

平成23年度課題解決型医療機器の開発・改良に向けた

病院・企業間の連携支援事業

「塞栓症原因となる微小栓子の検出力を向上した

頸部超音波栓子検出装置の開発」

研究成果報告書（要約版）

平成24年 2月

委託者 経済産業省

委託先 橋本電子工業株式会社

（再委託先） 学校法人 慈恵大学（東京慈恵会医科大学）

国立大学法人 新潟大学

財団法人広南会 広南病院

目次

1. 研究開発の概要
 - 1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標
 - 1-2 研究体制
 - 1-3 成果概要

2. 研究開発の成果
 - 2-1 研究開発の成果
 - 2-2 研究開発後の課題及び事業化展開
 - 2-3 薬事申請の計画
 - 2-4 事業化の体制

1. 研究開発の概要

1-1 研究開発の背景と研究目的及び目標

1.1.1 研究開発の背景

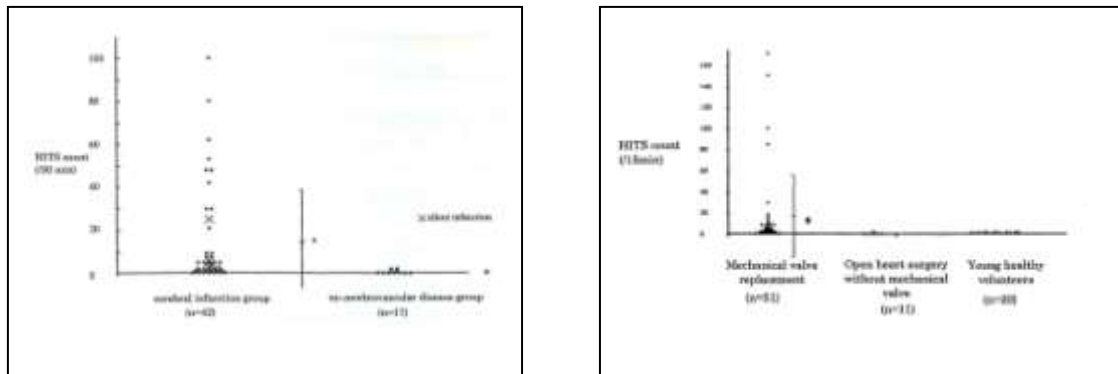
現在、本邦では血管の塞栓症が重大な死因であることがわかっている。死因第2位を占める心臓疾患の約5割は虚血性心疾患であり、本邦第3位を占める脳血管障害の6～7割は脳梗塞である。また、医療術、たとえば血管を拡げる最新のステント留置術においても、再開塞問題が術後の致死率にかかわっている。これら塞栓症に関する塞栓源の探索が極めて重要な医学的課題とされている。

その中でも、今日、塞栓原因の一つとして循環微小栓子 (circulatory micro embolus) が重要であるとの指摘がなされている。これは1982年に開発された無侵襲的なドプラ超音波技術による経頭蓋的中大脳動脈血流検出法 (TCD) によって見出された。(図1参照) 血流測定中のドプラソノグラム内に、異常な高輝度信号が発見され、この信号発見者 M. Spencer は、この信号が心臓手術中に発生したマイクロバブルの他に、微小凝固した栓子であることを示し、この栓子が脳梗塞や偏頭痛などの原因に関与すると指摘した。多くの心臓外科医、血管外科医、神経内科医が、この微小栓子の重要性に気付き、手術中においては TCD による監視が不可欠とし欧米では必須検査になりつつある。(図2参照)

図1 経頭蓋ドプラ装置 (TCD) と栓子信号検出例



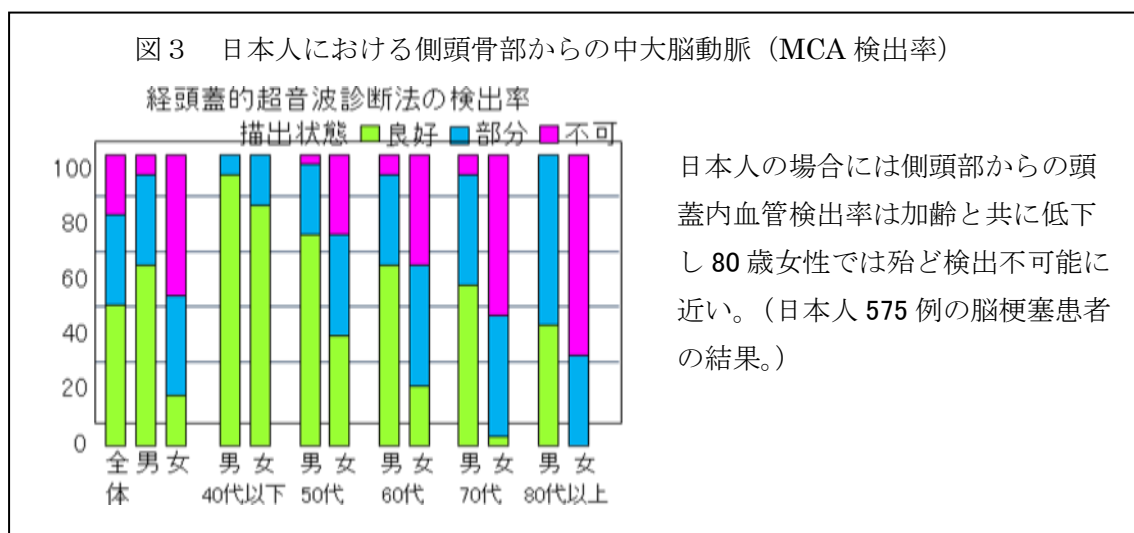
図2 脳梗塞患者及び弁置換患者における HITS 検出 (榛沢和彦)



脳血管障害のない場合に比べ著しく高い

機械弁置換では、HITS の検出率が心臓手術例や正常群に比べ多い

以上の知見から術中だけではなく塞栓症の予防検査として微小栓子の検出が極めて重要であることが認知されているものの、ルーチン検査化が可能な予防用検査装置は存在していなかった。現在、存在する微小栓子検出装置はTCDだけであるが、予防検査用としては検出能力が低く不十分である。その理由は、TCDが超音波ドプラ信号を頭蓋骨側頭部の厚みの薄い部分(エコーウインドウ)を介して計測しており、特に日本人は加齢とともに骨が厚くなるため、頭蓋骨による超音波減衰で信号の検出率が低くなり50%未満となるためである。特に80歳以上の女性においては、その傾向が顕著で検出率が30%以下になる。脳梗塞発症率が高く検査が必要な高齢者に対する検出率が極めて低いという矛盾を抱えている。TCDの測定対象である中大脳動脈血流では、30分間の検査の間も全血液の15%程度しか通過しない。(図3参照) このため心筋梗塞との検出相関が低いことも指摘されている。



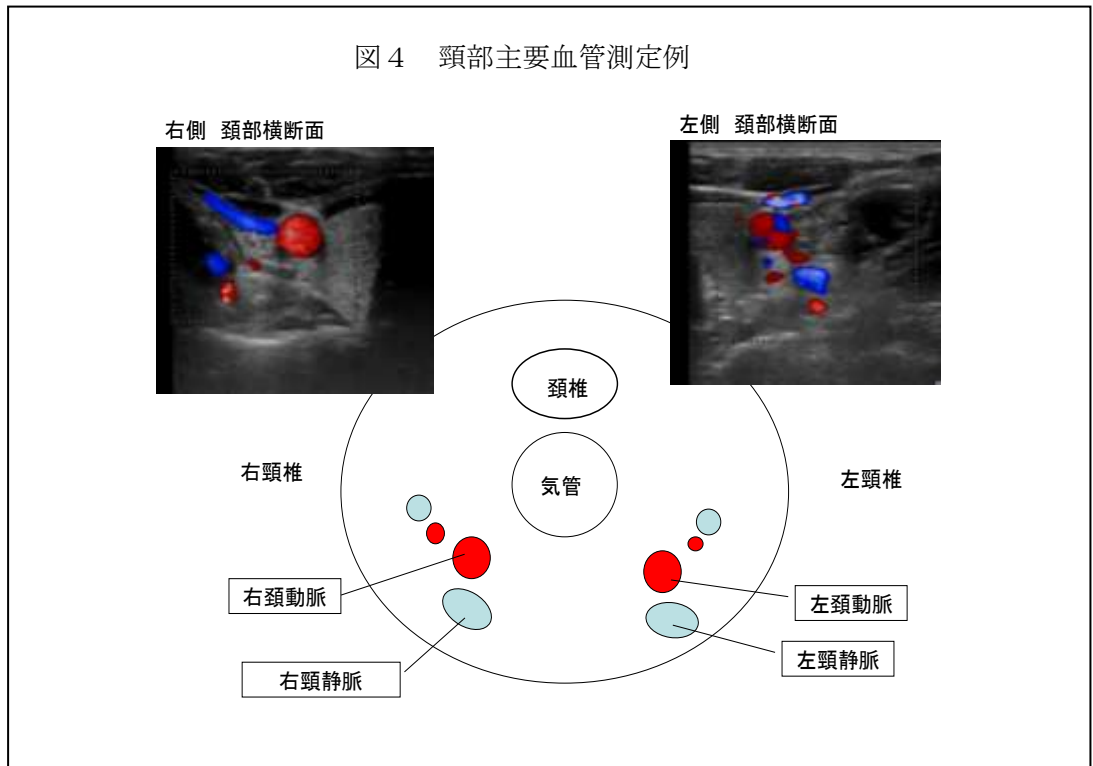
TCDにおいては検査時にプローブの設置位置を探索して固定しなくてはならない。超音波測定技術者が必要で、30分程度の測定中は被測定者の動きも制限され、測定者も付き添うことが必要となる。安価で簡便であるべき予防検査として、操作簡便性の条件を備えていない。これらの問題点から、我が国においては、TCDの改良研究はなされず、TCD装置は20年来輸入品に頼る状況が続いている。高度な信号解析を必要とする栓子検出装置開発がなされていないだけでなく、ましてルーチン検査化を考慮した検査簡便性の考慮もなされてこなかった。

1.1.2 研究開発の目的

本研究においては、TCDの経頭蓋的手法をやめ、頭部循環の入り口となる総頸動脈で微小栓子検出を行うことで頭蓋骨による超音波反射問題が全くなく、通過血液に対しての栓子検出率100%を特長とし、検査装置としての簡便性を備えた装置を開発する。

頸部血管の血流量は中大脳動脈血流に比べて多く、検査時間の30分間で全血液の99.9%以上が通過するので、実効的栓子検出率も99.9%以上が実現できる。(図4参照)

図4 頸部主要血管測定例



1.1.3 研究開発の目標

第一の開発目標は皮膚に貼付可能なソフトプローブの開発である。(図5参照) 検査装置としての操作利便性を著しく向上させるための新技術である。頸動脈に関してはPLである古幡博士は長年定量的血流測定に関与し測定上の問題点を熟知しており経験を元に設計を行う。プローブに使う振動子はPVDF(ポリフッ化ビニリデン)のようなソフト材料を使う。電気音響変換における発熱による皮膚損傷を回避する冷却ジェルをプローブ内に含有させる。したがって30分間の連続使用後は安全のため廃棄する使い捨てタイプとする。

図5 貼付け型薄型振動子の試作例



30×60 PVDF による振動子の例
(厚さ 1mm 以下)



シュリーレン法による音場分布

操作者は測定位置を探索する必要がないため頸部に関する専門的な超音波技能を必要とせず、プローブを固定し続ける負担もない。被験者も少し動く程度はまったく差し支えないベッドサイド測定が可能となる。

第二の開発目標は上記貼付け型ソフトプローブに超音波を送受信し頸動脈血流信号、および栓子信号を検出するハードウェア（装置）の開発である。PVDF タイプのソフトプローブはPZTタイプに比べて電気機械結合常数が小さく、受信信号も小さくなるため低ノイズで高利得のアンプ設計が重点課題である。サイズは持ち運びが便利なノートPC程度の大きさを目標とするが、将来的にはi-Padの大きさとしたい。売価目標としては200万円を目指す。

第三の開発目標は得られた頸動脈血流超音波信号からドプラ信号を抽出し、その中から微小栓子を示す高輝度信号（HITS/MES）を自動検出し、画像表示するソフトウェア開発である。

微小栓子信号の定義は、

- ①30ms以上の時間幅をもつ一過性の高輝度信号であること。
- ②血流信号と同方向に出現すること。
- ③血流速度以内の速度であること。

である。

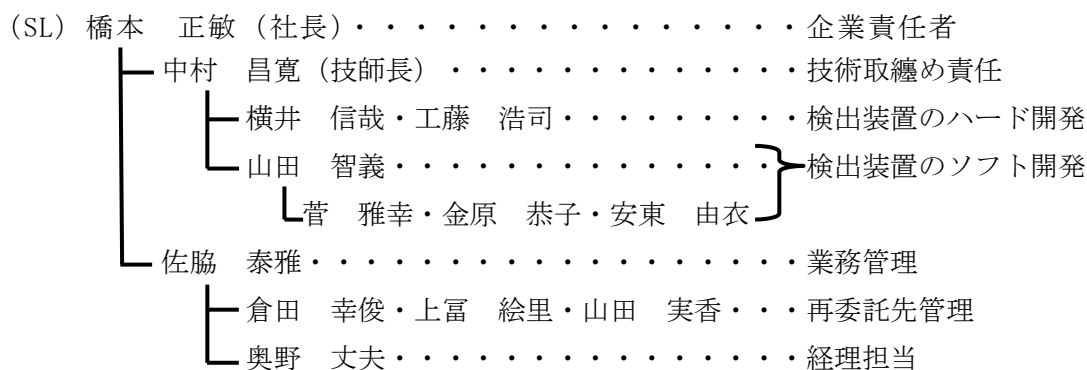
第四の開発目標は標準微小栓子源の開発と栓子検出装置校正用標準栓子装置の開発である。循環栓子としては、血液との音響インピーダンス差が小さいシリコン系化合物などの微粒子を活用し疑似微小栓子源としての安定性・定量性を検証する。これを標準模擬血液とともに流体回路装置として、機器・ソフトウェアの標準評価環境とする。

1-2 研究体制

平成23年度（H23.10.14～H24.2.29）の研究・管理は下記体制で推進した。

事業管理機関&研究機関

・橋本電子工業株式会社（栓子検出装置の開発）



研究機関（再委託先）

- ・東京慈恵会医科大学（貼付け型ソフトプローブ開発・標準栓子源の開発）

(PL) 古畑 博（教授）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ } 研究責任者・業務管理
┌ 王 作軍・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ }
├ 澤口 能一・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ } ソフトプローブの開発
└ 宮入 道雄・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ } 標準栓子源の開発
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 経理担当

- ・大学法人 新潟大学（ソフトプローブの栓子検出感度の研究）

榛沢 和彦（助教）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ } 研究責任者・業務管理
┌ (岡本 竹司)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ }
└ 五十嵐 義和・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ } 栓子検出感度の研究
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 経理担当

- ・財団法人広南会 広南病院（ソフトプローブの貼付固定部位の医学的研究）

古井 英介（部長）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ } 研究責任者・業務管理
┌ 板橋 亮・矢澤 由加子・川田 健太・・・・・・・・・・・・ }
└ 藤原 誠・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ } 貼付固定部位の医学的研究
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 経理担当

1-3 成果概要

本研究では、従来の TCD（経頭蓋超音波ドプラ診断装置）が、日本人の頭蓋に
適応すると検出率が 50%未満と極めて低く、輸入品のため装置価格も高いとい
う問題に対し、頸部の血管監視を実現することで 100%検出率を実現する栓子
検出装置を開発する。また、キーとなる技術として頸部の皮膚に貼付け可能な
ソフトプローブを新規開発する。これにより血管位置探索が不要で、長時間測定
の間、プローブを支持する必要をなくすという、操作簡便性を実現する。これ
で検査者は特殊な超音波検査技能を要せず、被験者が多少動いても影響がないル
ーチン検査を実現するための条件を満たす。価格も栓子検出機能に絞り込むこ
とにより、従来の輸入品に比べて 1/4 を目標とし研究開発を行った。

第一の開発目標である貼付け可能なソフト振動子の開発では、PVDF の材質で短冊状
の振動子を試作し、その音場分布が頸部血管存在領域で概ね均一な強度分布になること
を確認した。また、ドプラ信号を得るに必要な入射角を十分確保しうることを確認し
た。感度は不十分ながら擬似血液によるドプラ信号が検出され得ることを擬似循環モデ
ルで確認した。

第二の開発目標である栓子検出装置ハード開発では、テキサスインスツルメント（TI）
の評価ボードとジャンププローブの探傷機（パルサーレーザー）を使用して栓子検出

に必要な超音波送受信の性能・仕様の基礎研究開発を行った。その結果、上記開発のソフト振動子試作品で栓子を直接観測できるまでは至らなかったが、必要なアンプゲインが約 136 dB であること、パルサーレシーバーの内蔵アンプ（約 51 dB のゲイン）のノイズ特性が悪く、栓子検出用には不向きであることが判明した。パルサーレシーバーの内蔵アンプを経由せず受信信号を直接 TI の評価ボードに入力した場合には、アンプは低ノイズ特性であるが、ゲイン不足（24 dB max）のため栓子観察ができなかった。

第三の開発目標である栓子検出のソフトウェア開発については、TI の DSP を使用することでドプラ信号処理ができ、未使用のコアに FFT 処理を割り当てることができることが判明した。また、栓子判定・表示部と信号処理部間をギガビットイーサネットで接続することで多数の開発ツールを使用できることが判明した。また栓子検出装置の表示に必要な仕様・機能について構想設計を行った。

第四の開発目標である標準栓子シミュレータ開発では、栓子検出の循環回路を作成し、栓子検出装置校正用の擬似血栓の探索を行った。結果、TCD 装置で HITS を検出できたのは、比較的大きな長さ 1.5mm のウシ血漿血栓のみであった。500 μ m のカラスミの魚卵でも観測されたが、チャープ音と呼べるものでなく、アーチフェクト様のシグナルと推測される。

2. 研究開発の成果

2-1 研究開発の成果

ソフトプローブ開発研究では次の成果を得た。

(1) 貼付型ソフト振動子(PSUP)として PVDF による短冊状の振動子(20mm×40mm と 20mm×80mm)を試作し、その音場分布をシュリーレン装置等で測定した結果、その超音波ビームが臨床関心領域(頸部血管の存在する領域)において、概ね均一な強度分布になることを確認した。

(2) ヒトに同 PSUP を貼付する事が可能でまた血流ドプラ信号を得るのに必要な血管への入射角度を十分確保し得る事を確認した。

(3) 疑似循環モデルを用いて、未だ感度は不十分ではあるものの、試作した PSUP で疑似血流によるドプラ信号が検出され得ることを確認した。

栓子検出装置の基本溶出技術の一つである柔らかくてヒトの頸部に貼り付け得る薄型の振動子の製作に成功した。これを基礎に今後はその実用化 PSUP としての性能機能向上のため実用化実験を通して洗練する事が可能となった。

栓子検出装置(ハード)開発において準備した機材では、ゲイン不足とノイズ過多のため AFE5808 の直交検波機能が使えず、FFT 解析できるほどの長時間データを得ることができなかったが、超音波受信回路のゲインとしては約 136 dB 必要であることが分かった。また、ノイズに関しても 20 dB 以上の改善がないと準備した機材では血流ドプラ信

号が得られないことが判明した。この設計に必要な仕様が明確になったため、低ノイズ、高ゲインアンプを採用した栓子検出装置の設計ができた。平成 24 年度には専用回路の試作を実施し、栓子検出性能の確認を行っていく。

栓子検出装置（ソフト）開発では次の成果を得た。

(1) 選定した TI 製の DSP C6472 を使用することで超音波ドプラ信号処理でき、未使用のコアに FFT 処理を割り当てることができることが分かった。

(2) 栓子判定・表示部と信号処理部との接続にギガビットイーサネットを使用することで多数の開発ツールを使用することができることが分かった。

(3) 表示・操作部の必要とされる機能を検討し、表示画面の構想設計を行った。

標準栓子シミュレータ開発では、構築した栓子検出循環回路にて開発装置校正用の擬似血栓の探索を行なった。TCD 装置（PMD100）により HITS を得ることに成功したのは、比較的大きな長さ 1.5 mm のウシ血漿血栓のみであった。

魚卵によるサイズ別栓子の検討では、サイズの違いおよびホルマリン固定による硬化（インピーダンスの増高）の差異があったにもかかわらず、一様の栓子シグナルおよび検出音が検出された。原因については魚卵の膜の硬化や魚卵内部がタンパク変性したことによるものではないかと考えられる

2-2 研究開発後の課題及び事業化展開

2.2.1 研究開発後の課題

研究開発後の課題としては、①ディスプレイのソフトプロブが多くの需要が期待できる健診に採用されるかが大きな課題である。そのため設計段階から作り易い製造工程を考慮した設計、材料調達法などを振動子供給メーカーと共同で研究していく必要がある。コスト面でディスプレイが難しい場合には、振動子はリユースとし、皮膚装着の音響レンズ+接着材を交換する方法も考慮しておく必要がある。

また、②栓子検出装置の大きさは PC 程度を予定しているが、栓子計測時間 30 分間じっとしているのが大変なので手のひらサイズ、携帯電話サイズのものが要求されてくるものと考えられる。そのための IC 集積化対応なども必要になってくると思われる。

更に、③栓子検出校正用標準栓子装置には疑似血液、疑似血栓等が使用されるが、長期保存が困難と推測されるので、そのメンテナンスをどうするかも考慮しておく必要がある。

2.2.2 事業化展開

(1) 上市までのスケジュール

栓子検出装置は平成 24 年度末には経頭蓋超音波ドプラ装置（TCD）を用いた場合の栓子検出能力に関する比較データを取ることを狙いとし、適切な TCD を有する医療機関（東京慈恵会医科大学、国立法人新潟大学、財団法人広南会広南病院）での連携を元に臨床研究を行ない栓子の栓出力の精度向上を行う。

平成 25 年度は、商品レベルの改良を行うと共に、塞栓症患者等の臨床検証、健診センターでの予防効果確認等臨床研究を並行して実施し、年度終了時には申請装置として完成させ、薬事申請を行うまでを計画している。

平成 26 年度は薬事承認（認定）を得て年度末には生産を開始する。

(2) 販売計画

今回研究開発中の頸部超音波検出装置にあつては従来の TCD に比べ、検出部の構造が大幅に異なるためその計測精度は格段に改善されるばかりでなく、計測者（検査者）の特別な訓練、高い測定知識、習熟度等は必要とならないため、一般的な検診、術中のモニタリング等での検査の操作性は極めて向上するものと推察できる。したがって正確に計測できることによって症状に応じた投薬を行うことができる。

栓子検出装置が高齢者と希望者に定期健診の対象とされた場合、定期健診が必要な高齢者を 1000 万人とし、年間 1 回は検診を受けると仮定すると、1 台の装置で 1 日 5 名を検査できるとして年 250 日ならば 8000 台必要となる。

$1000 \text{ 万人} \times 1 \text{ 回} / (5 \text{ 人/台} \times 250 \text{ 日}) = 8000 \text{ 台}$

毎年、徐々に検査装置が配備されるものとして年間 1000 台の販売を見込む。

人間ドックでしかも選ばれたところは、二日ドック指定施設数 424 病院、一日ドック指定施設数 97 施設、一般診療所 99686（平成 22 年 5 月末）であり、装置販売は、これらの施設数にも依存すると考えている。

装置単価を（既存製品の 1/4 の）200 万円とすると約 20 億円/年。消耗品（ディスプレイ）としてのプローブは、単価 2 万円とすると約 2000 億円/年の売上が見込める。

またプローブ単価は今後も検討を続け、使用 Jewel、繰り返し再使用部品の構造的な研究を進め更なるコストダウンを検討する。

2-3 薬事申請の計画

薬事戦略相談説明会出席者による勉強会を実施。医療機器としての完成度を早く高めるべく申請担当者をヘッドとする社内体制を構築。また新技術のため PMDA に薬事事前相談を実施済み。

(1) 平成 24 年度実施予定

試作品をもって PMDA または第三者認証機関に相談し完成度を向上。

(2) 平成 25 年度実施事項

電气的安全試験を経て、臨床試験を実施する。年度末に薬事申請を実施。

(3) 平成 26 年度実施予定

薬事認証、承認を取得。

2-4 特許取得の計画

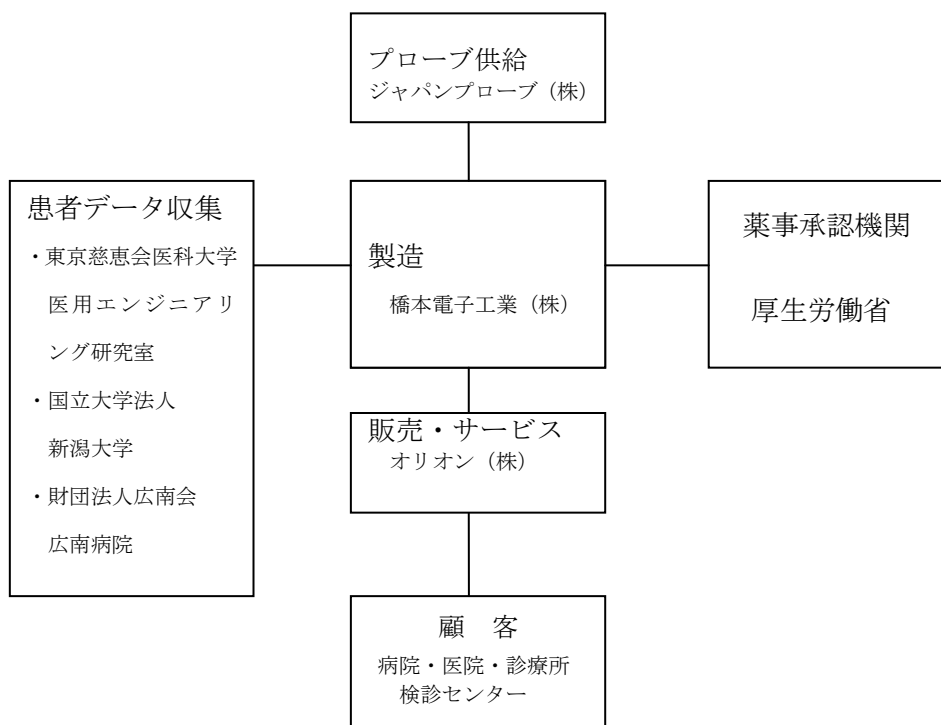
平成 24 年度に以下 3 件の特許取得を予定する。

① 貼付型超音波プローブの操作性向上。

② 栓子検出校正装置。（検出能力を調整するときの基準作成）

③ 多数血管からの栓子検出アルゴリズム。

2-5 事業化の体制



2-6 今後の研究計画の概要

平成24年度は以下の項目を計画する。

- (1) 貼付型プローブの開発 (東京慈恵会医科大学、橋本電子工業)
 - ・角度を付け安定に貼付けられる構造で感度UPを図る。
- (2) 栓子検出装置の試作 (橋本電子工業)
 - ・高感度アンプ内蔵で臨床試験に対応可能な試作品を作成。
- (3) 栓子検出表示ソフトウェア開発 (橋本電子工業)
 - ・栓子検出アルゴリズムの開発
- (4) 標準疑似血管環境の試作 (東京慈恵会医科大学)
 - ・脈動型で頸動脈・静脈模擬のファントム試作
 - ・検出校正用標準栓子装置の開発

平成25年度に製作した試作機で臨床試験を行いその結果に応じて製品を改良する。最終年度に薬事申請を行い商品化を目指す。