

令和元年6月11日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10304

研究課題名(和文) 体外高周波振動による脳塞栓再開通補助療法の開発

研究課題名(英文) Development of high frequency vibration therapy for fibrinolysis

研究代表者

石原 秀行 (ISHIHARA, Hideyuki)

山口大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50346566

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、体外高周波振動装置を用い、rt-PA静注療法による血栓融解を安全かつ簡便に誘導し、再開通率を向上させるための臨床応用を目指した基礎的実験である。脳梗塞超急性期のrt-PA静注療法は、閉塞血管を早期再開通させる脳梗塞の特効薬として臨床導入されたが、特に重症となる脳主幹動脈の塞栓性閉塞では、その早期再開通率は低い。in vitroで全血クロットを用いて、rt-PA存在下の振動刺激により、血栓溶解増強をもたらす至適振動数、振動強度を検討した。血栓溶解は振動強度と振動周波数に相関し促進され、至適振動条件は30～50Hz、50～100dBと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床実験までには至っていないが、体外振動装置は安全基準(JIS規格)内であるため、臨床応用可能な装置となった。重症脳梗塞に対するrt-PA療法の血栓溶解作用増強は、今後、一つの治療法として確立するものと考えている。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to induce thrombus thawing by intravenous therapy of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) safely and conveniently using an external high-frequency vibration device and to improve the reopening rate. It is a basic experiment aiming at clinical application. Since it is an experiment focusing on the fact that the reopening rate due to thrombolysis is high at the time of helicopter transport under rt-PA administration, we investigated the frequency and vibration intensity of the vibration condition at helicopter transportation with a vibrometer. The optimum frequency and vibration intensity that lead to thrombolysis enhancement were examined by vibration stimulation in the presence of rt-PA using whole blood clots in vitro. From these experimental results, the optimal vibration condition was considered to be 30 to 50 Hz, 50 to 100 dB. An external vibrator for generating this vibration condition is under preparation.

研究分野：脳神経外科

キーワード：脳梗塞 rt-PA療法

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

1. 研究開始当初の背景

脳梗塞病型の中で心原性脳塞栓症は特に重症で予後が不良である。我が国では 20 世紀後半から世界でも類を見ないスピードで高齢化が進行し、それに伴い心原性脳塞栓症は増加し続けている。

2005 年に我が国でも認可された rt-PA 静注療法のターゲットはこの心原性脳塞栓症である。ある程度の効果は得られているが、その効果は血流量に反比例し、重症であればあるほど効果は期待できない(図 1)。rt-PA 静注療法無効例に対しては、血管内治療に期待が寄せられているが、2013 年、rt-PA 静注療法 + 血管内治療の有効性を検証した無作為比較試験である IMS-III (N Engl J Med. 368(10):893-903. 2013) が発表され、その有効性が証明されなかった。これは、重症心原性脳塞栓症の therapeutic time window が非常に短い事を意味する。

rt-PA 静注療法無効例に対する血管内治療には、脳血管を操作することによる重大な合併症の問題もあり、本治療には多大な労力と費用(年間 200 億円以上の器材費用)が費やされているにも関わらず、飛躍的な有効性を得るのは今後も難しいものと考えられる。

山口大学医学部附属病院は、山口県内全域をカバーする包括的脳卒中センターであるため、特に重症例を一次脳卒中センターから rt-PA 投与後に救急車、ドクターヘリを使用して収容している。その中で、脳主幹動脈の急性閉塞症例において、rt-PA 投与後搬送した症例の早期再開通率が高いことを見出し、これまでに結果を発表してきた(図 2)。血栓融解の原因として搬送時の物理的な振動が影響していると考えられる。当施設では、これまで、脳血管を閉塞した血栓を血管内から振動子を用いて破碎する研究を行ってきており、物理的振動というアプローチの基礎があることから物理的体外振動による rt-PA 血栓溶解作用の増強が治療に効果的と考えた。

これまで rt-PA 血栓溶解作用の増強を図る方法として、経頭蓋的超音波の併用の報告があり、一定の効果が報告されているが、超音波エネルギーによる神経損傷と、技術的な困難さが問題であった。本研究では、(1)効率的な高周波振動の性質を調べ、(2)振動の安全性を確認し、(3)高周波振動装置を開発し臨床応用へと繋げる。本治療概念は、これまでにない安全性の高いアプローチであり、器材にかかるコストは非常に低い。今後の脳梗塞超急性期治療を大きく変える可能性がある。

2. 研究の目的

rt-PA 血栓溶解作用を増強する振動条件を同定し、高周波振動装置の実用化を目指し以下を検討する。

- (1) 救急車とドクターヘリにおける救急搬送時の振動の性質を検証した。
- (2) in vitro で、高周波振動による rt-PA による血栓溶解を検証する。効率的な血栓溶解を誘導する振動の性質を検証した。
- (3) 高周波振動装置の試作。安全基準(JIS)の範囲内で作成。

3. 研究の方法

(1) rt-PA 静注療法中の救急搬送で再開通率が高いことが本研究の動機である。そこで、救急車とドクターヘリ搬送中の患者が受ける振動の性質(振動数、振動強度)を振動レベル計(VM-53a RION)をドクターヘリ、救急車に搭載し、それぞれの振動数と振動強度を検証した。

(2) rt-PA による血栓溶解作用の増強効果を、in vitro で全血クロットを用いて、rt-PA 存在下の振動刺激により、血栓溶解増強をもたらす至適振動数、振動強度を検討した。溶解度は、溶解液を 540nm 吸光度を測定することにより検証した。

(3) 至適振動数、安全性を考慮して高周波振動装置を試作。

4. 研究成果

(1) ヘリコプターに搭乗した患者には、離陸時と着陸時には、1～80Hz の振動成分のうち、10～20Hz の振動成分が最も強く 60～65dB の振動強度であった。搬送中の上空では、同様に1～80Hz の振動成分のうち、16～40Hz の振動成分が強くピークの 30Hz で振動強度は 100dB を超えていた。(図1)

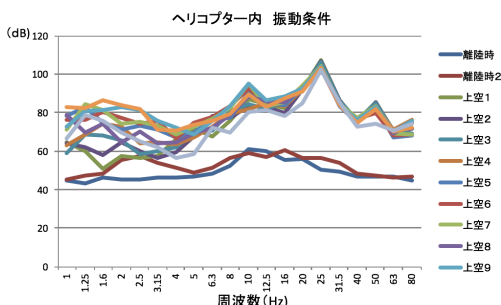


図1：ヘリコプター内の振動成分解析

救急車に搭乗した患者には、搬送走行中の振動成分は2～8Hz の振動成分が強く、振動強度は40～60dB であった。

(2) 全血 100 μ l に塩化カルシウム溶液 10 μ l (終濃度 10mM) を使用し、クロットを作成した。rtPA 10 μ /ml 濃度下で、振動条件下の血栓溶解度を解析した。50dB の振動強度で、周波数 0Hz, 2Hz, 8Hz, 16Hz, 24Hz, 32Hz, 40Hz, 50Hz, 60Hz, 80Hz と周波数を変数とした場合、クロットの溶解度は、周波数 16Hz から血栓溶解増強作用を認め、50Hz でプラトーに達した。

(3) ヘリコプター内の振動の性質と、振動負荷による血栓溶解増強検証実験の結果から、30～50Hz, 60dB を負荷可能な臨床応用振動発生装置の試作を行った。振動条件の検証により、ヘリコプター内の周波数に近いものとなった。

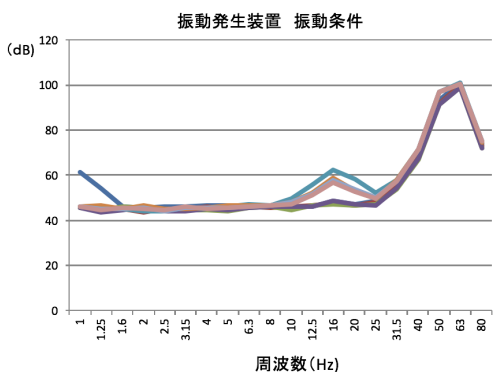


図2：振動発生装置の振動成分解析

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Ishihara H, Oka F, Oku T, Shinoyama M, Suehiro E, Sugimoto K, Suzuki M. Safety and Time Course of Drip-and-Ship in Treatment of Acute Ischemic Stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017 Nov;26(11):2477-2481. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.03.008. (査読有り)

〔学会発表〕(計 4 件)

石原秀行、岡史朗、篠山瑞也、貞廣浩和、末廣栄一、田中信宏、森尚昌、岡崎光希、西本拓真、鈴木倫保、Telestroke による脳卒中診療体制の運用、第 43 回日本脳卒中学会学術集会、2018

石原秀行、岡史朗、奥高行、篠山瑞也、吉野弘子、山根亜希子、杉本至健、岡崎光希、西

本拓真、森尚昌、鈴木倫保, Drip ship アプローチの有効性と課題について,第 32 回日本脳神経血管内治療学術総会、2016

石原秀行、奥高行、岡史朗、末廣栄一、篠山瑞也、山根亜希子、田中信宏、清平美和、杉山修一、鈴木倫保, Drip & ship の安全性と治療時間経過について, 第 31 回日本脳神経血管内治療学術総会、2015

石原秀行、奥高行、山根亜希子、杉山修一、末廣栄一、貞廣浩和、鈴木倫保, Drip-ship treatment の安全性について,第 34 回 The Mt. Fuji Workshop on CVD, 2015

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：鈴木 倫保

ローマ字氏名：SUZUKI, Michiyasu

所属研究機関名：山口大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：教授

研究者番号(8桁): 80196873

(2)研究協力者 なし

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。