

開通モニターのデータ (Eggers J, et al. Stroke 2008) と比べると、我々のTCCSによる1時間の再開通率はやや高値であったが (33%対22%)、24時間の再開通率はやや低値であった (67%対82%)。高齢、女性、日本人では、側頭骨ウインドウが不良と報告されているが (Halse, et al. Stroke 1990, Itoh et al. Stroke 1993, Yagita et al. Ultrasound in medicine & biology 1996, Suzuki et al. Cerebrovasc Dis 2011)。今回の検討では約半数でTCCSによる頭蓋内血管の評価が可能であった。女性、高齢はTCCSの検査が困難な傾向であり既報告と矛盾しなかった。

D-7-2. 経頭蓋超音波併用脳血栓溶解法の再開通時間評価に関する研究

本年度の研究期間、東京慈恵会医科大学では、rt-PA投与症例が2例と少なく、2例ともモニタリングが可能であったが、側頭骨ウインドウは不良であり、再開通現象を捉えることはできなかった。しかし、昨年度とは異なる臨床的有用性がこの2例からは示唆された。

1例目の症例は、左ICA閉塞による脳梗塞である。rt-PA投与中に頸動脈エコーにてICAが再開通するかどうかがモニタリングを行ったが再開通せず、血管内治療の適応があるかを判断するために血管撮影を行った。結果的には、側副血行がある程度保たれ、虚血の範囲が小さいため血管内治療は行わなかったが、通常の間静脈的rt-PA投与の効果がなかった場合の更なる治療選択をするうえで、超音波モニタリングが有用であると考えられた。

Rubieraらの報告³⁾では、経頭蓋超音波でモニタリングし、rt-PAの間静脈投与で再開通のない症例に対し、引き続きrt-PAの間動脈投与を行い、間静脈と間動脈の両方で投与をした方が完全再開通率は上昇し、出血性合併症は優位な差はなかった、としている。この様に、超音波モニタリングにて再開通が得られなかった場合には、rt-PAの間動脈投与やMerciなどの血管内治療といった次の追加治療の適応を速やかに判断することが可能であり、その判断に超音波モニタリングは非常に有用であると言える。

更に、rt-PAの間動脈投与に2MHzの間頭蓋超音波とマイクロバブルを併用し、併用しない群と比較し再開通率が高かったデータが報

告されている⁴⁾。現行の間静脈投与方法に超音波を併用することで溶解効果を高めるのみならず、その他の追加治療と超音波の併用、種々のrt-PA濃度や薬剤と超音波併用による効果増高等、将来的に様々なアプローチが期待できる。

2例目の症例は、コレステロール塞栓による脳梗塞であり、やや特殊な病態である。経頭蓋超音波でモニタリングしていると、閉塞血管部位で血栓が溶解しはじめる瞬間にMESを伴うことはしばしば経験される。また、MESは内頸動脈の高度な狭窄や不安定プラークを伴う例でもよく観察される。この症例でも、当初にMESを観察した際には、血栓溶解に伴う所見を考えたが、その後も多量のMESが治療中に観察され、またblue toeも認めたことからCCEと診断した。このMESはrt-PA治療後の観察でも確認され、ステロイド治療などにより徐々に減少して行った。この様に本例は、超音波モニタリングにより、特殊な病態の診断と治療効果判定が可能であった貴重な症例と考えられた。

D-8. 携帯電話によるIT化画像伝送法を活用した遠隔医療画像診断・治療補助システムの救急医療における展開

携帯電話は画像伝送精度が向上し、医療画像の殆どを高精度に取り込み、かつ伝送する事が可能である。東京慈恵会医科大学を中心に行ってきたi-STROKEシステムを実際に活用した結果、次の様な見解を得る事が出来た。

われわれの間験では、遠隔診断・治療補助システムの導入によって、当直医が1人でいても、さまざまな医師の診断を聞くことができ、その治療方法を相談できることは予想以上に大きな意味を持っていた。治療選択肢の多い脳卒中の治療では、1人で判断するよりも、各専門医・指導医に治療の判断を委ねる可能性が高い。これらの時に、瞬時に画像が各専門医・指導医の手元で閲覧できることで言葉だけでは伝わらない画像所見の情報が得られる。また、医療情報も同時に送られているので、判断を院外にいても行うことが可能であった。

この様な脳卒中治療における遠隔医療画像診断・治療補助システムの活用成果は、今後救急医療体制に大きな変革をもたらし、患者救済の極めて有用なシステムになると考えられる。病院前の患者搬送体制や、専門医等による高度な診断とその支援を得られることは、

その特徴の第一である。今回急性脳梗塞患者の例数こそは少なかったが、このシステムがチーム医療を形成する中において、極めて有用であることが明瞭となった。今後、一病院に限らず、関連病院や、地域医療の中で連携を図り、より高品質な医療に貢献するものと期待される。また場合によっては国際的な連携の中にこのシステムを置き、脳卒中患者のデータベース化にも貢献し得るものと期待される。

E. 結論

本年度の研究成果をまとめると、単一振動子による新たなPSUSTの開発に成功し、次世代型の経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の技術的課題（音響学的安全性、有効性）を解決した。そして、画期的な治験として、超音波による血栓溶解効果には、周波数依存性があまりないこと、単に超音波強度依存性であることを中周波数帯から高周波数帯の領域で示した。臨床的には、この次世代経頭蓋脳血栓溶解療法の治験に供する比較臨床成績として、国立循環器病研究センター、および東京慈恵会医科大学において、現行rt-PA静注療法の持つ再開通時間、再開通時に関する臨床成績を蓄積、分析する事が出来た。さらに救急医療における超急性期治療の迅速化を高品質にする為に、遠隔医療画像診断・治療補助システムによる活用可能性を明らかにした。

以上新たな経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の臨床応用に関し、世界を凌駕する成果を上げる事が出来、本研究は急性脳梗塞治療に対する飛躍的な貢献をする結果となった。その詳細について、以下に各分担研究者がまとめた結論を列記する。

E-1. 血栓溶解用超音波音場強度分布の測定

本年度は最終年度として急性脳梗塞患者の側頭部に貼付可能な貼付型ソフト超音波振動子を開発し、その音場分布が頭蓋内における空間的ホットスポットや、コールドスポットを抑制し得る事を示した。そのビーム空間内の均一化に対する評価指標を新たに導入し、雑音変調方式として逆相位相、ランダム切換方式が最も有効なビーム均一化作用のある事を明らかにした。

この本年度の成果は、急性脳梗塞患者超急性

期治療に供し得る、極めて簡便性の高いものであることを明らかとした。恐らく血栓溶解剤rt-PA投与患者であれば、全ての患者にこの貼付型ソフト振動子を適用する事が出来、そして溶解率の向上、ひいては3ヶ月後の神経学的予後の著しい改善をもたらすものと期待される。

E-2. 中周波超音波併用血栓溶解療法における雑音変調を用いた定在波抑制効果の比較研究

定在波抑制法に関する本研究において、はじめに、多重反射によって現れるSWRの最大値は一回反射のSWRで見積もられることを示した。この理論に基づき、一回反射により生じる定在波抑制効果を、3種の振動子駆動信号ランダム変調方式、FMN、PSRF、RSBIC、に対して（これらのうち後ろの二つは新方式）、500kHz条件下で、シュリーレン像を基に比較した。平坦な板およびヒト頭蓋骨内面の反射条件の下、シュリーレン像のSWRの最小値はRSBICによって得られた。

定在波を抑制することによって、経頭蓋超音波血栓溶解法における脳出血を避けることができ、安全性が確保される。

E-3. 経頭蓋超音波照射法による頭蓋内多重反射の影響

多重反射のSWRは一回反射のSWR以下であるため、一回反射についてのSWRを評価すれば十分である。

ヒト頭蓋骨の反射率には、個人差があるがおよそ0.6ぐらいである。このとき、腹の位置の振幅は最大で入射波の2.5倍になることが判明した。増大率の上限が求められたことは経頭蓋超音波照射治療法を安全におこなう上で重要な進展である。

E-4. 中周波数超音波血栓溶解法の効果増高

本年度は、昨年度に引き続き、超音波併用による血栓溶解効果促進に関する基礎的データを積み上げ、その臨床応用に対する基本的超音波条件の選択に関する次のような結論を得た。

(1) 血栓溶解効果増高評価法としての測定手技を改善し、その制度を一層高めた。ポイントは、牛フィブリン塊を用いる光学的な溶解率測定法に供する試料の脱気を徹底的に

行う事を新たに追加し、試料に存在する微小気泡を出来る限り除去した状態で、超音波条件と周波数依存性について明らかにした。この技術的改良が、昨年度とは異なる成績を示す原因とはなかったが、本年度の成績こそは、実用化に向けての正確な指針を示すものとなった。すなわち、(2) 超音波による溶解効果の促進率 (rt-PA単独投与時の溶解率からの上昇率) は、超音波の強度にほぼ依存し、比例的に上昇することを昨年と同様に明らかとした。ただし、その上昇率は、昨年度500kHzに比べ、本年度の4周波数(400kHz、600kHz、1MHz、2MHz)においては低値を示し、促進率の上昇は昨年の報告55%の約1/3程度に留まった。(3) 4周波数(400kHz、600kHz、1MHz、2MHz)における溶解率の促進は1MHzを除けばほぼ均一で、周波数依存の低い傾向を示すものであった。ただし、1MHzではその促進率は他の周波数における最大上昇率に比べ、約60%に留まっており、1MHz近傍における特異的な溶解率抑制という周波数依存特性の存在を示唆するものとなった。

(4) 臨床におけるヒト頭蓋骨を介した血栓溶解法を実現する際には、超音波の頭蓋骨における減衰特性を考慮する必要がある。一般に頭蓋骨における減衰特性は周波数の上昇に対して反比例的であり、周波数が低ければ低いほど透過率が良い事になる。それゆえ、上記(3)に述べたように、中周波数数百キロヘルツ(400kHz、500kHz、600kHz)を採用すれば、頭蓋骨における超音波減衰は少なく、溶解効率は十分有効な音響強度を確保し得る事になる。すなわち、診断用メガヘルツ帯の溶解効率よりも、頭蓋骨の減衰率の低い分だけ、有利に作用する事となる。(5) 上述のような、本in vitro実験成績から、音響強度依存的周波数依存的(頭蓋骨の減衰を考慮)な経頭蓋超音波脳血栓溶解法の臨床実現とその有効性が一段と明瞭となった。したがって、実用機開発としては、脳組織に対する安全性の確保しやすい高周波特性(温熱特性のみとなる)と共に、頭蓋骨透過率の良い低周波数超音波とのtrade-offの領域として、数百キロヘルツが最適な溶解効率の有効性と医学生物学的な安全性等を担保し得る周波数条件となる。

以上、本基礎研究は、臨床機開発における根本的な超音波条件として、まず第一に、従来からの中周波数領域、とりわけ、500kHzを中心とする周波数帯域の活用が有用である事を示した。また、音響強度依存的な溶解率上昇特性を踏まえて患者の病態に適応した照

射強度制御能力を持たせる事が第二の重要機能である事を明瞭にした。この二条件を満足する臨床機こそは、経頭蓋的超音波脳血栓溶解装置の臨床実現を達成する基本条件と言う事が出来る。本結論は、最終年度に得られた画期的な提言であり、実用機に向けての本質的な開発要素を決定する事に成功した。これは、直ちに臨床機に活用し得る成果と考えられる。

経頭蓋的超音波血栓溶解法(TST)に期待されるrt-PA低用量化に関し、in vitro実験を通じ次の様な結論を得る事が出来た。

1. 超音波による促進率(但し500kHz連続波)は、強度依存的であり、臨床適用上の安全限界範囲(0.3 W/cm²以下)では強度に比例して上昇する。

2. 期待する溶解率と音響強度とrt-PA用量の関係を示すノモグラフを作成する事が出来、臨床研究推進の為の治療戦略的検討に供し得る。

3. 音響強度0.3 W/cm²では、それによる溶解促進率が55%となり、rt-PA用量としては現行用量(我国では0.6mg/kg、欧米では0.9mg/kg)の2/3の用量、即ち0.4mg/kg、あるいは0.6mg/kgに低用量化しても十分な溶解効率の得られる事が示唆される。

但し、上記の結論は500kHz連続波という一条件に対する結論であり、他の超音波条件の比較検討を行い、さらに有用な最適値の存在し得る可能性については今後パラメータを変えて検討をする必要がある。

以上の実験的事実に基づく成果は、さらに今後の研究展開について、次の様な指針を与えるものである。

1. rt-PA低用量化に対する日本と欧米での用量差がどの様な安全上の差異、あるいは有効性の差異に繋がったか詳細な比較検討を加え、TSTの適用条件を選定する。

2. rt-PA投与方法としてAlteplaseの場合は10%Bolus、90%点滴静注とされているが、低用量化は点滴静注の時間短縮という形で行い、米国治験HIPOTRIASと比較の出来る形にする。

3. TSTの超音波条件として臨床研究では音響強度を含む超音波条件の適用範囲を検討出来る様なプロトコルを含めるものとする。

本年度の成果を踏まえ、次年度の臨床研究に向けた、さらに詳細かつ低量的な基礎実験を一層加速し、信頼性の高いデータを積み重ねておく事が極めて重要であると考えている。

E-5.

活性化血小板上に高発現するGP II b/III a 分子と特異的に結合するRGDペプチドをリポソーム表面に修飾した血栓標的型バブルリポソーム(RGD-バブルリポソーム)を開発した。In vitroにおいて、血栓結合性に関する基礎検討を行った結果、RGD-バブルリポソームは活性化血小板に結合し、造影能を有していた。治療用超音波による血栓破壊については、現在検討中である。

E-6. 経頭蓋カラードプラ法における探触子頭部固定具の開発

頭部固定具の方針としてベッド上固定型よりも頭部固定型の方がより長時間の安定性を確保できると考えられ、試作機を開発した。実用に耐えうる固定具が完成し、今後臨床応用を進めていく。

E-7. 低侵襲的低周波超音波脳血栓溶解法の臨床導入に向けた体制構築

急性期脳梗塞に対する超音波血栓溶解技術の臨床治験に向けて当センター内の環境調整を行っている。また、治験の安全性および有効性を評価するためのヒストリカルデータを継続して収集している。

E-8. TCCS/MRAによるrt-PA施行虚血性脳卒中の閉塞血管早期再開通率の検討

急性期脳梗塞に対するtPA静注療法時に、TCCSによる血管閉塞や再開通など頭蓋内血管の経時的観察を行い、超音波血栓溶解療法を併用しない場合の閉塞血管再開通頻度や時期を評価した。

E-9. 経頭蓋超音波併用脳血栓溶解法の再開通時間評価に関する研究

経時的な経頭蓋超音波モニタリングは、rt-PA投与による再開通時間をリアルタイムに捉えるのみならず、再開通しなかった場合の追加治療の判定、特殊な病態の診断と治療効果判定などに有用であり、様々な脳卒中診療の臨床に役立つ手法である。

E-10. 救急医療における経頭蓋超音波併用療法の有効性

われわれが開発した遠隔診断・治療補助システムにより、患者の診断・治療が迅速に行われることで、治療できる患者を少しでも増やし、また、誤診予防の改善や現在のたらい回しの問題に少しでも役立てることができると考えている。

さらに、脳卒中の患者を1人でも多く救うことで、国全体の医療費の軽減などにつながり、医療全体がクオリティの高い方向へ進む可能性があり、脳卒中医療のめざましい発展に寄与できることを期待するとともに、今後の救急医療体制の充実化への実現性を十分に持つシステムであると考えている。

本研究開発による貼付型ソフト超音波振動子を用いる次世代経頭蓋超音波脳血栓溶解法は、rt-PA適用患者の殆どに適用可能で、しかもその際、超音波に関する特殊技能を要さず、どの医師も安全に施行する事が出来るものである。特に近い将来、脳卒中基本対策法等が制定され、臓器別本邦死因の第1位を占める脳卒中疾患に対する基本治療技術の一つとして、本法がその中核的役割を演ずるものになると期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. JUN SHIMIZU, TAKAHIRO FUKUDA, TOSHIKI ABE, MAKOTO OGIHARA, JUN KUBOTA, AKIRA SASAKI, TAKASHI AZUMA, KAZUAKI SASAKI, KEIKO SHIMIZU, TAKAO OISHI, SHIN-ICHIRO MEMURA, and HIROSHI FURUHATA. : ULTRASOUND SAFETY WITH MIDFREQUENCY TRANSCRANIAL SONOTHROMBOLYSIS: PRELIMINARY STUDY ON ORMAL MACACA MONKEY BRAIN, *Ultrasound in Med. & Biol.*, Vol. -, No. -, pp. 1-11, 2012
2. Zuojun Wang, Takahiro Fukuda Takashi Azuma Hiroshi Furuahata. Safety of Low-Frequency Transcranial Ultrasound in

- Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion in Spontaneously Hypertensive Rats: Cerebrovascular Diseases, 33, 23-29, 2012
3. Yoshikazu SAWAGUCHI, Zuojun WANG, Hiroshi Furuhata:Ultrasound control of the growth of thrombus -Potential for the embolus growth suppression & the reocclusion prevention-, Jpn J Med Ultrasonics Vol.38 No.4, 2011.
 4. Koga M, Toyoda K, Nakashima T, Hyun B H, Uehara T, Yokota C, Nagatuka K, Naritomi H, Minematsu K : Carotid duplex ultrasonography can predict outcome of intravenous alteplase therapy for hyperacute stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis, 20:24-29,2011.
 5. Suzuki R, Koga M, Mori M, Endo K, Toyoda K, Minematsu K. Visibility of the lesser sphenoid wing is an important indicator for detecting the middle cerebral artery on transcranial color-coded sonography. Cerebrovasc Dis 2012;33:272-279
 6. Suzuki R, Koga M, Toyoda K, Uemura M, Nagasawa H, Yakushiji Y, Moriwaki H, Yamada N, and Minematsu K. Identification of internal carotid artery dissection by transoral carotid ultrasonography. Cerebrovasc Dis 2012, in press
 7. Mori M, Yamamoto H, Koga M, Okatsu H, Shono Y, Toyoda K, Fukuda K, Iihara K, Yamada N, Minematsu K. Hyoid bone compression-induced repetitive occlusion and recanalization of the internal carotid artery in a patient with ipsilateral brain and retinal ischemia. Arch Neurol 2011;68:258-9.
 8. 古賀政利、峰松一夫. 実地医家のための脳卒中診療の新しい展開. 脳梗塞急性期治療の新しい展開. Medical Practice 2011;28:580-589.
 9. 古賀政利、遠藤薫、鈴木理恵子. 経頭蓋超音波による急性期虚血性脳卒中の評価とその治療への応用. 循環器病研究の進歩 2011;32:9-17
 10. Suzuki R, Osaki M, Endo K, Amano T, Minematsu K, Toyoda K: Common carotid artery dissection caused by a frontal thrust in Kendo (Japanese swordsmanship) Circulation 2012, in press
 11. Mitsumura H, Yogo M, Sengoku R, Furuhata H, Mochio S. Evaluation of Very Early Recanalization After tPA Administration Monitoring by Transcranial Color-Coded Sonography. New Trends in Neurosonology and cerebral Hemodynamics - an update/Perspectives in Medicine(in press)
 12. Takao H, Murayama Y, Ishibashi T, Karagiozov KL, Abe T. A new support system using a mobile device (smartphone) for diagnostic image display and treatment of stroke. Stroke. 2012 Jan;43(1):236-9. Epub 2011 Oct 13.
- ## 2.学会発表
1. saito, J. Shimizu, H. Furuhata , Standing wave suppression in human skull by randomly modulated ultrasound, 17th European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, Venice, Italy May 2012.
 2. 齋藤 理, 古幡 博, 定在波抑制のための雑音位相変調方式について, 第 85 回学術集会 日本超音波医学会, 東京, 2012 年 5 月.
 3. 遠藤薫、佐藤和明、古賀政利、横田千晶、田中弘二、峰松一夫、豊田一則. リアルタイム 3D 経食道超音波検査による可能性大動脈プラークの診断 (動画) . 第 30 回日本脳神経超音波学会総会、長崎、2011 年 7 月
 4. 古賀政利. シンポジウム 3「血栓溶解療法と超音波診断」 rt-PA 静注療法における超音波診断の役割. 第 30 回日本脳神経超音波学会総会、長崎、2011 年 7 月
 5. 鈴木理恵子、古賀政利、遠藤薫、山本晴子、豊田一則、峰松一夫. シンポジウム 3「血栓溶解療法と超音波診断」 rt-PA 静注療法施行虚血性脳卒中例の血管評価における経頭蓋カラードプラの有用性. 第 30 回日本脳神経超音波学会総会、長崎、2011 年 7

- 月
6. 佐藤和明、古賀政利、田中弘二、鈴木理恵子、長束一行、豊田一則. 3D 経食道超音波検査を用いた急性期脳梗塞における大動脈弓部動脈硬化病変の評価. 第 14 回日本栓子検出と治療学会、仙台、2011 年 11 月
 7. 遠藤薫、古賀政利、佐藤和明、鈴木理恵子、山本晴子、豊田一則、古幡博、峰松一夫. 経頭蓋カラー Doppler 法における探触子頭部固定具の開発. 第 14 回日本栓子検出と治療学会、仙台、2011 年 11 月
 8. Mitsumura H, Sakuta K, Yogo M, Furuhashi H, Mochio S. Diagnostic ability of Right-to-Left Shunt in Intracranial Vertebral Artery by Transcranial Color Flow Imaging. 15th NSRG meeting. Beijing, Oct, 2011
 9. 三村秀毅, 仙石鍊平, 河野 優, 森田昌代, 古幡 博, 持尾聰一郎. アルテプラーゼアルテプラーゼ静注療法における経頭蓋超音波の臨床的有用性の検討. 第 36 回日本脳卒中学会総会, 京都, 7 月, 2011 年
 10. 三村秀毅, 高木 聡, 仙石鍊平, 河野 優, 森田昌代, 古幡 博, 持尾聰一郎. アルテプラーゼ静注療法における経頭蓋カラー Doppler 断層法の臨床的有用性と課題. 第 30 回日本神経超音波学会総会, 長崎, 7 月, 2011 年
 11. Mitsumura H, Shimoyama T, Yogo M, Sengoku R, Mochio S, Furuhashi H. Evaluation of Very Early Recanalization After tPA Administration Monitoring by Transcranial Color Flow Imaging. 16th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Munich, May, 2011
 12. 「脳卒中領域における遠隔画像診断治療補助システム(i-Stroke)の活用について」高尾洋之 村山雄一 阿部俊昭 Division of Endovascular Neurosurgery, Jikei University School of Medicine Tokyo, Japan 夏期セミナー 2011 年 8 月 6 日 (土曜日) 東京慈恵会医科大学大学 1 号館 3 階 東京
 13. 「脳卒中領域における遠隔画像診断治療補助システム(i-Stroke)の活用について」高尾洋之 村山雄一 阿部俊昭 Division of Endovascular Neurosurgery, Jikei University School of Medicine Tokyo, Japan 第 128 回成医会総会 パネルディスカッション 2011 年 10 月 6 日 ~ 2011 年 10 月 7 日 (金曜日) (2011 年 10 月 7 日発表) 東京慈恵会医科大学大学 1 号館 3 階 東京
 14. 携帯端末(Smart Phone)を用いた脳卒中疾患における遠隔画像診断・治療補助システムの構築高尾 洋之 村山 雄一 石橋敏寛 荏原 正幸 荒川 秀樹 入江 是明 小林 紀 梶原 一輝 加藤 正 池内 聡 西村 健吾 谷 諭 菅 一成 海渡 信義 坂井 春男 阿部 俊昭, 日本脳神経外科総会 パシフィコ横浜 横浜 2011 年 10 月 12 日 ~ 14 日 (13 日発表)
 15. 「脳卒中領域における携帯端末(Smart Phone)を用いた遠隔画像診断・治療補助システム(i-Stroke)の構築」高尾 洋之 村山 雄一 小川武希 阿部 俊昭, 東京慈恵会医科大学脳神経外科. 第 39 回 日本救急医学会総会・学術集会 : 新宿京王プラザ 東京 2011 年 10 月 18 日 ~ 20 日 (20 日発表) シンポジウム 3 救急医学を支援するテクノロジー
 16. Real-time stroke diagnosis and therapy support system using cellular phone Hiroyuki Takao M.D.1, Yuichi Murayama M.D. 1, Ishibashi Toshihiro, M.D. 1, Kostadin L. Karagiozov M.D 1, Masaki Ebara, M.D. 1 Ichiro Yuki, M.D. 1 Hideki Arakawa, M.D. 1 Koreaki Irie, M.D. 1 Korekata Kobayashi, M.D. 1 Masataka Kato, M.D. 1 Issei Kan, M.D. 1 Satoshi Ikeuchi, M.D. 1 Toshiaki Abe, M.D. 11 Division of Endovascular Neurosurgery, Jikei University School of Medicine Tokyo, Japan 11th Congress of the WFITN Cape Town South Africa 2011.11.9~2011.11.11 2011.11.9
 17. 脳卒中における携帯端末(SmartPhone)を用いた「画像診断・治療補助システム」の有用性 高尾 洋之 村山 雄一 石橋 敏寛 荏原 正幸 結城 一郎 荒川 秀樹 入江 是明 梶原 一輝 土屋 雄一郎 中村 幸司 菱沼 和弘 阿部 俊昭 東京慈

恵会医科大学 脳神経外科 脳血管内治療部, The 27 Annual meeting of the Japanese Society for Neuroendovascular Therapy 2011年11月24日(木)~26日(土) 幕張メッセ 千葉 2011/11/25発表

H. 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件
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

Ⅱ. 分担研究報告書

血栓溶解用超音波音場強度分布の測定

研究分担者	金本光一	東京慈恵会医科大学医用エンジニアリング研究室	非常勤講師
研究協力者	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

経頭蓋超音波脳血栓溶解法として新たに検討を行っている貼り付け型ソフト超音波振動子は患者の体動に対応する優れた臨床用の振動子である。しかしその貼り付け型超音波振動子の形成する音場がどのような音場分布になるかについては十分な検討が行われていなかった。ここでは貼り付け型ソフト超音波振動子を試作し（サイズ30×30正方形中心周波数500kHz,1-3コンポジットタイプPZT）、その音場分布を、ハイドロホンを用いた超音波音響強度測定装置（AIMS）で測定した。特に500KHZの正弦波駆動の場合と雑音位相変調について比較した。その結果、正弦波駆動の場合には空間的に音圧の低い領域（cold spot area）が存在した。既にこの存在は理論的に予想された通りであった。この'cold spot area'に標的血管である中大脳動脈（MCA）やその分岐が存在していた場合には超音波併用効果が期待できない事となる。これに対し、雑音位相変調方式ではその様なcold spot areaがなく、プローブ表面近くから約10cm以上に渡って概ね均一であることを確認した。このような均一音場分布であればヒト適用の場合でもビームの音場分布状態を考慮することなく簡単にこのソフト超音波振動子を側頭部に貼り付けることで超音波併用効果を招来する事が可能となる。実験結果より貼り付け型ソフト超音波振動子の駆動電圧方式としては、雑音変調方式を活用する事でコールドスポットが消失することとなる。それ故変調型駆動方式による貼り付け型振動子は、臨床現場での患者の体動に対する適応性もあり、またコールドスポットが生じないことから、適応上の簡便性も担保されることとなる。ただしその雑音変調方式には様々な駆動方式があり得るのでその最適化については振動子からの発熱（エネルギーロス）を踏まえた検討が必要である。本年度は雑音変調方式として新たな方式、周期的、周波数、ランダム選択法が適当であることを示した。これによって臨床適用装置に搭載する貼付型振動子駆動方式が決定され、その実用化の音響学的見通しを得た。

A. 研究目的

経頭蓋超音波脳血栓溶解法として、臨床現場での適用性の高い超音波照射手段として、貼付型ソフト振動子を昨年度は提案した。これは、患者の体動に対する追跡性を高めることによって、患者自体が頭痛や苦痛などで頭部を動かした場合にも治療用超音波を塞栓部に照射し続ける事の出来る方法として、提案されたものである。従って、臨床現場では塞栓部が右半球か左半球か判明し、またその部

位が中大脳動脈主幹部近傍である事が分かれば、側頭部より頭部中央に向かって貼付することで十分に血栓溶解増高効果を上げる事が出来るものである。塞栓部を探索し、その部位に向かって標的照射をする等の高度な画像技術誘導能力や、ビーム集束技術を不要とし、また操作者の手技的な技能を要するものでない事が特徴である。

しかしながら、この貼付型超音波振動子が形成する音場分布は、3次的に均一なもので

はない。空間的に音圧の高い部位や低い部位が存在することは理論的に明らかになっている。それ故、仮に無造作に超音波振動子を側頭部に貼付した場合、その3次元音場分布内に存在する中大脳動脈が（MCA）、その音圧の低い部位に存在した場合には超音波による血栓溶解増高効果が期待できない。このような空間的な音圧の低い領域をここでは「コールドスポット」と称することとする。このコールドスポット内にMCAが存在しないように、臨床現場でプローブの貼付部位を調整することは、困難である。それ故、このコールドスポットの生じない様に超音波の3次元音場分布の均一化を計る事を目的とする。ビームの3次元空間均一化を計る手法には、種々考案されるが、ここでは振動子の駆動電圧を雑音変調することによって均一化の目的を達成するようにした。すなわち雑音変調によって空間的なコールドスポットの位置を常に移動させ、一定の場所に生じないようにしたと考えるも良い。逆に音圧の極めて高いホットスポットも同様に空間的に消失させる事が出来、音場ビームを空間的に均一化させる結果となると予想される。

本研究では、この雑音変調方式による貼付型超音波振動子の形成する音場分布を実際に測定し、その均一化の精度を評価した。評価因子としては新たに均一化指標（Uniformity Index：UI）を定義した。これを以て音場分布を3次元的に評価し、その均一性を数値表示し、臨床現場での主観的簡便性を担保する指標とした。

B. 研究方法

目的とした貼付型振動子の3次元音場分布の測定方法及びその空間分布に関する均一性の指標（UI）設定を定義し、その実測結果について評価することとした。

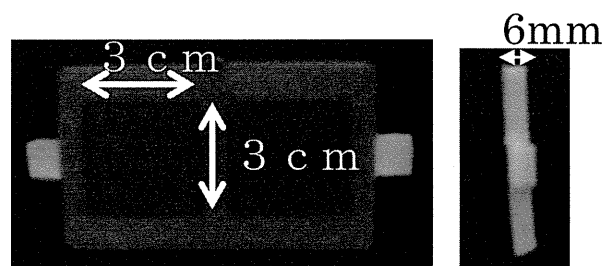
B-1.音場分布測定法

本実験では、AIMSを用いて3次元音場分布を測定した。貼付型振動子(中心周波数500KHz、1-3コンポジットPZT)を試作した。図B-1に試作した振動子の例を示す。

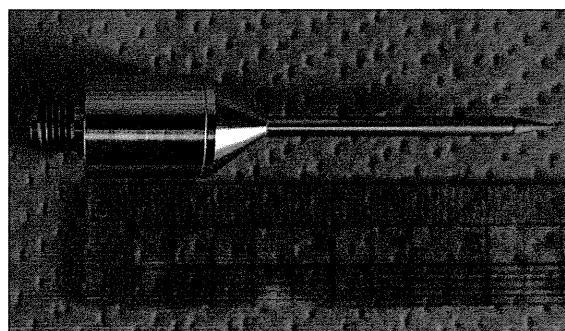
使用したハイドロホンを図B-2に示す。ハイドロホンの先端部には、口径0.5mmの振動子が装着されており、その周波数感度は0.25MHz

から10MHzである。このハイドロホンを空間的に1mm間隔で3次元的に走査し、音場分布を測定した。この音場分布は、コンピュータ内に取り込まれるのでその空間音場分布をX、Y、Z、3方向の面について、切り出す事が出来る。X方向は、超音波振動子からのビームの進行方向を示し、XYは振動子面と平行な平面内を表す。即ちビーム中心軸からの振動子に平行な面内の位置（X、Y）の音圧を示すことになる。

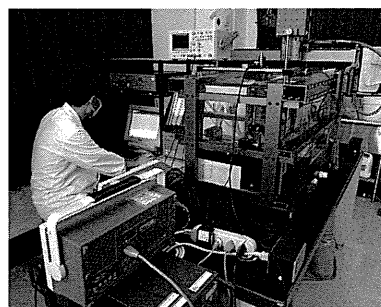
図B-3に実際の実験風景を示す。



図B-1. 試作した貼付型超音波振動子
30×30mm、厚さ6mm



図B-2. AIMSで使用したハイドロホン
型名ONDA HNC-0400



図B-3. AIMSによる音場分布測定シーン

B-2.超音波ビームの3次元均一化指標 (UI) の定義

振動子によって形成される超音波音場の均一性を評価する指標として新たにUIを考案した。この定義式と説明を以下に示す。

1. 一次元の場合

まず、一次元の場合を考える。

横軸をx軸 (単位はメートル) とし、音圧 (もしくは音響強度) がxの関数としてf(x)と表されているとする (図B-4参照)。

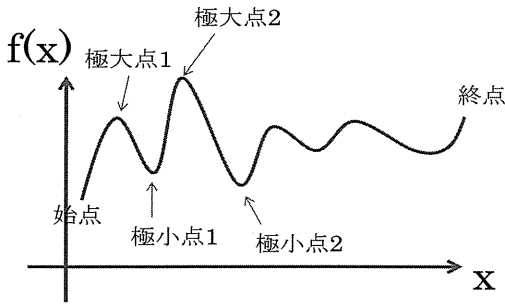


図 B-4 一次元の音圧分布

一次元Uniformity Indexを次式で定義する。

$$U = \frac{(\text{極大値の総和}) - (\text{極小値の総和})}{N^\alpha \int f(x) dx}$$

ここでNは極値の数 (極大値の数と極小値の数の和) であり、指数 α は後述するパラメータである。この定義式について説明をしていく。まず、分子の意味について、次に分母の $\int f(x) dx$ について、最後に N^α の項について説明をしていく。

均一性を捉える際、微分 $\frac{df}{dx}$ を用いることが考えられるであろう。(fが一定であれば、これはゼロとなり、fが大きく動いていけば、この値が大きくなる)。そして、一回微分の絶対値の積分を取ることを考える。

$$I = \int \left| \frac{df}{dx} \right| dx$$

この積分をおこなうとき、次のように区間を分ける。簡単の為、始点を極小点とする。

$$\int_{\text{始点}}^{\text{終点}} = \int_{\text{極小点1}}^{\text{極大点1}} + \int_{\text{極大点1}}^{\text{極小点2}} + \int_{\text{極小点2}}^{\text{極大点2}} + \dots$$

極小値から極大値に向かうときには、

$\frac{df}{dx} \geq 0$ であり、極大値から極小値に向かうときには $\frac{df}{dx} \leq 0$ であるから、絶対値記号が外せて、

$$I = \int_{\text{極小点1}}^{\text{極大点1}} \frac{df}{dx} dx - \int_{\text{極大点1}}^{\text{極小点2}} \frac{df}{dx} dx + \int_{\text{極小点2}}^{\text{極大点2}} \frac{df}{dx} dx - \dots$$

となり、積分を実行すると、

$$I = (f(\text{極大点1}) - f(\text{極小点1})) + (f(\text{極大点1}) - f(\text{極小点2})) + (f(\text{極大点2}) - f(\text{極小点2})) + \dots$$

となる。これは、隣接する極大値と極小値の差を加えたものである。

$$I = \sum_{\text{隣接する組}} |(\text{極大値}) - (\text{極小値})|$$

これは、

$I = 2 \times ((\text{極大値の総和}) - (\text{極小値の総和}))$ でもあり、Uniformity indexの定義式の分子の2倍に他ならない。一次元に限れば、Uniformity Indexの定義式の分子は一回微分の絶対値の積分であることが判明した。

ここで離散的な場合を扱ってみる。図B-6のように、音圧とx軸が量子化されているとし、正方形を積み重ねることによって、音圧分布が表現されているものとする。差分を見ている方法 (微分の絶対値の積分に相当) では、左端からスタートして、階段を上ったり下ったりしながら、右端に辿りつくまでに、昇り降りした段数を数える。図B-5の紫色の数字を足していくと、 $1+1+1+\dots+2=12$ となる。一方で、極大と極小に着目する方法では、極大値が3と4、極小値が0、1、0なので、 $2 \times (3+4-0)$

+1+0))=12となり、先の値と同じになる。
 連続的な場合に戻って、Uniformity Indexの分子の性質を見ていく。この量は、極大値と極小値のみで定まり、極大値と極小値を結ぶ経路には依存しないという性質をもつ。例えば、図B-6Aのように、極小値と極大値を直線的に結んだ場合と、図B-6Bのように滑らかに結んだ場合とで、Uniformity Indexの分子の値は同じである。したがって、多少、音圧分布が変わっても値があまり動かないというロバスト性（頑強性）があるとも考えられる。

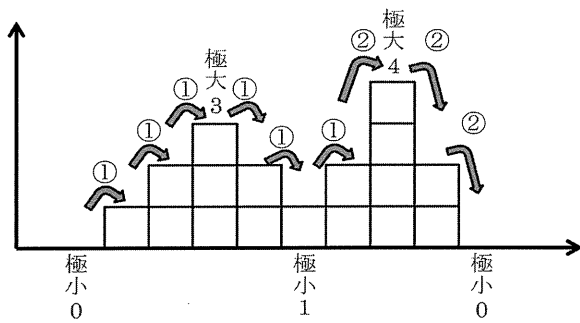


図 B-5 離散的な場合

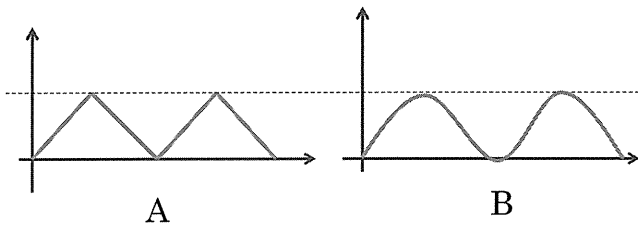


図 B-6 Uniformity Indexの定義式の分子の性質を理解するための図

さらに、Uniformity Indexの分子の性質を追求していくと、実はx軸には全く依存していないことが分かる。このことは、積分表現を用いて、次のように考えればよい。

$$\begin{aligned} \int \left| \frac{df}{dx} \right| dx &= \int \left| \frac{df}{dx} \right| |dx| \quad (\text{測度 } dx \text{ は常に正}) \\ &= \int \frac{|df|}{|dx|} |dx| \\ &= \int |df| \quad (x \text{ に依存しない}) \end{aligned}$$

Uniformity Indexの分子には、x座標に変換を施しても（スケール倍、 $\xi = x^3$ 等）不変であるという性質があるため、分子だけでは識別

できない事例がある。その例を図B-7に示す。

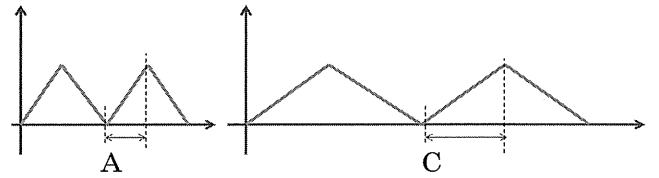


図 B-7 Uniformity Index の分子だけでは区別できない事例

図B-7Aは図B-6Aと同じであり、図B-7Cは図B-7Aをx軸方向に引き伸ばした図である。極大値と極小値が同じであるため、Uniformity Indexの分子の値は同じである。しかし、図B-7Cの方が、傾きが滑らかであるため、より均一であるように感じられる。

図B-7Aと図B-7Cを識別するのが、uniformity Indexの定義式の分母に現れる積分項 $\int f(x)dx$ である。これは、x軸と音圧分布 $f(x)$ に囲まれた部分の面積であり、全音圧と呼べるものである。図B-7Cはx軸方向に引き伸ばされているため、全音圧の値が大きい、そのため、図B-7CのほうがUniformity Indexの値が小さくなり、より均一性が高いと判断されることとなる。

図B-8のAとBでは、極大値と極小値は同じだが、面積（全音圧）が異なるので、uniformity Indexは異なる値となる。

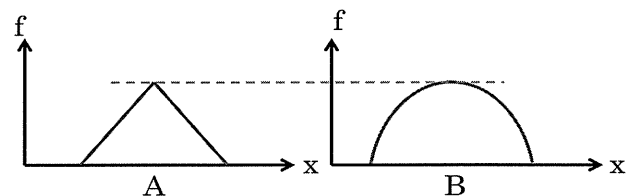


図 B-8 極大と極小が同じ

均一性について、次の問いを考える。ある波の分布があったとしたとき、その波の高さが10倍になった場合と、波の数が10倍になった場合とでどちらが、均一性が高いだろうか？これに関しては、波の高さの効果の方が大きいという意見がある。この波の高さ効果と、波の数効果を識別するための項がUniformity Indexの定義式の分母に現れる N^α の項である。この項によって、波の数の効果が抑制

される。 α の取りえる範囲は0以上1以下である。 $\alpha = 0$ の場合には、波の高さ効果と数効果が同等である。つまり、波の高さが10倍になると、uniformity Indexの値が10倍になり、一方で、波の数を10倍にするとUniformity Indexの値も10倍となる。 α が大きくなると、波の数効果が抑制される、波の数を10倍にしてもUniformity Indexの値は10倍にはならず、例えば1.4倍などになる。 $\alpha = 1$ のとき、波の数を増やす効果が完全になくなり、例えば2MHzの波と500kHzの波のUniformity Indexの値が等しくなる。 α の値は、2つの効果の割合を決めるパラメータであり、人の感覚で決めるべき値である。ここでは中間の $\alpha = \frac{1}{2}$ とする。

図B-9A、図B-9B、図B-9Cに事例を示す。図B-9Aは最大値6最小値4の正弦波であり、図B-9Bは図B-9Aの正弦波の波の高低差を2倍にしたものであり、図B-9Cは正弦波の波の数を2倍にしたものである。図B-9Aのuniformity indexの値を U_0 とすると、図B-9Bの値は $2U_0$ 、図B-9Cの値は $\sqrt{2}U_0$ となる。

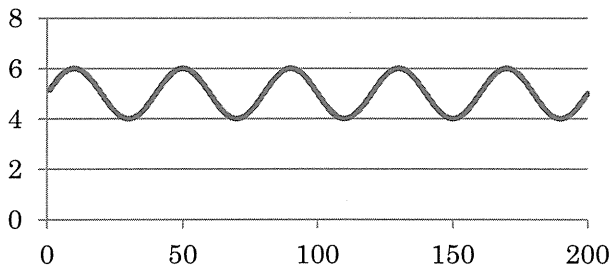


図 B-9A 最大値6最小値4の正弦波

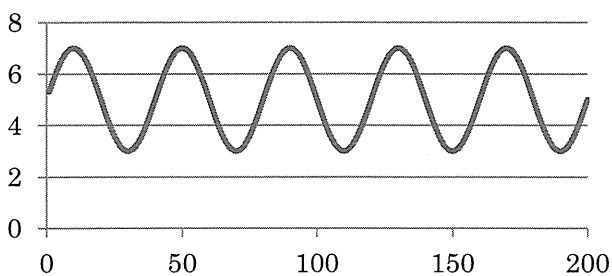


図 B-9B 図 B-9A に比べて、波の高低差が2倍になった正弦波

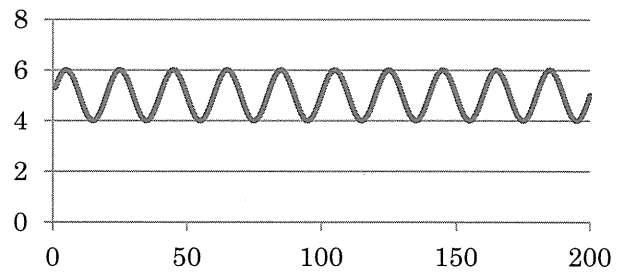


図 B-9C 図B-9Aに比べて、波の数が2倍になった正弦波

ここで、一次元Uniformity indexの持つ性質を挙げる。

- (i) x 軸方向の平行移動で不変。 x 方向の鏡映（左右反転）で不変。ただし、横方向に引き伸ばすというようなスケール変換をすれば値が変わる。
- (ii) f を定数倍しても不変（このため、振動子に印加する電圧に依存しない）
- (iii) 積分範囲を広く取り、 f がゼロでないところをすべて含めるようにすれば、積分範囲に依存しない。図B-10のAの範囲でもBの範囲でも同じになる。

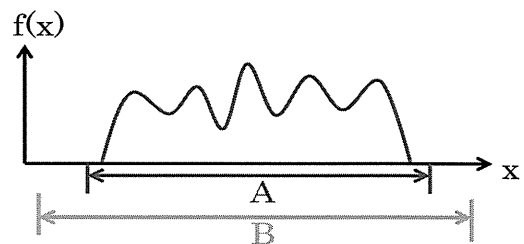


図 B-10 一次元音圧分布における積分範囲

次に2次元への一般化を考える。一次元のuniformity indexの定義式の分子を積分表現で表すと、2次元への一般化には困惑するであろう。そこで、極大値と極小値の概念を用いた一般化を試みた。「ある点 \vec{c} において $f(\vec{c})$ が極大値を取る」とは、 \vec{c} の十分近傍の点 \vec{r} に対して、 $f(\vec{r}) \leq f(\vec{c})$ が成立することであるとしよう（ここで等号が含まれていることに注意）。広義の極大値の定義と考えて欲しい。極小値も不等号の向きを反対にして定義される。2次元の場合には、極大を取るところが必ずしも、点ではなく、線上に極大値が分布してい

る場合があることである。極大値の数は、極大値を取る (x, y) の集合のうちで、非連結な成分の個数としよう。この約束のもとで、2次元のuniformity Index は次式によって、あいまいさなく定義される。

$$U = \frac{(\text{極大値の総和}) - (\text{極小値の総和})}{N^\alpha \iint f(x, y) dx dy}$$

2次元の場合においても、一次元の場合と同様に次の性質を持つ。

- (i) 平行移動、鏡映、回転（所謂ユークリッド変換）のもとで不変。ただし、スケールを変えれば変わる。
- (ii) f を定数倍しても不変。
- (iii) f がゼロでないところをすべて含む領域で囲めば、囲む領域に依存しない。

最後に次元について触れる。上記の一次元Uniformity Indexは $[m^{-1}]$ の次元を持ち、2次元Uniformity Indexは $[m^{-2}]$ の次元を持つ。そのため、スケール不変ではない。しかし、一次元の場合には $\int dx$ を、二次元の場合には $\iint dx dy$ を分子に掛けることによって、無次元量にすることができる。無次元になるようにUniformity indexを定義しても良いであろう。

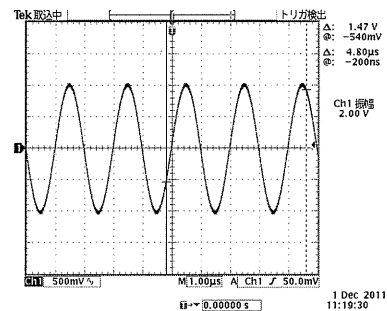
B-3.雑音変調方式

超音波振動子を駆動する電圧波形の方式として、次の4種類を比較した。雑音変調方式は、4方式の内の後半、3方式である。

1) 正弦波駆動方式

振動子に500KHzの正弦波の電圧波形を加えるものである。通常この500KHz単一周波数のものを加える事が連続波照射の場合に多い。本実験ではこの単一周波数を基本に、UI値を比較した。

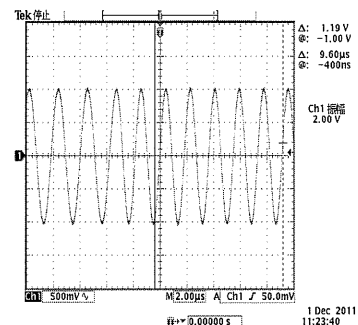
この単一正弦波振動による超音波ビームの分布が空間的なコールドスポットやホットスポットを生ずる音場分布を呈するものである。この音場分布を均一化する為にこそ、以下の雑音変調方式が採用されている。図B-11にその駆動波形の例を示す。



図B-11.単一振動周波数方式による振動子駆動電圧波形の例（中心周波数500KHz）

2) 雑音周波数周期的選択方式 (PS-RF)

この方式は、周波数をランダムに変えることは、2)のFMNと類似しているが、その周波数を一定の周期で切り替えるものである。即ち、一定周期で異なる周波数が振動子に加えられる方式で、ここではPeriodic Selection of Random Frequency: PSRFと称す。本実験では、 $10 \mu s$ 毎に周波数を切り替えることとした。実際の駆動波形の例を図B-12に示す。

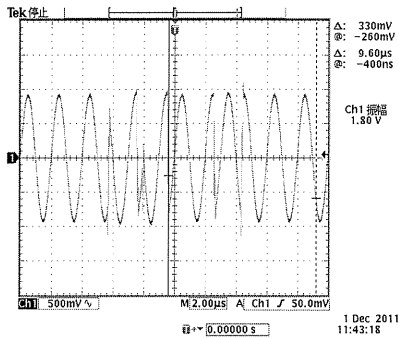


図B-12.PS-RFによる振動子駆動電圧波形の例（切換周波数 $10 \mu s$,中心周波数500KHz、帯域幅 $\pm 150KHz$ ）

3) 逆相位相雑音選択方式 (RSBIC)

この方式は、振動子を駆動する単一周波数500KHzの電圧波形と、その逆相（180度位相変移）の波形とを用意し、その両者をランダムに切り換えて振動子に加える方式である。ここではrandom switching of Both Inverse career: RS-BICと称す。中心周波数を変えることなく、逆相位相の波形をランダムに選ぶことによって振動子を駆動する事を特徴とする。ランダムに切り替える周期が長ければ、振動子の固有振動周波数で駆動する事が出来効率

が良いが、一方、IHは高くなり、均一性は失われやすい欠点がある。ランダムにスイッチングする時のその切換周波数特性がIHの低減とエネルギーロスの trade-offとなる。また位相を180度変えると言う事は、その周波数帯域を著しく広げることとなる。実際の駆動波形の例を図B-13に示す。



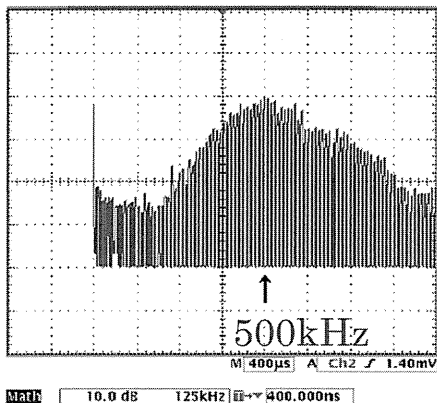
図B-13.PSBICによる振動子駆動波形の例
(中心周波数500KHz、ランダム切換)

C. 研究結果

本年度の研究成果として、貼付型ソフト振動子の音場分布が均一で、経頭蓋的照射の際に標的血管となるMCAを外すことなく照射し得るかどうかを検討した結果を示す。

C-1.貼付型ソフト振動子の周波数特性

貼付型振動子 (Pasteable Soft Ultrasonic Transducer : PSUT) の周波数特性を図C-1に示した。



図C-1.貼付型超音波振動子PSUSTの周波数応答特性 (横軸：周波数、縦軸：音圧)
これはPSUSTにパルス音場を加えた場合に発射される超音波音場をハイドロホンで測定し、その周波数スペクトル分析をした結果である。

駆動波形としてのパルス波は $0.2\mu s$ のパルス幅で切換し、周波数は10KHzとした。このようなパルス波は周波数スペクトラムが広帯域となるので、この様なパルス波形で駆動することは、結果的に広帯域に渡る連続的な周波数分布を持つ駆動波形となっており、周波数毎の超音波振動子における伝達特性を示すものとなる。従って発射された超音波を周波数分析すれば、周波数毎の伝達特性、即ちこの場合駆動電圧 v s 発生超音波強度の関係が特定されることとなる。

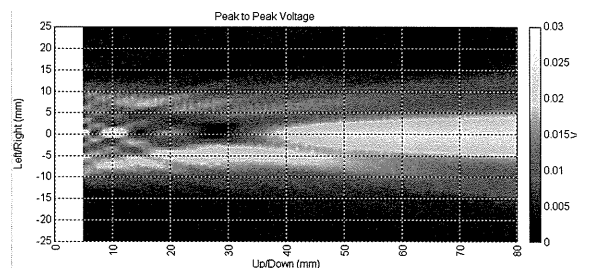
この図から明らかのように、試作したPSUSTは、周波数約250KHz～750KHzに当る広帯域特性を有している事が明らかである。従って雑音変調の様な広帯域成分を持つ駆動信号に対しても対応可能で、この振動子の持つ固有の周波数特性内で電気-音響変換が行われる事になる。このような広帯域特性を有する超音波振動子でなければ、雑音変調の様な広帯域雑音による駆動電圧波形に対する十分な応答特性が得られない。ここで行われた実験は、すべてこのトランスデューサーの持つ特性の範囲以内で検討されるものである。

C-2.各種変調型駆動方式による音場分布とその均一化指標 (UI)

上述の振動子に「B.研究方法」で述べた4つの駆動波形をそれぞれ加え、その音場分布をAIMSで測定した後に、XZ面におけるUI値を測定した。正方形の振動子が形成する音場分布は点対象である。ここでは対角線上の音場分布XZ面の結果を基に、UI値を計算した。以下にその結果を示す。

1) 単一周波数波形駆動の場合 (SIN)

単一周波数500KHzで駆動した場合のPSUSTによる音場分布 (XZ面) を図C-2に示した。



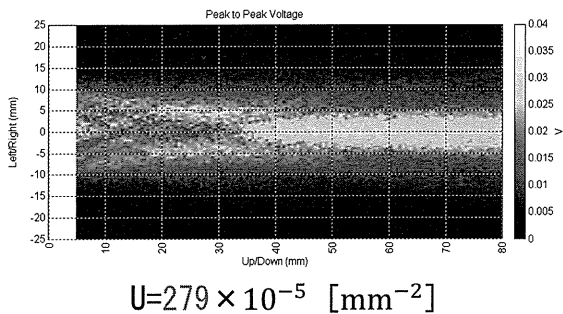
$$U=337 \times 10^{-5} \text{ [mm}^{-2}\text{]}$$

図C-2.SIN変調の場合の音場分布XZ面

この音響強度分布を基に計算したUI値を同図に記載した。図C-2の中で黒い色調が濃い程、音圧は低く、白色に近い程、音圧は高い。同図の中では、音圧の低いコールドスポットがビーム中心軸上25~30mm近傍に幅数mmで存在する事が明らかである。仮にその中にMCAが捕捉されたならば、血栓溶解効果の超音波による増強は期待できないことになる。コールドスポットは、他にも散在しており、その回避が課題である。

2) PSRMの場合

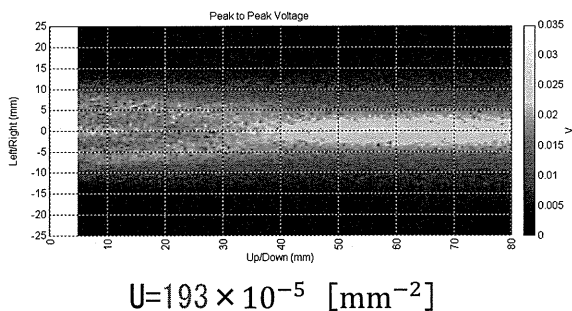
この場合の測定結果を図C-3に示す。図から明らかなようにコールドスポットを示す黒色部分も少なく、ホットスポットを示す白色部分も低下し、ビームの均一化が増したように見受けられる。



図C-3.PSRM変調の場合超音波ビームXZ面の強度分布

3) RSBICの場合

図C-4にRSBIC変調方式の場合のビーム音場例を示す。XZ面での切断面の分布で、コールドスポットもホットスポットもPSRMに比べ更に減少し、その3次元的均一化が達成されていることが明らかである。



図C-4.PSBIC変調の場合超音波ビームXZ面の強度分布

C-3.均一化指数UIによる評価結果

図C2-4から明らかなように、UI値は次第に減少し、RSBICで最低値 193×10^{-5} となった。SINの場合に比べると、約57%に低下し、概略1/2に均一化が達成されている。これによりホットスポット及びコールドスポットが著しく減少し、かつビーム径約 30×30 内の領域では空間的にはどこでもMCAを捕捉可能である。臨床の現場で使用する場合に、MCAを探索する手技的な問題も低下し、容易に標的領域にビームを発射し急性脳梗塞患者の血栓溶解効率を高める事が可能であると考えられた。

以上、貼付型の超音波振動子PSUSTは、その駆動電圧波形を適切なランダム変調方式とすることによって、その3次元的ビームの均一化をはかる事が出来た。それ故、臨床現場ではrt-PA静注療法と同時にこのPSUSTを外耳孔上部に貼付するだけで、所期の目的を極めて容易に達成できると期待される。

D. 考察

本年度の研究に於いては、急性脳梗塞治療の第一選択となる血栓溶解剤静注療法の加速化を狙う、次世代型の貼付型超音波振動子を開発した。これを用いて、経頭蓋的に超音波を広角照射し、標的となるMCA主幹部での血栓溶解加速を実現し得る音響力学的な解析成果を上げた。特に超音波ビームの均一化をはかる事を、雑音変調方式を用いることによって実現し得る事を実験的に示した。雑音変調方式の中でもとりわけ逆相信号波形をランダムに選択する方式が、もっとも優良である事を示した。これを臨床の現場に導入する事によって、脳梗塞発症患者の多くに適用出来るものと期待される。

D-1.均一化指標UIの導入

患者側頭部に貼付するだけの単純な操作を以って、標的血管MCAの超音波ビーム照射を実現する為の方法として、PSUSTを試作開発した。その結果は前述のようにビーム径約 30×30 mmの太さがあり、特別ビーム方向を念入りに調整することなく初心者でも臨床現場で使用し得る可能性のある事を示した。この超音波ビームが容易に標的血管を曝露し得るよ

うにする為に、PSUSTの形成する音場分布のUIを新たに導入し、この指標を以ってビームの均一性を担保することとした。UIは、その定義から明らかな如く、極大値の総和から曲小内の総和を引き、これを平均強度で割る事を基本に定義している。ただし、極値の数で正規化することを考慮している。この様なUIの新たな定義とこれを用いた均一化の判定については、従来筆者の知る限り、研究成果は無いようである。我々が新たに定義したUIがどの程度有効かは、様々な実際上のビーム形状を以って比較検討する事で、初めてその有効性が明らかになるように考えられる。ただし、今のところこの定義に代わる適切な均一化指標は無く、この新指標UIは、極めて有用な指標に今後ともなりうるものと考えられる。

今回の4種類の変調方式の結果では、RSBICが最も小さいUI値を示し、その均一化のレベルの高い事が明らかとなった。臨床現場への適用にはこの指標による評価から今後RSBICを活用する事が有効と考えられる。実際にRSBICの駆動回路構成は、割合単純で、random switchingする際の周波数特性の設定が、このUIを左右することになる。その為UI値の低減とrandom switching周波数幅との間に適切なtrade-offの点を見つける事が必要となる。

D-2.頭蓋骨の影響

本研究では、UIを指標として最適なビーム均一化に概ね成功した。実際に人に適用する場には、側頭骨に貼付して使う事になるが、ビームが投入される入口には、ヒトの皮膚、側頭筋、そして人頭蓋骨（側頭骨）が存在する。これらの構造物がビーム形成の3次元的分布に影響を与えるものと考えられる。実際ヒト頭蓋骨は、板間層と個室の部分からなり、その厚さ、また空間的網目状の構造が波形に歪みを与えるものと考えられる。それ故、本実験で行った振動子を水槽内に入れて確認した状況に比べ、この均一化の状態は更に増強されるものと考えられる。均一化がヒト頭蓋骨によって増強されることの実証的実験結果は無いが、少なくともUI値が、低下傾向に働く様な作用をヒト頭蓋骨とその近傍組織は影響を与えるものと想定される。結果的に雑音変調方式によるビームの均一化は、更に一層進み、標的領域におけるコールドスポットの

存在を益々低減化する方向に作用するものと考えられる。

同時にホットスポットの状態も改善され、空間的に音圧強度の高いビーム形状が頭蓋骨の存在によって歪められ、その軽減化方法に作用するものと考えられる。

ただし、頭蓋骨の曲率が音響レンズ的效果を招来し、多少とも焦点化傾向を示す怖れをなしとしない。その意味では今回の実験結果は、曲率のある表面への入射実験を行っていないが、少なくとも曲率ゼロの状態に対しては軽減化の傾向があることは、実験的な事実であり、曲率のある場合にも単純な単一周波数振動駆動波形に比べれば、雑音変調波形はより均一化に働くものと考えられる。

D-3.ビーム広角化の検討

本研究では、PSUST自体の音場分布が雑音変調によって均一化される事を示した。しかし臨床現場での単純で簡便な使いやすさを維持しながらも、MCA主幹部近傍にビームを適切に照射する為には、口径の大きな30×30mmのPSUSTからのビームをさらに広角化することが期待されよう。上述の頭蓋骨はその広角化に対し一つの可能性を示唆するものと考えられる。中心から30mm以上離れた状態に対してもビームの拡大効果が及び、その臨床適用は容易になると考えられる。また血栓溶解効果増高の発生する音響強度は従来の研究成果から6W/cm²以上であれば有効性の高い事が示されているので、ビーム音場強度が相当に弱い領域で血栓溶解効果増高を期待する事が出来る。今回の音場分布をみても、30×30のビーム口径よりさらに周辺1~数cmに渡ってビームの拡大作用が認められ、ある程度頭蓋骨表面から深い位置、例えば2~3cm以上深い位置であればビームの拡大効果が相当に得られ、手技の簡便さを持って必要な血栓溶解効果増高を呈する音響強度を確保し得るのではないかと予想される。

ビーム広角化に対する積極的な方法として、音響レンズ法等も十分に考えられよう。そのような音響レンズを使用する場合でも本報告に述べた雑音変調方式は有効で、ビーム均一化の特性は維持されるものと考えられる。それが振動子駆動波形そのものを雑音変調するという本法の特徴でもある。従って様々な音響ビ

ーム拡大法と併用しても、この雑音変調型駆動方式は、均一音場を確保するのに極めて有用なものと考えられる。

D-4.PSUSTのディスポーザブル化の可能性

この開発したPSUSTはビーム口径30×30mmであるがその振動子の厚さは保持具を含めて6mmの厚さに過ぎない。また多少湾曲させることも容易で、ヒト頭蓋骨に対する接着性も高いと考えられる。しかし、この振動子は、広帯域の周波数特性を必要としており、これに伴うエネルギーロスが発生し、振動子が過熱する恐れがある。rt-PA投与時間60分間の間PSUSTを貼付し続けることは低温やけど等の側頭部近傍での熱的損傷を招来するとも考えられる。このPSUSTの持つ熱的副作用を回避する為には、PSUSTを包み込む容器内に冷却能力を持たせることが必須であろう。1時間に渡る長時間の冷却を経たPSUSTを再び他の患者に使用することは音響学的に無理があるように思われる。その為、安定且つ適切な音場分布の形成、雑音変調方式によるビーム均一化を実現する為には、患者ごとに新たなPSUSTを使用する事が望ましいように思われる。これを実現する為、PSUSTはその臨床的安全性を担保する観点からも、ディスポーザブルな形にまとめ上げることが望まれる。ディスポーザブル化すれば、毎回新しいPSUSTを患者に適用する事が出来るので、ビームの均一化はもちろん、その安全性も担保されるものと考えられる。普及実用化を考慮すれば、その様なディスポーザブル製品として、超音波振動子を考えることもやむを得ない事かもしれない。

E. 結論

本年度は最終年度として急性脳梗塞患者の側頭部に貼付可能な貼付型ソフト超音波振動子を開発し、その音場分布が頭蓋内における空間的ホットスポットや、コールドスポットを抑制し得る事を示した。そのビーム空間内の均一化に対する評価指標を新たに導入し、雑音変調方式として逆相位相、ランダム切替方式が最も有効なビーム均一化作用のある事を明らかにした。

この本年度の成果は、急性脳梗塞患者超急性期治療に供し得る、極めて簡便性の高いものであることを明らかとした。恐らく血栓溶解剤rt-PA投与患者であれば、全ての患者にこの貼付型ソフト振動子を適用する事が出来、そして溶解率の向上、ひいては3ヶ月後の神経学的予後の著しい改善をもたらすものと期待される。

F. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

1. saito, J. Shimizu, H. Furuhata , Standing wave suppression in human skull by randomly modulated ultrasound, 17th European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, Venice, Italy May 2012.
2. 齋藤 理, 古幡 博, 定在波抑制のための雑音位相変調方式について, 第85回学術集会 日本超音波医学会, 東京, 2012年5月.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1.特許取得

2件申請中

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

中周波超音波併用血栓溶解療法における雑音変調を用いた
定在波抑制効果の比較研究

分担研究者 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
分担研究者 川島 裕幸 株式会社カネカメディックス 製品開発グループリーダー
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
研究協力者 清水 純 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

さまざまな経頭蓋超音波治療技術には頭蓋内に発生する定在波に関連した危険性がある。ここでは、4つの異なる駆動方法、正弦波(SIN)、雑音による周波数変調(FMN)、周波数ランダム選択法(PSRF)、雑音スイッチング方式(RSBIC)による定在波抑制効果についての比較研究を提示する。平坦な反射板またはヒト頭蓋骨の内壁で反射させることにより定在波を生成し、シュリーレン法で観測した。定在波の現れを数量化した定在波率SWRの最小値は、反射板の場合には、SINで36%、FMNで24%、PSRFで13%、RSBICで4%であり、ヒト頭蓋骨の場合には、SINで25%、FMNで11%、PSRFで13%、RSBICで5%であった。本研究は安全な治療装置を開発する上で重要な役割を果たすと期待される。

A. 研究目的

経頭蓋超音波医用技術（Amami et al. 2008; Clement et al., 2005; Daffertshofer et al., 2002; Fry, 1956; Fry et al., 1981; Hynynen et al., 2007; Hynynen et al., 2006; Kawata et al., 2007; McDannold et al., 2010; Mikiulik et al., 2006; Song et al., 2012）、例えば、高密度焦点式超音波（high-intensity focused ultrasound: HIFU）式腫瘍治療、血液脳関門（blood brain barrier: BBB）を通した超音波薬物送達（Deffeieux et al., 2010; Hynynen et al. 2001; Hynynen et al., 2006）、超音波血栓溶解（Aubry et al., 2007; Azuma et al., 2005; Baron et al. 2009; Culp et al., 2005; Daffertshofer et al., 2005; Kawata et al., 2007）には、定在波による極度の悪影響、

例えば、脳出血、組織損傷、キャビテーション（Azuma et al., 2004）等がある。定在波とは一定の場所に留まった波であり、定常媒質内において反対方向に伝播する2つの波が干渉した結果、発生する。定在波は、半波長毎に振幅が増大し、そのピークから4分の1波長シフトした半波長毎に節がある。そのような定常的に高い強度の領域はホットスポットと呼ばれる。定在波によって引き起こされるホットスポットを抑制する為に、超音波振動子への電氣的信号のさまざまな駆動方法が、時間領域におけるランダム位相による音響学的空間的変調の観点から調査されている。特に、Tang et al. (2010)において、周波数スイープ変調よりも効果的である雑音によるランダム周波数変調（Frequency modulation by

noise: FMN) を用いた定在波抑制法が提示された。しかし、FMN、周波数ランダム選択法 (Periodic selection of random frequency: PSRF)、雑音スイッチング方式 (Random switching of both inverse carriers: RSBIC) 等のようなランダム変調法を比較することによって最適な定在波抑制法を得ることは未だおこなわれていない。本研究の目的は、これらの3つのランダム変調方法をシュリーレン法によって実験的に比較することである。この結果には、定在波が現れることのない、さまざまな非侵襲性治療方法の為の安全な経頭蓋超音波照射に適用できる高い可能性がある。

B. 研究方法

B-1. シュリーレン法

実験装置のブロック図を図1に示す。SG (AFG3102; Tektronix, OR, USA) は500kHz 正弦波に限らず、周波数または位相変調を施した波も発生させることができる。波は増幅器(HSA4101; NF Co, 横浜, 日本)によって増大され、PZT で構成された振動子に入力された。駆動波はオシロスコープ(TDS3012; Tektronix, OR, USA)を用いて観測された。振動子は水槽の中に配置され、鉛直下方に超音波が出力された。超音波ビーム中に銅の反射板が設置され、振動子表面と反射板の距離は約21cmとし、反射板を水平線から約10度傾けた。反射波が進行波と重なることにより定在波が生成された。反射波は、波を生成した振動子と同一の変換性質を持つ振動子によって検出された。

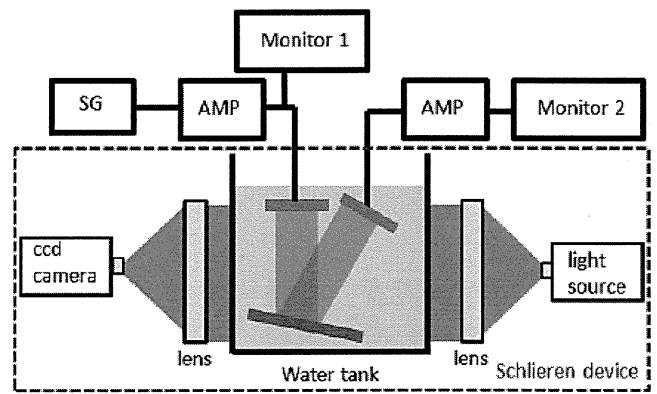


図1 実験系のブロック図

超音波を観測するために、シュリーレン装置 (US-250SL; 溝尻光学, 東京, 日本) を用いた。図1の下部に示されているように、装置は光源、2枚のレンズ、水槽、CCDカメラから構成されている。光源から発射された光は、1枚目のレンズ、水槽、2枚目のレンズを順に通過し、CCDカメラで検出される。シュリーレン装置は水中に生じた密度差を検出する。定在波が発生したとき、シュリーレン画像上で、腹は明るい領域として、節は暗い領域として観測される。

反射板の実験の後、頭蓋骨を反射板と同じ位置に設置し、側頭骨による定在波を観測した。頭蓋骨は輸入会社 (General science corporation, Tokyo, Japan) を通じて、会社 (ETS DU DOCTEUR AUZOUX, Paris, France) から購入した。ヒト頭蓋骨を用いる本実験は慈恵会医科大学内の倫理委員会 (IRB) に承認され、本実験のすべての手続きは倫理委員会の規則に則っておこなわれた。

B-2. 振動子の駆動信号の変調

一般に、振動子を正弦波で駆動すると定在波が生じる。500kHz の周波数近傍で定在波の抑制を比較した。次に掲げる3つのランダム変調方式で正弦波を変調することによって、定在波の抑制を試みた。