

図16 Uniformity Indexの定義式の分子の性質を理解するための図

更にUniformity Indexの分子 図15 離散的な場合 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17に示す。

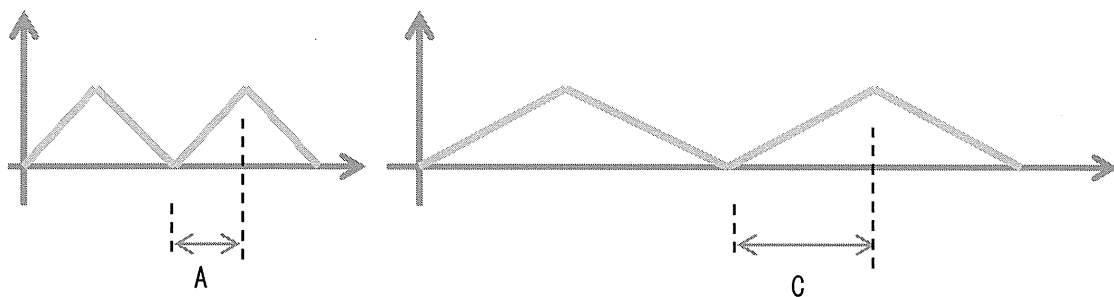


図17 Uniformity Indexの分子だけでは区別できない事例

図17のAは図16のAと同じであり、図17のCは図17のA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 17 の C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 17 の A と図 17 の C 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 17 の C 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 17 の C 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 18 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。

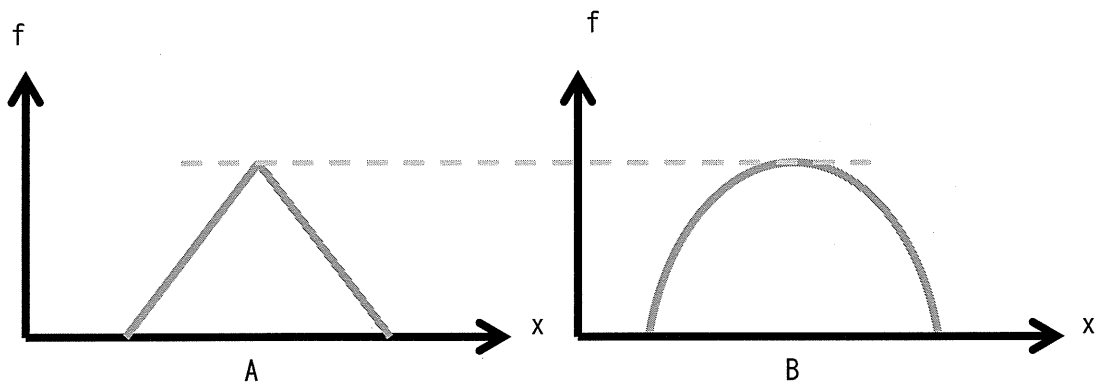


図 18 極大と極小が同じ

均一性について、次の問いを考える。ある波の分布があるとしたとき、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  $N^\alpha$  の項である。この項によって、波の数の効果が抑制される。 $\alpha$  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。 $\alpha$  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。 $\alpha$  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19A、図19B、図19Cに事例を示す。図19Aは最大値6、最小値4の正弦波であり、図19Bは図19Aの正弦波の波の高低差を2倍にしたものであり、図19Cは正弦波の波の数を2倍にしたものである。図19Aのuniformity indexの値を $U_0$ とすると、図19Bの値は $2U_0$ 、図19Cの値は $\sqrt{2}U_0$ となる。

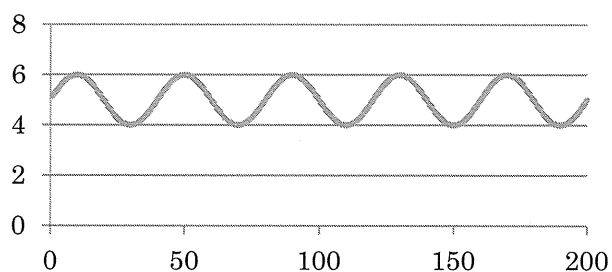


図 19A 最大値 6 最小値 4 の正弦波

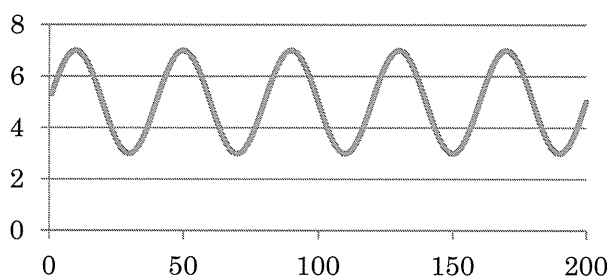


図 19B 図 19A に比べて、波の高低差が 2 倍になった正弦波

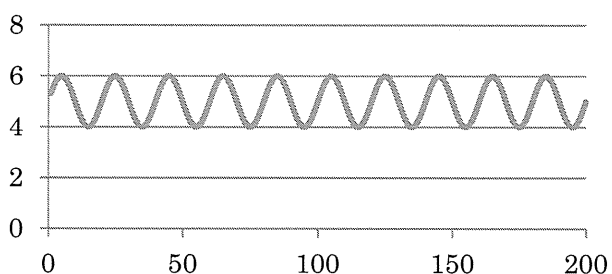


図 19C 図19Aに比べて、波の数が2倍になった正弦波

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20のAの範囲でもBの範囲でも同じになる。

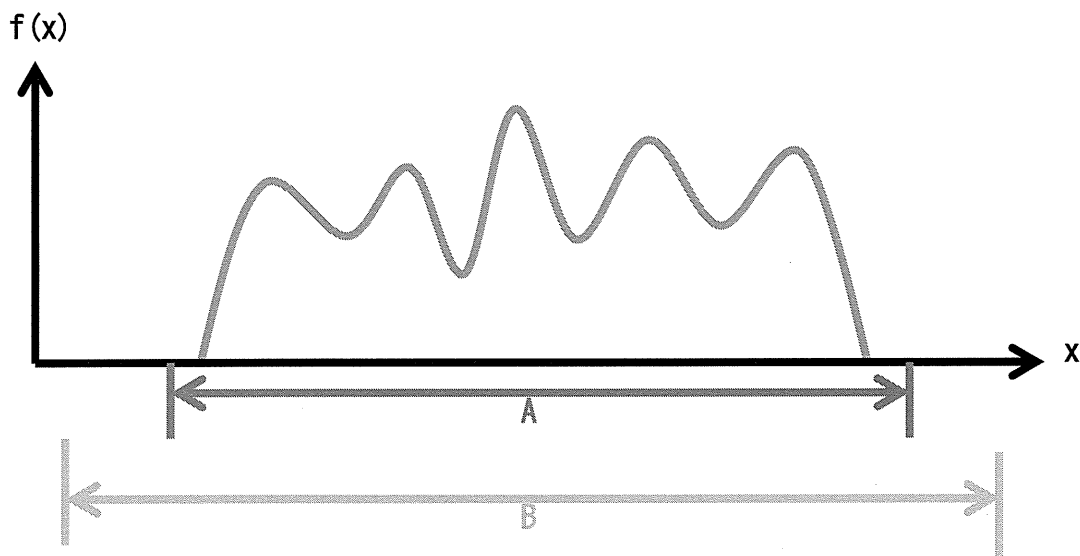


図 20 一次元音圧分布における積分範囲

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、1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21にその駆動波形の例を示す。

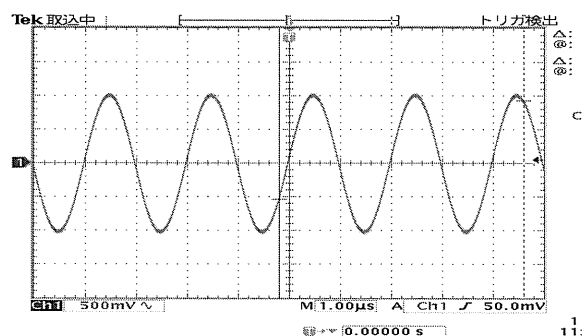


図21. 単一振動周波数方式による振動子駆動電圧波形の例（中心周波数500KHz）

#### (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22に示す。

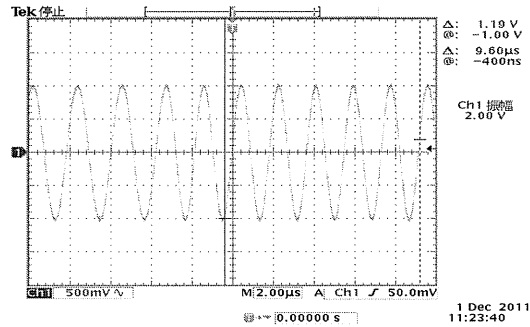


図22. PS-RFによる振動子駆動電圧波形の例  
(切換周波数 $10 \mu S$ , 中心周波数500KHz、帯域幅 $\pm 150KHz$ )

### (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23に示す。

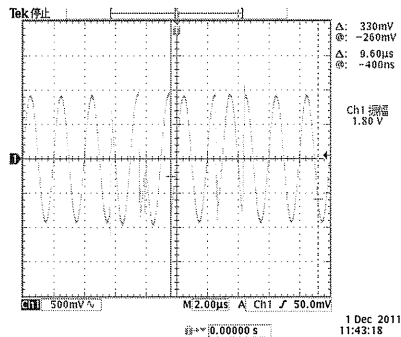


図23. PSBICによる振動子駆動波形の例  
(中心周波数500KHz、ランダム切換)

第5章  
超音波脳血栓溶解効果を  
加速するか

## 第5章 超音波脳血栓溶解効果を加速するか

### 5-1 音響強度と溶解率強度

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総医用エンジニアリング研究室 研究員

#### A. 研究成果

血栓溶解実験による ①rt-PA 濃度と溶解率の関係、②超音波強度と溶解率の関係（超音波溶解促進率の強度依存性）についてまとめる。

##### A-1 rt-PA 濃度と溶解率

rt-PA 濃度を変化させた時の溶解率を図1に示した。この図にプロットされているものは、一つの円形コイン状血栓に対し、一度に8点×（異なる半径8方向）×12点（各半径上の測定点数）=96点に中心点を加えた97点の平均値と標準偏差である。濃度0はrt-PAを授与していない生理食塩水中の結果である。この実験結果に対する回帰直線は

$$y = 8.8638x + 3.2239$$
$$R^2 = 0.9548$$

となった。極めて高い相関係数Rを示し、溶解率はrt-PA濃度依存的で、その濃度に対し、直線的比例関係のあることが、本実験系が示す事で明らかとなった。なお、0.6mg/kgは我が国の投与量、0.9mg/kgは欧米の投与量である。

##### A-2 超音波強度と溶解率

（超音波溶解促進率の強度依存性）

図2にrt-PA濃度0.6mg/kgの時の溶解量（血栓厚の減少量）と500KHz超音波を照射した場合の同減少量の比較結果を示した。縦軸は血栓の減少量であり、横軸はコイン状血栓の中心からの距離で示した。同時にその横軸の下段には、同距離の位置における音響強度を示した。結果、超音波照射群では、中心に近い程溶解率は高く辺縁に行く程低下している傾向を示した。これは音響強度依存による結果と解釈される。また、t-PA濃度を変えた場合の結果を図3に示した。用量0, 0.2, 0.4, 0.6mg/kgと変えた場合、その用量依存的に溶解量の上昇傾向が示された。この結果を横軸強度のグラフに書き直したものを図4に示した。極めて注目すべきことは、そのパターンがrt-PA濃度を変えても殆ど変らない相似形になっていたことである。すなわち、このrt-PA単独投与時の溶解率に対するUS併用時の溶解率の比を、超音波による溶解促進率と定義すれば、図5の様な一つのグラフにまとめ



られる。rt-PA 濃度自体に依存する溶解率は異なるが、超音波による促進率は、その音響強度が一定ならば、促進率は一定値となることを示した。ただし、その促進率は強度依存性であり、強ければ強い程、促進率は上昇する傾向を示すものとなった。[促進率 vs 強度]の関係は線形的特性ではない。しかし、その音響強度  $0.5\text{ W/cm}^2$  以下の範囲ではゆるやかな直線性が示され、強度に比例する促進率上昇傾向が認められた。経頭蓋的超音波照射による in vivo ラット安全性実験では  $0.35\text{ W/cm}^2$  が一つの安全性限界の目安であったので、頭蓋内では  $0.3\text{ W/cm}^2$  程度に減衰していたと考えれば、約  $0.3\text{ W/cm}^2$  が安全限界と解釈される。これを踏まえると、臨床的限界値として  $0.3\text{ W/cm}^2$  を適用した時その超音波による促進率は、約 55%となるものと予測される（図 5 参照）。この直線関係を活用し超音波強度を設定すれば、その促進率が予測できる。そして、その促進率を用いれば、rt-PA 濃度を下げても、通常の投与量濃度  $0.6\text{ mg/kg}$  に相当する溶解率が得られることになる。

この事実は超音波血栓溶解法の有効性を定量的に示すものであり、臨床応用のための具体的超音波条件と期待する溶解率の関係を提示する極めて重要な成果である。

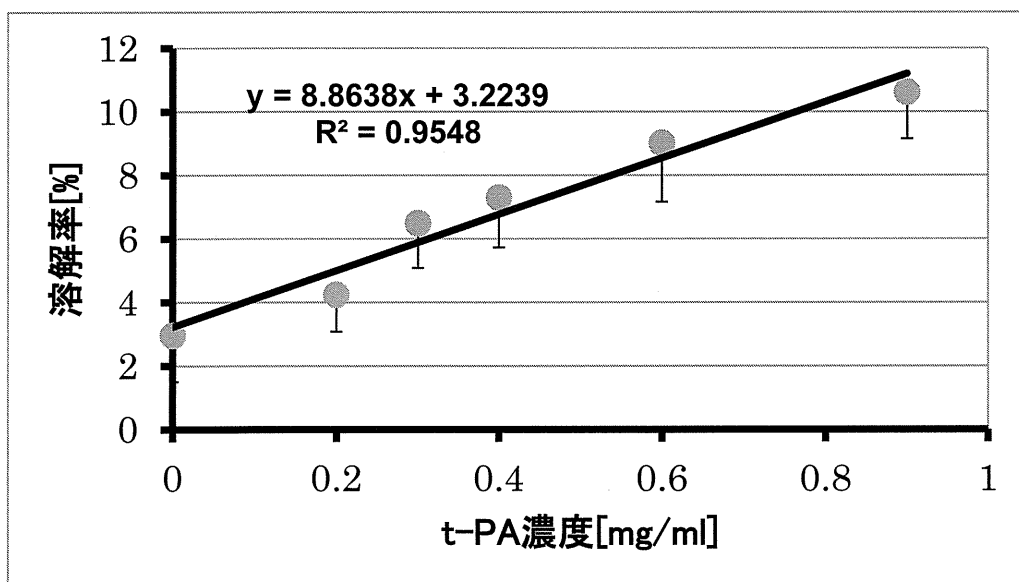


図 1. rt-PA 濃度と溶解率

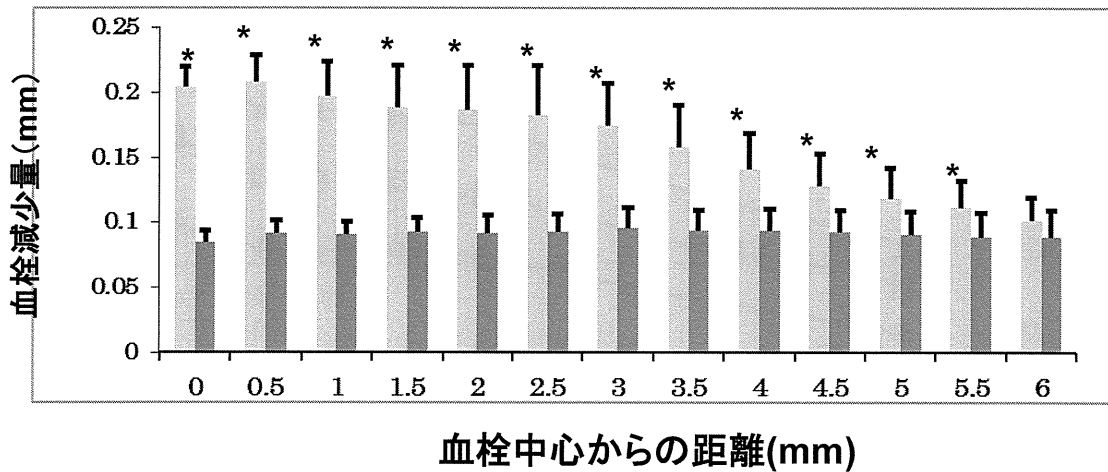
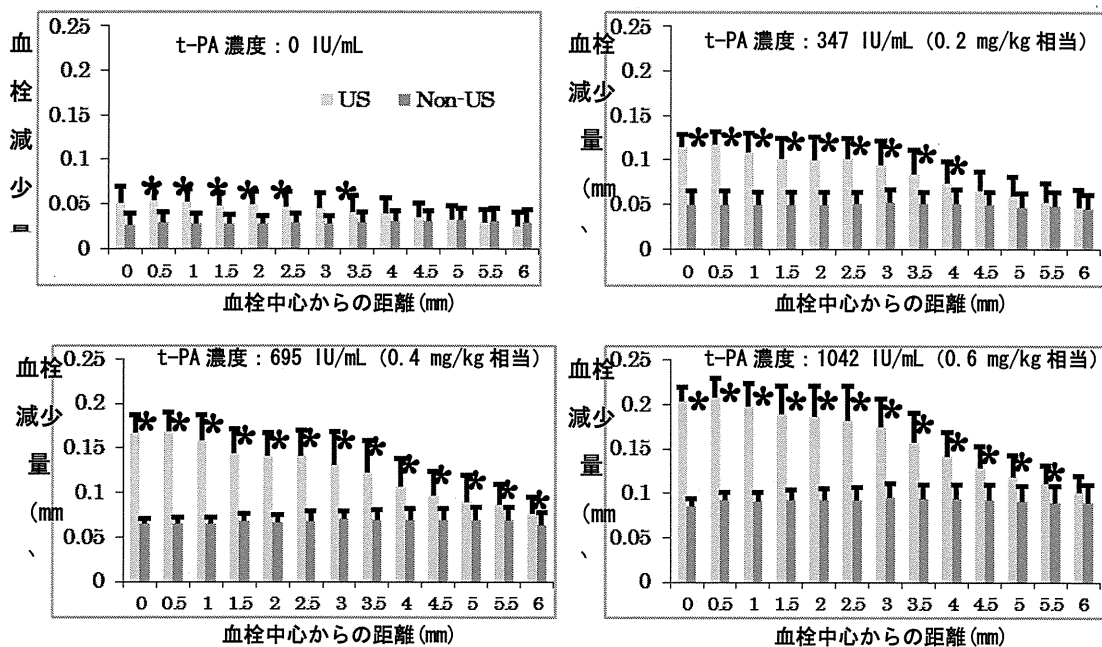


図 2. 血栓溶解率の比較



n = 5, mean ± SD, \* p < 0.05 compared with

図 3. 同一超音波条件下における血栓溶解率の rt-PA 用量による変化 (rt-PA用量:0, 0.2, 0.4, 0.6mg/kg)

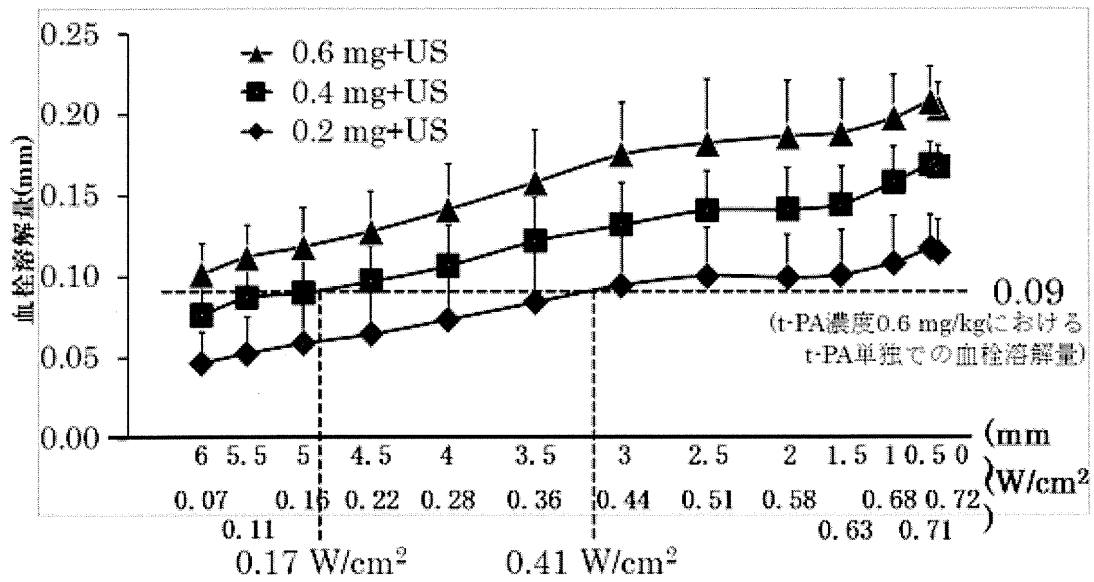


図 4. 超音波併用時の血栓溶解率と音場強度の関係

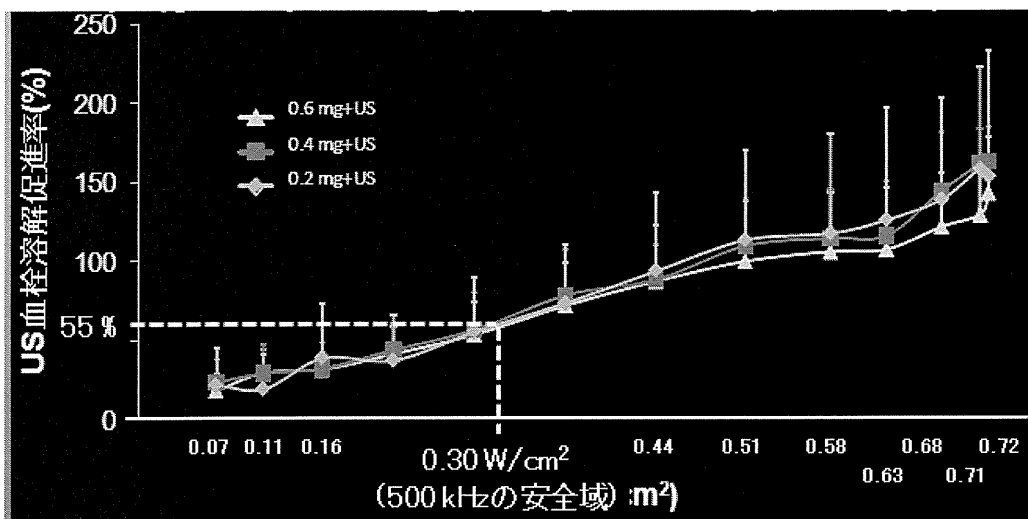


図 5. 超音波溶解促進率

## 5-2 溶解率増高、RPPA 容量、超音波強度のノモグラフ

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 斎藤 奈美 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 研究成果

#### 超音波併用法のノモグラム

in vitro/ in vivo 実験に活用したり、臨床応用の際の音響強度や溶解率を予測するのに有用な、計算用ノモグラム（図 6）を作成した。このノモグラムを用いれば、我国の rt-PA 使用量 0.6mg/kg の時の溶解率約 9%であるものが、溶解促進率 50%程度となる 0.3 W/cm<sup>2</sup> を用いれば、約 13%程度に上昇し、欧米での投与量 0.9mg/kg に相当する効果の生ずることが読み取れる。また我国の 0.6mg/kg の溶解率相当の効果を超音波併用で上げるには、強度 0.3W/cm<sup>2</sup> (すなわち 50%促進率) とすれば、濃度 0.38mg/kg で必要な溶解率の得られることが読み取れる。すなわち通常の投与量の 3 分の 2 の値で十分な効果になることが示されている。

ノモグラム化することで、超音波強度と rt-PA 用量の関係が容易に求められるので、両者の条件を検討し、rt-PA 用量の低用量化、ひいては副作用の軽減に活用することが可能になった。この成果は、今後幅広い活用の基礎データになると考える。

以上、実験的な本基礎研究は、TST による rt-PA の低用量化に対する具体的かつ臨床適用にも有効な指針を供する成果をもたらす結果となった。

### B. 考察

本研究によって、上述の如く、血栓溶解剤 Alteplase の濃度と溶解率の関係を定量評価できたことから、超音波による効果も同一血栓モデルに対する促進率の関係の形で、定量評価が行えた。そして、その超音波併用による促進は、rt-PA 濃度に依存しないこと、促進率は超音波強度にのみ依存すること、安全限界を含む (0.3W/cm<sup>2</sup>) 音響強度 0.5W/cm<sup>2</sup> 以下では直線的比例関係にあること、その結果一つのノモグラムとして多方面に活用できる“用量－超音波促進率(強度)－溶解率”の関係を推定計算できる方式を実現し得たこと、それに基づき現行 rt-PA 容量(濃度 0.6mg/kg)の 3 分の 2 の値、即 0.4mg/kg で、同等の溶解率を超音波併用によって招来し得る事を明らかにした。この様な成果は、経頭蓋的超音波脳血栓溶解法(TST)の有効性の定量表示がもたらした結果で、今後様々な条件的選択を行う上で、その基礎となるものとする。この広汎な活用の展開が考えられる理由は次の点にある。

#### 血栓溶解率比較

in vivo 動物実験でも超音波併用の有効性が中周波数超音波では容易に示されてきた。またはじめに述べたように診断用の数 MHz 帯超音波でも、極めて有用な成績が示されてきた。

そのため、in vitro 実験でその溶解率上昇を他のデータと比較できる程、定量的に検討できた成績は殆どなかった。実際、音場分布の空間的状态が図 7 に示した様な三次元分布であることを考慮すれば、in vitro 実験に用いた血栓の置かれた空間的位置、その血栓の大きさによって、溶解状態は変わり、一律に比較・論ずることは不可能であることは明白である。それ故体系的に比較できるような実験結果は極めて少なく、自らそれを実施しない限り、周波数比較も波形比較も強度比較も出来ず、過去も識見と比較することは殆ど無意味なことになると考えられる。その点、本研究では空間強度分布そのものを活用して、結果を得ようとしているもので、その結果は同一の実験系を用いる限り比較に耐え得る成績が得られるものになっている。現状では 500KHz 連続波の成績についてまとめたが、500KHz についても、パルス波、バースト波についての比較データを順次、提示することになる。

その様に比較すべき先行文献もなく、かつまた、500KHzCW という限定的条件下でありながら、得られた結果は極めて重要で、超音波血栓で溶解法の最も本質的な rt-PA 用量低減という臨床課題に相当正確に応えるものとなっている。その第一点は、超音波による溶解率促進率が強度依存的で、臨床適用強度範囲(約  $0.5\text{W}/\text{cm}^2$  以下)では強度に対し直線的関係にあることを示したことである。すなわち、強度を上げれば促進率がその値に応じて上昇することを明らかにした。そして、許容可能な  $0.3\text{W}/\text{cm}^2$  での促進率は 55%程度と定量的数値を示したことは、正に、必要溶解率を確保するための rt-PA 用量と超音波強度の関係を図 8 の如くノモグラフから読み取ることが可能になったということである。今般の  $0.6\text{mg}/\text{kg}$  による溶解率を達成するには、超音波強度  $0.3\text{W}/\text{cm}^2$  の条件の下では、rt-PA 用量は  $0.4\text{mg}/\text{kg}$  で足りることが示されている。今日まで、これ程明確に rt-PA 用量の低減域を示した報告はない。この用量を 3分の2にする関係は欧米での投与量  $0.9\text{mg}/\text{kg}$  に対する我国の投与量  $0.6\text{mg}/\text{kg}$  が、その 3分の2に相当している関係と同じである。この両投与量における出血率を比較すると、欧米と我国の間で大きな差の無いことが明らかとなっている。つまり用量を 3分の2にしても副作用としての出血率には大きな差が無かった、ということであり、我国の投与量  $0.6\text{mg}/\text{kg}$  をその 3分の2に減じても出血率という副作用には大差ないことを示唆しているようにも理解される。しかし、欧米の投与量  $0.9\text{mg}/\text{kg}$  に比較すれば、その半分以下になることになるので、その出血率の低減化が大いに期待される。このように TST での rt-PA 投与量を  $0.4\text{mg}/\text{kg}$  にすることがどのような臨床的成績に結びつくかは、臨床研究によって初めて明らかになるもと考えられる。もちろん TST が血栓溶解率を加速することは、多くの in vitro/ in vivo 実験を通して明らかになっていることであるので、その加速溶解による神経学的改善の見られることは言うまでもないことと考えている。

この用量低減化がもたらす臨床的意義については、上述の副作用軽減ということばかりでなく、適用時間延長にも関わるのではないかと考える。ECAS II, III では、rt-PA 適用時間を 3 時間から 4.5 時間に延長出来ることを示したが、その主たる要因は、出血率に変わりがなかったという点にあった。4.5 時間にしても出血率に有意な差が無い状態ということは、rt-PA 用量低減によって出血率が多少とも軽減できるのであれば、その適用時間を 4.5 時間

からさらに長い適用時間に延長出来ることも期待されよう。この点も臨床研究において、検討しておきたい課題と考える。

なお、TST を超音波カラー Doppler 断層法 (TC-CFI) で行った Eggers らの症候性頭蓋内出血率が 15.7% と高値であったことは、超音波を併用する際の適切な超音波条件の設定の重要性を改めて指摘している。この TC-CFI はパルス法を用いていることは衆知である。この時の機会指数 (Mechanical index :MI) は最大 1.9 まで診断装置として許容されている。このような高い MI 値は、細胞引裂き張力も大きく、またそれによる BBB の破たんや、さらには虚血領域内の出血を招く力学的要因になる。経頭蓋診断法としては、 $0.2 \text{ W/cm}^2$  とするよう臨床適用限界が FDA などによって指導されているが、その値を考慮しても最大 MI 値は約 1.0 になり、水と概ね等しい音響的特性を持つ脳においては、キャビテーションを発生するに十分な値になっていたと考えられる。(診断装置の最大平均出力は  $0.72 \text{ W/cm}^2$  (最大パルス強度  $200 \text{ W/cm}^2$ ) である。頭部適用限界  $0.2 \text{ W/cm}^2$  はその 0.27 倍である。音圧に換算すれば、音圧の 2 乗が強度であるのでこの場合、 $\sqrt{0.277}=0.526$  であるので、その MI 値は  $1.9 \times 0.526 = 1.0$  となる) それゆえ、Eggers らの臨床成績で高い症候性頭蓋内出血率を示したのは、この点に理由の一端があったと考えられる。さらに、1 時間に及ぶ長時間の連続曝露が、さらにその要因を拡大したと考えられる。これに対し我々の設定している 500kHz 連続波の場合、音響強度  $0.3 \text{ W/cm}^2$  は、その MI 値で 0.222 となる。(MI 値はシングルパルス波について定義されたものである。ここではそのまま計算すると周波数は 0.5MHz で、診断用周波数 2MHz の 4 分の 1 である。また、音響強度は  $0.3 \text{ W/cm}^2$  で、それは診断用装置のパルス強度  $200 \text{ W/cm}^2$  の 0.0015 倍である。それゆえ我々の条件の MI 値 = 音圧 /  $\sqrt{\text{周波数}} = \sqrt{0.0015} \times 2 \times \text{診断装置の MI} = 0.038 \times 2 \times 0.986 = 0.074$  となる。我々の他の研究において微小気泡が含む場合には連続波の MI 値は、パルス波で計算した MI 値の約 3 倍になることが明らかになっているので、我々の連続波の MI 値は高くても  $0.074 \times 3 = 0.222$  程度となる。) 従って、頭蓋内でのキャビテーションの発生確率は極めて低いと考えられる。ただし、多重反射などによる音圧上昇はその上昇率に比例した MI 値の上昇を招くので多重反射による音圧上昇、及び定在波の回避は根本的な安全条件になることは承知しておかねばならない。

以上の考察を通じ、安全条件を満たすならば、我々の超音波条件をもつ TST は、rt-PA 用量の低減化を臨床現場で確保し得るものと考えられる。そしてその音響強度による溶解率促進率を踏まえ、ノモグラフより期待し得る溶解率を試算しながら、治療戦略を立てることも可能になると考えている。本研究を通じ、限られた超音波条件下での成績ではあるが、臨床研究へ踏み出すための一つの治療戦略的方式が示されたのではないかと考えている。

### C. 結論

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ことが出来た。

1、超音波による促進率(ただし 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/cm<sup>2</sup>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ムを作成することができ臨床研究推進のための治療戦略的検討に供しうる。

3、音響強度 0.3 W/cm<sup>2</sup> 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 3 分の 2 の用量、即ち 0.4mg/kg、あるいは 0.6mg/kg に低用量化しても充分な溶解効率の得られることが示唆される。(図 9)

ただし、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。

t-PA低用量化算定ノモグラム

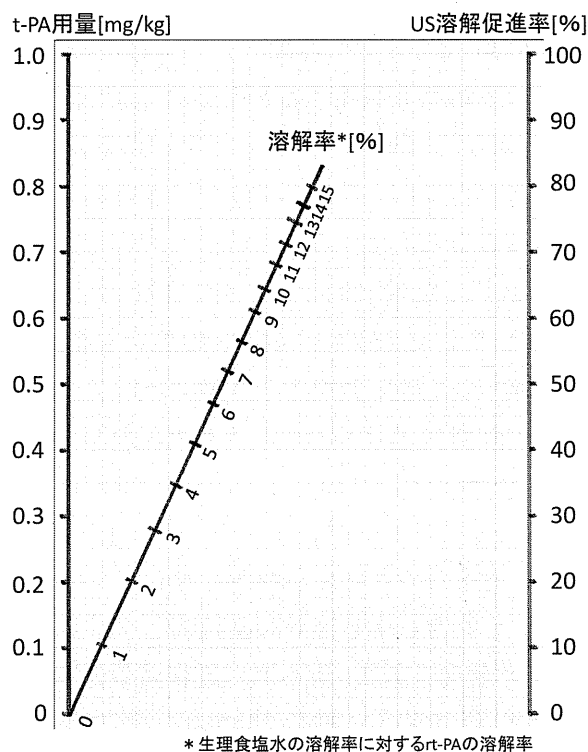


図 6 ノモグラム

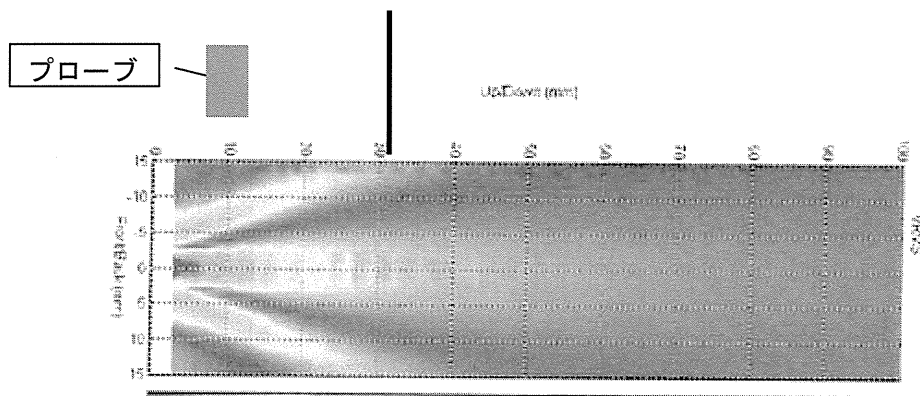


図 7. 超音波音場分布 (AIMS による測定結果、長軸像と短軸像)

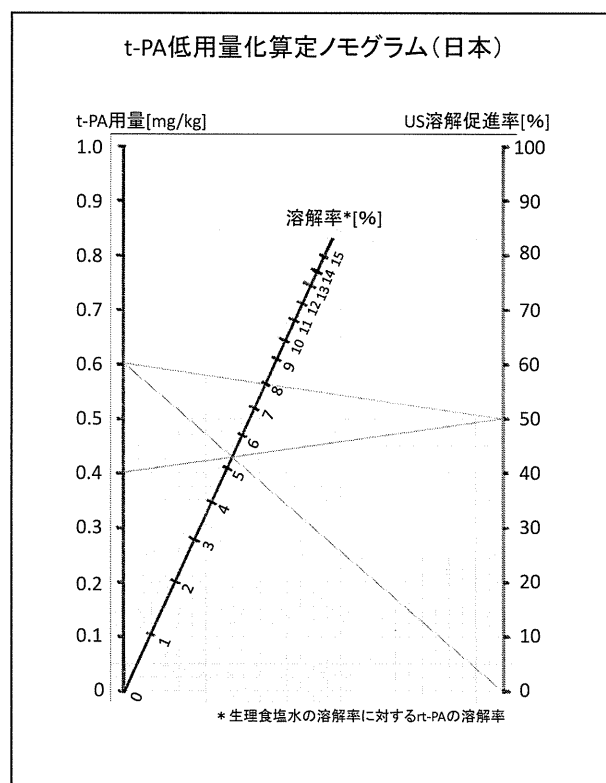


図 8.. ノモグラム(日本)



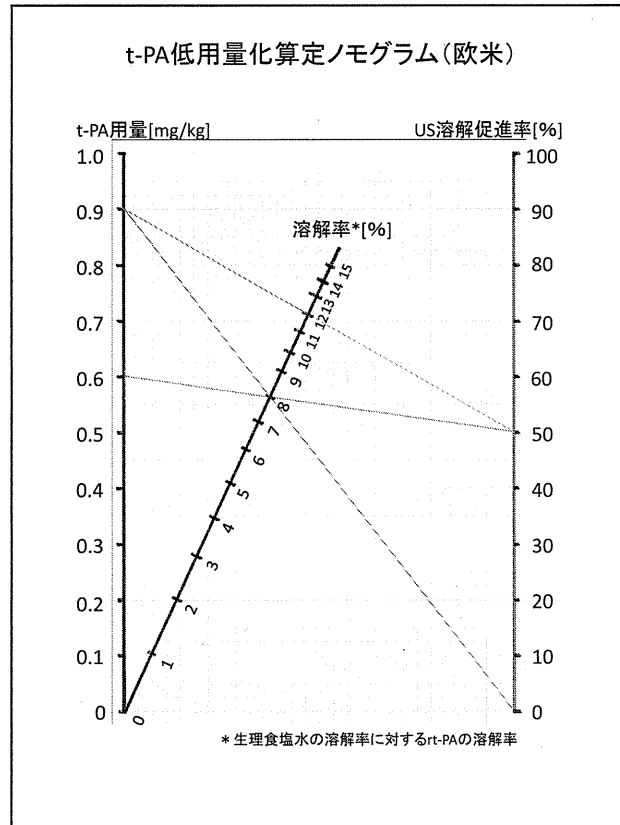


図9 ノモグラム (欧米)

### 5-3 超音波による溶解率増高に周波数依存はあるか

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 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  
 研究協力者 野村 卓史 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. 研究成果

##### A-1. 超音波強度と血栓溶解促進率

血栓溶解実験において、超音波出力強度 ( $W/cm^2$ ) と溶解促進率 (%) の関係を、周波数 400kHz、600kHz、1MHz、2MHz の4群において示した(図 10(a), (b), (c), (d))。その結果、各群とも、図から明らかなように溶解促進率が超音波強度の上昇に従い直線的に増加し、溶解促進率と超音波強度がほぼ比例関係にあることが示された。この時、各群の実験結果に対する回帰直線の相関係数 R は平均  $0.989 \pm .98$  も相と極めて高い値を示した。最も相関

係数が高かったのは400kHz (R=0.996) であった。最も低かったのは600kHz (R=0.982) で、グラフは僅かながら二次曲線的な折れ線となった。また、各周波数の近似直線の傾きについては、傾きが最も大きかったのは600MHz (0.56) であった。最も低かったのは1MHz (0.34) であり、他の周波数と比べ、やや特異的に低値を示した。この低い傾きは600kHzの傾きに比べ、約60%を呈するもので1MHz 近傍に特異的な血栓溶解阻害効果のありえる事が示唆されないとも限らない。しかしながら、本実験では、牛フィブリン塊1つで1つの結果を出しているため、牛フィブリン塊の製作過程、保存過程の影響を無しとしない。その為、牛フィブリン塊の数を増やした結果をさらに加えて検討することが今後必要である。以上の結果から、上記4周波数における溶解促進率は、超音波強度依存的であり、直線的あるいはそれに近い比例関係にあることが明らかとなった。

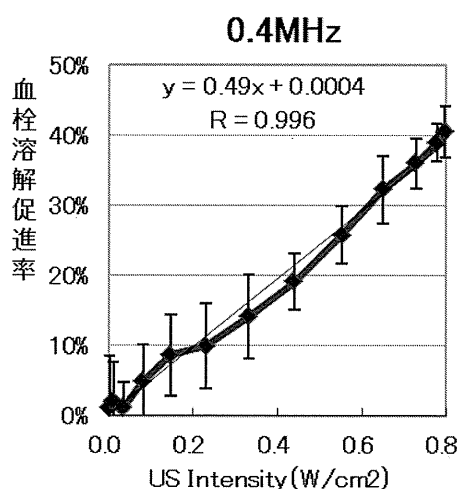


図 10a. 超音波強度と溶解促進率 (400kHz)

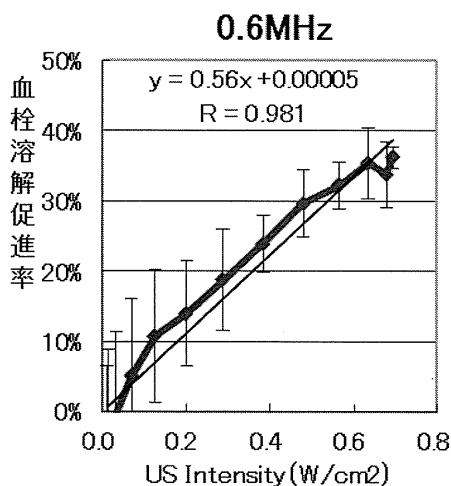


図 10b. 超音波強度と溶解促進率 (600kHz)

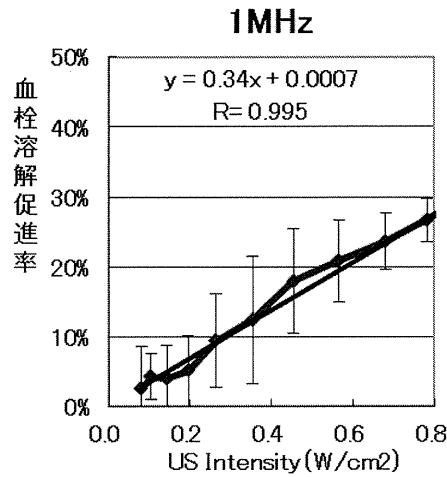


図 10c. 超音波強度と溶解促進率 (1MHz)

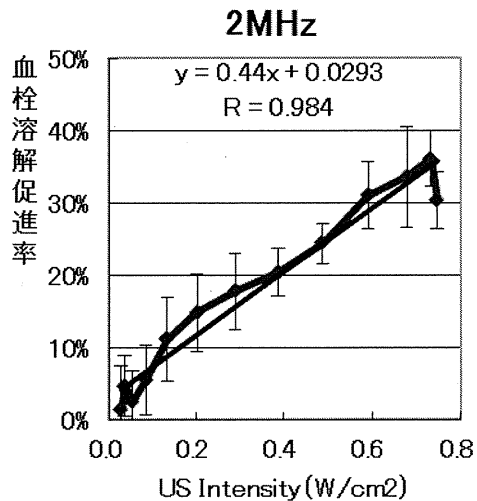


図 10d. 超音波強度と溶解促進率 (2MHz)

#### A-2. 溶解促進率と周波数の関係

A-1 で得られた結果をもとに、図 11 に溶解促進率と周波数の関係を示した。ここでは超音波強度 0.1W/cm<sup>2</sup>、0.3 W/cm<sup>2</sup>、0.5 W/cm<sup>2</sup> の 3 群について、それぞれの溶解促進率と周波数の関係を比較した。その結果、超音波強度ごとの溶解促進率の平均値は、0.1W/cm<sup>2</sup>、0.3 W/cm<sup>2</sup>、0.5 W/cm<sup>2</sup> の各群について、それぞれ 5.3±1.6%、14.5±2.9%、23.6±4.5%となった。図から明らかのように、周波数と溶解促進率から得られるプロットは超音波強度が高くなるほど高い位置となり、各群間の差は一定であった。このことから、超音波強度が高くなるほど溶解促進率が比例的に増加することがここでも示された。周波数依存特性は、図から明

らかなごとく、各強度において、1MHz では、やや特異的に低地を示すが、これをあえて除いてみると、溶解促進率には周波数依存性の無い事が示唆される。しかし1MHzの超音波では、A-1でも述べた通り、溶解促進率が低く、超音波周波数に対し、特異的に阻害効果の存在し得るような傾向が示された。すなわち、溶解促進率は周波数に依存しない傾向を示すが、1MHz近傍の超音波の場合には、何らかの特異的な阻害傾向の存在する事が考えられた。

以上の成果は、適用牛フィブリン塊の例数が少ない為、統計学的に優位なことは未だ言えないが、rt-PAによる血栓溶解効果は併用する超音波により、その強度依存的に上昇する事が明らかとなった。一方、この血栓溶解効果には、超音波の周波数に依存しない傾向が認められた。但し、周波数1MHz近傍では、溶解促進率の低下が認められた。

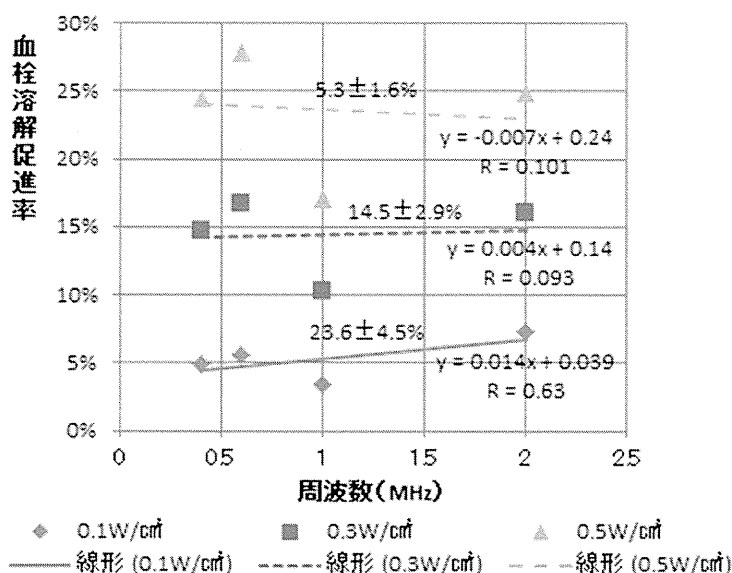


図 11. 溶解促進率と周波数の関係

## B. 考察

上述の通り、我々は本年度の実験によって、超音波周波数と血栓溶解効果の関連について、血栓溶解効果が超音波周波数に影響しないということを初めて明らかにした。後述する通り、この成果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上で極めて重要な知見である。以下、我々のこれまでの成果を踏まえ、本研究の結果について考察する。

我々はrt-PA単体の血栓溶解効果について、rt-PA濃度依存的な直線的比例関係を示した。また、500kHzの中周波数超音波を用いて、超音波強度と溶解促進率の関係について、若干非線型ではあるものの、その比例関係を導いた。そして、それらの結果を元にrt-PA濃度、溶解促進率、溶解率（生理食塩水の溶解率に対するrt-PAの溶解率）の3要素からなるノモグラムを作成し、临床上安全な強度である0.3W/cm<sup>2</sup>の超音波を使用した時、超音波非照射時と比べ、rt-PAの用量を2/3に減らしても同等の血栓溶解効果を得られることを示した。