

Fig. 4. Simulation results of peak-to-peak amplitude mapping of transmission (a) and reflection (b) wave by calculating pulse propagation in the three-layer model in decibel scale with a nine-cycle sinusoidal wave. The horizontal axis is thickness of the frequency selective isolation layer (FSIL), which is normalized by the wavelength in the FSIL at 2 MHz. The vertical axis is the acoustic impedance of the FSIL, which is normalized by that of the PZT ceramic.

and on the reflection ratio at the acoustic lens (0.03). In this study, the absorption during propagation through the therapeutic array was not considered. The horizontal axis is the acoustic impedance of the FSIL. The thickness of the FSIL was set to 0.15 because the transmission and reflection ratios were the minimum at this thickness. Fig. 5 shows that when the normalized acoustic impedance of the FSIL is in the range of 0.26 to 0.28, the summed amplitude of reverberation is minimized. These impedance values and the FSIL thickness of 0.15 were obtained from the optimization results based on 1-D analysis.

B. Optimization of FSIL Using 2-D Finite Element Method

Peak-to-peak amplitude mapping of a reverberation signal computed with PZFlex in a decibel scale is shown

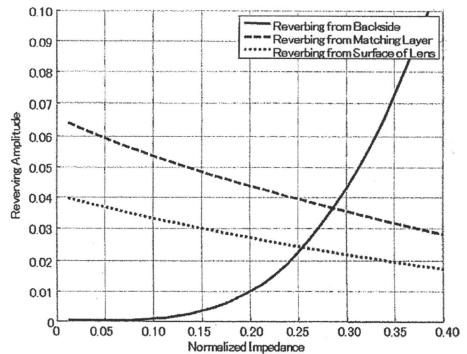


Fig. 5. Reverberation amplitudes estimated with the three-layer model. The solid lines were the estimated amplitude of reverberation from the back part of the transducer based on the transmission ratio of the frequency selective isolation layer (FSIL) and the reflection ratio, 0.74. The dashed line is the estimated amplitude of reverberation from the front part of the transducer based on the reflection ratio of the FSIL as shown in Fig. 3(b) and on the reflection ratio at the matching layer (0.05). The dotted line is that based on the reflection ratio of the FSIL as shown in Fig. 3(b) and on the reflection ratio at the acoustic lens (0.03).

in Fig. 6. The horizontal and vertical axes are the thickness and the acoustic impedance of the FSIL, respectively. The thickness is normalized by the wavelength in the FSIL at 2 MHz, and the acoustic impedance is normalized by that of the PZT ceramic. In this evaluation, these reverberation signals are defined as signals after $1 \mu\text{s}$, which is when the envelope of the main pulse sufficiently attenuates. There are two regions where the peak-to-peak amplitude of the unwanted response is large. One is where the thickness-to-wavelength ratio ranges from 0.4 to 0.6 and the normalized acoustic impedance is larger than 0.2. The other is the region where the thickness-to-wavelength ratio is smaller than 0.05. There is also a region where the peak-to-peak amplitude of the unwanted response is small. This region extends in a thickness-to-wavelength ratio range of $1/10$ to $1/6$ and in a normalized acoustic impedance range of $1/10$ to $1/5$. The typical waveforms of roundtrip responses corresponding to A, B, C, and D in Fig. 6 are plotted in Fig. 7. These unwanted responses can be categorized into three groups based on the elapsed time from the beginning of the main pulses. We name these unwanted responses at 1, 2, and $4 \mu\text{s}$ "a," "b," and "c," respectively. On the basis of the traveling time, the "a" and "b" pulses are respectively assumed to be compressive waves reflected at the backside of the FSIL and at the backside of the therapeutic array. In contrast, the "c" pulses are assumed to be a Lamb wave traveling in the FSIL and reflected at both lateral edges of the simulation area.

Fig. 8 shows wave propagation in the imaging array when the FSIL has the condition B shown in Fig. 7. The color values of each pixel show displacement in the trans-

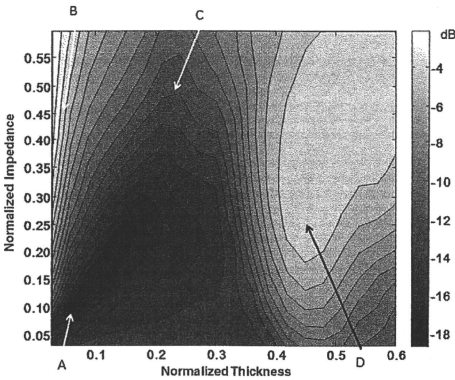


Fig. 6. Peak-to-peak amplitude mapping of reverberation signal computed with PZFlex in decibel scale. Horizontal and vertical axes are thickness and the acoustic impedance of the frequency selective isolation layer (FSIL), respectively. Thickness is normalized by the wavelength in FSIL at 2 MHz, and the acoustic impedance is normalized by that of the PZT ceramic.

mission direction. The horizontal axis is the lateral position in the imaging array, and the vertical axis is the elapsed time from an electric excitation of the center element in the imaging array. In this picture, several Lamb wave modes were observed to propagate from the upper left to the lower right part. One wave reflected at the right side around $3.5 \mu\text{s}$ and propagated back to the lower left part. This wave reached the center element at around $5.5 \mu\text{s}$. The boundary at 0.7 mm from the center in the lateral axis showed the gap between the center therapeutic element and one of its two neighbor elements. This picture shows that several Lamb wave modes are confined in the three imaging elements on the center therapeutic element. This confinement of Lamb waves in the imaging array also generated unwanted reverberation.

A peak-to-peak amplitude map of the transmitted signal from a therapeutic element driven with sinusoidal waves at a frequency of 0.5 MHz in a decibel scale, computed with PZFlex, is shown in Fig. 9. The horizontal and vertical axes are the thickness and the acoustic impedance of the FSIL, respectively. The thickness is normalized by the wavelength in the FSIL at 2 MHz , and acoustic impedance is normalized by that of the PZT ceramic. This result shows that the transmission efficiency peaks at around 0.05 to 0.20 normalized thickness and 0.10 to 0.35 normalized acoustic impedance.

Performance of the optimized structure obtained from results of the 2-D analysis was evaluated. The results of mode analysis using PZFlex are shown in Figs. 10 and 11. Deformation maps when an element in the TCD array was excited at 2 MHz and when the center element in the therapeutic array was excited at 0.5 MHz are shown in Figs. 10 and 11, respectively. The left and right images

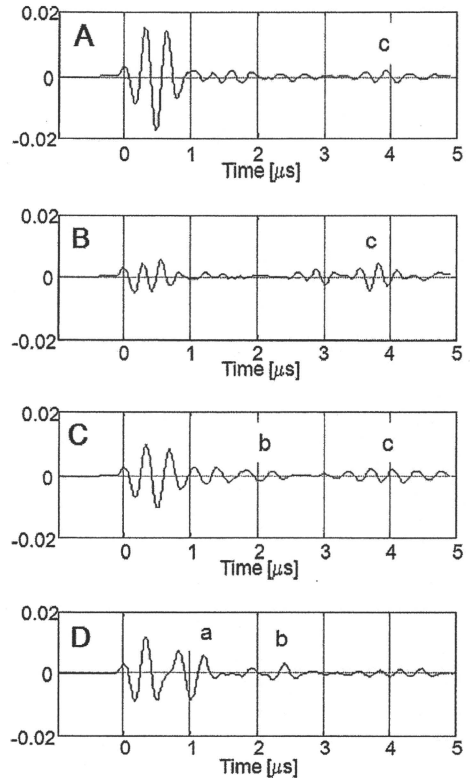


Fig. 7. Four typical waveforms of roundtrip responses corresponding to A, B, C, and D in Fig. 6. a: reflection at the backside of the frequency selective isolation layer, b: reflection at the backside of therapeutic array, and c: Lamb wave.

in each figure indicate expansion and compression phases, respectively. The scaling factor of displacement in each figure is much larger than the grid size of the simulation. When the imaging array was driven, only the driven element substantially vibrated; the other imaging elements and therapeutic elements barely vibrated. When the therapeutic array was driven, imaging elements located on the driving element vibrated in unison. These results show that both the imaging and therapy modes of the transducer worked as designed.

Fig. 12 shows the impulse responses of the imaging transducer (a) with the FSIL and (b) without the FSIL. These round-trip responses were calculated in two steps as follows. First, an acoustic field on a reflector 5 cm from the array aperture was calculated based on the transmission wave at each grid on the aperture in the simulation. Second, propagation of the incidence waves on each grid

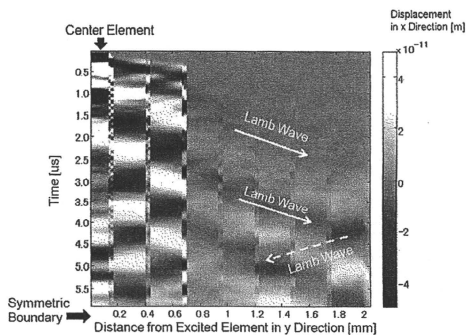


Fig. 8. Wave propagation in imaging array when the frequency selective isolation layer has the condition B shown in Fig. 11. The color values of each pixel show displacement in the transmission direction. The horizontal axis is the lateral position in the imaging array, and the vertical axis is the elapsed time from an electric excitation of the center element in the imaging array. Color scale indicates displacement in meters.

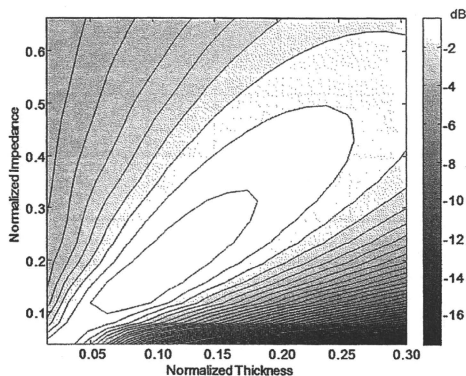


Fig. 9. A peak-to-peak amplitude mapping of the transmitted signal from a therapeutic element driven with sinusoidal waves at a frequency of 0.5 MHz in decibel scale, computed with PZFlex. The horizontal and vertical axes are the thickness and the acoustic impedance of the frequency selective isolation layer (FSIL), respectively. The thickness is normalized by the wavelength in the FSIL at 2 MHz, and acoustic impedance is normalized by that of the PZT ceramic.

on the front boundary was calculated. As a result of these simulation steps, echo signals for each pair of electrodes on each element in the PZT ceramic array were computed. Without the FSIL, an unwanted response was observed about 2 μ s after the main pulse. The peak-to-peak amplitude of the unwanted response was 0.7 times that of the main pulse. The duration between the main pulse and the unwanted response coincided with the round-trip propagation time in the therapeutic array. However, the unwanted

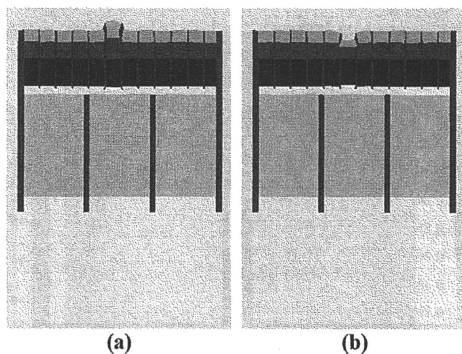


Fig. 10. Deformation maps when an element in the transcranial Doppler array was excited at 2 MHz. The left (a) and right (b) images in each figure indicate expansion and compression phases, respectively.

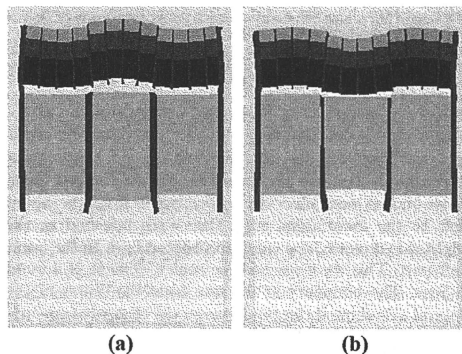


Fig. 11. Deformation maps when an element in the therapeutic array was excited at 0.5 MHz. The left (a) and right (b) images in each figure indicate expansion and compression phases, respectively.

response disappeared when there was an FSIL. This difference is considered to be an effect of the FSIL.

Crosstalk for adjacent elements with and without the FSIL is shown in Fig. 13. Transducers with and without FSIL have adjacent crosstalks of -18.4 dB and -4.7 dB, respectively. By use of the FSIL, each element in the imaging array could be driven independently. The isolation between the two arrays ensured independent oscillatory motions in the imaging array.

C. Prototype Fabrication and Evaluation

Cross-sectional images of the prototype transducer are shown in Fig. 14(a). The proposed fabrication process, in particular the dicing process for the TCD array on the FSIL, succeeded in practical terms. The prototype array transducer is shown in Fig. 14(b). Because the total size is

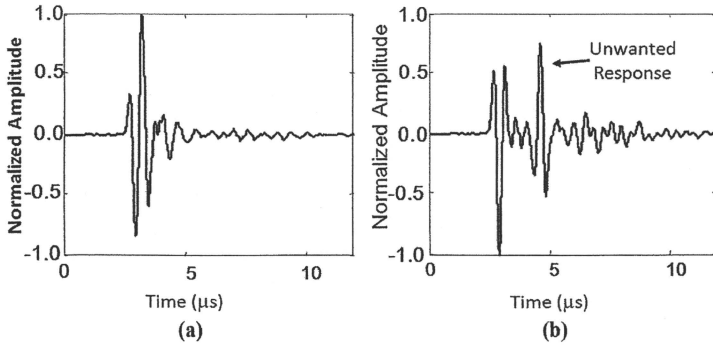


Fig. 12. The impulse responses of the imaging transducer (a) with the frequency selective isolation layer (FSIL) and (b) without the FSIL.

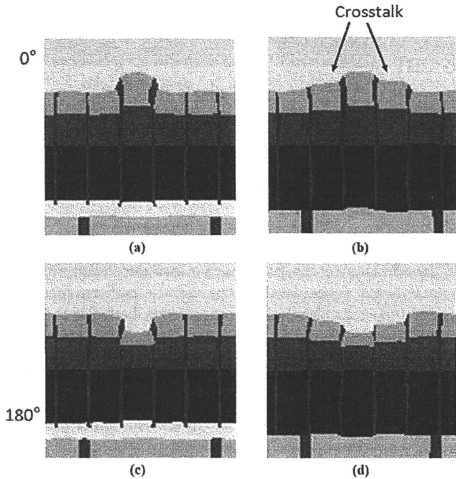


Fig. 13. Crosstalk for adjacent elements (a) and (c) with and (b) and (d) without the frequency selective isolation layer (FSIL). The upper images show the expansion phase and the lower images show the compression phase.

the same as that of the conventional-structure transducer for imaging at 2 MHz, the proposed transducer is user-friendly for operators. The conventional and prototype array transducers had the same structure and materials for imaging arrays, which consist of an acoustic lens, two matching layers, and PZT elements for imaging. Because the conventional transducer didn't have the FSIL and therapeutic array, it was directly mounted on its backing layer.

Figs. 15(a) and (b) are the pulse responses of the conventional and prototype transducers, and the spectra of these pulse responses, respectively. The amplitude for the

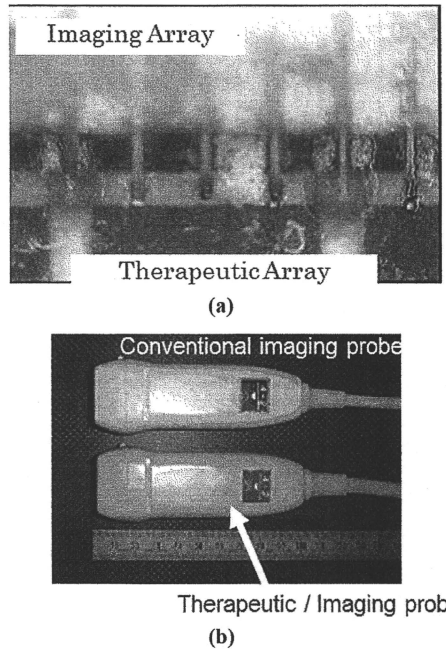


Fig. 14. (a) Cross-sectional images of the prototype transducer. (b) The prototype array transducer (bottom) and conventional-structure transducer for imaging at 2 MHz (top).

prototype transducer was 77% of that of the conventional. The unwanted ringing response 2 μs after the main pulse was only observed in the pulse response of the prototype transducer. The amplitude of the unwanted response was 20% of that of the main pulse. The shape of the spectrum for the prototype was affected by this unwanted ringing,

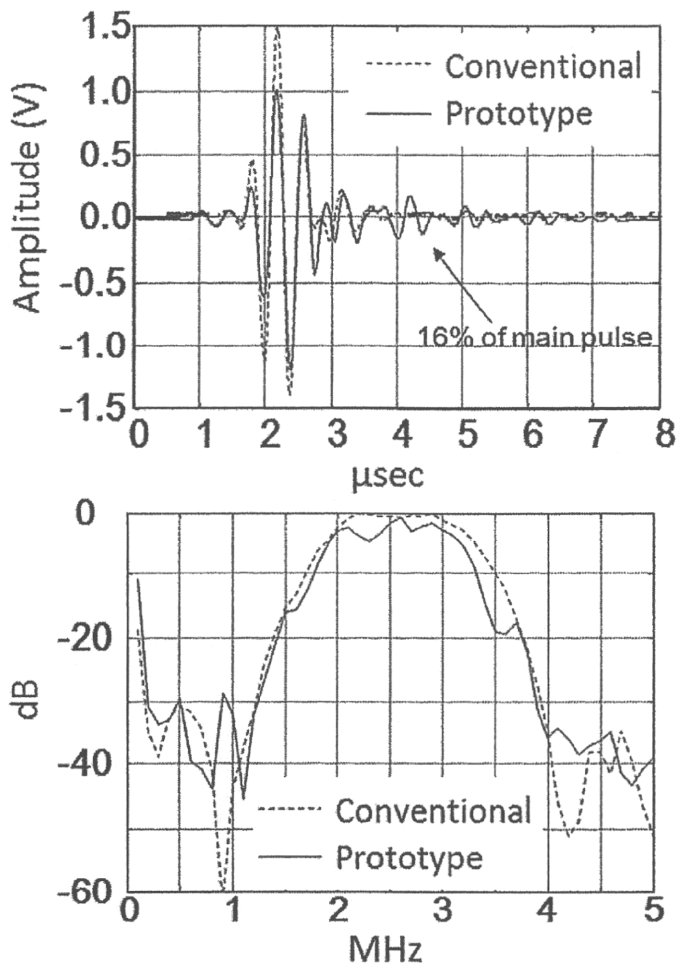


Fig. 15. The pulse responses of the conventional-structure (dashed line) and prototype (solid line) transducers, and the spectra of these pulse responses.

but the sensitivity of the prototype transducer at 2 MHz was similar to that of the conventional-structure imaging transducer. Therefore, the sensitivity of TCD was confirmed to be comparable to that of a conventional-structure transducer. However, the relative fractional bandwidth of the prototype was 52% whereas that of the conventional transducer was 60%. This difference was because of several ripples corresponding to the unwanted ringing.

B-mode images of a tissue phantom obtained by the prototype and conventional-structure transducers are shown in Fig. 16. The image captured by the prototype transducer is comparable to that by the conventional-structure transducer with respect to sensitivity and resolution. A color flow image and a Doppler spectrum of a human brain obtained by the prototype transducer are shown in Fig. 17. Because this image clearly shows a middle cerebral artery in the cranium, it would be useful for determining the focus of a therapeutic beam. The short and long axes of a -6 -dB width of the therapeutic beam at 0.5 MHz were estimated to be 7.0 and 4.7 mm, respectively, by hydrophone scanning. These values were consistent with the theoretical estimations of 7.5 and 4.7 mm, respectively. Previous studies reported that an ultrasound beam with spatial-peak, temporal-average intensity

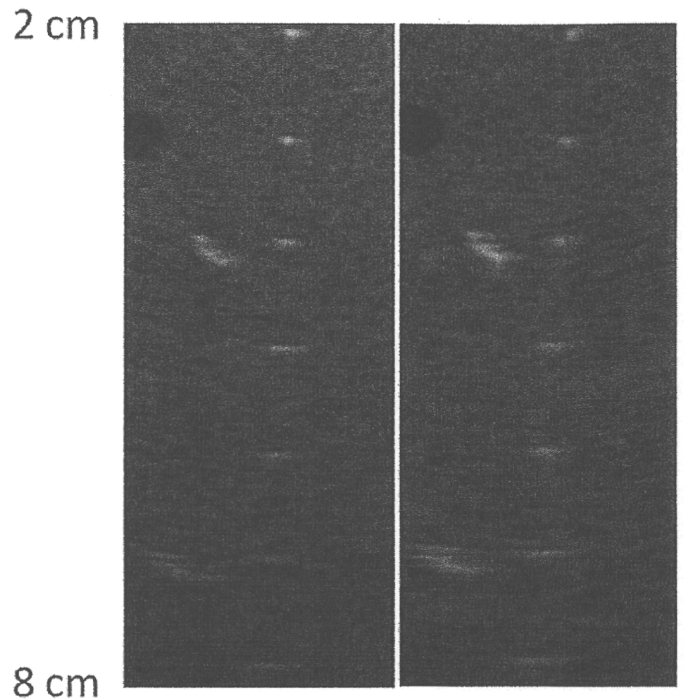


Fig. 16. B-mode images of a tissue phantom obtained by the prototype (right) and conventional-structure (left) transducers.

(Ispta) of 0.72 W/cm^2 had a sonothrombolytic effect. The prototype transducer can transmit this level of ultrasound power at an applied voltage of 20 V. These results show that this prototype imaging and therapeutic transducer is useful in practical applications.

In addition to the practical performance of the therapeutic beam, more detail of therapeutic performance was estimated using simulation comparisons between the prototype structure and a single-layer therapeutic array. Because the imaging array has potential adverse effects to efficiency, focusing performance, and electric impedance of therapeutic transducer, these three factors were estimated quantitatively using the 2-D simulation code PZFlex. The single-layer therapeutic transducer consisted of an acoustic lens, a therapeutic array, and a backing layer. The amplitude of transmission beam from the prototype transducer was 76% of that of the therapeutic transducer, when the same electric driving condition was applied to both transducers. In terms of focusing performance, beam patterns were calculated based on applying Huygens's principle to transmission waveforms calculated at every grid on the surface of transducers in the PZFlex model. When the steering angle was 0° and the focal length was 5 cm, which was selected as a typical distance to middle cerebral artery, the main beam amplitude for the prototype transducer was 73% of that of the therapeutic transducer, both full-width-half-maximum of main beams were 8.5 mm, and respective grating lobe levels of the prototype and therapeutic transducer were -16 and -15 dB. When the steering angle was 30° and the same focal length as the previous case, the main beam amplitude for the prototype transducer was 74% of that of the therapeutic transducer, respective full-width-half-maximum of main beams of the

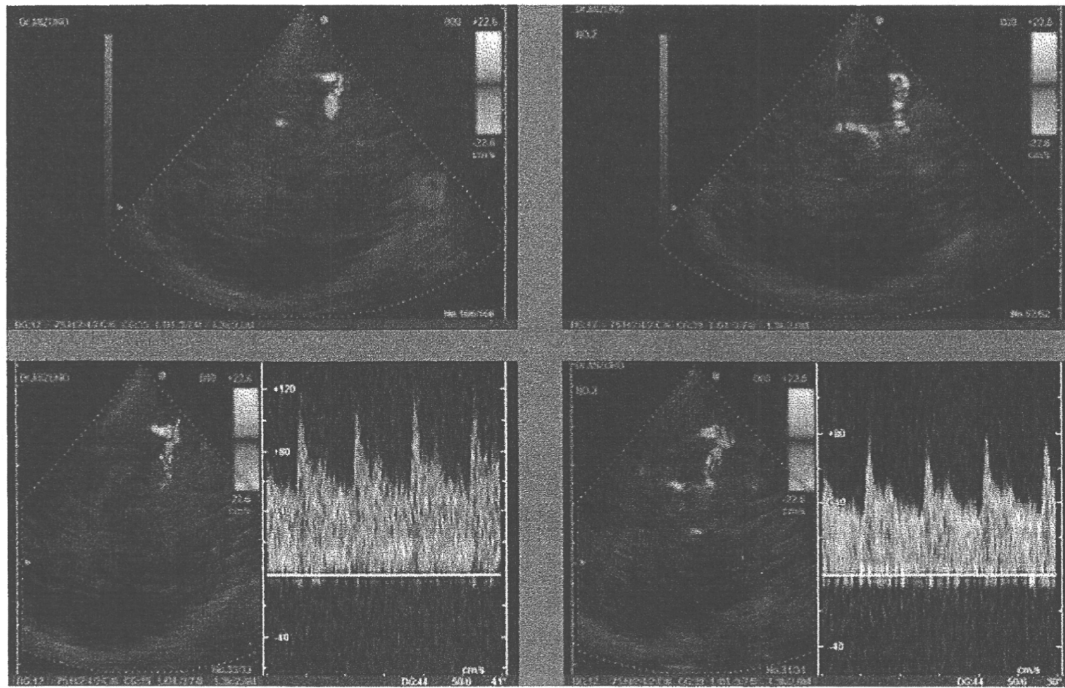


Fig. 17. A color flow image and a Doppler spectrum of a human brain obtained by the prototype (right) and conventional-structure (left) transducer.

prototype and therapeutic transducer were 12 and 11 mm, and respective grating lobe levels of the prototype and therapeutic transducer were -15 and -14 dB. Because the decreasing ratio of main beam amplitude was explained by the attenuation of the transmission through the imaging array, it was concluded that adverse effects to focusing performance caused by the imaging array between the therapeutic array and focal point could be ignored on the basis of these results. In terms of the electric impedance, resonant frequencies estimated from local minimum points in electric impedance-frequency curves and electric impedance value at these resonant points were calculated for the case of therapeutic array with and without the imaging array. With the imaging array, the resonant frequency and impedance value at this point were 0.73 MHz and 1.6 k Ω , respectively. Without the imaging array, the resonant frequency and impedance value at this point were 0.59 MHz and 1.3 k Ω , respectively. This relative resonant-frequency shift of 20% can be corrected by adjusting the thickness of the therapeutic array. On the other hand, adjusting the impedance change is of relatively minor importance, because the impedance of one element in the therapeutic array was too different from the typical output impedance of commercial amplifiers, 50 Ω . Because this high impedance was caused by the small area of the therapeutic element, low-impedance elements can be realized using multilayer PZT elements in future work.

IV. DISCUSSION

As mentioned in the results of 2-D simulation code PZFlex in Section III-C, there were two major factors causing unwanted reverberation. One was the reflection

of longitudinal waves at boundaries between each layer. The other was the reflection of Lamb waves at the lateral side boundaries. These two reverberations were different in response time. Figs. 18 and 19, respectively, show the plots of reverberations after and before 3 μ s elapsed, using the data shown in Fig. 6. These results show that reverberation induced by Lamb waves is relatively strong when the FSIL is thin and its acoustic impedance is high. This condition for highly efficient generation of Lamb waves can be explained by two points. First, when the FSIL has high acoustic impedance, the confinement efficiency of the Lamb waves is so high that the waves propagate for long distances. The second reason is more basic. Less energy is required to generate Lamb waves for thin FSILs. The results without Lamb wave generation as shown in Fig. 19 are almost consistent with the optimal thickness (Fig. 3) and optimal impedance (Fig. 5) of the FSIL. This means that optimization results based on 2-D analyses are mostly consistent with that based on 1-D analysis, except for the effects of Lamb waves.

Next, the transmission efficiencies of the 0.5 -MHz array based on 1- and 2-D analyses are compared. The 1-D analysis showed that thin, high acoustic impedance FSILs have high transmission efficiency for therapeutic 0.5 -MHz ultrasound. In contrast, the 2-D analysis (Fig. 9) indicates that FSILs having too thin and too high acoustic impedance in the top-left part of the contour plot have less transmission efficiency than the maximum transmission efficiency shown in the center of this plot extending from the bottom left to the top right. The top-left area, i.e., the area showing discrepancy between the 1- and 2-D models, is mostly consistent with the area of Lamb wave generation as shown in Fig. 18. This result suggests that part

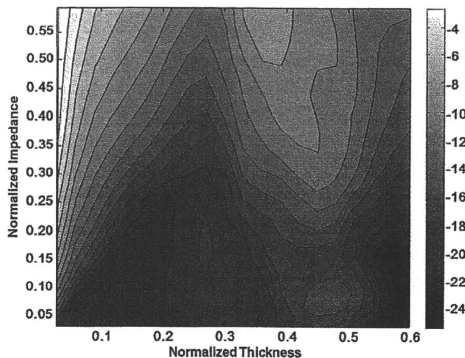


Fig. 18. The plots of reverberations after $3 \mu\text{s}$ elapsed, using the same data shown in Fig. 6.

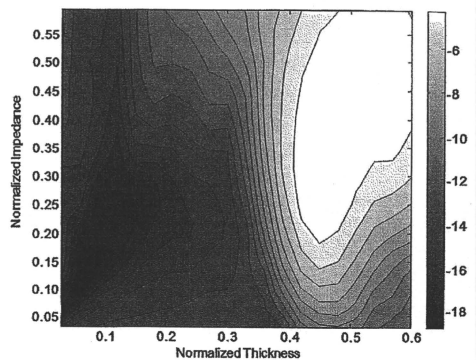


Fig. 19. The plots of reverberations before $3 \mu\text{s}$ elapsed, using the same data shown in Fig. 6.

of the ultrasound energy transmitted from the therapeutic array leaks to the lateral direction through the Lamb wave propagation, and this leak of ultrasound causes the decrease of transmission efficiency through the FSIL.

The simulated and measured prototype array results are next compared. The calculated reverberation amplitude of the array with the optimized FSIL was -18 dB when both the normalized impedance and thickness were 0.08 as shown in Fig. 6. The actual measured value of the prototype array, -16 dB as shown in Fig. 15, was consistent with the simulation result. These experimental results depended on the bandwidth of the imaging array used. If the bandwidth of commercially supplied imaging arrays increases in the future, the optimal conditions of FSILs will change.

The target application of the new ultrasound array transducer is transcranial sonothrombolysis with monitoring, but its other potential application areas are discussed here. One potential application using two separate frequencies bands is high-intensity focused ultrasound (HIFU) with monitoring. If a combined array for imaging and therapy can transmit two different frequencies, dual optimal frequencies for respective purposes would be available. The optimal imaging frequency to achieve the highest possible spatial resolution is the highest frequency in the condition for which echo signal intensity traveling from a focal area after attenuation is sufficient to overcome that of thermal acoustic noise from the focal area. This results in the typical optimal imaging frequency being in the range of 3 to 10 MHz. However, because therapeutic ultrasound requires sufficient ultrasound energy to generate therapeutic effects, a higher ultrasound frequency cannot be used because of attenuation during propagation. This results in the typical optimal therapeutic frequency being in the range of 0.5 to 3 MHz. As mentioned previously, a dual-frequency array is a very promising tool for HIFU application. The usage of a single aperture for dual frequencies has two advantages for HIFU application.

First, if the HIFU beam is transmitted from endoscopic or laparoscopic probes, a small total aperture size will be useful because the probes can then be applied for a wide range of purposes. For this, the proposed overlaid structure using FSIL is essential. Second, if the HIFU and imaging beams toward the same target area travel similar paths, a potential discrepancy between the target position shown in an imaging display and the actual HIFU focal point caused by refractive effects will be suppressed. For these reasons, the proposed structure using the FSIL has a potential application to HIFU under ultrasonic monitoring. However, because the required ultrasound energy for HIFU is higher than that of sonothrombolysis, the temperature rise in the transducer can be also larger than that of sonothrombolysis. To avoid this problem, decreasing the thermal resistance in the transducer is necessary to develop a practical HIFU transducer with the overlaid structure. Increasing the heat conductance of the backing structure of a conventional imaging array is difficult because the broadband pulse response for high-resolution imaging depends on that backing structure and its properties. However, because the proposed FSIL structure isolates imaging array oscillation from its backing structure, including the therapeutic array, there are many possible designs for the backside of the therapeutic array to increase its heat conductance. One of the heat conductive array structures is achieved by replacing a conventional backing rubber sheet attached to the bottom array with a metal sheet. Because damping of the therapeutic array is insignificant, there is a wide design margin for the backing attached to the bottom array. The design of a heat-conductive combined array for imaging and HIFU is a challenge for the future. Developments of several examples of other possible applications of the proposed structure, such as radiation force imaging, contrast imaging with low-frequency modulation for each bubble diameter, and ultrasound molecular imaging using phase change of nanodroplets, are also work for the future.

V. CONCLUSION

We proposed a dual-frequency bilaminar transducer for ultrasound therapy with Doppler image monitoring with an FSIL. 1-D analysis indicated that the optimal normalized thickness and acoustic impedance were 0.1 and a range from 0.25 to 0.3, respectively. This indication was consistent with the optimal condition defined by 2-D analysis except for effects caused by Lamb waves. In this manner, 1-D analysis was useful for obtaining an overall design rule. We fabricated a prototype array based on the optimized parameters of FSIL obtained from the results of 2-D analysis including the effects of Lamb waves. A numerical simulation showed that FSIL reduced the unwanted response in the imaging pulse at 2 MHz to -18 dB. The actual FSIL of the prototype transducer reduced the unwanted response to -16 dB, and it reduced the amplitude of the main pulse for imaging by only 2 dB. B-mode and color flow images of a human brain obtained with the prototype were comparable to those obtained with conventional-structure transducers with respect to sensitivity and resolution.

REFERENCES

- 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. Moya, M. D. Hill, and A. W. Wojner, "Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke," *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, no. 21, pp. 2170–2178, 2004.
- C. A. Molina, M. Ribo, M. Rubiera, J. Montaner, E. Santamarina, R. Delgado-Mederos, J. F. Arenillas, R. Huertas, F. Purroy, P. Delgado, and J. Alvarez-Sabin, "Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator," *Stroke*, vol. 37, no. 2, pp. 425–429, 2006.
- J. Eggers, I. R. König, B. Koch, G. Händler, and G. Seidel, "Sonothrombolysis with transcranial color-coded sonography and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute middle cerebral artery main stem occlusion. Results from a randomized study," *Stroke*, vol. 39, no. 5, pp. 1470–1475, 2008.
- S. Pfaffenberger, B. Devic-Kuhar, C. Kollmann, S. P. Kastl, C. Kaun, W. S. Speidl, T. W. Weiss, S. Demyanets, R. Ulrich, H. Sochor, C. Wober, J. Zeithofer, K. Huber, M. Groschl, E. Benes, G. Maurer, J. Wojta, and M. Gottsauner-Wolf, "Can a commercial diagnostic ultrasound device accelerate thrombolysis? An in vitro skull model," *Stroke*, vol. 36, no. 1, pp. 124–128, 2005.
- M. Daffertshofer, A. Gass, P. Ringelb, M. Sitzer, U. Sliwka, T. Els, O. Sedaczek, W. J. Koroshetz, and M. G. Hennerici, "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, no. 7, pp. 1441–1446, 2005.
- M. Reinhard, A. Hetzel, S. Krüger, S. Kretzer, J. Talazko, S. Ziyeh, J. Weber, and T. Els, "Blood-brain barrier disruption by low-frequency ultrasound," *Stroke*, vol. 37, no. 6, pp. 1546–1548, 2006.
- M. Daffertshofer, Z. Huang, M. Fater, M. Popolo, H. Schroeck, W. Kuschniski, M. A. Moskowitz, A. Gass, and M. G. Hennerici, "Efficacy of sonothrombolysis in a rat model of embolic ischemic stroke," *Neurosci. Lett.*, vol. 361, no. 1–3, pp. 115–119, 2004.
- T. Azuma, K. Kawabata, S. Umemura, M. Oghihara, J. Kubota, A. Sasaki, and H. Furuhata, "Bubble generation by standing wave in water surrounded by cranium with transcranial ultrasonic beam," *Jpn. J. Appl. Phys.*, vol. 44, no. 6B, pp. 4625–4630, 2005.
- C. Baron, J. F. Aubry, M. Tanter, S. Mearns, and M. Fink, "Simulation of intracranial acoustic fields in clinical trials of sonothrombolysis," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 35, no. 7, pp. 1148–1158, 2009.
- F. J. Fry and J. E. Barger, "Acoustical property of the human skull," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 63, no. 5, pp. 1576–1590, 1978.
- T. Ishibashi, M. Akiyama, H. Onoue, T. Abe, and H. Furuhata, "Can transcranial ultrasonication increase recanalization flow with tissue plasminogen activator?" *Stroke*, vol. 33, no. 5, pp. 1399–1404, 2002.
- T. Saguchi, H. Onoue, M. Urashima, T. Ishibashi, T. Abe, and H. Furuhata, "Effective and safe conditions of low-frequency transcranial ultrasonic thrombolysis for acute ischemic stroke. Neurologic and histologic evaluation in a rat middle cerebral artery stroke model," *Stroke*, vol. 39, no. 3, pp. 1007–1011, 2008.
- J. A. Hossack and B. A. Auld, "Improving the characteristics of a transducer using multiple piezoelectric layers," *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 40, pp. 131–139, Mar. 1993.
- S. Saitoh, M. Izumi, and Y. Mine, "A dual frequency ultrasonic probe for medical applications," *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 42, no. 2, pp. 294–300, 1995.
- S. de Fraguier, J. Gelly, L. Wolnerman, and O. Lannuzel, "A novel acoustic design for dual frequency transducers resulting in separate bandpass for color flow mapping (CFM)," in *Proc. IEEE Ultrason. Symp.*, 1990, pp. 799–803.
- G. L. Wojcik, D. K. Vaughan, N. Aboud, and J. Mould, Jr., "Electromechanical modeling using explicit time-domain finite elements," in *Proc. IEEE Ultrason. Symp.*, 1993, pp. 1107–1112.
- T. Azuma, S. Umemura, M. Oghihara, J. Kubota, T. Kobayashi, M. Izumi, A. Sasaki, and H. Furuhata, "Dual frequency array transducer for ultrasound-enhanced thrombolysis," in *Proc. IEEE Ultrason. Symp.*, 2003, pp. 680–683.
- T. Azuma, S. Umemura, M. Oghihara, J. Kubota, T. Kobayashi, M. Izumi, A. Sasaki, and H. Furuhata, "Prototype dual frequency bilaminar array transducer capable of therapeutic exposure at 500 kHz and Doppler monitoring at 2 MHz," in *Proc. IEEE Ultrason. Symp.*, 2004, pp. 141–144.



Takashi Azuma was born in Japan in 1973. He received the B.Eng. and M.Eng. degrees in applied physics from the University of Tokyo, Japan, in 1996 and 1998, respectively. He joined the medical ultrasound research team at the Central Research Laboratory at Hitachi in 1998 and is currently a research scientist there. His research interests include ultrasonic physics, ultrasound transducers, electronic-scanning and focusing techniques, and medical diagnostics and therapeutics, all in the area of ultrasonics. He is a member of the Japan Society of Ultrasonics in Medicine.



Makoto Ogiwara was born in Tokyo, Japan, in 1977. He received the B.Eng. and M.Eng. degrees in information engineering from Kokkaido University, Japan, in 2001 and 2003, respectively. He joined the medical ultrasound research team at the Research and Development Center, Hitachi Medical Corporation (HMC) in 2003 and moved to the Application Development Office, HMC in 2006. His research interests include ultrasonic physics, ultrasound transducers, and ultrasound therapeutics, all in the area of ultrasonics.



Jun Kubota (M'81) was born in Japan in 1948. He received the B.Eng. and M.Eng. degrees in electronic engineering from the Tokyo Institute of Technology, Japan, in 1971 and 1973, respectively. He is now a Chief Engineer in the Application Development Office, Hitachi Medical Corporation (HMC). He joined the nondestructive testing research team at the Hitachi Research Laboratory in 1973, transferred to the Energy Research Laboratory with his team in 1989, the Research and Development Center, Hitachi Medical Corporation, in 1991, and the Application Development,

Office, HMC in 2006. His research interests include ultrasonic testing, electromagnetic-acoustic measurement, electronic-scanning and focusing techniques, and medical diagnostics and therapeutics, all in the area of ultrasonics. He is a member of the Institute of Electronics, Information and Communication Engineers, the Japan Society of Ultrasonics in Medicine, the Japan Academy of Neurosonology, and the Acoustical Society of Japan.



Akira Sasaki was born in Tokyo, Japan, in 1946. He received the B.Eng. and M.Eng. degrees in electronic engineering from Sophia University, Japan, in 1972 and 1974, respectively. He joined the medical ultrasound team at Hitachi Medical Corporation (HMC) in 1974 and became the division manager, associate general manager in the Marketing Office, and in the Application Development Office, HMC in 1999, 2005, and 2009, respectively. His research interests include ultrasonic physics, ultrasound scanning system, and ultrasound therapeutics, all in the area of ultrasonics. He is a fellow of the Japan Society of Ultrasonics in Medicine.



Shin-ichiro Umemura (M'87-SM'91-F'00) was born in Osaka, Japan, in 1952. He received the B.E., M.S.E., and Ph.D. degrees in applied physics from the University of Tokyo, Japan, in 1975, 1977, and 1980, respectively. From 1980 to 2005, he was with Hitachi Ltd. as a research and development staff member on biomedical application of ultrasound. He spent 1986 to 1987 at the Biocoustics Research Laboratory of the University of Illinois at Urbana-Champaign as a Visiting Research Associate Professor. From 2005 to 2006, he

was with Kyoto University as a Professor of the School of Health Sciences, Faculty of Medicine. Since 2007, he has been with Tohoku University in Sendai, and currently is a Professor of Biomedical Engineering as well as Electrical and Communication Engineering. His main research interest is in the therapeutic as well as diagnostic application of ultrasound. He is an advisory committee member of the Japan Society of Ultrasonics in Medicine, a board member of the International Society of Therapeutic Ultrasound, and a Fellow of the IEEE as well as the Acoustical Society of America. He is a member of the Japanese Cancer Association, the Japanese Society of Hyperthermic Oncology, and the Japanese Society of Medical Electronics and Biological Engineering. He received outstanding paper awards from the Japan Society of Ultrasonics in Medicine in 1992 and 2005 and a Science and Technology Award from the Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan in 2007.



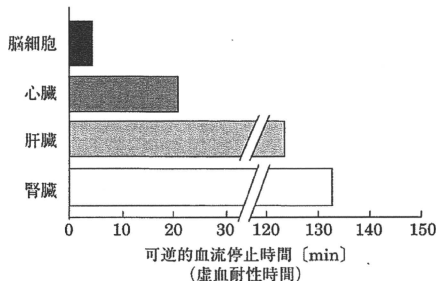
Hiroshi Furuhashi was born in Nagano, Japan, in 1944. He graduated from the Faculty of Engineering, Keio University in 1968. He moved to Sophia University in 1968. He then joined the Medical Engineering (ME) Laboratory of the Jikei University School of Medicine in 1972 and became assistant Professor, associate Professor, and Professor (director) of the ME Lab in 1977, 1983, and 2002, respectively. He has two doctoral degrees, a Ph.D and an M.D. He has investigated hemodynamics, cardiovascular diseases, and cerebrovascular diseases by using ultrasonic diagnosis and therapy technologies. He has also studied sonothrombolysis, sonobiochemistry, and DDS.

6.2 超音波経頭蓋血栓溶解技術と画像診断

6.2.1 はじめに

一般に超音波血栓溶解技術は、超音波、血栓溶解剤、バブル超音波造影剤の3者のうち、超音波を含む2つ以上の併用法を意味している。歴史的には、立花ら⁽⁷⁾や古幡ら⁽⁸⁾、工藤⁽⁹⁾による超音波と血栓溶解剤との併用法が発点となった。特に、彼らの *in vivo* 動物実験で良好な成績が発表された後に、欧米で基礎的検討が盛んとなり、次第に詳細なメカニズムも明らかになった。そして、Cohen ら⁽¹⁰⁾によって冠動脈塞栓症（心筋梗塞）への臨床応用が実用化された。今日では、超音波血栓溶解法を *sonothrombolysis* とする用語も通用するようになりつつある。

この技術のここでの対象疾患は、急性脳梗塞（acute ischemic stroke : AIS）である。AISは、日本での死因第3位の脳血管障害の6～7割を占める脳梗塞の中でも発症早期の病態を指す。もともと、脳梗塞は脳組織への血流遮断が血栓によって生じること起因する。脳にとっては酸素供給、栄養供給の途絶を意味し、正に脳ライフラインの途絶という致命的状態を意味している。脳細胞がそのような虚血状態に耐えられる時間は極めて短く、他の臓器と比較しても、AISの血流再開通がいかに重要な治療技術になるか、図6.6.5からも明らかであろう。しかも、その治療技術適用に際しては、虚血など、塞栓部末梢の瀕死の脳細胞ばかりでなく、周囲の残存虚血組織、正常組織などの副作用を極力軽減化・低減化しなければ、治療技術として使えない。もし治療に伴う副作用が、霊長類の特徴である高次脳機能に障害を惹起するのであれば、それは欠陥技術といわざるを得ない。したがって、安全に十分配慮した低侵襲技術でなければならないのである。AISにおける超音波血栓溶解技術は、極めて選択性の高い標的技術であること、迅速で早ければ早いほど神経学的改善が見いだされることを特徴とする一方で、虚血領域周囲脳組織への安全性は十分確保されなければならないことが、当初から要求される技術でもある。すなわち、有効性・安全性に関する時間的空間的制約が、経頭蓋超音波脳血栓溶解療法に求められる根本的技術要求である。また、上述のように安全性を重視するため、診断用機器による血栓溶解増高の可能性の検討も少なくない。その結果として、後述のように効果増高を報告する治験結果もある。



■ 図 6.6.5 各臓器の可逆的血流停止時間

6.2.2 急性脳梗塞治療の現状

経頭蓋血栓溶解技術の対象疾患は急性脳梗塞である。技術目的を明らかにするため、その前提となるAISの病態と現状の治療法について略述する。

脳梗塞は心原性、アテローム性、ラクナ、奇異性の4病態に大別される。AISによる臨床症状が明らかに出現するのは、心原性あるいはアテローム性梗塞であることが多い。症状としては、麻痺、言語障害、視覚異常などが突発的に生じる。主原因は、心臓からの大血栓やアテローム性梗塞部分からの血栓が飛来し、血管狭窄が生じている部分にそれが詰まり、血流を止めているのではないかと考えられている。治療の第一選択は血栓溶解剤 (recombinant tissue-type Plasminogen Activator: rt-PA や Urokinase が多い) の静注法 (intravenous injection: IV法)、あるいは動注法 (intraarterial injection: IA法) である。rt-PAなどの溶解剤が招く脳内出血率の増加を回避するため、静注法は発症後3時間とされている^{*1}。また、rt-PAの投与量は、alteplaseの場合、欧米では0.9 mg/kg、わが国ではその2/3の0.6 mg/kgである (欧米に遅れること約10年、2005年にわが国でAISへの適用承認となる)。一方、動注法はカテーテルで先端を塞栓部位近傍まで挿入することで、局所に高濃度注入を可能としている。IVとIAの再開通率を比較すると、前者のほうは30%に近く (施設によって異なる)、後者は20%程度である。IA法の成績が低いのは、適用効果が低いと考えられる内頸動脈閉塞など、重篤な病態に適用している場合が多いからである。alteplaseを用いるIVrt-PA法は、投与量の10%をbolus静注した後、残り90%の量を60分間で点滴静注する方法である。点滴静注とする理由は、alteplaseの活性の半減期が6分程度と短いためである。なお、monteplaseの場合は (心筋梗塞や肺塞栓に適用可で、脳梗塞には未承認)、半減期が26分程度と長いので、全投与量を数分間でbolus注入している。なお、IVrt-PAの副作用については、死亡率約2.0%、症候性出血率約6.0%、無症候性出血率約20%である。IVrt-PAの適用に際しては、発症3時間以内であるという条件とともに、他の臨床諸症状の検査を含めた総合的判定が必要となる。その判定には、主にNIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) が用いられ、最悪36点に対し、4以上26未満がその適用とされる。また、治療効果は、再開通率、お

▼表 6.6.1 modified Rankin Scale (mRS) の分類

Grade	評 価
0	まったく症状なし
1	症状はあるが、特に問題となる障害なし (通常の日常生活および活動はすべて可能)
2	軽度の障害 (以前の活動のすべてはできないが、自分のことは介助なしにできる)
3	中等度の障害 (一部介助を必要とするが、介助なしに歩行できる)
4	比較的高度の障害 (介助なしに歩行や日常生活を行うことは不可能)
5	高度の障害 (寝たきり、失禁、常に看護や注意を必要とする)
6	死亡

*1 2007年、欧州での臨床試験 ECASS (the European Cooperative Acute Stroke Study) の結果から、4.5時間まで適用可能としている⁽¹¹⁾。

よび急性期では NIHSS の改善度, さらには 3 か月後の神経症状 mRS (modified Rankin Scale) で評価される。換言すれば, 超音波経頭蓋血栓溶解技術の臨床評価は, 急性期 (発症 10 日～2 週間の間) の NIHSS の改善度と 3 か月後の mRS の評価で決定されるということである。なお, mRS は表 6.6.1 のとおりである。

6.2.3 経頭蓋超音波脳血栓溶解技術の種類

主な技術は, その可能性を含めると, 表 6.6.2 のように分類される。表は最新 (2009 年) の臨床成績を含めてまとめている。

▼表 6.6.2 経頭蓋超音波脳血栓溶解技術の分類とその臨床成績 (2009 年)

		なし	A	B	C
			血栓溶解剤 (rt-PA, UK など)	造影剤 (マイク ロバブルなど)	A + B
高周波数帯 (1 MHz 以上)	断層装置 (TC-CFI)	Cintas (2002) ⁽¹²⁾	Eggers (2008) ⁽¹³⁾		
	ドブラ装置 (TCD)		Alexandrov (2004) ⁽¹⁴⁾		Molina(2006) ⁽¹⁵⁾
	HIFU				
中周波数帯 (100 kHz ~ 1 MHz)	バースト波		TRUMBI 治験 (2004) ^{*1} Daffertshofer (2005) ⁽¹⁶⁾ Reinhard (2006) ⁽¹⁷⁾		
	連続波		TST 治験 (2010 ~) ^{*2}		
低周波数帯 (100 kHz 以下)	バースト波				
	連続波		Cohen (2003) ^{*3 (10)}		

(注) 表中の著者名とその論文, 略号は本文中で解説あり。

*1 この治験 (phase II) は頭蓋内出血が 90% を超えたため, 中止となった。

*2 古幡らが開発中の TCT-LoFUT を用いた治験 (2010 年)。

*3 心筋梗塞を対象。

表中の超音波条件は周波数によって大別した。経頭蓋法として活用される診断装置は, TCD と TC-CFI と特記している。TCD とは Transcranial Doppler 法であり, 1982 年, Aaslid によって発表された 2 MHz のパルスドブラ法で, 頭皮上から中大脳動脈 (Middle Cerebral Artery : MCA) の sonogram の実時間測定を実現した⁽¹⁸⁾。また, TC-CFI (Transcranial Color Flow Imaging) とは経頭蓋のカラードブラ断層法と呼ばれる, 2 MHz 以下のパルスを用いた通常の断層法であり, 古幡⁽¹⁹⁾ および土屋⁽²⁰⁾ によって頭蓋内血流が測定可能となった。これら診断装置については多くの臨床成績が出ており, 順次後述していくこととする。ただ, 併用薬物などを用いず, 診断装置単独で良好な成績を示した Cintas らの成績⁽¹²⁾ についてはここで述べておく。彼らの結果は, MCA 梗塞を中心とする患者 8 例について, TC-CFI で監視してただけで再開通例が 7 例あったとするものである。しかし, その後の *in vitro* 実験による追試験的成績では, そのような非 rt-PA 条件において, TC-CFI の超音波が血栓溶解効果を増高させない結果となり, Cintas らの成績を否定することとなった⁽²¹⁾。ただし, 臨床的有效性を完全に否定しうる, 科学的医学的根拠は未だ明らかにされていない。少なくとも, 「超音波が血管内皮を刺激し, Nitric Oxide (NO) を産生させ, その NO が血管拡張効果を招き, その結果塞栓部の血

管を広げ、血栓を末梢側に移動させることとなり、主要動脈血流再開による良好な臨床成績を招いた」とする仮説が考えられるからである。

なお、前述した低周波帯のCohenら⁽¹⁰⁾の成績は、心筋梗塞(Acute Myocardial Infarction:AMI)に適用した周波数27kHz連続波の成績である。経頭蓋法としても活用を試みたが、良好な臨床成績は得られなかったと聞く。この低周波帯の超音波条件で経頭蓋的*in vivo*動物実験を行った結果、出血率は高く、臨床応用への見込みは必ずしも高くないという報告もある。

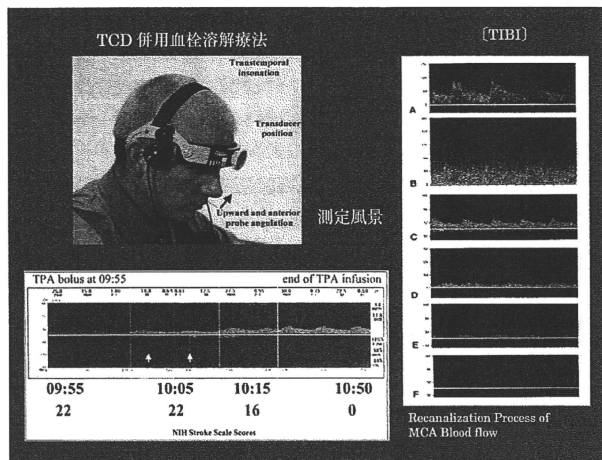
また、HIFU技術、MIFU(Medium Intensity Focused Ultrasound)技術の経頭蓋法への適用も考えられる。これらの技術は、頭蓋骨による音場ひずみ、頭蓋内音響分布(定在波や多重反射などを考慮した分布)、焦点がずれないための安全対策などが整えば、有効な技術となる⁽²²⁾⁽²³⁾。ただし、ここでは割愛する。

6.2.4 診断用装置による経頭蓋脳血栓溶解法

診断用装置と血栓溶解剤を併用した臨床成績が報告されている。高い有効性と安全性が示されているので、その概要を示す。なお、診断用装置は各国の承認機関で承認されたものである。その適用安全性は担保されているものと理解される。脳血栓溶解に供されている装置は、表6.6.2に示したTCDとTC-CFIの2種類である。

[1] TCD併用rt-PA静注法⁽¹⁴⁾

AIS患者にIVrt-PAを施行するとともにTCDで連続監視した結果、図6.6.6のように再開通したとする報告がある。126名のAIS患者で、その再開通状態を比較した結果を図6.6.7の左に示す。IVrt-PA適用例で完全再開通または劇的に臨床的改善した者が2時間後に約30%だったのに対し、TCD併用時には約50%に達した。さらに、3か月後のmRSはrt-PA単独治療群に比べ、スコア0または1の割合が約11%増加した(統計学的



■ 図 6.6.6 血流再開通状態 (TCDによるドプラソノグラム) : 上段は装置装着風景, 下段はMCAのソノグラム

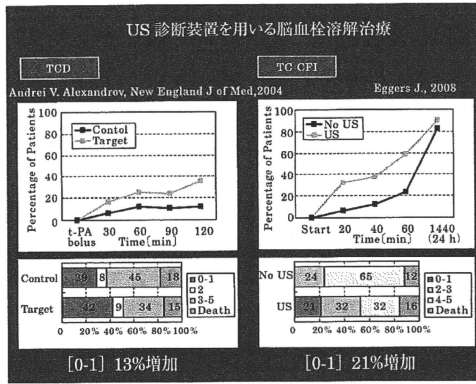


図 6.6.7 血流再開通率の比較

有意差なし)。通常、IVrt-PA 法では再開通の状態を捕捉する手段がなく、臨床的な所見と MRA 検査（6 時間以内程度）で評価している。

これに対し、TCD を用いた場合には再開通状態がわかるため、Alexandrov によって Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) という指標が提案されている。心臓冠動脈の場合には、X 線造影画像から Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI) に対応する指標を超音波ドプラソングラムで定義することとなり、図 6.6.6 の右に示したようにカテゴリー化されている。

なお、TCD は 2 MHz のパルスドプラ法であるが、頭部適用時には最大値 0.2 W/cm^2 の安全要求を満たすように使用されなければならない。装置としては最大 0.72 W/cm^2 まで出力可能な形で製造・販売されるが、臨床適用には制限のあることを忘れてはならない。

[2] TC-CFI 併用 IVrt-PA 法⁽¹³⁾

経頭蓋超音波カラードプラ断層法もまた、診断装置として承認されているので、これを用いて IVrt-PA 治療中に長時間モニタを行った成績が発表されている。その結果を図 6.6.7 の右に示した。20 分後の再開通率は 50% を超え、40 分後には 60% に達する。しかし、24 時間後の再開通率は両群ともほぼ等しくなっている。それにもかかわらず、3 か月後の mRS には著しい差があり、rt-PA 単独治療群ではスコア 0~1 の例がなかったのに対し、TC-CFI 併用群では、そのような神経学的改善の見られた患者が 21% にも及ぶ結果となっている。各群の例数は 18 例程度と少ないが、再開通加速がいかに神経学的予後に大きく影響するかを如実に示す結果である。なおこのとき、TC-CFI を併用した群では出血率が 15.7% となり、TCD の場合に 4.8% とほとんど認められなかった状況とは大きく異なるものと考えられる。その原因の 1 つには、通常の診断装置は As Low As Reasonably Achievable (ALARA) の原則に則り、短時間低出力検査を旨としているのに対し、併用治療の場合、ドプラモードで 60 分間にわたって長時間連続照射が行われていたためと考えられる。もちろん、Ispta は 0.2 W/cm^2 以下に設定されていたと考えられるが、ドプラモードでは、1 送信パルス内の波数が増やされており、そのときの MI (Mechanical Index) 値も single pulse で定義された MI 値よりも強いものになっていると想像される。

結論として、TC-CFIの併用はIVrt-PA療法に比べ、著しい神経学的改善をもたらすはするが、IVrt-PA自体の出血率の副作用も数倍に増加させるおそれがあるといわなければならない。再開通を認めた時点でのTC-CFI使用の停止や、rt-PA投与の停止など、適用法の変更に関する臨床研究の待たれるところである。

6.2.5 超音波造影剤（マイクロバブルなど）併用血栓溶解技術

超音波、超音波造影、そして血栓溶解剤の3者を併用する手法の有効性は*in vitro*実験で確認され、TCDを用いた次のような臨床成績も報告されている。

Molina (2006)は、前述したTCD併用IVrt-PA法に、さらにマイクロバブル(MB) (SonoVue)を静注した場合、2時間後の完全再開通率はTCD併用IVrt-PA法で41%だったものが、約54%になったと報告している⁽¹⁵⁾。ただし、部分再開通を含めると両法の間に有意差はなく、約70%に達している。また、このときの出血率については増高を認めなかったため、より安全性に配慮した手法とも考えられる。

MBを追加することによる再開通率改善の理由は次のように考えられる。血栓はfibrinの網構造で形成され、その隙間は約5 μ m程度とされている。MBの大きさも数~5 μ m程度であり、TCDの超音波で一部破壊される。このバブル崩壊に伴い、周囲に強力なジェット流を生じ、周囲に存在するrt-PAの血栓内への浸透を加速することになると考えられる。その結果、血栓形成時に取り込まれているplasminogenが活性化され、fibrinが分解されることとなり、血栓溶解が加速されるという流れが想定される。

なお、このMB崩壊は、同時に血管内皮損傷を招来するなどの問題も考えられ、その臨床適用には慎重な検討が求められるものと筆者は考える。

6.2.6 経頭蓋法の音響学的基本留意事項

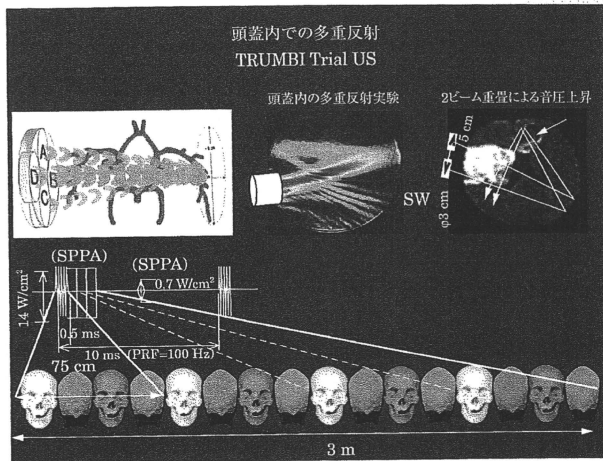
経頭蓋超音波法には、根本的に留意すべき次の諸事項がある。

〔1〕 頭蓋骨の超音波インピーダンス

頭蓋骨の超音波透過係数や反射係数を厳密に測定した例は極めて少ない。その理由として、以下のことがあげられる。頭蓋骨は、成人の頭頂部では5~6mmであるが、側頭部では1.5~3mmであること、男女差・年齢差があること、周波数依存特性があること、さらに死亡直後と経年変化後では骨内の水分濃度が異なること、頭蓋骨内部の解剖学的状態が音響学的に複雑で、表面の内側と外側の硬い層の間は網目状の骨組織であることなどである。ただし、頭蓋骨の透過率には周波数依存があり、同一個体であれば周波数が低ければ低いほど高い透過率を示すという特性がある。例えば、前述の2MHzの超音波に比べ、数百kHzの中周波数帯ではその透過率が数倍以上となる⁽²⁴⁾。

〔2〕 頭蓋内多重反射

経頭蓋的に透過量の多い中低周波数帯の超音波は、脳組織における減衰量も少ないため、頭蓋内で何度も反射を生じる(図6.6.8)。高周波数帯では組織における減衰が大きいため、多重反射は少ない。多重反射は、頭蓋内における音響強度の増加と凹面状の頭蓋骨内面によるビーム方向の変更やレンズ効果を招来する。典型的な多重反射の影響例として、TRUMBI trialの失敗事例⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾をあげることができる。同治験の超音波条件は、周波数:300kHz、バースト波(duty cycle):5%、パルス幅:0.5ms、振動子:4つ(1個直



■図 6.6.8 頭蓋内での多重反射

径 30 mm のものをダイヤモンド状に配置), 照射法: 2 個ずつペアにした 4 連続照射 (パルス幅: 2.0 ms), 平均音響強度 I_{spta} : 0.7 W/cm^2 , パルス音響強度 I_{sppa} : 28 W/cm^2 (円形ピストン音場推定値) である。この場合のパルス長は約 3 m に達し, 頭蓋内を 15 回以上多重反射する (頭蓋径を約 20 cm と想定)。これに伴う音圧の重畳効果, また梗塞領域外での超音波ビームの重畳などの音響学的増高傾向は, 著しい頭蓋内出血の増大を招いている。結果として 93% 以上の出血を招き, 中にはくも膜下出血, あるいは梗塞領域外出血, そして 1 例においては死亡という極めて悲劇的な結果となったのである。経頭蓋超音波法は, このような多重反射のもたらし悪影響を十分回避できるような技術的配慮が不可欠である。

〔3〕 定在波 (standing wave) の発生

頭蓋内での反射点では, 定在波の発生する可能性がある。事実, 東らは 600 kHz のビームを用いて, ヒト頭蓋骨内に定在波の立つことをシュリーレン法で実証的に示した⁽²⁵⁾。さらに, 定在波の持続時間が 1.0 ms 以上に及ぶと定在波内に存在するパルスが捕捉され, そのパルスが同一部位で持続的に振動し続けることになる。この定在波に捕捉されたパルスは, 周囲脳組織などに損傷を加えることになると予想される。しかも, 定在波は頭蓋骨近傍ばかりでなく, 脳の中央部でも発生しうることをシミュレーションによって示されている⁽²⁶⁾。この定在波の存在, およびその存在時間の長期化は, 経頭蓋法に伴う組織損傷の増悪化を招くことになるので, しかるべき定在波発生回避の手法が求められる。例えば, 周波数変調法, ランダムノイズ変調法, あるいは MK 列変調法などの送信超音波変調法が考えられる。

〔4〕 焦点位置のずれ

超音波ビームを経頭蓋的に照射し, 標的部位に焦点を合わせるには, 上述の頭蓋骨インピーダンスの個人差や, 脳内組織の音響学的不均一性に対する高度な補正法が必要となる。血栓溶解法の場合, 直径数 mm の中大脳動脈内に焦点を合わせなければならないため,

CTによる患者個々の頭蓋骨の形状およびQ値から換算した音響特性を事前に把握し、補正法に入れなければならないことになろう。このように精度を確保する難しさを回避する方法として、後述する経頭蓋超音波脳血栓溶解装置 (TCT-LoFUT) では、ビームの高精度な集束化を避け、逆に焦点を甘くした超音波投入法を採用している。

6.2.7 経頭蓋法の医学生物学的安全性

経頭蓋超音波血栓溶解法を臨床適用する場合には、上述の音響学的配慮とともに、患者の病態に配慮した安全性を十分検討しておく必要がある。脳の正常組織ばかりでなく、虚血状態下にある脳組織は超音波の温熱作用や力学作用に対し、脆弱化している可能性が高い。さらに、急性脳梗塞を発症する患者は、その背景因子として高血圧、高齢、高脂血症、糖尿病などのリスクを有していることが少なくない。これらは、虚血状態になる以前から脳組織を超音波作用に対して脆弱化してしまっている可能性があるからである。

〔1〕 脳出血

血栓溶解剤 rt-PA 自体の持つ毒性から、虚血部 BBB の破壊を加速し、出血を増加させる可能性がある。症候性出血率は約 4～6%程度 (施設などで異なる) である。これを超音波が増加させないように制御する必要がある。TCCS (Transcranial Color-coded Sonography) を用いた Eggers らの臨床成績では、15.7%と増加傾向を示した。その原因を音響学的理由にすることもできるが、患者背景リスクの検討も必要である。また、超音波を用いた急速再開通によって虚血下、いわば拡張期血圧以下の状態に対して、急速に収縮期圧がかかることは、血管自体に少なからぬ負担となり、灌流障害の1つとして出血を誘発する一因となりうる。これらに対する適切な超音波指針はないが、少なくとも病的脳血管となっている動物 (例えば、SHR/SP など) を用いた前臨床試験が必須因子となるであろう。

〔2〕 血管拡張

超音波の作用によって血管内皮から一酸化窒素 (Nitric Oxide : NO) が産生され、これによる血管拡張作用が生じることはよく知られている。虚血部血管系に対して有用とも考えられるが、一方で安全性の面からは BBB 破綻の原因に繋がらないとも限らない。この点についても、次に述べる細胞死と絡んで考慮する必要がある。

〔3〕 細胞内 NO 産生

NO は、細胞死のカスケードの中で、ラジカルとともに細胞死を加速させる作用がある。超音波照射された虚血脳における NO 産生を実測した報告はないが、急性脳梗塞状態に対する超音波曝露が NO 産生加速という負の作用をもたらす可能性は否定できない。

〔4〕 Hsp の挙動

強力超音波は、Heat Shock Protein (Hsp) を作動させる。超音波では Hsp45、Hsp70 などが短時間 (24 時間以内) で変動を示す。組織保護作用なのか、あるいは損傷の徴候であるのかは現在不明であるが、正常ラット脳に超音波を曝露しても出現しないが、病的脳血管を有する SHR/SP などでは Hsp70 の出現が認められている。病的状態を踏まえた超音波の安全条件を考えなければならない現象といえる。

〔5〕 その他

超音波に対する microglia の挙動など、医学生物学的な検討の不十分な面も少なくない

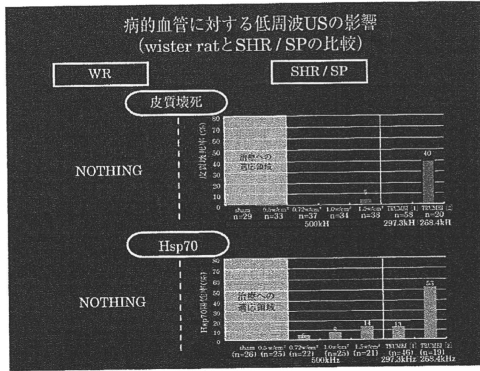


図 6.6.9 病的血管に対する低周波 US の影響

と考えられる。未知の因子については、さらに超音波条件をさまざまに変えた安全性試験の研究を待たなければならない。しかし少なくとも、脳全体として臨床症状の改善が見られ、画像診断、血液生化学診断ともに現状の科学レベルで異常なしとすることができれば、有用な治療法であると考えられる。

6.2.8 中周波経頭蓋超音波脳血栓溶解装置

中周波数超音波を用いた脳血栓溶解法には、表 6.6.2 に示したように、パースト波を用いた TRUMBI 治験^{(16) (17)} と、連続波を用いる筆者らの方法がある。パースト波を用いた場合には、著しい出血率の上昇 (93%) を招き、その音響学的条件と医学生物的作用の両面に原因があると推定されている。すなわち、平均音響強度 I_{spta} は 0.7 W/cm^2 と低値であるものの、 I_{sppa} は 28 W/cm^2 と高値であるばかりでなく、頭蓋内音響状態として、多重反射の発生 (この場合、約 15 回以上の反射)、定在波の発生、大口径ビーム (直径 3 cm の円形振動子を 4 個ダイヤモンド状に配置 (短径 6 cm, 長径 8 cm) などの原因に加え、頭蓋内の監視機能がなかったことも治療法上の問題とされている。また、医学生物学的には強力超音波がもたらす組織損傷、これをさらに加速するキャビテーションの発生とその持続が血管損傷を招来し、おそらくは脳梗塞を発症する患者に多く見られる脳動脈硬化先進という病的血管への損傷を高めたことも原因とされている。このような TRUMBI 治験の超音波条件に対し、筆者らは次に述べる音響学的、および医学生物学的安全性を考慮した新たな中周波数超音波脳血栓溶解法として、次の特徴を有する TCT-LoFUT (Transcranial Targeting Low-Frequency Ultrasonic Thrombolysis System) を開発中である。

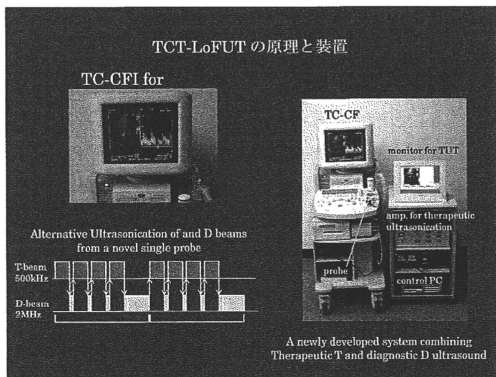
- ① 頭蓋骨透過性の良い低周波数 500 kHz を使用
- ② 音響強度が弱くても血栓溶解効果の高い連続波を使用
- ③ 連続波による定在波を回避するため、周波数変調、およびビーム方向変調法を活用
- ④ 治療効果を監視するための経頭蓋カラードブラ断層法 (2 MHz パルス法: D ビーム) をほぼ実時間的に併用
- ⑤ そのため、カラードブラ断層用の 2 MHz phased array トランスデューサに積層し

た形で、500 kHz phased array を配置した単一プローブ化

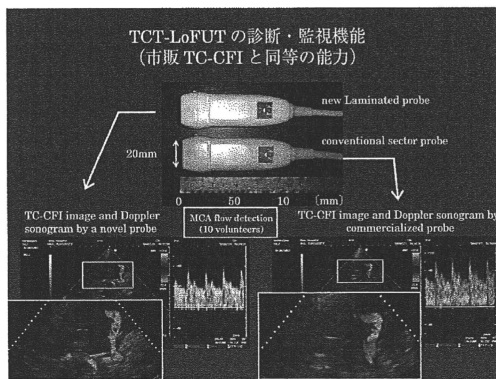
- ⑥ 治療用の500 kHz ビーム (T ビーム) の2次元的標的性の確保
- ⑦ 同一プローブからの2MHz パルスと500 kHz 連続波は、交互に発射させるインターミットト発射法式を採用(2分間のT ビームの後、30秒のD ビームを1セットとし、これを4回繰り返した後、5分間D ビームによる監視を行う。これを1クールとし4回繰り返す、計60分間の照射法)

など

具体的な原理を図 6.6.10, 図 6.6.11 (口絵) に示し, それによるカラードブラ断層法と治療法のビーム標的性を図 6.6.12 に示す. この装置は, 動物実験に基づく成績を基に設計されたものであり, 中周波数 500 kHz インターミットト照射によって, ラット急性脳梗塞モデルにおける再開通効率の向上, 神経学的改善の向上, 梗塞領域の軽減を確認している⁽²⁷⁾. なお, 臨床では, 発症から3時間以内の超急性期に適用すること, 患者の体動が激しいことなどを考慮した上で, 適切な超音波プローブ固定具を用いる必要がある



■ 図 6.6.10 TCT-LoFUT の装置と原理



■ 図 6.6.11 TCT-LoFUT の診断・監視機能

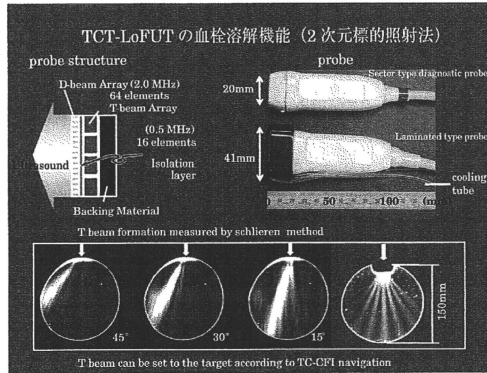


図 6.6.12 TCT-LoFUT の血栓溶解機能

る。この点を踏まえた技術開発も必須の課題となっている。

6.2.9 おわりに

経頭蓋脳血栓溶解法の臨床応用には、病態を考慮した脳組織における超音波適用の安全限界を明らかにする必要がある。今後、TRUMBI 治験の失敗を越え、さまざまな医学生物学的な基礎的検討を踏まえることによって、その実用化が達成できるものとする。スペースシャトル コロンビアの失敗を乗り越えて宇宙研究が進んだように、急性脳梗塞治療の第一選択として、経頭蓋超音波脳血栓溶解法の実現が待たれている。

[古幡 博]

6.3 超音波治療のためのマルチモダリティナビゲーション

6.3.1 マルチモダリティの必要性

超音波治療は、患部だけを直接治療することができ、予後が良く、回復時間が早いことが特徴である。しかし、切開手術とは異なり、直接見えない治療対象の位置同定や効果確認のため、高精度の画像診断装置による治療ナビゲーションが必須である。HIFU（集束強力超音波）治療や経頭蓋血栓溶解加速治療では、このナビゲーションを駆使した正確な誘導と治療部のモニタリングにより非侵襲で正確かつ安全性の高い治療法が確立しつつある。超音波治療は将来、第一義の手法になると考えられ、より高い安全性と効果を求めワールドワイドに開発が進んでいる。この動きに呼応して薬剤内包のナノ粒子やサブミクロン粒子を使ったターゲティングドラッグデリバリーシステム（Targeting Drug Delivery System：T-DDS）や遺伝子導入（sonoporation）への応用開発も進んでおり、将来の局所的治療主流ツールとして期待が高まっている。

さらに、治療部位の正確な同定には、リアルタイムの超音波像や CT/MRI など 3 次元画像の併用が効果的で、これらマルチモダリティによるナビゲーションが、より安全な治療を可能とする。