

平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金
身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業

脳血管障害の診断解析治療統合化システムの開発

総括・分担研究報告書

平成 18 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

脳血管障害の診断解析治療統合化システムの開発に関する研究	古幡 博	3
------------------------------	------	---

II. 分担研究報告書

1. 統合化システム全体系の音響生物学的安全性の評価	古幡 博	33
2. 救急医療における急性脳卒中の治療の現状と展望	小川 武希	44
3. 経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の安全性の検討	井上 聖啓	48
4. 経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の研究	峰松 一夫	54
5. 可搬型超音波診断装置による経頭蓋的血流撮像の 予備的検討	梅村 晋一郎	59
6. Real-time Virtual Sonography の経頭蓋超音波治療への 適応に関する研究	佐々木 明	63
7. 超音波脳血栓溶解装置の要素技術の研究	窪田 純	68
8. 治療用超音波照射技術の有効性に関する研究	荻原 誠	75
9. 気泡を用いる血管内超音波吸収性向上に関する基礎検討	川畑 健一	89
10. 頭蓋内超音波音場と血栓溶解超音波照射法の検討	東 隆	95

III. 資料

倫理委員会承認研究実施計画書

➤ 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の臨床的操作性についての研究 (枕型頭部固定具の評価)	111
➤ 経頭蓋カラードプラ断層法を用いた急性虚血性脳卒中患者の脳循環動態評価の研究	121

I . 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業)
総括研究報告書

脳血管障害の診断・解析・治療統合化システムの開発に関する研究

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(ME)研究室 室長・教授)

研究要旨

本邦死因第三位を占める脳血管障害の中でも、急性虚血性脳卒中とくも膜下出血を対象として、頭部MRI、XCT及びUSを統合化して、そのガイド下に経頭蓋的超音波治療を行う新技術開発を目的とした。本年度は次の成果を挙げることができた。

- 1) 頭部画像(MRI, XCT, USなど)を三次元統合するためにBrain Virtual Sonography(BVS)を開発し、患者の体動を考慮した人体座標中心画像の精度をファントム実験で検証した。
- 2) BVSガイド下の経頭蓋超音波治療用発射系の三次元保持具を開発した。
- 3) BVSと保持具を用い中大脳動脈系の描出状態を確認した。
- 4) 統合化システムはBVSを基本にして、急性虚血性脳卒中に対する血栓溶解剤と併用する標的型経頭蓋超音波脳血栓溶解部とくも膜下出血の原因となる未破裂動脈瘤に対する超音波吸収材のカテーテル注入と経頭蓋超音波凝固塞栓部から成り立っている。その血栓溶解効果についてヒト血液の血栓を用いた有効性を検証した。
- 5) また同溶解部で使用する超音波は500KHzで、通常の診断用超音波周波数より低く、安全性の情報が乏しいので、安全上最も重要なキャビテーション発生条件を詳細に検討し、閾値を示した。
- 6) 低周波数超音波に対する病的血管(糖尿病等による動脈硬化亢進状態)の耐性を先天性高血圧ラットの高週齢を用いて実験し、陈旧性梗塞例では強力超音波による出血可能性の高いことを示した。
- 7) 血栓溶解効果増強加速の手法として、新たにLipid Bubbleを用いたフィブリン塊溶解 in vitro実験を行って、その有効性が数分で得られることを示し、加速化への期待が示された。
- 8) 統合システムを臨床現場で実施する際の模擬実験室を新設し、次年度からの具体的実験研究に備えた。なお、患者、健常人、及び動物実験についてはそれぞれ倫理委員会、臨床研究委員会、動物実験倫理委員会の承認を得て行った。

分担研究者

小川 武希	東京慈恵会医科大学 救急医学講座教授	中島 隆宏	国立循環器病センター 内科脳血管部門
井上 聖啓	東京慈恵会医科大学 神経内科教授	豊田 一則	国立循環器病センター 内科脳血管部門
峰松 一夫	国立循環器病センター 内科脳血管部門部長		
梅村 晋一郎	京都大学医学部 保健学科教授		
佐々木 明	(株)日立メディコ マーケティング部部長・理事		
窪田 純	(株)日立メディコ 技術研究所第一部 主管技師		
荻原 誠	(株)日立メディコ 技術研究所第一部 応用機器開発室 企画員		
川畑 健一	(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 主任研究員		
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		

研究協力者

水野 聡子	東京慈恵会医科大学 医用エンジニアリング研究室 助手
三村 秀毅	東京慈恵会医科大学 医用エンジニアリング研究室 研修医
王 作軍	東京慈恵会医科大学 医用エンジニアリング研究室
銭谷 平	東京慈恵会医科大学 医用エンジニアリング研究室
谷藤 泰寛	東京慈恵会医科大学 麻酔科
安藤 和美	東京慈恵会医科大学 麻酔科

A. 研究目的

本邦死因の第三位を占める脳血管障害は、その推定患者数も約400万人に及び、推計患者数の最も多い疾患である。また要介護老人の4割をも占めており、脳血管障害は緊急を要する社会的医学的課題である。脳血管障害は出血と梗塞に大別され、本研究では出血に対しては主に、くも膜下出血の予防に係わる未破裂動脈瘤の経頭蓋塞栓法、また脳梗塞については超急性期における血栓溶解剤と併用する経頭蓋超音波脳血栓溶解療法とを開発対象技術とする。その両者に共通する頭部CTやMRI像を三次元合成して、治療部へ向け超超音波ビームを誘導することのできる画像フュージョンシステムを開発するものである。従って、本開発は図1の様な構成となり、具体的開発研究課題は次の様になる。

- 1) 頭部XCT、MRI及びUSを三次元統合可能なBrain Virtual Sonography (BVS)の開発。
- 2) BVS誘導下(即ちUSビーム面に対応するXCT又はMRIの断面表示)に行う経頭蓋超音波脳血栓溶解法の有効性と安全性の実証をし、臨床試験を実施し、具体的臨床応用の道を開く。
- 3) また、BVSを用いて未破裂動脈瘤に対し、カテーテル法にて超音波高吸収材を注入すると共に、経頭蓋的に超音波を標的照射して塞栓を加速する超音波塞栓療法の基礎を築

く。

この最終ゴールに向け平成17年度は次の具体的目標を実現することとした。

- 1) B V S の脳血管径（数mm）に対応する高精度化の実現
- 2) 経頭蓋超音波脳血栓溶解法の有効性向上と溶解加速化の検討
- 3) 低周波超音波の安全性評価（キャビテーションと病的血管に対する有害性）
- 4) 超音波吸収材に関する実験的検証

なお、B V S を用いた診断・解析・治療の統合化を必要とするのは次の根本的理由が存在することを付記しておきたい。

経頭蓋超音波法として、我々は1MHz以下の低周波超音波を用いる理由は、

- ① 頭蓋骨のUS透過性は低周波程高い
- ② 一方キャビテーション等の機械的作用は低周波US程惹起し易い

に代表される。しかし、このような低周波US治療の状態を監視評価するUS診断装置の周波数は1MHzより高く、経頭蓋的頭部描出率は高齢者において高くない。とりわけ70歳以上の女性のUS検出率は極めて低く、経頭蓋的US診断法で、治療状態を監視・評価することは困難であった。そのためXCTやMRIとの統合化が必須要件となっている。

- 5) 経頭蓋超音波カラー Doppler 法（TC - CF I）を用いた予備的検出率評価
- 6) B V S を含む脳血管障害の統合的実験室を用意し、臨床実現のための物理的環境の整備を行う
- 7) 統合化システムを活用する上で必須となる救急医学的検討を臨床現場を踏まえて行う

- 8) 急性脳梗塞に対して新規に国内承認された血栓溶解剤の臨床状況の脳卒中学的評価を行う
- 9) 救急車搭載用の可搬型小型経頭蓋超音波断層法に関する描出画像感度の検討を行う

B. 研究方法

本研究開発に当たっては、図1の研究組織を形成し、3年後のゴールに向けて年度ごとの目標を達成することとした。

以下には今年度における各目的毎にその方法を具体的に示す。

1) B V S の原理とその精度の検証（佐々木、窪田）

B V S は頭部XCTやMRIを三次元画像として構築しておき、診断用の経頭蓋カラー Doppler 断層法（TC - CF I : Transcranial Color Flow Imaging）が描出する断面あるいは治療用USビームを発射する平面と同一の断面を、事前に構築しておいた三次元XCT又はMRIから切り出して、常時US断面と同一MRI断面を描出し続けるものである。（図2参照）

これを実現するためには事前に撮影する際に患者頭部の位置を治療用US照射を行う患者頭部位置の座標と一致させる必要がある。このため本開発ではXCTやMRI撮影時点で、患者頭部に基準となる座標点を貼付する。三次元構築されたXCT頭部像（又はMRI像）からUS断面に相当する断面を切り出すため、その基準系（3点以上）をUSプローブで指し、そのプローブ位置をプローブに装着した磁気センサーで読み取り、US断面位置を正確にXCT（又はMRI）三次元像例に示して、任意断面XCT（又はMRI）像を表示する。

加えて患者頭部に磁気センサーを別個に装着

し、その動きに合わせてXCT（又はMR）像とUS像の両者の座標系を移動させることとした。すなわち二重磁気センサー法による患者動態への追尾性を持たせた。

① ファントム実験による精度検証

（窪田、荻原）

ファントムとして寒天内にテグスを挿入した10cm立法の容器を用意した。これをCTで撮影し、三次元画像を構築、同ファントムを超音波断層法で描出し、同断層面に相当するCT断面像を実時間表示させた。その際プローブの移動位置をプローブに固定した磁気センターで検出した。比較はプローブの移動距離とCT三次元画像上の移動距離およびテグス位置をもって精度検定を行った。

② ヒトにおけるBVS処理の試行

（佐々木、窪田）

ヒト頭部XCT及びMRI像を3例測定し、この三次元像を構築した。これと超音波断層像とのBVS統合化を行い、中大脳動脈描出時のMRI断面像上における一致度を検証した。

③ 頭部USプローブ固定具の製作

（窪田、荻原、三村）

超音波治療ビームは標的部に向けて最大60分ほど超音波を照射し続けなければならない。そのため照射中にプローブが動いたりすることによって、標的部から超音波ビームの焦点がずれると正常組織等に無用な超音波を暴露する危険がある。これを回避するために、頭部に対し超音波プローブを安定かつ正確に長時間固定する保持具が必要で、ここでは60度の超音波プローブ頭部固定具を新たに設計製作した。その生体適合性を健常ボランティアによって検証した。その際中大脳動脈を超音波断層像

の描出対象とし、体位の変動によるぶれのないこと、また患者に傷み等の苦痛のないことを実際に検証した。なおこの実験のために慈恵医科大学倫理委員会の承認を得ると共に（資料参照）、臨床試験委員会の承認も得て本ヒト適用実験を実施した。

2) 経頭蓋超音波血栓溶解効率の向上実験

（古幡、荻原）

血栓溶解剤が平成17年10月11日に国内承認され、いよいよ急性虚血性脳卒中における超急性期治療の道が開かれた。この血栓溶解剤tPAと併用し、経頭蓋超音波照射をすることで溶解加速することが経頭蓋超音波脳血栓溶解療法である。本グループは既に塞栓部に対する標的性、低周波超音波使用、USイメージング併用による血流監視などの特徴を有する経頭蓋超音波脳血栓溶解装置を開発してきた。ここではその有効性と超音波照射パワーの関係に関する次の基礎実験を改めて行い、BVS誘導下での有効性向上を検討した。

① ヒト血液を用いた溶解効果増強試験

（荻原、安藤）

ヒト血液を用い、遠心機によって血栓を作成しこれを生殖、tPA溶液を含むビニール容器中に入れ、外部から低周波超音波500KHzを臨床条件と同じ条件で照射した。溶解前後で血栓重量差を測定し、溶解効率の評価因子とした。また超音波条件はその強度を0から0.9W/cm²の範囲で変化させた。

② Lipid Bubble (LB)を用いた溶解加速実験（古幡、銭谷）

バブルリポゾームの製法(杏林大 丸山教授と同じ方式)を用いてリポゾームとパーフロオプロパンを混合し、超音波洗浄機内に

置くことによってバブルリポゾームを含むLBを製作した。LB内のバブルサイズを独自に開発した簡易型の光散乱法で検証するとともに、動的光散乱法を用いてそのサイズ分布を測定した。一方ウシフィブリン塊をトロンビンとの混合によって作成し、このトロンビンに対する溶解効果をLB、tPA+LB、tPA+LB+USなどの様々な条件下で比較した。評価因子は前後の重量変化をもってあてることとした。特にこの実験ではフィブリン塊を溶液中に入れてから5分以内での評価を行い、超急性期での薬効の未だ充分発現しない段階で検討した。

3) 低周波超音波の安全性評価実験 (東、古幡)

診断用超音波周波数帯域に関しては、様々な生物学的安全性が検討されてきている。しかしながら、1MHz以下の低周波超音波に関しては生物学的安全情報が乏しく、改めて以下の実験によって検討した。なお、言うまでもないが低周波超音波による血栓溶解効果増強はIn vitro/ In vivo実験で確認されているところである。ただし、本年度7月末にドイツ、ハイデルブルグ大学のDaffershoferらが低周波超音波300KHzを用い、そのUSプローブサイズ30mmを4本ダイヤモンド状に並べ、6cm×8cmの音響空間を形成させ、その超音波強度0.7W/cm²、メカニカルインデックス(MI) 0.2のバースト波(Duty Cycle5%、繰返し周波数100Hz)で臨床試験を試み、急性虚血性脳卒中患者の93%(13例/14例)に出血を認めたとの臨床報告を出した。その中で特に5例の出血例は必ずしも梗塞領域に関係のないくも膜下出血を含み、さらに1例は死亡したとのことであった。この臨床成績により我々が当初考えていた低周波超音波による血栓溶解療法の危険性が上

昇したかに思われたので、実行していた下記2実験をさらに高精度に行うこととした。なぜならこの出血をまねいた超音波条件には、a.ビーム形状が広いことによる頭蓋内音圧の向上、b.バースト波のパルス波が長く、頭蓋内での多重反射による重畳音圧上昇。c.適用した脳梗塞患者は一般に動脈硬化が充進しており、超音波に対する脆弱性が考えられることなどの安全上の問題を含んでいたと考えられるからである。

① 水中キャビテーション発生条件の実験 (東)

超音波は低周波になればなるほど細胞引き裂き張力が増し、水中キャビテーションを発生しやすくなる。キャビテーションの発生条件には極めて微小な気泡の混入や、微小異物の存在がキャビテーション発生条件を左右すると言われている。本実験では脱気水を用い、またその水はフィルターを通して異物を除去して実験した。超音波条件は基本的にバースト波とし、そのDuty Cycleを0.5%から100%(連続波)の範囲でキャビテーションの発生を観察した。観察法はキャビテーション発生に伴う高周波超音波の測定及び高周波超音波断層法の2種類の方法で行った。強度は0.01W/cm²から10W/cm²の空間的 maximum 音圧の時間平均値(Spatial Peak Temporal Average: SPTA)で行った。

② 病的血管での医学生物学的安全性実験 (古幡、水野)

動脈硬化の進んだ病的血管の典型動物として、先天性高血圧ラット(SHR-SP)を選定した。特にその高週齢20週齢以上を対象に超音波照射実験を行うこととした。その超音波条件としては、周波数500KHz連続

波、音響強度0.72、1.0、1.5W/cm²（I S P T A）とした。なお0.72W/cm²は診断用超音波装置の最大許容出力としてF D Aによって定められている安全限界の値である。我々は治療用であっても現状ではこの0.72W/cm²以下での音響強度を臨床使用限界と設定している。超音波暴露条件は、照射時間60分、インターミット照射（2分照射、30秒休止を4回繰返しその後5分間休止、その後この条件を4回繰り返す）、右半球暴露とした。照射24時間後ホルマリン固定をし、脳を摘出し神経病理学者により出血状態を評価した。

4)超音波高吸収性材料の検討実験（川畑）

超音波高吸収特性を有する材料として、微小気泡を含む液体を考えた。微小気泡は超音波を暴露されることによって振動し、超音波吸収による発熱現象を生じさらにはキャビテーションへと移行してその瞬間には、1000℃を超える高温になると言われている。このような微小気泡の例として新たに相変化型微粒子を中心に実験を行った。相変化型微粒子としてはパーフロオロペンタンをリン脂質であるホスファチジルコリンにてエマルジョン粒子化したものを用いた。この粒子は初期段階では液滴として存在し、そのサイズは約0.1μmである。これに超音波を暴露することにより液相から気相に変化し、マイクロバブルとなる。このマイクロバブルに超音波を暴露し、超音波の高吸収状態を形成するものとした。実験の第1は液滴である微粒子からマイクロバブルとなることの確認を超音波周波数1-4MHzで行い、これを超音波断層法で観察した。実験の第2はマイクロバブルとなった液体に対し、超音波を暴露しその反射波の波形を観察した。すなわちバブル状態では微小時間後れの強力な反射が得られるが、キ

ャビテーションを生じた後には反射源がなくなりその反射パルスはほとんど得られなくなる。つまり反射がなくなるということは、キャビテーションを生じバブルが消滅し、その瞬間には高温化したと予想されると解釈した。

5)経頭蓋超音波断層法による臨床的予備調査研究の実施（井上、三村）

B V Sに基づく統合化システムを臨床適応するに際し、経頭蓋的な超音波頭蓋内描出状態を事前に検討することとした。すなわち経頭蓋超音波断層法によって高齢者における検出率を調査した。日立メディコのE U B - 8500を用い入院中の脳梗塞患者50例を対象に左右の側頭部より、中大脳動脈領域を中心に描出率を評価した。またあわせて頸動脈における血管病変の診断も行った。

6)統合化実験室の整備状況

（古幡、井上、小川、三村）

B V Sの臨床現場への適用性を高めるため、臨床環境に近い統合化実験場所として、B V Sデータ処理室及びB V S実験室を設計し、整備した。B V Sデータ処理室は患者の頭部C T像やM R I像のD I C O Mデータを元に三次元構築し、U Sプローブの位置に合わせてU S断面に相当するX C T断面像やM R I断面像を製作表示する部屋である。ここでは大画面の表示を行い、多数の臨床家を含む研究者らが総合討議できる状況も整備した。また、個人情報管理のためのD I C O Mデータ等の保管小部屋も備えた。さらにB V S実験室の状況を把握できるよう小窓を設けると共に、将来テレビカメラ等で、頭部プローブ装着状態をズームして観察できるような環境の基盤設備も含めて用意した。

7) 脳血管障害患者の急性期治療に関する救急医学的検討 (小川)

脳血管障害患者の治療に関する国内外の救急医学的状況を文献的に調査した。また我国と海外との差を詳細に検討し、脳卒中患者の超急性期治療に関する救急医学的立場からの提案をすることとした。

8) 新国内承認、血栓溶解剤の臨床適用に関する脳卒中学的検討 (峰松)

欧米から約10年遅れ、急性虚血性脳卒中に適用可能な血栓溶解剤 (recombinant tissue-type plasminogen activator, r t P A) の臨床適用実績を調査した。また、国立循環器病センター内科脳血管部門における適用成績をもとに、本剤の脳卒中学的有効性及び危険性について検討することとした。加えて全国での臨床適用状況をもとに将来的課題も考察することとした。なおこのr t P Aは経頭蓋超音波脳血栓溶解療法と併用する薬剤である。

9) 救急車搭載用の可搬型小型超音波断層法の経頭蓋的画像描出感度に関する比較実験 (梅村)

市販の最小・最軽量の超音波診断装置 (SonoSite 180 Plus) を購入した。これを用いて経頭蓋断層像を描出するとともに、高精度なEUB - 8500による同一部位の描出を行い、この両者を比較検討した。主に中大脳動脈の描出感度を評価し、技術的課題を検討した。なおこの様な超軽量、超小型診断装置の経頭蓋的画像描出力を検討したのは、急性虚血性脳卒中患者の超急性期の治療を速やかに行うための手段として患者搬送中の救急車内での超音波画像描出の可能性を探るためのものである。すなわち救急車搬送中に画像描出が可能となれば、治療体勢の準備が速やか

となり、超急性期3時間以内における、血栓溶解剤適用の確立がさらに高まると考えられたからである。

C. 研究結果

1) BVSの原理とその精度の検証結果

① ファントム実験結果

寒天中にテグスを沈めたファントムを用いた実験風景及びその結果を図3に示す。事前にこのファントムをXCTで読み取り、三次元像をコンピューター内に構築しておいた。その後ファントムの上に図3右側のように、USプローブを置いてBVS機能を検証した。USプローブはX軸、Y軸方向への移動と回転をさせその超音波画像とその超音波断面像に相当するXCT断面像を同一画面内に表示した (図3参照)。両者を並べた画面は、図左上に示したようにUS断面像を左側、XCT断面像を右側に出しプローブの動きに伴って変化するUS像とともに、XCT像の変化する様を実時間的に観察した。その際プローブの動きの精度と超音波画像及びXCT画像を比較し、両者の相対的にすることを確認した。US断面像で1mm程度の移動はXCT画像における移動と概ね一致し、測定精度が少なくとも、1mm以下であった。

② ヒトでのBVS処理結果

3例のボランティアに対し、XCT及びMRI像を撮影記録し、そのDICOMデータをコンピューター内に取り込んだ上で、USプローブを同ボランティアの頭部にあてて経頭蓋的カラードプラ断層像 (TC-CFI) を描出させ、同US断面に相当するXCTやMRIの断面像を実時間表示させた。

③ 超音波プローブの固定具

60度を有する超音波プローブの頭部固定具を

図4に示す。この固定具の特徴を次に述べる。

- a. USプローブに簡単な保持具を装着し、これを中心に固定具に取り付けることができるので、プローブの形状が多少変わった他のメーカーのプローブにも適用可能となっている。
- b. バネ方式でプローブを側頭部に圧着するとともに、頭部全体を枕で固定している。
- c. 装着部は左右交換可能となっている。
- d. 患者が寝るときには固定具は90度横に開き、患者が仰臥位を取るときに障害にならないように設計されている。
- e. USプローブを患部側の側頭部に固定し、TC-CFIで頭蓋内断面をスムーズに描出できるように、各種ベアリング等の摩擦抵抗を下げる工夫を施した。
- f. なお頭部が安定するように、CT撮影などに用いる頭部安定化の枕部分を活用している。

以上の特徴を有するプローブ頭部固定具の使い勝手を、健常例5例を対象に検討した。この検討は予備的なものではあるが、倫理委員会の承認を得て行われた。その結果中大脳動脈の描出が安定に行われていることを確認した。ただし、頭の大小によっては調整に時間がかかることや、実際の緊急を要する臨床現場でTC-CFI像をもとに、標的部に治療用ビームを照射するまでの時間はやや長く、1人10分から15分を要した。この点は考察にも述べるように実際の救急体制化での臨床適用に適した改良が必要と判断された。

2) 経頭蓋超音波脳血栓溶解効率の向上実験結果

溶解効率の評価実験として、ヒト新鮮血を用いた溶解効率すなわち再開通率の実験とウマ血液を用いた血栓重量の減少率の実験を行った。さら

に、溶解効率向上に関する微小バブルを併用した場合の溶解率向上についても実験した。以下にその結果をまとめた。

① ヒト新鮮血を用いた血栓溶解効率の向上

ヒト新鮮血を用いて作製した血栓を微小シリンジ内に封入し、塞栓状態を形成した後tPA溶液を重点した。この塞栓モデルに対し外部より開発した低周波超音波装置の超音波ビームを暴露させ、血流再開通までの時間を観察した。実験結果を図5に示す。超音波照射群(tPA+US) n=13およびコントロール群n=39のlog-rank法による経時的再開通率のグラフを図5に示した。60分後の再開通率は超音波を併用することによって約92.3%に達した。これはコントロール群としての再開通率64.1%であったものを約50%上昇させる結果であった。しかも超音波併用群では約40分程度でこの92.3%に達しており、極めて早い再開通の可能性が示された。事実平均再開通率は超音波併用群で21.4分であるのに対し、コントロール群では27.2分であり短縮率は約78.6%となった。すなわち本低周波超音波血栓溶解法を用いた場合には、90%以上の再開通率を得、且つ再開通時間は20分程度となることが明らかとなった。これはtPA単独使用時に比べ、著しい有効性を示すものであった。尚この時の超音波条件は超音波プローブより0.5W/cm²暴露したが、シリンジ内のネックとなる部位での音響強度は0.05W/cm²となり、約90%の減弱がシリンジによって生じていることが確認されている。すなわち極めて微弱な超音波条件にもかかわらず、溶解効率は十分に担保されていた。

② ウマ血液を用いた血栓重量減少率測定結果

ウマ血液を用いた血栓重量減少率の結果は、tPA単独では15%程度の重量減少率であったもの

が、超音波を用いることによって25%に上昇した。なおこれは1つの超音波条件の結果であり照射パワーを変えて有効性を確認するための第一ステップとして行われたものである。

③ LBを用いた溶解効率向上実験結果

ここではリポゾームにパーフロオロプロパン(PFP)を加圧浸透させたLBを用いて血栓溶解効率の向上を実験的に確認した。まず、LBのサイズについて測定した結果を図6に示す。図6-aは、光学的顕微鏡写真の例であり、この方法で生成されたLBには直径数 μm のものが含まれていることが確認できた。事実バイアル中の溶液は白濁しており $1\mu\text{m}$ 以上のバブルが存在していると考えられる。このような場合には、バブルの周辺にリポゾームが付いているのではないかと考えられた。また動的光散乱法によって測定されたサイズの分布を図6-bに示す。バブルであるので気泡は次第に上方に移動するため、動的光散乱法には適さず図6-bはある瞬間のサイズ分布と考えるべきである。そのような動的光散乱法の限界を超えた測定結果ではあるが、中にはリポゾームよりもやや大きなサイズの粒子が認められ、その分布の中にはバブルリポゾーム(リポゾームの中に微小気泡が封入されている形状)もあると考えられた。それ故本実験ではバブルリポゾームとは称さず、LBとして扱ったものである。

ウシ血漿を用いて作ったトロンビンによるフィブリン塊の溶解率を図7に示す。図から明らかのようにtPAを加えてもLB単独に加えても血栓重量減少率は有意な変化を認めなかったが、tPA+LB+USとした群だけが有意に減少する傾向を示した。この実験はフィブリン塊形成後、4分以内での重量減少率であり、LBを加えることによって溶解速度が速まっていた。即ち考察にも述べるが、tPAの薬効とLBの効果が重

畳して早期に血栓溶解を開始させていた。

3) 低周波超音波の安全性評価実験結果

低周波超音波による安全性に関するデータが乏しいのでその音響学的安全性(キャビテーション発生閾値)や生物学的安全性について実験的に検証した結果を以下に示す。

① 水中キャビテーション発生実験結果

超音波条件として300kHzと500kHzをキャリア周波数とし、そのDuty Cycle5%から100%(連続波)のバースト波について実験を行った。図8にキャビテーション発生時のB-mode像を示す。キャビテーションの発生時には高輝度像が得られそのキャビテーションが移動していく様をも捕捉することができた。図8は低周波超音波300kHzのDaffertshoferの条件と同じにし、その平均音響強度を彼等の十分の一にした場合の結果である。平均強度を十分の一にしたにもかかわらず、水中ではキャビテーションが発生したことを示すものである。最終的なバースト波のキャビテーション発生閾値を図9に示す。Duty Cycleを短くすればするほど平均音圧が一定であれば空間的強度SPPAは高くなり、キャビテーションが発生しやすくなることが明らかとなった。実験結果では連続波の場合約 $0.2\text{W}/\text{cm}^2$ でもキャビテーションを生じた。しかし、バースト波、Duty Cycle5%ではその閾値がさらに下がり $0.01\text{W}/\text{cm}^2$ の平均音響強度でもキャビテーションを発生した。図9は周波数300kHz、500kHzともに殆ど変わらず、閾値は概ね重なるものとなった。

② 病的血管での医学生物学的安全性実験結果

先天性高血圧ラットSHR-SPを用いて経頭蓋的に500kHz超音波をインターミット照射した場合の脳内出血率の結果を述べる。用いた

S HRは20週齢以上のものを用いたが、その場合には図10に示すような陳旧性脳梗塞が発生していた。グラフから明らかなように24週齢以上では、陳旧性脳梗塞の発生率が50%以上となり、かなりの病的血管状態と考えられた。図10中には陳旧性脳梗塞の肉眼的所見を示す摘出脳の写真とHE染色例を示す。

そのような高週齢ラットに対し、 $1.5\text{W}/\text{cm}^2$ 及び $0.72\text{W}/\text{cm}^2$ の超音波を暴露した場合の結果を図11に示す。グラフから明らかなごとく、 $1.5\text{W}/\text{cm}^2$ の超音波を暴露した時にのみ出血を認めた。出血率は30%に及びその内訳は同図下段に示すごとく陳旧性梗塞部位にのみ出血を認めた(53.8%)。しかし正常領域では出血の生じた例はなかった。また詳細にみるとその出血は超音波照射側(右半球)のみでなく、非照射側にのみ発生する例も陳旧性梗塞がある場合には認められた。

一方 $0.72\text{W}/\text{cm}^2$ の平均音響強度暴露では陳旧性脳梗塞がある場合においても、出血を認めた例は1例もなかった。適切な超音波音響強度の選択が臨床適用には重要な因子となることが明らかとなった。

4) 超音波高吸収材料の実験結果

微小粒子($0.1\mu\text{m}$)を用いる相変化型微小気泡を中心とした超音波高吸収剤に関し基礎実験を行った。相変化型微小粒子は超音波暴露によって、マイクロバブルになることを確認した。このバブル化には超音波の音響強度に依存する閾値が存在することが明らかであったが、詳細については今後の課題とした。しかし少なくとも、気泡化した場合には数MHzから10MHz程度の通常の診断装置で監視できることを確認した。また超音波ビームの焦点を調整し、標的部位で高温圧にすることによって気泡化を調整することのできる

ことも確認した。特に本実験では診断用に用いるリニアプローブを改良するだけで気相化及び観察のできることを確認し、将来の汎用性につながる可能性の高いことを実証した。

また、マイクロバブル化した液体に対し超音波を暴露し、超音波高吸収によるキャビテーション発生的事实も確認した。キャビテーションを発生する場合には局所に超高温となり、周囲の液体を凝固させる可能性が極めて高い。本実験では高温凝固する液体を特定していないが、生理食塩水中でのキャビテーション発生事実を超音波反射法で確認した。図12に示すように低温圧の場合にはバブル誘導によるキャビテーションを発生せず、a)のごとく反射波が得られる。しかし高温圧にするとキャビテーションを生じたため、b)のごとく反射波がなくなり、液体中では局所に高温になったと推定された。このキャビテーションの閾値に関する詳細な検討は今後の課題であるが、少なくとも微小気泡を含む液体を用い、その液体の局所凝固を誘発する可能性が示唆された。

5) 経頭蓋超音波断層法による臨床的予備調査結果

経頭蓋超音波脳血栓溶解法及び未破裂動脈瘤塞栓法に供する経頭蓋超音波断層法の検出率を調査した結果を図13に示す。入院中の50例の患者に対し、左右の側頭部より2MHz(中心周波数)のセクタースキャンにて描出を試みた結果である。高齢者平均では検出率64%であった。この内訳は男性が77.8%、女性が28.6%で高齢女性における著しい検出率の低下が認められた。とりわけ70歳以上の女性では検出率は14.3%に留まった。経頭蓋超音波断層法のこのような低検出率でのものとでのTC-CFI誘導超音波治療を行うことは、極めて困難で臨床应用到に適さないものと判断

された。この低検出率の理由は加齢に伴う頭蓋骨厚の増加などに原因すると考えられた。それゆえ考察でも述べるように、本プロジェクトにおけるBVSの活用は临床上不可欠な要件であることが再認識された。

6) 統合化実験室の整備状況

脳血管障害患者の治療に供する超音波治療法を確実な手法とするためには、MRIやXCT画像との融合技術が不可欠であるとして本プロジェクトは立ち上げられている。このため、画像フュージョン技術としてBVSシステムを開発し本年度はその要素技術についてしかるべき成果をあげてきている。しかし、実際の臨床にこのBVSシステムを応用するにあたっては、BVSの持つ外部磁場に対する脆弱性や、実際の患者測定環境などを考慮した模擬実験が不可欠と考えられた。このため我々は、BVSデータ処理室と実際のBVS実験室とを用意し、具体的に現場に即した検討を行うこととした。図14に整備した実験室の立体像間取り図を示す。左側のデータ処理室では別室で撮影されたXCTやMRI像をDICOMで入手し、これを用いた三次元構築を行い更に隣りのBVS実験室における超音波情報を加えた頭部統合化画像処理を行うものとしている。このデータ処理室の一角には個人情報管理のための特別なデータ保管室を用意した。

また、BVS実験室には非磁性体を用いた特殊な患者用ベッドを用意し、ある程度距離を置いた場所に超音波診断・治療システムを配置することとした。この非磁性体ベッドはBVSによる頭部画像構築の際に基準点を磁気センサー方式で決定するため、患者頭部周囲に磁場歪を招くような材料(鉄など)を用いることができないため用意された。またこの部屋は必要最小限の電子機器を

置き、不要な電波が基準点決定に影響を及ぼさないようにした。実際の超音波診断装置や超音波治療部分をどれほど離せば基準点に対し、無障害となるかを検討するためにしかるべきスペース(25㎡)を用意した。

7) 脳血管障害患者に対する救急医学的検討結果

文献的に国内外の脳血管障害患者に対する救急治療体制を比較検討した結果、次の様な相違があることが明らかとなった。

- a) 我国においては脳卒中に関係する5つの学会がしかるべき脳血管障害の治療指針「脳卒中ガイドライン2004」を出しているが、その普及性は未だ低かった。
- b) 一方欧米では、表1に示すような治療指針がAHA(American Heart Association)より示されており、国をあげて取り組まれていた。
- c) 基本的には発症早期の治療が極めて重要で本プロジェクトで掲げているような急性虚血性脳卒中中の超急性期治療は、Therapeutic window3時間以内での血栓溶解が第一選択となることは内外とも共通であった。
- d) このため、発症から病院に来るまでの期間(病院前)が極めて重要であり、早期発見患者搬送のための救急体制の重要性が明らかとなった。
- e) この病院前の救急体制が我国では遅れている現状であることが明らかとなった。
- f) 欧米では病院前の体制として救急車に乗る隊員や看護師が、脳卒中の初期診断をある程度できるように訓練されている。

た。具体的には表2に示したLos Angeles Prehospital Stroke Screen(L A P S S)が提唱され、教育されていた。

- g) 救急室に到着してからの治療法については、科学的な意味で内外の差はなかったが、欧米では診療体制として看護師が薬物投与後の患者監視などに大きく貢献していた。
- h) 厚生労働省では「脳卒中ケアユニット」に対する診療費の加算が検討されている。
- i) 急性虚血性脳卒中患者に対する血栓溶解剤として t P A が欧米に遅れること10年を経て、2005年10月に承認された。

8) 新規国内承認 t P A の臨床適用状況

2005年10月に国内承認された組織組み換え型 t P A の臨床研究が全国で行われている。国立循環器病センターで行われた同新規承認薬の適用成績を次に述べる。

国立循環器病センター内科脳血管部門では、承認後20週間の発症3時間以内緊急受診137例中16例(12%)にアルテプラザー静注療法が実施された。発症から病院到着までの時間(中央値)は50分、病院到着から治療開始までは75分で、発症から治療開始までは133分であった。患者の年齢は55~91歳で、NIHSSスコアは、治療開始前13点(中央値)から翌日の5点へと改善、3週間後の転帰は、評価できた14名中7名(50%)でmRSスコア 0,1と極めて良好であった。36時間以内の症候性頭蓋内出血は1例にのみ認められた。アルテプラザー静注療法の初期治療成績は比較的良好であった。

この t P A と経頭蓋超音波照射法の併用を行う本プロジェクトにとって t P A 単独でのこの

ような臨床成績は極めて有効であり、その臨床適用の際の基礎データとなるものである。

9) 救急車搭載用小型超音波装置の経頭蓋的画像描出感度実験結果

経頭蓋超音波断層法の標準値として E U B - 8500 を用い、頭蓋内血管を中心に描出した。同時に救急車搭載可能なサイズの SonoSite180 Plus によっても同様の頭蓋内画像描出を試みた。その結果小型装置では画像検出率が不十分で十分な血管描出が行えなかった。すなわち中大脳動脈と推測される1本の動脈の血流像とドプラ波形を得るのが限界であった。この原因を技術的に分析し、パソコン程度に小型化した装置自体の問題ではなく、使用した超音波プローブ自体の問題であることが明らかとなった。脳卒中患者の救急体制として極めて重要な意味を有する病院前の体制の中で、救急車に搭載可能な小型経頭蓋超音波断層装置の意義は極めて高いものと考えられるが、なおしめるべき技術改良の要することが明らかとなった。

以上、本プロジェクトにおける本年度の実験結果の概略をまとめた。脳血管障害の診断・解析・治療統合化システムに必要な基本的技術及び医療環境等の体制整備を滞りなく実施することができた。

D. 考察

1) B V S の原理と精度に関する考察

患者の頭部 X C T や M R I と経頭蓋超音波断層法(T C - C F I)とフュージョンするための Brain Virtual Sonography の原理を確認し、その制度が約1mm程度になることを確認した。B V S はもともと腹部領域におけるリアルタイム V

Sの技術を日立メディコが持っており、これを頭部に活用したものである。その違いは、RVSはプローブの座標を正確に示す基準点が一つであるのに対し、BVSでは患者自体とプローブの2箇所に基準点を置かねばならない点である。その理由は、腹部超音波断層像は100%描出可能であるのに対し、TC-CFIの検出率は極めて低く、高齢者では60%程度さらに70歳以上の女性では10%と低値になるからである。このような検出率の低い状態では、超音波による経頭蓋的な治療、すなわち血栓溶解や動脈瘤塞栓などの適用が困難と臨床的に判断される。そのためTC-CFIの画像が検出されなくてもXCTやMRI像のガイド下に超音波治療を行えるような、新たなBVSシステムが必要となっている。

適用領域となる血栓塞栓症の大きさは2~4mm程度であり、また動脈瘤は小さいものでは1mm、大きいものでは1~2cm程度となる。この適応対象のサイズに対し、現在のBVSは必ずしも十分な精度を確保できたとは言えない。BVSシステムの精度がこのように低い状態ではあるが、治療用の超音波ビームの照点自体のサイズが5~6mm程度であるため、臨床適用に際してはあまり大きな問題にはならないと考えられる。言うまでもなくその照点における超音波強度は正常組織に対し、十分な安全を確保した、やや微弱な超音波強度であることが前提となる。

二つの基準点を用いることは脳梗塞患者にとっては極めて重要な意味を持つ。その理由はCTやMRIで撮影された後に治療用ベッドに移されるため、CTやMRI画像上の患部の位置を頭部外表面からの位置と精密に一致させる必要がある。このため基準点の一つは患者の顔面を用い、極力皮膚や筋肉の動きの少ない場所を観測し、その点に基準点をおくようにした。またこの基準点

はCTやMRI像上に描出可能とするとともに、患者自体の顔面近くに磁気発生基準源を置き、三次元構築されたCTやMRI像を患者の動きに応じて調整可能としている。この患者の動きを捕捉し、画像調整しなければXCTやMRI画像ガイド下に超音波治療することは不可能と考えられる。その意味でBVSシステムは、頭部超音波治療に不可欠な要素技術となっている。

現状の精度に対し、より精度を高めるための患者基準点や磁気誘導型の基準源設定については、さらに高精度化を計るための工夫が必要と考えられる。このため18年度にはBVSに関するさらに高精度な技術を開発し、ファントム実験による評価が必要である。

一方BVSの精度と共に治療に用いる超音波プローブを長時間安定に固定するための頭部固定具を本年度は開発した。この頭部固定具の臨床現場での使い勝手については、何度も検証し大量に改良を加え、現在の最新のものを本報告書に記載した。しかしながら実際の救急現場での状況を考慮すれば患者をベッドに移動してからプローブを固定するまでの時間が長く、超音波プローブの頭部固定に関する時間短縮が極めて重大な課題として残されている。現状では病棟において慢性期の患者を計るには概ね適する段階に至っている。しかし治療開始時間3時間以内の超急性期血栓溶解療法へ適用するにはより簡便で迅速固定可能な技術開発が求められている。18年度においては、引続き頭部固定具の改良が必要になるものと考えられている。

なお17年度においては数例のボランティアについてBVSシステムの機能を評価するために頭部MRIとTC-CFI像の合成を試みた。概ねBVSの機能は満足していたが、脳梗塞患者や未破裂動脈瘤患者におけるCT像やMRI像と

のBVSシステムの検証は18年度の主要な課題と考えている。

2) 経頭蓋超音波脳血栓溶解効率向上に関する実験的検討

従来から開発してきた経頭蓋超音波脳血栓溶解装置、すなわちTranscranial Targeting Low Frequency Ultrasonic Thrombolysis (TCT-LofUT)を臨床の場で用いる場合には、微弱な超音波強度からスタートする必要がある。既に安全性については最大平均音響強度 $0.7\text{W}/\text{cm}^2$ について安全であることを検証してきている。しかし、臨床の場においては最初から最大出力を使用するのではなく、病態に応じて微弱な超音波を用いた検討を行い病状に応じ、次第に音響強度を変えるなどの適切な治療戦略が必要と考えられる。そのためTCT-LofUTは血流監視能力も備えたものとなっている。つまり、血流再開通状態を見ながら血栓溶解剤tPAの投与量を加減したり、超音波の照射強度を加減するなどの操作が考えられる。しかしながら、TCT-LofUTの血栓溶解に対する音響強度依存性のデータはない。音響強度依存特性は直線的であるか指数関数的であるか未だ不明な点である。そのためウマ血液を用いたin vitro実験を試みる。血栓溶解効率と照射音響強度の関係を得ようと試みた。17年度はわずかな例において、確認したに留まった。これでは臨床の現場に適用可能な音響強度血栓溶解効率相互の関係を提示するには至っていない。

血栓形成自体ウマ血液を用いしかもトロンビン血栓を実験に用いているが、厳密な意味ではヒト血液を用いなければ臨床適用に供する基礎データにはなり得ない。早期にウマ血液を用いた血栓溶解効率の音響強度特性を得る必要がある。そ

してヒト血液を用いた超音波強度依存特性を詳細に検討しなければならないと考えている。このデータなしに臨床適用のための治療戦略はたちがたい。

血栓溶解効率を高めるという意味では昨今、超音波併用血栓溶解療法にマイクロバブルを追加する方法が考えられている。マイクロバブルはもとも超音波断層法における造影能力を高めるために活用されてきたが、単に画像描出能力を高めるばかりでなく血栓溶解の際に溶解治療にも効果があるとして注目されている。すなわち低周波超音波のようなMI値が高くなりやすい超音波を用いずとも、造影剤に用いるマイクロバブルを併用すれば血栓溶解効率が極めて高くなるものである。事実Molinaらは診断用超音波TCDを基本的に用い、TCD併用では38%であったものが、マイクロバブルをさらに追加したTCD+血栓溶解剤では54%に達するという臨床報告をだしている。すなわち低周波超音波のもつリスクファクタ(後述)を回避し、診断用の超音波と診断用の造影剤と承認された血栓溶解剤tPAを用いれば難なく、臨床的に有効な治療効果が得られるというものである。この考え方自体は我々も賛同するが、今日までin vitro, in vivo実験を通じマイクロバブル+tPA+TCDの有効性を示すデータは発表された事例がない。すなわち、科学的な意味でその有効性を実証する根拠データを欠く臨床成績である。しかしながら実際の脳塞栓症については、様々な機序が働きin vitro実験や、in vivo実験のように人為的で明瞭な塞栓状態ばかりで説明できるものでないことを我々は承知している。それ故クリニカルデータとしてのMolinaらの成績を否定するものではない。ただ、低周波超音波に関してはin vitro実験、in vivo実験いずれにおいても、その有効性が実

証されておりしかもその溶解効率は50%をはるかに超えているのでこの低周波超音波を臨床応用した場合には、より迅速でより効率のよい脳血栓溶解が可能になるものと考えている。

またマイクロバブルを用いた超音波併用血栓溶解療法をより臨床で有効な手法とするため、新たなLipid Bubble(LB)について、その有効性をin vitro実験において実証した。ここではパーフロオプロパン(PFP)を用いたバブルリポゾームによるLBを用いた。LBには結果でも述べたように、様々なサイズが存在し、直径数 μm のマイクロバブルや数百ナノメートルのバブルリポゾームと思われるものが存在している。このLBを用いたて、ウシ血漿にトロンビンを加えたフィブリン塊の溶解効率実験では数分以内でも超音波併用血栓溶解療法の有効性が示された。tPAの血栓溶解は、フィブリン表面から次第に生じ、フィブリン形成時に取り込まれたプラスミノーゲンを活性化することによって緩徐に血栓溶解が進行していくものと考えられる。また診断用超音波1MHzを用いてもその血栓溶解は緩徐であり、少なくとも5分以内において血栓溶解の有効性は示されていない。その意味では本実験結果は脅威的に5分以内での溶解効率向上が示されており、LBを用いる事の有効性が示唆された。すなわち数分未満においてこのような、血栓溶解効率向上が生ずることは臨床の場においても、血栓溶解の著しい加速が期待されるものである。未だin vitro実験の成績ではあるが、in vivo実験等を踏まえてLBの有効性をさらに検証する必要があると考えている。

3) 低周波超音波の安全性試験結果に関する考察

低周波超音波を用いた血栓溶解効果の有効性は、in vitro/in vivo実験を通じて、本研究者

のみならず多くの研究者によって示されてきている。この低周波超音波を用いた臨床試験を試みた結果は極めて衝撃的なものであった。すなわちDaffertshoferらは300kHzバースト波を用い、急性虚血性脳卒中(AIS)患者において、tPAと併用する低周波超音波血栓溶解療法(LF-TUT)を施行した。その結果TPA単独群と比較し、血栓溶解効率はあまり変わらなかったにもかかわらず、出血を増大させるという極めて悲惨な報告をした。tPAとLF-TUTを併用した14例中13例において出血を招き、かつその内5例は梗塞領域以外で、出血(くも膜下出血などを含む)し、そのうち1例は死亡したというものであった。この臨床試験は中止となったが、低周波超音波をAIS患者に用いることの危険性が疑われるものとなった。われわれはLF-TUTとりわけ、500kHz連続波を用いる血栓溶解療法を進めてきたがこの300kHzバースト波を用いたDaffertshoferらの成績によって改めてその安全性を検証しなければならない状況にたたされている。それゆえ低周波超音波による音響学的安全性とAISを惹起するような病的血管に対する安全性を検証する必要性に迫られた。

① キャビテーション発生に関する考察

Daffertshoferらの超音波条件は次のように、キャビテーションの発生しやすい状況にあった。

A. バースト波の平均音響強度(SPTA)は $0.7\text{W}/\text{cm}^2$ と設定され、この値は診断用超音波の最大安全限界値に相当するものであったが、その空間的最大音響強度(SPTA)は $14\text{W}/\text{cm}^2$ に達し、そのMI値は1.2に達し水中ではキャビテーションを発生するのに十分な条件を満たすものであつ

た。

- B. バースト波のパルス幅 (PD) は、0.5ms でこのパルスの伝搬距離の長さは750mm (音速 1.5×10^6 mm/sで換算) に達する。すなわち側頭骨から投入された超音波は、反対側の側頭骨で反射され、約3.5回から4回 (頭蓋骨内径を20mm程度として換算) の頭蓋内反射を繰り返す。すなわちこの状態では音響強度が数倍増強されると考えられる。Aで述べたように投入音響強度が14W であっても $30\text{W}/\text{cm}^2$ から $40\text{W}/\text{cm}^2$ に増高されている時期が0.5秒間続いたものと解釈される。この時のMI値は2.0を越えるものになっていたと考えられる。
- C. 投入ビームは直径30mmの円形振動子を4個ダイヤモンド型に並べたもので、全体のビームの大きさは60mm×80mmになっていた。すなわち頭部に対し、極めて太いビームが投入され長時間に渡り多重反射を引き起こし、その音響強度は梗塞領域を超えた正常組織領域にも及んでいたものと考えられる。

このような超音波キャビテーション発生条件は彼らの論文から容易に推定できることであるが、詳細な検討を脱気水中で行った。その結果キャビテーションはSPTAが一定であれば、PDが短くなればなるほど発生しやすいものとなり、実験ではPD0.5msの場合 $0.01\text{W}/\text{cm}^2$ でも発生することが示唆された。この値は300kHzでも500kHzでも大きな差はなかった。我々の推奨する500kHz連続波の場合のキャビテーション発生閾値は $0.18\text{W}/\text{cm}^2$ であった。安全性の観点からは、キャビテーション発生閾値の高い連続波のほうが、有利であることが示唆された。

安全性を担保しながら血栓溶解効率の高い適切な超音波条件を探すことは極めて重要な課題であることは言うまでもない。TCT-Lo-FUTは連続波のみならず、様々なバースト波形を放射することが可能なように製作されているので、これを用いた安全で有効な最適超音波条件を見出すことが急務であると考えられる。18年度はこの最適条件をin vitro血栓溶解実験で検証する必要があるものと考えられる。

② 病的老齢血管に対するUS作用の考察

上述のように超音波照射条件そのものが危険であったことが示されたが、その他にどのような低周波超音波条件であっても、次の点を考慮すべきであったことは言うまでもない。

- a. Daffertshoferらは臨床試験を行うに先立ちラットを用いてその超音波条件の安全性を治験している。その結果はBBBの開放を招くと思われる局所の変化を認めたものの、照射2時間後には正常状態に復帰したというものである。すなわちこの超音波条件は動物実験においてその安全性が担保されていたものであった。
- b. にもかかわらず、本超音波条件では梗塞領域以外の正常領域でも出血しており、これはAIS主原因と考えられる動脈硬化の進行が梗塞領域以外でも発生したのではないかと疑わせるものである。すなわち脳血管系全体の動脈硬化が進行しており、正常ラット脳血管系では安全なUS条件でも、そのような病的血管においては血管損傷を誘発し、出血に及んだものと考えられる。
- c. その結果として、キャビテーションを誘発すると考えられるMI値が幅広い強力超音波

が頭蓋内で多重反射し、A I Sを発症するような病的血管に対し、大きな作用を与えたものと考えられる。

このような老齢病的血管は、一般に高血圧や糖尿病患者の場合に生ずるとされている。動脈硬化の進行した事例として、先天性高血圧ラットSHR-SPを用い我々は超音波条件による脳出血の程度を減少した。その結果500KHz、1.5W/cm²のやや強力な連続波超音波では陳旧性梗塞発症部位に限局した発症部位を認めた。これは超音波ビーム照射側のみならず、非照射側においても同様であった。すなわち陳旧化梗塞があった部位ではやや強い超音波を加えた部位に出血を起こす恐れがあった。

また、非照射側での出血は頭蓋内における連続波超音波の多重反射に原因すると考えられる。連続波では頭蓋内を何度も反射し頭部全体が超音波に暴露された環境になっているものと考えられる。このため、非照射側でも陳旧化梗塞部位に限っては出血を招いたものと考えられた。

しかしながら、正常組織においては、1.5W/cm²連続波で出血することはなかった。正常組織における出血がなかった状態を参考にし、もしわれわれが治療目的で1.5W/cm²の超音波をヒトに適用したならば、このSHR動物のように思わぬ部位での出血を誘発したものと考えられる。ましてDaffertshopherらの超音波条件は、我々の10倍以上であり、頭蓋内の陳旧化梗塞部位はもちろんのほか、何らかの血管内病変部があれば、そこで出血を招いたと考えること否定できない。

一方0.7W/cm²の連続波超音波を用いた場合は、陳旧性梗塞部位においても出血例を認めなかった。すなわち診断用超音波装置の最大安全限界の音響強度を用いれば、陳旧性梗塞を持つA I S患

者にも安全であることを今回の動物実験は示した。しかしながら本SHR実験では例数が未だ十分でなく、今後例数の積み上げが不可欠と考える。また本年度の週齢対象は主に24、25週齢であったが20週から25週齢の間についての陳旧性梗塞発症例についても基礎的データを集積する必要がある。そのようなベーシックな陳旧性梗塞発症例を元に、出血率を検討すべきことは言うまでもない。この点も含めた今後の実験追加が必要と考える。

4) 超音波高吸収材に関する考察

本年度は含気性材料に関し、超音波の高吸収特性の存在することを確認した。しかし、その気泡粒径、濃度、また媒質等に関する基礎的データ集積は未だ不十分である。

安全性の確認されている超音波造影剤(レボピストやSonoview等々)を含有させた生体適合性材料などの検討も必要かと考えている。

またH I F Uの様な強力超音波を用いれば、それ自体で血液凝固作用を誘発可能である。このH I F U程強力なUS強度ではなく、焦点が標的からずれても余り問題とならない発熱効果のある含気剤の材料開発は安全の観点からも検討しておくべき課題と考える。少なくとも超音波自体では、生態組織に対して、安全であることを確認できる音響強度でも高吸収性によって塞栓可能な材料の検討が必要である。一部知財に関するものではあるが、幅広い観点から各種の材料を検討し、安全で有効な材料検索は次年度以降も継続する必要がある。

5) 経頭蓋超音波断層法(TC-CFI)による臨床的予備調査結果に関する考察

TC-CFIを用いた脳梗塞患者の頭蓋内描