

平成 15 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 16 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. 動物実験による超音波脳血栓溶解療法の前臨床試験	阿部俊昭	25
2. 脳梗塞再灌流動物モデルによる超音波照射の有効性と 安全性評価	佐口隆之	35
3. 含気製剤による血栓溶解加速法の有効性の評価	石橋敏寛	41
4. 神経保護薬投与下虚血脳における超音波作用	中野みどり	48
5. 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発	窪田 純 佐々木 明	61
6. 頭蓋内超音波音場と血栓溶解超音波照射法の検討	梅村晋一郎	101
7. 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発	東 隆	113

III. 資料

I . 総括研究報告書

平成15年度厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果による臨床応用推進研究事業）

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

脳梗塞の治療は発症後超急性期の血栓溶解療法がその予後の良好な最も有効な治療法とされている。しかし、本邦死因の第三位を占め、また要介護老人の数割にも及ぶ脳卒中の6～7割を占める脳梗塞の超急性期治療技術は、その血栓溶解剤の種々の限界に阻まれ十分な超急性期活動が行われていないのが現状である。本研究は脳梗塞患者の超急性期における脳血栓溶解療法中に、頭皮表面より経頭蓋骨的に超音波を照射することで溶解効果を促進し、再開通を短時間で行う経頭蓋超音波脳血栓溶解装置を開発し、これを以って臨床的にその有効性、安全性、適用限界を探索することを目的とする。この研究は基礎研究成果として経頭蓋照射超音波の種類、その有効性の *in vivo* 実験による実証及びその基本特許化に基づいて発展させたものである。15年度は、前年度の様々な検討を踏まえて、次の成果をあげた。(1) 標的性が高く、実時間監視能力のある、臨床適用可能な「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置」を製作した。(2) 同装置の超音波プローブは現在市販のセクタスキャンプローブと殆ど同じ形状・サイズでありながら、血栓溶解用の超音波500kHzと血流監視用の2MHzの両者をセクタ走査できるものである。(3) 血栓用超音波と血流用超音波の両者を交互に発射するシステムで、ヒト頭蓋内血流検出が可能なことを確認した。また臨床試験に向けた基礎的安全性評価として(4) 治療用低周波超音波は頭蓋内に定在波を立たせ得ることを確認した。(5) またサルに同プローブを適用し、神経病理学評価を開始した。(6) さらに血栓溶解効果加速法として超音波造影剤を用いる *in vivo* 実験を行った。(7) 再灌流時の超音波の安全性をMRIで評価した。(8) 神経保護薬が脳梗塞治療の一端を担いつつあり、広く普及しつつあるので *in vitro*、*in vivo* 実験を行い、*in vitro* 実験では神経保護薬フリーラジカルスカベンジャーとの共存に問題ないことを正常脳スライス標本で確認した。以上の装置開発と安全性評価を踏まえ、十分な前臨床成績を次年度前半であげ、後半の倫理委員会の審査承認の下で探索的臨床研究を行うべく着実な成果をあげた。

分担研究者

阿部 俊昭 (東京慈恵会医科大学 脳神経外科)

佐口 隆之 (東京慈恵会医科大学 脳神経外科)

石橋 敏寛 (東京慈恵会医科大学 脳神経外科)

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)

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)

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)

東 隆 (㈱日立製作所 中央研究所 メディカルシステム研究部)

A.研究目的

脳梗塞患者は脳血管障害の6~7割を占め、脳血管障害は本邦死因の第三位を占める。また、非致死性であっても、その予後は重篤な後遺症として言語障害、片麻痺などを招き、個人の生活、家族の生活はもとより、その社会的損失や混乱を突然招来する。その結果の一つとして要介護老人の4割近くが、脳血管障害に起すとも言われ、脳梗塞は社会的、医学的に重大な疾患である。脳梗塞の発症は突然生ずるものが多く、そのリスクファクターとしての血液学的異常や喫煙などが上げられ、今日、頸動脈超音波検査が一つの予知的指標として重視され、労災保険の対象にされるほどになっている。しかし、脳梗塞の一次予防の効果は未だ充分ではなく、上述の如く、本邦死因の三位を占め続け、10万人当たり約100人の死者を出す状況にある。発症後の治療は超急性期、急性期、慢性期に大別されて行われるが、超急性期すなわち発症から3時間以内(病

態によっては6時間以内)の血栓溶解療法が最も有効とされる。しかし、発症早期に患者をしかるべく医療機関に届け、血栓溶解治療を行える発見体制、搬送体制、医療体制が整っておらず、超急性期の血栓溶解剤の対象は全脳梗塞患者の高々数%に留まっている。現状では血栓溶解効果が促進され、適用時間が少しでも延長していくことでその体制も整い、脳梗塞治療が積極的に行われ、2次予防的な抗凝固、抗血小板薬投与や神経保護薬投与を超えた第一選択として成長すると期待している。

血栓溶解促進法として、基礎研究段階で超音波照射の有効性を示してきた。特に、低周波数(数百kHz)の超音波を併用することの有効性は著しいものがあつた(引用: Behreuse 及び石橋の論文)。さらには、in vitro 実験では有効性が必ずしも明瞭ではない2MHzを用いても、それが脳血流診断用の経頭蓋超音波ドプラ法(transcranial Doppler:TCD)で監視用として血栓溶解療法中に用いても、その方が溶解率が高いという臨床成績がAlexandrovらによって示されている。今や超音波併用法の有効性は確立されつつあるが、低周波超音波でこれを実証した臨床成績はない。

本研究は低周波数(500kHz)の超音波を用い、これを振動子配列プローブによって2次元面内を走査可能とし、さらに同一プローブで2MHzの血流監視用のカラードプラ断層法を併用する積層型プローブを開発し、カラードプラ監視下で標的方向に治療用ビーム方向を向けられる経頭蓋超音波脳血栓溶解装置を開発し、これを用いてその臨床的有用性を脳梗塞患者の病型別に評価することが全体の目的である。

本年度は次の具体的目標を挙げて実行した

- (1) 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発と性能評価
- (2) 安全性評価1：経頭蓋超音波音場
- (3) 安全性評価2：サルを用いた評価
- (4) 安全性評価3：虚血/再灌流時の超音波作用
- (5) 安全性評価4：神経保護薬との共存性
- (6) 有効性増強評価：超音波造影剤併用

B.研究方法

1) 研究組織

本研究を推進するにあたっては、図1の研究組織と役割を担って実施することとした。探索的臨床研究は最終年度後半から実施することを目指し、その時点は当初の開発組織に加え、臨床実施医療機関を増やし、国立循環器病センターの参画や、地域の第一線の超急性期脳梗塞治療機関の協力を仰ぐものとした。このため、その時点で使用可能な「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置」を2

組織図

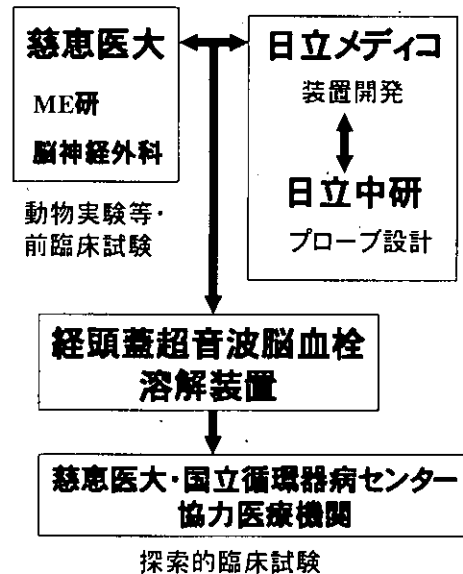


図1 研究組織

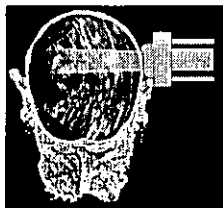
台用意することとした。

2) 本研究開発の全体概念 (図2参照)

第一に開発装置は次の特徴を有するものとした。(図2、3参照)

- (1) 基礎研究成果である経頭蓋超音波脳血栓溶解療法を

血栓溶解超音波



診断用超音波

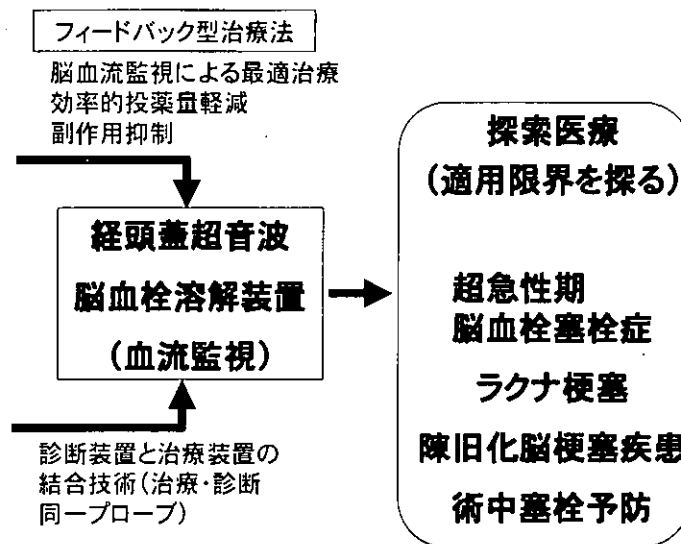
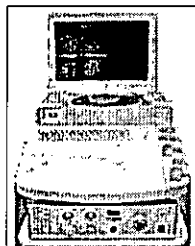


図2 本研究の全体像

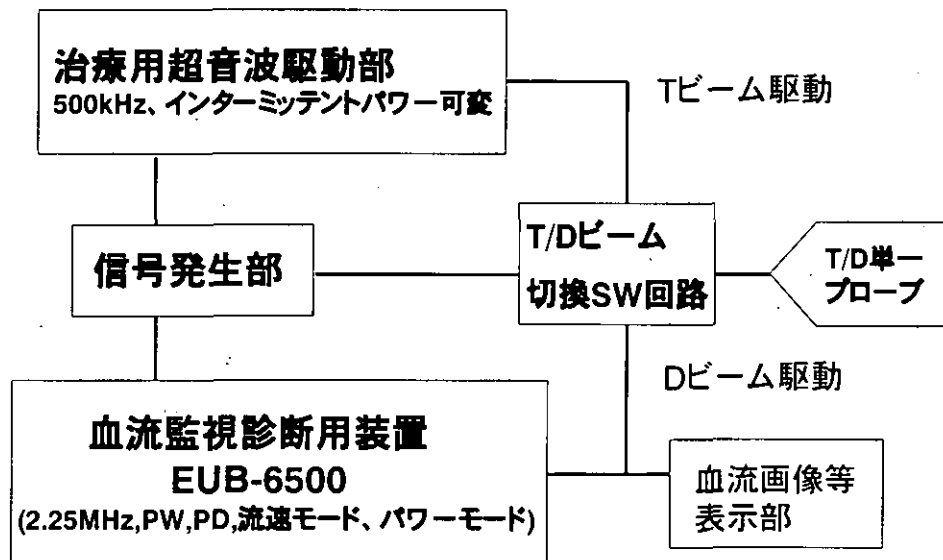
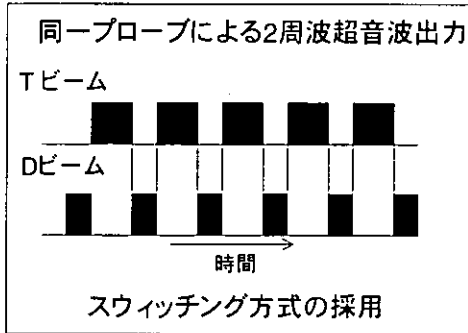


図3 開発装置の基本構図

- ① 周波数：500KHz
 - ② インターミット照射：間欠的照射として頭蓋骨及び脳内の温度上昇を抑制
 - ③ ビーム走査：電子走可能な振動子配列によるビーム方向のセクタ走査の採用（±45°）
 - ④ 照射波形：基礎成果の連続波に加え、バースト波、パルス波の波形選択を可能とすることとした。
- (2) 塞栓部の併用の位置探索や血流状態を監視できる経頭蓋カラードプラ断層法、すなわち Transcranial Color Flow Imaging：TC-CFIを可能とする。
- (3) 同一超音波プローブから上記
- (1) の血栓溶解用超音波ビーム（Tビーム）と（2）の監視診断用超音波（Dビーム）とを発射し、また受信可能とする
 - (4) 同一プローブに対する信号制御は、Tビームの休止期間にDビームによるTC-CFIで監視可能とする（図4参照）
- 一方、超音波併用脳血栓溶解法の安全性、有効性について次の実験的実証実験を行うものとした。
- (1) 開発装置による有効性、安全性評価
 - ① 開発プローブによる TC-CFI能力をヒトで試験
 - ② 開発プローブの頭部固定具を設計製作し、その臨床適用可能性評価
 - ③ Tビームの頭蓋内音場分布の実験的検証
 - ④ 開発装置による Tビームの安全性を健常及び虚血/再灌流サル脳梗塞モデルで評価
 - (2) 虚血/再灌流状態、すなわち脳神経細胞の脆弱化した状態での超音波作用安全性評価を次の項目で行うこととした。

- ・治療用ビーム (Tビーム)
500kHz, 0.72W/cm²以下
- ・診断用ビーム (Dビーム)
2MHz近傍, 0.72W/cm²以下



経頭蓋超音波カラー・ドプラ像
(水平面)

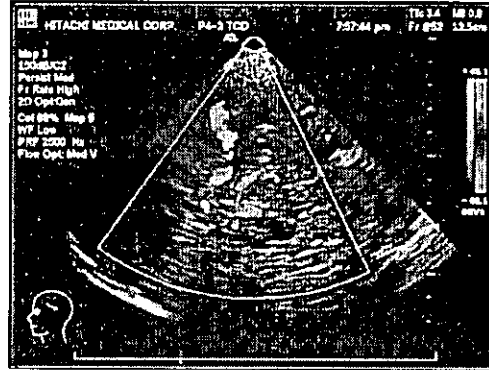


図4 同一プローブによる診断ビームと治療ビームの交換法概念図

- ① 正常/虚血/再灌流状態下での脳神経系に対する超音波作用の評価
 - ② 正常/虚血/再灌流状態の血液脳関門 (Blood Brain Barrier : BBB) に対する超音波作用に評価
 - ③ 神経保護薬フリーラジカルスベンジャー・エダラボン投与下の正常虚血/再灌流状態の中樞神経に対する超音波作用の評価
- (3) 有効性増強に関する検討として、超音波造影剤 (マイクロバブル) との併用による超音波脳血栓溶解効果増強の in vivo 実験による評価を行う。
- (4) 上記 (1) ~ (3) を以って倫理委員会での審査を仰ぎ、探索的臨床研究として
- ① 脳梗塞の病型別の評価
 - ② 発症時間との関係評価 (超急性期及び急性期の評価)
 - ③ 血栓溶解剤の低容量化評価
 - ④ 陳旧化血栓に対する評価

を行うことを目標とする。

この全体像に対し、15年度における個別の研究方法を以下に略述する。

3) 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の設計製作

(1) T/D プローブ

TビームとDビームを発射する同一プローブの構造を昨年度のシミュレーションを基に積層型振動子

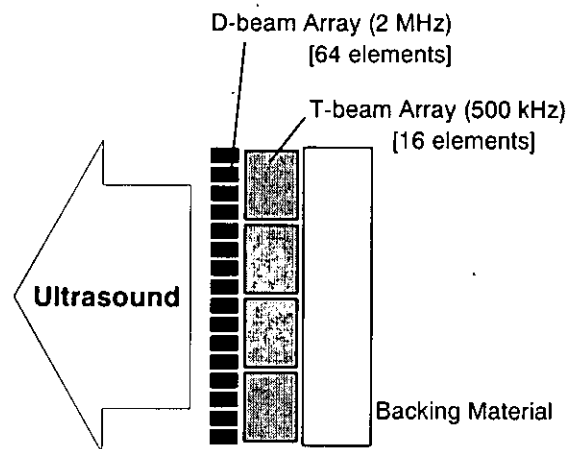


図5 積層プローブの構造

配列 64 素子をビーム発射プローブ表面(音響窓)側に配置し、その後方に16素子配列による500Hz Tビーム発射振動子列を配した。

Tビーム: $\pm 45^\circ$ 走査可能とし、最大平均音響出力 $0.72\text{W}/\text{cm}^2$ を目標とした

Dビーム: TC-CFI 用で $\pm 60^\circ$ 走査可能とし、通常の診断超音波装置に要求される特性を満足するものとした

(2) 装置の性能

TビームとDビームを交互に発射するための制御系を設計、製作した。基本装置として TC-CFI 用の H8500 を用い、これに同期として治療用 Tビーム制御システムを付帯させた。Tビーム制御は、出力音場、間欠時間、走査面内の任

意方向への固定に加え、その波形を連続波、パルス波、バースト波の選択ができ、かつ、ある範囲でビーム方向を持続的に走査し続ける能力、すなわち、微小範囲内連続スキャン能力を持たせた。

(3) プローブ頭部固定具の開発

長時間プローブを頭部に固定させ、固定具系のデバイスを製作した。

4) 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の性能試験

(1) Dビームによる TC-CFI の像をファントムおよびヒトで測定し、市販のプローブ 550 との画像、画質の比較。

(2) Tビームの性能を変型シュリーレン法で確認した。特にヒト頭蓋骨のスライス(冠状)を用い、頭蓋内音響分布の様相を把握するようにした。(図6参照)

(3) プローブ固定具の使用感や固定感を健常人5名について、体

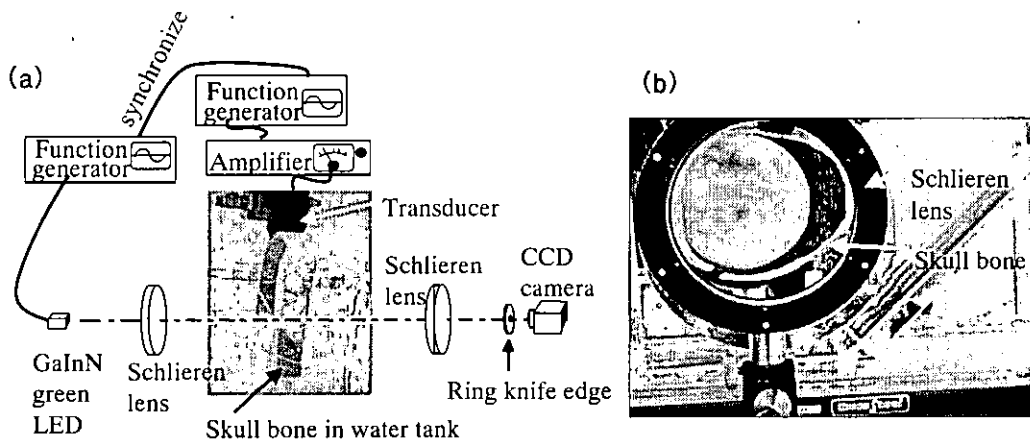


図6 シュリーレン法による Tビームの走査性確認実験系

図中ヒト頭蓋骨冠状スライス置いて経頭蓋骨的 Tビームの音響状況も確認した



図 7 T/D プローブをヒト側頭骨部分に固定し、T ビーム照射・非照射による血栓溶解時間を観測する実験のシーン

位変換をしながら MCA 血流の安全性を評価した。

- (4) ヒト頭蓋骨内にチューブを用いた塞栓モデルを静置し、tPA 溶液入り
- (5) PBS を満たした状態に対し、経頭蓋超音波装置プローブから T ビームを経頭蓋的に照射し、血

栓溶解時間を比較し併用法の再確認を行った。

- (6) 健常なサルを用い、D ビームによる TC-CFI ガイド下に T ビームを発射した場合の頭蓋内脳組織の神経病理学的評価を行った。

- 5) 虚血再灌流後の超音波照射に関する神経学的及び MRI 画像評価による安全性の評価を行った。22 匹のラット脳梗塞モデル (Koizumi's model) 形成後 80 分後に神経学的評価を行い、90 分後に栓子を抜去し、再灌流状態で超音波照射を 60 分間 (インターミットtent、500kHzCW/0.8W/cm²) 曝露した。その後、MRI 評価 (DWI、T2 強張) を行い、さらに 24 時間後に再度神経学的評価と、MRI 画像評価を行った。特に、DWI、T2 によって梗塞領域と浮腫領

麻酔下サルに T/D 装置を用いて超音波照射

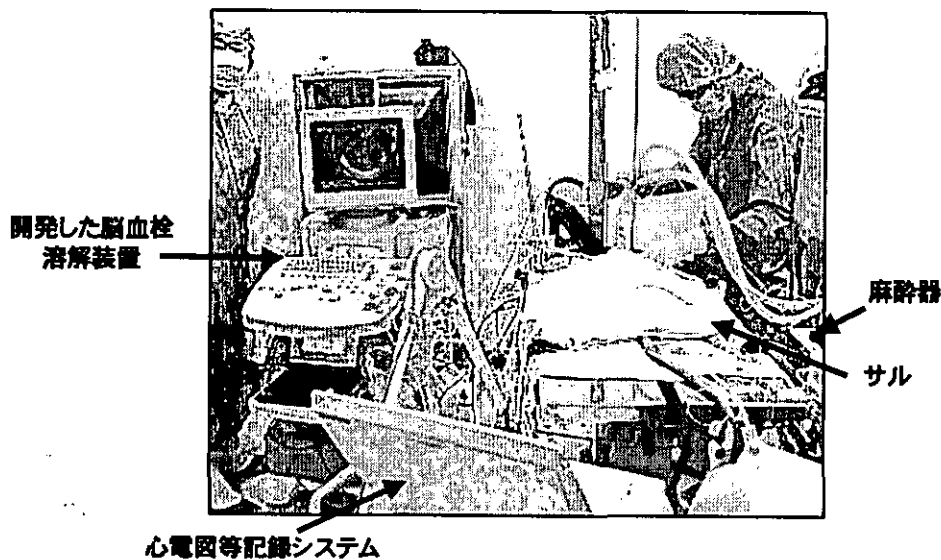


図 8 サル右側頭部に開発した T/D プローブを D ビームの脳内血流像ガイドの下で固定し、頭蓋内の安全性を評価している実験シーン

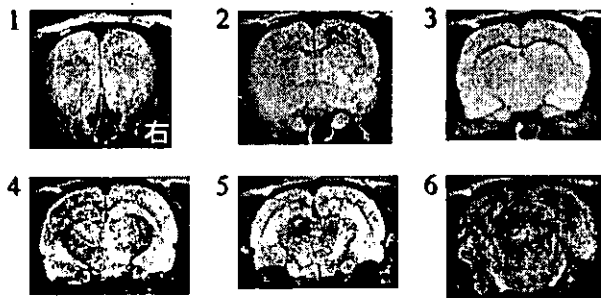


図 9 MRI による脳梗塞部位の確認

域について検討評価した。神経学的スコアは 5 段階の衆知のものを用い、DWI 及び T2 も既存の手法を活用した。なお、本研究はドイツのギーセン大学 Kaps 教授の下へ、装置を持ち込み、MRI (動物用) を用いて共同実験した (図 9)。

6) 経保護薬エダラボンの超音波併用作用の実験的評価を行った。

- (1) マウス脳培養スライスを用いてエダラボン投与溶液中のスライスに超音波照射を行って、その死細胞数を評価した。照射法は 500Hz 連続波インターミットtent: $0.3\text{W}/\text{cm}^2$ (頭蓋内音場強度に相当) とした。(図 10 参照)

ただし、正常脳スライス状態。

- (2) ラット脳虚血/再灌流モデル下でのエダラボンと超音波の複合作用評価の実験を図 11 のプロトコルで実施することとした。

7) 含気製剤を用いた場合の超音波併用血栓溶解療法の効果増強の検討

家兎両側股動脈塞栓モデルを作成し、tPA と超音波造影剤 (レボピスト) を静注し、超音波照射、非照射群で比較検討することとした。

C. 研究成果

以下に 15 年度の成果をまとめて示す。

- 1) 世界に類のない新たな性能を有する、経頭蓋超音波脳血栓溶解装置を設計、製作し、図 12 に示す形に完成した。臨床応用するには安全性などの追加基礎評価を行い、倫理委員会の承認を得なければ適用できないものであることは言うまでもない。しかし、この全く新たな脳血栓溶解装置は次の特徴のあることを改めて指摘しておく。

- (1) 治療用の血栓溶解ビームをセクタスキャン可能である
- (2) すなわち、標的となる塞栓部分へプローブを動かすことなく電子セクタスキャンによって

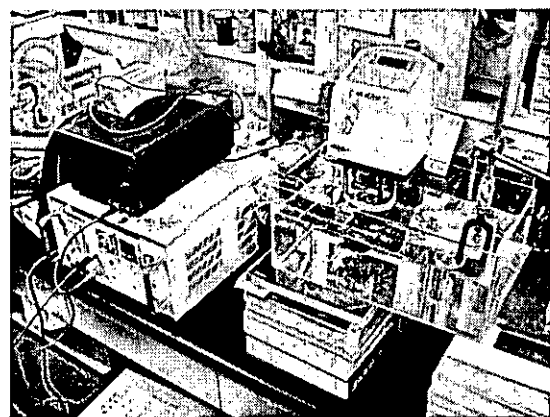


図 10 マウスの脳培養スライスへの超音波照射の実験風景

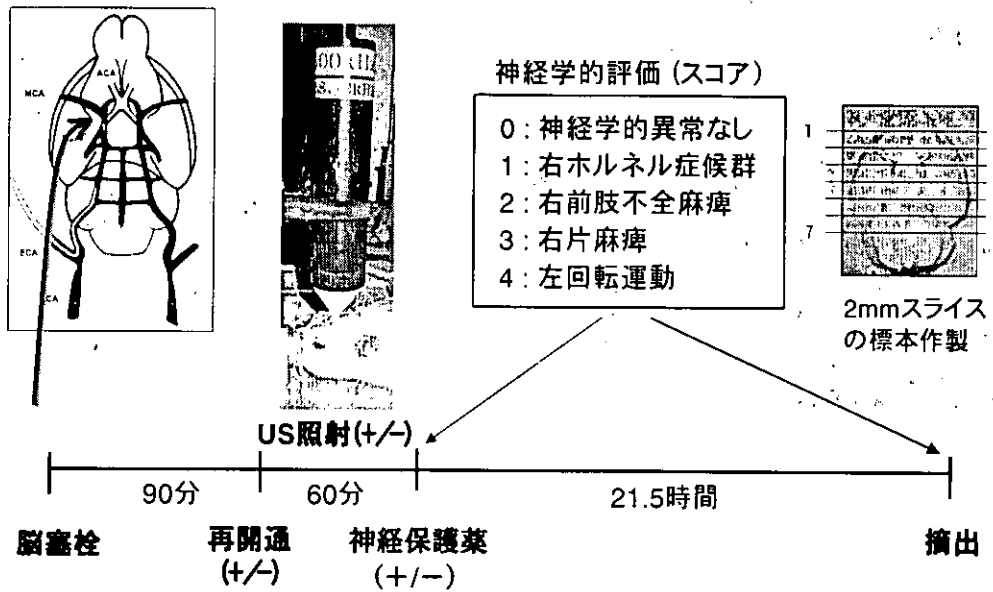


図 11 神経保護薬エダラボンと超音波作用を評価するラット脳虚血/再灌流モデル

- ビームを至適な方向に曲げることができる。(図 13 参照)
- (3) 同一プローブでTC-CFI像が描出される
- (4) それ故、TC-CFI 画像で塞栓部領域が捕捉可能となる。いわばTC-CFI 像のガイド下に血栓溶解を行い、かつ、血流再開通状態監視できることになる
- (5) 基本性能は初期の目的通り次のようになった
- ① 周波数：T ビーム 500kHz、D ビーム 2MHz
 - ② 波形：連続波、ベースト波、パルス波選択可能

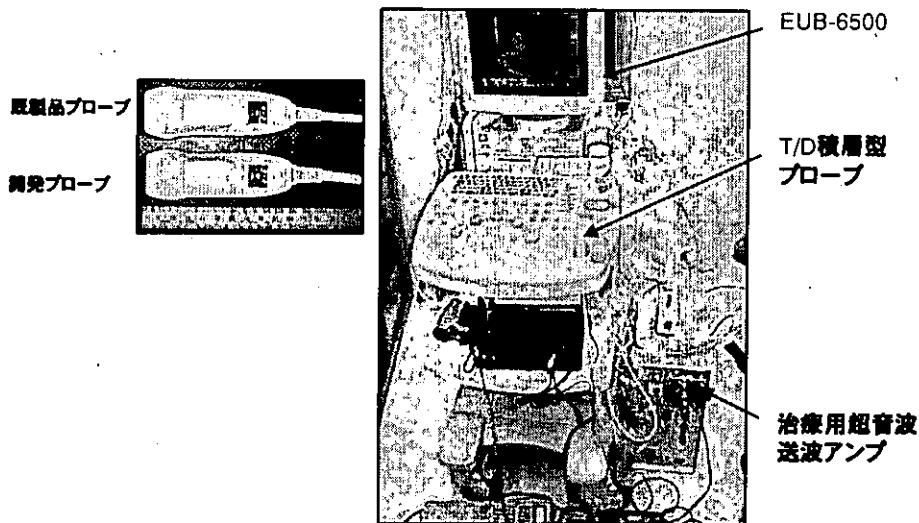


図 12 開発した経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の全景と T/D プローブ(開発)と既製プローブ

積層型振動子 周波数:400kHz
焦点距離:∞

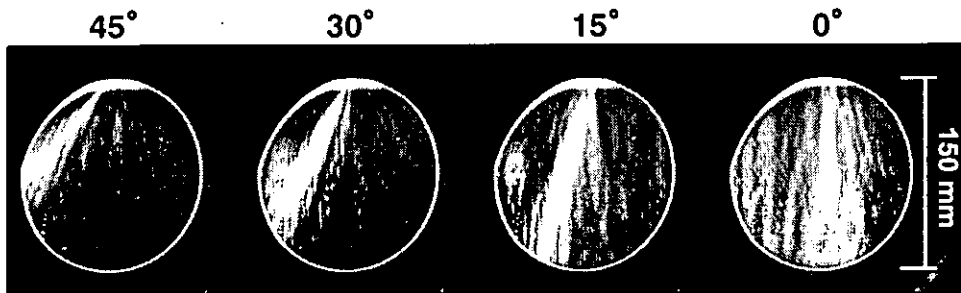


図 13 T 光束の電子セクタスキャンの状況をシュリーレン法で示した図

- ③ 出力: T 光束 $0.7\text{W}/\text{cm}^2$ 、D 光束 $0.72\text{W}/\text{cm}^2$
- ④ 光束走査: T 光束 $\pm 45^\circ$ 、D 光束 $\pm 60^\circ$
- ⑤ 照射法: インターミットtent 法、微小区間光束振動法

減衰が大きく、定在波が立つには同一条件下でも発生に至らない。この定在の存在は予測されはしたが、これほど大きな、いわば脆弱な状態下の神経細胞を破壊してもおかしくないような強さになることは本年度の特筆すべき発見であった。

- 2) 頭蓋内に発射された T 光束は頭蓋内で反射し、反射面では強い音圧(倍程度)となる定在波が発生する。(図 14 参照) ただし、2MHz では同図から明らかな如く頭蓋骨での

- 3) 世界初の経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の性能試験結果を次に示す。

- (1) ファントムを用いて行われた T/D 光束の D 光束による B

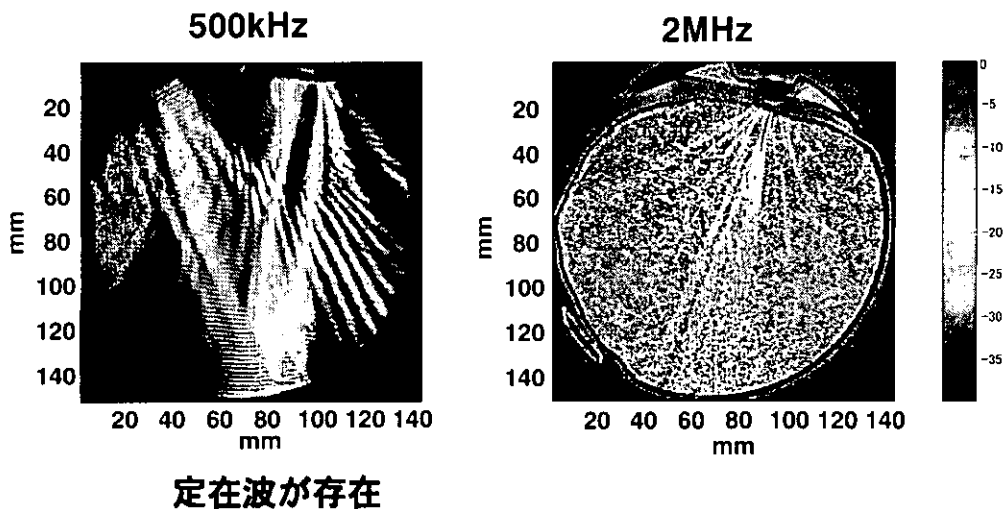
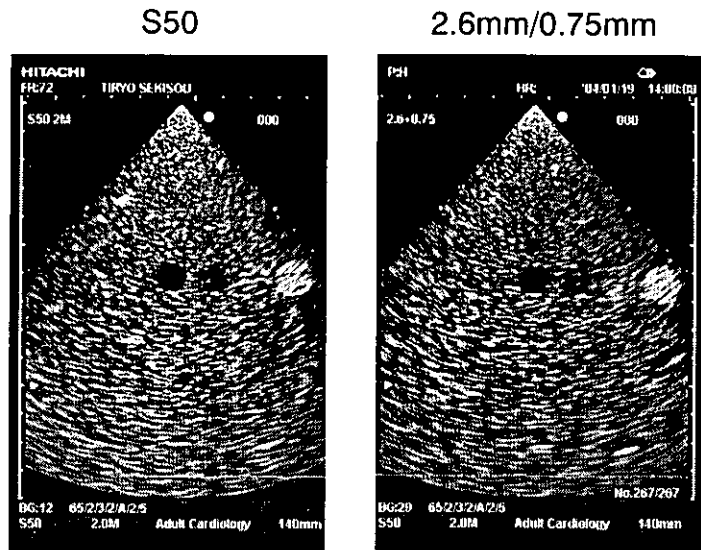


図 14 経頭蓋超音波照射が惹起する頭蓋内定在波の存在を示すシュリーレン法の結果 (2MHz では定在波は立たないが 500kHz では生ずる)



既製品プローブ

積層型T/Dプローブ

図 15 ファントムを用いた B モード像の比較
(開発装置と既存装置の B モード像に優劣はない)

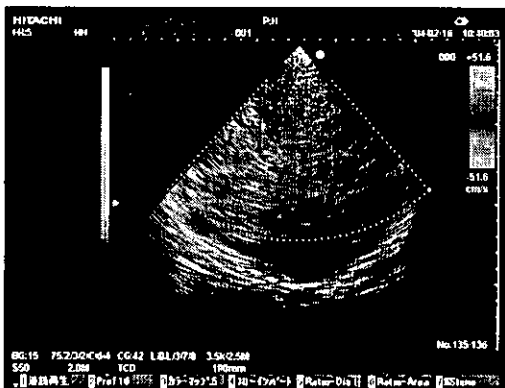
モード像(図 15 参照)

- (2) 開発した T/D システムのヒト TC-CFI 像と既存装置を用いたヒト TC-CFI 像の間には差異を認めなかった。(図 16 参照)
- (3) また、ヒト脳血流ドプラソナグラム検出及びそのパターンに

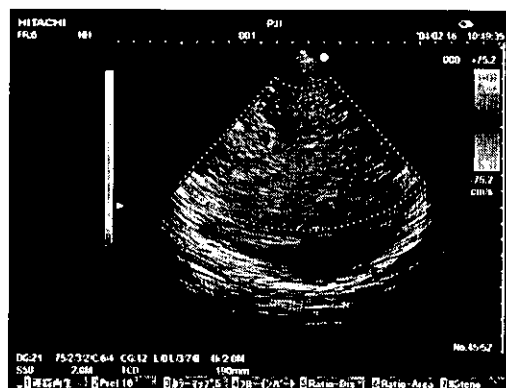
おいても大きな差異を認めなかった。(図 17 参照)

- (4) プローブ固定具を用いて健常者 5 例で TC-CFI 像、及び血流ドプラ像を測定したが、プローブのずれやアーチファクトは認められなかった。(図 18 参照)

(健常成人例 (29y.o. F))



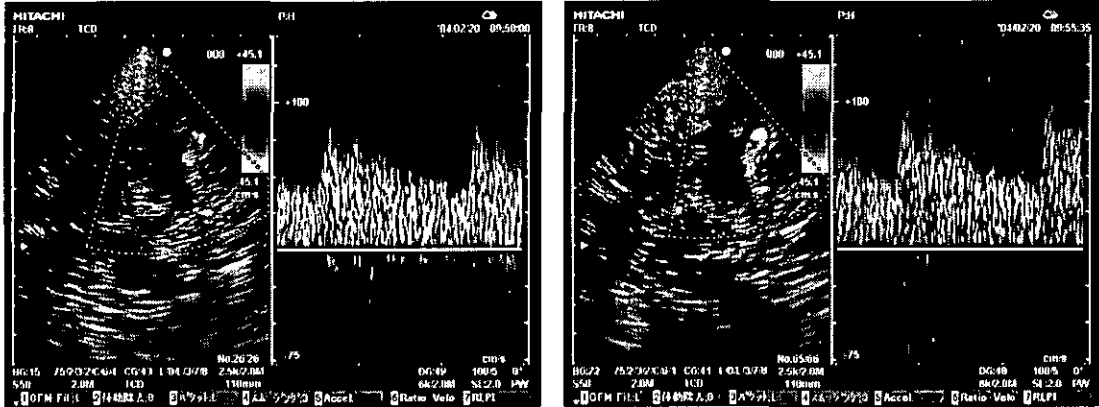
既製品プローブによるBモード像



積層型T/DプローブによるBモード像

図 16 T/D プローブと既存プローブによるヒト脳血流ドプラ波形観察の比較

(健常成人例 (29y.o. F))



既製品プローブによるTC-CFI

積層型T/DプローブによるTC-CFI

図 17 ヒト中大脳動脈血流波形の比較(TC-CFI による)

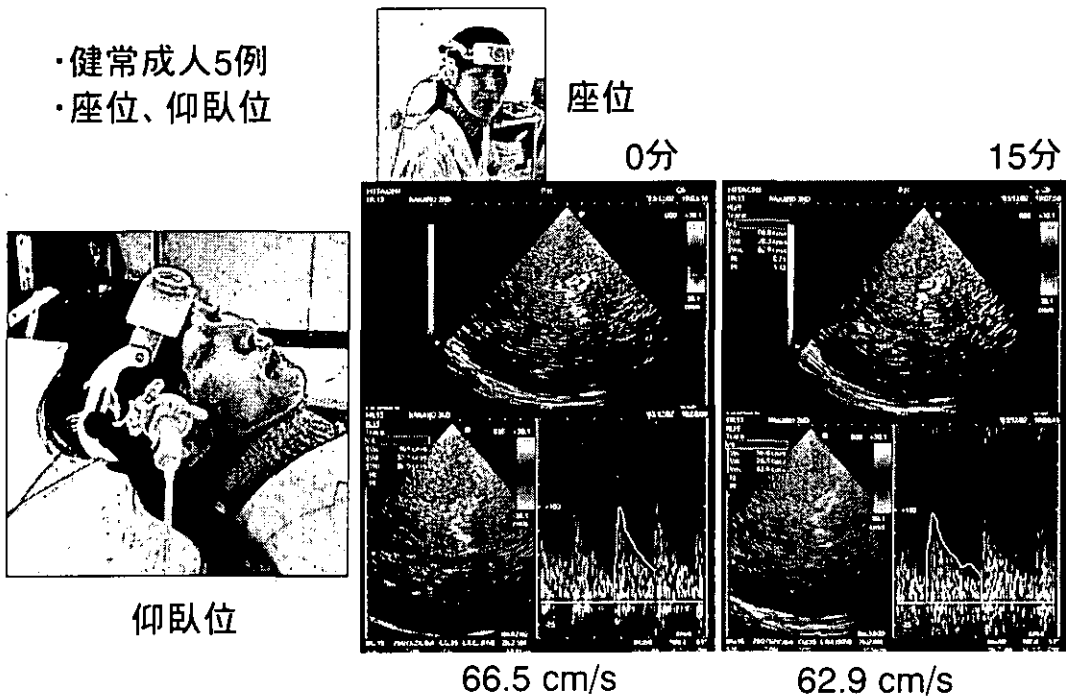
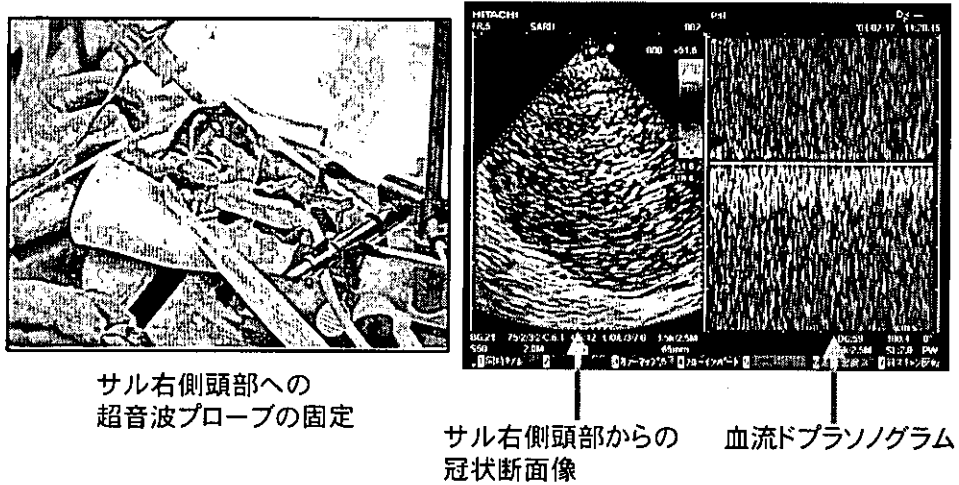


図 18 プローブ固定具を用いてTC-CFI像を捕捉した。症例5例。
座位、臥位、立位など変えても安定に固定されていた。

血流測定部位の確認



サル右側頭部への
超音波プローブの固定

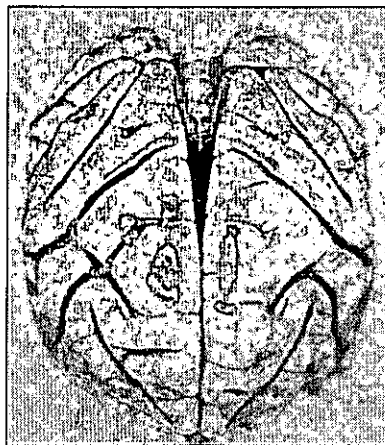
サル右側頭部からの
冠状断面像

血流ドプラソノグラム

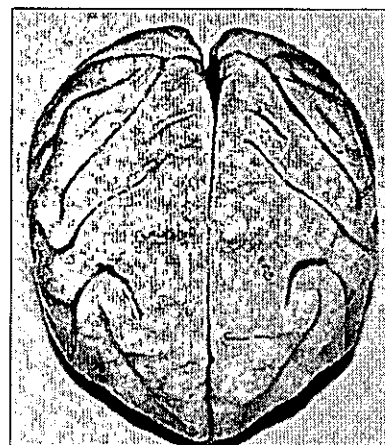
図 19 サル右側頭部での D ビームによる TC-CFI と脳内血流測定例

4) 開発装置の T ビームの安全性を健康サルを用いて試験した結果、神経学的脱落症状や神経病理学的な異常を認めなかった。現在、超音波は $0.5\text{W}/\text{cm}^2$ の 1 例での結果であり、診断用の許容限界 $0.72\text{W}/\text{cm}^2$ の評価が有用となるので、限界値近傍で

の成績が必要となる。図 19 はサル右側頭部から捕らえられた TC-CFI と血流パターンである。また、図 20 はサルの描出脳の写真である。



非灌流例



ホルマリン灌流固定例

研究協力：福田 隆浩 講師、神経病理学 (慈恵医大)
藤が崎 純子 助手、神経病理学 (慈恵医大)

図 20 サルからの摘出脳の写真

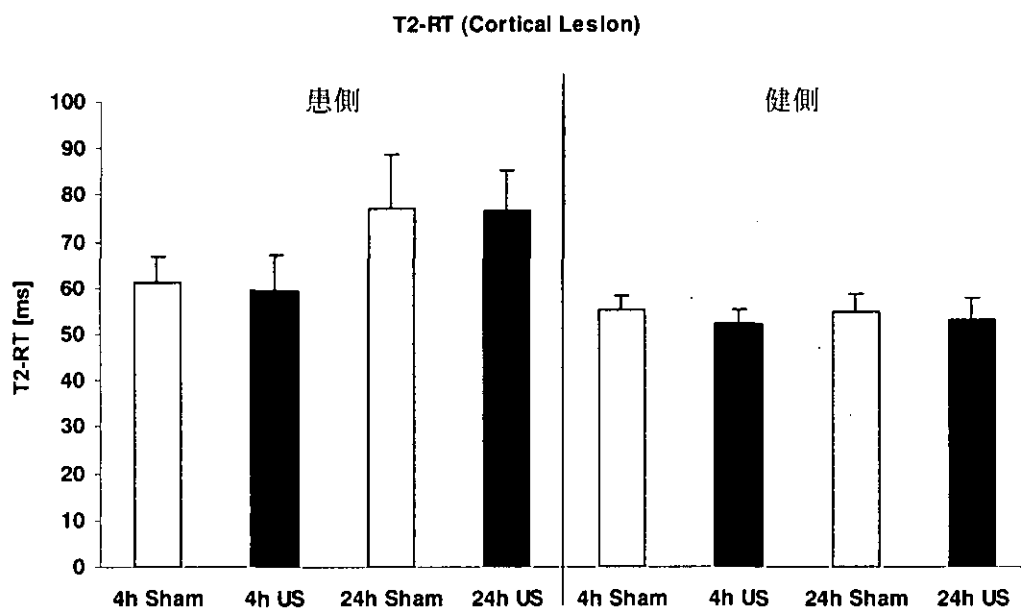


図 21 超音波照射群と非照射群間の T2 緩和時間の比較

5) 虚血再灌流状態で本研究での超音波照射条件は神経学的評価、梗塞領域評価、浮腫評価のいずれにおいても有意差が照射・非照射群間になく、超音波使用の安全性が担保されたものと認められた。(図 21, 22 参照)

用の相互作用についてはマウス脳培養スライスの正常状態での細胞死数が明らかとなり、エダラボン・超音波の相互作用は 28 日間に亘って認められなかった。神経学症状の指標とされることの多い 7 日でも同様であった。(図 23 参照)

6) 神経保護薬エダラボンと超音波併

他方、ラット脳虚血モデルについて

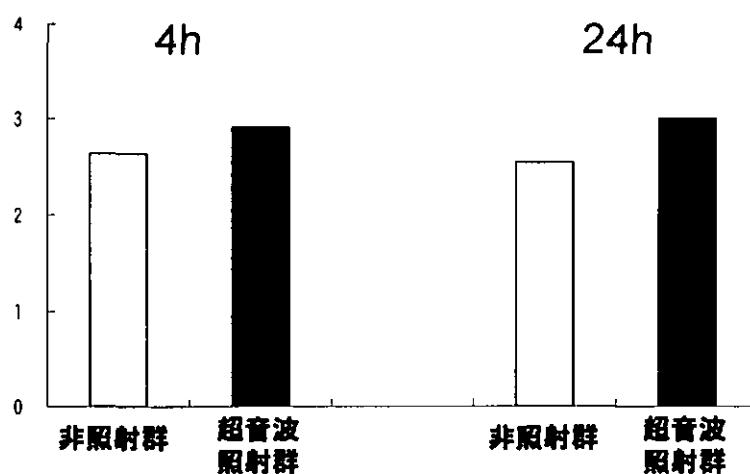


図 22 超音波照射群と非照射群間の神経学的予後の比較

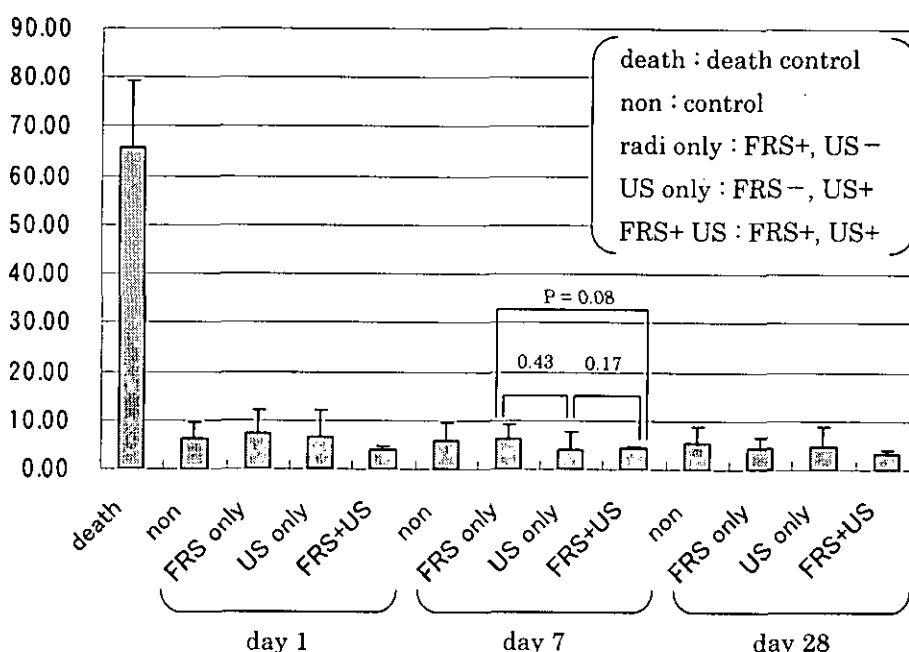


図 23 マウス脳培養スライスにおいてエダラボンと超音波を作用させた時の死細胞数の長期予後の状態

はモデルの安定化を進めている段階であるため、虚血/再灌流時の成績は今後の課題である。

- 7) 虚血/再灌流状態での超音波照射の影響について MRI 評価で、
- 8) 血栓溶解剤を併用する超音波併用血栓溶解療法に含気製剤をさらに併用させる in vivo 実験を家兎股動脈で行った。現在、例数を積み上げている。

D. 考察

15 年度は経頭蓋超音波脳血栓溶解装置として、世界に比肩するものがない 2 次元走査血栓溶解ビームとカラードプラ断層法を併用し、かつ、同一のプロープで実行する超音波治療システムを製作した。塞栓部の探索と血流状態をカラードプラ断

層法でガイドしながら、治療用のビームを発射することができるので、病態の変化に対応する適切な超音波強度の選択や血栓溶解剤投与量の抑制など、いわば、最適な血栓溶解療法となり得る技術が開かれたと考えられる。

現在内外で行われている経頭蓋超音波脳血栓溶解の研究は図 24 の状態で、テキサス大学の Alexandrov 等は中大脳動脈塞栓症の血栓溶解状況を TCD を用いて監視している方が血栓溶解が早まるという臨床成績を出している。臨床応用という意味では、診断用の超音波装置 TCD を用いている点で、我々より進んだ状況にある。しかし、TCD による 2MHz の血栓溶解力は低く、治療用超音波として低周波数 (kHz 帯) の超音波を用いた例は我々以外にベンチャー企業 (米国) の Walnut だけである。しかし、Walnut の装置は 300kHz の超音波を発射するだけで血流状態を監視する能力を全く

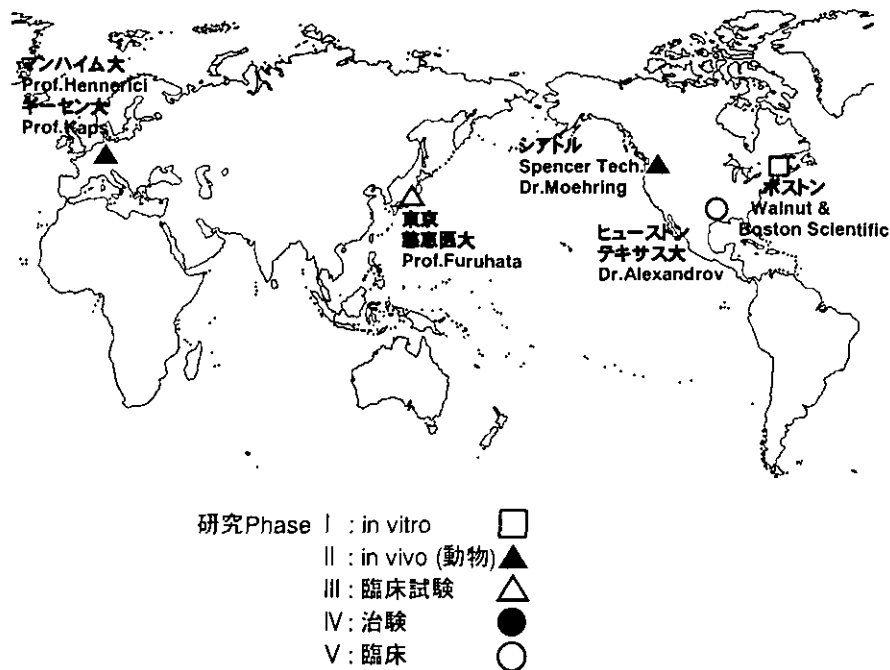


図 24 経頭蓋超音波脳血栓溶解療法技術のマップ

持ち合わせないものであった。14 例の臨床例をあげた治験を行っている途中で、死亡例や梗塞領域以外の頭蓋内出血が計 4 例も生じ、完全に撤退した。そのような不用意な出血を招くのは頭蓋骨で減衰しにくい低周波超音波を用いた結果、頭蓋内に超音波の存在し続ける時間と距離が長くなり、定在波を惹起したためと考えられた。本研究ではその定在波の存在を明確に示し、頭蓋内は他の軟部組織のように扱う時の高周波 (MHz 帯) と異なる扱いをすべきであることをシュリーレン法を以って示した。言うまでもなく、このような定在波を消却する手法は様々にあるが、本開発装置は定在波の発生を完全に抑制する治療用ビーム発射能力を持ち、現在世界を凌駕する技術レベルにある。しかも、超音波カラードプラによる監視診断能力を常時発揮しているので、Walnut を超えた安全な装置となっている。また、考え方をかえれば、診断用のカラー

ドプラ装置として使用している時に間欠的に低周波超音波を血栓溶解用に発射するものとも考えることも出来る。極端な低周波発射単独機能の装置 (Walnut) と治療効果を本来否定している診断装置の中間に位置しており、微弱な治療用ビームをまず発射し、症状を見ながらパワー制御可能な本法以外に治療的アプローチは考えられないシステムとなっている。

なお、TCD に間欠的に 500kHz を併用する方法については研究代表者が米国の TCD メーカー Spencer Med. Tech. と共同研究をしているが、本研究は TCD をカラードプラ断層法に置き換えた臨床応用能力のさらに高い装置となっている。以上の点を整理すると表 1 のようになり、また、血栓溶解能力として Mechanical Index (機械的破壊力) を比較すれば図 25 のようになる。安全性について本年度は虚血再灌流に対する成績を示し、MRI の評価からも神経学的評価からも

表 1 経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の現状

	診断・監視	超音波治療	特許
慈恵医大 日立グループ	TC-CFI (2MHz)	セクタスキャン型 (500kHz)	TC-CFIスキャンング T/D一体プローブ
Spencer Tech. (慈恵医大)	TCD (2MHz)	シングルビーム型 (500kHz)	シングルビーム T/D一体プローブ
Walnut (Boston Scientifics)	なし	連続波 (300kHz)	シングルビーム Tビーム (4本)
テキサス大 (Clot Buster Study)	TCD (2MHz)	TCD (2MHz)	診断用でも 29%→46%の 再開通率向上

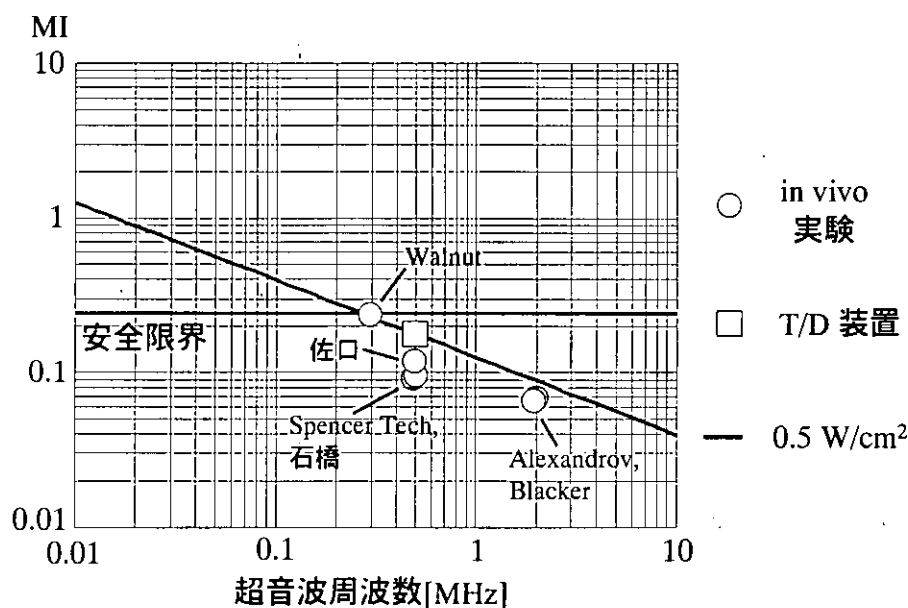


図 25 超音波の周波数と mechanical index (MI) の関係
(パワー0.5W/cm²の場合)

開発装置で用いる超音波条件に問題ないことを示した。また、未だ正常なスライス脳であるが、中枢神経系自体への毒性のないことを示した。さらには、霊長類としてサルを用いた安全性評価を開始し、前臨床試験として網羅的な展開を行ってきた。また、臨床応用の段階では課題となる神経保護薬との関係も明らかにしようとしており、次年度の探索的臨床研究への足を一歩進めたことになった。

E. 結論

本年度は以上の成果と考察から次の結論を得た。

1. 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の製作に成功し、標的性、実時間監視能力のある装置として所期の目的を達成した。
2. 特に、診断用プローブとほぼ同型で、治療用と診断用の2種類のビームを単一プローブが発射し、脳塞栓状