

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

Real-time Virtual Sonography の経頭蓋超音波治療への適応に関する研究

分担研究者 佐々木 明 (株)日立メディコマーケティング製品戦略統括本部
副本部長

研究要旨:

経頭蓋超音波血栓溶解療法の実現において、超音波の透過率が低く、頭蓋内診断の困難な患者に対しても患部(梗塞部位)に正確に治療用ビームを照射する必要がある。予め取得したCTやMRIなどのボリュームデータ上で確認した梗塞部位を超音波画像と重ね合わせて表示させるシステムである Real-time Virtual Sonography(RVS)システムの経頭蓋超音波治療への適応へ向けた研究を行っている。体動にも追従可能な RVS システムである Brain Virtual Sonography システムを開発し、位置精度の確認を行った。

A. 研究目的

脳血栓溶解剤 tissue Plasminogen Activator による脳梗塞治療時に超音波を梗塞部位に照射すると溶解効果が増強されることが知られている。我々は超音波の周波数として、安全性と効果の高いと考えられる500 kHzを使用する治療システムを開発している。梗塞部位に確実に治療用超音波の照射を行うことが重要であるが、特に高齢者では頭蓋内診断が難しい事例が多く、確実に治療用超音波を照射させることが困難である。

通常、脳梗塞発症後、病院に搬送され脳梗塞の疑いがあるとCTやMRIによる頭蓋内撮影により診断が下される。そこで、Real-time Virtual Sonography(以下、RVS)を利用することで頭蓋内の超音波診断画像(US画像)の取得が困難な患者に対しても超音波治療の行えるシステムについて検討を行った。RVSシステムとは、診断時に得られるCT(およびMRI)撮影から得られるボリュームデータをリファレンスとして超音波撮像を行う機能である。リファレンス画像となる

CTなどの画像は体軸に直交した断面である。また、超音波画像はプローブの位置に応じた任意の断面であるため、リファレンス画像と実際に目にしている超音波診断画像は断面が異なっている(図1)。そのため、両者の情報の対応関係を把握する事は術者にとって負担である。そこで、この対応関係の把握を容易にするべく、診断で得られるCTなどのボリュームデータ上に、超音波プローブ位置を演算してエコーの断面をリアルタイムで表示することとした。このような術者や患者に負担の少ない治療を行うための超音波診断補助システムであるRVS画像の例を図2に示す。図中左側の超音波診断画像と同一断面のリファレンス画像(図中右側)が得られる。

しかし、RVSシステムでは、位置センサがプローブに付随しているため治療中に患者が移動すると超音波画像とボリュームデータの位置整合演算に大きな誤差が生じる。本研究では適応部位が頭部であり、患者の無意識な移動が予想されるため、位置センサ

を超音波プローブと体表上との2点に設置し、移動による誤差なく、ボリュームデータが追従するシステム(Brain Virtual Sonography)とした。頭部に設置した位置センサを基準点とし、超音波プローブの位置センサとの相対位置を監視することにより、移動によるボリュームデータと超音波画像との誤差を相殺するシステムである。

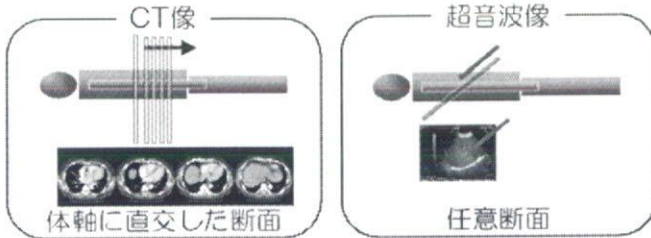


図1 RVSシステム説明

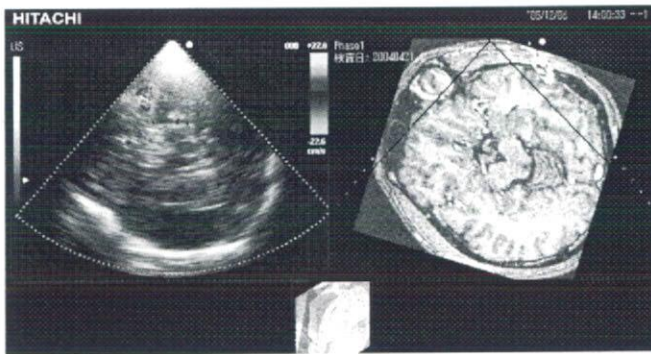


図2 RVS画像例

B. 研究方法

位置センサ

本研究では磁気式位置測定システムとして図3に示すような磁気式の位置センサ(miniBIRD™ model500; ASCENSION製)を用いた。磁場発生器(①:100 mm×100 mm×100 mm)で磁場を発生し、位置センサ(③:5 mm×10 mm×10 mm)にて磁場の受信を行う。メインユニット②で、磁場発生器①と位置センサ③の位置関係の計算を行うことにより、磁場発生器①を中心とした座標系内での、位置センサ③の位置x、y、z軸及び、角度 α 、 β 、 γ の6自由度で把握可能となる。位置センサ③を経頭蓋用超音波プローブ(日立メディコ製:EUP-S50Aプローブ)に取り付け、プローブ用位置センサとする。本研究で

はプローブへの取り付けに専用の位置センサ固定具を開発した。図4にS50A用位置センサ固定具の外観を、図5にその分解図を示す。

また、BVSシステム時には、メインユニット②と、位置センサ③をもう1セットずつ使い、患者の頭部に装着して頭部の動きを感知するために用いた。頭部に装着する位置センサを頭部用位置センサとした。

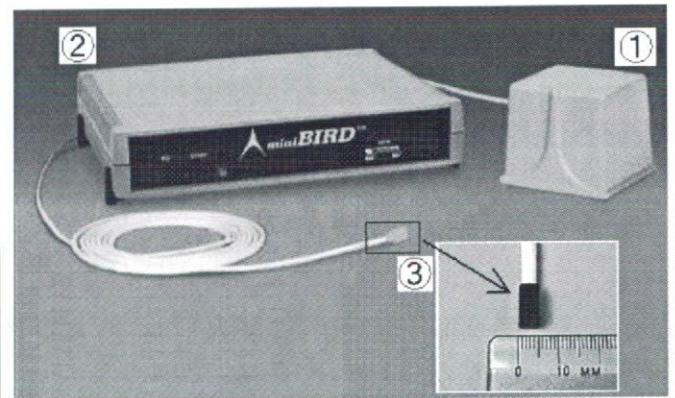


図3 磁気式位置測定システム

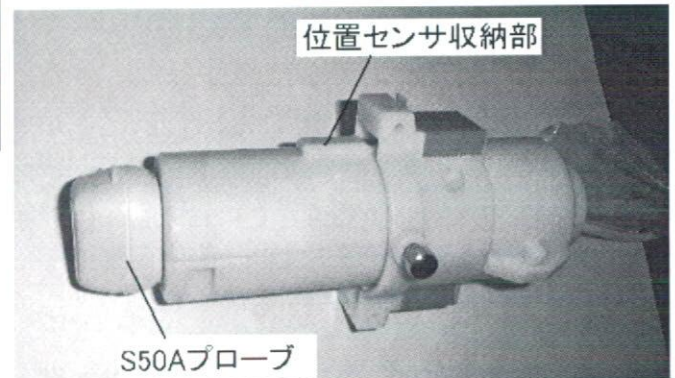


図4 S50Aプローブ用位置センサ固定具

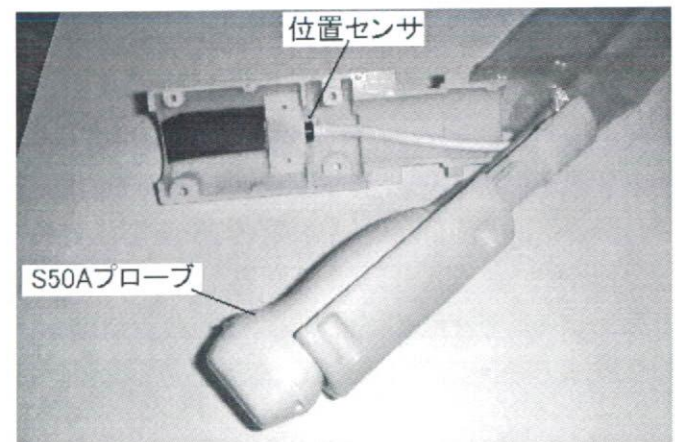


図5 S50Aプローブ用位置センサ固定具分解図

RVS システムにおいては、プローブ用位置センサの位置とプローブ表面の位置が離れているため、そのままでは図 2 に示したようには超音波診断画像とリファレンス画像が一致しない。そこで、プローブ表面位置とリファレンス画像位置を対応すべくキャリブレーションを行った。

さらに、BVS システムでは、頭部の位置座標とプローブの位置座標を磁場発生器の位置座標上に反映させる必要がある。このため、頭部の座標のキャリブレーションを行う必要がある。頭部用位置センサを、CT (MRI) 画像上で確認可能な代表的な 3 点 (両眼・耳空内など) を利用して随時キャリブレーションを行うこととした。

位置精度確認

RVS システム(1センサ)の精度:磁場発生器を固定し、位置センサを1つ用いて軸方向に 200 mm 移動及び、軸を中心に 90° 回転させたときの磁気的な位置の移動量を測定し、誤差を計算した(図 6)。

BVS システム(2センサ)の精度:磁場発生器を固定し、プローブ用位置センサ、頭部用位置センサをそれぞれ移動させた際の磁気的な位置の移動量を測定し、両者間の誤差を測定した(図 7)。

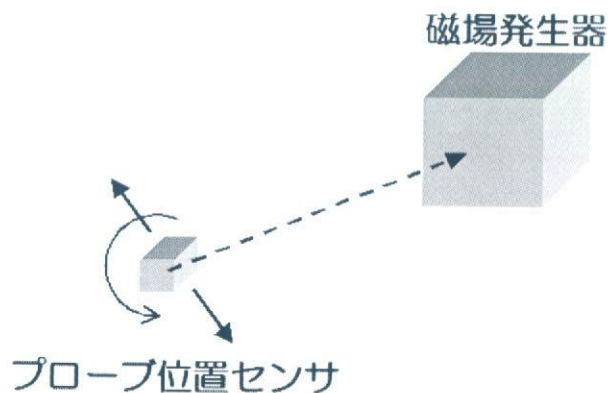


図 6 1センサによる位置精度測定実験

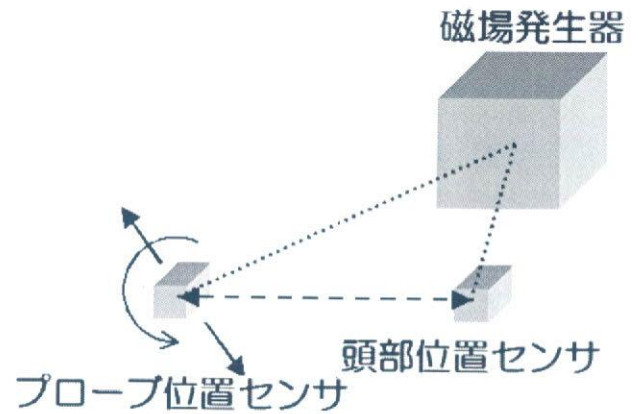


図 7 2センサによる位置精度測定実験

C. 研究結果

1センサでは、センサの移動による磁気的な位置の誤差は 0.5 mm 未満(標準偏差 SD=0.29 mm)を確認した。また、センサを 90° 回転させた際の誤差は 0.5° 未満 (SD=0.25°)であった。

2センサでは、センサの移動による磁気的な位置の誤差は 11 mm 未満(標準偏差 SD=1.7 mm)を確認した。また、センサを 90° 回転させた際の誤差は 0.93° 未満 (SD=0.58°)となった。結果を表 1 に示す。

表 1 位置精度試験結果

	位置センサ1つ利用		位置センサ2つ利用	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差
直線移動 (センサを200mm移動)	199.3 mm	0.1 mm	211 mm	1.7 mm
角度回転 (センサを90° 回転)	89.6°	0.25°	0.93°	0.58°

D. 考察

RVS システムでは、位置センサはプローブに付属しているため、プローブの動きに追従し、リファレンス像(CT)と超音波画像とのマッチングは行えるが、ひとたび頭部が動いてしまうなどの体動があると、超音波画像とリファレンス画像との位置関係に大きな誤差を生じてしまう。この点を改良する必要があり、

BVS システムを開発した。

BVS システムではセンサを最低2つ用いる。センサを増やすことで誤差が大きくなる結果となった。センサを複数用いる事で誤差が累積したものと思われる。市販のセンサを用いているため、センサ自身の誤差はこれ以上良くなる事はないと思われるが、使用する複数のセンサ間での誤差はアプリケーションの改良により減少することが見込まれる。

今後、リファレンスと超音波の両画像の初期段階での高精度な位置設定が必要となる。これについては今後検討する予定である。

E. 結論

位置精度の検証を行い、治療に適応するには十分な精度を持っていることが確認された。

2 つの位置センサの移動量の比較を行った結果、1センサよりも誤差は大きくなったが、脳血栓溶解療法に治療用超音波を適応可能であることが示唆された。

超音波による経頭蓋的な診断が下せない脳梗塞患者に超音波治療を行うには、CT データを正確に読み、データ上の梗塞部位と実際の梗塞部位との位置合わせを行う。さらに、梗塞部位に正確に治療用ビームが到達するように超音波プローブをセットする必要がある。今回、BVS システムの位置精度の測定を、位置センサの実際の移動量と、磁場座標上の移動量との比較から誤差を算出した。また、2 つの位置センサを用いて測定することで、体動による動きを考慮に入れた測定誤差を算出した。このことにより、実際にプローブを患者頭部に当てながら仮想空間上で梗塞部位を確認し、患部に正確に治療用ビームを照射することが可能となる。

RVS システムは経頭蓋超音波治療へ適応することで、術者及び、患者の負担を軽減することが期待される。

また、US と CT の両画像の初期段階での高精度な位置設定が必要となる。これについては今後さらに検討を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

荻原他;「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 発表予定(2006/4/21:盛岡)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

磁気式位置センサを2つ用いて体動でも使用可能な Dual-RVS 技術に関する特許1件取得予定

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

5. 臨床成績の現状

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)
分担 総合研究報告書

経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の臨床適用

分担研究者 井上 聖啓 東京慈恵会医科大学 神経内科 教授
研究協力者 三村 秀毅 東京慈恵会医科大学 ME 研究室
荒井 あゆみ 東京慈恵会医科大学 ME 研究室

研究要旨:

我々は経頭蓋超音波脳血栓溶解装置(transcranial targeting low frequency ultrasonic thrombolysis: TCT-LoFUT)を開発し、臨床適用に向けて準備をしているところである。TCT-LoFUT システムを臨床適用する為に、既に診断用装置として承認されている TC-CFI 部分のみを用いて血栓による血管閉塞部位を正確に確認できることが重要であり、急性期虚血性脳卒中患者の脳血流動態をどう捕捉し得るのかを評価する必要がある。すなわち、TCT-LoFUT システムの診断・監視能力を本研究でまず評価し、安全に治療システムを導入する上での臨床的問題点を抽出し、解決することが本研究の目的である。

まず、3 年間に渡り経頭蓋カラードプラ断層法(TC-CFI)にて頭蓋内血管の検出状態を検証した。対象は、227 例の神経内科に入院した患者(男性 163 例, 女性 64 例; 脳梗塞 218 例, 脳出血 3 例, その他 6 例)である。両側 MCA が描出可能な割合は、3 年間を通じてほぼ 50~60%で推移した。検出状態を解析すると、両側中大脳動脈(MCA)の M1, M2 及び後大脳動脈(PCA)が全て検出可能であったのが 50.2%, いずれかの血管が検出可能であったのが 30.4%, 全て検出不能であったのが 19.4%で、検出不能例は加齢と共に増加し、特に高齢女性でその傾向は顕著であった。検出不良の原因としては、プローブを当てる部位の側頭骨の厚さ、年齢・性差、血流速度の低下などが考えられている。この中で、MRA を施行した 71 例において、TC-CFI の所見と MRA の所見を解析し、その一致度は 90.7% (感度 86.7%, 特異度 91.6%)であった。この為、TC-CFI は MRA と同等の診断能力を有するが、脳梗塞の治療の対象となる可能性の高い高齢者では、TC-CFI にて治療用超音波を照射する閉塞血管部位を特定できず、結果的にこのシステムによる治療を受けることは難しいと言わざるを得ず、臨床適用においては、この高齢女性の検出率の低さを解決する必要がある事が明らかとなった。

その解決として、腹部で実用化されている RVS(Real-time Virtual Sonography)を頭部に応用した、超音波断面と同一の CT/MRI 像をプローブの動きに応じてリアルタイムに表示することが可能な、Brain Virtual Sonography(BVS)技術を開発した。このシステムを臨床適用する為に、BVS の精度を健常ボランティアにより検証した。BVS は、超音波像と MRI 像を一致させるために、3 つの基準点を設定し、その基準点とプローブを合わせて位置を記憶させることで、初期位置合わせを行うが、眼や外耳などの構造物を基準点にした場合、両画像間の誤差が非常に大きかった。この為、精度を向上させるために、独自に開発したアタッチメ

ントと位置マーカを用いて初期位置合わせを行い、超音波像と MRI 像の誤差を解析した。このアタッチメントとマーカの使用により、誤差の程度は有意に減少した。また、マーカ間の距離を長くとした方が、有意に誤差が減少した。最も誤差が少なかったのは 1.0mm で、MRI 像をガイドに sonogram の記録が可能であった。しかし、測定毎に誤差にばらつきがあり、より安定した正確な位置情報を捉えるために、フラットタイプの磁場発生装置を使用することとなった。

更に、このシステムによる治療を行っている間の超音波プローブと頭部を固定する頭部固定具の開発・改良を行った。平成 17~18 年度はボランティアでの検証を行った。TC-CFI のプローブは TCD と比較しやや重く大きいため、従来のヘッドバンド型ではなく、枕型の固定具を開発した。側頭骨ウインドウが探しやすく、簡便に素早く固定可能で、かつ固定性も長時間維持可能となることを目標に何度か改良を加えた。主には、プローブ保持部分の小型化、固定動作の簡素化を行った。これらの改良にて制作した頭部固定具を用いて、平成 19 年度には、10 例の脳梗塞患者における微小栓子シグナルの検出、7 例の脳梗塞患者における右左シャントの検索に、この固定具を使用した。全 17 例の内、3 例で固定に 5 分以上の時間を要し、体動などで再固定が必要であったが、14 例は概ね固定は良好で、固定がずれても微調整程度で改善した。更に、三鷹光器社製のポイントセッターをプローブ保持として、4 名のボランティアにて使用したが、多関節型になっている為、プローブの動きの自由度が高く、ワンタッチで固定可能で、操作性が向上した。

この様に、3 年間の成果として、TCT-LoFUT システムを臨床適用する為の問題点を明らかとし、BVS の精度、頭部固定具に改良を加え、システムを臨床適用可能な状態とすることができた。

A. 研究目的

脳血管障害は本邦死因の第三位であり、そのうち脳梗塞は約 6~7 割を占める。その障害は麻痺、言語障害、意識障害など、社会生活を営む上で非常に重篤な機能障害を招くことが問題となっている。こういった後遺症をできるだけ減少させるためには、早期発見、早期治療が重要であり、欧米では血栓溶解剤の投与がまず第一選択の治療となる。

2005 年 10 月に本邦でも血栓溶解剤(t-PA: tissue-plasminogen Activator: Alteplase)が承認され、2 年以上経った現在わが国でも多くの患者に使用され、超急性期血栓溶解療法も特別な治療ではなくなりつつある。

海外では、この超急性期の血栓溶解療法に超音波を併用することにより、その効果を

増強させ、完全再開通率を上昇させた、という臨床成績が報告されている。

Alexandrov らが 2004 年に New England Journal に報告した研究¹⁾では、126 例の内半分の 63 例は従来どおりの t-PA を静注する方法を、残りの 63 例は t-PA の静注と同時に経頭蓋超音波ドプラ法(transcranial Doppler method: TCD²⁾)でモニタリングをする方法を取り、完全な再開通あるいは劇的に臨床症状が改善した率が、前者は 30%、後者は 49%と TCD を併用した群の方が有意に上昇していた。

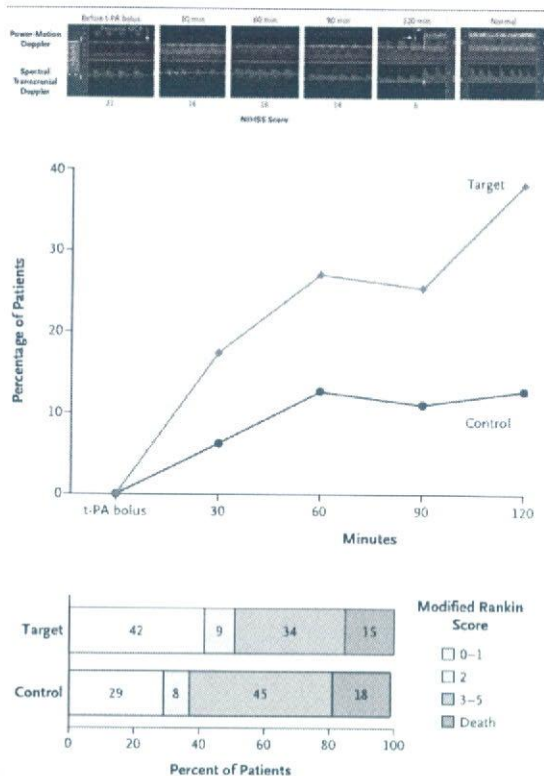


図 1. Alexandrov らの報告

また, Molina らが 2006 年に Stroke に報告した研究³⁾では, 111 例の急性虚血性脳卒中の患者を t-PA と 2MHz の TCD のモニタリングと 3 回(2 分, 20 分, 40 分)の超音波造影剤(Levovist400mg/dl)を併用した群(MB 群: 38 例), t-PA と TCD 併用群(t-PA/US 群: 37 例), t-PA 単独群(t-PA 群: 36 例)に分け, 2 時間後の完全再開通率が MB 群で有意に高く, NIHSS の 4 ポイント以上の改善と 3 ヶ月後の MRS の 0-1 の割合も MB 群で高い傾向にあった, としている. また症候性頭蓋内出血は各群で差はなく, 超音波造影剤が超音波併用血栓溶解を更に促進させ, 出血は助長させないと結論づけている.

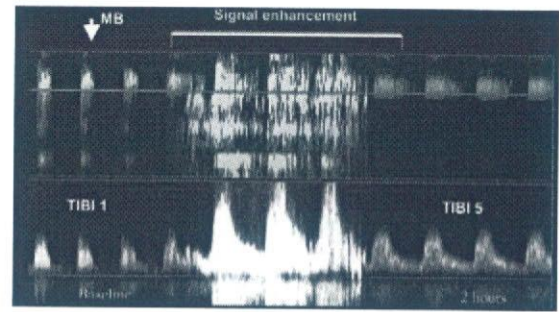


図 2. Molina らの報告

これらの臨床研究では診断用の周波数 2MHz の超音波が使用されていたが, 1MHz 以下の低周波の超音波では診断用超音波より溶解効果が高いと, in vitro や in vivo 動物実験で証明されている. Ishibashi ら⁴⁾は, 500kHz 連続波を用い, ウサギ股動脈塞栓モデルに対し, ヒト頭蓋骨を用いた経頭蓋照射によっても血栓溶解効果が増強することを確認した.

そこで, 我々は経頭蓋カラードプラ断層法(transcranial color flow imaging: TC-CFI)用の 2MHz の超音波と治療用の 500kHz 連続波を同一プローブで切り替えて使用できる経頭蓋超音波脳血栓溶解装置(transcranial targeting low frequency ultrasonic thrombolysis: TCT-LoFUT)を開発した(図 3). この装置は, より血栓溶解効果の高い 500kHz の治療用の超音波照射の後に, 診断用の 2MHz で再開通の状態を監視できるシステムであるが, 日本人の特に高齢女性では 2MHz での中大脳動脈(MCA)検出率が極めて不良と言われており⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾, 治療の対象となると思われる高齢者での臨床適用が困難であると思われた.



図 3.TCT-LoFUT システム

TCT-LoFUT システムを臨床適用するに先立ち、実際の臨床の場面で診断用装置として承認されている TC-CFI 部分のみを用いて血栓による血管閉塞部位を正確に確認できることが重要であり、急性期の脳血流動態をどう捕捉し得るのかを評価する必要がある。特に、高齢者での経頭蓋超音波による血流検出率が低い可能性があり、本治療・診断システムの能力を確認しておく必要がある。また、その問題点の解決として、我々は、腹部で実用化されている RVS (Real-time Virtual Sonography: 超音波で得られた断面図に一致した CT・MRI 断面像が、あらかじめ撮影した 3 次元データから超音波プローブの動きに応じてリアルタイムに切り出される技術) を、頭部に応用した BVS (Brain Virtual Sonography) を開発した。この BVS 技術を併用することで、診断用の超音波にて閉塞血管(血栓部位)が同定できなくとも、MRI のナビゲーション下に治療用の超音波(低周波 500kHz は頭蓋骨透過率は 2MHz に比べかなり高い)を血栓・塞栓部位に正確に照射可能となると考えられる(MRI 誘導下超音波併

用脳血栓溶解療法)。臨床での使用に際し、この BVS による MRI と超音波像が完全に一致している必要があり、その精度が問題となってくる。また、安全に治療用超音波を照射するための固定具も必要となってくる。

すなわち、TCT-LoFUT システムの診断・監視能力のみを本研究でまず評価し、安全に治療システムを導入する上での臨床的問題点を抽出し、解決することが本研究の目的である。

B. 研究方法

B-1. 経頭蓋カラードプラ断層法を用いた頭蓋内血管描出状態の評価

1. 対象

2005 年 10 月 1 日から 2008 年 3 月 24 日までに東京慈恵会医科大学神経内科に入院した脳梗塞患者、及び TC-CFI 検査の同意の得られた脳梗塞以外の患者。

2. 超音波診断装置と測定部位・測定方法

超音波診断装置は日立メディコ社製の EUB-8500 承認番; 21300BZZ00445000) を用い、2Mhz のプローブ (EUP-S50A) を耳介上部の側頭部の骨の薄い部分(temporal bone window)に当て、B モードにて対側の側頭骨、及び中脳の構造が最も良好に描出される場所をプローブの位置、角度を少しずつ動かしながら同定した。そして、その位置でカラードプラモードを有効にして、頭蓋内の血流信号を観察した。経頭蓋超音波にて temporal bone window から前大脳動脈(A1) 起始部、中大脳動脈(middle cerebral artery; MCA)、後大脳動脈(posterior cerebral artery; PCA)、頭蓋内内頸動脈終末部などが描出可能であるが、本研究では、この内 MCA と PCA を標的血管とした。MCA の M1 及び M2、PCA の P1 あるいは P2 にサンプル

ボリュームを合わせ、角度補正が60°以内となるよう調整し、血流速度波形を記録した。正確な血管の走行、種類が同定でき、角度補正が可能であったもののみ「検出可能」とし、単に血流波形のみが記録された場合は「検出不能」とした。「検出不能」の場合、別の医師、あるいは超音波検査技師にても再度「検出不能」であることを確認することとした。明らかな狭窄や閉塞により検出不能な場合は、病的な状態を「検出可能」とした。病的な所見はTIBI分類に従い判断した⁹⁾。検出不良の場合も、超音波造影剤は使用しないこととした。

3. 評価項目

MCAのM1及びM2、PCAの検出の有無を詳細に解析し、両側共にこれら全ての血管が検出可能であった群(A)、全てではないがいずれかの血管が検出可能であった群(B)、いずれも検出不能であった群(C)に分け、年齢別(30歳代以下、40歳代、50歳代、60歳代、70歳代、80歳代、90歳代以上)、男女別にその数を検討した。また、M1、M2とPCAの血管別に、両側検出可能、片側検出可能、両側検出不能に分け、解析した。

また、治療のターゲットとなるMCAの両側M1の検出率(平成19年4月まではM1とM2を合わせた検出率)を、頭蓋内血管の状態を測定し始めた平成17年10月からの推移を検証した。

更に、TC-CFIを施行した発症14日以内の151例の急性虚血性脳梗塞患者の内、両側のMCA(M1とM2)とPCAが良好に描出されたA群75例の内、MRAが施行された71例において、MRAで得られた血管の狭窄や閉塞などの病的所見とTC-CFIの所見とを比較した。

B-2. ボランティアによるBVS位置合わせ精度検証試験

1. BVSについて

腹部で実用化されているRVS(超音波で得られた断面図に一致したCT・MRI断面像が、あらかじめ撮影した3次元データから超音波プローブの動きに応じてリアルタイムに切り出される技術;日立グループ)を、頭部に応用したのがBVSである。腹部の場合と異なり頭部は動きやすく、静止状態を保つことが困難であり、従来1つであった位置センサーを頭部とプローブの2箇所に分けることで、頭部の動きで超音波像とCTやMRIのリファレンス像がずれてしまう問題を解決した。更に、頭蓋内血管という非常に小さな構造を標的としている為、超音波像とCT・MRI画像の位置合わせを3箇所で行うことでより精度を高めた。

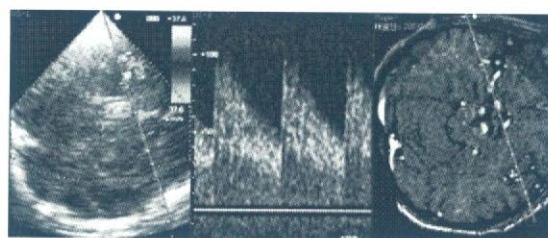


図4. BVS上のUS像(左)とMRA像(右)

2. 対象

健常ボランティア、男性2名、女性3名の計5名。いずれもtemporal windowは良好であった。

3. 超音波とMRI装置

超音波診断装置は日立メディコ社製のEUB-8500、プローブは2MHzの診断用を用い、MRI装置は日立メディコ社製のAPERTO Inspire、0.4TのオープンMRIを使用し、通常のプロトコルでスライス幅1.2mmでMRAngioを撮影した。

4. 位置合わせ方法

右外眼角近傍, 両側前額部, 鼻根部にMRI用位置合わせマーカを全てがMRAの撮像範囲内に収まるように貼り付け(図5), MRIを撮影し, dicom dataをBVSソフトに取り込む。このマーカは, 5×5×5mmの亚克力の立方体に市販のMRI高コントラスト材を詰めて, 我々が独自に昨年度に開発・作製した物である(図6)。右外眼角近傍のマーカ①は, MRA像では図7に示すように, 高信号に描出される。この様にMRIに描出されたマーカや眼・外耳孔などの構造物から, 任意の3点を選択し基準点をBVSソフト上で設定し, 画像データに記憶させる。



図5.マーカ貼付位置

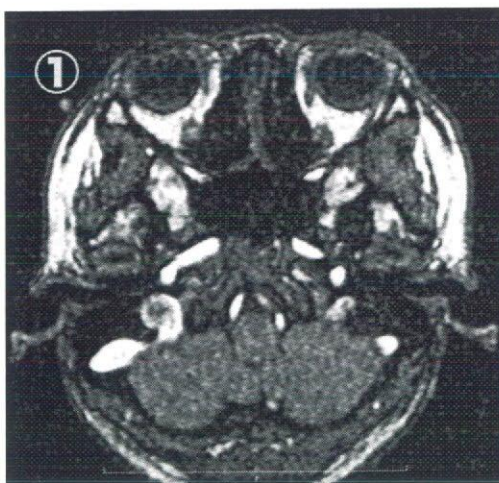


図7.MRI画像上でのマーカ

次に, 実際の基準点にプローブの放射面を合わせ, 実空間の位置情報を位置センサに記憶させる。この際, 正確に基準点とプローブ放射面の中心が合うように, 昨年度に開発した位置合わせアタッチメント(図8)をプローブに装着して行う。このアタッチメントの中心には5mm四方の穴が開いており, MRIマーカにぴったりと合わせられるように設計されている。

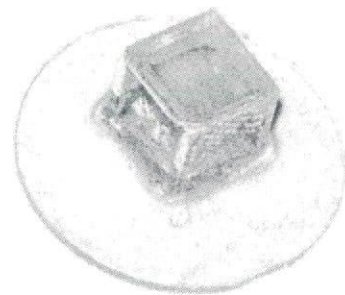


図6.MRI用マーカ

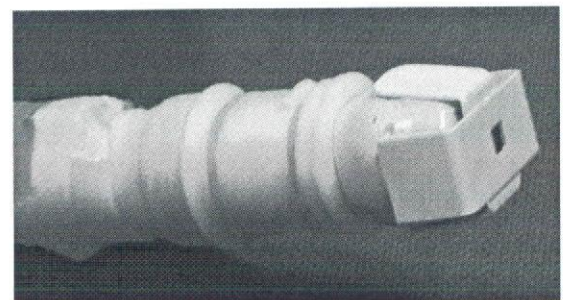


図8.アタッチメントを取り付けたプローブ

基準点の組み合わせは, これらのマーカ, アタッチメントを使用せず, 右眼, 左眼, 右耳の3つの構造物を基準点とし, 目測でプローブ放射面を合わせたa群, マーカ, アタッチメントを使用し, マーカ間の3辺の距離の和が短いb群(5名の平均で約200mm), 距離の和が長いc群(平均約300mm), の3群である。

4. 誤差検証方法

これらの位置合わせの設定後, 右temporal windowに診断用超音波プローブを当てると, 画像上と位置センサに記憶させた位置情報を参照し, プローブの動きに合わせて, BVSソフトが同じ位置であると判断したMRI断面が

超音波画像と同一画面に表示される。この切り出されたMRAのMCAの位置にサンプルボリュームを移動しsonogramが測定可能かを検証した。測定が不可能であれば、測定可能となるまで、手動でX, Y, Z軸方向にそれぞれMRA画像を移動させた。この時の各座標軸方向の移動距離の値を二乗して足して平方根した値を誤差とした。各基準点の組み合わせについて、位置合わせを同一被検者で3回ずつ行った。

B-3. 枕型頭部固定具の改良

1. 固定具の開発の推移

TCT-LoFUT システムを臨床適用に際し、長時間の超音波による脳血流の監視、および治療用の低周波超音波の照射を繰り返す同じ部位に行う為に、超音波プローブ固定具を日立メディコと共同で制した。TC-CFI のプローブは TCD と比較しやや重く大きいため、従来のヘッドバンド型ではなく、枕型の固定具を開発した。

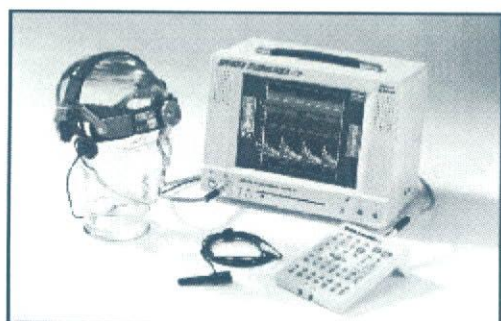


図 9. TCD(右)とヘッドバンド型固定具(左)

2. ボランティアによる検証

被検者を検査用ベッドに仰臥位にし、頭部を枕型固定具に乗せ、超音波プローブで片側の MCA を同定し、その際のプローブを当てる頭部の位置、プローブの向き、角度などを確認。その後、プローブを固定具のホルダーに装着し、先に確認した位置にホルダーを合わせ、プローブが固定された後、カラー断層像で中大脳動脈と後大脳動脈が同時に

描出される断面を同定し、中大脳動脈起始部(M1)にサンプルボリュームを移動して連続で血流速度波形を監視し、a. 装着時、b. 15分後、c. 30分後、d. 45分後、e. 60分後にカラー断層像と血流速度波形を記録した。

評価項目として、1)枕型固定具の装着、操作時における被検者への負担があるかどうか、2)測定開始までの固定具装着時間、各測定ポイントでカラー断層像ではじめに設定した、MCAとPCAが同時に描出される断面が維持されているか、3)血流速度波形の輝度、及び収縮期ピーク血流速度、平均血流速度、拡張末期血流速度に変化がないか、4)60分の監視の後、以下の「予想される患者の動き」により頭部固定性が維持されるか(瞬目、開閉眼、開口、発声などの顔面の筋肉の動き、頭位変換、四肢の屈曲・伸展・外旋などの動き、寝返り)。

上記検証は、固定具の各バージョン毎に施行した(図 10)。

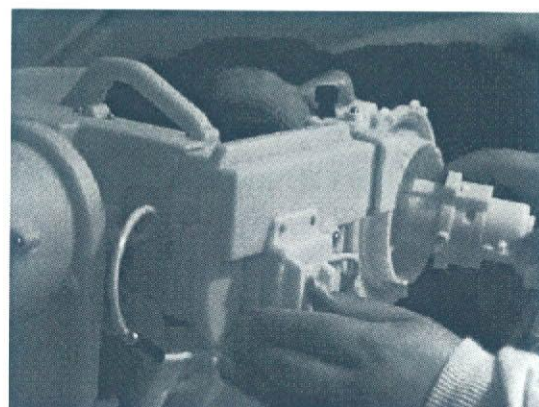


図 10a. 頭部固定具(Ver.17年度)

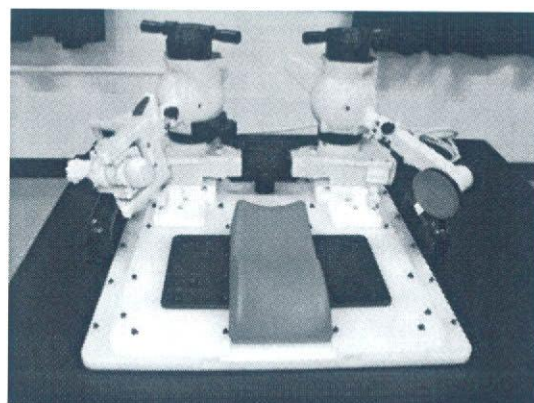


図 10b. 頭部固定具(Ver.18年度)

3. 患者での検証(対象と方法)

10例(男性9例, 女性1例, 平均年齢64.4歳)の脳梗塞患者において, 固定具を使用し30分以上病巣側MCAの血流波形を記録し, HITS/MESの有無を検討した. 奇異性脳塞栓症が疑われる7例(男性7例, 平均年齢55.6歳)においても同様に固定具を用い, 両側又は片側のMCAで約90秒間TC-CFIにてコントラスト法によるHITS/MESの有無を確認した.

上記の使用において, 測定開始までの固定具装着時間, 最初の固定が測定中の手技・患者の動きによっても維持されるか, 装着中の患者への負担, を評価した.

尚, 上記B-2, B-3の研究は, 平成17年度末に当大学内に新設した「脳卒中診断解析治療統合化実験室」にて行い, B-1の画像データ解析においても同実験室内にある「脳卒中診断解析治療統合化システム」及び「補助システム」の高精細画像処理システムを使用して検証した(図11).

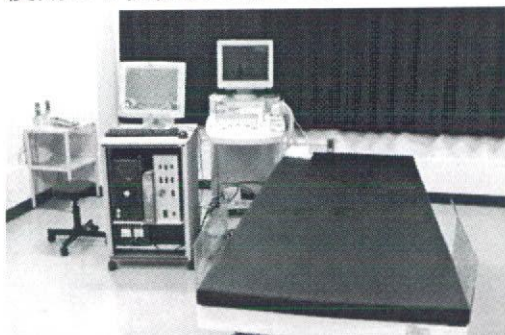


図11a. 脳卒中診断解析治療統合化実験室 (BVSシステムとBVS専用ベッド(特注))



図11b. 診断解析治療統合化システムの高精細画像処理システム

(倫理面への配慮)

上記研究B-1, B-3はいずれも本学の倫理委員会にて承認されており, 患者及び被検者へのインフォームドコンセントを徹底し, 同意を得られたものについて行うこととした.

C. 研究結果

C-1. 結果1

対象症例は, 227例(男性163例, 女性64例, 平均年齢67.0歳)で, 疾患は, 脳梗塞218例, 脳出血3例, その他6例であった. M1, M2, PCAの検出状態で分類したA群は50.2%(114/227例; 男性104例, 女性10例), B群は30.4%(69/227例; 男性47例, 女性22例), C群は19.4%(44/227例; 男性12例, 女性31例)であった. 昨年度までの結果と同様に, 検出不能例は加齢と共に増加し, 特に高齢女性でその傾向は顕著であった. 更に年代別, 男女別に分けた解析では, 男女共に年齢の上昇と共にC群の数は増えるが, 男性ではその傾向はあまり強くなく, 一方女性では50歳代以降加齢と共にC群の数は増え, 逆に80歳代以上ではA群は0であった(図12).

また, 血管別の検出状態は, 両側共に描出可能なのは, PCA>M2>M1の順であり, 血管の一部しか検出されなかったB群では, 比較的PCAは良好に描出される例が多い傾向であった(図13).

MCAの検出率の推移を図14に示した. 平成19年4月までは, M1とM2いずれかが検出されれば, MCAが検出されたと判定しているため, 以降のM1のみの検出率よりやや高い傾向があるが, 検査を開始した当初はやや検出率が悪く, 検者の技術, 装置の操作方法などの問題が考えられたが, その後, 多少対象となる患者の背景(性別や年齢など)により, 検出率が変動はするが, 両側M1の検出率は概ね55%前後で安定して

いた。

MRAとの所見の比較を行った71例において、TC-CFIにて得られた所見とMRAの所見が一致していたのは90.1% (64/71例; TC-CFI・MRA共に異常なし51例, TC-CFI・MRA共にMCAやPCAに狭窄や閉塞所見あり13例)であった(図15上段)。TC-CFIとMRAの一致した1症例を図15下段に示した。

両者の所見が異なった7例の内、TC-CFIで得られた異常所見がMRAでは認められなかったのが5例、逆にMRAで得られた異常所見がTC-CFIでは認められなかったのが2例であった(感度86.7%, 特異度91.1%)(図15上段)。

	MRA(+)	MRA(-)	TC-CFI accuracy compared with MRA (n=71) in group A
TC-CFI(+)	13	5	
TC-CFI(-)	2	51	

One case showing the same findings between TC-CFI and MRA.

Left side, TC-CFI image showing stenotic pattern(TIBI 4)
 Right side, MRA image. The arrow shows stenosis site of PCA(P2)

図15. MRAとの一致度(上段)・MRAとTC-CFIの診断が一致した例(下段)

C-2. 結果 2

図16にBVS上でMRA像と超音波像がほぼ一致した例を示す。黄色いマークの部位はBVSソフト上で同一と感知されている部位であるが、この部位でsonogramが記録可能であった。基準点の組み合わせは、マーカ間の距離が長い①③④であった。

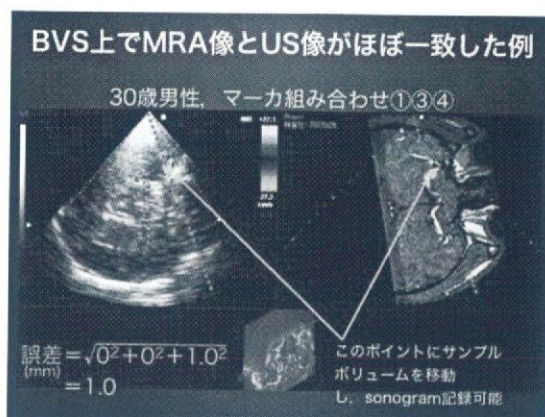


図16.MRAと超音波像が一致した例

一方、図17は超音波像とMRA像が一致しなかった例である。マーカは使用しなかった例で、誤差は27.1mmであった。検査毎にばらつきがあり、この図の様に手でMRA像を移動させる必要がある事も多かった。

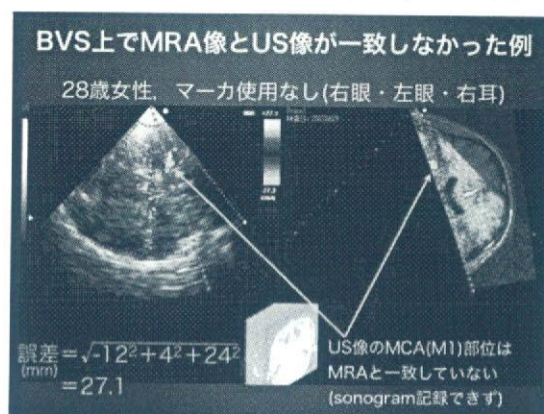


図17.MRAと超音波像が一致しなかった例

全被検者の誤差値を、基準点のa, b, cの3群に分けて平均値を比較した。マーカを使用しないa群とマーカ間の距離が短いb群と比べ、マーカ間の距離が長いc群が有意に誤差が減少した。しかし、誤差10.2mmは临床上、十分な精度とは言えなかった(図18)。

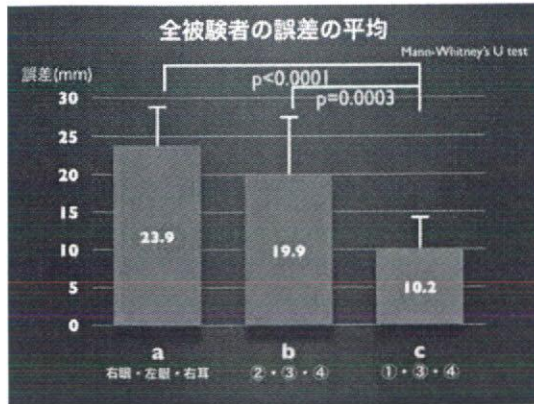


図 18.全被験者の誤差の平均

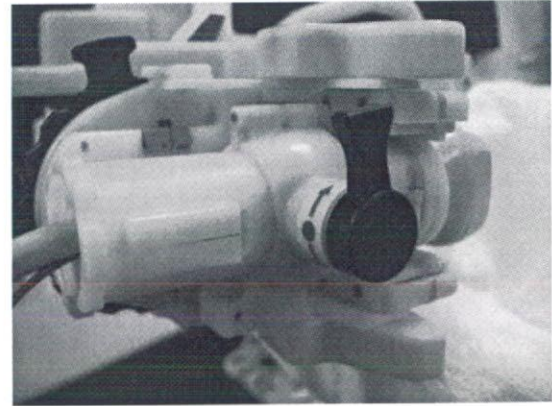


図 19. Ver.18 年度の小型化したプローブ保持部分

C-3. 結果 3.

Ver.17 年度の固定具はプローブの最終固定部分が大きく(図 10a), 側頭骨ウインドウを探しにくい欠点があり, temporal bone window が広く, 血管描出が容易な場合は良いが, やや window が不良となると, プローブと頭部接着部が隠れて見えづらい為に, 固定するまでに 8 分~50 分以上かかる場合もあった。

この為, プローブ保持部分の小型化, 固定動作の簡素化を中心に改良した Ver.18 年度の固定具では, 小型化により装着時間が大幅に短縮された(8~50 分→10 分以内)。しかし, 概ね 60 分間持続して血流波形は捉えられるものの, マニュアルでプローブを使用した際に比べ, 頭部への圧迫が弱かった。この為, 途中でプローブ保持部分の操作性, 固定性の強化を行った。が, 時間経過と共に描出が不良となることは改善されたが, プローブの前後方向の調整がまだ弱く, 全体的に手動に比べ描出がやや不良であった(固定具に装着したプローブを手で少し押すと血管描出が更に改善した)。

患者 17 例での使用の結果は, 3 例で固定に 5 分以上の時間を要し, 体動などで再固定が必要であったが, 14 例は概ね固定は良好で, 検査中の会話や咳嗽, Valsalva の手技などで固定がずれても微調整程度で改善した。ボランティアでの検証で判明していた事ではあるが, 臨床使用においてもプローブの前後方向の調整がまだ弱く, 全体的に手動に比べ描出がやや不良であった(固定具に装着したプローブを手で少し押すと血管描出が更に改善した)。

患者からの苦痛や不快感などの訴えは特になかった。

D. 考察

日本人における TCD による中大脳動脈の検出率は過去の報告では 60~80%⁵⁾⁶⁾⁷⁾, 欧米人に比べ低い⁸⁾。本研究の対象と必ずしも年齢や女性の比率などが同一ではないが, 年齢と共に特に女性での検出率が低下することを含め, 概ね既報の報告と一致した頭蓋内血管検出率であると言える。このように脳血栓溶解療法の対象になると思われる高齢女性の検出率の低さは臨床的に問題であり, その解決法として, BVS の併用が重要となってくる。

頭蓋内血管の検出が困難な要因として, (a)測定部の骨の厚さ: 超音波は骨にて減衰

してしまうため、測定部の骨の厚さが厚ければ検出は困難となる。(b)年齢・性別:加齢と共に側頭骨厚は厚くなり、またその傾向は女性の方が強い¹⁰⁾。

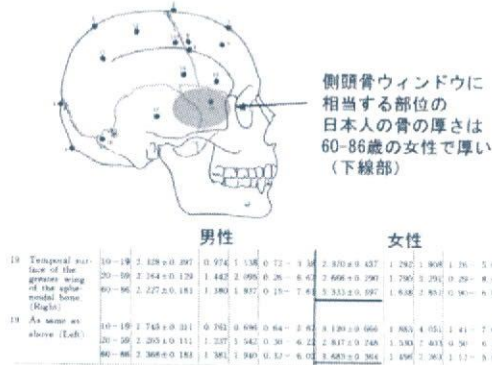


図20. 日本人の骨の厚さ

(c)人種による差:白人男性≦日本人男性≦白人女性≦黒人男性≦日本人女性≦黒人女性の順に徐々に側頭骨厚が厚くなる⁶⁾⁸⁾。(d)流速の低下:血流速度が遅い場合、ドプラ信号は低い周波数となり、低周波数成分の処理が不良のため検出しにくくなる¹¹⁾。などの要因が考えられている。(a)(b)(c)はいずれも側頭骨の厚さが要因であり、CTのbone windowで側頭骨の鱗状骨の厚さが5mm以上の場合¹²⁾、また側頭骨の厚さが2.7mm以上でかつ性状が不均一である場合¹³⁾、TCDでの血管検出率が悪いという報告などからも、側頭骨の厚さが検出率に最も関係していると言える。

本研究においても、C群の大部分でBモード像で対側の側頭骨や中脳の構造などがほとんど見えず(図21a)、側頭骨の厚さが検出率の低い要因として最も考えられる。しかし、temporal windowが良好な例(図21c)に近い程度でBモードで頭蓋内の構造が確認できるが血流信号が検出しにくい例(図21b)もあり、このような症例では流速の低下などの側頭骨の厚さ以外の要因が考えられた。また、B群の中で、片側のM2のみが検出不能な例や、片側のPCAのみが検出可能な例もあり、

temporal windowが比較的良好でも一部検出不能であったり、また非常に狭いwindowで一部の血管のみが検出可能であったりすることから、windowに対する血管の走行なども検出率に関係する可能性が考えられた。

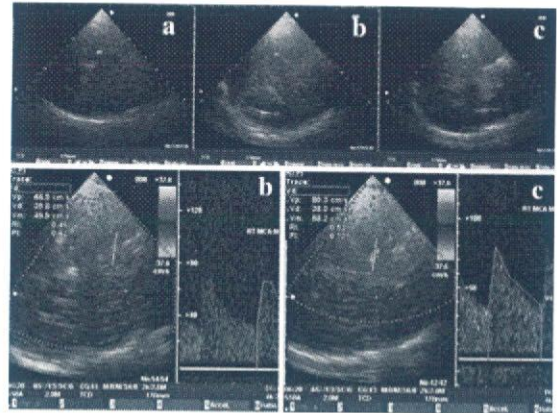


図21. Bモードでのtemporal windowの違い

TCDやTC-CFIとDSA, MRA, CTAngioなどの所見を比較した過去の報告では、両者は良く相関しており、経頭蓋超音波は脳卒中の無侵襲検査として有効であると結論づけられている¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。本研究においても、TC-CFIとMRAの所見の正確度は90.7%、感度86.7%、特異度91.6%と良好な結果であった。Babikianら¹⁴⁾は、42例の患者のTCDとDSAを比較し、MCAとACAの狭窄とMCA閉塞病変の特異度は98%、Alexandrovら¹⁵⁾は84例の脳梗塞患者のDSA, MRA, CTAとTCD所見を比較し、正確度88%、感度87.5%、特異度88.6%と報告している。更に、Demchukら¹⁶⁾は、190例の患者のTCDとMRAあるいはDSAを比較し、正確度91.6%、感度83%、特異度94.4%、Felbergら¹⁷⁾は、136例の患者のTCDとDSA, MRA, CTAを比較し、感度93.9%、特異度91.2%と報告しており、いずれも高い相関を示している。これらの報告ではtemporal windowが不良な例は概ね5~15%程度と本報告より少なく、またターゲットとしている血管も頭蓋内内頸動脈や脳底動脈、椎骨動脈終末部など

のposterior circulationも含まれているものもあるが、日本人においてもtemporal windowが良好な例では、既報のデータとほぼ同程度の正確度であると言え、TCDあるいはTC-CFIはMRAなどの血管造影検査などと同様に頭蓋内の血管の状態を把握するのに有効であると考えられた。

一方、両者の所見が異なった7例で、TC-CFIで得られた異常所見がMRAでは認められなかった5例(図15上段)は、いずれもMCAあるいはPCAの狭窄をover diagnosisしていた。この要因としては、血管の走行に対して角度補正が正確に行えず血流速度が高くなってしまい狭窄と判断した可能性が考えられた。逆にMRAで得られた異常所見がTC-CFIでは認められなかった2例(図15上段)は、M2の軽度狭窄、PCAの狭窄をTC-CFIで捉えることができなかったものである。これらはMRAで比較的末梢部位に病変がありflow patternに影響が出ず、診断に至らなかった可能性が考えられた。前者は技術的な要因と考えられる為、検者の技術の習得や経験で解決可能と考えられ、主幹動脈の末梢の軽度の病変でなければ、TC-CFIは頭蓋内血管の異常所見をMRIと同等に診断可能であり、またベッドサイドで簡便に繰り返し無侵襲に検査できるという点がMRAより優れていると思われた。

血管別での検討では、M1やM2よりもPCAの方が検出率が良かった。日本人においては、側頭骨windowがやや後ろ(耳介)寄りである事が推察される。rt-PAの適応となるのはM1～M2の閉塞例が多く、仮にまったく血管が描出されないC群のみならず、B群のような一部分しか血管が描出されない症例においても、BVSは有用であると言える。

BVSの精度については、マーカの位置は3カ所の距離ができるだけ離れている方が最も誤差は少なかったが、まだ臨床適用に十分な精度とは言えなかった。この原因とし

ては、1. マーカ貼付位置が顔の表情などでずれやすい、2. マーカの大きさや形の問題(BVSソフト上でのマーカの中心部を選択できていない可能性)、3. センサの位置情報を感知する磁場発生装置が周囲からの磁場の影響を受けてしまう可能性、などが考えられた。3については、今まで使用してきた立方体の磁場発生装置ではなく、より周囲からの磁場の影響を受けにくい、フラットパネルタイプのものを使用することとした(図22)。日立メディコでのファントムによる精度試験の後、本年度行ったボランティアでの初期位置合わせ試験と同様の方法で、更に精度が向上するかどうかを検証する予定である。

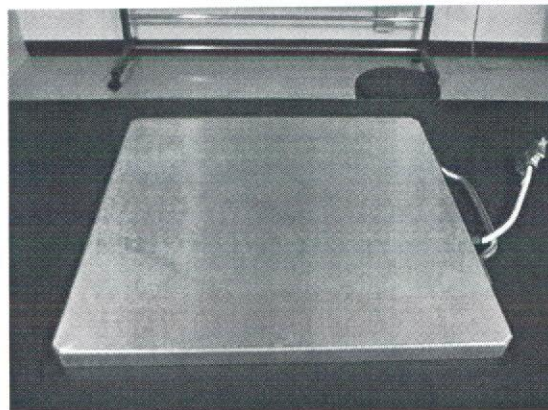


図22.フラットパネルタイプの磁場発生装置

TCDで用いられているヘッドバンド型のプローブ固定具は、取り付けも簡便で、患者が頭部を左右前後に動かしても、ある程度保持可能である。しかし、TC-CFIのプローブはその大きさと重量の為、プローブ自体も保持でき、かつ側頭部への密着度も高い機構が求められる。更に、実際の治療の現場では、超音波の操作以外に、神経所見の診察、その他バイタルサインの測定など、種々の作業が並行して行われる為、できるだけ小型化が望まれる。そこでVer.17年度で採用していた、アームを左右に回転できる機構をなくすことにより小型化し、安定感も増す必要があると考えられた。また、Ver.18年度では全て手動よりも頭部への圧迫が弱い為、プロ

ープをもう少し強く押し当てられるようにプローブの前後の移動距離を増やし、また、移動スピードも上げるよう今後改良し、また実際の患者の中には意識障害があり、何度も治療中に動いてしまう可能性がある。この為、体動に対応するため、固定具自体をスライド式に動かせるようにしたり、BVSの併用を考慮に入れた磁場発生器を置くスペースの作成も行った。この様に改良した固定具をボランティアで検証し、実際の臨床現場で使用した。しかし、臨床使用で最も問題となったのは、手動よりも頭部への圧迫が弱い為、プローブをもう少し強く押し当てられるような改良が必要なことであった。また、先述のように比較的windowが後方にある例が多く、その様な場合にはプローブの向きが側頭骨に対してかなり斜めに固定する必要があり、時間を要する原因であった。この為、よりプローブを自由に操作可能で、かつ固定が強い器具として、三鷹光器社製のポイントセッター(図23)をプローブ保持として、4名のボランティアにて使用した。このポイントセッターは、従来は脳外科手術の脳ペラや内視鏡の保持などに使用されるために開発されたものである。多関節型になっている為、プローブの動きの自由度が高く、ワンタッチで固定可能で、空気圧でその固定を瞬時に解除することが出来、操作性が向上した。実際に、スクリーニングで血管の同定が済んでいれば、プローブを固定し、頭蓋内の血管を描出するまでに、数十秒しかかからず、しかも頭部に密着する力は以前のバージョンに比べてかなり強い。しかも、仮に固定中に描出が不良になっても、速やかに再固定することが可能である。しかし、既製品の為、実際の脳梗塞治療に使用するには、大きさや重量の問題があり、この機構を取り入れ、小型でもう少し簡素化したものに改良していく必要があると思われた。



図23.ポイントセッターによるプローブの固定

E. 結論

血栓溶解の治療と血管の閉塞や再開通状態の監視を行える TCT-LoFUT システムは急性期脳梗塞の治療において非常に有効であるが、臨床適用における最大の問題点は、治療の対象となる高齢者での頭蓋内血管検出率の低さである。この問題点を解決する手法として、BVS 技術を併用した MRI 誘導下脳血栓溶解療法を構築した(図 24)。この技術によりほぼ 100%の症例でこのシステムによる超音波治療が可能となると考えられる。そしてこの治療システムの臨床適用に向け、BVS の精度、頭部固定具に改良を加え、昨年度の成果を更に臨床適応可能な状態まで向上させることができた。

引用文献

- 1) Alexandrov AV, Moliana CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moye LA, Hill MD, Wojner AW; CLOTBUST Investigators; Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 351(21): 2170-2178,2004.
- 2) Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H: Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J.Neurosurg.* 57:

- 769-774,1982.
- 3) Carlos A. Molina, Marc Ribo, Marta Rubiera, Joan Montaner, Esteban Santamarina, Raquel Delgado-Mederos, Juan F. Arenillas, Rafael Huertas, Francisco Purroy, Pilar Degado, José Alvarez-Sabín : Microbubble Administration Accelerates Clot Lysis During Continuous 2-Mhz Ultrasound Monitoring in Stroke Patients Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *Stroke*. 37 : 425-429, 2006
 - 4) Ishibashi T, Akiyama M, Onoue H, Abe T, Furuhashi H: Can transcranial ultrasonication increase recanalization flow with tissue plasminogen activator? *Stroke*. 33(5):1399-1404,2002.
 - 5) 伊藤泰司, 松本昌泰, 半田伸夫, 前田宏明, 鎌田武信. 経頭蓋超音波ドプラ法による内頸または中大脳動脈閉塞性病変の診断—血流検出率の検討と診断基準作成の試み—. *脳卒中*. 14 : 382-388. 1992
 - 6) 橋本弘行, 恵谷秀紀, 中真砂土, 木下直和, 額田忠篤. 経頭蓋超音波ドプラ法の側頭骨通過性(側頭骨を介する頭蓋内主要血管血流信号検出率に関する検討—加齢及び性差の超音波側頭骨通過性に及ぼす影響—. *日本老年医学会雑誌*. 29(2) : 119-122, 1992
 - 7) Itoh T, Matsumoto M, Handa N, Maeda H, Hougaku H, Hashimoto H, Etani H, Tsukamoto Y, Kamada T : Rate of successful recording of blood flow signals in the middle cerebral artery using transcranial Doppler sonography. *Stroke* 24 : 1192-1195, 1993
 - 8) Halsey JH : Effect of emitted power on waveform intensity in transcranial Doppler. *Stroke* 21 : 1573-1578, 1990.
 - 9) Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, Alexandrov AV : Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 32 ; 89-93, 2001
 - 10) 皆藤美實.日本人頭蓋骨の厚さについて. *慈医誌*.95:503-513,1980.
 - 11) 永井秀政,高家幹夫,森竹浩三.経頭蓋超音波ドプラ法の血流検出能に関する臨床的検討.*Neurosonology*7:18-23,1994
 - 12) Jarquin-Valdiva AA, McCartney J, Palestrant D, Johnston SC, Gress D : The Thickness of the Temporal Squama and its Implication for Transcranial Sonography.*J Neuroimaging* 14 ; 139-142, 2004
 - 13) Kwon J-H, Kim JS, Kang D-W, Bae K-S, Kwon SU : The Thickness and Texture of Temporal Bone in Brain CT Predict Acoustic Window Failure of Transcranial Doppler. *J Neuroimaging* 16 ; 347-352, 2006
 - 14) Babikian V, Sloan MA, Tegeler CH, DeWitt LD, Fayad PB, Feldmann E, Gomez CR : Transcranial Doppler validation pilot study. *J Neuroimaging* 3 : 242-249, 1993
 - 15) Alexandrov AV, Demchuk AM, Wein TH, Grotta JC : Yield of Transcranial Doppler in Acute Cerebral Ischemia. *Stroke* 30 : 1604-1609, 1999
 - 16) Demchuk AM, Christou I, Wein TH, Felberg RA, Malkoff M, Grotta JC, Alexandrov AV : Accuracy and criteria for localizing arterial occlusion with transcranial Doppler. *J Neuroimaging* 10 : 1-12, 2000
 - 17) Felberg RA, Christou I, Demchuk AM,

Malkoff M, Alexandrov AV : Screening for intracranial stenosis with transcranial Doppler: the accuracy of mean flow velocity thresholds. J Neuroimaging 12 : 9-14, 2002

- 18) EM Zanette, C Fieschi, L Bozzao, C Roberti, D Toni, C Argentino and GL Lenzi : Comparison of cerebral angiography and transcranial Doppler sonography in acute stroke. Stroke 20 : 899-903, 1989
- 19) Kenton AR, Martin PJ, Abbott RJ, Moody AR : Comparison of transcranial color-coded sonography and magnetic resonance angiography in acute stroke. Stroke 28 : 1601-1606, 1997

F. 研究発表

1. 論文発表

三村秀毅、井上聖啓、古幡 博:脳梗塞における頭蓋外内頸動脈と中大脳動脈の超音波による循環動態評価-Pulsatility Indexの比較を中心に-. Neurosonology19(3) : 150-153,2006

2. 学会発表

- 1) Mitsumura H., Inoue K., Furuhata H.; Diagnostic accuracy of transcranial color flow imaging against magnetic resonance angiography in Japanese patients with

ischemic stroke.; International Stroke Conference 2008; Feb 2008.

- 2) 三村秀毅、井上聖啓、荻原誠、荒井 修、窪田 純、古幡 博 : Brain Virtual Sonographyを用いたMRI誘導下超音波脳血栓溶解療法の画像精度－健常ボランティアでの検証－. 第 26 回日本脳神経超音波学会. July 2007
- 3) Mitsumura H., Inoue K., Furuhata H.; Hemodynamic relationship between extracranial internal Carotid Artery and Middle Cerebral Artery in Cerebral Infarction by Ultrasound. European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics; May 2006.
- 4) 三村秀毅、井上聖啓、古幡 博:脳梗塞における頭蓋外内頸動脈と中大脳動脈の超音波による循環動態評価-Pulsatility Indexの比較を中心に-. 第 25 回日本脳神経超音波学会. May 2006

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし