

monf708 0



病理肉眼

1



2



3



4



5



0



病理光顯

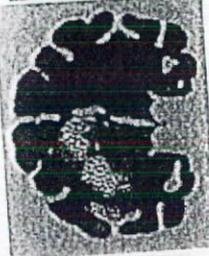
1



2



3



4



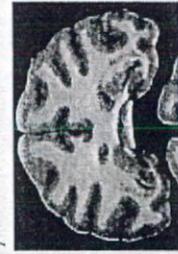
5

6



病理肉眼

7



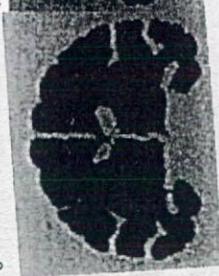
8



9



0

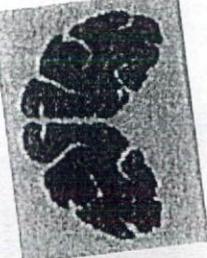


病理光顯

1



2



3

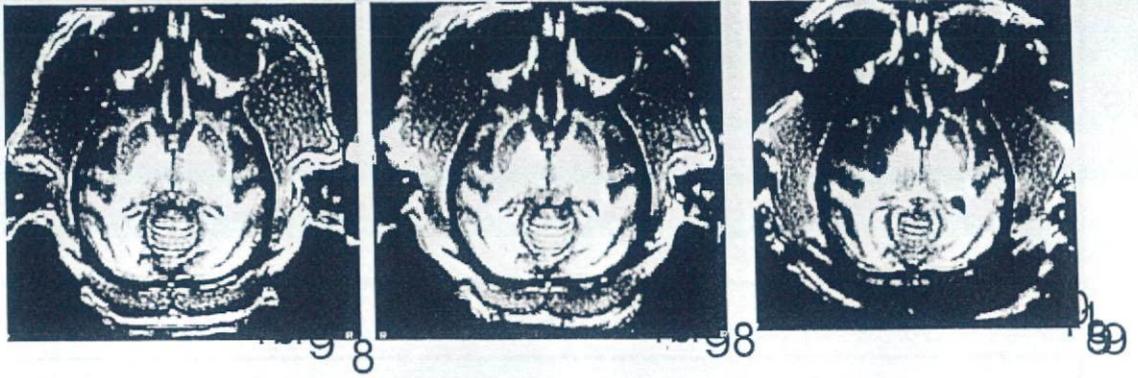
709

pre

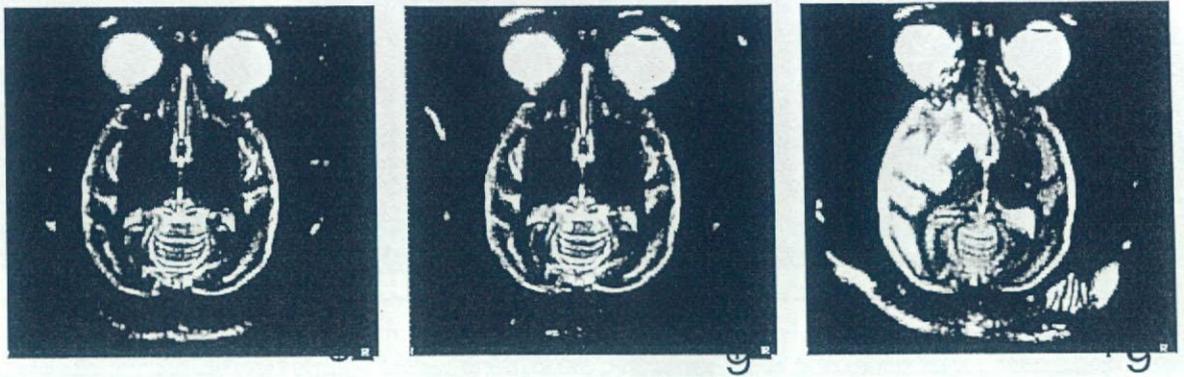
Post embolization

24hrs after embolization

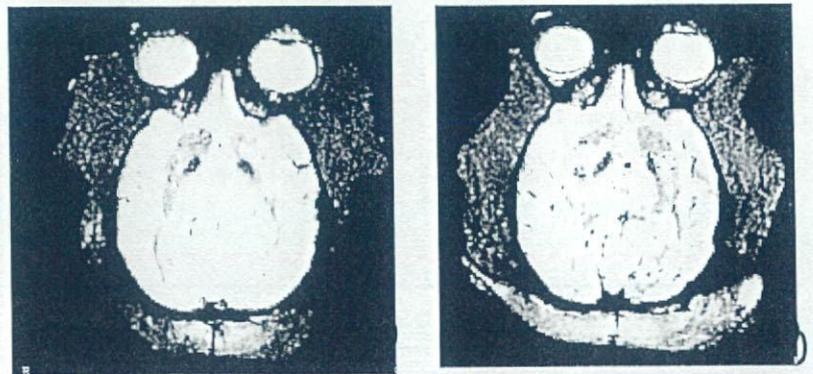
T1



T2



T2*



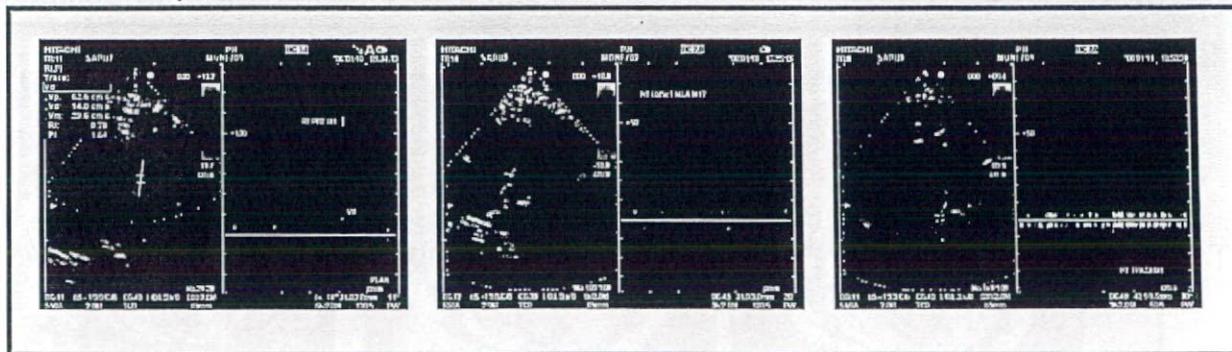
709

pre

Post embolization

24hrs after embolization

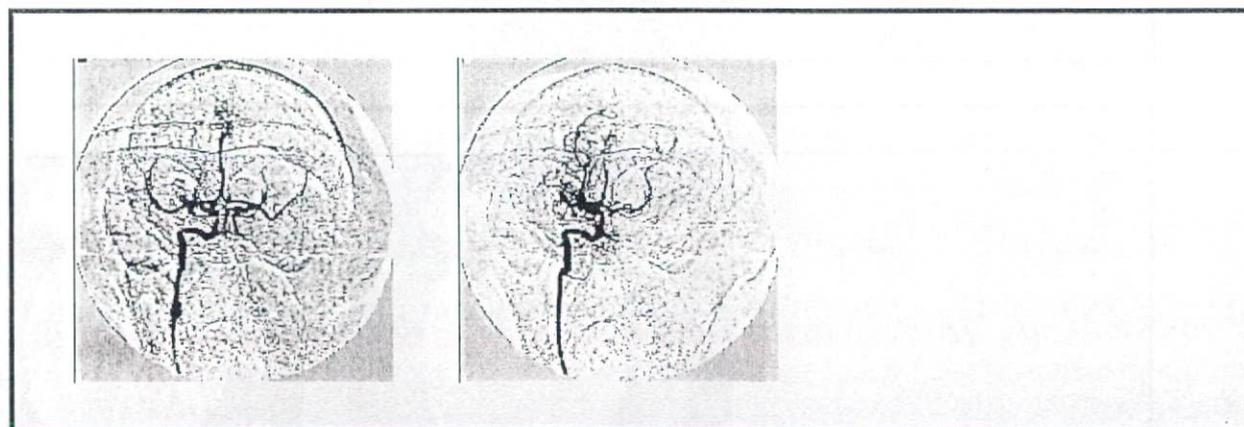
US



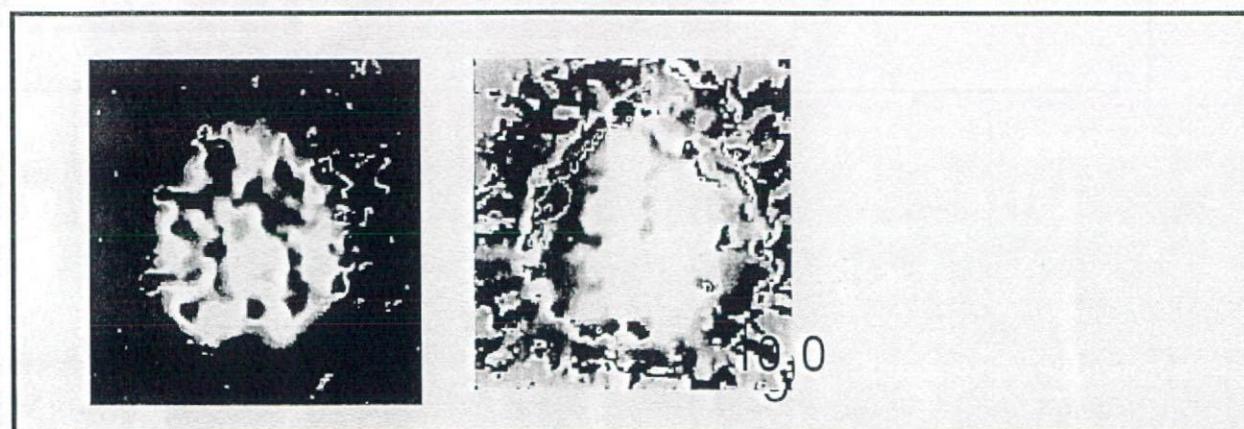
MRA



angio



OEF



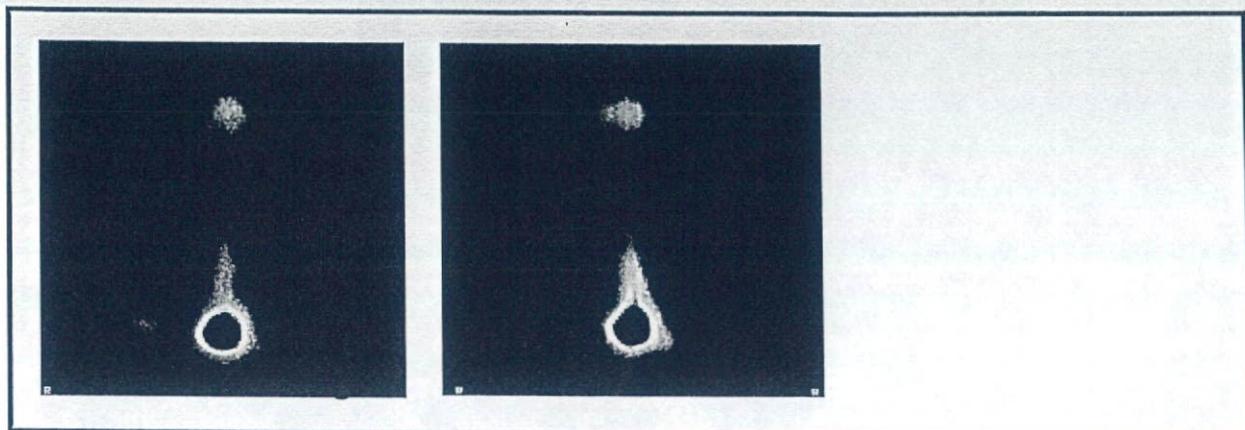
709

pre

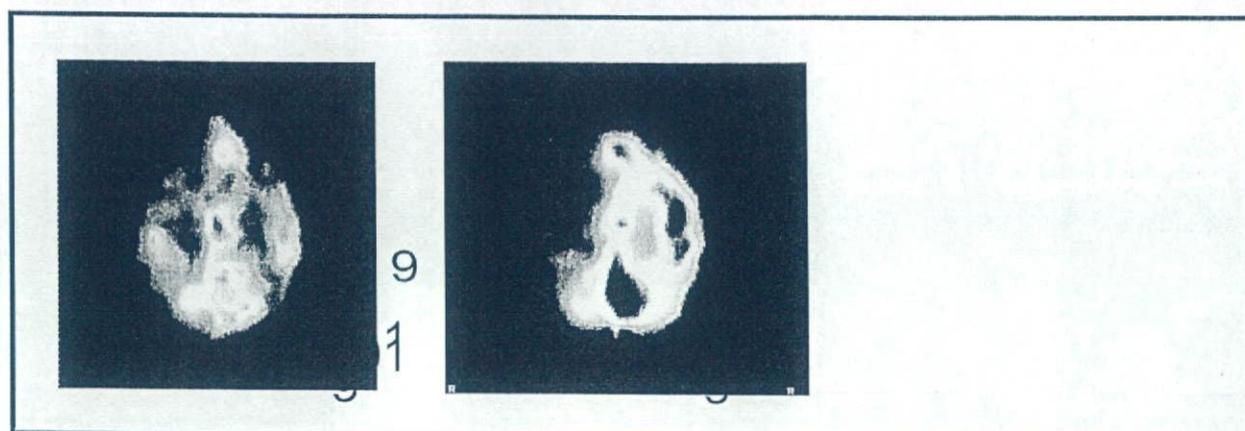
Post embolization

24hrs after embolization

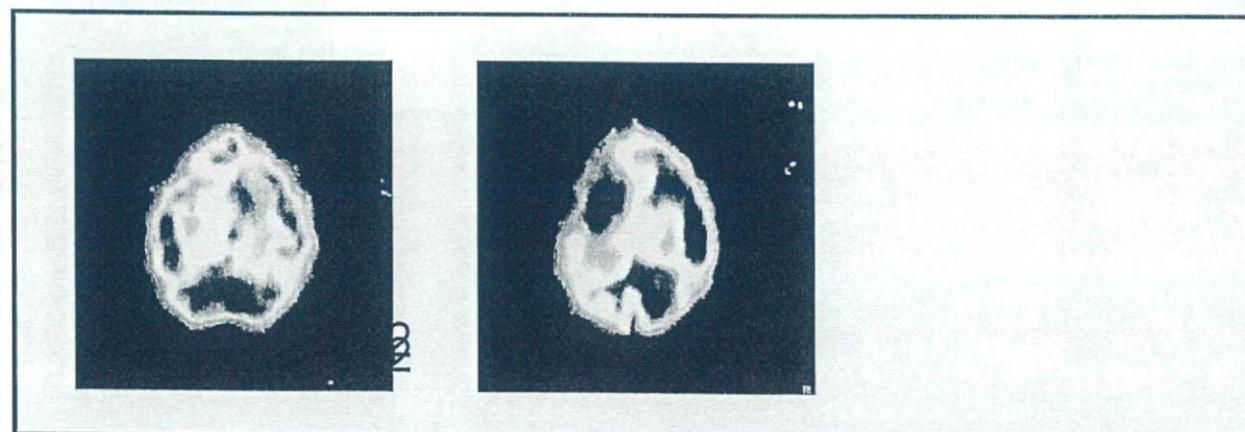
CBV



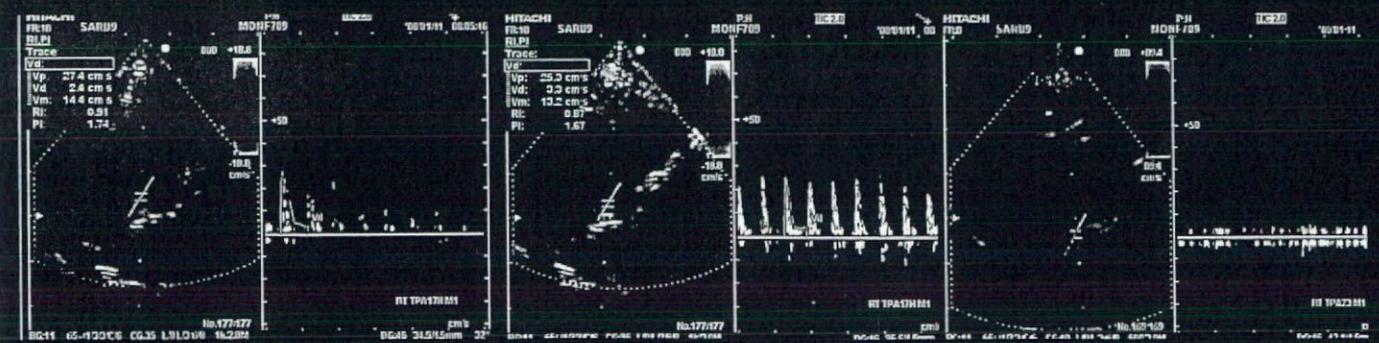
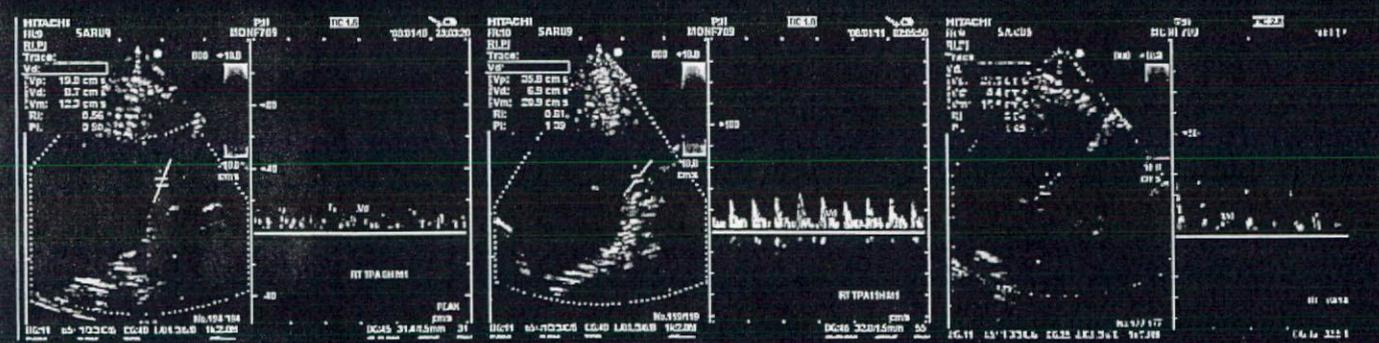
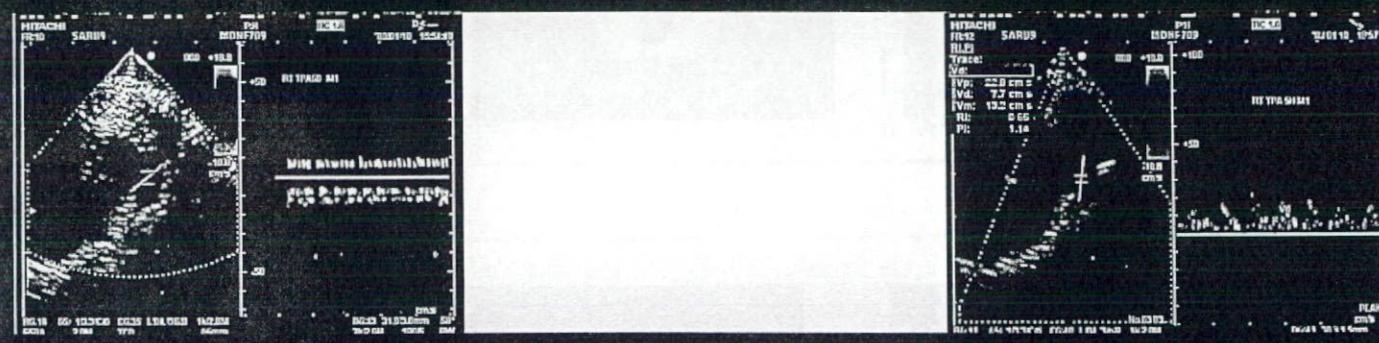
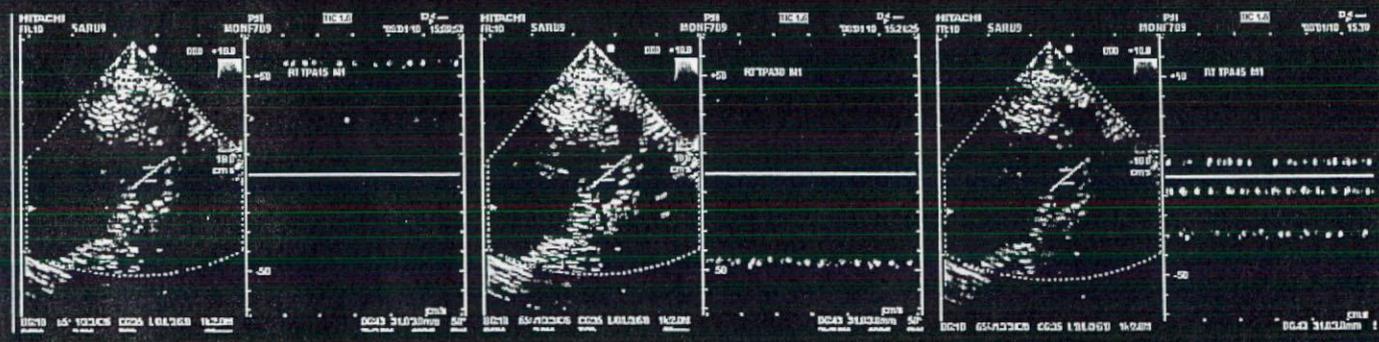
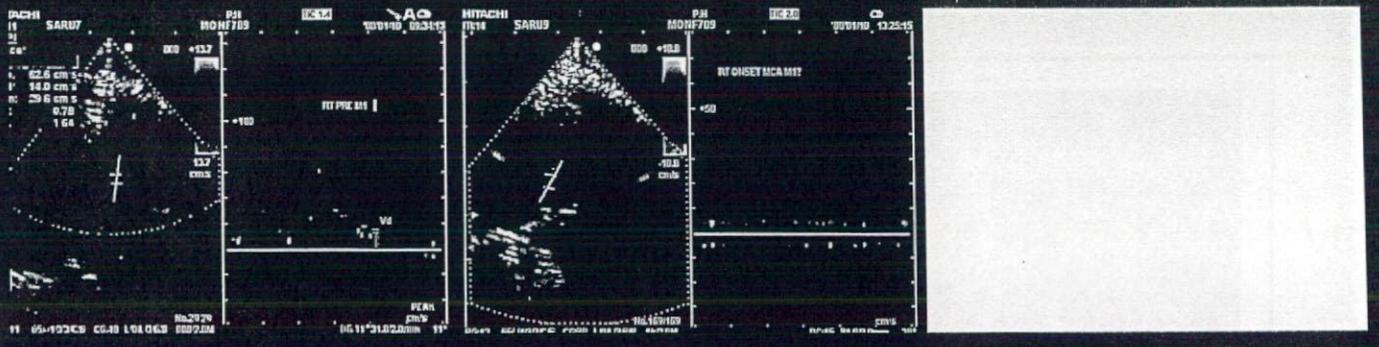
CBF



CM
RO2



OEF 脳酸素摂取率
 CBV 脳血液量
 CBF 血流値
 CMRO2 脳酸素代謝量



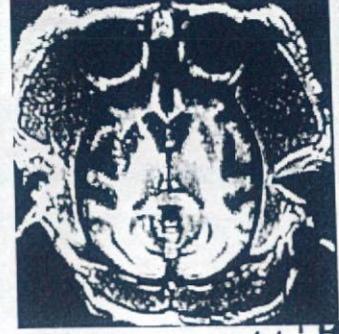
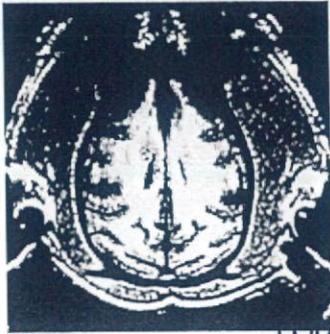
710

pre

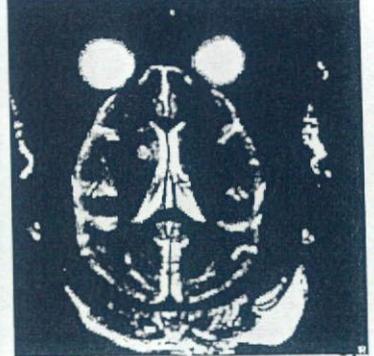
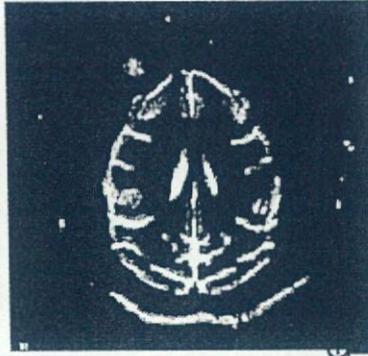
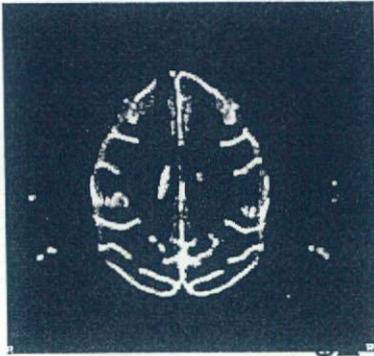
Post embolization

24hrs after embolization

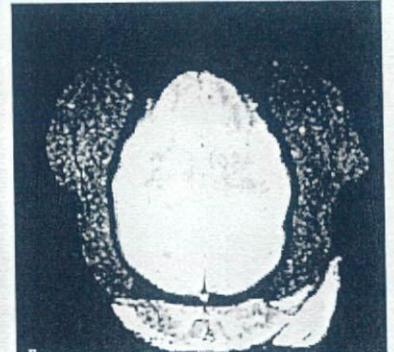
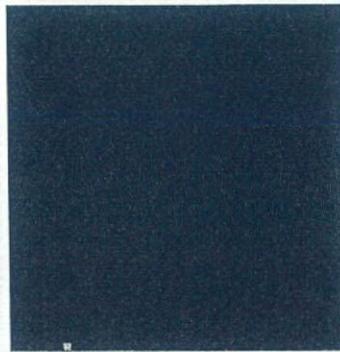
T1



T2



T2*



monf709 0



病理肉眼

1



2



3



4



5



0

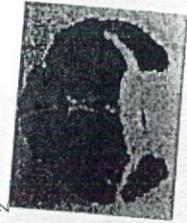


病理光顯

1



2



3



4



5



6



病理肉眼

7



8



9



6



病理光顯

7



8



9



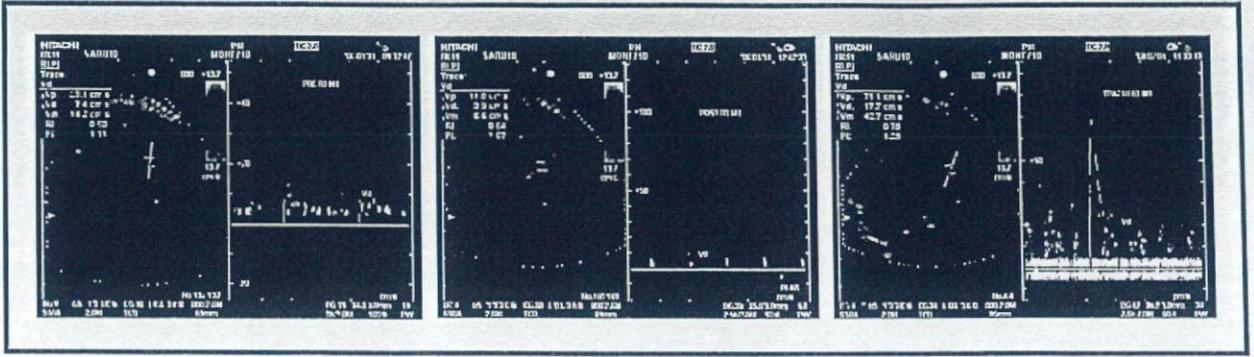
710

pre

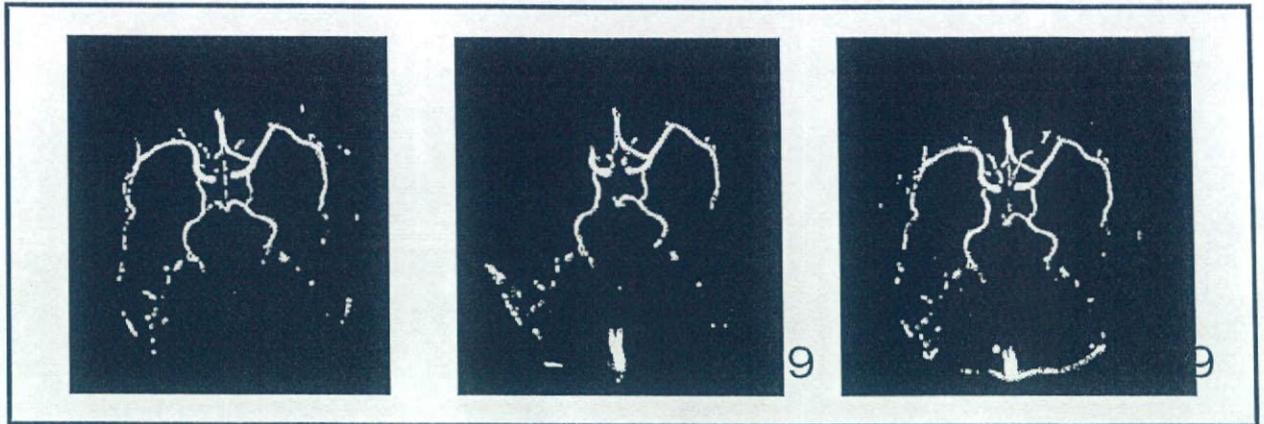
Post embolization

24hrs after embolization

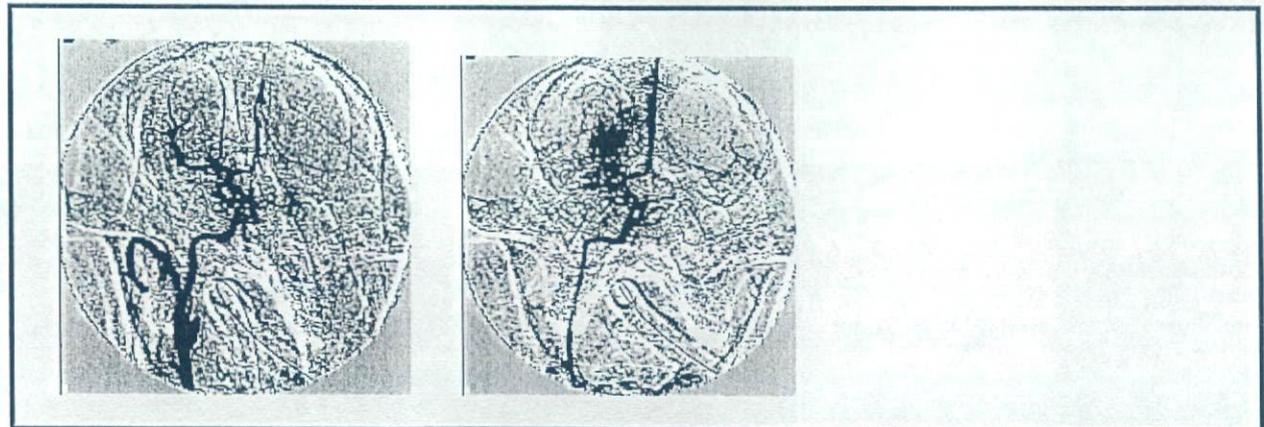
US



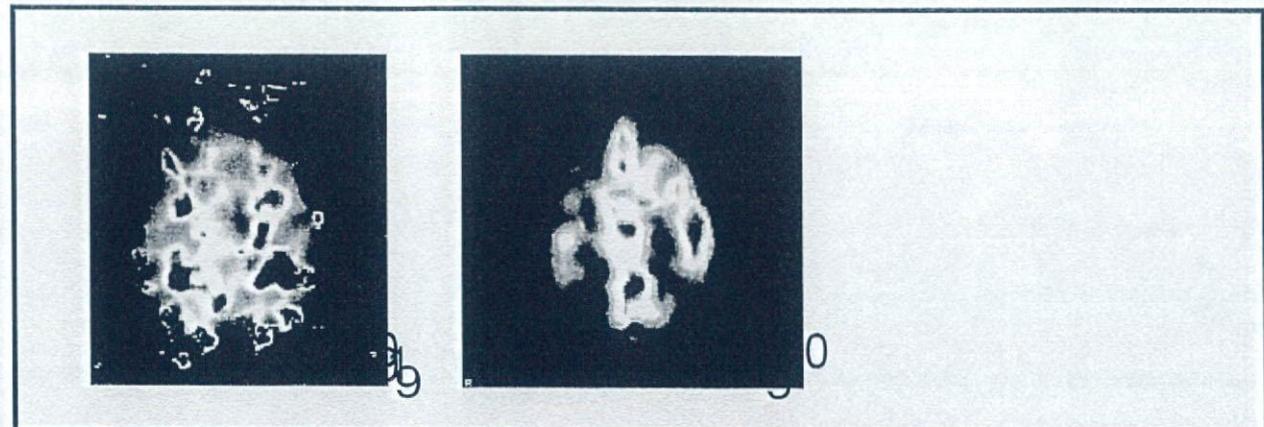
MRA

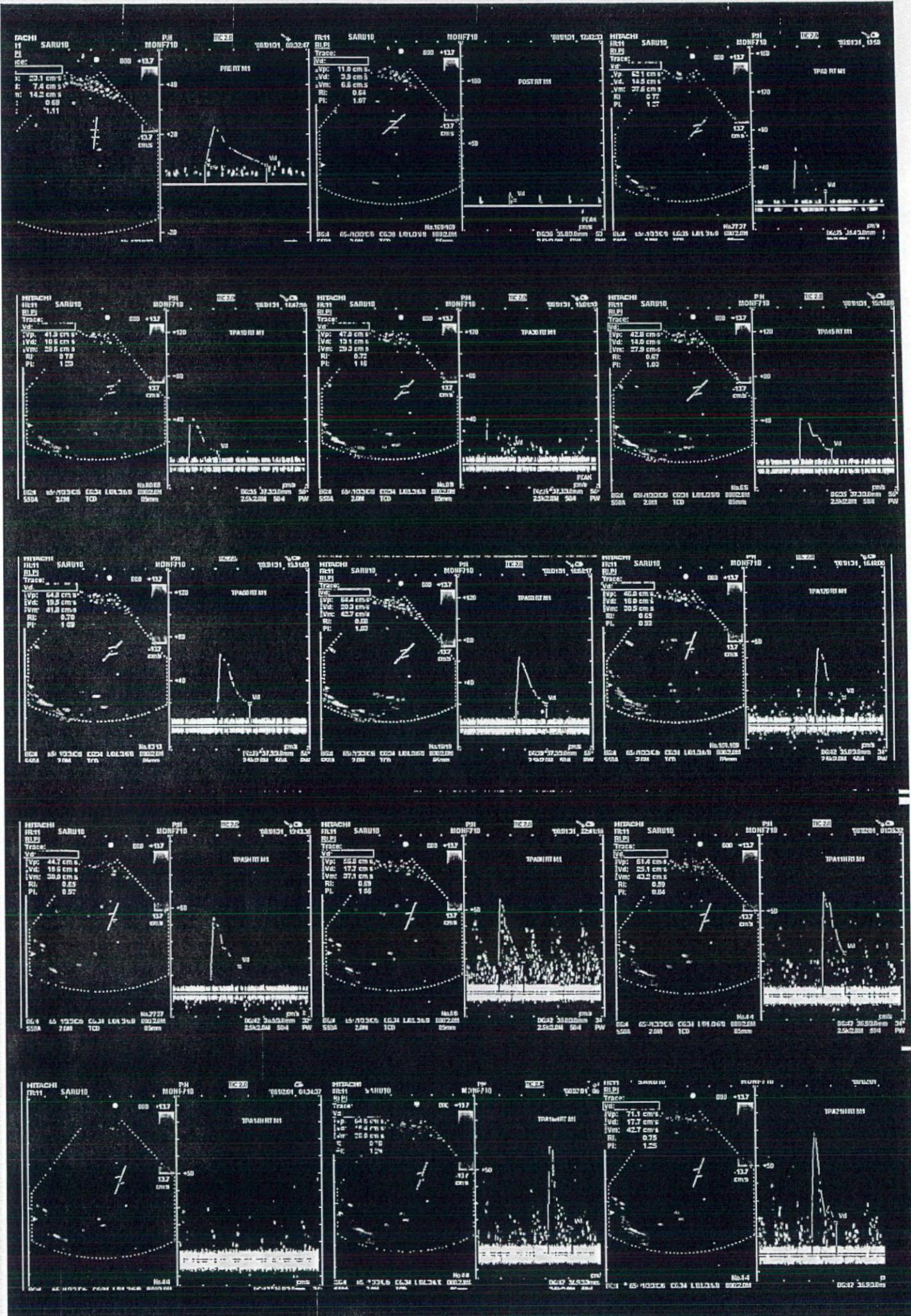


angio



OEF





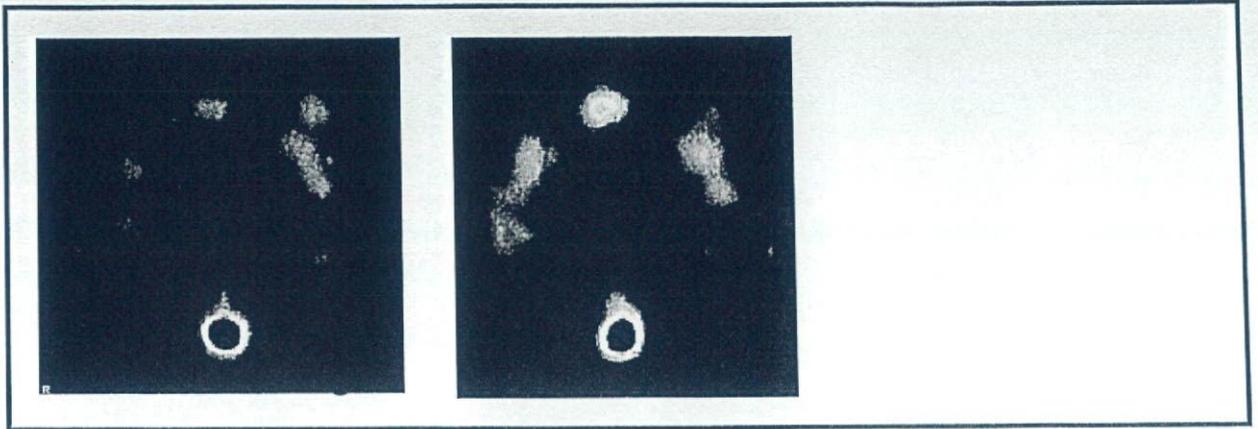
710

pre

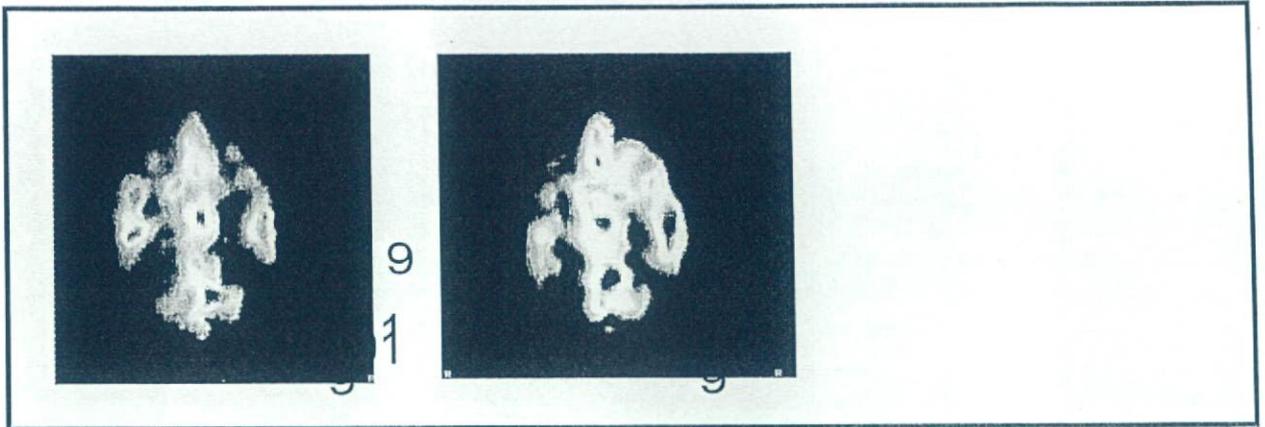
Post embolization

24hrs after embolization

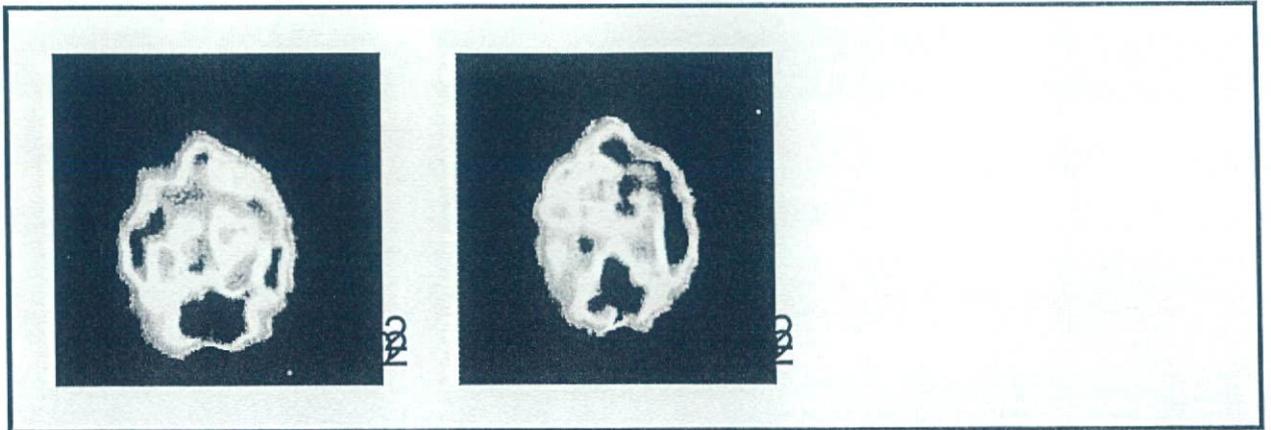
CBV



CBF



CM
RO2



- OEF** 腦 酸素攝取率
- CBV** 腦 血液量
- CBF** 血 流 值
- CMR02** 腦 酸 素 代 謝 量

monF710 0

病理肉眼

0

病理光顯

5

4

3

2

1

5

4

3

2

1

0

病理肉眼

0

病理光顯

5

4

3

2

1

5

4

3

2

1

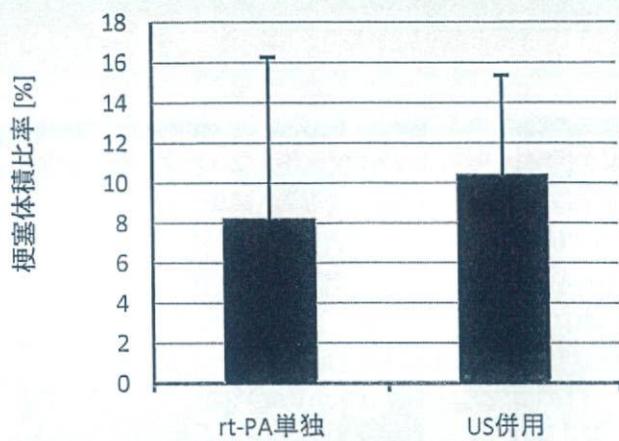


図9 T2Wより算出した両側半球における梗塞体積比率の比較



図10 T2強調画像(前額断)における梗塞領域の評価

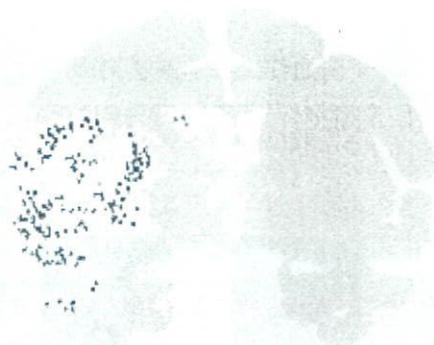


図11 病理所見(HE染色)(点は小出血を認める部位)

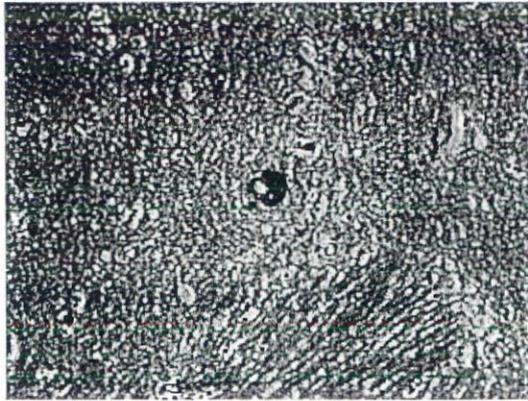


図12 血管周囲の出血

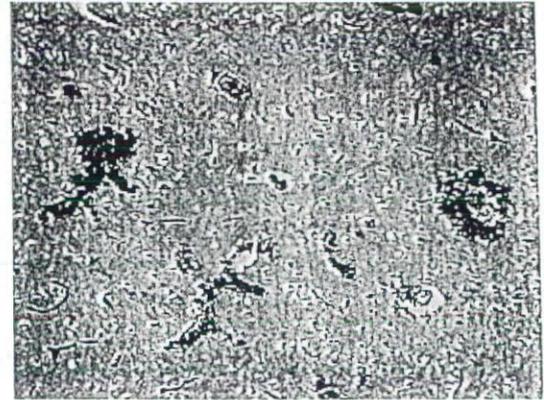


図13 虚血領域脳実質に多発する小出血

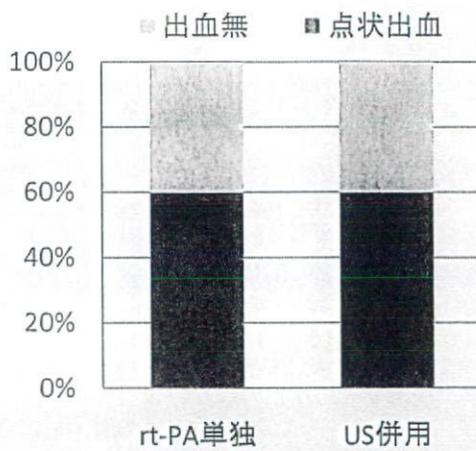


図14 病理肉眼的出血の有無

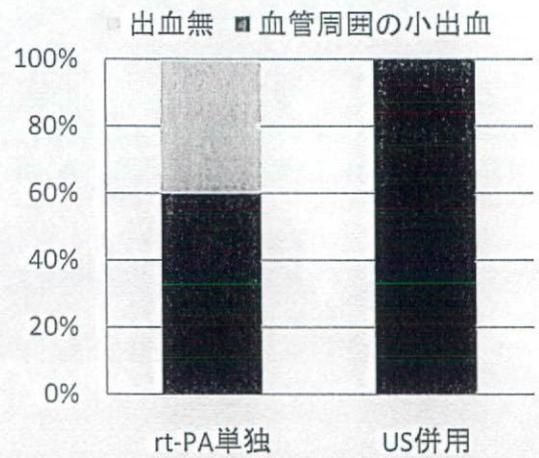


図15 病理光顕的出血の有無

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

経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の臨床適用

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 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：経頭蓋超音波脳血栓溶解療法に臨床適用を検討するために、昨年度に引き続き、経頭蓋カラードブラ断層法 (TC-CFI) にて頭蓋内血管の検出状態を検証した。対象は、3年間合わせて 227 例の神経内科に入院した患者 (男性 163 例, 女性 64 例; 脳梗塞 218 例, 脳出血 3 例, その他 6 例) である。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 50.2%, いずれかの血管が検出可能であったのが 30.4%, 全て検出不能であったのが 19.4% で、昨年度までの結果と同様に、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。この為、脳梗塞の治療の対象となる可能性の高い高齢者では、TC-CFI にて治療用超音波を照射する閉塞血管部位を特定できない、という問題が生じた。その解決として、超音波断面と同一の CT/MRI 像をプローブの動きに応じてリアルタイムに表示することが可能な、Brain Virtual Sonography (BVS) 技術を併用した「MRI 誘導下超音波併用脳血栓溶解療法」を構築した。このシステムを臨床適用する為に、BVS の精度を 5 名の健常ボランティアにより検証した。独自に開発したアタッチメントと位置マーカを用いて初期位置合わせを行い、超音波像と MRI 像の誤差を解析した。このアタッチメントとマーカの使用により、誤差の程度は有意に減少した。また、マーカ間の距離を長くとした方が、有意に誤差が減少した。最も誤差が少なかったのは 1.0mm で、MRI 像をガイドに sonogram の記録が可能であった。しかし、測定毎に誤差にばらつきがあり、より安定した正確な位置情報を捉えるために、フラットタイプの磁場発生装置を使用することとなった。そしてこのシステムを行っている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。昨年度までのボランティアでの検証を踏まえ、10 例の脳梗塞患者における微小栓子シグナルの検出、7 例の脳梗塞患者における右左シャントの検索に、この固定具を使用した。全 17 例の内、3 例で固定に 5 分以上の時間を要し、体動などで再固定が必要であったが、14 例は概ね固定は良好で、固定がずれても微調整程度で改善した。更に、三鷹光器社製のポイントセッターをプローブ保持として、4 名のボランティアにて使用したが、多関節型になっている為、プローブの動きの自由度が高く、ワンタッチで固定可能で、操作性が向上した。

A. 研究目的

2005 年 10 月に本邦でも血栓溶解剤 (t-PA: tissue-plasminogen Activator: Alteplase) が承認され、わが国での超急性期血栓溶解療法も特別な治療ではな

くなりつつある。

海外では、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、完全再開通率を上昇させた、という臨床成績が報告されている

1) 2)

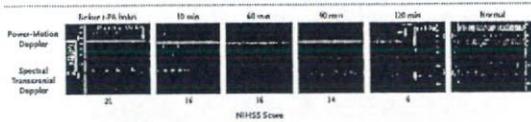


図 1. Alexandrov らの報告

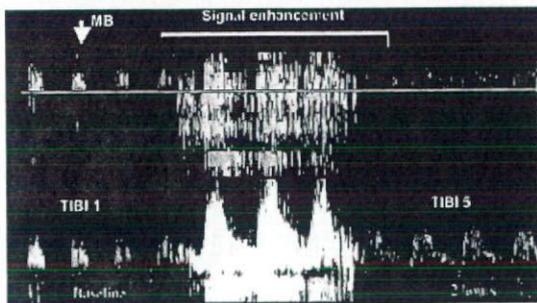


図 2. Molina らの報告

これらの臨床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、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³⁾。

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) を開発した (図 3)。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システムであるが、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用が困難であると思われた。

その問題点の解決として、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) を、頭部に応用した BVS (Brain Virtual Sonography) を開発した。この BVS 技術を併用することで、診断用の超音波にて閉塞血管 (血栓部位) が同定できなくとも、MRI のナビゲーション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・塞栓部位に正確に照射可能となると考えられる (MRI 誘導下超音波併用脳血栓溶解療法)。



図 3. TCT-LoFUT システム

本研究では、この「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、昨年度の研究に引き続き、TC-CFI を用いた頭蓋内血管描出状態の検証、BVS 精度のボランティアによる検証、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を臨床で使用し、改良を行った。

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2008年3月24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のプロープ(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プの位置、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。本研究では、中大脳動脈(middle cerebral artery; MCA)、後大脳動脈(posterior cerebral artery; PCA)を目標血管とした。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⁴⁾。検出不良の場合も、超音波造影剤は使用しないこととした。

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。また、M1、M2とPCAの血管別に、両側検出可能、片側検出可能、両側検出不能に分け、解析した。

B-2. ボランティアによるBVS位置合わせ精度検証試験

1. 対象

健常ボランティア、男性2名、女性3名の計5名。いずれもtemporal windowは良好であった。

2. 超音波とMRI装置

超音波診断装置は日立メディコ社製のEUB-8500、プロープは2MHzの診断用を用い、MRI装置は日立メディコ社製のAPERTO Inspire、0.4TのオープンMRIを使用し、通常のプロトコルでスライス幅1.2mmでMRAngioを撮影した。

3. 位置合わせ方法

右外眼角近傍、両側前額部、鼻根部にMRI用位置合わせマーカを全てがMRAの撮像範囲内に収まるように貼り付け(図4)、MRIを撮影し、dicom dataをBVSソフトに取り込む。このマーカは、5×5×5mmの亚克力の立方体に市販のMRI高コントラスト材を詰めて、我々が独自に昨年度に開発・作製した物である(図5)。右外眼角近傍のマーカ①は、MRA像では図6に示すように、高信号に描出される。この様にMRIに描出されたマーカや眼・外耳孔などの構造物から、任意の

3点を選択し基準点をBVSソフト上で設定し、画像データに記憶させる。

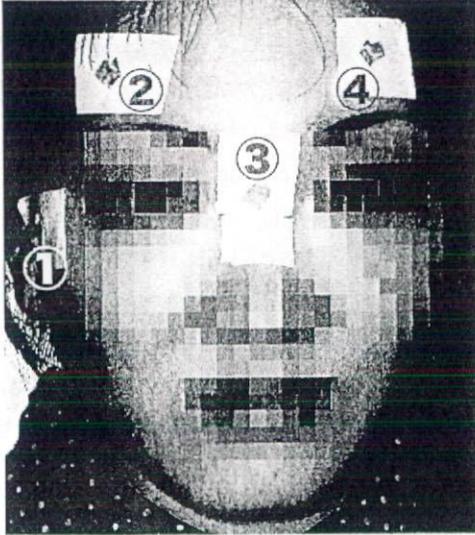


図4. マーカ貼付位置

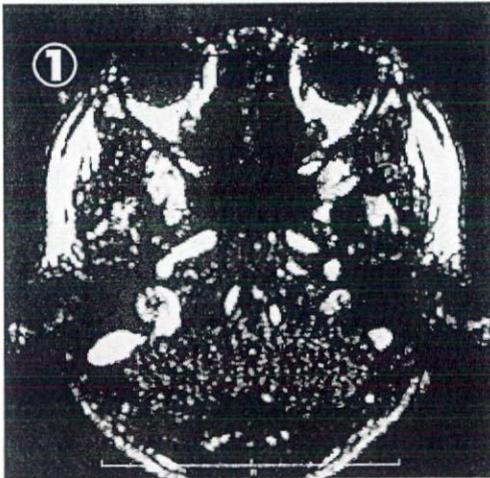


図6. MRI画像上でのマーカ

次に、実際の基準点にプローブの放射面を合わせ、実空間の位置情報を位置センサに記憶させる。この際、正確に基準点とプローブ放射面の中心が合うように、昨年度に開発した位置合わせアタッチメント（図7）をプローブに装着して行う。このアタッチメントの中心には5mm四方の穴が開いており、MRIマーカにぴったりと合わせられるように設計されている。



図5. MRI用マーカ

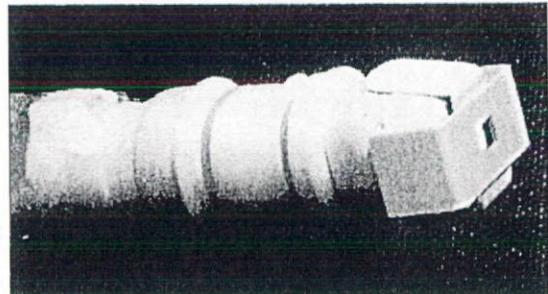


図7. アタッチメントを取り付けたプローブ

基準点の組み合わせは、これらのマーカ、アタッチメントを使用せず、右眼、左眼、右耳の3つの構造物を基準点とし、目測でプローブ放射面を合わせたa群、マーカ、アタッチメントを使用し、マーカ間の3辺の距離の和が短いb群（5名の平均で約200mm）、距離の和が長いc群（平均約300mm）、の3群である。

4. 誤差検証方法

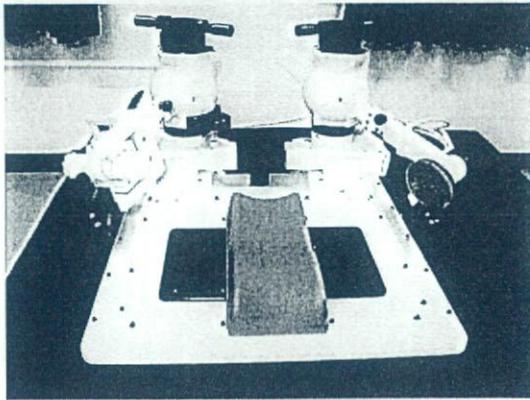
これらの位置合わせの設定後、右temporal windowに診断用超音波プローブを当てると、画像上と位置センサに記憶させた位置情報を参照し、プローブの動きに合わせて、BVSソフトが同じ位置であると判断したMRI断面が超音波画像と同一画面に表示される。この切り出されたMRAのMCAの位置にサンプルボリュームを移動しsonogramが測定可能かを検証した。測定が不可能であれば、測定可能となるまで、手動でX、Y、Z軸方向にそれぞれMRA画像を移動させた。この時の各座標軸方向の移動距離の値を二乗して足して平方根した値を誤差とした。

各基準点の組み合わせについて、位置合わせを同一被検者で3回ずつ行った。

B-3. 枕型頭部固定具の改良

1. 固定具の開発

TCT-LoFUTシステムを臨床適用に際し、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す同じ部位に行う為に、超音波プローブ固定具を日立メディコと共同で制作している。昨年度は、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）を健常ボランティアにて使用したが、同固定具を実際の臨床現場で使用した。



頭部固定具（Ver.18年度）

2. 対象と方法

10例（男性9例、女性1例、平均年齢64.4歳）の脳梗塞患者において、固定具を使用し30分以上病巣側MCAの血流波形を記録し、HITS/MESの有無を検討した。奇異性脳塞栓症が疑われる7例（男性7例、平均年齢55.6歳）においても同様に固定具を用い、両側又は片側のMCAで約90秒間TC-CFIにてコントラスト法によるHITS/MESの有無を確認した。

上記の使用において、測定開始までの固定具装着時間、最初の固定が測定中の手技・患者の動きによっても維持される

か、装着中の患者への負担、を評価した。

尚、上記B-2、B-3の研究は、平成17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。

（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。

C. 研究結果

C-1. 結果1

対象症例は、227例（男性163例、女性64例、平均年齢67.0歳）で、疾患は、脳梗塞218例、脳出血3例、その他6例であった。M1、M2、PCAの検出状態で分類したA群は50.2%（114/227例；男性104例、女性10例）、B群は30.4%（69/227例；男性47例、女性22例）、C群は19.4%（44/227例；男性12例、女性31例）であった。昨年度までの結果と同様に、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。更に年代別、男女別に分けた解析では、男女共に年齢の上昇と共にC群の数は増えるが、男性ではその傾向はあまり強くない、一方女性では50歳代以降加齢と共にC群の数は増え、逆に80歳代以上ではA群は0であった（図8）。

また、血管別の検出状態は、両側共に描出可能なのは、PCA>M2>M1の順であり、血管の一部しか検出されなかったB群

では、比較的 PCA は良好に描出される例が多い傾向であった (図 9)。

C-2. 結果 2

図 10 に BVS 上で MRA 像と超音波像がほぼ一致した例を示す。黄色いマークの部位は BVS ソフト上で同一と感知されている部位であるが、この部位で sonogram が記録可能であった。基準点の組み合わせは、マーカ間の距離が長い ①③④であった。

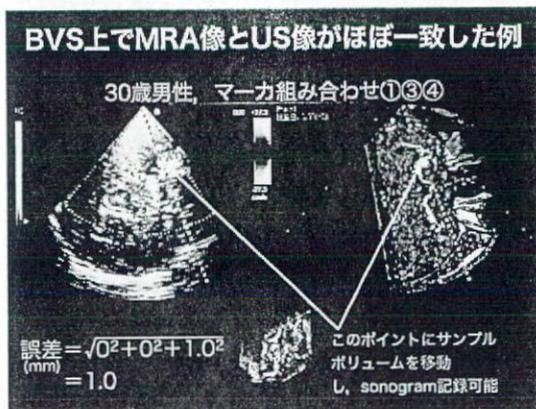


図 10. MRA と超音波像が一致した例

一方、図 11 は超音波像と MRA 像が一致しなかった例である。マーカは使用しなかった例で、誤差は 27.1 mm であった。検査毎にばらつきがあり、この図の様に手で MRA 像を移動させる必要がある事も多かった。

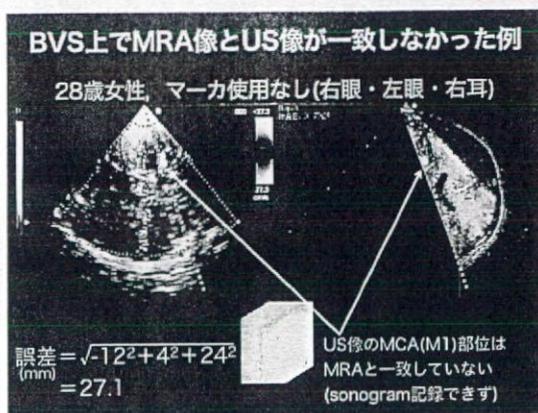


図 11. MRA と超音波像が一致しなかった例

全被験者の誤差値を、基準点の a, b, c の 3 群に分けて平均値を比較した。マーカを使用しない a 群とマーカ間の距離が短い b 群と比べ、マーカ間の距離が長い c 群が有意に誤差が減少した。しかし、誤差 10.2 mm は临床上、十分な精度とは言えなかった (図 12)。

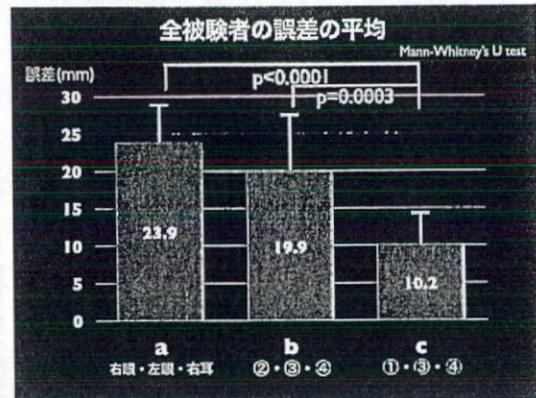


図 12. 全被験者の誤差の平均

C-3. 結果 3.

17 例の内、3 例で固定に 5 分以上の時間を要し、体動などで再固定が必要であったが、14 例は概ね固定は良好で、検査中の会話や咳嗽、Valsalva の手技などで固定がずれても微調整程度で改善した。ボランティアでの検証で判明していた事ではあるが、臨床使用においてもプローブの前後方向の調整がまだ弱く、全体的に手動に比べ描出がやや不良であった (固定具に装着したプローブを手で少し押すと血管描出が更に改善した)。患者からの苦痛や不快感などの訴えは特になかった。

D. 考察

日本人における TCD による中大脳動脈の検出率は過去の報告では 60-80% で^{5) 6) 7)}、欧米人に比べ低い⁸⁾。本研究の対象と必ずしも年齢や女性の比率などが同一ではないが、年齢と共に特に女性での検出率が低下することを含め、概ね既