おき波取動冬件の最適化と	 頭蕃骨超音波透過性の測定
に日次 高型赤叶の取過化こ	
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 東京総忠	会医科大字 双急医字 教授 会医到去觉 MF研究初 准教授
研九刀担有 傾山 百辛 宋尔怨思 研究分扣者 三村 香船 南方兹南	云达科人子 网上研九部 准教授 今年科大学 神经内科 助教
研究分担者 小松 鉄平 東京慈恵	会医科大学和爱内科助教会
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研究部 研究員
研究協力者 芝 浩史 東京慈患 	会医科大字 ME研究部 研究員
研究要旨 経頭蓋超音波・血栓溶解剤併用	
に使用する治療機器の開発には、超音波の	D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	D厚さや皮膚の厚さなどに応じて大きく
发動し、個体差かめると考えられる。則年 ト萌芸母樺木で招会池法温索がナキノ亦ま	F皮には、肎ノアノトムセナルおよいヒー hオスニレた起生」たー本生産の四穴で
「頭盒月悰平と但自放び迥平が入るく友里 は 招音波昭射の冬種冬件による透過率の)するここを取っした。 ラ牛皮の切れて) 恋動を定量的に明らかにすスとともに
、周波数変調による透過率変動の平準化を	
A.研究目的	見逃されてきたこととなる。理論的に
超急性期脳梗塞の非侵襲的な治療法と	は、波の干渉現象から超音波の透過率は
して超音波血栓溶解促進療法が注目さ	骨の厚みや皮膚の厚み等により変動しう
れ、その効果は臨床試験によって示唆さ	ることは容易に理解される。変動が生じ
れている。しかし、Daffertshoferらに	る過程は次のようなものである。振動子
よるTRUMBI trial ¹⁾ においては脳出血が	面から出射された超音波が頭蓋骨を透過
多発して臨床試験が途中で中断する事態	する際に、骨と脳組織との境界で波の一
となった。このことから、超音波照射の	部が反射される。この反射波の一部はさ
生体に対する危険性も懸念されている。	らに骨と皮膚との境界で反射され、再び
有効性と安全性の両面を考慮し、塞栓部	脳の方向に向かう。これらの反射波との
における超音波強度を血栓溶解に必要な	干渉により、超音波透過率が変化する。
における超音波強度を皿栓溶解に必要な 閾値以上で、かつ生体にダメージを与え	干渉により、超音波透過率が変化する。 干渉により強め合うか否かは骨の厚みに
における超音波強度を皿栓溶解に必要な 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求められる。そ	干渉により、超音波透過率が変化する。 干渉により強め合うか否かは骨の厚みに 依存するため、超音波透過率は骨の厚み
における超音波強度を皿栓溶解に必要な 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求められる。そ のため、治療機器開発では、超音波の頭	干渉により、超音波透過率が変化する。 干渉により強め合うか否かは骨の厚みに 依存するため、超音波透過率は骨の厚み に応じて変動する。同様に、皮膚の厚み
における超音波強度を皿栓溶解に必要な 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求められる。そ のため、治療機器開発では、超音波の頭 蓋骨透過率を可能な限り正確に見積り、	干渉により、超音波透過率が変化する。 干渉により強め合うか否かは骨の厚みに 依存するため、超音波透過率は骨の厚み 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理解される。
における超音波強度を皿栓溶解に必要な 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求められる。そ のため、治療機器開発では、超音波の頭 蓋骨透過率を可能な限り正確に見積り、 照射強度を設定することが重要である。	干渉により、超音波透過率が変化する。 干渉により強め合うか否かは骨の厚みに 依存するため、超音波透過率は骨の厚み 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理解される。 本研究の第一の目的は、個人差による
における超音波強度を皿栓溶解に必要な 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求められる。そ のため、治療機器開発では、超音波の頭 蓋骨透過率を可能な限り正確に見積り、 照射強度を設定することが重要である。 従来、超音波の頭蓋骨透過は、「周波	干渉により、超音波透過率が変化する。 干渉により強め合うか否かは骨の厚みに 依存するため、超音波透過率は骨の厚み 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理解される。 本研究の第一の目的は、個人差による 超音波透過率変動を定量的に明らかにす
における超音波強度を皿栓溶解に必要な 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求められる。そ のため、治療機器開発では、超音波の頭 蓋骨透過率を可能な限り正確に見積り、 照射強度を設定することが重要である。 従来、超音波の頭蓋骨透過は、「周波 数が大きいほど小さくなり、また骨が厚	干渉により、超音波透過率が変化する。 干渉により強め合うか否かは骨の厚みに 依存するため、超音波透過率は骨の厚み 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理解される。 本研究の第一の目的は、個人差による 超音波透過率変動を定量的に明らかにす ることで、従来は考慮されなかった超音
における超音波強度を皿栓溶解に必要な 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求められる。そ のため、治療機器開発では、超音波の頭 蓋骨透過率を可能な限り正確に見積り、 照射強度を設定することが重要である。 従来、超音波の頭蓋骨透過は、「周波 数が大きいほど小さくなり、また骨が厚 くなるほど小さくなる」事が常識と考え	干渉により、超音波透過率が変化する。 干渉により強め合うか否かは骨の厚みに 依存するため、超音波透過率は骨の厚み 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理解される。 本研究の第一の目的は、個人差による 超音波透過率変動を定量的に明らかにすることで、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
における超音波強度を皿栓溶解に必要な 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求められる。そ のため、治療機器開発では、超音波の頭 蓋骨透過率を可能な限り正確に見積り、 照射強度を設定することが重要である。 従来、超音波の頭蓋骨透過は、「周波 数が大きいほど小さくなり、また骨が厚 くなるほど小さくなる」事が常識と考え られてきた。一方で、超音波が境界面で	干渉により、超音波透過率が変化する。 干渉により強め合うか否かは骨の厚みに 依存するため、超音波透過率は骨の厚み 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理解される。 本研究の第一の目的は、個人差による 超音波透過率変動を定量的に明らかにすることで、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
における超音波強度を皿栓溶解に必要な 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求められる。そ のため、治療機器開発では、超音波の頭 蓋骨透過率を可能な限り正確に見積り、 照射強度を設定することが重要である。 従来、超音波の頭蓋骨透過は、「周波 数が大きいほど小さくなり、また骨が厚 くなるほど小さくなる」事が常識と考え られてきた。一方で、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	干渉により、超音波透過率が変化する。 干渉により強め合うか否かは骨の厚みに 依存するため、超音波透過率は骨の厚み 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理解される。 本研究の第一の目的は、個人差による 超音波透過率変動を定量的に明らかにす ることで、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。
における超音波強度を皿栓溶解に必要な 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求められる。そ のため、治療機器開発では、超音波の頭 蓋骨透過率を可能な限り正確に見積り、 照射強度を設定することが重要である。 従来、超音波の頭蓋骨透過は、「周波 数が大きいほど小さくなり、また骨が厚 くなるほど小さくなる」事が常識と考え られてきた。一方で、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得ることは一部で報	干渉により、超音波透過率が変化する。 干渉により強め合うか否かは骨の厚みに 依存するため、超音波透過率は骨の厚みに 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理解される。 本研究の第一の目的は、個人差による 超音波透過率変動を定量的に明らかにす ることで、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。 前年度には、厚さや超音波吸収率など
における超音波強度を皿栓溶解に必要な 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求められる。そ のため、治療機器弾では、超音波の頭 蓋骨透過率を可能な限り正確に見積り、 照射強度を設定することが重要である。 従来、超音波の頭蓋骨透過は、「周波 数が大きいほど小さくなり、また骨が厚 くなるほど小さくなる」事が常識と考え られてきた。一方で、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得ることは一部で報 告 ²⁾ されている。しかし、もし頭蓋骨超	干渉により、超音波透過率が変化する。 干渉により強め合うか否かは骨の厚みに 依存するため、超音波透過率は骨の厚み 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理解される。 本研究の第一の目的は、個人差による 超音波透過率変動を定量的に明らかにすることで、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。 前年度には、厚さや超音波吸収率など とト頭蓋骨として適切なパラメーターを
における超音波強度を皿栓溶解に必要な 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求められる。そ のため、治療機器開発では、超音波の頭 蓋射強を可能な限り正確に見積り、 照射強を設定することが重要である。 縦来、超音波の頭蓋骨透過は、「周渡 数が大きいほど小さくなり、また骨が厚 くなてそた。一方で、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 られてきた。しかし、もし頭蓋骨超 音波透過率の変動が従来考えられてきた	干渉により、超音波透過率が変化する。 干渉により強め合うか否かは骨の厚みに 依存するため、超音波透過率は骨の厚み 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理解される。 本研究の第一の目的は、個人差による 超音波透過率変動を定量的に明らかにす ることで、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。 前年度には、厚さや超音波吸収率など ヒト頭蓋骨として適切なパラメーターを 用いると、500kHz周辺の中周波数超音波
における超音波強度を皿栓溶解に必要な 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求められる。そ のため、治療機器では、超音波の頭 蓋射強を設定することが重要である。 縦来、超音波の頭蓋骨透過は、「周渡 縦来、超音波の頭蓋骨透過は、「周渡 数が大きいほど小さくなり、また骨が厚 くなるほど小さくなる」事が常識と考え られてきた。一方で、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 したして干渉することは一部で報 とれている。しかし、もし頭蓋骨超 音波透過率の変動が従来考えられてきた 以上に大きなものであるならば、超音波	干渉により、超音波透過率が変化する。 干渉により強め合うか否かは骨の厚みに 依存するため、超音波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理解される。 本研究の第一の目的は、個人差による 超音波透過率変動を定量的に明らかにす ることで、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。 前年度には、厚さや超音波吸収率など ヒト頭蓋骨として適切なパラメーターを 用いると、500kHz周辺の中周波数超音波 の透過率が相当大きく変動することを、
における超音波強度を皿栓溶解に必要な 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求められる。そ のため、治療機器では、超音波の頭 蓋射強を設定することが重要である。 縦大き設定することが重要である。 従大きにおっ頭蓋骨透過は、「周波 数が大きいほど小さくなり、また骨が厚 くなてきた。一方で、超音波が境界面で ら射して干渉することで、上記とは異な られてさくた。上記とは異な られてきた。しかし、もし頭蓋骨超 音波透過率の変動が従来考えられてきた 以上に大きなものであるならば、超音波 血栓溶解促進療法において、その有効性	干渉により、超音波透過率が変化する。 干渉により強め合うか否かは骨の厚みに 依存するため、超音波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理解される。 本研究の第一の目的は、個人差による 超音波透過率変動を定量的に明らかにす ることで、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。 前年度には、厚さや超音波吸収率など ヒト頭蓋骨として適切なパラメーターを 用いると、500kHz周辺の中周波数超音波 の透過率が相当大きく変動することを、 n層モデルを用いて予測した。また、こ

用いて、骨厚と皮膚厚に相当するプロー ブと骨ファントム平板の距離によって変 動することを観察した。また、ヒト頭蓋 骨においても小さいながら超音波透過率 が変動することを見いだした。しかしな がら、このヒト頭蓋骨の測定においては 、数少ない測定点で試したに過ぎず、臨 床で実施するはずの超音波透過率を最大 にする照射位置・角度の最適化は行って いなかった。今回は、この最適化過程を 行って3体の頭蓋骨についてこめかみ部 の複数点の測定を実施する。この実施に よって、中周波数超音波のヒト頭蓋骨に おける超音波透過率の臨床上の指標値を 得ることを目的とした。 上記で測定する超音波透過率が高すぎ 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、寒栓部の音響強度が小さ ければ、血栓溶解促進効果が損なわれて しまう。そのため、透過率変動は小さい 方が望ましい。超音波透過率の変動を小 さくし、個体差を無くす手段として、我 々は周波数変調が有効ではないかと仮定 した。本研究の第二の目的は、周波数を 変調することによって超音波透過率の変 動を抑え、超音波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。 前年度には、骨ファントム平板での厚さ と皮膚厚変化に対する超音波透過率変動 を周波数変調によって顕著に減少させる ことを報告した。今年度は、ヒト頭蓋骨 での超音波透過率変動を周波数変調によ

ことを報告した。今年度は、ヒト頭蓋骨 での超音波透過率変動を周波数変調によ ってどの程度減少させられるかを検討す ると共に、骨ファントム平板を用いた超 音波透過挙動の周波数依存性と周波数変 調との関係を解析する。以上の検討を通 して、この周波数変調方法が超音波血栓 溶解療法において、必須の技術であるか を判定する。

- 1) M. Daffertshofer, et al., Stroke 36 (2005) 1441–1446.
- P.J. White, et al., Phys. Med. Biol. 51 (2006) 2293–2305.



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。

-14-

ここで、

$$M = \begin{pmatrix} M_{11} & M_{12} \\ M_{21} & M_{22} \end{pmatrix} = \\ T_{n}(D_{3}T_{n-1}n)D_{n-1} \cdots D_{2}T_{21}D_{1}T_{10}$$
である.
 $I \land h \mu \neq -isiae id$
 $\tau = \frac{Z_{0}}{Z_{1}} \left| \frac{\det(M)}{M_{22}} \right|^{2}$
rox of Soft 3.
 $x \land k \# [i \ L S owny late and B def k] (n'') U > U = B def k de k] (n'') U > U = D def k de k] (n'') U > U > M def k de k] (n'') U > M def k] (n'') U$

-15-

(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行った。頭蓋骨は東 京慈恵会医科大学慈恵会医科大学解剖学講 座に保管されている献体を用いた。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 本実験では図5のように頭部がカットされているものを使用した。



図5 頭蓋骨No.4737

ヒト頭蓋骨の超音波透過率の測定を行う 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6に示す。頭蓋骨は3点で 保持され、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6 頭蓋骨固定具

実際の透過率測定の様子を図7に示す。



図7 超音波透過率測定の様子

<u>測定ポイントの見い出し方</u>

前年度の検討により、完全な平らな骨フ ァントム板の場合と異なり、頭蓋骨透過実 験の場合には、超音波が屈折してプローブ を向けた方向に直進しない場合がある。つ まり、超音波プローブ中心とハイドロフォ ン中心を結ぶ線(中心軸)から超音波の照 射強度中心がずれる場合である。中心軸に 対して直角方向の2次元にハイドロフォン を走査させて、超音波強度の2次元マップ を作成する。図8に一例を示す。図8では 、超音波プローブの中心線(グレーの線の 交差点)から,ハイドロフォンによる測定 強度の最強の点が5mm以上ずれている。超 音波プローブの照射位置をハイドロフォン が観測する超音波強度の最も強い位置に移 動して、この交差点と最強点のずれを小さ くする。この作業を繰り返して、観測され る超音波の最強な点が、中心軸から2mm以 内に収まるようにする。図9には、超音波 プローブの中心線からのずれのほとんどな い例である。上記の作業を行う出発点とし て、臨床におけるカラードップラーでの経 験から頭蓋骨のこめかみ部に片側に3点候 補点を挙げて、この3点から上記の作業を して,選んだ点を測定ポイントとした。 左右両側の測定を行うと一つの頭蓋骨あ たり6点の測定点があることになるが、 2つの出発点から1つの測定点に収束し たり、頭蓋骨切断面の延長上に測定ポイ ントがある挙動などを取ることもあり、 6箇所未満の測定ポイントとなった頭蓋





図13(B)は実測値比較である。Whiteらは 頭蓋骨に対し600kHz以上の周波数のみを 測定し、超音波透過率の周期的変動は観 測されなかった。一方、我々の骨ファン トムを用いた結果では300kHz~700kHzの 範囲で周波数増大による超音波透過率の 減少は無く、大きな周期的変動のみが観 察された。測定の重なっている周波数は 600~700kHzのみであるが、両者の超音 波透過率挙動の違いは明らかである。ま た、図13(B)でのデータは、本研究は単純 な構造の骨ファントムにおける結果であ り、Whiteらの結果はヒト頭蓋骨の結果で あるが、以上のことより、「超音波の頭 蓋骨透過は、周波数が大きいほど小さく なり、また骨が厚くなるほど小さくなる 」との従来の認識は,少なくとも500kHz 周辺の中周波数超音波を骨厚が薄いこめ かみ部分に照射する際には改めることが 、必要に思われる。この「必要に思われ る」という表現が「必要である」に変わ るのは、単純な平板構造の骨ファントム では無く、ヒト頭蓋骨において大きな超 音波透過率変動が示されたときであり、 以下の(3)で実施する。

(2)皮膚厚変化による超音波透過率変動 昨年度に、皮膚厚に相当するプローブ とファントム間の距離を変化させると超 音波透過率が大きく変動し、その変動が 周波数変調超音波を用いることで顕著に 小さくなることを報告したが、そのプロ ーブとファントム間の距離は0~2.2mmの 間の変化に限られていた。今年度は、現 代日本人のこめかみ部の皮膚厚の平均値 12mm周辺を検討すると共に、理論計算と 比較した。500kHzの場合の計算結果を図 14に、実測の結果を図15に示す。比較す ると、計算の結果と実測の結果は、超音 波透過率の極大極小を示す距離、超音波 透過率の絶対値、変動周期のすべてにお いて極めて高い一致をみている。



-19-



極めて脆弱であるために、連続波の測定 を続けることが難しいためである。

また、周波数変調では500kHzの5周期分 の10µs毎に周波数切り替えをする条件を 中心的に検討しているが、その中で1µs 毎の周波数切り替えの場合に比べて、超 音波透過率変動挙動の周期性が低いこと が観察された。この観察事項は、バース ト波の場合に,超音波発信が安定しない 状態があることを示唆した。そこで、オ シロスコープによる波形観察と,ハイド ロフォンによる超音波強度測定を組み合 わせて、観測条件の最適化を実行すると 共に、連続波とバースト波の差異につい て検討を加えることとした。

図17に500kHzのバースト波のオシロス コープ像を示す。左からの時間経過を見 ると、発信初期の赤い矢印時間帯では強 度が安定していないことがわかる。一定 時間が経過した青色矢印の領域になると 強度が安定する。ハイドロフォンでの測 定条件にPhaseがある。バースト波の発信 からどのくらい遅れて受信を開始するか を規定する。10°で10µsの遅れとなる。 これは500kHzでは5波長分に相当する。 表現法はマイナスを伴い、-10°で5波長 遅れての受信開始、-60°で30波長遅れて の受信開始を意味する。



-20-

このPhaseを-10°から-80°まで変えて、頭 置骨での超音波透過率を皮膚厚相当の距離 を変えて測定し、連続波の場合と比べたの が図18である。-10°から-30°までの遅れ が小さい条件では、超音波透過率変動が連 続波に比べて著しく小さくなっている。こ れは、不安定な超音波発信が原因である。 Phaseを-40°から-80°に設定すれば、超音 波透過率変動挙動は安定し、連続波に近い ものとなる。(連続波の-10と-80°とは完 全に重なっている)この結果から、バース ト波の観測のPhaseを-50°よりマイナス側 に設定することで、安定な測定が得られ、 その結果は連続波の結果と見なすことがで きることが判明した。以降の頭蓋骨の測定 は、すべてこのPhase条件を満たすことで安 定な結果を得ることができた。



図18 観測Phaseの角度を変えた場合の 超音波透過率の挙動

<u>測定ポイントの設定</u>

井口のカラードップラーの臨床的経験 から頭蓋骨こめかみ部に測定候補点を3 点設定した。この候補点から、B.研究 方法の(3)に記述した方法で、骨によ る屈折の影響のない,測定ポイントを設 定した。一例としてNo.13の右側の場合 を図19に示す。青色のR1'~R3'が候補 点で、赤色のR1~R3がそこから導き出さ れた測定ポイントである。



図19 測定ポイントの設定(No.13頭蓋骨)青色が候補点で、赤色が測定ポイント

候補点から測定ポイントまでの距離は以 下のようになっている。

- R1 '-R1: 7mm
- R2 '-R2: 11mm
- R3 '-R3: 14mm

この測定ポイントを探す過程は、臨床 でカラードップラーの超音波プローブを 動かしながら最も信号が強く出る点を探 す過程と同じように考えられるが、用い る周波数が異なるので現段階では確定的 ではない。

図20に示す様に、この各測定ポイント (中心の赤色の丸)から上下に2mmずらし た点の4点(白抜きの点)を含めて5点 で測定を行った。すなわち、一つの頭蓋 骨の片側で3x5=15点の測定を行った。2 つの出発点から1つの測定点に収束した り、頭蓋骨切断面の延長上に測定ポイン トがある挙動などを取ることもあり、一 つの頭蓋骨の片側で15点よりも少ない数 の測定となることもあった。



-21-

