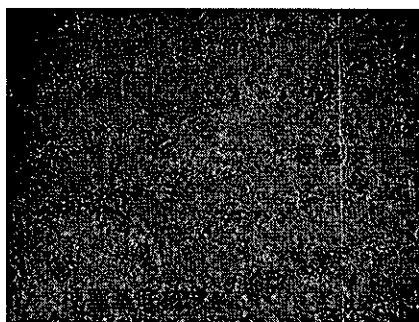


図-16 組織学的障害の有無 1

部分である。本年度は設計にとどまったが、それはTDプローブが製作されないとその基本サイズが明瞭でなく、無駄になる恐れがあるからである。

C-2) 前臨床試験として、超音波併用脳血栓溶解法の安全性を確保した。

脳梗塞患者に本法を適用する場合、虚血状態の脳に対する超音波照射の安全性、及び再灌流したときの脳に対する超音波照射の安全性を確認することは前臨床試験の必須項目である。この安全性評価の方法を、本年度は次の様に確立した。

(1) 虚血状態及び再灌流状態を実現するラット脳梗塞モデルを完成した。

脳梗塞モデルとしては様々な検討がなされているが、虚血状態から再灌流状態への変化を体外から自由に変えられるモデルとして、様々な試行錯誤の結果、koizumiのモデルを採用した。上述の方法で述べた如く、ナイロン糸による塞栓子を中大脳動脈根幹部につめて、その抹消血流量をレーザー血流計で監視した。図15に示すように、レーザー血流計の光ファイバ先端(図15上段右)を皮膚及び筋肉を剥離した即頭骨表面に装

置し(同図上段左)、血流を測定した。下段に示すように、塞栓子の根元となるナイロン糸の血管内挿入の加減を、レーザー血流出力を参照しながら調節することで、完全虚血、部分開通あるいは完全開通の状態を容易に模擬可能とした。

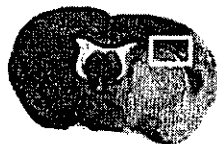
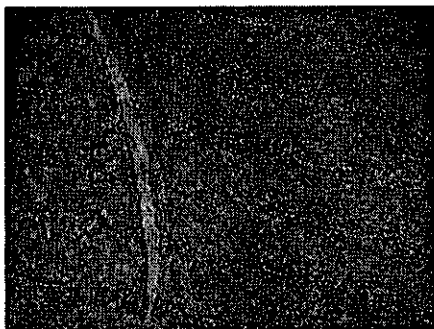
(2) 虚血状態の脳に対する経頭蓋超音波照射の悪影響は認められなかった。

統計学的な評価は例数が少ないため出来なかったが、完全虚血群(A群)、虚血90分後に60分超音波照射群(B群)を比較した結果、超音波照射による神経学的な悪化例はなかった。また組織学的な比較でも差異を認めず、本開発装置の超音波照射条件による悪影響を否定するデータばかりであった(図-16参照)。

(3) 再灌流状態の脳に対する経頭蓋超音波照射の悪影響は認められなかった。

統計学的には例数が少ないため評価できなかったが、次の様な状況であった。すなわち、90分間虚血後再灌流群(C群)では3例中1例で神経学的改善を認めた。また90分間虚血後、60分間の超音波照射群(D群)では、3例中2例で神経学的改善を認めた。

C群: 虚血開始90分後再還流 + US-



D群: 虚血開始90分後再還流 + US+

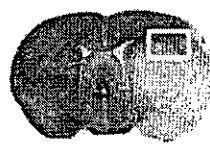
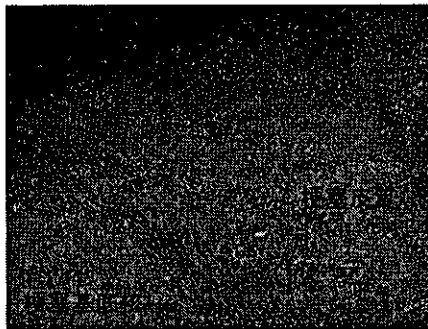


図-17 組織学的障害の有無 2

また両群間に組織学的な差異を認めず、本開発における超音波照射条件に伴う悪影響は認められなかった(図 17 参照)。

以上、虚血状態及び再灌流状態に対する経頭蓋超音波照射の悪影響を示すデータは一例もなかったが、次年度においても例数を追加することが必要である。

C-3) 経頭蓋超音波照射による人体頭部内の超音波作用

ヒト遺体を用いて、経頭蓋的に超音波を照射し、反対側の微小孔から 20 チャンネル温度計を挿入し、その温度上昇を測り、ま

た微小マイクロホン挿入して、音響強度を測定すべく、東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を得た後に、温度測定、音響強度測定計を特注し完成した。

図 18 は 20 チャンネルの温度センサプローブであり、図 19 は先端直径 1mm のマイクロホンである。図 20 は遺体頭部固定具を模擬的に取り付けた図で、この固定具は経頭蓋超音波照射用プローブの保持及びマイクロホンや温度センサ挿入用ガイドを備えた特注品である。

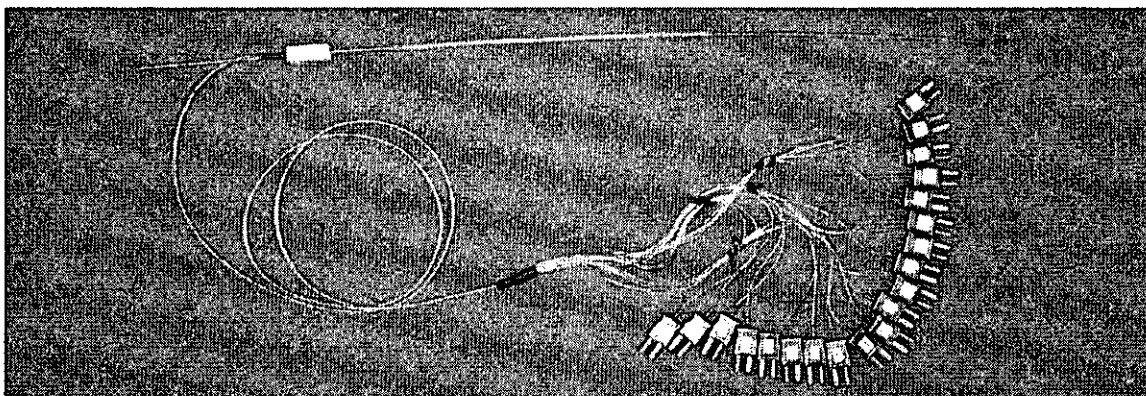


図-18 頭蓋内温度測定用温度センサ

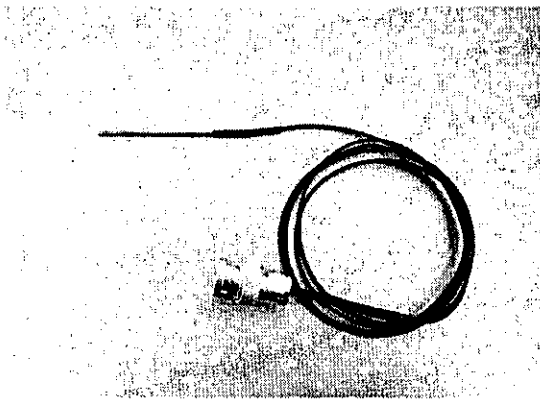


図-19 ハイドロホン

ヒト遺体を用いた測定は倫理委員会の指示により、生前同意を原則としているため、14年度には測定する機会が得られなかった。次年度に5例を目標に実施する予定である。

D. 考察

14年度は「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置」の要素技術として、二次元電子走査可能なTビーム振動子プローブを上述の如く完成し、しかも、T/Dプローブとして、同一プローブによる治療と診療の両機能を備えた、一体化超音波装置(1号機)の実現性を示した。これは世界に先駆けた経頭蓋超音波治療技術の新技术開発の成果である。

D-1) 経頭蓋超音波脳血栓溶解技術について

今日まで経頭蓋的超音波脳血栓溶解技術として、本研究代表者らの成果を含め、次のように鳥瞰される。

I) 超音波及び血栓溶解剤併用方式

超音波併用方式として、経頭蓋照射法の実現を目指す研究は、*in vitro* 実験及び動物を用いた *in vivo* 実験でその有効性が認められている。本開発の基礎となった実験的成果は、予想される頭蓋内音圧 $0.13\text{W}/\text{cm}^2$ 、周波数約 500KHz 、インターミットント照

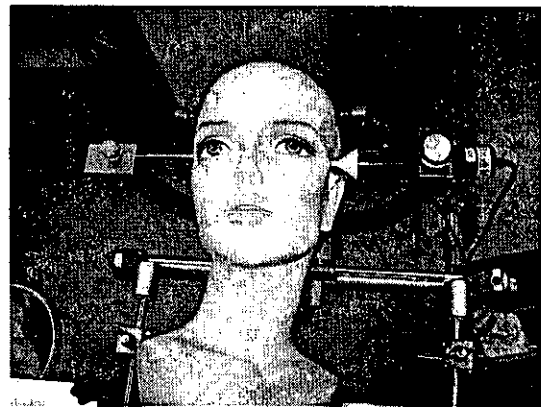


図-20 ヒト遺体を用いた脳内音場分布・温度上昇測定の様式写真

射(((2分発射、30秒休止)×4回+5分休止)×4回)方式のものである。低周波数の超音波併用血栓溶解法はドイツ Mannheim の Hennerici 教授ら、米国 UCLA の Siegel 教授ら、そして米国ロチェスター大の Francis 教授らの各グループが検討しているが、いずれも周波数は数十 KHz～数百 KHz で、その出力は様々な *in vitro* 実験が行われているにすぎない。ただし、経頭蓋的でない経皮的冠動脈血栓溶解などの場合には、*in vivo* 実験で Siegel や Francis は良好な成績を示している。経頭蓋的な照射法では我々のみが *in vivo* 成績を示している。

本年度の開発的研究では、彼らの用いる手法をはるかに凌駕するTビームの二次元走査を可能とし、さらに監視用の経頭蓋カラー・ドプラ断層法との一体化システムへの道も開いており、そのもたらされる成果は極めて臨床的に有益な技術となっている。なお、監視用超音波については、次のような成果が示されている。

既に臨床的に経頭蓋超音波ドプラ法(Transcranial Doppler 法: TCD)を用いて、血栓溶解剤 t-PA による血栓溶解効果を監視していると、TCD による監視を行わない

場合に比べ再開通率がよいことが、Alexandrov 等によって報告されている (Alexandrov et al.)。しかし、TCD の超音波周波数 2MHz かつ、出力 $0.2\text{W}/\text{cm}^2$ spta では、併用法による血栓溶解効果増強が、in vitro 実験で認められておらず、そのメカニズムは不明であるため、根本的には有効性に疑義なしとしない。

II) 経頭蓋超音波単独脳血栓溶解方式

血栓溶解剤を併用せず、診断用超音波照射をするだけで血栓溶解効果が加速されたという臨床成績が報告された (Cintas et al.)。即ち、経頭蓋超音波カラー・ドプラ断層法で塞栓部を捕捉し、同部位の中枢側に連続的にドプラビームを照射し続けるようにすると、血流再開通が 6 例で認められたというものである。超音波条件としては周波数 2MHz、サンプルボリューム 10mm、最大パースト波出力状態とするものである。以前から超音波だけで血栓を溶かす研究はされてきたが、この報告は安全性などに問題のない診断用の方法で、有効な成績を示しており、従来の強力超音波、衝撃波法などと現状を異にするのものである。すなわち、平均超音波出力は $0.72\text{W}/\text{cm}^2$ であるが、パルスピーク(大) $90\text{W}/\text{cm}^2$ (SPPA) であれば充分であることを示すものである。従来から平均超音波音圧が等しければ、duty cycle が大きいほど効果の高いことが示されてきた (Nedelmann et al.)。これに対し、臨床的成績では診断用のパルス法で充分であることを示すものであり、臨床適用上は、血栓溶解剤を用いない超音波単独の溶解効果が期待されるものである。本研究開発も探索的臨床研究を展開するにあたり、血栓溶解剤を使用しないパルス方式への可能性も

検討すべきことを示唆するものがある。

以上、経頭蓋超音波照射法に対し、従来からカテーテル式超音波血栓溶解療法も研究され、既に米国では臨床試験に入ったと聞いている。しかしながら、カテーテル方式は超音波に限らず、X 線投視設備の配備や要員確保などが必須であるため、専門病院以上の大病院でなければ実際上は機能しないという難点を含んでいる。事実、心筋梗塞に direct PTTA の適用例数は我国では非常に多く普及しつつあるが、虚血耐性時間 20-30 分の心筋の場合と、耐性時間数分の脳神経細胞を同様なカテーテル方式で扱うことのメリットが必ずしも生じないようにも考えられる。ただし、カテーテル方式では毎日カテーテルを消耗品として使用されるので、医療コストは高くなり、企業は潤うものと考えられる。

本研究開発は、適用の簡便性、低コスト化、低侵襲性などのメリットを持つ、秀れた医療技術になるものと期待される。

D-2) 血栓溶解効果と超音波の種類

超音波併用血栓溶解効果のメカニズムは、血栓溶解剤の血栓内への侵入の加速と血栓分解産物(FPP)の血栓内からの送付、加速の二つの基本機能があるとされている。その際、超音波の微小振動及び微小循環が中心である。超音波によるキャビテーションや温熱効果は望ましくない効果と考えられる。ただし、細胞を壊さず、血栓の分解を力学的に実行する場合には、キャビテーションは極めて有効であることが示されている。(Everbach et al.)。本研究開発では、塞栓部の末梢及び周辺の組織では細胞自体が弱体化しているので、キャビテーションの発生は不適切と考えている。キャビテーション

による血栓溶解加速と周囲脳組織に対する安全性が担保されることが分った場合には、超音波自体でキャビテーションを起すのではなく micro bubble を薬物と共に注入し、血栓分解の加速を行うべきと考えている。それ故、micro bubble の使用については in vivo 基礎実験を行い、安全性を確認した後に適用の可否を検討する予定である。

上述の如く、超音波の安全性を考慮する場合にはキャビテーションに係わるメカニカルインデックス(MI)と温熱効果を示すサーマルインデックス(TI)を指標とすることが重要である。図・21 は今日まで発表されている論文の MI 値をプロットすると共に、0.5W/cm² を投入した場合の MI 値を示したものである。即ち、診断用の安全限界とされる 0.72W/cm² は、数 MHz 以上の高い周波数帯で、MI=1.0 に対し、10 倍の安全係数をかけたことになる 0.1 以下となるものである。低周波数超音波を使用する場合には MI=1.0 に近づき、キャビテーションを発生しないまでも、細胞に対する安全性は

低下していると言わねばならない。

なお、TI 値は図-9 に示される通りで、周波数で MI 値 0.2 以下とするような超音波出力では問題にならない。

なお、Cintas らによる診断用パルス法はその平均出力が意味あるとは考えられないので本図から割愛してある。

D・3)探索的臨床適用のための前臨床動物実験

既に基礎研究の段階で、ラット脳梗塞モデルを用い、t-PA 投与や経頭蓋超音波照射(TU)を行った場合の神経学的改善が t-PA と TU の併用群に著しいことを報告している。また、TU を併用することの組織学的安全性も確認済である。

本年度は虚血状態及び再灌流モデルの製作を安定にすることができ、統計学的評価は例数が少なくできないものの、虚血状態及び再灌流状態共に、TU が招く悪影響を認める例はなかった。ただし、本組織評価は HE 染色を基本としており、TTC 染色による評価、他の生化学的評価を加える必要が

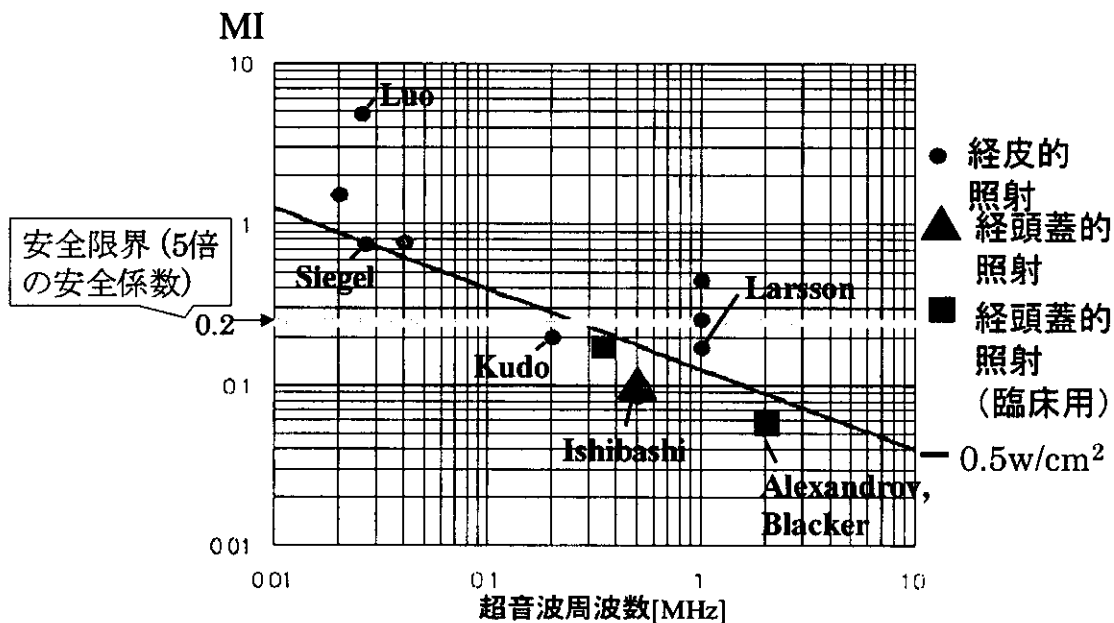


図-21 体外からの超音波照射法による血栓溶解療法の in vivo 実験動向