

表 1 脳硬塞可及的連続 600 例における経食道心エコー検査で見つかった心臓大動脈病変の頻度

心房細動	27.0%		
Ⅱ度以上の僧帽弁閉鎖不全	33.3%		
左房内モヤモヤエコー	26.8%	左心耳を含む左房内血栓	15.3%
心房中隔瘤 (ASA)	16.7%	卵円孔開存 (PFO) 及び ASD	19.5%
Ⅱ度以上の大動脈閉鎖不全	12.7%	strand (紐状構造物)	19.7%
弁の疣贅	4.0%	僧帽弁狭窄	1.9%
心臓腫瘍	3.8%	大動脈弁狭窄	1.1%
左室血栓	0.7%	大動脈瘤	2.3%
大動脈解離	2.4%	大動脈内モヤモヤエコー	4.0%
4mm未満の上行弓部大動脈プラーク	11.7%		
4mm以上	30.0%		
可動性プラーク, 潰瘍病変	10.6%		

た心臓血管内の血栓等の塞栓源は、種々の検査で存在がわかったとしても塞栓症発症の危険性についての指標は統計的な推察以外に無かった。一方、最近超音波ドップラー法により心臓血管内の血栓等の塞栓源と関連があるがそれ自体は症状を伴う塞栓症は起こさない微小栓子 (micro-emboli) が検出できることが報告されるようになった。超音波による微小栓子を反映するシグナルは micro-embolic signals (MES) と呼ばれ、シグナルの特徴から high intensity transient signals (HITS) と呼ばれている (両者の区別は後述するが、本稿では超音波ドップラー法による微小栓子シグナルを以下 HITS と呼ぶ)。

### HITS とは何か

HITS は超音波ドップラーで血流のモニタリングを行う際に血流音と明らかに区別できるシグナルで、その名の通り音圧が高く (high intensity)、持続時間が短い (transient signals) シグナルで「ピュッ」という chirping sound と呼ばれる特徴的な音を伴うものである。HITS は 1965 年に Austen らによって超音波ドップラー法により人工心肺のチューブで最初に検出が報告されたが、連続波ドップラーを用いていたこともあって気泡のみを反映しているものと長らく考えられていた<sup>1)</sup>。

ところが 1990 年に Spencer らが頸動脈内膜摘除術 (Carotid endoarterectomy: CEA) において経頭蓋超音波装置 (transcranial Doppler: TCD) を用いて 2.0MHz パルスドップラーで中大脳動脈血流のモニタリングをしたところ頸動脈を切開する前に HITS が検出されたことを報告し、HITS が気泡だけでなく血栓などの固形の栓子を反映することを示した<sup>2)</sup>。この報告をきっかけに TCD による HITS が盛んに研究されるようになり、特に脳梗塞患者における検討が多く行われた<sup>3)-5)</sup>。その結果脳梗塞患者では HITS の検出率が高く、特に頸動脈の高度狭窄患者では頻度高く検出され HITS 数は狭窄率と相関し<sup>6)</sup>、30 分に 2 個以上検出された場合は脳梗塞 (脳塞栓) 発症 (再発) の危険性が高いことなどが報告されている<sup>7)</sup>。1995 年に最初の定義が Stroke に発表されている<sup>8)</sup>。それによれば 2.5MHz 以下のパルスドップラープローブの使用が推奨され、HITS は①音圧 (signal intensity) は血流音である background よりも 4-6dB 高いこと、②血流スペクトルと同じ方向にあること (一方向性) ③持続時間が 300msec 以下であること、④特徴的な音を伴うこと、などがあげられている。その後いくつかの HITS に関する consensus meeting が開かれ、その定義は HITS の自動検出法開発など装置の進歩により少しずつ変わっており絶対的な定義はないが<sup>9)</sup>、音圧が高

く持続時間が短い特徴音をともなうシグナルであることは不変である。こうした定義に基づいた多数の脳梗塞患者の検討により現在神経領域において HITS は脳塞栓症の危険因子のひとつと考えられるに至っている。

### HITS と MES

超音波ドップラー法による微小栓子シグナルの呼び方には前述したように HITS と MES がある。前述したように微小栓子シグナル発見の経緯からその多くは HITS と呼ばれてきた。また微小栓子シグナル検出ではアーチファクトとの鑑別が難しい場合もあり、特に自動検出ではアーチファクトが多く検出されるため検出されたシグナルのすべてが微小栓子を表わすものではない。そこでこうしたアーチファクトを含めて HITS と呼ぶ方が適切であるという意見もある。一方最近の TCD 装置は性能が向上し設定を厳しくすることでアーチファクトがほとんど検出されないようになっている。そこで最近では微小栓子シグナルの呼び方について神経領域では MES が使われる傾向にある。しかし HITS は TCD 装置だけでなく通常の心エコー装置によるドップラー法で下大静脈などでも検出することができるが、TCD 装置よりアーチファクトが多く自動検出もできない。したがって循環器領域では HITS が多く使われる傾向にある。

### HITS 検出の実際

HITS 検出では前述したように TCD 装置を使う場合と心エコー装置を使う場合がある。検出場所は理論的には脳動脈から表在動脈までの血管系すべてで検出が可能であるが、実際には TCD 装置を用いた場合では中大脳動脈または後大脳動脈、内頸動脈終末部さらに頭蓋外内頸動脈で検出されることが多い。TCD 装置では特殊なヘッドギアを用いて長時間側頭部の超音波ウィンドウにプローブを固定して検出することができる。また最近では内頸動脈用のギアも開発されている。さらに我々は TCD プローブを人工心肺のチューブ

や透析チューブに固定する簡便な装置を考案し安定して HITS を検出できるようにしている。心エコー装置を用いる場合にはカラードップラー法やパワードップラー法で血管を描出しながらドップラー法で血流を捉えて HITS の検出を行う。描出できる血管のどこでも HITS 検出は可能であるが、現在のところ用手的に固定しており長時間連続の測定はできない。さらに特許の壁もあり HITS の自動検出もできない。TCD、心エコー装置の両者とも超音波ドップラー法による HITS 検出では連続波ドップラーよりもパルスドップラーの方が検出率がよく、特に固形の微小栓子はパルスドップラーの方がよく検出できる。また周波数は低いほど検出率が高いが、低すぎると散乱反射が少なくなり検出できなくなることから 1-2MHz が良いとされている<sup>10)</sup>。

### 心臓血管内の血栓と HITS

#### 実験検討

心臓血管内の血栓モニタリングとして HITS は有用であると考えられるが、それを実証するために我々がやっている補助人工心臓における血栓と HITS との関連の検討を紹介する。重症末期心不全患者における補助人工心臓装着はわが国においても脳死移植が再開されたことから増加する可能性がある。しかし補助人工心臓駆動ではデバイスに付着する血栓が問題であり、塞栓予防のために交換を必要とするがその交換時期の指標は無い。我々は補助人工心臓駆動中にデバイス内に形成される血栓と TCD による中大脳動脈で検出される HITS との関連を豚で検討した。空気駆動型の補助人工心臓 (XEMEX, 日本ゼオン) を左室心尖部脱血、上行大動脈送血で 25 - 30kg の豚に装着して無ヘパリンで駆動させた。HITS は TCD の 2.0MHz のプローブを用い経眼窩的に中大脳動脈で検出した。まず実験 1 として 8 頭に補助人工心臓を装着して無ヘパリンで駆動し HITS 数が 1/10 分以上になった時点で抗凝固剤としてヘパリン 5000 単位またはアルガトロバン 20mg を投与し HITS 数の変化を検討した。その結果、無ヘ

パリンでは HITS 数が  $8.2 \pm 3.3/h$  ( $n=4$ ) であったがヘパリン投与後では  $1.0 \pm 0.7/h$  に有意に減少した ( $p < 0.01$ )。またこの時の activated clotting time (ACT) はヘパリン投与前  $100.4 \pm 19.5$  秒 ( $n=4$ )、投与後に  $267.2 \pm 172.4$  秒と有意に延長していた ( $p < 0.01$ )。同様にアルガトロバン投与前では HITS 数は  $9.8 \pm 3.9/h$  ( $n=4$ )、投与後では  $1.0 \pm 1.4/h$  に有意に減少し ( $p < 0.005$ )、この時の ACT はアルガトロバン投与前  $126.7 \pm 18.9$  秒 ( $n=4$ )、投与後に  $211.3 \pm 16.2$  秒 ( $p < 0.01$ ) と有意に延長していた<sup>11)</sup>。ついで実験 2 では 23 頭に補助人工心臓を装着し無ヘパリンで駆動させ 8 時間後に終了とし補助人工心臓と送脱血チューブを軽く水洗いしてデバイスの血栓付着を確認した。その結果補助人工心臓のサックに血栓が付着した場合の最大 HITS 数は  $11.8 \pm 11.3/30$  分 ( $n=14$ ) で無い場合の最大 HITS 数  $2.2 \pm 2.9/30$  分 ( $n=9$ ) よりも有意に多かった ( $p < 0.05$ )。また人工弁に血栓が付着した場合の最大 HITS 数は  $21.0 \pm 7.7/30$  分 ( $n=6$ ) で、無い場合の最大 HITS 数  $5.1 \pm 8.1/30$  分 ( $n=17$ ) よりも有意に多かった ( $p < 0.001$ )。また送血チューブに血栓が付着した場合の最大 HITS 数は  $12.8 \pm 11.2/30$  分 ( $n=13$ ) で無い場合の最大 HITS 数  $1.9 \pm 2.6/30$  分 ( $n=10$ ) よりも有意に多かった ( $p < 0.01$ )。以上の結果より補助人工心臓における HITS 検出は抗凝固療法により減少し、またデバイス内に付着した血栓と関連を認めたことから補助人工心臓の血栓生成をモニタリングしているものと考えられた。

### 心臓血管内の血栓と HITS

#### 臨床検討

実験では補助人工心臓に付着する血栓と HITS との関連が示唆されたが、臨床ではどうであろうか。埼玉医科大学第一外科教室の御協力を得て補助人工心臓を装着された患者の HITS を経時的に検出した。空気駆動型の補助人工心臓 (TOYOBO) を左室心尖部脱血、上行大動脈送血で装着し駆動中はヘパリンまたはワルファリンによる抗凝固療

法を行っていた。ある患者で補助人工心臓のサックに血栓付着と眩暈などの症状を訴えたため交換となった。補助人工心臓交換前の HITS は 1500/10 分であったが、交換後では 270/10 分と減少した。臨床では動物実験に比べて HITS 数が多く、すべての HITS が血栓を反映しているとは考えられないが、しかし血栓付着を認めた補助人工心臓の交換により HITS 数が減少したことからデバイスに付着した血栓を反映していたと考えられる。

### HITS による心臓血管内の 血栓モニタリングの可能性

以上の 2 つの検討から HITS は補助人工心臓内の血栓形成を反映し、そのモニタリングとして有用である可能性が示唆された。他にも補助人工心臓装着患者における HITS と塞栓症との関連の報告があり<sup>12)</sup>、さらに頸動脈高度狭窄患者の HITS が明らかに脳塞栓症と関連があることを考えあわせれば HITS は心臓血管内の血栓生成のモニタリングに有用であることが示唆される。

### 微小栓子はなぜ塞栓症を 引き起こさないのか

心臓血管内の血栓等の塞栓源と HITS が関連することが明らかになってきたが、なぜ HITS を生じるような微小栓子は明らかな症状をとまなう塞栓を起こさないのでしょうか。我々は CCD 生体顕微鏡を用いて、油滴を頸動脈に注入した際の観察について報告している<sup>13)</sup>。頸動脈から脳内に流入した油滴は脳動脈に塞栓を生じその形態は Moody らが人工心肺を使用した心臓手術後にすぐ亡くなった患者の脳で認めた、血管が局所的に膨隆するいわゆる small capillary and arteriolar dilatations (SCADs)<sup>14)</sup> に酷似していた。また細動脈と細動脈、細静脈と細静脈の吻合が多数あり、細動脈と細静脈との吻合も少ないが認められた。また細動脈を閉塞した油滴のいくらかは時間が経つと押し出されるように別の細動脈に流されてい

った。さらに比較的大きな  $100\mu\text{m}$  程度の油滴が頸動脈注入後速やかに細静脈に流出してくる所見も認められた。一般に脳動脈は終動脈と言われており、吻合は少なく末梢にいくほど細くなり毛管となると考えられている。しかし毛管になる以前に細動脈レベルで多数のネットワークを形成しており、一部は静脈系とも繋がっていると考えられた。これにより微小栓子が動脈系に飛来しても、より血管抵抗の低い方へ押し出されていき、静脈系へとドレナージされていく安全機構が存在する可能性が示唆された。したがってある程度の大きさと数までの微小栓子が脳に飛来してもこうした安全機構により静脈系に逃がされて循環する可能性が示唆された。特に微小気泡はある程度の数までは脳に飛来した場合においてはこうしたネットワークをまわっているうちに消滅してしまい塞栓症を来さない可能性がある。人工弁置換患者では多数の HITS が検出されるがほとんどの場合で臨床症状が認められないことが知られている<sup>15)–17)</sup>。その理由として人工弁置換患者では cavitation bubble が HITS の原因となっており<sup>18)19)</sup>、この程度の微小気泡は容易に除去されると考えられる。しかし多量の気泡が空気塞栓を起こすことは承知の事実であり、また人工心肺中の HITS はほとんどが微小気泡によるものと考えられているが術後の脳高次機能と関連があることが報告されており<sup>20)–22)</sup>、微小気泡に対する防御機構にも限界がある。HITS による検討で今後こうした脳の微小栓子に対する防御機能の予備能が評価判明するものと期待される。

### 新しい微小栓子検出法

前述したように心臓血管内の血栓モニタリングとして超音波ドップラー法による HITS 検出が応用できる。しかし、HITS 検出の欠点として、①現実的には HITS は TCD 装置の自動検出を用いてしか検出できないが、HITS 検出のプログラムは公開されていない、② HITS の検出には TCD 検査の経験が必要で熟練が要求される、③ HITS 検出ではプローブを長時間固定する必要があるが、

HITS は motion artifact により検出が邪魔され易い、などがある。特に①は深刻で、特許もからんでおり後発者が容易に新たな HITS 検出装置を開発できず、また検出されたデータの解析も許可なくできず、おしきせの結果のみを使って検討することしかできない。そこで我々は近赤外レーザー光を用いた微小血栓検出法の開発を現在筑波大学、日立メディコ(株)と共同開発中である。その原理は、特定の波長の光は赤血球と関係無く血管内を通過するが、赤血球以外の物質があると散乱反射が妨げられ透過または回折する光量に変化することを利用したものである。簡単に言うと HITS 検出における超音波を光に置き換えたものである。この方法が確立されれば微小栓子を全く異なった方法で検出できることになり、HITS や微小栓子のメカニズムと臨床的意義の解明にも役に立つものと考えられる。

### 終わりに

HITS による微小栓子の検出は、塞栓を起こさない循環する栓子の存在を我々に教えてくれた。この微小栓子の発見はもしかするとこれまでの解剖学的、生理学的な常識を覆えし、新たな病態解明の糸口となる可能性を秘めている可能性がある。HITS による心臓血管内の血栓モニタリングもそのうちのひとつである。今後は超音波のみならず光やその他の方法で微小栓子の存在をリアルタイムに検出できる方法の開発が切に望まれる。

### 謝 辞

本論文は林純一教授をはじめとする新潟大学第二外科教室の皆様、実験助手の樋口さん、埼玉医科大学第一外科の許俊鋭教授、田邊大明先生、筑波大学機能工学系の山海嘉之先生、大学院生の古口晴敏君、横浜市立脳血管医療センター神経内科の古井英介先生、国立療養所犀潟病院神経内科の中島孝先生、福原信義先生、そして東京慈恵会医科大学 ME 研究室の古幡博先生、その他たくさんの先生、コメディカルの方々の御協力を頂いたものです。この場をお借りして御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Austen WG and Howry DH: Ultrasound as a method to detect bubbles or particulate matter in the arterial line during cardiopulmonary bypass. *J Surg Res* 5: 283-284 1965.
- 2) Spencer, MP, Thomas GI, Nicholls SC and Sauvage LR: Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 21: 415-423 1990.
- 3) Babikian VL, Hyde C, Pochay V and Winter MR: Clinical correlates of high-intensity transient signals detected on transcranial Doppler sonography in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 25: 1570-1573 1995.
- 5) Tong DC and Albers GW: Transcranial Doppler-detected microemboli in patients with acute stroke. *Stroke* 26: 1588-1592 1995.
- 6) Markus HS, Droste DW and Brown MM: Detection of asymptomatic cerebral embolic signals with Doppler ultrasound. *Lancet* 343: 1011-1012 1994.
- 7) Ries S, Schminke U, Daffershofer M, Schindlmayr C and Hennerici M: High Intensity Transient Signals and Carotid artery disease. *Cerebrovasc Dis* 5: 124-127 1995.
- 8) Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium: Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. *Stroke* 26: 1123, 1995.
- 9) Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russel D and Siebler M: Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolic Detection. *Stroke* 29: 725-729 1998.
- 10) Spencer MP and Granado L: Ultrasonic frequency and Doppler sensitivity to arterial microemboli. *Stroke* 24: 510 1993.
- 11) Hanzawa K, Kitamura M, Ohzeki H and Hayashi J: Anticoagulants reduced high intensity transient signals (HITS) during LVAD use. *J Congestive Heart Failure and Circulatory Support* 4: 387-390 2001.
- 12) Nabavi DG, Georgiadis D, Mumme T, Schmid C, Mackay TG, Scheld HH and Ringelstein EB: Clinical relevance of intracranial microembolic signals in patients with left ventricular assist devices- a prospective study. *Stroke* 27: 891-896 1996.
- 13) Hanzawa K, Furui E, Shinmyo K, Yamane M, Tsujioka K, Ohzeki H, Hayashi J and Naritomi H: Real time observation of fat cerebral embolism by vital CCD video-microscope with a needle probe in porcine model. *J Cerebral Blood Flow and Metabolism suppl* 1: S607 1999.
- 14) Moody DM, Brown W, Challa VR, Stump DA, Reboussin DM and Legault C: Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study. *Ann Thorac Surg* 59: 1304-1307 1995.
- 15) Rams JJ, Davis DA and Lolley DM: Detection of microemboli in patients with artificial heart valves using transcranial Doppler: preliminary observation. *J Heart Valve Dis* 2: 37-41 1993.
- 16) 長束一行, 善本晴子, 澤田 徹, 坂口 学: 経頭蓋超音波 Doppler 法による微小塞栓子の検出循環器研究の進歩 12: 184-189 1996.
- 17) Georgiadis D, Mallinson A, Grosset DG and Lees KR: Coagulation activity and emboli counts in patients with prosthetic cardiac valves. *Stroke* 25: 1211-1214, 1994.
- 18) Zapanta CM, Stinebring DR, Sneckenberger DS, et al.: In Vivo Observation of cavitation on prosthetic heart valves. *Int J Artifi Organs* 42: M550-555 1996.
- 19) Lamson TC, Stinebring DR, Deutsch S, Rosenberg G and Tarbell JM: Real-time in vitro observation of cavitation in a prosthetic heart valve. *ASAIO Trans* 37: M351-M353p 1991.
- 20) Puguley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M and Newman S: The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke* 25: 1393-1399 1993.
- 21) Clark RE, Brillman J, Davis DA, Lovell MR, Price TRP and Magovern GJ: Microemboli dur-

ing coronary artery bypass grafting- genesis and effect on outcome. J Thorac Cardiovasc Surg 109: 249-258 1995.

- 22) Stump DA, Rogers AT, Hammon JW and Newman SP: Cerebral emboli and cognitive outcome after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesthesia 10: 113-119 1996.

**司会** 循環器をやっている人間にとって、最大の悩ましい問題の一つが血栓で、新たなモニタリングの方法についていろいろな角度から現在追及されているということの一端が話されたかと思いますが、どなたかご質問ございますでしょうか。よろしいでしょうか。臨床的な話が少し分からない面があったんですが、今後この臨床での HITS という考え方の応用に関しては、どのくらいの信頼性、それから臨床的な価値という点でどういう風に考えられているのかお話いただけますか。

**榛沢** 一言で言うのは難しいんですけど、一つは泡の存在があると HITS は非常に難しくなってしまいますので、泡がない状態とある状態とで分けて考えて、泡が絶対に体内にないと考えられる場合には HITS がとれた場

合には非常に危険だと考えられますが、泡が含まれてる場合は人工弁も含めてまだ分からない部分があって、ただし先ほど示した補助人工心臓みたいに非常にたくさん数がある場合には、やはり微小気泡といえども何か悪さをしていることは分かっておりますので、今後そういったことでどれくらいの精詳度があるかが検討されるかと思えます。

**司会** ありがとうございます。ご質問よろしいでしょうか。それでは先生どうもありがとうございました。本日は駆け足になりましたが、21世紀の最初の年度に御討論いただきました。短い時間でしたけども大変充実した討論がなされたのではないかなという風に思います。本日はお忙しい中、ご講演またご参加いただきました先生方に大変感謝申し上げます。10年くらい経ってこれがどうなっているのか、どう変わるのか非常に楽しみにございますが、その頃また新潟医学会で取り上げていただければという風に思います。本日はお忙しい中ご出席いただき大変ありがとうございました。これで本日のシンポジウムを終了したいと思います。会を運営していただいた先生方大変ありがとうございました。