

ものは32%，拡張期血流を伴う血流速度の低下を示したものは63%，血流異常なしの所見は5%に認めた。フォローアップ分類では，再開通の所見を68%に認め，変化なし32%であった。また入院中にM1閉塞全例を14日以内に1回以上MRAで再評価した。評価したタイミングまでに再開通を確認した症例数をその時点までの全評価症例数で割って再開通率を求めると、TCCSによる、血流改善の割合はtPA療法開始から1時間までが33%，2時間までが36%，24時間までが67%，14日までが79%であった（スライド表1）。MRAによる再開通のタイミングの評価では，1時間までが27%，2時間までが33%，24時間までが72%，14日までが97%であった（スライド表2）。TCCSとMRAのデータを合わせると、1時間までが33%，2時間までが42%，24時間までが80%，14日までが94%であった（スライド表3）。

#### D. 考察

現在計画中である超音波血栓溶解療法の対象データ収集を行った。再開通を認めた患者では，発症24時間以内に再開通する頻度が高かった。Eggersらが報告したrt-PA投与のみ群（対照群）のTCCSによる中大脳動脈閉塞症例に対する再開通モニターのデータ（Eggers J, et al. Stroke 2008）と比べると、我々のTCCSによる1時間の再開通率はやや高値であったが（33%対22%）、24時間の再開通率はやや低値であった（67%対82%）。高齢，女性，日本人では，側頭骨ウインドウが不良と報告されているが（Halse, et al. Stroke 1990, Itoh et al. Stroke 1993, Yagita et al. Ultrasound in medicine & biology 1996, Suzuki et al. Cerebrovasc Dis 2011）。今回の検討では約半数でTCCSによる頭蓋内血管の評価が可能であった。女性，高齢はTCCSの検査が困難な傾向であり既報告と矛盾しなかった。

#### E. 結論

急性期脳梗塞に対するtPA静注療法時に、TCCSによる血管閉塞や再開通など頭蓋内血管の経時的観察を行い、超音波血栓溶解療法を併用しない場合の閉塞血管再開通頻度や時期を評価した。

#### F. 研究発表

##### 1.論文発表

1. Suzuki R, Koga M, Mori M, Endo K, Toyoda K, Minematsu K: Visibility of the lesser sphenoid wing is an important indicator for detecting the middle cerebral artery on transcranial color-coded sonography. Cerebrovasc Dis, 33: 272-279, 2012.
2. Suzuki R, Koga M, Toyoda K, Uemura M, Nagasawa H, Yakushiji Y, Moriwaki H, Yamada N, Minematsu K: Identification of internal carotid artery dissection by transoral carotid ultrasonography. Cerebrovasc Dis, in press.
3. Suzuki R, Osaki M, Endo K, Amano T, Minematsu K, Toyoda K: Common carotid artery dissection caused by a frontal thrust in Kendo (Japanese swordsmanship) Circulation 2012, in press

##### 2.学会発表

1. 鈴木理恵子，古賀政利，遠藤薫，山本晴子，豊田一則，峰松一夫．rt-PA静注療法施行虚血性脳卒中例の血管評価における経頭蓋カラードプラの有用性．第30回日本脳神経超音波学会、長崎、2011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

## TCCS/MRAによるrt-PA施行虚血性脳卒中の 閉塞血管早期再開通率の検討

鈴木理恵子<sup>1)</sup> 古賀 政利<sup>2)</sup> 遠藤 薫<sup>1)</sup>

山本 晴子<sup>3)</sup> 豊田 一則<sup>1)</sup> 峰松 一夫<sup>1)</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 先進医療・治験推進部



## 背景

- 急性期虚血性脳卒中患者にrt-PA投与に加え2MHzの経頭蓋ドプラ(TCD)や1.8MHzの経頭蓋カラードプラ(TCCS)を行うと、rt-PA投与のみの群に比べ、再開通率が増加.

(Alexandrov et al. NEJM 2004, Eggers et al. Stroke 2008)

- わが国でも500kHzの新規超音波血栓溶解技術の臨床治験の準備中.

(古幡ら 臨床神経学 2009)



## 目 的

急性期脳卒中患者のrt-PA療法施行例を後向きに検討し、現在古幡らが開発中の500KHzの新規超音波血栓溶解療法の臨床治験に向けたヒストリカルデータを収集する。



## 方 法

### 対象

平成17年10月から平成24年1月までの当院rt-PA静注療法例のうち、経皮的脳血栓回収機器を使用した症例を除外し、TCCSを施行した214症例

### 使用装置

日立メディコ社製 PREIRUS, GE社製 LOGIQ E9

### 調査方法

診療録より後ろ向きに検討



## 検討項目

患者背景

臨床病型

頭蓋内, 頸部血管病変

頭部MRA

頸部血管エコー検査

TCCS

良好な側頭骨ウインドウの有無

閉塞血管診断の可否 (M1閉塞例)

閉塞血管再開通モニターの可否 (M1閉塞例)

再開通のタイミング (M1閉塞例)



## 側頭骨ウインドウの評価

### ウインドウ良好

MRAで閉塞を認めないICA,ACA,MCA,PCAの

いずれかの血管が観察可能

### ウインドウ不良

MRAで閉塞を認めないICA,ACA,MCA,PCAの

いずれの血管も観察不可能

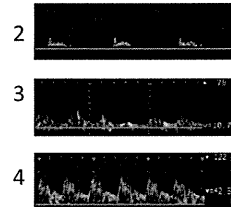


# COGIF score

Consensus On Grading Intracranial Flow Obstruction Score

## M1閉塞分類

COGIF grade	血行動態
1	血流なし(完全閉塞)
2	拡張期血流を伴わない(EDV=0cm/s)血流速度の低下
3	拡張期血流を伴う(EDV>0cm/s)血流速度の低下
4	頭蓋内血流低下なし(正常or血流上昇)



## フォローアップ分類

血行動態変化	COGIFスコア変化
1 再開通	
A. 部分再開通	1 grade以上の改善
B. 完全再開通	grade 4への改善
2 変化なし	最初のCOGIF gradeと変化なし
3 増悪	1 grade以上の増悪

Nedelmann M, et al. Stroke 2009



# MRAでの再開通の定義

Modified Mori gradeを使用

Grade	
0	灌流なし
1	血流に関連しない栓子の移動
2	閉塞血管支配領域の50%未満の部分(分枝)再開通
3	閉塞血管支配領域の50%以上のほぼ完全な再開通

Modified Mori Grade 2以上を再開通と判定

Mori et al. Stroke 2010



## 患者背景 (n=214)

年齢	73±13歳	閉塞血管	
男性	68%	ICA	18%
高血圧	67%	ACA	1%
糖尿病	21%	MCA	
脂質代謝異常	36%	M1	35%
心房細動	57%	M2/3	14%/0%
臨床病型		PCA	2%
ラクナ	1%	椎骨脳底動脈	2%
アテローム血栓性	11%	閉塞血管なし	17%
心原性	67%	評価なし	11%
その他	21%		



## 側頭骨ウインドウ良否による比較

側頭骨ウインドウ	良好 n=98 (46%)	不良 n=116(54%)
男性(%)	89*	50
年齢(歳)	70±13**	75±11
高血圧(%)	63	71
糖尿病(%)	21	20
脂質異常症(%)	32	40
心房細動(%)	57	57
臨床病型		
ラクナ(%)	2	0
アテローム血栓性(%)	6	16
心原性(%)	69	66
その他(%)	22	19
閉塞血管		
ICA (%)	9	26
ACA (%)	0	2
MCA		
M1/M2 /M3(%)	37/15/1	33/12/0
PCA (%)	3	2
椎骨脳底動脈 (%)	1	3
閉塞血管なし(%)	19	15

\*p<0.0001, \*\*p=0.0023



rt-PA投与開始時のCOGIF score  
 (M1閉塞例中TCCSで再開通を評価した19例)

M1閉塞分類

COGIF grade	血行動態	N(%)
1	血流なし(完全閉塞)	
2	拡張期血流を伴わない(EDV=0cm/s)血流速度の低下	
3	拡張期血流を伴う(EDV>0cm/s)血流速度の低下	
4	頭蓋内血流低下なし(正常or血流上昇)	

フォローアップ分類

血行動態変化	COGIFスコア変化	N(%)
1 再開通		
A. 部分再開通	1 grade以上の改善	
B. 完全再開通	grade 4への改善	
2 変化なし	最初のCOGIF gradeと変化なし	
3 増悪	1 grade以上の増悪	

19例中13例(68%)に再開通所見あり



TCCS血流改善のタイミング  
 (M1閉塞例中再開通を評価した19例)

検査時間	全検査患者数	再開通数	再開通頻度 (%)
1時間	9	3	33
2時間	11	4	36
24時間	18	12	67
14日	19	15	79



## MRA血流改善のタイミング (MRA施行のM1閉塞74例)

検査時間	全検査患者数	再開通数	再開通頻度 (%)
1時間	11	3	27
2時間	12	4	33
24時間	29	21	72
14日	65	63	97



## MRA/TCCSによる血流改善のタイミング (MRA/TCCS施行のM1閉塞74例)

検査時間	全検査患者数	再開通数	再開通頻度 (%)
1時間	18	6	33
2時間	19	8	42
24時間	35	28	80
14日	68	64	94





## 考 察

- ・高齡，女性，日本人などで側頭骨ウインドウが不良

*Halsey et al. stroke 1990*

*Itoh et al. Stroke 1993*

*Yagita et al. Ultrasound in medicine & biology 1996*

*Suzuki et al. Cerebrovasc Dis 2011*



### rt-PAとTCD持続照射併用の報告と比較 (再開通評価タイミングと再開通率)

報告	方法(症例数)	超音波照射時間	評価時間	rtPA投与群再開通率(対照群)
Alexandrov et al (NEJM. 2004)	①TCD+rtPA (63例) ② rtPA (63例)	2時間持続	0分 30分 1時間 90分 2時間	1時間 13% 2時間 13%
Molina et al (Stroke. 2006)	①TCD+rtPA+MB (38例) ②TCD+rtPA (37例) ③rtPA (36例)	2時間持続	持続モニター	2時間 39%
本検討	検査目的 rtPA (19例)	持続照射なし	指定なし	1時間 33% 2時間 36% 24時間 67%

MB: Micro bubble



## rt-PAとTCCS持続照射併用の報告と比較 (再開通評価タイミングと再開通率)

報告	方法(症例数)	超音波照射時間	評価時間	rtPA投与群再開通率(対照群)
Eggers et al (Ann Neurol. 2003)	①TCCS+rtPA(11例) ②rtPA(14例)	1時間持続	0分 20分 40分 1時間	1時間 21%
Perren et al (J Thromb Thrombolysis. 2008)	①TCCS+rtPA+MB(11例) ②TCCS+rtPA(15例)	1時間持続	0分 30分 1時間 24時間	—
Eggers et al (Stroke. 2008)	①TCCS+rtPA(19例) ②rtPA(18例)	1時間持続	0分 20分 40分 1時間 24時間	1時間 22.2% 24時間 82.4%
本検討	検査目的 rtPA(19例)	持続照射なし	指定なし	1時間 33% 24時間 67%

MB: Micro bubble



## 0.6mg/kg のrt-PAとMRA再開通の報告と比較 (再開通評価タイミングと再開通率)

報告	方法(症例数)	超音波照射	評価時間	再開通率
Mori et al (Stroke. 2010)	rtPA(58例)	なし	6時間 24時間	6時間 51.7% 24時間 69.0%
本検討	rtPA(75例)	なし	指定なし	1時間 27% 2時間 33% 24時間 72%



## 結 語

- rt-PA投与例の約半数でTCCSによる頭蓋内血管の評価が可能
- 女性はrt-PA投与時のTCCS検査が困難
- TCCS/MRAの観察では、1時間で33%、2時間で42%、24時間で80%、2週間で94%に再開通所見あり



## 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	持尾 聡一郎	東京慈恵会医科大学	神経内科	教授
	小川 武希	東京慈恵会医科大学	救急医学	教授
	三村 秀毅	東京慈恵会医科大学	神経内科	助教
	羽野 寛	東京慈恵会医科大学	病理学講座	教授
	鈴木 正章	東京慈恵会医科大学	病理学講座	准教授
	福田 隆浩	東京慈恵会医科大学	神経病理学研究室	講師

### 研究要旨

昨年度に引き続き、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、脳循環評価を行い、臨床データの蓄積を行った。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2例（男性2例）とも側頭骨ウインドウは不良であった。1例目は頸動脈エコーで左内頸動脈が閉塞していた。同部位でモニタリングを継続し、rt-PA投与後も閉塞したままであり、血管内治療を考慮したが適応なく、施行しなかった。2例目は唯一測定可能であった左後大脳動脈でモニタリングを施行し、75分後に多数の微小栓子（MES）を認めた。種々の全身症状からコレステロール塞栓症と診断し、ステロイド治療等を行い、MESは徐々に減少した。

経時的なTC-CFIモニタリングは、再開通時間の評価のみならず、再開通しなかった場合の追加治療の判定、特殊な病態の診断と治療効果判定などに有用であった。

### A. 研究目的

アルテプラゼ（rt-PA）静注療法の治療前・治療中・治療後に、NIHSSによる神経症状の変化や血圧などのバイタルサインを経時的に観察していくが、同時に閉塞血管が再開通したかどうかをモニタリングすることは、その後の外科的治療の追加などの治療方針の決定や治療効果の判定に非常に有用である。

時間が経てば経つ程虚血巣が拡大し、再灌流で助けることが可能なペナブラ領域が少なくなっていくことを考慮すると、より早く再開通させることがrt-PA静注療法の最大の使命であることは間違いない。

頭蓋内外血管の閉塞や再開通の状態を評価する検査方法として、MRAや血管撮影などが用いられている。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、検査室へ移動しなくてはならないMRA検査の特質上困難である。また、血管撮影は造影剤の使用で閉塞血管や再開通の状態はかなり明確に判断できるが、やはり検査室への移動が必要であり、侵襲的で、ある程度の技術を要することなどがデメリットである。更に造影剂量もある程度制限しなければならず、リアルタイムに再開通を評価することは困難である。

また、経頭蓋超音波を用いた研究で、再開通の有無のみならず、再開通のパターンを解析し、再開通開始からより短い時間で完全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いる<sup>1)</sup>。

この臨床データが示すように、再開通の有無のみならず、再開通の「パターン」や「時間」を評価する事も重要であり、この様な観点からは超音波を用いる優位性がある。

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

本研究のプロトコールは昨年度と同様の方法を用いて、引き続き臨床データの蓄積を行った。具体的な方法について下記に示す。

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

今年度の研究期間で、rt-PA投与を行ったのは2症例であった。2症例とも治療前にTC-CFIが施行可能であったが、いずれの例も側頭骨ウインドウが不良であった。症例1は以前より左内頸動脈(ICA)高度狭窄があり、来院時に左ICA閉塞となっており、頸動脈エコーにてモニタリングを行った。症例2では左後大脳動脈(PCA)のみが観察されたため、同部位でのモニタリングを行った。

以下に、各症例の詳細について記す(図2と3参照)。

【症例1】72歳男性。陈旧性心筋梗塞、高血圧の既往あり。頸動脈エコー検査にて左ICAにNASCET70%程度の狭窄を認め、当院血管外科に紹介。半年後のエコーで狭窄率は不変であった為、更に半年後のエコーfollowの予定となっていた。某日、ソファに座

ってテレビを見ていたところ、急に呼びかけに反応なくなり、当院救急へ搬送。来院時、軽度の右片麻痺と構音障害を認め、NIHSS4点。頭部MRIでは左下部中心前・後回に拡散強調像で高信号を認め、MRAでは左ICAが閉塞していた。NIHSSは低かったが、MRIのFLAIRとSWIで左MCAの広範なmiserable perfusionが示唆され、発症2時間50分でrt-PA投与を開始した。頸動脈エコーで左ICA閉塞が確認されていたため、側頭骨ウインドウは不良であったが、経時的に左ICAの血流をモニタリングした。

rt-PA投与終了後のNIHSSは1点まで改善していたが、エコーでは左ICAは閉塞したままであり、閉塞に対し緊急での血管内治療の適応を検討するため血管撮影を施行。左ICAの閉塞により、左MCAと前大脳動脈(ACA)の血流は前交通動脈や外頸動脈、椎骨動脈系を介して灌流されていたが、ACA-MCA分水嶺領域では描出が不良であった。しかし、梗塞巣は小さく、症状も改善していたため急性期の血管内治療は行わなかった。

最終的にはNIHSSは0点まで改善し出血性合併症は認めなかったが、経過中に無症候に梗塞巣が増加し、脳血流シンチグラフィで左大脳半球の血流低下と予備能低下が確認され、待機的にバイパス術を施行する予定となった。

【症例2】68歳男性。左内頸動脈狭窄、腹部大動脈瘤、腹部腫瘍を指摘され、外科的治療を目的に当院紹介受診。術前検査で陈旧性心筋梗塞の所見を認め、入院し冠動脈造影を施行。検査中に全失語、左共同偏視、右上肢不全麻痺が出現し(NIHSS 13点)、頭部MRIにて、左前頭頭頂葉、両側後頭葉、両側小脳に散在性の梗塞を認めた。血栓溶解療法の適応と考えられ、発症2時間でt-PAを投与した。

投与60分後には全失語と右上肢麻痺が著明に改善した。経頭蓋カラードプラ(TC-CFI)モニタリングではウインドウ不良で左PCAのみが観察され、投与75分後に多数の微小栓子シグナル(MES)を認めた。左手指の皮膚所見よりコレステロール塞栓症(CCE)と診断し、第6病日よりプロスタグランジン製剤を投与したが、第10病日に両足にblue toe、骨盤部MRIで両側骨盤筋、脊柱起立筋な

どに多発性塞栓を認めた。第12病日のTC-CF IIにてMESが観察され、頭部MRIにて両側後頭葉の梗塞が拡大していた。ステロイド投与を追加し、MESは徐々に認められなくなり、遷延していた発熱や炎症反応も軽快した。

本例ではCCEに伴うMESをrt-PA投与中のモニタリングで捉えることが可能で、その後のCCEの病勢と治療効果の判定にMES検索が有用であった。

#### D. 考察

本年度の研究期間では、rt-PA投与症例が2例と少なく、2例ともモニタリングが可能であったが、側頭骨ウインドウは不良であり、再開通現象を捉えることはできなかった。しかし、昨年度とは異なる臨床的有用性がこの2例からは示唆された。

1例目の症例は、左ICA閉塞による脳梗塞である。rt-PA投与中に頸動脈エコーにてICAが再開通するかどうかもモニタリングを行ったが再開通せず、血管内治療の適応があるかを判断するために血管撮影を行った。結果的には、側副血行がある程度保たれ、虚血の範囲が小さいため血管内治療は行わなかったが、通常の間静脈的rt-PA投与の効果かなかった場合の更なる治療選択をするうえで、超音波モニタリングが有用であると考えられた。

Rubieraらの報告<sup>3)</sup>では、経頭蓋超音波でモニタリングし、rt-PAの間静脈投与で再開通のない症例に対し、引き続きrt-PAの間動脈投与を行い、間静脈と間動脈の両方で投与をした方が完全再開通率は上昇し、出血性合併症は優位な差はなかった、としている。この様に、超音波モニタリングにて再開通が得られなかった場合には、rt-PAの間動脈投与やMerciなどの血管内治療といった次の追加治療の適応を速やかに判断することが可能であり、その判断に超音波モニタリングは非常に有用であると言える。

更に、rt-PAの間動脈投与に2MHzの間頭蓋超音波とマイクロバブルを併用し、併用しない群と比較し再開通率が高かったデータが報告されている<sup>4)</sup>。現行の間静脈投与方法に超音波を併用することで溶解効果を高めるのみならず、その他の追加治療と超音波の併用、種々のrt-PA濃度や薬剤と超音波併用による効果増高等、将来的に様々なアプローチが期待できる。

2例目の症例は、コレステロール塞栓による脳梗塞であり、やや特殊な病態である。

経頭蓋超音波でモニタリングしていると、閉塞血管部位で血栓が溶解しはじめる瞬間にMESを伴うことはしばしば経験される。また、MESは内頸動脈の高度な狭窄や不安定プラークを伴う例でもよく観察される。この症例でも、当初にMESを観察した際には、血栓溶解に伴う所見を考えたが、その後も多量のMESが治療中に観察され、またblue toeも認めたことからCCEと診断した。このMESはrt-PA治療後の観察でも確認され、ステロイド治療などにより徐々に減少して行った。この様に本例は、超音波モニタリングにより、特殊な病態の診断と治療効果判定が可能であった貴重な症例と考えられた。

#### 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のみならず、再開通しなかった場合の追加治療の判定、特殊な病態の診断と治療効果判定などに有用であり、様々な脳卒中診療の臨床に役立つ手法である。

#### (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) Rubiera M, et al. Bridging Intravenous-Intra-Arterial Rescue Strategy Increases Recanalization and the Likelihood of a Good Outcome in Nonresponder Intravenous Tissue Plasminogen Activator-Treated Patients: A Case-Control Study. *Stroke*. 2011;42: 993-997.
- 4) Ribo M, et al. Intra-arterial administration of microbubble and continuous 2-MHz ultrasound insonation to enhance intra-arterial thrombolysis. *J Neuroimaging*. 2010; 20: 224-227.

なし.  
3. その他  
なし.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Mitsumura H, Yogo M, Sengoku R, Furuhashi H, Mochio S. Evaluation of Very Early Recanalization After tPA Administration Monitoring by Transcranial Color-Coded Sonography. *New Trends in Neurosonology and cerebral Hemodynamics - an update/Perspectives in Medicine* (in press)

### 2. 学会発表

1. Mitsumura H, Sakuta K, Yogo M, Furuhashi H, Mochio S. Diagnostic ability of Right-to-Left Shunt in Intracranial Vertebral Artery by Transcranial Color Flow Imaging. 15th NSRG meeting. Beijing, Oct, 2011
2. 三村秀毅, 仙石鍊平, 河野 優, 森田昌代, 古幡 博, 持尾聰一郎. アルテプラゼアルテプラゼ静注療法における経頭蓋超音波の臨床的有用性の検討. 第36回日本脳卒中学会総会, 京都, 7月, 2011年
3. 三村秀毅, 高木 聡, 仙石鍊平, 河野 優, 森田昌代, 古幡 博, 持尾聰一郎. アルテプラゼ静注療法における経頭蓋カラードプラ断層法の臨床的有用性と課題. 第30回日本神経超音波学会総会, 長崎, 7月, 2011年
4. Mitsumura H, Shimoyama T, Yogo M, Sengoku R, Mochio S, Furuhashi H. Evaluation of Very Early Recanalization After tPA Administration Monitoring by Transcranial Color Flow Imaging. 16th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Munich, May, 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


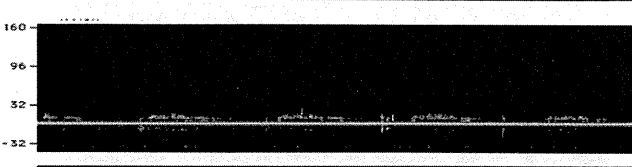
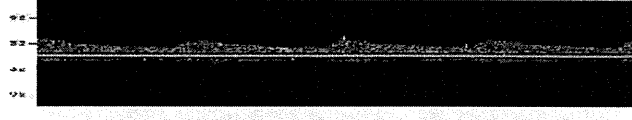
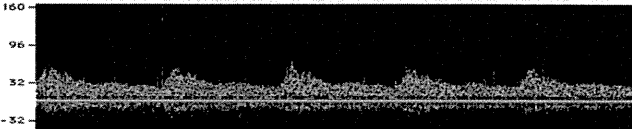
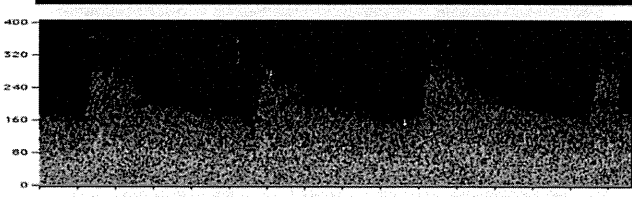
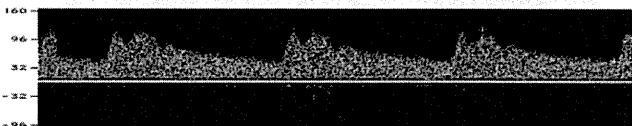
Grade 0: Absent	- absent flow signals are defined by the lack of regular pulsatile flow signals despite varying degrees of background noise.	
Grade 1: Minimal	- systolic spikes of variable velocity and duration - absent diastolic flow during all cardiac cycles based on a visual interpretation of periods of no flow during end diastoli. Reverberating flow is a type of minimal flow	
Grade 2: Blunted	- flattened systolic flow acceleration of variable duration compared to control. - positive end diastolic velocity and pulsatility index < 1.2.	
Grade 3: Dampened	- normal systolic flow acceleration - positive end diastolic velocity - decreased mean flow velocities (MFV) by >30% compared to control	
Grade 4: Stenotic	- MFV of >80 cm/s AND velocity difference of >30% compared to the control side or - if both affected and comparison sides have MFV <80 cm/s due to low end-diastolic velocities, MFV >30% compared to the control side AND signs of turbulence.	
Grade 5: Normal	- <30% mean velocity difference compared to control - similar waveform shapes compared to control	

図1. TIBI分類

経頭蓋超音波で得られた残存血流の血流速度や波形パターンによりGrade 0から5までの6段階に分類されている。

Grade 0~3からGrade 4もしくは5となった場合に完全再開通，Gradeが改善しても3以下の場合は部分再開通と判断する。



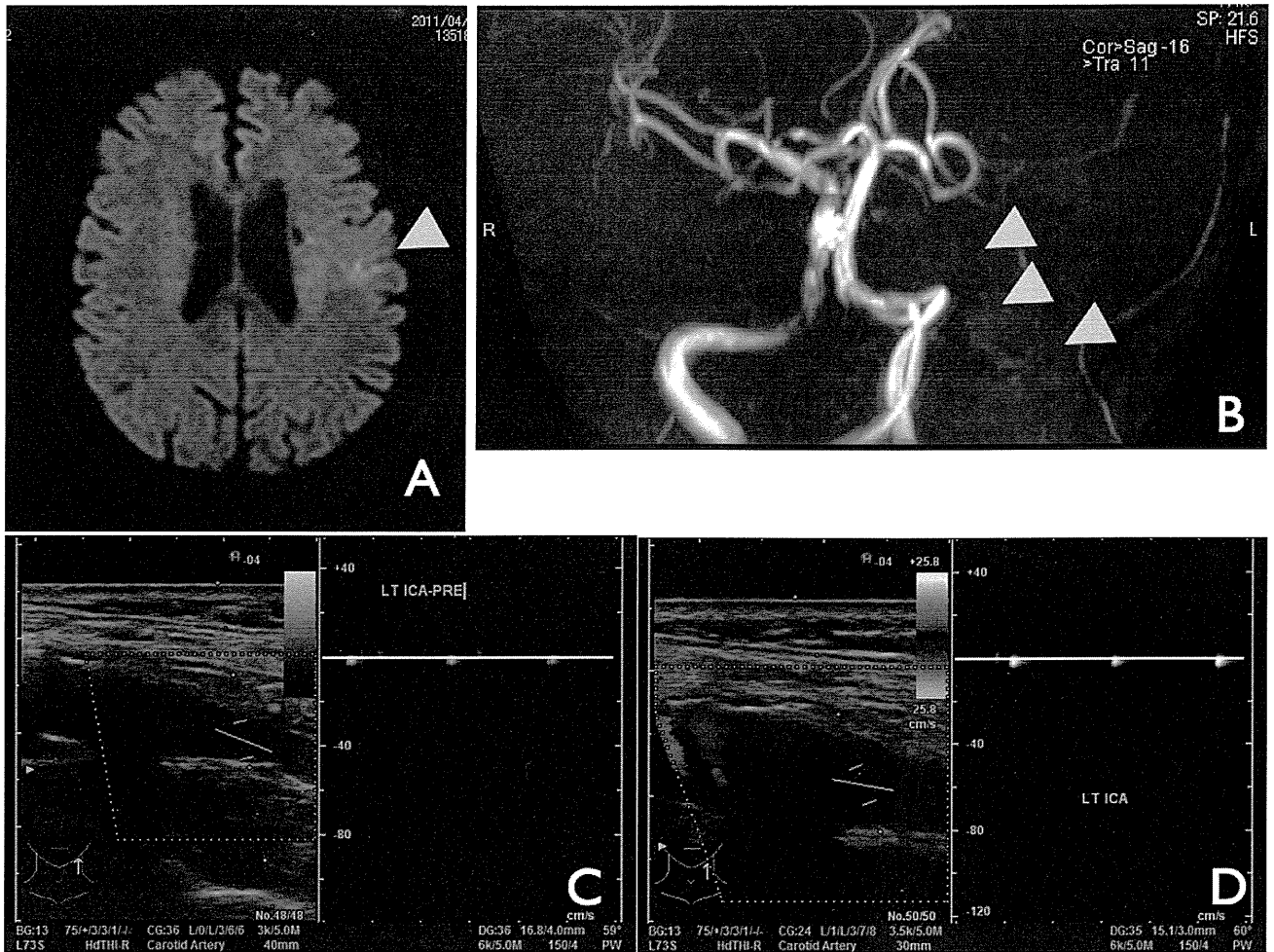


図2. 症例1の画像所見

- A : 来院時の拡散強調画像. 左下部中心前回後回に淡く高信号を認める (矢印).
- B : 来院時のMRA画像. 左ICAが描出されていない (矢印).
- C : 来院時の左ICA起始部のエコー所見. カラー Doppler はほとんど捉えられず, 血流も拡張期血流は消失し僅かな波形が認められるのみで閉塞パターンを示す.
- D : rt-PA治療後のICA起始部のエコー所見. 治療前と変わらず閉塞パターンのままである.

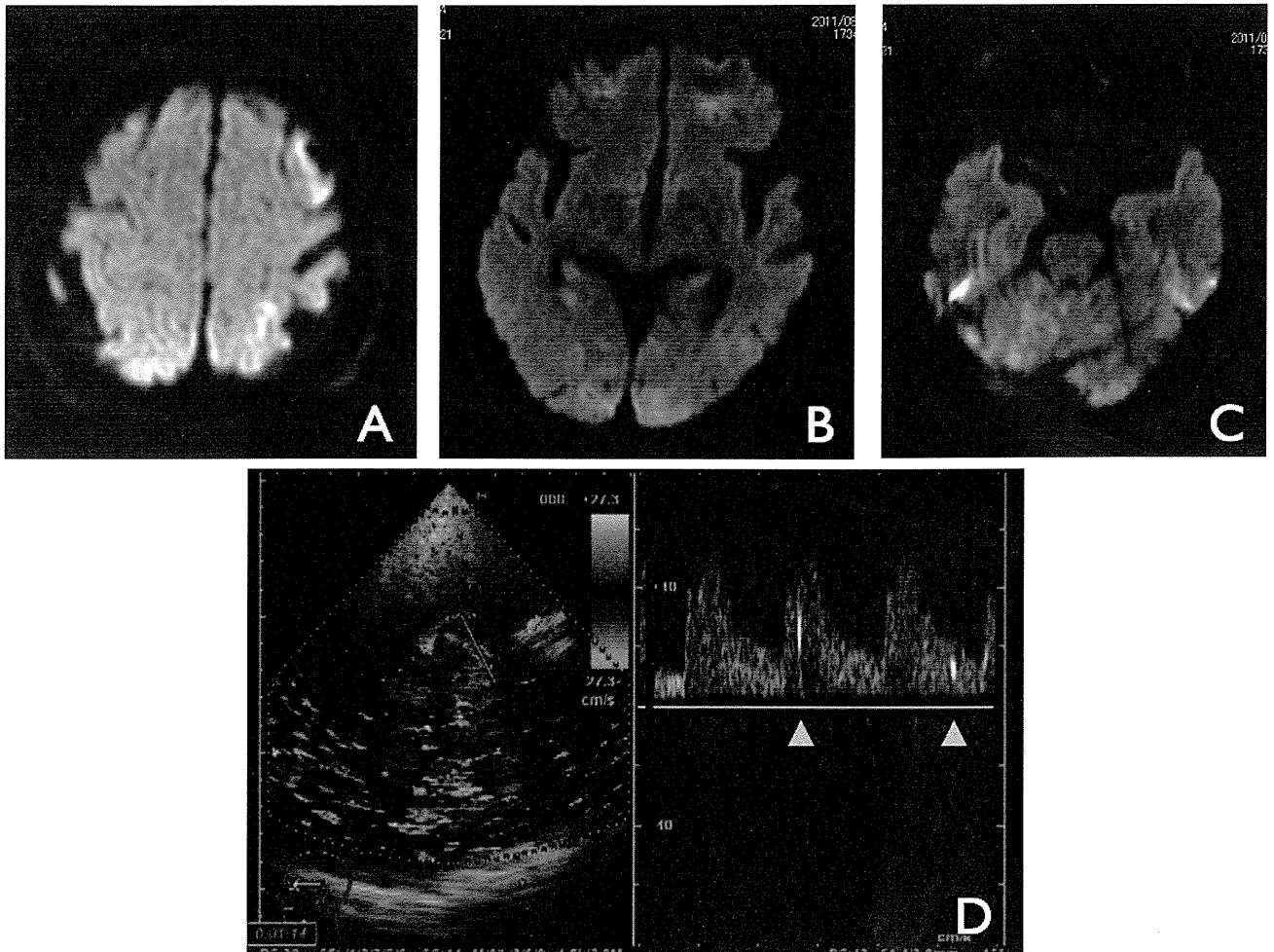


図3. 症例2の画像所見

A～C：発症直後の拡散強調画像。左前頭頭頂葉（A）、両側後頭葉（B）、両側小脳（C）に散在性に高信号を認める。

D：rt-PA投与75分後に左PCAのモニタリングで、多数のMESを認めた（矢印）。

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
分担研究報告書

【救急医療における経頭蓋超音波併用療法の有効性】

—急性脳梗塞治療迅速化に関する遠隔画像診断治療補助システム利用と救急医療—

研究分担者	小川 武希	東京慈恵会医科大学	救急医学講座	教授
研究協力者	村山 雄一	東京慈恵会医科大学	脳血管内治療部	教授
	高尾 洋之	東京慈恵会医科大学	脳神経外科	助教

## 研究要旨

脳卒中は日本人の死亡原因の悪性腫瘍、心疾患に次いで、第3位で、年間13万人くらいの方が亡くなっている。近年の医療技術（薬の開発や医療器具の進歩）の向上により救命率が上がり、脳卒中による死亡率が以前に比べて下がってきてはいるが、患者総数は147万人と言われており、この数は、死亡原因トップのがん患者127万人より多く、高齢者の寝たきりの原因の第一位に挙げられている。つまり救命率が上がり死亡率は下がっても、潜在的な患者数は多い疾患といえる。

脳卒中の中でもその6割以上を占めている脳梗塞の最新の治療方法について見てみると、診断されてから、3時間以内であれば経静脈的血栓溶解療法（t-PA：組織プラスミノゲンアクチベータ）が使用でき、8時間以内であれば血栓を血管内から特殊なカテーテルを用いて除去できる治療が可能になった。そして、これらの治療をより早い時間に行う事により、脳梗塞の予後良好となる率を向上させることが近年様々な論文より報告されている。これらの対応のために、専門医による早期診断と早期治療が重要となっている。

そこで私たちは遠隔画像診断補助システムの開発を開始し、評価を行った。これは救急外来に脳卒中専門医が常駐していなくても、携帯端末から複数の医師に医療情報が配信され、受け取った医師はその情報を見て判断をし、現場にいる医師に対して処置を助言することが可能となるシステムである。医療現場で開発されたこのシステムは、「誰でも、いつでも、どこでも」使用できる様に作られた、医療現場に見合ったシステムで、既に試験導入にて1年間に74症例の患者に対して有効に使用できており、今後の脳梗塞救急医療体制作り大きく貢献できる可能性がある。

## A. 研究目的

急性期脳梗塞に対する治療は、近年めざましい進歩を遂げている。特に急性期治療としては、2つの治療方法がある。

一つは血栓を溶かす薬を使って脳の詰まった血管を再開通させる薬物療法である。遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター（rt-PA、商品名：アルテプラゼ®）と言い、その有効性が欧米の臨床治験により証明され、わが国でも平成17（2005）年10月11日より、発症3時間以内の脳梗塞患者に使用可能となった。3時間以内というのは、長い間詰まった血管を再開通させると、再開通した血管の先の神経細胞が既に死んで壊れてしまっていて大出血を起こす可能性があるからである。一方で、もし、早くこの薬を投与することができれば、より効果的に症状が改善する可能性がある。従って、いかに早く薬を投与できるかが、とても重要になってくる。カナダの脳卒中研究によれば、5分の搬送の遅れが、rt-PA 静脈投与できる確率を2%減少させ、病院内での治療が5分遅れれば、効果不良となる確率が5%増加するという結

果が報告されている。

もう一つの急性期脳梗塞の治療は、詰まった血栓を血管内から除去するカテーテル治療（血栓除去術）である。近年、この治療方法の良好な治療成績が諸外国から報告されおり、わが国でも2010年の10月にこの血栓を除去するためのデバイス（機械）が認可され、使用できるようになってきた。しかし、このデバイスが使用できる時間も、脳梗塞発症より8時間であることが推奨されている。（8時間以上が経過してから血栓除去を行う事により、rt-PAの時同様、出血のリスクが上がると報告されている）脳梗塞は時間との勝負であることは言うまでもなく、これにより脳梗塞の患者の命を救うことや症状の改善につながると考えている。

急性期脳梗塞の治療においては、上述したように時間が重要であり、脳梗塞の病状の悪化を抑制したり回復させることにおいては、その発症から病院到着までの時間、救急車内での時間、近医での診断から脳卒中センター（SCUなどのある中核病院）までの時間、受入れ病院側の診断治療までの

時間が重要である。

我々は、この様な状況で、いかにこの脳梗塞治療を迅速に行うかを考えた結果、携帯端末を用いて、脳卒中診断・治療補助システムを開発し、臨床検討を行った。

## B. 研究方法

携帯端末にて、医療画像、医療情報が「だれでも、いつでも、どこでも」簡単に見ることが出来るシステムを開発した。(以下：遠隔画像診断治療補助システム)

初期研究として、脳神経外科に来院した緊急脳卒中患者(急性期脳梗塞、くも膜下出血、脳出血など)で、早期に診断・治療が必要とした患者を対象とした。

また、遠隔画像診断・治療補助システムとして、アプリケーションを導入するために、携帯端末(i-Phone4)を20台導入し、脳神経外科医や放射線科医・放射線技師に携帯させ迅速に診断・および治療に至ったかの評価を行った。

(倫理面への配慮)

東京慈恵会医科大学における「ITあり方委員会」において承認・了承された研究である。

## C. 研究結果

このシステムの概略図は、図1に示す通りである。サーバを院内に設置することとVirtual Private Network(バーチャル プライベート ネットワーク、VPN)を採用することで、セキュリティを確保した。また、医療画像に関しては、院内でみる画像と同等のクオリティを実現した。そして、時間経過がわかるようにタイムライン表示形式を採用した(図2)。

2010年8月から2011年7月の1年間に73症例でこのシステムが運用された。

この内、64人の患者は東京の中心大都市圏から救急車で搬送され(おおよそ1km~20kmの搬送距離)、9人の患者は歩いて直接来院された。

具体的な脳卒中疾患の内訳は表1の通りである。脳神経外科にて、初期導入されたので、外科的疾患が多く、脳梗塞症例は、4症例と少ない結果ではあるが、治療適応がある患者の紹介が多く、うち3症例は血栓除去を行っている。

## D. 考察

われわれの経験では、遠隔診断・治療補助システムの導入によって、当直医が1人でいても、さまざまな医師の診断を聞くことができ、その治療方法を相談できることは予想以上に大きな意味を持っていた。治療選択肢の多い脳卒中の治療では、1人で判断するよりも、各専門医・指導医に治療の

判断を委ねる可能性が高い。これらの時に、瞬時に画像が各専門医・指導医の手元で閲覧できることで言葉だけでは伝わらない画像所見の情報が得られる。また、医療情報も同時に送られているので、判断を院外にいても行うことが可能であった。

## E. 結論

われわれが開発した遠隔診断・治療補助システムにより、患者の診断・治療が迅速に行われることで、治療できる患者を少しでも増やし、また、誤診予防の改善や現在のたらい回しの問題に少しでも役立てることができるとは考えている。

さらに、脳卒中の患者を1人でも多く救うことで、国全体の医療費の軽減などにつながり、医療全体がクオリティの高い方向へ進む可能性があり、脳卒中医療のめざましい発展に寄与できることを期待するとともに、今後の救急医療体制の充実化への実現性を十分に持つシステムであると考えている。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1.A new support system using a mobile device (smartphone) for diagnostic image display and treatment of stroke.

Takao H, Murayama Y, Ishibashi T, Karagiozov KL, Abe T.

Stroke. 2012 Jan;43(1):236-9. Epub 2011 Oct 13.

### 2. 学会発表

1.「脳卒中領域における遠隔画像診断治療補助システム(i-Stroke)の活用について」

高尾洋之 村山雄一 阿部俊昭

Division of Endovascular Neurosurgery, Jikei University School of Medicine Tokyo, Japan

夏期セミナー 2011年8月6日(土曜日)東京慈恵会医科大学大学1号館3階 東京

2.「脳卒中領域における遠隔画像診断治療補助システム(i-Stroke)の活用について」

高尾洋之 村山雄一 阿部俊昭

Division of Endovascular Neurosurgery, Jikei University School of Medicine Tokyo, Japan

第128回成医会総会 パネルディスカッション 2011年10月6日~2011年10月7日(金曜日)(2011年10月7日発表) 東京慈恵会医科大学大学1号館3階 東京

3. 携帯端末(Smart Phone)を用いた脳卒中疾患における遠隔画像診断・治療補助システムの構築

高尾 洋之 村山 雄一 石橋 敏寛 荏原 正幸

荒川 秀樹 入江 是明 小林 紀 梶原 一輝 加藤 正 池内 聡 西村 健吾 谷 諭 菅 一成 海渡 信義 坂井 春男 阿部 俊昭

日本脳神経外科総会 パシフィコ横浜 横浜 20