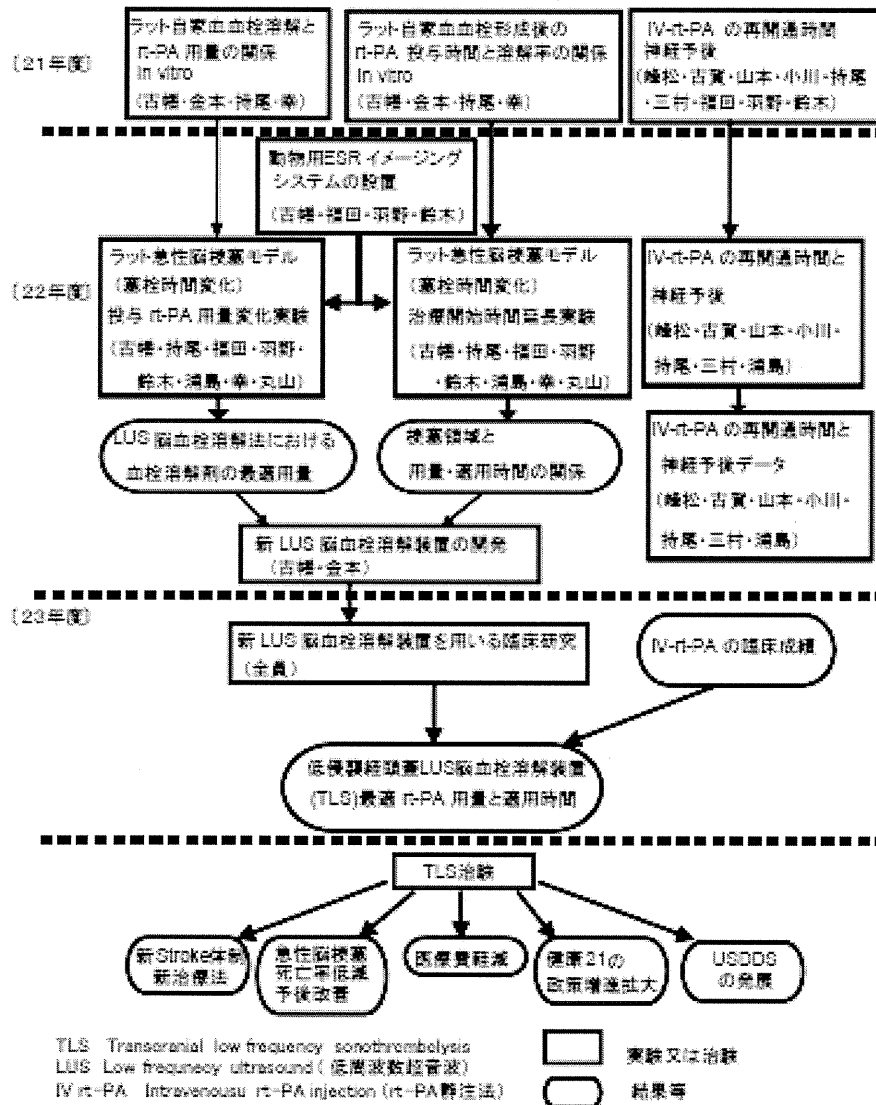


第4章 研究計画と方法

4-1 研究ロードマップ

(注18)

課題名：低周波超音波血栓溶解法の効果増高に関する臨床応用基礎研究



4-2 光学的脳血栓溶解法の開発

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 澤口能一 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 王 作軍 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
研究分担者 小川武希 東京慈恵会医科大学救急医学講座 教授

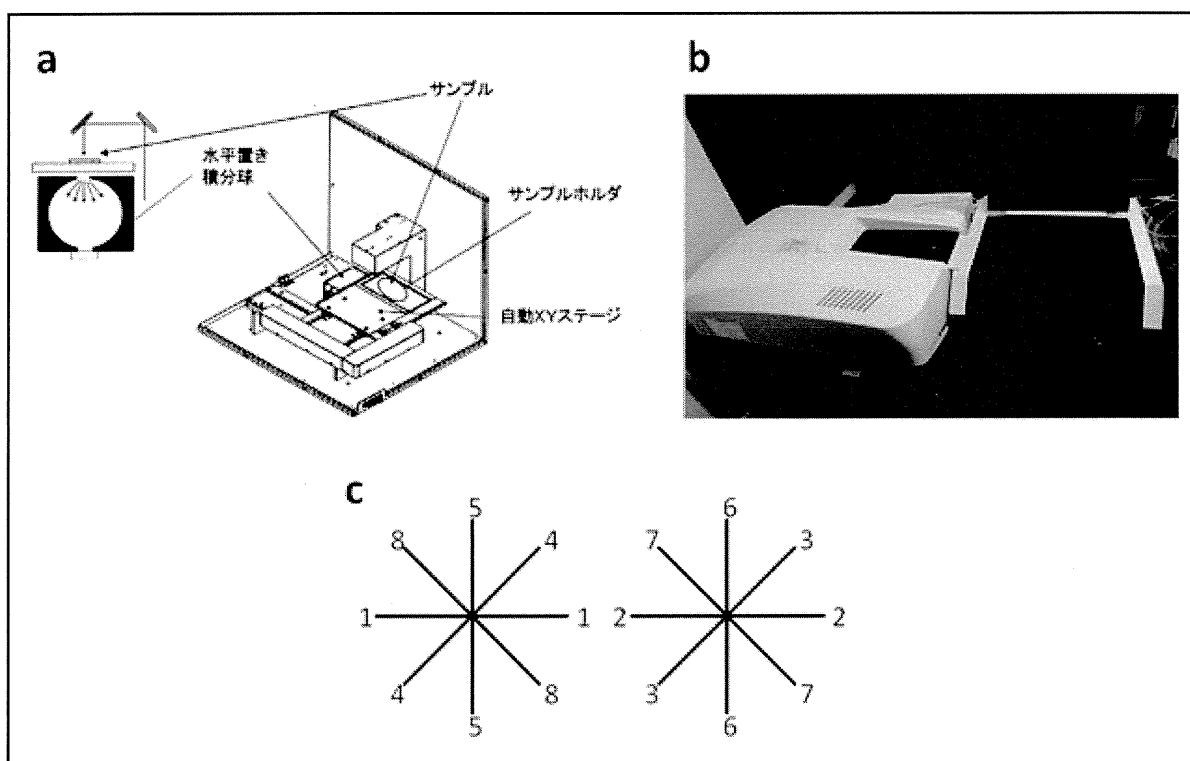
血栓増加抑制作用の評価

超音波照射前後で血栓の吸光度（波長：412 nm）を測定した。血栓の増加量（mm）を、その吸光度の差から求めた。その際、吸光度と血栓の厚さであらかじめ作製した検量線により厚さを換算した。円盤状の血栓の吸光度分布は、日本分光製（特注）の吸光度計を用いて、次のように自動計測した。円盤状血栓の中心を通る直径方向 25 点（中心から±6.0 mm、0.5 mm 間隔）の吸光度（波長：412 nm）をまず自動計測する。続いて、この直径に対して 45° ずつ傾けた、3 方向の直径上の吸光度分布を同様に自動計測する（図 1）。

すなわち、8 方向の半径上の吸光度分布を測定することになる。この、中心軸から等距離の 8 点の吸光度の平均値を求め、その距離における音響強度に対する平均吸光度とみなす。

吸光度と血栓の厚さで作製した検量線によりこの平均吸光度を厚さに換算した。ただし、中心（0 mm）のみ 1 点の吸光度の結果より評価した。

図 1



4-3 超音波音響強度測定装置 (AIMS)

AIMSの実験風景とそこで用いたハイドロフォンを図2、3に示す。音響強度測定装置AIMSは、水槽内に超音波振動子を固定し、そこから発射される音場分布を、ハイドロフォンを用いて三次元的に測定する事が出来るものである。ハイドロフォンの移動をモーターで自動駆動し必要な分解能に応じて連続的にハイドロフォンを移動させる事が出来る。振動子からのビーム進行方向をz軸、それに垂直な面、すなわち振動子と平行面をxy面とし、ここでは超音波の波長を踏まえ1~5mm間隔で必要に応じて三次元的な音場分布を測定した。同AIMSの装置に取り付けたハイドロフォンの実物写真を図3に示した。このハイドロフォンは口径0.5mmの振動子で音圧を感受する事が出来るもので、その周波数感度は200 kHz~10MHzに及んでいる。

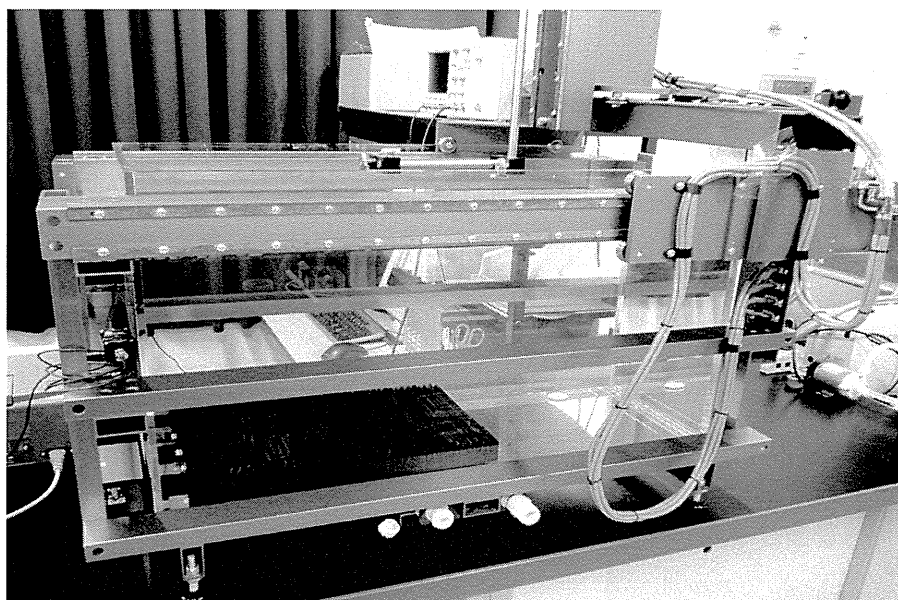


図2 . 音響強度測定装置AIMSの全体像 : パソコン制御でハイドロフォンの位置を x y z 任意の方向に移動させてその音圧を測定する事が出来る。

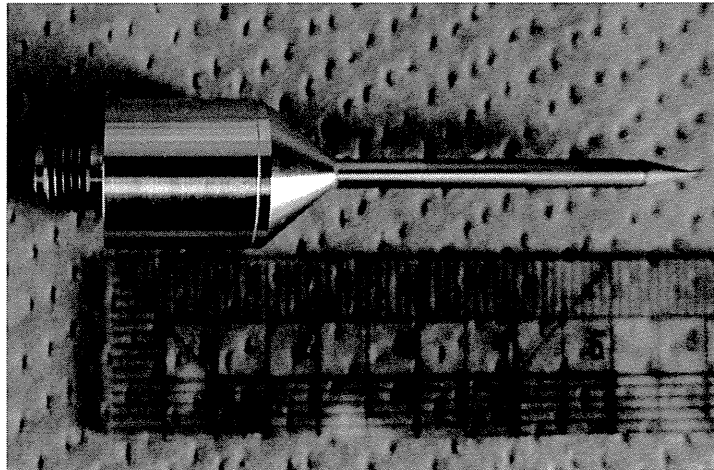


図3. 音圧測定に使用したハイドロフォンの写真

4-4. シュリーレン法

4-4-1. シュリーレン装置

超音波振動子から発射される音場分布をリアルタイムに可視化する方法として、本研究では図4に示すシュリーレン装置を用いた。シュリーレン装置は光の行路中の光伝播速度が音圧の変化によって加速・減速する事を利用し、その歪みの程度を光学的にCCDで記録する事が出来るようにしたものである。

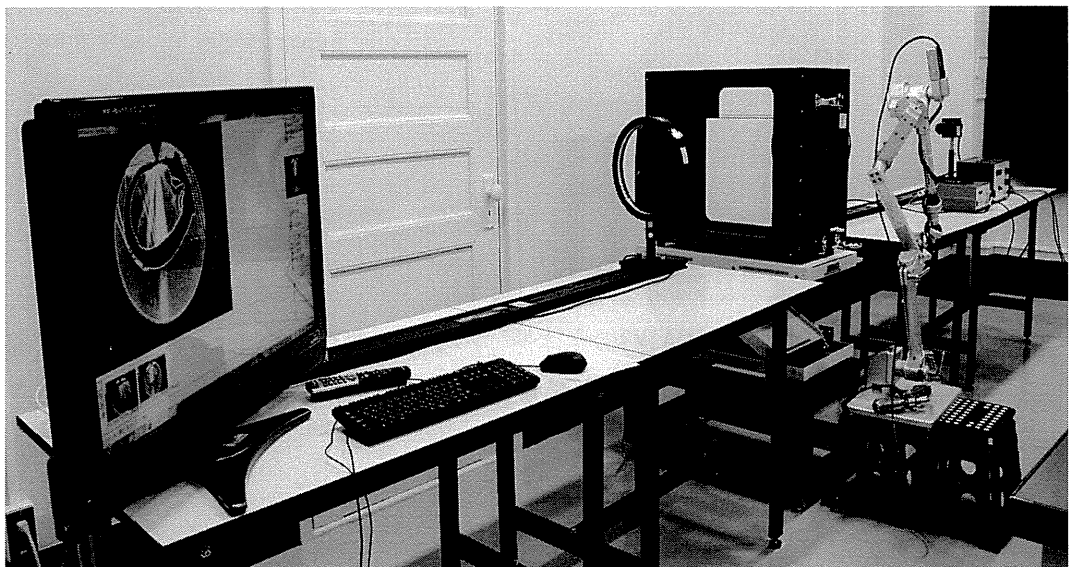


図4. シュリーレン装置の全体風景：前長5m弱のシュリーレン装置でレンズ口径25cm
(溝尻光学工業株式会社製)

図はヒト頭蓋骨でも画像の観測が出来るように大口径25cmのレンズを用るシステムである。

実際に得られるシュリーレン画像の例を図5に示した。同図上部に超音波振動子があり、そこから発射される音場ビームは白く、水槽下方に伸びている事が観察される。

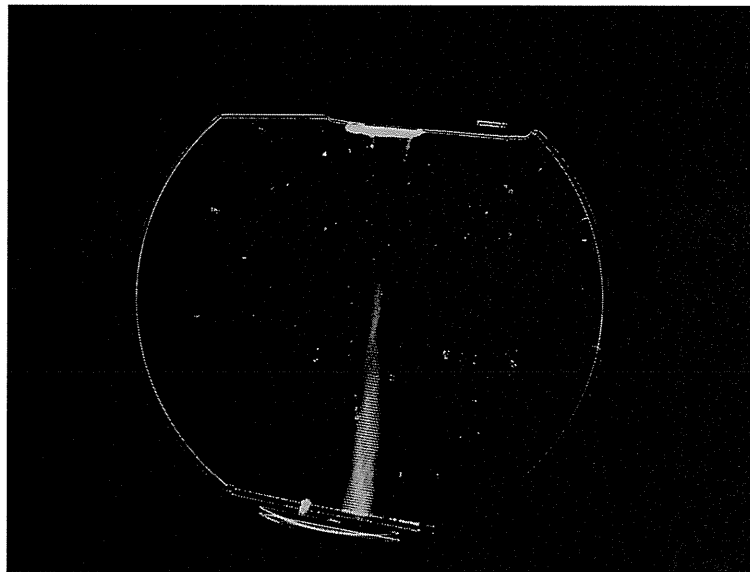


図5. 測定されたシュリーレン画像の例：

PSUSTは同図上部に固定されており、形成される音場分布が示されている

4-4-2. シュリーレン法

実験装置のブロック図を図6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。

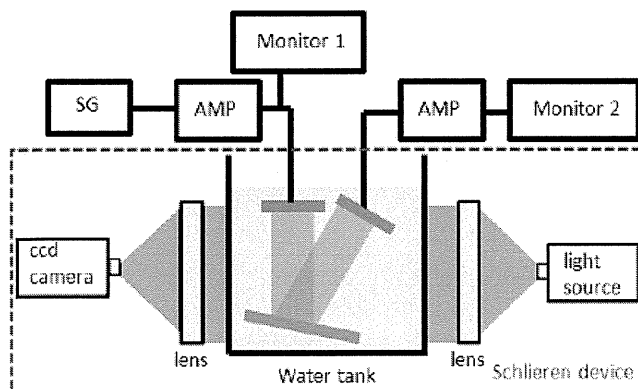


図 6 実験系のブロック図

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 6 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。

4-5-1 定在波比の定義と測定法

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 斎藤 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

A. 研究目的

急性脳梗塞治療法として、頭蓋内に超音波を照射することによって血栓溶解効果を高める方法が研究されている。この治療法には、頭蓋骨内に入射された超音波は頭蓋内壁において反射を繰り返して、超音波が頭蓋内に閉じ込められ、音圧や音響強度が著しく増強されたホットスポットが生じる危険性がある。ホットスポットにおいては、発熱や細胞の引き裂き、出血などが引き起こされる。本研究の目的は、多重反射によるホットスポット出現について理論的および実験的に検討し、経頭蓋超音波治療法の安全性を確保することである。まず、音圧の増大を理論的に評価し、次いでヒト頭蓋骨片との反射実験によって生

成される定在波をシュリーレン法で観測した結果を述べる。

B. 研究方法

B-1 多重反射の理論

はじめに、経頭蓋的に超音波を頭蓋内に入射したときの頭蓋骨内壁における多重反射を理論的に評価する。

超音波とは、媒質中の疎密が空間的に伝播していく現象であり、時間 t 、位置 $\vec{x} = (x, y, z)$ における音圧を $f(t, \vec{x})$ とすると次の波動方程式に従う。

$$\left(\Delta - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2}{\partial t^2} \right) f(t, \vec{x}) = 0$$

ここで、 $\Delta \equiv \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$ はラプラス演算子であり、 c は音速である。

本研究においては、超音波の伝播方向を一次元とするモデルを扱い、多重反射を考察する。超音波の伝播方向を $\pm x$ 方向とし、図 7 に示されたように $x=0$ と $x=L$ の位置に反射板があるとす。反射板は頭蓋骨に相当し、 $x=0$ から $x=L$ までの範囲が頭蓋内に相当する。

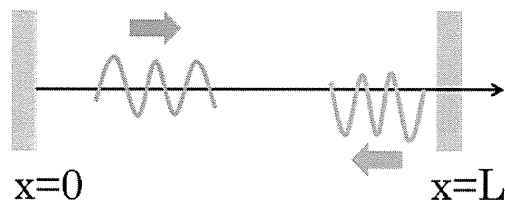


図 7 一次元モデルの概念図

一次元の場合には、波動方程式は

$$\left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2}{\partial t^2} \right) f(t, x) = 0$$

となる。この一般解は次式で与えられるようなダランベールの解と呼ばれるものである。

$$f(t, x) = G(x - ct) + H(x + ct).$$

ここで、 G と H は任意関数である。これが波動方程式を満たしていることは簡単に確認できる。引数が $(x - ct)$ である右辺第一項は x 軸方向を正の向きに進行する波を表しており、一方、引数が $(x + ct)$ である右辺第二項は x 軸を負の向きに進行する波を表している。

以後、最も基本的な場合として、超音波が単一周波数を持つ場合、すなわち、正弦波で

ある場合を扱うこととする。

x 軸を正の方向に進行する正弦波は、角周波数を ω (これは振動数 f と $\omega = 2\pi f$ の関係がある) として

$$\sin\left(\omega\left(t - \frac{x}{c}\right)\right)$$

と表される。この式は波数 $k (= \omega/c)$ を用いて、 $-\sin(k(x - ct))$ と変形され、ダランベール解のひとつであることがわかる。また、波の速さが c であることより、時間 t 、位置 x における音圧は、 x/c 時間前の原点における音圧になることに着目しても、この式が得られるであろう。

x 方向を正の向きに進行していった波は、 $x=L$ にある反射板によって、反射される。反射波が進行波と同位相か逆位相かは、媒質と反射板の音響インピーダンスに依存する。脳と頭蓋骨の場合には、同位相で反射する。

反射率を R とする ($0 < R < 1$) と、一回反射した波の音圧は

$$R \sin\left(\omega\left(t - \frac{2L - x}{c}\right)\right)$$

となる。 $(2L - x)$ は原点から $x=L$ の反射板に行った後、位置 x に至るまでに迎える距離である。これは、 t と x が同符号で、x 軸を負の方向に伝播するダランベール解のひとつである。

二回反射以降の総和を求めると次式が得られる。

$$\begin{aligned} f(t, x) &= \sin\left[\omega\left(t - \frac{x}{c}\right)\right] + R \sin\left[\omega\left(t - \frac{2L - x}{c}\right)\right] \\ &+ R^2 \sin\left[\omega\left(t - \frac{2L + x}{c}\right)\right] + R^3 \sin\left[\omega\left(t - \frac{4L - x}{c}\right)\right] \\ &+ R^4 \sin\left[\omega\left(t - \frac{4L + x}{c}\right)\right] + R^5 \sin\left[\omega\left(t - \frac{6L - x}{c}\right)\right] \\ &+ \dots \\ &= \sum_{n=0}^{\infty} \left(R^{2n} \sin\left[\omega\left(t - \frac{2nL + x}{c}\right)\right] + R^{2n+1} \sin\left[\omega\left(t - \frac{2(n+1)L - x}{c}\right)\right] \right) \end{aligned}$$

ここで、 R^n の項は n 回反射した波を表している。

以後、反射板間の距離 L は、超音波の波長 λ の半整数倍とする (この場合が、最も定在波が明瞭となる)。このとき上式は簡単になり、次のようになる。

$$f(t, x) = \sum_{n=0}^{\infty} R^{2n} \cdot \sin\left(\omega t - \frac{2\pi}{\lambda} x\right) + \sum_{n=0}^{\infty} R^{2n+1} \cdot \sin\left(\omega t + \frac{2\pi}{\lambda} x\right)$$

以後、この式を用いて節の振幅、腹の振幅などを計算する。

・腹における振幅

腹の位置は $x = \frac{\lambda}{2} \times (\text{整数})$ であり (このとき上式の正弦波がすべて同位相になり、強め合う)、

そのときの波の振幅は、幾何級数で表され

$$(\text{腹における振幅}) = 1 + R + R^2 + R^3 + R^4 + \dots = \frac{1}{1 - R}$$

となる。この関数を図示すると以下ようになる。R=1 の完全反射の場合には、無限大に発散することになる。

・節における振幅

節の位置は $x = \frac{\lambda}{2} \times (\text{整数}) + \frac{\lambda}{4}$ であり、

振幅は

$$(\text{節における振幅}) = 1 - R + R^2 - R^3 + R^4 - \dots = \frac{1}{1 + R}$$

となる。

・一般の位置の振幅

次に腹、節に限らず、一般の位置 x における振幅を求める。変形していくと

$$\begin{aligned} f(t, x) &= (1 + R^2 + R^4 + \dots) \left\{ \sin\omega t \cdot \cos\left(\frac{2\pi}{\lambda} x\right) - \cos\omega t \cdot \sin\left(\frac{2\pi}{\lambda} x\right) \right\} \\ &\quad + (R + R^3 + R^5 + \dots) \left\{ \sin\omega t \cdot \cos\left(\frac{2\pi}{\lambda} x\right) + \cos\omega t \cdot \sin\left(\frac{2\pi}{\lambda} x\right) \right\} \\ &= (1 + R + R^2 + R^3 + \dots) \sin\omega t \cdot \cos\left(\frac{2\pi}{\lambda} x\right) - (1 - R + R^2 - R^3 + \dots) \cos\omega t \cdot \sin\left(\frac{2\pi}{\lambda} x\right) \\ &= \frac{1}{1 - R} \sin\omega t \cdot \cos\left(\frac{2\pi}{\lambda} x\right) - \frac{1}{1 + R} \cos\omega t \cdot \sin\left(\frac{2\pi}{\lambda} x\right) \\ &= \sqrt{\left(\frac{\cos\left(\frac{2\pi}{\lambda} x\right)}{1 - R}\right)^2 + \left(\frac{\sin\left(\frac{2\pi}{\lambda} x\right)}{1 + R}\right)^2} \cos(\omega t + \theta) \end{aligned}$$

となる。(この式から、各位置 x において波は各振動数 ω で単振動をしていることが分か

る。) 求める振幅は

$$(x \text{ における振幅}) = \sqrt{\left(\frac{\cos\left(\frac{2\pi}{\lambda}x\right)}{1-R}\right)^2 + \left(\frac{\sin\left(\frac{2\pi}{\lambda}x\right)}{1+R}\right)^2}$$

である。振幅を図示すると以下のようなになる。

振幅の式を変形すると、

$$(\text{振幅}) = \frac{1}{1-R} \sqrt{1 - \frac{4R}{(1+R)^2} \sin^2\left(\frac{2\pi}{\lambda}x\right)}$$

となる。

・ 振幅の平均値

振幅の平均値は下式のようなになる。

$$\begin{aligned} (\text{振幅の平均値}) &= \frac{\int_0^{\lambda} \frac{1}{1-R} \sqrt{1 - \frac{4R}{(1+R)^2} \sin^2\left(\frac{2\pi}{\lambda}x\right)} dx}{\frac{\lambda}{4}} \\ &= \frac{2}{\pi} \cdot \frac{1}{1-R} \int_0^{\frac{\pi}{2}} \sqrt{1 - \frac{4R}{(1+R)^2} \sin^2 \theta} d\theta \quad \left(\theta = \frac{2\pi}{\lambda}x\right) \\ &= \frac{2}{\pi} \cdot \frac{1}{1-R} \cdot E\left(\frac{2\sqrt{R}}{1+R}\right) \cdots \cdots (5) \end{aligned}$$

となる。ここで表れた積分は第二種完全楕円積分と呼ばれ、

$$E(k) = \int_0^{\frac{\pi}{2}} \sqrt{1 - k^2 \sin^2 \theta} d\theta$$

で定義される。第二種完全楕円積分の値は例えば、『岩波数学公式3 特殊函数 (森口、一松、宇田川)』の数表に記載されている。

・ 腹と節の比

腹と節の比を求めると、

$$\left(\frac{\text{腹}}{\text{節}}\right) = \frac{1+R}{1-R}$$

となる。

・ SWR

SWR とは standing wave ratio の略語であり、次の式で定義される

$$(\text{SWR}) = \frac{(\text{音圧の平均極大値}) - (\text{音圧の平均極小値})}{(\text{音圧の平均})}$$

SWR の値が小さいほど、波の強弱の差が小さく、定在波が抑制されていることになる。

SWR を求めると

$$(\text{SWR}) = \pi \cdot \frac{R}{1+R} \cdot E\left(\frac{2\sqrt{R}}{1+R}\right)$$

となる。

・ 一回のみの反射

次に比較のために一回のみの反射を考える。これは、1 の係数の項と R の係数の項のみを残すことに相当する。結果を羅列すると、

$$(\text{腹における振幅}) = 1 + R$$

$$(\text{節における振幅}) = 1 - R$$

$$(\text{振幅の平均}) = \frac{2}{\pi} \cdot (1 + R) \cdot E\left(\frac{2\sqrt{R}}{1+R}\right)$$

$$\left(\frac{\text{腹}}{\text{節}}\right) = \frac{1+R}{1-R}$$

$$(\text{SWR}) = \pi \cdot \frac{R}{1+R} \cdot \frac{1}{E\left(\frac{2\sqrt{R}}{1+R}\right)}$$

となる。以上の結果を表にまとめる。

表1 一回反射と多重反射

	一回のみの反射	多重反射
腹	$1 + R$	$\frac{1}{1 - R}$
節	$1 - R$	$\frac{1}{1 + R}$
振幅の平均	$\frac{2}{\pi} \cdot (1 + R) \cdot E \left(\frac{2\sqrt{R}}{1 + R} \right)$	$\frac{2}{\pi} \cdot \frac{1}{1 - R} \cdot E \left(\frac{2\sqrt{R}}{1 + R} \right)$
腹と節の比	$\frac{1 + R}{1 - R}$	$\frac{1 + R}{1 - R}$
SWR	$\pi \cdot \frac{R}{1 + R} \cdot \frac{1}{E \left(\frac{2\sqrt{R}}{1 + R} \right)}$	$\pi \cdot \frac{R}{1 + R} \cdot \frac{1}{E \left(\frac{2\sqrt{R}}{1 + R} \right)}$

一回反射に比べて、多重反射では、腹、節、振幅の平均のそれぞれが増大し、それらの増大率は皆、等しい。したがって、腹と節の比、SWRの値は不変である。

B-2 ヒト頭蓋骨片による定在波

水中において、ヒト頭蓋骨片に超音波を照射させて定在波を生成し、シュリーレン法で観測するという実験をおこなった。実験の概略図を図8に示す。

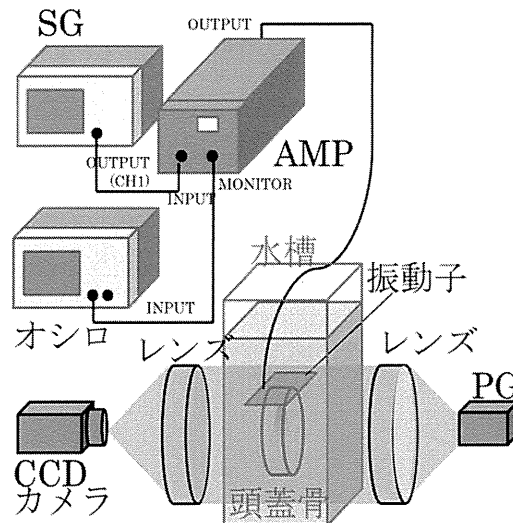


図8 シュリーレン実験系

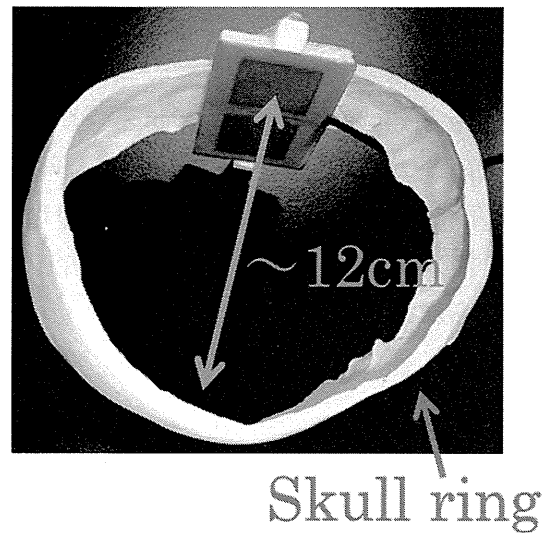


図9 輪切りの頭蓋骨と振動子

まず、信号発生機 SG (AFG3102; Tektronix, OR, USA) によって、500kHz 正弦波の電気信号を発生させ、信号発生機に電氣的に接続された増幅器 (HSA4101; NF Co, 横浜, 日本) によって、電気信号を増幅して 24Vpp とした後、振動子に印加する。振動子を駆動する電圧はオシロスコープ (TDS3012; Tektronix, OR, USA) を用いて観測される。振動子は約 365kHz から 745kHz の周波数帯域を持っており、およそ 500kHz がピーク周波数である。この帯域内の周波数の波が振動子に印加されると、振動子は超音波を発生するようになっている。振動子は、1辺が 3cm の正方形であり、図9のように、輪切りにされたヒト頭蓋骨（直径：約 12cm）の内壁に張り付けられた状態で水槽の中に配置されており、水中で発生した超音波は、振動子と対面する頭蓋骨内壁の方向に向かって進行し、内壁で反射するようになっている。反射した波と進行波とが干渉することにより、定在波が発生する。

定在波のリアルタイム観測には、シュリーレン装置 (US-250SL; 溝尻光学, 東京, 日本) を用いた。光源から発射された光を第一のレンズで平行光線にし、定在波と直角な方向から水槽に当たるようにし、平行光線が水中の屈折率分布の影響を受けながら水槽を通過した後、平行光線がレンズで集光され、CCD カメラで観測した。シュリーレン画像においては、腹のところは明線に、節のところは暗線に対応し、明暗の縞模様が観測される。SWR を求めるには、シュリーレン画像上で興味ある領域 (Region of interest: ROI) を選択し、その輝度分布から、輝度の平均極大と平均極小と全平均を求めて計算した。輝度の測定にはフリーソフト ImageJ を使用した。

なお、ヒト頭蓋骨は輸入会社 (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。

定在波抑制効果の定量化

定在波抑制効果を定量化するために、シュリーレン像に基づく SWR を導入する。最初に、シュリーレン像上で、定在波を幾つか含むような興味ある領域 (ROI) を決める。ROI は長方形の領域であり、長方形の一辺は定在波の明線に平行であるようにとる。次に、ROI の輝度をフリーソフト ImageJ を用いて決定する。ここで、輝度は定在波の明線に平行な方向に沿って平均される。SWR は輝度から次式のように計算される。

$$SWR = \frac{(P_{\text{極大}} - P_{\text{極小}})_{\text{平均}}}{P_{\text{平均}}} \quad (18)$$

ここで $P_{\text{極大}}$ 、 $P_{\text{極小}}$ 、 $P_{\text{平均}}$ はそれぞれ、定在波の進行方向に沿った輝度の極大値、極小値、平均値である。SWR はシュリーレン像上の場所に依存する。1枚のシュリーレン像で3つの異なる ROI を選び、どの駆動方式に対しても同じ領域を使用する。なお、輝度と駆動信号の入力電圧との間には線形関係があることが実験的に示されている。

4-5-2 経頭蓋超音波カラードプラ断層法

4-5-2-1

研究分担者 古賀 政利 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科 医師

研究分担者 鈴木恵理子 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科 医師

A. 研究目的

急性期脳梗塞症例で、TCCSのB-mode画像上の頭蓋内構造物（対側側頭骨、中脳、同側蝶形骨小翼）描出状態と、同側の中大脳動脈水平部（M1）の描出状態を比較検討する。

B. 研究方法

2009年1月～2009年7月に当院に虚血性脳卒中の診断で入院し、MRAでM1閉塞がない患者を対象とした。MRA撮像後一日以内にTCCS（HITACHI EUB8500、2-2.5MHzコンベックス探触子）を施行した。B-modeで対側側頭骨、中脳、同側蝶形骨小翼を評価し、4段階（invisible, poor, fair, good）に分類、カラードプラでM1の描出状態を4段階（INVISIBLE, POOR, FAIR, GOOD）に評価し、描出状態を比較検討した。判定は2人の医師で行った。

（倫理面への配慮）

TCCSは日常診療の範囲で行う検査である。また、患者から採取された試料を用いない観察研究であり、被験者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。

4-5-2-2

研究協力者 三村 秀毅 東京慈恵会医科大学 神経内科学講座 助教

A. 研究目的

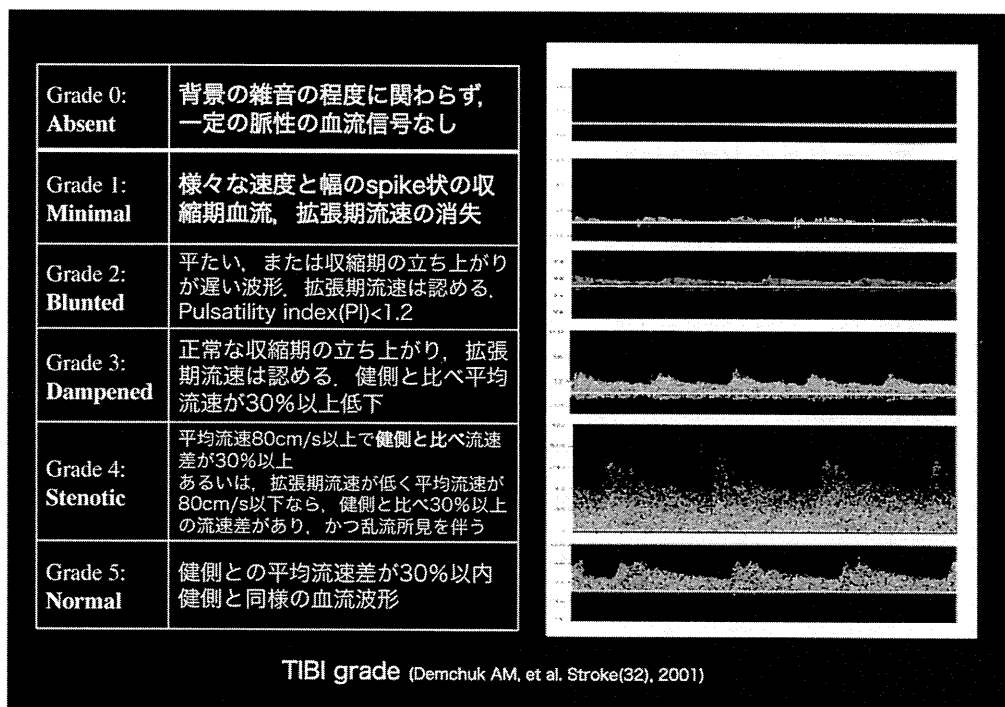
アルテプラゼ（rt-PA）静注療法を施行する際に、NIHSSやバイタルサインなどを経時的に観察していくが、同時に再開通の状態をモニタリングすることは、その後の治療方針の決定や予後の判定に非常に有用である。より早期に再開通をすれば神経学的予後の改善に繋がると報告されており¹⁾、再開通の有無のみならず、いつ再開通したかの「時間」を評価する事も重要である。

頭蓋内血管評価においてMRAは、一般臨床の現場で広く行われている有用な検査方法であるが、一方で再開通の評価をリアルタイムに行う事は、MRA検査の特質上困難である。

そこで我々はrt-PA静注療法施行例において、経頭蓋カラードプラ断層法（TC-CFI）を用い脳循環をリアルタイムにモニタリングし、再開通の評価、治療前後のMRA所見との対比、NIHSSの推移などを解析し、その有用性を検証した。

B. 研究方法

rt-PA静注療法の適応基準を満たす急性期虚血性脳卒中患者にTC-CFIを用いて閉塞血管を特定し、rt-PA投与開始120分後まで15分毎に残存血流のリアルタイムモニタリングを行い、脳循環を評価した。残存血流はThrombolysis in Brain Ischemia (TIBI)分類²⁾に基づき判定した（図10）。



評価としては、側頭骨windowの有無、モニタリングできた場合は再開通時間及びNIHSSの推移、MRAを治療前後で撮影している場合はMRAとの対比、を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は本学の倫理委員会にて承認されており、患者へのインフォームドコンセントを徹底し、同意を得られたものについて行うこととした。

4-6 UNIFORMITY INDEX の定義と測定法

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 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

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は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次元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ても良い。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。これを以って音場分布を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11に試作した振動子の例を示す。

使用したマイクロホンを図12に示す。マイク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。このマイクロホンを空間的に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 11 試作した貼付型超音波振動子 30×30mm、厚さ 6mm

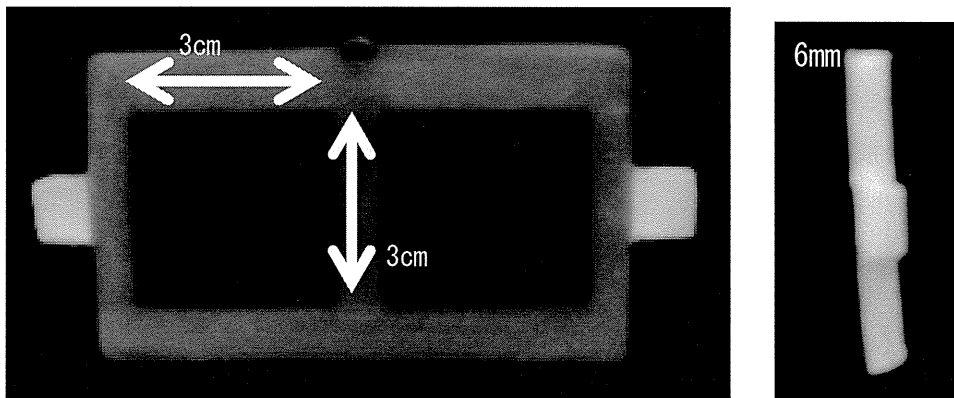
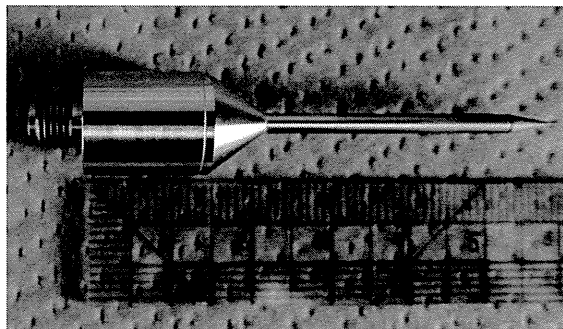


図 12 AIMS で使用したマイクロホン型名 ONDA HNC-0400



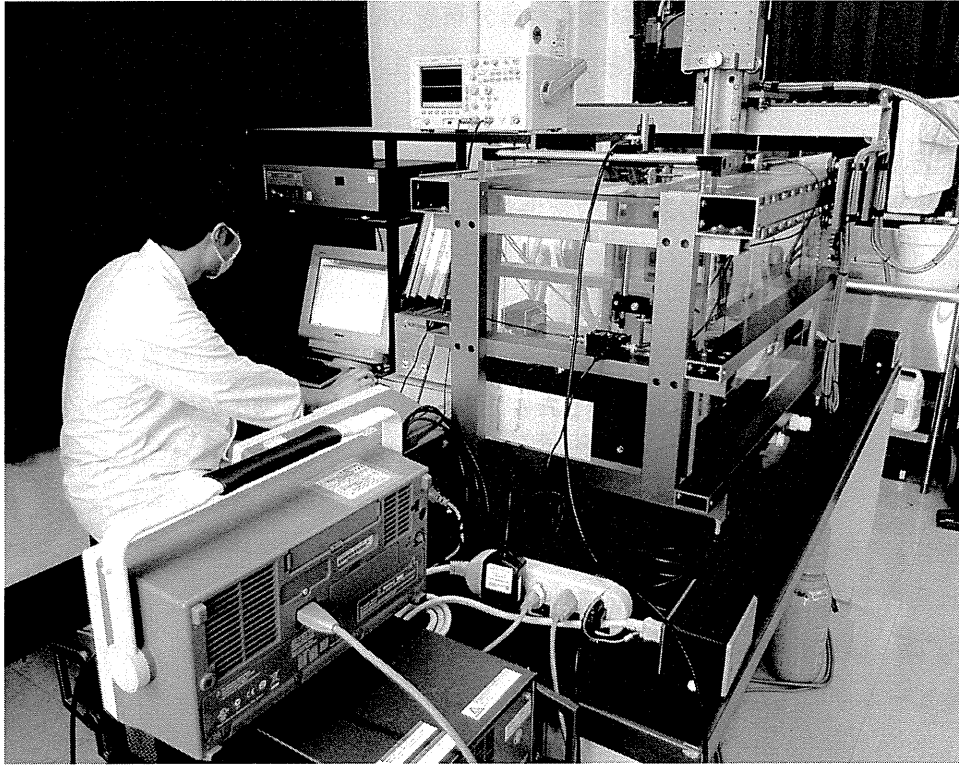


図 13 AIMS による音場分布測定シーン

B-2. 超音波ビームの3次元的均一化指標 (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 14 参照)。

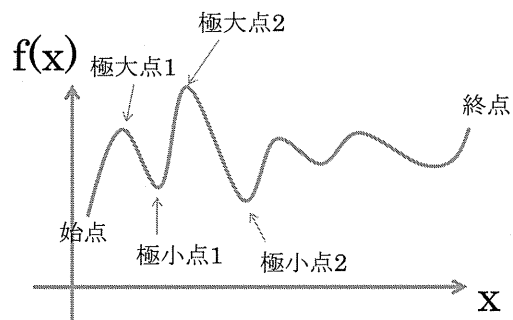


図 14 一次元の音圧分布

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 が大きく動いていれば、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、

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

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16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。差分を見ていく方法（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15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16のAのように、極小値と極大値を直線的に結んだ場合と、図16のB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。

