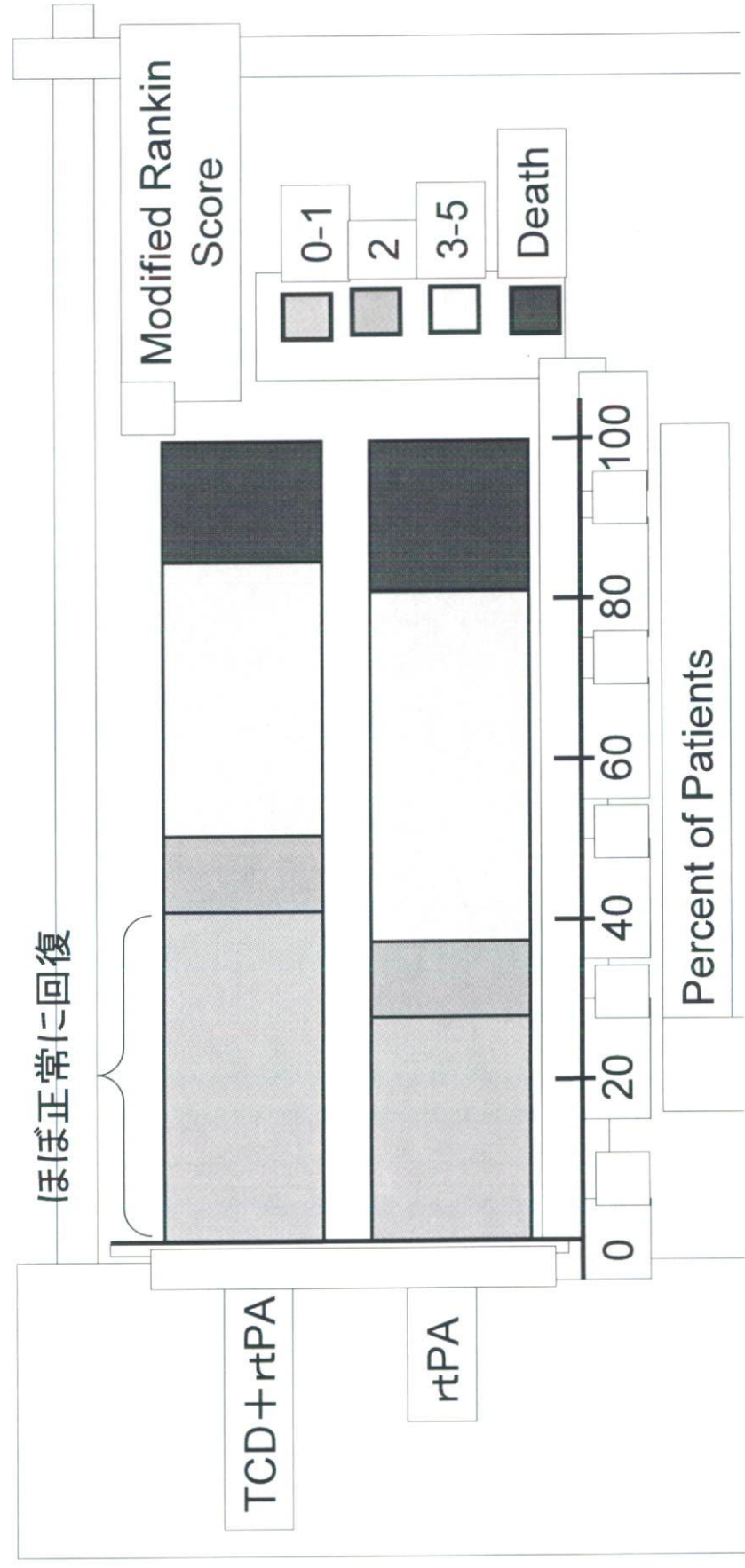


図7

3ヶ月後のOUTCOMEの比較

[rt-PA単独] 治療と[rt-PA + TCD] 治療の比較



TCD併用で13%上昇

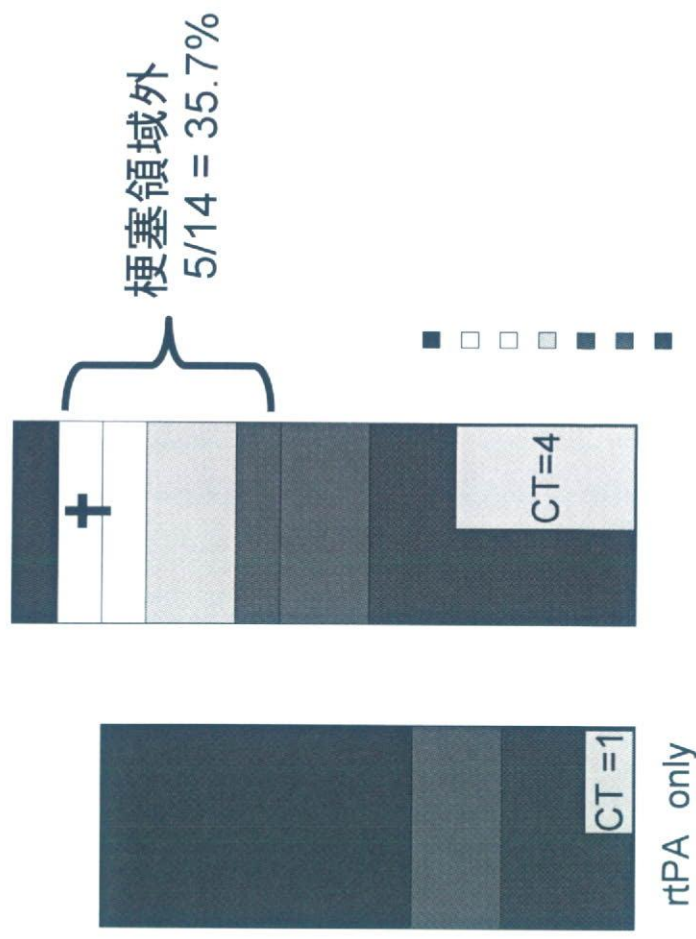
図8

低周波USによる臨床失敗事例の報告

TRUMBI trial phase II
300KHz バースト波(BW)の場合

Daffertshofer らの成績

	再開通率 完全及び 部分開通	出血例
t-PA	6 / 12	5 / 12
t-PA +US	5 / 14	13 / 14



93%以上の出血, 再開通率は変わらない

From Dr. Daffertshofer

図9 経頭蓋超音波血栓溶解法の有効性比較 (in vitro / in vivo / in situ)

○：有意差有 ×：有意差なし

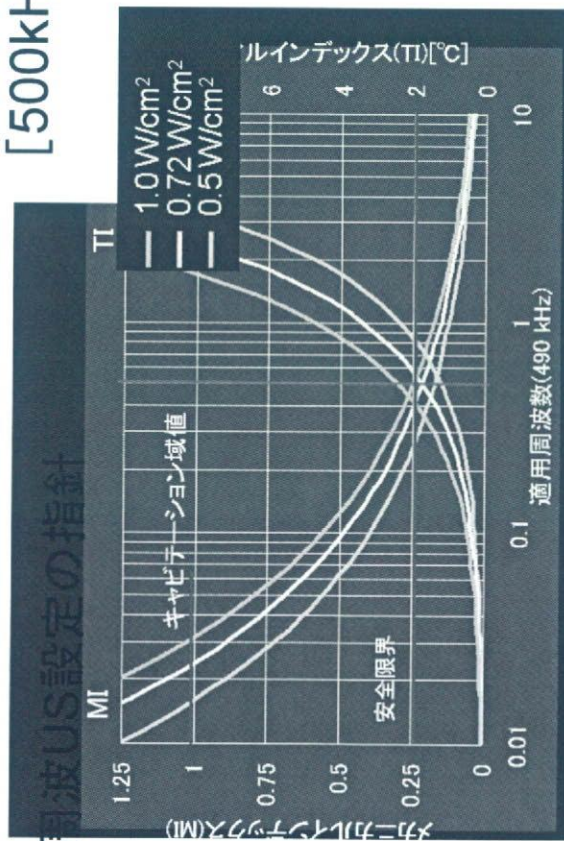
実験 超音波条件	in vitro	in vivo	in situ
TCD	×	×	○
TC-CFI	×		○
低周波TUT FURUHATA・HITACHI	○	○	◌

診断USはvitro/vivoで成績はないが、臨床良好。

低周波USはvitro/vivoで成績良好なのに、臨床不明!?

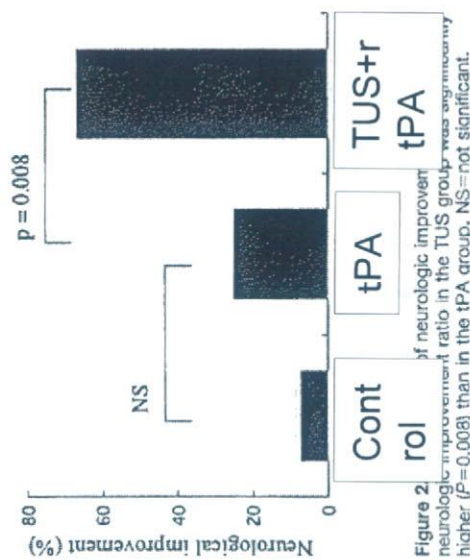
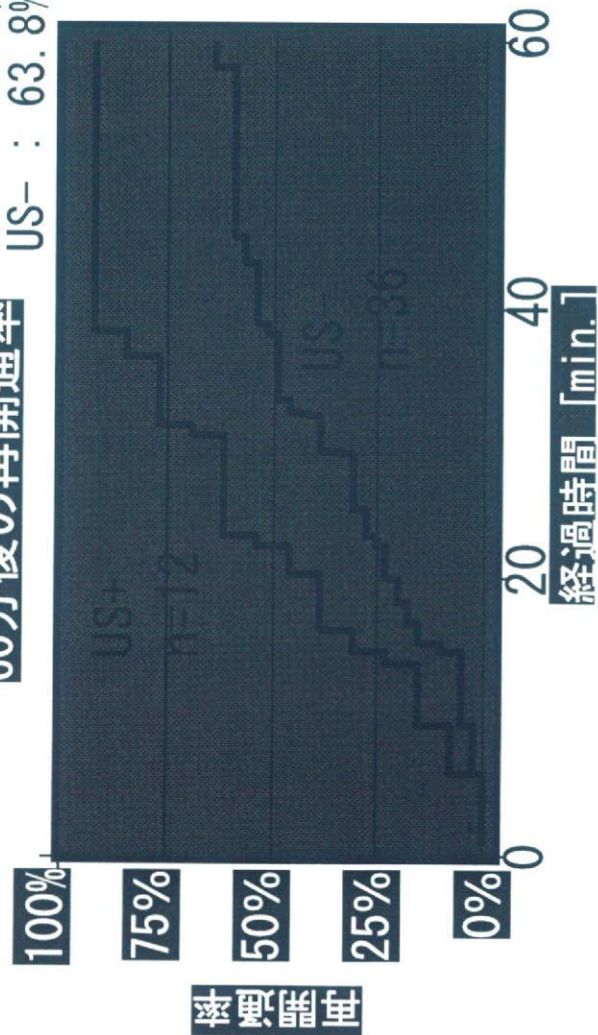
図10 ラット(WR)急性脳梗塞モデルを用いた 経頭蓋US血栓溶解の有効性、安全性評価

低周波US設定の指針 [500kHz, CW, Intermittent照射]

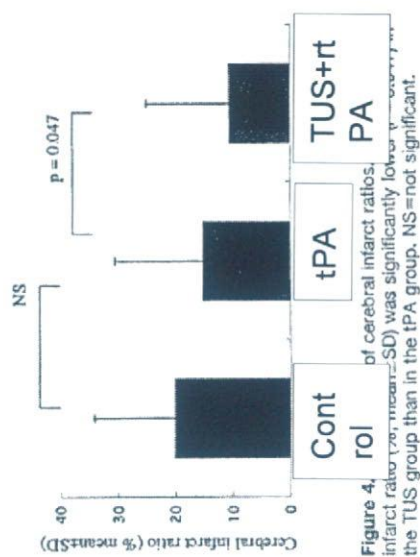


60分後の再開通率

US+ : 91.6%
US- : 63.8%



神経学的改善の向上



虚血領域率の減少

Saguchi et al. (Stroke 2008)

図11

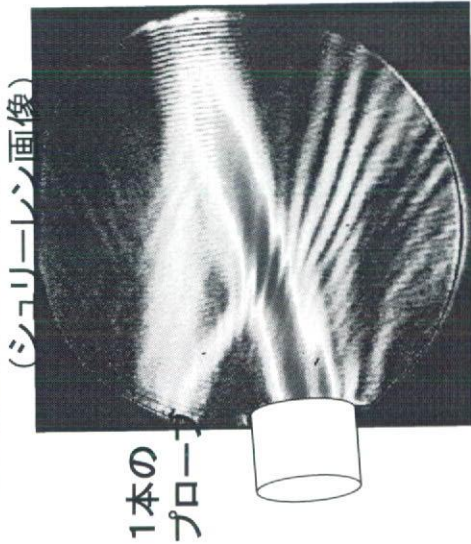
TRUMBI Trialの安全性の問題

低周波USによるキャビテーション発生特性

TRUMBIのプロローブ配置

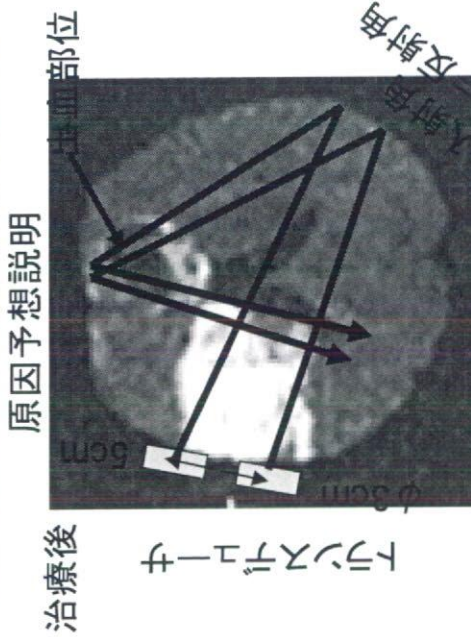


ヒト頭蓋内のUS反射
(シュリーレン画像)



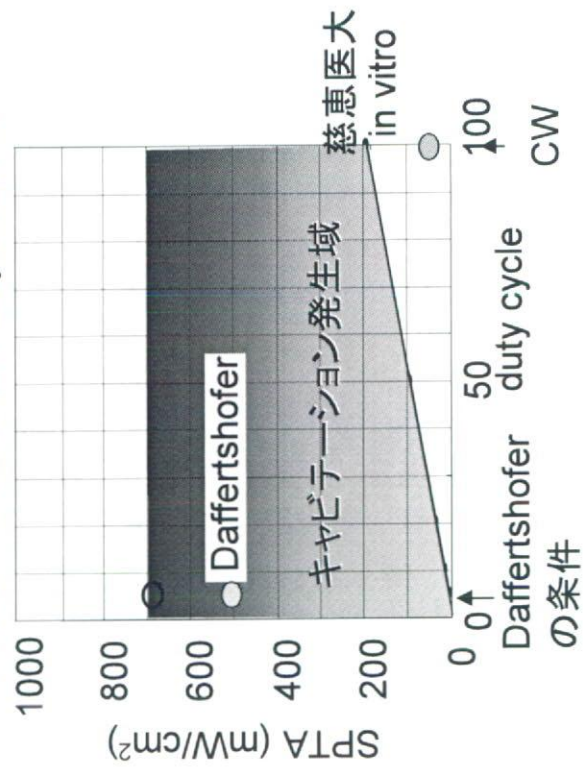
1本の
プロローブ

治療後
原因予想説明

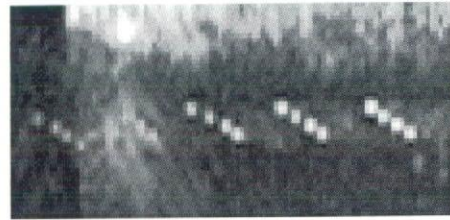


MRI: DWI像

キャビテーション閾値のduty比依存性



気泡の維持



ラット頭蓋内の音場(要検討問題)

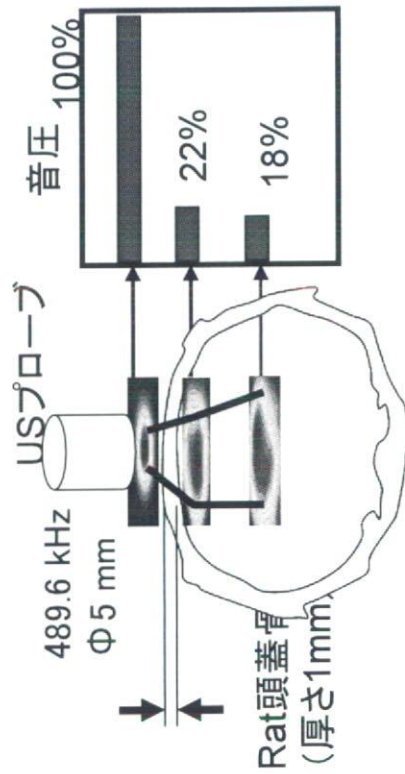


図12 不具合事象の原因を説明!!

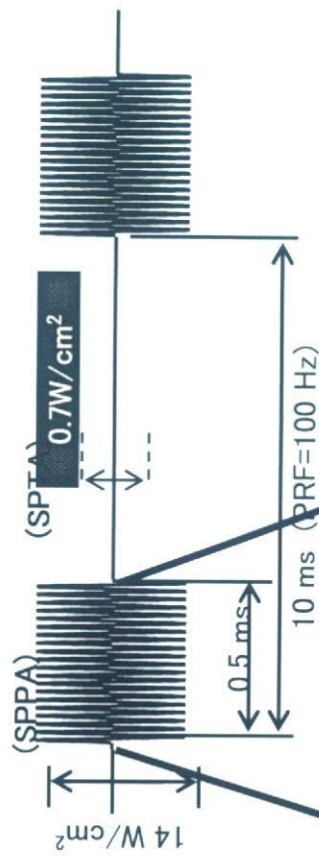
「低周波数USが脳出血をなぜ招来したか？」

原因 I : US条件 (60 mm × 80 mmの大口径菱形, BW波形, 強度(MI ≥ 2.0)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)

TRUMBI TrialのUS条件



TCT-LoFUT(本開発)のUS条件



比較項目	バースト波	連続波
パルス長	75 cm	無制限
平均音圧(I _{SPTA})	0.7 W/cm ²	0.72 W/cm ²
最大音圧(I _{SPPA})	28 W/cm ²	1.44 W/cm ²
mMI	3.5	0.88

図13 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

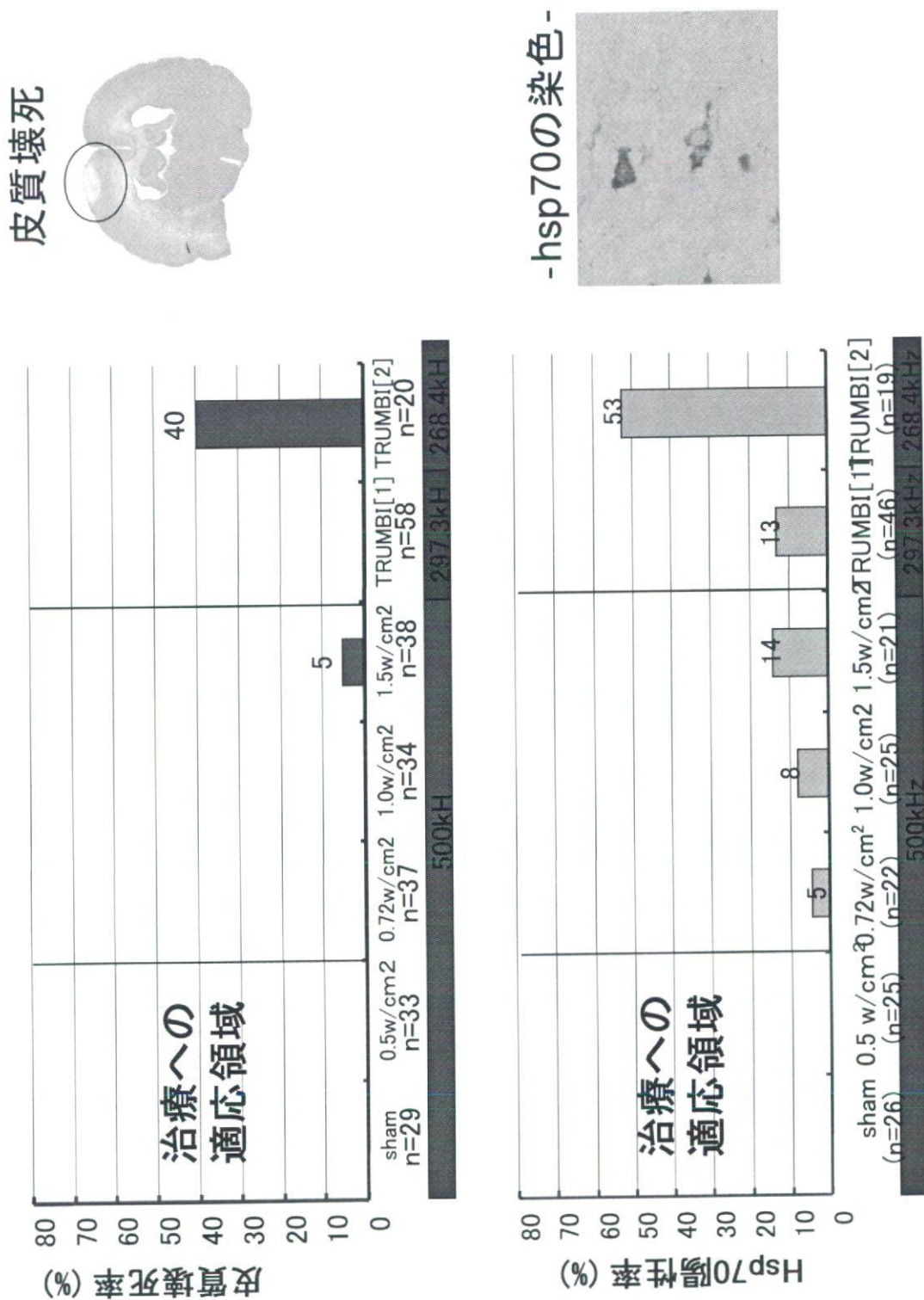


図14

生物学的的安全性評価

正常状態、脳梗塞状態での超音波の影響を調査

超音波条件：最大0.72W/cm²、500kHz、連続波、インターミッテント照射

安全性評価

US条件

	正常	梗塞	再灌流	モデル動物
MRI画像	○	○	○	Wister rat
血液脳関門 (BBB)	○	○	—	Wister rat
病的脆弱血管	○	○	□	SHR/SP**
神経保護薬	○*	—	○	Wister rat
大型動物評価	○	○	□	霊長類

○ 確認済 — 確認不要 □ 残存課題

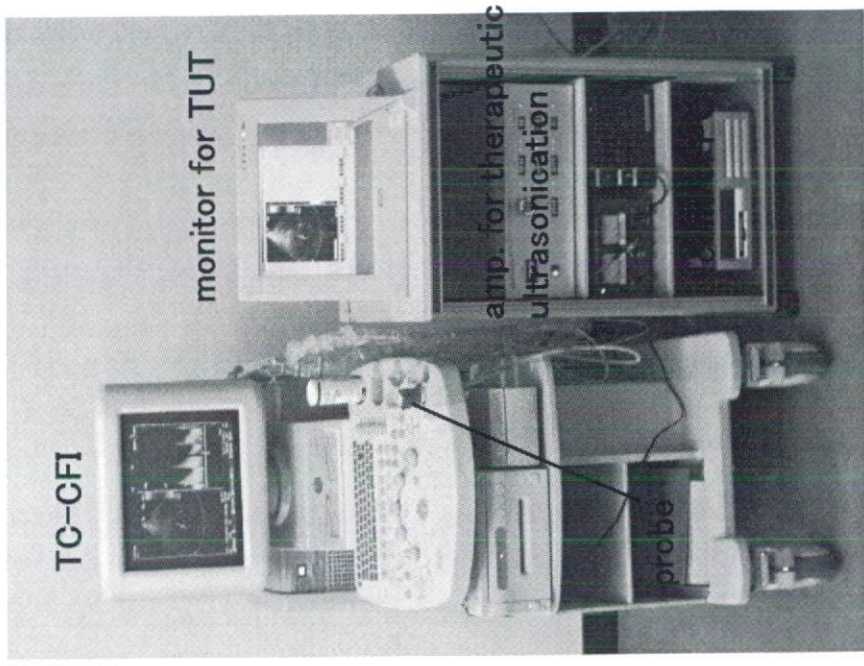
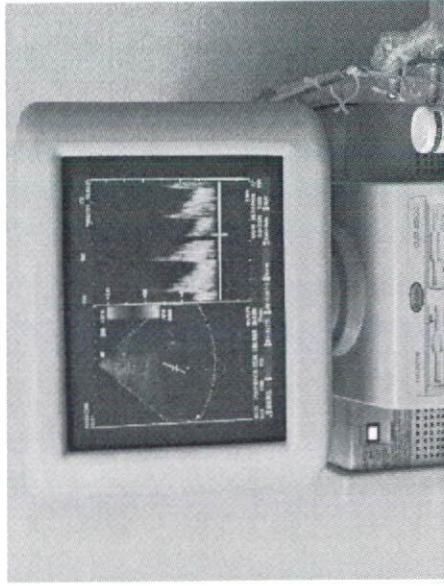
* 強度依存 ** SHR/SP:脳卒中易発生高血圧自然発症モデルラット

結論：超音波照射による悪影響はない！

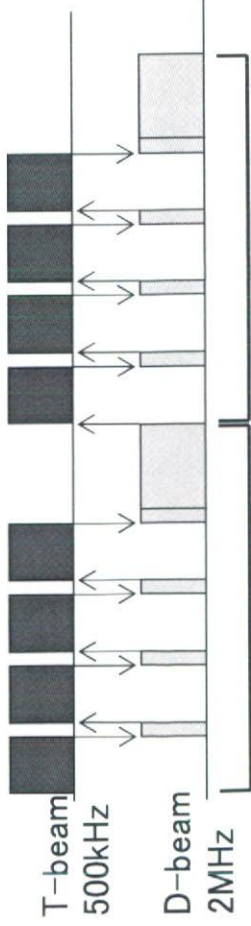
图 15

A newly-developed Transcranial Targeting Low-Frequency Ultrasound Thrombolytic System

TC-CFI for diagnosis



Alternative Ultrasonication of T and D beams from a novel single probe



A newly developed system combining Therapeutic T and diagnostic D ultrasound

Figure 16 TC-CFI Images by Newly Developed Laminated US Probe

Laminated probe

conventional sector probe

20mm

MCA flow detection (10 volunteers)

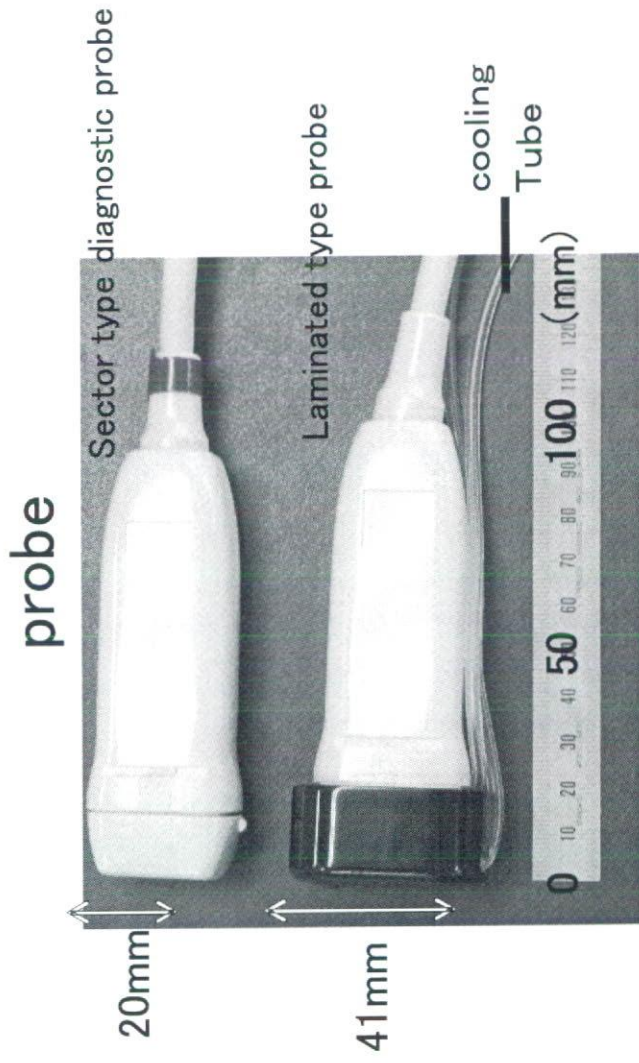
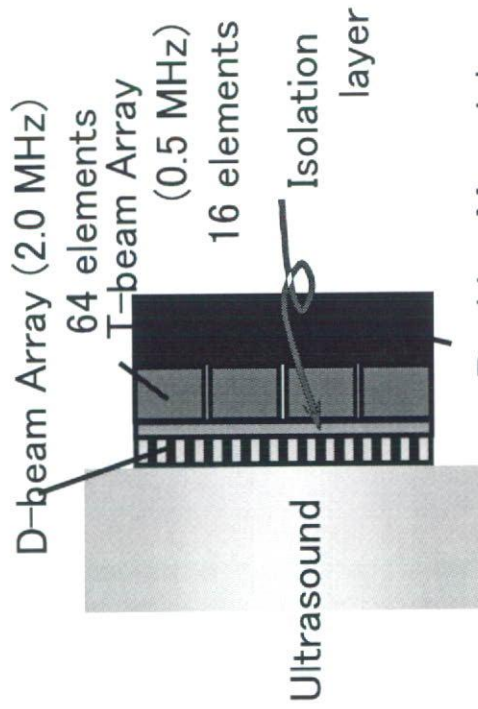
TC-CFI image and Doppler sonogram by a novel probe

TC-CFI image and Doppler sonogram by commercialized probe

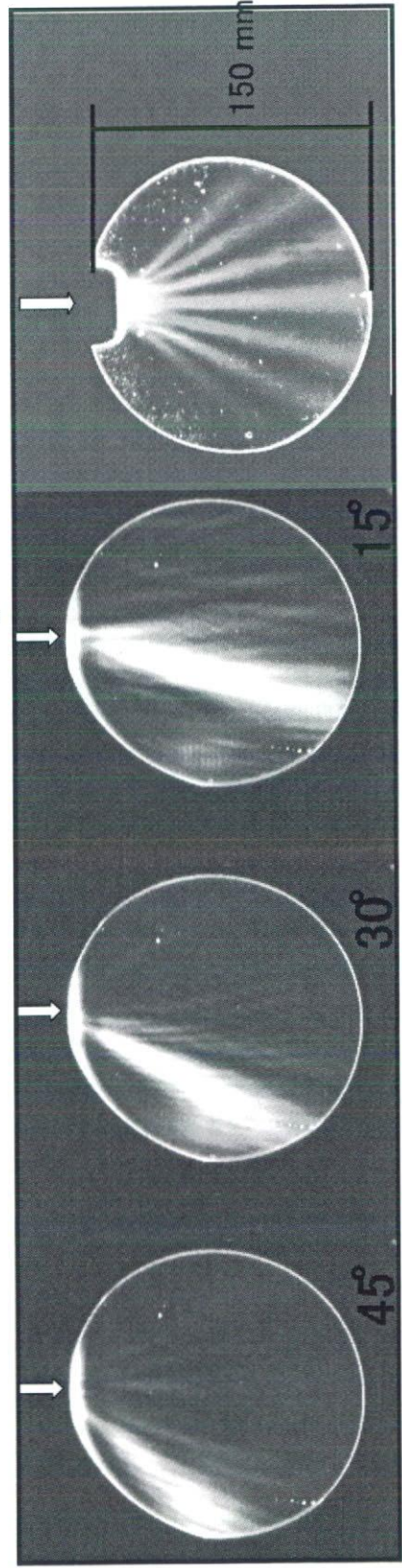
図17

Method

probe structure



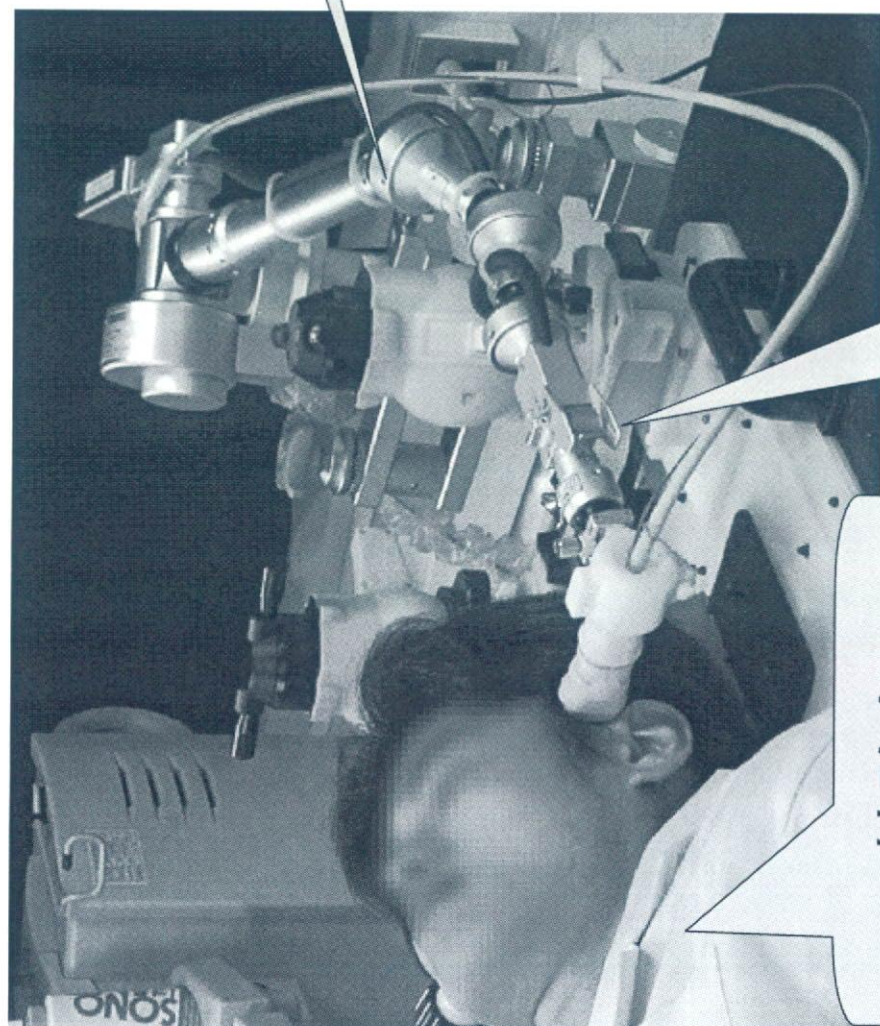
T beam formation measured by schlieren method



T beam can be set to the target according to TC-CFI navigation.

図18

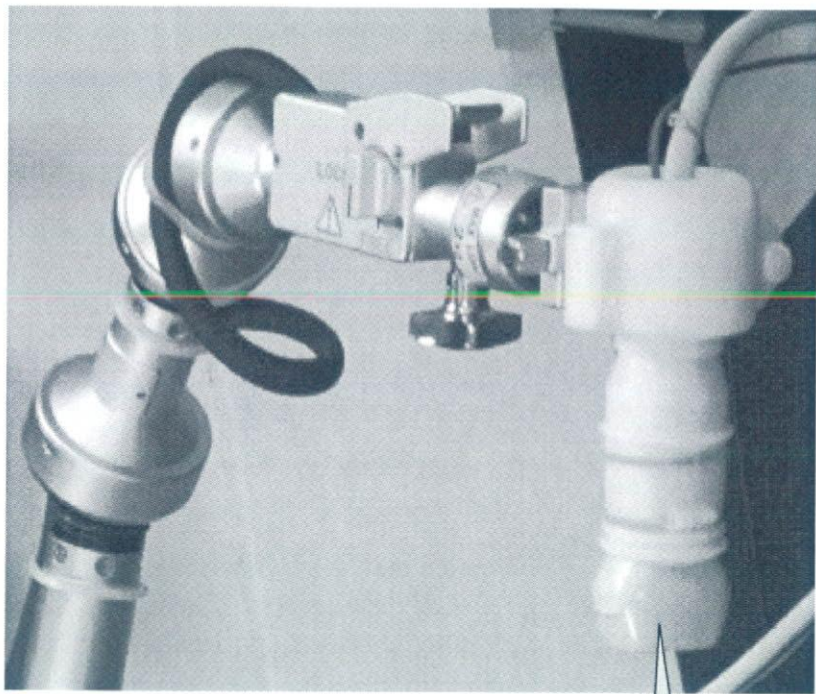
固定具の改良と新提案



ポイントセッター

被験者

治療診断複合
プローブ



ポイントセッター先端部

図19 霊長類(Cynomolgus)急性脳梗塞モデルによる 安全性試験結果1 (US併用再開通例 monf 704)

梗塞状態と画像診断像

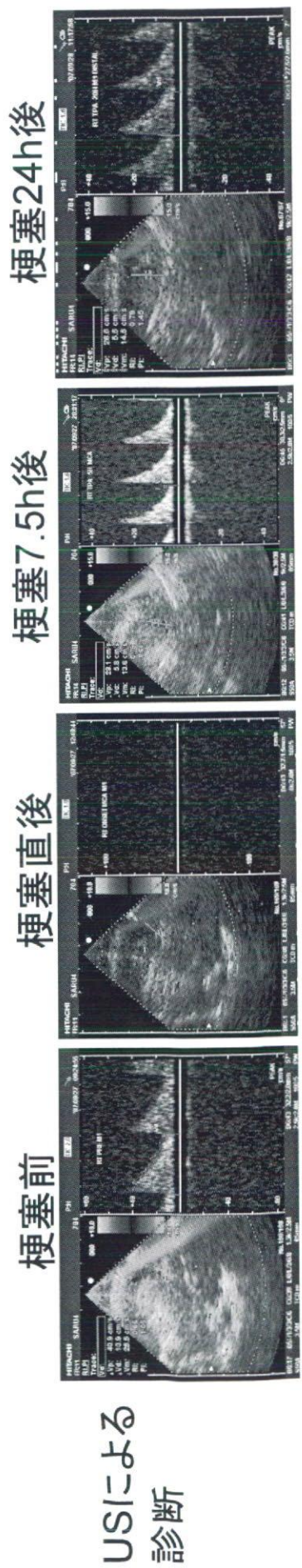
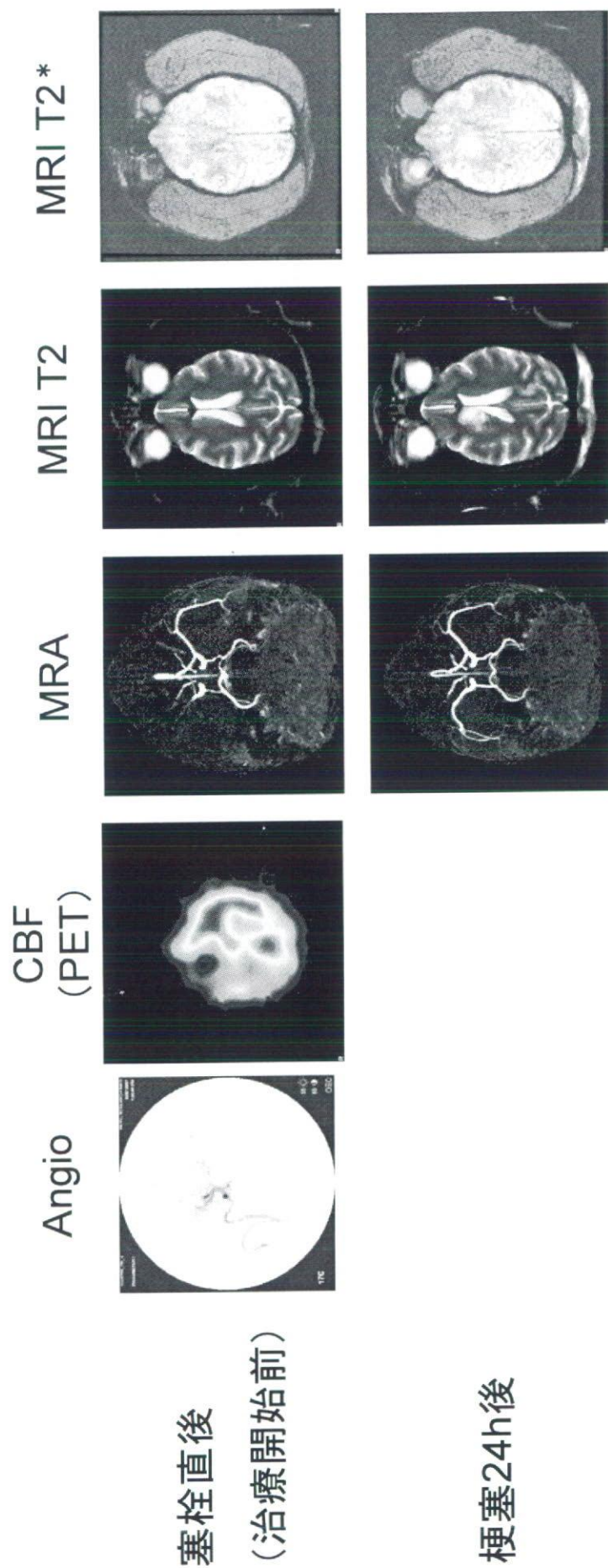


図20

霊長類(Cynomolgus)急性脳梗塞モデルによる 安全性試験結果2 (US併用再開通例 monf 704)

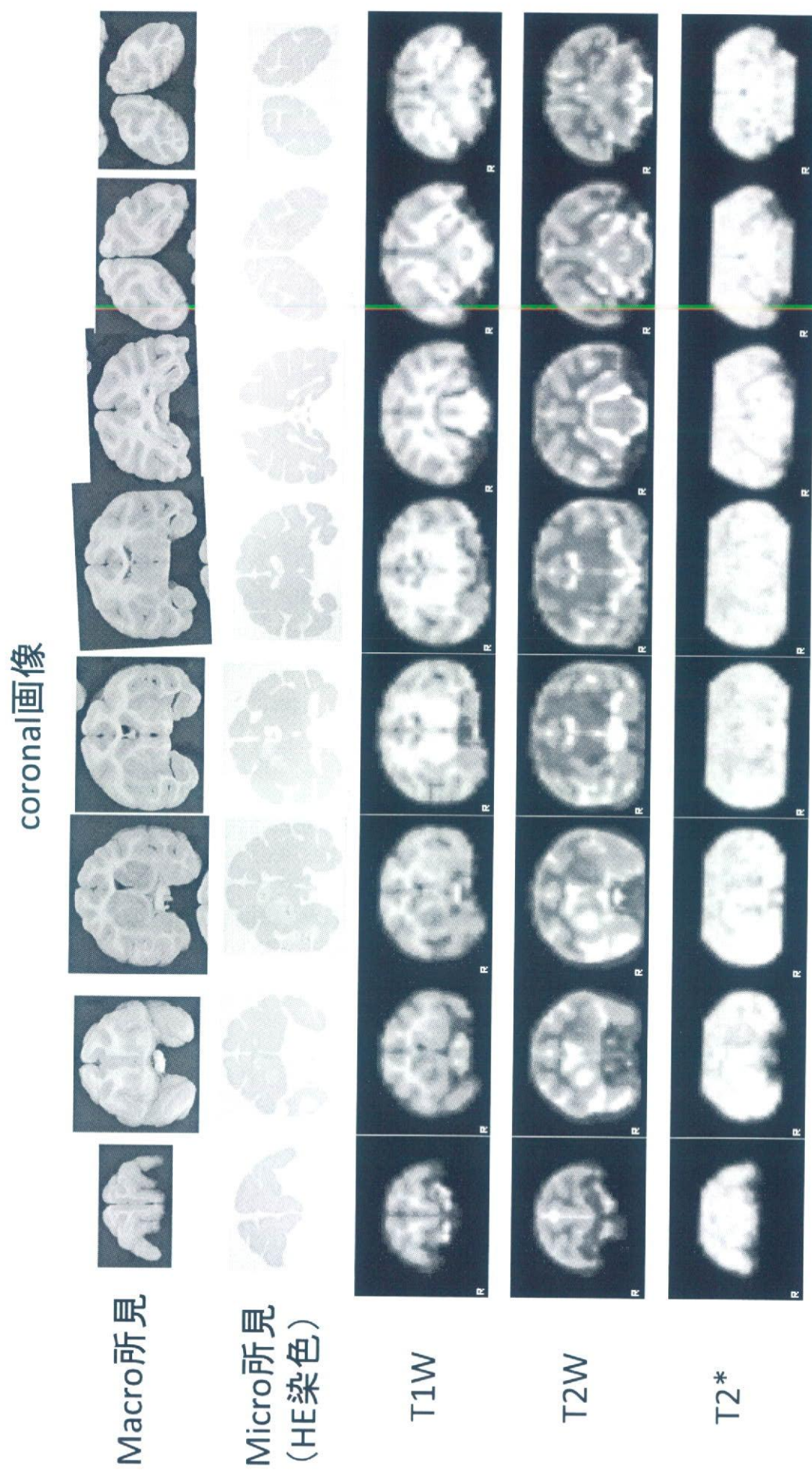
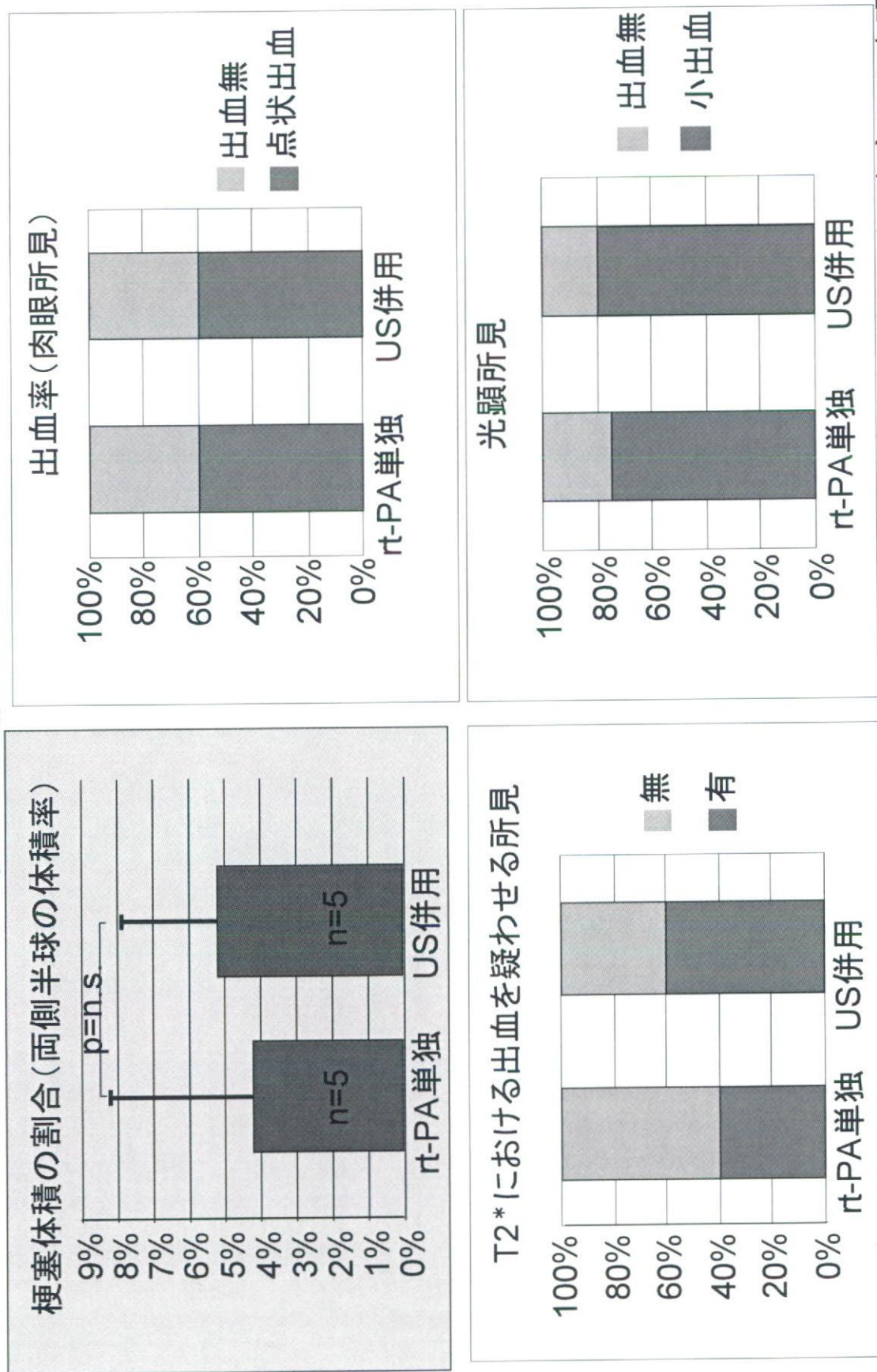


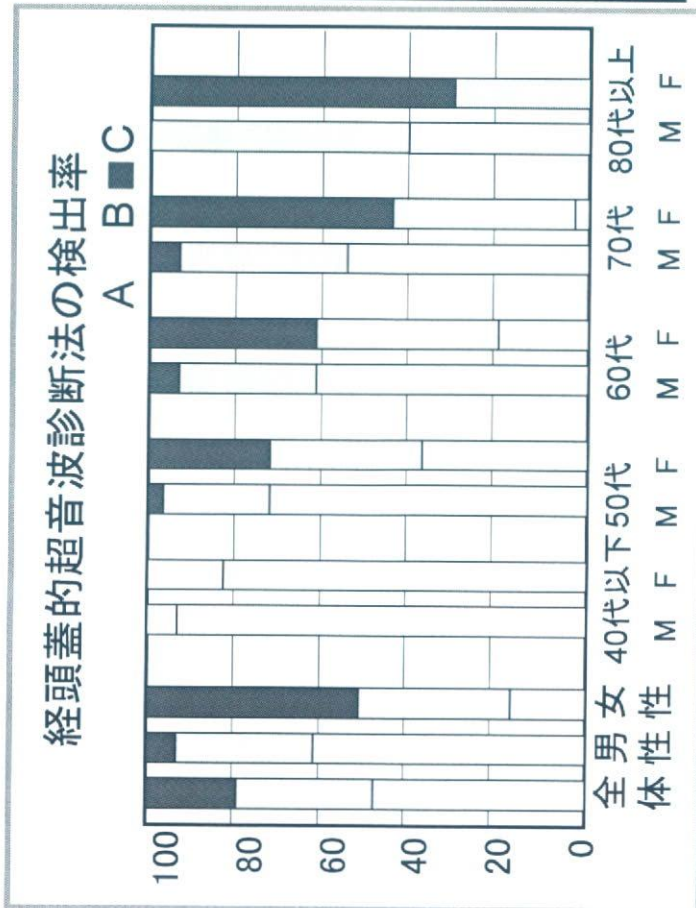
図21 霊長類(Cynomolgus)急性脳梗塞モデルによる 安全性試験結果3 梗塞容積と出血率



USがrt-PAの副作用(出血)を増高していない (小出血のみ出現)

図22 BVS (Brain Virtual Sonography)の原理

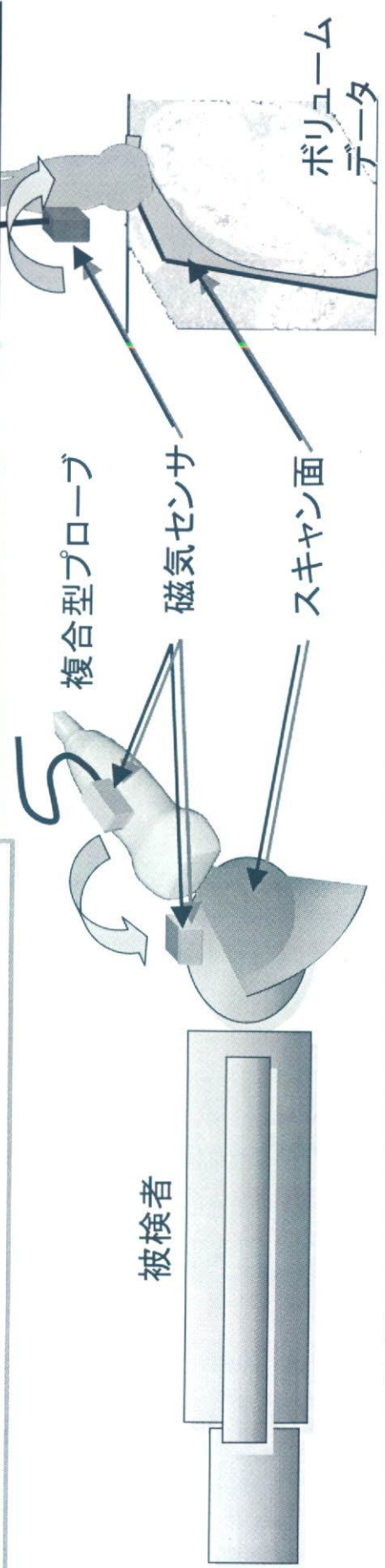
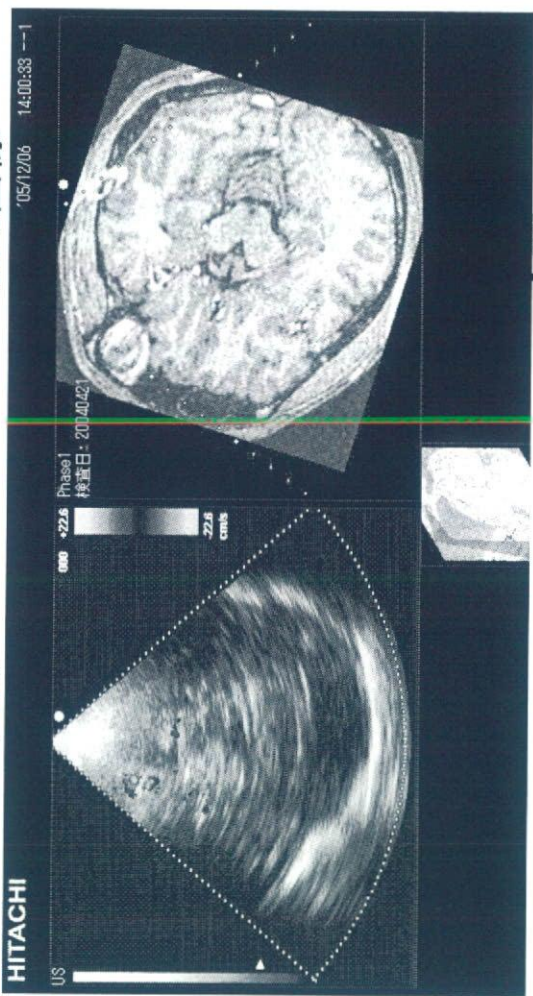
患者とUSプローブのDual-Sensor法



BVS画像

US画像

MRI画像



2つの位置センサで被験者とプローブの動きを感知し、超音波像と同一断面のリファレンス像をCT/MRIの再構成三次元画像からリアルタイムに表示

IV-tPA: NIHSSの推移

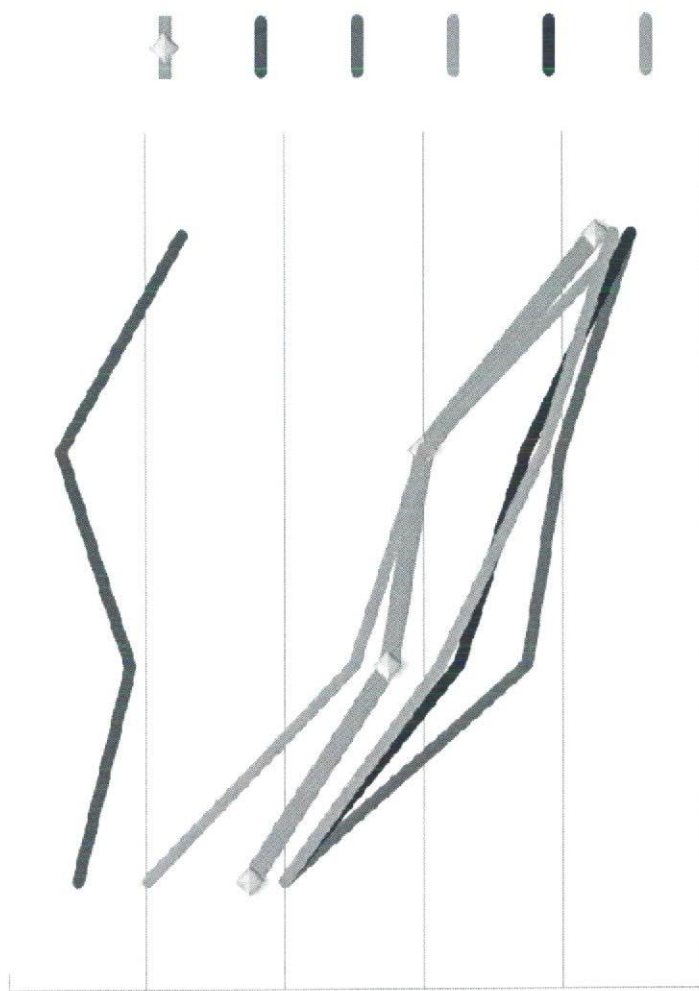
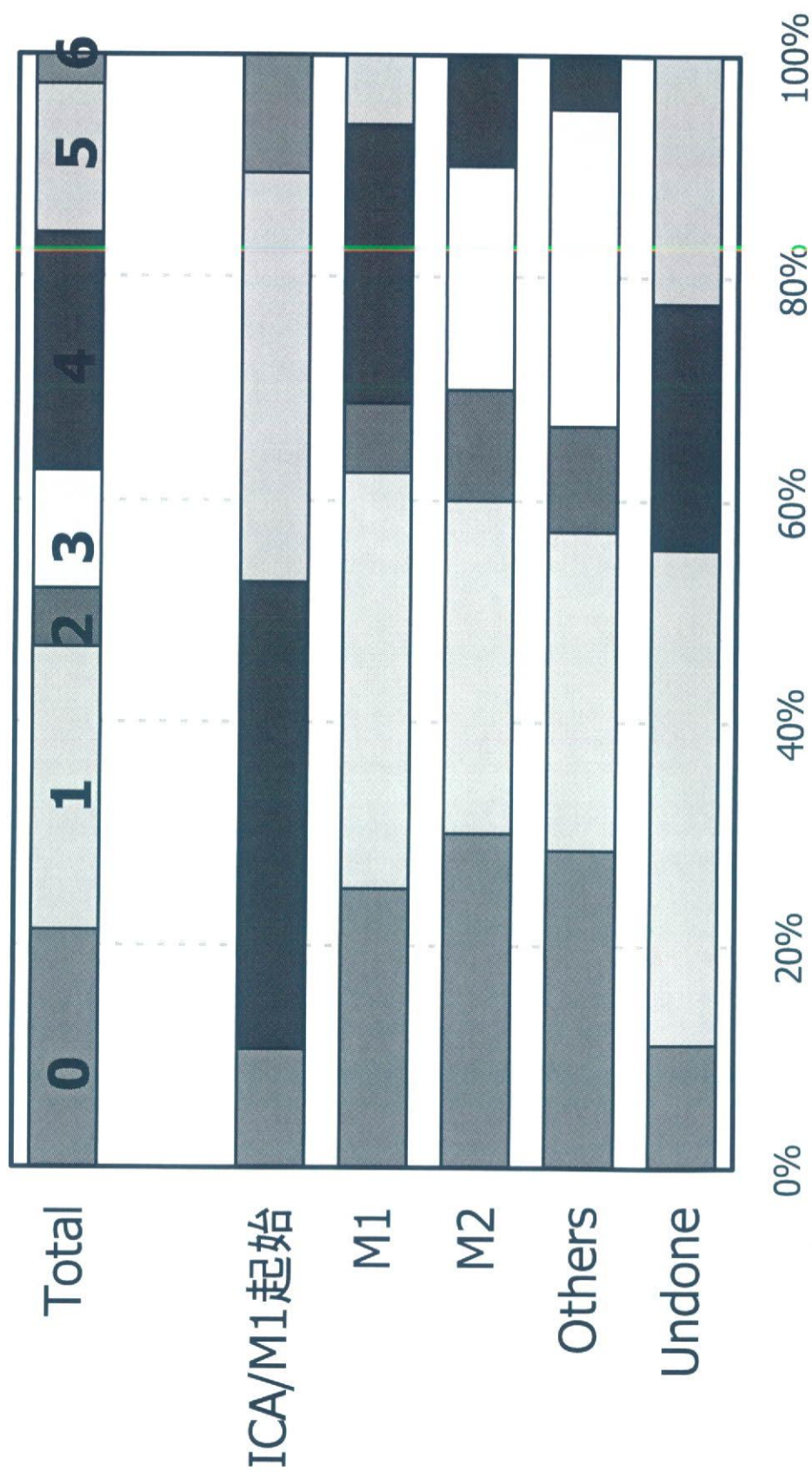


図24

IV-tPA: 3M後のmRS



2. 經頭蓋超音波血栓溶解法

厚生労働科学研究費補助金
(医療機器開発推進研究事業: 身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業)
分担 総合研究報告書

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。出血の原因として、頭蓋内で反射した超音波が定在波を形成、キャビテーションを誘発、血管が破壊されている可能性がある。キャビテーション生成を超音波の照射条件で制御可能であるか調べるために、水中の定在波条件でバブルが生成する様子を超音波画像により観察した。その結果、バースト波駆動においては、少なくとも10ms以上などの十分に長いOFFタイムを取らないと、キャビテーション閾値を下げる事が出来ないことがわかった。OFFタイムを長くすると、時間平均での超音波照射エネルギーが低下するため、血栓溶解効率も低下し、生体安全性と血栓溶解効率バランスの改善は出来ない。この検討からドイツでの出血を伴った臨床例での超音波条件に比べ、本プロジェクトでこれまで検討を行っている照射条件の方が、キャビテーション閾値が20倍高く、安全性も高いことが確認された。また、これまで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