

サイクロトロンと上述の¹⁵Oガス合成システムとの組み合わせで、十分な製造能力があることを確認し、それらの一体制御化を試みている。画像解析ワークステーションとの連携、さらに種々の誤差要因を物理的かつソフト的に排除するような工夫（第3表）とあわせてシステム構築し、今後有用性と妥当性について検討を行うところである。最終的には、被験者がPET検査室に入室してからの作業動線の効率化、たとえば被験者の固定法やフェースマスクや吸入チューブの装着手順や、EtCO₂をや血圧、

心拍などの生理パラメータのモニタ装置などの接続操作の手順最適化が必要である。このような統合化され

た検査システムの実用化においては、まさに物理工学研究者と医療スタッフとの共同作業が必要になる。

第3表 新規¹⁵OガスPETシステムにおける改良項目

1. PET画像の精度改善
 - 偶発同時係数、数え落とし率の改善
(3D収集における散乱線補正を含む)
 - マスク内放射能の軽減
2. Wellカウンター装置の改良
 - Energy windowの確認機能
3. 生理的変動に基づく誤差の改善
 - マスク内酸素分圧の改善
 - 圧迫感の軽減
 - 放射性ガスの供給系の安定化
 - 検査時間の短縮化
4. 手順の軽減
 - PETと入力関数の時間調整などの自動化
 - 操作の簡便化と作業動線の改善
 - 投与量の毎回計測
 - 一過性作業の確認機能

おわりに

本来、CMRO₂は神経細胞のエネルギー代謝を示す指標であり、Mintunら(17)の研究で示されたように、脳組織内の酸素分圧は十分に高いのでCBFは律速段階にはなっていない。一方CBFは血行力学的な病態だけでなく、種々の神経支配等にも依存して、局所かつグローバルに変化する(18)。このような状況下で脳虚血性疾患におけるOEFやCBF、

CMRO₂の絶対値定量化に関する病態論的な意義は必ずしも明らかではない。脳虚血の指標としてのCBFやOEFの絶対値に意義を見出すのであれば、検査環境を限りなく統一化し、同一の生理環境を担保する必要がある。多くの臨床的局面においては、定量数値に意味を見出すのではなく、あくまで局所変化を補足する情報として理解することもひ

とつのか考え方である。真に有用な臨床指標と、それを提示する臨床検査プロトコルについてさらなる見当が必要と考えられる。

引用文献

1. Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, et al.: Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain : a journal of neurology* 1990;113 (Pt 1):27-47.
2. Mintun MA, Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P: Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. *J Nucl Med* 1984;25:177-187.
3. Iida H, Kanno I, Inugami A, et al.: [Continuous-monitoring detector-system of arterial H₂(15)O concentration for positron-emission tomography: construction of the system and correction for the dispersion and time-shift]. *Kaku igaku The Japanese journal of nuclear medicine* 1987;24:1587-1594.
4. Kudomi N, Choi E, Yamamoto S, et al.: Development of a GSO detector assembly for a continuous blood sampling system. *IEEE Trans Nucl Sci* 2003;50:70-73.
5. Iida H, Higano S, Tomura N, et al.: Evaluation of regional differences of tracer appearance time in cerebral tissues using [¹⁵O] water and dynamic positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:285-288.
6. Iida H, Kanno I, Miura S, Murakami M, Takahashi K, Uemura K: Error analysis of a quantitative cerebral blood flow measurement using H₂¹⁵O autoradiography and positron emission tomography with respect to the dispersion of the input function. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:536-545.
7. Iida H, Jones T, Miura S: Modeling approach to eliminate the need to separate arterial plasma in oxygen-15 inhalation positron emission tomography. *J Nucl Med* 1993;34:1333-1340.
8. Kudomi N, Hayashi T, Watabe H, et al.: A physiologic model for recirculation water correction in CMRO₂ assessment with ¹⁵O₂ inhalation PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:355-364.
9. Sasakawa Y, Kudomi N, Yamamoto Y, Monden T, Kawai N, Nishiyama Y: Omission of [(15)O]CO scan for PET CMRO(2) examination using (15)O-labelled compounds. *Ann Nucl Med* 2011;25:189-196.
10. Ito H, Kanno I, Kato C, et al.: Database of normal human cerebral blood flow, cerebral blood volume, cerebral oxygen extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen measured by positron emission tomography with ¹⁵O-labelled carbon dioxide or water, carbon monoxide and oxygen: a multicentre study in Japan. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:635-643.
11. Kudomi N, Hayashi T, Teramoto N, et al.: Rapid quantitative measurement of CMRO₂ and CBF by dual administration of ¹⁵O-labeled oxygen and water during a single PET scan—a validation study and error analysis in anesthetized monkeys. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:1209-1224.
12. Hattori N, Bergsneider M, Wu HM, et al.: Accuracy of a method using short inhalation of (15)O-O(2) for measuring cerebral oxygen extraction fraction with PET in healthy humans. *J Nucl Med* 2004;45:765-770.
13. Yamamoto Y, de Silva R, Rhodes CG, et al.: Noninvasive quantification of regional myocardial metabolic rate of oxygen by ¹⁵O₂ inhalation and positron emission tomography. Experimental validation. *Circulation* 1996;94:808-816.
14. Hatazawa J, Fujita H, Kanno I, et al.: Regional cerebral blood flow, blood volume, oxygen extraction fraction, and oxygen utilization rate in normal volunteers measured by the autoradiographic technique and the single breath inhalation method. *Ann Nucl Med* 1995;9:15-21.
15. Iida H, Law I, Pakkenberg B, et al.: Quantitation of regional cerebral blood flow corrected for partial volume effect using O-15 water and PET: I. Theory, error analysis, and stereologic comparison. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:1237-1251.
16. Law I, Iida H, Holm S, et al.: Quantitation of regional cerebral blood flow corrected for partial volume effect using O-15 water and PET: II. Normal values and gray matter blood flow response to visual activation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:1252-1263.
17. Mintun MA, Lundstrom BN, Snyder AZ, Vlassenko AG, Shulman GL, Raichle ME: Blood flow and oxygen delivery to human brain during functional activity: theoretical modeling and experimental data. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001;98:6859-6864.
18. Takahashi K: [Regional cerebral blood flow and oxygen consumption during normal human sleep]. *No to shinkei = Brain and nerve* 1989;41:919-925.

II. 分担研究報告

経頭蓋超音波血栓溶解装置の開発
～単一貼付型ソフト振動子による治療・監視法の検討～

研究分担者 古幡 博 東京慈恵会医科大学 医用エンジニアリング研究室 教授
研究協力者 齋藤 理 東京慈恵会医科大学 医用エンジニアリング研究室 研究員

研究要旨

超音波を併用しつつ血栓溶解剤（rt-PA）静注療法を行う経頭蓋超音波脳血栓溶解法の新たな装置として、単一貼付型ソフト超音波振動子（Single Pasteable Soft Ultra Sonic Trance Ducer：SPSUST）を用いて、血栓溶解と同時にその標的部である中大脳動脈MCA血流を監視し得る装置の研究開発を行っている。その第一歩として周波数帯300KHz～700KHzのスペクトラムを持つ治療用雑音変調照射能力と、また周波数帯1.5MHz～6MHz帯に及ぶスペクトラムを持つパルスドップラ用の血流監視能力とを、一つの振動子SPSUSTに持たせる技術開発を行った。すなわち、1枚のSPSUSTを用いて2つの能力を交互に働かせ、血栓溶解加速と共に、血流再開通状態を監視し得る新たな普及型実用装置に用いるSPSUSTの開発を本年度は行った。実際に30mm×30mmのSPSUSTを1-3コンポジットPZTで試作し、その周波数帯域を実測し、実際に超音波を発した場合の音場分布をシュリーレン装置によって確認し、人への適用可能性を実証した。このSPSUSTの治療用ビームの太さは概ね30Φの太さで、直線的に進行し、また全く同一部位に高周波の診断用ビームの発射されることを確認した。従って、臨床的には、SPSUSTを側頭骨エコーウィンドウ内に適切に装着すれば、血栓溶解と血流監視を同時に行えることが示唆された。これを行う為の切換回路を検討し、治療用の超音波駆動回路系を2分間駆動し、またパルスドップラ用回路系を30秒間駆動する事を基本とする切換方式の実用化方針を検討した。

以上SPSUSTという単純な側頭部への貼付型振動子を活用し、初心者でも容易に治療と監視を行う事の出来る新たな経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の実用化の見通しを得た。この操作の極めて単純な新システムは、従来内外にない方式であり、普及化の大きい期待される日本発世界初の臨床機器としての発展に繋がるものと考えられる。

A. 研究目的

経頭蓋超音波脳血栓溶解法は、頸静脈的血栓溶解剤注入療法（IVrt-PA）の限界の一つ、血栓溶解時間の短縮という現状を打破する新技術として期待されている。即ち、IVrt-PA適用時に経頭蓋的に超音波を照射する事によって、溶解効率を高め溶解加速を図り、以て再開通時間の短縮をもたらし、3ヶ月後の神経医学的改善の著しい向上を狙う次世代技術として期待されている。従来からin vitro/ in vivo実験によって、超音波併用法の有効性と安全性が明らかとされ、その実用化段階に入っている。特に溶解効率の高い中周波数帯（100KHz～1MHz）の超音波が有効であることが示され、その臨床的治験も試みられた。代表的な臨床試験（TRUNBI TRIAL治験）は、300KHzバースト波を活用したものであったが、その結果は極めて悲劇的で出血例93%に及び、その内1例では死亡例を出すという結果であった。その後多くの研究者は、中周波数帯の危険性のみ着目し、超音波併用血栓溶解療法と

しての実用化を断念してきたきらいがあった。本分担研究者古幡らは、このような中周波数帯に於いても、梗塞部に対する標的性の確保、即ち超音波画像ナビゲーション能力を持たせた上で、治療用ビーム500KHzをその塞栓部に標的照射する事によって500KHzの低出力超音波（0.3W/cm²以下）であれば、連続波であっても極めて安全且つ有効な実用機開発を行ってきた。しかしながらこのUS画像ナビゲーション型血栓標的照射システムは、次の様な臨床現場の要求に十分こたえる事が出来ず、開発を中断することとなった。即ち、体動する脳梗塞患者にナビゲーション用の経頭蓋カラードップラ断層法用のプローブを長時間安定に固定しておけない事、また経頭蓋的に塞栓部を探索するには熟練した脳神経超音波技師や、医師の技量が求められる事、そしてこの2条件を満足し得る医療機関が極めて内外に少なく、臨床現場への導入には極めて長い年数がかかる事等、技術的及び企業の見通しが立てられなかったからである。この

臨床要求をまず解決する方法として、貼付型ソフト振動子 (PSUST) 法の提案を古幡は提案し、一種の普及型法としての実用化を検討してきた。このPSUSTは、大口径の振動子をPVDFや1-3コンポジットPZTを用いて、柔軟性の高い振動子を製作し、これを患部側に貼付できるようにし、患者の体動と共に、PSUSTと一緒に動く形態にしたものである。ただしこのPSUSTは治療専用の単能機であり、画像などの血流監視能力を持たないものである。臨床現場では治療という観点からrt-PA適用患者にPSUSTを貼付する事が出来れば十分に超音波を併用する効果があげられるものと期待する。しかしその一方、血流再開通が起きてもおrt-PAを常駐し続けることのリスク（出血の増高等）また超音波を梗塞領域に照射し続けるリスク（細胞損傷の可能性等）をできるだけ回避するという意味では、血流再開通状態を実時間監視する能力を保持させることも必要不可欠な安全対策上の要求と考えられる。即ち血栓溶解効果の増高と共に、血流再開通状態を監視するという治療及び診断の両能力を持つシステムへの期待には、少なからぬものが存在する。

従来から診断（血流再開通監視）と血栓溶解効果の2つの能力を持たせるために次の様な超音波プローブの技術的解決策が提案されている。すなわち診断用の振動子（周波数1MHz～数MHz）と治療用の振動子（周波数 数100kHz程度）とをそれぞれ制作し、これらを積層したり、リング状に筒型に配したり、或いは並列に並べたりする方法が提案されている。いずれも治療用固有の振動子と診断用固有の振動子の2つを用意し、臨床要求に合う両振動子の配列を実現するという手法である。これらに対し、古幡は新たに1枚の貼付型振動子SPSUSTの周波数帯域を広げることによって、診断と治療の両能力を可能とする新提案を行った。本報告では、この新提案の大口径SPSUSTを試作し、広帯域周波数特性の検証を行い、その実用化の可能性を明らかにした。この大口径SPSUSTを用いれば、患部側頭部に1枚の振動子を貼付するだけで、超音波併用血栓溶解効果とその再開通状態の監視を行う事が出来、極めて高い臨床適合性を確保する事が示唆された。

B. 研究方法

血栓溶解効果加速用超音波照射と血流再開通状態監視用ドップラ検出用超音波照射の両照射を、1枚の振動子で実現するSPSUSTを試作し、実際に両能力を発揮し得るかどうかを音響学的に検討した。その為試作した振動子を駆動させ、

その周波数特性をまず確認し、形成される音場分布をAIMSシステムで測定した。また振動子1枚で正弦波駆動した場合には超音波ビーム音場分布は不均一となり、いわば超音波がよく当たるホットスポットと超音波が殆ど当たらないコールドスポットが空間的に存在する。この不均一分布を回避する為の新たな駆動法として雑音変調方式を導入し、その場合の空間的不均一分布の改善、ビーム口径の状態をAIMS及びシュリーレン法で確認した。さらにこの雑音変調方式を用いれば頭蓋内に生じる定在波回避を実現し得る事を実験的に示した。

1. 大口径SPSUSTを試作

ヒト側頭骨において、超音波の透過率が高い領域、即ち頭蓋骨が薄く中周波数はもとより高周波数も通しやすい領域（しばしばエコーウィンドウと称される）は、上下径約30mm強、前後径約55mm強であることが既に報告されている。この側頭骨エコーウィンドウの中心部に貼付可能な1枚のSPSUSTとして30mm×30mmの振動子を試作した。製作材料としてはPZTを用い、これをダイシングし、その溝を適切な樹脂で充填させることによって広帯域化を実現した。実際に試作したSPSUSTを図1に示した。

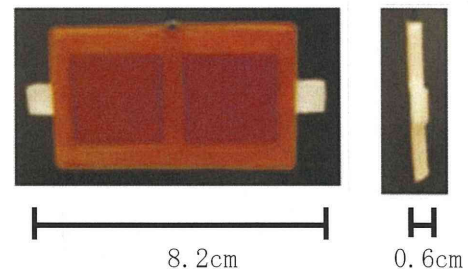


図1. 試作したSPSUST

試作した振動子自体は、2～3mm以内であるが、背面に発泡スチロールの保持具を付け、実験に供し得るようにした。

2. SPSUSTの音場測定

試作したSPSUSTの形成する音場分布は、AIMS (ONDA社製) を用いて測定した。駆動電圧10V～60Vとし、その音響強度をハイドロホン (ONDA HNC-0400) (周波数感度250kHz～10MHz) を用いて1mm間隔で測定した。使用したAIMSの全景を図2に示す。



図2. AIMS全景

3. SPSUSTの周波数特性の測定法

本研究に於いて用いるSPSUSTには、広い周波数帯域が要求されている。即ち治療用の中周波数帯（300KHz～1MHz以下）と診断用の高周波数広帯域（1M～10MHz）の両方を一つの振動子でカバーする必要がある。この広帯域特性を試作したSPSUSTが満足するものかどうかを、次のパルス法を用いて測定した。

振動子の周波数特性は、印加する電気信号と、発射される超音波との周波数特性によって決定される。例えばPZT振動子などは、極めてQが高い為、印加する電気信号に対し発射される超音波は、周波数 f_0 （振動子固有の振動周波数）が発射され、 f_0 以外の周波数成分は著しく減少する。即ち f_0 以外の印加電圧を加えても、そのPZTは超音波を発射しない状態となる。このように印加電圧と、発射される超音波周波数の関係を、印加電圧の周波数を順次替えながら発射される超音波強度分布を測定することが基本的な考え方であるが、それでは広帯域の周波数を持つSPSUSTの場合には測定時間が極めて長いものとなる。それ故、図3のようにパルス波を印加電圧として加え、SPSUSTから発射される超音波を広帯域の超音波マイクロホンで測定すれば、一度の実験でその周波数帯域を掌握する事ができる。なぜなら、パルス波は図3の周波数スペクトラムからも分かるように、広帯域の周波数成分を持つので、この広帯域周波数の電気信号でSPSUSTを駆動した事になるからである。

実験はAIMSの装置を用い、振動子

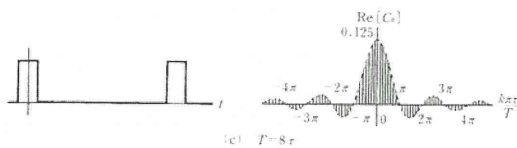


図3. パルス波

SPSUSTを固定し、パルス波を加え、その発射超音波をマイクロホンで測定した。マイクロホンによる測定電圧をオシロスコープ（TD53012C）内の周波数分析ソフト（FFT）で分析し、その周波数スペクトルを観察した。実際にはパルス列を印加し、測定に供した。印加電圧は、約16V～60Vの間とし、パルス列の繰り返し周波数は、数KHz～50KHz程度とし、測定電圧のスペクトラム分析における稠密性を担保した。パルスの幅は0.08～0.2μsで行った。実験系の全体構成を図4

に示す。

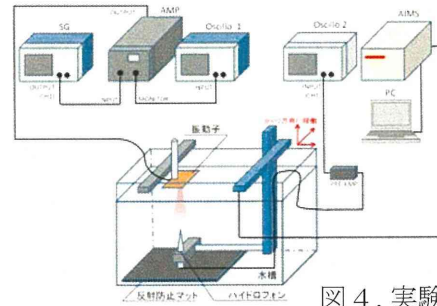


図4. 実験系全体構成

4. SPSUSTの駆動法の比較

1枚の振動子から発射される音場は、その振動子に印加する電気信号の特性によって左右される。通常PZTのような共振特性の強い振動子の場合には、印加電圧の性質を種々変化させても、単純な正弦波振動やその振幅変調程度の超音波が発射されるに過ぎず、形成される空間的な音場分布は殆ど変わらない。しかし、今回試作しているSPSUSTは、広帯域な周波数特性を持つので、駆動電気信号の性質を様々に変え得る可能性があり、その場合には形成される空間的音場分布を変えることができる。その可能性を期待し、ここでは単純な正弦波駆動による音場分布を持つ空間的ホットスポット（音圧が高い領域）や、コールドスポット（音圧が低い領域、即ち超音波の作用が生じない領域）を回避する駆動電気信号を考案した。具体的な事例として、雑音変調型の駆動信号を提案した。その中でも典型的な雑音による位相変調信号で駆動した場合の音場分布をシュリーレン法で測定した。実験では、比較の為次の3つを測定し、記録した。

①正弦波駆動：周波数500KHz連続波18Vpp
「通常の正弦波駆動の例であって、ホットスポット・コールドスポットが存在する駆動法である。」

②雑音位相変調波駆動：変調位相幅90度、駆動電圧24Vpp

「雑音変調法は、正弦波振動の位相をランダムに変化させて連続的に照射する方式で、この位相の変化を生じさせるタイミングを雑音信号で起こし、その位相変化の幅を±90度の範囲に留めてある。この位相変化をランダムに生じさせた波形を図5-Aに示す。またその周波数スペクトルを図5-Bに示す」

③雑音位相変調駆動：変調位相幅120度、駆動電圧27Vpp

「この場合の雑音位相変調は、その位相変調の幅を±120度に広げたものである。90度の場合に比べ位相の変化の幅が広い為、その周波数スペクトルは更に広げられる。この場合の波形とスペクトルを図6-A, Bに示す。」



図5-A. 500kHz PMN±90度

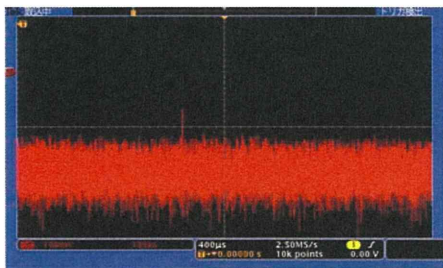


図5-B. 500kHz PMN±90度 スペクトル

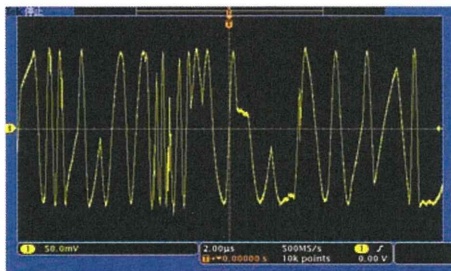


図6-A. 500kHz PMN±120度

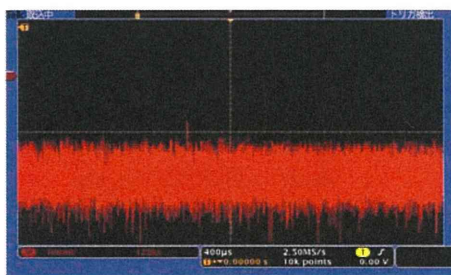


図6-B. 500kHz PMN±120度 スペクトル

5. 定在波回避効果実験

B-4に述べたような駆動方式を用いた場合の血栓溶解療法は、頭蓋内超音波において連続波超音波による定在波形成が問題となる。すなわち空間的に一定の部位での音圧が上昇し、それが細胞損傷や血管損傷につながる様な安全上の問題を招来する恐れがある。換言すれば、空間的なホットスポ

ットがビーム形状ばかりでなく、入射ビームの反対側頭蓋骨での反射波によって定在波が形成され、ホットスポットが頭蓋内反対側辺りに強いホットスポットを惹起する怖れがある。特に試作したSPSUSTのような大口径の振動子では、この定在波の発生が強く、且つまた中周波数帯であるので、頭蓋骨や脳組織における超音波減衰量が低く、定在波の発生は長時間持続的に発生し続けることとなる。この定在波の回避という課題は、SPSUSTを臨床現場に適用する際の根本的安全要求事項となる。ここではB-4に述べた雑音位相変調方式を用いた場合の定在波回避の状況をシュリーレン法で確認した。図7の実験系において、発射された超音波ビームの先に反射板を置き、その反射波と入射波の相乗効果による定在波を形成させるようにした。この状態を横からシュリーレン法で観察し、定在波率（SWR）を計算した。SWRは定在波の発生している領域においてシュリーレン画像中の輝度の高い領域の平均から輝度の弱い領域の平均を差引、これをその領域内平均の輝度で除したものである。従ってSWRが大きければ大きい程定在波の発生状態は高く、低ければ低い程定在波発生率は低いことになる。この値を上述の3方式について計算し、比較することとした。

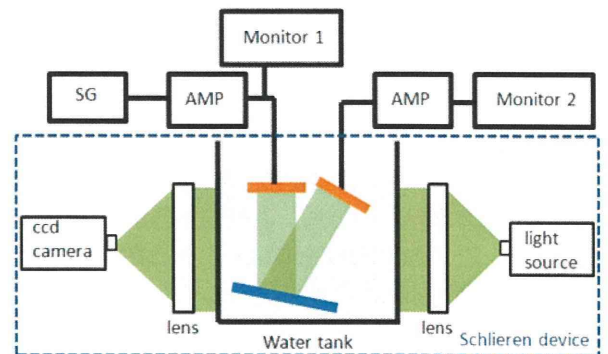


図7. 定在波発生状態を観察するシュリーレン実験系

(倫理面への配慮)

本実験は全てin vitro実験であり、用いる材料を含めて倫理的な問題はない。

C. 研究結果

血栓溶解効果促進の治療用中周波数超音波照射と、血流再開通監視用超音波照射とを行い得るSPSUSTを試作した。いわば治療と診断の両能力を1枚の振動子を以って可能にする新側頭部用超音波振動子である。これの持つ特性と、その振動子が形成する音場状態についての結果を以下に報告する。また更に実用器としてのシステム構成についての提案を行う。

1. SPSUSTの広帯域周波数特性

試作SPSUST30mm×30mm矩形の振動子の持つ周波数特性結果を図8～11に示す。図8は、駆動パルス列0.2μs繰返し周波数20KHzであり、図10はパルス幅0.08μs繰返し周波数50KHzにした場合のスペクトルである。図8のスペクトラムの駆動波形でSPSUSTを作動させた場合のハイドロホンでの受信波形が図9であり、同様に図10で駆動した場合の結果が図11である。図9と図11は、観察している周波数帯域の領域が異なるが、図11では約5MHz近傍まで広帯域の特性を俯瞰し、図9ではやや周波数の低い領域のスペクトルを強調して示しているものである。

図9から明らかなように、周波数帯域500KHz周囲にピークを持ちながらも帯域は広く、1.1MHz周辺に極小点、1.35MHzに極大点、さらに2MHz近傍に第3の極大点がある事が明らかである。さらに、高い周波数領域に渡り図11から明らかなように4.8MHzまで極大点は何点も続く形となっている。一つの振動子でこのような広帯域の周波数特性を持つ事を利用する事が、本プロジェクトにおける治療・診断併用照射の基本要諦となる。脳血栓溶解法においては、この500KHzを中心とする治療用ビームと血流再開通状態を監視する為のドプラ診断用の1.35MHz以上の周波数帯を活用することとなる。

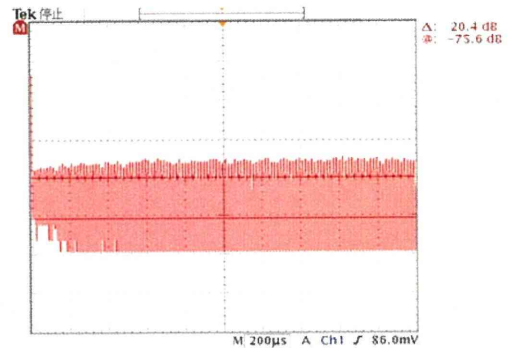


図8. 駆動パルス幅0.2μs
繰返し周波数20KHz

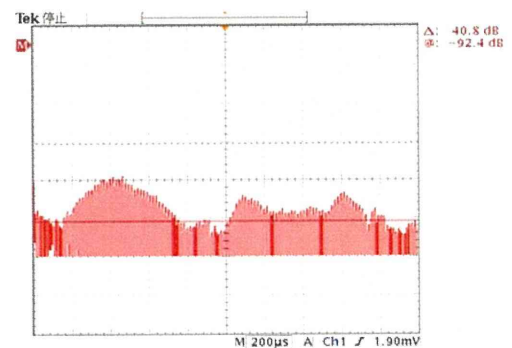


図9. 図8の受信波形

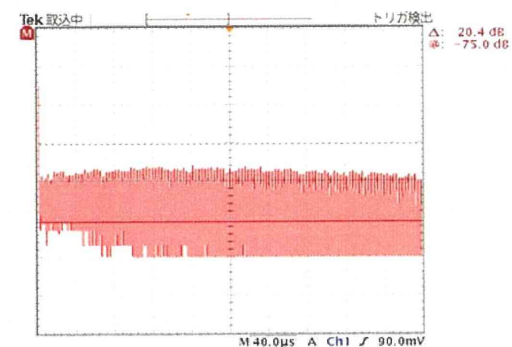


図10. 駆動パルス幅0.08μs
繰返し周波数50KHz

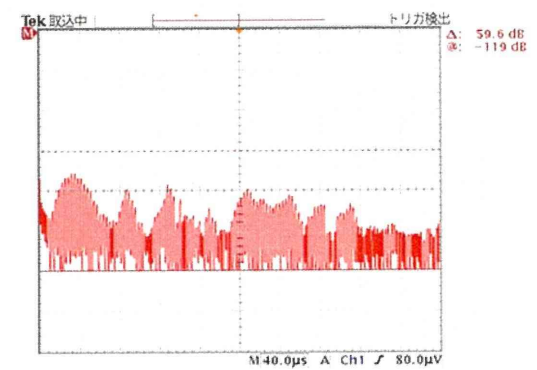


図11. 図10の受信波形

2. SPSUSTが形成する音場分布

試作したSPSUSTが形成する超音波ビームの音場分布を図12に示す。この分布はAIMSで測定されたもので、この時の振動子駆動波形は、500KHz単一周波数で駆動した結果である。図12-Aは、超音波の伝播方向Z軸と、それに直交する面内のX軸・Y軸におけるX-Z面の分布で、振動子は図下方に位置している。図から明らかな如く、振動子から4cm (Z=4cm) でコールドスポット (赤色) が生じており、ホットスポットは約8cm近傍 (Z=8.0cm) に発生している。また

図12-Bは、プローブ表面から4cm (Z=4.0cm) におけるX-Y平面の音場分布で、中心にコールドスポット (赤色) が存在すると共に、4点にやや強い音場となるスポットが存在しているのが把握できる。

なおAIMSの測定波超音波振動子中心軸から±2.5cmの範囲のX-Y面及びZ軸0~8cmについて行った。

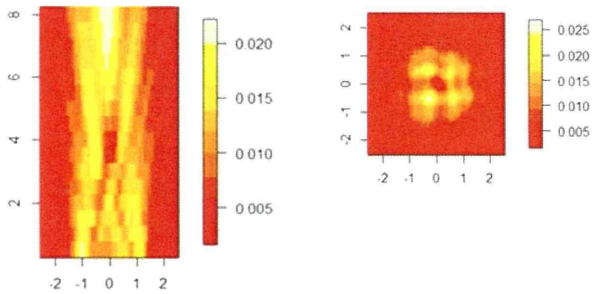


図12-A. X-Z面

図12-B. X-Y面

3. SPSUST駆動法による音場分布の違い

C-2に述べた正弦波駆動の場合の音場分布に対し、雑音位相変調波で駆動した場合の音場分布を測定した。そのX-Z面の結果を図13-Aに、X=4cmにおけるX-Y面の結果を図13-Bに示した。図から解るように、X-Z面では振動子近傍にコールドスポットと思われる音響強度の弱い領域が存在する傾向を示した。X=4cmのX-Y面では、なまっただ形のやや音響強度の強い4点が存在した。しかし、正弦波駆動の場合に見られたコールドスポットは消失したように見受けられた。

即ち超音波振動子の駆動波形を変えることによって音場分布は変化し、ホットスポットあるいはコールドスポット発生領域を抑制することのできる事が示唆された。現在現状では、最適な雑音変調方式がどの様なものになるか決定していないが、ビーム形状及びそのビーム内での均一性等の観点等から検討を加えることによって、さらに

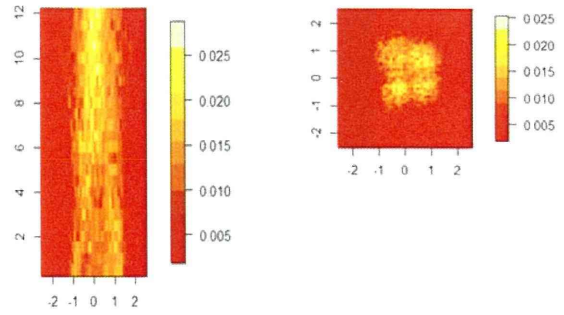


図13-A. X-Y面

図13-B. X-Y面

法の存在が考えられる。

4. 定在波回避の確認

雑音位相変調法は、更に次の様な問題についても新たな可能性を示唆した。B-5に述べた反射板を用いた場合の定在波発生実験において、正弦波駆動と雑音位相変調法の場合の定在波発生状態を比較検討した。図14、15、16はそれぞれ正弦波駆動位相雑音変調 (±90度) 及び同様の雑音位相変調 (位相は±120度) の定在波発生状態をシュリーレン実験によって記録したものである。これらの図から明らかなように、定在波は正弦波駆動で最も強く発生しており、雑音位相変調法を用いることによってその発生率は低下するよう見受けられた。実際に定在波率SWRは、正弦波駆動は32%、位相幅90度の雑音位相変調法では13%、位相幅120度の場合にはSWR9%となった。これらの結果から、雑音位相変調法は定在波発生率を抑制し得る事が明らかとなった。

したがってヒト頭蓋骨において経頭蓋的血栓溶解療法にこのような雑音位相変調法を適用する事によって、頭蓋内における定在波の発生を抑制し、定在波に伴うホットスポットの回避効果が期待できるものと考えられた。

なお診断用の超音波パルスドップラ血流系に供し得る高周波領域の超音波については、2MHzの減衰率が高く、それに伴う定在波の存在は余り問題にならない事が、既に我々の手によって示されている。それ故、この治療診断併用型のSPSUSTを臨床適用する場合には、治療用超音波において雑音位相変調法の様な定在波回避の手法を適用することとし、診断用超音波には定在波の影響を考慮する必要はあまりないものと想定される。

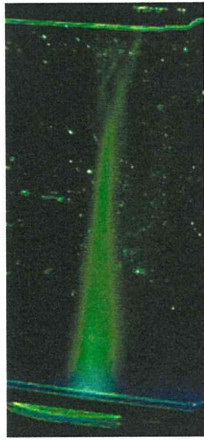


図 1 4. 500kHz_sin_18Vpp_2ch

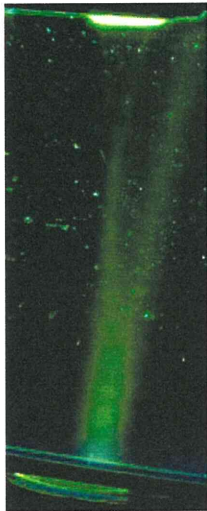


図 1 5. 500kHz_PMN_90度_24Vpp_2ch

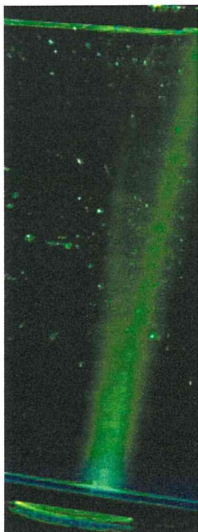


図 1 6. 500kHz_PMN_120度_27Vpp_2ch

5. 治療診断併用システムの提案

上述の実験的結果を踏まえ、また従来からの経頭蓋パルスドップラ測定法の原理を踏まえれば、臨床適用可能性の高い治療診断併用装置を次の様に考える事が出来る。その全体像としてのブロック図を図 1 7 に

示した。図に示す様にヒト側頭部にSPSUSTを貼付し、その駆動側の回路において治療用の駆動信号と診断用の駆動信号とを交互に切り換え、血栓溶解を加速すると共に、その再開通状態を実時間的に監視可能とすることが出来る。両者の切り換えタイミングは任意に設定可能ではあるが、治療用ビーム発射時間の方を長く設定する方が、効果的治療が行える事になる。ただし、超音波照射による頭蓋内温度の上昇を考慮すれば、適切な冷却時間が必要で、その間は主に診断用の超音波照射に供すればよいと考えられる。ブロック図に示したように、治療用回路系は雑音変調を含む中周波数駆動信号発生回路系になり、必要な駆動エネルギーを得る為のパワー増幅が主体となる。一方診断用の血流検出用回路系は、従来の超音波パルスドップラ血流系、とりわけ最も単純な1枚振動子のパルスドップラ血流系の回路構成で充分である。その典型例としては、経頭蓋超音波ドプラ法 (TCD) であり、いわばこのTCDと上述の中周波数駆動用電気回路とを交互に切り換える形で1枚の振動子SPSUSTに接続すれば本経頭蓋超音波脳血栓溶解装置は実現させることになる。

なお、このSPSUSTを臨床適用するに際しては、IV-rt-PAの投与時間60分間の適用が求められる。この60分間の照射時間中に発生するSPSUSTの発熱の程度については、未検討であり、場合によっては必要な冷却系の導入をSPSUSTに付与しなければならないこととなる。

以上、1枚振動子よりなるSPSUSTを用いた、治療診断併用装置の実現可能性を十分に示唆し得る基礎データを得る事が出来た。

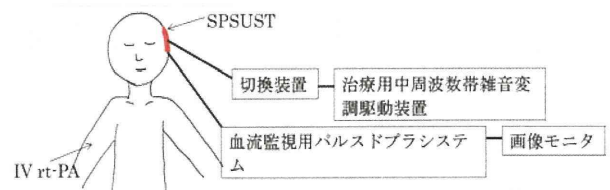


図 1 7. 全体像のブロック図

D. 考察

本研究結果を要約すると、1枚の振動子SPSUSTを用いる経頭蓋超音波脳血栓溶解法の実現可能性の極めて高い事を示した。すなわち、試作したSPSUSTがその周波数特性について、またその駆動法を選択する事によって、溶解効率を高め、かつ血流再開通状態を従来の診断機に用いられてきたMHz帯超音波パルスドプラ法によって監視し得る装置になることを示すことができたからである。以下には臨床実現に向けた適切な血栓溶解用超音波強度診断法としてのパルスドプラ法の課題、SPSUSTの特筆すべき特性について内外の成果との比較を述べる。そして最後にこの血栓溶解・血流監視能力を有する新経頭蓋超音波脳血栓溶解法の臨床的な期待についても言及する。

1. 血栓溶解の有効音響強度

本研究に於いて検討してきたSPSUSTを実際の臨床に適用する場合には、その発射される音響強度について次の様な制約が存在する。

① 血栓溶解最少音響強度 (minimum effective Sonothrombolytic Intensity : MESTI) : 昨年度の報告で述べたように、血栓の溶解は500KHzの場合、少なくとも6 mW/cm²以上である。このMESTI以上の超音波強度を血栓部領域で維持しなければならない事になる。このMESTIの値は極めて弱いものであり、試作したSPSUSTは、数十Vppの駆動電圧で、そのビーム領域内にMESTI以上の音場を形成することは極めて容易である。それ故、血栓溶解領域の第一選択となる中大脳動脈へ有効な音響強度を照射し続ける事が、SPSUSTにとっては大きな課題ではない事が明らかとなった。

② 脳虚血部における安全音響強度 (safety sonothrombolytic intensity : SSTI) : 脳虚血部に対する超音波の安全限界については、我々が以前報告した高血圧自然発症/脳卒中易発症ラット (SHR/SP)を用いた成績が最も厳しい値となっている。実験的には350mW/cm²となった。ただしこのSHR/SPは、急性脳梗塞発症患者の持つリスク因子としての脳動脈硬化症の影響をも考慮した厳しい条件である。SHR/SPではなくてウィスターラット等でのAISモデル実験では、1W/cm²の音響強度でも安全である事が示唆されている。ここでより厳しくリスク因子を排除する様な安全限界350mW/cm²以下の超音波強度で血栓溶解を実現しなければならない。上述のMESTIとこのSSTIとの音響

強度の差は広く、本研究におけるSPSUSTによって充分実現し得る音響強度内にあると考えられる。

③ ホットスポットの回避 : 上述の実験結果図14、15、16に示したように、頭蓋内に於いては入射側とは反対の頭蓋骨内面での反射が定在波を形成する。この定在波の形成が梗塞領域に留まらず、頭蓋内の様々な場所にホットスポットを形成する心配があった。事実この定在波の存在によって、中周波数300KHzバースト波を用いた血栓溶解臨床治験 (TRUNBI TRIAL) において、出血率が93%に増高し、その治験が中止となった経緯がある。それ故、治療用の中周波数超音波を臨床適用する際には、定在波回避の適切な手段の導入が安全上必須の要求事項となっている。上述の結果から明らかなように、雑音位相変調方式で駆動すれば、SPSUSTは定在波を抑制し得る。定在波回避の為の最適な雑音変調方式の探索は、今後の課題であるが、少なくとも移送変調幅を120度以上に広くとれば、雑音位相変調方式によっても定在波を充分回避し得る事が示唆されている。即ち、1枚の振動子ではあるが、その周波数帯域を広くすることによって雑音変調方式による定在波回避という、いわば振動子駆動側の電気信号系を調整するだけで、定在波を回避させる事が出来ることを本報告では示した。

④ 大口径の超音波ビーム : 試作したSPSUSTは側頭骨echo windowを1枚の振動子でカバーできるように30×30mmの矩形波状の振動子とした。このSPSUSTが形成する音場ビームは、定在波回避の為の雑音位相変調方式を用いれば、ホットスポットやコールドスポットを回避し、概ね直径30mmのビームを頭蓋内に発射することが出来ることを示した。この30mmのビーム径は側頭骨から中大脳動脈領域を照射するのに十分な太さである。臨床適用時の問題は、直径3~5mmの中大脳動脈の存在している部位をカバーできるようにSPSUSTが形成する音場ビームを容易に貼付可能かどうかという点である。すなわちSPSUSTを適切な側頭部に貼付出来ず、中大脳動脈にそのビームが当たらないようであれば、安全上の問題は回避できても、血栓溶解効果が上がらないという問題が生じ得る。従来のTCDは約直径12mmのビームを発射し、熟練した検査技師や医師が中大脳動脈を探索してきた。これに対し、SPSUSTは少なくとも前後径では3倍、上下径でも約3倍の大口径ビームを形成す

る事が出来ており、中大脳動脈探索の簡便性は著しく向上するものと考えられる。これと同様に治療効果も充分期待される場所であるが、できれば標準的側頭骨echo windowの領域（上下径約30mm、前後径約55mm）をカバーできるような、更に大口径のSPSUSTの活用も考えられる。大口径になればなるほど脳組織への安全上の課題を克服する必要が高まるように考えられる。今回の30×30から30×50mm程度の振動子が適切なサイズになるのではないかと考えられる。不用意に正常な脳組織に超音波を当てて必要はないからである。

2. 血流ドプラ信号検出

血栓溶解に伴う血流再開通状態の監視に供する経頭蓋パルスドプラ法としてSPSUSTと従来のTCDを比較すると、その最も異なる点は、用いる超音波の振動子の大きさと、その振動子の持つ周波数特性にある。パルスドプラ血流系を実現する為には、超音波振動子の周波数帯域が広い事が求められる。なぜならば周波数帯域が広い程空間的分解能が高く、標的とする領域の幅を狭く設定する事ができるからである。しかし、血流再開通を監視することを主題とする場合には、空間的分解能の高さをそれほど重視する必要はないように思われる。従来の分解能数mmである必要はなく、数cm程度でも十分に血流再開通が起きているかどうか判定可能と考えられるからである。できれば送信パルスは短く、受信のためのサンプルボリュームゲート幅は記録することで血流監視という目的を達成することが可能である。

ただし大口径の振動子の中に何本もの動脈が存在する場合には、方位方向の分解能を求められる心配がある。塞栓状態から再開通状態に移行していくプロセスを観察できる程度であれば充分とも考えられるが、これらに関する基礎的生理学的臨床的データは未だなく、今後の課題と考える。

経頭蓋超音波パルスドプラ法として、SPSUSTを用いる場合のもう一つの課題は、SPSUSTの持つ音響的インピーダンスに合致した電氣的駆動系が製作できるかという点である。本研究に於いてはSPSUSTを超音波ドプラ検出用に供する実験を行っていない。ドプラ血流感度としては、一般に極めて高い感度が要求されている。疑似実験モデル等を用い、SPSUSTをセンサーとする血流ドプラ信号検出の実験的検討を行う事が

必要である。

この大口径SPSUSTの持つ方位方向の分解能の問題と、血流ドプラ検出実験による感度問題を解決すれば、治療用超音波と診断用超音波とを1枚の振動子に組み込む新たな方式が実現されることになると考える。

3. SPSUSTの特異性（既存併用法との比較）

SPSUSTは、1枚の振動子を以って診断と治療の両能力を発揮させている。従来の診断治療併用法は、診断専用の超音波振動子と治療専用の超音波振動子とをそれぞれ少なくとも一つ以上持ち、その2つの振動子を積層型、或いはリング状、或いはモザイク状に組み合わせることによって診断治療併用能力を発揮するという方式であった。いくつかの典型例をあげれば、まず積層型の方法として、古幡が推進してきた日立メディコと共同開発の積層型phased array方式がその代表的事例である。これは2MHzの診断用phased arrayの後ろに500KHzのphased arrayを整合層で挟んで、積層型プローブとして完成している。実際に経頭蓋的血栓溶解療法の一つとして、画像ナビゲーション型の標的照射法をほぼ実用化レベルまで完成した。実際には適用限界があり、体動する患者を60分間安定にナビゲーションすることができないことや、熟練した技師や医師が少ない事や、更にまた高額な装置となる為、医療機器としてのビジネスモデルが成立し難い等の理由で、臨床現場には到達しなかった。

またこの積層型の単純化した例としてTCDを基本に2MHzのTCD用振動子1つの背面に、500KHzの振動子1つを積層する方式も提案されている。これも分担研究者古幡とセンサーテクノロジーとの共同研究によって実現されたが、技術問題よりも経済的理由によってその実用化が図られなかった。

またさらに診断用の環状型振動子1つと、治療用の環状型振動子1つとを、同心円筒形に組み込んだ方式も提案されている。いずれも技術的に適用可能性は高いものではあるが、急性脳梗塞患者を治療する臨床現場に適用し得るものかどうか、即ちその臨床整合性に少なからぬ課題がある、と考えられる。脳梗塞患者は、全国いたるところで発生する可能性があり、熟練した超音波技師や医師を国内いたるところの医療機関で確保することは困難である。また急性脳梗塞患者は痛みなどによって体動すること

が多く、上述の少なくとも2つ以上の振動子を活用する方式では、長時間固定が容易ではない。

このような臨床現場の課題を解決する方法として、SPSUSTを用いる本提案は、臨床適合性が高く、患者の発生する場所、どこの医療機関でも、容易に活用可能な普及率になると考えられる。言うまでもなく、海外においても状況は同じで、SPSUSTを用いる経頭蓋超音波脳血栓溶解療法は、新たな急性脳梗塞治療の道を開く、世界初日本発の技術になるものと期待される

4. rt-PA投与時間の短縮とUS照射時間の短縮

急性脳梗塞患者に対するIVrt-PAの適用は、次第に増加しつつあり、急性脳梗塞患者に対する大きな福音となっている。しかしそのIVrt-PAには発症3時間以内(4.5時間以内)の適用限界があると共に、rt-PA自体の溶解速度が必ずしも早くなく、3ヶ月後の神経医学的改善率は、必ずしも高いものではない。臨床現場においては、より早い血流再開通への期待が高く、その一つとして薬剤とは異なる超音波の併用効果に大きな期待が寄せられている。既にin vitro / in vivo実験において有効性は示され、臨床的な診断用超音波を用いる事によってもその溶解効率の向上、再開通率の向上の図られる事が報告されている。本研究に於いては溶解効率が更に高まると期待される中周波数超音波を血栓溶解加速に供し、かつその血流再開通状態を実時間監視し得る診断用超音波も、1枚のSPSUSTを用いて実現し得る事を示してきた。このような超音波併用血栓溶解療法が実現された場合には、次の様な臨床的メリットを招来すると考えられる。

①血栓溶解剤rt-PA投与量の低減：SPSUSTを用いれば、血流再開通の生じた事を実時間的に判定する事が出来る。再開通後、正常な血流量まで復帰したならば、rt-PAの点滴静注(60分間)を途中で中止することが出来よう。再開通後も余分にrt-PAを投与することは無駄であるばかりでなく、rt-PAの持つ毒性が患者に悪影響を及ぼす恐れも無としないからである。現状のrt-PA投与法は、血流再開通の実時間監視手段を持っておらず、本開発が急性脳梗塞治療における新たな高品質化を招くことになると期待される。

②中周波数超音波照射時間の短縮：超音波併用血栓溶解療法において、血流再開通監視能力を有する本SPSUSTを活用する脳血

栓溶解療法は、血流再開通が正常状態の血流レベルに戻った事を確認したならばその中周波数超音波を停止する事ができる。人間が作った超音波を無用に曝露し続けることは無駄であるばかりでなく、再開通して正常組織状態に戻ろうとする組織に対して無用な振動を与えることになるとも限らない。それ故、如何に安全な治療用の超音波といえども、その所期の目的を達成したならばその照射を停止する事が望ましい。その意味で再開通状態を監視する能力を有する本SPSUSTを活用するシステムは、より安全で高品質な医療を実現する事になると考えられる。

以上の様な経頭蓋超音波脳血栓溶解療法に対する、新たな安全かつ高品質化が、治療用超音波と診断用超音波を併用することによって達成される。しかしこのような高品質化の医療に貢献する根本として、まずは中周波数超音波による血栓溶解の加速が実現でき、それがしかも熟練を要する事のない技師や医師によって容易に使用することができ、しかも患者の体動に対しても長時間安定に追従可能な頭部貼付型のSPSUSTを用いることで、新たな急性脳梗塞治療の道を開く事に大きく貢献することになる。いわばrt-PA適用患者全員に対し、この超音波併用療法が適用可能であり、どの患者に於いても超音波による血栓溶解率の改善、再開通率の向上に期待する事が出来、3ヶ月後の神経医学的改善に大きく貢献するものと期待する。その様な治療上の大きなメリットに加え、さらに上述のような安全及び高品質な治療の道が本SPSUSTを用いる血栓溶解療法は実現するものである。

WHOの予測によれば、2030年においても脳血管障害による死亡者は800万人に及ぶとされており、この技術開発は急性脳梗塞患者を治療する新たな臨床技術として、国際的な連携の中で更に大きく評価されるものと考えられる。

E. 結論

本年度はヒト頭蓋骨側頭骨echo windowに適合し得る30mm×30mm矩形状のSPSUSTを試作開発し、その1枚の振動子が治療と診断の両面に活用できる充分広い周波数帯域を持ち、必要な感度を有し、また定在波を回避し得るような雑音変調方式にも適合できることを示した。これにより血栓溶解治療と血流監視という2つの能力を1枚の超音波振動子で達成する事が出来る新たな治療診断統合化の具体的提案が出来た。この提案を基にその実用化に向けた技術的検討が次年度の主要な課題になる。

このような実際の実用化開発に向けて期待が膨らむ本年度は、1枚の振動子によるSPSUSTの十分な基本機能を確認する事が出来たことは、急性脳梗塞治療の新たな道を開く1歩に繋がるものと考えられる。その1歩とは、単に技術的課題が解決されたという観点ばかりでなく、急性脳梗塞を発症する患者が全国に存在し、超急性期にその場で治療しなければならないという医療現場の強い要求にこたえるという意味での第1歩である。すなわち急性脳梗塞患者固有の痛みに伴う体動にも適合し、rt-PA投与時間60分間の安定性も確保し、かつ熟練を要さない技師や医師によっても治療用の超音波照射を可能とし、そしてさらにはその高品質な血栓溶解医療の道を開く事に1歩近付いたという意味で、この1歩は極めて重要な1歩と考える。次年度に於いては、その本格的実用機器開発に向けたいくつかの課題、発熱の問題、貼付方法の問題、血流検出の問題、その一体化システムの問題を解決すれば、臨床現場への1歩は更に進む。次年度は、その実用化とこれを事業化し得るような企業連携等を視野に入れた技術開発と、より幅広い臨床連携とが課題になる。このような臨床現場に近づく為の課題が絞り込まれる程、本年度は1枚の振動子SPSUSTの持つ基本的能力を評価する事が出来た。

F. 研究発表

1.論文発表

- Zuojun Wang, Takahiro Fukuda Takashi Azuma Hiroshi Furuhashi. Safety of Low-Frequency Transcranial Ultrasound in Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion in Spontaneously Hypertensive Rats. Cerebrovascular Diseases. 2011

2.学会発表

- Osamu Saito 'Standing wave suppression in human skull by randomly modulated ultrasound' 17th Meeting European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, 2012
- 齋藤 理「定在波抑制のための雑音位相変調方式について」日本超音波医学会第85回学術集会

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1.特許取得

申請中

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

脳梗塞疾患の診断精度の評価

研究分担者 豊田 一則 国立循環器病研究センター 脳血管内科部長

研究要旨

血栓溶解療法などの脳梗塞超急性期診療での診断手段として耐える画像診断法を開発するため、主任研究者や当院研究者と共同で¹⁵O-ガス迅速PETの臨床応用化に関する研究を始めた。この研究は2011年に当施設の倫理委員会で承認され、現在献上ボランティアを対象とした予備研究が進んでいる。

A. 研究目的

急性期脳梗塞の治療においては、いわゆる虚血ペナンプラの適切な同定が、再開通治療（rt-PA静注療法、経皮経管的脳血栓回収療法）を含めた治療選択の適応判断に重要である。また発症後数時間以内の脳血流再開が転帰予測に重要である。したがって超急性期の脳循環代謝情報をより多くより正確に得ることが、治療の成否を占う鍵となる。

PETなどの核医学検査は、豊富な脳循環代謝情報を得ることが出来る反面、測定に時間を要し、超急性期医療に用いることが困難である。当施設では、主任研究者の飯田博士の発案による¹⁵O-ガス迅速PET検査法の安全性と有用性を証明するため、臨床研究を企画した。

B. 研究方法

研究デザイン：単施設での観察研究

対象：PET検査環境を整備するための先行研究に対して、公募から募った健常ボランティア。正常値データベース作成のための本研究として、当施設で外来（健診受診者を含む）ないし入院診療中の健常者、および軽症脳血管障害患者。

方法：全症例を対象に¹⁵O-ガス迅速PET検査を施行し、局所脳血流量、局所脳酸素消費量、酸素摂取率、局所脳血液量の画像を撮像する。同一被験者に施行して得られたMRI形態画像を考慮しつつPET画像分布および局所毎の定量値を算出し、各領域の正常値（平均および分散）を求める。一部の被験者には一定の時期において再測定を行い、検査結果の再現性を算出する。撮像部位の位置合わせや血管確保の時間を含み、入室から退室まで全検査時間最大で1時間を要する。被験者の病歴、診察所見、脳画像所見の情報も、診療録などから収集する。

（倫理面への配慮）

本研究への参加にあたり、①研究への協力の任意性と撤回の自由、②研究目的及び内容、③研究計画書等の開示、④予測される心身に及ぼす危険性及びその対応、⑤研究協力者にもたらされる利益及び不利益、⑥費用負担に関する事、⑦知的所有権に関する事、⑧倫理的配慮、⑨個人情報保護に関する事、などに関する十分な説明に基づき、本人の意思で決定してもらう。被験者はいつでもこの臨床研究への参加を拒否でき、拒否によっても一切不利益を生じないことを十分に説明する。遺伝情報については解析を行わない。本試験に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」、および「臨床研究に関する倫理指針」、「独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律」、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」に従う。

C. 研究結果

上記の目的・方法を盛り込んだ研究計画を本分担研究者が当施設の倫理委員会に提出し、2011年に研究への承認を得た。その後、同年8月に計画変更を申請し、これも承認を受けた。計画書の内容に沿って、健常ボランティアへの脳循環代謝測定が始まった。

D. 考察 ・ E. 結論

脳梗塞超急性期の劇的な治療効果を挙げ得る治療法として、rt-PA静注療法が注目され、また国内にも普及したが、同治療単独での慢性期完全自立到達患者は半数に満たず、適切な治療適応判定や転帰予測に基づいた治療の改善が求められる。近年承認された経皮経管的脳血栓回収療法に対しても、治療成績を高めるためには適切な画像診断法が不可欠である。本研究を含め

て、迅速な脳循環代謝測定法が確立・普及することが、国民病である脳卒中の死亡率や後遺症軽減のために望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Koga M, Kimura K, Shibasaki K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Naganuma M, Nezu T, Maeda K, Minematsu K, Toyoda K: CHADS2 score is associated with 3-month clinical outcomes after intravenous rt-PA therapy in stroke patients with atrial fibrillation: SAMURAI rt-PA Registry. J Neurol Sci 2011;306(1-2):49-53
2. Koga M, Toyoda K, Nakashima T, Hyun B-H, Uehara T, Yokota C, Nagatsuka K, Minematsu K: Carotid duplex ultrasonography can predict safety and outcome of intravenous rt-PA therapy for hyperacute stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2011;20:24-29
3. Naganuma M, Koga M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Kimura K, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Nishiyama K, Minematsu K, Toyoda K: Reduced estimated glomerular filtration rate is associated with stroke outcomes after intravenous rt-PA: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study. Cerebrovasc Dis 2011;31:123-129
4. Naganuma M, Mori M, Nezu T, Makihara N, Koga M, Okada Y, Minematsu K, Toyoda K on behalf of the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators: Intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for stroke patients receiving maintenance hemodialysis: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry. Eur Neurol 2011;66(1):37-41
5. Nezu T, Koga M, Nakagawara J, Shiokawa Y, Yamagami H, Furui E, Kimura K, Hasegawa Y, Okada Y, Okuda S, Kario K, Naganuma M, Maeda K, Minematsu K, Toyoda K: Early ischemic change on CT versus DWI for stroke patients receiving intravenous rt-PA therapy: SAMURAI rt-PA Registry. Stroke 2011;42:2196-2200
6. Tomii Y, Toyoda K, Nakashima T, Nezu T, Koga M, Yokota C, Nagatsuka K, Minematsu K: Effects of hyperacute blood pressure and heart rate on stroke outcomes after intravenous tissue plasminogen activator. J Hypertens 2011;29:1980-7

7. Tomii Y, Toyoda K, Suzuki R, Naganuma M, Fujinami J, Yokota C, Minematsu K: Effects of 24-hour blood pressure and heart rate recorded with abpm on recovery from acute ischemic stroke. Stroke 2011;42:3511-7

2. 学会発表

1. Toyoda K, Koga M, Nagatsuka K, Osaki M, Minematsu K: Initial 5-year results of intravenous rtPA using 0.6mg/kg alteplase in a single Japanese stroke center: NCVC rtPA registry. XX European Stroke Conference, Hamburg, Germany, May 24-27, 2011
2. Toyoda K: Medical management of intracranial stenosis. 2nd Hong Kong Neurological Congress cum 24th Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Neurological Society, Hong Kong, 2011/10/28-30
3. 豊田一則: 日本発の脳卒中登録研究。(セミナー) 第31回日本脳神経外科コングレス総会、横浜、2011/5/6
4. 豊田一則、古賀政利、長東一行、大崎正登、峰松一夫: 国内承認後5年間のrt-PA治療成績: 単一施設における登録研究。第52回日本神経学会学術集会、名古屋、2011/5/18-20
5. 豊田一則: 急性頸動脈閉塞・狭窄例に対するマネージメント、内科治療: 抗血栓療法。(シンポジウム) 第10回日本頸部脱血管治療学会、豊中、2011/6/10-11
6. 豊田一則: 人種差を考えた脳卒中再発予防治療戦略。(セミナー) 第36回日本脳卒中学会総会、京都、2011/7/30-8/1
7. 豊田一則: 脳梗塞急性期治療と再発予防。(セミナー) 第5回東京脳卒中の血管内治療セミナー 2011/9/4 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

脳梗塞疾患の診断精度の評価に関する研究

研究分担者 長束 一行 国立循環器病研究センター 脳神経内科部長

研究要旨

急性期脳梗塞では発症後数時間以内の脳血流再開が重要であるが、再開療法に適応症例の選択や転帰予測のために超急性期の脳循環代謝情報をより早く正確に得ることが肝要である。急性期脳梗塞の診断において、 ^{15}O -ガスPETによる局所脳酸素代謝量が脳組織領域の可逆性を正確に予測することが示されているが、長い検査時間と技術的煩雑さが実用化を阻害してきた。本分担研究では、脳梗塞急性期に実施可能な ^{15}O -ガス迅速PET検査システムの安全性と有用性を検証することを目標とする。

A. 研究目的

急性期脳梗塞の診断において、 ^{15}O -ガスPETによる局所脳酸素代謝量が脳組織領域の可逆性を正確に予測することが示されているが、長い検査時間と技術的煩雑さが実用化を阻害してきた。本研究では、急性期脳梗塞医療の中で実施可能な ^{15}O -ガスPET検査システムを構築することを最終目標とし、本分担研究においては、脳血管障害患者で、本研究により開発された ^{15}O -ガス迅速PET検査法の安全性と有用性を証明することを目的とする。

B. 研究方法

健常ボランティアおよび軽症脳血管障害患者を対象に ^{15}O -ガス迅速PET検査を施行し、局所脳血流量、局所脳酸素消費量、酸素摂取率、局所脳血液量の画像を撮像する。MRI形態画像を参照しつつPET画像分布および局所毎の定量値を算出し、各領域の正常値を求める。一部の被験者には一定の時期において再測定を行い、検査結果の再現性を算出する。被験者の病歴、診察所見、脳画像所見の情報も、診療録などから収集し、 ^{15}O -ガス迅速PET検査法の安全性と有用性について検証を行う。

（倫理面への配慮）

研究計画書に基づき説明を行い、倫理的配慮を十分行ったうえで、本人の意思で研究参加の決定をしてもらう。

C. 研究結果

本分担研究で用いられる ^{15}O -ガス迅速PET検査法は、当施設に新規に導入された3D収集専用PET/CT装置を用いて行われるため、薬剤投与量や補正方法の適正化が重要である。現在、分担研究者らにより、撮像プロトコルの最適化のための検証が行われている。したがって、現時点

では、本分担研究の開始には到っていないが、本分担研究に関するプロトコル作成に共同参画し、研究計画書を院内倫理委員会に提出した。今後、状況が整い次第、研究計画に従い本分担研究を開始していく。

D. 考察

次年度は、 ^{15}O -ガス迅速PET検査法の安全性と有用性を健常ボランティアや軽症脳血管障害患者を対象として検証をしていく予定である。本検査法の急性期脳梗塞患者への応用により、従来の検査システムでは困難であった超急性期脳梗塞患者においても正確かつ迅速に脳循環動態を観察することが可能となり、病態診断の適正化、新たな治療法の開発につながるものと考えられる。

E. 結論

^{15}O -ガス迅速PET検査システムの確立は、急性期脳梗塞診療に真に貢献する画像診断法の構築に貢献するものと思われる。

F. 研究発表

- 1.論文発表
なし
- 2.学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

成人もやもや病術後の過灌流現象における脳循環代謝解析に関する研究

研究分担者 飯原 弘二 国立循環器病センター脳神経外科 部長

研究要旨

血行力学的脳虚血に対する脳血行再建術後の合併症として局所的過灌流障害が生じることが報告されているが、その病態については不明な点が多い。術後急性期の過灌流状態の脳循環代謝を¹⁵O-Gas PETを用いて評価を行うことによって、脳梗塞急性期における局所酸素輸送と組織内酸素分圧の画像診断法の開発につなげる。

A. 研究目的

Japan EC-IC bypass Trail (JET) studyによって中等度以上の血行力学的脳虚血における脳血行再建治療の有効性が証明された。近年、脳血行再建術後の急性期合併症として局所的過灌流障害が報告されている。しかし、過灌流状態での脳循環代謝についての詳細な報告はなく、過灌流の病態については不明な点が多い。PETを用いて過灌流状態を詳細に評価することを目的とする。

B. 研究方法

成人もやもや病の症例を対象に、¹⁵O-Gas PETを用いた脳循環代謝の定量を施行した。同時期にMRI画像も撮像した。PETを用いた脳循環代謝の定量画像と、MRIによる形態画像を重ね合わせ、脳血行再建治療前後の脳循環動態を評価した。また、過灌流を呈した部位では経時的な変化を追跡した。過灌流障害は、術後の脳血流量が正常値+2SD (57.7 ml/100g/min) 以上、かつ神経症状を呈する症候性のものと定義した。尚、本研究においてはインフォームド・コンセントを取得した。

C. 研究結果

平成24年3月31日現在34例の症例があり、34例42半球に対して脳血行再建術を施行した。術後の症候性過灌流を5例6半球（14.3%）に認めた。症状は術翌日から術後2週間目までの期間に認められたが、いずれも3-4カ月後の予後は良好であった。PETのパラメータの変化について、脳血流量CBFは術前値 37.5 ± 5.1 ml/100g/min (n=4) に対し過灌流では 77.6 ± 10.7 ml/100g/min (n=6)と

著明な上昇を認めた。脳血液量CBVは術前値 5.83 ± 1.87 ml/100gに対し過灌流では 6.80 ± 1.46 ml/100gと術前と同様に高値で正常値+2SD (4.12 ml/100g)であった。一方、脳酸素代謝 $CMRO_2$ は術前 3.70 ± 0.31 ml/100g/minに対し過灌流では 4.42 ± 0.89 ml/100g/minと増加を認めたが有意差はなかった。しかし、67% (4/6例) の $CMRO_2$ は正常範囲内であったが、過灌流時にけいれんを呈した2例は $CMRO_2$ の著明な上昇を認めた。酸素摂取率OEFは術前 0.58 ± 0.05 に対し過灌流では 0.40 ± 0.08 と有意な低下を認めた。術後3-4カ月の時点ではCBF、 $CMRO_2$ 、OEFは正常値となり、CBVは術前値に比べ改善した。

D. 考察

従来報告では、過灌流は術後CBFで100%以上の増加と定義されることが多いが、本研究では平均106% (53-120%) のCBFの増加で症候性の過灌流を呈した。過灌流でのCBV高値持続は、脳血管の自動調節能の障害を反映した結果と推測され、過灌流の重要なメカニズムと考えられた。過灌流の状態ではCBFが上昇し脳灌流圧が上昇しているにもかかわらずCBVが低下しないのは、細動脈が術後早期には収縮しないためと考えられる。すなわち、自動調節能の障害によるvasoparalysisの状態が続いており、過灌流に伴う臨床症状は術後2週間まで継続したが、その間はvasoparalysisが持続するものと推測される。また、過灌流時にけいれんを呈した2例はCBFとともに $CMRO_2$ も著明に増加することが判った。けいれん発作は脳酸素代謝量の過剰な上昇を来す異常な生理的状态であり、けいれん発作中は $CMRO_2$ の増加に応じてCBFは増加する。注意すべきは術後過灌流を呈した例にはけいれん発作の

ために2次的に脳血流が増加した例も存在する可能性があることである。脳血流SPECTでの測定だけでは過灌流がけいれん発作によるものなのどうかの判断は困難であると考えられる。一方、過灌流時にけいれん発作を呈さなかった4例ではCMRO₂はわずかに増加したが正常域で経過した。CMRO₂はCBFの増加に対して対数関数的に増加するため、過灌流では必ずしもCBFとCMRO₂がミスマッチの状態ではないと考えられる。過灌流の脳循環動態は脳組織のデマンドに対しての過剰な脳血流の増加と考えられてきたが、本研究の結果からは必ずしもそうではないようである。もやもや病に対する血行再建術後の過灌流現象については、脳循環代謝の解析では評価できないその他の因子も関与していると考えられ、さらなる研究が必要と思われる。

E. 結論

血行力学的脳虚血に対する脳血行再建術後急性期での局所的過灌流障害の脳循環代謝の評価を行った。けいれん発作を除く症候性の過灌流の脳循環動態は、脳血流の著明な増加、脳血液量の高値持続および脳酸素代謝量の正常域での推移であり、結果として酸素摂取率は著明に低下する。

この結果をもとに、脳梗塞急性期における局所酸素輸送と組織内酸素分圧の画像診断法の開発につながると考えられる。

班 友

賀来 泰之 国立循環器病センター脳神経外科
(平成23年10月より熊本大学脳神経外科)

森田 健一 国立循環器病研究センター脳神経外科

福島 和人 国立循環器病研究センター放射線科

山田 直明 国立循環器病研究センター放射線科

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- Yasuyuki Kaku, Koji Iihara, et al: Analysis of hyperperfusion assessed with positron emission tomography after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism, and Function
- 賀来泰之、飯原弘二ら「もやもや病に対する血行再建術後の過灌流現象 - 脳循環代謝の評価 -」第40回日本脳卒中の外科学会、2011年8月1日
- 濱野栄佳、飯原弘二ら「もやもや病周術期脳梗塞症例における血行動態の検討」第70回日本脳神経外科学会学術総会、2011年10月12-14日
- 賀来泰之、飯原弘二ら「もやもや病術後過灌流を呈した症例の周術期の脳循環代謝 -」第23回日本脳循環代謝学会、2011年11月4-5日
- Yasuyuki Kaku, Koji Iihara, et al: Cerebral blood flow and metabolism of hyperperfusion after cerebral revascularization in patients with moyamoya disease The 12th Young-Honam and Kyusyu Neurosurgical Joint Meeting Nov.11-12, 2011

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

0ガスPETによる脳血流定量法の確立に関する研究

研究分担者 山田 直明 国立循環器病研究センター 放射線部特任部長

研究協力者 森田 奈緒美、徳 俊成、清水 彰英 国立循環器病研究センター 放射線部

研究要旨

O15ガスを用いた脳血流定量を汎用の三次元PET-CTで行うために、散乱性の除去に関する基礎的検討を行い、ボランティアにより妥当な結果を得た。

A. 研究目的

Oガス脳血流定量は脳虚血の評価法としてOEF (Oxygen Extraction Fraction)など他の検査法では得難い定量情報を与える。これにより脳虚血を定量評価し、バイパス手術の適応の判定に有用な情報が得られる。この検査は従来PET装置において行われてきた。これに対して本研究は、最近普及してきた汎用の三次元PET-CT装置において迅速法 (DARG: dual autoradiography) を用いた定量法の確立を目的とした。

B. 研究方法

初めに基礎的検討として肺に吸入された放射性ガスの散乱線を防ぐための遮蔽板の検討を行った。

その後健常ボランティア (20才代男性) 5例についての定量値の解析を行った。データ収集と解析はDARG法を用いた。得られたデータは検定は放射線部技師二名により行われた。

(倫理面への配慮)

ボランティアデータの収集は倫理委員会承認の計画書 (O15-ガス迅速PET検査を用いた脳循環代謝脳の詳細に関する研究、主任研究者 豊田一則) に従って行った。

C. 研究結果

肺からの散乱線はタングステンシートを敷くだけで相当な減衰効果があることがわかった。頸の周りにステンレス製の遮蔽板を置く方法は、効果が小さいだけでなく、患者への危険性も有るので使わないこととした。

健常ボランティアの結果は従来報告された定量値の範囲内にあり、被検者間および測定者間の誤差は数%程度であり、妥当な結果であった。ただし小脳のCBFが基底核に比して少し低値であった点は従来のPETを使った報告と少し傾向が異なっていた。

テスト	CBF		CBV		CMRO2		OEF	
	下	上	下	上	下	上	下	上
平均	41.1	42.2	2.7	3.4	3.5	3.7	41.9	44.3
SD	2.0	2.4	0.4	0.6	0.3	0.2	2.2	4.0

D. 考察

今回の結果は初期的経験であるが、汎用のPET-CT装置における迅速な脳血流定量の可能性が示された。汎用PET-CT装置を用いる利点は、多くの施設で使用されていること、体軸方向に撮像領域が広いので、頸動脈の放射性活性を計測できること、などである。本装置は逆に散乱線の影響を受けやすいといった弱点がある。マスクからの散乱線に対しては、新しい画像計算アルゴリズムの使用により大いに改善した。今回のボランティアデータは被検者数が少なく、検査担当者の熟練度も不十分であった。Oガス合成装置の安定性の向上や検査手技の簡便化に向けて今後の改善が必要と考えられた。

E. 結論

汎用のPET-CT装置における迅速ガス検査が可能である。

F. 研究発表

- 1.論文発表
なし
- 2.学会発表
森田奈緒美、山田直明、他、第71回日本医学放射線学会

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし