

Takuwa H, Autio J, Nakayama H, Matsuura T, Obata T, Okada E, Masamoto K, <u>Kanno I</u> .	Reproducibility and Variance of a Stimulation-Induced Hemodynamic Response in Barrel Cortex of Awake Behaving Mice.	<i>Brain Res.</i>	1369	103-111	2011
Saito S, Aoki I, Sawada K, Sun XZ, ChuangKH, Kershaw J, <u>Kanno I</u> , Suhara T.	Quantitative and Noninvasive Assessment of Prenatal X-Ray-Induced CNS Abnormalities Using Magnetic Resonance Imaging.	<i>Radiat Res.</i>	175	1-9	2011
Zhelev Z, Bakalova R, Aoki I, Gadjeva V, <u>Kanno I</u> .	Imaging of cancer by redox-mediated mechanism: a radical diagnostic approach.	<i>Mol Biosyst.</i>	6	2386-2388	2010
Takuwa H, Matsuura T, Bakalova R, Obata T, <u>Kanno I</u> . <i>J Physiol Sci.</i>	Contribution of nitric oxide to cerebral blood flow regulation under hypoxia in rats.	<i>J Physiol Sci.</i>	60	399-406	2010
Kawaguchi H, Obata T, Ota M, Akine Y, Ito H, Ikehira H, <u>Kanno I</u> , Suhara T.	Regional heterogeneity and age-related change in sub-regions of internal capsule evaluated by diffusion tensor imaging.	<i>Brain Res.</i>	1354	30-39	2010
Kokuryo D, Kimura Y, Obata T, Yamaya T, Kawamura K, Zhang MR, <u>Kanno I</u> , Aoki I.	A small animal holding fixture system with positional reproducibility for longitudinal multimodal imaging.	<i>Phys Med Biol.</i>	55	4119-4130	2010
Masamoto K, Obata T, <u>Kanno I</u> .	Intracortical microcirculatory change induced by anesthesia in rat somatosensory cortex.	<i>Adv Exp Med Biol.</i>	662	57-61	2010
Seki C, Ito H, Ichimiya T, Arakawa R, Ikoma Y, Shidahara M, Maeda J, Takano A, Takahashi H, Kimura Y, Suzuki K, <u>Kanno I</u> , Suhara T.	Quantitative analysis of dopamine transporters in human brain using [¹¹ C]PE2I and positron emission tomography: evaluation of reference tissue models.	<i>Ann Nucl Med.</i>	24	249-60	2010
Shidahara M, Ito H, Otsuka T, Ikoma Y, Arakawa R, Kodaka F, Seki C, Takano H, Takahashi H, Turkheimer FE, Kimura Y, <u>Kanno I</u> , Suhara T.	Measurement error analysis for the determination of dopamine D(2) receptor occupancy using the agonist radioligand [(11)C]MNPA.	<i>J Cereb Blood Flow Metab.</i>	30	187-195	2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷

INDEX

【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍名	ページ
古幡 博	超音波経頭蓋血栓溶解技術と画像診断	医用画像ハンドブック	1
横山 昌幸	薬物ターゲティング評価への分子イメージングの利用	遺伝子医学MOOK18 創薬研究への分子イメージング応用	15

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	掲載雑誌名	ページ
Harada, Y., Yamamoto, T., Maitani, M., <u>Yokoyama, M.</u> , et al.	Effects of organic solvents on drug incorporation into polymeric carriers and morphological analyses of drug-incorporated polymeric micelles.	<i>Int. J. Pharm.</i>	21
Teramoto N, Koshino K, Yokoyama I, Miyagawa S, <u>Zeniya T</u> , Hirano Y, Fukuda H, Enmi J, Sawa Y, Knuuti J, <u>Iida H</u>	Experimental Pig Model of Old Myocardial Infarction with Long Survival Leading to Chronic Left Ventricular Dysfunction and Remodeling as Evaluated by PET.	<i>J Nucl Med</i>	31
Hori, K., Nishihara, M., and <u>Yokoyama, M.</u>	Vital microscopic analysis of polymeric micelle extravasation from tumor vessels: macromolecular delivery according to tumor vascular growth stage	<i>J. Pharm. Sci.</i>	39
Ma, H., Shiraishi, K., <u>Yokoyama, M.</u> , Maitani, Y., et al.	Accelerated Blood Clearance Was Not Induced for a Gadolinium-Containing PEG-poly(L-lysine)-Based Polymeric Micelle in Mice	<i>Pharmaceutical Research</i>	53
Akiba, I., Sakurai, K., Shiraishi, K., <u>Yokoyama, M.</u> et al.	Encapsulation of a Hydrophobic Drug into a Polymer-Micelle Core Explored with Synchrotron SAXS.	<i>Langmuir</i>	60
Yokosawa, M., Yamashita, Y., <u>Yokoyama, M.</u> , Tominaga, T., et al.	Convection-enhanced delivery of a synthetic retinoid Am80, loaded into polymeric micelles, prolongs the survival of rats bearing intracranial glioblastoma xenografts.	<i>Tohoku J. Exp. Med.</i>	68
<u>Yokoyama, M.</u>	Polymeric micelles as a novel drug carrier system and their required considerations for clinical trials	<i>Expert Opinion on Drug Delivery</i>	76
<u>横山昌幸</u>	高分子ミセルの薬剤学分野への応用	薬剤学	90

Huang Q, <u>Zeniya T, Kudo H, Iida H</u> , Gullberg G	High Resolution Brain Imaging with Combined Parallel-hole and Pinhole Collimation.	2010 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record:	95
Hirano Y, Koshino K, <u>Iida H</u>	A Monte Carlo estimation of effects of activity outside field of view in O-15 cardiac 3D-PET.	2010 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record	99
Hirano Y, <u>Zeniya T, Iida H</u>	Development of a high resolution and quantitative SPECT for the human brain.	2010 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record	103
Temma T, <u>Iida H</u> , Hayashi T, Teramoto N, Ohta Y, <u>Kudomi N</u> , Watabe H, Saji H, Magata Y	Quantification of Regional Myocardial Oxygen Metabolism in Normal Pigs using Positron Emission Tomography with Injectable ¹⁵ O-O ₂ .	Eur J Nucl Med Mol Imaging	107
<u>Iihara K</u> , Okawa M, Hishikawa T, Yamada N, Fukushima K, <u>Iida H</u> , Miyamoto S	Slowly progressive neuronal death associated with posts ischemic hyperperfusion in cortical laminar necrosis after high flow bypass for carotid intracavernous aneurysm.	J Neurosurg	116
Ikoma Y, Watabe H, Hayashi T, Miyake Y, Teramoto N, Minato K, <u>Iida H</u>	Measurement of Density and Affinity for Dopamine D ₂ Receptors by a Single PET Scan with Multiple Injections of [¹¹ C]raclopride.	J Cereb Blood Flow Metab	122
<u>Kudomi N</u> , Watabe H, Hayashi T, Oka H, Miyake Y, <u>Iida H</u>	Optimization of transmission scan duration for ¹⁵ O PET study with sequential dual tracer administration using N-index.	Ann Nucl Med	133
<u>Iida H</u> , Nakagawara J, Hayashida K, Fukushima K, Watabe H, Koshino K, <u>Zeniya T</u> , 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 I- iodoamphetamine.	J Nucl Med	141
崎本智則, <u>銭谷勉</u> , 渡部浩司, SohlbergAntti, 石田健二, 平野祥之, 湊小太郎, 飯田秀博	コリメータ開口補正およびモンテカルロ法に基づく散乱線補正を用いたSPECT画像再構成の定量精度評価	電子情報通信学会技術報告	149
<u>飯田秀博</u> , <u>銭谷勉</u> , 越野一博, 平野祥之	PET/SPECT機器・解析技術の進歩	生体医工学	155
平野祥之, <u>飯田秀博</u>	分子イメージング臨床用PET装置	遺伝子医学MOOK	160
小林哲哉, <u>工藤博幸</u>	コンピュータオペザーバを用いた Anatomical-MAP画像再構成法の病変検出能評価	日本医用画像工学会誌 Medical Imaging Technology	167

工藤博幸	SPECT画像を用いた認知症の計算機支援診断	映像情報メディア学会誌	176
伊藤将行, 小林哲哉, 工藤博幸	統計的PET画像再構成法DRAMAの新しい緩和パラメータ制御法	日本医用画像学会第29回大会論文集	180
松浦正和, 小林哲哉, 工藤博幸	Row-action型画像再構成における雑音伝播解析に基づく緩和パラメータ制御法	日本医用画像学会第29回大会論文集	190
Takuwa H, Autio J, Nakayama H, Matsuura T, Obata T, Okada E, Masamoto K, <u>Kanno I.</u>	Reproducibility and Variance of a Stimulation-Induced Hemodynamic Response in Barrel Cortex of Awake Behaving Mice.	<i>Brain Res.</i>	198
Saito S, Aoki I, Sawada K, Sun XZ, ChuangKH, Kershaw J, <u>Kanno I.</u> , Suhara T.	Quantitative and Noninvasive Assessment of Prenatal X-Ray-Induced CNS Abnormalities Using Magnetic Resonance Imaging.	<i>Radiat Res.</i>	207
Zhelev Z, Bakalova R, Aoki I, Gadjeva V, <u>Kanno I.</u>	Imaging of cancer by redox-mediated mechanism: a radical diagnostic approach.	<i>Mol Biosyst.</i>	216
Takuwa H, Matsuura T, Bakalova R, Obata T, <u>Kanno I.</u> <i>J Physiol Sci.</i>	Contribution of nitric oxide to cerebral blood flow regulation under hypoxia in rats.	<i>J Physiol Sci.</i>	219
Kawaguchi H, Obata T, Ota M, Akine Y, Ito H, Ikehira H, <u>Kanno I.</u> , Suhara T.	Regional heterogeneity and age-related change in sub-regions of internal capsule evaluated by diffusion tensor imaging.	<i>Brain Res.</i>	227
Kokuryo D, Kimura Y, Obata T, Yamaya T, Kawamura K, Zhang MR, <u>Kanno I.</u> , Aoki I.	A small animal holding fixture system with positional reproducibility for longitudinal multimodal imaging.	<i>Phys Med Biol.</i>	237
Masamoto K, Obata T, <u>Kanno I.</u>	Intracortical microcirculatory change induced by anesthesia in rat somatosensory cortex.	<i>Adv Exp Med Biol.</i>	249
Seki C, Ito H, Ichimiya T, Arakawa R, Ikoma Y, Shidahara M, Maeda J, Takano A, Takahashi H, Kimura Y, Suzuki K, <u>Kanno I.</u> , Suhara T.	Quantitative analysis of dopamine transporters in human brain using [11C]PE2I and positron emission tomography: evaluation of reference tissue models.	<i>Ann Nucl Med.</i>	254
Shidahara M, Ito H, Otsuka T, Ikoma Y, Arakawa R, Kodaka F, Seki C, Takano H, Takahashi H, Turkheimer FE, Kimura Y, <u>Kanno I.</u> , Suhara T.	Measurement error analysis for the determination of dopamine D(2) receptor occupancy using the agonist radioligand [(11C)MNPA.	<i>J Cereb Blood Flow Metab.</i>	266

6.2 超音波経頭蓋血栓溶解技術と画像診断

6.2.1 はじめに

一般に超音波血栓溶解技術は、超音波、血栓溶解剤、パルス超音波造影剤の3者のうち、超音波を含む2つ以上の併用法を意味している。歴史的には、立花ら⁽⁷⁾や古幡ら⁽⁸⁾、工藤⁽⁹⁾による超音波と血栓溶解剤との併用法が出发点となった。特に、彼らの*in vivo*動物実験で良好な成績が発表された後に、欧米で基礎的検討が盛んとなり、次第に詳細なメカニズムも明らかになった。そして、Cohenら⁽¹⁰⁾によって冠動脈塞栓症(心筋梗塞)への臨床応用が実用化された。今日では、超音波血栓溶解法をsonothrombolysisとする用語も通用するようになりつつある。

この技術のここでの対象疾患は、急性脳梗塞(acute ischemic stroke: AIS)である。AISは、日本での死因第3位の脳血管障害の6~7割を占める脳梗塞の中でも発症早期の病態を指す。もともと、脳梗塞は脳組織への血流遮断が血栓によって生じることに起因する。脳にとっては酸素供給、栄養供給の途絶を意味し、正に脳ライフラインの途絶という致命的状態を意味している。脳細胞がそのような虚血状態に耐えられる時間は極めて短く、他の臓器と比較しても、AISの血流再開通がいかに重要な治療技術になるか、図6.6.5からも明らかであろう。しかも、その治療技術適用に際しては、虚血など、塞栓部末梢の瀕死の脳細胞ばかりでなく、周囲の残存虚血組織、正常組織などの副作用を極力軽減化・低減化しなければ、治療技術として使えない。もし治療に伴う副作用が、霊長類の特徴である高次脳機能に障害を惹起するのであれば、それは欠陥技術といわざるを得ない。したがって、安全に十分配慮した低侵襲技術でなければならないのである。AISにおける超音波血栓溶解技術は、極めて選択性の高い標的技術であること、迅速で早ければ早いほど神経学的改善が見いだされることを特徴とする一方で、虚血領域周囲脳組織への安全性は十分確保されなければならないことが、当初から要求される技術でもある。すなわち、有効性・安全性に関する時間的空間的制約が、経頭蓋超音波脳血栓溶解療法に求められる根本的技術要求である。また、上述のように安全性を重視するため、診断用機器による血栓溶解増高の可能性の検討も少なくない。その結果として、後述のように効果増高を報告する治験結果もある。

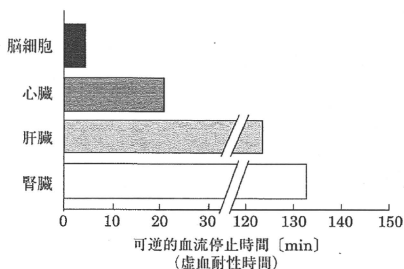


図 6.6.5 各臓器の可逆的血流停止時間

6.2.2 急性脳梗塞治療の現状

経頭蓋血栓溶解技術の対象疾患は急性脳梗塞である。技術目的を明らかにするため、その前提となる AIS の病態と現状の治療法について略述する。

脳梗塞は心原性、アテローム性、ラクナ、奇異性の4病態に大別される。AISによる臨床症状が明らかに出現するのは、心原性あるいはアテローム性梗塞であることが多い。症状としては、麻痺、言語障害、視覚異常などが突発的に生じる。主原因は、心臓からの大血栓やアテローム性梗塞部分からの血栓が飛来し、血管狭窄が生じている部分にそれが詰まり、血流を止めているのではないかと考えられている。治療の第一選択は血栓溶解剤 (recombinant tissue-type Plasminogen Activator : rt-PA や Urokinase が多い) の静注法 (intravenous injection : IV 法)、あるいは動注法 (intraarterial injection : IA 法) である。rt-PA などの溶解剤が招く脳内出血率の増加を回避するため、静注法は発症後3時間とされている¹⁾。また、rt-PA の投与量は、alteplase の場合、欧米では 0.9 mg/kg、わが国ではその2/3の 0.6 mg/kg である (欧米に遅れること約10年、2005年にわが国で AIS への適用承認となる)。一方、動注法はカテーテルで先端を塞栓部位近傍まで挿入することで、局所に高濃度注入を可能としている。IV と IA の再開通率を比較すると、前者のほうは30%に近く (施設によって異なる)、後者は20%程度である。IA 法の成績が低いのは、適用効果が低いと考えられる内頸動脈閉塞など、重篤な病態に適用している場合が多いからである。alteplase を用いる IVrt-PA 法は、投与量の10%を bolus 静注した後、残り90%の量を60分間で点滴静注する方法である。点滴静注とする理由は、alteplase の活性の半減期が6分程度と短いためである。なお、monteplase の場合は (心筋梗塞や肺塞栓に適用可で、脳梗塞には未承認)、半減期が26分程度と長いので、全投与量を数分間で bolus 注入している。なお、IVrt-PA の副作用については、死亡率約2.0%、症候性出血率約6.0%、無症候性出血率約20%である。IVrt-PA の適用に際しては、発症3時間以内であるという条件とともに、他の臨床諸症状の検査を含めた総合的判定が必要となる。その判定には、主に NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) が用いられ、最悪36点に対し、4以上26未満がその適用とされる。また、治療効果は、再開通率、お

▼表 6.6.1 modified Rankin Scale (mRS) の分類

Grade	評 価
0	まったく症状なし
1	症状はあるが、特に問題となる障害なし (通常の日常生活および活動はすべて可能)
2	軽度の障害 (以前の活動のすべてはできないが、自分のことは介助なしにできる)
3	中等度の障害 (一部介助を必要とするが、介助なしに歩行できる)
4	比較的高度の障害 (介助なしに歩行や日常生活を行うことは不可能)
5	高度の障害 (寝たきり、失禁、常に看護や注意を必要とする)
6	死亡

*1 2007年、欧州での臨床試験 ECASS (the European Cooperative Acute Stroke Study) の結果から、4.5時間まで適用可能としている⁽¹¹⁾。

よび急性期では NIHSS の改善度、さらには3か月後の神経症状 mRS (modified Rankin Scale) で評価される。換言すれば、超音波経頭蓋血栓溶解技術の臨床評価は、急性期(発症10日~2週間の間)の NIHSS の改善度と3か月後の mRS の評価で決定されるということである。なお、mRS は表 6.6.1 のとおりである。

6.2.3 経頭蓋超音波脳血栓溶解技術の種類

主な技術は、その可能性を含めると、表 6.6.2 のように分類される。表は最新(2009年)の臨床成績を含めてまとめている。

▼表 6.6.2 経頭蓋超音波脳血栓溶解技術の分類とその臨床成績(2009年)

		なし	A	B	C
			血栓溶解剤 (rt-PA, UK など)	造影剤(マイク ロバブルなど)	A + B
高周波数帯 (1 MHz 以上)	断層装置 (TC-CFI)	Cintas(2002) ⁽¹²⁾	Eggers(2008) ⁽¹³⁾		
	ドプラ装置 (TCD)		Alexandrov(2004) ⁽¹⁴⁾		Molina(2006) ⁽¹⁵⁾
	HIFU				
中周波数帯 (100 kHz ~ 1 MHz)	バースト波		TRUMBI 治験(2004) ^{*1} Daffertshofer(2005) ⁽¹⁶⁾ Reinhard(2006) ⁽¹⁷⁾		
	連続波		TST 治験(2010~) ^{*2}		
低周波数帯 (100 kHz 以下)	バースト波				
	連続波		Cohen(2003) ^{*3(10)}		

(注) 表中の著者名とその論文、略考は本文中で解説あり。

*1 この治験(phase II)は頭蓋内出血が90%を超えたため、中止となった。

*2 古幡らが開発中の TCT-LoFUT を用いた治験(2010年)。

*3 心筋梗塞を対象。

表中の超音波条件は周波数によって大別した。経頭蓋法として活用される診断装置は、TCD と TC-CFI と特記している。TCD とは Transcranial Doppler 法であり、1982年、Aaslid によって発表された 2 MHz のパルスドプラ法で、頭皮上から中大脳動脈(Middle Cerebral Artery: MCA) の sonogram の実時間測定を実現した⁽¹⁸⁾。また、TC-CFI (Transcranial Color Flow Imaging) とは経頭蓋的カラードプラ断層法と呼ばれる、2 MHz 以下のパルスを用いた通常の断層法であり、古幡⁽¹⁹⁾ および土屋⁽²⁰⁾ によって頭蓋内血流が測定可能となった。これら診断装置については多くの臨床成績が出ており、順次後述していくこととする。ただ、併用薬物などを用いず、診断装置単独で良好な成績を示した Cintas らの成績⁽¹²⁾ についてはここで述べておく。彼らの結果は、MCA 梗塞を中心とする患者 8 例について、TC-CFI で監視していただけで再開通例が 7 例あったとするものである。しかし、その後の *in vitro* 実験による追試験的成績では、そのような非 rt-PA 条件において、TC-CFI の超音波が血栓溶解効果を増高させない結果となり、Cintas らの成績を否定することとなった⁽²¹⁾。ただし、臨床的有効性を完全に否定しうる、科学的医学的根拠は未だ明らかにされていない。少なくとも、「超音波が血管内皮を刺激し、Nitric Oxide (NO) を産生させ、その NO が血管拡張効果を招き、その結果血栓部の血

管を広げ、血栓を末梢側に移動させることとなり、主要動脈血流再開による良好な臨床成績を招いた」とする仮説が考えられるからである。

なお、前述した低周波帯のCohenら⁽¹⁰⁾の成績は、心筋梗塞(Acute Myocardial Infarction: AMI)に適用した周波数27kHz連続波の成績である。経頭蓋法としても活用を試みたが、良好な臨床成績は得られなかったと聞く。この低周波帯の超音波条件で経頭蓋的*in vivo*動物実験を行った結果、出血率は高く、臨床応用への見込みは必ずしも高くないという報告もある。

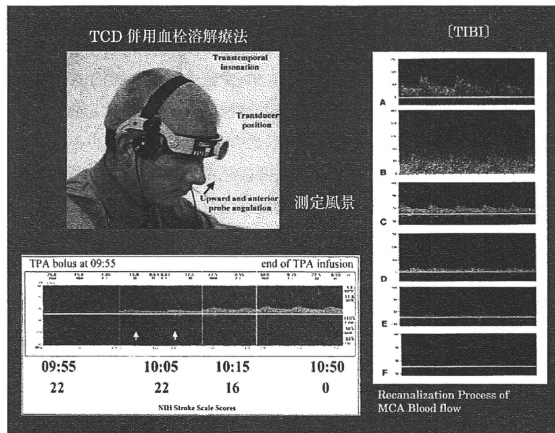
また、HIFU技術、MIFU (Medium Intensity Focused Ultrasound) 技術の経頭蓋法への適用も考えられる。これらの技術は、頭蓋骨による音場ひずみ、頭蓋内音響分布(定在波や多重反射などを考慮した分布)、焦点がずれないための安全対策などが整えば、有効な技術となる⁽²²⁾⁽²³⁾。ただし、ここでは割愛する。

6.2.4 診断用装置による経頭蓋脳血栓溶解法

診断用装置と血栓溶解剤を併用した臨床成績が報告されている。高い有効性と安全性が示されているので、その概要を示す。なお、診断用装置は各国の承認機関で承認されたものであるため、その適用安全性は担保されているものと理解される。脳血栓溶解に供されている装置は、表6.6.2に示したTCDとTC-CFIの2種類である。

[1] TCD併用rt-PA静注法⁽¹⁴⁾

AIS患者にIVrt-PAを施行するとともにTCDで連続監視した結果、図6.6.6のように再開通したとする報告がある。126名のAIS患者で、その再開通状態を比較した結果を図6.6.7の左に示す。IVrt-PA適用例で完全再開通または劇的に臨床的改善した者が2時間後に約30%だったのに対し、TCD併用時には約50%に達した。さらに、3か月後のmRSはrt-PA単独治療群に比べ、スコア0または1の割合が約11%増加した(統計学的



■ 図 6.6.6 血流再開通状態 (TCDによるドプラソノグラム) :
上段は装置装着風景, 下段はMCAのソノグラム

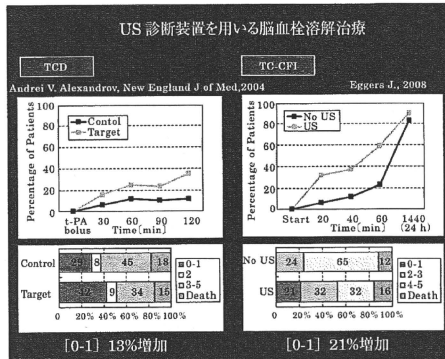


図 6.6.7 血流再開通率の比較

有意差なし)。通常、IVrt-PA 法では再開通の状態を捕捉する手段がなく、臨床的な所見と MRA 検査（6 時間以内程度）で評価している。

これに対し、TCD を用いた場合には再開通状態がわかるため、Alexandrov によって Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) という指標が提案されている。心臓冠動脈の場合には、X 線造影像から Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI) に対応する指標を超音波ドプラソングラムで定義することとなり、図 6.6.6 の右に示したようにカテゴリ化されている。

なお、TCD は 2 MHz のパルスドプラ法であるが、頭部適用時には最大値 0.2 W/cm^2 の安全要求を満たすように使用されなければならない。装置としては最大 0.72 W/cm^2 まで出力可能な形で製造・販売されるが、臨床適用には制限のあることを忘れてはならない。

[2] TC-CFI 併用 IVrt-PA 法⁽¹³⁾

経頭蓋超音波カラードプラ断層法もまた、診断装置として承認されているので、これを用いて IVrt-PA 治療中に長時間モニタを行った成績が発表されている。その結果を図 6.6.7 の右に示した。20 分後の再開通率は 50% を超え、40 分後には 60% に達する。しかし、24 時間後の再開通率は両群ともほぼ等しくなっている。それにもかかわらず、3 か月後の mRS には著しい差があり、rt-PA 単独治療群ではスコア 0~1 の例がなかったのに対し、TC-CFI 併用群では、そのような神経学的改善の見られた患者が 21% にも及ぶ結果となっている。各群の例数は 18 例程度と少ないが、再開通加速がいかに神経学的予後に大きく影響するかを如実に示す結果である。なおこのとき、TC-CFI を併用した群では出血率が 15.7% となり、TCD の場合に 4.8% とほとんど認められなかった状況とは大きく異なるものと考えられる。その原因の 1 つには、通常の診断装置は As Low As Reasonably Achievable (ALARA) の原則に則り、短時間低出力検査を旨としているのに対し、併用治療の場合、ドプラモードで 60 分間にわたって長時間連続照射が行われていたためと考えられる。もちろん、Ispta は 0.2 W/cm^2 以下に設定されていたと考えられるが、ドプラモードでは、1 送信パルス内の波数が増やされており、そのときの MI (Mechanical Index) 値も single pulse で定義された MI 値よりも強いものになっていると想像される。

結論として、TC-CFIの併用はIVrt-PA療法に比べ、著しい神経学的改善をもたらしているが、IVrt-PA自体の出血率の副作用も数倍に増加させるおそれがあるといわなければならない。再開通を認めた時点でのTC-CFI使用の停止や、rt-PA投与の停止など、適用法の改変に関する臨床研究の待たれるところである。

6.2.5 超音波造影剤（マイクロバブルなど）併用血栓溶解技術

超音波、超音波造影、そして血栓溶解剤の3者を併用する手法の有効性は*in vitro*実験で確認され、TCDを用いた次のような臨床成績も報告されている。

Molina(2006)は、前述したTCD併用IVrt-PA法に、さらにマイクロバブル(MB)(SonoVue)を静注した場合、2時間後の完全再開通率はTCD併用IVrt-PA法で41%だったものが、約54%になったと報告している⁽¹⁵⁾。ただし、部分再開通を含めると両法の間に有意差はなく、約70%に達している。また、このときの出血率については増高を認めなかったため、より安全性に配慮した手法とも考えられる。

MBを追加することによる再開通率改善の理由は次のように考えられる。血栓はfibrinの網構造で形成され、その隙間は約5 μ m程度とされている。MBの大きさも数 \sim 5 μ m程度であり、TCDの超音波で一部破壊される。このバブル崩壊に伴い、周囲に強力なジェット流を生じ、周囲に存在するrt-PAの血栓内への浸透を加速することになると考えられる。その結果、血栓形成時に取り込まれているplasminogenが活性化され、fibrinが分解されることとなり、血栓溶解が加速されるという流れが想定される。

なお、このMB崩壊は、同時に血管内皮損傷を招来するなどの問題も考えられ、その臨床適用には慎重な検討が求められるものと筆者は考える。

6.2.6 経頭蓋法の音響学的基本留意事項

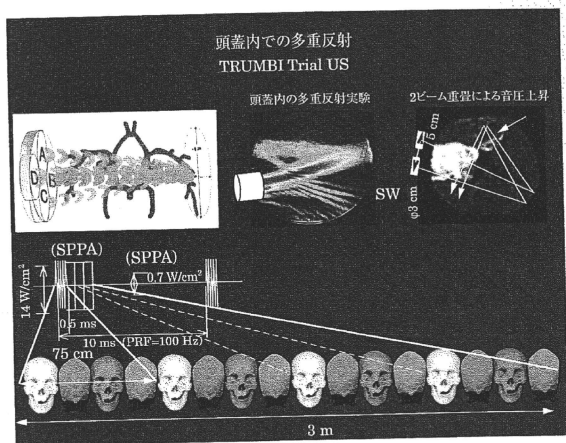
経頭蓋超音波法には、根本的に留意すべき次の諸事項がある。

〔1〕 頭蓋骨の超音波インピーダンス

頭蓋骨の超音波透過係数や反射係数を厳密に測定した例は極めて少ない。その理由として、以下のことがあげられる。頭蓋骨は、成人の頭頂部では5 \sim 6mmであるが、側頭部では1.5 \sim 3mmであること、男女差・年齢差があること、周波数依存特性があること、さらに死亡直後と経年変化後では骨内の水分濃度が異なること、頭蓋骨内部の解剖学的状態が音響学的に複雑で、表面の内側と外側の硬い層の間は網目状の骨組織であることなどである。ただし、頭蓋骨の透過率には周波数依存性があり、同一個体であれば周波数が低ければ低いほど高い透過率を示すという特性がある。例えば、前述の2MHzの超音波に比べ、数百kHzの中周波数帯ではその透過率が数倍以上となる⁽²⁴⁾。

〔2〕 頭蓋内多重反射

経頭蓋的に透過量の多い中低周波数帯の超音波は、脳組織における減衰量も少ないため、頭蓋内で何度も反射を生じる(図6.6.8)。高周波数帯では組織における減衰が大きいため、多重反射は少ない。多重反射は、頭蓋内における音響強度の増加と凹面状の頭蓋骨内面によるビーム方向の変更やレンズ効果を招来する。典型的な多重反射の影響例として、TRUMBI trialの失敗事例⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾をあげることができる。同治験の超音波条件は、周波数:300kHz、パースト波(duty cycle):5%、パルス幅:0.5ms、振動子:4つ(1個直



■ 図 6.6.8 頭蓋内での多重反射

径 30 mm のものをダイヤモンド状に配置), 照射法: 2 個ずつペアにした 4 連続照射 (パルス幅: 2.0 ms), 平均音響強度 $I_{spta}: 0.7 \text{ W/cm}^2$, パルス音響強度 $I_{sppa}: 28 \text{ W/cm}^2$ (円形ピストン音場推定値) である。この場合のパルス長は約 3 m に達し, 頭蓋内を 15 回以上多重反射する (頭蓋径を約 20 cm と想定), これに伴う音圧の重畳効果, また梗塞領域外での超音波ビームの重畳などの音響学的増高傾向は, 著しい頭蓋内出血の増大を招いている。結果として 93% 以上の出血を招き, 中にはくも膜下出血, あるいは梗塞領域外出血, そして 1 例においては死亡という極めて悲劇的な結果となったのである。経頭蓋超音波法は, このような多重反射のもたらす悪影響を十分回避できるような技術的配慮が不可欠である。

〔3〕 定在波 (standing wave) の発生

頭蓋内での反射点では, 定在波の発生する可能性がある。事実, 東らは 600 kHz のビームを用いて, ヒト頭蓋骨内に定在波の立つことをシュリーレン法で実証的に示した⁽²⁵⁾。さらに, 定在波の持続時間が 1.0 ms 以上に及ぶと定在波内に存在するバブルが捕捉され, そのバブルが同一部位で持続的に振動し続けることになる。この定在波に捕捉されたバブルは, 周囲脳組織などに損傷を加えることになると予想される。しかも, 定在波は頭蓋骨近傍ばかりでなく, 脳の中央部でも発生しうることをシミュレーションによって示されている⁽²⁶⁾。この定在波の存在, およびその存在時間の長期化は, 経頭蓋法に伴う組織損傷の増悪化を招くことになるので, しかるべき定在波発生回避の手法が求められる。例えば, 周波数変調法, ランダムノイズ変調法, あるいは MK 列変調法などの送信超音波変調法が考えられる。

〔4〕 焦点位置のずれ

超音波ビームを経頭蓋的に照射し, 標的部に焦点を合わせるには, 上述の頭蓋骨インピーダンスの個人差や, 脳内組織の音響学的不均一性に対する高度な補正法が必要となる。血栓溶解法の場合, 直径数 mm の中大脳動脈内に焦点を合わせなければならないため,

CTによる患者個々の頭蓋骨の形状およびQ値から換算した音響特性を事前に把握し、補正法に入れなければならないことになろう。このように精度を確保する難しさを回避する方法として、後述する経頭蓋超音波脳血栓溶解装置(TCT-LoFUT)では、ビームの高精度な集束化を避け、逆に焦点を甘くした超音波投入法を採用している。

6.2.7 経頭蓋法の医学生物学的安全性

経頭蓋超音波血栓溶解法を臨床適用する場合には、上述の音響学的配慮とともに、患者の病態に配慮した安全性を十分検討しておく必要がある。脳の正常組織ばかりでなく、虚血状態下にある脳組織は超音波の温熱作用や力学作用に対し、脆弱化している可能性が高い。さらに、急性脳梗塞を発症する患者は、その背景因子として高血圧、高齢、高脂血症、糖尿病などのリスクを有していることが少なくない。これらは、虚血状態になる以前から脳組織を超音波作用に対して脆弱化してしまっている可能性があるからである。

(1) 脳出血

血栓溶解剤 rt-PA 自体の持つ毒性から、虚血部 BBB の破壊を加速し、出血を増加させる可能性がある。症候性出血率は約4~6%程度(施設などで異なる)である。これを超音波が増加させないように制御する必要がある。TCCS(Transcranial Color-coded Sonography)を用いた Eggers らの臨床成績では、15.7%と増加傾向を示した。その原因を音響学的理由にすることもできるが、患者背景リスクの検討も必要である。また、超音波を用いた急速再開通によって虚血下、いわば拡張期血圧以下の状態に対して、急速に収縮期圧がかかることは、血管自体に少なからぬ負担となり、灌流障害の1つとして出血を誘発する一因となりうる。これらに対する適切な超音波指針はないが、少なくとも病的脳血管となっている動物(例えば、SHR/SPなど)を用いた前臨床試験が必須因子となるであろう。

(2) 血管拡張

超音波の作用によって血管内皮から一酸化窒素(Nitric Oxide:NO)が産生され、これによる血管拡張作用が生じることはよく知られている。虚血部血管系に対して有用とも考えられるが、一方で安全性の面からはBBB破綻の原因に繋がらないとも限らない。この点についても、次に述べる細胞死と絡んで考慮する必要がある。

(3) 細胞内NO産生

NOは、細胞死のカスケードの中で、ラジカルとともに細胞死を加速させる作用がある。超音波照射された虚血脳におけるNO産生を実測した報告はないが、急性脳梗塞状態に対する超音波曝露がNO産生加速という負の作用をもたらす可能性は否定できない。

(4) Hspの挙動

強力超音波は、Heat Shock Protein(Hsp)を作動させる。超音波ではHsp45、Hsp70などが短時間(24時間以内)で変動を示す。組織保護作用なのか、あるいは損傷の徴候であるのかは現在不明であるが、正常ラット脳に超音波を曝露しても出現しないが、病的脳血管を有するSHR/SPなどではHsp70の出現が認められている。病的状態を踏まえた超音波の安全条件を考えなければならない現象といえる。

(5) その他

超音波に対するmicrogliaの挙動など、医学生物学的な検討の不十分な面も少なくない

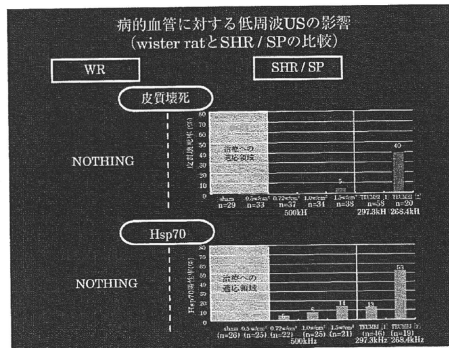


図 6.6.9 病的血管に対する低周波 US の影響

と考えられる。未知の因子については、さらに超音波条件をさまざまに変えた安全性試験の研究を待たなければならない。しかし少なくとも、脳全体として臨床症状の改善が見られ、画像診断、血液生化学診断ともに現状の科学レベルで異常なしとすることができれば、有用な治療法であると考えられる。

6.2.8 中周波経頭蓋超音波脳血栓溶解装置

中周波数超音波を用いた脳血栓溶解法には、表 6.6.2 に示したように、バースト波を用いた TRUMBI 治験⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾と、連続波を用いる筆者らの方法がある。バースト波を用いた場合には、著しい出血率の上昇(93%)を招き、その音響学的条件と医学生物的作用の両面に原因があると推定されている。すなわち、平均音響強度 I_{spta} は 0.7 W/cm^2 と低値であるものの、 I_{sppa} は 28 W/cm^2 と高値であるばかりでなく、頭蓋内音響状態として、多重反射の発生(この場合、約 15 回以上の反射)、定在波の発生、大口径ビーム(直径 3 cm の円形振動子を 4 個ダイヤモンド状に配置(短径 6 cm, 長径 8 cm)などの原因に加え、頭蓋内の監視機能がなかったことも治療法上の問題とされている。また、医学生物学的には強力超音波がもたらす組織損傷、これをさらに加速するキャビテーションの発生とその持続が血管損傷を招来し、おそらくは脳梗塞を発症する患者に多く見られる脳動脈硬化先進という病的血管への損傷を高めたことも原因とされている。このような TRUMBI 治験の超音波条件に対し、筆者らは次に述べる音響学的、および医学生物学的安全性を考慮した新たな中周波数超音波脳血栓溶解法として、次の特徴を有する TCT-LoFUT (Transcranial Targeting Low-Frequency Ultrasonic Thrombolysis System) を開発中である。

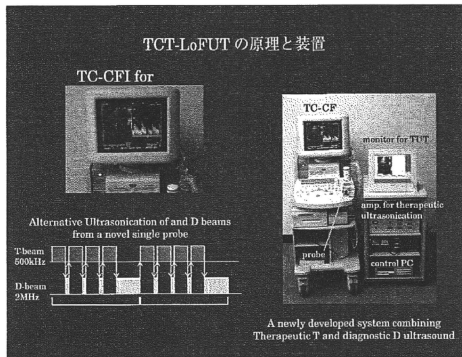
- ① 頭蓋骨透過性の良い低周波数 500 kHz を使用
- ② 音響強度が弱くても血栓溶解効果の高い連続波を使用
- ③ 連続波による定在波を回避するため、周波数変調、およびビーム方向変調法を活用
- ④ 治療効果を監視するための経頭蓋カラードブラ断層法(2 MHz パルス法: D ビーム)をほぼ実時間的に併用
- ⑤ そのため、カラードブラ断層用の 2 MHz phased array トランスデューサに積層し

た形で、500 kHz phased array を配置した単一プローブ化

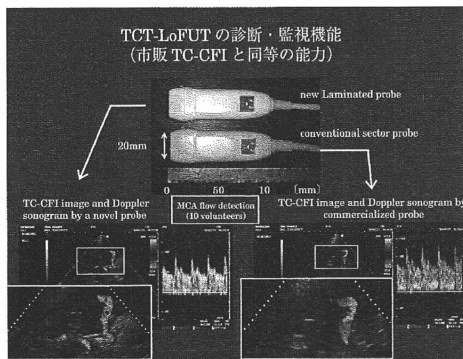
- ⑥ 治療用の500 kHz ビーム (T ビーム) の2次元標的性の確保
- ⑦ 同一プローブからの2 MHz パルスと500 kHz 連続波は、交互に発射させるインターミットト発射法を採用 (2分間のTビームの後、30秒のDビームを1セットとし、これを4回繰り返した後、5分間Dビームによる監視を行う。これを1クールとし4回繰り返す、計60分間の照射法)

など

具体的な原理を図 6.6.10、図 6.6.11 (口絵) に示し、それによるカラードブラ断層法と治療法のビーム標的性を図 6.6.12 に示す。この装置は、動物実験に基づく成績を基に設計されたものであり、中周波数 500 kHz インターミットト照射によって、ラット急性脳梗塞モデルにおける再開通効率の向上、神経学的改善の向上、梗塞領域の軽減を確認している⁽²⁷⁾。なお、臨床では、発症から3時間以内の超急性期に適用すること、患者の体動が激しいことなどを考慮した上で、適切な超音波プローブ固定具を用いる必要があ



■ 図 6.6.10 TCT-LoFUTの装置と原理



■ 図 6.6.11 TCT-LoFUTの診断・監視機能

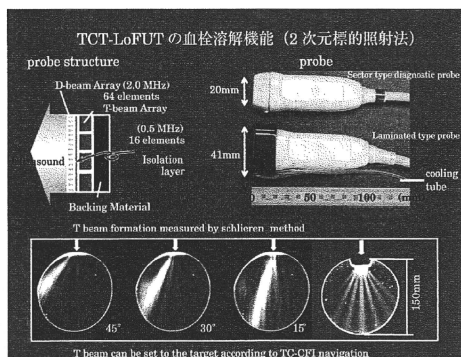


図 6.6.12 TCT-LoFUT の血栓溶解機能

る。この点を踏まえた技術開発も必須の課題となっている。

6.2.9 おわりに

経頭蓋脳血栓溶解法の臨床応用には、病態を考慮した脳組織における超音波適用の安全限界を明らかにする必要がある。今後、TRUMBI 治験の失敗を越え、さまざまな医学生物学的な基礎的検討を踏まえることによって、その実用化が達成できるものと考え、スペースシャトル コロンビアの失敗を乗り越えて宇宙研究が進んだように、急性脳梗塞治療の第一選択として、経頭蓋超音波脳血栓溶解法の実現が待たれている。

[古幡 博]

6.3 超音波治療のためのマルチモダリティナビゲーション

6.3.1 マルチモダリティの必要性

超音波治療は、患部だけを直接治療することができ、予後が良く、回復時間が早いことが特徴である。しかし、切開手術とは異なり、直接見えない治療対象の位置同定や効果確認のため、高精度の画像診断装置による治療ナビゲーションが必須である。HIFU（集束強力超音波）治療や経頭蓋血栓溶解加速治療では、このナビゲーションを駆使した正確な誘導と治療部のモニタリングにより非侵襲で正確かつ安全性の高い治療法が確立しつつある。超音波治療は将来、第一義の手法になると考えられ、より高い安全性と効果を求めワールドワイドに開発が進んでいる。この動きに呼応して薬剤内包のナノ粒子やサブミクロン粒子を使ったターゲティングドラッグデリバリーシステム（Targeting Drug Delivery System：T-DDS）や遺伝子導入（sonoporation）への応用開発も進んでおり、将来の局所的治療主流ツールとして期待が高まっている。

さらに、治療部位の正確な同定には、リアルタイムの超音波像や CT/MRI など 3 次元画像の併用が効果的で、これらマルチモダリティによるナビゲーションが、より安全な治療を可能とする。

マルチモダリティ化により異なる物理量の組合せを画像化するため死角を減らせ、さらに安全性確保のための種々の確認方法が可能となるなど非常に大きな意義がある。特にMRIとの組合せは組織画像、温度画像や機能画像(f-MRI)画像の取得も可能となるため、今後の新知見展開が期待される。

本解説の一部は独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)からの委託研究により得た成果に基づく。

[窪田 純・佐々木明]

参考文献

- (1) Lynn JG, Zwemmer RL, Chick AJ, Miller AF. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. *J Gen Physiol* 1942; 26: 179-193.
- (2) Williams AR. *Ultrasound: biological effects and potential hazards*. Academic Press 1983: 95.
- (3) Vaezy S, Shi X, Martin RW, Chi E, Nelson PI, Bailey MR, Crum LA. Real-time visualization of high-intensity focused ultrasound treatment using ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27(1): 33-42.
- (4) Seip R, Ebbini ES. Noninvasive estimation of tissue temperature response to heating fields using diagnostic ultrasound. *IEEE Trans Biomed Eng* 1995; 42(8): 828-839.
- (5) Miller NR, Bamber JC, Meaney PM. Fundamental limitations of noninvasive temperature imaging by means of ultrasound echo strain estimation. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28(10): 1319-1333.
- (6) Azuma T, Sasaki K, Kawabata K, Umemura S. Radiation force imaging for detection of irreversible change caused by high intensity focused ultrasound therapy. *Proc IEEE Ultrason Sympo* 2005: 1245-1248.
- (7) 立花俊郎, 古賀悦子. ウロキナーゼのブースターとしての超音波応用. *血液と脈管* 1981; 12: 450-453.
- (8) 古幡 博, 原 正忠, 金江 清. 血栓溶解・超音波複合作用による血栓溶解効果増強に関する研究(抄録). *バイオレオロジー学会* 1987; 46.
- (9) Kudo S. Thrombolysis with with ultrasound effect. *Tokyo Jikeikai Med J* 1989; 101: 1005-1012.
- (10) Cohen MG, Tuero E, Bluguermann J, Kevorkian R, Berrocal DH, Carlevaro O, Picabea E, Hudson MP, Siegel RJ, Douthat L, Greenbaum AB, Echt D, Douglas Weaver W, Grinfeld LR. Transcutaneous ultrasound-facilitated coronary thrombolysis during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92: 454-457.
- (11) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329.
- (12) Cintas P, Traon APL, Larrue V. High rate of recanalization of middle cerebral artery occlusion during 2-MHz transcranial color-coded Doppler continuous monitoring without thrombolytic drug. *Stroke* 2002; 33(2): 626-628.
- (13) Eggers J, König IR, Koch B, Händler G, Seidel G. Sonothrombolysis with transcranial color-coded sonography and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute middle cerebral artery main stem occlusion: results from a randomized study. *Stroke* 2008; 39: 1470-1475.
- (14) Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur

- M, Demchuk AM, Moyé LA, Hill MD, Wojner AW. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004; 351: 2170-2178.
- (15) Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Huertas R, Purroy F, Delgado P, Alvarez-Sabin J. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006; 34: 425-429.
- (16) Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, Sitzler M, Sliwka U, Els T, Sedlaczek O, Koroshetz WJ, Hennerici MG. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia; increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator; results of a phase II clinical trial. *Stroke* 2005; 36: 1441-1446.
- (17) Reinhard M, Hetzel A, Krüger S, Kretzer S, Talazko J, Ziyeh S, Weber J, Els T. Blood-brain barrier disruption by low-frequency ultrasound. *Stroke* 2006; 37: 1546-1548.
- (18) Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57(6): 769-774.
- (19) 古幡 博. 経頭蓋骨超音波断層法の新展開. *神経超音波医学* 1989; 2: 8-15.
- (20) 土屋 隆, 矢坂正弘, 山口武典, 長谷川泰弘, 尾前 豪. Transcranial real-time color-flow Doppler による頭蓋内脳血管の描出および血流速度測定を試み. *脳卒中* 1989; 11: 564-571.
- (21) Pfaffenberger S, Devcic-Kuhar B, Kollmann C, Kastl SP, Kaun C, Speidl WS, Weiss TW, Demyanets S, Ullrich R, Sochor H, Wöber C, Zeitlhofer J, Huber K, Gröschl M, Benes E, Maurer G, Wojta J, Gottsauner-Wolf M. Can a commercial diagnostic ultrasound device accelerate thrombolysis? An in vitro skull model. *Stroke* 2005; 36: 124-128.
- (22) Pernot M, Tanter M, Fink M. 3-D real-time motion correction in high-intensity focused ultrasound therapy. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30(9): 1239-1249.
- (23) Hynynen K, McDannold N, Sheikov NA, Jolesz FA, Vykhodtseva N. Local and reversible blood-brain barrier disruption by noninvasive focused ultrasound at frequencies suitable for trans-skull sonications. *NeuroImage* 2005; 24: 12-20.
- (24) Ammi AY, Mast TD, Huang IH, Abruzzo TA, Coussios CC, Shaw GJ, Holland CK. Characterization of Ultrasound Propagation Through Ex-vivo Human Temporal Bone. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34(10): 1578-1589.
- (25) Azuma T, Kawabata K, Umemura S, Ogihara M, Kubota J, Sasaki A, Furuhashi H. Bubble generation by standing wave in water surrounded by cranium with transcranial ultrasonic beam. *Jpn J Appl Phys* 2005; 44(6B): 4625-4630.
- (26) Baron C, Aubry JF, Tanter M, Meairs S, Fink M. Simulation of intracranial acoustic fields in clinical trials of sonothrombolysis. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35(7): 1148-1158.
- (27) Saguchi T, Onoue H, Urashima M, Ishibashi T, Abe T, Furuhashi H. Effective and safe conditions of low-frequency transcranial ultrasonic thrombolysis for acute ischemic stroke: neurologic and histologic evaluation in a rat middle cerebral artery stroke model. *Stroke* 2008; 39: 1007-1011.
- (28) Oshio K, Shinmoto H. Simulation of US imaging by using a 3D CT data set. Scientific Assembly and Annual Meeting Program of RSNA 1996: 517, 703MS.
- (29) Arai O, Mitake T, Oshio K, Ookuma K, Shinmoto H, Iwasaki T. Integration computer tomography in ultrasound diagnosis named virtual sonography. Scientific Assembly and Annual Meeting Program of RSNA 2003: 807, 9424IMA-i.
- (30) Iwasaki T, Mikami E, Shimosegawa T, Arai O, Mitake T. Real-time virtual sonography: a novel

- navigation tool in percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas. Scientific Assembly and Annual Meeting Program of RSNA 2004; 805, 9103DS-i.
- (31) 佐々木明, 荒井 修, 阿部信隆, 仲本秀和, 窪田 純. 超音波診断装置とMRI装置のマルチモダリティ化検討Ⅱ. 超音波医学 2009; 36(Suppl): S297.
 - (32) Azuma T, Kawabata K, Asami R, Umemura S. Tissue coagulation imaging based on Bi-plane Rf cross correlation during high intensity focused ultrasound therapy. IEEE Int Ultrason Sympo 2009: P2-A-09.
 - (33) Jakob PM, Hendrich C, Breitling T, Schafer A, Berden A, Haase A. Real time monitoring of laser-induced thermal changes in cartilage in vitro by using snapshot FLASH. Magn Reson Med 1997; 37: 805-808.
 - (34) Ishihara Y, Calderon A, Watanabe H, Okamoto K, Suzuki Y, Kuroda K, Suzuki Y. A precise and fast temperature mapping using water proton chemical shift. Magn Reson Med 1995; 34: 814-823.
 - (35) 仲本秀和, 安永武史, 橋爪 誠, 伊関 洋. 治療計画と複数ナビゲーションの統合によるMRI誘導下穿刺術の精度向上. 日本コンピュータ外科学会誌 2008; 10(1): 45-52.
 - (36) 佐野耕一, 及川道雄, 磯部義明. リージョングローイング法による軟部組織の抽出と3次元表示. Med Imag Tech 1995; 13(3).
 - (37) Kass M, Witkin A, Terzopoulos D. Snakes: active contour models. Int J Computer Vision 1988; 1(4): 321-331.
 - (38) Malladi R, Sethian JA, Vemuri BC. Shape modeling with front propagation: a level set approach. IEEE Trans Pattern Anal Machine Intell 1995 Feb; 17(2): 158-175.
 - (39) Goldberg DE. Genetic algorithm in search, optimization, and machine learning. Addison Wesley 1989.
 - (40) 阿部信隆, 荒井 修, 仲本秀和, 窪田 純, 佐々木明. 超音波治療のためのマルチモダリティナビゲーションシステムの開発Ⅰ. 超音波医学 2009; 36(Suppl): S297.
 - (41) 阿部信隆, 谷口拓樹, 西村 博, 小林寿光, 垣添忠生. 術中オープンMRI下でのMR画像における臓器領域抽出. JAMIT 第25回大会 2006.
 - (42) 荻原 誠, 荒井 修, 窪田 純, 三竹 毅, 佐々木明, 三村秀樹, 古幡 博. 経頭蓋超音波脳血栓溶解治療における brain virtual sonography の可能性. 神経超音波医学 2006 March; 19(Suppl): 65.
 - (43) Ogihara M, Arai O, KuboTa J, Mitake T, Sasaki A, Mitsumura H, Furuhashi H. Possibility of brain virtual sonography system for the ultrasound thrombolysis system with TCCFI. 神経超音波医学 2006 Sept; 19(2): 88.
 - (44) 荻原 誠, 荒井 修, 窪田 純, 佐々木明, 三村秀樹, 古幡 博. Brain virtual sonography の経頭蓋超音波脳血栓溶解治療への適応. 超音波医学 2007; 34(Suppl): S572.

1. 薬物体内動態評価への分子イメージングの利用

5) 薬物ターゲティング評価への分子イメージングの利用

横山 昌幸

薬物ターゲティング評価に分子イメージング画像診断がどのように活用されるかを、現状の説明よりも将来展望に重点を置いて解説する。従来は、薬物ターゲティングと画像診断との間には、それほど密接な関係はなかったが、近年の分子イメージングの概念と研究の進展に従って、両者は互いの技術をより深く利用するようになってきた。最後の項で、著者らが研究する薬物ターゲティングと分子イメージングに共通して用いられる高分子ミセルキャリアについて説明を加える。

はじめに

本稿では、薬物ターゲティング評価に分子イメージング画像診断がどのように活用されるかを、現状の説明よりも将来展望に重点を置いて解説する。私はこれまでターゲティングの領域で研究を行ってきて、最近になって、合成高分子を用いたMRI造影剤の研究を通して画像診断の領域に少しだけ踏み込んだ。2つの領域では、疾病部位に選択的に薬物・造影剤を運ぶことができればメリットがある点などで共通している点が多い一方、かなり異なっている点もある。これらの共通点・相違点をまとめつつ、解説を進めてゆく。

I. 薬物ターゲティングと画像診断の関係

薬物ターゲティングと(分子イメージングを含めて)画像診断は一見関連が深そうであるが、研究・開発過程、特に臨床試験の場では浅いと言わざるを得ないと私は考えている。その説明の前に、ここで薬物ターゲティングを短く説明することを

許されたい。後の説明のために必要なので、基本概念を整理させていただく。

薬物ターゲティングとは「薬物治療が必要な部位に選択的に薬物を送り込み働かせること」と定義され、薬物治療が必要な部位での薬物濃度を上げて薬理作用を増強する一方、他の正常部位への送達量を少なくすることで副作用を軽減することを目的とする。このターゲティングは、キャリアの特定部位への選択的送達機能によって達成される。高分子あるいは脂質の集合体からなるキャリアに薬物を結合あるいは封入することで、標的とする治療部位に選択的に運搬するのである。ターゲティングには標的選択性を得る方式によって、アクティブターゲティングとパッシブターゲティングの2つの方法論がある。第一の方法論のアクティブターゲティング(active targeting)は標的との明確な特異的相互作用を利用してターゲティングを行うものである。キャリアとしては抗体が代表例である。一方、パッシブターゲティング(passive targeting)は物理的・化

key words

ターゲティング, 薬物ターゲティング, 高分子ミセル, キャリア, アクティブターゲティング, パッシブターゲティング, EPR 効果, ポリエチレングリコール (PEG), ABC 現象