

様 式 C - 1 9、F - 1 9 - 1、Z - 1 9 (共通)

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 元 年 6 月 6 日現在

機関番号： 3 2 6 5 1

研究種目： 基盤研究(C) (一般)

研究期間： 2015 ~ 2018

課題番号： 1 5 K 0 9 9 0 5

研究課題名 (和文) 頸部貼付型プローブを用いた新しい微小栓子診断法の研究

研究課題名 (英文) A novel diagnostic method for microembolic signals using probe attached to the neck

研究代表者

三村 秀毅 (Mitsumura, Hidetaka)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号： 3 0 3 8 5 3 6 4

交付決定額 (研究期間全体) : (直接経費) 1,600,000 円

研究成果の概要 (和文) : ほぼ全例で超音波が透過する頸部血管で栓子検出を行う為に開発した貼付け型プローブ (PSUP) を用いて経頭蓋超音波 (TCD) と同時の右左シャント (RLS) 検索と塞栓性機序の病態評価として微小栓子 (MES) モニタリングを行った。コントラスト剤由来の微小栓子 (cMES) 数はPSUPの方がTCDより有意に多かったが、バルサルバ負荷に伴うPSUPでの波形減弱が課題として残った。症例数を蓄積するため研究期間終了後も引き続き該当症例の登録を継続する予定である。感染性心内膜炎や大動脈原生脳塞栓症などの症例において、頸部血管でPSUPを用いてMES評価を行い、病態評価と治療効果判定に有用であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頸部貼付型プローブによる右左シャント検索と頸部血管での微小栓子モニタリングは、TCDよりも簡便で確実に施行可能で、経食道心エコーより低侵襲であり、臨床的有用性が高い。現在、右左シャント疾患検索方法は経食道心エコーとTCDが用いられている (微小栓子モニタリングではTCD) 。経食道心エコーは卵円孔開存や心房中隔欠損症を直接観察できるが侵襲性が高い。TCDでは、日本人の高齢者では側頭骨の厚さなどの影響で、頭蓋内血管の同定が困難なことが多い。頸部貼付型プローブを用いた頸部血管での検索は、両者の欠点を補うことのできる新たな診断法となり得る。

研究成果の概要 (英文) : We monitored blood flow of unilateral middle cerebral artery (MCA) by TCD and ipsilateral common carotid artery by PSUP simultaneously for the patients with ischemic stroke and TIA who had one and more contrast MES in MCA detected by screening test of TCD on admission. After injection of saline agitated with air, we performed single test without Valsalva maneuver (VM) and triple tests with VM. The number of contrast MES by PSUP was significantly higher than that of TCD. Due to insufficient the number of subjects for analysis, we are going to undertaking specific efforts to increase the number of cases after period of this study. Moreover, we performed monitoring of MES using PSUP for the patients with infective endocarditis and aortogenic embolism. PSUP monitoring of MES was useful for mechanism of stroke and effectiveness of therapy in these patients.

研究分野： 脳卒中

キーワード： 超音波 頸部血管 微小栓子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19（共通）

1．研究開始当初の背景

脳梗塞を征圧するためには、脳梗塞発症後速やかにその発症機序を確定することが臨床上必要となる。何故なら、脳梗塞の原因が1)血管に由来するアテローム動脈硬化と2)心臓に由来する弁膜症や心房細動では治療薬が異なるからである。特に心疾患によって発症する心原性脳塞栓症は主幹動脈閉塞を生じて大きな梗塞となり重症や死亡例が多いことから、塞栓症の原因となる塞栓源を検索することは大きな意味をもつ。この塞栓源検索に超音波は広く応用されており、経頭蓋超音波（TCD）を用いた頭蓋内血管における微小栓子の評価が一般的に行なわれてきた。TCD装置で微小栓子が検出されれば、頸部血管や心臓に原因となる塞栓子の存在が考えられ、速やかにMRAや心臓超音波検査など別の適切なモダリティを使用した原因検索に移行でき、適切な治療に結びつく。また原因不明の脳梗塞に関与している卵円孔開存や心房中隔欠損症、肺動静脈瘻などの右左シャント疾患のスクリーニングにもTCDは有用である。

しかし高齢日本人では頭蓋骨の厚さによる超音波減衰の問題から、TCD装置で十分な評価ができないことが多く、微小栓子モニタリングが日本の臨床現場に広く普及することを妨げている。この臨床上の問題点を解決するために、我々は『経済産業省 課題解決型医療機器の開発・改良に向けた病院・企業間の連携支援事業』として、100%測定可能な頸部血管での微小栓子検出が可能な超音波ドプラ装置の開発を東京慈恵会医科大学ME研究室と橋本電子工業株式会社と共同で開発した（図1B）。また同装置は、頸部に貼付可能なプローブ（図1A）を使って計測の操作を容易なものにすることにより、従来のTCD装置よりも簡便に使用できるように設計している。

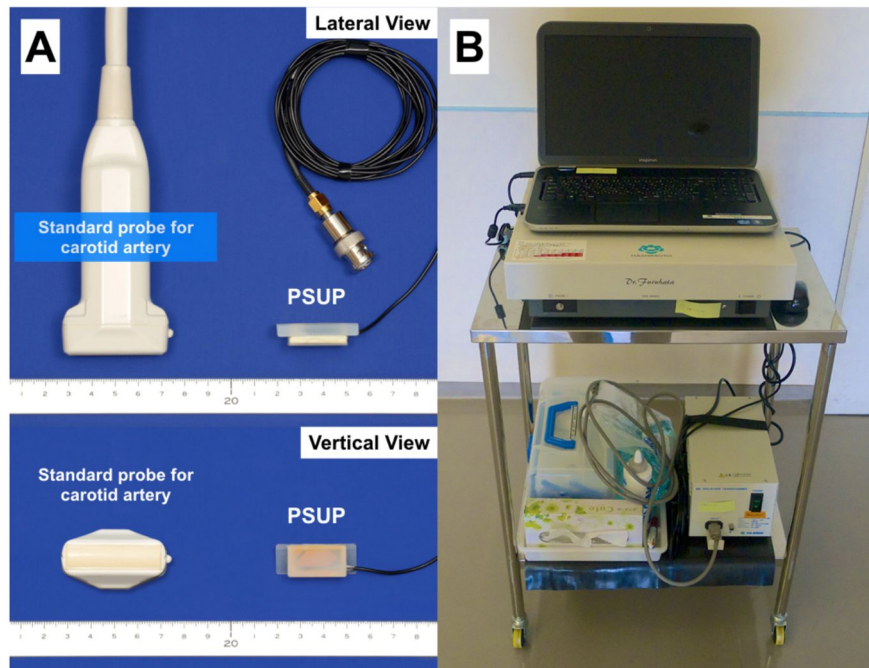


図1．A；頸部に貼付可能な新規プローブ（PSUP）：従来の頸動脈プローブと比較して小型で薄い形状をしている。B；装置外観：TCDと同様にベッドサイドに運んで検査が可能である（本研究の成果発表論文より抜粋）。

2．研究の目的

本研究の目的は、脳塞栓症の原因となる微小栓子を頸部血管で検出する新しい診断方法確立し、日本人高齢者で経頭蓋超音波による頭蓋内血管検出率が低い臨床的問題を解決することである。

- 1) 頸部貼付型プローブを用いて、経頭蓋超音波と同時に右左シャント疾患の検索を行い、コントラスト剤投与方法、パルスルバ負荷及び解除のタイミングなど、頸部血管における最適な右左シャント検索方法確立する。

2) 心房細動を有する心原性脳塞栓症やその他の微小栓子が検出されうる脳血管障害の症例において頸部貼付型プローブを用いて頸部血管での微小栓子をモニタリングし、病態評価が可能かを検証する。

3. 研究の方法

平成 27 年度；頸部貼付型プローブを用いて右左シャント検索を行い、経食道心臓超音波による右左シャント疾患診断と比較することで、最適なコントラスト剤注入方法、パルスサルバ負荷および解除方法を明らかにする。また、頸部貼付型プローブを用いた急性期の心原性脳塞栓症患者や動脈原性脳塞栓症における頸部血管での微小栓子検出の臨床的特徴を評価する。

平成 28 年度；平成 27 年度で明らかとなった右左シャント検索方法を用い、TCD と同時に右左シャント検索を行い、頸部血管での右左シャント検索方法の有用性や問題点を検証し、頸部血管での新たな診断法を確立する。急性期の心原性脳塞栓症患者や動脈原性脳塞栓症における頸部血管での微小栓子検出の症例は、検査日程の調整が困難であることから、治療薬による微小栓子の変化のみをターゲットとせず、症例毎に病態・発症機序解明のために頸部貼付型プローブを用いて評価する方法に変更した。

平成 29～30 年度；引き続き上記の症例を蓄積する（TCD との同時検索の研究は対象症例が TCD で側頭骨ウィンドウ良好で右左シャントが陽性の症例に限られ、症例登録数が当初の予定より進まず、研究期間を 1 年間延長した）。TCD と同時に右左シャントを検索した症例において、頸部血管と TCD による頭蓋内血管（中大脳動脈）のコントラスト剤由来の微小栓子数を比較し、頸部血管で検出する有用性を検証する。

4. 研究成果

初年度の解析で、頸部血管における右左シャント検索が TCD と同様のコントラスト剤注入方法、パルスサルバ負荷および解除方法で経食道心臓超音波と同等の診断精度が得られることが明らかとなった。この解析結果は、論文を JNS という雑誌に投稿し、採択となり 2018 年に発刊された。以降、同様のプロトコルで頸部血管での右左シャント検索を継続した。

TCD と同時右左シャント検索は全体で 35 例を解析した。コントラスト剤由来の微小栓子 (cMES) 数は全検査 とパルスサルバ負荷なしで頸部血管で検索の方が経頭蓋 超音波より有意に多かった。一方、パルスサルバ 負荷あり検査では頸部血管での検索の方が経頭蓋超音波より cMES 数は多かったが、一部の症例ではパルスサルバ負 荷時に血流波形が不明瞭となった（図 2）。この理由としてはパルスサルバ負荷時のアーチファクトによる影響が考えられ、固定方法などの対策が課題として残った。症例数は大学院生の協力により順調に増えたが、全体の計画としては予定数に達しなかった。対象患者の条件を満たす症例が限定されてしまうことも症例数が増えない理由と考えられ、研究期間終了後も 50 症例を目標に研究を継続することとした。

脳梗塞の原因検索のために、症例ベースで頸部血管で貼付型プローブを用いて微小栓子を検索する研究を 4 年間全体で 15 例で行った。頸部血管での微小栓子の検索が病態と治療効果判定に有用であった症例を、日本栓 子検出と治療学会などで 症例報告として 2 症例発表した。また、研究期間外となるが、もう 1 例の症例報告を予定している。

PSUPとTCDのcMES数

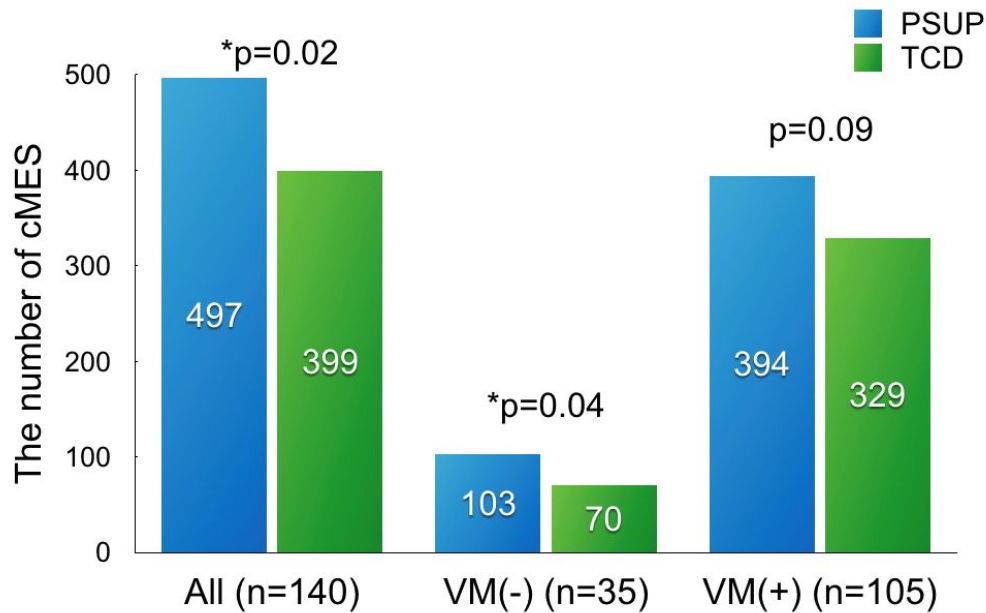


図2. TCDと頸部貼付型プローブ（PSUP）同時右左シャント検索の35例の結果
VM；バルサルバ負荷、cMES；コントラスト剤由来の微小栓子：1症例VMなし1回、VMあり3回の計4回検索を行なっている。全検査とVMなしではPSUPでの検索がTCDよりcMESが有意に多かった。一方、VMありではPSUPの方がcMES数が多い傾向であったが統計学的に有意ではなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Mitsumura H, Arai A, Sato T, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Terasawa Y, Kubota J, Iguchi Y. A novel probe attached to the neck can accurately detect a large patent foramen ovale. J Neurol Sci 2018; 392: 122-125. 査読あり

〔学会発表〕(計 14 件)

Mitsumura H, Arai A, Komatsu T, Sakai K, Terasawa Y, Kubota J, Iguchi Y. Usefulness of simultaneous examination using novel probe attached to the neck and transcranial Doppler for detecting microembolic signals - a case report. 23rd Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Prague, 2018 April.

Mitsumura H, Arai A, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Terasawa Y, Kubota J, Iguchi Y. A novel probe attached to the neck can detect right-to-left shunt more accurately than transcranial Doppler. 22nd Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Berlin, 2017 May.

三村秀毅，野上恵里，荒井あゆみ，小松鉄平，作田健一，坂井健一郎，寺澤由佳，窪田純，井口保之. 頸部貼付型超音波による右左シャント検索は経頭蓋超音波より有用である. 第36回日本脳神経超音波学会. 高松，2017年6月.

三村秀毅，荒井あゆみ，中田遼志，浅原有揮，小松鉄平，作田健一，坂井健一郎，寺澤由佳，窪田純，井口保之．頸部貼付型プローブと経頭蓋超音波の同時微小栓子検索が病態評価に有用であった一例．第 20 回日本栓子検出と治療学会（エンボラス学会）．東京，2017 年 10 月．

三村秀毅．頸部栓子検出装置「FURUHATA」の開発と臨床使用．第 20 回日本栓子検出と治療学会（エンボラス学会）．東京，2017 年 10 月．

Mitsumura H, Arai A, Sakai K, Terasawa Y, Kubota J, Iguchi Y. Comparative study between novel probe and transcranial Doppler for diagnosis of patent foramen ovale. 21th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Budapest, 2017 May.

Mitsumura H, Arai A, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Terasawa Y, Kubota J, Iguchi Y. Novel probe attached to the cervix can evaluate right-to-left shunt more precisely than transcranial Doppler. International Stroke Conference 2017. Houston, 2017 Feb.

三村秀毅，荒井あゆみ，比嘉瞳，池田雅子，松野博優，作田健一，坂井健一郎，寺澤由佳，平井利明，大本周作，豊田千純子，窪田純，井口保之．頸部貼付型プローブを用いた右左シャント検索の有用性．神戸，2016 年 5 月．

三村秀毅，荒井あゆみ，池田雅子，坂井健一郎，寺澤由佳，窪田純，井口保之．頸部貼付型プローブでコイル塞栓術の効果を評価し得た肺動静脈瘻の一例．第 35 回日本脳神経超音波学会．横浜，2016 年 6 月

三村秀毅．頸部栓子検出装置「FURUHATA」を用いた右左シャント検索．第 19 回日本栓子検出と治療学会（エンボラス学会）．神戸，2016 年 10 月．

¹¹ Mitsumura H, Arai A, Komatsu T, Sakuta K, Terasawa Y, Kubota J, Hashimoto M, Iguchi Y. Diagnostic power of a novel probe attached to the cervix for the detection of right-to-left shunt. 20th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Zadar, 2016 May.

¹² Mitsumura H, Arai A, Higa H, Sakuta K, Sakai K, Terasawa Y, Kubota J, Iguchi Y. A novel probe attached to the cervix can precisely detect large patent foramen ovale. International Stroke Conference 2016. Los Angeles, 2016 Feb.

¹³ 三村秀毅．貼付け型プローブを用いた頸部血管における右左シャント検索．第 34 回日本脳神経超音波学会．京都，2015 年 6 月．

¹⁴ 三村秀毅．頸部栓子検出装置「FURUHATA」の開発経緯．第 18 回日本栓子検出と治療学会（エンボラス学会）．宇都宮，2015 年 9 月．

〔図書〕(計 1 件)

三村秀毅 ,井口保之 .血栓塞栓症の超音波モニタリング .日本臨牀 特集 血栓・塞栓症 .
2018 ; 76: 1543-1546 .

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年 :
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等
特記事項なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名 : なし

ローマ字氏名 :

所属研究機関名 :

部局名 :

職名 :

研究者番号 (8 桁):

(2)研究協力者

研究協力者氏名 : 田邊 真希

ローマ字氏名 : Tanabe Maki

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。