

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

分担研究者 梅村 晋一郎 東北大学工学研究科電気・通信工学専攻教授

研究要旨

tPAに代表される血栓溶解剤の作用を経頭蓋的超音波照射により加速する本研究開発において、他の生体作用による副作用を抑えながら、目的とする血栓溶解の加速効果を得ることは極めて重要である。本分担研究では、超音波照射により発生する圧壊型キャビテーションにより生ずる化学作用について、それを引き起こすに必要な超音波の強さにめやすを与えるメカニカルインデックスMIを見直した。元々、短パルス超音波により生ずる圧壊型キャビテーションを念頭において考案されたMIを、そのまま、連続波やバースト波の場合に適用すると、圧壊型キャビテーションの作用を過小評価してしまうおそれがあることがわかった。その過小評価の程度は、微小気泡の振動のQ値に依存するが、10サイクル以上の長さのバースト波の場合、実効的MIは、従来の定義によるMIの3倍程度になり得ることが、数値計算により判明した。このことは、今後、高感度・広帯域ハイドロフォンとスペクトラムアナライザを用いた実験によって検証してゆく必要がある。

A. 研究目的

脳梗塞・脳内出血・くも膜下出血の3疾患を総称する脳卒中は、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。脳卒中は、がん、心臓病に次いで国内における死因の第3位を占めており、さらに、その約6割から7割が、脳梗塞による死亡者である。

脳梗塞のもととなる血栓に吸着して、これを効率よく溶かすtPA(組織性プラスミノゲン活性化因子)は、これまで、心筋梗塞の治療用には承認されていたが、昨年度、ようやく脳梗塞についても追加承認された。国内の治験では、脳梗塞の発症後約3時間以内にtPAによる治療を行うと、3ヶ月後にほとんど後遺症なく社会復帰できた割合は37%であった。ほぼ同様の治験結果が得られている米国では、社会復帰できた割合は、この処

置をしない場合より約5割高かったと報告されている。

代表研究者らは、このtPAに代表される血栓溶解剤の作用を経頭蓋的超音波照射により加速する研究を推進してきた。超音波は、図1にまとめたような生体作用を引き起こす可能性がある。このうちの主に機械作用によ

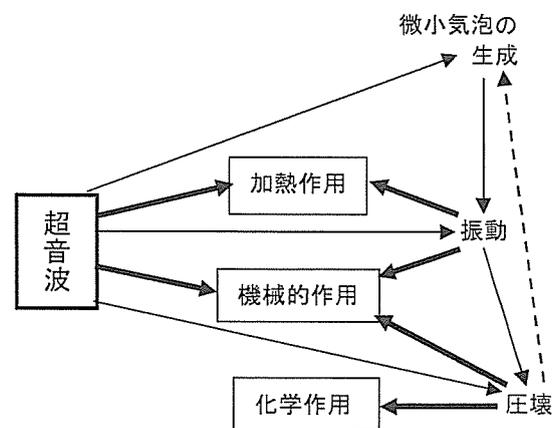


図1 超音波の生体作用

って、血栓溶解は加速される。他の生体作用による副作用を抑えながら、目的とする血栓溶解の加速効果を得る必要がある。

図中の加熱作用に関して、超音波の強さを表す指標が、Thermal Index(TI)であり、化学作用に関して、超音波の強さを表す指標が、Mechanical Index(MI)である。MIの概念は、診断用に広く用いられる短いパルス状の超音波を想定して考案されたものである。従って、連続波やバースト波を用いる治療用超音波による作用に関して、従来のMIを、そのまま指標として用いるのは必ずしも正しくない。本分担報告では、この点を検討する。

B. 短パルスにおけるMI

MIは、微小気泡の関与する圧壊型キャビテーションという極めて非線性の強い現象により生ずる作用について、それを引き起こすに必要な超音波の強さにめやすを与えるものであるから、その導出には、一般性の欠如や多少の誤差には目をつぶる大胆な近似が必要である。

まず、超音波波形としては、連続波ドプラなどに用いられる連続波を考慮から除外し、パルス波の短い診断用パルス波のみを考慮の対象とする。従って、rectified diffusionによる微小気泡の成長は考慮しない。そのような短いパルス波のなかでも、図2に示すような負圧の半サイクルから始まるパルス波を考え、その最初の1サイクルの間に起こる圧壊型の過渡的キャビテーションを扱う。初期半径 R_0 から超音波負圧により気泡が最大半径 R_1 まで膨張する間は、等温過程を、最大半径 R_1 から気泡が最小半径 R_2 まで急速に収縮する間は、断熱過程を、仮定する。これらの過程において、液体の圧縮性と粘性および気泡壁の表面張力の影響は無視する。これらの近似により、最小半径 R_2 における最高到達温度 T_2 を、等温過程における膨

張比 R_1/R_0 の関数として表わすことができる。

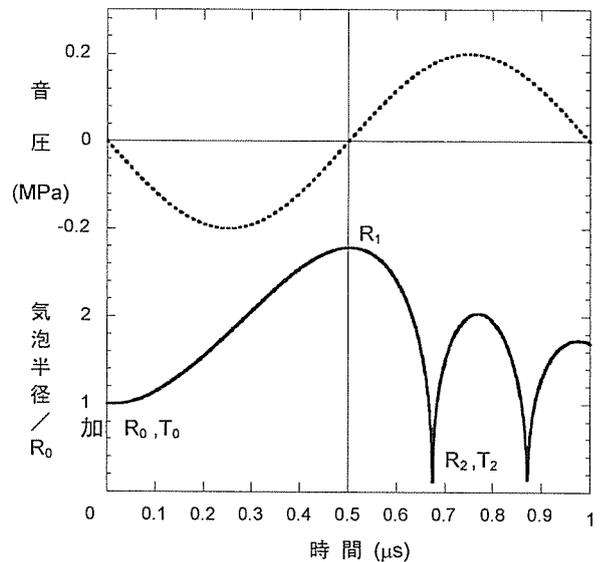


図2 MIを算出するためのモデル

気泡半径が R_1 から R_2 まで断熱的に収縮する間に、液体全体に対し大気圧 p_0 のする仕事は、気泡表面において液体が気泡に対してする仕事に等しいから、

$$p_0 \int_{R_1}^{R_2} 4\pi R^2 dR = - \int_{R_1}^{R_2} p_1 (R_1/R)^\gamma 4\pi R^2 dR \quad (1)$$

ここで、 γ は気泡内の気体の比熱比、 p_1 は気泡半径 R_1 のときの気泡内圧である。積分を実行すると、

$$p_0 [(R_1/R_2)^3 - 1] = p_1 [(R_1/R_2)^{3\gamma} - (R_1/R_2)^3] / (\gamma - 1) \quad (2)$$

$R_2 \ll R_1$ のとき、

$$p_0/p_1 \doteq (R_1/R_2)^{3(\gamma-1)} / (\gamma-1) \quad (3)$$

従って、この間の温度変化は、

$$T_2/T_1 = (R_1/R_2)^{3(\gamma-1)} \doteq (\gamma-1) p_0/p_1 \quad (4)$$

ここで、 T_1 は気泡半径が R_1 のときの気泡内温度である。

一方、気泡半径 R_0 から R_1 までは、等温的に膨張すると近似すると、

$$p_0/p_1 = (R_1/R_0)^3 \quad (5)$$

$$T_1 = T_0 \quad (6)$$

ここで、 T_0 は室温である。(5)式と(6)式を(4)式

に代入すると、

$$T_2/T_0 \doteq (\gamma - 1) (R_1/R_0)^3 \quad (7)$$

という、気泡の膨張比から最高到達温度を与える便利な関係式が得られる。

これは、気泡を弓に例えると理解しやすい。弓をゆっくりと引き、すばやく解き放すときに放たれる矢のエネルギーが、解き放す寸前の変位量できまるのと同じように、最高到達温度 T_2 が、断熱的収縮の始まる寸前の気泡体積の膨張比 $(R_1/R_0)^3$ で与えられるわけである。(7)式に、空気の比熱比 $\gamma = 1.403$ 、室温 $T_0 \doteq 300^\circ \text{K}$ を代入すると、径の膨張比 $R_1/R_0 \doteq 3.5$ 、体積膨張比 $(R_1/R_0)^3 \doteq 41$ のとき、収縮時の気泡の温度が、最高 $T_2 \doteq 5000^\circ \text{K}$ に到達するものと予想される。この関係式は多くのファクターを無視した近似により得られたものである。このうち、収縮過程を断熱的であるとした近似および液体の圧縮性と粘性の影響を無視した近似は、 T_2 を著しく過大評価する方向の誤差を与え、気泡壁の表面張力の影響を無視した近似および1回の負圧半サイクルのみの効果を評価する近似は、 T_2 を過小評価する方向の誤差を与えるものと考えられる。従って、(7)式に、数値を代入して得られる最高到達温度 T_2 の値そのものの信憑性に過大な期待はおくことはできないが、圧壊型キャビテーションの作用を見積もるとき、断熱的収縮の始まる直前における気泡の膨張比が、最も重要なファクターであるという結論は有用である。

音圧変化を一定とするとき、気泡膨張比 R_1/R_0 は、初期気泡径 R_0 に依存し、負圧半サイクルの最後に最大気泡径 R_1 に到達する大きさの気泡が、最大の気泡膨張比を与える。超音波の安全性の指標を得るには、この条件の、生体作用を及ぼす可能性が最も高い気泡について、一定の気泡膨張比を与えるに必要な音圧振幅を求めておく意味がある。Apfel と Holland は、気泡の膨張を負圧半サイクルの音圧変化の関数として解析的に

与える式を、いくつかの近似と仮定をおいて導出し、これを用いて、一定の気泡膨張比を得るに必要な最低限の音圧振幅を数値計算し、超音波周波数の関数として求めた。求められた音圧振幅は、高周波ほど大きくなり、周波数の平方根にほぼ比例した。メカニカルインデックス(MI)は、この報告をもとに考案されたもので、

$$MI = p_- / \sqrt{f} \quad (8)$$

と定義されている。ここで、 p_- は、MPa を単位とする最大負圧の絶対値、 f は、MHz を単位とする超音波周波数である。

ここでは、彼らの導出した解析的近似式を用いるかわりに、気泡の膨張収縮運動を解析する目的で広く用いられている Rayleigh-Plesset 方程式

$$\rho [R(d^2R/dt^2) + (3/2)(dR/dt)^2] = (p_0 + 2\sigma/R)[(R_0/R)^{3\kappa} - 1] - 4\mu(dR/dt)/R - p_A(t) \quad (9)$$

を数値的に解くことにより、上記の関係を検証する。ここで、 $p_A(t)$ は音圧、 σ は気泡壁の表面張力、 μ は液体の粘性係数である。 κ は気体のポルトロープ係数であり、等温変化のとき $\kappa = 1$ 、断熱変化のとき $\kappa = \gamma$ である。液体の圧縮性の影響は、ここでも無視されている。

まず、超音波周波数 $f = 1 \text{ MHz}$ において一定の p_- により得られる気泡膨張比 R_1/R_0 の最大値を、初期半径 R_0 を変化させて求める。次に、各超音波周波数 f において、同じ膨張比 R_1/R_0 を与えるに必要な最小の p_- を、初期半径 R_0 を変化させながら求める。図3には、液体が水の場合について、このようにして求めた p_- を超音波周波数 f の関数としてプロットし、比較のために $MI = 0.1$ と $MI = 0.2$ に対応する曲線もプロットした。一定の気泡膨張比を得るに必要な最小の p_- は、Apfel らの結果と同様、 $f^{1/2}$ にほぼ比例する結果が得られ、MIの根拠とされる傾向を確認することができた。

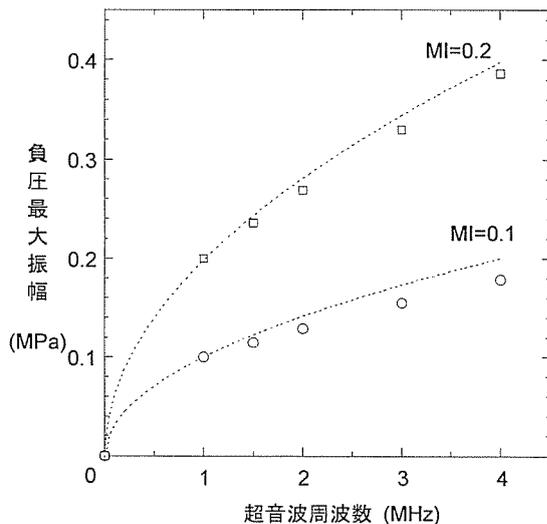


図3 等 MI 曲線

MIの平方を考えると、 ρ_0^2 / f となり、波形が一定な場合、負圧半サイクル間の音響エネルギーに比例する。図2中 $R=R_1$ において微小気泡に蓄えられるポテンシャルエネルギーすなわち引いた弓に蓄えられるエネルギーは、最大で負圧半サイクル間の音響エネルギーに等しく、また、そのほとんどすべてが、図2中 $R=R_2$ における熱エネルギーに変換されると近似しているわけであるから、(8)式で定義されるMI一定の条件が、断熱圧縮により生ずる温度一定の条件と一致するくのは、以上のように考えれば当然である。

C. バースト波・連続波におけるMI

短パルスにおける従来のMI導出の考え方をもとに、バースト波・連続波におけるMIの導出を考える。短パルスにおけるMI導出においては、微小気泡が最大半径に到達した後は、微小気泡のポテンシャルエネルギーが解放されることによって、音圧によらず、断熱的に圧壊すると近似している。この近似は踏襲する。

バースト波・連続波においては、従来のMIのように負圧半サイクル間のエネルギーだけが、微小気泡のポテンシャルエネルギーと

して蓄えられるのではなく、何サイクル分か、最大で微小気泡の振動のQ値に相当するサイクル分の音響エネルギーが蓄えられるはずである。その微小気泡のポテンシャルエネルギーは、微小気泡の極大半径と単調増大の関係にあるから、数値計算によって、その極大半径を追っていけば、超音波サイクル数の増加に伴う実効的なMIの増加が計算されるはずである。

図3では、まず、短パルスにおける従来のMIと気泡膨張比 R_1/R_0 との関係を、数値計算により求めてみた。このプロットより実験式 $MI \approx (R_1/R_0 - 1) \times 0.19$ (10) が得られた。

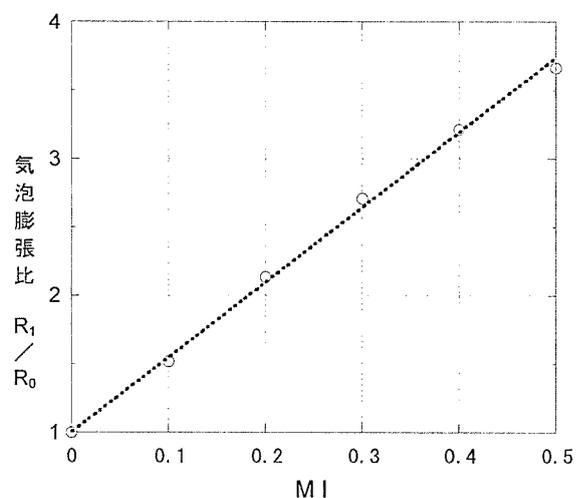


図4 MIと気泡膨張比

次に、音圧ピーク 0.1 MPa の場合について、従来のMIを算出する際の 1 周期を越えて 10 周期計算した結果を図5および図6に示す。図5では、縦軸に最高到達温度に比例すると近似される気泡体積膨張比をとる、図6では、それを実験式(10)を用いて実効的メカニカル・インデックスに変換した値を縦軸にとった。

この例では、気泡体積膨張比は 10 サイクル弱まで徐々に増加し、MIに換算すると 3 倍近くまで増加した。ただし、何サイクルまで

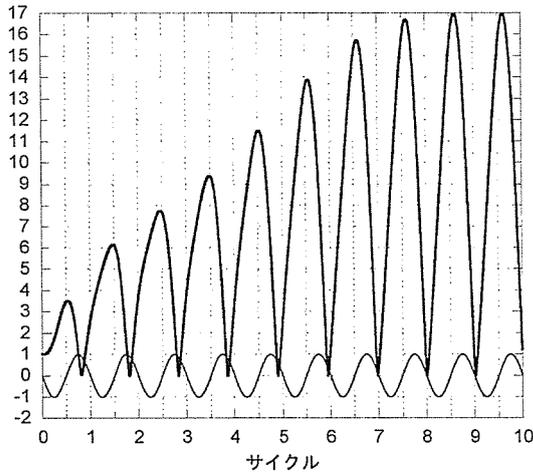


図5 バースト波における気泡体積膨張比

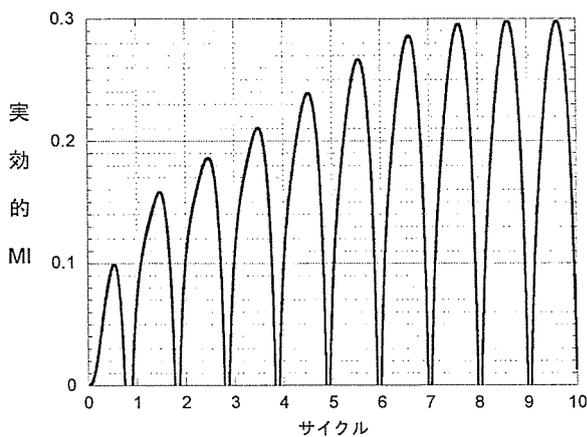


図6 バースト波における実効的 MI 値

増加するのは、微小気泡の共振の Q 値に依存して一定ではなく、個々の例について、評価する必要があると考えられる。

D. まとめ

連続波・バースト波によって引き起こされる圧壊型キャビテーションによる生体作用を予測・評価するとき、元々短パルス超音波に対する応答を評価しようと考えられた Mechanical Index (MI) をそのまま用いるのは、過小評価につながるもので、危険である。連続波・バースト波における実効的な MI は、従来の定義に従って計算された MI の 3 倍程度になり得る。

E. 今後の課題

本分担研究報告では、連続波・バースト波における実効的な MI を数値計算により評価したが、今後は、これを実験により検証する必要がある。そして、従来の定義による MI に従ったのでは、連続波・バースト波により生ずる圧壊型キャビテーションによる生体作用の過小評価・予測につながる実証された場合には、連続波・バースト波における MI の定義を見直す必要があると考えられる。

圧壊型キャビテーションの実験による検出方法としては、高感度・広帯域ハイドロフォンで検出したキャビテーションノイズをスペクトラムアナライザで分析する方法が有効である。図7には、その予備的実験を行った結果を示した。送信した周波数 0.5 MHz の超音波の高調波成分だけでなく、圧壊型キャビテーションの特徴である分調波成分が検出されている。

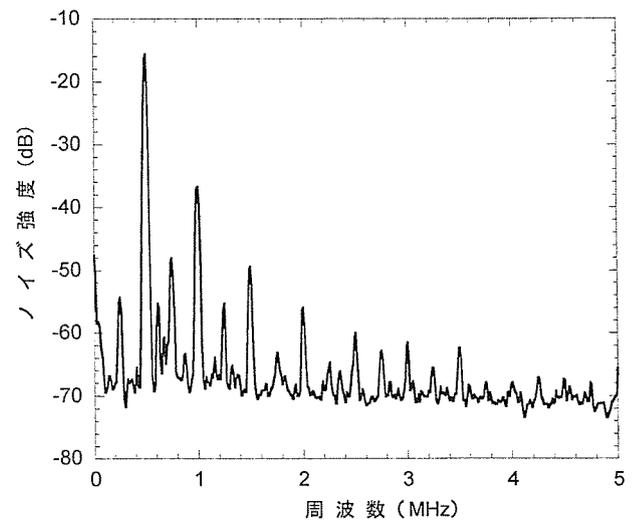


図7 高感度・広帯域ハイドロフォンとスペクトラムアナライザを用いたキャビテーションノイズ

G. 研究発表

1. 論文発表
論文発表はなかった。
2. 学会発表
学会発表はなかった。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特許申請及び予定はなかった。

2. 実用新案登録

登録申請及び予定はなかった。

3. その他

特記事項はなかった。

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

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

分担研究者 窪田 純 (株)日立メディコ応用機器開発室主管技師

研究要旨

脳血管障害における急性脳梗塞に対する経頭蓋超音波標的血栓溶解療法と、脳出血に帰結する脳動脈瘤に対する経頭蓋超音波塞栓療法を、頭部診断画像(CT や MRI 等)のナビゲーションの下に実現する診断・治療統合化システム(Brain Attack Total Treatment system: BATT システム)への適用を目的として以下の開発を行った。

前年度に、複数基準点による高精度化基本システムを構成し基礎ファントム実験迄を終了した、CT や MRI 等の各種頭部画像と治療用超音波照射との元となる経頭蓋超音波像との統合を計る Brain Virtual Sonography (BVS)技術について、本年(平成 18 年)度は、上記 BVS を健常例及び血管障害者の頭部画像を用いた臨床試験を行い、精度を確認した。

治療超音波制御システムとして、治療操作卓表示画面に BVS 治療モードを取り込み、UI を開発した。別に開発のプローブ固定具、及び初期位置合わせ(レジストレーション)用アタッチメントと組合せ、BVS 精度試験を行い、精度 3-5 mm を確認した。

A. 研究目的

超音波を併用する t-PA 脳血栓溶解療法では、治療用ビーム(T ビーム)を血栓部位に正確に照射する必要がある。しかし、特に高齢の女性においては十分に TCD 画像が得られない場合がある。この様な患者に対して、治療部位を特定する方法として、BVS システム 1-5)を構築した。BVS は、日立メディコの技術である RVS (Real-time Virtual Sonography)6)を改良したものであり、経頭蓋的に超音波画像の見えない患者に対しても T ビームを治療部位に標的させることを狙いとしている。開発した BVS システムの位置合わせ精度の確認を3種類の実験にて行った。

さらに、超音波治療においては超音波周波数や強度、バースト波(BW)の選択が治療の安全性・有効性の観点から重要となってくる。前年度までに周波数 500 kHz、ISPTA(空間

ピーク時間平均強さ)=0.72 W/cm² 以下の超音波強度の採用を決定した。本年は BW 採用を見越して T ビームの PRF(Pulse Repetition Frequency)、Duty Ratio が可変となるシステムに改良し、また、治療計画や、効果確認画面中に BVS システムを導入した UI (User Interface)を確立した。

B. 研究方法

開発中の BVS システムの構成を図1に示す。BVS システムは、超音波診断装置、治療用超音波照射制御装置と、治療・診断(T/D)複合プローブ、磁場発生器、位置センサなどからなり、事前に取得した MRI や CT などの3次元ボリュームデータの中から、超音波照射断面と同一断面の2次元画像(リファレンス画像)をリアルタイムに且つ自動的に選択・表示するシステムである。T/D 複合プローブ及び被検者頭部

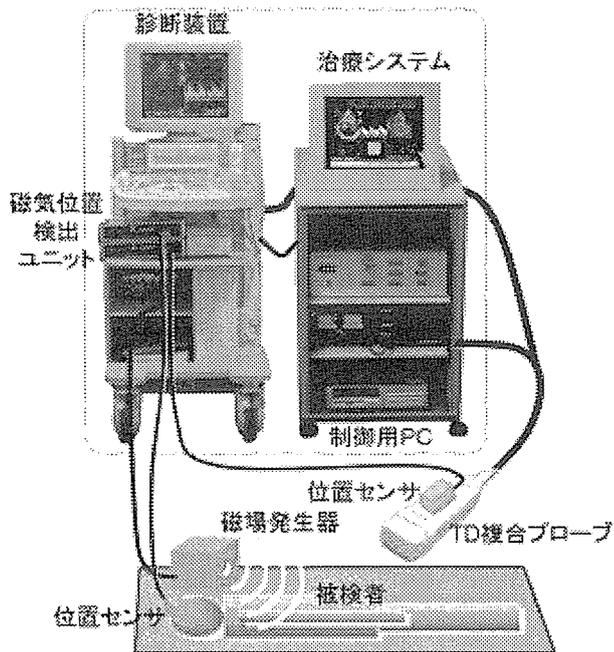


図1 BVSシステム構成

の2箇所に位置センサを配置することで、両者の位置情報を同時に得ることにより、プローブと被検者の相対位置関係を把握することが可能となる。このことで、超音波像断面とリファレンス像断面が体動などによる外乱の影響を受けずに同一断面を常に正確に表示し、目的部位に確実に超音波ビームを照射することが可能となる。

実験1

まず、位置センサの距離精度確認実験を単純な系にて行った。位置センサの内ひとつを机の上に固定した。もうひとつのセンサを机の上に配置した樹脂製スケールに固定し、スケールを直線状に200 mm 平行移動し、1センサ法ではスケール上の位置センサの移動量を測定し、2センサ法では両センサの表示値の差を取ることで2つのセンサの相対位置を算出した。それぞれを実際の移動量に関する指示値として、BVSシステムの位置精度を確認した。

実験2

次に、生体模擬ファントムを用いた BVS 表示位置の精度確認実験を行った。

実験では、D×W×H: 186×186×175 mm のサイズのアクリル製容器内にナイロン繊維製のテグスを縦横に張り、生体模擬材料を満たしたテグスファントムを作成して用いた。図2にテグスファントムの外観を示す。白色の生体模擬材料の内部にテグスが張ってある。

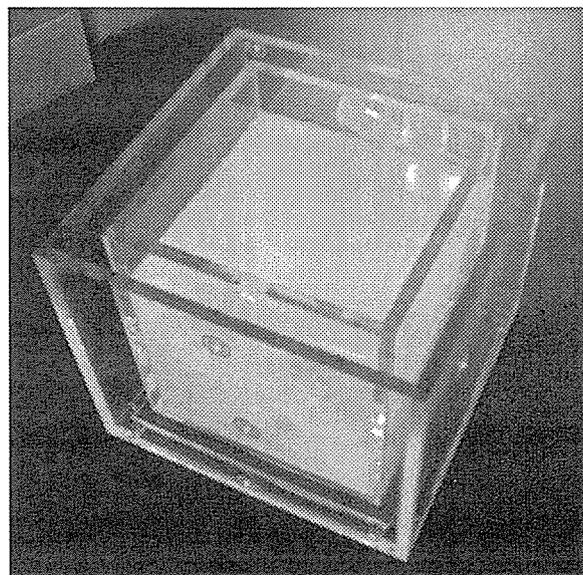
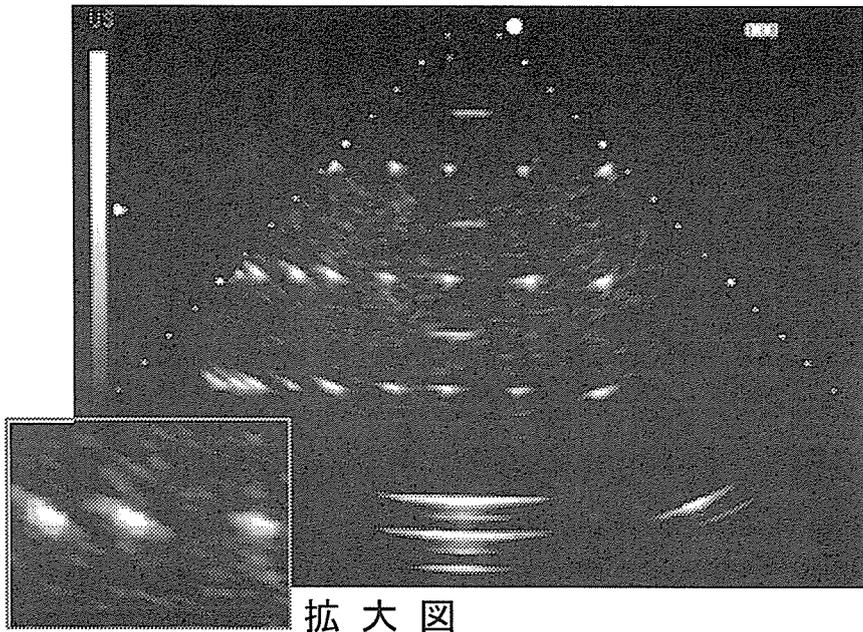


図2 テグスファントム外観

テグスファントムの CT・US 画像を次に示す。図3では(a)がファントム上部から内部を撮影した US 画像、また(b)が US 画像と同一の位置における CT 画像のリファレンス画像である。両者とも、生体材料は散乱体の集合が点の集合として表示され、テグスが白く表示される。

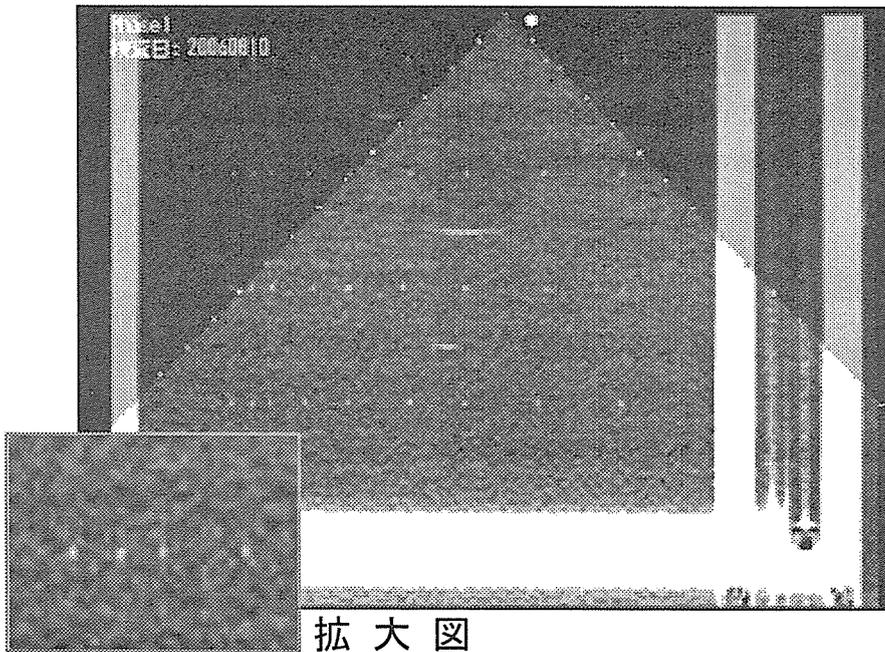
別途、アクリル容器の周囲には複数点の CT 用マーカ(Beekley 社製 CT-SPOTS ® pellet: ϕ 2.3 mm の CT 画像上でハイコントラストとなる物質)を貼り付け、CT 撮影を行った。CT 画像は DICOM データとして治療システムの PC 内に取り込んだ。

CT 撮影後、アクリル容器外壁の任意の位置に位置センサのひとつを取り付けた。



拡大図

(a) US 画像



拡大図

(b) CT 画像

図3 テグスファントム画像

もうひとつの位置センサを取り付けた超音波プローブにより CT マーカ3個を用いて3点法（位置センサにより読み取った CT マーカ3点の実空間上での空間座標と、CT/MRI 像上に撮影された3点のマーカの空間座標とを一致させることにより、リファレンス画像と US 断面像との位置合わせを行う）により、超音波断面と、リファレンス断面のレジストレーションを行った。その後、テグスファントム内のテグスの位置を頼りに超音波プローブを 100 mm 移動させ、CT のリファレンス画像と超音波画像との座標の差から位置精度を確認した。さらに、プローブの向きを 90° 回転させ、同様に図6 位置移動させた位置精度を確認した。

実験3

最後に、被検者による治療計画の模擬実験を行った。位置マーカには MRI 用マーカ（MRI 画像上でハイコントラストとなるゲル状物質を 5 mm 角の立方体のアクリルケースに入れたもの）を用いた。図4にマーカ形状を、図5に3箇所のマーカ貼付位置を示す。

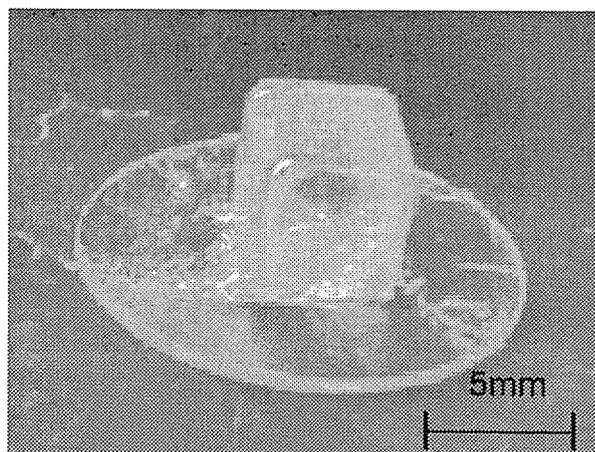


図4 マーカ形状外観

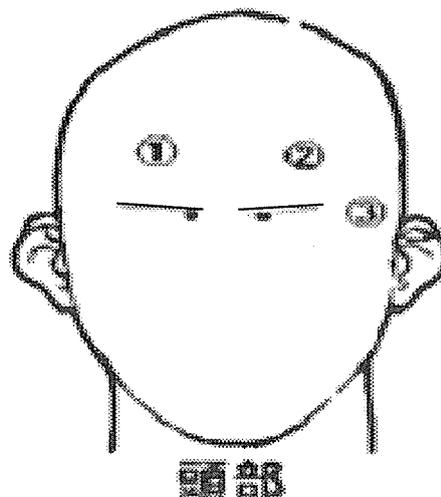


図4 マーカ貼付け位置

上記アクリル製マーカをサージカルテープにてヒト被検者の頭部の表皮3点（右額、左額、左頬骨部）に固定し、MRI 撮影を行った（0.4T Open 型 MRI 装置：撮像条件 T1, T2, Flair, MRA）。その後、DICOM 形式にて MRI 画像を治療システムに取り込んだ。

MRI 撮影後、被検者の額中央に位置センサを貼り付け、実験2と同様に位置センサを取り付けた超音波プローブを用いて、MRI マーカ3点を用いた3点法によりレジストレーションを行った。なお、今回はレジストレーション精度向上のため、図6に示す位置合わせアタッチメントを用いて正確にレジストレーションを行った。このアタッチメントは、レジストレーションの時のみプローブ表面にツメ部分で嵌め合わせるように装着し、治療・診断プロトコルにおいては取り外して使用するよう設計されている。

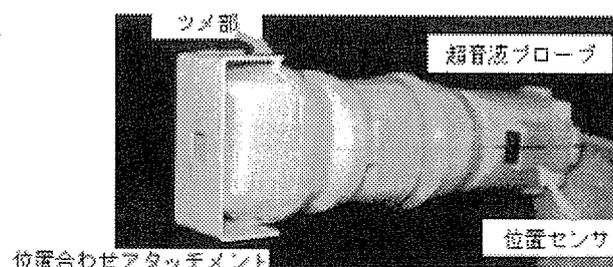


図5 位置合わせアタッチメント



図7 治療計画模擬実験

MRA 画像をリファレンスとして頭蓋内中大脳動脈(Middle Cerebral Artery: MCA)の M1 及び M2 を探し出し、超音波画像との比較を行い、さらに、血流のドプラ波形の取得を試みた。試験の様子を図7に示す。

なお、上記3種の実験において、磁場発生器・磁気センサに影響を及ぼす範囲に磁性体物質を排した実験機・ベッドを開発し、使用した。

TCT-LoFUT システム UI の開発

TCT-LoFUT システムは、超音波による画像診断、BVSによる位置合わせ機構、Tビームによる血栓部位標的治療の3つからなる。

分担研究者・井上教授の報告によれば、画像診断においては、特に高齢女性では経頭蓋的な超音波診断が難しいという現状があるため、超音波による画像診断が不可能な場合においても BVS システムにより正確な治療計画、及び目的部位に正確にコントロールされたTビームを照射可能なことが必要とされ、これら治療計画から実際の治療・治療後の再開通確認を通して術者にとって使いやすいシステムを開発する必要がある。

C. 研究結果

BVS システム

BVS システムについての実験結果を以下に示す。

実験 1

スケールを直線状にスライドした際の、スケールの読みと、位置センサの指示値をプロットした結果を図8に示す。

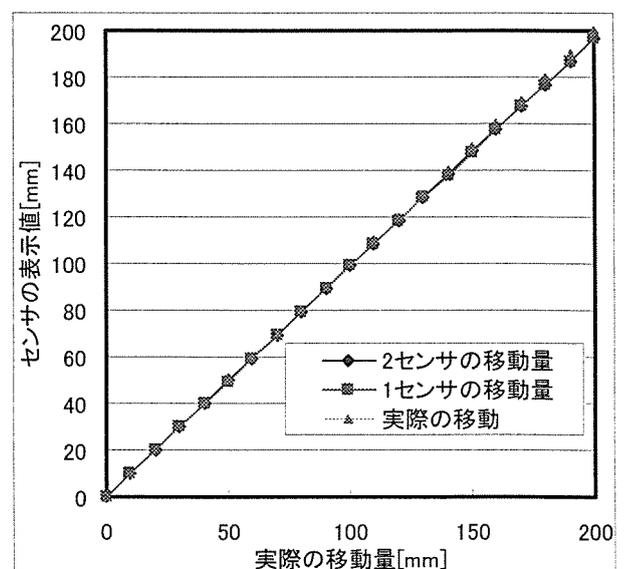


図8 誤差測定実験1結果-1

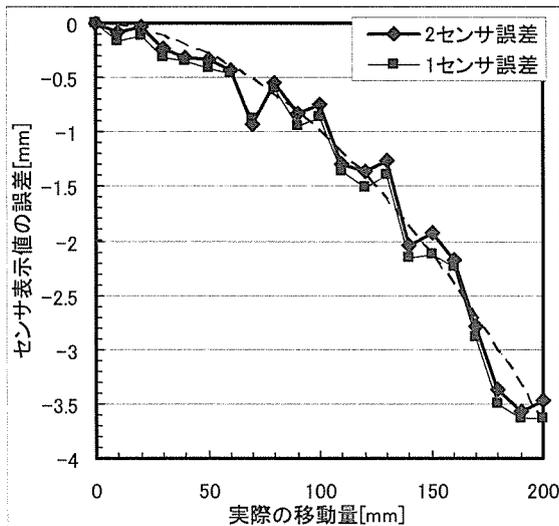


図9 誤差測定実験1結果-2

200 mm の移動に対して、位置センサの指示値は1センサ、2センサとも十分に追従している。

そこで、本実験系による誤差を詳細に調査するために、位置センサの実際の移動量と指示値との誤差を算出した。結果を図9に示す。

実際の移動量との差は距離が遠くなるほど加速度的に大きくなり、200 mm 移動後には誤差は最大 3.6 mm となっていることがわかる。

実験 2

ファントムを用いた位置精度の模擬実験では、プローブをテグスの列と平行に移動させ、CT 画像上のテグス位置と US 画像上のテグス位置を比較した。実験は複数回行い、BVS 誤差は US 像・リファレンス像上に現れるテグス線の画面上でのずれの距離とし、誤差を算出した。図 10 に実験の結果を示す。

誤差の最大値は 3.1 mm、平均誤差 0.8 mm となり標準偏差は 1.0 mm であった。

実験 3

最後に、被検者による模擬実験の結果を示す。

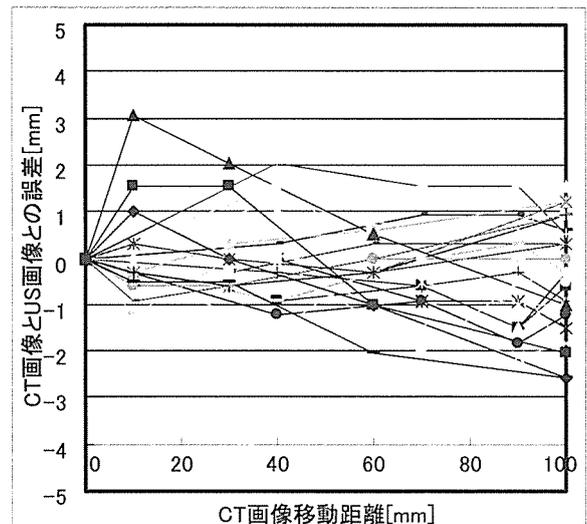


図10 誤差測定実験 2 結果

実験は一人の被検者(50 代男性)にて3点法によるレジストレーションから血管描出、ドプラ波形取得まで行った。US 像と、MRI によるリファレンス画像によるBVS画面を図11に示す。血管描出は全てMCAにて行い、左右のMCA-M1及び-M2の描出を試みた。ただし、本被検者は、TC-CFIにて右MCA-M1の画像は取得できなかったため、実験は(a)左MCA-M1、(b)右MCA-M2、(c)左MCA-M2の3回行った。BVS誤差はUS像・リファレンス像の両画像の画面上でのずれの距離とし、リファレンス画像上の血管位置と、US画面上の血管位置の差とした。

BVS 誤差測定の結果は以下の通りとなった。(a)左MCA-M1は誤差2~3 mm程度、(b)右MCA-M2は誤差5 mm程度、(c)左MCA-M2は1~2 mm程度であった。

さらに、誤差測定後にリファレンス像に表示された血管像を頼りにパルスドプラ波形の取得を試みたが、3回ともドプラ波形を観測することは出来なかった。

図11、図12では、その状態から超音波画像を頼りにプローブ位置・姿勢の微修正を行い取得したパルスドプラ波形が取得されている(図13は微修正前の画像であるが、微修正後にはパルスドプラが取得可能であった)。

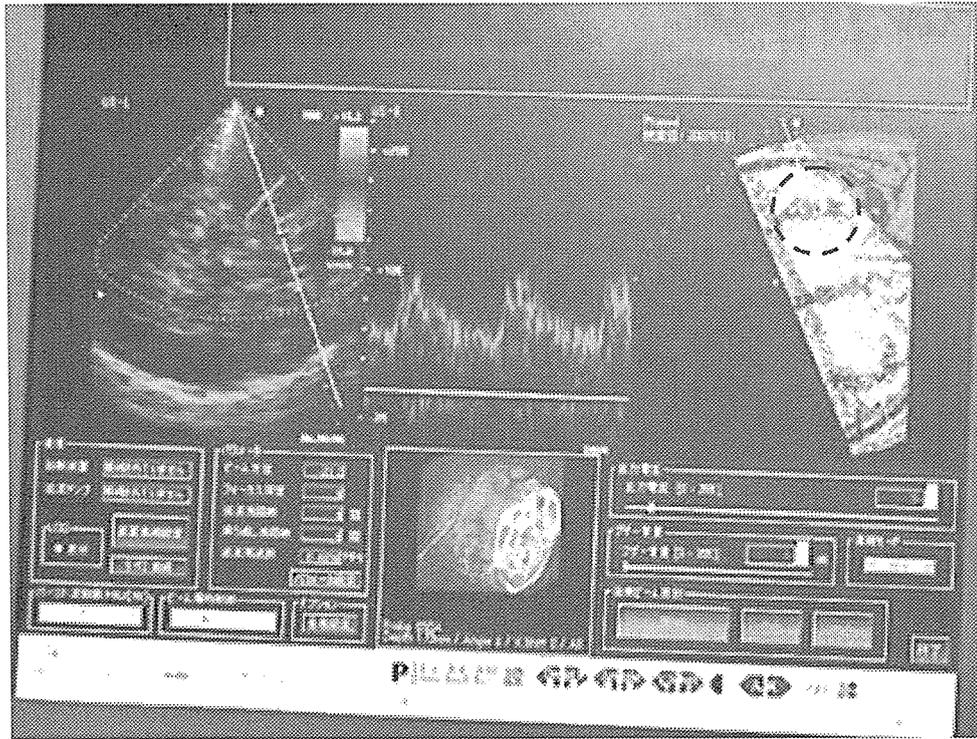


図 11 BVS による左側 MCA-M1 画像

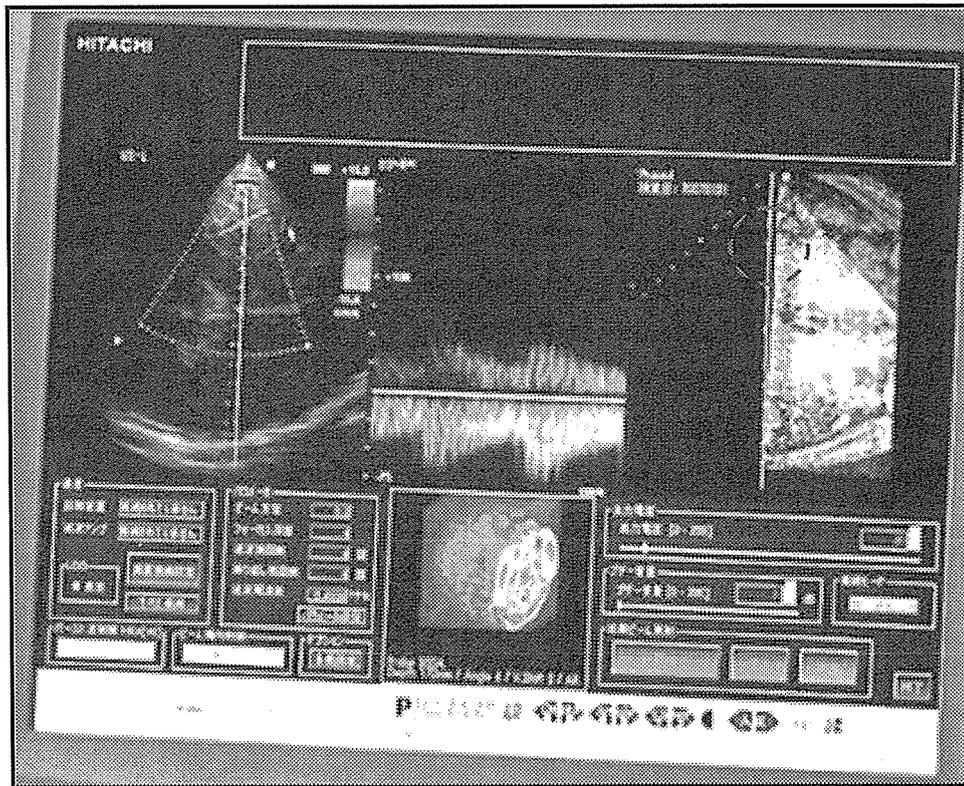


図 12 BVS による右側 MCA-M2 画像

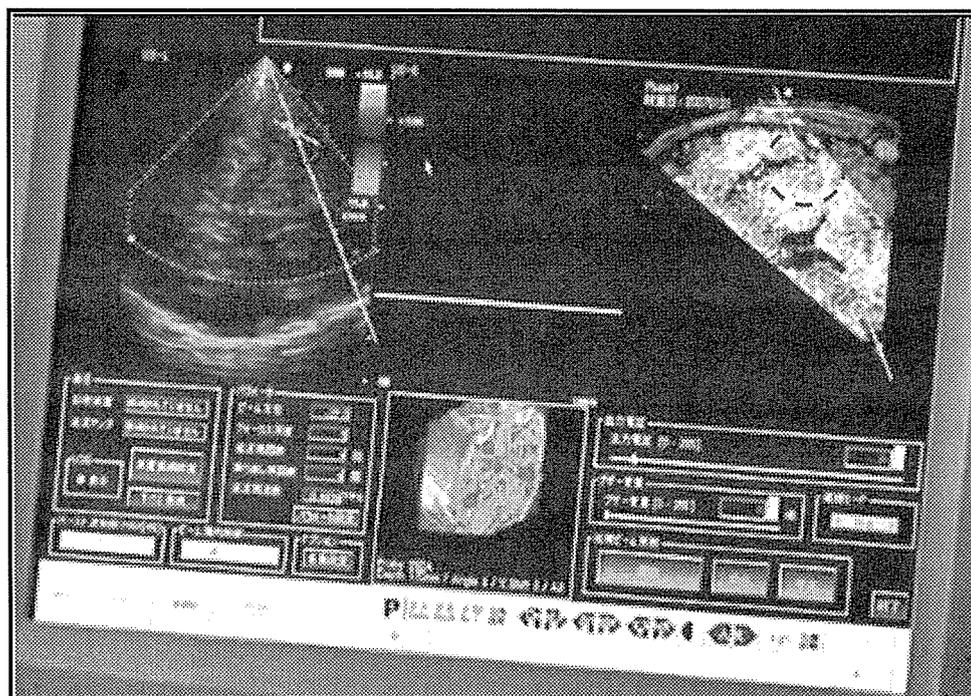


図 13 BVS による左側 MCA-M2 画像

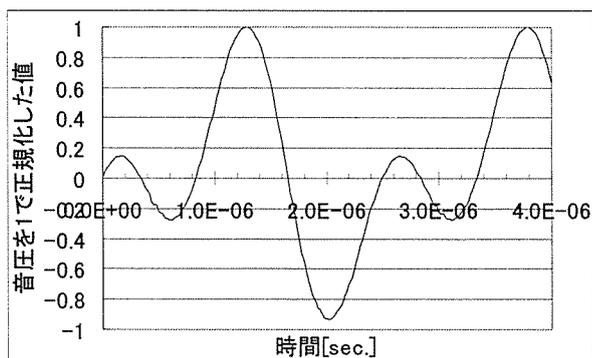
TCT-LoFUT システム UI の開発

分担研究者・荻原の報告によれば、画像診断においては TD 複合プローブにより、通常の超音波診断に用いるものと同等の性能の診断能を持ったプローブを作成した。BVS システムにおいても前記実験より、臨床で使用可能であることが示唆される結果となった。T ビームにおいては、TD 複合プローブの作成により、治療用振動子のアレイ化により±45° のビーム偏向、及び、焦点深度の選択が可能であった。また、400～800 kHz の間で周波数切り替えが可能である。図 14 に代表的な周波数の音圧波形を測定した結果を示す。

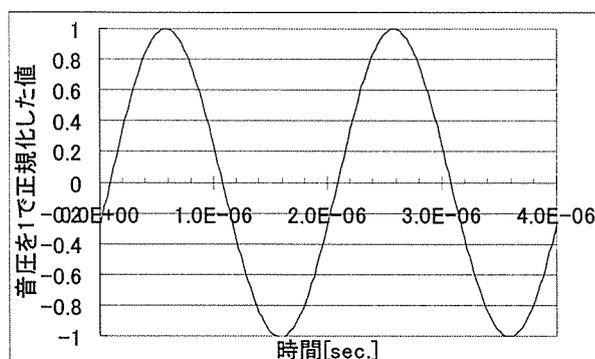
横軸に時間、縦軸に音圧を1で正規化した値で示している。図 14(a)が 400 kHz、(b)が 500 kHz、(c)が 800 kHz における音圧波形である。全ての周波数にて正弦波で駆動しているが 400 kHz においてはきれいな正弦波が送波されていない。これは、治療用送波ア

ンプ側の出力信号が 500 kHz がメインの周波数として設定されており、400 kHz に関しては考慮していないためである。

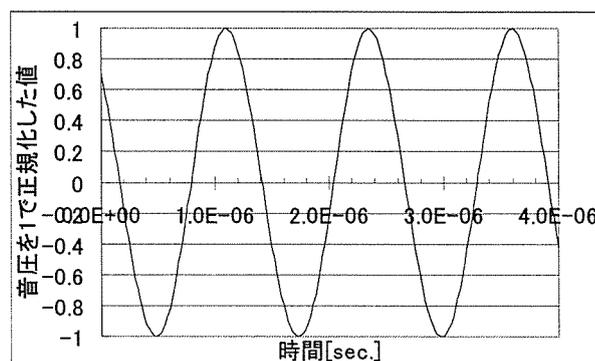
さらに本年度は、治療用超音波送波アンプを改良し、BW の繰り返し周波数(PRF)及び、Duty Rate の自由選択が可能となるシステムとした。繰返し周期(Interval)が 0.1～25.5 ms の範囲で可変であり、その間に入れる波数(ON 回数)は超音波周波数により任意に設定可能となっている。具体的には図 15 に示す様に、500 kHz の状態で Interval 0.1 ms では ON 回数は 1～49 の範囲で可変となり、Interval 10 ms では ON 回数は 1～4999 となる。また、周波数を 800 kHz とすると波長が短くなるため、Interval 0.1ms では ON 回数は 1～79 まで設定可能となる。Interval を任意に設定することにより、PRF は 40 Hz～10 kHz の範囲で変更可能となり、Duty Rate も設定範囲内で自由に変更可能となる。



(a) 400kHz における音圧波形



(b) 500kHz における音圧波形



(c) 800kHz における音圧波形

図 14 周波数変更時の波形

さらに本年度は、治療用超音波送波アンブを改良し、BW の繰り返し周波数(PRF)及び、Duty Rate の自由選択が可能となるシステムとした。繰り返し周期(Interval)が 0.1~25.5 ms の範囲で可変であり、その間に入れる波数 (ON 回数)は超音波周波数により任意に設定可能となっている。具体的には図 15 に示す様に、500 kHz の状態で Interval 0.1 ms では ON 回数は 1~49 の範囲で可変となり、Interval 10 ms では ON 回数は 1~4999 と

る。また、周波数を 800 kHz とすると波長が短くなるため、Interval 0.1ms では ON 回数は 1~79 まで設定可能となる。Interval を任意に設定することにより、PRF は 40 Hz~10 kHz の範囲で変更可能となり、Duty Rate も設定範囲内で自由に変更可能となる。

500 kHz

バースト波制御

行う 行わない

ON回数 [1-49] 回

Interval [0.1-25.5] msec

500 kHz

ON回数 [1-4999] 回

Interval [0.1-25.5] msec

800 kHz

ON回数 [1-79] 回

Interval [0.1-25.5] msec

図 15 PRF/Duty Ratio 設定画面

これら BVS と治療診断を統合したシステムの UIを図 16 に示す。中段、画面左から超音波像(B モード、カラー)、超音波ドプラ波形、リファレンス画像(MRI/CT)が表示され、BVS システムをなしている。

その上部には治療・診断の時系列プロトコルが表示され、治療計画を立てる際や、治療中の進行具合をチェックできるようになっている。

また、下段には治療用ビームの各種設定画面が表示され、T ビーム強度や、バースト波・ビーム微小偏向などのパラメータを随時変更・確認可能としている。

治療部位は超音波像上とリファレンス像上の両方で確認可能となっている。治療時にはそれぞれの画面上で確認される治療部

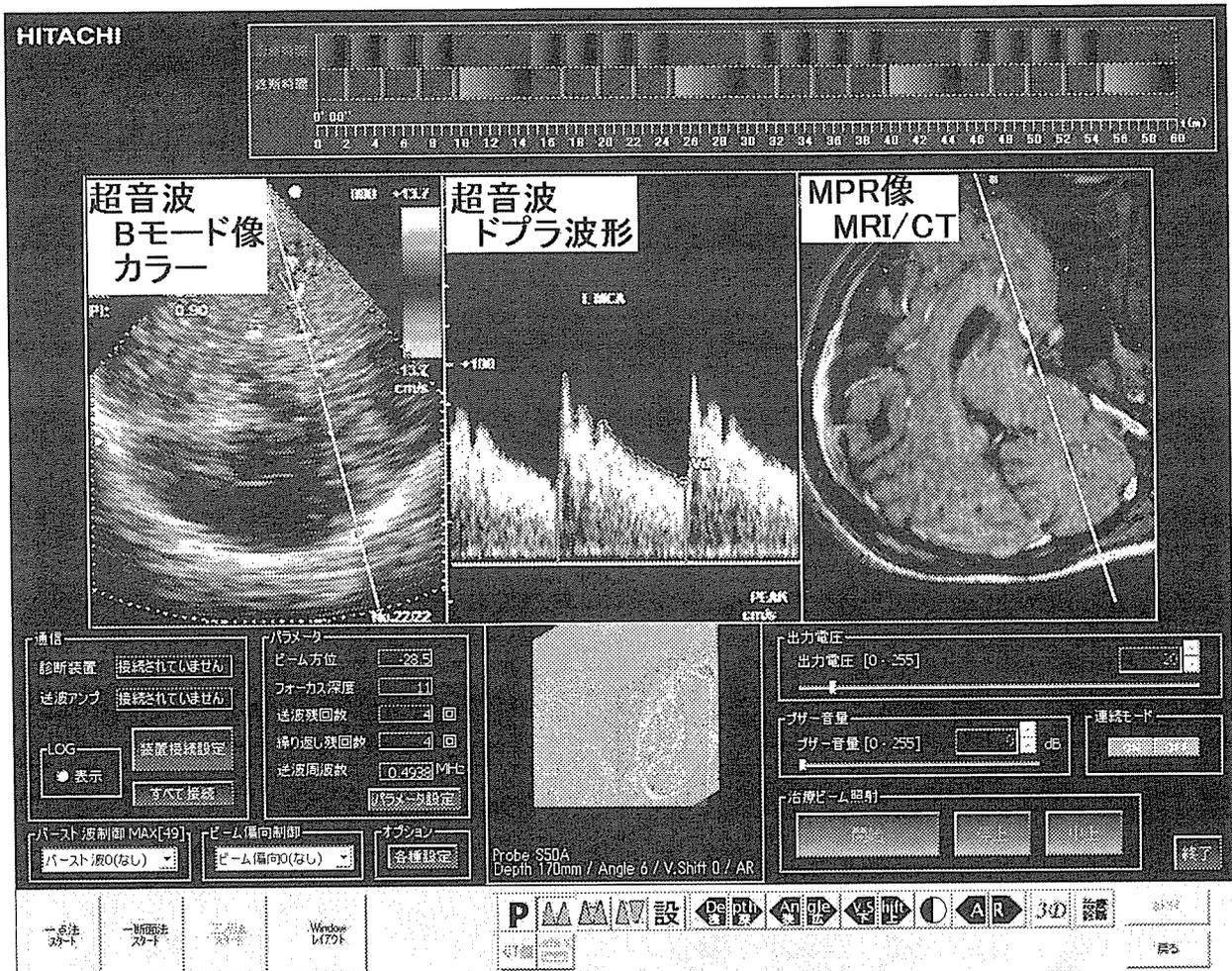


図 16 TCT-LoFUT システム UI

位をマウスなどにより指し示すだけで、位置に応じて T ビームの角度や焦点深度が自動で設定される。

D. 考察

BVS システムの精度確認に関する3種類の実験を行い、2種類のファントム実験においては US 画像とリファレンス画像との誤差が 3 mm 程度、被検者を用いた実験計画模擬実験においても最大誤差 5 mm 程度となるシステムとなった。

脳梗塞治療においては安全性を高めるため、T ビームはあまり収束させることは考えておらず、焦点におけるビーム幅は 10 mm 程度と考えている。上記の結果と照らし合わせると、5 mm 程度の誤差であれば標的とす

る治療部位に治療用ビームが照射されることが示唆された。

しかし、リファレンス画像のみから脳血流を探索可能とはならず、経頭蓋超音波診断の不可能な患者に対して治療の正確性を高めるうえでは更なる精度が要求される。

本システムの治療用超音波においては、連続波はもとより、PRF 40Hz~10 kHz において自由に設定して BW が送波可能なシステムとなった。

T ビーム波形においては 500 kHz~800kHz までは正弦波にて送波が確認された。適応周波数は 500 kHz を考えており、この周波数以上においては問題なく使用可能である。400~450kHz においては波形の乱れが観測される。送波アンプが 500 kHz 中心にチ

ューニングされているための弊害であると思われた。

また、上記システムの操作面においても、事前を取得したMRIやCTのボリュームデータから得られたリファレンス画像と、超音波画像をリアルタイムに同一断面表示可能なBVSシステム。BVS画面を表示しながら治療計画・実施可能なUIを開発した。

最後に、本年度の研究に残された課題を以下に列挙する。

装置の改良

- (1) 500 kHz 以外の周波数での偏向時のビーム形成精度の改善
- (2) MR対応性の向上(MRコンパチブルT/D複合プローブの開発)

Vitro 実験

- (1) 開発装置による有効性の確認
 - (2) 開発装置による安全性の確認
- #### 適用率向上の試み
- (1) BVSによる治療計画パネル
 - (2) BVS対応固定具改良
 - (3) BVS対応治療台(H.17 済)

E. 結論

BVSシステムの精度確認に関する実験を行い、被検者を用いた実験計画模擬実験においても最大誤差5 mm程度と誤差の小さいシステムとなった。

しかし、リファレンス画像のみから脳血流を探索可能とはならなかった。TビームはDビームより格段に広いビーム幅を持っているため、目標照射部位にTビームが照射されることが示唆されるが、目標照射部位とTビーム位置との誤差評価が今後の課題となった。

TCT-LoFUTシステムにおけるUIを作成した。500 kHzのTビームにおいて、目標部位に照射可能なシステムとなった。

実際の操作を模擬したシミュレーション試

験により、概ね要求仕様を満足する結果を得た。

引用文献

- 1) 荻原誠, 荒井修, 窪田純他5名: 経頭蓋超音波脳血栓溶解治療における Brain Virtual Sonography の可能性, 第25回日本脳神経超音波学会: April 2005.
- 2) J. Kubota, M. Ogihara, et al: Control of transcranial ultrasonic beam targeting to cerebral infarction with brain virtual sonography, 6th International Symposium on Therapeutic Ultrasound: Aug. 2006.
- 3) J. Kubota, T. Azuma, et al: Avoiding cavitation in irradiation of sub-MHz ultrasound for thrombolysis, 6th International Symposium on Therapeutic Ultrasound: Aug. 2006.
- 4) M. Ogihara, O. Arai, J. Kubota, et al: Possibility Of Real-time Virtual Sonography System For The Brain Thrombolysis Therapy With Ultrasound, 2006 IEEE International Ultrasonics Symposium: Oct. 2006.
- 5) 荻原誠, 荒井修, 窪田純他3名: 経頭蓋超音波脳血栓溶解治療における Real-time Virtual Sonography の誤差評価, 第9回日本栓子検出と治療学会: Nov. 2006.
- 6) 三竹毅, 荒井修: Real-time Virtual Sonography の開発, 日立メディコ HP: MEDIX Vol.40, p.31-35

G. 研究発表

1. 論文発表

論文発表はなかった。

2. 学会発表

- 1) 荻原誠, 荒井修, 窪田純他5名: 経頭蓋超音波脳血栓溶解治療における Brain Virtual Sonography の可能性, 第25回日本脳神経超音波学会: April 2005.
- 2) J. Kubota, M. Ogihara, et al: Control of

transcranial ultrasonic beam targeting to cerebral infarction with brain virtual sonography, 6th International Symposium on Therapeutic Ultrasound: Aug. 2006.

3) J. Kubota, T. Azuma, et al: Avoiding cavitation in irradiation of sub-MHz ultrasound for thrombolysis, 6th International Symposium on Therapeutic Ultrasound: Aug. 2006.

4) M. Ogihara, O. Arai, J. Kubota, et al: Possibility Of Real-time Virtual Sonography System For The Brain Thrombolysis Therapy With Ultrasound, 2006 IEEE International Ultrasonics Symposium: Oct. 2006.

5) 荻原誠, 荒井修, 窪田純他3名: 経頭蓋超音波脳血栓溶解治療における Real-time Virtual Sonography の誤差評価, 第9回日本栓子検出と治療学会: Nov. 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

BVS 用レジストレーション器具について特許申請中

2. 実用新案登録

登録申請及び予定はなかった。

3. その他

特記事項はなかった。

超音波治療用振動子アレイ、固定具及び冷却機構の研究

分担研究者 荻原 誠 (株)日立メディコ応用機器開発室企画員

研究要旨

ヒト組織プラスミノゲン活性化因子(tissue Plasminogen Activator: t-PA)は脳血栓症を治療するための血栓溶解剤として、日本においても承認されている。我々は、脳梗塞患者の急性期治療と脳出血予防の脳動脈瘤塞栓治療とを行う脳血管障害診断解析・治療統合システム(Brain Attack Total Treatment System: BATT システム)の一部として、超急性期の脳梗塞において、t-PA 静注投与と併用して経頭蓋的に超音波照射し、脳血栓の早期溶解・急速再開通を行う標的型経頭蓋超音波血栓溶解システム(Treat Cranial Targeting-Low Frequency Ultrasound Thrombolysis: TCT-LoFUT システム)の開発を行っている。TCT-LoFUT システムでは、最長 60 分間の超音波照射を考えている。このシステムを確立するため、1.治療・診断両超音波を同一放射面から出力させる複合プローブの高感度化改良、2.治療超音波用プローブを簡単に取り付け 60 分間保持し続けられる頭部固定具の開発、3.治療用ビームを照射した際に発生する熱を冷却する冷却機構の研究、以上の3点について研究を行った。

A. 研究目的

血栓溶解剤 tPA と、超音波照射を併用することで溶解効果が高まるという結果が報告 1-8)されていることから、急性脳梗塞に対する新たな治療技術である薬剤と超音波照射の併用法である TCT-LoFUT システムの開発を行っている。照射する治療用超音波の周波数は低い方が再開通時間が短くなるということが知られている 4)。そこで、本システムでは治療用ビーム(Tビーム)では 500 kHz、診断用ビーム(Dビーム)では 2 MHz と、それぞれに適するよう異なった周波数の超音波を使用している。

TCT-LoFUT システムを用いた超音波による脳血栓溶解療法では、図1に示す様に、治療・診断のそれぞれのビームを交互に照射するインターミittent方式とした。T ビー

ムを 120 秒間照射した後、超音波診断を 30 秒間行うことを 4 回繰返し、その後 5 分間診断を行う。これを 1 サイクルとして、4 サイクル計 60 分を治療時間として定めた。

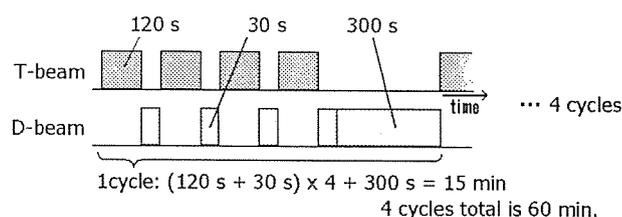


図1 TCT-LoFUT システムによる治療診断超音波照射 プロトコル

本システムによる治療においては、頭蓋の側頭骨こめかみ部分の骨の薄い部分である 50 mm × 30 mm 程度の大きさの音響窓から T/D 両ビームの照射を行う。そのため、

両ビームの出力を同一口径から行う治療診断複合型プローブ(T/D 複合プローブ)を開発している。

分担研究者・井上教授の報告によれば、特に高齢女性における経頭蓋的な中大脳動脈の描出率が決して良いとは言えず、検出率を少しでも高めるために開発するプローブの性能は、日立メディコ製では頭蓋内診断において最も感度の高い EUP-S50A 並の性能を目標とした。同時に、MRI による脳卒中診断時に MRI 装置内にプローブを置いても MRI 画像に影響を与えない様に非磁性体物質を使用して新たな T/D 複合プローブの試作を行った。

次に、実際に治療を行う際には T/D 複合プローブを側頭部の音響窓部分に当て、患部に超音波を最大 60 分間照射し続ける必要がある。そこで、T/D 複合プローブを安定して保持するための頭部プローブ固定具を開発している。検査者、被検者の使用感の更なる向上を目指し、短時間に梗塞部血管をターゲティングし、さらに血流の持続モニタを容易に実現可能とする固定具とした。

さらに、T/D 複合プローブは T ビームを出力させると、時間と共に温度が大きく上昇することが問題となっている。上昇した熱を効率よく冷却するための機構についての検討を行った。

B. 研究方法

T/D 複合プローブの改良

基本的な構造は、前年度までに開発した T/D 複合プローブと同様に、治療・診断の両振動子を積層に配置して両ビームを同一口径から放射させる構造とした。また、診断用振動子から後方に放射される D ビームを吸収して残響音を小さくし、かつ、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様に両振動子の間に分離層を配置した(図2)。

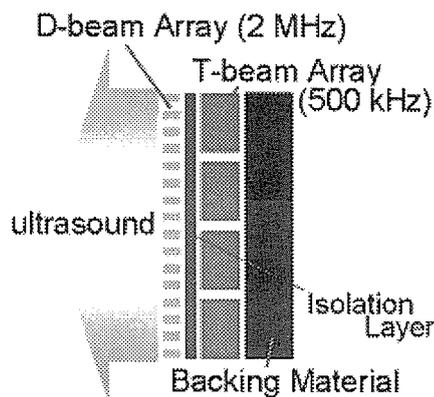


図2 積層構造概要図

診断・治療用の振動子形状の最適化を行うことにより、D ビームにおいては診断能の向上、また T ビームにおいては照射パワーの高効率化を図った。

次に、本製品を MRI 診断装置中に入れて使用する場合について考慮した。

例えば、TCD で血流を観測し難い患者に対し、オープン型 MRI 装置において MR Angiography などを用い、超音波治療中に血流画像を取得し、再開通状態をモニタする用途に使用可能である。

通常の超音波プローブを MRI 装置の中に入れると、図3の様に MRI 画像に影響を及ぼしてしまう。そこで、プローブを構成する部品の中から MRI 画像に影響を与えるもの(磁性体物質)を、非磁性体物質に置換することで MRI 装置中での使用に対応するプローブの作成を試みた。

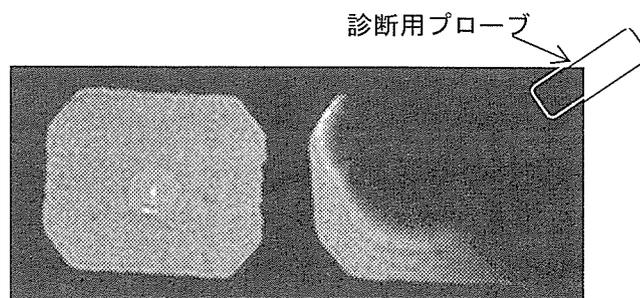


図3 通常の超音波プローブによる MRI 画像ノイズの発生例

(左:ファントムのみ MRI 撮影、右:通常プローブと共に MRI 撮影;共に T1 強調画像)