

図 21 反射率と腹における振幅 (横軸が反射率 R、縦軸は増幅度)

横軸を  $x$  に、縦軸を振幅とし、反射率  $R$  を 0.6 とした場合のグラフを図 22 に示す。半波長ごとに腹が分布していることが見られる。

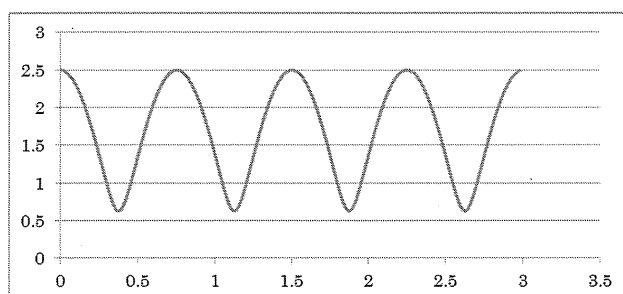


図 22 位置  $x$  と振幅の関係 ( $\lambda=1.5\text{mm}$ 、横軸の単位は  $\text{mm}$ 、 $R=0.6$ )

次の表 3 に  $R=0.6$ 、 $R=0.7$ 、 $R=0.8$  の場合に、波の各値を計算した結果をまとめる。  $R$  が大きくなるにつれて、腹の振幅が増加していくこと、SWR の値が増加していくことが見られる。

表 3 反射率と波の値 (多重反射の場合)

R	0.6	0.7	0.8
腹	2.5	3.333	5
節	0.625	0.588	0.556
振幅の平均	1.658	2.171	3.215
腹と節の比	4	5.7	9
SWR	1.13	1.26	1.38

多重反射の SWR と一回反射の SWR は等しくなった。これは、腹、節、任意の位置における振幅が、等しい増大率で増大したためである。SWR は波の強弱の非一様性を測るものであり、SWR が等しいことは、波の強弱の分布の様相が同じであることを意味する (ただし、振幅の大きさそのものは異なっている)。

もし、反射板間の距離  $L$  が波長の半整数倍でなければ、反射波間の位相が合いにくくなり、波に強弱分布がなめされるようになり、SWR の値は小さくなるであろう。したがって、「多重反射の SWR の値は、一回反射の SWR の値と等しいかまたは、小さい」という結論が得られる。

$$(\text{多重反射の SWR}) \leq (\text{一回反射の SWR}).$$

この結論は、変調をかけた場合においても成立するであろう。したがって、一回反射の定在波を抑制すれば、多重反射が起こった場合には、それ以上に、定在波が抑制されていると考えられる。

## C-2 ヒト頭蓋骨を用いたシュリーレン実験結果

前項の結果より、一回反射の場合の SWR が最大となる場合であり、多重反射の場合の定在波は、一回反射よりも抑制される傾向があるため、定在波抑制を評価する上では、一回反射のみを評価すれば十分である。

ヒト頭蓋骨による反射によって生成された定在波のシュリーレン画像を図 23 に示す。定在波を示す明暗の縞模様が確認される。明線の間隔は約 1.5mm であり、これは 500kHz の超音波の水中の波長は 3mm の半分である。図中の ROI を用いて SWR を計算した結果、23% となった。これにより、頭蓋骨反射による SWR の上限が得られた。

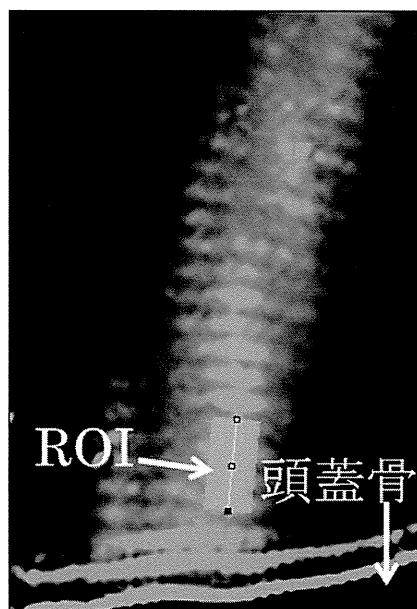


図 23 ヒト頭蓋骨反射による定在波のシュリーレン画像。駆動電圧は 24Vpp, 500kHz 正弦波。図の下部に頭蓋骨がある。図中の四角で示された ROI で SWR の値を計算した。定在波を示す明暗の縞模様が確認される。

B.  
考

察

多重反射の理論的結果は周波数に依存せず、2MHz 以上の高周波数でも 500kHz の中周波数領域でも同様に成り立つ普遍的な結果である。

多重反射を理論的に解析する際、正弦波の場合についてのみ論じたが、周波数変調または位相変調をかけた場合にはどうなるであろうか？一般に、変調をかければ、各位置において、複数の波の位相が合って強め合うことも、その反対に弱め合うことも起こりにくくなると考えられる。そのため、音場分布は平坦に近づき、SWR の値は小さなものとなるであろう。

一次元のモデルを考えたが、これを二次元、三次元に拡張した場合には、拡散や集束等、一次元モデルでは現れない効果があるであろう。これらを扱った解析をおこなうには、波動方程式を数値的に解く方法が現実的であろう。

### C. 結論

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。

第8章  
血栓標的型  
バブルリポソームの開発

## 第8章 血栓標的型バブルリポソームの開発

研究者 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

### 1. RGD-バブルリポソームの粒子径と超音波造影効果

平均粒子径は  $591.5 \pm 230.3$  nm であった。In vitro において、超音波診断装置を用いて測定すると、白色の輝度が上昇し、造影効果のあることが確認された。(図1)

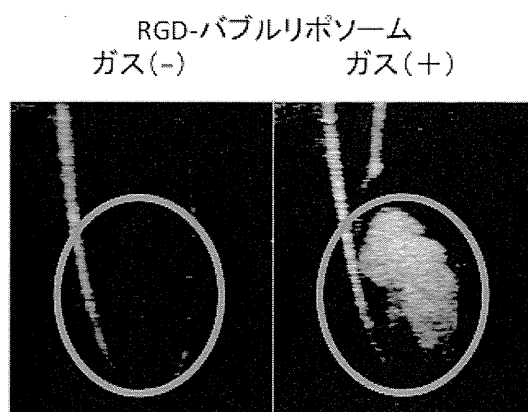


図1 RGD-バブルリポソームの超音波造影効果

### 2. RGD-バブルリポソームの活性化血小板結合能

RGD 未修飾のバブルリポソームの血小板結合率は 7.1 %、RGD-バブルリポソームの血小板結合率は 33.7 % となり、RGD-バブルリポソームが顕著に活性化血小板に結合することが確認された。(図2)

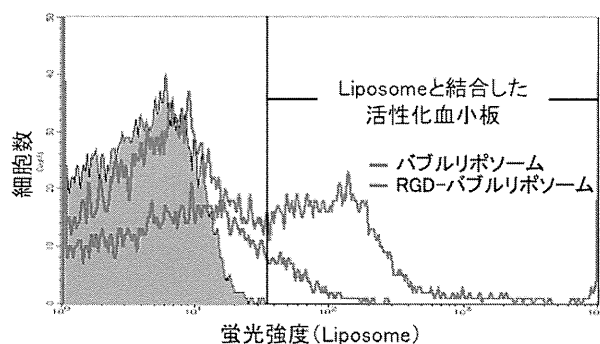


図2 RGD-バブルリポソームの血小板に対する結合性

RGD-バブルリポソームは、図3に示すように血栓に結合し、超音波造影によって確認することが出来た。白い輝度が、RGD-バブルリポソームが血栓に結合していることを示している。現在、治療用超音波による血栓破壊について検討中である。

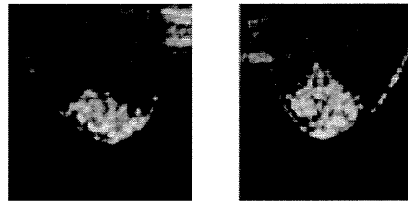


図3 RGD-バブルリポソームの試験管内血栓に対する結合性と超音波造影

## B. 考察

RGD-バブルリポソームの調製法を確立することが出来た。RGD-バブルリポソームは活性化血小板に結合し、造影効果も認められた。これによって、通常の診断用超音波装置で血栓を可視化するための、血栓をターゲティングする分子標的性バブル製剤を開発することが出来た。本研究では実施できなかったが、RGD-バブルリポソームの静脈内投与、動脈血栓の造影が可能になると考えられる。RGD-バブルリポソームを用いて通常の診断用超音波装置で血栓を可視化しつつ、低周波超音波照射を組み合わせ、診断と同時に行なう非侵襲的血栓破碎治療が可能と考えられ、次へのステップに重要な知見を得ることが出来た。

RGD-バブルリポソームを用いれば、冠動脈血栓のみならず、脳血管内血栓についても血栓の描出と破碎が可能と考えられる。また、非侵襲的診断・治療の構築のためには、診断用超音波の描出能改善と治療用超音波の一体化が必要であると考えられる。

## C. 結論

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。

## 第9章

# 現行 r-TPA 静注療法の 再開通状態に関する臨床的研究

## 第9章 現行r-TPA 静注療法の再開通状態に関する臨床的研究

### 9-1 国立循環器病医療センター

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 鈴木理恵子 国立循環器病研究センター脳血管内科 医師  
研究分担者 遠藤 薫 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科 医師

#### A. 研究結果

66例、132骨窓が対象となった。対側側頭骨の描出状態はinvisible 2%, poor 22%, fair 32%, good 44%であった。中脳はそれぞれ、33%、23%、27%、16%であり、蝶形骨小翼はそれぞれ14%、23%、27%、36%であった。M1の描出は54%の症例で可能であり、INVISIBLE 46%, POOR 8%, FAIR 7%, GOOD 39%であった。構造物とM1の描出状態の関係 (Spearman' s rank correlation coefficient) は対側側頭骨 0.68、中脳 0.67、蝶形骨小翼0.79であった。

対側側頭骨、中脳、同側蝶形骨小翼の各々が良好 (GOOD) に描出される場合、M1の検出率は各々86%、90%、98%であった。

性別では、B-mode上の構造物とカラードプラ上のM1描出が男性でより良好であった。男性における構造物とM1の描出状態の関係は対側側頭骨 0.61、中脳 0.59、蝶形骨小翼0.71であり、女性ではそれぞれ0.68、0.56、0.82であった。

年齢では、若年者の方が描出が良好であり、70歳未満における構造物とM1の描出の関係は対側側頭骨 0.60、中脳 0.57、蝶形骨小翼0.74であり、70歳以上ではそれぞれ0.71、0.72、0.81であった。

#### B. 考察

TCCSでは側頭骨窓の不良が検査が出来ない原因となり、特にアジア人、女性、高齢者が側頭骨窓不良に関係していると報告されている。今回我々日本人のデータでは血管が描出できる頻度は54%であり、高齢、女性で検出率が低かった。今回の検討により、頭蓋内構造物の描出とM1の描出には正の関係があることがわかった。特に蝶形骨小翼描出とM1描出にはよい相関を認め、蝶形骨小翼が良好に描出できればほとんどの症例でM1を描出可能であった。同側蝶形骨小翼の描出がM1を評価する上で有用なマーカーになりえる可能性が示唆された。

現在開発中の超音波血栓溶解装置は、TCCSで閉塞血管 (M1) を同定し、血栓溶解促進作用のある超音波照射を行う。B-mode (特に蝶形骨小翼) が良好に描出され、M1が描出されない場合には本療法の対象となる可能性がある。

#### C. 結論

TCCSにおいて、中脳、同側蝶形骨小翼、対側側頭骨といった頭蓋内構造物の描出状態が、



血管の閉塞を診断する上で有用なマーカーとなりえる。特に同側蝶形骨小翼の描出がM1評価に重要であろう。

## 9-2 東京慈恵会医科大学

研究分担者 三村 秀毅 東京慈恵会医科大学神経内科学講座 助教

研究分担者 持尾聡一郎 東京慈恵会医科大学神経内科学講座 教授

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

### A. 研究結果

rt-PA投与を行った6症例（男性4例，女性2例，平均年齢 $53.0 \pm 17.1$ 歳）において，1例は夜間発症，1例は超音波診断装置故障でTC-CFI施行できなかったが，4例はrt-PA投与中にTC-CFIモニタリングが可能であった。うち1例は両側共に側頭骨ウインドウがやや不良であったが，3例は良好なエコーウインドウが得られた。

表1に今回の対象となった6症例の臨床情報をまとめた。

この6症例のうち，モニタリングが可能であった4例の詳細を下記に示す（症例番号は表1の番号に対応）。

症例1：52歳男性，発作性心房細動があり，来院時NIHSSは2点（半盲）。TC-CFIは左M1でTIBI 3，MRAでは左M2分枝閉塞。NIHSSは低い点数であったが，半盲という皮質症状を呈しており，TC-CFIとMRAで閉塞血管が同定されていることからrt-PA投与を行った。投与後30分のTC-CFIでTIBI 5と完全再開通を認め，45分でそれまで描出されなかった左M2が描出，60分後にはNIHSS 0となりMRAでも完全再開通していた。現在は後遺症無く職場復帰している。

症例3：60歳女性，発作性心房細動があり，来院時NIHSSは10点，MRAで右M1近位部閉塞。側頭骨windowは両側ともに不良であったが，投与後15分で病側のM2の血流が測定可能（TIBI 3）となり，30分でもう一枝のM2も測定可能（TIBI 5）となった。60分後のMRAで部分再開通の所見。90分後にNIHSSは0となり，120分後には2枝いずれのM2もTIBI 5となった。7日後のMRAでは60分後の所見と比べ病側のM2がよりはっきりと描出されており，60分後以降にNIHSSが0となり，またTC-CFI所見も120分後で正常化しており，MRA撮影以降に更に循環動態が改善したと考えられた。

症例5：66歳男性，肺炎で入院中の院内発症。NIHSSは18点で入院時にはなかった心房細動を認めた。TC-CFIでは左M1でTIBI 0で，MRAでも左M1起始部閉塞。以後，モニタリング中はTIBI 0のままで60分後のMRAでも再開通なし。NIHSS改善なく経過中に症候性頭

蓋内出血を来した。

症例 6 : 27 歳男性. 弁膜症に対し弁置換術後. ワーファリン内服コンプライアンス不良で TIA にて入院しヘパリン投与開始. 翌日, 失語と左右失認, 失計算など皮質症状を認めた (NIHSS 2 点). MRA では左 M2 分枝閉塞. 症例 1 と同様に, NIHSS は低い, 皮質症状と閉塞血管が同定されており, rt-PA 投与を行った. TC-CFI は投与 15 分後からモニタリングを開始したが, その時点で TIBI 5 と流速異常なし (既に再開通していた可能性あり). 24 時間後の MRA では部分再開通を認め, NIHSS は 0 に改善した.

## B. 考察

本年度の研究期間でモニタリングが可能であった症例は4例と少数であるが, 治療開始1時間以内の早期に再開通が確認された3例では, 最終的にNIHSS 0点まで改善しており予後良好であった. 一方, 再開通しなかった1例 (症例5) は, NIHSSの改善もなく, 更には症候性頭蓋内出血を来し, 予後不良であった.

rt-PA治療による再開通の有無を評価した研究は, 日本ではまだ少ない.

治療開始6時間後にMRAで再開通の状態を評価したJ-ACT IIでは51.7%の症例で再開通をしていた. 更に24時間後のMRAでは, 69.0%が再開通をしていた. 6時間後のMRAで再開通していた例では, 66.7%が予後良好群 (mRS 0-1) であったが, 6時間のいつ再開通したかは不明である.

更に早期の再開通の有無をMRAで評価した研究データ報告されている. 木村らは, rt-PA投与1時間後と24時間後にMRAをfollow upし, 1時間後の検査で再開通していたグループが3ヶ月後の予後が有意に改善した, と報告している.

この様に, より早期に再開通が得られれば, 良好な転帰に繋がることは, 欧米よりも少ない日本でのrt-PA投与量 (0.6mg/kg) においても証明されつつある. しかし, MRAは血管病変を確実に診断するのに非常に有用であるが, 検査を施行するには患者をMRI検査室まで移動させなくてはならない. 少なくともrt-PA投与中の1時間は患者を移動することは不可能であり, MRAでの再開通評価はどんなに早くともrt-PA投与終了後となる. 一方で, 超音波は可搬性でありベッドサイドで繰り返し検査することが可能である. より早期の再開通状態の評価, 特にrt-PA投与中の評価については, 超音波にてモニタリングを行う以外に方法はない.

Alexandrovらは, rt-PA投与した患者の脳血流モニタリングをTCDで行い, 早期に再開通した症例で予後が良好である事を報告している. 本研究では, Alexandrovらの報告の様に連続モニタリングではないが, rt-PA投与中に再開通が得られNIHSSが0まで改善している状態をTC-CFIとMRAで確認し得たデータは, 数は少ないものの貴重であると考えている.

rt-PA投与によるより早期の再開通が予後を改善させることは明白であり, TC-CFIでモニタリングして再開通状態をリアルタイムに評価する事は, 予後の判定にも有用である. 現

在，現行のrt-PA投与方法の効果を高める新たな治療法が検討されているが，その際にも早期の再開通をモニタリングすることは臨床的に極めて重要である．更には今後のオプションとして，モニタリングにより再開通が確認され同時に神経症状も改善していれば，その後の血栓溶解薬の投与を一旦終了することで，出血合併症などを減らすことも可能になると考えられる．

### C. 結論

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ことが可能であり，特にrt-PA投与中の早期再開通が良好な転帰に繋がる可能性が示唆された．

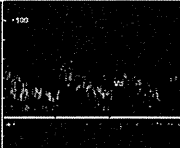
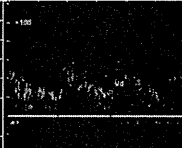
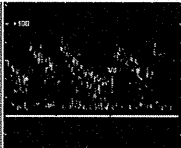
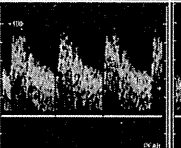
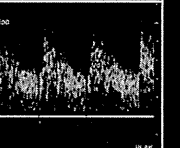
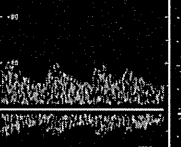
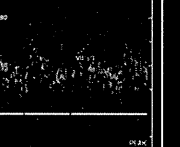
また，再開通状態をリアルタイムに評価することは，予後の判定に有用であるだけでなく，治療薬の投与量の減量が可能で出血性合併症を減少させる効果が期待される．

【結果】						
2010年4月～2011年3月						
症例	年齢	性別	TC-CFI所見	MRA所見	再開通	NIHSS (投与前→120分後)
1	52	M	左M1でTIBI 3	左M2分枝閉塞	15分でTIBI 5 60分後のMRAで 完全再開通	2→0
2	40	F	夜間発症で施行 できず	左VA～BA閉塞	確認できず	20→12
3	60	F	右M2でTIBI 0	右M1閉塞	15分でTIBI 3 60分後のMRAで 部分再開通	10→0
4	73	M	診断装置故障で 施行できず	左M1遠位部 閉塞	60分後のMRA で完全再開通	6→0
5	66	M	左M1でTIBI 0	左M1閉塞	なし	18→19
6	27	M	左M1でTIBI 5 (15分後からの測定*)	左M2分枝閉塞	24時間後のMRA で部分再開通	2→1 (24時間後には0)

\*TC-CFI施行時には既に再開通していた可能性あり

表 1. 6 症例の結果

## 症例1：52歳男性

	pre	15min	30min	45min	60min
M1					
TIBI	3	3	5	5	5
M2	測定不可	測定不可	測定不可		
NIHSS	2	1	1	1	0

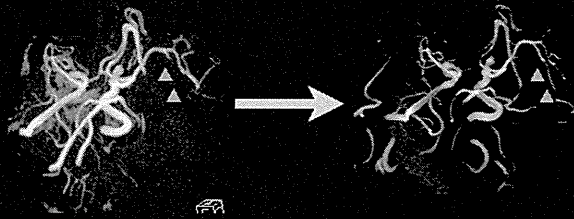
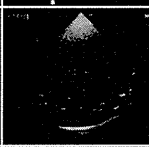
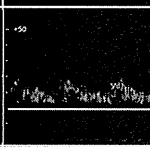
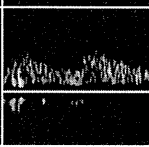
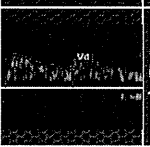
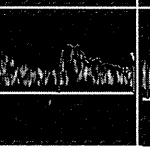
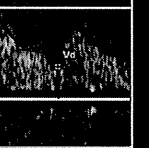

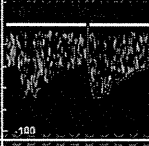
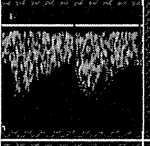
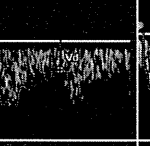
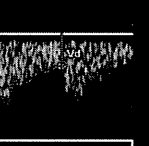


図1. 症例1の所見・MRAとモニタリング波形

## 症例3：60歳女性

	pre	15min	30min	45min	90min	120min
M2a						
TIBI	0	3	3	3	3	5
M2b		測定不可				
TIBI	0	0	5	5	5	5
NIHSS	10	9	1	1	0	0

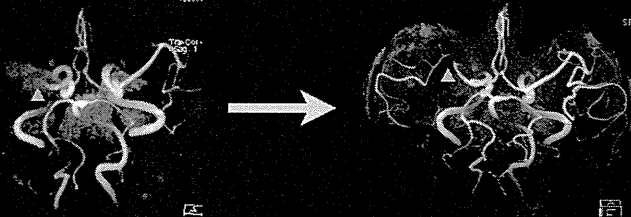


図2. 症例3の所見・MRAとモニタリング波形

# 症例5：66歳男性

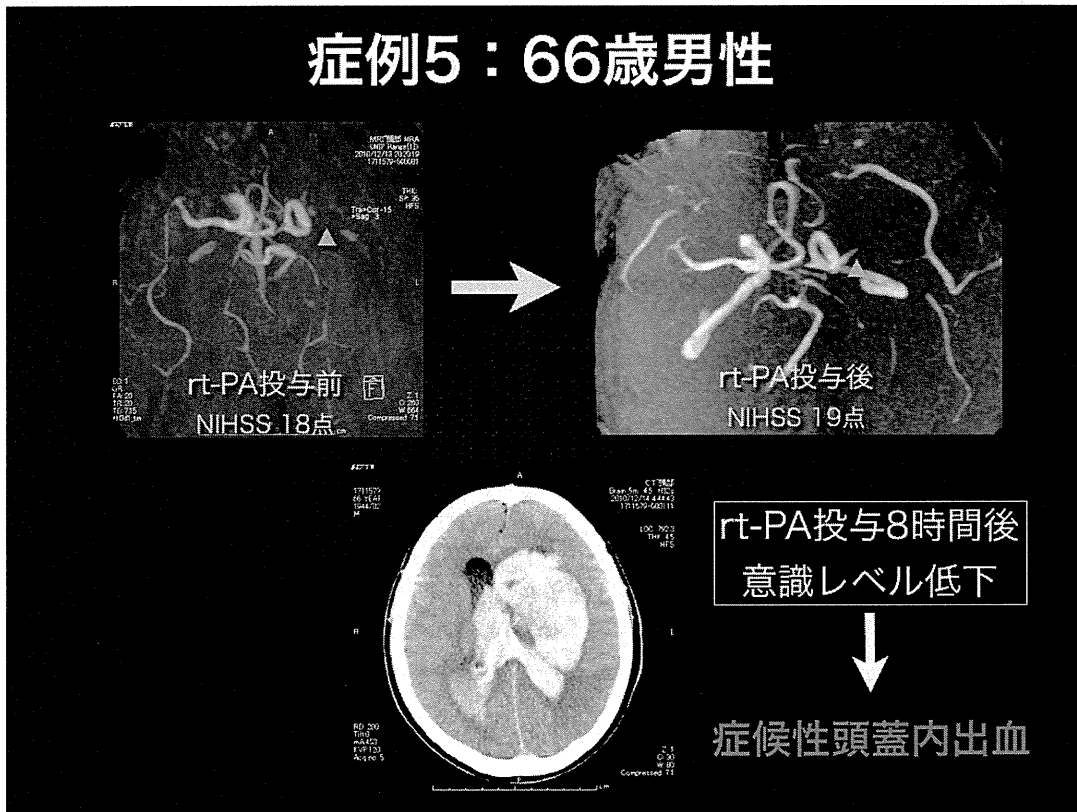


図3. 症例5の症候性頭蓋内出血所見 (CT)

# 第10章

## 脳卒中救急医療体制の検討

## 第10章 脳卒中救急医療体制の検討

### 10-1 遠隔医療画像診断治療補助システムとの連携体制

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

研究分担者 高尾 洋之 東京慈恵会医科大学脳神経外科 助教

#### A. 研究結果

このシステムの概略図は、図1に示す通りである。サーバを院内に設置することとVirtual Private Network（バーチャル プライベート ネットワーク、VPN）を採用することで、セキュリティを確保した。また、医療画像に関しては、院内でみる画像と同等のクオリティを実現した。そして、時間経過がわかるようにタイムライン表示形式を採用した（図2）。2010年8月から2011年7月の1年間に73症例でこのシステムが運用された。

この内、64人の患者は東京の中心大都市圏から救急車で搬送され（おおよそ1km～20kmの搬送距離）9人の患者は歩いて直接来院された。具体的な脳卒中疾患の内訳は表1の通りである。脳神経外科にて初期導入されたので、外科的疾患が多く、脳梗塞症例は、4症例と少ない結果ではあるが、治療適応がある患者の紹介が多くうち3症例は血栓除去を行っている。

#### B. 考察

われわれの経験では、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。

#### C. 結論

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のではないかと考えている。

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。

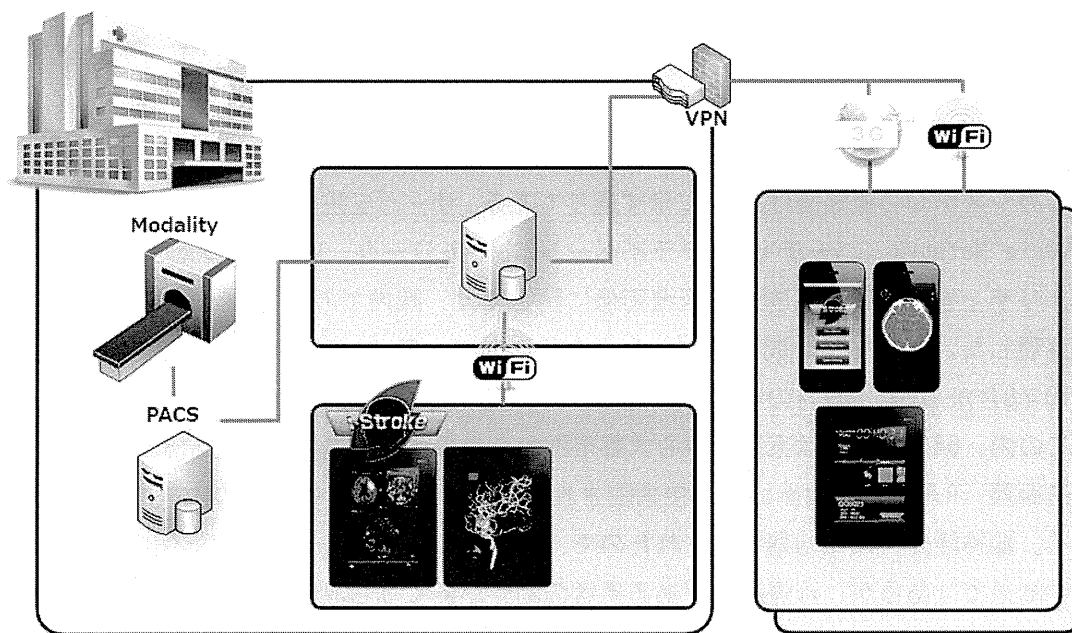


図1 遠隔画像診断治療補助システムの構成図





図2 実際の遠隔画像診断治療補助システム（タイムライン方式による画面表示）

2010年8月～2011年7月	症例
くも膜下出血	18
10症例:コイル塞栓術, 5例:開頭手術, 3例:経過観察	
脳内出血	16
3例:手術, 13例:点滴加療	
脳梗塞	4
(3例:血栓除去術, 1例:点滴加療)	
その他	35
合計	73

表1 遠隔画像診断治療補助システムの1年間の成績

## 10-2 医療機関内における SCU 体制の構築

研究分担者 古賀 政利 国立循環器病センター脳卒中集中治療科 医師

1. 当センターに所属する脳血管内科レジデントは各々の担当患者をTCCSで評価し、積極的にTCCS検査の技術習得に努めている。超音波血栓溶解技術の治験に関わる脳血管内科、脳神経内科（医師）・脳卒中集中治療室（医師、看護師）、放射線科（医師、技師）、研究開発基盤センター（医師・コーディネーター）が協力して治験を行えるよう、スムーズな情報伝達ができる環境を構築中である。今後も治験開始前からの説明会や会議などで連携の強化に努める。

2. 14例（男性12例；平均76歳、56-95歳）を登録した。rt-PA静注療法例（rt-PA群）は7例（男性5例、平均80歳）、非rt-PA静注療法例（非rt-PA群）は7例（男性7例、平均72歳）であった。登録時のNIHSSは中央値12（IQR10-18.25）で、rt-PA群では12（10-15）であった。14例（rt-PA7例）中、2時間のモニター中に5例（36%）（rt-PA静注療法4例（57%））で再開通を認めた。再開通したタイミングは、検査開始（rt-PA開始）からrt-PA群で各々15分、30分、45分、75分、非rt-PA群で30分であった。再開通した5例全例で発症24時間以内にNIHSS4点以上の改善を認めた。症候性頭蓋内出血1例（7%）（rt-PA群1例（14%））、入院中脳梗塞再発1例（7%）（rt-PA群1例（14%））、退院時日常生活動作完全自立（mRS0-1）は5例（36%）であった。

### ・考察

1. 当センターにおいてTCCS検査はレジデントの習得すべき技術の一つとなっている。TCCS検査は、超音波血栓溶解技術の臨床治験に必須であり、この体制は治験導入に役立つであろう。治験の対象患者が発症3時間以内の脳梗塞例で、短時間の中で様々な情報や検査データの取得が必要となり、職種間の緊密な連携が必須となる。今後も多職種間の連携構築を進めていく。

2. rt-PA治療例を含めてヒストリカルデータを収集した。ヒストリカルデータはEggersらが報告したrt-PA時のTCCSによる中大脳動脈閉塞症例に対する再開通モニターのデータ（Eggers J, et al. Stroke 2008）と同等の内容であった。低侵襲的低周波超音波脳血栓溶解法の治験では、再開通時間の短縮などが期待される。また、症候性頭蓋内出血が増えないことも重要となる。

### ・結論

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収集した。

### 10-3 超音波による脳血栓成長抑制効果の活用（利用開始までの対策技術）

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

研究分担者 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

#### A. 研究成果

図 3a に超音波照射群、および非照射群の血栓厚を示した。横軸は円盤状血栓の中心から 0.5 mm ごとの距離とその距離における超音波強度の測定結果で、■は超音波非曝露時の血栓増加量 (mm)、□は超音波曝露時の血栓増加量 (mm) である。各値は 5 セットの平均値と分散で、中心からの距離での各血栓厚に有意差のある場合\*を付してある。図から明らかのように、中心から 4 mm の距離まで有意差を認め、超音波による血栓成長抑制効果が示された。この有意な差を示した中心からの距離を図 4 の音場データより音響強度に変換すると、音響強度 0.28~0.72 W/cm<sup>2</sup> の範囲になった。特に中心軸上では非曝露時の成長が約 0.4 mm であったのに対し、超音波曝露時には約 0.15 mm に抑制された。

音響強度と血栓成長抑制率の関係を図 3b に示した。図から明らかのように、音響強度依存的に血栓成長抑制率は上昇し、その曲線は僅かに S 字特性を示した。中でも図 3a で統計学的に有意な値を示した強度閾値 0.28 W/cm<sup>2</sup> では、約 30% の抑制率となり中心軸上の強度 0.72 W/cm<sup>2</sup> では約 64 % となった。

#### B. 考察

本実験より、中周波数 500 kHz 連続波超音波には、約 0.3 W/cm<sup>2</sup> 以上の音響強度であれば、強度依存的に血栓成長を抑制する効果が有意に得られることを認めた。このような超音波による血栓成長抑制効果は、すでに 1992 年吉澤が行った *in vivo* 動物実験によって示されている。すなわち、彼は犬両側股動脈の内皮をバルーンカテーテル擦過により損傷させ、バルーン抜去後さらに 2 時間血流を途絶することにより、処置例の全例 (8/8) で血管が完全閉塞するモデルにおいて、一側に 200 kHz の連続波超音波を曝露し続けると、8 例中 7 例において『血管が閉塞しない』、という事実を報告している。この内皮損傷後に 2 時間結紮する血栓モデルは、血栓溶解の *in vivo* 実験の際に使われるモデル系であり、血管閉塞の成功率は極めて高いものであったが、この血栓形成時に超音波を照射し続けると、上述のように閉塞状態にならなかった、というものである。吉澤らは、そのメカニズムについて、定量的な考察を行っていなかった。本 *in vitro* 実験は、超音波に血栓成長抑制効果があることを定量的に示し、彼らの超音波による血管閉塞抑制のメカニズムを説明するものである。

血栓が超音波によって成長阻害される理由は次の様なメカニズムであると考えられる。(付録参照) 超音波の分子作用を考える粒子速度は  $V = \sqrt{2I/\rho c}$  で表され、音響強度の増大とともに上昇するものである。図 5 に示すように、本検討において血栓成長抑制率と粒子

速度の回帰直線は線形性を示し、その相関係数 (R) は 0.991 と非常に高値を示した。この事実は、粒子速度が血栓へのフィブリンの結合を阻害する要因になっていると推察させるものであり、我々は“血栓成長抑制効果は粒子速度に依存する”と考える。この近似直線から得られる血栓成長抑制作用の閾値は、粒子速度では 30 mm/s、音響強度に換算すると 0.071 W/cm<sup>2</sup> となる。すなわち、超音波による血栓成長抑制作用は、この値以上であれば効果を発揮することを示唆するものである。

本実験での音響強度の値を水中で換算すると、音響強度  $I=0.72 \text{ W/cm}^2$  は  $V=97.7 \text{ mm/s}$ 、有意な血栓成長抑制効果を示した最少強度  $0.28 \text{ W/cm}^2$  では粒子速度は  $61.1 \text{ mm/s}$  となり、秒速 6 cm を超えるスピードの振動を血漿に与えれば、自然な血栓成長を進める生化学作用を抑制できることが十分に考えられる。粒子速度は音圧あるいは音響強度に依存し、周波数に依存しないため、超音波による血栓成長抑制効果は本実験で用いた 500 kHz に限らず、診断用の超音波 (MHz 帯) においても、類似の抑制効果を得ることができると推察される。しかし、粒子速度が一定であった場合でも、実際に周波数を変化させると、その振動振幅 (Da) は “ $Da=V/2\pi f$ ” より導かれるように粒子の振れ幅も変化させてしまう。この振れ幅の変化が血栓成長抑制効果に影響を与えるか否かについては現在のところデータを持ち合わせていないが、今後の検討で明らかになると考えられる。また、この粒子速度の試算結果は水中を想定した場合のものであり、血漿のような粘性がある液体では、水の場合に比べ、それより低い粒子速度であったと考えられる。粘性流体のずり応力は周波数依存性があるので、血栓成長抑制作用には超音波の周波数依存特性が存在するものと考えられ<sup>1)</sup>。この粘性成分を含む成長抑制作用および診断用の超音波周波数帯など他の周波数帯における抑制特性については、今後改めて検討を加えたい。従来、分子レベルでの音響的粒子速度が、生化学反応を阻害するという報告は、筆者らの知る限りなく、本実験結果は、ユニークな超音波作用を示している。

しかし、図 3b の血栓成長抑制率と音響強度の散布図の結果が S 字状のうねりを示しており、血栓の固定具などの実験器具に超音波のサイドローブ等が反射し、実験結果に影響を及ぼした可能性が懸念される。それゆえ、超音波の反射の影響の有無について、より詳細に検証していくつもりである。また、本検討はウシ血漿を用いており、また吉澤の報告もイヌでおこなったものであるため今後はヒト新鮮血を用いて検討を重ねるなど、臨床的実用化への実験を展開していく必要があると考える。

従来、血栓成長を阻害するには抗血小板薬、あるいは抗凝固薬などの生化学作用を持つ薬剤が適用されてきた。そのため、これらの薬剤の血栓成長抑制能力と超音波による抑制能力との定量比較は、血栓成長抑制作用を評価する上で興味深く、本実験で使用した器具、条件を用いて試みるつもりである。

本報告で示した超音波単独による血栓成長抑制作用は、次の様な臨床への適用可能性が示唆される。