

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
分担研究報告書

急性脳梗塞治療加速のための薬物超音波併用次世代普及型低侵襲システムの開発  
新規超音波血栓溶解装置の治験プロトコル大枠の提案

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  
研究協力者 鈴木理恵子、大山賢、徳永敬介 同脳血管内科医師  
研究分担者 山本 晴子 同先進医療・治験推進部部長  
研究分担者 峰松 一夫 同副院長

研究要旨

現在開発中の新規超音波血栓溶解装置の臨床導入に向けて、同装置の開発状況、虚血性脳卒中の急性期治療の現状を踏まえて、近い将来予定している治験プロトコル大枠を提案した。治験デザインは、単一治療群、オープンラベル、ヒストリカルデータ対照試験とした。発症4.5時間以内の頭部MRAで脳主幹動脈閉塞を確認した虚血性脳卒中患者を登録する。主な除外基準はアルテプラゼ（rt-PA）静注療法適正治療指針の適応外である。安全性の主要評価項目は、治療開始から22-36時間の頭部CTで確認されたNIHSS4点以上増悪する症候性頭蓋内出血、発症90病日後の死亡、有効性の主要評価項目は、治療開始から120±30分後のMRA上の再開通（modified Mori Grade 2-3）率とする。現在当施設で収集しているヒストリカルデータなどを対照データとして安全性および有効性の評価を行う。独立安全性評価委員会を設置し安全性のモニターを行う。

A. 研究目的

現在開発中の新規超音波血栓溶解装置の臨床導入に向けて、現在までの開発状況、虚血性脳卒中の急性期治療の現状を踏まえて、近い将来予定している治験プロトコルの案を作成した。

B. 方法

考慮した背景 現在開発中の新規超音波血栓溶解装置は治療用の約500kHz超音波を患側の側頭部からrt-PA静注療法中に60分間照射する仕様となる予定である。しかし、血管閉塞部位を評価する診断およびモニター機能は搭載しない。2012年8月31日に改定されたrt-PA静注療法適正指針では発症から治療開始までの時間が3時間から4.5時間以内まで延長された。発症8時間以内のrt-PA静注療法適応外もしくは無効例に対して血栓回収装置による血管内治療が可能である。これまでCLOTBUST試験、TRUMBIなどの臨床試験が行われ、現在CLOTBUST-ER試験が進行中である。

上記背景を参考に新規超音波血栓溶解装置の治験プロトコル大枠を提案する。（倫理面への配慮）

本研究は患者の個人情報や患者から採取された資料を使用しない研究である。

C. 治験プロトコル大枠案

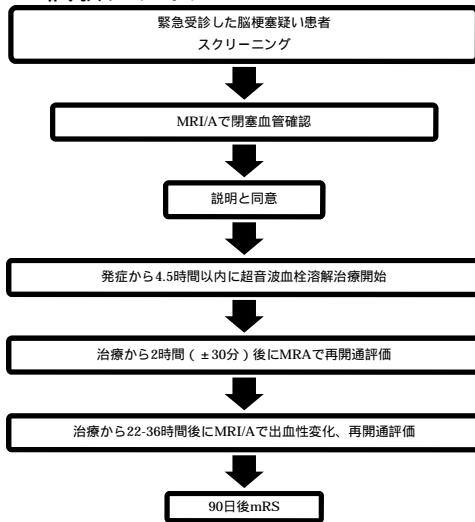
1. 参加（依頼）施設候補

- 国立循環器病研究センター
- 慈恵会医科大学
- 川崎医科大学（木村和美先生）
- 広南病院（古井英介先生）
- 神戸市立医療センター中央市民病院（藤堂謙一先生）
- 聖マリアンナ医科大学（長谷川泰弘先生）
- 熊本赤十字病院（寺崎修司先生）
- 製鐵記念八幡病院（藤本茂先生）
- 国立病院機構九州医療センター（桑城貴弘先生）
- 京都第二赤十字病院（永金義成先生）
- おさか脳神経外科病院（大山英郎先生）
- 福井大学（山村修先生）
- 梶川病院（向井智哉先生）

2. 研究デザイン

- 単一治療群
- オープンラベル
- ヒストリカルデータと比較

### 3. 試験デザイン



### 4. 患者登録基準

- 年齢20歳以上
- 脳梗塞による神経症候を呈する
- NIHSS 5-25
- 発症前mRS 0-1
- MRAでM1-M2, A1-A2, P1-P2閉塞, (ICA閉塞)
- 発症4.5時間以内に治療可能
- 書面による本人または代諾者の同意
- 超音波側頭骨窓の有無は問わない

### 5. 患者除外基準

- 適正治療指針での適応外
- MRI検査不能の患者
- 試験期間中に頭部・頸部の手術や血管内治療を予定している患者
- 妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者
- 余命6ヵ月未満と予測される末期の疾患を有する患者
- その他、試験担当医師が不相当と判断する患者

### 6. 主要評価項目

#### 安全性評価項目

- 36時間以内のNIHSS4点以上増悪するCT上の症候性頭蓋内出血
- 90日後の死亡

#### 有効性評価項目

- 治療開始から2時間(±30分)後のMRA上の再開通率(modified Mori Grade 2-3)

### 7. 副次評価項目

- 22-36時間後のMRA上の再開通率(modified Mori Grade 2-3)
- 90日後のmRS 0-1の割合
- 90日後のmRS 0-2の割合
- NIHSSスコアの経時的推移

### 8. 症例数

国内で実施されたJ-ACT II研究では、1年半で58名の対象者を登録している。本研究の対象の多くは、J-ACT II研究で対象であった中大脳動脈閉塞患者である。提供を受けることが可能な装置の台数、研究期間、同意率などを考慮して実施可能な症例数を統計専門家に相談する。

### 9. 安全性評価基準

- 独立安全性評価委員会を設置
- 安全性評価の手順書を別途作成
- 委員会は報告を受けた有害事象、不具合と治験装置との因果関係の妥当性及び治験継続の適否、治験実施計画改訂の要否等について審議および評価し、提言する

### 10. ロードマップ案

- 新規超音波血栓溶解装置概要の確定  
2013年10月
- プロトコル大枠の確定  
2013年12月
- プロトコル案作成  
2014年3月
- プロトコル確定  
2015年3月

### D. 考察

新規超音波血栓溶解装置の開発状況、虚血性脳卒中の急性期治療の現状およびこれまで行われてきた様々な臨床試験を考慮して、新規装置の治験プロトコル案を作成した。この案をたたき台として、班員、研究協力者および外部の専門家からの意見を収集し2015年3月頃に治験プロトコルを確定する予定である。

## F . 研究発表

### 1.論文発表

- 1 . Tanaka K, Koga M, Sato K, Suzuki R, Minematsu K, Toyoda K. Three-dimensional analysis of the left atrial appendage for detecting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke. Int J Stroke. 2014, Epub ahead of print
- 2 . 田中 弘二, 古賀 政利, 大山 賢, 徳永 敬介, 佐藤 和明, 鈴木 理恵子, 峰松 一夫, 豊田 一則. リアルタイム3次元経食道心臓超音波検査を用いた急性期虚血性脳血管障害における左心耳の3次元評価. 脳卒中 2014年、印刷中

### 2.学会発表

1. 鈴木理恵子, 古賀政利, 田中弘二, 坂本悠記, 徳永敬介, 大山賢, 山本晴子, 豊田一則, 峰松一夫. MRA, 脳血管造影, 経頭蓋カラードプラによる rt-PA 静注療法施行時の閉塞血管と再開通率の検討. 第 32 回日本脳超音波学会総会、徳島、2013 年 6 月
2. 大山賢, 古賀政利, 遠藤薫, 鈴木理恵子, 山本晴子, 豊田一則, 峰松一夫. 経頭蓋カラードプラ法における探触子固定具の開発第 2 報~改良型の報告~. 第 32 回日本脳超音波学会総会、徳島、2013 年 6 月
3. 黒沼由香, 古賀政利, 徳永敬介, 滝沢歩武, 宮下光太郎, 伊庭裕, 豊田一則. 頸動脈エコーで rt-PA 静注療法を直前に回避し緊急人工血管置換術により経過が良好であった急性大動脈解離を有する脳梗塞の 1 例. 第 32 回日本脳超音波学会総会、徳島、2013 年 6 月

4. 下村怜、鈴木理恵子、古賀政利、斉藤こずえ、山上宏、長束一行、豊田一則、峰松一夫. 頸動脈エコーの記録—私の頸動脈エコー検査所見用紙—. 第 32 回日本脳超音波学会総会、徳島、2013 年 6 月
5. 田中弘二, 古賀政利, 佐藤和明, 鈴木理恵子, 峰松一夫, 豊田一則. リアルタイム 3D 経食道心臓超音波検査を用いた左心耳体積および駆出率の測定による急性期脳卒中における発作性心房細動の予測. 第 32 回日本脳超音波学会総会、徳島、2013 年 6 月
6. 徳永敬介, 古賀政利, 大山賢, 田中弘二, 佐藤和明, 鈴木理恵子, 豊田一則. 急性期脳梗塞患者におけるリアルタイム 3D 経食道心エコーを用いた大動脈弓部動脈硬化進行度の評価とその関連因子. 第 32 回日本脳超音波学会総会、徳島、2013 年 6 月
7. 奥村幸祐、古賀政利、河野友裕、坂本悠記、小林潤平、鈴木理恵子、湊谷謙司、長束一行、豊田一則. 緊急頸部血管エコーで rt-PA 静注療法を回避し緊急人工血管置換術により経過が良好であった急性大動脈解離を有する脳梗塞の 3 例. 第 12 回日本頸部脳血管治療学会、東京、2013 年 6 月

## G . 知的財産権の出願・登録状況

### 1.特許取得

なし

### 2.実用新案登録

なし

### 3.その他

なし