

平成 25 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」

研究開発成果報告書（概要版）

平成 26 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

一般財団法人広南会 広南病院

オリオン株式会社

目次

1. 研究開発の概要	3
1.1 研究開発の背景・目的及び目標.....	3
1.2 事業実施（研究開発）体制.....	4
1.3 成果概要.....	5
1.3.1 開発製品「頸部超音波栓子検出装置（超音波頸動脈血流モニター）」.....	5
1.3.2 事業化計画.....	6
1.4 当該研究開発の連絡窓口.....	7
2. 頸部超音波栓子検出装置の研究開発	8
2.1. 貼付型超音波ソフトプローブの頸部貼付固定部位の医学的評価.....	8
2.2. 貼付型ソフト超音波プローブの栓子検出感度に関する検討.....	8
2.3. 貼付型ソフト超音波プローブの開発.....	9
2.4. 栓子検出装置のハードウェアの開発.....	10
2.5. 栓子検出装置のソフトウェアの開発.....	12
2.6. 血流模擬装置を用いた標準栓子シミュレータの開発.....	14
2.7. 超音波照射の安全性に関する前臨床試験.....	15
2.8. ボランティア及び臨床試験によるヒトデータ取得性の確認.....	16
3. 全体総括（委託事業の振り返り）	19
3.1 当初目標達成度に関する自己評価.....	19
3.2 当初計画からの変更（深堀）点とその理由.....	19
3.3 有識者委員会・伴走コンサル指摘事項とその対応.....	21
3.4 委託事業を振り返って改善すべきであった点.....	23

H23 塞栓症予防を目指す頸部超音波栓子検出装置の開発
Class II 橋本電子工業(株)、慈恵医大、新潟大、広南病院、オリオン(株)

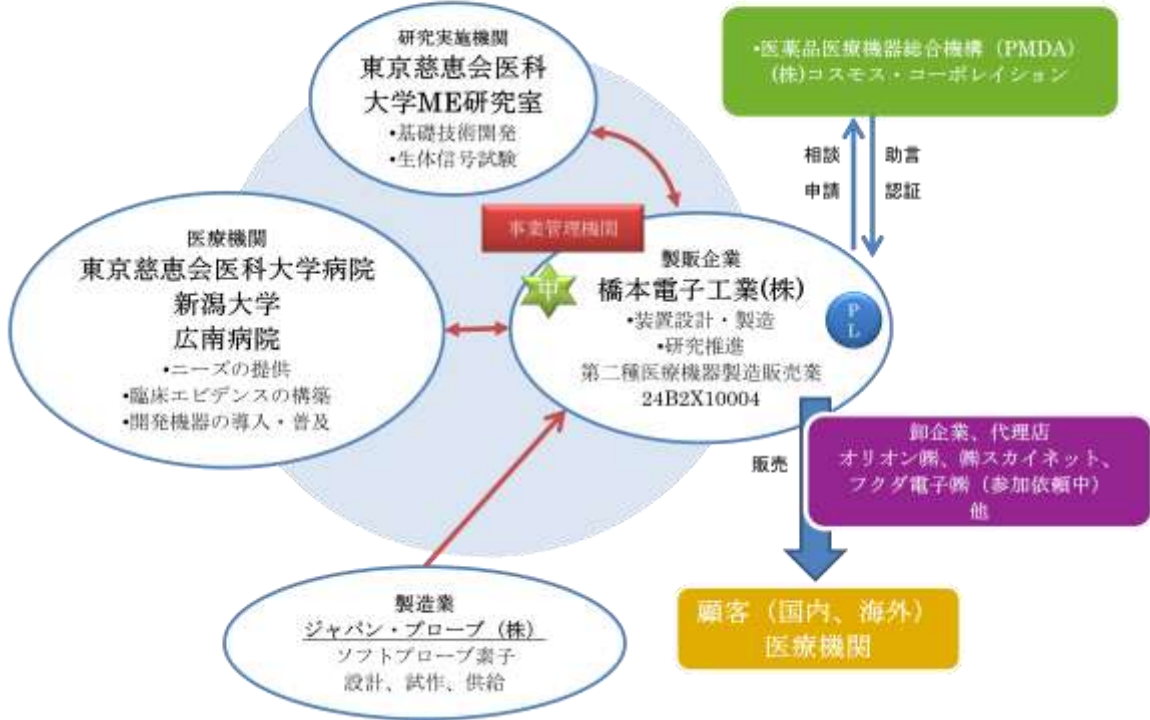
- 頭蓋骨の厚い日本人に適さない既存のTCD装置**
- 我が国では、心臓・血管手術に伴う脳梗塞が増えている。また、脳梗塞の予防、診断には栓子モニタリング・塞栓源検索が医学的に重要だが、既存の経頭蓋ドプラ(TCD)装置では、頭蓋骨の厚い日本人の測定は困難。
 - 日本人での検出感度が高い栓子検出装置の開発が必要。

- 容易な頸部血流測定により脳梗塞予防・診断に貢献**
- 頸部に適した新開発プローブ及びプローブホルダーと、探索不要の信号処理技術により、容易に頸部血流を測定可能。
 - 診断に必要な単位時間当たり微小栓子通過数に関し、新開発の検出器校正システムによる定量性確保。

- 橋本電子工業: 多分野を繋ぐシステム技術で事業展開**
- 第2種医療機器製造販売業として、分散型蓄尿検査装置、強電解水生成機、その他健康医療機器等の設計・製造・評価に実績あり。
 - 当社医療機関向け製品で販売実績のあるオリオン社をはじめ、SPDサービスにも実績のあるディーラーと協働できる体制あり。



コンソーシアム構成



1. 研究開発の概要

1.1 研究開発の背景・目的及び目標

心臓・血管手術は年間約6万人に行われているが、手術後における脳梗塞の発症は2.2～5.2%と多い。心臓・血管手術に伴う脳梗塞の多くが、手術操作に伴い心臓や血管に存在した血栓が剥がれて血管内に遊離し、脳を含めた全身の血管を塞栓する機序が関与していることから、手術に伴う塞栓症を予防するために欧米では経頭蓋超音波ドプラ（TCD）装置で微小栓子をモニタリングしている。術中に微小栓子が認められれば、速やかに手術を一時中断し塞栓症発症の有無を評価することが可能である。

一方、脳梗塞の原因検索においても微小栓子の有無を評価することが重要である。脳梗塞の臨床病型はラクナ梗塞、アテローム血栓性梗塞、心原性脳塞栓症の3つに大別されるが、どの病型にも塞栓性機序が関与する可能性がある。TCD装置で微小栓子が検出されれば、頸部血管や心臓に原因となる塞栓子の存在が考えられ、速やかにMRAや心臓超音波検査など別の適切なモダリティを使用した原因検索に移行できる。原因が、血管の動脈硬化と心臓（弁膜症や心房細動）では治療薬が異なるため、早急に脳梗塞の機序を確定することは临床上重要である。

しかし、高齢日本人では頭蓋骨の厚さの問題からTCD装置で十分な評価ができないことが多く、有用性は認識されているが、実際に広く行われているとは言いがたい。このように、日本人特有の理由で適応可能な患者数が少なく、臨床現場に広く普及することを妨げている。この临床上の問題点を解決するために、100%測定可能な頸部血管での微小栓子検出が可能な超音波ドプラ装置の開発を行うことが本研究の目的である。

本研究は装置の市場調査による事業性の確認のほかに、以下の研究開発要素で構成される。

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を必要としない形状とする。頸部に貼付可能な振動子を使って操作を容易にし、従来のTCD装置より簡便な使用を可能にする。

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する。

③. 標準栓子シミュレータ

栓子検出装置の評価・校正のため、安定性と定量性のある疑似微小栓子源と疑似血管血流モデルを開発する。

④. 臨床研究

(a)試作装置のin vivo動作確認、(b)ヒトによる試作装置の動作確認、(c)倫理審査・研究審査を経て確定する計画に基づき、各施設で試作機の機能・操作性を確認

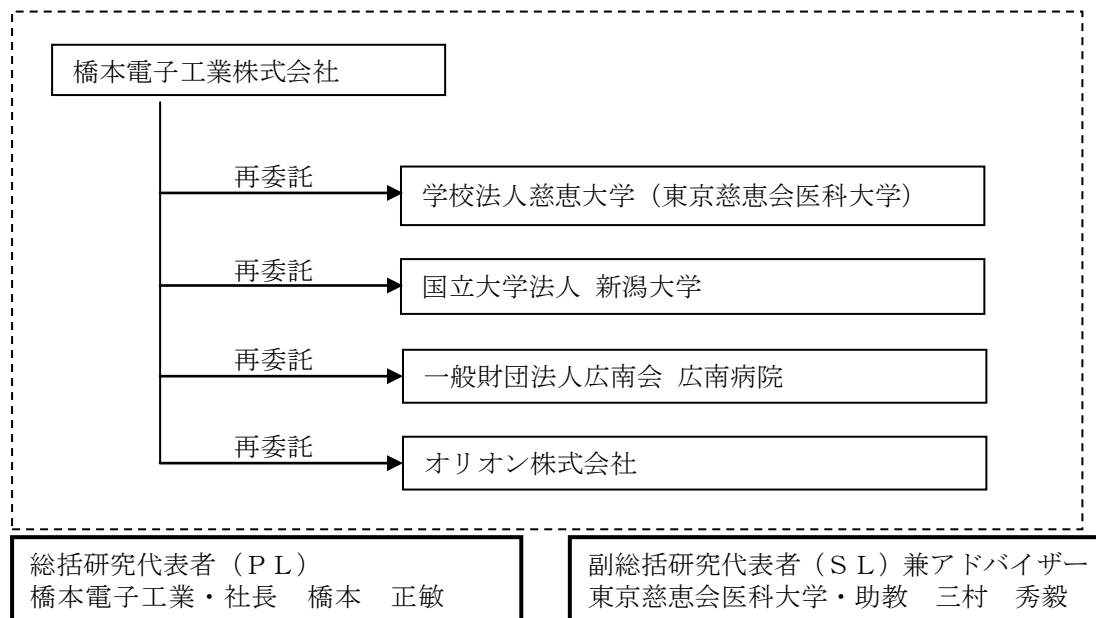
各研究開発要素の実施詳細は以下の通りである。

- (1) 貼付け型ソフトプローブの開発（担当：学校法人慈恵大学 東京慈恵会医科大学、橋本電子工業株式会社）
血流計の薬事認証範囲内で頸部血流計測機能があり、貼付け作業性に優れた臨床研究用プローブの試作
- (2) 栓子検出装置の開発（担当：橋本電子工業株式会社）
品質評価及び臨床・前臨床迄の課題・ニーズに対し、薬事認証範囲で且つ頸部で、TCD同等の栓子検出装置を開発
- (3) 栓子検出表示ソフトウェア開発（担当：橋本電子工業株式会社）
栓子信号を抽出し表示するためのアルゴリズムを開発し、血流計の薬事認証範囲内で試作装置に組込む。
- (4) 標準栓子シミュレータの開発（担当：学校法人慈恵大学 東京慈恵会医科大学）
疑似栓子の選定を行い、模擬血流回路試作し、校正装置としての性能を確認する。
- (5) 臨床及び前臨床研究（担当：新潟大学医学部心臓血管外科、広南病院、東京慈恵会医科大学）
臨床研究の準備として、栓子検出症例の評価を行う。
(ア) 東京慈恵会医科大学：動物実験、健常者、ボランティア、急性梗塞患者
(イ) 新潟大学：術中モニター
(ウ) 広南病院：脳梗塞患者など
- (6) 評価試験と薬事申請（担当：橋本電子工業株式会社）
装置の安全性評価試験と薬事申請を行う。
- (7) プロジェクトの運営・管理（担当：橋本電子工業株式会社）

(8) 頸部超音波栓子検出装置のマーケティング及び販売企画（担当：オリオン株式会社、橋本電子工業株式会社）

1.2 事業実施（研究開発）体制

※実施計画書の「事業実施（研究開発）実施体制」を記載



1.3 成果概要

次頁以降に本年度開発した製品の概要および本年度検討・精査した同製品の事業化計画を記載する。

1.3.1 開発製品「頸部超音波栓子検出装置（超音波頸動脈血流モニター）」

【訴求ポイント】

【課題・ニーズ】血管内を流れ脳梗塞の予兆となる微小栓子を検出する。【訴求要素】頸動脈血流を計測でき栓子検出に必要な感度を有する頸部皮膚の曲面に貼付可能なソフトプローブと、頸動脈血流波形を連続に検査可能な超音波栓子検出装置。疑似栓子と循環回路で栓子検出感度校正、また規格適合性、安全性が確認されている。【物作り技術】平面型プローブ及び栓子検出信号処理ハード・ソフトに独自技術。【上市時期】2015年上市予定。



図1 開発した頸部超音波栓子検出装置の全景



図2 プローブ装着状況

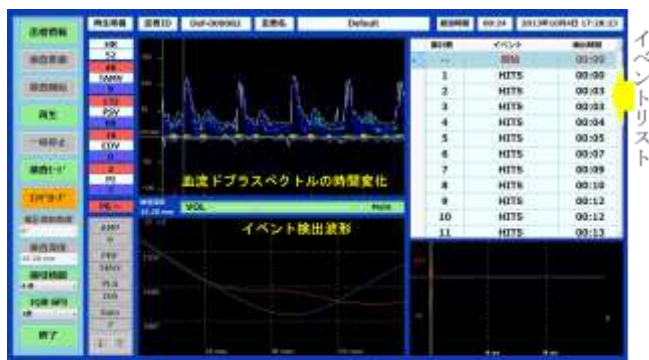


図3 ボランティア頸部血流検出試験波形

製品名	頸部超音波栓子検出装置 (頸動脈モニター)		一般的名称	超音波ドプラ血流測定装置	
クラス分類	クラス II	許認可区分	認証	申請区分	後発
製造販売業者	橋本電子工業株式会社		製造業者	橋本電子工業株式会社	
販売業者	オリオン株式会社		その他(部材供給)	ジャパンプローブ株式会社	
上市計画	国内市場			海外市場(具体的に:)	
薬事申請時期	2014年	2月	2014年	4月	
上市時期	2015年	4月	2015年	4月	

1.3.2 事業化計画

(1) 事業化に向けた現状ステータス

(a) 機器の開発（実証）目標達成状況

貼付型超音波プローブを用いる頸部超音波栓出装置を開発し、規格適合試験、小動物試験及びヒト（ボランティア）試験により安全性を確認した後、臨床にて栓子検出工程で稼働を確認し目標を達成した。

(b) 薬事対応状況

安全性・EMCの評価を行った試作品にて臨床研究実施中。ボランティア試験を通じ量産試作品を完成。H25年度中に薬事認証申請する目標達成の見込み。

(c) 知財確保状況

扁平で柔軟性を有する皮膚貼付け型プローブとそれを用いた頸部血流モニター・栓子検出装置の特許、を出願した。引き続き下記の派生的権利につき出願準備中。

- ・ 標準栓子と循環回路から成る感度校正装置
- ・ プローブ固定方法、及び咳ノイズ除去方法

(d) その他（事業化体制等）の整備状況

下記共同研究先臨床機関への装置出荷を通じ、設置、操作説明、稼働迄の流れを試験し、体制を確認した。
共同研究先： 慈恵医大神経内科、新潟大心臓血管外科、広南病院

(2) 市場性（想定購入顧客）の検討結果

(a) 国内市場・顧客

心臓・血管手術は年間約6万件と言われており術後における脳梗塞の発症は2.2～5.2%と多く、手術に伴う塞栓症を予防するための術中栓子モニタリングが注目されている。栓子モニタリングは、欧米を中心に普及しているが、日本では課題があり普及していない。これらの課題を解決し、対象施設へ販売する。従って、想定購入顧客は、心臓・血管手術を行う心臓血管外科および脳神経外科の病院・診療所約5,000施設である。

(b) 海外市場・顧客

NSRG、ISTU 他医学系学会への参加を通じ、欧州でも術中栓子モニターのニーズがあることがわかってきた。欧米人の頭蓋骨は薄く、超音波の減衰が少なく既存TCDでも十分に栓子モニタリングできるため、術中栓子モニタリングは日本より普及していると認識していたが、実際には、既存TCDの栓子検出率の低さ、熟練の技能を要す操作性が問題となっている。欧州でも、本装置のような検出率が高く、操作が容易な装置が求められているということである。想定購入顧客は日本同様、心臓血管外科および脳神経外科の病院・診療所となる

(3) 競合製品／競合企業とのベンチマーキング結果

(a) 競合製品／競合企業の動向

- ①米 CareFusion 社 Sonara （欧米で広く使われている経頭蓋ドプラ（TCD）装置）
 - ・ 国内には利康商事（株）が輸入販売。
 - ・ 国内販売実績：15台／年（約1,000万円/台）
- ②独 DWL 社 EZ-Dop （主に欧州で広く使用されているTCD装置）
 - ・ ガデリウス・メディカル（株）が輸入販売。
 - ・ 国内販売実績：25台／年（約800万円/台）
- ③米 Spencer Technologies 社 ST3 （TCDの草分けであるが、主に米国西海岸を中心に販売されている。）
 - ・ 国内未発売（薬事認証未取得）
 - ・ 国内販売実績なし。

(b) 開発機器の競合とのベンチマーキング

① 臨床での栓子検出への適用性

エコーやTCD用の高背型プローブに比べ、栓子検出に必要な感度を確保しつつ柔軟で貼付け可能な低背型の開発プローブにより、血管探索と長時間計測の安定性が向上。

- ・ 血管幅より広いラインフォーカスで、ポイントフォーカス型のTCDより血管探索容易。

・装着後の体の変形への追随性・長時間計測安定性向上。

② 臨床での装着性

従来の TCD の固定具に代わりネックストラップ式固定ベルトにより容易に装着可能。

- ・ TCD のウェルダール(ヘッドギア)型に対し、カニューレホルダータイプの面ファスナー固定型
- ・ ファブリックによる軟性固定具

③ 低価格化

頸部栓子検出に特化した構成でコストダウン

- ・ TCD の硬性固定具の不要化
- ・ TCD の、栓子検査に不要なアプリケーションのオプション化

(4) 上市（投資回収）計画の検討結果

(a) 委託事業終了後の投資計画

2014 年度上市に向け、以下の取り組みを行う計画であり、約 3 千万円の投資を見込んでいる。

- ① 臨床環境でのデータ収集 (慈恵医大、新潟大学、広南病院)
- ② 装置改良、商品化設計、量産準備 (橋本電子工業株式会社)
- ③ 薬事認証 (橋本電子工業株式会社)
- ④ 販売準備 (オリオン株式会社、株式会社スカイネット、橋本電子工業株式会社)

(b) 上市後のビジネスモデル（回収計画）

市場価格 400 万円の試算で、販売台数 17 台で回収の見込み。

- ・ TCD の 800 万円に比べ半額の安価戦略
- ・ 頸部血流・栓子検出に適した特徴

(c) 委託期間後を含めた事業計画

スカイネット社によるコンサルを通じ、対象医療機関にネットワークのある販売業者への販売依頼を行う。そのために必要な医学的な臨床エビデンスを取得するため、本事業に参画している医療機関での臨床データの収集を行い、医学的効果を Embolus 学会等で発表を行い、本装置の普及を図る。

また、欧州を中心とした海外市場開拓も伊モデナ大 血管外科の Coppi 教授を通じて普及活動を行う。

1.4 当該研究開発の連絡窓口

橋本電子工業株式会社 営業グループ

檜井 昭久

TEL : 0598-51-3115

E-mail : narai-aki@hashimoto-inc.co.jp

2. 頸部超音波栓子検出装置の研究開発

2.1. 貼付型超音波ソフトプローブの頸部貼付固定部位の医学的評価

2.1.1 脳梗塞の原因としての頸部内頸動脈狭窄と微小栓子シグナル (MES: Micro Embolic Signals) 検出

(a) 脳梗塞の原因としての頸部内頸動脈狭窄

脳梗塞は、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓症の3病型各約1/3で、頸部内頸動脈(ICA)狭窄が脳梗塞の原因の20-30%占めると言われる。心原性に加え、ICA狭窄由来のMESが検出できれば脳梗塞予防の観点から重要である。

(b) 頸部 ICA 狭窄における MES 検出

頸部 ICA 狭窄の治療では、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、頸動脈内膜切除術(CEA)或いは頸動脈ステント留置術(CAS)といった外科的血行再建術が適応となる場合がある。頸部 ICA 狭窄でも症候性と無症候性との治療適応のエビデンスレベルが異なり、後者は治療適応の判定が必要である。経頭蓋ドプラ(TCD)による MES 検出が脳梗塞発症リスク予測の可能性があり、後者への適用が期待されている。しかし前述のように、高齢日本人では頭蓋骨の厚さの問題という日本人特有の理由で適応可能な患者数が少ないので、100%測定可能な頸部血管での微小栓子検出が必要である。

2.1.2 目的

本研究の目的は、頸部 ICA 狭窄から MES を検出可能な貼付型超音波ソフトプローブを作製し、その機能を確認することである。また将来的には、貼付型超音波ソフトプローブを用いて無症候性頸部 ICA 狭窄において MES を検出し、CEA の効果が高いサブグループの選択が可能となることが目標となる。

2.1.3 現状の TCD を用いた MES 検出の技術レベルおよびその限界

(1) 動脈硬化性病変からの MES 検出

ICA 狭窄に伴う MES の意義はほぼ確立されており、MES が存在すると脳梗塞発症のリスクが高まる。

(2) MES の判定基準

MES の判定基準としては、audiovisual な特徴である HITS が最も一般的である。

(3) MES 検出の問題点

MES 検出で特に問題となるのは、MES をアーチファクトから鑑別することが困難な点である。TCD による MES 検出のゴールドスタンダードは熟練者による判定とされている。検査時間の短縮および客観的基準の確立を目指して、種々の MES 自動検出装置が開発されているものの、信頼できるような高い感度および特異度を兼ね備えているものはない。また、頸部 ICA 狭窄を有することが多い高齢者では、頭蓋骨の超音波透過性が低く TCD により MCA の血流波形が検出不能で、検査自体を断念せざるを得ないことが少なくない。さらに、被検者の体動により TCD プローブがずれてしまうと解析は出来なくなるという検査の脆弱性もある。

2.1.4 留意すべき技術開発課題

頸部 ICA 狭窄からの MES を検出するためには、狭窄部遠位端より遠位で測定することが必要で、可能な限り遠位での検出が望ましい。さらに椎骨動脈(VA)起始部狭窄からの MES も検出可能となれば、脳梗塞の病態解明、治療方針決定に役立つ可能性がある。一方、心臓や上向大動脈の血栓による MES については、頸動脈の何れの部分でも検出可能と考えられる。

2.2. 貼付型ソフト超音波プローブの栓子検出感度に関する検討

2.2.1 疾患と微小栓子シグナル (HITS: high intensity transient signals)

(1) 心臓・大動脈疾患と他の内科疾患と HITS の関連

心房細動で HITS が検出された場合は脳梗塞を発症する危険が高い可能性がある。心臓内血栓による HITS は音が小さく周波数は低いことが多い。さらに大動脈病変においても、上行大動脈や弓部大動脈の病変における石灰化したプラーク、コレステリンなどが飛散する場合に HITS が検出される。大動脈病変の HITS は振幅が小さく周波数が高いことが多い。

(2) 感染性心内膜炎と HITS の関連

弁に細菌性疣贅(腫瘍のような柔らかい菌塊)を形成する感染性心内膜炎は疣贅が飛散することで HITS が検出される頻度が高い疾患である。この場合の HITS は心内膜炎の予後を示唆する可能性が高く、手術などの治療方針の決定に有用な可能性が高い。

(3) 菌血症、敗血症と HITS の関連

菌血症、敗血症などにおいて HITS 検出は治療効果判定に有用な可能性が高い。

(4) 膠原病と HITS の関連

膠原病患者の HITS は脳梗塞予防と治療効果の判定に有用である可能性がある。

(5) 卵円孔開存と HITS の関連

心臓内の右左シャント（交通）により右心系の塞栓子が左心系に入り込んで塞栓症を起こすことを奇異性塞栓症という。右左シャントの原因として最も多いのが卵円孔開存(PFO)である。心房中隔の卵円窩にある PFO はチェックバルブ構造をしている。そのため PFO が存在していても循環系には全く影響がない。問題となるのは咳をしたり、排便したり、大声を上げたりしたときに右心系の圧が上昇し左心系へと血流ができる時のみである。このときに下肢静脈に血栓が存在すると(深部静脈血栓症;DVT)、それが流れてきて通常は肺動脈にいくところが左房から左室そして大動脈へ流れ行き、最も灌流量の多い脳へと飛散し脳塞栓症を引き起こす(奇異性脳塞栓症)。欧米では 60 才以下の若年性脳梗塞の半数以上がこの PFO による奇異性脳塞栓症であるとされ、複数の大規模臨床検討が行われ、その一部の報告では PFO 閉鎖による脳梗塞予防が実証されている。

PFO の検査法として、経食道心エコー検査(TEE)、頸動脈エコー、及び TCD があり、本開発装置で頸動脈においても方法を改善すれば検出率を上げることが可能であると期待される。

2.2.2 心臓血管外科分野における HITS 検出の意義

心臓大血管手術では脳動脈の上流にある心臓や大動脈を操作すること、気泡や異物が混入する可能性がある人工心肺装置を使用することなどから脳塞栓症の危険性があり、人工弁や補助人工心臓等の栓子源による MES が予測手段となる可能性があるため、心臓外科術中の HITS モニタリングが有用と考えられる。

2.2.3 透析回路における HITS 検出の意義

透析における HITS は脱血回路に混入する気泡を大部分反映するが、シャントトラブルが多い例で多く検出され、またその時には周波数の低い HITS が検出されたことなどから一部に血栓なども含まれる可能性がある。

2.3. 貼付型ソフト超音波プローブの開発

2.3.1 貼付型ソフト超音波プローブ(PSUP)の開発要件、目的及び目標

(1) 頸部貼付型超音波プローブの開発要件

頸部血管系における微小栓子信号検出のための新型振動子開発は下記要件を充たす事が必要である。

- 総頸動脈(CCA)、ICA、外頸動脈(ECA)、及び VA 等の主要動脈と頸静脈(JV)における測定が可能
- 頸部曲率に合わせ易い柔軟性
- 通常強度、組織エコーに対し約-70dB 程度の、血流からの超音波ドプラ偏移周波数信号の高感度受信
- 30 分間安定した装着・固定が可能
- 頸部の中でも顎に極力、内・外頸動脈分岐部より脳血管に近い位置で測定可能

(2) PSUP 開発の目的及び目標

PSUP の設計試作：頸部血管系をカバー可能な超音波照射面形状及び柔軟性を有する高感度 PSUP を試作開発し、その特性を調査研究することを目的とする。更に、臨床適用の可能性が高い PSUP を設計試作し、製品実用化への見通しを得る事を目標とする

2.3.2 PSUP 開発の方法

基礎となる臨床データの収集及び実測データを分析し(下記(1)項)、血流計としての必要条件を明確にした。また、PSUP を実際に試作し(下記(2)項)、音響強度測定装置及び超音波パルサ・レーザにより送受信感度を調べ(下記(3)項)、その超音波ビームパターン解析を行ない、臨床適合性に関する基礎データの観点から評価した。更に、PSUP の頸部固定方法と発熱対策の為の検証を行った(下記(4)項)。

(1) ヒト頸部血管及び血流等の基礎データの文献調査とエコー装置による実測調査

ヒト頸部における血管系、即ち CCA、ICA、ECA、VA、及び JV の解剖学的位置関係、年齢層毎の血管径、各血流速度及び血流量に関する標準データを文献的に調査した。また、既存の超音波診断装置を用い、健常者 3 例における血管径、内中膜複合体の厚さ(IMT)及び各血流速度を測定した。更に、各血管の短軸像を描出して、頸部表面から各血管壁近傍までの距離を測定した。

(2) PSUP の設計製作

固体栓子の検出性と既存 TCD 装置との対比の必要性から、中心周波数 2.0MHz の長方形、薄型形状、柔軟

性を有する振動子を試作した。その振動子を実装する PSUP として、体表と平行に近く走向する血流とのなす角 15° (直交方向からの角度)以上の超音波ビームを送受信する形式とした。

(3) PSUP の送受信感度

試作 PSUP が発信する超音波ビームの音響強度とその空間分布を超音波音響強度測定装置により、既存の TCD 装置と対比して測定した。超音波パルサ/レシーバを使用して各試作 PSUP 送受信感度を同様に比較した。

規格に従い安全性を確認した臨床試験用 PSUP を試作栓子検出装置に接続して、血流ファントム及び実際の頸部血管系血流波形が検出可能であるか確認した。

(4) PSUP の固定方法

最も簡素且つ確実なプローブの固定方法としてバンド型固定具を試作した。

2.3.3 PSUP 開発結果

(1) ヒト頸部の血管及び血流の基礎データ収集

調査の結果、高齢者において、血管径は、CCA で 6.2mm、ICA で 4.9mm、ECA で 4.3mm、また VA で 3.6mm 程度であった。更に、その収縮期最高血流速度の平均値は、CCA で 81~101cm/sec、ICA で 58~72cm/sec、ECA で 81~86cm/sec、また VA で 45~52cm/sec の平均最高流速を呈した。一方健常成人(20~30 歳代)では、高齢者に比べて相当高い流速値を呈した。体表面からの距離はどの血管も概ね 14~16mm であった。

(2) 試作 PSUP の動作確認

シュリーレン法により、試作 PSUP の動作及び傾斜ウェッジによる超音波ビーム屈折角度を確認した。

(3) PSUP の送受信感度測定結果

超音波音響強度測定による超音波ビームの音響強度とその空間分布から、既存 TCD 装置と比較して試作 PSUP が、102%とほぼ同等の音響強度が発信可能であり、均一性のある音場分布を確認した。

音響学的観点から JIS T 0601-2-37 : 2005 に定義されている安全性確認を行った上で、栓子循環シミュレータ及びヒト CCA での血流波形を測定した。ヒト血流波形はシミュレータ波形に比べ、明瞭さで若干劣るように見えた。

(4) PSUP の固定方法

バンド型固定具はゴム部分による適度な伸縮性により装着者に不要な負担を掛ける事なく安定した取り付けが可能であり、長さ調整機構により患者毎の首回り長さの違いにも対応が可能であった。

2.3.4 考察

ヒト頸部に対し同時に 4 本の主要血管、即ち CCA、ICA、ECA、VA を下顎近傍で測定し得る事、また、体幹に近い頸部で CCA 及び JV を測定し得る事を実験的に確認した。一方、以下の課題が抽出された。

(1) PSUP の最適化

- (a) 多数の血管の同時測定に関する信号処理
- (b) PSUP 周波数
- (c) 脊椎、気管等による反射の影響 (定在波回避)
- (d) PSUP の貼付法
- (e) PSUP の発熱

(2) PSUP のヒト適用に関する考察

PSUP をヒトに適用する場合に、以下の留意すべきポイントが考えられた。

- (a) 貼付部位
 - ① 顎下腺近傍に貼付する場合
 - ② 下顎部 (鎖骨上部近傍) に貼付する場合
- (b) 複数血管からのドプラ信号処理
- (c) 栓子源としての微小栓子と微小気泡の識別

2.4. 栓子検出装置のハードウェアの開発

2.4.1 栓子検出装置 (ハード) の開発目的・目標

既存の TCD 装置と同等の性能で、ヒト頸部動脈で容易に血流速度および微小栓子を検出できる事を目標とする。また更に施設での臨床研究の結果より要求されるニーズに合った装置開発を達成するため、下記の要件をも満足させるものとする。

① 信号処理アーキテクチャーの早期完成

② 超音波ドプラ偏移信号を高感度、高選択度で受信するための信号処理回路を、短期に確立する。

③ 臨床研究と薬事申請の実施

電気安全性試験やEMC試験を実施し、人体や他の医療機器に影響を及ぼさない事が保障できる装置を製作する。また将来の上市に向け、薬事認証申請も行う。

2.4.2 システム構成

本体ユニット、プローブ、データ処理ユニット、外部絶縁電源ユニット、及び接続ケーブル類から成る構成とした。電源、外形等の仕様は次の通りである。

電氣的定格

電源入力：AC 100V

周波数：50/60 Hz

電源出力：AC 100V、最大 3A

② 寸法・質量

本体ユニット

寸法：445(W) × 390(D) × 117(H) [mm]

質量：8.8 [kg]

データ処理ユニット

寸法：174(W) × 295(D) × 167(H) [mm]

質量：3.42 [kg]

外部絶縁電源ユニット

寸法：174(W) × 295(D) × 167(H) [mm]

質量：7.2 [kg]

2.4.3 結果

(1) 本体ユニットの製作

(a) 本体の構成は、次の3ユニットから成る。

① ACDC 電源回路

② DCDC 電源回路

③ 栓子検出FE回路

(b) 回路は次の8ブロックから成る構成とした。

(ア) DCDC 電源回路

(イ) 栓子検出FE回路 (PLD部)

(ウ) 栓子検出FE回路 (パルサー及びSW部)

(エ) 栓子検出FE回路 (AMP及び検波部)

(オ) 栓子検出FE回路 (フィルタ及びA/D部)

(カ) 栓子検出FE回路 (USB部)

(キ) 栓子検出FE回路 (NTF+BPF部)

(ク) マッチング基板

(c) 筐体の設計

試作機の筐体を製作するにあたり、早急に臨床試験を開始するため、まずは市販筐体(一部改造)を使用し、簡易安全性試験と簡易EMC試験で問題ない事を確認し、臨床研究を行った。次に、強度や外的ノイズ等に対応するため、製品用としてオリジナル筐体を製作した。

(d) 測定結果

ヒトの頸部の血流を測定した結果、綺麗なソノグラムが表示された。

(2) 電気安全性試験とEMC試験

薬事申請を行うために、前述のシステム構成にて安全性とEMCの試験を行った。

(a) 安全性試験結果

JIS T 0601-1:1999 / JIS T 0601-2-37:2005 に基づき、安全性試験を行い、合格を確認した。

(b) EMC 試験結果

JIS T 0601-2-37:2005 / JIS T 0601-1-2:2012 に基づき、EMC 試験を行い、合格を確認した。

2.4.4 考察

ヒト頸部での血流測定と、感度は低いながらも微小栓子の検出が可能となった。臨床研究や薬事認証申請を行うために、安全性試験や EMC 試験も実施し、装置から外部に与える危険性はない事も確認済みであり、本試作機としては当初掲げた目標は十分達成しているものとする。

2.4.5 上市に向けて

現在、本システム（試作機）は 3 施設で臨床研究を継続実施中であり、その結果からは商品化に向け、次の改善策が提案されているため 26 年度はこれらを対策実施し、商品として上市するべく努力する予定である。

- ① プローブ受信回路の 2ch 化
- ② 栓子検出精度の向上
- ③ 血流測定の安定度向上
- ④ 測定数値に与える微小ノイズ対策

2.5. 栓子検出装置のソフトウェアの開発

2.5.1 目的と目標

(1) 本プロジェクトの総合達成目標

ソフトウェア側から見た本プロジェクトの最終目的は、頸部での微小栓子検出装置の開発であり、以下の 2 点の機能を有することが必須となる。

(a) 超音波ドプラ血流測定装置としての基本性能

- ① 血流計として性能要件
次の測定項目の要素技術を確立すること
平均血流速度 (TAMV)、収縮期最高血流速度 (PSV)、拡張末期血流速度 (EDV)、心拍数 (HR)、脈動係数 (PI)、抵抗係数 (RI)
- ② 医用機器としての商品化
薬事認証取得のため次の規格規定要素の明示を開発要件に含むこと
超音波出力強度 (Izpta と MI)、超音波周波数とその精度、測定深度範囲、測定可能な血流速度の範囲とその精度

(b) 微小栓子検出機能開発のステップ

- ① 血流シミュレータにて標準栓子を検出できること
- ② 血流シミュレータにて微小気泡と標準栓子を判別できること
- ③ 臨床研究データより実際に測定した微小気泡と標準栓子のデータを解析し、オフラインで微小気泡と標準栓子と Artifact との識別性を検討する。

(2) 平成 24 年度までの開発状況

ソフト処理の開発として以下の 2 項目に着目し開発を進めた。

- 1) ドプラ偏移から血流情報の算出
- 2) 血流に潜む微小栓子の特徴抽出

(3) 平成 25 年度の目的

前年度の結果、体組織エコーの強度成分が想定よりも大きい等の課題を抽出し、ヒトでの測定精度の向上を目指すこととした。

2.5.2 方法

(1) 総合達成目標を解決するための方法

a) 医用機器「超音波ドプラ血流測定装置」としての基本性能の確立

TAMV、PSV、EDV、HR は血流速度成分の最高速の連続線であるエンベロープを元に算出するため、エンベロープの算出アルゴリズムの再検討を行った。一定時間でのエンベロープの時間平均から平均血流速度(TAMV)、エンベロープの最高血流速度から収縮期最高血流速度(PSV)、最低血流速度から拡張末期血流速度(EDV)を、またエンベロープのピークの時間間隔から心拍数(HR)を夫々算出する。脈動係数(PI)

と抵抗係数(RI)は、TAMV、PSV、EDV を用いて算出する。

$$PI = \frac{(PSV - EDV)}{TAMV}$$
$$RI = \frac{(PSV - EDV)}{PSV}$$

b) 微小栓子検出機能

微小栓子シグナル (HITS/MES) 検出ガイドライン (案) (2003) (以下、ガイドライン) を基準に HITS の検出アルゴリズムを検討・策定した。

○HITS/MES の特徴

- a. ソノグラム上で血流と同一方向に現われる短時間の強い信号で 100msec 以下のもの
- b. 血流音によるバックグラウンドより 3dB 以上大きい信号
- c. ピュッ、ポッ、ピコッ、プッ、ボソッなどの特徴的な音を伴う
- d. 心周期にランダムに現われる
- e. ドプラ信号波形が整った形の正弦波等で構成されている

○Artifact の特徴として

- a. ソノグラム上で血流と反対方向に現われる両方向性の信号
- b. 持続時間が 300msec 以上
- c. ドプラ信号波形が不整形で正弦波から構成されていない
- d. 患者の体動、咀嚼運動、嚥下、呼吸音などに伴うもの
- e. TCD 装置の条件変更などの操作に伴うもの

c) 固形物と微小気泡の判別アルゴリズム

微小栓子が固形もしくは弾性体で構成されている場合は、スペクトル強度が強くなる要因は音響インピーダンスの差異により反射波が強くなると考えられる。よって、この反射波の反射強度の変化は AM 変調のため振幅の変化となって現れる。

微小栓子が微小気泡からなる場合、気体で構成されており、音響インピーダンスの差異により反射波が強くなるため、AM 変調が引き起こされると同時にまた、気泡は超音波を受けると音圧により移動することが知られており、この移動により FM 変調も受けていると考えられる。

固形物と微小気泡からなる HITS を検出した後、カラードプラ法を利用し HITS と微小気泡を判別するようアルゴリズムの可能性を検討した。

(2) 平成 24 年度までの方法

1) ドプラ偏移からの血流情報の算出

血流情報の算出方法として、ドプラ効果を利用したドプラ血流計の原理を利用する。血管に超音波を照射して、反射した超音波エコーは、いろいろな周波数を持つ。エコー信号を直交検波しその周波数分布(スペクトル)を FFT により求める。

2) 血流に潜む微小栓子の特徴抽出

測定されたスペクトルの中で、周囲とは異なる一部の周波数域に大きな信号があり、かつ直前の信号との差よりも大きいとき栓子信号と判断する。信号強度の差の閾値は、血流シミュレータに標準栓子を導入し、その測定結果より決定する。

(3) 平成 25 年度の方法

ヒトでの測定技術として、本法開発モデルでは測定深度の探索手法は複数表示された血流スペクトルより選択する方法を採用した。ヒト測定精度の向上のため以下の項目について、プログラムの検討を行った。

1) フィルタ処理の検討

次の 3 種類のフィルタ処理法を採用した。

- a) FIR フィルタ
- b) IIR フィルタ
- c) 差分フィルタ

FFT 処理を行った結果を以下の式を用いて dB (デシベル) に換算を行う。

$$dB = 20 \times \log_{10} \frac{B}{A}$$

A:基準となる値、B:計算したい値

2) 周波数領域での平準化処理

スペクトル表示が平坦ではなかったため、周波数領域にて補正する平準化を行った。

3) 血流スペクトルの表示色のしきい値

各スペクトル強度により、表示色を決定し表示するスペクトルのしきい値の最適化を検討した。

4) FFT 周波数解析以外の周波数解析法として次の 2 法を検討した。

- a) パワードプラ法
- b) カラードプラ法

2.5.3 結果

(1) 本 PJ の総合結果

(a) 薬事申請を行うための「超音波ドプラ血流測定装置」として、市販 TCD 装置との測定性能に関する同等性試験を実施し、同等の基本性能を確認した。

(b) 微小栓子検出システムとして、HITS と Artifact の条件・アルゴリズムを一部実装した。一方、固形物と微小気泡との違い・アルゴリズムについて、臨床試験の経過を見ながら実装することとした。

(2) 平成 25 年度の結果

1) 社内および ME 研究室での事前測定

社内ボランティアデータよりソフトのフィルタ処理を主に検討し、MTI フィルタを採用した。

2) ボランティア試験

実際に医師が使用した際、血管探索に時間がかかること、SONARA と比較するとヒトでは測定しにくく感じるといった結果から、プローブの改良に合わせフィルタの再検討、周波数領域平準化処理の変更、血流スペクトル表示の色閾値を検討した結果、視認性の改善を得た。

3) 臨床研究

各施設の臨床研究から、①血管探索に時間がかかる、②ヒトでの測定が SONARA と比較すると測定しにくい、③血管壁の動きや患者の動きによる HITS の誤検出が多すぎる等の要改善点が挙げられた。HITS の誤検出に関し HPF を導入し、臨床研究に供用中である。

2.5.4 考察

シミュレータでの測定とヒトでの測定に大きな差異があることが分かった。また、ボランティア試験や臨床研究で、実際の検査風景を見ることができ、使用者の観点からの改善点や要求事項が得られた。主な事項は次の 5 点である。

- 1) 血流シミュレータとヒトでの差異
- 2) プローブの重要性
- 3) 臨床の現場で使用されることの重要性
- 4) フィルタ処理
- 5) 微小気泡の測定

2.5.5 上市に向けて

HITS 検出アルゴリズムを完成させる上で、臨床研究で得られた残課題は次の 2 点。

- (a) ヒトでの測定能力の向上
- (b) HITS の誤検出

2.6. 血流模擬装置を用いた標準栓子シミュレータの開発

2.6.1 目的と目標

本プロジェクトにより新規開発された栓子検出装置並びに PSUP を実用化するにあたり、定期的な校正試験は必須である。その為に必要な、標準疑似栓子を使用した専用の栓子校正用標準循環装置の開発項目は、標準となる疑似栓子、及び疑似栓子を循環させる(血流模擬)循環装置である。

標準疑似栓子には次の条件が求められる。

- ① HITS 様(功)の超音波反射シグナル(強度・時間・検出音)を呈す

- ② 超音波反射シグナル強度分布が、HITS 自動検出時の検出閾値をカバーする
- ③ 疑似循環回路中の溶液（疑似血液溶液）の中で崩壊せず一定の反射シグナル強度を保ち、複数回の連続使用に耐える

2.6.2 方法

(1) 拍動流ポンプを動力とする循環回路の開発

標準疑似栓子の候補となる粒子の特性を評価するために、拍動流ポンプを動力とする模擬循環回路を開発した。

(2) 標準疑似栓子用 候補粒子の評価

疑似栓子の候補粒子 1 3 種類を挙げ、前述の目標条件を満たすかどうか評価した。

(3) 超音波反射特性の評価

各候補粒子について、TCD 装置を用いたモニタリングで、上記①及び②の条件を評価し、ソノグラムを記録した。また、HITS 自動検出モードにおいて、シグナル強度分布に含まれる HITS 検出閾値を観察した。

(4) 事前吸水無し条件における HITS 検出数推移データの取得

ポリアクリルアミドゲル粒子 A・B の 2 種について、耐久性評価につながる基礎的データを取得した。

(5) 耐久性評価

まず、吸水そのものによる劣化を評価し、連続使用による劣化を評価した。

2.6.3 結果

疑似栓子粒子を連続的に循環可能な回路を構築した。ガラス製分液ロートをリザーバタンクし、テフロン樹脂製チューブを使用し、流路の勾配がなるべく穏やかになるよう配置することで、脱泡効率を高めるだけでなく、粒子の沈殿リスクを大きく軽減することに成功した。

(1) 平成 24 年度までに得られた結果

11 種類の粒子から HITS 様の反射シグナルを呈する粒子の内、回路を安定的に循環し続け、かつ十分な耐久性を持つポリアクリルアミドゲル粒子(ϕ 90-180 μ m)を選定した。

(2) 平成 25 年度に得られた結果

デキストランゲル粒子を 2 種追加し同様の試験の結果、十分な浮遊性を持ち得る候補が得られた。

2.6.4 考察

(1) 新しい模擬循環回路について

良好な評価結果により、必要とされる水準に達したと言える。

(2) 標準疑似栓子粒子の選定について

標準粒子として必要と考えられる特性の粒子を得た。代替候補について耐久性評価が課題として残った。

(3) 実験準備について

実験中の水温上昇によって大量の気泡が発生したが、事前の加温処理によって、循環溶液の脱気が十分行えることを確認した。加温と超音波による脱気処理を行った循環溶液を使用し、水中ヒーターで水温一定で試験を行い成功した。

2.6.5 結語

標準疑似栓子を使用した校正用標準循環装置を開発する為に、粒子を安定して循環し続けることが可能な模擬循環回路を構築し、標準となる疑似栓子粒子を選定した。

2.7. 超音波照射の安全性に関する前臨床試験

2.7.1 目的と目標

開発中の頸部超音波栓子検出装置の安全性を評価する事が目的である。規格通りの開発装置で安全性が担保されることを確認した。

2.7.2 方法

疑似生体組織ファントム試験で、JIS T 0601-2-37:2005 に規定された安全性基準範囲内である事を確認し、全ての動物実験の手順は、東京慈恵会医科大学動物実験委員会のガイドラインを遵守して行った。

動物は 10 週齢雄性 Wistar rat を 5 匹使用した。

(1) 実験方法: 麻酔除毛後、エコーゼリーを介し診断用超音波 (2MHz, 5.4W/cm²) を 30 分間連続で照射した。照射前後に温度計測用の熱電対プローブ(特注品)を超音波プローブと皮膚の間に挿入し温度を記録した後、超

音波プローブを外し、ゼリーを払拭し、皮膚貼付部の状態を写真撮影・記録した。撮影後、吸入麻酔を継続した上でペントバルビタールの過剰投与(静脈内急速投与)による安楽死を行った。安楽死確認後、照射部の皮膚を切り取り 10%ホルマリン溶液に入れ 12 時間以上固定した後、組織切片を作成して病理学的評価を行った。(4) 評価方法：実験前後のプローブ-表皮間の温度、超音波照射後の皮膚表面所見、照射部皮膚切片の病理学的評価によって超音波照射の影響を評価した。評価は非照射部位との比較によって行った。病理評価に用いる表皮の切片は 1 箇所あたり 3 片取得し、非照射部位と併せて 1 匹あたり計 6 片取得した。公正に評価する為、病理評価は外部委託とした。

2.7.3 結果

- (1) 温度昇温確認：熱の籠り易い中心付近がより昇温し、外気に触れやすい端部の方が昇温はしなかった。
- (2) 温度変化：測定の結果、超音波照射後の皮膚温度は平均 36.7°C で、平均 3.9°C 上昇した。
- (3) 表皮観察所見：30 分の超音波照射の後、照射部位の表皮を観察した結果、全ての個体において明らかな所見は認められなかった。
- (4) 皮膚切片の病理組織学的評価：同一個体において、超音波照射部位と非照射部位に明らかな差は認められなかった。

以上から、開発した PSUP は、少なくとも 30 分以内の使用であれば皮膚組織を障害しないことが示された。

2.7.4 考察

- (1) 皮膚の温度上昇について
試験の結果から、本機器による超音波照射で熱傷はまず起こらないと言える。
- (2) 表皮の観察所見について
少なくとも表皮においては、本機器の超音波によって障害される可能性は低いと言える。
- (3) 病理組織学検査の所見について
4 種の所見が認められたが、超音波照射の影響は認められなかった。

2.7.5 結語

本動物実験により、今回開発した新しい超音波照射装置は、皮膚組織に対して十分な安全性を持つことが示された。

2.8. ボランティア及び臨床試験によるヒトデータ取得性の確認

2.8.1 開発した装置と振動子の概説

ヒトデータ取得に使用した本開発装置の全景を図 2-8-1 に、またプローブ部分の外観拡大表示を図 2-8-2 に示す。



図 2-8-1 開発装置の外観

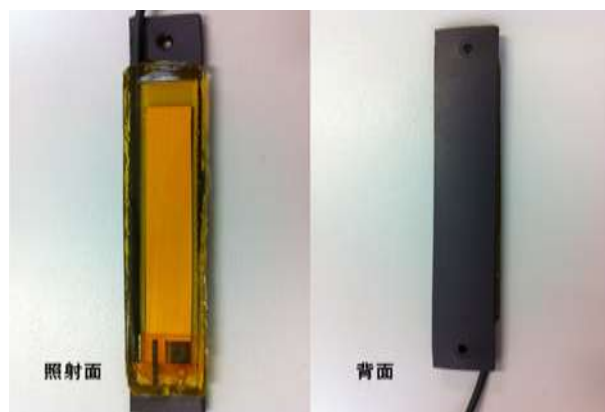


図 2-8-2 開発プローブ 1 例の外観

この開発装置と、従来の TCD 装置(Sonara)とを比較使用し、臨床データを取得した。特に健常者のボランティアにより試験のスムーズな流れが可能か、また健康被害等の可能性なく安全に実施できるかを確認し、実際の患者により検査性、目的とするデータの取得性、操作性等を確認した。

2.8.2 ボランティア試験

(1) 目的

頸部血管において、従来の TCD 装置と同等の血流モニタリングがこの装置で安全に遂行可能であることをボランティアの被験者にて確認する。また、振動子の形状が従来のものと異なるため、超音波照射前後で血液検査を行い、変化がないことを確認する。

(2) 方法

試作装置を ME 研究室に設置し、倫理審査を経た計画書の要領で、性別・年代にバラエティを持たせ募集する 10 名のボランティアの頸部動脈血流波形を確認する。

(3) 結果

① ボランティア 10 名: (内訳)男性 7 名, 女性 3 名 (20~40 歳代 9 名, 50 歳代以上 1 名)

② プローブ平均装着時間:

- 既存の TCD の固定具では、2 分 31 秒
- 開発した装置では 6 分 40 秒であった。

③ 10 分間の血流測定

- TCD6 例では固定具のみでは良好な血流波形を維持できず、用手的に押し付ける必要があった。
- 開発装置 2 例では、検査途中で血流波形の信号強度が弱まった。

④ 両装置ともに検査中の苦痛の訴えはなく、終了後の皮膚のトラブルもなかった。

⑤ 開発装置の検査前後での血液検査データ値に有意な変動はなかった。

プローブの固定性: 既存の TCD より開発装置の方が良いが、血流探索に時間が掛かった。

(4) 考察

開発装置による試験で、血流探索に時間が掛かった原因は、血流信号の識別に難があったためで、その改善のために例えばプローブの受信感度の向上・改良が必要であると考えられた。

2.8.3 臨床試験 1 - 慈恵大病院神経内科 -

(1) 目的

患者頸部血管において、従来の TCD 装置と同等の血流モニタリングがこの装置で可能であることを確認する。また、超音波照射前後で身体・体調に変化がないことを確認する。

(2) 方法

倫理審査を経た計画書の手順に従い、開発した超音波装置を病室内に設置し、脳梗塞または一過性脳虚血発作患者の頸部動脈血流波形をモニタリングする。

検査内容は①10 分間のモニタリング、及び②右左シャント検索の 2 種類。

(3) 結果

(A) 2 名 (60 歳代男性 1 名, 70 歳代女性 1 名) で施行した(表 2-8-5 No.1, 2)。

2名とも既存の TCD に比べ開発した装置において血流探索時間に時間を要した。一旦血流が同定されると 10 分間は維持できたが、検査中全体を通じて血流信号は微弱であった。

(B) 2名 (50 歳代と 70 歳代の男性 2名) で施行した(表 2-8-5 No.3, 4)。

何れも事前の評価で右左シャントの存在が確認されている症例であった。No, 3, 4 共に開発した装置の方が血流探索の時間が長かった。

No.3 では静脈投与したマイクロバブルによる栓子信号は、既存 TCD と開発装置、何れでも目視・聴取とも確認できなかったが、No.4 では、両装置いずれも栓子信号を確認できた。しかし、両装置ともに自動検出にて栓子と認識されなかった。

(4) 考察

(A) 血流信号が微弱であった理由として、2名いずれも頸部の皮下脂肪が厚いため、アーチファクトが多く固定が困難であったためと考えられる。体格や個体差を考慮したプローブの形状や固定方法を検討する必要があると考えられた。

(B) 開発した装置の方が血流探索の時間が長かった理由として、ボランティア試験と同様に、プローブの受信感度の問題と考える。さらに症例 2 では、痩せ型の体型で皮下脂肪が極端に少なく胸鎖乳突筋がかなり目立つ頸部の形状であったことも関与していたと思われる。

両装置共に自動検出で栓子と認識されず、R-L シャント検出専用のアルゴリズムが必要と考えられた。

2.8.4 臨床試験 2 - 広南病院 -

(1) 目的

試作装置を用い頸部血管において右左シャントあるいは微小栓子シグナルの検出を行う。

(2) 方法：開発した超音波装置を超音波検査室に設置し、脳梗塞または一過性脳虚血発作患者の頸部動脈血流波形をモニタリングする。大別して、(A)右左シャント検出と、(B)微小栓子シグナル検出である。

(3) 対象：経食道心エコー検査にて右左シャントあるいは大動脈弓部アテローマが確認され、かつ本研究に参加することに同意の得られた 20 歳以上の脳梗塞および一過性脳虚血発作(TIA)の患者、頸部に皮膚疾患や創を有する患者、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は除外する。

(4) 目標症例数及び予定期間

目標例数：20 例 {内訳：(A)右左シャント検出 10 例、(B) 微小栓子シグナル検出 10 例}

予定期間：倫理審査委員会承認後 3 ヶ月

(5) 検査結果及び考察

当院では 2014 年 1 月 8 日に倫理委員会の承認を得た。その後、2 月 6 日まで 7 人に対し、本装置を用いて検査を行った。その内訳は、(A)右左シャント検出 1 例、(B) 微小栓子シグナル検出 6 例である。

(A) 右左シャント検出

1 例において、少なくとも 2 個は肉眼・聴覚的に微小気泡による HITS が存在したが、本装置では、自動検出はされなかった。

(B) 微小栓子シグナル検出

7 例から、明らかな HITS は検出出来なかった。その原因としては、主に発症後ある程度時間が経過した脳梗塞慢性期症例が大部分であること、弓部アテローマの最大肥厚も 3.0 mm 台の症例が複数含まれていたこと、の 2 点が挙げられる。

(6) 臨床使用の結果、本装置の問題点として次の点が上げられた。

- ① 血管探索し検査開始するまで手間取る
- ② プローブの固定・調整が困難
- ③ アーチファクトを HITS と誤認する
- ④ 造影剤による微小栓子シグナルを検出できない

3. 全体総括（委託事業の振り返り）

3.1 当初目標達成度に関する自己評価

(a) 当初目標（委託事業初年度開始時）

脳梗塞・心筋梗塞等の原因となる微小栓子(血栓)を検出するにはこれまで側頭部からの超音波ドプラ検査装置しかなく、頭蓋骨が厚い日本人では検出力が低かった。そこで、皮膚貼付型プローブを頸部に貼付し、連続検査が可能な安価な頸部超音波栓子検出装置を開発する。

(b) 自己評価点

B：当初目標を達成した。

(c) 自己評価理由

プローブ(固定手段含む)、装置、ソフトウェア、標準栓子・循環回路等、所要要素を全て開発し、品質保証体制を整え、製品として薬事認証および上市の目処を付けた。

① プローブ

- 高効率で且つ柔軟な振動子材料によるプローブ、及びテープ及びファブリックによる頸部皮膚面への固定手段を開発し、用手的な一定保持から操作者を、また固定手段含め、被検査者にも拘束感のないプローブを実現した。

② HITS/MES の自動検出

- 超音波ドプラ装置及びソフトウェアを開発し、前項のプローブ及び合わせて開発した疑似栓子/循環回路を用い、在来 TCD 装置と同等の検出感度を確認できた。

3.2 当初計画からの変更（深堀）点とその理由

(a) 対象とする課題・ニーズ

医療ニーズ

変更前	塞栓症予防を目的とした微小栓子検出の定期健診化。
変更後	心臓・血管手術中の栓子モニタリングによる術後の脳梗塞発症率低減。

心臓・血管等の手術後の脳梗塞発症率は 2.2～5.2%と高く、手術中の手軽な栓子モニタリング手段が必要である。塞栓症の予防には、微小栓子検出の定期健診化も有効ではあるが、保険点数化や栓子検出に関する医学的なデータ収集に時間を要するため、事業化の最初のステップとしては、心臓血管外科、脳神経外科を対象に、術中モニタリングを目的とした装置として販売する。

(b) 機器スペック・ビジネスモデル

プローブ仕様

変更前	継続的なビジネスモデルとなるように、プローブをディスポーザブルタイプの消耗品とする。単価案：1万円/個。
変更後	プローブ全体のディスポーザブル化はコスト的に実現が難しく、商品化に向けて部分的なディスポーザブル仕様を検討する。

当初予定していた振動子材料 PVDF では十分な感度が得られず、コンポジット材へ変更したため、コストアップとなった。引き続き、ディスポーザブル化に向け、コストダウン案を検討する。

ビジネスモデル

変更前	栓子検出専用検査装置としての市場投入を想定し、既存 TCD 装置の 1/4 価格を実現する。
変更後	栓子検出の臨床研究用として、頸動脈血流モニターを既存 TCD の半値で販売する。

当初はターゲット顧客を健診センターとし、年間 1,000 台の販売を見込んでいたが、保険点数化や塞栓症予防効果エビデンス不足のため、ターゲット顧客を心臓血管外科、脳神経外科に絞り、術中モニタリングを目的とした装置として販売することにした。対象は約 5,000 施設、年間 50 台の販売見込みであることから、売価

を上げ、開発費の早期回収を行う。

(c) 事業化体制

PL, SL の変更

変更前	総括研究代表者 PL：東京慈恵医科大学教授 古幡 博 副総括研究代表者 SL：橋本電子工業社長 橋本 正敏
変更後	総括研究代表者 PL：橋本電子工業社長 橋本 正敏 副総括研究代表者 SL：東京慈恵会医科大学助教 三村 秀毅

PL であった古幡博氏が 2012 年 8 月突然逝去され、PL および SL の変更を行った。

販売体制

変更前	販売業者：オリオン株式会社
変更後	販売業者：オリオン株式会社、株式会社スカイネット 販売コンサル：株式会社スカイネット

蓄尿検査装置（製販業者：橋本電子工業）で販売実績のあるオリオン社に加え、さらに対象医療機関との繋がりがあがる販売業者との協力関係を構築するため、医療機器販売のコンサルティングに実績のあるスカイネット社とコンサルティング契約を締結。

(d) 事業化計画（開発・薬事・上市スケジュール）

薬事申請

変更前	クラスⅡ 新医療機器 承認
変更後	クラスⅡ 後発医療機器 認証

- 一般的名称：超音波ドプラ血流測定装置としての薬事認証を取得予定。

3.3 有識者委員会・伴走コンサル指摘事項とその対応

(a) 薬事面

指摘事項	クラス設定の見通しを明確に
------	---------------

- クラスⅡ 一般的名称：超音波ドプラ血流測定装置で実施予定。この認証で事業を開始、投資回収できる事業規模を想定

(b) 技術・評価面

指摘事項	レファレンスプローブの位置づけを明確にすること。校正用プローブ（レファレンスプローブ）の提示がないため、どのように校正するのか不明。
------	--

- 標準微小栓子を選定し、疑似血管を用いる循環回路を開発したので、合わせて校正装置として、在来のTCD装置と比較検証した。

指摘事項	栓子検出装置は、検出精度等の疑問に答えるべく、もう少し時間をかけて検討すること。
------	--

- 校正装置により検証済み。

指摘事項	具体的なユーザーセグメント及び臨床側ニーズ。
------	------------------------

- プロジェクト参画の先生方、特にエンボラス学会での披露をできる新潟大学 榛沢先生に、優先的に臨床研究に参画いただき、医学的見地から臨床データを分析いただく。

指摘事項	機器のPOC
------	--------

- 臨床研究で、TCD(経頭蓋ドプラ)と本法(頸動脈測定)と、3つの臨床機関(新潟大、広南病院、慈恵医大)夫々専門分野の被験者にて実測し比較検証する。

(c) 知財面

指摘事項	知的財産に係わる体制・戦略を整理すること。知財戦略に係わる体制の見直しとともに、権利化する部分とノウハウとして秘匿する部分の整理を行うこと。
------	--

下記の分類にて整理、実行した。

①特許出願

昨年度までに3件出願済み。

- 特願 2011-243632「超音波振動子駆動方法および超音波照射装置」(定在波を抑制する振動子駆動方法および装置)
- 特願 2013-000884「超音波治療診断装置」(桁違いに周波数の異なる治療用と診断用の超音波を共通の振動子から送受信)
- 特願 2013-042635「超音波栓子検出装置」微小栓子検出の作業・操作を簡素化し、患者の負担を低減できる装置)

さらに2~3件の出願を予定している。(追加出願か、PTCにて新規か、検討中)

②意匠登録

- ノウハウ部分の特徴を示す意匠を、最終製品のコンセプトとし、制作中の製品に反映させるべく検討中。

(d) 事業化面

指摘事項	橋本電子工業としての事業化方針を示すこと。
------	-----------------------

次の手順による方針を策定した。

先ず頸部での栓子検出機能を持たせた超音波頸動脈血流モニターを製品化し上市する。これは心臓血管手術中モニターとして心臓や大動脈等の中枢循環系外科での臨床研究的使用を狙うものである。引き続き、次ステップでTCD機能も追加し、頭部および頸部での栓子検出機能を持たせた製品として、国内販売へとつなげる。

指摘事項	誰が、何のために、どこで、どうやって使う商品になるのかを明確に。
------	----------------------------------

臨床医師(心臓血管外科, 脳神経外科)が脳梗塞予防のために心臓血管手術中に栓子モニタリング装置として使用する。

指摘事項	市場見極め(市場規模や市場へのアプローチ方法)
------	-------------------------

頸部測定での医学的エビデンスを揃え認知してもらうことで市場拡大を狙う対象顧客としては、最初は心臓血管外科の病院・診療所から開拓し、次に脳神経外科の病院・診療所も取り込む。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想定する。

指摘事項	差別化(優位性)のポイント
------	---------------

- ソフトプローブで頸部での栓子測定

経頭蓋測定より検出率(適応率)向上/血管探索が容易(設置時間短縮)/測定時間の短縮等、TCD との比較臨床研究により、明らかにする。

指摘事項	マーケットへのアプローチ、販売チャネル等の検討
------	-------------------------

臨床研究にて得られた医学的エビデンスを基に、当社医療機関向け製品(蓄尿検査装置など)で実績のあるオリオン社をはじめ、SPD サービスに実績のあるディーラーを販社としてアプローチ予定であったが、さらにフクダ電子にも販売依頼中。また、スカイネット(株)にコンサルタント依頼。並行してエンボラス学会を通じて医学的エビデンスの訴求を行う予定。

(e) その他全般

指摘事項	ゴールとしての目標値の設定が必要。
------	-------------------

- ノイズのない状況で TCD と同程度の感度を目標とした。

3.4 委託事業を振り返って改善すべきであった点

(a) 事業体制

- 栓子検出装置は既存分野の製品であるが、その医学的効果は、具体的診療項目について統計的に示された例はなく、製品創出には新分野製品創出同等のマーケティングが必要であった。本コンソーシアムには当初からこのマーケティング力のある販売企業を加えておくべきであった。

(b) 事業の進め方

- 当初のニーズを脳梗塞の原因探索に置いたため、頸動脈左右両側のニーズは解っているも、経験不足のため、先ずシングルチャンネル機の開発に集中することとなった。事業途中で、心臓・大動脈手術及び血管内治療における微小栓子モニタリングの重要性が判った。その時点で2チャンネル化可能な構成・構造としていなかったため、原型機から、量産試作に意向の段階で設計変更が生じた。
- 初年度計画時に、十分な経験があれば、当初から2チャンネル化可能な回路構成で基板製作ができ、時間的・経費的な無駄を省くことが出来たと考える。

(c) その他

ポスト古幡体制確立に時間を要した。

本事業プロジェクトでは慈恵医大神経内科及び健診センターが臨床機関として参加しているが、大元は古幡先生のME研究室が基本技術上の問題解決に責任を持っていた。当初の提案者であるプロジェクトリーダーが中間年度8月に突然逝去され、共同研究先の橋本電子工業から担当者が9月から訪問研究員として取りまとめに参画した。その初めの3か月は、慈恵ME内の体制把握と研究人員の掌握に時間を取られた。そのためプローブ、保持方法、疑似栓子、循環回路等の研究方針に試行錯誤が生じた。

事業提案者の大学には、その事業当初より訪問研究員を派遣しておくこと、緊急時にも、今回よりスムーズな対応が期待できる。