

## 総 説

### 脳卒中診断の最前線

宇野昌明<sup>1)</sup>, 西京子<sup>1)</sup>, 鈴江淳彦<sup>1)</sup>, 松原俊二<sup>1)</sup>, 佐藤浩一<sup>1)</sup>,  
永廣信治<sup>1)</sup>, 森田奈緒美<sup>2)</sup>, 西谷弘<sup>2)</sup>, 原田雅史<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院脳神経外科, <sup>2)</sup>徳島大学病院放射線科, <sup>3)</sup>徳島大学保健学科診療放射線技術学講座

(平成17年3月22日受付)

(平成17年4月8日受理)

1999年11月より当院に stroke care unit (SCU) を開設して、24時間体制で急性期脳卒中を受け入れてきた。5年間の急性期脳卒中患者は660名であり、その内訳は脳梗塞370例(55.6%), 脳出血141例(21.3%), くも膜下出血97例(14.7%)であった。入院時にくも膜下出血を疑った患者以外はまず stroke MRI (拡散強調画像: DWI, 灌流強調画像: PWI, T2強調画像, MRA) を施行した。2004年3月からは臨床機3T MRI で stroke MRI を施行し、短時間でテンソル画像による tractography や MR spectroscopy (MRS) を撮影し、神経繊維の走行や脳代謝についても診断した。その結果1) DWI は大脳病変なら発症後1時間たてば小さな病巣(1mm<sup>3</sup>程度)でも描出できた。2) 脳幹病変は発症後3時間以上たてば描出できた。3) DWI/PWI mismatch が50%以上ある主幹動脈閉塞に対して血栓溶解療法が適応となり、術後の評価も stroke MRI で可能であった。4) 脳出血急性期でも stroke MRI で診断し得た。5) tractography や MRS が脳卒中の予後を予測できる可能性がある、ことがわかった。また急性期脳卒中患者の血中酸化LDLを測定すると、脳梗塞患者は発症0-3日にかけて健常者より有意に高く、特に皮質に病巣がある症例で酸化LDLは高かった。これらのことより血中酸化LDLを測定することで脳梗塞の重症度と治療可能域を反映できる可能性を示した。

#### はじめに

脳卒中は本邦の死亡率の第3位であり、かつ寝たきりの原因の第1位である。脳卒中は特殊疾患であり、その診断と治療は高度の診断機器と専門のスタッフが必要である。それにも関わらず多くの症例は一般の救急施設に搬送され、必ずしも最先端の診断や治療を受けていない

のが実状であろう。その一つの原因として大学病院を中心とした医育機関が急性期脳卒中患者を受け入れる体制を構築してこなかったことが考えられる。脳卒中のような特殊な疾患は脳卒中専門医が超急性期から診断治療することで、その予後が大きく改善することがヨーロッパを中心に報告されている<sup>1)</sup>。われわれは国立大学病院としては画期的なシステムとして24時間体制で脳卒中患者を受け入れ診断・治療する stroke care unit (SCU) を1999年11月から開設した<sup>2)</sup>。われわれは近年急速に発達する頭部MRIを利用して脳卒中超急性期に stroke MRI を施行し、正確な診断を心がけてきた<sup>2-5)</sup>。また近年脳梗塞の酸化ストレスの biomarker として、急性期脳卒中症例の血中酸化LDLを測定した<sup>6-9)</sup>。これらの結果を基にして、脳卒中診断の放射線学的、血中生化学的診断の最前線を報告する。

#### 対象と方法

1999年より当院に stroke care unit (SCU) を開設して、24時間体制で急性期脳卒中を受け入れてきた<sup>2-5)</sup>。5年間の急性期脳卒中患者は660名であり、その内訳は脳梗塞370例(55.6%), 脳出血141例(21.3%), くも膜下出血97例(14.7%)であった。

##### 1. SCU の体制と診断方法

脳神経外科を中心に、救急診療部、放射線科、循環器内科、神経内科、整形外科、精神神経科、麻酔科、手術部、放射線部の協力を得て、急性期脳卒中患者を24時間体制で受け入れた。超急性期の患者は救急外来受診時にまず stroke MRI を施行した。Stroke MRI は放射線科医が24時間体制でチームを組み、diffusion MRI (DWI), perfusion MRI (PWI), T2 MRI, MRA を緊急で施行した。超急性期脳出血に対しても DWI, T2 MRI で診断でき<sup>10)</sup>,

くも膜下出血を疑った症例のみ最初に緊急 CT を施行した。

2 . Stroke MRI による治療方針の決定

Stroke MRI により以下の条件を満たせば緊急の脳血管撮影を行い、血栓溶解療法を行うことにしている(図1)<sup>5,11,14)</sup>。DWI で病巣が小さく、かつPWI で大きな血流低下領域がある。すなわちDWI/PWI mismatch が大きい(50%以上ある)、MRA で主幹動脈(内頸動脈、中大脳動脈水平部、椎骨脳底動脈)に70%以上の狭窄あるいは閉塞がある、血流再開が発症から6時間以内に可能である。以上の条件を満たす症例はすぐに脳血管撮影を行った。

3 . 3T-MRI の導入

2004年3月からは臨床機3T-MRI でstroke MRI を施行し、短時間でテンソル画像によるtractography やMR spectroscopy(MRS)を撮影し、神経繊維の走行や脳代謝についても診断した。

4 . 血中酸化 LDL の測定

急性期脳卒中患者の血清を採取し、血清中のOxLDL を板部らが開発した酸化 LDL モノクローナル抗体(DLH3)

を用い、抗 ApoB 抗体との sandwich ELISA 法で well wash を利用して半定量的に計測した<sup>7)</sup>。またこれらの値と stroke MRI で得られた脳虚血体積の関連性を検討した<sup>9)</sup>。

結 果

1 ) 拡散強調画像による脳虚血巣の診断

DWI では大脳病変なら発症後1時間以上経過した症例では微少な虚血巣(1mm<sup>3</sup>程度)でも描出できた(図2)。また脳幹病変でも発症後3時間以上たてば描出可能であったが、延髄病変では3時間以内の小梗塞では描出されない症例があり、症状が脳幹病変を疑わせる症例ではfollow-up のDWIが必要であった<sup>15)</sup>(図3)。

2 ) Stroke MRI による治療方針の決定

DWI/PWI mismatch と入院時のNIH stroke score (NIHSS)は逆相関した<sup>11)</sup>。またDWI/PWI mismatch が50%以上ある主幹動脈閉塞に対して動脈内血栓溶解療法を行ったところ、術後出血は以前の症例と比較して激減した。再開通した症例の梗塞を免れた領域をrescued volume

# 治療方針

✓DWIで半球に広範な hyperintensityを認めるもの

✓DWI/PWI mismatchが50%以下の症例

————→ 保存的療法

✓DWI/PWI mismatchが50%以上ある症例で発症から6時間以内の症例

————→ 動脈内血栓溶解療法  
急性期頸動脈内膜剥離術

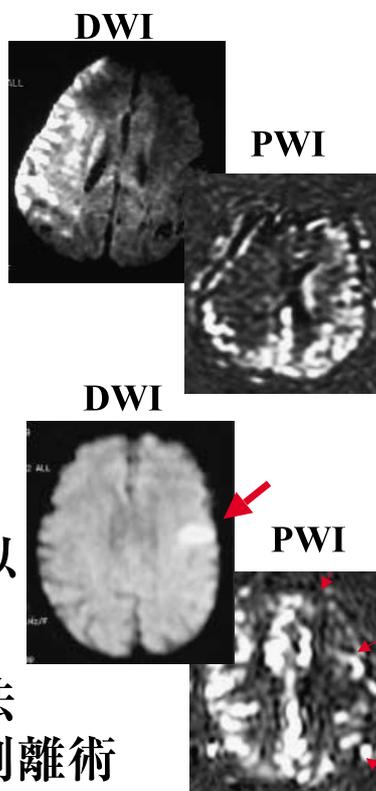


図1 stroke MRI による治療方針の決定

として術後の評価を行ったところ final NIHSS と rescued ratio が逆相関した（助かった領域が多いほど NIHSS は低いスコア）。ゆえに術後の評価も stroke MRI で可能であった<sup>11)</sup>。

3) Stroke MRI による急性期脳出血の診断

患者が片麻痺や意識障害で受診した場合、神経兆候だけでは出血と梗塞との鑑別は不可能である。従来は脳卒

中患者が受診した場合、まず頭部 CT を施行し、脳出血があるかどうかを診断した。しかし、われわれは上記の様な症状で脳卒中が疑われる症例に対して、まず stroke MRI を施行した。9 例の発症後40分から13時間までの脳出血患者に対してまず stroke MRI を施行した。この段階で脳出血患者の DWI は脳虚血と比較して病巣は heterogeneous で血腫周囲には DWI では hypointensity

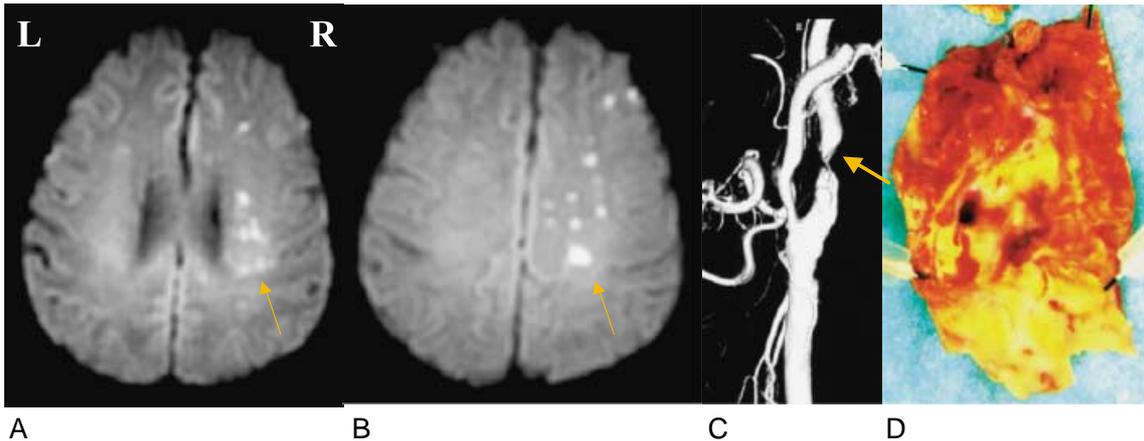


図2 67歳 男性の入院時 stroke MRI

- A, B: 入院時の DWI で左大脳白質に小さな脳梗塞が散在して存在している。この像から artery to artery による脳梗塞が考えられた。
- C: 脳血管撮影(3D-angiography)で頸部頸動脈に重度の狭窄があることが確認できた。
- D: 頸動脈内膜剥離術で頸動脈に潰瘍を伴うアテロームプラークが認められ、それを摘出した。



図3 51歳男性、延髄梗塞の入院時の DWI と follow-up DWI

- A: 発症2時間目の initial DWI .脳幹の梗塞巣ははっきりしない。
- B: 発症19時間目の follow-up DWI では右延髄内側に明らかな虚血巣を示す。
- C: 脳血管撮影では右椎骨動脈の閉塞を認めた。

rim が認められた (図4)。これらの症例は確認のため頭部 CT を施行したところ全例が脳出血であった。この結果からその後すべての症例が stroke MRI で脳出血と診断され、確認の意味での頭部 CT は省略している。

4) MRI による機能的神経診断

3T-MRI が導入されたのち、stroke MRI の測定時間が大幅に短縮され、かつ拡散強調画像を利用し、神経繊維の走行を描出できるようになった (tractography)。こ

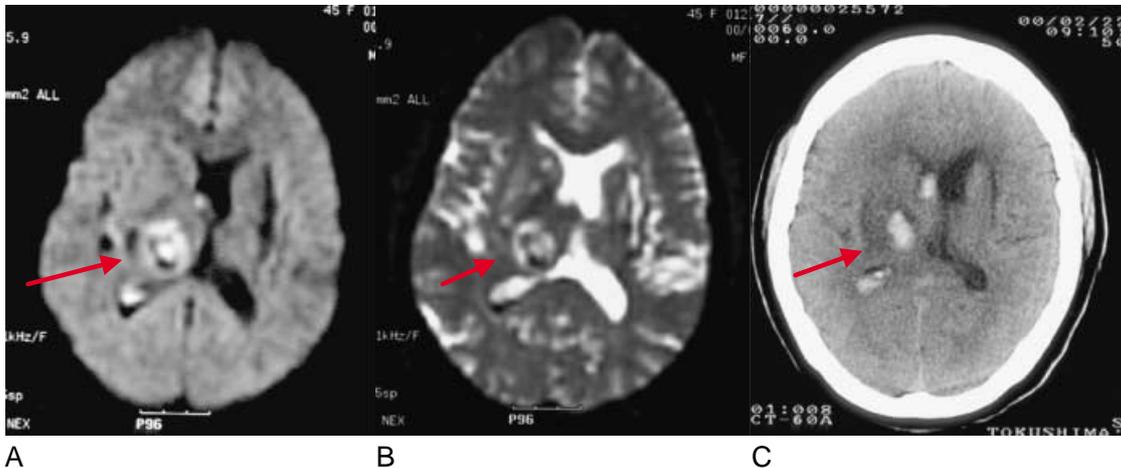


図4 49歳 女性 視床出血の DWI

A, B : 発症1時間20分後の initial DWI で右視床に heterogenous mass を認める。  
 C : 引き続き行われた頭部 CT で右視床出血を確認した。

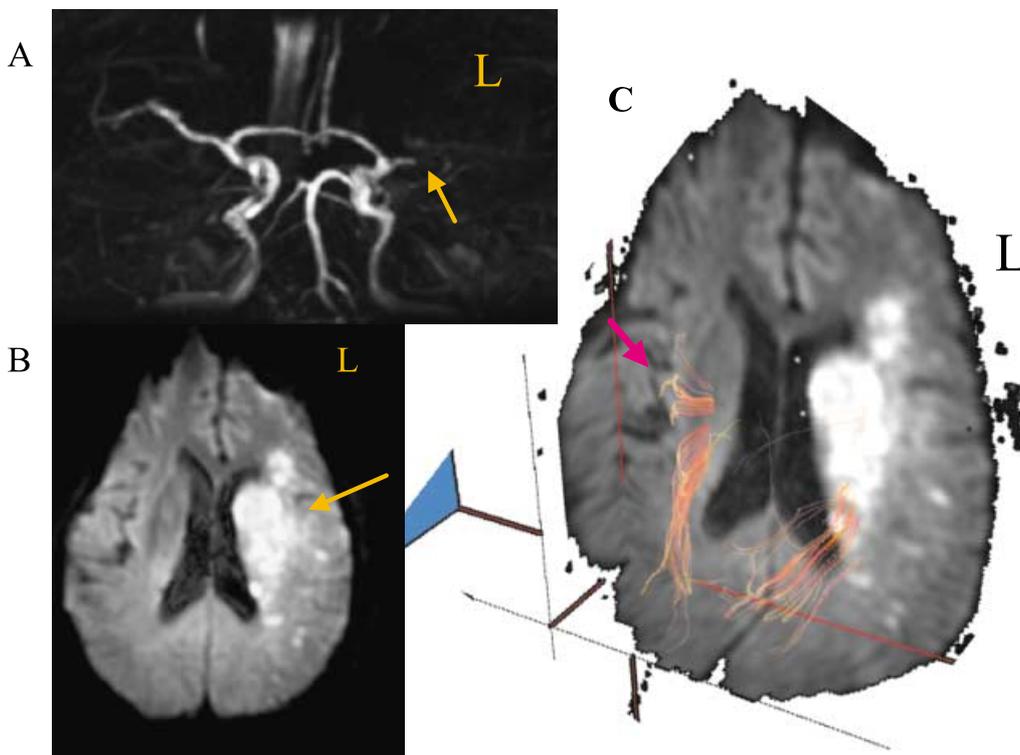


図5 72歳 男性 左中大脳動脈閉塞症例の DWI と tractography

A : 発症12時間目の initial MRA で左中大脳動脈水平部の閉塞を認める。  
 B : 発症12時間目の initial DWI では左放線冠に脳虚血巣を認めるが、特に前方部分の intensity が著明である。  
 C : 同時に施行したテルソン画像による tractography では正常側で認められる前頭葉からの神経繊維 (赤矢印) は病巣側では断裂しているが、放線冠後方部の虚血巣では tract は病巣を貫いている。

れにより脳出血や脳梗塞による神経繊維の断裂が描出でき、予後を推測できる可能性を示した(図5)。また脳の代謝を MRS で短時間で評価でき、未だ脳梗塞に陥っていない領域でも代謝が退化している領域を描出できるようになった(図6)。

4) 血中酸化 LDL の測定

急性期脳卒中患者の血中酸化 LDL を測定すると、脳

梗塞患者は健常者より有意に高く、また脳出血より高い値を示した<sup>8)</sup>。特にラクナ梗塞より皮質に病巣を持つ患者の血中酸化 LDL が高かった<sup>8)</sup>(図7)。この血中酸化 LDL のピークは発症3日目にかけて認められ、2週間をすぎると base line に復した(図8)。また stroke MRI で DWI/PWI mismatch が大きく、ペナンプラ領域がある症例で血中酸化 LDL は高く、逆に mismatch のない大

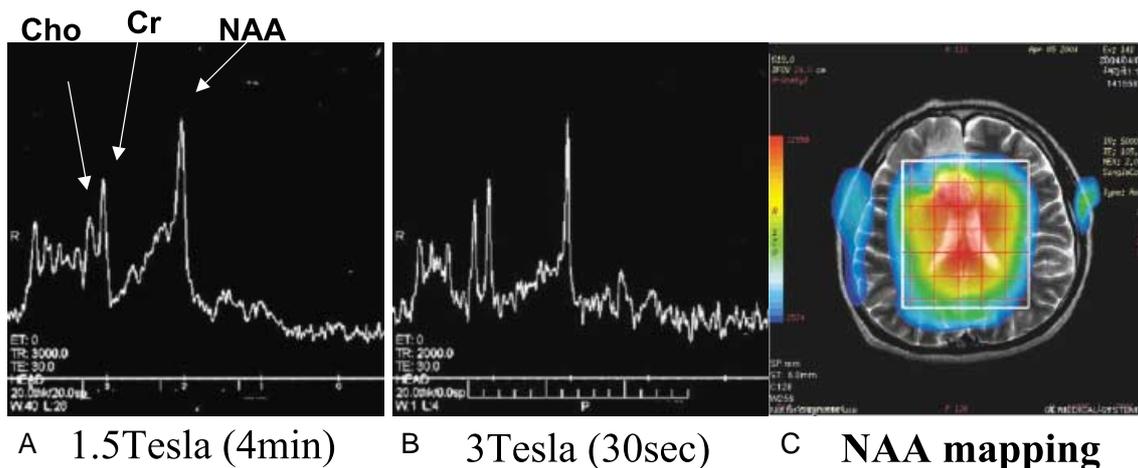


図6 MRSとNAA mapping

A : 1.5T-MRI による MRS では4分の測定時間がかかる。  
 B : 3T-MRI では40秒の測定時間でかつ S/N 比がよい MRS が測定できる。  
 C : 3T-MRI で spectroscopic imaging (CSI) により NAA を MRI 画像上に mapping ができる。

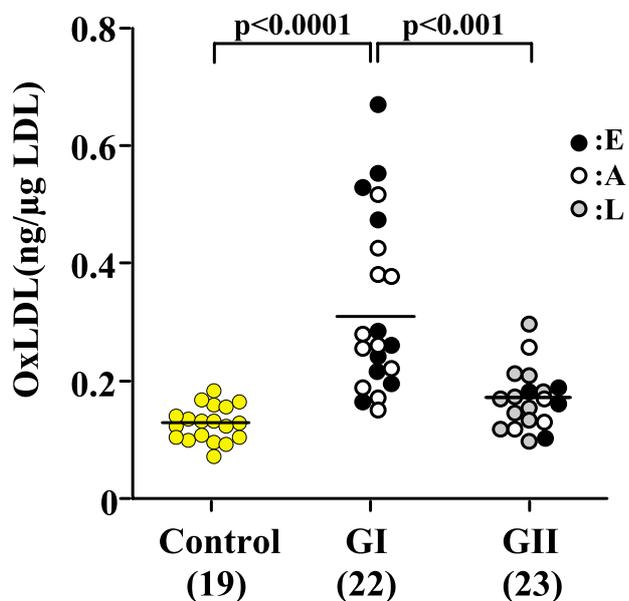


図7 急性期脳梗塞患者の血中 LDL

皮質に梗塞巣を持つ群(GI)はそれ以外の小梗塞群(GII)およびコントロール群の酸化 LDL に比較して有意に高値を示した。  
 E : embolic stroke, A : atherosclerotic stroke, L : lacunar stroke

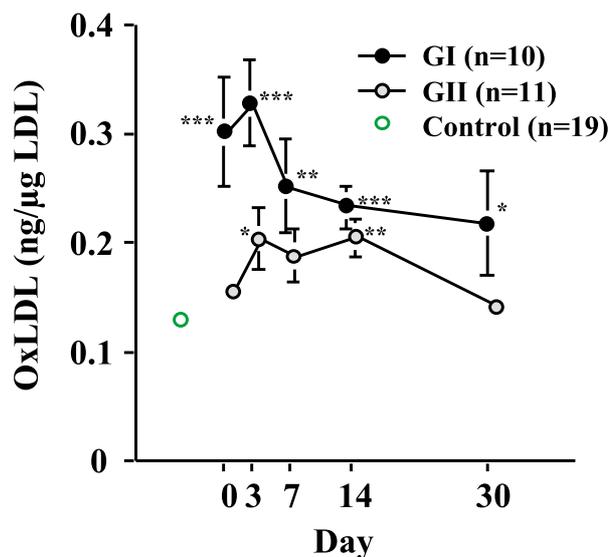


図8 血中酸化 LDL の脳梗塞患者での経時変化

皮質梗塞群(GI)は発症3日目にかけて高値を示し、2週間を過ぎて base line に復した。

梗塞例やラクナ梗塞では低かった<sup>9)</sup>。これらのことより血中酸化 LDL を測定することで脳梗塞の重症度と治療可能域を反映できる可能性を示した。

## 考 察

MRI で拡散強調画像がとれるようになりそれが極短時間で施行できるようになってから、脳卒中の診断は飛躍的に進歩した。当院でも1.5TMRI が導入され、かつ echo planar 法が導入された1997年からは超急性期の脳卒中に stroke MRI で診断してきた。1999年11月からは国立大学では全国に先駆けて SCU を開設し、放射線科の協力ものと24時間体制で stroke MRI が施行できるようになった<sup>2, 5, 12)</sup>。この結果、当院の脳卒中に対する診断はさらに向上し、これに伴い、適切な治療ができるようになったと確信している。すなわち、それまでは6時間以内の超急性期の脳虚血では症状があってもどの部位に虚血巣があり、またどの血管が閉塞しているかもわからず、画一的な治療法をとらざるを得なかった。また重症の患者には頭部 CT や T<sub>2</sub> MRI で虚血巣がなく、脳血管撮影で主要血管の閉塞を確認した後、血行再建術の適応を決定していた<sup>16)</sup>。Stroke MRI が導入されてからは大脳皮質の病巣は発症から1時間が経過すれば1 mm<sup>3</sup>程度の小さな梗塞巣でも描出され、また主幹血管の狭窄、閉塞が瞬時にわかるようになった。また脳血流画像も同時に撮影でき、それによる DWI/PWI mismatch が血行再建術の適応基準として使えるようになった<sup>11, 13, 14)</sup>。これにより適切な血行再建術が施行できるようになり、術後の出血が激減し、予後が良くなっている。3 T-MRI が導入されてからは、撮影時間が短縮され、tractography や MRS が追加して施行できるようになった。今後はこれらを解析して、症例の予後が initial MRI で予測できる可能性があり、症例を重ねて検討したい。

画像診断は飛躍的に向上したが、脳卒中には心筋虚血の診断に使用している血中 CPK、WBC などの血中バイオマーカーがないのが実状である。もし、入院時の採血で脳卒中の重症度や病型が診断できれば、症例に対する治療法の効果判定や、予後予測に役立つと思われる。酸化 LDL は動脈硬化に關与する重要な物質であるが、最近までは血中では測定できないものと考えられていた。板部らが開発した方法で血中にも血管壁の1/1000の濃度で存在することがわかり、心筋虚血例では健常人と比較して有意に上昇していることが報告されていた<sup>7)</sup>。わ

れわれは急性期脳梗塞では健常人と比較して有意に血中酸化 LDL が上昇していることを初めて報告し、発症3日目までにそのピークがあることを報告した<sup>8)</sup>。またこの上昇は小さなラクナ梗塞より皮質梗塞で高く、DWI/PWI mismatch が高い症例ほど血中酸化 LDL が高いことを示した<sup>8, 9)</sup>。以上より、放射線学的診断に加えて血中バイオマーカーとしての酸化 LDL が今後脳梗塞の病型診断やその重症度、治療効果の判定に役立つ可能性を示した。

## 結 語

脳卒中の診断は日々進歩しており、症状が重症度や病型が瞬時に判断ができるようになってきた。Stroke MRI や血中バイオマーカーを駆使して、できるだけ迅速かつ正確な治療ができれば、脳卒中が原因で寝たきりになる率を下げ得ると考えている。

## 文 献

- 1) Langhorne, P., Williams, BO., Gilchrist, W., Howie K.: Do stroke unit save lives? *Lancet*, 342: 395-398, 1993
- 2) 宇野昌明, 新野清人, 松原俊二, 佐藤浩一 他: 脳梗塞の急性期治療. - Stroke Care Unit を中心として - . *四国医誌*, 56: 213-217, 2000
- 3) 宇野昌明, 永廣信治: 脳血管障害の最前線. 医育機関における脳卒中診療(2) - 外科的立場から - . *医学のあゆみ*, 205: 864-868, 2003
- 4) 永廣信治, 宇野昌明, 佐藤浩一, 中嶋教夫 他: Stroke Care Unit における脳卒中の診断と治療. - 国立大学病院での現状と問題点 - . *脳卒中の外科*, 31: 396-401, 2003
- 5) 宇野昌明, 里見淳一郎, 鈴江淳彦, 中嶋教夫 他: Stroke MRI による急性期脳虚血の診断と治療. *脳卒中の外科*, 32: 262-266, 2004
- 6) 宇野昌明, 永廣信治: 頸動脈動脈硬化病巣の分子細胞病態. *分子脳血管病*, 3: 197-201, 2004
- 7) Itabe, H., Ueda, M., Uno, M., Takano, T.: Measurement of oxidized LDL present in human plasma and atherosclerotic lesions. *International Congress Series*, 1262: 87-90, 2004
- 8) Uno, M., Kitazato, K., Nishi, K., Itabe, H., *et al.*: Raised

- plasma oxidised LDL in acute cerebral infarction. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 74 : 312-316, 2003
- 9) Uno, M., Harada, M., Takimoto, O., Kitazato, K.T., *et al.* : Elevation of plasma oxidized LDL in acute stroke patients is associated with ischemic lesions depicted by DWI and prediction of infarct enlargement. *Neurol. Res.*, 27 : 94-102, 2005
- 10) Morita, N., Harada, M., Yoneda, K., Nishitani, H., *et al.* : A characteristic feature of hyperacute hematoma in the human brain measured by diffusion-weighted echo planar images. *Neuroradiology*, 44 : 907-911, 2002
- 11) Uno, M., Harada, M., Yoneda, K., Matsubara, S., *et al.* : Can diffusion-and perfusion-weighted MRI evaluate the efficacy of acute thrombolysis in patients with ICA or MCA occlusion? *Neurosurgery*, 50 : 28-35, 2002
- 12) 宇野昌明, 佐藤浩一, 里見淳一郎, 鈴江淳彦 他 : 急性症候性内頸動脈閉塞の診断と治療 . - Stroke MRI による治療法の決定 - The Mt. Fuji Workshop on CVD, 21 : 81-86, 2003
- 13) Yoneda, K., Harada, M., Morita, N., Nishitani, H., *et al.* : Comparison of FAIR technique with different inversion times and post contrast dynamic perfusion MRI in chronic occlusive cerebrovascular disease. *Magn. Reson. Imaging*, 21 : 701-5, 2003
- 14) Harada, M., Uno, M., Yoneda, K., Hori, A., *et al.* : Correlation between flow-sensitive alternating inversion recovery perfusion imaging with different inversion times and cerebral flow reserve evaluated by single-photon-emission computed tomography. *Neuroradiology*, 46 : 649-654, 2004
- 15) Toi, H., Uno, M., Harada, M., Yoneda, K., *et al.* : Diagnosis of Acute Brainstem Infarction Using Diffusion-Weighted MRI. *Neuroradiology*, 45 : 352-356, 2003
- 16) Uno, M., Hamazaki, F., Kohno, T., Sebe, A., *et al.* : Combined therapeutic approach of intra-arterial thrombolysis and carotid endarterectomy in selected patients presenting with acute thrombotic carotid occlusion. *J. Vasc. Surg.*, 34 : 532-540, 2001

## *Diagnosis of acute stroke by MRI and biomarker*

*Masaaki Uno<sup>1)</sup>, Koichi Satoh<sup>1)</sup>, Shunji Matsubara<sup>1)</sup>, Atsuhiko Suzue<sup>1)</sup>, Kyoko Nishi<sup>1)</sup>, Shinji Nagahiro<sup>1)</sup>, Naomi Morita<sup>2)</sup>, Hiroshi Nishitani<sup>2)</sup>, and Masafumi Harada<sup>3)</sup>*

*<sup>1)</sup>Department of Neurosurgery, and <sup>2)</sup>Department of Radiology, Tokushima University Hospital, and <sup>3)</sup>Department of Radiologic Technology, School of Health Science, The University of Tokushima, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Stroke Care Unit (SCU) in Tokushima University Hospital has been opened since November 1999. Patients with acute stroke in SCU were diagnosed by stroke MRI and biomarker immediately after their admission. Diffusion MRI could diagnose the ultra-acute ischemic and hemorrhagic lesion except brainstem ischemic lesion within 3 hrs after onset. Diffusion-Perfusion mismatch was useful to indicate intra-arterial thrombolytic therapy. 3T-MRI was introduced since March 2004 and it can measure functional MR spectroscopy and tractography more quickly compared to 1.5T-MRI.

Plasma oxidized LDL in patients with acute cerebral infarction was significantly higher than that in healthy control and it became peak level during 3-5 day after stroke onset.

In conclusion, stroke MRI and plasma oxidized LDL are useful diagnostic tools for acute stroke.

Key words : stroke, MRI, oxidized LDL