

<特集「脳卒中診療の新たな変革」>

脳卒中の画像診断, 最近の技術的進歩

山 田 恵*

京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学

Recent Advances in Stroke Imaging

Kei Yamada

*Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

画像診断領域における最近の進歩を二つのカテゴリーに分けるとするとハードウェアとソフトウェアに大別可能である。脳卒中に関連する数あるモダリティの中で本稿ではCTとMRIについて取り上げた。ハード面の進歩としてCTに関してはdual energy CTと高精細CTについて概説を行う。またMRIについては7 teslaの超高磁場装置や受信コイルについて述べる。7 tesla MRIは現状ではもっぱら研究に用いられており、急性期医療に入ってくるのはかなり先と想定されるが、これまで見えなかった微細な血管や、大脳皮質のmicro infarctionが観察可能となり魅力的な選択肢の一つであるのは間違いない。ソフト面では高速撮像をさらに加速する手法が次々に出現しており、これらの概説を試みたい。また本稿の最後には灌流画像と人工知能について少し触れる。灌流画像は機械的血栓除去術の時代を迎えて患者選別のために再び脚光を浴びると想定されるためだ。人工知能については医学にかかわらず広い領域で話題となっているが画像診断の領域でどれぐらいのスピード感をもって導入されるかについて触れておきたい。

キーワード：CT, MRI, 拡散強調画像, 圧縮センシング, 灌流画像

Abstract

Recent advances in imaging studies, such as CT and MR can be largely classified into two categories, i.e. hardware and software. New devices, such as dual energy CT and ultra-high-resolution CT are ones of the hot topics in this field of neuroimaging. Seven tesla MR unit is another topic and it is now available for human, but this is not yet a clinically applicable tool, especially in emergency conditions. Advances in fast imaging techniques have also emerged and those include, but not limited to compressed sensing, multiband excitation, and MR fingerprinting. At the end of this review, I will touch on the perfusion weighted imaging, as this may become one of the screening tools to choose those who might have indication for mechanical thrombectomy. In addition, I will make a brief comment on artificial intelligence in this field of neuroimaging.

平成30年4月28日受付 平成30年5月2日受理

*連絡先 山田 恵 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地
kyamada@koto.kpu-m.ac.jp

ing.

Key Words: CT, MRI, Diffusion weighted imaging, Compressed sensing, Perfusion weighted imaging.

はじめに

画像診断という観点から最近の進歩を述べると大きく二つのカテゴリーに分類することが可能だ。一つがハードウェアの発達、そして二つ目がソフト面、すなわち撮影方法や画像処理技術である。本稿の前半部分では上二者の中で脳卒中医療に将来関与しうる技術を網羅的に紹介する。紙面の関係上、モダリティーはcomputed tomography (CT) と magnetic resonance imaging (MRI) に焦点を絞った。本稿の後半では機械的血栓除去術の時代を迎えて再び脚光を浴びるかもしれない脳灌流画像に関しても少しふれたい。そして最後に今後、確実に医療に導入されるであろう人工知能について私見を交えた将来予測を述べる。すなわち本稿は四部構成で、ハード、ソフト、灌流、Artificial Intelligence (AI) という順番で記述する。

ハードウェアの発達

Dual energy CT

X線は周波数が極度に短い電磁波である。つ

まり紫外線や赤外線といった光の一種と捉えることができる。日常診療で使用するX線は多色X線である。すなわち単一エネルギーではなく、一定のエネルギー幅に分布するX線をひとまとめにして使用しているわけだ。一方でX線にはエネルギー値によって吸収効率が異なるという性質が知られている。この特性を使うと物質弁別に使用可能となる。つまり二つの異なるエネルギーのX線をある物体に照射し、吸収値の相違を検出することで物質の判定が可能となるわけだ。原理としては以前から知られていたことだが、これを臨床用のCTに搭載して市販が始まったのは2005年と比較的最近の事である。このCTを用いると物質同定他に画質向上も可能である。すなわち低エネルギー(80-100kVp)と高エネルギー(120-140kVp)の両者を合成するで、ブルーミングやビームハードニング・アーチファクトの抑制することが可能となる。ここでは技術的な詳細は割愛するが後頭蓋窩のようにアーチファクトの影響が強い領域では有用である。

それでは物質弁別に関してはどのような領域

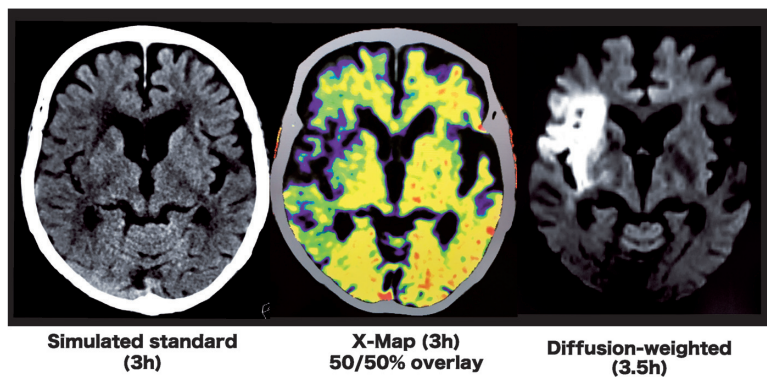


図1：90歳代女性の脳梗塞患者のCTを示す。物質弁別の技術を使って特殊な処理を加えた画像(中央)でより鮮明に右の前方循環における脳梗塞が描出されているのがわかる(画像は富山大学、野口京教授のご厚意による)。

で役に立つのであろう。例えばカルシウムを固定することにより画像から骨除去を行ったり、CT angiographyでは石灰化プラークを除去したりする事が可能となる。さらには造影CTから仮想単純CTを作成する事も可能となる。また富山大学の野口京の研究グループでは超急性期の脳梗塞で病変描出能の格段の向上を報告している(図1)¹⁾。

超高精細 CT

近年のCTの急速な画質向上は検出器の薄層化と多列化が支えてきた。我が国に初めてCTスキャナーが導入されたのは1975年(昭和50年)の事であるが、この当時のCTは1列の検出器が標準装備であった。これだとガントリーが1回転する間に1枚のスライス(厚みは10 mm前後)を撮影することになる。しかもガントリーが1回転するのに数分を要したため、一件の検査に何十分も要した。現在はスライスの厚みが0.5 mmまで薄くなっているだけでなく、検出器が体軸(z軸)方向に128-320列ならぶといった多列化が進んでいる。これによりz軸方向の解像度が水平断面内(x, y平面)と同等になったのだ。このため最近のCTは標準的な撮影を行っても矢状断や冠状断での再構成が可能となっている。

最新機器では上記の空間分解能が更に向上しており、2017年にリリースされた製品では0.2 mm以下の空間分解能を実現している。すなわちスライス厚は従来の半分以下である。これにより微細な構造物の診断能の向上が達成されている。脳卒中領域で言えば本法によってCT angiographyによる頭蓋内の脳血管の評価は格段に向上することが期待されている。

超高磁場 MRI

十年前だと3テスラのMRIを超高磁場装置と呼んだものだが、今やそれは古い概念となりつつある。それは人用の7 teslaのマシンが市販されるようになったからだ。高額であることや設置に際して重厚なシールド工事が必要なので、まだ日本には数えるほどしか導入されていない。

当然ながら保険収載はされておらず、専ら研究用に用いられている。この超高磁場装置ではSNRの向上が著しく、例えば大脳皮質のmicroinfarctionを高率に検出することが可能と報告されている²⁾。またMR angiographyでは従来観察が困難であった中大脳動脈の穿通枝も明瞭に描出することが可能となっている。

この技術は潜在的には脳卒中医療の領域でも活用可能だ。しかし、救急医療に導入するには幾つかの決定的な弱点が存在する。例えば持ち込める生命維持装置やモニターには3 teslaのMRIと同様に制限が存在する。加えて磁場酔いという現象の存在が問題となる。これは強い磁界の中で急に場所を移動すると、めまいなどの副作用が発生することを指す。必然的に室内における患者や医療従事者の移動はゆっくりと行うことが推奨されている。以上のような因子があるため7 teslaのMRIが救急医療の現場に入ってくるのがあったとしても、それはかなり先の話だと想定される。

受信コイルのデジタル化、多チャンネル化

MRIにおいてコイルの性能は画質に直結する重要な因子である。コイルはラジオにおけるアンテナの役割を果たす。1980年代に臨床機が登場した当初、頭部に用いられていたのはクワドラチャ(quadrature; 直交)コイルと呼ばれる二つの大きなコイルを組み合わせたものであった。近年のコイル開発における傾向は多チャンネル化やデジタル化である。一つ一つのコイルは一貫して小型化しており、これらの小さなコイルを多数組み合わせることで撮影対象部を包み込むような形態に進化している。例えば頭頸部を対象としたコイルは兜のように頭から首の後ろを覆うような形状になっている。脳卒中医療においては大動脈弓部から頭蓋内の血管まで一度に短時間で撮影できることが理想的であり、それを実現するのがこのようなデザインのコイルである。

コイルのデジタル化という観点では採取したアナログ信号をMRI本体側でデジタル変換するのではなく、採取直後の信号をコイルのレベル

でデジタル化することで信号のロスを最小限とする工夫がなされている。これにより信号雑音比 (signal to noise ratio; SNR) が向上することが示されている。

ソフト面の発達

脳卒中診療に直結しうるソフト面の発達は主として撮影の高速化に関連したものが多い。以下にはその具体例をいくつか取り上げて紹介することとする。

圧縮センシング

この手法は情報収集 (センシング) の量を減らし、かつフルに情報を収集した時と同等の画像を再構築しようとするものである。可能な限り少ない観測データから信号復元を行う理論は音声や動画、そして画像の分野でも注目を集めおり、例えばJPEGなどの画像圧縮はもとの1/10, 1/100オーダで行われている。

医用画像において情報収集の割愛は撮影時間の短縮に直結している。数学的にはどのぐらい元来のデータに冗長性があって、低い信号値の想定される部分にゼロというデータを当てはめる (ゼロフィル) を行うことができるか、とい

う性質のことをスパース性と呼ぶ。スパース性の高さが圧縮しやすさを決定するファクターになるわけだが、画像に占めるゼロ値の多いものほど圧縮センシングが効果的であり、そのような画像の典型例としてMR angiographyが挙げられる³⁾。この技術は早晩臨床に入ってくるのが想定される。

Multiband撮像法

従前のMRIは一断面を励起し、そこから得られる信号を使って画像を再構築するものであった。一方でmultiband撮像法というのは1回の励起で体軸方向に離れた複数の断面を同時に励起して、情報を採取し、後にこれらを数学的に展開して、それぞれのスライスの画像を再構築するものである (図2)。この手法によりスライス方向の撮影が高速化される。本学でもルーチンの一部に導入されており、従来の方法と遜色がないことが研究結果としても示されている⁴⁾。

OGSE

振動グラディエントスピンエコー (OGSE; oscillating gradient spin-echo) 法は拡散強調画像の撮影方法の一つであり、最近の臨床機器で

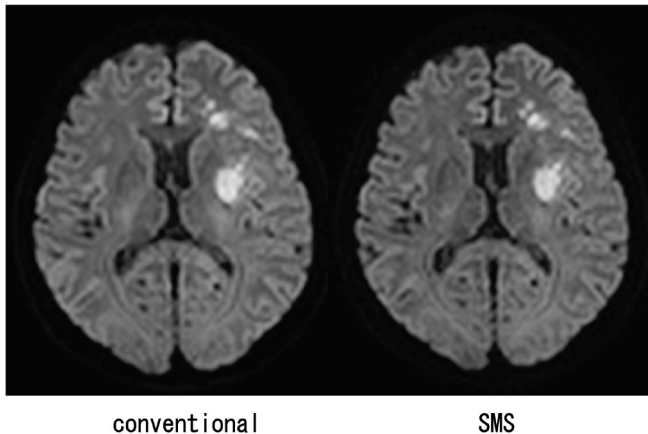


図2：60歳代女性，突然発症の右不全麻痺および失語で来院。通常の方法で撮られた拡散強調画像と multiband 撮影 (SMS) によるものを並べて表示してある。両者の間に画像的な差異はほとんどないと判断される (画像は千葉大学，横田元先生のご厚意による) multiband 撮影により撮影時間は半分となっている。

使用することが可能となったシーケンスの一つである。このOGSE法では拡散時間を従来よりも極端に短くすることが可能である。従前は50 msec程度であった拡散時間を10 msec以下に短縮させることが可能だ。これにより細胞内の微細構造をより詳細に検討可能な画像の採取が可能となる。ただ脳卒中領域における有用性は未知数である。これまでの研究成果の一例を挙げるとすれば、脳梗塞の描出が従来法よりも狭い範囲に限定されることが判っている⁵⁾。

MR fingerprinting (指紋照合)

本法は従来の撮像法とはまったく異なるコンセプトである。一つのピクセル内に内包される固有の組織からは一種類の固有の信号しか計測

されない、という特性を利用して画像採取を行うものだ⁶⁾。具体的には複雑にデザインされた撮像シーケンスにより特定のピクセルの信号を採取したとしよう。採取された信号(指紋)をあらかじめ作られたデータベースと一対一対応させ、指紋の合致したものを探し出すことでピクセルの特性を推定し、画像を形成するというものだ。このデータベースの事を「辞書(dictionary)」と称する。この手法では一対一対応の前提条件を設定することが必要となるため、今後の研究でその妥当性が検証される必要がある。

灌流画像

tPA投与を想定した超急性期の脳卒中医療は時間との勝負である。このような環境下におい

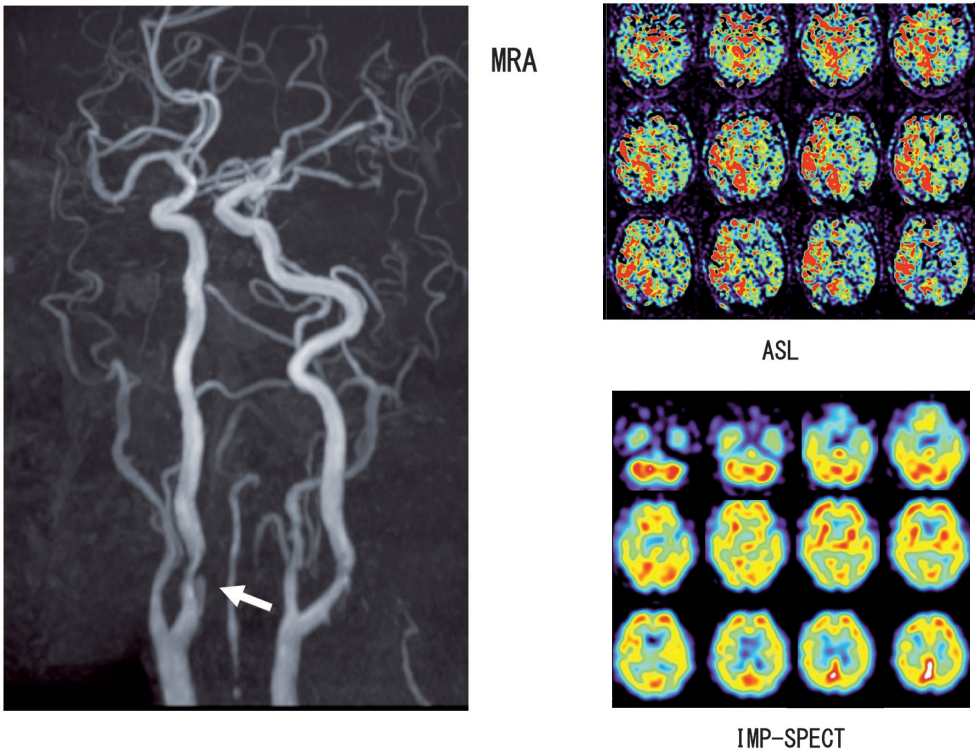


図3：70歳代男性。MRAで右の内頸動脈起始部(矢印)における狭窄を認め、同部におけるステント留置が予定された。術直前に撮影されたASLでは右の前方循環(中大脳動脈領域)の血流上昇があるように見えるが、これはdelayed arterial arrivalと呼ばれるアーチファクトで支配血管の近位部に狭窄があると生じる現象だ。同時期のSPECTをみても右半球の血流が対側よりわずかに低下していることが明らかであり、こちらの画像の方がASLよりも信憑性が高い。

てはCT・MRIでマルチモーダルな画像採取は治療を遅らせる原因となるため推奨されてこなかった。これにより灌流画像も脳卒中の現場からは徐々に姿を消すかのように見えた。しかし機械的血栓除去術の登場により治療のウィンドーが大幅に広がりつつある現況において治療適応となる患者の選別に重要な意義を有する手法となり得る⁷⁾。

灌流画像には造影剤を用いて撮像される(dynamic susceptibility contrast: DSC)と造影剤を用いないarterial spin labeling (ASL)の二者が存在する。撮影時間が二分程度と短く、画質の高いDSCが用いられてきた⁸⁾。一方でASL法もハード面の発達に伴い日常臨床にて使用可能なツールとなっている⁹⁾。ただ弱点がいくつか存在し、その一つを挙げるとすれば現状では血流量(CBF)しか算出できない。また特有のアーチファクトが存在する。例えば近位での血管狭窄が存在すると、同テリトリーにおける血流の過大評価が生じることがある(図3)。また血液を励起する部位(すなわち頸部)に存在する金属や空気といった磁化率アーチファクトの原因が存在した場合、灌流の過小評価が生じる。これらの弱点が存在することより画像評価に際しては慎重を要する。

人工知能

AIは医療に限らず社会全体で話題となっており画像診断領域も例外ではない。多くの場合、「仕事がなくなる」という文脈で話の種になりがちだが、放射線科医の場合は、その数が人口比率ではアメリカの1/4程度しか存在しないため、全く異なるニュアンスで捉えられている¹⁰⁾。即ち、AIが作業の効率化という観点から福音となり得ると考えられているのだ。

人工知能は現在、第3回目のブームを迎えているとされる。最近になって再び脚光を浴びるようになってきたのはdeep learningの成果が見え始めたからだ。人工知能は画像診断領域ではcomputer assisted diagnosis (CAD)と読みかえる事も可能である。これまでも息の長い研究が何十年にも渡って続けられてきた。しかし残念

ながら実臨床で活用されるプロダクトは数えるほどしか存在しない。例えば脳卒中の領域ではASPECTSスコアを自動判定化したものが存在する¹¹⁾。ただCADの研究は脳卒中以外の領域で行われたものが大半であるため、以下の記述には脳卒中以外の疾患に主軸があることをご了承頂きたい。

AIはいつ導入されるのか？

さて一般の期待に反してAIによる読影作業の補助は期待されていたよりも遥かに長い時間がかかることが想定され初めている。その理由は大きくわけて三つに集約可能だ。第一点としてはアノテーションの問題が挙がる。アノテーションとは教師データを提供すべく、人の手で病変に印を付けていく作業を指す。例えば脳病変に「梗塞」や「転移」といったラベルを付けてゆくという地道な作業だ。この工程が正確であればあるほど最終産物であるCADの性能は高くなる。しかし残念ながらこれが100%正確である事を保証するのは難しい。

一方で、ここに例として取り上げた脳転移のように良悪の決着が経過観察や病理所見で明らかとなる疾患群は、まだアノテーションが容易な領域であるといえる。というのも病気のカテゴリーによっては診断の確定まで相当に長い年月を要するからだ。例えば認知症では確診に至るまでに膨大な時間を要するだけではなく、一旦ついた診断が後に病理で覆される事例も多々存在する。このような長期フォローを要する疾患に対して確定的な教師データを提供することは困難を極める。

早期実現が容易でない第二点目の理由としてはdeep learningのブラックボックス性が挙がる。CADによって、ある回答が医師に提示されたとしよう。例えば「この脳病変は63%の確率で発症1時間以内の超急性期脳梗塞です」といった具合だ。現在のAIでは、その結論に到達した理由は提供されない。最終的な判定が示されるのみなのだ。このような情報を医師は、どのように活用すべきなのだろう。また判断の最終責任にはどこにあるのだろう。これらの問題

は今後、大いに取りざたされることになるであろう。より明快に思考過程が明示可能な deep learning の手法が現在も研究開発中である。

最後に三点目として創造的な技術革新の存在が挙がる。本稿の前半でもいくつか取り上げた様に画像診断技術は日進月歩であり、毎年のように新しい手法や技術が世に出ている。これらを逐一検証しデータを蓄積し、そしてアノテーションを行い、コンピューターに学習材料として与え続けるのは容易な作業ではない。すでにビッグデータとして存在する領域であれば後方視的にデータを集めてCADをトレーニングすることは可能だが、新しい領域ではこれができない。

上記のように様々なハードルが存在するわけだが、それでも少しずつAIが臨床に入ってくるのは間違いがない。現状ですでに入手可能なモジュールも幾種類は存在する。前出のASPECTSスコアを自動解析するソフトもその一つだ。ただ現存するツールは単一のタスクに対するソリューションでしかない。即ち「ユニ・タスク (uni-tasker)」である。スマートフォンのアプリのイメージだ。一つ一つのアプリは便利だが、作業全体を包括するものではない。読影作業をより包括的に補助するには「マルチ・タスク (multi-tasker)」のAIが必要となる。そ

こまでの道のりは、かなり長いものとなりそうだ。

ただ本研究領域は国策の一部でもあり、現在ですでに多くの研究費が投入されている。将来、我が国の医療機関が高額なCADを一方的に外国から購入しなくてもすむようにするために国内産業の育成が望まれるところだ。そのためにはアカデミアと産業界の協力は必須となろう。これからはしばらくの間は最もホットな研究領域の一つであり続けることが想定される。

さいごに

本稿では最近の画像診断技術の発達や、それにまつわる話題を網羅的に取り上げた。このため必ずしも直接的に脳卒中医療に応用可能ではない話題も混在する点をご容赦頂きたい。紹介した技術はいずれも近い将来に我々の日常臨床に導入される可能性があり、記憶の片隅に留めておく価値はあると考える。これが各方面の医療従事者や科学者の現状把握に多少でも役にたつのであれば望外の喜びである。

著者は、ドクターネット(株)、シーメンス(株)、日本メジフィジックス(株)、第一三共(株)、富士製薬(株)、富士フィルムRIファーマ(株)より研究費を受領している。

文 献

1. Noguchi K, Itoh T, Naruto N, Takashima S, Tanaka K, Kuroda S. A novel imaging technique (X-Map) to identify acute ischemic lesions using noncontrast dual-energy computed tomography. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017; 26: 34-41.
2. van Veluw SJ, Zwanenburg JJ, Engelen-Lee J, et al. In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7T MRI. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013; 33: 322-329.
3. Fushimi Y, Okada T, Kikuchi T, Yamamoto A, Okada T, Yamamoto T, Schmidt M, Yoshida K, Miyamoto S, Togashi K. Clinical evaluation of time-of-flight MR angiography with sparse undersampling and iterative reconstruction for cerebral aneurysms. *NMR Biomed.* 2017; 30. doi: 10.1002/nbm.3774.
4. Yokota H, Sakai K, Tazoe J, Goto M, Imai H, Teramukai S, Yamada K. Clinical feasibility of simultaneous multi-slice imaging with blipped-CAIPI for diffusion-weighted imaging and diffusion-tensor imaging of the brain. *Acta Radiol.* 2017; 58: 1500-1510.
5. Baron CA, Kate M, Gioia L, Butcher K, Emery D, Budde M, Beaulieu C. Reduction of Diffusion-Weighted Imaging Contrast of Acute Ischemic Stroke at Short Diffusion Times. *Stroke.* 2015; 46: 2136-2141.
6. Ma D, Gulani V, Seiberlich N, Liu K, Sunshine JL, Duerk JL, Griswold MA. Magnetic resonance fingerprinting. *Nature.* 2013; 495: 187-192.
7. 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.*

- 2018; 378: 11-21.
8. Yamada K, Wu O, Gonzalez RG, Bakker D, Østergaard L, Copen WA, Weisskoff RM, Rosen BR, Yagi K, Nishimura T, Sorensen AG. MR perfusion-weighted imaging of acute cerebral infarction: effect of the calculation methods and underlying vasculopathy. *Stroke* 2002; 33: 87-94.
 9. Matsuda T, Kimura H, Kabasawa H, Kanamoto M. Three-dimensional arterial spin labeling imaging with a DANTE preparation pulse. *Magn Reson Imaging*. 2018; 49: 131-137.
 10. Nakajima Y, Yamada K, Imamura K, Kobayashi K. Radiologist supply and workload: international comparison : Working Group of Japanese College of Radiology. *Radiat Med*. 2008; 8: 455-465.
 11. Brainomix <https://www.brainomix.com/e-aspects>

著者プロフィール



山田 惠 Kei Yamada

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学・教授

略歴：1989年 京都府立医科大学医学部卒業

1989年 京都府立医科大学病院研修医，放射線科勤務

1991年 聖マリアンナ医科大学病院研修医，放射線科勤務

1994年 アメリカ合衆国メリーランド大学リサーチ・フェロー

1995年 アメリカ合衆国ロチェスター大学クリニカル・フェロー

1997年 アメリカ合衆国マサチューセッツ総合病院クリニカル・フェロー

1998年 京都府立医科大学病院修練医，放射線科勤務

1999年 京都府立医科大学病院助手，放射線科勤務

2003年 京都府立医科大学病院講師，放射線科勤務

2012年 京都府立医科大学病院教授，放射線科勤務

現在に至る

専門分野：画像診断学（特に中枢神経）

The Neuroradiology Journal 誌（Italy）：Vice-Editor-in-Chief

Neuroradiology 誌（Germany）：Editor

American Journal of Neuroradiology 誌（USA）：Editor

Korean Journal of Radiology 誌（韓国）：Editor

日本磁気共鳴医学会：理事

日本放射線科専門医会（JCR）：理事長代行

日本医学放射線学会：代議員

主な業績：1. Yamada K, et al. MR imaging of the mamillothalamic tract. *Radiology*, **207**: 593-598, 1998.

2. Yamada K, et al. Clinically feasible diffusion-tensor imaging for fiber tracking. *Radiology*, **227**: 295-301, 2003.

3. Konishi J, Yamada K, et al. MR tractography for the evaluation of functional recovery from lenticulostriate infarcts. *Neurology*, **64**: 108-113, 2005.

4. Kinoshita M, Yamada K, et al. Fiber-tracking does not accurately estimate size of fiber bundle in pathological condition. *Neuroimage*, **25**: 424-429, 2005.

5. Yamada K, et al. Somatotopic organization of thalamocortical projection fibers as assessed by MR tractography. *Radiology*, **242**: 840-845, 2007.

6. Nagakane Y, Yamada K, et al. Acute lenticulostriate infarction presenting with skip lesions may reflect the selective vulnerability of gray and white matter. *Stroke*, **39**: 494-496, 2008.

7. Yamada K. Diffusion tensor tractography should be used with caution (letter). *Proc Natl Acad Sci U S A*, **106**: E14, 2009.

8. Kudo K, Sasaki M, Yamada K, et al. Differences in CT perfusion maps generated by different commercial software: quantitative analysis by using identical source data of acute stroke patients. *Radiology*, **254**: 200-209, 2010.

9. Ota M, Sato N, Sakai K, Yamada K, et al. Altered coupling of regional cerebral blood flow and brain temperature in schizophrenia compared with bipolar disorder and healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab*, **34**: 1868-1872, 2014.

10. Yuh WT, Yamada K, et al. Revisiting Current Golden Rules in Managing Acute Ischemic Stroke: Evaluation of New Strategies to Further Improve Treatment Selection and Outcome. *AJR Am J Roentgenol*, **208**: 32-41, 2017.

11. Matsuoka T, Imai A, Fujimoto H, Kato Y, Shibata K, Nakamura K, Yokota H, Yamada K, Narumoto J. Reduced Pineal Volume in Alzheimer Disease: A Retrospective Cross-sectional MR Imaging Study. *Radiology*, **286**: 239-248, 2018.

