

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ー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、実時間カラード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)の両トランスジ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 $0.72\text{W}/\text{cm}^2$ 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 $0.72\text{W}/\text{cm}^2$ 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、以下の検討を行った。

- ①キャビテーション制御技術の検討
- ②ラット頭蓋内音場の定量的及び定性的な測定
- ③超音波ビームに与える頭蓋骨の影響
- ④ラットモデルにスケールダウンを可能とするトランスジューサの検討

B. 研究方法

(1) キャビテーション制御技術の検討

実際に経頭蓋的に人体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。図1, 2に示すように、これまでのシュリーレン法を用いた頭蓋内音場の可視化の研究により、500kHz 程度の超音波照射時には、超音波照射と反対側の骨での反射部位を中心として、その周囲に定在波が生成することが確認されている[19]。これらのことから、本研究では、頭蓋骨を音響インピーダンスが同程度のアルミニウムもしくはガラス反射板、脳組織を水で置き換えた実験系において、超音波照射条件とキャビテーション閾値に関する検討を行った。

B-1. キャビテーション生成の検出系の構築

キャビテーションの存在を確認する手法としては、これまでキャビテーションに伴う発光、すなわちソノルミネッセンスを観測する手法があったが、感度が低く、露光時間を秒単位

まで長くしなくては、発光を検出出来ないという課題があった。またハイドロフォンで受信した超音波信号を周波数解析を行い、送波した基本波に比べ、分調波の生成を観測する方法もある。しかし今回の検討のようにバースト波を用いた場合、分調波の生成は瞬時的な現象であるため、ノイズとの区別が難しい。

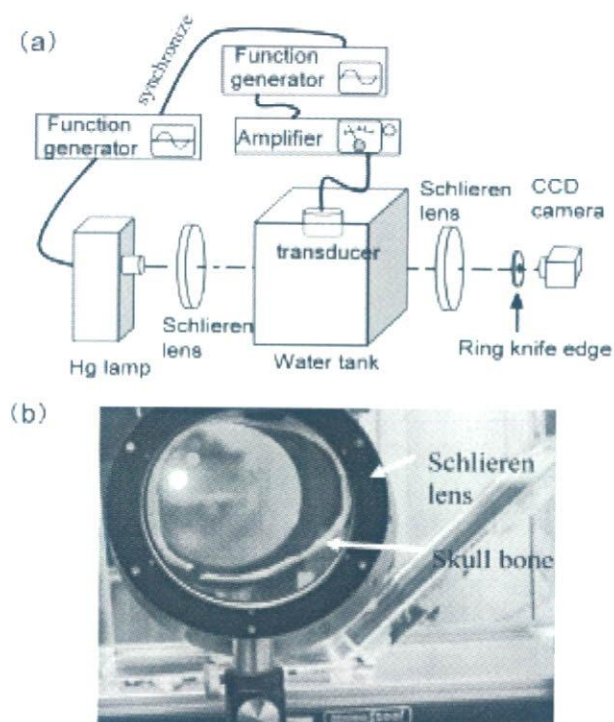


図1. Optical set up

今回、超音波断層像は微小気泡に対して感度が高く、リアルタイム性においても優れることに着目し、バブルのダイナミクスの観察手段として用いた。

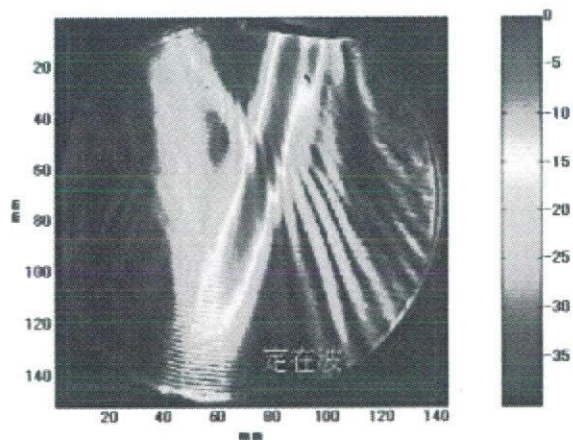


図2 頭蓋内での超音波音場

まず、従来からあるキャビテーション検出法である、分調波検出法と、超音波断層像を用いたキャビテーション検出法の感度の比較を行った。分調波の検出は、図3に示す、Φ8mmPVDFトランスデューサ(東レ)をスペクトルアナライザ(アジレント)して、検出を行った。

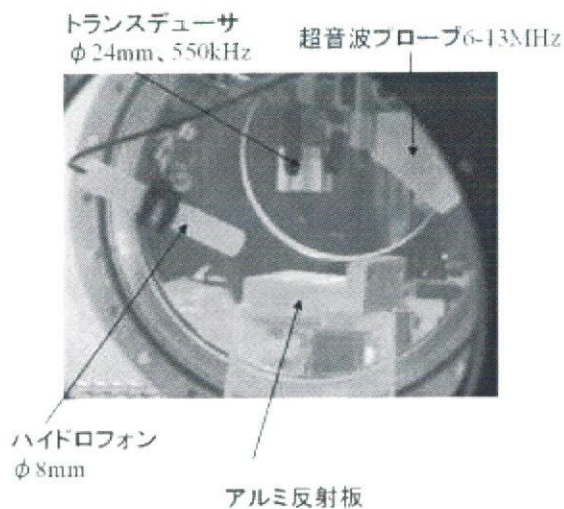


図3 ハイドロフォン測定のセットアップ

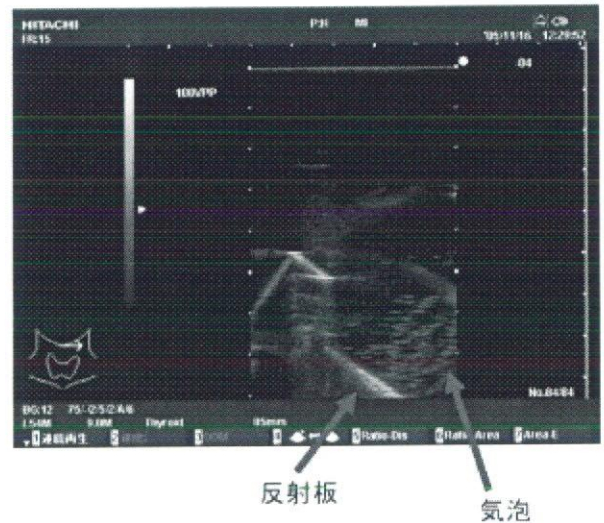


図4 キャビテーション生成条件でのBモード像(連続波 550kHz、0.34W/cm²)

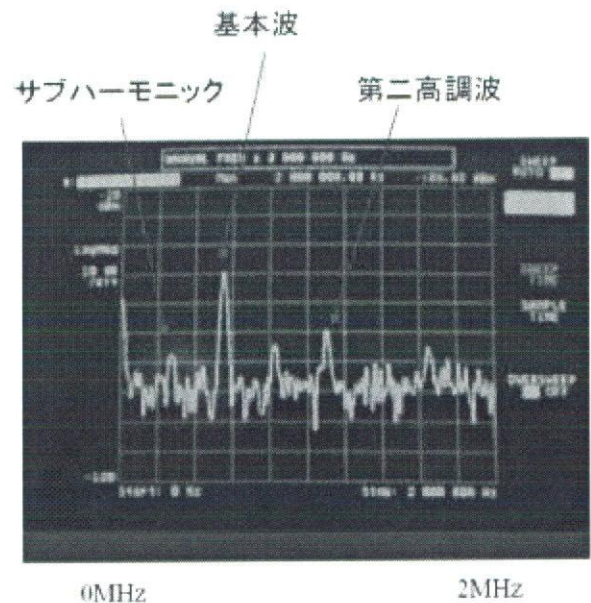
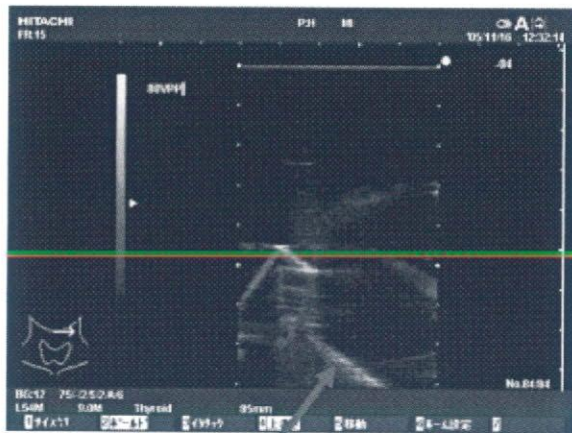


図5 キャビテーション生成条件でのスペクトラムアナライザ像(連続波 550kHz、0.34W/cm²)



反射板

図6 キャビテーション生成条件での B モード像(連続波 550kHz、0.22W/cm²)

図4から7に示すように、定在波生成用の超音波の周波数550kHz、連続波、音圧は水中進行波条件での測定で0.34W/cm²と0.22W/cm²となる二通りの条件を用いた。超音波断層像は、EUB-8500(日立メディコ)に周波数13MHzの超音波プローブEUP-L54Mを接続して、撮像を行った。超音波断層像を用いて、バブルを観測する場合、断層像の撮像に用いている超音波の周波数で共振する直径のバブルが最も感度よく観測されるので、定在波超音波の周波数より一桁以上高い周波数を用いることで、微小気泡が生成し、定在波の超音波の共振サイズまで成長する前に観察可能な実験の構成とした。撮像モードは基本波を用いた通常のBモード像である。水は水温35度、十分に脱気した状態で用いた。この実験の結果、0.34W/cm²においては、超音波断層像、スペクトラムアナライザ、いずれの計測においては、キャビテーションが観測され、0.22W/cm²においては、超音波断層像、スペクトラムアナライザ、

いずれの計測においても、キャビテーションは観測されなかった。このことから、超音波断層像によるキャビテーション観測の感度は、従来法のハイドロフォン受信音圧波形中の分調波検出法の感度と同等であることが確認された。特に、Bモード像の場合は、キャビテーションが生成している場所に関しても把

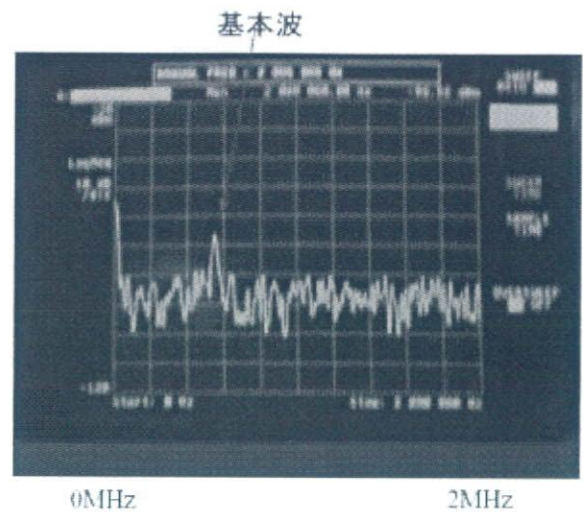


図7 キャビテーション生成条件での B モード像(連続波 550kHz、0.34W/cm²)

次に今回の超音波断層像を用いたキャビテーション検出系の特徴である、空間分解能を持ったキャビテーション検出の効果に関して説明を行う。図8は定在波生成領域と超音波断層像の空間的な関係を説明する図である。

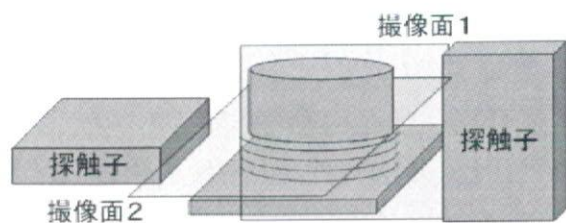


図8 定在波生成領域と超音波撮像面

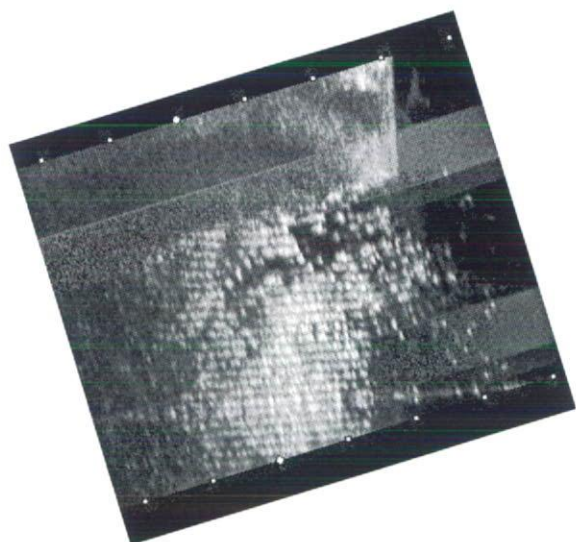


図9 撮像面1での断層像

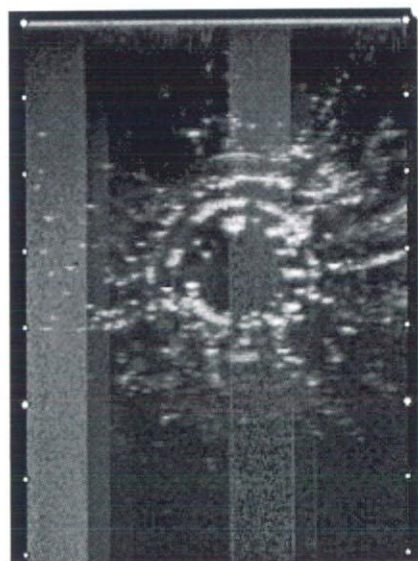


図10 撮像面2での断層像

図9、10は超音波トランスデューサと反射板にはさまれた領域を二つの断面で超音波断層像による観察を行った結果である。図9は定在波の腹に気泡がトラップされている様子を示し、図10では、近距離音場における径方向の音圧の強度分布に沿って、気泡がトラップされている様子を示している。

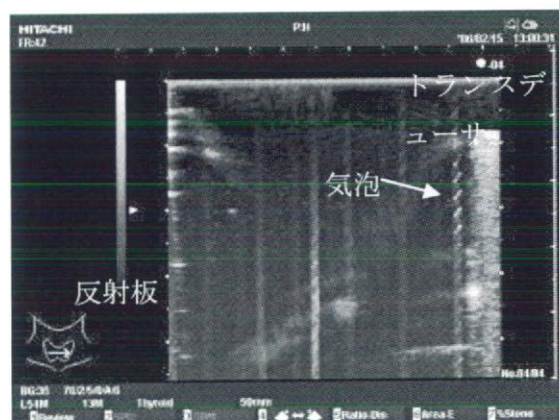


図11 キャビテーション生成

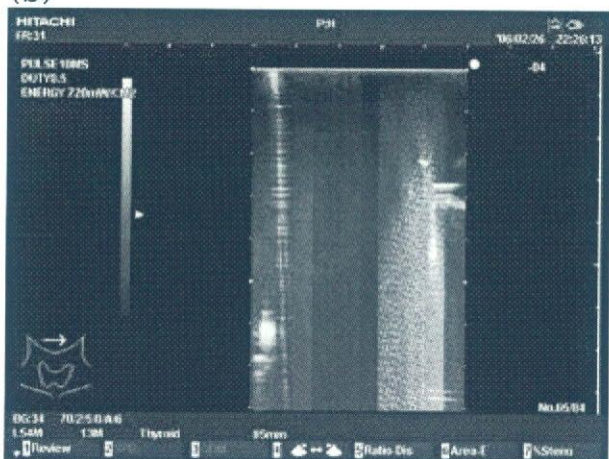
次に、バースト波モードでの過渡的なキャビテーション生成の観察に関する検討方法に関して説明を行う。図11はやはり反射板とトランスデューサにはさまれた定在波形成領域の超音波断層像観察の結果である。ただしこれまでの例と異なり、超音波が連続波ではなく、バースト波条件である。図中左側は反射板であり、右側の高輝度な部分が超音波トランスデューサである。この条件ではバースト波の duty 比は5%である。画像中の縦に入っている白い帯状の領域は定在波形成用の超音波を照射する際の電氣的なノイズである。しかし、白い帯領域の中にところどころ高輝度な点が観測されている。連続波の場合など、安定したキャビテーションが生成した場合は、超音波のフレームレートに比べても十分に長い時間で気泡が安定して観

測されるが、この例では気泡は、定在波生成用の超音波を照射している間のみ過渡的に観測されている。図11の条件を維持した場合の観測結果の一例を図12に示す。(a)、(b)、(c)と、過渡的な気泡生成から、安定し

(a)



(b)



(c)

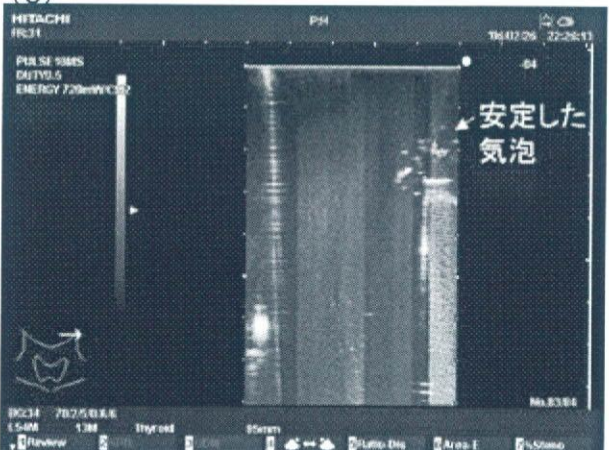


図12 過渡的な気泡生成から安定した気泡生成に移行する様子

た気泡生成に移行している様子がわかる。このように、超音波断層像を用いることで、過渡的なキャビテーション生成によるとみられる気泡生成も検出可能であることがわかる。

超音波断層像を用いて気泡生成を観察することで、定在波と気泡の相互作用の様子がリアルタイムに観察することが可能である。気泡のサイズに関しては、超音波断層像だけからでは不定であり、気泡単体が観察されているのか、集団としてのバブルクラウドが観察されているのかも不明であり、観察された気泡が定在波を形成している超音波にとって共振サイズより大きいのか小さいのかなど、注意しなくてはならない点も多いが、空間的、時間的な情報があることは、現象を把握する上で極めて有益な情報となる。

B-2 バースト波を用いたキャビテーション制御の可能性について

定在波によるキャビテーション生成を防ぐ一つ的手段として、超音波の振幅に時間変調を掛けたバースト波制御を利用する方法がある。図13に示すように、定在波によって微小気泡が共振サイズに成長する前に超音波をOFFにすることを繰り返す方法である。OFFの間に成長しかかった気泡が周囲の水に溶け込んで消失すること可能であるが、バースト波の効果を利用できるかの鍵となる。

今回、水中の定在波条件においてバースト波と連続波におけるキャビテーション閾値の比較を行い、バースト波によるキャビテーション制御の実用性に関して検討を行った。

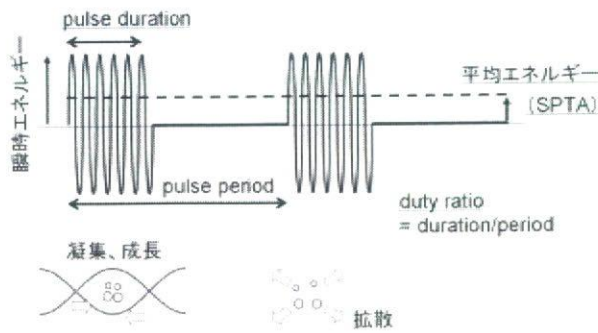


図13 パースト波制御

(2)ラット頭蓋内音場の定量的及び定性的な測定

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。

2-1. 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φ150mm、焦点距離 1.5m 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φ5mm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。

2-2. 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φ0.4mm 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14、15に示す。

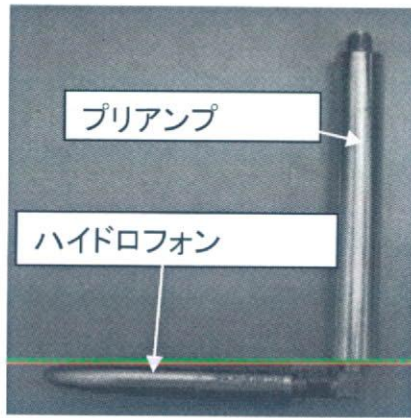


図14 ハイドロフォン

特に今回の検討においては、ラット頭蓋内においても効率的に音場測定のためのハイドロフォン走査を実現するための走査方法を県とうした。この結果、渦巻き状のスキャンを採用し、ラットの頭蓋骨側面にハイドロフォンがぶつからないで走査できるようにした。

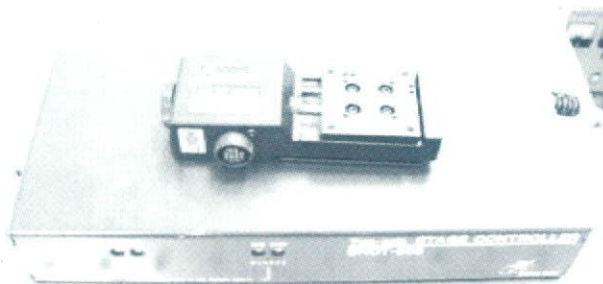


図15 ステッピングモータ
及びモータコントローラ

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。

2-3. 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16から18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。

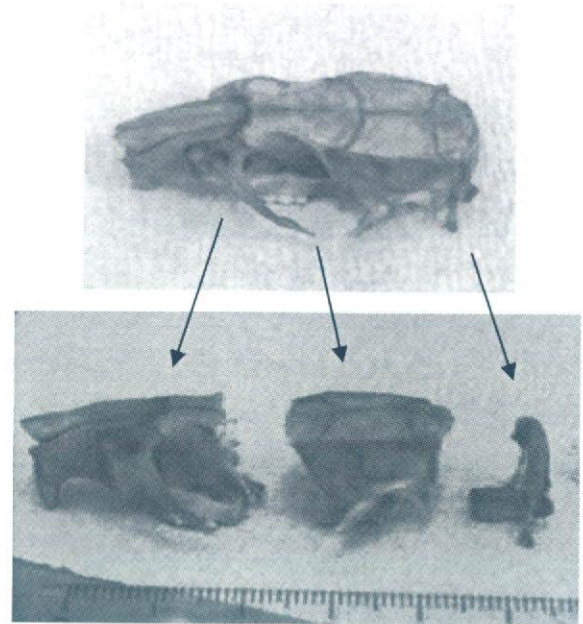


図16 ラット頭蓋骨

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。

トランスデューサ、ラット頭がい骨、ハイドロフォンの配置は図5に示すとおりである。

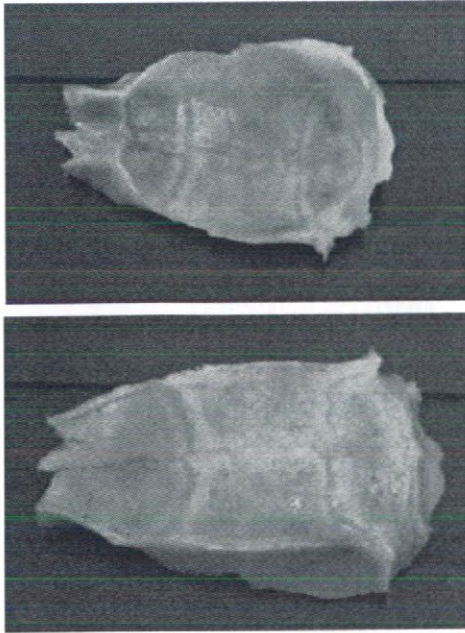


図17 ラット頭蓋骨(ハイドロフォン用)
a:裏面 b:表面

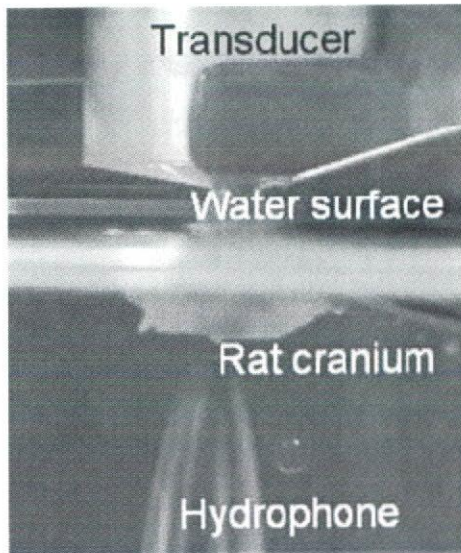


図18 実験配置図

(3) 超音波ビームに与える頭蓋骨の影響

図19に今回の実験系を示す。人頭蓋骨内にニクロム線(φ0.1mm)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。

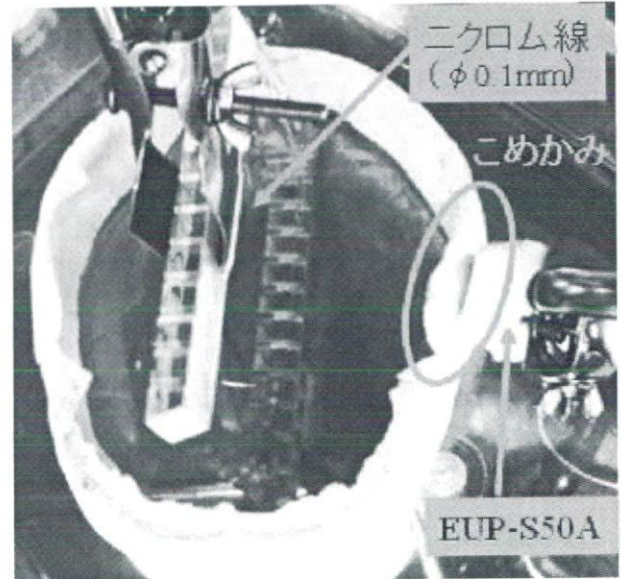


図19 実験系

(4) ラットサイズに実験系スケールダウンするためのトランスデューサの設計

ヒト臨床を考慮した場合、トランスデューサの口径は、こめかみのサイズと同等の20mm 角程度である。一方、ラットの場合はラットの個体ばらつきの影響を小さくするため(特に老齢、高血圧ラットなど個体差が大きい場合)脳の半分には超音波を照射し、残りの半分には全く照射しないようにすることが望ましい。このためには、口径をφ5mm 程度とすることが望ましい。一般的に音響的なスケールダウンを行うには、口径や焦点距離の縮小に伴って、波長もスケールダウンする必要がある。しかし、今回の検討においては、周波数も治療効果を検討するために重要な因子となる。しなわち、キャビテーションの生成のしやすさを示すインデックスである

Mechanical Index や組織の温度上昇を示す Thermal Index は周波数に大きく依存するので、これらの超音波による生体作用をラットにおいても再現するには、人に用いる場合と同じ周波数を使う必要がある。今回のプロジェクトにおいては周波数は 500kHz、また比較対照となる Daffertshofer の検討においては 300kHz を用いているので、それぞれ波長は 3mm と 5mm である。この大きさは人用のトランスデューサの口径 20mm に対しては十分に小さいが、ラット用トランスデューサの口径 5mm と同等になってしまう。このため、ラット用トランスデューサにおいて、口径 5mm の面が送波面となると、送波面からすぐに遠距離音場となり、回折によるビームの広がり、音圧の低下が起こる。本研究においては、ラット頭がい骨表面より後ろに口径の大きい送波面を形成し、ここからビームをフォーカスする構造を採用することによって、回折の効果を低減し、ヒト用のトランスデューサでの音場をスケールダウンしたものに近い音場を実現することとした。

図19に、duty 比と、SPTA で表示したキャビテーション閾値のグラフを示す。周波数は300kHz と500kHz の二通りを用い、パルス長は、ドイツでの臨床例の 0.5ms に固定した。その結果、キャビテーション閾値はほぼ duty 比に比例した。この結果はキャビテーション閾値を瞬時エネルギーで表示したとすると、一定となる。

C. 研究結果

(1) キャビテーション制御技術の検討

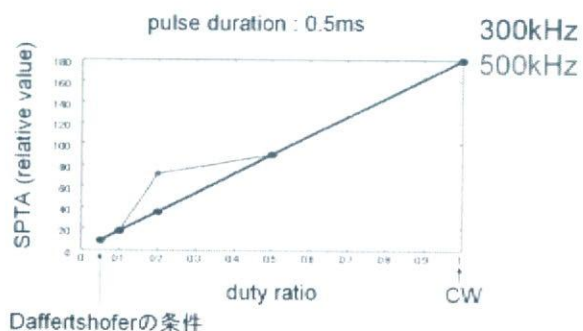


図19 キャビテーション閾値の duty 比

(2) ラット頭蓋内音場の定量的及び定性的な測定

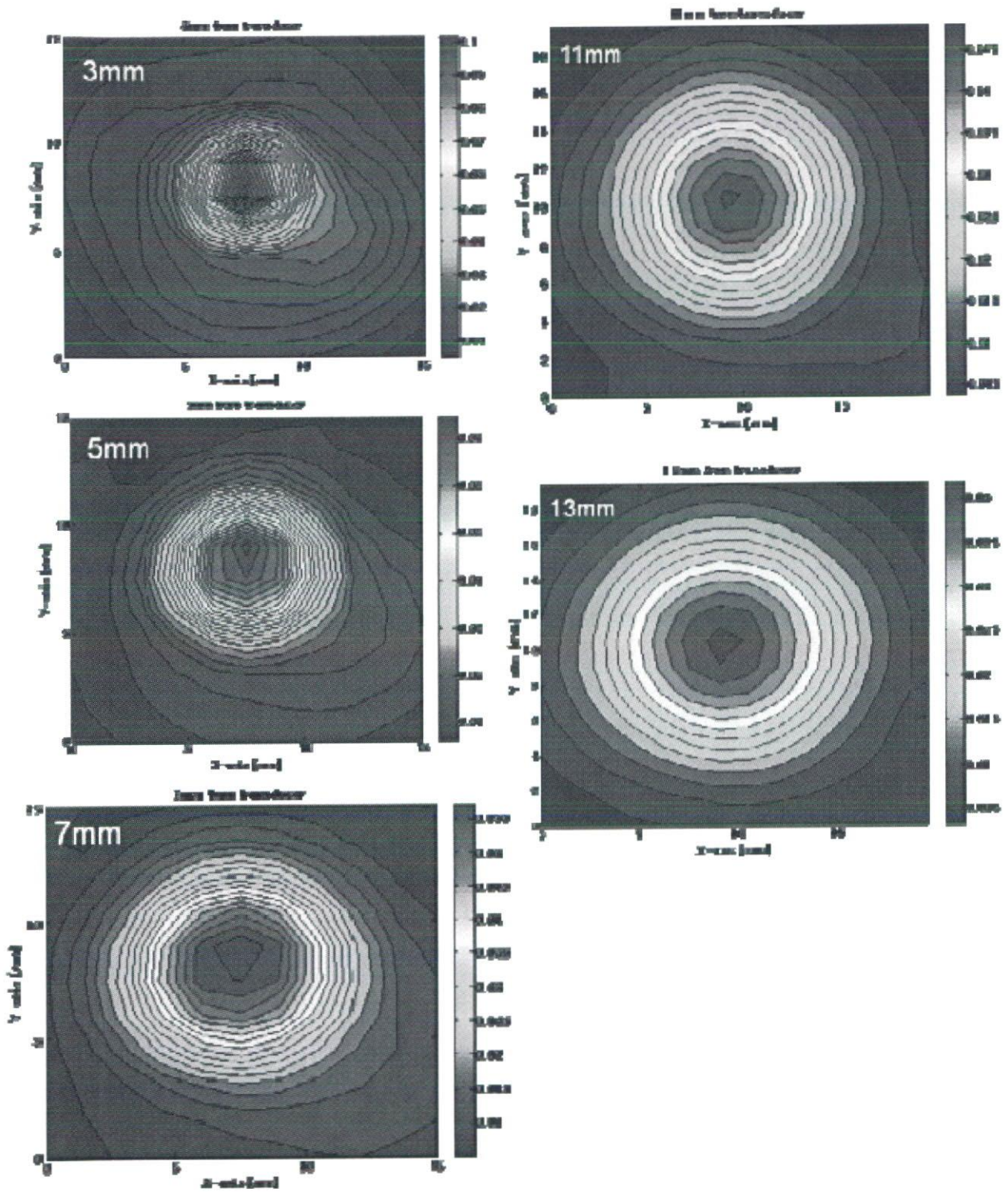


図20 ハイドロフォン走査による音場測定結果(頭蓋無)

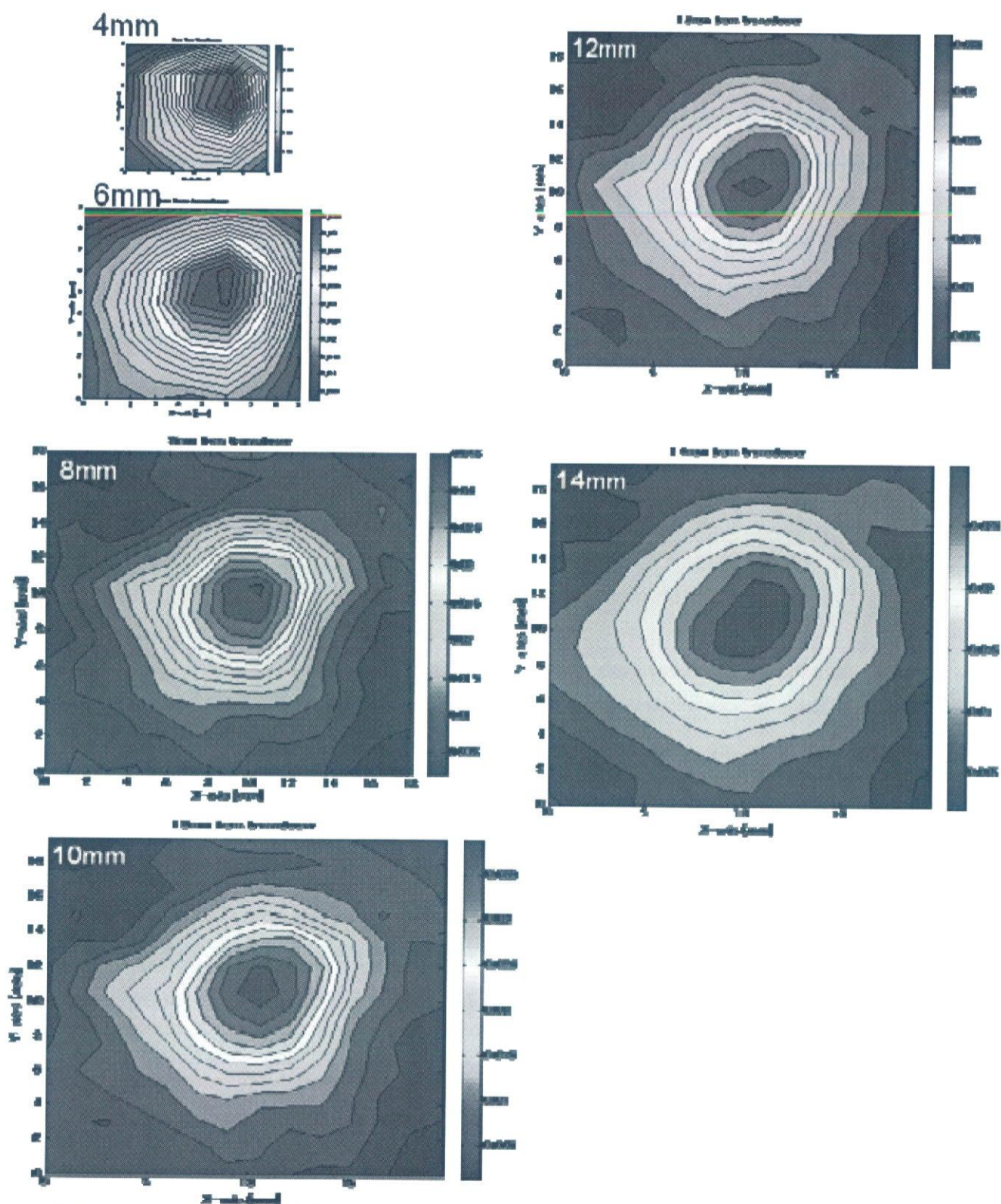


図21 ハイドロフォン走査による音場測定結果(頭蓋とトランスデューサ間距離 0mm)

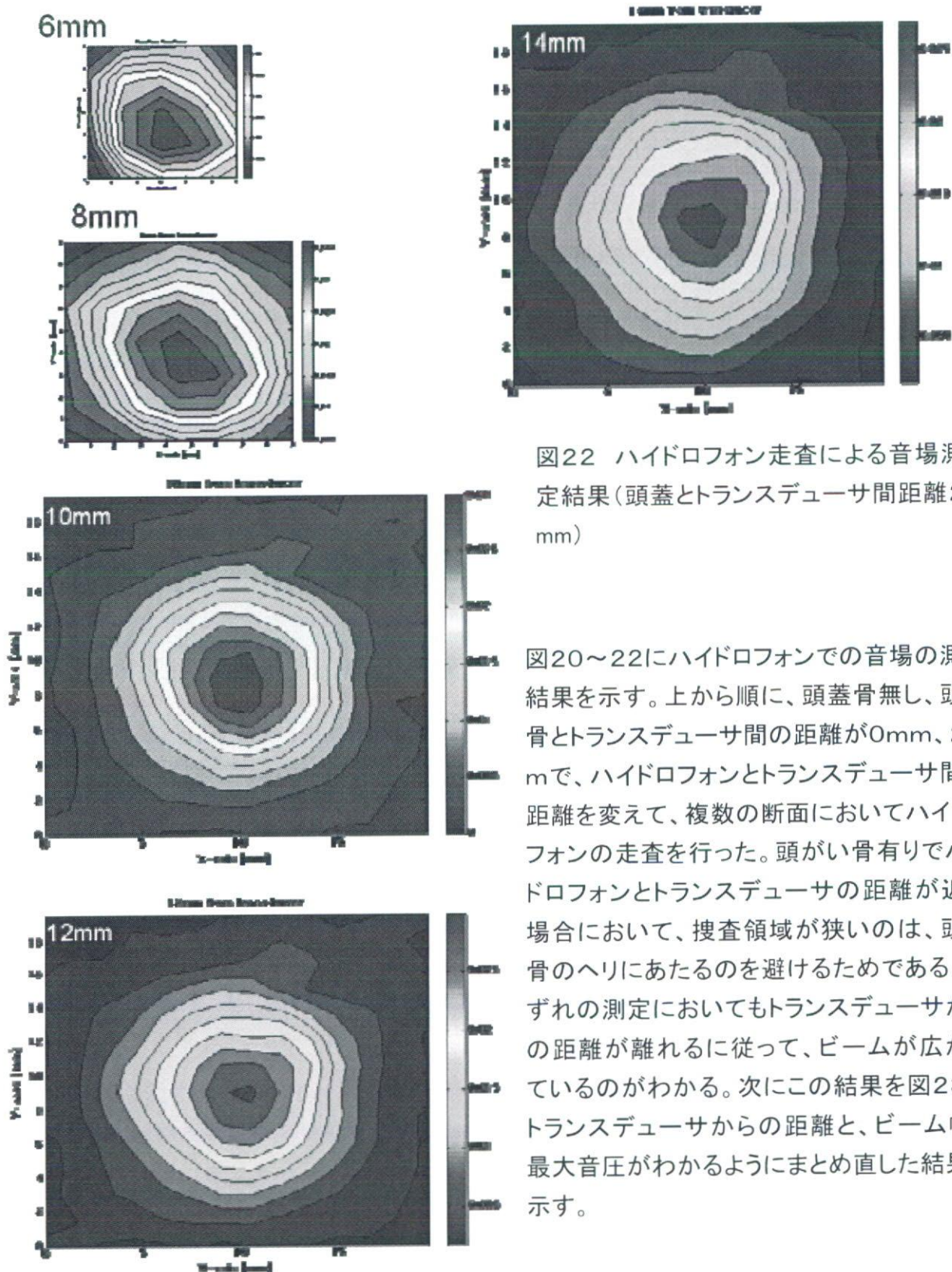


図22 ハイドロフォン走査による音場測定結果(頭蓋とトランスデューサ間距離2mm)

図20~22にハイドロフォンでの音場の測定結果を示す。上から順に、頭蓋骨無し、頭蓋骨とトランスデューサ間の距離が0mm、2mmで、ハイドロフォンとトランスデューサ間の距離を変えて、複数の断面においてハイドロフォンの走査を行った。頭がい骨有りでハイドロフォンとトランスデューサの距離が近い場合において、捜査領域が狭いのは、頭蓋骨のヘリにあたるのを避けるためである。いずれの測定においてもトランスデューサからの距離が離れるに従って、ビームが広がっているのがわかる。次にこの結果を図23に、トランスデューサからの距離と、ビーム幅、最大音圧がわかるようにまとめ直した結果を示す。

が 1/4 程度まで低下していることが確認出来る。)

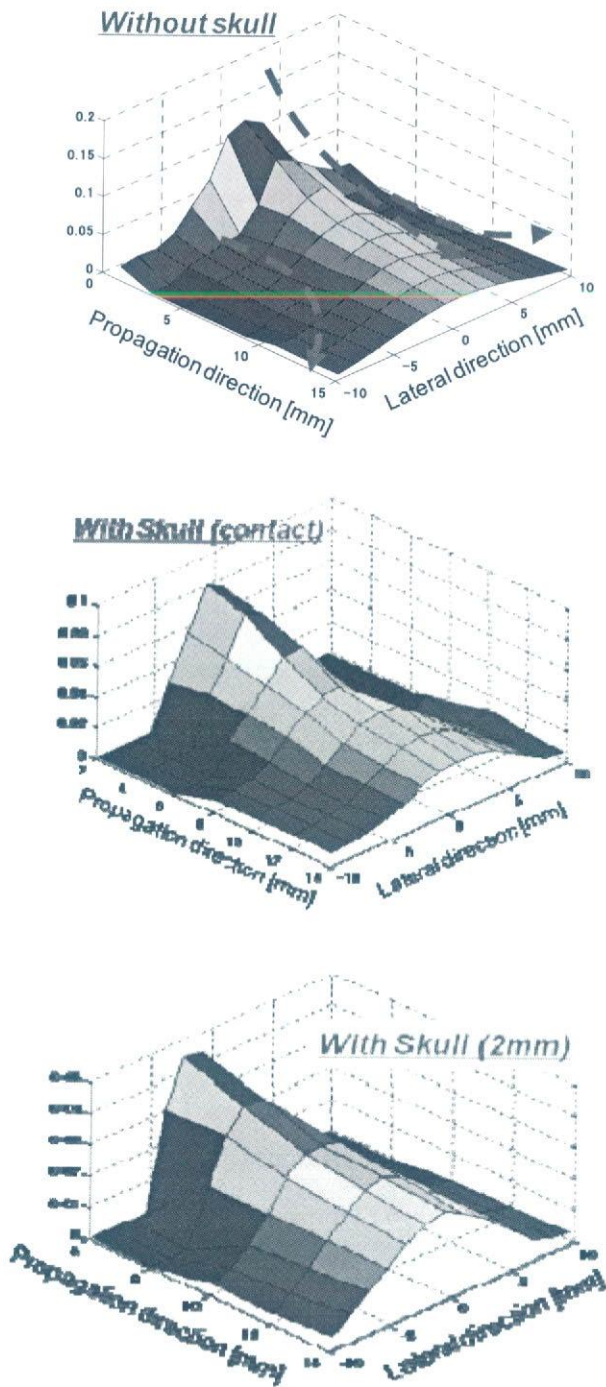


図23 音圧及びビーム幅 vs トランスデューサからの距離

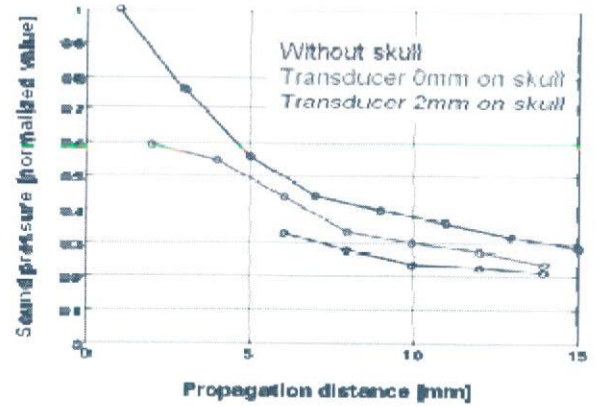


図24 ピーク音圧 VS トランスデューサからの距離

また、図24に、図23のビーム中心における音圧をプロットした結果を示す。ラット頭蓋反対側(表面から10mmにおいては、音響強度

(3) 超音波ビームに与える頭蓋骨の影響

図25から27に頭蓋骨を介した場合と介さない場合のワイヤターゲットの超音波画像を示す。



図25 頭蓋骨無しでのワイヤの超音波画像



図26 頭蓋骨有りでのワイヤの超音波画像



図27 頭蓋骨無しでのワイヤの超音波画像

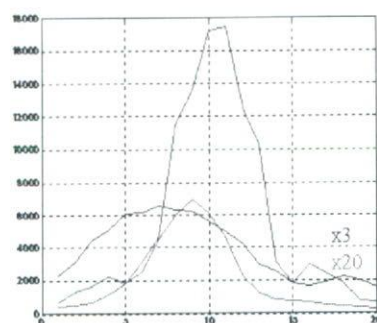
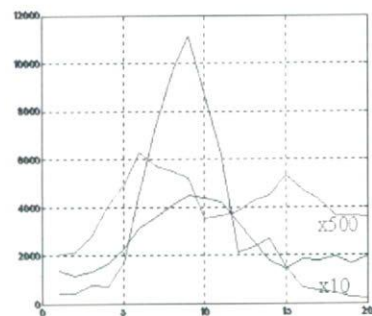


図28 ワイヤからの反射エコーの方位方向強度分布

また、図28には、頭蓋骨を介したワイヤからの反射エコーの方位方向における強度分布をしめす。超音波断層像から、頭蓋骨を介して、点応答関数が方位方向に伸びていることが確認出来る。また、図28から、反射エコーの強度が大きく低減していることがわかる。

ビーム幅は方位方向に約2倍、感度は低下の著しいところにおいては、1000分の1になっていることが分かった。

(4)ラットサイズに実験系スケールダウンするためのトランスデューサの設計

図29に検討したトランスデューサからの超音波ビームのシミュレーション結果を示す。上図は300kHz、トランスデューサ直径36mm、焦点距離30mm。下図は500kHz、トランスデューサ直径24mm、焦点距離30mmである。このようにフォーカスすることによって、いずれのトランスデューサにおいてもトランスデューサから22mmの距離においてビーム幅が4mm、32mmの距離において6mmと、回折が抑制出来ていることが確認できる。

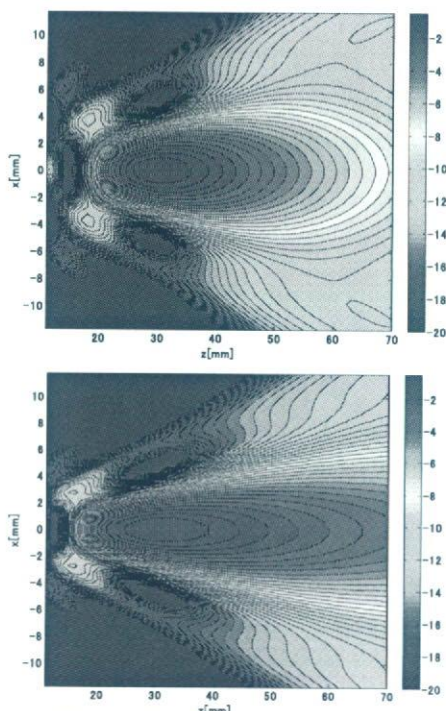


図29 ビーム形状のシミュレーション結果
(上図 300kHz、下図 500kHz)

このシミュレーション結果に基づき、トランスデューサの試作を行った。図30に300kHzと500kHzのトランスデューサを示す。凹面PZT振動子をアルミハウジングに固定している。

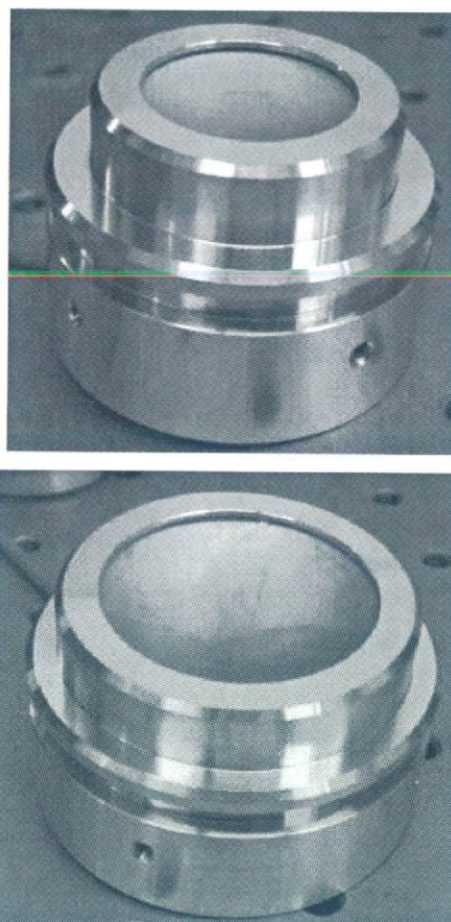


図30 試作トランスデューサの外観
写真(上 300kHz、下 500kHz)

このままでは、ラットに対して、焦点位置を再現性良く脳組織中に設定することが難しい。そこで、伝搬経路に水を満たした小型のホーン型水槽をトランスデューサの前に装着できる構造とした。組立てた外観写真を図31に示す。

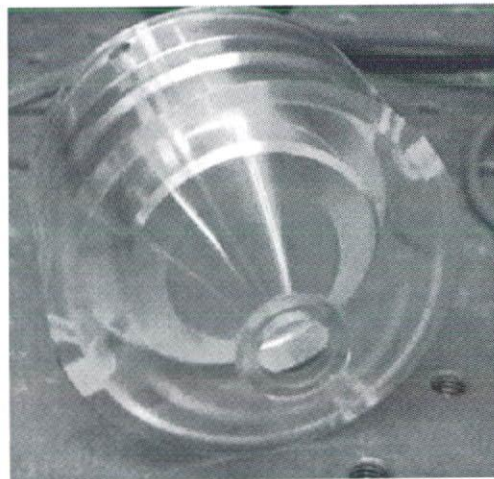
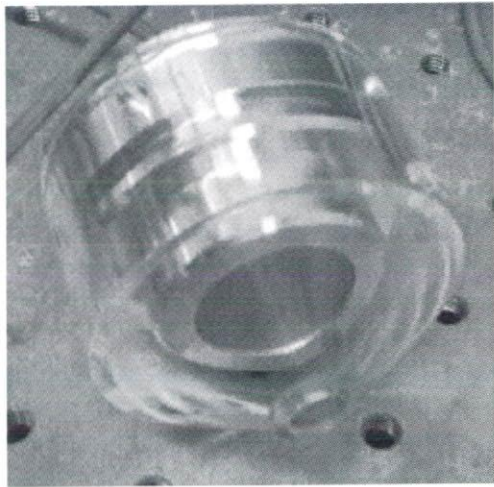


図31 試作トランスデューサの外観写真(上 300kHz、下 500kHz)

D. 考察

(1) キャビテーション制御技術

図32は Henglein らの説明するバースト波条件におけるキャビテーション生成のメカニズムである。バースト波でのキャビテーションは超音波 ON の長さ、OFF の長さの両方に依存し、(b)や(c)に示すように OFF の時間が短すぎると、OFF の間もキャビテーション核が残っており、バースト波制御を行ってもキャビテーション閾値が低下しない。(d)のように十分短い ON 時間と十分長い OFF 時間を

組み合わせないと、キャビテーション閾値の低減は実現出来ない。しかし、低い duty 比で、血栓溶解効率を維持するには大きな瞬時音圧が必要になるため、結局キャビテーション閾値を下げるのが難しくなる。

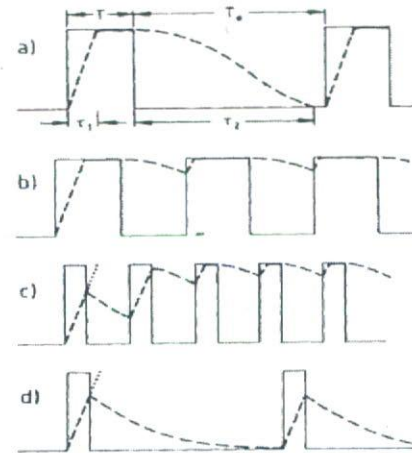


図32 バースト波でのキャビテーション成長の様子を説明するモデル図

(2) ラット頭蓋内音場の定性的及び定量的な測定

近距離音場から、遠距離音場の遷移点は口径 D 、波長 λ に対して $\frac{D}{\lambda}$ と表されるので、今回の測定の 500 kHz では、波長が 3mm、口径幅が 5mm なので、8mm で近距離音場から遠距離音場へ変化する。遠距離音場においては、Fraunhofer 回折が支配的な音場となる。今回のハイドロフォンの測定により、トランスデューサ面から 5mm 程度離れるとビームが広がり始め、ラット頭蓋骨の反対側の辺りでは、音圧の振幅が 1/4 程度まで減少することが明らかになった。なおこれらの測定で、ラットの頭蓋骨を透過するときの、超音波の減衰の効果は大きくなかった。

人の頭蓋骨に適用する場合においては、限

られた音響窓である、こめかみを最大限に利用するために、2cm四方程度の口径を持ったトランスデューサを用いることが望ましい。実際、ドイツでの臨床例においては、300kHz、口径幅 30mm のトランスデューサ4つを用いている。300kHz、口径幅 30mm では、から計算される、近距離音場から遠距離音場への遷移点は 18cm となる。この場合、超音波ビームは、頭蓋の反対側で反射してもなお、回折で広がらず、まっすぐ進んでいる様子が観察される。

一方、ラットでの動物実験系においては、人用のトランスデューサをそのまま適用することは難しい。ラットの頭蓋骨の大きさより、トランスデューサの方が大きくなってしまからである。トランスデューサの大きさを縮小した分、周波数を上げることが出来れば、超音波ビームとしては人の場合と相似なビームを作ることには出来る。しかし、この場合、Mechanical Index と Thermal Index とともに、周波数依存性があるため、周波数を変えてしまうと、適正な超音波の生体作用を検討したことになるなくなってしまう。

(3) 超音波ビームに与える頭蓋骨の影響

高齢の患者においては、超音波ドップラ像の感度が低く、超音波血栓溶解治療モニタリングが困難な場合がある。今回、感度向上のための予備的な検討として、頭蓋骨を介した場合と介さなかった場合の、点応答関数の違いの実験的な検討を行った。その結果、ビームの広がりには二倍程度であったが、感度の低下は著しく、最大では 1/1000 まで低下している場合もあった。今回の測定域においては板間層など、超音波減衰の大きい領域を介していない。よって、屈折補正や、音速補正などの効果が期待出来る。今後適用増再

生技術などを用いることによって、どの程度感度向上が可能であるか、検討を行う必要がある。

(4) ラットサイズに実験系をスケールダウンするためのトランスデューサの設計

ビームの回折が支配的となるような口径、周波数の場合においても収束を用いることによって、回折の効果を低減することが出来ることが示された。また小型の水槽をトランスデューサに接続することにより、再現性良く焦点の位置をターゲットに合わせる事が出来る構造を提案した。

E. 結論

(1) キャビテーション制御技術の検討

パルス長さを 0.5m 秒に固定し duty 比を変えた実験において、バースト波が連続波に比べ、時間平均超音波エネルギーに関するキャビテーション閾値が低かった。このことは出血例のあった臨床研究での条件に比べ、連続波を用いた方が、キャビテーションによる出血の危険性が低いことを示唆している。バースト波で単純に ON と OFF を繰り返すのみでは、OFF の時間を十分にとる必要があり、結局血栓溶解効率と安全な超音波照射を両立するのは難しい。安全性と血栓溶解効果の両立を実現するには、OFF にしている間に、周波数を変えて送波をしたり、空間的に別の場所に超音波を照射するなどの別の工夫が必要である。

(2) ラット頭蓋内音場の定性的及び定量的な測定

今回の検討の結果から、口径幅を動物に合わせて縮小トランスデューサを用いた動物実験系においては、

1. 近距離音場から遠距離音場に遷移する、トランスデューサからの距離が変わり、フラウンホーファー回折によって距離の二乗に反比例して音圧が低減する領域が照射対象域に含まれていないか注意が必要である。この場合には、補正した音圧で超音波を照射する必要がある。

2. 頭蓋の反対側に超音波ビームが到達するとき、フラウンホーファー回折が支配的になっていると、反射域での定在波生成の効果が過少評価されてしまう危険性がある。

3. 上記の観点から、たとえば今回試作を行ったように超音波ビームの収束によって、回折の効果を低減できるような構成をとり、ビームの回折の程度が、人用の大口径トランスデューサの場合と同程度になるような構成を取る必要があることが分かった。

(3) 超音波ビームに与える頭蓋骨の影響

人頭蓋骨を介した、2MHz の超音波の点応答関数を実験的に調べた結果、ビーム幅は二倍、感度は最大で 1/1000 まで低下した。

G. 引用文献及び関連発表リスト

I. 引用、参考文献

[1] Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Barber PA, Burgin WS, Malkoff M, Wojner AW, Grotta JC. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz

transcranial Doppler monitoring. Stroke 2000; 31: 610-614.

[2] Alexandrov AV. Ultrasound-Enhanced Thrombolysis for Stroke: Clinical Significance. Eur J Ultraound 2002; 16:131-140.

[3] Azuma T, Tomozawa A, Umemura S. Observation of ultrasonic wavefronts by synchronous Schlieren imaging. Jpn J Appl Phys 2002; 41: 3308-3312.

[4] Ishibashi T, Akiyama M, Onoue H, Abe T, Furuhashi H. Can transcranial ultrasonication increase recanalization flow with tissue plasminogen activator? Stroke 2002; 33: 1399-1404.

[5] Raman CV, Nath NS. The diffraction of light by high frequency sound waves: part I. Proc. Indian Acad. Sci 1935; 2: 406-412.

[6] Daffertshofer M., Gass A., Ringleb P., Sitzer M., Sliwka U., Els T., Sedlaczek O., Koroshetz W. J. and Hennerici M. G., Transcranial Low-Frequency Ultrasound-Mediated Thrombolysis in Brain Ischemia: Increased Risk of Hemorrhage With Combined Ultrasound and Tissue Plasminogen Activator: Results of a Phase II Clinical Trial. Stroke vol.36 1441-1446, 2005.

[7]Azuma T., Kawabata K., Umemura S., Ogihara M., Kubota J., Sasaki A. and Furuhashi H., Bubble Generation by Standing Wave in

Water Surrounded by Cranium with Transcranial Ultrasonic Beam, Jpn J Appl Phys 2005; 44: 4625-4630.

II. 論文及び学会発表:本開発の構想・内容につき、以下の発表が行われた。

[1]T. Azuma et al., "Bubble Generation by Standing-Wave in Water Surrounded by Cranium with Transcranial ultrasonic beam"; J. Jpn Appl. Phys. vol.44 6B 4625-4630, 2005.

[2] T. Azuma, K. Sasaki, K. Kawabata and S. Umemura, Coagulation Monitoring with Tissue Expansion Detecion during High Intensity Focused Ultrasound Therapy, 6th International Society of Therapeutic Ultrasound 2006

[3] J. Kubota, T. Azuma, M. Ogihara, S. Umemura and H. Furuhata, Avoiding cavitation in irradiation of sub-MHz ultrasound for thrombolysis, 6th International Society of Therapeutic Ultrasound 2006

H. 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