

図 6 5 皮膚厚による超音波透過率の変動(頭蓋骨 No. 13、R1 測定ポイント)  
 (A) 400kHz正弦波、(B) 500kHz正弦波、  
 (C) 600kHz正弦波、(D) 500 ± 100kHzの周波数  
 変調波 (PSRF)

### 頭蓋骨超音波透過率の変動

上記の過程を経て設定した測定点について、

(1) 皮膚厚に相当する超音波プローブ表面と骨表面の距離を11.0mmから前後2.0mmで変化させる、

(2) 400kHz, 500kHz, 600kHzの正弦波と500 ± 100kHzの周波数変調波を比較するの検討を行った。

(超音波は10 μsのバースト波) No. 13の頭蓋骨のR1測定ポイントの結果を図 6 5 に示す。P1は中心の測定ポイントであり、P2~P5はP1から上下左右に2.0mm離れた測定点である。

(a) 頭蓋骨においても相当大きな超音波透過率変動が観察された。400kHzでは最大で3.8倍もの強度差があった。

(b) 一つの測定ポイント(P1)の周辺の4つの測定点(P2~P5)では似た変動を示した。正弦波の(A)~(C)では超音波透過率の極大や極小を示す皮膚相当距離はどの点でもほぼ同じであった。極大の超音波透過率に差があるものの、大きな変動を示すことにおいてはどの点も同じであった。

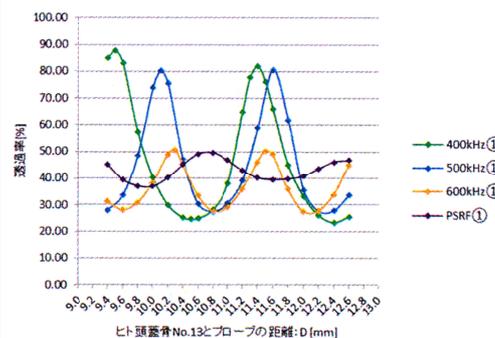


図 6 6 超音波種類による超音波透過率変動の比較(頭蓋骨 No. 13、R1 測定ポイント, P1 測定点)  
 (緑) 400kHz正弦波、(青) 500kHz正弦波、(黄) 600kHz正弦波、(紫) 500 ± 100kHzの周波数  
 変調波 (PSRF)

2mm離れた5つの点の測定を行った意味は、臨床においては常に最適な点から照射位置がずれる可能性を考慮したことである。以上の結果は、頭蓋骨超音波透過率の変動が、超音波プローブの極めて特殊で狭い範囲の場所に設置された希な場合に起きる現象ではなく、常時起こる現象であることを示している。

(c) 超音波透過率変動の大きさは400kHz > 500kHz > 600kHz > PSRF変調波となっている。図66には測定点P1における各超音波の変動を比較した。超音波透過率が極大や極小になる距離が周波数によって異なっていることがわかる。

次に、比較的観察された変動が小さかったNo. 13頭蓋骨のL2 (=L3, 2つの候補点からの選択過程で1点に収束した)の超音波透過率変動を図67に示す。

- ・先のR1に比べて全体的に超音波透過率は低めであり、変動も小さい。
- ・周波数の比較では、600kHzが最も超音波透過率変動が大きい点がR1と異なっている。
- ・400kHz, 500kHz, 600kHzの正弦波に比べてPSRF変調波が最も超音波透過率変動が小さいことはR1と共通している。

以上の図65～図67で代表例を示した超音波透過率透過率の変動をまとめたのが表9(No.13)と表10(No. 4737とNo. 4759)である。

各測定ポイント(No. 13のL1など)毎に5つの測定点があるが、表にはその5点の中で最大超音波透過率と最小超音波透過率の比が最も大きかった1点を選んでいる。超音波照射の有効性と安全性という観点からは、この比が大きい場合に注意を払う必要があるからである。また、平均値は最大と最小の平均では無く、表記した測定点のすべての超音波透過率の平均である。比は、表記した最大値と最小値の比である。

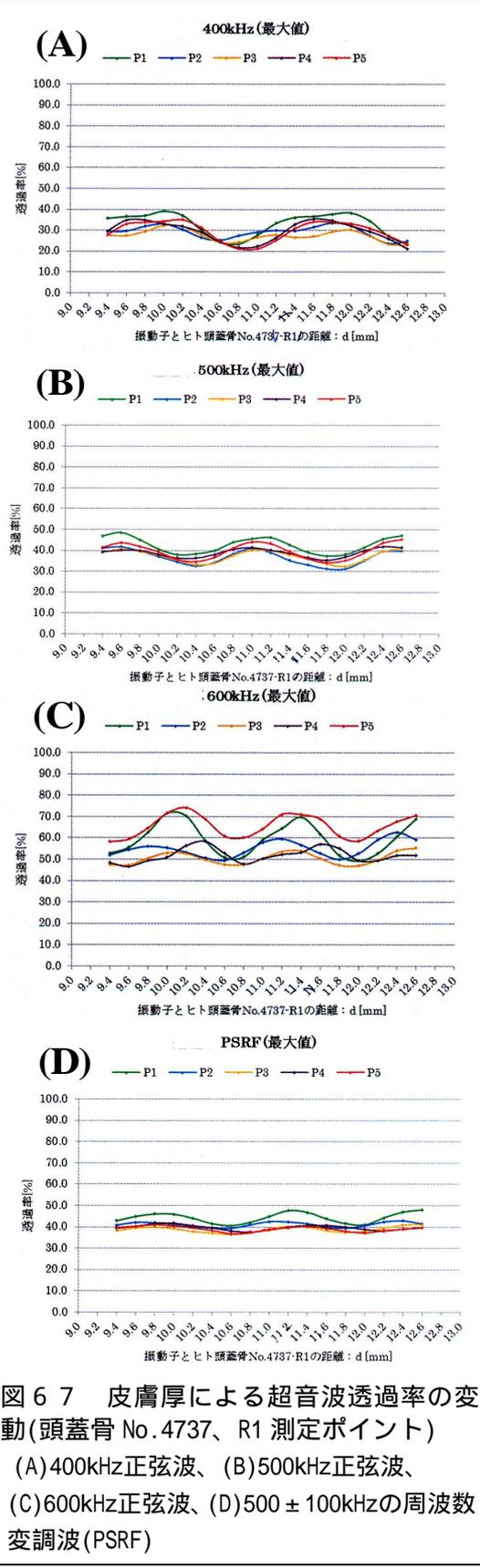


図67 皮膚厚による超音波透過率の変動(頭蓋骨 No.4737、R1 測定ポイント)  
 (A)400kHz正弦波、(B)500kHz正弦波、  
 (C)600kHz正弦波、(D)500 ± 100kHzの周波数変調波(PSRF)

表9 No.13頭蓋骨の超音波透過率変動

頭蓋骨		No. 13				
測定ポイント		R1	R2	R3	L1	L2
400kHz	最大値	96.8%	63.6%	57.0%	90.2%	38.0%
	最小値	22.7%	23.8%	27.8%	21.4%	19.8%
	平均値	44.8%	40.9%	39.4%	40.9%	28.8%
	比	4.26	2.67	2.05	4.21	1.92
500kHz	最大値	84.5%	64.4%	34.8%	61.8%	31.0%
	最小値	23.7%	27.3%	19.6%	24.6%	16.9%
	平均値	42.6%	42.6%	26.6%	38.7%	21.8%
	比	3.57	2.36	1.78	2.51	1.83
600kHz	最大値	54.7%	60.8%	32.9%	67.4%	37.8%
	最小値	22.8%	25.0%	19.0%	37.4%	15.6%
	平均値	36.0%	43.2%	25.9%	52.5%	25.6%
	比	2.40	2.43	1.73	1.80	2.42
PSRF	最大値	51.7%	57.6%	35.9%	51.8%	35.6%
	最小値	33.8%	31.5%	26.1%	34.2%	20.4%
	平均値	41.4%	44.7%	30.9%	41.7%	27.6%
	比	1.53	1.83	1.38	1.51	1.75

注) L3はL2と同一の測定ポイントに収束した。

表10 No.4737とNo.4759頭蓋骨の超音波透過率変動

頭蓋骨		No. 4737			No. 4759			
測定ポイント		R1	R3	L2	R1	R2	R3	L1
400kHz	最大値	39.1%	7.8%	37.8%	33.9%	27.9%	17.4%	62.4%
	最小値	21.2%	2.8%	24.3%	9.5%	17.8%	12.4%	39.6%
	平均値	29.7%	4.7%	31.3%	17.5%	22.4%	15.3%	45.7%
	比	1.84	2.79	1.56	3.57	1.57	1.40	1.58
500kHz	最大値	48.5%	3.0%	50.7%	25.9%	15.4%	19.5%	42.2%
	最小値	31.3%	0.8%	27.2%	5.1%	8.9%	12.7%	27.3%
	平均値	39.0%	1.6%	38.1%	12.0%	12.0%	16.9%	35.3%
	比	1.55	3.75	1.86	5.08	1.73	1.54	1.55
600kHz	最大値	74.1%	2.2%	57.6%	14.1%	10.6%	12.3%	36.4%
	最小値	46.5%	0.6%	33.9%	6.9%	6.1%	7.4%	17.2%
	平均値	56.4%	1.3%	45.8%	10.0%	8.9%	9.7%	24.5%
	比	1.59	3.67	1.70	2.04	1.74	1.66	2.13
PSRF	最大値	48.2%	2.6%	47.3%	19.4%	12.3%	24.4%	51.3%
	最小値	36.4%	0.7%	29.0%	9.4%	9.6%	16.9%	36.6%
	平均値	40.6%	1.6%	37.6%	12.8%	11.2%	19.6%	44.3%
	比	1.32	3.71	1.63	2.06	1.28	1.44	1.40

注) No. 4737のR2はR1と同一の測定ポイントに収束した。No. 4737のL1は切断頭蓋骨の範囲に測定ポイントが得られなかった。No. 4737のL3はL2と同一の測定ポイントに収束した。

No. 4759のL2とL3は未測定。

表9と表10の合計12の測定ポイントの平均値と比の平均と標準偏差をまとめたのが表11である。

表11 頭蓋骨の超音波透過率変動の比較

	透過率	比
400 kHz	35.1 ± 13.8 %	2.45 ± 1.05
500 kHz	31.5 ± 14.9 %	2.43 ± 1.13
600 kHz	38.4 ± 24.6 %	2.11 ± 0.58
PSRF	36.5 ± 18.0 %	1.74 ± 0.66

注) 値は平均 ± 標準偏差で表示

表11では、PSRF変調とすることにより超音波透過率の比(最大値と最小値の比)が正弦波のどの周波数の場合よりも小さくなっていった。500 ± 100 kHzのPSRFの中心周波数である500kHzの正弦波と対応するt-検定で比べるとp<0.05と有意に最大と最小超音波強度比が減少したことがわかる。周波数変調超音波を用いれば、頭蓋骨を透過して脳組織に照射される超音波強度の変動を小さくし、より安全で有効な超音波血栓溶解促進療法の実現に結びつくといえる。次に、超音波透過率と照射部位の骨厚との比較を試みた。骨厚は、狭い部分の厚みを計測できるマイクロメーターを用いたが、首尾良くマイクロメーターを挿入して計測できたのは5点であった。以下のその数値を表12にグラフを図68に示す。

表12 骨厚と超音波透過率の関係

測定ポイント	骨厚(mm)	平均超音波透過率(%) <sup>注1)</sup>
No.13 L1	1.77	34.2
No.13 L2	1.37	20.4
No.4737 R1	1.13	40.6
No.4737 R3	1.94	1.6
No.4737 L2	2.12	37.6

注1) PSRFの平均値

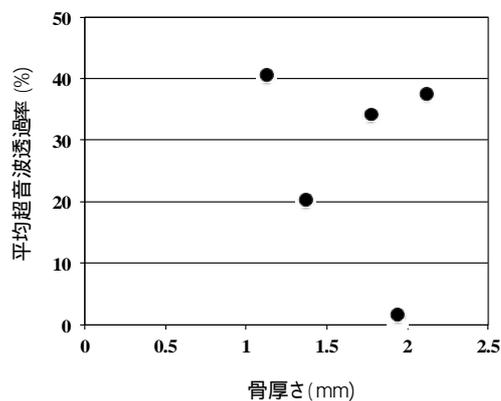


図68 骨厚さと超音波透過率の関係

図68を見るとプロット数は少ないものの、骨の厚さと超音波透過率の相関は無いように見える。尚、平均超音波透過率としてはPSRFの平均値を用いた。表9及び表10から見て取れるようにPSRFの値が各測定ポイントの全般的な超音波透過率の大小を良く表現しているからである。

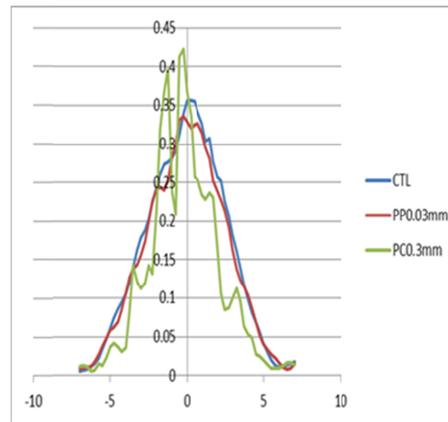
この結果からも従来は「常識」と考えられた「超音波透過率は骨が厚くなるほど小さくなる」ということが正しくなく、周波数や皮膚厚などによって変動する要素の方が支配的であり、安全で有効な超音波照射を実現するためにはより重要な要素であると言える。

(2) in vitro血栓溶解作用の定量法  
血栓セルの音場への影響

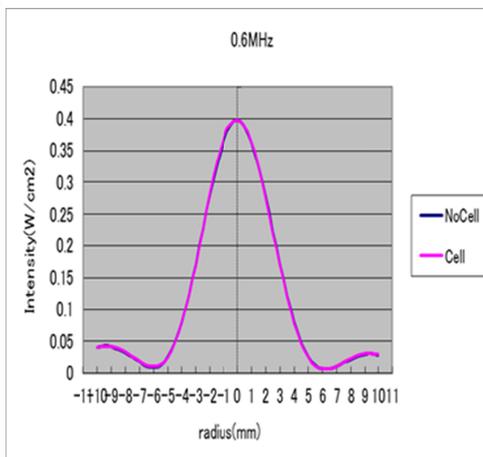
以前に設計した内腔15mm及び26mm四方の血栓セルの場合は、超音波がセルに反射する影響が大きく、セルがある場合には、音場がセルなしの場合(コントロール)に比べて著しい差が観察される。図69(a)に内腔26mm四方のセルの場合を示す。これに対して、今回新規工夫した内腔50mm四方の血栓セル(図69(b))では、反射の影響が無く、セル有りの場合の音場は、コントロールにぴったり重なることがわかった。以上のことから、この新規セルを用いることで、音場と血栓溶解度の関係の精密な解析が可能となる。

牛血漿血栓の吸光度spectrum及び検量線

牛血漿血栓の吸光度スペクトルを図70に示す。288nmに大きな吸収ピーク、412nmに小さな吸収ピークがある。それぞれのピーク波長を選んで検量線を作った。図71(a)に示すように、288nmの検量線は厚さ0.5mm位以上で傾きが減少し、検出能力が落ちる。それと対照的に、図71(b)に示す412nmでは、1.5mmの厚さまでほぼ直線関係が得られた。288nmではセルの底面に使われたPPも吸光度を示すこ



(a) 内腔 26mm 四方のセルの場合



(b) 内腔 50mm 四方のセルの場合

図69 セルの音場への影響

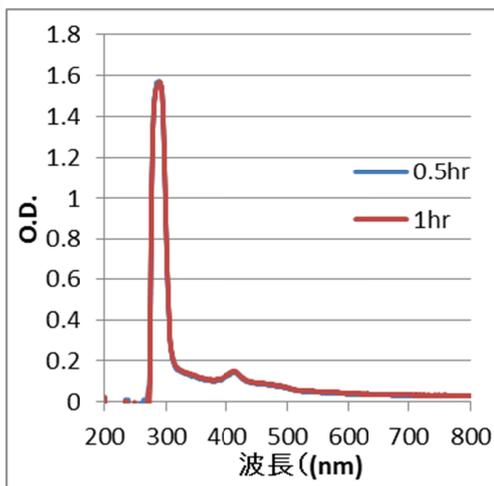
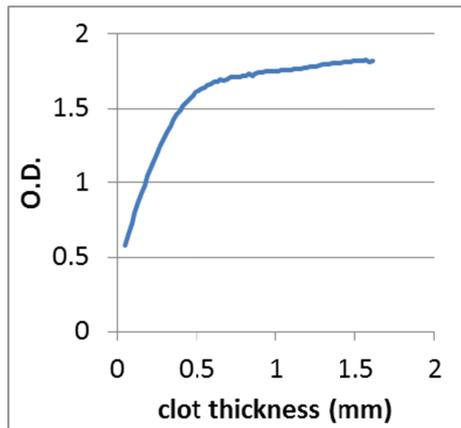


図70 牛血漿血栓の吸光度スペクトル

ともあり、その吸光度が相対的に低いものの、412nmがこの血栓厚さ測定には適している」と判断された。

(a)



(b)

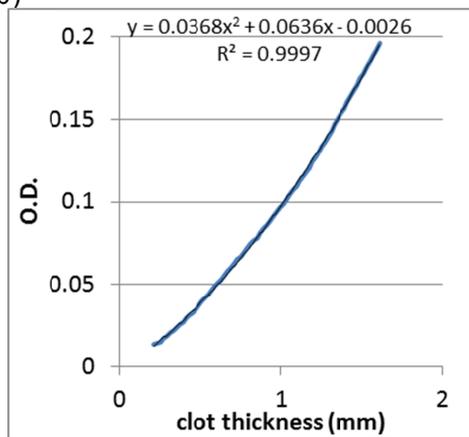


図 7 1 牛血漿血栓の権量線(a) 288nmでの検量線(b)412nmでの検量線

### 牛血漿血栓に対する超音波の血栓溶解促進

前項目で確立した血栓の厚さの新規測定法を用いて、超音波照射によるrt-PA血栓溶解促進作用の測定を行ったところ、超音波強度に対応した溶解促進を観察することができた。その一例を図 7 2 に示す。500kHzの周波数で、中心最大音圧 0.35MPaで30分照射した際の、照射中心からの距離を横軸に、血栓厚さの減少量を縦軸にプロットした。L1~L4は各々の方向の放射状スキャンの結果を示し、その平均を紫色(Av)で示した。

また、グラフ中には超音波の音圧の実測値を黄土色で表示した。この結果から、超音波の強度に従った血栓溶解促進作用が明瞭に観測することが示された。

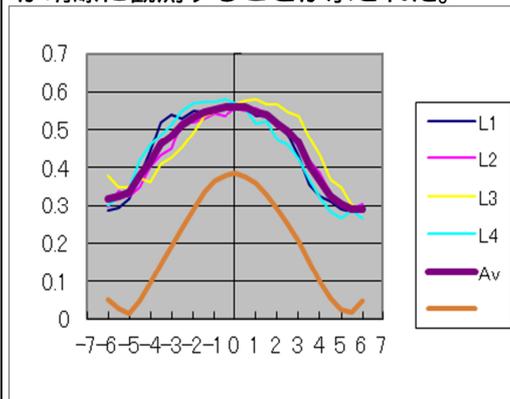


図 7 2 新規開発法による超音波rt-PA血栓溶解作用促進の測定。単位は両軸ともにmm

本方法は血栓溶解作用促進を極めて精度高く測定できるので、超音波プローブの種類・規格、超音波照射諸条件を血栓溶解効果の目的に最適化するためには、大変に適している。

また、この方法は 1 回の実験で得られる結果は溶解作用促進平均値ではなく、照射した超音波強度が明確に測定できる微小領域の溶解作用の値の集合（現時点では 100 点）である。よって、従来法に比べて、照射超音波強度と血栓溶解作用の関係が直接的である。よって、この方法を用いた超音波プローブ及び照射条件の最適化は、従来法による最適化に比べて、信頼性の極めて高いものとなる。

さらに、100点もの測定値の集合が1回の実験で得られるので、これを解析することで超音波強度と血栓溶解作用の定量的関係の解析が可能となる。その500kHzの結果を図 7 3 に示す。上図のように横軸に音圧をプロットすると、血栓厚さ減少量は上に凸の曲線となるが、下図のように横軸を粒子速度に変換すると、きれいな直線となる。つまり、超音波の血栓溶解促進作用は粒子速度という物理量で扱うことが最も

適切であるということが発見された。さらに、この下図のプロットを500kHz以外の周波数の400kHz, 600kHz, 1MHz, 及び2MHzでの測定値は全て、500kHzの直線に重なることが見いだされた。これは、「超音波によるrt-PA血栓溶解作用促進は周波数に無関係で、その粒子速度のみに線形の関係がある」という極めて重要な仮説が導かれる。(実験データがありながら「仮説」としたのは、連続波・間欠波などの超音波条件、rt-PA濃度などの血栓溶解剤の諸条件を変化させた実験を積み重ねた上で、一般的法則となると確信するからである。)この仮説が真であるとすれば、超音波血栓溶解促進療法の開発では大きなメリットがもたらされる。すなわち

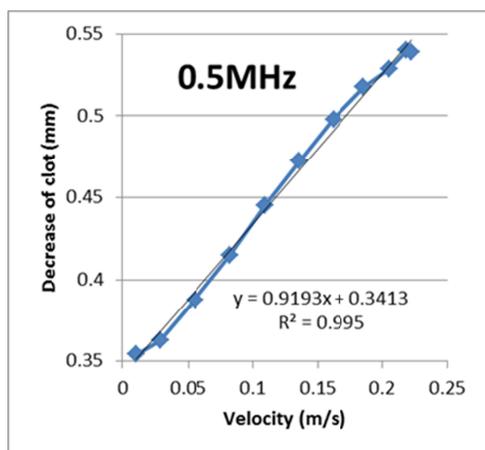
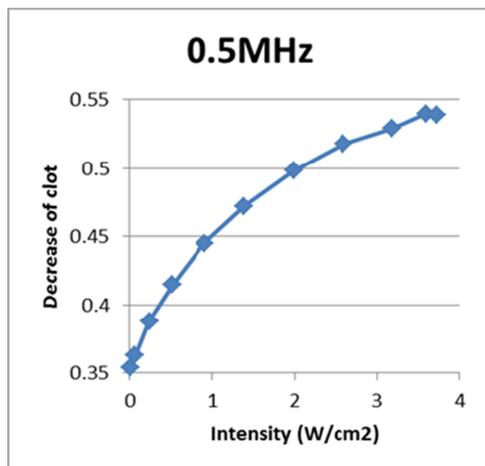


図7-3 超音波血栓溶解促進効果と超音波強度(上図)及び粒子速度(下図)

、この療法開発では、頭蓋骨透過性・定在波発生程度、組織障害性など超音波条件最適化で考慮すべき要素が多い状況の中で、第一に重要な要素である血栓溶解促進作用の最適化のプロセスが大幅に簡略化できることになるからである。

#### ヒト血漿血栓形成の特徴：トロンビンの影響

ウシ血漿と違って、カルシウム添加だけではヒト血漿が凝固しなかった。

ロット (BJ2592)のヒト血漿は  $0.45 \mu\text{m}$  のPESでろ過後、トロンピンを0.2、0.5、1.0NIHU/ml (最終濃度)加えたら、10分~2分ぐらいで人血漿血栓が形成できることを試験管で確認した。

0.2NIHU/ml トロンピンでは図7-4左のように、不均一になったが、図7-4右のように0.5NIHU/ml以上のトロンピン添加ならば、不均一性も少なかった。

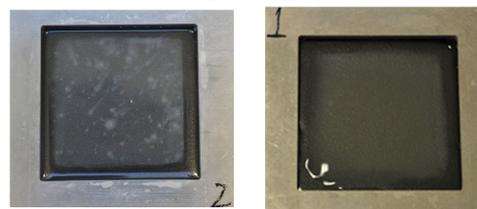


図7-4 トロンビンの影響

左はトロンピン0.2NIHU/ml添加、右は同0.5NIHU/ml添加で作った血栓

ロット が使い切った後に購入したロット (BJ3299)のヒト血漿は $0.45 \mu\text{m}$ のPESでろ過、トロンピンを0.5NIHU/ml (最終濃度)加えた後、血栓が形成できたが、図7-5のような不均一な血栓となった。

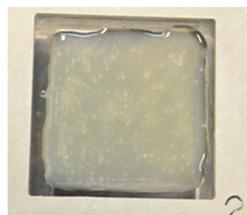


図7-5  $0.45 \mu\text{m}$ PESろ過したヒト血漿(ロット)にトロンピン添加で作った血栓

トロンビンの部分的失活可能性を考慮して、トロンビンを新規作成して、その濃度の血栓への影響を検討した。

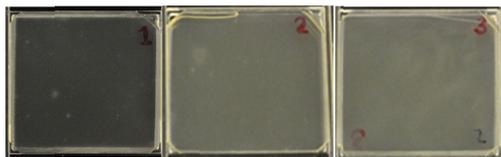


図 7 6 トロンビンの影響

0.45  $\mu\text{m}$ ろ過ヒト血漿(ロット )で作った血栓。左からトロンビン添加濃度は0.5、0.9、1.5NIH U/ml

図 7 6 より、新規調整トロンビンで0.5NIHunit/ml以上添加すれば、不均一性が減少し、1.5NIH U/ml以上はほぼ均一の血栓ができた。血漿のロット毎にトロンビン濃度を調整して、均一な血栓が得られることがわかった。

#### ろ過方法の改良

従来、用いた0.45  $\mu\text{m}$ のPESではフィルターの根詰まりの程度が大きく、ろ過の再現性が不確かであった。そこで、47mmのGF/D濾紙(ポアサイズ2.7  $\mu\text{m}$ )を装着したステリフィル無菌ろ過システム(メルクミリポアXX1104700)を用いて陰圧をかけてヒト血漿をろ過した。スムーズにろ過されて、不溶物を全部除去したことを確認した後、小分けして-30 に凍結保存した。新たな方法でろ過保存した血漿を用いて作った血栓は、トロンビン0.5NIHunit/ml添加によって、皆ほぼ均一にできた。

#### ヒト血漿血栓の吸光spectrum

図 7 7 は検量線セルを用いて、その中間位置、つまり血栓厚さ1.5mmの地点で測ったヒト血栓各時間点の吸光spectrumである。上は全幅図、下は拡大図。赤線はセルの吸光を除いた100分間できた血栓の純吸光spectrumである。300nmの近く(296nm)に最大吸収ピーク、410nmの近くに小さいピークがあった。尚、作製開始から70分以後はspectrum重なっている。

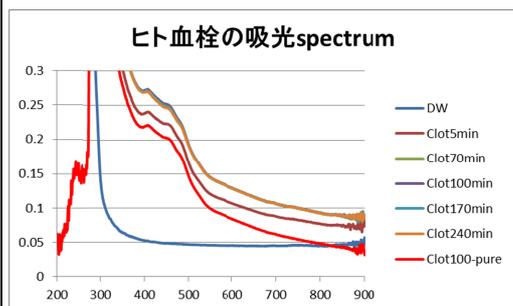
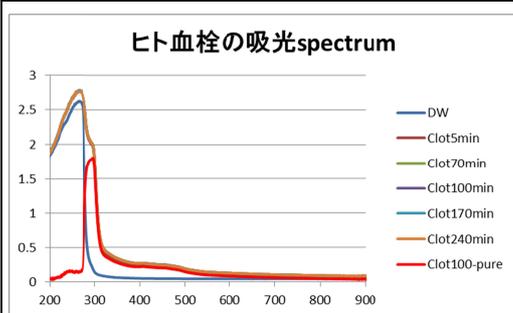


図 7 7 ヒト血栓の吸光spectrum

この結果から、血栓厚さの検出波長は300nm付近、あるいは410nm付近が良さそうだが、実際の血栓セルを用いて、その中に作った血栓を37 TTBS (0.1%TWEEN-20mMTRIS-buffered-saline, PH7.5)に2時間漬けた前後のspectrumの変化量を調べた結果は図 7 8 に示すように、550nm以上は少し増えたが、510nm以下で減少傾向が明確であった。特に300nm付近に顕著な減少が現れた。410nmの近くの減少は300nm程には大きくないが、減少が明確であった。これらの減少は、血栓中のタンパク質が水溶液に溶け出したためと考えられた。また、TTBSを入れずに、37 飽和湿度環境下においた場合(図中では「密閉」と記述)でも、タンパク質変性に基づくと考えられる吸光度の減少があった。

以上より、時間経過による吸光度減少のない560nmを血栓厚さの測定波長に選定した。560nmではタンパク質分子の吸収ではなく、血栓の濁度による測定となる。TTBS溶液中560nm以上での吸光度のわずかの増加の原因はまだ不明だが、TTBS溶液とフィブリンの相互作用によると

推定され、その血栓構造及び血栓溶解特性への影響は今後さらに解明する必要があると考えられる。

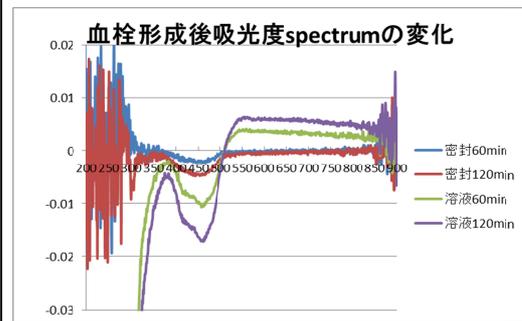
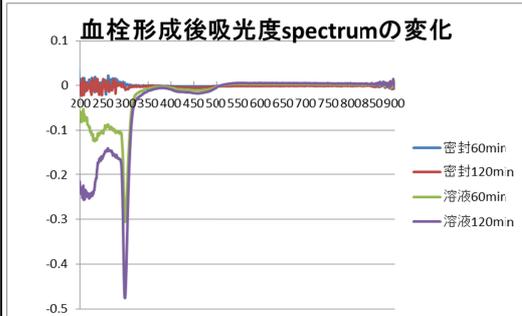


図 7 8 ヒト血栓形成後の吸光spectrum変化 上は全体図、下は拡大図

### ヒト血栓厚さ検量線

図 7 9 は検量線セルに作ったヒト血栓に対して、検出光波長560nm(band width 10nm)に置いて得られた検量線である。わずかに二次的な要素を含んだ線であるが、ほぼ1次線形な検量線であった。この二次的要素の発生原因は以下と推測される：560nmの付近の光強度の減衰はフィブリンの濁度が起因する光散乱が主要原因で、光センサーに到着できる光の量はフィブリンの位置にも関係している。すなわち、同じフィブリンでも、その位置が遠ければ遠いほど、光センサーに入る光量が少なくなることが考えられる。一方、血栓が厚くなるにつれて、フィブリンの平均位置も少しセンサーから遠くなるので、このような二次的項目が発生したと推定した。

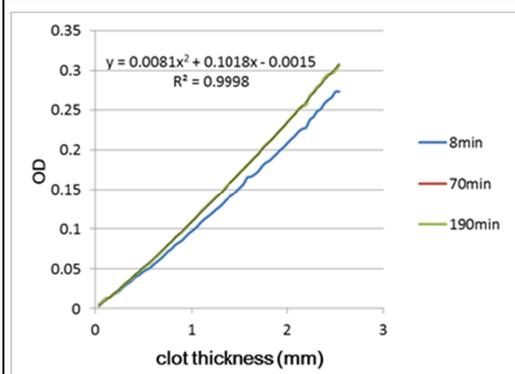


図 7 9 ヒト血漿血栓の560nm検量線

### ヒト血漿血栓に対する超音波の血栓溶解促進作用

前項目で確立したヒト血栓厚さの新規測定法を用いて、開発中の超音波照射によるrt-PA血栓溶解促進作用とそのパラメーターの関係を解析した。図 8 0 は測定結果の一つの典型例である。上はrt-PAだけで、下は超音波照射を併用した（本例は500kHz超音波で、中心最大強度は0.7W/cm<sup>2</sup>であった）。

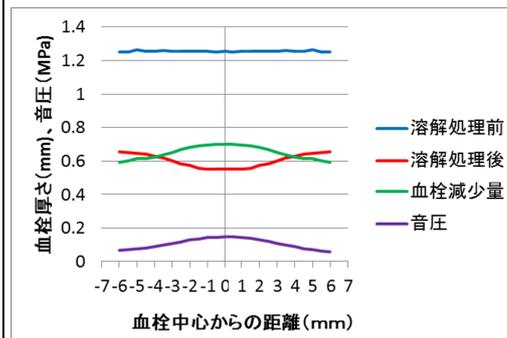
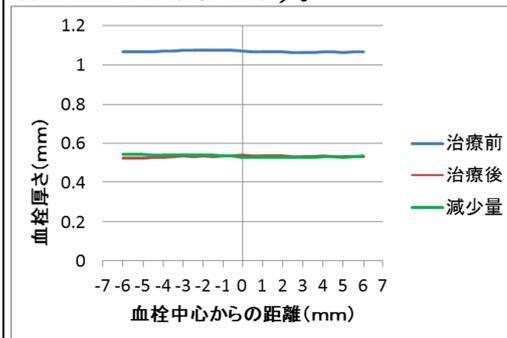


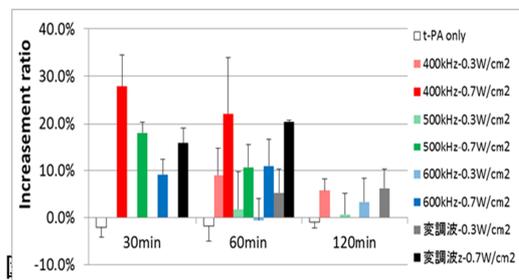
図 8 0 超音波ヒト血栓溶解測定例

ウシ血漿血栓と同様、診断レベルの低い強度の超音波でも、その強度（又は、音圧）に依存して、血栓溶解作用が増強されたことがはっきり示された。

次に 4 種類超音波周波数（400kHz、500kHz、600kHz 及び 500kHz±100kHz 変調波）のそれぞれ 2 種の強度、2 つの照射時間での血栓溶解増強作用を検証した（図 8 1）。rt-PA のみでは、血栓減少量が直径 12mm の検査範囲内にほぼ平らであったので、超音波照射効果の分析は、超音波照射の増強効果は以下の式で求めた

$$\text{増強率} = (D_c - D_b) / D_b \times 100\%$$

ただし、 $D_c$ は血栓の中心部の血栓厚さ減少量、 $D_b$ は検測範囲周辺、つまり中心から 6mm 所の平均血栓減少量である。



血栓溶解増強効果

0.7 W/cm<sup>2</sup>の各種超音波の各時点すべてで統計学有意な血栓溶解増強効果が示した（各群皆 $p < 0.001$ ）。また、0.3 W/cm<sup>2</sup>の場合でも、400kHz超音波と変調波超音波が統計的に有意な（ $p < 0.05$ ）血栓溶解増強効果を示した。

以上のように、ウシ血漿と違って、ヒト血漿血栓を作製する場合は、カルシウム添加のみでは不十分であり、血漿ロット毎に最適化したトロンビンの添加が必要であった。また、ろ過方法にも注意する必要があった。従来常用していた0.45  $\mu\text{m}$ フィルターより2.7  $\mu\text{m}$ のフィルターが血漿の凝固特性への影響が少ないと考えられ、最適濃度のトロンビン添加を実行し、2.7  $\mu\text{m}$

のフィルターを使用すれば、再現性良く均一なヒト血漿血栓を得ることができた。

ヒト血漿血栓の吸収ピークは300nm 周辺及び410nm 周辺にあるが、両者特に前者は、血栓溶解剤のない溶液中にも溶解出したと考えられ、吸光度が顕著に減少した。このように、血栓に含まれるタンパク質の分子吸光を用いれば、高感度を得るのに有利であるが、正確な血栓厚の変化を測定できない。そこで、多少の感度を犠牲にしても、560nmの血栓の濁度に基づく吸光度変化を測定する方法をとった。560nmの吸光度と血栓厚さは、ほぼ1次直線に近い対応関係にあり、再現性良く、ヒト血漿血栓の膜厚を正確に測定することに成功した。

以上の560nm検出光を利用して、開発中の超音波の低い強度（診断レベル）での血栓溶解増強作用を明確に測定することができた。また、超音波血栓溶解促進治療用としてメリットの多い変調波は、構成する代表的な3つの周波数のサイン波の中間程度の血栓溶解促進作用があることが判明した。単一周波数のサイン波超音波において、頭蓋骨及び骨モデルファントムの透過性が、骨厚・皮膚厚・周波数によって大きく変動し、この変動は安全で有効な血栓溶解促進作用にとって好ましくない。これに対し、変調波によってこの変動を顕著に小さくできることがわかっている。よって、今回、変調波にすることによって、血栓溶解促進作用が減ることがないことが判明したことが重要である。

#### ヒト全血血栓のスペクトル測定

保存バッグから保存血液を約40ml培養瓶に出し、その日にすぐ使うものが酸素飽和度が本来の静脈血液と近く、これから作製した血栓をVClotと表記し、翌日以後に使うものは接触により酸素を含有するので

動脈血液と見なし、作った血栓を AClot と表記した。密封性の良いキャリブレーションセルで作った VClot は 760nm 所にピークがあるが、血栓溶解セルの中に作った VClot 及び AClot 各種はこのピークが消えた。血栓を生食で洗った後も、830nm 周辺の変化がほとんどなかった。故に、830nm を測定波長として選んだ。

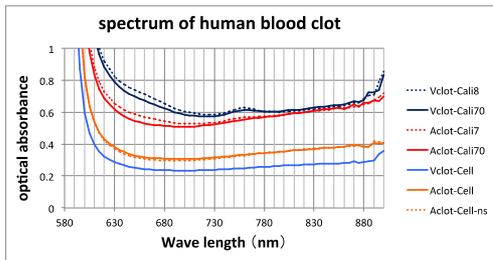


図 8 2 酸素飽和度の全血血栓のスペクトルへの影響

### ヒト血栓厚さ検量線

図 8 3 に示すように、全血血栓の830nmでの吸光度全体としては规律的な単調増加関数であり、その吸光度は0.4まで（赤色で表示）放物線状に上昇し、その後、ほぼ直線的に上昇する特徴がある。

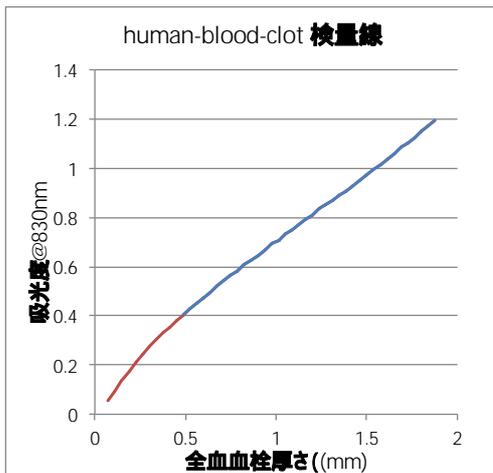


図 8 3 キャリブレーション@830nm

### 超音波強度と全血血栓溶解促進能の関係 (1時間溶解実験)

まず、超音波照射を行わない、rt-PA処理のみのコントロールの結果を図 8 4 A

に示す。図中の赤線は rt-PA 処理前、青線は t-PA 処理後のそれぞれ血栓厚さを示す。実線と点線は、4方向の測定値を示している。緑線は、rt-PA 処理前後の厚さの差、つまり rt-PA 溶解の深度を示す。黒線は溶解深度の平均値である。以下の議論は主に黒線に挙動に注目して行う。

図 8 4 A のコントロールでは、黒線は水平であり、溶解深度がどの測定ポイントにおいても同一であることを確認した。

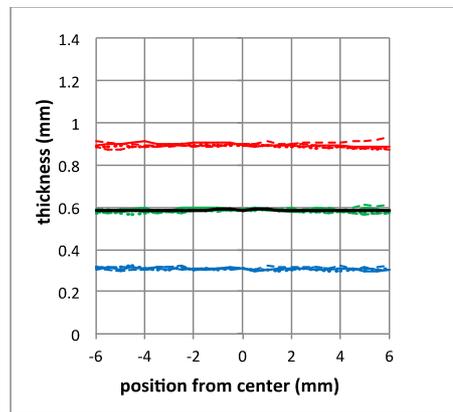


図 7 A 超音波なし

次に中心位置での強度が  $8W/cm^2$  の大変強力な超音波照射を行うと図 8 4 B に示す様に、黒線が凹の形となり、超音波強度が強い箇所で血栓溶解深度が浅いという奇妙な結果となった。

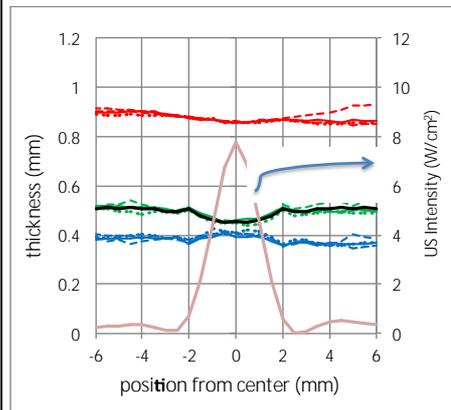


図 8 4 B  $\sim 8W/cm^2$  強い超音波照射の場合

次に、超音波強度を  $5\text{W}/\text{cm}^2$  (図 8 4 C)、 $1.7\text{W}/\text{cm}^2$  (図 8 4 D) と弱くしてゆくと、黒線は凸状になり、超音波照射による血栓溶解促進が観察されるようになった。また、図 7 C では、黒線は全体としては凸状ではあるが、中央部分の超音波強度が強い箇所の黒線は水平であり、図 8 4 D 以下のすべての場合で、照射超音波強度とよく対応した、滑らかな凸型になっていることと対照的である。これらのことから  $3\text{W}/\text{cm}^2$  以上の大変強力な超音波照射領域では、溶解した血栓の再吸着などの副次的な現象が起きていて、本研究での血栓溶解促進作用の測定には適さないことがわかった。なおこのような、強力超音波照射での奇妙な現象は、血漿血栓の倍には起こらずに、 $5\text{W}/\text{cm}^2$  の超音波強度領域まで、「照射超音波強度が大きいほど、血栓溶解促進作用は大きい」挙動が観察された。

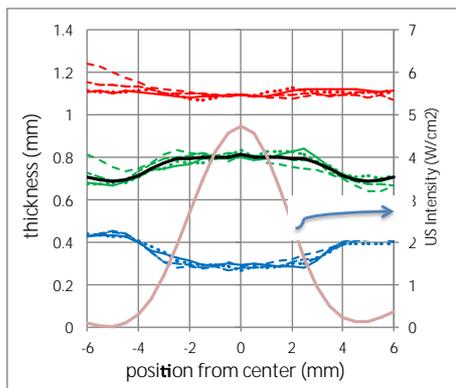


図 8 4 C  $\sim 5\text{W}/\text{cm}^2$  の超音波 (照射中心での増強率 = 18.3%)

図 8 4 D と図 8 4 E にはそれぞれ、中心の照射強度が  $1.7\text{W}/\text{cm}^2$  と  $1.1\text{W}/\text{cm}^2$  で、これらの強度範囲内では血漿と同様に「照射超音波強度が大きいほど、血栓溶解促進作用は大きい」挙動が観察された。

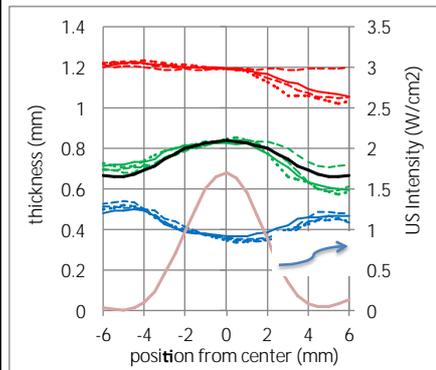


図 8 4 D  $\sim 1.7\text{W}/\text{cm}^2$  の超音波  
増強率  $\sim 26.4\%$ 、 $\sim 5\text{W}/\text{cm}^2$  より高かった

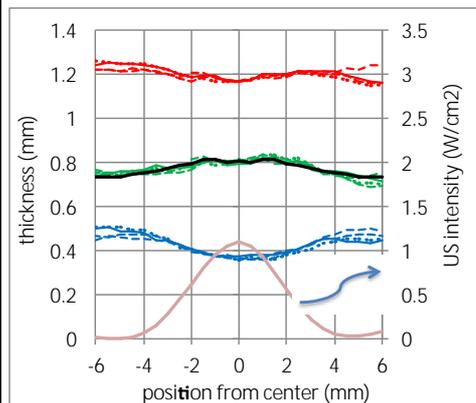


図 8 4 E  $\sim 1.1\text{W}/\text{cm}^2$  の超音波  
増強率  $\sim 9.6\%$ 、かなり落ちた。

#### 超音波 Duty Cycle のヒト全血血栓溶解増強効果への影響

超音波の熱発生副作用を抑えようとして、その Duty Cycle を低くするアプローチがよくなされてきたが、Duty Cycle の超音波血栓溶解促進能への影響は未だ論争中である。本研究は超音波の熱作用を決める要因のその時間平均強度を一定 ( $0.76\text{W}/\text{cm}^2$ ) にして、Duty Cycle の影響を検討した。

図 8 5 A1 は Duty Cycle が 100% の連続波での測定結果であるが、約 37.8% の促進効果が見られた。この結果は図 7 と大分違うが、これは血液ロットの影響と考えられる。図 7 で使った血液のロットは BJ4948 だったが、それは使用期限が切られたので、こ

