

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

総合研究報告書

平成 17 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)

はじめに

本報告書は平成 14、15、16 年度の 3 年間にわたって実施した「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発とその探索的臨床研究」の成果をまとめたものである。

本課題は本邦死因の第三位を占める脳血管障害の中でも、その 6~7 割を占めるとされる脳梗塞の、超急性期脳卒中 (acute ischemic stroke) の治療の第一選択となる血栓溶解剤の効果増強法として既に実験的に確認した超音波法を経頭蓋的照射法として開発したものである。そして血栓溶解剤の国内承認を待って臨床研究を展開することを予定し、以ってその実用化を計ったものである。

また、特に開発装置「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置」(Transcranial targeting low-frequency ultrasonic thrombolysis:TUT-LoFUT) は診断用のカラー・ドプラ断層装置と治療用の低周波超音波標的血栓溶解法を一体化したシステムである。いわば診断と治療を一体化する技術開発であり、換言すれば各種治療用超音波技術の臨床応用に際しての典型的なシステムの一つである。

なお、技術的な意味では一本の超音波プローブ内に診断用の phased array 振動子配列と治療用の低周波数 phased array 振動子配列とを積層することに成功しており、今後の超音波治療法の一つの典型となる技術である。

ただし、血栓溶解剤 alteplase の国内承認が遅れたため、前臨床試験としての安全性の検討を充分に行ったにとどまっている。しかし、その検証は極めて重要な医学生物学的情報を提供しており、霊長類を用いた安全性試験成績などは、今後の脳神経系に対する超音波適用の安全の基礎となるデータである。

本報告は急性虚血性脳卒中患者の超急性期治療(発症 3 時間以内の alteplase 適用時間内)に新たな道を開いたものである。また、超音波治療技術一般の将来像を支える技術展望を提示するものでもある。

本研究は東京慈恵会医科大学、株式会社日立メディコ及び株式会社日立製作所中央研究所を中心とした内外の多くの方々のお力添えをいただいで遂行することができた賜である。ここに深甚なる謝意を表したい。

平成 17 年 3 月

主任研究者
古幡 博

目 次

I. 総合研究報告書	1
	3
II. 年度別研究概要	37
1. 平成 14 年度 研究概要	39
2. 平成 15 年度 研究概要	42
3. 平成 16 年度 研究概要	45
III. 資料	47

厚生労働省科学研究費補助金(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」

研究組織

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 ME 研究室・教授
分担研究者	阿部俊昭	東京慈恵会医科大学	脳神経外科学・教授
	井上聖啓	東京慈恵会医科大学	神経内科学・教授
	峰松一夫	国立循環器病センター	内科脳血管部門・部長
	佐口隆之	東京慈恵会医科大学	脳神経外科学・助手
	石橋敏寛	東京慈恵会医科大学	脳神経外科学・助手
	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 (ME) 研究室・助手
	梅村晋一郎	株式会社	日立製作所中央研究所 ライフサイエンスセンター
東 隆	株式会社	日立製作所中央研究所 ライフサイエンスセンター	研究員
窪田 純	株式会社	日立メディコ 技術研究所	主管技師長
佐々木明	株式会社	日立メディコ 超音波事業本部	副本部長

研究協力者

東京慈恵会医科大学	
総合医科学研究センター・ME 研究室	
リサーチレジデント	清水 純 (脳神経外科)
リサーチレジデント	水野 聡子 (東京女子医大・神経内科)
非常勤講師	杉田 洋一
大学院生	中川 清隆 (麻酔科学)
大学院生	中山 尚人
	安藤 和美 (麻酔科)
	松山 寛子
	服部 幸昌
	阿部 優子
	横田 智湖

脳神経外科

助教授	尾上 尚志
助手	秋山 雅彦

救急部

教授	小川 武希
----	-------

麻酔科

教授

谷藤 泰正

総合医科学研究センター・DNA 研究所・分子細胞生物学研究部

助教授

馬目 佳信

助教授

幡場 良明

神経病理学

講師

福田 隆浩

講師

藤ヶ崎純子

病理学

助教授

池上 雅博

解剖学第一

教授

河合 良訓

実験動物施設

助教授

岩城 隆昌

株式会社 日立メディコ
技術研究所

主任技師

石田 一成

主任

鎗木 正志

技師

朝房 勝徳

企画員

荻原 誠

本山 恵美

超音波事業本部

部長

泉 美喜雄

技師

小林 隆

ソフト開発本部

主任技師

花阪 智

企画員

宮岡 武洋

国内営業本部

営業課長

三石 真樹

株式会社 日立製作所中央研究所
ライフサイエンスセンター

主任研究員

佐々木 一昭

Ⅰ. 総合研究報告書

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）
総合研究報告書

経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発と探索的臨床研究

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 室長、教授

研究要旨

1. 研究目的

本邦死因の第3位を占め、10万人当たり104名を超す死亡者数をあげる脳血管障害の6~7割は脳梗塞である。その治療法は超急性期における血栓溶解療法が第一選択とされる。この超急性期における血栓溶解剤の効果を増強する物理的加速法として、経頭蓋超音波法の有効性を示してきた。本研究では具体的に、臨床現場で使用可能な経頭蓋超音波脳血栓溶解装置を開発し、これを以って各種脳梗塞治療への適応を探索的に試みることを目的とした。特に開発装置には次の特徴的機能を持たせることを目的とした。

- 1) 超音波診断法と治療法を一体化した新たな超音波プローブの開発
- 2) 治療状態を監視できる実時間的超音波画像診断機能
- 3) 超音波プローブを長時間頭部に固定することの出来る保持具

また、音響学的な安全性について次の具体的な目的を達成することとした。

- 1) キャビテーションの抑制 (mechanical index < 0.25)
- 2) 温度上昇の抑制 (2℃以下)
- 3) 頭蓋内定在波の抑制

更に、医学生物学的安全性として超音波に対する次の点について確認することとした。

- 1) 虚血野の非拡大
- 2) 血液脳関門 (BBB) の非破壊性
- 3) 神経保護薬に対する無害性
- 4) 霊長類脳組織に対する無害性

以上の有効性、安全性を踏まえ装置を開発し、脳梗塞の病型別、病態に対する有効性を臨床患者で検討、評価することとした。

2. 研究方法

ここでは装置の有効性とその音響学的安全性、並びに医学生物学的安全性に分けて述べる。

1) 装置の開発と有効性：経頭蓋超音波脳血栓溶解装置は、画像診断と血栓溶解用治療ビームを同一プローブから交互に出す方式とした。その診断用超音波

2MHz 経頭蓋カラー Doppler 断層法 (TC-CFI) の 64 素子 phased array の後ろに 500kHz 16 素子 phased array を重ねた。この二つの phased array を持つ一体化したプローブの画像診断能力をファントム及び健常人 5 例で評価した。また治療用ビームについては、ビーム指向性などをシュリーレン法で確認した。治療用の T ビームと診断用の D ビームをそれぞれインターミittent 照射する信号制御をコンピュータで行った。また治療時にプローブを長時間頭部に固定するためのプローブ保持具を作成し、何人かの健常例による使用感を評価した。最後にヒト新鮮血による血栓を 2.5ml シリンジに作り、同装置による超音波照射を浴びせ、血栓状態にあるシリンジ内血栓の溶解を行い、再開通率を評価した。

2) 音響学的安全性の評価：生体組織内におけるキャビテーションの発生を意味する mechanical index (MI) =1.0 に対し 4 倍の安全係数を考慮し MI=0.25 を採用した。また組織内の温度上昇を意味する thermal index (TI) <2.0°C とした。その条件で経頭蓋超音波法の最適値は 500kHz 前後にあり、これを本装置の周波数超音波条件とした。この 500kHz に対する頭蓋内でのキャビテーション発生条件及び定在波発生状況をシュリーレン法で確認した。同時に定在波の影響もなくキャビテーションも発生しない超音波照射法としてスキャン法を採用した。

3) 医学生物学的安全性：超音波条件を強度 0.72 w/cm^2 (診断機の場合の限界最大値) インターミittent 照射。[2 分間 T ビーム、30 秒間 D ビーム] を 4 回繰り返した後、5 分間 T ビームを休止し、これを 1 セットとして 4 回繰り返す、60 分間超音波を曝露し続けることとした。すなわち組織に対する超音波の最大照射条件を以って安全性を評価した。安全性の評価対象はラットを中心に脳梗塞状態及び、再還流状態を構築しその梗塞野の非拡大性、BBB に対する非増悪性、神経保護薬 (エダラボン) に対する無害性を、神経病理学的に評価した。すなわち、梗塞領域については HE 染色及び MRI 評価、BBB についてはエバンスブルー及び免疫染色による評価を行った。エダラボンについては梗塞領域についての HE 染色で評価した。加えてカニクイザルを用いて正常脳組織に対する超音波の無害性を HE 染色、アポトーシス染色、ヒートショックタンパクなど 13 項目による神経病理学的評価を 12 頭で行った。

4) 探索的臨床研究：NINDS の脳梗塞病型分類について開発装置を用いその有効性を評価することとした。

(倫理面への配慮)

全ての動物実験は実施施設での実験動物委員会の承認を得、その倫理規定を遵守して行われた。また探索的臨床研究においては各施設の倫理委員会の承認を得、患者へのインフォームドコンセントを徹底し、同意を得られたものについて行うこととした。

3. 研究結果及び考察

1) 開発装置の特性

- ① 開発したプローブの画像診断能力を 10 例の健常例で比較した結果、市販の画像診断用プローブ (S50) と同等であった。
- ② 治療用ビームは±45 度、精度 1.5 度で標的照射可能であった。
- ③ 血栓溶解効果を $0.05\text{W}/\text{cm}^2$ においても十分血流再開の得られることを確認した。

2) 音響学的安全性

- ① キャビテーションはバースト波のパルス時間 1ms 以上で発生した。
- ② 低周波超音波では頭蓋内で定在波が発生した。
- ③ スキャン法ではキャビテーションも定在波も消失した。

3) 医学生物学的安全性

- ① 最大超音波照射条件下で脳組織の損傷は生じないことをラット、脳梗塞モデルで確認した。
- ② 神経保護薬の効果を超音波は失わせなかった。
- ③ カニクイザルの正常脳組織に対する無害性が神経病理学的に実証された。

4) 探索的臨床研究

血栓溶解剤 t-PA がいまだ承認されていない為、本開発装置を適用するには至らなかった。

4. 評価

1) 達成度について

経頭蓋超音波脳血栓溶解装置は臨床適用可能な段階に完成した。しかしながら血栓溶解剤 (t-PA) が未承認であったため臨床適用には至らなかった。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

経頭蓋超音波脳血栓溶解法は診断用超音波 (2MHz パルス) でも臨床的に有用であることが報告されている。ただし、in vitro 実験ではその有効性は否定されている。これに対し、血栓溶解効果を確実にする低周波超音波の活用が注目され、ドイツにおいて臨床治験が試みられた。しかし残念ながら、梗塞領域内での出血の発生、及び死亡例を出したため低周波超音波の安全性に対する評価が求められた。本研究では超音波によるキャビテーションや頭蓋内の定在波発生を抑制する方法を見出し、本開発装置は実時間診断機能を有し、かつ、診断治療を行う同一プローブで実用化の道を開いている。今日、経頭蓋超音波法脳血栓溶解法としてばかりでなく、診断治療を同一プローブで行う装置は内外になく、且つ、極めて安全な条件化で治療を行える世界をリードする装置になった。しかしながら血栓溶解剤の脳梗塞への適用はいまだ我が国では承認されておらず、血栓溶解剤を用いる本経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の探索的臨床研究は実施し得なかった。

3) 今後の展望について

本開発装置は臨床適応可能な状態にあるので、血栓溶解剤の承認を待って直ちに倫理委員会に申請し、経頭蓋超音波脳血栓溶解療法 of 臨床的研究を展開する。更に心筋梗塞や深部静脈血栓症に対する有効性も検討する。また更に超音波 DDS としての活用も本開発装置は秘めており、新たな薬物併用物理的治療の道への応用が期待される。

5. 結論

超急性期脳梗塞の治療のひとつとして活用可能な経頭蓋超音波脳血栓溶解装置を開発し、その有効性及び安全性を確認した。ただし、探索的臨床研究による臨床現場での評価は血栓溶解剤が未承認のため実施していない。

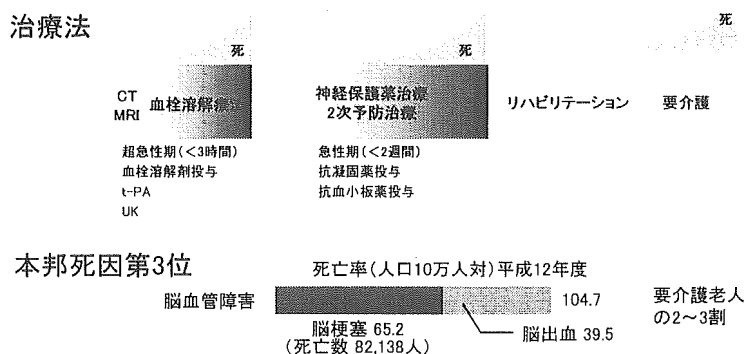
A. 研究目的

今日の脳血管障害は本邦死因の第3位を占め、その6割から7割は脳梗塞とされている。この脳梗塞すなわち虚血性脳卒中のなかでも、急性虚血性脳卒中 (brain attack) は、その予後がきわめて悪く、重篤な障害を残すことが少なくない。

本研究ではその急性脳梗塞発症患者における超急性期治療法として欧米で一般化しつつある血栓溶解剤 (ティッシュプラスミノゲンアクチベーター: Tissue-Plasminogen Activator (t-PA)) 投与方法における薬効を増強させる目的で経頭蓋超音波照射を可能とし、血流再開通を加速し、もって脳梗塞治療に寄与することを目的とした。すなわち、経頭蓋超音波脳血栓溶解装置を開発し、これを用いてその超急性期治療に新たな道を開き、脳梗塞治療へ挑戦することとした。

脳梗塞(急性虚血性脳卒中) Brain Attack! を治療する

超急性期(発症3時間以内)の治療法の革命 「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発と探索的臨床研究」



< 図 1 >

本研究は、基礎的研究成果に基づいて新たな臨床適用装置を開発することを目的とするものであり、後述する基礎研究成果をもとに展開された。

本研究開発の具体的目標を次に示す。

- (1) 血栓溶解用の低周波超音波を塞栓部に照射する2次元標的照射を実現すること
- (2) 治療用超音波照射と診断用超音波照射を同一プローブで行えること
- (3) すなわち治療状態を実時間的に監視する治療診断複合化システムを実現すること。
- (4) その低周波超音波が及ぼす音響学的安全性を確認すること。
- (5) 脳梗塞の病態に関する医学生物学的安全性を確認すること
- (6) 霊長類を用いて本邦の安全性を確認すること

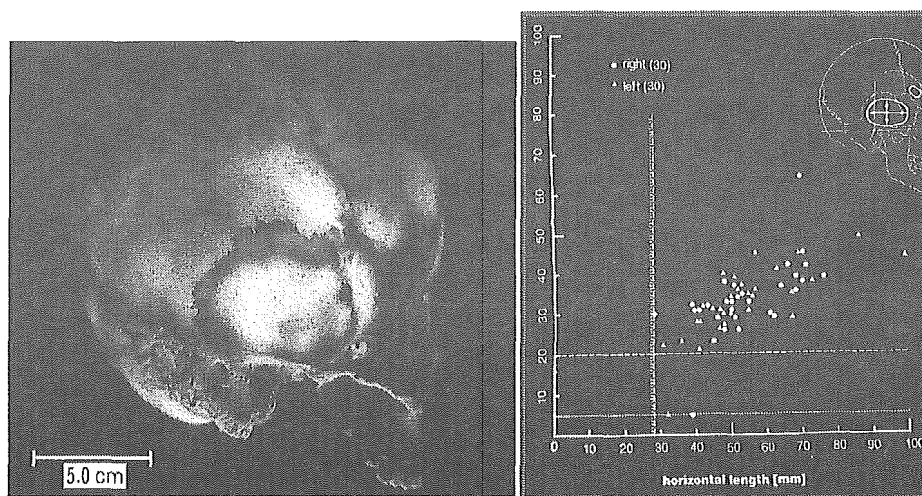
(従来の基礎的研究成果)

脳血栓に対する血栓溶解剤の有効性を超音波が増強することは従来より基礎的研究が展開されてきた。とりわけ、本研究開発の基礎となった研究開発は、次の点にある。

1) 頭蓋骨透過性

頭蓋骨における超音波の元帥は $45\text{DD}/\text{cm}/\text{MHz}$ 程度とされている。

したがって、頭蓋骨の厚さとその超音波周波数によって超音波の頭蓋内到達度は変化する。すなわち、頭蓋骨の薄い部分であれば減衰は少なく、また周波数が低ければその減衰は少ない。ヒト頭蓋骨においては、図2のごとく、側頭骨部分は薄く、日本人においては上下径30数ミリメートル、前後径55数ミリメートル程度の骨厚2ミリ前後の部分があり、これを超音波減衰の少ない場所として骨窓（エコーウインドウ）と称されている。すなわち、この骨窓部分を用いた径頭蓋的超音波診断法が今日まで開発されてきている。本開発においても、同部位からの超音波照射を前提とした。



頭蓋骨の骨窓(Echo Window)の部位

<図2>

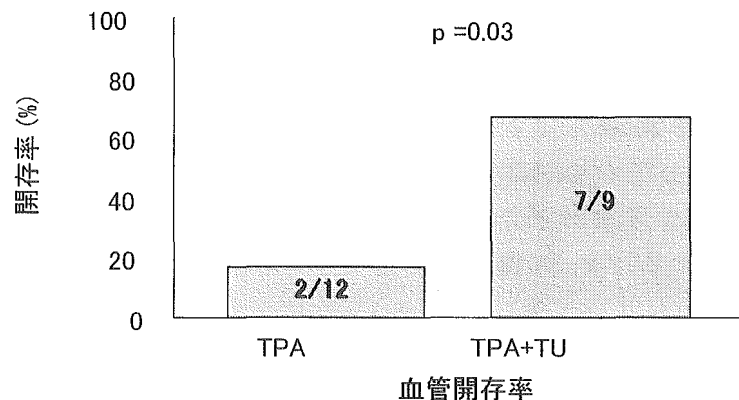
また、周波数的には 1MHz 以下の低周波超音波を用いればその減衰はきわめて少ないものとなる。たとえば、1MHz を骨窓に照射した場合には、頭蓋内超音波強度は照射強度のマイナス 9 dB 程度となり、500kHz の場合には -4.5dB 程度になると予想される。100kHz 程度では、-0.9dB となる。

本開発においては、周波数 500kHz を用いることとした。

2) 経頭蓋的血栓溶解効果の確認

ヒト新鮮血を用いた血栓に対し、血栓溶解剤の効果に超音波は増強する。このことを 500kHz の低周波超音波を用い、われわれは、ウサギ股動脈塞栓モデルに対し、ヒト頭蓋骨を用いた経頭蓋的照射によっても血栓溶解効果が増強することを確認した。(図 3)。すなわち、ウサギ股動脈塞栓部に対し 500kHz 超音波をインターミット照射した結果、再開通率が 5 倍程度となった。換言すれば経頭蓋的に 500kHz 超音波を照射することによって、脳血栓の溶解を加速し、その再開通率を著しく改善するものと考えられた (Stroke ; 1399-1404:2002)。

血栓溶解効率の著しい上昇



ラビット股動脈塞栓モデルへのヒト頭蓋骨を介した超音波照射

(Stroke; 1399-1404: 2002)

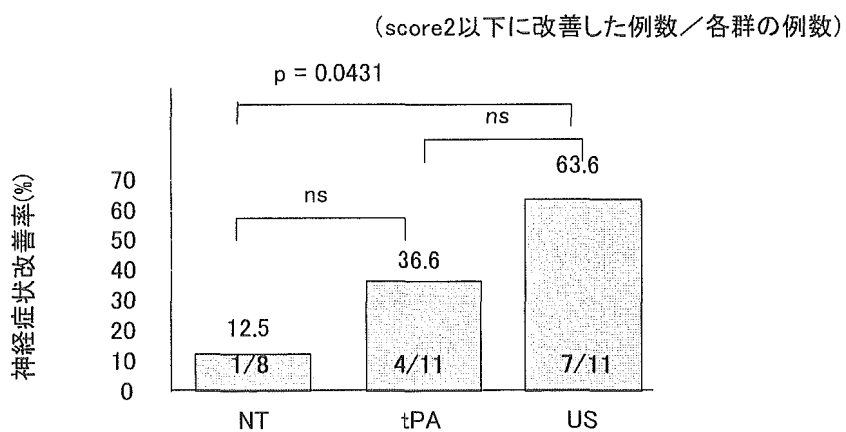
<図 3>

3) 経頭蓋超音波照射による神経学的改善の確認

経頭蓋的な超音波照射を併用する血栓溶解療法が再開通率向上という効果をもたらすが、その結果として神経学的改善が行われるかどうかについてラット脳梗塞モデルを用いて実験的に検証した。モデルは自家血血栓を外頸動脈からカテーテル的に挿入し、中大脳動脈に留置する MCO モデルを用いた。塞栓完成時に覚醒させて神経学的評価を行い、そののち再び麻酔下にて超音波併用血栓溶解療法を施した。そ

の24時間後に再び神経学的評価を行い、神経学的な改善度をスコア評価した。その結果、併用法の有意な改善効果が認められた (Stroke;投稿中) (図4)。

神経学的改善

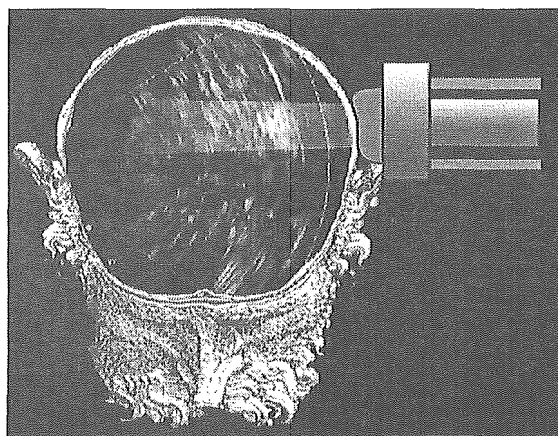


ラット脳塞栓モデル (自家血血栓を使用)

<図4>

4) 経頭蓋超音波照射法の特許

このような経頭蓋的超音波照射法の有効性をもとに、ヒトに適用可能な経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の基本形の特許申請した (図5)。本研究開発は、この特許をもとにより臨床的な実用機を開発することを目的とした。



特許申請の内容

低周波超音波 (<1MHz)

経頭蓋照射法 (低侵襲法)

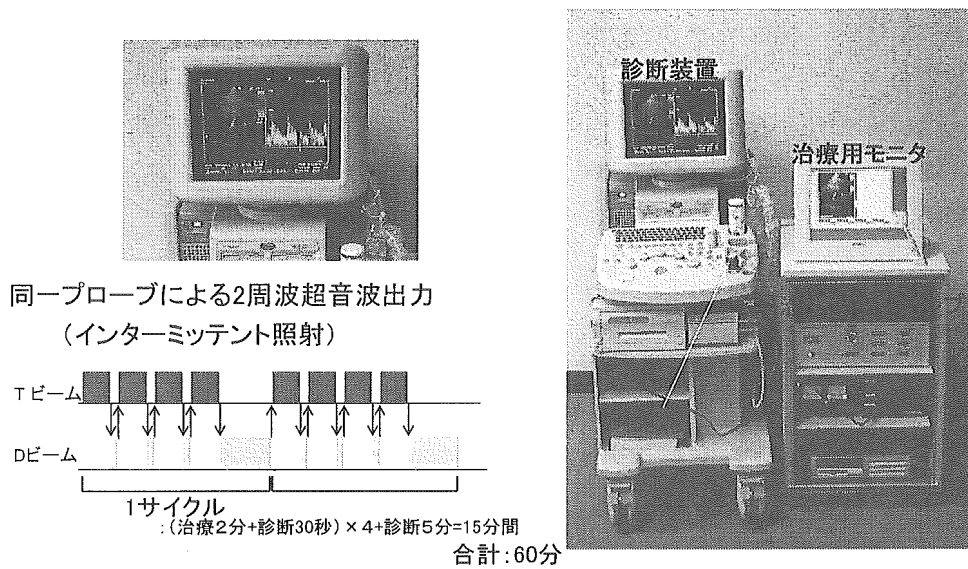
<図5>

(目的)

① 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発とその有効性評価

基礎的研究成果に基づき、われわれは次のような構成をなす新たな経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発を目的とした。図6に示すように、治療用の超音波照射と診断用の超音波照射を交互に行う装置を開発し、治療状態を監視しながら治療できる装置とすることとした。治療用超音波の条件は次の形とするものとした。

開発した「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置」 の基本構想



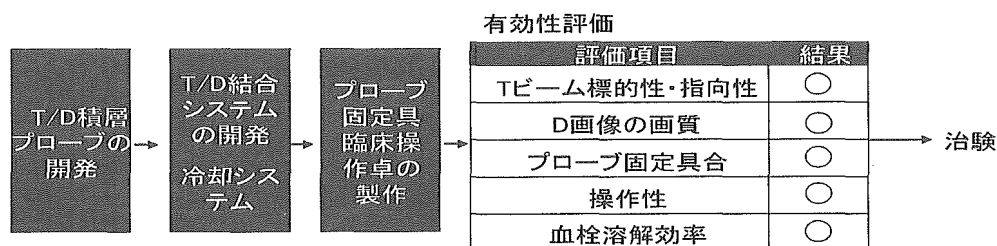
<図6>

- 超音波周波数：490kHz
- 音響強度：0.72W/cm² (この値は診断用超音波装置の最大限界値)
- 照射法：インターミット照射
- 波形：連続波

なお、インターミット照射は2分間照射し、30秒間休止することを4回繰り返し、その後5分間休止する(計15分)。再びこの照射法を繰り返し、4回繰り返した段階で治療を停止する。すなわち、全体で60分の治療過程であり、実照射時間は32分とした。この治療用ビーム(Tビーム)の休止している間に診断用超音波を照射し、画像情報を得ることとした。この画像診断用超音波は2MHzのカラードップラー断層装置として現在市販されているものを用いることとした。この市販機と開発する治療器を一体的に使用するためには、その超音波発射部であるプロー

ブについて次の工夫をすることとした。同一プローブ内に診断用 2MHz の振動子配列と、治療用超音波振動子配列とを積層させ、このプローブひとつで治療と診断を切り替えて使用することを目標とした。以下にはその開発プロセスに沿って図 7 に従って述べる。

システム開発と有効性評価



<図 7>

開発の特徴は以下のとおりである。

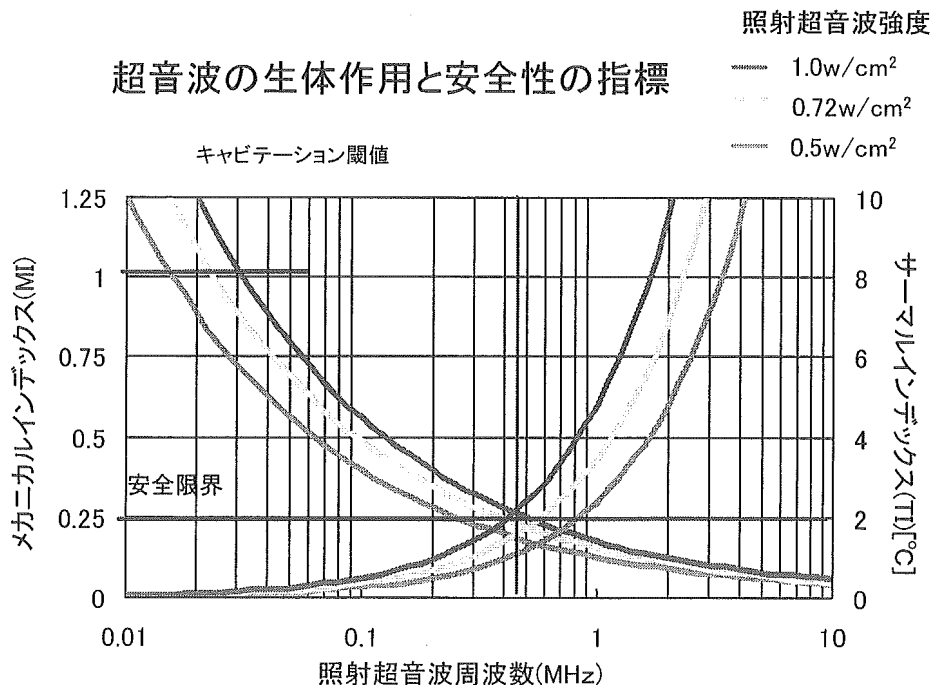
- (1) 同一プローブからの治療診断超音波ビームの発射
- (2) 治療診断超音波の統一的制御
- (3) プローブの頭部固定具の開発
- (4) 開発装置の有効性の評価

② 低周波超音波の音響学的安全性評価

本開発においては、有効性と安全性の観点からその超音波条件を次のように定めた。すなわち、超音波による生体への影響の基本作用にはキャビテーション、熱作用、微笑循環、機械的微小振動の4つの作用があるが、本開発においては中枢神経細胞に対する損傷の危険を極力抑制する意味で、キャビテーションと温熱作用についてある安全限界を定めた。これは生体組織における超音波の両作用が図 8 に示すような関係にあることを考慮したためである。すなわち、キャビテーションは周波数が低くなればなるほど一定音圧であっても発生しやすい傾向がある。組織内でキャビテーションが発生すれば、細胞引き裂き張力が働き、細胞死を招来することは明らかであり、そのためキャビテーション発生抑制にかかわる次の条件を定めた。一般にキャビテーションはメカニカル・インデックス (MI) = 1.0 のときに水中で発生するので、ここでは4倍の安全係数をかけ、MI=0.25をその安全限界と設定した。生体組織内ではキャビテーション発生の限界値がMI=1.0より相当高値であるので、われわれの設定値は安全係数の10倍以上を見込んだことになると考えた。一方、温熱効果についても頭蓋内における温度上昇はいくら高くても2℃未満であるこ

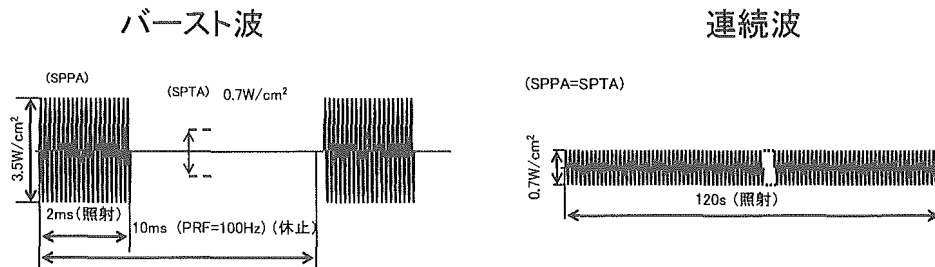
とが要求されよう。生体組織内の温度上昇を示す指標としてサーマルインデックス (TI) が定義されており、 $TI=1.0$ は組織内における 1°C の温度上昇を意味している。それゆえ、ここでは $TI=2.0$ をもって安全限界と定めた。図 8 における限界直線はこの両者を満たす値を示すものである。図から明らかなように、周波数範囲 500kHz 周辺に扱いやすい音響強度の適正領域が存在している。本開発ではその中心周波数 490kHz の治療用超音波ビームを条件とした。

以上のような生体組織における MI 値および TI 値をもつて安全限界を定めたが、前述した Duffert Schofer の臨床成績はこの安全限界の近傍の条件で不具合を発生した。すなわち、脳梗塞領域以外のいわば正常脳組織領域において出血をした。それゆえ、我々の設定した条件に比しどのような音響学的問題を有するか明瞭にする必要があった。彼らの超音波条件と我々の超音波条件の関係を図 9 に示した。図から明らかなように、彼らの超音波照射条件は周波数 300kHz、バースト波で、その繰り返し周波数 100Hz、また、そのデューティーサイクルは 20% であった。それゆえ、バースト波の波高は図のように $3.5\text{W}/\text{cm}^2$ に達していた。このときのメカニカル・インデックスは 1 を超えており、キャビテーションを発生しうる状況にあったと理論的に予想された。ここでは Duffert Schofer らが採用した超音波条件と我々の条件とを比較するような形で音響学的安全性を検討し、我々の方式を用いることによって安全な経頭蓋超音波法を確立しうることを示した。



< 図 8 >

超音波条件の比較



比較項目	バースト波	連続波
周波数	300 kHz	500 kHz
平均音圧 (SPTA)	0.7 W/cm ²	0.72 W/cm ²
最大音圧 (SPPI)	3.5 W/cm ²	0.72 W/cm ²
パルス幅	2 ms	—

< 図 9 >

③ 脳梗塞状態に対する医学生物学的安全性評価

経頭蓋超音波脳血栓溶解療法としての有効性は、さまざまに示されてきたが、臨床適用する場合にはこの方法の安全性を確認する必要がある。実際、前述したように、Dufferi Schofer らの臨床成績は低周波超音波照射に関する一種の警鐘であり、これに対応しうる音響学的安全性は第三章で述べたとおりである。

一方、医学生物学的意味では、低周波超音波に関する安全性を確認することはきわめて重要で、我々の予定している超音波照射条件についてもその検討をすることは必須の要件と考える。

ここでは、図 10 に示すように、次の諸条件下での安全性を検証した。まず超音波条件は、本開発で予定している最大出力条件とし、動物モデルとしては、正常状態、脳梗塞状態、再還流状態の 3 群での比較を基本とした。

安全性評価の医学生物学的な対象として、

- (1) 脳梗塞領域への影響
- (2) 血液脳関門 (BBB) への影響
- (3) 神経保護薬との併用時の影響
- (4) 霊長類への影響

について注目した研究を行った。

医学生物学的安全性評価

		安全性評価				
		正常	梗塞	再灌流	モデル動物	
正常状態, 脳梗塞状態						
US +, US -						
超音波条件						
最大条件 : 0.72 W/cm ²	→					
490 kHz, 連続波						
インターミット照射						
		MRIによる 脳梗塞領域評価	○	○	○	ラット
		BBB	○	○	○	ラット
		神経保護薬	○	○	○	ラット
		大型動物評価	○	—	—	霊長類

<図 10>

B. 研究方法

① 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発とその有効性評価

①-1. T/D 積層プローブの開発

同一プローブ内に治療用振動子配列と診断用振動子配列を積層することによって治療診断を同一プローブで行うことを目的としていた。そのためにコンピュータシミュレーションによって積層型振動子配列においてTビームの指向性およびDビームの分解能が維持されるかどうかを検証することとした。

その結果に基づき、実際に積層型プローブを設計・製作した。

1) Tビーム指向性の検証実験法

Tビームは ± 45 度の範囲で、精度1.5度をもって標的照射可能であることをシュリーレン法で検証した。シュリーレン法は水中に発射された超音波がわずかな密度差を水中に生じさせるので、これを光の透過法で検証する方法である。本実験では、開発プローブの指向性および焦点効果を確認した。

2) Dビームの画像分解の検証実験法

積層法プローブを用いても十分な分解能があるか否かをすでに市販されている同種のプローブによる画像比較をもって有効性を評価した。その比較法は、ファントムを用いたBモード画像比較および健常成人5例を対象とした経頭蓋的断層像およびカラードップラー血流画像の比較をもって行った。

①-2. T/D 複合化システムの実験的検証

診断装置の基本信号を参照しながら治療ビームを発射する制御方式とし、インターミittent照射によるTビーム照射休止時にDビームが発射され、画像が得られることをファントムを用いて検証した。

①-3. 頭部へのプローブ固定具の設計製造

開発装置による超音波プローブは、患者頭部に60分間安定に固定し続けることが要求される。そのため、プローブを手持ちするのではなく、機械的に安定保持させることが必要となった。このため、頭部固定具を次の2つの方式で設計・製造・検証した。

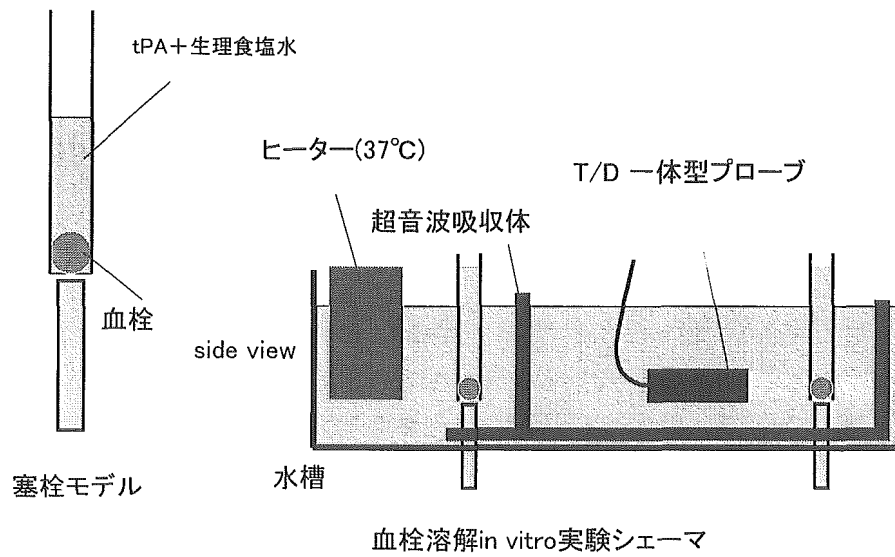
①ヘッドギアタイプ：患者が座位または仰臥位であっても測定できるような、ヘッドギアのようなタイプ。

②枕型：患者が仰臥位でベッドに安静にいることを想定し（場合によっては、筋弛緩剤投与による）、ベッドと一体化した枕型のプローブ保持装置を作り、そこに患者の頭部を固定する枕型のタイプ。

このような保持法について健常成人5例によってそのプローブの安定性を評価した。評価はカラードップラー断層像のぶれやズレによって評価した。

①-4. in vitro 実験による有効性評価

ヒト新鮮血を用いて血栓を作成し、これを tPA 溶液を充填した内径 9mm のディスプレイ注射器に入れ、図 11 の実験構成により塞栓状態を作り、血流再開通を模擬した。この狭窄率は 95% 強で、狭窄部となる注射針装着部での超音波強度が再開通率に関与する構成とした。4 本の塞栓状態を作り、そのうち 1 本に開発した装置からの超音波ビームを暴露し、再開通率および再開通時間を測定した。その結果を統計学的に比較検証し、有効性を評価した。



<図 11>