

図9 長軸・短軸方向のビームパターン

T/D 複合プローブの設計にあたり、診断用振動子と治療用振動子の間に分離層を配置した。分離層は診断用振動子のプローブ表面の後方から放射するビームを吸収しDビームの残響音を小さくし、かつ、診断用振動子の後方に配置された治療用振動子から放射されるTビームを効率よく透過する働きを持つ。このような分離層に要求される仕様である分離層厚みについて検討を行った。図10に分離層厚みに対するTビームの透過エネルギー、及び、Dビームの残響音の大きさをシミュレーションにより求め、それぞれプロットしたグラフを示す。実線はDビーム残響音の大きさを示し、分離層厚み0.1mm付近で一度残響エネルギーが小さくなり、その後分離層厚みが厚くなるに従い残響エネルギーが高くなる事を示している。一般に残響音が小さくなると照射するDビームパルスの尾引きが小さくなるため、分解能が上昇する。また、点線がTビーム透過エネルギーを示し、分離層が薄いほど透過エネルギーが高くなることを示している。

T/D 複合プローブの作成にあたり、Dビーム残響音の大きさが小さく、かつTビーム透過エネルギーの大きい分離層の厚みは0.05～0.1mmが最適であることがわかる。試作の複

合プローブは両振動子の間にD用のフレキシブル基板を挿入する必要があることから、作成可能な最適な分離層厚みを決定した。

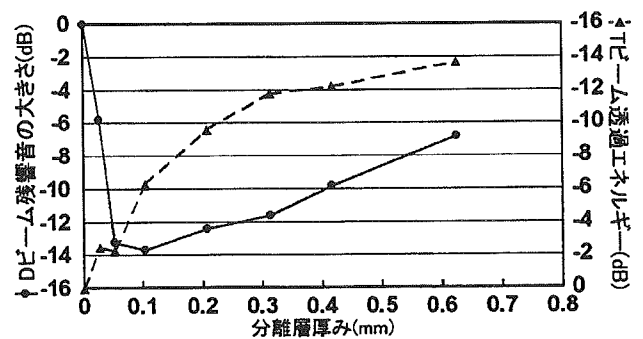


図10 分離層厚みと、Tビーム透過エネルギー、及び、Dビーム残響音の大きさを示したグラフ

破線：Dビーム残響音の大きさ(dB)、実線：Tビーム透過エネルギー(dB)

誌作の複合プローブを用いて、本システムの有効性を確認するため、以下に示す2種類の実験方法にて有効性試験を行った。

血栓塞栓モデル

本研究では2種類のin vitro有効性確認溶解実験を行った。1つはシリンジの狭窄部位

に健常被験者より採血した新鮮血を用いて人工的に血栓を作成し、梗塞させた梗塞モデルによる再開通実験であり、もう1つはウマの保存血を利用して人工血栓を作成した基本的な溶解率測定実験である。

再開通実験では血栓は1.25 mlのヒト新鮮血から作成される。血栓は37℃の恒温槽内で40分間放置した後、遠心分離して作成され、溶解率測定実験では0.8 mlのウマ保存血より作成された。ウマ保存血の凝固には、0.1 mlのCaCl₂(25 mM/ml)と0.1 mlのトロンビン(5 mM/ml)が加えられ、37℃の恒温槽内で15分間放置した後、遠心分離して作成される。各実験では、1回当たり4つの血栓を使用する。

1. 再開通率評価実験装置

狭窄部モデルを図11(a)に示す。t-PAを臨床で使用する濃度(358 IU/ml)で満たしたシリンジ内(内径9.0 mm)に作成した血栓と、血清1.0 mlを投入した。このシリンジの狭窄部の内径は2.5 mmであり、血栓がこの部分で詰ることで梗塞部を模擬した。

図11(b)に超音波照射のための実験装置を示す。水中に立っている梗塞モデルはヒーターにて水温を37℃一定に保つように温度の制御が行われている。1症例より4個の血栓を作成し、超音波照射群(US+)1個、コントロール群(超音波非照射群: US-)3個とした。プローブと照射群を超音波吸収体で覆うことで、壁面での反射や、コントロール群への誤照射を防ぐ構造とした。血栓は時間とともにゆっくり溶解し、狭窄部を通過するのに十分な大きさになると血栓は上部のt-PA溶液とともに下に抜け落ち、再開通状態となる。US+: 13例、US-: 39例において血栓が溶解し、再開通するまでの時間を比較した。

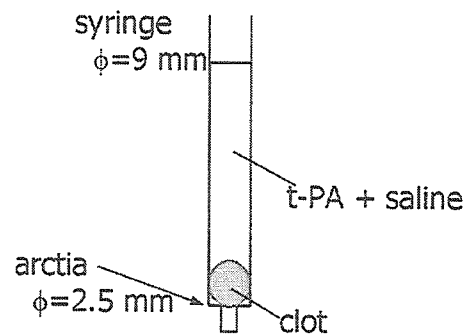


図11(a) 血栓塞栓モデル

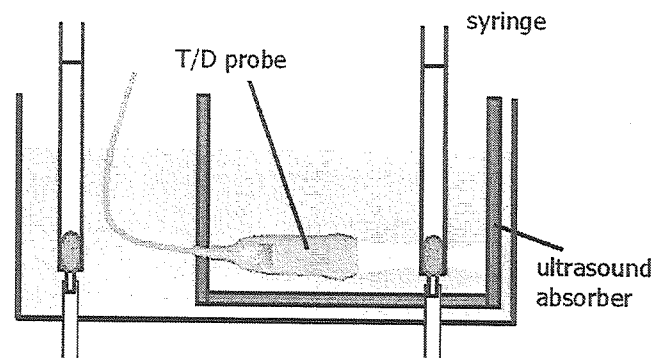


図11(b) 超音波照射実験系

2. 溶解率評価実験装置

本システムでの照射条件にて60分間に溶解する量を測定するため、図12に示す実験装置を用いてUS前後での重量比較により溶解率を測定した。

t-PAを臨床で使用する濃度(358 IU/ml)で満たしたビニール袋内に血栓を投入した。血栓は37℃の水の中に超音波照射を行った。1症例より4個の血栓を作成し、超音波照射群(US+)1個、コントロール群(超音波非照射群: US-)3個とした。プローブと照射群を超音波吸収体で覆うことで、壁面での反射や、コントロール群への誤照射を防ぐ構造とした。照射超音波は0.05 W/cm²とした。

US+: 6例、US-: 17例において60分経過前後での血栓重量を比較した。

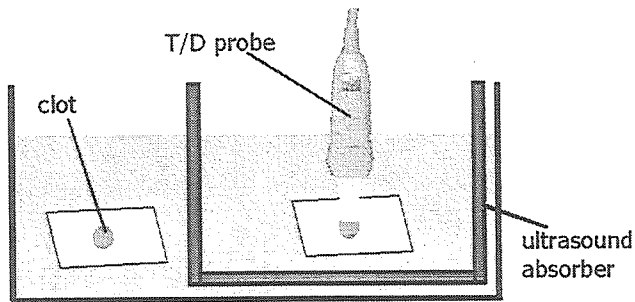


図 12 超音波照射実験系

C. 研究結果

1. 再開通実験結果

超音波照射開始からの時間経過と開通率との関係を図 13 に示す。照射 60 分後の溶解率は US+ で 92.3%、US- で 64.1% となった。平均溶解時間は US+ で 21.4 分、US- で 27.2 分となった。時間経過には有意差があり、 $P < 0.0062$ となった。

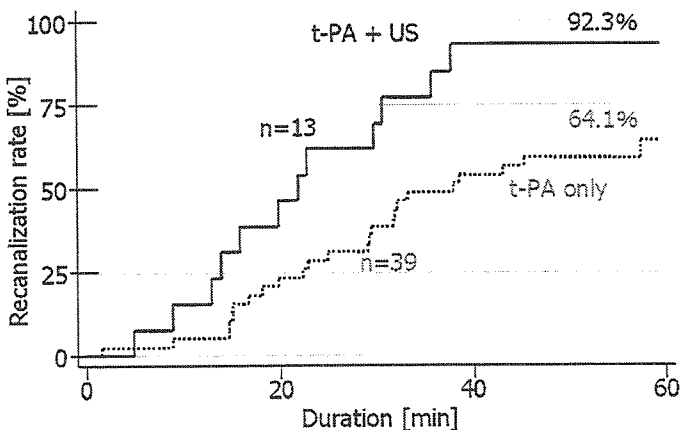


図 13 超音波照射時間－再開通率比較
US+ vs. US-

2. 減少率実験結果

超音波照射開始からの時間経過と重量との関係を図 14 に示す。照射 60 分後の重量減少率は US+ で 25.4%、US- で 15.1% となった。

US+ 群の溶解率は US- 群のものと比較し 1.7 倍高い結果となった。これらの結果は、本システムからの超音波が血栓溶解を加速することを示している。

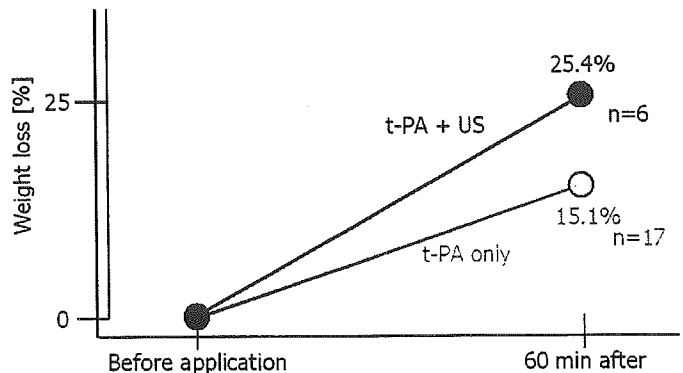


図 14 照射前と 60 分経過後の溶解率比較
US+ vs. US-

D. 考察

治療・診断複合プローブの改良により、音響出力変換効率が 1.1% から 4.3% へ向上した。これに伴い、プローブ温度上昇度が共に水冷機構搭載時で最高 63℃ から最高 33℃ へと緩和された。

さらに、TCT-LoFUT システムを用いた人工血栓の溶解試験を行い、超音波強度 $I_{SPTA} = 0.05 \text{ W/cm}^2$ にてシステムの有効性を本報告書「in vitro 実験による TUT-LoFUT システムの血栓溶解効率に関する研究」で示している。

治療用振動子の放射効率向上により、放射超音波強度あたりのプローブの発熱は減少した。しかし、水冷機構を搭載しなければ規定の体温 +2℃ という温度上昇には収まらない。今後は、水冷式およびその他の冷却機構の搭載を考慮に入れ、試作と検討を行う必要がある。

有効性試験の結果より、t-PA を投与し超音波照射開始から 60 分後の再開通率は US+ 群

では 92.3%、US-群では 64.1%であり、また、溶解率はUS照射により 15.1%から 25.4%へ上昇する結果となった。このことから、低周波 (500 kHz)・低出力($I_{SPTA}=0.05 \text{ W/cm}^2$)を用いた本開発装置において、血栓溶解剤 t-PA の十分な溶解効果増強を確認した。

さらに超音波強度を高めた実験を行い、超音波強度と開通率・溶解率の関係を明らかにし、臨床応用の指標としたい。また、頭蓋内での定在波の発生によるキャビテーションの影響による脳組織のダメージの可能性を無くすために、キャビテーションに至る前に照射が止まるよう、連続波の代わりにバースト波で照射を行ったり、高速に微小偏向を行ったりする方式を考慮に入れ、このような条件下での溶解効果を確認しより安全な治療システムを目指す。

Daffertshofer らの研究⁸⁾は、その低周波超音波の持つ、キャビテーションの発生のようなネガティブな生体作用による可能性がある。キャビテーションは、定在波の影響により発生するため、この影響を減少させるために、今後は連続波のみでなく、バースト波の利用やビームの微小偏向を含めた照射方法の検討が必要となる。

本システムによる最長 60 分間の治療用超音波照射を行う際に、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。モニタリング時には測定の正確性、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。

従来では、頭蓋骨にビスを打ち込んで頭部固定を行うものや、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な苦痛を強いること、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考え、そのうち後二者である、図 15 に示すようなヘッドバンド型、及び図 16 に示すような枕型のものを試作していた。いずれも側頭部こめかみ部の音響窓に 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、何れも使用可能と機動性があり、枕型は仰臥位のみでの使用となるが個程度が高く機構が単純であるという特徴がある。

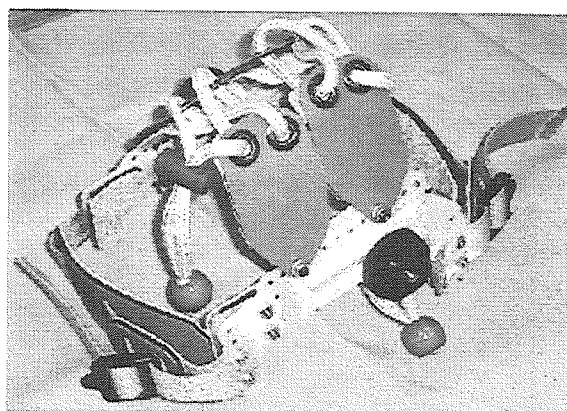


図 15 ヘッドバンド型固定具

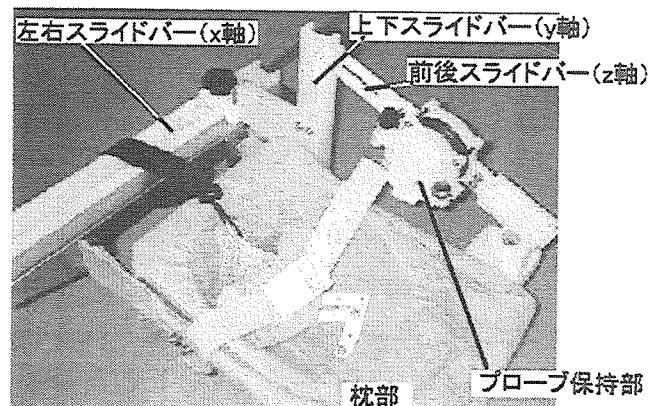


図 16 枕型固定具

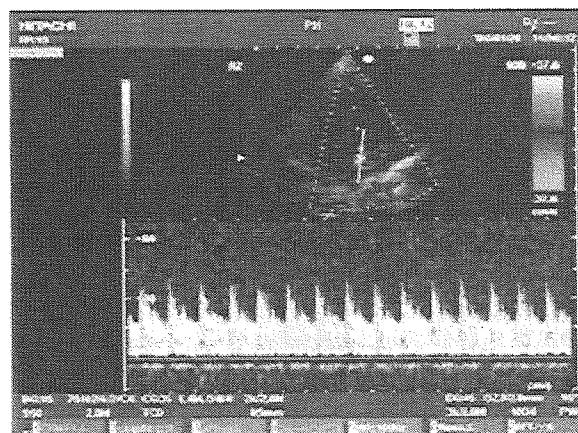
以前製作した上の2種類の頭部固定具を用い健常被検者を対象に装着・診断画像を取得し、固定具の実用性について検討した。

① 健常成人3名を対象に枕型固定具にT/D複合型積層プローブと同形状となるEUP-S50プローブを装着して、中大脳動脈を診断装置にて描出しカラードブラ断層像を取得。

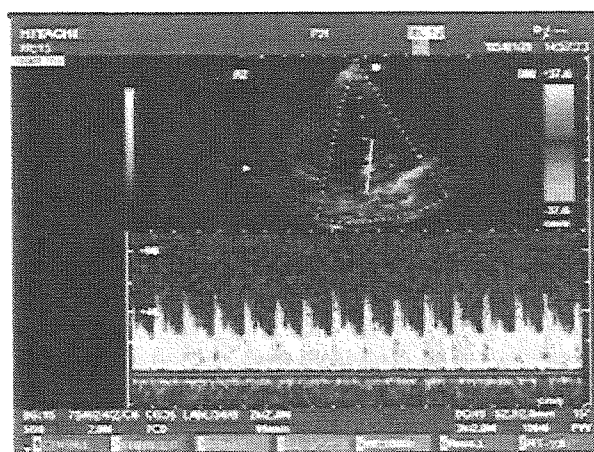
② その後5分間の血流監視。

血流測定の結果、3名の被検者とも持続モニタリングが可能であった。測定結果の1例を図17に示す。測定開始時の(a)と69秒後(b)のカラードブラ画像である。何れもドプラ波形が同形状であり、B-mode画像にも変化がなかった。また、診断中に頭部固定しながら無理やり首をひねる動作を行った。B-mode画面から、プローブ位置がずれることがわかった。しかし、首のひねりをやめると、B-mode画面が元の状態に戻った。これは、首のひねりをやめるとプローブの固定位置が首をひねる前の状態に戻ったことを意味する。このことから、枕型固定具の安定性が確かめられた。

さらに、枕部の底面を円柱状に改良した。このことで、被検者の首のひねり運動にプローブ固定具が追従して回転し、プローブの位置ずれ量が少ないため、ドプラ波形は継続的に取得可能であった。



(a) 測定開始時ドプラ波形



(b) 69秒後ドプラ波形

図17 枕型頭部固定具装着時の超音波診断画像

しかし、本固定具は患者頭部にプローブを確実にセットすることが容易ではなかった。そこで、装着を容易にするべく図16の枕型の頭部固定具を採用し、改良を行った。

新型の枕型固定具は枕の頭頂部方に軸を持ち、その軸よりアームを伸ばす構造とした。さらに、アーム部にはボールジョイントAを備え、アーム先端に取り付けられたプローブを3次元に自由に調整可能とした(図18)。

また、プローブ放射面のすぐ後ろにボールジョイントBを配し、多様な頭部の形状にプローブ表面が対応可能となるようにした。さらに、図19に示す様に、プローブ調整バネを

用いることでプローブ表面を頭皮に密着し易くする形状とした。

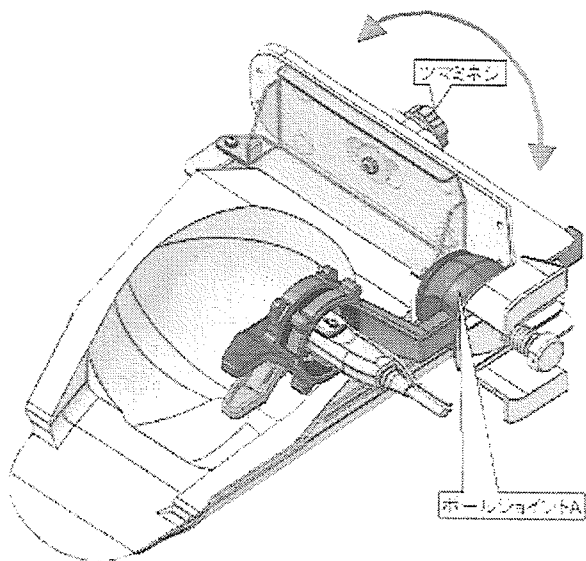


図 18 新型枕型固定具外観

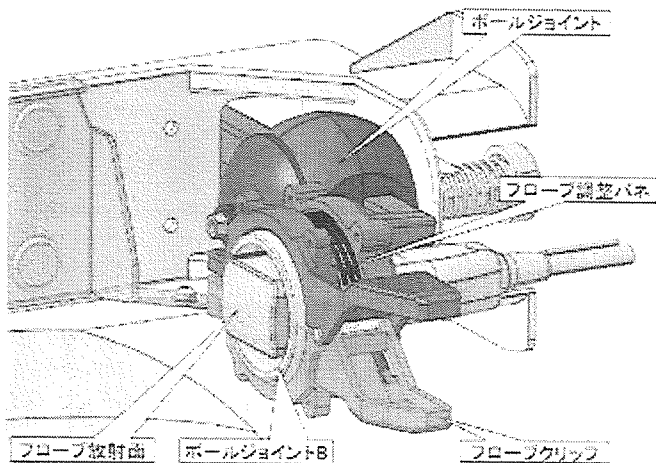


図 19 プローブ放射面 近辺図

前回開発した枕型頭部固定具は図 16 に示すように、枕部、左右スライドバー (x 軸)、上下スライドバー (y 軸)、前後スライドバー (z 軸) などから構成される。上下スライドバーの中央にプローブ保持部を設置することで、超音波プローブは左右上下前後に自由に動作可能 (x, y, z 軸) である。また、超音波プローブはプローブ保持部の中央で保持される。プローブ保持部のアタッチメントは半球状とし、球体部がプローブ押えケースのリン

グに内接する形でボールジョイントを形成するため、自由に回転、あおり運動ができる機構 (α, β, γ 軸) となっている。

また、プローブ保持部はスプリングを介して枕型固定部の前後スライドバーと接続した。このスプリングが伸展することにより、プローブ表面から側頭部に一定のテンションがかかるため、プローブと側頭部とが確実に密着する構造となっていた。

頭部固定具において、狭い音響窓より頭蓋内の梗塞部位を容易に探索し、長時間の治療用超音波照射や、TC-CFI のような診断を行うことが可能な頭部用プローブ固定具が完成した。外観写真を図 20 に示す。

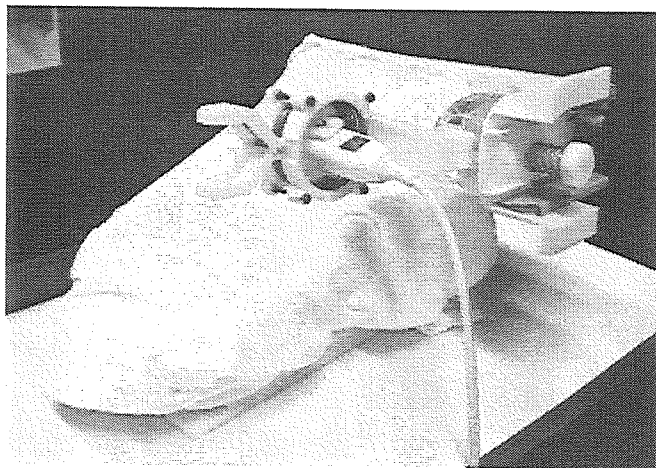


図 20 新型頭部固定具の外観写真

ヘッドバンド型頭部固定具、枕型頭部固定具とも経頭蓋超音波脳血栓溶解療法における長時間にわたる超音波照射の間のプローブ保持具として有用なものとなった。

同固定具により、脳血流モニタリングという診断の分野にも応用のできる装置となった。

プローブを取り付ける、それぞれのアタッチメント部を各種プローブの形状に合わせて作成することにより、今回用いた EUP-S50 プローブ以外のプローブでも診断可能な頭部固定具となる。

枕型固定具は画像の安定性も高い固定具であり、血栓溶解治療など安全性重視の場合に

必要なものである。

改善すべき点として、通常術者が脳血流モニタリングをする際の血管走行の探索には、側頭部の音響窓位置にプローブ表面を密着し、プローブの表面（ヒト側頭部皮膚表面との密着部位）を中心に、プローブをあおり、回転させ、注目血管を探ることになる。しかし、現在の頭部固定具によるプローブ支持法ではあおり、回転運動するための回転軸の支点がプローブ表面ではなく、表面のやや後ろ側に持つ構造となっている。そのため、一度プローブ表面を音響窓位置に固定した後に、あおり、回転運動による微調整を行うと、プローブ表面と側頭骨の位置関係が変化したり、音響窓から離れてしまったりする例も見られ、その都度、x, y, z 軸を調整し直す必要があった点である。

本固定具については、長時間にわたる脳血流モニタリングを行う際に用いることも可能である。

特にヘッドバンド型固定具は機動性に優れているため、運動負荷を含めた脳血流の長時間モニタリングを行う際に、枕型固定具は安定性に優れているため、脳血栓溶解治療など、安全性重視の場合に、それぞれ活用可能であると思われる。

E. 結論

T/D 複合プローブの改良として、振動子の形状を変えずに能力向上を図った。この結果、送受波感度が-63 dB から-44 dB へ上昇した。これは製品版セクタプローブとほぼ同等の値である。また、診断画像上でもヒトの TCD 画像を製品版プローブと第2次 T/D 複合プローブを比較して製品版と同等の診断能を示した。

本システムでの臨床における出力超音波強度は $I_{SPTA}=0.72 \text{ W/cm}^2$ を想定している。経頭蓋での超音波照射では、頭蓋骨による吸収や散乱により、 $1/5 \sim 1/6$ に減衰することがわかっており、血管に照射される超音波強度は 0.12 W/cm^2 程度となる。今回の実験では、照射超音波強度は 0.05 W/cm^2 であった。このことから、安全性に余裕のある強度でも本システムにより、安全で効果の高い脳梗塞治療が行えることが示唆された。今後、高齢で脆弱化した *in vivo* 血管モデルでの安全性を確認し、臨床応用に向かう。

また、経頭蓋的に治療用超音波照射を可能にする正確で安全な頭部固定具が完成した。これにより、プローブのセッティングが容易となり、術者や患者に負担の少ない超音波治療が可能となる。

参考文献

1. Behrens S, Daffertshofer M, Spiegel D, Hennerici M.: Low-frequency, low-intensity ultrasound accelerates thrombolysis through the skull: *Ultrasound Med Biol.* 1999 Feb; 25(2): 269-273.
2. Spengos K, Behrens S, Daffertshofer M, Dempfle CE, Hennerici M.: Acceleration of thrombolysis with ultrasound through the cranium in a flow model: *Ultrasound Med Biol.* 2000 Jun; 26(5): 889-95.
3. Andrei V. Alexandrov: Ultrasound-enhanced thrombolysis for stroke: clinical significance:

European Journal of Ultrasound 16 (2002)
131-140.

4. Ishibashi T, Akiyama M, Onoue H, Abe T, Furuhata H: Can transcranial ultrasonication increase recanalization flow with tissue plasminogen activator: Stroke. 2002 May; 33(5): 1399-404.

5. M. Kimura, S. Iijima, K. Kobayashi and H. Furuhata: Biol Pharm Bull. 17(1) (1994) 126-130.

6. A. V. Alexandrov, C. A. Molina, J. C. Grotta, Z. Garami, S. R. Ford, J. Alvarez-Sabin, J. Montaner, M. Saqqur, A. M. Demchuk, L. A. Moye, M. D. Hill and A. W. Wojner: The N Eng J Med. 351 (2004) 2170-2178.

7. B. Devcic-Kuhar, S. Pfaffenberger, L. Gherardini, M. Groschl, E. Benes, J. Wojta and M. Gottsauner-Wolf: Acoustical Society of Japan. 1 (2004) 255-258.

8. M. Daffertshofer, A. Gass, P. Ringleb, M. Sitzer, U. Sliwka, T. Els, O. Sedlaczek, W. J. Koroshetz and M. G. Hennerici: Stroke. 36 (2005) 1441-1446.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ogihara et al., "Verification of Ultrasonic Thrombolysis Effect by in Vitro Experiments" Japan Journal of Applied Physics, Special Issue: Ultrasonic Electronics 2006 (accept 済)

2. 学会発表

荻原他 ; 「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発 2 - 頭部用プローブ固定具」第 78 回日本超音波医学会発表 ; 超音波医学

32(Sup.) p.S269 (2005)

荻原他 ; 「in vitro 実験による血栓溶解効果の確認」 ; 第 26 回 超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

頭部固定具に関する特許を 1 件取得予定

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究課題 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

分担研究者 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

研究要旨

微小気泡を用いた血管内での局所的な超音波吸収性の向上・制御を目指して、微小気泡そのものよりも取り扱いが容易で、かつ原理的に部位選択性に優れる微小気泡の液体前駆体を用いる方式を考案し、未破裂動脈瘤の迅速な治療に供するための、基礎検討を行った。まず、液体前駆体の相変化を音響的および光学的に観察できる系と超音波吸収を測定できる系とを確立し、超音波照射により気泡前駆体が気泡化する条件を検討した。また、気泡化により超音波吸収性が向上するかどうかを調べた。検討の結果、周波数：1.4MHz、印加電圧：50-100Vの超音波照射により気泡が生じ、かつ系の超音波吸収性が向上することが明らかになった。今後より実用に近い系での実験を行い、微小気泡の前駆体を用いる超音波吸収向上手法の確立を行う。また、併用に適した塞栓剤の選定も行う。

A. 研究目的

脳動脈瘤は動脈(血管)の主に枝分かれの部位に膨らみができた状態であり、動脈壁に何らかの理由で弱い部分が出来、そこに血液の流れ、加齢による動脈硬化や高血圧などが加わって瘤が発生すると考えられている。脳動脈瘤自体は無症状のことがほとんどであるが、まれに脳神経を圧迫して神経症状をきたすこともある。脳動脈瘤がもっとも問題になるのは、くも膜下出血の原因となることである。動脈瘤の壁は正常の血管にくらべて弱く破れやすい状態であり、普段無症状であっても、ある日突然これが破裂して出血(ほとんどがクモ膜下出血となる)を生じる可能性がある。脳動脈瘤が破裂すると、およそ3割が死亡に至り、また3割において種々の程度の後遺症が生じる。これまでは、脳動脈瘤は破れた後に発見されることがほとんどであったが、近年CTスキャンやMRIなどの診断技術の進歩により破裂する前に発見される例が増えている。このような状態にあるものを未破裂脳動脈瘤と呼ぶ。

未破裂の状態は、放置すると将来突然破裂してくも膜下出血を生じる可能性がある。くも膜下出血を生じると約30%の人が初回破裂で死亡するといわれている。

未破裂脳動脈瘤の治療法は大きく二つの方法に分けられる。開頭を行った上で動脈瘤を金属クリップによりはさむ治療法と、内視鏡を用いて血管内治療法である。これまでは前者が主であったが、近年の血管内視鏡および内視鏡治療技術の進展により、より侵襲性の低い後者の血管内手術法も広まりつつある。血管内手術法では、カテーテルより塞栓材料を血管内に留置し、治療効果を得る。

本研究は、後者の血管内治療に関し、単に塞栓材を留置するのみでなく、塞栓材を超音波で加熱することで、時間、空間、確実性を制御して、血管の閉塞を行うことを目的としている。このためには、動脈瘤のみを選択的に加熱する手法が必要となる。この選択的加熱のために、今回、塞栓材に超音波吸収性の高い物質を添加する方式を提

案する。

これまでに、ミクロンサイズの微小気泡が存在すると、系の超音波吸収性が高まることが、複数の研究機関より報告されている[1-5]。この吸収性向上は、生体内にても確認されている。今回の提案は、この知見に基づきつつ、気泡よりも安定で取り扱いの容易な液体からなる気泡前駆体を用いる手法に関するものである。この手法は、難水溶性の低沸点化合物を液滴とすることにより、見かけの沸点を上昇させ、超音波照射を行うことで沸点を元に戻して気化させるものである[6]。本手法は、液体を使うため、寿命の短い気泡を用いるよりも取り扱いが容易であり、かつ超音波照射を行った部位のみで気泡化が生じるため、選択性に優れるという原理的な特長を有する。

B. 研究方法

本年度は、基礎検討として、液滴に超音波を照射し、実際に気泡が生成するか、また、気泡生成により超音波吸収性が向上するかどうかを主に水中にて検討した。超音波照射により気泡が生成するかどうかは、超音波診断装置（日立メディコ社製EUB-8500（図1参照））およびリニア型超音波探触子EUP-L53（図2参照）を用いて音響的に行った。また、顕微鏡による気泡生成の直接観察を液滴をゲル中に封入して行った。液滴は、パーフルオロペンタンをリン脂質であるフォスファチジルコリンにてエマルジョン粒子化し、さらに20MPaの高圧乳化処理によりサブミクロン粒径にしたものである[6]。動的散乱粒径分布装置（堀場製作所LB-550）により測定した液滴の粒径分布を図3に示す。液滴を含む溶液の超音波吸収性の測定は、パルサーレーザー（Panametrics社製5900PR（図4、5参照））を用いて行った。

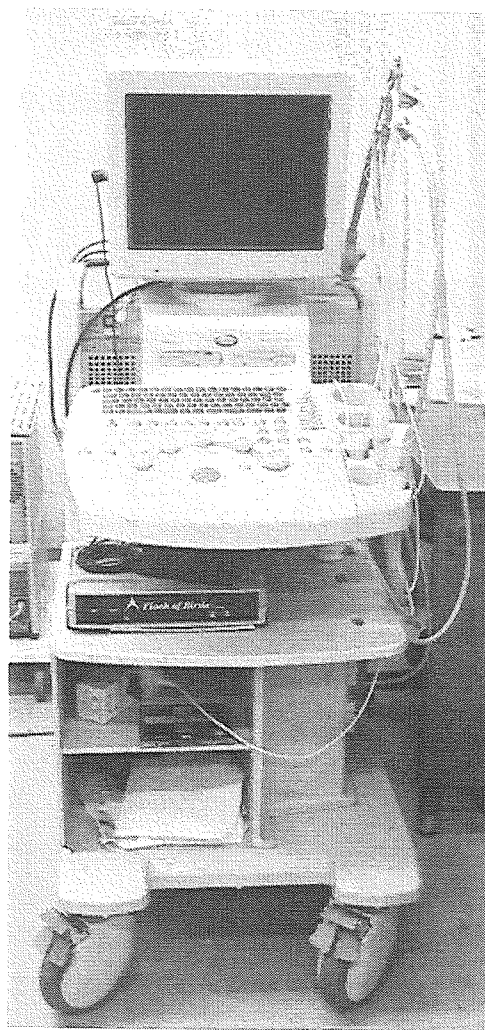


図1 気泡生成観察用超音波診断装置



図2 気泡生成観察用超音波プローブ
(7.5 MHz)

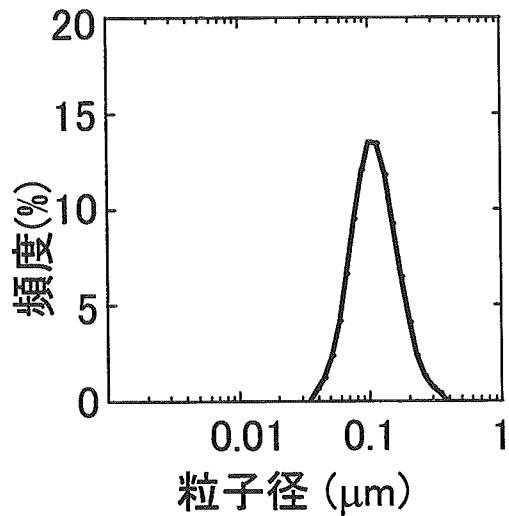


図3 液滴の粒径分布

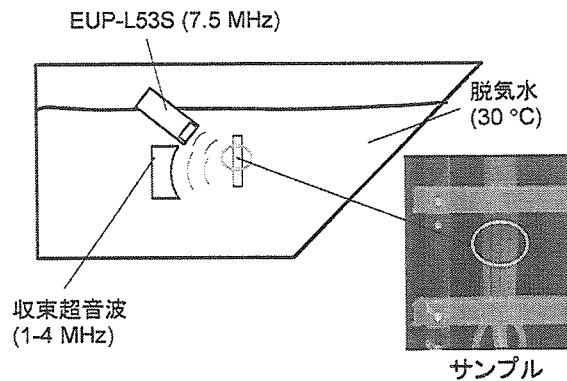


図6 液滴相変化観察用実験系（水中）

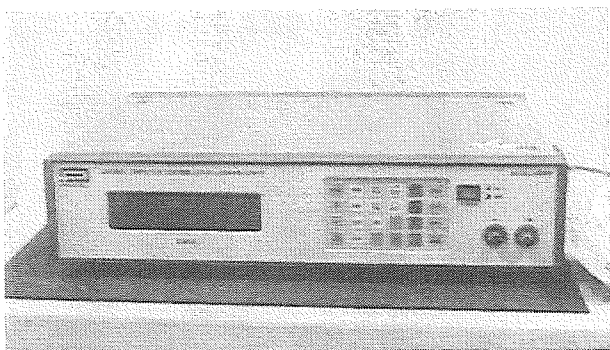


図4 超音波吸収測定用パルサーレシーバ

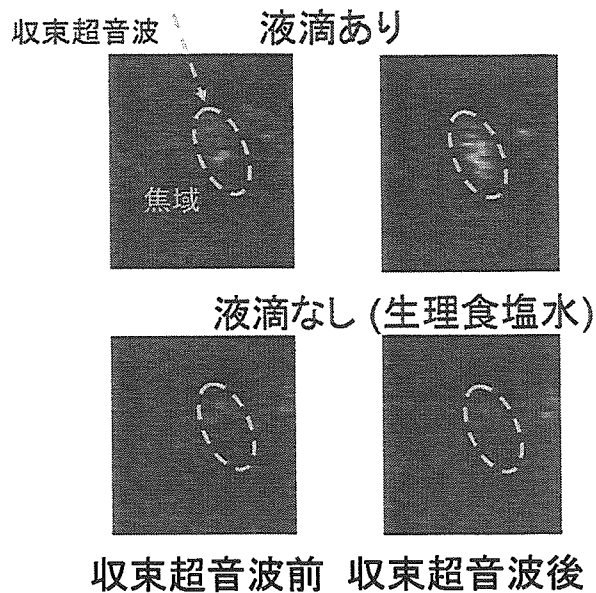
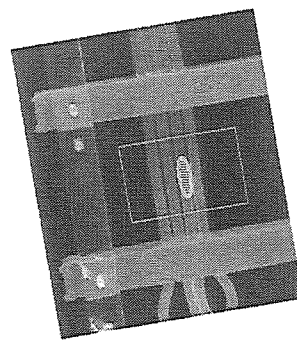


図7 液滴相変化観察測定結果

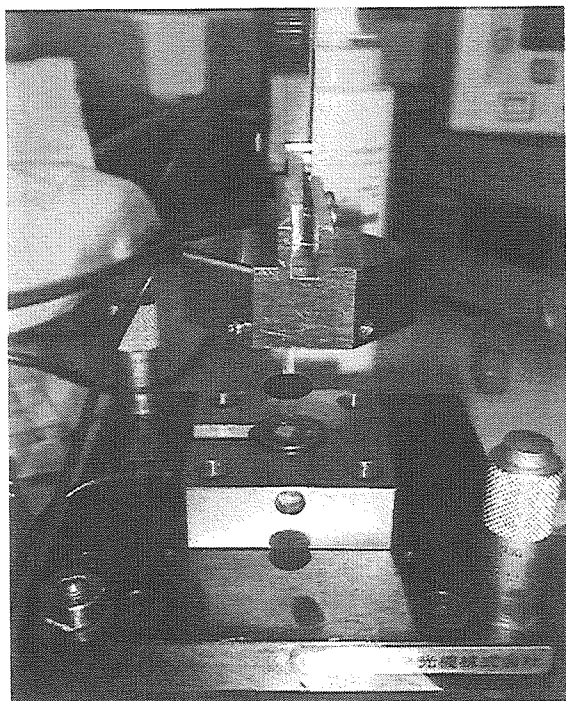


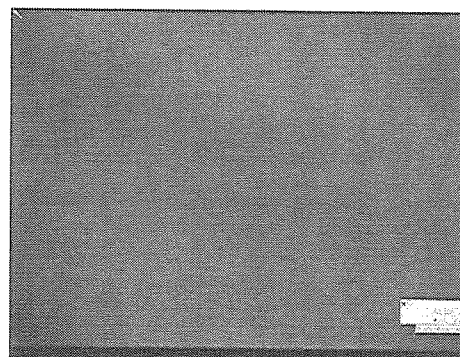
図5 超音波吸収測定用セットアップ

C. 結果と考察

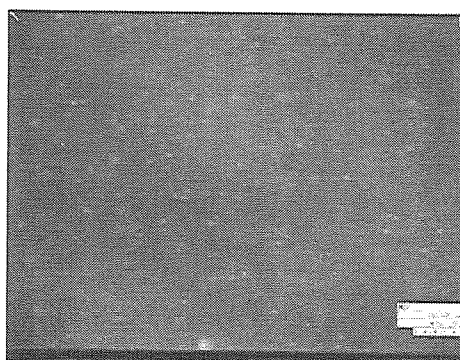
図6に今回水中にて液滴の相変化を音響的に観察する実験系を示す。脱気水中にて、チューブに封入した液滴溶液に収束超音波を照射する。その際のチューブ内の音響的变化を超音波プローブ EUP-L53S にて観察する。結果の一例を図7に示す。本結果は、周波数 2MHz にて、収束超音波源に電圧 70V を印加して 10 秒間照射して得られたものである。上段が液滴あり、下段が液滴なしである。上段においては、左の収束超音波前には見られない輝度上昇が、右図においては明瞭に見られている。これに対し、下段の対照においては、超音波照射による輝度変化は認められない。この結果は、液滴の相変化による微小気泡の生成を示唆するものであるが、より直接的に微小気泡の生成を確認するため、光学的な観察を行った。図8に結果の一例を示す。本結果は、ポリアクリルアミドゲル中に液滴を封入し、超音波照射前後に撮影したものである。図3に示すように液滴がサブミクロンサイズであるため、a)の照射前には顕微鏡の分解能以下で何も存在しないように見えるが、b)の超音波照射後においては、ドット状の白変領域が多数確認できる。この白変はそれぞれがミクロンサイズの気泡である。参考までに、c)に造影剤として市販されているミクロンサイズの気泡の画像を付記してある。

詳細は割愛するが、超音波周波数が 1 - 4 MHz の範囲で検討を行い、印加電圧 50-100V 程度において図7および8のような現象が見られた。

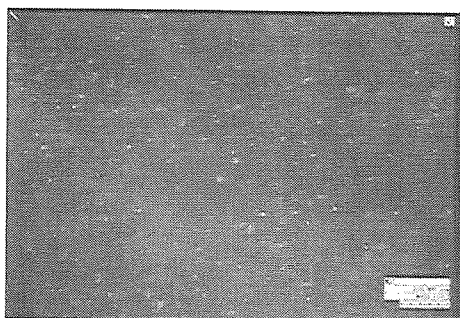
続いて、図8のような気泡化が生じた際の超音波吸収性の変化を図4、5に示す実験系を用いて検討した。液滴の相変化前後にパルサーレーザーのレーザー部にて受信した音響信号の例を図9に示す。



a) 液滴 超音波照射前

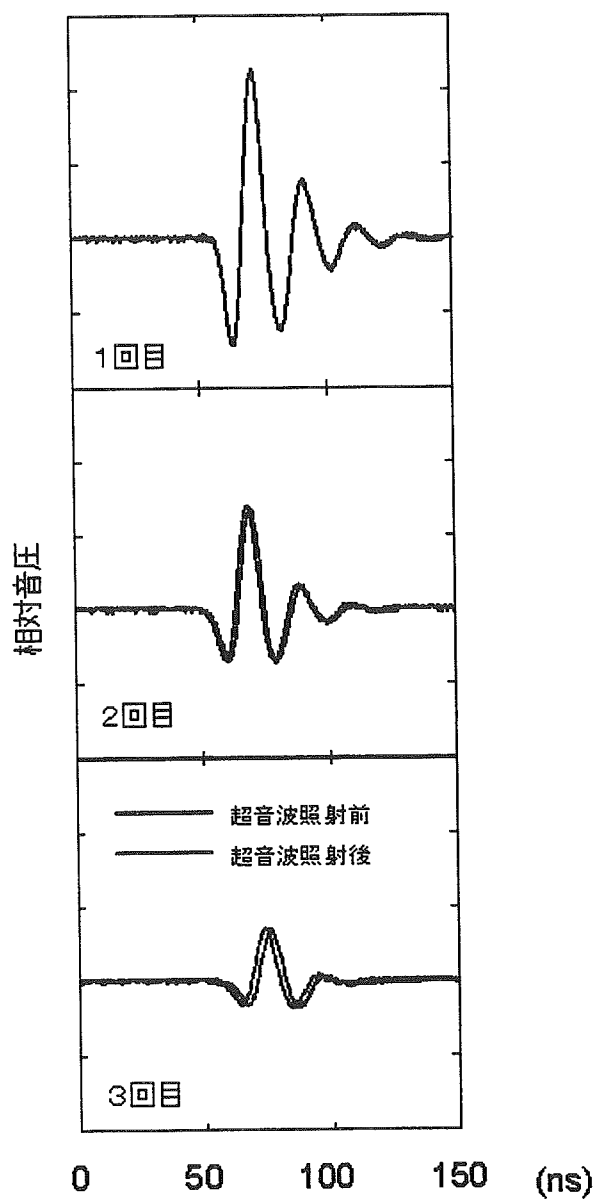


b) 液滴 超音波照射後

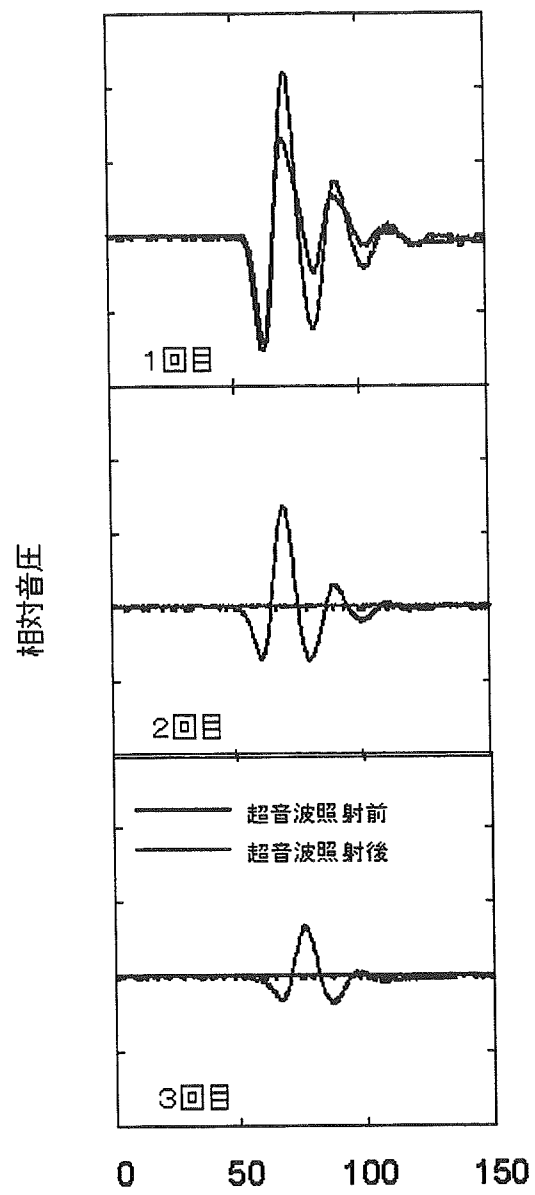


c) マイクロバブル型超音波造影剤 (definity)

図8 液滴相変化の光学観察測定結果



a) 超音波印加電圧 50V



b) 超音波印加電圧 80V

図9 相変化による液滴溶液の超音波吸収性の変化

図9には、上からレシーバに戻ってきた順に三つパルスを並べてある。a)は印加電圧が低く、相変化による気泡生成の割合が小さいと考えられるケースである。照射前後で、パルスの高さはトン度変化していない。ただし、パルスの到達時間が異なっていることから、気泡生成により液滴溶液のみかけの音速が早くなったことに対応していると考えられる。また、b)では十分に印加電圧が高く、気泡生成の割合が大きいとされる。この場合には、超音波照射前後での吸収率の変化が顕著であり、これは気泡生成による液滴溶液の超音波吸収率の増大によるものと考えられる。b)のような変化が生体中特に動脈瘤近辺で生じることができれば塞栓剤と共に用いることで塞栓効果を短時間で生じることが可能になると考えられる。今回は、基礎検討として水中での実験にて相変化が生じるか、また相変化により吸収率が変化するかどうかを調べることを中心に考えた実験を行った。この検討結果に基づき、さらに実用性を考えた実験系を構築し検討を加えると共に、液滴と組み合わせて用いる塞栓剤についても検討を行うことが今後の課題である。

E. 結論

気泡前駆体である液滴からの相変化による微小気泡の生成に関する系を確立し、相変化により超音波吸収性が変化することを水中での基礎検討にて確認できた。

References

1. S. Umemura et al.: Proc. 2nd Int. Symp. Therapeutic Ultrason. (2002) p.527.
2. R. G. Holt and R. A. Roy: Ultrasound Med. Biol. 27 (2001) 1399.
3. S. Umemura, K. Kawabata, and K. Hashiba: Proc. 2001 IEEE Ultrason. Symp. 2 (2001) 1311.
4. S. Umemura et al.: Proc. 2002 IEEE

Ultrason.

Symp. 2 (2002) 1407.

5. S. Fujishiro et al: Int. J. Hypertherm. 14 (1998) 495.

6. K. Kawabata et al: Jpn. J. Appl. Phys. 44, (2005) 4548

F. 健康危険情報: なし

G. 研究発表: なし

H. 知的財産権の出願・登録状況: なし

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)

分担研究報告書

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 頭蓋内超音波音場と血栓溶解超音波照射法の検討

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

研究要旨

超音波脳梗塞治療における超音波の生体作用を検討するために、頭蓋内キャビテーション生成を超音波断層像により観測し、超音波照射条件により、キャビテーション生成閾値を制御できるか検討を行った。脳梗塞の後遺症の低減には、梗塞部での血流遮断時間を短くする超音波血栓溶解が有効である。血栓溶解では、治療効果と正常組織の損傷がトレードオフの関係にあり、治療時に出血を起こした臨床例も報告されている。出血の原因として、頭蓋内で反射した超音波が定在波を形成、キャビテーションを誘発、血管が破壊されている可能性がある。キャビテーション生成を超音波の照射条件で制御可能であるか調べるために、水中の定在波条件でバブルが生成する様子を超音波画像により観察した。その結果、バースト波駆動においては、少なくとも10ms以上などの十分に長いOFFタイムを取らないと、キャビテーション閾値を下げる事が出来ないことがわかった。OFFタイムを長くすると、時間平均での超音波照射エネルギーが低下するため、血栓溶解効率も低下し、生体安全性と血栓溶解効率バランスの改善は出来ない。この検討からドイツでの出血を伴った臨床例での超音波条件に比べ、本プロジェクトでこれまで検討を行っている照射条件の方が、キャビテーション閾値が20倍高く、安全性も高いことが確認された。

A. 研究目的

脳梗塞は本邦死因第3位の脳血管障害の約7割を占め、回復後もしばしば言語障害や麻痺を多く残し、要介護老人増加の原因ともなっている。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、予後は良好と言われている。これを実現するための基本技術として、代表研究者らは、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*, *in vivo* 実験により示してきた。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用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ドプラ断層血流監視と経頭蓋血栓溶解を実現
 - ③ 診断/治療用両超音波の自動切換
 - ④ 血流状態に合致した血栓溶解剤の最適投与
 - ⑤ 再開通状態適応超音波照射制御
- 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、体外から塞栓部へ向けて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)へ照射方向をあ

る程度限局して治療用ビーム（Tビーム）を走査し、更に、診断画像を用いて血流再開通をモニターすることにより血栓溶解剤投与量と超音波照射の両Doseを調節可能としていることである。すなわち、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、脳血流監視により治療の最適化を可能として、副作用抑制を図るフィードバック型治療法を実現する。そのためには、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）の両トランスジ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以下の何れも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。

本分担内容においては、超音波照射方法によって、キャビテーション生成の閾値が制御可能かどうかの検討を行い、

1. より安全な治療法の検討

2. 従来の研究に比べた、本プロジェクトで開発中の治療方法の安全性の検討を行う。

頭蓋内で形成される超音波音場は、頭蓋と頭蓋内生体組織間での大きな音響インピーダンスの差異により大きな影響を受ける。すなわち一度頭蓋内に入った超音波はトランスデューサの反対側で反射し、更にこれを繰り返すことによって、複雑な音場が形成される。特に反射部の近傍においては定在波が生成する。定在波条件と進行波条件においては、キャビテーション生成の閾値が大きく異なるなど、生体安全性に関する条件が大きく異なることが知られている。

定在波が音響キャビテーションを促進するメカニズムについて、もう少し詳しく説明する。音

響キャビテーションとは、次の3段階よりなる現象の総称である。

- (1) 微小気泡核の生成または導入
- (2) 音場における微小気泡の呼吸振動と成長
- (3) 成長した微小気泡の圧壊

超音波に共振する微小気泡の半径は、超音波周波数にほぼ反比例し、1 MHz においておよそ3ミクロンである。典型的なシナリオとしては、この共振気泡に比べてはるかに小さな気泡核が(1)の過程で出現し、それが、(2)の過程で超音波により成長する。成長して共振気泡に達した気泡は、その振動振幅が著しく大きくなり、(3)の過程で破綻的に圧壊する。この瞬間、衝撃波が発生し、これが場合によっては、機械的な生体作用を及ぼす。同じ瞬間、気泡内部の気体が、断熱的に圧縮されて、その温度が数千度まで上昇し、これにより、場合によっては、音響化学的な生体作用が生ずる。この段階(3)まで至る音響キャビテーション現象は、圧壊型キャビテーション (collapse cavitation) あるいはイナーシャルキャビテーション (inertial cavitation) あるいはトランジェントキャビテーション (transient cavitation) などと呼ばれ、上記のように、生体作用を引き起こす場合が多い。一方、段階(2)で留まる安定型キャビテーション (stable cavitation) と呼ばれるキャビテーション現象も知られている。これは、圧壊型キャビテーションほど顕著な生体作用を引き起こす場合は少ないが、マイクロマッサージ効果や超音波吸収などを増大させるなどの作用があることが知られている。

過程(2)において微小気泡が成長するには、主に2通りのメカニズムがある。共振気泡よりも小さな気泡は、超音波周期の中で、陽圧半周期のあいだは静止時よりも小さく、陰圧半周期のあいだは静止時よりも大きい。このことが、微小気泡が成長する2通りのメカニズム両方のもととなる。1つは、rectified diffusion と呼ばれる。陽圧半周期のあいだ、気泡内部の圧力は大気圧よ

りも高いので、気体分子は、気泡外の液体に溶け出そうとする。一方、陰圧半周期のあいだは、その逆に、気泡内部の圧力は大気圧よりも低いので、気泡外の液体に溶けていた気体分子は、気泡内に吸い出される。もしも、陽圧半周期と陰圧半周期とのあいだで気泡半径に変化がなければ、陰圧半周期のあいだに気泡内へ吸い出される気体分子の数と陽圧半周期のあいだに溶け出す気体分子の数は等しくなり、さしひき気泡は成長しないことになる。ところが、実際には、陰圧半周期の方が陽圧半周期よりも、気泡の表面積が大きいために、気体分子が気泡表面を介してより拡散しやすい。その結果、陰圧半周期のあいだに気泡内へ吸い出される気体分子の数が優勢となる。これが、rectified diffusion の原理である。この原理にもとづき微小気泡が成長するには、一般に 100 から 1000 周期程度の時間を要することが知られている。

2つ目のメカニズムは、Bjerkness force と呼ばれる一種の超音波放射圧である。これには、primary と secondary の Bjerkness force があり、前者は、定在波音場中ではたらくことが知られている。この primary Bjerkness force が生ずる原理を、図 1 を用いて説明する。圧力勾配のある場におかれた物体には、圧力の高い側から低い側へ向けて、その体積に比例した大きさの力が働く。従って、陽圧半周期には、音圧の腹から節へ向けて、陰圧半周期には、その反対に、音圧の節から腹へ向けて、力が働く。もしも、陽圧半周期と陰圧半周期とのあいだで気泡の大きさに変化がなければ、陰圧半周期のあいだに節から腹へ向けて移動する距離と、陽圧半周期のあいだに腹から節へ向けて移動する距離とは等しくなり、さしひき気泡は移動しないことになる。ところが、実際には、陰圧半周期の方が陽圧半周期よりも、気泡の体積が大きいために、陰圧半周期のあいだに節から腹へ向けてはたらく力が、陽圧半周期のあいだに腹から節へ向けてはたらく力よりも大きくなり、結果として、節から腹へ向けた移動が

優勢となる。これが、定在波音場において微小気泡にはたらく primary Bjerkness force の原理である。この力によって、微小気泡は音圧の腹付近に集まり、複数が合体して、より大きな気泡へと成長する。また、腹の高い音圧のもとで、上記 rectified diffusion が効率的に起こる。

こうして定在波音場の腹付近において共振気泡まで成長した微小気泡は、その高い音圧のもとで激しく圧壊しやすくなる。すなわち、定在波音場のもとでは、キャビテーション発生能を表すと一般に受け取られている MI 値が例え低い値であっても、生体作用を引き起こすような圧壊型キャビテーションが起こりやすくなるわけである。本研究の治療方法では、この圧壊型キャビテーションを治療効果発生メカニズムとしては用いないので、内出血など重大な副作用を及ぼす可能性のある圧壊型キャビテーションを促進する定在波の発生は、極力避ける必要がある。幸い、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ので、振幅あるいは周波数変調、ビーム方向微小偏向、バースト・パルス化などによって、圧壊型キャビテーションの原因となるような定在波の発生を抑圧することができると考えられる。

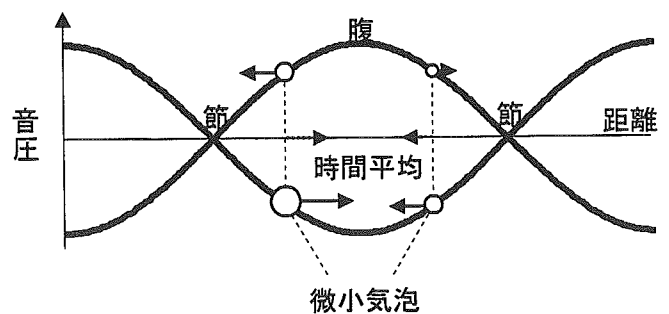


図 1 定在波音場中の微小気泡にはたらく力

脳組織は、超音波を反射しやすい頭蓋骨で囲まれているので、腹部組織などと比較すると、定在波の発生しやすい音響条件にあるということが出来る。そこで、本分担研究では、その音響条件

を模擬した実験系を構築して定在波の発生を確認、実際に定在波音場において、キャビテーションが生成するかを観察し、超音波照射方式によってキャビテーション制御が可能かどうか検討する。

B. 研究方法

実際に経頭蓋的に人体に超音波を照射する際には、頭蓋骨、脳実質、硬膜、くも膜など多様な成分が関与するため、厳密には頭蓋内の音場にはこれら全ての成分の影響を検討する必要がある。しかしながら、硬膜、くも膜は超音波の波長に比べ十分に薄く、また脳実質は、部位によってばらつきはあるものの水と同程度の 1500 m/s 程度の音速であることから、これらは水と置き換えても結果に重大な差異を生じるとは考えにくい。一方、骨は音速 3000 m/s 程度であり、脳実質部分と大きく異なる。このため頭蓋内の音場を検討には、均一な音速の脳と頭蓋骨、更には「水と骨」という単純なモデル化をして取り扱うことが可能である。図2、3に示すように、これまでのシュリーレン法を用いた頭蓋内音場の可視化の研究により、 500 kHz 程度の超音波照射時には、超音波照射と反対側の骨での反射部位を中心として、その周囲に定在波が生成することが確認されている[19]。これらのことから、本研究では、頭蓋骨を音響インピーダンスが同程度のアルミニウムもしくはガラス反射板、脳組織を水で置き換えた実験系において、超音波照射条件とキャビテーション閾値に関する検討を行った。

B-1. キャビテーション生成の検出系の構築

キャビテーションの存在を確認する手法としては、これまでキャビテーションに伴う発光、すなわちソノルミネッセンスを観測する手法があったが、感度が低く、露光時間を秒単位まで長くしなくては、発光を検出出来ないという課題があった。またハイドロフォンで受信した超音波信号

を周波数解析を行い、送波した基本波に比べ、分調波の生成を観測する方法もある。しかし今回の検討のようにバースト波を用いた場合、分調波の生成は瞬時的な現象であるため、ノイズとの区別が難しい。

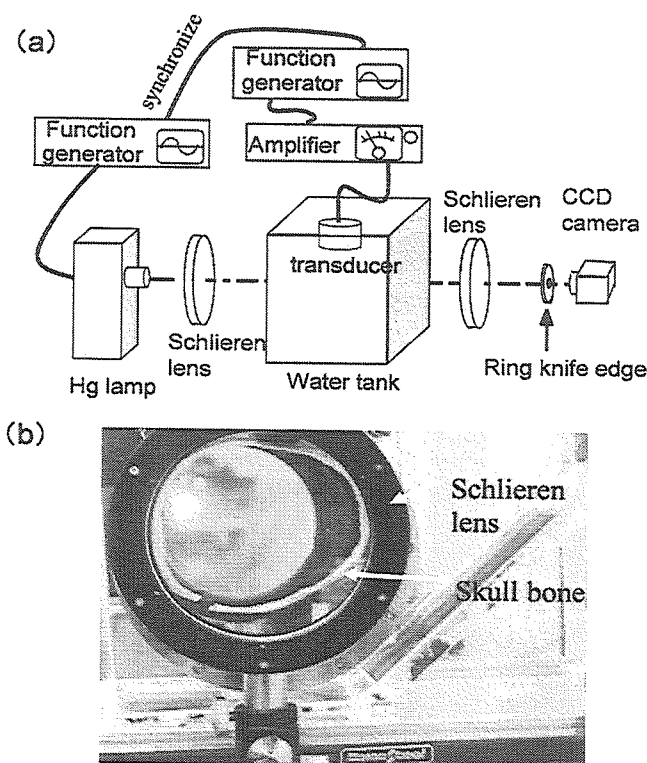


図 2. Optical set up

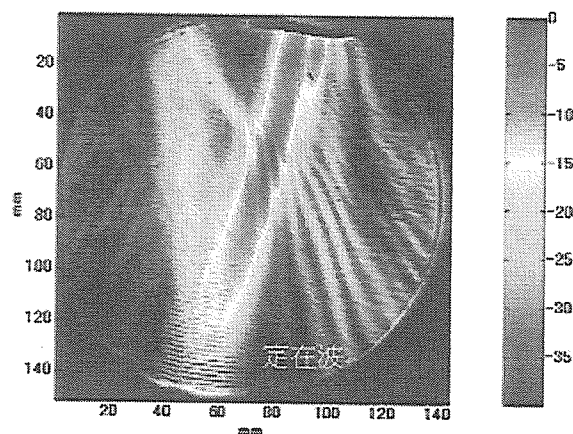


図 3 頭蓋内での超音波音場

今回、超音波断層像は微小気泡に対して感度が高く、リアルタイム性においても優れることに着

目し、バブルのダイナミクスの観察手段として用いた。

まず、従来からあるキャビテーション検出法である、分調波検出法と、超音波断層像を用いたキャビテーション検出法の感度の比較を行った。分調波の検出は、図4に示す、Φ8mmPVDFトランスデューサ(東レ)をスペクトルアナライザ(アジレント)して、検出を行った。

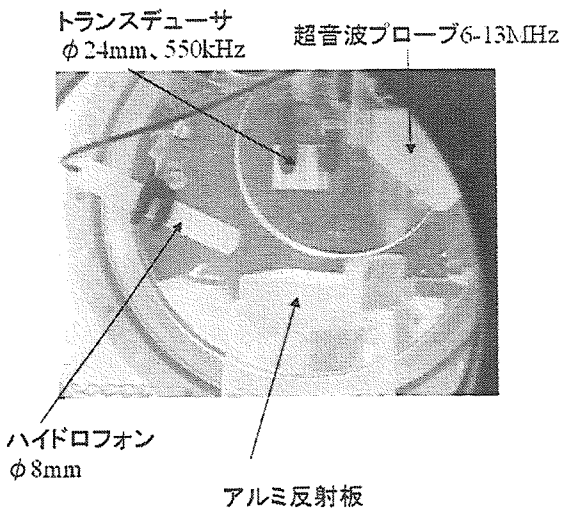


図4 ハイドロフォン測定のセットアップ

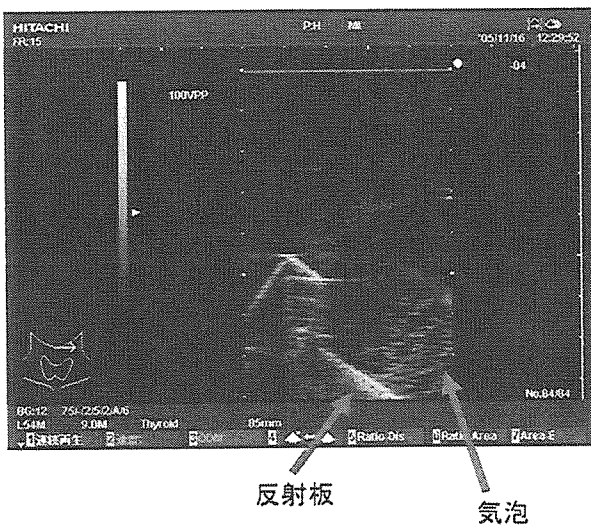


図5 キャビテーション生成条件でのBモード像(連続波550kHz、0.34W/cm²)

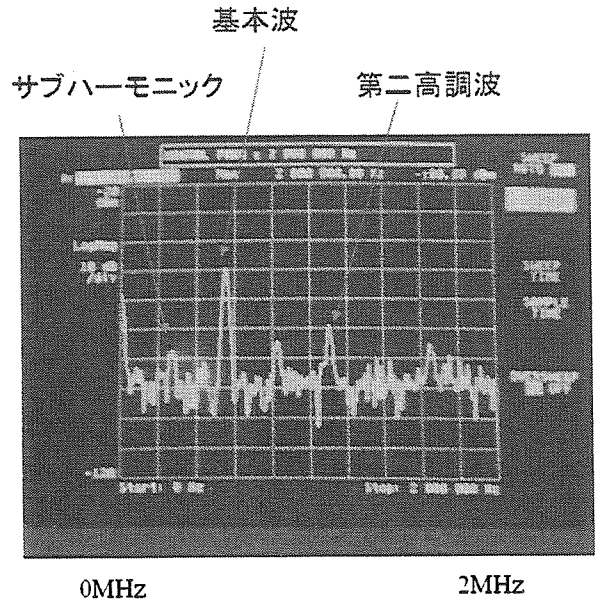


図6 キャビテーション生成条件でのスペクトラムアナライザ像(連続波550kHz、0.34W/cm²)

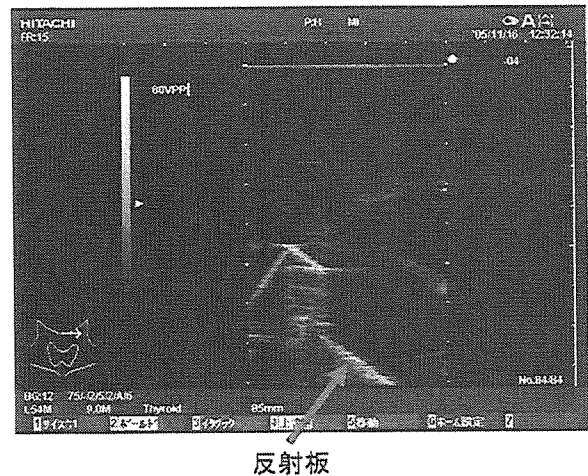


図7 キャビテーション生成条件でのBモード像(連続波550kHz、0.22W/cm²)

定在波生成用の超音波の周波数は550kHz、連続波、音圧は水中進行波条件での測定で0.34W/cm²と0.22W/cm²となる二通りの条件を用いた。超音波断層像は、EUB-8500(日立メディコ)に周波数13MHzの超音波プローブEUP-L54Mを接続して、撮像を行った。超音波断層像を用いて、バブルを観測する場合、断層像の撮像に用いている超音波の周波数で共振する

直径のバブルが最も感度よく観測されるので、定在波超音波の周波数より一桁以上高い周波数を用いることで、微小気泡が生成し、定在波の超音波の共振サイズまで成長する前に観察可能な実験の構成とした。撮像モードは基本波を用いた通常のBモード像である。水は水温35度、十分に脱気した状態で用いた。この実験の結果、 0.34W/cm^2 においては、超音波断層像、スペクトラムアナライザ、いずれの計測においては、キャビテーションが観測され、 0.22W/cm^2 においては、超音波断層像、スペクトラムアナライザ、いずれの計測においても、キャビテーションは観測されなかった。このことから、超音波断層像によるキャビテーション観測の感度は、従来法のハイドロフォン受信音圧波形中の分調波検出法の感度と同等であることが確認された。特に、Bモード像の場合は、キャビテーションが生成している場所に関しても把握できるため、実際に起きている現象を正確に把握しやすいという利点がある。

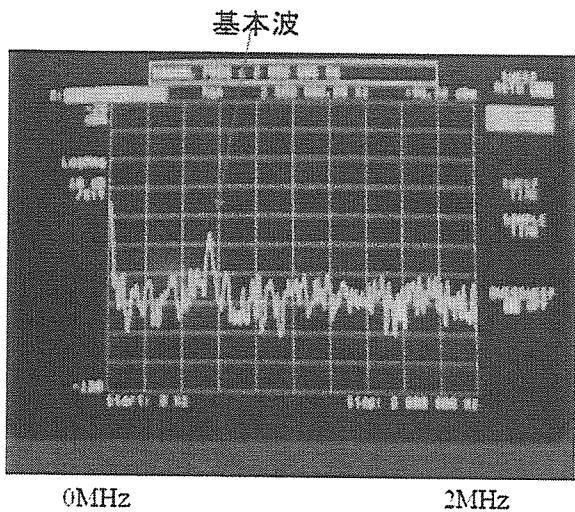


図8 キャビテーション生成条件でのBモード像（連続波550kHz、 0.34W/cm^2 ）

次に今回の超音波断層像を用いたキャビテーション検出系の特徴である、空間分解能を持ったキャビテーション検出の効果に関して説明を行う。図9は定在波生成領域と超音波断層像の空間

的な関係を説明する図である。

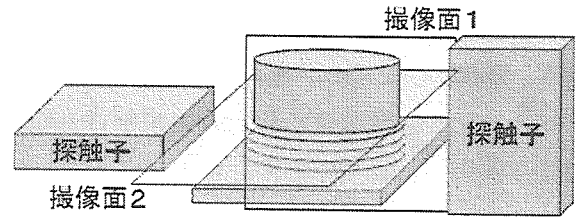


図9 定在波生成領域と超音波撮像面

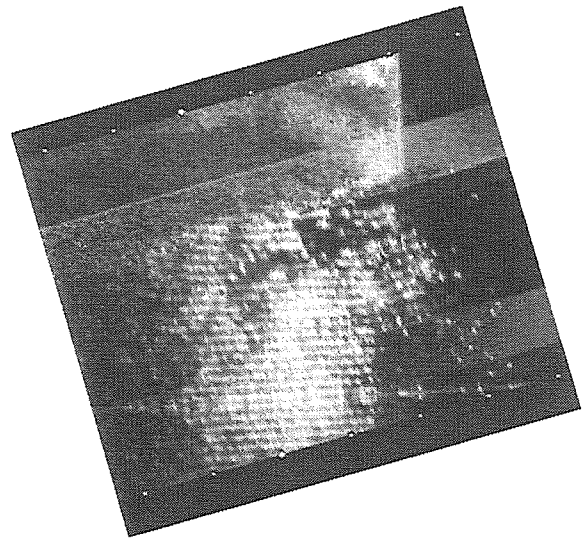


図10 撮像面1での断層像

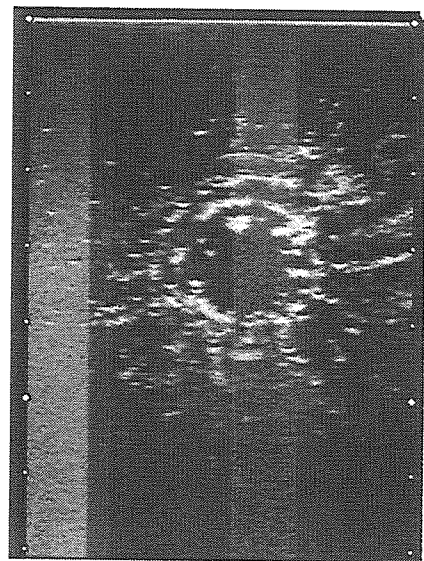


図11 撮像面2での断層像

図10、11は超音波トランスデューサと反射