

インターミットtent法(2分照射, 30秒休止)であれば, 60分照射しつづけてもAIS患者の脳は安全に保たれる, という条件を見出している。

次世代経頭蓋脳血栓溶解法への道標として

上述までの現状と次世代に向けた基礎研究の成果を踏まえると, AIS患者に対する超音波脳血栓溶解法への期待が膨らんでこよう。ここに著者らの研究状況と世界の動向に鑑みた, 次世代治療のひとつのイメージを述べておきたい。

1. 頭部貼付型US振動子¹⁵⁾

救急救命的現場を想定すると, 医師, 看護師, 技師などへの負担の少ない治療法が求められる。これは, 初期治療開始時には15分間隔で神経症状評価をしなければならない現状を考え合わせれば必須の要件である。この現場の要求を満足させるには患者体動に影響されにくい形, すなわち患者の体動とともに動くことのできる患者頭部への貼付型振動子が有効と考えられる。すでにその着想の一部が公表されているのも¹¹⁾, その技術的実現性の見通しが得られつつあるからである。すくなくとも柔軟性素材であるPVDF(ポリフッ化ビニルデン)を用い, 周波数を診断用USの下限近くに設定できれば, 実用化の道は開かれる(図5)。

ただし, 技術的可能性は安全性の確保と有効性向上に担保されねばならないので, その検討が今後の課題となろう。現在の形では血流再開通状態を監視する能力がないこと, また血栓塞栓部に対する標的性のないことが大きな問題となる可能性を含んでいる。

2. 標的照射可能な方式

虚血下の脳細胞に不要な超音波を照射することは極力避けねばならない。血栓標的性については, USビーム集束性と併用薬剤の血栓選択性をもって実現しようとする基礎検討内容を前述した。後者の血栓選択的なRGD-BLとt-PA結合法の課題は近々実現されるものとして, 丸山らの研究に期待するところ大なるものがある。問題はその製造であり, リポソームメーカー自体が国内にないからである。アメリカからの輸入になるかもしれないが, その実現性には期待が寄せられる。

前者のUSビーム集束性に関してはHIFUを用

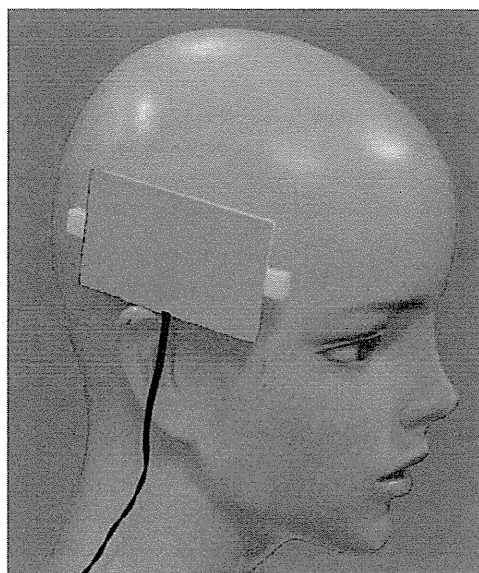


図5 PVFによる貼付型振動子の例

い, かつ頭蓋骨の形状や厚さを考慮することで標的性は維持される。すなわち, XCT像をもとに頭蓋骨の情報を得, それを踏まえた超音波ビームが発射できれば, 血栓標的が実現可能ではないかと考えられる。それゆえ, XCT補正を念頭においたHIFUやMIFUの研究が欧米で進展しているのも事実で, おおいに期待される。

3. 高度な安全性確保

脳は霊長類を霊長類たらしめるもっとも重要な臓器であるがゆえに, その一部損傷が大きな医学的・社会的問題となることは当然であろう。したがって, 超音波伝搬経路内の脳組織の安全性確保はきわめて重大な課題である。虚血脳を守るはずの治療が副作用で脳に障害を惹起するなどということは論外である。

この観点から, 次世代治療技術は病的脳に対する安全確保と, しかるべき安全性に関する基礎データを有するものでなければならない。脳は, 循環と代謝という生化学的活動, 脳生理学的な神経伝達, さらに高次脳機能・精神活動へと連動する大組織である。その根底をなすライフライン救済が重要であることは当然であるが, その救済的治療技術が生命という, 複雑精緻な代謝, 神経活動, 精神活動などに悪影響を与えることがあってはならない。

その意味で, 超音波脳血栓溶解法は脳について多くの安全性情報を得ることによって他の各種超

音波脳治療法に関する礎を築くという研究課題をも含んでいる。この方面の Regulatory Science としての基礎データをいまこそ蓄積すべき段階ではないかと考えられる。

おわりに

本稿では、経頭蓋超音波脳血栓溶解法の次世代的展開の可能性を述べた。超音波治療技術としては脳神経系への DDS 制御や遺伝子治療¹⁶⁾などの展開がさまざま考えられ、ここでは割愛したが、すでに著者もその成果の一部を報告している。近い将来、神経保護、神経蘇生、再生、機能補助、さらには精神活動制御にも超音波が活用されるのではないかと想像するのは、愚かな夢物語であろうか。脳の不老化、脳死の回避などに関する基礎的研究と手を組んだ超音波新治療技術に、若い方々の参加を願わずにはいられない。

文献

- 1) 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*, **12**: 450-453, 1981.
- 2) Kudo, S.: Thrombolysis with ultrasound effect. *Tokyo Jikeikai Medical Journal*, **101**: 1005-1012, 1989.
- 3) 浜野研司: 経皮的超音波照射併用による血栓溶解療法の有用性に関する研究. *東京慈恵会医科大学雑誌*, **106**: 533-542, 1991.
- 4) 関口博仁: 超音波照射併用による新しい血栓溶解療法. *東京慈恵会医科大学雑誌*, **109**: 863-871, 1994.
- 5) Aaslid, R. et al.: Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cere-

- bral arteries. *J. Neurosurg.*, **57**: 769-774, 1982.
- 6) Alexandrov, A. V. et al.: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, **351**: 2170-2178, 2004.
- 7) Eggers, J. et al.: 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*, **39**: 1470-1475, 2008.
- 8) Carlos, A. et al.: Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*, **34**: 425-429, 2006.
- 9) 古幡 博: 医用画像ハンドブック. オーム社, 2010, pp.1158-1168.
- 10) 古幡 博: 超音波による血栓溶解. *最新医学*, **63**: 92-104, 2008.
- 11) 佐口隆之・他: 超音波による血栓溶解. *日本内科学会雑誌*, **98**: 1320-1324, 2009.
- 12) Daffertshofer, M. et al.: 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*, **36**: 1441-1446, 2005.
- 13) Baron, C. et al.: Simulation of intracranial acoustic fields in clinical trials of sonothrombolysis. *Ultrasound Med. Biol.*, **35**: 1148-1158, 2009.
- 14) Azuma, T. et al.: Bubble generation by standing wave in water surrounded by cranium with transcranial ultrasonic beam. *Jpn. J. Appl. Phys.*, **44**: 4625-4630, 2005.
- 15) Saguchi, T. et al.: 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*, **39**: 1007-1011, 2008.
- 16) Manome, Y. et al.: Application of therapeutic insonation to malignant glioma cells and facilitation by echo-contrast microbubbles of levovist. *Anticancer Res.*, **29**: 235-242, 2009.

* * *

