

## 低出力経頭蓋集束超音波刺激に関する提言

編集：日本臨床神経生理学会 脳刺激法に関する小委員会

委員長：花島 律子（鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野）

記載：寺尾 安生（杏林大学医学部病態生理学教室）

委員：出江 紳一（東北大学大学院医工学研究科リハビリテーション医工学分野）

宇川 義一（福島県立医科大学ヒト神経生理学）

緒方 勝也（国際医療福祉大学福岡薬学部）

金子 文成（慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室）

鬼頭 伸輔（東京慈恵会医科大学精神医学講座/国立精神・神経医療研究センター病院）

小林 正人（埼玉医科大学医学部脳神経外科）

寺尾 安生（杏林大学医学部病態生理学教室）

中村 元昭（昭和大学発達障害医療研究所）

西田圭一郎（関西医科大学精神神経科学教室）

野田 賀大（慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室）

細見 晃一（大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科）

松本 英之（三井記念病院神経内科（事務局））

（五十音順 敬称略）

### 経頭蓋集束超音波刺激法（transcranial focused ultrasound stimulation: TUS）

集束超音波刺激（経頭蓋集束超音波刺激法, transcranial focused ultrasound stimulation, 以下 TUS）は、超音波の音響エネルギーを使用して脳・神経を非侵襲的に刺激できる新しい手法である。パルス発生器により圧電素子の周期的な機械的振動を起こすことによってパルス状の超音波を発生させる。超音波を限局した部位に集束させることにより末梢神経組織を含む神経組織が刺激できることは 1920 年代より知られており、欧米を中心にマウス・サルにおいて先行研究が行われてきた。トランスデューサーを頭皮上の一カ所に固定し、20 kHz 以上の可聴域を超えた超音波を経頭蓋的にパルス・ビーム状にして限局した部位に集束して当てることで、脳の非侵襲的な刺激が可能となる（経頭蓋集束超音波刺激）。

この 20 年間に TUS による経頭蓋的な脳刺激により被験動物で運動野から運動誘発電位や脳血流の変化を誘発できること、眼球運動に影響を与えられることが報告されている。ヒトにおいては、2010 年に経頭蓋的に低出力超音波でヒトの脳を刺激する装置が開発された<sup>1,2)</sup>。TUS は大脳皮質だけではなく視床のような深部の脳構造も刺激することができ、運動課題における単純反応時間を短縮させる、体性感覚誘発電位・視覚誘発電位の振幅に影響を与えるなどの効果をもたらすことが報告されている<sup>3~6)</sup>。TUS が神経を興奮させるメカニズムは不明だが、超音波の音圧が機械的受容器を介してイオンチャンネルに作用し神経を興奮させる可能性、刺激により電解質の不均衡およびシナプス小胞の放出が起きる可能性、超音波刺激により細胞膜を構成するリン脂質二重膜が膨張および収縮して二層ソノフォア（ミクロなレベルの膜変形）が形成される可能

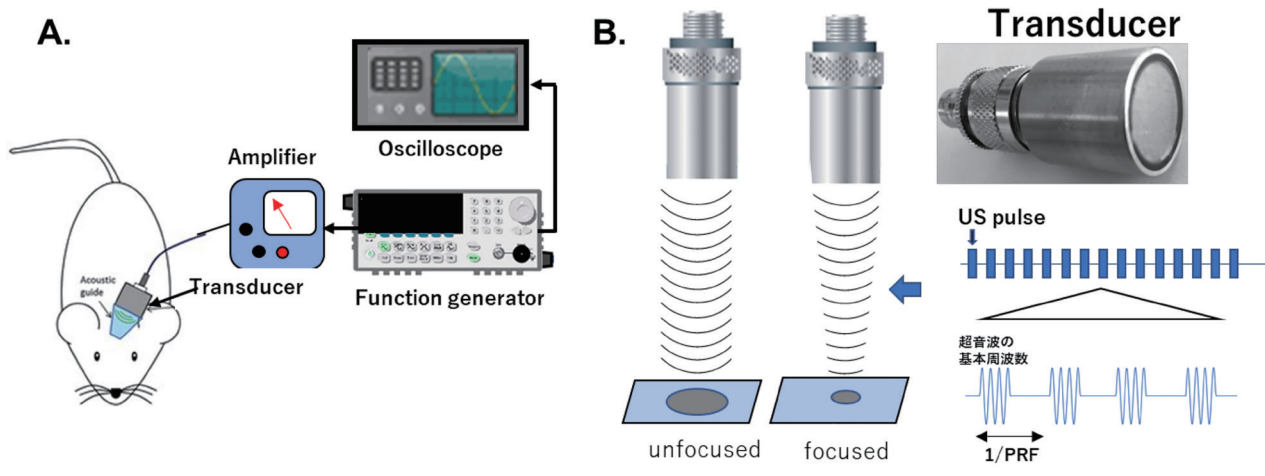


図 1

(参考文献: Tufail et al: Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits. *Neuron* 66: 681-694, 2010; Mehić et al: Increased anatomical specificity of neuromodulation via modulated focused ultrasound. *PLoS One* 9: e86939, 2014.)

性などが考えられている。さらに、血液脳関門を介した drug delivery による脳腫瘍の化学療法、アルツハイマー病におけるアミロイド斑の除去などにも臨床応用が期待されている。

集束超音波 (focal ultrasound) には高出力と低出力のものがある。高出力の刺激 (high intensity focal ultrasonic: HIFU) は  $200 \text{ W/cm}^2$  を超える持続性の超音波によって発生する熱で、組織を急速に加温・焼灼できる。ヒトへの応用としては、近年高出力の集束超音波焼灼装置が臨床現場でも腫瘍の治療や、パーキンソン病や振戦の脳深部刺激術あるいは脳深部破壊術に代わるものとして用いられるようになってきている<sup>4)</sup>。

他方、低出力の超音波 (low-intensity focused ultrasound: LIFU) の出力は  $100 \text{ W/cm}^2$  以下で、診断に使う超音波の強度と比較しても同等か、それより低い。ビーム状に集束させた非連続、パルス状の波を用いて、頭蓋の外から非熱作用により非侵襲的で可逆的な刺激するものである<sup>4)</sup> (図 1)。このような低出力の TUS ( $0.2 \sim 1 \text{ MHz}$ ,  $30 \sim 500 \text{ mW/cm}^2$ ) は neuromodulation の手法としてヒトに応用されるようになり、イギリス、カナダ、台湾などで基礎的なデータの集積が現在行われつつあるが、いずれの国においても医療機器としての承認はこれからであり、医療機器としての効果の検証は今後臨床研究が行われていくものと思われる。刺激のパラメータについても研究によりばらつ

きがあり標準化されていない。

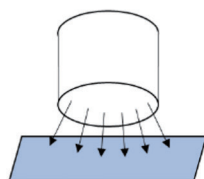
#### TUS のエネルギーについて

超音波刺激の特性を示すパラメータには基本周波数、パルス繰り返し周波数 (pulse repetition frequency: PRF)、デューティサイクル [パルス幅をパルス期間 (周期) で割ったもの]、刺激持続時間、強度などがある。人間の頭蓋骨を透過し脳に吸収させるため最適な音響周波数は  $0.65 \sim 0.7 \text{ MHz}$  以下であることが知られており、高出力の FUS として FUS 視床破壊に臨床的に使用されている装置 ExBblate 4000 (Insightec) の仕様は  $0.62 \sim 0.72 \text{ MHz}$  であり、通常  $0.67 \text{ MHz}$  が使用されている。低出力の LIFU については、これまでの研究でヒトでは  $0.5 \text{ MHz}$  付近の音響周波数が最も多く使われている。TUS では単位面積当たりの強度を表す方法として、音波の進行方向に垂直な単位面積を単位時間内に通過する音響エネルギーを表す  $\text{W/cm}^2$  という単位が用いられる (刺激全体の時間的平均の指標として、空間的ピーク時間平均強度 (spatial peak temporal average:  $I_{\text{SPTA}}$ ) およびパルスごとの強度の時間的平均を表す空間的パルス波平均強度 (spatial peak-pulse average:  $I_{\text{SPPA}}$ ) がある (図 2))。パルス超音波では  $I_{\text{SPTA}} 100 \text{ mW/cm}^2$  以下で生体にダメージは確認されていない。また生体作用がみられる最小の刺激強度は  $I_{\text{SPTA}} 240 \text{ mW/cm}^2$  とされる。

## 超音波のエネルギーを表す指標

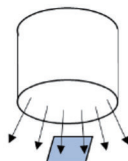
### 超音波出力 W (または J/s)

単位時間内に探触子から放射される超音波の全エネルギー、単位は W または J/s



### 超音波強度 $W/cm^2$

音波の進行方向に垂直な単位面積を単位時間に通過する音響エネルギー、単位は  $W/cm^2$



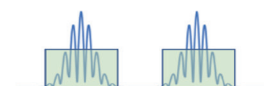
## 超音波の音圧・強度を表す指標

### 音圧 Pa (Mpa)



### 強度 $W/cm^2$ ( $mW/cm^2$ )

$I_{SPPA}$   
パルス幅内の平均強度



$I_{SPTA}$   
繰り返し周期内の平均強度



図 2

(参考文献：超音波医学会機器および安全に関する委員会、電子情報技術産業協会超音波専門委員会編：超音波診断装置の安全性に関する資料)

## TUS の出力について

米国食品医薬品局 (FDA) の頭部における診断的超音波の安全基準  $I_{SPTA}$   $94 mW/cm^2$  以下,  $I_{SPPA}$   $190 W/cm^2$  以下, メカニカルインデックス (mechanical index) 1.9 以下, サーマルインデックス (thermal index) 最大 1.6 以下である<sup>1-4,6,7)</sup>。TUS 刺激の標準的なパラメータは確立されていないが, これらの報告を踏まえ, FDA のガイドラインに準拠するとともに, 空間的パルス波平均強度  $I_{SPPA}$  が  $30 W/cm^2$  以下を上限に設定するのが望ましいとされている<sup>1,6,7)</sup>。空間的ピーク時間平均強度  $I_{SPTA}$  については, 一般に有効強度の上限が  $3 W/cm^2$  と考えられている。過去に報告されたヒトを対象とした研究で TUS は米国食品医薬品局 (FDA) が規定する画像診断用の超音波刺激の安全基準範囲内の強度の刺激が用いられており (表 1), 同程度のエネルギー・刺激強度のパルスを用いれば, 比較的安全に痛みなく刺激をすることができると考えられる。

## 有害事象の報告について

動物, ヒトの 33 の研究について TUS の安全性を体系的にレビューした論文において, 動物実験の 2 つの研究では, 意図しない血液脳関門の透過性亢進, まれに微小出血などが生じた例が報告された。これら 2 つの有害事象のみられた研究ではかならずしも FDA の

安全基準を超えた範囲の刺激が行われていたわけではない。しかし, 刺激の繰り返回数が多かった, あるいは小さな頭蓋骨の中で何等かの原因で音波が狭い範囲で集積・反射したなどの原因が考えられている。Blackmore (2019) らの review でも<sup>6)</sup>, 動物, ヒトの中樞神経系に超音波刺激を行った 54 の研究を検討しているが, そのうち 2 つだけが超音波刺激による微小出血を報告しており, これらの報告は Pasquinelli らのレビュー<sup>1)</sup> と共通している。一方で, これらの文献に含まれるヒトの研究では, 臨床症状, 画像 (磁気共鳴画像, 温度を示すサーモグラフィーの画像) などの follow up において有害事象は 1 例も認められていないため, ヒトについては FDA の安全基準に従う限り, TUS は比較的安全に行われている。刺激部の温度が上昇するため, 皮膚の低温火傷などの可能性は否定できない。これらを踏まえて安全性の基準を策定していく必要があると考えられている。

## 本委員会としての提言

上述が国際的な TUS に関するこれまでの報告のまとめである。今後, 我が国でも TUS がヒトでの基礎研究・臨床研究に用いられることが予想される。この状況を考えて, 本委員会としてヒトで TUS を用いるときの刺激法に関する提言を以下のように行う。

表 1

| author               | 刺激部位              | 基本周波数        | 刺激強度<br>( $I_{SPPA}$ )  | 刺激強度<br>( $I_{STPA}$ )  | 刺激効果   |
|----------------------|-------------------|--------------|---|---|--|
| Hameroff ら<br>(2013) | 右下外側前頭葉           | 8 MHz        | 記載なし  | 0.152 W/cm <sup>2</sup>   | 痛覚の知覚の低下, 気分の改善  |
| Legon ら<br>(2014)    | S1                | 0.5 MHz      | 23.87 W/cm <sup>2</sup> (水)                                       | 記載なし  | SEP の振幅低下, 触覚 (二点識別覚) の改善  |
| Mueller ら<br>(2014)  | S1                | 0.5 MHz      | 23.87 W/cm <sup>2</sup>   | 記載なし  | SEP の振幅低下, EEG の位相の変化  |
| Lee ら<br>(2015)      | S1                | 0.25 MHz     | 2.5 W/cm <sup>2</sup>   | 350 mW/cm <sup>2</sup>  | SEP の振幅低下, 触覚の知覚誘発   |
| Lee ら<br>(2016)      | S1, (S2)          | 0.21 MHz     | 35.0 W/cm <sup>2</sup>  | 17.5 W/cm <sup>2</sup> (水)<br>3.5-4.4 W/cm <sup>2</sup><br>(頭蓋骨内推定) | 刺激と体側の手指の触覚の知覚誘発   |
| Lee ら<br>(2016)      | V1                | 0.27 Hz      | 16.6 W/cm <sup>2</sup>  | 1.5 ± 0.9 W/cm <sup>2</sup><br>(頭蓋骨内推定)                             | フォスフェンの知覚の誘発, VEP に類似した波形の誘発電位の誘発, fMRI で V1 及び関連する視覚領域の BOLD 信号の活性化 |
| Ai ら<br>(2016)       | M1                | 0.50 MHz     | 6 W/cm <sup>2</sup>   | 記載なし  | fMRI で刺激部位の BOLD 信号変化, 尾状核など関連した皮質下領域でも BOLD 信号変化                    |
| Monti ら<br>(2016)    | 視床                | 0.65 MHz     | 記載なし  | 0.72 W/cm <sup>2</sup>  | 重度の脳損傷患者における意識障害の改善  |
| Legon ら<br>(2018)    | 視床 (VPL)          | 0.5 MHz      | 14.56 W/cm <sup>2</sup> (水)<br>7.03 W/cm <sup>2</sup><br>(頭蓋骨内推定) | 記載なし  | SEP 振幅 (P14) の抑制, 触覚認知課題成績の悪化  |
| Legon ら<br>(2018)    | M1                | 0.5-0.86 MHz | 17.12 W/cm <sup>2</sup> (水)<br>6 W/cm <sup>2</sup> (頭蓋骨内推定)       | 6.16 W/cm <sup>2</sup> (水)<br>2.2 W/cm <sup>2</sup> (頭蓋骨内推定)        | 単発の磁気刺激に対する運動誘発電位の抑制, 皮質内促進の減弱, 単純反応時間の短縮                            |
| Ai ら<br>(2018)       | M1, 補足運動野, 背側運動前野 | 0.5 MHz      | 16.95 W/cm <sup>2</sup>   | 記載なし  | fMRI でタッピング課題中の BOLD 信号の増大   |

(参考文献: Fomenko et al: Low-intensity ultrasound neuromodulation: An overview of mechanisms and emerging human applications. *Brain Stimul* 11: 1209-1217, 2018.)

### 一回の刺激の条件

音の周波数 0.2~0.7 MHz (0.5 MHz が最適)

刺激強度  $I_{SPPA}$  30 W/cm<sup>2</sup> 以下

刺激時間 1 秒以内

### 一日の刺激回数

200 回

### 注意点

どの刺激条件でも, 刺激装置を皮膚に密着している部分にジェルがしっかり当たっておらず空気が入ると, その境界部分に熱が発生して火傷が発生する可能性があるため, 固定に関しては注意が必要である。火傷をきたす閾値の強度については知られていない。

これは本委員会からの提言であり, この範囲を超えて刺激してはいけないということではない。ただし FDA の診断機器の上限である,  $I_{SPPA}$  190 W/cm<sup>2</sup> 以下の基準は厳守すべきであろう。また, 提言以内・以上に関わらず, それぞれの施設での倫理委員会の承認を得てから実施すべきである。

### 文献

- 1) Pasquinelli C, Hanson LG, Siebner HR, et al: Safety of transcranial focused ultrasound stimulation: A systematic review of the state of knowledge from both human and animal studies. *Brain Stimul* 12: 1367-1380, 2019.
- 2) US FDA: Guidance for Industry and FDA Staff—information for manufacturers seeking marketing clearance of diag-

- nostic ultrasound systems and transducers. FDA, Rockville, MD, 2008.
- 3) King RL, Brown JR, Newsome WT, et al: Effective parameters for ultrasound-induced in vivo neurostimulation. *Ultrasound Med Biol* 39: 312-331, 2013.
  - 4) Pichardo S, Sin VW, Hynynen K: Multi-frequency characterization of the speed of sound and attenuation coefficient for longitudinal transmission of freshly excised human skulls. *Phys Med Biol* 56: 219-250, 2011.
  - 5) Eguchi K, Shindo T, Ito K, et al: Whole-brain low-intensity pulsed ultrasound therapy markedly improves cognitive dysfunctions in mouse models of dementia—Crucial roles of endothelial nitric oxide synthase. *Brain Stimul* 11: 959-973, 2018.
  - 6) Blackmore J, Shrivastava S, Sallet J, et al: Ultrasound neuromodulation: A review of results, mechanisms and safety. *Ultrasound Med Biol* 45: 1509-1536, 2019.
  - 7) Fomenko A, Neudorfer C, Dallapiazza RF, et al: Low-intensity ultrasound neuromodulation: An overview of mechanisms and emerging human applications. *Brain Stimul* 11: 1209-1217, 2018.
  - 8) Lee W, Kim HC, Jung Y, et al: Transcranial focused ultrasound stimulation of human primary visual cortex. *Sci Rep* 6: 34026, 2016.
  - 9) Szabo TL: *Diagnostic Ultrasound Imaging: Inside Out*. 2nd ed. Elsevier, Boston, MA, USA, p 655, 2014.
  - 10) Baek H, Pahk KJ, Kim MJ, et al: Modulation of cerebellar cortical plasticity using low-intensity focused ultrasound for poststroke sensorimotor function recovery. *Neurorehabil Neural Repair* 32: 777-787, 2018.
  - 11) Tufail Y, Matyushov A, Baldwin N, et al: Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits. *Neuron* 66: 681-694, 2010.
  - 12) Mehić E, Xu JM, Caler CJ, et al: Increased anatomical specificity of neuromodulation via modulated focused ultrasound. *PLoS One* 9: e86939, 2014.
  - 13) 超音波医学会機器および安全に関する委員会, 電子情報技術産業協会超音波専門委員会編: 超音波診断装置の安全性に関する資料.