

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に関する研究

平成 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 古幡 博

平成19(2007)年 3月

目 次

I. 総括研究報告	1
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	29
1. 統合化システム全体系の音響生物学的評価 古幡 博	31
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. 経頭蓋超音波血栓溶解療法の安全性の検討 井上 聖啓	54
4. 経頭蓋超音波血栓溶解療法に関する臨床研究 峰松 一夫	68
5. 脳血管障害モデル動物における音響学的安全性の神経病理学的検討 福田 隆浩	74
6. 超音波を利用した脳血管障害の治療における微小気泡の制御： 連続波・バースト波における実効的メカニカルインデックスの検討 梅村 晋一郎	81
7. 超音波治療システム取り纏め及び、Brain Virtual Sonography ターゲティング 技術の評価研究 窪田 純	87
8. 超音波治療用振動子アレイ、固定具及び冷却機構の研究 荻原 誠	99
9. 超音波を利用した脳動脈瘤の治療における超音波血液凝固法の検討 川畑 健一	109
10. 超音波を利用した脳血管障害の治療における微小気泡の制御及び 頭蓋内超音波信号検出感度向上の検討 東 隆	116
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	133
IV . 研究成果の刊行物・別刷	137

I. 総括研究報告

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）研究室教授

A. 研究目的

研究要旨

本研究開発のゴールは脳血管障害患者の頭部 CT/MRI 画像を経頭蓋超音波(US)像に画像統合した BVS(Brain Virtual Sonography)システムを開発し、この BVS ガイド下に経頭蓋的に低周波超音波を発射する仕組みを製作し、急性虚血性脳梗塞患者には血栓溶解剤を併用した経頭蓋超音波脳血栓溶解法を施し、未破裂動脈瘤患者にはカテーテルによって瘤内に超音波高吸収発熱素材を注入し、経頭蓋超音波動脈瘤塞栓法を実現し、その臨床研究を行うことである。本年度は経頭蓋脳血栓溶解法に係わる臨床失敗治験報告がドイツから出されたため、その計画変更して原因究明を音響学的に実施した。そのうえ、本研究開発の US 条件は安全かつ有効であること、さらに病的動脈に対しても神経病理学的に安全なことを明らかにした。一方高齢者における頭部超音波像の検出率の悪さを補う新技術として取り組んできた BVS システムの精度向上と使用環境、データ保存体制を整え、倫理委員会の承認を得て、患者による基礎検討も可能な状態にした。また、急性虚血性脳卒中に対する脳血栓溶解は、今日 rt-PA が国内承認されたことによって適用可能となっているため、超急性期血栓溶解に関する臨床成績を蓄積し、間近に迫る臨床研究開始の際の比較用基礎データとして活用できるようにした。

以上、3年間の2年目を終了し、本プロジェクトは所期の目的を達成しつつある。特に経頭蓋超音波脳血栓溶解法については、次年度の大型動物による最終的な安全性、有効性の成績を積み、倫理委員会の承認を経て臨床研究開始を迎えられる段階に至っている。

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
井上 聖啓	東京慈恵会医科大学 神経内科教授
遠藤 怜子	東京慈恵会医科大学 医用エンジニアリング 研究室助手
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 医用超音波工学教授

窪田 純	(株)日立メディコ 応用機器開発室 主管技師
荻原 誠	(株)日立メディコ 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 主任研究員
東 隆	(株)日立製作所 中央研究所研究員

本邦死因第三位、要介護老人の四割を占める脳血管障害の診断・解析と低侵襲超音波治療との統合化システム開発を本研究開発の目的としている。すなわち、頭部 CT・MRI と超音波 (US) 画像を一体化した Brain Virtual Sonography (BVS) 誘導下に急性脳梗塞発症患者には、血栓溶解剤併用経頭蓋超音波脳血栓法、また脳出血には予防的な経頭蓋超音波脳動脈瘤塞栓法という低侵襲治療技術開発を行い、その臨床実現を目標としている。なお、この開発システムは Brain Attack Total Treatment (BATT) システムと称している。この BATT システムは、画像処理を中心とする BVS システム部と急性脳梗塞患者の超急性期治療としての経頭蓋超音波脳血栓溶解部と脳出血発症前の未破裂動脈瘤の予防的治療としての経頭蓋超音波動脈瘤塞栓部の三部より構成されるものである。(図 1、2 参照)

本年度も、各部それぞれの進展を目指し、次の成果目標 (A1~A3) に向けて研究が行われた。

A1. BVS の精度向上と臨床体制の整備

1) 頭部 CT・MRI と超音波 (US) との画像統合精度向上

健常人による検証を行う必要がある。

2) MRI 撮像下に使用可能な US プロープの開発

MIR コンパチブルな US プロープは、経頭蓋超音波画像が描出困難な時に、US 画像に対応する MRI 像を参照しながら、治療用の US ビームを発射しなければならないため、MRI ガントリー内で使用しても MRI 画像に歪みを生じさせない US プロープを開発する必要がある。

3) 頭部固定具の操作性の向上

最長 60 分に及ぶ連続的な治療用 US ビー

ムを標的部位に曝露する必要がある。安定かつ正確に US 曝露を行うためには治療する者が手で保持し続けることは困難であるので、救急室でも容易に扱えるような操作性の良い US プロープを患者頭部に圧着し続け得る固定具が必要である。昨年度の持具に改善・改良を加えて実用性を高める。

4) Graphic User Interface (GUI) の改良
治療用の操作画面は BVS による MRI 像 (CT 像) と US 像と共に、治療時の US 条件や治療の時間経過を表示し続ける必要があるため、臨床家にとって使い易い GUI を製作しなければならない。

5) BVS 模擬実験体制の整備

BVS を開発導入する背景には、元々日本人の側頭骨が厚く、TC-CFI 画像描出率が低いという一面があった。それ故、臨床的には経頭蓋超音波治療の適用率の低さに対応することが必要である。本年度も TC-CFI の検出率を継続調査すると共に、描出できた場合の診断能力を検討する。また患者 CT、MR データを BVS として活用可能にするため、患者画像データの保管体制を整え、BVS データ処理室で活用可能とする。

A2. 低周波経頭蓋超音波脳血栓溶解法の安全性と有効性の再検討

本年度は研究計画を変更し、低周波経頭蓋超音波法の安全性を主眼とした研究を実施することとした。理由はドイツにおける臨床治験 (TRUMBI Trial Phase II) が我々の US 周波数 500kHz に近い、300kHz を使用しており、その結果血流再開通率を向上させず逆にその副作用としての出血が 90% を超え、しかも、梗塞領域外での座滅や SAH を伴い死亡例が一例出たという成績であったからである。(図 3)

また、一般的に低周波数帯の US は単純

に危険であるとの認識が広まりつつある中で、次の様な実験的、具体的なデータを示して、その原因を究明し、我々の US 条件の安全性と有効性を再度顕在化させる必要にせまられていたからである。

1) 頭蓋内音場状態の再検証

ヒト頭蓋骨を通過した低周波 US の挙動と US 条件の関係を明らかにし、頭蓋内における多重反射の発生、キャビテーション発生確率の上昇可能性、そしてキャビテーション閾値を示す必要がある。

2) ラット頭蓋内とヒト頭蓋内の音響的同等性の検討

ラット脳における低周波 US 実験が、ヒト脳への US 曝露の安全性を担保するには、両者の音響学的同等性を示す必要がある。この Acoustic Equality を理論ばかりでなく、実験的にも、その条件を明示しなければならない。

3) US 条件による細胞引裂き協力の相異と新たなメカニカルインデックス mMI の提示

強い超音波のもたらす負圧は細胞膜を引き裂くので、診断用超音波装置の場合にはメカニカル・インデックス MI を約 1.9 以下に FDA では規定されている。しかし、この MI は 1 パルス波形に対し定義されるもので、バースト波にはそのまま適用できないのではないかと考えられる。この点を数値によって明らかにすると共に、実効的な MI としてバースト波でも使用可能な新たなメカニカルインデックス mMI を提案する必要がある。

4) 病的血管に対する低周波 US の安全条件の検討

ドイツでの治療における副作用の増大は、脳梗塞、発症患者の背景因子として脳動脈硬化の亢進が疑われる。それ故、脳卒中易発症高血圧自然発生ラット (Spontaneous Hypertension Rat/ Stroke

prone SHR/SP) を用いて、経頭蓋的 US 曝露を TUMBI Trial 条件及び我々の連続波 500kHz 条件の音響強度を変化させた実験を行い、臨床適用の安全限界を検証する必要がある。

5) US 併用血栓溶解の最小有効音響強度の探索

安全条件を満たしながらも、血栓溶解効果を発揮し得る US 音響条件を詳らかにした報告はない。in vitro 実験で rt-PA の血栓溶解効果を増高させしめる最小 US 音強度を探索し、臨床適用の可能性を再検討する。

A3. 経頭蓋超音波脳動脈瘤塞栓法

未破裂動脈瘤に対する予防的治療法としては、コイル等の塞栓術が施され、極めて良好な成績を上げている。しかし、コイルは瘤内を完全充填するのではなく、vulnerable な場合には危険なしとしない術式である。これに対し、完全充填の新手法として、超音波高吸収剤を瘤内に注入し、経頭蓋的 US 曝露によって、その瘤内注入剤を急速に固化させる技術開発を行っている。本年度はその素材の温度上昇について生体組織ファントムを用い、その有効性を検討する。(なお、本塞栓法の 3 年後の到達目標は動物実験による有効性確認を以って完了としている)

以上、BATT システム 3 部分について目標を示したが、臨床研究としては、急性虚血性脳卒中 (急性脳梗塞) に対する超急性期治療に用いる、BVS 誘導化経頭蓋超音波脳血栓溶解法について、実施することになっている。そのため、臨床研究の開始条件である倫理委員会の承諾を得るべく、必要とされる前臨床試験を 18 年度中に達成し、大型動物 (霊長類) による検討のみを次年度に行い得る状態とする。

なお、本報告では、A1 に対応し、方法は B1、結果は C1、考察は D1 の様に対応させている。A2、A3 についても同様の構成となっている。

B. 研究方法

B1. BVS の精度向上と臨床体制の整備に関する方法

BVS の原理を図 4 に示した。基本的な考え方は経頭蓋カラードプラ断層法 (TC-CFI) で描出する超音波断面に一致する CT や MRI 像 (断面像) を常に US 画像と共に表示し、仮りに TC-CFI 像が描出されていなくとも治療用の経頭蓋 US ビームを、標的部位に正確に曝露することのできるシステムとするものである。そのため、CT 又は MRI 三次元立体像を構築する技術と、任意の US 断面に一致する断面像表示技術と、各 CT、MRI、US を連結する基準座標系へ写像させるための US プローブ及び患者位置 (CT や MRI を撮影した時の患者の位置) を一致させる dual sensor 技術を基本要素技術とするものである。なお、図 4 右下段には、高齢者における TC-CFI の検出率の結果を示したが、高齢者における US 画像検出率が平均 60 数%である。この事実によつて、CT や MRI の画像だけで描出された塞栓部 (動脈瘤部) でも、その画像に従った治療用ビームを発射可能とし、高齢患者全員への適用を目差すものである。

1) 精度向上の方法

臨床使用時の BVS 精度を向上させるため、次の二つの改良を本年度は加えた。

(1) dual sensor 法の導入

US プローブに磁気センサを装着するだけでなく、患者の動きに CT MRT3 次元立体像も対応させるため、患者の額部に sensor を貼ることにした。

(2) US プローブに対応した MRI マーカの

考案

MRI 用の市販マーカは数 cm の長さで 5mm 強の幅があるため、US プローブの基準と合せることが困難であったので、US プローブに固有のキャップをうけ、そのキャップの中央に 5×5×5 mm の立方体の凹部を設けた。一方患者額にはその受け口となる凸形の立方体を貼り (図 5)、その立法体の内部に MRI 造影剤を封入した。これにより MRI 撮影時の基準マーカとなると同時に、US プローブとの精密な位置関係を決定可能とするものである。

上記の工夫をした状態で、100×100×100 mm のファントムを用い、CT 撮影による立体像からの断面像と US 像との比較を行い、そのずれを測定した。

一方健常成人 5 例において MRI 撮影を行い、その Dicom データを BVS 実験室 (後述) に運び、同実験室において同一個体の US 画像を描出し、MRA 上で指定される中大脳動脈 (MCA) の位置での血流ドプラ検出の有無あるいはその程度を以って、US 像と MRA 像の不一致の程度 (位置のずれ) を以って、精度評価を行った。

2) MRI 対応 US プローブの製作

US プローブは余り金属を用いていないので、その MRI 画像の影響をえず、健常例で確した。その歪の程度を改善するため、US 振動子を固定する保持具 (US プローブ内) の素材、形状を変更して再び健常例による頭部像を撮影し、US プローブのない場合の MRI 像と比較検討した。

3) 頭部固定具操作性向上の方法

US プローブを患者頭部に長時間安定に固定し続けるため、プローブ保持部に 6 自由度を持たせ、患者頭部を凹曲面の枕形土台にそれを取り付ける形を基本形として、関節部に対する種々の改良を加えた (図 6)。その改善の良悪を

① 患者頭部を定位置においてから、

MCA 描出までの時間

- ② MCA を描出する時のプローブ保持部の操作し易さ
- ③ 60 分間の安定性 (15 分間隔で標的血管 (MCA) の描出状態を血流速度を検証)

等の評価項目について、ボランティア 5 名以上、男女混在、頭部サイズ (大小) の異なるものなどに適用して評価した。また操作者の印象と共に、ボランティアの印象意見を聴取した。

改良・試作を 3 回行い、その都度、上述のボランティア評価を行った。

4) Graphic User Interface (GUI) 設計・試作

BVS システムを用いた経頭蓋 US 脳血栓溶解法を実際に使用する際には、臨床医が使い易いものでなければならないので、次の項目を満足する GUI のソフト開発を行った。

- ① BVS のための MRI 像 (または CT 像) と US 像とを並べて表示
- ② 治療用の US ビームの方向を MRI 像 US 像上に重量する形で表示
- ③ 治療 US ビームの音響強度、周波数などの諸条件を表示
- ④ 治療プロセスの経時的な進行状態 (たとえば、US 発射から何分も経過し、現在発射状態か休止状態かが分る) の持続的表示
- ⑤ 治療用 US ビームを発射していることを知らせるブザー音の発音機能
- ⑥ 患者頭部三次元模擬像を用いた MRI (又は CT)、US 像の断面位置表示

この GUI 画像を治療部に搭載し、臨床医等の印象評価を経て改良した。

5) BVS 模擬実験体制の整備の方法 倫理委員会での承認後、臨床研究は放射

線科 (福田教授) の協力を得て次の画像データを得ることとした。

脳卒中患者で入院し、CT MRI 像を撮影した場合、その各画像データを Dicom の形で出力してもらい、これを BVS 実験室内の BVS 処理システムに蓄積できる体制とした。個人情報保護の観点から、この管理に注意し、データ自体は専用保管室に格納した。

一方 BVS システムを必要とする背景となった TC-CFI の高齢者検出率の低さを継続的に評価するため脳梗塞患者についての TC-CFI による臨床測定を継続的に行った。

B2. 低周波経頭蓋超音波脳血栓溶解法の安全性と有効性の実験方法

低周波経頭蓋超音波脳血栓溶解法 (Transcranial Targeting Low Frequency Ultrasonic Thrombolysis: TCT-LoFUT) の安全性と有効性を再検証するため、臨床治験失敗事例の US 条件を含め、動物実験及び in-vitro 実験で次の様に行った (図 7)。

1) 頭蓋内音場状態の再検証実験方法
経頭蓋的に低周波 300kHz の US を曝露した時の、頭蓋内音場状態をシュリーレン法で測定した。用いる頭蓋骨は水平断で 30 mm 幅にスライスしたものをを用いた。US プロブとしては TRUMBI Trial に供した Walnut 社製の 30φ プロブを用いた。さらに、水中に微小気泡を発生させる US 条件を、300kHz、500kHz を用いて、それぞれのバースト波の条件を変えて調べた。バースト波としては duty cycle 50%~1% まで変化させることによって Isppa は上昇するが、Ispta は一定の条件で微小気泡 (空泡) キャビテーションの発生、成長することを確認した。duty cycle をある Ispta の閾値として記録し、順次 Ispta

を変えて閾値と duty cycle の関係を求めた。発生した微小(キャビテーション)の存在は高周波 US 検出器及び診断用 B モードで確認した。

2) 経頭蓋内音場状態の再検証

ヒトとラットの頭蓋内音場状態を一致させるため、頭蓋内の音場をシュリーレン法とハイドロホンによる音響強度測定法とでまず測定した。特に TRUMBI Trial の US 条件即ち

- (a) キャリア周波数：300kHz
- (b) パースト波幅：0.5ms
- (c) 繰り返し周波数：100Hz
- (d) 音響強度：0.7W/cm² spta
- (e) ビーム口径：28~30 mm

を満足する駆動電力系を用意し、TRUMBI Trial で用いたプローブ4本の内の1本そのものを用いた。実験はヒト頭蓋骨の水平面のスライス(幅 30 mm)を用い、US 発射を側頭骨から行い、シュリーレン法でビーム方向、反射状態を観察した。

他方、ラット頭蓋骨の垂直面スライスを用意し、これに上述の条件と我々の US 条件

- (a) キャリア周波数：500kHz
- (b) 波形：連続波
- (c) 音響強度：0.7W/cm² (spta)

の両条件での音場分布をハイドロホンによる音響強度測定で実施した。

なお、300kHz ラット用のプローブを製作し、ビーム径は 5 mm とし、電気的条件は上述の TRUMBI Trial の条件と同一にした。

3) US 条件による引裂き張力の相異の数値計算法と新たなメカニカルインデックス mMI の提案

MI はパルス波形に対し定義されたものである。ここでは微小気泡の発生を支配する負圧のもたらず細胞切裂き張力である。この 1 パルスが連続するパースト波の場

合では、負圧の連続が空泡をより発生し易くなる。

4) 病的血管における US 安全条件の病理学的評価

TRUMBI Trial の臨床不具合成績の原因として、上述の様な純粋に音響学的理由の他に、脳梗塞発症患者に多く見られる脳動脈硬化症のような血管性状の悪化状態、いわば病的血管状態が原因とも考えられた。それ故、動物モデルを用いて超音波の有害性を調査実験することとした。脳動脈硬化亢進状態の動物としては脳卒中易発症高血圧自然発症ラット Spontaneous Hypertension Rat / Stroke prone (SHR/SP) を用いた。SHR/SP は脳卒中易発症動物として広く使われているものである。脳卒中発症率は 8 週以降高いとされるが、高齢である患者例が sonothrombolysis 適用率の高いことも考慮して、20-25 週令、SHR/SP は総数 238 匹のものを用いた。

適用した超音波条件は 0-1.5W/cm² の連続波 500kHz と、TRUMBI Trial の条件に近い 2 条件の、300kHz パースト波 (BW) (繰り返し周波数 100Hz、duty cycle 5% (パルス幅 (PD) 0.5ms)) で、照射音響強度 (Ispta) 1.4W/cm² と 7W/cm² を用いた。

麻酔科で経頭蓋的に剃毛後超音波プローブ直径 5mm をおき、60 分間曝露した。その後 24 時間後に開頭し、還流固定したものを摘出し神経病理学的な観点から組織病理学的所見及び免疫科学的所見を求めた。

5) 血栓溶解効果における加速化に関する検討

経頭蓋的な超音波血栓溶解法は正常脳組織あるいは虚血脳組織に対する安全性の観点から超音波曝露時間を極力短くするため血栓溶解効果時間の短縮化が望まれている。ここではパーフロプロパン

を封入したナノサイズ (nm) のバブルリポゾームを併用した場合の超音波血栓溶解効果を検討した。超音波条件は本開発で主力としている 500kHz 連続波を用い、約 1 分間の超音波曝露を行った。この長短時間での有効性を血栓の重量減少率で評価した。血栓としてはウシフィブリン塊を用い、t-PA 単独群と t-PA+US 群、t-PA+US+バブルリポゾーム群とで比較した。

B3. 臨床応用への基礎的検討

血栓溶解剤 rt-PA が国内承認され約 1 年が経過した。この間全国で数多くの臨床適応がされ良好な成績を収めつつある。本研究開発の目的の一つ経頭蓋超音波血栓溶解療法はこの rt-PA 投与時に併用する技術である。そのため開発技術を臨床適用するためには然るべき rt-PA 投与経験を有しそれまでのその rt-PA 適用成績と rt-PA に併用する本技術の有用性を比較しなければならないこととなる。そのため国立循環器病センターにおいて rt-PA 適用に関する豊富な経験を積み上げ本超音波治療法の適用に向けた事前の準備を積み上げた。また一方 rt-PA 投与による脳血流再開通療法は救命救急部における主要な任務になりつつある。しかしその治療過程において本超音波技術をどのように組み入れれば円滑な救急体制が組み立てられるのかが必ずしも明瞭ではない。ここでは将来の臨床適用に資する次の検討を行った。

1) 急性脳梗塞患者に対する rt-PA 投与臨床研究

国立循環器病センターでは急性脳梗塞患者を受け入れ、3 時間以内の治療 therapeutic window であれば rt-PA 投与、然るべき投与ガイドラインに沿って臨床研究を重ねている。ここでは臨床研究さ

れた 50 例についての来院時 NIHSS 評価及び 3 カ月後の MRS 評価により rt-PA 投与による神経学的転帰の状態を検討した。

2) 超音波法を組み入れた救急医療体制の検討

発症 3 時間以内に救急室に運び込まれ従来の CT, MRI 評価に加え超音波法を適用する場合の治療プロセスを検討した。検討に際しては米国ヒューストンにおける救急体制及びスペインバルセロナに対する救急診療体制を参考に我国の体制に合った急性脳梗塞患者にたいする救急体制を机上で組み立てた。特にバルセロナの体制についてはそのデルヘブロン病院の SCU の Molina 教授の招聘講演及び討論、また慈恵医大より同病院へ 3 ヶ月派遣され訓練を受けた神経内科医の意見を参考にした。

B4. 経頭蓋超音波脳動脈瘤塞栓法の基礎的検討

脳出血を予防する目的で未破裂動脈瘤内に超音波吸収高分子材料を注入し、同部位に経頭蓋的に超音波照射を行い、動脈瘤内を凝固固定するための基礎検討を行った。特に超音波吸収材料としてマイクロバブル発生のためのナノ粒子前駆体を用い、これをファントム内に封入し、外部から超音波を照射することによってナノ粒子前駆体の存在部位に限定した温度上昇が得られるかどうかを検討した。このナノ粒子前駆体は発熱すると共にマイクロバブル化しこれに超音波を照射することで更に温度上昇を招くことと期待される。ここではファントム実験においてナノ粒子前駆体の存在のみが特異的に温度上昇することを検討した。

C. 研究結果

C1. BVS の精度向上と臨床体制の整備結

果

BVS システムの精度向上に関するファントム実験の結果を図 8 に示す。この実験はファントム内にテグス線を引き CT 像を元に超音波像を捕らえて $\pm 10\text{cm}$ 範囲内の結果を求めたものである。図より明らかなごとく平均的な誤差は平均 $\pm 0.8\text{mm}$ であるが場所によっては最大 3mm の誤差を招くことがあることが明らかになった。一方、dual sensor を用い、実際のボランティアによる BVS 使用結果を図 9 に示す。図には TCT-LoFUT における Graphic User Interface (GUI) 画面内に左から超音波断層像、ドプラソノグラム像、MPR (Multi Planar Reformat) を表示してある。MPR は MRI 像を取り込んだ後三次元化の後超音波断層面に対応する切断面を三次元 MRI 像から切り出したものである。すなわち両者は同一断面であり、仮に超音波像が検出されない患者においても MPR のガイド下に超音波を発射することが可能である。5 名のボランティアによる MRI の再合成とその超音波像の比較を試みたが現状では十分な精度が見られず TC-CFI 像中の血管部位を MRA の断面像と十分に一致させることは出来なかった。

頭部固定具については方法の中の図 6 に示した。我々は多数のボランティアによって固定時の安定性、患者の苦痛、15 分から 60 分の再現性を TC-CFI 像を元に検討した。しかし、実際の患者の急性脳梗塞発症時の病状などに適合できると判定できるような固定具には更に改良の余地があることが明らかとなった。特に 1 度プローブを外し再び同一部位に固定することはなかなか難しいものがあった。ベッドサイドに装置と共に運搬しどのようなベッドでも使用可能な固定具には未だ至っていない。

しかしながらこのような BVS システムの

臨床的有用性を検討するには然るべき模擬実験室が必要であった。図 10a, b に示すように BVS 実験室 (患者の代わりに協力してもらうボランティア実験室) と CT/MRI 像を Dicom で取り込みその図と画像合成を行う脳卒中診断解析治療統合化実験室を整備した。上述のファントム実験の一部及び頭部固定具の検討更に BVS システムの処理等はこの実験室を用いて行った。

なお、脳卒中患者における TC-CFI 像の測定成績を図 11 に示す。脳卒中発症率の高い高齢者においては TC-CFI の検出率が低く平均 60 数%に留まっている。特に高齢女性においては検出率が低く、TC-CFI 画像誘導下に治療用ビームを発射することは極めて困難な状態と考えられる。それ故にこそ、本開発による BVS システムの必要性が益々明らかとなる。

C2. 低周波経頭蓋超音波脳血栓溶解法の安全性と有効性の実験結果

1) 音響学的安全性

低周波超音波による音響学的安全性については、TRUMBI Trial の結果 (93% の出血率) の原因として音響学的課題と医学生物学的な課題が存在したと考えられる。図 12 に音響学的原因に関する実験結果をまとめた。すなわち左上の図は TRUMBI Trial で用いた超音波プローブの構成図で直径 30mm で振動子 4 個をダイヤモンド状に配しその 2 組をペアにして標的部に向け 0.5ms 刻みで順次照射し合計 2.0ms の曝露を行った状態を示したものである。上段中央にはそのうちの一本のビームが形成する頭蓋内の音場状態をシュリーレン法で示したものである。すなわち頭蓋内では多重反射を生じビーム方向とは異なる部位に強力な超音波の存在のしうることを示したものである。この図は一本

のビームで発射されたものであるが二組ペアで4通りの曝露を行えば頭蓋内の音場分布が極めて複雑かつ思わぬ場所での強力音場環境が生じ得ないとも言えないことが明らかである。すなわち上段では2本のビームが多重頭蓋内で反射し前頭部で重なり合う状態を模擬しているものである。TRUMBI Trialにおける前頭部での出血(SAH)が生じたのはこのようなビーム構成となったためではないと想像された。TRUMBI Trialの音場状況での危険性は図7でも示したようにパルスは場0.5msはパルス長75cmに相当し、頭蓋内を3回以上往復することになる。これを4回繰り返すとパルス長は3mに達し、極めて強力な音波が頭蓋内を10数回以上反射することになる。その強力な音場の強さは図7に示したようにバースト波であるためピークでは $14\text{W}/\text{cm}^2$ に達しそのメカニカルインデックスは3.522になる。このメカニカルインデックスは診断用に用いるメカニカルインデックスとは異なっている。すなわち診断用に用いるMIはシングルパルスに用いるものであり、バースト波の様に振動が持続する場合には新たなMI値を設定する必要がある。数値結果を図13に示した。図13から明らかなように5-6波数以上の連続波ではMI値が約パルス波で計算されたMIの約3倍の値となる。この関係を用いてTRUMBI Trialの超音波波形に対するバースト波を計算し直し、約3.5としたものである。すなわちMI=2.0で組織内における安全限界としている診断法の制約をはるかに超えた実行的MI値となっておりTRUMBI Trialではキャビテーションが起きていたことが考えられている。同様にパルス波と連続波を比較し、そのキャビテーション発生閾値を実験的に調べた結果を図12下段左に示す。キャビテ

ーションの閾値は連続波のほうが高くパルス幅のほうが発生しやすい。TRUMBI Trialのduty cycle 5%では同図からも明である。きわめてキャビテーションの発生しやすい状態であったことが推定された。

これに加えて発生したキャビテーションバブルがどの程度持続するかという問題が生じていた。既に実験的に2ms以上のパルス幅においては発生したバブルが持続的に捕捉される危険性を報告した。TRUMBI Trialにおける1ペアの照射では0.5msと短時間であるためキャビテーションが発生しても持続することがないと考えられた。しかし4組のビームが連続し2.0msに達すれば発生したバブルは長時間持続する可能性があると考えなければならない。図下段中央には頭蓋骨反射近傍にトラップされたバブルの例を示した。頭蓋内の反射面近傍ではこのようにバブルが存在し続け繰り返し照射される超音波によってこのバブルが発熱したり圧壊機械的細胞損傷を招くことが容易に想像される。

以上の様に音響学的にはTRUMBI Trialで用いられた超音波条件は極めて危険なものであったと考えられた。本開発で用いる500kHz連続波についても同様のリスクがないとは言えない。しかし上述の実行的MIは0.36であり、頭蓋内の多重反射があっても有害事象は生じない状態にあると考えられた。

2) 医学生物学的安全性

TRUMBI trialの失敗は上述の音響学的問題以外に医学生物学的な問題も存在することも示唆された。その第一は臨床試験に先立ってラット脳梗塞モデルによる安全性を確認していたにもかかわらず、その臨床試験では極めて高率の出血事例が発生した理由がわからないことである。

その第二は急性脳梗塞患者が多く、そのような病的血管に対する超音波の有害性に対する検討が不十分だったのではないかという疑問である。

第一の疑問に対し、図 12 下段右はひとつの答えを示している。同図はラット脳内の音響強度を測定した結果である。直径 5mm のプローブから超音波を発射した場合、ラット頭蓋骨を透過した音響強度はその投入直下でも 22%に減衰し、頭部中央では 18%に減衰する。また、同時にビームは広がり、およそ 2.5 倍にビーム径は達するものとなっていた。すなわち、ラット動物実験においては頭蓋内における音響強度は投入音響強度に対しきわめて弱い音響強度になっており、その条件での生物学的評価をもってヒトの場合に適応することはできないと判断された。事実、図 12 上段中央のヒト頭蓋骨内のビーム状態は拡散することなく、入光部対側まで到達している。この結果、ラットの安全評価がヒトには適応できなかったものと音響生物学的に考えられた。

第二の病的血管に対する実験として、SHRSP を用いた実験結果を図 14 に示した。図 14 上段は皮質壊死の発生率を示し、同図下段は Hsp70 の陽性率を示す。横軸は左より非照射群, 0.5 W/cm² (500kHzCW) 照射群, 0.72W/cm² (500kHzCW) 照射群, 1.0 W/cm² (500kHzCW) 照射群, 1.5 W/cm² (500kHzCW) 照射群, そして TRUMBI [1], TRUMBI [2] となっている。TRUMBI [1] は一組のペア振動子が 0.5ms バースト波を発射した状態であり、TRUMBI [2] は 4 組のペア振動子が超音波を発射し続けた場合、すなわちパルス幅 2.0ms のバースト波を発射した状態になる。

図上段に示す皮質壊死は 1.5 W/cm² (500kHzCW) では 16.1%出現したが、TRUMBI [2] では 42%の高率な出現となっ

た。また、同図下段の Hsp70 に関しては 500kHzCW の場合、強度依存的に出現率が上昇し、さらに TRUMBI 条件では出現が増し、TRUMBI [2] では 60%を越す出現率となった。

同図にも示したとおり、500kHzCW を用いる場合には 0.5W/cm² 以下にすることが病的血管に対する安全要求と考えられた。

3) 超音波血栓溶解の加速化実験結果

ウシフィブリン塊を用い、バブルリポゾームを混入した rt-PA 溶液と超音波併用の結果を図 15 に示す。同図右の実験結果が示すように、生理水中、rt-PA 中、rt-PA +US, rt-PA+US+LB どの群にも有意差はなかったが、LB の場合のみ溶解率の増加を認めた。この結果は 1 分間の処置結果であり、極めて短時間の血栓溶解の増強がバブルリポゾームでは認められた。すなわち、rt-PA の薬物効果が認められない状態にもかかわらず、また、その超音波を併用した効果が認められないにもかかわらず、このような結果が得られたのはバブルリポゾームの持つ固有の血栓溶解加速性が超音波と併用することによって出現したものと考えられる。なお、バブルリポゾーム単独および、超音波を用いないバブルリポゾームの混合液では他の例と同様に血栓溶解の増加は見られなかった。この実験結果から、急性脳梗塞患者の血栓溶解効果の著しい短縮が認められた。

C3. 臨床応用に向けた検討結果

経頭蓋超音波脳血栓溶解療法を臨床応用するに先立って、国立循環器病センターでは通常 of 血栓溶解療法に関する臨床実績を積み上げた。その結果を図 16 に示す。すなわち、50 例の RTPA 適応疾患については、その来院時 NIHSS 平均は 13 (4-26) であり、24 時間後は 8 (0-24) と軽減した。そして、3 ヶ月後の神経学的転帰 mRS

(0-1)患者は50%になった。いわば、rt-PA 適応患者は3ヵ月後に約半数が日常生活に問題のない状態に回復したという結果であった。このような著しい改善成績は諸外国における rt-PA 治療成績が、mRS(0-1)が30%程度であるのに対し、著しい高知を示すものであった。とりわけ、経頭蓋超音波ドップラー(TCD)との併用による血流再開通率向上効果をもたらす mRS(0-1)が42%程度であるという事実と比較してもはるかに高値を示すものとなっていた。

近い将来、本開発装置を適応した場合の臨床成績と比較するに十分な rt-PA の治療成績と考えられる。

さて一方、本開発装置を実際に臨床現場に適応する際の臨床プロセスを検討した流れのコンセプトを図16に示した。すなわち、患者が3時間以内に救急室に運ばれたならば、直ちに神経学的評価を診察後、超音波にて血流状態を観察し、その状態をある程度判定する。引き続いて、CT, MRI 撮影を行うが、患者に CT, MRI 撮像可能なマーカーを貼付する。DicomにてこれをBVSシステムに装填(あるいは転送)する。そして、rt-PA投与と同時に rt-PA 投与と同時に超音波脳血栓溶解療法をBVS化に開始する。60分間からさらにその後の血流再開状態を経頭蓋超音波法でモニターし続ける。このような超音波による実時間的観察と治療を救急プロセスに組み入れることが考えられた。現状の救急体制の中で急性脳梗塞治療のためのこれほど積極的な超音波技術の適応は幾つかの問題を提起する可能性があった。しかしながら図17のコンセプトはヒューストンやバルセロナで現在行われている TCD 併用血栓溶解療法のプロセスにほぼ一致したものである。彼らの用いる TCD の代わりに本開発装置を用いれば

そのまま図16のような体制になるものである。そのような考え方で図16を提示した。極めて現実的な背景のもと図いた概念図と考えている。

C4. 経頭蓋超音波脳動脈瘤塞栓法の基礎的検討結果

超音波高吸収剤に対し、超音波曝露することによって、生体内で空間的に特定部位を凝固させるための、基礎検討をナノ粒子前駆体を用いて行った。ファントム内にナノ粒子前駆体を注入し、外部より超音波を加えた時のナノ粒子封入領域の温度上昇結果を図18に示す。ファントム内の局所において限局的に温度が上昇し、図から明らかのようにその上昇温度は14℃程度であった。また、その最大値に到達するまでの時間はわずかに60秒程度であり、極めて、短時間に局所の温度上昇を招き、周囲の高分子系を凝固させる能力があることが示された。ただしナノ前駆体と共に封入される温度感受性高分子については現在様々な材料を試し、使用しており、生体適合性の高い、材料物質を探索中である。

D. 考察

今年度の研究成果を踏まえ、BATTシステムとしての臨床適用にいたる道程の達成度の観点から考察を以下に加える。

D1. BVSの精度向上と臨床体制の整備に関する考察

BVSシステムとその精度についてBATTシステムは経頭蓋超音波断層像を基礎にするばかりでなく、頭部CTやMRIとの統合化を図り、超音波治療を実現するものである。日本人における経頭蓋超音波断層法の検出率は高齢者において60%程度であり(C1参照)、脳梗塞患者や、未破裂動

脈瘤患者のすべてを対象とするためには CT や MRI を組み合わせた BVS システムが必須と考えられる。BVS システムは超音波治療対象領域を三次元 CT 像や三次元 MRI 像の誘導下に行われるものである。この統合化システムの最も重要なポイントは脳血管の塞栓部に正確に超音波ビームを当てるための精度である。この精度は未破裂動脈瘤の場合も同様で、治療用超音波ビームが標的部位に正確に曝露されねば、十分な効果を挙げ得ないことになる。現在のファントム実験の成績は約±2mm 程度であったが、ボランティアを用いた実験では約 1cm 程度に減少していた。この精度の低下は患者とプローブの療法にセンサーを装填した Dual Genser 法を用いても変わらず、また、患者頭部に新たに設けた造影マーカーを設定しても変わらなかった。BVS としての精度としては未だ臨床適応に耐える確度も精度も満たしていないと考えられる。基となる CT 像や MRI 像の三次元構築自体の精度を向上させるソフトウェアの改善が必要と考えられた。

しかしながら、臨床適応への準備を確実なものとするために超音波プローブの頭部固定具も開発し、ボランティアによる検証を行った。その結果は臨床現場で使うに耐えうる機能と精度を持つてはいたが、必ずしも扱いが容易ではなく、未だに改善の余地無しとしない状態であった。今後、固定方式について、他の固定法も含めた多角的な観点から更に安定かつ再現性の高い固定具を開発する必要があると考えられた。

加えて BVS のボランティアによる実験のための BVS 実験室および CT、MRI 画像を DICOM を介する統合化実験室を整備することができた。

このような頭部 CT や MRI 画像と超音波画

像を統合する臨床シミュレーション実験室は国内に無く、今後も画像解析や DVS システムの精度向上に関する検討の場に不可欠になると考えられる。

D2. 低周波経頭蓋超音波脳血栓溶解法の安全性と有効性に関する考察

低周波超音波を用いた経頭蓋脳血栓溶解療法の臨床成績について (TRUMBI trial Phase II) 極めて高い出血率を示すとともにその再開通率の改善は従来の rt-PA 単独投与治療法とあまり変わらず低周波超音波の臨床実現に対する大きな障害となっていた。TRUMBI trial では周波数 300kHz バースト波を用いしかも直径 30mm の円形プローブを 4 個ダイヤモンド状に配し 2 個ずつ順次虚血部に向けて超音波ビームを発射するという上下径 6cm、前後径 8cm の巨大な超音波ビームを使用するものであった。また 2 個のプローブ 1 セットとする超音波は繰り返し周波数 100Hz パルス幅 0.5ms、Duty cycle 5%、音響強度 $I_{spta} 0.7W/cm^2$ であった。これを患者の側から見直すと 4 セットの超音波照射によってパルス幅 2.0ms、同パルス長 300cm、音響強度 $I_{sppa} 14W/cm^2$ であって、頭蓋内では $14W/cm^2$ の強い超音波が約 15 回 (頭蓋径 20cm とし) 反射を繰り返す状態となっていた。このような音響条件は本開発における連続波の最大音響強度 $I_{spta} = I_{sppa} = 0.72W/cm^2$ とは極めて異なる条件と考えられた。両者の違いすなわち音響学的相違及び生物学的相違を明らかにしその安全性に関する検討を本研究では行った。この研究成果について考察する。

1) 音響学的安全性に関する考察

超音波の実験から図 12 に注釈的に示し、音響学的条件設定に対し TRUMBI trial と本開発の両条件の差異を明らかにするも

のである。すなわち超音波の生体作用は温熱作用を示す TI と機械的作用を示す MI で判定される。低周波超音波に対して TI は音響強度 I_{spta} が数 $10\text{W}/\text{cm}^2$ 程度であっても TI は 1 以下である。すなわち体内での温度上昇は 1°C 以下であった。それゆえ温熱効果をもたらす副作用は考えにくい。低周波超音波による生体への副作用はほとんど機械的作用すなわち MI によって判定されると考えられる。その際 MI は診断装置に対して用いられるシングルパルスに対して用いられる定義でありバースト波や連続波の様に波数が 1 ではなく連続する場合は適用できない性質があった。この様な波数の続く超音波に対し本研究分担研究者梅村は新たな機械的作用指標 mMI を定義した。それによればシングルパルスの MI に対し、波数が続く場合は約 3 倍の機械的指数になることを理論的に明らかにした(図 13)。未だ理論的ではあるがこの考えを適用すると TRUMBI trial の実効的 MI すなわち mMI は約 3.52 となった。これに対し本開発の超音波条件 500kHz , 連続波 $I_{spta}0.72\text{W}/\text{cm}^2$, では mMI は 0.624 となる。この計算は頭蓋骨における超音波強度の減衰を考慮していない値であるが、明らかに水中でのキャビテーション発生条件 $MI=1.0$ 及び生体内での発生条件 $MI=2.0$ よりも TRUMBI trial の条件は高くキャビテーションを発生させる条件になっていたものと考えられる。このことは水中におけるキャビテーション発生条件のバースト波に関する実験結果、図 12 左下においても明らかでその閾値以下に我々の条件は存在している。しかし TRUMBI trial の条件は極めて危険な状態にあると言わねばならない。加えてキャビテーションの持続性という意味でも TRUMBI trial では危険であった。キャビテーションの発生する条件であっても

パルス幅 1.0ms 以下であればキャビテーションによるバブルは持続しない。ところが TRUMBI trial ではパルス幅が 2.0ms に達しており、発生したキャビテーションバブルが長時間保持されそのバブルによる細胞破壊などが誘発され思わぬ大出血を招く危険が存在していた。これが TRUMBI trial におけるくも膜下出血や脳挫傷の様な損傷の大きな音響学的原因と考えられた。本開発条件ではパルス幅こそ無限に長いこととなるが元々キャビテーションを発生する条件に至っていないためバブルの持続性は問題にならないと考える。

また、ただし TRUMBI trial の条件についてはその臨床試験に入る前の動物実験において安全性が確認されていた。なぜ上述の音響条件でありながら動物実験において安全性が担保されたか明らかではないが次のように考えることができる。ラット脳の半球に超音波を当てようとするとプローブ径 5mm の振動子が適当と考えられる。しかしその様な小さな超音波ビームでは図 12 右下の様にビームは広がり頭蓋内中央の音響強度は投入音響強度の約 $1/20$ に減弱してしまう。そのため小動物を用いた安全性評価では適切な安全性の評価が行えないこととなった。図 12 右上のようなビームの拡散のない条件を達成しなければ本来の動物実験による安全性評価という意義を失ってしまうことになる。この点については十分考慮しなければならないものと考えられる。

以上低周波超音波の経頭蓋的照射に対する音響学的安全性に関しその MI 及びキャビテーションバブルの持続を中心に考察した。我々の実験結果は本開発装置の安全性を音響学的に示すのに充分であったと考える。

2) 医学生物学的安全性の考察

TRUMBI trial における副作用の増高の原因として低周波超音波を適用した患者のリスクに関する問題があると考えられる。すなわち脳梗塞発症患者の多くは元々脳動脈硬化が亢進している場合が少なくない。そのような脳動脈硬化症の亢進している血管に対する超音波の危険性の高いことを本実験結果図 14 で示した。すなわちこの実験結果は病的血管状態を呈する SHR/SP の結果であるが Wistar rat ではどの超音波条件でも図 14 のような副作用結果を示すことはなかった。まず皮質壊死については TRUMBI trial 条件 2 について 40% 近い発症率を示した。これは上述の音響学的条件に対し SHR/SP の脳血管型が極めて脆弱であることを示している。特に TRUMBI trial 条件 1 では皮質壊死が全く生じなかったのはそのパルス時間が 0.5ms 短くキャビテーションが発生してもその持続時間が短いことによって大きな障害にならなかったものと考えられる。この TRUMBI 条件の 1 と 2 の違いはパルス時間に起因する障害でバースト波における危険回避の条件設定が極めて重要であることを示すものである。しかも TRUMBI 条件 1 では $spta$ が TRUMBI 条件 2 の $lspta$ より高いにもかかわらず皮質壊死の生じていないことはいかにパルス幅が重要な課題であるかを示すものである。もしバースト波を用いるのであればパルス幅は 0.5ms 以下に設定しなければならないものと考えられる。一方 500kHzCW の本開発システム条件においてもその $lspta$ が $1.5W/cm^2$ の場合には皮質壊死を 5% 生じている。しかし他の超音波条件では皮質壊死を生じることはなかった。皮質壊死に関してだけいえば $1W/cm^2$ 以下の $lspta$ であれば 500kHzCW においては皮質壊死を生じないこととなる。一方急性期のタンパク異常として Hsp70

が発現していた。図 14 下段にその結果を示す。TRUMBI trial では Hsp70 の出現率は高いものとなっている。このときのパルス幅の長さが影響しているようである。500kHzCW では $lspta$ の強度依存的に出現率は上昇している。図から明らかなように $0.5W/cm^2$ 以下では Hsp70 は出現しなかった。この Hsp70 の出現は不具合状態を示すものかあるいは適切な脳神経系の防御状態を示すものかその意味は明らかでない。しかし、Hsp70 が出現しないような条件で血栓溶解の有効性が担保されるのであれば Hsp70 の出現をみない超音波条件のほうが望ましい。

上述の皮質壊死の発症及び Hsp70 の出現のいずれもが生じない超音波条件として少なくとも我々は $0.5W/cm^2$ 以下の照射条件でなければ安全性は担保されないものと考えられる。

3) 血栓溶解加速化の可能性に関する考察
rt-PA の血栓溶解効果は心臓などでは約 60 分で生じるという臨床成績が報告されている。脳梗塞についてはその再開通時間に関してあまり詳細な報告はない。我々の以前の *in vitro* 実験ではヒト新鮮血に関する平均血流再開通時間は約 30 分強であったが 500kHzCW $0.5W/cm^2$ を用いた場合その血流再開通時間は約 20 分程度であった。再開通時間が約 2/3 になったとは言えより早い再開通はより良い神経学的転機をもたらすと考えられる。それ故、rt-PA 投与と共に超音波に加えてマイクロバブルを投与する有効性も検討されてきた。Molina らによれば完全再開通率はマイクロバブルによって明らかに上昇した。しかし再開通時間については詳細な報告はない。我々のバブルリポゾームを用いた *in vitro* 実験結果は 1 分でその有意な差を示すものであった。図 15 左に示すように Spengos らの成績から rt-PA の

溶解効果は rt-PA 単独投与では 20 分から 20 分過ぎに現れ始め、これに超音波 (2MHzPW) 併用では 5 分後から生じると報告している。これに対し本実験結果では 1 分後に優位の差が現れ血栓溶解の短時間化の可能性が示唆されている。その理由はバブルリポゾームがフィブリンネット内に浸潤し易い $1\mu\text{m}$ 以下でありそのバブルが超音波によって破壊されることによって生じるジェット流や rt-PA の進入効果促進等々の効果が重なったためと考えられる。本実験は未だウシフィブリン塊を用いた *in vitro* 実験に留まっているがバブルリポゾームと rt-PA による血栓溶解効果促進が近い将来極めて魅力的な手法になると考えられる。

D3. 臨床応用に向けての考察

開発中のシステムは MRI や CT での誘導下で治療用 US を発射することが出来、適切なプロトコールの臨床成績を上げることが示唆された。

一方血栓溶解剤 rt-PA を用いた上述の国立循環器病センターにおける成績 (図 16) は世界でも最高水準の成績を示すものであった。この成績は Alexandrov らの TCD 併用血栓溶解療法の成績よりも良いものである。この成績を超えるような BVS 誘導下の経頭蓋超音波脳血栓溶解療法による再開通率の向上並びに 3 ヶ月後の神経学的転帰の改善が望まれる。

なお、再開通時間に関する測定は現行臨床状況の中では一般に困難であり新たに国内第 4 相試験としてスタートした J-ACT II の中で解明されることを期待している。この臨床成績をベースに超音波併用法の有効性安全性を比較し得る臨床環境も整ったものと考えられた。経頭蓋的 sonothrombolysis を実現した場

合の臨床プロセスを図 17 に示した。このプロセスは米国ヒューストンやスペインバルセロナなど TCD を用いて極めて高い再開通率を示す施設内での臨床プロセスに基づいている。本研究開発成果としての血栓溶解療法適用の環境として図 17 が示されたものである。この実現には救急室内に超音波室装置を置くスペースやそれを扱える人材を確保するなど実現に当たっては課題が少なくない。しかし救急医学において急性脳梗塞患者の血流再開通治療は、心筋梗塞の治療と同様に大きな領域を占めるものになるので然るべき組織や体制の整備を行い急性脳梗塞患者の治療率を高めるためにも必要な環境課題であると考えられる。Stroke care unit (SCU) の整備の中で超音波を用いた診断と治療の可能性を考慮した体制作りが望まれる。

D4. 脳動脈瘤内塞栓法としての超音波吸収剤に関する考察

分担研究者川畑らは相変化型ナノ粒子に対する超音波曝露が液体から気体への相変化を招き発生したマイクロバブルが追加的超音波照射によって短時間で発熱することを示した。この温度上昇を元に周囲の高分子系が凝固すれば動脈瘤内での完全塞栓が可能になるものと考えられる。この相変化型ナノ粒子の混在させる高分子系に関しては未だ適切な材料が決定されていないが様々なシリコンがその主要な標的材料であることは言うまでもない。DATT システムにおける経頭蓋超音波動脈瘤塞栓法としてまず動物実験による検証が望まれる。

E. 結論

脳血管障害治療 (急性脳梗塞に対する急速再開通法と脳動脈瘤予防塞栓法) に

関する低侵襲的経頭蓋超音波治療技術に関し次の基礎的要件を確立した。

1) 頭部 CT 及び MRI を超音波画像等を Dicom を介して統合化する BVS 技術を構築した。その臨床適用には未だ制度上の改善を要するが大型の模擬実験室を完成し実用化の目処を立てた。

2) 経頭蓋超音波脳血栓溶解法として適用する低周波超音波 (500kHz 連続波) の安全性に関し音響学的評価と病的脳血管状態を呈する SHR/SP を用いた医学生物学的評価を通しその超音波安全限界 ($0.5\text{W}/\text{cm}^2$ 以下) であることを示した。

3) 血栓溶解効果の加速可能性をバブルリポゾームを用いることによって示した。

4) ドイツでの低周波超音波による経頭蓋超音波脳血栓溶解法の不具合発生の原因を音響学的並びに医学生物学的検討によって明らかにした。

5) 経頭蓋超音波脳血栓溶解法を適用した場合の臨床比較データとして rt-PA 単独投与臨床成績を揃えた。

6) 経頭蓋超音波脳血栓溶解法を適用す

る場合の救急医療体制に関し世界の前例を基に具体的に提言した。経頭蓋超音波脳動脈瘤塞栓法に関する基礎的実験としてその発熱効果を示すバブル含有材料の可能性を示した。

以上、BATT システム実現に向け今年度の目標を達成した。特に経頭蓋超音波脳血栓溶解法に関しては小動物による安全性の課題を殆ど解決し、最終年度における霊長類脳虚血モデルによる安全性評価やその成果に基づく臨床研究への基礎を固めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 4 件 (含む投稿中)、
2. 学会発表 14 件 (含む国際学会)、

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許申請 3 件
2. なし
3. 新聞掲載 3 件

1. 頭部画像の診断・解析 (画像統合化: Brain Virtual Sonography) の開発
2. 脳梗塞に対する超急性期経頭蓋US血栓溶解治療技術
3. 未破裂動脈瘤の予防的経頭蓋US塞栓術の実現

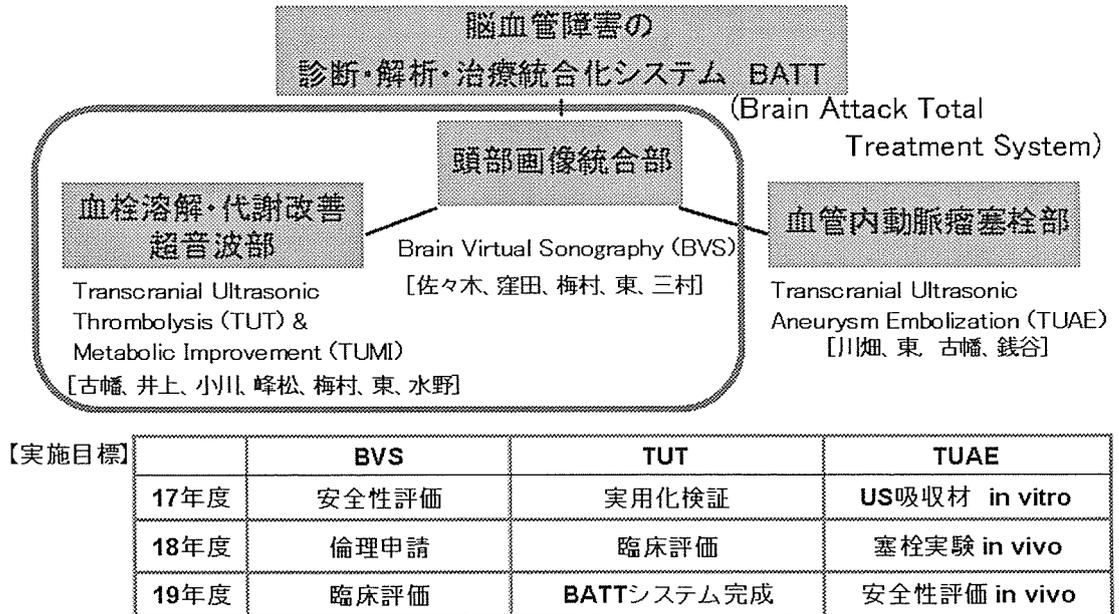


図1 研究の具体的目的と目標

BVSガイドによる経頭蓋US脳梗塞血栓溶解治療と、
BVSガイドによる経頭蓋US未破裂動脈瘤塞栓治療

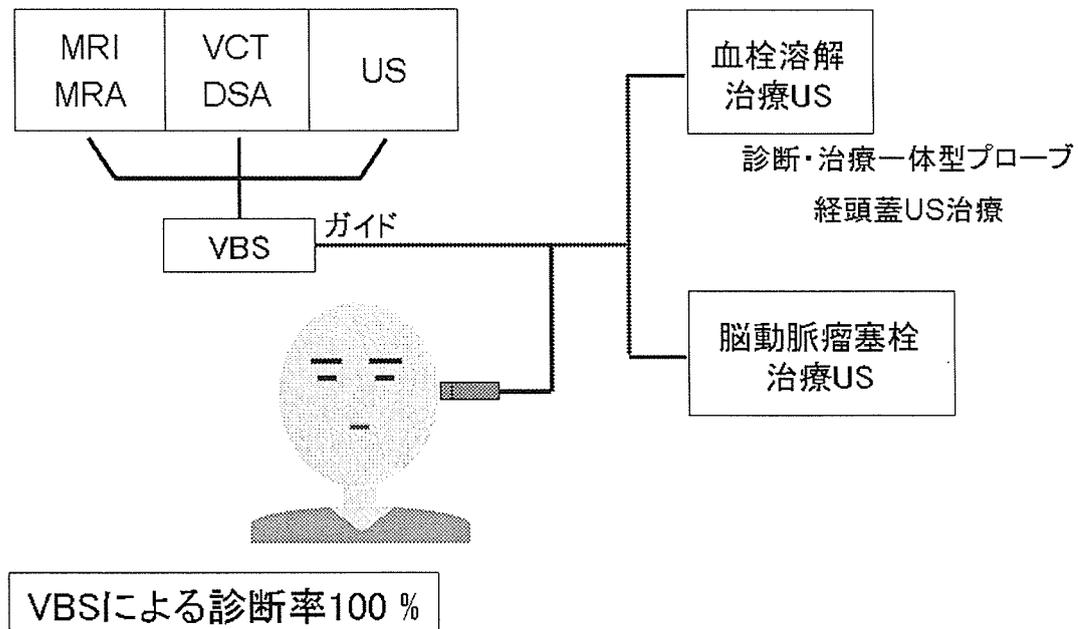


図2 開発の具体的臨床適用イメージ