

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

超音波血栓溶解補助医療機器の製品化

研究分担者 株式会社カネカ 川島裕幸

研究要旨

塞栓性脳梗塞の治療にあたり、発症から4.5時間以内の非出血性梗塞であれば、rt-PA投与治療が施行される。しかし、rt-PA治療による予後良好例率は30%程度にとどまる。一方、rt-PA投与による予後良好率は、診断用超音波を併用することで向上することがアレキサンドロフらによって報告された。本研究は、2018年度に超音波の血流再開の改善効果を誰もが簡便に享受しうる補助医療機器の製品化を目指す。

A. 研究目的

急性脳梗塞の治療にあたり、発症から4.5時間以内であり、MRI、CTなどで出血がない梗塞性脳卒中を確認した場合、血栓溶解目的にrt-PAの静脈投与は第一治療選択となっている。しかしながら、rt-PA治療の予後成績であるmR0-1の割合は、残念ながら30%程度にとどまっている。また、予後状態は血流再開までに要する時間が大きく影響することから、再開通率を向上させることは重要ながら、血管に損傷を与えずに短時間で血流再開を実現することは、患者の予後にとり極めて高い要求事項となる。さらに、予後の改善率向上は、患者のみならず、患者周辺の介護の担い手、そして医療経済の面からも求められていることから、搬送スタッフ含めた現場医療スタッフらは、1分でも早い血流再開を得るため、早期治療開始を実現すべく、体制整備、緊急対応スキルの向上に取り組んでいる。

rt-PA投与が薬事承認を受ける以前の医療現場では、早期血流再開、ならびに再開通率の向上させる方法として、医師判断により塞栓部血栓にマイクロカテーテルなどを用いてウロキナーゼ等の血栓溶解薬を直接血栓塞栓部位に投与する方法の他、脳血管拡張用バルーンを塞栓部位に進めた後、血栓を破砕する方法が取られていた。2010年には、血栓を掻き出し回収するデバイスの『Merci』が承認取得され使用されている他、2012年に血管内で血栓を粉砕しながら吸引除去する

『Penumbra』が承認を受け臨床使用を開始された。

しかしながら、ホノルルショック（ホノルルで開催された学会での臨床研究結果報告）に代表されるように、脳卒中関連の各専門学会において、インターベンションによる再開通率の改善は認められたものの、出血の増長傾向や、最終目的である予後改善においては未だ改善に有効な結果が得られていない旨、報告がなされている。2014年、新たに承認されたステント様メッシュの血栓回収用血管内治療デバイス『ソリティア』『Trevor』が治療成績の改善に有望視されており、今後の臨床研究によって、予後改善に有用性が実証されることに期待が高まる。

以上のように、血管内治療による血栓摘出術も治療選択肢として加わり、rt-PA投与後、もしくは投与不可判断症例のために血流再開不可であった場合は、血流再開に血管内治療のコンバイン治療も求められ、臨床研究が始まっている。しかしながら、脳血管内治療は実施可能な医師、施設が限られているうえ、治療開始までの時間を要することから、全国で発生しうる脳卒中患者の一次救急は、依然rt-PAの静脈投与治療が第一選択となっている。

rt-PAより血栓溶解効果を改善するためデスモプラゼなど新薬の開発も進められているが、未だ上市の目途は立っていない。その中、V.Alexandrov（米）ら

によって2004年New England J. Med. にてrt-PAの血栓溶解治療の際、診断用超音波を併用照射することでrt-PAの血栓溶解効果を高め、rt-PA投与開始から15分以降の観察時間で血流再開率の向上を得ること、ならびに予後が改善されたことを確認し、報告している。

その後、V.Alexandrov (米)らの報告を受け2005年、Daffertshofer (独)らが、超音波の効果を高めるべく頭蓋骨を透過しやすく、また確実に照射できることを目的に、300kHzの超音波をrt-PA投与中ならびに投与終了後30分の総計90分間照射する臨床研究を実施した。しかしながらDaffertshoferの臨床トライアルは、26例を計画するも14例時点において5例(35.7%)の患者に症候性出血を発生、さらには死亡例も経験したことから、臨床研究は途中で中止された。この報告は、超音波を照射することのみに主眼を置いたため、診断装置の安全基準 $0.72 \text{ W/cm}^2$ を大きく上回る $14 \sim 28 \text{ W/cm}^2$ といった過度に強い超音波が照射された結果、定在波などによりキャビテーションが発生し、脳実質、血管に傷害を発生させたこと古幡博が、最新医学 第63巻 第7号:91-102,2008.で考察している。

その後、2008年Eggers.らがJ,Strokeに診断用超音波を経頭蓋骨照射併用することで、投与開始から15分以降60分までの血流再開率が改善することを報告している。特筆すべきは、24時間後の血流再開率は超音波の照射有無による差異は見いだせなかったものの、診断用超音波照射群の予後が著しく改善していることである。V.Alexandrov (米)の報告と併せEggers.が再び超音波照射併用によるrt-PAの早期血栓溶解が、予後改善の有用性を報告している。超音波照射が普及しない背景として、目的血管検出難易度の高さ、見出した目的血管に超音波を持続照射するという双方において課題があり、一般治療には至っていない。

本研究は、梗塞性脳卒中患者の側頭部に超音波振動子を高度な技術を要せず貼付装着することで簡便に超音波を中大

脳動脈起始部周辺血管に照射し、rt-PAの血栓溶解を促進させ、患者予後を改善する補助医療機器の開発を目指す。

#### 【平成25年度の具体的な目標】

- (1) 超音波の頭皮/頭蓋厚みによる超音波透過性の確認。
  - (2) 頭蓋内に安全に超音波を照射・供給する超音波周波数を実現する振動子の設計
  - (3) 振動子を簡便、確実に貼付する装着具の開発(ゲル、固定具)
  - (4) 適切な変調を有する超音波駆動信号を供給するポータブルな駆動装置の開発
  - (5) 安全性確立に向け動物評価用小型振動子の設計開発(報告省略)
- である。

上記(4)に示した、ポータブルな駆動装置の開発目的は、先に示した脳梗塞治療の一つである血管内治療のコンバイン治療が今後浸透することが予想される。病院内での移動はもとより、さらには病院地域連携システムの確立も進められており、血管内治療が行えない病院から血管内治療が実施可能な病院への救急車による搬送する際に、搬送中の車内でも超音波の照射を継続しうるシステムとして開発することは重要な課題となる。

#### B. 研究方法

- (1) 骨厚み傾斜ファントムによる超音波透過特性評価

超音波を頭蓋内に照射する際、頭蓋骨を超音波が透過しにくいことは、2012年慈恵大が保有するヒト頭蓋骨を用いて確認した。さらに、超音波透過障壁である頭蓋骨は、平滑、かつ厚みが均等な部位は存在せず、頭蓋骨内外に凹凸がある、不均一な厚み構造を有している。

骨厚み変化による超音波透過性の影響の確認は、頭蓋内超音波分布を把握し、超音波出力の設計にあたっての基礎情報収集として重要である。不均一な骨厚みは設計を複雑にするため、音響特性を骨

厚み 1～5mm / 7cm (幅5cmは均一厚み) に傾斜させたファントム (図1) を作成し、30×50mmのポーラスセラミックス製振動子のファントム無ピーク音響強度を0.03 W/cm<sup>2</sup>に設定した周波数400～700kHzの固定、ならびに変調周波数による透過特性を評価した。



図1：骨厚み1～5mm傾斜ファントム

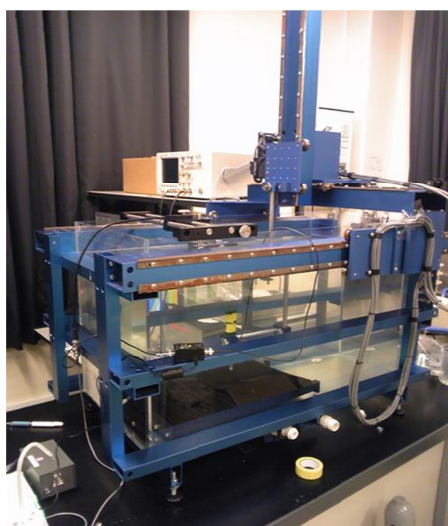


図2 音響強度測定装置  
(東京慈恵会医科大学保有)

## (2) 振動子の周波数特性改善

振動子は、材料、構造設計により同電圧の周波数帯域信号を入力した場合でも、振動子特性により出力される周波数帯域が異なる。2012年、フィルム状超音波振動子、セラミックス製振動子などの検討の結果、フィルム状振動子は溶解に必要な出力を実現することが難しく、セラミックス製振動子の検討を進めた。セラミックス製振動子においても狭い特定周波数域において電気エネルギーのロスが少なく効率よく振動する圧電素子

(以下ハイQ材 (図3-1)) と、同じ音響強度を出力する際にハイQ材に比較し高い電気エネルギーが求められるものの広い周波数帯域の出力に対応する圧電素子 (以下ローQ材 (図3-2)) について検討の結果、変調を活用時の適合性からローQ材を選択した。

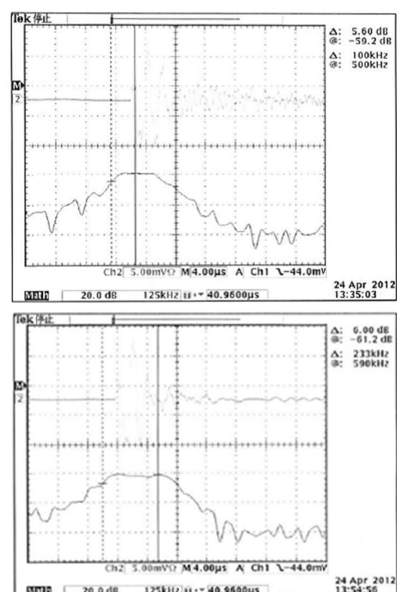


図3-1 (上) ハイQ材 (人工セラミックス) 3-2 (下) (多孔質人工セラミックス) 各周波数特性

変調活用は、平成24年度の検討により傷害の原因となる局所的に強い音響強度を生じる定在波、ホットスポットの発生回避にあたり、変調超音波が有用であることを見出したことによる。この変調領域は500kHz±100超kHzを計画しているが、一般的に活用されている500kHzローQ材のピーク周波数帯域は、320～620kHzであり、振動子の周波数特性にバラツキが生じた場合、広帯域での超音波が照射されない懸念が残る。定在波、ホットスポットの回避は、安全特性の確保に向けて重要事項であるため、400～600kHzを確実に照射する振動子の設計を行った。

### (3) 装着システム設計

#### (3-1) 皮膚接触ゲルの透過性評価

超音波を頭蓋内のターゲット部位に照射するためには、空気層は伝搬障壁となる。通常超音波診断では、皮膚と超音波診断プローブの間に空気層が入らないように、接触部に粘性液状ゼリーを厚く塗布し、空気の抱き込みが無いことを超音波診断画像で確認しながら実施する。本研究開発の医療機器は、装着時に画像診断により超音波遮断の原因となる空気層の有無は確認しない。さらに、側頭部の剃毛作業は簡略化できないものの、より迅速な治療開始のために、超音波振動部に半固形ゲルを装備し、剃毛・装着位置を確認の後、速やかかつ確実に空気層の抱込みを起こさない装着を実現する。

この半固形ゲルは、振動子の装着部位として頭蓋骨の厚みが薄い側頭部前方を計画しているが、装着部位は概して凹凸のある側頭部への装着のため、凹凸を有する皮膚の接点となるため、密着が得られる柔軟性を有するゲル素材を選定することが重要である。さらに超音波の減衰、反射を生じないゲル素材であることもさらに重要な要求特性となる。

超音波の反射を抑制するためには、皮膚に接触するゲル素材の音響インピーダンスが皮膚と近似していることが求められる。今回は水、皮膚に近似しているといわれ、安全性の高い粘着性シリコンゲル素材を候補とし、超音波透過性をAIMSを用いて評価した。

表1 評価ゲル一覧

	サイズ形状
1	粘着性シリコンゲル 0.2mm厚
2	粘着性シリコンゲル 0.6mm厚
3	市販超音波用ゲル 『ソナゲル』5mm厚

#### (3-2) 装着具の設計

本研究開発は、貼付型振動子によって頭蓋内に超音波を照射し、rt-PAによる血栓溶解を促進するデバイス開発を目指す

してきた。しかしながら、臨床現場に確認したところ、対象患者の意識レベルは低いケースが多いため、無意識な挙動をとることが明らかになった。頭部に違和感のある振動子を貼付した場合、貼付した振動部を無意識下に剥離除去する可能性が懸念される。振動部が剥離された場合も、rt-PAの血栓溶解治療は継続され、rt-PA治療に悪影響は及ぼさないが、眼球上に移動した場合、視力障害を生じる可能性がある。

また、透過性の評価の際にも述べたが、ヒト頭蓋骨に平滑部位は存在しないため、平滑な振動子と装着部間に空気層を挟まずに固定することは困難である。空気層を挟まずに振動子で発生させた超音波を適切に頭部に伝搬させるには、振動子と側頭部の間に柔軟なゲルを配し、軽度な圧力をかけた状態で密着を維持する必要がある。そのため、超音波振動部、側頭部接触ゲル、振動部保持具を一体とした超音波ユニットのデザインを開始した。

### (4) 駆動装置設計

平成24年度には、定在波の抑制を目的とし、変調による抑制効果を確認のため、変調機能を有する基板試作を行い(図4)、変調信号による定在波抑制効果を確認した。

今年度は、臨床において、出力と消費電力、電氣的、機能的安全性、信頼性の確保を目指した駆動装置設計を着手した。着手に当たり、設計要素の必要事項を調査・検討し、機器の要求仕様を明確にした。



図4 変調超音波出力回路試作機

【設計要求項目】

1. 販売国、地域、使用・輸送環境
2. 適用法規、規格、ガイドライン
3. 用途、使用方法
4. 求められる機能、形態（含表示）  
構成要素（ソフトウェア含む）
5. 電気・機械的安全性、信頼性
6. 出荷形態（滅菌要否）
7. その他要求事項

C. 研究結果

(1) 骨厚み傾斜ファントムによる  
超音波透過特性評価

超音波音響強度は骨厚みに比例せず、周波数により個別の透過強度分布を示した。PSRF(Periodic Selection of Random Frequency)変調は、骨厚み傾斜ファントム透過後もホットスポット生じず、音場全体において平均化した音響強度分布を示した。

a) ファントム無し

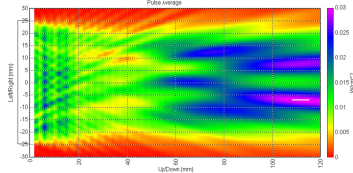


図5-1 30×50（縦軸）振動子  
超音波音響強度分布  
（分布図右出力スケール：0.03w / cm<sup>2</sup>）

b) 400kHz超音波

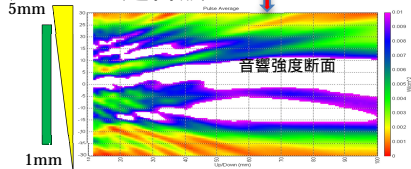


図5-2 骨厚み傾斜ファントム透過音響分布  
分布図右出力スケール：0.01w / cm<sup>2</sup>  
分布図左：緑 / 振動子位置、  
黄色 / 骨傾斜厚み位置  
（以下スケール、同位置につき略）

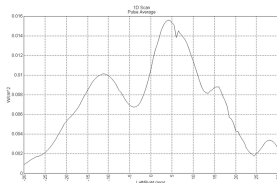


図5-3 振動子面から6.5cm部音響強度分布

c) 500kHz超音波

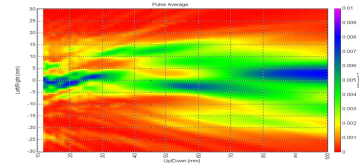


図5-4 骨厚み傾斜ファントム透過音響分布

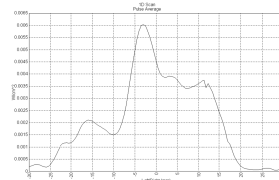


図5-5 振動子面から6.5cm部音響強度分布

d) 600kHz超音波

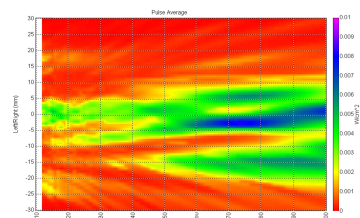


図5-6 骨厚み傾斜ファントム透過音響分布

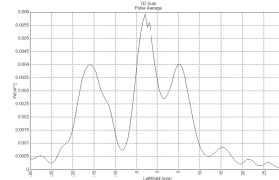


図5-7 振動子面から6.5cm部音響強度分布

e) PSRF400-600kHz帯域 超音波

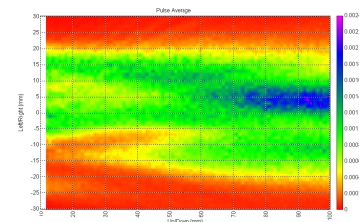


図5-8 骨厚み傾斜ファントム透過音響分布

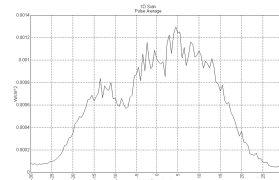


図5-9 振動子面から6.5cm部音響強度分布

(2) 振動子の周波数特性改善

骨厚み傾斜ファントムモデルでの超音波透過性評価においてもPSRF変調は、周波数固定超音波よりも照射領域に均等な透過性を示した。

400～600kHzの周波数の近距離限界点を6cm付近として活用すべく、26mm角サイズ振動子とし、組成、成型条件、構成部材、構造等を調整し、広帯域の振動子を設計した。

設計規格と試作結果を下記に示す図6に示す。

タイプ	設計規格[kHz]	結果[kHz]	判定
		(Low / High)	
A-1	350 / 750	335 / 753	
A-2		335 / <u>723</u>	×
B-1	330 / 770	<u>333</u> / 783	×
B-2		<u>345</u> / 778	×
C-1	390 / 910	353 / 920	
C-2		355 / 910	

下線斜字は規格外

500±100kHz超の変調に当たり現振動子出力範囲では、330kHz以下の低周波出力対応設計は難しいが、350～700kHzの設計は安定しており、PSRF変調に対応する設計は確立した。

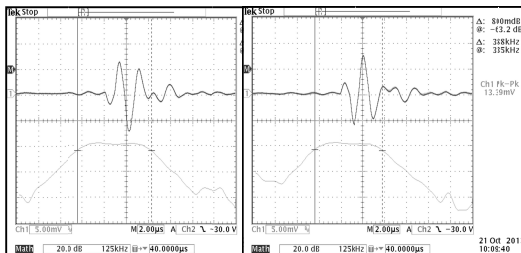


図6-1：A-1(左)、A-2振動子周波数特性

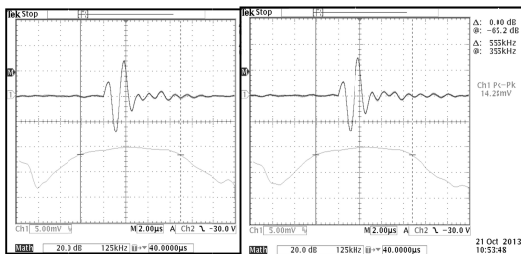


図6-2：C-1(左)、C-2振動子周波数特性

(3) 装着システム設計

(3-1) 皮膚接触ゲルの透過性評価

500kHzにて柔軟シリコーンゲルの透過性をゲル無、ならびに市販超音波ゲル(ソナゲル：タキロン社製)と音響強度分布変化を測定した。ゲルは、簡便装着を目的としているため強度と粘着性を有するシリコーン粘着性ゲルを検討した。シリコーン粘着性ゲルは200µm、600µmを用意し、厚みによる超音波透過性への影響を評価した。測定条件は、ゲル無し脱気水37℃水中条件において、超音波近距離限界点音響強度30 w/cm<sup>2</sup>を標準条件とした。標準条件において、市販ゲルは厚み5mmにおいてもの近距離限界点の超音波透過性は20 w/cm<sup>2</sup>(67%)有していた。一方、評価ゲルは200µmにおいて26 w/cm<sup>2</sup>(87%)、600µmでは23 w/cm<sup>2</sup>(77%)となり厚みによる減衰度が高くなることを確認した。(図7)

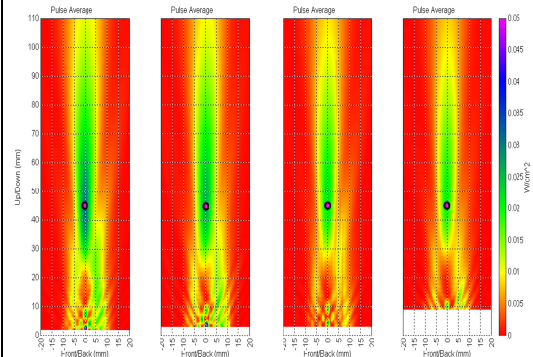


図7 ゲル透過音響分布

(左から)ゲル未装着 / シリコーン粘着ゲル厚：0.2mm / 同ゲル厚：0.6mm / ソナゲル厚：5mm

実臨床での装着状態を考慮し、側頭部の凹凸曲面でも空気層となる隙間なく装着する場合、5mm以上の厚みが必要となる。今回評価したシリコーン粘着性ゲルを採用した場合、減衰率が高く、装着部の凹凸により皮膚面到達時の音響強度に差異が生じやすいことが想定される。粘着性のシリコーンゲルによる貼付型超音波血栓溶加速デバイスの構造は断念し、透過性の高いゲルを採用する超音波ユニット(装着具式)の検討とした。

( 3 - 2 ) 装着具の設計

装着具は、救急現場において簡便に振動子装着位置を特定でき、さらに簡便な手順で装着可能であることが求められる。基本デザインを現場医師、スタッフらと検討作業を進めて簡便な装着性を有するか？確認を行い、基礎設計を作成した。第一世代は装着部位をこめかみ部に設定し、耳孔から位置を特定する方法を採択した。

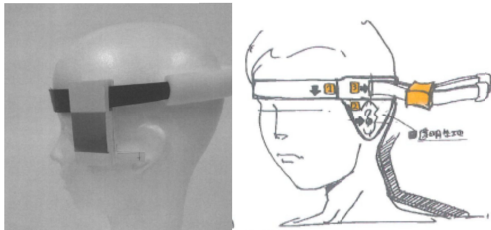


図8-1 第一世代構想試作

第一世代は患者が寝たままの装着に煩雑である指摘を受け、第二世代は寝たまま装着可能な設計を進めた。

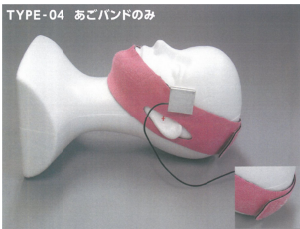


図8-2 第二世代試作

第二世代は装着性は優れるものの意識がない患者が簡便に離脱させてしまうことが可能なため、安定化と装着性を再度設計を見直し、位置決めと安定性の両立の第三世代で設計の目途をつけた。

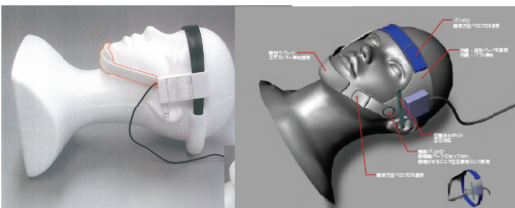


図8-3 第三世代試作

基本構想は確立でき、振動部の最終仕様を確定後に超音波ユニットの最終設計を行う。

( 4 ) 駆動装置設計

要求仕様項目について以下を設計要素を確定した。(詳細項目は割愛)

1. 販売国、地域、輸送環境：  
当研究開発の対象国は日本とする。
2. 適用法規、規格、ガイドライン：  
薬事法：施行規則、QMS省令、  
医療機器基準を含む
3. 用途、使用方法：  
rt-PA適用患者  
目標部位：中大脳動脈起始部、  
取扱者：医師看護師等医療スタッフ  
使用環境：病院内、救急車内  
ユーザビリティ規格：IEC62366
4. 求められる機能、形態(含表示)
  - \* 構成要素(ソフトウェア含む)
  - \* 駆動装置と超音波ユニットは独立
    - 血栓溶解に求められる超音波を安定出力すること。
    - 異常出力監視含む安全監視機能
    - 照射稼働時間計測機能を内蔵し、自動停止機能を保有。
    - 表示検討事項を設計検討結果例として以下に示す。

Hazardous Situation	監視機能	表示 (異常時表示) 電源オン表示 準備完了表示 超音波出力オン表示
接続異常	接続監視	
電池異常	電圧監視	
電池残量不足	残量監視	残量表示
CPU異常	CPU監視	
回路電圧異常	電圧監視	
振幅異常	振幅監視	
周波数異常	周波数監視	
変調異常	変調監視(?)	
過電流	電流監視	
発振部過熱	温度監視	
FAN回転	FAN回転監視	
治療時間不明		治療時間表示

#### D. 考察

平成25年度は、フィジビリティの結果を受け、実臨床使用を想定した開発を着手した。

安全性、有効性の視点から頭蓋骨透過後の超音波特性の把握にあたり、骨モデル層の厚みに傾斜を持たせたファントムを用いて評価し、PSRF変調の有用性を確認した。超音波の透過性は、高い周波数側、および傾斜の厚み増加に従い超音波の減衰が生じると予想したが、骨の厚みによる透過減衰の比例傾向は示さず、各周波数それぞれに透過性のパターンを示した。400kHzは厚みによる影響を受けにくく、振動子照射面全般の超音波が概ね均等に透過した。500、600kHzは音響強度分布にひずみを観察したが、概ね振動子の中心部で良好な透過を認めた。一方、傾斜骨厚みファントムによるPSRF変調周波数による透過後の超音波音場は、ファントム無し同様にホットスポットを生じず均等な音場形成を示した。また、音場の均質性も高めており、照射領域の確保に有効な手段を示唆した。

変調の有用性は定在波抑制含め、音場の均質化から重要であるが、500kHz用の一般的なローQ材の振動子の対応音域を計測したところ有効活用領域は320～620kHzであり、帯域のバラツキを考慮した場合、高周波側の出力が不十分になることが懸念された。低周波成分のみの出力の場合、定在波の発生懸念が高まり、安全性の低下につながるため、高周波側の安定出力確保に向けた専用振動子設計を行った。設計にあたり、低周波変調領域の拡大は、安全性の低下につながる可能性から400kHz出力を保証のため350kHz以上の出力確保とした振動子設計を行った。400～600kHz帯域を出力保証するにあたり、量産公差を考慮した周波数帯域をコントロールする技術は概ね確立した。また、今後の最適化の過程でさらなる帯域拡大の要求可能性を視野に400～800kHzの設計も並行して実施し、450～

800kHzの周波数帯を有する振動子の基本生産技術も確立した。周波数対応は可能としたが、広帯域における活用は出力効率が低く、熱発生に繋る。今後は、上記設計手法を用いて、血栓溶解特性の最適化に併せ、高効率出力振動子の設計を計画する。

粘着性、保持視点から設計したゲルの超音波透過性は、厚みを持たせた成型技術が未確立のため、技術確立に先駆け薄層段階で超音波透過性を確認した。ゲルによる超音波の透過性は減衰率が高く十分な密着を得るための、5mm厚レベルのゲル成型技術の確立は断念した。一方、超音波透過性に優れるシリコン半固形ゲルは物理強度が低く、単独での装着維持は困難である。rt-PAの治療中超音波照射を継続するには、装着予定の側頭部に振動子を密着させ、なおかつ患者の無意識な体動で脱落しないレベルの保持性の両立が必須である。今回は、一素材で両立することは難しく、密着と保持は、それぞれゲルと装着具にて機能分担し、超音波ユニットを構成することとした。

#### E. 結論

頭蓋骨透過においても変調はホットスポット回避、音場平均化に有用である。今後の製品化実現に向け、変調仕様に応じた振動子を開発し、簡便かつ安定した装着が可能な超音波ユニットの開発を進める。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



< 参考文献 >

1) Daffertshofer

Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial.36.1441-1446 ( 2005 )

2) 古幡博、特集 脳梗塞急性期治療 - t-pa 静注療法 - 超音波による血栓溶解、最新医学 63(7) 92-104 (2008)