

これらの結果から、梗塞病態の作製においては試験の適応動物モデルとしての条件を満たしていると考えられた。

なお、被験群および対照群の梗塞の大きさの比較を行った結果、有意な差は認められなかった。

本モデル作製法は今回の実験手法において塞栓部のバラツキおよび梗塞の程度に差は認められたものの全例に梗塞が認められ、病態モデルに対する経頭蓋超音波脳血栓溶解療法 (TCT-LoFUT) の出血の誘発に対する安全性試験の目的は、達成できたものと考えられる。

E. 結論

今回、自然再開通を防ぐ自己溶解性の低い自家血凝血塊の作製と高解像度脳血管撮影装置による経内科的手法およびPETによる画像診断を用いて低侵襲的に、目的とする脳主幹動脈を選択的に閉塞する急性脳主幹動脈塞栓モデルの作製法を行った。結果、塞栓部のバラツキおよび梗塞の程度に差は認められたものの全例に梗塞が認められ、病態モデルに対する経頭蓋超音波脳血栓溶解療法 (TCT-LoFUT) の出血の誘発に対する安全性試験の目的は、達成できたものと考えられる。

本法により侵襲性の少ない手法によって、定量的な評価を行うことが可能となり、急性脳虚血に対する新規治療法の開発に大きく貢献するモデルになりうると考える。

F. 健康危険情報 (総括研究報告書に記載)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, Iida H. Separation of input function for rapid measurement of quantitative CMRO₂ and CBF in a single PET scan with a dual tracer administration method. *Phys Med Biol* 52(7):1893-1908, 2007
2. Shimamura M, Sato N, Sata M, Kurinami H, Takeuchi D, Wakayama K, Hayashi T, Iida H, Morishita R. Delayed Postischemic Treatment With Fluvastatin Improved Cognitive Impairment After Stroke in Rats. *Stroke* 38(12):3251-3258, 2007
3. 佐藤 博司, 稲垣 正司, 林 拓也, 飯田 秀博. 目でみるページ・検査-diffusion MRI-. *CARDIAC PRACTICE*:201-204, 2007
4. 小野寺 博和, 渡部 浩司, 湊 小太郎, 飯田 秀博. 白血球除去カラムの流れ解析プログラム. *MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY* 25(4): 277-283, 2007
5. 渡部 浩司, 寺本 昇, 合瀬 恭幸, 銭谷 勉. 小動物イメージング最近の動向. *臨床放射線* 52 (9):1108-1113, 2007
6. 飯田 秀博, 渡部 浩司, 赤松 哲哉, 中澤 真弓, 松原 圭亮, 竹内 朝子, 岩田 倫明, 林 拓也, 横田 千晶, 福島 和人, 福本 真司. SPECTを使った脳機能画像の定量化と標準化. *脳神経外科ジャーナル* 16 (10):742-752, 2007
7. 林 拓也. ヒトの大脳皮質基底核連絡線維. *Clinical Neuroscience* 25 (1):28-33, 2007
8. Iida Hi, Eberl S, Kim KM, Tamura Y, Ono Y, Nakazawa M, Sohlberg A, Zeniya T, Hayashi T, Watabe H. Absolute quantitation of myocardial blood flow with 201Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*, 2008
9. Saito N, Kudo K, Sasaki T, Uesugi M, Koshino K, Miyamoto M, Suzuki So. Realization of reliable cerebral-blood-flow maps from low-dose CT perfusion images by statistical noise reduction using nonlinear diffusion filtering. *Radiological Physics and Technology* 1 (1):62-74, 2008
10. 越野 一博. PET検査における体動補正手法 Motion Correction

Techniques for PET Studies.
Medical Imaging Technology
26(1):3-8, 2008

11. 銭谷 勉, 渡部 浩司, 飯田 秀博.
SPECTイメージング. 遺伝子医学M
OOK9号「分子イメージング技術」
:75-81, 2008
 12. 飯田 秀博. New Image Processing
Technologies for Clinical and Pre-
clinical Molecular Imaging. *Med
Imag Tech* 26(1), inpress 2008
 13. Sato H, Enm J, Teramoto N,
Hayashi T, Yamamoto A, Tsuji,
Naito, Iida H. Comparison of Gd-
DTPA-induced Signal
Enhancements in Rat Brain C6
Glioma among Different Pulse
Sequences in 3-Tesla Magnetic
Resonance Imaging. *Acta
Radiologica*, submit
2. 学会発表
1. Iida H, Kudomi N, Hayashi T,
Inomata T, Miyake Y, Ohota Y,
Teramoto N, Koshino K, Piao R.
Adequacy of dual administration of
15O2 and H215O for rapid and
accurate assessment of CBF and
CMRO2. *Brain07/BrainPET07*,
Osaka, Japan, 2007 20-24 May
 2. Koshino K, Watabe H, Yamamoto A,
Sato H, Ose T, Hikake M, Teramoto
N, Hayashi T, Iida H.
APPLICATION OF HARDWARE-
BASED MULTIMODAL
REGISTRATION SYSTEM TO
FUSION OF PET AND MRI
IMAGES. *Brain07/BrainPET07*,
Osaka, Japan., 2007 20-24 May
 3. Sohlberg A, Watabe H, Iida H.
Optimal Collimator Design for
Cardiac SPECT when Resolution
Recovery is Applied in Statistical
Reconstruction. *Society of Nuclear
Medicine 2007*, Washington DC.,
2007
 4. Watabe H, Hayashi T, Ohta Y,
Teramoto N, Miyake Y, Kurokawa
M, Yamamoto A, Ose Y, Ikoma Y,
Iida H. DEVELOPMENT OF
REFERENCE TISSUE METHOD
FOR MULTIPLE INJECTIONS OF
[C-11]RACLOPRIDE. *Brain and
BrainPET'07*, Osaka., 2007
 5. 飯田 秀博. 分子イメージングの現状
と展望. 第47回日本生体医工学会大
会, 神戸国際会議場, 2008 5月8日
 6. Miyake Y, Watabe H, Ohota Y,
Teramoto N, Kuge Y, Ishida Y, Saji
H, Iida H. BIODISTRIBUTION OF
[11C]MDDI IN Normal and
TUMOR-BEARING RATS. 2008
SNM Annual Meeting, New Orleans,
USA, 2008 14-18 Jun
 7. Hayashi T, Ko Ji Hyum, Strafella
A, Pike B, Dagher A. A role of
dorsolateral prefrontal cortex in
durg-cue induced neural response -
Acombined fMRI/rTMS study. *13th
Annual Meeting of Human Brain
Mapping*, Chicago, USA, 2007 10-14
Jun
 8. 飯田 秀博. 核医学機器の将来展望
(画像集積と処理). 核医学会近畿
地方会ミニレクチャー, 西宮市, 2007
30 Jun
 9. 銭谷 勉, 渡部 浩司, 猪股 亨, 青井
利行, キム キョンミン, 寺本 昇, 合
瀬 恭幸, Sohlberg Antti, 久保 敦子,
林 拓也, 工藤 博幸, 増野 博幸, 山
本 誠一, 中澤 真弓, 山道 芳彦, 飯
田 秀博. ピンホールSPECTを用いた
小動物イメージング. ジョイントセ
ミナー, 国立循環器病センター研究
所新館講堂, 2007 10 July
 10. 佐藤 博司, 林 拓也, 川畑 義彦, 中
島 巖, 圓見 純一郎, 山本 明秀, 飯
田 秀博. 小型高信号雑音化8ch
Phased Array Coilの開発. 第35回日
本磁気共鳴医学大会, 神戸ポートピ
アホテル, 2007 27-29 Sep 2007
 11. 飯田 秀博, 林 拓也, 渡部 浩司, 三

宅 義徳, 寺本 昇, 永沼 雅基, 横田 千晶, 上原 敏志, 森脇 博, 武信 洋平, 成富 博章, 峰松 一夫. 15Oガスをを用いた迅速PET定量法. 第23回B F I C, 神戸ポートピアホテル, 2007 22 Sep

12. 飯田 秀博. 「脳SPECT核医学における定量評価と標準化の意義」 Q S P E C T & D T A R G 法研究会にて. Q S P E C T & D T A R G 法研究会, 神戸ポートピアホテル, 2007 9月22 日
13. 飯田 秀博. QSPECT-DTARG プロジェクト-SPECT核医学における定量評価と標準化の試み. 第19回日本脳循環代謝学会総会, ホテルメトロポリタン盛岡NEW WING, 2007 25-26 Oct
14. 飯田 秀博. SPECTを用いた脳血流・血管反応性の定量評価と標準化 (抄録). 第19回日本脳循環代謝学会総会, 岩手県盛岡市, 2007 25-26 Oct
15. 飯田 秀博, 尾川 浩一. SPECTの定量化と標準化への道筋. 第47回日本核医学会学術総会 シンポジウムVIII, 仙台国際センター, 2007 4-6 Nov
16. 銭谷 勉, 渡部 浩司, 林 拓也, 合瀬 恭幸, 明神 和紀, 田口 明彦, 寺本 昇, 猪股 亨, 山道 芳弘, 飯田 秀博. ピンホールSPECTと123I-IMPを用いたマウス局所脳血流定量測定. 第47回日本核医学会学術総会, 仙台国際センター, 2007 4-6 Nov
17. 大田 洋一郎, 三宅 義徳, 銭谷 勉, 寺本 昇, 合瀬 恭幸, 黒川 麻希, 渡部 浩司, 飯田 秀博. ニューロメジンの123I標識化. 第47回日本核医学会学術総会, 仙台国際センター, 2007 4-6 Nov
18. 渡部 浩司, 赤松 哲哉, 飯田 秀博. I-123 IMP DTARG法のキャリブレーション画像の最適化. 第47回日本核医学会学術総会, 仙台国際センター, 2007 4-6 Nov
19. 越野 一博, 渡部 浩司, 寺本 昇, 合

瀬 恭幸, 山本 明秀, 樋掛 正明, 福田 肇, 大田 洋一郎, 佐藤 博司, 林 拓也, 飯田 秀博. 光学式マルチモダリティ画像位置合わせシステムの動物実験における有効性. 第47回日本核医学会学術総会, 仙台国際センター, 2007 4-6 Nov

20. 岩田 倫明, 越野 一博, 山本 明秀, 佐藤 博司, 渡部 浩司, 湊 小太郎, 飯田 秀博. USBカメラを用いた医用画像の重ね合わせシステムの開発. 第47回日本核医学会学術総会, 仙台国際センター, 2007 4-6 Nov 2007
21. 合瀬 恭幸, 寺本 昇, 渡部 浩司, 樋掛 正明, 久富 信之, 飯田 秀博. ラット大腿動脈シャントによる入力関数収集法を用いた脳血流の定量化への試み. 第47回日本核医学会学術総会, 仙台国際センター, 2007 4-6 Nov
22. 林 拓也. PET研究の実際-神経科学・病態把握から治療開発まで. 理研分子イメージングセミナー, 神戸, 2007 19-Dec

H.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- 1.特許取得
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

平成19年度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

研究課題：脳血管障害診断治療統合化システムの開発 (17100101)

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 (II)

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

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を、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により検出したサブハーモニックノイズを基に検討した。15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、判明した。この結果は、前年度の理論的検討とおおまかに合致した。

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。国内の治療では、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。ほぼ同様の治療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。

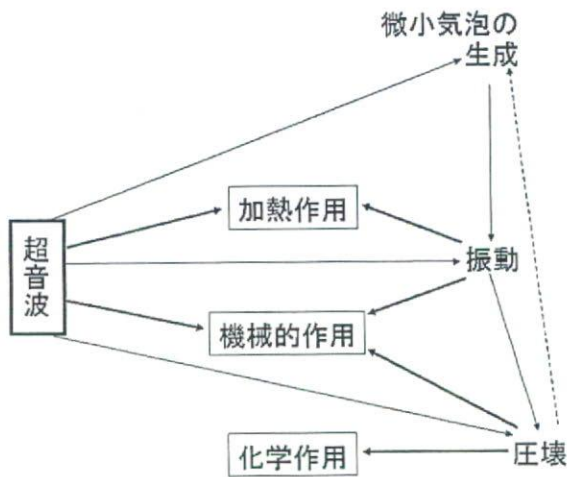


図1. 超音波の生体作用

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. MI の概念

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。

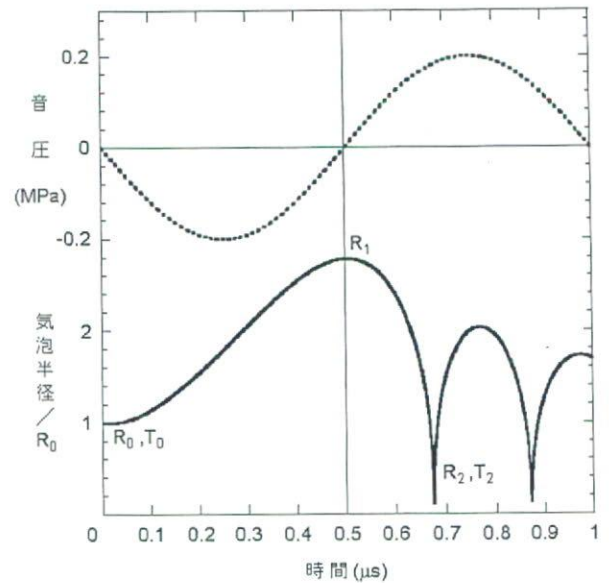


図2. MI を算出するためのモデル

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、

$$MI = p_{-} / \sqrt{f} \quad (1)$$

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。

MI の平方を考えると、 p_{-}^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。

C. 実験方法

バースト波によりキャビテーションを引き起こすのに必要な超音波音圧のバースト長依存性を実験的に求め、これをMIのバースト長依存性に関連付ける。常温において空気を飽和まで溶存した脱イオン水中にバースト状の超音波を照射し、圧壊型キャビテーションの発生を、それに特徴的なサブハーモニックノイズにより検出する。

サブハーモニックノイズを検出するには超音波照射により発生した音響ノイズを周波数分析する必要がある。しかし、周波数分析には、周波数精度の逆数に対応する長い波連長が必要なので、短いバースト長のバースト波を照射している最中に発生する継続時間の短い音響ノイズでは、サブハーモニックノイズを周波数分離して検出することは困難である。

そこで、参考文献[1]に記載されている背景照射法を用いた。すなわち、キャビテーションを発生するには不十分であるが、一旦生じたキャビテーションを維持するには十分な音圧の背景波を、バースト波に続けて、サブハーモニックノイズを周波数分離して検出するのに十分な時間照射し、その時間の音響ノイズを周波数分析する方法である。図 4 には、実験において照射した超音波のエンベロップを概念的に示した。

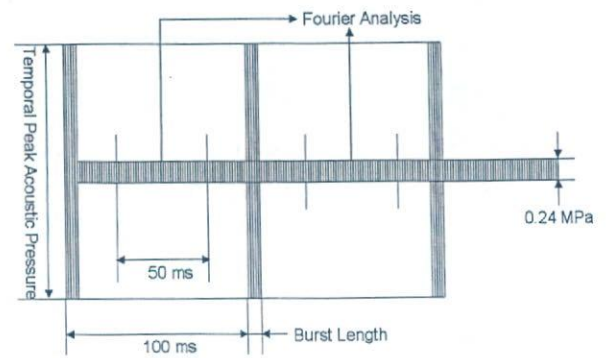


図 4. サブハーモニックノイズ検出のために照射する超音波のエンベロップ

また、図 5 には、その超音波照射実験のセットアップを示した。超音波周波数 0.8 MHz、直径 40 mm、F ナンバー 1 の集束超音波トランスデューサを用い、空気飽和状態にある脱イオン水の中に浸したステンレス棒の端面へ向けて集束超音波を照射した。発生する音響ノイズは、感度直径 0.4 mm のリップスティック型ハイドロフォン (Onda 社製 HGL-0400) によって検出し、付属のプリアンプ (同 AH2010-025) にて増幅の後、スペクトルアナライザ (Agilent Technologies 社製 4395A) に入力して周波数分析した。

集束超音波トランスデューサの超音波出力は、電子天秤を用いて測定した輻射圧によって校正した。主ビーム内の root mean square value を計算して表記した。

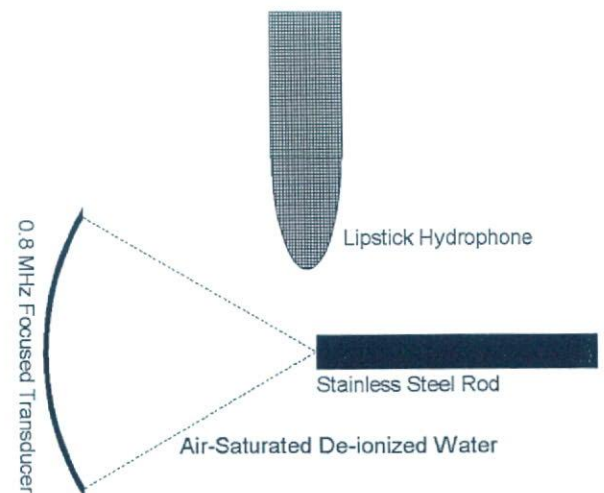


図 5. サブハーモニックノイズ検出のための超音波照射セットアップ

図6には、圧壊型キャビテーションが発生したときに検出される音響ノイズの典型的なスペクトルである。照射された周波数 0.8 MHz の基本波スペクトル、周波数 1.6 MHz の第2高調波スペクトルに加えて、周波数 0.4 MHz、1.33 MHz、1.2 MHz の分調波スペクトルが観察される。実験結果をまとめるにあたり、この分調波スペクトルを圧壊型キャビテーション発生への証拠とした。

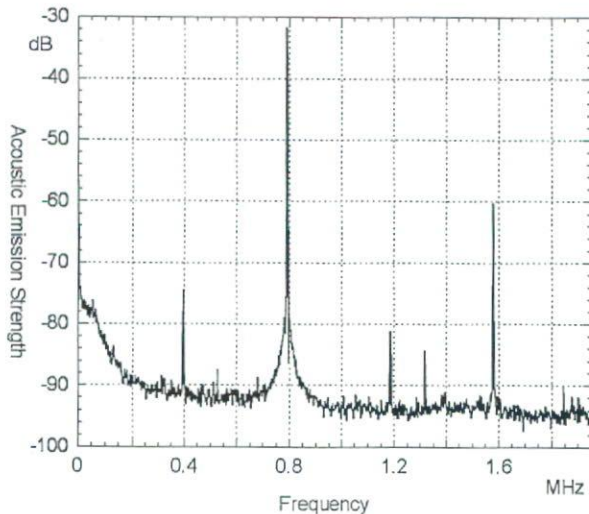


図6. 圧壊型キャビテーション発生時に検出される音響ノイズの典型的なスペクトル

D. 結果と考察

バースト長を段階的に変え、それぞれのバースト長において分調波スペクトルが観察されるのに必要な最小のバースト波音圧を求め、図6にプロットした。その最小音圧はバースト長15サイクル以上では一定となったが、バースト長10サイクル以下では徐々に上昇し、バースト長5サイクルではバースト長15サイクル以上の2倍近くまで、バースト長3サイクルではバースト長15サイクル以上の3倍近くまで上昇した。

この傾向は、先年度に行った数値計算を用いた理論予測の結果と大まかに一致し、実効的なメカニカルインデックスは、バースト長に依存し、一定ではないことを示唆するものと考えられる。すなわち、バースト長が10サイクル以上ではバースト長が短い場合に比べてメカニカルインデックスが2-3倍程度大きくなり得ることが示さ

れていると考えられる。

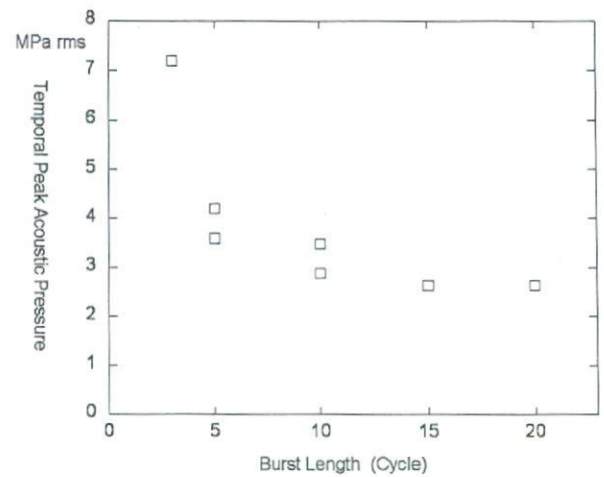


図7. 圧壊型キャビテーション発生に必要な音圧のバースト長依存性

今後の課題としては、送信波形を tuning することにより、短いバースト長の領域においてバースト長をより高い精度で制御することが挙げられる。また、超音波照射する標的として、今回は反射率が高いステンレス棒を用いたが、生じたキャビテーション気泡が流されることを防ぐだけでよいのであれば、音響的に透明な薄いフィルムでも充分なはずである。この点も検討課題である。

E. 知的財産権の出願・登録状況

- (ア) 特許取得：なし
- (イ) 実用新案登録：なし
- (ウ) その他：なし

F. 参考文献

[1] S. Yoshizawa, T. Ikeda, A. Ito, R. Ota, S. Takagi, and Y. Matsumoto, "High Intensity Focused Ultrasound Lithotripsy with Cavitating Microbubbles", *Medical & Biological Engineering & Computing*, Special Issue: Preparation & Clinical Use of Microbubbles. in press.

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
研究協力者 荻原 誠 (株)日立メディコ応用機器開発室 企画員

研究要旨

超急性期の脳梗塞患者に血栓溶解療法を適用する際に、溶解を促進するためにプログラムに従い治療用超音波ビームを照射するシステムを開発した。救急入院の際に撮影される脳梗塞患者の頭部CT或いはMR画像のボリュームデータから、治療用超音波ビームのターゲティングを行う BVS (Brain Virtual Sonography) システム 1-5) の評価を行った。位置の計測方法は磁界の分布を磁気センサーで検出し、センサーの位置を特定する原理。直交3方向の磁気センサーを被験者頭部とプローブとに各1個装着し、実空間座標と磁氣的に得られた空間中の基準点からの移動座標とを対比し基準点で校正することによりプローブと被験者頭部との相対的位置関係を計算し、表示画面上に超音波プローブを含む撮像断面のMR画像を切り出し表示する。センサー或いはプローブの移動距離と計算値とを比較することにより精度を求めた。その結果、3軸方向と角度との計測誤差が、夫々、5~9mm、及び、3度以内であった。

A. 研究目的

血栓溶解剤 rt-PA 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されている⁶⁻⁸⁾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 (Trans-Cranial Targeting Low Frequency Ultrasound Thrombolysis) システムの開発を行っている。照射する治療用超音波は周波数の低い 1MHz 以下の場合に、診断に使われる周波数 2MHz 以上に比べ、再開通時間が短くなることが知られている⁹⁾。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、それぞれに適する周波数の超音波を使用している。

開発中のシステムの構成は大筋が昨

年度と同様なので図1に再掲する。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、位置センサーなどからなり、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の2箇所位置センサーを配置することで、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。

本溶解療法では、治療用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。このような患者に対して、治療部位を特定する方法として、BVSシステムを構築した。BVSは、日立メディコが独自に開発した技術であるRVS (Real-time Virtual Sonography)¹⁰⁾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。

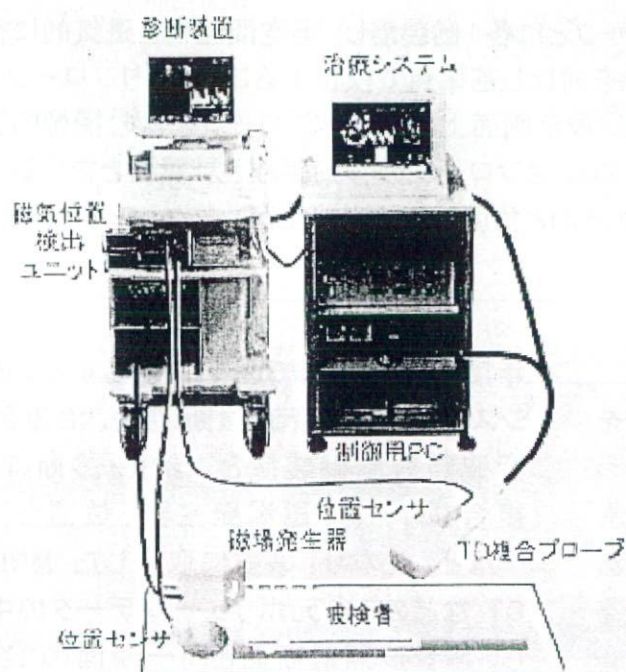


図1 BVSシステム構成

BVS位置検出精度試験

前年度までに、BVSで使用する位置センサーの精度検証の基礎実験を行った。位置センサー単体にてセンサーを200 mm スライドしたところ、実際の移動量とセンサーの読みの誤差は最大3.6 mmであった。

次に、生体模擬ファントムで満たしたテグスファントムにて、位置センサーをプローブに取り付けたBVSシステムの位置精度の確認を行った。US像・リファレンス像の位置合わせを行った後、プローブをテグスの列と平行に100 mm移動させ、両画像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。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となった。

さらに、被検者による模擬実験は、一人の被検者(50代男性)にて行った。被検者には特別に作製した位置マーカ(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)を貼り、超音波プローブには位置マーカ合わせ用のアタッチメントを使用することで、初期位置合わせ精度の向上を図った。US像と、MRIによるリファレンス画像によるBVS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の測定を行った。測定部位を変えながら誤差を測定した結果、測定誤差は2~5 mmとなることがわかった。

TCT-LoFUTシステムUI (User Interface)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。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。

我々は既にTD複合プローブの開発を行っており、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、 $\pm 45^\circ$ のビーム偏向、及び、焦

点深度の選択が可能である。

以上の動作を可能にする BVS と治療診断を統合したシステムにおいては、治療計画から実際の治療・治療後の再開通確認を通して治療制御装置上で動作するアプリケーション作製し、治療用モニタにて画面を確認しながら操作を進める仕様とした。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ため、タッチパネルモニタを採用し、画面上のアイコンを指し示しながら両計画を行くこととなる。昨年度の例を図2に再掲する。

UI は以下の内容にて構成される。

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。

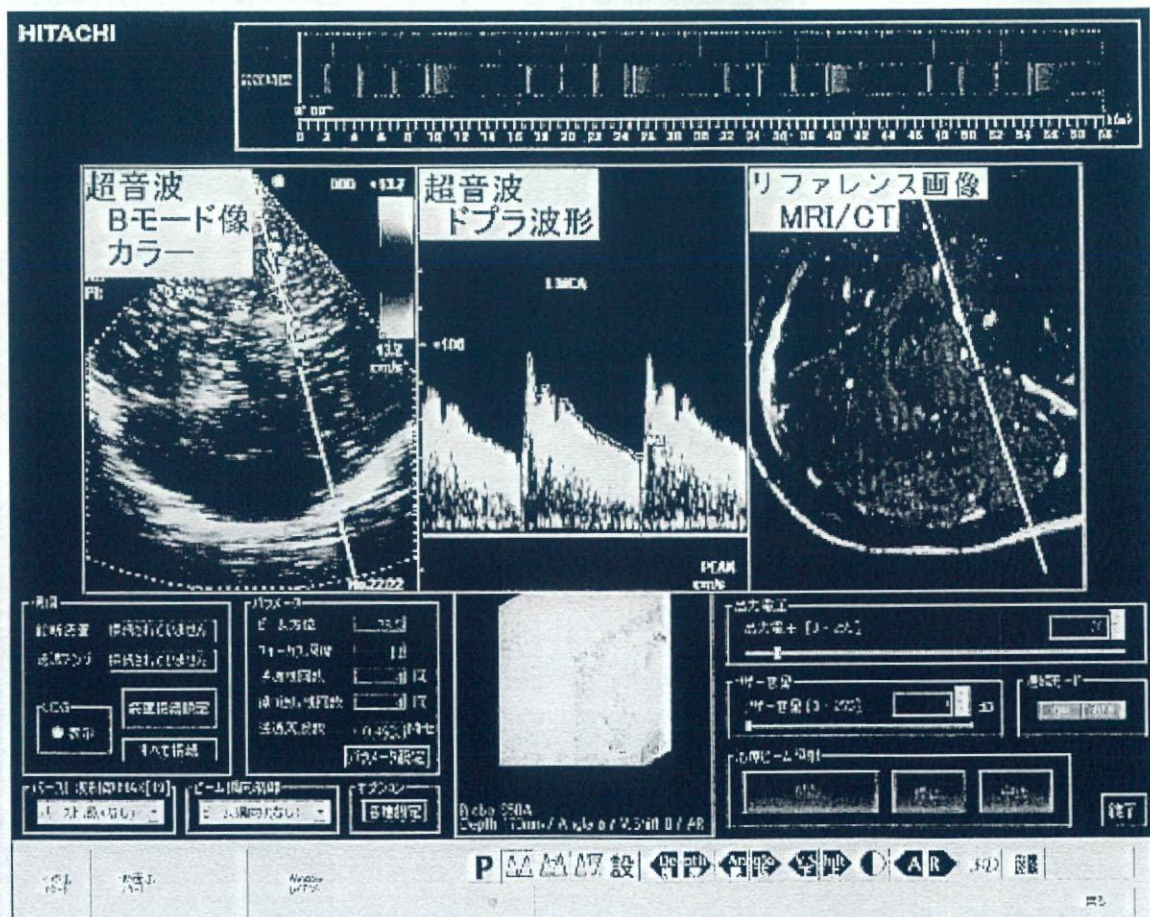


図2 TCT-LoFUT システム UI

B. 研究方法

BVS 位置検出精度試験

前年度の結果を元に、本年度は次の実験を行うことで BVS システムの精度の確認を行った。

実験1

BVS システムにて使用する磁場発生器は本体を中心に磁気を四方に放射する設計であるため、例えば、使用するベッドに含まれる磁性体物質の影響を受け、磁気位置検出精度に影響を与える。磁場発生器の別の形体として、磁場を垂直にかけることでベッドの磁性体物質の影響をなくすことが可能な新しい磁場発生器（フラットトランスミッター；Ascension 製）がある。今回は、従来の磁場発生器とフラットトランスミッターの両方を磁性体のベッド上で使用し、両者の検出精度の比較試験を行った。

実験2

センサーとプローブ表面との位置が離れていることが誤差を大きくする原因ではないかと考え、センサーを直接接触させた場合と、プローブにセンサーを搭載した場合の2通りにて誤差を評価した。

測定対象は CT マーカ付きファントム（立方体のアクリルケースの外側に13個の CT マーカを貼り付けたもの）であり、CT マーカを貼り付けた状態で CT 撮影を行い、これをリファレンスデータとした。

図3に BVS 専用プローブホルダの形状を、図4に実験環境であるファントム配置を、図5にファントムとCTマーカの位置関係を示す。また、CT 画像におけるファントム、CT マーカの撮影結果の一例を図6に示す。拡大図の○枠中央部の点がマーカの画像である。

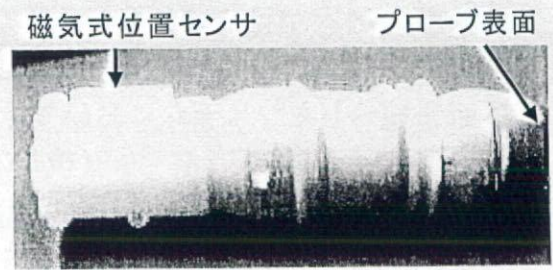


図3 BVS 専用プローブホルダ

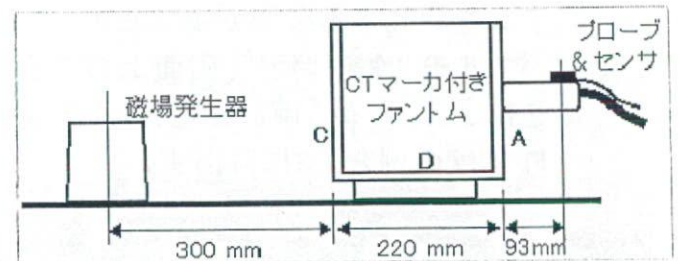


図4 ファントム配置

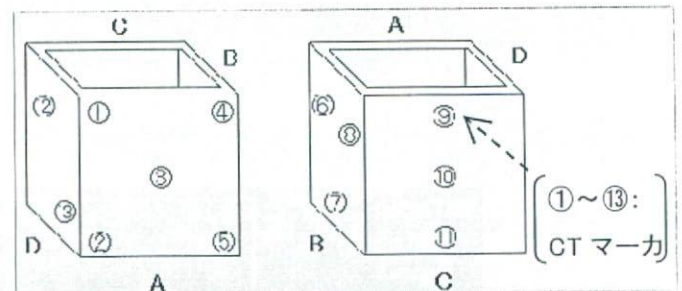


図5 CT マーカ付きファントム

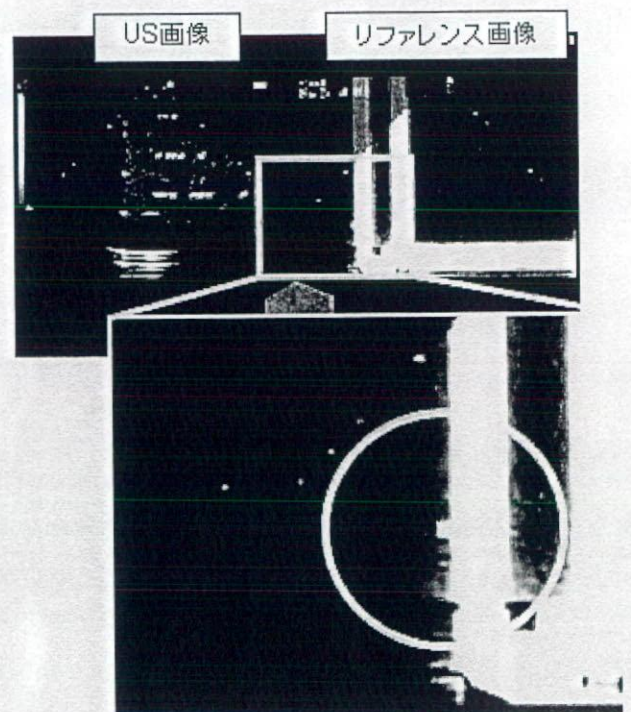


図6 ファントム・マーカ画像

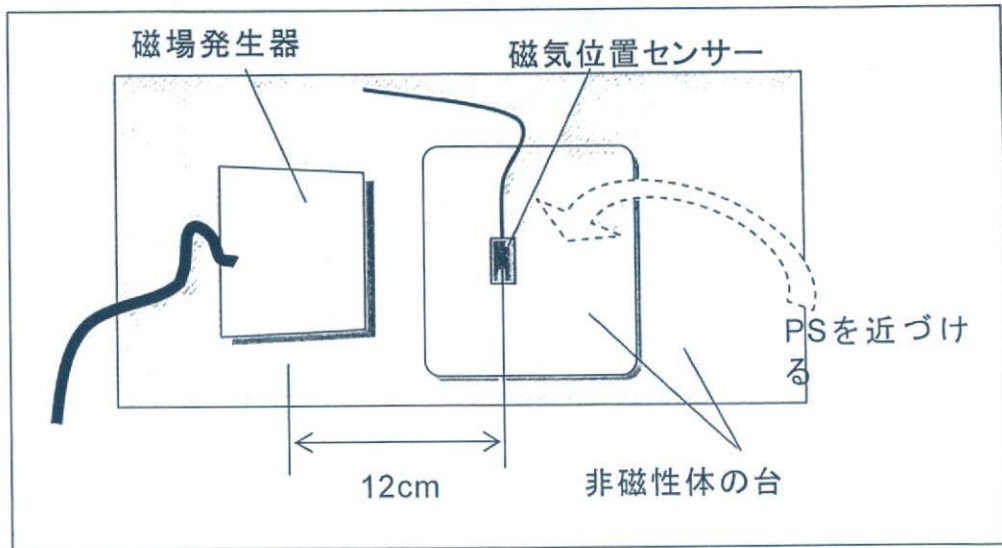


図7 実験配置図

実験3

詳細は別報告で記載するが、本年度はプローブ固定具の新しい設計として、ポイントセッター(PS: 三鷹光器製)が有用であることがわかった。そこで、PSに含まれる磁性物質がBVS位置精度に与える影響を確認するため、磁気センサーにPSを近づけた際にどの程度磁気位置検出精度に影響を与えるかを検証した。図7に配置図を示すが、磁気センサーを非磁性の台の上に固定し、PS先端部をセンサーに近づける(約10mm)場合と、遠ざける(約1m)場合の2種類にて位置センサーの読み取り値をX,Y,Zそれぞれの軸にて計測した。

TCT-LoFUT システム UI の開発

本システムの臨床使用に対しては、頭蓋内超音波診断の可能な場合と、不可能な場合では治療計画を行う段階で異なる動作を行う必要がある。即ち、頭蓋内超音波診断可能な場合は、超音波診断後BVSを使用せずに、治療部位の特定を行うことが可能であるが、頭蓋内超音波診断が不可能な場合には、治療部位の特定時にBVSによる確認が必要になる。

そこで、図8に示すように、治療計画にかかわるプロトコルがBVSありの場合となしの場合とに、2つに分かれることを考慮し、操作画面を構成した。

上述のインターフェイスに対し、ユーザーである医師の意見を取り入れ、臨床使用時に使いやすい新しいUIを作成し改良を行った。

C. 研究結果

BVS位置検出精度試験

実験1

通常病棟で使用されるベッドの上面で、前年度まで使用していた磁場発生器を使用したものと、フラットトランスミッターを使用した際の位置検出エラーの比較を行った結果を次に示す。位置センサーを10mmピッチで200mm移動させた際の移動の軌跡をプロットした。

図9には、今までの磁場発生器を使用してセンサー移動の軌跡をプロットした結果を示す。軌跡が湾曲するものや、突然別の場所に飛んで表示されている。

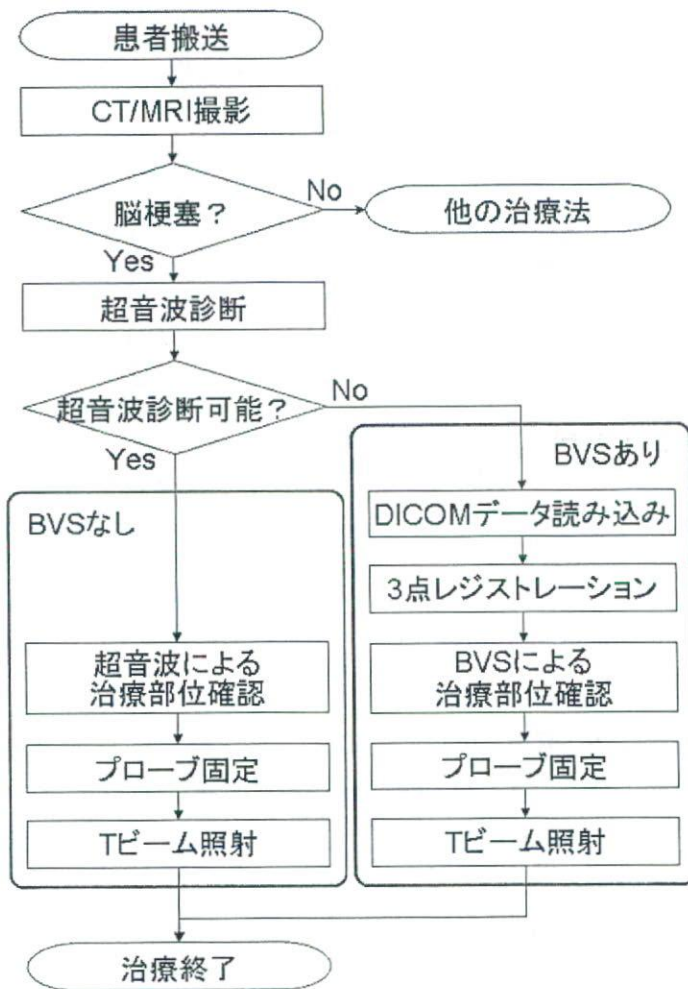


図8 治療計画プロトコル

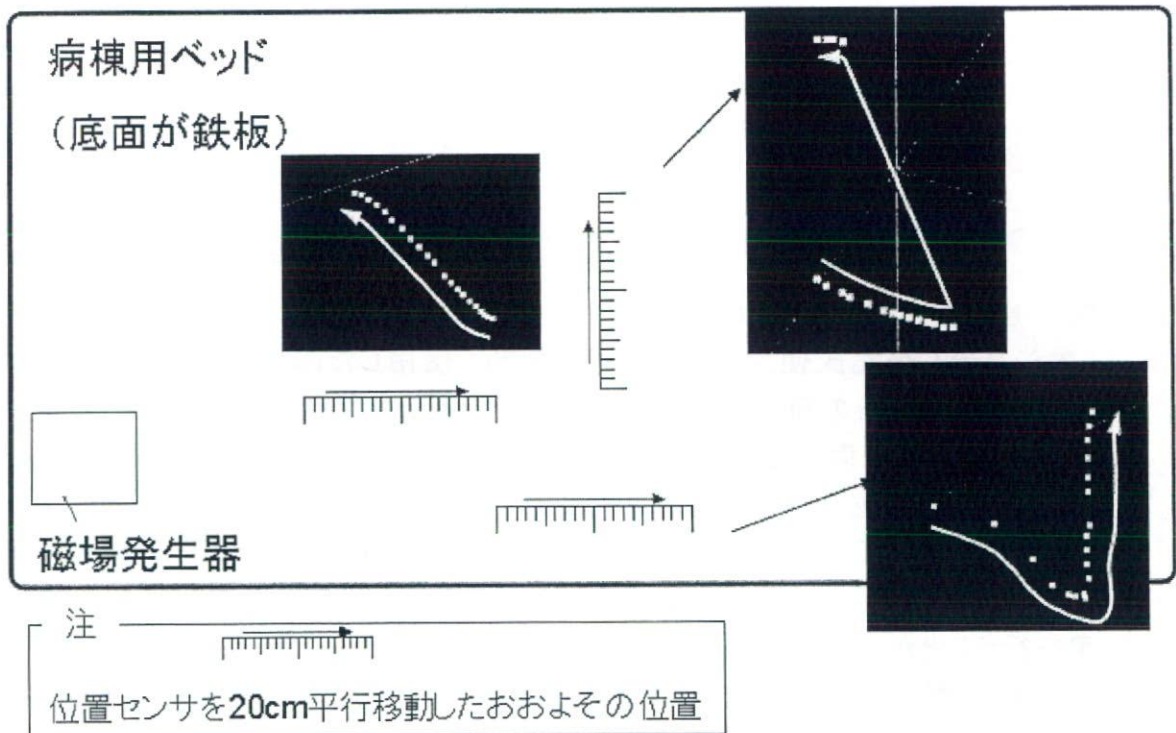


図9 今までの磁場発生器を使用した位置センサーの軌道プロット

フラットトランスミッターを使用した場合には図 10 に一例を示すように、ベッドの磁性に関係なく、位置センサーの読み取り値が、センサーの移動にリニアに追従することがわかる。

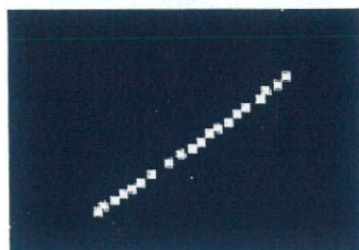


図 10 フラットトランスミッターを使用した位置センサーの軌道プロット

実験2

プローブ表面と磁気センサーの位置が離れていることが初期位置精度に影響を与えるかを確認するため、プローブに位置センサーを付けた場合と、位置センサー単体での初期位置精度を比較した。

測定条件は、図 11 に示す通り、3点の基準点を①、⑫、⑤とした。また、誤差を測定する観測点を③、⑥、⑨、⑬の4点に取った。

基準点 (1, 12, 5)

誤差測定点 [3, 6, 9, 13]

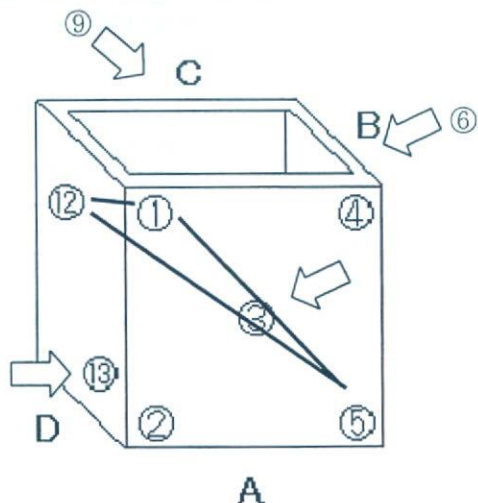


図 11 基準点 (1, 12, 5)

	プローブ付属	センサ単体
③	2.5 (mm)	1.1 (mm)
⑥	6.6 (mm)	4.0 (mm)
⑨	7.8 (mm)	4.6 (mm)
⑬	4.2 (mm)	4.1 (mm)

表1 初期位置合わせ結果

以上表1の結果より、センサーがプローブに付属している状態では、位置センサーと、プローブ表面(超音波放射面)が離れているため、初期位置合わせ時の誤差が大きくなることが判明した。また、基準点3点を作る三角形から離れるほど位置合わせ後に画像が指し示す位置の誤差は大きくなることがわかった。

実験3

PS を動かし、位置センサーとの距離を変化させ、近づけたり遠ざけたりする動作を繰り返し測定した。PS 先端部を位置センサーに近づけた際の実験結果の一例を図 12 に示す。センサー読み取り値はばらつきがあるが、ひとつの軸に対して最大 0.6 mm の変化を示した。

$$\text{誤差} = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}$$

また、検出誤差は上記の式で算出されることから、最大 0.9 mm であると算出された。

PS 先端部を近づけると位置検出に誤差が出るのは PS 内の磁性体が原因である。部品の素材により、影響の程度が異なり、本製品では、先端部の回転制御用のノブ、及び、回転球体内のバネが磁性体物質で構成されているためであり、これが磁気センサーに影響を与える大きな要因となっていることがわかった。

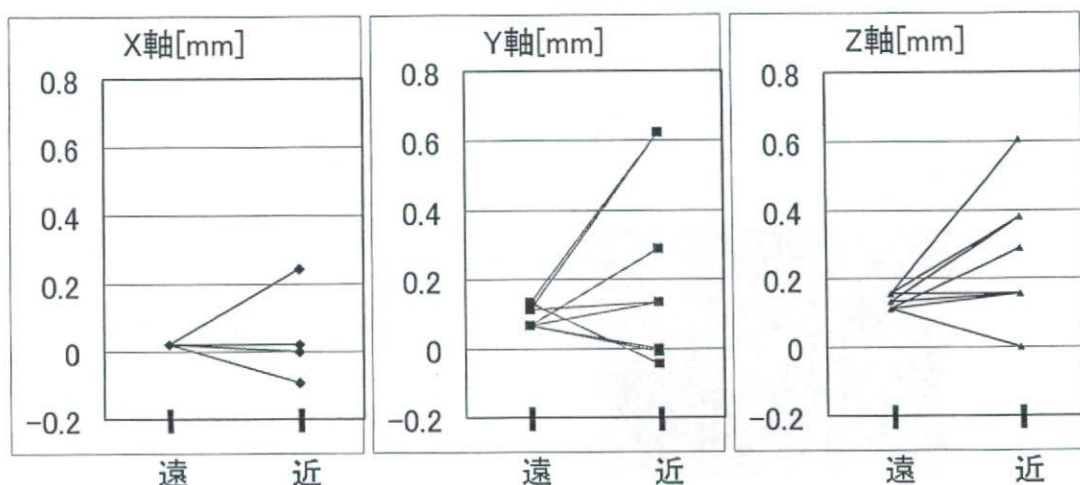


図 12 PS による位置検出誤差測定結果

TCT-LoFUT システム UI の開発

治療・診断のシステムの電源を入れた後、治療計画開始ボタンの押下げと共に図 13 に示す“治療アプリケーションの選択”ダイアログを表示し、「BVS あり」の場合は“RVSを使用したBVSアプリで開始”をクリックし、DICOM 読み込み画面へ進み、「BVS なし」の場合は、“RVS を使用せず、TBGUI アプリで開始”をクリックすることで、BVS 設定画面をスキップし、T ビーム照射画面に進むことを可能とした。

「BVS あり」の場合は前年度と同様のとなる。即ち、DICOM データの読み込み・画質調整操作、基準点指定、3 点レジストレーションを行うことで、US 画像と MRI/CT リファレンス画像の画像合わせを行う。

T ビーム照射画面は、「BVS なし」に関しては図 14、「BVS あり」に関しては図 15 に示すようにし、インターフェイス構成を変更した。



図 13 治療アプリケーションの選択画面

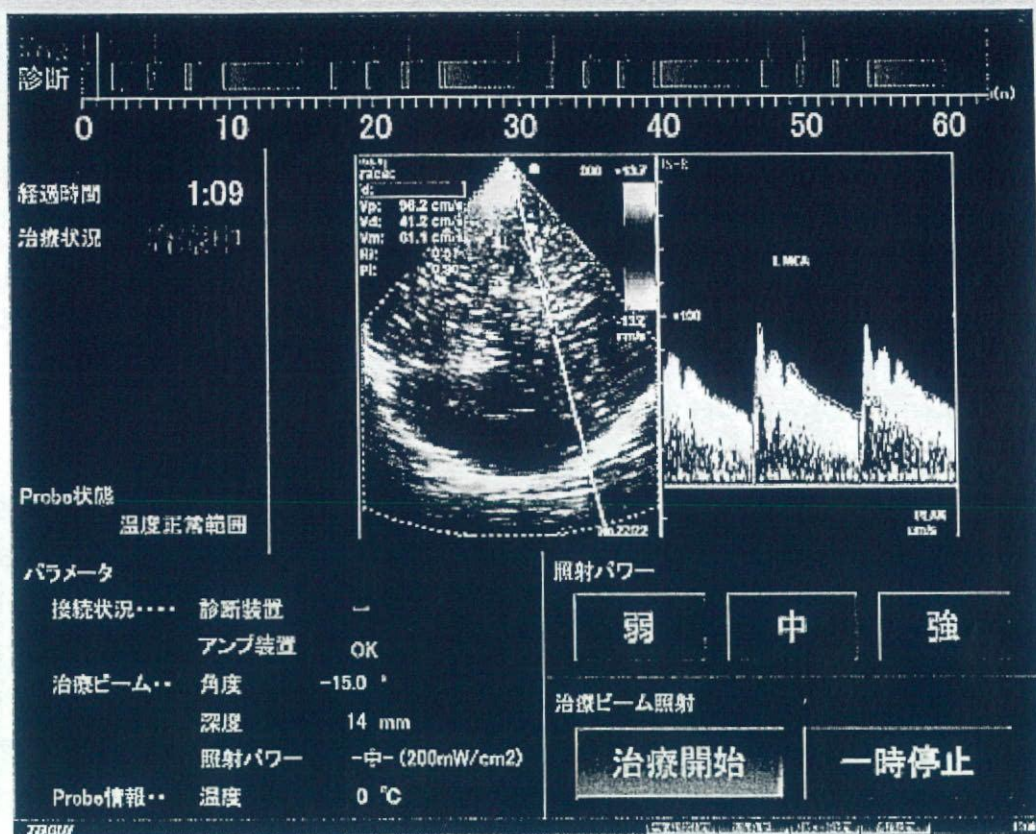


図 14 「BVSなし」画面

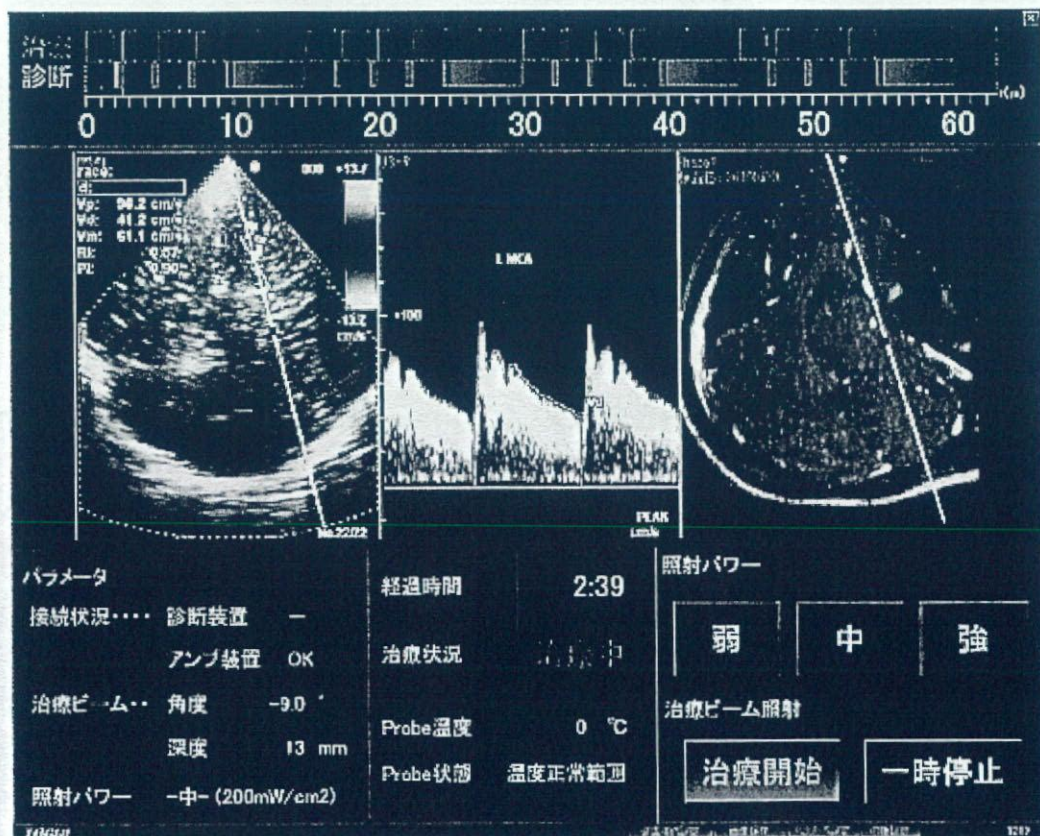


図 15 「BVSあり」画面

D. 考察

BVSシステムの精度堅守に使用する磁場発生器には、従来型のものと、フラットトランスミッター型のもので考えられた。従来型のもとは、設置面積が小さい点では有利であるが、磁場発生器—位置センサーの間に磁性体物質がなくても、例えば設置面に磁性体物質が含まれると、磁気位置検出精度に大きな影響を与える。フラットトランスミッターは上面に向かい磁場を発生させるため、設置面の材質を選ばない。このため、使用するベッドの材質によらず BVS の位置検出が可能であることを確認した。また、フラットトランスミッターの上に磁性体物質を持ち込んだ際も、位置センサーの近辺(5 cm 程度)に配置しなければ検出精度に影響を与えることがないことがわかった。

治療システムを行うための UI の治療計画段階で、DICOM データの取り込みの必要性の有無で、BVS 使用時のアプリケーションと BVS 不使用時のアプリケーションに分離した。この結果、超音波診断で梗塞部位が把握可能な患者に対し、治療開始までのステップを簡略化することが可能となった。また、治療開始段階においては、治療部位をマウス若しくはタッチパネルで指定し、指定部位にめがけて T ビームを照射可能な機能は残したまま、表示画面の構成を変更し、治療までのステップを簡略化した。これらの改良により、臨床使用に則した使い勝手の良いシステムとなった。

E. 結論

BVS システムの位置検出精度の確認実験では、フラットトランスミッターは使用するベッドの材質によらないという点で本開発品での BVS システムに於いては有用な手段であることがわかった。また、プ

ローブ固定を精度よく行うための PS の構成部品には磁性体物質が含まれているが、非磁性の物質に置換することで解決可能である。

治療システムを行うための UI に関して、臨床医の意見を取り入れながら改良を行い、BVS の使用・不使用を問わず臨床使用に則した使い勝手の良いシステムとなった。

参考文献

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 (2005/4 月)
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 (2006/8 月)
3. J. Kubota, T. Azuma, et al; "Avoiding cavitation in irradiation of sub-MHz ultrasound for thrombolysis"; 6th International Symposium on Therapeutic Ultrasound (2006/8 月)
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 (2006/10 月)
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 (2006/11 月)

6. Behrens S, Daffertshofer M, Spiegel D, Hennerici M.: Low-frequency, low-intensity ultrasound accelerates thrombolysis through the skull: *Ultrasound Med Biol.* 1999 Feb; 25(2): 269-273.
7. M. Kimura, S. Iijima, K. Kobayashi and H. Furuhashi: *Biol Pharm Bull.* 17(1) (1994) 126-130.
8. 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 (2004) 2170-2178.
9. Ishibashi T, Akiyama M, Onoue H, Abe T, and Furuhashi H: Can transcranial ultrasonication increase recanalization flow with tissue plasminogen activator: *Stroke.* 2002 May; 33(5): 1399-404.
10. 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

荻原誠、荒井修、窪田純他3名; 「Brain Virtual Sonography の経頭蓋超音波脳血栓溶解治療への適応」; 日本超音波医学会第80回学術集会: 日本超音波医学会 (2007/5月)

M. Ogihara, O. Arai, J. Kubota, et al; "Accuracy Improvement of Brain Virtual Sonography System for Clinical Use"; 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound (2007/6月)

三村秀毅、井上聖啓、窪田純他3名;

「Brain Virtual Sonography を用いた MRI 誘導下超音波脳血栓溶解療法—健常ボランティアでの精度検証—」; 第27回日本脳神経超音波学会 (2007/7月)

三村秀毅、井上聖啓、窪田純他3名; 「超音波併用脳血栓溶解療法における Brain Virtual Sonography の有用性」; 第33回日本脳卒中学会総会 (2008/3月)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

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

超音波治療用 MRI 対応プローブ、頭部固定具及び冷却機構の研究

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
研究協力者 荻原 誠 (株)日立メディコ応用機器開発室 企画員

研究要旨

超音波プローブは一般に材料に磁性体を含んでいる。脳血栓溶解治療用の超音波プローブは、将来的に MRI 下に使用されることも想定されている。MRI 対応のためには磁性体の含有率を低減し、かつ、広い面積の渦電流を発生させない構造とする必要がある。本研究では磁性体含有率を ppm オーダーまで低減し、MRガントリー内に配置し、MR画像への影響を調べ、磁性体含有率の許容程度を明らかにした。固定具は、ベッド固定の 6 軸自在アーム式と枕固定の限定動作アーム方式とを試作して比較した結果、少なくとも臨床実験には自在アーム式の方が現場での使用において装着時間が半減できることが分かった。連続 1 時間の連続装着動作によりプローブ温度が上昇するので、その冷却に固液共存状態のリザーバからの水をプラスチックパイプをプローブヘッドに巻き循環させて冷却する水冷方式で熱抵抗を低減するヘッド構造を試作し実験の結果、従来のパイプのみに比較し冷却効率の向上が期待できることが確認された。

A. 研究目的

急性脳梗塞に対し薬剤と超音波照射の併用法により、脳血栓溶解効果を高める¹⁻³⁾ 治療技術である TCT-LoFUT (Trans-Cranial Targeting Low Frequency Ultrasound Thrombolysis) システムの開発を行っている。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。

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にある 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ない。前年度までに、日立メディコ製品の中で頭蓋内診断において最も感度の高い EUP-S50A 型診断プローブに並ぶ性能をもった T/D 複合プローブの開発を行った。このプローブの構造は、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、両振動子の間に分離層を配置し両者間の結合振動を回避している(図1)。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(図2a, b)。

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。そこで、構造が単純で固定度の高い枕型の固定具の開発を行っている。前年度までに開発した固定具(図3)では、装着に要する時間を5分前後にまで短縮することに成功したが、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更なる時間短縮が必要であった。

さらに、本研究に用いている T/D 複合プローブは治療・診断の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し音響窓にフィットさせることが出来るという利点があるが、Tビームの放射効率が低下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熱が溜まり、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(熱傷)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、前年度までに、図4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、チューブに冷却水を循環させる形状の水冷機構を開発した。

今年度は、上記3つのテーマに関して試験・改良を行ったので報告する。

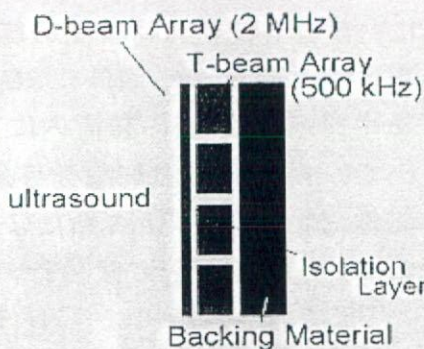


図1 積層構造概要図

通常の診断用プローブ

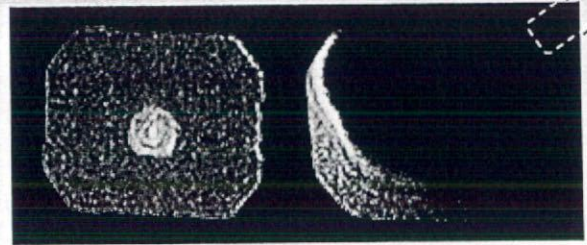


図2a 通常の超音波プローブによるMRI画像ノイズの発生例
(左:ファントムのみMRI撮影、右:通常プローブと共にMRI撮影;共にT1強調画像)

MRI 対応プローブ

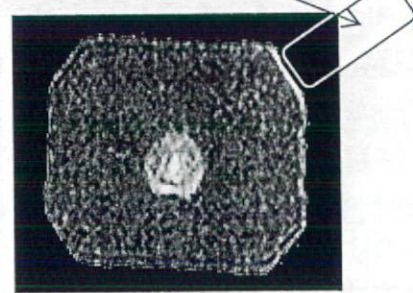


図2b MRI 対応プローブ付ファントム画像
(MRI 対応プローブと共に撮影; T1 強調画像)

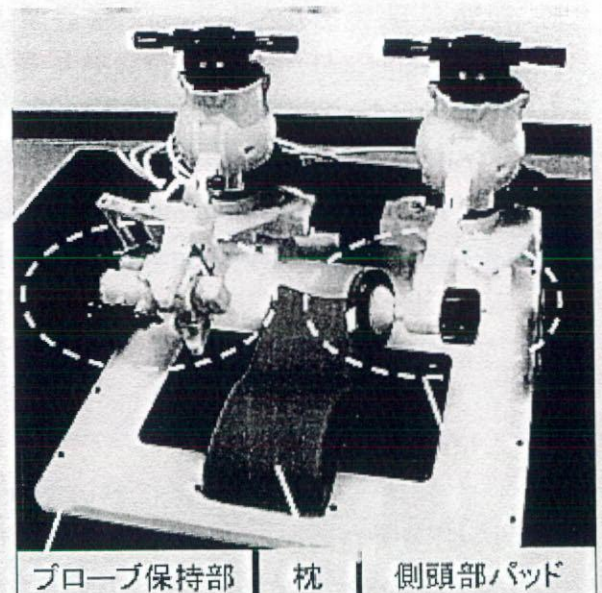


図3 前年度開発のプローブ固定具