

CT Perfusion



東芝メディカルシステムズ(株)
藤澤 恭子

【はじめに】

造影剤をはじめとする、トレーサの濃度変化から動態解析を行う基礎理論は indicator-dilution method として 1950年代に既に確立され¹⁾²⁾、核医学や MR、X 線 CT の領域において検討されている³⁾⁴⁾。この手法は、(1)組織に流入出する血流路は単一であること、(2)造影剤によって組織の内部構造が変化しないこと、(3)造影剤の再循環がないことを大前提としている。

近年 Area Detector CTの登場によってこの理論は頭部だけでなく体幹部においても臨床の場に適用され始めている。ここでは、CT Perfusionに関する基本事項と体幹部適用にあたっての留意事項を解説する。

【Perfusion とは何か】

CT Perfusion(以下、CTP)とは観察対象部位における造影剤の濃度変化から「毛細管レベルの組織血流」の情報を得て組織本来の機能を評価するものである。現在実用化されている X 線造影剤は組織や疾患部位と相互作用をすることなく管腔部位から速やかに排出される性質をもつため、正常組織では血管内に留まり組織内に拡散することはない。よって CTP 画像は組織内の毛細管レベルの血流状態を反映しており、組織中の水の拡散状態を観察している MRI の拡散強調画像とは異なる現象を観察している。

CTP 画像を得るには、(1)単純 CT を施行後に撮影部位を決定し、(2)造影剤の静注を行い、(3)同一寝台位置での連続撮影をし、(4)各 pixel の Time Density Curve(TDC)を得、(5)解析ソフトにより血流の解析、を行う。図 1 に解析ソフトの処理手順概要を示す。

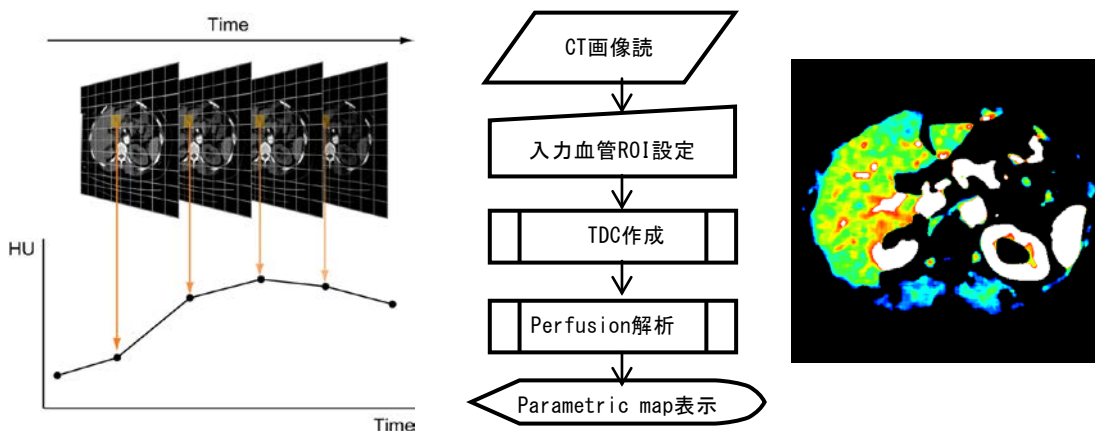


図 1 Perfusion 解析概要

同一部位の連続撮像画像を用いて対象部位への入力血管を決定し、入力に対する応答として組織における TDC を得、Perfusion 解析を行う。

【Perfusion の基本パラメータ】

CTPの基本的な解析パラメータとして、Blood Flow(BF)、Distribution Volume(DV)、Mean Transit Time(MTT)の3つが挙げられる。Blood Flow(BF)は、単位時間あたりに組織中を流れる血流量を示し、単位は ml /min/100gである。Distribution Volume(DV)は組織中に分布する血液量を示すが、流れは考慮されない。単位は ml /100g である。ここで組織中の毛細血管のみに造影剤が存在する場合、Blood Volume(BV)と称される。 Mean Transit Time(MTT)は組織中を流れる血液の平均通過時間を示し、単位は s である。

他に、造影剤が血管から細胞間質空間へと移行する状態は、Clearance(単位：ml /min/100g)や Permeability Surface area product(PS Product、単位：ml /min/100g)⁵⁾として表される。

【Perfusion の基本原理とアルゴリズム】

Perfusion の基本原理は Fick の原理である (図 2)。さらに、上記の BF、DV、MTT の間に $MTT=DV/BF$ という関係が成り立つことを前提として各パラメータが算出される。

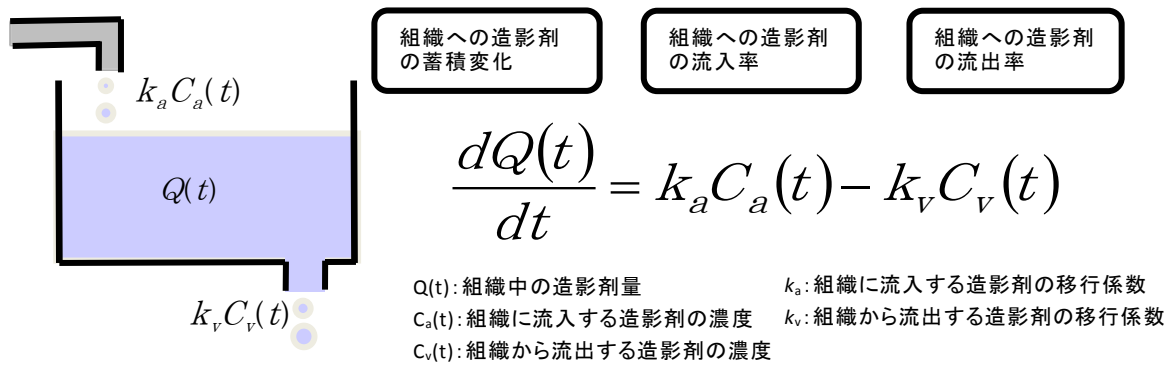


図 2 Fick の原理

アルゴリズムはモデルを定義するかどうかで大別される。1つは図3に示すように観察対象部位を箱(コンパートメント)にとらえ血流動態をコンパートメントモデルで定義する方法であり、モデルをFickの原理に基づいた式で表し、ある仮定下でその方程式を解くアプローチである。他方は、Fickの原理の流入と流出の関係を応答関係にあるとみなして特に特定の動態モデルを設けずに解くものである。代表的なアルゴリズムとして、前者には、Max.Slope法⁶⁾、Patlak Plot法⁷⁾、最小二乗近似法⁸⁾が挙げられ、後者には Deconvolution 法⁹⁾が挙げられる。図4にそれらの概要を示した。

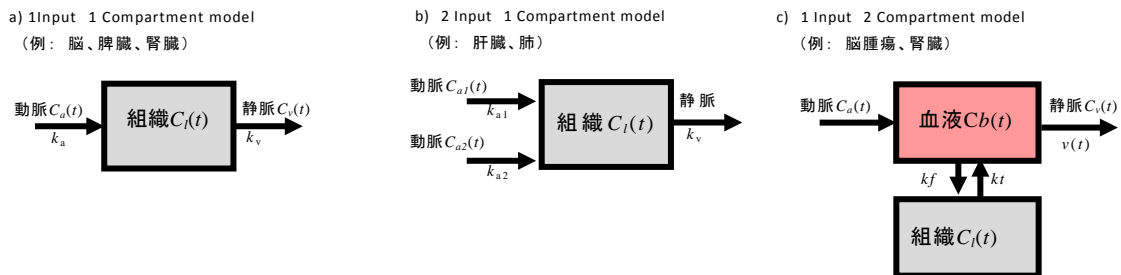


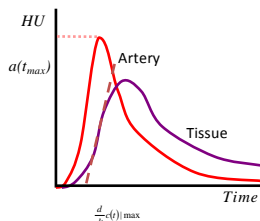
図 3 Compartment Modelと対象臓器例

最小二乗近似法

出力（静脈）が無い状態を仮定し、入力動脈の最大値および、組織 TDC の最大傾斜を用いて解析。

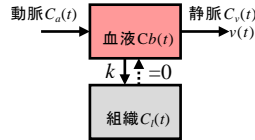


$$\text{perfusion} = \frac{F}{V} = \frac{d}{dt} c(t) \Big|_{\max}$$

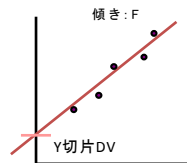


Patlak plot法

Two compartment modelにおいて組織から血管への造影剤移行がないと仮定し、血管から組織への造影剤移行に着目し1次関数 ($y=ax+b$) の式に変形。



$$\frac{C_i(t)}{C_a(t)} = F \int_0^t \frac{C_a(t) dt}{C_a(t)} + DV$$

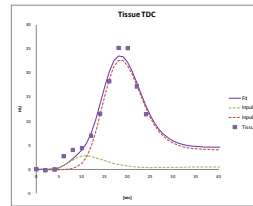


Maximum slope法

仮定した Compartment model から微分方程式を立て、移行係数 (下図 k_a, k_v) の最適解を最小二乗近似法により得る。

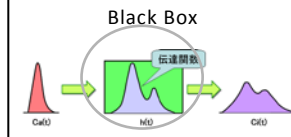


$$\frac{dC_i}{dt} = k_a \cdot C_a(t) - k_v \cdot C_i(t)$$



Deconvolution法

組織の血流状態のモデル化をせず、Black box (伝達関数) として扱う。入出力の間にある関係式を解析する。



(Convolution)

$$C_i(t) = C_a(t) \otimes h(t)$$

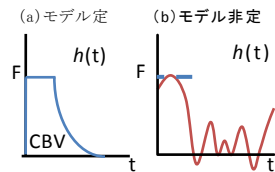


図 4 代表的な Perfusion アルゴリズム

コンパートメントモデルに基づくアプローチの場合、そのモデルの成立する条件を理解して適用する必要がある。たとえば、Max.Slope法は流出が生じる前の 1st Pass(早期相)に注目して評価を行う方法であり、Patlak Plot法は血管から組織への造影剤の移行が優位に行われている時相を評価する方法である。一方、Deconvolution法はモデルの成立する条件を意識することはないが入力関数となる動脈のTDCと出力関数となる組織のTDCの応答関係が十分に得られるように血流の再循環がない範囲での撮像を検討する必要がある。

【適用例：肺結節における良・悪性鑑別への CT Perfusion の適用】

ここで、肺結節における良・悪性鑑別への適用を例にして CT Perfusion の臨床応用について説明する。

肺は、機能血管系と栄養血管系の2つの血管系による二重支配を受けている。機能血管系としては肺循環系(肺動脈・肺静脈)が、栄養血管系としては気管支循環系(気管支動脈・気管支静脈)が、その役割を果たしている。この関係は 2 インプット 1 コンパートメントモデルとして表すことができる(図 5)。健全な肺実質組織では気管支循環系の血流量は肺循環系のそれに対して1%程度に過ぎない。よって、健全な肺実質で主に観察されるのは肺循環系の血液の流れである。しかし、腫瘍に分化していくに従い、気管支動脈の血流量の割合が顕著に増加する(図 6、図 7)。これは成長した腫瘍組織では酸素消費量が多くなるため、機能血管系は少なくなり、酸素供給を担う気管支動脈が増えていくからと考えられる。気管支動脈の血流量の増加量が非常に大きいため分化に伴って総血流量(Total Flow(TF))そのものも増加する(図 7)。また、組織への流入を単一入力とみた場合でも、悪性化していくにつれて結節の血流量は健全組織に比べて顕著に高い状態で観察されることが多い(図 8)。

実際に、最近の研究¹⁰⁾で、再循環の影響を考慮し 1st Pass に注目し Max.Slope法をアルゴリズムとして採用した肺野 CTPにおいて、定量的肺結節内血流測定が PET/CTよりも高い診断能を有するという結果が得られている。

さらに、モデルどおり2系統ごとの血流量を観察できれば、肺循環系血流量が総血流量に占める割合(Perfusion Index(PI))がわかり、この値の変化によって悪性度を評価できる可能性があると考えられる。

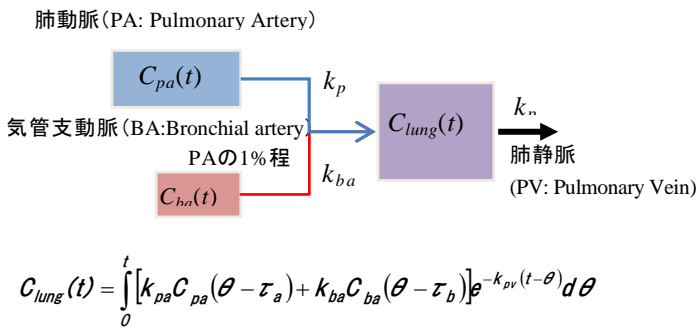


図 5 肺コンパートメントモデルと方程式
2Input 1Compartment法の動態方程式を得る。

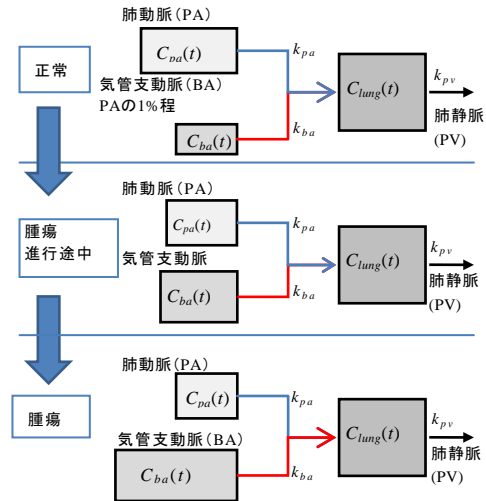


図 6 分化と2Inputにおける血流量

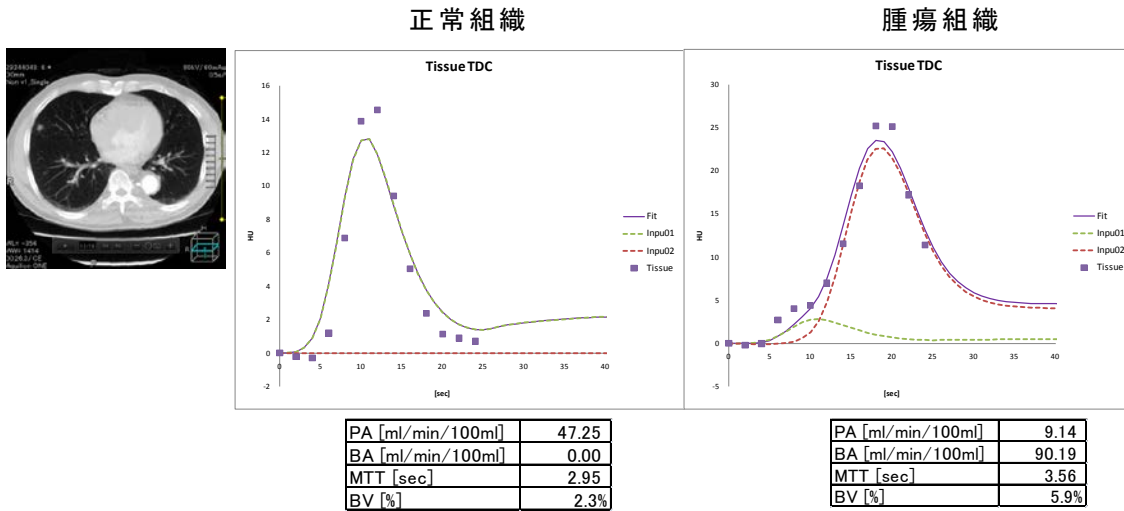


図 7 健常組織と腫瘍組織の TDC と入力動脈成分
気管支動脈(第2入力)由来のTDCが健常組織ではほとんど観察されないのに対し、腫瘍組織ではTDC最大値で20倍以上となるTDCとなる。また血流量の和(PA+BA)は2倍以上となる。

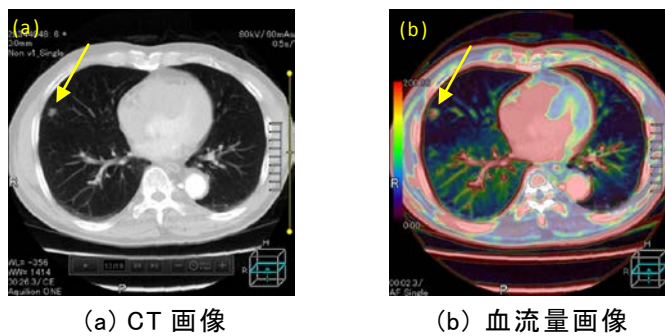


図 8 CT 像と肺結節 CTP 画像(臨床画像: 神戸大学殿ご提供)
矢印で示される結節は肺実質に対し動脈血流量が非常に高く、悪性腫瘍である可能性が示唆されている。

さらに、結節にスピクラ(spicula)、胸膜陥入像、ノッチを伴う場合、肺がんの可能性が高いと言われているが、これらの形態情報とCTPによる機能情報を合わせて評価することで、今後肺結節CAD(Computer-Aided Diagnosis)において形態・機能診断を同時に行うことによる肺がんの診断能の向上につながると期待される。

【体動補正】

肺結節における良・悪性鑑別への Dynamic CT Perfusionの適用研究は1980年代から行われていたものの、近年ではPET/CTやDynamic Perfusion MRIの方が臨床応用されているという実情がある。その理由の1つには従来CTの体軸方向の撮像範囲の狭さ、観察対象部位の位置ずれの解析への影響があったと考えられる。当社Aquilion ONE™の有する広範囲での同時相撮像技術とNMI法による非線形位置あわせ技術(図9)¹¹⁾によって、安静呼吸下もしくは軽い息止めの繰り返しでの撮影されたデータから、撮像中の対象の位置ずれを補正でき、肺野CTPをはじめとした胸部・腹部領域へのCTP臨床応用が現実のものとなってきた。

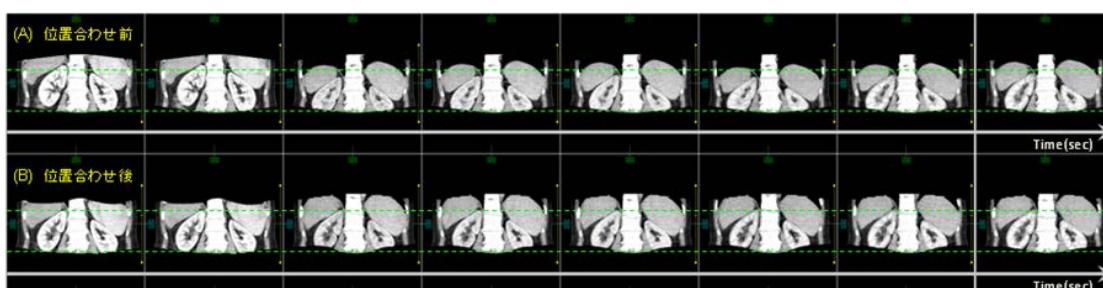


図9 位置あわせ前後CT像(臨床画像:神戸大学殿ご提供)
(A)位置あわせ前では最初の臓器の位置が時間によって大きくずれているが、(B)位置あわせ後ではどの位相でも最初の臓器の位置と合っている。

【より安心した検査を行うために:被ばく低減】

CTPは同一寝台位置での繰り返しスキャンとなるため、可能な限り被ばくを抑えた検査である必要がある。

CTP実施においては、管電流、管電圧を下げたり、AIDR3D(Adaptive Iterative Dose Reduction 3D)採用などの低被ばく技術やノイズ低減技術の臨床応用といったCT被ばく低減手法以外に、CTP解析アルゴリズムに応じて、早期相のみ細かいサンプリングで後半は粗にするなど照射回数低減と総スキャン時間の短縮を考慮した検査プロトコルの実施が必要である。

【おわりに】

CTPの基本事項と体幹部での臨床応用について述べた。CTPは腫瘍の良悪鑑別、治療効果判定、機能範囲同定など次の治療方針の検討に非常に役立つ情報を提供するものと期待される。さらなるCT perfusion検査の普及のために、より一層の被ばく低減や低被ばく対応したアルゴリズムの開発を進めていく予定である。

最後に、当社CTPの臨床評価にご協力とご助言をいただくとともに臨床画像をご提供いただいた神戸大学 大野良治先生、吉川武先生に深く感謝いたします。

【参考文献】

- 1) Meier P, and Zierler KL : On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *Applied Physiology*, 6(12), 731-744(, 1954).
- 2) Zierler KL : Theoretical basis of the indicator-dilution methods for measuring flow and volume. *Circ Res* 10, 393-407,(1962).
- 3) Buxton RB, et al. : Principles of diffusion and perfusion MRI. *Clinical magnetic resonance imaging*. Philadelphia: WB Saunders, 1996:233-70
- 4) Miles KA, et al. : Colour perfusion imaging: anew application of computed tomography. *Lancet* 1991;337:643-5
- 5) Crone C, et al. : Capillary permeability to small solutes. *Handbook of physiology,section2:Th cardiovascular system IV* Bethesda, Maryland: American Physiological Society, 1984:375-409
- 6) Miles KA : Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography. *Br J Radiol*, 64, 409-412, (1991).
- 7) Miles KA et al. :CT derived Patlak images of the human kidney. *BJR* 1999; 72:153-158
- 8) Materne R et al. : Non-invasive quantification of liver perfusion with dynamic computed tomography and a dual-input one-compartmental model. *Clinical Science* (2000) 99, 517-525
- 9) Ting-Yim Lee :TRENDS in Biotechnology Vol.20 No.8 2002
- 10) Ohno Y et al. : Differentiation of malignant and benign pulmonary nodules with quantitative first-pass 320 detector row perfusion CT versus FDG PET/CT. *Radiology* 258(2): 599-609,2011
- 11) Piper J et.al : Objective Evaluation of the Correction by Non-Rigid Registration of Abdominal Organ Motion in Low-Dose 4D Dynamic Contrast-Enhanced CT. *J. Phys. Med. and Bio.* (In Printing)