



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	The Research on MRI Sequence Development and AI Assisted Diagnosis for Acute Ischemic Stroke
Author(s)	大浦, 大輔
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	甲第15819号
Issue Date	2024-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15819
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/91864
Type	doctoral thesis
File Information	Daisuke_Oura.pdf



学 位 論 文

The Research on MRI Sequence Development and AI Assisted Diagnosis for Acute Ischemic Stroke

(急性虚血性脳卒中に対する MRI シーケンスの開発と AI による診断支援に関する研究)

大浦 大輔

北海道大学大学院保健科学院
保健科学専攻保健科学コース

2023年度

目次

第 1 章 序論.....	- 4 -
1.1 背景	- 4 -
1.2 研究のアプローチ	- 4 -
1.3 本研究の目的	- 5 -
1.4 本論文の構成	- 5 -
第 2 章 虚血性脳卒中の概要.....	- 7 -
2.1 脳卒中の概要	- 7 -
2.2 虚血性脳卒中の病態と種類	- 7 -
2.3 病態の変化と時間経過	- 10 -
2.4 虚血性脳卒中の画像診断	- 10 -
2.5 虚血性脳卒中の急性期治療	- 13 -
参考文献.....	- 14 -
第 3 章 虚血性脳卒中に対する MRI 検査	- 16 -
3.1 MRI の概要	- 16 -
3.2 MRI 検査の基礎原理	- 16 -
3.3 パルスシーケンス	- 17 -
3.4 虚血性脳卒中に対する MRI シーケンスの役割.....	- 20 -
3.4.1 拡散強調像.....	- 20 -
3.4.2 Magnetic Resonance Angiography (MRA).....	- 22 -
3.4.3 Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)	- 23 -
3.4.4 T2*WI.....	- 26 -
3.4.5 Perfusion image.....	- 27 -
参考文献.....	- 30 -
第 4 章 研究成果 I 頭部高速 Phase contrast angiography の構築.....	- 34 -
4.1 脳卒中における MRI を用いた血管評価 の現状と課題	- 34 -
4.2 対象と方法.....	- 34 -
4.2.1 対象.....	- 34 -
4.2.2 撮像シーケンスとパラメータ	- 35 -
4.2.3 血管信号の均一性の検証.....	- 38 -
4.2.4 画質評価.....	- 39 -
4.2.5 臨床症例.....	- 40 -
4.3 結果	- 40 -
4.3.1 血管信号の均一性の検証.....	- 40 -

4.3.2 画質評価	- 42 -
4.3.3 臨床症例	- 43 -
4.4 考察	- 44 -
4.5 今後の課題	- 46 -
4.6 結語	- 46 -
第 5 章 研究成果Ⅱ 急性虚血性脳卒中患者における 1 分の Phase contrast angiography を用いた血栓と Magnetic resonance angiography の同時描出	- 50 -
5.1 急性虚血性脳卒中に対する術前血管評価の現状と課題	- 50 -
5.2 対象と方法	- 51 -
5.2.1 DEPICT の概要	- 51 -
5.2.1 対象	- 53 -
5.2.2 撮像パラメータ	- 53 -
5.2.3 motion artifact の評価	- 55 -
5.2.4 血栓の検出と位置・範囲の評価	- 56 -
5.2.5 PCA-BB における血栓の信号強度変化の定量評価	- 58 -
5.2.6 統計解析	- 59 -
5.3 結果	- 59 -
5.3.1 対象	- 59 -
5.3.2 Motion artifact の評価	- 61 -
5.3.3 血栓の検出と位置・範囲の評価	- 62 -
5.3.4 PCA-BB における血栓の信号強度変化の定量評価	- 64 -
5.4 考察	- 64 -
5.5 今後の検討と課題	- 66 -
5.6 結語	- 66 -
参考文献	- 67 -
第 6 章 研究成果Ⅲ ADC 解析と機械学習による機械的血栓除去術の予後と制限時間の 予測	- 71 -
6.1 急性虚血性脳卒中に対する術前血管評価の現状と課題	- 71 -
6.2 方法	- 72 -
6.2.1 対象	- 73 -
6.2.2 撮像パラメータ	- 74 -
6.2.3 ADC 解析	- 75 -
6.2.4 機械学習におけるデータハンドリング	- 77 -
6.2.5 機械的血栓回収術でのタイムリミットのシミュレーション	- 77 -
6.2.6 統計解析	- 78 -
6.4 結果	- 78 -

6.4.1 対象と ADC 値解析	- 78 -
6.4.2 分類 Model の比較.....	- 80 -
6.4.3 重要な特徴量と群間比較.....	- 81 -
6.4.4 MT での再灌流のタイムリミットシミュレーションの結果.....	- 84 -
6.5 考察	- 85 -
6.6 結論	- 87 -
参考文献.....	- 88 -
第 7 章 総括	- 92 -
7.1 総括	- 92 -
7.2 今後の検討と課題.....	- 93 -
第 8 章 結論.....	- 93 -
略語集	- 94 -
謝辞.....	- 96 -
研究業績	- 97 -

第 1 章 序論

1.1 背景

磁気共鳴画像診断装置(Magnetic resonance imaging: MRI)は、1980 年代から本邦の臨床現場に普及し始め、現在では日常診療において必要不可欠な装置となっている。MRI の臨床的利点は多々ある。X 線を用いないため被曝がなく繰り返し検査が可能である。

生体を構成する組織の種類によるコントラストが Computed tomography (CT)よりも優れる。造影剤を用いることなく、血管の撮像が可能(Magnetic resonance angiography: MRA)である。骨によるアーチファクトが少なく頭蓋底付近の病変の観察に優れる。形態診断のみならず定量的なデータを得ることができる。これらの理由から、現在の脳神経外科領域では頻繁に活用される画像診断装置である。さらに、近年では画像所見と人工知能を用いて解析することにより、患者予後の予測や、腫瘍の良悪性の鑑別などが試みられており、MRI から得られる定量データと人工知能の組み合わせにより、治療方針の決定などに寄与できる可能性が考えられる。

一方で、MRI の欠点として、検査時間が CT と比して長い。患者の動きに弱い。心臓ペースメーカーなどの体内インプラントにより検査が禁忌となる症例があることなどが挙げられる。このなかで、特に検査時間と動きへの脆弱性は、脳神経外科診療において重要な課題である。急性期の脳血管障害では、治療開始までの時間が予後に直結する 경우가多く極力短時間での検査が求められる。また、意識障害などにより安静を保つことが難しい脳神経外科領域の患者に対しても安定した画質の提供も求められている。

1.2 研究のアプローチ

本研究では、MRI において従来の脳外科診療では用いられなかった手法を開発、提案し、臨床データを用いてその有用性を検討する。特に、病変の評価に MRI が利用されること

が多い急性期虚血性脳卒中に対して、検査から治療開始までのプロセスを短縮するために、患者の動きに強い脳血管撮像法を開発し、その臨床応用を検討する。また、拡散強調像 (Diffusion weighted imaging: DWI) から得られる Apparent diffusion coefficient (ADC) 値を機械学習により解析し、急性期虚血性脳卒中の予後ならびに治療適応の可否、また治療完遂までの時間と予後を推定する人工知能モデルを作成する。

1.3 本研究の目的

本研究では、MRI を用いて急性期虚血性脳卒中に適応可能な短時間脳血管撮像法を開発し、責任病巣の描出能について従来法と比較しその有用性を示す。また、ADC 値を用いた機械学習モデルによる患者予後の推定、治療完遂までの時間をシミュレーションする手法を提案することを目的とする。

1.4 本論文の構成

本論文は、本章を含めて以下の 8 章から構成される。第 2 章では、急性期の脳神経外科診療において遭遇する頻度の高い脳卒中について、その中でも、本論文のテーマである虚血性脳卒中について、その種類と症状、危険因子、また CT や MRI などの画像検査への適応について概説した。

第 3 章では、虚血性脳卒中に対する MRI の有用性と問題について述べた。MRI では、さまざまなコントラストを得ることができ、いくつかのシーケンスを組み合わせることで正確な病変評価を行う。そのため、虚血性脳卒中においての各シーケンスの役割や課題について具体的な解説した。

第 4 章では、研究成果 I として、超短時間 phase contrast angiography (PCA) を開発した。ボランティア撮像により撮像シーケンスの最適化を図り、信号強度計測による物理評価を行うとともに、ボランティア画像を用いた視覚評価により最適な撮像条件を決定した。

第 5 章では、研究成果 II として、第 4 章で最適化された超短時間 PCA を、大血管閉塞

による急性期虚血性脳卒中患者へ適応し、その臨床的有用性を検討した。PCA では、一度の撮像で強度画像と位相画像の二種類が得られる。この二種の画像間の差分により、Black blood の T1 強調像と、脳血管画像を 1 分の撮像で同時に取得する新たな方法を提案した。さらに、脳血管の塞栓物質の範囲の評価において、従来法と比較をし、本法の有用性を示した

第 6 章では、研究成果Ⅲとして、拡散強調像から得られる ADC 値を用いて機械学習モデルを作成し、虚血性脳卒中患者の予後を推定可能かどうか検討した。また、画像検査から血流の再開通までどの程度がタイムリミットとなるのかシミュレーションをし、さらに年齢で差異があるのか検討を行った。

第 7 章ではそれまでの検討から得られた結果についての総括を行った。また、今後の課題についても述べた。第 8 章では、結論として、本論文で述べている研究の内容とその成果をまとめた

第2章 虚血性脳卒中の概要

2.1 脳卒中の概要

厚生労働省がまとめている 2022 年の人口動態統計によると、脳卒中(脳血管疾患)は本法において死因の第 4 位となっている^[1]。(第 1 位：悪性新生物、第 2 位：心疾患、第 3 位：老衰)全死亡者数に対する割合は 7.2%となっており、急性期診療においてしばしば遭遇する疾患である。米国においても、脳卒中は死因の第 5 位となっている。2020 年に米国心臓協会が発表したデータでは、2016 年の脳卒中の有病率は 2.5%であり、米国の成人で 15 万件近くに相当すると推定されている。年齢が最も重要な危険因子であり、発病率そのものは低下傾向にあるも高齢化社会に伴い生涯リスクは高まっている。高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、不整脈などが危険因子として挙げられるが、1999 年以降の発症率の低下はこれらのコントロールの改善や、予防治療と相関している。その他、女性、アフリカ系アメリカ人は、さらにリスクが高いとされている。2014-2015 年の脳卒中の年間推定コストは 455 億ドルであった^[2]。

脳卒中は、人間の身体活動を統括する「脳」の血管に何らかの障害がおき、急に脳の一部あるいは全体の機能が低下し、それにより身体活動に大きな支障がでる疾患である。昔から「卒然として中(あた)る」と言われ、突然発症することを意味している。英語圏では「Stroke」と呼ばれている。また、重篤な後遺症が残り Quality of life を著しく損なう場合もあるため、迅速な治療や予防が重要である。脳卒中は、血流が不足する虚血性脳卒中と、脳内で出血を呈する出血性脳卒中に大別される^[3]。

2.2 虚血性脳卒中の病態と種類

虚血性脳卒中(Acute ischemic stroke : AIS)とは、脳内の血管が閉塞、または狭窄することにより脳内の血流が低下することにより起こる、いわゆる「脳梗塞」と言われる状態を

指す。脳組織への血流供給が不足すると、脳組織の機能が失われる。この変化は、発症からの時間によっては可逆的であるが、十分な時間が経過すると神経構造と周囲の支持組織が失われ脳梗塞の状態に至り、不可逆な変化となる。虚血直後は、電気信号の伝達機能が喪失し、次にカルシウム流入による細胞膜機能の障害、カルシウム依存性興奮毒性、活性酸素の発生、最終的には細胞膜の破壊と細胞の溶解という機序をたどる^[4]。

最も古典的で、現在でも広く臨床的に活動されている虚血脳卒中の分類法である Trial of Org 1072 in Acute Stroke Treatment (TOAST)分類では、脳梗塞は発生原因別に5つに分類され、アテローム性梗、心原性塞栓症、ラクナ梗塞、その他の原因の梗塞、原因不明の梗塞となっている^[5]。その他の原因には、動脈解離や非アテローム性の動脈狭窄などが含まれる。虚血性脳卒中のメカニズムによる分類を Table 2-1 に示す^[4]。この中で最も多いのが心臓から発生する血栓による大血管に閉塞をきたす心原性塞栓症であり、その背景には心臓疾患がある。代表的なものとして、心房細動、心臓弁膜症、心筋梗塞、高血圧による心筋症などがあげられる。なかでも、心房細動が最も典型的である。大血管閉塞 (Large Vessel Occlusion: LVO)患者 215 例を解析した研究では、134 名(62%)が心原性塞栓であり、そのうち 106 例(88%)が心房細動を有していたと報告されている。次に、アテローム性 49 例(23%)が多かった^[6]。

非典型的ではあるが虚血性脳卒中の原因となりえる疾患を Table 2-2 まとめる。感染性および非感染性の心内膜炎による疣贅が塞栓物質となることがある。また、先天性疾患の卵円孔開存では、末梢静脈にできた血栓が、右房から左房へ流れ、脳血管へ達することにより塞栓症を引き起こす。また、動脈解離は誘因なく突然発症し、解離部の遠位に虚血をきたす場合がある。微小血管病変では、脳の深部に小さい梗塞を起こす。慢性的な高血圧の影響を受けやすい穿通枝領域でみられやすい。

Table 2-1 虚血性脳卒中発生のメカニズム(参考文献 4 より引用改変)

	心原性塞栓症	心臓から起こる血栓塞栓症
血栓塞栓症	動脈内血栓塞栓症	動脈内で起こる血栓が他の血管に移動する疾患
	逆行性塞栓症	血液が正常ではない経路を通じて体内に逆行し、塞栓を引き起こす疾患
大血管疾患	動脈硬化性狭窄または閉塞	動脈内の脂肪やコレステロールの沈着による狭窄または閉塞
	動脈解離	動脈の内層と中層の間に血液が入り込むことによって起こる疾患
	小血管疾患	小さな血管に関連する疾患
	他の特定の原因	特定の原因が特定された場合の疾患
	広範な検査にもかかわらず原因不明	広範な検査を行った結果、原因が特定できない場合の疾患

Table 2-2 非典型的な虚血性脳卒中発生原因(参考文献 4 より引用改変)

非典型的な原因	備考
血栓塞栓症	
感染性心内膜炎	
非細菌性血栓性（マランティック）心内膜炎	細菌以外の血栓性の心内膜炎
他の物質の塞栓症：カルシウム、脂肪、空気、羊水、医療機器	カルシウム、脂肪、空気、羊水、医療機器などが塞栓となる疾患
高凝固性（下記参照）	凝固能の亢進による疾患（下記参照）
大血管疾患	
珍しい遺伝性疾患による動脈解離	フィブロ筋性異形成、マーファン症候群、血管性エラスタンロス症候群、Loeys-Dietz症候群、血管の曲がり症候群による動脈解離
もやもや病、もやもや病症候群	
大血管血管炎	
小血管疾患	
小血管血管炎	
CADASIL*および他の遺伝性血管病変	
脳性アミロイド血管症	
高凝固性	
悪性腫瘍による高凝固性	
抗リン脂質抗体症候群	先天性および後天性の凝固異常（主に静脈血栓症を引き起こす）
妊娠による高凝固性	
鎌状赤血球病（もやもや病症候群の有無に関係なく）	
感染症	
感染性心内膜炎	
带状疱疹眼症候群	
梅毒	
結核および血管侵襲性真菌症	
脳静脈血栓症	

2.3 病態の変化と時間経過

脳虚血では、およそ 50%の血流低下であれば無症状である。一方、それ以上の低下では、まず可逆的な神経障害がみられ、虚血領域に応じた身体機能障害を呈する。ただちに血流が戻れば、神経細胞の機能が損なわれることなく状態は回復し、一過性虚血発作 (Transient ischemic attack: TIA) と呼ばれる。症状発現から不可逆的な組織傷害が生じるまでの時間は、脳血流の低下の大きさと持続時間に依存する (Fig.2-1)。虚血中心部と周辺では、障害を呈するまでの時間に差が生じる場合がある。つまり、虚血の時間が長引くほど不可逆な細胞障害が起きる領域は増大し、より重篤な症状をきたす。

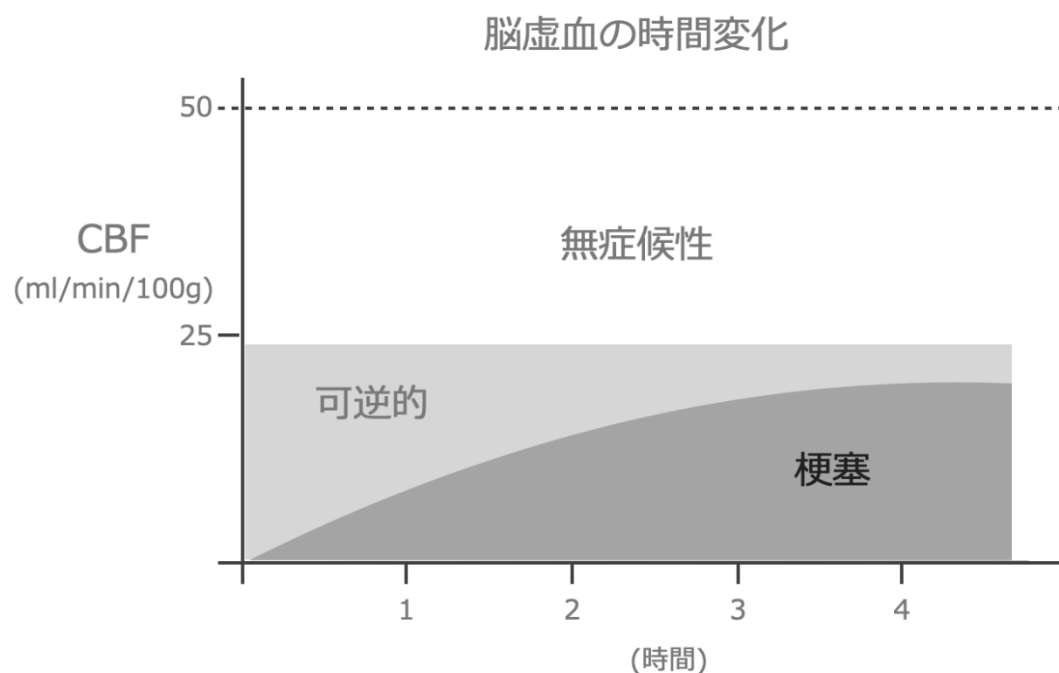


Fig.2-1 症状発現から不可逆的な組織傷害が生じるまでの時間(参考文献 4 より引用改変)

2.4 虚血性脳卒中の画像診断

急性に虚血性脳卒中の症状を示した患者は、迅速に病歴の聴取、身体所見を確認し、その後、迅速に画像診断を行うべきである。必要な病歴聴取の項目は、患者が最後に健常であった時間、発症時の詳細な様子、危険因子となりえる既往歴、投薬の状況などである。

身体所見は、呼吸状態、心拍数とリズム、血圧、発熱などを確認する。National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)のスコアを取得し、神経学的所見を評価することも重要である^[4]。

単純 CT は、多くの施設で比較的アクセスが容易な画像診断機器であり、頭蓋内の出血の有無、脳梗塞を示唆する所見、血管閉塞部位を示唆する所見を評価する。急性の頭蓋内出血は、単純 CT では高吸収域として示される。出血は、静脈内血栓溶解療法の禁忌となるため、速やか且つ慎重に頭蓋内出血の有無を確認することは重要である。初期の脳梗塞の所見としては、白質、灰白質間のコントラスト差が減少する。典型的な所見として、insular ribbon sing がある^[4]。これは、島皮質外縁の灰白質が消失する所見である。この領域は中大脳動脈から血液が供給されており、前大脳動脈または後大脳動脈の側副血行路から最も遠い領域であるため、特に虚血の影響を受けやすく CT 上の変化が出やすい領域である。時間経過により、組織の浮腫がおこり低吸収域が広がる。

Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)スコアは、初期の脳梗塞の重症度評価を標準化するために用いられる一般的な尺度である^[7]。CT での脳梗塞の初期の変化は、レンズ核の不明瞭化、島皮質の不明瞭化、皮髄境界の不明瞭化、脳溝の消失あり、灰白質の軽微な吸収値低下と大脳皮質の軽微な腫脹に伴う変化としてまとめられる。近年、虚血性脳卒中の治療適応決定に ASPECTS が利用される。レンズ核と視床を通る軸位断と、それより約 2cm 頭側のレンズ核構造がみえなくなった最初の 2 断面にて、中大脳動脈領域を 10 箇所に分けて、減点法にて病変範囲をスコア化する。中大脳動脈領域の区分を Fig.2-2 に示す。CT での 10 点による区分に、MRI の拡散強調像での深部白質変化を加えた 11 点法である ASPECTS-W を Acute Stroke Imaging Standardization Group (ASIST)-Japan では推奨している。ASPECTS の意義は、頭蓋内出血の回避にあるが、ASPECTS-W により頭蓋内出血を有意に予測可能であった、と報告されている^[8]。

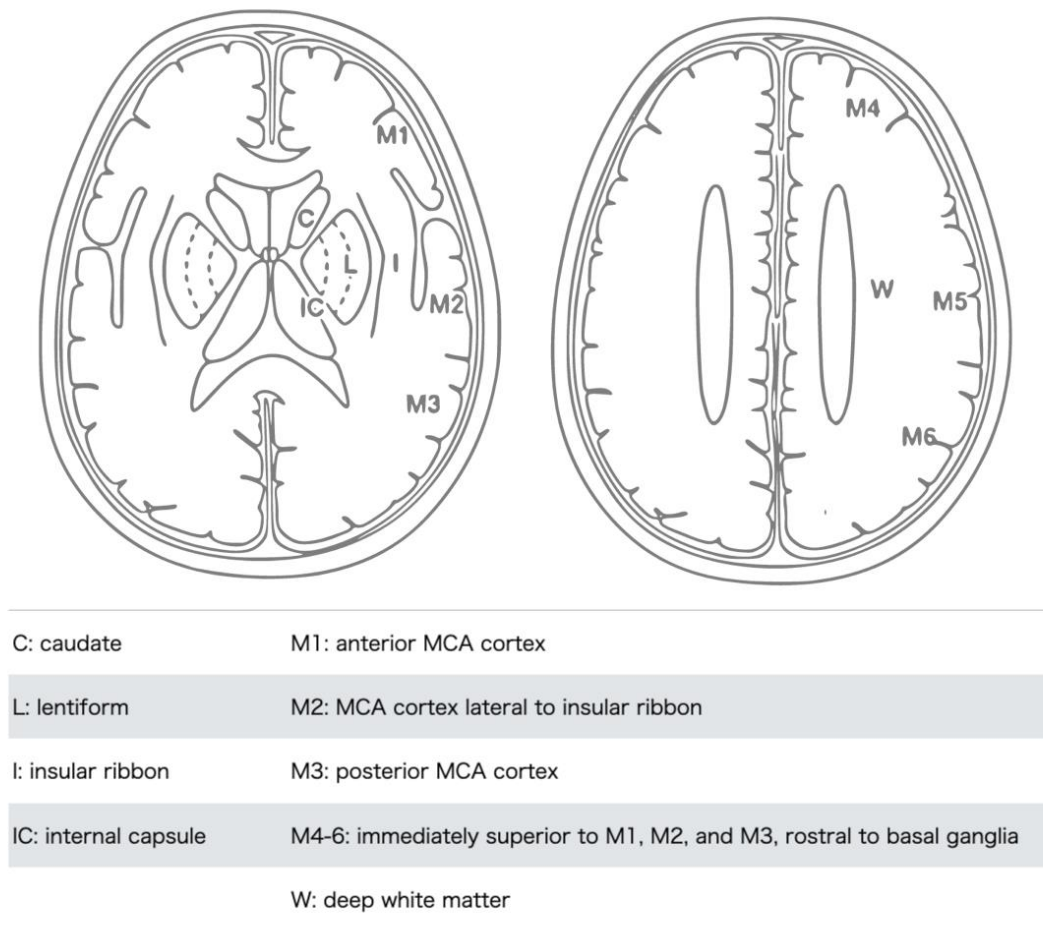


Fig.2-2 ASPECTS 評価のための中大脳動脈領域の区分（参考文献 7 から引用改変）

LVO に対する，機械的血栓除去術の治療適応判定に頭部から大動脈弓部までの CT-Angiography を含めた撮影が行われることが多い。MRI は急性虚血性脳卒中に対して，早期発見の感度が高い。MRI での虚血巣の検出は，DWI と ADC が利用される。DWI で高信号かつ ADC 値の低下が，急性脳梗塞の典型的な所見である。MRI では，虚血性脳卒中に対して様々シーケンスを活用するが，各シーケンスの詳細な役割は，次章にて述べる。

2.5 虚血性脳卒中の急性期治療

虚血性脳卒中の治療で最も重要なことは、できるだけ早期に虚血領域の再灌流を得ることであり^[4]、1995年から試用された Tissue plasminogen activator (tPA)の静脈内投与がある^[4]。本邦でも、わが国独自の低用量による臨床試験(Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group)の結果を踏まえて、2005年に国内で認可され^[9]、その後十余年を経て、いまや標準治療として定着した。また、日本における脳梗塞急性期の t-PA 血栓溶解療法として alteplase 0.6 mg/kg 静注の市販後の効果を検討した結果、4,944 例における 3 カ月後の mRS 0-1 は 33.1%であった。一方で、症候性頭蓋内出血発現率は 36 時間以内で 3.5%、3 カ月以内で 4.4%、全体の死亡率は 13.1%で症候性頭蓋内出血による死亡率は 0.9%に留まり、日本人の虚血性脳卒中患者において、alteplase 0.6 mg/ kg 静注は安全かつ有効であると報告されているが、一方で、内頸動脈などの近位大血管の閉塞患者では、良い治療効果を得ることができない^[9,10]。

近年、機械的血栓除去術が、これらの大血管閉塞患者へ治療法としての有用性が証明された。発症から 24 時間以内で、治療により機能が回復可能な組織が画像診断で確認できる場合に治療適応となる。機械的血栓除去術(Mechanical thrombectomy: MT)は、Digital subtraction angiography (DSA)下で、塞栓部位までカテーテルを挿入し、塞栓物質を吸引除去、もしくはステントリトリバーを用いて血栓を除去する^[11,12]。

参考文献

1. 令和3年(2021)人口動態統計月報年計(概数)の概況.pdf.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2020.
3. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Oct 15;21(20).
4. Feske SK. Ischemic Stroke. *Am J Med* [Internet]. 2021 Dec;134(12):1457–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.027>
5. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke [Internet]. 1990 Apr;21(4):637–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.21.4.637>
6. Fontaine L, Sibon I, Raposo N, Albucher JF, Mazighi M, Rousseau V, et al. ASCOD Phenotyping of Stroke With Anterior Large Vessel Occlusion Treated by Mechanical Thrombectomy. *Stroke* [Internet]. 2021 Dec 1;52(12):e769–72. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.035282>
7. 平野照之. 早期虚血性変化の ASPECTS 評価と rt-PA 静注療法. 脳卒中 [Internet]. 2015;37(5):347–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.3995/jstroke.10298>
8. Kawano H, Hirano T, Nakajima M, Inatomi Y, Yonehara T, Uchino M. Modified ASPECTS for DWI including deep white matter lesions predicts subsequent intracranial hemorrhage. *J Neurol* [Internet]. 2012 Oct;259(10):2045–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6446-1>
9. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* [Internet]. 2006 Jul;37(7):1810–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000227191.01792.e3>
10. Disorders NIN, Group S. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;
11. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al.

Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. N Engl J Med [Internet]. 2015 Mar 12;372(11):1019–30. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414905>

12. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. N Engl J Med [Internet]. 2015 Mar 12;372(11):1009–18. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414792>

第3章 虚血性脳卒中に対する MRI 検査

3.1 MRI の概要

MRI は、医学や神経科学などの領域で広く用いられる画像診断技術であり、その原理は磁気共鳴現象に基づいている。磁気共鳴現象は、原子核や電子などの微小な粒子が磁場中で特定の条件下で振動する現象である。この現象は、物質中の原子や分子の内部構造や物理的性質を調べるために広く利用されている。磁気共鳴現象の基本的な原理は、物質中の核や電子が外部の磁場によって受ける力やエネルギーの変化によって起こる。磁場中に存在する核や電子は、それ自身の磁気モーメントと呼ばれる特性を持っている。磁気モーメントは、粒子が回転運動していることに起因する。外部の磁場が存在すると、磁場と磁気モーメントの相互作用によって、磁気モーメントの方向やエネルギーが変化する。この変化により、磁気モーメントは特定の周波数で振動するようになる。この振動を磁気共鳴と呼ぶ。磁気共鳴の周波数は、物質の性質や磁場の強さに依存する。また、磁場中の他の物質との相互作用によっても影響を受けます。したがって、磁気共鳴を利用する際には、特定の条件を整える必要があります。本邦の臨床現場では、0.3tesla(T)から 3T までの装置が普及しているが、脳卒中の領域では、1.5T または 3T 装置が広く使われている。本研究のデータは全て 3T Ingenia (PHILIPS, Netherland)で撮像されている。

3.2 MRI 検査の基礎原理

MRI では、強力な磁場とラジオ周波数のパルスを使用する(RF pulse)。患者は MRI 装置内に入り、強力な磁場にさらされる。この磁場によって、体内の水分を含むプロトン(^1H)という粒子が特定の方向に整列する。次に、体に RF pulse が送られる。RF pulse は、特定の周波数を持つエネルギーを ^1H に与える。このエネルギーはプロトンの磁気共鳴現象を引き起こし、 ^1H が一時的に磁場からずれる。磁気共鳴現象は、外部磁場とラーモア周波数

が整合した状態では、物質中のスピンの共鳴し、特定の周波数の電磁波を吸収または放出することであり、以下の式で説明される。

$$\nu_0 = \gamma/2\pi \cdot B_0 \cdots (1)$$

B_0 ; 静磁場強度, γ ; 磁気回転磁比

^1H は RF pulse のエネルギーを磁気共鳴現象により吸収し、一時的にずれた状態から元の磁場に戻る際にエネルギーを放出する。この放出されるエネルギーは検出コイルによって感知され、コンピュータによって解析される。解析されたデータは画像として表示され、異なる組織や臓器を識別することが可能となる。MRI は、組織や臓器の中で水分の含有量や分布、 ^1H の磁気特性などに基づいて信号を検出し、画像化する。異なる組織や臓器は、その水分や ^1H の性質が異なるため、MRI 画像ではそれぞれの組織や臓器の信号強度が異なります。この信号の違いを利用して、MRI では骨や空気などの他の画像診断技術では困難な組織の評価や可視化が可能となる。この信号強度の差は組織固有の T1 値、T2 値、プロトン密度に依存する。

^1H は、与えられたエネルギーを放出しながら元の状態(基底状態)へ戻る。基底状態へ戻る過程を緩和現象という。緩和過程には、エネルギーと位相の緩和過程があり、それぞれの時定数を T1 値、T2 値という。基底状態へ戻る時間を縦緩和時間(T1 緩和時間)、横緩和時間(T2 緩和時間)で表される。

3.3 パルスシーケンス

MRI のパルスシーケンスは、MRI 画像を取得するために使用される一連のパルスとそのタイミングの制御方法である。パルスシーケンスは、画像のコントラストや解像度、撮像時間などを制御するために設計される。一般的な MRI パルスシーケンスには、以下の

要素が含まれます。励起パルス(Excitation Pulse)は、磁場中のプロトンスピンを初期化する役割を果たす。このパルスは特定の周波数を持ち、ラーモア周波数と一致する。励起パルスを与えることで、プロトンスピンの共鳴し、エネルギーを吸収して初期状態からずれる。再収束 pulse(Refocusing Pulse)は、励起パルスによってずれたプロトンスピンを再び整列させるために使用される。これにより、信号の一貫性が保たれ、より信号強度の高い画像が得られる。Spine echo(SE)法で用いられる方法である。

傾斜磁場(Gradient Field)は、空間的な位置情報をエンコードするために使用される。X, Y, Z の 3 つの方向にそれぞれの磁場勾配を作り出すことで、スライスの厚さや位置、画像の解像度などを制御する。Echo Time(TE)は、信号を読み取るための待ち時間を指定する。Refocusing pulse の後、スピンの再び信号を放出するまでの時間を制御する。エコー TE の長さによって、画像のコントラストが変化する。Repetition Time(TR)は、連続して画像を取得するための時間間隔を指定する。この間隔は、前の画像の取得から次の画像の取得までの時間である。TR の長さによって、画像のコントラスト、撮像時間や T1 回復効果などが制御される。

これらのパラメータの設定によって、異なる MRI 画像のコントラストや解像度が得られる。代表的なパルスシーケンスには、前述の SE 法、Gradient echo(GRE)法、Inversion recovery(IR)法、Echo planer imaging (EPI)法などがあり、それぞれ異なる情報を提供する。たとえば、SE 法での信号強度は以下の式で求められる。

$$S = \rho \left(1 - \exp\left(-\frac{TR}{T_1}\right) \times \exp\left(-\frac{TE}{T_2}\right) \times \exp(-bD) \right) \cdots (2)$$

ρ :プロトン密度, b :b value, D :拡散係数, b :b value ($b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \gamma$: 磁気回転比, δ : motion probing gradient(MPG)印加時間, G : MPG の大きさ(mT/m), Δ : MPG 間隔)

TR と TE の組み合わせにより画像コントラストは変化する。パルスシーケンス、信号の挙動、ならびに画像コントラストを Fig. 3-1 に示す。TR、TE がともに短い場合は、T1 強調像、TR、TE がともに長い場合は T2 強調像、TR が長く、TE が短い場合はプロトン密度強調となる。

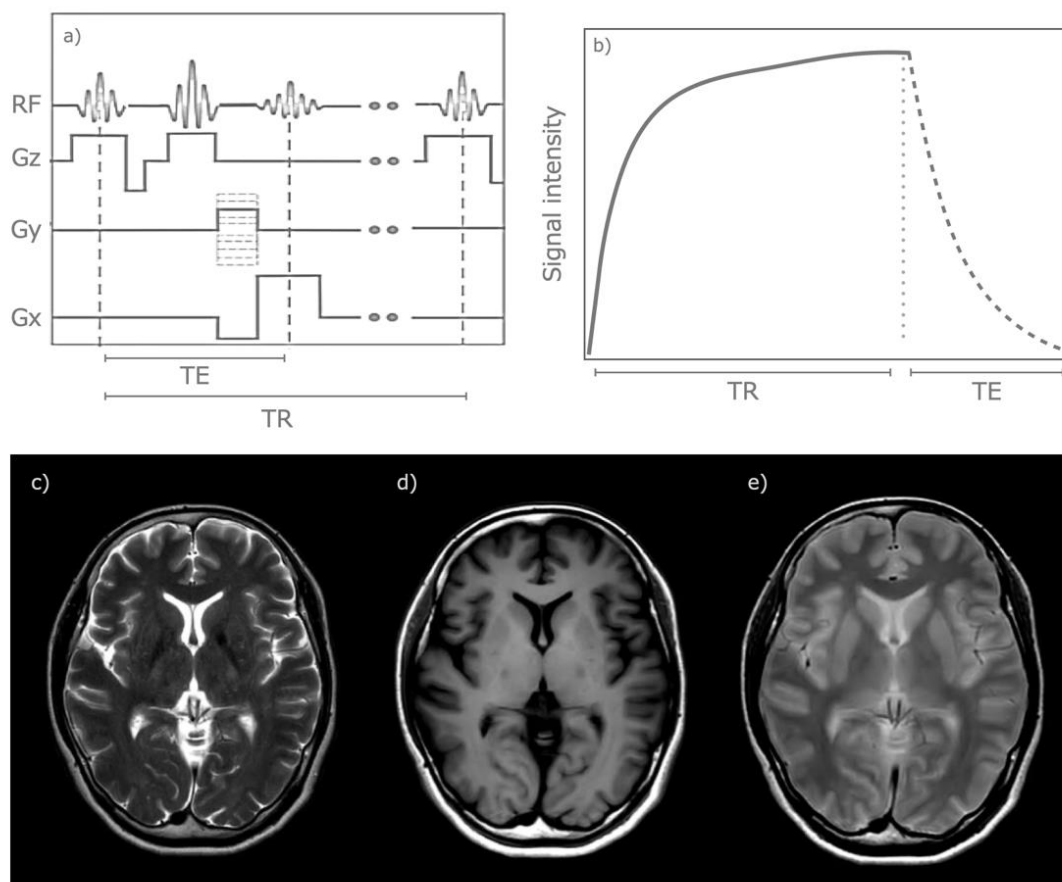


Fig. 3-1 Spin echo 法のパルスシーケンス(文献 1 より引用改変)

a) パルスシーケンスチャート例, b) 信号強度の挙動例, c) T2 強調像, d) T1 強調像, e) プロトン密度強調像

3.4 虚血性脳卒中に対する MRI シーケンスの役割

3.4.1 拡散強調像

DWI は脳卒中患者を評価する際に一般的かつ広く使用されている MRI のシーケンスである。従来のスピネコーシーケンスに比べて、モーションアーチファクトの影響を受けにくい EPI により、素早く画像を取得することができ、近年の装置では 1 分程度の撮像時間で脳全体をスクリーニング可能である。DWI では、refocusing pulse の前後に一对の Motion Probing Gradient(MPG)と呼ばれる傾斜磁場を付加する。MPG の強度と印加時間に応じて拡散運動している生体プロトン信号の位相を乱す役割があるため、DWI では拡散制限がある部分が高信号化される。EPI をベースとした、DWI のパルスシーケンスチャートを Fig. 3-2 に示す。

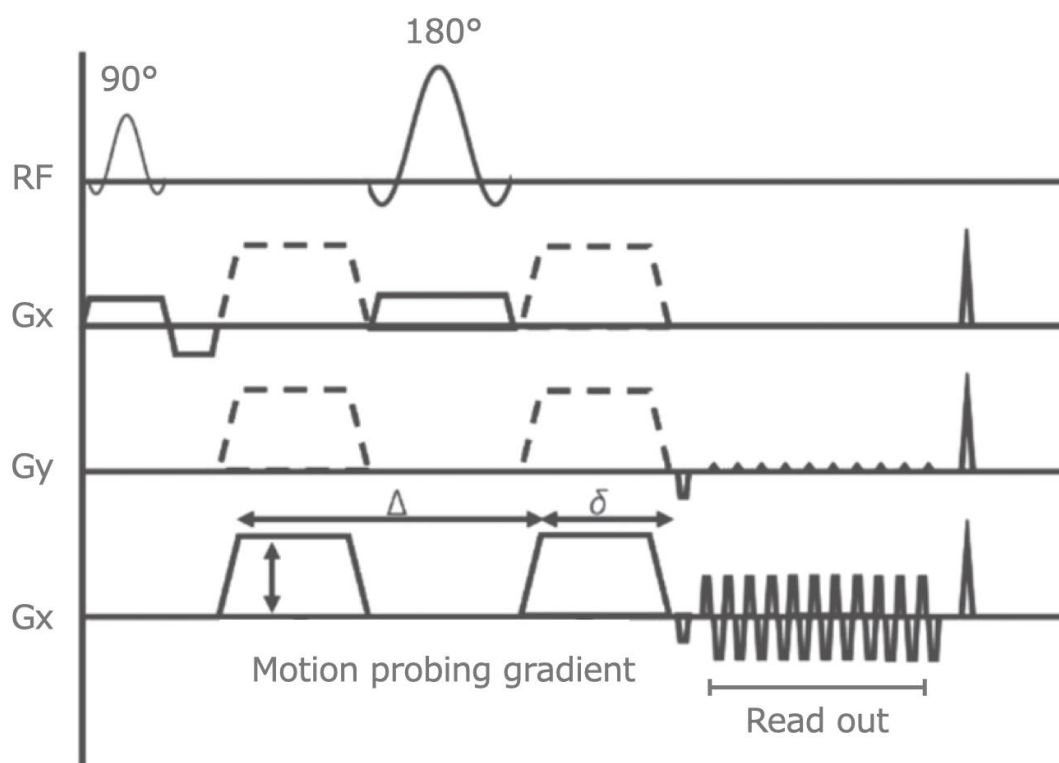


Fig. 3-2 EPI を用いた拡散強調像のシーケンスチャート(文献 2 より引用改変)

DWI は、脳卒中発症後数分以内に脳虚血を高感度で特定することができるため、梗塞巣の検出の第一選択となりえるシーケンスと考えられる。DWI で梗塞巣は高信号で描出される。これは、虚血による細胞性浮腫により、細胞間質のスペースが狭くなり拡散が抑制されていることを反映している。DWI での梗塞巣の検出感度は、90%を超えるが高信号領域が必ずしも梗塞巣とは限らず、解釈には注意が必要である^[3]。一般臨床でも用いられる画像検査での虚血性脳卒中の検出感度を Table 3-1 に示す。

Table 3-1 画像検査での虚血性脳卒中の検出感度(参考文献 3 より引用改変)

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
単純CT	0.367	0.7212	0.5317	0.3729	0.343
CT-Angiography	0.4537	0.5712	0.6526	0.4689	0.4624
CT-Perfusion	0.6961	0.6905	0.7104	0.743	0.7847
DWI	0.9616	0.6416	0.7011	0.9801	0.9911
MRA	0.2164	0.397	0.3648	0.1855	0.164
FLAIR, etc	0.537	0.7874	0.8064	0.6609	0.6371
Doppler 超音波	0.7682	0.1911	0.2331	0.5886	0.6177

PPV: Positive predict value, NPV: Negative predict value.

DWI は、脳卒中発症後数時間以内の非可逆的な虚血コアを誤って過大評価する可能性がある。また、DWI での虚血性変化による高信号変化は、発症から 30 分程度からみられるため、後述する ADC や Perfusion 画像と合わせて評価することが重要である^[3]。

ADC は以下の式より、二つの b 値の信号強度から計算される。梗塞巣の評価では、ADC 値が低下する。ADC 値は虚血 core を評価する指標としても研究が進んでいる。

$$S(b) = S(0) \cdot \exp(-ADC \cdot b) \cdots (3)$$

b 値は MPG に関するパラメータであり、MPG が矩形で与えられるとすると以下の式で表される。G は MPG の傾斜磁場強度、 Δ は MPG 対の間隔、 δ は MPG の印加時間である。

$$b = \gamma^2 \cdot G^2 \cdot \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \cdots (4)$$

DWI では、b 値が大きいほど信号強度が低下する。脳のスクリーニングにおいては $b=1000 \text{ s/mm}^2$ が一般的に用いられている。b 値の違いによる画像コントラストの変化を Fig.3-3 に示す。拡散係数の大きい脳脊髄液は、b 値の増加に伴う信号低下が顕著である。

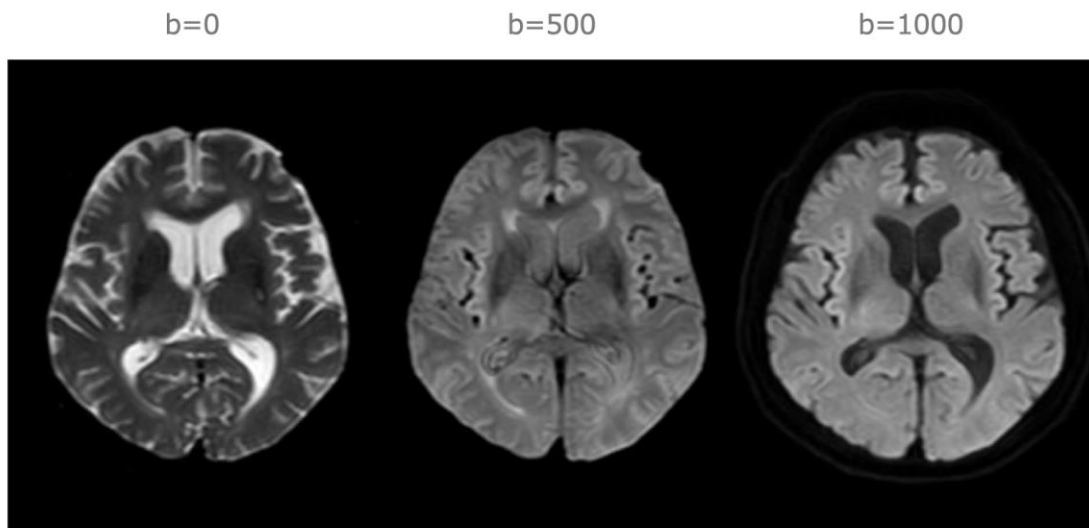


Fig. 3-3 b 値の違いによる画像コントラストの変化(文献 2 より引用)

3.4.2 Magnetic Resonance Angiography (MRA)

MRA は、脳血管を画像化する手法であり、一般に Time of Flight(TOF)法が広く使われている。また、PCA 法でも血管を画像化可能であり、こちらは脳静脈の描出に使われるのが一般的である。MRA の利点として造影剤を用いずに血管を描出できることが挙げられる。PCA の原理は後述するため、本稿では TOF の原理について概説する。

TOF 法では、GRE 法にて短い TR が用いられるため、短い間隔で照射される励起 pulse

により静止組織は飽和され低信号となる．これを飽和効果という．一方で，飽和している組織に流れ込んでくる血液は，励起 pulse を受けていないため，周辺の静止組織と比較して相対的に信号が高くなる．これを in-flow 効果という．脳の動脈のみを描出したい場合は，頭尾方向へ流れる静脈からの信号を抑制するために，撮像断面の頭側へ信号抑制用の飽和パルスを照射する (Fig. 3-4)．

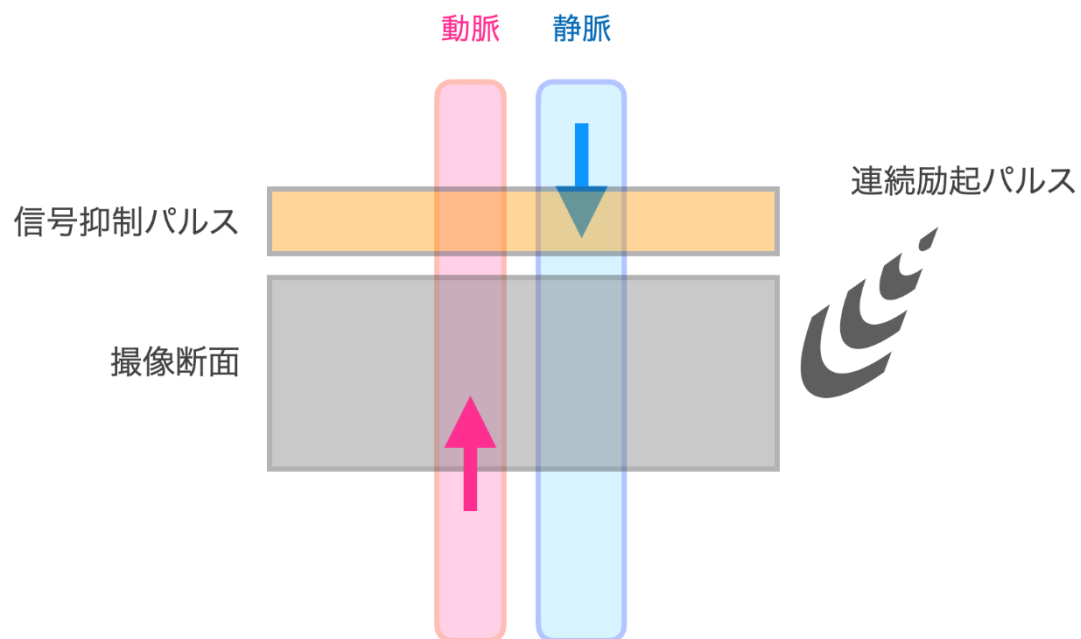


Fig. 3-4 TOF 法における動脈描出のための撮像断面と信号抑制パルスの関係

虚血性脳卒中に対する MRA の役割は，閉塞点の同定にある．しかし，DSA よりも閉塞点の診断の正確性は劣ることが報告されている．特に，内頸動脈閉塞などの近位病変の時に，閉塞部位を overestimate する傾向が確認されているため，評価には注意が必要である^[4]．

3.4.3 Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)

FLAIR では，脳脊髄液を Inversion recovery (IR) pulse により抑制した，弱い T2 強調の画像コントラストである．長い T2 値の脳脊髄液を抑制するため，inversion time (TI) を長く設定する．そのため，SE 法では撮像時間が長くなるため，高速 spin echo 法と組み合わ

せ撮像するのが一般的である^[5]。IR pulse と TI の関係による、各組織の信号強度の挙動を Fig. 3-5 に示す。

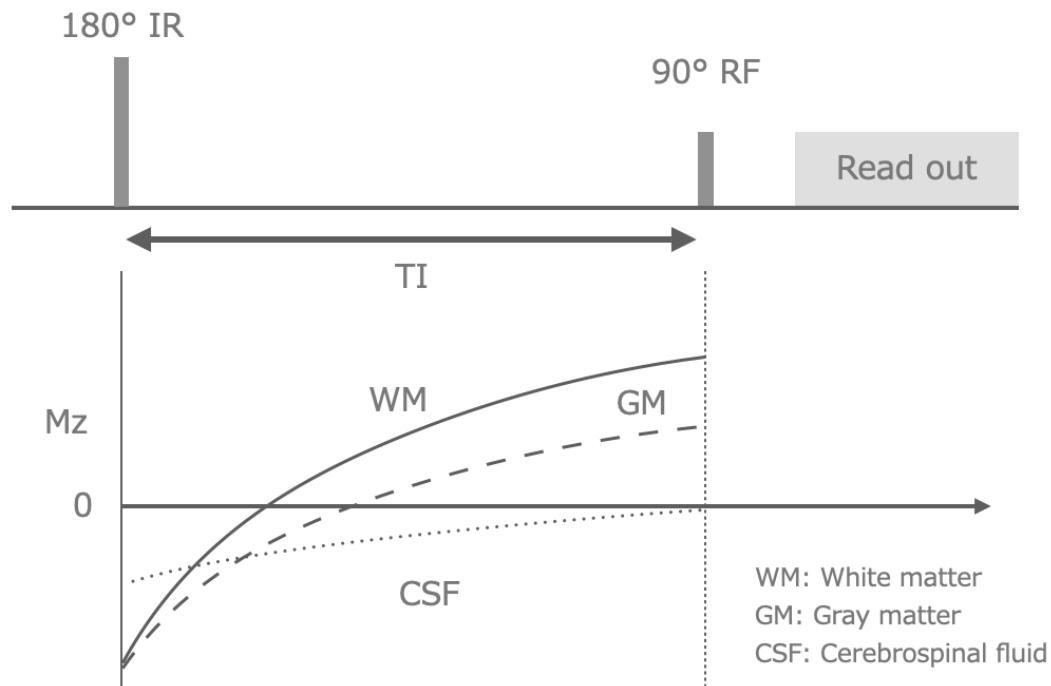


Fig. 3-5 FLAIR のパルスシーケンスチャート(文献 5 より引用改変)

虚血性脳卒中への FLAIR の役割として、intra-arterial sign がある。intra-arterial sign は、大血管閉塞による虚血性脳卒中において、閉塞部位より遠位の血管が高信号として描出される変化である。虚血性脳卒中 60 例において、58 例(96.7%)に intra-arterial sign を認めた。また、発症から 30 分以内の超急性期においても、intra-arterial sign は観察され、DWI での高信号変化と加え、虚血性脳卒中を示唆する重要な画像所見である^[6]。典型例を Fig. 3-6 に示す。

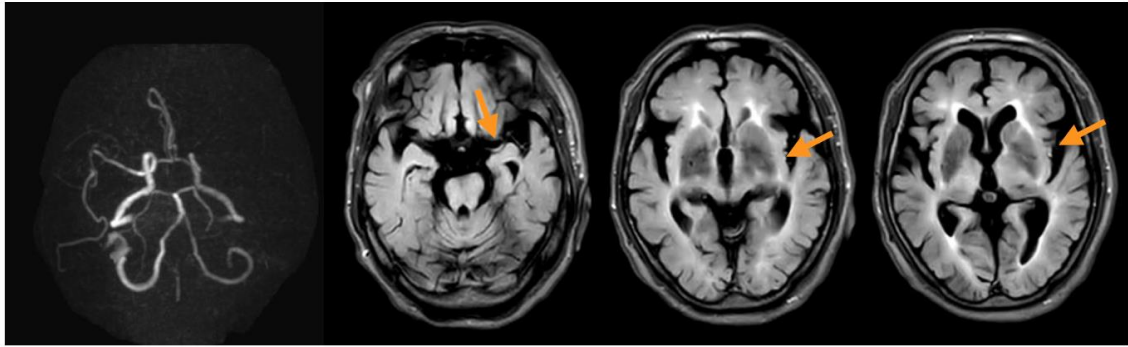


Fig. 3-6 78 歳，男性．左中大脳動脈急性閉塞症例

FLAIR(A, B)にて左中大脳動脈枝に高信号変化を認める．

FLAIR での，脳実質の信号変化は虚血性脳卒中の発症からの経過時間の推定にも用いられる．DWI で脳実質に高信号があり，FLAIR では信号変化がない，いわゆる“DWI-FLAIR mismatch”がある症例では，発症から 3 時間以内である可能性を検討した結果が高いと報告されている^[7,8]．したがって，血栓回収療法の適応と判断できるため治療方針を左右する重要な画像所見として臨床で機能している．Mismatch あり，なしの症例を Fig. 3-7 に示す．

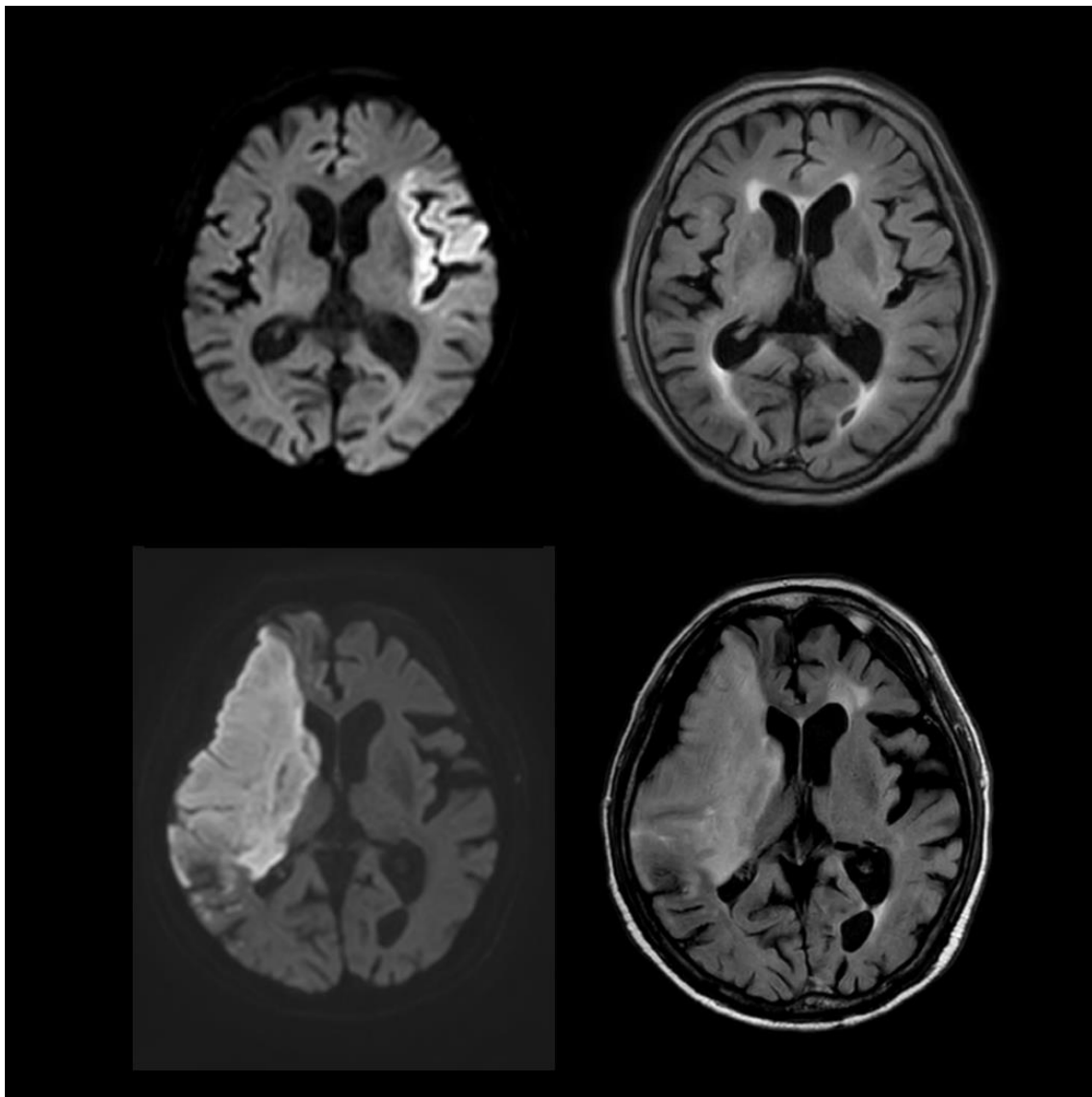


Fig. 3-7 DWI-FLAIR mismatch(左 : DWI, 右 : FLAIR)

上段 : DWI-FLAIR mismatch がある症例, 下段 : DWI-FLAIR mismatch がない症例

3.4.4 T2*WI

T2*WI は GRE 法をベースとしており, 再収束 pulse を用いずに傾斜磁場反転で信号を発生させるため, 局所磁場の不均一性(磁化率効果 : susceptibility effect)の影響を強く受ける. そのため, 鉄成分を含む出血性成分, 微小出血, 血管腫, 脳表ヘモジデリン沈着症, びまん性軸索損傷の検出に優れる^[9]. より, 磁化率効果を強調した Susceptibility

Weighted Imaging (SWI)も臨床で用いられている^[10, 11].

虚血性脳卒中の評価では、微小出血の描出と、Susceptibility Vessel Sign(SVS)を用いた血栓の描出にある。微小出血は、高血圧やアミロイド沈着を背景とし、血栓回収や血栓溶解療法後の予後との関連が研究されているが、直接的な影響はいまだはっきりとしていない^[9]。T2*WIでのSVSにより、血管閉塞の原因となる血栓の範囲を評価可能と報告されている(Fig. 3-8)。術前の画像診断で血栓の範囲を描出方法は少なく、血栓回収時のステントリトリバーの展開範囲などに影響を与えうる画像所見と考えられる。

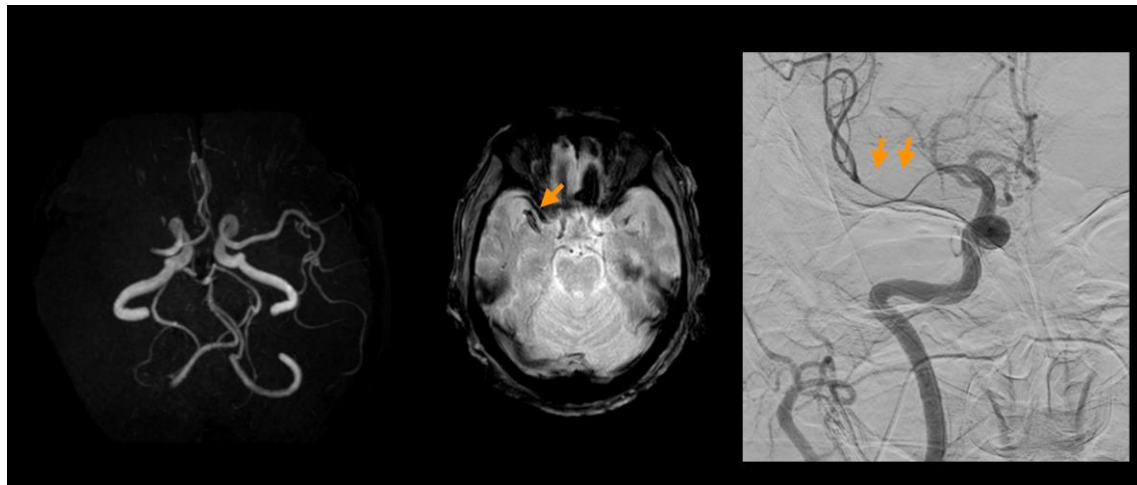


Fig. 3-8 T2*WIによる血栓範囲の描出

左側：MRAにて右中脳動脈の閉塞が疑われる。

中央：T2*WIにて上記の部位に血栓様のSVSを認める。

右側：DSAにてSVSと一致した部分に血栓が確認できる。

3.4.5 Perfusion image

近年は、虚血性脳卒中に対する再灌流療法(血栓回収療法、血栓溶解療法)は厳格な時間軸ではなく、個々の患者の状態に応じて適応が判断されるべきとされている^[12]。前方循環閉塞の虚血性脳卒中において、発症から6時間以上経過した症例の場合、CTまたはMRIにてperfusion imageを取得し、penumbraが認められた場合に、再灌流療法の有効性が

DAWN と DEPUSE-3 で証明されている^[13]。時間経過と画像検査を含めたフローチャートを Fig. 3-9 に示す。

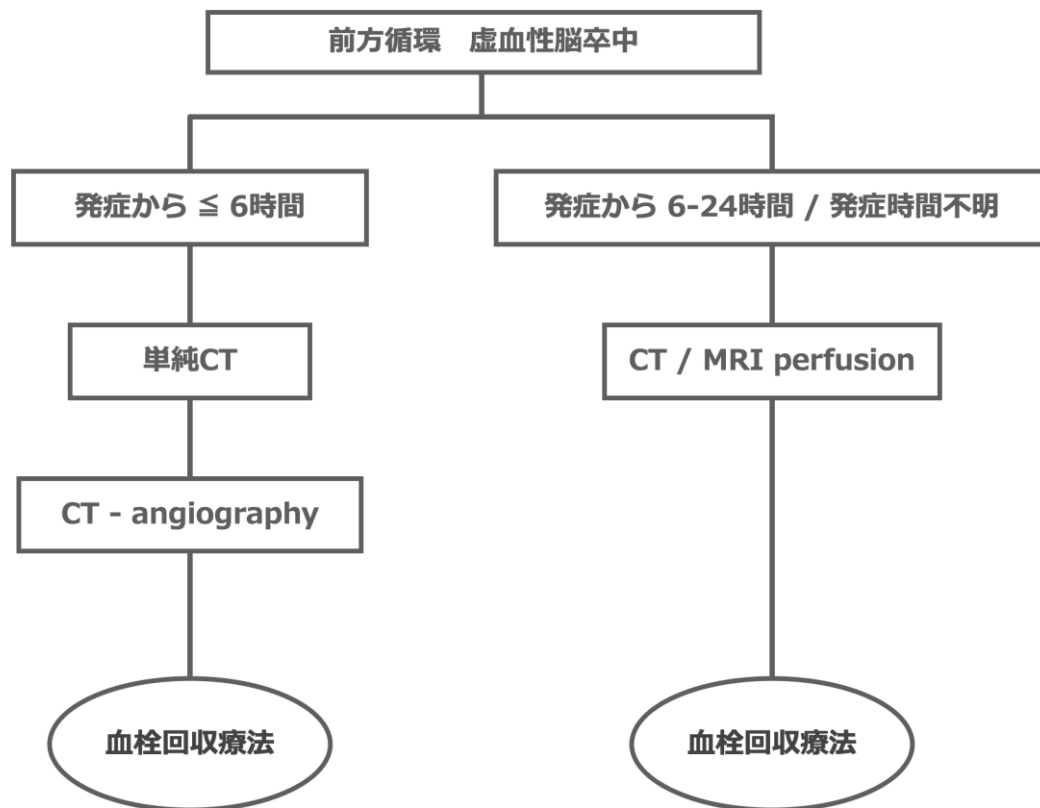


Fig. 3-9 前方循環虚血性脳卒中の患者選択のフローチャート(文献9より引用改変)

虚血性脳卒中に対する MRI での Perfusion image は、Dynamic susceptibility contrast(DSC), Arterial spin labeling (ASL)が用いられる。DSC は外因性トレーサーとしてガドリニウム造影剤を用いる。急速静注した高濃度の造影剤がおこす、T2*短縮効果により、灌流に応じた信号低下が生じる。高い時間分解能かつ T2*短縮による磁化率効果を画像へ反映させるため GRE タイプの EPI が用いられることが多い。虚血巣の判定には、信号変化が最大となるまでの時間(Time to maximum: Tmax)が用いられることが多く、Tmax が 6 秒以上の領域が 24 時間後の最終梗塞巣と最も一致するとされている^[14]。一方、

DSC では、造影剤を用いるため、腎機能障害、アレルギーのある患者には適応できない。

また、繰り返し利用するには、コストが高すぎるといった臨床上的の問題点がある。

ASL では、磁気的に標識した血液を内因性トレーサーとして用いるため、DSC の問題点を解決できる。ASL では、血液をラベリングした画像と、ラベリングしていない画像のサブトラクションにより灌流画像を得るが、その信号差は 2%程度であり^[15]、Signal noise to ratio(SNR)が低くなることが懸念される。ASL では、血液標識のための pulse 印加の方法、頭部の Read out scan の方法の組み合わせにより多くの種類が存在するが、3D Read out scan を用いた pseudo continuous ASL (pCASL)が用いられる。ASL では、自然な血流をトレーサーとして用いるため、その通過時間に鋭敏であり異常灌流を過剰評価する傾向がある。ASL では、対側との Cerebral blood flow(CBF)の比が 40%未満の領域が最終梗塞領域に一致する、と報告されている^[16]。2022 年 12 月の最新のガイドラインでは、ASL-DWI mismatch は DSC を用いた PWI-DWI と同様であり、Penumbra の評価に利用可能とされている^[17]。

虚血性脳卒中における MRI の有用性は、現在の臨床において確立されたものであるが、撮像時間の短縮や患者の動きへの対処は積年に課題であり、テクノロジーの進化とともに今後も改良が続くことが予想される。また、各シーケンスは、それぞれに独自の役割を担っており補完しあう関係であり、それぞれの利点・欠点を把握し総合力の高いプロトコルが求められている。

参考文献

1. Plewes DB, Kucharczyk W. Physics of MRI: A primer. J Magn Reson Imaging [Internet]. 2012 May 1;35(5):1038–54. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmri.23642>
2. 若山 哲也, 梶沢 宏之. 拡散 MRI(2) 拡散強調 MRI(DWI) : 基礎から最近の技術まで [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.11409/mit.37.164>
https://www.jstage.jst.go.jp/article/mit/37/3/37_164/_article/-char/ja,
3. Zhang XH, Liang HM. Systematic review with network meta-analysis: Diagnostic values of ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in patients with ischemic stroke. Medicine [Internet]. 2019 Jul [cited 2023 Mar 30];98(30):e16360. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2019/07260/Systematic_review_with_network_meta_analysis_.11.aspx
4. Bani-Sadr A, Aguilera M, Cappucci M, Hermier M, Ameli R, Filip A, et al. Comparison of magnetic resonance angiography techniques to brain digital subtraction arteriography in the setting of mechanical thrombectomy: A non-inferiority study. Rev Neurol [Internet]. 2022 Jun 1;178(6):539–45. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378722000406>
5. Saranathan M, Worters PW, Rettmann DW, Winegar B, Becker J. Physics for clinicians: Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and double inversion recovery (DIR) Imaging. J Magn Reson Imaging [Internet]. 2017 Dec;46(6):1590–600. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.25737>
6. Toyoda K, Ida M, Fukuda K. Fluid-attenuated inversion recovery intraarterial signal: an early sign of hyperacute cerebral ischemia. AJNR Am J Neuroradiol [Internet]. 2001

Jun-Jul;22(6):1021–9. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11415892>

7. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krützelmann A, Fiehler J, et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol* [Internet]. 2009 Jun;65(6):724–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21651>
8. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4-5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2011 Nov;10(11):978–86. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70192-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70192-2)
9. Naggara O, Raymond J, Domingo Ayllon M, Al-Shareef F, Touzé E, Chenoufi M, et al. T2* “susceptibility vessel sign” demonstrates clot location and length in acute ischemic stroke. *PLoS One* [Internet]. 2013 Oct 11;8(10):e76727. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0076727>
10. Naik D, Viswamitra S, Kumar AA, Srinath MG. Susceptibility weighted magnetic resonance imaging of brain: A multifaceted powerful sequence that adds to understanding of acute stroke. *Ann Indian Acad Neurol* [Internet]. 2014 Jan;17(1):58–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/0972-2327.128555>
11. Park MG, Oh SJ, Baik SK, Jung DS, Park KP. Susceptibility-Weighted Imaging for Detection of Thrombus in Acute Cardioembolic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2016 Jan 29 [cited 2021 Sep 13];18(1):73–9. Available from: <https://www.j-stroke.org/journal/view.php?number=119>
12. Di Iorio R, Pilato F, Valente I, Laurienzo A, Gaudino S, Frisullo G, et al. Role of

Favorable Perfusion Imaging in Predicting the Outcome of Patients with Acute Ischemic Stroke due to Large Vessel Occlusion Undergoing Effective Thrombectomy: A Single-Center Study. *Cerebrovasc Dis Extra* [Internet]. 2021;11(1):1–8. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000513025>

13. Puig J, Shankar J, Liebeskind D, Terceño M, Nael K, Demchuk AM, et al. From “Time is Brain” to “Imaging is Brain”: A Paradigm Shift in the Management of Acute Ischemic Stroke. *J Neuroimaging* [Internet]. 2020 Sep;30(5):562–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jon.12693>
14. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012 Oct;11(10):860–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70203-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70203-X)
15. Alsop DC, Detre JA, Golay X, Günther M, Hendrikse J, Hernandez-Garcia L, et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magn Reson Med* [Internet]. 2015 Jan;73(1):102–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.25197>
16. Liu J, Lin C, Minuti A, Lipton M. Arterial spin labeling compared to dynamic susceptibility contrast MR perfusion imaging for assessment of ischemic penumbra: A systematic review. *J Neuroimaging* [Internet]. 2021 Nov;31(6):1067–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jon.12913>
17. Lindner T, Bolar DS, Achten E, Barkhof F, Bastos-Leite AJ, Detre JA, et al. Current state and guidance on arterial spin labeling perfusion MRI in clinical neuroimaging. *Magn Reson Med* [Internet]. 2023 May;89(5):2024–47. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1002/mrm.29572>

第 4 章 研究成果 I 頭部高速 Phase contrast angiography の構築

4.1 脳卒中における MRI を用いた血管評価の現状と課題

脳卒中診療において脳血管評価は重要である。虚血性脳卒中においては、閉塞部位の評価、動脈硬化性変化の評価、動脈解離の検索など多岐にわたる目的を達成するため脳血管画像を撮像する。MRI では、造影剤を用いずに実用可能な撮像時間で脳血管を画像化できる MRA を得ることができるため、脳卒中診療に広く応用されている^[1-4]。非造影 MRA はいくつかの方法が提案されているが、脳動脈の描出に関しては TOF 方が広く利用されている^[5,6]。TOF は、撮像時間により画質が変化し、一般に撮像時間が長い方が高画質となる。十分な高画質を得るために 10 分以上の撮像を要する場合もある^[7,8]。一方で、大血管閉塞による虚血性脳卒中では、脳血流を再開させるまでの時間が、患者が獲得できる予後に直結するため、長時間の撮像は避け、できるだけ早く画像検査を終了する必要がある^[9,10]。TOF では撮像時間の短縮により画質が劣化するとともに、患者の血流不良や、motion artifact により十分な画質が得られない症例をしばしば経験した。

そこで、PCA による短時間で高画質な MRA の構築に挑戦した。PCA は、velocity encoding (VENC) の設定により静脈などの遅い血流も可視化できるため、脳静脈の描出に頻繁に利用されている^[11,12]。VENC の設定を変更することで、動脈描出も可能である^[13]。PCA にて、撮像高速化技術である Parallel imaging と各種のパラメータを最適化することで^[14,15]、脳 MRA の高速化、高画質化を実現可能であると考え、その構築と臨床的な有用性を検討した。

4.2 対象と方法

4.2.1 対象

本研究には、10 名の健康なボランティア(平均年齢 35.3 歳、年齢範囲：23-54 歳、男性 6 名、女性 4 名)が参加した。いずれのボランティアも、脳疾患、心臓疾患、糖尿病などの

併発疾患はなかった。

本研究はヘルシンキ宣言の原則に従って実施され、小樽市立病院の施設審査委員会の承認を得た。すべての画像は、3 Tesla MRI(Ingenia 3.0 T, Philips Healthcare, Best, Netherlands)において 32 ch Head coil を用いて取得した。すべての画像解析は Image J (National Institutes of Health, Bethesda, MD)を用いて行った。すべての統計解析は、JMP version 12 (SAS Institute, Cary, NC)を用いて実施した。

4.2.2 撮像シーケンスとパラメータ

全ての対象者に対して、3 種類の PCA と 2 種類の TOF-MRA シーケンスを施行した。撮像パラメータを Table 4-1 に示す。また、各シーケンスのリファレンス画像を Fig. 4-1 に示す。いずれのシーケンスも撮像断面を Axial として、撮像範囲は極力同等になるように設定した。PCA では、TR、TE は設定可能な最短とし、flip angle は、MRI コンソール上で自動的に計算される相対的な SNR が最大になるように設定した。

PCA において Tilted Optimized Non-saturated Excitation (TONE)^[16]の設定を変化させた。TONE は、近位から遠位にかけて Flip angle を変化させて撮像することで末梢の血管描出を改善する技術である。PCA では、第一に TONE を付加しないもの、第二に近位側を 5°、遠位側を 9°、第三に近位側を 3°、遠位側を 11° の設定とした。

Table 4-1 各シーケンスのパラメータ

Sequence		PCA		TOF	
Scan time (s)		62		60	92
Sequence		3D TFE		3D FFE	
TR (ms)		6.4		16	17
TE (ms)		3.9		3.5	3.5
Matrix		164 × 137		288 × 166	288 × 201
(read out × phase)					
FOV (mm)		195 × 170		200 × 200	
Slice thickness (mm)		1.3		1.7	1.6
Slices		68		52	55
NSA		1		1	
Flip angle (°)		7		14	15
Tone	without	3–11	5–9	9–19	10–20
(max–min)					
Parallel imaging factor		2.5 × 1.5		3.4 × 1	3 × 1
(phase × slice)					
Half scan		0.8 × 0.8		—	—
(phase × slice)					
Slab number		1		2	
VENC (cm/s)		45		—	

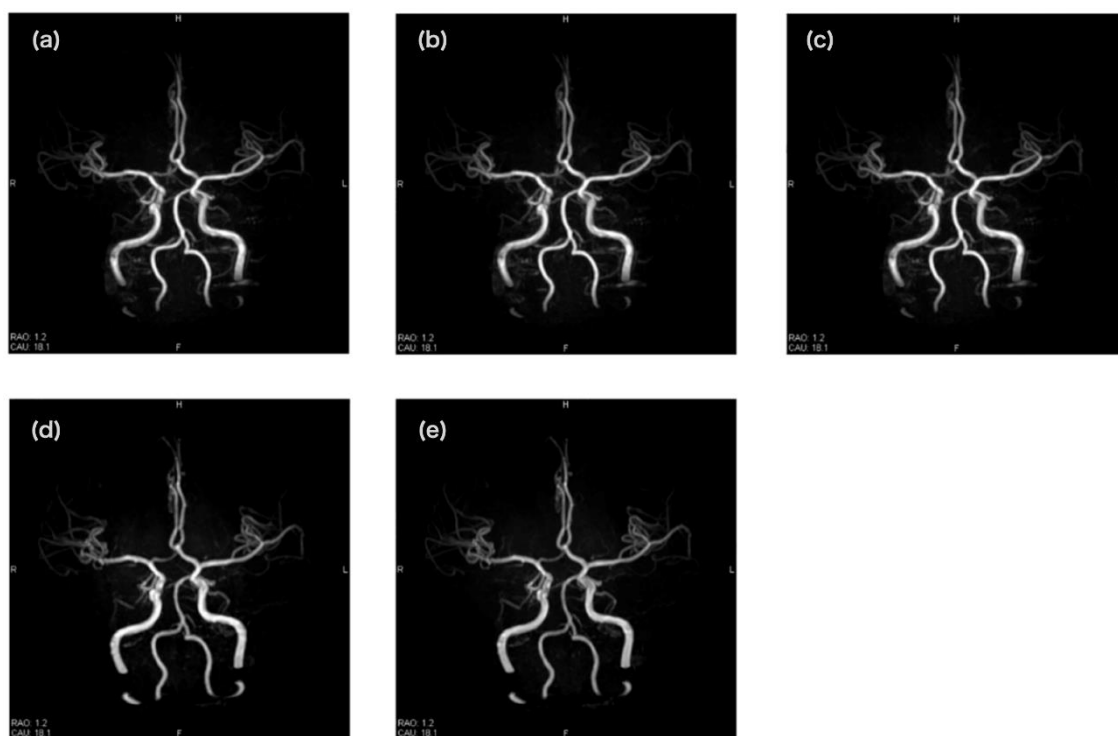


Fig. 4-1 各シーケンスのボランティア画像

a : PCA TONE なし, b : PCA TONE 近位側 5° , 遠位側 9° , c : 近位側 3° , 遠位側 11° , d : TOF-MRA 撮像時間 60 秒, e : TOF-MRA 撮像時間 92 秒

撮像断面と TONE の設定の概念図を Fig. 4-2 に示す。PCA において TONE 以外の設定は、同一とした。TOF-MRA は、パラレルイメージング、スライス厚、スラブ厚を調整し、1 分と 1.5 分に設定した。MRI コンソール上で自動的に計算される相対的な SNR は、2 つのシーケンス間で可能な限り同じになるようにした。VENC は 45 cm/s とした。



Fig. 4-2 TONE の概念図

流入効果の強い近位部は浅い Flip angle とし、流入効果の弱い遠位部は深い Flip angle とすることで末梢の信号強度を持ち上げ描出能を担保する。

4.2.3 血管信号の均一性の検証

TONE による信号の挙動を確認した。血管信号の測定点を Fig. 4-3 に示す。測定点は計 5 点で、Lasjaunias, Mahadevan らによる分類による C5 レベルの頸動脈内、中大脳動脈の水平部(M1)、分枝の第 2, 3, 4 部分(M2, M3, M4)とした。PCA の元画像にて血管内に region of interest(ROI)を設置し、信号強度を得た。各測定点の信号強度は、最も近位である C5 の信号強度で除して標準化し、頭尾方向で信号の挙動を確認した。近位と遠位の血管信号の均一性を変動係数(Coefficient of Variation: CV)を求めた。変動係数は、頭尾方向の血管内信号強度の標準偏差を平均値で除したものとした。

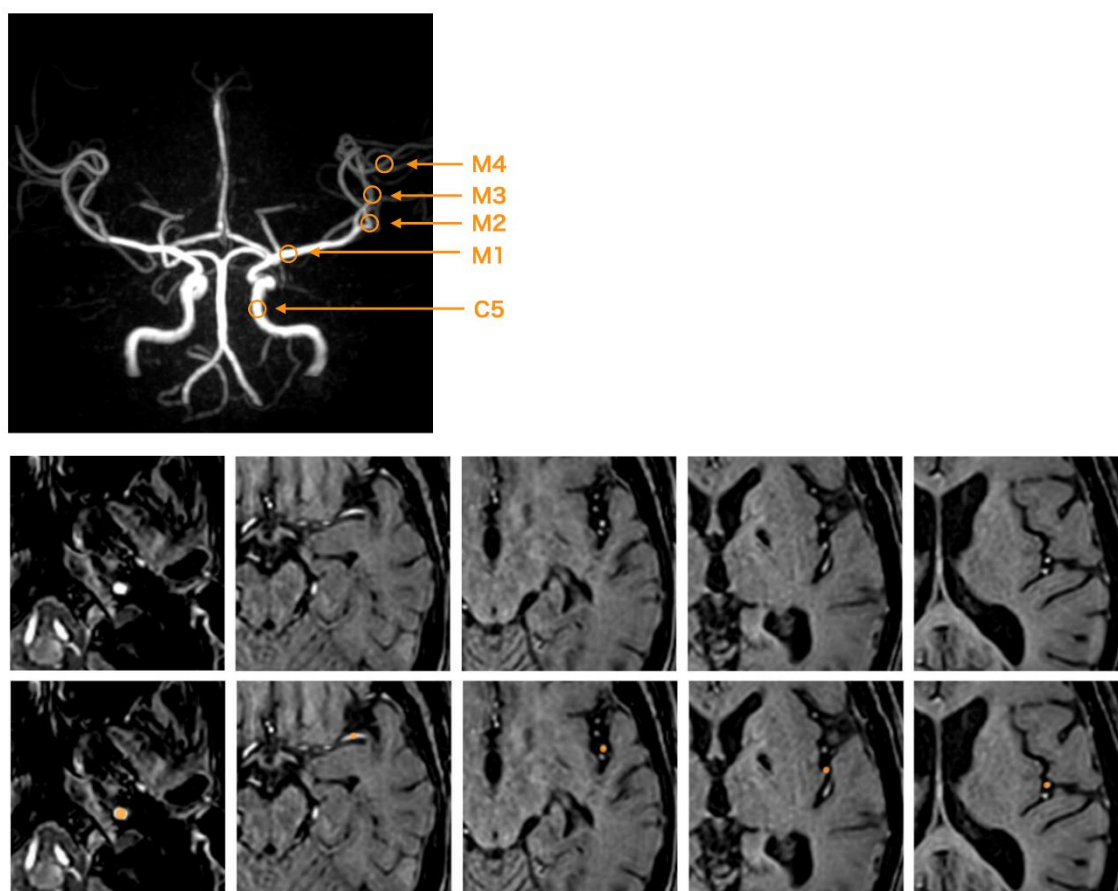


Fig. 4-3 ROI 測定レベルと設置の例

上段：ROI の設置レベル，中段：PCA の元画像，下段：ROI の設置例(オレンジの円形 ROI)

4.2.4 画質評価

計 5 種類の MRA(PCA：3 種類，TOF：2 種類)の画質評価を行った。画質評価は，3 名の放射線技師(経験年数: 30 年，19 年，6 年)により独立した読影環境下で行った。評価方法は，内頸動脈から中大脳動脈の第 4 枝までの全体の描出能について，5 種類の MRA を 5 点から 1 点に順位付けを行った。評価基準は以下の通りである。5 点：5 種の MRA の中で最も画質が良い，4 点：2 番目に良い画質，3 点：全体の中間の画質，2 点：4 番目の画質，1 点：5 種の中で一番画質が悪いもの，とした。有意差検定には，Kruskal-Wallis 検定および Steel-Dwass 検定を用いて分析した。有意水準は 5%とした。

4.2.5 臨床症例

初期検討として、上記の検討により最適化された PCA シーケンスを、脳神経外科救急患者 2 名を対象に撮像を行った。症例は、前頭葉血種により不穏を呈する 56 歳、男性と急性虚血性脳卒中が疑われた 93 歳、女性である。

4.3 結果

4.3.1 血管信号の均一性の検証

標準化した信号強度を Fig. 4-4 に示す。基本的に、近位部は信号が高く、遠位部で信号が低い結果であったが、TONE 3° -11° では、M1 部分の信号が C5, M1 よりも高くなっていた。変動係数の結果を Fig. 4-5 に示す。TONE 3° -11° で変動が小さく、TONE なしで変動が大きい結果であった。

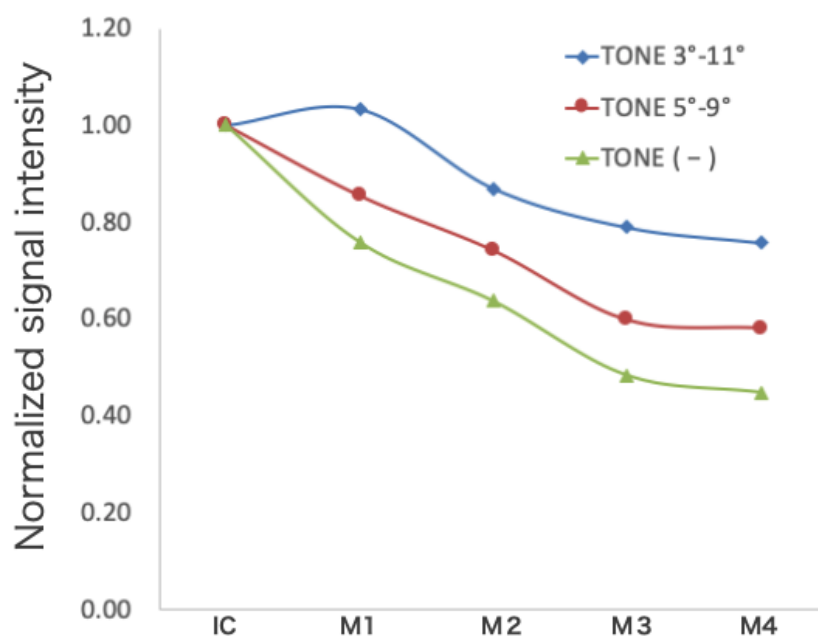


Fig. 4-4 標準化した信号強度

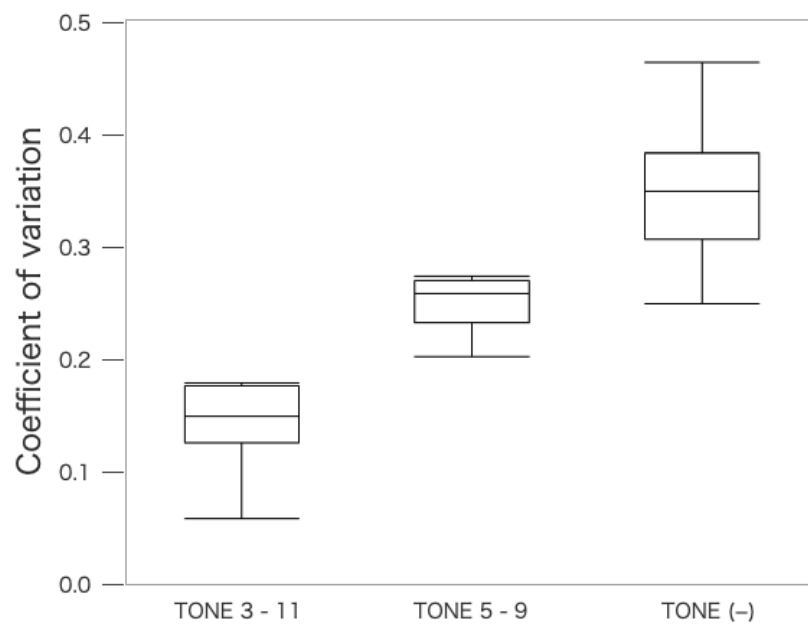


Fig. 4-5 変動係数

4.3.2 画質評価

画質評価のスコアのまとめ Fig. 4-6 に示す。TONE を用いた PCA は、他のシーケンスと比較して有意に高い値であった。また、TONE を用いた 2 つの PCA シーケンスの間に有意な差はなかった。

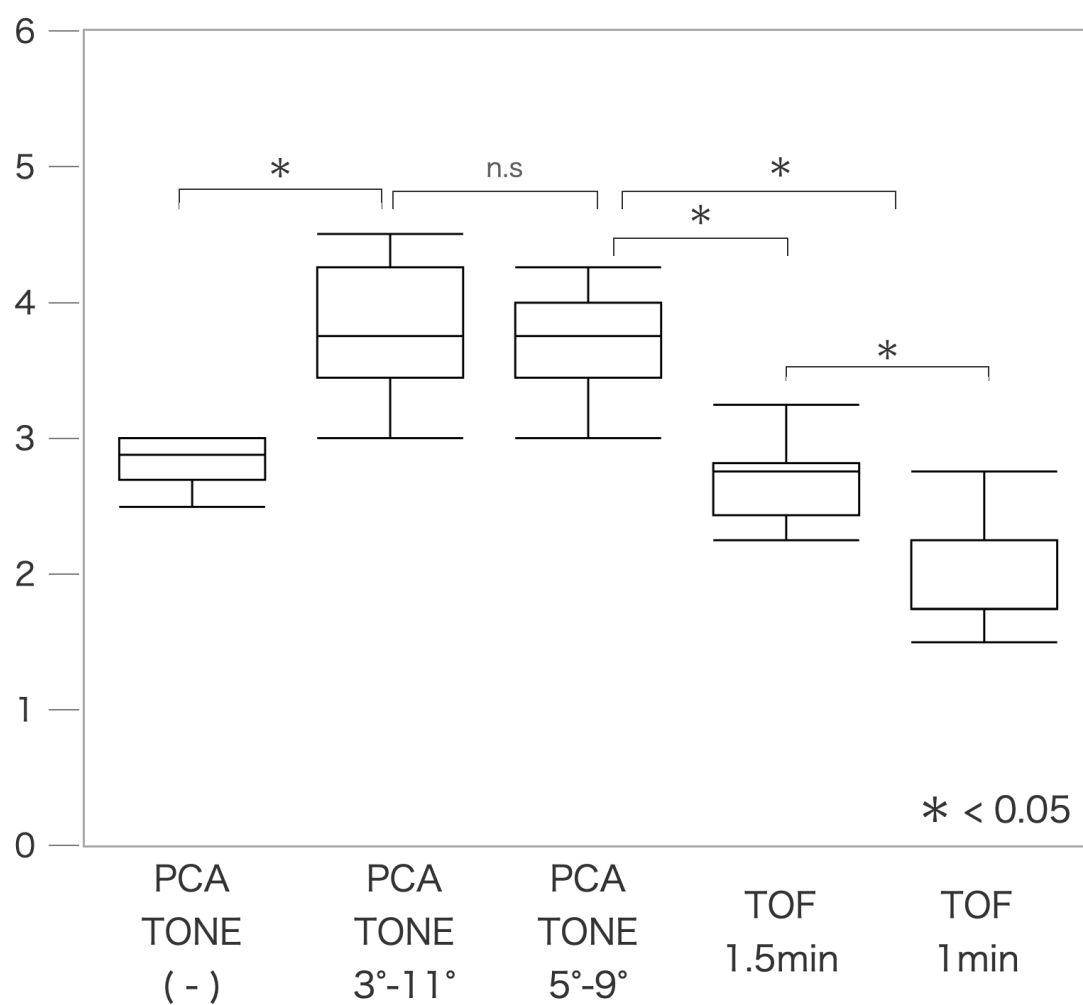


Fig. 4-6 画質評価の結果

4.3.3 臨床症例

前頭葉血腫により不穏を呈した症例を Fig. 4-7 に示す。不穏により single-shot T2 強調像, single-shot FLAIR にて、頭部が左右に動いている様子が観察される。PCA で、主幹動脈を motion artifact なく観察可能であった。

急性虚血性脳卒中が疑われた症例を Fig. 4-8 に示す。拡散協調像にて、左島皮質を中心に信号変化を認めた。TOF-MRA では、motion artifact を認めるが、PCA では artifact なく脳血管を観察可能であった。

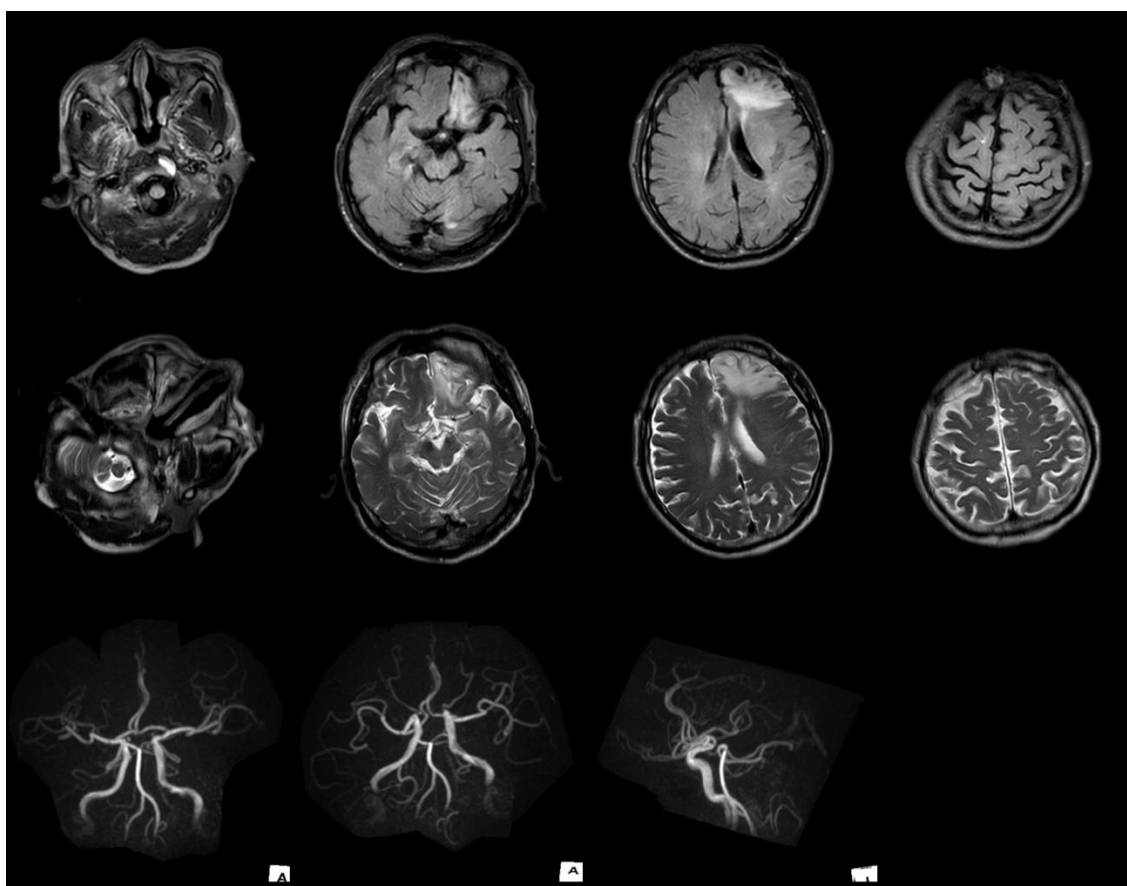


Fig. 4-7 前頭葉血腫により不穏を呈する 56 歳

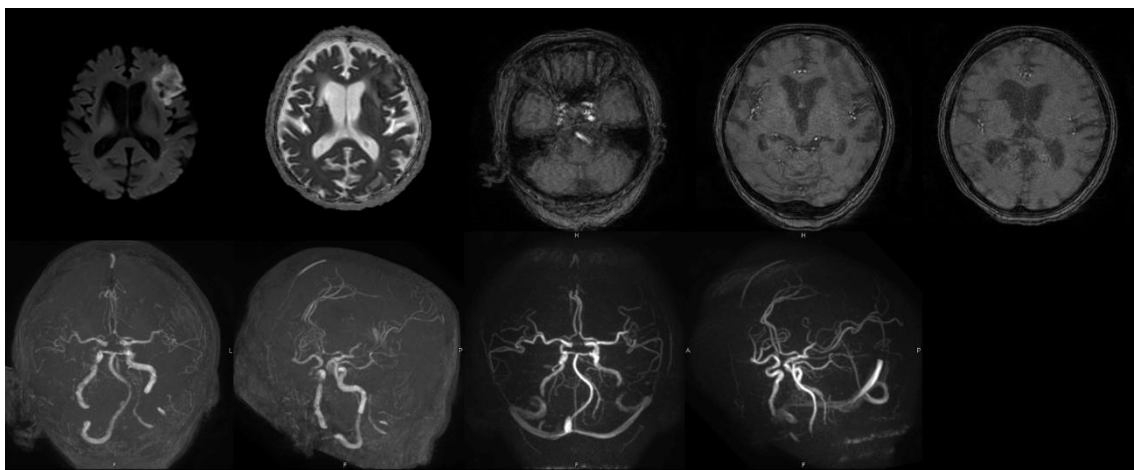


Fig. 4-8 急性虚血性脳卒中が疑われた 93 歳，女性

4.4 考察

本研究では，Axial 撮像の PCA における TONE の有用性を示し，60 秒という極めて短時間の撮像でも十分な画質を有する MRA を構築した．本研究で用いた撮像条件では，最適な TONE の設定は 5° - 9° であった．

TONE による近位部から遠位部の信号強度の挙動では，TONE 3° - 11° では，M1 部分の信号がより近位の頸動脈部分よりも信号が高くなっており，TONE による急激な flip angle の変化により，信号の過補正が考えられた．変動係数の検討では，TONE は近位部と遠位部の信号の変動を抑制していることが示唆された．MRA は最大値投影法(Maximum intensity projection: MIP)にて全体を観察するが，近位部と遠位部の信号差を抑制することにより血管全体の描出を担保することが可能である．視覚評価でも，TONE なしの PCA より TONE ありの PCA の画質が有意に優れており TONE の有用性が確認された．また，TOF-MRA との比較では，PCA が高い画質を示した．本研究では，撮像時間を短縮した上で各シーケンスを比較している．TOF-MRA では，撮像時間を十分にかけると高解像度の MRA が得られるが，時間を限定することで画質が著しく低下したことが示唆される．本研究では PCA の撮像時間を 62 秒としているが，92 秒撮像の TOF-MRA よりも画質評価の成績がよく，短時間撮像での脳血管の観察において PCA が TOF-MRA よりも

優れていることを示している。

TONE の設定は、他のパラメータに応じて適切に設定する必要がある。本研究の PCA では、撮像時間を短縮するために TR を設定できる最短の 6.4ms とし、flip angle は 7° とした。この flip angle は、TR=6.4 ms 時の脳白質のおよその Ernst angle である^[17]。この設定により PCA の元画像の SNR を可能な限り保持することができる。SNR の低下は、末梢動脈描出不良へつながる可能性が考えられる。PCA では、双極性傾斜磁場を on-off させた gradient echo T1 強調像の差分で血管画像を表現するが、SNR が十分に保たれていないとサブトラクションエラーにより末梢の細い血管の描出能が低下することが懸念される。したがって、元画像の SNR を担保しつつ TONE を適用することを念頭においたパラメータ設定が重要と考えられる。

また、VENC も血管描出に大きく影響する。本研究では 45 cm/s のみの検討としたが、23 歳から 53 歳までの幅広い年齢層で十分な画質が得られた。また、高齢の臨床例においても、脳血管が十分に観察されており、本研究のパラメータ設定は適切であり、安定して高画質な MRA を提供できると考えているが、さらなる症例の蓄積、検討が必要と考える。

MRA の短時間化には、撮像断面の設定も重要である。Axial の撮像断面で、脳全体ではなく主幹動脈部分を覆うように設定することでスライス数を必要最小限にとどめることが可能である。しかし、TOF-MRA では、遠位動脈の描出のために複数 slab に分けて撮像することが多く、スライス方向へのパラレルイメージングが適応できず、撮像時間の延長につながる。一方で、PCA では、1slab の設定で末梢まで描出可能であり、位相方向、スライス方向の双方にパラレルイメージングを適応できるため大幅な時間短縮を達成可能であった。

実臨床の撮像において撮像時間は重要である。撮像時間は motion artifact に直結し、再撮像などにより治療開始が遅れることが懸念される。脳血管の評価が急性虚血性脳梗塞の診断に最も重要な要素の一つである。そのような場面で、短時間 PCA シーケンスが威力

を発揮し，motion artifact を回避した良好な画像を提供できると考えられる．

4.5 今後の課題

本研究は，単一の施設で，単一の装置を用いて施行された．したがって，他施設で違うスキャナーを用いた検討が行われることが望ましい．ただし，装置によっては PCA に TONE を設定できない機種もあることが本撮像法の限界の一つである．また，近年，圧縮センシングや深層学習も用いた画像再構成が臨床に普及し始めている[18-20]．それによるさらなる高速化，高画質化が期待されるため，今後の検討課題の一つである．

4.6 結語

TONE を用いた Axial 撮像の PCA では，62 秒という極めて短時間で高画質の脳動脈画像を得ることが可能であった．TONE は PCA においても末梢動脈の描出を向上させる．本シーケンスは，脳神経外科救急分野での臨床応用が期待される．今後，臨床現場での有用性のさらなる検討が必要である．

参考文献

1. Drake M, Frid P, Hansen BM, Wu O, Giese AK, Schirmer MD, et al. Diffusion-Weighted Imaging, MR Angiography, and Baseline Data in a Systematic Multicenter Analysis of 3,301 MRI Scans of Ischemic Stroke Patients—Neuroradiological Review Within the MRI-GENIE Study. *Front Neurol* [Internet]. 2020;11:577. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2020.00577>
2. Yamada K, Kawasaki M, Yoshimura S, Shirakawa M, Uchida K, Shindo S, et al. High-Intensity Signal in Carotid Plaque on Routine 3D-TOF-MRA Is a Risk Factor of Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2016;41(1-2):13–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000441094>
3. Boujan T, Neuberger U, Pfaff J, Nagel S, Herweh C, Bendszus M, et al. Value of Contrast-Enhanced MRA versus Time-of-Flight MRA in Acute Ischemic Stroke MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2018 Sep;39(9):1710–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A5771>
4. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Olivot JM, Marks MP, Wechsler LR, et al. The MRA-DWI mismatch identifies patients with stroke who are likely to benefit from reperfusion. *Stroke* [Internet]. 2008 Sep;39(9):2491–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.508572>
5. Edelman RR, Koktzoglou I. Noncontrast MR angiography: An update. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2019 Feb;49(2):355–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.26288>
6. Fushimi Y, Miki Y, Kikuta KI, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, et al. Comparison of 3.0- and 1.5-T three-dimensional time-of-flight MR angiography in moyamoya disease: preliminary experience. *Radiology* [Internet]. 2006 Apr;239(1):232–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2383042020>
7. Heidenreich JO, Schilling AM, Unterharnscheidt F, Stendel R, Hartlieb S, Wacker FK, et al. Assessment of 3D-TOF-MRA at 3.0 Tesla in the characterization of the angioarchitecture of cerebral arteriovenous malformations: a preliminary study. *Acta radiol* [Internet]. 2007 Jul;48(6):678–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/02841850701326958>

8. Garcia M, Naraghi R, Zumbrunn T, Rösch J, Hastreiter P, Dörfler A. High-resolution 3D-constructive interference in steady-state MR imaging and 3D time-of-flight MR angiography in neurovascular compression: a comparison between 3T and 1.5T. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2012 Aug;33(7):1251–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A2974>

9. Sheth SA, Jahan R, Gralla J, Pereira VM, Nogueira RG, Levy EI, et al. Time to endovascular reperfusion and degree of disability in acute stroke. *Ann Neurol* [Internet]. 2015 Oct;78(4):584–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.24474>

10. Oura D, Kawabori M, Niiya Y, Iwasaki M, Satoh S, Yokohama T, et al. The validity of the acute stroke assessment using rapid pseudo-continuous arterial spin labeling (ASAP-ASL) method for acute thrombectomy. *J Neurosurg Sci* [Internet]. 2021 Oct;65(5):480–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.23736/S0390-5616.18.04607-6>

11. Paoletti M, Germani G, De Icco R, Asteggiano C, Zamboni P, Bastianello S. Intra- and Extracranial MR Venography: Technical Notes, Clinical Application, and Imaging Development. *Behav Neurol* [Internet]. 2016 May 31;2016:2694504. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2694504>

12. Ayanzen RH, Bird CR, Keller PJ, McCully FJ, Theobald MR, Heiserman JE. Cerebral MR venography: normal anatomy and potential diagnostic pitfalls. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2000 Jan;21(1):74–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10669228>

13. Wymer DT, Patel KP, Burke WF 3rd, Bhatia VK. Phase-Contrast MRI: Physics, Techniques, and Clinical Applications. *Radiographics* [Internet]. 2020 Jan;40(1):122–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.2020190039>

14. Deshmane A, Gulani V, Griswold MA, Seiberlich N. Parallel MR imaging. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2012 Jul;36(1):55–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.23639>

15. Hamilton J, Franson D, Seiberlich N. Recent advances in parallel imaging for MRI.

Prog Nucl Magn Reson Spectrosc [Internet]. 2017 Aug;101:71–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnmrs.2017.04.002>

16. Atkinson D, Brant-Zawadzki M, Gillan G, Purdy D, Laub G. Improved MR angiography: magnetization transfer suppression with variable flip angle excitation and increased resolution. Radiology [Internet]. 1994 Mar 1;190(3):890–4. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiology.190.3.8115646>
17. Wansapura JP, Holland SK, Dunn RS, Ball WS Jr. NMR relaxation times in the human brain at 3.0 tesla. J Magn Reson Imaging [Internet]. 1999 Apr;9(4):531–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1522-2586\(199904\)9:4<531::aid-jmri4>3.0.co;2-l](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1522-2586(199904)9:4<531::aid-jmri4>3.0.co;2-l)
18. Sreekumari A, Shanbhag D, Yeo D, Foo T, Pilitsis J, Polzin J, et al. A Deep Learning-Based Approach to Reduce Rescan and Recall Rates in Clinical MRI Examinations. AJNR Am J Neuroradiol [Internet]. 2019 Feb;40(2):217–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A5926>
19. Lin Z, Zhang X, Guo L, Wang K, Jiang Y, Hu X, et al. Clinical feasibility study of 3D intracranial magnetic resonance angiography using compressed sensing. J Magn Reson Imaging [Internet]. 2019 Dec;50(6):1843–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.26752>
20. Tang H, Hu N, Yuan Y, Xia C, Liu X, Zuo P, et al. Accelerated Time-of-Flight Magnetic Resonance Angiography with Sparse Undersampling and Iterative Reconstruction for the Evaluation of Intracranial Arteries. Korean J Radiol [Internet]. 2019 Feb;20(2):265–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2017.0634>

第 5 章 研究成果Ⅱ 急性虚血性脳卒中患者における 1 分の Phase contrast angiography を用いた血栓と Magnetic resonance angiography の同時描出

5.1 急性虚血性脳卒中に対する術前血管評価の現状と課題

AIS に対する MT において、血栓の位置と長さは臨床的な予後の予測因子として機能する、と報告されている^[1]。したがって、術前の画像検査で血栓の位置と長さの情報を得ることは重要である。非造影 CT における hyperdense artery sign は閉塞部位と範囲を示唆する典型的な所見であり^[2, 3]、thin slice 再構成における評価は、感度、特異度が高いため、患者予後や rt-PA を用いた血栓溶解療法の成功率の予測に利用可能である^[4, 5]。

一方で、MRI では、AIS の術前評価に関して CT と比していくつかの利点を有している。ADC を含めた DWI は、非造影 CT と比較して虚血コアの検出性に優れていることが示されている^[6, 7]。また、DWI と FLAIR との信号強度変化の不一致は、発症時間が不明の患者において MT を行うかどうかの決定に重要な役割を果たす。

MRI での血栓の部位、範囲の評価は、T2*WI における SVS や blooming artifact が用いられる^[9-11]。SVS とは、血栓内の赤血球の脱酸素血色素による T2*信号低下による局所磁化率の反映による低信号変化である。一般的な MRI プロトコールでは、T2*WI では 5mm 程度のスライス厚が使用される。これに対して、SWI は、より高い分解能と薄いスライスで SVS を観察可能であるが^[12, 13]、スキャン時間が T2*WI と比べ長く、プロトコール全体の時間が延長してしまう、といった問題点がある^[14, 15]。

本研究では、これらの問題点を解決するために高速な PCA と画像サブトラクション技術を組み合わせ、1 分の撮像で、血栓範囲を評価する Black blood(BB)画像と MRA を同時に描出する方法を提案する。我々は本法を、“Depicting of clot and MRA using Phase contrast angiography with an Image Calculation for Thrombectomy” (DEPICT)と命名した。本研究の目的は、DEPICT の motion artifact に対する堅牢性と血栓の位置と範囲の検出性

を評価することである。

5.2 対象と方法

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づいて実施され、小樽市立病院の倫理委員会の承認得て行った。

5.2.1 DEPICT の概要

DEPICT の概要を Fig. 5-1, PCA は GRE 法の T1 weighted imaging (T1WI)において, Bipolar pulse を付加したものと, 付加しないものの差分で血管像を表現する^[17]. Bipolar pulse は, 位相分散を促進し, 流れている血液から信号を抑制する. つまり, Bipolar pulse 付加した T1WI は, BB 画像となるが, MRI のコンソール上では画像が再構成されない仕様であった. そこで, Fig. 5-1 のように T1WI から血管画像を差分することにより BB 画像を作成した. これを以下 PCA-BB とする. また, PCA から作成した血管画像を PCA-MRA とする. PCA の撮像時間は 62 秒であり, 前章で最適化されたシーケンスを用いた. 以上より, 約 1 分の撮像により血管画像と BB 画像を同時に取得可能となる.

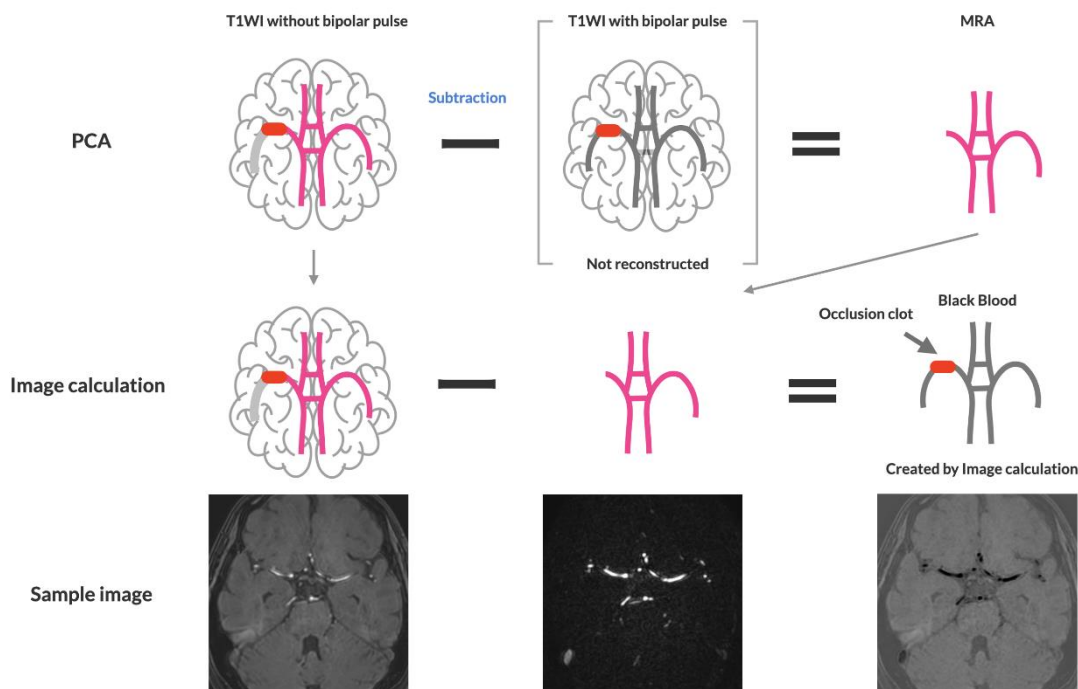


Fig. 5-1 DEPICT 法の概要

元画像から血管画像を差分することにより Black blood image を得る。

実際の症例を Fig. 5-2 に示す。上段が 70 歳，女性。MRA で右中大脳動脈の欠損を認める。PCA-BB では，Axial，Coronal で，右中大脳動脈起始部に血栓を示す高信号を認める。DSA でも同様の部位に血栓を認める。血栓は，頸動脈のメトヘモグロビンを含む硬膜内出血やプラーク内出血と同様に高信号を示す。

下段は，80 歳，女性。右中大脳動脈の水平部から第 2 分枝にかけて閉塞している症例。MRA では，右中大脳動脈第 2 分枝の描出がない。PCA-BB では，当該部位に血栓を示唆する高信号変化を認める。T2*WI では，当該部位に SVS を指摘できなかった。DSA において，PCA-BB に一致した位置に血栓を確認できた。

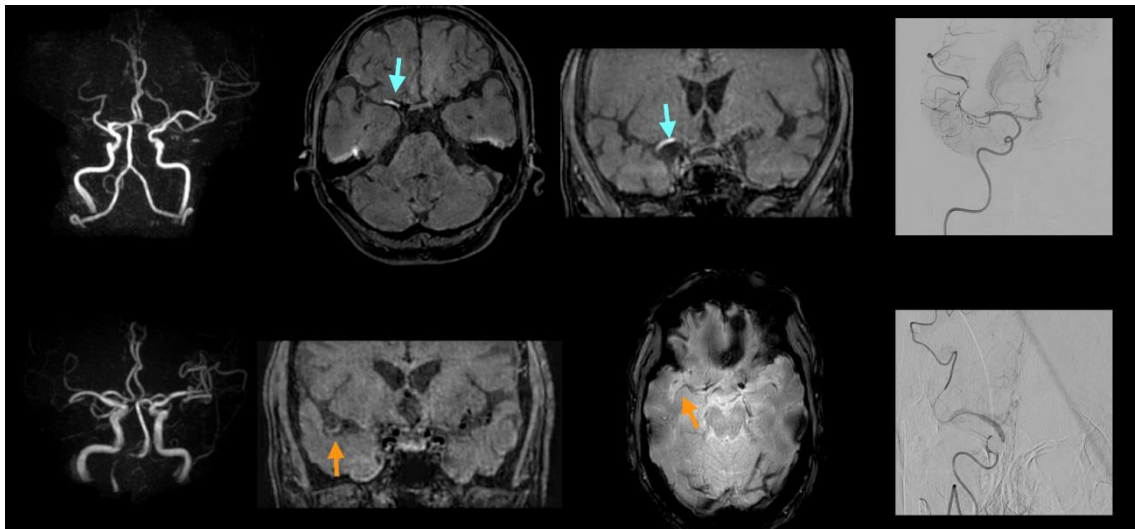


Fig. 5-2 臨床症例

上段：PCA-BB にて，右中大脳動脈起始部に血栓を認める(水色矢印)。

下段：PCA-BB にて，右中大動脈右中大脳動脈第 2 分枝分岐部に血栓を認める(オレンジ矢印)。T2*WI では，当該部位に SVS を認めない。

5.2.1 対象

対象は、2019 年 10 月から 2021 年 9 月までに小樽市立病院に AIS 疑いとして搬送され MT を受けた連続症例とした。rt-PA を投与により DSA での造影時に完全再開通を得ていた症例は除外した。発症から time to-door, door から MRI までの時間、door から rt-PA 注入までの時間、door から MT までの時間について調査した。

5.2.2 撮像パラメータ

すべての撮像は、3 tesla Ingenia (PHILIPS Healthcare, Netherlands)を使用した。DEPICT 法に用いた PCA と T2*WI の撮像条件を Table 5-1 に示す。AIS 用の全プロトコールと各シーケンスの役割を Table 5-2 に示す。プロトコール全体の設定時間は 7 分 18 秒であった。MT へ向かうワークフローは以下の通りである。患者は施設へ到着後、採決、MRI の安全確認を経て可及的速やかに MRI を受けた。DWI-perfusion での mismatch, MRA で閉塞部位が確定した症例で、MT の禁忌がない症例は、DSA 室へ移動し、可能な限り素早く MT と rtPA の投与を受けた。

Table 5-1. PCA と T2*WI の撮像条件

Sequence	PCA	T2*WI
Scan time (s)	62	23
Sequence	3D turbo field echo	2D fast field echo
TR (ms)	6.4	200–500
TE (ms)	3.9	16.2
Matrix (read out × phase)	164 × 137	220 × 187
FOV (mm)	195 × 170	192 × 187
Slice thickness (mm)	1.3	5
Slices	68	22
NSA	1	1
Flip angle (°)	7	18
Tone (max–min)	5–9	None
Parallel imaging factor (phase × slice)	2.5 × 1.5	3 only pase direction
Half scan (phase × slice)	0.8 × 0.8	
Slab number	1	None
VENC (cm/s)	45	

Table 5-2. AIS 用プロコール全体の撮像時間と各シーケンスの役割

Sequence	Scan time	目的
3D T1W survey	0:36	出血の有無
DWI	0:14	虚血Core
Arterial Spin Labeling (ASL)	1:17	虚血領域
Head PCA	1:02	閉塞部位, 血栓の範囲 (DEPICT法)
FLAIR	0:48	クモ膜下出血
T2*W	0:23	微小出血, SVS
Neck MRA (TOF)	1:28	閉塞部位
Chest CO MRA	1:30	A型大動脈解離の有無
Total Scan Time	7:18	

5.2.3 motion artifact の評価

2 名の診療放射線技師が、PCA-MRA、PCA-BB、T2*WI の motion artifact を 3 段階で評価した。放射線技師の経験年数は、それぞれ 19 年と 9 年であった。画像の評価はレトロスペクティブに、個別の環境下で行った。基準となる画像を Fig. 5-3 に示す。3 点：motion artifact なし、2 点：わずかな motion artifact があるが診断可能、1 点：強い motion artifact で診断不能、とした。記憶バイアスを避けるため、PCA と T2*WI の観察は 2 カ月の間隔を設けた。PCA-BB と PCA-MRA は一回のスキャンで取得されるため、同時に評価を行った。観察者間の一致の評価には Gwet's AC1^[19-21]を用いた。

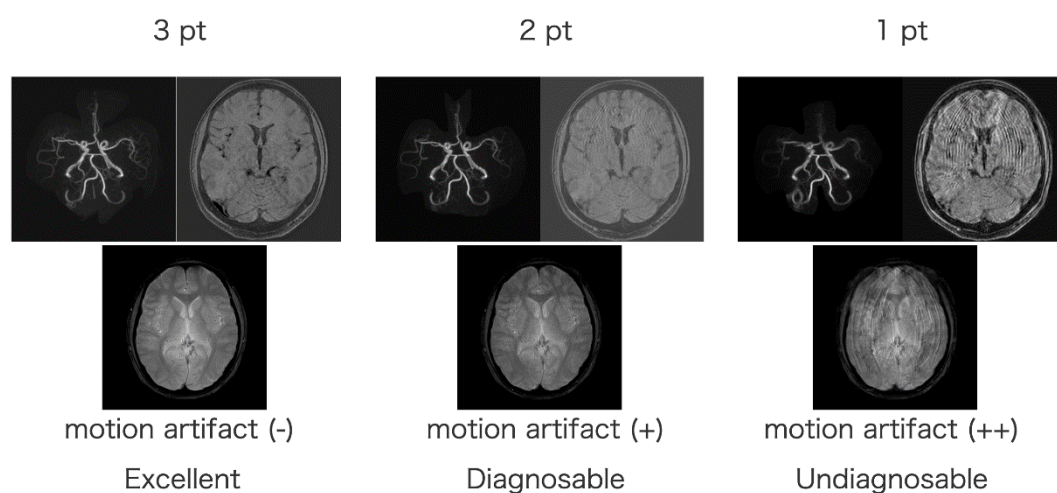


Fig. 5-3 Motion artifact の基準画像

Excellent (3 point): motion artifact なく全体を観察可能.

Diagnosable (2 point): 軽微な motion artifact はあるが診断は可能.

Undiagnosable (1 point): motion artifact により診断不可能.

5.2.4 血栓の検出と位置・範囲の評価

それぞれ経験年数 13 年と 8 年の脳外科医 2 名のが、DEPICT 法と T2*WI にて血栓を示唆する信号変化を検索し血栓の検出率を評価した。この評価は、他の臨床情報を与えず画像のみの評価で行った。血栓の検出率は、閉塞部位に血栓を示唆する信号変化を認める割合とした。閉塞部位の確定診断はカルテ上の DSA での所見とした。

次に、DEPICT 法と T2*WI にて血栓の近位部と遠位の断端を定義した。DEPICT 法では、PCA-MRA は MIP で処理した。また、PCA-BB は、元画像を、横断面、矢状断面、冠状断面の Slab MIP に再構成を行った。Slab MIP では、スライス厚は 2 mm, スライス間隔は 1 mm とした。前述と同様に、記憶バイアスを避けるため、PCA と T2*WI の観察は 2 カ月の間隔を設け、独立した環境下で読影を行った。PCA-BB と PCA-MRA は一回のセッションで取得されるため、同時に評価を行った。2 名の評価者と DSA 所見との観察者間の一致率を評価するために Gwet's AC1 と unweighted kappa 係数を算出した。

血栓の断端は、8 個の Major segment と 16 個の Minor segment で定義した。Segment を Fig. 5-4 に示す。Major segment は以下の通りである：内頸動脈(Intra cerebral artery: ICA), 中大脳動脈 水平部分(first portion of the middle cerebral artery: M1), 中大脳動脈 第 2, 3 分枝(second and third portions of the middle cerebral artery: M2-3), 前大脳動脈 (Anterior cerebral artery: ACA), 椎骨動脈(Vertebral artery: VA), 脳底動脈(Basilar artery: BA), 後大脳動脈 第 1, 2 枝(Posterior cerebral artery: PCA1-2), 後大脳動脈 第 3 枝 (PCA3)。

Major segment はそれぞれ次のような Minor segment に分割された。M1：近位(M1a), 遠位(M1b)。M2-3：近位(M2), 遠位(M3)。ACA：前交通動脈より近位の ACA(A1), 前交通動脈(Anterior communicating artery: A-com), 前交通動脈より遠位(A2)。BA：近位側(proximal BA: pBA), 中間部(middle BA: mBA), 遠位部(distal BA: dBA)。PCA1-2：後交通動脈より近位(P1), 後交通動脈より遠位(P2), 後交通動脈(Posterior communicating

artery: P-com).

A) Anterior circulation

B) Posterior circulation

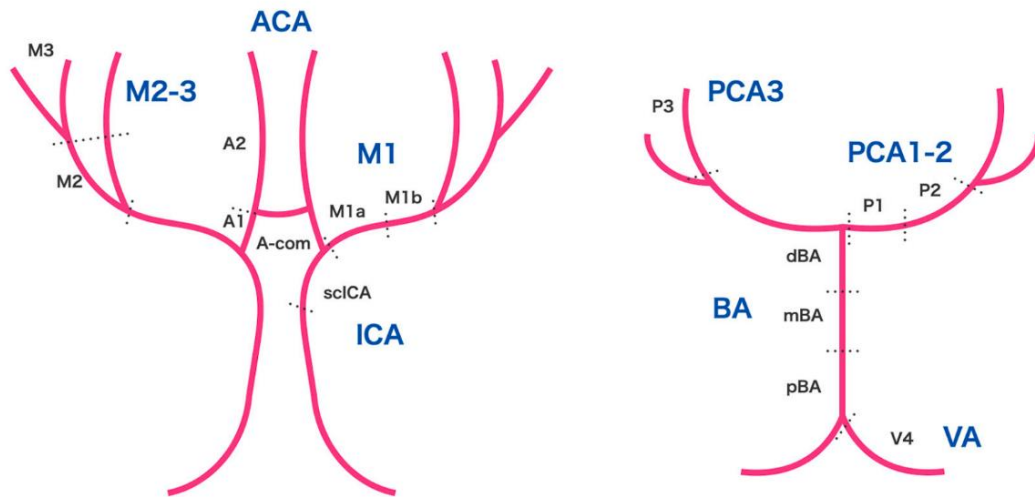


Fig. 5-4 脳血管の Segment

脳血管に対して 8 個の Major segment と 16 個の Minor segment を定義した.

5.2.5 PCA-BB における血栓の信号強度変化の定量評価

PCA-BB において血栓の信号強度変化を Contrast ratio(CR)を用いて定量評価した。CR の測定は、血栓-脳槽間、血栓-白質間で測定した。ROI の設定を Fig. 5-5 に示す。脳槽の信号強度は、両側のシルビウス裂と小脳前面の脳槽の平均値とした。脳白質の信号強度は、両側の大脳基底核レベルと橋レベルの白質の信号強度の平均値を用いた。ROI のサイズは直径 1cm 程度とした。CR は次式で算出した。

$$CR = \frac{SI_{clot} - SI_{tissue\ or\ cistern}}{SI_{tissue\ or\ cistern}} \quad \dots (1)$$

SI; signal intensity

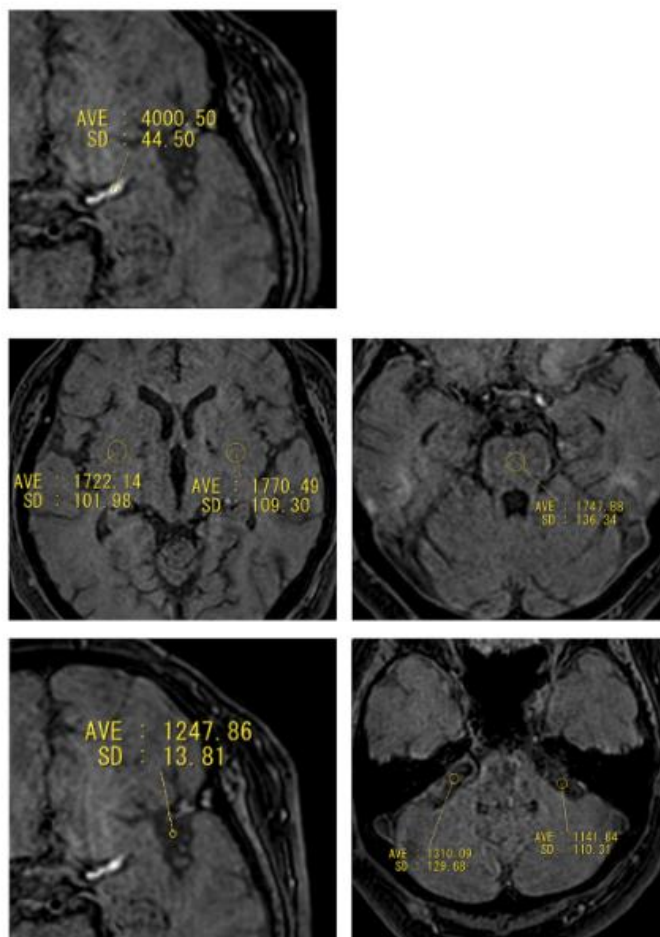


Fig. 5-5 ROI の設定例

5.2.6 統計解析

Motion artifact のデータは，Kruskal-Wallis test 後に T2*WI をコントロールとして，Steel 検定を行った．Motion artifact 評価における観察者間一致を評価するために Gwet's AC1 とその 95%信頼区間を算出した．血栓の位置と範囲について 2 名の評価者間で Gwet's AC1， κ 係数，およびその 95%信頼区間を算出した．いずれの検定も有意水準は 5%とし，解析ソフトは R version 4.1.1(R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)を用いた．

5.3 結果

5.3.1 対象

期間中に MT を受けた 65 名の候補者うち，条件を満たした対象者は 36 名であった．除外理由は以下の通りである：術前検査が CT であった ($n=2$)，他の MRI プロトコルが使用された ($n=9$)，DSA 時に完全再開通していた ($n=1$)，DSA で閉塞範囲が明確ではない ($n=17$)．対象群は，男性 18 名，女性 18 名で構成され，平均年齢は 78.2 ± 9.08 歳(男性： 79.3 ± 8.85 歳、女性： 77.8 ± 9.50 歳)であった．NIHSS の平均と標準偏差は， 16.33 ± 6.57 であった．対象者 36 名中 20 名が遺伝子組み換えアルテプラゼ(rt-PA)の静脈注射を受けた．各セッションへの経過時間を Table 5-3 に示す．また，DSA で確定された閉塞点を Table 5-4 に示す．

Table 5-3. 各セッションへの時間経過

Delay	Mean $\pm$ SD	Min - Max
Time from Onset to Door (min) $n = 29$, unknown = 7	73.5 ± 72.9	0–360
Time from Door to MRI (min)	16.6 ± 8.70	5–40
Time from Door to rtPA (min) $n = 20$	61.0 ± 12.5	37–94
Time from Door to MT (min)	61.7 ± 11.7	45–110

Table 5-4. DSA で確定された閉塞点

Location of occlusion clot					
Major	Proximal	Distal	Minor	Proximal	Distal
ICA	10	–	scICA	10	–
M1	20	9	M1a	9	6
			M1b	11	3
M2–3	3	24	M2	2	19
			M3	1	5
ACA	–	–	A1	–	–
			A2	–	–
VA	–	–	VA	–	–
BA	3	1	pBA	–	–
			mBA	1	–
			dBA	2	1
PCA1–2	–	2	P-com	–	–
PCA3	–	–	P1	–	2
			P2	–	–
			P3	–	–

5.3.2 Motion artifact の評価

Motion artifact の評価結果を Fig. 5-6 に示す. PCA-MRA, PCA-BB と T2*WI の間で有意差はなかったが, PCA-MRA, PCA-BB とともに高いスコアを示した. スコアと観察者間一致指標は以下の通りであった. PCA-BB = 2.81 ± 0.33 , PCA-MRA = 2.93 ± 0.24 , T2*WI = 2.69 ± 0.59 . Gwet's AC1 は, それぞれ PCA-BB=0.97、PCA-MRA=0.97、T2*WI=0.98 であった.

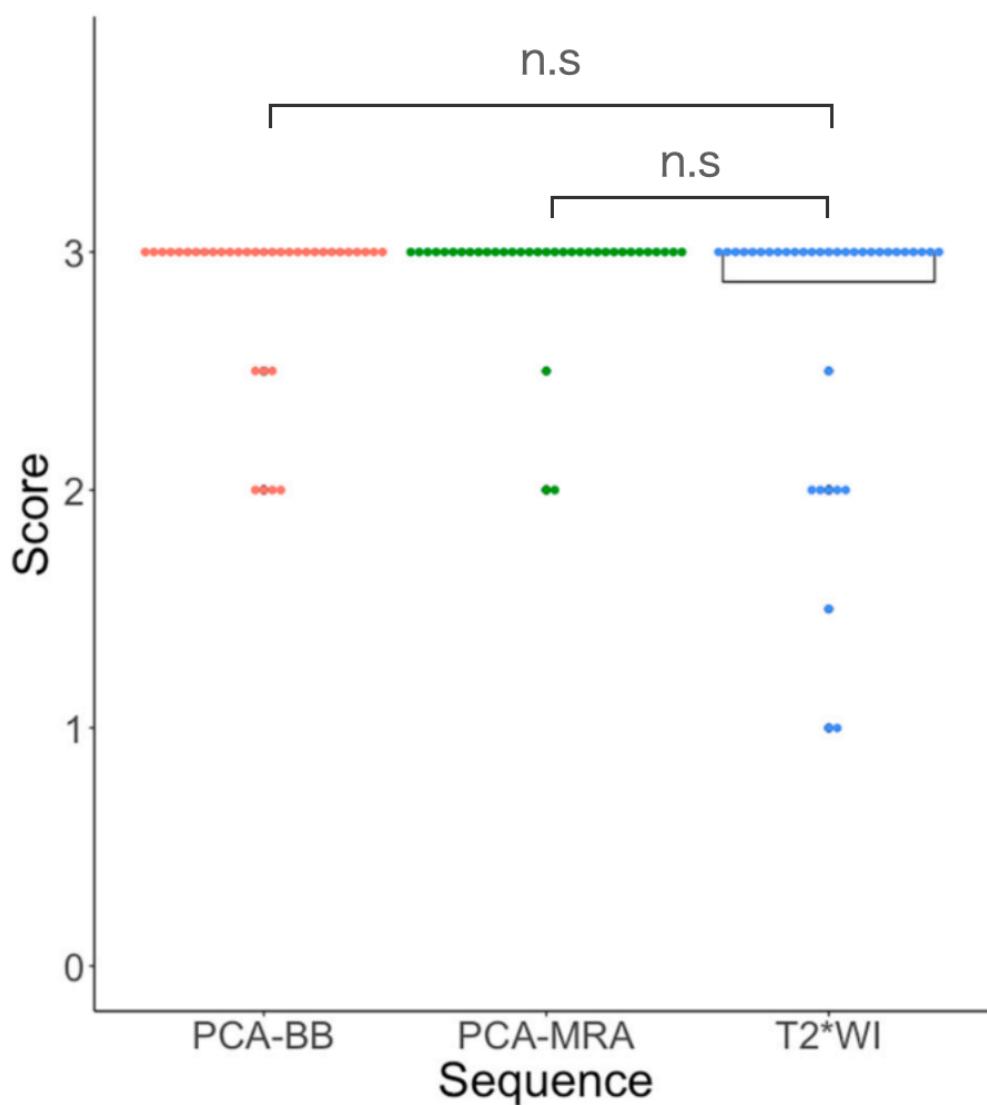


Fig. 5-6 Motion artifact 評価の Score

5.3.3 血栓の検出と位置・範囲の評価

血栓を示唆する信号変化の検出率は、DEPICT 法で 100%, T2*WI で 84.7%であった.

血栓の断端評価の Gwet's AC1 と κ 係数とその 95%信頼区間を Table 5-5 に示す.

DEPICT 法では全ての項で, Gwet's AC1 と κ 係数ともに 0.6 以上となった.

Table 5-5 血栓断端の検者間誤差

Detectability		PCA-BB & PCA-MRA	T2*WI
Major segment	Gwet's ACI	100%	84.7%
		Proximal	0.81
		Distal	0.89
		Proximal	0.91
		Distal	0.90
	kappa	Proximal	0.90
		Distal	0.90
		Proximal	0.91
		Distal	0.45
		Proximal	0.39
Minor segment	Gwet's ACI	100%	0.07-0.71
		Proximal	0.21-0.69
		Distal	0.82-0.99
		Proximal	0.25-0.80
		Distal	0.21-0.83
	kappa	Proximal	0.33-0.84
		Distal	0.00-0.75
		Proximal	0.31-0.88
		Distal	0.63-0.94
		Proximal	0.05-0.80
	Gwet's ACI	100%	0.59-0.99
		Proximal	0.16-0.87
		Distal	0.78-0.93
		Proximal	0.18-0.51
		Distal	0.06-0.41
	kappa	Proximal	0.24-0.61
		Distal	0.17-0.54
		Proximal	0.34-0.72
		Distal	0.00-0.39
		Proximal	0.81

5.3.4 PCA-BB における血栓の信号強度変化の定量評価

PCA-BB における CR の結果を Fig. 5-7 に示す。脳槽間、白質間ともに正の CR であった。CR の平均値は、血栓－脳槽間で 0.77 ± 0.51 ，血栓－白質間で 0.39 ± 0.30 であった。

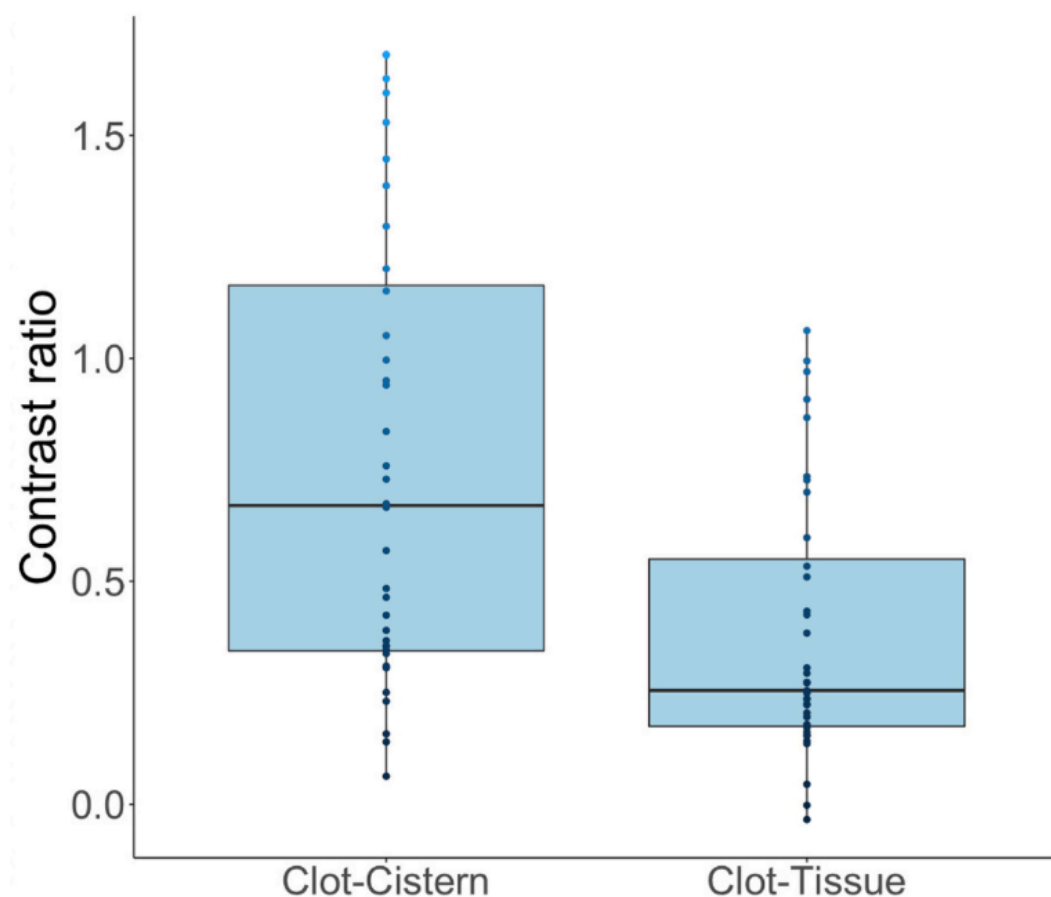


Fig. 5-7 Contrast ratio の結果

5.4 考察

本研究では、1 分という極めて短い撮像時間である PCA にて、MRA と BB 画像を同時に提供できる DEPICT 法の有用性を示した。DEPICT 法は、SVS として血栓を描出する T2*WI よりも血栓の検出能が高く、本研究では全例において血栓を示す信号変化を検出可能であった。

PCA は T2*WI と比較して撮像時間が長いにもかかわらず、Motion artifact への高い堅牢性を示した。その根拠は、repetition time (TR)の違いによるものと考えられる。TR は、PCA では 6.8 ms、T2*WI では 200 ms と差があった。位相エンコード方向の motion artifact では、その幅は TR の平方根に比例する。したがって、PCA では細かい artifact、T2*WI では目立つ大きな artifact となり^[22]、評価スコアの差につながったと考えられる。このように DEPICT は、motion artifact による再撮像を回避しながら、血栓の範囲を評価できるため、可能な限り早く MT による再灌流を得るという治療戦略の一助となり得る。

本研究で用いた PCA は短い TR と小さい flip angle を用いているため、プロトン密度強調画像に近い状態となることが懸念される。しかし、CR の評価から、血栓は脳槽および脳白質にと比して高信号に描出されており、PCA-BB は T1 強調での BB 画像として使用可能であると考えられる。また、DEPICT 法の主たる目的は、血栓の断端の位置を確認することであるため、多少の T1 コントラストの低下は大きな問題とはならない。

DEPICT では T2*WI と比較して、血栓の位置と範囲の評価において DSA と良好な一致を示した。DEPICT では、血管画像も同時に確認できるほか、薄いスライス厚で撮像されているため再構成による多断面での観察が可能であるため、5mm のスライス厚を用いている T2*WI よりも良い成績となったことが考えられる。また、SVS は T2*WI で低信号として描出されるが、T2*WI では、血管も低信号として描出されるため、小さな血栓は混同された可能性が考えられる。また、頭蓋底付近では、同じく低信号として描出される骨構造との判別が困難であることが考えられる。これらは、AIS での血栓範囲評価における、T2*WI の欠点を示唆している。

より薄いスライスで SVS を観察する方法として、SWI がある^[10, 12, 23]。SWI を用いた先行研究では、2~4mm 程度のスライス厚が用いられており、DEPICT と比較して体軸方向の分解能が低い。DEPICT では 1.3mm のスライス厚で収集されており、Multiplanar reconstruction(MPR)を用いて、高い分解能で多方向から血栓を観察可能であり、血栓の

位置をより正確に把握できる可能性が考えられる。さらに、SWI でも、前述の頭蓋底付近での骨構造との判別は困難であり、T2*WI 同様の根本的な問題を内包している。また、SVS の存在と血栓除去術の成功率との関連性がないことが示されている^[10]。したがって、全体の検査時間を延長して積極的に SWI を撮像する根拠は乏しく、撮像時間の延長なしに MRA と BB 画像を同時に取得できる DEPICT は臨床的価値が高いと考えられる。

本研究では、前章で最適化された PCA を用いた、90 秒程度の TOF 法よりも高画質な MRA を提供可能である。血栓範囲を正確に評価可能な PCA-BB を同時取得可能であることは、検査時間を短縮しつつ情報量を大幅に向上することであるため、AIS の術前画像検査としての臨床的な有用性を証明したといえる。

5.5 今後の検討と課題

本研究には、いくつかの追加検討課題がある。第一に、1.5 tesla 装置でのシーケンスの最適化、臨床的有用性の検討が必要である。1.5 tesla 装置は、汎用性が高く広く普及しているため、DEPICT 法を広く臨床で活用される技術とするために重要である。また、本研究では、単一施設の後方視的検討であり、症例数も 36 例に留まる。より多くの装置、症例数での検討が必要と考えられる。さらに、rt-PA の使用により、MRI 撮像時と DSA 時で血栓の範囲が変化した可能性を否定できない。ただし、より良い予後を獲得するために、早期での rt-PA 使用は不可欠である。

5.6 結語

本研究により、1 分間の PCA を用いた DEPICT 法は、AIS 患者において MRA と BB 画像の両方を同時に提供でき、血栓の位置と範囲を正確に評価可能であることが示唆された。

参考文献

1. Li G, Wu G, Qin Z, Li H, Cheng X, Cai Y. Prognostic Value of Clot Burden Score in Acute Ischemic Stroke after Reperfusion Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2019 Oct 1;28(10):104293. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1052305719303349>
2. Riedel CH, Zoubie J, Ulmer S, Gierthmuehlen J, Jansen O. Thin-Slice Reconstructions of Nonenhanced CT Images Allow for Detection of Thrombus in Acute Stroke. *Stroke* [Internet]. 2012 Sep 1;43(9):2319–23. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.649921>
3. Kim EY, Lee SK, Kim DJ, Suh SH, Kim J, Heo JH, et al. Detection of thrombus in acute ischemic stroke: value of thin-section noncontrast-computed tomography. *Stroke* [Internet]. 2005 Dec;36(12):2745–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000185720.03803.41>
4. Ichikawa S, Hamada M, Watanabe D, Ito O, Moriya T, Yamamoto H. Optimal slice thickness of brain computed tomography using a hybrid iterative reconstruction algorithm for identifying hyperdense middle cerebral artery sign of acute ischemic stroke. *Emerg Radiol* [Internet]. 2021 Apr;28(2):309–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10140-020-01864-4>
5. Inoue T, Nakaura T, Yoshida M, Yokoyama K, Uetani H, Oda S, et al. Brain computed tomography using iterative reconstruction to diagnose acute middle cerebral artery stroke: usefulness in combination of narrow window setting and thin slice reconstruction. *Neuroradiology* [Internet]. 2018 Apr;60(4):373–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-018-1982-8>
6. Schaefer PW, Barak ER, Kamalian S, Gharai LR, Schwamm L, Gonzalez RG, et al. Quantitative assessment of core/penumbra mismatch in acute stroke: CT and MR perfusion imaging are strongly correlated when sufficient brain volume is imaged. *Stroke* [Internet]. 2008 Nov;39(11):2986–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.513358>
7. Purushotham A, Campbell BCV, Straka M, Mlynash M, Olivot JM, Bammer R, et al. Apparent diffusion coefficient threshold for delineation of ischemic core. *Int J Stroke*

[Internet]. 2015 Apr;10(3):348–53. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1111/ijs.12068>

8. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4·5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2011 Nov;10(11):978–86. Available from:
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70192-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70192-2)
9. Naggara O, Raymond J, Domingo Ayllon M, Al-Shareef F, Touzé E, Chenoufi M, et al. T2* “susceptibility vessel sign” demonstrates clot location and length in acute ischemic stroke. *PLoS One* [Internet]. 2013 Oct 11;8(10):e76727. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0076727>
10. Ko HC, Ryu CW, Yun SJ, Koh JS, Shin HS, Kim EJ. Characteristic Signs on T2*-Based Imaging and Their Relationship with Results of Reperfusion Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Evidence to Date. *Neurointervention* [Internet]. 2018 Sep;13(2):90–9. Available from:
<http://dx.doi.org/10.5469/neuroint.2018.01039>
11. Haacke EM, Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Cheng YCN. Susceptibility-Weighted Imaging: Technical Aspects and Clinical Applications, Part 1. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2022 May 7];30(1):19–30. Available from:
<http://www.ajnr.org/content/30/1/19>
12. Park MG, Oh SJ, Baik SK, Jung DS, Park KP. Susceptibility-Weighted Imaging for Detection of Thrombus in Acute Cardioembolic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2016 Jan 29 [cited 2021 Sep 13];18(1):73–9. Available from: <https://www.j-stroke.org/journal/view.php?number=119>
13. Verclytte S, Fisch O, Colas L, Vanaerde O, Toledano M, Budzik JF. ASL and susceptibility-weighted imaging contribution to the management of acute ischaemic stroke. *Insights Imaging* [Internet]. 2017 Feb;8(1):91–100. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1007/s13244-016-0529-y>
14. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CBLM, Dippel DW, et al. Time

to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. JAMA [Internet]. 2016 Sep 27;316(12):1279–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.13647>

15. Kim JT, Goyal M, Levy EI, Liebeskind D, Jahan R, Pereira VM, et al. Onset to reperfusion time as a determinant of outcomes across a wide range of ASPECTS in endovascular thrombectomy: pooled analysis of the SWIFT, SWIFT PRIME, and STAR studies. J Neurointerv Surg [Internet]. 2020 Mar;12(3):240–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2019-014906>
16. Wymer DT, Patel KP, Burke WF 3rd, Bhatia VK. Phase-Contrast MRI: Physics, Techniques, and Clinical Applications. Radiographics [Internet]. 2020 Jan;40(1):122–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.2020190039>
17. Moody AR, Murphy RE, Morgan PS, Martel AL, Delay GS, Alder S, et al. Characterization of complicated carotid plaque with magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with cerebral ischemia. Circulation [Internet]. 2003 Jun 24;107(24):3047–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000074222.61572.44>
18. Murphy RE, Moody AR, Morgan PS, Martel AL, Delay GS, Alder S, et al. Prevalence of complicated carotid atheroma as detected by magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with suspected carotid artery stenosis and previous acute cerebral ischemia. Circulation [Internet]. 2003 Jun 24;107(24):3053–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000074204.92443.37>
19. Ohyama T. Statistical inference of Gwet's AC1 coefficient for multiple raters and binary outcomes. Communications in Statistics - Theory and Methods [Internet]. 2021 Aug 3;50(15):3564–72. Available from: <https://doi.org/10.1080/03610926.2019.1708397>
20. Viswanathan M, Berkman ND. AC1 Statistic [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 [cited 2021 Sep 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82266/>
21. Nishiura H. A robust statistic AC1 for assessing inter-observer agreement in reliability

studies. Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi [Internet]. 2010;66(11):1485–91. Available from: http://www.jstage.jst.go.jp/article/jjrt/66/11/66_11_1485/_article/-char/ja/

22. Storey P, Chen Q, Li W, Edelman RR, Prasad PV. Band artifacts due to bulk motion. Magn Reson Med [Internet]. 2002 Dec;48(6):1028–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.10314>
23. Li L, Liu MS, Li GQ, Zheng Y, Guo TL, Kang X, et al. Susceptibility-weighted Imaging in Thrombolytic Therapy of Acute Ischemic Stroke. Chin Med J [Internet]. 2017 Oct 20;130(20):2489–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/0366-6999.216401>

第 6 章 研究成果Ⅲ ADC 解析と機械学習による機械的血栓除去術の予後と制限時間の予測

6.1 急性虚血性脳卒中に対する術前血管評価の現状と課題

脳外科救急診療において、脳血管障害はもっとも頻繁に遭遇する疾患である。脳卒中は、重篤な身体障害の原因となる。2020 年米国心臓協会の心臓病・脳卒中統計報告書によると、2016 年には米国人口の約 2.5%が脳卒中を経験したと推定される。これは、20 歳以上の約 700 万人の米国人が脳卒中を発症したことに相当し、約 80 万人の脳卒中発症者と約 15 万人の死亡者をもたらした、と推測される。年齢は、脳卒中のリスクに寄与する主要な人口統計学的要因であり、脳卒中の発症率は近年減少しているものの、高齢化により脳卒中の生涯リスクは上昇している。米国での 2014 年から 2015 年にかけての脳卒中による社会的コストは推定 455 億ドルであった、と報告されている^[1]。

虚血性脳卒中では、脳組織への血液供給が不足する。第一段階として、脳組織の機能が可逆的に低下する。この状態が続くと脳梗塞へ移行し、神経細胞や細胞の支持構造が失われ、電気的機能喪失に繋がる。この機能障害はカルシウムの流入を伴い、カルシウム依存性の興奮毒性、活性酸素の産生、そして最終的には細胞膜の破壊と細胞溶解を引き起こす^[2-4]。

脳梗塞には、いくつかの異なる発生メカニズムがある^[5]。急性心原性脳塞栓症では、脳の主幹動脈が閉塞することが多い。このような急性主幹動脈閉塞は AIS、または LVO と呼ばれる。

虚血による脳組織の不可逆性変化は、脳血流低下の程度と時間に影響を受ける。脳血流が 50%程度低下した状態では、自覚症状は出現しない。しかし、血流がそれ以上低下すると、神経細胞の可逆的な機能障害が起こり、患部に応じた症状が出現する。血流が速やかに回復すれば、梗塞を起こすことなく機能が回復し、一過性脳虚血性発作と呼ばれる^[6, 7]。

しかし、脳血流の低下の程度と持続時間に依存して不可逆な組織障害が起こる。脳卒中急性期治療における画期的な進歩は、急性虚血性脳卒中に対する rtPA の静注療法であるが、中大脳動脈や内頸動脈などの近位大血管に閉塞を有する患者では、良好な治療効果を得られない可能性がある^[8, 9]。

近年、MT が AIS の血流回復のための有効な治療法として臨床で適応された^[10-15]。MT においても、再開通を得るまでの時間が重要であり患者予後に直結する^[16]。現在では、禁忌事項に該当しない場合は 24 時間まで適応が延長されている。治療プロセスを合理化し、再開通までの時間を短縮するための努力は継続的に行われているが、modified Rankin Scale(mRS)0-2 のような良好な予後を獲得することは、依然として困難である。MT では、術前画像診断が必須であるが、その時点の脳組織の状態から予後と再開通までのタイムリミットを推定することができれば、臨床において治療方針決定の大きな助けとなり得る。

この課題を解決するため、ADC 値と機械学習(Machine learning: ML)に着目した。ADC 値は、DWI において、2 つの異なる b 値から算出される定量値であり、術前画像の中で最もアクセスが簡単な定量値といえる。ML は、様々な要因間の複雑な関係性を分析する artificial intelligence 分野のツールである。医療分野では、予後予測などに広く応用され始めている^[17, 18]。AIS に対する AI の応用は現在のところ模索段階にあり、ほとんどの文献は診断補助に焦点が当てられており、MT の予後予測と再開通までのタイムリミットに言及した論文は、まだ報告されていない。我々は、ADC 値を詳細に解析し、ML に適応することで、MT の予後予測と、画像取得からの再開通までのタイムリミットがシミュレーション可能かどうか検討を行った。

6.2 方法

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づいて実施され、小樽市立病院の倫理委員会の承認を得て行った。

6.2.1 対象

対象は2016年1月から2021年12月までの間に、小樽市立病院にてAIS疑いとしてMRIを施行され、直ちにMTを受けた患者のうち、前方循環に閉塞点を有し、Thrombolysis in cerebral infarction(TICI)3を達成した患者とした。TICI1または2のような完全再灌流が得られなかった患者は、残存した梗塞領域の影響を回避できないため除外した。

カルテから以下の記録を得た。年齢、性別、画像検査から再灌流までの時間 DSA で診断された閉塞部位、TICI3 達成までの pass 数、AIS 前の mRS、NIHSS、ならびに ASPECTS とした。ASPECTS は、脳神経外科医が、DWI の $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ の画像から、目視で判定した。患者の転帰は、発症後3カ月、または退院時の mRS とした。

6.2.2 撮像パラメータ

すべての撮像は、3 tesla Ingenia (PHILIPS Healthcare, Netherlands)を使用した。AIS用の全プロトコールは、前章の Table 5-1 と同様である。DWI の撮像パラメータは Table 6-1 に示す。AIS 用に撮像時間を 14 秒としたシーケンスである。

Table 6-1 DWI の撮像条件

Scan time (s)	14
Sequence	Single shot spin echo - echo planer imaging
TR (ms)	5000 - 2000
TE (ms)	79
Matrix	164 × 137
FOV (mm)	230 × 230
Matrix	124 × 97
Slice thickness (mm)	5
Gap (mm)	1
Slice	22
Parallel imaging factor	3
b value (s/mm ²)	1000

6.2.3 ADC 解析

詳細な ADC 値の解析を行うため、MATLAB(The Mathworks, Inc., Natick, MA, USA)で自作ソフトウェアを開発した。ソフトウェアのユーザーインターフェースを Fig. 6-1 に示す。

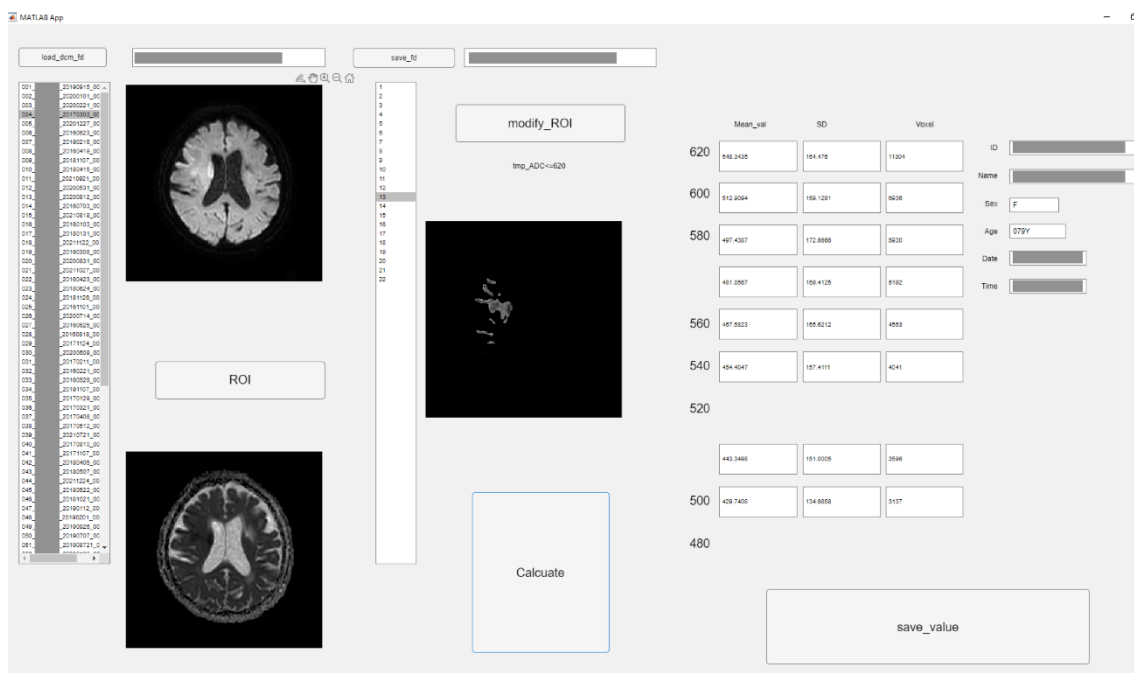


Fig. 6-1 自作ソフトウェアのユーザーインターフェース

このソフトウェアは、ADC の閾値に従ってセミオートマチックに解析が可能である。まず、解析者は、閉塞部位に応じた領域に楕円形の ROI を設定する。そうすると、ADC 値が $620 \times 10^{-6} \text{ s/mm}^2$ 以下の ROI が閾値処理によって自動的に生成される。余分な ROI は、手動で慎重に削除した。その後、上記の ROI 内に、ADC 値 $620 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s} \sim 480 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ まで、 $20 \times 10^{-6} \text{ s/mm}^2$ 刻みで合計 8 つの閾値に対応する ROI が自動生成された。各閾値の ROI に対して、ピクセル数、ADC 値の平均と標準偏差が自動計算される。各閾値に対する ROI をバイナリイメージとして合算し、各ピクセル値に応じて段階的なカラーマップを適用し、DWI の b 値 1000 s/mm^2 とフュージョンさせた画像も同時に生成される。フュージョン画像により虚血領域の閾値に応じたテクスチャーとして虚血領域内の状態を

視覚的に確認することが可能である。

解析には 22 スライス全てが使用され、算出された値は Comma Separated Values(CSV)にて保存された。解析は、21 年と 9 年の経験を持つ 2 名の放射線技師が、それぞれ個別の環境下で行った。すべての測定値についてクラス内相関係数 (intraclass correlation coefficients: ICC) を算出した。また、閉塞点と ROI の整合性については、脳神経外科医がフュージョン画像を用いて確認を行った。

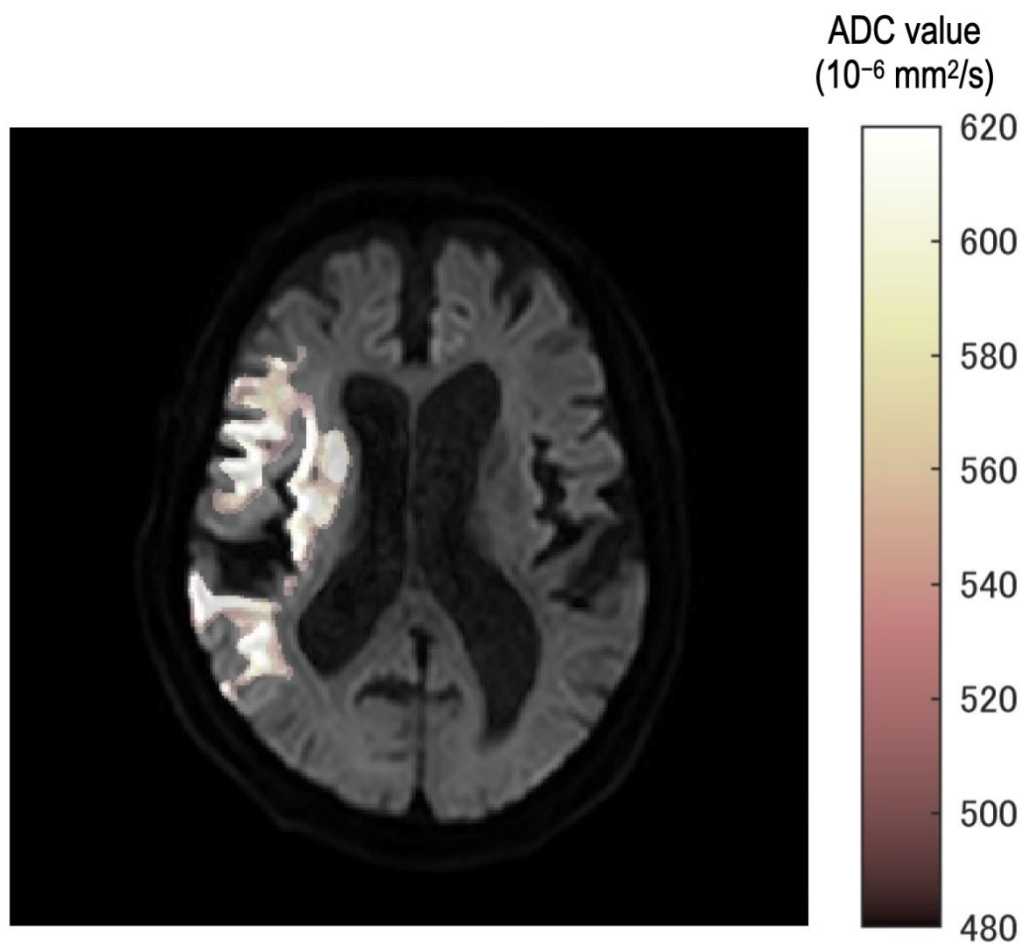


Fig. 6-2 各閾値に応じてカラーマップを適応したフュージョン画像

6.2.4 機械学習におけるデータハンドリング

ML を用いて予後良好と予後不良を推定する分類 model を構築するため、mRS 0-2 を予後良好、mRS 3 以上を予後不良と定義した。データの取り扱いには Python 3.8.6, model 構築には、Pycaret Library を使用した。インターフェースは、Jupyter Lab を用いた。

患者群を無作為に 80%の訓練データと 20%のテストデータに分けた。訓練データにはデータ拡張を施した。まず、閉塞点の左右は反転させデータ量を 2 倍とした。その後 ctgan^[19]を用いてデータ生成を行い、最終的な訓練データ数は 220 症例とした。

訓練データは、Robust 法で正規化を行い、データ不均衡に対処するため Synthetic Minority Over-sampling Technique (SMOTE)法を適用した。特徴選択の閾値は Pycaret の default 設定である 0.8 とした。患者の年齢、性別、閉塞部位(右か左か)、画像から再灌流までの時間、前述の ADC 解析で得られた ADC の平均値、ADC の SD 値、ROI ピクセル数、計 28 個の特徴量を用い ML model の構築を行った。

ML algorithms の比較には、検証データによる Accuracy, Area under the curve (AUC), recall, precision, F1 値を用いた。model は AUC を最適化するようにチューニングを行った。チューニング時に 5 fold cross validation を施行した。また、上位 3 種の重要性を示した特徴量について、予後良好群と予後不良群で比較を行った。

6.2.5 機械的血栓回収術でのタイムリミットのシミュレーション

MT により良好な転帰が得られるタイムリミットを検討するためシミュレーションを行った。タイムリミットは、MRI から MT での再灌流を得るまでの時間と定義した。シミュレーションデータは対象患者群のうち、mRS 3 または 4 の症例の平均値から作成した。さらに、年齢による転帰の違いを検討するため、平均年齢 $\pm$ SD の 3 種類の年齢データを作成した。性別は男性で、閉塞部位は右側とした。MRI から再灌流までの時間は 10 分から 360 分までとした。前述の項で構築された分類 model において、MRI から再灌流までの時間を変化させ予測スコアを算出した。スコアと再灌流までの時間をプロットし、予後良好

と予後不良のスコアの交点からタイムリミットを定義した。年齢による制限時間の違い、予測スコアの傾向を確認した。

6.2.6 統計解析

二群間の比較は、Wilcoxon signed test を用いて行った。有意水準は 5%とした。統計解析には R version 4.1.1(R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)を使用した。

6.4 結果

6.4.1 対象と ADC 値解析

対象群のデータを Table 6-2 に示す。75 症例が基準を満たした。画像検査から再灌流では平均で 121.6 分であった。ICC はすべての値で 0.95 以上であった。

Table 6-2 対象群データならびに検者間相関係数

n		75 (M: 33, F:42)	
Outcome (Good / Poor)	20 / 55		
Occlusion site	ICA	27	
	M1	39	
	M2	9	
	ACA	1	
R / L	38 / 39		
tPA (+ / -)	39 / 36		
	Mean ± SD	Min - Max	ICC (1,2)
Age	79.87 ± 8.83	46 - 96	
Time to re-perfusion from imaging	121.64 ± 43.94	53 - 272	
Pass	1.79 ± 1.07	1 - 6	
Pre mRS	0.84 ± 1.22	0 - 4	
Post mRS	3.52 ± 1.48	0 - 6	
NIHSS	17.62 ± 6.71	3 - 35	
ASPECTS	8.14 ± 2.42	2 - 11	
mean_ADC_620	556.79 ± 40.67	422.75 - 613.88	0.99854
mean_ADC_600	541.98 ± 39.9	412.86 - 607.54	0.99817
mean_ADC_580	520.54 ± 40.38	401.18 - 585.07	0.99924
mean_ADC_560	504.55 ± 39.81	392.93 - 572.57	0.99842
mean_ADC_540	489.4 ± 41.25	386.23 - 597.5	0.99577
mean_ADC_520	473.36 ± 43.10	378.04 - 666.66	0.98503
mean_ADC_500	458.24 ± 42.58	370.38 - 635.75	0.98959
mean_ADC_480	434.48 ± 64.73	0 - 541.09	0.99678
SD_ADC_620	152.19 ± 31.92	88.44 - 296.38	0.99496
SD_ADC_600	151.37 ± 33.1	78.9 - 296.46	0.99331
SD_ADC_580	147.93 ± 36.65	47.62 - 315.07	0.99323
SD_ADC_560	145.98 ± 38.89	43.66 - 327.57	0.99242
SD_ADC_540	144.92 ± 44.42	33.28 - 355.6	0.99357
SD_ADC_520	144.95 ± 44.67	69.88 - 324.97	0.99159
SD_ADC_500	141.17 ± 49.66	56.95 - 331.9	0.99553
SD_ADC_480	137.24 ± 50.4	0 - 357.86	0.95665
voxel_ADC_620	9574.08 ± 9784.28	23 - 47248	0.99982
voxel_ADC_600	8144.66 ± 9100.13	11 - 44491	0.99985
voxel_ADC_580	5846.1 ± 7782.9	0 - 39095	0.99984
voxel_ADC_560	5005.78 ± 7247.52	0 - 36750	0.99986
voxel_ADC_540	4273.04 ± 6695.75	0 - 34235	0.99988
voxel_ADC_520	3652.36 ± 6156.59	0 - 31589	0.99989
voxel_ADC_500	3117.9 ± 5620.75	0 - 28611	0.99999
voxel_ADC_480	2661.48 ± 5089.54	0 - 25552	0.99991

ICA: Internal carotid artery, M1: Middle cerebral artery first portion, M2: Middle cerebral artery second portion, ACA: Anterior cerebral artery

6.4.2 分類 Model の比較

Pycaret に algorithms の比較結果を Table 6-3 に示す. また, AUC に対してチューニング model の検証データによる分類結果を Table 6-4 に示す. Extra tree classifier と Random forest classifier が上位であった. テストデータに対する分類精度を Table 6-5 に示す. Extra tree classifier にて, AUC が 0.833, Accuracy が 0.933 という結果であった.

Table 6-3 Pycaret による各 algorithms の比較結果

Model	AUC	Accuracy	Recall	Prec.	F1
Extra Trees Classifier	0.8983	0.8267	0.9402	0.8383	0.8844
Random Forest Classifier	0.8952	0.8447	0.9054	0.8809	0.8912
Light Gradient Boosting Machine	0.8909	0.8330	0.9141	0.8569	0.8836
Gradient Boosting Classifier	0.8857	0.8330	0.9058	0.8638	0.8827
Ada Boost Classifier	0.8056	0.7907	0.8533	0.8556	0.8503
Logistic Regression	0.7808	0.7424	0.7743	0.8602	0.8043
Decision Tree Classifier	0.7720	0.7902	0.8185	0.8744	0.8439
Linear Discriminant Analysis	0.7471	0.7011	0.7062	0.8502	0.7652
Naive Bayes	0.7450	0.6588	0.6210	0.8567	0.7176
K Neighbors Classifier	0.7341	0.6472	0.6040	0.8555	0.7032
Quadratic Discriminant Analysis	0.6158	0.7604	0.9312	0.7742	0.8434
Dummy Classifier	0.5000	0.3053	0.0000	0.0000	0.0000
SVM-Linear Kernel	0.0000	0.6535	0.6732	0.8143	0.7270
Ridge Classifier	0.0000	0.7189	0.7232	0.8632	0.7794

Table 6-4 検証データに対する分類精度の結果

Tuned model	AUC	Accuracy	Recall	Precision	F1
Extra Trees Classifier	0.9178 ± 0.0918	0.8451 ± 0.0675	0.9141 ± 0.0542	0.8708 ± 0.0557	0.8912 ± 0.0486
Random Forest Classifier	0.9146 ± 0.0754	0.8449 ± 0.0806	0.9225 ± 0.0576	0.8678 ± 0.0736	0.8927 ± 0.0559

Table 6-5 テストデータに対する分類精度の結果

Tuned model	AUC	Accuracy	Recall	Precision	F1
Extra Trees Classifier	0.833	0.933	1.000	0.667	0.800
Random Forest Classifier	0.750	0.800	0.500	0.667	0.571

6.4.3 重要な特徴量と群間比較

Fig. 6-3 に各 model での特徴量の重要性を示す．いずれも model でも，画像から再灌流までの時間，年齢，ADC 値 $580 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ 以下の標準偏差の順であった．予後良好群と予後不良群での各値の比較では，いずれも統計的な有意差を認めた (Fig. 6-4)

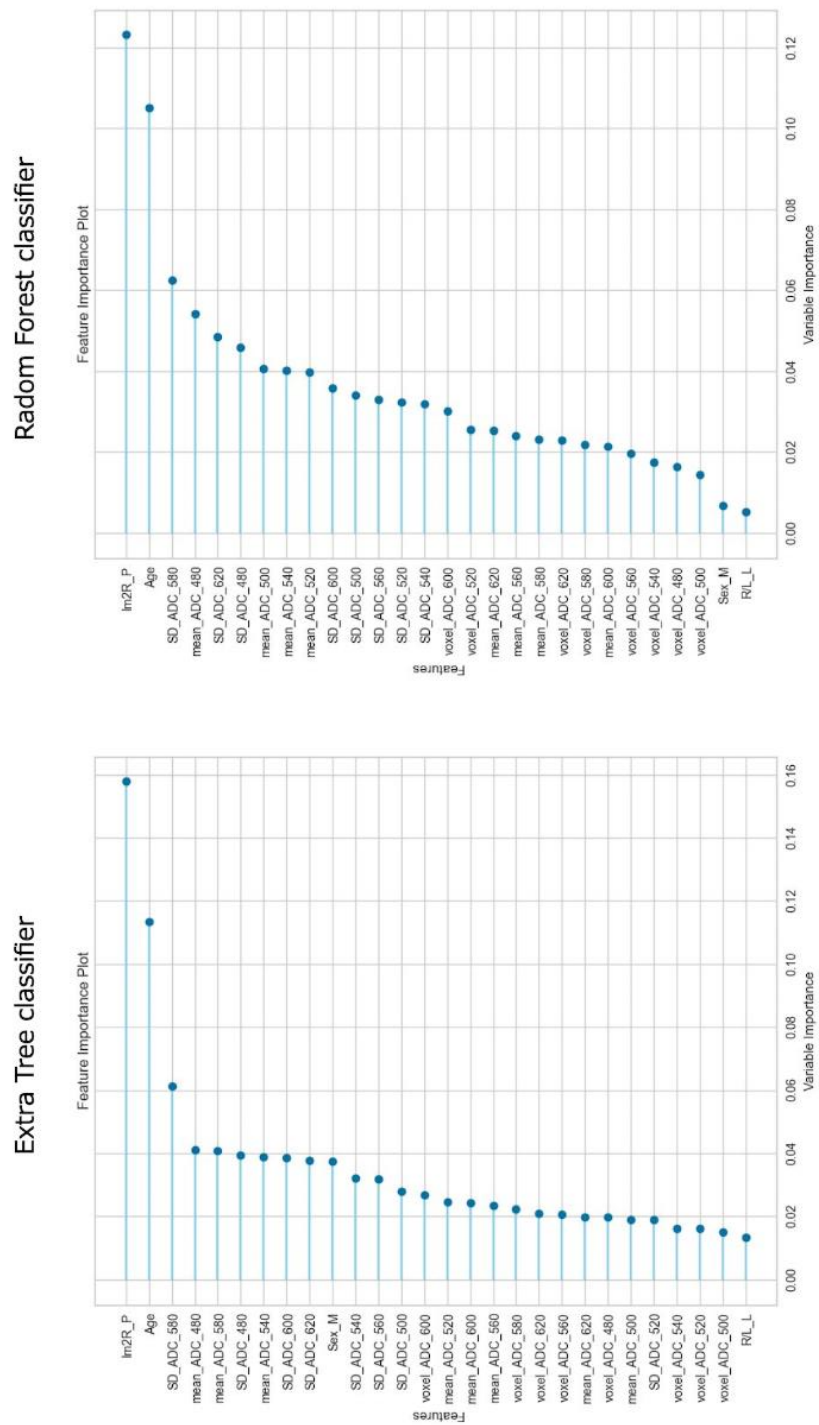


Fig. 6-3 各特徴量の重要性

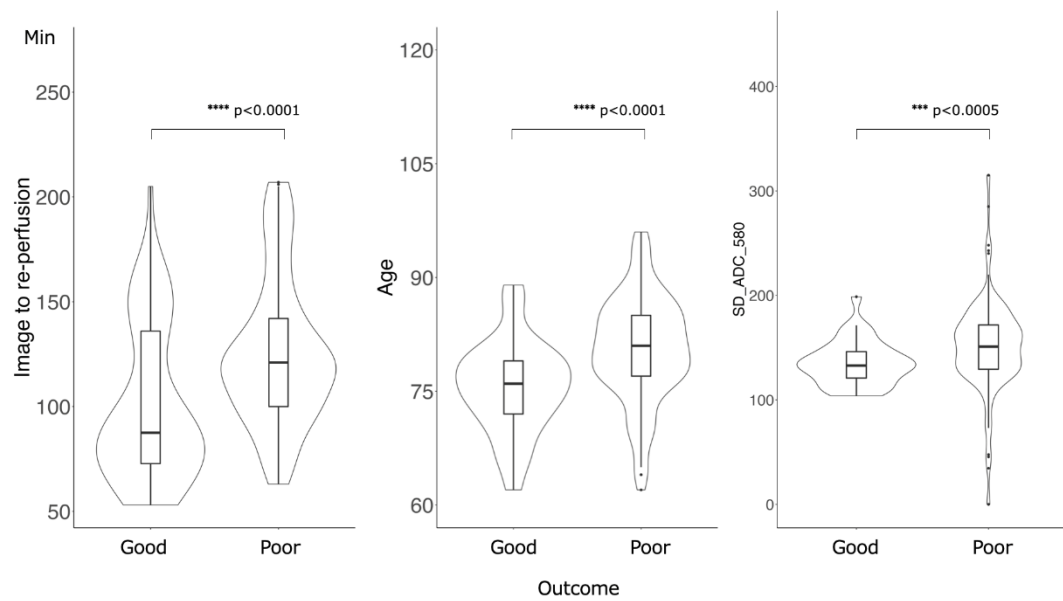


Fig. 6-4 高い重要性を示した特徴量の二群間での比較

6.4.4 MT での再灌流のタイムリミットシミュレーションの結果

Fig. 6-5 にシミュレーションデータにおける、予測スコアと再灌流までの時間の関係を示す。予後良好となる予測スコアは、画像検査から再灌流までの時間が長くなるに連れて低下した。また、若年の方が予後良好となり得るスコアが高く、交点により示されたタイムリミットは若年で長く、高齢では短かった。

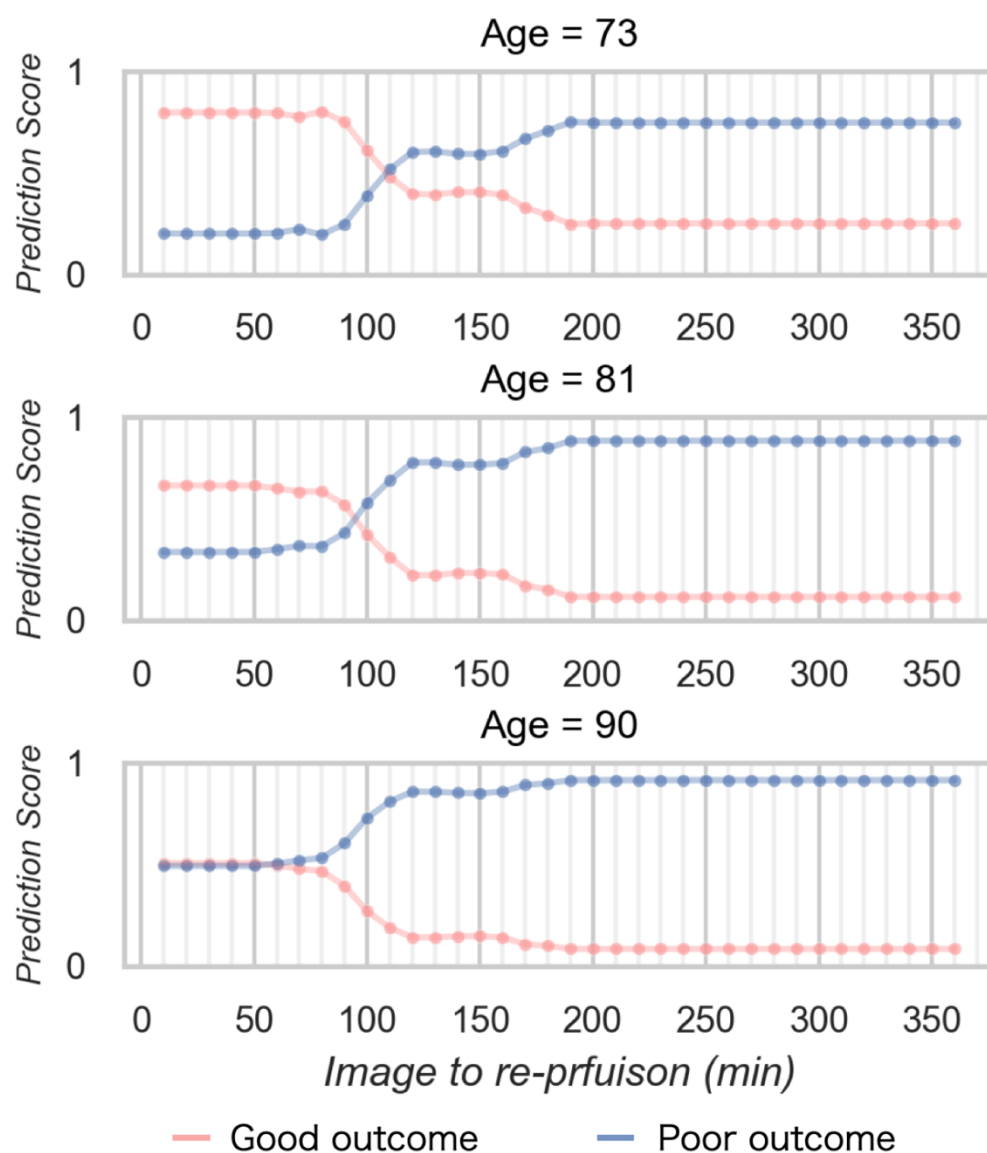


Fig. 6-5 作成した model を用いた MT での再灌流のタイムリミットシミュレーションの結果

6.5 考察

本研究では、AIS 患者における MT での再灌流までのタイムリミットを推定する ML の新しいアプローチを提案した。ADC 値は、AIS の画像評価において最も利用しやすい定量値であり、MT 後の患者予後の推定と、再灌流にて予後良好を獲得できるタイムリミットを評価するための指標として機能した。

主幹動脈閉塞による AIS では、1 秒間に 32,000 個のニューロンが失われており、1 秒間に 8.7 時間の加齢が進行すると言われている^[20]。この劇的な変化は患者の転帰に直結しており、AIS 治療のキーワードとして、“Time is brain”が用いられる主な理由である。ADC は、AIS 発症後の脳組織の劇的な変化を反映しているのかもしれない。臨床現場でのアクセスのしやすさは重要であり、ADC 値は AIS の急性期を評価する ML model を構築するのに適した特徴量と考えられた。

年齢も AIS の治療成績に関与しており、高齢群では良好な転帰を得ることがより困難である。80 歳以上の高齢患者において、3 ヶ月後の転帰が非常に不良であることは、入院時の NIHSS が高いこと、虚弱状態が高いことと関連していたことが報告されている^[21, 22]。本研究はこれらの知見を支持するものであり、再灌流までの時間と年齢の両方が転帰の重要な予測因子として同定された。画像検査から再灌流までの時間と年齢において、予後良好群と予後不良群の間に有意差が認められた。この結果は先行研究と同じ傾向を示した。 $580 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ 以下の ADC 値の関心領域の標準偏差が第 3 の重要な特徴量として機能した。この結果は、ADC 値が先行研究で述べられているように、AIS における予後予測因子の 1 つとして機能することを意味する。

構築した model を用いたシミュレーションでは、年齢が若く、再開通までの時間が短いほど良好な予後が得やすいという結果であり、前述の先行研究の結果を支持するものであった。つまり、詳細な ADC 解析から構築された ML model は先行研究の知見を統合し、個々の患者の予後を即座に予測し得る事を示唆している。

ML model を利用した予後予測やタイムリミットの推定は、MT を施行するか否かの意思決定の一助となり得ると考えている。例えば、脳卒中の 25%が睡眠中に起こると言われており^[23]、臨床では最終健常時刻が不明で、MT の適応可否の判断に難渋する症例にしばしば遭遇する。本研究が提案したように、画像検査からの時間で治療適応を判断することができれば、臨床上大きなメリットとなり得る。また、良好な予後を得るための再灌流までのタイムリミットについては、明確な目標時間の提示となるとともに、MT の手術時間の延長を避け過剰な医療コストや手術リスクを避ける役割を果たせる可能性がある。

これまでの研究でも ADC 値を用いた AIS の予後予測は行われてきたが、閾値となる ADC 値は様々であり、Golden standard といえる値はまだ存在しない^[24-27]。このような側面から、本研究では詳細に ADC 値を解析するソフト作成し、ML と組み合わせることにより従来の問題点の解決を試みた。ML model では、ADC 値 $580 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ 以下の標準偏差が、時間と年齢に次ぐ重要性を示した。ADC 値から得られた他の値も特徴量として機能しており、詳細な ADC 解析と ML の組み合わせは、AIS の予後予測の新たな手法として有用であることが示唆される。

本研究では、NIHSS や mRS のような身体所見から得られた所見は、特徴量として用いなかった。これらの所見は、術後の予後に直接的に影響を与えることは明らかであり、定性的な評価指標であるため観測者による誤差が無視できない。ADC 値を用いることで定量的なデータの特徴量として使用可能である。

本研究では、いくつかの課題がある。対象とした症例は、単施設の 75 例であり、画像も単独の MRI で得られたものである。汎化性能を高めるためにより多くの症例、装置から得られたデータで model 構築を試みる必要がる。さらに、今回は Pycaret の自動 ML 機能を使用して model 構築を行った。この環境では、詳細な model の調整は不可能であるため、今後より詳細な model の調整を行う必要がある。

6.6 結論

AIS において、最も利用しやすい定量値である ADC 値を詳細に解析し、その結果を特徴量として機械学習を行うことで、血栓回収術の予後予測が可能であった。さらに、血栓回収術で良好な予後を得るためのタイムリミットを求めるシミュレーションでは、若年であるほどタイムリミットは長く、良好な予後を獲得できる確率も高かった。

参考文献

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIR.0000000000000757>
2. Feske SK. Ischemic Stroke. *Am J Med* [Internet]. 2021 Dec;134(12):1457–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.027>
3. Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol* [Internet]. 2021 Jan;335:113518. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113518>
4. Zhao Y, Zhang X, Chen X, Wei Y. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review). *Int J Mol Med* [Internet]. 2022 Feb;49(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.3892/ijmm.2021.5070>
5. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* [Internet]. 1993 Jan;24(1):35–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>
6. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2021 Jul 1;52(7):e364–467. Available from: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>
7. Hoshino T. Etiologic classification of ischemic stroke and transient ischemic attack. *Nihon Kessen Shiketsu Gakkai shi* [Internet]. 2017;28(3):267–77. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjsth/28/3/28_2017_JJTH_28_3_267-277/_article/-char/ja/
8. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* [Internet].

1995 Dec 14;333(24):1581–8. Available from:
<https://doi.org/10.1056/NEJM199512143332401>

9. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Sep 25;359(13):1317–29. Available from:
<https://doi.org/10.1056/NEJMoA0804656>
10. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jan 1;372(1):11–20. Available from:
<https://doi.org/10.1056/NEJMoA1411587>
11. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Mar 12;372(11):1009–18. Available from:
<https://doi.org/10.1056/NEJMoA1414792>
12. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Mar 12;372(11):1019–30. Available from:
<https://doi.org/10.1056/NEJMoA1414905>
13. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jun 11;372(24):2296–306. Available from:
<https://doi.org/10.1056/NEJMoA1503780>
14. Ma G, Yu Z, Jia B, Xian Y, Ren Z, Mo D, et al. Time to Endovascular Reperfusion and Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Clin Neuroradiol* [Internet]. 2022 Dec 1;32(4):997–1009. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00062-022-01178-7>
15. Fransen PSS, Beumer D, Berkhemer OA, van den Berg LA, Lingsma H, van der Lugt A, et al. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 2014 Sep 1;15:343. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-15-343>

16. Sheth SA, Jahan R, Gralla J, Pereira VM, Nogueira RG, Levy EI, et al. Time to endovascular reperfusion and degree of disability in acute stroke. *Ann Neurol* [Internet]. 2015 Oct;78(4):584–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.24474>
17. Shlobin NA, Baig AA, Waqas M, Patel TR, Dossani RH, Wilson M, et al. Artificial Intelligence for Large-Vessel Occlusion Stroke: A Systematic Review. *World Neurosurg* [Internet]. 2022 Mar;159:207–20.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2021.12.004>
18. Wang F. Machine Learning for Predicting Rare Clinical Outcomes—Finding Needles in a Haystack. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 May 3 [cited 2023 May 6];4(5):e2110738–e2110738. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2780278>
19. Xu L, Skoularidou M, Cuesta-Infante A, Veeramachaneni K. Modeling Tabular data using Conditional GAN [Internet]. *arXiv [cs.LG]*. 2019. Available from: <http://arxiv.org/abs/1907.00503>
20. Saver JL. Time Is Brain—Quantified. *Stroke* [Internet]. 2006 Jan 1;37(1):263–6. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab>
21. Ospel JM, Kappelhof M, Kashani N, Menon BK, Campbell BCV, San Roman L, et al. Effect of age and baseline ASPECTS on outcomes in large-vessel occlusion stroke: results from the HERMES collaboration. *J Neurointerv Surg* [Internet]. 2021 Sep;13(9):790–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2020-016621>
22. Tiainen M, Martinez-Majander N, Virtanen P, Rätty S, Strbian D. Clinical frailty and outcome after mechanical thrombectomy for stroke in patients aged ≥ 80 years. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2022 Dec 1;31(12). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106816>
23. Rimmele DL, Thomalla G. Wake-up stroke: clinical characteristics, imaging findings, and treatment option - an update. *Front Neurol* [Internet]. 2014 Mar 26;5:35.

Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2014.00035>

24. Purushotham A, Campbell BCV, Straka M, Mlynash M, Olivot JM, Bammer R, et al. Apparent diffusion coefficient threshold for delineation of ischemic core. *Int J Stroke* [Internet]. 2015 Apr;10(3):348–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ijis.12068>
25. Gwak DS, Choi W, Shim DH, Kim YW, Kang DH, Son W, et al. Role of Apparent Diffusion Coefficient Gradient Within Diffusion Lesions in Outcomes of Large Stroke After Thrombectomy. *Stroke* [Internet]. 2021 Sep 29;STROKEAHA121035615. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.035615>
26. Yu W, Yang J, Liu L, Song W, Zhang Z, Xu M, et al. The value of diffusion weighted imaging in predicting the clinical progression of perforator artery cerebral infarction. *Neuroimage Clin* [Internet]. 2022 Jul 18;35:103117. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103117>
27. Umemura T, Hatano T, Ogura T, Miyata T, Agawa Y, Nakajima H, et al. ADC Level is Related to DWI Reversal in Patients Undergoing Mechanical Thrombectomy: A Retrospective Cohort Study. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2022 Jun;43(6):893–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A7510>

第7章 総括

7.1 総括

本研究では、虚血性脳卒中に対する Magnetic resonance imaging(MRI)について、シーケンスの開発とその臨床応用、さらに、定量値を用いた機械学習による予後評価といった側面からアプローチした。

シーケンス開発では、Magnetic resonance angiography (MRA)において、Phase contrast angiography (PCA)を用いて、従来から一般的に用いられている Time of flight (TOF)法よりも短時間で高画質な MRA を実現した。提案した PCA では 1 分程度で脳動脈を撮像可能であり、repetition time(TR)の短縮も相まって、motion artifact に強いシーケンスとなっている。意識障害などで不穏となり、検査中に動いてしまいがちな虚血性脳卒中患者に有用なシーケンスとなった。

作成した PCA を用いて、MRA と Black blood (BB)画像を同時描出する臨床応用を試みた。虚血性脳卒中の中でも特に重篤な Large vessel occlusion (LVO)患者では、閉塞起点とその範囲は予後に関連する。血栓そのものを描出するための方法として、PCA の元画像を差分処理することにより BB 画像を作成し、1 分程度で MRA との BB 画像の双方を取得可能とした。血栓の評価についても、従来の Susceptibility vessel sign(SVS)よりも、精度が高く機械的血栓回収の術前画像としての臨床的有用性を示した。

虚血性脳卒中に対する MRI では、拡散強調像が必須であるが、その際 apparent diffusion coefficient(ADC)値も算出される。拡散強調像は短時間で撮像可能なため、ADC 値は、機械的血栓回収術前診断の中で、最もアクセスが簡便な定量値といえる。ADC 値を用いた血栓回収術の予後予測は、従来からいくつか報告されてきたが、良好な予後を推定できる ADC 値の閾値は定まっていないのが現状である。そこで、ADC 値を詳細に解析し、その結果を特徴量として機械学習することで予後の推定を試みた。また、画像検査からどのくらいの時間で再灌流を得ると、良好予後を獲得できるのかシミュレーションを行

った。ADC 値から作成した機械学習 model において、機械的血栓回収術後の予後は高精度に分類された。ADC 値から得られた特徴量は、再灌流までの時間、年齢に次ぐ重要な特徴量として機能した。また、シミュレーションの結果、年齢が若いほど良好な予後を得られる確率が高く、タイムリミットも長くなることが確認された。

7.2 今後の検討と課題

MRI の撮像シーケンス、機械学習の手法はともに日進月歩である。MRI では、深層学習を応用した画像再構成法が臨床使用可能となっており、さらなる高画質、短時間が期待できる。虚血性脳卒中に関する MRI では、臨床上許容される撮像時間においてより安定した画像を提供することが求められる。本研究では MRA について検討を行ったが、その他のシーケンスについても検討を行い最適化、もしくは新手法を提案する必要がある。

また、機械学習が深層学習で精度の高い model を構築するためには、訓練データの質と量が決め手となり得る。本研究では、単施設のみのデータを使用した。今後は多施設でのデータを用いた汎化性能の高い model を提案する必要がある。

第 8 章 結論

本研究では、虚血性脳卒中に対する MRI について、新たな短時間 PCA シーケンス、また、ADC 値を用いた機械学習 model による予後推定を提案した。いずれも”Time is brain”がキーワードとなる虚血性脳卒中において、迅速に治療適応の一助となる情報を提供可能であることが示唆された。

略語集

MRI: Magnetic resonance imaging

CT: Computed tomography

MRA: Magnetic resonance angiography

DWI: Diffusion weighted imaging

ADC: Apparent diffusion coefficient

PCA: Phase contrast angiography

AIS: Acute ischemic stroke

LVO: Large vessel occlusion

TIA: Transient ischemic attack

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score

tPA: Tissue plasminogen activator

DSA: Digital subtraction angiography

MT: Mechanical thrombectomy

SE: Spine echo

TE: Echo Time

TR: Repetition Time

GRE: Gradient echo

IR: Inversion recovery

EPI: Echo planer imaging

MPG: Motion Probing Gradient

PPV: Positive predict value

NPV: Negative predict value.

TOF: Time of Flight

FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery

TI: inversion time

SWI: Susceptibility Weighted Imaging

SVS: Susceptibility Vessel Sign

DSC: Dynamic susceptibility contrast

ASL: Arterial spin labeling

Tmax: Time to maximum

SNR: Signal noise to ratio

pCASL: pseudo continuous ASL

VENC: velocity encoding

TONE: Tilted Optimized Non-saturated Excitation

ROI: region of interest

MIP: Maximum intensity projection

DEPICT: Depicting of clot and MRA using Phase contrast angiography with an Image

Calculation for Thrombectomy

T1WI: T1 weighted imaging

CR: Contrast ratio

MPR: Multiplanar reconstruction

mRS: modified Rankin Scale

ML: Machine learning

TICI: Thrombolysis in cerebral infarction

SMOTE: Synthetic Minority Over-sampling Technique

AUC: Accuracy, Area under the curve

謝辞

本研究を遂行するにあたり多くの方々にご協力いただきました。ここに深く御礼申し上げます。

まず初めに、後期博士課程の3年間にわたり本研究全般へのご指導、ご高配いただきました北海道大学大学院保健科学院 医用生体工学分野 杉森博行 准教授に深く感謝申し上げます。研究者ならびに臨床での放射線技師での両面の立場から、研究の環境作りや進め方に至るまでのアドバイスをいただけたおかげで、本研究を完遂することができました。誠にありがとうございました。北海道大学 大学院保健科学研究所 健康科学分野の吉村高明先生には副指導教員として、多大なるご指導を賜りましたことを心より感謝申し上げます。ありがとうございました。

さらに、新谷好正 医師をはじめとする小樽市立病院 脳神経外科の皆様にご心より謝意を表します。実臨床での治療に直結する知見などをいただけたことで、本研究の臨床的意義を深めることができました。

日頃より共に業務、研究を行っている小樽市立病院 放射線室 MRI 部門のスタッフの皆様ありがとうございました。皆様の協力のおかげで、多くの検討項目を実施することができ、実際に業務でも使用する有用なシーケンスを構築できたと思います。改めて、感謝申し上げます。

最後に、日ごろの生活を支えてくれた家族に深く感謝いたします。ありがとうございました。

研究業績

論文

1. Oura D, Ihara R, Myo E, Sato S, Sugimori H. Construction of super-rapid brain MRA using oblique transverse acquisition phase contrast angiography with tilted optimized non-saturated excitation pulse. Magn Reson Imaging [Internet]. 2021 Oct 27;85:193–201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2021.10.037>
2. Yokohama T, Iwasaki M, Oura D, Furuya S, Niiya Y. Increased muscle fiber fractional anisotropy value using diffusion tensor imaging after compression without fiber injury. Acta radiol [Internet]. 2021 Dec 2;2841851211058282. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/02841851211058282>
3. Oura D, Gekka M, Morishima Y, Niiya Y, Ihara R, Ebina T, et al. Simultaneous depiction of clot and MRA using 1 min phase contrast angiography in acute ischemic patients. Magn Reson Imaging [Internet]. 2022 Nov;93:149–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2022.08.011>
4. Takamiya S, Iwasaki M, Yokohama T, Oura D, Niiya Y, Fujimura M. The Prediction of Neurological Prognosis for Cervical Spondylotic Myelopathy Using Diffusion Tensor Imaging. Neurospine [Internet]. 2023 Mar 31 [cited 2023 Apr 2];20(1):248–54. Available from: <https://www.eneurospine.org/journal/view.php?doi=10.14245/ns.2244708.354>

5. Oura D, Sato S, Honma Y, Kuwajima S, Sugimori H. Quality Assurance of Chest X-ray Images with a Combination of Deep Learning Methods. Appl. Sci. 2023, 13(4), 2067; <https://doi.org/10.3390/app13042067>
6. Oura D, Takamiya S, Ihara R, Niiya Y, Sugimori H. Predicting Mechanical Thrombectomy Outcome and Time Limit through ADC Value Analysis: A Comprehensive Clinical and Simulation Study Using Machine Learning. Diagnostics [Internet]. 2023 Jun 21 [cited 2023 Jun 26];13(13):2138. Available from: <https://www.mdpi.com/2353040>
7. Oura D, Gekka M, Sugimori H. The montage method improves the classification of suspected acute ischemic stroke using the convolution neural network and brain MRI. Radiol Phys Technol [Internet]. 2023 Nov 7; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12194-023-00754-x>
8. Ihara R, Oura D, Ichimura W, Kobayashi K. Magnetic resonance cholangiopancreatography using T2 preparation pulse: quantitative and qualitative analyses. Acta radiol [Internet]. 2023 Oct 8;2841851231203055. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/02841851231203055>

発表

1. 伊原陸, 大浦大輔. 脳静脈洞血栓症における ASL の信号変化の検討. 第 76 回 日本放

射線技術学会, 2020, 5 月, Web 開催

2. 伊原陸, 大浦大輔. 高速 phase contrast angiography における TONE パルスの有用性. 第 48 回 日本磁気共鳴医学会, 2020, 9 月, Web 開催
3. 伊原陸, 大浦大輔, 佐藤晋平. Compressed Sensing を併用した短時間 4D MRA の検討. 第 77 回 日本放射線技術学会, 2021, 4 月, 横浜
4. Oura D, Sato S, Ihara R. How to Creation of High-Quality Brain Aneurysm using Casting Method. 77th Japanese Society of Radiological Technology, 2021, April, Yokohama.
5. 伊原陸, 大浦大輔. Compressed Sensing を併用した短時間 4D MRA の検討. 第 77 回 日本放射線技術学会, 2021, 4 月, 横浜.
6. 大浦大輔, 伊原陸, 蛭名翼, 月花正幸, 杉森博行. 主幹動脈閉塞における短時間 Phase contrast angiography を用いた MRA, 塞栓物質の同時描出. 第 49 回 日本放射線技術学会 秋季学術大会, 2021, 10 月, 熊本.
7. 伊原陸, 大浦大輔, 横浜拓実, 新谷好正, 岩崎素之, 古川浩司, 越前谷すみれ, 馬淵正二. 急性期脳梗塞に対する短時間 MRI プロトコール運用の実臨床成績. 第 59 回 全国自治体病院学会, 2021 年, 10 月, 奈良.
8. Oura D, Sugimori H. The estimation of the usefulness of multiple image for CNN. 78th Japanese Society of Radiological Technology, 2022, April, Yokohama.
9. Oura D, Sugimori H. The Usefulness of the Montage Method in the Classification of Brain MRI of Patients Suspected Acute Ischemic Stroke using Convolution Neural Network. 50th Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine. 2022, 9 月, Nagoya.
10. 伊原陸, 大浦大輔, 市村亘, 小林健太郎. T2 preparation pulse を用いた MRCP の構築と評価. 第 50 回 日本磁気共鳴医学会, 2022 年, 9 月, 名古屋.
11. Oura D, Sato S, Homma Y, Kuwajima S, Sugimori H. Can Deep Learning Method Achieve Quality Assurance of Chest X-ray Picture?. 第一回 医療 AI シンポジウム.

2022, 11 月, 札幌.

12. Oura D, Sato S, Homma Y, Kuwajima S, Sugimori H. Can Deep Learning Achieve Quality Assurance of the Chest X-ray Images?. ECR2023. 2023, March, Viena.
13. Oura D, Ihara R, Yokohama T, Niiya Y, Furukawa K, Gekka M, Takamiya S, Sugimori H. Clinical usefulness and technical aspects of a 7-min MRI protocol for the fastest acute ischemic stroke treatment. European Society Radiology 2023. 2023, March, Vienna.
14. Yokohama Y, Iwasak Mi, Oura D, Niiya Y. Why the effect of paralysis is reversible in CSDH patients? -DTI parameters are associated with motor fiber injury-. European Society Radiology 2023. 2023, March, Vienna.
15. 伊原陸, 大浦大輔, 市村亘, 小林健太郎. T2 preparation pulse を用いた呼吸停止下 MRCP の構築と評価. 第 79 回 日本放射線技術学会, 2023 年, 4 月, 横浜.
16. Oura D, The Imaging Technique and Clinical Usefulness of Super Rapid Phase Contrast Angiography for Stroke Patients. 2023 International Society for MR Radiographers & Technologists. 2023, June, Toronto
17. 本間優斗, 大浦大輔, 佃幸憲, 江畑拓, 平塚重人. AI を用いた胸腹部 CT 検査による潜在的な骨粗鬆症患者の検出. 第 25 回 日本骨粗鬆症学会, 2023, 9 月, 名古屋.
18. 横浜拓実, 岩崎素之, 大浦大輔, 新谷好正, なぜ慢性硬膜下血腫の麻痺の影響は可逆的なのか? -DTI パラメーターは運動繊維障害に関連がある-. 第 51 回日本放射線技術学会 秋季学術大会, 名古屋, 2023, 10 月