

生成し始めている。図9 (b)はこの図9 (a)からノイズに覆われているデータを取り除いた画像である。図9 (b)から、超音波の照射によって、波長の半分の間隔、すなわち定在波の腹の部分にバブルがピン止めされ、治療超音波のオフと共に、ピン止めから解放され、浮力や、水の対流によって、気泡が上下に動いている様子が観察できた。これらの結果から、定在波音場において、定在波の腹において気泡が生成していることが確認された。

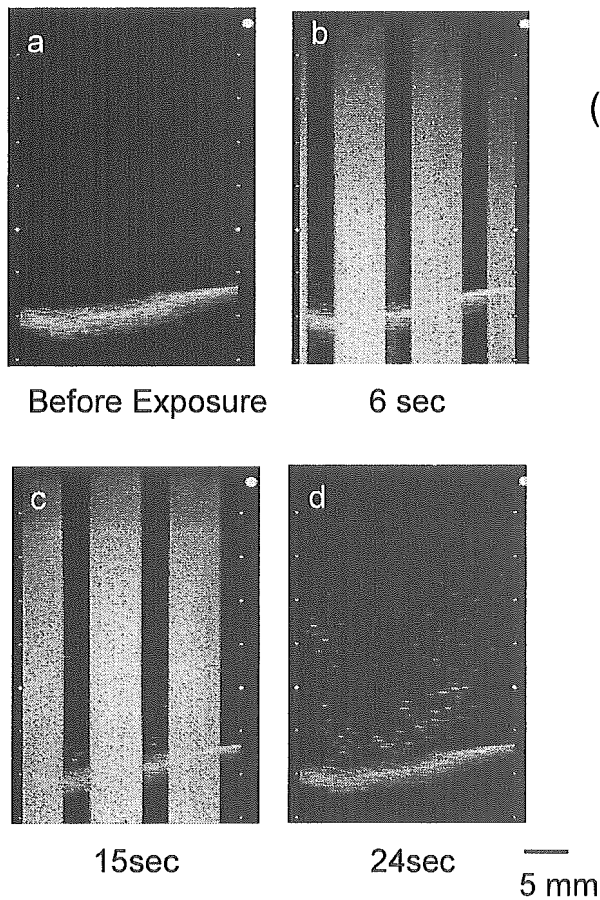


図8. B-mode image at pulse duration of 10 ms

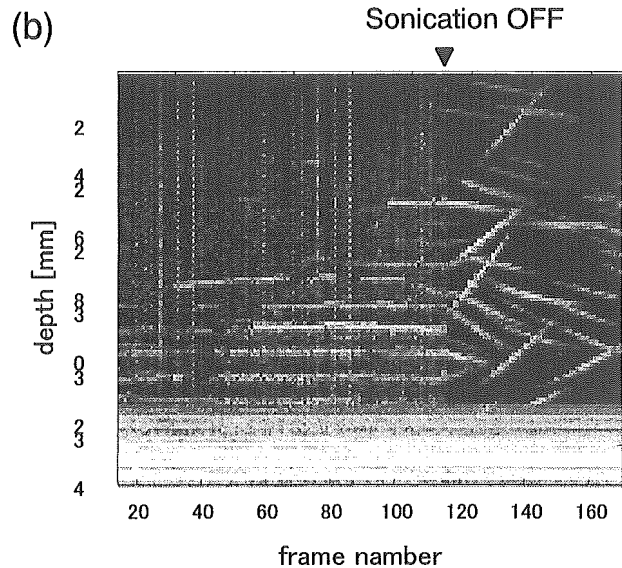
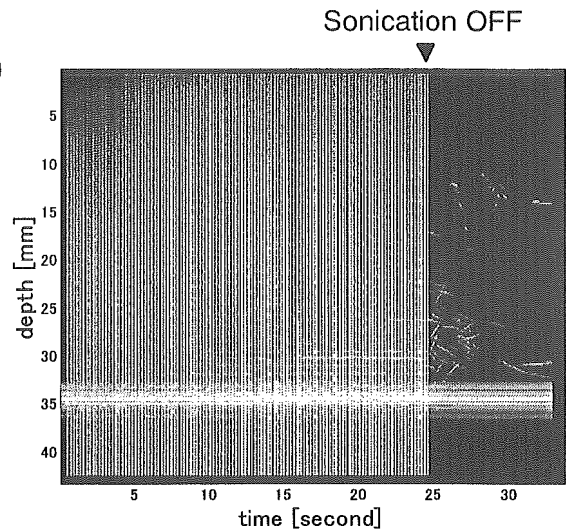


図9. M-mode image at pulse duration of 10 ms

次に気泡の生成が、超音波照射条件によって制御可能であるかを検討するために、図3の超音波照射シーケンスにおいて、超音波エネルギーは一定とするために、duty比は10%と一定に保ったまま、パルス長を1, 3, 10msと変化させて、バブルの生成に関して検討した(図10、11、12)。それぞれの図は、超音波照射前(a)、超音波照射中(b)、超音波停止直後(c)、及び、気泡の検出に対する感度を上げるため、(c)と(a)の差分像を(d)に示している。この結果より、パルス長が10, 3msでは、気泡が検出

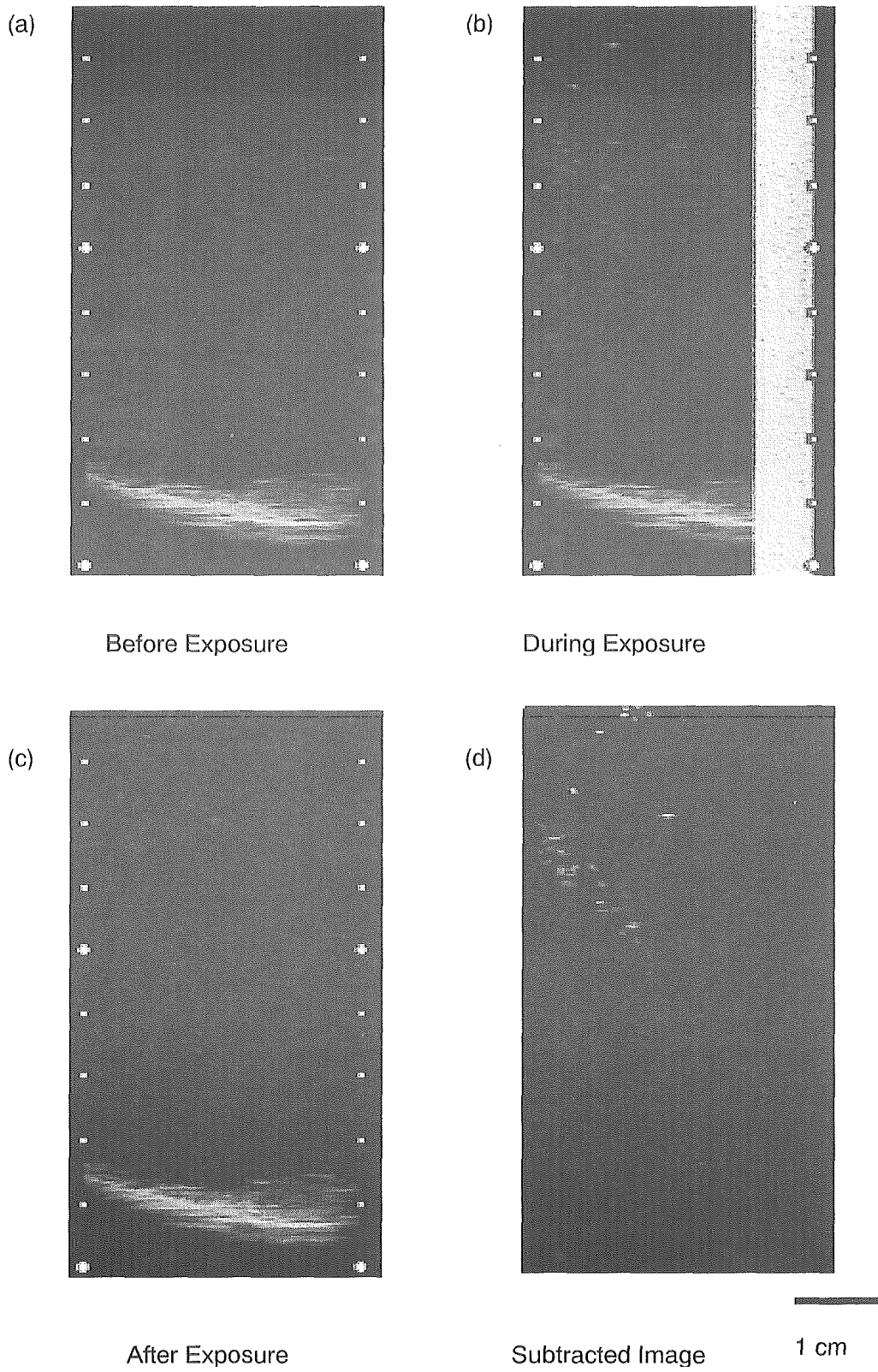
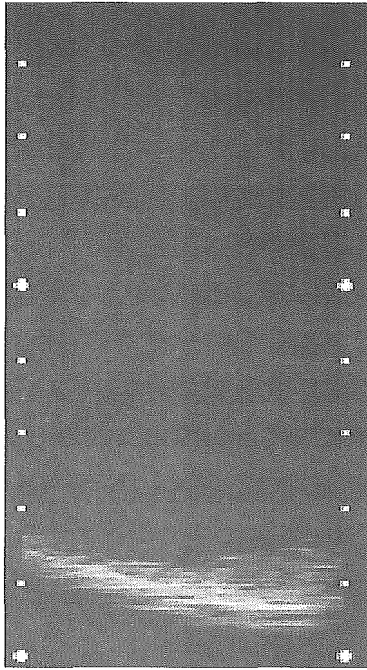


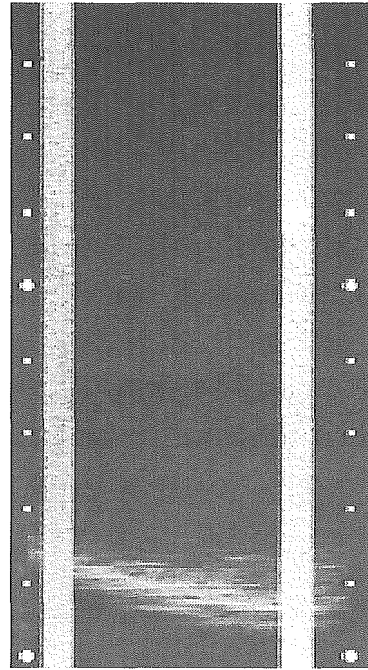
图 10. B-mode image at pulse duration of 10 ms

(a)



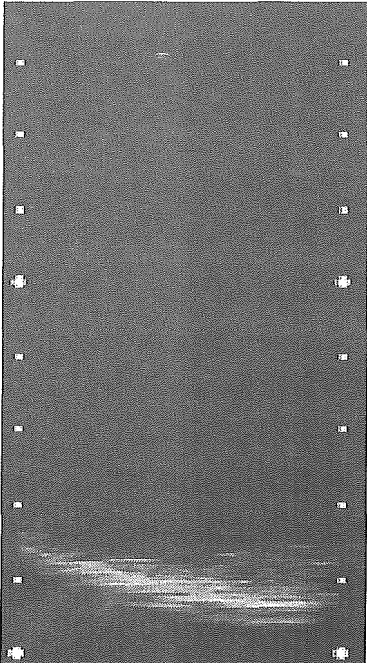
Before Exposure

(b)



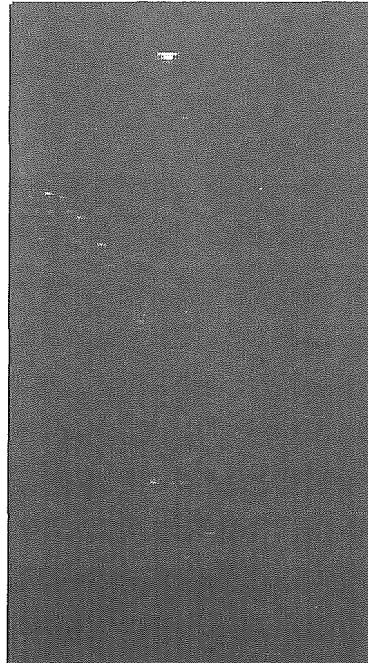
During Exposure

(c)



After Exposure

(d)



Subtracted Image

1 cm

图 11. B-mode image at pulse duration of 3 ms

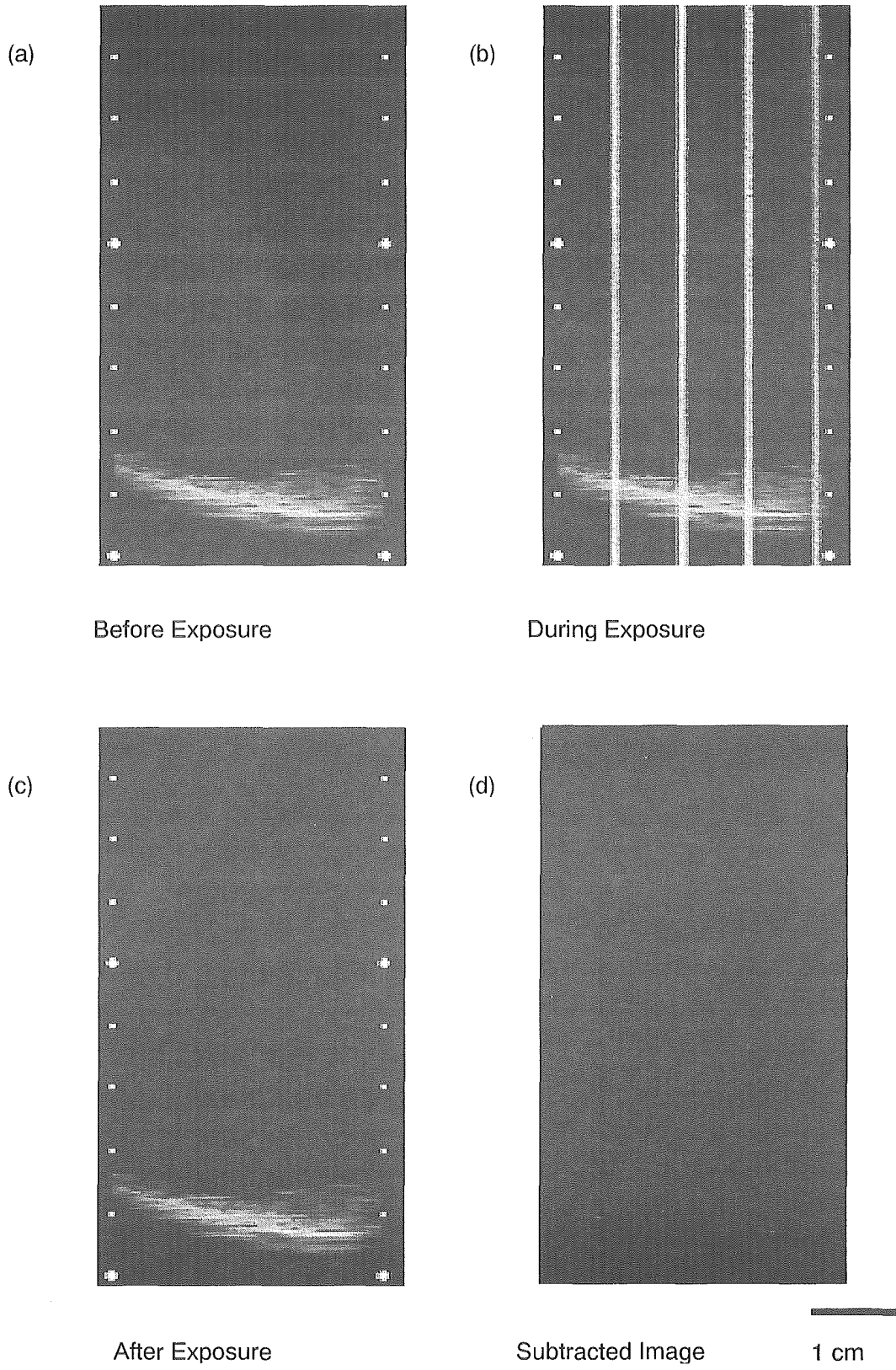


图 12. B-mode image at pulse duration of 1 ms

されているが、パルス長が1msでは気泡が検出されなかった。この結果はHengleinらが報告しているソノルミネッセンス強度のパルス長依存性の実験結果ともよく一致する[26]。

次にDafertshoferらの臨床試験の条件(3.5W/cm²、pulse duration 2ms, PRF100Hz)と0.72W/cm²の連続波条件で、泡の生成の様子の違いを比較した結果を図13、14、15に示す。まず、図13は、シュリーレン画像であり、測定条件において、定在波が生成していることが確認出来る。

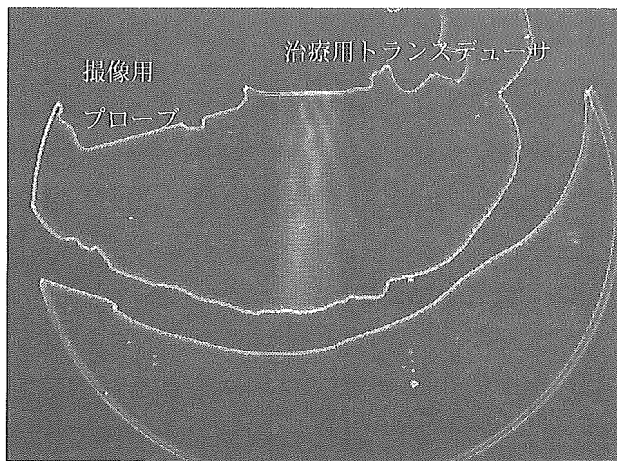


図13 Schlieren image

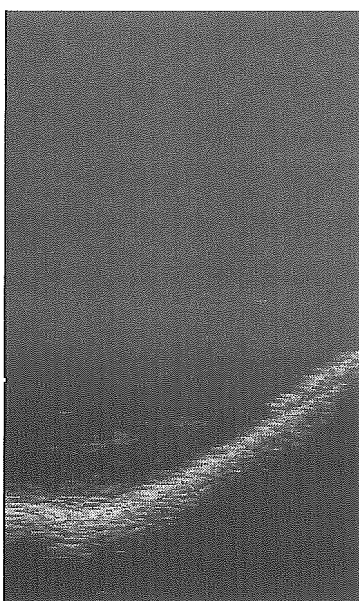


図14a 3.5W/cm² 2ms パルス照射前

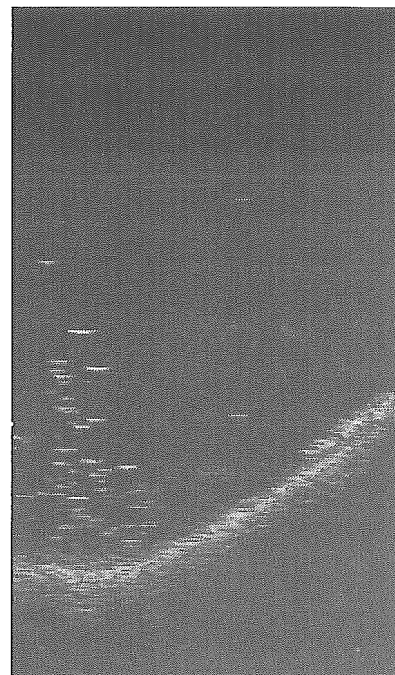


図14b 3.5W/cm² 2ms パルス 1分照射後

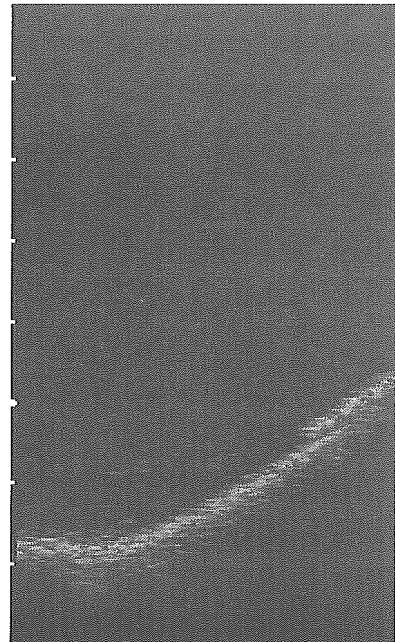


図15a 0.72W/cm² CW 照射前

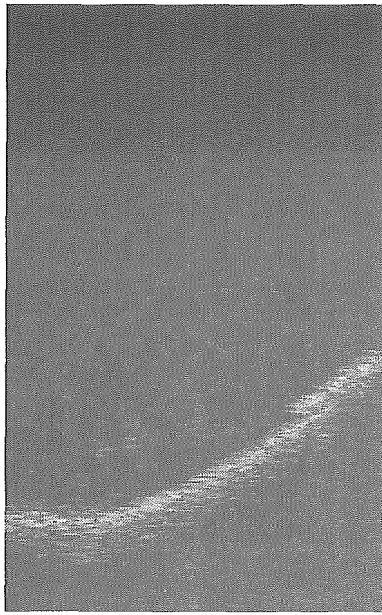


図15b 0.72W/cm² CW一分照射後

図14bにおいては、大量のバブルの生成が確認されたが、図15bにおいては、本測定方法の検出限界以下であった。実際の、Daffertshoferらの臨床試験は、300kHzと図14の500kHzより低く、mechanical indexは大きい。そのため、今回の500kHzで比べた実験結果より、本研究で用いている照射シーケンスと、Daffertshoferらの照射シーケンス間でのキャビテーション生成の可能性の違いは大きいと考えられる。ただし、本報告の前半で議論したように、定在波条件においては、バブルが定在波の腹に集まり、キャビテーション閾値以下の音圧でも気泡が共振サイズまで成長する可能性があるため、今回の実験系においては検出限界以下であったが、短パルス照射で、気泡が生成する前に超音波をオフにする方がより、キャビテーションの制御に関して確実性が高いと考えられる。

これまでの古幡らの実験で、超音波を用いた血栓溶解効果は、連続波照射でも、パルス照射でも、照射したエネルギー量にのみ依存することが示されている。今回の実験と古幡の血栓溶解に関する

検討結果から、パルス超音波照射で、かつパルス時間を1ms以内に抑えることで、血栓溶解効果と安全性を両立する、超音波血栓溶解用超音波照射シーケンスが実現出来る可能性が示された。

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 EL, 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、血栓溶解用超音波照射時の頭蓋内の超音波画像観察を行い、下記の結果を得た。

(1) 頭蓋内での超音波ビーム反射部位近傍の定在波生成部位において気泡が生成する様子が超音波断層像により観測された。

(2) 定在波生成部位において生成する気泡の量は、超音波照射時間に依存し、時間平均照射エネルギーが $x \times W/cm^2$ の条件において、照射パルス長が 1 ms 以下では、気泡の生成が観測限界以下であった。

以上の結果より下記の見通しが得られた。

(1) 数 100 kHz 程度の低周波での頭蓋内超音波血栓溶解治療において、定在波が形成にさる条件では気泡が生成し、気泡が圧壊する時に脳組

織に損傷を与える可能性がある。

(2) 上記の課題に対処するために、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、”Bubble Generation by Standing-Wave in Water Surrounded by Cranium with Transcranial ultrasonic beam”のタイトルで、J. Jpn Appl. Phys.に投稿済み(accepted)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。

- ① Azuma 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
- ② Azuma et al.; “Dual Frequency Bilaminar Transducer for Ultrasound-Enhanced Transcranial Thrombolysis with Doppler Monitoring”; 9th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics
- ③ Azuma et al.; “PROTOTYPE DUAL FREQUENCY BILAMINAR ARRAY TRANSDUCER CAPABLE OF THERAPEUTIC EXPOSURE AT 500 kHz AND DOPPLER MONITORING AT 2MHz”; 50th IEEE Ultrasonics Symp.
- ④ Azuma et al.; “SCHLIEREN OBSERVATION OF THERAPEUTIC FIELD IN WATER SURROUNDED BY CRANIUM RADIATED FROM 500 kHz ULTRASONIC SECTOR TRANSDUCER”; 50th IEEE Ultrasonics Symp.
- ⑤ Azuma et al.; “Schlieren Imaging of Therapeutic Field in Water Surrounded by Cranium Radiated from Ultrasonic Sector Transducer for Thrombolysis”; 4th International Symp. Therapeutic

Ultrasound.

- ⑥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
- ⑦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
- ⑧東他; 「500kHz 血栓溶解/2MHz ドップラ血流画像撮像用積層型アレイトランスデューサの開発」第23回日本脳神経超音波学会
- ⑨東他; 「血栓溶解治療における頭蓋内超音波音場」

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

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)

治療・診断複合システムの開発

分担研究者 窪田 純 (株) 日立メディコ 技術研究所 第1部 主管技師

分担研究者 佐々木 明 (株) 日立メディコ マーケティング本部 副本部長

研究要旨

超急性期脳梗塞患者の多くは中大脳動脈(MCA)に血栓が付着し塞栓状態にある。その治療時に血栓溶解剤に超音波を併用して脳血栓溶解増強効果が期待できる。そのために、経頭蓋で、診断用超音波モニタ下に血栓溶解用低周波超音波を照射するシステムの開発を行っている。脳内をモニタしつつ患部周辺に限局照射するために、頭蓋骨の薄い側頭部分の狭い音響窓から血栓溶解用超音波(Tビーム)と血流監視用診断超音波(Dビーム)とを走査する必要がある。そのために、同一断面からの T/D 両超音波の送受信が必要である。T/D 各アレイ振動子を同一方向に積層配置して同一プローブ内に格納した複合プローブの開発を行った。試験・検討の結果、積層による効率低下を最小限にし、必要な性能を満足するプローブの実現が確認された。T/D 両ビームの同期等の制御ソフトを含めシステムを構築し、*vitro/vivo* で試験・検討の結果、目標仕様を満足させるシステム構築が可能であることを確認した。

A. 研究目的

脳梗塞は脳血管が血栓により閉塞し脳神経への血液供給が阻害され障害を起し極端な場合は死に至る病気である。発症後直ちに専門病院に搬送され、早期に塞栓部の血栓を溶解することにより回復可能な病気とされている。血栓溶解剤としてウロキナーゼが承認され、使用可能である。最近、出血の副作用を少なくした t-PA (tissue Plasminogen Activator)が欧米で承認され、また、我が国でも治験を終了し薬事承認待ちの状態にある。主任研究者である東京慈恵会医科大学総合医科学研究センターME研究室の古幡教授らが、予てから研究して

いた血栓溶解剤併用超音波による脳血栓溶解促進について、3年計画で厚生労働科学研究費補助金を活用する装置開発とその安全性確認等の、臨床研究の準備を行った。

超音波による血栓溶解促進は、1981年の立花らの研究¹⁾に始まるが、続いて今回の共同開発者でもある古幡らも診断レベルで非侵襲な治療ビームの経頭蓋照射法を提案し²⁾³⁾、医工両面から継続的に研究を進めてきている。当社は、発症後3時間以内の超急性期脳梗塞患者を適用対象とする脳血栓溶解装置の開発を分担し推進中である。共同研究全体の進行状況として、平成14年度は、中堅の超音波診断装置として基本性能

に定評のある EUB-6500(製品)を中心に、複合式プローブの要素試作による検討、及び、並置型積層型双方のアレイ振動子につきシミュレーション検討、治療(T)ビームと診断(D)ビームとの同期及び全体制御法の検討、プローブ保持機構の3次元 CAD による検討等を行った。4)8) また平成15年度は、TCD(Trans Cranial Doppler)感度を向上した EUB-8500 を中心に2号機を試作し、次の各項(a~l)の検討を通じ、出血性梗塞や再灌流障害に対する無害性、脳浮腫対策薬或いはFRS(Free Radical Scavenger)との共存性、及び含気製剤による効力増強法等について動物実験で評価し、超音波照射仕様を再検討した 9)。

- a) 経頭蓋超音波脳血栓溶解法の有効性 (in vivo) {担当:慈恵 (以下同様)}
- b) 経頭蓋超音波照射の神経学的改善効果 {慈恵}
- c) 開発装置の基本構成と機能 {中研, 日メ}
- d) 開発装置の画像(TC-CFI)の有効性(1) ファントム実験と正常側測定による確認 {日メ}
- e) 開発装置の有効性(2)血栓溶解効果{慈恵+中研,日メ}
- f) tPA+ FRS 投与と超音波作用の安全性評価(in vitro)評価(スライス標本) {慈恵}
- g) 神経腫瘍細胞を用いた安全性評価 {慈恵}
- h) ラット脳梗塞再灌流モデルによる FRS 投与と超音波作用並びに安全性・MRI 評価{慈恵}
- i) ラット脳梗塞モデルを用いた BBB へ

の超音波作用 {慈恵}

- j) カニクイザルの脳に対する超音波安全性評価(正常例) {慈恵}
- k) 頭蓋内定在波の影響 {中研}、及び、超音波による頭蓋内温度上昇 {慈恵}
- l) ラット脳虚血モデルによる病理学的評価 {慈恵}

脳血栓溶解装置は、診断装置、それに連携して動作する治療超音波照射装置、診断超音波の送受信と治療超音波の照射とを時分割で行う複合プローブ、及び、その頭部への固定具からなる。本装置の特徴となるコンセプトは次のようなものである。

- ① 診断/治療用両装置連係により一体として動作
- 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(T)ビーム及び診断用(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0.72W/cm²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 0.72W/cm² 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、治療用超音波トランスデューサもアレイ化し固定具での設定と合わせ T ビームの 2 次元的走査も可能とした。

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。

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設計と原理試作、及び、(2) 一体化に伴う診断・治療切換システムの設計と要素試作について実施し、一昨年度報告した。

第 2 年度は次の 3 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をほぼ完成した。

(1) T/D 複合プローブの振動子配列比較

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、音響窓を分割利用する並置型と、共用する積層型とについて試作し試験・検討を行った。

(2) 超音波ビーム三次元走査法の検討

頭部の限定された音響窓へのプローブ固定を前提とした T/D 両ビーム照射方向の限局走査に関し、二次元配列振動子によるコーン状電子走査法と、一次元配列による扇形電子回転機械走査法とを比較検討した。

(3) 頭蓋内超音波挙動の検討

頭蓋内でキャビテーション現象生起の可能性に対する定在波の影響を避ける T ビーム制御方式の検討 {変調, ビーム方向微小偏向, バースト・パルス化}

以上の、知見を元に、本年度 H16 年度は 2 号機をベースに改良を加え、次の各項を通じ、出血性梗塞や再灌流障害に対する無害性等について大動物を用い実験で評価し、超音波照射プロトコルの妥当性を確認した。

T/D 複合プローブの改良

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昨年度の試作試験の結果、抽出された課題を元に改良を加えた。

T ビーム送波アンプの改良

研究の進展過程でドイツ Heidelberg 大の Daffertshofer らの 13 例中 3 例で出血という失敗例に接し、その原因考察結果により、定在波固定回避の必要が生じ変更した。

[変更の目的]

?定在波の影響回避:

(1) 反射波との干渉回避

(2) 腹/節静止時間短縮する. (~0.1ms)

?波形変調 可能とする。(パルス、バースト、FM chirp, PM) {パルス:極性反転; バースト:インタバル; FM chirp:乗算; Phase shift or Duty scan etc.}

?ビーム高速偏向 制御可能とする。{0.1ms
毎に角度移動。Focus 深度 50- 100mm(頭蓋
内中央)}

これらの目的に応じた変更仕様詳細は後述
する。

開発品の特徴を次に再掲する。

1. プローブ T/D 複合体化：積層方式
2. Tビームの2次元走査：リニアアレイ+
回転機構により、梗塞部位に合わせた治
療ビームの患部限局照射
3. 血流検出機構：断層内血流分布の2次
元カラー/パワードプラ方式
4. 薬剤最小投与：術者の血流監視機能と
そのフィードバックによる薬剤調節適用
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・放熱機能に
加え、ビーム方向微小偏向及び又はパル
ス変調によるキャビテーション抑制機能

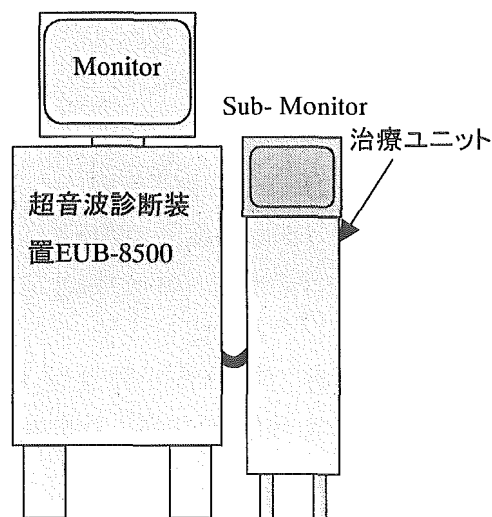


図2 装置の構想 (外観)

装置の構成を図1に示す。

また、装置の外観の構想を図2に示す。

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。

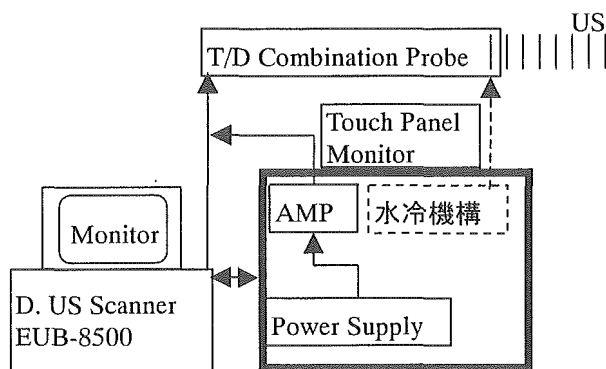


図1 装置構成ブロック図

B. 研究方法

治療用、及び診断用のプローブは、頭蓋骨の限定された音響ウィンドウを有効に活用するため、T/D 両ビームでこのウィンドウを共用する積層型振動子を改良し、試験・検討した。

プローブとしての要求仕様は昨年と同様である。次に再掲する。

TCUS 診断/治療複合振動子仕様

- 1) 口径：20mm×30mm□以下（頭蓋骨こめかみのウィンドウの平均30mm×40mm□に合わせて）
- 2) 診断(D)/治療(T)振動子：積層型（ウィンドウをフルに使用）、又は、並置型（感度S/N性能重視）
- 3) 表面温度：体温+2℃以下に制御できること
- 4) 外形その他：1時間以上、頭部に固定可能なこと。また、救急で使用できるよう手軽に装着可能なこと

条件

- (1)頭蓋骨ウィンドサイズ：上下30mm×前後50mm(楕円形) {両側}
- (2)配置：Dビーム2MHz/Tビーム500kHz 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. 名称：セクタ型超音波探触子
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
9. 外装：臨床適用可能なケース付
10. 使用温度：0~45℃

Dビーム側は在来診断用と同等とする。

トランスデューサとしての性能の評価は、昨年と同様なので方法については省略する。積層複合プローブの仕様を再掲する。

T/D 積層複合型プローブ仕様

1. 素子数
(1)Dビーム用：64, (2)Tビーム用：16.
2. 中心周波数/帯域幅
(1)Dビーム用：2MHz±15%/ 60%以上,
(2)Tビーム用：625kHz±15%/ 50%±10%
(但し500kHz送波可能のこと)
3. 外径寸法：平面最大径φ38mm以下.

積層振動子要素の仕様

[I] Tビーム用振動子

- (1)材料：PZTセラミック振動子(C21系)
- (2)厚み：2.6mm, 3.0mm
- (3)長軸長さ×短軸幅：35mm×14mm
- (4)電極(長軸長×短軸幅):35mm×14mm {但し側面電極}
- (5)メーカー：富士セラミック
- (6)分離層厚み：0.1mm($\lambda/12$)

[II] Dビーム用振動子

- (1)材料：PZTセラミック振動子(C8系)
- (2)厚み：0.75mm
- (3)長軸長さ×短軸幅：35mm×14mm
- (4)電極(長軸長×短軸幅)：35mm×11mm {但し折り返し電極}

(5)メーカー：日立メディコ or 富士セラミック

電源：AC100V 単相

システムとしては、臨床機に向けて
 昨年ものを図3のような方向に向け、改良する。

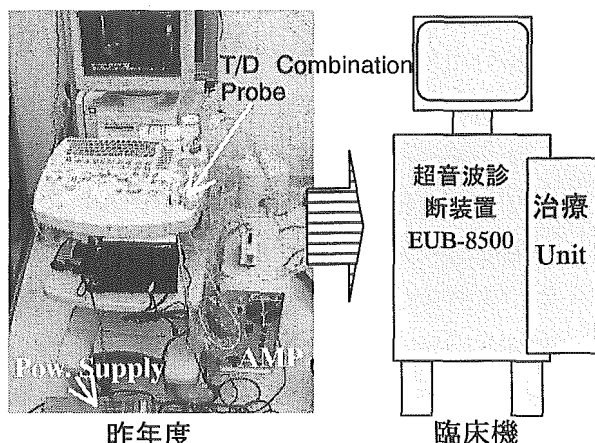


図3 改良の方向性

試作治療超音波トランスデューサ駆動用
 改良版送波アンプの仕様を表1に示す。

表1 送波アンプ改良仕様

外形寸法

幅：500mm以内，奥行：500 mm以内，

高さ：170 mm以下；重量：25 kg 以内

超音波周波数：400～800kHz(21段階)

出力チャンネル数 16ch

最大出力電圧振幅 48 Vpp

出力波形 正弦連続波、パルス・バースト波

LPF: -18db/oct(パタワース3次相当)

遅延時間 0～2.4μs、設定16段階

(遅延精度±50 ns 以内)

出力振幅 16段階以上

出力 on/off 時間 1s～2m

(外部制御信号入力付き)

(その他) 非常停止ボタン付，

?波形変調可能とする。(パルス、バースト、
 FM chirp、PM) {パルス:極性反転; バースト:
 インタバル}

?ビーム高速偏向制御可能とする。(0.1ms
 毎に角度移動)

1. パルス波・バースト波発生:

インタバル制御 {制御 on/off=1:99～
 50:50～100:0} 軟膜頭蓋骨内面間往復伝
 播時間内に限定

2. On/Off 出力機能

3. ROI 周囲でビーム偏向制御:

頭蓋骨内面でのビーム幅分微小角偏向
 {片道伝播時間～100μs 内に切替制御}

照射方位角と焦点距離指定。微小偏向角
 幅とその切替周期指定。

→初期の照射方位角中心に自動的・周期的
 に、ビームの微小偏向を繰り返す。

(焦点距離一定の条件)

偏向方向は±5 段階。走査順序はビーム
 偏向制御の方位を”3”とした場合、

-3→-2→-1→0→1→2→3→3→2→...

(” - “がビームチャンネル1側)

とする。夫々の切替わる周期は 0.5[ms]
 ～127[s] (0.5[ms]単位) で制御可能。

送波ソフトウェア

T/D 交互のインターミットントの動作で、
 患部に向けてTビームを照射するために、
 診断装置と治療送波回路との予め設定した
 時間による交互動作を自動的に、また、患
 部を診断画像から判別しその部位に向けて
 照射を行う。

1. 診断装置 D ビーム動作(30s)及び T ビ

ーム送波(120s)の交互動作(図 8)

- (1) 診断装置のフリーズを確認し、治療用超音波送波開始。
- (2) 120s 送波後、送波停止しフリーズ解除、診断動作開始。
- (3) 30s 診断画像取得後、(1)に戻る。
- (4) 以上のサイクルを 4 サイクル実施後、5 分休憩。
- (5) 休憩後、同一のシーケンスを 4 回繰返し、治療終了。

2. 診断装置ドプラビームライン方向への送波

- (1) 診断装置が動作中、B から CFM(CFA)、さらに、Dop.に移行した時点から、Dop カーソルの方位角(θ)と焦点距離(L)とを出力。
- (2) 診断装置動作中は制御(I-T)PC が(θ , L)を読み取り、対応する送波ビーム(ビーム方位とビーム深度)のデータを送波アンプに設定し、照射毎に設定を反映する。

プローブ放熱・保持機構仕様

頭蓋骨は、超音波を通しにくい海綿質でできた板間層と呼ばれる層を持つ。頭蓋の側頭骨こめかみ部分には、板間層のない音響窓といわれる、50mm×30mm 程度の楕円形をした骨の薄い部分がある。この部位は頭蓋骨の他の部位に比べ超音波の透過率が高いため、超音波診断においては主にこの音響窓部分に超音波プローブを押し当て診断用超音波を照射し、超音波脳血流モニタリングを行っている。本システムによる経頭蓋超音波脳血栓溶解療法においても同様に音響窓から治療用、並びに、診断用超音波を照射することとなる。

長時間にわたる脳血流モニタリングや、本システムによる最長 60 分間の治療用超音波照射を行なう際に、頭蓋内の同一血管を描出しながら被検者の側頭部に超音波プローブを保持し続けるのは難しかった。モニタリング時においては測定の高精度性、治療時には安全性・確実性を高めるためには、超音波プローブを側頭部に確実に保持・固定する必要があった。そこで、プローブの頭部固定具が必要となるが、従来では、頭蓋骨にビスを打ち込んで頭部固定を行なうものや、ヘッドバンド型にて専用の超音波血流測定用プローブを保持する頭部固定具しかなかった。しかし、これらは、本システムにおける T/D 積層型超音波プローブの使用による無侵襲(低侵襲)な治療を実現するために適した固定具とはいえない。前者は非常に強固な固定法ではあるが患者に非常に苦痛を強いること、後者は一般の診断用アレイプローブを確実に頭部に固定する機能にはなっていないことである。

本開発では、頭部両側を挟むヘッドフォン

形式、頭部周囲を締め付けるヘッドバンド形式、及び、枕による頭部・プローブ双方を固定する形式を検討した。いずれも側頭部こめかみ部の音響窓に診断用プローブ EUP-S50、または、相当の形状の T/D 複合型積層プローブが固定されるようにしてある。ヘッドバンド型は臥位、座位、何れも使用可能で機動性があり、枕型は仰臥位のみでの使用となるが機構が単純であるという特徴がある。枕形のコンセプトを図4に示す。

ヘッドバンド形、枕形の両方式共、試作を繰り返し、抽出された課題に対し改良を加えながら、頭部用保持機構の試作を繰り返し行った。

一方、放熱(冷却)に関しては、前年度の水冷機構に対しての改良として、有機材料チューブをトランスデューサの周囲に巻きつけた構造の物を提案した。

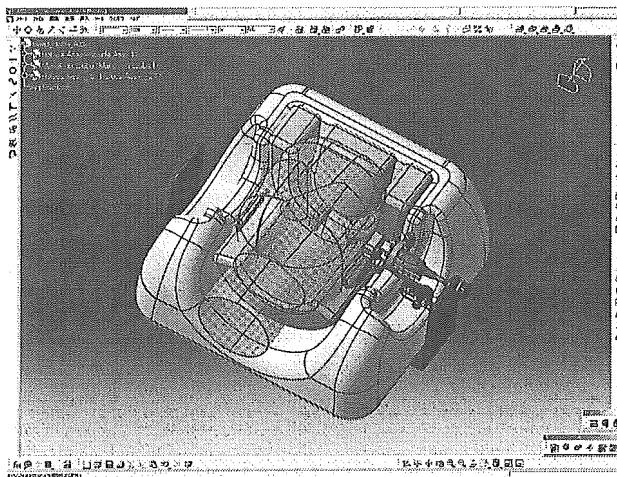


図4 枕形プローブ固定具の概念図

C. 研究結果

1. システム構成

診断と治療を複合した試作装置の外観を、図5に示す。診断ユニットの役割に、市販の超音波診断装置 EUB-8500 型を、外見上はそのまま

に一部改造して利用している。T/D 複合プローブは基本的に前年報告の物と同一構造であるが、電気回路とのインピーダンス整合精度を向上することにより、診断能(感度)を市販の診断専用のもと同等に改良した。

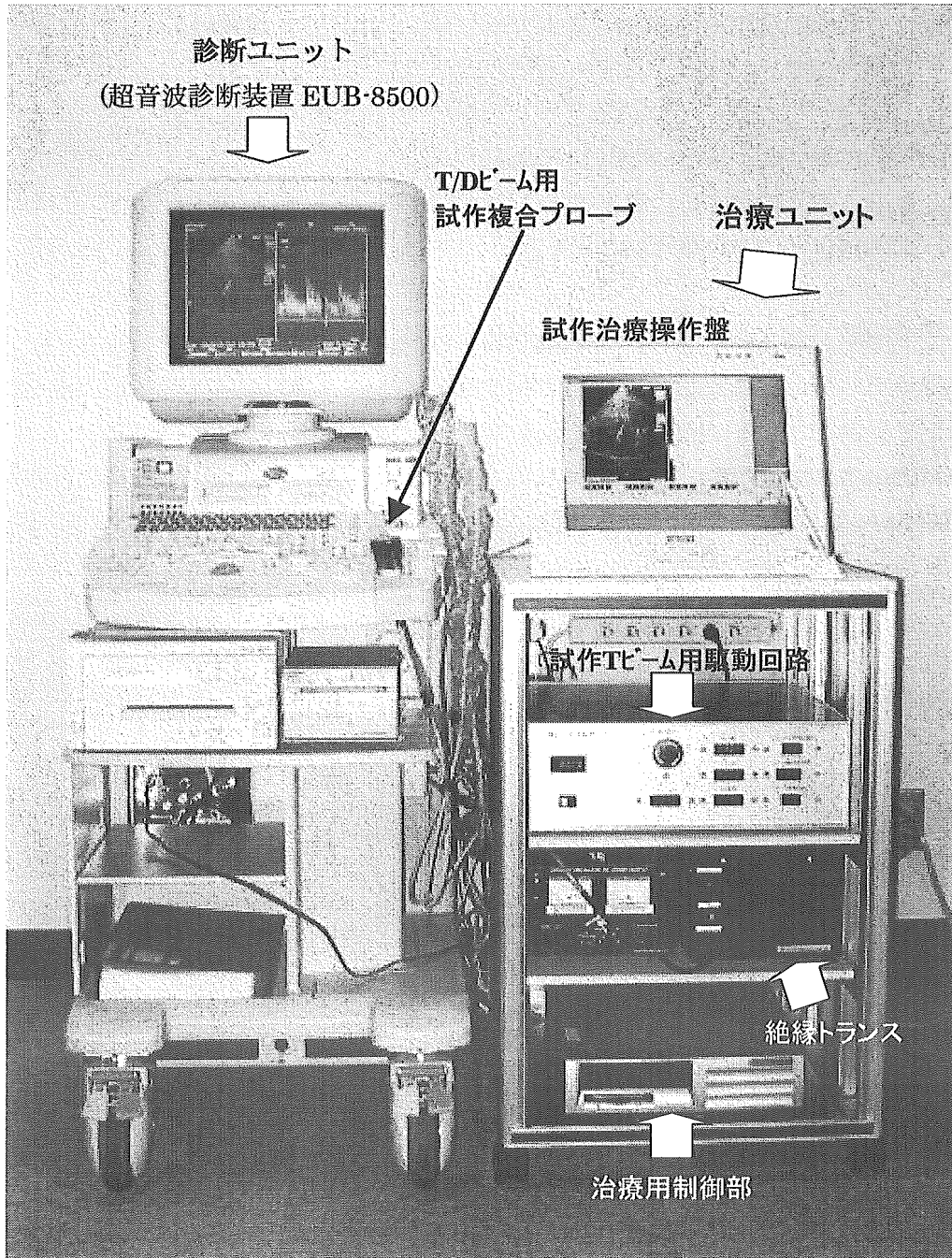


図5 試作装置の外観

治療ユニット側の回路・機器類の電源は、全て絶縁トランスを介し、電気的安全性の一部を確保している。

診断側との連携動作、及び、データのやり取りは、治療用制御部と診断ユニット内の制御部との間で、Ethernet を活用し TCP/IP プロトコルにより、行っている。

治療用の操作盤は、治療時のリアルタイム性の要求に対応し、タッチパネル形式とした。

複合プローブ改良結果

(1) 本研究で開発してきたプローブの変遷を表2に示す。

表2 プローブ比較表

| # | 品名 | 仕様 | 特徴 | TTAP (効率) | 温度上昇 | TBeam 形状 | D側 | D整合度 | TCCFI /TCD | 備考 |
|---|-----------------|-----------------------|----------|-----------|------|----------|--------------|------|------------|--------|
| 0 | 並置型 | T/D並置セクタ 口径T12/D14 | T/D並置型 | 4 | ○ | 太 | f0:2MHz | △ | △ | Backup |
| 1 | S50 | 循環器用セクタ | 診断用製品 | — | — | — | LoZ | ○ | ○ | 比較用 |
| 2 | T3/D0.5/I0.2 | T/D積層セクタ | T側高パワー | 2 | ○ | 中 | f0: 3MHz | × | × | |
| 3 | T2.6/D0.5/I0.2 | T/D積層セクタ | T側高パワー | — | — | 中 | f0: 3MHz | × | × | 不使用 |
| 4 | T3/D0.75/I0.2 | T/D積層セクタ | D側低周波 | 1 | × | 中 | f0: 2MHz | × | △ | 不使用 |
| 5 | T2.6/D0.75/I0.2 | T/D積層セクタ | D側低周波 | 1 | × | 中 | f0: 2MHz | × | △ | |
| 6 | T2.6/D0.75/I0.1 | T/D積層セクタ | D側低周波 | 4 | ○ | 中 | f0: 2MHz | × | △ | 前年度 |
| 7 | T2.6/DS50/I0.1 | T/D積層セクタ | D側製品相等 | 4 | ○ | 中 | LoZ, f0:2.7M | ○ | ○ | 今年度 |
| | T2.6/DLoF0/I0.1 | T/D積層セクタ | D側低周波域向上 | ? | ○ | 中 | LoZ, f0: 2M | ? | ○ | 将来 |

T:Therapy, D:Diagnosics, I:Isolation layer

TTAP: Therapy Total Acoustic Power; LoZ: 低インピーダンス

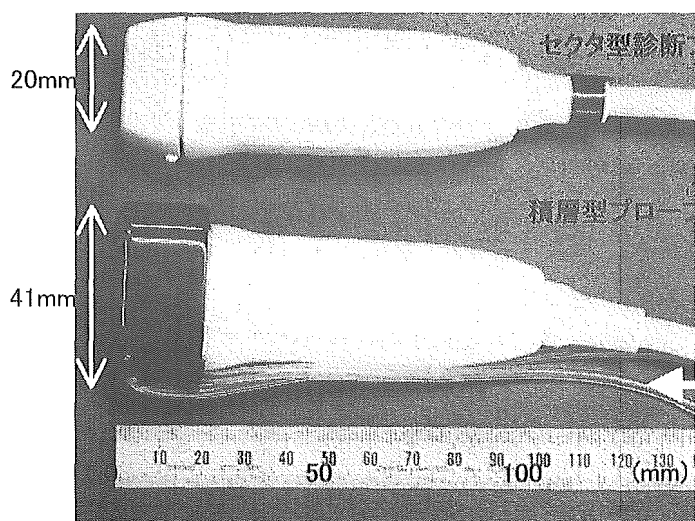
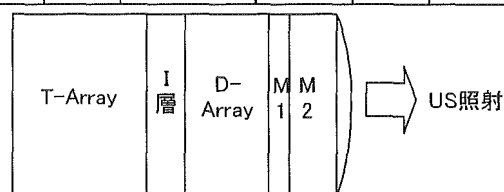


図6 T/D 一体化(複合)プローブ

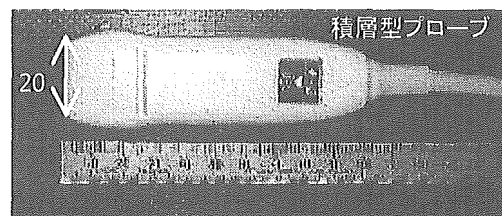


図7 T/D 複合セクタプローブ

冷却液循環用
チューブ

(2) 治療(T)ビーム照射、診断(D)ビーム発生検出用トランスデューサとして試作した積層型複合プローブの仕様を再掲する。

複合プローブの要求仕様

- (a) 頭蓋骨ウィンドサイズ：上下 30mm×前後 50mm(楕円形)
- (b) 配置：D(2MHz)/T(500kHz)両ビーム同一開口共有配置

詳細仕様

1. 素子数 (素子ピッチ)

- (1) Dビーム用: 64 (pd< $\lambda/2$),
- (2) Tビーム用: 16 (pt=4pd)

2. 中心周波数/帯域幅

- (1) Dビーム用: 2MHz±15%/ 60%
- (2) Tビーム用: 500kHz 送波可能/不問

試作した T/D 複合プローブの外観を図6に示す。製品である診断用セクタプローブに対し、先端に冷却用熱交換部品(図中、黒い部品)が装着されている分、大型化しているが、その他は製品とまったく同一形状に納めることが出来た。取り出された熱は、その熱量によりプローブケースで放熱することも可能な場合があるが、試験で要求する音響出力により賄いきれない場合も想定されるので水冷とし、外部で放熱する形式とした。

熱交換部品を外した状態の積層複合プローブの外観を図7に示す。

(3) 治療(T)/診断(D)積層複合プローブの評価 (2MHz D ビーム)

複合プローブは図8のような、被検体との関係で使用される。

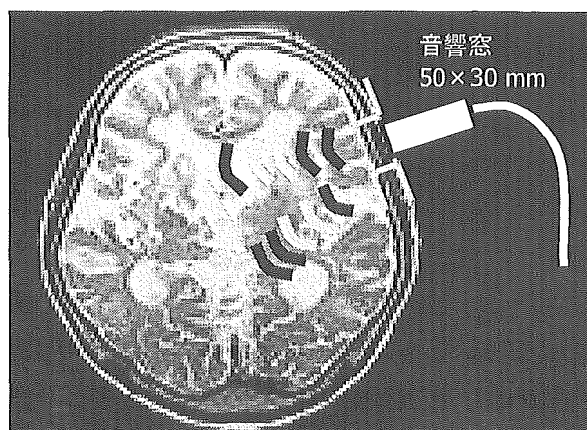
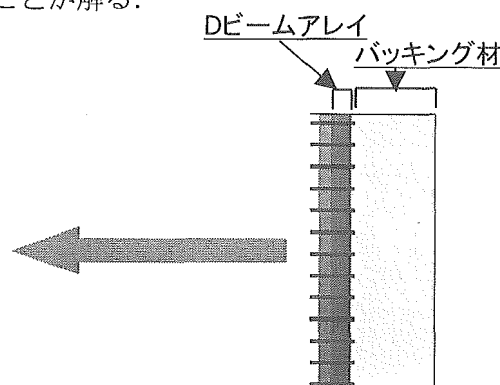
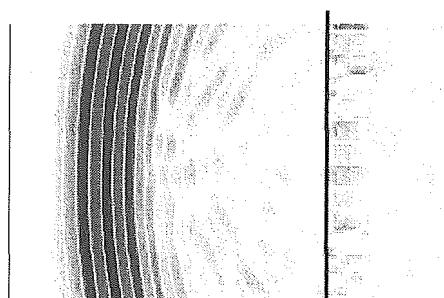


図8 頭部断層とプローブの位置関係

1素子駆動時の振動波動のシミュレーションを行った。図9に製品と同一条件の診断アレイ、図10に T/D 積層の試作アレイの、夫々D側送波のシミュレーション結果をモデルと共に示す。D/T両アレイ間に適切な厚みの分離層を形成することにより、Dのみと、D/T積層とで、同様の波形となることが解る。

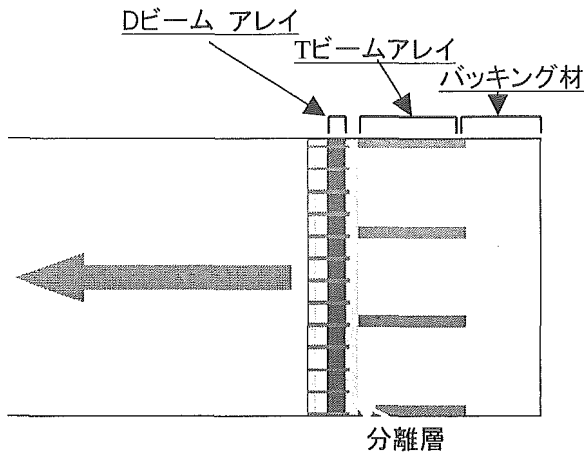


Dビームアレイのみのモデル

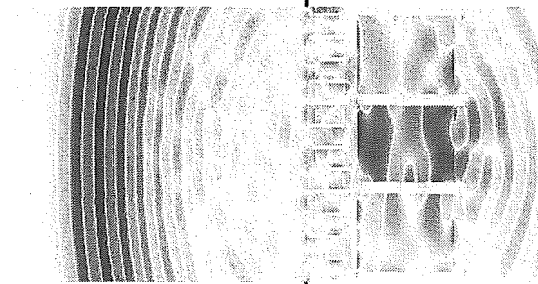


Dビームアレイのみのシミュレーション結果

図9 診断アレイ単素子駆動時の波動伝播



D/Tアレイ積層型のモデル



D/Tアレイ積層型のシミュレーション結果

図10 積層アレイ D側駆動時の波動伝播

同様に、図11に、複合プローブでT側送波のシミュレーション結果をモデルと共に示す。

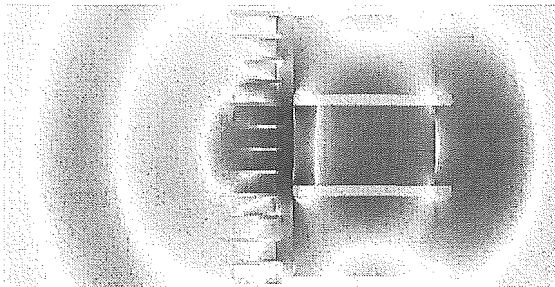


図11 Tビーム有限要素解析結果

本試作複合プローブのD側の送波波形を観察した。水槽内に沈めたニードル形ハイドロホンに対し、T/D積層プローブから診断用Dビーム超音波を照射した。ハイドロホンの受信波形を図12に示す。シミュレーション結果と実測値の送波波形を比較する

と波形の継続時間、振幅共、大差なく、ほぼ同等と言えることが解る。

本試作複合プローブのT側の本試作複合プローブのT側の送波音場を2Dスキャンし、超音波焦点付近の音場分布を測定した結果を図13に示す。距離24mmでの半値幅、短軸側6.2×長軸側4.1mmであった。(周波数は490kHz)

測定に用いたハイドロホンは、ONDA, Inc.製の、型式HGL_0400 with Preamplifier AH_2010_025である。

..... シミュレーション結果

— 実測値(ハイドロホンにより測定)

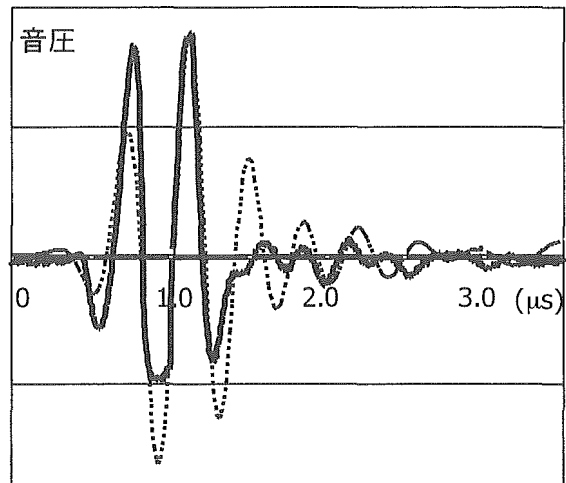


図12 D/T積層型振動子のD側送波波形の、シミュレーション結果と実測値の送波波形

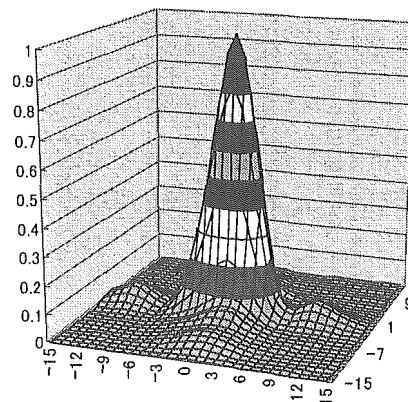


図13 Tビーム送波音場の2次元分布(複合プローブ・ハイドロホン間距離: 30mm)