

表1 経頭蓋低周波超音波法の音響学的比較

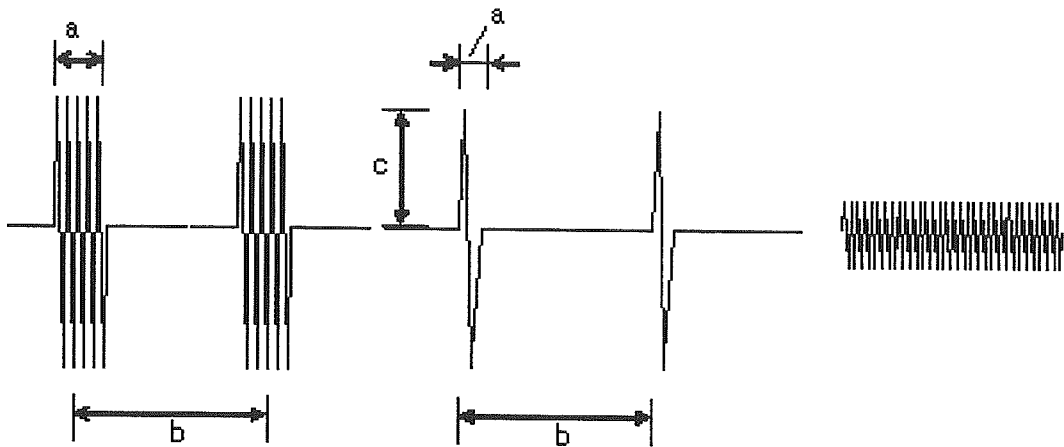
機種 比較項目	TCD	TC-CFI	LFTUT	DFTUT	TCT-LoFUT	備考
周波数 [MHz]	2.0	2.0	0.3	0.5 2.0	0.5 2.0	
波形	バースト波	パルス波	バースト波	バースト波	連続波	図参照
最大SPTA [W/cm ²]	0.4	0.72	0.7	0.22	0.7	
SPPA [W/cm ²]	2.0	190.0	14.0	2.0	0.7	図中C
MI	0.2	1.8	1.2	0.3	0.25	
パルス幅 [μs]	10	0.5	500	55	-	図中a
返し周期 [ms]	0.125	0.5	10.0	0.5	-	図中b
パルス長 [mm]	15	0.75	750	8.25	-	
Authors	Alexandrov Molina	Cintas Pfeifferberger	Daifertshofer	Wang	Furuhata	

表2 USによる血栓溶解促進効果報告例

装置 条件	TCD	TC-CFI	LFTUT	DFTUT	TCT-LoFUT
血栓溶解剤なし		⊙			
t-PA併用	⊙	□	○ □	□	○ □
t-PA+MB併用	⊙				

- ⊙ 臨床的效果有
- 実験動物効果有
- in vitro実験効果有

図1



バースト波、パルス波、連続波の例

図2

メカニカルインデックス(MI)の周波数特性

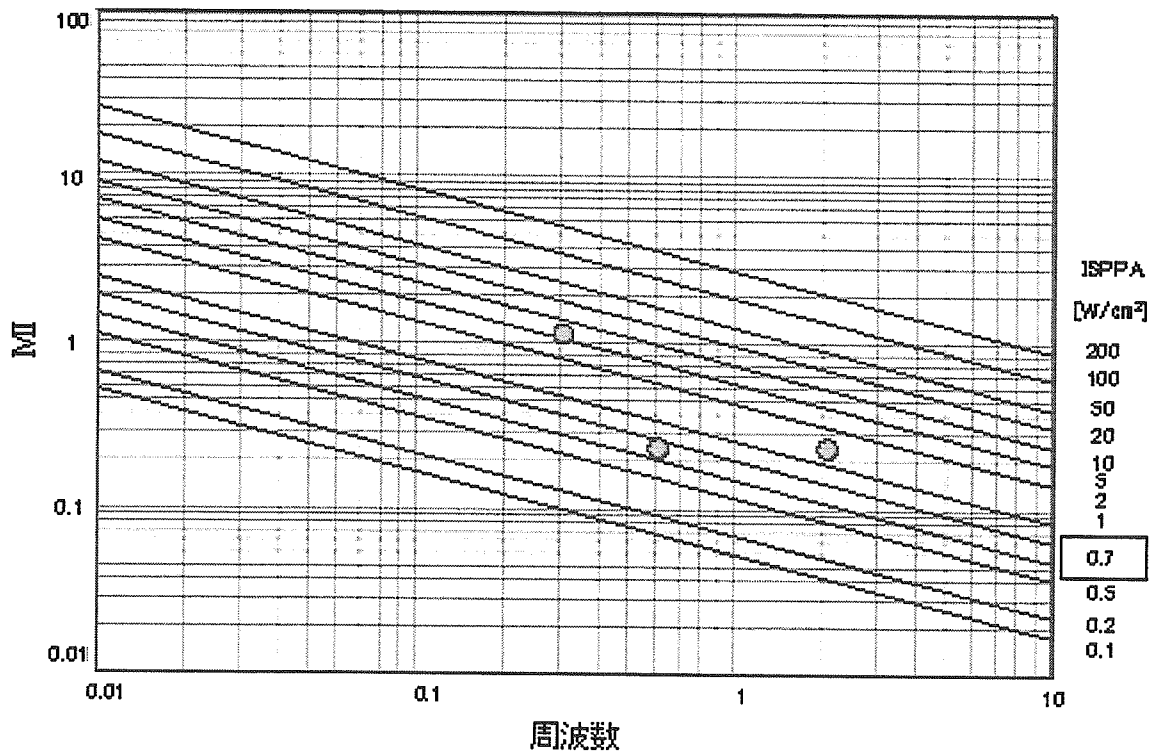


図 3

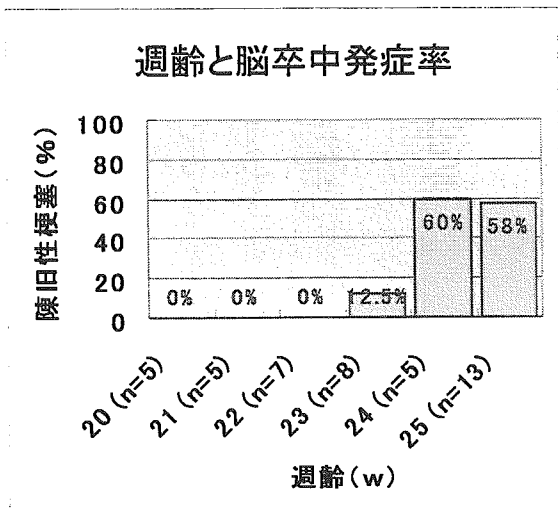


図 4

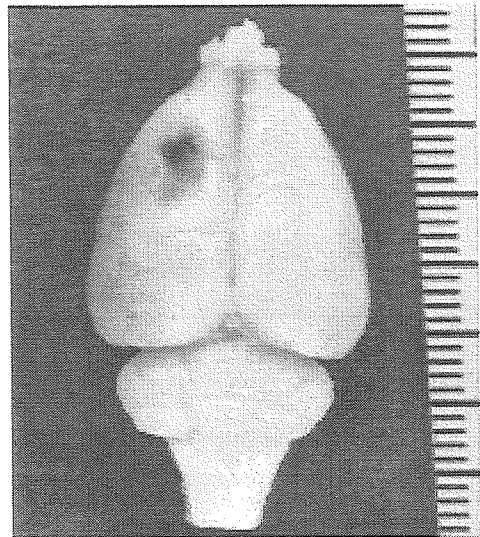


図 5

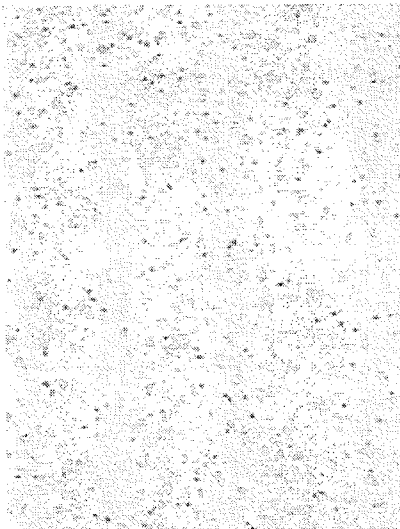


図 6

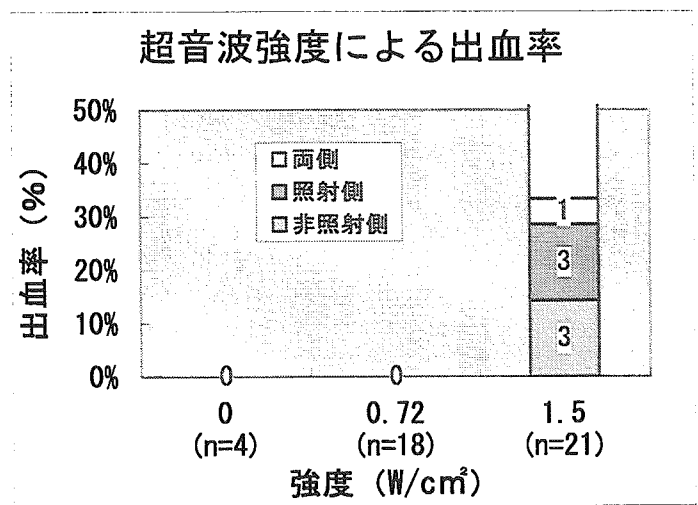
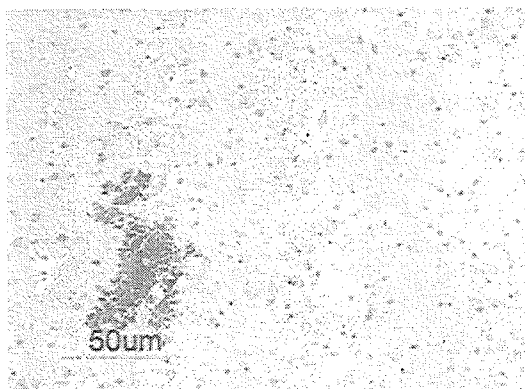


図 7



厚生労働科学研究費補助金（身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業）

分担研究報告書

研究課題 脳血管障害診断治療統合化システムの開発

分担研究課題 「救急医療における急性脳卒中の治療の現状と展望」

分担研究者 小川 武希 東京慈恵会医科大学救急医学講座 主任教授

研究要旨

脳卒中診療の国内外の現状に関する文献的検索、学会レポートを中心に行う。日米欧を比較した場合、とくに虚血性脳血管障害急性期治療においては、わが国では診療体制が遅れている。本邦の3次救急医療は、救急全般を取り扱うことが一般的で、施設間の特性も異なる。神経疾患の診断には不可欠のCT、MRIの稼動状況も一定していない。急性期脳卒中に特化した救急医療体制が必要と考えられる。とくに病院前搬送システムの整備が、緊急の課題と考えられる。

A. 研究目的

脳卒中は、本邦における死亡原因として第三位に位置する重要な疾患群である。急性脳卒中の治療について、救急医療の立場から、海外の文献的検索を中心に現状と展望について明らかにすることで、今後の課題を明確にする。

B. 研究方法

急性期脳血管障害の診療に関する文献調査、学会レポート調査を行う。

参考文献

- 1) 橋本洋一郎, 渡辺 進. 脳卒中診療システム. 医学のあゆみ 2005; 212(6): 643-650.
- 2) Alberts, M. J. Treatment of acute ischemic stroke. J. Cerebrovasc. Dis. 10(suppl.1); 10-17: 2001.
- 3) 橋本洋一郎・他: 急性期脳梗塞の転帰と病診連携の現況. 脳卒中 1999; 21:

200-204.

- 4) Evans, A. et al. Can differences in management processes explain different outcomes between stroke unit and stroke-team care? Lancet 2001; 358: 1586-1592.
- 5) 山口武典. 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 健康科学総合研究事業平成12年度研究報告書. 2001.
- 6) 小林祥泰 (主任研究者). 脳卒中急性期患者データベース構築研究. 2001年度厚生科学研究報告書; 5-169: 2001.
- 7) Krahn, A. D. et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk, factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. Am. J. Med. 1995; 98(5): 476-484.
- 8) Jorgensen, H. S. et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. Stroke 1996; 27: 1765-1769.

- 9) The National Institute of Neurological Disorder and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587.
- 9) 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, ほか (編). 脳卒中治療ガイドライン. 東京: 協和企画: 2004.
- 10) Alexandrov A.V., Molina C.A., Grotta J.C., et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004; 351:2170-2178.
- 11) Daffertshofer M., Gass A., Ringelb P., et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia. Increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator. Results of a phase II clinical trial. *Stroke* 2005; 36: 1441-1446.
- 12) 斎藤重幸. わが国における脳血管疾患の最近の動向. *Medical Practice* 2005; 22(9): 1527-1529.
- 13) 国民衛生の動向: 厚生省の指標 (臨時増刊) 51(9), 2004.
- 14) Kimura, K. et al.: Hospital-based prospective registration of acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. *J Stroke CVD*. 2004; 13: 1-11.
- 14) Ribo M., Molina C. A., Rovira A., et al. Safety and Efficacy of Intravenous Tissue Plasminogen Activator Stroke Treatment in the 3- to 6-Hour Window Using Multimodal Transcranial Doppler/MRI Selection Protocol. *Stroke*. 2005; 36: 602-606.
- 15) N. Hjort, K. Butcher, S.M. Davis, et al. Magnetic Resonance Imaging Criteria for Thrombolysis in Acute Cerebral Infarct. *Stroke*. 2005; 36: 388-397.
- 16) Uchino K, Moehring M. A., Alexandrov A. V. Ultrasound Enhanced Thrombolysis for Ischemic Stroke. *Neurosonology* 2003; 16(3): 139-145.
- 17) Chernyshev O. Y., Garami Z., Calleja S., et al. Yield and Accuracy of Urgent Combined Carotid/Transcranial Ultrasound Testing in Acute Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2005; 36: 32-37.
- 18) Thomalla G., Schwark C., Sobesky J., et al. Outcome and Symptomatic Bleeding Complications of Intravenous Thrombolysis Within 6 Hours in MRI-Selected Stroke Patients. *Stroke*. 2006; 37: 852-858.
- 19) Demchuk A. M., Hill M. D., Barber P. A., et al. Importance of Early Ischemic Computed Tomography Changes Using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke*. 2005; 36: 2110-2115.

C. 研究結果

脳卒中治療においては、時間的要素が重要であり、いわゆる Therapeutic window level は限られている。特に、虚血性脳血管障害においては、二次性の細胞死を予防することが治療の最大の目標である。発症から治療開始までの時間的要素は極めて重要である。発症現場でこれを判別することは困難である。内因性救急疾患の対応としては、7D が強調される（表 1）。

表1
脳卒中における 7Ds [AHA G2000]

病院前	
① DETECTION	発見
② DISPATCH	救急車出動
③ DELIVERY	患者搬送
④ DOOR	患者到着 [救急室]
救急室	
⑤ DATA	情報(CT, CBC, EKG etc)
⑥ DECISION	治療方針の決定
⑦ DRUGS	薬剤投与

発症から治療が 1 時間以内に開始される必要がある。とくに、救急隊員による病院選択が重要となってくる。

さらに、脳血管障害では、意識障害を合併することが多いため、意識障害の鑑別も必要である。いずれにしても病院前診断と初期対応が重要である。

現在、消防庁報告によると、救急患者搬送において現場から病院まで約 5 分を要している。しかし、現場でも救急車到着までの経過、正確な発症時間は不詳であることが多い。わが国では、2004 年に脳卒中に関連する 5 つの学会から、「脳

卒中ガイドライン 2004」が発表された。また、いわゆる脳卒中ユニット (Stroke Unit/ Stroke Care Unit) の有用性は知られているが、全国的には整備されていないのが現状である。

D. 考察

米国では、ロスアンゼルス病院前脳卒中スケールなどが用いられる（表 2）。わが国でも病院前救急教育において、脳卒中に特化した教育コースの試みが開始されているが、未だ不十分である。厚生労働省において「脳卒中ケアユニット」への新たな診療加算が検討されている。

現在、NINDS が要求する線溶療法開始までの時間は 3 時間以内とされている。しかし、わが国では、2 時間以内に適切な治療が開始されるための病院前の救急体制の整備と、搬送後の初期対応など循環器救急への啓発活動が急務であると考えられる。今後も EBM を中心とする臨床データの集積が必要である。

E. 結論

虚血性脳血管障害の急性期治療においては、時間的要素が重要で、病院前診断処置も重要である。わが国において「脳卒中ガイドライン 2004」が発表されたが、未だ脳卒中のトリアージは周知普及されていないのが現状である。今後、全国的な脳卒中に特化した救急医療体制の整備が急務であると考えられる。

表2
**Los Angeles Prehospital Stroke Screen
(LAPSS)**

Criteria	Yes	Unknown	No
1. Age >45 years	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. History of seizures or epilepsy absent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Symptom duration <24 hours	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. At baseline, patient is not wheelchair bound or bedridden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Blood glucose between 60 and 400	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Obvious asymmetry (right vs left) in any of the following 3 categories (must be unilateral)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Equal	R Weak	L Weak
Facial smile/grimace	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Droop	<input type="checkbox"/> Droop
Grip	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Weak grip	<input type="checkbox"/> Weak grip
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> No grip	<input type="checkbox"/> No grip
Arm strength	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Drifts down	<input type="checkbox"/> Drifts down
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Falls rapidly	<input type="checkbox"/> Falls rapidly

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

公開シンポジウム「脳血管障害の診断解析治療の統合化を探る！」2006年3月，東京.

以 上

厚生労働科学研究費補助金(身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業)
分担研究報告書

研究課題 脳血管障害診断解析治療統合化システムの開発

分担研究課題 「経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の安全性の検討」

分担研究者 井上 聖啓 東京慈恵会医科大学神経内科教授

研究要旨

我々は経頭蓋超音波脳血栓溶解装置 (transcranial targeting low frequency ultrasonic thrombolysis: TCT-LoFUT) を開発し、臨床適用に向けて準備をしているところである。TCT-LoFUT システムを臨床適用するに先立ち、既に診断用装置として承認されている TC-CFI 部分のみを用いて血栓による血管閉塞部位を正確に確認できることが重要であり、急性期虚血性脳卒中患者の脳血流動態をどう捕捉し得るのかを評価する必要がある。すなわち、TCT-LoFUT システムの診断・監視能力のみを本研究でまず評価し、安全に治療システムを導入する上での臨床的問題点を抽出し、解決することが本研究の目的である。本年度、当院神経内科に入院し、TC-CFI を施行した急性期虚血性脳卒中患者は 50 例であり、中大脳動脈 (MCA) 血流の検出率は全体で 64.1%であった。更に女性の方が悪く、特に 70 歳以上の女性では 12.5%であった。検出不良の原因としては、プローブを当てる部位の側頭骨の厚さ、年齢・性差、血流速度の低下などが考えられている。このような約 40%弱の検出不良例ではこのシステムによる治療を受けることは難しいと言わざるを得ず、臨床適用においては、この高齢女性の検出率の低さを解決する必要がある。そこで我々は、腹部で実用化されている RVS (Real-time Virtual Sonography) を頭部に応用した BVS (Brain Virtual Sonography) を開発している。この技術により、検出不能な約 40%弱の症例においても、正確に病変部位を標的として治療用の超音波を照射することが可能になると考えられる。また、治療用超音波を照射する 60 分間、プローブを頭部に固定する装置を日立メディコが制作中であり、臨床での使用を想定し何カ所か改良を加え、操作性を向上させた。現在、新たに脳卒中診断解析治療統合化実験室を造設中である。この新実験室での更なる検証で、TCT-LoFUT システムの臨床適用が確実なものになると思われる。

A. 研究目的

脳血管障害は本邦死因の第三位であり、そのうち脳梗塞は約 6-7 割を占める。その障害は麻痺、言語障害、意識障害など、

社会生活を営む上で非常に重篤な機能障害を招くことが問題となっている。こういった後遺症をできるだけ減少させるためには、早期発見、早期治療が重要であり、欧米で

は血栓溶解剤の投与がまず第一選択の治療となる。本邦でも本年 10 月に血栓溶解剤 (t-PA: tissue-plasminogen Activator: Alteplase) が承認され、超急性期の血栓溶解療法に注目が集まっている。

この超急性期の血栓溶解療法に超音波を併用することにより、その効果を増強させることが種々の報告にて明らかになってきている。

Alexandrov らが 2004 年に New England Journal に報告した研究¹⁾では、126 例の内半分の 63 例は従来どおりの t-PA を静注する方法を、残りの 63 例は t-PA の静注と同時に経頭蓋超音波ドプラ法 (transcranial Doppler method: TCD²⁾) でモニタリングをする方法を取り、完全な再開通あるいは劇的に臨床症状が改善した率が、前者は 30%、後者は 49% と TCD を併用した群の方が有意に上昇していた。この研究では診断用の周波数 2MHz の超音波が使用されていたが、一方、1MHz 以下の低周波の超音波では診断用超音波より溶解効果が高いと、*in vitro* や *in vivo* 動物実験で証明されている。この低周波 (300kHz バースト波) 超音波を併用した臨床試験は 2005 年に Duffertshofer らが Stroke に報告³⁾しているが、その結果は 14 例中 13 例に出血を認め、その内 4 例は梗塞外の領域の出血でその内 1 例は死亡というものであり、この試験は途中で中止となった。この出血の原因については、新たな音響学的な問題や血管の病的・加齢化に伴う脆弱性などの問題などが考えられた。

Ishibashi ら⁴⁾は、500kHz 連続波を用い、

ウサギ股動脈塞栓モデルに対し、ヒト頭蓋骨を用いた経頭蓋照射によっても血栓溶解効果が増強することを確認した。そこで、我々は経頭蓋カラー Doppler 断層法 (transcranial color flow imaging: TC-CFI) 用の 2MHz の超音波と治療用の 500kHz 連続波を同一プローブで切り替えて使用できる経頭蓋超音波脳血栓溶解装置 (transcranial targeting low frequency ultrasonic thrombolysis: TCT-LoFUT) を開発し、既にこの装置の音響学的および医学生物学的安全性を確認し、更に Duffertshofer らの報告から新たに分かった問題点を加味し、臨床適用に向けて準備をしているところである。

TCT-LoFUT システムを臨床適用するに先立ち、実際の臨床の場面で診断用装置として承認されている TC-CFI 部分のみを用いて血栓による血管閉塞部位を正確に確認できることが重要であり、急性期の脳血流動態をどう捕捉し得るのかを評価する必要がある。すなわち、TCT-LoFUT システムの診断・監視能力のみを本研究でまず評価し、安全に治療システムを導入する上での臨床的問題点を抽出し、解決する。

B. 研究方法

B-1. 経頭蓋カラー Doppler 断層法を用いた急性虚血性脳卒中患者の脳循環動態評価の研究

1. 対象

当院神経内科に急性虚血性脳卒中中で入院した患者の内、TC-CFI 検査に同意の得られ

た症例。20歳未満，検査不能な全身状態不良例は除く。

2. 使用する超音波診断装置（図1）

日立メディコ製のEUB-8500（承認番号：21300BZZ00445000）で，従来の診断用に用いられる2MHzのプロープを使用する。



2. 測定部位（図2）

両側側頭ウィンドウ；中大脳動脈(MCA)

後大脳動脈(PCA)

大後頭孔ウィンドウ；椎骨動脈(VA)

脳底動脈(BA)



図2. TC-CFIによる検査風景

3. 評価項目

MCAの検出率を全体，男女別，年齢別などで検討した。MCAのM1の血流速度を角度補正して測定し得た症例を「検出可能例」

とし，血管が全く描出されない例や角度補正が正確にできない場合，MCAのM2やPCA，VAなどその他の血管のみしか描出されない例は，「検出不良例」とした。PCAやVA，BAの検出は今回の評価の対象からは除いた。

B-2. 枕型頭部固定具の製作

TCT-LoFUTシステムを臨床適用するためには，装置の性能のみならず確実に安全な操作性が求められ，より正確な照射条件を設定するための超音波プローブ固定具を日立メディコにて制作中である。この枕型固定具により，患者の頭部と超音波装置のプローブが固定され，長時間の超音波による脳血流の監視，および治療用の低周波超音波の照射を繰り返し同じ部位に行うことが可能となる。

（倫理面への配慮）

上記研究はいずれも本学の倫理委員会にて承認されており，患者及び被検者へのインフォームドコンセントを徹底し，同意を得られたものについて行うこととした。

C. 研究結果

C-1. 結果1

対象症例は50例（平均年齢67.6歳：36～93歳）。男性36例（平均年齢67.3歳：43～86歳），女性14例（平均年齢68.1歳：36～93歳）。MCA血流の検出率は全体で64.1%。性別では，男性77.8%，女性28.6%と女性の方が低かった。特に70歳以上では，男性77.8%に対し，女性は12.5%と著しく

低く、高齢女性の検出率の低さが臨床的に問題となった(図3)

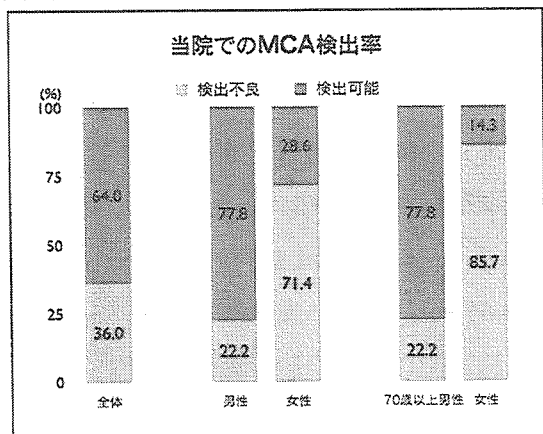


図3. MCA 検出率

C-2. 結果 2.

枕型固定具の実際の臨床場面での操作を想定、その操作性を向上させるためにいくつかの改良を行った(図4a, b, c).

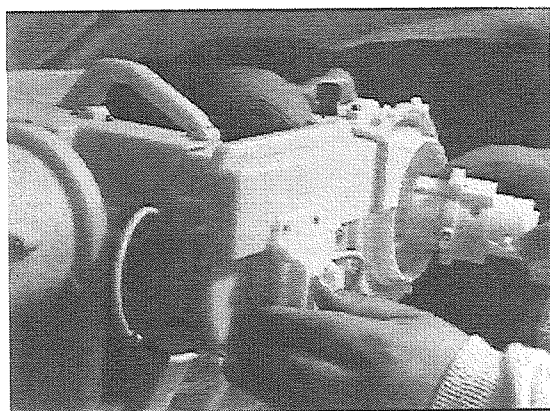


図4a. 枕型固定具の操作風景

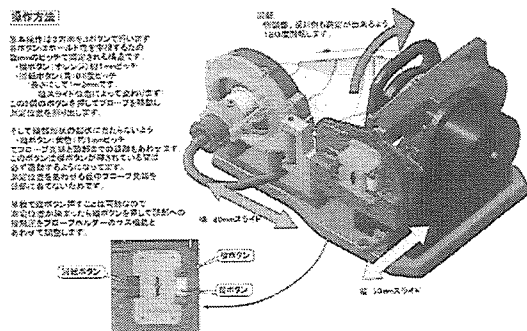


図4b. 改良した操作方法-1

操作手法-2
 改良された操作手法は、いくつかのポイントを挙げれば、従来のMCAプログラムより操作性が向上してきています。また、従来の操作手法よりも厚さが検出可能な1.5mm以上のものを検出可能にすることが可能です。今後の試作では、改良された点を更に改良していく予定です。

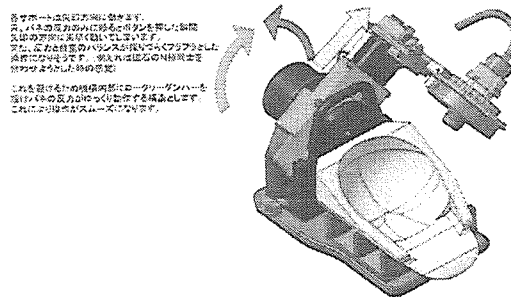


図4c. 改良した操作方法-2

D. 考察

MCAの検出が困難な要因として、いくつかの因子が考えられている。(1)測定部の骨の厚さ:超音波は骨にて減衰してしまうため、測定部の骨の厚さが厚ければ検出は困難となる。(2)年齢・性別:加齢と共に側頭骨厚は厚くなり、またその傾向は女性の方が強い⁵⁾(図5)。

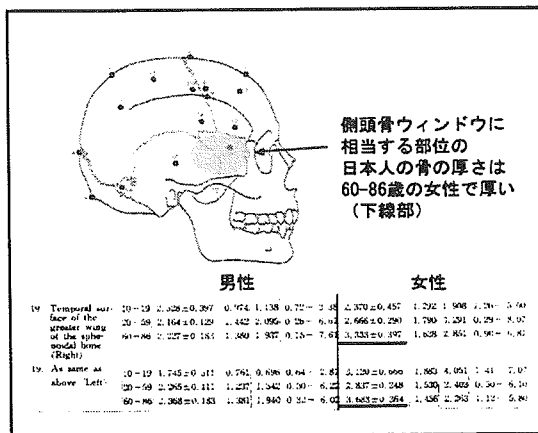


図5. 日本人の骨の厚さ

(3)人種による差:白人男性 ≤ 日本人男性 ≤ 白人女性 ≤ 黒人男性 ≤ 日本人女性 ≤ 黒人女性の順に徐々に側頭骨厚が厚くなる⁶⁾⁷⁾。

(4)流速の低下:血流速度が遅い場合、ドプラ信号は低い周波数となり、低周波数成分

の処理が不良のため検出しにくくなる⁸⁾。

この様に、日本人の高齢女性では側頭骨厚が厚くなる為に超音波による血管の捕捉は困難であり、我々の開発した治療用の低周波超音波を標的である血管閉塞部位に正確に照射することが不可能であり、TCT-LoFUT システムの臨床適用においては、この高齢女性の検出率の低さを解決する必要がある。

そこで我々は、腹部で実用化されているRVS (Real-time Virtual Sonography: 超音波で得られた断面図に一致した CT・MRI 断面像が、あらかじめ撮影した 3 次元データから超音波プローブの動きに応じてリアルタイムに切り出される技術;日立グループ) を、頭部に応用した BVS (Brain Virtual Sonography) を開発している (図 6)。



経頭蓋超音波画像 超音波に一致した MRI 断面
図 6. BVS 画像

この技術により、診断用超音波で検出不能な約 40%弱の症例においても、BVS 画像を見ながら正確に病変部位を標的として治療用超音波を照射することが可能になると考えられる。

枕型頭部固定具については、改良版が完成し、その操作性、固定性の評価を既に倫理委員会承認済みである研究方法にて模擬

患者にて検証を行う予定である。

現在、大学の協力を得て、脳卒中診断解析治療統合化実験室を造設中である (図7)。この実験室は、超音波やCT, MRIの画像処理を行いTCT-LoFUTシステムの診断・監視能力の詳細な検討を行うBVSデータ処理室, 模擬患者によるBVSの検証を行う模擬Stroke Care UnitとしてのBVS実験室から成る。この新実験室でTC-CFIの診断能力の更なる検証やBVSの臨床試験, 頭部固定具の評価などを行う予定であり、TCT-LoFUTシステムの臨床適用が確実なものになると思われる。

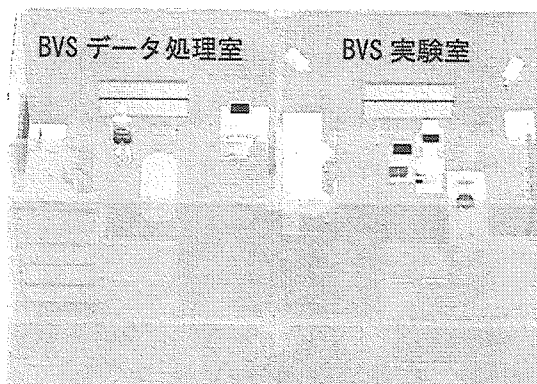


図 7. 脳卒中診断解析治療統合化実験室

E. 結論

TCT-LoFUT システムの臨床適用における最大の問題点は、高齢女性における血管検出率の低さであるが、BVSにより TC-CFI で検出不能例においてもこのシステムによる超音波治療が可能となると考えられる。

References

- 1) Alexandrov AV, Moliana CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moya LA, Hill MD, Wojner AW; CLOTBUST Investigators; Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 351(21): 2170-2178, 2004.
- 2) Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H: Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J. Neurosurg.* 57: 769-774, 1982.
- 3) Daffertshofer M, Gass A, Ringeb P, Sitzer M, Sliwka U, Els T, Sedlaczek O, Koroshetz W, Hennerici M: Transcranial Low-Frequency Ultrasound-Mediated Thrombolysis in Brain Ischemia Increased Risk of Hemorrhage With Combined Ultrasound and Tissue Plasminogen Activator Results of a Phase II Clinical Trial. *Stroke.* 36:1441-1446, 2005.
- 4) Ishibashi T, Akiyama M, Onoue H, Abe T, Furuhashi H: Can transcranial ultrasonication increase recanalization flow with tissue plasminogen activator? *Stroke.* 33(5):1399-1404, 2002.
- 5) 皆藤美實. 日本人頭蓋骨の厚さについて. *慈医誌.* 95:503-513, 1980.
- 6) Halsey JH: Effect of emitted power on waveform intensity in transcranial Doppler. *Stroke.* 21:1573-1578, 1990.
- 7) 橋本弘行, 恵谷秀紀, 中真砂土, 木下直和, 額田忠篤. 経頭蓋超音波ドプラ法の側頭骨通過性に関する検討. *日本老年医学会雑誌* 29(2):119-122, 1992
- 8) 永井秀政, 高家幹夫, 森竹浩三. 経頭蓋超音波ドプラ法の血流検出能に関する臨床的検討. *Neurosonology* 7:18-23, 1994

F. 健康危険情報

なし.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金(身体機能解析・補助・代替機器開発)

分担研究報告書

研究課題 脳血管障害診断治療統合化システムの開発

分担研究課題 「経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の研究」

分担研究者 峰松 一夫 国立循環器病センター内科脳血管部門

研究協力者 中島 隆宏 国立循環器病センター内科脳血管部門

豊田 一則 国立循環器病センター内科脳血管部門

研究要旨

2005年10月11日、遺伝子組み換え組織型プラスミノゲンアクティベーター (recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA) のアルテプラゼの発症3時間以内の脳梗塞への適応拡大が承認された。米国に遅れること約10年である。国立循環器病センター内科脳血管部門では、承認後20週間の発症3時間以内緊急受診137例中16例(12%)にアルテプラゼ静注療法が実施された。発症から病院到着までの時間(中央値)は50分、病院到着から治療開始までは75分で、発症から治療開始までは133分であった。患者の年齢は55~91歳で、NIHSSスコアは、治療開始前13点(中央値)から翌日の5点へと改善、3週間後の転帰は、評価できた14名中7名(50%)でmRSスコア0,1と極めて良好であった。36時間以内の症候性頭蓋内出血は1例にのみ認められた。

アルテプラゼ静注療法の初期治療成績は比較的良好であった。全国的評価は、承認日から2.5年間3,000例以上の使用成績調査(全例調査)の結果を待つ必要がある。世界的には次世代急性期治療への模索が始まっているが、本研究班の取り組む「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置」は、最も期待されるアプローチの一つである。

A. 研究目的

過去10年間にわたり、世界の脳卒中急性期治療の現場は大きく様変わりしてきた。米国では、遺伝子組み換え組織型プラスミノゲンアクティベーター (recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA) による発症3時間以内の血栓溶解療法の優れた転帰改善効果が、1995年にNINDS rt-PA Stroke Study (以下、NINDS試験)によって報告された¹⁾。本療法は、レベルIのエビデンスに位置づけられ、翌

1996年に米国で、2003年までにカナダ、EC諸国でも承認され、現在では世界40カ国以上で承認済みとなっている^{2,3)}。

わが国では、世界に先駆けて、アルテプラゼとは別のrt-PA製剤 (duteplase) を用いた発症6時間以内の脳梗塞を対象としたランダム化比較試験が実施され、有効性を示唆する結果が報告された^{4,5)}。しかしながら、用いられたduteplaseは、米国企業が提訴した特許権を巡る裁判に敗れ、本薬の適応拡大承認申請の断念はもとより、急

性冠動脈血栓症治療薬としての製造販売も中止となった。以後、わが国は本療法の臨床応用開発競争から完全に脱落し、長い冬の時代を迎えることとなった（失われた10年）。

日本脳卒中学会から厚生（労働）省宛の2度にわたる嘆願状提出、厚生労働省や製薬企業との交渉の末、承認申請を目的とした第Ⅲ相治験が2002～2003年に実施された。単一用量（0.6 mg/kg）のアルテプラゼを用いたオープン・ラベルでの多施設共同治験、Japan Alteplase Clinical Trial（J-ACT）である⁶⁾。本試験のプロトコールはNINDS試験のそれにほぼ準拠し、「NINDS試験ならびに海外での市販後臨床試験の結果をわが国でも再現できるか否か」を検討することを目的とした。その結果、約1年間で103症例にアルテプラゼが投与された。患者背景はNINDS試験のそれにほぼ一致した。安全性の主要評価項目である「発症36時間以内の症候性頭蓋内出血」は5.8%（NINDS実薬群では6.4%）、有効性の主要評価項目である「発症3ヵ月後の転帰良好例（mRSスコア0,1）の頻度」は37%（NINDS実薬群では39%）であった。いずれも、治験開始前に設定した有効性、安全性の基準値を完全にクリアしていた。

2004年5月に本療法の承認申請が行われ、1年以上にわたる審査の後、2005年10月11日に発症3時間以内の脳梗塞への適応拡大が承認された。承認直後に、日本脳卒中学会より「適正治療指針」が公表され⁷⁾、10～12月にかけて全国各都道府県で指針講習会が複数回実施された（のべ130回以上）。受講者総数は約8,000人を超し、わが国では空前絶後の事態となった。

本研究の目的は、アルテプラゼ静注療法の市販後初期治療成績を検討し、将来に計画されている経頭蓋超音波脳血栓溶解療法に向けて、解決すべき臨床的課題を明らかにすることである。

B. 研究方法

承認後20週間（平成17年10月11日～平成18年2月28日）に当センター内科脳血管部門を発症3時間以内に緊急受診した脳血管障害またはその疑い例の内訳、同じく発症3時間以内に緊急受診した脳梗塞例におけるアルテプラゼ静注療法の実施率、非実施例の内容を分析した。

次いで、平成18年3月16日までにアルテプラゼ静注療法を実施した18例のアルテプラゼ静注までの時間経過、臨床像、治療成績を分析した。

（倫理面への配慮）本研究は特定の患者の治療を前提とせずに、ある疾病の治療方法等を検討するため、研究者等が所属する医療機関内の当該疾病を有する患者の診療録等診療情報を収集・集計し、各患者の個人情報情報を匿名化した上で、分析加工された結果のみを報告する行為である。これは、疫学研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）、臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）の対象外である。

C. 研究結果

国立循環器病センター内科脳血管部門では、承認後20週間の発症3時間以内緊急受診は137例であった。うち脳梗塞は52例（38%）で最も高頻度で、次いで脳出血（28%）、てんかん（14%）の順であった。

アルテプラーゼ静注療法は16例(12%)に実施された。これは、同一期間中の発症7日以内入院脳梗塞(171例)の9%に相当した。アルテプラーゼ静注療法が行われなかった脳梗塞36例のうち軽症～TIAが19例と最も多く、次いで小脳広汎梗塞、3ヵ月以内の脳梗塞既往などの順であった。

アルテプラーゼ静注療法を実施した全18例の発症から病院到着までの時間(中央値)は50分(20～95分)で、病院到着から治療開始までは75分(50～139分)であった。その結果、発症から治療開始までは133分(91～175分)であった。

18例の患者の年齢は55～91(中央値71)歳であった。神経学的重症度を表すNIHSSスコアは、治療開始前の4～19(中央値13)点から翌日の0～25(中央値5)点へと改善し、3週間後の転帰を評価できた14名中7名(50%)がmRSスコア0,1と、転帰は極めて良好であった。36時間以内の症候性頭蓋内出血は1例にのみ認められた。

D. 考 察

適応拡大承認後20週間の当センターにおけるアルテプラーゼ治療実施率は、3時間以内受診例の12%、発症7日以内入院の脳梗塞症例の9%で、欧米での平均的実施率(脳梗塞の3～5%)より高率であった。これは、救急隊とのホットライン体制を承認以前より構築していたこと、治験(J-ACT)参加でアルテプラーゼ使用経験があったこと、承認直前に院内体制の再構築を図ったこと、当センターが中心になって適正治療指針(日本脳卒中学会)が作成されたこと、承認後2度にわたる救急隊員向け講習会を開催したことなどが理由と思われる。

発症から治療開始までの時間は中央値で133分と比較的早かった。しかしながら、病院到着から治療開始までは中央値で75分、最長139分を要した。米国のガイドラインは、病院到着後60分以内の治療開始を目標とすることを勧告していることから、改善すべき点と思われる。実際には、検査結果待ち、血液凝固系データや血圧値の正常化などに一定の時間を要した例があったことが、主な遅れの理由であった。

治療成績は比較的良好であった。発症後3週間での転帰良好例(mRSスコア0～1)が50%に達したことは、NINDSやJ-ACTのデータ(発症後3ヵ月での転帰良好例が37～39%)と比べ、勝るとも劣らないものであった。ただし、症例数が14例と未だ少なく、今後の症例蓄積を待つ必要がある。

本薬の適応拡大承認にあたって、幾つかの条件が課せられた。そのうちの一つに、「効能追加の承認日から2.5年間(登録期間は2年間、調査期間には3ヶ月後の機能予後調査を含む)、3,000例以上の使用成績調査(全例調査)」がある。本療法には、優れた治療効果とともに、出血性合併症(特に頭蓋内出血)増加の危険性という2面性があるためである。本薬のわが国の医療現場における意義は、数年以内にかなり明確になるであろう。

わが国ではrt-PA静注療法の臨床応用が始まったばかりであるが、世界的には次世代急性期治療への模索が始まっている。脳保護薬とrt-PA静注療法との併用、経頭蓋超音波照射の併用、次世代rt-PA製剤と先進画像診断法とを組み合わせた発症3～9時間目の血栓溶解薬静注療法、マイクロカテーテルを用いたrt-PA局所動注療法、薬

剤を用いない機械的血行再開療法などの試みがこれに該当し、一部では有望な成績も報告され始めている⁸⁾。

この領域におけるわが国の世界的貢献もこれからの課題であろう。本研究班が取り組んでいる経頭蓋超音波脳血栓溶解装置は、最も期待されるアプローチの一つである。

E. 結論

わが国におけるアルテプラーゼ静注療法承認後5ヶ月の時点での国立循環器病センターでの治療実施例18例の治療成績は極めて良好であった。

文献

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581-1587.
2. Adams H, Adams R, del Zoppo G, et al: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. 2005 guidelines update. A scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2005;36:916-923.
3. Hacke W, Kaste M, Bogousslavsky J, et al: European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16:311-337.
4. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, et al: Intravenous recombinant tissue

plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology* 1992;42:976-982.

5. Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H, et al: Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1993;3:269-272.
6. 峰松一夫、山口武典、端和夫、他：発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するGMK-527（アルテプラーゼ）静注療法臨床試験の結果。脳卒中 2004; 26:603-606.
7. 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA（アルテプラーゼ）静注療法指針部会：rt-PA（アルテプラーゼ）静注療法適正治療指針 2005年10月。脳卒中 2005;27:327-354.
8. 峰松一夫：臨床医学の展望：神経病学—血管系を中心に—日医新報 No. 4269:1-6, 2006

F. 健康危険情報

問題となる健康危険情報はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al: Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial. *In submission*.
- ・ 峰松一夫, 山口武典, 端和夫, 他：発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するGMK-527（アルテプラーゼ）静注療法臨床

- 試験の結果. 脳卒中 2004; 26:603-606
- 峰松一夫: 臨床医学の展望: 神経病学—血管系を中心に— 日医新報 No. 4269: 1-6, 2006
 - Minematsu K: EBM and current state in Japan of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. Intern Med 2005;44:369-371
 - Shinohara Y, Minematsu K, Amano T, et al: Modified Rankin scale with expanded guidance scheme and interview questionnaire: inter-rater agreement and reproducibility of assessment. Cerebrovasc Dis 2006;21: 271-278
 - Inoue T, Kimura K, Minematsu K, et al: A case-control analysis of intra-arterial urokinase thrombolysis in acute cardioembolic stroke. Cerebrovasc Dis 2005; 19:225-228

特記事項はなかった。

2. 学会発表

- 中島隆宏、豊田一則、高田達郎、他: 発症3時間以内の来院患者への救急対応の現状: 脳梗塞アルテプラーゼ静注療法に備えて. 第31回日本脳卒中学会・日本脳卒中外科学会合同シンポジウム、2006年3月20日、横浜市

H. 知的財産権の出願・登録状況

I. (予定を含む)

1. 特許取得
特許申請および予定はなかった。
2. 実用新案登録
登録申請および予定はなかった。
3. その他

厚生労働科学研究費補助金(身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業)
分担研究報告書
研究課題 脳血管障害診断治療統合化システムの開発

分担研究課題 「可搬型超音波診断装置による経頭蓋的血流撮像の予備的検討」

分担研究者 梅村晋一郎 京都大学医学部保健学科検査技術科学教授

研究要旨

脳梗塞の治療として血栓溶解療法を実施し、患者が社会復帰できる割合を高めるには、発症後約3時間以内に治療を開始するのが効果的であることが、国内外の治験により明らかになっている。血栓溶解療法を適用するにあたっては、X線CTやMRIにより脳内出血の危険性が低いことを確認する必要がある。これらの装置は、重量がかさむため、脳梗塞の発症現場から治療施設まで患者さんを搬送する救急車や救急ヘリコプタに搭載できないが、超音波診断装置であれば搭載できる可能性があり、頭蓋内血流の観察や血中を流れる血栓の検出など、MRIやX線CTによる最終確認の前に得ることが可能であれば有用となる情報を与えることができる。そこで、頭蓋内血流の撮像能力において現状トップレベルの超音波診断装置と、救急車等に搭載可能な可搬型超音波診断装置とを用いて、経頭蓋的に脳内血流を撮像する実験を行った。両者の頭蓋内血流を撮像する能力には、明らかな差異がみられたが、それをもたらした最大の要因は、小型化の要請による動作整相チャンネル数であるよりはむしろ、プローブなどが経頭蓋撮像に最適化されていないことにあると推察された。従って、経頭蓋撮像に最適化した小型軽量超音波診断装置を開発して、これを救急車等に搭載することにより、脳梗塞発症から血栓溶解療法開始までの時間を短縮できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

脳梗塞・脳内出血・くも膜下出血の3疾患を総称する脳卒中は、回復後もしばしば言語障害や麻痺を多く残し、要介護老人増加の原因ともなっている。脳卒中は、がん、心臓病に次いで国内における死因の第3位を占めており、さらに、その約6割から7割が、脳梗塞による死亡者である。

脳梗塞のもととなる血栓に吸着して、これを効率よく溶かすtPA(組織性プラスミノゲン活性化因子)は、これまで、心筋梗塞の治療用には承認されていたが、本年度、ようやく脳梗塞についても追加承認された。国内の治験では、脳梗塞の発症後約3時間以内にtPAによる治療を行うと、3ヶ月後にほとんど後遺症なく社会復帰できた割合は37%であった。ほぼ同様の治験結果が得られている米国では、社会復帰できた割合は、この処置をしない場合より約5割高かったと報

告されている。

一方、血栓を溶かすtPAは、出血を起こしやすくする。従って、tPAによる脳梗塞治療を効果的に行うためには、X線CTやMRIにより脳内出血の危険性が低いことを確認した上で、発症後約3時間以内に行う必要がある。

もしも、脳梗塞が発症する現場から治療施設まで患者さんを搬送する救急車や救急ヘリコプタの中で、脳内出血の危険性が低いことが確認できれば、発症後約3時間以内にtPAによる治療を行える可能性が増え、社会復帰できる患者さんの割合を増やすことができると考えられる。ところが、強大な磁場を生成するため重量がかさむMRIを車載可能にすることは論外としても、X線CTですら、車載可能にすることは、現在の進んだ技術をもってしても、時期尚早であると言わざるを得ないのが現実である。

他方、超音波診断装置は、頭蓋内撮像能力がMRIやX線CTに比べると限られているものの、これらに比べて重量が2桁程度小さいという特長がある。さらに、最近では、重量を数kg以下に抑えた可搬型超音波診断装置が作られるようになってきている。このような小型軽量装置であれば、現状でも、きわめて容易に救急車等に搭載可能である。

超音波診断装置は、頭蓋内撮像能力が限られているため、脳出血の危険性が低いことを最終的に鑑別し確認する手段になる可能性は、将来も含めて小さい。しかし、頭蓋内血流の観察や血中を流れる血栓の検出など、MRIやX線CTによる最終確認の前に得ることが可能であれば有用となる情報を与えることができる。

ところが、現状の可搬型超音波診断装置は、頭蓋内撮像を目的には設計されていないため、そのままでは、救急車や救急ヘリコプタ内における頭蓋内血流の観察に用いるには、性能が不十分である可能性が大きい。そこで、本分担研究では、頭蓋内血流の撮像能力において現状トップレベルの重量100kgクラスの超音波診断装置と、小型軽量の可搬型超音波診断装置との両方を用いて、頭蓋内血流の撮像実験を行うことにより、頭蓋内撮像を目的とした可搬型超音波診断装置を開発する意義と技術的可能性について、予備的検討を行う。

B. 研究方法

頭蓋内血流の撮像能力において現状トップレベルの超音波診断装置として、日立 EUB-8500 をセクタ・プローブ EUP-50A と組み合わせて用いた。可搬型超音波診断装置としては、現在市販されている中で最小・最軽量の SonoSite 180 Plus を小径（半径15mm）コンベクス・プローブ C 15 と組み合わせて用いた。超音波周波数はともに2MHzを選んだ。

これらの超音波診断装置とプローブを用い、50才代の健常者（男性）の頭部を対象として頭

蓋内血流を右側頭部より撮像し、結果を比較した。

C. 研究結果

図1および図2に、日立 EUB-8500 により経頭蓋的に撮像した血流像およびドプラ波形の例を示す。中大脳動脈をはじめ複数の動脈の血流像

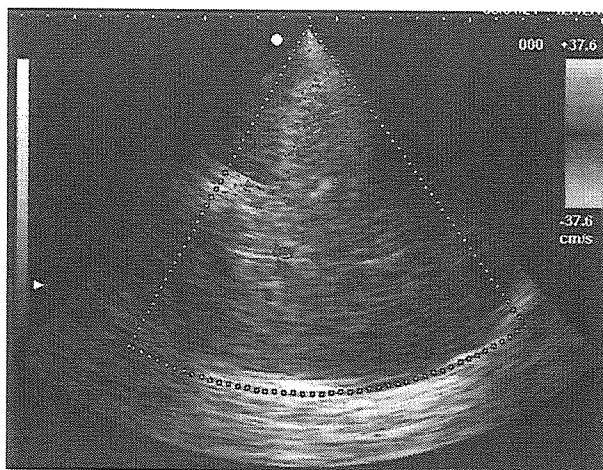


図1. 日立 EUB-8500 により経頭蓋的に撮像した血流像

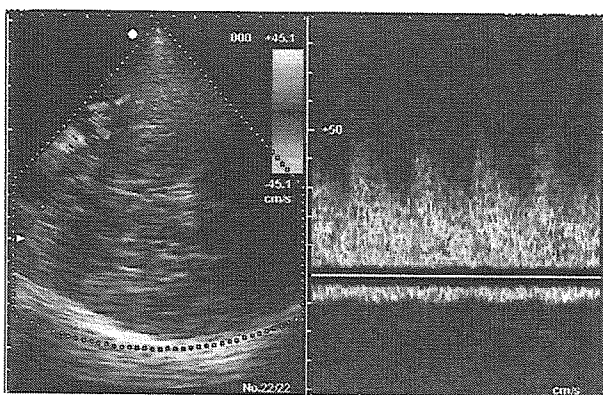


図2. 日立 EUB-8500 により経頭蓋的に取得した血流の2次元像およびドプラ波形

が比較的容易に得られた。また、ドプラ波形の取得も容易であった。

図3には、SonoSite 180 Plus により経頭蓋的に撮像した血流像およびドプラ波形の例を示した。中大脳動脈と推測される1本の動脈の血流像とドプラ波形を得るのが限界であった。