

検証しておく必要があったからである。

まず超音波条件のもつ音響学的安全性について整理しておく、診断用装置の場合、装置自体はMI値1.9以下、TI値2以下とメーカーによって設計、製造され、FDAはじめ国内外の安全性承認の得られているものである。ただし経頭蓋診断に値する場合の使用条件として $Ispta 0.2W/cm^2$ 以下とし、As low as reasonably achievable (ALARA)の原則は守って診断に必要な最小出力、最短時間で検査することが求められている。Eggersらは少なくともALARA原則に反し、60分間t-PA静注中連続使用し続けていた。しかも血流監視モードすなわちドプラモード使用しており、メーカーは公表していないがパルスドプラ法としては数波数の高周波連続波(duty cycleの短いバースト波)が使用されていたものと想像される。この状態は1パルスで定義されたMI値より高いMI値で実際には動作していたことになる。他方、TCDも同様に60分間使用されてはいたが、元々長時間連続モニター用に製造されており、当初から $0.2W/cm^2$ 以上出力しない形になっている。その結果がEggersらは出血率15.7%、AlexandrovのCLOTBUST治験では63例中3例とIV rt-PAと同率の5%程度にとどまったのではないかと考えられる。300kHz BWを用いたTRUMBI治験の音響学的条件は、 $Ispta$ は $0.7 W/cm^2$ 、そのduty cycle 5%、繰り返し周波数100Hz、直径30mmの円形プローブ4個をダイヤモンド状に配し、短径60mm、直径80mmを側頭部に冷却装置付きで装着し、同プローブ2個ずつを標的部位に応じた組み合わせで4回照射する方法であった。標的部位ではduty cycle 5%のパルス時間5msの4倍の計20msの間、 $Isppa 28W/cm^2$ ($Ispta 0.7W/cm^2$ は1周期の平均強度であるので、バースト波の5%は $0.7W/cm^2 \times 20$ 倍となり、かつ円形の振動子の形成する音響ビームはビーム断面内平均値の倍の強度がピーク部分には生じるため)が曝露されていたと換算される。一組2本のビームが発射されているので、頭部の曲面を考慮すると $28W/cm^2$ 以上になっていた可能性もある。またそのパルス長(パルス時間を音響速度で計算した距離)は約3m ($1.5km/s \times 20ms$)に及び、頭蓋骨内直径約20cm程度とすれば内面で反射を繰り返し、往復7.

5回分(約15回)の重畳が生じていたと考えられる。しかも直径30mmの振動子2本からのビームは頭蓋骨内面の曲率によってその焦点が梗塞領域外に結ぶ可能性もあげた。これが梗塞領域外での出血あるいは挫滅の様相を招来したものとも考えられる。また超音波が反射する頭蓋骨内面近傍では定在波が立ち易く

(東の論文)、空間的に一定の部位で波長に対応した柄状に音圧が上昇する。その音圧上昇(負圧)によって、キャビテーションが発生し、しかもその部位に捕捉され続けることが分かっているので、その微小バブルが細胞破壊や血管損傷の原因になったとも考えられる。このような頭蓋内の音響状態がTRUMBI治験に使用された超音波条件であったと断じられる。特に定在波については、頭蓋骨内面近傍ばかりでなく頭蓋内中央部に生じるというシミュレーション結果も報告されている(FinkのところのBaronなど)。音響的安全性の検討の重要性が指摘されている。

我々のUS条件は臨床応用する場合には頭蓋骨内で生ずる上述の問題を徹底的に解消しておく必要がある。特に連続波では $Ispta=Isppa$ であるので、強度上の問題は回避されるが、定在波の存在はBW以上に注意する必要がある。技術的にはCWの位相変調(周波数変調、雑音変調など)やビーム方向を固定せずスキャンする方法で定在波回避は可能であると考えるが、今後の検討課題と考える。なお本論文のラット頭蓋内音場をシュリーレン法で観察した時にも定在波の存在を認めていたので、図中にその箇所を提示した。その部位は超音波ビーム入口部の直下であり、同部位はUS曝露切片内に含まれていた。本実験では音響強度分布が三次元的に拡散し、入口部の反対側10mmでは音響強度で約1/20となり、反射の影響は考え難い。その意味でヒト頭蓋骨内の音響条件に本論文のUS条件をそのままあてはめることは出来ない。ただしビーム入口部近傍については本論文結果を以って、ヒト頭蓋骨内面近傍の強度を考えることは許容される。本ラット実験は、ヒト頭蓋骨内全体に生ずる音響条件ではなく多重反射、定在波、太いビーム等の条件を解消した後に残る音響条件下で次に述べる医学生物学的安全性、とりわけ患者の持つ病的背景因子に関する安全性を検

討したものであったので、ここでは割愛する。

IV rt-PA治療に伴う頭蓋骨出血率は5%程度の臨床成績である。ただしこの成績は脳梗塞の既往のある患者をある程度除外した場合の成績であることは周知であろう。また収縮期血圧が180mmHg以上の高血圧患者を除外した場合の成績であることも周知であろう。そのメカニズムについてもSHRを用いたMCAOモデルで検討され、BBBの破綻が主原因とされている (Aoki, Stroke 2002)。しかし急性梗塞領域以外の部位に陳旧性脳梗塞のある場合についてもまた超音波を経頭蓋的に照射した場合の出血リスクに関する報告は無い。ただし診断用の超音波を適用した場合にはTCDの場合には出血率を向上させないがTC-CFIを用いた場合は出血率を増加させる可能性が示唆されており、超音波の条件による出血率の差の生じ得る可能性が示唆されている。本論文で用いた500kHz、CW、インターミット照射に関してはもちろん臨床成績はなく、佐口らの正常WRを用いた自家血血栓MCAOモデルでの出血率増高傾向のないことが報告されているにとどまっている。SHR/SPを用いて本超音波条件の超音波のみを曝露した場合の皮質壊死やHspの成績、またrt-PA静注を併用した場合の成績は学会等で発表した。陳旧性梗塞領域内について分析した報告は本論文が最初である。言うまでもなく本実験はAISモデルではなく、陳旧性脳梗塞の発生率の高さに注目して採用した高週齢SHR/SP自体における、しかも低周波超音波曝露による陳旧性頭蓋内出血を調べたものである。その結果、上述の如くIV rt-PAの持つ出血率が増加させることは統計的に長いものを示したものである。

本報告出の成績を臨床適用上の低リスクとするには次の問題がある。

第一に、対象とした高週齢SHR/SPの陳旧性脳梗塞の発症率が70%以上の高率で、そのこと自体が臨床ではIV rt-PA適応禁忌であること、第二に、そのような状況でのIVrt-PA自体の招く出血率が40%以上と高率で、そのような高率であっては超音波の影響がマスクされる可能性があることである。そのため、陳旧性梗塞における超音波の影響を見るには超音

波固有の出血条件を、例えば超音波強度を変えるなどして検討しなければ超音波に伴う出血効果を否定する十分な結論が得られない可能性がある。

第三に、本実験では麻酔と共に血圧が100-120mmHg程度に低下したことである。言うまでもなく、出血抑制の臨床的治療手段として実際に、脳循環量低下障害の生じない範囲での血圧降下療法が施行されていることに鑑みて本成績は収縮期圧約280mmHg程度から著しい血圧低下療法を施した成績と考えられる。それ故、本成績から臨床的にも出血傾向の増高はないと断ずることはできないと考える。

ただし、血管自体としては動脈硬化が相当進行しており、低血圧下において治療した状態ではあるが、超音波がその動脈硬化亢進状態を破綻させる可能性は低いということは出来るように考えることができる。なお、他の研究者らがSHRを用いたMCAOモデルにおいて我々と同様のイソフルレン1~1.2%の麻酔下で、血圧150-180mmHgに維持することに成功しているが、文献上、我々との差は、測定法が彼が脳動脈内カテーテルによる直接法であるのに対して、我々は尾動脈圧迫による間接法である点だけで、この点に関する実験的再検討も必要と考える。

以上、著しい血圧低下状態ではあったが、陳旧性脳梗塞を多発するSHR/SPにおいてIV rt-PA投与時の出血率を低周波数超音波 (500kHz、CW) を経頭蓋的にインターミット照射 (60分) しても増高させないことを示した。なおまた、超音波が強力な場合には、招来されるHsp等の免疫化学的変化やmicroglia等の組織学的変化等についても、今回の条件で確認する必要があるだろう。この点については次年度、ダイナミックに音響条件を変化させた時に検討することとする。

E. 結論

以上、臨床的に重要となる症候性出血を中心に、使用する超音波のもたらす有害性を否定してきた。その超音波照射手法や病理学的解析・評価は本年度の検討によって概ね確認された。今後とも、こお手法を踏襲し、次年度の研究展開に活用する方針である。

F. 研究発表

1.論文発表

なし。

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

G. 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

週齢	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

■：分析対象

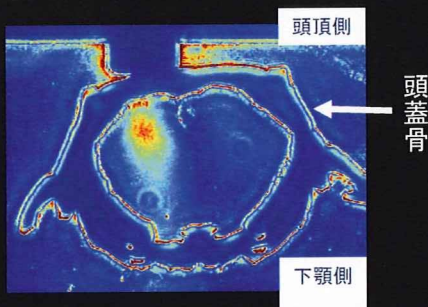
表2. 比較群

比較群	20W	24W
PS (PS投与単独群)	9例	10例
TPA (rt-PA投与単独群)	11例	9例
US1 (rt-PA投与 + 0.3W/cm ² 照射)	11例	9例
US2 (rt-PA投与 + 0.5W/cm ² 照射)	10例	8例
計	41例	36例

超音波照射条件

周波数：488.2又は489.6kHz 波形：連続波
 照射強度：0.3W/cm², 0.5W/cm²
 照射法：インターミット照射 [(2分照射+30秒休止)×4回+5分休止]×4回

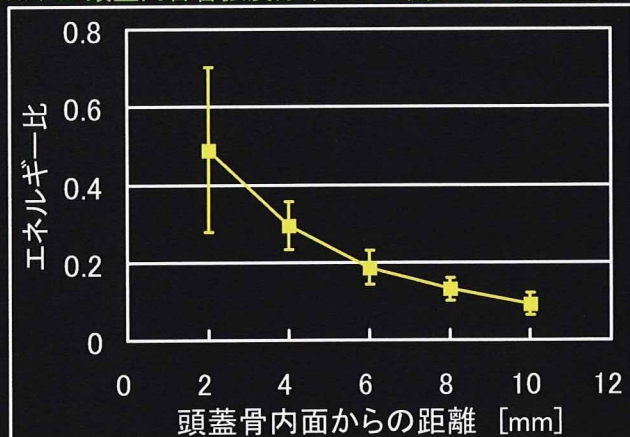
SHR/SP頭蓋内ビーム形状



シュリーレン法による音場分布

対側頭蓋内に定在波が生じることがある

SHR/SP頭蓋内音響強度分布 n=8(最強点の深度分布)



ビーム入口部が強い

図1a

図1b

病理学的所見：肉眼所見と切片像

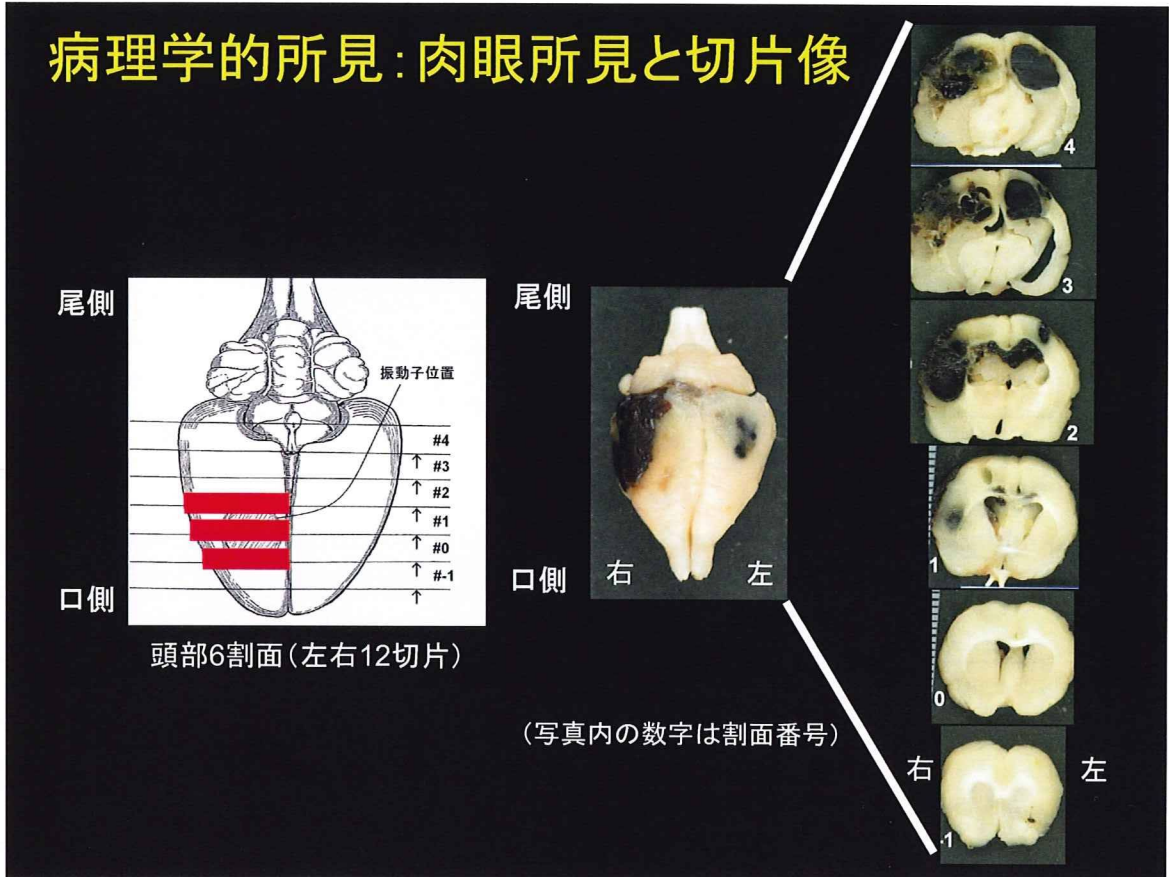
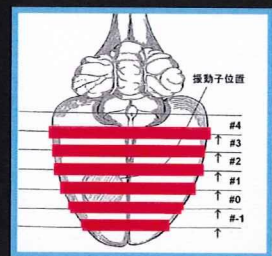
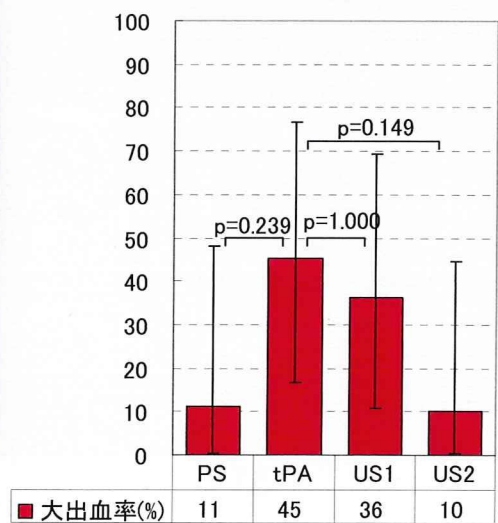


図2 病理学的所見

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

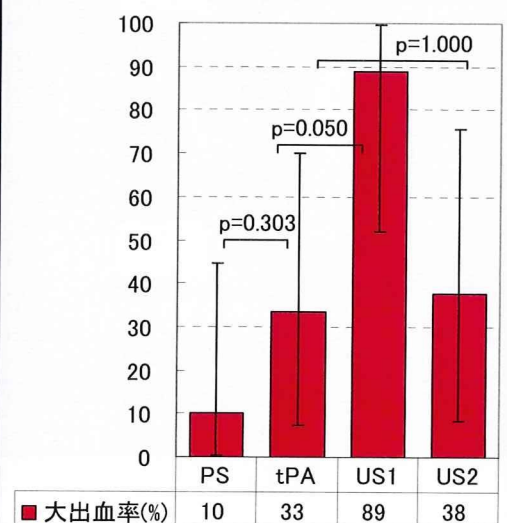
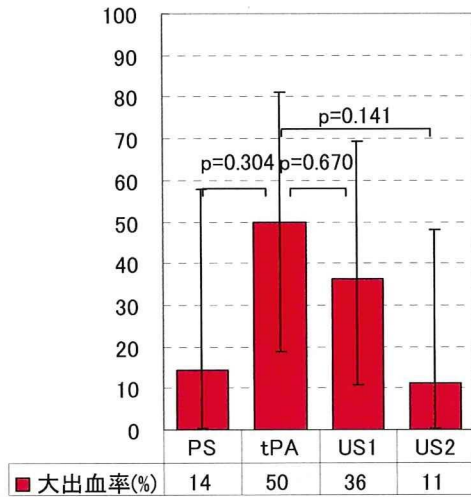


図3 陳旧性梗塞内出血状態

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

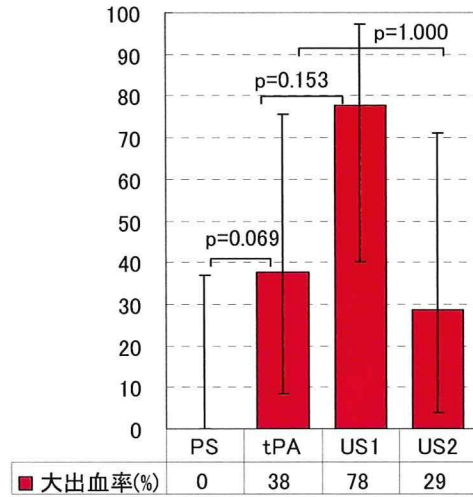
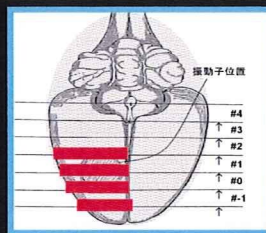


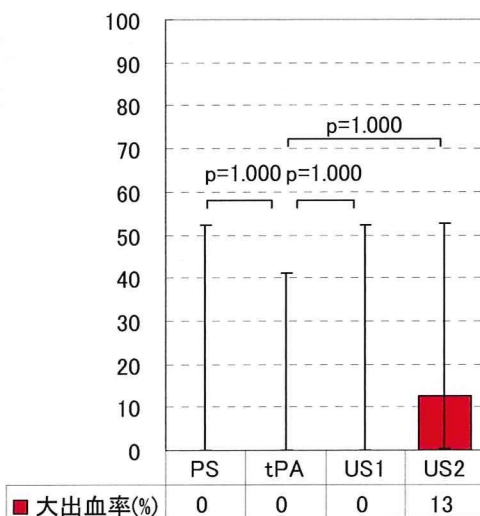
図4 US曝露切片内の陳旧性梗塞内出血状

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

20wSHRSP暴露区域陳旧性梗塞巢内
出血状況(個体発生率)比較



24wSHRSP暴露区域陳旧性梗塞巢内
出血状況(個体発生率)比較

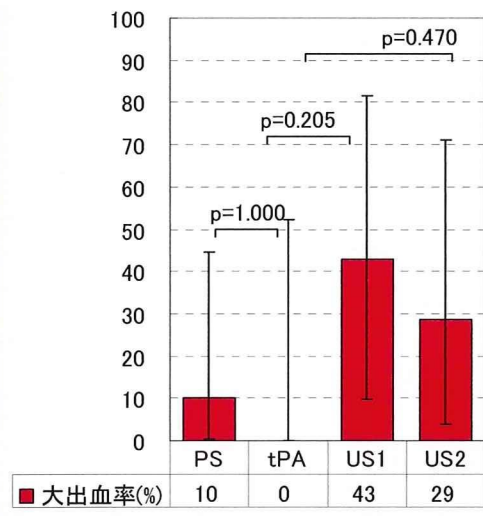


図5 非US曝露切片内の陳旧性梗塞内出血

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

研究分担者 小川 武希 東京慈恵会医科大学救急医学 教授
 持尾 聰一郎 東京慈恵会医科大学神経内科 教授
 三村 秀毅 東京慈恵会医科大学神経内科 助教

研究要旨

アルテプラゼ（rt-PA）静注療法の適応基準を満たす急性虚血性脳卒中患者に経頭蓋カラードプラ断層法（TC-CFI）を用いて閉塞血管を特定し， rt-PA投与120分後まで15分毎に残存血流のリアルタイムモニタリングを行い， 脳循環評価を行った． 残存血流は， Thrombolysis in Brain Ischemia(TIBI)分類に基づき評価した．

rt-PA投与を行った9症例（男性8例， 女性1例， 平均年齢69.1±6.9歳）において， rt-PA投与中にTC-CFIを施行し得たのは6例． このうち3例が経頭蓋超音波にて頭蓋内血流が測定可能であった（頭蓋内血管検出率50%）． この3例中1例は中大脳動脈（MCA）水平部遠位部閉塞（TIBI3）， 1例で右椎骨動脈遠位部閉塞（TIBI3）と診断され， rt-PA投与により完全再開通所見（TIBI3→5）が得られた． 後者の症例での再開通所見は， 頸動脈超音波による頭蓋外椎骨動脈においても認められたが， 治療前後のMRAでは明らかな変化はなかった．

経時的なTC-CFIモニタリングは， rt-PA投与による再開通現象をリアルタイムに捉える事が可能であり， 症例によってはMRAでは判定困難な循環動態を評価し得る可能性が示唆された．

A. 研究目的

アルテプラゼ（rt-PA）静注療法を施行する際に， NIHSSやバイタルサインなどを経時的に観察していくが， 同時に再開通の状態をモニタリングすることは， その後の治療方針の決定や予後の判定に非常に重要である．

MRAは頭蓋内血管評価において臨床的に有用であるが， 再開通の評価をリアルタイムに行う事は困難である．

そこで我々はrt-PA静注療法施行例において， 経頭蓋カラードプラ断層法（TC-CFI）を用い脳循環をリアルタイムにモニタリングし， その有用性を検証した．

B. 研究方法

rt-PA静注療法の適応基準を満たす急性期虚血性脳卒中患者にTC-CFIを用いて閉塞血管を特定し， rt-PA投与開始120分後まで15分毎に残存血流のリアルタイムモニタリングを行い， 脳循環を評価した． 残存血流はThrombolysis in Brain Ischemia(TIBI)分類¹⁾に基づき判定した（図1）．

評価としては， 側頭骨windowの有無， モニタリングできた場合は再開通時間及びNIHSSの推移， MRAを治療前後で撮影している場合はMRAとの対比， を検討した．

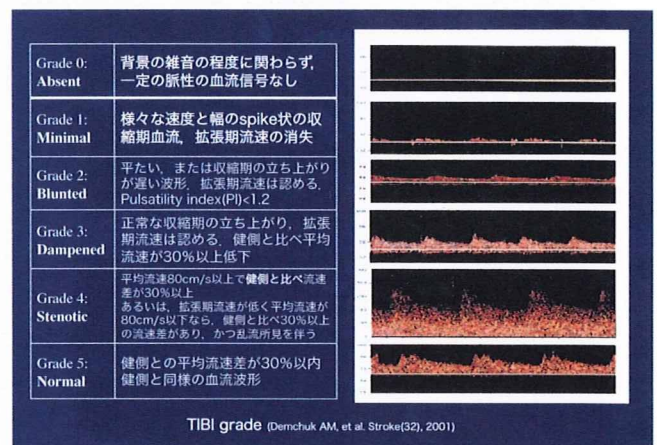


図1. TIBI分類

（倫理面への配慮）

本研究は本学の倫理委員会にて承認されており， 患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

rt-PA投与を行った9症例(男性8例, 女性1例, 平均年齢69.1±6.9歳)において, rt-PA投与中にTC-CFIモニタリングが施行できたのは6例. この内3例がTC-CFIにて頭蓋内血流が測定可能であった(頭蓋内検出率50%)(表1)この3例中1例は中大脳動脈(MCA)水平部遠位部閉塞(TIBI3), 1例で右椎骨動脈遠位部閉塞(TIBI3)と診断され, rt-PA投与にて完全再開通所見(TIBI3→5)が得られた. 後者の症例での再開通所見は, 頸動脈超音波による頭蓋外椎骨動脈においても認められたが, 治療前後のMRAでは明らかな変化はなかった.

【結果】

症例	年齢	性別	梗塞部位	TC-CFI	頸動脈超音波
1	76	M	右MCA領域	window不良	血流異常なし
2	68	M	最終梗塞なし	血流異常なし	血流異常なし
3	68	M	左MCA領域	施行せず*	施行せず*
4	68	M	右MCA領域	右M1 TIBI3	血流異常なし
5	70	M	左MCA領域	window不良	(左VA PICA前閉塞)
6	58	M	右PICA領域	右VA TIBI3	右VA TIBI3
7	78	F	右MCA領域	window不良	右ICA平均流速低下
8	60	M	BA領域	施行せず*	施行せず*
9	76	M	左MCA領域	施行せず*	施行せず*

*夜間発症の為、施行できず

表1. 症例9例の結果

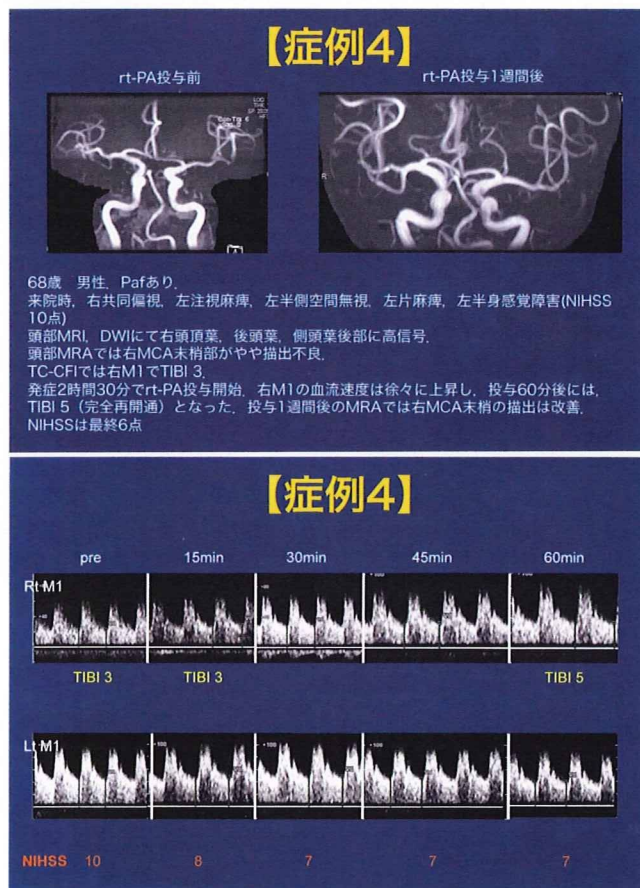


図2. 症例4の所見・MRAとモニタリング波形

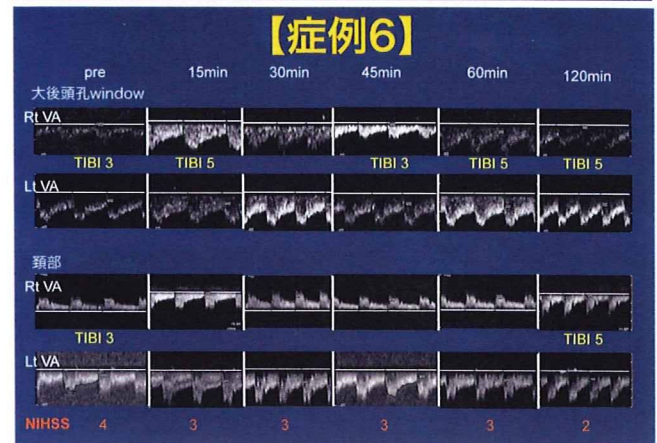
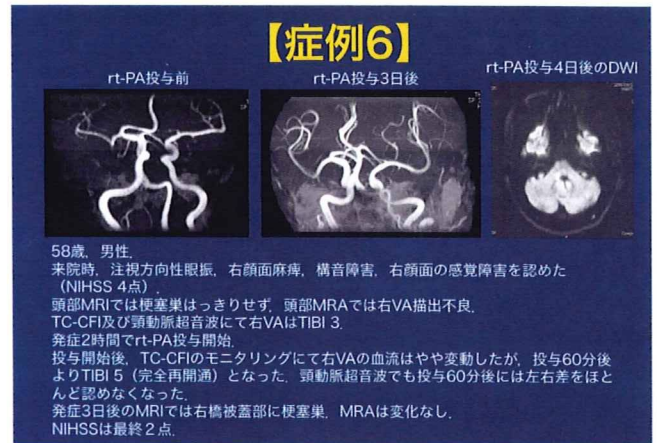


図3. 症例6の所見・MRAとモニタリング波形

D. 考察

本研究では, モニタリングが可能であった症例はまだ少数であるが, MRAでは捉えられない微小な循環変化を捉える事が可能である事が示唆された.

MRAは血管病変を診断するのに有用であるが, 検査を施行するには患者をMRI検査室まで移動させなくてはならない.

治療開始6時間後にMRAで再開通の状態を評価したJ-ACT II²⁾では51.7%の症例で再開通をしていた. 更に24時間後のMRAでは, 69.0%が再開通をしていた.

6時間後のMRAで再開通していた例では, 66.7%が予後良好群 (mRS 0-1) であったが, 6時間のいつ再開通したかは不明である.

Alexandrovらは, rt-PA投与した患者の脳血流モニタリングをTCDで行い, 早期に再開通した症例で予後が良好である事を報告している³⁾.

以上の事からもTC-CFIでモニタリングして再開通状態をリアルタイムに評価する事は、予後の判定にも有用であり、更には再開通と同時に神経症状も改善していれば、その後の血栓溶解薬の投与を一旦終了し、余計な出血合併症などを減らすことも可能である。

今後は更に症例を蓄積し、まずは通常のrt-PA静注療法の再開通時間の評価を行い、また予後との関係も検証して行く予定である。

E. 結論

経時的な経頭蓋超音波モニタリングは、rt-PA投与による再開通現象をリアルタイムに捉える事が可能であり、症例によってはMRAでは判定困難な循環動態を評価し得る可能性が示唆された。

また、再開通状態をリアルタイムに評価する事は、予後の判定や治療薬の投与量等の減量など、臨床的に非常に重要であると考えられた。

(文献)

1) Demchuk AM, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. Stroke. 2001;32:89-93

2) Mori E, et al. Effects of 0.6mg/kg Intravenous Alteplase on Vascular and Clinical Outcome in Middle Cerebral Artery Occlusion. Japan Alteplase Clinical Trial II(J-ACT II). Stroke. 2010;41:461-465.

3) Alexandrov AV, et al. Speed of Intracranial Clot Lysis With Intravenous Tissue Plasminogen Activator Therapy. Sonographic Classification and Short-Term Improvement. Circulation. 2001;103:2897-2902

F. 研究発表

1.論文発表
なし.

2.学会発表
なし.

G. 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.

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

研究分担者 古賀 政利 国立循環器病センター内科脳血管部門 医師
研究分担者 山本 晴子 国立循環器病センター臨床研究センター 室長
研究分担者 峰松 一夫 国立循環器病センター内科脳血管部門 部長

研究要旨

近年、急性期脳梗塞患者で経頭蓋ドプラー(TCD)や経頭蓋カラードプラー(TCCS)がrt-PA静注療法時に血栓溶解を促進させる効果に関する報告が集積されている。一方で、300kHzバースト波超音波装置を用いると出血性合併症が増えることが報告された。古幡らは前臨床研究で500kHz連続波では安全かつ有効に血栓溶解療法を行うことができることを示してきた。現在、500kHz連続波超音波装置(TCT-LoFUT)の急性期脳梗塞治療への臨床治験受け入れる準備をしている。また、TCT-LoFUTの安全性および有効性を評価するためのヒストリカルデータを収集した。

A. 研究目的

1. 急性期脳梗塞患者における血栓溶解療法を促進することが期待される500kHz連続波も用いた低周波超音波装置(TCT-LoFUT)の臨床治験に向けた準備を行っている。また、
2. TCT-LoFUTの安全性および有効性を評価するためのヒストリカルデータ収集を行った。

B. 研究方法

1. 国立循環器病センターでTCT-LoFUTの臨床治験をスムーズに行えるように、TCCS検査の普及に努める。また、治験推進で必須となる院内連携体制を構築する。
2. 川崎医科大学脳卒中医学教室(木村和美教授)と広南病院脳血管内科(古井英介医長)と共同で、TCCS(HITACHI EUB8500もしくは7500)を用いた発症12時間以内のMRAで診断された中大脳動脈(M1もしくはM2)閉塞脳梗塞例の検査結果をヒストリカルデータとして収集した。一部rt-PA静注療法を受けた症例を含んでいる。急性期の2時間中大脳動脈の血流をモニターし、再開通の有無、再開通の時期、NIHSSの推移、症候性出血性梗塞の有無などを調べた。

(倫理面への配慮)

ヒストリカルデータの収集に関する研究は、国立循環器病センターの高度先駆的医療・研究専門委員会および倫理委員会で承認を受けた。

C. 研究結果

1. 当センターに所属する内科脳血管部門レジデントは各々の担当患者をTCCSで評価し、積極的にTCCS検査の技術習得に努めている。TCT-LoFUT治験に関わる内科脳血管部門(医師)・脳卒中集中治療室(看護師)、放射線科(医師・技師)、臨床研究センター(医師・コーディネーター)が協力して治験を行えるよう、スムーズな情報伝達ができる環境を構築中である。今後も治験開始前からの説明会や会議などで連携の強化に努める。
2. 当センターで14例を登録した。rt-PA静注療法例は7例であった。12例は両側の中大脳動脈血流を評価できたが、2例は病側のみ評価できた。両側評価できた12例(rt-PA5例)では、2時間のモニター中に5例(rt-PA静注療法4例)で再開通を認めた。再開通したタイミングは、検査開始(rt-PA開始)から各々30分(rt-PAなし)、30分(以下rt-PAあり)、75分、45分、30分であった。再開通した5例全例で発症

24時間以内にNIHSS4点以上の改善を認めた。症候性頭蓋内出血1例（rt-PAあり1例）、入院中脳梗塞再発1例（rt-PAあり）であった。

D. 考察

1. 当センターにおいてTCCS検査はレジデントの習得すべき技術の一つである。TCCS検査は、TCT-LoFUTの臨床治験に必須であり、この体制は治験導入に役立つであろう。治験の対象患者が発症3時間以内の脳梗塞例で、短時間の中で様々な情報や検査データの取得が必要となり、職種間の緊密な連携が必須となる。今後も多職種間の連携構築を進めていく。

2. rt-PA治療例を含めてヒストリカルデータを収集した。TCT-LoFUTの治験では、再開通時間の短縮などが期待される。また、症候性頭蓋内出血が増えないことも重要となる。

E. 結論

急性期脳梗塞に対する超音波脳血栓溶解療法装置であるTCT-LoFUTの臨床治験に向けて当センター内の環境調整を行っている。また、治験の安全性および有効性を評価するためのヒストリカルデータを収集した。

F. 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
 2. 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

G. 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。

