

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

超音波駆動条件の最適化と頭蓋骨透過性の測定

研究代表者	井口 保之	東京慈恵会医科大学	神経内科 教授
研究分担者	小川 武希	東京慈恵会医科大学	救急医学 教授
研究分担者	横山 昌幸	東京慈恵会医科大学	ME研究室 准教授
研究分担者	小松 鉄平	東京慈恵会医科大学	神経内科 助教
研究分担者	福田 隆浩	東京慈恵会医科大学	神経病理学研究室 講師
研究協力者	齋藤 理	東京慈恵会医科大学	ME研究室 研究員

研究要旨 経頭蓋超音波・血栓溶解剤併用法に基づく治療機器を開発する上で、超音波の頭蓋骨透過率の評価が必要である。超音波の透過率は、干渉効果によって、骨の厚さや皮膚の厚さなどに応じて大きく変動し、個体差がある。本研究では、透過率の変動を明らかにするとともに、変動を抑制し透過率を平準化する手段として周波数変調を提案し、その有効性を実験的に検証した。

A. 研究目的

急性脳梗塞の非侵襲的な治療法として超音波血栓溶解促進療法が注目され、その効果は臨床試験によって示唆されている。しかし、DaffertshoferらによるTRUMBI trialにおいては脳出血が多発し、危険性も懸念されている。有効性と安全性の両面を考慮し、塞栓部における超音波強度を血栓溶解に必要な閾値以上で、かつ生体にダメージを与えないレベルとすることが肝要である。そのため、治療機器開発においては、超音波の頭蓋骨透過率を可能な限り正確に見積もり、照射強度を設定することが大切である。

従来、超音波の頭蓋骨透過は、「周波数が高いほど小さくなり、また骨が厚くなるほど小さくなる」と信じられてきた。一方、超音波が境界面で反射して干渉することで、上記とは異なる透過挙動が起こりえることは一部で報告されているが、超音波による画像診断と超音波血栓溶解療法においては、上記の透過挙動が支配的であると考えられてきた。しかし、超音波の透過率は骨の厚みや皮膚の厚み等により変動しうる。これは、超音波による画像診断と超音波血栓溶解療法においては、上記の超音波が媒質の変位の伝わっていく波動現象であり、反射や干渉等の波動特有の諸性質を示すことからの帰結である。変動が生じる理由は次のように理解される：振動子面から出射された超音波が頭蓋骨を透過する際に、

骨と脳組織との境界で波の一部が反射される。この反射波の一部はさらに骨と皮膚との境界で反射され、再び脳の方に向かう。これらの反射波との干渉により、透過率が変化する。干渉により強め合うか否かは骨の厚みに依存するため、透過率は骨の厚みに応じて変動する。同様に、皮膚の厚みによる変動も生じると推察される。

本研究の第一の目的は個体差による透過率の変動を定量的に明らかにすることによって、従来は考慮されなかった超音波透過変動を解析して、より安全で有効な超音波血栓溶解促進療法の確立を目指す。まず、骨厚や皮膚厚によって超音波の透過率が変動することをn層モデルを用いて予測し、次いで、密度一様な平たい骨ファントム板の透過実験をおこなう。その後、治療対象となる日本人高齢者の頭蓋骨の透過を実測する。

透過率が高すぎれば、脳内の音響強度が大きく、細胞がダメージを受ける危険性が高い。一方、透過率が低く、塞栓部の強度が小さければ、血栓溶解促進効果が損なわれてしまう。そのため、変動は小さい方が望ましい。

透過率の変動を小さくし、個体差を無くす手段として、周波数変調が考えられる。そこで、本研究の第二の目的は、周波数を変調することによって透過率の変動を抑え透過率が平準化されるか否かを実験的に検証することである。

B. 研究方法

まずn層モデルを用いて透過率の変動を計算した後、実験的検証を行った。実験の第一段階で、密度が一樣で平たい骨ファントム板を用い、その後、日本人高齢者のヒト頭蓋骨を用いて実測した。

(1) n層モデルによる透過率の変動計算
平面波がn層を透過するモデルを簡潔に記述する。このモデルを用いると透過率の変動が評価でき、実験計画の立案や結果の解釈に役立った。

図1のように層が並んでおり、第0層から平面波が入射した場合、各層の境界において、波の一部は反射し、残りは透過する。この反射と透過の割合は音圧と粒子速度が連続という条件から定まる。

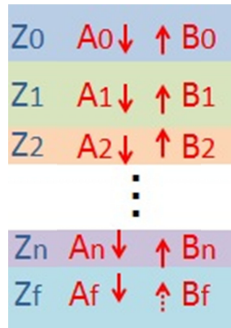


図1 層を伝播する平面波

第m層における入射波の音圧振幅を A_m 、反射波の音圧振幅を B_m とすれば、超音波は $A_m e^{i(\omega t - k_m x)} + B_m e^{i(\omega t + k_m x)}$ と表現される(図1参照)。 A_0 が入射波の振幅で、 A_f が透過波の振幅である。

各境界に対して行列 $T_{m+1 m}$ を

$$T_{m+1 m} = \begin{pmatrix} \frac{Z_m + Z_{m+1}}{2Z_m} & \frac{Z_m - Z_{m+1}}{2Z_m} \\ \frac{Z_m - Z_{m+1}}{2Z_m} & \frac{Z_m + Z_{m+1}}{2Z_m} \end{pmatrix},$$

$(m = 0, \dots, n),$

と定義し、

各層内に対して行列 D_m を

$$D_m = \begin{pmatrix} e^{-ik_m d_m} & 0 \\ 0 & e^{-ik_m d_m} \end{pmatrix},$$

$(m = 0, \dots, n),$ と定

義すれば、入射波と透過波との間に

$$\begin{pmatrix} A_f \\ 0 \end{pmatrix} = M \begin{pmatrix} A_0 \\ B_0 \end{pmatrix},$$

の関係が成立する。ここで、

$$M = \begin{pmatrix} M_{11} & M_{12} \\ M_{21} & M_{22} \end{pmatrix} \equiv$$

$T_{f0} D_n T_{n-1 n} D_{n-1} \dots D_2 T_{21} D_1 T_{10}$ である。エ

ネルギー透過率 は

$$\tau = \frac{Z_0}{Z_f} \left| \frac{\det(M)}{M_{22}} \right|^2$$

で求められる。

なお、媒質による吸収は運動量を $k \rightarrow k - i\alpha$ のように複素化によって扱った。

(2) 骨ファントム板を用いた透過率の変動測定と周波数変調による平準化の検証

変調方式は、一定時間(例えば10μ秒)毎に周波数を切り替えるようなものとした。このとき周波数は予め定めた上限周波数と下限周波数の間の範囲内でランダムに選択されるようにした。この方式は周波数ランダム選択法(Periodic Selection of Random Frequency: PSRF)と名付けられた。波形の一例を図2に示す。

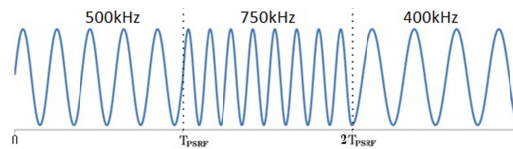


図2 PSRF変調方式の波形の一例

実験装置の概略を図3に示す。ランダムな周波数のデータをUSBメモリーに格納し、そのデータを基に信号生成器Signal Generator (AFG3102; Tektronix, OR, USA)が変調波信号を出力した。信号は増幅器AMP (HSA4101; NF Co, 横浜, 日本)によって増幅された後、振動子transducerに入力された。振動子から出力された超音波は骨ファントム板を透過した後、ニードル型ハイドロホン(ONDA HNC-0400)によって観測された。

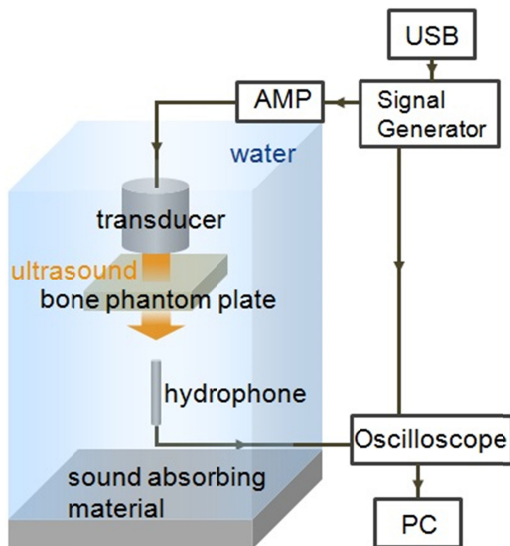


図3 実験系

本実験に用いた振動子を図4に示す。振動子は上田日本無線株式会社製によって作成されたものであり、振動子面は直径24mmの円板で、周波数帯域は357-665kHz (6dBダウ)となっている。



図4 実験に用いた振動子

実験に用いた骨ファントム板を図5に示す。音速は2884m/s、密度は1664 kg/m³、吸収率は4.02 dB/cm/MHzであり、ヒト頭蓋骨を模したパラメーターとなっている。

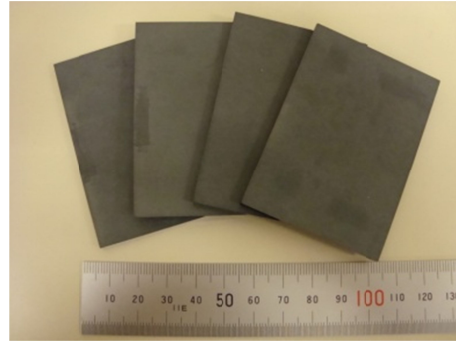


図5 実験に用いた骨ファントム板

大きさは5cm×7cm、厚さは0.6mmから4.4mmまで0.2mm間隔で計20枚用いた。実測とMRI画像によればヒトの側頭骨の厚みはこの範囲内で十分にカバーできている。

図6にハイドロフオンを示す。このハイドロフオンの先端は0.4mmであり、0.25MHzから10MHzの範囲まで測定可能である。



図6 実験に用いたハイドロフオン

図7に実際の実験風景を示す

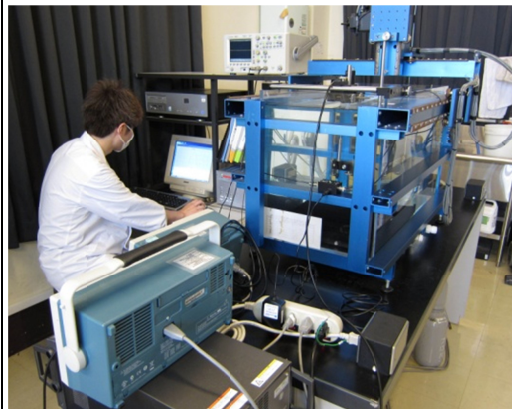


図7 音場分布測定シーン

骨ファントム板と振動子との距離（これは皮膚厚に相当する）を変えながら透過超音波強度の測定をおこない、500kHz正弦波と変調波駆動とを比較した。

また、骨ファントム板の厚さを変化させながら透過超音波強度を、500kHz正弦波と変調波駆動とで比較した。

(3) ヒト頭蓋骨の透過率測定

治療対象となる日本人高齢者の頭蓋骨の超音波透過率の測定をおこなった。頭蓋骨は慈恵会医科大学解剖学講座に保管されている献体を拝借した。用いた3体の頭蓋骨は次の通りである。

No. 4737...66歳、男性

No. 13.....56歳、男性

No. 4759...72歳、男性

それぞれの画像を図8, 9, 10に示す。本実験では図のように頭部がカットされているものを使用した。



図8 頭蓋骨4737



図9 頭蓋骨13



図10 頭蓋骨4759

ヒト頭蓋骨の超音波透過率の測定をおこなうためには頭蓋骨固定具が必要であり、市川工業株式会社に依頼し作成した。頭蓋骨固定具を図11, 12, 13に示す。図13が頭蓋骨を固定する治具であり、頭蓋骨は3点で保持される。頭蓋骨と接する箇所は、柔らかい素材でできており、頭蓋骨に傷がつかないように配慮されている。図14が振動子を保持する部分である。振動子保持部はステージに取り付けられ、X,Y,Zの3方向の平行移動と、2つの角度方向に微調整が可能となっている。

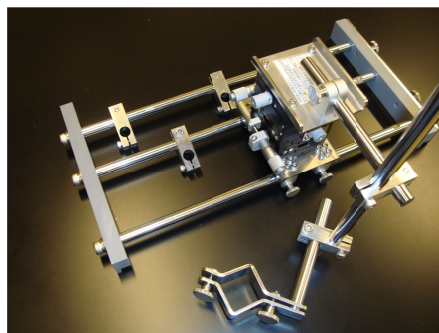


図11 頭蓋骨固定具

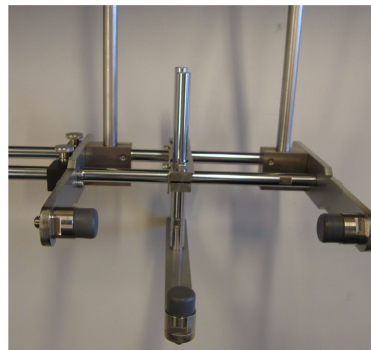


図12 頭蓋骨保持部

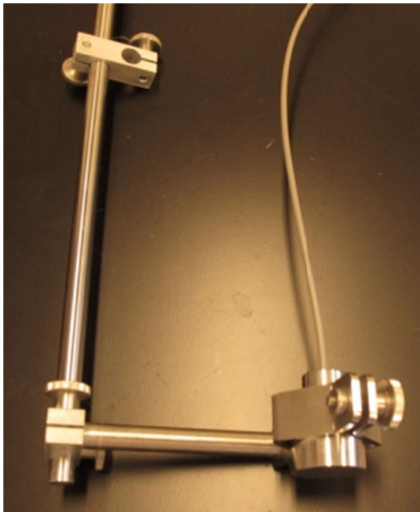


図 1 3 振動子保持部

頭蓋骨のプラスチックモデルを固定した様子を図 1 4 , 1 5 に示す。振動子は側頭骨ウィンドウの位置に合わせて配置する。振動子は上田日本無線社製の直径24mmの円形振動子 (357-665kHz) を用いた。

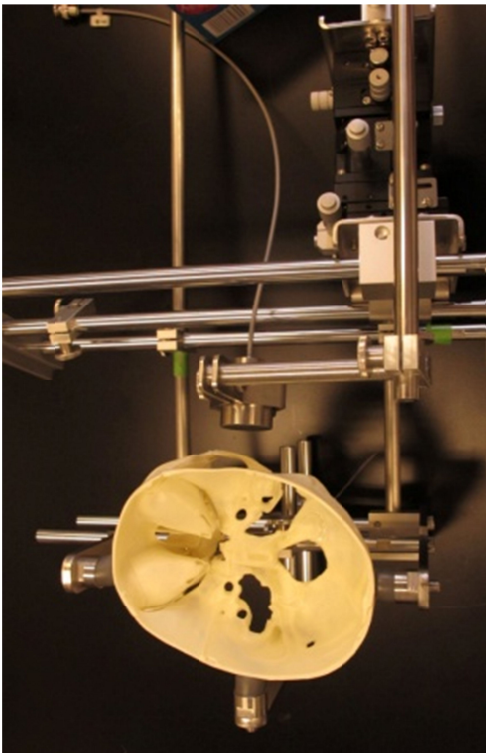


図 1 4 頭蓋骨のプラスチックモデルを固定した様子

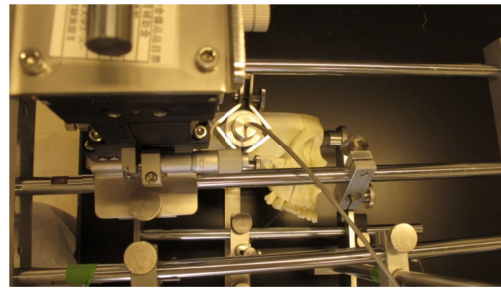


図 1 5 頭蓋骨のプラスチックモデルを固定した様子 (側頭部)

頭蓋骨透過後の音響強度分布の測定は次のようにおこなった。まず、振動子の中心を通り、振動子面に垂直な軸(以後、Z軸)に沿って、ハイドロフォンを動かしながら音響強度を測定した(図 1 6)。

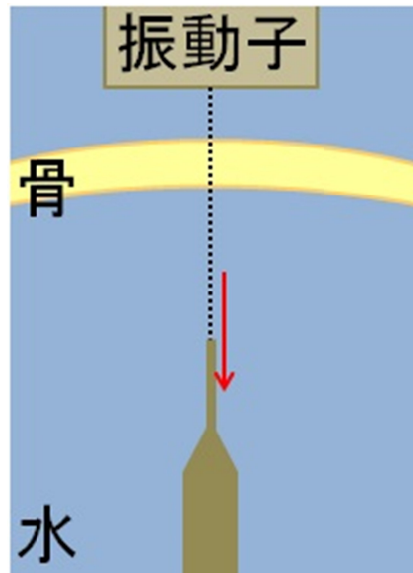


図 1 6 Z 軸方向の音響強度分布測定

3点選び(図17)、それぞれのZの値に対して、ビームに垂直な面上の2次元プロットを取得した(図18)。測定の様子を図19に示す

駆動方式は、400kHz正弦波、500kHz正弦波、600kHz正弦波、PSRF(500±100kHz, 10μ秒)とし、これらの比較を行った。

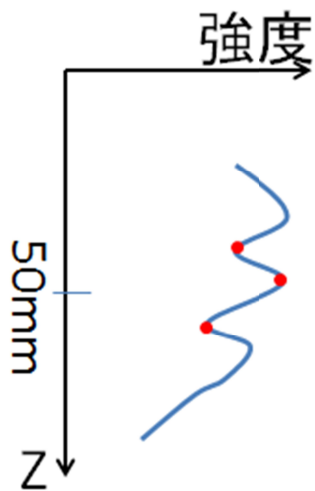


図17 Z=50mm付近の3つの極値

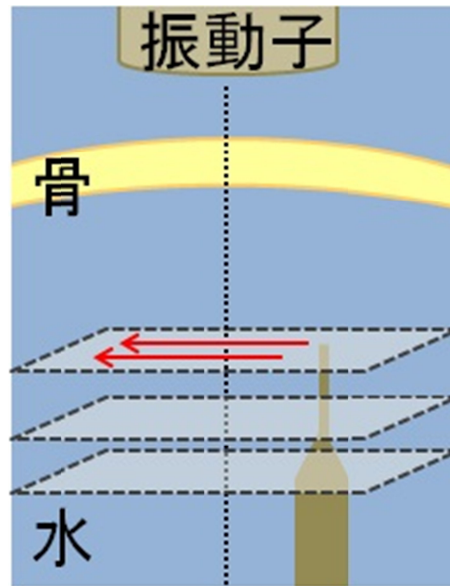


図18 Z=50mm付近の3つのZの値それぞれで2次元プロット

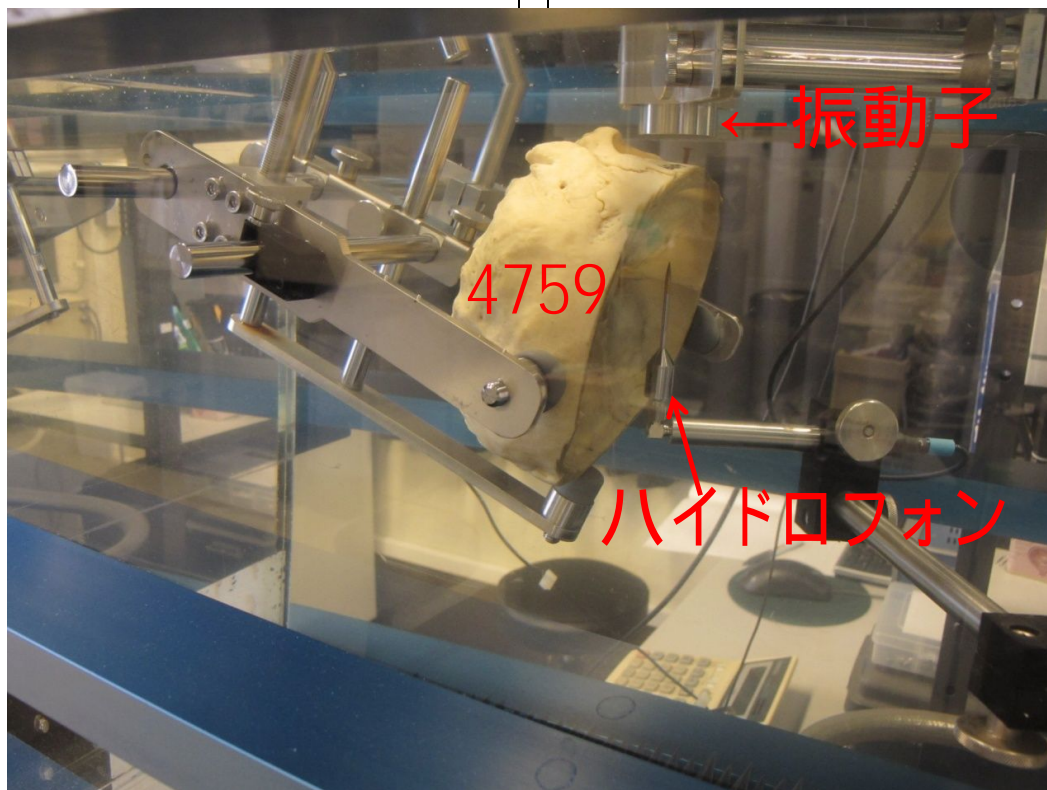


図19 頭蓋骨測定の様子

C. 研究成果

(1) n層モデルによる透過率の変動評価

水中に配置された骨の透過率を計算した結果を図20に示す。パラメータは周波数を500kHz、水の密度を998kg/m³、水の音速を1483 m/s、骨の密度を1664 kg/m³、骨の音速を2884m/s、骨の吸収率を4.02dB/MHz/cmとした（骨ファントム板の値を使用）。なお、水と軟組織の音響特性はほぼ等しく、水中は脳内や皮膚の良きモデルとみなせる。骨中の超音波の半波長に相当する3mm間隔で透過率のピークがあることが分かる。

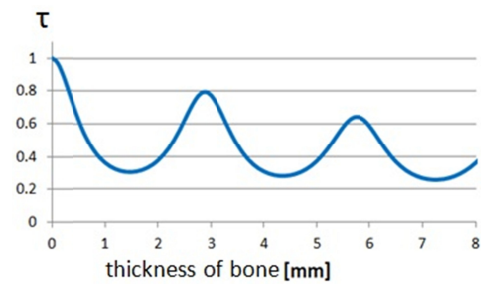


図20 骨ファントム板透過率の厚さ依存性

骨の厚みを変え、透過率を計算した結果を図21に示す。ここでは、骨の吸収は13dB/cm/MHzとした(NCRP推奨の値)。500kHz近傍では透過率が変動しており、薄い方が必ずしも通るわけではないことが分かる。一方、周波数が高い領域では、吸収が大きいため、薄い方が通る。また、高い周波数領域では、透過率の変動が小さくなる。これは吸収効果が大きく、多重反射した波の成分が小さく、干渉効果が小さいためである

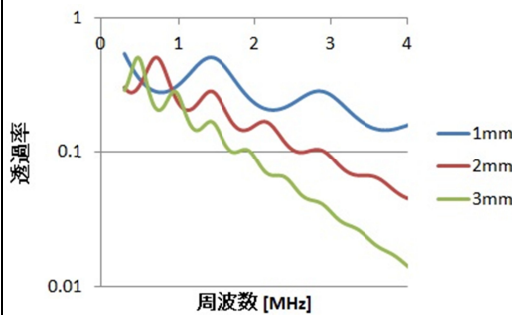


図21 透過率の周波数依存性

振動子と骨ファントム板との距離を変えて透過率を計算した結果を図22に示す。パラメータは図20と同じである。振動子と骨板との間の水の層の厚さが1.5mm（水中の波長の半分）の間隔で周期的な変動を示している。

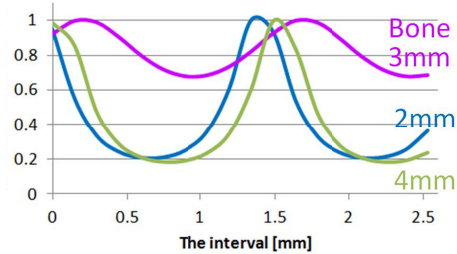


図22 透過率の皮膚厚依存性

(2) 骨ファントム板を用いた透過率の変動測定と周波数変調による平準化の検証

振動子と骨ファントム板との距離（皮膚厚に相当）を変えて透過率をハイドロフォンで測定した実験結果を図23に示す。ハイドロフォンと骨ファントム板との距離は60mmとした。周期が約1.5mm間隔であること、厚さが3mmの板は2mmと4mmに比べて変動が小さめになっていること等、モデルの予測と矛盾しない測定結果となった。

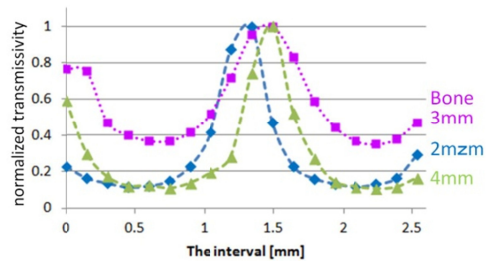


図23 透過率の振動子-骨ファントム板間距離依存性

振動子と骨ファントム板との間隔を変化させて透過率を測定した結果を図24に示す。骨ファントム板の厚さは2.0mmのものを用いた。500kHz正弦波の場合に、透過率の大きな変動が見られるのに対し、変調波PSRF(500 ± 100kHz, 1 μ秒切替)

の場合には、透過率の変動が正弦波に比べて小さく、透過率が平準化されていることが分かる。

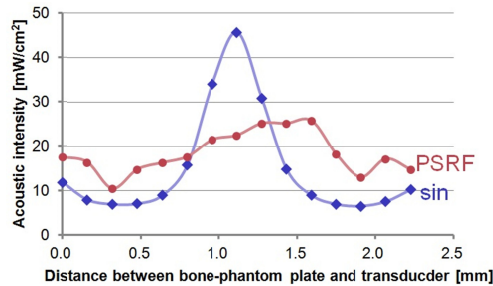


図2 4 振動子と骨ファントム板との距離を変化させた場合の透過率の比較

骨板の厚さによる透過率の変動を測定した結果を図2 5に示す。振動子と骨との距離は12mmとした。500kHz正弦波の場合に、周期が約3mmの変動が見られる。正弦波の場合の最大は26.2mW/cm²、最小は4.4mW/cm²であり、その比は6.0である。PSRF(500±50kHz)の場合には、比は4.1(最大:31.7mW/cm²、最小:7.7mW/cm²)であり、PSRF(500±100kHz)の場合には、比は3.3(最大:29.3mW/cm²、最小:9.0mW/cm²)となった。偏差を大きくするほど、最大最小比が小さくなり、透過率が平準化されることが定量的に示された。

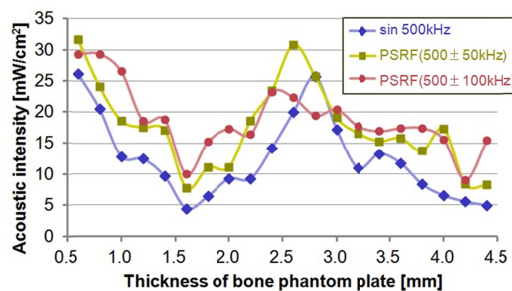


図2 5 骨板の厚さを変化させた場合の透過率の比較

(3) ヒト頭蓋骨の透過率測定

測定結果の一例(頭蓋骨4737左)を示す。図2 6は500kHz正弦波駆動時のZ軸方向の音響強度分布である。50mm付近の極値はZ=48.6mm, 49.6mm, 50.9mmにある。

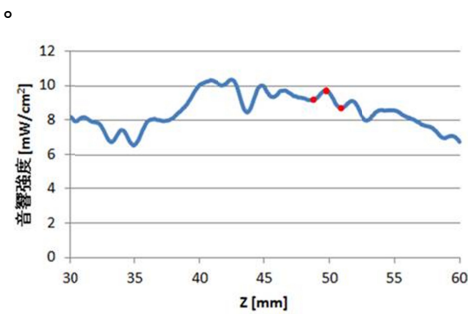


図2 6 Z軸方向の音響強度分布の測定結果

3つの極値それぞれの位置で、2次元分布を測定した結果が図2 7, 2 8, 2 9である。

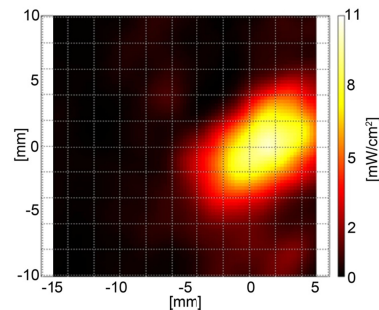


図2 7 Z=48.6mmにおける2次元プロット

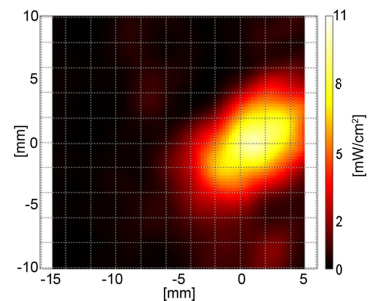


図2 8 Z=49.6mmにおける2次元プロット

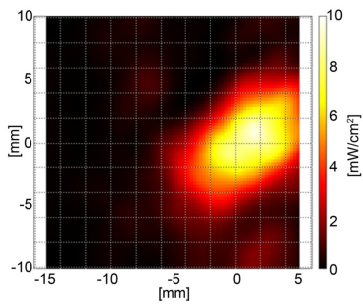


図 2 9 Z=50.9mmにおける2次元プロット

上の3つの2次元プロットにおいて、座標(0,0)の位置が振動子の中心であり、各図の左方向が頭頂方向、各図の上方向が前頭方向である。3つの図を比較すると、分布に大きな差異は見られない。骨無しの場合には、51.2mW/cm²であり、透過率は約21%となっている。強度の中心は、振動子の中心から2mmほど逸れている。

400kHz, Z=50.6mmの測定結果を図30に示す。骨無しの場合には、56.9mW/cm²であり、約14%が透過している。

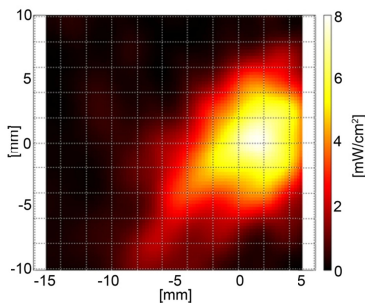


図 3 0 400kHz, Z=50.6mmの2次元プロット

600kHz, Z=50.0mmの測定結果を図31に示す。骨無しの場合には41.4mW/cm²であり、透過率は約24%となった

周波数の異なる分布を比較すると、低周波数ほど、分布が広いことが見て取れる。また、透過率の値も周波数によって変動している。

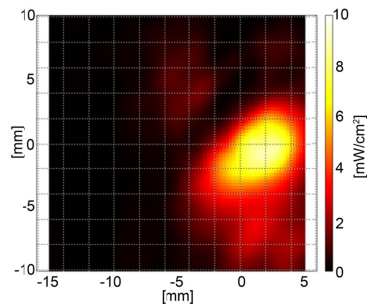


図 3 1 600kHz, Z=50.0mmにおける2次元プロット

PSRF(500±100kHz, 10μ秒)、Z=50.6mmの結果を図32に示す。骨無しの場合には47.4mW/cm²であり、約15%が透過している。変調時の透過率は、400kHz、500kHz、600kHzの透過率の変動範囲の間にある。

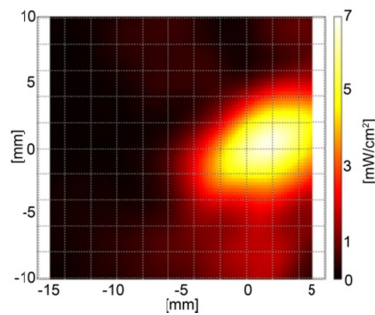


図 3 2 PSRF(500±100kHz, 10μ秒), Z=50.6mmの2次元プロット

測定結果を表1にまとめた。表側のは、骨上の異なる場所を測定したことを意味する。透過率には個体差があることが分かる。また、周波数によって透過率が異なるが、変調をかけると透過率が平準化されていることも見て取れる。透過率の平均は15%程度となっている。

表 1 透過率のまとめ

骨	400kHz	500kHz	600kHz	PSRF
4737(左)①	14%	21%	24%	15%
②	12%	14%	13%	14%
③	14%	12%	19%	14%
13(左)①	21%	19%	21%	19%
②	28%	19%	33%	19%
③	28%	19%	33%	22%
4759(左)①	7%	7%	6%	7%
②	12%	7%	5%	8%
③	24%	8%	6%	15%

D. 考察

ヒト頭蓋骨透過率の測定結果の表1を見ると、周波数が高くなるにつれ透過率が増加する場合も減少する場合もある。このことに関して、n層モデルを用いて計算した結果を図33に示す。骨の厚さが2.0mmであれば、400kHzから600kHzの範囲では周波数とともに透過率が増加するが、一方で、骨の厚さが1.0mmであれば、透過率は減少傾向となる。

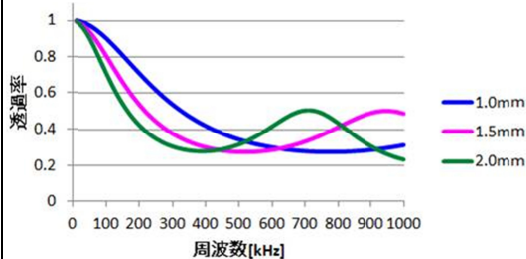


図33 厚さによる周波数依存性の違い

密度一様で平らな骨板を透過する場合、モデルによれば20%以上通ることが期待されるが、実際のヒト頭蓋骨では10%未満のことがある(表1)。この原因としては、骨内部の密度不均一性によって散乱が起こり透過成分が減ること、吸収率の値が計算に使用した値よりも大きい可能性があること等が考えられる。今後、さらなる考察を深めていく必要がある。

頭蓋骨透過後の超音波ビームの分布について考察をしてみたい。波の伝播に関して物理学では次のようなフェルマーの最短経路の原理が知られている。『超音波があるA点から出てB点を通るとする。A点とB点を結ぶ無数の経路の中で、実際に超音波が辿った経路はA点からB点に到達する時間が最小のものとなっている』。例えば、ある音速の速い媒質(砂色)から音速の遅い媒質(水色)に超音波が入射する場合を考える(図34)。この場合、超音波が辿る経路はTのようなものとなる。図34の経路F2では音速の速い砂色媒質よりも音速の遅い水色媒質中を移動する距離が長いが、経路Tでは、遅い水色の媒質中を移動する距離が短く

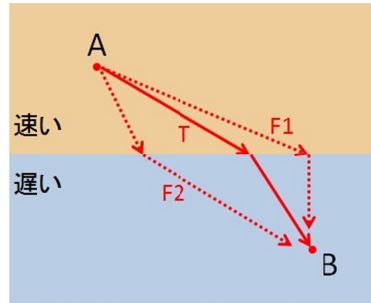


図34 フェルマーの原理

なりB点に速く到達することができる。さらに、A点とB点を直線で結ぶよりも、経路Tのほうが短い時間で到達できることも理解される。そして、屈折が生じた際、どの方向を向くかの判断ができるであろう。この原理からの重要な帰結として、『超音波の経路は音速のみで定まり、密度等にはよらないこと』が理解される。

ある媒質(音速 c_1)から音速の異なる媒質(音速 c_2)に入射するとき、入射角を θ_1 、屈折角を θ_2 とすると、

$$\frac{\sin\theta_1}{\sin\theta_2} = \frac{c_1}{c_2}$$

という関係が成り立つ(図35)。これはスネルの法則と呼ばれる。

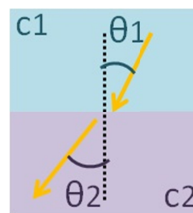


図35 スネルの法則

このスネルの法則を利用して、頭蓋骨を透過時にビームの進行方向がどの程度、変化するかを見積もることができる。図36のように骨の厚さが変化しており、入射面と出射面のなす角度が α とする。このとき、進行方向の変化する角度は約 $\alpha/2$ となる(骨と軟組織の音速比を2:1とし、 α は小さいとした)。 α が8度であれば、進行方向変化は4度程度となる。骨の厚み違いや曲率により、ビームの進行方向が数十度を

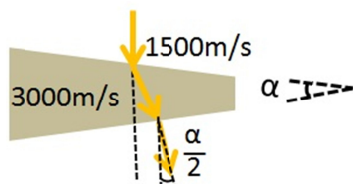


図36 骨透過時の屈折

超える大角度になることはないであろう。実際、測定結果(図28等)を見るとZ=50mm付近において、およそ中心位置が2~3mmずれており、屈折の角度は2から3度程度である。

フェルマーの原理やスネルの法則から屈折は音速のみで定まり、特に周波数にはよらない。したがって、変調をかけて周波数が変化しても、超音波の進行方向は変わらないこととなる。実際、図32と図29を見比べてみると、強度中心位置は、正弦波の場合とほぼ一致している。この事実から得られる、治療機器を設計する上で役立つ知見は、『正弦波で当たっていれば変調をかけてもなお当る』ということであろう。

塞栓部に超音波ビームが当たることは極めて重要である。屈折により2mmずれることも考慮すると、やはりビーム幅の広さが重要であろう。(ただし、ビーム幅は10mm程度であり、屈折による2mm移動は相対的に小さく、屈折により照射部が大きく変更されるわけではない)。ビーム幅を広げる案として、前々年に、音響レンズを用いることが検討されたことがあった。しかし、振動子近傍での強度が強くなり近距離領域のホットスポット問題が悪化すると理由で棄却された。ビーム幅を広げるために、もしも、振動子を大きくすれば、焦点位置が振動子面から遠ざかり、塞栓部がコールドスポットに入り、血栓溶解効果が失われてしまうだろう。ビーム幅を広げる一案として、周波数を低くすることが検討に値する。測定結果の図28, 30, 31を見比べると、周波数が低いほどビーム幅が広いことが

分かる。周波数を100kHz下げると効果は、屈折による2mm移動を補って余りある。周波数を下げる他の利点として、骨による吸収が減ること(したがって透過率向上、発熱抑制)、振動子を大きくできること(焦点位置と塞栓部との関係)が挙げられる。しかし、周波数を下げれば、キャビテーションによる機械的作用の危険性が増す。『キャビテーションには閾値があり、閾値を超えると有害作用が生じるが、閾値を越えない範囲であれば強度によらず有害作用は生じない』という事実を考慮すれば、キャビテーションの閾値未満で可能な限り周波数を低くすることもひとつの検討手段と思われる。このようなことも踏まえて、キャビテーションに関するリスク評価が今後の研究課題のひとつとなるであろう

E. 結論

経頭蓋超音波透過率に関して骨ファントム板を用いた実験をおこない、ヒト頭蓋骨の実測をおこなった。そして、透過率が変動することと、周波数変調による平準化が可能なが定量的に示された。また、透過率が15%程度との知見が得られ、この値は今後の治療機器開発を設計する上でのひとつの指標となるであろう。

今後、頭蓋骨の測定箇所を臨床で使用するポイントに絞ってさらなるデータ取得を続け、多数の頭蓋骨の測定が計画されている。

経頭蓋超音波治療において、変調駆動は、はじめ定在波抑制のために導入されたが、その他に、コールド・ホットスポット解消効果、透過率平準化効果があることが判明した。変調駆動方式を積極的に利用した治療機器は、海外を含めてこれまでになく、本研究の成果は前例のない斬新な治療機器に結実するであろう。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Osamu Saito, Zuojun Wang, Hidetaka Mitsumura, Takeki Ogawa,

Yasuyuki Iguchi, Masayuki Yokoyama:
Substantial fluctuation of
acoustic intensity transmittance
through a bone-phantom plate and
its equalization by modulation of
ultrasound frequency:
Ultrasound in Medicine and Biology
submitted

2. 学会発表

- 1) 齋藤 理、井口 保之、小川 武
希、横山 昌幸、「超音波のヒト頭蓋
骨片透過における直進性検証」(ポス
ター)、130回 成医会総会 東京慈恵
会医科大学、2013年10月
- 2) 齋藤 理、王 作軍、三村 秀毅、
井口 保之、小川 武希、横山 昌
幸、「超音波のヒト頭蓋骨片透過にお
ける直進性検証」(口頭発表)第16回
日本栓子検出と治療学会2013年10月
- 3) Osamu Saito, Zuojun Wang,
Hidetaka Mitsumura, Takeki Ogawa,
Yasuyuki Iguchi, Masayuki
Yokoyama:
Equalization of transcranial
ultrasound Transmissivity bt
random modulation
(poster)
19 th meeting of European Society
of Neurosonology and Cerebral
Hemodynamics
2014 June

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし