

板にはさまれた領域を二つの断面で超音波断層像による観察を行った結果である。図10は定在波の腹に気泡がトラップされている様子を示し、図11では、近距離音場における径方向の音圧の強度分布に沿って、気泡がトラップされている様子を示している。

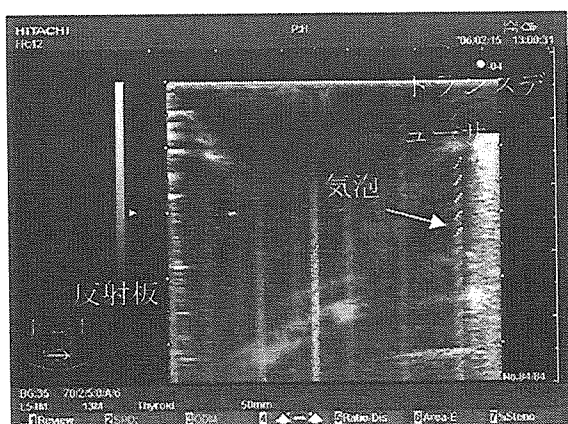


図12 過渡的なキャビテーション生成

次に、バースト波モードでの過渡的なキャビテーション生成の観察に関する検討方法に関して説明を行う。図12はやはり反射板とトランスデューサにはさまれた定在波形成領域の超音波断層像観察の結果である。ただしこれまでの例と異なり、超音波が連続波ではなく、バースト波条件である。図中左側は反射板であり、右側の高輝度な部分が超音波トランスデューサである。この条件ではバースト波の duty 比は5%である。画像中の縦に入っている白い帯状の領域は定在波形成用の超音波を照射する際の電氣的なノイズである。しかし、白い帯領域の中にとところどころ高輝度な点が観測されている。連続波の場合など、安定したキャビテーションが生成した場合は、超音波のフレームレートに比べても十分に長い時間で気泡が安定して観測されるが、この例では気泡は、定在波生成用の超音波を照射している間のみ過渡的に観測されている。図12の条件を維持した場合の観測結果の一例を図13に示す。(a)、(b)、(c)と、過渡的な気泡生成から、安定した気泡生成に移行している様子がわかる。このよ

うに、超音波断層像を用いることで、過渡的なキャビテーション生成によるとみられる気泡生成も検出可能であることがわかる。

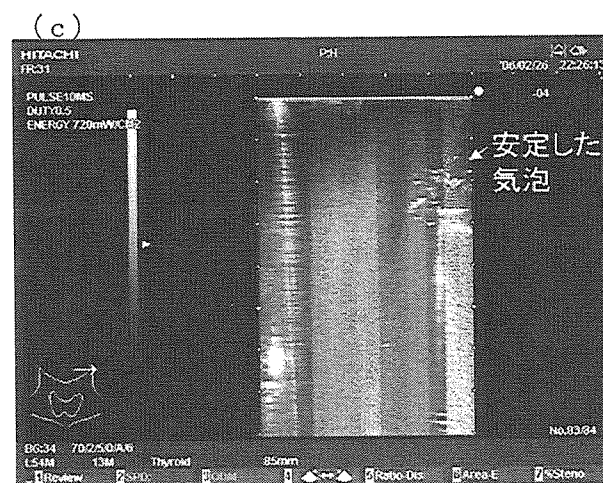
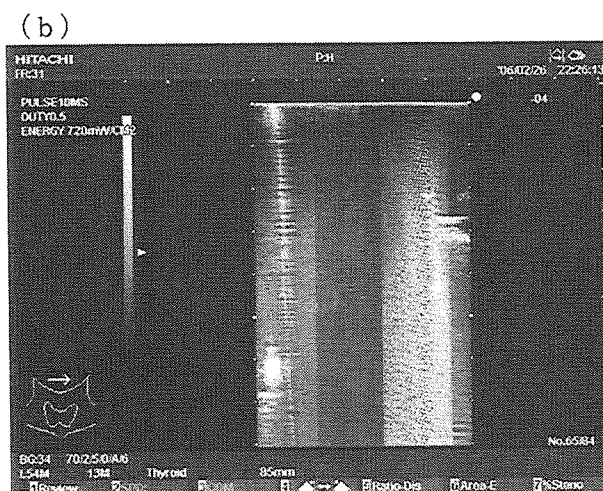
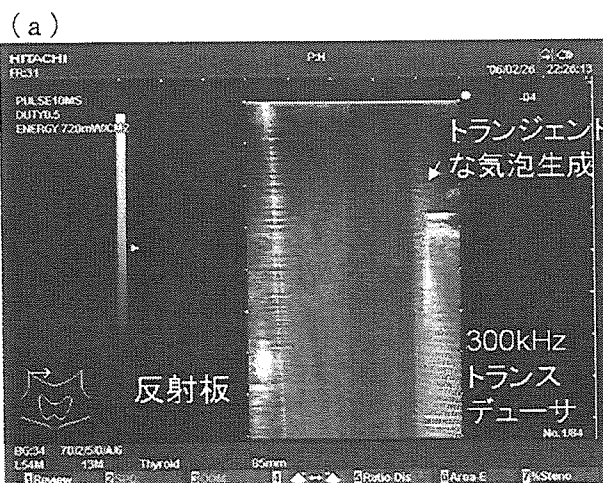


図13 過渡的な気泡生成から安定した気泡生成に移行する様子

超音波断層像を用いて気泡生成を観察することで、定在波と気泡の相互作用の様子がリアルタイムに観察することが可能である。気泡のサイズに関しては、超音波断層像だけからでは不定であり、気泡単体が観察されているのか、集団としてのバブルクラウドが観察されているのかも不明であり、観察された気泡が定在波を形成している超音波にとって共振サイズより大きいのか小さいのかなど、注意しなくてはならない点も多いが、空間的、時間的な情報があることは、現象を把握する上で極めて有益な情報となる。

B-2 バースト波を用いたキャビテーション制御の可能性について

定在波によるキャビテーション生成を防ぐ一つの手段として、超音波の振幅に時間変調を掛けたバースト波制御を利用する方法がある。図14に示すように、定在波によって微小気泡が共振サイズに成長する前に超音波をOFFにすることを繰り返す方法である。OFFの間に成長しなかった気泡が周囲の水に溶け込んで消失すること可能であるが、バースト波の効果を利用できるかの鍵となる。

今回、水中の定在波条件においてバースト波と連続波におけるキャビテーション閾値の比較を行い、バースト波によるキャビテーション制御の実用性に関して検討を行った。

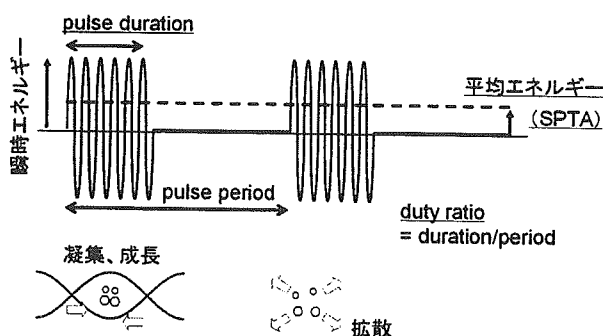


図14 バースト波制御

C. 研究結果と考察

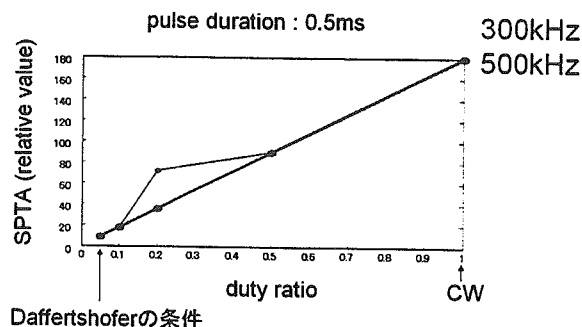


図15 キャビテーション閾値の duty 比

図15に、duty比と、SPTAで表示したキャビテーション閾値のグラフを示す。周波数は300kHzと500kHzの二通りを用い、パルス長は、ドイツでの臨床例の0.5msに固定した。その結果、キャビテーション閾値はほぼduty比に比例した。この結果はキャビテーション閾値を瞬時エネルギーで表示したとすると、一定となる。

図16はHengleinらの説明するバースト波条件におけるキャビテーション生成のメカニズムである[22]。バースト波でのキャビテーションは超音波ONの長さ、OFFの長さの両方に依存し、(b)や(c)に示すようにOFFの時間が短すぎると、OFFの間もキャビテーション核が残っており、バースト波制御を行ってもキャビテーション閾値が低下しない。(d)のように十分短いON時間と十分長いOFF時間を組み合わせないと、キャビテーション閾値の低減は実現出来ない。しかし、低いduty比で、血栓溶解効率を維持するには大きな瞬時音圧が必要になるため、結局キャビテーション閾値を下げるのが難しくなる。

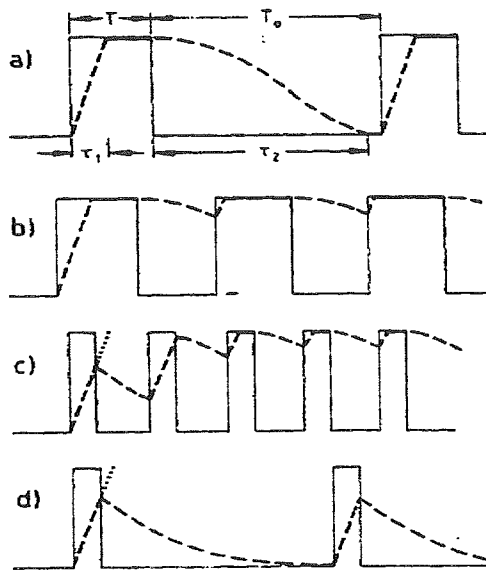


図 16 バースト波でのキャビテーション成長の様子を説明するモデル図

D. まとめ

パルス長さを0.5m秒に固定しduty比を変えた実験において、バースト波が連続波に比べ、時間平均超音波エネルギーに関するキャビテーション閾値が低かった。このことは出血例のあった臨床研究での条件に比べ、連続波を用いた方が、キャビテーションによる出血の危険性が低いことを示唆している。

バースト波で単純にONとOFFを繰り返すのみでは、OFFの時間を十分にとる必要があり、結局血栓溶解効率と安全な超音波照射を両立するのは難しい。安全性と血栓溶解効果の両立を実現するには、OFFにしている間に、周波数を変えて送波をしたり、空間的に別の場所に超音波を照射するなどの別の工夫が必要である。

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.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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.

- [12] 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.
- [13] Kudo S. Thrombolysis with ultrasound effect [in Japanese]. *Tokyo Jikeikai Med J.* 1989; 104: 1005-1021.
- [14] 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.
- [15] Raman CV, Nath NS. The diffraction of light by high frequency sound waves: part I. *Proc. Indian Acad. Sci* 1935; 2: 406-412.
- [16] Suchkova V, Siddiqi FN, Carstensen EI, Dalecki D, Child S, Francis CW. Enhancement of fibrinolysis with 40-kHz ultrasound. *Circulation* 1998; 98: 1030-5.
- [17] Tachibana K, Tachibana S. Ultrasonic vibration for boosting fibrinolytic effects of urokinase in vivo. *Thromb Haemost* 1981; 46: 211(abstract).
- [18] Trubestein R, Bernard HR, Etzel F, Sobbe A, Cremer A, Stumpff U. Thrombolysis by ultrasound. *Clin Sci Mol Med* 1976; 51: 697-8.
- [19] 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.
- [20] Azuma T et al., *J. Jpn Appl. Phys.* vol.44 6B 4625-4630, 2005.
- [21] Daffertshofer M et al., *Stroke* vol.36 1441-1446, 2005.
- [22] Henglein A, *J. Am. Chem. Soc.*, vol.111, No.6, 1989, 1975.

G. 研究発表

[I] 論文発表：本開発の構想・内容につき、以下が掲載された。

” Bubble Generation by Standing-Wave in Water Surrounded by Cranium with Transcranial ultrasonic beam”; *J. Jpn Appl. Phys.* vol.44 6B 4625-4630, 2005.

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

Ⅲ. 資料

東京慈恵会医科大学倫理委員会申請書

東京慈恵会医科大学学長 殿

※受付日時

※受付番号

平成 17 年 11 月 17 日

所属 神経内科

職名 教授

申請者 (講座担当教授又は所属長)

井上 聖啓 郎

このたび以下の内容で研究を行いますので、必要な資料を添え審査を申請致します。

1. 課題

経頭蓋カラードプラー断層法を用いた

急性虚血性脳卒中患者の脳循環動態評価の研究

2. 研究代表者

氏名 井上 聖啓 所属 神経内科 職名 教授

研究分担者

氏名 福田 国彦 所属 放射線医学 職名 教授

氏名 小川 武希 所属 救急医学 職名 教授

氏名 三村 秀毅 所属 神経内科 職名 医師

氏名 古幡 博 所属 総合医科学研究センター

医用エングジニアリング研究室 職名 教授

3. 審査区分：新しい診療手技、移植・人工臓器、人為的受精操作、

その他の臨床研究、遺伝子操作、R1 基礎研究、病原微生物、
人細胞融合、人癌細胞、発癌研究、遺伝子解析、その他

4. 研究実施計画書の概要

1) (目的と方法)

目的：我々が開発した経頭蓋超音波併用血管造影装置を臨床応用するにあたり、既に診断用装置として承認されている TO-OFI 部分のみを用いて、1. 超音波にて描出された血管画像と MRA 画像とを比較し、TO-OFI の正確性を評価する。2. 種々の薬物治療法や時間的な経過で変化していく脳血流を TO-OFI にて経時的に観察する。

方法：当院神経内科に入院する急性期虚血性脳卒中患者に対し、TO-OFI にて両側側頭骨ウインドウ、大後頭孔ウインドウから超音波を照射し、発症より 48 時間以内、発症より 7 日、発症より 14 日、発症より 3 ヶ月に脳血管の血流速度を測定する。発症 3 時間以内の超急性期血管造影法を施行した場合に上記測定時期の他、投与開始 30 分後、60 分後、90 分後、120 分後、24 時間後にも同様に測定する。頭部 CT、頭部 MRI、頭部 MRA の画像 data を DICOM で取り込み、これらの 3 次元的な画像から、TO-OFI 測定面に一致する断面を切り出し、TO-OFI と MRA での血管狭窄・閉塞病変の一致度を検討する。各測定時点での血流動態と NIHSS、mRS などの臨床評価度との相関、病型別の血流動態の経時的変化、薬物治療別の血流動態の経時的変化などを検討する。

2) 実施場所および実施期間

実施場所：対象患者の入院している、東京慈恵会医科大学附属病院の病棟・救急室・内科 A-2 外来
診察室 (3 ヶ月後に検査のために来院する場合)

実施期間：倫理委員会承認後 2 年間

3) 申請事項の倫理・社会的問題点(人権の擁護、同意、危険性など)への対策

別添の文書による説明を十分に行い本研究への協力を依頼し、別添の同意書にて確認をする。超音波装置は既に承認された診断装置であり、臨床で使用されている場合で特に有害事象発生との報告はないが、万が一、予想外の症状の変化が生じた場合には、主治医・病棟長・診療部長、症状が重篤な場合には病院長にも報告をし、適切な対応を行う。

5. その他の特記事項 (高度先進医療申請予定、科研費などの助成金の対象となっているか など)

厚生労働科学研究費補助金の対象となっている。事業名：身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業。研究課題名：脳血管障害の診断解析治療統合化システムの開発。主任研究者：古幡 博

上記の記載項目は研究実施計画書の要約です。詳細な研究実施計画書は別に提出して下さい。申請書は公開されます。公開を断る場合は理由を記載して下さい。

公開 可 不可

担当者連絡先 氏名 三村秀毅

E-mail himitsuura@jikei.ac.jp

※学事票記載欄

倫理委員会	審査結果	審査年月日：平成 年 月 日	学事票
	結果通知	1. 認める 2. 認めない 3. 申請を要しない 4. 修正を要する	
	記載者氏名：	発行月日：平成 年 月 日	

倫理委員会審査結果通知書

平成17年12月12日

所属 神経内科

申請者 井上聖啓 教授 殿

東京慈恵会医科大学
学長 栗原 敏

受付番号 17-166 4387

研究課題名

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

研究代表者 井上聖啓 教授

上記申請を2005年12月5日 に開催した倫理委員会で審査した結果、下記のように判定したので通知します。

1. 認める 2. 認めない 3. 申請を要しない 4. 修正を要する

但し、

- ①代諾者用の同意説明書を作成すること
- ②研究計画書に除外基準の項目を設け、その中に被験者の安全性に配慮した項目を追加すること(転院した場合など)
- ③同意説明書に直接利益がないことを記載すること
- ④同意説明書に対象症例数を記載すること
- ⑤同意説明書1. 研究課題・目的の上段から3行目までの文章を削除すること
- ⑥有害事象に対する対応について費用負担も含めて同意説明書に詳細に記載すること
- ⑦以上を訂正の上、高津委員長の承認を得ることとする

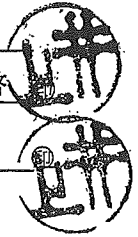
平成17年12月15日

東京慈恵会医科大学
附属病院長 殿

申請部署：神経内科

診療部長（所属長）：井上 聖啓

研究代表者：井上 聖啓



臨床研究（保険適用外診療を含む）審査申請書

下記の研究・治療を実施したく必要書類を添えて許可申請致します。

記

1. 臨床研究、保険適用外診療名（倫理委員会受付番号）

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（17 - 166 4387）

2. 実施計画概要

(1) 実施期間：平成18年1月5日から平成19年12月29日(2) 予定症例数：100 症例

(3) 研究代表者等：

氏名：井上 聖啓（所属：神経内科、職位：教授）

(4) 研究分担者等（全員記載すること）

氏名：福田 国彦（所属：放射線医学、職位：教授）氏名：小川 武希（所属：救急医学、職位：教授）氏名：三村 秀毅（所属：神経内科、職位：医師）氏名：古幡 博（所属：ME研究室、職位：教授）(5) 研究・治療対象症例の条件：東京慈恵会医科大学附属病院に入院した急性虚血性脳卒中患者
除外例：20歳未満、発症より入院までが48時間以上経過している患者、全身状態不良で超
音波検査が施行不能な患者、不穏が強いなど検査に協力できない患者(6) 研究・治療概要：開発した経頭蓋超音波併用血栓溶解装置を臨床応用する為に、既に診断用装
置として承認されているTC-CFI部分のみを用い、超音波にて描出された血管画像とMRA画像
と比較する、また種々の薬物療法や時間的な経過で変化する脳循環動態を経時的に観察する。(7) 実施の場所：対象患者の入院している東京慈恵会医科大学附属病院の病棟・救急室・外来

(8) 費用の取扱【臨床研究（保険適用外診療を含む）実施規程第13条より】

① 臨床研究に係る費用は研究者が負担し、被験者（患者）に負担させない。

2) 研究費や保険診療費対象外の室料差額、文書料、通信費等は被験者（患者）負担とする。

但し、病院の事情により有差額病床を使用した場合はこの限りでない。

・診療費の取扱いについて、該当する番号に○を記入すること。

・規程に定められた診療費の取扱いを行わない場合は、その理由を下記に明記すること。

この研究は診断に関する検査のみで、薬物などは使用しない。又、検査に使用する装置は研
究費で購入した物であり、この検査に関する費用は全て研究費から支払われる。

3. 提出書類

(1) 申請時に提出する書類は、以下の通りとする。

1) 臨床研究、保険適用外審査申請書（本書）

2) 倫理委員会提出書類一式

3) 倫理委員会より出された付帯条件に対する、修正、改善内容がわかるもの

4) その他必要とされるもの

5) 院長より提出を求められたもの

(2) 倫理委員会の承認後、速やかに管理課に提出すること。

以上

平成 18 年 1 月 5 日

神経内科
診療部長 井上 聖啓 殿

東京慈恵会医科大学附属病院
院長 森山 寛



臨床研究（保険適用外診療を含む）審査結果通知書

先般、実施申請のありました臨床研究（保険適用外診療を含む）について、平成 17 年 12 月 26 日に開催された臨床研究（保険適用外診療を含む）審査委員会において審査した結果、下記の通り決定いたしましたので通知します。

記

1. 臨床研究、保険適用外診療名（倫理委員会受付番号 17-166、4387 ）

「 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 」

研究代表者氏名： 井上 聖啓

2. 実施の適否

(1) 実施を承認する

付帯条件：①交通費の支払いについて、具体的な金額（上限等）を明記すること。

②同意説明書中の「自由意志」を「自由意思」へ訂正すること。

③同意説明書（代諾者用）の 1 行目を以下の通り訂正すること。

患者様本人が意識が悪かったり→患者様本人の意識が低下したり

実施期間：平成 18 年 1 月 5 日～平成 19 年 12 月 29 日迄

(2) 実施を認めない

認めない理由：

以 上

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—

研究実施計画書

I. 研究の経緯・背景

本邦死因の第三位である脳血管障害のうち、脳梗塞は約6～7割を占める。重篤な後遺症を残さないためには早期発見、早期治療が重要であり、欧米では血栓溶解剤の投与がまず第一選択の治療となる。更にこの超急性期の血栓溶解療法に超音波を併用することにより、その効果を増強させることが種々の報告にて明らかになってきている。

我々は、経頭蓋カラードプラ断層法 (transcranial color flow imaging:TC-CFI) 用の2MHzの超音波と治療用の500kHz連続波を同一プローブで切り替えて使用できる経頭蓋超音波血栓溶解装置 (transcranial targeting low frequency ultrasonic thrombolysis:TCT-LoFUT) を開発し、既にこの装置の音響学的および医学生物学的安全性を確認し、臨床応用に向けて準備をしているところである (図1-a)。

この装置を臨床応用するためには、装置の性能のみならず確実に安全な操作性が求められ、より正確な照射条件を設定するための超音波プローブ固定具を開発し、幾度かの改良を重ね2005年12月に枕型頭部固定具が完成した (図1-b)。この枕型固定具により、患者の頭部と超音波装置のプローブが固定され、長時間の超音波による脳血流の監視、および治療用の低周波超音波の照射を繰り返し同じ部位に行うことが可能となる。今後は、この完成した固定具の実際の臨床場面での操作を想定した検証が必要となった



図1-a. TCT-LoFUT システム

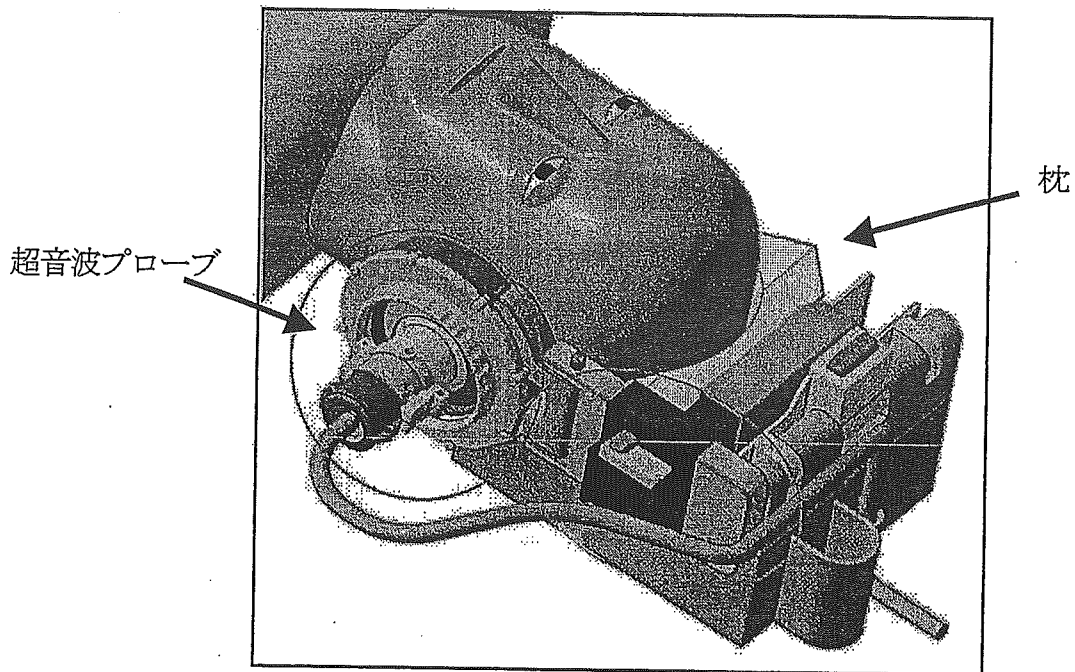


図 1-b : 枕型頭部固定具 (全体図)

II. 目的

「経頭蓋超音波血栓溶解装置」の臨床使用において、装置を安全にかつ的確に操作するために開発された枕型頭部固定具を使用する。その操作性、固定性の評価を目的とする。

尚、固定具の評価が主であり、超音波装置は通常臨床で使用されている診断装置のみを使用し監視を行う。治療用ユニットは切り離し、低周波超音波の照射は行わない。

III. 対象 (選択基準など)

- 1) 健常成人 (ボランティア)
- 2) 除外例 ; 頭部外傷で現在治療中の者

IV. 方法

A. 使用する超音波診断装置

- ・ 日立メディコ製 EUB-6500 (医療用具承認番号 : 21300BZZ004050000)
- ・ 日立メディコ製 EUB-8500 (医療用具承認番号 : 21300BZZ004450000)

上記診断装置を ME 研究室内の超音波照射実験室に移動し使用する。実際の治療時に使用するプローブと従来の診断用に用いられる 2MHz のプローブ両者共にホルダーに装着して操作可能であるが、今回の評価には診断用のプローブのみを使用する。尚、超音波装置には診断用プローブしか搭載していないが、治療用のプローブは経が診断用よりやや大きく、また冷却用チューブも付随しており、形態的に診断用プローブと区別可能である。また仮に治療用プローブをこの診断装置に装着しても治療用ユニットと接続しない限り低周波の超音波は出力されない。本研究を行う実験室にはこの診断装置、プローブのみを運び、治療用ユニットとプローブは ME 研究室の別の実験室に施錠して自由に持ち出せないように管理する。

B. 枕型固定具を使用した測定方法

- ・被検者は検査用ベッドに仰臥位になり，頭部を枕型固定具にのせる。
- ・超音波プローブで片側の中大脳動脈を同定し，その際のプローブを当てる頭部の位置，プローブの向き，角度などを確認する。
- ・プローブを固定具のホルダーに装着し，先に確認した位置にホルダーを合わせる。この際，ホルダーの装着方法として改良した，アームから外に90度開くパターン（図2）にて装着する。
- ・プローブが固定された後，カラー断層像で中大脳動脈と後大脳動脈が同時に描出される断面を同定し，中大脳動脈起始部（M1）にサンプルボリュームを移動して連続で血流速度波形を監視する（図3）。
 1. 装着時，2. 15分後，3. 30分後，4. 45分後，5. 60分後，にカラー断層像と血流速度波形を記録する。

検証する監視時間の設定は，現在開発している低周波超音波の照射条件が，2分間の連続照射後+30秒の休止を4回行った後に5分の休止を行う，という1サイクル15分を計4回施行（トータル60分）することによるものである。

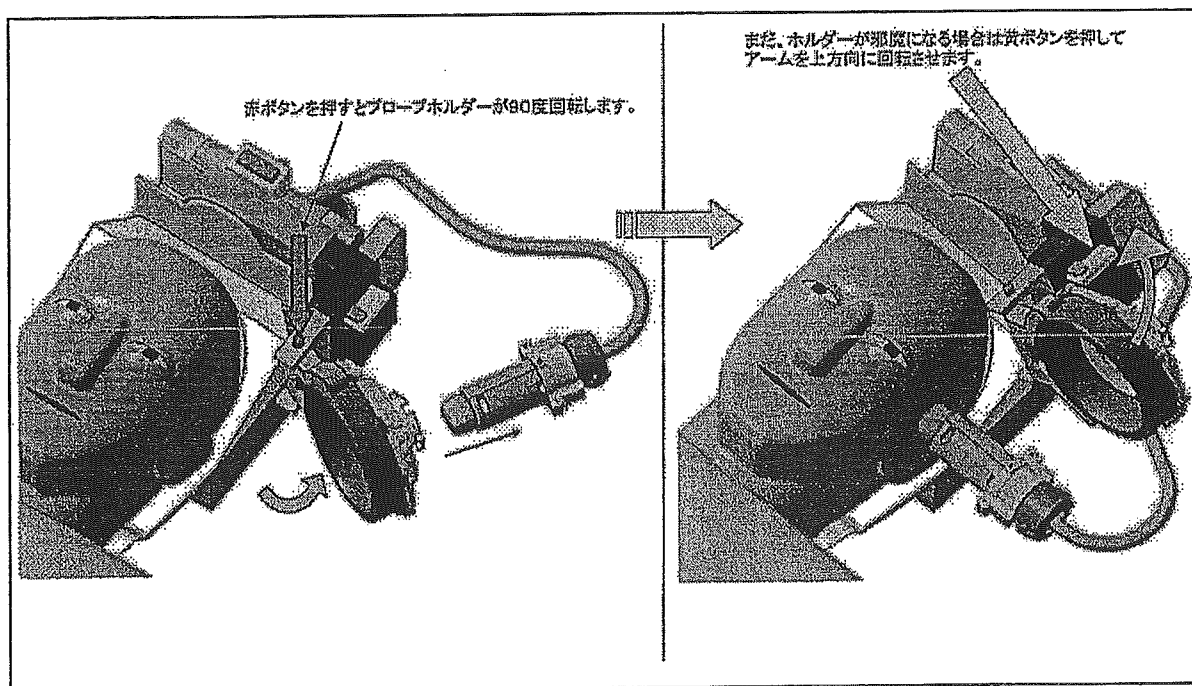


図2：プローブホルダー回転によるプローブの着脱方法

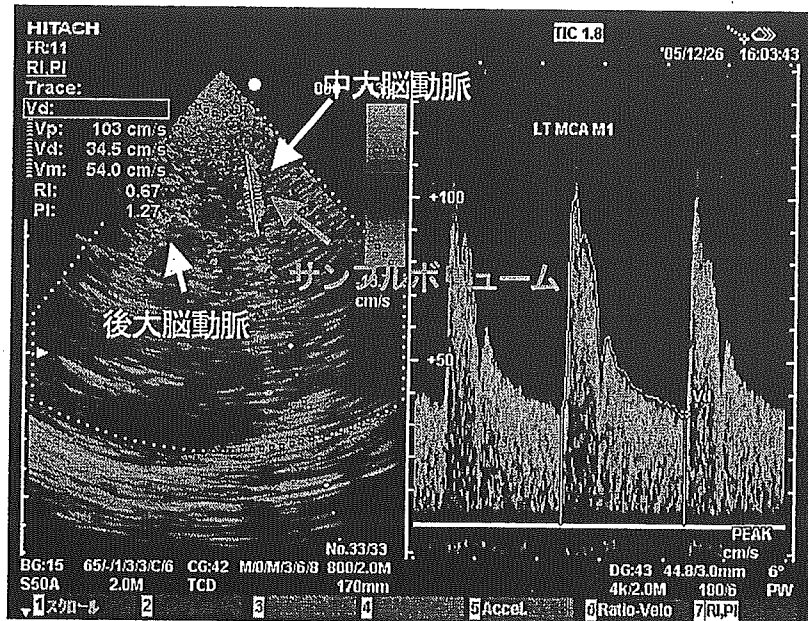


図3. 超音波カラー断層像（左）と中大脳動脈の血流速度波形（右）

C. 評価項目

- 枕型固定具の装着，操作時における被検者への負担があるかどうか
- 測定開始までの固定具装着時間（目標 10 分以内）
- 各測定ポイントで，
 - * カラー断層像ではじめに設定した，中大脳動脈と後大脳動脈が同時に描出される断面が維持されているか
 - * 血流速度波形の輝度，及び収縮期ピーク血流速度，平均血流速度，拡張末期血流速度に変化がないか
- 60 分の監視の後，以下の「予想される患者の動き」により頭部固定性が維持されるか
 - * 瞬目，開閉眼，開口，発声などの顔面の筋肉の動き
 - * 頭位変換
 - * 四肢の屈曲・伸展・外旋などの動き
 - * 寝返り

V. 目標症例数及び予定期間

目標症例数：20 例

実施期間：倫理委員会承認後 1 年間

VI. 実施場所

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 (ME 研究室)

VII. 安全性の確保について（予想される有害事象と対策）

固定具の操作中は細心の注意を払いながら行うが、万が一固定具の破損などによる頭部、および顔面の外傷などが出現した場合には、救急外来を受診していただき、保険診療にて適切な処置を行う。

VIII. 緊急時の連絡先（電話番号・担当者氏名）

〒105-8461

東京都港区西新橋 3-25-8

東京慈恵会医科大学 ME 研究室

03-3433-1111 内線 2335

担当：三村秀毅, 古幡 博

IX. 人権・プライバシー保護に関する配慮

別添の文書による説明を十分に行い、本研究への協力を依頼する。また、別添の同意書にて確認をする。その際、1. 本研究の課題と目的、2. 本研究の方法、3. 予想される有害事象と不具合発生時の対策、4. 同意した後でも随時撤回可能なこと、本研究に参加しなくても不利益を受けないこと、5. 個人情報の保護について、6. 緊急連絡先の各項目について注意深く説明する。

また、本研究に係る研究対象者の個人情報は、「学校法人慈恵大学 個人情報保護に関する規程」、「個人情報の取得・利用ならびに第三者提供に関する細則」を遵守して取り扱う。

研究対象者の個人情報の開示等の請求、苦情および問い合わせ先は、研究責任者の他次の通りである。

附属病院個人情報保護相談窓口 附属病院本院：03-5400-1272

午前9時～午後5時／休診日を除く

X. その他の特記事項

本研究は厚生労働科学研究費補助金の対象となっている。

事業名：身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業

研究課題名：脳血管障害の診断解析治療統合化システムの開発

主任研究者：古幡 博

XI. 本研究の実施組織

研究代表者 総合医科学研究センター

医用エンジニアリング研究室

研究分担者 神経内科

神経内科

救急医学

教授 古幡 博

医師 三村 秀毅

教授 井上 聖啓

教授 小川 武希

同意説明書

1. 研究課題・目的

脳梗塞の治療としては、できるだけ早く症状を見つけ、処置をはじめることが重要です。症状が出て 3 時間以内に血栓溶解剤を点滴で投与する血栓溶解療法は欧米では既に行われていますが、日本でも平成 17 年 10 月から行えるようになりました。

私たちは、この治療法に加え、更に頭皮上より超音波を照射することによってより血栓を溶解しやすくする方法を開発しており、新たな脳梗塞の治療になっていくものと思われま

す。この治療の為の超音波の照射は、照射と休憩を繰り返しながら全体で 60 分間行う予定です。この 60 分間、きちんと血管病変部位に超音波が当たるように頭部と超音波のプローブを固定する固定具を製作し、幾度か改良を重ね、平成 17 年 12 月に完成しました。

今回、この固定具を使って実際に患者様に使用することを想定した模擬患者をボランティアにて募り、固定具を安全に操作することが可能かどうか、60 分間きちんと固定されているかどうか、頭や体の動きにどのような影響を受けるか、などを調べていく目的でこの研究を行います。

2. 研究の方法

被検者の方は検査用ベッドに仰向けになっていただき、頭を枕型固定具にのせます。超音波のプローブをこめかみの辺りから当て、脳の中の血管がよく見える位置を探し出します。プローブを固定具のホルダーに装着して、先程探し出した脳の血管がよく見える位置にプローブが来るように、ホルダーを合わせます。この際、ホルダーの位置合わせの操作がしやすいかどうかなどを検証します。また、操作時に被検者の方に負担がないかを評価します。

プローブが固定された後は、1. 装着時、2. 15 分後、3. 30 分後、4. 45 分後、5. 60 分後、に画面に表示された血管の見え方と血流の状態に変化がないかどうかを記録して調べます。この間は、状況により眠っていただいても構いません、その後、瞬き、あくび、会話などの顔の動き、首を左右に振るといった頭部の動き、

手足をばたばた動かす、寝返りなどの体の動きを被検者の方にしてもらい、どの程度プローブと頭部がしっかり固定されているかを調べます。

3. 予想される有害事象と対策

固定具の操作中は細心の注意を払いながら行いますが、万が一固定具の破損などで頭や顔にけがをした場合などは救急外来を受診していただき、保険診療にて適切な処置を行います。

4. 本研究への協力について

この研究に協力するかどうかは、あなたの自由意思です。いったん同意し、同意書にサインした場合でもいつでも撤回することが出来ます。協力しなかったことにより不利益を受ける事はいっさいありません。この研究への参加、不参加にかかわらず、あなたと私共との関係に何の障害も生じません。

5. 個人情報の保護について

この研究の結果は論文として発表されたり、学会で報告される場合がありますが、あなたの氏名・イニシャルなど個人が特定できるものは公表いたしません。検査の結果や、臨床データは個人が特定できないように、別に番号をふって処理いたします。また、あなたの個人情報を外部の機関等に提供することはありません。

6. 緊急時の連絡先

同意を撤回したい場合、疑問がある場合、具合が悪くなった場合にはどうぞ御遠慮なくお申し出下さい。不具合解決のために、出来る限りの協力をさせていただきます。

連絡先：〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8

東京慈恵会医科大学 ME 研究室 TEL：03-3433-1111 内線
2336-8

担当：三村秀毅，古幡 博

個人情報の開示等の請求，苦情および問い合わせ先は，上記連絡先の他次の通りです。

附属病院個人情報保護相談窓口 附属病院本院：03-5400-1272

午前9時～午後5時／休診日を除く

同意書

東京慈恵会医科大学附属病院長 殿

研究名：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—

この度私は標記研究について担当医師より以下の内容について充分説明を受け納得しましたので、研究に協力することに同意します。

1. 本研究の課題と目的
2. 本研究の方法
3. 予想される有害事象と不具合発生時の対策
4. 同意した後でも随時撤回可能なこと
本研究に参加しなくても、不利益を受けないこと
5. 個人情報の保護について
6. 緊急連絡先

説明担当医師名

平成 年 月 日

氏名

印

住所

電話番号

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

研究実施計画書

I. 研究の経緯・背景

脳血管障害は本邦死因の第三位であり、そのうち脳梗塞は約6～7割を占める。その障害は麻痺、言語障害、意識障害など、社会生活を営む上で非常に重篤な機能障害を招くことが問題となっている。こういった後遺症をできるだけ減少させるためには、早期発見、早期治療が重要であり、欧米では血栓溶解剤の投与がまず第一選択の治療となる。本邦でも本年10月に血栓溶解剤 (t-PA:tissue-plasminogen Activator:Alteplase) が承認され、超急性期の血栓溶解療法に注目が集まっている。

この超急性期の血栓溶解療法に超音波を併用することにより、その効果を増強させることが種々の報告にて明らかになってきている。

Alexandrov らが 2004 年に New England Journal に報告した研究¹⁾では、126 例の内半分の 63 例は従来どおりの t-PA を静注する方法を、残りの 63 例は t-PA の静注と同時に経頭蓋超音波ドプラ法(transcranial Doppler method:TCD²⁾)でモニタリングをする方法を取り、完全な再開通あるいは劇的に臨床症状が改善した率が、前者は 30%、後者は 49%と TCD を併用した群の方が有意に上昇していた。この研究では診断用の周波数 2MHz の超音波が使用されていたが、一方、1MHz 以下の低周波の超音波では診断用超音波より溶解効果が高いと、in vitro や in vivo 動物実験で証明されている。この低周波(300kHz バースト波)超音波を併用した臨床試験は 2005 年に Duffertshofer らが Stroke に報告³⁾しているが、その結果は 14 例中 13 例に出血を認め、その内 4 例は梗塞外の領域の出血でその内 1 例は死亡というものであり、この試験は途中で中止となった。この出血の原因については、新たな音響学的な問題や血管の病的・加齢化に伴う脆弱性などの問題などが考えられた。

Ishibashi ら⁴⁾は、500kHz 連続波を用い、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。そこで、我々は経頭蓋カラードプラ断層法(transcranial color flow imaging:TC-CFI)用の 2MHz の超音波と治療用の 500kHz 連続波を同一プローブで切り替えて使用できる経頭蓋超音波脳血栓溶解装置(transcranial targeting low frequency ultrasonic thrombolysis:TCT-LoFUT)を開発し、既にこの装置の音響学的および医学生物学的安全性を確認し、更に Duffertshofer らの報告から新たに分かった問題点を加味し、臨床応用に向けて準備をしているところである。

TCT-LoFUT システムを臨床応用するに先立ち、実際の臨床の場面で診断用装置として承認されている TC-CFI 部分のみを用いて血栓による血管閉塞部位を正確に確認できることが重要であり、また超急性期の血栓溶解療法を含めた各治療や時間的経過を TC-CFI にてモニターした脳血流がどう捕捉し得るのかを評価する必要がある。すなわち、TCT-LoFUT システムの診断・監視能力のみを本臨床研究でまず評価し、同システムによる治療用 500kHz は使用しない。すなわち、治療部をはずし、プローブも通常用いられる診断用プローブで監視のみを行う(図 1-a, b 参照)