

2007.10.18

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

低侵襲的低周波超音波脳血栓溶解法の効果増高
に関する臨床応用基盤研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 古幡 博

平成22（2010）年 5月

はじめに

本研究はスーパー特区関係者のみを対象にして、スーパー特区推進支援を目的に、21年度途中公募され、採択されたものである。我々のスーパー特区課題は、急性脳梗塞患者を救済すべく、病院前期、超急性期、急性期の三期にわたって系統的に適切な治療を行うことを目的として立案された「急性期梗塞早期系統的治療のための分野横断的診断・治療統合化低侵襲システムの開発」（略称急性脳梗塞治療特区）である。

本報告はその特区の中心的課題である、超急性期の第一選択的治療技術である血栓溶解剤静注療法による血栓溶解に関し、経頭蓋的に超音波を照射することで、その薬効を高め、再開通加速、再開通時間短縮、再開通率向上、そして出血などの副作用軽減を狙う最適超音波脳血栓溶解法を狙うものである。特に、血栓溶解剤の低用量化とそのための安全な超音波条件探索を行うこととしている。

この実現に向かって基礎と臨床が歩調を合わせており、我が国を代表する（独）国立循環器病研究センター副院長の峰松一夫先生（脳血管部門部長）のご参画の意義は大きいと考えている。

我々は「研究は世界の最先端を固持し」「臨床現場への普及を以って成功としよう」ということをモットーにして取り組んでいる成果の一部が本報告となっている。

本研究代表 古幡 博
（スーパー特区 代表者）

目 次

I. 総括研究報告

低侵襲的低周波超音波脳血栓溶解法の効果増高に関する臨床応用基盤研究	3
古幡 博	

II. 分担研究報告

1. 低周波超音波併用血栓溶解法の前臨床試験 —in vitro 実験系による有効超音波 vs rt-PA用量の探索—	21
古幡 博, 金本光一, 幸 敏志	
2. 血栓溶解用超音波音場強度分布の測定	35
金本光一	
3. 超音波併用療法の神経病理組織学的安全性評価	39
福田隆浩, 古幡 博	
4. 経頭蓋超音波併用脳血栓溶解法の再開通時間評価に関する研究	49
小川武希, 持尾聰一郎, 三村秀毅	
5. 低侵襲的低周波超音波脳血栓溶解法の臨床導入に向けた研究	53
峰松一夫, 山本晴子, 古賀政利	

I . 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
総括研究報告書

低侵襲的低周波超音波脳血栓溶解法の効果増高に関する臨床応用基盤研究

研究代表者 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 教授

研究要旨

本研究は、急性脳梗塞患者の超急性期治療とされる血栓溶解剤（recombinant tissue plasminogen activator : rt-PA）静注法の次世代治療法として研究開発されている経頭蓋超音波脳血栓溶解法の本格的臨床応用のために最適容量、最適超音波条件を改めて探索し、低副作用で高有効性の新治療法を実現することを目的としている。この目標に向け、本年度（約4ヶ月間）はrt-PA容量超音波条件を多様に変化させ、in vitro実験の効率化を図るために、改良型分光計をまず製作し、その有効性を検証した。同時に、超音波振動子は固有周波数振動となるため、多種の周波数の振動子を整え、その超音波発射ビームの音場分布を高精度に測定し、in vitro実験のvariationを担保した。また、安全性の医学生物学的安全性を病理組織学的に評価するため、急性脳梗塞患者の最も高リスク状態と考えられる高血圧で動脈硬化亢進状態、かつ脳梗塞の既往のある状態（すなわち陳旧性脳梗塞のある状態）のラット（高週齢の高血圧自然発症脳卒中易発症ラット）を用いた病理組織学的評価を試行した。低周波数約500kHz、2超音波強度の連続波超音波では、その陳旧性脳梗塞領域内においても、rt-PA単独の大出血発症率を増高させないことを統計学的に明らかにした。一方、このような研究準備に対し、最終年度で実施する臨床研究の比較データとなるべく急性脳梗塞患者の超急性期における現行のrt-PA静注療法施行時の血流再開通状態を経頭蓋超音波カラードプラ断層法で観察し、そのデータを蓄積した。この臨床成績は、国立循環器病センター内科脳血管部門と、東京慈恵会医科大学附属病院救急部及び神経内科で行い、rt-PA静注法で合計16例、そのうち再開通状態を記録し得た7例について分析した。少ない例数ではあるが、現行rt-PA静注法の再開通状態を15分間隔で記録した貴重なデータであり、今後の臨床研究に向けての比較データとして継続蓄積の予定である。以上、本年度は研究目的実現のための基本要素の準備をし、それらが所期の目的を達し得る能力のあることを確認した。

研究分担者

小川武希	東京慈恵会医科大学 救急医学講座 教授	峰松一夫	国立循環器病センター 内科脳血管部門 部長
持尾聰一郎	東京慈恵会医科大学 神経内科学講座 教授	山本晴子	国立循環器病センター 臨床研究センター 室長
金本光一	東京慈恵会医科大学 ME研究室 准教授	古賀政利	国立循環器病センター 内科脳血管部門 医師
福田隆浩	東京慈恵会医科大学 神経病理学研究室 講師	幸 敏志	田辺三菱製薬株式会社 研究本部 薬理研究所薬理1A グループマネジャー
三村秀毅	東京慈恵会医科大学 神経内科学講座 助教		

A. 研究目的

本研究は急性脳梗塞患者に対する超急性期治療の第一選択である血栓溶解剤（recombinant tissue plasminogen activator: rt-PA）静注療法の改善を図り、低副作用と高有効性とを狙って提案されたものである。このrt-PA静注療法に対する次世代治療が切望されるのには次の様な医学的医療技術的背景がある。

A-1. 背景

(1)rt-PA静注療法の適用限界

rt-PA静注療法は急性脳梗塞（Acute Stroke:AIS）患者の数%にしか適用されていない。その理由として、以下の2点が挙げられる。

①発症3時間以内の適用限界

rt-PA静注法は発症3時間以内（therapeutic window）に限定される。これを超えると出血率が増加する確率が高いからである。ただし、欧州での最新知見では、4.5時間以内でも出血率の増高は少ないとされ、近い将来、therapeutic windowは4.5時間になると予想されている。しかし、発症のタイミングは睡眠中であつたり、自覚症状の曖昧さから（他人はいつ発症したか分からないことがある）、特定できないことが多い。

②副作用が少なくない

rt-PA静注療法を3時間以内に適用しても、その症候性出血率は5%程度、死亡例1~5%であるとされている。また、それら副作用の増加因子としては、高血圧、脳卒中の既往、喫煙、年齢など様々であり、救急室に搬送された患者の正確な発症前の状態が把握できないことが多い。そのため、rt-PA適用制限も多いことになっている。

(2)米国でのrt-PA低用量化の研究推進

米国NIHのSPOTRIASとして、低用量化の治療が展開されている。その方法は、rt-PA投与開始と共に経頭蓋ドプラ（TCD）による再開通状態の血流監視を行い、再開通を確認した時点でrt-PA点滴静注を停止することによって、残量の投与予定量を軽減化できるというものである。その際、抗凝固剤（algotroban）を併用するプロトコルになっている。

A-2. 目的

本研究の最終ゴールは急性脳梗塞患者に対する超急性期治療法として、適切な超音波を経頭蓋的に照射することによって、低rt-PA用量投与下に、血流再開通率の向上と、再開通時間の短縮を、臨床研究を通して実現することである。このゴールを達成するためには、その前に最適超音波条件、最適rt-PA用量をin vitro/in vivo実験で明確にする必要がある。従って、第1段階の目的は、in vitro実験によって最適超音波、及びrt-PA用量を探索し、ヒトへの適用有効を予測し得る範囲を見出すことである。第2段階は、その最適有効条件を安全性の観点から見定めるために、急性脳梗塞動物モデルによって病理組織学的、また免疫化学的に有害性を評価し、有効かつ安全な最適条件を見出すことである。さらに第3段階での臨床研究で評価するため、比較すべき対照データを積み上げておくことが必要となる。初年度は、各段階毎の目的における第一歩として、その実現見通しの検証を中心に行った。

なお、本研究はスーパー特区「急性脳梗塞早期系統治療のための分野横断的診断・治療統合化低侵襲システムの開発（略称：急性脳梗塞治療特区）」の研究推進課題として採択されたものの一部である（図1）。このスーパー特区の中心課題である、経頭蓋超音波脳血栓溶解法における最適化を実現するために、本研究は企画されたものである。

B. 研究方法

初年度の目的を達成するため、各段階毎に次の計画・方法を実施した。

B-1.最適超音波及びrt-PA用量探索の方法 (in vitro実験方法)

超音波血栓溶解の有効性を探索するために、次年度に行うin vivoラット実験や、次々年度に行われる臨床研究に資するため、まずウサギフィブリン、牛フィブリン、ラット、ヒト血液による血栓を対象に実験を行うこととした。溶解実験は変化させるパターンが多いので、効率的実験方法が求められる。それ故、次の様なコイン状のウサギフィブリン塊を用いた光学的溶解効果法を立案し、試行した。

(1) 光学的血栓溶解率測定法

超音波条件は後述するように、4パラメータを多様に変化させねばならないので、理論計算のしやすいコイン状の血栓を作成し、図2のように配した。左上段の図において、コイン状の血栓の中心に超音波ビームの中心軸を合わせた。また、ビームの遠距離音場領域にフィブリン塊を置いた(図2右側は超音波(US)ビームの縦断面内音響強度分布)。ここで、超音波振動子に加えられる電圧を変えることで超音波強度が変わり、波形(パルス波、バースト波)を変えることで超音波照射波形も変化する。ただし、周波数に対しては周波数毎に振動子固有振動周波数を合わせる必要があり、振動子は交換することとする。フィブリン塊はrt-PA溶液の中に沈めておき、この溶液のrt-PA濃度を変えることで、用量探索を行うこととした。

予備的な意味で、コイン状のウサギフィブリン塊を特殊な容器に作り、超音波周波数2MHzパルス波を照射し、フィブリン塊を透過する光量で溶解率を測定した。

(2) 高精度光学的血栓溶解測定システムの設計・製作

上述の光学的測定法の精度を高めるために、分光計システムを活用し、フィブリン塊の透過光量を連続的かつシステムチックに測定するシステムを新たに製作した。特に対照群と治療群をほぼ同時に、効率良く測定するために、2つのセルを用意し、交互にスキャンできるようにした(図3)。また、フィブリン塊の厚みを光量との比較校正データを作成した。

(3) 多種類の超音波振動子の設計・製作

in vitro血栓溶解実験で用いる円形超音波振動子として、直径10mmの〔PZT振動子+ABS樹脂〕を材料とする振動子を用意した。PZTは固有振動子数を有するので、周波数毎に以下の周波数のものを作成した。

$$\left[\begin{array}{l} 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600 \\ 700 \\ 800, 900, 1000, 1500, 2000 \text{ (kHz)} \end{array} \right]$$

作成した各振動子の発射する超音波ビームの空間的分布を三次元的に1mm間隔で測定・確認した。測定装置には標準的なAIMSを用いた。

これらの振動子を各々駆動するための電気回路系(発振器、電力増幅器、監視モニタ、振動子との整合器(固有のマッチングボックス))を2組分整えた。

B-2. 急性脳梗塞ラットin vivo実験のための病理組織学的評価法の検証

急性脳梗塞(AIS)ラット実験によって安全性を病理組織学的に評価することは一般的である。しかし、そのAIS発症背景因子には、高血圧や種々の病因による脳動脈硬化亢進状態があり、その様な背景因子を含めた安全性評価がいずれ求められることになろう。その最も典型的な動物モデルとして脳卒中易発症自然高血圧発症ラット(Stroke-prone Spontaneously Hypertensive Rats: SHR/SP)を選定し、特に背景因子が重篤化した時に認められる陳旧性脳梗塞の既往の多発する高週齢SHR/SP(2週齢及び24週齢)について、経頭蓋的超音波照射群と領域照射群における出血率の相違を病理組織学的に評価した。ただし、経頭蓋的照射の超音波条件は、周波数約500kHz、連続波、音響強度0.3及び0.5W/cm²とした。この強度は、従前の経頭蓋超音波脳血栓溶解法に関する基礎実験を行った際に、Hsp等が作動しない域値である0.35W/cm²前後の値として選ばれたものである。対象を表1に示した。

B-3. 臨床研究のための対照データの蓄積

国立循環器病センター内科脳血管部門(峰松一夫部長)と、東京慈恵会医科大学附属病院救急部(小川武希教授)及び神経内科(持尾聰一郎教授)で、それぞれに治療したAIS患者の内、rt-PA療法を施行した7例と9例を対象とし、さらにその中から経頭蓋的超音波カラー・ドプラ断層法(TCCS又はTC-CFI)で脳血管部分を描出し得た4例と3例を、ここでの分析対象とした。特に、再開通までの時間を15分間隔で記録し、その再開通による残存血流(residual flow)を、指標TIBI(Thrombolysis in Brain Ischemia)でも評価した。なお、TIBIは5段階の指標であり、血流のない状態を「0」、正常状態の血流を「5」とし、その間に正常側と患側の血流比較も含まれる、超音波ドプラ血流速度波形で行う血流状態指標である。

(倫理面への配慮)

全ての動物実験は、東京慈恵会医科大学の実験動物委員会の承認を得て行う。また動物実験に関する倫理規程に基づいて実施する。なお、国立循環器病センターで行う臨床試験（この治験はオープン治験の予定）についてはJSTの研究プロジェクトの中で倫理委員会などの承認を得て行うものとし、本研究はそのデータの開示された条件の下で分析のみを統計学者の協力の下に行うものとする。

C. 研究結果

経頭蓋超音波脳血栓溶解療法 (Transcranial Sonothrombolysis : TST) の最適化を狙った最適超音波条件と最適rt-PA低用量を決定するための、基盤的in vitro/in vivo実験に供する要素技術について、以下のC1、C2の成果を上げることができた。また、それらを元にTSTの最適化を図るための基礎となる臨床対照データをC3の如く蓄積することができた。

C-1. in vitro超音波血栓溶解率評価システムの構築

コイン状のウサギフィブリン塊の溶解率は、一つの超音波条件 (2MHz, PW) と一つのrt-PA濃度の溶液で、図4の結果を得た。一条件下で超音波ビームの空間的音響強度分布を活用した結果で、多数点の溶解率特性を得た。コイン状の中心では音響強度が高いことにより溶解率が高く、コインの周囲では強度が低いために溶解率は低値となった。

この光学的血栓溶解率測定法の高精度を図った新システムでは、光雑音レベルも低く、図5の様な血栓の厚みと光透過量の校正曲線を引くことができた。その処理時間は短く、高速・高効率の実験実施が可能であるため、短時間化とrt-PA作用時間の限局化が可能になることが確認できた。

この実験事実を踏まえ、最適超音波条件をin vitro血栓溶解実験を通して探索するのに必要な各種周波数の超音波振動子を製作した。典型的な100kHzと1MHzの音場分布、及び強度分布を図6と図7に示した。溶解実験は、この分布の遠距離音場領域の中心軸にコイン状の血栓を静置して行うことになる。

C-2. AIS発症リスクの高い高週齢SHR/SPに対する経頭蓋超音波照射の病理組織学的安全性評価 (第出血率の観点から)

AIS発症リスクの高い、高血圧の脳卒中易発症動物モデルとして、陳旧性脳梗塞 (OCI) を有する高週齢 (20Wと24W) のSHR/SPに対し、[500kHz, CW]超音波照射時 (60分間のインターミット照射) の大出血状態について、図8、図9、図10の結果を得た。図から明らかなように、re-PA投与単独でも大出血は高率であった。この場合の出血率を基準に、US曝露領域の出血率を調べると、統計学的には、個体数として出血率の増高を認めることは無かった。ただし、危険率を20%近く見込めば、増加傾向無しとは言えない結果であったが、非曝露領域でも同様にrt-PA投与時よりも高い出血傾向 (危険率20%程度) を示していたため (図10)、経頭蓋超音波曝露による増高は強く否定された。換言すれば、OCIを有するような、高血圧かつ脳卒中発症率の高いハイリスク状態で、経頭蓋超音波の無害性が実証されたということである。

この結果は、音響強度こそ0.3, 0.5W/cm²の2種類ではあったが、周波数や波形は一条件に固定されているため、今後は同様の実験系で、多種多様なUS条件に対する検討がなされる必要がある。その基本実験系が整えられたといえる。なお、動物用の振動子口径は5mmとしたので、in vitro用の10mmのものとは異なり、動物用に製作した場合には、それぞれの音場分布を測定しておく必要がある。

C-3. 臨床研究のためのrt-PA静注療法の臨床成績の蓄積結果

rt-PAの低用量化の臨床試験に資する現行rt-PA静注療法の適用結果を表2に示した。表からも明らかなように、現行rt-PA法は60分間連続投与されるが、かなりの高率で60分以内に再開通していることが推定された。

なお、最終年度に使用する予定の低周波超音波を用いたTCT-LoFUT (Transcranial Targeting Low-Frequency Ultrasonic Thrombolysis System) は、現在写真1の形にまで出来上がっている。このTCT-LoFUTはJSTのプロジェクトとして現在開発中のものである。

D. 考察

本年度は、in vitro/in vivo実験、及びその後の臨床研究のための比較データ蓄積等に関する基本要素についてしかるべき準備を行い、今後予定されている膨大な実験に資するそれぞれの基本能力を確認することができた。

In vitro血栓溶解実験を高効率に行うための、新たな光学的フィブリン塊測定法は世界で最初の方法と考えられる。光学的方法を用いるものとしては、UMBのchief in EditorsのHolland教授達が、糸状のフィブリンを作り、その一点に超音波を照射し、光学顕微鏡で直径減少率を測り、その変化から溶解効果を算出する方法がある。しかし、これは1強度に1サンプルが必要となり、多種類の条件変化の中から最適値を探すような実験には向いていない。我々の光学的手法は少なくとも強度については著しく実験数を減らすことができるものである。特に2セル法では、US非照射とUS照射とをrt-PAの作用時間差の無いよう、交互に測定できるシーケンスとなっており、この点も定量的比較に有利に働くものと考えられる。ただし、この光学的フィブリン塊測定法は照射する超音波ビームの空間的分布を正確に測定しておくことが高精度化の必須条件となる。音場状態のvalidationを定期的に、実験の度に検証する簡易法を活用することが求められる。すなわち、セル内（あるいはセル透過後）の音圧と微小マイクロホン等で正確かつ簡易に測定することが必要になる。この血栓溶解実験に供する各種周波数振動子についても、ある一定期間後に再度その音場分布を測定することが求められよう。何故なら、本in vitro実験結果はいずれ、rt-PAの用量変更をPMDAに申請し、承認を得るための基礎データとなるからである。勿論、用量変更に関する承認には事前に臨床試験が求められ、その治験を行うにあたっては、倫理委員会等でin vitro実験成績の科学的妥当性が求められるからである。この様に本in vitro血栓溶解実験は将来のrt-PAに関する用量・用法の変更に供し得る、しかるべきレベルが求められるものになる。

このPMDAへの申請を念頭においた本研究では、安全性を評価するin vivo実験において、GLP (Good Laboratory Practice) の遵守が

求められる。本年度は動物モデル自体の適合性を病理組織学的に検討し、有効な結果を得たが、GLP対応とするためには、実験環境としての整備が不可欠である。実験動物研究施設（慈恵医大）それ自体はGLP環境を満足し得るレベルに近いが、動物実験自体のデータ保存、管理、分析等を適切に行う体制については、検討を要する点も少なくない。それ故、関係者からの助言等を参考に、次年度はGLP実現のための管理体制を早急に立てる必要がある。

本研究の最終ゴールとなる最適TSTを実現し得たかどうかを将来検討するため、現行rt-PA静注療法に関する再開通状態のカラー・ドプラ断層法適用データ蓄積を行った。rt-PA静注療法適用例数は多くはなかったが、TCCSあるいはTC-CFIの適用率が50%以下であること、ただし再開通時間が割合に早く、静注法適用時間の60分より短い例が少なくないことが明らかとなった。特に、この再開通時間の早いことは、米国NIHの企画するSPOTRIASの妥当性を、我々も追認することになる。さらにこの様な状態は、低周波数超音波を活用した場合の著しい改善も期待させるものがある。

ただし、念の為に現行rt-PA療法適用時の再開通状態を確認するため、15分間隔で超音波を曝露し、MCA血流を追尾することは良いが、連続的にTCCS、あるいはTC-CFIの超音波を照射し続ける状態で実施してはならない。元々、TCCSやTV-VFIは頭部専用機として製造された診断装置ではない。その超音波出力は、最大で0.72W/cm² (Ispta)、1パルスではなく、数波数のバースト波様のパルスドプラ法（断層法を含む）を発射する能力を有する。また、臨床適用に際しては、診断に必要な最低出力で、かつ最短時間で検査すること（As Low As Reasonably Achievable : ALARAの原則）をFPAも要求している、実使用環境適合装置である。これを経頭蓋適用時の最大許容音響強度0.2W/cm²を超えたり、長時間（rt-PA適用中の60分間連続的、あるいはその後までも連続的に）照射し続けては危険である。例えば、EggersらがTCCSを用いて長時間曝露し続けた臨床報告では、著しい再開通時間短

縮と再開通率の向上に成功したが（図11）、その一方rt-PA静注法の症候性出血率は多くても5%程度であるので、その3倍を超える出血率を招来したことになる。この原因が、超音波曝露要件としてALARAの原則を破り、長時間連続という事実起因したと音響学的に判定されてもやむを得ないと考えられる。

このような安全上の制約を回避する形で、現在JSTプロジェクトで開発中のTCT-LoFUTは設計・製造されているもので、治療用ビームと診断用ビームを交互に発射するインターミット法と、同一プローブから、その両ビームを発射できるようにしたプローブ（診断用プローブとほとんど同じ大きさ形状）を用いている（図12）。また、標的性、実時間監視能力等の特徴的な機能を有し、有効性と安全性を担保する装置になっている。現在、このTCT-LoFUTを用い、現行のrt-PA静注療法の用量・用法に併用する臨床試験が検討されている。その成果を踏まえつつ、さらに新たにrt-PAの用量や用法を、このTCT-LoFUTと併用することで見出すのが、本研究の狙いである。その際、US条件そのものも再度見直し、あるいは改良型TCT-LoFUTを開発することも視野に含めている。最終年度にはそのような結論も含めた臨床研究成果を得る予定である。

E. 結論

所期の目的に向かって、本年度は次の3段階のそれぞれのステップについて、研究遂行上必要となる基本的な課題、あるいは問題点について、ある程度の見通しを立てた。

第1段階：in vitro血栓溶解実験による最適有効範囲の探索

第2段階：AIS in vivo実験による有効性と経頭蓋超音波併用の安全性評価

第3段階：臨床研究の対照データとなる現行rt-PA静注療法適用臨床成績の蓄積と分析

すなわち、第1段階のテーマについては効率化した光学式フィブリン塊（血栓）溶解評価システムの構築と、各種超音波条件の変更に必要となる周波数の異なる超音波振動子類の整備と駆動用電気システムの構築によって、

臨床適用範囲を十分にカバーし得る実験実施条件を整えた。

また、安全性評価を主眼とするin vitro実験用に、典型的なリスク動物である高週齢SHR/SPの陳旧性脳梗塞領域を標的として、経頭蓋超音波照射による出血率を中心とした評価を行い、その安全性を確認した。これは一条件下での成果ではあるが、第1段階での研究成果を活用した、in vivo AIS動物実験を行うための模範的手法とすることの示唆を得た。

他方、現行rt-PA静注療法が適用されたAIS患者について、経頭蓋超音波診断評価を行い、例数が少ないながらも臨床研究に資する対照群データを積むことができた。なお、最終年度に実施する低周波経頭蓋超音波照射用のシステム（現在JSTプロジェクトで開発中）もある程度、実用化の見通しが得られてきているので、その観点からの準備も整えることができた。

以上、最終ゴールに向け、着実な準備を本年度はし得たので、これらを元に次年度以降の研究を展開することになる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1)古賀政利. 経頭蓋超音波検査の現状と今後の展望：超急性期脳梗塞の経頭蓋超音波検査. 超音波医学 2010 印刷中

2. 学会発表

(1)古幡 博, 牧田未央, 福田隆浩, 羽野 寛.
「陳旧性脳梗塞内出血率を経頭蓋超音波脳血栓溶解法は増高させるか？」第35回日本脳卒中学会総会, 2010年4月, 盛岡.

(2) J. Shimizu, M. Makita, T. Fukuda, T. Azuma, K. Kanemoto, H. Furuhashi.
“Relations of Intracranial Hemorrhagic Rates with Aging of Stroke-prone Spontaneously Hypertensive Rat after Transcranial 489 kHz Continuous Waveform Ultrasonication for

Thrombolysis with Alteplase.”
15th Meeting of the European Society of
Neurosonology and Cerebral
Hemodynamics, 2010.5, Madrid

(3)古賀政利、峰松一夫. 急性期脳梗塞の経頭蓋超音波検査（血栓溶解含む）. 日本超音波医学会第82回学術集会、東京、2009年5月

(4)鈴木理恵子、古賀政利、森真由美、豊田一則、峰松一夫. 経頭蓋カラードプラB-mode像と中大脳動脈水平部検出率の関係－急性期脳梗塞症例での検討－ 第28回日本脳神経超音波学会、大阪、2009年7月

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1.特許取得
なし。

2.実用新案登録
なし。

3.その他
なし。

表1. 対象：雄SHR/SP(脳卒中易発症高血圧自然発症ラット)98匹

週齡	総匹数	陳旧性梗塞発生匹数	平均体重
20W	58	41 (70.7%)	307.4±26.3
24W	40	36 (90.0%)	318.5±22.4

表2. rt-PA静注療法の臨床成績

	T-PA 投与例数	超音波検査 有効例数	再開通した時間(分)							
			15	30	45	60	75	90	105	120
慈恵医大	9	3				2				
国循	7	4		2	1		1			

スーパー特区における位置付け

[急性脳梗塞早期系統治療のための分野横断的診断・治療統合化 低侵襲システムの開発(略称急性脳梗塞治療)特区]

[診断技術]

救急車搭載XCT 及び病院遠隔システム

<基礎・開発>
慈大救急 小川
<臨床応用・治験>
慈大救急 小川・消防庁消防救急課
<参加企業>
本多電子 樹 佐藤

Brain Virtual Sonography (BVS) 開発

<基礎・開発> 慈大ME 古橋・慈大神病 福田
<臨床応用・治験> 国循脳内 峰松・川崎医脳卒 木村・広南病
院脳血管内古井・慈大救急 小川
<参加企業> 日立メテック 上田・窪田・田辺三菱 協和
発酵 樹

迅速PETを含む高速頭部画像診断システム

<基礎・開発> 国循研究 飯田・香川放線 西山・埼玉医放線
松田・阪大放線 畑澤
<臨床応用・治験> 国循 峰松
<参加企業> 樹モレキュラーイメージングラボ・樹東芝・樹GE
横河メディカル

血液脳関門通過薬物の動態解析 と脳保護

<基礎・開発> 国循 飯田
<臨床応用・治験> 国循 峰松
<参加企業> 樹日本メジック・樹東芝・
モレキュラーイメージングラボ・
(株)プロスペクト

[治療技術]

虚血脳細胞超音波保護 管理システム

<基礎・開発>
慈大救急 小川
<臨床応用・治験>
慈大救急 小川・消防庁消防救急課
<参加企業>
本多電子 樹 佐藤

経頭蓋超音波脳血栓溶解装置

<基礎・開発> 慈大ME 古橋・慈大神病 福田
<臨床応用・治験> 国循脳内 峰松・川崎医脳卒 木村・広南
病院脳血管内古井・慈大救急 小川
<参加企業> 日立メテック 上田・窪田・田辺三菱 協和
発酵 樹

バブルリポソーム併用高速血栓溶解

<基礎・開発> 帝大薬学 丸山
<臨床応用・治験> 国循脳内 峰松・川崎医脳卒 木村・広南病
院脳血管内古井・慈大救急 小川
<参加企業>

経頭蓋超音波薬物投与ナノキャリア の開発と細胞再活性化の研究

<基礎・開発> KAST 横山・慈大ME 古橋・慈大
神病 福田
<臨床応用・治験> 女子医神内 内山・慈大神内
持尾
<参加企業> 本多電子 樹 佐藤

中枢神経系の超音波薬物投与法の 開発と神経蘇生の評価

<基礎・開発> 慈大分子細胞 馬目
<臨床応用・治験> 慈大救急 小川
<参加企業> 本多電子 樹 佐藤

図1

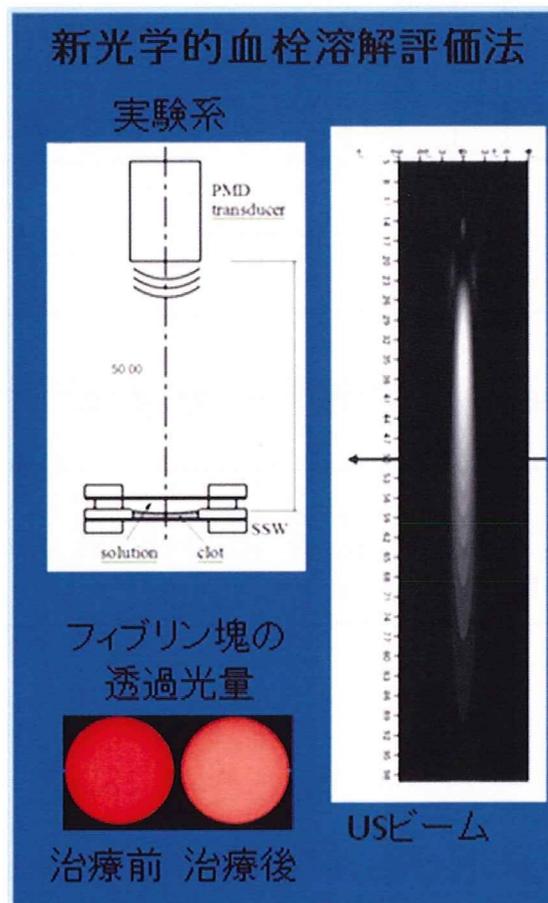


図2

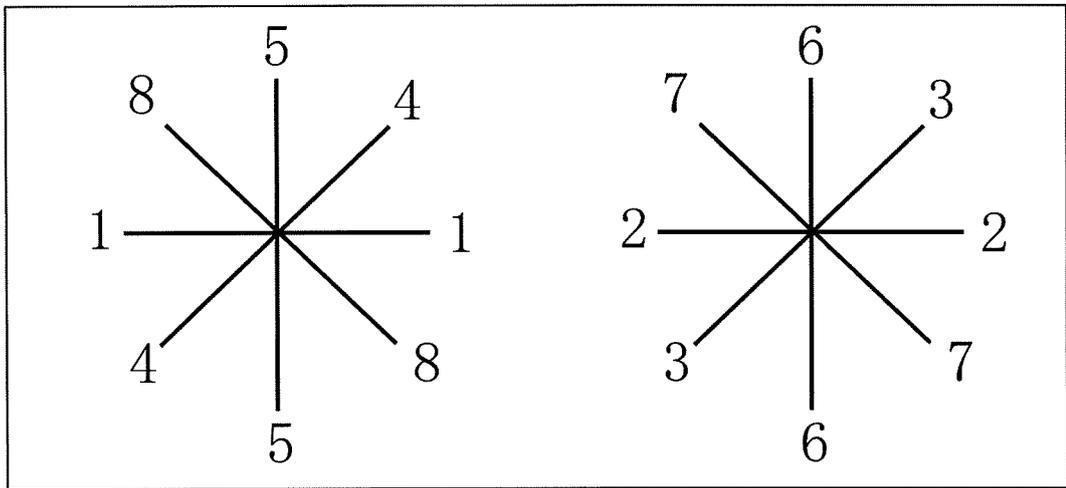


图3

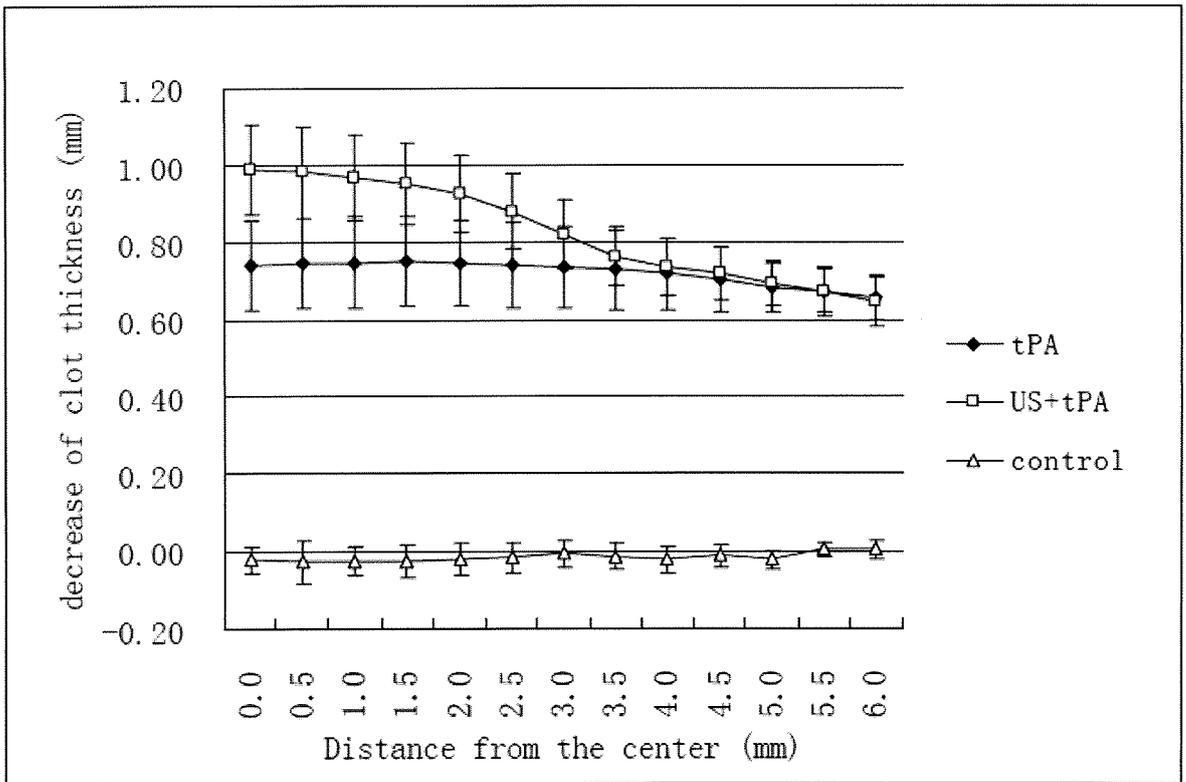


图4

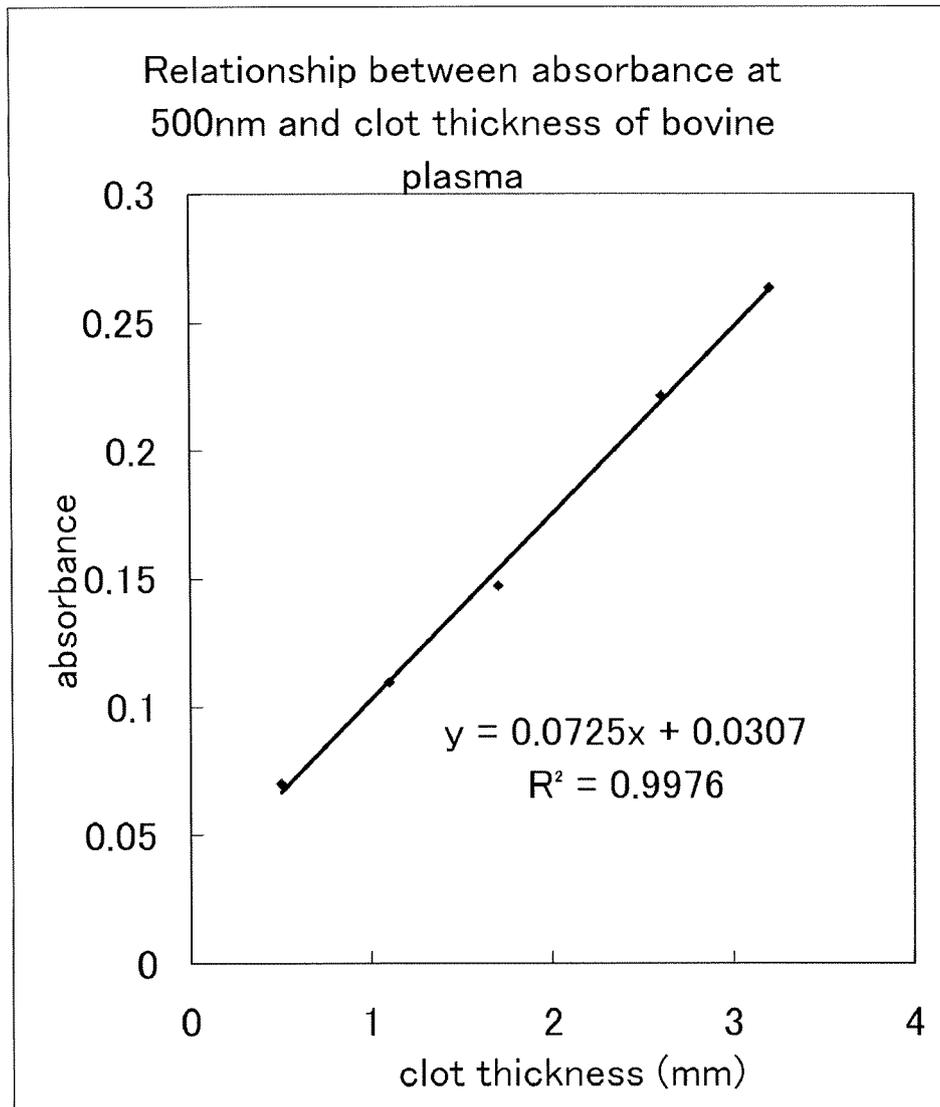


图5

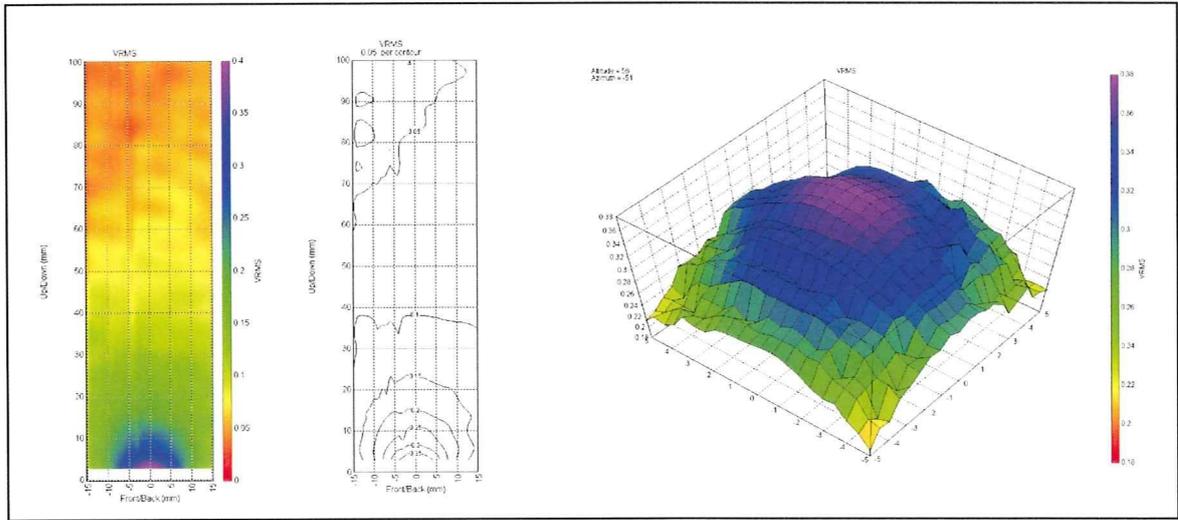


图6

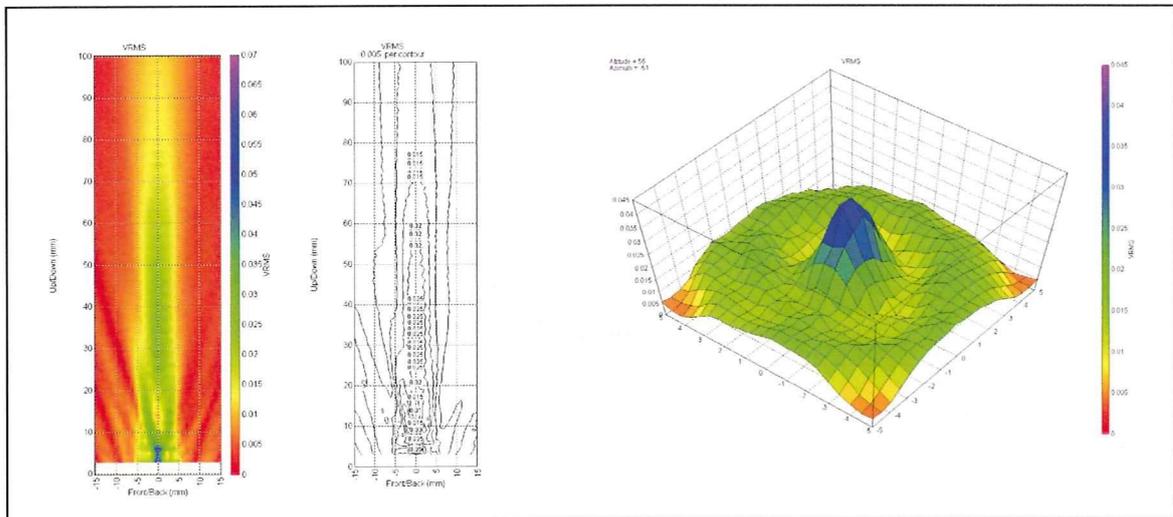
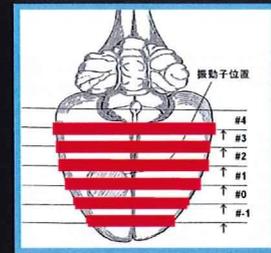
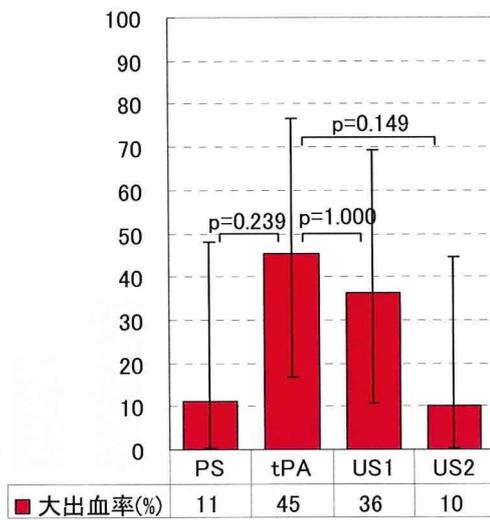


图7

陳旧性梗塞内出血状態 (個体数)



20wSHRSP脳内陳旧性梗塞巢内
出血状況(個体発生率)比較



24wSHRSP脳内陳旧性梗塞巢内
出血状況(個体発生率)比較

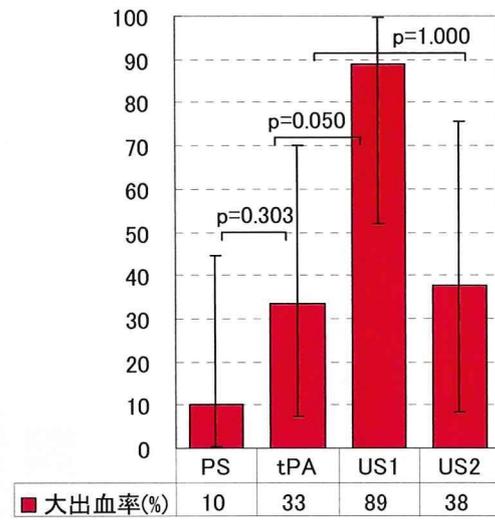
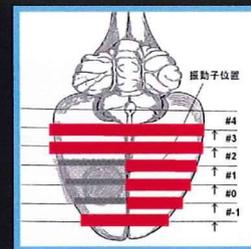
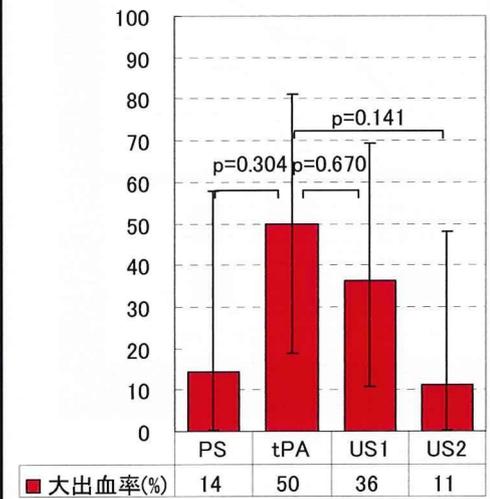


図8

US曝露切片内の陳旧性梗塞内出血状態 (個体数)



20wSHRSP非暴露区域陳旧性梗塞巢内
出血状況(個体発生率)比較



24wSHRSP非暴露区域陳旧性梗塞巢内
出血状況(個体発生率)比較

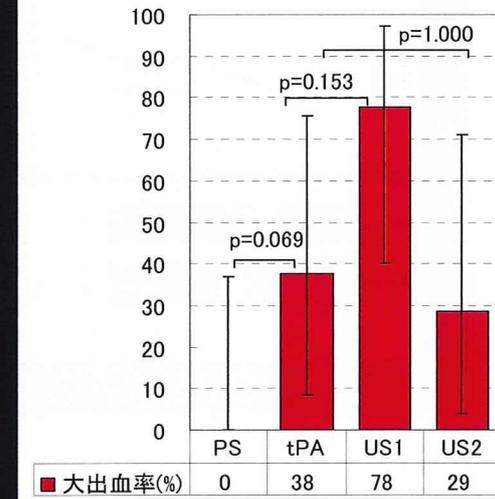
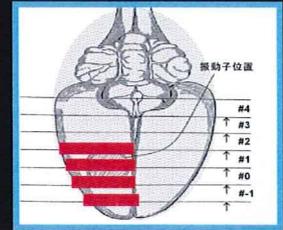


図9

非US曝露切片内の陳旧性梗塞内出血状態 (個体数)



20wに比べ、24wでの大出血率は増高している

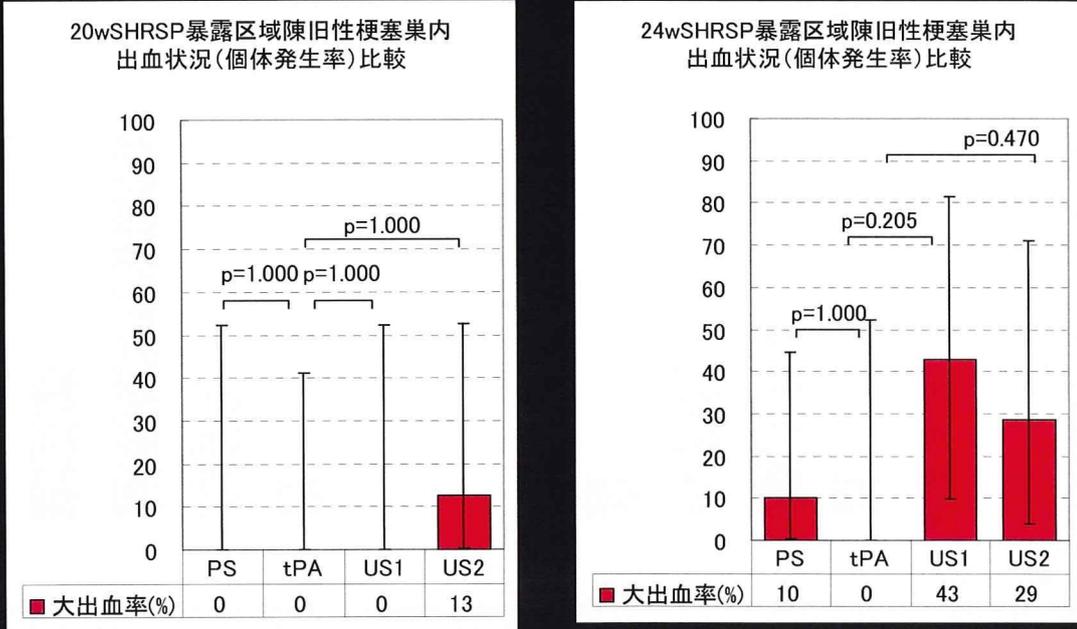
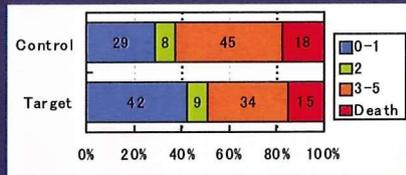
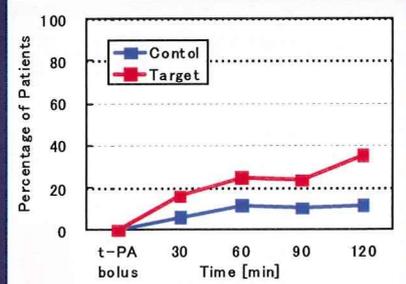


図10

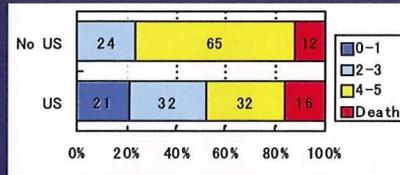
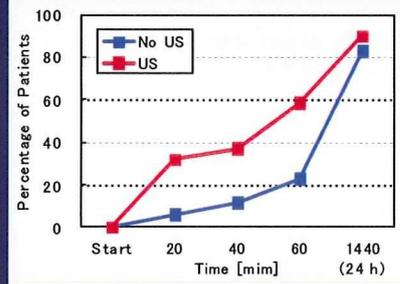
US診断装置を用いる脳血栓溶解治療

TCD 完全再開通率
Andrei V. Alexandrov, New England J of Med, 2004



[0-1] 13%増加

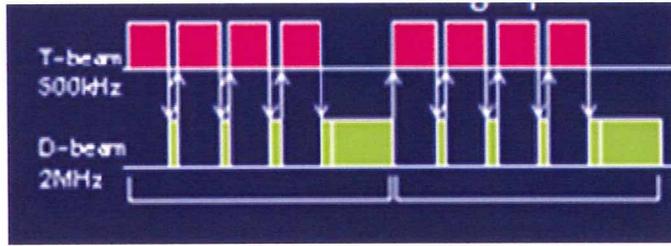
TC-CFI 再開通率(部分再開通率含む)
Eggers J, Stroke, 2008



[0-1] 21%増加

図11

原理



プローブ



図12



写真1

Ⅱ. 分担研究報告書