

＜シンポジウム 1—3＞脳梗塞 UP TO DATE

経頭蓋超音波血栓溶解療法

古幡 博

(臨床神経, 49 : 804—806, 2009)

Key words : 急性脳梗塞, 再開通率, 経頭蓋超音波, 血栓溶解, rt-PA 静注法

1. はじめに

Rt-PA 静注療法 (IVrt-PA) は, 急性脳梗塞 (AIS) 発症後の第一選択的治療法とされている。しかし, 早期再開通法はその神経予後をいちじるしく改善することから, 血栓溶解加速法の一つとして経頭蓋超音波法が注目されている。超音波はその診断的応用に広く使われているが, その条件次第では(たとえば強度を増せば)組織損傷・壊死を招くことができる。今日, 超音波医学応用は診断ばかりではなく, 超音波治療へのパラダイムシフトが生じつつある。ここでは, 次世代 IVrt-PA として期待される経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の内外の現状を報告し, その将来展望を略説する。

2. 超音波診断装置による脳血栓溶解法

超音波併用血栓溶解法は, 立花ら¹⁾やわれわれの報告²⁾がオリジナルである。とくに後者は, 冠動脈や中大脳動脈などの中動脈血管径における塞栓モデルについての成績であり, IVrt-PA 治療下の犬両側股動脈閉塞モデルにおいて, 片側に超音波(以後 US と略す)を照射した時の比較成績を報告したものである。われわれの手法は関口³⁾や Siegel ら⁴⁾の犬冠動脈閉塞実験を経て臨床応用へと結びついている。しかし, その US 条件は数十～数百 kHz の低周波数帯で, 後述するように AIS 適用法としては未だ完成していない。

ここでは, ここ数年の診断用 US 装置をもちいた欧米の成果を示しておきたい。Fig. 1 に Alexandrov ら⁵⁾と Eggers ら⁶⁾の臨床成績を示した。前者は診断装置 TCD をもちい, 後者はカラードプラ断層診断装置 (TC-CFI) をもちいた結果であり, いずれも IVrt-PA に比較し, 早期再開通率が高く, 3 カ月後の神経学的改善も良好であった。TCD と TC-CFI の間にも溶解効果に差があり, 60 分後では TCD 併用が約 30% 程度であったものが, TC-CFI では約 2 倍の 60% に達していた。この差の原因は両診断装置の US 条件に起因すると考えられるが, 現在のところ不明で, 真の理由は追求できない状態である。ただ症候性出血の発症率が TC-CFI の方では 15.7% と高値を呈していたので, 安易にその手法を試みることは控えねばならない。

3. 低周波数超音波血栓溶解法

周波数が低ければ低いほど, 溶解効果の増高することが知られ, 数百 kHz の超音波を活用した IVrt-PA 併用経頭蓋超音波法が考察されてきた。

3—1 TRUMBI 治験失敗の原因

周波数 300kHz をもちいた臨床成績は完全再開通率こそ増加させるが, 部分再開通をふくめれば, 超音波を併用する効果が無いばかりか, 出血率は 90% を超し, 死亡例の発生 (1 例) をもって中止となったことが Daffershofer によって報告された⁷⁾。その原因を, われわれは音響学および医学生物学的に明らかにした。

TRUMBI ではバースト波 (BW) をもちいていた。BW は平均音圧は低くてもパルス波と類似しており, 強度の高い時間(ここでは 0.5ms)が存在し, その間の音響強度は非常に強く, それを直径 30mm の円形振動子 4 個から 2 個ずつペアで発射していた。そのため頭蓋内では多重反射がおき, キャビテーションを発生させ⁸⁾, それが出血に結びついたと考えられた。また, 装置として再開通状態を監視する機能もなかった。

医学生物学的にいえば, 彼らはウイスターラット (WR) を使った前臨床試験から, 臨床へ移行していた。しかし, ASI 患者の多くには背景因子として脳動脈硬化亢進がある。したがって, われわれは脳動脈硬化亢進のあるラット動物モデルをもちいて実験をおこない, その結果 TRUMBI の US 条件では皮質壊死の発症率が 40% を超えることが示された。同条件で WR のばあいだと, まったくみられなかった。より安全性を考慮した US 条件をもちいなければ, 低周波数 US の脳血栓溶解への活用は困難であると考えられる。

3—2 新提案とその特徴

TRUMBI 治験の失敗は, US 条件の難しさを示している。その原因解明結果を, 以前から開発中のわれわれの装置⁹⁾の安全条件に反映させ, 現在も 22 年度の治験開始に向け評価中である。同装置は, 同一プローブ内に積層した TC-CFI 機能で, 血流再開通状態を監視・診断できる点を特徴とするものである。Fig. 2 は同装置の原理と機能をまとめたものである。

3—3 TCT-LoFUT の有効性と安全性

開発中の TCT-LoFUT の US 条件として, 有効性に加え,

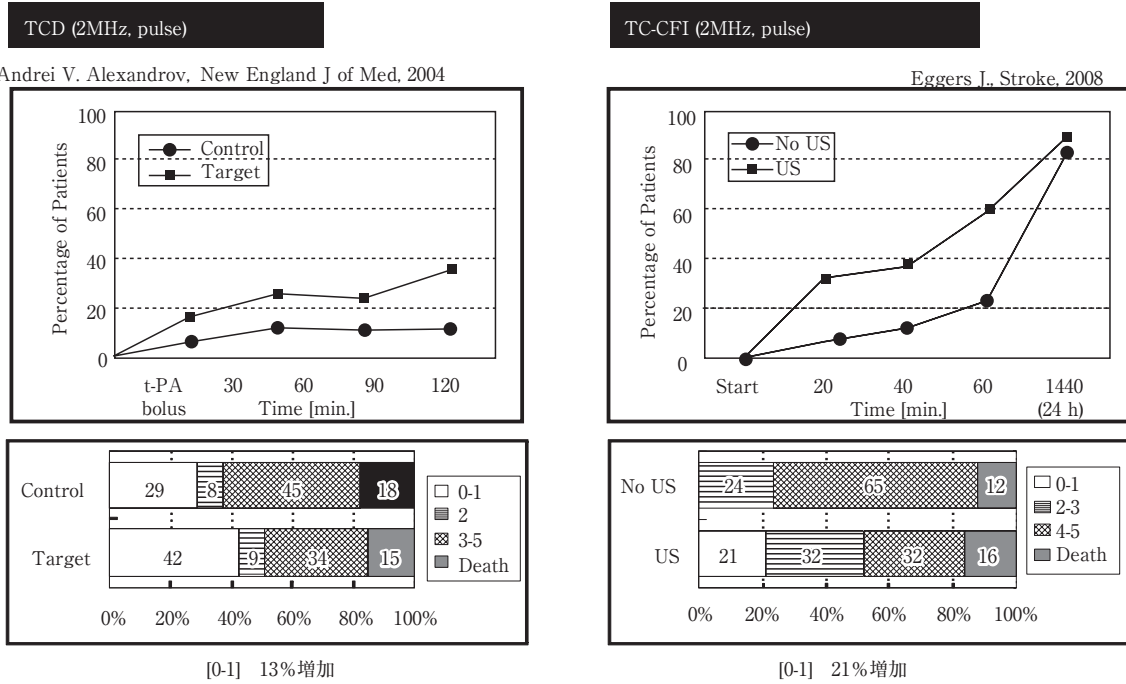


Fig. 1 US 診断装置をもちいる脳血栓溶解試験成績

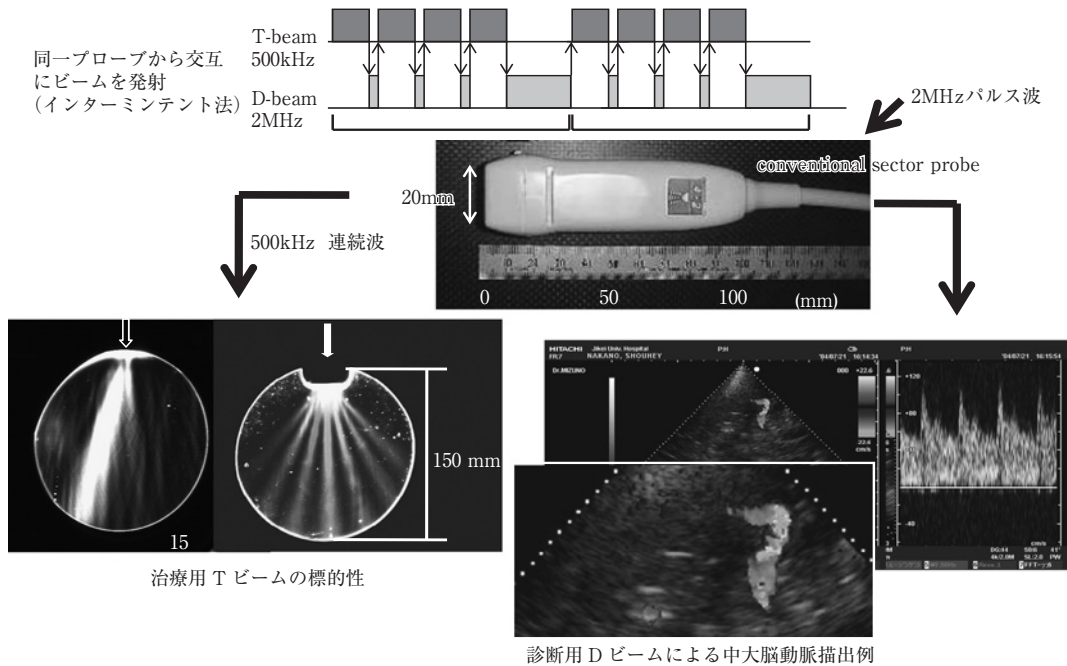


Fig. 2 TCT-LoFUT の原理と機能

上述の高血圧自然発症脳卒中易発症ラットや霊長類脳梗塞モデルをもちいた安全性を現在検証中である。未公表であるが、有益な結論がえられつつあり、PMDA の試験事前相談をおこなっている。

4. 新たな超音波溶解効果増強作用

マイクロバブル (MB) は診断用 US の造影剤として普及しつつあるが、MB を併用することにより、さらに脳血栓溶解率の向上することが報告された¹⁰⁾。TCD/MB/IVrt-PA の三者の複合作用で、きわめて良好な成績を収めている。さらに rt-PA

をもちいず MB を中心とした TUCSON 治験も展開されている。しかし、MB の持つキャビテーション圧壊力は血栓のみならず、虚血によって脆弱化した BBB の破壊を招来する危険もある。一時、出血例発生で中断したが、TUCSON は欧州を中心に継続中である。血圧制御、および血管拡張、抗血小板薬、抗凝固薬との併用がさらに新たな超音波併用脳血栓溶解法の臨床技術となる可能性が十分予想される。

5. おわりに

US 併用 IVrt-PA が、次世代の超急性期治療技術となる可能性は高い。とくに副作用の軽減や再開通の加速化の期待が寄せられる。しかし、救急現場でその活用拡大を図るには、更に使いやすい US 適用技術が待たれるところである。

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 1981; 12: 450—453
- 2) Kudo S: Thrombolysis with ultrasound effect. Tokyo Jikeikai Medical Journal 1989; 101: 1005—1012
- 3) 関口博仁: 超音波照射併用による新しい血栓溶解療法. 慈恵医大誌 1994; 109: 863—871
- 4) Siegel RJ, et al: Noninvasive, transthoracic, low-frequency ultrasound augments thrombolysis in a canine model of

acute myocardial infarction. Circulation 2000; 101: 2026—2029

- 5) Alexandrov AV, et al: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2004; 351: 2170—2178
- 6) 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 2008; 39: 1470—1475
- 7) Daffershofer 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 phase II clinical trial. Stroke 2005; 36: 1441—1446
- 8) Azuma T, et al: Bubble generation by standing wave in water surrounded by cranium with transcranial ultrasonic beam. Jpn J Appl Phys 2005; 44: 625—630
- 9) 古幡 博: 経頭蓋超音波脳血栓溶解療法. 生体医工学 2005; 43: 197—202
- 10) Molina CA, et al: Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. Stroke 2006; 34: 425—429

Abstract

Transcranial sonothrombolysis

Hiroshi Furuhashi

ME Lab. Research Center for Medical Science, The Jikei University School of Medicine

Transcranial ultrasonic diagnostic equipment has been approved to enhance the thrombolytic effect of IVrt-PA. Moreover, transcranial sonothrombolysis with low frequency ultrasound has a great advantage in lytic effect of IVrt-PA. It is remarkable to choose a optimal ultrasonic condition for transcranial sonothrombolysis. We are developing a new transcranial targeting Low Frequency Ultrasonic Thrombolysis system (TCT-LoFUT). This system is anticipated to be a useful therapeutic equipment to realize a early recanalization in the acute ischemic stroke treatment.

(Clin Neurol, 49: 804—806, 2009)

Key words: acute ischemic stroke, recanalization rate, transcranial ultrasound, thrombolysis, IVre-PA