TRAIT を CT で見極める

平野 照之¹⁾

要旨：脳血管再開通療法に必要な画像情報は treatment related acute imaging target (TRAIT) と総称され、大血管閉塞、虚血コア、ミスマッチ、側副血行の4項目を指す。頭部単純CTでは、hyperdense artery signs から内頸動脈や中大脳動脈近位部閉塞のスクリーニング、Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) で早期虚血変化の範囲判定を行い、迅速な治療開始に繋げる。CT血管造影(CT angiography: CTA)、CT灌流画像を加えれば、より確実な TRAIT 評価が可能となるが、灌流解析プログラムの導入、multiphase CTA や 4D-CTA の活用などの工夫が求められる。

Key words: acute revascularization, large vessel occlusion, ischemic core, mismatch, collaterals

はじめに

Stroke Imaging Research (STIR) group は、脳梗塞急性期治療における血栓回収療法のエビデンスの確立をうけ、2015年に開催した検討会議で脳梗塞の急性期画像診断に必要な評価項目を Treatment Related Acute Imaging Target (TRAIT) として4つに整理した。すなわち① large vessel occlusion, ② small core, ③ large core-perfusion mismatch (penumbral marker), ④ good cerebral collaterals が、画像マーカーとして有用であり、これらは血栓回収療法に限らず、治療成績の予測につながるというものである¹⁾。ここではCTでの TRAIT 評価とその応用について概説する。

Large Vessel Occlusion (LVO)

LVOの有無は、急性血行再建療法の適応を決めるうえで必須の情報である。評価のゴールド・スタンダードは言うまでもなく脳血管造影だが、これは治療の一環として行われるべきものであり、近年、世界的にはCT angiography (CTA) が第一選択とされている。しかし単純CT (non-contrast CT: NCCT) でも注意深い観察でLVOを推測することができる。

1. NCCT

まず hyperdense artery sign の状況を確認する。Hyperdense MCA sign [中大脳動脈主幹 (M1) 部閉塞]²⁾, hyper-

dense Sylvian fissure MCA 'dot' sign (中大脳動脈 M2 部閉塞), hyperdense ICA sign [内頸動脈 (IC) 先端部]³⁾ が代表的な所見である (Fig. 1)。内頸動脈や M1 閉塞の閉塞例へのアルテプラーゼ静注療法の効果は限定的であるため、これらの所見があれば可能な限り血栓回収療法を実施する。血管内血栓のCT吸収値が高いため閉塞血管に hyperdense artery sign が見られるわけだが、高齢者においては石灰化との鑑別が必要である⁴⁾。

2. CTA

ヨード造影剤を5 ml/s 程度で急速静注し、注入開始25秒前後の初回循環時に造影剤が血管内腔に局限して高濃度で存在する時点で高速スキャンを行い、血管が他の軟部組織より高密度に描出される断層像を得る。評価にあたっては、元画像、MPR (multi-planar reconstruction) 画像、および3D再構成画像を総合的に判断する (Fig. 2)。

脳血管閉塞部位および血栓サイズが評価でき、海外ではLVO診断の第一選択となっている。Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials (HERMES) では全試験がCTAで閉塞血管を確認している⁵⁾。時間短縮を目指し、治療適応をCTのみで判断するとすれば、CTAの追加が妥当な選択である。

Small Core

虚血コアは、血栓溶解療法および血栓回収療法後の予後を規定する重要な要素である。早期に血流を再開させたとしても、その時点で壊死に陥っている組織には回復見込みはない。そればかりか高度の脳浮腫や出血性梗塞

¹⁾ 杏林大学医学部脳卒中医学教室
(2017年12月6日受付, 2017年12月7日受理)
doi: 10.3995/jstroke.10609

Fig. 1 Hyperdense artery signs.

頭部単純 CT で大血管閉塞 (large vessel occlusion) を示唆する所見。

A : 内頸動脈遠位部の閉塞を示す hyperdense ICA sign

B : 中大脳動脈主幹 (M1) 部閉塞を示す hyperdense MCA sign

C : 中大脳動脈分枝 (M2) 閉塞を示す MCA dot sign

Fig. 2 CTA

A : 3D 再構成画像による脳底動脈狭窄所見 (矢印)

B : MPR 法による左中大脳動脈閉塞所見。閉塞部末梢には皮質枝間吻合を介して側副血行が確認される。

Fig. 3 早期虚血変化としての脳浮腫の違い

左 MCA 領域に所見を認める 2 例。A では皮質 X 線吸収値が低下していない (isolated cortical swelling)。一方、B の脳浮腫は皮質濃度が低下している (parenchymal hypoattenuation)。

を来して致死的な転帰をたどることもある。したがって侵襲的処置を加えて得られるメリットとのバランスを判断するためには、虚血コアの評価が重要な意味を持つ。この目的で単純 CT では早期虚血性変化 (early ischemic change: EIC) が重要である。正確にコア・サイズを測定するための専用解析ソフトも開発されているが、臨床現場では Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)⁶⁾ によって簡易的に評価することが多い。

1. ASPECTS on NCCT

NCCT で観察される EIC とは、灰白質の軽微な濃度低下と大脳皮質の軽微な腫脹と要約される。EIC が認められるということは、組織の残存血流量が著しく低下している、あるいは発症から相応の時間が経過していることを示す⁷⁾。すなわち EIC は組織の虚血プロセス進行度の指標 (tissue clock) である。ただし EIC のうち、皮質濃度低下を伴わず脳浮腫のみを呈する isolated cortical swelling (ICS) (Fig. 3) は区別が必要である。灌流圧低下を血管床拡大で代償⁸⁾、あるいは血流低下からの経過時間が短い場合⁷⁾に観察される。厳密に証明されたわけではないが、ICS には救済可能な虚血性ペナンプラが存在

する可能性が指摘されている⁸⁾。

コア・サイズの判断には ASPECTS が用いられる⁶⁾。評価には、レンズ核と視床を通る軸位断と、それより約 2 cm 頭側のレンズ核構造が見えなくなった最初の断面にて、MCA 領域を 10 カ所に区分し減点法によって病変範囲をスコア化する (Fig. 4)。原著では 8 点以上がアルテプラゼ静注療法の適応とされる。10 領域を系統的に判読することで見落としが少なくなり、初心者向けの教育ツールとしての利用価値も高い。J-ACT に登録された 103 例を解析すると、ASPECTS 低値が症候性頭蓋内出血と関連した⁹⁾。

2. CT-perfusion

CT 灌流画像 (CTP) は、ヨード造影剤を急速静注し、同一断面を経時的・連続的に撮像することで voxel ごとの時間濃度曲線 (time concentration curve: TCC) から局所脳血流を評価する¹⁰⁾。半定量パラメータとして、ボラス到達時間 (bolus arrival time: BAT)、ピーク到達時間 (time to peak: TTP)、一次モーメント法による平均通過時間 (first moment mean transit time: fMTT)、カーブ下面積 (area under the curve: AUC)、最大傾斜 (maximum slope:

Fig. 4 ASPECTS

左内頸動脈の心原性脳塞栓症。発症2時間のCT(A)で、左中大脳動脈領域に早期虚血変化を広範囲に認める(*)。同部は翌日のCT(B)で明瞭な低吸収域となった。中大脳動脈領域の10カ所[C:尾状核, I:島回, L:レンズ核, IC:内包(膝~後脚のみ), M1:前方域, M2:側頭弁蓋部, M3:後方域, M4, M5, M6:それぞれM1, M2, M3の頭側部]を減点法で採点したASPECTSは3点となる。

MS)などがある。BAT, TTP, fMTTは時間に関するパラメータであり虚血による循環遅延に鋭敏である。AUCは血管床を, MSは脳血液量を反映しており相対値として用いる。

定量解析には逆畳み込み積分(deconvolution)法を用いる。動脈の時間濃度曲線(arterial input function: AIF)を所得し, AIFとTCCから残留関数 $R(t)$ を求め, $R(t)$ から各種の定量パラメータを算出する^{11, 12)}。AIFが解析対象組織から遠い場合には造影剤の到達遅延が生じる(delay効果)ため¹³⁾, 定量解析にはblock circulant singular value decompositions(bSVD), oscillation index SVD(oSVD)などdelay効果のない解析アルゴリズムを使用する。得られる定量パラメータとして, 脳血流量(cerebral blood flow: CBF), 脳血液量(cerebral blood volume: CBV), 平均通過時間(mean transit time: MTT)があり, $CBF=CBV/MTT$ の関係にある(Fig. 5)。また, $R(t)$ のピーク時間であるtime-to-maximum(Tmax)も頻用される¹⁴⁾。

不可逆性の虚血組織では血管床が虚脱してしまうためCBV低下領域を虚血コアと判断することが多い。一方, late time window例での血栓回収療法の有効性を証明したDWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Stroke Undergoing Neurointervention with Trevo(DAWN)試験¹⁵⁾では, 最

Fig. 5 CT-P

左内頸動脈閉塞例。左大脳半球で脳血流量(CBF)が低下し, 脳血液量(CBV)は保たれ, 平均通過時間(MTT)が延長している。

Fig. 6 RAPIDによるミスマッチ評価
iSchemaViewRAPID®(CA)による解析結果の例。虚血コア、灌流異常域、ミスマッチ比および体積が、数分で表示される。
文献 18 より引用

新の解析プログラム：RAPID®を使用しCBF対側比<30%の領域を虚血コアとして定義していた。

Large core-perfusion mismatch (penumbral marker)

ミスマッチ評価は、日本ではまだ普及しているとは言えない。ヨード造影剤の使用に関する躊躇、灌流画像については制度の高い解析プログラムが必要であり、さらに日本では医療機器として薬事承認を得たシステムも存在しないことが障壁となっている。

1. CT-perfusion

CBF 健側比が 30~40%以上低下した領域を救済可能な虚血巣、70~80%以上低下した領域を梗塞と予想する報告があるが^{16, 17)}、数値の信頼性には十分なエビデンスはない。多施設共同研究では Tmax>6 秒の領域を救済可能組織と定義していることが多い(Fig. 6)¹⁸⁾。

2. Clinical-Imaging Mismatch (CIM)

DAWN 試験で定義された臨床症候と画像所見のミスマッチ(CIM)は、National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)での臨床症候の重症度を、RAPID®での虚血コア・サイズ(CTPまたはDWIによって判断)と比較することで定義している¹⁵⁾。具体的には、(1)80歳以上の症例で、NIHSS≥10かつ虚血コア<21 cc、(2)80歳未満でNIHSS≥10かつ虚血コア<31 cc、あるいは(3)80歳未満

でNIHSS≥20かつ虚血コア<51 cc、とし、年齢と重症度によって細分化している。臨床症状では判断できない虚血コアの判断を画像診断に求めたCIMであり、Clinical-Core Mismatch (CCM)と言ってもよい。

Collaterals

残存脳血流の多寡は、虚血組織に対する側副血行の程度に依存する。CT灌流画像の解析に要する時間を省き、側副血行の程度を評価することで救済可能性を見極めるのは理にかなった方法論と言える。

1. CTA source image

中大脳動脈閉塞例では、閉塞遠位部の逆行性造影の程度が重要でありアルテプラーゼ静注療法の効果と関連する¹⁹⁾。また、maximum-intensity projection (MIP)画像を用いて血栓長を評価すると、5 mm 血栓が長くなるごとに血栓回収療法による転帰は 1.24 倍悪化する²⁰⁾。

2. Multiphase CTA

造影剤を投与し動脈相で撮影する通常のCTAに、静脈相、後期静脈相での撮影を加えたものである。3つの時相を重ね合わせることでleptomeningeal anastomosisの程度が評価できる(Fig. 7)²¹⁾。側副血行が良好であれば、虚血コアは小さくペナンプラが広いと予想される。灌流画像の解析結果を待つことなく、迅速に血栓回収療法を始められるメリットは大きく、HERMESで最も時

Fig. 7 Multiphase CTA による側副血行評価
文献 21 より RSNA (Radiology Society of North America) の許諾を得て掲載。

Table 1 血栓回収療法の適応症例

米国心臓病協会/米国脳卒中協会が示す血栓回収療法の適応
(Class 1, Level A)

1. 発症前の ADL が modified Rankin Scale スコア 0-1
2. 発症 4.5 時間以内でアルテプラゼ静注療法の適応があればこれを実施
3. 閉塞血管が内頸動脈または中大脳動脈近位部
4. 年齢 18 歳以上
5. NIHSS $\geq$ 6
6. CT で早期虚血変化の範囲が限定的: ASPECTS $\geq$ 6
7. 発症から 6 時間以内に治療開始可能

間短縮にこだわった Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times (ESCAPE)²²⁾もこの評価を採用していた。

結 論

現代の脳卒中センターには、TRAIT の 4 項目を念頭に、事前に画像評価項目を定めておくことが求められる。必ずしも全てを見極める必要はないが、血栓回収療法の意義が確立した現在、LVO と虚血コアの 2 つは必須項目と言えよう。ガイドラインにグレード A 推奨と示される特徴 (Table 1) を有する症例では、最短の検査項目で治療に進むべきである。残るペナンプラと側副血行の評価については、6 時間を超える症例や、リスク・

ベネフィットのバランスが判断に苦慮する場合に、重要な意味を持つ。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI は以下の通りである。講演料：日本ベーリンガーインゲルハイム (株)、第一三共 (株)、ファイザー (株)、ブリストル・マイヤーズ スクイブ (株)、バイエル (株)、サノフィ (株)。

参考文献

- 1) Warach SJ, Luby M, Albers GW, et al: Acute stroke imaging research roadmap III imaging selection and outcomes in acute stroke reperfusion clinical trials: consensus recommendations and further research priorities. *Stroke* 47: 1389-1398, 2016
- 2) Shobha N, Bal S, Boyko M, et al: Measurement of length of hyperdense MCA sign in acute ischemic stroke predicts disappearance after IV tPA. *J Neuroimaging* 24: 7-10, 2014
- 3) Ozdemir O, Leung A, Bussière M, et al: Hyperdense internal carotid artery sign: a CT sign of acute ischemia. *Stroke* 39: 2011-2016, 2008
- 4) Rauch RA, Bazan C, Larsson EM, et al: Hyperdense middle cerebral arteries identified on CT as a false sign of vascular occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 14: 669-673, 1993
- 5) Menon BK, Campbell BC, Levi C, et al: Role of imaging in current acute ischemic stroke workflow for endovascular therapy. *Stroke* 46: 1453-1461, 2015
- 6) Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. *Alberta Stroke Programme Early CT*

- Score. *Lancet* 355: 1670–1674, 2000
- 7) Hirano T, Yonehara T, Inatomi Y, et al: Presence of early ischemic changes on computed tomography depends on severity and the duration of hypoperfusion: a single photon emission-computed tomographic study. *Stroke* 36: 2601–2608, 2005
 - 8) Butcher KS, Lee SB, Parsons MW, et al: Differential prognosis of isolated cortical swelling and hypoattenuation on CT in acute stroke. *Stroke* 38: 941–947, 2007
 - 9) Hirano T, Sasaki M, Tomura N, et al: Low Alberta stroke program early computed tomography score within 3 hours of onset predicts subsequent symptomatic intracranial hemorrhage in patients treated with 0.6 mg/kg Alteplase. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 21: 898–902, 2012
 - 10) Eastwood JD, Lev MH, Provenzale JM: Perfusion CT with iodinated contrast material. *AJR Am J Roentgenol* 180: 3–12, 2003
 - 11) Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, et al: High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med* 36: 715–725, 1996
 - 12) Ostergaard L, Sorensen AG, Kwong KK, et al: High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results. *Magn Reson Med* 36: 726–736, 1996
 - 13) Calamante F, Gadian DG, Connelly A: Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: simulations using singular value decomposition. *Magn Reson Med* 44: 466–473, 2000
 - 14) Calamante F, Christensen S, Desmond PM, et al: The physiological significance of the time-to-maximum (Tmax) parameter in perfusion MRI. *Stroke* 41: 1169–1174, 2010
 - 15) Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al: Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 378: 11–21, 2018
 - 16) Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, et al: Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 51: 417–432, 2002
 - 17) Klotz E, König M: Perfusion measurements of the brain: using dynamic CT for the quantitative assessment of cerebral ischemia in acute stroke. *Eur J Radiol* 30: 170–184, 1999
 - 18) iSchemaView: CTP Output. <http://www.i-rapid.com/output-ct> (2017年2月20日アクセス)
 - 19) Miteff F, Levi CR, Bateman GA, et al: The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke. *Brain* 132: 2231–2238, 2009
 - 20) Yoo AJ, Khatri P, Mocco J, et al: Impact of thrombus length on outcomes after intra-arterial aspiration thrombectomy in the THERAPY trial. *Stroke* 48: 1895–1900, 2017
 - 21) Menon BK, d'Esterre CD, Qazi EM, et al: Multiphase CT angiography: a new tool for the imaging triage of patients with acute ischemic stroke. *Radiology* 275: 510–520, 2015
 - 22) Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al: Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 372: 1019–1030, 2015

Abstract

Treatment related acute imaging target evaluation using CT

Teruyuki Hirano, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Stroke and Cerebrovascular Medicine, Kyorin University

To prepare acute revascularization therapy including mechanical thrombectomy and acute stroke imaging are essential to select proper candidate. The components of treatment related acute imaging target (TRAIT) are (1) large vessel occlusion, (2) small core, (3) mismatch (penumbral marker), and (4) collaterals. Even with non-contrast computed tomography (CT) only, occlusion of internal carotid or proximal middle cerebral artery can be diagnosed by hyperdense artery signs. Ischemic core size is commonly evaluated using Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS). These signs trigger rapid commencement of thrombectomy. More detailed TRAIT evaluation requires CT-angiography and/or CT-perfusion studies.

Key words: acute revascularization, large vessel occlusion, ischemic core, mismatch, collaterals

(*Jpn J Stroke* 41: 30–35, 2019)