

### 3. 経頭蓋超音波血栓溶解装置 (TCT-LoFUT)の開発

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

超音波脳血栓溶解装置の要素技術の研究

分担研究者 窪田 純 (株)日立メディコ技術研究所 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。平成14年度から16年度に掛けて実施の厚労科研にて、臨床応用に向けて開発してきた超音波脳血栓溶解装置は、経頭蓋脳血流診断に通常使用される 2MHz 付近の周波数超音波による高感度断層表示超音波血流モニタと、同じ経頭蓋開口部を共用する標的型低周波 500kHz 低出力超音波照射部とを協調動作させる仕組みで、原理的に安全性の高いシステムである。本研究では、適用性を中心に更なる開発を行った。前期厚労科研で残されていた課題の内、最大の高齢者の脆弱血管での安全性の確認については別報に譲るが、その他にも、開発装置による有効性/安全性の確認の他、性能の向上や使い勝手の向上等を試みた。

A. 研究目的

平成17年10月、発症から3時間以内の治療開始を条件に、脳血栓溶解療法へのtPA<sup>1</sup>の使用が承認され、いよいよ血栓溶解療法が脳梗塞治療に使用される条件が整った。我々は平成14年から、この tPA 投与と並行して超音波を照射し、血栓溶解時間を格段に早めるシステムとして、経頭蓋超音波脳血栓溶解装置を開発してきた。

急性脳卒中患者は、発症後直ぐに救急搬送手段により SCU<sup>2</sup>等の脳卒中患者救急受入病院に入院し、最初にバイタルデータを記録し、CT又はMRを撮り出血/梗塞の判別を行う。梗塞患者のうち、発症 3 時間以内の治療開始等、適応となる患者に、tPAによる血栓溶解治療を開始する。本研究の対象はそれと同時に血栓溶解療法に

最適な手順で超音波を照射することにより、溶解時間を短縮するシステムである。

本研究以前の開発で、in vitro 実験により血栓溶解促進効果を、また、細胞培養及び霊長類を含む大小動物による in vivo 試験によりプロトコルの安全性を確認した。更に独 Heidelberg 大での 300kHz 超音波照射の臨床試験における高率の出血事故の原因として、定在波により閾値が低下したことに起因するキャビテーションの可能性を、状況証拠を挙げて説明した。

本研究の対象とする超急性期脳梗塞患者に対する、tPA 併用超音波照射の手順として、図1の流れを想定している。

本研究開始時点で、臨床着手の条件として医側の研究者から、高齢動物の脆弱な血管に対する安全性の確認が挙げられていた。

本研究全体の目的は、(梗塞・出血両者を含む)脳血管障害の診断・解析・治療統

<sup>1</sup> tissue Plasminogen Activator

<sup>2</sup> Stroke Care Unit

合化システムの構築であるが、その内でも脳梗塞を対象とした血栓溶解超音波部に対しては、その有効性・安全性確認の臨床試験を行うことである。

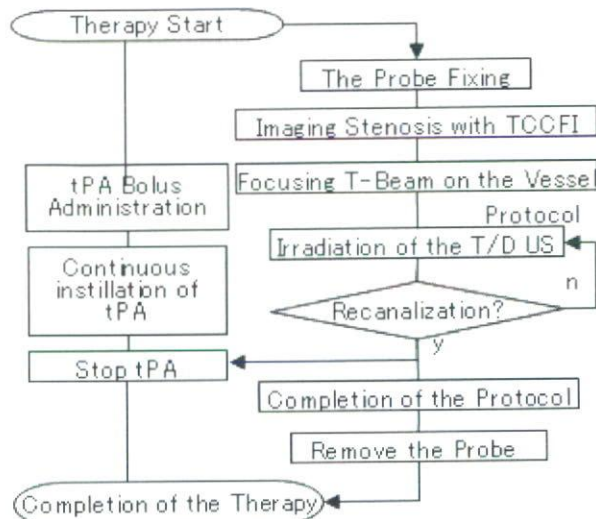


図1 超急性期脳梗塞に対する tPA 併用超音波脳血栓溶解療法の流れ

(17年度)

初年度は、骨が厚くなる高齢女性への適用率向上のためのBVS<sup>3</sup>(別報)開発を行うと同時に、全年齢層での脳血流検出能向上による適用率向上を目指す T/D<sup>4</sup>複合プローブの性能向上、T/D 連携動作で治療制御を行う治療計画部の使い勝手の向上等を試み、夫々試験による単体の動作確認を目的とした。

(18年度)

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。初年度までに周波数 500 kHz、ISPTA(空間ピーク時間平均強さ)=0.72 W/cm<sup>2</sup> 以下の超音波強度の採用を決定した。二年目は 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)を確立することを目的とした。

<sup>3</sup> Brain Virtual Sonography

<sup>4</sup> Therapy and Diagnostics

(19年度)

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、±45° 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こととした。

## B. 研究方法

(17年度)

血流モニタ感度の向上を計画した。血流描出能の向上として、CFM/CFV 演算アルゴリズムを改良し、セクタ 2-4MHz 診断用のアレイを従来製品より低周波数側にピークを持たせるように改良した。経頭蓋での減衰の小さい帯域の成分を増加させることにより血流検出感度を向上し、その際に背面から発生する T ビームの放射効率が影響を受けないことを、パワー測定により確認する。

開発装置による有効性の確認、全年齢層での脳血流検出能向上による適用率向上を目指す T/D 複合プローブの性能向上に関し、及び、T/D 連携動作で治療制御を行う治療計画部の使い勝手の向上に関しては主に長時間モニタ用のプローブ固定方式に関し、別に報告するので参照されたい。

(18年度)

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。

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、通常臨床で用いられる超音波プローブと同等の品質を持つことが重要となる。また、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。

(19年度)

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2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。

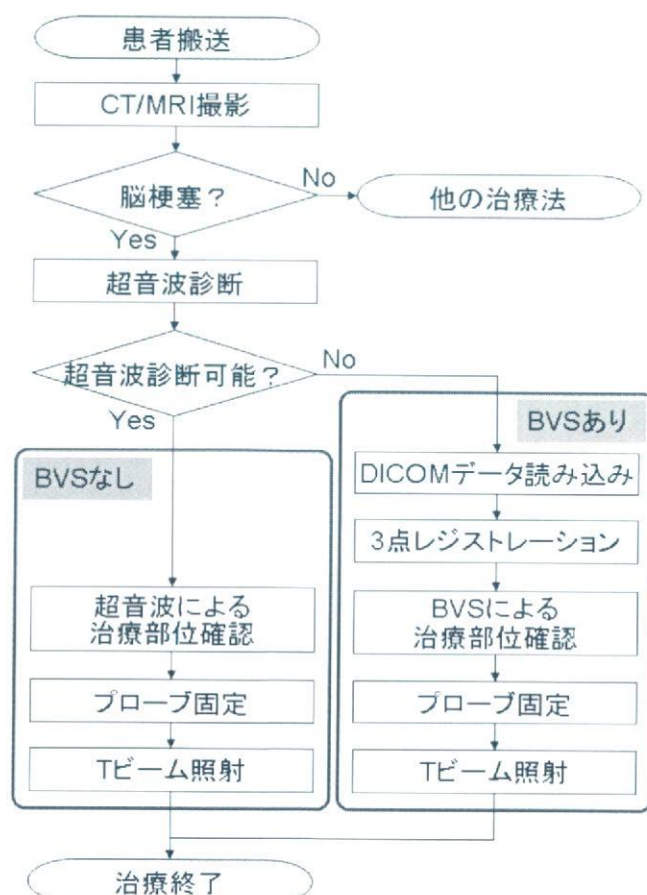


図2 治療計画プロトコル

## C. 研究結果

(17年度)

### 1. システム構成

装置の構成を図3に示す。本研究で改良する前の装置に比べ、2個の磁気センサ(プローブに装着される磁気センサと頭部の座標を検出する磁気センサ)、センサ近傍に配置される磁場発生器、及び、磁気式位置測定ユニット(2式)から成る磁気式位置測定システムが加わり、構成上はより複雑になる。そこで、図4の T/D-2ユニット構成の状態を極力崩さないようにまとめ、操作上問題の出ないようにした。

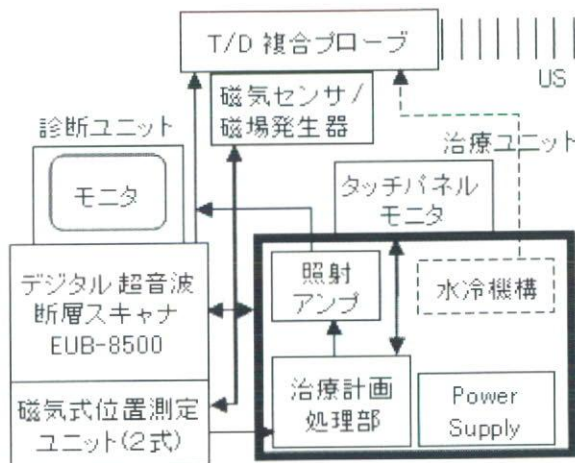


図3 装置構成ブロック図



図4 装置の外観(改良前)

### 2. 頭部固定具

BVS の磁場を乱さないよう頭部固定具には極力非磁性体を使用した。

全景を図5及び6に示す。プローブ装着部は、T/D 両ビームの走査断面の方向を設定する重要な部分である。プローブは図6のように嵌められる。プローブ先端を中心として立体角の各方向20度迄傾けて設定可能な設計が実現した。円盤状の角度設定機構が頭径の約半分と大きめであるが、ボランティア試験の結果、MCA 血流の検出方向に固定可能であった。

図7のように反対側への設定はアーム全体を反転させる構造とした。CT/MRで梗塞側が判明した時点でセットし患者を待つ体勢を想定している。

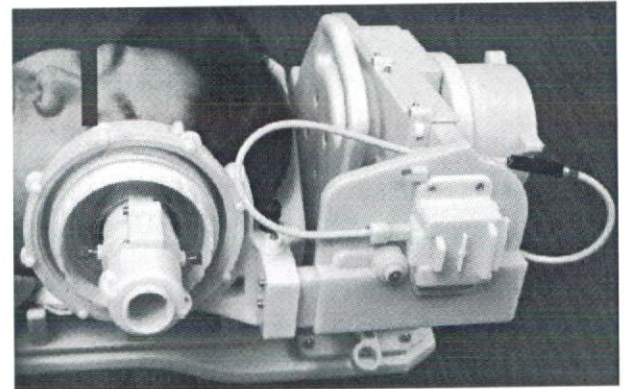


図5 頭部固定具プローブ全景側面

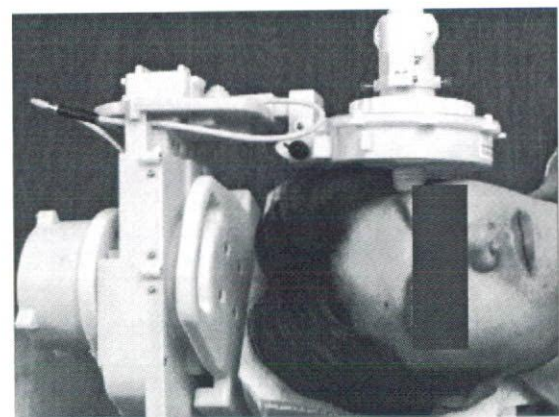


図6 頭部固定具プローブ全景上面

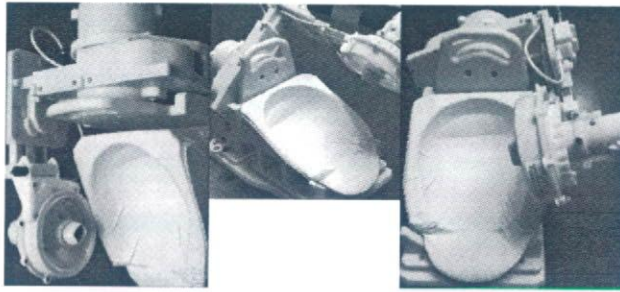


図7 反対側へのプローブ設定

### 3. 非磁性治療台

同様に BVS の磁場を乱さないよう、昇降自在の治療台についても頭部から 50cm 以内に大きな磁性体が配置されないよう天板部分を非磁性体で構成した。単体の外観を図8に示す。同図で手前側が頭部側である。昇降部分とキャスタ部は磁性体であるが、50cm 以上離れた配置とすることができる。



図8 非磁性治療台外観

### 4. 開発装置による有効性の確認

プロトコル自体の有効性は主任研究者の多年にわたる研究の中で確認されてきており、昨年度には新鮮血で作成した血栓に対し、極微弱な強度(0.05W/cm<sup>2</sup>)においても、開発装置による照射が有効であるという結果の Preliminary なデータを報告している。

今回、動物の保存血と新鮮血双方について有効性試験を行った結果について比較した。詳細については、別報、「in vitro

実験による TUT-LoFUT システムの血栓溶解効率に関する研究」を参照されたい。

### 5. T/D 複合プローブの性能向上

治療／診断複合プローブは、血栓溶解用 0.5MHz の T ビームと、血流モニタ用 2MHz の D ビームとを交互に送(受)信するもので、本研究のプロトコルをなす基幹的機能を実現している。長期的課題としては、T ビームアレイの前面に D ビームアレイが配置されることにより放射効率に限界があり、所要照射強度に対し入力を大きくして補償する為、プローブの発生する熱を放散する必要がある点、及び、日進月歩の血流検出感度向上に対応し、D ビームアレイの改良が必要な点である。今回、後者に対応した改良を行い、更に改良変更された D ビームアレイにより T ビーム放射効率に対する影響を調査した。その結果、MCA を初めとする血流の探索の容易さが向上し、放射効率にはほとんど差がないことが解った。本稿についても詳細は別報を参照されたい。

### 6. 治療計画部

治療計画部は中央処理装置を備えた制御部にソフトウェアとして形成され、プロトコルを T/D 連携動作のシーケンスとして設定する機能を果たす。治療関係の操作者に対する GUI となるので、実用上重要な部分である。本研究では BVS に対応し、BVS 断層画像上で治療計画を設定できるように GUI アプリケーションプログラムを開発した。

本アプリケーションは PC での動作を考慮しており、キーボード・マウスの使用を前提として GUI を作成している。本研究でシステムに採用するタッチパネル式のモニタに対応し、本アプリケーションに対し、次の仕様を満たす改良を行う。

・GUI アプリケーションプログラム制作仕様

- (a) ブザー音量・送波時間等、各種設定ボックスに上下矢印を追加し、キーボード無しでの各種設定変更を可能とする。
- (b) 夫々のボックスのサイズを大きくし、マウスでなく、タッチパネルでの指先の移動にて操作を簡便に行うことを可能とする。

また、以下の変更を行い、BVS(2組のRVS)機能を組み合わせる作業を行う。

- (c) ツールバーを表示する。
- (d) RVS の超音波画像上に治療用ビームのビームラインを表示する。

- (e) 診断装置・アンプ装置の接続ボタン、出力電圧変更、ブザー音量変更ボックス、ビーム変更制御、バースト波制御、治療ビーム照射の各ウィンドウを表示する。
- (f) 基本設定、送波周波数の変更ボックスを GUI 上から削除し、別途追加ボタンを押した際にポップアップダイアログとして表示、変更可能とする。

以上の仕様に対応したプログラムの構成を図9に示す。

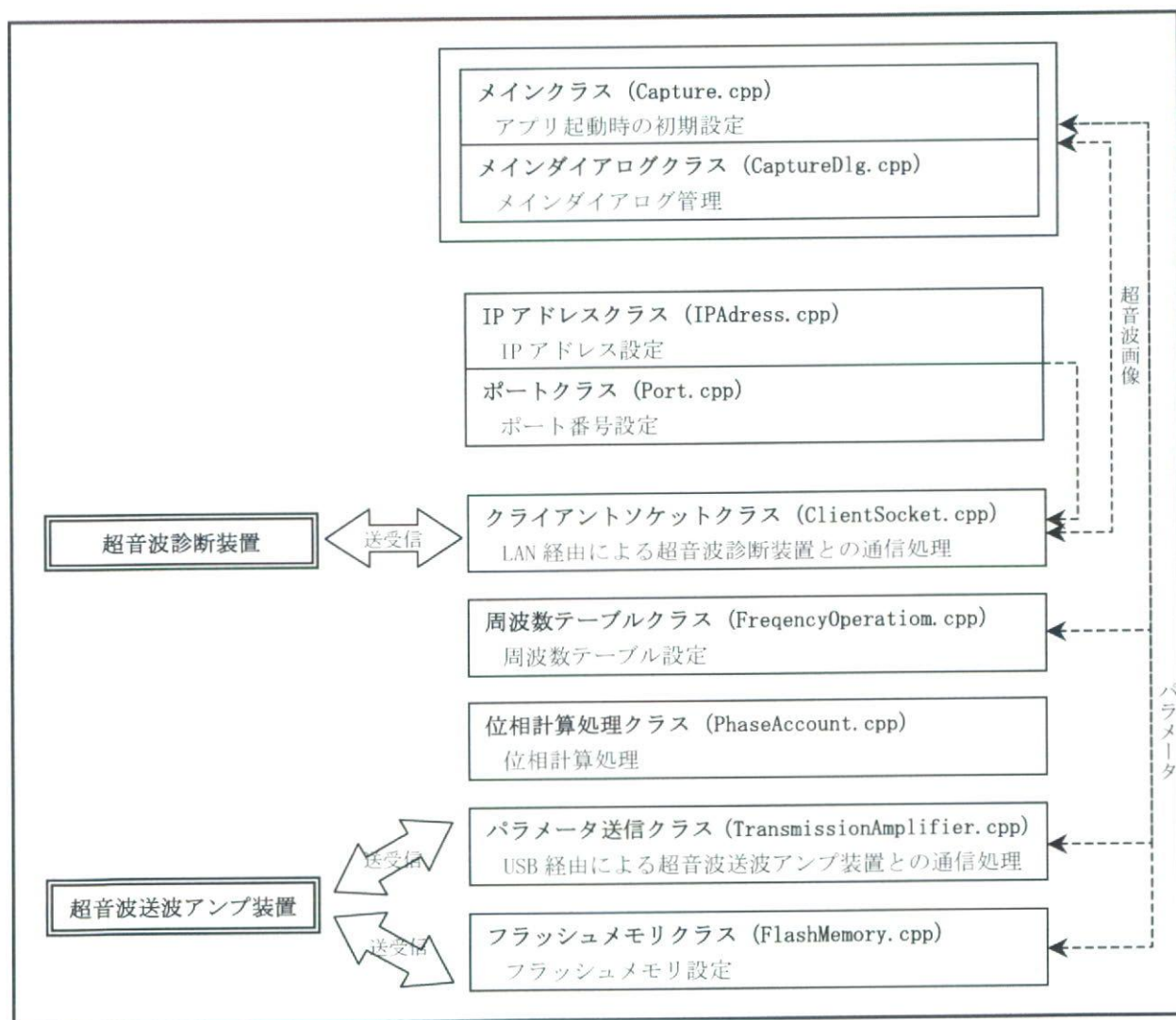


図9 本機能のプログラム構成

(18年度)

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。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 $\pm 45^\circ$  のビーム偏向、及び、焦点深度の選択が可能であった。

また、図10に代表的な周波数の音圧波形を測定した結果を示す。400~800 kHzの間で周波数切替えが可能である。何れの周波数も正弦波駆動であるが 400 kHzにおいては正常な正弦波出力でない。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。

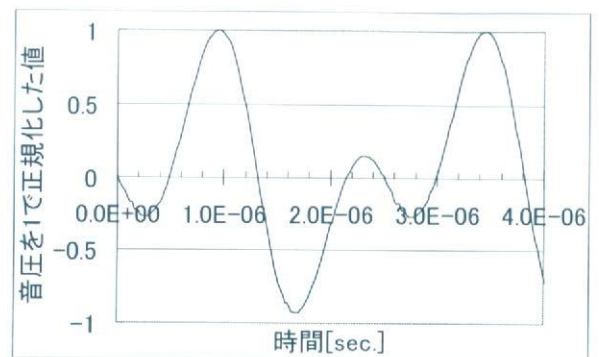
さらに本年度は、BW の繰り返し周波数 (PRF) 及び、Duty Ratio の自由選択を可能とするシステムとした。図11に示す様に、繰り返し周期 (Interval) が 0.1~25.5 ms の範囲で可変であり、その間に入れる波数 (ON 回数) は超音波周波数により任意に設定可能となっている。具体的には、500 kHz の状態で Interval 0.1 ms では ON 回数は 1-49 の範囲で可変となり、Interval 10 ms では ON 回数は 1-4999 となる。また、周波数を 800 kHz とすると、Interval 0.1ms では波長が短くなるため、ON 回数は 1-79 まで設定できる。これらにより、PRF は 40 Hz~10 kHz で自由に変更可能となる。

これら BVS と治療診断を統合したシステムの UI を図12に示す。中段、画面左から超音波像 (B-mode, TC-CFI)、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

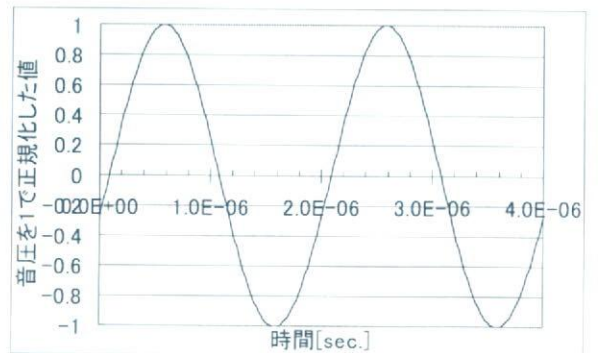
され、治療計画を立てる際や、治療中の進行具合をチェックできるようになっている。

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。

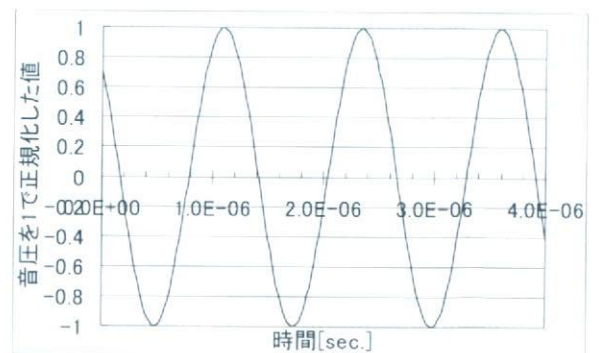
また、治療部位は、超音波像上と、リファレンス像上で確認し、画面上の位置をクリックすることで T ビームの照射角度や焦点深度を自由に変更可能としている。



(a) 400kHz における音圧波



(b) 500kHz における音圧波形



(c) 800kHz における音圧波形

図10 周波数変更時の波形



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11 PRF/Duty Ratio 設定画面

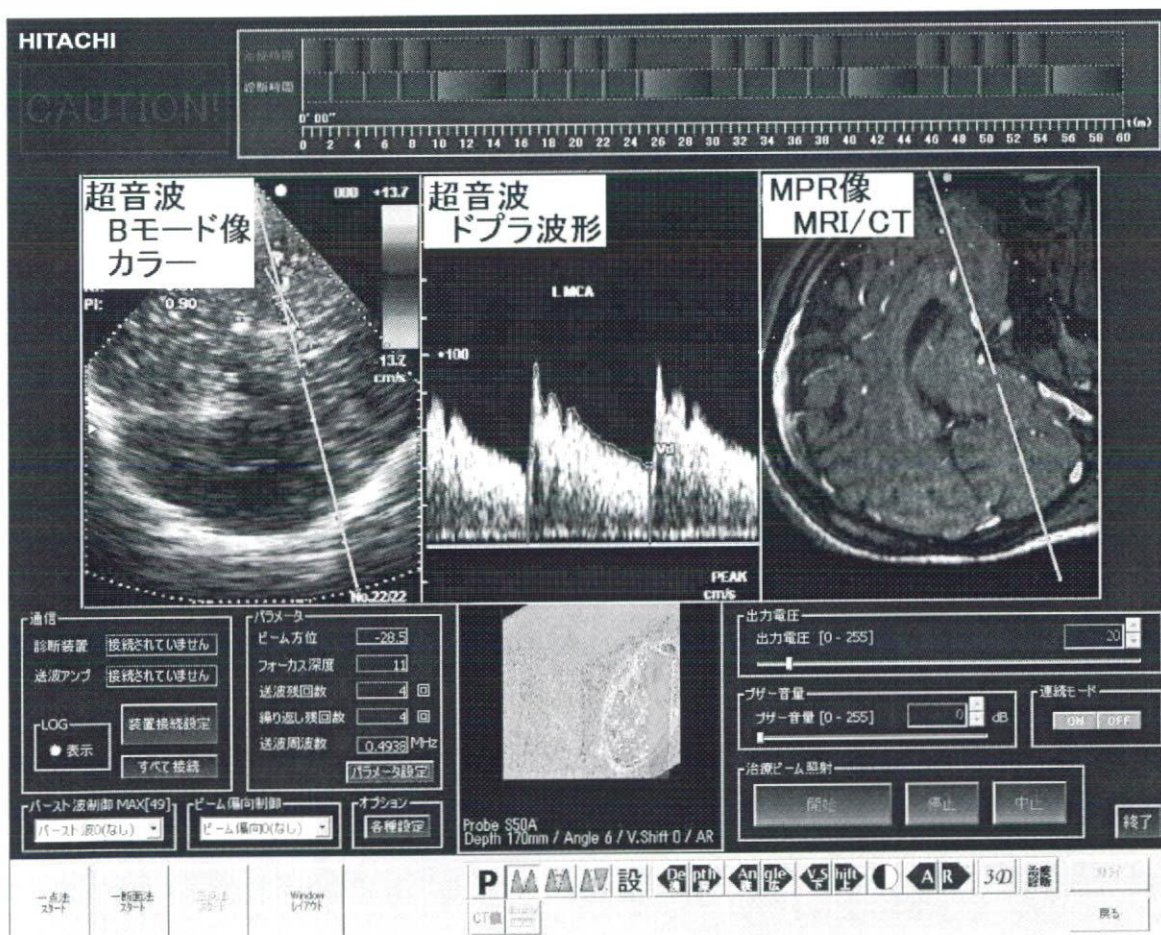


図12 H18 年度版治療診断システ

(19年度)

### TCT-LoFUT システム UI の開発

BVS を使用する場合と、使用しない場合があることを勘案し、治療・診断装置を立ち上げた後、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”ダイアログ表示の追加を行った。BVS を使用する(経頭蓋超音波診断不可能な)場合は“BVS を使用した BVS アプリで開始”を選択することで通常の BVS の設定画面に移行する。しかし、BVS を使用しない(経頭蓋超音波診断可能な)場合は、“BVS 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 を使用する場合に操作者が行う操作は前年度と同様となる。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。

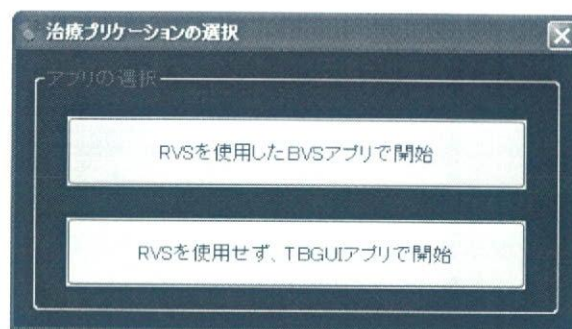


図13 治療アプリケーションの選択画面

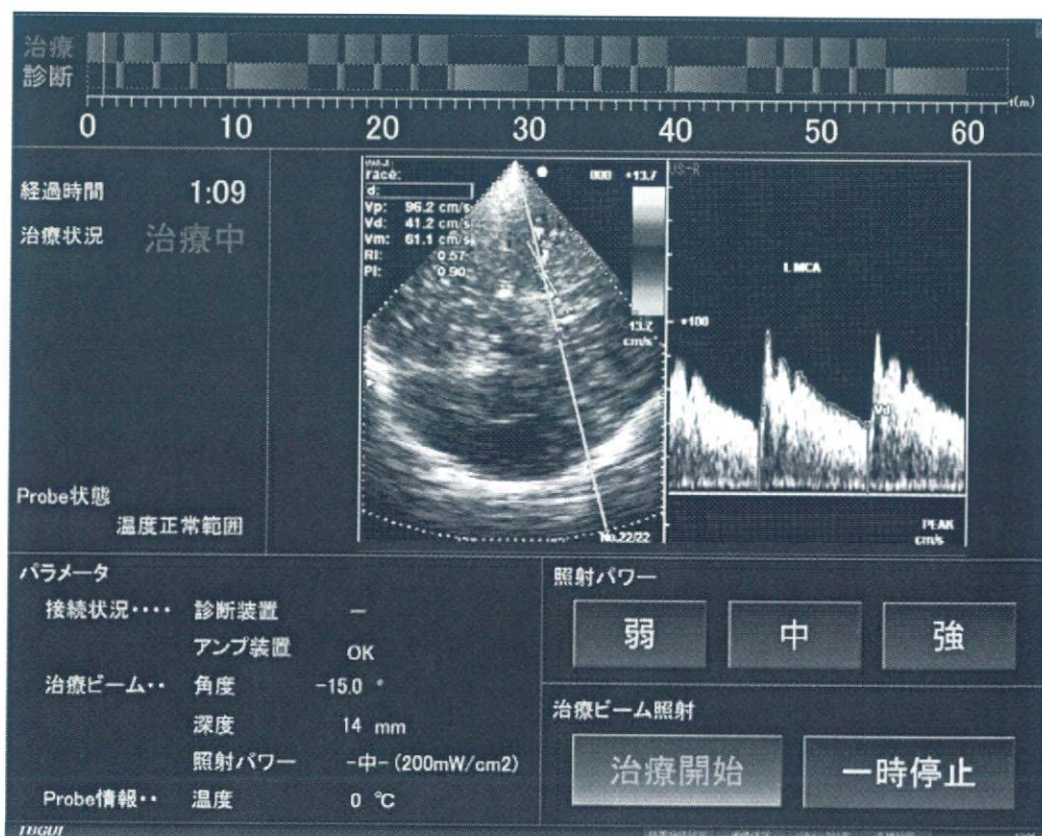


図14 「BVS なし」画面

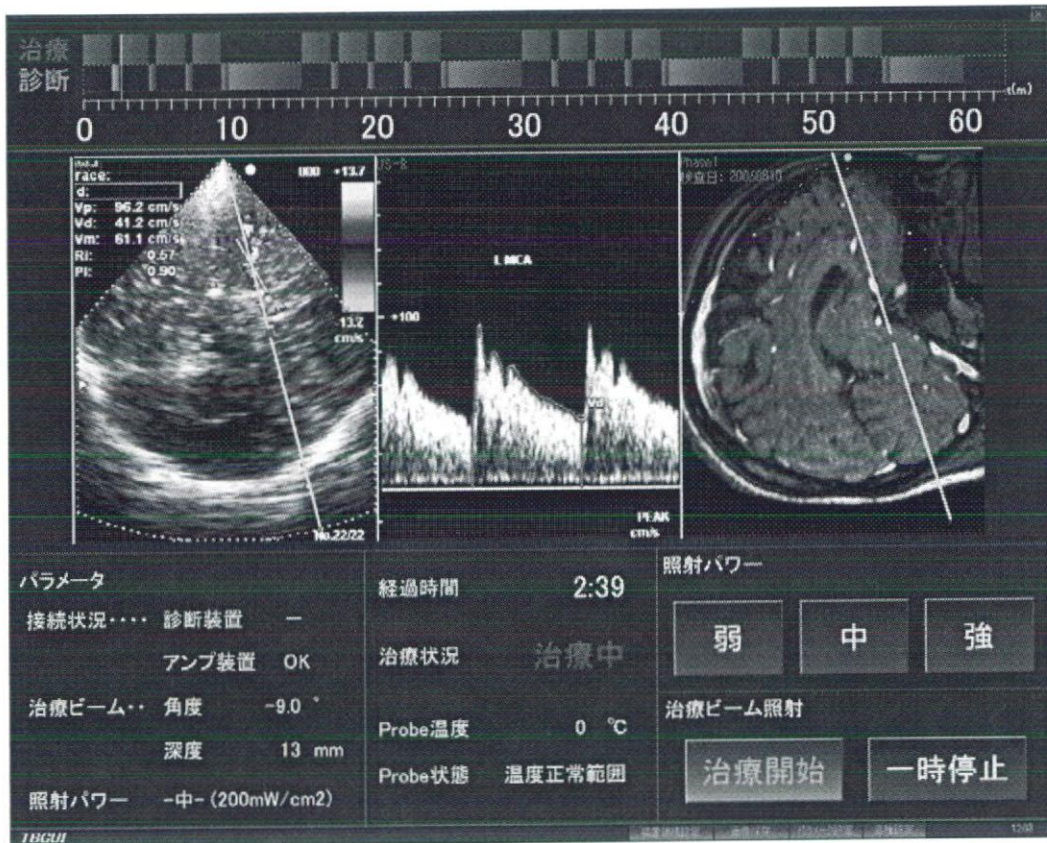


図15 「BVS あり」画面

#### D. 考察

(17年度)

要素毎の精度確認が出来ている。使用方法によって精度を確保できる見通しで、今後そのノウハウを積み上げれば臨床使用できるシステムとすることが期待できる。T/D 複合プローブにおけるDビーム感度向上の効果の他、BVS と併せて頭部固定具の設定が臨床操作の流れを阻害せずに使用できるかの確認試験、更に、GUI のプログラムとして治療計画・T/D 連携制御をスムーズに行えることも総合評価の中で確認が必要である。これらは T ビームを照射せずとも、D ビームのみの連続モニタシステムとして動作確認が可能であり、今後そのためのシステムを構築して、装置の機能を確認して行くべきと考えられる。一方、有効性については有意な効果が確認されている。

(18年度)

本システムの治療用超音波においては、CW 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る。

また、上記システムの操作面においても、事前に取得した MRI や CT ポリウ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。

(19年度)

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。

尚、精度の確保できる組込みシステムとしての総合評価は今後の臨床試験における課題である。

#### E. 結論

(17年度)

T/D 複合プローブにおける D ビーム感度を、最新の製品セクタプローブと同等迄、向上した。

今後更なる改善を積み上げ、MCA 等血流の連続モニタから組合せ装置としての動作確認を行う。

(18年度)

TCT-LoFUT システムにおける UI を作成した。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。

(19年度)

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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

[I] 論文発表：本開発の構想・内容及び結果につき、論文を執筆中である。その他、関連技術に関する次の解説論文を執筆した。

1. 窪田純、古幡博，経頭蓋超音波による脳血栓溶解技術（解説），Medical Technology Vol.34-5（2006/5月）

[II]学会発表：本研究の構想、内容、及び試験結果につき以下の発表を行った。

1. 窪田純、荻原誠、他7名，経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発1－システムの開発－，超音波医学 32(Sup.) p.S268（2005）

2. Jun Kubota, Makoto Ogihara, et al., "Real-time monitoring transcranial sub-megahertz ultrasound thrombolysis with phased array scanner", IEEE 2005 Ultrasonics Symposium Proceedings, IEEE (2006)

3. Kubota J, Ogihara M, et al, "Transcranial Sub-Megahertz Ultrasound Thrombolysis System with TCCFI", Neurosonology Vol.18 (Sup.) (2005)

4. 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)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

1) 荻原他4名；特開2006-305047；

超音波治療装置及び超音波診断装置(平成17年4月28日出願)

2) 荻原他3名；特開2007-135690；超音波診断治療装置(平成17年11月15日出願)

3) 荻原，窪田；特開2008-36046；超音波治療診断装置、超音波プローブ保持装置(平成18年8月4日出願)

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

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

MRI 対応治療診断複合超音波プローブ、頭部固定具、及び冷却機構の研究

分担研究者 荻原 誠 (株)日立メディコ技術研究所 企画員

研究要旨:

遺伝子組換え組織プラスミノゲン活性化因子(rt-PA: recombinant tissue plasminogen activator)投与と併用して、急性期脳梗塞の血栓溶解効果を高める超音波併用脳血栓治療に用いる、TCT-LoFUT(Trans-Cranial Targeting Low Frequency Ultrasound Thrombolysis)システムの開発を行っている。治療(T: therapy)・診断(D: diagnosis)用の超音波ビームを同一口径から照射可能な T/D 複合プローブに関し、従来、治療用ビームの放射効率と診断プローブの感度の向上を行ってきた。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予想されている。しかし、超音波プローブは一般に材料に磁性体を含んでいるため、MRI 画像にノイズや歪などの影響を及ぼす。そこで、MRI 対応のために磁性体の含有率を低減するなどし、MR画像への影響を調査し、非磁性の T/D 複合プローブの作製可能性を調査した。

臨床使用にはヒト側頭部の狭い音響窓から治療用超音波を安定して照射する必要があるため、頭部に T/D 複合プローブを保持するための固定具を開発している。ヘッドバンド方式・枕固定の限定動作アーム方式・ベッド固定の6軸自在アーム式の固定具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。

また、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、その冷却にプラスチックパイプをプローブヘッドに巻き、固液共存状態のリザーバからの水を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、冷却効率が向上し、臨床使用時にも問題がないことを確認した。

さらに、このシステムの有効性を確認するため、ヒト新鮮血を用いた再開通試験、および、ウマ保存血を用いた溶解率試験それぞれの in vitro 試験を行った。その結果、再開通率は US+群(92.3%)、US-群(64.1%)。減少率は US+群(25.4%)、US-群(15.1%)と有意な差を認め、本システムの有効性を確認した。

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<sup>1-8)</sup>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は周波数が低い方ほど再開通時間が短くなることが知られている<sup>9)</sup>。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。

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。我々は前年度までに、二枚の振動子を積層に配置することで、T・D 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)を開発した。しかし、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。そこで、製品の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う必要がある。

同時に、将来的に MRI 下で治療を行うことを考慮し、MRI 画像に影響を与えない超音波プローブとする必要がある。

また、本プローブを用いた TCT-LoFUT システムの有効性を確認するため、ヒト新鮮血を用い作成した血栓による模擬狭窄部の再開通率と再開通時間、さらに、ウマ保存血を用いた血栓の減少率を、rt-PA 投与下で超音波照射の有無により溶解効率を測定することで行うことを目的とした。

さらに、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る必要がある。

本システムによる最長 60 分間の治療用超音波照射を行う際には、頭蓋内の同一血管を描出しながら被検者の側頭部に超音波プローブを保持し続けるのは難しかった。モニタリング時には測定の正確性、治療時には安全性・確実性を高めるためには、超音波プローブを側頭部に確実に保持・固定する必要がある。そのため、T/D 複合プローブの固定に適し、使い勝手の良く、固定度の高い固定具が必要となる。

さらに、本研究に用いている T/D 複合プローブは T・D 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。このよう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。一般に、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冷却機構を開発する必要がある。

以上より、本研究の目的を、1. 非磁性体

物質の T/D 複合プローブの改良・作製、2. in vitro 実験によるシステム有効性の確認、3. 水冷機構の開発、4. 頭部固定具の開発、とした。

## B. 研究方法

### B-1. 非磁性体物質の T/D 複合プローブの改良・作製 (平成 17~19 年度研究結果)

平成 16 年度までに開発した T/D 複合プローブ(第一次複合プローブ)の外観を図1に、プローブ内部の振動子構造を図2に示す。

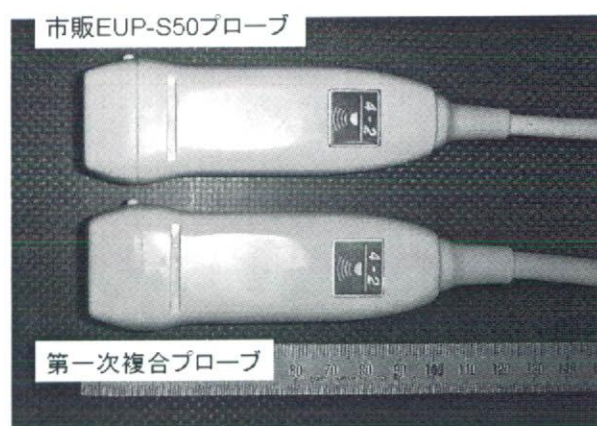


図1 第一次複合プローブ外観

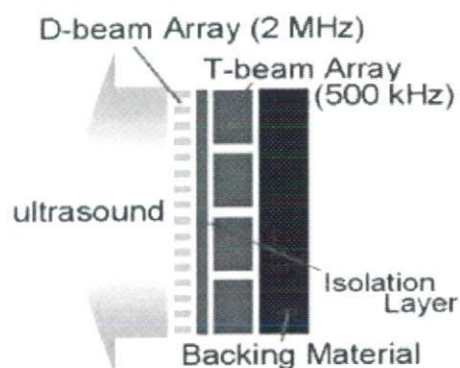


図2 プローブ内部の振動子構造

第一次複合プローブの診断能力は製品版の画像と比べ、素子のインピーダンスが高いという問題があった。この問題をプローブの基本的な構造を変えずに解決するため、D 用振動子には製品で使用している振動子を用いることで送受波感度の向上を狙い、診断能の向上を図った。

平成 17 年度に於いては EUP-S50 プローブをターゲットとした第二次複合プローブ、平成 18 年度に於いては新たに製品になった EUP-S50A プローブをターゲットとした第三次複合プローブの試作を行った。第三次試作については、経頭蓋診断用に振動子の周波数帯域をやや低めにセッティングした。

D 用振動子の改良と同時に T 用振動子の改良も行った。第二次、第三次複合プローブの治療用振動子には、前回の T/D 複合プローブと同形状で素材の異なる超音波変換効率の高い振動子材料を用いた。また、診断用振動子と治療用振動子の間に配置している分離層に要求される仕様である分離層厚みについて検討し、試作を行った。分離層は診断用振動子のプローブ表面の後方から放射するビームを吸収し D ビームの残響音を小さくし、かつ、診断用振動子の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働きを持つ。

放射される超音波パワーの測定には、図3に示す TAP メータ(Total Acoustic Power: トータル音響パワー)により測定した。TAP メータは超音波の音場分布に関わらず、照射された音響パワーの総量の測定を行う。測定は、治療用ビーム照射開始から実際に臨床で用いる際に想定される治療プロトコル(図4)の治療開始から 1500 秒(2 サイクル目の照射終了時)まで行い、同時にビーム照射時の振動子発熱の様子を超音波振動子裏面に設置した熱電対を用いて温度測定を行った。

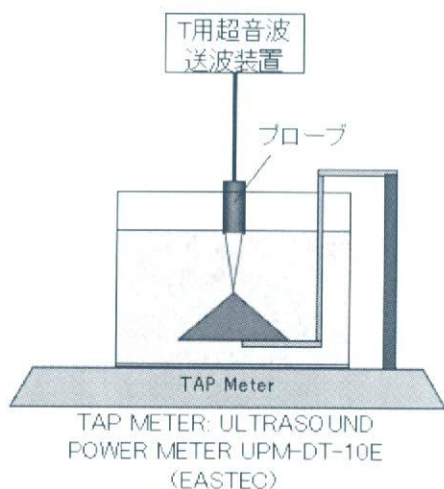


図3 音響パワー測定(TAP)装置の構成

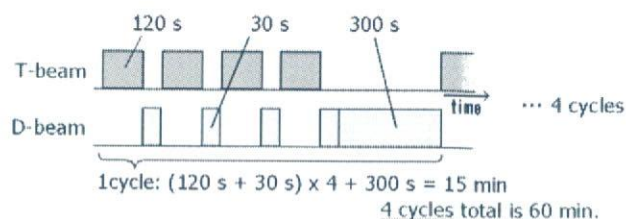


図4 TCT-LoFUT システムによる治療用超音波照射プロトコル

平成 19 年度には、本製品を MRI 診断装置に入れて使用する場合について考慮した。

通常の超音波プローブを MRI 装置の中に入れると、図5の様に MRI 画像に影響を及ぼしてしまう。そこで、日立メディコ製 MRI 画像診断装置 ECHELON(1.5 T)を用いて、プローブを構成する部品それぞれについて MRI 画像に与える影響を観測した。

実験には、MRI ファントムの周囲にプローブを構成する部品を並べ、さらに、T 用振動子に関しては、電極の素材を変えた3種類(Niメッキ電極、Agメッキ電極、Ni+Auメッキ電極)T用振動子を設置してMRI撮影を行った。それぞれの画像の比較を行うことで振動子の MRI 画像に与える影響を比較した。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。

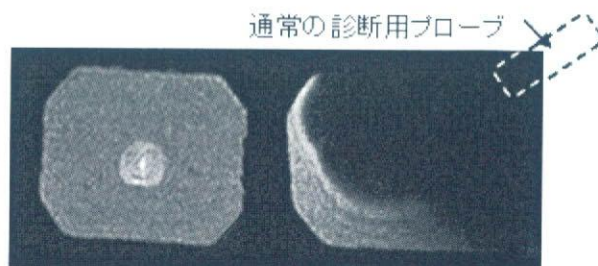


図5 通常の超音波プローブによる MRI 画像ノイズの発生例  
(左:ファントムのみ MRI 撮影、右:通常プローブと共に MRI 撮影;共に T1 強調画像)



## B-2. in vitro 実験によるシステム有効性の確認（平成 17 年度研究結果）

本研究では2種類の in vitro 有効性確認溶解実験を行った。1つはシリンジの狭窄部位に健常被験者より採血した新鮮血を用いて人工的に血栓を作成し、梗塞させた梗塞モデルによる再開通実験であり、もう1つはウマの保存血を利用して人工血栓を作成した基本的な溶解率測定実験である。それぞれについて、rt-PA+超音波併用群と、rt-PA 単独群とを比較した。超音波併用群にて超音波照射には TCT-LoFUT システムを用い、試作 T/D 複合プローブを用いた。

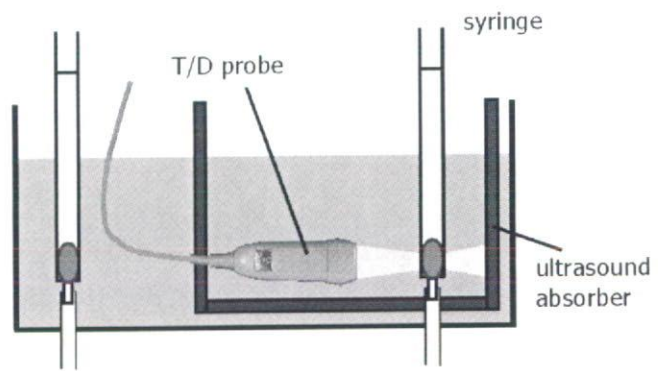


図6(b) 超音波照射実験系

### i. 再開通率評価実験装置

狭窄部モデルを図6(a)に示す。rt-PA を臨床で使用する濃度(358 IU/ml)で満たしたシリンジ内(内径 9.0 mm)に作成した血栓と、血清 1.0 ml を投入した。このシリンジの狭窄部の内径は 2.5 mm であり、血栓がこの部分で詰ることで梗塞部を模擬した。

図6(b)に超音波照射のための実験装置を示す。水中に立っている梗塞モデルはヒーターにて水温を 37°C 一定に保つように温度の制御が行われている。1 症例より 4 個の血栓を作成し、rt-PA+超音波併用群(US+)1 個、rt-PA 単独群(US-)3 個とした。プローブと照射群を超音波吸収体で覆うことで、壁面での反射や、コントロール群への誤照射を防ぐ構造とした。血栓は時間とともにゆっくり溶解し、狭窄部を通過するのに十分な大きさになると血栓は上部の rt-PA 溶液とともに下に抜け落ち、再開通状態となる。US+:13 例、US-:39 例において血栓が溶解し、再開通するまでの時間を比較した。

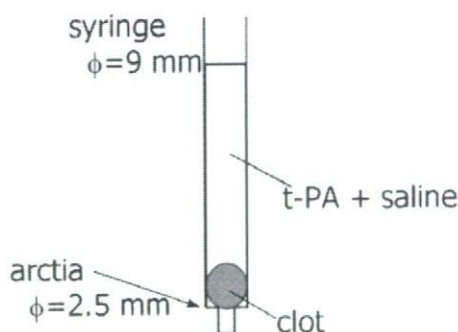


図6(a) 血栓塞栓モデル

### ii. 溶解率評価実験装置

本システムでの照射条件にて 60 分間に溶解する量を測定するため、図7に示す実験装置を用いて US 前後での重量比較により溶解率を測定した。

rt-PA を臨床で使用する濃度(358 IU/ml)で満たしたビニール袋内に血栓を投入した。血栓は 37°C の水中にて超音波照射を行った。1 症例より 4 個の血栓を作成し、超音波併用群(US+)1 個、rt-PA 単独群(US-)3 個とした。プローブと照射群を超音波吸収体で覆うことで、壁面での反射や、コントロール群への誤照射を防ぐ構造とした。照射超音波は 0.05W/cm<sup>2</sup> とした。

US+:6 例、US-:17 例において 60 分経過前後での血栓重量を比較した。

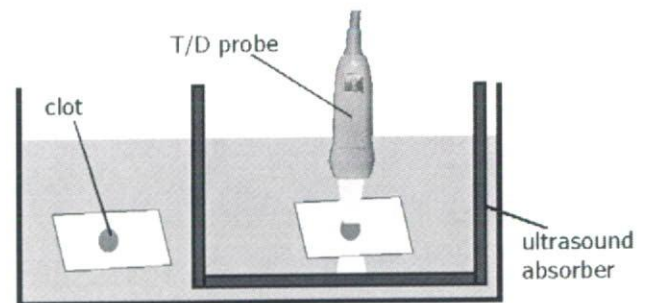


図7 超音波照射実験系

### B-3. 水冷機構の開発（平成18～19年度研究結果）

平成17年度までは、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る水冷式の冷却機構を搭載した。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、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。

改良した水冷機構を搭載したプローブに於いて、定格超音波パワーを出力させた際の温度上昇について調査を行った。

ここで、TCT-LoFUT システムにおいては、ビーム偏向角が変化しても超音波照射強度を同一とする必要がある。ビームの変更角が増加すると、焦点での超音波強度は低下していくため、ビーム偏向角の増加と共に印加電力を大きくすることで、超音波焦点にかかる照射パワーが一定とするようにしている。この時、印加電力が増加すると振動子発熱が大きくなる。そこで今回は、定格出力におけるビームの変更角の限界を温度上昇の観点から調査を行った。

### B-4. 頭部固定具の開発

本開発では、頭部両側を挟むヘッドホン形式、頭部周囲を締め付けるヘッドバンド形式、及び、枕による頭部・プローブ双方を固定する形式の固定具を考え、平成17～18年度にはそのうち後2者である、図8に示すようなヘッドバンド型、及び図9に示すような枕型のものを試作した。いずれも側頭部こめかみ部の音響窓にT/D複合型積層プローブが固定されるようにしてある。ヘッドバンド型は臥位、座位、何れも使用可能と機動性があり、枕型は仰臥位のみ使用となるが個程度が高く機構が単純であるという特徴がある。

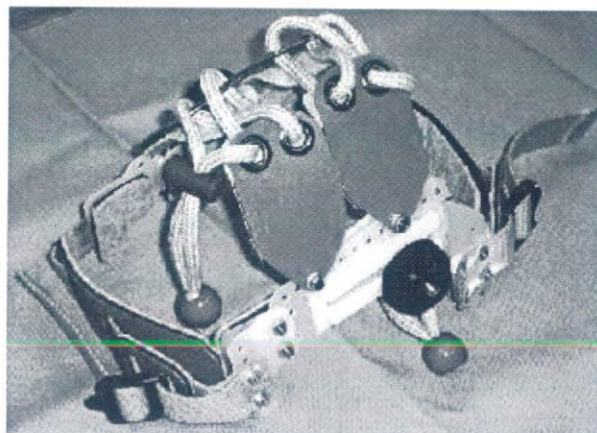


図8 ヘッドバンド型固定具

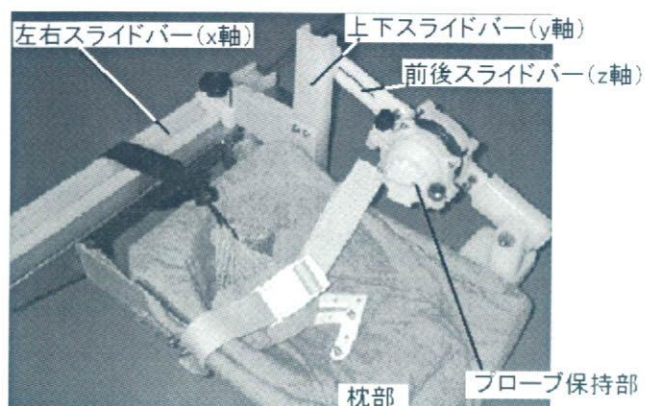


図9 枕型固定具

さらに、モニタリング時には測定の簡便性・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。そこで平成19年度には、プローブの頭部固定具の更なる改良を行った。さらに、従来型の枕型の頭部固定具に加え、6軸自在アーム式のポイントセッター（以下、PS；三鷹光器製）を用いることで、固定時間の短縮を図った。

## C. 研究結果

### C-1. 非磁性体物質の T/D 複合プローブの改良・作製

プローブのインピーダンスカーブを第一次、第二次複合プローブそれぞれ測定した結果

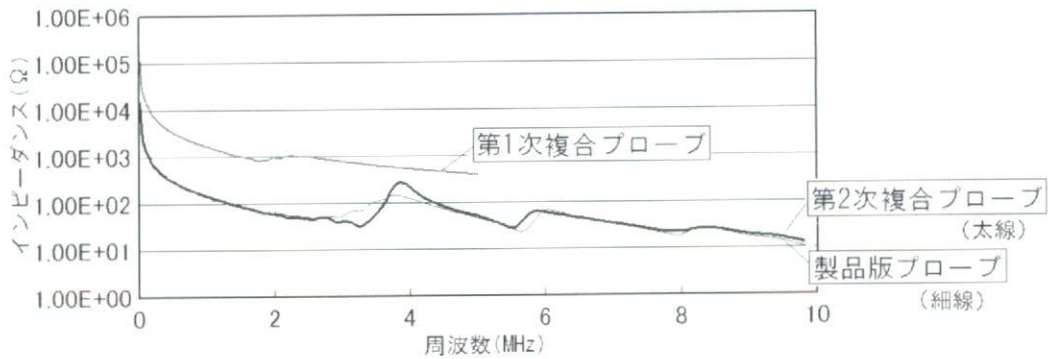


図 10 D 用振動子のインピーダンス特性比較

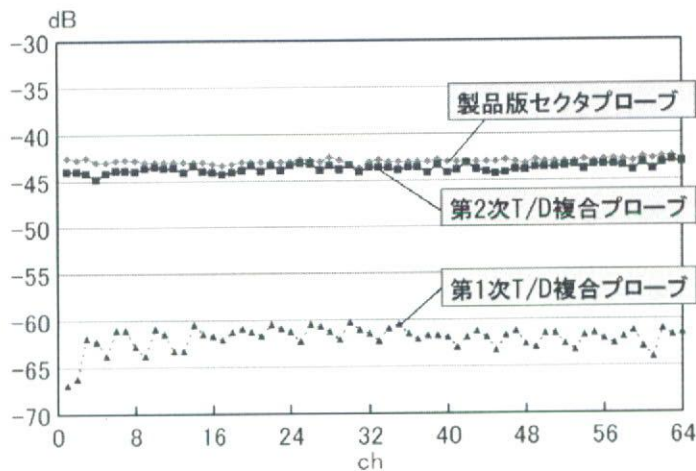


図 11 試作プローブと製品版プローブの各チャンネルでの送受波感度比較

を図 10 に示す。グラフは縦軸のインピーダンスを対数表示している。振動子構造を改良することにより、2 MHz でのインピーダンスが単層の第 1 次複合プローブと比較して 940 Ω から 60 Ω へ低下し、カーブが製品版のセクタプローブと同様の形状となった。

さらに、D ビームの送受波感度を測定し、第一次複合プローブとの測定感度の比較を行った。結果を図 11 に示す。測定された送受波感度は第一次複合プローブでは -63 dB 程度であったが、第二次複合プローブでは -44 dB と 20 dB 向上した。本試作の第二次複合プローブが製品と同程度の送受波感度を持つことが示された。

次に、試作プローブの診断能を健常人の脳内 MCA(中大脳動脈)の血流測定を行った。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。

市販品超音波プローブ(EUP-S50;(株)日立メディコ製)と第二次複合プローブを、ゲインを一定にして比較した結果を図 12(a), (b) に示す。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 2.0 MHz とし、ゲイン設定などを同一条件として計測を行った。

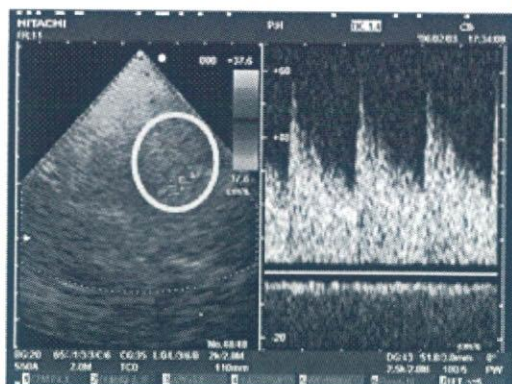
第二次試作プローブではシールド処理を行っていないため B 画面中央に電気的なノイズが走っているが、それ以外の部分では両者のプローブを比較してドプラ感度、カラー感度共にほとんど差がない画像が得られている。また、ドプラ波形も両者で観測されている(ドプラ波形上のノイズも電気ノイズの影響)。

この結果から、本開発による第二次複合プローブが製品版のプローブと同等の画像診断能を有すると言える。

第三次複合プローブの試作にあたり、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 13 に今回試作した第三次複合プローブ、図 14 に最新の市販 EUP-S50A プローブ、図 15 に1世代前の市販 EUP-S50 における超音波診断画像を示す。

第三次複合プローブは、前年度までに開発した第二次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。

市販品EUP-S50プローブ

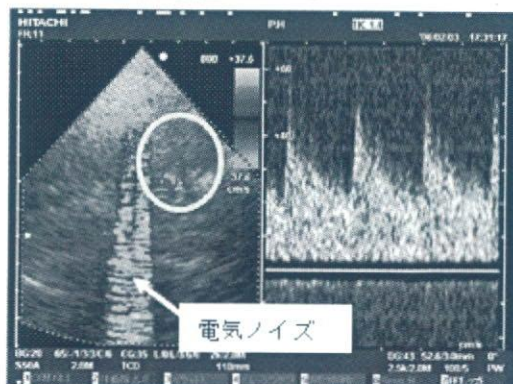


拡大図



(a) 製品プローブ診断画像

第二次試作複合プローブ



拡大図



(b) 第2次T/D複合型プローブ診断画像

図 12 T/D 複合プローブと製品プローブとの画像診断能比較