



画像再構成：臨床医のための解説 第3回 MRI における灌流画像

篠原 広行¹⁾、小島 慎也²⁾、橋本 雄幸³⁾、上野 恵子²⁾

¹⁾ 首都大学東京

²⁾ 東京女子医科大学東医療センター 放射線科

³⁾ 横浜創英大学こども教育学部

はじめに

灌流画像は組織の毛細血管レベルにおける血流動態を画像化したものであり、血管障害や腫瘍などの循環や代謝機能などの診断に用いられている。灌流の評価はMRIの他に、CTやSPECT、PETなどでも検査を行うことができそれぞれ特徴がある。この中でSPECTが最も歴史が古く、様々な臓器についてのデータが豊富である。PET検査は定量性に優れ、エネルギー代謝などの情報も同時に得ることができる。しかし、SPECT、PET検査は放射性核種を扱うので利便性にやや欠ける。一方、CTでも灌流画像を得ることができる。CTは広く普及しているおり利便性は良いがX線による被ばくが問題となる。その中で本稿では、侵襲性が低く利便性に優れるMRIにおける脳灌流画像について解説する。なお、CTやMRIにおける造影剤の濃度時間曲線の解析に出てくる用語については、核医学の動態解析を例に、本文とは別に「用語メモ」として最後にまとめている。最低限の数式が必要となるが、できるだけわかりやすく解説するように努めているので参考にいただければ幸いである。

1. 灌流画像から得られる血流情報
2. MRIによる脳血流動態の測定法

1. 灌流画像から得られる血流情報

灌流画像の原理は、組織に流入する動脈血に何らかの標識を付けこれをトレーサとし、トレーサが組織内を通過する過程を測定・解析することである。解析結果から様々な血流情報を得ることができる

が、代表的なものとして regional cerebral blood volume (rCBV)、regional cerebral blood flow (rCBF)、mean transit time (MTT) [1]がある。rCBVは組織中の血液量を表し、エネルギーを供給する際の毛細血管の量を反映する。単位は(ml/100g)である。rCBFは組織中を流れる血流量[2]を表し、脳実質へ供給される酸素やグルコース等のエネルギー量を反映する。単位は(ml/100g/min)である。MTTは組織中を流れる血流の平均通過時間を表し、エネルギー供給の効率性を反映する。単位は(s)である。脳血管障害によって灌流圧が低下すると、脳血管の自律調節能が働き代償性の血管拡張が生じ脳血流を維持する。この場合、MTTが延長し、rCBVが軽度上昇する。灌流圧がさらに低下すると自律調節能が限界に達し、rCBFが低下する。したがって、MTTの延長、及びrCBVの上昇は脳灌流圧が低下した際に初期に変化する血流情報と考えられる。

2. MRIによる脳血流動態の測定法

MRIによる灌流画像の撮像には大きく分けて2つの方法がある。1つは造影剤を急速静注しこれをトレーサとして用いる dynamic susceptibility contrast (DSC) 法であり、もう一方は造影剤を使用せず、動脈血を内因性のトレーサとして用いる arterial spin labeling (ASL) 法である(図1)。以下にそれぞれの方法の原理と特徴について述べる。

1) DSC 法

DSC法はガドリニウム造影剤を投与後T2*強調画像を連続撮像する(図1a)。これは造影剤の磁化率効果によって血管内外に信号強度の差が生じ、組織の信号強度低下から灌流画像を得る。DSC法は

まず造影剤の投与前後の $T2^*$ 緩和速度 ($R2^*$) の差 ($\Delta R2^*$) を求める。 $\Delta R2^*$ が信号強度比の対数に比例し、またその値が造影剤の濃度に比例することを利用して、希釈理論によって DSC 法は定量的に解析される。解析法としては、動脈入力関数を設定しデコンボリューション (deconvolution) 法 [3] が用いられ、MTT、 $rCBV$ 、 $rCBF$ などが算出される。

図 2 は急性期脳梗塞疑いにて MRI 検査を施行した症例である。拡散強調画像 (図 2a) では急性期脳梗塞を示す所見は指摘できない。また、 $rCBV$ 、 $rCBF$ においても信号低下領域は認められず、MTT

の延長もない (図 2b-d)。したがって、この症例においては脳の灌流は保たれていると推測される。DSC 法は MRI において灌流情報を得る最も一般的な方法であるが、その問題点としては、高度な腎機能障害など造影剤を使用できない場合は検査を行うことはできないことがある。また、トレーサとなる造影剤は血液脳関門を通過せずに血管内に留まる。一方、SPECT や PET で使用されるトレーサは血液脳関門を通過して組織内に拡散する。したがって、酸素やグルコースなどの代謝情報を得る場合は MRI における DSC 法では困難である。

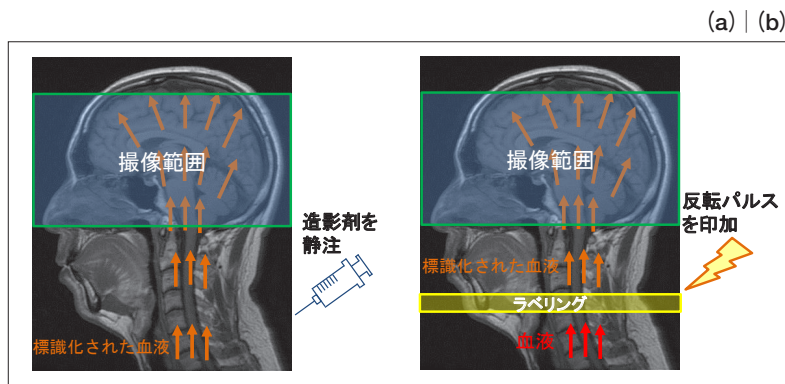


図 1. DSC 法と ASL 法の概要
(a) DSC 法、(b) ASL 法

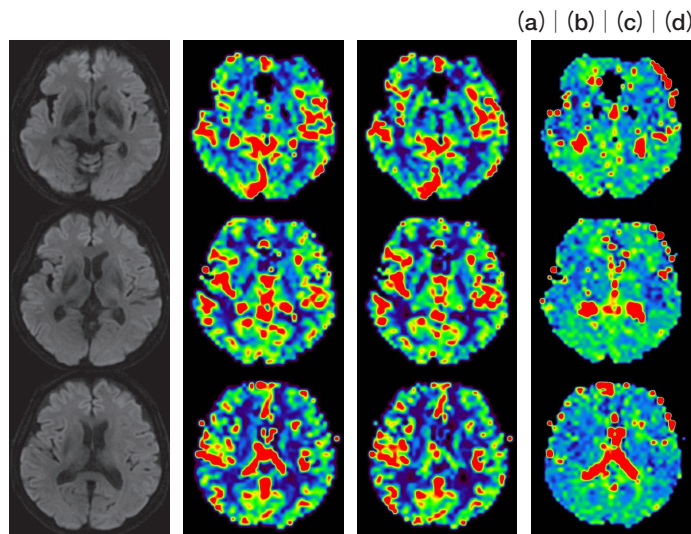


図 2. 脳梗塞精査
(a) 拡散強調画像、(b) $rCBV$ 、(c) $rCBF$ 、(d) MTT

2) ASL 法

ASL 法は血液内の水素原子を磁氣的に標識し、これをトレーサとして利用する (図 1b)。水素原子を標識するには、反転パルスを撮像部位に流入する動脈血に印加する。反転パルスを印加しない場合、撮像部位内の磁化ベクトルは同じ方向を向いているが、反転パルスを印加された水素原子の磁化ベクトルは反転した状態で撮像部位に流入する。磁化ベクトルが反転した血流が灌流した領域は僅かながら信号強度が低下し、その程度は血流量に依存する。すなわち、ASL 法は標識された血流が寄与する T1 緩和速度の差 ($\Delta R1$) の程度が、組織の血流量を反映することを利用する。但し、反転パルスによる信号強度の低下の程度は、反転パルスを受けていない場合の僅か数%に過ぎない。そのため、通常 ASL 法では反転パルスを付いた画像と付いていない画像との差分画像から灌流画像を得る。

図 3 は一過性脳虚血発作疑いにて MRI 検査を施行した症例である。FLAIR 画像や拡散強調画像 (図 3a,b) では明らかな梗塞所見を指摘することはできない。MR Angiography の MIP 画像では左中大脳動脈に高度の狭窄が認められ (図 3d 中の赤

矢印)、ASL 法による rCBF (図 3c) では左側頭葉から後頭葉にかけて信号低下がみられる。このことから、この領域において灌流が低下していることが推測される。

ASL 法は造影剤を用いず非侵襲的に検査を行うことができる。しかし、標識された血液の濃度を特定することができないため、希釈理論を適用することができず、灌流情報として得ることができるのは rCBF のみである。また、ASL 法は僅かな信号差を検出するために、高い SNR が必要となり 3 テスラなどの高磁場な MRI 装置で検査を行うことが望ましい。

おわりに

脳血管障害において MRI は必要不可欠な検査となりつつある。MRI は拡散強調画像や MR Angiography など脳血管障害の診断において重要な情報を同時に得ることができる。それらに DSC 法や ASL 法を加えることによって、診断能の向上はもとより、治療方針の決定にも寄与するものと考えられる。したがって、灌流画像の基礎的な知識をもつことは重要であり、本稿がその一助となれば幸いである。

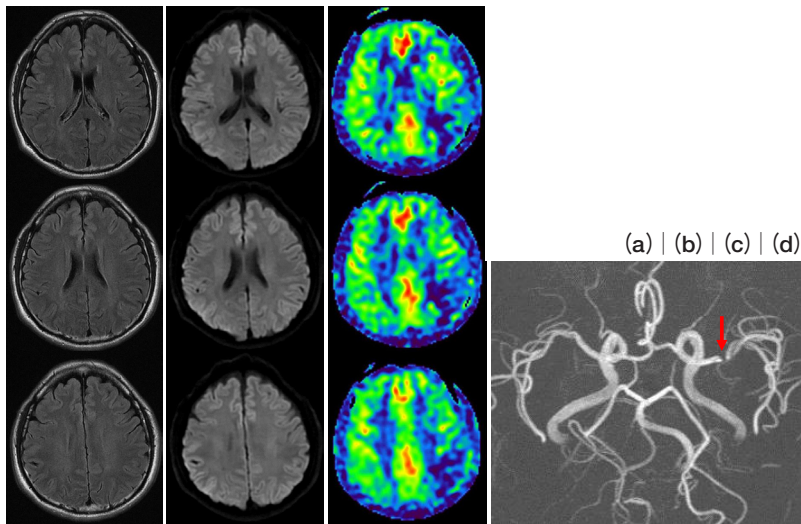


図 3. 一過性脳虚血発作疑い

(a) FLAIR 画像、(b) 拡散強調画像、(c) rCBF、(d) MRA MIP 画像

本文 [1] ~ [3] の用語メモ

[1] 平均通過時間 (mean transit time: MTT)

図 4a は薬物を急速静注すると1つの固まり (ボラス) となって心臓を通過していくと仮定し、心臓に関心領域 (ROI) を設定して計数値を測定したデータ (心時間放射能曲線) が1つの指数関数で表されるとしたグラフである。時間放射能曲線と時間軸の間の面積を曲線下の面積といい AUC (area under curve) と表す。薬物の消失が遅く心臓に留まる時間が長いほど AUC は大きく、その時間が短く消失が早いほど AUC は小さい。時間ゼロにおける計数率 $C(0)$ は投与した薬物の放射能に比例すると仮定すれば、 $AUC/C(0)$ は薬物が心臓に停滞する平均の時間を表すことになる。

$$T = \frac{AUC}{C(0)} = \frac{\int_0^{\infty} C(t) dt}{C(0)} \quad (1)$$

AUC の単位は縦座標と横座標それぞれの単位を掛け算した計数率×時間、それを計数率の $C(0)$ で割るので $AUC/C(0)$ の単位は時間になる。血中消失率は平均停滞時間 T の逆数をとって $1/T$ で表される。AUC を求めるには積分が必要であるが、これは矩形や台形の和で近似する数値積分で計算できる。指数関数の場合、平均停滞時間は AUC を高さ $C(0)$ 、幅 T の矩形 (図 4a の青色) の面積 $C(0) \times T$ と等しく置いたものから導かれる。平均停滞時間は図 4b に示した時間放射能曲線の左上塗りつぶし領域と右下塗りつぶし領域の面積が等しくなる位置

(a) | (b)

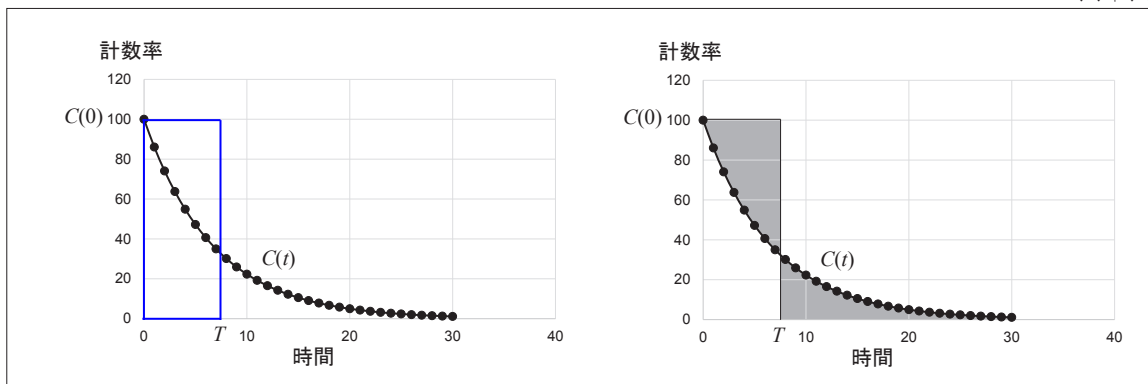


図 4. 時間放射能曲線

(a) | (b)

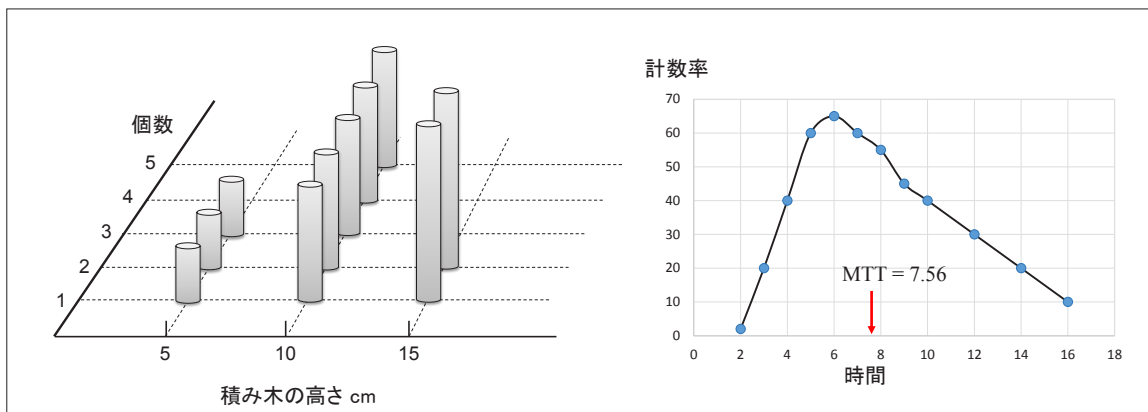


図 5.

(a) 平均値の計算法、(b) 平均通過時間

でもある。平均停滞時間は平均通過時間とも呼ばれ、全体の重み付け平均を求める問題となる。積み木の高さの平均値を求める問題に結び付けて導出してみよう。図 5a の横軸は積み木の高さ、縦軸は積み木の個数である。すべての積み木の平均の高さは各々の高さとその個数を掛けたものの総和を積み木の総数で割って得られる。

$$\mu = \frac{5 \times 3 + 10 \times 5 + 15 \times 2}{3 + 5 + 2} = 9.5 \quad (2)$$

図 5b はある放射性薬物が臓器あるいは組織を通過するときの放射能を測定したグラフとする。組織に早く到達する薬物もあれば遅れて到達するものもあり全体で通過時間に幅をもつ。平均通過時間 (MTT) は図 5a と同じ考えから、各々の通過時間 t にそのときの計数率 $C(t)$ を掛けたものの総和を計数率の総和で割って求められる。

$$\begin{aligned} \text{MTT} &= \frac{2 \times 2 + 3 \times 20 + 4 \times 40 + \dots + 14 \times 20 + 16 \times 10}{2 + 20 + 40 + \dots + 20 + 10} \quad (3) \\ &= 7.56 \end{aligned}$$

このことは次式で表される。

$$\text{MTT} = \frac{\sum_{t=0}^{\infty} tC(t)}{\sum_{t=0}^{\infty} C(t)} \quad (4)$$

時間間隔を短くして測定すれば (4) 式は積分で表される。

$$\text{MTT} = \frac{\int_0^{\infty} tC(t) dt}{\int_0^{\infty} C(t) dt} \quad (5)$$

[2] 血流量とクリアランス

動態解析は 3 つの変数、体積、質量、そして時間を扱いこれらは次式で結ばれている。

$$T = \frac{V}{Q} \quad (6)$$

$$C = \frac{M}{V} \quad (7)$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = Q(C_a(t) - C_v(t)) \quad (8)$$

ここで、 T 、 V 、 M 、 C はそれぞれ薬物の平均通過時間、分布容積 (薬物が組織に広がって分布する際の仮

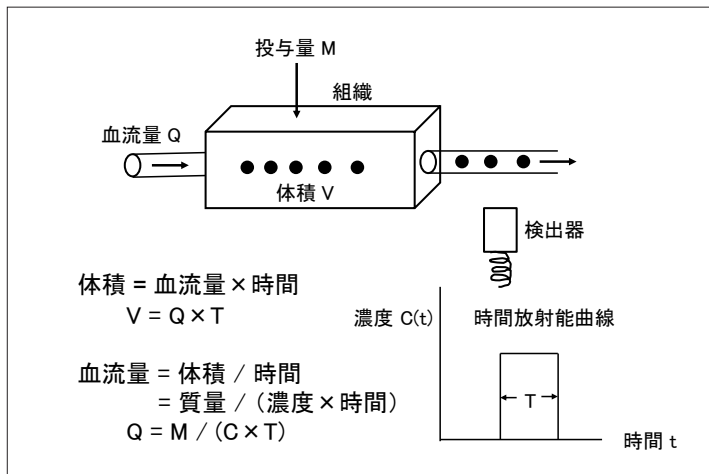


図 6. 動態解析に関する 3 つの変数 (体積、質量、時間)

想的な体積)、質量 (mg)、薬物濃度を表す。Q は血流量、 $C_a(t)$ と $C_v(t)$ は動脈および静脈中の薬物濃度である。(8) 式はコンパートメント解析で主要な役割を果たす Fick の法則であり、薬物量の組織内の変化速度 (変化率) は血流量と動脈血および静脈血中の薬物濃度差との積に等しいことを示す。質量 M の薬物を分布容積 V の組織に急速投与すると、そこを流れる血流によって薬物は運ばれていく。

図6のように始めの薬物が検出器を通過してから T 分後に最後の薬物が通過し、その時間放射能曲線が矩形で表されるとすれば、(6)、(7) 式から血流量は

$$Q = \frac{M}{C \times T} \quad (9)$$

となる。C × T は矩形の面積なので AUC と置けば

$$\text{血流量} = \frac{\text{投与した薬物の質量}}{\text{血中時間放射能曲線下の面積}}$$

と表される。すなわち、血流量は急速投与された既知量の薬物の血中濃度 C に反比例し、この関係を Stewart-Hamilton の法則という。短い時間 dt の間に移動する薬物量 dM は、血流量 Q とその濃度 C(t) に比例するので

$$dM = QC(t)dt \quad (10)$$

と書ける。0 から無限積分すると

$$M = \int_0^{\infty} QC(t)dt \quad (11)$$

となり、血流量は次式で表される。

$$Q = \frac{M}{\int_0^{\infty} C(t)dt} \quad (12)$$

一方、(8) 式の Fick の法則の右辺を変形すると

$$\frac{dM(t)}{dt} = \frac{Q(C_a(t) - C_v(t))C_a(t)}{C_a(t)} \quad (13)$$

ここで

$$E = \frac{C_a(t) - C_v(t)}{C_a(t)} \quad (14)$$

は動脈血と静脈血中の薬物の濃度差を動脈血中の薬物の濃度で割ったものであり、E は組織による薬物の抽出率を表す。したがって、薬物の組織に集積する速度と動脈血中濃度の関係は次式で表される。

$$\frac{dM(t)}{dt} = (Q \cdot E)C_a(t) \quad (15)$$

血流量 Q と抽出率 E との積をクリアランスという。(15) 式の両辺を 0 から無限積分するとクリアランス Z は次式で表される。

$$Z = \frac{M}{\int_0^{\infty} C_a(t)dt} \quad (16)$$

図7は血流量、抽出率、クリアランスの関係を示す。薬物に対する組織の抽出率を求めるのが困難な場合、測定される血流量には抽出率の影響が含まれたクリアランスになる。

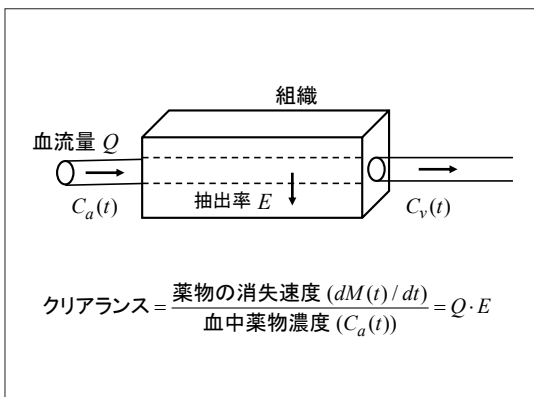


図7. クリアランス

[3] コンボリューションとデコンボリューション

入力と出力が比例関係にあるとき、すなわち入力が2倍になれば出力も2倍になるような関係は線形システムといい、線形システムの入出力は畳み込みで表される。CT、MRIなどのイメージング装置では、入力は被写体、システムは撮像装置の分解能や感度特性、出力は画像となる。被写体と画像間に線形性を仮定すると、システムの分解能と感度特性を1つにまとめて応答関数とすると、入力関数、応答関数、出力関数の関係は畳み込みで表される。畳み込みはコンボリューションとも呼ばれ、放射線医学ではCTの画像再構成で投影データをランプフィルタやShepp-Loganフィルタで補正する際に出てくる。畳み込みは入力とシステムの応答関数から出力を求める演算で、逆に応答関数と出力から入力を求める演算、あるいは入力と出力から応答関数を求める演算をデコンボリューションという。デコンボリューションは畳み込みの逆演算である。

撮像装置の分解能や感度特性は線線源や点線源を撮像すると調べられる。線線源は1直線上にのみ値をもつ関数、点線源は1点にのみ値をもつ関数とみなすことができ、このような関数はデルタ関数(δ関数)あるいはインパルス関数と呼ばれる。デルタ

関数は、幅が無限小、高さが無限大、面積1で定義されるが想像しにくいので、図8ではデルタ関数を上段左に示すような底辺 Δx 、高さ $1/\Delta x$ 、面積1の矩形関数とする。幅を小さくしていけば面積を1に保つため高さはどんどん大きくなることを想像できるかと思われる。動態解析で薬物を臓器や組織に瞬間的に投与しその時間経過を観察することができれば、投与した薬物に対する臓器や組織の応答関数が得られるが、実際には目的とする臓器や組織に薬物を直接投与し観察することは難しい。図8上段は薬物を急速投与したときの出力として右の応答関数が得られたとする。応答関数が得られたので線形システムに薬物を図8下段のような時間経過で入力した場合の出力は、入力を薬物量とそれが投与される時間の遅れを考慮した3つのデルタ関数(デルタ関数列)に分けて考えることで求められる。線形システムに底辺 Δx 、高さ $1/\Delta x$ のデルタ関数を入力したとき応答関数の1番目の出力が h_0 であるから、入力が f_0 のときはデルタ関数の $f_0/(1/\Delta x) = f_0 \Delta x$ 倍だけ作用を考えるとすれば出力 g_0 は $f_0 \Delta x h_0 = f_0 h_0 \Delta x$ となる。同様に、 h_0 の時間から Δx 遅れた h_1 での f_0 に対する出力は $f_0 \Delta x h_1 = f_0 h_1 \Delta x$ となる。このようにして、 f_0 に対する出力は次式の右辺第1項で

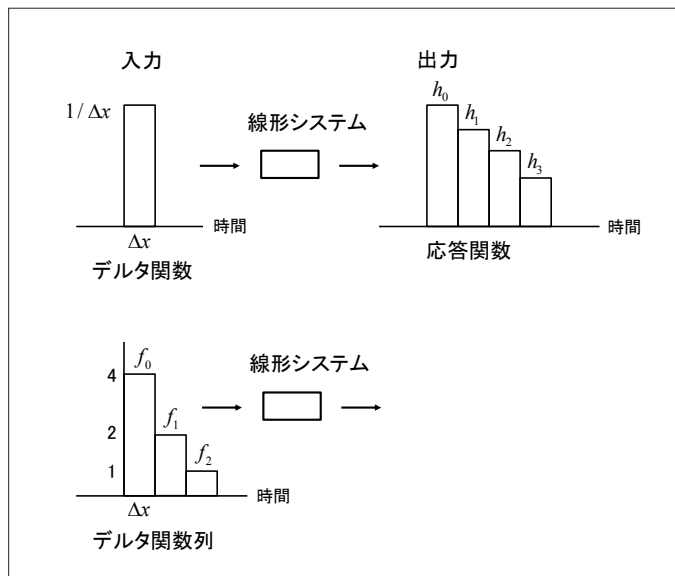


図8. デルタ関数と応答関数

表される。

$$\begin{aligned}
 g_0 &= f_0 h_0 \Delta x \\
 g_1 &= (f_0 h_1 + f_1 h_0) \Delta x \\
 g_2 &= (f_0 h_2 + f_1 h_1 + f_2 h_0) \Delta x \\
 g_3 &= (f_0 h_3 + f_1 h_2 + f_2 h_1 + f_3 h_0) \Delta x \\
 &\vdots \\
 g_i &= \sum_{j=0}^i f_{i-j} h_j \Delta x
 \end{aligned}
 \tag{17}$$

図8下段では入力関数の2番目の成分 f_1 は f_0 の大きさの1/2、3番目の成分 f_2 は f_0 の大きさの1/4

としている。入力関数の2番目の成分 f_1 と3番目の成分 f_2 についても f_0 の場合と同様に考えることでそれぞれの出力が得られる。図8下段の入力関数に対する出力は、図9のように成分に分けて考えると全体の出力は f_0 、 f_1 、 f_2 それぞれに対する出力を合計した図9下段となる。

入力関数のデータ数を M 、応答関数のデータ数を N とすると、畳み込みで得られる出力関数のデータ数は $M+N-1$ になる。したがって、(17) 式の最後の式の i は0から始まっているので上限は $M+N-2$ になる。表1は畳み込みに使用する入力関数 $f(x)$ 、

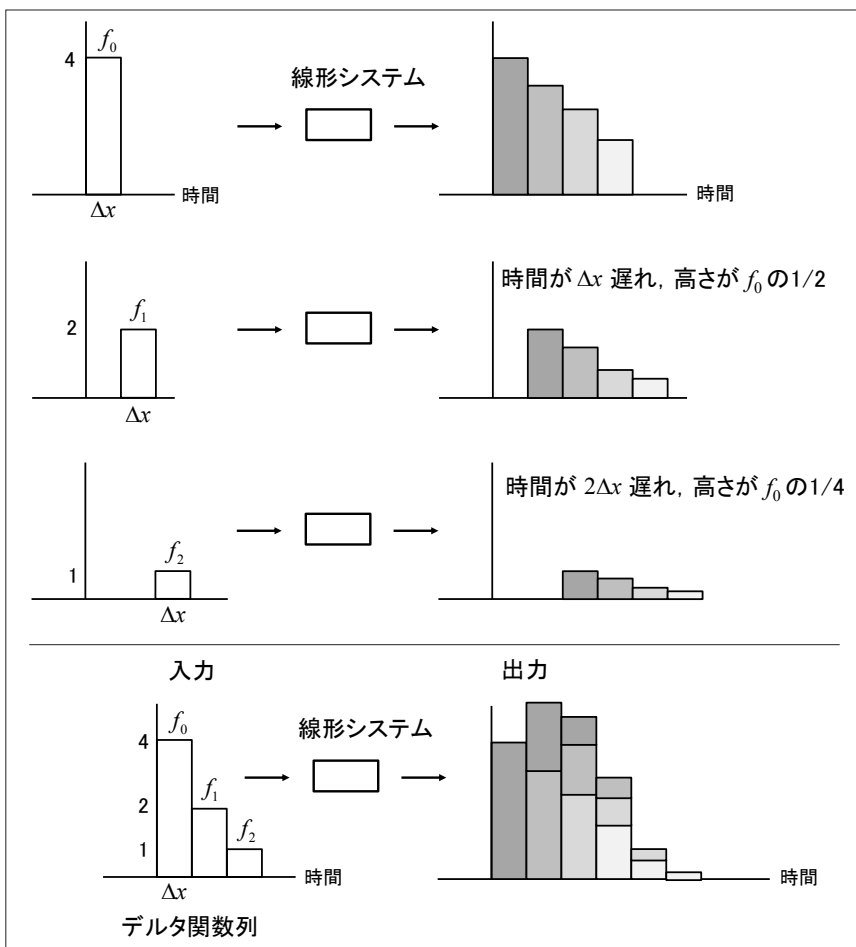


図9. 線形システムの出力の求め方

応答関数 $h(x)$ 、出力関数 $g(x)$ のデータ例を示す。
 図10は表1をグラフで示す。表1のデータについて $\Delta x=1$ とし、(17) 式の畳み込みの計算過程を示す。

$$\begin{aligned}
 g_0 &= f_0 h_0 \Delta x = 1 \times 0 \times 1 = 0 \\
 g_1 &= (f_0 h_1 + f_1 h_0) \Delta x = (1 \times 0.6 + 1 \times 0) \times 1 = 0.6 \\
 g_2 &= (f_0 h_2 + f_1 h_1 + f_2 h_0) \Delta x \\
 &= (1 \times 0.2 + 1 \times 0.6 + 0.2 \times 0) \times 1 = 0.8 \\
 g_3 &= (f_0 h_3 + f_1 h_2 + f_2 h_1 + f_3 h_0) \Delta x \\
 &= (1 \times 0.1 + 1 \times 0.2 + 0.2 \times 0.6 + 0.1 \times 0) \times 1 \\
 &= 0.42 \\
 g_4 &= (1 \times 0.1 + 1 \times 0.1 + 0.2 \times 0.2 + 0.1 \times 0.6 + 0.1 \\
 &\quad \times 0) \times 1 = 0.3 \\
 g_5 &= (1 \times 0 + 1 \times 0.1 + 0.2 \times 0.1 + 0.1 \times 0.2 + 0.1 \\
 &\quad \times 0.6 + 0.1 \times 0) \times 1 = 0.2 \\
 &\vdots
 \end{aligned}
 \tag{18}$$

ここで g_0 は $g(x)$ の $x=0$ における出力、 g_1 は $g(x)$ の $x=1$ における出力、...を表す。

次に入力関数と畳み込みで得られた出力関数から応答関数をデコンボリューションで求めてみよう。動態解析では組織に薬物をデルタ関数として直接投与することはできないため、動脈血の持続採血による時間放射能曲線や心臓にROIを設定しその時

間放射能曲線を入力関数とし、組織上のROIの時間放射能曲線を出力関数としてデコンボリューションによって組織の応答関数を求める。そして、応答関数から計算した平均通過時間などの評価指標が正常群と疾患群で異なるか、あるいは疾患群において重症度によって異なれば診断や治療効果の判定に評価指標を用いることができる。そこで、入力関数と出力関数が既知としてデコンボリューションによって応答関数を求めることを考える。(17) 式の始めの式では入力関数の第1成分 f_0 と出力関数の第1

表1. 畳み込みによる線形システムの入出力関係

x	f(x)	h(x)	g(x)
0	1	0	0
1	1	0.6	0.6
2	0.2	0.2	0.8
3	0.1	0.1	0.42
4	0.1	0.1	0.3
5	0.1	0	0.2
6	0	0	0.11
7	0	0	0.04
8	0	0	0.02
9	0	0	0.01
10	0	0	0
11	0	0	0
12	0	0	0
13	0	0	0
14	0	0	0
15	0	0	0

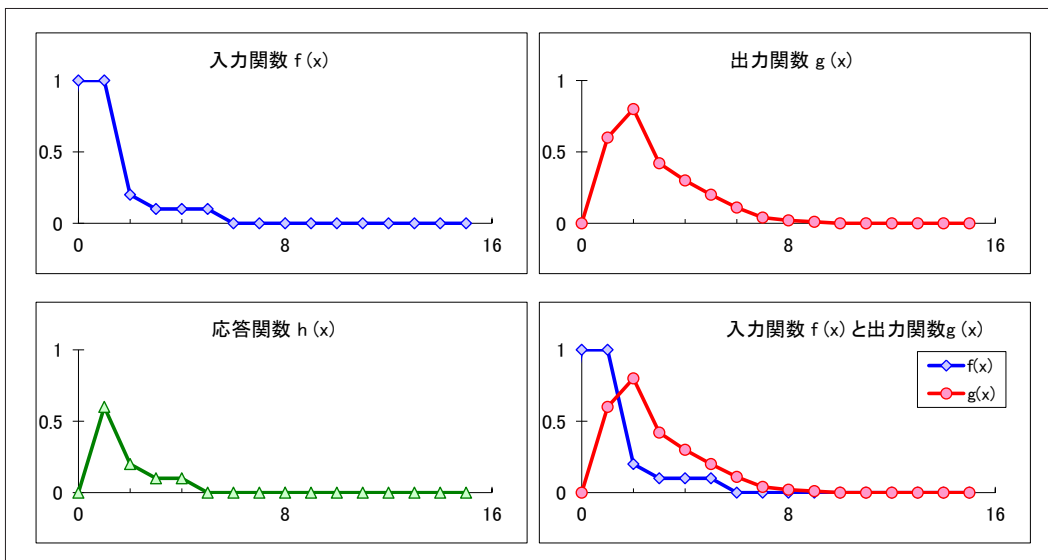


図10. 表1のグラフ

成分 g_0 、時間間隔 Δx は既知なので未知数 h_0 は簡単に求められる。 h_0 が求められたら以下のように $h_1, h_2 \dots$ と順に解ける。

$$\begin{aligned} h_0 &= \frac{1}{f_0} [g_0 / \Delta x] \\ h_1 &= \frac{1}{f_0} [g_1 / \Delta x - f_1 h_0] \\ h_2 &= \frac{1}{f_0} [g_2 / \Delta x - (f_2 h_0 + f_1 h_1)] \\ h_3 &= \frac{1}{f_0} [g_3 / \Delta x - (f_3 h_0 + f_2 h_1 + f_1 h_2)] \\ &\vdots \\ h_i &= \frac{1}{f_0} [g_i / \Delta x - \sum_{j=0}^{i-1} f_{i-j} h_j] \end{aligned} \quad (19)$$

表1のデータについて $\Delta x=1$ とし、(19) 式のデコンボリューションの計算過程を示す。

$$\begin{aligned} h_0 &= \frac{1}{f_0} [g_0 / \Delta x] = \frac{1}{1} [0/1] = 0 \\ h_1 &= \frac{1}{f_0} [g_1 / \Delta x - f_1 h_0] = \frac{1}{1} [0.6/1 - 1 \times 0] = 0.6 \\ h_2 &= \frac{1}{f_0} [g_2 / \Delta x - (f_2 h_0 + f_1 h_1)] \\ &= \frac{1}{1} [0.8/1 - (0.2 \times 0 + 1 \times 0.6)] = 0.2 \quad (20) \\ h_3 &= \frac{1}{f_0} [g_3 / \Delta x - (f_3 h_0 + f_2 h_1 + f_1 h_2)] \\ &= \frac{1}{1} [0.42/1 - (0.1 \times 0 + 0.2 \times 0.6 + 1 \times 0.2)] \\ &= 0.1 \end{aligned}$$

ここで h_0 は $h(x)$ の $x=0$ における応答関数、 h_1 は $h(x)$ の $x=1$ における応答関数、 \dots を表す。デコンボリューションには他にも計算法があるが、本稿で述べた計算法は最も直感的であり、畳み込みとその逆演算を理解するには十分である。

参考になさっていた論文・書籍等

- ・ 山田 恵, 赤澤健太郎, 西村恒彦, 峯浦一喜, 永金義成, 中川正法: MRを用いた脳灌流画像の原理および限界. jpn J Stroke 32: 668-674, 2010
- ・ 荒木力: 決定版 MRI完全解説 第2版. 学研メディカル秀潤社, 2014
- ・ 青木茂樹, 相田典子, 井田正博, 大場洋: よくわかる脳MRI 第3版. 学研メディカル秀潤社, 2012
- ・ 藤原康博: MRIによる脳血流測定について. Multi-Modality Symposium, <http://www.eisai.jp/medical/region/radiology/rt/pdf/054/03.pdf>
- ・ 藤間憲幸, 工藤興亮: Dynamic susceptibility contrast (DSC) と ASL の使い方, 使い分けー脳疾患における血流動態評価. INNERVISION 27 (9) : 44-47, 2012
- ・ 木村浩彦: 非造影 MRA/ASL - ASL による脳血流評価: 精度と限界. INNERVISION 29 (9) : 36-39, 2014