

図3 急性脳梗塞に対する TRUMBI Trial 2005.7 Stroke (Daffertshofer et. al.)

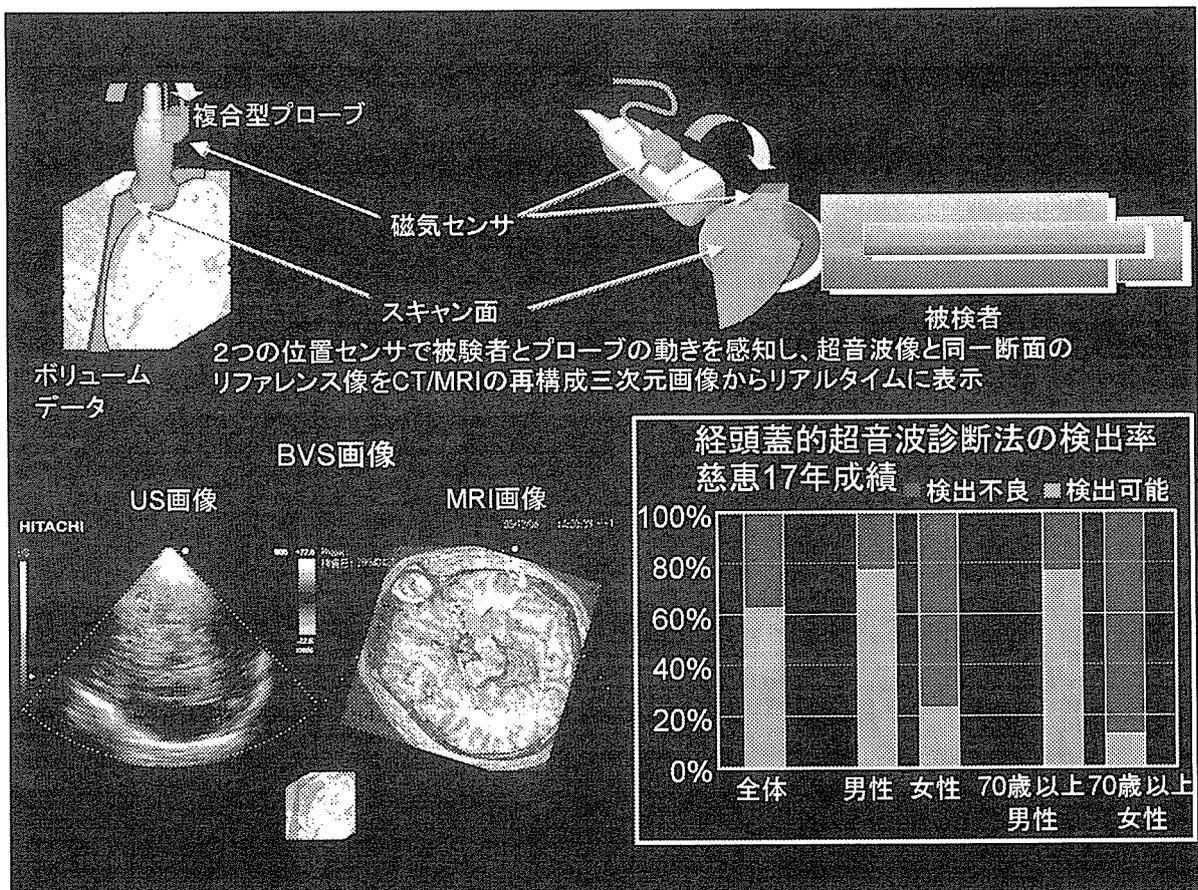


図4 BVS(Brain Virtual Sonography)の原理説明
 患者とUSプローブのDual-Sensor法

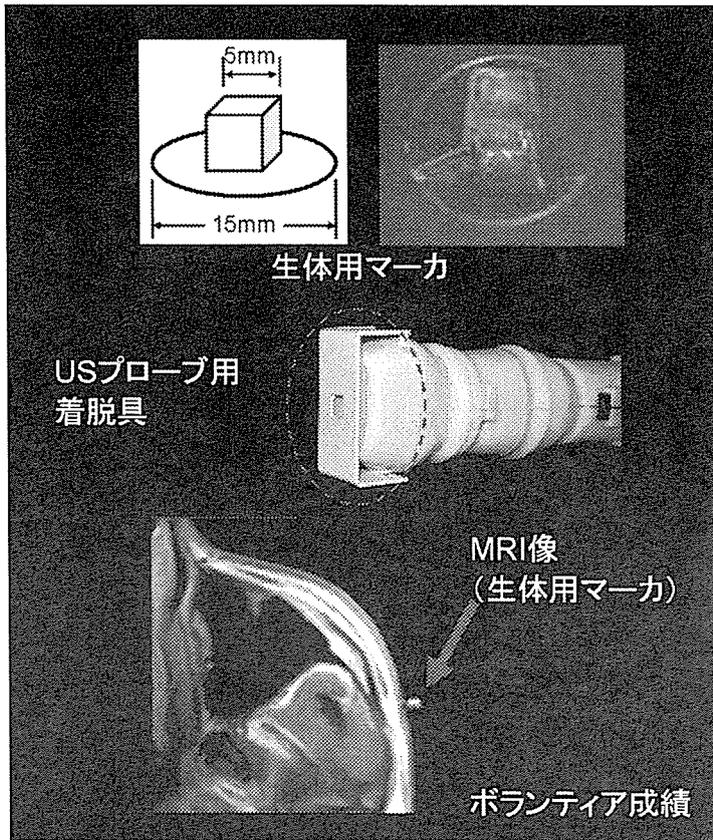


図5 患者装着用MRIマーカ



図6 USプローブの頭部固定具と実験風景

不具合事象の原因解明!!へ挑戦 「低周波数USが脳出血をなぜ招来したか？」

原因Ⅰ：US条件（60 mm×80 mm菱形, 波形, 強度等）

原因Ⅱ：患者条件：脳動脈硬化亢進者

原因Ⅲ：監視機能（血流状態, 組織損傷 90分間non-monitor）

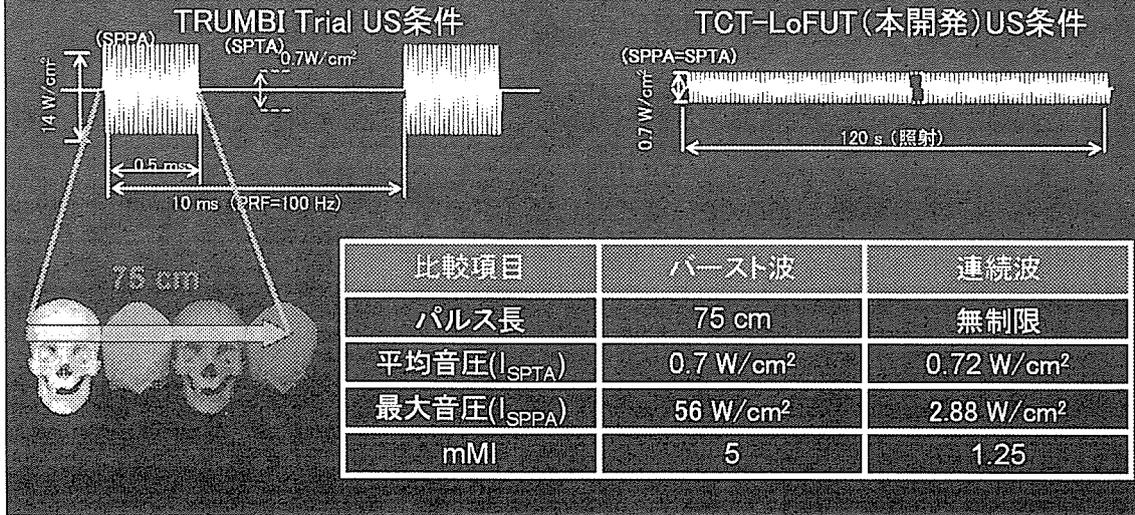


図7 バースト波と連続波の比較例（バースト波はTRUMBI条件のもの）

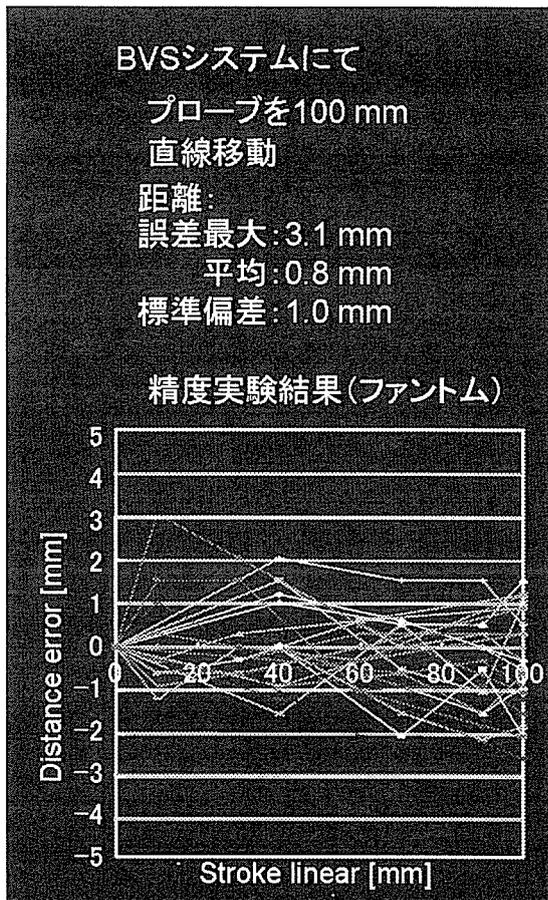


図8 BVSの精度確認実験結果

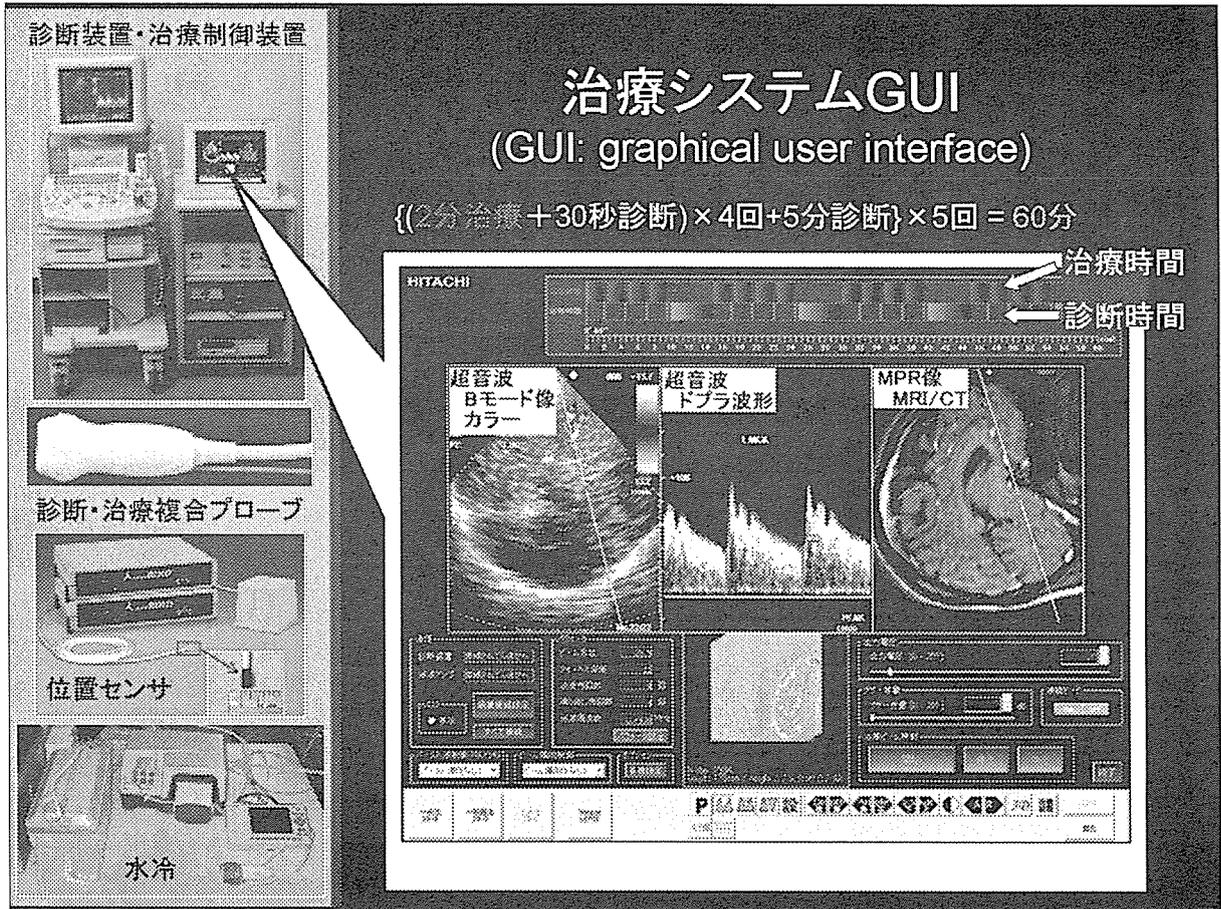


図9 graphical user interface (GUI) の例



図10a. 脳卒中診断解析治療統合化実験室 (BVS システムと BVS 専用ベット(特注))

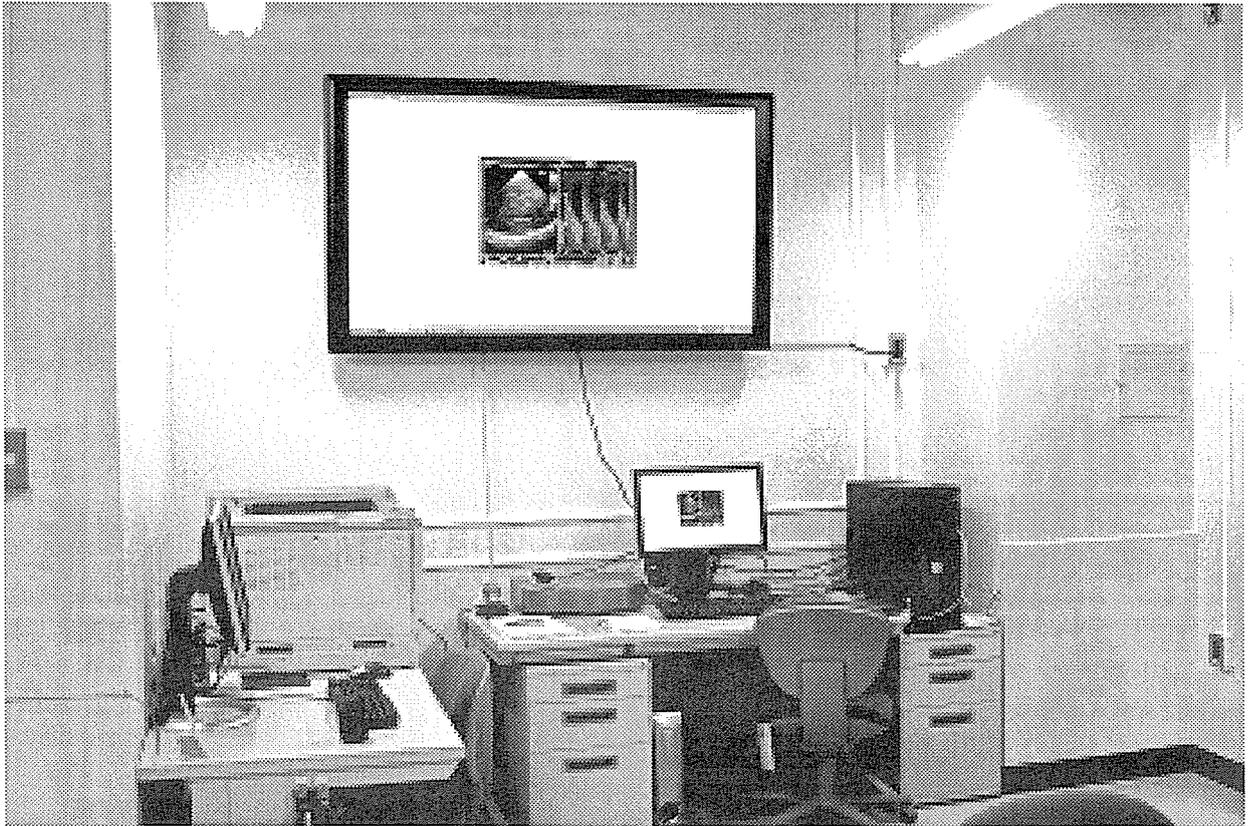


図 10b. 脳卒中診断解析治療統合化システムの高精細画像処理システム

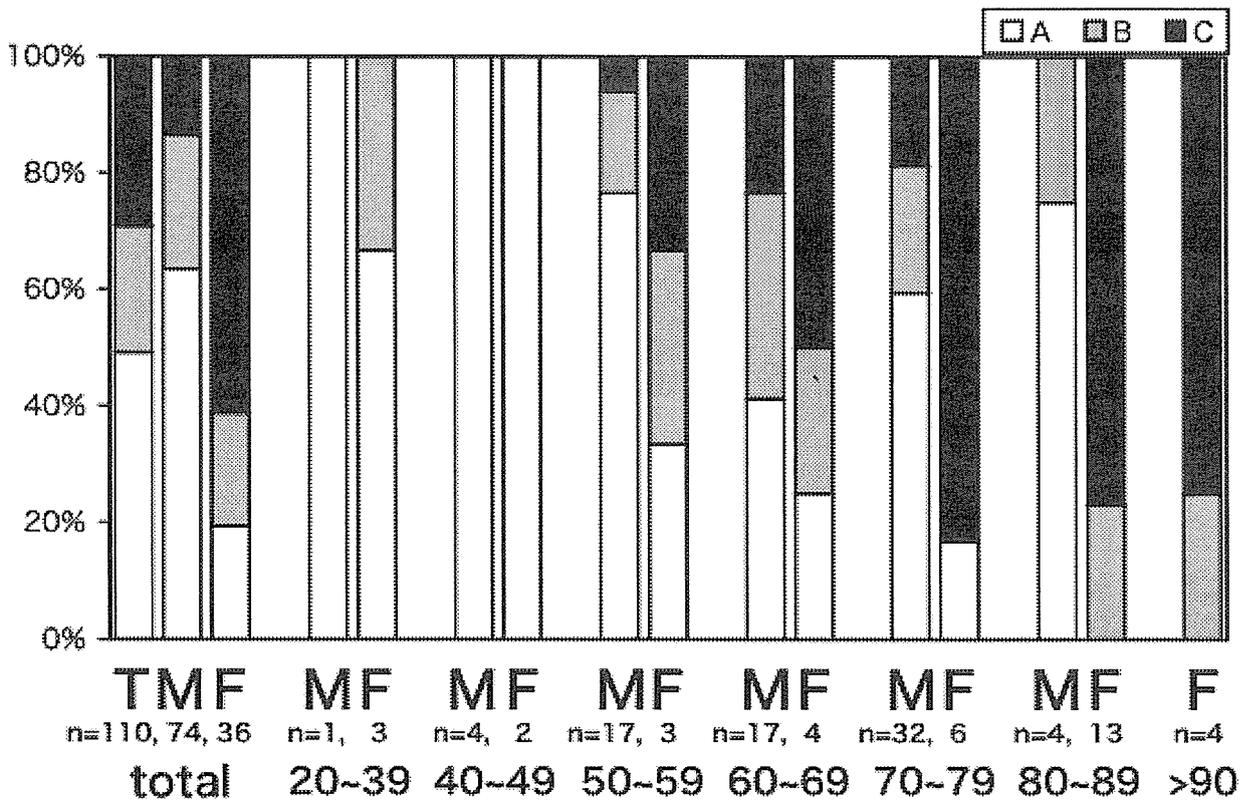


図 11 各年代・男女別検出率 (A、B、C 群の比率)

TUT-LoFUTの安全性と最適化

低周波USによるキャビテーション発生特性

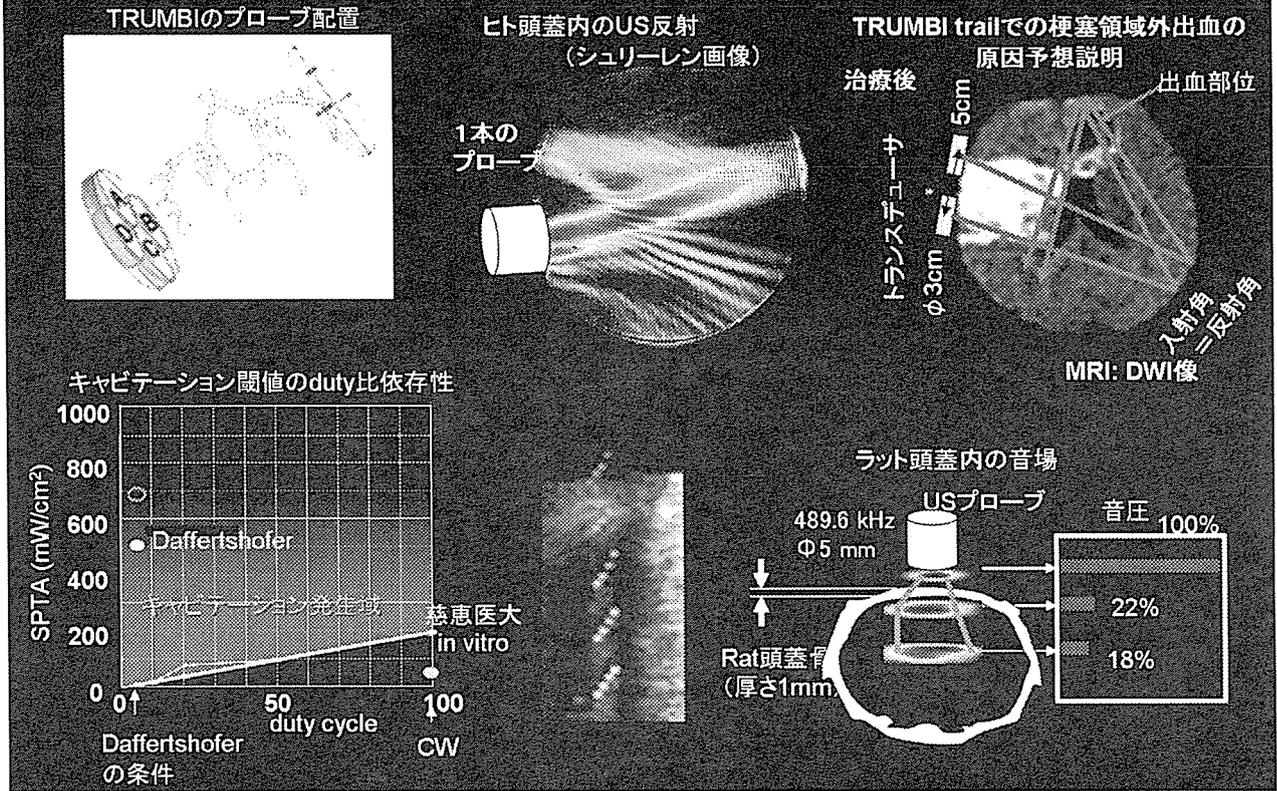


図 12 音響学的安全性実験結果

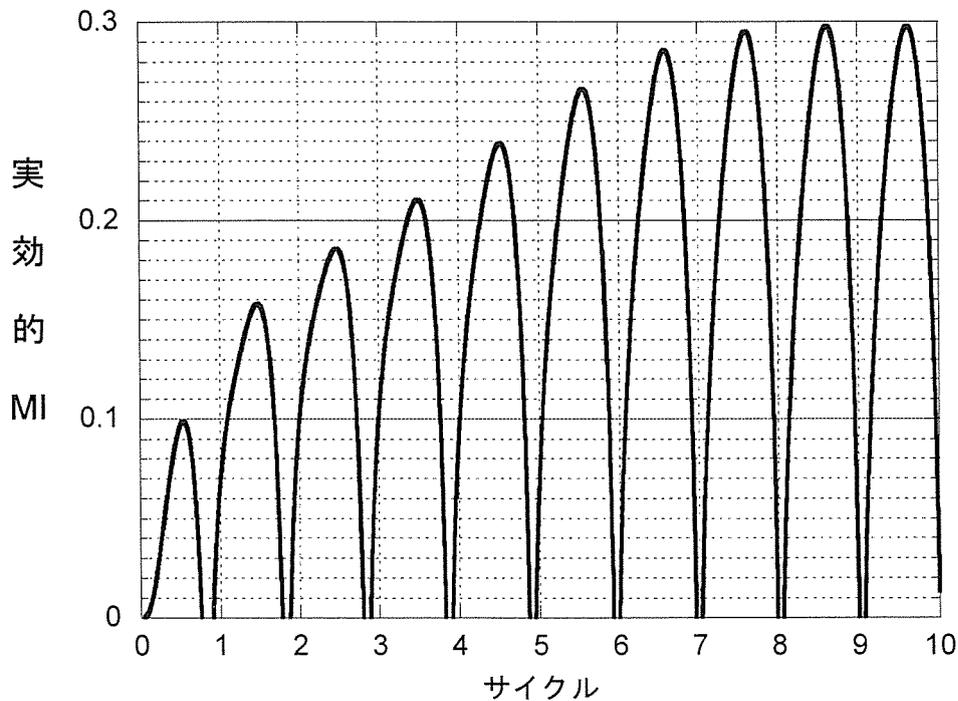


図 13 バースト波における実効的 MI 値

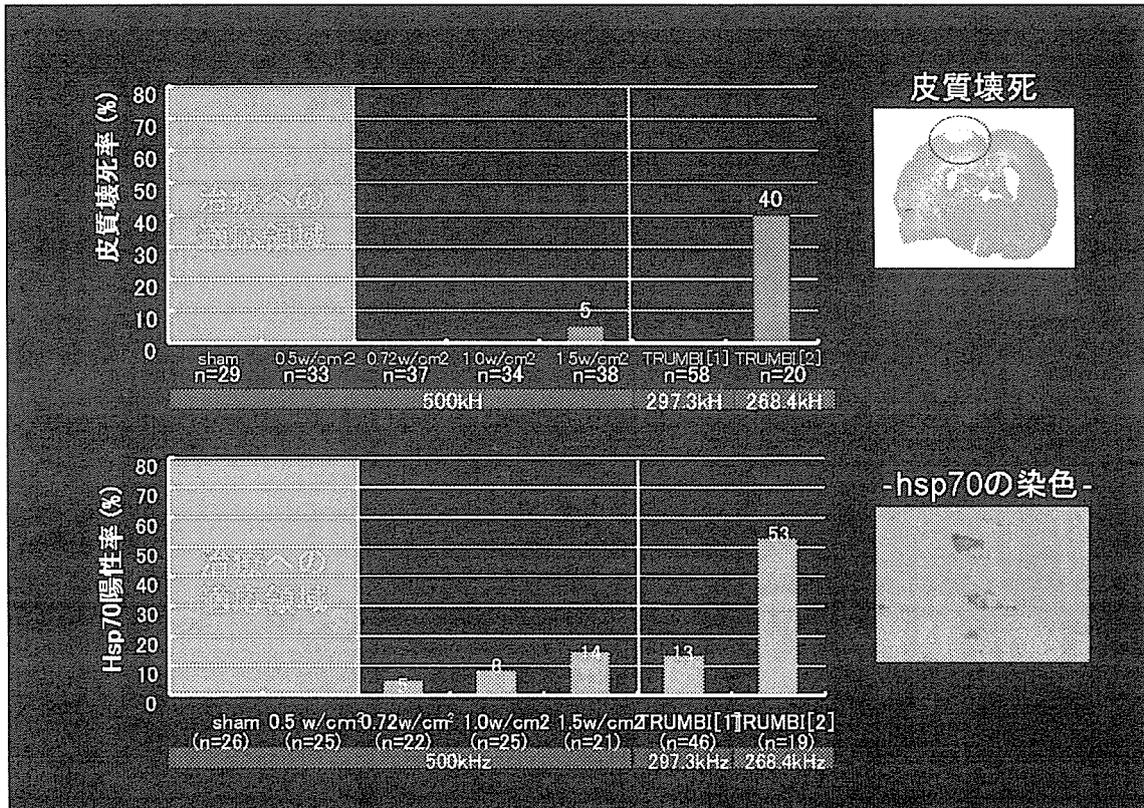


図14 病的血管に対する低周波USの影響
脳卒中易発性高血圧自然発症モデルラット (SHR/SP) の成績

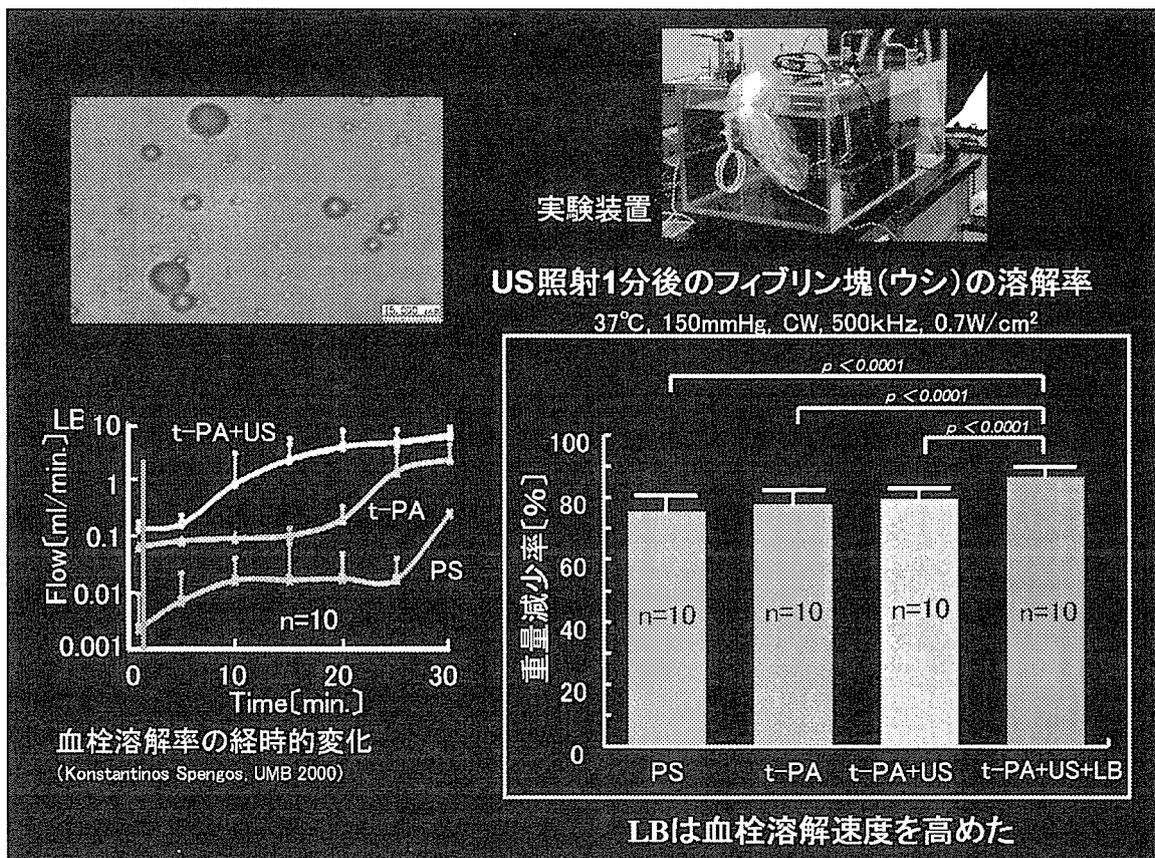


図15 血栓溶解加速効果 (Lipidバブル (LB) の場合)

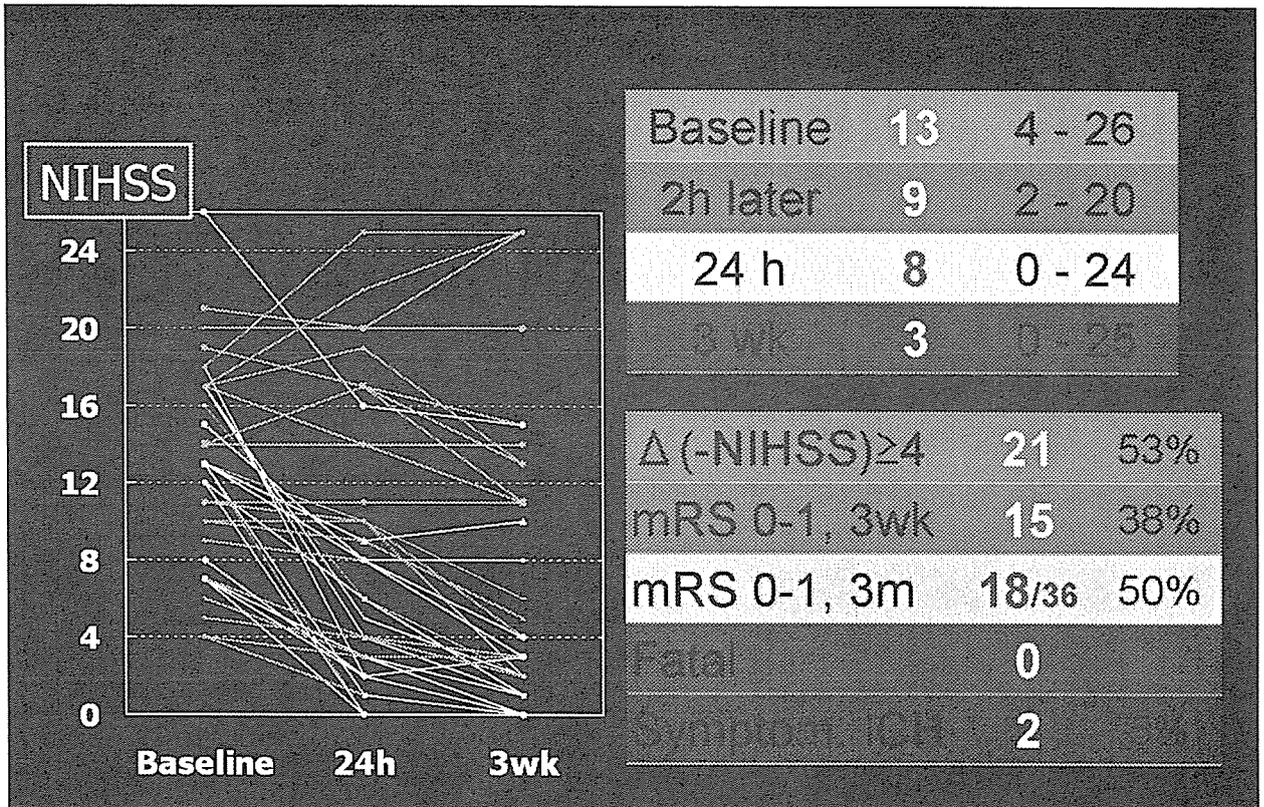


図 16 臨床実績の蓄積 (t-PA 単独使用の臨床)

t-PA 治療による急性脳梗塞患者の Clinical outcome 国立循環器病センター

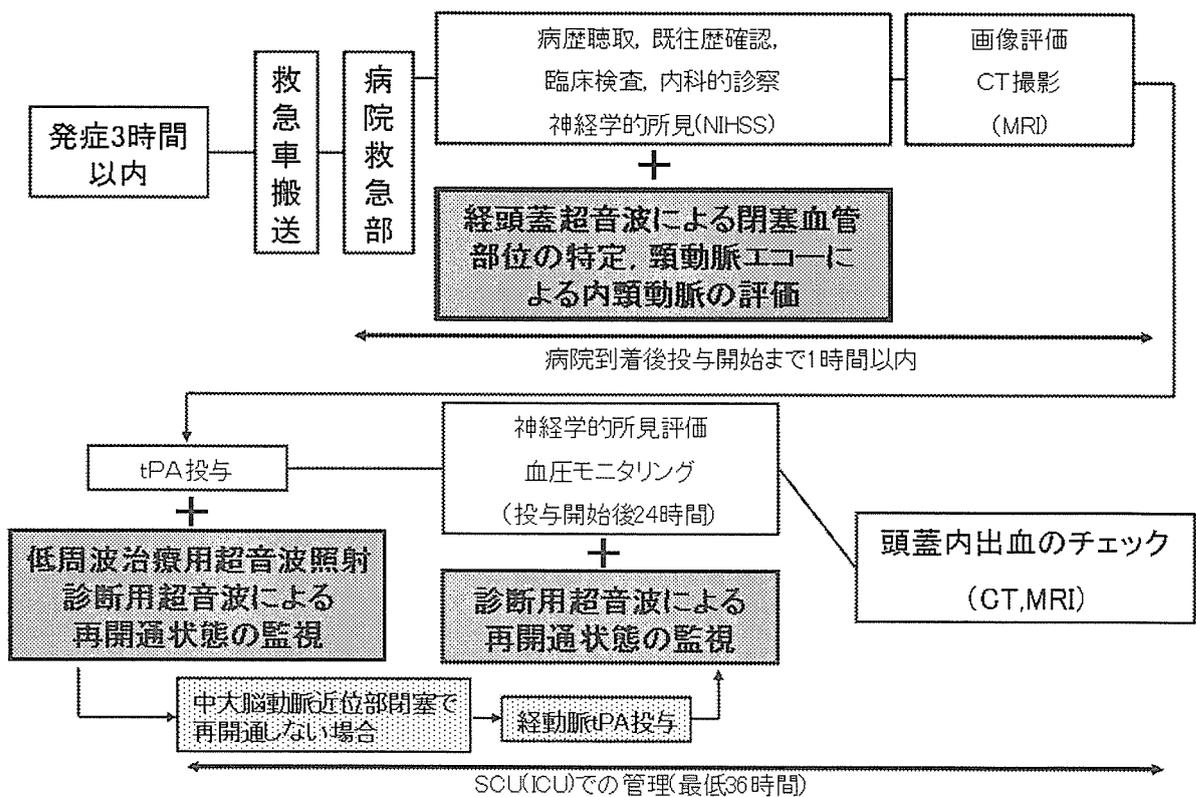


図 17 超音波併用脳血栓溶解療法のコンセプト

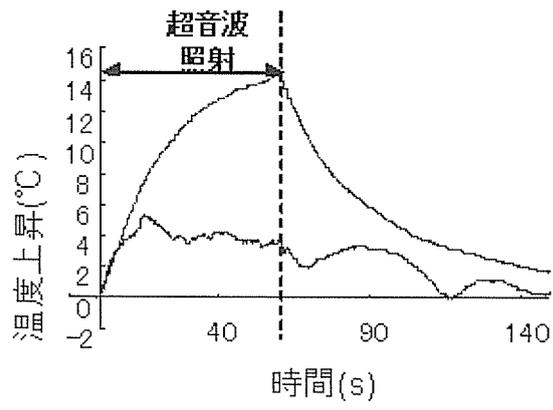


図 18 超音波照射時の温度上昇

II. 分担研究報告

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)
分担研究報告書

統合化システム全体系の音響生物学的評価

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
ME 研究室教授
遠藤 怜子 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
ME 研究室助手
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
ME 研究室助手 東京女子医科大学神経内科助手
銭谷 平 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
ME 研究室大学院生
日向 真子 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
ME 研究室研究員
小島 依子 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
ME 研究室研究員

研究要旨

脳血管障害の超音波治療法として、急性期脳梗塞に対する経頭蓋超音波脳血栓溶解法と未破裂動脈瘤に対する経頭蓋超音波塞栓法を低周波超音波を用いて実現を計っている。特に脳血栓溶解法としては、500kHz, 連続波(CW)で有効性安全性を確認して来ていた。しかし、ドイツでの 300kHz バースト波を用いた急性脳梗塞患者に関する臨床試験で、血栓溶解剤 tPA の開通率増高が低周波 US によって認めなかったばかりか、出血率が 90%も超すという不具合発生報告が出された。この原因解明を音響学的に行い、次の主要な出血要因を明らかにした。1)バースト波は CW に比べ、そのパルス時間中の高圧が高く、脳内にキャビテーション(空泡)の発生し得る音響強度に達していたこと、2)パルス時間が長く、ヒト頭蓋内では多重反射を招来し、音圧重量現象による高音圧状態が発生していたこと、3)プローブが大きすぎて、ビーム拡散がなく、強力な音場となったこと、また、4)再開通状態を監視する手段を持たないため、長時間超音波を曝露したこと。

また、生物学的にも脳卒中を惹起し易い動脈系は硬化が進んでおり、超音波に対する脆弱性が予想され、次の点を明らかにした。1)高週齢の脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット(SHR/SP)では低周波 US 条件によって急性出血を招くこと、しかし、2)Wistar ラットではそのUS条件でも出血を生じないこと、3)低周波US条件としてドイツでの失敗例では出血を招く可能性があるものの、開発中の 500kHz, CW では出血を生じないこと、また、4)臨床適用の安全限界は Heat Shock Protein による免疫染色から 500kHz, CW では $0.5\text{W}/\text{cm}^2$ 以下とすべきであることを明らかにした。さらにこの安全限界音響強度以下での脳血栓溶解効果実現性を牛フィブリン塊を用いた in vitro 実験検証した結果、 $0.05\text{W}/\text{cm}^2$ 以下でも十分に tPA の溶解効果を増強させ得ることを提示した。以上、統合化システムの血栓溶解部の US 条件について音響生物学的検証によって提示することができた。本年度のこの in vivo 実験結果は臨床的研究へ移行するための基礎データを築き上げたものとする。

A. 研究目的

統合化システムの中でも急性脳卒中患者 (AIS) に対する脳梗塞部の安全性について音響学的及び生物学的に検証した。また有効性に関しても血栓溶解有効最小音響強度を探索した。

この目的は次の背景の下に設定された。今日、超音波が血栓溶解剤 tPA の溶解効果を増強することは *in vitro/in vivo* 実験から明らかになり、臨床的にも図1に示す様な超音波使用されるようになってきている。

すなわち、診断用の超音波と tPA を併用する CLOT BUST STUDY では経頭蓋超音波ドプラ法 (TCD, 2MHz, パルス波) を用い、tPA 単独の再開通率約 30% を 50% 近くまで増高させた。またこれに超音波造影剤を併用すれば、その再開通率はさらに 55% に達すると Molina らは臨床成績を示した。このような診断用の超音波を用いるのではなく、治療効果のあることを *in vitro/in vivo* 動物実験で確認された低周波 US の臨床応用もなされた。ドイツで行われた TRUMBI study がそれで、Daffertshofer らは、300kHz バースト波平均音圧 $0.7\text{W}/\text{cm}^2$ するものであった。しかし、その結果は t-PA の溶解効果増強を認められなかったのみならず、脳出血率が tPA 単独使用例 (通常 10% 未満とされる) よりもはるかに多い 90% を超す不具合を生じた。その中にはくも膜下出血もあり、また梗塞領域以外の反対側や前頭部に出血するものもあり、一例は死亡したとするものであった。

従来 of 基礎研究では、診断用に用いる MHz 帯の US 条件では血栓溶解効果が認められていなかったにもかかわらず、臨床では溶解効果が増し、*in vitro/in vivo* 動物実験では有効性も安全性も示されていた sub-MHz 帯 (数百 kHz 帯) が臨床では有効性が示されないばかりか不具合事象の増大という無残な結果となっていた。

そのため我々は計画を変更し、まず低周

波 US の安全性に関する音響学的検証を行うこととし、特に TRUMBI trial の US 条件がどの様な結果を招来するか検討した。この音響学的事由は分担研究者東隆氏による詳細説明があるのでここでは割愛する。しかし、TRUMBI trial の出血例の増加には、音響学的理由の他に、脳梗塞を発症した患者は一般に動脈硬化が進行している確率が高い。それ故、動脈硬化性血管が低周波 US に影響され易いか否かを検証しておく必要があった。ここでは脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHR/SP) を用い、US 条件を変えて安全性を検討することを目的とした。

一方、低出力 US で血栓溶解効果があるのであれば、その方が安全であることは言うまでもない。診断用の MHz 帯は経頭蓋での減衰が大きく、塞栓部の音響強度は相当に減弱化していたことを考慮すれば、頭蓋骨を通過し易い低周波 US はより低い曝露条件で溶解効果向上が期待された。それ故、*in vitro* 牛フィブリン塊にて溶解効果増強を認められる最小音響強度を探索することとした。

B. 研究方法

目的が 1) SHR/SP による低周波 US の組織学的安全性評価と 2) 血栓溶解有効音響強度の探索に大別されるので、方法も大別し、記述する。

B-1. 低周波 US の組織学的安全性評価方法

1. 対象

脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHR/SP) 239 匹、週齢 20-25 週齢を使用した。また Wistar ラット 58 匹、週齢 13-25wk を使用した。

2. 方法

1) SHR/SP の陳旧性脳卒中発症脳動脈硬化の亢進度の指標として、ここでは陳旧性脳

卒中すなわち、脳梗塞と脳出血の発症率を適用した。SHR/SP は 8wk を経ると高血圧状態となるとされているが、脳卒中発症率に関しては、必ずしも予見可能ではなかった。25wk 以上では死亡率が増加するといわれているので、ここでは脳卒中発生率が充分高いと考えられる 20-25wk の高齢 SHR/SP で、陳旧性脳卒中発生率を調べた。なお、この脳動脈硬化評価指標は、後述する US 曝露実験に供したのものも含め、開頭時の肉眼所見と後述する神経病理学的所見とで評価した。

2) 低周波超音波条件

ラット実験に次の三種類の US プローブを使用した。

a. 268.4kHz 5φ

b. 297.3kHz 5φ

c. 500kHz 5φ

プローブ a, b は TRUMBI Trial の US 条件を満足させるためのものである。

(2-1) TRUMBI Trial の US 条件

Daffertshofer らによる臨床試験 (TRUMBI Trial-Phase II) の US 条件は直径 30 mm の円形プローブ (共振周波数 300kHz) をダイヤモンド形に配置し、ヒト頭部前後方向 80 mm、上下方向に 60 mm を最大値とする US ビームでその平均音響強度 $0.7\text{W}/\text{cm}^2$ (spta) のバースト波 (Burst Wave: BW) であった。この BW は dutycycle 5%、パルス繰返し周波数 100Hz であったので、pulse 幅 0.5ms、パルス強度 $14\text{W}/\text{cm}^2$ 、また円形ビームの音場分布の予想される音響音圧発生領域の I_{sppa} は $56\text{W}/\text{cm}^2$ と予想された。この様な低周波 BW を経頭蓋照射した場合、頭蓋内では約 20% 程度に減衰して、 $11.2\text{W}/\text{cm}^2$ 程度になっていたものと考えられる。また、各プローブからの BW のパルス幅が 0.5ms であっても、ビームが 2 本重なる様な状態が生ずれば 1.0ms、4 本が重なれば 2ms に至ることが予想された。(Fig2)

(2-2) ラット脳内のヒト評価音響強度条件

TRUMBI Trial の 300kHz BW は最大脳内音圧 $11.2\text{W}/\text{cm}^2$ 、またビームが重なればその 4 倍 $44.8\text{W}/\text{cm}^2$ 、パルス幅 2.0ms となるものと予想された。SHR/SP の頭蓋骨を用いた音場測定から、投入 US が頭蓋内では音圧で約 1/5、音響強度で約 1/25 に減弱することが明らかとなっていた (分担研究者東報告)。それ故、TRUMBI trial の 1 本のビームのヒト脳内音響強度 $11.2\text{W}/\text{cm}^2$ をラット脳内で実現するためには 25 倍の $280\text{W}/\text{cm}^2$ を実現する必要があった。勿論ビーム径全体の平均値はその 1/4、 $70\text{W}/\text{cm}^2$ (パワーメータ測定) であれば良いことになる。ビーム 2 本が重なった場合、音響強度は変化せずそのパルス時間が倍の 1.0ms に、4 本重なった場合は 2ms にすれば良い。ただし脳組織の部位では結局 $11.2\text{W}/\text{cm}^2$ sppa が 1.0ms 持続したことになる。以上の点を踏まえ表 1 の条件を適用した。

(2-3) 連続波低周波 US (500kHz) の条件

従来から本開発においては 500kHz 連続波 (Continuous waveform: CW) を用いた血栓溶解の促進を展開してきた。TRUMBI 条件と比較してその安全性を検討した。500kHz、CW の US による血栓溶解の有効性が in vivo 動物実験で確認されている条件の中から最も低い強度の値を採用した。すなわち、 $0.5\text{W}/\text{cm}^2$ の場合の安全性を TRUMBI 条件 1 と 2 と比較した。

3. ラット実験方法

ラットをフォーレン麻酔下に腹臥位固定し頭頂部を剃毛後、超音波曝露を施行した。曝露に先立ち US 音響強度を OHMIC 社製の US パワーメータで測定した。この天秤法のコーンの先端から 5φ のプローブ先端表面までの距離を 2 mm とし、水没しているプローブ先端部は 2 mm 未満とした。この状態で表 1 の US 条件をそれぞれ満たすように設定し、同時にオシロスコープによって照射 US 波形を

監視した。US 曝露後覚醒時および 24 時間後の症状を注視し、神経症状の有無を評価した。曝露 24 時間後、安楽死させ生食および 10%ホルマリンを灌流させた後、断頭し、開頭術後脳を摘出した。摘出時脳表の状態を観察し、陳旧性出血あるいは梗塞を確認すると共に写真撮影によって記録保存した。

4. 神経病理学的評価

摘出脳を 10%ホルマリン固定後、US 曝露部分を 2 mm 間隔で切り出しすると共に陳旧性脳卒中部分についても切り出し、合計各ラット 3 箇所以上の組織をパラフィン包埋、標本作成をした。

(4-1) 陳旧性脳卒中部の神経病理学的評価

SHR/SP ラットの脳梗塞発症率は週齢による有意差はなく、週齢 20-25 週は一群として判断した。梗塞および出血の発症頻度は右大脳半球と左大脳半球で有意差はなかった。各群において出血の頻度を比較すると、US050 群にて右大脳半球に有意に出血が多かった理由の詳細は不明であったが、この群は他の群と比較し梗塞発症率が高く、梗塞が存在すれば梗塞内出血の合併が多いことが影響している可能性を認めた。

また、皮質壊死が US150 群と TRUMBI2 群の超音波照射部位直下の大脳皮質に存在した。hsp70 陽性細胞が、US072 群 4.5%、US100 群 8.0%、US150 群 14.3%、TRUMBI1 群 13.0%、TRUMBI2 群 52.6%の症例に存在し、超音波強度との相関が示唆された。この点から、低周波数超音波において、強度が低ければ、中枢神経系への障害は低いことが予想された。

Wistar ラット群では同じ超音波条件で組織学的変化を認めず、超音波照射による SHR/SP ラットの易傷害性が明らかとなった。SHR/SP ラットでは、高血圧による血管障害性中枢神経病変が存在することから、超音波照射による影響を受けやすいと考えられた。

(4-2) 急性出血性所見による US の影響評価

US 曝露による脳組織への影響は陳旧性脳卒中状態と次の所見判断で行った。

特に HE 染色による皮質壊死および免疫染色による Hsp70 に注目した。急性期変化として、Hsp70 が出現し Hsp32、Hsp45 は変化せず。1 週間後にそれらの状態が出現し Hsp70 の出現が消失すると考えられたからである。

5. 比較群による評価

神経病理学的な観点から US 曝露の安全性を比較評価するため表 1 の群に対応し、次の例数を整えた。

表 2 US 安全性試験条件と例数

B-2 血栓溶解の有効最小音響強度の探索 (低周波 US500kHz、CW)

対象：

1) 牛フィブリン塊 0.5ml を用い、トロンビン投入により血栓の代わりにフィブリン塊を作成し、実験に用いた。(以下トロンビンフィブリン塊と称す)

2) 実験方法

(1) 牛フィブリン塊の製法と重量測定

トロンビンフィブリン塊はトロンビン投入後のフィブリンをメッシュ状のフィルタ (50 μ m 角) に置き、そのフィルタの下にろ紙を敷いて不要な水分を除去した。このフィルタごと化学天秤で重量計測した。超音波曝露前後に、同一の方法で血栓の重量を測定した。

(2) 超音波曝露法

Fig. 3 のように二重構造の恒温槽を製作し、温度を 37°C に設定した。内側の水槽に円形の窓を開け、その部位に超音波プローブを固定し、薄い PXT を介して超音波を内側の水槽内に発射することとした。このプローブ表面の

4cm 前方にフィブリン塊を入れた加圧容器を固定し、超音波ビームの中心軸上にセットした。なおこの幾何学的関係を完全なものとするために、Fig. 3 の写真のように特殊な固定具を製作し、US プローブと加圧容器の相対位置関係を厳密に固定できるようにした。

(3) 超音波条件

TCT-LoFUT のプローブより発射される超音波の周波数は 500kHz、波形は連続波であり、その音響強度を $0.1\text{W}/\text{cm}^2$ 以下に設定し、最低音響強度 $0.016\text{W}/\text{cm}^2$ (フィブリン塊を置いた位置での音響強度) にセットした。なお、加圧容器内の音響強度を事前に測定した。加圧容器の一面 (プローブから遠方の側) を外し、容器内にハイドロホン (0.6mm 直径) を入れ加圧容器内の空間的音響強度分布を測定し、その平均値を求めてフィブリン塊に曝露されている音響強度とした。曝露時間は 60 分とした。

(4) トロンビンフィブリン塊重量減少率

上述のフィルタを用いたフィブリン塊重量測定法で、超音波曝露前と曝露後のフィブリンを測定し、その重量差を超音波曝露前の重量で除した値を以って、重量減少率とした。

(5) 比較群と詳細

比較群としては、生理食塩水、t PA 溶液、t PA+低周波超音波の三群とした。この 3 群間のフィブリン塊減少率を、ホイットマンの平均値の差の検定法を以て評価した。

C. 研究結果

(C-1) 低周波 US の組織学的安全性評価結果

SHR/SP を用いて、脳動脈硬化亢進血管

系に対する低周波 US の影響を研究し次の結果を得た。

(1) 基礎としての陳旧性脳卒中発症率、高週齢 SHR/SP における陳旧性脳卒中の発症率を Fig.3 に示した。20wk から 25wk の間いずれも出血率より梗塞率が高値を示すものの、その発生率はほとんど変化していなかった。梗塞発生率は概ね 70-80%未満であり、出血率は 60-70%未満で、高週齢 SHR/SP の平均梗塞率は約 71%、出血率は 66%であった。陳旧性脳卒中発症率が極めて高く、脳血管系の動脈硬化は相当重度な状態に及んでいるものと判断された。低周波 US の脳動脈硬化亢進血管に対する影響を検討するには十分に病的な状態が考えられた。

(2) 低周波 US による皮質壊死発症率

神経病理学的な皮質壊死所見は低周波 US による損傷を示すものと考えられ、Fig.4 のようになった。図から明らかなように、TRUMBI1 では皮質壊死が生じていなかったが、TRUMBI2 では 40%に認められた。皮質壊死所見の例を Fig.5 に示すが、その発生部位は US プローブの置かれた右頭頂部皮質に局限していた。そこでは細胞周囲腔の拡大と浮腫、染色性低下、出血、好中球浸潤を認めている。即ち、低周波 US 投入口近傍の US 強度が悪影響を惹起していた。しかし、TRUMBI1 及び 500kHz、CW、 $0.5\text{W}/\text{cm}^2$ の条件では皮質壊死などの所見を全く認めなかった。特に Sppa が TRUMBI1 の半分で、そのパルス時間だけが 2 倍になっている TRUMBI2 で出血を呈する所見のあったことは、パルス時間幅が本実験での皮質壊死に大きく関与したものと考えられた。

(3) Hsp70 の出現率

Fig.6 にヒト・ショック・プロテイン Hsp70 の出現所見を示す病理標本と各群の出現率を示した。Hsp70 の出現部位も低周波 US 暴露のビーム入口脳組織で認められた。Hsp70 は TRUMBI1 でも出現した (13%) が、TRUMBI2

では更に増加し、53%に達していた。この US 条件の周囲ではパルス時間が Hsp70 の出現に大きく関与していることが示唆された。

(C-2) 低周波 US (500kHz CW) の血栓溶解有効最小音響強度探索結果

トロンビン-フィブリン塊におけるフィブリン重量減少率の結果を Fig. 9 に示した。図から明らかな様に、このフィブリン塊は tPA 溶液における減少率は生理食塩水の場合の倍程度に増高した。更に超音波音響強度 0.016 W/cm^2 ではその減少率は 70% 近くなり、tPA 溶液での溶解率に比べ、その 75% 増となった。音響強度 0.016 W/cm^2 の倍以上の強度 0.038 W/cm^2 においても減少率には有意差がなく、ほぼ同等であった。すなわち、この実験系においては、最小有効音響強度としては 0.016 W/cm^2 となった。

D. 考察

脳血管障害の超音波治療法として用いられる経頭蓋超音波 (500kHz 連続波) の安全性を検討した結果、少なくとも 0.5 W/cm^2 以下であれば脳に対する皮質壊死の損傷も、Heat Shock Protein70 の発現もなく安全であることを明らかにした。この低周波超音波に対する安全性については、既に一方で TRUBMI TRIAL (300kHz バースト波、5% duty cycle、0.5ms パルス幅、 0.7 W/cm^2) において、出血の増大することが報告されている。安全性に関し、全く異なる結果を呈するこのバースト波低周波超音波と、我々の連続波低周波超音波の違いは、音響学的に次の点にあると考察される。

(1) バースト波の平均音響強度として安全性の観点からは、SPTA を用いるのではなく空間的ピークパルス値を以って検討されねばならない。すなわち、バースト波ではその SPTA 0.7 W/cm^2 であっても、SPPA は 56 W/cm^2 に達しており、

その Mechanical Index (MI) は約 5.0 に相当するものになる。通常、

(2) MI=1.0 以上で水中でのキャビテーションが発生し、生体組織内でも 2 以上でキャビテーションを発生させると考えられている。TRUBMI TRIAL の音響強度はこれをはるかに超えている。特に頭蓋内における音響強度においては 0.26 W/cm^2 以下であることが、診断装置における FDA の基準で要求されていることを踏まえれば、余りに大きな音響強度を頭部に曝露させていたと断じざるを得ない。

(3) 分担研究者東らによって、頭蓋内における低周波超音波の多重反射とそれによるキャビテーション発生・維持のメカニズムが示されている。それによれば TRUBMI TRIAL においては、多重反射及び頭蓋内反射面近傍での定在波が、キャビテーションを発生させると共に、これを持続させるということになる。この音響学的状態が梗塞領域以外の部位における出血や座滅の症状を招いたのではないかと想像される。通常、キャビテーションは 1ms 以上の長い持続時間がなければ発生しないことが理論的に示されている。TRUBMI TRIAL の場合には、1 本の振動子では 0.5ms に設定されており、それ自体によるキャビテーション発生は回避されていたと思われる。しかしながら、4 本の直径 30mm の振動子をダイヤモンド状に配し、順次 0.5ms ずつのパルスを発射させていた状況では、超音波ビームが重なる領域が対側頭蓋骨反射、あるいは 2 度目の反射、さらには 3 度目の反射で生ぜる可能性があり、その場合、そのビーム重量領域では少なくとも 1ms 以上のパルス持続時間が存在し、そこではキャビテーションが誘起されるに充

分な時間に達していたと想像されるからである。そのような事態があって梗塞領域の反対側での出血を招いたり、前頭部での出血を招いた音響学的理由ではなかったかと考えられる。

(4) これらの音響学的危険因子に加え、脳梗塞発症患者における脳動脈硬化亢進に伴う脆弱血管状態が問題になることも、本報告では明らかにした。すなわち、病的血管を模擬する SHR/SP での皮質壊死あるいは、脳組織の構造的異常に関与する HSP70 の出現は、正に TRUMBI TRIAL における対象患者の脳血管系に対し、そのバースト波超音波条件は余りに強すぎたものであったと言わねばならない。

(5) この様な TRUMBI TRIAL の超音波条件に対し、我々の 500kHz 連続波は SPTA は SPPA に等しく、最大でも $0.72\text{W}/\text{cm}^2$ であり、音響学的な負担を極めて低値に抑制するものであることが明らかとなった。ただし、HSP70 は $0.72\text{W}/\text{cm}^2$ 以上において音響強度に依存して増高する傾向が示され、次の関係式に概ね合致することが示唆された。すなわち $(\text{HSP70 出現率}(\%)) = 12 \times \text{音響強度}(\text{W}/\text{cm}^2) - 4$ 。この外挿式より、HSP 出現率が 0 となるのは、音響強度 $= 0.333\text{W}/\text{cm}^2$ となることが予想された。すなわち HSP の出現の閾値は音響強度 $0.333\text{W}/\text{cm}^2$ と考えられ、臨床適応においては、この値以下にすべきと考えられる。実験では $0.5\text{W}/\text{cm}^2$ でも HSP70 は出現しなかったため Fig. 8 に示すように臨床適用領域は $0.5\text{W}/\text{cm}^2$ 以下とここでは設定した。しかし、これは最大適用範囲であり、治療効果とその安全性の間で妥協点を見出すべき限界と考えられる。

上述の安全閾値に関する条件を満たし

つつ、本報告では血栓溶解に関する有効音響強度の最小値を探索し、少なくとも $0.016\text{W}/\text{cm}^2$ 以下であることを示した。上述の音響強度の安全限界値と単純比較すれば $1/30$ 以下である。ただし、頭蓋骨における減衰を考慮すれば $0.5\text{W}/\text{cm}^2$ の投入音響強度は脳内では約 $0.08\text{W}/\text{cm}^2$ 程度となる。本報告ではこの値の $1/5$ 程度でも血栓溶解効果増高の有効性が担保されることを示した。従って、経頭蓋的には $0.1\text{W}/\text{cm}^2$ 以下の音響強度で超音波を投入しても、Fig. 9 からも明らかのように、tPA 単独の溶解効率を約 70% 増高させる溶解率を招来させると考えられる。この溶解率の増高値は、従来の CLOTBUSTSTRDY をはるかに超えるが、マイクロバブルを活用した Molina らの臨床成績、すなわち tPA 単独使用例の約 120% には及ばないものであった。ただし、もともと診断用の TCD を活用しても in vitro/in vivo の実験では血栓溶解効果の増高は認められていなかった。にもかかわらず臨床では認められたのである。それ故、我々の連続波低出力の音響条件において、上述のような血栓溶解効果の増高が十分示されているのであるから、臨床における溶解効率増高は十分期待できると考えられる。

以上、経頭蓋超音波の安全性を担保しながら経頭蓋超音波脳血栓溶解法として連続波 500kHz、 $0.数\text{W}/\text{cm}^2$ 以下の低音響強度は十分有効な血栓溶解効果を招来するものと考えられる。したがって、臨床適用に際しては、この点を踏まえたプロトコルを立案し、定音響強度超音波から安全限界の強度まで、次第に音響強度を高めるような段階的適用を考慮すべきではないかと考えられた。

E. 結論

本年度は、経頭蓋的超音波の適用限界とし

ての安全性を音響学的及び SHR/SP を用いた動物実験の組織学的評価によって示した。その値は少なくとも 0.5 W/cm^2 以下とすることが求められた。この条件を満足する低音響強度の経頭蓋超音波脳血栓溶解法は tPA の血栓溶解効果を十分に増高させ得ることが、*in vitro* 実験によって示され、臨床適用に際しての音響的条件設定を明確にすることが出来た。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 三村秀毅, 井上聖啓, 古幡 博: 脳梗塞における頭蓋外内頸動脈と中大脳動脈の超音波による循環動態評価-Pulsatility Index の比較を中心に-, 第 25 回日本脳神経超音波学会: May 2006.
- 2) 王 作軍, 古幡 博: 2 周波数 (2MHz と 550kHz) 超音波照射による血栓溶解促進作用 (*in vitro* 塞栓モデルでの実験検討), 第 25 回日本脳神経超音波学会: May 2006.
- 3) Z. Wang, H. Furuhashi, M. Moehring, A. Voie: Evaluation of Dual-Frequency Ultrasonic Thrombolysis In Vitro: A Combination Method with TCD and Low-Intensity Low-Frequency Ultrasonication. European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics: May 2006.
- 4) H. Mitsumura, K. Inoue, H. Furuhashi: Hemodynamic relationship between extracranial internal Carotid Artery and Middle Cerebral Artery in Cerebral Infarction by Ultrasound. European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics: May

2006.

- 5) 萩原 誠、荒井 修、窪田 純、佐々木 明、三村 秀毅、古幡 博: 「経頭蓋超音波脳血栓溶解治療における Brain Virtual Sonography の誤差評価」; 日本栓子検出と治療学会, 2006
- 6) 水野 聡子、古幡 博: 「脳卒中易発症高血圧自然発症モデルラット脳への経頭蓋超音波照射の影響」; 日本栓子検出と治療学会: 公開サテライトシンポジウム, Nov.2006
- 7) 東 隆、古幡 博: 「超音波治療と安全 (水中キャビテーション発生の条件)」; 日本栓子検出と治療学会: 公開サテライトシンポジウム, Nov.2006

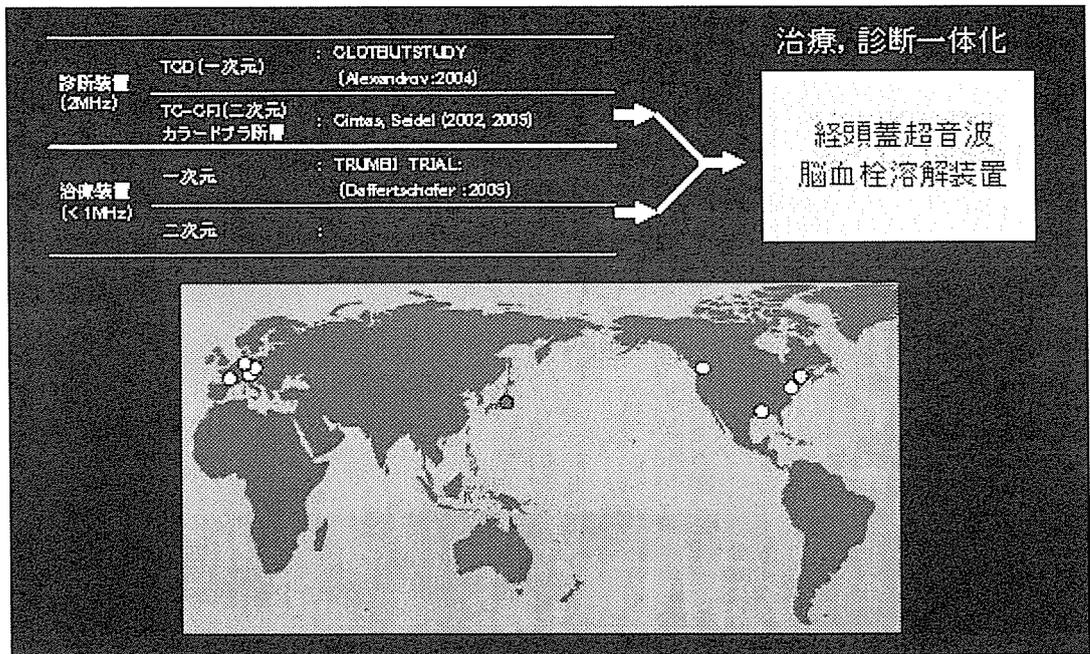


Fig.1 経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の開発動向 (2007, Feb)
(血栓溶解剤又はマイクロバブル併用法)

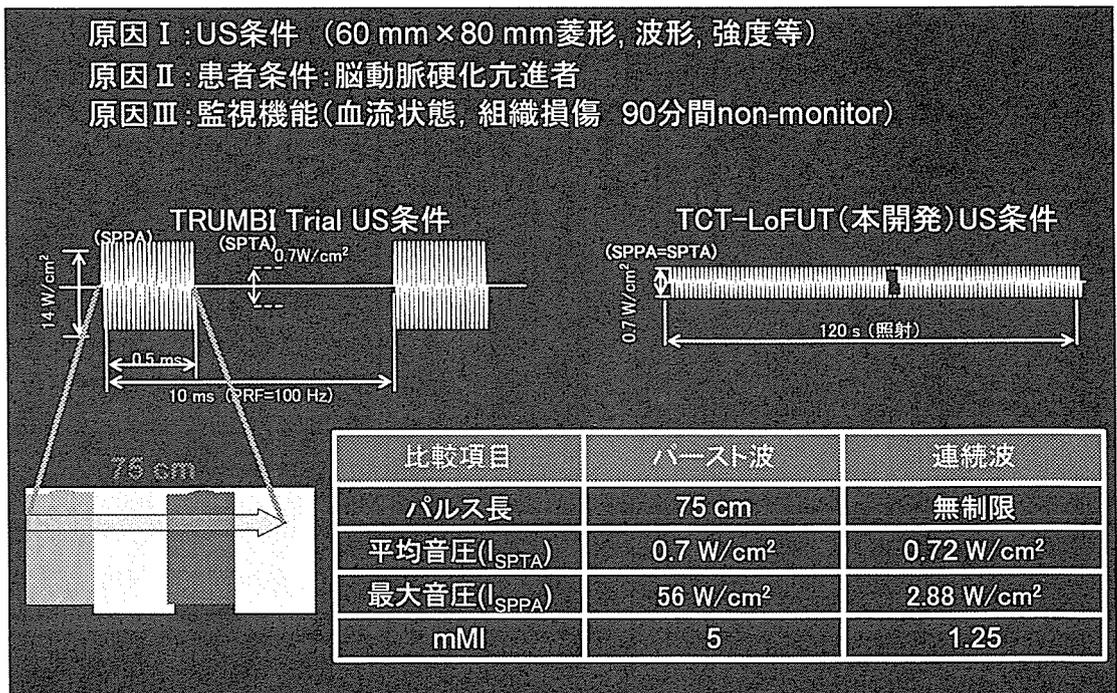


Fig.2 不具合事象の発症原因

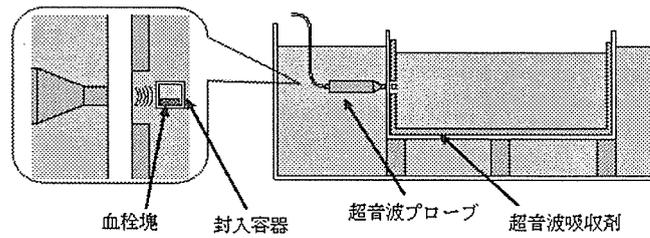
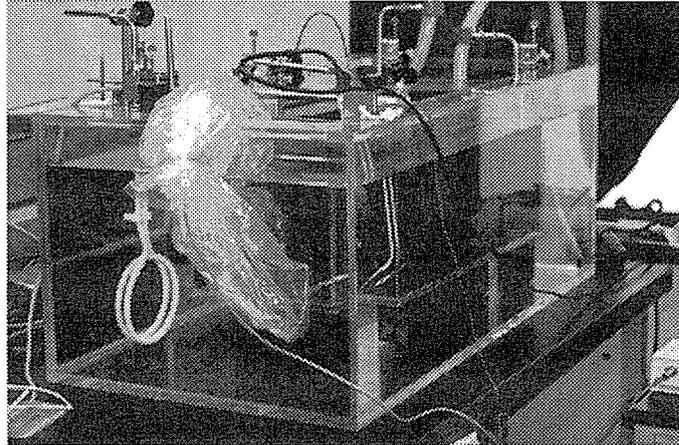


Fig.3 TCT-LoFUT実験装置とその模式図

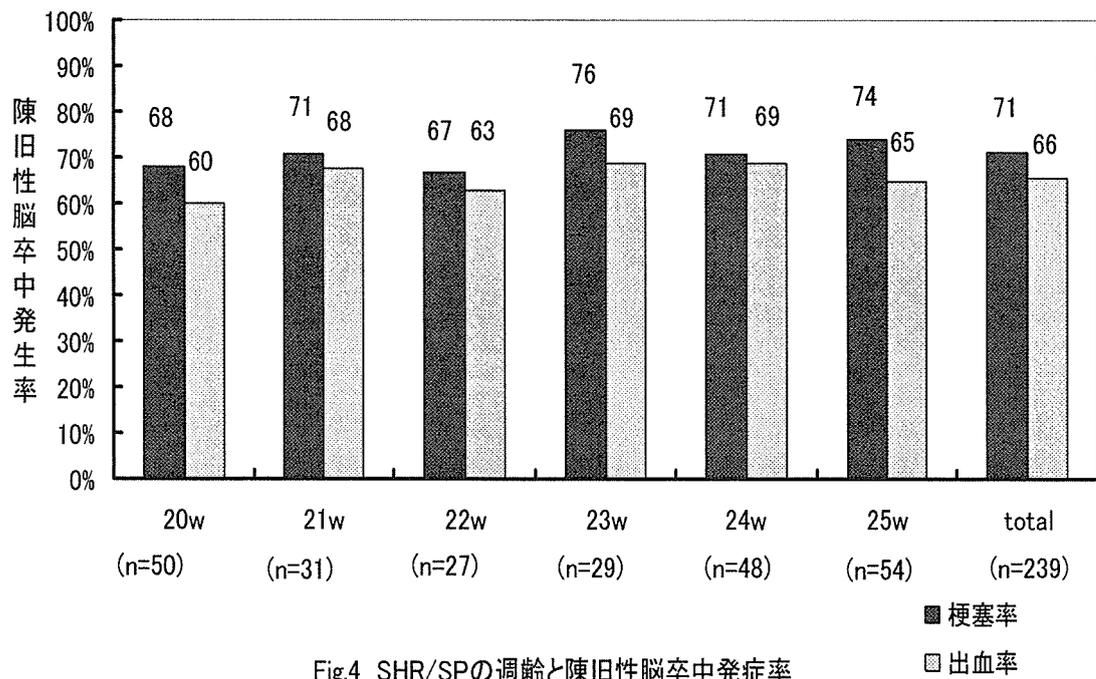


Fig.4 SHR/SPの週齢と陳旧性脳卒中発症率