

(4) 超音波振動子装着具設計

慈恵医大病院、国立循環器病研究センターのスタッフにヒアリングし、製造方法を考慮して3回試作を進めた。

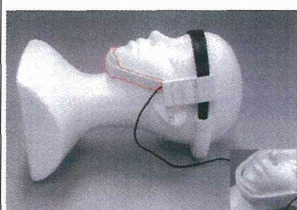
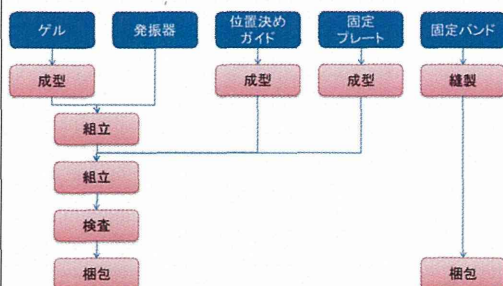


図97(上) 工程

図97.(左) 装着モデル

また、頭部に接触するゲルについて検討を行い、基本処方ならびに超音波に適した加工条件を確立した。



図98 評価用ゲル

透過率は、測定結果を図99に示す。

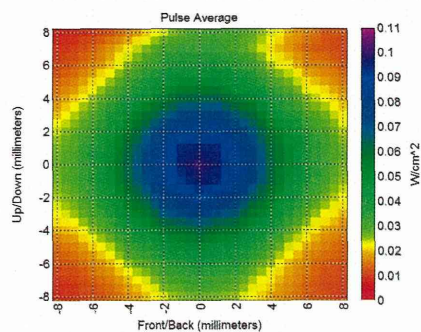


図99-1. ゲルなし音響強度

試作ゲルにより、強度が低下した例A。

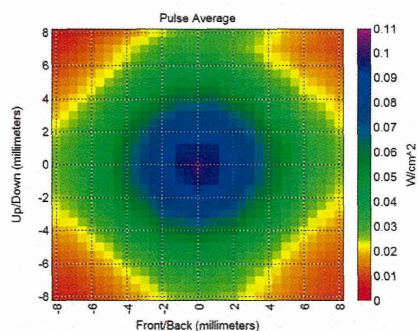


図99-2 ゲルA (試作例/減衰あり)

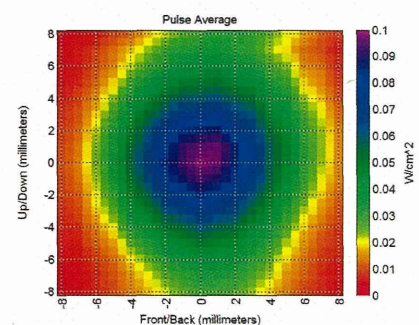


図99-3 ゲルB

ゲルB処方、音響強度減衰がほぼ認めず、採用した。

(5) 超音波駆動装置設計

平成25年度は、本デバイスの安全性と有効性に対して求められる要求事項を明確にし、医療機器の品質マネジメントシステム (IS013485)、さらにリスクマネジメント (IS014971) を考慮して設計仕様の詳細設計に着手した。平成26年度中に試作を終了する予定であったが、PMDA相談の際、製薬メーカーとの連携指示を受け、対応に5か月を要し、平成27年度に、基本試作と臨床機試作を実現すべく設計を進めている。現状、駆動装置開発は具体的アウトプットはないものの、rt-PA 静注開始後の搬送 (ドリップ・アンド・シップ) 中の使用にも対応することを想定し、救急車搭載機器に要求されるEMC規制などの法規制、バッテリー駆動に対応するためのバッテリー (充電型リチウムイオン電池) 搭載機器に要求される安

全規格などの情報を収集整理し、設計仕様への反映を推進している。

臨床用超音波の活用は、診断装置に代表されるように平面での活用が多い。そのため、超音波の有効性を示唆することが報告されていても実用に至らなかった。これは、患部を継続的に線で捉え続ける難しさが治療の標準とはなりにくかった。これに対し、当該開発は超音波の面、ならびにゾーンで患部を捉えることで照射確度を高め、実用性を追求する基本開発からスタートさせた。しかしながら、面での超音波特性は報告、企業知見がなく、面照射の超音波特性を明確にする点からの開発となった。検討の結果、振動子面サイズと超音波強度の深度ピークが相関することが判明し、患部への照射に適切なサイズを選択することができた。

超音波照射の課題として、頭皮上から頭蓋内への超音波照射は、頭蓋骨を安全に透過させなければならず、血栓溶解に有効な強度の見極めを行った。

高い超音波エネルギーは、脳に対し障害を発生させる可能性があり、その主な要因である定在波の発生を抑制することを確認したPSRF変調の超音波で全血血栓の溶解を評価し、超音波照射によるrt-PAのもつ血栓の溶解加速効果は、0.5w/cm²で実現することを確認した。安全性も有効性が得られた約3倍強度において出血、梗塞、そして神経組織への悪影響が見られず超音波の基本的な特性での有効性と安全性を有することも確認できた。

一方、面での超音波振動を維持することは高い電気エネルギー供給が求められることは知られており、臨床現場で実用化にあたり、一定の低い電圧レベルで対応するローQ材の設計も併せて進めたが、振動子の発熱は課題として残った。

また、機器設計は装置、振動子、装着具伴に未確立であり、有効性もブタ血評価であり、安全性も少数ラットでの評価にとどまっていることから、平成26年度末で

、本事業は終了したが、カネカが独自に本開発を継続する必要がある。

今後の開発で、最終機器仕様を決定し超音波のワースト条件でヒト全血における血栓溶解への有効性、ラットおよびサルにおいて安全性評価を重ね、平成33年治験を経て製品化を目指す。

3. 臨床研究プロトコル

(1) 治験プロトコル案作製

研究1. 対象期間20ヵ月に1002例(女性391例、73.5±12.6歳)の急性期脳梗塞が発症7日以内に当センターに入院した。そのうち、3時間群は101例(女性38例、74.2±12.2歳)、4.5時間適応群28例(女性13例、77.4±9.2歳)、4.5時間除外群44例(女性16例、75.6歳±10.3歳)であった。予測されるrt-PA静注療法の増加率は27.7%で、年間の予測増加数は16.8例となった。

4.5時間適応群と3時間治療群で、性別、年齢、脳卒中危険因子、虚血性心疾患や心不全の合併、来院時のNIHSSスコアに差はなかった。4.5時間適応群は、3時間治療群より脳卒中既往(39%対23%, p=0.079)が多い傾向で、発症時に目撃者がいない割合(64%対35%, p=0.0048)が高く、発症-来院時間(中央値175分対69分, p<0.0001)が長く、心原性脳塞栓症の割合(46%対67%, p=0.0429)が少なく、椎骨脳底動脈系の脳梗塞(36%対16%, p=0.0204)が多かった。

4.5時間除外群の除外理由は、NIHSSスコア≤4の軽症が31例(71%)、頭部画像所見上の広範早期虚血所見が8例(18%)、脳出血既往が5例(11%)、ワルファリン内服中のPT-INR>1.7が3例(7%)、血糖異常が1例(2%)、大動脈解離が1例(2%)であった。

TTW延長後の4ヶ月間に24例がrt-PA静注療法を受けた。TTW延長によって6例(33.3%)が増加した。

以上の結果から、当センターの最近の脳梗塞入院患者を対象に TTW が延長した場合、これに伴う rt-PA 静注療法対象は約 1.3 倍に増加すると予測された。「治療開始可能時間が 1.5 倍になるので対象患者も 1.5 倍になる」という訳ではなかった。この TTW 延長で増加する症例は発症時に目撃者がいないことが多く、心原性脳塞栓症が少なく、椎骨脳底動脈系の脳梗塞が多いと予想された。増加の割合は、医療施設の特徴や周辺の医療環境、救急体制などが影響する可能性が高い。各医療施設の特徴を勘案して検討する必要があるだろう。現在開発中の約 500kHz を用いた貼付型ソフト超音波振動子による超音波脳血栓溶解法の対象患者も同程度の割合で増加するであろう。この研究後に行った調査では、2011 年 9 月～2012 年 8 月まで 68 例が rt-PA 静注療法を受けたのに対して 2012 年 9 月～2013 年 8 月までに 85 例が同療法を受けており、25%の増加を認め、予測がおおよそ正しかったことが判明している。

以上の結果をまとめると、TTW 延長によって約 1.3 倍の脳梗塞患者が rt-PA 静注療法の対象となると予測された。現在開発中の約 500kHz を用いた貼付型ソフト超音波振動子による超音波脳血栓溶解法の対象患者も同程度の割合で増加するであろう。

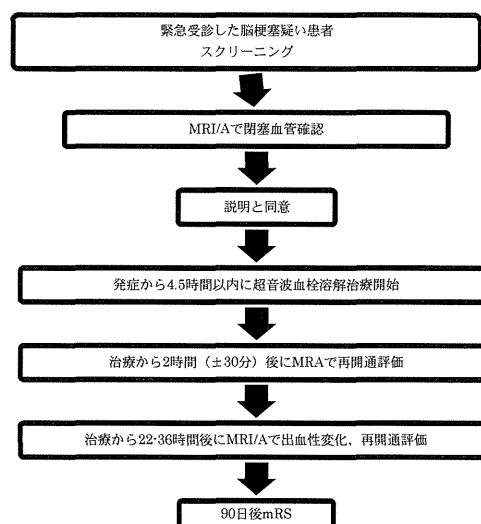
研究 2. 試験プロトコル案

試験プロトコル案を別紙に示す。
以下にその主な内容を示す。

1. 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

2. 試験デザイン



3. 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
- ・ 本人または代諾者から事前に文書による承諾書取得

4. 患者除外基準

- ・ 適正治療指針第二版での適応外 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、試験担当医師が不適当と判断する患者

5. 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)

6. 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

7. 症例数

30例

8. 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

9. ロードマップ案

栓溶解法の対象患者も同程度の割合で増加するであろう。

- ・ 新規超音波血栓溶解装置概要の確定

2013年10月

- ・ プロトコール大枠の確定

2014年3月

- ・ プロトコール案作成

2015年3月

以上のような内容の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、昨年提案した新規装置の治験プロトコール大枠に基づいてプロトコールを提案した。

最近、内頸動脈や中大脳動脈近位部閉塞のある脳梗塞患者ではrt-PA静注療法後に経皮経管的血栓回収機器を使用した血管内治療を加えることにより転帰が改善することが示されたことを背景に記載した。超音波血栓溶解療法は血管内治療に比べ人員的・設備的な医療経済面のメリットが

期待され、このような簡便な治療法が確立することが期待されている。ヒストリカルコントロールに比べて症候性頭蓋内出血が増加せず、早期再開通率が改善することを示すために登録予定数を30例に設定した。

本研究班で作成したプロトコール案に基づいて今後開発される新規超音波血栓溶解装置の臨床治験が計画される予定である。

(2) ヒストリカルデータ収集

データを収集した384例中、男性は243例(63.2%)、年齢は74±13歳であった。臨床病型は、心原性脳塞栓症248例(64.6%)、アテローム血栓性脳梗塞48例(12.5%)、ラクナ梗塞4例(1.0%)であった。危険因子として、高血圧259例(67.5%)、心房細動204例(53.1%)、脂質異常症136例(35.4%)、糖尿病を78例(20.3%)に認めた。治療前の閉塞血管は、ICA63例(16.4%)、MCA水平部(M1)120例(31.3%)、島部(M2)61例(15.9%)、ACA5例(1.3%)、PCA14例(3.6%)、VB系12例(3.1%)、閉塞血管なし78例(20.3%)、評価不能27例(7.0%)、その他4例(1.0%)であった。血管内治療が施行されたのは37例で、閉塞血管はICA15例、M114例、M22例、椎骨動脈(vertebral artery; VA)1例、脳底動脈(basilar artery; BA)5例であった。

rt-PA投与前にMRAにより閉塞血管を評価した症例は352例(全体の91.7%)で、発症からMRAまでの時間は103±40分であった。そのうち、主幹動脈(ICA, MCA, ACA, PCA)閉塞を認めた263例(MRA評価全体の74.7%)を対象として検討したところ、rt-PA投与後、2時間以内にMRAで再開通の有無を確認した症例は71例で、rt-PA投与からフォローアップのMRAまでの時間は68±21分であった。rt-PA投与後、2時間以内にDSAで再開通の有無を確認した症例は31例で、rt-PAからDSAの穿刺までの時間は82±30分であった。

16例が2時間以内にMRA, DSAともに施行されており, 発症2時間以内にMRAもしくは, DSAで再開通の有無が確認できた症例は合計86例(主幹動脈閉塞の32.7%)であった。24時間以内の評価は, 血管内治療を施行した31例と脳梗塞を再発したM2閉塞の1例を除外した54例(主幹動脈閉塞の20.5%)で行った。54例中rt-PA投与後24時間以内にMRAの評価を行った症例は7例で, rt-PAからMRAまでの時間の中央値は21時間57分, DSAで評価を行った症例は3例で, rt-PA投与からDSA穿刺までの時間の中央値24時間58分であった。24時間以内のMRAの評価の47例, MRAとDSAを併用した評価の44例は, 2時間以内の再開通の有無で24時間以内の再開通の有無を代用した。

MRA, MRAとDSAの併用による2時間以内の再開通をTable 1に示す。MRAを用いた評価では, ICA閉塞の再開通率は25.0%, M1閉塞44.7%, M2閉塞69.2%, ACA閉塞0%, PCA閉塞0%, MCA(M1+M2)閉塞51.0%, 主幹動脈(ICA, ACA, MCA, PCA)閉塞42.3%であった。MRAとDSAを併用した評価では, それぞれ, 23.1%, 39.5%, 69.2%, 0%, 0%, 46.4%, 37.2%であった。閉塞部位毎に再開通率を比較すると, MRAとDSAを併用した評価では, ICAの再開通率に比べて, M1の再開通率は有意差なく($p=0.160$), M2の再開通率が高かった($p=0.005$)。

24時間以内の再開通をTable 2に示す。MRAを用いた評価では, ICA閉塞の再開通率は36.4%, M1閉塞55.2%, M2閉塞90.0%, ACA閉塞0%, PCA閉塞0%, MCA(M1+M2)閉塞64.1%, 主幹動脈(ICA, ACA, MCA, PCA)閉塞53.7%であった。MRAとDSAを併用した評価では, それぞれ, 45.5%, 58.6%, 90.0%, 0%, 0%, 66.7%, 57.4%であった。閉塞部位毎に再開通率を比較すると, MRAとDSAを併用した評価では, ICAの再開通率に比べ, M1の再開通率は有意差なく($p=0.455$), M2の再開通率が高かった

Table 1 Recanalization rates within 2 hours after the initiation of rt-PA

MRA (modified Mori grade)	Patients(%)				Total
	0	1	2	3	
ICA	9(56.3)	3(19.8)	3(18.8)	1(6.3)	16
M1	20(52.6)	1(2.6)	12(31.6)	5(13.2)	38
M2	4(30.8)	0(0)	5(38.5)	4(30.8)	13
ACA	1(100.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1
PCA	2(66.7)	1(33.3)	0(0)	0(0)	3
Total	36	5	20	10	71

MRA,DSA (modified Mori grade, TICI)	Patients(%)				Total
	0	1	2	3	
ICA	17(65.4)	3(11.5)	5(19.2)	1(3.8)	26
M1	24(55.8)	2(4.7)	10(23.3)	7(16.3)	43
M2	4(30.8)	0(0)	5(38.5)	4(30.8)	13
ACA	1(100.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1
PCA	2(66.7)	1(33.3)	0(0)	0(0)	3
Total	48	6	20	12	86

Table 2 Recanalization rates within 24 hours after the initiation of rt-PA

MRA (modified Mori grade)	Patients(%)				Total
	0	1	2	3	
ICA	3(27.3)	4(36.4)	2(18.2)	2(18.2)	11
M1	13(44.8)	0(0)	9(31.0)	7(24.1)	29
M2	1(10.0)	0(0)	5(50.0)	4(40.0)	10
ACA	1(100.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1
PCA	2(66.7)	1(33.3)	0(0)	0(0)	3
Total	20	5	16	13	54

MRA,DSA (modified Mori grade, TICI)	Patients(%)				Total
	0	1	2	3	
ICA	2(18.2)	4(36.4)	3(27.3)	2(18.2)	11
M1	12(41.1)	0(0)	8(27.6)	9(31.0)	29
M2	1(10.0)	0(0)	5(50.0)	4(40.0)	10
ACA	1(100.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1
PCA	2(66.7)	1(33.3)	0(0)	0(0)	3
Total	18	5	16	15	54

($p=0.031$). 症候性頭蓋内出血は血管内治療を施行された37例を除外した347例で検討した(Fig.1). 全体では8例(2.3%)であり, ICA閉塞で2例, M1閉塞で3例, M2閉塞で3例認めた。ICA閉塞の4.2%(2例/48例), M1閉塞の2.8%(3例/106例), M2閉塞の5.1%(3例/59例), ICA, ACA, MCA, PCA閉塞患者の3.4%(8例/232例), ACA, MCA, PCA閉塞患者の3.3%(6例/184例)であった。ICA, M1, M2の閉塞血管別では, 症候性頭蓋内出血の発生率に有意差は認めなかった(ICAと比較した, M1, M2の発生率は各々 $p=0.647$, $p=1.000$)。

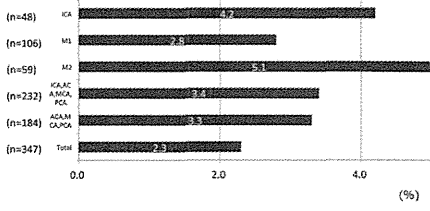


Fig.1 Symptomatic intracerebral hemorrhage within the initial 36 hours a deterioration in NIHSS score ≥ 4 from baseline

3 カ月後のmRSを、血管内治療を施行された 37 例と、転帰を確認できなかった 10 例を除外した 337 例で検討した。転帰良好(mRS 0-1)は全体の 38.6%(130 例 /337 例), ICA, ACA, MCA, PCA閉塞患者の 33.8%(76 例 /225 例), ACA, MCA, PCA閉塞患者の 38.3%(69 例 /180 例), 日常生活自立(mRS 0-2)は全体の 50.1%(169 例 /337 例), ICA, ACA, MCA, PCA閉塞患者の 43.6%(98 例 /225 例), ACA, MCA, PCA閉塞患者の 48.9%(88 例 /180 例)であった(Fig.2)。閉塞血管別では、転帰良好(mRS 0-1)はICA 15.6%(7 例 /45 例), M1 34.0%(35 例 /103 例), M2 40.7%(24 例 /59 例), 閉塞血管なし 53.3%(40 例 /75 例)であり, ICA閉塞はそれ以外に比較して転帰良好が少なかった ($p<0.001$), 日常生活自立(mRS 0-2)はICA 22.2%(10 例 /45 例), M1 44.7%(46 例 /103 例), M2 49.2%(29 例 /59 例), 閉塞血管なし 69.3%(52 例 /75 例)であり, ICA閉塞はそれ以外に比較して日常生活自立が少なかった($p<0.001$)。

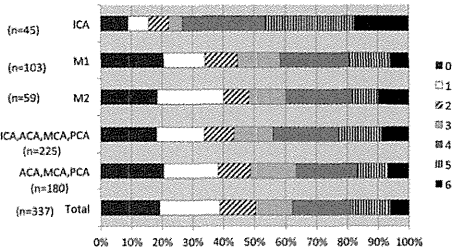


Fig.2 Modified Rankin Scale at 3 months by different sites of occlusion

死亡(mRS 6)は、全体の 6.2%(21 例/337 例), ICA, ACA, MCA, PCA 閉塞患者の 8.9%(20 例/225 例), ACA, MCA, PCA閉塞患者の 6.7%(12 例/180 例)であった。閉塞血管別では、ICA 17.8%(8 例/45 例), M1 5.8%(6 例/103 例), M2 10.2%(6 例 /59 例)であり, ICA閉塞はそれ以外に比較して死亡が多かった ($p<0.001$)。

以上まとめたように、新規超音波血栓溶解装置の臨床開発時に参照するデータの収集を行った。

現在までのrt-PA静注療法後の再開通の評価は、アルテプラゼ投与量は 0.6mg/kg, 0.9mg/kg の 2 種類での報告があり, また再開通の評価は経頭蓋超音波ドプラ法 (transcranial Doppler ultrasonography; TCD), CTA, MRA, DSAといった多様な手段が使用され, 評価のタイミングもさまざまであった (Saqqur M, et al. Stroke 2007, Bhatia R, et al. Stroke 2007, Lee KY, et al. Stroke 2007, Kimura K, et al. Eur Neurol 2009, Kimura K et al. J Neurol Sci 2008, 青木ら・臨神経2010)。今回われわれは, 0.6mg/kg のrt-PA静注療法を施行された患者を対象に, MRA, DSAの所見のみを用いて検討を行った。TCDや経頭蓋カラードプラ法 (transcranial color-coded sonography; TCCS) を除外した理由は, 日本人ではTCDやTCCSに必要な側頭骨窓が良好な症例が少なく, 血流が流れていても頭蓋内血管が描出されない可能性が高いためである (Suzuki R, et al. Cerebrovascular Dis 2012)。本研究は, 低侵襲的低周波超音波装置による急性期血栓溶解療法開発のための参照データの収集が目的であり, 本装置の治療対象となると予測されるICA, MCA, ACA, PCA閉塞もしくはMCA, ACA, PCA閉塞をまとめた検討を追加した。

現在までに報告されているrt-PA投与後の閉塞血管の再開通率について結果を示す。

Bhatiaら (Bhatia R, et al. Stroke 2010) は, CTAでICA, M1, M2 閉塞が示された 388 例を対象に, rt-PA (0.9mg/kg) 静注療法開始後 120 分までに施行したTCD, もしくは, 血管内治療目的で施行したDSAで再開通の評価を行った. 再開通をTCDで thrombolysis in brain ischemia (TIBI) 3-5, DSAでthrombolysis in myocardial ischemia (TIMI) 2-3 と定義したとき, ICA 終末部の再開通率は 4.4% (1 例 /24 例) であり, M1 は 32.3% (21 例 /65 例), M2 は 30.8% (4 例 /13 例), BA は 4.0% (1 例 /25 例)であった. Leeら (Lee KY, et al. Stroke 2007) は, アルテプラゼ (0.9mg/kg) 投与後, 中央値 120 分 (60-365 分) に DSA を行い, TICI 2 以上を再開通ありとして評価している. 入院時にCTAで主幹動脈閉塞を認めた 31 例のうち, ICAもしくは, M1 閉塞の再開通は 12.5% (2 例 /16 例), M2 以遠閉塞 27.3% (3 例 /11 例), BA閉塞 50.0% (2 例 /4 例)であった. われわれの研究とこれらの報告を比べると, アルテプラゼ0.9mg/kgを使用している点, CTAを用いて入院時の閉塞血管の評価をしている点, 一部TCDで再開通率の評価をしている点が異なっていた. アルテプラゼの投与量が違うため, 再開通率を今回の結果と直接比較することは困難であるが, 近位側脳主幹動脈の再開通率が低い点は今回の結果と同様であった.

MRAを用いてMCA (M1, 41 例;M2, 17 例) 閉塞患者のアルテプラゼ (0.6mg/kg) 投与後の再開通を前向きに観察した Japan Alteplase Clinical Trial II (J- ACT II) (Mori E, et al. Stroke 2010) の報告では, MCA閉塞患者の 6 時間後の再開通率は 51.7% であり, 24 時間後の再開通率は 69.0% であった. Kimuraら (Kimura K, et al. Eur Neurol 2009) は, ICA, MCA 閉塞のある 64 例の患者にアルテプラゼ (0.6mg/kg) 投与後MRA を用いて再開通の評価を行い, 42 例の MCA閉塞 (M1, 30 例;M2, 12 例) のうち, 1 時間後の早期再

開通は 52.3% (完全再開通 19.0%, 部分再開通 33.3%), 24 時間後では 80.9% (各々 47.6%, 33.3%), ICA閉塞の 22 例では1 時間後31.8% (各々4.5%, 27.3%), 24時間後 51.9% (各々14.3%, 47.6%) に再開通を認め, ICAで再開通率が低いことを示している. J-ACT II, Kimuraらの報告とわれわれの研究を比較すると, われわれの研究では画像の評価にMRAに加えてDSAも用いている点, 少数ではあるがACAやPCAの閉塞症例に関して検討している点が異なっている. 今回の研究に, ACAやPCA閉塞患者も含めたのは, CTのみでrt-PA静注療法を施行する施設も多く, 閉塞血管の評価なしに新規超音波血栓溶解装置を使用することも想定したためである. 今回の検討では, ACAやPCA閉塞患者は, 24 時間以内に MRAやDSAを施行する症例が少なく, 合計で 4 例が検討できたのみであり, 4 例とも 24 時間後まで再開通は認めないという結果であった. ACA, PCA閉塞の検討に関しては, 症例数が少なかつたため, 更なる症例の蓄積と検討が必要であろう. また, われわれの研究では, rt-PA投与後 2 回目の再開通評価は, 24 時間後には全例では行われておらず, 24 時間後に再開通を評価しなかった症例は, 2 時間後の再開通の有無で 24 時間後の再開通の有無を代用している.

われわれの結果のうち M1 と M2 を合わせたMRAでの 24 時間後の再開通率 64.1% (25 例 /39 例) を, 本邦から報告されている J-ACT II (Mori E, et al. Stroke 2010) の再開通率である 69.0% (40 例/58 例) やKimuraら (Kimura K, et al. Eur Neurol 2009) の再開通率 80.9% (34 例 /42 例) と比較すると, 24 時間後の再開通率がやや低かった. これらの国内報告と今回の結果とを合わせると, M1, M2 閉塞患者の 24 時間後の再開通率は 71.2% と計算された.

症候性頭蓋内出血は欧州の市販後調査である SITS- MOST の 1.7% (Wahlgren N et al. Lancet 2007), 本邦の市販後調査で

MARS研究の3.5% (Nakagawara J, et al. Stroke 2010)と同様の結果であった。3カ月後の転帰良好も、SITS-MOSTの38.9%, J-MARSの33.1%, SAMURAI rt-PA登録研究の33.2%と同様であった。

われわれの研究にはいくつかの問題点がある。1つ目は後ろ向き観察研究であること、2つ目はMRAやDSAの検査のタイミングにバラツキがあり、症例によって検査の施行時間に差があった。また、24時間後の再開通の評価と症候性頭蓋内出血、3カ月後の転帰の評価において、rt-PA静注療法後に閉塞血管に対して経皮経管的脳血栓回収用機器を使用した症例は除外した。このため症例選択にバイアスが生じ、rt-PA静注療法がもたらす再開通率や転帰が過大評価された可能性がある。

以上まとめたように、急性期脳梗塞に対するrt-PA静注療法時に、MRA, DSA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を評価した。これらのデータを新規超音波血栓溶解装置開発の際の歴史対照として役立てたい。

(3) 経頭蓋カラードプラ用探触子固定具の開発

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重く、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命困難、長時間の安静が困難でありベッド固定型では患者の動きへの対応が難しいため頭部固定ヘルメット型を採用した。2010年4月に最初の試作型(ヘルメット試作型1号)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、仕様の調整が必要であった。また、アームが固く、スムーズに動かす仕様が必要であった。2011年3月に試作2

号型(ヘルメット試作型2号)が完成した。改良点は①スプリングを用いた頭部密着機構、②ダイヤル式ヘッドバンドによるヘルメットの頭部固定、③3関節アームによるワイヤー式のロック機構、④スナップフィット型のホルダーによる探触子のアームへの固定であった。しかし、ヘルメットの安定性、頭部の装着感、アームの可動域や反転方法にさらなる改良が必要であり、本研究班で2013年1月に試作3号型(ヘルメット試作型3号)が完成した。改良点は①異なる様々な超音波装置の探触子サイズへ対応できるようにするため手締めねじによるクランプ方式での探触子固定への変更、②額当てパッドの大型化により頭部装着感の改善、③アーム部可動ポイントの追加によるアーム可動範囲の拡大、④アームの反転方法の改善、⑤ヘルメットの安定性の改善である。

平成25年度は、この試作3号型であるTCCS用探触子頭部固定具を用いて、TCD用探触子頭部固定具の血管を同定するまでの時間を10例で比較し、TCCS用探触子頭部固定具では2分30秒±5分50秒(平均値±SD)、TCD用探触子頭部固定具では11分10秒±10分30秒($p=0.0037$)であり、TCCS用探触子頭部固定具は有意に血管同定までの時間が短かった。

平成26年度は、更にこの両者の比較を20例で行い、TCCS用探触子では4分13秒±15分47秒(平均値±SD)、TCD用探触子では10分12秒±11分31秒($p=0.0009$)であり、症例を増やしても、TCCS用探触子頭部固定具は有意に血管同定までの時間が短かった。また、TCD用探触子頭部固定具では体動で位置がずれる事が多く、再固定にも時間がかかったが、TCCS用探触子頭部固定具は体動によるずれが少なく、再固定も容易であった。頭部の装着感に関しては、TCD用探触子頭部固定具では長時間の装着で不快感を訴える患者が数例いたが

、TCCS用探触子頭部固定具では、不快感の訴えは無かった。

今回開発した TCCS 用探触子頭部固定具は、TCCS で血管を視認しながらその同定ができるため、TCD 用探触子頭部固定具に比べ短時間で血管同定が可能であった。固定の保持性、安定性も優れており、血管の位置がずれた場合の再固定も容易であった。TCD の代替の検査法として、今後、探触子頭部固定具を用いた TCCS が普及する可能性がある。

また、経食道心エコーで右左シャントを確認するには数人が必要であるが、TCCS 用頭部固定具による右左シャントの検査であれば検査者 1 人で可能であり、検査に割ける人数が少ない場合に有用かもしれない。

今後、MRA や脳血管造影検査で血管閉塞が診断された急性期脳卒中患者に対し、TCCS 用探触子頭部固定具により閉塞血管の再開通の評価ができれば、ベッドサイドで簡易にできる検査として有用であると考えられる。今後は前向きに臨床応用を重ね、この TCCS 用探触子頭部固定具の商品化を進めていく予定である。

4, バブルリポソーム

(1) バブルリポソーム (BL) の調整

バブルリポソーム中の C3F8 ガス封入量をガスクロマトグラフィーで測定した。その結果、バブルリポソームのガス保持量は $11.2 \mu\text{L}/\text{mL}$ 、RGD 修飾バブルリポソームのガス保持量は $10.8 \mu\text{L}/\text{mL}$ となった。C3F8 ガス封入量はペプチド修飾の有無にかかわらず同程度であり、バブルリポソームのガス保持量は RGD ペプチド修飾に影響を受けないことが示唆された。

バブルリポソームの粒子径を動的光散乱法を用いて測定した。その結果、BL ($591.5 \pm 230.3 \text{ nm}$)、DGR-BL ($647.2 \pm 342.7 \text{ nm}$)、RGD-BL ($613.8 \pm 107.5 \text{ nm}$) となり、粒子径の変化は認められなかった。

これらの結果から、バブルリポソームの平均粒子径はオリゴペプチド修飾による影響をほとんど受けないことが示唆された。

フローサイトメトリーを用いた RGD-リポソームの活性化血小板結合能解析

調製した RGD-リポソームの活性化血小板結合能を解析するために、CD62P 陽性分画の血小板との結合をフローサイトメトリーで解析した。なお、フローサイトメトリーでの解析にあたり、バブルが細胞に結合した際に細胞の挙動（分画のシフト）が読めないため、バブル化前のリポソームの状態を検討を行った。

コントロールペプチドとして利用した、DGR ペプチドを修飾したリポソームと比較し、RGD ペプチドを修飾したリポソームでは CD62P 陽性細胞において蛍光強度の増大が観察され、RGD-リポソームが活性化血小板と結合することが示唆さ

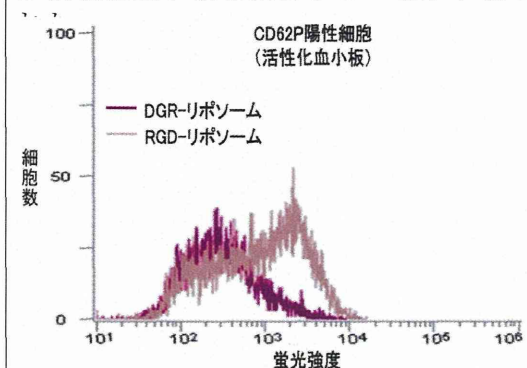


図 1 0 0 RGD-リポソームの活性化血小板結合能解析

(2) in vitro 活性化血小板結合能評価

フローサイトメトリー解析ではバブル化していない RGD-リポソームを用いて活性化血小板結合能解析を行ったため、本検討では共焦点レーザーを用いて RGD-BL の活性化血小板結合能を解析した。

DGR-BL を処置した活性化血小板では細胞上に蛍光を観察することは出来なかったが、一方 RGD-BL を処置した活性化血小板では多くの蛍光が観察された。

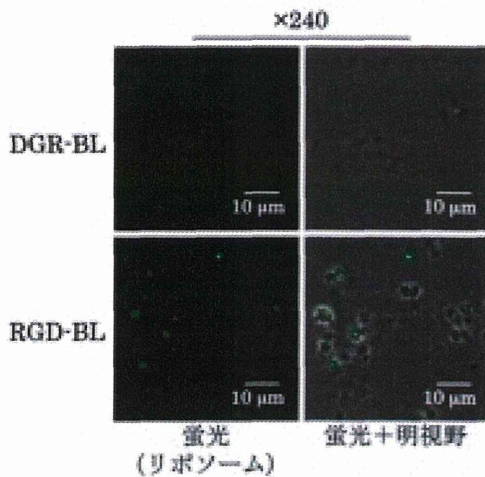


図 1 0 1 RGD-BLの活性化血小板結合観察

以上のように、リポソームへ RGD ペプチドを修飾したことにより、RGD-BL へ活性化血小板結合能を付与出来たことがフローサイトメトリーおよび共焦点レーザー顕微鏡を用いた解析により確認された。また、バブル化する際に超音波照射を行っても RGD ペプチドの活性は失われないことも確認され、製剤の高い安定性も示唆された。

(3) in vivo 血栓結合能評価

塩化鉄誘発血栓モデルでの RGD-BL の血栓結合能評価

RGD-BLの血栓結合能を検討すべく、ラット総頸動脈に塩化鉄誘発血栓を作製し、RGD-BL投与前後の血栓の輝度変化を超音波造影装置モニタリング下で観察することで評価した。その結果、対照として用いたDGR-BLを投与した際にはほとんど血栓の輝度に影響を与えなかったのに対し、RGD-BLを投与した群では血栓の輝度上昇が確認された。

このモデル解析では塩化鉄誘発血栓に RGD-BLを処置した際には3例中2例で血栓の輝度上昇が確認されたが、3例中1例で輝度の減少が認められた。輝度が上昇した2例については血栓にバブルリポソームが結

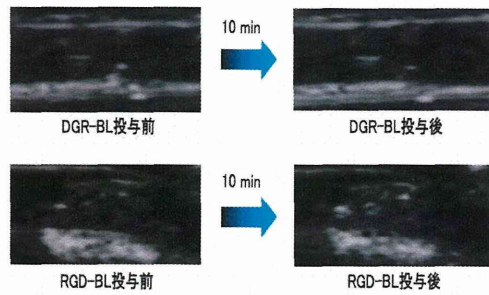


図 1 0 2 RGD-BL投与による血栓輝度の上昇

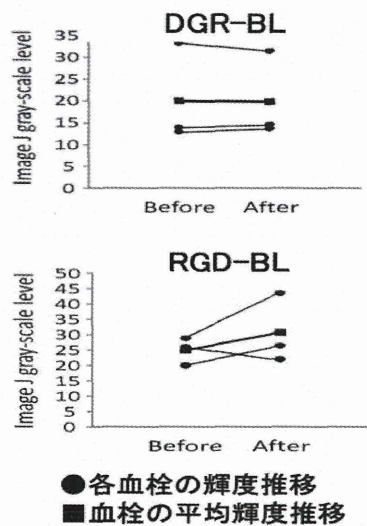


図 1 0 3 RGD-BL投与による血栓輝度の推移

合したことが推察されるが、RGDペプチドにはフィブリンと競合的に拮抗することが報告されていることから、輝度が減少した1例についてはバブル表面のRGDペプチドが血栓の一部を崩壊させてしまった可能性が推察された。

電気刺激誘発血栓モデルでの RGD-BL の血栓結合能評価

RGD-BLの血栓結合能を検討すべく、ラット大腿動脈に電気刺激誘発血栓を作製し、RGD-BL投与前後の血栓の輝度変化を超音波造影装置モニタリング下で観察することで評価した。その結果、図 1 0 4 に示す様にRGD-BLを投与した群では

血栓の輝度上昇が確認された。

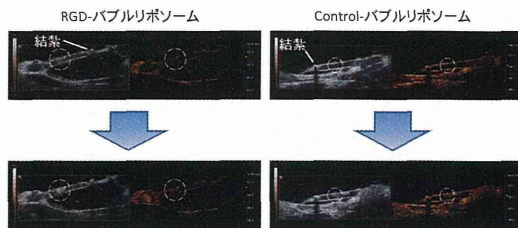


図104 バブルリポソームによる
in vivo造影

輝度の上昇は血栓にバブルリポソームが結合したことが推察され、RGD-BLがin vivoでも機能することが確認出来た。

以上のように、BLにRGDペプチドを修飾することで、活性化血小板への結合能の付与が可能であり、ラット大腿動脈に電気刺激誘発で作製した血栓に集積することが確認された。このRGD-BLは超音波診断機での血栓の検出を容易にさせるだけでなく、脳梗塞の際に超音波と併用することでrt-PAによる血栓溶解作用の促進にも利用できる可能性が期待された。

(4) RGD-バブルリポソームの凍結乾燥製剤化と復水処理

RGD-バブルリポソームの凍結乾燥製剤化を9%スクロースの溶媒のもとで行った結果、図105に示すようなケーキ状の凍

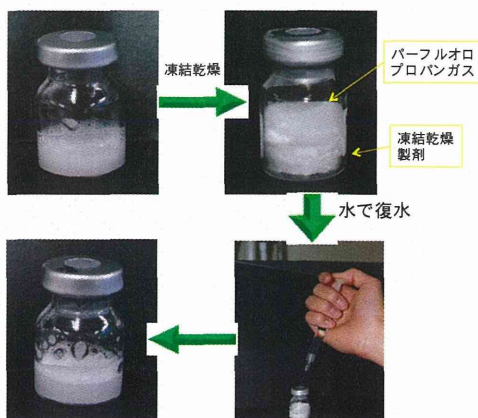


図105 RGD-バブルリポソームの凍結乾燥製剤の形態と凍結乾燥前と復水処理後の形態の比較

結乾燥製剤が調製できた。9%スクロース以外の溶媒のものとは、凍結乾燥製剤化は困難であった。超純水を添加し、かるく振盪するだけで、凍結乾燥前の状態に戻ったので、パーフルオロプロパンガスの再封入を、造影装置で確認したところ、図106のように、凍結乾燥前と同様の輝度を持つ超音波像を得ることができた。



図106 復水処理後の凍結乾燥RGD-バブルリポソームの超音波造影能

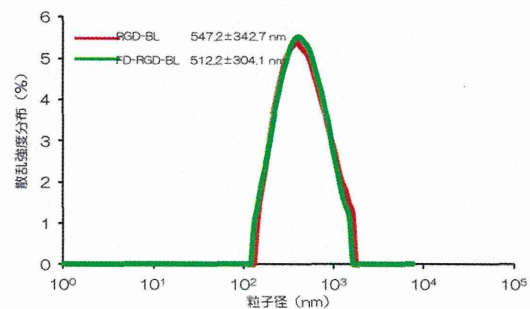


図107 凍結乾燥製剤化前後における粒子径の変化

図107に示すように、凍結乾燥前後における粒子径(=520nm)に大きな差異は無かった。したがって、RGD-バブルリポソームは9%スクロースの存在下で凍結乾燥ができ、長期間の保存が可能となった。凍結乾燥RGD-バブルリポソーム製剤のパーフルオロプロパン保持量

復水した凍結乾燥RGD-バブルリポソーム500 μlをガスクロマトグラフィ用バイアル瓶に入れ、ゴム栓・アルミキャップで密封した後、超音波洗浄槽を用いて1分間超音波照射し、バブルを完全に崩壊させ、

ガスクロマトグラフによりパーフルオロプロパンガス封入量を測定した。復水処理しても、**図108**に示すように、7 $\mu\text{L}/\text{mg}$ lipidの封入量が得られ、ほぼ凍結乾燥前に戻る事が認められた。

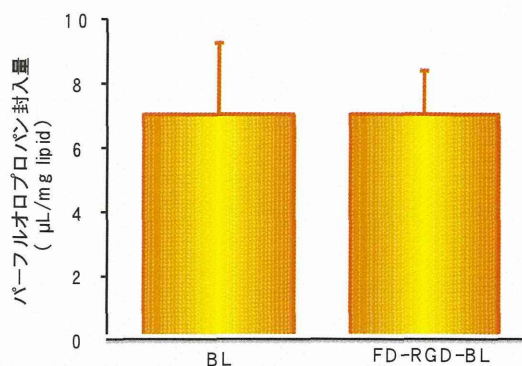


図108 凍結乾燥前と後における封入パーフルオロプロパン量の比較

凍結乾燥RGD-バブルリポソーム製剤のHUVEC細胞との結合性実験

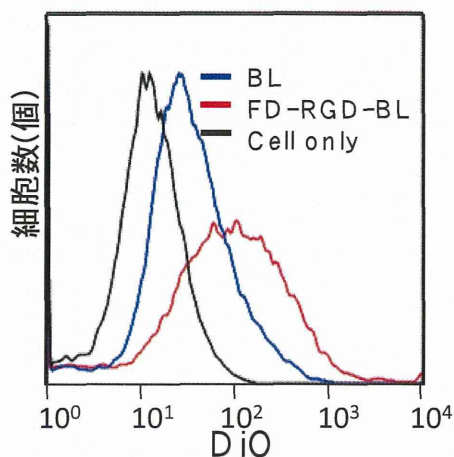


図109 HUVEC細胞との結合性実験

DiO標識RGD-バブルリポソームの凍結乾燥製剤を腹水処理後、HUVEC細胞との結合性を評価したところ、**図109**に示すように凍結乾燥前と同様な結合性が見られ、凍結乾燥による影響は見られなかった。

9%スクロースの溶媒下で調製されたRGD-バブルリポソームの凍結乾燥製剤化において、9%スクロースは膜保護作用を有し、腹水処理をしても元の状態に戻すことができた。このような凍結乾燥操作は、リポソーム製剤でも多用されている方法で、他にトレハロースもRGD-バブルリポソームの凍結乾燥製剤化に用いることができると考えられる。凍結乾燥状態のバブルリポソームの形態について興味あるが、電顕等で調べる必要があり、本研究では遂行出来なかった。SONAZOIDも凍結乾燥製剤と供給されているが、RGD-バブルリポソームと同様の凍結乾燥形態をしていると考えられる。凍結乾燥製剤化によって、長期間の保存が可能となり、また、純水の添加と振盪だけで凍結乾燥前の状態に完全に戻ることから、実用化に一步前進したと言える。

以上のように、RGD-バブルリポソームは凍結乾燥前後において、粒子径、パーフルオロプロパン含量、HUVEC細胞に対する結合性に大きな差異が認められず、長期保存可能な凍結乾燥製剤化を確立できた。

D. 考察

本総合研究報告書では、内容が多岐にわたるために「D. 考察」は各「C. 研究結果」の項に記述した。

E. 結論

貼付型超音波振動子を用いた超音波照射併用療法の開発を行う本研究では、臨床試験開始に向けた超音波照射システム開発、頭蓋骨の超音波透過率、超音波照射による生体安全性評価等の基盤となる技術・情報を得ることができ、平成33年の治療法の認可と超音波照射システムの製品化を目指し、具体的道筋が定まった。

一方、超音波変調が従来臨床試験で用いられた正弦波超音波に比べて、定在波の抑制、近距離ホットスポットの解消、頭蓋骨透過率変動の平準化において優れている一方、*in vitro*で測定した血栓溶解促進作用は正弦波と同等であることがわかった。貼付型振動子であることと合わせて、超音波変調がこれまでの臨床試験で実施された超音波血栓溶解促進療法が試験と比べて、本研究が提示する方法が優れた技術的要素である。

さらに、rt-PA血栓溶解療法のヒストリカルデータを詳細に解析することで、本研究による臨床試験の際の対照データを形成させた。これは単一治療群での臨床試験に結実する。この単一治療群での臨床試験は、より少数の患者数での早期の臨床試験終結を可能とする。また、これらの解析に基づいて超音波血栓溶解促進療法の臨床試験の具体的プロトコールを作製した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyamatsu N, Kimura K, Okamura T, Iguchi Y, Nakayama H, Toyota A, Watanabe M, Morimoto A, Morinaga M, Yamaguchi T., Effects of public education by television on knowledge of early stroke symptoms among a Japanese population aged 40 to 74 years: a controlled study. *Stroke*, 2012; 43: 545-549.
- 2) Shibasaki K, Kimura K, Fujii S, Sakai K, Iguchi Y., Brain natriuretic peptide levels as a predictor for new atrial fibrillation during hospitalization in patients with acute ischemic stroke. *Am. J. Cardiol.*, 2012;109:1303-1307.
- 3) Shimoyama T, Iguchi Y, Kimura K, Mitsumura H, Sengoku R, Kono Y, Morita M, Mochio S., Stroke patients with cerebral microbleeds on MRI scans have arteriolosclerosis as well as systemic atherosclerosis. *Hypertens. Res.*, 2012; 35: 975-959.
- 4) Kimura K, Aoki J, Sakamoto Y, Kobayashi K, Sakai K, Inoue T, Iguchi Y, Shibasaki K., Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients—a preliminary study. *J. Neurol. Sci.*, 2012; 313:132-6.
- 5) Sakamoto Y, Koga M, Toyoda K, Osaki M, Okata T, Nagatsuka K, Minematsu K. Low DWI-ASPECTS is associated with atrial fibrillation in acute stroke with the middle cerebral artery trunk occlusion. *J Neurol Sci.*, 2012; 323: 99-103.
- 6) 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.*, 2012; 33: 272-279.
- 7) 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.*, 2012; 33: 369-377.
- 8) 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; 125: e617-e619.
- 9) 福田真弓, 古賀政利, 森真由美, 大崎正登, 長束一行, 峰松一夫, 豊田一則, rt-PA投与後の早期再発, 進行および症候性頭蓋内出血による早期神経症候増悪の検討. *脳卒中*, 2012; 34: 47-50.
- 10) 古賀政利, 脳を救え: 静注血栓溶解と超音波血栓溶解. *循環器内科*, 2012; 72: 275-281.
- 11) 古賀政利, 上原敏志, 欧米諸国での取り組み-rt-PA療法における看護師やコーディネーターの役割, *BRAIN*, 2012; 2: 84-89.
- 12) 古賀政利, 豊田一則, rt-PA静注療法における頭頸部血管の超音波検査. 第30回The Mt. Fuji Workshop on CVD Proceeding, 2012; 30: 4-7.
- 13) Shimoyama T, Shibazaki K, Kimura K, Uemura J, Shiromoto T, Watanabe M, Inoue T, Iguchi Y, Mochio S., Admission hyperglycemia causes infarct volume expansion in patients with ICA or MCA occlusion: association of collateral grade on conventional angiography. *Eur J Neurol.*, 2013; 20: 109-116.
- 14) Iguchi Y, Kimura K, Sone K, Miura H, Endo H, Yamagata S, Koide H, Suzuki K, Kimura T, Sakurai M, Mishima N, Yoshii K, Fujisawa H, Ebisutani S, Stroke incidence and usage rate of thrombolysis in a Japanese urban city: the kurashiki stroke registry. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2013; 22: 349-57.
- 15) Furuhashi H, Saito O, Comparative study of standing wave reduction methods using random modulation for transcranial ultrasonication. *Ultrasound Med Biol.*, 2013; 39: 1440-1450.
- 16) Sakamoto Y, Kimura K, Shibazaki K, Inoue T, Uemura J, Aoki J, Sakai K, Iguchi Y., Early ischaemic diffusion lesion reduction in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator: infrequent, but significantly associated with recanalization. *Int J Stroke*, 2013; 8: 321-326.
- 17) Aoki J, Kimura K, Iguchi Y, Sakai K, Sakamoto Y, Terasawa Y, Shibazaki K, Kobayashi K., Two different days of transcranial Doppler examinations should be performed for detection of right-to-left shunt in acute stroke patients. *J Neuroimaging*, 2013; 23: 175-179.
- 18) Shimoyama T, Kimura K, Shibazaki K, Yamashita S, Iguchi Y., Maintenance hemodialysis independently increases the risk of early death after acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.*, 2013; 36: 47-54.
- 19) 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; 9: 1045-1051.
- 20) 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; 36: 260-265.
- 21) Osamu Saito, Zuojun Wang, Hidetaka Mitsumura, Takeki Ogawa, Yasuyuki Iguchi, Masayuki Yokoyama, Substantial fluctuation of acoustic intensity transmittance through a bone-phantom plate and its equalization by modulation of ultrasound frequency. Ultrasonics, 2015; 59: 94-101.
- 22) 鈴木理恵子, 古賀政利, 山本晴子, 大山賢, 徳永敬介, 松木孝之, 長束一行, 豊田一則, 峰松一夫, rt-PA静注による閉塞血管早期再開通率の検討: 虚血性脳卒中に対する新規超音波血栓溶解装置開発の対照データ. Neurosonology, 2015; 28: 1-5.
- 23) 1) Kohsuke Hagiwara, Toshihiko Nishioka, Ryo Suzuki, Kazuo Maruyama, Yasuhiro Nishida, Kiyoshi Iida, Huai Luo, Robert J. Siegel. Thrombus targeted perfluorocarbon containing liposomal bubbles for enhancement of ultrasonic thrombolysis - in vitro and in vivo study - J. Thrombosis and Haemostasis. 11, 1565-1573, 2013
- 24) Nobuhito Hamano, Yoichi Negishi, Kyohei Takatori, Yoko Endo-Takahashi, Ryo Suzuki, Kazuo Maruyama, Takuro Nii dome, Yukihiko Aramaki. Combination of Bubble liposomes and high-intensity focused ultrasound (HIFU) enhanced antitumor effect by tumor ablation. Biological & Pharmaceutical Bulletin 37(1), 174-177, 2014.

- 25) Ren Koda, Jun Koido, Naoto Hosaka, Shinya Onogi, Takashi Mochizuki, Kohji Masuda, Ryo Suzuki, Kazuo Maruyama. Evaluation of active control of Bubble liposomes in a bifurcated flow under various ultrasound conditions. Advanced Biomedical Engineering 3, 21-28, 2014

2. 学会発表

- 1) Iguchi Y. Neurosonological approach of Cryptogenic stroke. Asian Pacific Stroke Conference 2012. Tokyo. 2013年11月
- 2) 井口保之. 脳卒中診療における脳神経脈管超音波の進歩. 第38回日本脳卒中学会総会. 東京. 2013年3月
- 3) 齋藤 理, 古幡 博, 「超音波振動子のランダム変調駆動による定在波抑制」, 第15回日本栓子検出と治療学会 大阪, 2012年10月
- 4) 齋藤 理, 古幡 博, 「ランダム変調駆動による超音波ビーム均一化の評価」第15回日本栓子検出と治療学会 2012年10月
- 5) 王 作軍, 古幡 博, 「超音波パラメータと血栓溶解増強効果の関係に関する実験的研究」第15回日本栓子検出と治療学会 2012年10月
- 6) 澤口能一, 小田雄介, 小俣大樹, 鈴木 亮, 萩沢康介, 丸山一雄, 第133回日本薬学会超音波, 2013. 3. 28, バブルリポソーム併用血栓溶解療法の基礎検討
- 7) 田中弘二, 古賀政利, 佐藤和明, 鈴木理恵子, 豊田一則, 峰松一夫. リアルタイム 3D 経食道心臓超音波検査を用いた急性期脳梗塞における心房細動と左心耳体積の検討 第31回日本脳神経超音波学会総会, 大宮, 2012, 6
- 8) 佐藤和明, 古賀政利, 植田初江, 田中弘二, 鈴木理恵子, 遠藤薫, 小林潤平, 住田善之, 豊田一則. 大動脈弓部動脈硬

化性病変の病理と 3D エコー画像の比較.
第 31 回日本脳神経超音波学会総会、大宮、2012、6

9) 坂本悠記、佐藤和明、古賀政利、小林潤平、住田善之、豊田 一則. 頸部内頸動脈狭窄症患者における連続波ドプラを用いた狭窄後推定血圧評価. 第 31 回日本脳神経超音波学会総会、大宮、2012、6

10) 板垣成彦、古賀政利、齋藤こずえ、鈴木理恵子、大崎正登、飯原弘二、豊田一則. ソナゾイドOR による造影超音波検査が有用であった内頸動脈高度狭窄の 1 例. 第 15 回日本栓子検出と治療学会、大阪、2012 年 10 月

11) 大山賢、尾原知行、松島勇人、古賀政利、豊田一則. MES 所見が狭窄病変の消長や脳塞栓症再発と相関した症候性頭蓋内内頸動脈狭窄の 1 例. 第 15 回日本栓子検出と治療学会、大阪、2012 年 10 月

12) 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回日本脳神経超音波学会、徳島、2013年6月13) 大山 賢、古賀政利、遠藤 薫、鈴木理恵子、山本晴子、豊田一則、古幡 博、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回日本脳神経超音波学会総会、2013年6月

14) 井口保之. 「神経超音波の基礎-手技のコツ伝授」. 第31回日本神経治療学会. 東京、2013年11月.

15) 齋藤 理、井口 保之、小川 武希、横山 昌幸、「超音波のヒト頭蓋骨片透過における直進性検証」(ポスター)、130回 成医会総会 東京慈恵会医科大学、2013年10月

16) 齋藤 理、王 作軍、三村 秀毅、井口 保之、小川 武希、横山 昌幸、「超音波のヒト頭蓋骨片透過における直進性検証」(口頭発表)第16回 日本栓子検出と治療学会2013年10月

17) Osamu Saito, Zuojun Wang, Hidetaka Mitsumura, Takeki Ogawa, Yasuyuki Iguchi, Masayuki Yokoyama: Equalization of transcranial ultrasound Transmissivity bt random modulation (poster) 19 th meeting of European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, 2014, June

18) 王 作軍、齋藤 理、三村秀毅、井口保之、小川武希、横山昌幸「超音波溶解促進作用の新しい測定法：様々な種類の血栓の測定を可能にする改良」第16回 日本栓子検出と治療学会2013年10月12日

19) Yoshikazu Sawaguchi, Ryo Suzuki, Yusuke Oda, Daiki Omata, Hitoshi Uruga, Mutsumi Seki, Kohsuke Hagiwara, Kazuo Maruyama, 16th World Neurosonology Meeting, 2013. 10. 17-20, Sofia, Bulgaria, Development of thrombus-targeting bubble liposome for diagnostic and tPA thrombolysis acceleration.

20) 澤口能一、鈴木 亮、小田雄介、小俣大樹、宇留賀仁史、関むつみ、萩沢康介、丸山一雄、第 57 回日本薬学会関東支部会、2013、10、26、東京、血栓標的型バブルリポソームを用いた血栓 *in vivo* イメージング

21) 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

- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 白石貢一, 王作軍, 青木伊知男, 國領大介, 横山昌幸, 「急性脳梗塞 t-PA 治療における出血リスクの定量的評価」第 9 回日本分子イメージング学会・学術総会 2014 年 5 月大阪

- 29) 白石貢一, 王作軍, 青木伊知男, 國領大介, 横山昌幸, 「急性脳梗塞再開通後の MRI 造影剤を用いた血管透過性評価」第 30 回日本 DDS 学会 2014 年 7 月東京
- 30) 白石貢一, 王作軍, 青木伊知男, 國領大介, 横山昌幸, 「急性脳梗塞の診断・治療に向けた DDS 製剤の開発」日本薬学会第 135 年会 2015 年 3 月神戸
- 31) Osamu Saito, Zuojun Wang, Hidetaka Mitsumura, Takeki Ogawa, Yasuyuki Iguchi, Masayuki Yokoyama: Equalization of transcranial ultrasound Transmissivity by random modulation: 19th meeting of European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. 2015 年 5 月ローマ (イタリア)
- 32) 横山 昌幸, 齋藤 理, 王 作軍, 小川 武希, 三村 秀毅, 井口 保之, 「超音波頭蓋骨透過率の大きな変動と変調による平準化」第 40 回日本脳卒中学会総会 2015 年 3 月広島
- 33) 王 作軍, 広瀬秀夫, 斉藤 理, 三村 秀毅, 井口保之, 小川武希, 横山昌幸 「正弦波及び変調波超音波血栓溶解促進作用の比較」第 17 回 日本栓子検出と治療学会 2014 年 10 月
- 34) 王 作軍, 広瀬秀夫, 斉藤 理, 小川武希, 小松鉄平, 三村秀毅, 井口保之, 横山昌幸 「超音波血栓溶解促進能の新規 in vitro 測定法」Stroke 2015 (第 40 回日本脳卒中学会総会, 第 44 回脳卒中の外科学会学術集会, 第 31 回スパズム・シンポジウム) 2015 年 3 月
- 35) 古賀政利. 脳梗塞における超音波血栓溶解の up-to-date. (シンポジウム) 第 33 回日本脳神経超音波学会, 岩手, 2014 年 6 月
- 36) 大山賢, 鈴木理恵子, 天野達雄, 古賀政利, 佐藤徹, 高橋淳, 峰松一夫, 豊田一則. 頸動脈ステント留置術前後における経口腔頸部血管超音波検査の評価. 第 33 回日本脳神経超音波学会, 岩手, 2014 年 6 月

37) Koga M, Sato K, Ishibashi-Ueda H, Tanaka K, Suzuki R, Sumita Y, Minematsu K, Toyoda K. Aortic atherosclerosis evaluation of resected specimen using 3-dimensional ultrasonography. 9th World Stroke Congress, Istanbul, Turkey, Oct 2014

38) 古賀政利. Next generation thrombolytic therapies for acute ischemic stroke: desmoteplase, tenecteplase (シンポジウム), THAWS and sonothrombolysis. 第40回日本脳卒中学会総会、広島、2015年3月

39) 古賀政利. 脳梗塞急性期治療 (rt-PA 静注療法) (教育講演). 第40回日本脳卒中学会総会、広島、2015年3月

40) 小田雄介, 鈴木亮, 小俣大樹, 根岸洋一, 川上茂, 樋口ゆり子, 橋田充, 丸山一雄
日本薬学会第 134 年会、2014,3,27
凍結乾燥バブルリポソームの開発と特性評価

41) 丸山一雄
第 17 回日本栓子検出と治療学会、2014,10,04
バブルリポソームによる超音波セラノスティクス

42) Oda, Johan Unga, Mutsumi Seki, Hitoshi Uruga, Yoichi Negishi, Kazuo Maruyama
Focused Ultrasound 2014 Int. Symposium 2014, 10, 13
Brain Targeted Gene Delivery by Combining Bubble Liposomes and Ultrasound

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

新規超音波血栓溶解装置の治験プロトコール（仮）

Clinialtrials.gov.No.:
UMIN-CTR No.:
2015年3月20日作成 1.2.版

治験実施計画書

新規超音波血栓溶解装置の治験プロトコール（仮）

治験依頼者	株式会社カネカ 〒530-8288 大阪市北区中之島2-3-18 中之島フェスティバルタワー
治験調整委員会	□□□□ (◎) 所属 連絡先 ×××× 所属 連絡先 ●●●● 所属 連絡先 ◎：治験調整委員会代表
治験実施医療機関	独立行政法人国立循環器病研究センター 脳血管内科、脳神経内科、脳卒中集中治療科 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1 東京慈恵会医科大学附属病院 神経内科 〒105-8471 東京都港区西新橋3-19-18
治験装置提供者	株式会社カネカ 〒530-8288 大阪市北区中之島2-3-18 中之島フェスティバルタワー
作成日	Version 1.0 平成26年4月10日作成
改訂日	Version 1.2 平成27年3月20日作成