

次に、前記プローブのトランスジューサである振動子部分を、頭蓋骨の限定された音響ウィンドを有効に活用するため、T/D両ビームでこのウィンドを共用する積層型振動子を検討した。

シミュレーションによる検討は、梅村の報告を参照されたい。

製造方法に関し、佐々木分担研究者の検討結果を次に示す。

1. 目的

以下の3点を調査した。

- ① 本開発探触子の開発にあたり、HMSCで振動板の成形加工
- ② 振動子のカットから組立、調整が可能かどうか。
- ③ T用の3.3mm厚さのカットは当社にとって初めての経験であり、カット加工をどの様にすれば可能となるのか。

2. 製造法に関する検討

(1) 日立メディコでの製作メリット

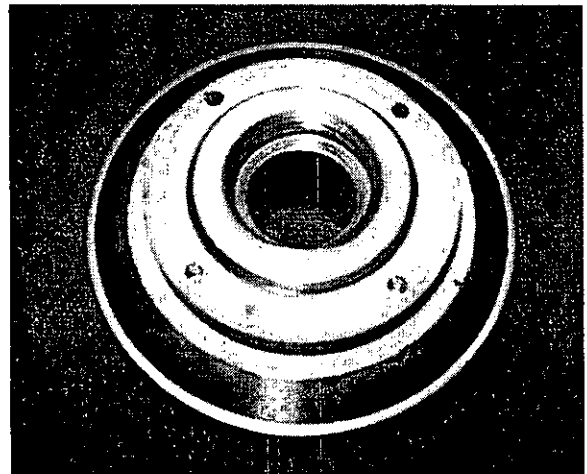
- ① 探触子の開発にはノウハウが多くあり、各製造工程でシミュレーションされた指向特性と実際の特性差を最小に抑えるノウハウが必要である。
- ② PZTを粉の状態から作り上げる能力がある。
- ③ 振動子素子間の電氣的/音響的なクロストークをminimumにするノウハウを有している。

(2) Therapy 振動子のカットについて

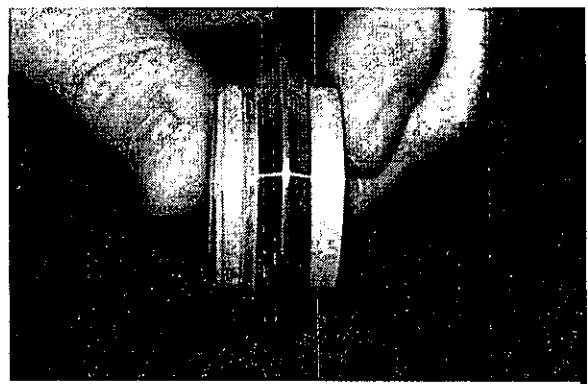
シリコンウエハカット用のカッターを応用する。

厚さ $t=3\text{mm}$ (500KHz) のPZTをカットする技術の蓄積

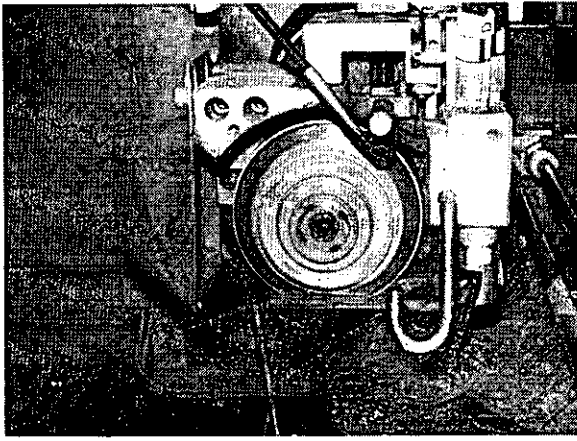
1. 新 Blade の設計 (DISCO社に製作依頼)
2. 回転速度、送り速度、歯の深さ、歯の幅(w)等の検討が必要
3. 正確に 500kHz を発生させるために PZT 焼結時の縮みなどを検討する必要あり。
4. 最大効率を得るための w/t の設計が必要



フランジに装着した Blade (側面)



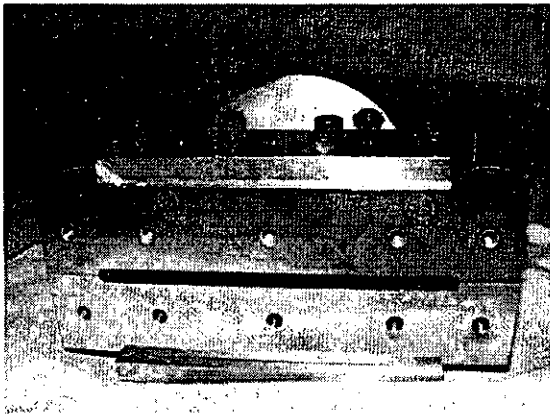
フランジに装着した Blade (正面)



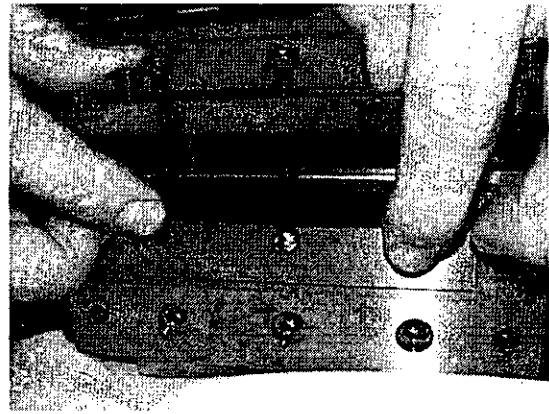
ダイシング装置に装着した状態の Blade

(3) 押出し成型治具の開発

- (a) 粉を練った後、押出し成形し、厚さ3~5mmのPZT板を作る。
- (b) 焼き成型後のPZT厚さを3.3mmにする押出し成型型の設計
- (c) 新規に板成型型治具の開発が必要



成型治具



成型治具 (部分拡大)

2. 開発の問題点と解決方法

(ア) 厚み3.5mmのカット用 Blade の歯厚により性能が決まる。

- ① 可能な限り細い歯を使用する。
- (イ) 500KHz 用の加工は技術的に開発

可能である

- ① 焼結による縮み分の補正をカットアンドトライし、実測値で500kHzの性能を出す必要がある。

結論

上記治具の開発により、日立メディコにおいて特殊用途の探触子開発は可能であると判断された。

-以上-

試作装置の外観を次図 11～図 14 に示す。

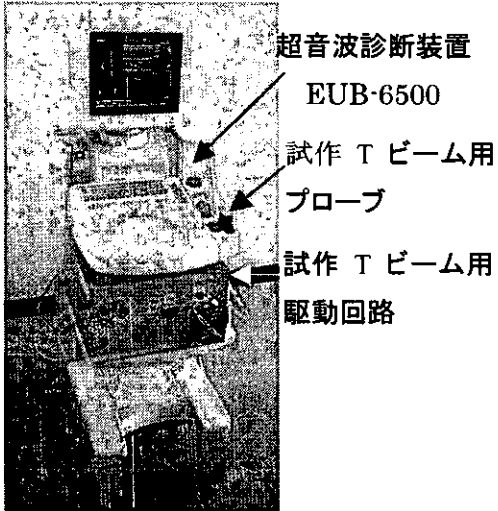


図 11 試作装置の外観

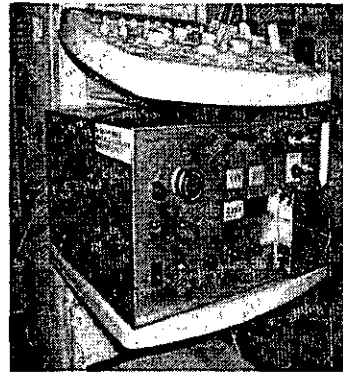


図 13 試作装置外観
(治療ビーム駆動回路部拡大)



試作 T ビーム用
プローブ

図 12 試作装置外観
(治療ビーム用プローブ拡大)

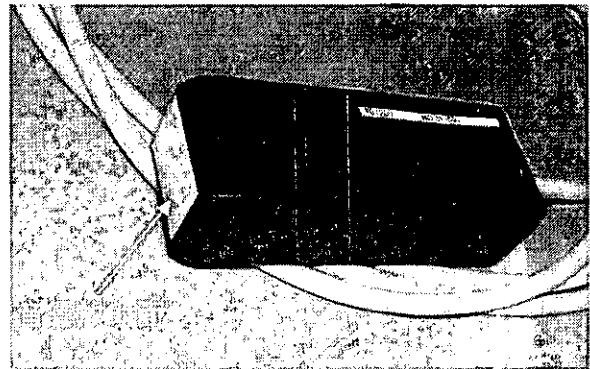


図 14 試作セクタ型超音波探触子外観

図 15 は、治療超音波送波アンプの 1 チャンネルの連続波出力波形である。40Vpp 以上の振幅が確認された。

入力
矩形波

出力
波形

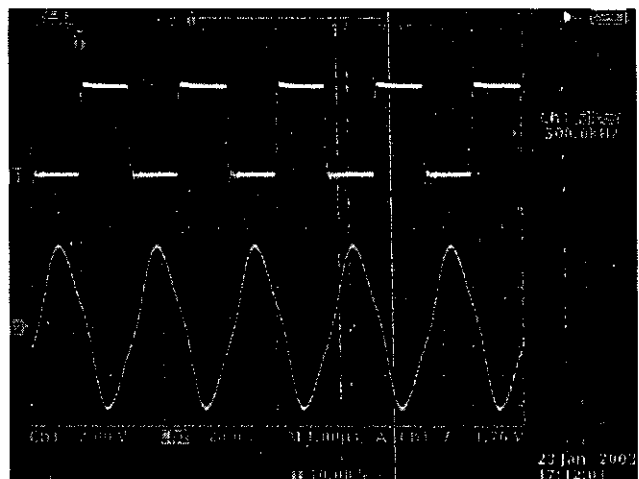


図 15 T ビーム用アンプ 出力回路の出力波形
(ダミー負荷 1kΩ)

プローブの冷却保持機構の試設計結果を
図 16～図 22 に示す。

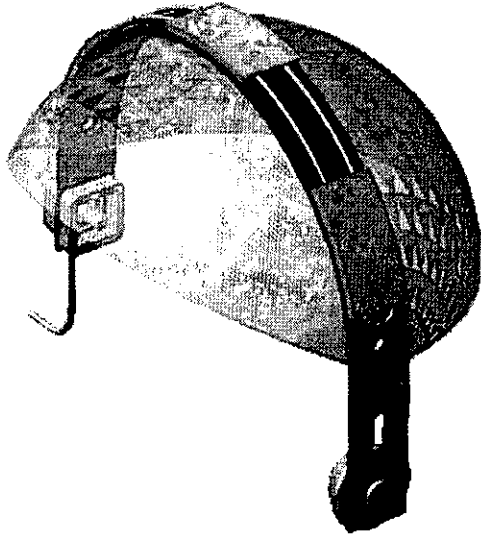


図 16 プローブ冷却保持機構の構
想

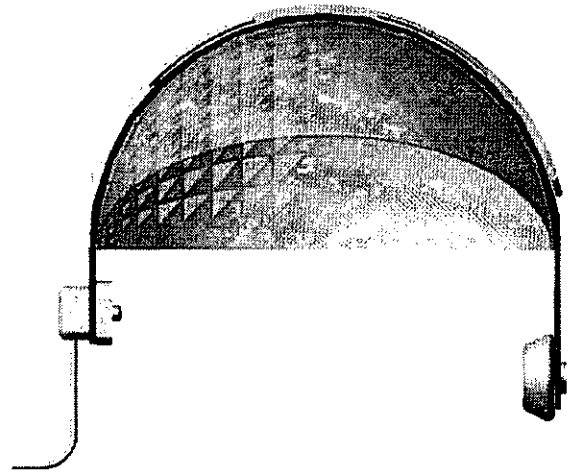


図 18 プローブ冷却保持機構の構想 (背面図)

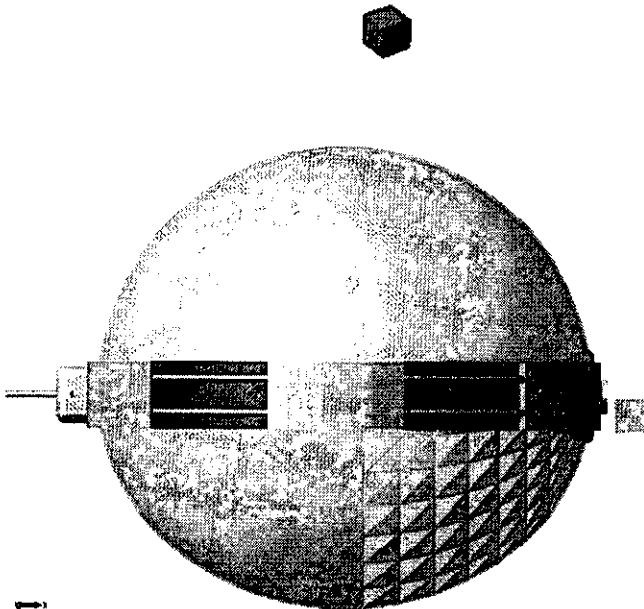


図 17 プローブ冷却保持機構の構想 (上面図)

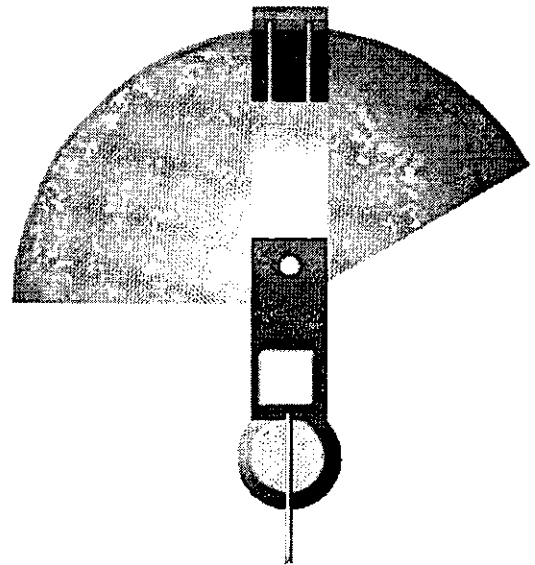


図 19 プローブ冷却保持機構の構想
(左側面図)

これらは、三次元 CAD(Computer Aided Design)の結果であるが、表示画面上でのその表示ウィンドの例を図 23 に示す。

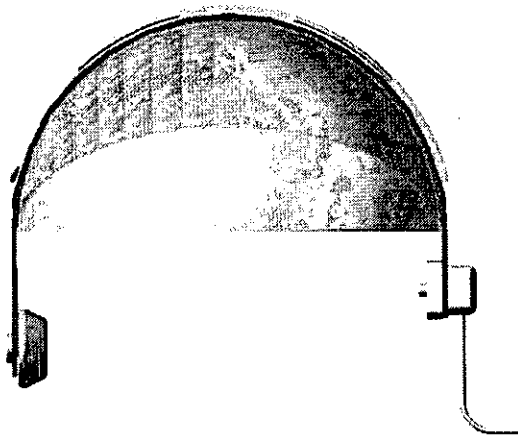


図 20 プローブ冷却保持機構の構想
(正面図)

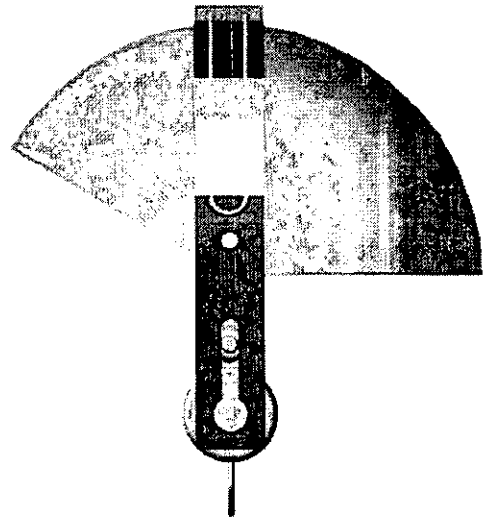


図 22 プローブ冷却保持機構構想
(右側面図)

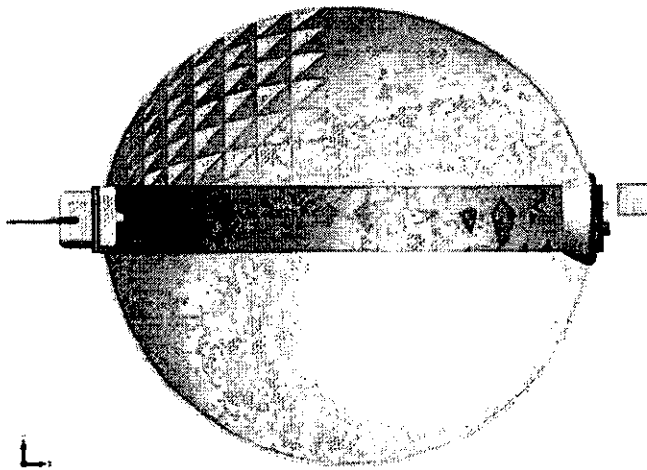


図 21 プローブ冷却保持機構の構想 (下面図)

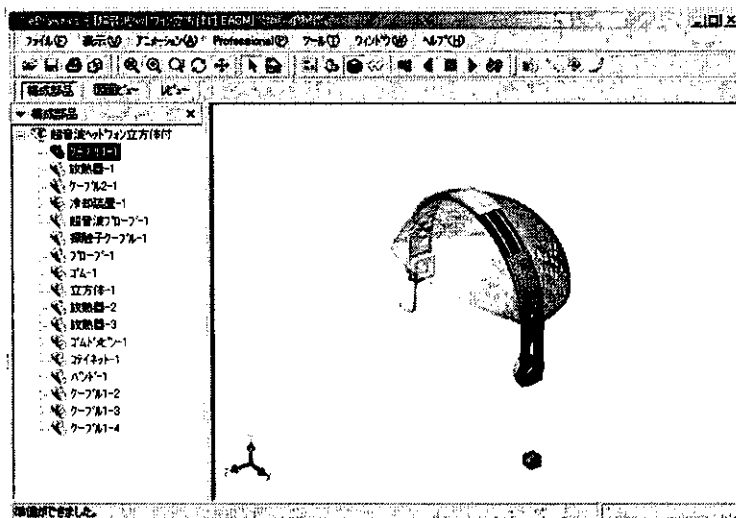


図 23 プローブ冷却保持機構の構想 3D-CAD
(Solid-Works e-Drawings による PC 表示例)

試作した T ビーム送波アンプの外観を図
24 及び図 25 に示す。

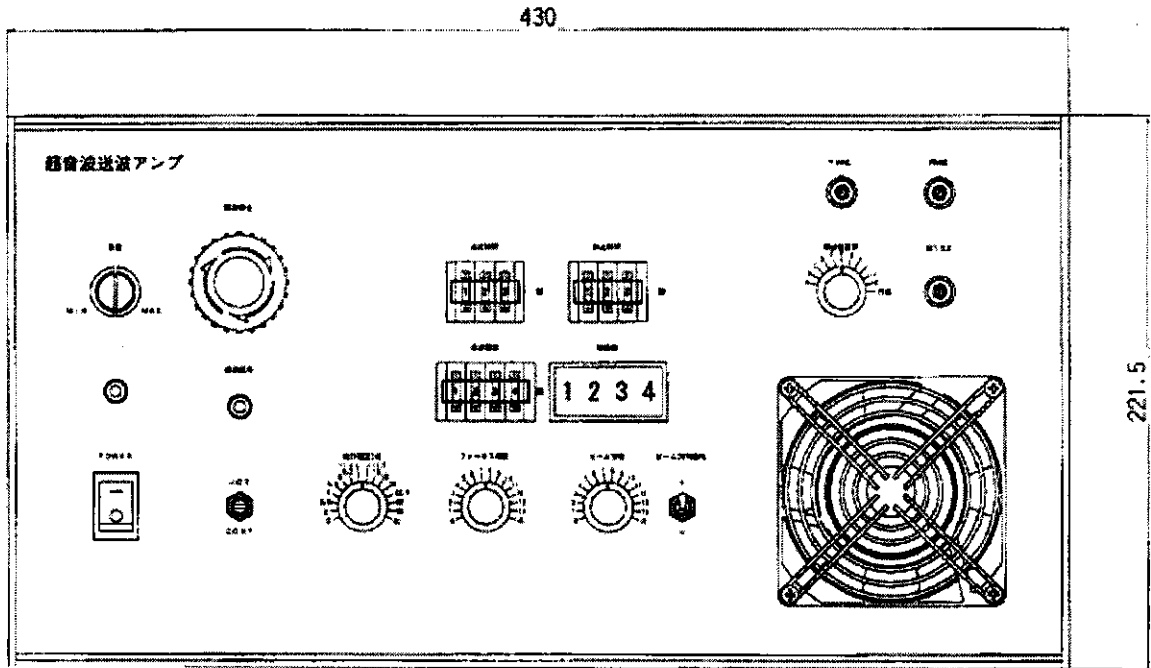


図 24 T ビーム送波アンプ正面図

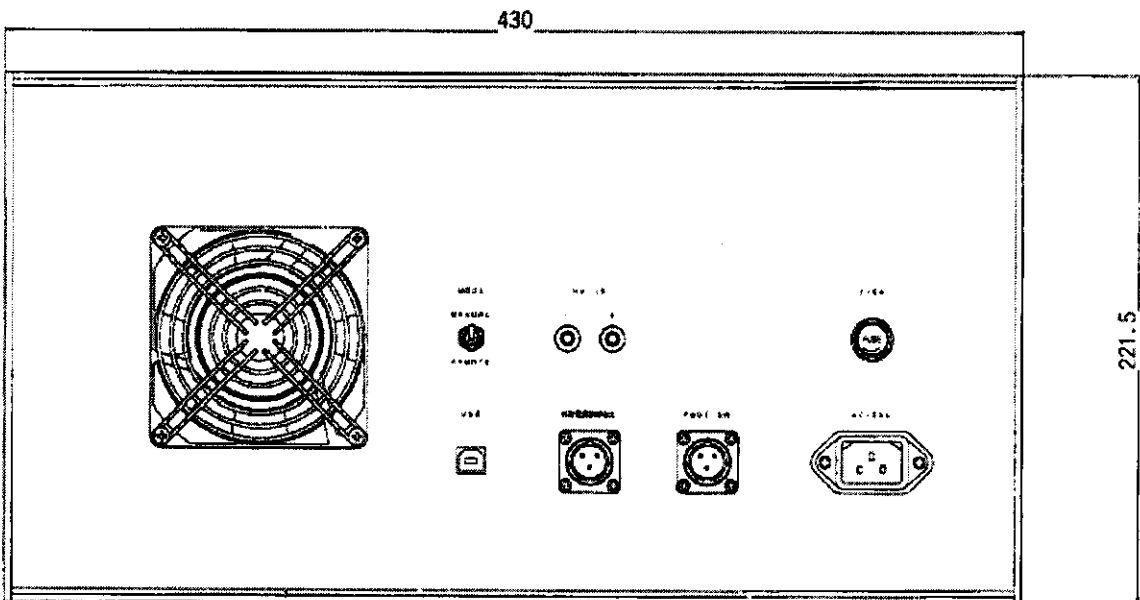


図 25 T ビーム送波アンプ裏面図

試作した T ビーム送波アンプ用ソフトウ
ェアの試作結果の仕様を、表 8 に示す。

表 8 ソフトウェア試作結果仕様

超音波送波アンブアプリケーションソフト仕様

(概要)

- (1) フォーカス計算ソフトを用意し、計算結果ファイルを出力する。
- (2) 設定用ソフトを用意し、計算結果ファイルを読みこみ、FLASH へ書き込みする。

(詳細)

- (1) フォーカス計算ソフトを用意し、計算結果ファイルを出力する。

周波数、Focus 深度、ビームアドレス、素子数に応じたフォーカス計算を行い、フォーカス設定用メモリである FlashMemory の下位アドレスから上位アドレスに対応する数値データを計算結果ファイルカンマ区切りテキスト (csv フォーマット) または、バイナリーファイルなどで出力する。

- (2) 設定用ソフトを用意し、計算結果ファイルを読みこみ、FLASH へ書き込みする。

- ① FLASH のアドレス領域を確保 (USB に割り当てておく)
- ② 設定用ソフトは、上記 計算結果ファイルを”ドラッグドロップ”や、”ファイルメニュー”開く”ファイル名”など読みこむ。
- ③ フォーカス Flash 転送用データの作成
 - ・上記読みこんだフォーカスデータを Flash メモリ用バイナリーフォーマットへ変換する。
 - ・上記②のバイナリーファイルに FLASH 制御用コード (書き込み開始モードや、書き込み終了モード) をヘッダー、フッターとして連結させる。
- ④ 上記③のフォーカス Flash 転送用データを FLASH のアドレス領域へ書きこむ。
- ⑤ 上記①の領域を開放し、終了する。

以上

以上の要素試作品を組み合わせたのが、前記の図 11 に示したものである。この組合

せにより、T ビーム D ビーム同期及び全体制御法に関し、超音波診断装置に D ビーム送波同期信号出力の、また、治療超音波送波アンプに T ビーム送波同期入力、夫々機能を備える試験検討を行った。その結果、両者を時分割に同期して走査可能なことが確認された。同じシステムで超音波の発信動作状態を、水中超音波ビームのシュリーレン法により光学的に観測した結果は、分担研究者梅村らの報告を参照されたい。

本システムの D ビームによる脳内血流の描出性能に対し、慈恵医大脳神経内科井口医師による評価の結果、中大脳動脈の描出等、必要最小限の性能は確保されたが、更なる性能向上を促された。

D. 考察

ローブを最終的に頭部に装着可能なように作る必要がある。

(1) プローブの検討

前章の、T ビーム及び D ビーム各々の要素トランスジューサを複合した T/D 複合ブ

T/D 並置複合型超音波探触子の試設計結果の仕様を表 9 に示す。

表 9 T/D 並置複合型超音波探触子仕様

- 2-5 Dビーム用
 - 2-5-1) チャンネル数 : 64 CH
 - 2-5-2) 素子長さ : 14 mm
 - 2-5-3) ピッチ : 0.2 mm
 - 2-5-4) 素子幅 : 0.145 mm
 - 2-5-5) 溝幅 : 0.055 mm
 - 2-5-6) 放射面極性 : マイナス
 - 2-5-7) 振動子 : PZT 振動子
 - 2-5-8) 整合層 : 2 層
- 2-6 Tビーム用
 - 2-6-1) チャンネル数 : 32 ch (Dビームの左右に、片側16chづつ配置のこと)
 - 2-6-2) 素子長さ : 20 mm
 - 2-6-3) ピッチ : 0.6 mm
 - 2-6-4) 素子幅 : 0.5 mm
 - 2-6-5) 溝幅 : 0.1 mm
 - 2-6-6) 放射面極性 : マイナス
 - 2-6-7) 振動子 : PZT 振動子
 - 2-6-8) 整合層 : 2 層
- 2-7 音響レンズ
 - 2-7-1) 音響レンズ曲率 : 42.5 R (Dビーム部のみフォーカス)

番 号	項 目	規 格	測定回路図	測定方法
D ビ ム 用	3-1	超音波周波数 (fc)	2.00 MHz ± 1.5%	ZDE10043B ZDE20022
	3-2	比帯域幅 (FB)	60.0% 以上	ZDE10043B ZDE20022
	3-3	ハ ⁰ 幅 (PW)	-20dB	
	3-4	感 度 (SV)	測定値 偏差 = (最大値-最小値) ≤ 4.0 dB	ZDE10043B ZDE20025A
	3-5	静電容量	測定値 偏差 = (最大値-最小値) ≤ 50 pF	ZDE10090B ZDE20043A
	3-6	絶 縁	端子間 DC 250V、5 MΩ 以上 対アース間 DC 500V、5 MΩ 以上	ZDE10049B ZDE20045A ZDE10049B ZDE20045A
T ビ ム 用	3-7	超音波周波数 (fc)	0.70 MHz ± 1.5%	ZDE10043B ZDE20022
	3-8	比帯域幅 (FB)	50.0% ± 10%	ZDE10043B ZDE20022
	3-9	ハ ⁰ 幅 (PW)	-20dB	
	3-10	感 度 (SV)	測定値 偏差 = (最大値-最小値) ≤ 4.0 dB	ZDE10043B ZDE20025A
	3-11	静電容量	測定値 偏差 = (最大値-最小値) ≤ 50 pF	ZDE10090B ZDE20043A
	3-12	絶 縁	端子間 DC 250V、5 MΩ 以上 対アース間 DC 500V、5 MΩ 以上	ZDE10049B ZDE20045A ZDE10049B ZDE20045A

同じく T/D 並置複合型超音波探触子のヘッド部の外形を図 26 に示す。

D ビームアレイを挟んで両側に配置した T ビーム用を若干大きくしてある。

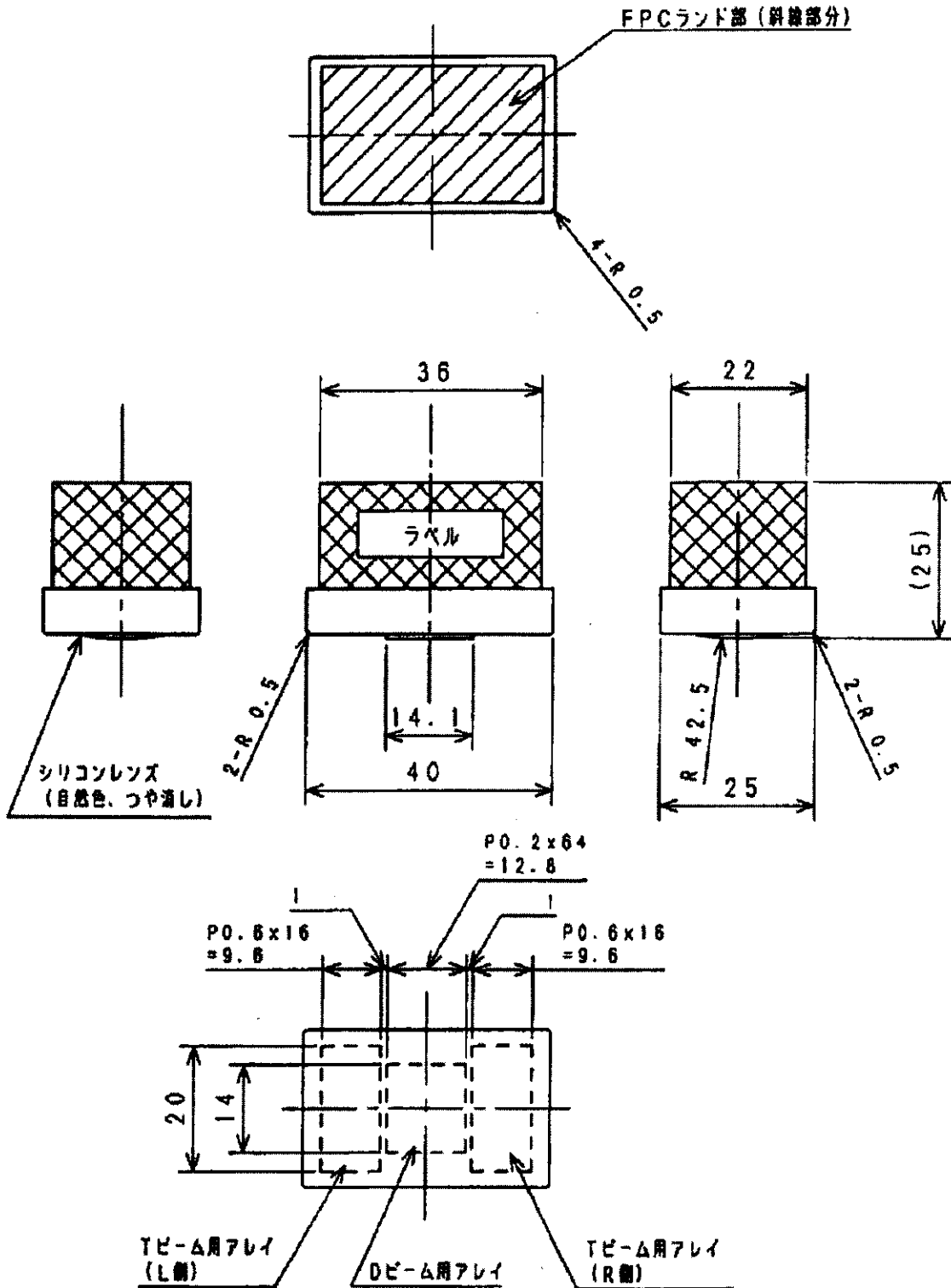


図 26 T/D 並置複合型超音波探触子の試設計

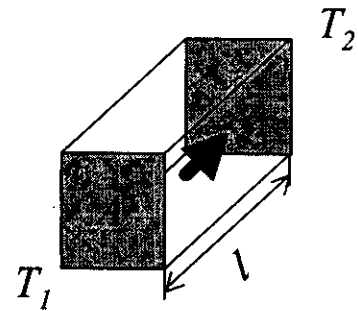
この複合プローブでは、全体の外形が40mm×25mm、対角で5cm弱と大型化している。並置型を採用する場合は、T, D同サイズのもの各1個を並べて配置する構造がbetterと思われる。この構造のメリットは確実に実現可能という点である。

一方、シミュレーション検討した積層型構造は限られた音響ウィンドを有効に活用し最大の感度を得る可能性がある点で、双方の利害得失が相反拮抗することから、両タイプ共試作による検討を進めるべきであると言える。

以上、本研究で、経頭蓋カラードブラ断層装置に治療用超音波駆動系を結合させたプロトタイプシステムを組み上げ、その診断/治療切換調節能力、パワー制御などの基本特性を調査し、目的に対し必要な能力を確認した。本システムのDビームによる脳内血流の描出性能評価の結果から、更なる性能向上が必要なことがわかり、分担研究者佐々木から改善を約束している。次年度試作において改善の見通しである。

(2) プローブ放熱・保持機構

放熱の程度は熱伝導の良さによって決まる。単位時間当たりの熱伝導量は図27の式によって表され、熱伝導率と断面積と温度差とに比例し、伝導距離(長さ)に反比例する。即ち、発熱体としてのトランスジューサと、放熱器との間は熱伝導率の高く太い材料で短くつなぐのが良い。その観点から見直して再設計した、放熱保持機構を図28及び図29に示す。



$$Q = \lambda \cdot \frac{A}{l} (T_1 - T_2)$$

Q: 伝熱量 (W)
 λ : 熱伝導率 (W/m/K)
 A: 断面積 (m²)
 l: 長さ (m)
 T₁, T₂: 温度 (K)

図27 熱伝導の原理

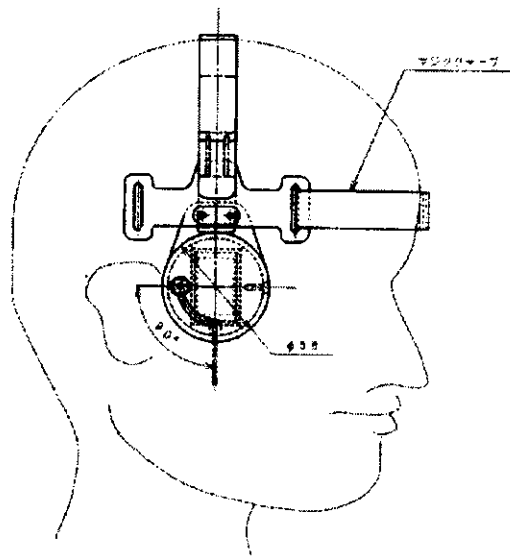


図28 プローブ放熱保持機構2 (側面)

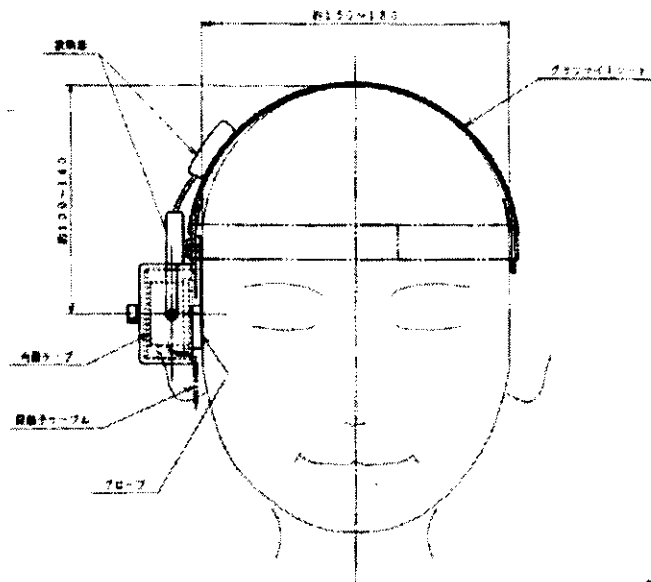


図 29 プローブ放熱保持機構 2 (正面)

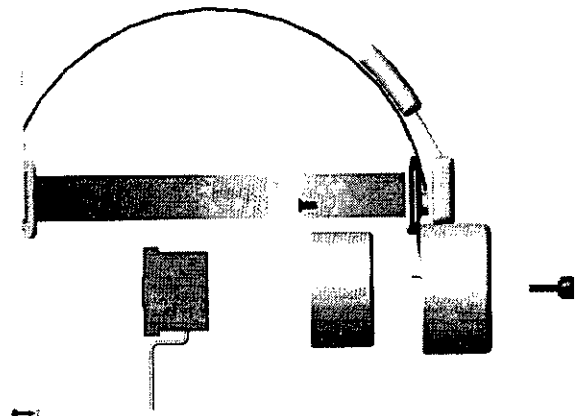


図 31 3D-CAD 結果(分解表示)(裏面)

さらに、3次元 CAD により表現した結果を図 30～図 39 に示す。その内、図 30～32 に、探触子及び回転保持機構を分解して表示した

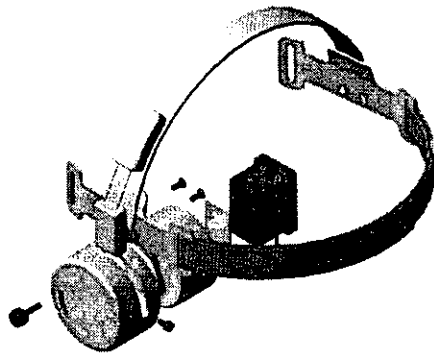


図 30 3D-CAD 結果(分解表示)斜視図

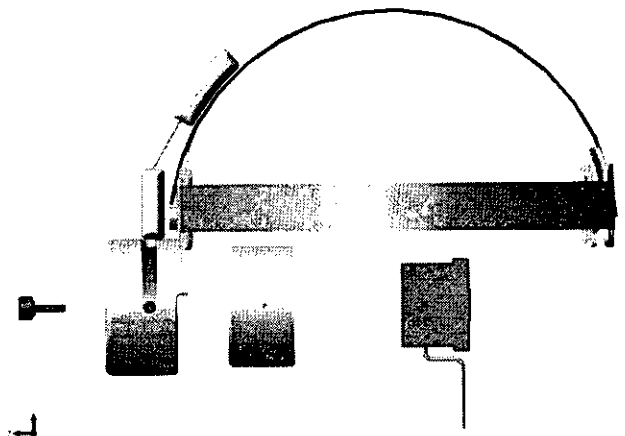


図 32 3D-CAD 結果(分解表示)正面図

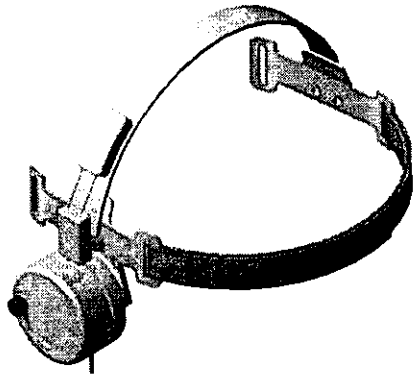


图 33 3D-CAD 结果斜视图

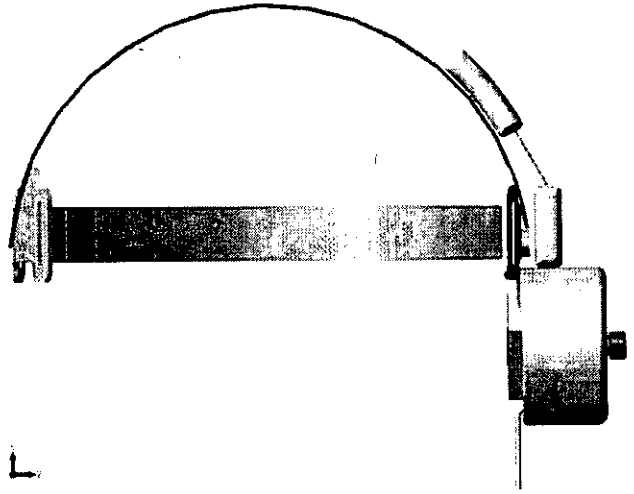


图 34 3D-CAD 结果(分解表示) (裏面)

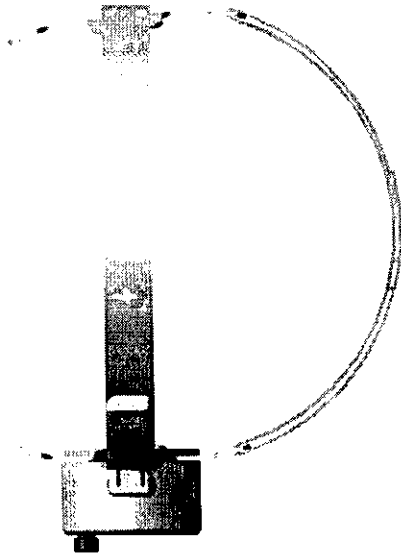


图 35 3D-CAD 结果上面图

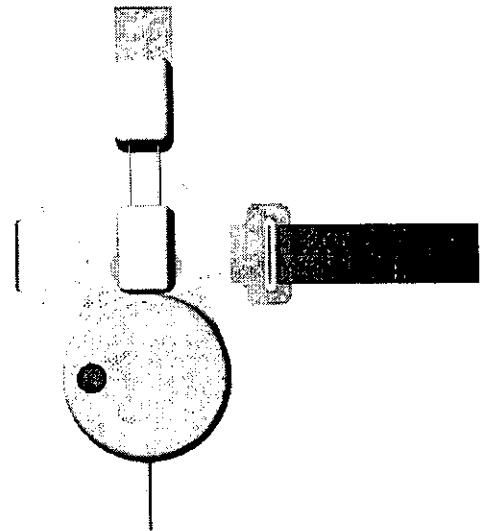


图 36 3D-CAD 结果右侧面图

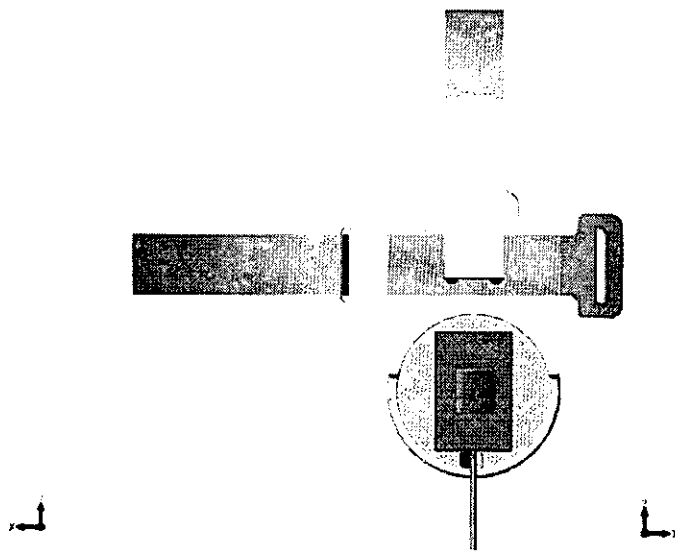


図 37 3D-CAD 結果左側面図

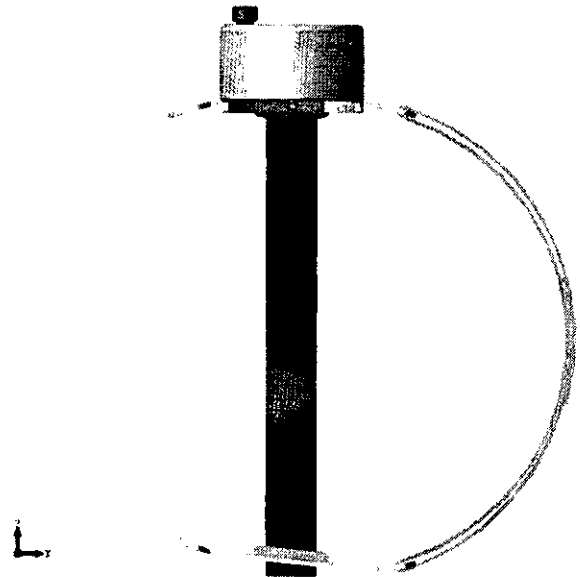


図 38 3D-CAD 結果（下面図）

以上の考察から、プローブを患者の頭部に当て、塞栓部に向けてプローブ位置を制御する三次元制御部及び標的化ソフトウェアに関し、プローブ保持機構の3次元CADによる検討、及び、T/D 両ビームの走査試験による検討の結果、両ビームを断面内で $\pm 45^\circ$ 内の任意方向に走査可能なことが確認された。一方、冷却機能と断面以外の方向への走査機能と合せ、頭部装着性の面で継続して検討が必要ながわかった。次年度、モックアップ検討を経て、試作に移行の見通しである。

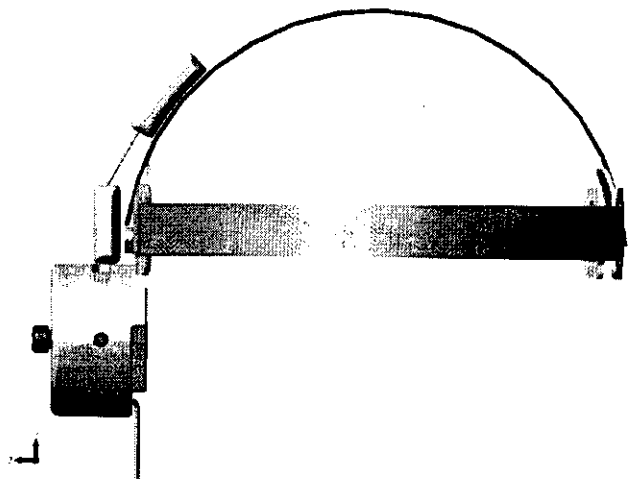


図 39 3D-CAD 結果正面図

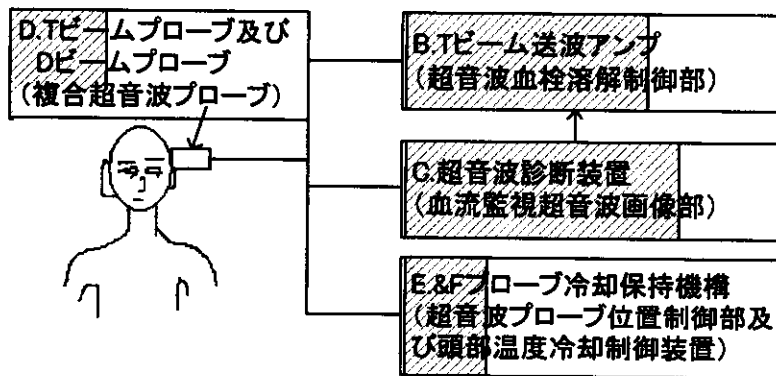


図 40 初年度の実施結果

初年度実施個所を図40に、最終目標に対する比率をハッチングにより示す。図1のAは次年度の検討課題。D～Fが次年度に新規試作実施、残りのB及びCが改良実施の、夫々予定個所である。

E. 結論

(1) 診断・治療一体化プローブの設計・試作

カラー Doppler 断層用の超音波プローブの振動子配列と治療用低周波数超音波振動子を一体化する振動子配列および形状について、様々なバリエーションを仮定し、その形成音場分布を評価因子とするコンピュータシミュレーションを行った。

その結果、一体型の実用的可能性を見出し、また、画像分解能の適切な経頭蓋超音波カラー Doppler 機能を有する治療用プローブの試作により、臨床適用に向けての課題を抽出し対策を立案した。試作プローブの音場を変形シュリーレン法で確認し、所期の目的を達成したことを示した。

以上の、要素試作、及び、並置型積層型双方につきシミュレーションによる夫々検討の結果、双方の利害得失が相反拮抗することから、両タイプ共試作による検討が必要である。

また、D ビームにおいて試験検討の結果、梗塞部位及び再灌流の迅速な判定に、前年度購入の超音波装置をより高感度化する性能向上が必要である。

(2) 診断・治療切換システムの設計・試作

経頭蓋カラー Doppler 断層装置の一部を変更し、治療用超音波駆動系を結合させたプロトタイプシステムを組み上げた。その診断／治療切換調節能力、パワー制御などの基本特性を調査し、目的にあった有効な能力の発揮できることを確認した。

T ビーム D ビーム同期及び全体制御法に関し、超音波診断装置に D ビーム送波同期信号出力の、また、治療超音波送波アン

に T ビーム送波同期入力、夫々機能を備える試験検討の結果、両者を時分割に同期して走査可能なことが確認された。

まとめ

診断用超音波と治療用超音波とを一体化した「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置」を開発する第一段として、基礎技術に十分な見通しを得た（特許 2 件申請）。

本年度の成果によって、次年度は臨床適用可能な経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の完成へと展開する基礎が形成された。

D. 健康危険情報

本研究にて開発の対象とした超音波は診断レベルであり、基本的に安全の範囲内と考えられるが、診断レベルの規格との対比における実際の効果確認は今後実施して行くべき課題である。

E. 研究発表

- ① 論文発表：本開発の構想につき、論文執筆を準備中である。
- ② 学会発表：本研究の構想及び基礎実験の結果につき、発表準備中である。

F. 知的財産権の出願・登録状況

- (ア) 特許取得：特願 2003-024252「超音波プローブ及び超音波装置」
- (イ) 実用新案登録：なし
- (ウ) その他：なし

Ⅲ. 資 料

超音波による中枢神経系への遺伝子導入

○中山 尚人^{1,3} 古幡 博¹ 馬目 佳信² 中山 淑³

東京慈恵会医科大学ME研究室¹, 微生物学講座第一²

上智大学理工学部電気電子工学科³

Transduction of DNA plasmid by ultrasound into central nervous system

N.Nakayama^{1,3} H.Fruhata¹ Y.Manome² K.Nakayama³

¹ME Lab., ²Dept. of Microbiology, Jikei Univ. School of Med., Tokyo, Japan.

³Dept. of Electrical and Electronic Eng., Sophia Univ., Tokyo, Japan.

背景、目的：遺伝子導入効率の問題から、臨床治療研究の多くはウイルスベクターを用いることが多い。しかしウイルスベクターでは、ウイルス由来のタンパク質も導入遺伝子と共に発現してしまい、細胞変性効果や発癌、免疫学的反応の誘発など潜在的な危険性が指摘されている。そこで我々は非ウイルスベクターとして DNA のみからなるプラスミドを用い、超音波で加速しターゲットとなる細胞中に導入する音響ベクター法による遺伝子導入の可能性について検討した。

実験方法：導入する遺伝子として、pSV- β galactosidase (Promega 社) プラスミドを使用した。プラスミドはアルカリブレップ・セシウム遠心法にて精製した。対象には中枢神経系を選び、器官培養法にて培養した初代マウス脳組織スライスを用いた。生後7日目までの新生児マウスから大脳をマイクロスライサー(D.S.K)にて薄切、インナーディッシュ(Millipore)に乗せて、37℃のインキュベーター内で4週間培養し使用した。このスライスに超音波遺伝子導入装置(RICH-MAR, #Sonitron-1000)を使って遺伝子導入を行った。遺伝子導入は内径14mm、高さ13mmの円筒の底に薄膜を張った特性容器内で行った。底に超音波吸収剤を敷いた水槽に水を満たし、200 μ g/mlのプラスミド溶液を加えた特性容器を水面に固定し、その中にスライスをインナーディッシュごと移して、超音波照射を行った(図1参照)。超音波の照射条件は1.0MHz, 0.1~

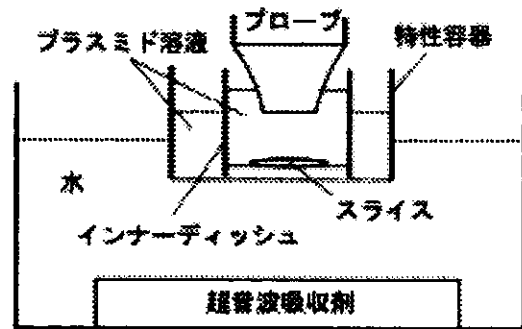


図1、実験装置

2.0w/cm², 連続波およびパルス波とし、20~60秒間照射した。照射を終えたスライスはインキュベーター内で引き続き培養した。超音波照射3日後に2%パラホルムアルデヒドで10分間固定し、PBSで3回洗浄した後、X-Gal染色を行った。スライス内の神経細胞の生死判定には、Propidium Iodide(2 μ M)を用いた。

結果：初代マウス脳組織スライスに音響ベクターにて導入された β -galactosidaseの酵素活性が認められた。超音波のみでは対照と比較して、スライスに細胞死の誘導は認められず、この条件での遺伝子導入は細胞障害性は高くないことも判明した。

考察：本実験の超音波照射条件でマウス脳組織スライスに対して超音波遺伝子導入が可能であることが確かめられた。しかし遺伝子の導入効率はアデノウイルスベクターに比べてまだ低いため、今後照射条件の最適化等が必要であると思われる。

超音波によるヒト血液凝固時間に対する影響検討

○ 中川清隆¹⁾²⁾ 中山尚人¹⁾⁴⁾ 佐口隆之¹⁾³⁾ 古幡博¹⁾

東京慈恵会医科大学 ME 研究室¹ 麻酔科学講座² 脳神経外科学講座³

上智大学 理工学部電気電子工学科⁴

Ultrasonic Effect on The Coagulation Time: Experimental Study on Human Blood

Kiyotaka NAKAGAWA^{1,2}, Naoto NAKAYAMA^{1,4}, Takayuki SAGUCHI^{1,3}, Hiroshi FURUHATA¹

ME Laboratory¹, Department of Anesthesiology², Department of y Neurosonology³

Jikei University School of Medicine

Department of Electrical and Electronics Engineering, Faculty of Science and Technology

Sophia University⁴

【背景と目的】

急性虚血性脳発作の発症早期における急速血流再開通法として経頭蓋的超音波照射血栓溶解法を開発中である。この方法では塞栓部だけでなく虚血部血流停止領域全体の血液にも照射されるため、その際の血液凝固系活性に与える超音波の影響を評価する必要がある。強力超音波では溶血が生じ、超音波 shear stress では血小板凝集が亢進する恐れがある。未だ充分には凝血学的視点からの検討がないので、低出力の超音波が血液の凝集能に与える影響について実験的検討を行った。

【方法】

対象：男性健常成人 6 例。被験者に遺伝的血液疾患の有無、抗血液凝固薬の内服歴を問診した後、11ml の採血を行った。採取した血液 4 ml は本測定に用いた。残り 7 ml の血液は血算及び凝固系検査を行い、同時に行った出血時間測定とともに、血液凝固系に異常のある被験者を除外するためのスクリーニングに用いた。

超音波照射：採取した血液を恒温槽内に設置した 2 つの容器に 2ml ずつ分注し、直ちに流動パラフィンにて空気との接触を遮断。同パラフィンを介して一方に超音波を 4 分間照射し、もう一方には超音波を照射せずコントロールとした (Fig. 1)。

超音波照射条件は $0.5\text{W}/\text{cm}^2$ 、500kHz、連続正弦波、プローブ径 10Φ とした。

血液凝固時間測定：超音波照射後、直ちにヘモスコープ社製スロンブエラストグラフを用い測定した。

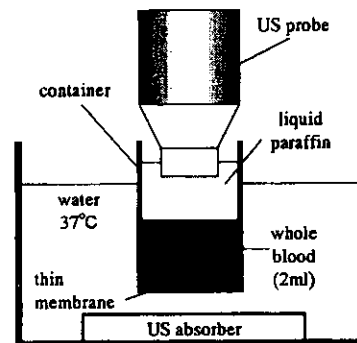


Fig1. Shams of Experiment

本実験は、東京慈恵会医科大学倫理委員会の審査を経て行った。

【結果】

血液凝固時間は、照射群 12.25 ± 2.23 分 (mean \pm SD)、非照射群 11.44 ± 0.97 分であった。両群間に有意差を認めなかった。 ($p=0.2998$)

【結語】

本実験により本超音波照射条件では全血の凝固時間には影響を与えないことが示唆された。即ち、開発中の経頭蓋超音波脳血栓溶解法における上述の超音波条件は虚血時の血液に凝血学的副作用を与えないことが示された。

ラット虚血脳組織における超音波照射の影響

○佐口 隆之¹⁾ 石橋 敏寛¹⁾ 古幡 博²⁾ 秋山 雅彦¹⁾
中川 清隆³⁾ 中山 尚人⁴⁾ 尾上 尚志¹⁾ 阿部 俊昭¹⁾

東京慈恵会医科大学 脳神経外科¹⁾

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²⁾

東京慈恵会医科大学 麻酔科³⁾

上智大学 理工学部 電気電子工学科⁴⁾

Effect of Ultrasound to Ischemic Brain Tissue in Rats

Takayuki SAGUCHI¹⁾, Toshihiro ISHIBASHI¹⁾, Hiroshi FURUHATA²⁾, Masahiko AKIYAMA¹⁾

Kiyotaka NAKAGAWA³⁾, Naoto NAKAYAMA⁴⁾, Hisashi ONOUE¹⁾, Toshiaki ABE¹⁾

Department of Neurosurgery, Jikei University School of Medicine¹⁾

Medical Engineering Laboratory, Research Center for Medical Science, Jikei University School of Medicine²⁾

Department of Anesthesiology, Jikei University School of Medicine³⁾

Department of Electrical and Electronics Engineering, Faculty of Science and Technology, Sophia University⁴⁾

【背景と目的】超音波治療技術の発展には、その有効性と共に、安全性に関する評価が臨床適用時の最も重要なデータとなる。現在、脳血栓症に対する経頭蓋的超音波照射併用による脳血栓急速溶解法を開発中である。その臨床適用においては、経頭蓋的超音波照射が正常脳組織および虚血状態下の脳組織に対して安全であるという基礎データを確保することが不可欠である。今回、我々は超音波併用脳血栓溶解療法を行う際の超音波照射条件が、虚血状態下の脳組織に対していかなる影響を来しうるかを実験的に検討したのでここに報告する。【対象と方法】雄 Wister 系ラット（体重 300g~400g）20 匹に対し、脳塞栓モデルを作成した。塞栓方法はシリコンラバーで被覆した 4-0 ナイロン糸を塞栓子として、右外頸動脈から逆行性に挿入し、総頸動脈、内頸動脈を経て中大脳動脈起始部を閉塞するように留置して中大脳動脈閉塞モデルを作成した。3 時間後に経頭蓋超音波照射 (Transcranial Ultrasonication: TUI) を施した。超音波照射条件は、周波数 490KHz（連続波）、パワー 0.8W/cm² で、2 分間の超音波照射後に、30 秒間休止するというパターンを連続して 4 回行い、5 分間休止した後、同様の照射を 4 回繰り返すというインターミットtent 法で、合計 32 分間の超音波照射を虚血状態のラットの脳組織に対して行った。TUI 用プローブは 50 のものを用い、露出した頭頂部の右冠状縫合上に設置した。脳損傷の程度は、照射後に脳を摘出し、組織学的評価を行った。【結果と考察】組織学的に、両群間に大きな差は認められず、本 TUI 超音波条件では脳梗塞領域の拡大、組織破壊等の変化を認めなかった。既に、我々の施設に於いて、同一超音波照射条件での正常脳組織への超音波照射実験を行い、中大脳動脈鑄型標本を作成して検討した組織学的評価では、血管内皮に対する損傷がないことを確認している。しかし、照射時間の延長、1.2W/cm² 以上にパワーを增高させた TUI では、内皮に損傷をもたらすことを示した。今回の虚血下の脳組織に対する安全性が組織学的に確認されたことは、TUI の臨床適用の基礎を築いたものと考えられる。

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

佐口隆之^{1,2}, 尾上尚志², 阿部俊昭², 古幡博¹
東京慈恵会医科大学 ME 研究室¹, 脳神経外科²

An in vivo evaluation of neurological improvement of the acute ischemic stroke
after 3-hour from the onset by transcranial ultrasonic thrombolytic therapy

^{1,2}Saguchi T, ²Onoue H, ²Abe T, ¹Furuhata H

¹ME Lab., ²Dept. of Neurosurgery, Jikei Univ. School of Med.

1. はじめに

経頭蓋超音波脳血栓溶解療法 (Transcranial Ultrasonic thrombolytic Therapy (TUT)) については、in vitro 実験や in vivo 実験を通してその血栓溶解の加速、併用する血栓溶解剤投与量の削減が明らかにされてきた。しかし、その神経学的改善の程度に関しては脳梗塞動物モデルで実験的に確認された報告はない。本研究ではラット脳梗塞モデルを作成し TUT 法を適用した時の神経学的改善率を評価した。特に脳梗塞発症 3 時間以内という血栓溶解剤の至適投与時間を過ぎてから本法を適用し、その有効性を評価した。

2. 方法

対象：Wistar ラット 42 匹 塞栓形成：

実験前日に内径 0.5 φ のチューブに採血し、自然凝固した自家血血栓糸を外頸動脈より内頸動脈を経て逆行性に挿入し、MCA 根幹部を梗塞させた。神経学的評価：閉塞後覚醒させ、3 時間後に Zhang らの神経学的 5 段階評価 (Fig.1 参照) を行った (1 回目)。その後再度麻酔をかけ、TUT を施行し、その後自然回復させ 20 時間を経た翌日再び神経学的評価を行った (2 回目)。経頭蓋超音波脳血栓溶解療法 (TUT)：周波数約 500kHz, 連続波, 0.8W/cm², 2 分照射 30 秒休止を 1 サイクルとし 4 回繰り返す、そこで 5 分休止させ、これを 4 回施行した (インターミットtent 照射)。照射総時間 1 時間、超音波照射実施時間 32 分。評価方法：1 回目の神経学的評価でスコア 3 以上の重篤

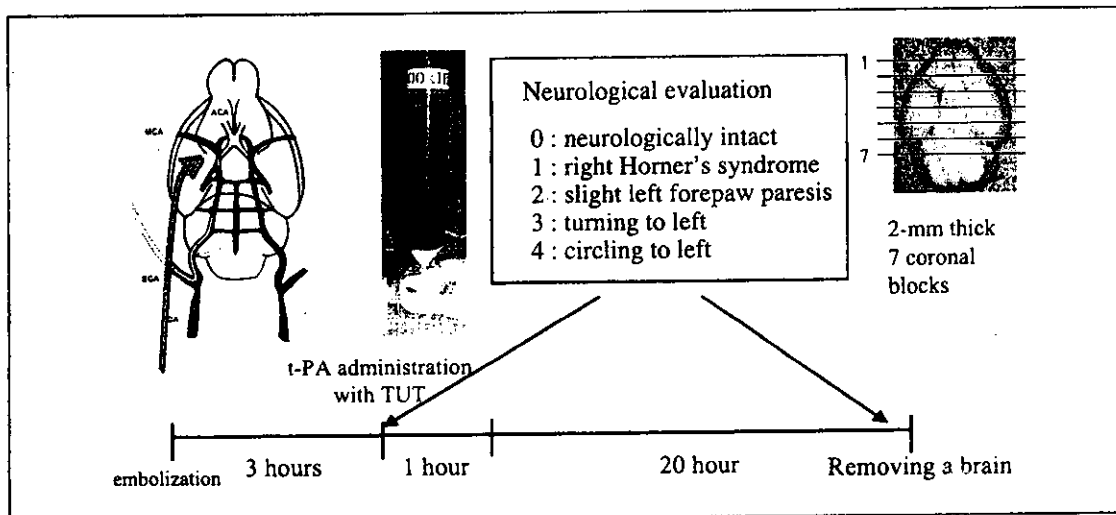


Fig.1 The experimental process in our study for the evaluation of neurological improvement of rat acute ischemic stroke model