

経頭蓋超音波脳血栓溶解療法

古 幡 博*

Transcranial Ultrasonic Thrombolysis

Hiroshi FURUHATA*

1. はじめに

本邦死因の第三位を占める脳血管障害は10万人当たり約110人の死亡者数を今日も維持し続ける極めて重篤な疾病である。その内訳は虚血性脳卒中が6～7割を占め、残りは主に脳出血である。

この虚血性脳卒中（脳梗塞）は脳血管における塞栓部位や疾病などによって分類されるが、一般に早期発見、早期治療が最も重要な診断・治療上の戦略である。特に脳すなわち中枢神経系は霊長類における最も重要な臓器であり、その障害は麻痺、言語障害、人格喪失等を招来しヒトの個としての生命活動やそのidentityに関わる極めて重篤な医学的社会的問題を惹起するものである。脳血管系はその中枢神経活動（高次機能）の下の細胞代謝活動、その下の脳循環という階層構造における底辺を支えるライフラインであって、この血管障害が未だに本邦死因の上位を占めている。

虚血性脳卒中の中でも急性虚血性脳卒中（acute ischemic stroke: AIS）は中大脳動脈等の重要血管が突如塞栓状態となる病態である。米国ではheart attackと並べてbrain attackと称され、国策的に研究と医療体制が進められている。このAISの治療は超急性期（発症から3時間または6時間以内）、急性期（10日後から2週間くらいまで）、そして慢性期を経てリハビリテーション治療へと繋がっていく。

言うまでもなく、リハビリでは言語障害、片麻痺等の後遺症の回復診療が行われている。このAISの予後は超急性期における血栓溶解療法の成否、すなわち血流再開通状態に大きく影響され、再開通が早ければ早い程、その予後が良好である。

そのため、血栓溶解剤の投与が治療の第一選択とされるが、問題は発症3時間以内の超急性期にこの再開通療法を施すというチャンスを失えば再開通しても障害が高くなるという点である。その時期を過ぎてからの血栓溶解は危険率が高く、場合によっては脳内出血による死に帰結する恐れがあるからである。この超急性期の血栓溶解療法の一つとして血栓溶解剤の投与効果を超音波が増高させることがin vitro実験やin vivo実験で確認されているばかりでなく、最近では臨床成績としても有意なものが報告され、AIS治療の新展開を開きつつある。

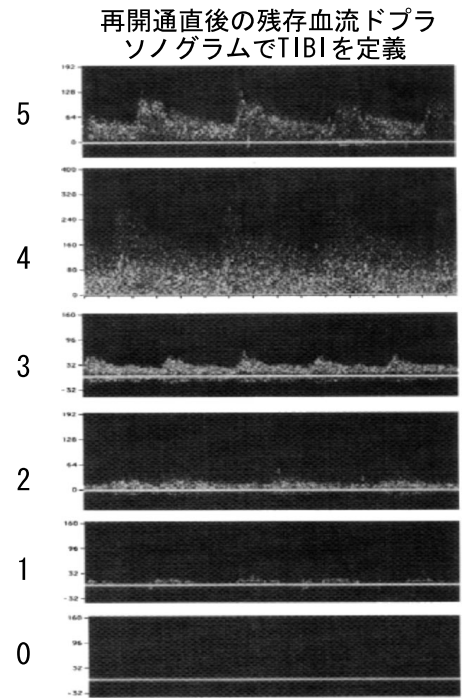
本稿では血栓溶解剤投与時に経頭蓋的に超音波を照射し、その薬効増強をはかり、血流再開通を加速する低侵襲の経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の最新動向について述べる。

2. 診断用超音波による血流再開通率の向上

2.1 TCDの場合

AIS発症患者に対する超急性期治療法として経頭蓋超音波ドプラ法（transcranial Doppler method: TCD）を用いて塞栓部血流をモニターしていると、血栓溶解剤の1つであるtissue plasminogen activator (t-PA)を単に投与している状態よりも、再開通率が向上することが2004年11月New England Journalに発表された[1]。Alexandrovを中心とするInternational Clot Buster Studyの成果として公表されたもので、252名のAIS患者の半分にはt-PAを静脈から投与する従来法を施し、一方同数の患者にt-PA静注と同時にTCDによるモニターを施行した場合、その再開通率がt-PA単独では26%であったものがt-PA+TCDでは49%に上昇したというものであった。TCDはAaslidによって開発され今日脳神経系の内科外科では無侵襲的に脳内主要血管の血流を無侵襲測定できるものとして使用されているが、その超音波的仕様は2MHz、バースト波、バースト幅約10μs、繰返し周波数、数十kHz～数kHz可変の15～20φペンシル型円形ピストン音場である。この超音

* 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター医用エンジニアリング (ME) 研究室
Research Center for Medical Sciences, Jikei University
School of Medicine



t-PA投与中TCDでモニターし、再開通した例

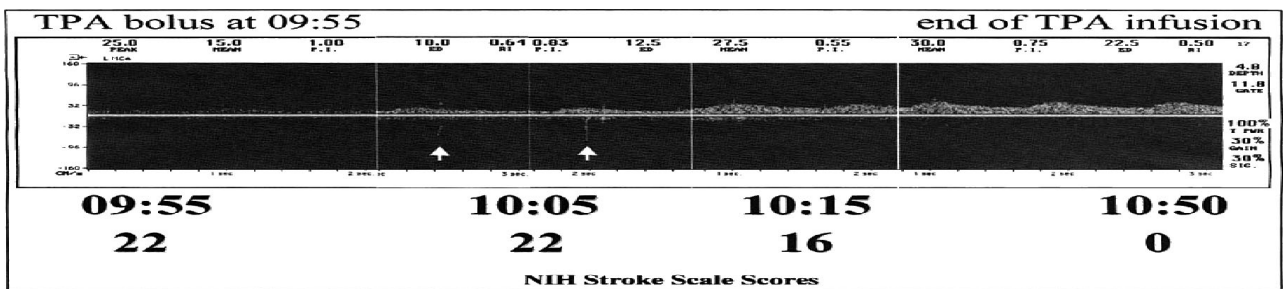


図 1 中大脳動脈再開通事例[1]

表 1 診断用経頭蓋超音波照射による脳血栓溶解効果増強効果 (再開通率) の臨床成績

研究者	条件	t-PA 単独	t-PA + US	t-PA + US microbubble	US 単独
Alexandrov et al. 2004	t-PA + TCD	26% (126 例)	49% (126 例)	—	—
Morina 2005	t-PA + TCD	23.9%	40.8%	54.9%	—
Cintas et al. 2002	TC-CFI	—	—	—	87.5%

波条件による血栓溶解増強効果は in vitro 実験で確認され難く、超音波の作用機序は必ずしも明瞭ではない。

しかしながら、図 1 に示すように再開通状況を実時間監視することができ、また予後を判断するのに有用と考えられる指標 TIBI (thrombosis in brain infarction) も間便にドプラ血流 sonogram から得られる。それ故今後経頭蓋超音波血栓溶解療法として TCD が広く活用されるものと考えられる。[2]

しかし再開通率の向上は、3 カ月後の神経学的改善度には有意に反映されていない。再開通までの時間が本質的問

題ではないかと筆者は想像するが、今後の課題かと考える。

ここで注目すべきことは元来 TCD は脳血流の診断用に供し得るものとして、FDA や厚生省の承認を得てきたものでありながら、t-PA の効果を増高させ治療効果をも示した点である。この診断用超音波を活用する方法という観点では超音波造影剤である微小気泡 (microbubble) との併用法も考えられている。International Clot Buster Study の一人 Morina らは造影剤レボピスト (シェーリング社製) を併用すると、表 1 の様に再開通率が向上したと 2005 年 International Stroke Conference で発表した[3]。超音波

造影剤によるこの様な効果は血栓溶解に限らず遺伝子導入や DDS などにも有効である。その造影剤の新開発状況や有効性については他稿に譲る。

2・2 TC-CFI の場合

経頭蓋カラードプラ断層法 (transcranial color flow imaging: TC-CFI) を上述の TCD と同じように用いて、脳血栓の溶解効果増強を期待する研究も行われている。特に血栓溶解剤を併用しなくとも、超音波単独で血栓溶解効果が得られたとの報告も現れた[4]。しかし、一般に超音波単独ではキャビテーションを発生させるような強力超音波でなければ血栓溶解が生じないため、その機序に係わる疑問が招来した。TC-CFI の超音波仕様は、2 MHz パルス波、126 素子 phased array、空間的 最高音響強度 平均 720 mW/cm²、空間的 最高音響学強度 190 W/cm² である。最近になって同様の超音波条件を持つカラードプラ法を用いた in vitro 実験成績が発表された[5]。それによれば、血栓重量減少率を評価指標にすると、t-PA と併用した場合その効果を認めたが、頭蓋骨側頭部を通過させた状態の超音波条件ではその効果はなくなり、t-PA 単独の場合と同じになってしまったというのである。臨床における血流再開通は単に血栓重量減少だけで説明できるとは考え難い面もあるが、この in vitro 実験成績は、t-PA+TC-CFI の併用では経頭蓋脳血栓溶解療法は必ずしも有効でないことを示唆している。TC-CFI による脳血栓溶解療法が TCD による効果まで高めるには何かしかるべき超音波条件の検索が必要になるのではないかと考えられる。

3. 低周波治療用超音波による血栓溶解

超音波併用血栓溶解療法を最初に報告したのは立花(俊)で、1981 年ラット下肢末梢血栓塞栓状態に対し、数十 kHz の超音波を暴露して示した[6]。次いで犬股動脈で 200 kHz 超音波を用いて確認したのが筆者等のグループの成績で[7]、いずれも 1 MHz より相当低い周波数の超音波で検証された。筆者らは様々な周波数の超音波で血栓溶解に関する in vitro 実験を繰返し、診断用の超音波の最大出力限界値 720 mW/cm² 以下でも血栓溶解剤の溶解効果を低周波数超音波は増強し得ることを確認した。これは低周波数になればなる程、キャビテーションを引き起こす可能性が高いためその細胞引き裂き張力を考えておかねばならないことを意味している。特に脳という中枢神経系の血栓溶解については、脳血栓を溶かしたが同時に周囲組織を損傷してしまうというようなことは許されない。血管レベルにおいてさえ、脳血管系は他の臓器の血管系と異なり血管内皮が密に結合した血液脳関門 (blood brain barriers: BBB) を形成し脳内環境を整えるため経内皮細胞的物質輸送を行っているため、その内皮細胞への損傷は極めて重大な脳環境破壊という問題を招来することになるからである。筆者は脳内でのキャビテーション発生と温度上昇等を抑制する

安全性を考え、水中でのキャビテーション発生条件である mechanical index (MI) 値=1.0 の 4 分の 1 (組織内ではキャビテーション発生 MI 値>1.0 と考えられる) と温度上昇を示す thermal index (TI) が 2°C 以上は上昇しないことを安全条件と定め、図 2 のような条件を示した。

図 2 から明らかなように、この条件を満足し血栓溶解効果を最大にする超音波条件は 500 kHz 周辺に存在する。この条件を満足するように思われる超音波条件で、Daffertshofer らは AIS 患者の超急性期治療を 14 例の患者に施行し、その結果死亡例 1 例を含む重篤な出血例 5 例、全体として出血例 14 例中 13 例の出血を起こした成績となり、その臨床試験は中止された[8]。彼等の用いた超音波装置は米国ベンチャー企業 Walnut の製品で、30 φ のピストン音源を 4 個をダイヤモンド状に側頭骨に当て、プローブ表面を水冷しながら患部に照射するもので、超音波仕様は表 2 及び図 3 に示すものであった。注目すべきことはバースト波のピークは 3.5 W/cm² に達し、その持続時間が 2 ms と長いことである。300 kHz/3.5 W/cm² の MI 値は 1.0 に迫っていたため豆腐のような脳内ではキャビテーション発生条件の一つを満たしており、そのバースト波が 1 ms より長いことはキャビテーションが発生し、消失しにくい条件も満足していることになるからである。これが、梗塞領域以外での予想外の出血を招いた原因の一つではないかと考える。この Daffertshofer らの条件による失敗は、上述の超音

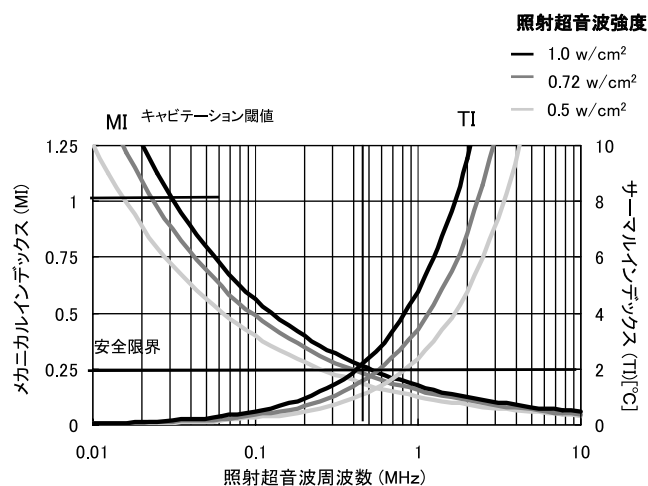


図 2 超音波の生体作用と安全性の指標

表 2 Walnut バースト波と連続波超音波の仕様

比較項目	バースト波	連続波
周波数	300 kHz	500 kHz
平均音圧 (SPTA)	0.7 W/cm ²	0.72 W/cm ²
最大音圧 (SPPI)	3.5 W/cm ²	0.72 W/cm ²
パルス幅	2 ms	—

SPTA : spatial peak temporal (time) average

SPPI : spatial peak pulse intensity

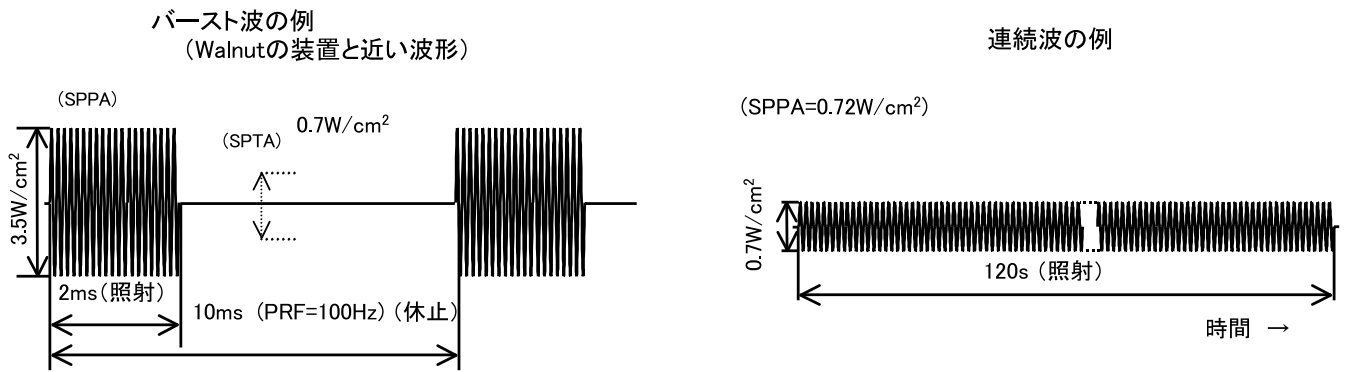
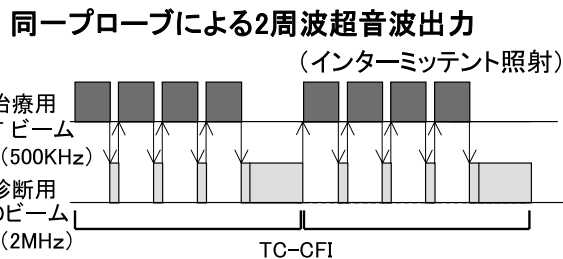
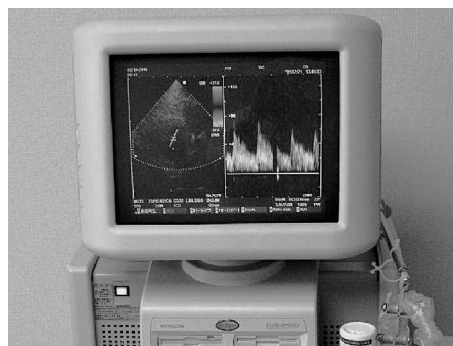


図3 Walnut社のバースト波超音波と筆者らの連続波超音波



超音波照射プロセス：
 [(治療2分+診断30秒) × 4 + 診断5分 = 15分間] × 4 = 60分

図4 「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置」の基本構想

波条件に加え次のような点も指摘せざる終えないように思われる。

- (1) 実時間的な血流動態監視機能を備えていなかったこと
- (2) ビーム幅 30 mm のものを 4 本頭蓋内に照射し、不要な領域も照射したこと
- (3) 300 kHz の頭蓋骨での減衰は約 3 dB 程度であり、入射側の反対側の頭蓋骨で反射し、多重反射状態が生じていること
- (4) 多重反射に伴い、頭蓋内では定在波の立つ可能性があること
- (5) 高齢者や糖尿病患者では血管が脆弱になっており、血管が損傷されやすい状態にあったかもしれないこと

これに対し、筆者らは低周波超音波を用いる次のような新たな経頭蓋超音波脳血栓溶解装置を開発中であるので、その一部を紹介する。

4. 低周波超音波による新たな挑戦

著者らは、周波数 500 kHz 連続波を用いて、経頭蓋的照射の血栓溶解効率向上を発表した[9]。兎股動脈塞栓モデルを用いた成績は t-PA 単独群の再開通率が 22%であったものが、低周波超音波を用いた場合には約 70%に上昇するというものであった。この成績を踏まえて、診断・治療統合化システムとしての開発を行っている[10, 11]。基本的な考え方は図4に示すように、技術的には2次元のTC-CFIと2次元的に標的化が可能な500 kHzセクタ走査とを一体化し、同一プローブで、その二つの機能を成し遂げるよう

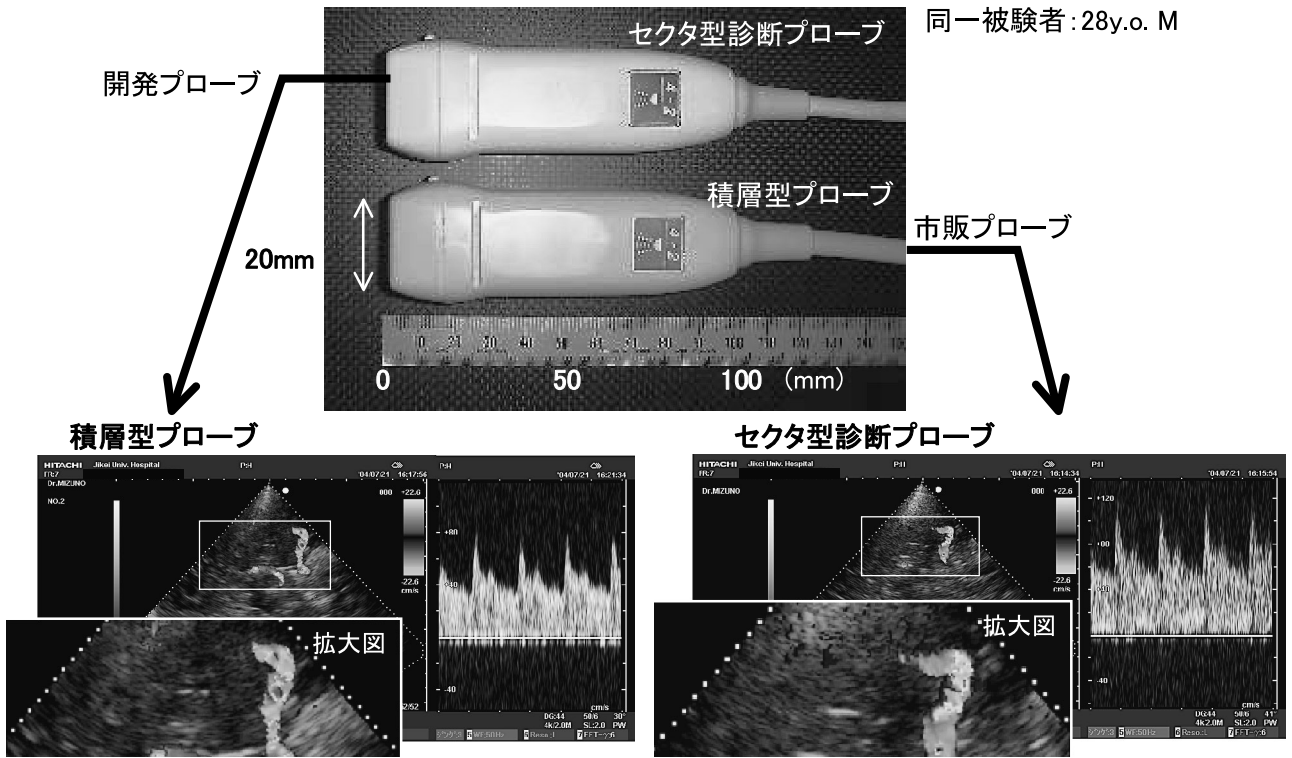


図5 治療/診断一体型プローブによる診断像比較
右中大脳動脈測定による断層像(カラー・ドプラ)と血流ソノグラム

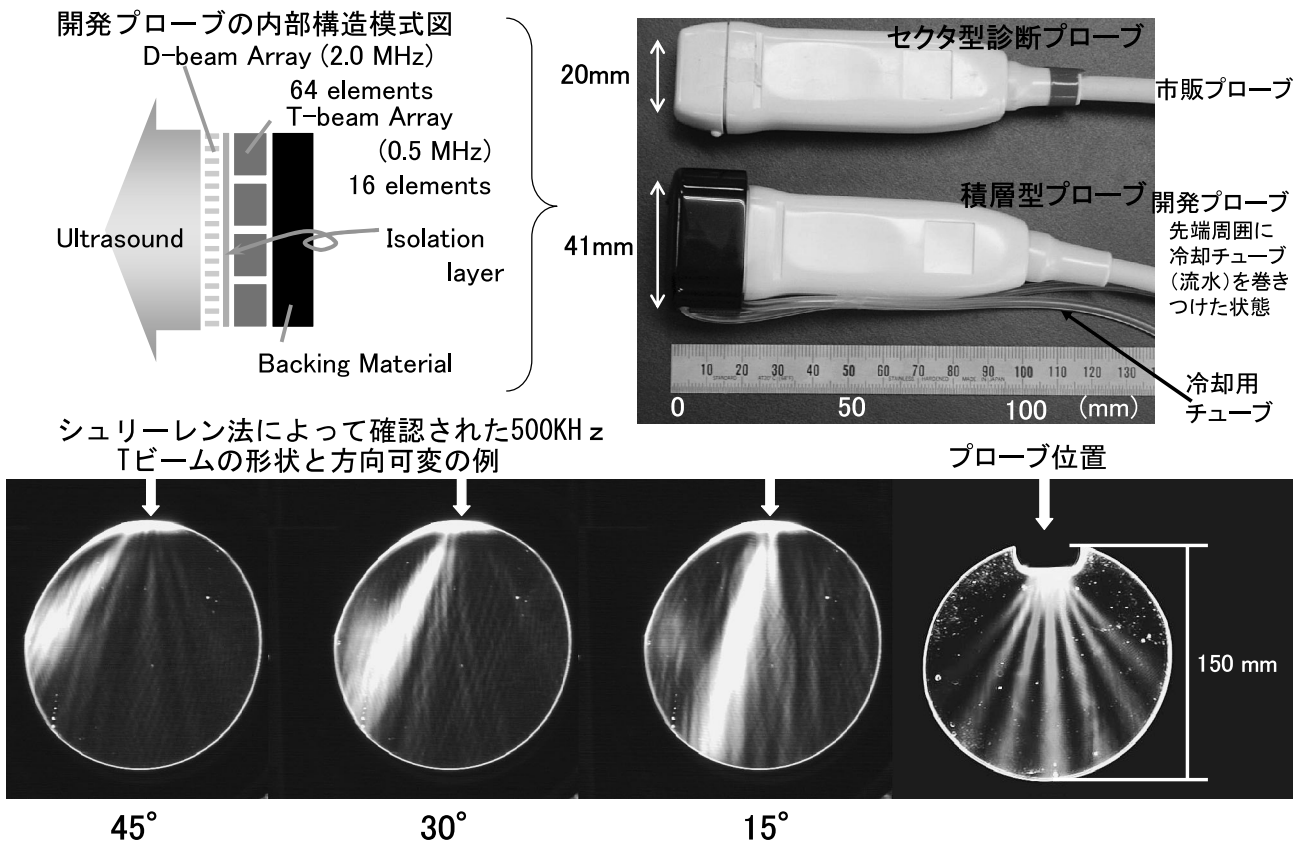


図6 治療/診断一体化プローブ (Tビームの標的性・指向性)

にしたものである。そのためプローブは TC-CFI 用の 2 MHz phased array とその背面に重ねた 500 Hz 振動子の phased array を積層化したものである。その結果は図 5 に示すように診断用の経頭蓋カラードブラ断層像もソノグラムも通常の装置と変わりなく、また治療用の 500 kHz のビームも、図 6 のように標的に向って方向や焦点を変えられるようになった。

このように同一プローブが診断用・治療用の 2 つの目的に使えるようにしたこと、医療現場の有用性は次のようにまとめられよう。

- (1) 血流再開通状態の実時間監視ができる。
- (2) 再開通状況を判断し、治療ビームを止め、不必要な超音波照射を避けられる。
- (3) 勿論、低周波のための再開通時間の短縮が見込まれる。
- (4) いわば脳血栓溶解に対する最適化が可能となる。
- (5) また通常は診断用に用いていることができ、救急時に治療能力を発揮する形となるため、超音波の利用効率を高めることにも繋がっていく。

現在、その有効性及び安全性の成績をまとめている最中で近い将来その優れた成績が公表されることになる。なおこの研究開発は厚生労働省科学研究補助金を得、次のメンバーの努力によって達成されているものであることを付言しておくと共に、下記に挙げた協力者の甚大な努力によるものであることを強調しておきたい。

分担研究者：阿部俊昭¹、井上聖啓¹、峰松一夫²、佐口隆之¹、石橋敏寛¹、中野みどり¹、梅村晋一郎³、東 隆³、窪田 純⁴、佐々木明⁴

研究協力者：小川武希¹、清水 純¹、水野聡子¹、馬目佳信¹、福田隆浩¹、岩城隆昌¹、安藤和美¹、阿部優子¹、荻原 誠⁴、佐々木一昭³

(¹東京慈恵会医科大学、²国立循環器センター、³日立中央研究所、⁴日立メデイコ(株))

5. おわりに

上述の如く、経頭蓋超音波脳血栓溶解療法は低周波超音波方式でも臨床直前になっている。しかし血栓溶解剤 tPA の承認が未だおいておらず、薬物併用超音波療法のネックとなっている。また更に技術的に上述の方法が臨床現場に到達しても、脳神経という虚血耐性の著しく脆弱な脳を救命するためには発症早期にしかるべき施設へ患者が到達できるような家族内の認識の改善、救急体制の完備、医療スタッフの対応等、多くの問題を残している。多くの関係者をはじめ、霊長類としての生命を守る基本認識に対する理解と協力を切望する次第である。

文 献

1. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford

SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moye LA, Hill MD, Wojner AW; CLOTBUST Investigators: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* **351**(21): 2170-2178, 2004.

2. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, Alexandrov AV: 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.* **32**(1): 89-93, 2001.
3. Molina CA, Ribo M, Arenillas JF, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Huertas R, Dealgado P, Purroy F, Alvarez-Sabin J, Vall d Hebron Hosp: Microbubbles administration accelerates clot lysis during continuous 2 MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tPA. Proc of 30th International Stroke Conference, New Orleans, Louisiana, 2005.
4. Cintas P, Le Traon AP, Larrue V: High rate of recanalization of middle cerebral artery occlusion during 2-MHz transcranial color-coded Doppler continuous monitoring without thrombolytic drug. *Stroke.* **33**(2): 626-628, 2002.
5. Pfaffenbrger S, Devic-Kuhar B, Kollmann C, Kastl S, Kaun C, Speidl W, S. Weiss T, Demyanets S, Ullrich R, Sochor H, Wober C, Zeitlhofer J, Huber K, Groschl M, Benes E, Maurer G, Wojta J, Gottsauer-Wolf M: Can a commercial diagnostic ultrasound device accelerate thrombolysis? An in vitro skull model. *Stroke.* **36**: 124-128, 2005.
6. Tachibana S, Koga E: Ultrasonic vibration for boosting fibrinolytic effect of urokinase. *Blood Vessel.* **12**: 450-453, 1981.
7. Kudo S: Thrombolysis with ultrasound effect. *Tokyo Jikeikai Med J.* **104**: 1005-1012, 1989.
8. Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, Sitzler M, Sliwka U, Els T, Hennerici M: Experimental and clinical results from low frequency low intensity sonothrombolysis. Proc of 4th International Symposium on Therapeutic Ultrasound. 2004, pp. S17-6.
9. Ishibashi T, Akiyama M, Onoue H, Abe T, Furuhashi H: Can transcranial ultrasonication increase recanalization flow with tissue plasminogen activator? *Stroke.* **33**(5): 1399-1404, 2002.
10. 窪田 純, 荻原 誠, 佐々木明, 東 隆, 梅村晋一郎, 石橋敏寛, 清水 純, 阿部俊昭, 古幡 博: 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発 1-システムの開発. 日本超音波医学会代 78 回学術集会講演抄録集. 2005, pp. S 268.
11. 荻原 誠, 窪田 純, 佐々木明, 東 隆, 梅村晋一郎, 古幡 博: 経頭蓋超音波用 2 MHz/0.5 MHz 積層型アレイトランスデューサ. 第 26 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム講演予稿集. 2004, pp. 401-402.

古幡 博 (ふるはた ひろし)

工学博士, 医学博士. 昭和 43 年慶應義塾大学工学部電気工業科卒業. 同年上智大学工学部電気電子工学科助手, 昭和 47 年東京慈恵会医科大学 ME 研究室助手, 昭和 52 年同大学同研究室講師, 昭和 58 年同大学同研究室助教授, 平成 14 年同大学同研究室教授, 室長, 現在に至る。

