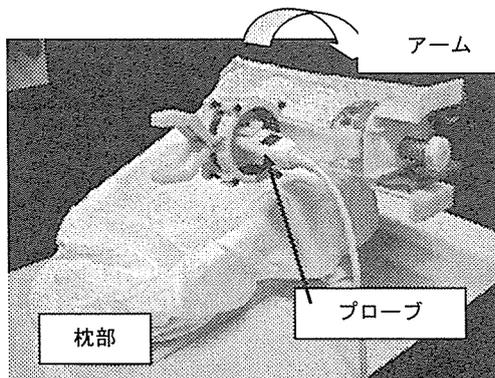


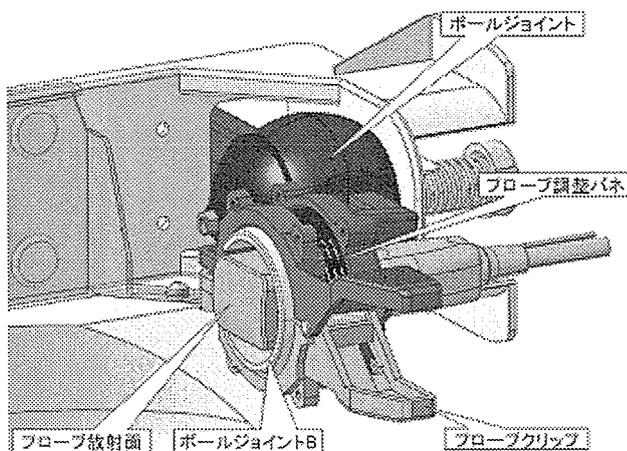
## プローブ固定具の改良

臨床での治療時には T/D 複合プローブを頭蓋骨側頭部の音響窓部分に当て、頭蓋内の患部に T ビームを最大 60 分間照射し続ける必要がある。頭蓋骨にビスを打ち込む様な侵襲性の高いものではなくても 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として、構造が単純で固定度の高い枕型の固定具を開発している。前年度までに開発した固定具を図4に示す。

モニタリング時には測定 of 簡便性・正確性、治療時には安全性・確実性をさらに高める必要があることがわかった。急性期での治療に当たっては、プローブの装着の迅速性が要求されるため固定具を容易に操作でき、超音波プローブを側頭部に確実に保持・固定する機構とする必要があった。そこで、プローブの頭部固定具の更なる改良を行った。



(a) 固定具俯瞰写真



(b) 固定具ジョイント部図解

図4 前年度開発のプローブ固定具

## 水冷機構の開発

本研究に用いている T/D 複合プローブは図2に示すように、両振動子を積層構造とすることで T ビームは診断用の D ビームアレイを透過して照射する構造となる。この様な構造とすることでプローブの外径を小さくすることは出来るという利点があるが、T ビームの放射効率が減少するという問題を含んでいる。そのため、治療用の T アレイに印加された電力のうち、放射された超音波以外は熱に変換される。T ビームを照射すると、時間と共にプローブには大きな温度上昇が引き起こされ、長時間経過すると表皮に低温やけどを発症する可能性がある。そこで、T/D 複合プローブの熱を効率よく外部に放射する方法として、水冷式の冷却機構を搭載している。

前年度までは、図5に示す様に超音波プローブのケースの外側にチューブを3重ないし4重に巻きつけ、内部に冷却水を循環させていた。しかし、通常診断に使用される超音波プローブはケースが樹脂製であり、熱の放射効率が低いことが問題であった。そこで今回は、ケースをアルミ製とすることで放射効率の増強を図った。また、前年度の水冷機構の様にプローブの放射面の近くまで水冷チューブを配置すると、冷却性能は向上する。一方、プローブ外径は大きくなり、超音波診断を行う際に水冷チューブが体表に当たり、操作性が低下するという問題点があった。そこで、冷却性能を低下させずに操作性を向上するべく改良を行った。

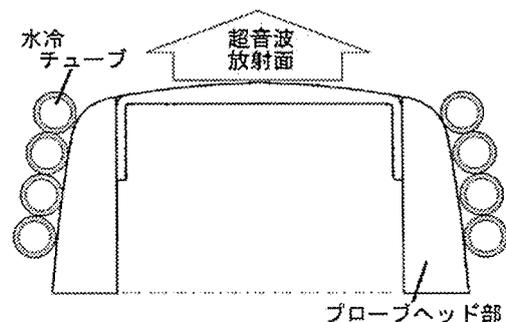


図5 水冷機構概念図

### C. 研究結果

#### T/D 複合プローブの改良

T/D 複合プローブの改良にあたり、診断能の向上を図るため D ビームについては、診断用振動子の周波数帯域をやや低めにセッティングし、試作を行った。図6に今回試作したT/D 複合プローブ、図7に前年度までに開発したEUP-S50型のT/D 複合プローブ、図8に最新の市販EUP-S50Aプローブにおける超音波診断画像を示す。それぞれ画面左半分は断層像、特に破線枠内に血流断層像をカラーにて表示した画像である。一方、画面右側はパルスドプラによる血流の経時的測定結果の波形である。ベースラインが流量零、上方がプローブに向かう血流、下方がプローブから離れる血流である。3種類の測定とも、Bモード、カラーモードの中心周波数を2.0MHzとし、ゲイン設定などを同一条件として計測を行った。

今回試作したT/D 複合プローブは、前年度までに開発したEUP-S50型のT/D 複合プローブに比べ、診断能が向上し、最新の市販EUP-S50Aプローブと比べても遜色のないプローブであることがわかった。

次に、MRI 対応プローブ化に当たっては、構成部品のそれぞれについてMRI撮影を行った。その結果、MRI画像に大きく影響を及ぼすのは、治療用振動子、及びバックング材であることがわかった。バックング材の素材を、音響インピーダンスを同じにしたまま非磁性体物質のものに置換することにより、診断専用の超音波プローブに関しては、図3に示したMRI画像の様に大きな欠損を生じていた従来のプローブに対し、図9に示す様にMRI画像に影響を与えない超音波プローブとなった。

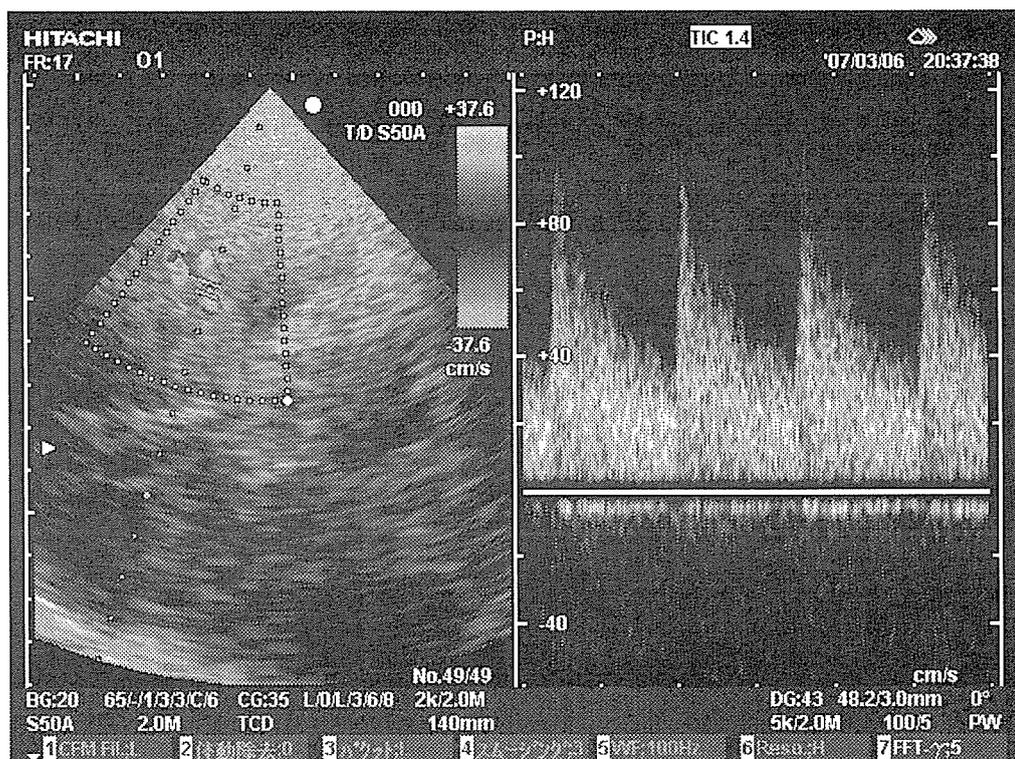


図6 T/D 複合プローブにおける超音波診断画像

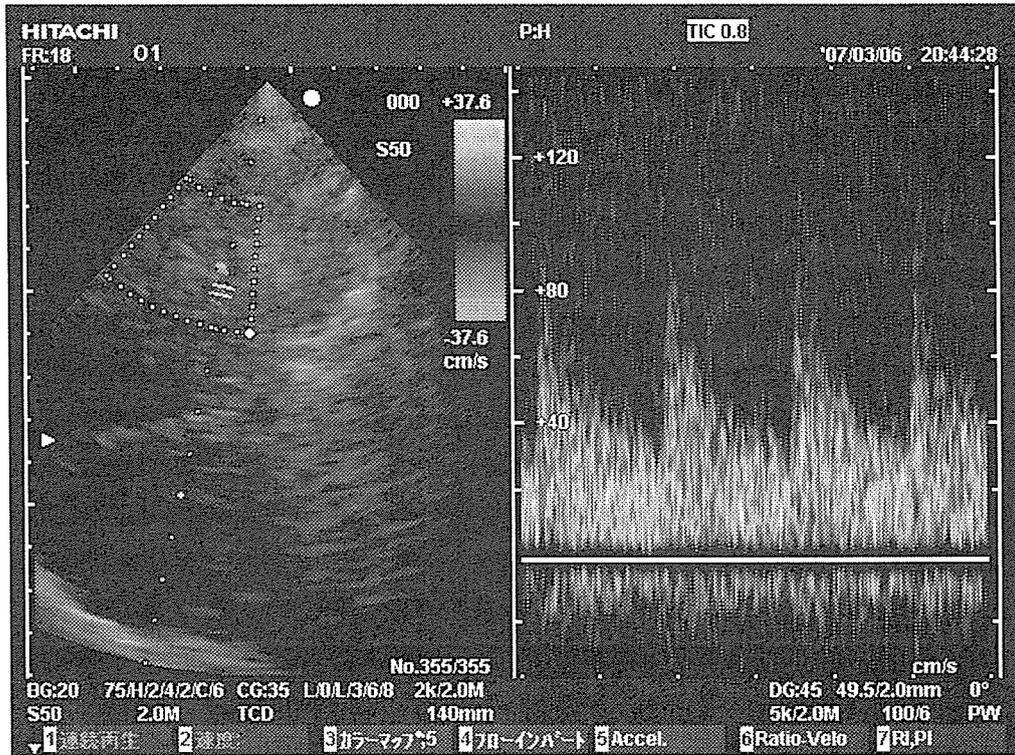


図7 市販 EUB-S50 プローブにおける超音波診断画像

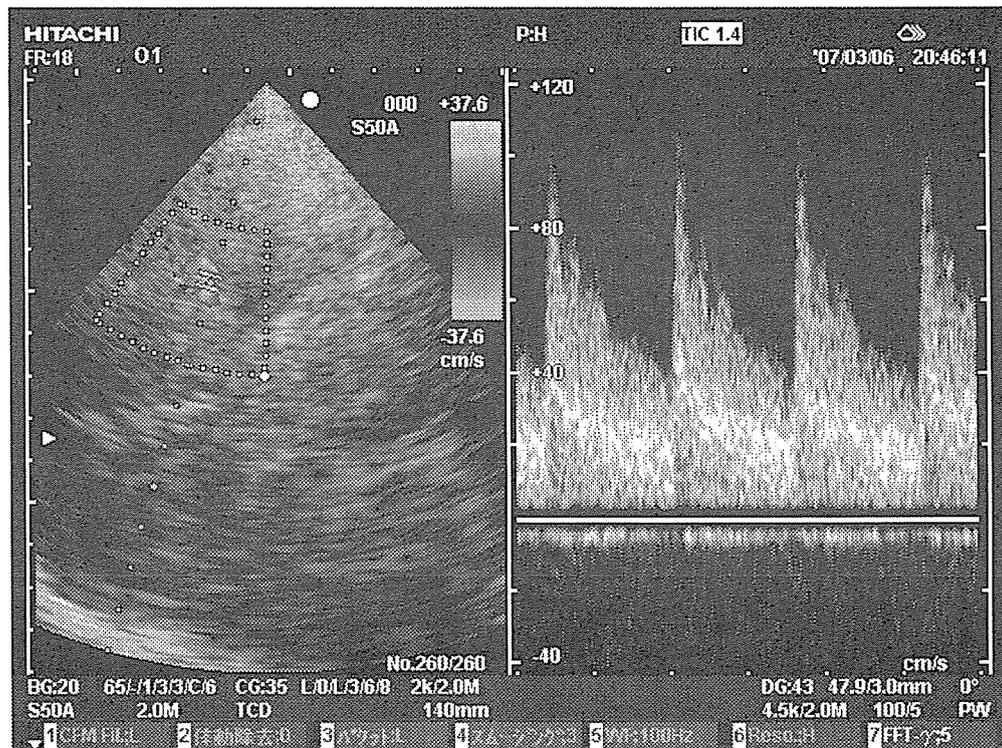


図8 市販 EUB-S50A プローブにおける超音波診断画像

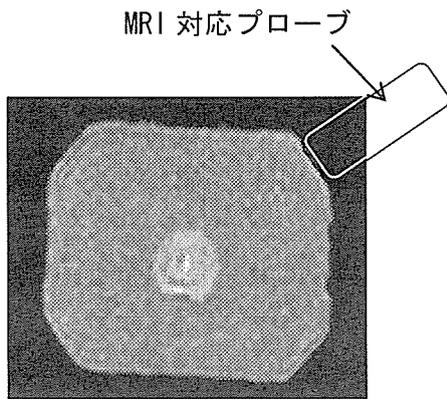


図9 MRI 対応プローブ MRI 画像

上記手順にて作成した MRI 対応診断プローブの外観は、図 10 に示す様に市販の診断用 EUP-S50A プローブと同形状に収めた。

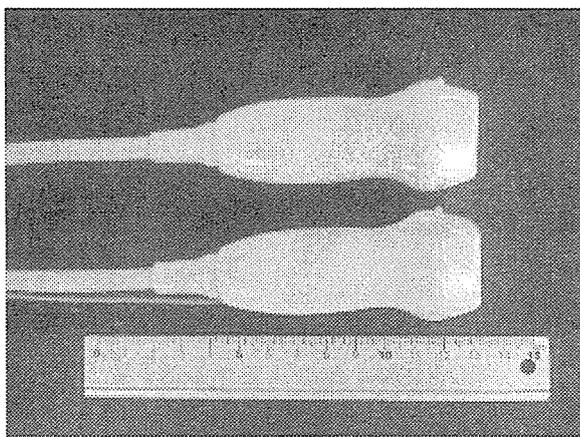


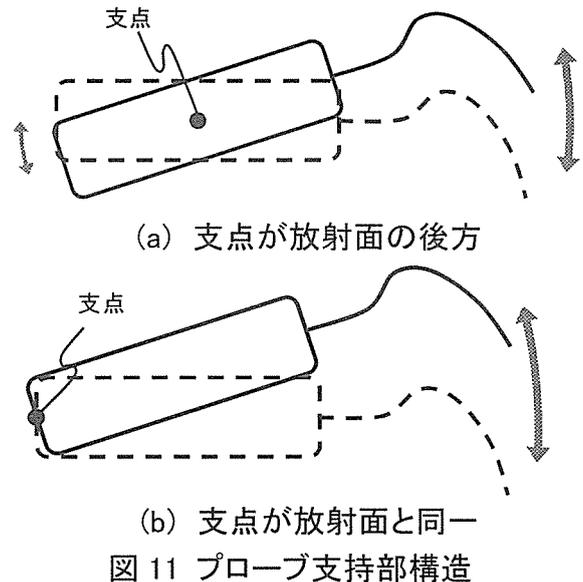
図 10 T/D 複合プローブ外観  
(上:市販 EUP-S50A プローブ、下: MRI 対応プローブ)

#### プローブ固定具の改良

プローブ指示部の構造の概略図を図 11(a)、(b) に示す。前年度までに開発した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(図 4(b) ボールジョイント B、及び図 11(a)) 構造となっている。そのため、プローブ固定具の x, y, z 軸調整機構を用いて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。プローブ装着の手技が複雑化し、検査者にとって大きな負担となると共に、装着時間のロスとなっていることがわかった。

そこで本年度は、図 11(b) に示す様に、プローブの回転軸の支点とビーム放射面とを同一の位置とすることにより、装着の簡便性を図った。ビーム放射面を中心とする2種類の扇形のパーツを取り付けることにより、ビーム放射面と、回転・あおり運動の回転軸が同一座標となるようにした。



(a) 支点が放射面の後方  
(b) 支点が放射面と同一  
図 11 プローブ支持部構造

また、固定具全体の迅速性・剛性の向上による使用感の向上を目指して、x, y, z 軸の調整部分にも剛性の向上や、動きの円滑化等の改良を加えると共に、アーム部の上記の3次元的な動きの固定・解除のスイッチの一体化などの改良を行った。本年度改良を行った固定具全体の外観を図 12 に示す。

さらに、新旧固定具を使用して同一被検者4名による固定時間を比較した結果を図 13 に示す。装着時間は4名平均で 14 分 15 秒から 5 分に短縮され、検査者にとって使いやすい固定具となった。

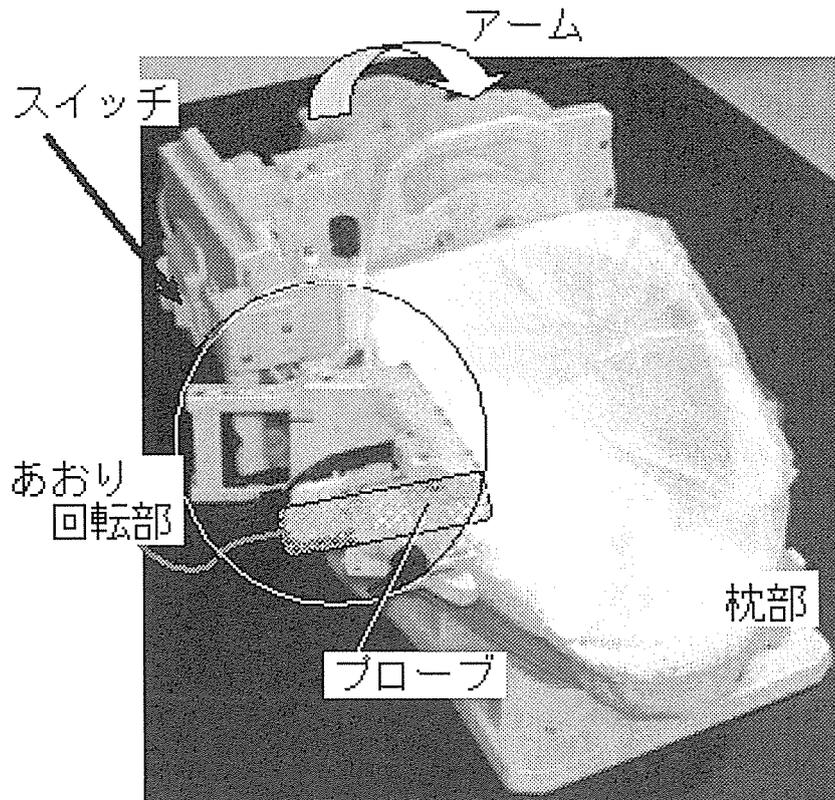


図 12 新規プローブ固定具

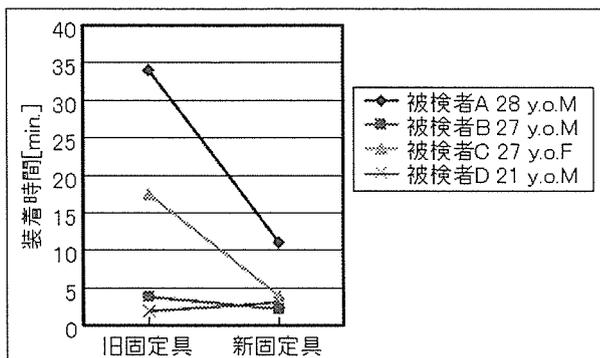
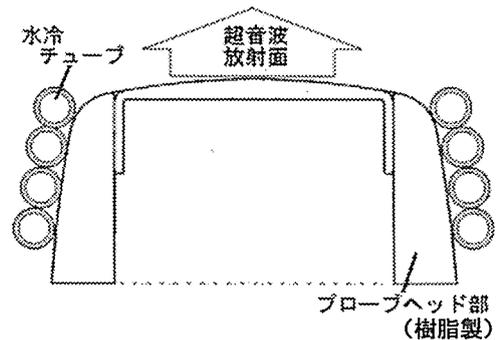


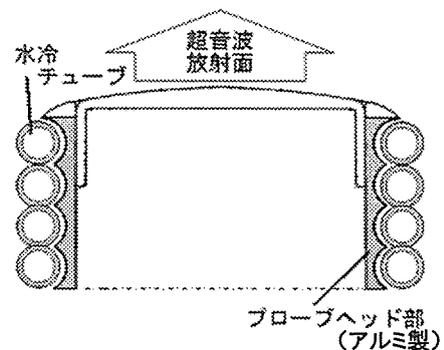
図 13 装着時間比較表

### 水冷機構の開発

開発した新規水冷機構及び前年度の水冷機構の概念図を図 14(a)、(b)に、新規水冷機構搭載 T/D 複合プローブの外観を図 15 に示す。水冷ケースの材質をアルミと製とすると共に、ケース外側にチューブの形状に合わせた凹凸を付けたことにより、チューブとケースの接触面積を大きくし、放射効率の増強を狙った。また、水冷チューブを放射面の



(a) 前年度水冷機構



(b) 新規水冷機構

図 14 水冷型 T/D 複合プローブ概念図

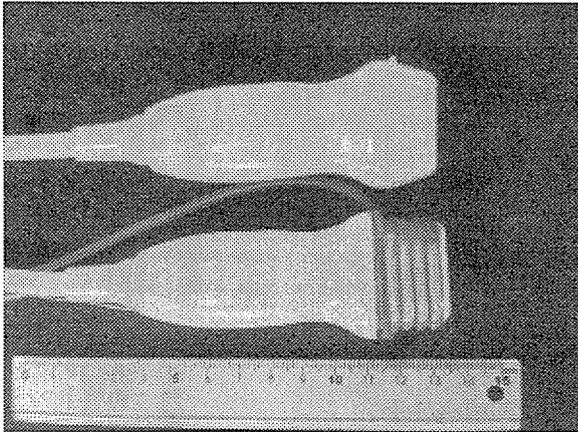


図 15 水冷プローブ外観写真  
(上:市販 EUP-S50A プローブ、下:水冷型 T/D 複合プローブ)

やや後方に配置することにより、超音波診断時に体表と水冷チューブが干渉してしまう問題点を解決した。

次に、水冷機構の水冷能力について検討を行った。図 16 に新規水冷機構を搭載したプローブと、前年度に開発した水冷機構を搭載したプローブにて、T ビームを照射した際の上昇温度を比較したグラフを示す。超音波照射条件は図1に示した治療・診断を交互に行うプロトコルの1サイクル目と、2サイクル目の1回目の計17分30秒である。前年度のものは 12.8°C、本年度のものは 12.9°Cの温度上となり、両者とも同様な温度上昇が見られた。

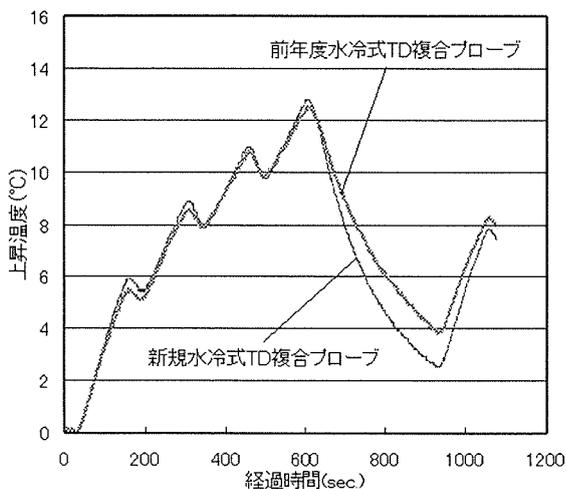


図 16 振動子裏面温度比較結果

新規の冷却機構は、冷却能力は前年度のものと同等のまま、プローブの外径を小さくすることが可能となった。前年度の報告にもある通り、水冷搭載プローブは実用条件にて治療・診断超音波照射した際の温度の最大値は 33°C程度となる。新規に作成した水冷式においても、同様の温度となることを見込まれ、実用可能な冷却機構となった。

さらに、水冷ヘッド単体を MRI 用の円筒形のファントムに接触させて MRI 画像を取得した結果を図 17 に示す。水冷ヘッドによる MRI 画像へ与える影響の範囲は周囲 15mm 程度であると見込まれた。

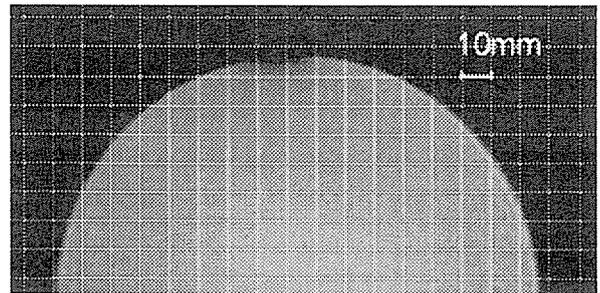


図 17 MRI 画像への水冷ヘッドの影響

#### D. 考察

T/D 複合プローブを EUP-S50A 型とすることにより、T ビーム照射パワーは今までと同等のまま、経頭蓋超音波の感度が向上した。このことにより、今までのプローブでは超音波による血栓位置の特定が困難であった患者に対しても超音波治療が本プローブのみで実現可能であることが示唆された。

しかし、他報告にもあるように、超音波診断のみでの頭蓋内血管の検出率は未だ高いとはいえない。プローブの性能の更なる向上と共に、BVS システムを併用することで超音波治療の適応拡大を図る必要がある (BVS システムに関しては分担研究者・窪田の項を参照のこと)。

また、MRI 対応プローブ化においては、診断のみのプローブにおいては MRI 内部に入

れても MRI 画像に与える影響が極めて少ないプローブが完成した。しかし、治療用プローブは MRI 対応化できていない。電極材質の変更や、振動子の不純物を取り除くなどを行う必要があり、今後の課題となった。

固定具においては、改良により、装着時間が 14 分から 5 分への約 3 倍の短縮を見た。操作者の内観報告では、固定が容易になり、しっかりした構造になってきたこと。被検者の内観では、頭部がプローブに押されて痛いといった問題も軽減されていることがわかった。

冷却機構においては前年度まで完成していたものとは比べ、同等の冷却能力を持ちながら、外径を小さくし、操作が容易となる水冷機構を持つプローブが完成した。本体がアルミ製であり、このままでは MRI 撮像時に磁性体物質によるノイズが脳実質まで達してしまうため MRI 診断時に問題が発生する可能性がある。このため MRI 対応とならず、今後改良を行う必要がある。

## E. 結論

T/D 複合プローブの改良を行い、感度を向上することが出来た。また、MRI 装置中でも使用可能なプローブとするためのデータを集積した。

簡便で固定度の高い枕型プローブ固定具の開発を行い、装着時間の短縮を図った。

水冷式によるプローブ冷却機構の改良を行い、同等の冷却効率を持つ小型化した冷却機構を開発した。

## 引用文献

- 1) Behrens S, Daffertshofer M, Spiegel D, Hennerici M.: Low-frequency, low-intensity ultrasound accelerates thrombolysis through the skull: *Ultrasound Med Biol.* 25(2): 269-273 1999.
- 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.* 26(5): 889-95 2000.

3) Andrei V. Alexandrov: Ultrasound-enhanced thrombolysis for stroke: clinical significance: *European Journal of Ultrasound* 16: 131-140 2002.

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

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

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: 2170-2178 2004.

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

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

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

M. Ogihara, J. Kubota, T. Azuma, K. Ando, Y. Tanihuji, S. Umemura, H. Furuhata: Verification of Ultrasonic Thrombolysis Effect by in Vitro Experiments.: *JJAP* 45(5B): 4736-4739 2006.

### 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

頭部固定具について特許申請中('06 上)

##### 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

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  
主任研究員

研究要旨

微小気泡(マイクロバブル)を用いた血管内での超音波吸収向上に基づく温度上昇に関して、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前年度に引き続き行った。前年度明らかになった液体前駆体の相変化に伴う超音波吸収向上が、超音波による組織温度上昇に実際に寄与するかどうかを生体ファントムを用いて検討した。マイクロバブルでは高濃度になるにつれ体表に相当する部位の温度が超音波の焦点よりも高温になるのに対し、液体前駆体ではそのような体表での温度上昇が抑えられたままで、濃度に応じて焦点の温度上昇が向上する結果が得られた。この結果により、前年度見られた液体前駆体による超音波吸収性の向上を用いて、体内で部位特定の温度上昇を行うことが可能であることが示された。

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と状態であり、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(ほとんどがくも膜下出血となる)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、より短時間に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、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、昨年度に引き続き、基礎検討として生体ファントムに収束超音波を連続波として与え超音波エネルギーの吸収によりファントム内の温度を上昇せしめる際に、相変化液滴(マイクロバブルの液体前駆体)が存在することにより温度上昇の向上が見られるかどうか、また、マイクロバブルそのものを用いた場合と傾向が異なるのかどうかを調べた。相変化ナノ液滴への超音波照射により気泡が生成するかどうかは、事前検討として超音波診断装置(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

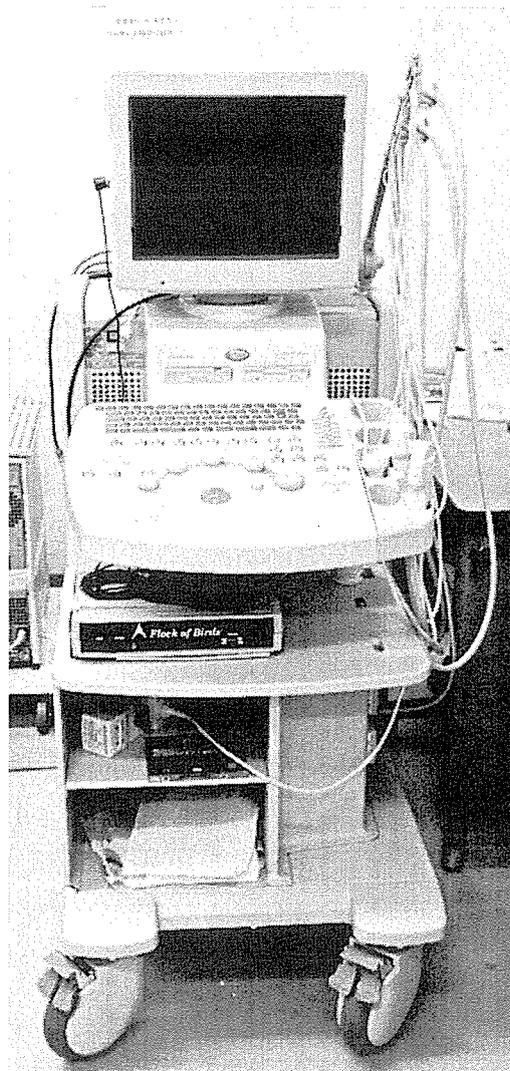


図1 気泡生成観察用超音波診断装置



図2 気泡生成観察用超音波診プローブ (7.5 MHz)

フォスファチジルコリンにてエマルション粒子化し、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。

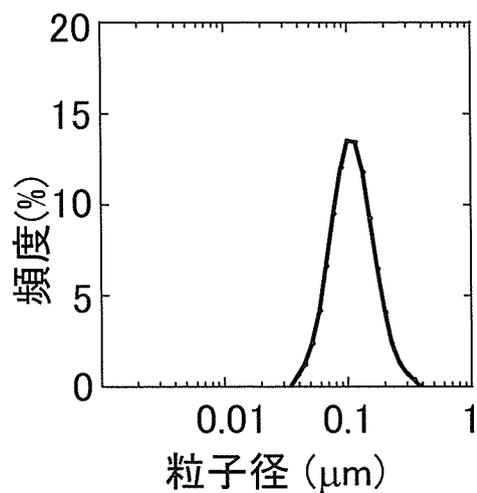


図3 液体前駆体の粒径分布

図4に予備検討として行った相変化確認用の水中超音波照射系の概観を示す。相変化を1-4MHzの収束超音波(パルス長: 1ms)にて行い、その様子を7.5MHzのリニア探触子で観察した。

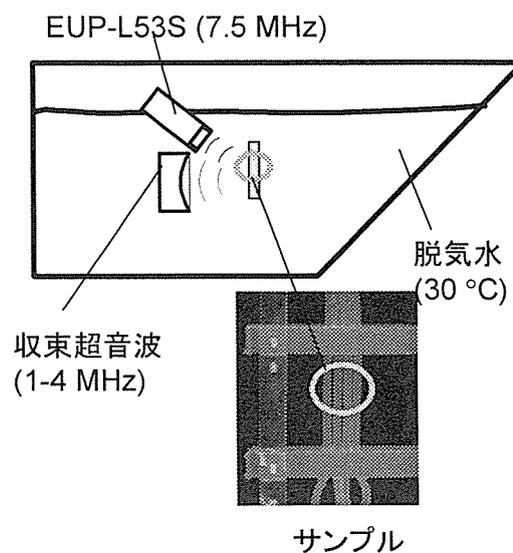


図4 液体前駆体相変化観察用実験系

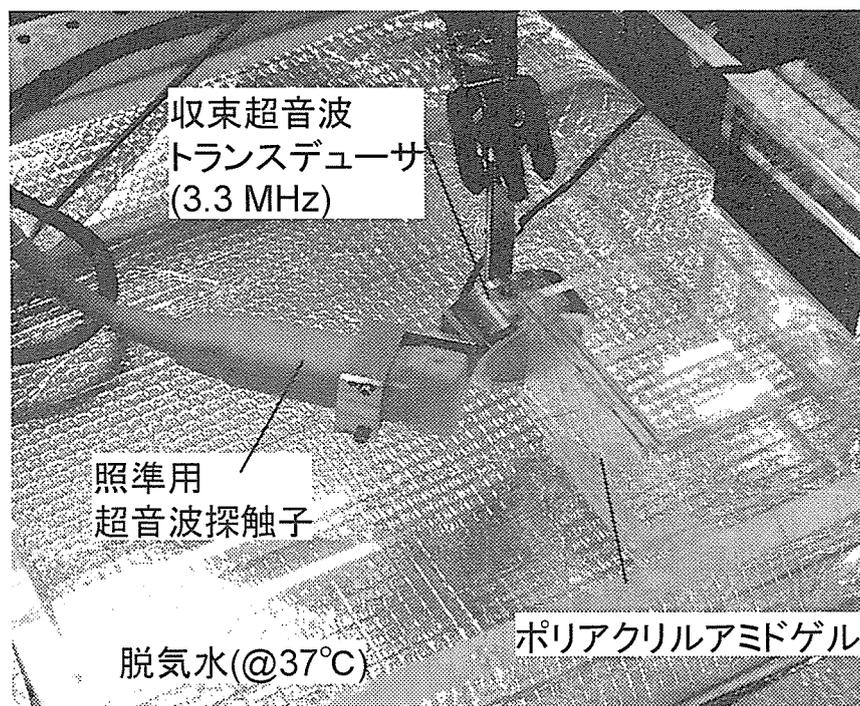


図5 生体ファントムの温度上昇測定実験系

図5に、生体ファントムとしてポリアクリルアミドゲル(10%, 49:1)を用いた温度上昇測定用の実験系の概観を示す。3.3MHzの収束超音波(3.3 MHz, CW)を出力 70V で 60 秒間照射し、その間の温度上昇を記録した。温度上昇の測定は、直径 0.5mm のシース入り熱伝対(K型、助川電気)を用いて行った。温度測定は、図6に示すように、体表に相当する部位(青丸)と焦点部位(赤丸)の二箇所で行った。熱伝対からの信号はキーエンス社のデータロガーNR-250 を用いてPCに取り込み、結果をエクセルにインポートして解析した。

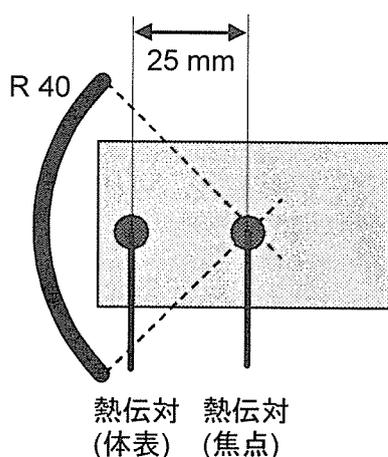


図6 生体ファントム中の温度上昇測定部位

### C. 研究結果と考察

予備検討として、図4の実験系を用い、図7に概観を示す生体ファントムに対し、超音波照射を行った際の光学的な観察を行った。ファントムは、左端のマイクロバブル封入のみ乳白色であり、他はほとんど透明であった。図8に光学観察結果の一例を示す。図3に示すように液体前駆体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。以降の実験は、図7と同じ条件の濃度を原液とし、それらを希釈し用いて行った。

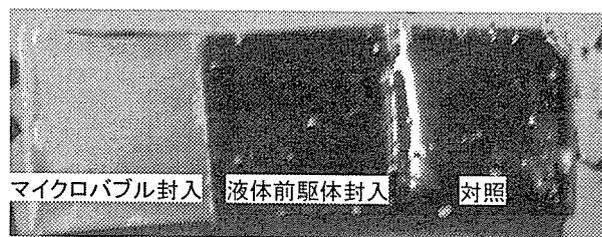
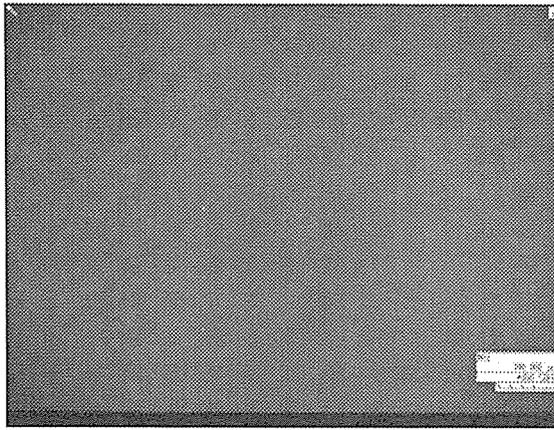
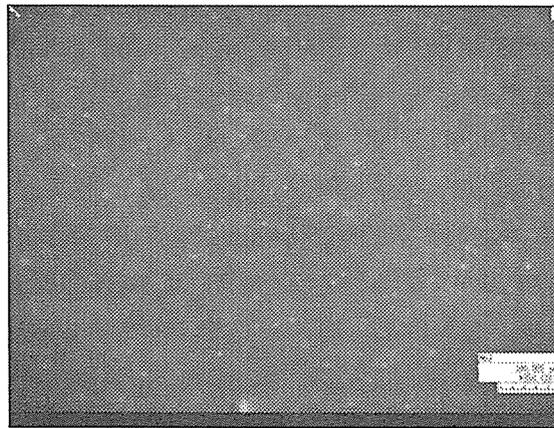


図7 生体ファントムの概観

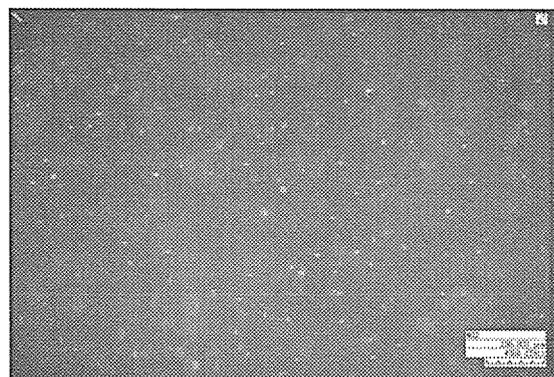
つづいて、図5に示す実験系を用いて、超音波を照射した際の生体ファントム中の温度上昇に関する検討を行った。図9に図と同じ条件の液体前駆体およびマイクロバブルを用い、1 分間収束超音波を照射した際の温度変化を示す。超音波照射強度がいわゆるHIFU(High Intensity Focused Ultrasound)治療よりも約 2 桁低いため、対照となる造影剤あるいは前駆体の入っていないゲルでは、ほとんど温度上昇が見られない。これに対して、マイクロバブルおよび液体前駆体を内包したゲルを用いた場合には有意に温度上昇が促進されていることがわかる。しかしながら、マイクロバブルと液体前駆体では傾向がまったく異なっていた。マイクロバブルでは、超音波強度が焦点の 10 分の 1 以下である体表部位において温度上昇が見られ、逆に焦点においてはほとんど温度上昇が見られなかった。これに対し、液体前駆体では、超音波強度の高い焦点でのみ温度上昇が見られた。このような結果の違いは、前回の超音波吸収性に関する検討結果から説明可能である。まず、マイクロバブルで焦点ではなく体表相当部位にて温度上昇が顕著な理由としては、既報のとおり、マイクロバブルがファントムの超音波吸収係数を全ての部位



a) 液体前駆体 超音波照射前



b) 液体前駆体 超音波照射後



c) マイクロバブル型超音波造影剤 (definity)

図8 液体前駆体の相変化の光学観察測定結果

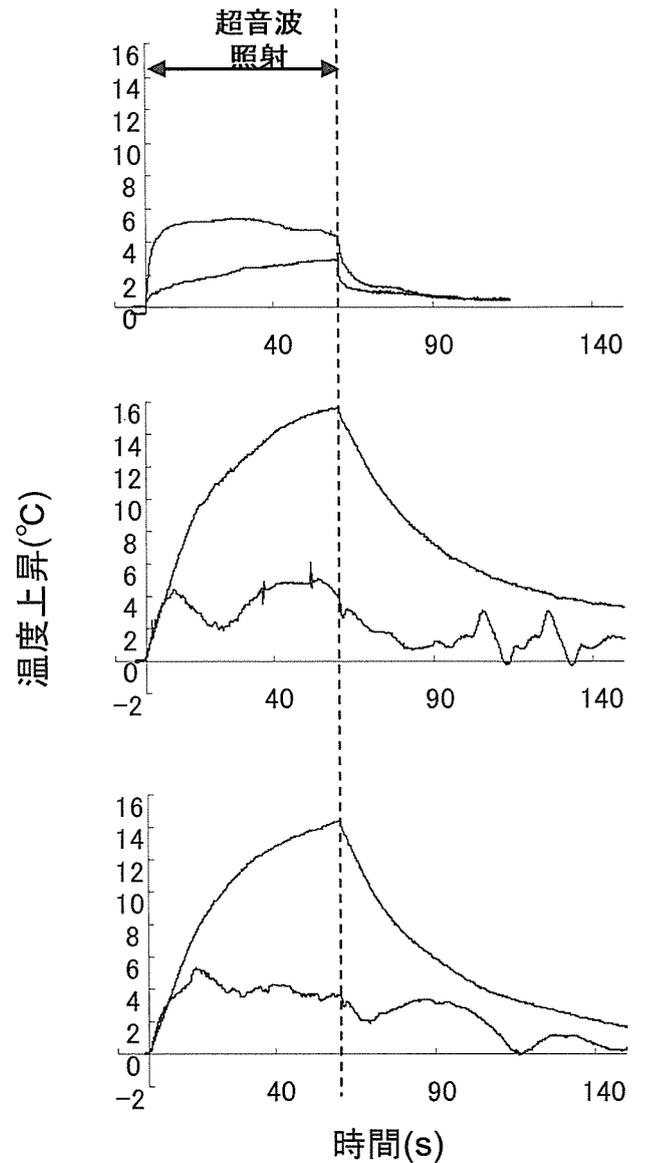


図9 超音波照射時の温度上昇

にわたって上昇していることに起因するものと考えられる。このような状況では、超音波はほぼ体表相当部位で吸収されて熱エネルギーに変換され、焦点部位には到達しない。このため、体表相当部位で温度上昇が生じ、超音波の到達しない焦点部位では実際の超音波強度が低下することで温度上昇が見られない。これに対し、液体前駆体の場合には、前年の検討結果にあるように、単体では超音波吸収性はなく、相変化が生じない限り超音波を吸収することはない。ただし、超音波強度が閾値以上の場合には相変化を起こ

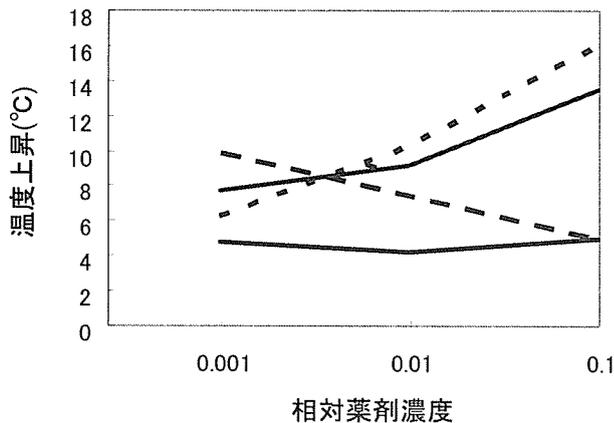


図10 超音波照射時の温度上昇の薬剤濃度依存性

し、相変化が起こった部位のみでマイクロバブルが生成することからもっとも超音波強度の高い焦点のみで吸収率が上昇し、結果として焦点領域のみで温度が上昇することになる。

図10に、図9の結果をマイクロバブルおよび液体前駆体の濃度を変化させて最高到達温度を測定した結果を示す。実線が液体前駆体の、点線がマイクロバブルの結果をそれぞれ示している。また、赤色が焦点における、青色が体表相当部位における結果である。まず、点線で示されるマイクロバブルの結果であるが、原液を1/1000に希釈した際がもっとも良好な結果を示しており、焦点で温度上昇が顕著かつ体表相当部位での温度上昇がほとんどみられない。100分の1以上に濃度を上昇させると、体表での温度上昇が無視できなくなり、また、焦点部位での温度上昇がみられなくなる。図10における体表相当部位での最高温度上昇が約16度であるのに対し、焦点部位では約10度であり、今回の条件では、マイクロバブルでは体表加熱の効果の方が焦点部位における効果よりも優位であることがわかる。これに対し、液体前駆体の場合には、体表での温度上昇は今回の実験濃度範囲ではほとんど

みられず、しかしながら焦点部位での温度上昇は濃度に応じて高くなっている。マイクロバブルと液体前駆体とで、もっとも焦点と体表で温度上昇の割合が異なる場合の焦点と体表との温度上昇比率は、それぞれ1.6と2.5であり、後者の液体前駆体の方が部位選択的に加温可能であることが示された。

以上の結果より、今回、液体前駆体を用い、相変化により目的部位のみで温度上昇を行うアプローチがマイクロバブルを用いるものよりも優れていることが、原理的に示された。実際に塞栓剤と組み合わせた実験およびより生体に近い系での実験などの、詳細な検討を行い、安全性も含めた条件最適化を行うことが今後の課題である。

#### E. 結論

気泡の液体前駆体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。

#### 引用文献

- 1) S. Umemura et al.: Proc. 2nd Int. Symp. Therapeutic Ultrason: 527 2002.
- 2) R. G. Holt and R. A. Roy: Ultrasound Med. Biol. 27: 1399 2001.
- 3) S. Umemura, K. Kawabata, and K. Hashiba: Proc. 2001 IEEE Ultrason. Symp. 2: 1311 2001.
- 4) S. Umemura et al.: Proc. 2002 IEEE Ultrason. Symp. 2: 1407 2002.
- 5) S. Fujishiro et al: Int. J. Hypertherm. 14: 495 1998.
- 6) K. Kawabata et al: Jpn. J. Appl. Phys. 44: 4548 2005.

#### 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

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  
研究員

研究要旨

超音波脳梗塞治療の検討のための動物実験モデルと臨床試験における超音波の生体作用を比較するために、ラット頭蓋内音場を測定し、臨床に用いる場合の音場との差異を検討した。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。しかし、臨床での出血例を動物実験モデルで再現することが難しかった。ラットにおける頭蓋内の音場を定性的、定量的に測定した。その結果、ラットサイズのトランスデューサの口径では、近距離音場から遠距離音場に遷移するまでの距離が短く、遠距離音場領域では、回折効果の影響が大きかった。そのため音圧が1/5程度まで小さくなっており、補正を加えた音圧で動物実験を行う必要があることが明らかになった。

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[4]。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)の両トランスデ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/cm<sup>2</sup> 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/cm<sup>2</sup> 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。

超音波脳血栓溶解においては、血栓溶解効率と、梗塞部位以外の正常組織への安全性の間にトレードオフがある。実際ドイツでの臨床試験においては、治療中に脳内の正常部位において出血例が起きている[6]。本プロジェクトにおいては、動物実験モデルにおいて出血例を再現し、それに対する対策を立て、再度動物実験で、この対策の効果を立証することが必須となる。しかし前年までの研究開発において、ラットを用いた実験系で出血を再現することが困難であった。その原因として、

1. 臨床では老齢の血管が脆弱化した患者に対して超音波を照射しているが、ラットの脳内血管は脆弱化していない。
2. 音場がラット頭蓋内と人の頭蓋内では異なる可能性がある。

のふたつの原因が考えられる。

本分担内容においては、ラット頭蓋内音場の定量的及び定性的な測定を行い、人の頭蓋内音場を再現出来ているか検証を行った。

また、安全性の向上には、モニタリング感度及び精度の向上が重要である。再開通後には余分な超音波照射を止めるためにも、感度と精度のある超音波モニタリングが必要となる。しかし、現状の超音波診断装置においては、頭蓋骨を超音波が透過する際に超音波ビームが減衰、屈折するため、超音波ビームが変形し、ビーム幅が広がってしまう。このため空間分解能が下がり、精度が下がる。また感度も低下してしまう。本分担研究の二つ目のテーマとして、人頭蓋骨を透過したときの超音波ビームの変形を定量的に検討を行い、対策を検討する。

## B. 研究方法

### (1)ラット頭蓋内音場の定性的及び定量的な測定

実際に経頭蓋的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。

#### 1-1. シュリーレン測定

まず、定性的なラット頭蓋内音場の測定に

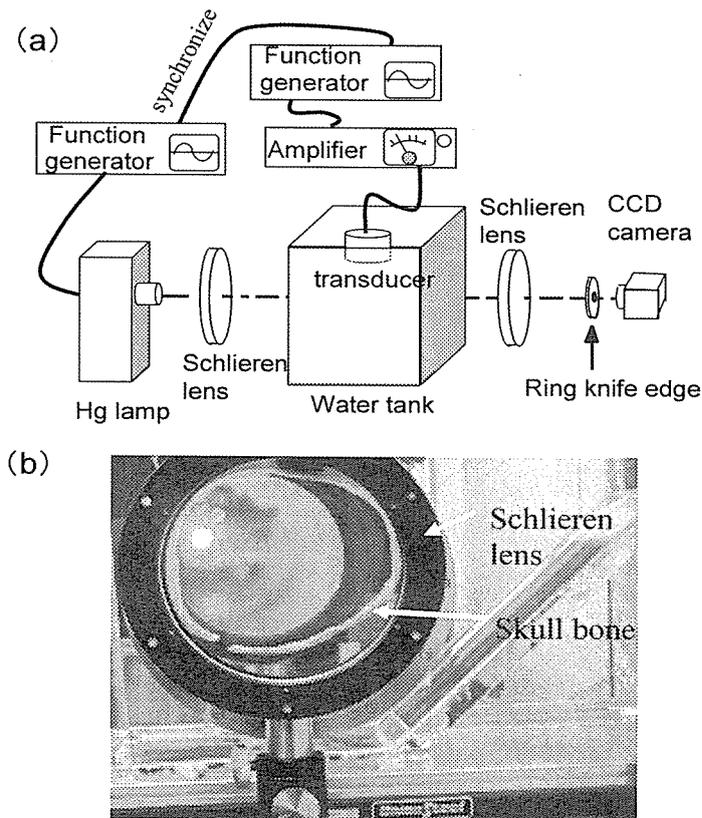


図1 Optical set up

シュリーレン法を用いた。実験系を図1に示す。

シュリーレン装置は溝尻光学製であり、一對の $\phi 150\text{mm}$ 、焦点距離  $1.5\text{m}$  のシュリーレンレンズで構成される[3,7]。トランスデューサは、ラット用で、先端に $\phi 5\text{mm}$ に絞る音響的な導波ピースで開口が絞られている。シュリーレン装置は音の伝播による水の屈折率変化を測定する装置である[5]。水槽の表面は気温と水温の温度差のため、温度が水槽内と異なり、密度も変化してしまう。そのため、トランスデューサは水面でなく、水中に固定する必要がある。一方、導波ピースは水中においてしまうと、先端部以外からも音を出してしまう。そのため、今回の実験系においては、先端に空気を含んだキムワイプを巻き、その上からラテックス製のプローブカバーを被せ、水中でありながら、トランスデューサの先端以外は空中にある状態を再現した。

## 1-2. ハイドロフォン測定

シュリーレン法は水中の音場を一枚の画像として捉えることが出来るので、実験のスループットが高い優れた方法である。しかし光軸に沿った屈折率変化の積分値を測定する方法であるため、光軸に沿って、超音波の位相が一定でない場合には不適切である。一方ハイドロフォンは一点一点スキャンする必要があるため、測定時間は要するが、定量的な測定が出来る。今回ハイドロフォンはOnda製の砲弾型のハイドロフォンを用いた。センサ部分は $\phi 0.4\text{mm}$ であり、水中で用いられるプリアンプを接続出来るため、感度の良い測定が可能である。今回、プリアンプ付のハイドロフォンをシグマ光機製のステッピングモータ SGSP15-10 を直交に二台組み合わせ、ステッピングモータコントローラ SHOT-602 を介して PC 上の matlab を用いて制御した。ハイドロフォンの写真とモータの写真をそれぞれ図2と図3に示す。

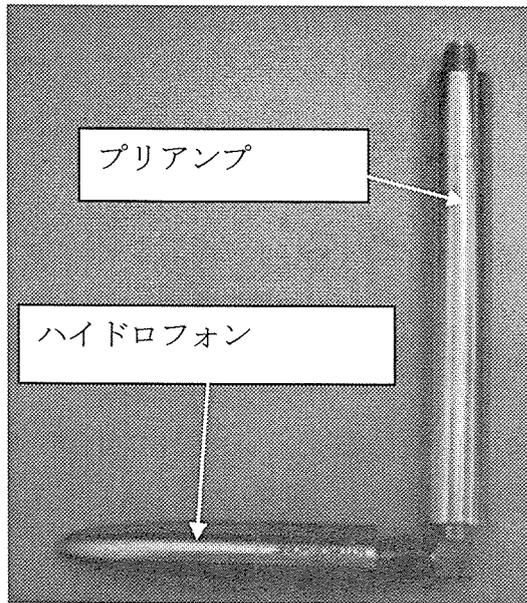


図2 ハイドロフォン

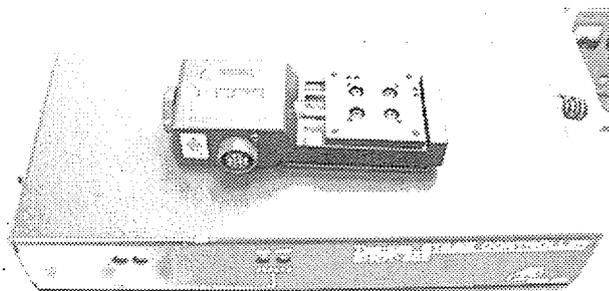


図3 ステッピングモータ及び  
モータコントローラ

ハイドロフォンからのデータはテクトロニクス製のオシロスコープ TDS3034を用いて、peak to peak の電圧値を 16 回平均をとって測定を行った。また、連続波を用いると、定在波の影響を受けてしまうため、wavetek 社のファンクションジェネレータ195により 20 サイクルのバースト波を測定に用いた。このバースト波を ENI 社の広帯域アンプ、ENI2100L 及び、マッチング回路を介してトランスデューサに駆動波形を送り、測定を行った。

### 1-3. ラット頭蓋骨

今回実験に用いたラット頭蓋骨の写真を図4、5、6に示す。シュリーレン用には、縦に輪切り状に切断した頭蓋骨を用いた。

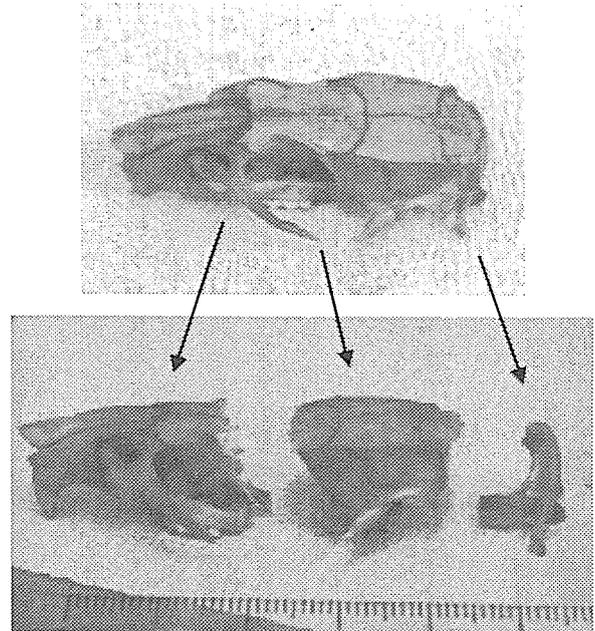


図4 ラット頭蓋骨(シュリーレン用)

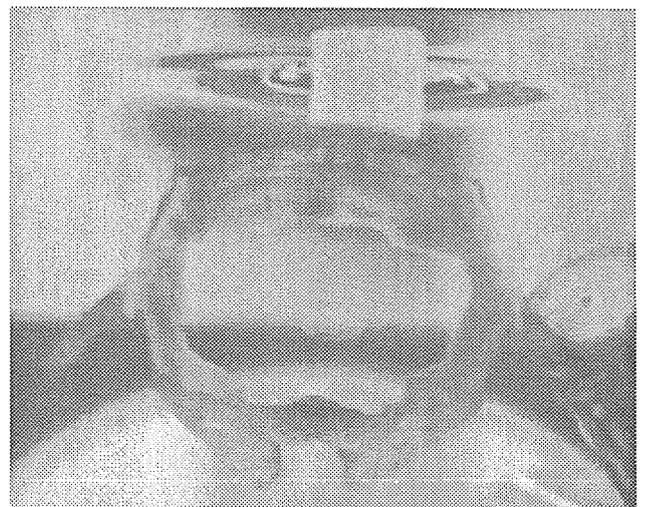


図5 ラット頭蓋骨(シュリーレン用)

また、ハイドロフォン測定用には、ハイドロフォンを走査出来るように、頭蓋骨の上部を切り出して用いた。

頭蓋骨は薬品によって、組織を溶かし、骨を抽出したものをを用いた。

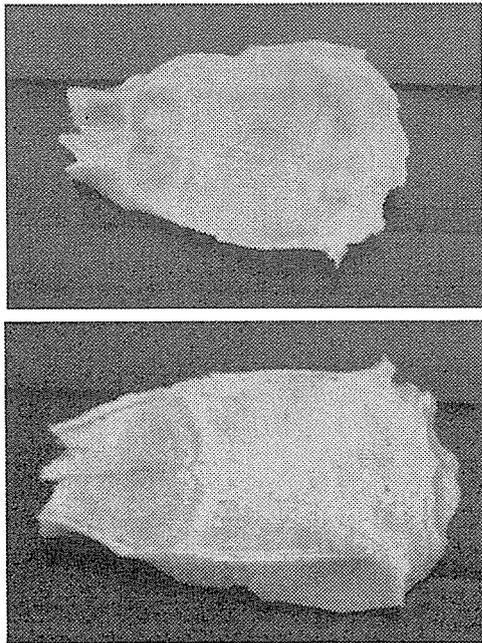


図6 ラット頭蓋骨(ハイドロフォン用)  
a: 裏面 b: 表面

(2) 超音波ビームに与える頭蓋骨の影響  
に関する検討

図7に今回の実験系を示す。人頭蓋骨内にニクロム線( $\phi 0.1\text{mm}$ )を張り、超音波探触子 EUP-S50A(日立メディコ製、実験に用いた中心周波数: 2MHz)を超音波診断装置 EUB-8500 に接続し、受信ビームフォーム後のデータを matrox 社のデジタルビデオキャプチャボード Meteor II Digital Input Board を用いて、32bit で取り込み、matlab でオフラインで解析を行った。

### C. 研究結果

(1)ラット頭蓋内音場の定性的及び定量的な測定

(1)-1 シュリーレン法による音場の測定結果

図8、9、10、11に、それぞれ頭蓋骨有りと無しの場合のシュリーレン画像を示す。図の上部にあるトランスデューサから5mm程度、口径幅と同程度のビームが観察され、そ

図7 実験系

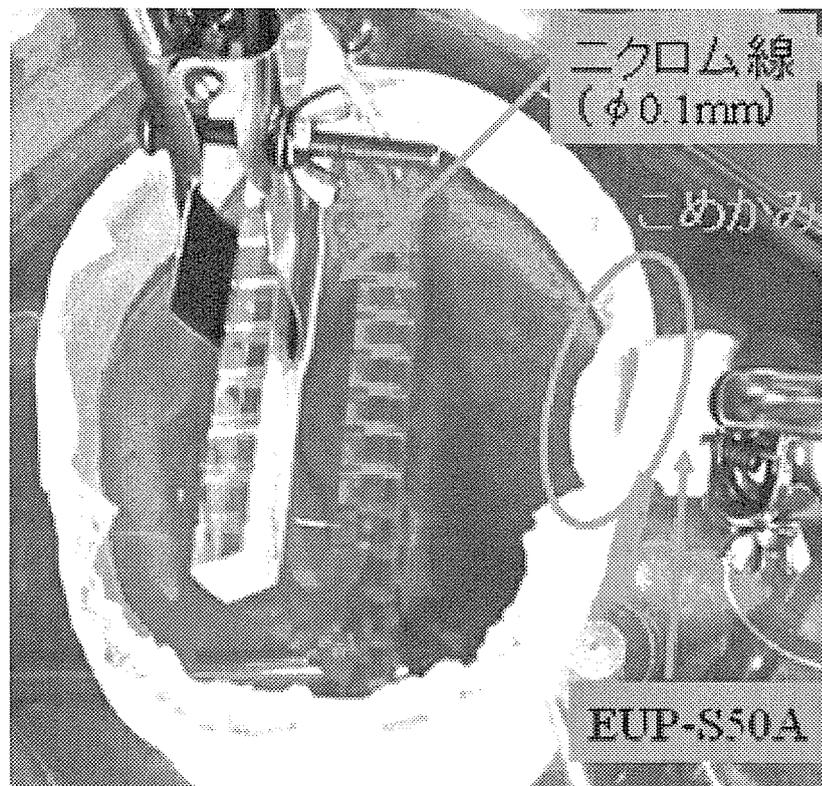


図7 実験系