

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

脳血管障害の診断解析治療統合化システムの 開発に関する研究

平成 17 年度～平成 19 年度 総合研究報告書

平成 20 年 3 月

主任研究者 古幡 博
(東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
医用エンジニアリング研究室)

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

脳血管障害の診断解析治療統合化システムの
開発に関する研究

平成 17 年度～平成 19 年度 総合研究報告書

平成 20 年 3 月

主任研究者 古幡 博
(東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
医用エンジニアリング研究室)

目 次

1.	研究開発の概要	古幡 博
1-1	研究組織	
1-2	概要	
2.	経頭蓋超音波脳血栓溶解法	
2-1	音響学的安全性	
	超音波を利用した脳血管障害の治療における微小気泡の制御及び頭蓋内 超音波信号検出感度向上の検討	東 隆
	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ならびに 超音波を利用した脳血管障害の治療における微小気泡の制御	梅村晋一郎
2-2	医学生物学的安全性 (含 病的脳血栓に対する安全性)	
	脳卒中易発性高血圧自然発症モデルラット脳における音響学的安全性の 神経病理学的検討	福田 隆浩
3.	経頭蓋超音波脳血栓溶解装置 (TCT-LoFUT) の開発	
3-1	原理と特徴	
	超音波脳血栓溶解装置の要素技術の研究	窪田 純
	MRI 対応治療診断複合超音波プローブ、頭部固定具、及び冷却機構の研究	荻原 誠
3-2	霊長類急性脳梗塞モデルによる安全性評価	
	統合化システム全体系の音響生物学的な技術評価	古幡 博
	霊長類動物での自家血血栓脳梗塞モデルによる超音波治療効果の評価	飯田 秀博
	サル脳梗塞モデルの作製と血液凝血学的検討に関する研究	寺本 昇
	低体温による脳保護：本サル脳梗塞モデル実験ば限界点	榛沢 和彦
4.	BVS による新たな可能性	
	超音波脳血栓溶解装置の要素技術の研究	窪田 純
	Real-time Virtual Sonography の経頭蓋超音波治療への適応に関する研究	佐々木 明
5.	臨床成績の現状	
5-1	TC-CFI	
	経頭蓋超音波脳血栓溶解療法 of 臨床適用	井上 聖啓
5-2	rt-PA	
	経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の研究	峰松 一夫
6.	脳動脈瘤塞栓	
	気泡を用いる血管内超音波吸収性向上に関する基礎検討	川畑 健一
7.	救急医療体制	
	救急医療における急性脳梗塞の治療	小川 武希
8.	刊行物等資料	

1. 研究開発の概要

研 究 組 織

主任研究者	古幡 博	東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター 医用エンジニアリング(ME)研究室 室長・教授
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
	井上聖啓	東京慈恵会医科大学 神経内科学教授
	福田隆浩	東京慈恵会医科大学 神経病理学講師
	遠藤怜子	東京慈恵会医科大学 ME研究室
	峰松一夫	国立循環器病センター 内科脳血管部門 リハビリテーション部部長
	飯田秀博	国立循環器病センター 放射線医学部部長
	寺本 昇	国立循環器病センター 放射線医学部
	榛沢和彦	新潟大学大学院 呼吸循環外科
	梅村晋一郎	東北大学 工学研究科電気・通信工学教授
	佐々木明	株式会社日立メディコ マーケティング製品戦略統括本部 副本部長
	窪田純	株式会社日立メディコ 応用技術開発部主管技師
	荻原誠	株式会社日立メディコ 応用技術研究所研究員企画員
	川畑健一	株式会社日立製作所 中央研究所 主任研究員
	東隆	株式会社日立製作所 中央研究所 研究員

脳血管障害の診断解析治療統合化システム 研究概要

主任研究者 古幡 博 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
医用エンジニアリング研究室 教授

1. 本研究の目的

疾病統計を取りはじめて以来、今日まで脳血管障害は本邦三大死因の位置から転落したことのない極めて重篤な疾病である。この脳血管障害に対する診断・解析画像システムを超音波治療技術に統合し、脳血管障害の6割を占める脳梗塞患者の急性期治療に資するシステムを開発する。また同システムを未破裂動脈瘤塞栓治療のためのシステムへも拡張する。本システムの開発によって治療効果を高め、予後の改善、ひいては死亡者数、要介護者数の低減化に貢献することを目的とする。

本研究で開発するシステムは最新頭部画像技術（CT、MRI 等）による診断画像と超音波画像とを3次元画像として統合化するBrain Virtual Sonography（BVS）とその誘導下に超音波治療を行う経頭蓋超音波治療機構により構成される。超音波治療機構は脳梗塞に対する超急性期血栓溶解及び急性期脳循環代謝改善法を行う機構である。

この開発の成功は脳血管センターやStroke系ユニットにおける低侵襲治療の道を拓くものである。その結果は将来、死亡率の低減、医療の質の向上に結実するものと期待される。

2. 超音波血栓溶解療法

2-1. 超音波血栓溶解療法の現状と問題点

超音波による血栓溶解療法はわが国において初めて研究開発され1980年に入って立花ら及び古幡らによって開発された。種々の基礎実験成績はあるが脳血管障害に対応する中大脳動脈（MCA）の血管径に相当する犬大腿動脈塞栓モデルを用いて検証したのは古幡らである。

図1はその両側又動脈塞栓の一方に超音波を照射した場合の実験成績である。下段に示すように超音波照射側では10分程度から再開通したのに対し、非照射側では70分後によく再開通している典型的な例である。その再開通するまでの時間を比較した結果を図2に示す。すなわち、左側の塞栓部直接照射例においても、また右側の経皮的照射例においても再開通時間は約4分の1程度に減少し、投与しているt-PAの用量も約3分の1程度（時間短縮分の効果）に減少している。この実験的事実によって、超音波血栓溶解療法の有効性が示され、その後諸外国においてさまざまな基礎的実験的追試が行われた。

2-2. 超音波血栓溶解のメカニズム

t-PA 自体の作用は血栓形成時に取り込まれている plasmin を活性化するために製剤化されたもので、きわめて血栓親和性の高い薬剤となっている。この t-PA の作用を物理的エネルギーで活性化する手法として超音波が考えられている。超音波による DDS の作用にはその強力なものからキャビテーション、発熱、振動、微小流の順に知られている。ここで重要なことは超音波による併用効果は微小振動および微小循環という超音波単独では生体作用のみられない超音波作用を活用している点である。すなわち図3に示すように血栓内の t-PA の送り込みを加速すること、及びその分解産物 (FDP) を血栓内から排出しやすくすることに微小振動及び微小循環作用を働かせていることである。

近年、診断用の超音波を用いながらもキャビテーション効果に相当する作用を求め、超音波造影剤 (マイクロバブル) を用いた血栓溶解技術の有効性が示されつつある。その手法も安全性の観点からバブルの性状及び圧壊時のジェット流の及ぼす生体作用を詳らかにすることによって初めて臨床的にも様々な脳梗塞状態に適応可能になるものと考えられる。

2-3. 国内外の超音波血栓溶解療法の動向

図4に近年の超音波併用血栓溶解療法のレポートをまとめた。超音波併用法は診断用超音波を用いるものと治療専用超音波を用いるものとに大別される。また、診断用超音波もカラードブラのような二次元スキャンをする方式のものと、TCD のようなシングルビーム方式のものとに大別される。TCD による血栓溶解効果増強に関する臨床成績が典型的で 2004 年に Alexandrov らによって New England Journal に報告されている。

図5に実際の血流再開を示す例を載せたが診断用超音波を用いることはその超音波による血栓溶解効果増強とともに血流再開状態を実時間的にモニタすることが可能な点にある。実際、再開状態の経時的な成績として図6が提示され、再開時間の短縮が図7に示すように3か月後の神経学的改善をもたらしている。すなわち mrS では神経学的症状の軽い0及び1の割合が10%の改善にとどまっているが、この改善は患者の QOL を著しく改善するものと評価される。診断用超音波を用いる他の手法としては、カラードブラ断層法 (TC-CFI) を用いる手法も考えられ、すでに t-PA を用いない超音波作用が臨床的に報告されている。併用法については近い将来その臨床成績が発表されるものと予想される。

他方、治療専用の超音波を用いた臨床成績は、概ね一次元的なビームによる TRUMBI 治験による報告があるのみであるが、その臨床成績は図8に示すように極めて効率な頭蓋内出血を招来し、治験中止となったことが報告されている。すなわち治療効果が高いとされる低周波数超音波を用いた最初の臨床成績ではあったがその出血率は 93% を超え、その中には死亡例もあり、まったく膜下出血さえも出現するという極めて重篤な副作用を招来したというものである。しかも完全再開率は確かに低周波超音波併用法では効率であったが、部分再開通を含めれば再開通率の割合には t-PA 静注療法との差異は少なく、その有効性は十分に示唆されなかったと報告されている。この臨床成績は改めて低周波超音波を用いる

ことの安全性評価がいかに重要であることを示唆するものとなった。後述する本開発装置は、実時間モニタ可能な2次元カラードプラによる診断機能とその2次元画像内に捕捉した血栓部に向けて2次的に低周波超音波を標的照射可能なシステムで、内外に比肩するものがない新システムである。

3. 経頭蓋超音波脳血栓溶解療法

経頭蓋的な超音波照射を併用するt-PA静注療法に関するin vitro、in vivo及び臨床成績を整理すると図9のように整理される。MHz帯の超音波を用いる診断システム(TCDおよびTC-CFI)ではin vitro/in vivo実験においてその有効性は必ずしも十分に提示されていないにも関わらず、その臨床成績は極めて有効な血栓溶解効果を示してきた。しかし、低周波超音波に関しては、極めて有効な血栓溶解効果を示しながらも前述のようにTRUMBI治療のごとく出血率増加を招来する結果となってしまうていた。

ここでは低周波超音波を用いることの実効性と安全性確保をどのように実現するかをどのように実現するかについて研究成果を示す。

3-1. 低周波超音波血栓溶解療法の有効性

超音波条件としては既に次のようなことが明らかとなってきている。

(1) 周波数

一定の音響強度であれば周波数が低ければ低いほどそのMI値は高くなる。なぜならMI値は $1/\sqrt{f}$ で変化するからである。すなわち血栓に対する超音波の作用は周波数が低ければ低いほど増強されることになる。このことはin vitro実験での血栓溶解効果から、すでに明らかになっている。

(2) 照射波形

照射波形としてはパルス波、バースト波、連続波が想定される。実験的にはバースト波を用いて、そのduty cycleを変化させ極めて小さな極めて小さなduty cycleのパルス波から極めて大きなduty cycleの連続波に近い状態まで検討されている。その結果、音響強度が一定であればduty cycleが長ければ長いほど溶解効率の高いことが示されている。最適値は連続波を用いることとされている。

(3) 音響強度

超音波の強度は空間的及び時間的要素によって決定される。同一ビーム形状でかつ同一音響強度(時間平均)であってもパルス波のように短時間で高出力を出すような場合にはパルスのピーク値あるいは負圧でその破壊力が決定される。そのため、空間的・時間的瞬間強度(Isppa)が重要となる。一方連続波のように照射時間の長い場合には時間空間の平

均音響強度 (I_{spta}) が重要となる。すなわち同一の I_{spta} 値であってもパルス波の場合には I_{sppa} に注目した有効性、安全性を評価しなければならない。上述の波形の効果を踏まえれば、パルス波よりも連続波のほうが有利であるので、 I_{spta} を基本に考えることとなり、その強度が強ければ強いほど溶解効果は高いと考えられる。

(4) 照射時間

血栓溶解効果は t-PA による経時的な作用とともに超音波の照射時間が長ければ長いほど血栓溶解効果は増強される。ただし、t-PA 静注時間 1 時間以内での適用を踏まえた話である。このような条件を踏まえれば、低周波超音波で連続波を用い安全性を担保する範囲で音響強度を高め、かつ照射時間を長くすることが最適な溶解効果を招来することになることが明らかとなっている。実際に本研究開発においては周波数 500KHz 連続波の超音波条件を採択し、図 10 に示すようなラット脳梗塞に対する実験成績を得ている。この実験はラット (WR) の MCAO モデルをシリコン穿刺で形成させ、3 時間虚血後に治療を開始した成績である。右上段のごとく、その神経学的改善は併用法において著しく、また右下に示すように虚血領域も極めて小さな成績となっている。すなわち t-PA 適用時間限界の状態においても神経学的改善の著しい改善の著しいことが示された結果であり、低周波超音波の有効性を示すものである。

3-2. 音響学的安全性

超音波の音響学的安全性は基本的にその MI 及び TI によって概ね決定される。しかし経頭蓋的な超音波照射についてはそのほかにも考慮すべき条件が存在する。以下にそれらを整理する。

(1) 安全な MI

MI が高くなれば高いほど、その細胞引き裂き張力は増すことを示すので、低ければ低いほど安全である。少なくとも 1 気圧の水中では $MI=1.0$ でキャピテーションを発生する。また診断装置においては、組織内圧を考慮し、 $MI=2.0$ を限界としている。脳梗塞状態では脳組織は極めて脆弱な状態に陥っているので少なくとも水中の場合の 4 分の 1、すなわち $MI=0.25$ とすることが 1 つの目安になると考える。概ね診断装置の場合の 8 分の 1 以下となる。低周波に対する生体安全性に関するデータは極めて少ないので本プロジェクトでは診断装置のもつ安全限界の約 10 分の 1 程度とすることを目安としている。

(2) 安全な TI

TI は周波数が高ければ高いほど、同一音響強度でも高値となる。TI=1.0 は生体組織内での 1°C の温度上昇を意味するので脳に対しては少なくとも 2.0°C 未満であり、虚血状態では脳内温度が上がる可能性があるので超音波による温度上昇は 1°C 未満とすることが必要と

考えられる。

(3) 頭蓋内での多重反射

経頭蓋的に超音波を投入した場合、周波数が低ければ低いほど頭蓋骨の透過率は高く、頭蓋内への超音波ビームはあまり減衰されることなく投入される。頭蓋内では図 11 上段中央のごとく多重反射を招く。この多重反射はパルス波においても十分考慮すべきである。たとえば TRUMBI 治験の場合には 0.5ms のパースト波であったが、そのパルス長は約 75cm であり頭蓋内をおそらく 3 回以上反射したはずである。しかもそのときパースト波であったため $I_{spta}=0.7W/cm^2$ であっても I_{sppa} (ビーム内の最大強度) は $28W/cm^2$ となる。さらに多重反射による重畳効果でそれ以上の強い音響強度がスポット的に発生していたと考えられる。しかも TRUMBI 治験では振動子 2 個ずつペアで照射したため図 11 右上段のごとく頭蓋骨内面の局率によっては梗塞領域に無関係な場所にビーム焦点が生じ、梗塞領域外での出血を招いたとも考えられる。

(4) 定在波の発生

図 11 上段中央を注意深くみると、頭蓋内面での反射部位では定在波が発生している。すなわち空間的に一定の組織部位で音響強度が常時高値を示し続ける可能性のあることを示している。この定在波は、強力な場合にはキャビテーションを発生するばかりでなく発生したバブルをその部位にトラップし続ける効果をもっている。長時間一定の部位でバブルを振動させ続ければその組織は局所発熱を招き大きな損傷の原因につながる恐れがある。それゆえ定在波の発生を回避する技術的手段を講ずることが頭蓋内照射する場合には必須の技術的課題と考えられる。

TRUMBI 治験を音響的な意味で本開発システムと比較すると図 12のごとくとなる。TRUMBI 治験では極めて高い I_{sppa} を虚血部に照射し、頭蓋内多重反射を招来し、定在波を招来していたことになる。

3-3. 医学生物学的安全性

TRUMBI 治験の失敗は単に前述の音響学的条件が不適切であったということだけではない。臨床へ展開するにあたってはラット動物実験によってその安全性は担保されていたはずである。にも関わらず臨床治験が失敗した理由は次の 2 つの観点を指摘しておかなければならない。

(1) 低周波超音波とプローブ口径の関係

音響的には同一口径の超音波振動子であれば周波数が低ければ低いほど、その近距離音場は短くビームは拡散しやすい。従って、同一音響強度であっても周波数が低ければビー

ム拡散によって頭蓋内の音響強度は低くなる。動物実験の成績は投入音圧よりも相当低い音響強度の中で得られた成績と考えるべきである。たとえば、我々の用いた 500kHz であっても口径 5mm の円形音場の場合、10mm 先では音響強度は約 20 分の 1 になり極めて弱い音響条件の中で生体組織損傷を評価することになってしまう。このようなビーム形状の問題を回避するためには収束ビームなどの手法を活用して生物学的安全性を検討しなければならないと考えられる。

(2) 病的脳血管への影響

急性脳梗塞患者には脳動脈効果亢進状態がよく診みられる。すなわち健常な WR などではなく能動脈効果亢進状態を呈する SHR/SP (脳卒中易発症高血圧自然発生ラット) を用いて安全性を評価する必要がある。我々は SHR/SP を用い、我々の条件 500kHz 連続波を用いその強度を変えて病理組織学的な評価を行った。同時に TRUMBI 治験の超音波条件を適用した場合の成績についても検証した。その結果を図 13 に示した。上段は皮質壊死の発生を示すもので、我々の条件では音響強度 1.5W で初めて生ずるが TRUMBI 条件では 40% を超える所見が認められた。また Hsp70 (24 時間以内の発現) は我々の条件では音響強度上昇とともに増加した。TRUMBI 治験の条件では、その発生は極めて高値であった。Hsp70 の発現が脳保護的であるか脳破壊的であるかは不明であるが、少なくとも臨床適用を考える場合には図 13 下段のごとく 0.35W 以下に音響強度を設定すれば Hsp70 も発現することのない安全な超音波条件と考えられる。念のため申し添えておくが WR では TRUMBI 条件を含めいかなる異常所見も認めなかった。まさに動物実験で問題ないと考えられた TRUMBI 超音波条件でありながら臨床で多くの出血例を招いた理由をここにも求めることができる。換言すれば動物実験と臨床試験の間の Missing ring を SHR/SP の実験が生めたことになる。

以上、医学生物学的安全性を確保するためには、超音波条件を適切に選択しなければならないことを本研究開発を通じて示した。今日までの医学生物学的安全性の実験結果を図 14 に示した。

4. 経頭蓋超音波血栓溶解装置 (TCT-LoFUT) の開発

一般に治療器として完成するには治療過程を診断する能力と一体化させて治療効果を評価する機能が不可欠である。すなわち診断機能と治療機能とを一体化させて活用することが治療装置には不可欠の条件である。我々は経頭蓋超音波脳血栓溶解療法を実現する新しい治療器として Transcranial Targeting Low Frequency Ultrasonic Thrombolysis (TCT-LoFUT) を開発した。

4-1. 原理と特徴

図 15 に開発システムの原理図及び完成写真を示す。治療用超音波条件として 500kHz、連

続波、音響強度可変を採用した。診断用装置としては TC-CFI に用いられる 2MHz を中心とするカラードプラ断層法を採用した。前者のビーム (T ビーム)、後者の診断用ビーム (D ビーム) とし、同一プローブから T ビームと D ビームを交互に発射するようにした。T ビームを 2 分間照射し、D ビームを 30 秒照射して監視し、再び T ビームを 2 分間照射し、D ビームを 5 分間照射して監視。これを 1 セットとして 4 回繰り返すインターミットtent 照射法を採用した。

図 16 に開発したプローブと市販のプローブを並べて示した。ほとんどそのサイズは変わることなく、かつ下段のように、頭蓋内断層像とドプラソノグラムを描出しえた。この同一プローブで T ビームと D ビームを発射するメカニズムは図 17 に示すように、T ビーム用の phased Array と D ビーム用のフェーズドアレイを積層させることで小型化に成功し、しかも T ビームのフェーズドアレイによって標的部位に図 17 下段のようにビームを 1.5 度刻みで標的照射可能とした。また同装置をインターミットtent 照射全体では 60 分を要するので超音波プローブの頭部固定具を図 18 のように開発した。この頭部固定具は極めて安定で長時間の監視及び T ビーム照射に適するように設計された。

その特徴は次のように列挙できる。

- (1) 診断治療一体化システムであること
 - (2) 同一プローブで 2 つの機能 (診断と治療) を有すること
 - (3) 診断用画像ナビゲーションによって治療ビームを発射できること
 - (4) 治療ビームは二次元面内の標的照射ができること
 - (5) 血流再開通状態をほぼ実時間的に監視できること
- などである。

4-2. 霊長類急性脳梗塞モデルによる安全性評価

すでに Invitro ヒト鮮血を用いた溶解率を検証済みである。大型動物の例として霊長類カニクイザルを用いて急性脳梗塞モデルを作成し、その梗塞状態下に TCT-LoFUT を適用し、その安全性を MRI 画像診断 (T2*等) 及び病理組織学的評価を行った。

図 19 に示すように MCAO モデルをカテーテルを介した自家血血栓で形成し、虚血状態を PET 及び MRI 等で評価した後に治療を開始し、その経過を超音波で観察するとともに 24 時間後に MRI/MRA によって評価した。

図 20 に病理組織像と MRI 像 (T2*, T1W, T2W) を示した。このような病理学的及び MRI 画像診断学的評価を整理すると、図 21 のようにまとめられる。

t-PA 単独投与例 5 例、TCT-LoFUT 併用群 5 例の結果は、同図左上のごとく概ね梗塞体積は等しく、出血率は同図右下に示すようにほぼ同率であった。その出血は梗塞領域周辺の小出血にとどまっていた。すなわち TCT-LoFUT を適用することによって生ずる副作用は t-PA 単独の結果を増強させることはない判断された。

以上、開発した装置はその安全性について現在判定しえる最大の動物、霊長類においてもその安全性が確認された。

5. Brain Virtual Sonography (BVS)

上述した TCT-LoFUT を臨床適用する場合に次のような臨床上の重大な問題が存在する。すなわち経頭蓋的な超音波画像 TC-CFI 像の検出率が高齢者においては低く、開発した装置のナビゲーション機能が果たせないことがしばしば生ずるということである。図 22 上段左に示すように、その検出率は加齢とともに低下する傾向を示し、とりわけ高齢女性においては著しい検出率の低下を生ずる。このデータは脳梗塞発生患者の加齢による検出率変化で、その平均は約 60~70%となる。このような検出率の低下に対し、我々は新たに Brain Virtual Sonography(BVS)を開発し、TC-CFI 像が捕捉できない患者に対しても他の画像(CT, MRI 等)と融合させ、そのナビゲーション下に超音波治療ビームを発射する方法を開発した。

5-1. 原理と特徴

我々のねらいは超音波セクタ断層面に相当する CT 面あるいは MRI/MRA 面を描出可能とし、仮に TC-CFI 像がない場合でもその面に対応する CT または MRI 画像に従って超音波プローブを適切に移動させ、標的部位に治療用ビームを照射させることである。そのためプローブの位置と患者の位置の 2 点にその動きを追従する磁気センサを置くこととし(2重センサ法)、また患者頭部に基準点を置いたまま CT、MRI 像を取り込み、その DICOM データをもとに CT、MRI の 3 次元立体空間を構築する。この 3 次元立体空間からプローブの磁気センサの指定する TC-CFI 面相当の任意の CT および MRI/MRA 像を切り出すものである。実際の超音波像と MRA 像の例を図 22 の右上段に示した。

5-2. ファントム実験による検証

10cm 立方体のファントムとして、超音波、X線、核磁気共鳴に対応する材質の頭部モデルを作成した。BVS をこのファントムに適用し、各画像間での精度検定を行い、少なくとも数ミリ以下の精度で各画像を 3 次元的に融合させることに成功した。適用する血管の太さ約数ミリメートル、及び照射する治療用ビーム系(1cm)に対し十分な精度が得られるものと判定された。

5-3. ボランティアによる検証

健常ボランティアの頭部にセンサを置くとともに基準面の設定を超音波プローブでさまざまに行い、実際の臨床現場で実行しえる基準面設定を検討した。概ね臨床適用可能な精度に収まることを TC-CFI 像及び MRA 像で確認した。これにより TC-CFI 像が検出し難い高齢者群に対しても経頭蓋脳血栓溶解療法を適用するための基礎データを得ることに成功した。

6. 臨床成績—t-PA 静注療法

血栓溶解剤 (AltePraxe) は欧米から 10 年遅れて国内承認された。現在市販後の副作用調査の段階にある。この t-PA は脳卒中学会の講習を受けた医師のみが使用できるという極めて稀な薬剤となっている。t-PA の症候性出血は概ね 5% 弱であり、その死亡率は 2% 未満である。この副作用の状態は欧米での成績と概ね同等と考えられるが、注目すべきことは投与量が欧米では 0.9mg/kg であるのに対してわが国では 0.6mg/kg と、わが国では約 3 分の 2 で適用されている点である。

この t-PA の承認によって急性脳梗塞患者に対する新たな治療手段を得た医師は、しかるべき脳卒中学会のガイドラインに従って臨床適用している。本開発チームでは国立循環器病センターの脳内科は、わが国を代表する脳卒中治療グループであり、その成績を図 22 および図 23 に示す。図 23 から明らかなごとく NIHSS は急速に改善され、図 24 に示すごとく 3 か月後の神経学的改善も著しく適用患者の 50% に及んでいる。この 3 ヶ月後の神経学的改善 50% の値は先に述べた診断用超音波併用血栓溶解療法のアレクサンドロフらの成績に並ぶ値で t-PA 単独投与においても極めて高い臨床成績を国立循環器病センターのグループは示している。システムはこの改善度をさらに 10% 以上改善することを目指し、近い将来しかるべき検討を経て倫理委員会の承認をもって治験開始する可能性が考えられている。

7. 脳動脈瘤塞栓

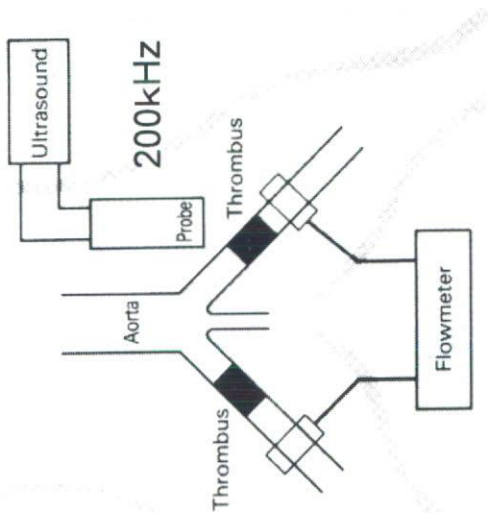
脳出血の予防的手段として未破裂脳動脈瘤の塞栓術が広く行われ極めて良好な成績を示している。我々は新たに超音波高吸収による発熱剤を動脈瘤内に注入し、動脈瘤を固化させる手法の基礎的研究を行った。最終年度では予算の都合上、研究遂行は困難であったが、少なくともパブル含有シリコンが外部からの超音波曝露によって発熱し、固化しうることを確認した。近い将来このような超音波吸収手法が未破裂動脈瘤の塞栓術として活用されるものと期待している。

8. おわりに

3 年間にわたるプロジェクトを通じて急性脳梗塞患者の救済手法として診断治療統合化システムの開発を行い、その臨床適用が可能であることを技術的医学生物学的に確認した。研究の所期の目的は成功裏に達せられ、近い将来臨床現場に到達するに十分な前臨床試験を終了しえたものとする。BVS を活用する経頭蓋脳血栓溶解療法を臨床の場に到達させられるよう努力することになるものと考えられる。

図1

超音波は血栓溶解を加速するか？



200kHz連続波超音波による 血栓溶解加速例

工藤澄彦：超音波併用による血栓溶解療法に関する研究。
慈恵医大誌104: 1005-1012, 1989.
第63回米国心臓病学会 American Heart
Association(AHA)(1990 Dallas)

浜野研司：経皮的超音波照射併用による血栓溶解療法の有用
性に関する研究。慈恵医大誌106: 533-542, 1991.

Fig. 3. Scheme of animal experiment for a new thrombolysis.

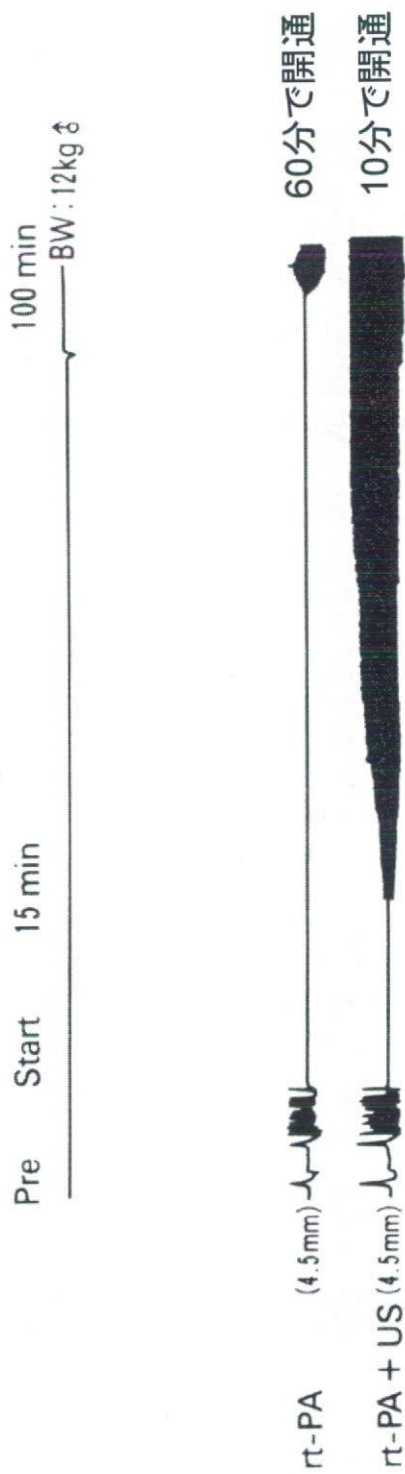
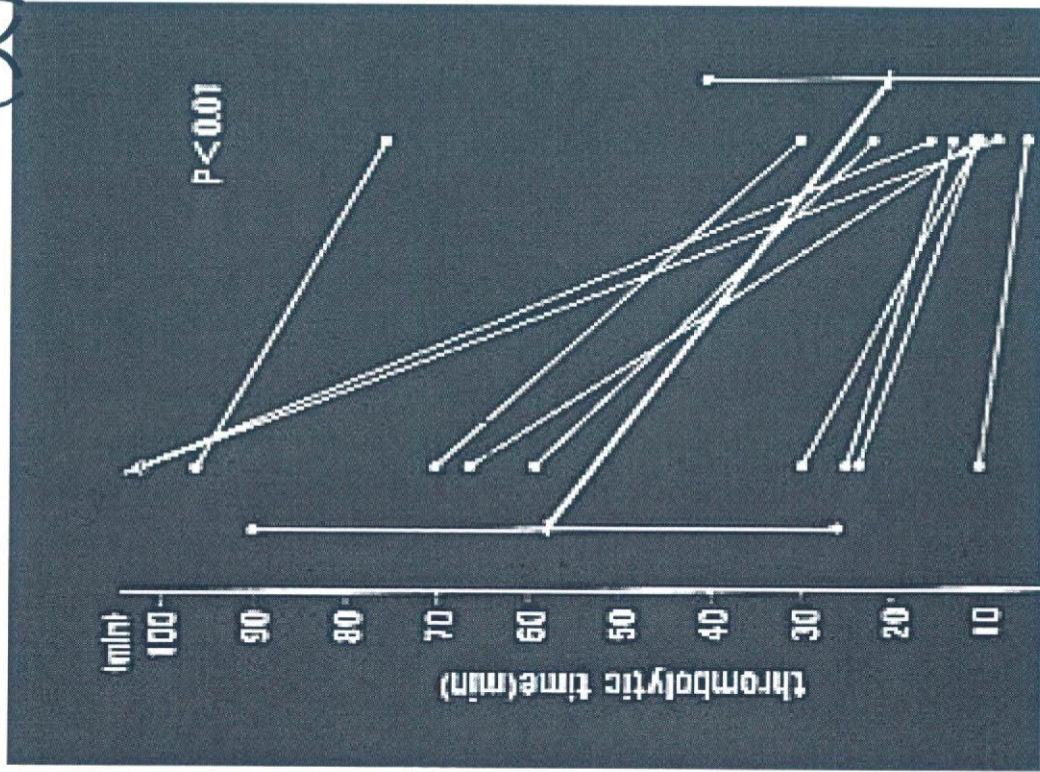


Fig. 6. Change of blood flow volume during thrombolysis (upper: rt-PA lower: rt-PA + ultra-sound (US)).

図2

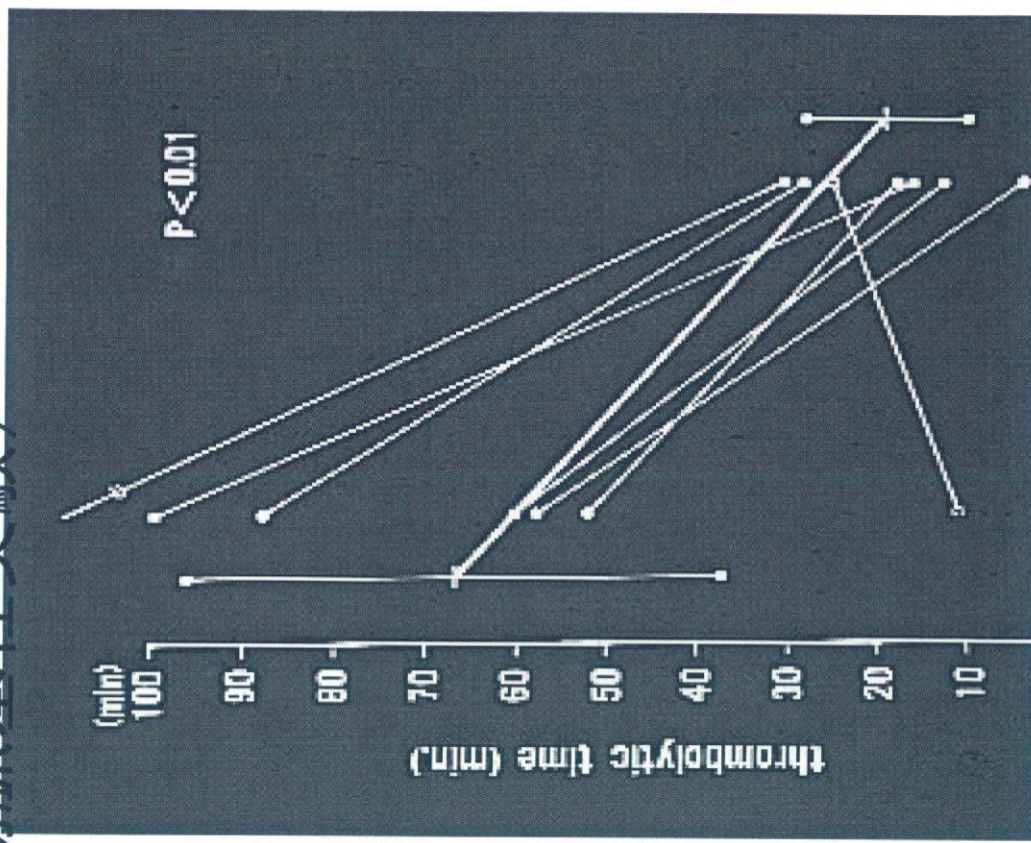
超音波照射は血流再開通時間を1/4に短縮させる！

(犬股動脈血栓栓実験)



rt-PA rt-PA + US

経皮的照射例



rt-PA rt-PA + US

直接照射例

図3

超音波併用血栓溶解のメカニズム

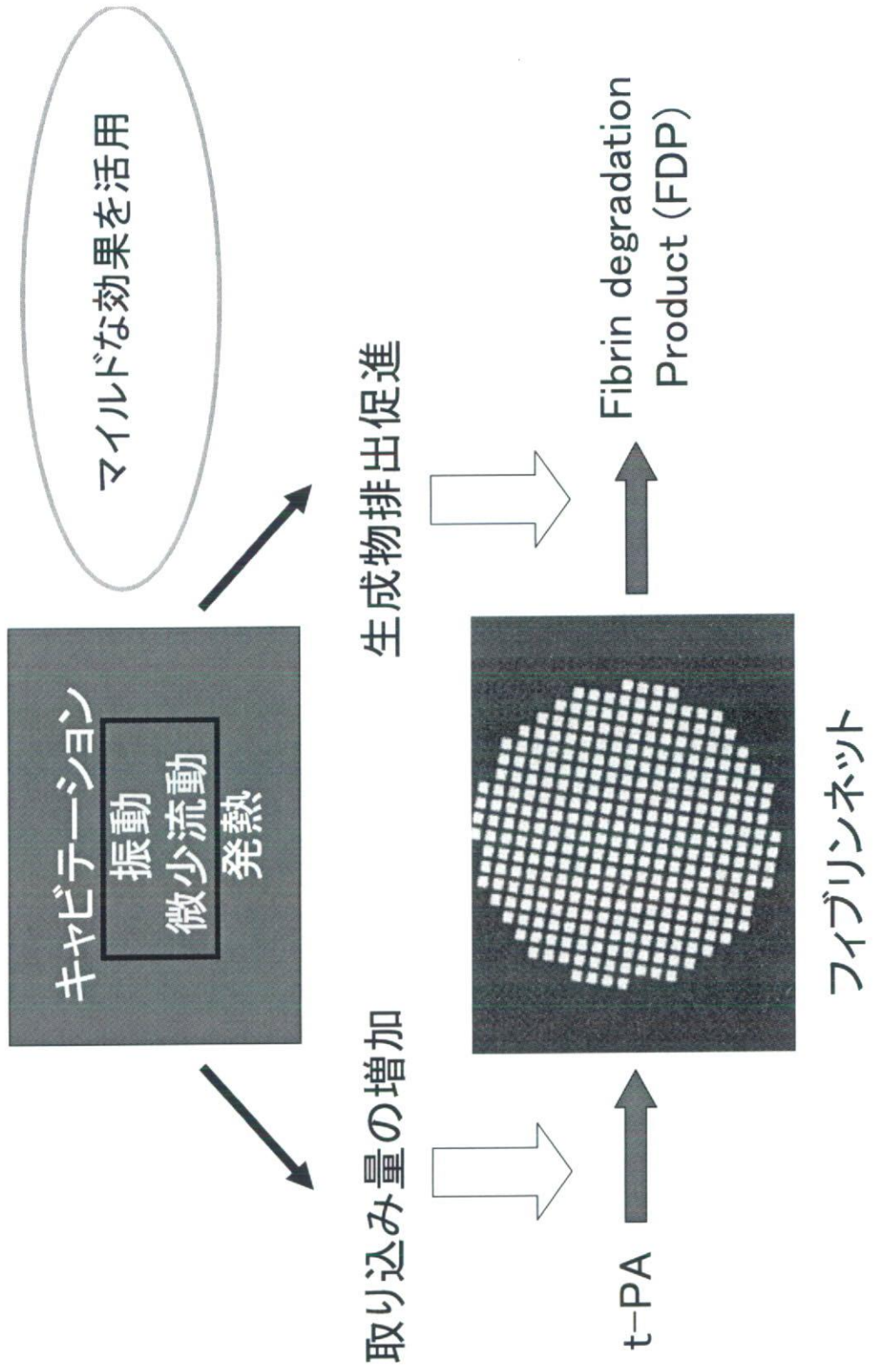
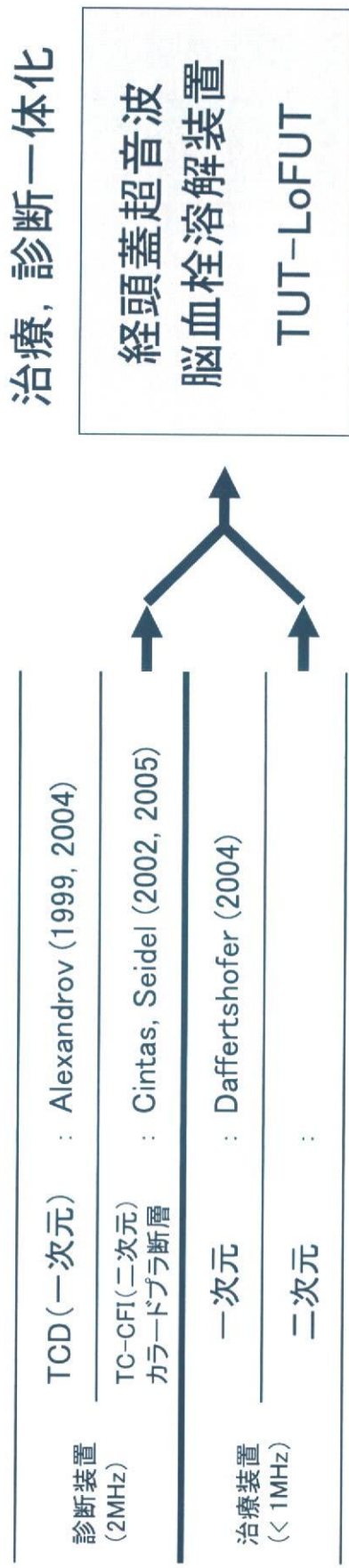


図4

経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の開発動向 (2007,May) (血栓溶解剤またはマイクロバブル併用法)

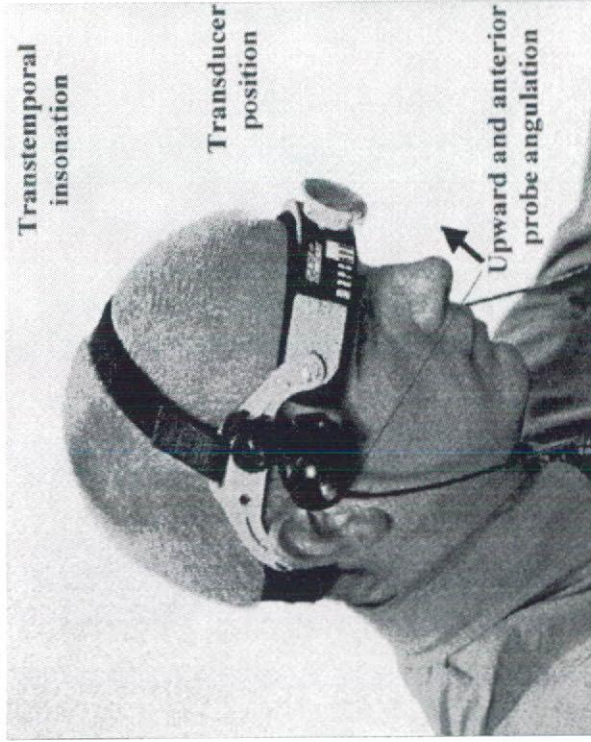


診断用USによる治療?!が先行中

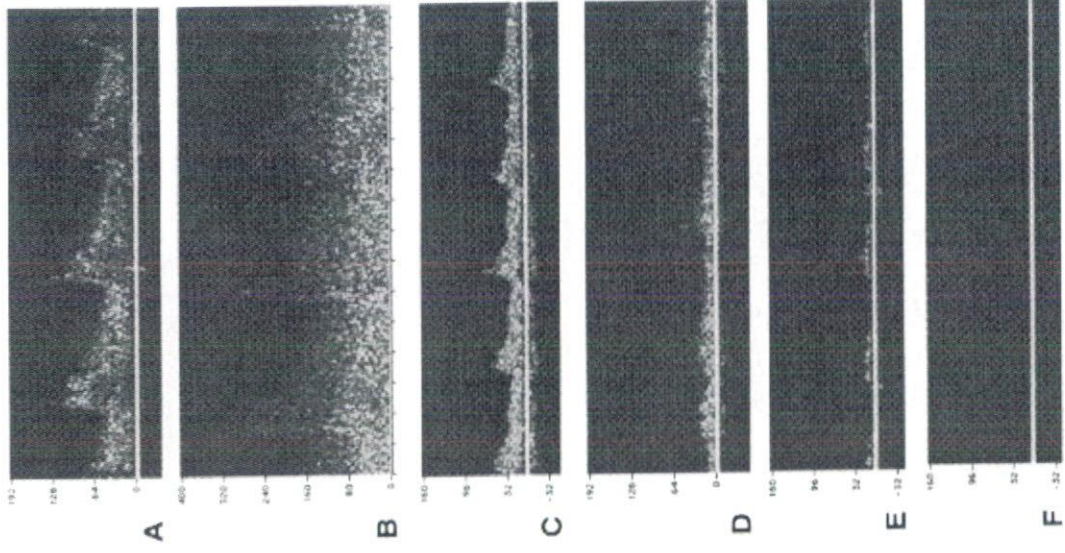
図5

TCD併用血栓溶解療法

[TIBI]



測定風景



Recanalization Process of MCA Blood flow

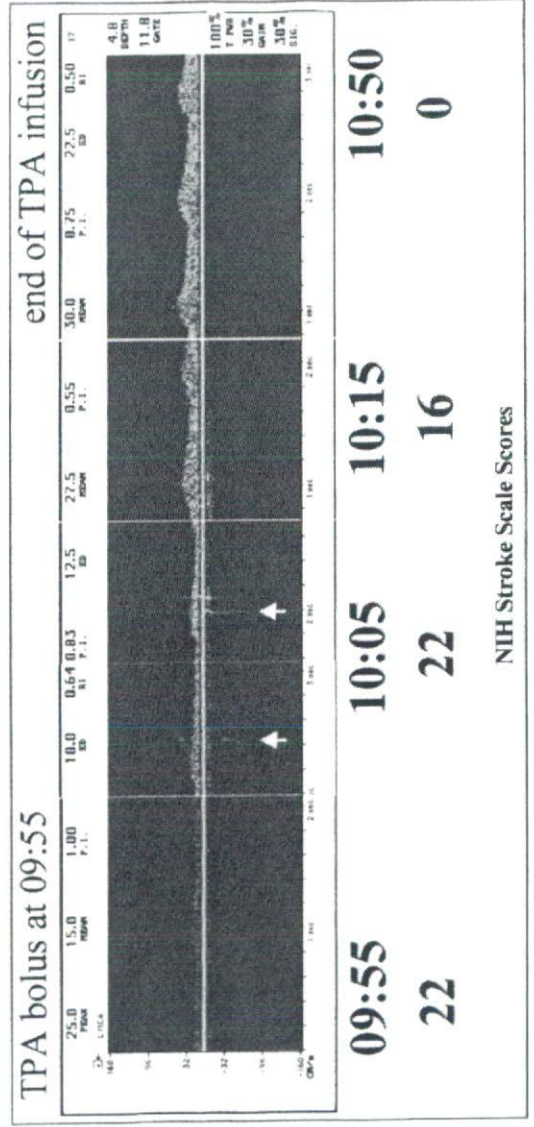
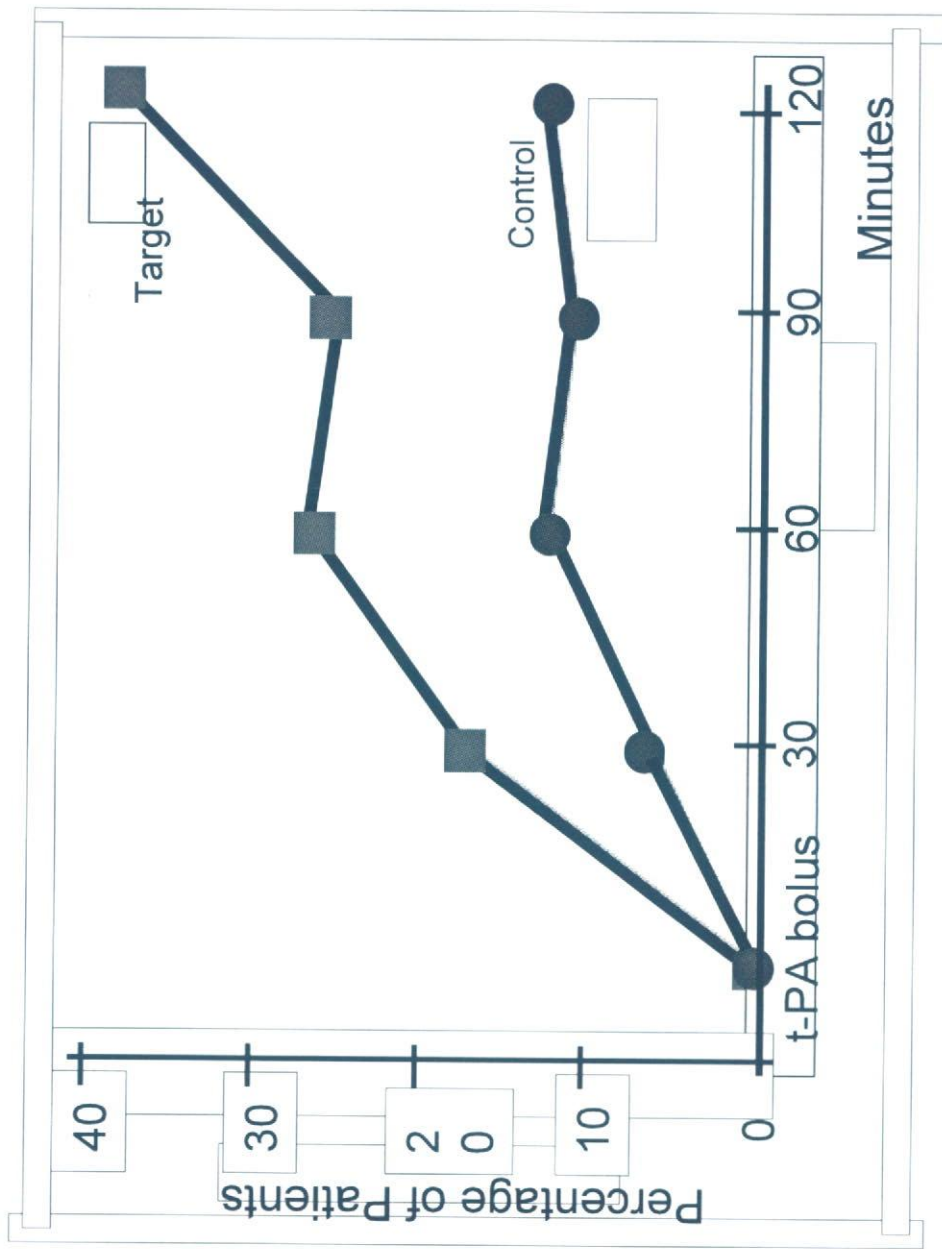


図6

TCD + rt-PA と rt-PA 単独投与の 経時的再開通率変化の比較



2時間後には倍に！

Alexandrov et al. (New England Journal)
Vol.351 : 2170-2178 2004