

出率は低く、平均で60%程度であり、特に高齢(70歳以上)女性では10数%であった。この描出率(あるいは検出率)の低さ故に、BVSシステム開発が必要になっている由縁である。この検出率の低い原因は、側頭骨の肥厚が主な原因と考えられる。若齢女性では即頭骨の骨厚は2mm以下と薄い、加齢とともに厚さは増すものの、特に閉経後に急速に骨厚が増加すると言われている。頭蓋骨のUS減衰は45 dB/MHz/cmであり、3mm程度に達すれば、数dBのUS減衰の増加となり、US画像上の変化は大きいと考えられる。それ故に、頭蓋骨的なTC-CFIの描出困難の事態を招来する結果になったと考えられる。なお、男性も加齢と共に骨厚は増加するので、女性と同様に描出率の低下を招くことは同様である。ただ高齢になっても、その増厚の程度は女性ほど強くないと考えられる。しかし未だCT像などによって加齢に伴う側頭骨の骨厚変化を分析した結果はなく、我々の手によって追求する必要があるのではないかと考えている。

一方TC-CFIの検出率の悪さを技術的に改善する方法について、未だ十分な検討がなされていないようである。骨における減衰特性を補完したり、その歪を矯正したりする超音波技術の導入、開発がTC-CFIには急務ではないかと考える。この様な技術改良はBVSの導入と共に検討すべき課題と考えている。

6) 臨床環境に関する考察

本年度は本統合化システム(BATTシステム)に監視、まず第一に血栓溶解剤の頭部適用に対する国内承認が得られたことにより、経頭蓋超音波脳血栓溶解療法としての活用に不可欠な、USの相手方となる薬剤が臨床系現場に届いたということになる。事実、tPAを適用した急性虚

血性脳卒中患者数は全国で750例を超えたといわれている。この例数は4ヶ月間の実績であるので、今後1500例/年~2000例/年の症例に増加していくものと考えられる。現在はまだ追跡調査のための登録制が施行されているが、安定期になれば経頭蓋US法との併用に関する治験も開始されると考えられる。その理由は欧米ではaltaplastase 0.9mg/kgの投与であるのに対し、我国では0.6mg/kgとその投与量を抑えた治療となっている。欧米ではその投与量に対し、診断用のTCDを併用して、再開通時間の短縮、3ヵ月後の神経学的改善度の向上などの臨床成績を示している。

従って我国でも低投与量tPA国内承認の得られている医薬品と医療機器であるので、割合早い時期にスタートするものと考えられる。その後、現在開発中のBVSシステムや低周波数経頭蓋超音波法の活用が展開されるものと予想される。

しかしながら現在の国内tPA投与治療においては、血流再開通時間の監視はおこなわれていない。何らかの再開通血流監視システムが必要である。この監視システムで、血流再開通を観察した時点でtPAの静注投与を停止し、投与量依存的な出血などの不具合を抑制することにもつながる。また超音波併用の効果判定にもつながるものであると考えられる。TCDなどのような実時間検出能力の高い監視法が望まれる。単にtPA投与の結果をMRIなどで確認するだけでなく、実時間モニターの必要性のあることを強調しておくべきではないかと考える。

超急性期治療は、救急体制の中脳梗塞発症3時間以内実施されなければ有効でないばかりか、再灌流障害を招く危険率を高めるとされている。この治療窓(therapeutic window)3時間以内tPA投与を行うには発症の発見から、救急隊員な

どの神経学的判定、迅速な搬送、病院側での神経内科医、看護師そして脳外科医の配備など7Dと称される救急医療体制が要求される。このことは文献調査等によって明らかで、米国では都市によっては脳卒中患者に対するしかるべき救急医療体制のしかれていることが明らかであった。

特に救急隊員や看護師の教育が必要であること、日本では救急医療体制にも問題のあることが指摘される。この様な点を改善した救急体制が急性脳卒中治療には不可欠であり、それなしには本開発成果を生かすことも困難と考えられる。臨床環境の整備とその方策についてもさらに具体的検討を行う必要がある。

この様な観点も含め、BVSシステムを実現するための模擬試験室を用意した。本年度はそのための部屋を整えただけの段階で終了したが、今後この部屋でBVSのためのデータ処理やBVSシステムの精度検証をボランティア等の協力を得て展開する予定である。実際にヒトの頭部CTやMRIのデータをDICOMで受け取って三次元合成し、TC-CFIの断面に相当するCTやMRIの断面切り出しの実験は18年度からの課題となる。

E. 結論

脳血管障害の診断解析治療統合化システムに関する平成17年度の研究成果を元に本年度の進捗を次のように結論する。

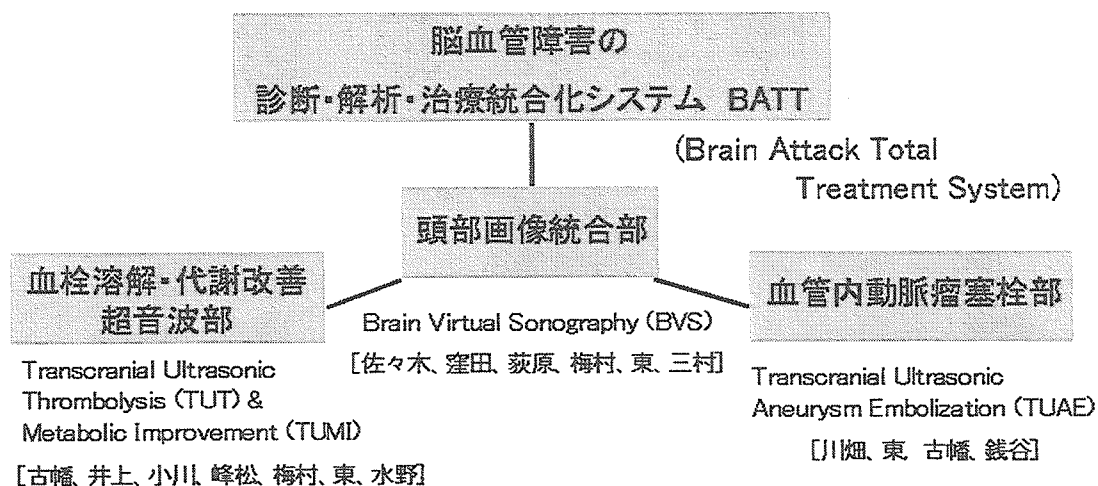
- 1) BVSの基本要素技術についてその精度を確認し、実用化に向けた見通しを得た。
- 2) 低周波超音波による経頭蓋的治療法に関する有効性として血栓溶解効果の促

進が充分期待できた。また、LBを併用することにより溶解の加速化の可能性が示唆された。

- 3) 低周波超音波によるキャビテーション発生条件を水中で検証し、SPTAが一定であればパルス幅の短いほど発生率が高くなることを確認した。このキャビテーション発生に関する音響強度の閾値については、さらに生体内での条件で成り立つものであるか検討を要するが極めて重要な安全限界を示唆するものとなった。
- 4) 低周波超音波が及ぼす老齢病的血管に対する危険性を先天性高血圧ラットによって検証した。少なくとも $0.7W/cm^2$ 以下の連続超音波では、陳旧性梗塞があるような、病的血管に対しても安全であることをおおむね検証した。
- 5) 臨床現場で本開発システムを活用する前提として、経頭蓋的な超音波断層像の検出率を脳梗塞患者について調査した。高齢者における検出率は低く、とりわけ70歳以上の女性では極めて低いものであり、BVSシステムの不可欠であることが検証された。
- 6) 本開発システムを臨床現場で安定に活用するためには、超音波プローブの頭部固定具が必須であるが、診断にも治療にも用いることができる保持具を開発できた。
- 7) tPAの国内承認が下りたことによって、本開発システムの臨床応用の可能性が増大した。但し再開通時間などの再開通状態に対する適切なモニターが必要であることが示唆された。

- 8) このような脳血管障害の急性期治療に要求される救急医療体制が我国では立ち遅れているため、その体制整備がなければ、本研究開発の成果を反映させることが困難であることが明らかとなった。
- 9) 開発システムを臨床現場で適切に使用するための模擬実験室を用意することができた。これにより、統合化システムのデータ処理及び模擬実験等を行える体制が整った。

以上本年度においては、開発システムの技術的要素を固め、かつ臨床応用のための基盤的環境を整えることができた。



【各年度のゴール】

| | TUT&TUM | BVS | TUAE |
|------|---------|------------|----------------|
| 17年度 | 安全性評価 | 実用化検証 | US吸収機 in vitro |
| 18年度 | 倫理申請 | 臨床評価 | in vivo 塞栓実験 |
| 19年度 | 臨床評価 | BATTシステム完成 | 安全性評価 |

図1 全体構成図と実施計画

US画像と同一断面の CT画像を表示

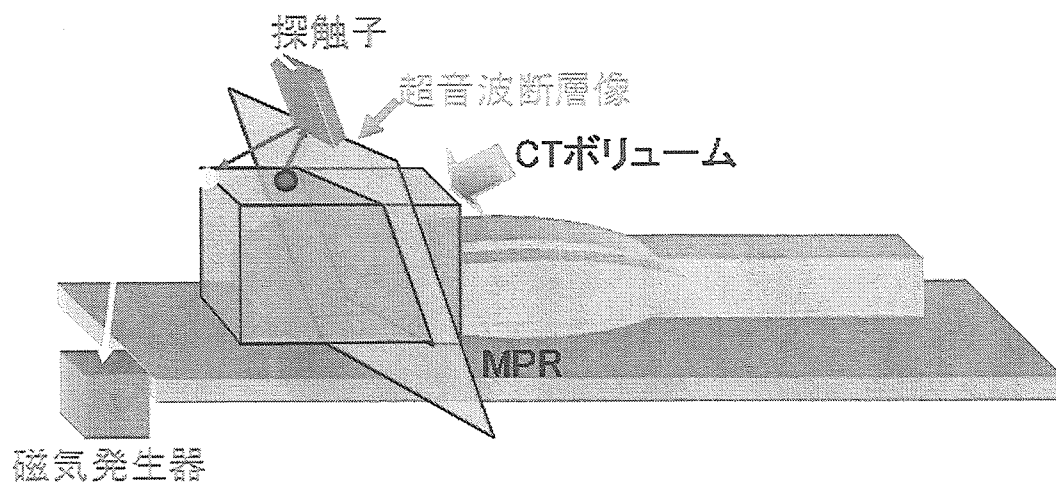


図2 頭部画像 (CT および MRI) と US 画像との 3 次元的統合化

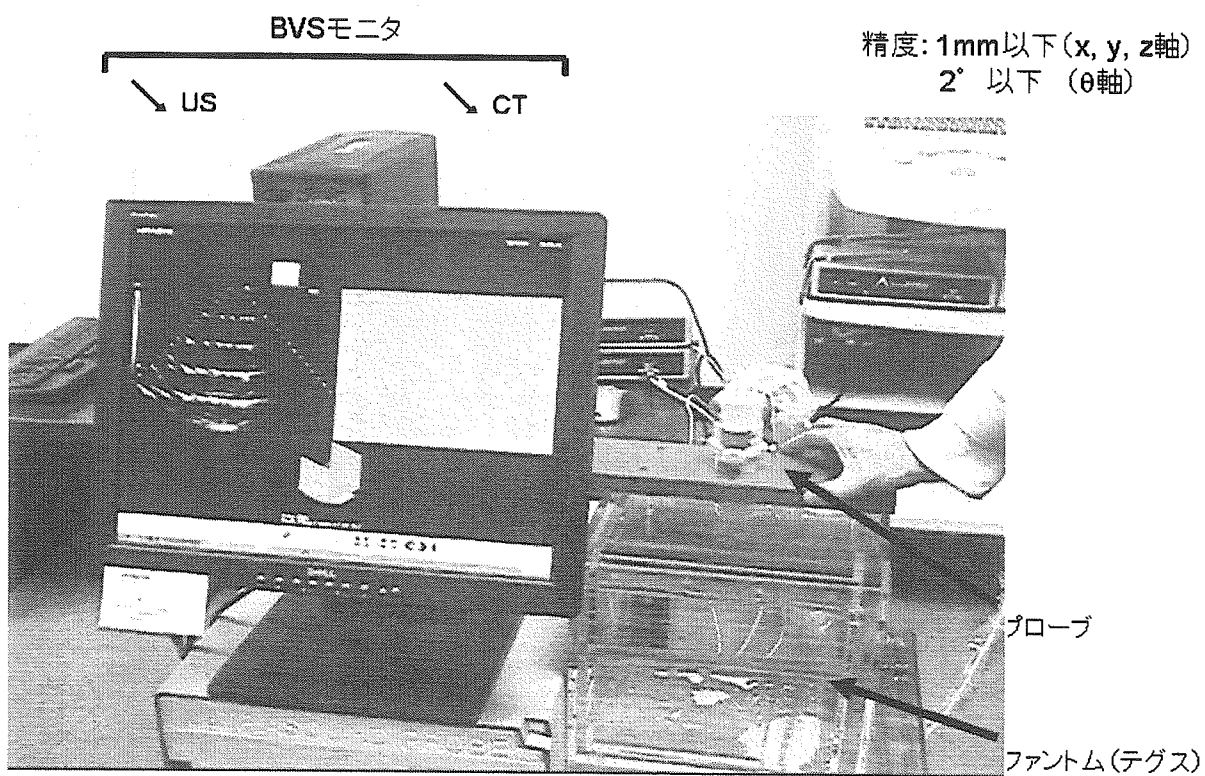


図3 BVSの実験的確認（動作及び精度）

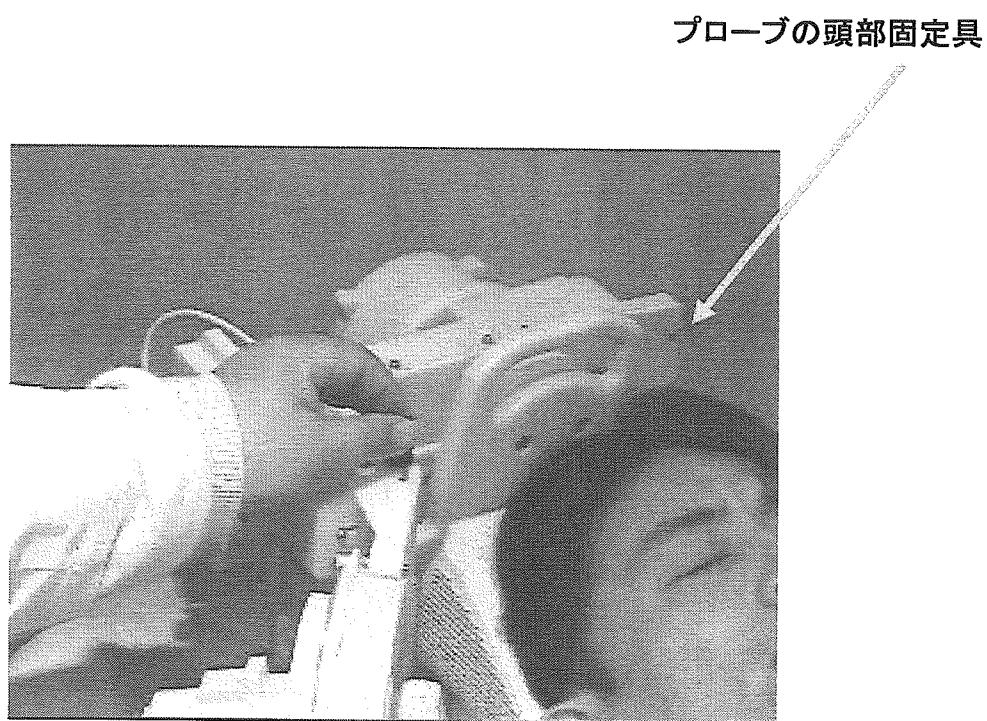


図4 BVS用頭部固定具

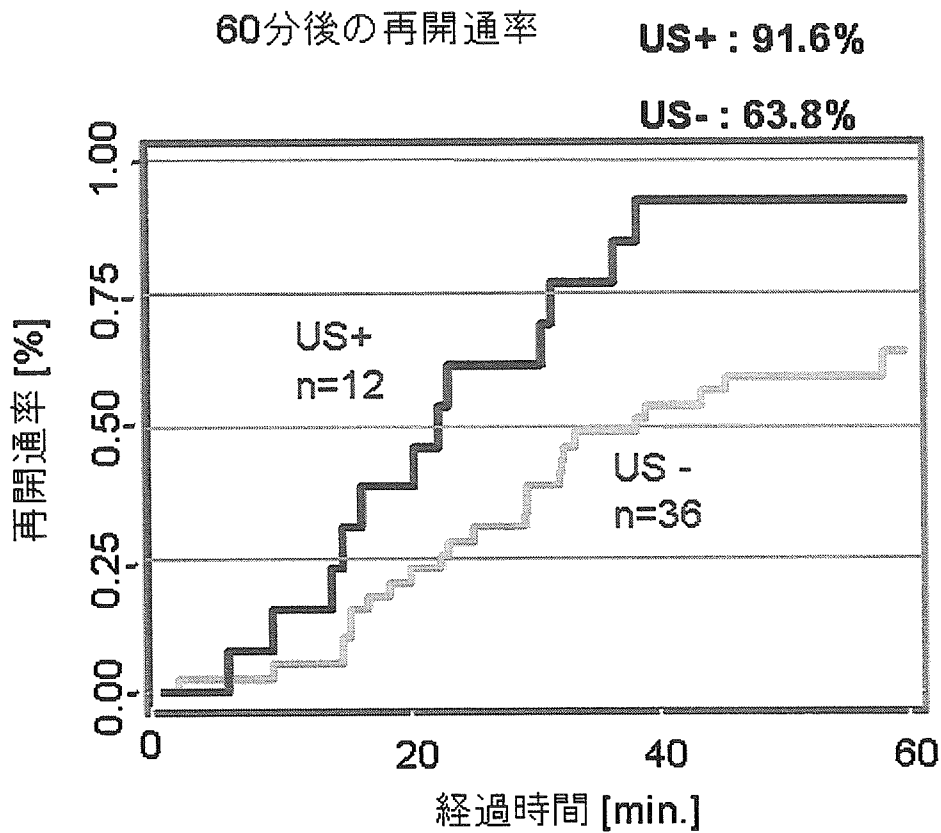


図 5 有効性試験結果 (in vitro)

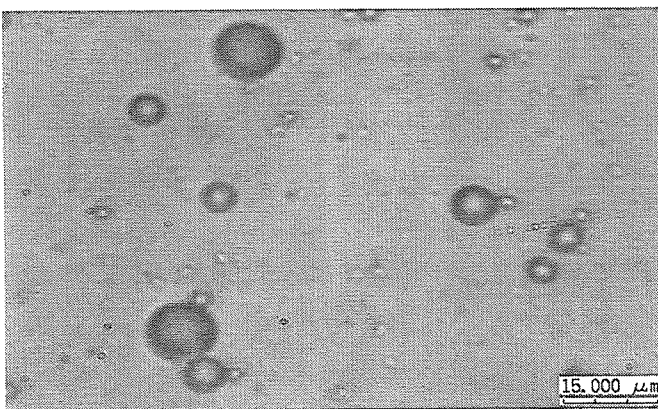


図 6 - a LB の工学写
(LB は丸山教授 (帝京) より)

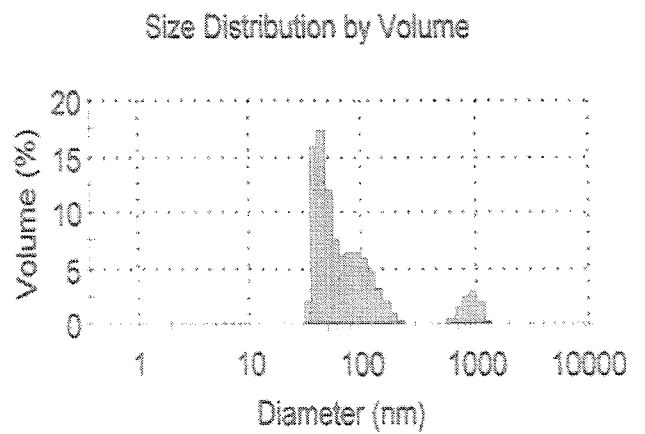
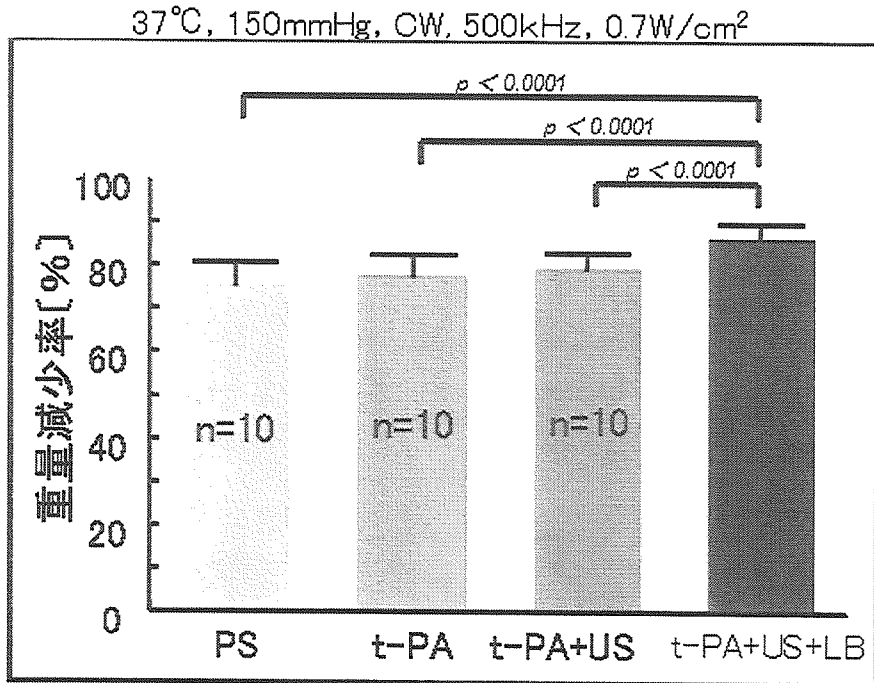
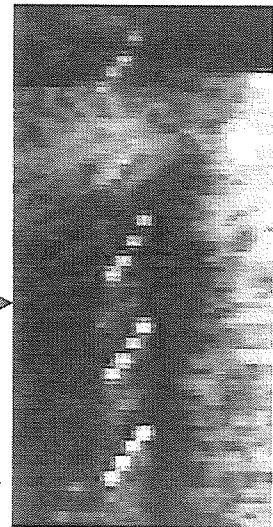
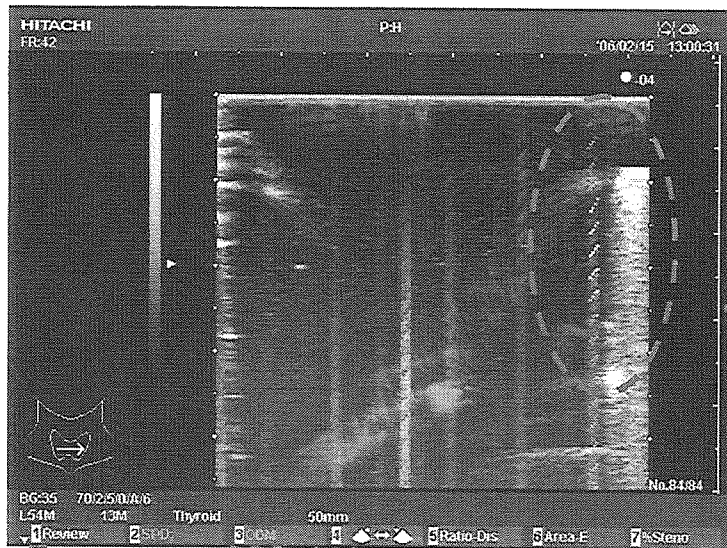


図 6 - b



LBは血栓溶解速度を高めた

図7 US照射1分後のフィブリン塊の溶解率



Freq.: 300 kHz
 SPPA: 1.5 W/cm²
 SPTA: 0.07 W/cm²
 duty cycle: 5 %
 FRP: 100 Hz

図8 低周波によるキャビテーション発生条件

キャビテーション閾値のduty比依存性

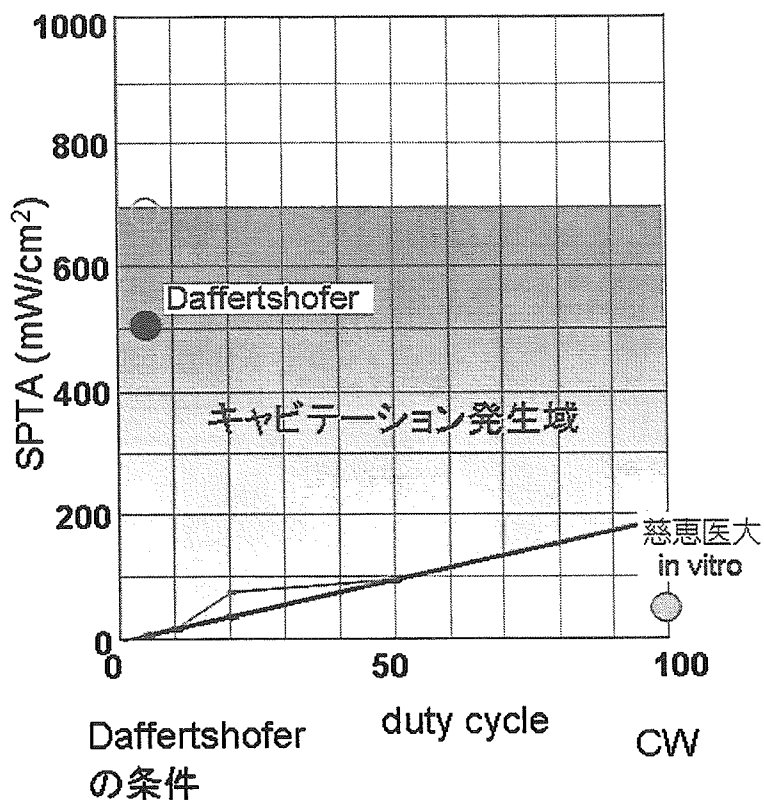


図9 キャビテーション閾値の比依存性

対象: SHR/SP (n=43)

20-25週齢

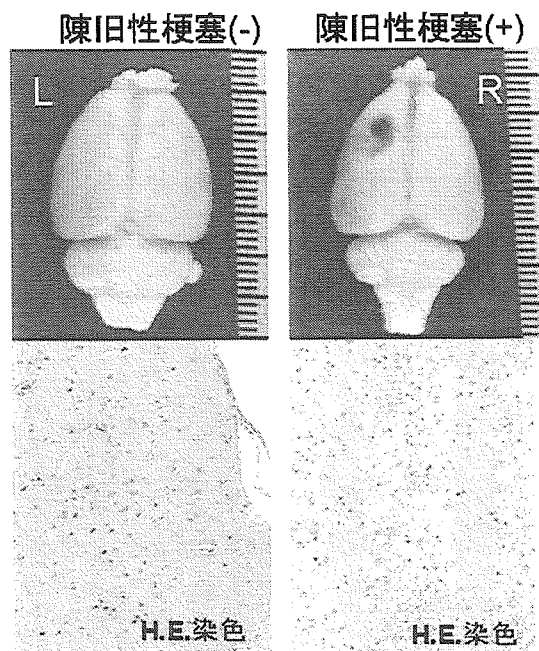
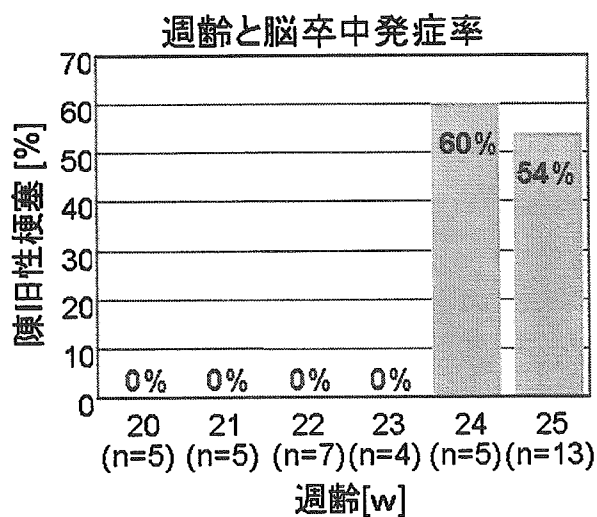


図10 老齢病的血管に対する低周波USの作用

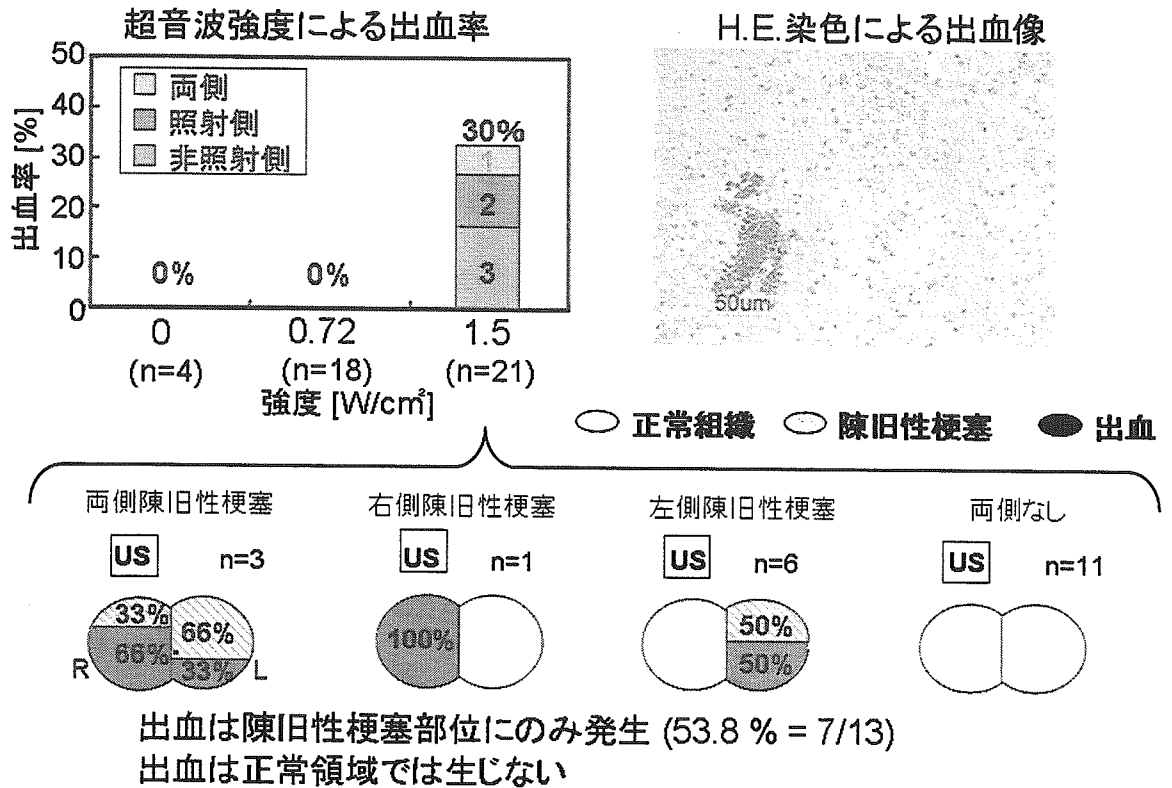


図 11 老齡病的血管に対する低周波 US の作用

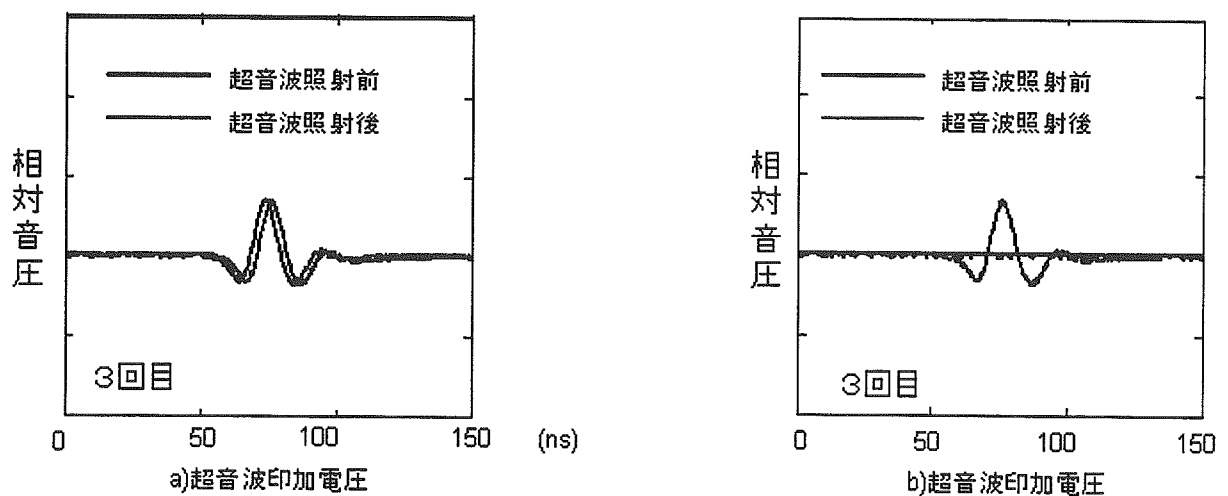


図 12 相変化による液滴溶液の超音波吸収性の変化

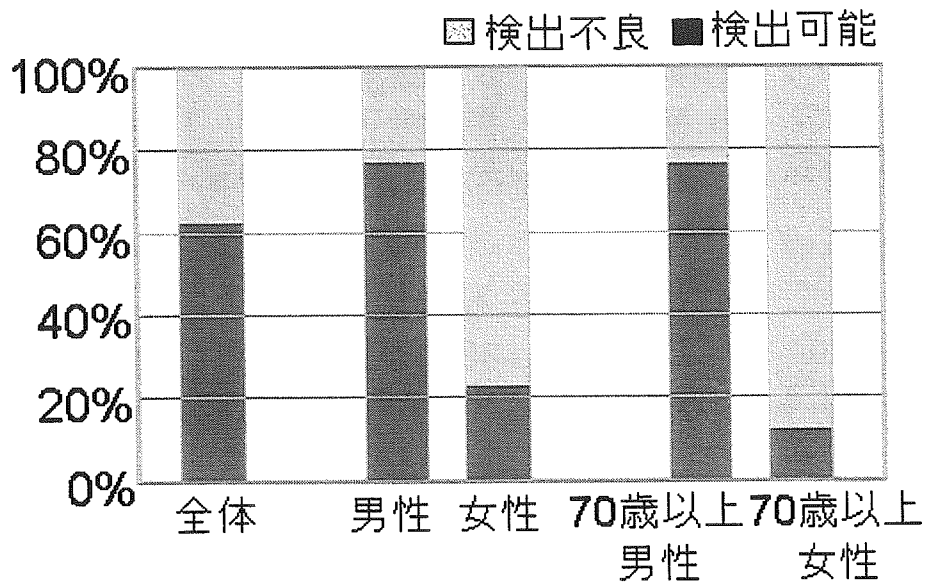


図 13 経頭蓋超音波診断法の検出率 慈恵 17 年度成績



図 14 脳卒中診断解析治療統合化実験室

病院前

- ① DETECTION 発見
- ② DISPATCH 救急車出動
- ③ DELIVERY 患者搬送
- ④ DOOR 患者到着 [救急室]

救急室

- ⑤ DATA 情報(CT, CBC, EKG etc)
- ⑥ DECISION 治療方針の決定
- ⑦ DRUGS 薬剤投与

表 1

| Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS) | | | |
|--|--------------|------------------|------------------|
| Criteria | Yes | Unknown | No |
| 1. Age >45 years | [] | [] | [] |
| 2. History of seizures or epilepsy absent | [] | [] | [] |
| 3. Symptom duration <24 hours | [] | [] | [] |
| 4. At baseline, patient is not wheelchair bound or bedridden | [] | [] | [] |
| 5. Blood glucose between 60 and 400 | [] | [] | [] |
| 6. Obvious asymmetry (right vs left) in any of the following 3 categories (must be unilateral) | [] | [] | [] |
| | Equal | R Weak | L Weak |
| Facial smile/grimace | [] | [] Droop | [] Droop |
| Grip | [] | [] Weak grip | [] Weak grip |
| | [] | [] No grip | [] No grip |
| Arm strength | [] | [] Drifts down | [] Drifts down |
| | [] | [] Falls rapidly | [] Falls rapidly |

表 2

Ⅱ. 分担研究報告書

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
研究課題 脳血管障害診断治療統合化システムの開発

分担研究課題 「統合化システム全体系の音響生物学的安全性の評価」

分担研究者 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
研究協力者 水野聡子 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
王 作軍 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 訪問研究員

研究要旨

課題である「脳血管障害の診断・解析・治療統合化システム」において経頭蓋超音波治療法に用いる低周波超音波の有効性と安全性に関し、系全体としての検討を行い、開発システムの有効性と安全性を担保するための研究を分担した。本年度は特に経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の有効性と安全性に関する検討を音響学的および医学生物学的に検討した。音響学的検討においては今日報告されている様々な低周波超音波経頭蓋法、経頭蓋超音波を網羅的に調べこれを整理し低周波超音波が血栓溶解効果を増強することが *in vivo*/*in vitro* 実験で証明されているにも関わらず臨床ではその有効性が示されていないこと、またかえって出血などの不具合事象が増高することが確認された。これはある特定の超音波条件によって得られた結論であり、適切な超音波条件を選択すれば有効性と安全性が担保されるものと考えられる。現状ではその最適超音波条件は見出されていないことを改めて確認した。一方低周波超音波による医学生物学的観点からは出血を惹起しやすい老齢病的血管について先天性高血圧ラット(SHR-SP)を用いて検証を試みた。少なくとも $1.5\text{W}/\text{cm}^2$ 程度の音響強度では、陳急性梗塞部位に出血を招き正常組織には出血を招来しないことを確認した。同時に正常組織においては出血の生じないことも確認した。加えて診断用の超音波に対する最大許容限界音響強度 $0.7\text{W}/\text{cm}^2$ については老齢病的血管についても安全であることを例数は少ないながらも検証した。しかしながらその安全閾値を確定するには今後更に詳細な実験を積み上げる必要を認めた。本年度は系全体としての音響学的安全性を中心にした検討を行ったが、更に安全限界値に関する音響学的及びその医学生物学的詳細を今後とも検討すべき重要な課題である。

A. 研究目的

「脳血管障害の診断・解析・治療統合化システム」(Brain Attack Total Treatment System: BATT システム)の開発は医療現場で患者や診療従事者の安全性をまず確保し、その上で有効性を発揮するべきものである。その意味で、BATT システム全体として

の安全性確保が平成 17 年度の重要課題とし、特に本診断・解析・治療システムは超音波を中心的な生体作用エネルギーとしているので、超音波(US)に対する安全性評価を第一主題とした。特に使用する US の周波数が 1MHz 以下と低いことを特徴として従来その治療効果を *in vitro*、*in vivo* 実験を通して確

認してきているが、低周波 US に関する医学生物学的安全データは乏しい状況にあった。そのため治療対象疾患となる急性虚血性脳卒中 (Acute Ischemic Stroke: AIS) に対する経頭蓋超音波脳血栓溶解法の有効性が認められ、また一方未破裂動脈瘤に対する経頭蓋超音波塞栓法で有効性が示唆されている低周波 US に限定し、次の基礎研究を行った。

- 1) 各種超音波照射波の音響学的安全性 (特に Mechanical Index : MI) の比較検討
- 2) 動脈硬化の進行した病的血管における US 暴露の安全限界の実験動物による検討

この1)、2)は、低周波 US を用いたドイツでの AIS に対する臨床試験結果、90%を超える脳出血が生じ、試験中止となったという成績に対する原因を音響学的また医学生物学的に解明することに係わるものとなった。そしてその解明結果に基づいた新低周波 US 条件を提示することも目的とした。特に2)においては次の点を目指とした。低周波超音波の医学生物学的危険因子の一つとして、脳梗塞を発症する患者が一般には中高年で、その脳血管系が動脈硬化等によって脆弱化している可能性が考えられる。そのような病的原因や加齢に伴って動脈硬化が進行した脳血管における超音波照射の安全限界を病理組織学的評価をもって明らかにした。そして、医学生物学的意味で脆弱血管に対しても安全性を担保し得る超音波条件を見出すことを目標とした。

B. 研究方法

BATT システムの音響学的及び医学生物学的安全性を次の方法で評価した。

1) 音響学的安全性の比較検討方法

低周波 US として今日経頭蓋的に臨床応用されている以下の例を中心に文献的に調査した。

① TCD : 2MHz、ペンシル型プローブ、Pulse Doppler 法

② TC-CFI : 2MHz、パルス断層法

③ 低周波経頭蓋血栓溶解法 (low frequency transcranial ultrasonic thrombolysis (LF-TUT)) : 300kHz、バースト波、30φ円形プローブ 4 個をダイヤモンド型に固定

④ DF-TUT (Dual frequency TUT) : 500kHz、バースト波 12φ円形プローブ

⑤ TCT-LoFUT (Transcranial Targeting Low frequency Ultrasonic Thrombolysis) : 500kHz、連続波インターミット照射、電子セクタスキャンプローブ

①の TCD は経頭蓋ドプラ法として 1982 年頃 R. Aaslid によって開発され、無侵襲的頭蓋内血流診断法として広く使用されている。この診断用の TCD で t-PA を静注した脳血栓溶解療法中の血流監視用に用いると、再開通率が向上すると報告されている。特に Alexandrov を中心とする CLOT BUS Study 及び Molina らによるマイクロバブルを用いた臨床成績でその著明な有用性が示されている。用いられている TCD は PMD (Spencer テクノロジー社製)。ただし、今日まで TCD による血栓溶解効率向上を示す in vitro/ in vivo の実験成績はない。

②の TC-CFI は経頭蓋超音波断層法として広く普及している。Cintas らによれば血栓溶解剤を用いずともこの超音波装置で AIS 患者を監視していると血流再開通が生じ報告しているものである。ただし Pfaffenberger らによれば in vitro 実験によれば経頭蓋的照射によるこの装置の有効性は示されないとしているものである。

③の LF-TUT は診断用では用いられていない 300kHz を用い、血栓溶解の専用装置として臨床試験されたものである。即ち低周波 300kHz を用いて AIS 患者の血栓溶解を試みた結果 t-PA 単独の溶解効率と t-PA と併用した LF-TUT の効率にはほとんど差がないにもかかわらず、併用群では頭蓋内出

血が93% (13/14例)に達した。このため本法の臨床試験は中止となり、出血発生の原因についての究明が、低周波 US の臨床応用には不可欠とされた超音波条件である。

④DF-TUT は診断用の TCD 能力+低周波 US の Dual frequency 法で現在新たな手法として主任研究者の古幡らによって提案されているものである。同一プローブから TCD と LF-TUT を交互に発射するこの DF-TUT における超音波は 500kHz バースト波でそのパルス時間を極めて短く設定していることを特徴とするものである。未だ臨床適応はされていないが、in vitro 実験においてその有用性が示されている。

⑤TCT-LoFUT は主任研究者らが従来から提案している 500kHz の低周波 US を用いると共に、同一プローブで診断用の TC-CFI と LF-TUT を交互に発射し、診断を行うと共に、二次元的に標的部位に低周波 US を収束可能とする新たな経頭蓋超音波脳血栓溶解法である。本 BATT system においてはこの TCT-LoFUT を用いることが基本要素としており、この低周波のビームを連続波だけでなく、バースト波に自由に変えることの出来る装置である。ここでは CW を用いた検討を行うこととした。

以上の 5 機種についてその超音波条件 (SPPA、SPTA 及び MI 値など) を比較し、キャビテーション発生に関する音響学的検討を行った。

2) 老齢病的血管への低周波 US 照射法と評価方法

①動物の状態

インフルランによる全身麻酔後、保温マット上に伏臥位固定。直腸温、血圧をモニター。右頭頂部へ超音波照射。ラットには超音波照射のための剃毛以外には何らの外的負担を与えない。

② 超音波条件

周波数 500 kHz、強度は 0.72 および 1.5 W/cm

²、照射時間は 2 分照射 30 秒休止を 4 回繰り返す 5 分休止する計 15 分のセットを 4 回繰り返す間欠照射法とし、60 分間照射した。対照群は麻酔のみで超音波照射なしとした。

③ 評価方法

形態学的評価。超音波照射後 24 時間で灌流固定、脳摘出。肉眼で所見をとり、光顕 H.E. 染色でミクロ上の出血の確認を行う。

C. 研究結果

1) 音響学的調査結果 (図 1、図 2 参照)

経頭蓋超音波法による診断法及び治療法に供される超音波条件を整理すると表 1 の如くまとめられた。対象となった 5 つの経頭蓋超音波法を横断的に比較し、次の音響学的特徴のあることが明らかとなった。なお、診断用 US 装置は TCD と TC-CFI の二種類であり、LF-TUT、DF-TUT 及び TCT-LoFUT の三種類は治療用 US 装置であり LFTUT いがいはいずれも診断監視能力を備えたものである。

①音響強度 ISPTA と ISPPA

全ての経頭蓋 US 装置はその平均音響強度 (Special Peak Temporal Average: SPTA) は $0.72\text{W}/\text{cm}^2$ 以下に設定されていた。この値は診断用装置の最大安全限界として FDA が承認した値である。治療目的の各装置も現状ではこの値を一つの目安としていることが明らかとなった。しかし、空間的最大音響強度の平均 (Special Peak Pulse Average: SPPA) は各装置毎に異なる値を示した。最大は TC-CFI の $190\text{W}/\text{cm}^2$ の高値も診断用装置の場合の最大安全限界値として FDA や AIUM で承認されている値である。ただし診断用 US の場合は分解能の高くなる断層法を前提としていたため、そのパルス幅は $1\mu\text{s}$ 以下となることを仮定している。しかし、バースト波を活用する TCD、IF-TUT 及び DF-TUT はそのパルス幅 (PD) は長く、数十 μs ~ 500 μs とな

っている。これは単に調査した範囲で明らかとなった電気回路的な意味でのパルス幅で、超音波振動子のリングング効果を考慮すればその PD は更に延長したものになっていると音響学的には考えられた。その場合に頭蓋内平均音響強度 SPTA も上昇したと考えるべきである。

②US 周波数

頭蓋骨における US 減衰は周波数が高い程大きく、約 45dB/MHz/cm とされている。経頭蓋 US 法として、診断用には 2MHz 程度が頭蓋骨の透過率や画像分解能の観点から限界に近いとされている。TC-CFI はその中心キャリア周波数 2MHz で、TCD と同じであった。勿論周波数帯域幅が広い程、分解能が高くなるので TC-CFI では 2MHz を中心に ±0.5MHz 程度に相当する帯域を持っていると考えられた。しかし、超音波による血栓溶解効果が in vitro/ in vivo 実験で確認されている周波数帯域は 1MHz 以下で実証されているため、治療用としては数 100kHz 程度が適切とされてきた。数十 kHz での in vitro 成績は報告されているが、後述するように MI 値が高くなり易く、安全上の問題になり易いことが判明している。経頭蓋法としては種々の条件から、数百 kHz 程度が妥当とされていた。

③パルス幅(時間)とパルス長(距離)

バースト波やパルス波において高周波成分の持続時間をパルス幅(Pulse duration :PD)と称し、その PD に相当する高周波 US 長(Pulse length :PL)と称する。媒質中の音速は水中で約 1.5×10^6 mm/s であるので(生体中もほぼ同様な値(骨を除く))PL の一番近い装置は TC-CFI の 0.75 mm(2MHz1 波長)、DFTUT の PD55 μ s では PL75 mm、TCD(PMD100 の場合)では PD5 μ s で PL7.5 mm、PD500 μ s で PL15 mm、そして LFTUT の PD500 μ s では PL750 mm となる。すなわちこの PL では頭蓋内径を約 18 cm~20 cm とすれば、3~4 回の反射を生じ

ることとなる。この場合、頭蓋内音響強度は SPPA の数倍となる重量現象が発生するものと予想された。勿論進行波と反射波の位相関係に依存して、その音響強度の数倍は変化する。逆相になれば音圧は少しとなり同相になれば音圧は倍になる。音響強度は音圧の2乗であり、頭蓋骨内面の反射係数 α とす

れば $\sqrt{1 + \sum_{n=0}^m \alpha^{2n}}$ となると予想された。n は反射

回数であり、m は最大反射回数である。PD の設定が長いと頭蓋内音響強度が大きく増加する結果となる超音波条件が使用されていた。

④メカニカルインデックス(MI)

MI 値が 1.0 以上で水中キャビテーション(気泡)が生じることが知られている。生体組織内では組織圧や細胞膜強度などの関係を考えれば 1.0 以上と考えられているようであった。キャビテーションの発生は細胞引き裂き張力に関連する重要因子で、細胞膜破壊、細胞死に直結する問題である。キャビテーション発生は MI 値と PD に大きく依存している。MI 値を各装置で比較すると、TC-CFI は診断用でありながら約 2.0、LFTUT は 1.2、他は全て 0.3 程度であった。診断用の TC-CFI が大きな値を示してはいるが、その PD は短く、キャビテーション発生には結びつかない。しかし、LFTUT は 1.2 とやや高い上に、PD が長く上述した如く頭蓋内で多重反射を繰り返せば MI は 2.0 を超える可能性も考えられた。MI 値が高く PD の長い LFTUT はキャビテーション発生の可能性の高い条件であると考えられた。ちなみに連続波を用いた TCT-LoFUT も頭蓋内での多重反射を繰り返すが、連続波の場合 SPTA=SPPA であるため投入音響強度の 10 倍としても $7W/cm^2$ で MI 値の関係を SPPA をパラメータとして示した。

MI 値は次式によって計算した。

$$MI = (\text{引き裂き張力}) / \sqrt{\text{周波数}}$$

⑤US ビーム形状

TCDとDFTUTはそれぞれ直径20mm及び12mmの円形ビームで、一方向性一次元のビームであった。TCDはやや収束性をもたげ4~5cmの周囲に焦点が存在した。DFTUTの場合は焦点形成はなく、単純な円形ビーム形成であった。TC-CFIとTCT-LoFUTはいずれも3MHzのセクタスキャン(20mm×10mm程度)の2次元断層像形成ビームであった。焦点深度は可変で、焦点でのビームサイズは、5mm立方程度とみなされた。なお、TCT-LoFUTの治療用ビーム(500kHz)もphased arrayによる2次元操作可能な標的性の高いものであった。その焦点付近の形状は7~10mm立方程度(深さによる)であった。LFTUTは治療用ビーム(300kHz)直径30mmの円形振動子4個をダイヤモンド状に並べ60mm×80mmの菱形の幅広のビーム形状であった。殆ど焦点のない広範囲曝露型のビーム形状であった。4個の振動子のダイヤモンド状の配列は調整すれば焦点形成も出来たし、逆に広角度に拡散状にビームを頭蓋内に広げることが出来る様であった。それ故LF-TUT(300kHz)はヒト頭蓋内全域をUSビームにさらす状態を形成していた。

⑥サーマルインデックス(thermal index(TI))

USによる生体組織内の温度上昇は極めて重要である。TI値は組織内の高所温度上昇を示すもので、TI=1.0はそのまま生体組織内の温度が1℃上昇することを意味している。TI値は周波数が高くなればなる程組織内での超音波吸収が増え、温度が上昇しやすくなる。特に脳においては、無用な温度上昇は避けるべきとされている。診断用のTC-CFIとTCDが実際には問題となると考えられた。特にTCDでは6.0分連続モニターすることで、血栓溶解効率を高めた臨床成績であった。60分間2MHz、0.4W/cm²のUSの脳組織への連続曝露は2℃以上になる可能性が示唆された。

⑦血栓溶解促進効果

表2に血栓溶解効果促進を示したUS装置の最新状況をまとめた。表2から明らかのように、臨床的に有効性を示し得たのは診断用USの場合だけであった。現状では血栓溶解を主眼とした低周波USによる経頭蓋超音波法の臨床適用例は極めて少なく、唯一300kHzバースト波(BW)を用いた場合の例だけである。それも再開通率は14例中の4例にとどまり、t-PA単独投与での12例中6例(50%)に比べ優位な向上は認められなかった。そればかりか14例中13例に頭蓋内出血を招来し、その内5例はくも膜下出血などの梗塞領域外での考えられない出来事を招き、その内の1例は死亡した。この事実は低周波USの脳血栓溶解に供することのリスクの高さを示すものとなった。しかし、一方Alexandrov等やMolinaらのTCDを用いた成績やCintas等のTC-CFIを用いた臨床成績を裏付けるin vitro/in vivo実験成績は報告されていないのも事実であった。なお、LF-TUT、DFTUT及びTCT-LoFUTのいずれもin vitro/in vivo実験では有効性を示す報告があった。総じて診断用USには根拠データがないか、有効な臨床成績が示されていたが治療用USでは有効性を示す基礎データはあるものの、臨床的にはその有効性を示す報告はない現状であった。特に安全性に関する実験的検討が低周波USには必要であることが提示された。

⑧未破裂動脈瘤超音波塞栓法の有効性

超音波を吸収し、凝固する生体適合材料として公表されているものはなかった。しかし強力USを用いれば、血液凝固も可能であった。経頭蓋的技術としてHIFUを適用することは周囲の正常組織への損傷の危険を完全回避可能とは断定できないので、現状では実現可能性が低いものであった。

2) 老齢病的血管に対する低周波US照射結果

①週齢と脳卒中発症率

図 3 に SHR/SP の週齢と脳卒中発症の関係を示す。20～22 週までは陳旧性梗塞は観察されないが、23 週では 12.5%、24 週以降では約 60%に陳旧性梗塞を認めた。図 4 と図 5 に典型的な陳旧性梗塞のマクロおよびマイクロ像を示す。

② 超音波強度による出血率

図 6 に各超音波強度による出血率を示す。対照群、0.72 W/cm² 群では出血を呈した症例はなかった。1.5 W/cm² 群において 33% (7/21 例) に出血を認めた。右側脳に出血を起こしたものが 3 例、左側が 3 例、両側が 1 例であった。図 7 に典型的な出血像を示す。

③ 陳旧性梗塞における出血の特異性

1.5 W/cm² 群において出血を呈した症例は、すべて同側に陳旧性梗塞を認めた。同群において陳旧性梗塞は 52% (11/21 例) にみられ、右側 2 例、左側 6 例、両側 3 例であった。このうち、超音波を照射した側に陳旧性梗塞がある場合の出血率は 80%、非照射側に陳旧性梗塞がある場合の出血率は 44%であった。また、陳旧性梗塞を認めない場合の出血率は 0%であった。

D. 考察

1) 音響学的評価に関する考察

BATT システムの治療目的に供される低周波 US の諸条件、とりわけ経頭蓋照射法による血栓溶解に用いられる US 条件を安全性の観点からまとめた。臨床的には診断用 US 条件でのみ有効な超音波血栓溶解増強効果が認められているだけで、in vitro/ in vivo 実験で、有効性の示されている低周波 US は臨床的には有効性が示されておらず、むしろその出血性の危険性が示されていた。その原因は音響学的には次の点が挙げられる。

①低周波 US のバースト波は SPPA が大きく、MI 値が 1.0 を超え、且つその PD が長いことためキャビテ

ーションが発生しやすかった。

②PD が長いと PL が延長し頭蓋骨内面で多反射を繰返し、投入音響強度より高い音響強度分布が頭蓋内に発生し、MI 値を更に大きくし、キャビテーション発生を增高させしめていた。

③その音響強度の増高点が頭蓋骨内面の曲率やトルコ鞍などの形状によって変化し最高点は梗塞領域に無関係な場所で発生すると考えられた。

④頭蓋骨を透過し易く、生体内での減衰のしにくい低周波 US に対する研究が十分に行われておらず、予見し難い面があった。

⑤加えて、このようなキャビテーション発生を回避するための音響学的手法、例えば短い PD (PL が頭部半球未満とする等)の採用あるいは定在波成立の回避の周波数変調法やビーム走査法の採用等々の工夫がされていなかった。

このような現状から血栓溶解効果と脳組織安全性確保との間の、おそらく二律背反的關係を満足する US 条件が未だ完全には示されていないという根本問題が示されている。勿論、古幡は周波数範囲を連続波条件の下で示した。しかしバースト波の PD や PL を含めた周波数 US 条件は示されていない。この条件探索研究は急務の課題と考える。このことは未破裂動脈瘤に対する US 梗塞法においては更に未知な因子も含まれており、今後の重要研究課題と考えている。

2) 老齢病的血管における低周波 US の安全限界に関する考察

SHR を用いた実験結果では 1.5W/cm²、500kHz 連続波の場合において、陳旧性脳梗塞のある場合に限り出血を認めた。しかし、診断用超音波強度の限界値に等しい 0.72W/cm² においては出血例を認めなかった。この結果について必ずしも十分な例数ではないが治療用 500kHz 連続波として研究者らが設定している最大値 0.72W/cm² は概ね安全であ

ることを意味していた。しかしながら本実験結果を踏まえて安全限界として定義するには次の様な検討が更に必要であると考えられる。

①高週齢 SHR における陳旧性梗塞発症率の検証。本実験では高週齢ラットにおいて陳旧性梗塞の発症率が高いことを示し、その脳梗塞発症例においてのみ低周波 US による出血の生じることを示した。しかし、高週齢 SHR ラットにおける陳旧性梗塞の本実験における発症率を基準にするには例数が不足している。20 週齢以上の陳旧性梗塞発症率に関してより例数の多いデータを元に整理する必要がある。

②超音波照射条件の細密化。超音波条件として $1.5\text{W}/\text{cm}^2$ と $0.7\text{W}/\text{cm}^2$ の2条件にとどまった。そして $1.5\text{W}/\text{cm}^2$ の音響強度では陳急性梗塞部位に関する出血を認めたのに対し、 $0.7\text{W}/\text{cm}^2$ の音響強度ではその様な出血を認めないというものであった。それゆえ、脆弱血管に対する超音波の閾値を決定するという意味ではこの両音響強度の間をより精密に調べなければならない。今後両者間の音響強度を細分化し、十分な例数による閾値探索を行う必要があると考えている。また $0.7\text{W}/\text{cm}^2$ の音響強度では陳急性梗塞に対する出血例はなかったとしたがその例数は 18 例のみの結論であり果たしてこれをもって $0.7\text{W}/\text{cm}^2$ では安全であると断定することは出来ない。上述の詳細な音響強度区分における出血率曲線から外挿して真の意味での閾値を決定する必要があると考えている。

③出血病理の詳細な検討(出血例における血管内皮損傷の程度を高倍率の顕微鏡写真で分析し血管内皮損傷、血管破断に関する詳細を明らかにし、音響学的関係を明瞭にする)

④ラット頭蓋内の音響強度分布に関する検証。頭蓋内においては多重反射が生じており超音波ビーム照射側のみならず反対側においても出血を認め

ている。この多重反射の実態を光学的シュリーレン法などで分析し非暴露側での出血原因をつまびらやかにする必要がある。なぜなら血管の破綻がどのような音響学的メカニズムによって生じたものか内皮細胞の損傷によるものなのか内中膜領域での完全な断裂によるものなのかによってキャビテーション発生部位との関係について検討を加えることが出来るからである。陳急性梗塞部位では既に血液は途絶していたものと考えられる。その様なところでのみ出血が起こる原因が我々にはわかっていない。これに答えるべく高倍率の画像による分析が不可欠ではないかと考えるからである。

⑤免疫学的病理所見についての検討。強力な超音波の曝露では頭蓋内での細胞破壊のみならずヒートショックプロテインなどの免疫学的変化も生じている。このため脳組織におけるより精密な病理検証が必要になると考えられる。即ち出血という破局的な状態を避けることが出来ても超音波治療による神経障害などの不具合事象の発生を回避するためには今日の科学的に分る最大限の安全性に関する検証が必要となる。

E. 結論

低周波超音波による治療適応に関して現状では次のような結論を得ることが出来た。

1)血栓溶解剤併用経頭蓋超音波脳血栓溶解療法においてははまだ低周波超音波による有効性と安全性の担保された低周波超音波条件は見出されていなかった。我々の展開している低周波超音波経頭蓋超音波治療法の全てに関し場音波波形、超音波強度、パルス時間幅、パルス長(距離)、ビーム形状等々に関するしかるべき基礎研究が必須の課題と考えられる。

2)低周波超音波暴露に関する老齢病的血管に対する安全性は連続波による低周波 500kHz US 暴露

実験では陳急性梗塞部位にのみ出血を惹起する可能性が示された。しかし正常組織においては出血を招来した例はなかったため、陳急性梗塞と超音波条件との関係についてより詳細な検討が必要であることを確認した。

参考文献

1. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moye LA, Hill MD, Wojner AW; CLOTBUST Investigators: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 351(21):2170-2178, 2004
2. Cheol Wan Park, MD, PhD; Mathias Sturzenegger, MD; Colleen M. Douville, BA, RVT; Rune Aaslid, PhD David W. Newell, MD; Autoregulatory Response and CO2 Reactivity of the Basilar Artery ;*Stroke.* 2003 Jan;34(1):34-9.
3. Cintas P, Le Traon AP, Larrue V: High rate of recanalization of middle cerebral artery occlusion during 2-MHz transcranial color-coded Doppler continuous monitoring without thrombolytic drug. *Stroke.* 33(2): 626-628, 2002.
4. Pfaffenbrger S, Devcic-Kuhar B, Kollmann C, Kastl S, Kaun C, Speidl W, S. Weiss T, Demyanets S, Ullrich R, Sochor H, Wober C, Zeithofer J, Huber K, Groschl M, Benes E, Maurer G, Wojta J, Gottsauner-Wolf M: Can a commercial diagnostic ultrasound device accelerate thrombolysis? An in vitro skull model. *Stroke.* 36: 124-128, 2005.
5. Eggers J, Koch B, Meyer K, Konig I, Seidel G; Effect of ultrasound on thrombolysis of middle cerebral artery occlusion; *Ann Neurol.* 2003 Jun;53(6):797-800. Related Articles, Links
6. Michael Daffertshofer, MD; Achim Gass, MD; Peter Ringleb, MD; Matthias Sitzer, MD; Ulrich Sliwka, MD; Thomas Els, MD; Oliver Sedlaczek, MD; Walter J. Koroshetz, MD Michael G. Hennerici, MD: Transcranial Low-Frequency Ultrasound-Mediated Thrombolysis in Brain Ischemia; *Stroke*36(7):1441-6. Epub 2005 Jun 9.
7. Molina, C. et al. Microbubble Administration Accelerates Clot Lysis During Continuous 2-MHz Ultrasound Monitoring in Stroke Patients Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator; *Stroke.* 2006; 37:425-429.