



全自動脳灌流画像解析ソフトを用いた脳卒中における Mismatch assessment

③ 「Diffusion Perfusion mismatch trial の明暗」

井上 学

Manabu Inoue

国立循環器病研究センター 脳血管内科 医長

National Cerebral and Cardiovascular Center, Department of Vascular Medicine

<はじめに>

現代の脳卒中診断において、CT や MRI などを使用した画像診断は臨床診察と同等に重要である。前回は PWI (Perfusion imaging; 造影灌流画像)の有用性と DWI (Diffusion weighted image; 拡散強調画像) – PWI mismatch の成り立ちについて解説した。今回は急性期脳梗塞の治療の変遷と DWI-PWI mismatch を使用した 2 つの臨床試験を紹介し、その明暗を分けたものについて概説する。

<急性期脳梗塞の治療戦略と画像>

MRI (magnetic resonance imaging)のDWI (diffusion weighted image; 拡散強調画像)を急性期脳梗塞の画像診断の核に据えて、脳虚血の再灌流療法が盛んになったのは1995年アメリカのNIH(National Institutes of Health; アメリカ国立衛生研究所)の部門であるNINDs (National Institute of Neurological Disorders and Stroke; 米国国立神経疾患・脳卒中研究所)が遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベーター (recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA)療法の効果を発表(1)してからである。1996 年に FDA(Food and Drug Administration; アメリカ食品医薬品局)によってrt-PA療法は認可され、今まで明確な介入の余地がなかった脳梗塞治療が世界中で大きく進化した。残念ながら日本は同時期にこの潮流に乗ることができず、約10年間のビハンドを負って、しかも世界基準とは異なる容量で(諸外国は0.9mg/kg, 日本は0.6mg/kg) 2005年に導入することになる(2)。またECASS Ⅲ(3)やEPITHET(4)などの結果に基づき、2009 年から欧州を皮切りに rt-PA の投与時間枠を4.5時間に拡大したガイドラインの改定があり、日本でも2012年からこの時間枠での投与が可能となった。

これに伴い、様々な臨床研究が行われ、さらなる再灌流療法の効果を探索すべく、DWI-PWI mismatch を使用した画像研究(5)や血管内治療との併用療法が検討され始めた。しかしながら、2013年に発表された血管内治療を主題とした研究は物議を醸した。血管内治療と標準治療を比較した3つのランダム化試験(6)(7)(8)がいずれも血管内治療の優位性を示せずに終わったのである。2012年に発表されたDEFUSE 2(9)はランダム化試験ではなかったものの、DWI-PWI mismatch 判定で選択した患者群は血管内治療の優位性を示すことができたため、前述の3つの臨床試験のうちの1つ、同じくDWI-PWI mismatch を使用した研究であったMR RESCUE(7)が残念な結果に終わったことは、当時の我々DEFUSE チームに驚きをもたらした。このMR RESCUEの結果を受けて、一時期DWI-PWI mismatch の概念が揺らいだのである。

<DEFUSE 2とMR RSECUE>

ここで両試験について、試験の概要とその違いを概略する。DEFUSE 2は2008年から2011年にかけて行われた全9施設の前向きコホート研究であり、target mismatch群と判定されたグループが血管内治療により転帰良好となるかを検討した。Target mismatch群はDWI-PWI mismatchにより決定され、DWI/PWIのmismatch比が1.8を上回っており、かつDWIの容積が70mlより小さいものと規定した(図1; target mismatchの例)。

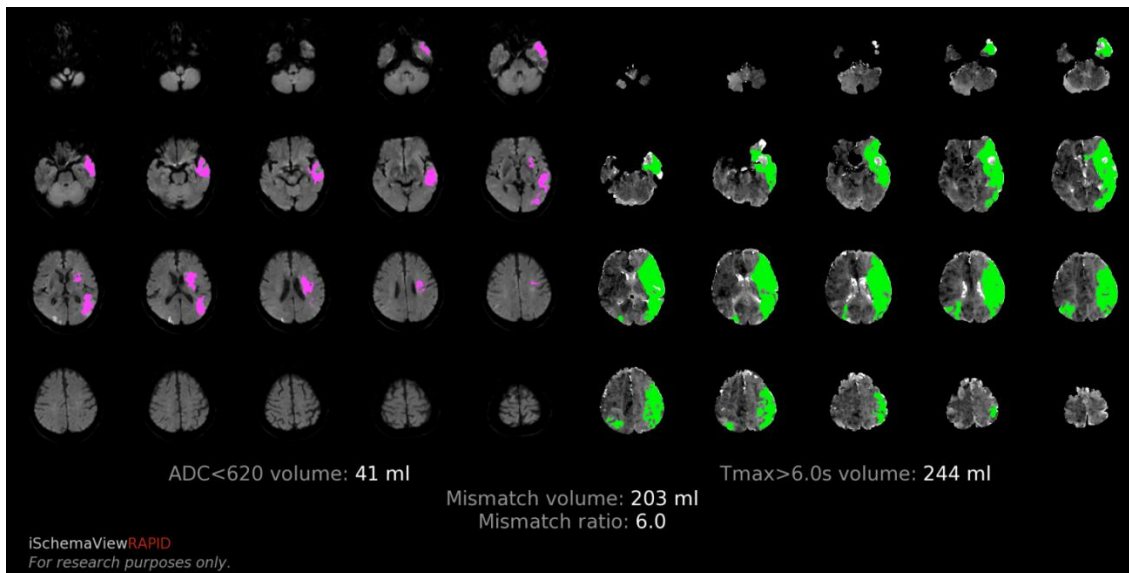


図1; target mismatchの例

この画像解析には全自動ソフトウェアRAPID(10)が使用された。RAPID はMRI のDWI・Perfusion 画像やCT Perfusion画像の計算・解析を行うC++言語でプログラミングされた医療用画像ソフトウェア(図2)であり、RAPIDサーバーをCT/MRI機器に直接接続することで機器から自動的にDICOM画像が転送され、約5分間で解析されたのちに院内のPACS(Picture Archiving and Communication Systems;医療用画像管理システム)に転送されるのである。自動でチーム内に匿名化した状態で画像をメールすることも可能で、特殊なプログラミング能力や機器は必要としない簡便な実臨床に使用しやすいソフトウェアである。

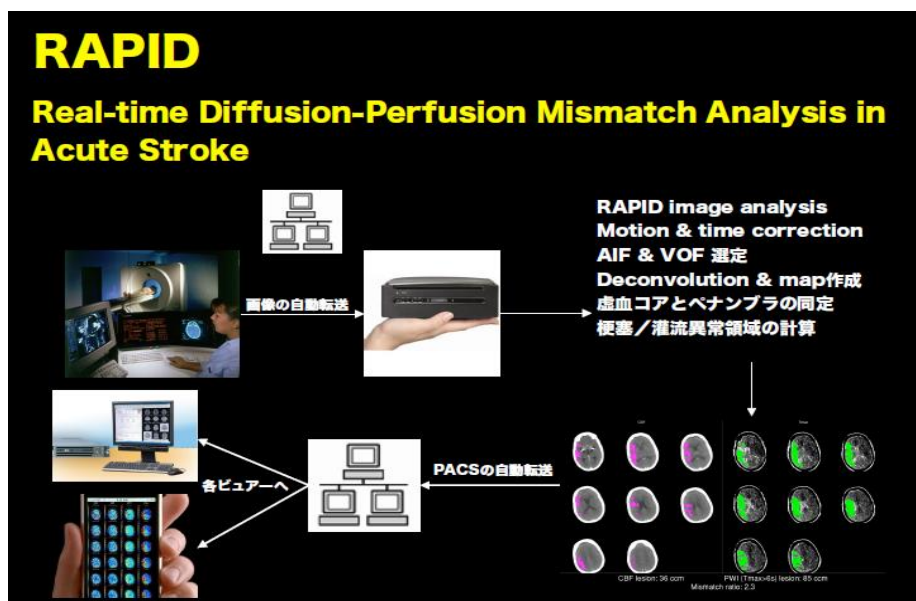


図2; DEFUSE 2で使用された全自動ソフトウェア

DEFUSE 2はこのRAPIDを初めて正式に使用した研究である。RAPIDで解析された患者群の画像背景として、

虚血性コアの中央値(interquartile range; IQR, 四分位範囲)は15.1ml(7.2-45.9)であり, 血管内治療の穿刺までの時間は中央値(IQR)で6.2時間(4.9-8.1), target mismatch群の再灌流率は59%しかなかった. しかし実際の予後でtarget mismatch群とno target mismatch群を比較すると, 生活自立度を示すmRS(modified Rankin scale)が2以下になる調整オッズ比は4.0(95%信頼区間 1.3-12.2)であった. Target mismatchとされた群が血管内治療による再灌流療法に成功すると転帰良好であるとされたのである.

対するMR RESCUEは DWI-PWI mismatchにて選別された血管内治療群/標準治療群の90日後のmRSを検討した試験で, 2004年から2011年にかけて全22施設で118症例を集めたランダム化比較試験である. 独自のアルゴリズムで虚血性コアとペナンプラを判定し, 虚血性コアの中央値 (IQR)は58.1mL (34.5 - 138.2)とDEFUSE 2の3-4倍にもなった. 血管内治療の穿刺までの平均時間は6.3時間でDEFUSE 2と同様に現在からすると比較にならないほど治療開始が遅く, 再開通率も決して高くなかった(ペナンプラあり群57%, ペナンプラなし群37%). 血管内治療群と標準治療群の90日後のmRSは両群で同程度であり(3.9 vs. 3.9, p=0.99), また血管内治療は, ペナンプラ群(3.9 vs. 3.4, p=0.23)においても, ペナンプラなし群(4.0 vs. 4.4, p=0.32)においても優位性を示すことができなかった.

類似した試験でもなぜこのように結果が変わってしまったのか. それには両者を比較するとその違いが見えてくる(図3). 虚血性コアに関してDEFUSE 2はRAPIDを使用しADC(apparent diffusion coefficient: みかけの拡散係数) < 600 $\mu\text{m}^2/\text{s}$ をコアと同定したのに比べ, MR RESCUEは $0.0044 \times \text{ADC} - 0.125 \times T_{\text{max}} - 0.902 \geq 0$ と難解な数式で解析した. 虚血性コアの解析にペナンプラ因子である T_{max} を含有してしまい, 純粋なコア容積と言いつづけてしまった. またペナンプラ容積はDEFUSE 2がRAPIDで $T_{\text{max}} > 6$ 秒を選択したのに対し, MR RESCUEは $T_{\text{max}} > 2$ 秒とより大きいペナンプラを対象とし, さらに除外基準として, DEFUSE 2が虚血性コアを70mlまでとしたのに対し, MR RESCUE は90mlまで許容してしまった. このようにMR RESCUE はより大きいサイズのペナンプラと, より大きい虚血性コアを対象としてしまい, 不利な研究デザインとなってしまったのである. 脳組織Tissue base中心の検討でもペナンプラの評価方法が試験結果に影響することがわかり, その後2015年の4つの血管内治療の試験が発表されると, DWI-PWI mismatch を判定するよりも, より早期に確実に閉塞血管の開通を目指すことが重要視されてしまったのである.

DWI - PWI ミスマッチ関連の研究		
2つの異なる結果		
	DEFUSE 2	MR RESCUE
虚血性コア	ADC < 600 $\mu\text{m}^2/\text{s}$	$0.0044 \times \text{ADC} - 0.125 \times T_{\text{max}} - 0.902 \geq 0$
penumbra	$T_{\text{max}} > 6\text{s}$	$T_{\text{max}} > 2\text{s}$
除外基準	虚血性コア < 70 mL	虚血性コア < 90 mL
MR RESCUE > DEFUSE 2		
<ul style="list-style-type: none"> ・より大きいサイズのペナンプラを対象 ・より大きい虚血性コアを除外基準に 		
不利な研究デザイン		

図3; DEFUSE 2 と MR RESCUEの比較

次回はRAPIDを使用し2018年AHA (American Heart Association; アメリカ心臓協会)のガイドラインにインパ

クトを与えたDEFUSE 3/DAWNIについて解説する。

引用文献

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1995 Dec 14;333(24):1581–7.
2. 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.* 2006 Jul;37(7):1810–5.
3. 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.* 2008 Sep 25;359(13):1317–29.
4. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008 Apr;7(4):299–309.
5. Ogata T, Nagakane Y, Christensen S, Ma H, Campbell BCV, Churilov L, et al. A topographic study of the evolution of the MR DWI/PWI mismatch pattern and its clinical impact: a study by the EPITHET and DEFUSE Investigators. *Stroke.* 2011 Jun;42(6):1596–601.
6. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med.* 2013 Mar 7;368(10):893–903.
7. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013 Mar 7;368(10):914–23.
8. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013 Mar 7;368(10):904–13.
9. 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.* 2012 Oct;11(10):860–7.
10. Straka M, Albers GW, Bammer R. Real-time diffusion-perfusion mismatch analysis in acute stroke. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 2010 Nov;32(5):1024–37.
11. Koenig M, Klotz E, Luka B, Venderink DJ, Spittler JF, Heuser L. Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke. *Radiology.* 1998 Oct;209(1):85–93.
12. Roberts HC, Roberts TP, Smith WS, Lee TJ, Fischbein NJ, Dillon WP. Multisection dynamic CT perfusion for acute cerebral ischemia: the “toggling-table” technique. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001 Jul;22(6):1077–80.
13. König M. Brain perfusion CT in acute stroke: current status. *Eur J Radiol.* 2003 Mar;45 Suppl 1:S11–22.
14. Hossmann KA, Hoehn-Berlage M. Diffusion and perfusion MR imaging of cerebral ischemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1995;7(3):187–217.
15. Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and

- statistical analysis. Magn Reson Med. 1996 Nov;36(5):715–25.
16. Ostergaard L, Sorensen AG, Kwong KK, Weisskoff RM, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results. Magn Reson Med. 1996 Nov;36(5):726–36.
 17. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. J Magn Reson Imaging JMRI. 1999 Sep;10(3):223–32.
 18. Østergaard L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. J Magn Reson Imaging JMRI. 2005 Dec;22(6):710–7.
 19. Olivot J-M, Mlynash M, Zaharchuk G, Straka M, Bammer R, Schwartz N, et al. Perfusion MRI (Tmax and MTT) correlation with xenon CT cerebral blood flow in stroke patients. Neurology. 2009 Mar 31;72(13):1140–5.
 20. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss W-D, Sobesky J. Maps of time to maximum and time to peak for mismatch definition in clinical stroke studies validated with positron emission tomography. Stroke J Cereb Circ. 2010 Dec;41(12):2817–21.
 21. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss W-D, Sobesky J. MRI perfusion maps in acute stroke validated with 15O-water positron emission tomography. Stroke. 2010 Mar;41(3):443–9.
 22. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Yang Q, Gerraty RP, Jolley D, et al. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. Neurology. 1998 Aug;51(2):418–26.
 23. Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Mödder U, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke. Stroke. 1999 Aug;30(8):1591–7.
 24. Rordorf G, Koroshetz WJ, Copen WA, Cramer SC, Schaefer PW, Budzik RF, et al. Regional ischemia and ischemic injury in patients with acute middle cerebral artery stroke as defined by early diffusion-weighted and perfusion-weighted MRI. Stroke. 1998 May;29(5):939–43.
 25. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. Ann Neurol. 2006 Nov;60(5):508–17.

Keywords: Perfusion imaging, Penumbra imaging, Magnetic resonance imaging, Diffusion-Perfusion mismatch



井上 学 (Manabu Inoue) 国立循環器病研究センター 脳血管内科 医長

2002年 昭和大学医学部 卒業
 昭和大学/横浜市北部病院, 東京労災病院,
 保健医療公社荏原病院に勤務

2011年
 ~2014年 スタンフォード大学脳卒中センター 客員講師
 2014年 昭和大学藤が丘病院 脳神経内科 講師
 2016年より 現職