

脳灌流解析の定量性検証用血流モデルの構築

東京女子医科大学病院 中央放射線部 飯村 浩／舟貝 拓也／平野 友章
 本柳 嘉信／江島 光弘
 東芝メディカルシステムズ 壺井 美香
 東京女子医科大学画像診断学・核医学講座 鈴木 一史／坂井 修二

【目的および背景】

急性期脳梗塞において computed tomography (CT) を用いた脳灌流解析（以下 CTP）は、単純 CT に引き続き行うことができ、血流や血管の閉塞を知ることができるため有用である。一方で CTP は X 線被曝が伴うことや造影剤の高速注入が必要であるといった問題があるが、前者は逐次近似応用再構成¹や、撮影間隔を最適化²することによって脳単純 CT と同程度の線量で一連のスキャンが可能になった。後者は新しい解析アルゴリズムの普及や注入速度に関する検討が行われた結果、一般的な 3 dimensional CT angiography と同等の注入速度でも解析が可能であることが分かり³、問題は解決されつつある。

CTP は簡便に定量的な血流情報が得られるが、その精度は低い。CTP の解析アルゴリズムは複数あり、現在はトレーサー遅延効果を除去した singular value decomposition (SVD) 法が多く用いられている。画像処理装置メーカーは相次いでこれを採用しているが、実装は各社さまざまであり、同じ解析アルゴリズムであっても解析結果が異なる⁴。

このような状況で普段使っている画像処理装置がどのような解析結果をもたらすかを知っておくことは重要である。

それを確かめる方法としてデジタルファントムによる定量評価法がある⁵。これは任意の血流パラメータを真の値としてファントムに組み込み、それを画像処理装置で解析するというものである。この方法は真値と解析結果とを直接比較することができるので、解析アルゴリズムの特性を知る方法として最も理想的な方法である。

デジタルファントムは経時的に CT 値を変化させた複数の画像であり、その CT 値の変化は血流モデルから導出される。

脳血流は脳組織の time enhancement curve (TEC) を解析することによって求められる。脳組織の造影効果は 30 unit (HU) 程度である。脳に流入する太い動脈（内頸動脈等）から血液が脳組織の毛細血管に流れ最後は静脈へと出てゆく。流入動脈の TEC を $Ca(t)$ 、脳の TEC を $Q(t)$ とする。 $Q(t)$ は $Ca(t)$ を $h(t)$ によって変調したと考えると、式 1 に書き表すことができる。

$$Ca(t) \otimes h(t) = Q(t) \quad \dots(1)$$

$h(t)$ は血流パラメータを決定する本質である。その高さは脳血流量 (CBF) を、カーブ下面積は脳血液量 (CBV) を表している。もう一つの重要な血流パラメータである平均通過時間 (MTT) は central volume principal より求めることができる (式 2)。

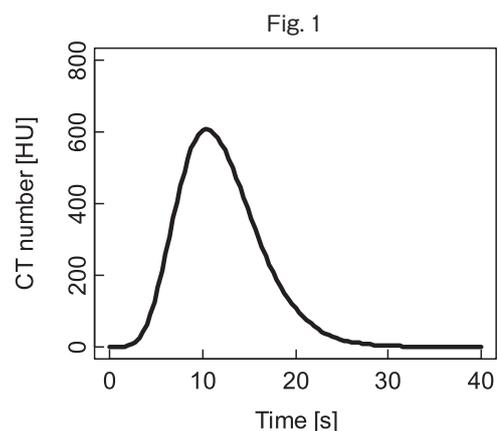
$$CBF = \frac{CBV}{MTT} \quad \dots(2)$$

$h(t)$ の形状は未知である。先行研究ではこれを矩形、三角形、指数関数としている^{4,5}。本研究の目的は、任意の血流パラメータを表現可能なより実際の検査に近い自然な血流モデルの構築であり、 $Ca(t)$ は症例から求め、 $h(t)$ の形状はガンマ分布関数としこれを達成した。

【方法】

(1) $Ca(t)$ の導出

当院では脳腫瘍症例の手術前に血流評価を目的とした time resolved CTA を施行しており、その症例から脳動脈の TEC 取得した。本研究は本学倫理委員会の承認を得て、患者本人への書面での説明と同意取得を行っている。実際には上肢に 20G の留置針で静脈を確保し、濃度 370mgI/ml の Iopamidol を 5 ml/s で 40ml 注入し、引き続き同じ注入速度で 20ml の生理食塩水を注入し、動脈相は 1.5s 間隔で、脳実質相以降は 2.5s 間隔でスキャンを行った。連続した 30 症例の内頸動脈または脳底動脈に関心領域を設定し TEC を得た。非線形最小自乗法を用いてガンマ分布関数にフィッティングし $Ca(t)$ を求めた (式 3、Fig. 1)。



$$Ca(t) = \begin{cases} Kt^\alpha e^{-t/\beta} \\ K = 0.08417 \\ \alpha = 6.59415 \\ \beta = 1.58535 \end{cases} \dots(3)$$

(2) $h(t)$ の導出

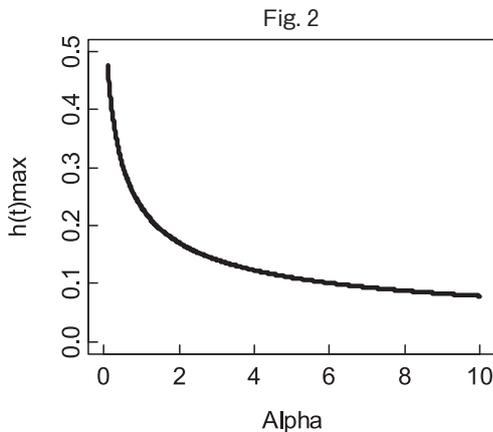
本研究では $h(t)$ はガンマ分布であると仮定している。

高さが CBF、カーブ下面積が CBV になるように式 4 の α と β とを調整すれば任意の血流パラメータを含む $h(t)$ を導き出すことができる。

$$h(t) = \frac{1}{\beta^{\alpha+1}\Gamma(\alpha+1)} t^\alpha e^{-t/\beta} \dots(4)$$

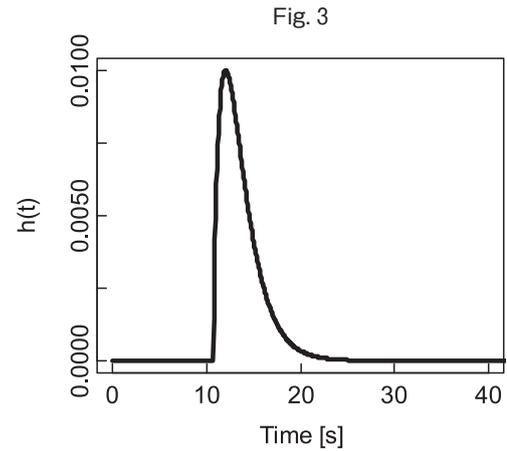
β は、ガンマ分布関数のパラメータの一つであり、尺度パラメータと呼ばれている。ここでは $h(t)$ を求める際に $Ca(t)$ の β の値をそのまま流用した（詳細は考察で述べる）。

あとは α を求めればよいのだが、 $h(t)$ の最大値 $h(t)_{\max}$ は α によって変化するので、単純には求められない。そこで α を少しずつ変化させ $h(t)_{\max}$ をプロットしたテーブル (Fig. 2) を作り、そこから α を求めた。



例として脳血流量 $60\text{ml}/\text{min}/100\text{g}$ 、脳血液量 $4\text{ml}/100\text{g}$ 、平均通過時間 4 秒のときの $h(t)$ を式 5、Fig. 3 に示す。

$$h(t) = \begin{cases} \frac{1}{\beta^{\alpha+1}\Gamma(\alpha+1)} t^\alpha e^{-t/\beta} \\ \alpha = 0.8358725 \\ \beta = 1.58535 \end{cases} \dots(5)$$



【考察】

Thompson によれば造影剤のような指示薬の TEC はガンマ分布に従うとされ⁶、実際に $Ca(t)$ はよくフィットした。

ガンマ分布には再生性という性質がある⁷。再生性とは、一般的には同じ分布属に含まれる確率分布を持つ 2 つの確率変数の和による確率分布は、同じ分布属に含まれるということである。ガンマ分布においては尺度パラメータ β が等しい場合のみ再生性が成立する。確率変数の和は畳み込みによって計算される。

$Q(t)$ は $Ca(t)$ と $h(t)$ との畳み込みであるので、 $Ca(t)$ と $Q(t)$ がガンマ分布に従うのであれば $h(t)$ もガンマ分布に従うと考えられる。さらに本研究では再生性が成立していると仮定し、 $Ca(t)$ の β をそのまま $h(t)$ に流用した。

先行研究では未知である $h(t)$ の形状を矩形、三角形、指数関数としているが、ガンマ分布の方がより自然であると考えられる。

【結論】

$h(t)$ はガンマ分布関数に従うと考えられる。 $Ca(t)$ 、 $h(t)$ 、 $Q(t)$ にガンマ分布の再生性が成立するという仮定のもとで、任意の血流パラメータをもつ $h(t)$ を求めることができた。

1. C.J. Lin, T.H. Wu, C.H. Lin, S.C. Hung, C.F. Chiu, M.-J. Liu, M.M.H. Teng, F.C. Chang, W.Y. Guo, C. Y. Chang, "Can iterative reconstruction improve imaging quality for lower radiation CT perfusion? Initial experience," *Am. J. Neuroradiol.* 34, 1516–1521 (2013).
2. M. Wintermark, W.S. Smith, N.U. Ko, M. Quist, P. Schnyder, W.P. Dillon, "Dynamic perfusion CT: optimizing the temporal resolution and contrast volume for calculation of perfusion CT parameters

-
- in stroke patients," *Am. J. Neuroradiol.* 25, 720–729 (2004).
3. M. Wintermark, P. Maeder, J. Thiran, P. Schnyder, R. Meuli, "Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models," *Eur Radiol.* 11, 1220–1230 (2001).
 4. K. Kudo, S. Christensen, M. Sasaki, L. Østergaard, H. Shirato, K. Ogasawara, M. Wintermark, S. Warach, "Accuracy and reliability assessment of CT and MR perfusion analysis software using a digital phantom", *Radiology* 267, 201–211 (2013).
 5. L. Østergaard, R.M. Weisskoff, D.A. Chesler, C. Gyldensted, B.R. Rosen, "High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis," *Magn. Reson. Med.* 36, 715–725 (1996).
 6. H.K. Thompson, C.F. Starmer, R.E. Whalen, H.D. McIntosh, "Indicator transit time considered as gamma variate," *Circ. Res.* 14, 502–515 (1964).
 7. K. Koch, *Parameter estimation and hypothesis testing in linear models*, 2nd ed. (Springer, New York, 1999), pp. 112–114.