

あると考えている。特に臨床適用を考えると、通常、脳浮腫を抑制する神経保護薬が脳梗塞発症早期投与されているので、そのような状況下での TU の安全性を評価することも考慮しなければならないと考えている。

D-4) ヒト遺体頭部超音波音場データと脳梗塞患者の頭部の対応

本年度、ヒト遺体頭部内音響特性・温度上昇を測定するためのハイドロンおよび温度センサを特別注文し、製作した。しかし、生前同意の得られる症例は無く、頭蓋内の状況を実測していない。

シミュレーション法による検討は診断装置開発の目的で既に Wu らによって検討済みであるが、500kHz の低周波超音波に適用可能かどうか不明である。臨床試験に際

し、正常脳組織に対する低周波数超音波の安全性は当然提示しなければならないので、ヒト遺体頭部を用いた測定は着実に行う必要があると考えている。

また一方、霊長類としてサル等を用いた評価も求められており、適切な追加的動物実験を企画する必要があるかもしれないと考えている。

D-5) 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の臨床適用上の戦略

最後に本開発装置を用いた臨床試験を開始する場合の基本戦略について付言しておきたい。開発装置を用いる場合、まず MI 値が、超音波併用脳血栓溶解法の臨床的有効性を示した Alexandrov らの超音波照射条件 2MHz、0.2W/cm² の MI 値 (図-22 中 A 点) に相当するパワーレベル(B 点)からス

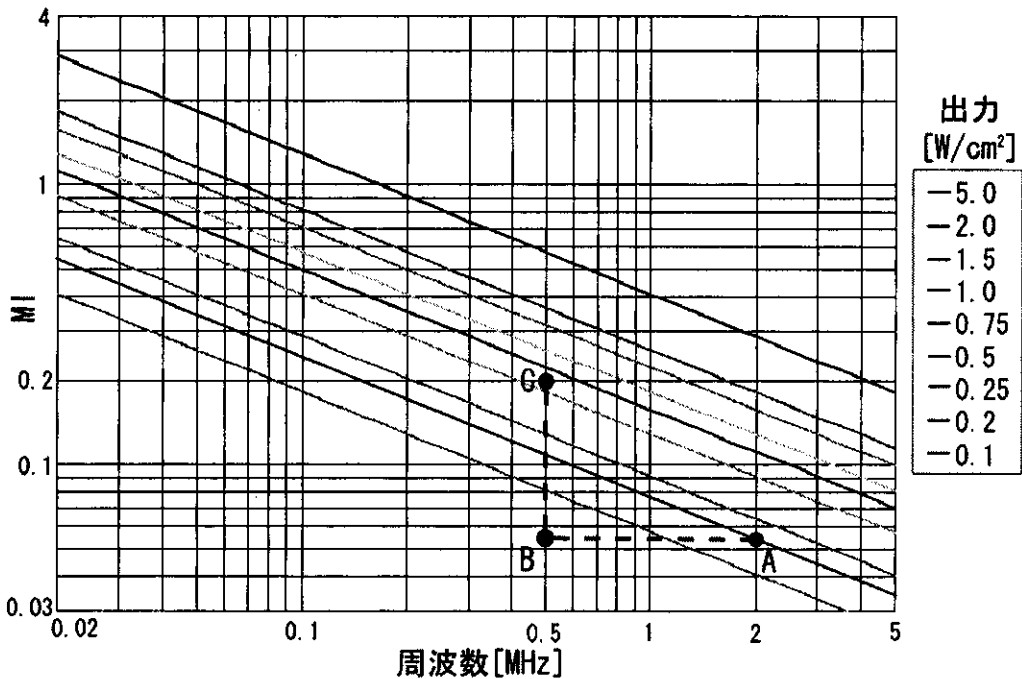


図-22 MI 値に関する超音波周波数と超音波強度の関係

- A : TCD のパワーレベル
- B : 経頭蓋超音波の血栓溶解装置の臨床適用開始点
- C : 経頭蓋超音波の血栓溶解装置の臨床適用安全限界 (安全係数 5)

スタートする。すなわち、B点ではMI値が臨床成績として最低値のMI値であり、この状況からC点(MI値=0.2)を目標にTUのパワーを増加させる。C点の超音波出力は $0.5\text{W}/\text{cm}^2 \sim 0.75\text{W}/\text{cm}^2$ の間にあり、その超音波強度が一つの目安となる。これを越える超音波出力は、正常組織や虚血下組織に対する細胞引き裂き効果出現をRiskとして承知した上での試みとなる。本プロジェクトではC点を限界とした臨床試験を行うものである。

E. 結論

本年度は「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置」の基本要素技術に関する目標を次の様に達成し、新たな高速脳血栓溶解療法に向けて飛躍的な進歩を遂げた。

- (1) 治療用ビームを塞栓部に向けて二次元面で走査可能な電子スキャンプローブの完成
- (2) その治療ビームと経頭蓋カラー・ドブラ断層用の診断用ビームを交互に発射する同一のプローブの設計完了
- (3) 治療および診断用ビームシステムと統一制御する一体化超音波システムの基本制御の完成
- (4) 同超音波プローブを患者頭部に長時間固定する固定具の設計完了

そして全体として、超音波システム化(1号機)の見通しを得た。

第二に、前臨床試験として脳梗塞患者の虚血下および再灌流下脳に対する経頭蓋超音波照射の安全性を動物実験で確認しつつ、現在までに一例もその悪影響を認めていない。

第三に、ヒト遺体を用いた超音波作用の

安全性確認を行うための温度センサおよび音響的ハイドロホンを特注製作し、生前同意の得られた症例を活用すべく待機している。

以上、世界に先駆けた技術開発・安全性評価・有効性評価を積み上げ、新たな脳梗塞治療法の開発の第一歩を築いた。そして次年度の臨床適用装置の完成と三年次の探索的臨床研究に向けた基盤が形成された。

Reference

Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Barber PA, Burgin WS, Malkoff M, Wojner AW, Grotta JC. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial Doppler monitoring. *Stroke*. 2000 ; 31 : 610-614.

Behrens S, Daffertshofer M, Spiegel D, Hennerici M, Spiegel D, Hennerici M. Low-Frequency, low-intensity ultrasound accelerates thrombolysis through the skull. *Ultrasound Med Biol*. 1999 ; 25 : 269-273.

Cintas P et al. High Rate of Recanalization of Middle Cerebral Artery Occlusion During 2-MHz Transcranial Color-Coded Doppler Continuous Monitoring Without Thrombolytic Drug. *Stroke*. 2002 ; 33 : 626-628

Everbach EC, Francis CW. et al. Cavitation Mechanisms In Ultrasound-accelerated

thrombolysis at 1MHz. *Ultrasound in Med. Biol.* 2000 ; 26 : 1153-1160.

Koizumi et al. *Jpn J Stroke* 1986; 8:1-8
Luo H, Nishioka T, Fishbein MC, Cercek B, Forrester JS, Kim CJ, Berglund H, Siegel RJ. Transcutaneous ultrasound augments lysis of arterial thrombi in vivo. *Circulation.* 1996 ; 94 : 775-778.

Nedelmann et al. Low-Frequency Ultrasound Induces Nonenzymatic Thrombolysis In Vitro. *J. Ultrasound Med.* 2002 ; 21 : 649-656.

Suchkova V et al. Ultrasound Enhancement of Fibrinolysis at Frequencies of 27 to 100 kHz. *Jpn J Stroke* 1986; 8:1-8

Suchkova VN, Baggs RB, Francis CW. Effect of 40-kHz ultrasound on acute thrombotic ischemia in a rabbit femoral artery thrombolysis model: enhancement of thrombolysis and improvement I capillary muscle perfusion. *Circulation.* 2000 ; 101 : 2296-2301.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究協力者

佐口 隆之 (東京慈恵会医科大学 脳神経外科)
清水 純 (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・脳神経外科)

中川 清隆 (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・麻酔科)

中野 みどり (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)

東 隆 (株)日立製作所 中央研究所 メディカルシステム研究部)

G. 研究発表

① 論文発表

1. Ishibashi T., Akiyama M., Onoue H., Abe T., Furuhashi H. Can Transcranial Ultrasonication Increase Recanalization Flow With Tissue Plasminogen Activator? *Stroke.* 2002 ; 33 : 1399-1404.

② 学会発表

1. T. Saguchi, T. Ishibashi, H. Furuhashi, M. Akiyama, H. Onoue, T. Abe "Evaluation of thrombolysis with transcranial ultrasonication using rat autologous thromboembolism model" (7th Meeting of the European society of neurosonology and cerebral hemodynamics, Bern, Switzerland, May, 2002)

2. 三村 秀毅、椎尾 康、中森 知毅、今福 一郎、安倍川 卓、古幡 博「超音波造影剤を用いた TC-CFI による脳梗塞病型分類別の MCA 流速の検討」(第 43 回日本神経学会総会、2002 年 5 月、北海道)

3. 佐口 隆之、石橋 敏寛、秋山 雅彦、尾上 尚志、阿部 俊昭、中山 尚人、中川 清隆、古幡 博「ラット自家血脳塞栓モデルによる経頭蓋超音波併用血栓溶解療法の評価」(第 21 回 日本脳神経外科超音波学会、

2002年5月、広島)

4. 中山 尚人、古幡 博、馬目 佳信、中山 淑「超音波による中枢神経系への遺伝子導入」(第41回日本エム・イー学会大会、2002年、5月、京都)

5. 中川 清隆、中山 尚人、佐口 隆之、古幡 博「超音波によるヒト血液凝固時間に対する影響検討」(第41回日本エム・イー学会大会、2002年、5月、京都)

6. 佐口 隆之、石橋 敏寛、古幡 博、秋山 雅彦、中川 清隆、中山 尚人、尾上 尚志、阿部 俊昭「ラット虚血脳組織における超音波照射の影響」(第41回日本エム・イー学会大会、2002年、5月、京都)

7. 佐口 隆之、石橋 敏寛、古幡 博、秋山 雅彦、尾上 尚志、中川 清隆、阿部 俊昭「経頭蓋超音波照射を併用した脳血栓溶解療法」(第61回日本脳神経外科学会総会、2002年10月、松本)

8. H. Furuhashi "Recent Advances of Transcranial Ultrasonic Thrombolysis in Neurosonology" (Taiwan society of Ultrasound Medicine and Biology, October, 2002)

9. 東 隆、梅村 晋一郎、古幡 博 「経頭蓋骨超音波治療のための骨の超音波透過率に関する FDTD 法を用いた基礎検討」(第23回 超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム、2002年11月、金沢)

10. 佐口 隆之、尾上 尚志、阿部 俊昭、古幡 博「急性脳梗塞発症3時間経過後の経頭蓋超音波脳血栓溶解療法適用による神経学的改善率の in vivo 実験評価」(第5回 日本栓子検出と治療研究会 (エンボラス研究会)、2002年11月、広島)

H. 知的財産権の出願・登録状況

① 特許取得

1. 特願 2002-320789 「超音波装置」

2. 特願 2002-187623 「経頭蓋超音波治療装置」

3. 特願 2003-024252 「超音波プローブ及び超音波装置」

② 実用新案登録

なし

③ その他

なし

II. 分担研究報告書

分担研究報告書

研究課題：頭部ファントムによる音響学的評価

分担研究者；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 室長・教授）

研究要旨

「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置」を患者に適用する探索的臨床研究を展開する前に、この装置による超音波照射法が、ヒト頭蓋内正常組織、虚血領域などに対し、安全性が保障されている必要がある。そのため、ヒト遺体を用いて経頭蓋的照射による超音波ビームが形成する頭蓋内の音響強度の分布、またそれによる頭蓋内温度上昇分布を測定し、その音響分布としては少なくとも MI (Mechanical Index) < 0.25 、また温度上昇に関して TI (Thermal Index) < 2.0 となるような照射法を明らかにすることを目的とする。

この研究を行なうにあたり、固有の装置、即ちニードル型温度センサとニードル型音響ハイドロホンの作製を行なった。

ヒト遺体を研究に使用することに関しては、本学倫理委員会の了承を既に得ている。遺体は本人の生前同意または家族の同意・承諾を得た症例で実測することとした。

現在これらの準備を行なった上で、今後適切な症例を見て測定を行なう。

A. 研究目的

開発中の経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の特徴は低周波数及び低出力超音波を用いる点である。即ち、超音波周波数は約 500kHz と通常の診断装置(数 MHz 帯)より 1 オクタード低い周波数である。この低周波数化は①頭蓋骨の超音波透過率を高め、頭蓋内の超音波強度を高めること、②低周波数化が粉砕力を増し、血栓溶解効率を高めることの効果をもたらす。またその照射出力は、がん治療等の HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) 数～数十 W/cm^2 より著しく低く、 $0.72W/cm^2$ 以下を目指している。この値は FDA 及び厚労省が診断用装置に対する最大値と定めた安全限界値と等しく、いわば診断用超音波出力レベルを使用する

治療法を考案している。

この低周波数、低出力の超音波照射条件は上述の如く動物実験で有効性、安全性を示したが、臨床適用するに当たっては経頭蓋照射時のヒト頭蓋内超音波強度が、動物実験の有効性を担保する値であるか、また超音波による頭蓋内温度上昇や低周波化による細胞破壊力がヒトの安全限界内か否かを保証する必要がある。

開発装置の超音波条件の有効性・安全性を確認するため、より実際に即したデータとしてヒト遺体を用いて掌握することが必須であると考えられる。

以上の理由によって、前臨床として以下を実施する。

即ち具体的な目的としてヒト遺体を用い、
経頭蓋超音波照射を施行した場合の

- ①頭蓋内温度上昇、及び
 - ②頭蓋内超音波の強度分布の測定
- を行い、臨床適用に際しての有効かつ安全な超音波照射条件を決定することとした。

B 研究方法

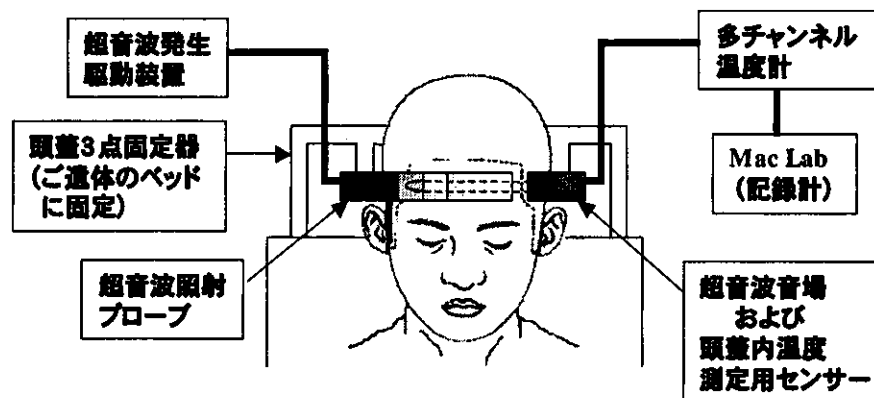
B-1 対象

ご献体により提供されたヒト遺体頭部。

但し、以下の献体は除外する。

- ・ 頭部外傷症例
- ・ 頭蓋内病変症例

- ① 遺体の左側頭部頭皮上に治療用超音波プローブを固定する。
- ② 同遺体の右側頭骨(頬骨弓基部)に骨小孔(直径 1.5cm)を設ける。
- ③ 棒状の超音波センサ(ハイドロホン)を小孔の中央から挿入し、治療用超音波照射を行ったときの頭蓋内超音波強度を測定する。その時治療用超音波条件を変えて(後述)確認する。
- ④ 長針状の温度計を対側の左側頭骨内直下まで脳内を貫通させ留置する。
- ⑤ なお、超音波センサ(ハイドロホン)及び温度センサを挿入する際、X線透視あるいは超音波断層法を用い、センサ位置状態を



* 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1. ヒト遺体による評価

B-2 方法

1) 遺体使用状態

遺体をベッドの上に仰臥位にて静置する。右側頭部を小さく切開して直径 1.5cm の円形小孔を頭蓋骨に開ける。硬膜を数 mm 切り、音響センサ(棒状 4φ)及び温度センサ(針状 3φ)を対側硬膜下まで直線的に穿刺する。

2) 手法

確認する。

- ⑥ 温度測定は、治療用超音波照射を行い、60 分間の頭蓋内温度分布の変化を経時的に測定する。
- ⑦ 治療用超音波を停止し、頭部の空冷を行い、初期温度状態に戻ったことを確認する。
- ⑧ 超音波照射条件を変え再び照射し、温度上昇を測定する。
- ⑨ 温度センサ除去後、頭皮を縫合する。

3) 治療用超音波照射条件

使用する治療用超音波条件は

- ①周波数：350kHz, 490kHz, 2MHz
- ②強度：0.5W/cm², 0.72W/cm² * , 1.0W/cm²
- ③波 形：連続波
- ④照射法：インターミット（間欠射）
（2分照射+30秒休止）×4回+5分休止）
×4回、合計60分、実照射時間32分

*）超音波照射強度 0.72W/cm² は通常の超音波診断装置に対する FDA 及び厚労省審査の最大限界値である。臨床ではこの診断用装置の最大出力限界を基準にし、それ以下での適用を行う予定である。1.0W/cm² は水中でキャビテーションを発生する最小超音波強度であるので、参考データとする。なお生体内ではその数倍以上である。

4) 超音波センサ

特注した超音波センサ(ハイドロホン)を用いる。先端部に 1.0φの圧電素子を設けてある。治療用超音波を発射し、治療用プローブの最近傍点から抜去する形で超音波ビーム中心軸上の強度分布を 1cm 間隔で測定する。特に空間的特異点がある場合は、局部的に距離分解を 2mm にして測定する。

5) 温度センサ

特注品を用いる。1cm 間隔に熱電対とセットしてある。超音波強度の最も高い中心軸上の温度を連続測定記録する。ただし、20ch 同時計測はできず、6ch の同時測定は可能であるので適宜切り替えながら経時的に記録する。記録には Power Lab を使用する。

B-3 評価方法

血栓溶解の有効性と安全性の 2 点から評価する。

(1) 有効性

周波数 500kHz では、頭蓋内の超音波強度 0.13W/cm² が動物実験での成績の中で有効性を示した最低値であるので¹⁾、ビーム中心上の超音波強度分布を測定し、その有効領域を明らかにする。

① 0.13W/cm² 以上となる空間距離(右側頭部からの)

但し、従来遺体における超音波伝搬特性の基礎データはないので、生きているヒトで、周波数の同じ超音波の伝搬特性を別途に超音波センサを用いて測定し(倫理委員会審査を別に受ける予定)、これを元に臨床適用状態への補正を行う。

(2) 安全性²⁾

a. 温度上昇

超音波による生体内温度上昇を示す Thermal Index(TI)はその数値が頭蓋内局所温度の最高値を示す。

脳内温度上昇は 1.5℃を限界とする。

なお、循環のない生体での超音波による温度上昇値は、循環動態の存在する生きている生体の温度上昇の約 1.67 倍である。それ故、本測定では 2.5℃、即ち TI=2.5 を限界とする。

b. 引き裂き力

また、細胞引き裂き強度を Mechanical Index(MI)が示し、細胞内でのキャビテーション発生条件を示している。キャビテーション発生条件(MI=1.0)の 4 倍の安全性を確保する。

なお、MI 値は超音波強度から国際超音波

医学会算定式(FDA も使用)を用いて算出する。即ち

① $TI < 1.5$

② $MI < 0.25$

であることを確認する。

B-4. 実施場所

東京慈恵会医科大学 解剖学講座 第1実習室

B-5. 安全性の確保

実験中は、バイオハザードに準じた防護を行う。血液および脳脊髄液が検者に触れることがないように感染予防を徹底する。

また、X線透視を行う際は、被爆軽減のために防護服を着用する。

不測の事態が発生した場合は、主任研究者に通知すると共に、学内における最善の治療を早急に行う。

B-6 プライバシーの保護

死体解剖保存法(参考資料1)を遵守し、別添の系統解剖の同意書(別紙1)とは別に、研究的使用に関する説明をつけた同意

書(別紙2)をもって、遺族の同意を得るものとする。

C. 研究結果

C-1. 測定機械

以上の考察により、測定に必要な装置を開発した。即ち、

a. 頭蓋内超音波強度測定用 改良型ハイドロホン(図2)

b. 頭蓋内温度測定用温度センサ(図3、4)

c. 頭蓋固定装置(図5)

このうち、a および b に関しては特注し、専用に開発したものである。c については、従来脳神経外科手術で使用されてきたメイフィールド型頭蓋固定器に改良を施した。これらの装置を用いて、研究的使用に関する説明をつけた同意書に基づき、遺族の十分な理解と承諾が得られた適切な症例に対し、脳内音場分布・温度上昇の測定を行うこととした。

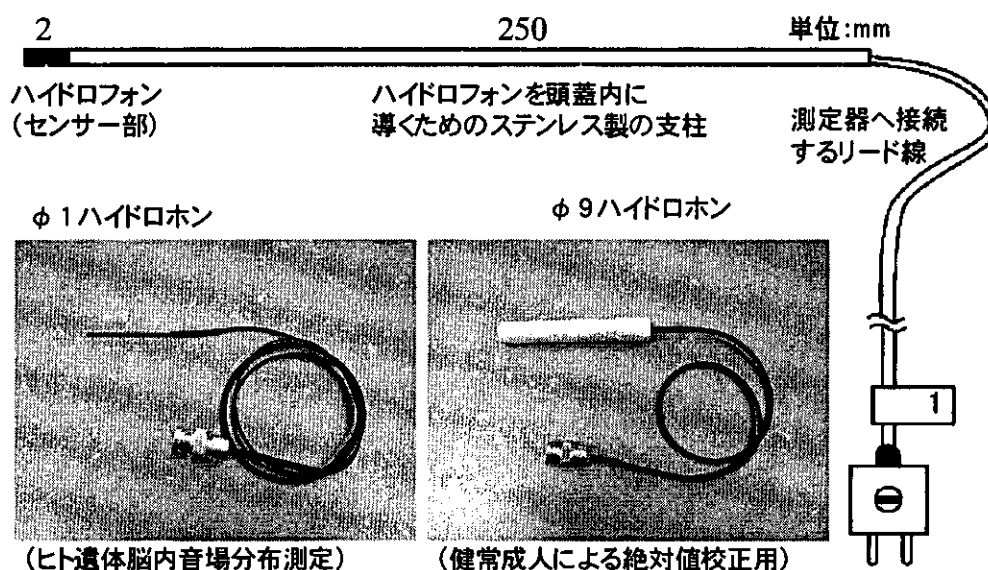


図2. 頭蓋内超音波強度測定用

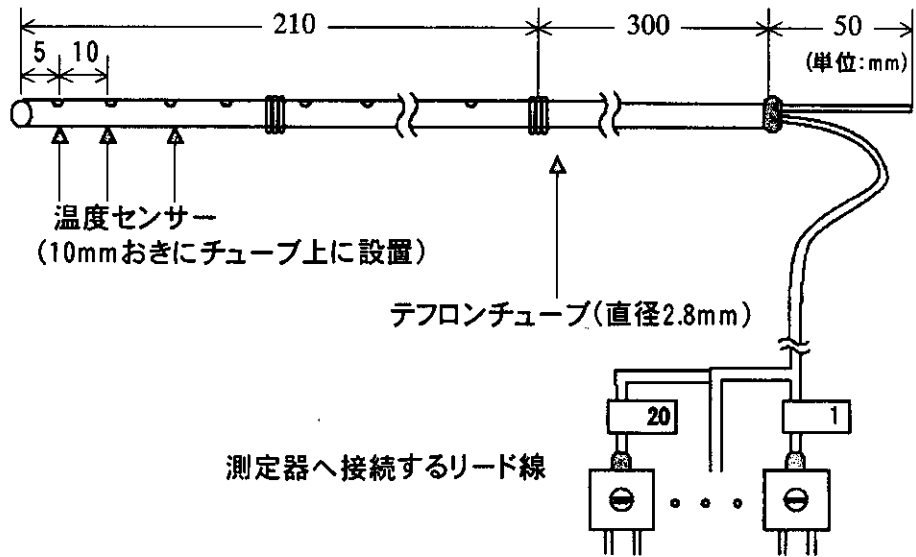


図 3. 頭蓋内温度測定用温度センサー模式図

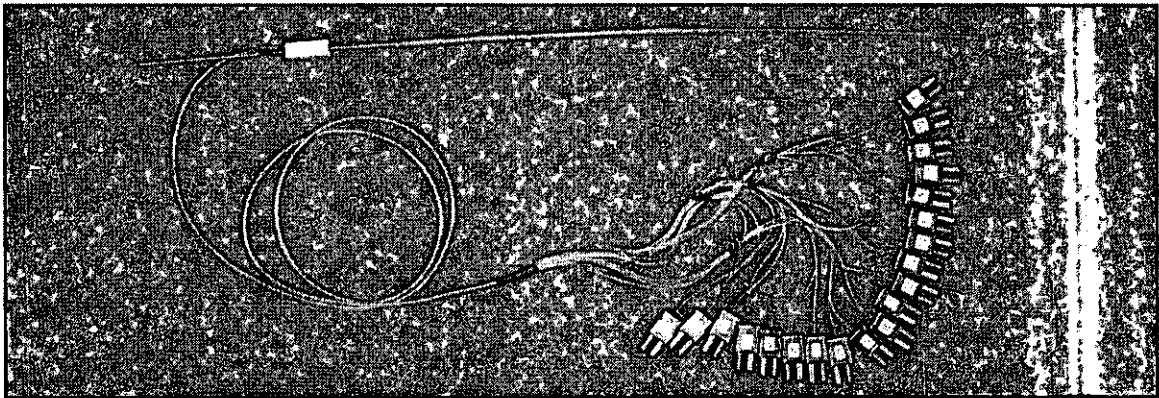


図 4. 頭蓋内温度測定用温度センサー写真

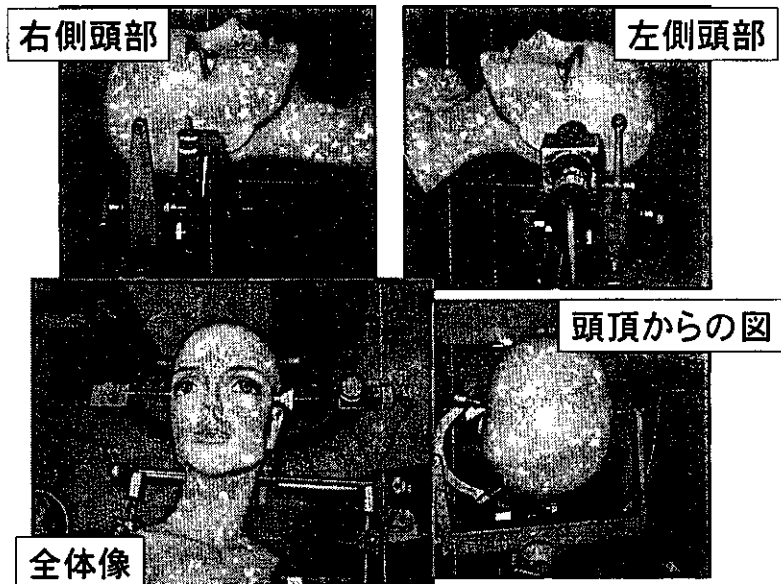


図 5. 頭蓋固定装置

C-2.測定例

生前同意あるいは遺族の同意が得られた症例は無く、14年度内の測定例は無かった。

D. 考察

測定結果を統計学的処理するのに、必要十分な数を確保することとするが、適応を得ない場合は、最大5例を追加限度に例数の増加を考慮する。

本年度はヒト遺体頭蓋内温度測定の為の温度センサ、ハイドロホンを上述のように製作した。しかし、ヒト遺体による測定例は無かった。

また、遺体を用いる例数が少ない場合には、他の大型動物（霊長類）による測定を検討する必要があると考えた。

E. 結論

ヒト遺体頭部を用い、経頭蓋的超音波測定による脳内温度上昇、音場強度を測定すべく特殊センサを製作した。

また遺体頭部の固定具も製作した。しかし実測を行なえず、次年度へ持ち越すこととなった。

F. 参考文献

1. Ishibashi T, Akiyama M, Onoue H, Abe T, Furuhata H. Can transcranial ultrasonication increase recanalization flow with tissue plasminogen activator? Stroke. 2002;33:1399-1404
2. Barnett SB, Ter Haar GR, Ziskin MC, Rott HD, Duck FA, Maeda K. International recommendations and guidelines for the safe use of diagnostic

ultrasound in medicine. Ultrasound Med Biol. 2000;26:355-366

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

①. 論文発表

なし

②. 学会発表

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

J. その他

参考までに東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認通知および提出した書類を添付する。

分担研究報告書

研究課題：動物実験による超音波脳血栓治療法の前臨床試験

分担研究者；阿部 俊昭（東京慈恵会医科大学 脳神経外科・教授）

研究要旨

経頭蓋超音波血栓溶解療法では、虚血状態の脆弱な脳に超音波を照射することが必要不可欠である。そのため、理論上安全であると予想される周波数および出力条件の超音波照射条件を使用している。今回の検討では、虚血状態の脳および再還流させた脳に対して、490kHz、0.8W/cm² の条件で経頭蓋的に超音波を照射し、照射前後での神経症状の変化の有無とその後摘出した脳を組織学的に検討することで、その安全性の評価を行うことが目的である。

A. 研究目的

脳梗塞に対する発症 3 時間以内の組織プラスミノゲンアクチベーターの経静脈的投与の有効性は認められている¹⁾が、我々は、その治療効果をさらに向上させるべく、経頭蓋超音波照射を併用した血栓溶解療法を現在開発中である。特に、超音波照射の生体に対する影響は重要な問題となるが、とりわけ、虚血によって脆弱になっている神経組織に対する超音波照射の安全性については、十分な検討が必要不可欠である。さらに、血栓が溶解し再還流が生じた虚血組織への超音波照射の影響も考慮する必要がある。

我々は、ラット右中大脳動脈閉塞モデルに対して、経頭蓋的に超音波照射を行った群と行わなかった群間での神経学的評価と、摘出した脳組織を組織学的に検討し、虚血脳組織に対する超音波照射の安全性につい

て検討した。

B. 研究方法

1) 脳血栓モデルの作成

生後 11 週、体重 300～350g の雄の Wistar 系ラット 12 匹を用いた。右中大脳動脈閉塞モデルは小泉ら²⁾、Zhang³⁾ および Longa ら⁴⁾ が報告した方法で作成した。以下、その詳細を述べる。イソフルレン 2% と酸素 100% の吸入麻酔で導入し全身麻酔を維持した。右側頭骨を露出してレーザー血流計のプロンプを装着し、脳血流量を持続的にモニターした。頸部正中切開にて右総頸動脈と右外頸動脈を露出させた。遠位部を二重結紮して切断した右外頸動脈から右総頸動脈分岐部を経由して頭蓋内内頸動脈へ血栓栓子を挿入し、右中大脳動脈分岐部を閉塞した。

2) 塞栓用のマテリアル

脳塞栓モデルに使用した塞栓子は、4-0 ナイロン糸の先端 5mm をシリコンラバーでコーティングしたもの²⁾を用いた。(図-1)

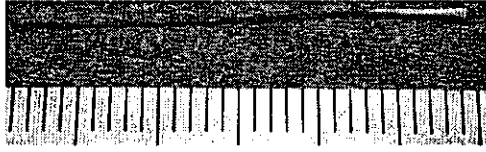


図-1 塞栓子

3) 脳虚血状態の評価

脳血流量が確実に低下していること、すなわち脳虚血状態と再還流後に血流量が上昇していることの評価に関しては、オメガウェーブ社製のレーザー血流計（製品名：FLO-N1）で確認した。(図-2)

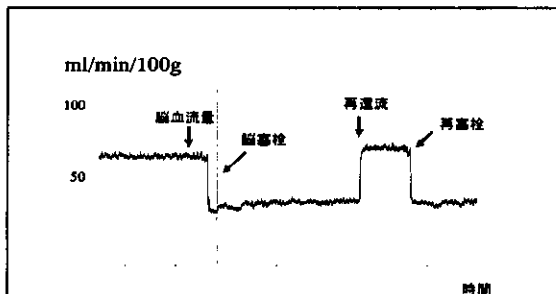


図2 レーザー血流計による脳血流動態の評価

レーザー血流計のプロープは、ラットの右側頭骨上に接着剤を用いて固定させた。(図-3)



図3 血流プロープの装着および超音波プロープの装着

4) 神経学的評価

手術後に麻酔から覚醒させ、虚血開始 90 分が経過した時点での神経症状を、以下に示すスコアを用いて評価した。³⁾ この評価方法は、ラットの脳虚血モデルの運動機能評価方法として、広く取り入れられている。

score 4 : circling to left

score 3 : turning to left

score 2 : failure to extend left

forepaw fully

score 1 : right Horner's syndrome

score 0 : no neurological deficit

今回の検討の対象例は、すべて score 3 以上の左片麻痺を呈したケースを対象とした。

5) 動物モデル群の比較

動物モデルは、以下の 4 群に分けた。各群の例数は 3 例である。

A) 虚血群 (コントロール)

B) 虚血開始 90 分後から超音波照射を行った群

C) 虚血開始 90 分後から脳血流の再還流を行った群

D) 虚血開始 90 分後から脳血流の再還流を行い、超音波照射を行った群

6) 経頭蓋超音波照射法について

本研究の超音波照射条件は、周波数 490kHz、出力 0.8W/cm² の連続波である。2 分間の連続照射後に 30 秒間の休止を繰り返し 4 回行った後、5 分間の休止を行う照射及び休止のパターンを 1 時間かけて連続

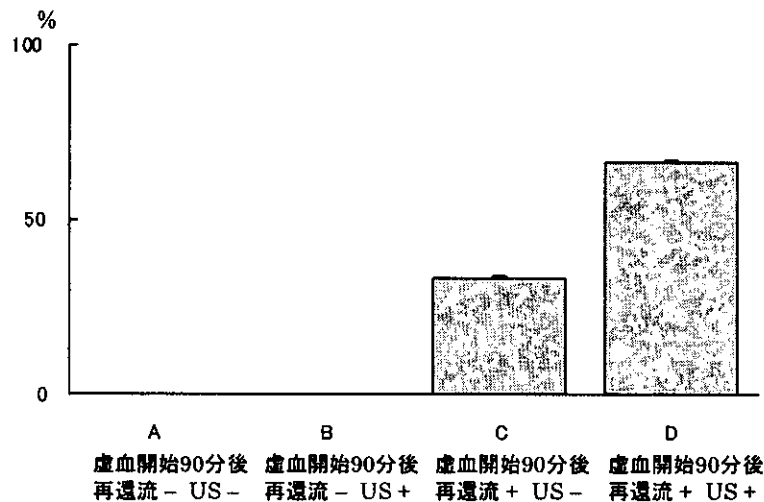


図-4 神経学的改善度の比較

して4回行った。⁶⁾

間欠的照射法を用いることの目的は、超音波照射に伴う頭蓋内温度上昇の軽減を図っている。経頭蓋超音波照射用のプローブは、動物実験用に作成した先端部の直径が5mmのセラミック製のものを用いた。

(図-3)

7) 安全性の評価方法・1 神経学的評価

実験翌日、すなわち脳虚血後24時間が経過した時点で、前述の神経学的評価を再び行った。Score2以下への改善が認められたケースは神経学的改善があったと評価した。

8) 安全性の評価方法・2 組織学的評価

摘出した脳からHE染色を施した組織標本を作成し、光学顕微鏡下で評価した。特に、超音波プローブの直下の組織の標本を用いた。

C. 研究結果

1) 神経学的評価

A群およびB群ともに、神経学的改善は認められなかった。また、超音波照射群において、神経学的に悪化ないしは死亡を認めたケースはなかった。C群では、3例中1例で神経学的改善を認め、D群では、3例中2例で神経学的改善を認めた。再還流後の超音波照射群において、神経学的に悪化ないしは死亡を認めたケースはなかった。

(図-4)

2) 組織学的評価

A群およびB群間、すなわち、虚血状態の脳に対する超音波照射の影響の有無を検討した光学顕微鏡レベルでの組織学的障害および変化は認めなかった。また、C群およびD群間、すなわち再還流が行われた脳に対する超音波照射の影響の有無を検討した光学顕微鏡レベルでも、組織学的障害および変化は認めなかった。(図-5)

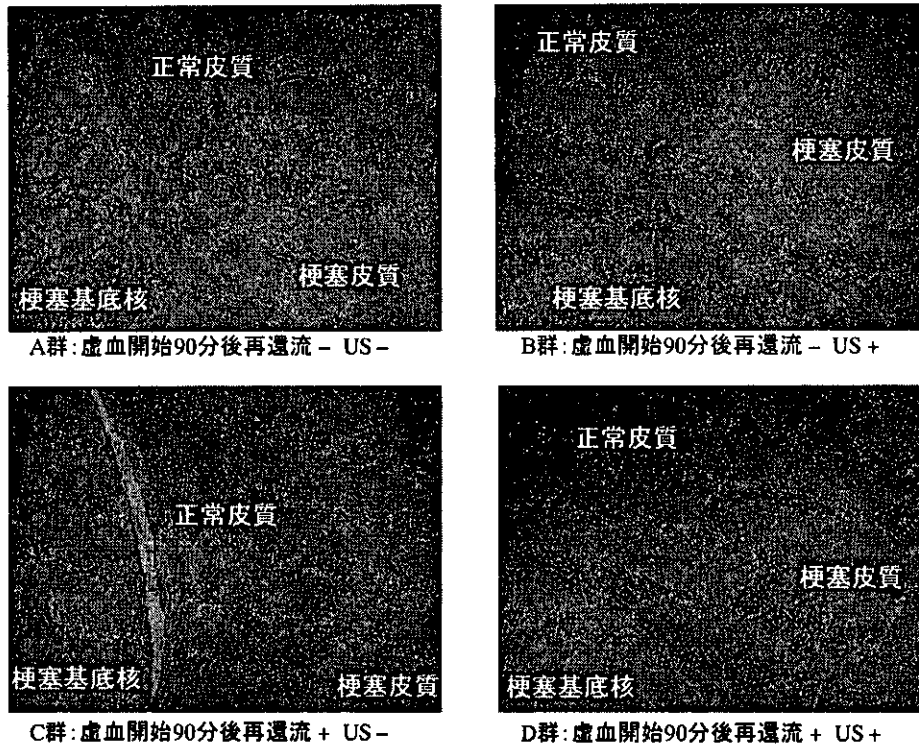


図-5 組織学的損傷の有無

D. 考察

超音波の照射条件を規定する因子として、メカニカルインデックス (Mechanical Index : MI) とサーマルインデックス (Thermal Index: TI) の2つがある。⁶⁾ MIは、低周波数の超音波照射が生体内で起こる cavitation (気泡化) 現象が生じる限界値であり、MI<1であれば生じないとされる。TIは、生体の単位体積あたりの超音波照射による温度上昇を表す。WFUMB (The World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology) では、診断目的の超音波照射での温度上昇は1.5度以内であることを推奨している。⁷⁾

我々が本研究で用いた超音波照射条件は、低周波数かつ低出力の条件を採用している。その理由として、経頭蓋的に超音波を照射

して頭蓋内血栓溶解を施行するためには、低周波数のほうが有利であるからである。しかし、周波数が低くなるにつれ、生体組織に対しての悪影響ともいえる rarefactional pressure が強くなる。言い換えれば、MIが1を超えて、超音波照射に伴う cavitation が発生しやすくなり、組織の障害性が高まる恐れがある。反対に、組織の影響を考慮して周波数を上げていくと、頭蓋の透過性が低下することに加え、TIが上昇して組織内の温度上昇が生じてしまう。

我々が、頭蓋内血栓溶解に併用して照射する超音波の対象としている脳は、特に虚血状態下では、頭蓋内温度の上昇が危惧され、更なる温度上昇の負荷は、好ましくないと考えられる。

また、本研究では、超音波を機械的破壊による血栓溶解に用いているのではなく、血栓溶解剤と併用して用い、超音波の併用により血栓の性状が変わり、血栓溶解剤が血栓の中により浸透しやすくなるというドラッグデリバリーの手段の一つとして用いている。

以上より、我々が選択した 490kHz、 $0.8\text{W}/\text{cm}^2$ という超音波照射条件は虚血下の脳に対しても安全な傾向が示唆された。

E. 結論

今回の検討では、超音波照射の安全性をラットの *in vivo* モデルを用い、超音波照射後の運動機能評価と組織学的評価の 2 点に注目した。その結果、いずれにおいても、本研究における超音波照射条件は安全であることが示唆された。

Reference

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-1587
2. Koizumi et al. *Jpn J Stroke* 1986; 8:1-8
3. Zhang et al. *Brain Research* 1997;766: 83-92
4. Longa et al. *Stroke* 1989;1:84-91.
5. Ishibashi T, Akiyama M, Onoue H, Abe T. Can transcranial ultrasonication increase recanalization flow with tissue plasminogen activator? *Stroke.*

2002;33:1399-1404

6. Hedrick WR, Hykes DL. An overview of thermal and mechanical acoustic output indices. *JDMS* 1993;9:228-235
7. Barnett SB, Ter Haar GR, Ziskin MC, Rott HD, Duck FA, Maeda K. International recommendations and guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound in medicine. *Ultrasound Med Biol.* 2000;26:355-366

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

①. 論文発表

なし

②. 学会発表

1. T. Saguchi, T. Ishibashi, M. Akiyama, H. Onoue, T. Abe, N. Nakayama, K. Nakagawa, H. Furuhashi "Effect of ultrasound on ischemic brain tissue in rats." (3rd international symposium on sonodynamic therapy March 28th, 2002 Fukuoka Univ., Japan)
2. 佐口隆之、石橋敏寛、秋山雅彦、尾上尚志、阿部俊昭、中山尚人、中川清隆、古幡博「ラット虚血脳組織における超音波照射の影響」(第 41 回日本エム・イー学会大会 2002 年 5 月 京都)
3. 佐口隆之、石橋敏寛、秋山雅彦、尾上尚志、阿部俊昭、中山尚人、中川清隆、古幡博「ラット自家血脳塞栓モデルによる

経頭蓋超音波併用の血栓溶解療法の評価」(第 21 回日本脳神経超音波学会
2002 年 5 月 広島)

4. T. Saguchi, T. Ishibashi, H. Furuhashi, M. Akiyama, H. Onoue, Toshiaki Abe
“Evaluation of thrombolysis with transcranial ultrasonication using a rat autologous thrombosis model” (7th Meeting of the European society of neurosonology and cerebral hemodynamics Bern, Switzerland, May, 2002)
5. T. Saguchi, T. Ishibashi, H. Furuhashi, H. Onoue, T. Abe “Evaluation of transcranial ultrasonic thrombolysis. – in-vivo study in a thromboembolic model of rats.” (2nd international symposium on therapeutic ultrasound Seattle, U.S.A., July, 2002)
6. 佐口隆之、石橋敏寛、古幡博、秋山雅彦、尾上尚志、中川清隆、阿部 俊昭「経頭蓋超音波照射を併用した脳血栓溶解療法」(第 61 回日本脳神経外科学会総会 2002 年 10 月 松本)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

分担研究報告書

研究課題：超音波治療用トランスデューサーの基本設計

分担研究者；梅村 晋一郎 (株) 日立製作所 中央研究所 MS 部 主管研究員

研究要旨

脳血栓溶解用超音波(T ビーム)と脳血栓監視用診断超音波(D ビーム)を一本のプロープ内へ格納した複合式プロープの製作に関し、シミュレーション検討の結果、積層構造において実現可能性の高い方式を見出した。また、シュリーレン法による光学的音場観測試験により検討の結果、梗塞部位及び再灌流の治療／観測に必要なビーム偏向がT/D 両ビームについて制御可能なことを確認した。

プロープを患者の頭部に当て塞栓部に向けて T/D 両超音波ビームを照射する場合に障害となる可能性のある頭蓋骨の、形状測定及びにそれを基にしたシミュレーションによる検討の結果、頭蓋骨の厚さとその間に存在する板間層の厚みと周波数の関係を見出した。

A. 研究目的

脳梗塞は本邦死因第3位の脳血管障害の約7割を占め、回復後もしばしば言語障害や麻痺を多く残し、要介護老人原因ともなる。その治療は、主原因である塞栓(血栓)を、発症後数時間以内に溶解することが第一選択であり、その再開通が早ければ早い程、予後は良好と言われている。代表研究者らが、基本技術として、脳血栓溶解を加速する経頭蓋的超音波照射併用法の有効性を *in vitro*, *in vivo* 実験で示している。

本研究は、様々な脳梗塞の病型に対する本脳血栓溶解療法の有用性を探索的に研究するために、臨床適用可能な、次の特徴を有する「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置」を開発することを主目的としている。

- ① 診断/治療用両装置を一体化
- ② 同一プロープで実時間ドプラ断層血流監視と経頭蓋血栓溶解を実現
- ③ 診断/治療用両超音波の自動切換

- ④ 血流状態に合致した血栓溶解剤の最適投与

- ⑤ 再開通状態適応超音波照射制御

基本的コンセプトとして、実時間カラードプラ断層血流監視と経頭蓋血栓溶解とを統合し、脳血流監視による最適治療で、効率的投薬量軽減、及び、副作用抑制を図るフィードバック型治療法を提案するものである。その為に、特に、診断装置と治療装置の結合技術(治療・診断同一プロープ)が必要となる。頭蓋骨の限られた超音波透過ウィンドに対応し、治療用ビーム(T ビーム)及び診断用ビーム(D ビーム)の両トランスデューサーは一体化する。治療用ビーム(T ビーム)は、周波数 500kHz、強度 $0.72\text{W}/\text{cm}^2$ 以下、一方、診断用と治療用両超音波の交互(インターミテント)照射で、診断用ビーム(D ビーム)は、周波数 2MHz 近傍、強度 $0.72\text{W}/\text{cm}^2$ 以下の何れも診断装置の規格内とするが、安全上、限局照射の

必要性が生じた場合に対応すべく、治療用超音波ビームの2次元走査も可能とする。

初年度の開発内容は主に次の2点である。

- (1) T/D 一体型プローブの設計・試作
- (2) 一体化に伴う診断・治療切替システムの設計・試作

開発品の特徴をまとめると次のようになる。

- 1. 治療・診断一体型超音波プローブ
- 2. 治療用ビームの2次元走査

梗塞部位に合せた治療ビームの患部限局照射

- 3. 血流検出機構

カラー/パワードプラによる監視機能

- 4. 薬剤最小投与

血流監視とそのフィードバックループによる薬剤投与指示機能

- 5. 安全性 (TI<2, MI<0.25)

インターミテント方式、表面温度検出・冷却制御機能

このような特徴を持たせるための装置の構成を図1に示す。

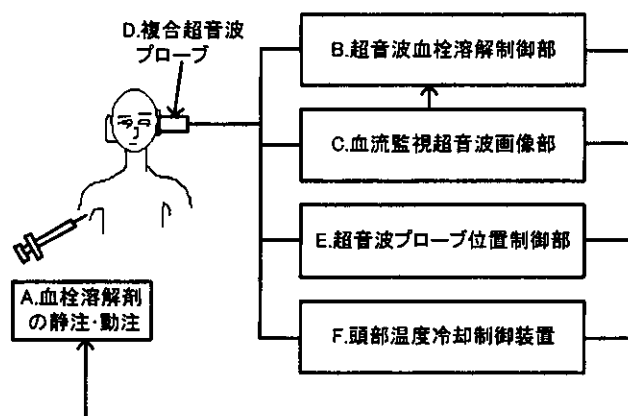


図1 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の構成

本研究では、頭蓋骨を通して脳内血管に超音波を照射する必要がある。頭蓋骨は他の軟部組織に比して音響インピーダンスが

桁外れに異なり、通常、超音波透過度が低い。頭蓋骨の外板と内板の間にある、海綿質よりなる板間層が、無視できる程度の場合とその影響が大きい場合とがある。特に板間層の薄い前者を音響窓と呼ぶ。頭蓋骨には、両こめかみ部分等、通常、数箇所の音響窓がある。本報告でその部分の音響伝達特性を検討した。

本研究の主任研究者らの検討により、血栓溶解に300~800kHz程度の周波数の超音波が適当と考えられ、通常TCD等で診断に用いられる周波数2MHz近辺とは大きく異なり、従来の単一のトランスデューサーでは対応できない。前記の如く頭蓋骨の音響窓は限られており、トランスデューサーのサイズも直径30mm程度の円内に収めるのが適当である。そのため、T/D両ビームの周波数が大幅に異なるトランスデューサーを複合する必要があり、その実現性をシミュレーションにより検討した。

本研究において分担研究者窪田らが試作した、上記複合プローブの要素となるT,D各々の要素トランスデューサーの、電子的に制御されたビーム偏向状態での水中における音場特性を、光学的に観測し動作を検討した。

本報告では以下、プローブは探触子と同義とし、トランスデューサーは電気音響変換器、振動子はそれを構成する部品要素の意味で用い、"診断"を"D" (Diagnostic)、"治療"を"T" (Therapeutic)と略称し、"治療及び診断"を"T/D"とし、"Tビーム"は"治療超音波ビーム"、また、"Dビーム"は"診断超音波ビーム"を夫々あらわす。

B. 研究方法

1. 頭蓋骨の超音波透過特性に関するシミュレーション検討

治療用、診断用の 500kHz から 2MHz という周波数範囲において、超音波の波長は、頭蓋骨の構造の寸法（具体的には、板間層中の穴のサイズなど）とオーダーが同程度である。よって、頭蓋骨の超音波透過特性を検討するには、頭蓋骨内の構造まで、考慮に入れる必要がある。今回骨の超音波透過特性を検討するのに、時間分解有限差分法シミュレータ PZFlex を使い、その有効性の検討と、骨内の超音波伝播のメカニズムに関する検討を行った。

時間領域有限要素 (FDTD) 法は、空間方向及び時間方向に差分した波動方程式を解く方法である。モデルが 2次元の場合、波動方程式としては、

$$\frac{\partial(V_x, V_y, P)}{\partial t} = \left(-\frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x}, -\frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial y}, -K \left(\frac{\partial V_x}{\partial x} + \frac{\partial V_y}{\partial y} \right) \right)$$

を扱う。特に FDTD 法は、吸収の境界条件との組み合わせ可能なことがその大きな特徴である。他の計算方法では、エネルギーの出入りが無いとみなせる広い範囲を計算の対象領域とする必要があったが、FDTD 法では、吸収の境界条件を用いることで、関心領域だけに計算対象を限定することが可能である。そのため、有限要素法や、境界要素法に比べ、モデル化の容易さと、演算時間の節約の両立が可能である。骨のモデル化は、図 2 に示す様な、実際の頭蓋骨の形状測定結果に基づいた。



図 2 モデルに用いた頭蓋骨

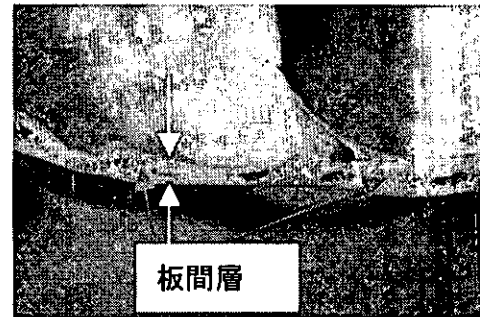


図 3 モデルに用いた頭蓋骨の断面図 (板間層がある場合)

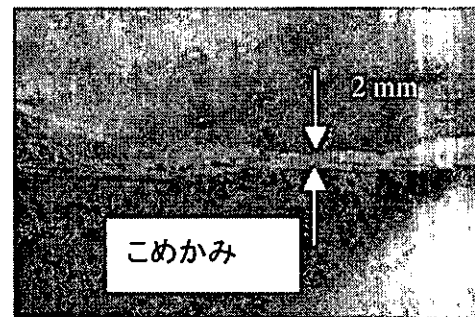


図 4 モデルに用いた頭蓋骨の断面図 (板間層が無い場合)

頭蓋骨は、図 3、4 のように場所によって厚さ、形状が異なり、板間層がある場合と板間層が無い場合で、超音波の透過率の周波数特性が大きく異なることが予想される。そこで板間層がある場合と無い場合の両方のケースに関してモデルを作りシミュレーションを行なった。板間層が無い部位は均質な厚さ 2mm の骨。板間層が有る場合は、全体で 4mm、板間層 2mm。穴の大きさは平均