

急性脳梗塞早期系統的治療のための分野横断的診断治療統合化低侵襲システムの開発特区

研究代表者 古幡 博、小川 武希 東京慈恵会医科大学

プロジェクトの背景・意義

急性期脳梗塞は、本邦死因の第4位を占める脳血管障害の6~7割を占め、かつ要介護老人の4割を占める。年間約20万人近い急性期脳梗塞発症患者に対し、唯一の強く勧められる(グレードA)治療法として行われているのは組織プラスミノゲンアクチベーター(rt-PA)の静注による血栓溶解療法である。この療法によって、図1に示すように予後は有意に改善する。しかし、投与患者の4~7%に起こる脳出血の危険のため、rt-PA静注療法の適用には発症からの経過時間、年齢などの厳しい制限があり、救急対応の急性期脳梗塞患者の約2~5%にrt-PA静注療法が適用されるにとどまっている。また、その予後改善の程度をもっと高めることが強く望まれている。

この現状の中で、本プロジェクトが開発するのは、急性期脳梗塞に対する先進的治療複合体技術であり、脳梗塞発症から病院までの超早期治療期、病院内での超急性期治療期(発症から3時間以内)、その後の二次予防的治療期の三期を貫通する連続的な最適低侵襲治療技術の実現によって、急性期脳梗塞患者の予後を劇的に改善して、明るい超高齢化社会を日本にもたらすと共に、重篤な後遺症による要介護費用が大幅に軽減させる大きな経済効果をもたらす。

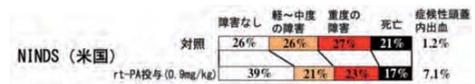


図1 日米のrt-PA血栓溶解療法臨床試験結果
米国NINDSテストでrt-PA投与によって予後の障害が有意に軽減した。しかし、副作用である症候性の頭蓋内出血は有意に高まった。日本でのJ-MARSテストでは、rt-PAの投与量が米国の場合の2/3であったが同様の予後改善効果を得た。

プロジェクトの目標

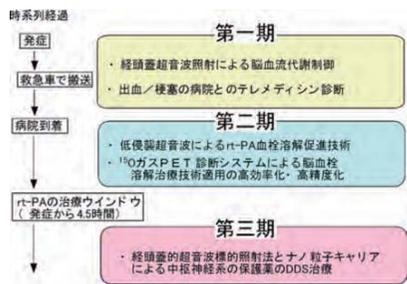


図2 急性期脳梗塞経過の時系列とプロジェクト内容

本プロジェクトは診断治療一体化低侵襲システム開発で、全体を三期に分けた系統的治療戦略で構成される。第一期は脳梗塞発症から病院までの超早期治療期、第二期は病院内での超急性期治療期(発症から4.5時間以内)、第三期はその後の二次予防的治療期(抗凝固・抗血小板投与など)である。

1. 現在最も実用化開発の進んでいる第二期治療技術が本プロジェクトの中心となる。低侵襲超音波薬剤効果促進技術の実現によって、現行溶解

剤静注法の血管再開通率30~40%を70~80%に上昇させること。また、¹⁸OガスPET診断システムを中心とする高速頭部画像診断技術による脳血栓溶解治療技術適用の高効率化・高精度化を図る。

2. 第一期治療は救急車内で経頭蓋超音波照射によって脳血流代謝制御を良好に保持させる技術開発を行う。また出血/梗塞の判定を病院とのテレメディン診断で行う。そのための超小型車載型CTおよび遠隔画像伝送システムの開発を行う。

3. 第三期では低侵襲超音波DDS技術である。経頭蓋超音波照射法による血液脳関門(BBB)開放技術とナノ粒子キャリアによる、中枢神経系の保護薬のDDS。期間中に動物での実証を目標とする。

プロジェクトの実施体制

各機関の役割

東京慈恵会医科大学



図3 実施体制図(特区開始時のもの、その後移動等により変更有り)

- ・ 脳梗塞発症時脳管理システムの開発(小川) 救急車搬送時のCT画像診断と、病院とのテレメディンシステム開発
- ・ 経頭蓋超音波血栓溶解装置の開発(故)古幡、小川、井口、横山) 超音波照射プローブ開発及び超音波照射条件最適化。実験動物による超音波照射安全性検証
- ・ 薬物投与キャリア開発と細胞活性化研究(横山:開始時は神奈川科学技術アカデミー) 脳梗塞部位へのキャリアシステムの開発と、脳神経保護薬による予後改善効果獲得
- ・ 中枢神経系の超音波薬物投与方法の開発と神経蘇生の評価(馬目) 脳神経保護薬の薬理効果の機構解明と最適化
- 帝京大学
 - ・ 高速血栓溶解超音波パル材料の安全評価(丸山) パルリポリソームによる超音波血栓溶解の促進
- 国立循環器病研究センター
 - ・ 梗塞頭部画像診断システムの開発(飯田) ¹⁸OガスPET診断システムによる脳梗塞診断技術の向上
- ・ 血液脳関門通過薬剤の動態解析と脳保護(飯田) 上記PETとMRIによる脳梗塞部位への薬物動態解析
- ・ 超急性期脳梗塞治療法の臨床試験・研究(峰村) 超音波rt-PA血栓溶解促進療法臨床試験のための急性期脳梗塞患者ヒストリカルデータ解析。それに基づく臨床試験設計

5年間の研究成果(全体図)



図4 研究成果全体図

5年間の研究成果(主な研究の具体的な成果)

1. 経頭蓋超音波血栓溶解装置の開発

当初通商型の超音波プローブの設計・製作を行い、動物での毒性試験も完了し、臨床試験に向けたPMDA相談も実施した。しかし、参画企業の撤退によって計画は頓挫した。そこで、新たな貼付型ソフト振動子の、患者に容易に適用でき医療現場での普及に好適なシステムに変更した。新規貼付型ソフト振動子の製作を行い、本開発が求める超音波性能を得た。また、過去の超音波併用血栓溶解療法で脳出血の原因と考えられた定常波の発生を、超音波変調で抑制できることを実証した。また、血栓溶解作用の新測定法を確立し、超音波の音響強度と対応したrt-PA血栓溶解促進効果を定量的に解析することができた。以上より、貼付型ソフト振動子での血栓溶解性能を最適化し、動物で安全性試験を行って臨床試験に進む準備が完了した。

2. 薬物投与キャリア開発と細胞活性化研究

高分子ミセルMRI造影剤を用いたラット脳梗塞虚血部の撮像では、投与後短時間で虚血部位血管の透過性亢進を画像化することに成功した。これは当初予想していた超音波照射による血液脳関門の開放過程なしで達成され、新しい脳虚血画像診断法と脳保護薬ターゲティングによる治療の可能性を提示した。

3. 高速血栓溶解超音波パル材料の安全評価
パル成分としてC3F8ガスを内包し、血栓特異リガンドを外側に結合させたナノサイズのパルリポリソームを製作し、ラットにおいて毒性を示すことなく投与できた。

4. 梗塞頭部画像診断システムの開発

¹⁸OガスPET診断システムによる脳梗塞診断技術を確立した。脳梗塞の迅速な画像診断を目的とし、¹⁸O標識ガス供給、PET撮像、画像再構成、機能画像計算、配信レポート作成までをシームレスに行う検査体系を確立した。この統合型画像診断システムにより急性期脳梗塞のような限りなくオンデマンド運用が望まれる症例にも対応可能な検査システムのプロトタイプが構築された。

5. 血液脳関門通過薬剤の動態解析と脳保護

上記PETとMRIによる脳梗塞部位への薬物動態解析を実行した。血液脳関門通過薬剤の動態解析は脳保護薬DDSの定量評価を可能とする。本研究では、これを実現するための超高解像度SPECT技術を開発し、超音波照射による薬剤の血液脳関門透過性向上の動態撮像に成功した。マウス全身の動態解析でMRI画像との重ね合わせの有用性を示した。

6. 超急性期脳梗塞治療法の臨床試験・研究

急性期脳梗塞患者およびrt-PA静注療法適用患者のヒストリカルデータを解析することで、2012年9月のrt-PA静注療法適用が発症から4時間半に延長されたことにより、本療法適用患者数が従来の1.3倍となると推

定した。閉塞血管の再開通時間を解析した。これらのデータは、経頭蓋超音波血栓溶解療法の臨床試験計画作成および効果判定のための対照群として有用である。また、経頭蓋カラードブラ探触子を容易に患者に長時間固定できる固定具を製作した。

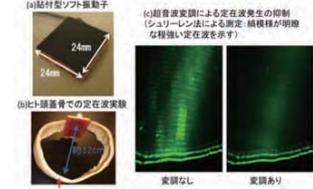


図5 貼付型ソフト振動子と超音波変調による定常波の抑制

迅速な検査を可能とする統合型画像診断システム



図6 ¹⁸OガスPET診断を中心とした梗塞頭部画像診断システム

成果の実用化・産業化への貢献

ソフトな貼付型超音波振動子とrt-PA静注投与の併用による血栓溶解促進治療の臨床試験に向けて、基本的な準備が整った。血栓溶解促進治療の効果によって得られる急性期脳梗塞の予後改善は、明るい超高齢化社会をもたらすと共に、重篤な後遺症による医療・介護費用が大幅に軽減する大きな経済効果をもたらす。また、rt-PA血栓溶解療法で強く望まれる脳出血のリスクの低減も、超音波の効果によってrt-PAの投与量を減減することでもたらされる。さらに、脳出血のリスクが低下すればより多くの急性期脳梗塞患者への適用が可能となり、血栓溶解療法の恩恵に預かる患者割合を増加させることに結びつく。また、貼付型ソフト振動子と経頭蓋カラードブラ探触子の固定具を要素として含む本システムは、超音波技術の経験が豊富でないスタッフによる治療実施を可能とし、より小規模の病院での普及に貢献する。

一方、ヒストリカルデータ解析などの準備を全全に行うことで、本システムの臨床試験は対照群を置くことなく実施可能で、また再開通時間による効果判定を可能にすることで、より少数の患者数でのより短期的臨床試験実施が可能となる。高い医療技術のより早期の認可と普及に貢献する。

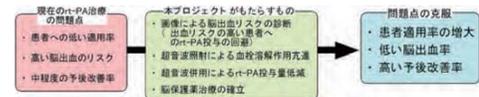


図7 現在の急性期脳梗塞rt-PA治療の問題点と本プロジェクトによる克服