

急性期脳梗塞の画像診断：血栓溶解療法における現状と課題

佐々木真理

岩手医科大学放射線科

はじめに

MRI の登場、とりわけ拡散強調画像の出現によって、急性期脳梗塞の検出能は飛躍的に向上した。拡散強調画像に灌流強調画像などを組み合わせた一連の MRI 検査は広く受け入れられ、急性期脳梗塞画像診断の決定打となるかのようにみえた。ところが、これらの方法が臨床応用されてかなりの年月が経つにもかかわらず、その臨床的意義は十分確立されているとは言いがたい。特に血栓溶解療法適応決定における画像診断のスタンダードがまだ単純 CT であるという事実から目を逸らしてはならない^{1)~3)}。何故 MRI は急性期脳梗塞医療における意義を十分確立できずにいるのであろうか。MRI は今後どの方向を目指せばいいのであろうか。その答えを MRI に関する知識のみから導き出すのは難しい。本稿では主に急性期脳梗塞における血栓溶解療法と本治療法を前提とした種々の画像検査の現状について概説し、拡散強調画像をはじめとする MRI の意義や課題について考察する。

血栓溶解療法の特殊性

血栓溶解療法 thrombolysis は急性期脳梗塞において最も注目されている治療法で、MRI 研究の多くも本治療法を前提としたものである。したがって血栓溶解療法の実情を十分理解した上で MRI の意義を考えていく必要があ

る。本法は組織プラスミノゲンアクティベータ (t-PA : tissue plasminogen activator) などの血栓溶解剤を経静脈性または経動脈性に投与することによって、早期に閉塞血管の再開通を図るものである。しかし、本法は決して夢の治療法ではなく、種々の制限や課題がある^{1),4)}。

第一に、本法は現時点で薬事未認可の実験的な治療法である (平成 17 年度には静注法が薬事認可の見込み)。有効性が証明され FDA 認可を受けたのは発症 3 時間以内の静注法のみであり、3 時間以降の有効性は多くのランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) が行われているにもかかわらずいまだ証明されていない^{1),5)}。マイクロカテーテルを用いた動注療法 (局所線溶療法 local intraarterial fibrinolysis : LIF) においても同様であり^{1),5)}、国内で進行中の RCT である MELT-Japan (MCA-Embolic Local Fibrinolytic Intervention Trial, <http://melt.umin.ac.jp>)⁶⁾の結果を待たねばならない。

第二に、本法はいわば両刃の剣である。脳塞栓症急性期における閉塞血管の再開通はしばしば劇的な症状改善をもたらすが、一方で症候性脳出血などの重大合併症を招く場合がある。血栓溶解療法による再灌流は薬剤による凝固異常とあいまって有害事象を更に増加させ、患者予後を悪化させる危険をはらんでいる。したがってその治療適応は厳密でなければならず、安易な使用は慎まねばならない^{1),2)}。治療適応基準を満たした理想的な条件下 (急性期脳梗塞患者

キーワード acute stroke, thrombolysis, diffusion-weighted image, perfusion-weighted image, early CT sign

の10%未満)でも、血栓溶解療法の既存治療法に対する有効率は10~15%程度であるのに対し、重大合併症は3~5%増加する^{1),5)}。適応基準逸脱例では重大合併症や死亡率の更なる増加が指摘されている⁷⁾。

第三に、本法は治療可能な時間 (therapeutic time window) が極めて短い。虚血の重症度は残存脳血流と発症からの時間に依存する。一般に脳血流量 (cerebral blood flow: CBF) が20 mL/100 g/min以下の虚血域は可逆的虚血 (ischemic penumbra) から梗塞へ刻一刻と移行していく (Fig. 1)^{8),9)}。梗塞に陥ってしまうと血栓溶解療法が無効ばかりか重大合併症の危険が増すため、一刻も早い治療適応決定と治療開始が重要となる。Therapeutic time window としては発症3~6時間以内が提唱されているが、現時点で有効性が証明されているのは

発症3時間以内であり、それ以降は有効性を証明するに至っていない^{1),5)}。したがって画像診断は24時間体制で速やかに行われねばならず、不要な検査によって治療開始を遅らせることは慎まねばならない¹⁾。

上記のような血栓溶解療法の特殊性を考慮すると、血栓溶解療法における画像診断の第一の目的は、確定診断や存在診断ではなく、治療に伴う重大合併症の回避であることがわかる。また、施設や装置の違いをこえて通用する判定基準が存在すること、検査のavailabilityが高いこと、最小限の検査で完結することも重要であろう。頭部単純CTは多くの施設で24時間体制で速やかに施行することができ、かつ出血性病変の除外や後述の初期虚血性変化 (early CT signs) の有無の判定が重大合併症減少や患者予後向上につながる事が証明されており、現

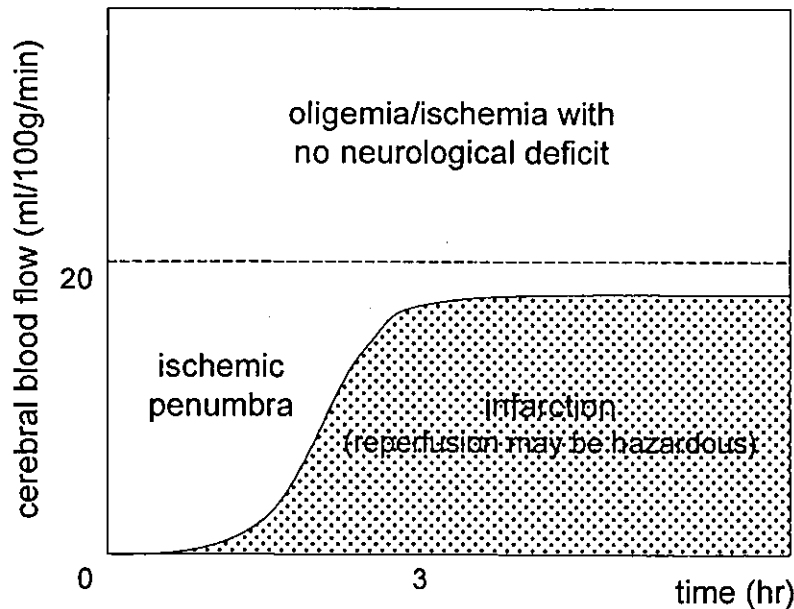


Fig. 1. Threshold of the ischemia

Neurological deficits occur when the cerebral blood flow is dropped below around 20 mL/100 g/min. By three hours after onset, the reversible ischemia with paralysis, ischemic penumbra, is shifted to the irreversible infarction, in which reperfusion by the thrombolysis may be hazardous. (Modified from Ref. 9)

2004年9月7日受理

別刷請求先 〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1 岩手医科大学放射線科 佐々木真理

在唯一確立した治療適応の指標となっている^{1),2),10)}。MRI 拡散強調画像や灌流強調画像が単純 CT 以上の意義をもつかどうかは残念ながら現在のところ明らかになっていない^{1),2),10)}。

MRI と単純 CT

急性期脳梗塞の画像診断において MRI は CT に比しどのような優位性を持ち、またどのような課題を抱えているのであろうか。ここでは、「MRI と CT のどちらが有用か」といった漠然とした疑問ではなく、PECO (patient: 患者, exposure: 介入, comparison: 対照, outcome: 結果) による疑問の定式化から始めていきたい。「(P) 急性期脳梗塞患者に (E) MRI を施行すると (C) CT を施行するより (O) 病変検出能は向上するか」という疑問の場合、MRI が CT に比し優れていることは明白である。一方、「(P) 急性期脳梗塞患者に (E) MRI による基準で血栓溶解療法を施行すると (C) CT による基準を用いるより (O) 患者予後は向上するか」という疑問の場合、MRI が CT に勝る根拠はないという結論に至らざるを得ない。ここで留意せねばならないのは、検出率向上や診断能向上は surrogate (代理の) outcome であり、患者の予後改善は clinical outcome であるという点である。通常の画像診断では surrogate outcome の向上がもたらされれば十分な場合が多い。しかし、血栓溶解療法のような一刻を争う急性期介入療法を前提としている場合は、clinical outcome の向上を示すことができなければ真の臨床的意義を確立することは難しいと思われる。

頭部単純 CT による出血性病変の除外は血栓溶解療法の適否を決定する上で極めて重要であるが、本目的に関しては MRI (GRE T₂*強調画像など) で代用できる可能性が高い¹¹⁾。ただし、GRE T₂*強調画像では CT で検出できない微小出血病変も描出されてしまう¹²⁾。これをどのように扱うべきかを含め、質の高い前

向きな研究によって MRI の意義を今後検証していく必要がある。

単純 CT における初期虚血変化は血栓溶解療法適応決定上最も重要な所見の一つである。初期虚血変化はレンズ核不明瞭化、皮髄境界不明瞭化、脳溝狭小化といった軽微な変化を指すが、本所見の存在は予後不良や重大合併症の重大な危険因子であり、本所見が認められないか、ごく軽微な場合のみ治療適応と考えられている^{1)~3),10)}。初期虚血変化は内頸動脈系の脳塞栓症では T₂強調画像や FLAIR より鋭敏で、拡散強調画像の異常信号とおおよそ同じ領域にほぼ同時刻に出現することが多い¹³⁾。ただし、初期虚血変化は拡散強調画像に比し検出能が低く、判定者間の一致率や熟練医以外の正診率が低いことが知られており¹⁴⁾、拡散強調画像による代替が期待されている。ADC (apparent diffusion coefficient) 値低下¹⁵⁾など、重大合併症予測の指標となり得る知見も多数集積されている^{1),3)}。しかし、現在まで拡散強調画像を治療適応基準とした質の高い臨床研究は事実上存在せず、具体的な基準も提唱されていない。MRI を治療適応基準とした RCT に DIAS (desmoteplase in acute ischemic stroke) があるが、発症 3 時間以降が対象となっている点、灌流強調画像の所見が重要視されている点から、あまり参考にはならない。

最近 MELT-Japan で頭部 CT の撮影法、表示法、読影法の標準化によって初期虚血変化の検出能向上が示されたこともあり、頭部 CT の重要性が改めて再認識されている^{4),6),10),16)}。このような状況のなかで、availability や医療経済面でやや不利な MRI の意義を確立していくためには、日本の医療事情に即した標準化の推進、質の高い臨床研究の実施、そして普遍的な指標や基準の確立が必要であろう。

脳循環検査

近年、MRI/CT 造影剤を血管内トレーサとし

て用いる脳循環検査としてMR 灌流画像 (dynamic susceptibility contrast 灌流強調画像), CT 灌流画像が注目されている。両者の比較については他稿に譲るが, どちらも拡散強調画像又は頭部単純CTに引き続いて迅速に行えるという利点を有し, SPECTやXe-CTに替わる急性期の脳循環検査として有望視されている¹⁷⁾。特に, 現在有効性の証明されていない発症3時間以降の血栓溶解療法の治療成績向上に寄与することが期待されている。しかし, これらは現時点で成熟した技術とはいえ, いくつかの課題をかかえている。

虚血の重症度の指標としてはCBFが最も妥当と考えられており, Xe-CTやSPECTによるCBFの絶対値や半定量値(対側比)が血栓溶解療法における患者予後や重大合併症の予測因子となることが既に知られている¹⁷⁾。一方で, MR 灌流画像やCT 灌流画像のCBF定量値の信頼性は十分確立していない。CT 灌流画像はMR 灌流画像に比し定量性に関して有利であるが, それでもCBFの定量値は施設間, メーカー間で大きく異なる^{18), 19)}。これは汎用的な基準や指針の確立が困難であることを意味し, 深刻な問題であるといえる。その解決のため, 現在我々はMR/CT 灌流画像の定量性の検証と標準化を世界に先駆けて進めている(日本放射線科専門医会・医会CT/MRI 灌流画像の標準化に関するワーキンググループ <http://ctp.umin.jp>)。

MRIによる虚血の重症度の指標として, 拡散強調画像とMR 灌流画像を組み合わせたdiffusion-perfusion mismatchが広く用いられている。本法は簡便で優れた指標であるが, 解決せねばならない課題が少なからず存在する。まず, 本指標の範囲とpenumbra領域の間にはかなりの隔りがある。灌流低下域はpenumbra領域より広い範囲に認められることが多く, 一方で拡散異常域の中にpenumbra領域が存在することがある²⁰⁾。次に, 施設やメーカーによって用いている指標が異なり, かつ相

互検証がなされていないため, 同じ土俵で評価できる状況にない。灌流異常域を平均通過時間(mean transit time: MTT)とピーク時間(time to peak: TTP)のどちらで判定するののかについてのコンセンサスは得られておらず, これらの指標がメーカー間でどの程度一致するのかも明らかになっていない。さらに, 多くの臨床研究がなされているにもかかわらず, 血栓溶解療法適応に関する具体的な規準が提唱されておらず, 患者予後向上にどの程度寄与するかも明らかになっていない^{2), 17)}。DIASではMTT低下域が直径2cm以下かつmismatchが20%以上という基準を設けているが, その妥当性, 有効性については現時点では結論が出ていない。また, diffusion-perfusion mismatchが拡散低下域と独立した指標か否かも検証する必要があるであろう。Mismatch大 \equiv 拡散低下域小, mismatch小 \equiv 拡散低下域大という関係が多くの場合当てはまる可能性がある(Fig. 2)。なお, diffusion-perfusion mismatchと同様の情報はCTでも初期虚血変化出現域や脳血液量(cerebral blood volume: CBV)低下域とMTT延長域の差異として得ることができ, 必ずしもMRI固有の指標とはいえない²¹⁾。血栓溶解療法におけるdiffusion-perfusion mismatchの真の臨床的意義はこれから明らかにしていかなければならないのである。

閉塞血管の判定

急性期脳塞栓症における主幹動脈の閉塞は, MRAを施行するまでもなく, T₂強調画像やプロトン密度強調画像のflow void消失やFLAIRのintraarterial signalとして鋭敏にとらえることができる²²⁾。CTではhyperdense MCA signが有名であるが²³⁾, 検出率は1/3程度とMRIに比べ明らかに低い。頸部超音波ドブラ検査や経頭蓋カラードブラ検査も頭蓋内血管の閉塞部位を簡便に判定することができ²⁴⁾, 多くの施設で用いられている。

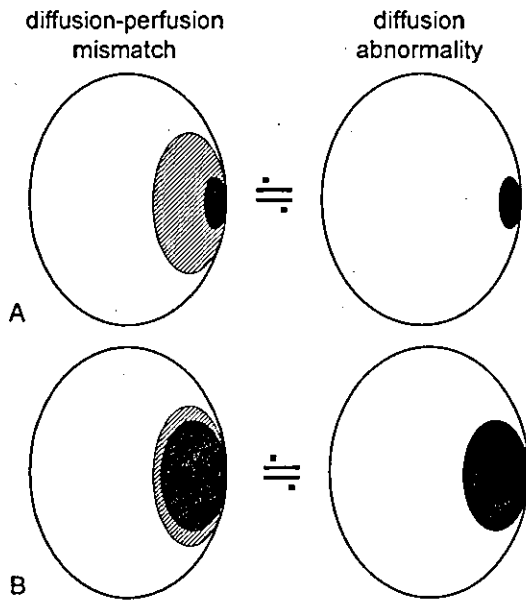


Fig. 2. Is the diffusion-perfusion mismatch a diagnostic measure independent of the area with diffusion abnormality?

The diffusion-perfusion mismatch is defined as a discrepancy between the diffusion and perfusion abnormalities. The area of perfusion abnormality, prolonged mean transit time or time to peak, is usually large in symptomatic acute stroke patients with focal signs. The large "mismatch" (A) and small "mismatch" (B) seem to be almost identical to the small and large area showing diffusion abnormality, respectively. Shaded area : perfusion abnormality ; black area : diffusion abnormality.

現時点では血栓溶解療法の治療適応決定において閉塞血管の確定は必要とされていない¹⁾。予後不良である内頸動脈末端部閉塞の判定が重要と思われるが、このような例では早期より広範囲に初期虚血変化や拡散異常域が出現する可能性が高いと考えられる。閉塞血管の確定が患者予後の更なる向上をもたらすか今後の検討が必要であろう²⁵⁾。

まとめ

以上、急性期脳梗塞、特に血栓溶解療法を前提とした場合の画像診断の現状と課題について

概説した。MRIは治療適応の拡大や重大合併症の回避のための有力な武器となり得ることが期待されているが、現時点では多くのことが未解決であるといわざるをえない。正しい現状認識をもった上で、検査の標準化、指針の策定、質の高い臨床研究を推し進めることで、自らの手で臨床的意義を確立し、患者予後向上に貢献していく努力をせねばならないと考える。

文 献

- 1) Adams HP, Adams RJ, Brott T, et al : Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. Stroke 2003 ; 34 : 1056-1083
- 2) 脳卒中合同ガイドライン委員会 : 脳卒中治療ガイドライン 2004. 共和企画, 東京 2004 ; <http://www.jsts.gr.jp/jss08.html>
- 3) 日本放射線科専門医会・医会 : 脳血管障害画像診断のガイドライン暫定第一版 2004 ; <http://mrad.iwate-med.ac.jp/guideline/>
- 4) 森 悦朗 : 血栓溶解療法の現状と展望. 脳神経外科 2002 ; 31 : 249-260
- 5) Oliveira-Filho J, Koroshetz WJ : Acute evaluation and management of ischemic stroke. UpToDate 2004 ; 12.2, <http://www.uptodate.com>
- 6) 小川 彰 : 超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究—超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験—. 厚生労働科学研究費補助金効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 平成 13 年度-15 年度総合研究報告書 2004
- 7) Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al. : Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke : the standard treatment with alteplase to reverse stroke (STARS). JAMA 2000 ; 283 : 1145-1150
- 8) Astrup J, Siesjo BK, Symon L : Thresholds in cerebral ischemia—the ischemic penumbra. Stroke 1981 ; 12 : 723-725
- 9) Johns TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al. : Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. J Neurosurg 1981 ; 54 : 773-782
- 10) 佐々木真理 : 脳塞栓症急性期の CT, MRI 診断. 分子脳血管病 2004 ; 3 : 35-41
- 11) Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, et al. :

- Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004; 35: 502-507
- 12) Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, et al.: Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis: an emerging application. *Stroke* 2002; 33: 95-98
 - 13) Maeda M, Abe H, Yamada H, et al.: Hyperacute infarction: a comparison of CT and MRI, including diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology* 1999; 41: 175-178
 - 14) Fiebach J, Jansen O, Schellinger P, et al.: CT with diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 2206-2210
 - 15) Selim M, Fink JN, Kumar S, et al.: Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke* 2002; 33: 2047-2052
 - 16) 井上 敬, 小笠原邦昭: MELT Japan のその後. *分子脳血管病* 2004; 3: 61-64
 - 17) Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, et al.: Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia. *Stroke* 2003; 34: 1084-1104
 - 18) 佐々木真理: CT 灌流画像の撮影手法と解析手法: その現状と課題. *INNERVISION* 2004; 19: 61-65
 - 19) 工藤與亮: CT Perfusion の標準化. *映像情報メディア* 2004; 36: 174-182
 - 20) Krueger K, Kugel H, Grond M, et al.: Late resolution of diffusion-weighted MRI changes in a patient with prolonged reversible ischemic neurological deficit after thrombolytic therapy. *Stroke* 2000; 31: 2715-2718
 - 21) Wintermark M, Reichhart M, Cuisenaire O, et al.: Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke* 2002; 33: 2025-2031
 - 22) Maeda M, Yamamoto T, Daimon S, et al.: Arterial hyperintensity on fast fluid-attenuated inversion recovery images: a subtle finding for hyperacute stroke undetected by diffusion-weighted MR imaging. *AJNR* 2001; 22: 632-636
 - 23) Tomsick T, Brott T, Barsan W, et al.: Prognostic value of the hyperdense middle cerebral artery sign and stroke scale score before ultraearly thrombolytic therapy. *AJNR* 1996; 17: 79-85
 - 24) Yasaka M, Omae T, Tsuchiya T, et al.: Ultrasonic evaluation of the site of carotid axis occlusion in patients with acute cardioembolic stroke. *Stroke* 1992; 23: 420-422
 - 25) Kucinski T, Koch C, Grzyska U, et al.: The predictive value of early CT and angiography for fatal hemispheric swelling in acute stroke. *AJNR* 1998; 19: 839-846

Clinical MR Imaging for Acute Ischemic Stroke : Current Concepts

Makoto SASAKI

*Department of Radiology, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505*

The introduction of magnetic resonance imaging (MRI), including diffusion-weighted and perfusion-weighted imaging, has dramatically improved lesion detection capability in patients with acute ischemic stroke. However, the role of MRI as a diagnostic gauge for guiding thrombolytic therapies has not been fully determined. According to clinical guidelines, non-enhanced CT is the standard imaging tool used to determine the indication for thrombolysis. When compared to CT, it is still unclear if diffusion-perfusion mismatch and diffusion abnormalities can predict major complications and improve patient outcome. Standardization through guideline development as well as evidence produced by well-designed clinical trials are necessary to establish the clinical significance of MRI in improving patient outcome by thrombolytic intervention in acute stroke.

脳塞栓症急性期のCT, MRI 診断

佐々木真理

SASAKI Makoto

岩手医科大学放射線科

血栓溶解療法適応決定のための画像診断のゴールドスタンダードは今なお頭部CTである。CT初期虚血変化は拡散異常と同等の意義をもつが、軽微な所見なため十分な画質管理と熟練が必須である。拡散強調画像などMRIの情報量は豊富であるが、血栓溶解療法における意義は十分確立されていない。CT/MR灌流画像に対する期待は大きい課題も多く、十分成熟した技術とはいえない。検査の標準化の推進が今後必要である。

Key Words

初期虚血変化, early CT signs, 拡散強調画像, 灌流強調画像, CT灌流画像, MR灌流画像

はじめに

近年のMRIの進歩は急性期脳梗塞の医療に大きなインパクトをもたらした。とくに拡散強調画像と灌流強調画像は一躍脚光を浴び、本症に対する血栓溶解療法における画像診断の決定打となりうるかのように思われた。しかし、現時点における血栓溶解療法適応決定のための画像診断のゴールドスタンダードははまだ頭部単純CTであり、MRIの臨床的意義は十分明らかになっていない^{1)~4)}。本稿では血栓溶解療法を前提とした急性期脳塞栓症におけるCT, MRI診断の現状と展望について述べる。

1 虚血変化の描出

1. CT初期虚血変化

頭部単純CTによる初期虚血変化 (early CT signs) の

有無の判定は血栓溶解療法の適応決定に不可欠とされている^{1) 3) 4)}。発症3時間以内でCT初期虚血変化を認めない例において、経静脈性血栓溶解療法の有用性が証明されている。初期虚血変化は①レンズ核の不明瞭化、②島皮質や他の皮質の皮髄境界不明瞭化、③脳溝の狭小化や消失からなる^{5) 6)}。初期虚血変化はMRI T2強調画像、FLAIRより鋭敏で、拡散強調画像の異常信号と同時期にほぼ同範囲に出現する⁷⁾ (図1A, D)。しかし、これらは軽微な変化であるため判定には慎重を期す必要があり、熟練医による読影が強く推奨されている^{1) 3) 4)}。なお、画面上で表示条件を可変しながらの観察は判定能向上につながる事が知られている⁸⁾ (図1B)。

初期虚血変化の検出精度は画質 (とくにS/N比) や読影能力に大きく依存する。それにもかかわらず、本症における組織的なCT画質管理や読影訓練はほとんどおこなわれてこなかった。現在進行中の局所線溶療法ラン

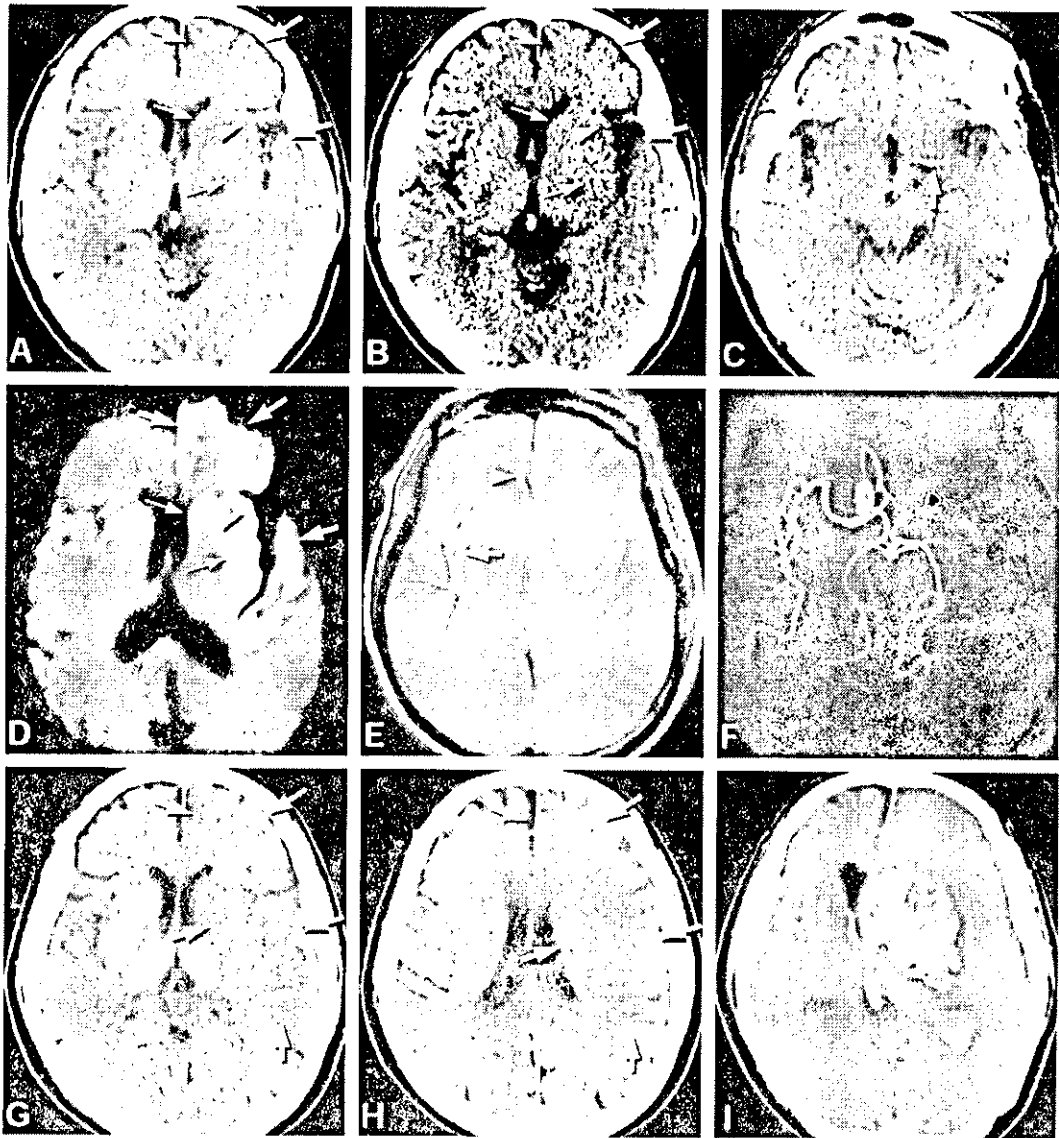


図1 急性期脳塞栓症のCTとMRI (66歳男性, 左内頸動脈閉塞)

- A : 単純CT (発症1.5時間後), 左レンズ核, 尾状核 (小矢印), 島皮質 (矢頭) の不明瞭化, 左前頭葉 (中大脳動脈+前大脳動脈領域) から側頭葉皮質の広汎な皮髄境界不明瞭化 (大矢印) を認める. 本所見のみで血栓溶解療法の適応外であること, 内頸動脈閉塞であることが判定できる. 本患者はこの段階で保存的治療が選択された.
- B : Aと同じ画像, 画面上でWindow幅やWindowレベルを変化させて観察することで, 初期虚血変化はより明瞭となる.
- C : 単純CT (発症1.5時間後), Hyperdense MCA signが認められる (矢印). 本患者では左中大脳動脈から前大脳動脈にかけて認められる.
- D : 拡散強調画像 (発症2時間後), 初期虚血変化と同じ領域に異常高信号を認める (矢印, 矢頭).
- E : プロトン密度強調画像 (発症2時間後), 脳実質に明らかな異常信号を認めない. 左中大脳動脈, 前大脳動脈のflow voidは消失している. 右中大脳動脈 (矢印), 前大脳動脈 (矢頭) のflow voidは明らかである.
- F : 3D-TOF MRA (発症2時間後), 左内頸動脈, 中大脳動脈, 前大脳動脈の信号は認められない.
- G, H : 単純CT (発症3時間後), 初期虚血変化はより明瞭である (矢印, 矢頭).
- I : 単純CT (発症11時間後), 左基底核に脳内出血を認める. 脳室内出血, 脳腫脹, 脳ヘルニアを伴っている.

ダム化比較試験 (RCT) である MELT-Japan (MCA-embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial) (<http://melt.umin.ac.jp>) では, 世界に先駆けて頭部CT

の標準化をおこなった. その過程で, 多くの施設における頭部CTの画質が初期虚血変化の検出には不十分であることが明らかとなった⁹⁾. また, 撮影方法, 表示方法,

判定方法を標準化し、読影訓練プログラムを用意することによって、初期虚血変化の判定能が向上することが証明された¹⁰⁾ (表①, 図②)。初期虚血変化の検出率改善に関する試みは始まったばかりであり、今後診断能の更なる向上が模索されるべきである¹¹⁾。

◎ 2. MRI 拡散強調画像

急性期脳塞栓症において拡散強調画像は広く応用され、多くの研究成果が報告されている。虚血に伴う拡散低下による異常高信号はCT初期虚血変化に比べはるかに明瞭であり、読影者間一致率も高い¹²⁾ (図①D)。異常信号域は最終梗塞域や重症度と一般によく相関する¹⁾。定量的指標であるADC (apparent diffusion coefficient) 値の低下は症候性出血の危険因子と考えられている¹³⁾。椎骨脳底動脈系の虚血領域の早期検出は拡散強調画像の

独壇場であることはいうまでもない。

それにもかかわらず拡散強調画像の血栓溶解療法における意義が十分確立していない原因はどこにあるのだろうか。まず、拡散強調画像による治療適応判定基準がまだ確立されておらず、CT判定よりも患者予後が向上することを示す質の高い科学的根拠も事実上存在しない。つぎに、拡散強調画像の撮像条件、表示条件、画質は装置間、施設間で大きく異なり、標準化がほとんど進んでいない。さらにMRIの24時間稼働は、人件費など医療経済上の問題や金属持ち込みなど安全管理上の問題で、一部の施設を除き困難である。血栓溶解療法のtime windowの狭さ、CTのavailabilityの高さ、MRIの優位性を示す根拠の乏しさを考慮すると、現時点において多くの施設ではMRIは必須の検査とはなりがたいように思われる。むしろ、血栓溶解療法の明らかな適応である患者にMRIを安易におこなって治療開始をいたずらに遅らせるのは慎まねばならないであろう¹⁾。

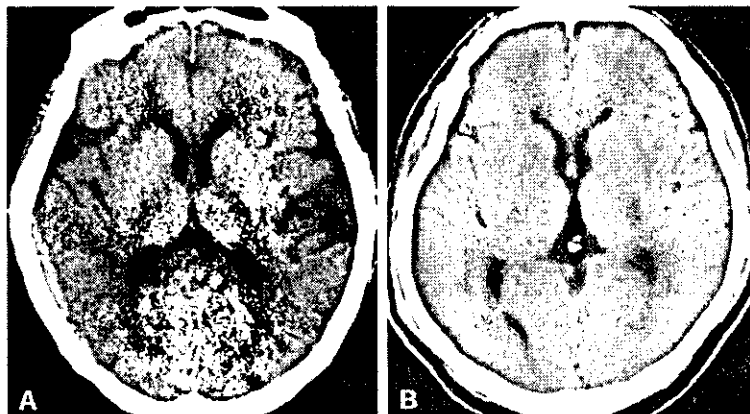
表① MELT-Japanにおける頭部CTの標準化

機種	限定しない (ただし定期的な品質管理が必要)	
撮影条件	スキャン方式	コンベンショナルスキャン
	スライス厚	8-10mm
	スキャン時間	2秒以上
表示条件	Window幅	80以下
適応基準	初期虚血変化がレンズ核、シルビウス裂に限局 (図②)	
読影訓練	プログラムを利用 (http://melt.umin.ac.jp/ct/melt_ct_01.htm)	

(MELT-Japan web pageより許可を得て改変引用)

◎ 3. 虚血領域の範囲

現時点で有効性を示す根拠は乏しいが、“初期虚血変化が中大脳動脈支配領域の1/3以下”という治療選択基準もいくつかのRCTで用いられている^{14) 15)}。この基準による判定の参考となりうる具体的な資料は公開されておらず、客観性の高い指標とはいえない。事実、読影者間一致率の低さが指摘されている¹⁶⁾。これに替



図② MELT-Japanにおける頭部CT撮影法標準化による画質向上

A: 標準化前の画像 (5mm厚, 1秒スキャン, 350mAs)。ノイズが多く、白質-灰白質コントラストは不良である。初期虚血変化の検出には不适当と判定された。

B: 同じ装置の標準化後の画像 (10mm厚, 3秒スキャン, 750mAs)。S/N比が高く、レンズ核や皮髄境界のコントラストはきわめて良好である。初期虚血変化の検出に適していると判定された。
(MELT-Japan資料より許可を得て転載)

わるものとしてASPECT (Alberta Stroke Program Early CT Score) とよばれる客観性の高い基準が提唱されている^{17) 18)}。MELT-Japanでも独自の再現性の高い基準が用いられている⁹⁾ (図③)。

2 閉塞血管の描出

① 1. Hyperdense MCA sign と intraarterial signal

頭部単純CTでは中大脳動脈内の塞栓子が高吸収に認められる場合がある (hyperdense MCA sign)^{19) 20)} (図①C)。本所見は中大脳動脈閉塞症の1/3程度に認められ、一般に予後不良例に多い。同様の所見はMRI T2*強調画像でも認められる²¹⁾。MRIではFLAIRにおける血管の高信号 (intraarterial signal) が有名である²²⁾。本所見は従来のプロトン密度強調画像におけるflow voidの消失 (図①E) と同義である。これらの所見は閉塞血管の推定に役立つが、血栓溶解療法適応決定に関する意義は現時点では確立されていない。

② 2. CTA と MRA

初回単純CTまたは拡散強調画像に引きつづいてCTAまたは3D-TOF MRAを施行することで脳血管の詳細な情報を短時間に取得することができる²³⁾ (図①F)。造影剤を必要としない後者がより低侵襲低コストといえるが、後述の灌流画像を同時におこなう場合は造影剤使用によるリスクやコストはCT、MRIともほぼ同等となる。どちらの検査も閉塞血管を容易かつ確実に同定できる。なかでも血栓溶解療法の禁忌である内頸動脈閉塞 (carotid T-occlusion) の否定に役立つことが期待されている²⁴⁾。

3 灌流異常の描出

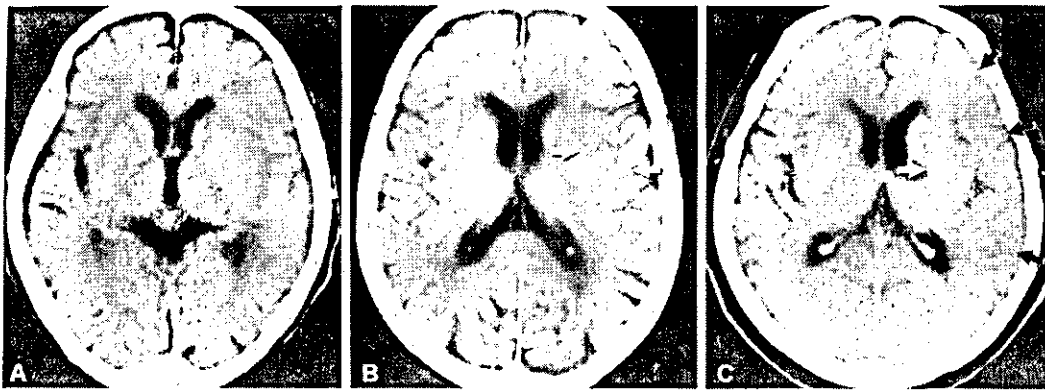
① 1. CT 灌流画像とMR 灌流画像

CT灌流画像とMR灌流画像 (灌流強調画像) はともに造影剤初回通過時の濃度変化を解析する手法である。CTまたはMRIに引きつづいて脳血流情報を短時間で取得できることから、急性期脳塞栓症への応用が広く試みられている²⁾。とくに、血栓溶解療法の効果が明らかでない発症3時間以降への治療適応拡大に寄与することが期待されている。

CT灌流画像、MR灌流画像とも成熟した検査法ではない。前者は後者にくらべ汎用性、即時性で勝るが、極端に高い検査被曝や狭い撮影範囲 (MDCTでも最大20~32mm) が課題である¹¹⁾。とくに被曝量の高さは深刻で、低線量条件下でも局所線量は500~700mGy (頭部CTの10倍以上) に達する。現在更なる被曝低減が試みられており、われわれは頭部CTなみの超低線量撮影 (約85mGy) に成功している¹¹⁾。CT灌流画像では種々の定量画像を短時間で作成可能である。時間濃度曲線を動脈入力関数で逆畳込み演算して平均通過時間 (mean transit time: MTT) を、時間濃度曲線下面積を静脈で正規化して脳血液量 (cerebral blood volume: CBV) を算出し、後者を前者で除して脳血流量 (cerebral blood flow: CBF) を間接的に求めるのが一般的である。定量値の信頼性については一部で検証されているが、動脈入力関数の選択や血管除去の有無が影響する^{25) 26)}。一方、MRIでは造影剤濃度と信号変化が非線形であり動脈入力関数の取得が不安定なことから定量画像作成は一般に容易ではなく、簡易指標であるピーク時間 (time-to-peak: TTP) や相対脳血液量 (rCBV) が用いられることが多い。なお、CT、MRIとも検査手法、解析手法、画像表示法が装置や施設によって大きく異なるため、共通の尺度として利用できる状況には至っていない。

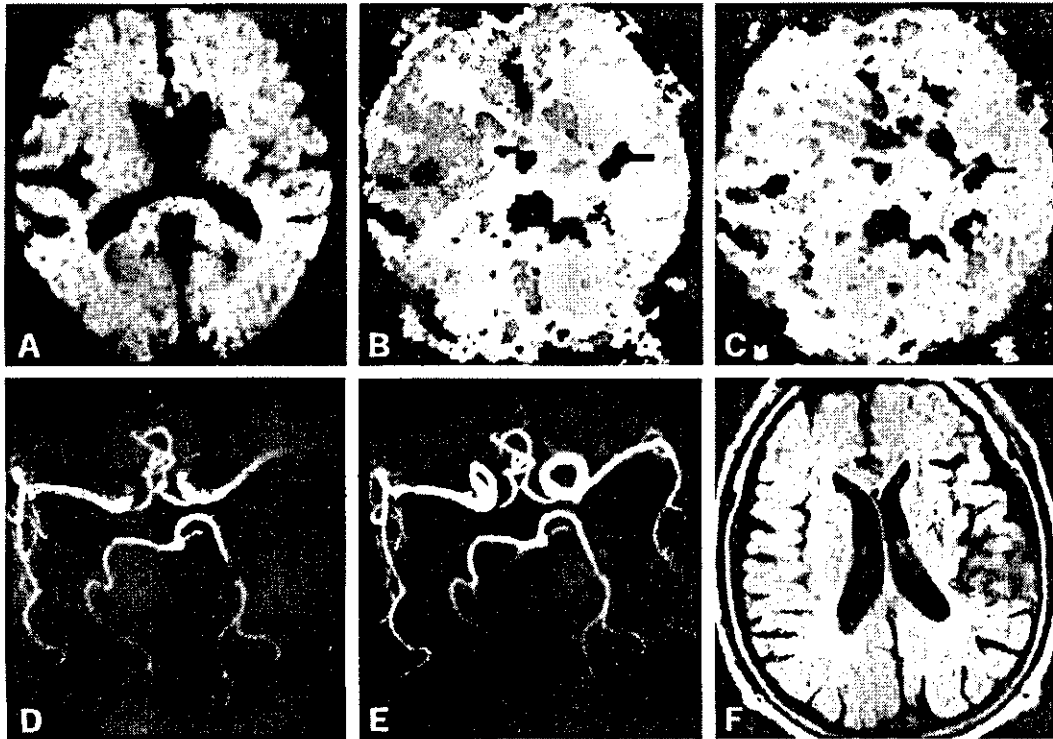
② 2. Ischemic penumbra の推定

現在ischemic penumbraの推定法の一つとしてMRIにおける拡散異常域と灌流異常域の差異 (diffusion-perfusion mismatch) が注目されている^{1) 2)}。拡散異常域は必ずしも不可逆とはいえず、灌流異常域も解析ソフトや画像の種類 (TTPかMTTか) によって異なるが、簡便な指標として広く利用されている (図④)。ただし、現時点では血栓溶解療法における本所見の意義は明らかとなっておらず、CT初期虚血変化や拡散強調画像単独よりすぐれた指標となりうるか否かはEPITHET (Echo-planar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial) などのRCTの結果を待たねばならない。また、類似の所見はCTでも“early sign-perfusion mismatch”としてとらえることができ、必ずしもMRI固有の情報とはいえない²⁷⁾。なお、従来からのpenumbra推定の指標としてXe-CTやSPECTによるCBFの絶対値や対側比があるが²⁾、これらの代替としての精度はCT灌流画像、MR



図③ MELT-JapanにおけるCT判定基準

- A : 判定基準。レンズ核およびシルビウス裂 (島皮質, 弁蓋部) に初期虚血変化が限局している場合は治療適応 (緑の領域)。それを超える場合は治療非適応 (赤の領域)。
 B : 治療適応例。島皮質, 弁蓋部皮質の不明瞭化を認めるが (矢印), いわゆる皮質領域には及んでいない。
 C : 治療非適応例。レンズ核の不明瞭化 (白矢印), シルビウス裂周囲皮質のわずかな低吸収に加え, 前頭葉, 側頭葉皮質領域の広い範囲に皮髄境界不明瞭化と脳溝の狭小化を認める (黒矢印)。(MELT-Japan web page (<http://melt.umin.ac.jp>) より許可を得て転載)



図④ diffusion-perfusion mismatch (75歳男性, 左中大脳動脈閉塞)

- A : 拡散強調画像 (発症2時間後) : 明らかな異常信号を認めない。
 B, C : 灌流強調画像 (発症2時間後) : 左中大脳動脈領域に広汎な灌流低下を認める。Time-to-peak (B) と平均通過時間 (C) では灌流低下領域が若干異なる。
 D : MRA (発症2時間後) : 左中大脳動脈分岐部より末梢の信号が認められない。
 E, F : 血栓溶解療法後, MRAでは左中大脳動脈の再開通を認め (E), FLAIRでは新たな梗塞巣を認めない (F)。
 (東京都立荏原病院放射線科 井田正博先生のご厚意による)

灌流画像とも現時点では未知数である。

4 出血性病変の描出

頭蓋内出血性病変は血栓溶解療法の禁忌の一つであり、画像診断による確実な除外が必要である。本目的のスタンダードも現時点では頭部単純CTである^{1) 3)}。MRIでもT2*強調画像や拡散強調画像にて出血性病変の検出が可能といわれているが^{28) 29)}、血栓溶解療法適応決定においてCTの代替となりうるか否かについては今後の検証が必要であろう¹⁾。なお、Gradient echo T2*強調画像は通常のMRIやCTで検出できない微小出血性病変の検出能が高いことが近年注目されている³⁰⁾。

おわりに

一刻も早い適切な治療方針決定が必要な脳塞栓症急性期における画像診断は病変の明瞭度や検出能が高いだけでは不十分であり、治療方針決定や患者予後向上に関する有用性が十分証明されていなければならない。また、検査のavailability、安全管理面、医療経済面なども十分考慮し、真に必要な検査を最低限の時間でおこなうよう努力せねばならない。わが国においても近い将来rt-PA製剤が薬事認可となることが予想される。血栓溶解療法による重大合併症を最小限に抑え患者予後向上を最大限のものとするためには、多くの施設で質の高い画像診断がおこなえるよう、検査の標準化および検査戦略の見直しと啓蒙を急ピッチで進めていく必要があると考える。

●文 献●

- 1) Adams HP *et al* : Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke : a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 34 : 1056-1083, 2003
- 2) Latchaw RE *et al* : Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia : a scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. *Stroke* 34 : 1084-1104, 2003
- 3) Oliveira-Filho J *et al* : Initial assessment and management of acute stroke. *UpToDate* 11 (2), 2003
- 4) Wardlaw JM *et al* : Thrombolysis for acute ischaemic stroke

- (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 4, 2003
- 5) Tomura N *et al* : Early CT findings in cerebral infarction : obscuration of the lentiform nucleus. *Radiology* 168 : 463-467, 1988
 - 6) Truwit CL *et al* : Loss of the insular ribbon : another early CT sign of acute middle cerebral artery infarction. *Radiology* 176 : 801-806, 1990
 - 7) Maeda M *et al* : Hyperacute infarction : a comparison of CT and MRI, including diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology* 41 : 175-178, 1999
 - 8) Lev MH *et al* : Acute stroke : improved nonenhanced CT detection : benefits of soft-copy interpretation by using variable window width and center level settings. *Radiology* 213 : 150-155, 1999
 - 9) 小川彰 : 厚生労働科学研究費補助金「超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究」平成13年度総括研究報告書 2002
 - 10) 小川彰 : 厚生労働科学研究費補助金「超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究」平成14年度総括研究報告書 2003
 - 11) 佐々木真理ほか : 神経系におけるマルチスライスCTの新技术と臨床応用. *日獨医報* 48 : 128-138, 2003
 - 12) Saur D *et al* : Sensitivity and interrater agreement of CT and diffusion-weighted MR imaging in hyperacute stroke. *AJNR* 24 : 878-885, 2003
 - 13) Selim M *et al* : Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke* 33 : 2047-2052, 2002
 - 14) Hacke W *et al* : Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke : The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 274 : 1017-1025, 1995
 - 15) Furlan A *et al* : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke : The PROACT II study : a randomized controlled trial. *JAMA* 282 : 2003-2011, 1999
 - 16) Grotta JC *et al* : Agreement and variability in the interpretation of early T changes in stroke patients qualifying for intravenous tPA therapy. *Stroke* 30 : 1528-1533, 1999
 - 17) Barber PA *et al* : The validity and reliability of a novel quantitative CT score in predicting outcome in hyperacute stroke prior to thrombolytic therapy. *Lancet* 355 : 1670-1674, 2000
 - 18) Pexmann JHW *et al* : Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR* 22 : 1534-1542, 2001
 - 19) Gacs G *et al* : CT visualization of intracranial arterial thromboembolism *Stroke* 14 : 756-762, 1983

- 20) Somford DM *et al* : Proximal and distal hyperattenuating middle cerebral artery signs at CT : different prognostic implications. *Radiology* **223** : 667-671, 2002
- 21) Flacke S *et al* : Middle cerebral artery susceptibility sign at susceptibility-based perfusion MR imaging : clinical importance and comparison with hyperdense MCA sign at CT. *Radiology* **215** : 476-482, 2000
- 22) Maeda M *et al* : Arterial hyperintensity on fast fluid-attenuated inversion recovery images : a subtle finding for hyperacute stroke undetected by diffusion-weighted MR imaging. *AJNR* **22** : 632-636, 2001
- 23) Hunter GJ *et al* : Assessment of cerebral perfusion and arterial anatomy in hyperacute stroke with three dimensional functional CT : early clinical results. *AJNR* **19** : 29-37, 1998
- 24) Kucinski T *et al* : The predictive value of early CT and angiography for fatal hemispheric swelling in acute stroke. *AJNR* **19** : 839-846, 1998
- 25) Wintermark M *et al* : Simultaneous measurement of regional cerebral blood flow by perfusion CT and stable Xenon CT : a validation study. *AJNR* **22** : 905-914, 2001
- 26) Kudo K *et al* : Quantitative cerebral blood flow measurement with dynamic perfusion CT using the vascular-pixel elimination method : comparison with H₂¹⁵O positron emission tomography. *AJNR* **24** : 419-426, 2003
- 27) Wintermark *et al* : Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke* **33** : 2025-2031, 2002
- 28) Lin *et al* : Detection of intracranial hemorrhage : comparison between gradient-echo images and b0 images obtained from diffusion-weighted echo-planar sequences. *AJNR* **22** : 1275-1281, 2001
- 29) Atlas SE *et al* : Diffusion measurements in intracranial hematomas : implications for MR imaging of acute stroke. *AJNR* **21** : 1190-1194, 2000
- 30) Tsushima Y : Brain microhemorrhages detected on T2*-weighted gradient-echo MR images. *AJNR* **24** : 88-96, 2003

ささき・まこと

佐々木真理 岩手医科大学放射線科講師

1959年、岩手県盛岡市生まれ。

1984年、岩手医科大学医学部卒業。1988年、岩手医科大学大学院医学研究科卒業、中央放射線部助手。1994～1995年、米国立衛生研究所（NIH）留学。1996年、岩手医科大学放射線医学講座講師。専門は、神経放射線学、磁気共鳴医学。研究テーマは、高解像度MRI、MDCTを用いた神経系微細構造の解析、変性疾患・てんかん・脳血管障害の画像診断。
