

## 「脳血栓溶解装置の臨床試験及び高速頭部画像診断システムの臨床試験・研究」 に関する研究

研究分担者 峰松 一夫 国立循環器病研究センター 副院長

### 研究要旨

主幹脳動脈高度狭窄/閉塞を合併した虚血性脳卒中6例（男/女 4/2例、78±6歳）に対して、発症24時間以内に迅速PETを行い、PETパラメータ(CMRO<sub>2</sub>, CBF)を定量的に算出した。発症10-14日後、頭部MRI (FLAIR)を施行し、最終梗塞巣を判定した。最終梗塞巣予測に対して、CBFとCMRO<sub>2</sub>では、CMRO<sub>2</sub>の感度が高く（62.9 vs. 71.6%）、偽陽性率が低かった（37.1 vs. 28.4%）。迅速PETは、急性期脳梗塞例に応用可能であり、CMRO<sub>2</sub>は、救済可能な脳組織存在の指標になりうることを示された。

### A. 研究目的

わが国におけるrt-PA静注療法は、オープン試験 (J-ACT) の結果、海外での治験と同等の有効性と安全性が得られることが明らかとなり (Yamaguchi T, et al: Stroke 37:1810-1815,2006)、2005年10月に国内承認がなされた。現時点におけるわが国でのrt-PA静注療法開始は3時間以内に限定されている。一方、2008年9月、発症3〜4.5時間の脳梗塞患者に対するrt-PA静注療法の有効性と安全性を証明した欧州の臨床試験 (ECASS III) が発表された (Hacke W, et al: N Engl J Med 359:1317-1329,2008)。最近、虚血性脳卒中発症6時間以内にアルテプラゼ静注療法を行った3,670例のメタ解析も報告され、臨床症状と頭部CTで診断された、発症後4.5時間以内の虚血性脳卒中例に対して、アルテプラゼ静注療法の有効性が明らかにされた (Lees KR, et al: Lancet 375:1695-1703,2010)。その他、新たな血栓溶解薬として、フィブリン特異的に高い親和性を有し、神経毒性がなく、半減期が長いという特性を持つ desmoteplase や、超音波による血栓溶解効率の向上を利用した超音波血栓溶解療法、rt-PA静注療法とrt-PA動注療法、血管内治療 (Merci<sup>®</sup> リトリバーなど) の併用が臨床応用されつつある。これらの新たな治療法の開発により、今後、超急性期脳梗塞例に対する「治療時間の延長」は確実となるであろう。これからの超急性期脳梗塞例に対する治療戦略において最も重要なことは、viable tissue をいかに迅速かつ確実に診断できるかである。

超急性期脳虚血の病態診断に対する非侵襲的画像法として、positron emission tomography (PET) は、定量性が高く、最も信頼性の高い病態

診断画像法であるが、検査時間が長く、急性期の検査には不向きと考えられてきた。しかし近年、飯田らにより、迅速PET脳血流・酸素代謝測定技術が開発され、PET測定時間が従来の90分より25分まで短縮された (Kudomi N, et al. J Cereb Blood Flow Metab. 2005)。

本研究の目的は、迅速PETの臨床応用に向けて、発症24時間以内に迅速ガスPET検査を施行しえた急性期脳梗塞例における脳血流量(CBF)、脳酸素代謝(CMRO<sub>2</sub>)はどの程度、最終梗塞巣体積を予測するのかを調べることである。

### B. 研究方法

対象は、主幹脳動脈高度狭窄/閉塞を合併した虚血性脳卒中例で発症24時間以内にPET撮影可能な6例（男/女 4/2例、78±6歳）である。rt-PA療法適応例、発症院前mRS≥3、JCS III-100以上の例は対象としなかった。方法は、入院時の頭部CT、MRI (diffusion image含む)、MRA、頸部血管エコー図検査にて、基準を満たす症例に対して、文書による同意を取得後、発症後24時間以内に迅速PETを行った。発症後10-14日後、2回目の頭部MRI (FLAIR) を施行し、最終梗塞巣を判定した。画像解析方法は、発症直後から24時間以内のPET画像と、発症24時間以内のDWIおよび発症約2週間後のFLAIRの位置合わせを行い、体積を計測 (random sampling法) した。梗塞の定義は、FLAIR画像にて健側の125%以上の信号強度の領域とし、PETにおける各パラメータでの梗塞の判定は、健側の50%以上の低下とした。PETでの各パラメータの梗塞体積予測に対する感度、特異度を求めた。

## (倫理面への配慮)

「臨床研究の倫理指針」に従い、研究対象者には文書による同意を得る。自発的同意と協力により行われ、いずれの段階においても同意の撤回が可能であり、拒否による不利益は生じない。患者データの解析時には、個人情報情報は消去し、匿名化されるため、個人情報の秘密は守られる。得られた結果は、医学的な目的以外には用いない。本研究は既に当施設倫理委員会にて承認されている (M18-41)。

## C. 研究結果

6例の内訳は、心原性脳塞栓症が3例、アテローム血栓性脳梗塞が3例であり、主幹脳動脈病変に関しては内頸動脈が5例、中大脳動脈1例であった。PETパラメータ(CMRO<sub>2</sub>,CBF)の最終梗塞巣予測に関する感度、特異度は以下の通りであった。

	感度	特異度	偽陽性率	偽陰性率
CMRO <sub>2</sub>	71.6	86.0	28.4	14.0
CBF	62.9	85.9	37.1	14.1

(%)

最終梗塞巣との関連は、CBFとCMRO<sub>2</sub>では、CMRO<sub>2</sub>の感度が高く、偽陽性率が低かった。

## D. 考察

急性期脳梗塞例に対するPETを用いた脳循環代謝の評価に関しては、Shimosegawaらによって既に報告されている (Ann Neurol 57:495-504,2005)。彼らは、一側性主幹脳動脈狭窄性病変を有する発症6時間以内の脳梗塞11例に対して、無採血下でPET(O<sub>2</sub>ガス)を行った。PET各パラメータの算出には、予め作成された一側性主幹脳動脈病変を有する慢性期例でのPET各パラメータとH<sub>2</sub>O、O<sub>2</sub>、O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>Oカウント(健側に対する相対値)のテーブルにあてはめて、半定量的に求められている。この研究では、発症後6時間以内では拡散強調画像が正常であっても、CMRO<sub>2</sub>低下が見られれば、脳梗塞に進展する可能性が高く、こうした部位はmetabolic penumbraであり、治療ターゲットにすべきとしている。

今回の研究結果より、時間を短縮させ簡便化した定量的な迅速PET法は、急性期脳梗塞患者に応用可能であり、CMRO<sub>2</sub>は、救済可能な脳組織存在の指標になりうることを示された。

## E. 結論

1. 迅速PETを用いて、急性期脳梗塞例の脳循環代謝評価を行った。

2. 最終梗塞巣との関連は、CBFとCMRO<sub>2</sub>では、CMRO<sub>2</sub>の感度が高く、偽陽性率は低かった。
3. 迅速PETで計測されるCMRO<sub>2</sub>は、救済可能な脳組織存在の指標になる可能性がある

## F. 研究発表

### 1.論文発表

1. Hirano T, Sasaki M, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T, for the Japan Alteplase Clinical Trial II Group: Residual vessel length on magnetic resonance angiography identifies poor responders to alteplase in acute middle cerebral artery occlusion patients. (Exploratory analysis of the Japan Alteplase Clinical Trial II) Stroke, 41: 2828-2833, 2010.
2. Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T, Sasaki M, Hirano T, for the J-ACT II Group: Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion japan alteplase clinical trial II (J-ACT II). Stroke, 41: 461-465, 2010.
3. Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, Tanahashi N, Nagahiro S, Mori E, Shinohara Y, Yamaguchi T, for J-MARS investigators: Thrombolysis with 0.6mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice the japan post-marketing alteplase registration study (J-MARS). Stroke, 41: 1984-1989, 2010.
4. Koga M, Toyoda K, Nakashima T, Hyun B H, Uehara T, Yokota C, Nagatuka K, Naritomi H, Minematsu K : Carotid duplex ultrasonography can predict outcome of intravenous alteplase therapy for hyperacute stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis, 20:24-29,2011.

### 2.学会発表

1. 萩原隆朗、他：多施設脳梗塞登録症例における rt-PA 静注療法と退院時転帰との関連：循委 19A-2 班登録研究.第 35 回日本脳卒中学会総会 岩手県民会館 岩手県 2010 年 4 月 15-17 日
2. 宮下史生、他：rt-PA 認可後の脳卒中患者の発症一来院時間の短縮と転帰への影響：循委 16A-1・19A-2 比較研究. 第 35 回日本脳卒中学会総会 岩手県民会館 岩手県 2010 年 4 月 15-17 日

## 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

## 細胞治療患者の脳循環動態に関する研究

研究分担者 田口 明彦 国立循環器病研究センター 再生医療部 室長

### 研究要旨

国立循環器病研究センターでは、自己骨髄幹細胞移植による脳梗塞治療の臨床試験を行っており、その治療効果を客観的に定量評価するため、細胞移植患者においてPET、MRI等を用いた脳循環代謝解析を実施している。現在6症例が終了しているが、細胞治療後に明らかに脳循環・脳代謝が改善した症例などが存在しており、予定している全12症例終了後に統計的解析を実施する予定である。細胞治療など脳梗塞患者に対する新規治療法の開発には神経機能を評価とともに、客観的画像評価指標が必要不可欠であり、本研究で推進している、急性期脳梗塞病態における酸素の組織中への移送機能や組織中の酸素分圧の定量画さらにPET検査の迅速化を可能にする画像解析法や無採血定量化法の開発などの技術開発を基盤に、脳梗塞患者に対する、より効果的な治療法開発を行っていきたいと考えている。

### A. 研究目的

わが国は高齢化社会を迎えており、それに伴う身体障害者の急激な増加は深刻な社会問題となっている。平成20年度の厚生労働白書によると、要介護3以上のほぼ全介助が必要な患者数は全国に169万人であり、そのうちの約1/3に相当する55万人は脳血管障害が原因疾患とされている。しかし、脳梗塞に対する確立された治療法は、現状では発症3時間以内における血栓溶解療法のみであり、治療可能期間(Therapeutic Time Window)の長い新規治療法の開発が切望されている。このような状況に対処するため、国立循環器病研究センターでは、自己造血・血管系幹細胞移植による脳梗塞治療の臨床試験を行っており、その治療効果を客観的に定量評価するため、細胞移植患者においてPET・MRIを用いた脳循環代謝解析を実施している。

### B. 研究方法

分担研究者らは、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」による認可を受けた後、国立循環器病研究センターにおいて自己骨髄細胞を用いた脳梗塞治療に関する臨床試験(Phase1/2a相)を平成21年より開始している。臨床試験の概略および選択基準およびプロトコルの概略は下記のとおりであり、細胞治療前および細胞治療1カ月後、6カ月後に細胞治療患者における脳循環代謝の検討を行っている。

### プロトコル治療の概略

- ①脳梗塞発症7日-10日目に、局所麻酔下で骨髄細胞を採取 [低用量群25ml x 6症例、高用量群 x 6症例]
- ②国立循環器病研究センターセルプロセッシングセンターにて、比重遠心法を用いて単核球分画(造血・血管系幹細胞が含まれる分画)の分離
- ③静脈内に10分間で全量投与

### 選択基準および除外基準

#### < 選択規準 >

- ①心原性脳塞栓症と診断されている。
- ②年齢が20歳以上75歳以下である。
- ③発症後7日目の時点でNIHSSが10点以上である。
- ④来院時に比し、発症7日後のNIHSS改善度が5点以下である。
- ⑤発症後10日以内に骨髄単核球細胞採取が可能である。
- ⑥本人または代諾者から文書による同意が得られている。

#### < 除外規準 >

- ①CTにて脳内出血、くも膜下出血あるいは神経症状の悪化を伴う出血性梗塞が認められる。
- ②開頭減圧術を予定している。
- ③急性心筋梗塞を併発している。
- ④出血性素因あるいは血液凝固異常を合併している。
- ⑤血小板減少症を有する。(発症後の検査で血小板数 $\leq 10$ 万/mm<sup>3</sup>)

- ⑥腎機能障害を合併している。(発症後の検査で血清クレアチニン $\geq 2.0$  mg/dl)
- ⑦治療を要する悪性腫瘍を有する。
  - i 腹部CT検査、ii 胸部X検査、iii 便潜血検査、iv 腫瘍マーカー(CEA、Ca19-9)検査を行う。
- ⑧コントロールされていない糖尿病性増殖性網膜症がある。
- ⑨感染性心内膜炎が疑われる。
- ⑩HBV, HCV, HIV, HTLV陽性である。
- ⑪他の臨床試験に参加している。
- ⑫担当医師の判断により、当試験への参入が不適切と考えられる。

### (倫理面への配慮)

分担研究者が現在推進している脳梗塞患者に対する細胞治療プロトコールはヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針や臨床研究に関する倫理指針等、全ての厚生労働省の指針に準拠しており、国立循環器病研究センター倫理委員会およびヒト幹指針に基づく厚生科学審議会の承認を経て実施している(臨床研究登録 UMIN000001133)。エントリー患者は、①研究への協力の任意性と撤回の自由、②臨床試験の必要性、③研究目的、④研究内容、⑤参加する期間、⑥臨床試験実施計画書の開示、⑦予想される合併症および健康被害、⑧健康被害が発生した場合の対処、⑨この試験に参加しない場合の他の治療法、⑩研究協力者にもたらされる利益及び不利益、⑪試験の費用負担、⑫知的所有権、⑬余った細胞の取り扱い、⑭試験参加の中止について、⑮参加に伴い守っていただきたい事項、などに関する十分な説明に基づいた本人(あるいは代諾者)の意思で決定してもらっており、被験者はいつでもこの臨床研究への参加を拒否でき、拒否によっても一切不利益を生じない。また、個人識別情報は厳重に管理し、プライバシーの保護に努めている。遺伝情報については解析を行っていない。本試験に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」、および「臨床研究に関する倫理指針」、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」に従っている。

### C. 研究結果

現在、低用量治療群が終了したが、第1症例、第2症例および低用量群終了後に独立症例委員会(委員長:大阪大学医学部附属病院臨床試験部山本洋一准教授)を開催し、それぞれの症例における問題の検討を行った。その結果、細胞治療プロトコールや細胞治療に伴う有害事象に関し

て、特に問題となるものがないとの判断で、高用量群のエントリー患者の募集を開始している。細胞治療の治療効果に関しては、入院時における神経機能予後の予想より良好な経過をたどった症例や、細胞治療後に明らかに脳循環・脳代謝が改善した症例などがあるが、統計学的な治療効果の検討に関しては、全12症例終了時に外部の臨床統計家により解析を進めていく予定である。

### D. 考察

細胞治療に関する前臨床試験においては、細胞投与後において脳微小血管の保護や脳梗塞周囲領域の血流値の上昇が観察されており、脳梗塞患者においても同様に慢性期における脳循環動態の改善を予想している。全12症例をできるだけ早期に終了し、各症例での評価を基に、統計解析を行っていく予定である。

### E. 結論

脳梗塞患者に対する新規治療法の開発には神経機能的評価とともに、客観的画像評価指標が必要不可欠である。本研究で推進している急性期脳梗塞患者の画像評価に関する技術開発は、高齢化を迎える我が国にとって非常に重要であると考えている。

### F. 研究発表

#### 1.論文発表

##### 欧文

1. **Taguchi A**, Zhu P, Cao F, Kikuchi-Taura A, Kasahara Y, Stern DM, Soma T, Matsuyama T, Hata R. Reduced ischemic brain injury by partial rejuvenation of bone marrow cells in aged rats. *J.Cereb. Blood Flow Metab.* 2011;31:855-67.
2. **Taguchi A**. Cell based therapy for patients with vascular dementia. *Psychogeriatrics*. 2010 in press.
3. Tsuda H, Yamahara K, Ishikane S, Otani K, Nakamura A, Sawai K, Ichimaru N, Sada M, **Taguchi A**, Hosoda H, Tsuji M, Kawachi H, Horio M, Isaka Y, Kangawa K, Takahara S, Ikeda T. Allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells contribute to renal repair in experimental glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299:1004-1013.
4. Kasahara Y, Tsuji M, **Taguchi A**. Umbilical cord blood and cell-based therapy for neurological disease. *Umbilical Cord Blood*. 2010 in press.
5. Fadini GP, Maruyama S, Ozaki T, **Taguchi A**, Meigs J, Dimmeler S, Zeiher AM, de Kreutzenberg S, Avogaro A, Nickenig G,

Schmidt-Lucke C, Werner N. Circulating progenitor cell count for cardiovascular risk stratification: a pooled analysis. *PLoS One*. 2010;5: e11488.

6. **Taguchi A**, Kasahara Y, Nakagomi T, David M Stern, Fukunaga M, Ishikawa M, Matsuyama T. A reproducible and simple model of permanent cerebral ischemia in CB-17 and SCID mice. *J Exp Stroke Transl Med*. 2010;3(1):28-33.
7. Nakayama D, Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Nakagomi T, Kasahara Y, Hirose H, Kikuchi-Taura A, Stern D.M, Mori H, **Taguchi A**. Injury-Induced Neural Stem/Progenitor Cells in Post-Stroke Human Cerebral Cortex. *Euro. J. Neurosci*. 2010;31:90-98.
8. Matsumoto N, **Taguchi A**, Kitayama H, Watanabe Y, Ohta M, Yoshihara Y, Itokazu Y, Dezawa M, Suzuki Y, Sugimoto H, Noda H, Ide C. Transplantation of cultured choroid plexus epithelial cells via the cerebrospinal fluid shows prominent neuroprotective effects against acute ischemic brain injury in the rat. *Neurosci Lett*. 2010;469(3):283-8.
9. Nakano Doi A, Nakagomi T, Fujikawa M, Nakagomi N, Kubo S, Lu S, Yoshikawa H, Soma T, **Taguchi A**, Matsuyama T. Bone marrow mononuclear cells promote proliferation of endogenous neural cells through vascular niches after cerebral infarction. *Stem Cells*. 2010;28:1292-1302.
10. Kasahara Y, **Taguchi A**, Uno H, Nakano A, Nakagomi T, Hirose H, David M Stern, Matsuyama T. Telmisartan Suppresses Cerebral Injury in a Murine Model of Transient Focal Ischemia. *Brain Res*. 2010;1340:70-80.
11. Saino O, **Taguchi A**, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Kashiwamura S, Doe N, Nakagomi N, Soma T, Yoshikawa H, David M Stern, Okumura H, Matsuyama T. Immunodeficiency reduces neural stem/progenitor cell apoptosis and enhances neurogenesis in the cerebral cortex after stroke. *J Neurosci Res*. 2010;88: 2385- 2397.

## 和文

1. **田口 明彦**. 脳卒中に対する再生医療の現状と今後の展望. *総合リハビリテーション*. 2010 in press.
2. **田口 明彦**. 再生医療-臨床応用へ向けての現状と課題- *脳卒中*. 2011 ; 39 : 13-17.
3. **田口 明彦**. Brain Attackに対する先進医療の展望-脳血管障害患者に対する再生医療- *プラクティス*. 2010 ; 127 : 501-503.
4. **田口 明彦**, 笠原 由紀子, 長束 一行. 脳血管障害患者に対する細胞治療とその未来. *ICUとCCU*. 2010; 34: 335-359.
5. **田口 明彦**, 長束 一行, 成富 博章. 急性

期心原生脳塞栓症患者に対する骨髄単核球を用いた細胞治療. *日本再生医療学会雑誌 再生医療*. 2010; 9: 21-23.

## 2.学会発表

1. 第22回日本脳循環代謝学会総会.  
可溶性シロスタゾール脳梗塞急性期投与の脳血流に及ぼす影響の検討. 盧山 土居 亜紀子, 中込 隆之, 田片 将士, 斉野 織恵, 岡本 紀夫, **田口 明彦**, 立花 久大, 松山 知弘. 大阪, 2010.11.19-20,
2. 第22回日本脳循環代謝学会総会.  
マウス虚血再灌流モデルにおける神経幹細胞発現の検討. 百田義弘, 中込隆之, 中野亜紀子, 沖中由佳, 斉野織恵, 笠原由紀子, **田口明彦**, 田片将士, 盧山, 百田義弘, 宮前雅見, 小谷順一郎, 松山知弘. 大阪, 2010.11.19-20,
3. 第22回日本脳循環代謝学会総会.  
Glucocorticoid-induced TNF receptor (GITR)刺激が脳梗塞後の神経再生に及ぼす影響. 田片将士, 中込隆之, 柏村信一郎, 斉野織恵, 土居亜紀子, 盧山, **田口明彦**, 笠原由紀子, 三村 治, 松山知弘. 大阪, 2010.11.19-20,
4. 第33回日本分子生物学会年会  
“Bone Marrow Mononuclear Cell Transplantation Accelerates Functional Recovery After Stroke In Murine Model.” Hirose H, Kasahara Y, Myojin K, Nakano A, Saino O, Nakagomi T, Matsuyama T, **Taguchi A**. 神戸, 2010.10.21-24.
5. The 7<sup>th</sup> World Stroke Congress.  
“Telmisartan suppresses cerebral reperfusion injury through activation of eNOS and ERK1/2 in endothelial cells.” Kasahara Y, Matsuyama M, Hirose H, Nakano-Doi A, Nakagomi T, **Taguchi A**. Seoul, Korea, 2010.10.13-15.
6. The 7<sup>th</sup> World Stroke Congress.  
“A simple and highly reproducible model of permanent cerebral ischemia in CB-17 and SCID mice.” **Taguchi A**, Kasahara Y, Hirose H, Taura A, Saino O, Nakagomi T, Takata M, Matsuyama T. Seoul, Korea, 2010.10.13-15.
7. The 7<sup>th</sup> World Stroke Congress.  
“CD25-positive T lymphocytes are key immunomodulators of neurogenesis after stroke.” Matsuyama T, Saino O, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Takata M, Kashiwamura S, Doe N, Nakagomi N, Mimura O, **Taguchi A**. Seoul, Korea, 2010.10.13-15.
8. The 7<sup>th</sup> World Stroke Congress.  
“GITR (Glucocorticoid-induced TNF receptor) triggering reduces, and its inhibition enhances, endogenous neurogenesis in post-stroke brain.” Takata M, Kashiwamura S, Nakagomi T, Oriie Saino O, Nakano-Doi A, Doe N, Nakagomi N, Okamura H, Mimura O, **Taguchi A**, Matsuyama T.

Seoul, Korea, 2010.10.13-15.

9. Neuro2010 (第33回日本神経科学大会)

“Effect of soluble cilostazol on cerebral blood flow after acute ischemic stroke in mice.” Lu S, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Takata M, Okamoto N, Mimura O, Ito Y, **Taguchi A**, Tachibana H, Matsuyama T. 2010.9.2-4, 神戸

10. Neuro2010 (第33回日本神経科学大会)

“Depletion of CD4-positive T-lymphocytes Enhances Post-stroke Endogenous Neurogenesis.” Saino O, **Taguchi A**, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Takata M, Kashiwamura S, Doe N, Matsuyama T. 2010.9.2-4, 神戸

11. Neuro2010 (第33回日本神経科学大会)

“Bone marrow mononuclear cells promote proliferation of endogenous neural stem cells through vascular niches after cerebral infarction.” Nakano-Doi A, Nakagomi T, Nakagomi N, Saino O, Takata M, Lu S, Tachibana H, **Taguchi A**, Matsuyama T. 2010.9.2-4, 神戸

12. Neuro2010 (第33回日本神経科学大会)

“GITR (Glucocorticoid-induced TNF receptor)-positive T lymphocytes regulate endogenous neurogenesis in post-stroke brain.” Takata M, Kashiwamura S, Nakagomi T, Saino O, Nakano-Doi A, Doe N, Nakagomi N, Okamura H, Mimura O, **Taguchi A**, Matsuyama T. 2010.9.2-4, 神戸

## 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  
特になし

## 画像の高解像度化と機器の設計、性能評価に関する研究

研究分担者 銭谷 勉 国立循環器病研究センター研究所 画像診断医学部 室長

### 研究要旨

PET撮像において、視野外の消滅放射線は、データ欠損（トランケーション）を引き起こし、再構成画像上のアーチファクトや画像定量精度低下の原因となる。これを回避するには画像再構成視野を大きく設定しなければならない。本研究では、小視野でも定量性を確保しつつ高解像度画像を得るために、トランケーションを補償する画像再構成法を検討する。

### A. 研究目的

PET撮像において、視野外の消滅放射線は、データ欠損（トランケーション）を引き起こし、再構成画像上のアーチファクトや画像定量精度低下の原因となる。これを回避するには画像再構成視野を大きく設定しなければならない。本研究では、小視野でも定量性を確保しつつ高解像度画像を得るために、トランケーションを補償する画像再構成法を検討する。トランケーションを補償する画像再構成理論はX線CTを対象にした研究が多い。今年度は、核医学画像に応用するための予備検討として、SPECTを対象としたシミュレーションを行った。

### B. 研究方法

図1はピンホールSPECTの例であるが、ピンホールコリメータを被写体に近づけることによって像が拡大するため高解像度画像を得ることができる。しかし、撮像視野よりも被写体が大きい場合、言い換えると、データの発生源が視野外にある場合、データが欠損する（トランケーション）ため、再構成画像の視野の端で極端にカウントが高くなるアーチファクトが生じたり、視野全体において画素値が過大評価されたりする。そのため、画像の定量精度が低下する。PETでも同様に、視野外で消滅放射線が発生した場合、トランケーションが起こる。その結果、再構成画像にアーチファクトが生じたり、画素値が過大評価され、定量精度が低下する。

Defriseらはトランケーションの問題を解決するための画像再構成理論を提案した（図2）。この理論では、2つ条件を満たすことで、トランケーションの影響がない画像を得ることができる。1. 視野内に既知の画素値の領域が含まれること、2. 画像再構成領域が被写体よりも大きい（データの発生源をすべて含む）ことこの2つである。これらの条件のもとでMLEMやOS

EMといった逐次近似画像再構成法を使って画像再構成すれば、視野内においてトランケーションの影響のない正しい画像を得ることができる。

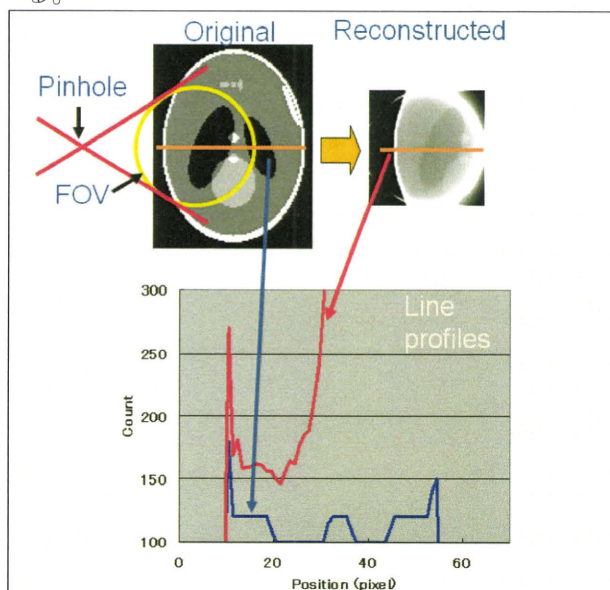


図1 トランケーションの問題。ピンホールSPECTの場合。再構成画像上にアーチファクト。視野端付近の極端な高カウントと、全体的な画素値の過大評価。

### トランケーションを補償する画像再構成理論

Defrise, et al: *Inverse Problems* 2006

撮像および画像再構成の条件

① 視野内に既知領域としてゼロあるいはバックグラウンドカウントの領域を含む。

② 画像再構成マトリクスが被写体よりも大きい。

この条件下、MLEMなどの逐次近似法で画像再構成

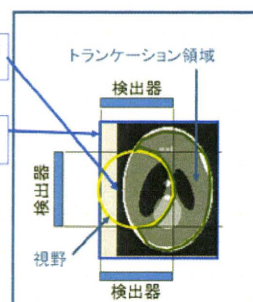


図2 トランケーションを補償する画像再構成理論

本研究では、この画像再構成理論を組み込んだSPECT用OSEM画像再構成プログラムを作成し、図3のような脳を模倣した数値ファントム(XCATファントム)を用いてコンピュータシミュレーションを行い、トランケーションがあっても視野内は正しく画像再構成できることを確認した。使用したXCAT数値ファントムは2mm×2mm×2mmのvoxelから成る3次元データである。図3はXCATファントムの代表的なスライスである。

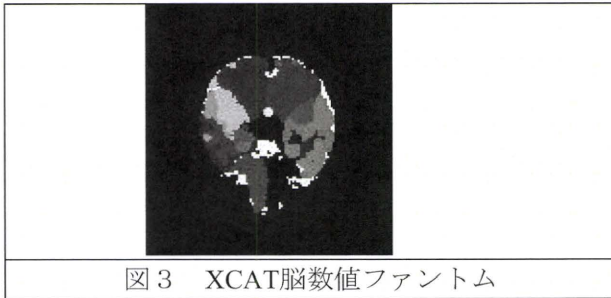


図3 XCAT脳数値ファントム

シミュレーションではピンホールコリメータを使って、脳の一部を拡大撮像する。このとき、データはトランケーションされるが、開発した画像再構成法を適用する。ピンホールコリメータは、図4に示したような穴径2mmのknife edge型で、立体角60度のものを使用した。また、十分な感度を得るために、図5のようなマルチピンホールコリメータを採用した。1検出器あたり、3×3のピンホールコリメータが装着される。各ピンホールは5.5mm間隔で配置されている。拡大率は1倍である。検出器サイズは320mm×320mmで、拡大率は1倍である(図6)。Detector binは2.0mmである。検出器は、図7のように4検出器を配置した幾何学で、ファントムの一部(FOV内)をStationary modeでデータ収集した。

また、ピンホールコリメータによる局所画像と比較するため、脳全体をカバーできる平行ホールコリメータでのシミュレーションも行った。シミュレーションでは、Detector binは横方向が2.8mm、縦方向が2.0mmとした。5度毎に収集した投影データにポワソンノイズを付加され、Filtered Back-projection (FBP)を使って画像再構成された。

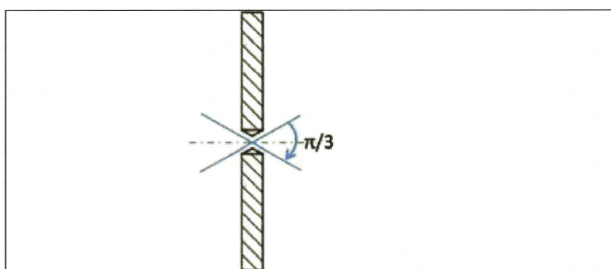


図4 ピンホールコリメータ。穴径2mm、Knife edge型、立体角60度。

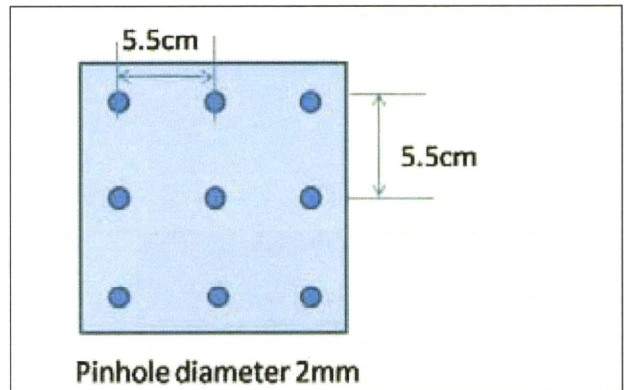


図5 マルチピンホールコリメータの正面図。3×3個のピンホールを持つ。

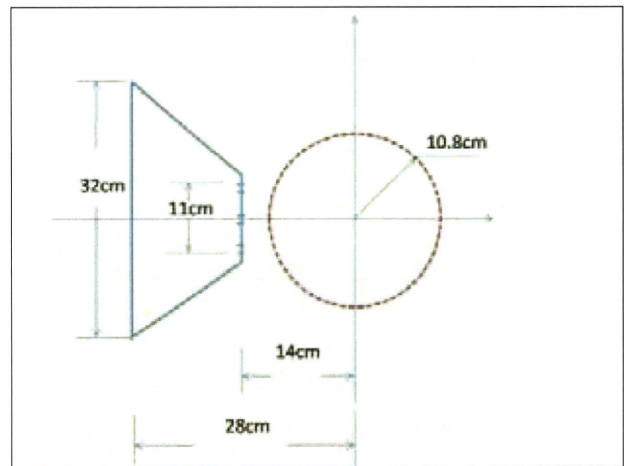


図6 マルチピンホールコリメータの側面図

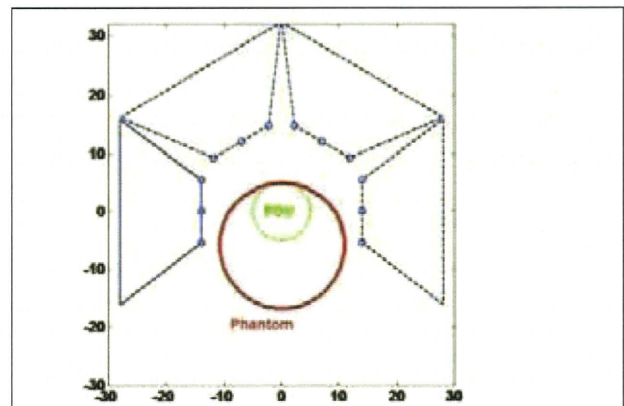


図7 シミュレーションでの検出器配置と撮像幾何学。4検出器配置でファントムの一部を撮像。

### C. 研究結果

図8(左図)は平行ホールコリメータで、脳全体が視野に含まれるように撮像した再構成画像であるが、解像度は低い。

図8(右図)はマルチピンホールコリメータによって脳の一部を視野として撮像したトランケーションデータを、トランケーションを補償する画像再構成法で再構成された画像である。視野内(円内)は、オリジナル画像と同等の画



像が高い解像度で得られた。

図9は視野内を横切る縦および横の画像濃度プロファイルである。パラレルホールコリメータとピンホールコリメータで再構成画像のプロファイルが異なっていた。

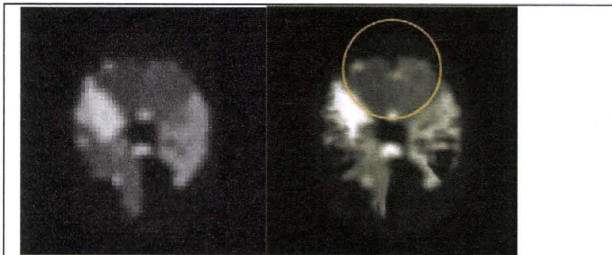


図8 シミュレーションで得られた再構成画像。左図：パラレルホールコリメータによる脳全体を撮像した画像、右図：マルチピンホールコリメータによって脳の一部（円内）を視野として撮像し、トランケーションを補償する画像再構成法によって得られた画像。

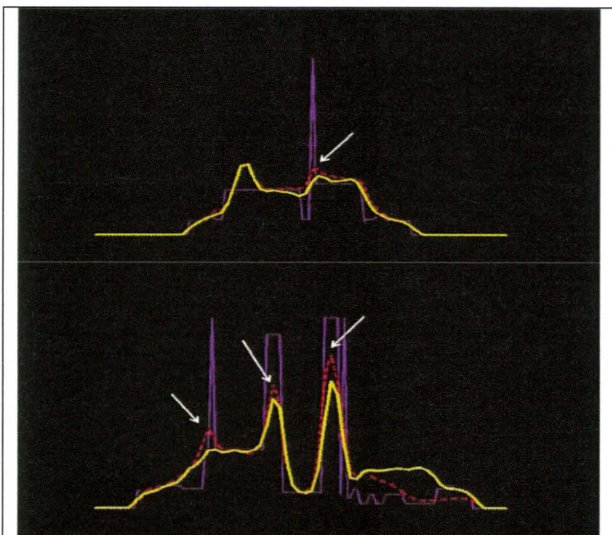


図9 再構成画像の視野内画像濃度プロファイル。上図：縦のプロファイル、下図：横のプロファイル。紫の細線：オリジナル数値ファントム、黄色の太線：パラレルホールコリメータ、赤の破線：ピンホールコリメータ

#### D. 考察

SPECT用にトランケーションを補償する画像再構成法を開発し、脳撮像を想定したシミュレーションを行い、トランケーションがある場合でも視野内は正しく画像再構成できることが確認できた。ピンホールSPECTでは、トランケーションを補償する画像再構成によって正しい画像が得られるため、局所を拡大した高解像度画像を得ることができる。

PETでも $^{15}\text{O}$ ガス脳血流検査のように脳以外にもガスマスク内から発生した消滅放射線がトラ

ンケーションの原因になったりする。このような場合にトランケーションを補償する画像再構成法が応用でき、画像の定量かつ高解像度化に貢献する可能性があると考えられる。今後の課題としては、PETへの応用、実データでの検証などが挙げられる。

#### E. 結論

SPECT用にトランケーションを補償する画像再構成法を開発し、脳SPECTを想定したシミュレーションを行った結果、トランケーションがあっても視野内では正しく画像が得られることが確認できた。本画像再構成法をPETに応用すれば、PET撮像で視野外に消滅放射線があっても、小視野で定量性を確保しつつ高解像度画像が得られると考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1.論文発表

- 1) Iida H, Nakagawara J, Hayashida K, Fukushima K, Watabe H, Koshino K, Zeniya T, Eberl S. Multicenter evaluation of a standardized protocol for rest and acetazolamide cerebral blood flow assessment using a quantitative SPECT reconstruction program and split-dose  $^{123}\text{I}$ -iodoamphetamine. J Nucl Med, vol. 51, no. 10, pp. 1624-1631, (2010)
- 2) 飯田秀博, 銭谷 勉, 越野一博, 平野祥之. PET/SPECT機器・解析技術の進歩. 生体医学工, vol. 48, no. 5, pp. 459-463 (2010)

##### 2.学会発表

- 1) Huang Q, Zeniya T, Kudo H, Iida H, Gullberg GT. High resolution brain imaging with combined parallel hole and pinhole collimation. 2010 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (Knoxville, USA), Oct 30–Nov 6, 2010
- 2) Zeniya T, Kawashima H, Teramoto N, Koshino K, Fukuda H, Hashikawa Y, Yamamoto A, Hirano Y, Miyake Y, Iida H. Performance evaluation of NanoSPECT/CT by imaging phantom and small animal. 2010 World Molecular Imaging Congress (Kyoto, Japan), Sep 8–11, 2010
- 3) Zeniya T, Sakimoto T, Ishida K, Hirano Y, Watabe H, Sohlberg A, Minato K, Iida H. Evaluation of a new image reconstruction for high resolution and quantification in I-123 SPECT. Society of Nuclear Medicine's 57th Annual Meeting (Salt Lake, USA), Jun 5–9, 2010
- 4) Iida H, Takahashi M, Imabayashi E, Ishida K, Zeniya T, Matsuda H. Multicenter evaluation of a quantitative SPECT reconstruction program using a realistic brain phantom. Society of

Nuclear Medicine's 57th Annual Meeting (Salt Lake, USA), Jun 5-9, 2010

- 5) 銭谷 勉, 崎本智則, 石田健二, 平野祥之, Antti Sohlberg, 渡部浩司, 湊小太郎, 飯田秀博. 高解像度定量画像再構成法のI-123対応とファントム実験による定量精度評価. 第50回日本核医学会学術総会(大宮), 2010年11月11-13日
- 6) 銭谷 勉, 福田 肇, 橋川美子, 山本明秀, 越野一博, 平野祥之, 河嶋秀和, 寺本 昇, 三宅義徳, 飯田秀博. 小動物用SPECT/CT装置 NanoSPECT/CTの性能評価. 第50回日本核医学会学術総会(大宮), 2010年11月11-13日
- 7) 堀 祐樹, 石田健二, 平野祥之, 銭谷 勉, 飯田秀博. 定量脳SPECT検査における装置クオリティコントロールのための3D脳ファントム性能評価. 第50回日本核医学会学術総会(大宮), 2010年11月11-13日

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

特になし

## 経頭蓋超音波脳血栓溶解法の有効性的実験的検討 ～最小有効超音波 波強の検討 (in vitro実験)～

研究分担者 古幡 博 東京慈恵会医科大学 教授

### 研究要旨

急性期脳梗塞患者の超急性期における血栓溶解剤 (rt-PA) の静注療法は、今日その治療の第一選択である。しかし、その副作用軽減と早期再開通の要求は、未だ充分には達成されていない臨床現場の課題である。その解決策の一つに超音波の活用 (rt-PA静注法に併用) が考えられ、特に中周波数500KHz連続波を用いた経頭蓋的照射法は、in vitro/ in vivo実験を通じ、極めて良好な成績を修め、次世代超音波脳血栓溶解法と目されている。その基本原理、機序を踏まえ臨床適用可能なシステムとして完成していたので、その有効性と安全性の音響強度限界を本年度は明らかにした。安全限界としては、従来の研究により $0.3\text{W}/\text{cm}^2$ 程度であることを明らかにした。しかし、血栓溶解効率を高める最小強度については明確でなかった。それ故、ここでは中大脳動脈 (MCA) 閉塞に相当する血栓塊を作成し、それを標的基本と定めて、最小有効音響度(minimum effective acoustic intensity:MEAI)を実験的に求めた。その結果、 $0.005\text{W}/\text{cm}^2$ がMEAI値であることを見出した。音響学的には、極めて微弱な強度でも血栓溶解の促進されることが示された。従って臨床適用安全限界 $0.3\text{W}/\text{cm}^2$ までの間に約60倍の差があり、臨床現場では血栓状態に応じた適切な強度選択の可能性が示唆された。本年度のこの成果を踏まえ、より臨床現場に適した経頭蓋脳血栓溶解法の実用化に展開し得るものとなった。

### A. 研究目的

急性脳梗塞 (AIS) 患者の超急性期治療における、血栓溶解剤の静注療法 (IV rt-PA) の効果増強を超音波が招来することは、立花らや古幡らによってin vivo実験を通して、世界で最初に示された。この超音波による溶解率加速がもたらす、再開通時間の短縮、溶解率向上、その結果としての3カ月後の神経学的評価 (mRS) は、診断用超音波装置でも有効なことが臨床的に示されている。すなわち、経頭蓋超音波ドプラ装置 (TCD) (2MHz,パルス波)を用いた国際的治験 RCT: CROTOBUST研究では、IV rt-PAの治療2時間後の再開通率を49%から約40%近くに向上させ、mRSは11%向上した(統計的有意差はない)。また、経頭蓋カラードプラ断層法(TC-CFI)を用いた場合には、さらに再開通率が向上し、治療開始後20分～40分で60%を超える状態を示した。そして、24時間度の再開通率は超音波非使用例と同率となったが、mRSは20数%上昇し、著しい神経学的改善を認めた (有意差有)。加えてTCDと超音波造影用のマイクロバブル (MB) を併用すると、さらに完全再開通率が向上するとも示されている。

しかしながら、立花や古幡らは、数十KHz、

200KHzという診断用超音波周波数帯より低い低・中周波数帯でその有効性を示したのに、続々、多くの研究者が、中周波数帯の超音波の方が、診断用数MHz帯の超音波に比べ有効であることを示してきた。これらの研究(in vitro / in vivo)成果に基づき、300KHzの超音波を用いた臨床、治験 (TRUNBI trial phase II)が行われたが、その結果は90%を超す頭蓋内出血(含SAH,含亡例1例)を生じ、しかも再開通率(部分再開通を含む)の著しい向上を認めないという成績を得て、治験中止となった。この原因については音響学的解析と医学生物学解析が共なわれ、音響条件の不適切な状況と、AIS患者に多発する脳動脈硬化亢進に伴う血管脆弱性というリスクが指摘された。その音響学的不安全因子を除き、また高度C'ASのリスクを回避可能な新たな超音波条件として、古幡らは500KHz・連続波、インターミットント経頭蓋照射法を提案し、その有効性と安全性をin vivo実験(WR, SHR, カニクイザル)によって示した。

本報告では、その治療用超音波条件を用いた新超音波治療装置を開発し、またその血栓溶解用の最小有効超音波強度を実験的に明らかにした。特に開発装置は①経頭蓋的超音波カラード

プラ断層法(TC-CFI)を併用し、塞栓部を画像把握できると共に、②同画像ナビゲーションによる塞栓部へ向けて治療用500kHz超音波を標的照射できることが特徴である。

## B. 研究方法

1) 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置 (図1) 装置は、①超音波照射部、②TC-CFI部、③治療用中周波数超音波駆動部、④表示モニター部の、4サブシステムで構成される。

### ①超音波照射部

この部分の外形は、市販の超音波診断装置のセクタスキャンプローブと殆んど同形で、その内部は2種類のphased array振動子群が積層されている。(図1 d 参照)

頭部に接するプローブ表面に近い側にTC-CFI用の2MHz,64素子のphased arrayがあり、その後治療用500KHzの16素子のphased arrayが配されているものである。表面に近い2MHz phased arrayは通常の診断用と同等のものである。この2重のphased arrayは後述する診断部③で交互に超音波を発射できるようになっている。

### ②TC-CFI (図1 b 参照)

この部分は市販の経頭蓋用超音波カラードプラ法そのものである。これにより、AIS患者のMCA閉塞状況を診断し、必要に応じドプラ血流情報からTIBI (thrombolysis in brain ischemia) を判断することもできる。またTC-CFI画像で、血流のないMCAの部を側頭部から摘出した画像の特徴的構造物(蝶型骨小翼、中脳画像など)をメルクマールにして診断用ビーム標的照射するのに用いる。すなわちTC-CFI画像によるナビゲーション法に供する断層画像を得る部である。勿論、再開通状態を監視し、血流ドプラソングラムから再開通時TIBI評価(再開通時間、及び再開通状態)を行うのに用いられる。

### ③治療用500KHz超音波駆動部 (図1 c 参照)

500KHz連続波を標的部位に向けて、プローブから発射させるための駆動部分で、16素子の位相調整、焦点、位置制御、定在波回避のためのビーム方向微小変更、などの機能を持っている。なお、500KHz連続波の強度は0~0.5W/cm<sup>2</sup>まで可変である。焦点は2cm~8cm可変、またビーム径は約1cm弱である。(後述図2参照)

### ④表示モニター部

この部分は治療用ビーム(Tビーム)と診断用のTC-CFI用ビーム(Dビーム)とを交互に発射

させる制御部と同状態を表示するモニター部分から構成されている。TビームとDビームの交互に発射するインターミットtent発射法は、Tビームを2分発射後、Dビームを30秒発射する組み合わせを4回繰返し、その後5分間Dビームの4発射するのを一組として、これを4回、計60分間照射するものである。60分間を設定した理由はaltepraseの点滴静注時間に相当させたものである。このインターミットtent法は500KHz照射による頭蓋内温度上昇を制御する目的で設けられた。すなわち、2分間隔で照射中の頭蓋内の状態を監視し続けることができ、完全再開通時にTビーム照射を停止することができる。勿論、異常状態(出血など)が生じた場合には、直に照射停止する非常用ボタンも設けられている。モニター画面中には、治療開始からのタイムコースが表示され、一刻一刻開始からの時間と、その瞬間にTビーム発射中か、Dビーム発射中か、誰もが分かる表示に工夫されている。また画面の左下にはTC-CFI画像とその上に重ねられた模擬Tビームパターンがあり、ペンによってそのビームを画面上で標的部位に向け自由かつスムーズに移動させることができるビーム方向指示が可能な形となっている。

### 2) 治療用500KHzビーム音場分布

Tビーム音場に関する空間的分布をAIMS装置で三次元的に測定した。その音場分布を図2に示した。焦点位置をプローブ表面から25mmに設定した状態の分布で、その部分での直径約8mmが有効強度と考えられる。径としては太く、集束率は高くないが、MCA(直径3~5mm)への標的性を著しく高くする必要はなく、またこのビーム方向を左右に高速に(約1ms以下の速さで)1°~2°変更させることにより定在波回避を行わねばならないので、妥当な径の値と考えられる。

### 3) 最小有効血栓溶解強度探索実験

患者の安全性をできるだけ高くするには、治療用Tビームの強度も低く抑えねばならない。しかし、どの程度まで強度を下げるができるか、従来明瞭ではなかった。実験は牛フィブリン塊を用い、内径5mmのチューブ内にトロンビンと共に注入し、長さ10mmのフィブリン塊血栓を作成した。この血栓状のフィブリン塊の形状はMCA内にできる血栓を模擬したもので、実験に用いた10個の血栓の重量は121.1±13.8mgで、同血栓間に有意差はなかった(Fisher's exact test)。この血栓アクリル製の直径10mmの円筒容器内に入れると共に、t-PA溶液を充填した。液濃度はヒトに用いる場合の0.22mg/kgの約3倍の濃度

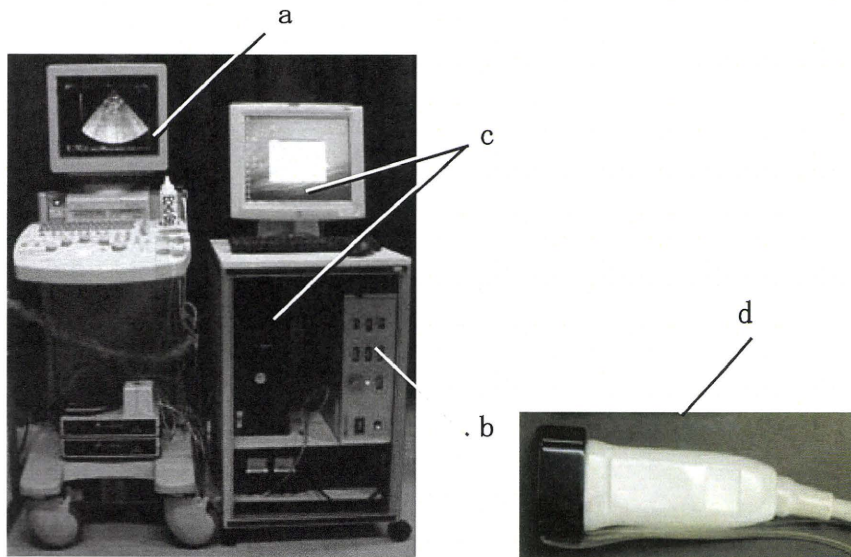


図1. 開発中の経頭蓋超音波脳血栓溶解装置  
 a: カラー Doppler 診断装置部  
 b: 駆動部治療用500KHzCW駆動部  
 c: 治療用制御部及び同表示モニター部  
 d: 2重積層phased arrayを内装した新プローブ

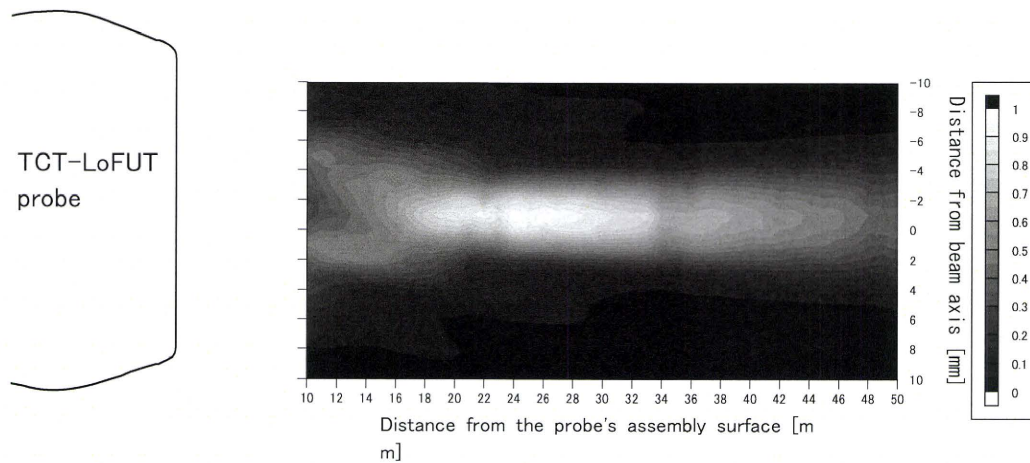


図2. 治療用ビーム（500KHz連続波）の音場分布 焦点25mm

とした。また同容器内圧を150mmHgに上昇させ、ヒト血管内圧に近付けた(図3参照)。この容器を37°Cに維持した水槽内に沈め、円筒管の断面方向に超音波プローブをセットした(図4参照)。この状態を開発装置のTC-CFI画像で捕捉し、この画像誘導下にTビームを容器に向けて発射した(図5参照)。

## C. 研究結果

### C-1. 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置(開発中)による実測例

開発中の装置による性能を確認する意味で、開発者自らのMCAを測定した結果を図5に示した。参照データとして市販されている経頭蓋カラードプラ装置(HUB85W)で測定したものと並べ、比較している図である。

図から明らかなように、MCAの描出画像、またその血流ドプラソングラムに差異は殆どなかった。開発中の2重積層型経頭蓋中周波超音波溶解法にはナビゲーション能力の充分あることが示唆された。

### C-2. 最小有効血栓溶解強度探索結果

図6にin vitro実験結果、すなわち血栓溶解率の比較結果を示した。超音波照射強度 $1\text{mW}/\text{cm}^2$ では非照射群(即ちrt-PA単独使用)と殆ど変わらず、効果増強は認められなかった。ただし、その値は44.6%もあり、生理食塩溶液中での溶解率19.6%よりは有意上、上昇していたが、この効果はrt-PAの能力と考えられた。

一方、 $5\text{mW}/\text{cm}^2$ では溶解率は67.9%と有意に上昇し、その強度においても70%近い高い値以上の溶解率を示した。図から少なくとも、 $5\text{mW}/\text{cm}^2$ を超えた状態での著しい上昇が観察されたので、最小有効閾値は $5\text{mW}/\text{cm}^2$ 以下、 $1\text{mW}/\text{cm}^2$ 以上にあると認められた。

この結果から、臨床適用に際しその安全限界が、 $0.3\text{W}/\text{cm}^2$ 程度にあることを踏まえれば、治療用ビームの音響強度は $5\text{mW}/\text{cm}^2\sim 300\text{mW}/\text{cm}^2$ の幅の中で適切な値を選択することができることになる。約60倍近い選択の幅のあることはMCA塞栓の状態に応じた超音波強度の選択が可能で、溶解加速化の臨床的治療戦略の幅が広がったと解釈される。

## D. 考察

上述の如く、本報告では、経頭蓋超音波脳血栓溶解装置を概ね完成し、その最小有効音響強度が $5\text{mW}/\text{cm}^2$ 程度であることを示した。これにより次の種々の可能性が改めて示された。

### (1) 診断治療統合化低侵襲性

経頭蓋脳血栓溶解法として、HIFUなどによる可能性が欧米では検討されている。その場合はMRI誘導による標的性確保が一般的である。これは実際の病院においては、特殊な治療環境の用意や技術的にはMRI画像と治療用超音波ビームに関する三次元座標系のマッチングをとるという問題があり、AIS患者のような救急治療には必ずしも通じていない、大がかりな方法と考えられる。またTCDやTRUNBI治療では、標的部位探索能力がなく、その治療成功率、さらには妥当性にする問題なしとしない。

これに対し、本開発中の経頭蓋超音波脳血栓溶解法は、経頭蓋的脳断層像誘導下に、標的部位に向け治療用ビームを発射することができ、「超音波誘導超音波治療」(US therapy navigated by US image)あるいはUS navigated US therapyという新技術となっている。日本発世界発の低侵襲治療技術である。これは診断画像と治療能力の一体化であり、特に一本の同一プローブ内に両機能を内蔵する本システムは、後述するように幅広い展開の期待される第一歩である。

### (2) 中周波数超音波治療

ラット下肢末梢塞栓を用いた立花らは、超音波洗浄機27又は43KHzの低周波数超音波でその有効性を示した。洗浄器内に下肢先端部を水浴させたもので、その超音波強度は明記されていない。洗浄器はアルミホイルに1~2mm程度の穴をあける程強力で、ヒトは手を入れてはいけないことにすらなっている危険な超音波条件である。一方古幡らが行った実験は、200KHzで連続波を発射する専用機を製作し、犬両側股動脈に内皮損傷法で作成した塞栓を標的にして超音波照射するものである。再開通時間が70分のもものが15分程に短縮され、作用rt-PA量が1/3に減少した。この中周波数の有効性と安全性はWister Ratを用いたAISモデルにおいて佐口らによって検証され、特に安全性についてはカニクイザルAISモデルにおいても銭谷らによって確認されている。

この500KHzCWのインターミッテント照射法では、TRUNBI治療失敗の音響的問題点を解決するため、定在波発生の回避にはビーム方向の振動を取り込み、頭蓋内多重反射による強度増高には連続波で平順化した。特にその $5\text{mW}/\text{cm}^2$ で有効性が示されたので、その場合には60回反射が持続しても、すなわち30回重なっても、安全限界 $300\text{mW}/\text{cm}^2$ の10分の1であり、実用に耐え得る範囲内と考えられる。

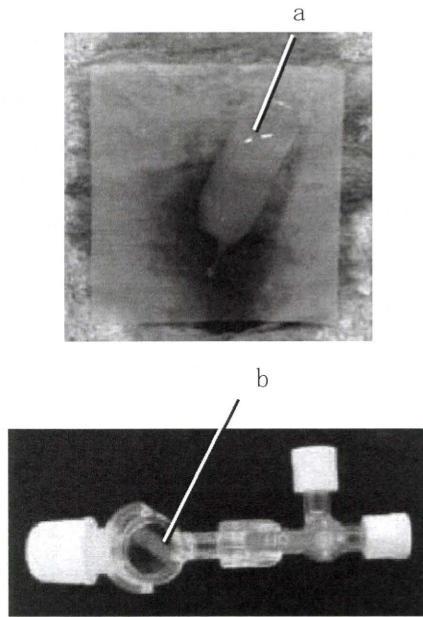


図3. 牛フィブリン塊とそれを入れるアクリル製容器（直径10mm厚さ10mmの円筒容器内にはフィブリン塊を入れると共にt-PA溶液を補填

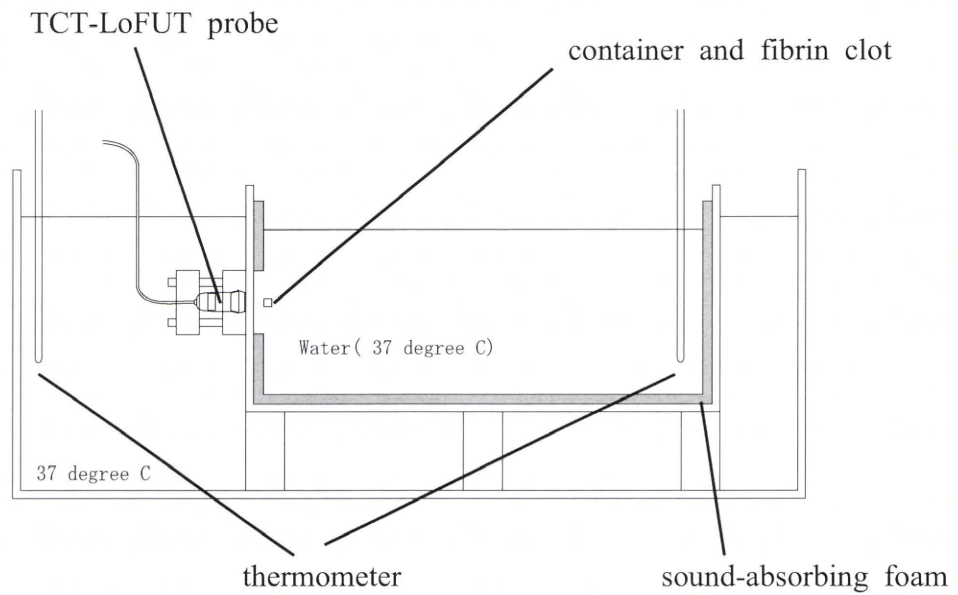


図4. 水槽内（37℃）にフィブリン塊を入れ沈めてTビームを照射する実験

HUB8500

開発装置

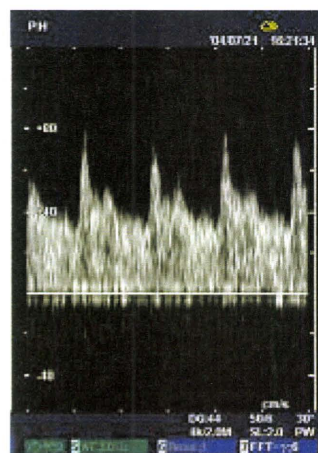
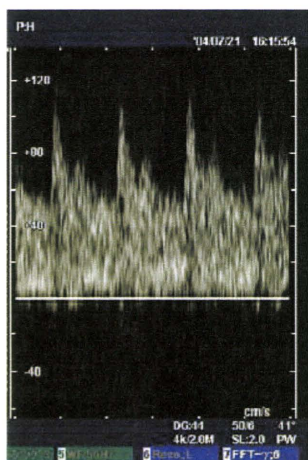
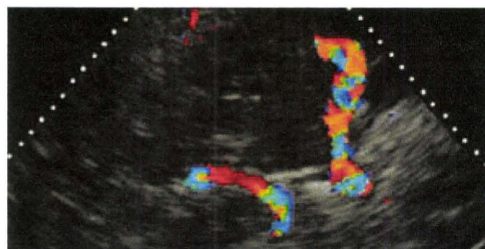
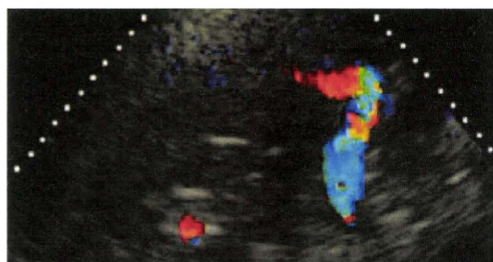


図5. 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置によるMCA描出と同血流ドプラソノグラムの実測例

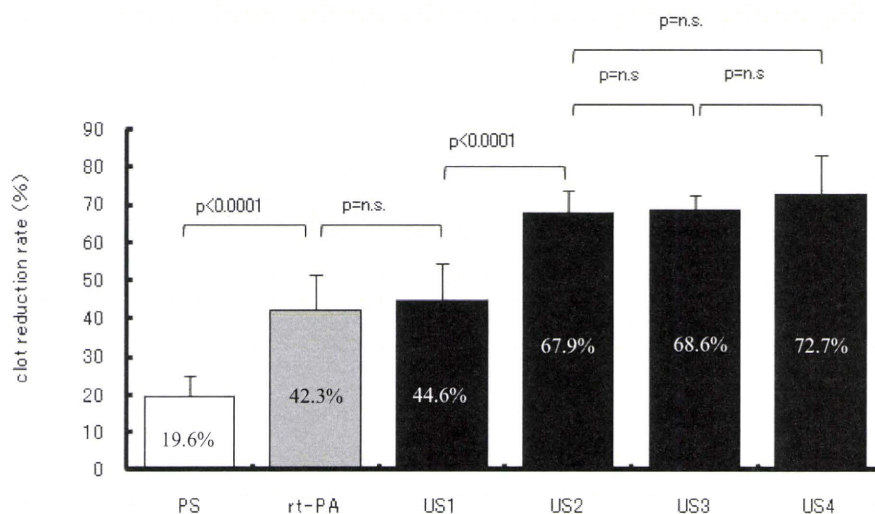


図6. フィブリン溶解率の比較 (経頭蓋内溶解率 = 血栓減少量 / 治療前の血栓量)



### (3) 標的性

塞栓部に向けTC-CFI画像誘導に従って(画像を見ながらモニター画面のタッチパネルからの指示で)治療用ビームを発射可能にしている。同一プローブから得られた画像上への指示で、しかも2次的にビーム方向を指示し、かつ焦点位置も設定できる機能を持たせている。現在この様な能力をもつphased array治療法は内外になく、全くユニークかつ実臨床的な技術となっている。

以上、開発装置の特徴を列記した。その他にも、治療中であることを示す光源、音源のあること(一種の警報的能力)緊急停止機能のあること、照射強度監視機能があることなど、実際の臨床に適した機能を盛り込んだシステムとなっている。

本報告では最小有効血栓溶解音響強度が、 $5 \text{ mW/cm}^2$ であることを500KHz連続波インターミットtent照射の場合成立つことを示した。in vitro実験結果であるので、頭蓋骨を通過した時の強度が $5 \text{ mW/cm}^2$ ということになる。それ故、ヒト頭蓋骨での減衰を考慮すれば次の様に換算される。ヒト頭蓋骨の減衰率は $45 \text{ dB/MHz/cm}$ である。500KHzすなわち $0.5 \text{ MHz}$ であるので、 $22.5 \text{ dB/cm}$ 、また頭蓋骨厚さ $2 \text{ mm}$ とすれば $4.5 \text{ dB}$ の減衰、すなわち80%以上が通過することになるので、80%とすれば約 $6 \text{ mW/cm}^2$ 程度となる。仮に強度 $10 \text{ mW/cm}^2$ としても、安全限界 $300 \text{ mW/cm}^2$ には30倍の余裕があり、臨床適用上の選択肢が充分にあることになる。

ところで、本開発装置は脳血栓溶解専用機として開発されたものである。しかし治療用ビーム強度、波形を調整すれば、他の目的にも使用可能であることにも触れておきたい。たとえば経頭蓋的標的型の超音波DDSに供することも出来よう。事実、マイクロバブルを併用すれば、バースト波によってBBBは解放され局所に薬物を脳内に投与することが可能であることを我々は他の研究で示した。また欧米でもHIFU型の方式で有効となることをin vitro実験で示している。

さらには神経系への遺伝子導入に活用することも可能であろう。我々の他のグループは既に遺伝子導入がMB併用500KHzCWで可能なことを、HGFを用いて実証している。さらには脳に限らず、他の各種固形がんへのDDSへの活用可能性も高いことは、BBBより著しく脆弱な新生血管で可能であることは言を待たないであろう。この様な多方面への本装置の適用可能性を考える時、正にこの脳血栓への実現可能性を示したことは、新USガイドUS治療の次世代的展開の第一歩を構築したことになったと言っても過言ではないであろう。

### E. 結論

本年度は、経頭蓋超音波脳血栓溶解法の実用性を一層向上させ、特に次の機能を持たせることに成功した。(1)超音波画像誘導型標的脳血栓溶解超音波法(2)診断・治療統合化を超音波だけで実現した。そして(3)血栓溶解に有効な最小音響強度を示すことに成功した。

この成果はAIS患者治療における臨床適用範囲を拡大し、すなわち病状に応じた治療条件の選択肢を広げることになり、その実用化への道を益々推し進めることになった。

### F. 研究発表

#### 1.論文発表

- 1) Takashi Azuma, Makoto Ogihara, Jun Kubota, Member, IEEE, Akira Sasaki, Shin-ichiro Umemura, Fellow, IEEE, and Hiroshi Furuhashi : Dual-Frequency Ultrasound Imaging and Therapeutic Bilaminar Array Using Frequency Selective Isolation Layer : IEEE TRANSACTION ON Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, :vol.57,NO5, May 2010

### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

## 成人もやもや病術後の過灌流現象における脳循環代謝解析に関する研究

研究分担者 飯原 弘二 国立循環器病センター脳神経外科 部長

### 研究要旨

血行力学的脳虚血に対する脳血管再建術後の合併症として局所的過灌流障害が生じることが報告されているが、その病態については不明な点が多い。術後急性期の過灌流状態の脳循環代謝を<sup>15</sup>O-Gas PETを用いて評価を行うことによって、脳梗塞急性期における局所酸素輸送と組織内酸素分圧の画像診断法の開発につなげる。

### A. 研究目的

Japan EC-IC bypass Trail (JET) studyによって中等度以上の血行力学的脳虚血における脳血管再建治療の有効性が証明された。近年、脳血管再建術後の急性期合併症として局所的過灌流障害が報告されている。しかし、過灌流状態での脳循環代謝についての詳細な報告はなく、過灌流の病態については不明な点が多い。PETを用いて過灌流状態を詳細に評価することを目的とする。

### B. 研究方法

成人もやもや病の症例を対象に、<sup>15</sup>O-Gas PETを用いた脳循環代謝の定量を施行した。同時期にMRI画像も撮像した。PETを用いた脳循環代謝の定量画像と、MRIによる形態画像を重ね合わせ、脳血管再建治療前後の脳循環代謝を評価した。また、過灌流を呈した部位では経時的な変化を追跡した。過灌流障害は、術後の脳血流量が正常値+2SD (5.7.7 ml/100g/min) 以上、かつ神経症状を呈する症候性のものと定義した。

### C. 研究結果

平成23年3月31日現在17例の症例があり、現在経過観察中である。17例25半球に対して脳血管再建術を施行した。術後過灌流を5例6半球（24%）に認めた。症状は術翌日から術後2週間目までの期間に認めたが、いずれも3-4カ月後の予後は良好であった。PETのパラメータの変化について、脳血流量CBFは術前値40.8±2.1 ml/100g/min (n=4) に対し過灌流では74.9±12.3 ml/100g/min (n=6)と著明な上昇を認めた。脳血液量CBVは術前値6.55±1.34 ml/100gに対し過灌流では6.78±1.94 ml/100gと術前と同様に高値で正常値+2SD (4.12 ml/100g)であった。一方、脳酸素代謝

CMRO<sub>2</sub>は術前4.00±0.32 ml/100g/minに対し過灌流では4.50±1.13 ml/100g/minと増加を認めたが有意差はなかった。しかし、67% (4/6例) のCMRO<sub>2</sub>は正常範囲内であったが、過灌流時にけいれんを呈した2例はCMRO<sub>2</sub>の著明な上昇を認めた。酸素摂取率OEFは術前 0.56±0.04に対し過灌流では 0.42±0.10と有意な低下を認めた。術後3-4カ月の時点ではCBF、CMRO<sub>2</sub>、OEFは正常値となり、CBVは術前値に比べ改善した。

### D. 考察

従来報告では、過灌流は術後CBFで100%以上の増加と定義されることが多いが、本研究では平均83.6% (59-108%) のCBFの増加で症候性の過灌流を呈した。過灌流でのCBV高値持続は、脳血管の自動調節能の障害を反映した結果と推測され、過灌流の重要なメカニズムと考えられた。すなわち、自動調節能が障害され拡張した細動脈は、脳血管再建術により脳灌流圧が改善しても術後急性期には収縮できず、脳血流量の異常な増加を来すことが示唆された。また、過灌流に伴う臨床症状の持続期間は長くとも2週間であり、おそらく自動調節能が回復する期間と一致すると推測された。過灌流時にけいれんを呈した2例はCBFとともにCMRO<sub>2</sub>も著明に増加することが判ったが、その他の4例は正常域で推移した。しかし、CMRO<sub>2</sub>は術後急性期には開頭手術の影響もあり、かつ症例数が少ないため一定の見解は得るのは困難と考えられた。CBFとCMRO<sub>2</sub>が増加する状態ではOEFは低下すると理論的には考えられるが、本研究でも過灌流状態でOEFの低下を認めた。一方、過灌流を呈した部位の経時的な変化（選択的神経細胞脱落など）については、さらなる追跡が必要である。最近我々は脳血管再建術後の過灌流を呈した部位において、その後の緩徐な経過で神経細胞が脱落する例を報告した。

## E. 結論

血行力学的脳虚血に対する脳血行再建術後急性期での局所的過灌流障害の脳循環代謝の評価を行った。この結果をもとに、脳梗塞急性期における局所酸素輸送と組織内酸素分圧の画像診断法の開発につながると考えられる。

### 班 友

賀来 泰之 国立循環器病研究センター脳神経外科  
中寫 教夫 国立循環器病研究センター脳神経外科  
福島 和人 国立循環器病研究センター放射線科  
山田 直明 国立循環器病研究センター放射線科

## F. 研究発表

### 1.論文発表

- 1) Iihara K et al. Slowly progressive neuronal death associated with postischemic hyperperfusion in cortical laminar necrosis after high-flow bypass for a carotid intracavernous aneurysm. J Neurosurg. 2010 Jun;112(6):1254-9.

### 2.学会発表

- 1) 賀来泰之、飯原弘二ら「もやもや病血行再建術後過灌流の検討 - PETとMRI FLAIRによる評価 -」第22回日本脳循環代謝学会、2010年11月28日

## 脳循環の局所灌流圧の指標の解析

研究分担者 畑澤 順 大阪大学大学院医学系研究科 教授

### 研究要旨

脳循環の灌流圧の指標である脳血流量/脳血液量は健常人において局所差があった。レンズ核領域で最も高く、大脳深部白質で最も低かった。脳循環の重要な指標であると考えられた。

### A. 研究目的

脳循環の灌流圧は血流を維持する上で最も重要な因子である。脳循環のパラメータの中で、脳血液量と脳血流量比（CBF/CBV）は体循環の平均動脈圧と正相関することが知られており（Schuman P, et al., Brain, 1998）、CBF/CBVは局所灌流圧の指標と考えられる。健常者でCBF/CBVを測定し、その局所変動を検討した。

### B. 研究方法

健常成人12例（男6例、女6例、平均年齢50.3才）でPETによる脳循環測定を行った。H<sub>2</sub><sup>15</sup>O静注法でCBFを、C<sup>15</sup>O吸入によりCBVを測定した。SPM2を用いて標準脳に解剖学的基準化を行い、CBF/CBV画像を求めた。

#### （倫理面への配慮）

大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得、被検者に文書による説明を行い、書面による同意を得て研究を行った。

### C. 研究結果

正常人のCBF/CBVはレンズ核領域で最も高く（27.8）、次いで視床（26.7）、尾状核（25.2）、小脳（22.1）、中脳（21.8）で高値であった。一方、大脳白質は最も低く（12.0）、大脳皮質はその中間であった（15.0~19.9）。

### D. 考察

本研究により、脳循環の灌流圧には明瞭な局所差があることが推定された。CBF/CBVが高い領域は高血圧性脳出血、ラクナ梗塞の好発部位である。一方、大脳白質は髄質動脈によって灌流される領域で最も虚血性病変の好発部位である。CBF/CBVの変化が脳血管障害の発症に関与していると考えられた。脳血管障害の評価には、

CBF、CBV単独の評価に加えて、灌流圧の指標であるCBF/CBVを評価することにより、精度の高い診断が可能になると考えられる。今後、脳動脈主幹部狭窄、閉塞例での検討を行う。

### E. 結論

CBF/CBVをもとにして、健常成人で脳循環の灌流圧を解析し局所差があることを明らかにした。CBF、CBVを迅速に正確に測定する手法の開発が重要であることを示した。

### F. 研究発表

#### 1.論文発表

- 1) Oku N, Kashiwagi T, Hatazawa J. Nuclear neuroimaging in acute and subacute ischemic stroke. Ann Nucl Med. 2010 24 :629-638.
- 2) Kimura Y, Siméon FG, Hatazawa J, Mozley PD, Pike VW, Innis RB, Fujita M. Biodistribution and radiation dosimetry of a positron emission tomographic ligand, 18F-SP203, to image metabotropic glutamate subtype 5 receptors in humans. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 37:1943-1949.

#### 2.学会発表

- 1) Jun Hatazawa, et al. Quantitative Evaluation of Regional Cerebral Perfusion Pressure by means of PET: a study in normal volunteers Society of Nuclear Medicine at San Antonio, June 5-11, 2011

### 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