

平成24年度課題解決型医療機器等開発事業

「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25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

オリオン株式会社

## 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
    - 1.1.1 研究開発の背景
    - 1.1.2 研究開発の目的
    - 1.1.3 研究開発の目標
  - 1-2 研究体制
  - 1-3 成果概要
- 2 研究開発の成果と今後の課題
  - 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
    - 2.2.1 研究開発後の課題
    - 2.2.2 事業化展開
  - 2-3 薬事申請の状況と計画
  - 2-4 知財取得の状況と計画
  - 2-5 事業化の体制
  - 2-6 今後の研究計画の概要

## 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り、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、再閉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) が重要であることが、経頭蓋的超音波ドプラ式中大脳動脈血流検出法(TCD)から解っている。血流測定中のドプラソノグラム内に、異常な高輝度信号(HITS: High Intensity Transient Signals)が M. Spencer により発見された。彼はこの信号の中に、微小凝固した栓子による信号が含まれ、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。

以上の知見から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。現存する微小栓子検出装置は TCD のみであるが、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るからである。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不十分という矛盾である。TCD 装置は頸部動脈でのモニタ機能をも持つが、ノイズによるフォールスポジティブ信号が多くなり、欧米でも頸部の臨床データの蓄積がない。次に、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。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。更に 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、測定者も付き添う必要がある。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、臨床においても研究の域に留まり、診療プロセスとして確立されていない。

#### 1.1.2 研究開発の目的

従来、塞栓症の予防検査としての微小栓子の検出は、経頭蓋超音波ドプラ装置(TCD)により行われていたが、頭蓋骨の厚い日本人に対しては診断結果が不正確であり、測定操作も難しいものであった。本研究は頸部血流を計測対象として、超音波ドプラ信号を利用し微小栓子の 100%検出率を目標とし、操作が容易で特殊技能を必要としない検出装置を開発するものである。

本研究においては、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、TCD の経頭蓋的手法における頭蓋骨による超音波反射・透過不足問題が全くなく、通過血流に

対しての栓子検出の適応率 100%を特長とし、簡便性を備えた検査・モニタ装置を開発する。

頸部血管の血流量は中大脳動脈血管に比べて多く、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%以上の実現可能性がある。

微小栓子を頸部血管において計測することにより、100%の被験者に適応する超音波ドプラ装置の開発であり、頸部に貼付可能な振動子を使って計測の操作を容易なものとするにより広範な診断機器として利用される可能性がある。

塞栓症原因となる微小栓子を安価に手軽に確実に検出する装置をつくり、微小栓子検査を普及させ、予防医療の充実に貢献することを目的とする。

### 1.1.3 研究開発の目標

第一の開発目標は、操作利便性を著しく向上させるための新技術としての、皮膚に貼付可能なソフトプローブの開発である。今年度当初 PL であった故古幡博士が、長年定量的血流測定に関与し測定上の問題点を熟知し得られた経験を元に設計を行った。最初にプローブの振動子に用いた材料は、PVDF (ポリフッ化ビニリデン) 類であった。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ゼリーをプローブ内に含有させ、30 分間の連続使用後に、安全のため廃棄する使い捨てタイプとしたが、この変換素子材料の低効率による低感度は、発熱以外にも、駆動のために 100V オーダーの高い送波電圧を必要とし、課題が残った。そこで今年度は、プローブの高効率化改良を目標に加えた。

ビーム形状は前年度同様、複数の頸部血管を同時にカバーする広いビームとし、操作者の測定位置探索を容易にし、プローブを固定し続ける負担もない点が期待される。

第二の開発目標は、上記貼付型ソフトプローブで超音波を送受信し、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。受信信号が小さい PVDF タイプのソフトプローブ使用の可能性を残すため、低ノイズで高利得のアンプ設計を重点課題とし、サイズは将来の Tablet 化を念頭に、当面持ち運び可能なノート PC 程度を目標とした。売価は 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、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次の 3 つである。

- ① 30ms 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。

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、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等の微粒子を、疑似微小栓子源としての安定性・定量性から選定し、標準模擬血液と共に流体回路として、機器・ソフトウェアの出荷前或いは年単位の定期校正の標準評価環境とする。

以上の開発目標に対し、以上の結果のとして性能確認の他、本プロジェクトでは、臨床適応性評価、臨床研究を予定しているが、本年はそのための準備を実施することとした。

## 1-2 研究体制

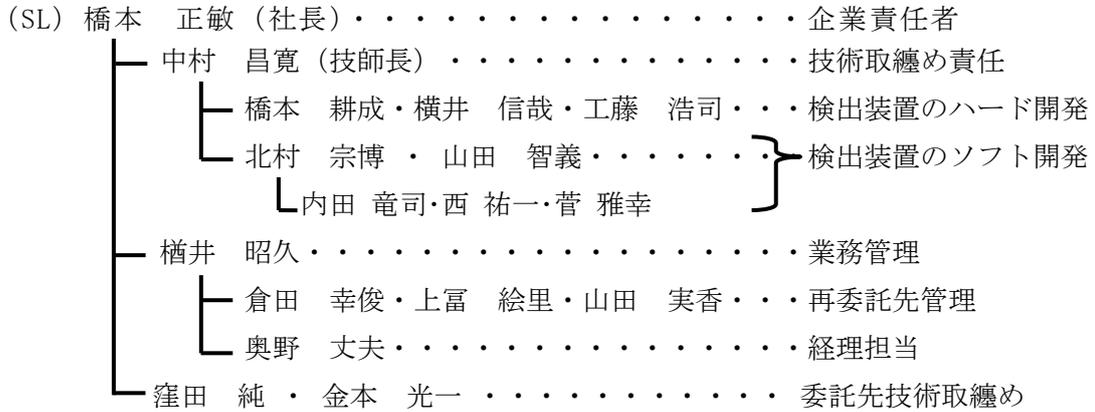
平成 24 年度 (H24. 4. 9~H25. 2. 28) の研究・管理は、8 月の古幡教授逝去に伴い、前半

は下記(当初)の体制で、また9月以降の後半は下記(変更後)の体制で夫々推進した。

[ I ] 研究体制(当初~H24.10.9)

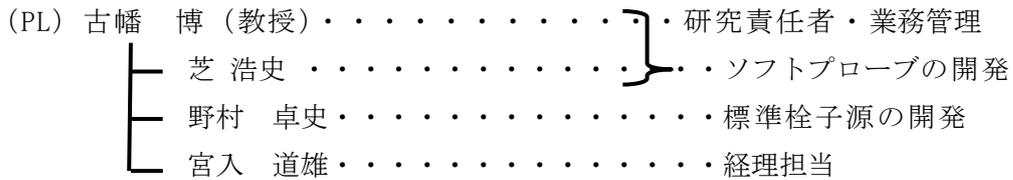
事業管理機関&研究機関

・橋本電子工業株式会社(栓子検出装置の開発)

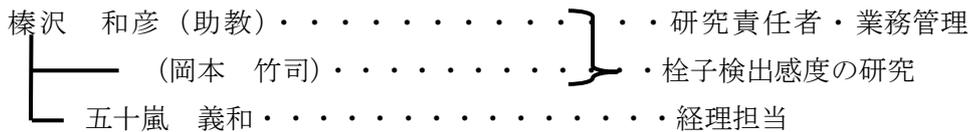


研究機関(再委託先)

・東京慈恵会医科大学(貼付型ソフトプローブ開発・標準栓子源の開発)



・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)



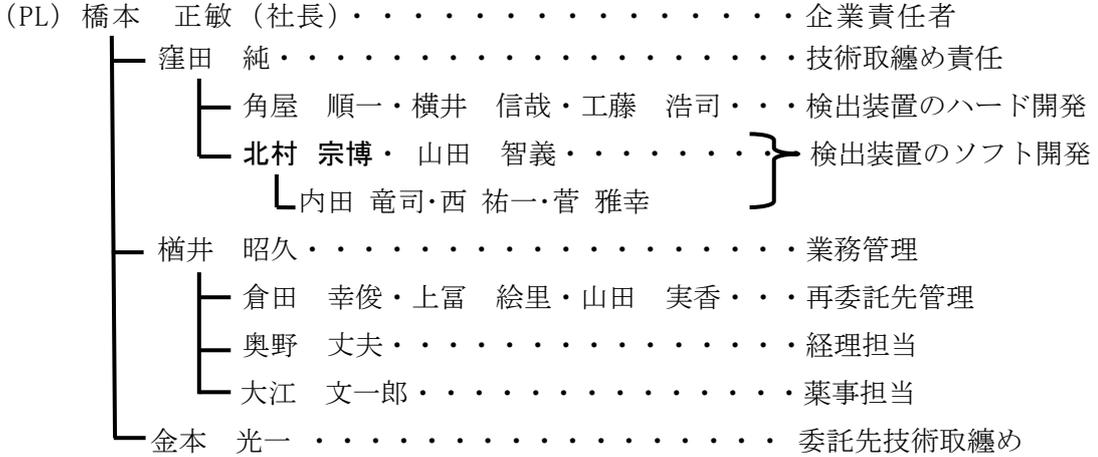
・財団法人広南会 広南病院(ソフトプローブの貼付固定部位の医学的研究)



[II] 研究体制(H24.10.9 変更後)

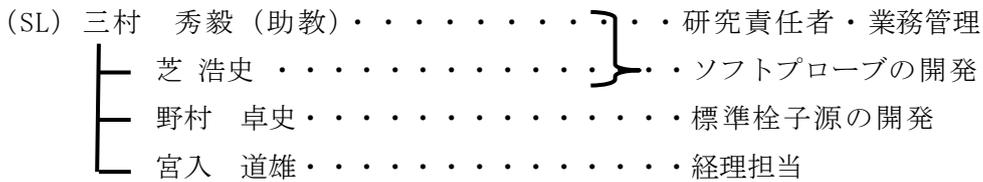
事業管理機関&研究機関

- ・橋本電子工業株式会社（栓子検出装置の開発）

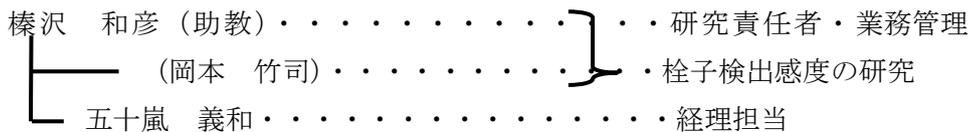


研究機関（再委託先）

- ・東京慈恵会医科大学（貼付型ソフトプローブ開発・標準栓子源の開発）



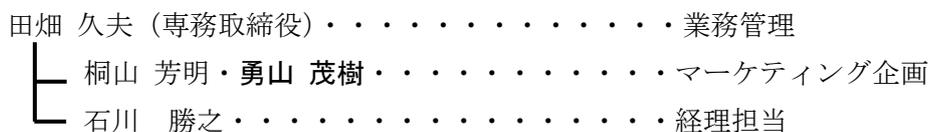
- ・大学法人 新潟大学（ソフトプローブの栓子検出感度の研究）



- ・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）



- ・オリオン株式会社（マーケティング, 販売企画）



1-3 成果概要

本研究の開発要素は大きく三つである。

① 皮膚貼付け型のソフトプローブ

開発するプローブは、取扱いが簡便な皮膚貼付け型であり、栓子信号の探索技術が必要としない形状である。

23年度は、プローブの機能試作品を製作し、それを用いて音場、指向性の確認および超音波入射角を確認したが、24年度は、最適なプローブ形状の設計、皮膚との接着用冷却材の選定を行い、臨床研究に使用可能な試作品を製作した。

② 超音波ドプラ信号検出装置(ハードウェア)、栓子検出アルゴリズム(ソフトウェア)

プローブから得られる頸部血流超音波信号から微小栓子信号を抽出し、計測する装置を開発した。23年度は、既存の経頭蓋超音波ドプラ装置(TCD)を用いてソフトウェアおよびハードウェアの概略仕様であったが、24年度は、更に詳細な仕様を設計し、臨床研究に使用可能な装置の試作を行った。

④ 標準栓子シミュレータ

栓子検出装置の評価と校正のための、安定性と定量性のある擬似微小栓子源と疑似血管血流モデルを開発した。

23年度は、拍動型の血流模擬装置を試作し既存の経頭蓋超音波ドプラ装置(TCD)を用いて確認したが、24年度は、標準微小栓子源の素材選定、及び定常流型血流模擬装置を試作し併せて栓子シミュレータを試作した。

第一の開発目標である貼付け可能なソフト振動子は、複合材料タイプで体表に対する入射角 15 度のウェッジを装着し、頸程度の曲率に追従する柔軟性を持つ振動子の試作に成功し、変換効率の低い PVDF の課題をクリアできることを確認した。感度も十分に、疑似血液によるドプラ信号が検出され得ることを疑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、回路を大掛かりにする DSP に替えてアナログデバイス社の超音波信号直交検波等デバイス群を組み合わせ、高感度アンプ内蔵で独自の送受信検波回路と PC インターフェイスによる構成とし、15 インチノート PC と重ねて使用できる形態とした。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ことを確認した。

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、Windows-PC に搭載するプログラムを開発し、拍動内瞬時毎の血流スペクトル、ROI 深度の瞬時血流速度、及び特徴信号取得(イベント)時のエコーの直交検波信号波形、及びイベント指示リストを夫々独立ペインに表示できる形式とした。上記のハードウェアと組み合わせ、血流拍動及び、それに乗って流れる栓子状の信号が表示されることを確認した。

第四の開発目標である標準栓子シミュレータ開発では、23 年度開発の拍動型循環回路と在来の TCD 血流測定装置とを用い、栓子検出装置校正用の疑似血栓の探索・評価を行い、数時間安定性を含め確実に検出できる栓子材料を選定した。また、模擬栓子検出の定常流循環回路を試作し、主要な疑似栓子材料がほとんど減少せず数時間循環可能なことを確認した。

更に、臨床研究施設の受入れ状況を調査・検討の上、次年度計画に反映させた。

## 2 研究開発の成果と今後の課題

### 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。

貼付け可能なソフト振動子は、複合材料タイプで体表に対する入射角 15 度のウェッジを装着し、頸程度の曲率に追従する柔軟性を持つ振動子の試作に成功し、変換効率の低い PVDF の課題をクリアできることを確認した。感度も十分に、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。

栓子検出装置ハード開発では、回路を大掛かりにする DSP に替えてアナログデバイス社の超音波信号直交検波等デバイス群を組み合わせ、高感度アンプ内蔵で独自の送受信検波回路と PC インターフェイスによる構成とし、15 インチノート PC と重ねて使用できる形態とした。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ことを確認した。

栓子検出のソフトウェア開発については、Windows-PC に搭載するプログラムを開発し、拍動内瞬時毎の血流スペクトル、ROI 深度の瞬時血流速度、及び特徴信号取得(イベント)時のエコーの直交検波信号波形、及びイベント指示リストを夫々独立ペインに表示できる形式とした。上記のハードウェアと組み合わせ、血流拍動及び、それに乗って流れる栓子状の信号が表示されることを確認した。

標準栓子シミュレータ開発では、23 年度開発の拍動型循環回路と在来の TCD 血流測定装置とを用い、栓子検出装置校正用の擬似血栓の探索・評価を行い、数時間安定性を含め確実に検出できる栓子材料を選定した。また、模擬栓子検出の定常流循環回路を試作し、主要な疑似栓子材料がほとんど減少せず数時間循環可能なことを確認した。

前述のハード(5章)・ソフト(6章)を組み合わせ、慈恵医大の栓子循環回路(7章)を利用して、栓子検出動作の試験を実施した。(図 8-1)



図 8-1 組み合わせ試験の状況

動作中の回路と表示波形を図 8-2 に示す。血流波形の中に栓子・気泡シグナルと考えられる信号表示が確認された。

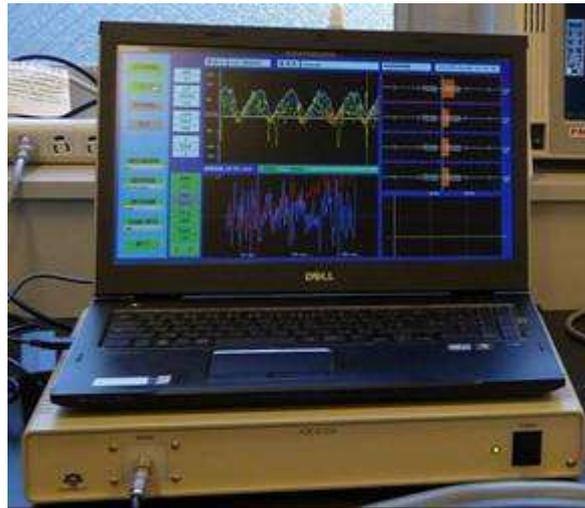


図 8-2 組み合わせ試験血流・栓子検出波形

更に、臨床研究施設の受入れ状況を調査し、次年度計画に反映させた。

## 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

現在、TCD 装置は血栓溶解治療や血管内治療中のイベントモニター等、モニタリングに使用されているが、日本においては、以下の課題がある。

①日本人は頭蓋骨が厚いため、血流をうまく測定できないことが多い。

(高齢女性では 2 割程度しか測定できない)

②装置の操作に熟練と時間を要す。

③海外製に独占されており高価である。

そのため、本プロジェクトでは、①②③の課題を解決する頸部での血流測定が可能な貼付型プローブを用いた血流測定装置を開発し、TCD 装置の代替製品として、国内販売へとつなげる。更に、TCD 装置は、血栓溶解治療後の効果確認にも使用されている（栓子検出の数が治療前後で減少するかどうか）。対象顧客としては、心臓血管外科及び脳神経外科の病院・診療所となる。栓子検出による予防診断効果が証明され、医療プロセスとして確立されれば、市場は更に拡大し、神経内科や循環器内科も対象となると考えられる。

### 2.2.2 事業化展開

#### (1) 上市までのスケジュール

H24 年度に終了した装置設計・試作・評価を受けて、次年度以降、その上市に至るスケジュールを次のように計画している。

H25 年度：臨床環境でのデータ収集、装置・プローブの再試作、薬事認証に向けた装置評価・改良等

H26 年度：商品化設計、量産準備、臨床データ収集

H26 年度以降については、従来 TCD 装置に代わる低価格な国産検査装置として

販売しつつ、引き続き臨床研究機関において、栓子検出の医学的効果を実証し、更なる市場拡大を図る。

## (2) 販売計画

経頭蓋超音波機能を持つ血流計(TCD 装置)として販売する。TCD 装置の国内市場は現在、年間約 50 台。市場価格 400 万円での試算では、29 台の販売で回収できる見込みである。当初 2 年間を目標に、安価で高レベルなサービスを売りに早期回収を図る。また、臨床研究機関において、頸部による栓子検出の医学的効果の検証を行い、市場の拡大を図るとともに、成果を Embolus 学会にて発表し、本装置の有効性を普及させる。

### 2-3 薬事申請の状況と計画

今年度は、試作品をもって PMDA 及び第三者認証機関、コスモスコーポレーションに相談し薬事申請のスケジュールを検討した。次年度 H25 年度以降に次の各項を予定している。

#### 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。また早々に、安全性・EMC の評価を行い、H25 年度中の薬事認証申請に備える。

#### 平成 26 年度実施予定

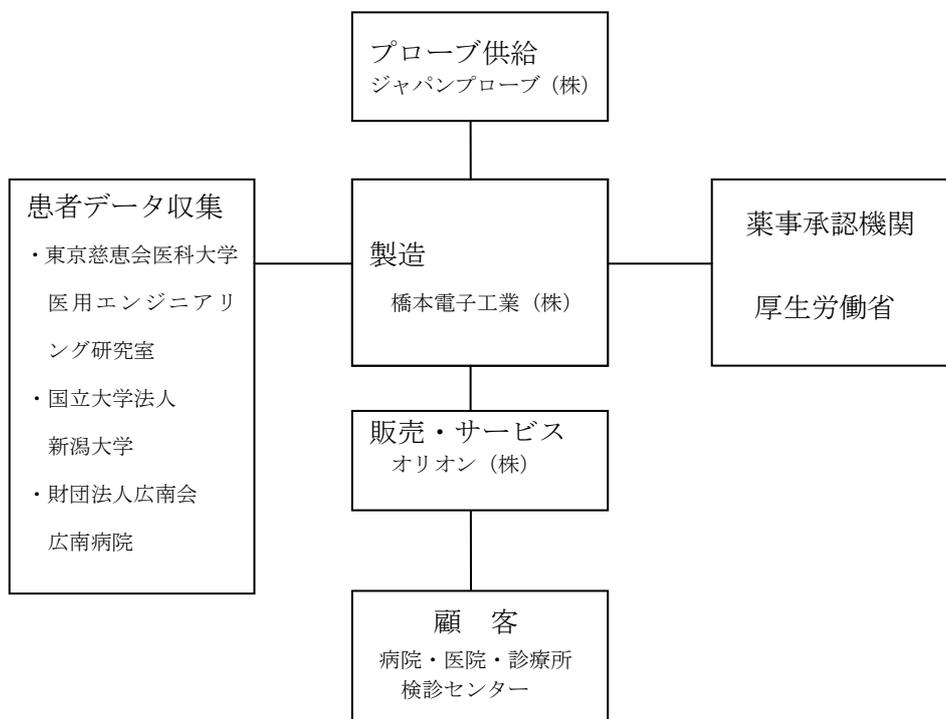
薬事認証を取得し、経頭蓋超音波機能を持つ血流計として販売する。

### 2-4 知財取得の実績と計画

平成 24 年度迄に以下 3 件の特許を出願または出願依頼（学内申請済）した。

- ① 特願 2011-243632 「超音波振動子駆動方法および超音波照射装置」
- ② 特願 2013-000884 「超音波治療診断装置」
- ③ 出願依頼中「栓子検出装置」（2 月末出願予定）
- ④ ノイズ除去について、次年度に出願またはノウハウ化を予定

## 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。平成 25 年度には薬事(認証)申請を行い、商品化を目指す。

[実施予定項目]

- (1) 皮膚貼付け型のソフトプローブ  
試作プローブの臨床試用により得られた知見を元に薬事認証範囲内で改良を加え、臨床に実用可能な製品に仕上げる。
- (3) 超音波ドプラ信号検出装置(ハードウェア)、及び栓子検出アルゴリズム(ソフトウェア)  
試作装置を用いた臨床研究で在来の TCD 装置と比較評価し、得られた情報により、更に改良を加え、薬事認証範囲内で装置の最適化を行う。
- (4) 標準栓子シミュレータ  
標準栓子シミュレータの信頼性(流速、栓子検出数等)を市販 TCD 装置にて評価し、本装置と市販 TCD 装置との比較を行う。
- (5) 臨床及び前臨床研究
  - a) 試作装置の in vivo 動作確認: Rat10 匹程度で動脈血流波形を確認する。
  - b) ヒトによる試作装置の動作確認: ボランティアの頸部動脈血流波形を確認する。
  - c) 以上の各段階で摘出された一次課題を装置にフィードバックし改良を加える。
  - d) 臨床研究計画と契約に基づき各施設に設置する試作機を用い、市販 TCD 装置と比較評価しつつ、患者動脈の試験を実施。