Apparent diffusion coefficientを用いた 急性期脳虚血領域の可逆性評価

舟木 健史, 蔵本 要二, 後藤 正憲
押本 剛, 土井 大輔, 吉田 和道
鳴海 治, 沈 正樹, 山形 専

Assessment of Tissue Viability by Apparent Diffusion Coefficient in Acute Human Stroke

Takeshi FUNAKI, M.D., Youji KURAMOTO, M.D., Masanori GOTO, M.D.,
Takeshi OSHIMOTO, M.D., Daisuke DOI, M.D., Kazumichi YOSHIDA, M.D.,
Osamu NARUMI, M.D., Masaki CHIN, M.D., and Sen YAMAGATA, M.D.

Department of Neurosurgery, Kurashiki Central Hospital, Kurashiki, Japan

Summary: Assessment of the viability of ischemic regions in hyperacute stroke is required for decision-making in thrombolytic therapy. We investigated the efficacy of apparent diffusion coefficient (ADC) in assessing tissue viability of ischemic regions. Subjects comprised 12 patients with middle cerebral artery M1 occlusion. Ten patients underwent intra-arterial thrombolysis and 2 patients received conservative therapies.

On acute diffusion-weighted images, affected regions were classified into 3 groups: hyperintense area (HA), slightly hyperintense area (SHA) or isointense area (IA). ADC ratio (rADC) was calculated and reperfusion was assessed for each area. The rADC values in SHAs (0.80 ± 0.10) were significantly lower than those in IAs (0.99 ± 0.11 , $p \ll 0.001$) but were significantly higher than those in HAs (0.66 ± 0.09 , $p < 0.001$). In recanalized areas, all HAs resulted in infarction, but no IAs resulted in infarction. All SHAs with $rADC < 0.77$ resulted in infarction, and no SHAs with $rADC \geq 0.77$ resulted in infarction. Among reperfused areas, an rADC of 0.77 was the cutoff value between reversible and irreversible lesions (sensitivity, 100%; specificity, 100%). Among non-reperfused areas, no apparent rADC threshold was found between areas that became infarcted and that those did not.

In conclusion, the present results suggest that reversibility of ischemic lesions with slight signal hyperintensity on DWI can be quantitatively predicted by measuring rADC. Assessments based on ADC may be useful for determining indications for thrombolytic therapy.

Key words:

- magnetic resonance imaging
- apparent diffusion coefficient
- thrombolytic therapy

Surg Cereb Stroke

(Jpn) 33: 30-34, 2005

はじめに

血栓溶解療法は、閉塞血管の再開通により急性期脳梗塞患者の神経学的予後を改善させうる¹⁾¹⁹⁾。一方で、すでに脳梗塞に陥った組織を再開通させた場合、出血性梗塞などの重大な合併症を引き起こす可能性が指摘されており⁹⁾¹⁰⁾¹⁸⁾、術前に脳虚血領域の可逆性を評価することが、血栓溶解療法の適応を決定するうえで重要となる。近年、diffusion MRIにより得られるapparent diffusion coefficient (ADC)の測定が、脳虚血領域における水分子の拡散の変化を定量的に評価できるとの報告がある²¹⁾。われわれは、臨床上問題となる拡散強調画像(DWI)で淡い高信号を呈する領域を中心に、ADCによる評価が再開通による可逆性を予測可能かどうかをretrospectiveに検討したので報告する。

対象と方法

2003年5月から2004年5月の間に当院脳神経外科へ入院した中大脳動脈M1部閉塞症例のうち、発症24時間以内にMRIを施行した12例(局所血栓溶解療法施行10例、保存的治療2例)を対象とした(Table 1)。対側に広範囲な陳旧性脳梗塞を有する例、血栓溶解療法後早期に死亡し評価が不能であった例については、研究対象からは除外した。血栓溶解療法の適応は、発症から3時間以内に当院へ搬送

され、受診時に意識障害、重度の片麻痺、失語などの神経学的症状を伴い、頭部CTにて明らかな低吸収域や広範なearly ischemic signを認めない症例とした。

MRI撮像にはPhilips Medical Systems社のIntera 1.5Tを用いた。急性期MRI撮像のsequenceはDWI, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), MR angiographyとした。DWIの撮像にはsingle-shot echo-planar imaging法を用いた。撮像条件をrepetition time 3,000 msec, echo time 115 msec, field of view 250 mm, matrix size 90 × 128, slice thickness 8 mm, intersection gap 0 mmとし、3軸にb valueを1,200 sec/mm²としたmotion probing gradient pulseを印加し、isotropic imageを作成した。b value = 0, 1,200 sec/mm²を用いて、gray scaleのADC mapを作成した。

関心領域(ROI)の設定では、まず基底核および側脳室体部レベルのDWIにおいて、中大脳動脈灌流域を高信号領域(HA)、淡い高信号領域(SHA)、等信号領域(IA)に分類した。ワークステーション(EasyVision 5.0, Philips Medical Systems)を用いて、それぞれの領域の輪郭をtraceして、ADC map上にROIを設定した(Fig. 1)。皮質領域においては、再開通の評価を行う目的で、中大脳動脈前枝および後枝の灌流領域に分けてROIを設定した。対側半球上に各領域と左右対称のROIを設定し、各ROIにおいて平均ADC値およびrADC(病側ADC/対側ADC)

Table 1 Summary of patients data, initial findings of diffusion-weighted MR imagings, and type of achieved recanalization

Case no.	Age(y)/Sex	Thrombolysis	Initial MR Findings		Angiographical Findings	
			MR Latency (h)	DWI	Recanalization Latency (h)	Type of Recanalization
1	66 / M	Yes	2	SHS in L insula cortex	5.5	Partial
2	67 / F	Yes	3	HS in L frontal lobe and insula cortex SHS in frontal lobe	5	Complete
3	72 / F	Yes	3	HS in R corona radiata SHS in R basal ganglia	5	Partial
4	79 / F	Yes	1	SHS in L frontal lobe and parietal lobe	3.25	Partial
5	69 / F	Yes	1	SHS in R frontal, temporal and parietal lobe	3.5	Partial
6	69 / F	Yes	1.25	HS in L insula cortex and parietal lobe	3	Partial
7	82 / M	Yes	3.5	HS in R frontal lobe SHS in R parietal lobe	6	Partial
8	79 / M	Yes	2	HS in L insula cortex SHS in L frontal and temporal lobe	5.5	Partial
9	80 / M	Yes	2	HS in L insula cortex SHS in L frontal lobe	5	Partial
10	85 / F	Yes	1.3	HS in L insula cortex, SHS in L frontal lobe	3.25	Partial
11	77 / F	No	24	HS in L MCA territory	—	—
12	85 / F	No	11	HS in L insula cortex and frontal lobe SHS in L temporal lobe	—	—

Note. —DWI indicates diffusion-weighted imaging; SHS, slightly hyperintense signal; HS, hyperintense signal.

Fig. 1 Serial images of a 67-year-old woman with left middle cerebral artery M1 occlusion (Case 2). On the diffusion weighted images (DWI) at 3 hours after stroke onset (A), hyperintense areas are seen in the left insula cortex and small portion of left frontal cortex. Note that slightly hyperintense area is seen in left frontal lobe (arrow). Based on signal intensity on DWI, regions of interest are established on the ADC (apparent diffusion coefficient) map (B) and rADC (ADC ratios) are calculated. rADC at region of slight signal hyperintensity is 0.78. The patient underwent intra-arterial thrombolysis and complete recanalization was achieved. Follow-up CT 4 days after thrombolysis (C) shows region of slight signal hyperintensity does not result in infarction, but regions of signal hyperintensity do.

A | B | C

を算出した。

血栓溶解療法として、経動脈的局所血栓溶解療法を行った。大腿動脈アプローチにて選択的脳血管造影を行ったのち、マイクロカテーテルを中大脳動脈の血栓内に留置し、ウロキナーゼ 24万単位/生理食塩水 20ml を 120 ml/hr で注入した。十分な再開通が得られない場合には、ウロキナーゼを計 48万単位まで追加し、必要に応じてマイクロバルーンカテーテルにより機械的に血栓の破碎を行った。治療後に血管造影を行い、所見を 1) 完全再開通(M1 および全ての M2 が再開通された場合)、2) 部分再開通(M1 と、M2 のいずれかが再開通された場合)、3) 非再開通に分類した。

各領域の再開通の有無を、血栓溶解後の血管造影所見から判定した。基底核領域については、穿通枝により灌流されているという特殊性から評価不能とした。同様に島皮質領域については、中大脳動脈前枝および後枝が両者とも完全再開通した場合にのみ再開通したと判断し、それ以外の場合は評価不能とした。なお、保存的治療例では、全領域を非再開通とした。

最終的梗塞巣の評価を、術後 3-14 日後の CT, MRI の FLAIR, T2 強調画像のいずれかにて判定した。

統計学的手法としては unpaired Student t 検定を用い、 $P < 0.05$ を有意とした。

結 果

各領域の信号強度と rADC 値

血栓溶解前の DWI において、計 48 領域 (HA 16 領域, SHA 19 領域, IA 13 領域) を検討した。SHA では中程度の (0.80 ± 0.10)、HA では高度の (0.66 ± 0.09)、IA では軽度の (0.99 ± 0.11) rADC の低下がみられた (Fig. 2)。HA と SHA, SHA と IA の間には統計学的有意差が認められた (それぞれ $p < 0.001$, $p \ll 0.001$)。

再開通が得られた領域の評価

再開通が得られた領域は 21 領域、再開通が得られなかった領域は 18 領域、評価不能領域は 9 領域であった。再開通の得られた領域のうち、5 領域は HA、7 領域は SHA、9 領域は IA であった。

再開通が得られた場合、HA はすべて梗塞へ移行し、IA はすべて梗塞を免れた。SHA では、 $rADC > 0.77$ の 5 領域すべてで梗塞への移行を免れた。再開通が得られた全領域について検討を行うと、 $rADC = 0.77$ を threshold とした場合に梗塞への移行した領域と免れた領域とを明確に区別でき、sensitivity, specificity とも 100% であった (Fig. 3)。

再開通の得られなかった領域の評価

再開通の得られなかった領域のうち、16 領域は梗塞へ

Fig. 2 rADC values against each group of signal intensity on DWI. * $P < 0.001$, ** $P \ll 0.001$

Fig. 3 rADC values in all reperfed regions. Filled circles show regions resulting in infarction and open circles show those that did not. An rADC cutoff value of 0.77 discriminated between reversible and irreversible lesions.

移行し、梗塞を免れたのは2領域のみであった。HAとSHAは全例脳梗塞へ移行した。rADC > 0.9の領域においても、再開通が得られなければ脳梗塞へ移行する領域が認められた (Fig. 4)。

考 察

脳虚血領域の可逆性を判定するために、現在までにさまざまな試みがなされている。近年、いわゆる diffusion/perfusion mismatch の有用性が、可逆的な虚血領域を検出するのに有用であると報告されている⁶⁾¹⁷⁾。一方で、DWI上の高信号域は必ずしも不可逆的な脳虚血領域を呈さないとの報告がある⁹⁾¹²⁾。Minematsuらは虚血領域の周辺部に認められるDWIの淡い高信号域が、再開通により脳梗塞を免れうることを示している¹²⁾。したがって、DWIの信号強度による定性的な評価のみでは、脳虚血の可逆性の判定や血栓溶解療法の適応決定には不十分である

Fig. 4 rADC values in all non-reperfed regions. Filled circles show regions resulting in infarction and open circles show those that did not.

と考えられる。

DWIより計算されるADCは拡散の程度を定量的に表すとされるが、温度や撮影条件などのさまざまな影響を受けるため、対側との比(rADC)により評価することが勧められている¹¹⁾²¹⁾。近年、rADCにより脳虚血の可逆性を検討した報告がなされている²⁻⁵⁾¹⁴⁻¹⁶⁾が、そのほとんどは動物実験や再開通を行わない脳梗塞患者によるものであり、血栓溶解療法を行った脳梗塞患者を対象とした報告はほとんどない。Hoehn-Berlageらは、ラットを用いた研究で、ischemic coreと考えられるATPの低下を伴う領域では、rADCは 0.77 ± 0.03 以下であったと報告している⁴⁾。Sakohらはラットを用いて実験的に再開通を行った研究で、rADCの閾値を0.75-0.80とすることにより、再開通による可逆性を予測できると報告している¹⁶⁾。再開通による可逆性の閾値をrADC = 0.77付近とするわれわれの結果は、これらの報告に合致している。一方、ADCは虚血組織の再開通による可逆性を予測できないとする最近の報告もある。Fiehlerらは、rADCが0.6以下と高度に低下している領域にも、可逆的な領域が含まれると報告している³⁾。彼らの報告は、対側大脳半球の平均ADC値を基準としてrADCを計算している点でわれわれの方法と異なる。われわれの方法では左右対称の領域を比較しているため、より正確な評価が可能と考えるが、ROIの設定についてはさらなる検討が必要である。

脳虚血領域の可逆性を定量的に判定する方法として、従来より脳血流測定の実用性が報告されている⁵⁾。single-photon emission-computed tomographyやperfusion CT、perfusion MRIなどの脳血流評価法が、血栓溶解療法の術前評価法として臨床にも応用されつつある¹⁷⁾²⁰⁾²²⁾。しかし、残存脳血流の測定による可逆性の閾値は虚血の持続時

間によって変化すると考えられているため⁵⁾⁷⁾、その評価は発症時間に左右され、複雑になる可能性がある。一方、diffusion MRIは虚血に伴う神経細胞そのものの変化(cytotoxic edema)を検出する方法であり¹³⁾、その点でADCによる評価は残存血流評価と異なる。ADCによる可逆性の閾値が虚血時間にかかわらず一定かどうかについては議論があるが、ADCによる評価は、発症時間にかかわらずMRIを撮像した時点での可逆性を判定できる可能性があり、さらなる検討が求められる。

本報告の結果は、ADCによる評価がischemic coreとpenumbraとを区別できる可能性を示唆する。脳主幹動脈の塞栓症などでpenumbraの範囲が明らかに大きいと予測される場合には、ADCによる評価のみでも血栓溶解療法の術前評価として十分有用であると考えられる。今後は、血栓溶解療法患者を対象としたprospective studyが求められるとともに、面積やMRIの撮像から血栓溶解までの時間を含めた検討や、脳血流評価を組み合わせた検討が必要である。

結 論

今後さらなる検討が必要であるが、ADCの測定は血栓溶解療法による再開通後の可逆性を定量的に予測できることが示唆され、血栓溶解療法の術前評価として有用である可能性がある。

本文の要旨の一部は、第33回日本脳卒中の外科学会(2004年3月、名古屋)にて発表した。

文 献

- 1) del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, *et al*: PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 29: 4-11, 1998
- 2) Desmond PM, Lovell AC, Rawlinson AA, *et al*: The value of apparent diffusion coefficient maps in early cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 22: 1260-1267, 2001
- 3) Fiehler J, Foth M, Kucinski T, *et al*: Severe ADC decreases do not predict irreversible tissue damage in humans. *Stroke* 33: 79-86, 2002
- 4) Hoehn-Berlage M, Norris DG, Kohno K, *et al*: Evolution of regional changes in apparent diffusion coefficient during focal ischemia of rat brain: the relationship of quantitative diffusion NMR imaging to reduction in cerebral blood flow and metabolic disturbances. *J Cereb Blood Flow Metab* 15: 1002-1011, 1995
- 5) Hossmann KA: Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 36: 557-565, 1994
- 6) Jansen O, Schellinger P, Fiebich J, *et al*: Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. *Lancet* 353: 2036-2037, 1999
- 7) Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, *et al*: Thresholds

- of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 54: 773-782, 1981
- 8) Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, *et al*: Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 47: 462-469, 2000
- 9) Kidwell CS, Saver JL, Carmeado J, *et al*: Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 33: 717-724, 2002
- 10) Koizumi J, Yoshida Y, Nishigaya K, *et al*: Experimental studies of ischemic brain edema: Effect of recirculation of the blood flow after ischemia on post-ischemic brain edema. *Jpn J Stroke* 11: 11-17, 1989
- 11) Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, *et al*: Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia. A scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging from the council on cardiovascular radiology of the American heart association. *Stroke* 34: 1084-1104, 2003
- 12) Minematsu K, Li L, Sotak CH, *et al*: Reversible focal ischemic injury demonstrated by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in rats. *Stroke* 23: 1304-1311, 1992
- 13) Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, *et al*: Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol* 11: 423-429, 1990
- 14) Oppenheim C, Grandin C, Samson Y, *et al*: Is there an apparent diffusion coefficient threshold in predicting tissue viability in hyperacute stroke? *Stroke* 32: 2486-2491, 2001
- 15) Röhl L, Østergaard L, Simonsen CZ, *et al*: Viability thresholds of ischemic penumbra of hyperacute stroke defined by perfusion-weighted MRI and apparent diffusion coefficient. *Stroke* 32: 1140-1146, 2001
- 16) Sakoh M, Østergaard L, Gjedde A, *et al*: Prediction of tissue survival after middle cerebral artery occlusion based on changes in the apparent diffusion of water. *J Neurosurg* 95: 450-458, 2001
- 17) Schlaug G, Benfield A, Baird AE, *et al*: The ischemic penumbra operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology* 53: 1528-1537, 1999
- 18) Tamura A, Asano T, Sano K: Correlation between rCBF and histological changes following temporary middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 11: 487-493, 1980
- 19) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333: 1581-1587, 1995
- 20) Ueda T, Sakaki S, Yuh WTC, *et al*: Outcome in acute stroke with successful intra-arterial thrombolysis and predictive value of initial single-photon emission-computed tomography. *J Cereb Blood Metab* 19: 99-108, 1999
- 21) Uluğ AM, Beauchamp N Jr, Bryan RN, *et al*: Absolute quantitation of diffusion constants in human stroke. *Stroke* 28: 483-490, 1997
- 22) 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