

図3 シュリーレン測定

同期シュリーレン撮影時の光源には、波長 525 nm、出力 3 mW のチップ型 GaInN 発光ダイオード（日亜化学 NSCG100GT）を用いた。直径 15 cm 焦点距離 150 cm の大口径レンズ 2 枚と、空間的に変化していない成分を取り除くリングナイフエッジを用いて形成されたシュリーレン像は、CCD カメラを用いて撮影し、結果を計算機に転送して解析した。水槽中の微小なゴミの光散乱などによるバックグラウンドノイズを、撮影されたシュリーレン像から除去するため、撮影フレームごとに超音波照射を ON・OFF し、その差分像を計算機上で求め、結果として用いた。また、同期シュリーレン撮影時には、発光ダイオードの駆動信号を、超音波トランスデューサの駆動信号と同期させた。一般的な非同期シュリーレン撮影では、音圧分布を反映した時間平均像が得られるのに対し、この同期シュリーレン撮影によれば、超音波周期の時間スケールにおいて瞬時の像が得られる。

超音波トランスデューサについては、周波数 770 kHz の超音波を発生するものとして、初年度に試作した 24.5 mm x 16 mm の開口をもつ、48 素子のアレイ・トランスデューサを用い、これを同じく初年度に試作した多チャンネル増幅器により駆動した。また、周波数 2 MHz の超音波を発生するものとして、診断用に市販されている電子走査アレイ・プローブ EUP-S50（日立メディコ）を用い、これを、同じく市販されている超音波診断装置 EUB-8500・（日立メディコ）により駆動した。これらの超音波トランスデューサの超音波発生面を、輪切りにした頭蓋骨のこめかみ付近に相当する部分の外側に近接させて超音波照射を行った。頭蓋骨内側へ透過した超音波ビームが、反対側の頭蓋骨内側に当たるよう、角度を微調整して、音場のシュリーレン撮影を行った。

C. 研究結果と考察

図4と図5は、それぞれ、超音波周波数 500 kHz および 2 MHz のときの輪切り頭蓋骨内音場の非同期シュリーレン像である。一連の像は、電子走査によりビーム偏向角を変化させて撮像したものである。図4（超音波周波数 500 kHz）では、いずれの偏向角においても、頭蓋骨内側へ入射した超音波ビームが第1回目に反射する位置付近に、定在波のパターンが認められる。特に、

c および d では、第 2 回目に反射する位置付近にも、定在波のパターンが認められる。この c のビーム偏向角において、同期シュリーレン像を撮像し、非同期像と比較して、図 6 に示した。非同期像中のリップルのピッチが、同期像の中の約半分になっていることから、非同期像中のリップルが、定在波のパターンであることが確認される。

これに対し、図 5 (超音波周波数 2 MHz) では、いずれの偏向角においても、定在波の発生を表すパターンは認められない。これは、頭蓋骨表面の凹凸が波長に対して無視できない大きさをもっているために、透過時や反射時に超音波の波面が乱され、定在波を形成するには干渉性が低くなりすぎてしまったためと考えられる。

この実験結果をもとに考察すると、もし、定在波を抑圧するためだけに超音波周波数を選ぶとすれば、500 kHz よりも 2 MHz を選択すべきであるという結論になる。ところが、主任研究者らによるこれまでの研究によって、超音波吸収による組織の発熱などを抑圧しながら血栓溶解を促進するには、1 MHz 未満の超音波周波数が有利であることが知られている。そこで、この実験により定在波の生起する可能性が大きいことが明らかになったサブ MHz 帯の周波数の超音波を、副作用を生じるキャビテーション発生を導かないように制御して使用する必要を生ずる。そのために

は、前述のように、微小気泡が、激しく圧壊する共振気泡まで成長するには、ある程度の回数の超音波周期が必要であることを利用して、振幅あるいは周波数変調、ビーム方向微小偏向、バースト・パルス化などを行えばよいと考えられる。

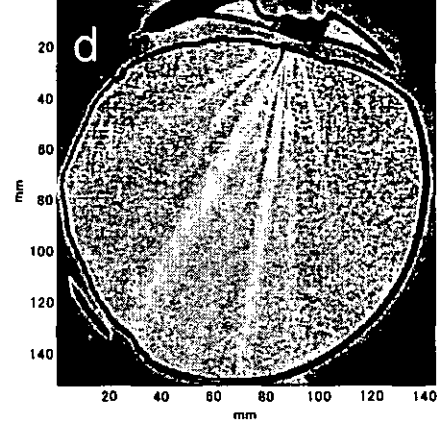
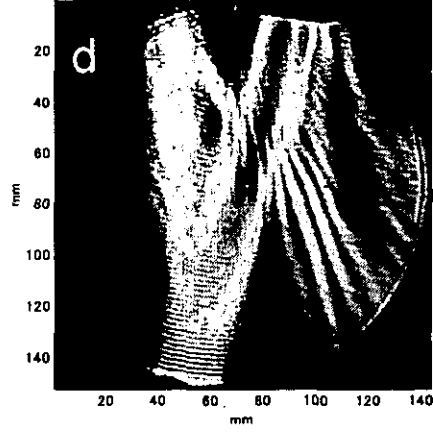
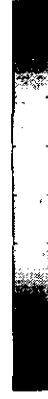
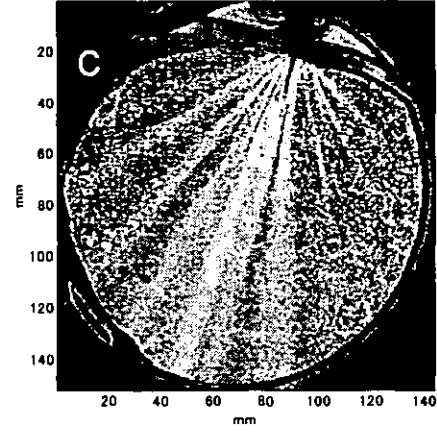
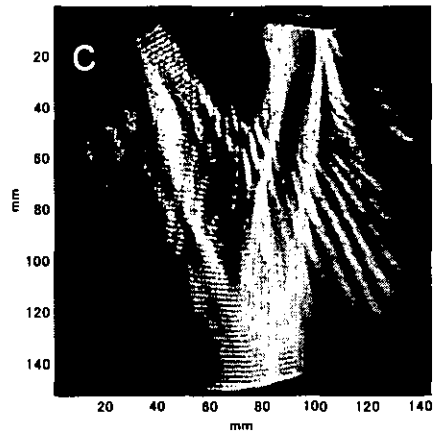
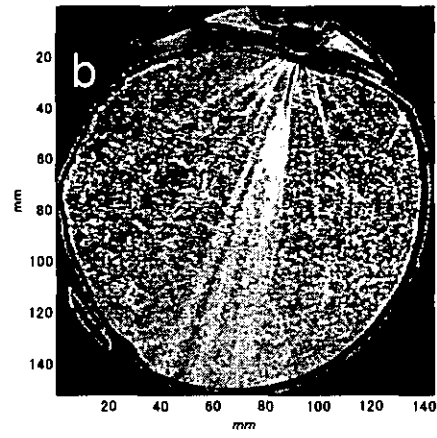
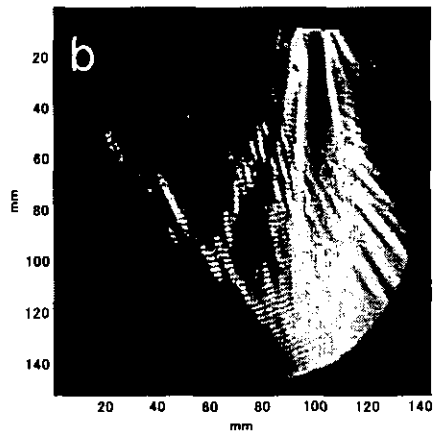
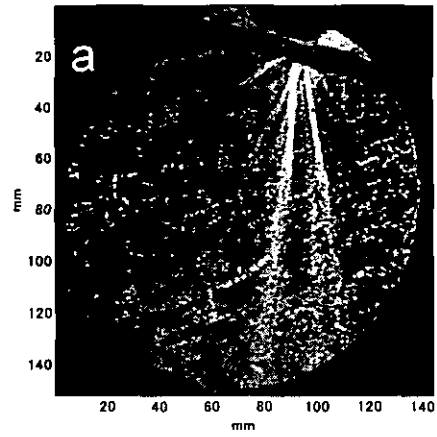
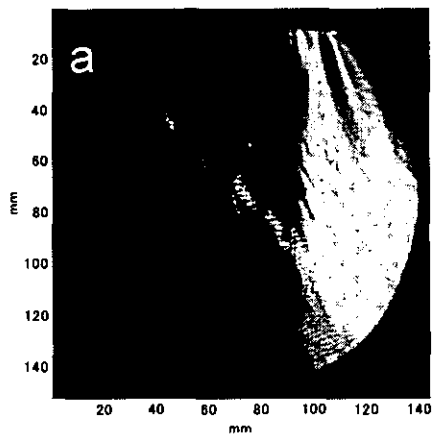


図4 500 kHz超音波のシュリーレン像 図5 2MHz超音波のシュリーレン像

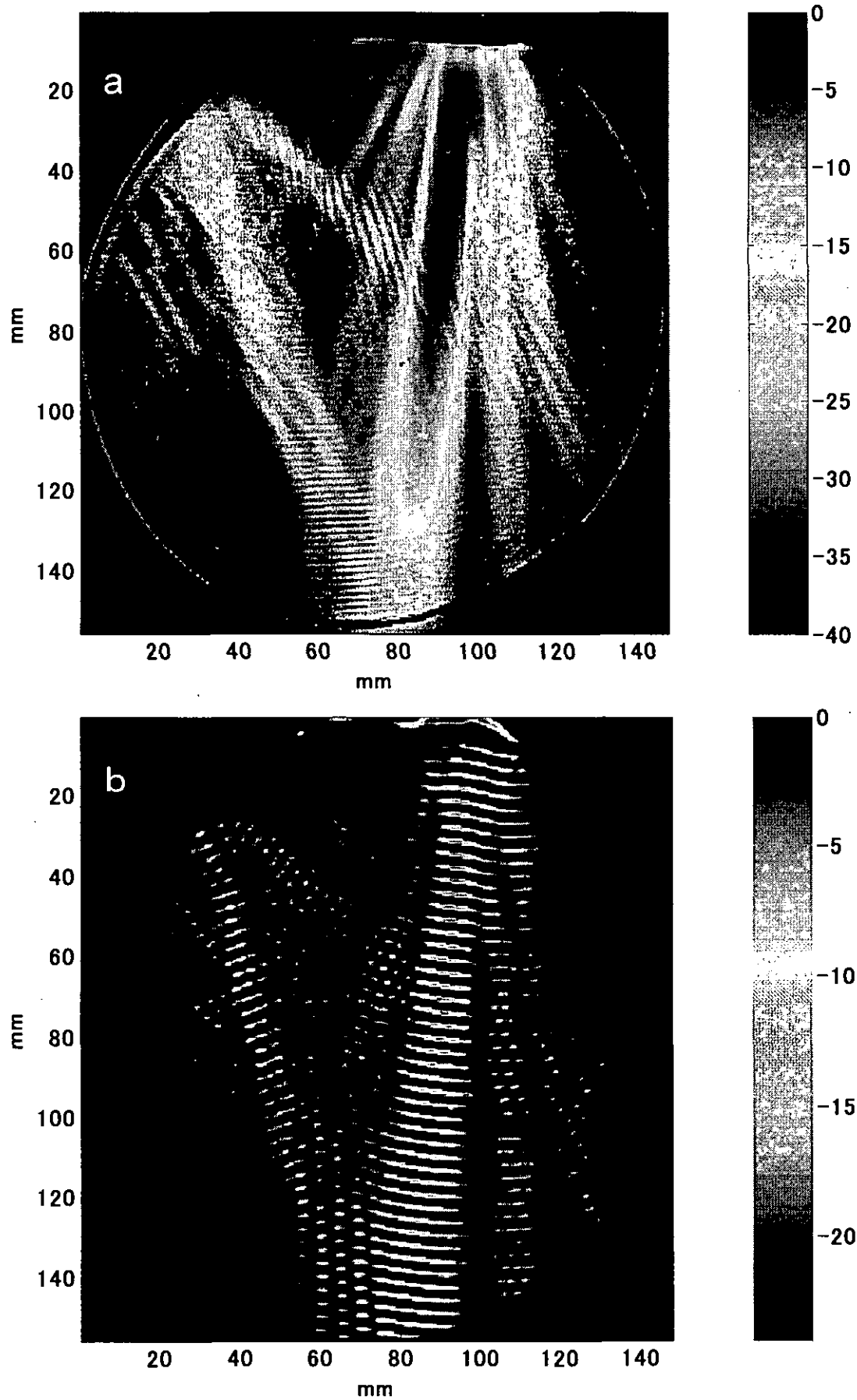


図6 同期シュリーレン測定と非同期シュリーレン測定と比較

REFERENCES

- [1] 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.
- [2] Alexandrov AV. Ultrasound-Enhanced Thrombolysis for Stroke: Clinical Significance. *Eur J Ultraound* 2002; 16:131-140.
- [3] Akiyama M, Ishibashi T, Yamada T, Furuhashi H. Low –frequency ultrasound penetrates the cranium and enhances thrombolysis in vitro. *Neurosurgery* 1998; 43: 828-832.
- [4] Azuma T, Tomozawa A, Umemura S. Observation of ultrasonic wavefronts by synchronous Schlieren imaging. *Jpn J Appl Phys* 2002; 41: 3308-3312.
- [5] Behrens S, Daffertshofer M, Spiegel D, Hennerici M. Low –frequency, low-intensity ultrasound accelerates thrombolysis through the skull. *Ultrasound Med Biol* 1999; 25: 269-273.
- [6] Crum LA. Bjerknes forces on bubbles in a stationary sound field. *J Acoust Soc Am* 1975; 57: 1363-1370.
- [7] Daffertshofer M, Gass A, Els T, Ringleb P, Sitzer M, Sliwa U. The TRUMBI trial preliminary results. Aural presentation in Symp Neurosonology Acute Stroke, Bad Saizhausen, 2003.
- [8] Francis CW, Bline A, Lee S, Cox C. Ultrasound accelerates transport of recombinant tissue plasminogen activator into clots. *Ultrasound Med Biol* 1995; 21: 419-424.
- [8] Francis CW, Onundarson PT, Carstensen EL, Bline A, Meltzer RS, Schwarz K, Marder VJ. Enhancement of fibrinolysis in vitro by ultrasound. *J Clin Invest* 1992; 90: 2063-2068.
- [9] 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.
- [10] Kerr CL, Gregory DW, Shammari M, Watmough DJ, Wheatley DN. Differing effects of ultrasound-irradiation on suspension and monolayer cultured HeLa cells, investigated by scanning electron microscopy. *Ultrasound Med Biol* 1989; 15: 397-401.
- [11] Kimura M, Iijima S, Kobayashi K, Furuhashi H. Evaluation of the thrombolytic effect of tissue-type plasminogen activator with ultrasound irradiation: in vitro experiment involving assay of the fibrin degradation products from the clot. *Bol Pharm Bull* 1994; 17: 126-30.
- [12] Kudo S. Thrombolysis with ultrasound effect [in Japanese]. *Tokyo Jikeikai Med J.* 1989; 104: 1005-1021.
- [13] Lauer CG, Burge R, Tang DB, Bass BG, Gomez ER, Alving BM. Effect of ultrasound on tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis. *Circulation* 1992; 86: 1257-64.
- [14] Raman CV, Nath NS. The diffraction of light by high frequency sound waves: part I. *Proc. Indian Acad. Sci* 1935; 2: 406-412.

[15] Suchkova V, Siddiqi FN, Carstensen EI, Dalecki D, Child S, Francis CW. Enhancement of fibrinolysis with 40-kHz ultrasound. *Circulation* 1998; 98: 1030-5.

[16] Tachibana K, Tachibana S. Ultrasonic vibration for boosting fibrinolytic effects of urokinase in vivo. *Thromb Haemost* 1981; 46: 211(Abstract).

[17] Trubestein R, Bernard HR, Etzel F, Sobbe A, Cremer A, Stumpff U. Thrombolysis by ultrasound. *Clin Sci Mol Med* 1976; 51: 697-8.

[18] Umemura S, Azuma T, Miwa Y, Sasaki K, Sugiyama T, Hayashi T, Kuribara H. Non-cylindrical transmission focusing for large depth. *Proc. IEEE Ultrason Symp* 2002; 2: 1721-4.

D. まとめ

頭蓋骨の輪切り切片を用いたモデル系を用いて、経頭蓋的に照射された血栓溶解用超音波により生成される頭蓋内の音場のシュリーレン測定を行い、下記の結果を得た。

(1) 500kHz では、超音波ビームは頭蓋内で複数回の反射を繰り返し、ビームの入射の角度によっては、反射回数の異なるビーム同士での干渉パターンの形成が観測された。

(2) 500kHz では、超音波ビームの頭蓋内での反射部位近傍において、定在波が生成することがわかった。

(3) 2MHz では、定在波の生成は見られなかった。

以上の結果より下記の見通しが得られた。

(1) 数 100kHz 程度の低周波での頭蓋内超音波血栓溶解治療において、照射条件によっては、頭蓋内で複数回反射したビームが、入射直後のビームに重畳されることによって、超音波強度が設計値を超える可能性がある。

(2) 数 100kHz 程度の低周波での頭蓋内超音波血栓溶解治療において、照射条件によっては、定在波の形成によって、キャビテーションによる脳組織の損傷の可能性が考えられる。

(3) 上記の懸念事項に対処するために、バースト波照射、ビーム偏向、周波数変調などの、照射方式に工夫が必要である。

G. 研究発表

[I] 論文発表：本開発の構想・内容につき、論文執筆を準備中である。

[II] 学会発表：本研究の構想及び基礎実験の結果につき発表した。(含準備中)

①Azuma et al.; "Standing-Wave Formation in Water Surrounded by Cranium Radiated from 500 kHz Ultrasonic Sector Probe"; 9th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (Accepted)

②東他；「頭蓋内超音波音場のシュリーレン観測」；第 77 回日本超音波医学会予稿集(採択済み)

③東他： 「血栓溶解治療用トランスデューサから照射される頭蓋内超音波音場のシュリーレン観測」；第23回日本脳神経超音波学会抄録
(投稿中)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(ア)特許取得：なし

(イ)実用新案登録：なし

(ウ)その他：なし

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)

分担研究報告書

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)

経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発

分担研究者 東 隆 (株) 日立製作所 中央研究所 ライフサイエンス研究センター 研究員

分担研究者 梅村 晋一郎 (株) 日立製作所 中央研究所 ライフサイエンス研究センター 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)の走査面を共有するように T/D 各アレイ振動子を配置し同一プローブ内へ格納した複合式プローブに関し、音響窓を共用する積層型タイプにおいては、T ビーム用と D ビーム用の各振動子の振動が互いに結合し複雑な挙動を示すことが予想された。昨年度の基本動作確認のシミュレーションに続き、本年度は具体的に作製可能な条件で、最適な材料及び寸法の検討を行ない、複合プローブの構造の設計を行った。

骨の音速は頭蓋骨中の板間層の存在に大きく依存し、骨の音速の変化は経頭蓋骨の超音波照射のコヒーレンスを乱す最大の原因となる。頭蓋骨の超音波伝播特性に関して、少ないパラメータで伝播特性を推定するための方法をシミュレーションで検討を行った。板間層中の穴の径、配置を全てシミュレーションに取り込めば、正確な超音波の伝播特性が推定出来るが、データ量が膨大になり、臨床的に使うには実用的でない。伝播速度が板間層中の穴の部分と骨の部分の体積比と、各弾性率から簡易に計算出来る推定式を見出した。

A. 研究目的

本邦死因第3位で回復後もしばしば言語障害や麻痺を多く残し、要介護老人の原因ともなる脳血管障害の、約7割を脳梗塞が占めることが知られている。その治療は、主原因である塞栓(血栓)を、発症後数時間以内の超急性期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、予後は良好とされている。

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*、及び、*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効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 同一プローブで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
実現
 - ③ 診断/治療用両超音波を自動切換
 - ④ 血栓溶解剤の最適投与に向けた血流
状態モニタ
 - ⑤ 再開通状態に合わせ超音波照射制御
- 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・診断同一プローブ）が必要となる。頭蓋骨の限られた超音波透過ウィンドウに対応し、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 $0.72\text{W}/\text{cm}^2$ 以下と、何れも強度を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。

経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発

開発装置の原理は脳血栓塞栓症患者に血栓溶解剤を静注又は動注すると同時に、塞栓部へ向けて全く無侵襲的に超音波照射し、脳血栓の早期溶解、急速再開通を行うもので、虚血耐性の脆弱な脳神経系ライフラインを確保することで救出する目的のものである。

開発装置の特徴は、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合体させ、梗塞部(含周辺部)へビーム照射方向を限局して走査し、更に、診断画像により血流再開通をモニタし Dose を調節可能な方法としていることである。

本研究に関してシミュレーション的なアプローチとして、3 年計画の初年度に次の 2 点、(1) 診断・治療一体型プロー

ブのシミュレーション的な基本動作確認、及び、(2)板間層を含む頭蓋骨の超音波透過特性の周波数依存性について検討し、昨年度報告した。

本年度は第2年度として次の2項を実施し、臨床適用可能な経頭蓋超音波脳血栓溶解装置に必要な仕様を確定し、この検討結果に基づいて、試作を行ない臨床適用可能な経頭蓋骨超音波脳血栓溶解装置をほぼ完成した。

(1) T/D 複合プローブの振動子の材料、構造の最適化

走査面を共有するようにT/D各アレイ振動子を配置する方法として、音響窓を共用する積層型についてシミュレーションを用いた設計・検討を行う。

(2) 骨の超音波伝播特性の検討

骨の音速は頭蓋骨中の板間層の存在に大きく依存し、骨の音速は経頭蓋骨の超音波照射のコヒーレンスを乱す最大の原因となる。電子セクタアレイから照射される超音波ビームのコヒーレンスを復元するためには、板間層が存在する骨の超音波伝播特性に関して、少ないパラメー

タで伝播特性を推定するための方法見出す必要がある。板間層中の穴の径、配置を全てシミュレーションに取り込めば、正確な超音波の伝播特性が推定出来るが、データ量が膨大になり、臨床的に使うには実用的でない。様々な板間層の条件に関して超音波伝播のシミュレーションを行ない、その結果から伝播速度が板間層中の穴の部分と骨の部分の体積比と、各弾性率から簡易に計算出来る推定式を見出した。

尚、本報では、用語として、プローブは探触子と同義とし、トランスデューサは電気音響変換器、振動子はそれを構成する部品要素の意味で用いている。

B. 研究方法

0. シミュレーション方法

今回、超音波探触子の振動特性を解析するのに、時間領域有限差分法（FDTD法）に基づいたシミュレータPZFlexを用いた。

FDTD法は空間方向、時間方向に差分化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、

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

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。

1. 積層型振動子の検討

プローブとしての要求仕様を次のようにした。

TCUS 診断/治療複合振動子仕様

1) 口径：20mm×30mm□前後（頭蓋骨こめかみのウィンドウの平均30mm×40mm□に合わせて）

2) 配置：Dビーム2MHz/Tビーム500k同一断面走査配置 {同一面内でビーム偏向}

Tビーム用トランスデューサ仕様

1. 走査方式：セクタ型
2. アレイタイプ：フェーズドアレイ
3. 周波数：公称0.75MHz, 下限0.5MHz
4. 振動素子(channel)数：16～24
5. 素子(channel)ピッチ：0.5～1.2mm
6. 短軸長(素子長さ)：14mm
7. 短軸音響レンズ焦点距離：85mm
8. 送信周波数帯域：0.5-0.7MHz/ -6dB

Dビーム側は在来診断用と同等とする。

上記の仕様に対してシミュレーションモデルを図1に示す。

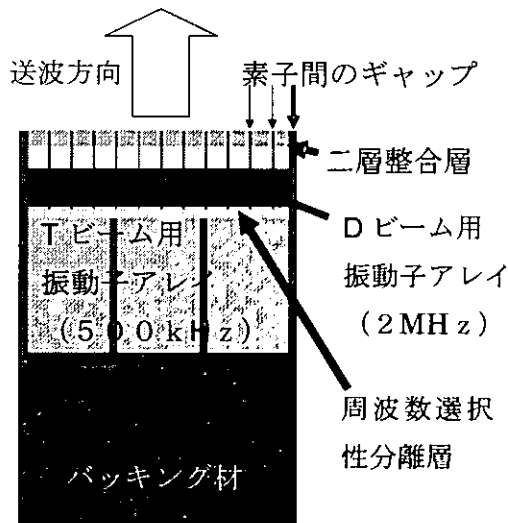


図1: シミュレーションモデル

シミュレーションでの評価項目としては、積層構造にすることで最も影響を受ける以下の二点に関して行なった。

- ・Dビームの送波波形上での、不要応答。ドップラ像、Bモード断層像の空間分解能を決定する。これは背面にTビーム用の振動子アレイが付属することで、通常の断層像撮像用探触子に比べ、不要応答が大きくなることが予想される。

- ・Tビームの送波感度。治療ビームの送波効率、その前面に積層されるDビーム用振動子アレイに妨げられることが予想される。

図1のシミュレーションモデル中で特に周波数選択性分離層が、今回の構造で新

たに創出された、構造なので、シミュレーションの特にその動作確認と、最適化を行なった。また周波数選択分離層があることで、振動モードがどのように変化するかを調べ、Tビーム用振動子アレイ上に積層されてことで懸念されるDビーム素子間クロストークについても検討を行なった。

2. 板間層の超音波伝播特性

板間層を構造寸法が波長に比べ小さい、髄液（以下では水で近似）と骨の混合物とみなすと、その音速は水と骨（実質の詰まった緻密な骨）の密度や体積弾性率の関数として表現出来ることが期待される。板間層中の孔の分布を全て測定しなくても、その統計的な量から、板間層全体の音速が推定出来るならば、経頭蓋超音波照射時のフェーズドアレイの遅延時間補正が行なえるため、大きな意義がある。今回、図2に示す板間層のパルス波透過のシミュレーションを様々な板間層の条件に関して行ない、その結果から伝

播速度と板間層中の孔の部分と骨の部分
の体積比と、各弾性率の関係を検討した。

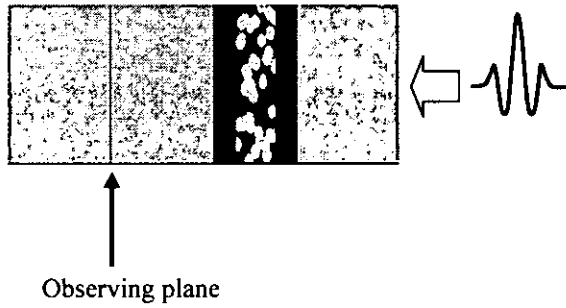


図2 板間層を透過する超音波パルスの

図3に孔の径、密度を変えた板間層モデルを示す。

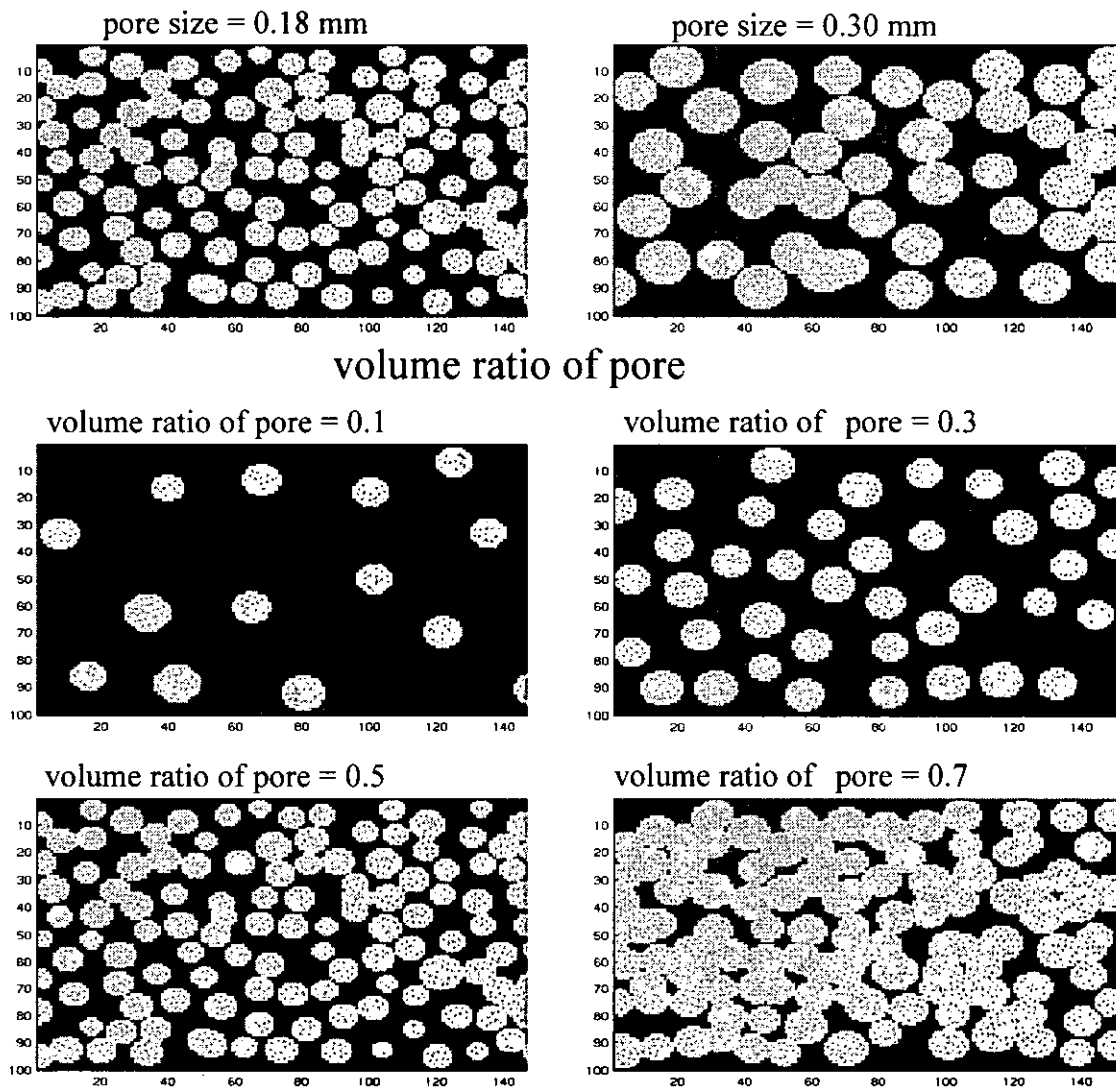


図3 孔の径、密度を変えた板間層のシミュレーションモデル

C. 研究結果と考察

1. 積層型振動子の検討

図4に周波数選択性分離層がある場合とない場合のDビーム振動子アレイのパルス特性を示す。このときに周波数選択性分離層の材料は音響インピーダンスが3MRayの高分子で、厚みが2MHzでの波長の1/4である。このパルス特性とビームの指向性から点応答関数が定まり、応答関数によって、画像の分解能が定まるので、パルス特性に関しては

1. 時間軸上幅が狭いほどよい。
2. パルスから離れたところに発生する不要応答は、アーチファクトの原因となるので、不要応答の振幅は小さいほどよい。特に先に記述したように、Dビームアレイの下にTビームアレイがある場合、周波数選択性分離層が、当初の目的である、Dビームアレイ側で発生した音はTビームアレイ側に伝わらないという設計どおりで出来ているか評価するには、2の不要応答が最も重要な評価項目となる。

周波数選択性分離層を設けることで、図4(b)の5マイクロ秒前後に見られ

る、主応答と同程度の大きな不要応答が、(a)では消失し、ほぼ、通常のDビームだけの振動子のパルス応答と同程度になっていることが確認出来る。

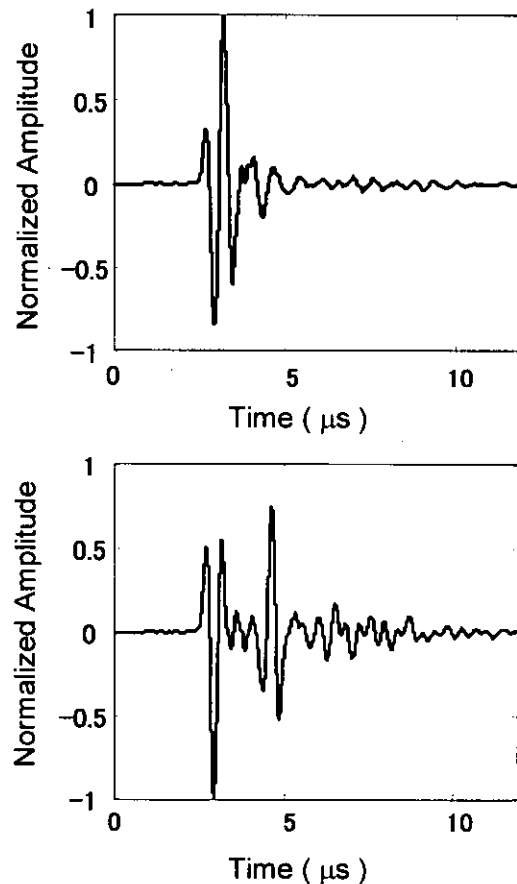


図4: パルス応答 周波数選択分離層有 (a)
周波数選択分離層無 (b)

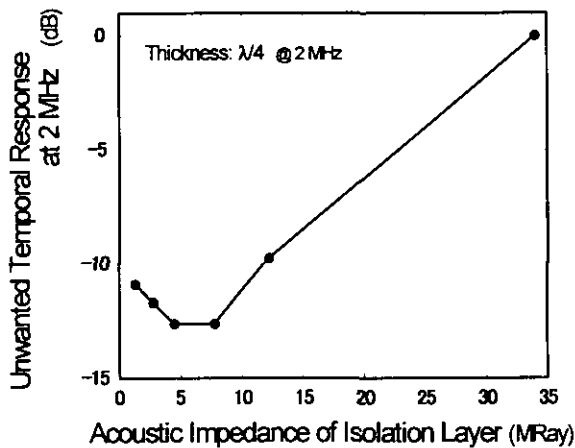


図5: Dビーム時間軸上不要応答強度の周波数選択分離層の音響インピーダンス依存性

Dビームの時間軸上不要応答と、周波数選択性分離層の音響インピーダンスの関係調べた結果が図5である。PZT圧電振動子の音響インピーダンスが34 MRay、水の音響インピーダンスが1.5 MRayに比べ、周波数選択性分離層としては、5~8 MRayあたりが最も不要応答が小さかった。具体的には、図中のプロットは音響インピーダンスの小さい方から順に、シリコーンゴム、ポリイミド、スタイキャスト系高分子材料、タングステン粉末入り高分子材料、高分子樹脂を浸透させたマシナブルセラミックス、PZTセラミックスの6サンプル

である。

図6は周波数選択性分離層の材質はスタイキャスト系高分子で、厚みを変えた場合の、縦軸：Dビーム時間軸上不要応答、横軸：Tビームの送波感度である。図6では、下に行くほど、不要応答が小さく、右に行くほど送波感度が良いことを示している。この結果からは、波長の12分の1から、24分の1のあたりが最適であることをしめしている。ただし、実装の観点からは周波数選択性分離層はもう少し厚くなる可能性がある。

図7から14は、周波数選択性分離層がある場合と無い場合で、Tビーム層とDビーム層をそれぞれ駆動した場合の変形を強調して表示した結果であり、変形成分はそれぞれ、2MHzと500kHz成分を抽出し、一周を30度ずつ表示している。

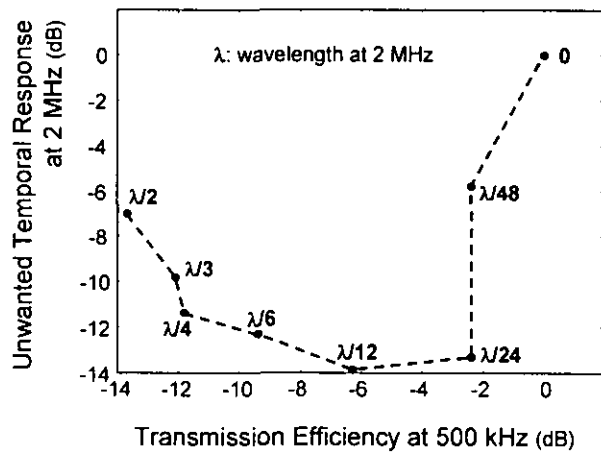


図6 周波数選択性分離層の厚みを変えた時のDビーム不要応答と、Tビーム送波感度

これらの結果から、

- ・周波数選択性分離層がある場合、

Tビーム振動子、Dビーム振動子がそれぞれ独立に振動しており、分離層が無い場合、結合して振動している。

- ・アレイ化方向にも、周波数選択性分離層がある場合は各素子が独立して振動しているが、分離層が無い場合は、Dビーム用アレイ内で、隣接素子間の音響クロストークが顕著である。

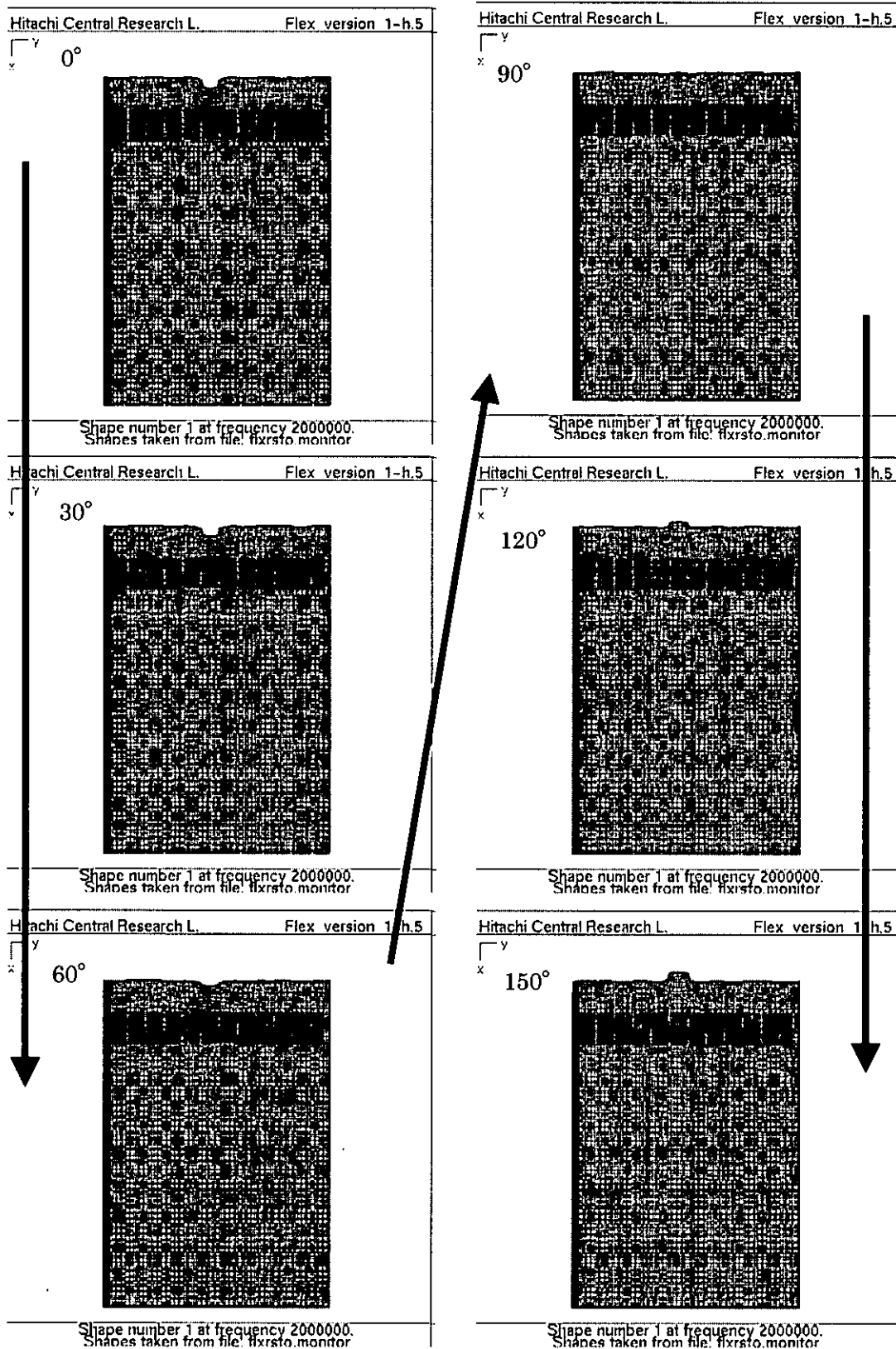


図7 周波数選択性分離層有り、D ビーム振動子を駆動した時の素子の変形

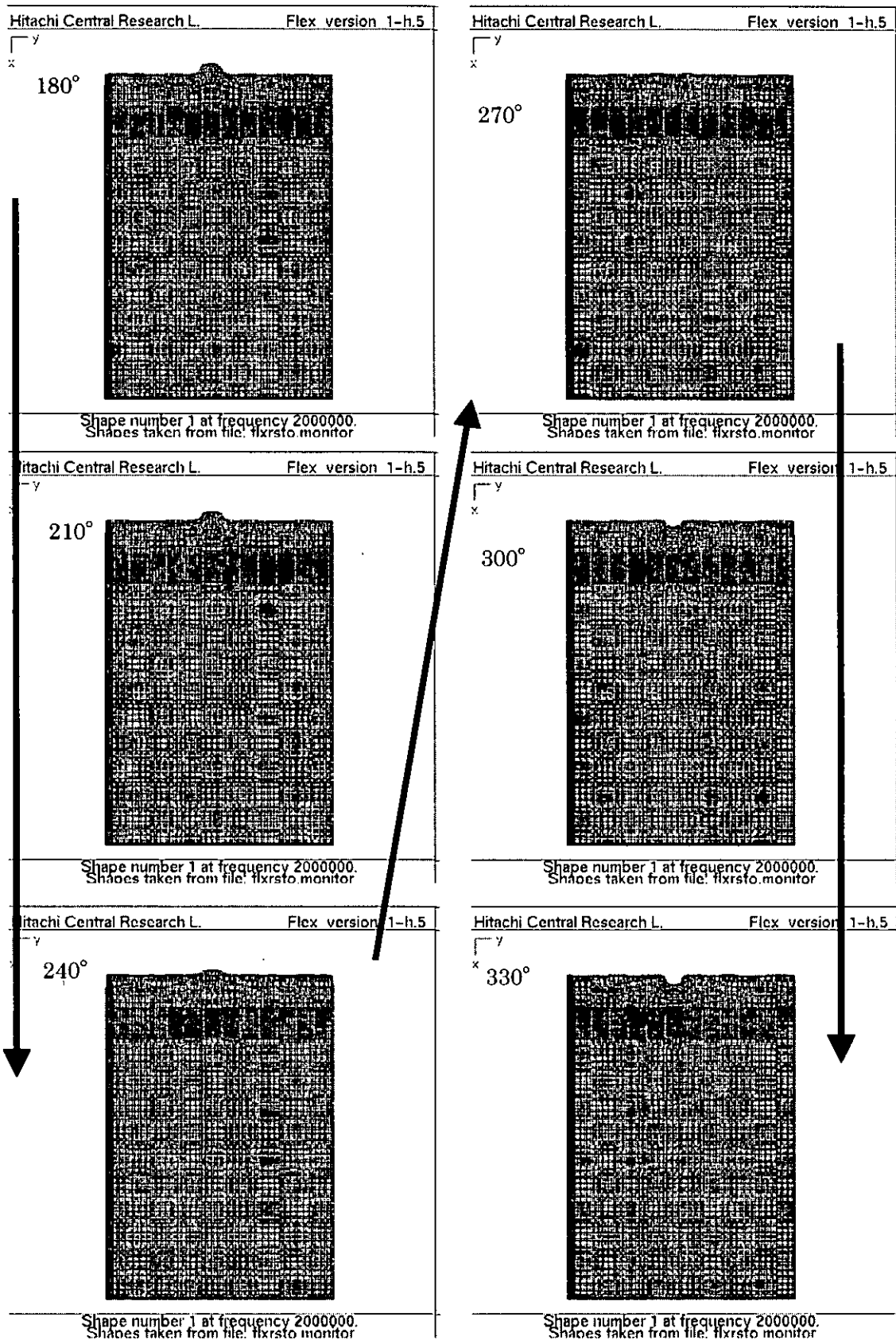


図8 周波数選択性分離層有り、D ビーム振動子を駆動した時の素子の変形

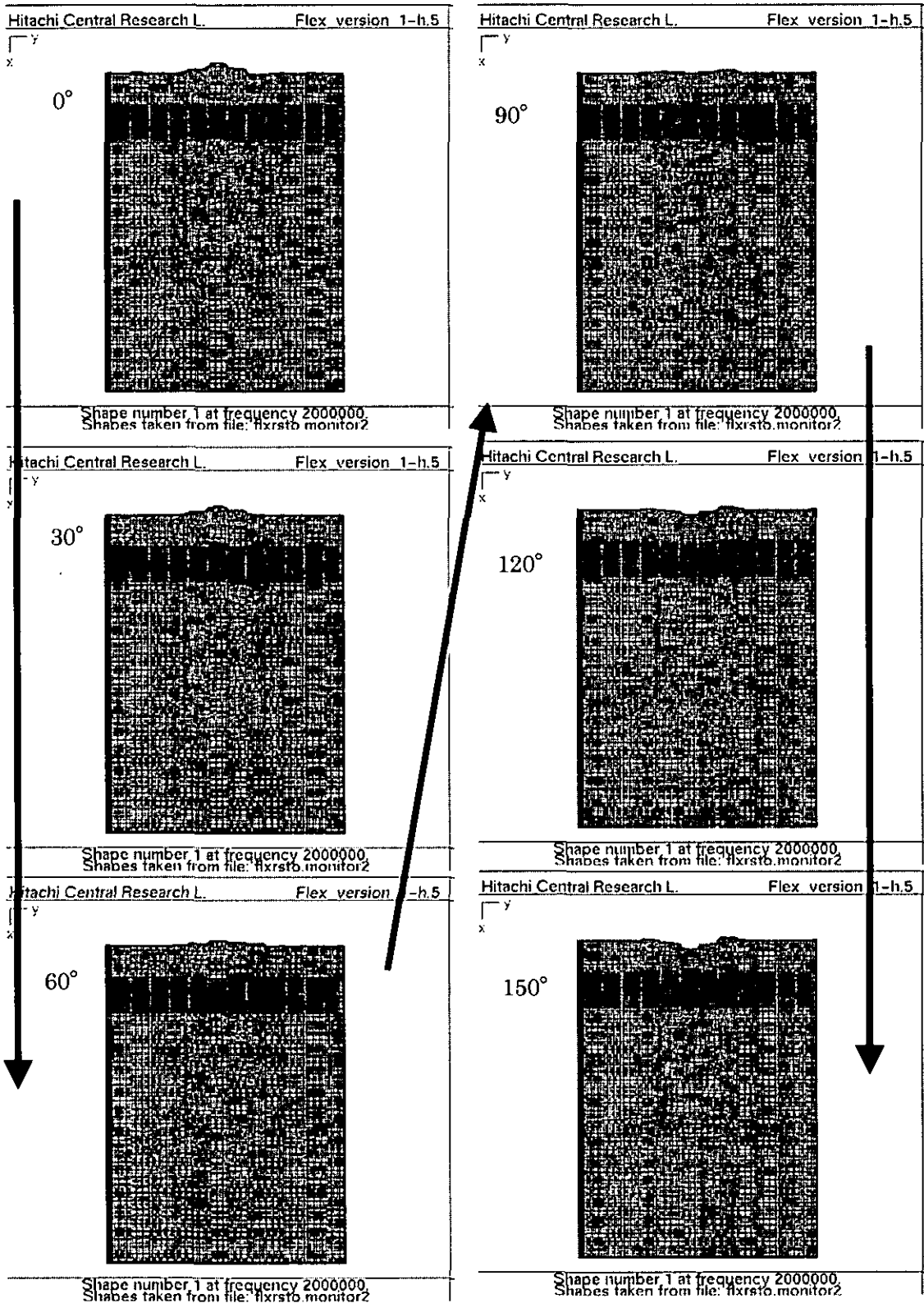


図9 周波数選択性分離層無し、D ビーム振動子を駆動した時の素子の変形

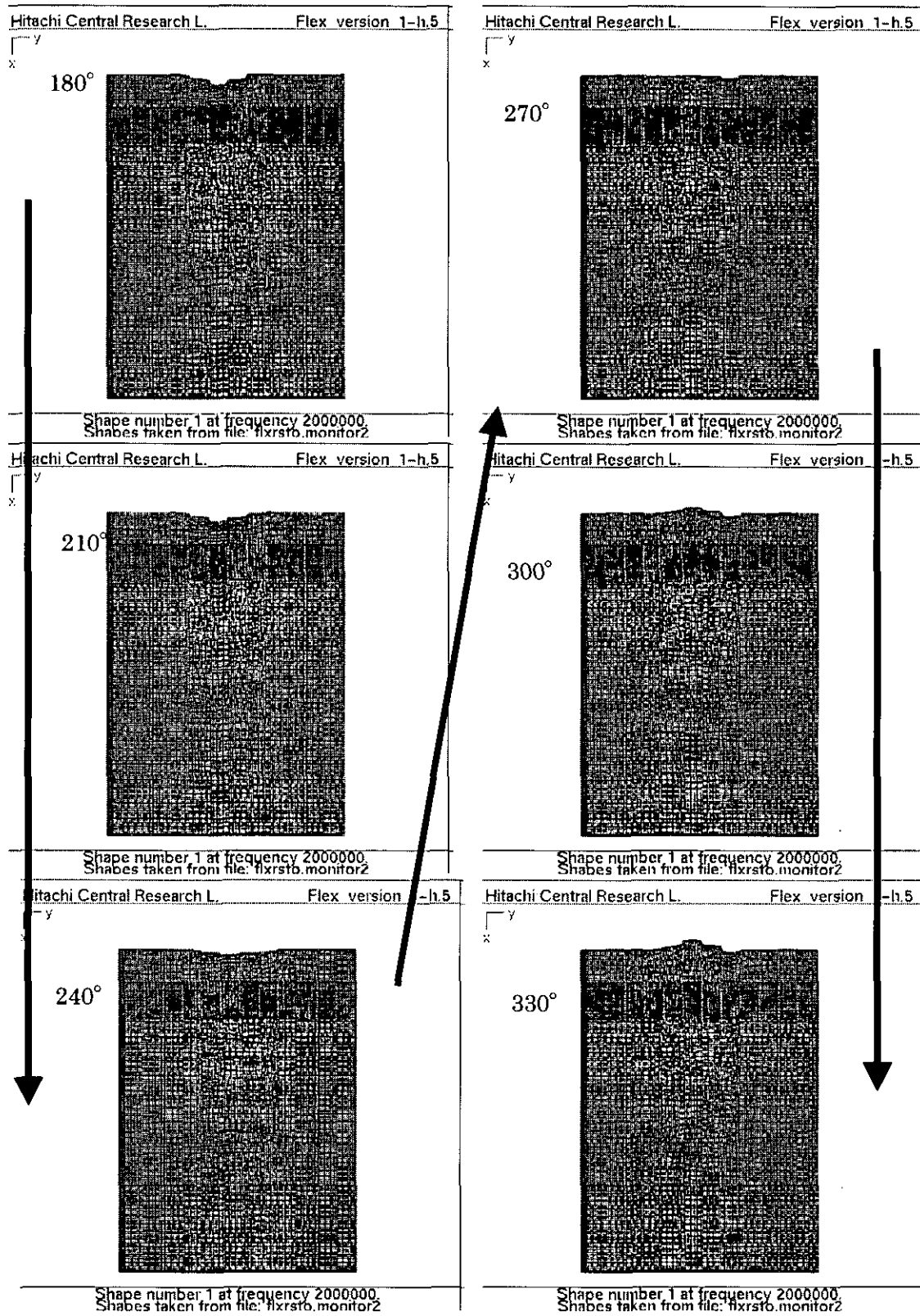


図 10 周波数選択性分離層無し、D ビーム振動子を駆動した時の素子の変形