

れ以下の実験は新しい血液ロットBJ5091を使った。図8 5 A~Dに示したように、Duty Cycleを100%から10%に低くにするにつれて、その血栓溶解促進作用が約38%から14%へ減っていくことを示した。

時間平均強度が同じなので、Duty Cycleが低いほどピーク強度が高くなり、組織等への機械破壊作用指数(MI)も高くなり、出血などのリスクも高くなるはずであるが、かえってその血栓溶解促進作用が弱くなることはDuty Cycleの低いバースト波などは超音波血栓溶解療法に向いていない可能性を示唆した。臨床試験TRUMBIはDuty Cycle 5%のバースト超音波を使ったことがその失敗(沢山の頭蓋内出血が発生)の重要原因の一つであることを改めて示した。

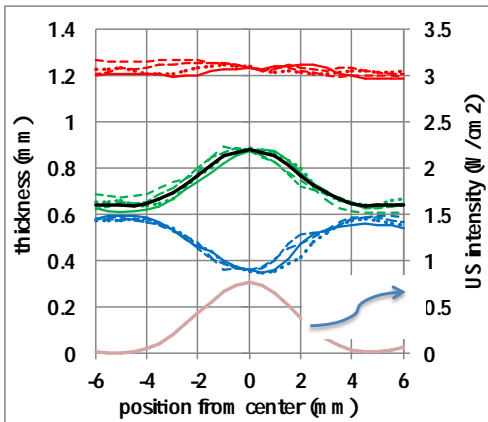


図8 5 A Duty100% 増強率37.8%

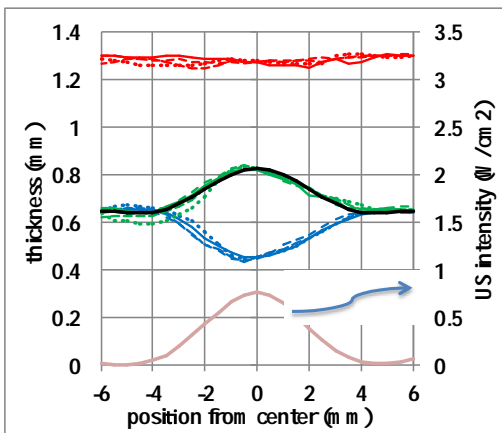


図8 5 B Duty50% 増強率28.5%

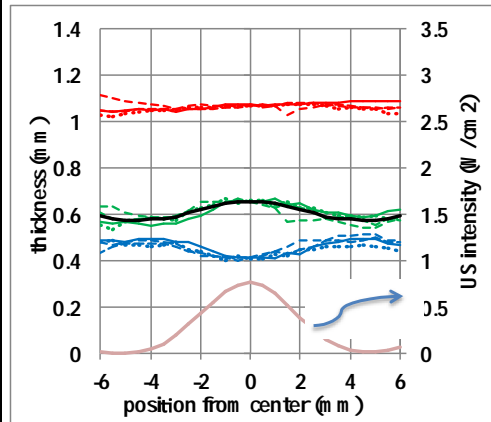


図8 5 C Duty25% 増強率14.3%

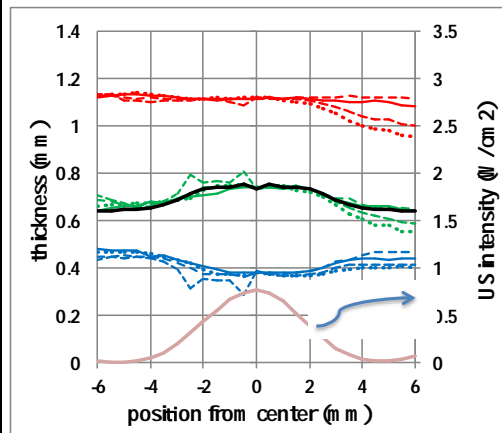


図8 5 D Duty10% 増強率14.0%

連続波超音波各強度の比較 (30 分間照射実験)

連続波超音波は最小の機械破壊リスクと最大の血栓溶解促進能が持ち合せるというメリットが示唆されたので、新しい血栓ロットを用いてもっと短い時間帯(30分間)での連続波超音波の各強度の比較実験を細かく行った。

結果は図9に示したように、0.4W/cm²未満の各強度は1割以下の増強率を示したが、0.4~0.5W/cm²の間増強率が急に上昇し、約2.5割に達した後、又緩やかに上昇し、約2W/cm²付近にピーク値になり、3W/cm²以上になるとかえって落ちてしまった。

この結果は強度0.5~2W/cm²の連続波超音波は血栓溶解促進に最も適切であることを示した。

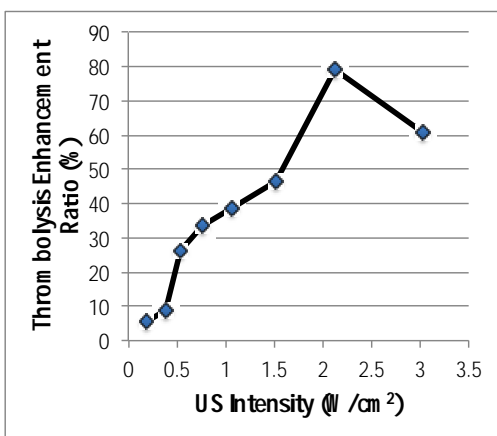


図 8.6 連続波超音波各強度比較実験

また、超音波血栓溶解促進能の評価手段として、血栓周辺部の検出結果と中央部を比較した結果を図 8.6 に示す。

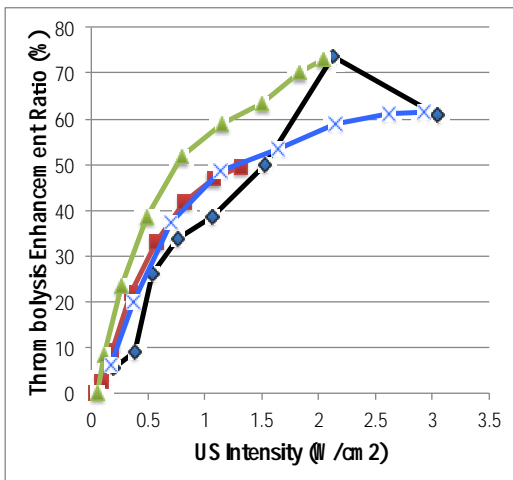


図 8.7 血栓溶解増強率中央部測定値と周辺部測定値の比較

図 8.7 に示したように、血栓周辺部の血栓溶解増強率は同強度の中央部の測定値はよく一致していることを示した。この結果は、一つの血栓だけでもその周辺部の沢山の測定結果を利用すれば、一定強度以下の各強度の超音波とそれぞれの血栓溶解促進能との対応関係を十分に分析できることを示した。

図 8.2 に示したように、血漿と違って、全血は赤血球（ヘモグロビン）があり、光波長 600nm 以下では、大きすぎる光吸収があり、測定が難しい。800nm 周辺では十分な光が透過でき、測定が可能と考えられる。酸素飽和度の低い血液では 760nm の処に小さな吸収ピークがあるが、このピークは酸素飽和度が高くなると消失するので、ヘモグロビン及び血栓の定量測定に向いていない。我々は 830nm 付近には酸素飽和度に左右されにくく、適度な吸収もあることを見付、830nm を血栓厚さの定量指標として採用した。

楔型の血栓を用いて、830nm での血栓厚さと吸光度の関係（検量線）を検討した。全体としては规律的な単調増加関数であるが、その吸光度は 0.4 まで（赤色で表示）放物線状に上昇し、その後、ほぼ直線的に上昇する特徴がある。

830nm の検出光を利用して、500kHz の中周波数超音波の全血血栓溶解増強作用の特徴を検討した。ヒト血漿血栓と違って、2W/cm² 位までの超音波の血栓溶解促進能は強度又は音響強度に依存して上昇するが、3W/cm² 位以上になると、促進作用がかえてだんだん少なくなり、さらに強度が高くなれば、その作用は完全に血栓溶解阻害作用に逆転した。（図 8.4B）

時間平均強度を一定にして、超音波の Duty Cycle だけを変換して、その影響を調べたが、連続波の促進能が一番大きいことが分かった。時間平均強度を一定にしたら、熱作用が一定になり、Duty Cycle を低くにすれば瞬間強度、音圧が高くなり、機械指数（MI）が高くなり、血管及び組織への破壊作用のリスクも高くなるが、血栓溶解促進能も減っていくことは Duty Cycle の小さいパルス波（PW）より連続波（CW）が最も適切な治療手段と示唆した。

(3) MRIによる脳梗塞モデルの分類
MR Angiographyによる栓系による中大脳
動脈塞栓状態の観察

ナイロン糸による塞栓手術の終了後20分～30分後に(手術後に、MRI用ベットに固定し、プローブチューニング等の撮像準備にこの程度の時間を要する)MR Angiographyで約4分間の撮像を行ったところ、塞栓の様子が明瞭に判別することができた。判別された類型を以下に記す。

まず、糸が深く入りすぎて前大脳動脈までの血流を遮断してしまった例を図88に示す。

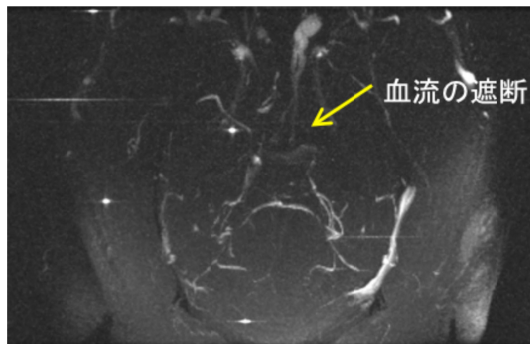
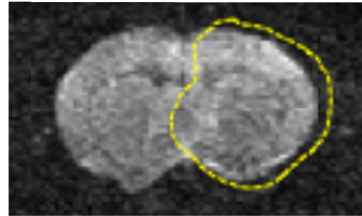


図88 糸が深く入りすぎてしまったMR Angiography像

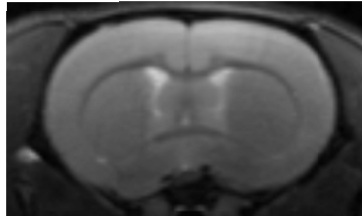
このナイロン栓子による脳梗塞モデルの手技では、挿入する糸の長さはある程度決まっているものの、手技を行う者が指に感じる抵抗感によって中大脳動脈の塞栓を推定する方法である。よって、ラットの個体毎に異なる血管形状によっては挿入の深さおよび挿入の方向(全く異なる血管系に入ってしまうこともある)、さらには脳動脈を穿刺してしまい脳出血に結びつくことが起き得る。同程度の体重のラットの場合には挿入長さは17.5mm～18.5mmであったのに対し、図88の場合では19.5mmであり、この時だけ1cm長く挿入されたこととなった。(それだけ他のラットに比べて挿入に伴う抵抗感が少なかったことになる。)図88では、中大脳動脈のみではなく、前大脳動脈

まで閉塞していることが判明した。このラットは1日の観察期間が完了する前に手術後数時間で死亡した。このラットの他の撮像法での画像を図89に示す。

(A)



(B)



(C)

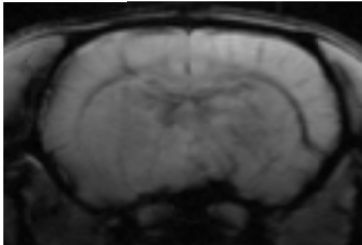


図89 糸が深く入りすぎてしまったラットのMR画像(A)Diffusion画像、(B)T2強調画像、T2*強調画像

最も早期から脳梗塞症状を診断可能なDiffusion像では、黄色点線で囲った梗塞半球に明確な拡散性の減少の様子がみられ、血管閉塞から30～40分という早期にもかかわらず、明確な脳梗塞症状が確認できる。脳梗塞後期の病状が画像化される(B)のT2強調画像においても、この時点では病状は観察されていない。

一方、(c)のT2*強調画像では、手術によって脳出血が起きていないことを確認していて、このラットの死亡原因が脳出血ではなく、重篤な脳梗塞症状によることが、確認された。

以上のように、前大脳動脈の閉塞を伴って非常に重篤な脳梗塞となる場合を、このMRI撮像によって排除することができた。この格別に重症となった例の排除はMRI撮像なしにはなし得ない。

また、閉塞早期でのT2*画像によって脳内出血が確認された例もあった。このような早期の出血は脳梗塞の影響によって生じたのではなく、ナイロン糸挿入によって物理的に穿刺されたものと考えられる。以上のように、前大脳動脈の閉塞や手術操作で生じた脳出血によって、評価対象から外す例は40例のうち4例であったが、精度の高い安全性評価実験には、これらが除外できることは大きな意義がある。

図90には中大脳動脈のみを完全に閉塞した成功例を示す。正常側の脳左半球では、黄色矢印に沿って中大脳動脈の血流がはっきりと観察されるが、梗塞側である脳右半球では、中大脳動脈の血流がなく、完全に閉塞していることがわかる。

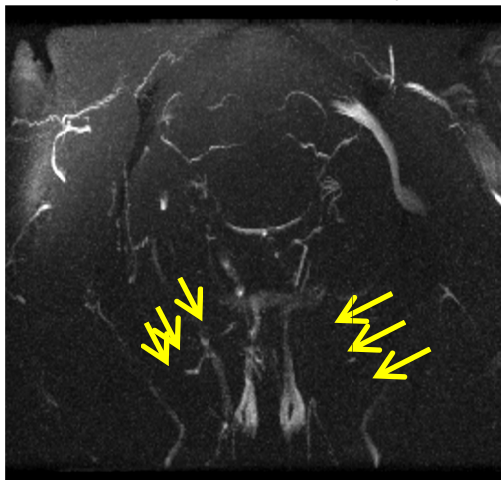
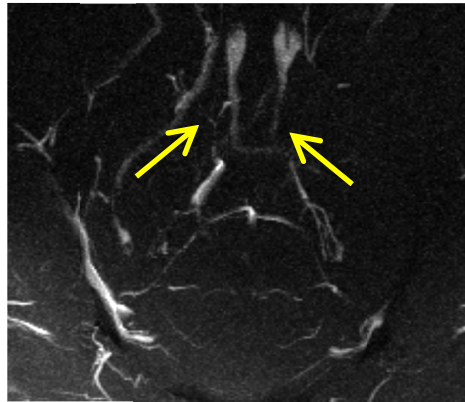


図90 中大脳動脈完全閉塞例のAngiography像(No. KS3623)

次に、不完全閉塞の例を図91に示す。いずれも正常の左半球側の血流よりは減少しているものの、血流が右半球側には観察されて、不完全閉塞と判定した。この不完全閉塞の3例にも違いがあり、(C)では、かなり正常に近い血流があるのに対し、(B)ではわずかに血流が確認できる程度である。

(A)



(B)

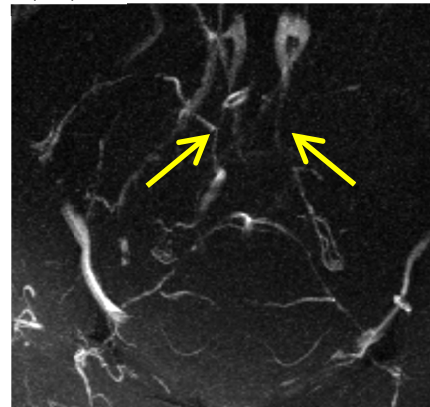


図91 中大脳動脈完全閉塞例のAngiography像 A: KS3520, B: KS3527

次に、1時間から3時間までの閉塞時間での、MR Angiographyで測定した閉塞状態と24時間後の生存・死亡の結果を表1にまとめる。

この表の結果からは、血管の閉塞が完全であるか、不完全であるかによってラットの予後(24時間後の生存と死亡)が規定されていることがわかる。2時間以上完全に閉塞してから再開通すると、例外なく24時間以内に死亡しているのに対し、不完全閉塞の3例では2時間閉塞でも全例が生存していた。1時間の短い閉塞時間では、完全閉塞の場合でも2例が全例生存していた。

MRIで観察した脳梗塞症状の進行具合も完全閉塞と不完全閉塞では明確な差

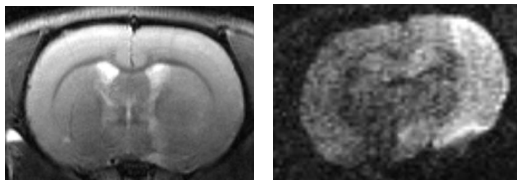
を示した。図9 2には2時間完全閉塞の場合

表1 ラット脳梗塞モデルにおける閉塞状態と予後の関係

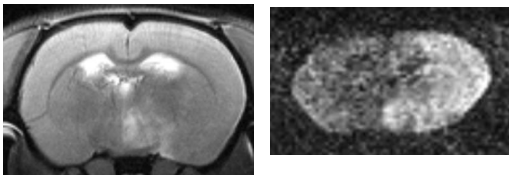
No.	体重 (g)	閉塞時間	閉塞状態	24時間後の状態*
KS3520	284	3 h	完全	X
KS3527	268	3 h	完全	X
KS3530	276	3h	完全	X
KS3604	277	2 h	完全	X
KS3614	278	2 h	完全	X
KS3616	278	2 h	完全	X
KS3532	298	2 h	不完全	○
KS3537	261	2 h	不完全	○
KS3539	283	2 h	不完全	○
KS3534	303	1 h	完全	○
KS3623	299	1h	完全	○
KS3610	254	1 h	不完全	○
KS3619	274	1 h	不完全	○

* x : 死亡、○ : 生存

(A)



(B)



(C)

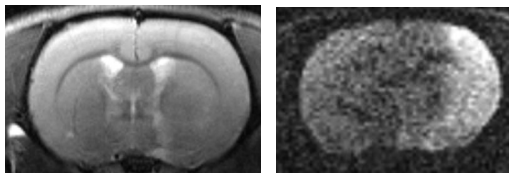
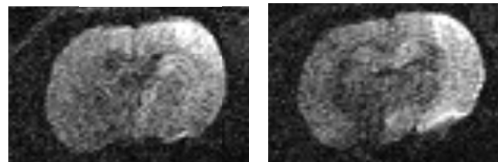


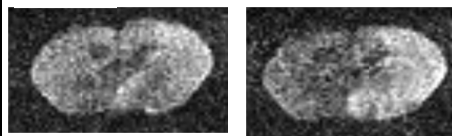
図9 2 2時間完全閉塞例 撮像は再開通後1時間 A:KS3616, B:KS3604, C:KS3614 各々左がT2強調、右がDiffusion画像

合のT2強調画像(左)とDiffusion画像(右)を示す。Diffusion画像では、この撮像法の性質から像が歪んでいるが、脳虚血による水分子の拡散低下が白い領域でコントラスト高く表現されている。一方、T2強調画像では、正常の左半球と著しい違いは、再開通後1時間では見られない。脳梗塞の早期では、Diffusion画像が脳虚血病態を最も良く表現するという従来の知見を確認することとなった。よって、以後にはDiffusion画像のみを提示して比較する。図9 3には図9 2と同じく2時間完全閉塞の場合の時間経過をDiffusion画像で示している。2時間閉塞時においても、完全閉塞の場合にはすでに右半球には広範囲にわたって白い領域が観られる。その後の再開通後1時間には、白い領域がさらに線条体と皮質の両方に広がると共に、コントラストが高くなっていて、病態の進行が見て取れる。

(A)



(B)



(C)

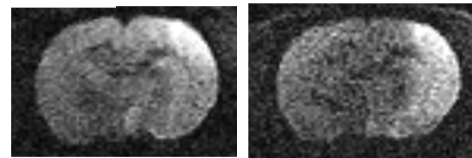


図9 3 2時間完全閉塞例のDiffusion画像時間経過 A:KS3616, B:KS3604, C:KS3614 各々左が2時間閉塞後(再開通直前)、右が再開通1時間後

次に、不完全閉塞の場合のMRI画像を図9 4に示す。完全閉塞の場合と異なり、病態の進行と広がりとは個体によって異なる。重症度はA>B>Cの順番になっていて最も重症度の高いAでは図9 3の完全閉塞の場合に近い画像であるのに対し、B、Cでは白い領域は狭く、そしてそのコントラストも低い。これらの3例の閉塞直後のAngiography像から血流の太さを推定すると以下ようになった。尚、すべての場合で正常の左半球での中大脳動脈の太さは0.28mmであった。

A(KS3532):0.14 mm

B(KS3532):0.14 mm

C(KS3532):0.22 mm

この結果と図9 4の画像を比べてみると、血流が最も太く観察されたCの場合に脳梗塞症状が最も軽いものであった。よって不完全閉塞の場合でも、MR Angiographyによって脳梗塞症状の軽重を予想することができる。

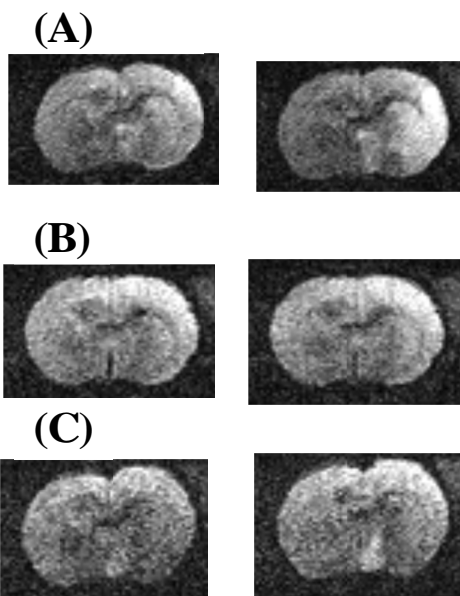


図9 4 2時間不完全閉塞例のDiffusion画像時間経過 A:KS3532, B:KS3537, C:KS3539 各々左が2時間閉塞後(再開通直前)、右が再開通1時間後

急性期脳梗塞の動物モデルとしてラット中大脳動脈をナイロン糸で塞栓する小泉モデルは広く使用されてきた。閉塞する時間と抜糸による血流開通の有無の条件設定によって、軽度から重篤にわたる様々な程度の脳梗塞モデルが作製できる。しかし、条件を一つに固定してもある程度の症状の軽重の幅があることは避けられなかった。また、症状の軽重に違いが生じる原因が、個体毎の虚血に対する抵抗性の違いであるのか、閉塞状態の違いによるものかは不明であった。また、このように症状の軽重に幅があると、様々な評価実験において有意差を得るためには、多数のラットを1群に使用する必要がある。そこで、同じ手技を施した動物でも、症状の軽重で分類できれば、実験の精度は高まり、用いる動物の数も少なくすることが可能である。

本研究のMRI観察によって明らかになったことは、

(a)糸が深く入りすぎて前大脳動脈閉塞になる場合や、血管穿刺による脳出血など、頻度は高くないにしても正常ではない脳梗塞モデルとなった例の混入を避けられる。これは術者が中大脳動脈閉塞の技術に熟達しようとも避け得ない混入である。10匹に1匹程度としてもその混入を避けられることは精度の高い実験を行う上で大変有意義である。

(b)中大脳動脈が成功裏に塞栓された例においても、血管が完全に塞栓された場合と部分閉塞に留まる場合があることが判明した。ラット中大脳動脈塞栓は4-0あるいはより太い3-0のナイロン糸で実施される。今回は太い方の3-0系であっても、部分閉塞になる例がほぼ半分の例であったことが判明した。閉塞が完全か不完全かによって脳梗塞症状の進行度合いと予後(24時間後の生死)が大きく異なっていた。従来は中大脳動脈閉塞の

一群として扱ってきた完全閉塞と部分閉塞を、各々異なる群として分類することでさらに高精度の脳梗塞モデルを用いた実験が可能になると考えられる。

(c) 今回の2時間以上中大脳動脈完全閉塞となったラットは全例が再開通後24時間以内に死亡している。この事実はこれまでの小泉モデル脳梗塞ラットの報告と異なる。(3時間閉塞以下の再開通モデルではほとんど死亡例は出現しないとの報告)これは、今回の実験において閉塞開始から再開通後3時間まで連続に麻酔下に置いたことが原因と考えられる。通常の小泉モデルでは、閉塞手術完了後はすぐに覚醒させて症状(手足麻痺や、巡回歩行など)によってモデル作製の成否を確認し、再開通のための抜糸の直前に再麻酔を施す。本実験では、MR画像による症状進行の過程を観察したために麻酔継続が必須であった。閉塞と再開通の2回の手術以外の時は小泉法では覚醒を維持することが、今回の実験と大きく異なっている。この閉塞時間の予後への影響の違いを踏まえた上で、小泉モデル作製の後に、MRI Angiography像でモデル作製の成否と完全・部分閉塞を診断することは大きな意義があると確信する。また、MRI測定を行うには、本実験のように麻酔を継続する場合と閉塞後にMRI撮像を行ってから覚醒させる場合が考えられる。後者の場合では、MRI測定のための準備と撮像に20分ほどの麻酔時間が余分に必要となるのみであるので、従来の小泉法と余り変化の無い条件(閉塞時間が症状と予後に及ぼす影響において)での検討が可能となる。

2, 貼付型超音波振動子システムの作製
(1) 振動子設計 含: 周波数特性改善
変調における反応性から、多孔質人工セラミックスを選択したが、周波数変調の際の周波数による音響強度の変動を均一化するため、400~600kHzの範囲での周波数特性が極力平坦になるような発振部の開発を行った。

周波数特性が平坦とならない要因は、振動子のインピーダンス特性が平坦となっていないことであり、インピーダンスマッチング法を検討した。ここでは電気的専門手法になるため詳細は割愛するが、図5にインピーダンスマッチング無の場合と、マッチングとしてインダクタ: 22 μ H、キャパシタ: 1970pFとして均一化した周波数特性を示す。これにて、マッチングした振動子の基本設計にめどを立てた。

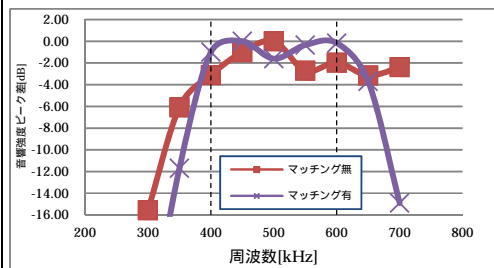


図9.5 振動子音響強度特性

(2) 変調による定在波抑制
変調による定在波抑制効果は、必要駆動電圧、周波数コントロール、再現性などからPSRFが設計に適していることを確認した。各変調方式別特性を次ページ表2に示す。変調は、定在波抑制のほか音響強度差を緩和する効果が観察された。しかしながら、PMN変調、RSBIC変調は出力ロスが大きく、同音響強度を得るためには高い電圧が必要となることも判明した。今回の検討で、均一性、出力効率からPSRFが有力な候補とした。それぞれの変調におけ

る音響強度分布を図9 6 に示す。図は、各項の星の数が多い程、優れていることを示した。

表2 変調特性

項目	説明	PSRF	PMN	RSBIC
定在波抑制効果	SWR			
駆動電圧の低さ	ターゲットに一定の音響強度を与えるための駆動電圧。低いほど発熱や駆動装置サイズ面で有利			
超音波帯域の狭さ	500kHzを中心に広がりすぎると、安全性を示す動物実験をする必要あり			
検証の容易さ	駆動波形が単純だと、問題発生時などで検証が容易			

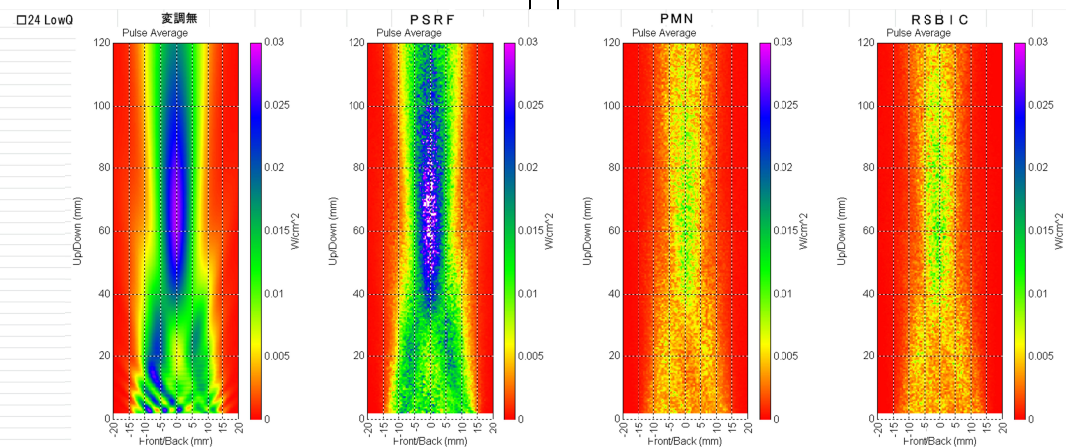
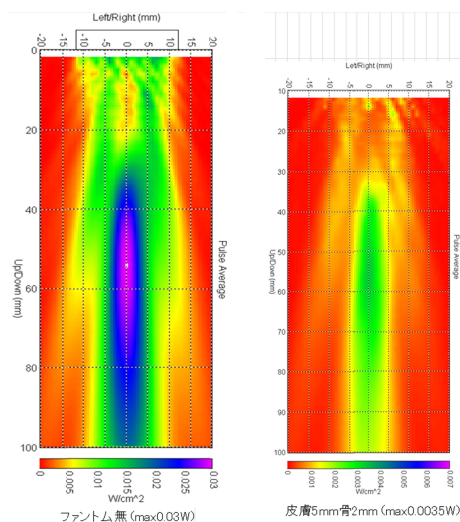


図9 6 変調による音響強度分布

(3) ファントムによる特性評価

ファントムは 500kHz にて近距離限界点 0.03W/ cm² の出力で皮膚 5mm・骨 2mm の超音波透過性を計測した。図7に比較するように、約 90%減衰となり、ピーク 0.0035 W/ cm² への低減を確認した。骨の透過性を高める周波数特性の改善を認め、当該検討からも変調を採用する必要性を認めた。



(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。

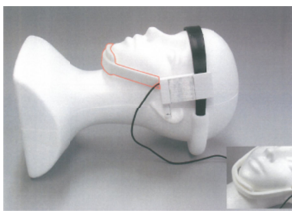
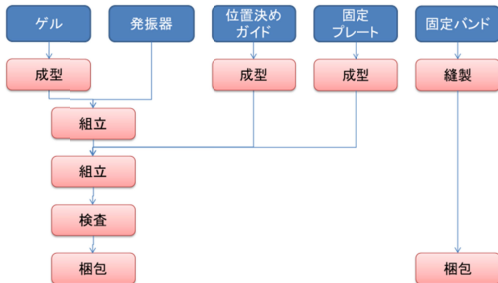


図9-7(上)工程

図9-7(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。

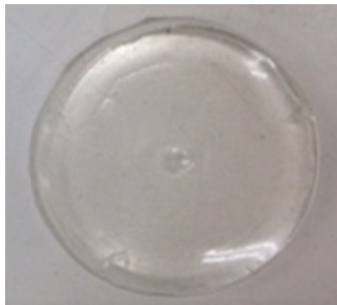


図9-8 評価用ゲル

透過率は、測定結果を図9-9に示す。

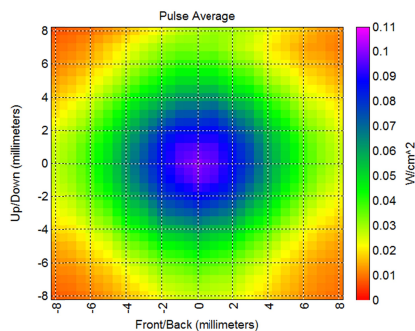


図99-1. ゲルなし音響強度

試作ゲルにより、強度が低下した例A。

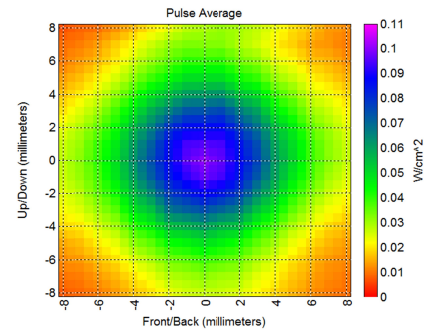


図99-2 ゲルA (試作例 / 減衰あり)

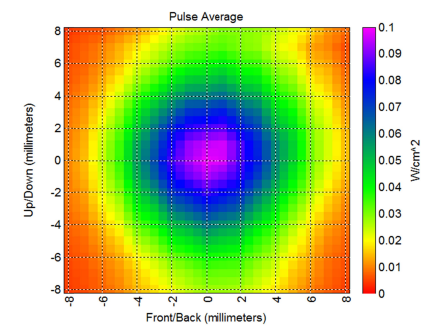


図99-3 ゲルB

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 (ISO13485)、さらにリスクマネジメント (ISO14971) 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あり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。

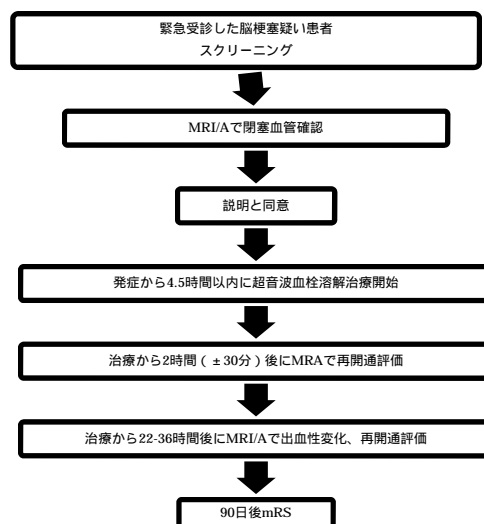
研究 2 . 試験プロトコル案

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、不具合と試験装置との因果関係の妥当性及び試験継続の適否、試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

- ・ プロトコル大枠の確定

2014年3月

- ・ プロトコル案作成

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試験プロトコル大枠に基づいてプロトコルを提案した。

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間的・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試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 (%)
	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 (%)
	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 (%)
	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 (%)
	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 例認められた . 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 $p=0.647$, $p=1.000$) .

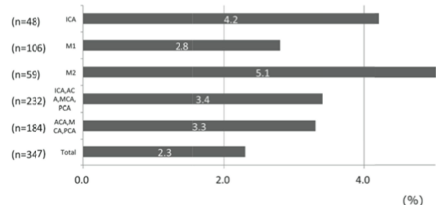


Fig.1 Symptomatic intracerebral hemorrhage within the initial 36 hours
a deterioration in NIHSS score ≥ 4 from baseline

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($p<0.001$)。

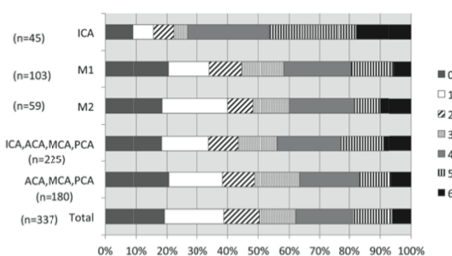


Fig.2 Modified Rankin Scale at 3 months by different sites of occlusion

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 2010, 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, TICl 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, 症例数が少なかったため, 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) 経頭蓋カラードブ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。探触子は重いので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。改良点はスプリングを用いた頭部密着機構、ダイヤル式ヘッドバンドによるヘルメットの頭部固定、3関節アームによるワイヤー式のロック機構、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、額当てパッドの大型化により頭部装着感の改善、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、アームの反転方法の改善、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