

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：33916

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16716

研究課題名（和文）脳血管造影とMRIの融合画像を用いた穿通枝領域の脳梗塞の病態解明

研究課題名（英文）Visualization of culprit perforating artery in subcortical infarction using 3D MRI and angiography fusion image

研究代表者

高下 純平（Koge, Junpei）

藤田医科大学・医学部・講師

研究者番号：90866732

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では脳皮質下、脳幹などの穿通枝領域の脳梗塞の病態を解明することを目的に、3次元回転脳血管造影とMRIの融合画像作成の手法開発、単施設後ろ向きコホート研究での検証を行った。研究期間中に穿通枝領域に脳梗塞を有する118例において融合画像の作成を行い、臨床的特徴との関連を解析した。118例中52例（44%）で脳梗塞の責任穿通血管が同定された。また、責任穿通血管が同定された例では穿通枝近位部の狭窄を27例（61%）に認め、BADを示唆する所見であることが示された。狭窄を認めない例では心房細動の合併率が高く、穿通枝の形態が脳梗塞の臨床病型と関連している可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、高解像度の拡大3D回転脳血管造影画像と3DMRIを正確に融合し、穿通枝領域の脳梗塞の原因となる責任穿通血管を可視化、同定する手法が確立された。穿通枝梗塞の中でも進行性かつ重度の後遺症を生じ得るbranch atheromatous disease (BAD)の存在が病理所見から提唱されているが、本研究で認められた責任穿通血管の近位部の狭窄はBADを生体の画像で示した重要な所見と考える。また、責任穿通血管の中には明らかな狭窄を認めない例も存在しており、穿通枝領域への塞栓症を示唆する所見と考えられる。本手法を用いた穿通枝自体の評価は穿通枝領域の脳梗塞の病型診断に有用と考える。

研究成果の概要（英文）：Visualizing the culprit perforating artery in subcortical infarction using in vivo imaging is challenging. We aimed to identify the culprit perforating arteries in subcortical infarctions and assess their morphology using an image fusion technique. Images were registered using an original fusion software. Of 118 patients, the culprit perforating artery was identified in 52 patients (44%). 27 (61%) patients exhibited stenosis in the proximal segment. Atrial fibrillation was more frequent in patients without stenosis in the proximal segment of the culprit perforating artery than in those with stenosis. The morphological characteristics of the culprit perforating arteries assessed using 3D-RA may be linked to the etiological mechanism of stroke. Our approach may potentially improve the accessibility and convenience of perforating artery evaluation, which could improve the diagnosis of stroke etiology in patients with subcortical infarctions.

研究分野：脳血管障害

キーワード：脳梗塞 穿通枝 脳血管造影 MRI 融合画像

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

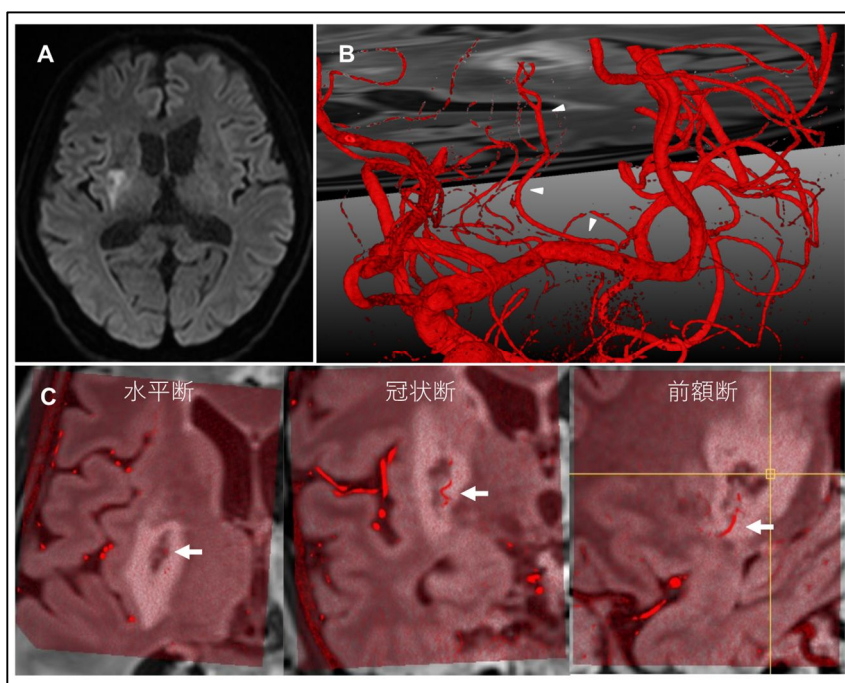
脳卒中は、我が国の死因第4位、要介護性疾患の首位を占める重要な疾患で、そのうち75.9%が脳梗塞である。脳梗塞の中でも、脳皮質下、脳幹など脳血管の穿通枝領域の梗塞は代表的な病型である。穿通枝梗塞は、①リポヒアリノーシス (Fisher CM, et al, Neurology 1982) など高血圧性の小血管病変によるラクナ梗塞、②脳主幹動脈及びその穿通枝分岐部近傍の動脈硬化性病変による branch atheromatous disease (BAD) (Caplan LR, Neurology 1989)の2つの病態が存在すると考えられている。BADは動脈硬化性病変により穿通枝が起始部から閉塞することで梗塞巣が拡大し、進行性に重度の運動麻痺を引き起こすことが多いため、上記の病態の鑑別は治療方針を決定する上で非常に重要である (Yamamoto Y, et al, J Neurol Sci 2011)。BADは、約500 $\mu$ mの穿通枝の分岐部位のアテロームプラーク、穿通枝自体のマイクロアテロームによる閉塞なども含んだ概念として提唱されているものの、その概念の基盤となったのは剖検例の病理所見のみである。生体では、CT、MRI等の一般的な画像診断手法で穿通枝の評価が困難なため、梗塞巣の形態などの間接的所見から穿通枝梗塞の病態を推測するにとどまっております、発症初期の段階でBADを正確に診断する方法はない。またBADは、現行の診断基準で塞栓源不明の脳塞栓症と合致するため、塞栓症として診断、加療を受けることも少なくない (Uchiyama S, et al, Int J Stroke 2019)。つまり、BADの診断、最適な急性期治療、再発予防治療について、全くコンセンサスが得られていないのが現状である。

### 2. 研究の目的

本研究では、脳の穿通枝血管を描出可能な脳血管造影による3D rotational angiography (3D-RA)画像と、3次元MRI画像の正確な融合画像作成を可能とするシステムを開発し、穿通枝梗塞の原因となる責任穿通血管の同定、形態評価、穿通枝起始部近傍の動脈硬化性病変の詳細な評価を行い、穿通枝領域の脳梗塞の病態解明に資する情報を提供することを目的としている。

### 3. 研究の方法

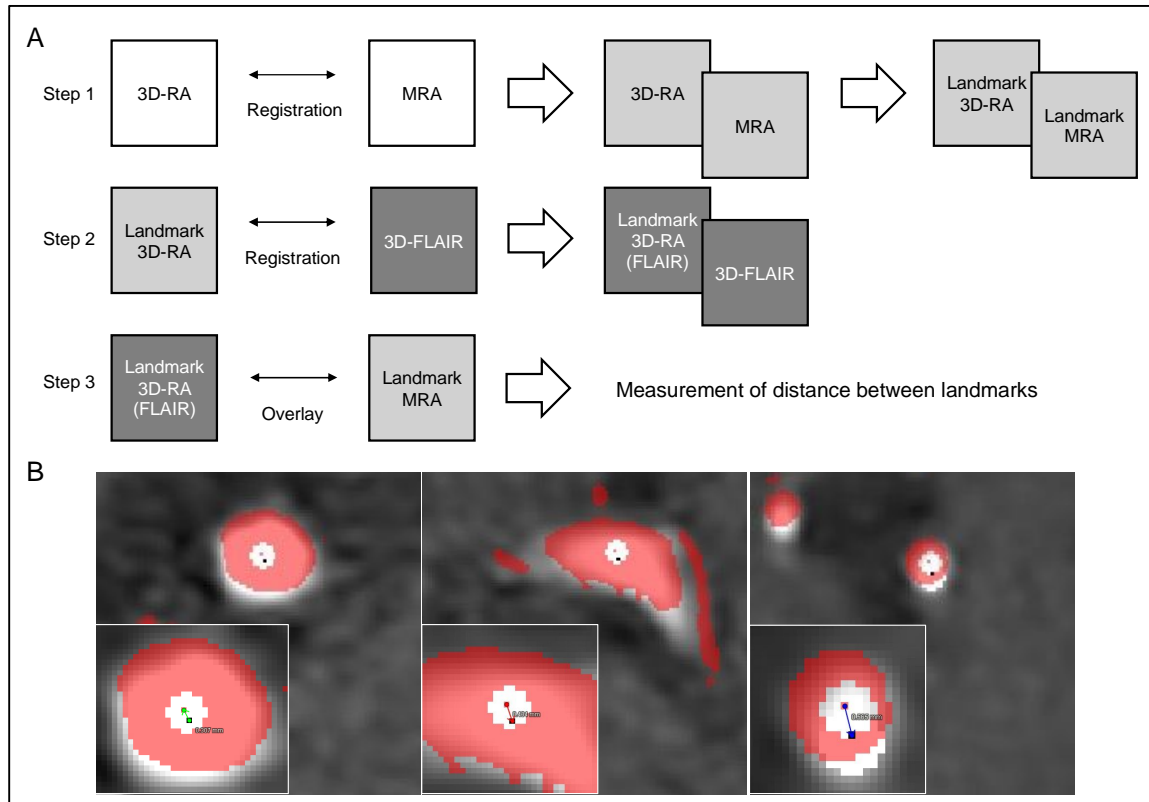
図1. 融合画像の代表画像 (A:拡散強調画像、B:融合画像の再構成画像、C:融合画像の各断面)



研究支援目的の画像解析システム開発の分野で実績のあるマックスネット社に、ソフトウェア上で3D-RA画像とMRI画像を融合可能な位置合わせアプリケーションの開発を依頼した。この位置合わせアプリケーションは、MeVisLabという医療用画像処理に特化したライブラリを元にマックスネット社が

制作した、「IV-tracto」をソフトウェアとして用いるものである。穿通枝のような細径の血管を描出可能な高解像度の画像を得るためには、拡大での3D-RA撮像が必要である。本アプリケーションにより、頭蓋骨全体が撮像範囲に入らない拡大3D-RA画像を半自動かつ簡単にMRI画像と位置合わせ可能となった(図1)。また、ソフトウェア上で位置合わせの正確性を検証する実験手法を確立した(図2)。

図2. 位置合わせの正確性検証実験 (A: 実験の手順、B: 誤差の計測方法)



2019年7月から2022年8月の間に国立循環器病研究センターで入院加療を行った前方循環領域の穿通枝領域の脳梗塞を有する症例で、3D-RA画像、MRIの3D-fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)画像を入手可能な症例を対象として単施設後ろ向き観察研究を行った。位置合わせアプリケーションを用いて全例で融合画像を作成し、ソフトウェア上で画像解析を行った。3D-FLAIR画像を撮像時に3D-time-of-flight (TOF) MR angiography画像を同時に撮像されている症例で、位置合わせの誤差の測定を行った。穿通枝領域の脳梗塞の責任血管は研究代表者と研究協力者の田中寛大が臨床情報を盲目化された状態で評価し、責任血管の同定の有無について検者間一致率を算出した。不一致が認められた例では、両者で再評価を行い、不一致が解消されたものを最終判定結果とした。また、初回の読影から2ヶ月以上経過した後に研究代表者が再度責任血管の同定の有無を判定し、検者内一致率を算出した。責任血管の形態が評価可能な例については、研究代表者と研究協力者の田中寛大の2名で、穿通枝の狭窄の有無、狭窄の部位を評価した。アウトカムは退院時のNational Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)スコア、脳梗塞発症3ヶ月後のmodified Rankin Scaleスコアとした。また入院中にNIHSSスコアが2以上悪化したものを神経症状の増悪と定義した。また、心房細動などの塞栓源を有する症例、頭蓋内血管に高度狭窄を有する症例を除外した単一の穿通枝領域の脳梗塞を有する症例を対象を限定し、同様の解析を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 穿通枝領域に梗塞巣を有する例での解析 (9<sup>th</sup> European Stroke Organization Conference

でポスター発表、第 49 回日本脳卒中学会学術集会で口演発表。European Radiology 誌に投稿し、査読中)

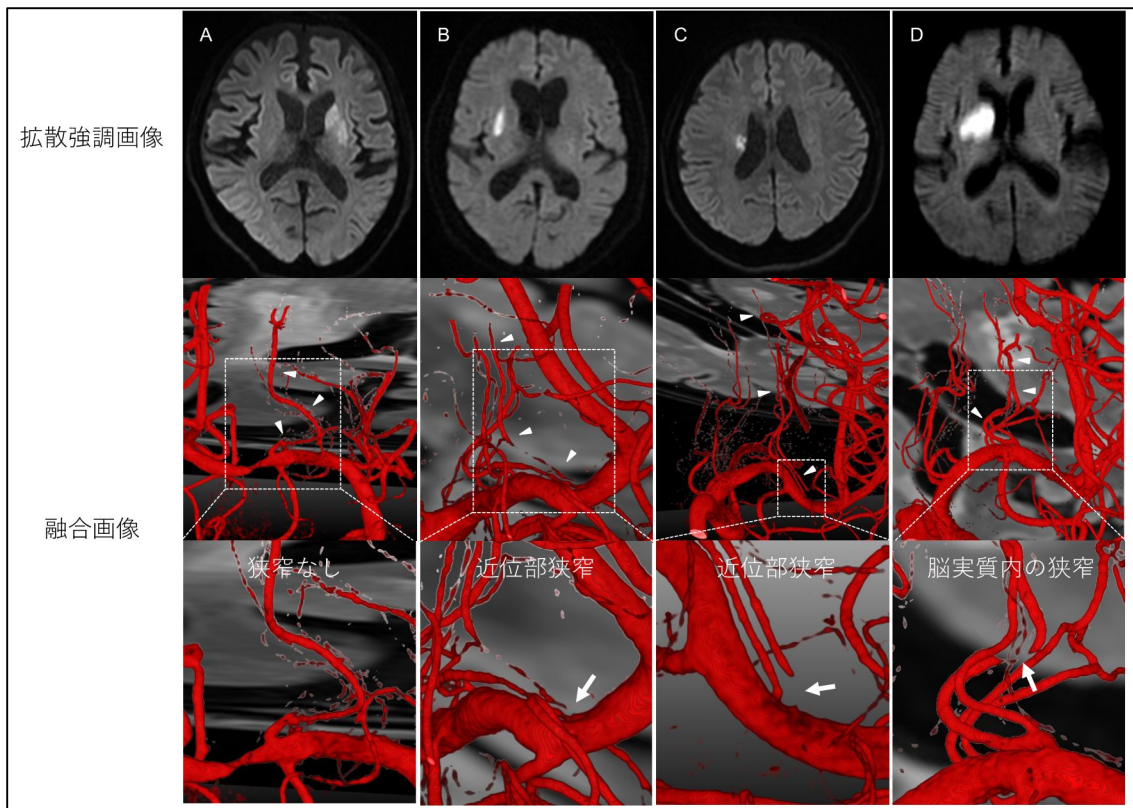
2019 年 7 月から 2022 年 8 月までに、118 例の患者 (女性 40 例、年齢中央値 71 歳、NIHSS スコア中央値 2) が登録された。脳梗塞の代表的な病型は、原因不明 (42%)、ラクナ梗塞 (27%)、アテローム血栓性脳梗塞 (17%) であった。融合画像の解析により、52 例 (44%) で穿通枝梗塞の原因と考えられる責任穿通血管が同定された。責任血管同定の検者間一致率は  $\kappa=0.86$ 、検者内一致率は  $\kappa=0.85$  であった。位置合わせの誤差の計測は 105 例で可能であり、内頸動脈先端部で 0.67 mm (IQR, 0.46–1.05)、中大脳動脈遠位部で 0.81 mm (IQR, 0.56–1.10)、M2 の分岐部で 0.74 mm (IQR, 0.53–1.06) であった。

責任穿通血管の同定された例 (52 例) は同定されなかった例 (66 例) と比較して、若年の傾向があり、NIHSS スコアが高値であった。また、レンズ核に梗塞巣を有する割合が高く、梗塞巣のサイズが有意に大きかった。

責任穿通血管の同定された例のうち、44 例で穿通枝自体の形態を評価可能であった。責任穿通血管の起始部に狭窄を認める例が 19 例、脳脊髄液のセグメントに狭窄を認める例が 8 例、脳実質内のセグメントに狭窄を認める例が 10 例、狭窄を認めない例が 7 例であった (図 3)。責任穿通血管の起始部または脳脊髄液のセグメントに狭窄を近位部の狭窄と定義した。穿通枝近位部に狭窄のない 17 例では、狭窄のある 27 例と比較して心房細動の合併率が高かった (29% vs. 4%,  $P=0.03$ )。また、近位部に狭窄のある例では母血管のプラークを認める割合が多い傾向があった (23% vs. 0%,  $P=0.07$ )。

本研究により、脳血管造影画像と MRI 画像の融合画像を用いることで穿通枝領域の脳梗塞の責任血管を可視化できる場合があることを示した。また 3D-RA で描出された責任穿通血管の形態が脳梗塞の臨床病型と関連する可能性を示した。

図 3. 責任穿通血管の狭窄なし (A)、近位部狭窄 (B、C)、脳実質内の狭窄 (D) の代表症例



**(2) 単一穿通枝梗塞例の解析 (第46回日本脳卒中学会学術集会以口演。16<sup>th</sup> World Stroke Congress でポスター発表)**

2019年7月から2022年8月までに、70例の患者(女性25例、年齢中央値71歳)が登録された。単一穿通枝梗塞(single subcortical infarction; SSI)を、MRIの拡散強調画像で病巣が4スライス以上認められるgiant SSI(36例)と4スライス未満にsmall SSI(34例)に分類した。責任穿通血管の同定、形態評価に加えて、レンズ核線状体動脈の形態についても評価を行った。SSIの責任穿通血管を認める割合はsSSI群と比較して、gSSI群で多かった(61% vs. 27%,  $P=0.004$ )。また、gSSI群では近位部にレンズ核線状体動脈の本数が多かった(2.5本 vs. 1.0本,  $P=0.001$ )。

本研究により、gSSIでは穿通枝近位部の狭窄によって生じること、責任穿通血管以外の穿通枝にも同様の近位部狭窄が認められることを示した。また梗塞巣のサイズが小さくラクナ梗塞と診断されるsSSIの中に、branch atheromatous diseaseを疑う穿通枝近位部の狭窄が認められる場合が少なくないことが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 高下純平
2. 発表標題 脳血管造影とMRIの融合画像を用いた穿通枝梗塞の責任穿通枝の可視化
3. 学会等名 第49回日本脳卒中学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 小椋史織
2. 発表標題 Evaluation of culprit perforating artery in single subcortical infarction by fusion image of 3D rotational angiography and MRI
3. 学会等名 16th World Stroke Congress (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 高下純平
2. 発表標題 Three-dimensional MRI and angiography fusion image for subcortical infarction: Can fusion images assess culprit perforating artery?
3. 学会等名 9th European Stroke Organization Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小椋史織
2. 発表標題 頭部MRIと脳血管造影の融合画像を用いたBranch atheromatous diseaseの責任穿通枝血管評価
3. 学会等名 第46回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------