

ブ(S70)および従来型プローブ(S50A)、側頭骨窓および前頭骨窓における頭蓋内構造物と中大脳動脈血流の検出率を比較した。頭蓋内構造物は側頭骨窓における対側側頭骨、中脳、同側蝶形骨小翼の検出の可否、同側中大脳動脈血流はM1の流速を測定できるか否かで評価、側頭骨窓で検出できない場合に前頭骨窓を使用した。いずれの検査も2人以上の検査者で評価した。プローブ間の検討においてはMcNemar検定を行った。(倫理面への配慮)

本研究は患者から採取された試料を用いない観察研究であり、被験者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。当該臨床研究の目的を含む研究の実施についての情報を院内に公開した。

### C. 研究結果

30例、60骨窓にて評価を行った。頭蓋内構造物においては、対側側頭骨(従来型87%、単結晶100%、 $p<0.01$ )、中脳(従来型63%、単結晶77%、 $p<0.01$ )、蝶形骨小翼(従来型65%、単結晶73%、 $p<0.01$ )、いずれにおいても有意に単結晶プローブにおいて良好に観察された。一方で中大脳動脈検出率では従来型57%、従来型+前頭骨窓60%、単結晶58%、単結晶+前頭骨窓62%であり、いずれも従来型と比して有意な検出率向上は認めなかった。単結晶+前頭骨窓条件にて性差、年齢について検討したが、男性70%、女性38%と有意に男性の検出率が良好であり( $p=0.02$ )、年齢と検出率は負の相関を示した(OR/10歳:0.53(95%CI:0.30-0.89))。

### D. 考察

単結晶プローブにより頭蓋内構造物の検出率が有意に向上した。これは単結晶素子が従来型素子と比してより高感度で広帯域

な特性によるものと考えられる。一方で、中大脳動脈の検出率改善には有意差を認めなかった。これは今回使用した従来型プローブが、中大脳動脈近位部をより検出しやすい2MHz帯に特化していたことが関連したと考えられた。また、女性、高齢でより検出されにくい結果は既報と矛盾せず、前頭骨窓による検出向上率も既報と同様の結果であった(Yoshimura et al. AJNR 2009;30:1268)。

### E. 結論

単結晶プローブの使用により頭蓋内構造物の検出率が改善した。一方、中大脳動脈の検出率は単結晶プローブ、前頭骨窓の使用でも有意には改善せず、日本人における経頭蓋超音波による中大脳動脈検出率の改善には新たな方法や技術の開発が必要である。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

1、遠藤 薫、古賀政利、佐藤和明、石上晃子、鈴木理恵子、豊田一則、峰松一夫。単結晶プローブと前頭骨窓を用いた経頭蓋カラードプラによる中大脳動脈検出率改善の検討。第13回日本栓子検出と治療学会、2010年11月19-20日、福岡

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 医療技術実用化総合研究  
「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」

## 単結晶プローブと前頭骨窓を 用いた経頭蓋カラードプラによる中 大脳動脈検出率改善の検討

遠藤 薫<sup>1)</sup>、古賀政利<sup>2)</sup>、佐藤和明<sup>1)</sup>、石上晃子<sup>1)</sup>

鈴木理恵子<sup>1)</sup>、豊田一則<sup>1)</sup>、峰松一夫<sup>3)</sup>

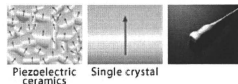
1) 国立循環器病研究センター脳血管内科

2) 同脳卒中集中治療科 3) 同副院長

## 背景・目的

経頭蓋カラードプラによる日本人の側頭骨窓  
からの中大脳動脈検出率は欧米と比して低い  
(90%以上に対して60%程度)

- 単結晶プローブの使用



- 前頭骨窓の使用

Yoshimura et al. AJNR 2009;30:1268

⇒経頭蓋カラードプラによる検出率改善を目指す

## 方法

- 対象: 当院SCUに入院した脳梗塞症例のうち、MRAで中大脳動脈開存を確認後、24時間以内に検査を施行しえた連続30例 (男性22例、69±11歳)
- プレイラス(日立メディコ)を使用  
単結晶プローブ(S70)  
従来型プローブ(S50A)にて

側頭骨窓(TBW)もしくは  
前頭骨窓(FBW)における

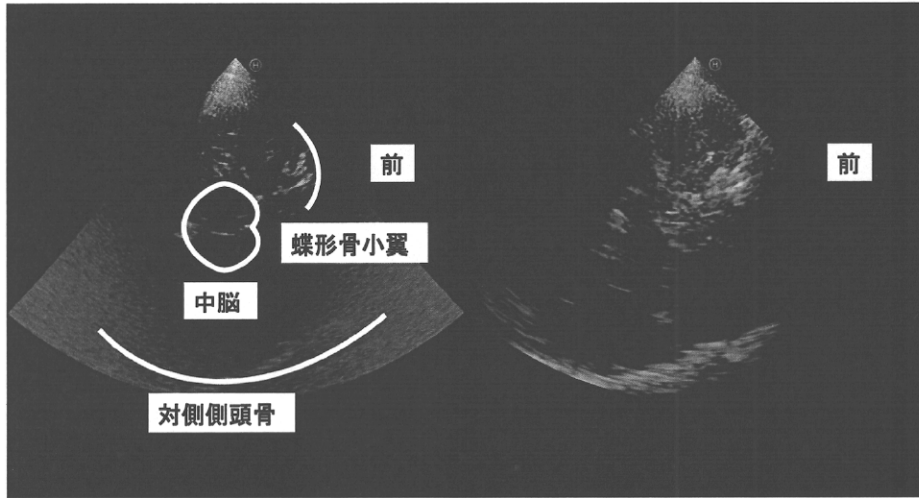
頭蓋内構造物  
中大脳動脈(M1)血流の検出率を比較



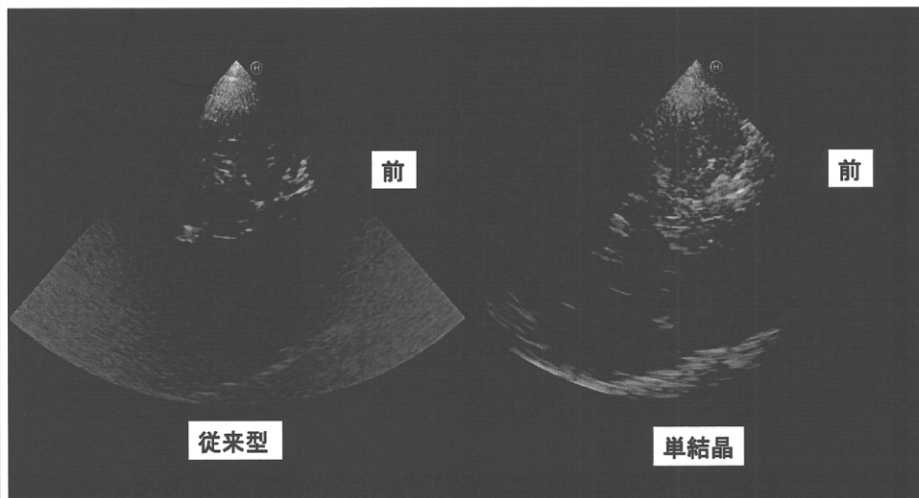
## 方法

- ① 頭蓋内構造物 (TBWのみ)  
対側側頭骨、中脳、蝶形骨小翼  
...検出の可否を評価(見えた or 見えない)
  - ② 中大脳動脈(M1)血流 (TBWおよびFBW)  
...流速を測定できたものを評価  
...TBWで測定できない場合はFBWも施行
- いずれも2人以上の検査者で評価

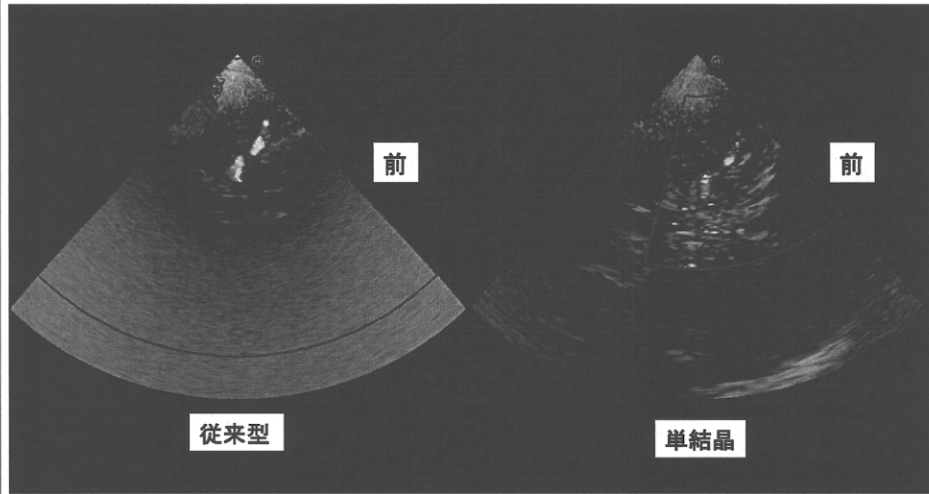
## Bモード<sup>®</sup> (カラー掲載ありP157)



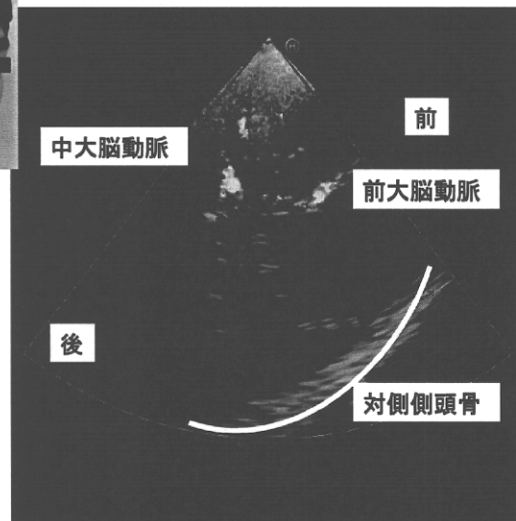
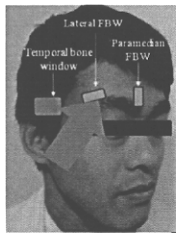
## Bモード<sup>®</sup>



## 中大脳動脈 (カラー掲載ありP158)



## 前頭骨窓 (カラー掲載ありP158)



## 頭蓋内構造物

	従来型	単結晶	p値
対側側頭骨	87%	100%	<0.01*
中脳	63%	77%	0.005*
蝶形骨小翼	65%	73%	0.006*

McNemar検定、\*p<0.05

## 中大脳動脈検出率

	検出率	p値
従来型	57%	—
従来型+FBW	60%	0.25
単結晶	58%	0.31
単結晶+FBW	62%	0.21

全て従来型との比較 (McNemar検定)

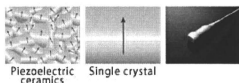
## 性差、年齢の検討(M1)

- 男性では70%、女性は38%( $p=0.02$ )
- 年齢と検出率は負の相関  
OR(/10歳): 0.53 (95%CI 0.30-0.89)

⇒いずれも既報に矛盾しない結果

## 考察

- 頭蓋内構造物では有意に検出率改善  
⇒ 単結晶素子はより高感度で広帯域な特性



- 中大脳動脈の検出率改善には有意差なし  
⇒ 今回使用した従来型プローブ(S50A)が、中大脳動脈近位部を検出しやすい2MHz帯に特化していたことが関係したと考えられる

## 結語

- 単結晶プローブの使用により頭蓋内構造物の検出率が改善した
- 中大脳動脈の検出率は単結晶プローブ、前頭骨窓の使用でも有意には改善せず
- 日本人における経頭蓋超音波による中大脳動脈検出率の改善には新たな方法や技術の開発が必要である



### 経頭蓋カラードブラ探触子頭部固定具の開発

研究協力者 遠藤 薫 国立循環器病研究センター 脳血管内科 医師  
研究分担者 古賀 政利 国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科 医長  
研究分担者 山本 晴子 国立循環器病センター 先進医療・治験推進部 部長  
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

目的：超急性期脳梗塞に対する超音波血栓溶解法を施行する上で、実際の照射またはモニタリングのため、探触子を一定時間頭部に固定する必要がある。現在、経頭蓋カラードブラ探触子頭部固定具は市販されていない。今回我々は有限会社アンリミット・ジャパンと共同で開発を試みた。過去に頭部固定型およびベッド固定型の双方より開発を行っていたが、ベッド固定型は固定具が大型であり、また、血栓溶解療法を必要とする患者は急性期脳梗塞による意識障害に伴い従来困難、長時間の安静が困難であるため頭部固定型の方針とした。2010年4月に作成された試作機の頭部固定性は良好であったが、仕様の調整が必要と考えられた。2011年3月に2つ目の試作機が完成し、今後は有用性につき臨床評価を行う予定である。

#### A. 研究目的

超急性期脳梗塞に対する超音波血栓溶解法を施行する上で、実際の照射またはモニタリングのため、探触子を一定時間頭部に固定する必要がある。現在、経頭蓋ドブラの探触子頭部固定具は市販されているが、カラードブラ探触子はより大型であり固定困難であることから頭部固定具は市販されていない。今回我々は有限会社アンリミット・ジャパンと共同で経頭蓋カラードブラ探触子頭部固定具の開発を試みた。

#### B. 研究方法

頭部固定型の頭部固定具の試作機を我々の要望に沿ってアンリミット・ジャパン側が作成し、実際に試用しながら改善を試みた。  
(倫理面への配慮)

患者への使用またはサンプル採取は一切行っておらず、必要ないと考えられた。

#### C. 研究結果およびD. 考察

過去に頭部固定型およびベッド固定型の双方より開発を行っていたが、ベッド固定型は固定具が大型であり、また、血栓溶解療法を必要とする患者は急性期脳梗塞による意識障害に伴い従来困難、長時間の安静が困難であるため頭部固定型の方針とした。2009年11月20日に固定具の構想案を話し合い（資料1）、2010年4月に最初の試作機を作成した。探触子は重いため頭頂部より吊り下げ式を採用し、ボールジョイント3か所にて可動性を確保した。本試作機では固定性は比較的良好であったが、画像の良好な描出のためには側頭部に探触子を押し付ける必要があり、仕様の調整が必要と考え

られた。また、アームが固く、スムーズに動かす使用が必要と考えられた。当初は圧縮空気や油圧式などを検討していたが、最終的にはその簡便性よりワイヤー式を採用した（資料 2, 3）。2011 年 3 月に 2 つ目の試作機が完成し、現在その実用性につき評価中である。

#### E. 結論

頭部固定具の方針としてベッド上固定型よりも頭部固定型の方がより長時間の安定性を確保できると考えられた。試作機をより調整した上で、実際の安定性につき臨床評価を今後行う予定である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし



図1：頭部固定具試作機1号機(右)と2号機(左)



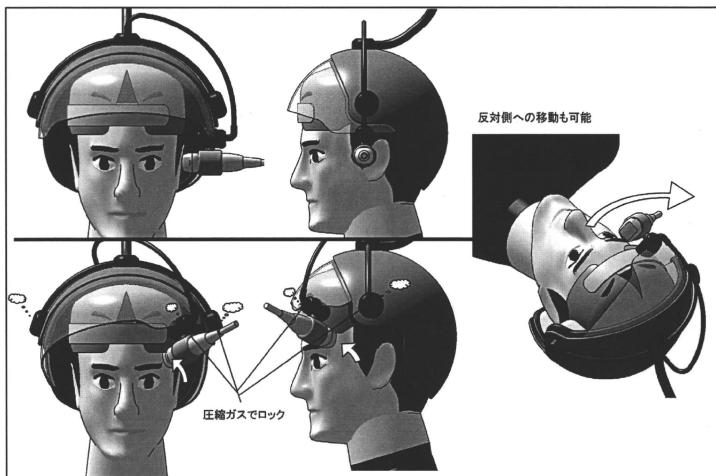
図2：2号機では実際にモニタリングを行うことが可能であった（カラー画像掲載ありP159）

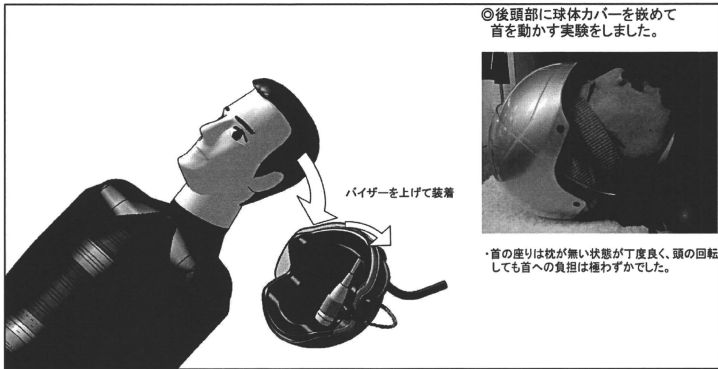
## ヘッドバンド型固定具 構想案 (途中経過の資料です、UNLIMIT JAPAN SHIMADA 2009/11/27)

◎ 第一回打合せ(11月20日)で提示された「圧縮ガスロック」と「ラバーキャップ」による頭部固定の案を踏襲しました。

### ◎ 本案の特徴

- ・ 大きなイヤーパッドとして、戦闘機パイロットのヘルメットのバイザーにプローブが取り付け付いた形状。
- ・ バイザーは大きな球体に沿って自在に移動。
- ・ プローブ根元はボールジョイントでプローブの角度調整を行い頭部への押し付けも、この構造にリンクして行う。

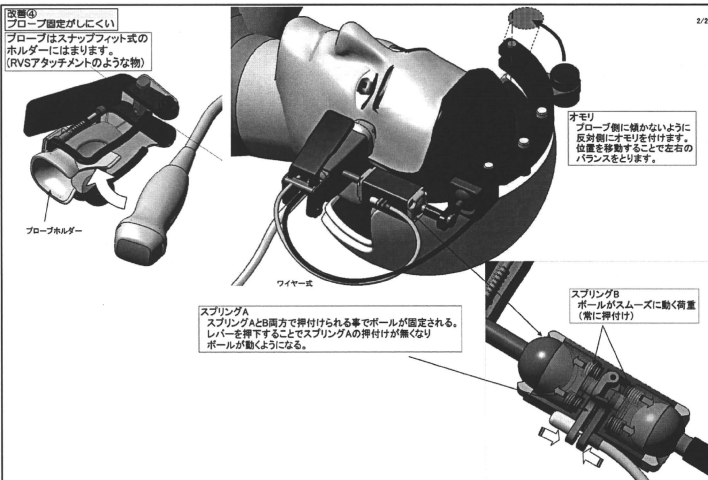
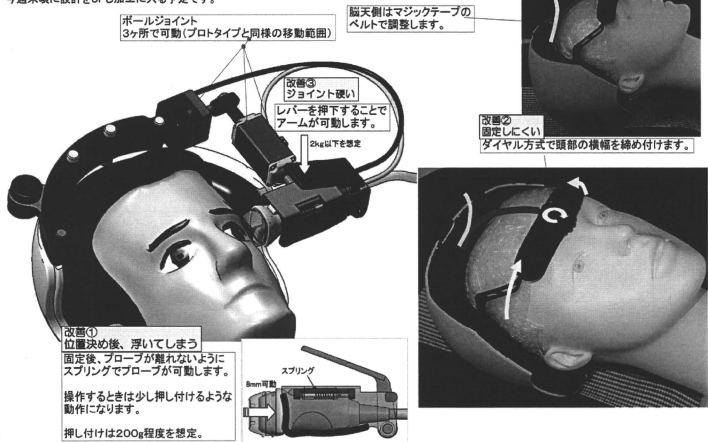




頭部固定具\_開発状況 2011/1/24

1/2a

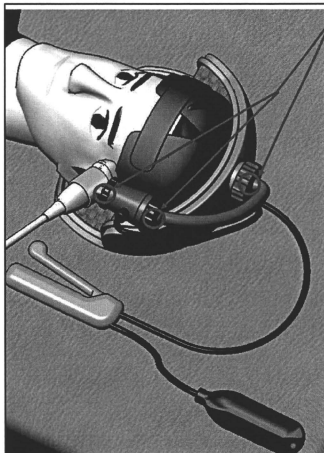
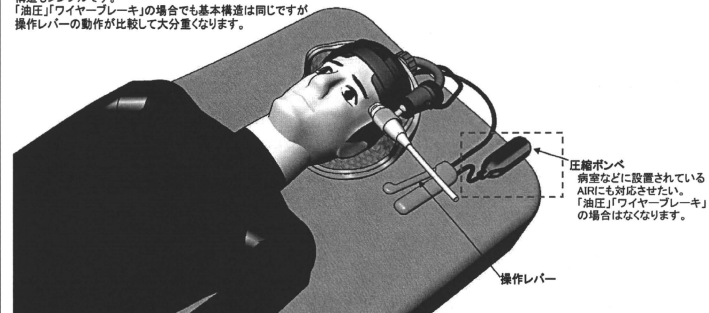
現在、プロトタイプの問題点を解決しつつ実機の設計を進めております。  
今週末頃に設計をUPL加工に入る予定です。



## 頭部固定具（ヘルメット型固定具）構想案2

UNLIMIT JAPAN SHIMADA 2010/4/10

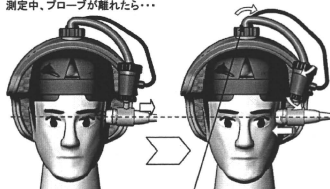
- ・前回資料の「バイザータイプ」から「ボールジョイントタイプ」に変更しました。
- ・アームの固定を保持するため、「圧縮ポンプ」を想定しています。
- ・他に「油圧」「ワイヤーブレーキ」による方法も考えられますが操作が軽く、構造もシンプルです。
- ・「油圧」「ワイヤーブレーキ」の場合でも基本構造は同じですが操作レバーの動作が比較して大分重くなります。



3箇所のボールジョイントで可動域を確保します。  
頭頂部を基部としてアームが伸び側頭部の測定範囲を広くフォローします。  
反対側にもこのまま移動できます。

1月末のプレゼン時は大まかな位置を手練めのノブネジなどで固定しアームを短く可動部も少ないものにして構造をシンプルにする提案を頂きました。  
簡単なモックで検証をしたのですが側頭部にプローブの角度を調整しながら位置を決めることが非常に難しく、プローブが離れたときの微調整も調節が3個以上無ければ実質無理で(プローブの面を平行に動かさせない)断念しました。

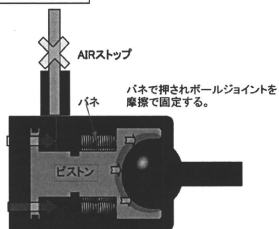
測定中、プローブが離れたら…



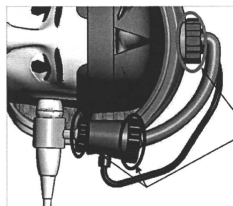
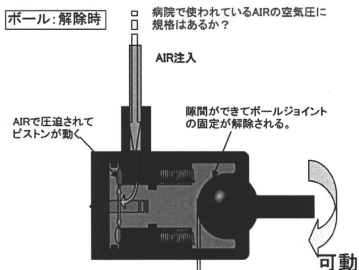
支点が近いので判りにくいが動いています。  
ここが動かないと上下の位置がずれてしまう。

## ボールジョイントの固定構造の原理

ボール:ロック時



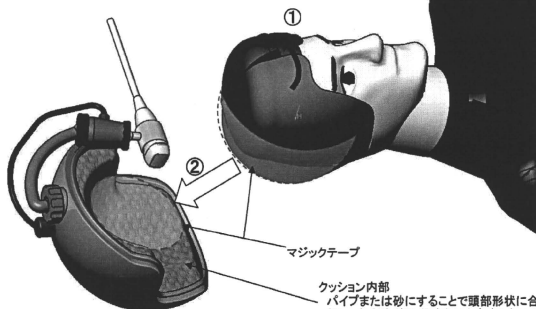
ボール:解除時



隙間を調整することで、ある程度の摩擦をのこし解除してもボールの動きを保持できる。

## 装着方法

- ①先にキャップを被る。  
頭髪とキャップがずれない程度にしっかりと。
- ②後頭部のマジックテープ同士を合わせてヘルメットを装着する。





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。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。

rt-PA投与を行った6例（男性4例、女性2例）のうち1例は夜間発症、1例は超音波診断装置故障でTC-CFI施行できなかったが、4例はモニタリング可能であった。4例のうち2例では治療開始1時間以内の早期再開通現象を捉える事が可能であり、またrt-PA投与終了直後のMRAでも再開通を確認できた。1例は15分後からのモニタリングで残存血流は正常であった。早期再開通を確認できた2例と既に正常であった1例は、いずれもNIHSS 0点となり転帰良好であった。再開通しなかった1例は症候性頭蓋内出血を伴い予後不良であった。

rt-PAにより早期に再開通が得られれば、神経学的予後が良好であると示唆された。

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有用である。より早期に再開通をすれば神経学的予後の改善に繋がると報告されており、再開通の有無のみならず、いつ再開通したかの「時間」を評価する事も重要である。

頭蓋内血管評価においてMRAは、一般臨床の現場で広く行われている有用な検査方法であるが、一方で再開通の評価をリアルタイムに行う事は、MRA検査の特質上困難である。

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、

再開通の評価、治療前後のMRA所見との対比、NIHSSの推移などを解析し、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<sup>2)</sup>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。

(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6症例(男性4例, 女性2例, 平均年齢53.0±17.1歳)において, 1例は夜間発症, 1例は超音波診断装置故障でTC-CFI施行できなかったが, 4例はrt-PA投与中にTC-CFIモニタリングが可能であった。うち1例は両側共に側頭骨ウィンドウがやや不良であったが, 3例は良好なエコーウィンドウが得られた。

表1に今回の対象となった6症例の臨床情報をまとめた。

この6症例のうち, モニタリングが可能であった4例の詳細を下記に示す(症例番号は表1の番号に対応)。

**症例1:** 52歳男性, 発作性心房細動があり, 来院時NIHSSは2点(半盲)。TC-CFIは左M1でTIBI 3, MRAでは左M2分枝閉塞。NIHSSは低い点数であったが, 半盲という皮質症状を呈しており, TC-CFIとMRAで閉塞血管が同定されていることからrt-PA投与を行った。投与後30分のTC-CFIでTIBI 5と完全再開通を認め, 45分でそれまで描出されなかった左M2が描出, 60分後にはNIHSS 0となりMRAでも完全再開通していた。現在は後遺症無く職場復帰している。

**症例3:** 60歳女性。発作性心房細動があり, 来院時NIHSSは10点, MRAで右M1近位部閉塞。側頭骨windowは両側ともに不良であったが, 投与後15分で病側のM2の血流が測定可能(TIBI 3)となり, 30分でもう一枝のM2も測定可能(TIBI 5)となった。60分後のMRAで部分再開通の所見。90分後にNIHSSは0となり, 120分後には2枝いずれのM2もTIBI 5となった。7日後のMRAでは60分後の所見と比べ病側のM2がよりはっきりと描出されており, 60分後以降にNIHSSが0となり, またTC-CFI所見も120分後で正常化しており, MR

A撮影以降に更に循環動態が改善したと考えられた。

**症例5:** 66歳男性。肺炎で入院中の院内発症。NIHSSは18点で入院時にはなかった心房細動を認めた。TC-CFIでは左M1でTIBI 0で, MRAでも左M1起始部閉塞。以後, モニタリング中はTIBI 0のまま60分後のMRAでも再開通なし。NIHSS改善なく経過中に症候性頭蓋内出血を来した。

**症例6:** 27歳男性。弁膜症に対し弁置換術後。ワーファリン内服コンプライアンス不良でTIAにて入院しヘパリン投与開始。翌日, 失語と左右失認, 失計算など皮質症状を認めた(NIHSS 2点)。MRAでは左M2分枝閉塞。症例1と同様に, NIHSSは低いが, 皮質症状と閉塞血管が同定されており, rt-PA投与を行った。TC-CFIは投与15分後からモニタリングを開始したが, その時点でTIBI 5と流速異常なし(既に再開通していた可能性あり)。24時間後のMRAでは部分再開通を認め, NIHSSは0に改善した。

### D. 考察

本年度の研究期間でモニタリングが可能であった症例は4例と少数であるが, 治療開始1時間以内の早期に再開通が確認された3例では, 最終的にNIHSS 0まで改善しており予後良好であった。一方, 再開通しなかった1例(症例5)は, NIHSSの改善もなく, 更には症候性頭蓋内出血を来し, 予後不良であった。

rt-PA治療による再開通の有無を評価した研究は, 日本ではまだ少ない。

治療開始6時間後にMRAで再開通の状態を評価したJ-ACT II<sup>3)</sup>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。

更に早期の再開通の有無をMRAで評価した研究データ報告されている<sup>4)</sup>。木村らは, rt-PA投与1時間後と24時間後にMRAをfollow upし, 1時間後の検査で再開通していたグループが3ヶ月後の予後が有意に改善した,

と報告している<sup>4)</sup>。

この様に、より早期に再開通が得られれば、良好な転帰に繋がることは、欧米よりも少ない日本でのrt-PA投与量(0.6mg/kg)においても証明されつつある。しかし、MRAは血管病変を確実に診断するのに非常に有用であるが、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。少なくともrt-PA投与中の1時間は患者を移動することは不可能であり、MRAでの再開通評価はどんなに早くともrt-PA投与終了後となる。一方で、超音波は可搬性でありベッドサイドで繰り返し検査することが可能である。より早期の再開通状態の評価、特にrt-PA投与中の評価については、超音波にてモニタリングを行う以外に方法はない。

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<sup>1)</sup>。本研究では、Alexandrovらの報告の様に連続モニタリングではないが、rt-PA投与中に再開通が得られNIHSSが0まで改善している状態をTC-CFIとMRAで確認し得たデータは、数は少ないものの貴重であると考えている。

rt-PA投与によるより早期の再開通が予後を改善させることは明白であり、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る。現在、現行のrt-PA投与方法の効果を高める新たな治療法が検討されているが、その際にも早期の再開通をモニタリングすることは臨床的に極めて重要である。更には今後のオプションとして、モニタリングにより再開通が確認され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することで、出血合併症などを減らすことも可能になると考えられる。

## E. 結論

経時的な経頭蓋超音波モニタリングは、rt-PA投与による再開通時間をリアルタイムに捉えることが可能であり、特にrt-PA投与中の早期再開通が良好な転帰に繋が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

ることは、予後の判定に有用であるだけでなく、治療薬の投与量の減量が可能で出血性合併症を減少させる効果が期待される。

## (文献)

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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.
- 4) Kimura K, et al. Recanalization within One Hour after Intravenous Tissue Plasminogen Activator Is Associated with Favorable Outcome in Acute Stroke Patients. *Eur Neurol*. 2010; 63: 331-336

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし。

### 2. 学会発表

- 1) 三村秀毅, 荒井あゆみ, 作田健一, 下山 隆, 仙石錬平, 古幡 博, 持尾聰一郎. tPA静注療法による早期再開通をTC-CFIとMRAで確認し得た中大脳脈閉塞の2例, 第13回日本栓子検出と治療学会(エンボラス学会). 福岡, 11月, 2010
- 2) 三村秀毅, 下山 隆, 余郷麻希子, 古幡博, 持尾聰一郎. アルテプラゼ静注療法における経時的超音波モニタリングの有用性, 第51回日本神経学会総会. 東京,

5月, 2010

- 3) 三村秀毅, 下山 隆, 余郷麻希子, 荒井あゆみ, 古幡 博, 持尾聰一郎. 脳血栓溶解療法における超音波を用いた脳循環リアルタイムモニタリング評価, 第35回日本脳卒中学会総会, 盛岡, 4月, 2010

**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.