

Fig. 5 TRUMBI2群に認められた右大脳半球表層の皮質壊死。左のHE染色では染色性が低下し、腫大している。右の光顕像では細胞周囲腔の拡大と浮腫・染色性低下・出血・好中球浸潤を認めた。

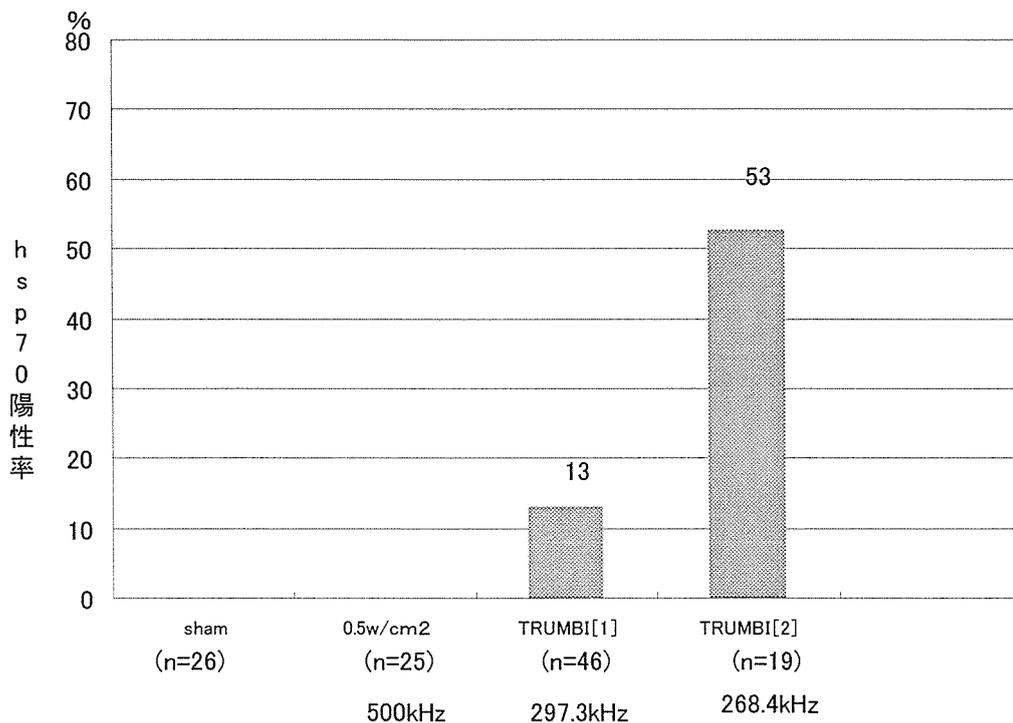


Fig.6 ヒートショックプロテイン

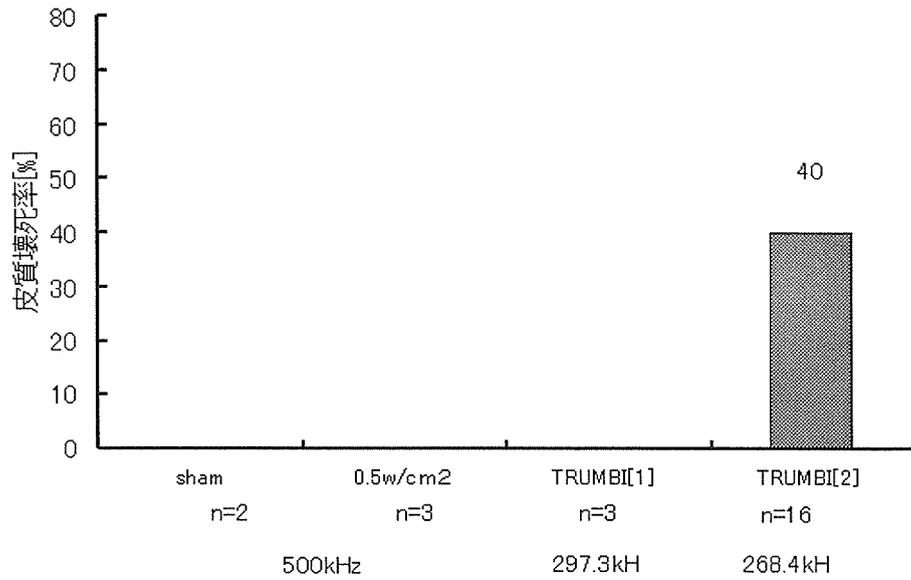


Fig.7 SHR/SPに対する超音波照射による皮質壊死率

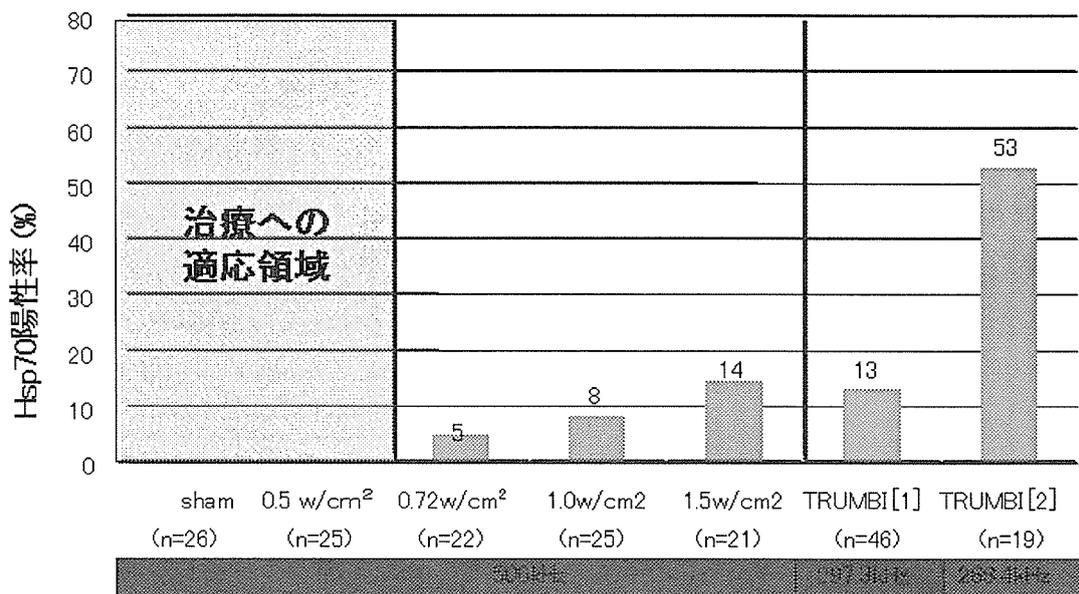


Fig.8 SHP/SPにおける低周波USによるHsp70陽性率

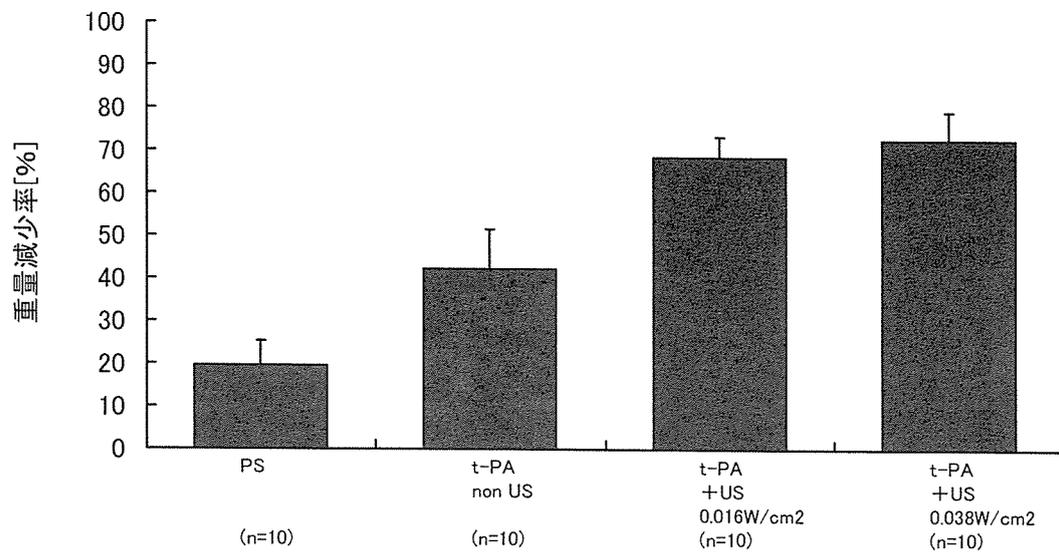


Fig.9 TCT-LoFUTによる音響強度とウシフィブリン塊重量減少率の比較
(500kHz, 連続波, 60min/暴露)

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

救急医療における急性脳卒中の治療の現状と将来

分担研究者 小川 武希 東京慈恵会医科大学救急医学講座教授
研究協力者 三村 秀毅 東京慈恵会医科大学神経内科・ME研究室

研究要旨

急性虚血性脳卒中(Acute Ischemic Stroke)に対する血栓溶解剤 recombinant-tissue plasminogen Activator (rt-PA)が国内承認された。超急性期治療の道が開かれたことに伴い、救急医療の新たな対策として Stroke Care Unit の超急性期対応が社会的・医学的に求められるようになった。この超急性期の血栓溶解治療がもたらす効果をさらに超音波が血流再開通率の向上、予後の神経学的改善、更に副作用の軽減を招来するという観点から、本プロジェクトでの経頭蓋超音波脳血栓溶解法に期待が寄せられている。本年度は、その経頭蓋超音波(US)法の適用に際し、ドイツより報告された臨床試験失敗の臨床面での課題を明らかにした。即ち、血流再開時の実時間監視を超音波や他の modality を用いて実施すべきであったこと。それがなかったため再開後の脳に不要なUSエネルギーが曝露され続けられ(90分)たことが、注目すべき問題であった。これに対し、本開発システムでは、高齢者における検出率は問題とされるものの、超音波断層法で実時間監視するシステムとなっていることは、救急医学的に観た必須条件を満たしていると考えられた。また、急性期における rt-PA 投与可能時間が発症3時間という短時間の中で、出来る限り有益な情報を取得するという意味で、臨床現場で、何時でも何処でも使用可能な超音波法の活用法を踏まえた新たな超急性期診療体制を提案した。開発システムが救急医療の現場で使用される時に参考となる基本概念に当たるものである。

A. 研究目的

脳血管障害の中でも、急性脳卒中(出血性・虚血性)などに対する救急医療効果は極めて大きなものである。とりわけ急性虚血性脳卒中は平成17年10月に血栓溶解剤、recombinant tissue-Plasminogen Activator (rt-PA)の急性脳梗塞への適用が国内承認されたことに伴い、救急治療体制の重要性が再認識されている。この重要性の増大のポイントの第一は rt-PA の適用時間が発症後3時間以内であり、その後の投与は脳内出血を増加させるので禁忌となっていることである。またこの rt-PA の治療によって血流再開通が早ければ早い程、その予後が良好

とされている点にある。すなわち、急性脳梗塞発症後の救急医療体制の如何によって、患者の社会的活動、家族の生活等々に大きく影響するからである。また脳卒中発症後の患者が、要介護老人の4割に達する現状に大きく関わっているからである。その意味では早期発見、救急搬送体制、医療機関内での救急体制等々、それぞれに対応すべき課題が存在する。集中治療効果としての血流再開通の短時間化を実現することは、最も重要な課題で、本研究開発による経頭蓋超音波法による rt-PA の溶解効果加速化には大きな期待を寄せている。

しかし救急医療の観点から本開発技術の

臨床応用には幾つかの問題がある。

(1)超音波(低周波 300kHz)ではドイツでの不具合報告(TRUMBI TRIAL phase-II)¹⁾があり、安全性に危惧するところがあること。

(2)一方、診断用の経頭蓋ドプラ法(Transcranial Doppler:TCD)を用いた臨床成績は良好で、rt-PA 単独使用に比べ、その2時間後の再開通は50%前後に上昇している。しかし治療開始前の診断体制、すなわち画像診断CT・MRIに加えて行うことになるUS診断のタイミング、及びUS治療体制(要員・環境など)が不明なことである。

ここでは、上記の不具合事象に関する臨床課題を解明すると共に、救急医療体制に関する提案を外国の例などを参考に行った。

B. 研究方法

経頭蓋超音波脳血栓溶解法に関し、救急医療における有効性と安全性を検討するために、(1)文献的考察、(2)海外派遣邦人医師からのヒアリングの方法で行った。

(1)文献検索対象:既に公知のDaffertshoferらによる臨床試験の失敗例TRUMBI TRIALの報告¹⁾とその不具合事象に関する同グループからの解析報告^{2,3)}、及びTCDを用いて良好な臨床成績を提示したAlexandrov S.⁴⁾及びMolina C.⁵⁾らの公表論文

(2)外国派遣邦人医師ヒアリング:慈恵医大神経内科から厚労科研推進事業で外国へ派遣された次の2名の報告などを元に行った。

①井口 保之医師(現川崎医科大学)ー米国テキサス州、ヒューストンメディカルセンター(指導者 Alexandrov)

②三村 秀毅医師ースペイン、バルセロナ・バイデブロン病院(指導者 Molina)

C. 研究結果

(1)救急医療の視点からのドイツ phase II 臨床報告等の分析結果

TRUMBI TRIAL の失敗原因については他の分担研究者らによって音響学的及び生物学的な観点から分析されているので、ここでは割愛する。ただし、このTRUMBI TRIALの

失敗報告は単に音響学的生物学的原因だけによるものではないと考えられる。すなわち臨床的な意味での問題があったことを我々は救急医学的観点から指摘しておかねばならない。

まず、資料1に示したTRUMBI TRIALの結果をFig.1に提示する。明らかなことはrt-PA 単独の適応例に比べ再開通率については、低周波超音波併用例のほうが低かったことを指摘しなければならない。第二には、その出血率が極めて高く、併用例では14例中13例に出血があり、内5例については梗塞領域外での出血が見られ、特にSAHを含んでいたことは低周波超音波併用血栓溶解療法に対する臨床的不安感を増強させることに余りあるものであったと考えられる。このような臨床成績に対し、TRUMBI TRIALの関係者自身による分析がなされている。

資料2、3は、彼らによる分析結果として公表されているものである。すなわち、資料2では出血の原因は使用した低周波超音波による血液脳関門(BBB)が障害され、それが末梢出血の主要原因であったとするものである。資料3は低周波超音波による頭蓋内温度上昇は1°C未満であり、温度上昇によって不具合を招いたものではないとする報告である。

我々はこれらに加え次に述べるような臨床的問題のあったことを指摘しなければならない。ここに述べる指摘は低周波超音波を用いる場合の基本的な救急体制にも関わるものであり、留意すべきこととしてここに提示する。

(a)実時間再開通血流動態監視の欠落

血流再開通状態についてCLOT BUST STUDYの結果としてAlexandrovらが典型例を提示しているFig2。すなわち、Alexandrovらによって提唱されている脳血流の残留血流状態に関する指標TIBI(Thrombolysis in Brain Ischemia)をもって判断すべきものと考えられる。TIBIは心筋梗塞の残留血流指標TIMI(Thrombolysis in Myocardial Infarction)に対応させてドプラ血流情報から評価するものである。このTIBIをTCDでモニタしていたCLOT

BUST STUDY の様に TRUMBI TRIAL でも何らかの方法で実時間監視をすべきであったのではないかと考えられた。血流再開通状態が実時間的に把握できれば、無用な rt-PA 投与や無用な低周波超音波曝露を回避することが出来たのではないかと考えられるからである。TRUMBI TRIAL においても血流再開通監視が行われていれば、その副作用は軽減されたと想像される。

(b)rt-PA 投与時間より長い US 曝露

rt-PA にも用量依存的副作用がある。それ故適用時間は概ね 60 分程度とされている。これに対し、音響学的生物学的なリスクの存在する強力な US を 90 分間持続曝露していた。この長時間曝露した根拠は不明であったが、不必要な曝露ではなかったかと考えられた。超音波を併用することにより通常は血栓溶解時間の短縮化がメリットであるとされるにもかかわらず、彼等の長時間曝露の臨床的意義には疑問が残るものであった。

(c)発症後 6 時間の患者を適用したこと

超急性期の治療としての rt-PA 使用は 3 時間以内とされているにも拘らず TRUMBI TRIAL は 3 時間を超えた患者にも rt-PA と超音波を適用していた。rt-PA の適用時間を越えていたことは脳内出血の確率を高めており、出血の増大に繋がっていたものと考えられる。

(d)音響強度 $0.7\text{W}/\text{cm}^2$ SPTA の選択

TRUMBI TRIAL では音響強度 $0.7\text{W}/\text{cm}^2$ (SPTA)を安全性検証という意味で臨床適応していた。安全限界を探索するという名目での適応は許されるかもしれないが、超音波による血栓溶解の有効性は $0.7\text{W}/\text{cm}^2$ よりも低い音響強度で得られることが動物実験によって示されている。臨床適用する際に初めから高出力の超音波を曝露する必要があったか疑問である。より低い音響強度で有効性が担保されているのであれば、低い音響強度で臨床適用すべきではなかったかと考えられる。勿論 phase II の治験としては安全性の検証が課題ではあるが、倫理的な意

味で、当初から動物実験で確認されている強力な超音波をもって臨床適用すべきではなかったかと指摘も過言ではないであろう。動物で有効且つ安全なレベルの $1/2$ あるいは $1/10$ のレベルから臨床適用を試みて、次第に音響強度を上げていくという適用法を選択すべきではなかったかと考える。

本研究開発における経頭蓋超音波血栓溶解療法は、治療用の低周波超音波と診断用の超音波(2MHz)を交互に発射し、概ね実時間的な脳血流再開通状態を監視可能とするものである。少なくとも上述の(a)について、本研究開発システムは十分に応えるものである。(b)(c)は、臨床的な意味で適用患者の選択及び低周波超音波適用プロトコルに関するものであり、本開発システムの適用についても十分な検討が必要になるものと考えられた。

(2)超音波法を適用する場合の救急医療体制に関する検討結果

臨床では TCD で監視した場合に rt-PA の溶解効果が増強した Alexandrov や Molina は報告している。

TCD という診断用の超音波が血栓溶解効果を増強させるという臨床成績は、どのような診療救急体制の中で実現されたものか、彼らの施設での見聞を積んだ、井口、三村らの報告から次の点が明らかとなった。

Fig3 に rt-PA 治療の救急診療体制に関する我国の現状をまず示した。すなわち病院に搬送された患者は神経学的診断及び CT 検査によって急性脳梗塞と判定された場合、発症から 3 時間以内であれば rt-PA が適用され、その後 36 時間に渡ってその病態を管理し続ける体制となっている。この体制は、概ね諸外国においても rt-PA 治療を行う場合は同様の体制となっている。Alexandrov らや Molina らは Fig4 に示すように CT 診断の前に TCD 検査を施行していた。Molina らは CT 撮影前の神経所見を取っている間に TCD による血流状態検査を平行して行っていた。そして CT による急性虚血性の判断を確認した後、TCD と rt-PA の併用を直ちに施

行していた。

Fig4 には rt-PA 静注で再開通が得られなかった場合には、カテーテルによる動注法の適用も記述した。三村の報告によれば Molina らは実際にその様な動注治療を行っていたからである。現在 AIS 患者に対する US 診断、あるいは US 治療は限られた施設で行われているに過ぎない。我国では rt-PA の脳梗塞への適用が平成 17 年 10 月には認められた状態であるので、現状では Fig3 の体制で承認の Follow UP 調査が行われている状況である。ただし、TCD による検査は従来から我国でも関心が高く、脳神経外科医や神経内科医によって利用されてきた。それ故、Fig4 の体制に移行していくのは時間の問題と考える。

その意味で、本開発における BVS を活用した低周波超音波による本格的な経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の適用もそう遠い未来のことではないと考えられる。その観点から、BVS 及び経頭蓋超音波脳血栓溶解療法 (Transcranial Targeting Low-Frequency Ultrasonic Thrombolysis System : TCT-LoFUT) を活用する救急診療体制の概念図を Fig5 に示した。これは診断用の US として TCD を用いる Alexandrov を始め、他のグループによる経頭蓋カラー・ドプラ断層法の活用なども踏まえた概念である。また、MRI 検査による頭部画像も AIS 患者に積極利用される昨今の状態でもあるので、その点も Fig5 には含めたものとなっている。診療プロセスとして内外の状況を参考に提案した。

D. 考察

本報告では低周波 US を使用したドイツでの臨床失敗成績の原因として、救急診療体制の視点から、血流再開通状態の監視機能を持たない経頭蓋 US 脳血栓溶解法であったことを指摘し、それがもたらす様々なリスクに関して警鐘を鳴らす形で整理した。また超音波の診断法、治療法を活用する際の救急診療プロセスについて、内外の状況を踏まえた新たな提案を行った。前者の実時間脳血流動態監視機能についてまずその実現可

能性について考察しておきたい。

TCD や TC-CFI の様な診断用 US を活用して血栓溶解効果を増高させる場合にはその本来の診断機能を活用すれば実時間監視の可能なことは言を待たない。本開発における TCT-LoFUT においても、TC-CFI と低周波 US の標的照射とを交互に実行するものであるので、実時間監視が TC-CFI によって可能となる。特に TRUMBI TRIAL と同様の低周波 US を用いながら、カラー・ドプラ断層法を併用する

TCT-LoFUT の臨床的有用性に関しては、次世代の経頭蓋 US 脳血栓溶解療法として期待される。しかし診断機能は 2MHz 帯のパルス法であり、TCD と同様に高齢者に対する経頭蓋中大脳動脈摘出率は 60% 以下である。現に分担研究者井上らの報告にもあるように、70 歳以上の女性における TC-CFI の中大脳動脈摘出率は 10% 以下にまで低下する。換言すれば、低周波 US 治療の状態を US 監視することは極めて困難と言わねばならない。本開発における BVS を活用しても、血栓部を探索することは出来ても、血流再開通の実時間監視に関しては CT も、MRI も同時使用する訳ではないので無力を言わねばならない。しかし、本プロジェクト中では、分担研究者窪田、荻原らによって MRI 撮像時にも、その画像に影響を余り与えない US プローブを開発中である。その MRI コンパチ US プローブで経頭蓋 US 脳血栓溶解療法を施すのであれば MRI による血流再開通状態の実時間評価可能となる。それのみならず浮腫の状態や虚血脳組織の状態を、概ね実時間的に監視可能と考えられる。MRI 対応 TCT-LoFUT の実現は、臨床的価値が極めて高いものと考え、我々は大きな期待を寄せるものである。

なお、再開通状態の実時間監視の重要性は rt-PA 投与から再開通までの時間が内頸動脈系では Texas 大では平均 45 分程度であったと井口は報告している。勿論、発症から rt-PA 投与までの時間は平均 132 分であった急性脳梗塞(内頸動脈系)患者での成績ではあったが、その再開通までの平均時間が 1 時間未満であったことは、実時間監視

下での無用な US 曝露や rt-PA 投与を抑制することの意義を明確にするものである。

この様に超音波を利用する AIS 患者に対する救急診療プロセスとして Fig5 の提案を示した。この提案は現実のものとするには他の分担者によって報告されている技術的解決が不可欠であるが、臨床適用に際しては次のような課題も存在していることを指摘しておかねばならない。

救急搬送された患者を救急室で受け入れ、rt-PA 投与に至るまでに

(a)経頭蓋超音波検査に習熟した神経内科医(あるいは臨床検査技師)

(b)US 検査結果を診断できる神経内科医が必要である。

(a)は検査手技に力点を置いたもので、この点を強調する理由は、経頭蓋 US 検査には echo-window の探索、健常側を参考にした MCA (M1、M2、M3)や PCA の描出(血流のない状態の判定)に馴れた人材が必須となるためである。上述したように脳梗塞を起こす確率の高い高齢者では echo-window の骨が厚く、見え憎いため、相当多数例で経験を積んだ熟練者でなければ、標的部位の捕捉は困難だからである。また、その描出力は画像イメージを持っていない TCD が一番難しく、次いで多少ともドプラパワー(ドプラ音響強度)による M-mode 表示のついている PMD がある。最も検出し易いのが TCD-CFI によるカラー・ドプラ断層法(流速表示、パワー表示など)で、これにマイクロバブルによる超音波造影剤を加えれば、その描出力は一段と上昇することになる。

また、救急診療では画像から(TCD ではドプラソノグラムから)梗塞を起こしている血管の同定や、完全閉塞か部分閉塞かの TIBI による判定などの診断能力が求められる。それ故、(b)の様な能力が神経内科医に不可欠となる。つまりは CT、MRI の読影力と同様に、救急現場では US 検査で提供される実時間データを診断できる神経内科医としての訓練を積む必要がある。また rt-PA 投与後についても、

(c)再開通血流動態の診断能力のある神経内科医、

(d)血行動態から rt-PA 投与の停止(又は減量化)、US 曝露の停止または曝露 US パワーの軽減などの判定のできる神経内科医

が必須となる。血流再開通の有効性を確保すると共に、安全な治療を施すことの出来る最適化の訓練を受けた者が求められることになる。特に TIBI の判定と rt-PA 投与の停止や US 曝露強度の変更などは、その経験を積む機会さえ少ない現状であるので、AIS 患者の多い施設での US 使用経験の報告やトレーニングコースの設置などが必要となる。救急診療体制を確立するためには、人的整備も極めて重要であることを改めて強調しておきたい。17 年度報告で指摘したような救急搬送体制に加え、本年度まとめた、実際の診療プロセスに関する技術的課題が本開発成果を臨床現場で生かす鍵になるものとする。

E. 結論

本年度は急性虚血性脳卒中発症時の超急性期治療として、本プロジェクトで取り組んでいる低周波超音波を用いる経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の救急現場における診療体制に的を絞って検討した。特にドイツでの臨床試験における出血率増大、再開通率不変の状況を救急医療の観点から分析し、次の結論を得た。

(1)経頭蓋超音波脳血栓溶解療法を施行するときには超音波脳血流再開通状態を実時間監視する診断システムが必要であること

(2)MRI 適合 US プローブが開発されるのであれば MRI 監視下で経頭蓋超音波脳血栓溶解を施行し得ること

(3)超急性期の急性脳梗塞患者の治療には、その救急診療プロセスが重要で、海外の例を参考にそのプロセスを提案した。CT 撮影前に超音波検査をベッドサイドで行い、rt-PA 投与後に上述の診断、治療、統合化システムで治療を開始すること

(4)ただし、この診療体制の成否は単に技術的問題ばかりでなく、急性虚血状態の超音波血行力学的診断や、適切に治療を停止できるような安全性に関する診療訓練を経た医師等の人的整備が必要なこと

以上、開発技術を臨床現場で活用する際に求められる救急医療体制の観点から捕えた留意点を整理した。

- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他
なし

[引用文献]

- (1) Daffertshofer M., Gass A., Ringleb, 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
- (2) Reinhard M., Hetzel A., Kruger S., et al: Blood-brain barrier disruption by low-frequency ultrasound. Stroke. 2006; 37: 1546-1548
- (3) Fatar M., Stroick M., et al. Brain temperature during 340-kHz pulsed ultrasound insonation: a safety study for sonothrombolysis. Stroke. 2006; 37: 1883-1887
- (4) Andrei V. Alexandrov., Carlos A. Molina., et al. Ultrasound-Enhanced Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. The New England Journal of Medicine. 2004; 351(21): 2170-2178
- (5) Carlos A. Molina, Marc Ribo, et al: Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. Stroke. 2006;37: 425-429

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

資料 1

脳虚血に対する経頭蓋低周波超音波による血栓溶解；超音波と rt-PA 併用療法における出血の危険性の増加；臨床第 2 相試験の結果

Daffertshofer M., Gass A., Ringleb P., et al Stroke. 2005;36:1441-1446

【背景】診断で用いられる周波数の経頭蓋超音波装置を用いた臨床研究では、急性期脳卒中において、rt-PA との併用による血栓溶解効果を増強する結果が示された。低周波超音波は複雑な位置決定の手技を必要とせず頭蓋骨を良好に通過し、動物実験では広範囲の脳血管領域に出血の副作用なしに rt-PA の血栓溶解効果を増強させていることが示されてきた。このため、著者らは、rt-PA と低周波超音波(300kHz)の併用による安全性を探查する目的で、最初の多施設臨床研究を行った。

【方法】発症 6 時間以内(NIHSS スコア 4 以上)の急性期脳卒中患者を対象とした。MRI にて閉塞血管を同定し、また脳出血を除外した。患者は併用療法と交互に振り分けられた。即ち、最初の患者は rt-PA 単独投与、次の患者は rt-PA と超音波の併用療法、など。治療直と 24 時間後に MRI にて再開通と組織画像を確認した。臨床症状の改善の評価は治療後と 3 ヶ月後に行った。

【結果】rt-PA 単独 12 例と rt-PA+超音波併用 14 例の計 26 症例(平均年齢 70.4±9.7 歳)が研究に参加した。研究は途中で中止された。その理由は MRI で出血の徴候が認められたのが、rt-PA 単独投与群では 12 例のうち 5 例であったが、rt-PA+超音波群では 14 例中 13 症例であったからである($P < 0.01$)。治療の 3 日以内に、rt-PA+超音波群で 5 症例の症候性出血が生じた。3 ヶ月後では、両群間で罹患率、治療に関係する死亡率、再開率に差はなかった。

【結語】この研究から、rt-PA の静脈内投与治療を受けている患者の脳出血の頻度上昇をもたらすという、低周波超音波の生体への影響が示された。

資料 2

低周波超音波による BBB(脳血液関門)の破綻

Reinhard M., Hetze IA., Kruger S., et al Stroke. 2006;37:1546-1548

【背景と目的】人間における rrt-PA と低周波超音波の併用療法で、非典型的な部位を含む著しい脳出血の増加が生じる、という結果が最近の研究で示された。著者らは、同様の超音波装置を用いた研究で観察された副作用によりこの現象を説明可能にすることを目的とした。

【方法】経頭蓋ドップラー装置、PET、および 灌流強調 MRI を用いて、脳に小血管病変を有する患者の脳循環動態が、広域低周波超音波(300kHz)を経頭蓋的に照射することで改善するかどうかを調査するためにこの研究は行われた。

【結果】4 症例の脳循環動態と 2 症例の脳灌流(PET)において、明らかな陽性効果は認めず、最初の症例(62 歳の男性)で超音波照射直後の灌流 MRI 施行中に著明な副作用(超音波照射前の灌流 MRI の際に投与されたガドリニウム造影剤が前頭・頭頂部の血管外に漏出していた)を認めたため、この研究は早期に中断された。

【結論】人間の BBB における異常な透過性が、広域低周波超音波により生じ得る。報告されている低周波超音波血栓溶解療法による高度な出血率には、超音波による一次性の BBB の破綻が関与していることが示唆された。

資料 3

340kHz のパルス超音波照射中の脳温度; 超音波併用血栓溶解の安全性研究

Fatar M., Stroick M., Griebel M., et al. Stroke.2006;37:1883-1887.

【背景と目的】超音波は脳梗塞における血栓溶解率向上に使用されているが、連続的な超音波照射は重大な熱作用も同時にもたらす為、著者らはパルス超音波照射中の脳温度上昇と組織破壊を評価した。

【方法】著者らはオス Wistar ラットにおける、340kHz パルス超音波の影響を調べた。超音波は、各種の超音波レベル(1-7 W/cm²)で経頭蓋的に 30 分間照射した。温度は脳、超音波ビームの焦点、内耳、側頭筋、直腸において測定された。各超音波パワーレベルでの 30 分間照射後の冷却時間を記録し、解剖脳組織(TUNEL と HE 染色を用いる)による評価を行った。

【結果】脳温度は照射の 2-5 分以内に上昇した。脳温度の上昇と冷却時間はパワーレベルに比例した。最高強度である 7 W/cm² 30 分間の照射においても、脳温の平均脳温上昇は、0.9°Cで、最も早い冷却時間は 40 分であった。組織学的検査において、この治療の有害な副作用は見られなかった。

【結論】パルス超音波方法においては、中等度の温度上昇は認められたが組織病理学的には何の異常も観察されなかった。それ故、中等度の周波数の超音波の有害な副作用(例; 頭蓋内出血)は局所的な脳温度の上昇によるものではないと考えられる。

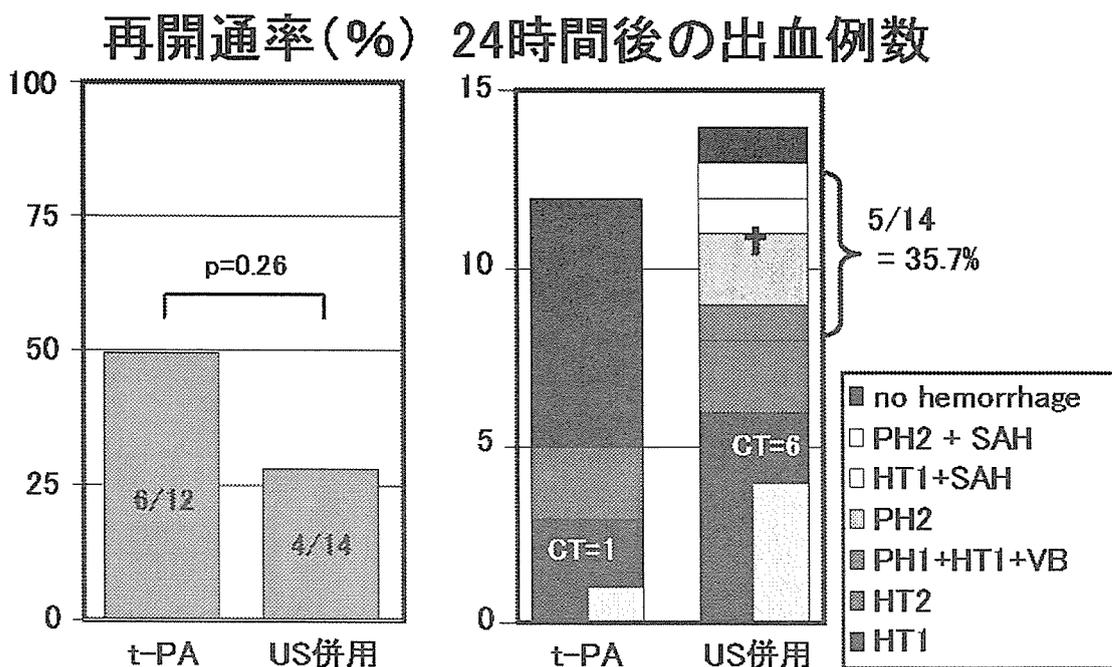


Fig.1. TRUMBI trialの臨床成績

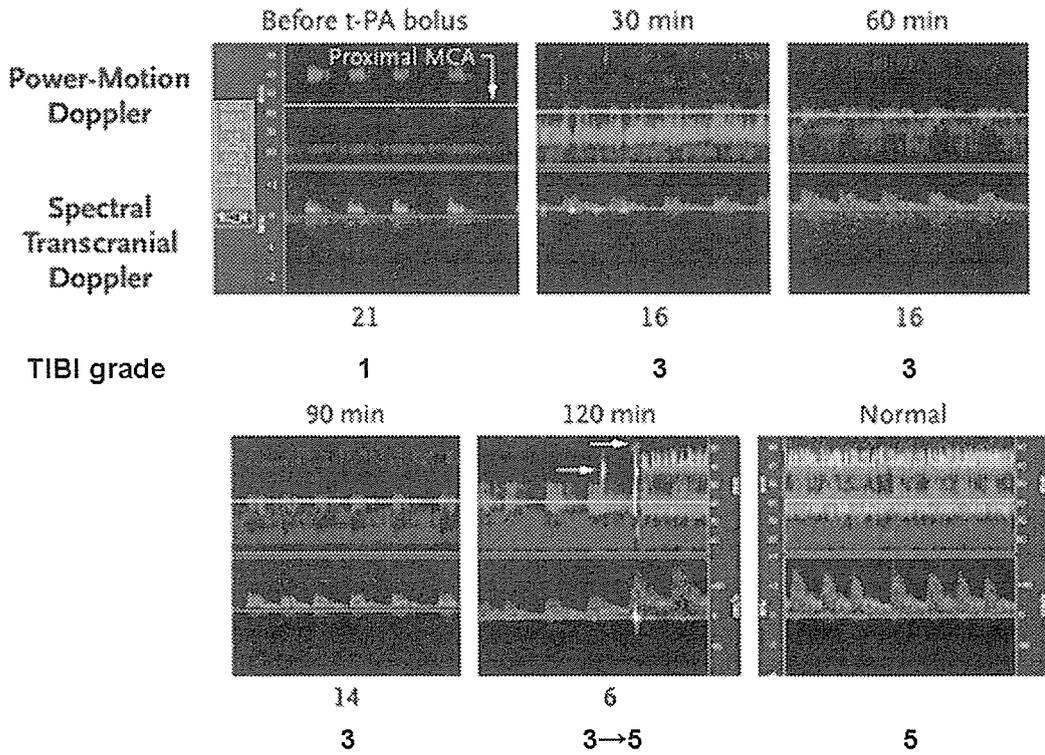


Fig.2. Power-Motion TCDを用いて完全再開通を監視した症例(文献4)

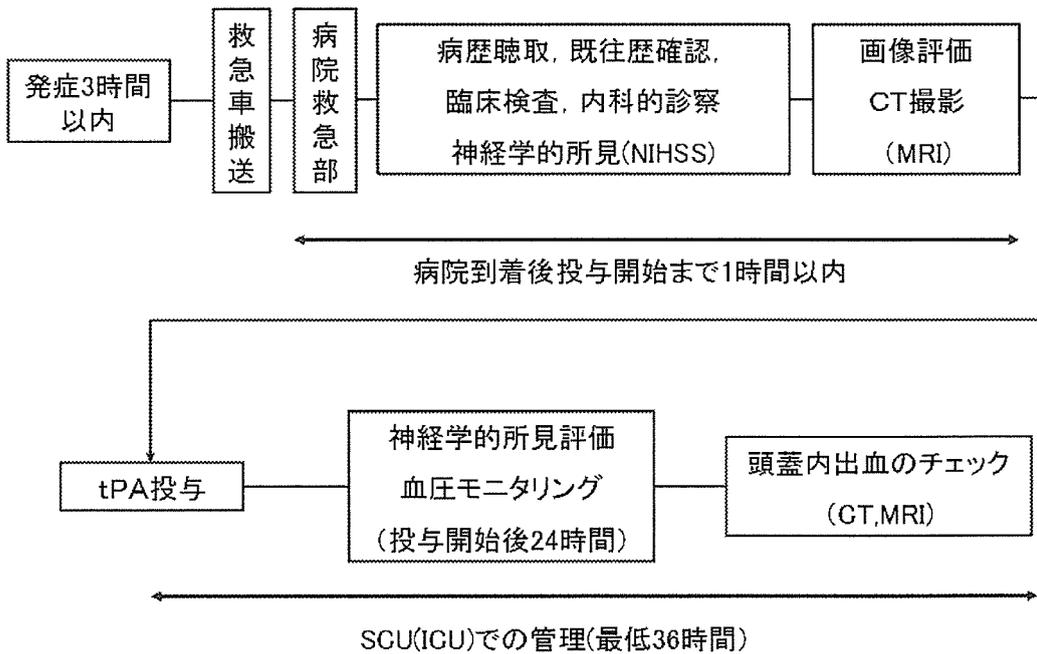


Fig.3. AIS患者に対するtPA静注療法の現状

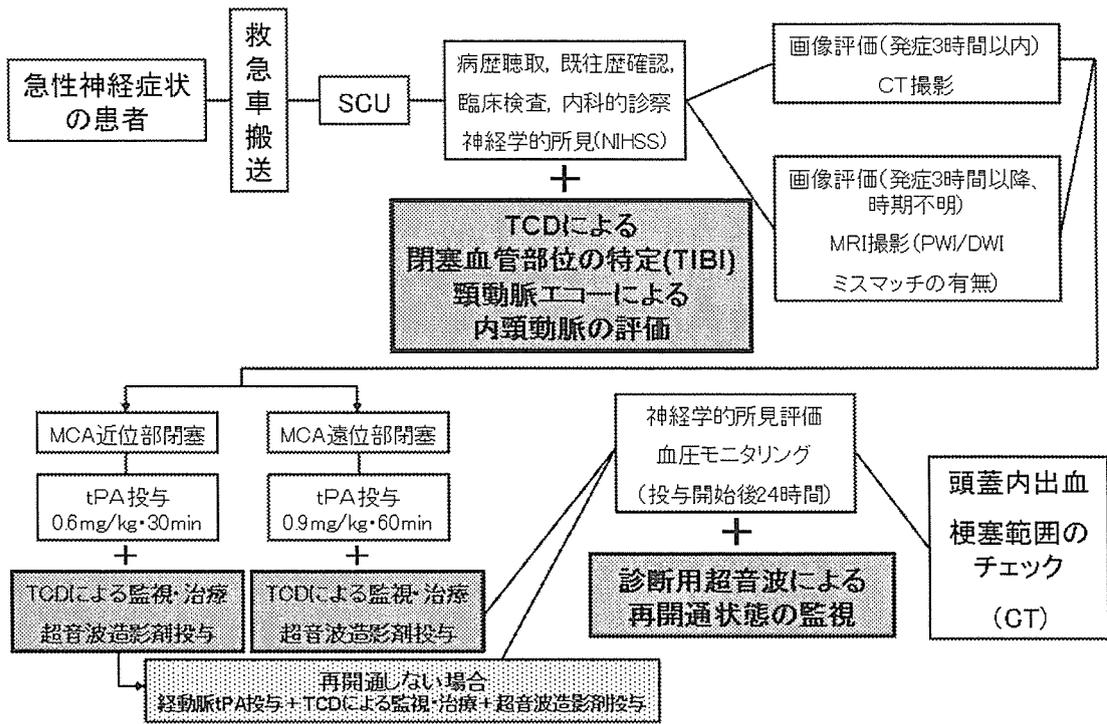


Fig.4. TCDを用いた脳血栓溶解療法の現状 (Barcelona)

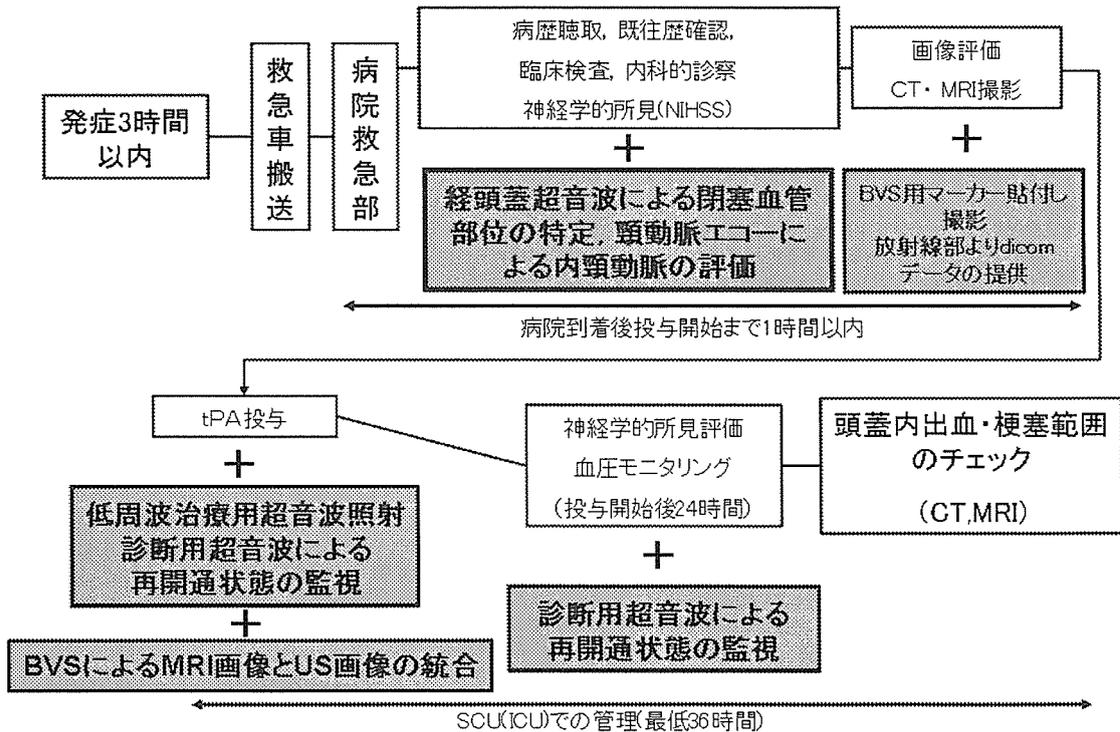


Fig.5. 超音波併用脳血栓溶解療法のコンセプト

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

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
研究協力者 三村 秀毅 東京慈恵会医科大学神経内科・ME研究室
荒井 あゆみ 東京慈恵会医科大学 ME 研究室

研究要旨

昨年度の研究結果において、高齢者での超音波による血管検出率の低さから、Brain Virtual Sonography(BVS)の必要性が再確認された。このBVSを用いたMRI誘導下超音波併用脳血栓溶解療法を臨床適用する為に、BVSのボランティアによる検証、そしてこの診断・治療システムを行う間の超音波プローブと頭部を固定する頭部固定具の開発・改良、更に、昨年度のMCA検出率のデータ解析を更に拡大し、MCAのみならずその他の血管の検出状態や病的所見の診断能力を詳細に検討することを目的とした。110例の患者において経頭蓋カラードプラ断層法(TC-CFI)を用いて日本人の頭蓋内血管検出状態を解析し、その問題点を検討した。両側中大脳動脈(MCA)のM1、M2及び後大脳動脈(PCA)が全て検出可能であったのが49.1%、いずれかの血管が検出可能であったのが21.8%、全て検出不能であったのが29.1%で、検出不能例は加齢と共に増加し、特に高齢女性でその傾向は顕著であった。両側MCA、PCA検出可能でMRAが施行された52例において、TC-CFIとMRAの所見が一致していたのは88.5%であった。以上より、TC-CFIは無侵襲で簡便に頭蓋内の血管の状態を診断可能で治療用超音波を照射する病変部位の検索、血流状態の監視に非常に有用であるが、日本人においては高齢女性での低い頭蓋内血管検出率が臨床的に問題であり、この様な例ではBVSによるMRI誘導下で治療用超音波を病変部位に照射可能であると考えられた。このBVSの臨床応用に際し、独自に開発した位置調整のアタッチメントにより超音波像とMRA像との誤差が少なくなり、精度が向上した。頭部固定具の臨床での使用を想定しボランティアによる検証により何力所か改良を加え、固定性、操作性を向上させた。これらのデバイスの完成により、臨床適応の準備体制がほぼ整った。

A. 研究目的

一昨年10月に本邦でも血栓溶解剤(t-PA: tissue-plasminogen Activator: Alteplase)が承認され、承認後1年で全国で約3000例、毎月300例余りの患者が治療を受けており、わが国での超急性期血栓溶解療法も日常的なものになりつつある。

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: TCD 2))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。

また、Molinaらが2006年にStrokeに報告した研究³⁾では、111例の急性虚血性脳卒中の患者をt-PAと2MHzのTCDのモニタリングと3回(2分、20分、40分)の超音波造影剤(Levovist400mg/dl)を併用した群(MB群:38例)、t-PAとTCD併用群(t-PA/US群:37例)、t-PA単独群(t-PA群:36例)に分け、2時間後の完全再開通率がMB群で有意に高く、NIHSSの4ポイント以上の改善と3ヶ月後のMRSの0-1の割合もMB群で高い傾向にあった、としている。また症候性頭蓋内出血は各群で差はなく、超音波造影剤が超音波併用血栓溶解を更に促進させ、出血は助長させないと結論づけている。

これら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。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ドプラ断層法(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)を開発した。この装置は、より血栓溶解効果の高い500kHzの治療用の超音波照射の後に、診断用の2MHzで再開通の状態を監視できる画期的なシステムであるが、昨年度の研究成果で報告した様に、日本人の特に高齢女性では2MHzでの中大脳動脈(MCA)検出率が極めて不良で、治療の対象となると思われる高齢者での臨床適応が難しい状況であった。

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、分担研究者である日立メディコでファントムによる精度試験を行った。このBVSのシステムにより、診断用の超音波にて閉塞血管(血栓部位)が確認できない例でも、MRIの誘導下に治療用の超音波(低周波500kHzは頭蓋骨透過率は2MHzに比べかなり高い)を血栓部位に正確に照射可能となる。

本研究では、このBVSシステムを用いたMRI誘導下超音波併用脳血栓溶解療法を臨床適用する為に、BVSのボランティアによる検証、そしてこの診断・治療システムを行う間の超音波プローブと頭部を固定する頭部固定具の開発・改良を行った。更に、昨年度のMCA検出率のデータ解析を更に拡大し、MCAのみならずその他の血管の検出状態や病的所見の診断能力を詳細に検討した。

B. 研究方法

B-1. 経頭蓋カラードプラ断層法を用いた頭蓋内血管描出状態の評価

1. 対象

2005年10月1日から2006年10月31日までに東京慈恵会医科大学神経内科に入院した脳梗塞患者、及びTC-CFI検査の同意の得られた脳梗塞以外の患者。

2. 超音波診断装置と測定部位・測定方法

超音波診断装置は日立メディコ社製のEUB-8500(承認番号:21300BZZ00445000)を用い、2MHzのプローブ(EUP-S50A)を耳介上部の側頭部の骨の薄い部分(temporal bone window)に当て、Bモードにて対側の側頭骨、及び中脳の構造が最も良好に描出される場所をプローブの位置、角度を少しずつ

動かしながら同定した。そして、その位置でカラードプラモードを有効にして、頭蓋内の血流信号を観察した。経頭蓋超音波にて temporal bone window から前大脳動脈(A1) 起始部、中大脳動脈(middle cerebral artery; MCA) 、後大脳動脈 (posterior cerebral artery; PCA) 、頭蓋内内頸動脈終末部などが描出可能であるが、本研究では、この内 MCA と PCA を標的血管とした。MCA の M1 及び M2、PCA の P1 あるいは P2 にサンプルボリュームを合わせ、角度補正が 60° 以内となるよう調整し、血流速度波形を記録した。正確な血管の走行、種類が同定でき、角度補正が可能であったもののみ「検出可能」とし、単に血流波形のみが記録された場合は「検出不能」とした。「検出不能」の場合、別の医師、あるいは超音波検査技師にても再度「検出不能」であることを確認することとした。明らかな狭窄や閉塞により検出不能な場合は、病的な状態を「検出可能」とした。病的な所見は TIBI 分類に従い判断した 5)。いかなる場合も、超音波造影剤は使用しなかった。

3. 評価項目

MCA の M1 及び M2、PCA の検出の有無を詳細に解析し、両側共にこれら全ての血管が検出可能であった群(A)、全てではないがいずれかの血管が検出可能であった群(B)、いずれも検出不能であった群(C)に分け、年齢別(30 歳代以下、40 歳代、50 歳代、60 歳代、70 歳代、80 歳代、90 歳代以上) 、男女別にその数を検討した。B 群については、更にどの血管が検出可能であったか詳細に検討した。

両側共に全ての血管が検出可能であった A 群で、MRA が施行された患者において、TC-CFI で得られた所見と MRA の所見を比較検討した。

B-2. BVS のボランティアによる精度検証

1. BVS について

腹部で実用化されている RVS (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、頭部に応用したのが BVS である。腹部の場合と異なり頭部は動きやすく、静止状態を保つことが困難であり、従来 1 つであった位置センサーを頭部とプローブの 2 箇所につけることで、頭部の動きで超音波像と CT や MRI のリファレンス像がずれてしまう問題を解決した。更に、頭蓋内血管という非常に小さな構造を標的としている為、超音波像と CT・MRI 画像の位置合わせを 3 箇所で行うことでより精度を高めた。

2. BVS マーカーと位置合わせ

実際の治療を行う際には MRA をガイドとしながら超音波を照射する為、まず APERTO Inspire (日立メディコ)0.4T Open MRI を使用し、撮影法は T1WI、T2WI、FLAIR、MRA の 4 シークエンスとした。撮影された MRI の dicom データを BVS システムに取り込み、以下の位置合わせの方法を以て検証した。

方法 a. ボランティア被検者(28 歳女性)に市販されている MRI スキンマーカーを図 1 の様に貼付し MRI を撮影。この中から、パターン 1:①②③、パターン 2:①④⑥の三点を基準点とし、まず BVS ソフト上で MRI dicom データのこれら 3 カ所のマーカーを選択。そして、この画像で決めた基準点に対応するスキンマーカーにプローブの面中心部を当てて、位置あわせを行った。

方法 b. 被検者:50 代男性に、頭部 3 カ所(左額・右額・左頬骨:図 2)に本研究班で独自に開発した位置マーカー(5mm 立方のアクリルケース内に MRI 高コントラスト材を詰めたもの:図 3)を貼付し MRI を撮影。方法 a と同様に MRI データでの基準点設定を行っ

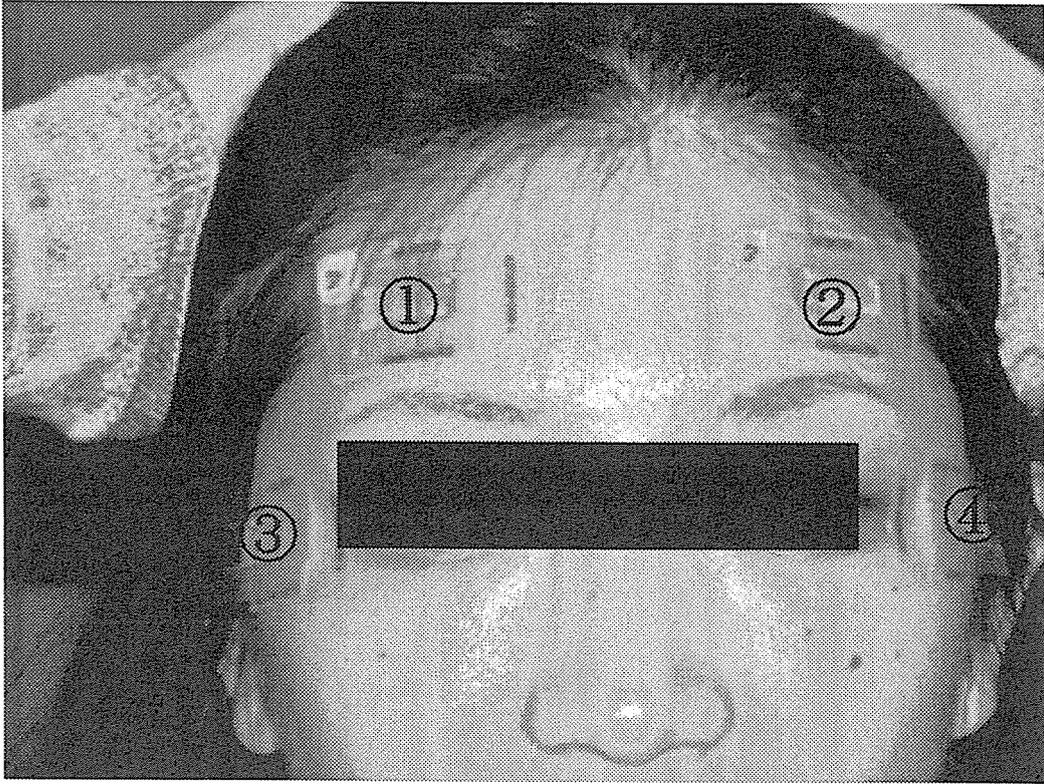


図 1. スキンマーカ―貼付位置

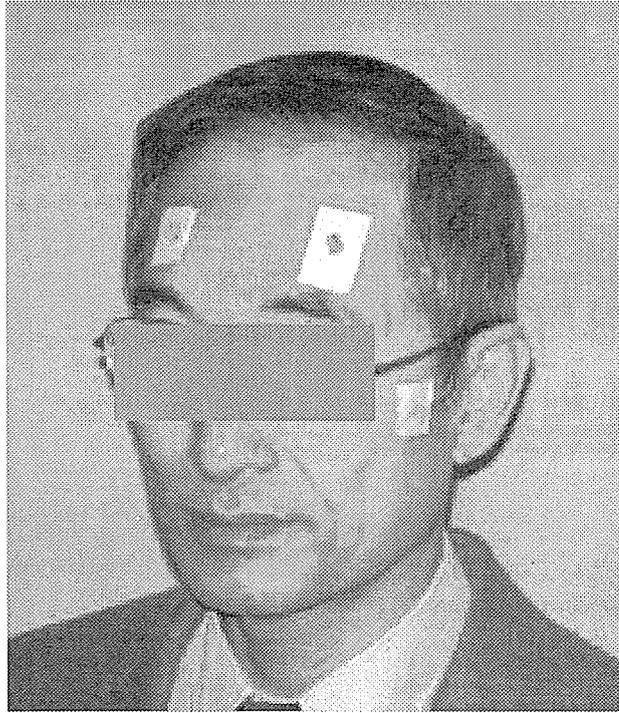


図 2. マーカー貼付位置

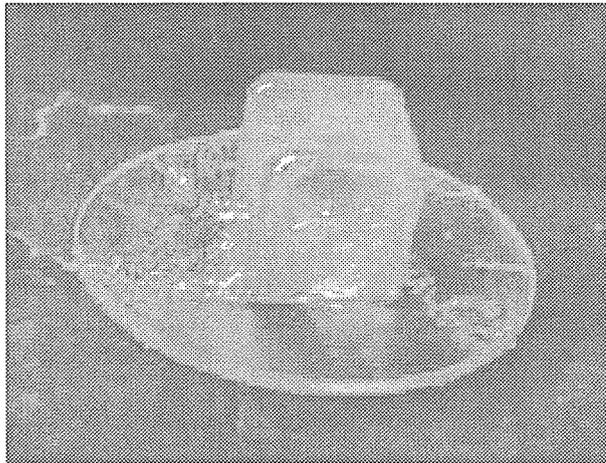


図 3. 開発した位置マーカー

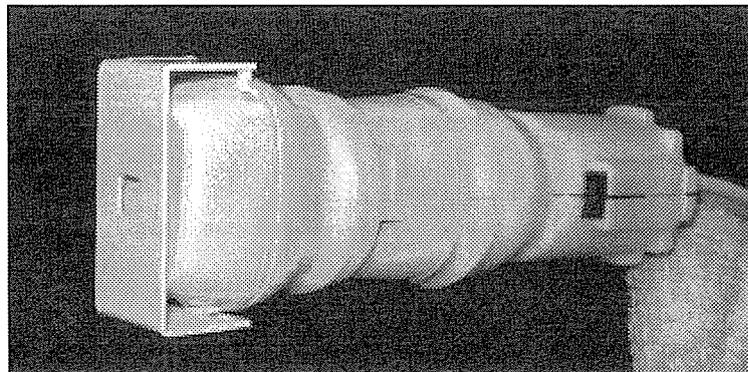


図 4. プロブに装着したアタッチメント

た後、超音波プローブに図4のような位置合わせアタッチメントを取り付け、中心部の穴に位置マーカをはめ込み初期位置合わせを行った。このアタッチメントはツメ状の突起と穴による嵌め合い機構により着脱可能としてあり、マーカ同様、本年度に開発したものである。

3. 精度検証

BVS上で超音波像と同じ断面としてリアルタイムに切り出されるMRA像におけるM1部に超音波の焦点を、その部位でM1の血流波形が記録可能であれば、「一致」とし、血流波形が記録できない場合は、手動で超音波像とMRI像を微調整して一致させ、その際にどの程度の距離の調整を行ったかで、誤差を求めた。

B-3. 枕型頭部固定具の改良

1. 固定具の開発の経緯

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と共同で制作中である。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。

2. 固定具の固定性、操作性の評価方法

昨年度の報告で改良した固定具(Ver.17年度)はプローブの最終固定部分が大きく(図5)、側頭骨ウインドウを探しにくい欠点があり、プローブ保持部分の小型化、固定動作の簡素化を中心に改良した固定具(Ver.18年度 a、b、c)の固定性、操作性を検証した。

被検者を検査用ベッドに仰臥位にし、頭部を枕型固定具に乗せ、超音波プローブで片側のMCAを同定し、その際のプローブを当

てる頭部の位置、プローブの向き、角度などを確認。その後、プローブを固定具のホルダーに装着し、先に確認した位置にホルダーを合わせ、プローブが固定された後、カラー断層像で中大脳動脈と後大脳動脈が同時に描出される断面を同定し、中大脳動脈起始部(M1)にサンプルボリュームを移動して連続で血流速度波形を監視し、a. 装着時、b. 15分後、c. 30分後、d. 45分後、e. 60分後にカラー断層像と血流速度波形を記録した。

3. 評価項目

- ・ ボランティアにて枕型固定具の装着、操作時における被検者への負担があるかどうか
- ・ 測定開始までの固定具装着時間、各測定ポイントでカラー断層像ではじめに設定した、MCAとPCAが同時に描出される断面が維持されているか
- ・ 血流速度波形の輝度、及び収縮期ピーク血流速度、平均血流速度、拡張末期血流速度に変化がないか
- ・ 60分の監視の後、以下の「予想される患者の動き」により頭部固定性が維持されるか
 - * 瞬目、開閉眼、開口、発声などの顔面の筋肉の動き
 - * 頭位変換
 - * 四肢の屈曲・伸展・外旋などの動き
 - * 寝返り

尚、上記B-2、B-3の研究は、昨年度末に当大学内に新設した「脳卒中診断解析治療統合化実験室」にて行い、B-1の画像データ解析においても同実験室内にある「脳卒中診断解析治療統合化システム」及び「補助システム」の高精細画像処理システムを使用して検証した(図6a、b)。

(倫理面への配慮)

上記研究B-1、B-3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。

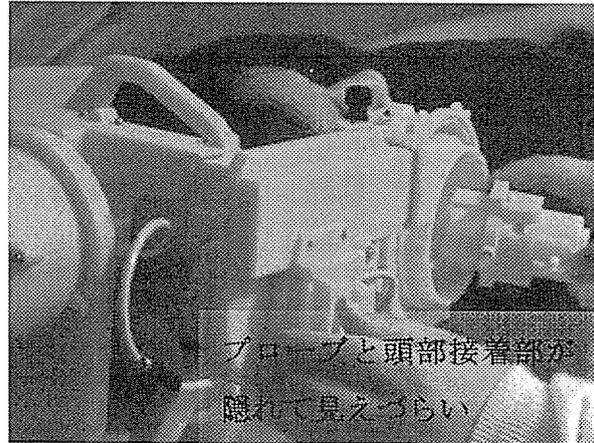


図 5. Ver. 17 年度の頭部固定具

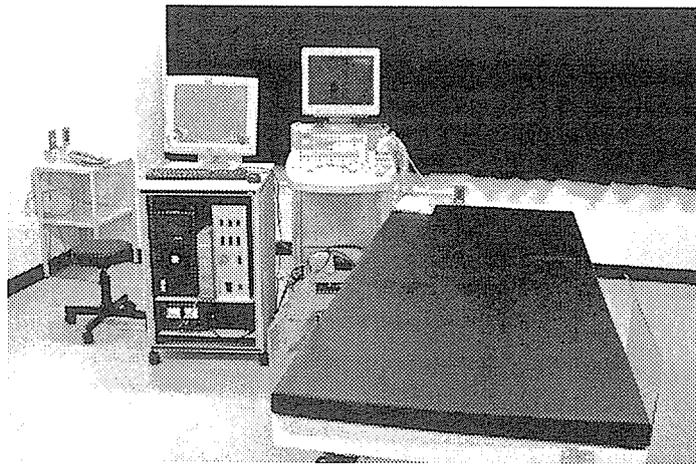


図 6a. 脳卒中診断解析治療統合化実験室
(BVS システムと BVS 専用ベッド(特注))

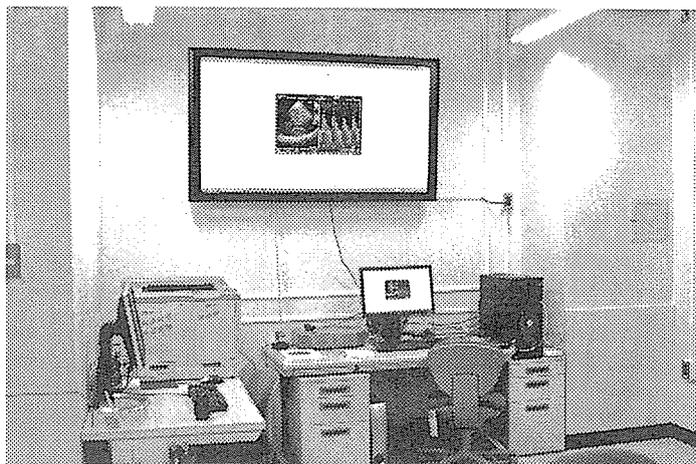


図 6b. 診断解析治療統合化システムの
高精細画像処理システム