

博士論文

時系列造影 MR 像における大動脈血流の寄与を
考慮した肺血流解析

Blood Flow Contribution Analysis

for Pulmonary Artery and Aorta

using Sequential Contrast Enhanced MR Images

国立大学法人 横浜国立大学大学院
環境情報学府

坂 知樹
Tomoki Saka

2017 年 3 月

目次

目次	i
図表目次	iii
使用記号一覧	vi
1 章 序論	1
1.1 研究背景	1
1.2 研究目的	1
1.3 論文構成	2
2 章 従来の血流解析	5
2.1 大域的解析	6
2.2 局所的解析	7
2.3 再灌流の影響の除外	8
2.4 非線形最小二乗法	9
2.4.1 勾配法	10
2.4.2 ニュートン法	10
2.4.3 ガウス・ニュートン法	11
2.4.4 レーベンバーグ・マーカート法	12
3 章 モダリティと研究対象の構造について	13
3.1 MRI の画像化	13
3.2 Gd 造影剤濃度—信号強度の校正	15
3.2.1 Gd 造影剤	15
3.2.2 従来の Gd 造影剤濃度—信号強度の校正	16
3.3 肺野の血流循環系	17
4 章 再灌流を考慮した血流解析	20
4.1 2 入力モデル	20
4.2 再灌流を考慮した局所的解析	21
4.3 再灌流を考慮した大域的解析	22
4.4 最適入出力波形の選定	23
5 章 Gd 造影剤濃度—信号強度の校正	26
5.1 ファントムの利用	26
5.2 濃度—信号強度の関係モデル式	28
5.3 陽性領域・陰性領域の分類	29
6 章 肺血流解析システム	31
6.1 実験データ	31
6.2 肺血流解析システムの構成	33

6.3	肺血流解析手順.....	34
6.4	実験環境	37
7章	実験結果	38
7.1	陽性領域・陰性領域の分類の結果.....	38
7.2	入出力波形選定結果.....	39
7.3	局所的解析結果.....	47
7.3.1	曲線当てはめ精度.....	47
7.3.2	局所的解析結果.....	49
8章	考察	56
8.1	2入力モデルの精度.....	56
8.2	大域的解析結果.....	57
8.2.1	曲線当てはめ精度と大域的解析定量解.....	57
8.2.2	大域的解析と局所的解析の比較.....	60
8.3	大動脈灌流の定量解について.....	60
8.3.1	心拍出量所見と本手法の比較.....	60
8.3.2	大域的解析の再灌流定量値について.....	61
8.3.3	局所的解析の再灌流定量値について.....	62
8.4	その他解析に影響を与える要因.....	64
8.4.1	肺外病変への適用について.....	64
8.4.2	酸素の影響.....	65
8.5	ファントム無しの造影剤濃度校正.....	71
9章	まとめと今後の展望.....	74
9.1	まとめ	74
9.2	今後の展望	75
	謝辞	76
	参考文献	77
	本論文を構成する論文.....	80

図表目次

Figure 2.1 肺野構造と大域的解析	5
Figure 2.2 肺野構造と局所的解析	5
Figure 2.3 大域的解析の略図	6
Figure 2.4 トレーサの蓄積量の割合 $r(t)$	7
Figure 2.5 局所的解析の略図	8
Figure 2.6 局所的解析における γ フィッティング	9
Figure 3.1 プロトンの歳差運動	14
Figure 3.2 MR 装置内のスピン	14
Figure 3.3 RF パルス波照射時のスピン	14
Figure 3.4 緩和後のスピン	14
Figure 3.5 緩和の過程	14
Figure 3.6 縦緩和時間と横緩和時間	14
Figure 3.7 Gd 造影剤濃度と MR 信号強度の非線形性	15
Figure 3.8 肺野の血流循環系の模式図	17
Figure 3.9 大動脈灌流を含む肺野の血流量の模式図	18
Figure 3.10 最初の循環で各部を流れるトレーサ量	18
Figure 4.1 肺領域に関する2つの血流系	20
Figure 4.2 2入力モデルの模式図	20
Figure 4.3 大動脈灌流を考慮した局所的解析	21
Figure 4.4 大動脈灌流を考慮した大域的解析	23
Figure 4.5 入力の位置の例	24
Figure 4.6 指定円内画素の最大信号/標準偏差 肺動脈の例	24
Figure 4.7 指定円内画素の最大信号/標準偏差 大動脈の例	25
Figure 4.8 指定円内画素の最大信号/標準偏差 左心房の例	25
Figure 5.1 被験者とファントム	26
Figure 5.2 硫酸銅水溶液と油とファントム	26
Figure 5.3 Figure5.1 の濃度と信号強度波形	27
Figure 5.4 Figure5.2 の濃度と信号強度波形	27
Figure 5.5 校正モデル(2exp モデル)	28
Figure 5.6 Gd 造影剤の濃度と信号強度の校正曲線	29
Figure 5.7 単峰性波形	30
Figure 5.8 双峰性波形	30
Figure 6.1 ファントムの位置	32
Figure 6.2 システムインターフェース	33

Figure 6.3	解析から除外する領域	36
Figure 6.4	局所的解析の並列計算 20 スレッドの例	36
Figure 7.1	陽性領域・陰性領域分類結果	38
Figure 7.2	陰性領域に分類された信号強度波形	38
Figure 7.3	入出力位置と選出された入出力波形(被験者 A)	40
Figure 7.4	入出力位置と選出された入出力波形(被験者 B)	41
Figure 7.5	入出力位置と選出された入出力波形(被験者 C)	42
Figure 7.6	入出力位置と選出された入出力波形(被験者 D)	43
Figure 7.7	入出力位置と選出された入出力波形(被験者 E)	44
Figure 7.8	入出力位置と選出された入出力波形(被験者 F)	45
Figure 7.9	当てはめ結果(被験者 A). Slice6, X149, Y89	47
Figure 7.10	当てはめ結果(被験者 A). Slice2, X105, Y100	48
Figure 7.11	当てはめ結果(被験者 A). Slice3, X77, Y186	48
Figure 7.12	肺動脈灌流・大動脈灌流を分離した波形(被験者 A)	49
Figure 7.13	肺動脈灌流・大動脈灌流の分離結果(被験者 A)	50
Figure 7.14	肺動脈灌流・大動脈灌流の分離結果(被験者 B)	51
Figure 7.15	肺動脈灌流・大動脈灌流の分離結果(被験者 C)	52
Figure 7.16	肺動脈灌流・大動脈灌流の分離結果(被験者 D)	53
Figure 7.17	肺動脈灌流・大動脈灌流の分離結果(被験者 E)	54
Figure 7.18	肺動脈灌流・大動脈灌流の分離結果(被験者 F)	55
Figure 8.1	1 入力モデルが採用された例	56
Figure 8.2	大域的解析曲線当てはめ結果(被験者 A). 誤差 : 17%	57
Figure 8.3	大域的解析曲線当てはめ結果(被験者 B). 誤差 : 17%	58
Figure 8.4	大域的解析曲線当てはめ結果(被験者 C). 誤差 : 13%	58
Figure 8.5	大域的解析曲線当てはめ結果(被験者 D). 誤差 : 13%	58
Figure 8.6	大域的解析曲線当てはめ結果(被験者 E). 誤差 : 26%	59
Figure 8.7	大域的解析曲線当てはめ結果(被験者 F). 誤差 : 13%	59
Figure 8.8	指定領域(被験者 A)	62
Figure 8.9	生理食塩水の信号強度 SI の時間変化	63
Figure 8.10	低濃度部に含まれる雑音の例(被験者 A)	64
Figure 8.11	肺外病変への曲線当てはめ(被験者 A)	64
Figure 8.12	造影剤飽和後の信号強度波形	65
Figure 8.13	造影剤飽和後の信号強度画像(被験者 C), $t=47[s]$	65
Figure 8.14	造影剤濃度波形	66
Figure 8.15	肺動脈灌流・大動脈灌流の局所的解析(被験者 A)	67
Figure 8.16	肺動脈灌流・大動脈灌流の局所的解析(被験者 B)	68

Figure 8.17 肺動脈灌流・大動脈灌流の局所的解析(被験者 C)	68
Figure 8.18 肺動脈灌流・大動脈灌流の局所的解析(被験者 D).....	69
Figure 8.19 肺動脈灌流・大動脈灌流の局所的解析(被験者 E)	69
Figure 8.20 肺動脈灌流・大動脈灌流の局所的解析(被験者 F).....	70
Figure 8.21 ファントム無し校正に用いる大血管位置(被験者 A).....	71
Figure 8.22 ファントム無し校正に用いる大血管における信号強度波形.....	72
Figure 8.23 ファントム無し校正曲線	72
Figure 8.24 ファントム無し校正で得られた大血管における造影剤濃度波形.....	73
Table 6.1 被験者データ	31
Table 6.2 造影剤条件	31
Table 6.3 撮影条件	32
Table 6.4 ファントム濃度	32
Table 6.5 実験に用いたコンピュータの構成.....	37
Table 6.6 開発環境	37
Table 7.1 ランダム抽出 100 点の当てはめ精度(被験者 A).....	49
Table 8.1 大域的解析と局所的解析の $BV[ml_{Blood}]$ 比較	60
Table 8.2 心拍出量解析結果と大域的解析・局所的解析の比較.....	61
Table 8.3 入出力波形の面積比.....	61
Table 8.4 rBV の定量解析結果(被験者 A).....	63
Table 8.5 大血管における信号強度波形の面積比(対肺動脈).....	72
Table 8.6 大血管における造影剤濃度波形の面積比(対肺動脈).....	73

使用記号一覧

記号	説明	頁
t	時刻. 特に断りがなければ[s]	6
$C_{in}(t)$	系流入部におけるトレーサ濃度[mmol/ml _{Blood}]	6
$C_{out}(t)$	系流出部におけるトレーサ濃度[mmol/ml _{Blood}]	6
$h(t)$	トレーサ通過時間の分布関数[1/s]	6
M	系に投入されるトレーサの総量[mmol]	6
BF	系全体の血流量[ml _{Blood} /s]	6
MTT	系全体の平均通過時間[s]	6
BV	系全体の血液量[ml _{Blood}]	6
$C_{art}(t)$	Voxel 上流の肺動脈内のトレーサ濃度[mmol/ml _{Blood}]	7
$C_{la}(t)$	Voxel 下流の静脈内のトレーサ濃度[mmol/ml _{Blood}]	7
rBV	Voxel 内の局所血液量[ml _{Blood} /ml _{Voxel}]	7
$rMTT$	Voxel 内の局所平均通過時間[s]	7
V_b	Voxel 中の流れに寄与する血液の体積[ml _{Blood}]	7
V_T	Voxel 容積[ml _{Voxel}]	7
$C_{tis}(t)$	Voxel 中のトレーサ濃度[mmol/ml _{Voxel}]	7
$C_{vein}(t)$	毛細血管の出力となる組織流出部の波形[mmol/ml _{Blood}]	7
$r(t)$	Voxel 中のトレーサの蓄積量の割合[-]	7
rBF	Voxel 体積あたりの局所血流量[ml _{Blood} /ml _{Voxel} /s]	8
$R(t)$	Voxel 中の血液の蓄積量[ml _{Blood} /ml _{Voxel} /s]	8
$\gamma(t)$	γ 関数[-]	9
$C(t)$	トレーサ濃度[mmol/ml _{Blood}]	16
$T_1(t)$	縦緩和時間[ms]	16
$T_1(0)$	造影剤投薬前の縦緩和時間[ms]	16
$T_2^*(t)$	観測上の横緩和時間[ms]	16
R_{Gd}	Gd 造影剤の緩和比[1/ms/mmol]	16
ρ_H	各組織固有のプロトン密度[-]	16
TE	エコー時間[ms]	16

TR	反復時間[ms]	16
θ	フリップ角[°]	16
k	検出系の比例係数[-]	16
$SI(t)$	MR 画像中各 Voxel の信号強度[-]	16
$SI(0)$	造影剤投薬前の信号強度[-]	16
l	肺動脈の血流量に対する気管支動脈の血流量の比[-]	18
m	肺動脈の血流量に対する気管支静脈の血流量の比[-]	18
n	肺動脈の血流量に対する冠状動の血流量の比[-]	18
$C_{aor}(t)$	Voxel 上流の大動脈内のトレーサ濃度[mmol/ml _{Blood}]	19
$C_{ba}(t)$	気管支動脈における造影剤濃度[mmol/ml _{Blood}]	19
$R_{art}(t)$	$C_{art}(t)$ に対する Voxel 中のトレーサの蓄積量[mmol]	20
$R_{aor}(t)$	$C_{aor}(t)$ に対する Voxel 中のトレーサの蓄積量[mmol]	20
$C_{tis_cal}(t)$	Voxel 中のトレーサ濃度の計算値[mmol/ml _{Voxel}]	20
$\gamma_{out}(t)$	系流出部におけるトレーサ濃度を γ 関数で表した波形[mmol/ml _{Blood}]	21
$C_{tis_obs}(t)$	実測の Voxel 中のトレーサ濃度[mmol/ml _{Voxel}]	21
$C_{la_cal}(t)$	$C_{la}(t)$ の計算値[mmol/ml _{Blood}]	23
$C_{la_obs}(t)$	左心房の実測で得た $C_{la}(t)$ [mmol/ml _{Blood}]	23
σ	標準偏差[s]	24
SI_m	信号強度の時間方向ピーク値[-]	24
ρ	相関係数[-]	24
$Input$	理想的な入力波形[-]	25
x	造影剤濃度[mmol/ml _{Blood}]	28
$\lambda_0 \sim \lambda_2$	2exp モデル内の係数[-]. λ_0 は[-], λ_1, λ_2 は[ml _{Blood} /mmol]	28
SI_0	生理食塩水の信号強度[-]	28
SI	信号強度[-]	28
ERR	曲線の当てはめ精度検証用当てはめ誤差[-]	47
α	簡易校正曲線内のパラメータ[-]	72

1章 序論

1.1 研究背景

近年、MRI(Magnetic Resonance Imaging)やCT(Computed Tomography)のような医用画像技術の発達著しく、医療の現場では欠かせない媒体となっている。特に、撮像の高速化により断像の動画的観察が可能になり、血流のように時系列で変化する事象の動態解析が注目されるようになった。組織の局所的な血流量が評価出来れば、病巣の位置や病気の進行状況の把握が可能となる。

一方、癌細胞は血管新生によって周辺組織と血流状態が変化するとされており、血流動態解析が出来れば癌の悪性度診断の一助となる可能性が有る。また、近年癌患者の死亡原因の第一位は肺癌となっており、血流動態解析の中でも肺野を対象とした血流解析が注目されている。肺野における血流解析手法としては Perfusion 画像 [1] や、肺血流シンチグラフィが代表例として挙げられる[2]。従来、肺血流機能評価としては肺血流シンチグラフィがよく用いられてきたが、空間分解能や時間分解能が低いため、近年は病変の位置情報の把握には MRI や CT が用いられることが多くなった。MRI や CT は空間分解能や時間分解能がシンチグラフィと比べて高いが、通常の撮影では血流の情報を取得するのが困難である。そこで、関心領域の信号強度を変化させる造影剤をトレーサとして投薬し、関心領域を経時観測することで得られる波形の変化から血流量を解析する Perfusion(灌流)画像が注目されている。

肺野領域には肺動脈を經由して流入する肺動脈灌流だけではなく、大動脈・気管支動脈・冠状動脈經由で流入する大動脈灌流も混流することが知られている。これに対し、これまでの Perfusion 画像を用いた血流動態解析では、肺動脈灌流のみに注目した1入力のモデルを用いて解析する方法が採られてきた。この方法では大動脈灌流が解析精度に影響するという問題があるため、入力波形の信号形状を仮定してこの影響を排除する方法などが検討されてきた。一方、悪性腫瘍などの病変では血管新生により大動脈灌流を患部に引き込むことが知られており、腫瘍周辺組織での血流が変化するために従来の1入力モデルでは無視できない時間特性が現れる。

1.2 研究目的

肺野領域の血流を構成する2つの流入系のうち、肺動脈灌流はガス交換のために右心室から肺野に送り出される機能血管系のため肺野領域の血流量の大部分を占める血液が流れる。これに対し、大動脈灌流は気管支動脈や冠状動脈のように肺組織や心臓自体に栄養を供給するための栄養血管であるため血液量が肺動脈灌流の流入系に対して1割程度とされている。そのため、従来方法では大動脈灌流の影響を除外するために入出力波形に γ 関数

をあてはめる γ フィッティングを用いて1入力1出力系とする手法が採られていた。しかし、特に肺癌には先にあげた血管新生等の影響で大動脈灌流の血液が多く流入する可能性があり、特に肺癌周辺においては大動脈灌流無しでは説明が出来ない時間的特性を持つ波形が観測される。

そこで本研究では、肺野内のトレーサの残留が肺動脈や大動脈・気管支動脈などの複数の血流によって生じるというモデルのもとで、それぞれの血流系を分離して寄与率を評価する2入力の解析法を用いる。近年、2入力の解析モデルについての報告も数例あり、Ohnoらは肺動脈灌流と大動脈灌流のそれぞれの血流量をMaximum Slope法で算出するDual Input Maximum Slope法を提案した[3]。しかし、この手法は5~10[ml/sec]というトレーサの急速静注が前提とされており、トレーサ入力について細心の注意を払う必要があり医師や患者の負担になる。また、 γ フィッティングを用いた血流解析法についても同様に入力波形が γ 関数形状になることを前提としている。入力波形は造影剤注入時の物理的な影響を受けることから、入力波形の関数形を仮定することには無理がある。

一方、本研究では撮像モダリティとして放射線被曝の心配を排除するためMRIを使用し、トレーサとしてGd(ガドリニウム)造影剤を用いた。肺のように空気の占める割合が多い器官には T_1 強調画像を用いるが、Gd造影剤を高速撮像MR像で観察した場合、造影剤の濃度が高くなった領域では T_2^* 短縮効果が T_1 短縮効果より顕著となり造影効果が逆転する。このため、Gd造影剤濃度とMR信号強度の校正曲線が非線形になるという問題がある。特に入力元の腕部に近い器官である肺においてはGd造影剤の拡散が少ないためこの逆転効果が生じやすい。

以上のように、肺野における血流解析には特有の課題が存在する。本研究では、第一に入力波形の関数形を仮定するという従来法の問題を回避しつつ、2つの入力系のインパルス応答を把握し大動脈灌流の寄与を分離して解析する血流解析モデルの提案、第二に T_2^* 短縮効果の影響を考慮したGd造影剤濃度と信号強度の校正モデルの提案する。これらの提案手法を実装した血流解析試作システムを実際の肺癌患者に適用し臨床上的有効性を検証する。

1.3 論文構成

本論分は序章である本章を含む9章から構成される。

第1章の序論では、医用画像処理を用いた血流動態解析に関する研究背景を述べ、本研究の位置づけと目的を明確化し、論文の構成を概説した。

第2章では、本研究の基礎となった従来の血流解析モデルについて述べるとともに、従来手法の課題を明らかにした。また、解析においてデータ点に対して非線形のモデル式を当てはめる手法として、非線形最小二乗法の概説を行った。

第 3 章では、本研究に用いた医用画像の基本的な知識と造影剤の性質、そして解析対象となる肺野における血流循環系について述べた。

第 4 章では、大動脈灌流の寄与を考慮した肺血流解析モデルについて論じた。大動脈灌流の影響で複雑かつ多重となった肺野血流構造に対して、従来法のように γ 関数を入出力波形に直接当てはめて影響を除外するのではなく、肺野の血流系が肺動脈灌流と大動脈灌流の 2 つの入力系で表わされると考え、それらのインパルス応答を γ 関数でモデル化することにより大動脈灌流の影響を評価する。ここではまず、肺野の各 Voxel に存在する毛細血管を出力先と考え Voxel 内に蓄積するトレーサ量の変化から各 Voxel の局所的な血流量を解析する局所的解析について 2 入力モデルの適用を考えた。また、肺動脈から流入された血液は肺野を通過した後、大動脈から全身に送り出すため一度左心房に集約される。そこで、入力元を肺動脈、出力先を左心房と見ることで肺野を通過する系全体の大域的な血流パラメータを解析する大域的解析についても 2 入力モデルの適用を検討した。また、本研究で入力波形は解剖学的構造を知りつつマニュアル操作で円形領域を指定することで取得する方法を用いていたが、実際に波形を観測すると指定した円内でも 1 画素単位で波形が大きく異なることがある。最適な入力波形を医師が目視で設定する方法は医師の大きな負担となってしまう。そこで、本章では最適な入力波形の自動選定について提案を行った。

第 5 章では Gd 造影剤の濃度値と信号強度の校正について論じた。ここではまず、Gd 造影剤の濃度と MRI 信号強度の校正に造影剤ファントムを用いる方法を提案した。これに対し、人体とファントムを同一フレームに収めるには被験者の体格により制限される問題、Gd 造影剤が経時変化するため撮像毎のファントム作成を必要とする問題がある。そこで、ファントムの使用数を最小限とするため、Gd 造影剤の濃度値と信号強度の関係のモデル化を行った。また、濃度上昇による造影効果の逆転により信号強度が下がるケースについては信号強度の推移を用いて位置を検出し、解析から除外する方法を提案した。

第 6 章では、第 4 章で提案した大動脈灌流を考慮した血流解析法、および第 5 章で提案した造影剤濃度校正法を実装した試作システムについて述べ、実際に肺癌患者に対して行った実験について説明した。

第 7 章では、第 6 章の実験から得られた再灌流を考慮した局所的血流解析についての結果を示した。そこでは、肺動脈灌流成分および大動脈灌流成分それぞれについて局所血流量・局所血液量・局所平均通過時間を画像化し数値を示した。

第 8 章では、第 7 章の実験結果についての考察を行った。第一に、2 入力解析モデルについて曲線の当てはめの精度を評価し、当てはめの精度が悪いケースについてはその要因について考察を行った。第二に、再灌流を考慮した大域的解析の評価結果を示し、血液量の解析結果について、局所的解析で得られた局所血液量を肺野内の全 Voxel について積分を行った結果と比較した。その上で、大域的解析・局所的解析それぞれの動脈灌流の定量解析について議論を行った。そこでは、Fast GE cine MRI を用いて評価した心拍出量の結果

との比較を行い，心拍出量所見と結果が合わない場合はその要因について考察した．第三に，その他の解析の精度低下の要因について考察を行った．

最後に第9章では本研究の成果についてまとめる共に，今後の展望についてまとめた．

2章 従来の血流解析

近年, MRI の高速撮像法を用いて, ボーラス注入されたトレーサの流れを観測する血流動態解析法がよく用いられている. 血流動態解析には大きく分けて大域的解析(Global Analysis)と局所的解析(Local Analysis)の2種の所見がある. 大域的解析では, 系全体を **Bucket Sample Model** と考え[4], 入力と出力で観測される波形の変化から系全体(肺野全体)における血流量, 平均通過時間および血液量等のパラメータを求める[4]~[7](Figure2.1). 他方, 局所的解析では, 系内の各 **Voxel** 内に存在する毛細血管における局所血流量, 局所平均通過時間, 局所血液量を求める[1][8](Figure2.2). 本章では, 従来用いられてきた大域的解析, 局所的解析について説明するとともに, 従来手法の課題について議論した.

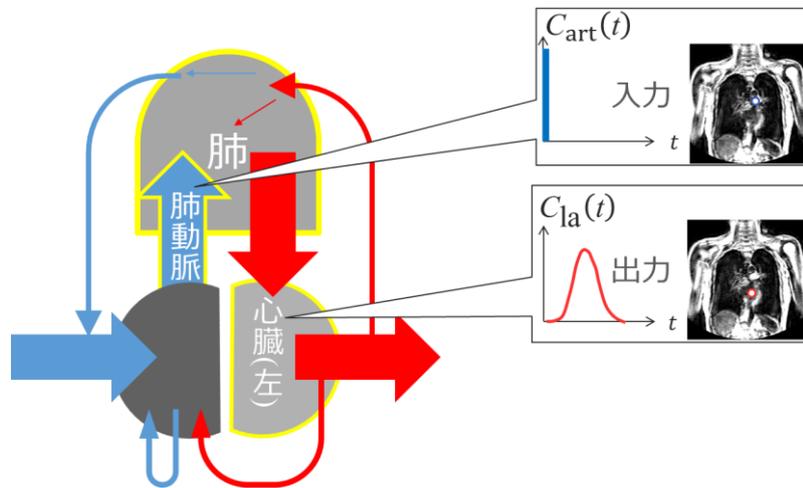


Figure 2.1 肺野構造と大域的解析

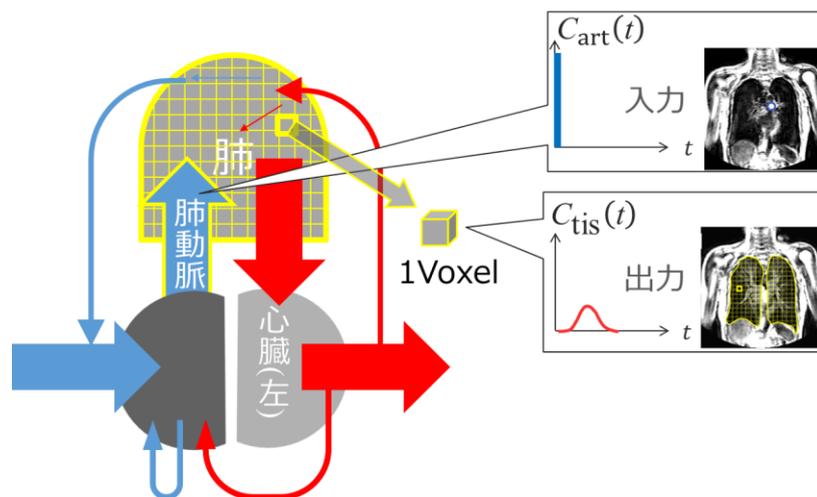


Figure 2.2 肺野構造と局所的解析

2.1 大域的解析

本研究では、血流動態解析の基本的な理論として指示薬希釈法(Indicator-Dilution Method)を用いる[4]~[7]. そこでは次の5点を前提としている.

- (1)血液の流れは一定.
- (2)流れは栓流である.
- (3)血液とトレーサの流れは同じ動作をする.
- (4)トレーサの再灌流がない.
- (5)流出は複数の血管でも良いが、流入口は1つである.

インパルス入力で総量 $M[\text{mmol}]$ のトレーサが入力された時の、時刻 t における系流入部におけるトレーサ濃度を $C_{in}(t)[\text{mmol}/\text{ml}_{\text{Blood}}]$, これに対する出力として系流出部におけるトレーサ濃度 $C_{out}(t)[\text{mmol}/\text{ml}_{\text{Blood}}]$ が得られるとする(Figure2.3). このときのトレーサ通過時間の分布関数 $h(t)[1/\text{s}]$ は下式で表される.

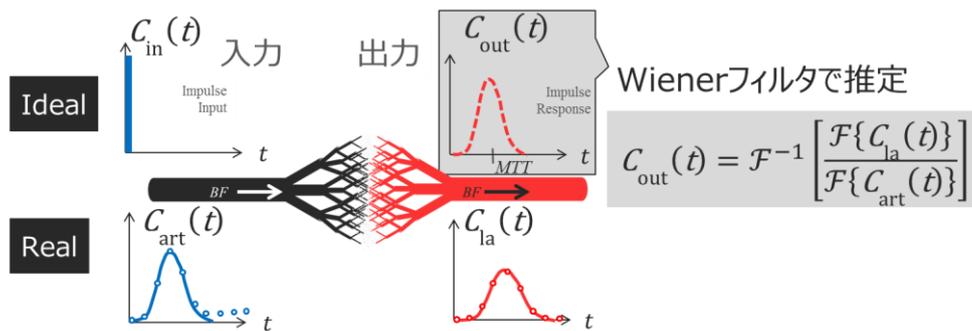


Figure 2.3 大域的解析の略図

$$h(t) = C_{out}(t) / \int_0^{\infty} C_{out}(t) dt \quad (2.1)$$

$$\int_0^{\infty} h(t) dt = 1 \quad (2.1')$$

系全体の血流量 $BF(\text{Blood Flow})[\text{ml}_{\text{Blood}}/\text{s}]$, 系全体の平均通過時間 $MTT(\text{Mean Transit Time})$ [s] および系全体の血液量 $BV(\text{Blood Volume})[\text{ml}_{\text{Blood}}]$ は, 系に投入されるトレーサの総量 $M[\text{mmol}]$ を用いて, (2.2)~(2.4)式から求めることができる.

$$BF = M / \int_0^{\infty} C_{in}(t) dt = M / \int_0^{\infty} C_{out}(t) dt \quad (2.2)$$

$$MTT = \int_0^{\infty} h(t) t dt \quad (2.3)$$

$$BV = BF \times MTT \quad (2.4)$$

ただし、実際のトレーサ入力インパルス入力にはならず観測波形は入力出力ともになりが伴う。理想的な $C_{in}(t)$, $C_{out}(t)$ に対し実測の入出力波形をそれぞれ Voxel 上流の肺動脈内のトレーサ濃度、Voxel 下流の静脈内のトレーサ濃度とする。ここで、本研究では Voxel 上流の肺動脈内のトレーサ濃度は肺動脈 (Pulmonary Artery) における波形 $C_{art}(t)$ [mmol/ml_{Blood}] とする。また、肺野の下流の静脈としては肺静脈が代表的であるが、肺静脈は左右各 2 本ずつ存在するため[9]、系全体の血液量の解析としては適切ではない。そこで、左右各 2 本の肺静脈が集約する左心房 (Left Atrium) $C_{la}(t)$ [mmol/ml_{Blood}] を Voxel 下流の静脈内のトレーサ濃度とした。 $C_{out}(t)$ は $C_{art}(t)$, $C_{la}(t)$ に Wiener フィルタ[10]等の逆フィルタアルゴリズムを用いて推定する。ただしここで、 $\mathcal{F}\{\}$ はフーリエ変換演算子、 * は複素共役、 Δ は微小な定数とする。

$$C_{out}(t) = \mathcal{F}^{-1} \left\{ \frac{\overline{\mathcal{F}\{C_{la}(t)\}}}{|\mathcal{F}\{C_{art}(t)\}|^2 + \Delta} \times \mathcal{F}\{C_{la}(t)\} \right\} \quad (2.5)$$

以上より、 $C_{art}(t)$, $C_{la}(t)$ の波形からその間の系である肺野全体の血流パラメータを解析する手法を本研究では大域的解析 (Global Analysis) と呼ぶ。

2.2 局所的解析

局所的解析については次のような手法が使われている。まず、Voxel 内の局所血液量 rBV (Regional Blood Volume) [ml_{Blood}/ml_{Voxel}] は、Voxel 中の流れに寄与する血液の体積 V_b [ml_{Blood}] と Voxel 容積 V_T [ml_{Voxel}] の比で表すことができる[1]。

$$rBV = V_b / V_T = \int_0^\infty C_{tis}(t) dt / \int_0^\infty C_{art}(t) dt \quad (2.6)$$

ここで、 $C_{tis}(t)$ [mmol/ml_{Voxel}] は Voxel 中のトレーサ濃度であり、肺野内の Voxel 毎に取得される。Voxel 内の局所平均通過時間 $rMTT$ (Regional Mean Transit Time) [s] については、毛細血管の出力となる組織流出部の波形 $C_{vein}(t)$ [mmol/ml_{Blood}] を得るのが困難なため、時刻 t における Voxel 中のトレーサの蓄積量の割合 $r(t)$ [-] から求める。 $r(t)$ はトレーサ通過時間の分布関数 $h(t)$ を用いて次のように表される (Figure 2.4)。

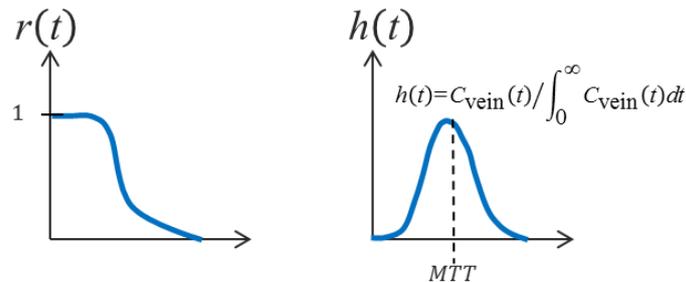


Figure 2.4 トレーサの蓄積量の割合 $r(t)$

$$r(t) = 1 - \int_0^t h(\tau) d\tau \quad (2.7)$$

(2.3), (2.7)式より Voxel 内の局所平均通過時間 $rMTT$ が求まる.

$$rMTT = \int_0^{\infty} h(t) t dt = \int_0^{\infty} r(t) dt \quad (2.8)$$

以上により算出された rBV [ml_{Blood}/ml_{Voxel}] と $rMTT$ [s] を用いて Voxel 体積あたりの血流量 rBF (Regional Blood Flow) [ml_{Blood}/ml_{Voxel}/s] が次式により算出される.

$$rBF = rBV / rMTT \quad (2.9)$$

ただし, 大域的解析と同様に実際に入力はインパルス入力とはならず, 観測された $C_{tis}(t)$ はインパルス応答とはならない. このため, 時刻 t における Voxel 中のトレーサの蓄積量の割合 $r(t)$ は, $C_{art}(t)$ と $C_{tis}(t)$ から推定する必要がある. いま, Voxel へのトレーサの流入量を $BF \times C_{art}(t)$ とすると, $C_{tis}(t)$ は, 次の畳み込み積分で表すことができる. ここで, $R(t)$ は Voxel 中の血液の蓄積量 [ml_{Blood}/ml_{Voxel}/s] である.

$$C_{tis}(t) = \int_0^t C_{art}(\tau) R(t-\tau) d\tau \quad (2.10)$$

where $R(t) = rBF \times r(t) \quad (2.11)$

以上の関係式より, トレーサの蓄積量 $R(t)$ は Wiener フィルタを用いて推算される.

$$R(t) = \mathcal{F}^{-1} \left\{ \frac{\overline{\mathcal{F}\{C_{tis}(t)\}}}{|\mathcal{F}\{C_{art}(t)\}|^2 + \Delta} \times \mathcal{F}\{C_{tis}(t)\} \right\} \quad (2.12)$$

以上より, $C_{art}(t)$, $C_{tis}(t)$ の波形から肺野内の各 Voxel の血流パラメータを解析する手法を本研究では局所的解析 (Local Analysis) と呼ぶこととする.

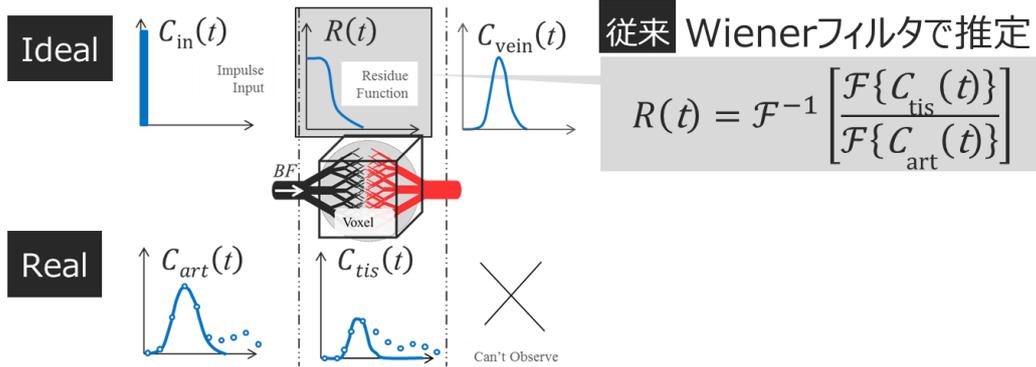


Figure 2.5 局所的解析の略図

2.3 再灌流の影響の除外

従来手法のように逆フィルタアルゴリズムを用いる場合, 大域的解析においては $C_{art}(t)$, $C_{ia}(t)$ 波形に体循環や大動脈灌流が含まれると, また, 局所的解析においては $C_{art}(t)$, $C_{tis}(t)$

波形に大動脈灌流などの再灌流が含まれると、 $C_{out}(t)$ や $R(t)$ 推算の際に雑音となってしまふ。そこで、体循環や大動脈灌流の影響を除外するために $C_{art}(t)$ 、 $C_{tis}(t)$ 、 $C_{la}(t)$ それぞれの波形に次式で表される γ 関数(Gamma Variate Function)を当てはめる[11]~[15]。また、この γ 関数の当てはめを本研究では γ フィッティングと呼ぶこととする。

$$\gamma(t) = \begin{cases} a(t-b)^c \exp\left(-\frac{t-b}{d}\right) & (t \geq b) \\ 0 & (t < b) \end{cases} \quad (2.13)$$

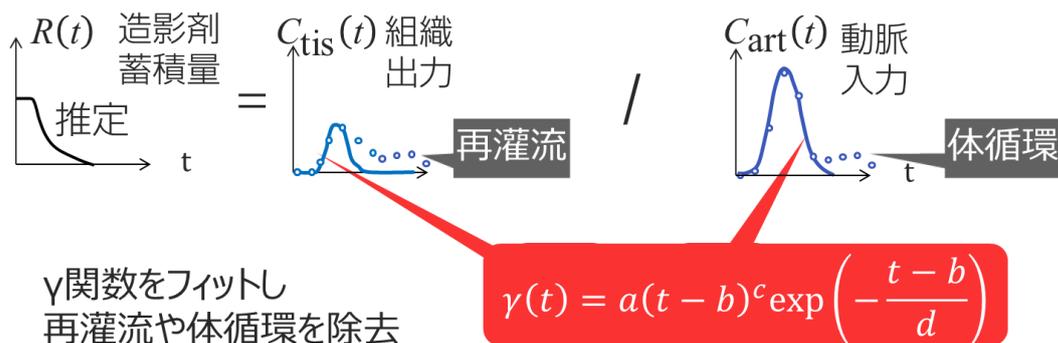


Figure 2.6 局所的解析における γ フィッティング

γ フィッティングを用いることの妥当性や理論的な検討は古くから成されているが[16][17]，入力波形はインジェクタの機械的動作の影響を受けるので，入力時点でインパルス入力から大きく外れる場合には γ 関数が適用できる保証は無い。また，腫瘍においては血管新生の影響で大動脈灌流の流入が無視できないほど大きくなる可能性がある，といった課題が挙げられる。

2.4 非線形最小二乗法

本研究では， γ フィッティングのように観測された離散データに対してモデル関数を当てはめることで連続値として解析を行う。観測データに対して残差の二乗和が最小となるようなモデル関数のパラメータを推定する方法として最小二乗法が広く用いられる。モデル関数がモデルパラメータに対して線形である場合には偏微分と連立一次方程式を解くことで最小二乗解が得られるが，本研究で用いるモデル関数の多くは非線形であるため数値計算によって最適パラメータを決定することになる。

N 次元空間内の N 次元ベクトル $\mathbf{t}=(t_1, t_2, \dots, t_N)^T$ に対し， n 変数 $\mathbf{a}=(a_1, a_2, \dots, a_n)^T$ で表される連続関数を $f(\mathbf{t}, \mathbf{a})$ とする[18]。 N 次元ベクトル $\mathbf{y}=(y_1, y_2, \dots, y_N)^T$ に対して最適な関数 $f(\mathbf{t}, \mathbf{a})$ を当てはめることを考える。 \mathbf{y} と $f(\mathbf{t}, \mathbf{a})$ の差 F は下式で表される。

$$F(t_\tau, \mathbf{a}) = y_\tau - f(t_\tau, \mathbf{a}) \quad (\tau=1, 2, \dots, N) \quad (2.14)$$

このとき，残差の二乗和 S は以下で表される。

$$S = \frac{1}{2} \sum_{\tau=1}^N F(t_\tau, \mathbf{a})^2 \quad (2.15)$$

本論文では、この残差の二乗和が最小(または閾値未満)となるような n 変数 \mathbf{a} を決定する方法としてレーベンバーグ・マーカート法を用いた。レーベンバーグ・マーカート法は、勾配法とガウス・ニュートン法の長所を取り入れた手法であり、2.4.1 項ではまず勾配法を説明する。2.4.2 項では2.4.3 項で解説するガウス・ニュートン法の基となったニュートン法を説明する。そして、2.4.4 項でレーベンバーグ・マーカート法を解説する。

2.4.1 勾配法

勾配法は、残差の二乗和 S を最小化する最も簡単な方法として有名である[18]。勾配法ではまず、 S を最小とする点に近いと思われる \mathbf{a} の初期値 $\mathbf{a}^{(0)}$ を与え、 S を \mathbf{a} の各成分について一次微分を行い、 S の $\mathbf{a}^{(0)}$ における勾配を求める。ここで、上添字(k)は反復回数 k 回目の解 $\mathbf{a}^{(k)}$ を意味する。次に、一次微分の結果に応じて S が減少する方向へ \mathbf{a} を更新してゆくが、更新の幅が大きいと最小解を通り過ぎてしまう恐れがある。そこで、小さい係数 η を用いることでこの更新幅の調整を行う。以上をまとめると次式が得られる。

$$S^{(k+1)} = S^{(k)} - \eta \nabla S^{(k)} \quad (2.16)$$

ここで、ナブラ演算子 ∇ は次のように定義される。変数ベクトル $\mathbf{a}(a_1, a_2, \dots, a_n)$ についての関数 $S(\mathbf{a})$ が微分可能なとき、

$$\nabla S = \left(\frac{\partial S}{\partial a_1}, \frac{\partial S}{\partial a_2}, \dots, \frac{\partial S}{\partial a_n} \right)^T \quad (2.17)$$

(2.16)式を更新してゆき、 $\eta \nabla S^{(k)}$ が閾値より小さくなった点を最小解とする。しかし、最小解を通り過ぎないように必ず S が減少するような η を選定した場合、収束が極めて遅いといった問題が勾配法にはある。

2.4.2 ニュートン法

勾配法の収束が極めて遅い問題を克服する手法としてニュートン法を解説する。ニュートン法では、 S を最小化する \mathbf{a} の近似解 $\mathbf{a}^{(k)}$ まわりに S を二次近似することを考える。二次近似によって得られた二次関数の最小値を与える $\mathbf{a}^{(k+1)}$ を取得し、再び $\mathbf{a}^{(k+1)}$ まわりに S を二次近似する。この操作を反復することで S を最小化する \mathbf{a} を更新していく手法をニュートン法と呼ぶ[19]。 $\mathbf{a}^{(k)}$ に近い点 $\mathbf{a}^{(k)} + \Delta \mathbf{a}$ における関数 $S^{(k+1)}$ は下式で表される。以下、三次以上の項は小さいので省略する(二次近似)。

$$S^{(k+1)} \approx S^{(k)} + \sum_{i=1}^n \frac{\partial S^{(k)}}{\partial a_i} \Delta a_i + \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^n \frac{\partial^2 S^{(k)}}{\partial a_i \partial a_j} \Delta a_i \Delta a_j \quad (2.18)$$

$S^{(k+1)}$ の最小値は、上式を各成分 a_i で微分した値が0となる場合なので、下式が得られる。

$$\frac{\partial S^{(k)}}{\partial a_i} + \sum_{j=1}^n \frac{\partial^2 S^{(k)}}{\partial a_i \partial a_j} \Delta a_j = 0 \quad (2.19)$$

ここで、(2.19)式の全成分は1階の偏微分ベクトル $\nabla S^{(k)}$ 、2階の偏微分行列ヘッセ行列 $H^{(k)}$ を用いて次の行列形式で表される。

$$\nabla S^{(k)} + H^{(k)} \Delta \mathbf{a} = 0 \quad (2.20)$$

ここで、ヘッセ行列 H の定義は以下である。変数ベクトル $\mathbf{a}(a_1, a_2, \dots, a_n)$ についての関数 $S(\mathbf{a})$ が 2 階微分可能なとき

$$H = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 S}{\partial a_1^2} & \cdots & \frac{\partial^2 S}{\partial a_1 \partial a_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 S}{\partial a_n \partial a_1} & \cdots & \frac{\partial^2 S}{\partial a_n^2} \end{pmatrix} \quad (2.21)$$

以上の関係式より、

$$\mathbf{a}^{(k+1)} = \mathbf{a}^{(k)} - (H^{(k)})^{-1} \nabla S^{(k)} \quad (2.22)$$

2.4.3 ガウス・ニュートン法

(2.22)式で表されるニュートン法は収束が速い反面、ヘッセ行列の2階微分のすべての項を求めその逆行列を取得する必要がある、複雑な関数に対してこの操作を行うのは困難である。そこで提案されたガウス・ニュートン法は、解くべき最小化問題すなわち(2.22)式が線形に近いと近似して行うニュートン法である[18]。残差の二乗和 S の各成分 a_i について2階の偏微分を行う。ここで、 $F(t, \mathbf{a})$ を簡単のため F_t とおく。

$$\frac{\partial^2 S}{\partial a_i \partial a_j} = \sum_{\tau=1}^N \left(\frac{\partial F_\tau}{\partial a_j} \times \frac{\partial F_\tau}{\partial a_i} + F_\tau \times \frac{\partial^2 F_\tau}{\partial a_i \partial a_j} \right) \quad (2.23)$$

ここで、 \mathbf{a} が最小解に近いとき、 $F_\tau \approx 0$ となるため、

$$\frac{\partial^2 S}{\partial a_i \partial a_j} \approx \sum_{\tau=1}^N \frac{\partial F_\tau}{\partial a_j} \times \frac{\partial F_\tau}{\partial a_i} \quad (2.24)$$

以上のように2階の微分を1階の微分に近似する方法をガウス・ニュートン近似と呼ぶ。これにより、2階の偏微分行列ヘッセ行列 $H^{(k)}$ を以下のように近似される。

$$H \approx \sum_{\tau=1}^N (\nabla F_\tau) (\nabla F_\tau)^T \quad (2.25)$$

このガウス・ニュートン近似したヘッセ行列を(2.22)式に適用したものをガウス・ニュートン法と呼ぶ。

2.4.4 レーベンバーグ・マーカート法

ガウス・ニュートン法は、最小解から遠い場合に適用すると解から遠ざかり、発散や振動の原因となる場合がある。そこで、勾配法の長所とガウス・ニュートン法の長所を採用した方法がレーベンバーグ・マーカート法である[20]。すなわち、極値から離れているところでは勾配法を行い、極値にある程度近づいたところでガウス・ニュートン法に切り替えるという手法である。

(2.22)式で表されるガウス・ニュートン法について、まずは簡単のため1変数 a の関数 $S(a)$ を考える。

$$a^{(k+1)} = a^{(k)} - \frac{S'(a^{(k)})}{S''(a^{(k)})} \quad (2.26)$$

上式に対し任意の変数 c を適用し、 c を調節($c \leq 1$)することで更新の幅を制御可能にする。

$$a^{(k+1)} = a^{(k)} - c \frac{S'(a^{(k)})}{S''(a^{(k)})} \quad (2.27)$$

(2.27)式を N 変数の変数ベクトル \mathbf{a} に拡張する。

$$\mathbf{a}^{(k+1)} = \mathbf{a}^{(k)} - c \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 S^{(k)}}{\partial a_1^2} & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & \frac{\partial^2 S^{(k)}}{\partial a_n^2} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} \frac{\partial S^{(k)}}{\partial a_1} \\ \vdots \\ \frac{\partial S^{(k)}}{\partial a_n} \end{pmatrix} \quad (2.28)$$

ここで、行列の対角成分のみを取り出す操作を $D[\cdot]$ とすると、(2.28)式は、

$$\mathbf{a}^{(k+1)} = \mathbf{a}^{(k)} - c D[H^{(k)}]^{-1} \nabla S^{(k)} \quad (2.29)$$

この操作と、(2.22)式で表されるガウス・ニュートン法を結合することで、下式が得られる。

$$\mathbf{a}^{(k+1)} = \mathbf{a}^{(k)} - (H^{(k)} + c D[H^{(k)}])^{-1} \nabla S^{(k)} \quad (2.30)$$

解から遠い時は c に 0 ではない小さい値を与え、勾配法のように減少方向に少しずつ値を更新してゆき、解に近づいたら c に 0 を与える。 $c=0$ のとき、(2.30)式はガウス・ニュートン法そのものとなる。以上の手法をレーベンバーグ・マーカート法と呼ぶ。

3章 モダリティと研究対象の構造について

第 2 章で概説した血流動態解析の手法は撮像モダリティを問わず成立するが、本研究では放射線被曝の心配を排除するため撮像モダリティとして MRI を使用した。また、トレーサは MRI を用いる際の最も一般的な Gd(Gadolinium:ガドリニウム)造影剤を用いた。2.1 節～2.3 節において、トレーサ濃度 $C(t)[\text{mmol/ml}_{\text{Blood}}]$ を用いてきたが、MRI や CT のような医用画像からトレーサ濃度を直接求めることはできない。そこで本章では、各モダリティの基本的な知識を概説するとともに、画像中の信号強度からトレーサ濃度値を求める校正の従来手法を述べる。潜在する課題を明らかにした。また、第 3.3 節では解析対象となる肺野における血流循環系について述べた。

3.1 MRI の画像化

MRI(Magnetic Resonance Imaging)は、NMR(Nuclear Magnetic Resonance : 静磁場内の原子核が固有の周波数のラジオ波と共鳴する核磁気共鳴現象)を利用し、生体に存在する水分子上に乗った陽子(^1H : プロトン)の量の臓器毎の相違を検出することで、臓器の形状を画像化する撮像法である[21]~[23]。

生体内に存在するプロトンのような原子核は、スピン角運動量と呼ばれる固有の角速度でスピンしている。通常、このスピン集団は各プロトン不均一な方向を向いており、位相もそれぞれ異なり、そのベクトル全成分を足し合わせると 0 になる。ここで、Z 軸方向に外部静磁場を加えると、スピン集団は Z 軸の回りに歳差運動と呼ばれる軸の傾いたコマのような回転運動を始め(Figure3.1)、Z 軸方向を向いたスピนวがわずかに多くなる(Figure3.2)。さらに、この状態で水平方向に新たに RF パルス(Radio Frequency Pulse)を照射するとスピン集団は横倒しになり集団の全成分を足し合わせると Y 軸方向のみの磁化ベクトルが得られ、さらに回転運動の位相も均一化される(Figure3.3)。この横倒しの状態をオシロスコープで観測すると、回転している横方向の磁化がコイルに誘起する交流電流、すなわち NMR 信号が観測できる。さらに、RF パルスの照射を止めると、一定の時間が経つと平衡状態である Z 軸方向に戻り、位相も不均一状態に戻る(Figure3.4)。そのため、検出コイルに誘起される NMR 信号は、時間とともに減衰する(Figure3.5)。この信号を自由誘導減衰(Free Induction Decay :FID)と呼ぶ。また、この横方向ベクトルの減衰過程を横緩和時間 $T_2[\text{ms}]$ と呼ぶ(しかし、実際の横磁化は装置の磁石自身に内在にする欠陥や組織によって生じる磁場のひずみによって早く減衰してしまう。このような観測上の T_2 を特に T_2^* と呼ぶ)。同時に、縦磁化方向に再配向するまでに要する時間を縦緩和時間 T_1 と呼ぶ(Figure3.6)。 T_1 と T_2 は概ね比例関係にあり、組織毎に固有の値を有する。各組織の緩和時間の相違からコントラストを形成し、それらを正しく元の場所に配列することで MR 画像が取得される。特に T_1 値の差を画像化したものを T_1 強調画像と呼び、脂肪や血液のようにプロトン密度の高い組織ほど白く

画像化され空気はプロトンが微少なため黒く画像化される。対して T_2^* 値の差を画像化したものを T_2^* 強調画像と呼び、水や脂肪が黒く画像化される。

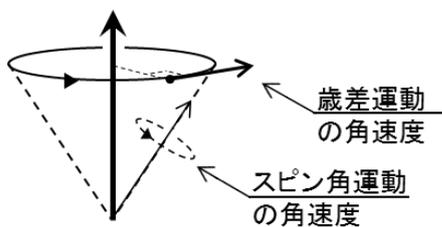


Figure 3.1 プロトンの歳差運動

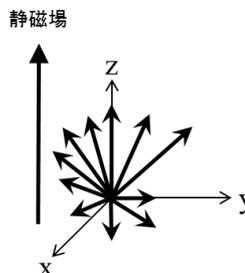


Figure 3.2 MR 装置内のスピン

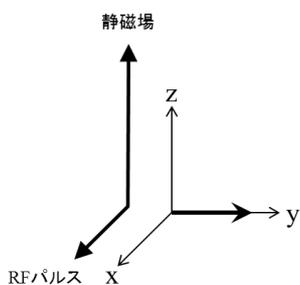


Figure 3.3 RF パルス波照射時のスピン

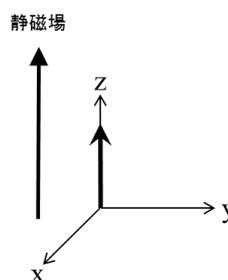


Figure 3.4 緩和後のスピン

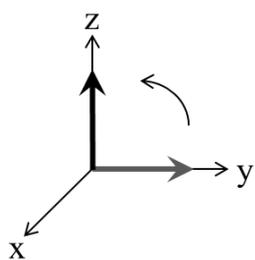


Figure 3.5 緩和の過程

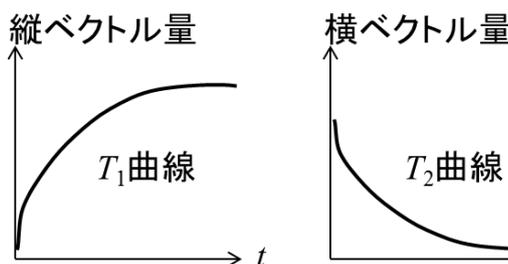


Figure 3.6 縦緩和時間と横緩和時間

3.2 Gd 造影剤濃度—信号強度の校正

3.2.1 Gd 造影剤

造影剤は、臓器の特徴や病変部位の血流状態を把握するために画像中にコントラスト情報を追加するために投与される薬剤である。関心領域の信号強度を上昇させる場合に用いる造影剤を特に陽性造影剤と呼び、信号強度を低下させる場合を陰性造影剤と呼ぶ。MRI に用いられる造影剤は周囲のプロトンの緩和を促進することで間接的にコントラストを追加する。不対電子が7個と最も多い Gd(III)(ガドリニウム)がその代表例である。生体内のプロトンは Gd が有する7個の不対電子と双極子-双極子相互作用することで緩和が促進される。この時、Gd による T_1 短縮効果が T_2^* 短縮効果より顕著なため、陽性造影剤として振る舞う。しかし、造影剤濃度が高くなると T_2^* 短縮効果が顕著になることが知られている[24]~[26]。多くの組織では T_1 と T_2^* は比例関係にあるため、 T_2^* が短縮されると T_1 短縮効果が相殺されてしまい、Gd は陰性造影剤として作用してしまう。この陽性造影剤から陰性造影剤の遷移のために Gd 造影剤濃度と MR 信号強度は非線形の関係を示す(Figure3.7)。

なお、実際には Gd は毒性が高いためキレート化(Gd が持つ複数の配位座の配位子でその二つ以上の官能基で中心イオンを挟むことで配位子の分離を防ぐ)を施して金属毒性を下げ用いる。また、Gd は分子径が赤血球の100分の1程度なので、赤血球が通過できない狭窄部を通過してしまい、部位によっては測定誤差が生じることがある。

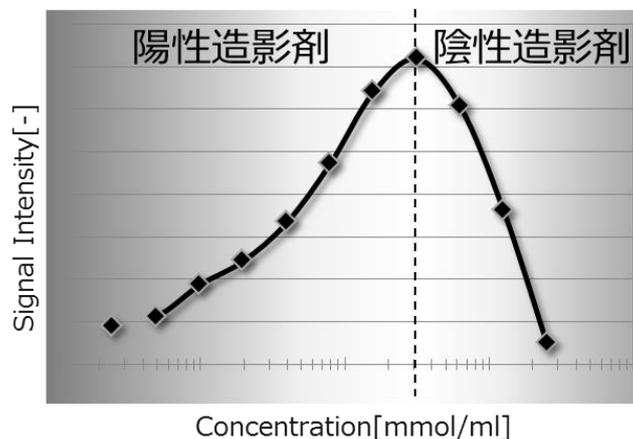


Figure 3.7 Gd 造影剤濃度と MR 信号強度の非線形性

3.2.2 従来の Gd 造影剤濃度—信号強度の校正

Gd 造影剤濃度と信号強度の関係は、 T_1 値、 T_2^* 値を媒介して次のような関係を示す[27].

$$C(t) = \left(\frac{1}{T_1(t)} - \frac{1}{T_1(0)} \right) / R_{Gd} \quad (3.1)$$

$$SI(t) = \rho_H \times k \times \exp\left(\frac{-TE}{T_2^*(t)}\right) \times \frac{(1 - \exp\left(\frac{-TR}{T_1(t)}\right)) \sin \theta}{1 - \exp\left(\frac{-TR}{T_1(t)}\right) \cos \theta} \quad (3.2)$$

ここで、(3.1)式において $SI(t)$ は MR 画像中各 Voxel の信号強度[-]、 $C(t)$ は時刻 t における Gd 造影剤濃度[mmol/ ml_{Blood}]、 R_{Gd} は Gd 造影剤の緩和比[1/ms/mmol]、 $T_1(t)$ は時刻 t における T_1 値[ms]、(3.2)式において ρ_H は各組織固有のプロトン密度[-]、 TE はエコー時間[ms]、 TR は反復時間[ms]、 θ はフリップ角[°]、 $T_2^*(t)$ は時刻 t における T_2^* 値[ms]である。また、 k は検出系の比例係数(装置毎の相対感度、RF パルス強度、信号増幅度、検出コイル感度、画素数などの要素によって変動する)とする。なお、 SI 、 ρ_H 、 k は(3.2)式を満たすように次元を決めれば良いが、ここでは[-]としている。

また、(3.2)式は非常に短い TE を設定することで $\exp(-TE/T_2^*(t)) \rightarrow 1$ と近似することができるが、 $T_2^*(t)$ の影響は 0 にはならないため、 $\rho_H \times k \times \exp(-TE/T_2^*(t)) = K$ (一定)とする。(3.2)式を造影剤投薬前の信号強度 $SI(0)$ で除算することで K はキャンセルされ、次の式を得る。

$$\frac{SI(t)}{SI(0)} = \frac{\left(1 - \exp\left(\frac{-TR}{T_1(t)}\right)\right) \left(1 - \exp\left(\frac{-TR}{T_1(0)}\right) \cos \theta\right)}{\left(1 - \exp\left(\frac{-TR}{T_1(t)}\right) \cos \theta\right) \left(1 - \exp\left(\frac{-TR}{T_1(0)}\right)\right)} \quad (3.3)$$

$T_1(0)$ は造影剤投薬前の T_1 値すなわち各臓器固有の T_1 値である。以上の関係式を $T_1(t)$ について整理することで下式が得られる。

$$T_1(t) = \frac{-TR}{\ln \left\{ \frac{1 - e^{\frac{-TR}{T_1(0)} \cos \theta} + \frac{SI(t)}{SI(0)} \left(e^{\frac{-TR}{T_1(0)} - 1} \right)}{1 - e^{\frac{-TR}{T_1(0)} \cos \theta} + \frac{SI(t)}{SI(0)} \left(e^{\frac{-TR}{T_1(0)} - 1} \right) \cos \theta} \right\}} \quad (3.4)$$

(3.4)式を用いて予め各部における T_1 値マップを作成できれば[28]、MR 画像中の信号強度値から Gd 造影剤濃度を校正することができる。また、(3.1)(3.4)式を用いた校正曲線は低濃度域においてはほぼ直線性を示すため、簡単のために一次関数で近似することもある[13].

3.3 肺野の血流循環系

本研究における解析対象である肺野の血流循環系について概説する(Figure3.8).

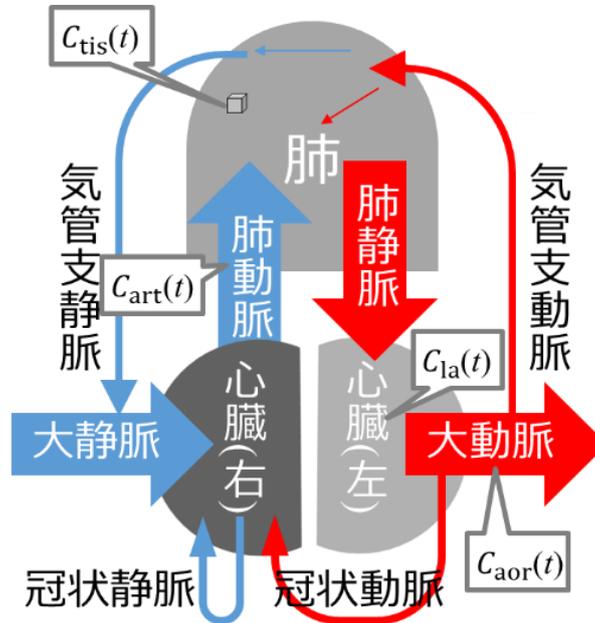


Figure 3.8 肺野の血流循環系の模式図

吹き出し部は解析に使用する各部位のトレーサ濃度.

腕部に注入されたトレーサは大静脈から右心房，右心室を経て肺動脈から肺野に流入される[9]. 肺野にてガス交換が行われた血液は，その後肺静脈から左心房を經由し左心室に到達する．ここで，肺静脈は右上，右下，左上，左下の計4本あるため，肺野全体の血液量を解析する場合は，4本の血流が集約する左心房を観測することが望ましい．左心室から送り出された血液は大動脈経由で全身に供給されるが，大動脈血の一部は冠状動脈や気管支動脈に分岐し心臓や肺に栄養する．冠状動脈は大動脈の付け根から分岐し，両心筋に血液を送る．また，心筋の静脈血は冠状静脈経由で右心房に注ぐ．他方，気管支動脈血は胸大動脈又は肋間動脈から分岐し肺に供給される．また，気管支静脈血は肺組織を經由して肺静脈に流れる経路と奇静脈系から右心房に流れる経路に分岐する．

以上の血流循環系より，各部における血流量を模式化した図を Figure3.9 に示す．

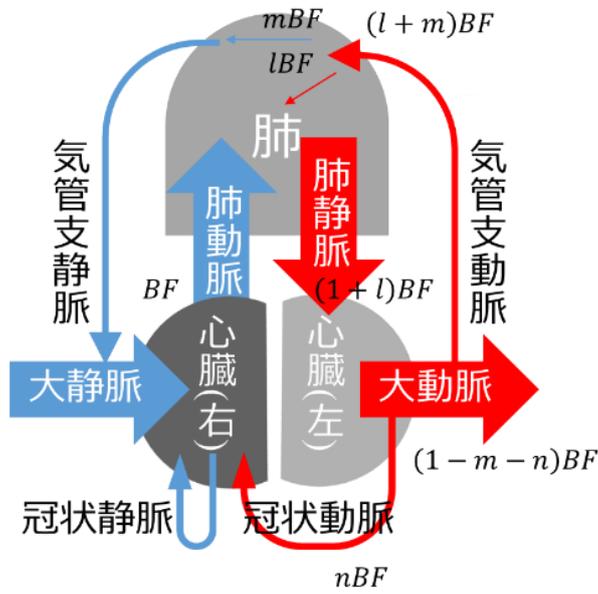


Figure 3.9 大動脈灌流を含む肺野の血流量の模式図

肺動脈の血流量と気管支動脈の血流量の比を $1:l$ ($l > 0$),
 気管支静脈を $1:m$ ($m > 0$), 冠状動脈を $1:n$ ($n > 0$)とした.

また、系に投入されるトレーサの総量 M [mmol] と Figure 3.9 の血流量を用いて、最初の循環で各部を通過するトレーサ量を模式化した図を Figure 3.10 に示す.

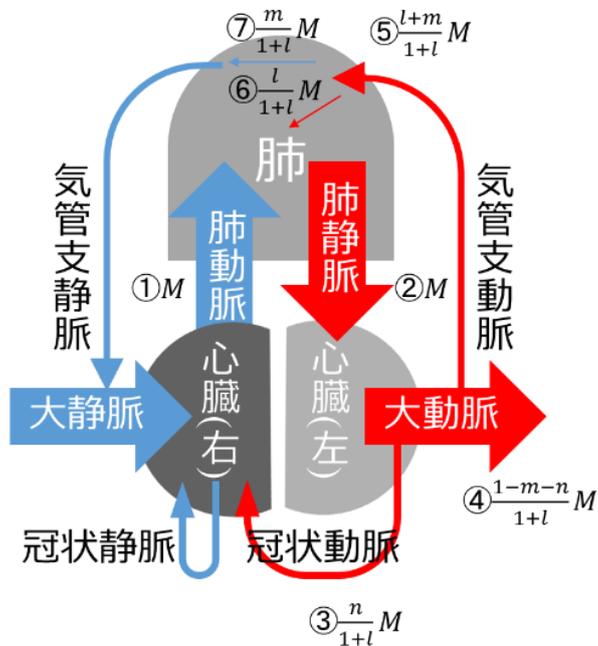


Figure 3.10 最初の循環で各部を流れるトレーサ量

血流量の比は Figure 3.9 と同様. ①: 肺動脈, ②: 肺組織, ③冠状動脈,
 ④大動脈, ⑤気管支動脈, ⑥⑦気管支静脈.

ここで、2回目以降の循環は肺組織を通過する気管支静脈血の影響を受けるので⑥の通過量を加えれば良い。②左心房では、

$$M + \frac{l}{1+l}M + \frac{l}{1+l}\left(\frac{l}{1+l}M\right) + \dots = \frac{1}{1-\frac{l}{1+l}}M = (1+l)M \quad (3.5)$$

④大動脈では、

$$\frac{1-m-n}{1+l}M + \frac{1-m-n}{1+l}\left(\frac{l}{1+l}M\right) + \frac{1-m-n}{1+l}\left\{\frac{l}{1+l}\left(\frac{l}{1+l}M\right)\right\} + \dots = \frac{1-m-n}{1+l}(1+l)M = (1-m-n)M \quad (3.6)$$

⑥気管支動脈では、

$$\frac{l}{1+l}M + \frac{l}{1+l}\left(\frac{l}{1+l}M\right) + \frac{l}{1+l}\left\{\frac{l}{1+l}\left(\frac{l}{1+l}M\right)\right\} + \dots = lM \quad (3.7)$$

以上のように2回目以降の循環は(1+l)倍のトレーサが通過する。また、(2.2)式より入力部における造影剤量と濃度は Voxel 上流の肺動脈内のトレーサ濃度 $C_{art}(t)$ を用いて、

$$M = BF \int_0^{\infty} C_{art}(t) dt \quad (3.8)$$

2回目の循環における②左心房では、Voxel 下流の静脈内のトレーサ濃度 $C_{la}(t)$ を用いて、

$$(1+l)M = (1+l)BF \int_0^{\infty} C_{la}(t) dt \Rightarrow M = BF \int_0^{\infty} C_{la}(t) dt \quad (3.9)$$

2回目の循環における④大動脈(Aorta)では、Voxel 上流の大動脈内のトレーサ濃度 $C_{aor}(t)$ [mmol/ml_{Blood}]を用いて、

$$(1-m-n)M = (1-m-n)BF \int_0^{\infty} C_{aor}(t) dt \Rightarrow M = BF \int_0^{\infty} C_{aor}(t) dt \quad (3.10)$$

2回目の循環における⑥気管支動脈では、気管支動脈(Bronchial Artery)における造影剤濃度を $C_{ba}(t)$ [mmol/ml_{Blood}]とすることで下式が得られる。

$$lM = aBF \int_0^{\infty} C_{ba}(t) dt \Rightarrow M = BF \int_0^{\infty} C_{ba}(t) dt \quad (3.11)$$

式(3.8)~(3.11)より、トレーサの濃度の面積については部位や大動脈灌流によらず一定となる。

$$\int_0^{\infty} C(t) dt = \frac{M}{BF} (\text{一定}) \quad (3.12)$$

4章 再灌流を考慮した血流解析

第2章で問題提起した再灌流の除外について、本研究では入力波形の関数形を決めるのではなく、肺動脈灌流と大動脈灌流の2つの入力を持つ血管系を考え、それらのインパルス応答のみを γ 関数でモデル化することにより再灌流の影響を評価する方法について検討するとともに、2つの血流系の影響を分離して評価する解析法を提案する[29]~[31].

4.1 2入力モデル

投与されたトレーサは肺動脈を経由して肺野に流れ込む。その後左心房を経由し、大動脈から全身に動脈血が送られるが、その中の一割程度は気管支動脈を通り再度肺に流れる。本稿ではこのような再灌流を大動脈灌流と呼ぶ。従来は2.3節のように γ 関数を当てはめることでこの影響を除外していたが、本研究では大動脈灌流の影響も考慮したモデルを構築することで、より精度の高い当てはめを可能にする。本研究では、まず肺内部を肺動脈灌流と大動脈灌流の2つの入力を持つ血管系で構成されるモデルとして表現する(Figure4.1).

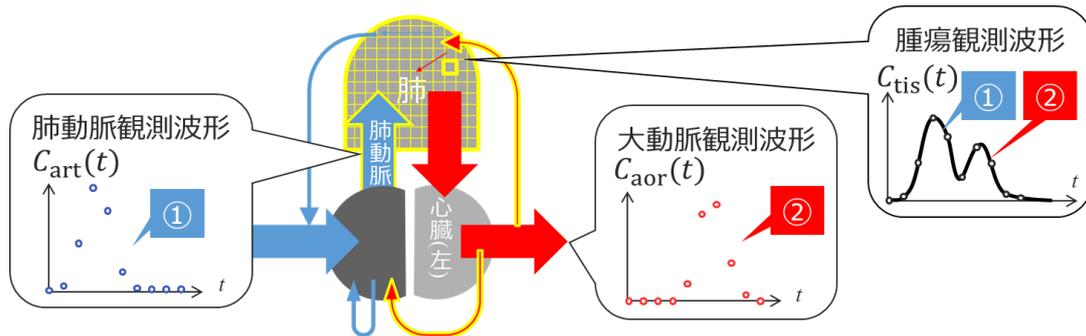


Figure 4.1 肺領域に関する2つの血流系

肺動脈および大動脈の入力波形を $C_{art}(t)$, $C_{aor}(t)$, それぞれに対するVoxel中のトレーサの蓄積量を $R_{art}(t)$, $R_{aor}(t)$ とする。(2.10)式で表されるVoxel中のトレーサ濃度の計算値 $C_{tis_cal}(t)$ は、2入力成分 $C_{art}(t)$, $C_{aor}(t)$, $R_{art}(t)$, $R_{aor}(t)$ を用いて次のように表すことができる(Figure4.2).

$$C_{tis_cal}(t) = \int_0^t C_{art}(\tau)R_{art}(t-\tau)d\tau + \int_0^t C_{aor}(\tau)R_{aor}(t-\tau)d\tau \quad (4.1)$$

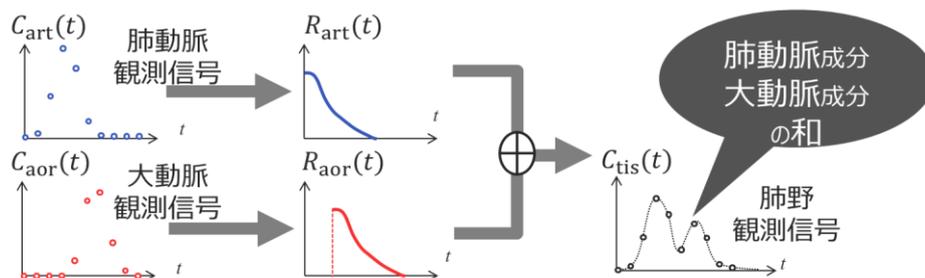


Figure 4.2 2入力モデルの模式図

4.2 再灌流を考慮した局所的解析

(4.1)式で表される2入力血管系モデルについて、従来手法では、 $C_{art}(t)$, $C_{aor}(t)$, $C_{tis}(t)$ に γ 関数を当てはめ逆変換を用いて $R(t)$ を算出していたが、実際の入力が γ 関数と一致する保証はない。また、逆変換を行う際、1つの観測信号に対し2つの $R(t)$ を推定することは困難である。そこで本研究では、単に出力波形の分離や曲線の当てはめではなく、系の性質を把握するため次の手法を提案する。インパルス応答を γ 関数でモデル化し、それを入力波形に畳み込んだ時の結果と出力波形の誤差を最小となるように γ 関数のパラメータを決定することによってインパルス応答を推定する。

この手法では、Voxel上流の肺動脈内のトレーサ濃度 $C_{art}(t)$ と、Voxel中のトレーサ濃度 $C_{tis}(t)$ に γ 関数の当てはめを行わず観測データをそのまま使用する。系流出部におけるトレーサ濃度 $C_{out}(t)$ を γ 関数で表した $\gamma_{out}(t)[\text{mmol/ml}_{\text{Blood}}]$ と置き換えたとき、(2.1)式は次式となる。

$$h(t) = \gamma_{out}(t) / \int_0^{\infty} \gamma_{out}(\tau) d\tau \quad (4.2)$$

(2.7), (4.2)式より、(2.11)式は以下となる。ここで、 \dagger はartまたはaorを示す。

$$R_{\dagger}(t) = rBF_{\dagger} \times \left[1 - \int_0^t \left\{ \frac{\gamma_{out\dagger}(\tau)}{\int_0^{\infty} \gamma_{out\dagger}(t) dt} \right\} d\tau \right] \quad (4.3)$$

以上より、(4.1)(4.3)式を用いて実測の $C_{art}(t)$, $C_{aor}(t)$ から計算値 $C_{tis_cal}(t)$ を求める。実測のVoxel中のトレーサ濃度 $C_{tis_obs}(t)$ と $C_{tis_cal}(t)$ との差が最小となるような γ 関数の変数を、レーベンバーグ・マーカート法を用いて推算する[20]。

$$\sum_{t=0}^{\infty} \{C_{tis_obs}(t) - C_{tis_cal}(t)\}^2 \rightarrow \min \quad (4.4)$$

これにより入力波形の形状によらずに解析可能となる。また、逆変換アルゴリズムを使用しないため、肺動脈と大動脈2つの系の変数を同時に最適化することが可能になる。

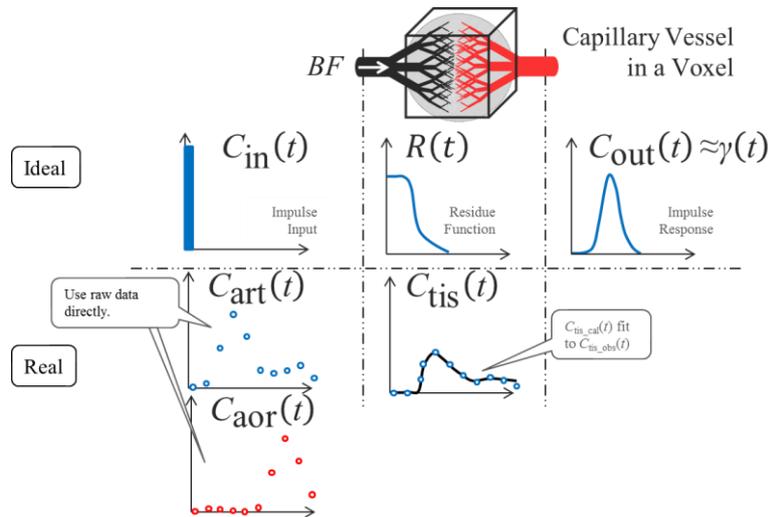


Figure 4.3 大動脈灌流を考慮した局所的解析

Γ 関数: $\Gamma(a) \equiv \int_0^{\infty} t^{a-1} \exp(-t) dt$ ($a > 0$)を用いると, (2.13)(4.2)式は次のように変形される.

$$h(t) = \begin{cases} \frac{1}{\Gamma(c+1)d} \left(\frac{t-b}{d}\right)^c \exp\left(-\frac{t-b}{d}\right) & (t \geq b) \\ 0 & (0 < t < b) \end{cases} \quad (4.5)$$

(4.5)式を用いて(4.3)式を変形すると時刻 t における Voxel 中のトレーサの蓄積量の割合 $r(t)$ は以下となる.

$$r(t) = \begin{cases} Q\left(c+1, \frac{t-b}{d}\right) & (t \geq b) \\ 1 & (0 < t < b) \end{cases} \quad (4.6)$$

where $Q(a,x) = \Gamma(a,x)/\Gamma(a)$

ここで, $\Gamma(a,x) \equiv \int_x^{\infty} t^{a-1} \exp(-t) dt$ ($a > 0$)は第 2 種不完全ガンマ関数である. 同様に, Voxel 内のトレーサ蓄積量 $R(t)$ は, 次式となる.

$$R(t) = \begin{cases} rBF \times Q\left(c+1, \frac{t-b}{d}\right) & (t \geq b) \\ rBF & (0 < t < b) \end{cases} \quad (4.7)$$

(2.8)(4.5)式に Γ 関数の定義式および特性式 $\Gamma(a+1) = a\Gamma(a)$ を用いることで $rMTT$ の積分計算を行うことができる.

$$rMTT = \int_0^{\infty} h(t) t dt = b + d(c+1) \quad (4.8)$$

また, 標準偏差 σ は以下のように表される.

$$\sigma^2 \equiv \int_0^{\infty} (t - rMTT)^2 h(t) dt = d^2(c+1) \quad (4.9)$$

以上の操作により, 最適化計算対象の無次元変数(a, b, c, d)は, 有意な変数($rBF, rMTT, \sigma, d$)と置き替えることが可能になる. すなわち, (4.7)式は次のようになる.

$$R_{\dagger}(t) = \begin{cases} rBF_{\dagger} \times Q\left(\frac{\sigma_{\dagger}^2}{d_{\dagger}^2}, \frac{t - rMTT_{\dagger}}{d_{\dagger}} + \sigma_{\dagger}^2\right) & (t \geq b_{\dagger}) \\ rBF_{\dagger} & (0 < t < b_{\dagger}) \end{cases} \quad (4.10)$$

(4.10)式により, 有意な最適化計算の初期値を与えることが可能になるため, 意図しない極値解に収束する可能性を低減できる. 肺動脈灌流, 大動脈灌流に対する(4.10)式の 8 変数 $rBF_{art}, rMTT_{art}, \sigma_{art}, d_{art}, rBF_{aor}, rMTT_{aor}, \sigma_{aor}, d_{aor}$ について, (4.4)式を満たす最適解を求めることで, 肺動脈, 大動脈それぞれの血流量を分離して解析することが可能となる.

4.3 再灌流を考慮した大域的解析

大域的解析についても, 実際に観測された $C_{in}(t)$ はインパルス応答とはならない. そこで, 3.2 節と同様にインパルス応答 $C_{out}(t)$ が γ 関数形状となることを仮定し, 入力波形と畳み込

み積分を行い、Voxel 下流の静脈血管中のトレーサ濃度 $C_{la}(t)$ の計算値 $C_{la_cal}(t)$ を求める (Figure4.4).

$$C_{la_cal}(t) = \int_0^t C_{art}(\tau) \gamma_{art}(t-\tau) d\tau + \int_0^t C_{aor}(\tau) \gamma_{aor}(t-\tau) d\tau \quad (4.11)$$

左心房の実測で得た $C_{la_obs}(t)$ と計算値 $C_{la_cal}(t)$ の差が最小となる γ 関数の変数についてレーベンバーグ・マーカート法を用いて推算する[20].

$$\sum_{t=0}^{\infty} \{C_{la_obs}(t) - C_{la_cal}(t)\}^2 \rightarrow \min \quad (4.12)$$

以上より、大域的解析についても入出力波形の形状によらない解析が可能となる.

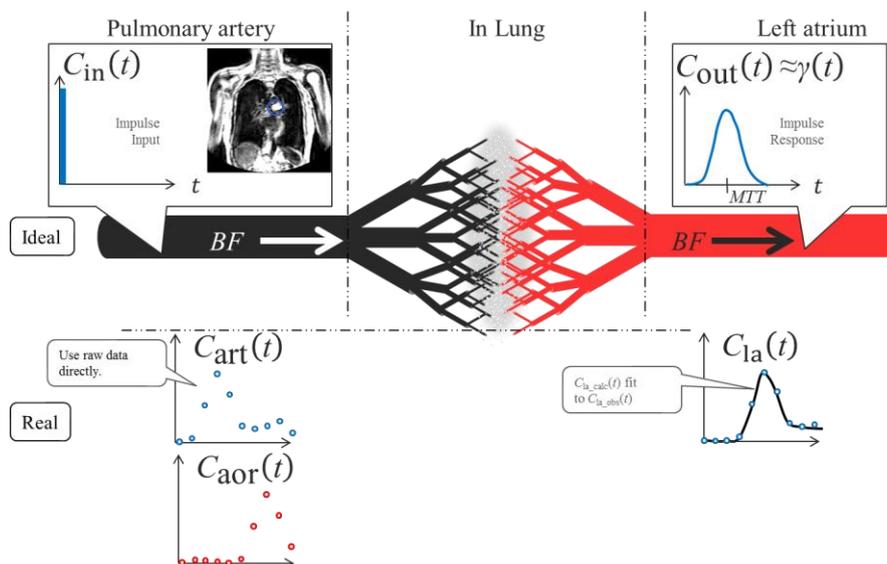


Figure 4.4 大動脈灌流を考慮した大域的解析

4.4 最適入出力波形の選定

本研究では、大域的解析・局所的解析共にインパルス応答の推定を、解析対象の観測波形と入力波形を用いて畳み込み演算(4.1)式を行っている。そのため、入力の波形が解析に与える影響が大きい。本研究で入出力波形は解剖学的構造を知りつつマニュアル操作で円形領域を指定することで取得する方法を用いているが(Figure4.5)、実際に波形を観測すると指定した円内でも1画素単位で波形が大きく異なることがある。最適な入出力波形を医師が目視で設定する方法が考えられるが、この方法では医師にとって大きな負担となってしまう。そこで、マニュアル操作で指定した円形内に存在する各画素の信号強度経時変化について次の評価を行った。また、大域的解析について出力波形として用いる左心房についても同様の評価を行った。

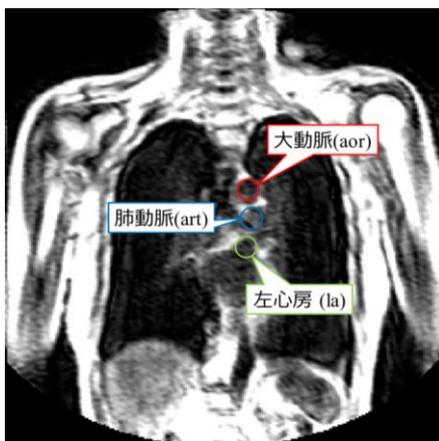


Figure 4.5 入力位置の例

(4.1)式より、Voxel中のトレーサ濃度 $C_{tis}(t)$ は $C_{art}(t)$ と $R_{art}(t)$, $C_{aor}(t)$ と $R_{aor}(t)$ の2つの分布の畳み込み積分の和で表されるため、 $C_{tis}(t)$ の時間方向の標準偏差 σ は各入力の標準偏差よりも大きい。また、トレーサは体内に入力後に拡散するためトレーサ濃度は入力時点が最高値を示すと考えられる。そのため、入力波形としては標準偏差が小さく信号強度が高い波形が相応しい。そこで、マニュアルで指定した円内に存在する各画素における信号強度の時間方向ピーク値 SI_m と標準偏差 σ をプロットし、(4.13)式で示す相関係数 $\rho[-]$ を取得した(Figure4.6~4.8).

$$\rho = \frac{\sum_i (SI_{m_i} - \overline{SI_m}) (\sigma_i - \bar{\sigma}_i)}{\sqrt{(\sum_i (SI_{m_i} - \overline{SI_m})^2) (\sum_i (\sigma_i - \bar{\sigma}_i)^2)}} \quad (4.13)$$

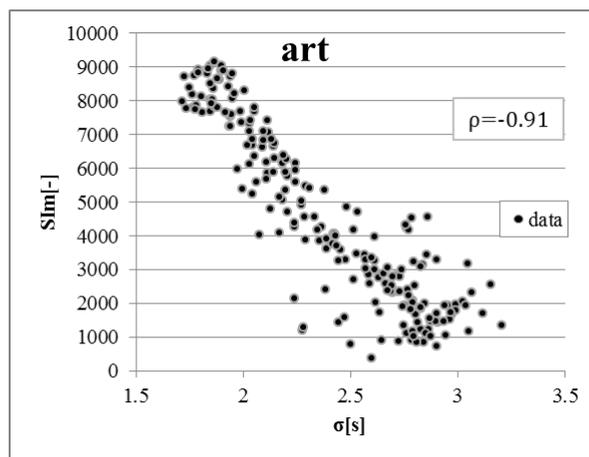


Figure 4.6 指定円内画素の最大信号/標準偏差 肺動脈の例

縦軸は各点の信号強度の時間方向最大値[-], 横軸は標準偏差[s], 中央欄はこの散布図の相関係数[-]

データ点数は半径 4[pix], 前後 1 枚を含む 3 スライス の計 207 点とした。

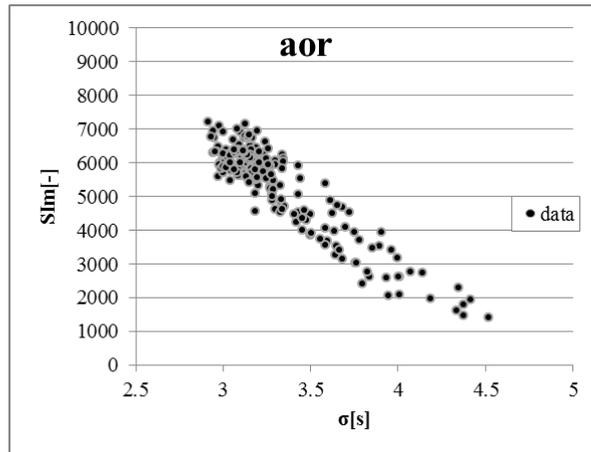


Figure 4.7 指定円内画素の最大信号/標準偏差 大動脈の例
(図の構成は Figure4.6 と同様).

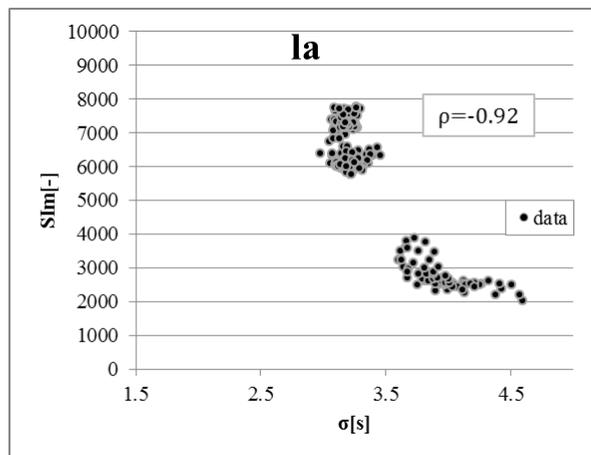


Figure 4.8 指定円内画素の最大信号/標準偏差 左心房の例
(図の構成は Figure4.6 と同様).

Figure4.6, 4.7 より, 肺動脈・大動脈共に約 9 割の強い負の相関係数を示すが, 解剖学的構造を知りつつ領域を指定したとしても画素間のばらつきが大きいことが分かる. このばらつきの影響を緩和するため従来はこの円内の平均値, 若しくは各時相の最大値を合成した波形を用いていたが, 最大信号値の低下や標準偏差 σ の増大の原因となっていた.

そこで, (4.14)式を用いて指定円内から理想的な入力波形を選定することとした.

$$Input = (SI_m/\sigma)_{\max} \quad (4.14)$$

信号強度の最大値と標準偏差の逆数の積が最大値を示す画素を選択することで理想的な入力波形が得られることが期待される.

5章 Gd 造影剤濃度—信号強度の校正

血流動態解析の定量化のために、MR 画像から得られる信号強度とトレーサ濃度の校正が必須である。第 3 章で述べたように、Gd(ガドリニウム)造影剤が MRI のトレーサとしてよく用いられるが、Gd 造影剤濃度が高濃度になるに連れて T_1 値 T_2^* 値の優劣が遷移するため MR 信号強度は反転効果を示す。入力元に近い部位では造影剤が拡散していないため濃度が高く、信号強度の反転が観測される。本章では、 T_2^* 値の影響も考慮した校正曲線を取得しつつ信号強度の反転した箇所を検出することで、反転効果の影響を回避した解析を行う手法について提案を行う。

5.1 ファントムの利用

造影剤濃度と信号強度の校正について、両者の関係が非線形性となることが知られており、(3.1)(3.4)式を用いることで信号強度は T_1 値を介して造影剤濃度に校正された。しかし、この従来法の場合は T_2^* 値の項を無視することで校正の簡便化を図っていた。本研究では、この T_2^* 値の影響も含む校正曲線を取得する目的で次のような実験を行った。

Gd 造影剤原液 0.5[mmol/ ml_{Blood}]を種々の濃度に希釈し 10ml シリンジに封入した造影剤ファントムを作成した。各種濃度のファントムが同一フレームに収まるよう MRI の撮像を行い、その信号強度を観測した。その際、次のように設置環境を変化させた。①Figure5.1 に示すように被験者とファントムを同一フレームに収めた(その際、設置場所を胸の横と肩の上と変化させた)、②Figure5.2 のように人体を設置せずに硫酸銅、油とファントムを同一フレーム納め①と同一の撮像パラメータで撮像した。

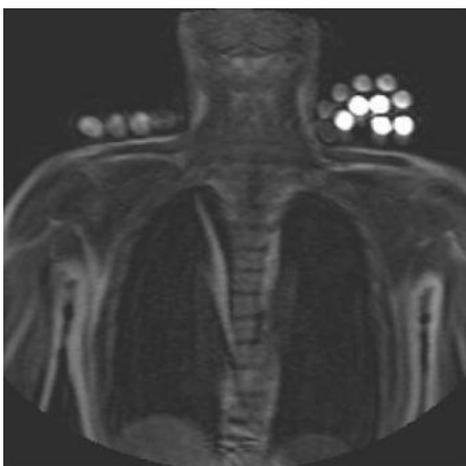


Figure 5.1 被験者とファントム



Figure 5.2 硫酸銅水溶液と油とファントム

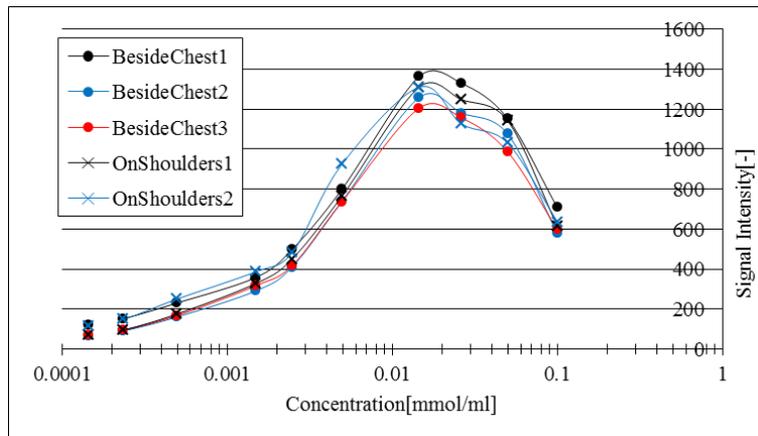


Figure 5.3 Figure5.1 の濃度と信号強度波形

(横軸が対数目盛となっている点に留意).

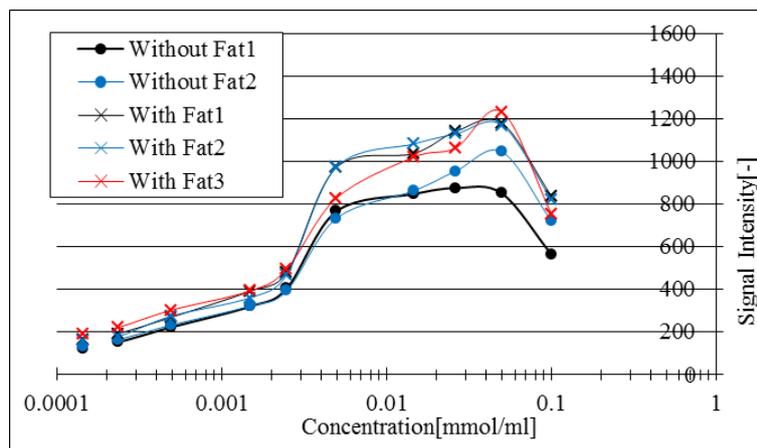


Figure 5.4 Figure5.2 の濃度と信号強度波形

(横軸が対数目盛となっている点に留意).

以上の実験で得られた造影剤濃度と信号強度の関係を①について Figure5.3, ②について Figure5.4 に示した. いずれも T_2^* 値の影響により信号が低下する領域まで取得されたが, 両者の波形が大きく異なることが分かる. このことから, 同一撮像パラメータであっても人体の有無によってファントムの信号強度が変化することが分かる. これはファントムと人体のように極端に磁化率の異なるものを撮像した時に生じる磁化率アーチファクトの影響と考えられる. このように MR 信号強度は被写体の影響を受けて大きく異なるため, ファントムを用いて校正を行う場合は, ファントムと被験者が同一フレームに収まっている必要がある. また, 肩の上, 胸の横といった設置場所の変化の影響は小さいことが分かるが, 被験者の体格によってはファントムの設置数が制限される. そこで造影剤濃度-信号のモデル関数を作成することで, ファントムの設置数を減らすことを考える.

5.2 濃度—信号強度の関係モデル式

本研究では造影剤濃度—信号強度のモデル関数の検討を行い，変数が少ないこと，Figure5.3 で得られた波形によく当てはめることという条件から，(5.1)式の 2exp モデルを提案する．

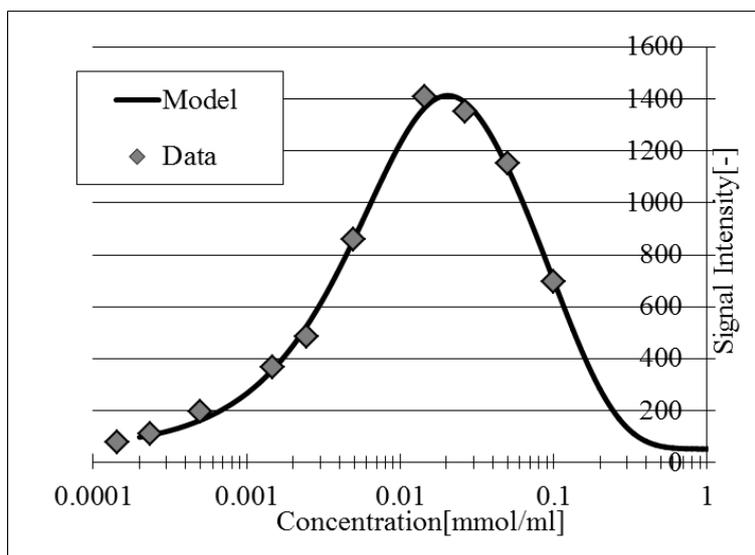


Figure 5.5 校正モデル(2exp モデル)

(横軸が対数目盛となっている点に留意)．

$$SI = \lambda_0 \{ \exp(-\lambda_1 x) - \exp(-\lambda_2 x) \} + SI_0 \quad (5.1)$$

ここで， x は造影剤濃度 [mmol/ml_{Blood}]， $\lambda_0 \sim \lambda_2$ は係数 ($\lambda_1 < \lambda_2$)， SI_0 は生理食塩水 (すなわち濃度 0 [mmol/ml_{Blood}]) の信号強度を表す．このモデルは λ_1 項で T_1 短縮効果による信号上昇を表し， λ_2 項で T_2^* 短縮効果による信号低下を表す．濃度値によってこれらの影響度が遷移することを表現している．校正には最低 4 種類の Gd 造影剤濃度指標が必要となり，うち 1 本は生理食塩水とし SI_0 を決定する． $\lambda_0 \sim \lambda_2$ は濃度指標の濃度と信号強度からレーベンバーグ・マーカート法を用いて最適値を推算した．

推算されたモデル式を用いて各画素の信号強度に対して濃度値を割り当てる際，(5.1)式からは $0 < x < x_{\max}$ と $x_{\max} < x$ の 2 つの解が得られる，次の方法を用いた．(5.2)式は下式で示す x_{\max} のときに最大信号強度 SI_{\max} を示し， $SI > SI_{\max}$ のとき解はない．

$$x_{\max} = \ln(\lambda_2 / \lambda_1) / (\lambda_2 - \lambda_1) \quad (5.2)$$

また， $x_{\max} < x$ のとき，変曲点は $2x_{\max}$ であり， $x_{\max} < x < 2x_{\max}$ のときに上に凸， $2x_{\max} < x$ の時に下に凸を示す．したがって，レーベンバーグ・マーカート法を適用する際 $0 < x < x_{\max}$ のとき初期値を $x=0$ ， $x_{\max} < x$ のとき初期値を $x=2x_{\max}$ として求めた．

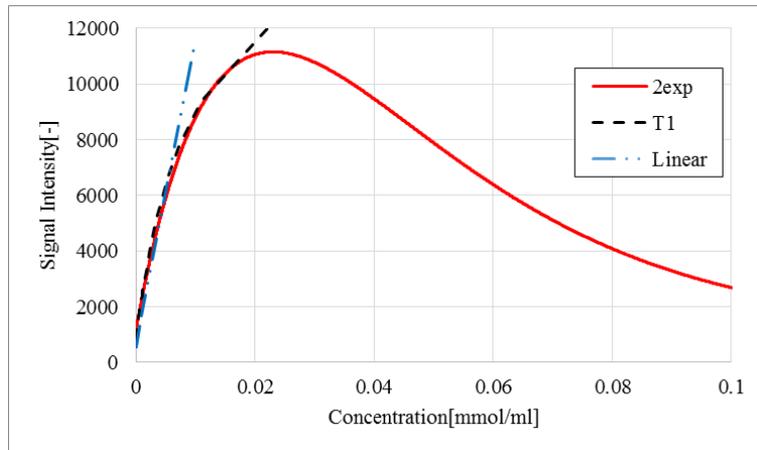


Figure 5.6 Gd 造影剤の濃度と信号強度の校正曲線

赤色実線は 2exp モデルを用いた校正曲線，黒色破線は T_1 値を用いた従来の校正曲線，青色二点鎖線は参考のために示した一次関数．校正にはいずれも同一のファントムを使用した．

(横軸が対数目盛ではない点に留意)．

Figure5.6 に 2exp モデルを用いた校正曲線の例を示す．同グラフ内には，同じ造影剤ファントムに(3.1)(3.4)式を適用し T_1 値を経由した従来の校正曲線，および，同ファントムに当てはめた一次関数を示す．一方，2exp モデルは約 0.02[mmol/ ml_{Blood}]以上の濃度となると信号強度は減少を示し，陰性造影剤領域を表現することができる．また，極大値付近まで従来の校正曲線とほぼ一致しつつ，かつ高濃度域における反転効果を実現したモデルであることが分かる．また，肺野内で示すような低信号部においては，3 種の校正曲線(直線)はほぼ同一の値を示すが， $SI=8000[-]$ 以上になると一次関数とそれ以外の信号強度値が乖離する．一次関数を用いて校正を行った場合，ある信号値が得られた時に 2 種の曲線モデルに対して低い濃度を割り当てることになるため，(2.6)式より局所血液量 rBV の過大評価の原因となることが見込まれる．

5.3 陽性領域・陰性領域の分類

被験者の肩付近に設置したファントムの濃度と信号強度値に対し前節の2expモデルを適用することで，陽性造影剤領域に加えて陰性造影剤領域の校正も可能となる．本節では，画像上で観測された信号強度推移の波形を分類することで，Gd造影剤濃度値が陰性造影剤領域に到達した影響で信号強度が反転した箇所について検出する方法について提案する．

提案する陽性・陰性分類手法において，急速静注された造影剤の濃度値は単峰性の時間推移を持つことを仮定する．本手法では，濃度値の単峰性の時間推移に対応する信号強度値の時間推移として，単峰性と双峰性の2種類の2種類の波形が現れることを利用して分類を行う．すなわち，陰性造影剤領域に到達しない低濃度域で濃度値が単峰性の時間推移を

示した場合(Figure5.7左図), 対応する信号強度値の時間推移も単峰性を示す(Figure5.7右図). 対して, 陰性造影剤に到達する高濃度域の造影剤が到達した部位においては, 濃度値の単峰性の時間推移に対して(Figure5.8左図), 双峰性の時間推移を示す信号強度値が得られる(Figure5.8右図). この性質を利用して画像全域について領域分類を行い, 双峰性の波形を示す部位を特定する. 双峰性の波形を示した部位について, ピーク間の極小値を示した箇所(Figure5.8右図内の矢印)が, 濃度値が陰性造影剤領域に到達した箇所と推算される. 以上の方法により, 陰性造影剤領域を考慮した造影剤濃度-信号強度の校正が可能となる.

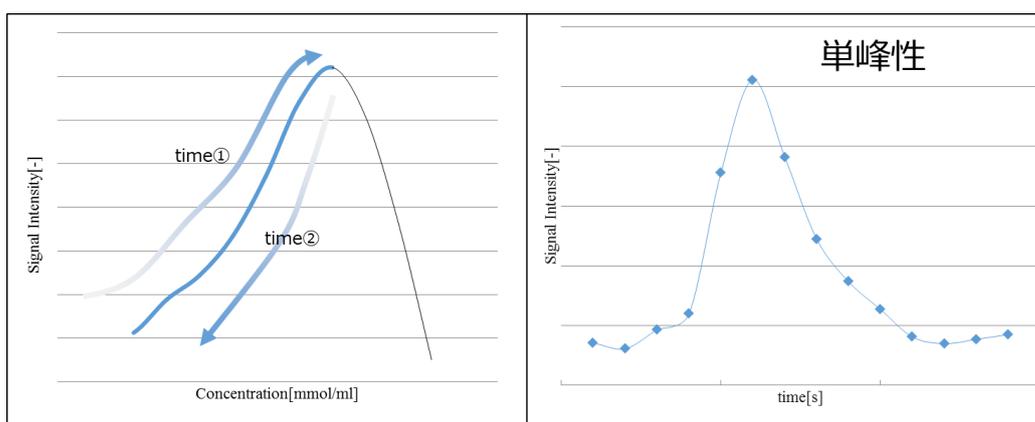


Figure 5.7 単峰性波形

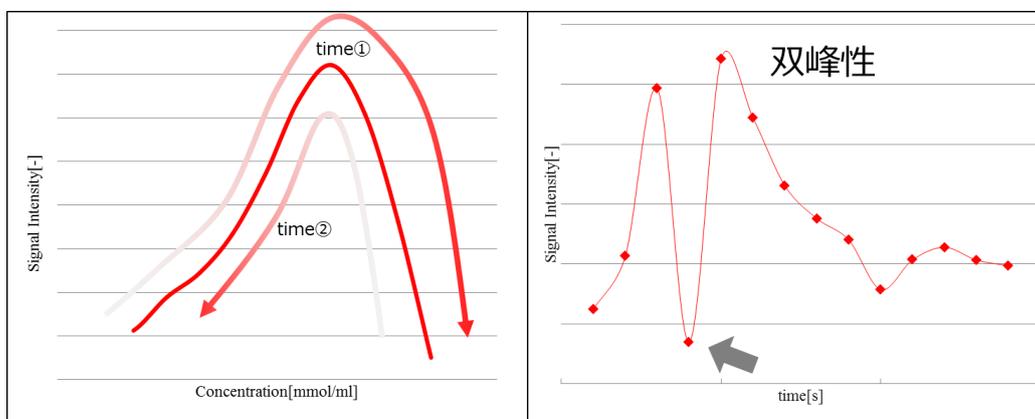


Figure 5.8 双峰性波形

6章 肺血流解析システム

本研究では、前章までに提案した手法に基づく血流解析法の評価のために、肺血流解析システムを構築し実験を行った。本解析システムは医師への支援ツールとすることを目的とするため、解析エンジンの他に種々の機能を有したインターフェースを実装した。本章では、実験に用いたデータの詳細と解析システムの操作手順、そして実験の方法を述べる。

6.1 実験データ

実験には GRE 法を用いて高速撮像された時系列胸部造影 MR 画像を使用した。本実験では被験者は撮影の間息を止め、それと同時に撮像を開始した。直後に Gd 造影剤を注入し、一定間隔で息止めの間観測したデータを用いた。なお、撮像終了前に呼吸運動が入る場合は息止めされている間のデータを用いた。Table6.1 に被験者の性別・体重・年齢・病名、スライス数、時相数、そして1フレームあたりの時間を示す。また、Table6.2 に投薬した造影剤の条件、Table6.3 に撮影条件、Figure6.1 および Table6.4 にファントムの位置・濃度の条件を示す。

Table 6.1 被験者データ

項	性別	体重[kg]	年齢	病名	スライス数[枚]	時相数[枚]	1フレームあたりの時間[s]
A	M	59.0	89	肺癌	12	16	1.62
B	M	73.0	49	肺癌	12	26	1.85
C	M	61.5	66	肺癌	12	26	
D	M	42.0	77	肺癌	12	26	
E	M	46.0	74	肺癌	12	26	
F	F	36.0	62	肺癌	12	26	

Note:本研究は共著者の所属機関の倫理委員会の承認と患者の紙面による了承のもとで実施した。

Table 6.2 造影剤条件

項	値
造影剤種	Gd(ガドリニウム)
製品名(略号)	マグネビスト(GD-DTPA)
原液濃度	0.5[mmol/ml]
投薬量	0.05[mmol/kg] (被験者の体重に合わせて調整)

Table 6.3 撮影条件

項	A	B	C	D	E	F
エコー時間	0.796[ms]					
フリップ角	25[°]					
スライス厚	12[mm]					
画素間隔	1.68[mm]					
磁場強度	1.5[T]					
反復時間	2.34[ms]	2.68[ms]				
リスケール傾斜	4.25[-]	4.36[-]	4.47[-]	3.87[-]	3.87[-]	4.71[-]
リスケール切片	0[-]					

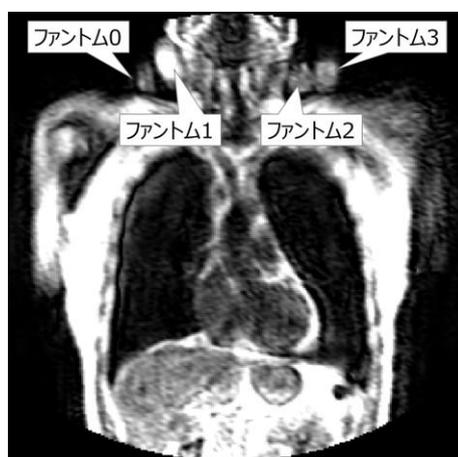


Figure 6.1 ファントムの位置

Note:位置・濃度は患者によらず一定.

Table 6.4 ファントム濃度

ファントム No.	濃度値[mmol/ ml _{Blood}]
ファントム 0	0.0(生理食塩水)
ファントム 1	4.7×10^{-4}
ファントム 2	2.4×10^{-4}
ファントム 3	1.5×10^{-4}

6.2 肺血流解析システムの構成

本研究の肺血流解析システムについて概要を示す。本解析システムのインターフェース画面を Figure6.2 に示した。Figure6.2 で示すように、本解析システムは大きく分けて7つの構成要素から成る。以下、それぞれの構成要素が有する機能についてそれぞれ解説した。ここで、構成要素の名称については[]と表記した。



Figure 6.2 システムインターフェース

1. [Menu Stripe]

本解析システムのメインメニューであり、ファイルのオープンクローズ、画像の保存、グラフの保存や表示画像の切り替え機能を有する。また、解析評価用の一時的な機能(曲線の当てはめ精度評価のために、肺野内からランダムで100点抽出する機能等)も本ストライプ内に実装した。

2. [Main View Area]

メイン表示領域であり、解析前の原画像、各種解析結果画像が表示される。解析結果は原画像に疑似カラーマップを重ねて表示される。

3. [Analysis Controller]

血流解析の実行・停止や解析条件の操作や結果の保存を行う。また、タブを操作すると、入力部の位置や大きさ、ファントムの濃度や信号強度が表示され登録も可能となる。

4. [View Controller]

[Main View Area]に表示されている画像の操作を行う。スライス位置，時間，明るさ，コントラスト，カラーマップの閾値，カラーマップの透過具合を設定する。

5. [Comment Area]

テキストの表示エリアであり，解析手順のガイド，選択した Voxel の解析結果の詳細が表示される。

6. [Graph Area]

波形の表示領域であり，[Main View Area]で選択した Voxel の波形が表示される。また，プルダウンメニューの選択により表示する波形の縦軸を信号強度から濃度に変更することが可能となる(横軸は時間)。解析後は当てはめた曲線も描画される。

7. [Quantitative Value Bar]

[Main View Area]に表示されているカラーマップに対応する解析結果の定量値を示す。

[View Controller]の操作で[Quantitative Value Bar]内に表示されている定量値の範囲を変更することができる。

6.3 肺血流解析手順

以下に，前述の肺血流解析システムを用いて実際に血流解析をする際の操作手順を示す。ここで，構成要素内の各機能の名称については<>と表記した。また，各機能内に子に相当する機能がある場合は，<親>-<子>という表記を用いた。

1. ファイルオープン

[Menu Stripe] <File> - <Open>

ファイルオープンダイアログが表示され，解析対象の dicom ファイルを選択するとフォルダ内の全ての dicom についてファイルオープン操作が始まる。フォルダの参照画面が表示され，解析結果の保存先フォルダを指定すると，先頭の dicom ファイルが[Main View Area]に表示される。

2. ファントムの登録

[Analysis Controller] <Phantom> - <Fix>

[Analysis Controller]に<Phantom>タブが表示される。[View Controller]の操作でファントムが写っているスライスを選択し，[Main View Area]に表示されたファントムの位置をマウス操作により円形で囲み，<Phantom>タブ内のデータグリッドセルに造影剤濃度をキーボードで入力する。全てのファントムについて以上の操作を行い，<Fix>ボタンを押下すると造影剤濃度と信号強度の校正が行われる。また，Option の設定を変更することで校正モデルの種類を，第 5 章で提案した 2exp モデルや従来の直線モデル等から選択が可能となる。

3. 波形を用いた造影剤濃度の領域分類

[Analysis Controller] <Phantom> – <Fix>

上記 2. の処理で 2exp モデルを選択した場合、造影剤濃度値が陰性造影剤領域に到達しているかを検出する領域分類処理(5.3 節)が実行される。領域分類の結果は[Main View Area]に疑似カラーマップとして表示される。赤色を示す箇所は陰性造影剤領域に到達しているものとし、解析から除外される。

4. 入力波形の選択

[Analysis Controller] <Input> – <Set>

[Analysis Controller]に<Input>タブが表示される。[View Controller]の操作で肺動脈が写っているスライスを選択し、[Main View Area]に表示された肺動脈の位置をマウス操作により円形で囲む。このとき、解剖学的構造を知っていることを前提とする。同様の操作を大動脈、左心房について行う。<Set>ボタンを押下すると各円形内から最適な入力波形が自動で選定される(4.4 節)。

5. 肺野領域の選択

[Main View Area]

[Analysis Controller]に<Main>タブが表示される。[Main View Area]に表示された肺野の辺縁部付近を 3 点以上選択すると、選択した点を通るベジエ閉曲線が描かれる。点数を増やすことで滑らかに肺野を囲むことができる。[View Controller]の操作でスライスを移動し、解析する肺野領域をベジエ閉曲線で囲むことで、囲った領域の内側の全 Voxel を局所的解析の対象とする。

6. 解析除外領域の設定

[Analysis Controller] <Main> - <Cut Slide Bar>

本研究は肺野を解析対象とする。5.で囲った領域の内側に心臓や肺動脈・大動脈等の太い血管が含まれると血流量の過大評価に繋がるため、それらを除外する必要がある。肺野と比べて心臓や太い血管は造影剤通過による信号強度値が著しく高いので、信号強度のピーク値を閾値に設定することで除外可能となる。[Analysis Controller]の<Main>タブ内の<Cut Slide Bar>(Figure6.3 黄色矢印)のつまみを調整することでこの閾値を解析から除外する領域を設定する(Figure6.3 内の紫色領域が増減する)。

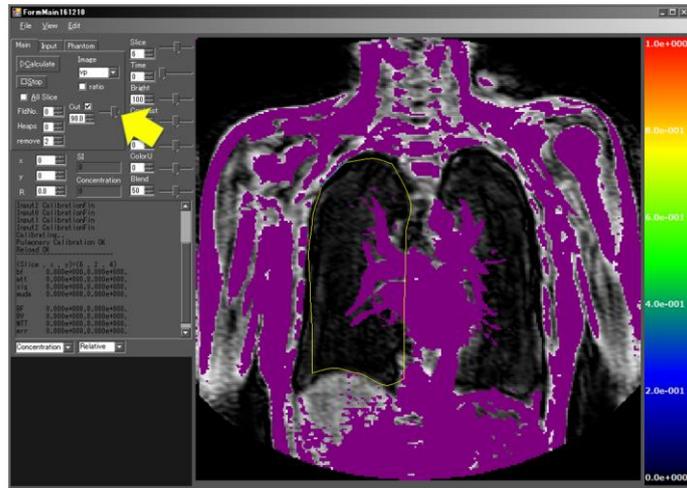


Figure 6.3 解析から除外する領域

7. 解析の実行

[Analysis Controller] – <Main> - <Calculate>

[Analysis Controller]の<Main>タブ内に<Calculate>ボタンが表示される。ボタンを押下することで大域的解析，そして局所的解析が実行される。局所的解析は実験環境のコア数に応じて肺野を短冊状に区切り，各短冊に1コアを割り当てる並列計算が実行される(Figure 6.4)。解析結果は[Main View Area]に疑似カラーマップで表示される。

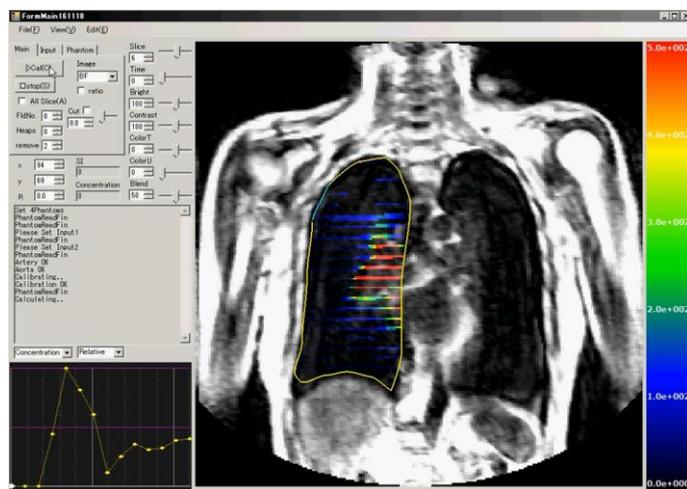


Figure 6.4 局所的解析の並列計算 20 スレッドの例

8. 解析結果の集計，編集，保存

[Graph Area], [Menu Stripe] – <Edit>, [Menu Stripe] – <File> – <SaveGraph>

[Main View Area]で選択した Voxel を選択すると[Graph Area]に該当の Voxel のトレーサ濃度波形と解析結果の当てはめ曲線が表示される。[Menu Stripe]内の<File> - <SaveGraph>ボタ

ンを押下すると 1. で指定した保存先に該当 Voxel の解析結果の詳細が csv 形式で保存される。また, [Menu Stripe]内の<Edit> - <Average in Field>ボタンの押下により, 4.においてベジェ閉曲線で囲った全 Voxel について局所的解析の平均や積分の計算を行い csv 形式で保存される。また, 解析パラメータの保存を行うことで, 以前の解析結果の再読込ができる。

6.4 実験環境

Table6.5 に実験で使用したコンピュータの構成, Table6.6 に試作システムの開発環境を示す。本解析システムは, 全ての画像を主記憶内に読み込むため, 動作の可否は画像容量に依存するが, 本論文に記した実験であれば, Table6.5 に示したコンピュータ以外であっても Windows7 環境下では動作することを確認しており, ノート PC 環境でも動作を確認した。また, 本解析システムは解析の高速化のためマルチコア環境においては並列で計算するように構築した。なお, 機能の変更や追加が容易に行えるように, プログラムは階層的に作られている。

Table 6.5 実験に用いたコンピュータの構成

CPU	Intel: Xeon E5-2687W V3 3.10GHz
DIMM	Micron: DDR4-2132 32GB(8GB×4)
GPU	NVIDIA: GeForce GTX 750
Storage	SanDisk: SDSSDXPS960G

Table 6.6 開発環境

OS	Windows7 Enterprise SP1
ADE	Microsoft Visual Studio Ultimate 2013
ADL	C++
API	.NET Framework 4.6.1
Graphics Library	Open GL

7章 実験結果

7.1 陽性領域・陰性領域の分類の結果

陽性領域・陰性領域の分類結果を Figure7.1 に示す。また，陰性領域に分類された箇所については Figure7.1 内に黄色矢印①②で示した代表例の信号強度波形を Figure7.2 に示した。



Figure 7.1 陽性領域・陰性領域分類結果

上図赤色：陰性領域に到達した Voxel, 黄色矢印：Figure7.2 と対応する領域.

左下図：信号強度画像($t=0.0$), 右下図：信号強度画像($t=4.22$).

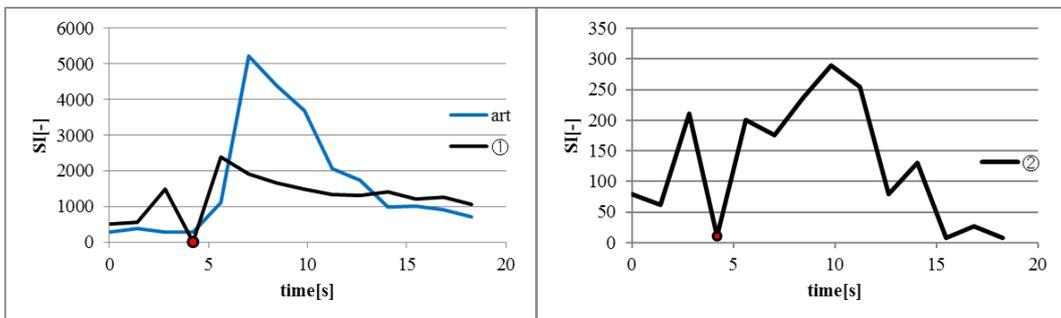


Figure 7.2 陰性領域に分類された信号強度波形

左図：Figure7.1 黄色矢印①の信号強度と肺動脈入力波形(青), 右図：同矢印②の信号強度.

Figure7.1 上図内に赤色で示された箇所が陰性領域に到達したことを検出された Voxel である。左下図に示した $t=0.0[s]$ の信号強度と比較して右下図に示した $t=4.22[s]$ やそれ以降の信号強度が低下している Voxel が検出された。

黄色矢印①は陰性領域と分類された領域の代表例の 1 つで、造影剤注入元の腕部付近に現れた。腕部から入力された造影剤は大静脈・右心房を経由して肺動脈・肺野へと流入する。この際、右心房には全身の静脈血が集約するため肺動脈へ流入する血液中の造影剤濃度値は腕部と比較して低下する。したがって、腕部においては肺動脈と比較しても高い濃度値を示すことは明らかである。しかし、腕部における信号強度値(Figure7.2 左図黒線)は、肺動脈(同青線)と比較して低い値を示した。このため、腕部付近において造影剤濃度が陰性領域に到達したために信号強度が反転していることが分かる。血流循環系の観点から、肺動脈の信号強度がピーク値を示す $t=7.03[s]$ より前の時点で腕部の濃度値がピークに到達することが想定されるため、同グラフ内に赤点で示した 4.2[s]時点、若しくはその前後の時点は陰性領域の濃度値が割当てられるべきである。

黄色矢印①は肺野領域に存在しないため解析に直接影響は与えない。しかし、黄色矢印②のように肺野内にもほぼ同様の信号強度波形を示す領域があった。これは黄色矢印②付近に上大静脈が存在することが影響したと想定される。上大静脈についても腕部と同様に右心房到達以前の高濃度の造影剤が通過しているため濃度値が陰性領域に到達している可能性が十分にある。また、黄色矢印②の信号強度は肺動脈と比較して小さく、6.3 節 6 項[解析除外領域の設定]で行う閾値処理では検出されないため、太い血管内の Voxel であるにも関わらず解析対象として選出されてしまう。このように、陰性領域に到達する領域が肺野内に存在する場合は解析の誤差の原因となる。本手法を用いて陰性領域を検出することで解析の誤差となる点を事前に除外することが可能となる。

7.2 入出力波形選定結果

各被験者の入出力位置、および(4.14)式を用いて選出した入力波形(肺動脈、大動脈)、出力波形(左心房)を Figure7.3~7.8 に示す。また、選出された波形の信号強度の時間方向ピーク値 SI_m と標準偏差 σ の位置付けが分かるように全候補点の SI_m と σ をプロットし、選出された Voxel を赤くハイライトした図を同 Figure7.3~7.8 内に示した。

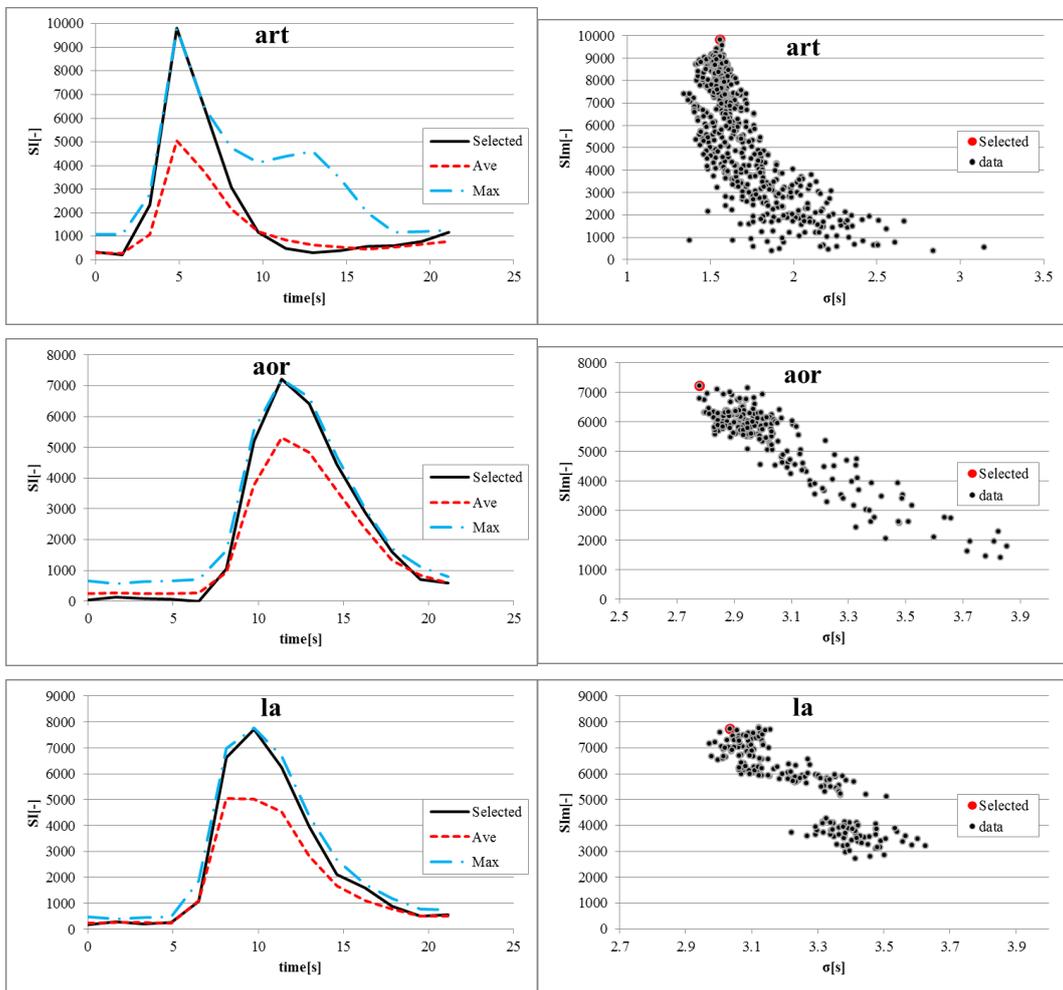
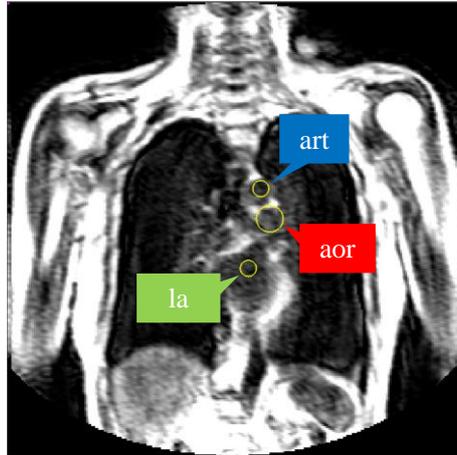


Figure 7.3 入出力位置と選出された入出力波形(被験者 A)

上図：解析に用いた入出力位置．左図：縦軸は信号強度[-]，横軸は時間[s]，黒実線：指定した領域内から選出された1点の波形，赤破線：領域内の平均で構成した波形，青一点鎖線：各時相における同領域内最大値で構成した波形．右図：縦軸は指定円内画素の最大信号[-]，横軸は標準偏差[s]．上から肺動脈，大動脈，左心房．同図内には相関係数を示した．

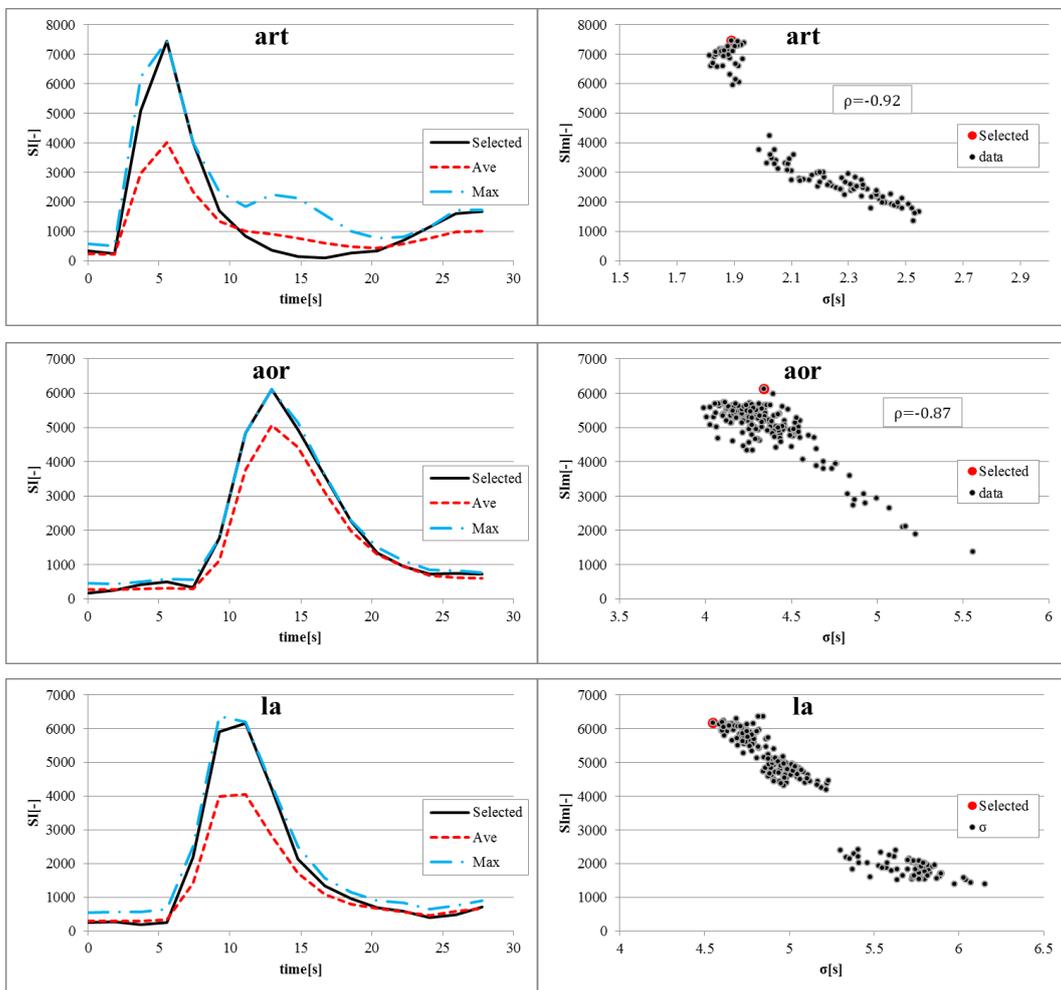
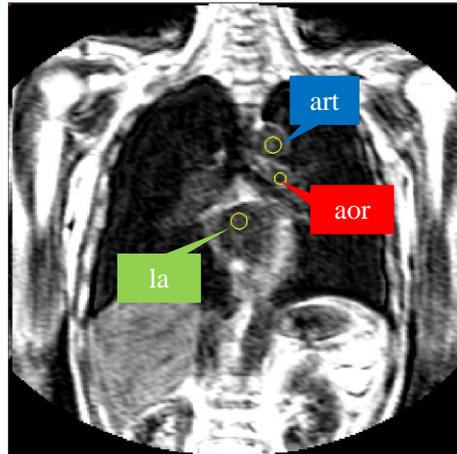


Figure 7.4 入出力位置と選出された入出力波形(被験者 B)
 (図の構成は Figure7.3 と同様).

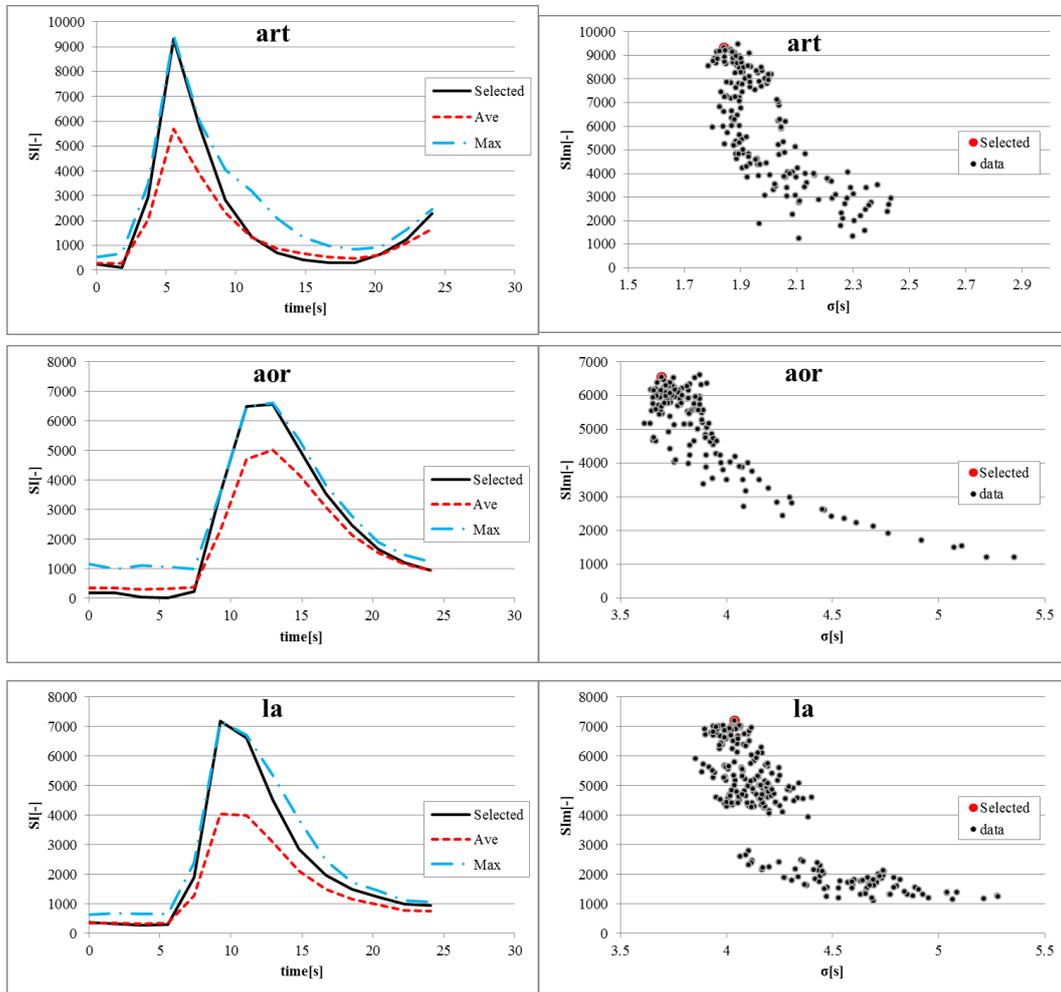
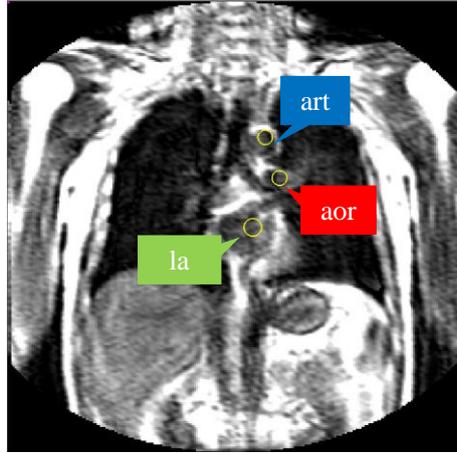


Figure 7.5 入出力位置と選出された入出力波形(被験者 C)

(図の構成は Figure7.3 と同様).

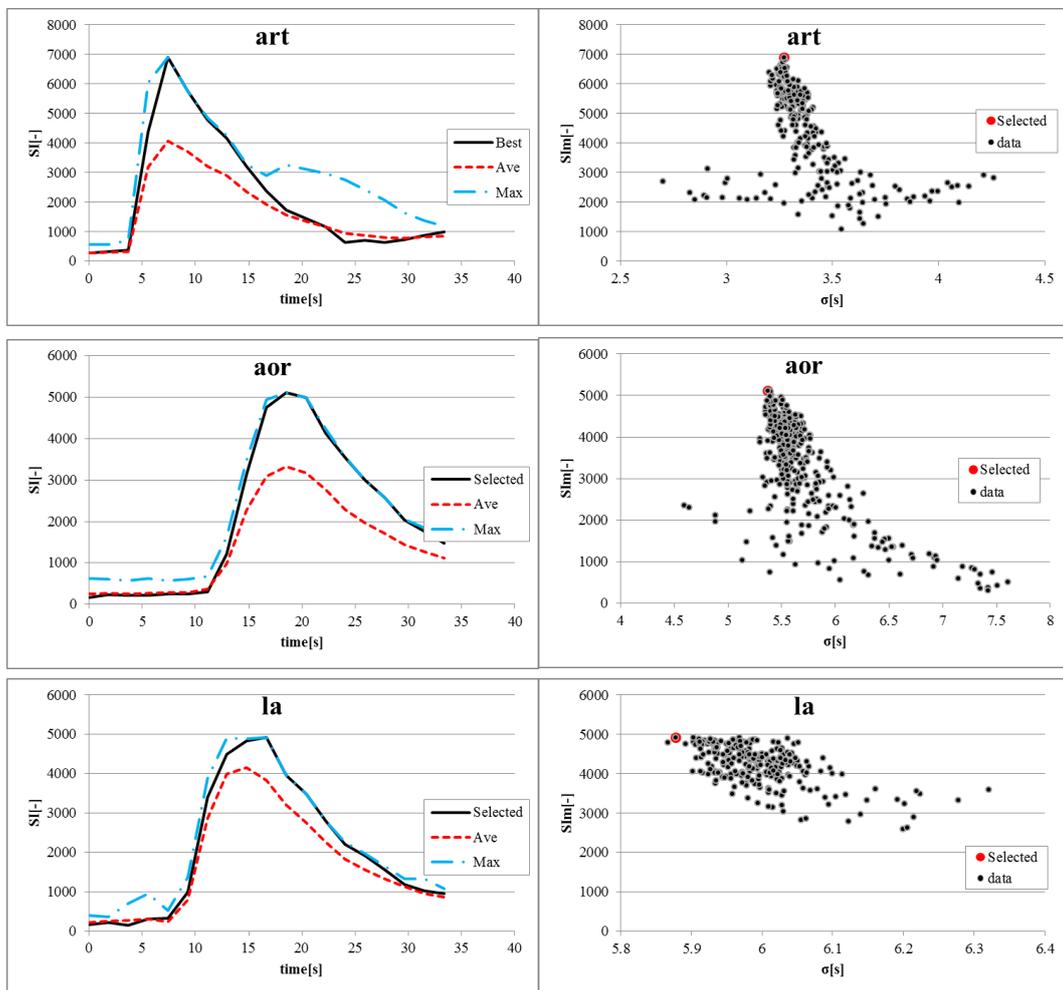
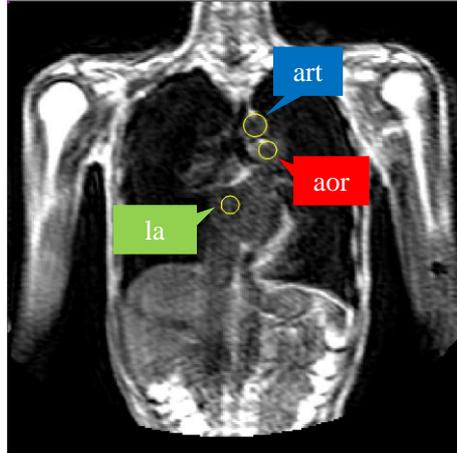


Figure 7.6 入出力位置と選出された入出力波形(被験者 D)

(図の構成は Figure7.3 と同様).

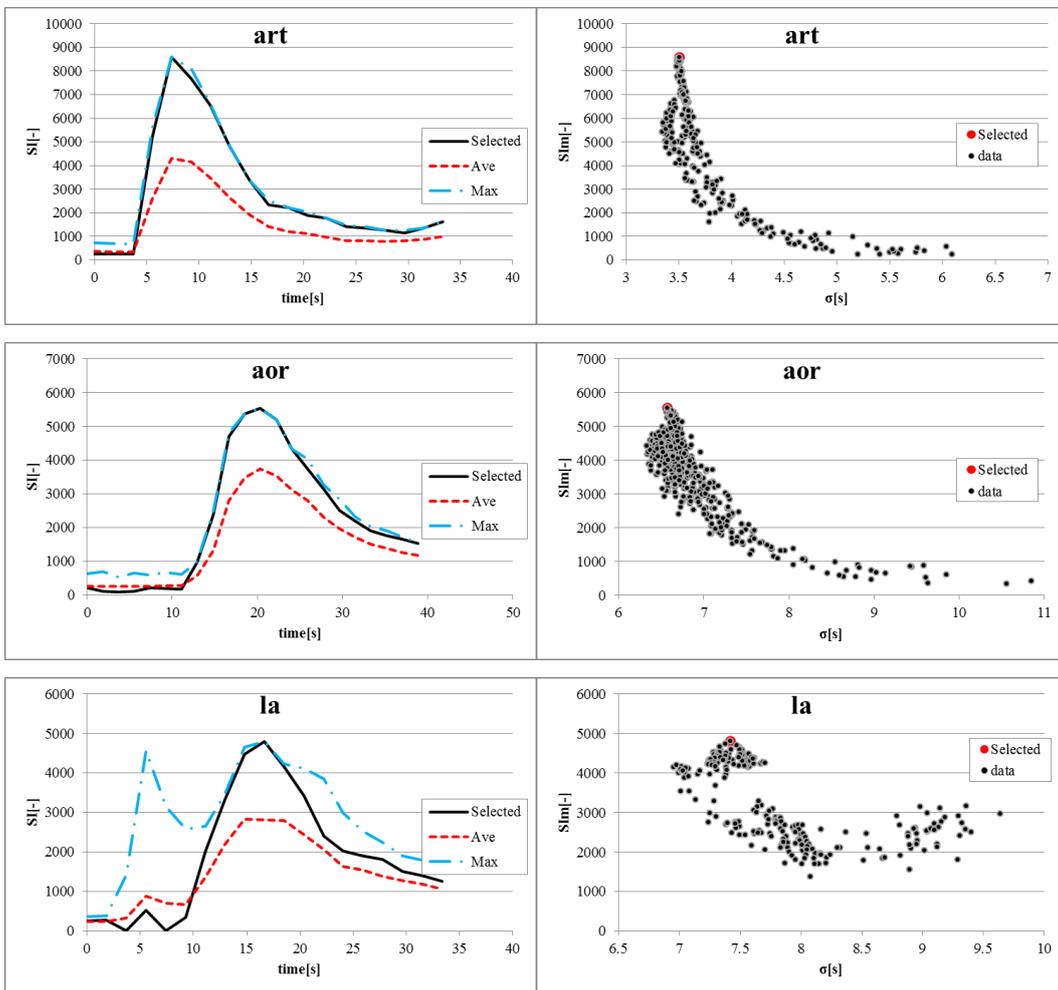
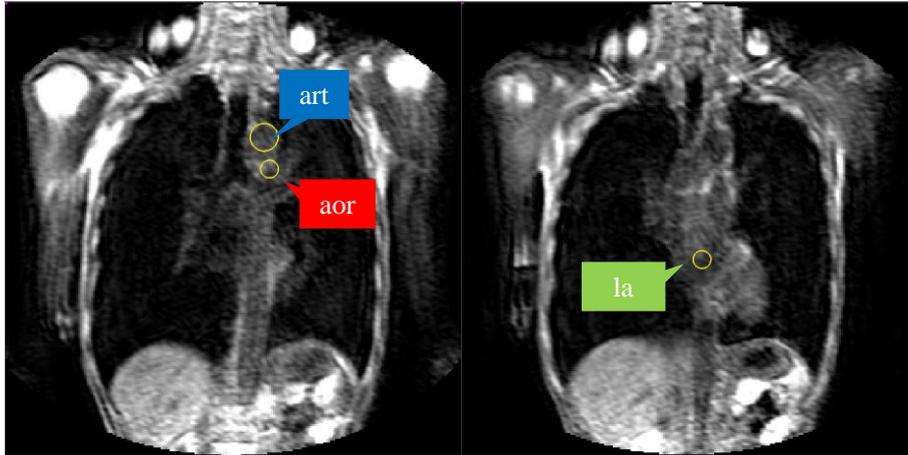


Figure 7.7 入出力位置と選出された入出力波形(被験者 E)

(図の構成は Figure7.3 と同様).

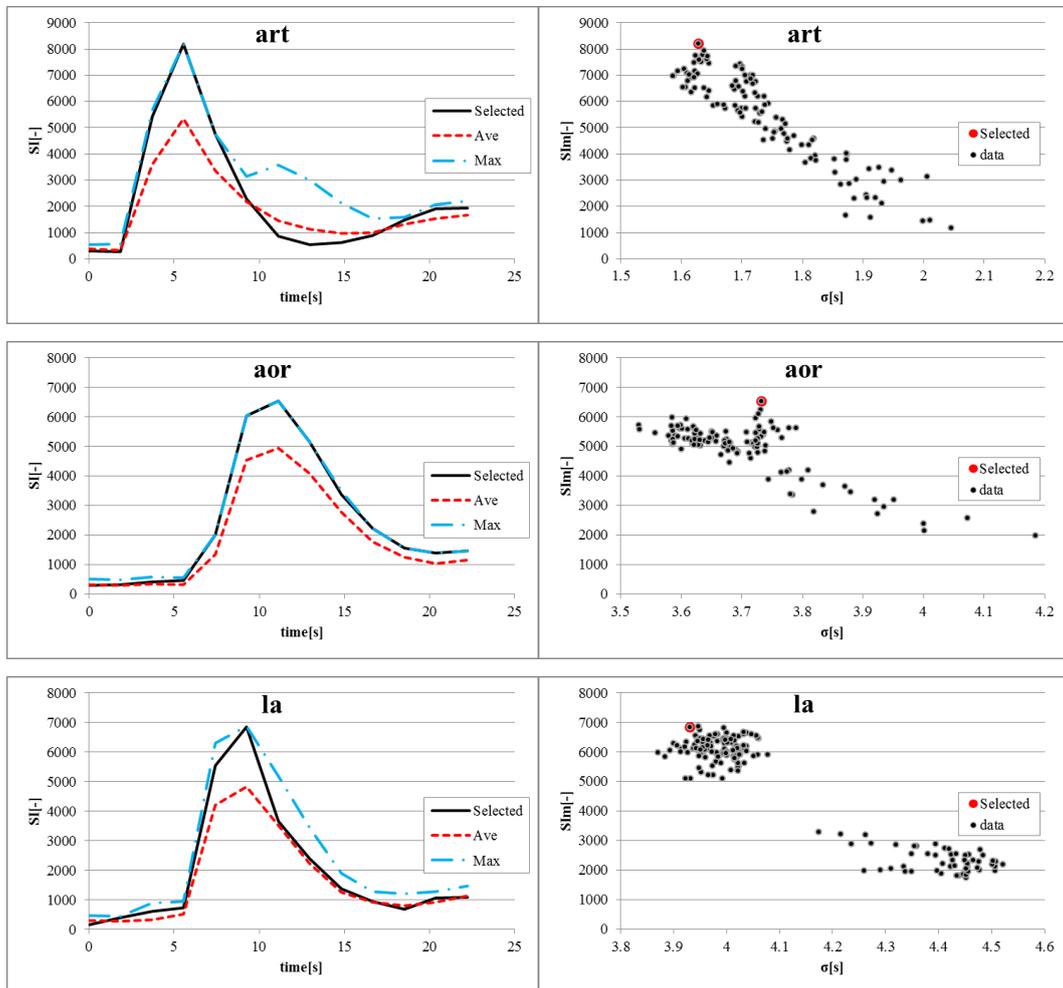
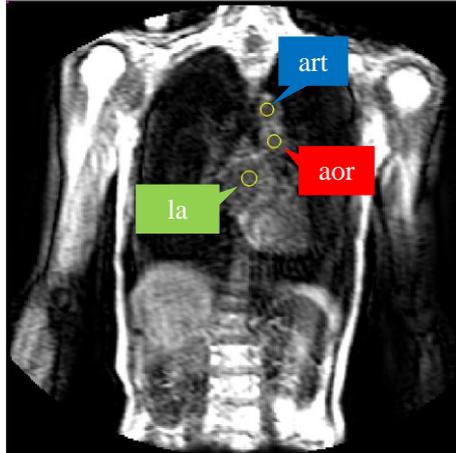


Figure 7.8 入出力位置と選出された入出力波形(被験者 F)

(図の構成は Figure7.3 と同様).

Figure7.3~7.8の左図グラフ内に黒実線で示された波形が領域内から選出された1点の入出力波形である。(4.14)式に基づき最大信号値が高くかつ標準偏差(波形の横幅)が小さいものが選出されている。このことは右の散布図からも確認でき、黒色点でプロットされた指定円内の全候補点の中から赤色にハイライトされた点を選出され、ほぼ全ての被験者において最大信号値が高くかつ標準偏差が小さい点を選出されている。特に、左心房は肺動脈・大動脈と異なり心拍動があり、候補点それぞれの波形が大きく異なるため円内の平均値や最大値で構成する波形が大きく乱れることがあるため(Figure7.6,7.7 左下図)、本手法を用いて最適点を選出する効果大きい。他方、Figure7.7の1aのように相関係数が7割に満たない場合、信号強度が高いが標準偏差が小さくならない場合もあった。

また、マニュアルでの入力範囲指定についての安定性を示すため、各被験者について5回入力の選択を行ったが、全被験者についてFigure7.3~7.8と同一の波形を選出した。この結果より、(4.14)式を用いることで、解剖学的構造を知りつつ簡易的に領域を指定するだけで安定した入力波形が取得できることが確認できた。

7.3 局所的解析結果

本節では、4.2 節で提案した再灌流を考慮した局所的解析の提案手法について実装した試作システムを用いて実際に解析を行った結果を示す。7.3.1 項では提案した 2 入力モデルの曲線の当てはめ精度について示し、7.3.2 項では肺動脈灌流・大動脈灌流それぞれの局所的解析結果の画像を示した。

7.3.1 曲線当てはめ精度

2 入力モデルの曲線当てはめ精度についての評価実験を行った。まず、スライス位置と x, y 座標の異なる肺野内の約 10 万点の中からランダムに 100 点抽出し 1 入力モデルと 2 入力モデルの精度を比較した。比較には(7.1)式で示す当てはめ誤差の評価式を用いた。

$$ERR = \frac{\sum_t |C_{tis_obs}(t) - C_{tis_cal}(t)|}{\sum_t |C_{tis_obs}(t)|} \quad (7.1)$$

Figure7.9～7.11 に実際に 2 種の曲線を当てはめた 100 点中 3 点の例を示す。

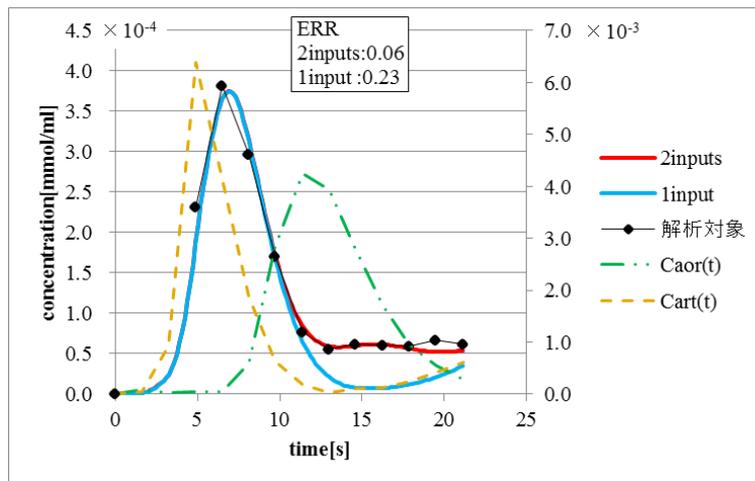


Figure 7.9 当てはめ結果(被験者 A). Slice6, X149, Y89

黒点(折れ線)：実測の Voxel 中のトレーサ濃度 $C_{tis_obs}(t)$ (入力波形出現以降の点のみ表示)，青実線：1 入力モデルの $C_{tis_cal}(t)$ 当てはめ曲線，赤実線：2 入力モデルの $C_{tis_cal}(t)$ 当てはめ曲線(前半は青実線と重なる)，黄緑破線：肺動脈血管中のトレーサ濃度 $C_{art}(t)$ ，緑二点鎖線：大動脈血管中のトレーサ濃度 $C_{aor}(t)$ (濃度値のオーダーが異なるため第 2 軸を使用)，中央欄は各モデルの当てはめ誤差 $ERR[-]$ 。

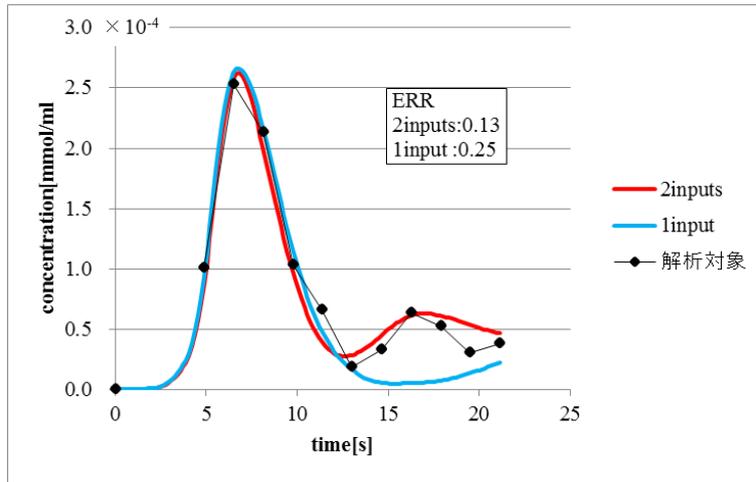


Figure 7.10 当てはめ結果(被験者 A). Slice2, X105, Y100
(入力波形および図の構成は Figure 7.9 と同様).

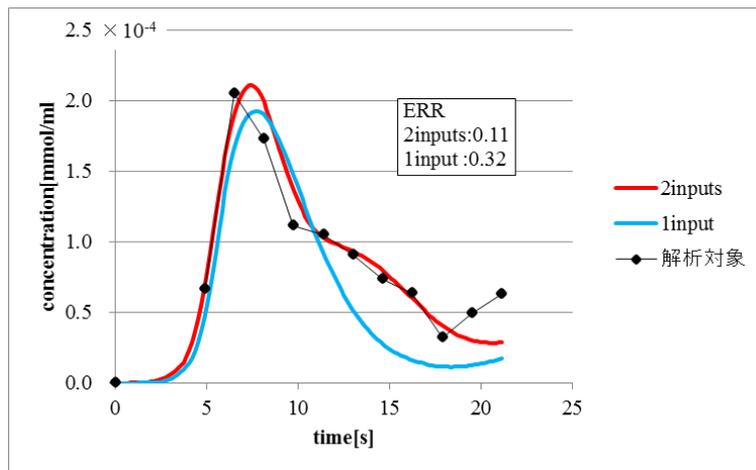


Figure 7.11 当てはめ結果(被験者 A). Slice3, X77, Y186
(入力波形および図の構成は Figure 7.9 と同様).

Figure7.9~7.11 について, $C_{aor}(t)$ の到達以降の13[s]付近からは2入力モデルのみが観測データに良く当てはまる様子が観察できる. 2入力モデルはFigure7.10のように第2のピークが観測される場合への当てはめだけではなく, Figure7.9のように後半(13[s]以降)の濃度減少が滞るような波形に対しても高い精度で当てはめができています. このような波形に1入力を当てはめる場合, 後半へ当てはめるには波形全体の幅を広げる必要があるため, 第1のピークへの当てはめ精度が犠牲になっている.

Table 7.1 ランダム抽出 100 点の当てはめ精度(被験者 A)

モデル	ERR 平均値[-]	ERR 標準偏差[-]	1 入力モデル採用数[点]
2 入力	0.18	0.08	3
1 入力	0.33	0.13	

Table 7.1 に、100 点の当てはめについて、当てはめ誤差 ERR の平均値と標準偏差を算出した結果を示す。1 入力モデルと比べて 2 入力モデルは ERR の平均値が 0.25 減少した。また、標準偏差も減少しており、大動脈灌流が考慮された 2 入力モデルは、系全体の当てはめの安定性向上に貢献したことも示唆される。しかし、1 入力モデルの方が 2 入力モデルよりも誤差が少なくなる場合が 3[%]存在した。実際の処理ではこのような場合 2 入力モデルを棄却して 1 入力モデルを採用するようにしている。

7.3.2 局所的解析結果

2 入力モデルを用いた曲線の当てはめを行い、肺動脈灌流と大動脈灌流を分離した例を Figure 7.12 に示す。第 1 のピーク時は大動脈灌流がまだ肺野に到達せず肺動脈灌流のみで血流が構成されているが、12[s]付近で肺動脈灌流が抜けた後も残っている実測波形に対して大動脈灌流が加算されることで上手く当てはめができていることが確認できる。

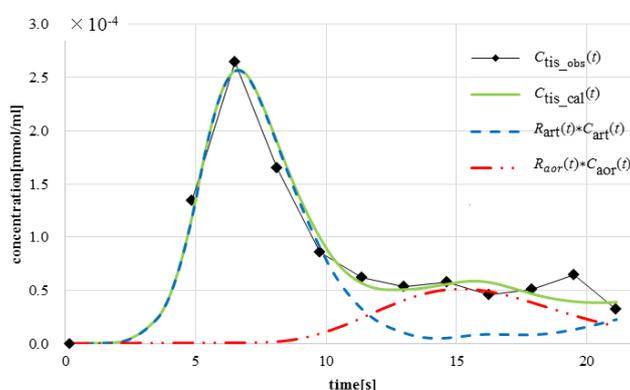


Figure 7.12 肺動脈灌流・大動脈灌流を分離した波形(被験者 A)

黒点(折線)：観測 $C_{tis_obs}(t)$ ，緑実線：2 入力モデルの当てはめ曲線 $C_{tis_cal}(t)$ ，青破線： $C_{tis_cal}(t)$ から肺動脈灌流を分離した波形，赤二点鎖線： $C_{tis_cal}(t)$ から大動脈灌流を分離した波形。

*はコンボリューション，(4.1)式参照。

また、波形を分離できたことにより、肺動脈灌流・大動脈灌流それぞれの局所的解析結果が得られた。Figure 7.13~7.18 に局所的解析の結果を疑似カラーマップとして表示した例

を示す. 大動脈灌流を分離して解析したことにより異なる 6 種類の解析結果を取得出来た. 特に, 大動脈灌流の BF 画像と BV 画像において腫瘍の位置が強調される結果が得られた.

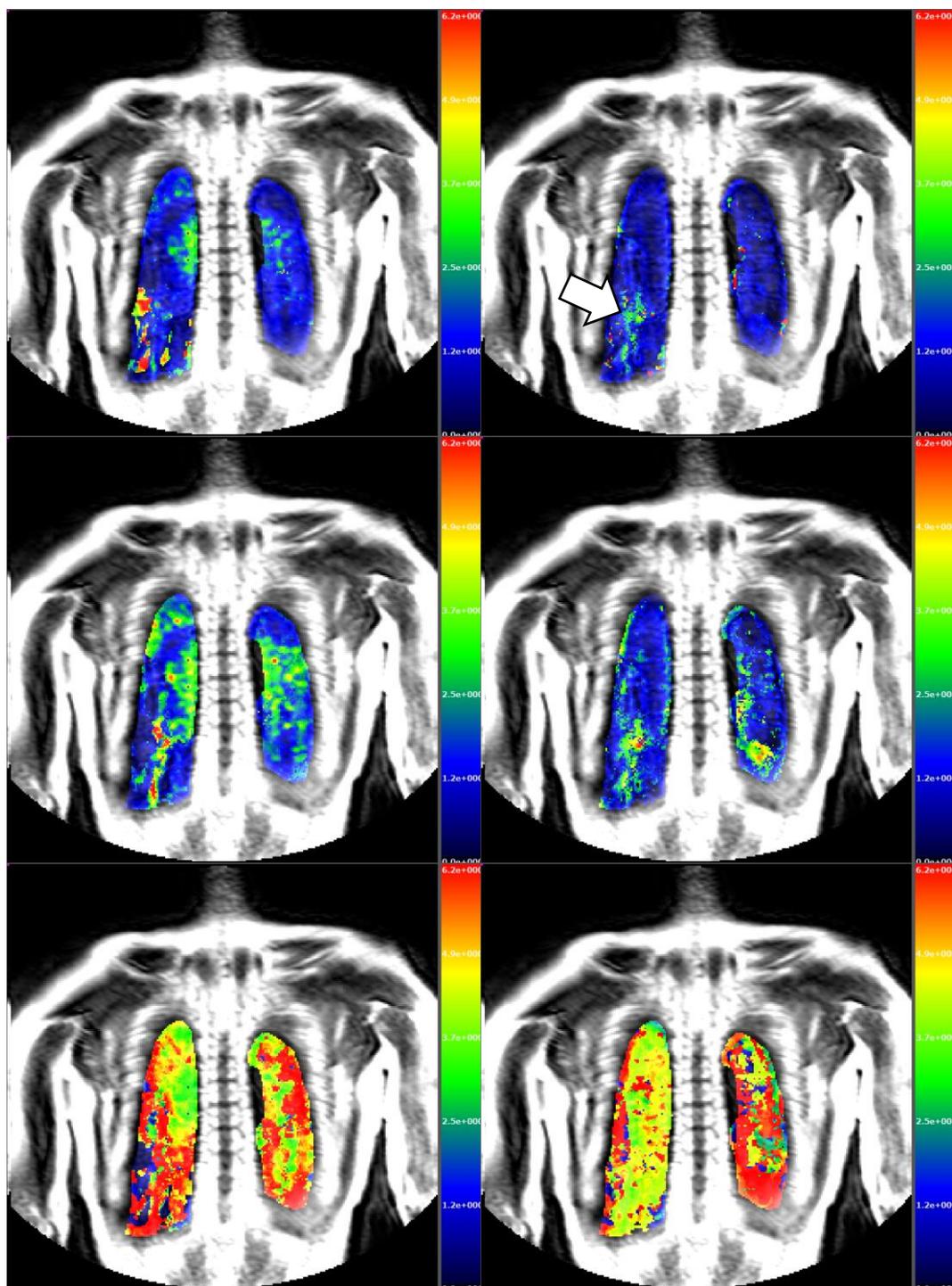


Figure 7.13 肺動脈灌流・大動脈灌流の分離結果(被験者 A)

左列: 肺動脈灌流の解析結果. 上から $rBF_{art}[\text{ml}_{\text{Blood}}/\text{ml}_{\text{Voxel}}/\text{s}]$, $rBV_{art}[\text{ml}_{\text{Blood}}/\text{ml}_{\text{Voxel}}]$, $rMTT_{art}[\text{s}]$, 右列: 大動脈灌流の解析結果. 上から $rBF_{aor}[\text{ml}_{\text{Blood}}/\text{ml}_{\text{Voxel}}/\text{s}]$, $rBV_{aor}[\text{ml}_{\text{Blood}}/\text{ml}_{\text{Voxel}}]$, $rMTT_{aor}[\text{s}]$. 各図内右端にはカラーマップの色に対応する数値を示した. 病変が顕著に色付いた画像については矢印でその位置を示した.

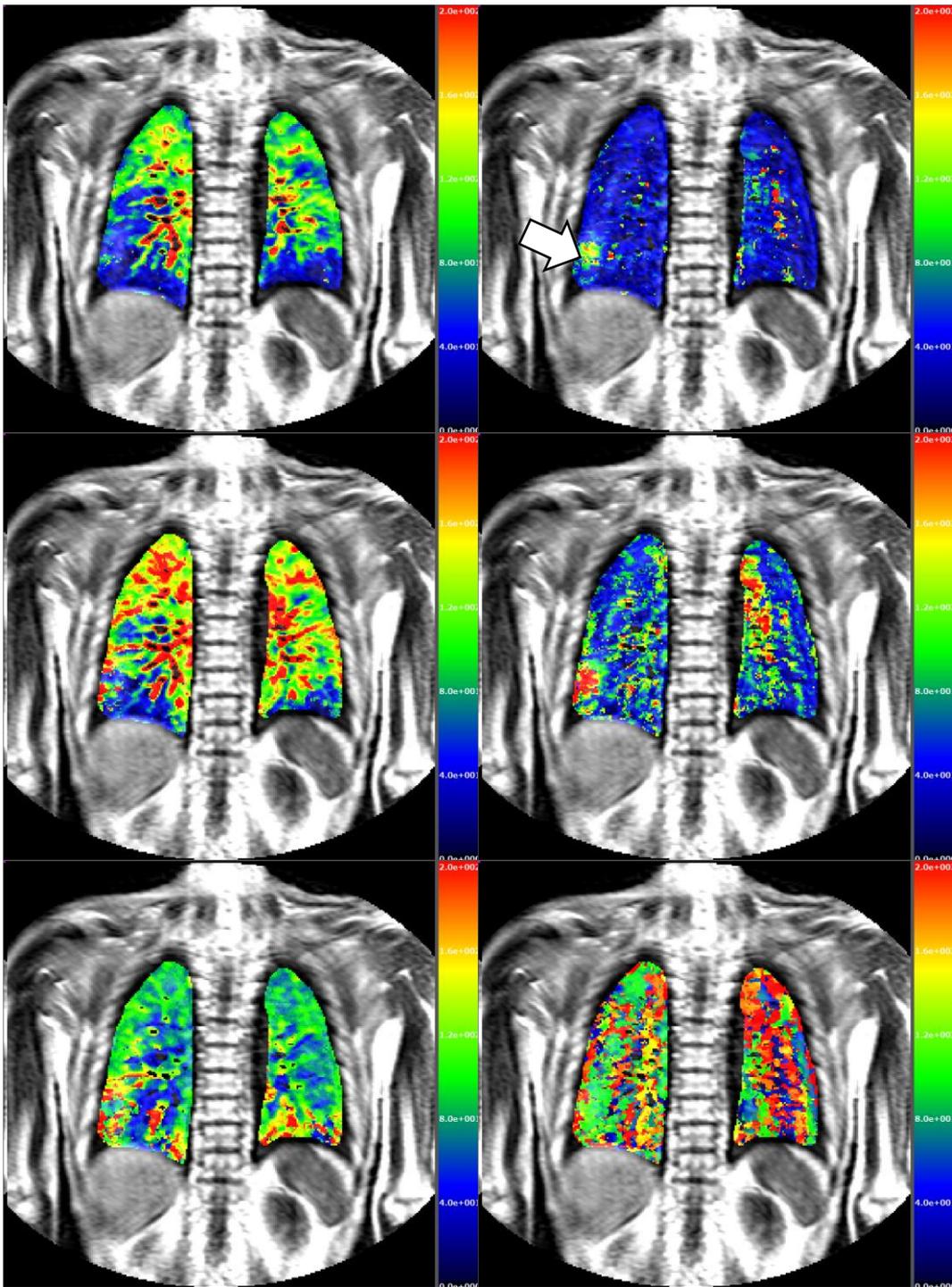


Figure 7.14 肺動脈灌流・大動脈灌流の分離結果(被験者 B)

(構成は Figure7.13 と同様).

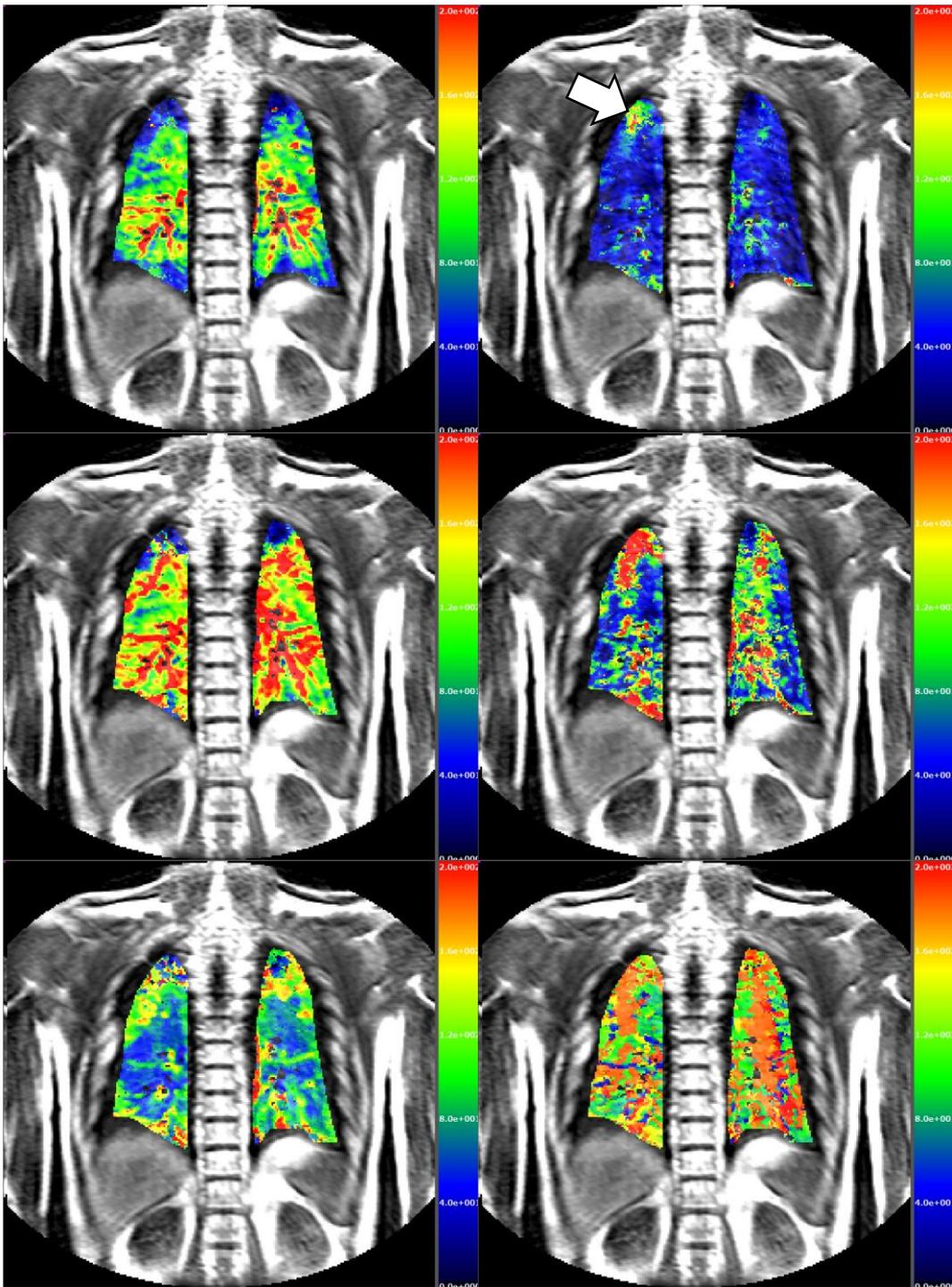


Figure 7.15 肺動脈灌流・大動脈灌流の分離結果(被験者 C)

(構成は Figure7.13 と同様).

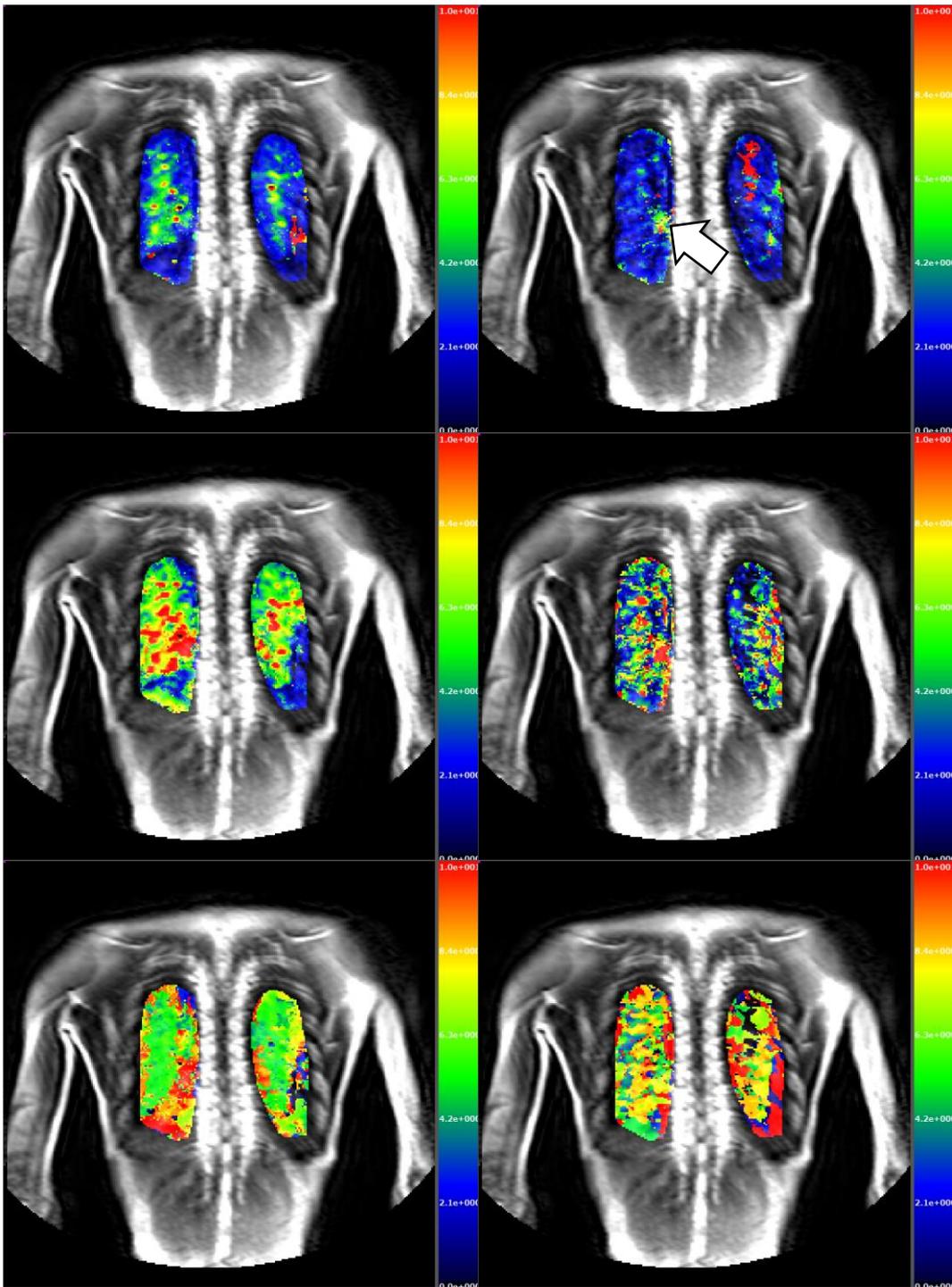


Figure 7.16 肺動脈灌流・大動脈灌流の分離結果(被験者 D)

(構成は Figure7.13 と同様).

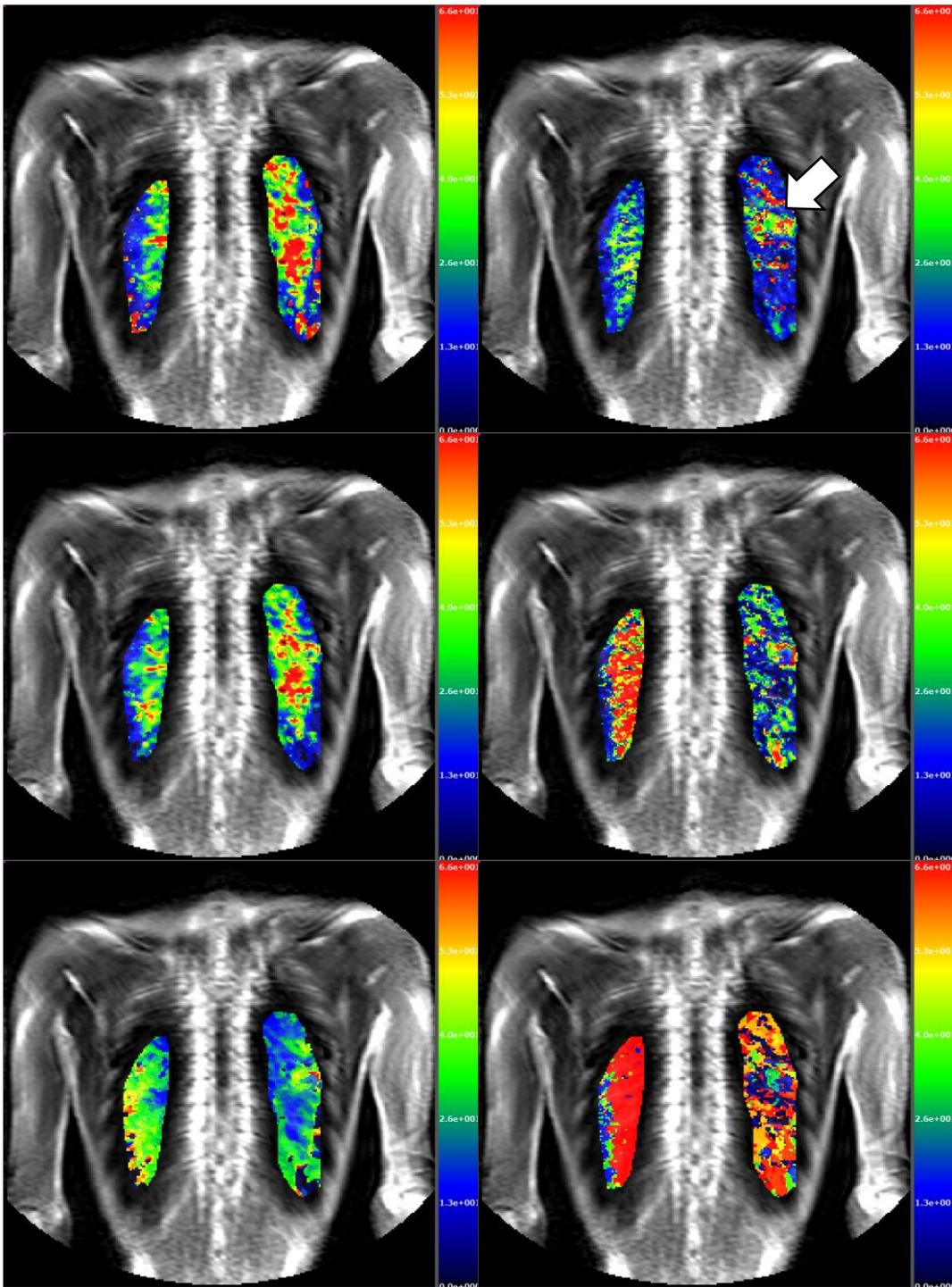


Figure 7.17 肺動脈灌流・大動脈灌流の分離結果(被験者 E)

(構成は Figure7.13 と同様).

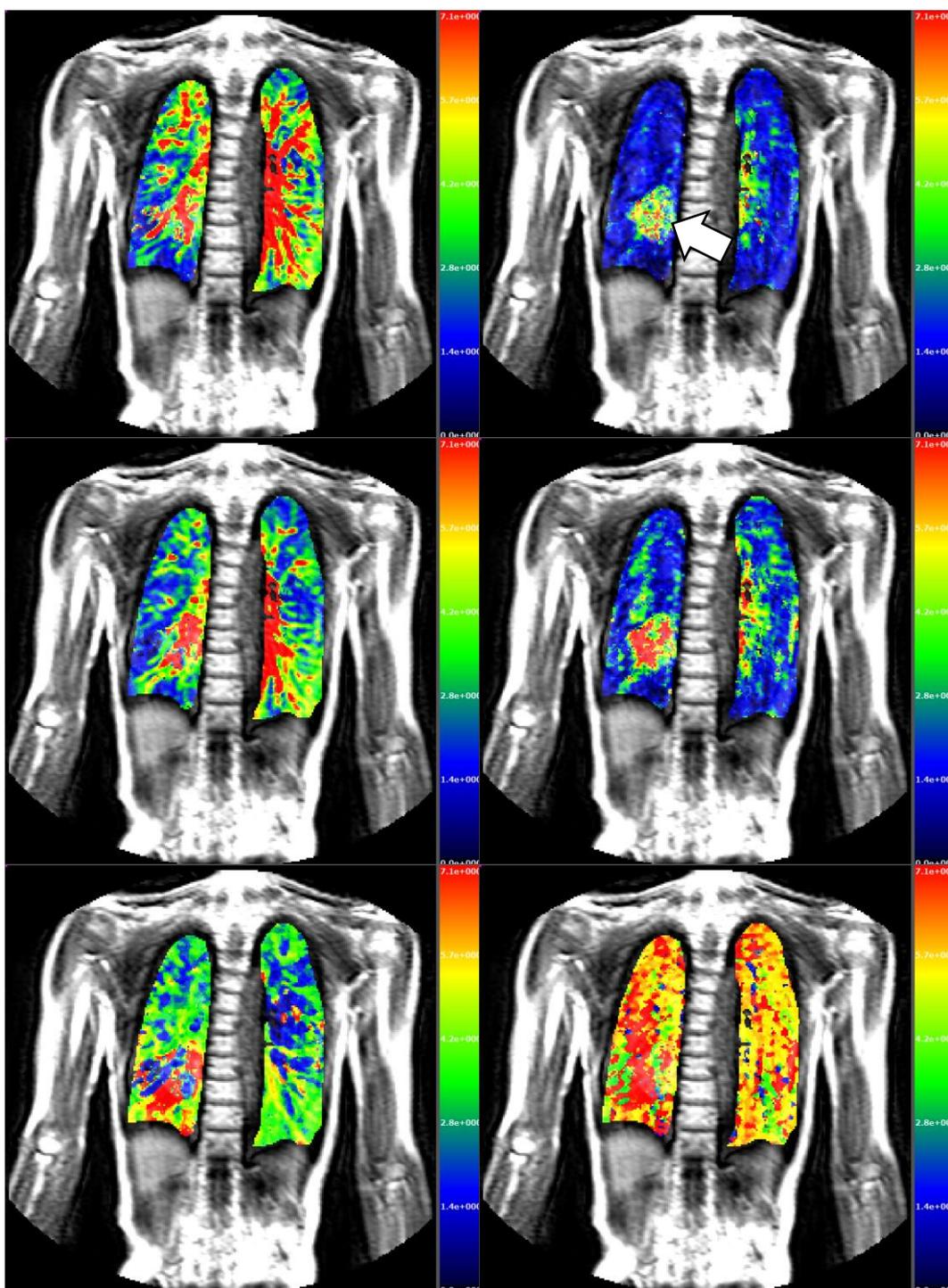


Figure 7.18 肺動脈灌流・大動脈灌流の分離結果(被験者 F)

(構成は Figure7.13 と同様).

8章 考察

8.1 2入力モデルの精度

7.3.1 項 Table7.1 において，2入力モデルの誤差が大きくなり1入力モデルが採用された点が3点あった．これは2入力モデルが1入力モデルを包含するため，モデルの欠点ではなく試作システムのアルゴリズムの不備であると考えられる．Figure8.1 に1入力モデルが採用された点の当てはめ曲線を示す．

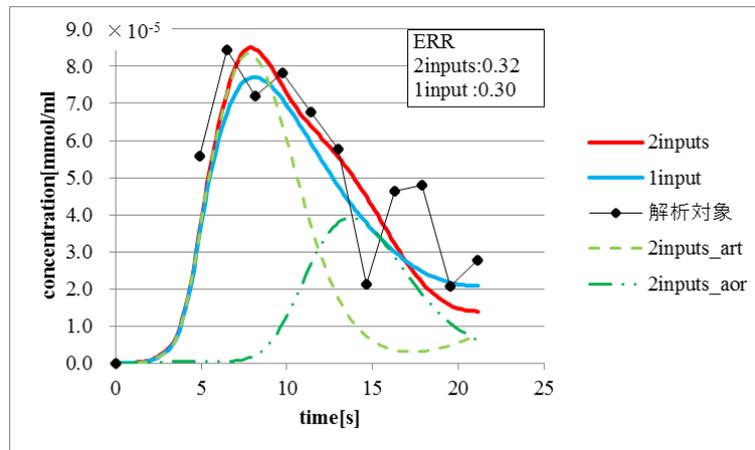


Figure 8.1 1入力モデルが採用された例

黒点線：観測された $C_{tis_obs}(t)$ ，赤実線：2入力モデルの $C_{tis_cal}(t)$ ，青破線：1入力モデルの $C_{tis_cal}(t)$ ，黄緑破線：2入力モデルの $C_{tis_cal}(t)$ から肺動脈灌流を分離した波形，緑二点鎖線：2入力モデルの $C_{tis_cal}(t)$ から大動脈灌流を分離した波形．

Figure8.1 より，第一の肺動脈($C_{art}(t)$)のピークに対する当てはめ(黄緑破線)誤差が，11～15[s]付近で1入力モデルの当てはめに対し大きくなっていることが分かる．これは，1入力モデルでは当てはめ対象を全ての点としているのに対し，2入力モデルは2つのステップで当てはめを実行する際に肺動脈灌流の当てはめ対象を4～10[s]付近の4点に限定したため，第一の当てはめで誤差が生じ，第二の大動脈の($C_{aor}(t)$)ピークに対する当てはめ関数の位置がずれ，局所解に落ちたものと考えられる．これは大動脈灌流の血流量の過大評価にも繋がるため，今後肺動脈灌流に重み付けする等の対策が必要となる．

また，Figure7.10，7.11，8.1 の解析対象データにおいて，最後の1～2[s]の部分でグラフのはね上がりが見られる．これは，Figure7.9 に示す Voxel 上流の肺動脈内のトレーサ濃度 ($C_{art}(t)$) が 15～20[s]付近で緩やかに再上昇していることから，体循環により造影剤が戻ってきたものと考えられる．本手法は，体循環による信号変化のみならずインジェクタに起因する信号の変動が生じるような場合でも，原理上は影響を受けないことが特徴であるが，Figure7.11 の最後の急激な跳ね上がりについては，肺動脈で観察する体循環による上昇と比

べて急激になっているため、息止め後の体動等他の原因である可能性があると考えられる。このような要素も当てはめの精度低下の原因の一つになっている。

8.2 大域的解析結果

本節では、4.3節で提案した再灌流を考慮した大域的解析を実装した試作システムを用いて実際の患者に適用した結果およびその課題を示す。8.2.1項では再灌流を考慮した大域的解析の曲線の当てはめ精度および定量解を示し、8.2.2項では大域的解析結果と局所的解析結果の比較を行う。

8.2.1 曲線当てはめ精度と大域的解析定量解

各被験者の大域的解析の曲線当てはめ結果を Figure 8.2～8.7 に示す。ここで、各入出力波形は7.2節で選出された信号強度波形に(5.1)式で表される校正曲線を適用して濃度値に校正した波形を用いた。校正には Table 6.2, Table 6.4 に示した造影剤ファントムを用いた。

また、曲線の当てはめ精度検証には(8.1)式で示す当てはめ誤差の評価式を用いた。

$$ERR = \frac{\sum_t |C_{la_obs}(t) - C_{la_cal}(t)|}{\sum_t |C_{la_obs}(t)|} \quad (8.1)$$

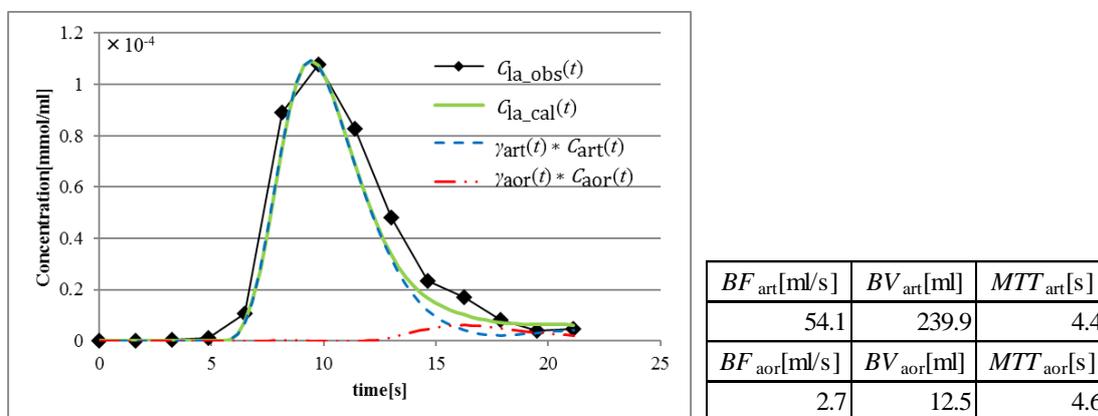
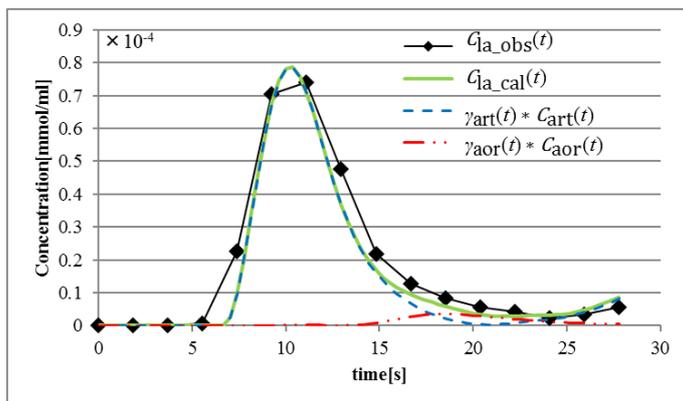


Figure 8.2 大域的解析曲線当てはめ結果(被験者 A). 誤差 : 17%

黒点(折線) : 観測 $C_{la_obs}(t)$, 黄緑実線 : 2入力モデルの当てはめ曲線 $C_{la_cal}(t)$, 青破線 : $C_{la_cal}(t)$ から肺動脈灌流を分離した波形, 赤二点鎖線 : $C_{la_cal}(t)$ から大動脈灌流を分離した波形.

右表 : 大域的解析の定量解. 上段 : 肺動脈灌流の解析結果. 左から BF_{art} [mlBlood /s], BV_{art} [mlBlood], MTT_{art} [s].

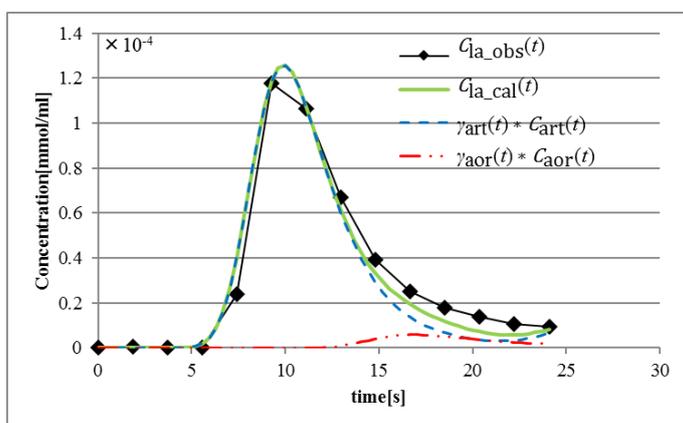
下段 : 大動脈灌流の解析結果. 左から BF_{aor} [mlBlood /s], BV_{aor} [mlBlood], MTT_{aor} [s].



BF_{art} [ml/s]	BV_{art} [ml]	MTT_{art} [s]
60.0	296.0	4.9
BF_{aor} [ml/s]	BV_{aor} [ml]	MTT_{aor} [s]
2.7	14.8	5.6

Figure 8.3 大域的解析曲線当てはめ結果(被験者 B). 誤差 : 17%

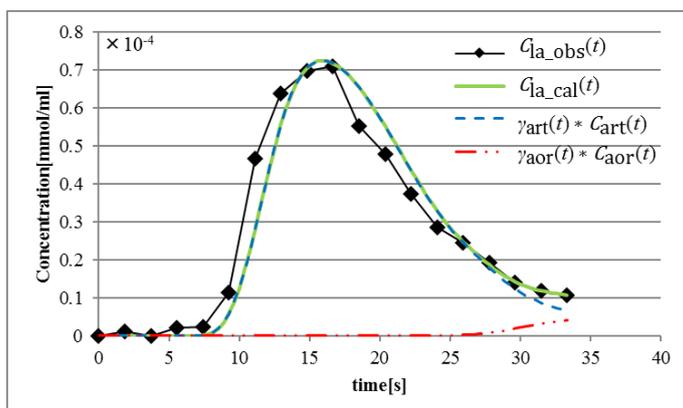
(構成は Figure8.2 と同様).



BF_{art} [ml/s]	BV_{art} [ml]	MTT_{art} [s]
46.3	200.0	4.3
BF_{aor} [ml/s]	BV_{aor} [ml]	MTT_{aor} [s]
2.0	9.4	4.8

Figure 8.4 大域的解析曲線当てはめ結果(被験者 C). 誤差 : 13%

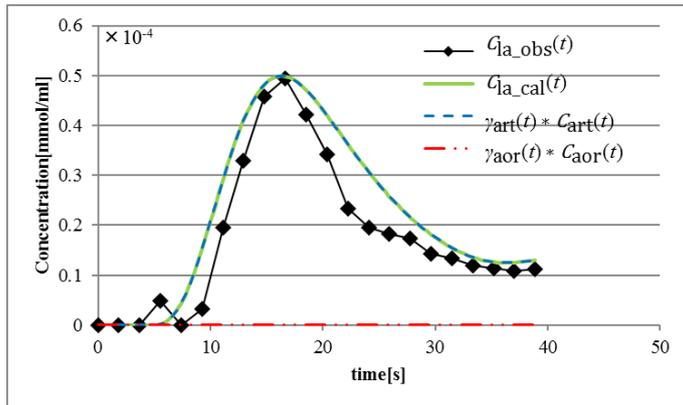
(構成は Figure8.2 と同様).



BF_{art} [ml/s]	BV_{art} [ml]	MTT_{art} [s]
21.7	166.2	7.7
BF_{aor} [ml/s]	BV_{aor} [ml]	MTT_{aor} [s]
1.5	25.6	16.6

Figure 8.5 大域的解析曲線当てはめ結果(被験者 D). 誤差 : 13%

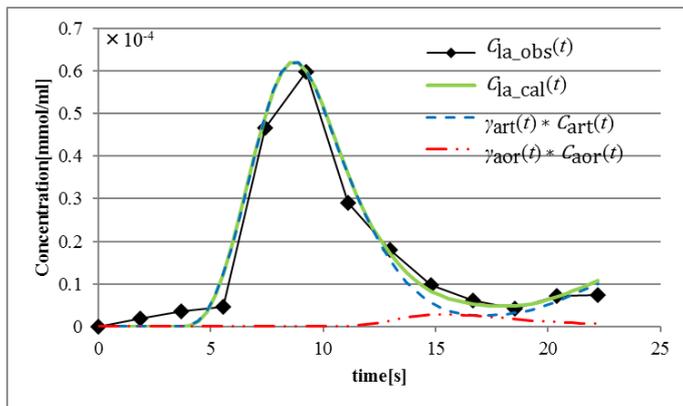
(構成は Figure8.2 と同様).



BF_{art} [ml/s]	BV_{art} [ml]	MTT_{art} [s]
22.6	186.0	8.2
BF_{aor} [ml/s]	BV_{aor} [ml]	MTT_{aor} [s]
0.0	0.0	0.0

Figure 8.6 大域的解析曲線当てはめ結果(被験者 E). 誤差 : 26%

(構成は Figure8.2 と同様).



BF_{art} [ml/s]	BV_{art} [ml]	MTT_{art} [s]
45.1	155.8	3.5
BF_{aor} [ml/s]	BV_{aor} [ml]	MTT_{aor} [s]
2.2	10.4	4.8

Figure 8.7 大域的解析曲線当てはめ結果(被験者 F). 誤差 : 13%

(構成は Figure8.2 と同様).

Figure8.2~8.5, Figure8.7 については, 誤差 15%前後という結果が得られ, 当てはめた緑色曲線 $C_{la_cal}(t)$ (Voxel 下流の静脈血管中のトレーサ濃度の計算値)は, 観測波形黒色点 $C_{la_obs}(t)$ のピーク値を良くとらえている. また, $C_{la_cal}(t)$ から肺動脈灌流を分離した波形で当てはめきれなかった後半部分については大動脈灌流が加算されることで, 比較的良好な当てはめ結果を示した. これにより, 肺動脈で得られる入力系と左心房で得られる出力系間のインパルス応答を γ 関数で近似する(4.11)式の提案の妥当性について確認された.

他方 Figure8.6 については誤差が 26%となり, ピークは捉えているものの目視でも誤差が大きい結果となった. また, 肺動脈灌流が常に実測波形よりも大きいため, 大動脈灌流が 0 となった. このように大域的解析の当てはめ精度が低下するケースについては次節で詳細を述べる.

8.2.2 大域的解析と局所的解析の比較

大域的解析(Global Analysis)と局所的解析(Local Analysis)の比較を Table8.1 に示す. 対象は血液量 BV とし, 局所血液量 rBV は肺野全域の総和とした.

Table 8.1 大域的解析と局所的解析の $BV[ml_{\text{Blood}}]$ 比較

Patient \ Method		Patient					
		A	B	C	D	E	F
Global	art	239.9	296	200	166.2	186	155.8
	aor	12.5	14.8	9.4	25.6	0	10.4
	sum	252.4	310.9	209.5	191.8	186	166.1
Local	art	171.9	218.7	144.4	121.5	97.8	107.8
	aor	50.5	64.5	40	36.8	36.7	35.5
	sum	222.4	283.1	184.4	158.2	134.5	143.3

被験者 E を除く全ての被験者において, 肺動脈灌流の大域的解析結果と局所的解析の結果は 7 割程度一致し, 何れも大域的解析が局所的解析よりも大きく算出された. 一方, 大動脈灌流については何れの被験者も大域的解析と比べて局所的解析が 3~4 倍程度大きく算出された. また, 同表内の sum は肺動脈灌流と大動脈灌流の加算であり, E を除く全ての被験者において大域的解析と局所的解析の結果が sum と 85~90%程度一致した.

8.3 大動脈灌流の定量解について

本研究では, 造影 MR を用いた解析を行った全ての被験者について Fast GE cine MRI を用いた心拍出量の解析を行った. 心拍出量の解析結果からは肺動脈灌流の血液量と大動脈灌流の血液量を知ることができる. 8.3.1 項では心拍出量所見と本手法の比較を行った. 8.3.2 項, 8.3.3 項では大域的解析および局所的解析の定量解について考察を行い, 前節までに挙げた精度低下の問題についての考察も行った.

8.3.1 心拍出量所見と本手法の比較

Table8.2 に, 被験者 A~F について Fast GE cine MRI を用いて評価した心拍出量の解析結果を示す. 心拍出量の解析では, MR 画像より右心室・左心室についてそれぞれの拡張期面積と収縮期面積を読み取り, それぞれの差から 1 回あたりの拍出量を算出する[32]. 右心室の拍出が肺動脈を経由し, 左心室の拍出が大動脈を経由する.

また、同 Table8.2 には、Table8.1 の解析結果から肺動脈灌流の血液量に対する大動脈灌流の血液量の割合を算出した結果を掲載した。

Table 8.2 心拍出量解析結果と大域的解析・局所的解析の比較

Patient \ Method	A	B	C	D	E	F
拍出量 左/右[%]	106.3	105.6	107.3	107	105	106.5
Global aor/art[%]	5.2	5	4.7	15.4	0	6.6
Local aor/art[%]	29.4	29.5	27.7	30.3	37.6	33

Table8.2 より、被験者 A を例に取ってみると、左心室の拍出量が右心室よりも 6.3%増加しており、大動脈灌流が全体の 6.3%を占めることが推測できる。この心拍出量の解析結果と本研究の大域的解析および局所的解析を比較すると、大域的解析では被験者 D,E を除く全ての被験者が概ね一致した。対して、局所的解析については何れの被験者も大動脈灌流が肺動脈灌流の 3 割程度と解析され、心拍出量所見および大域的解析と大きく異なる結果を示した。このように大動脈灌流が過大評価されてしまう原因については次項で詳細を述べる。

8.3.2 大域的解析の再灌流定量値について

大域的解析について、4 名の被験者については肺動脈灌流に対する大動脈灌流の割合が心拍出量所見と誤差 3%以内となったが、被験者 D は大動脈灌流が肺動脈の 15.4%となり心拍出量所見の 7.0%と乖離した。また、被験者 E は大動脈灌流が 0 となった。

この原因の一つとして、入出力波形の選定を挙げる。Table8.3 に選出された入出力波形の面積比(左心房出力波形の面積/肺動脈入出力の面積)を示した。

Table 8.3 入出力波形の面積比

	A	B	C	D	E	F
la/art[-]	1.18	1.05	1.11	0.91	0.67	1.07

本研究で提案する大域的解析は 3.3 節肺野の循環系をモデルとしたものであり、肺動脈と左心房には(3.9)式が成り立つものとしている。すなわち、左心房には肺動脈灌流と大動脈灌流が $1:l$ ($l > 0$) で流入していることを前提としており、(4.11)式の $\gamma_{art}(t)$ については面積を 1 に固定している。また、大域的解析についても 2 つのステップで当てはめを実行しており、第一の肺動脈灌流の当てはめで当てはめきれなかった成分 $C_{la_obs}(t) - C_{la_cal}(t)$ に対して、第二

の大動脈灌流の当てはめを行っている。このため、 $C_{la_cal}(t)$ のうち、肺動脈灌流は入力波形と同一面積となる。

Table8.3 より、被験者 E については出力波形の面積が入力波形の面積の約 7 割に満たない点を選出されたため、肺動脈灌流を当てはめた段階で 2 入力モデルの当てはめ曲線 $C_{la_cal}(t)$ が観測出力波形 $C_{la_obs}(t)$ を一度も下回ることが無くなったため(Figure 8.6)、大動脈を当てはめるべき余地が無くなった。

被験者 D についても出力波形の面積が入力波形の面積よりも小さいものを選出されたが、30[s]頃から $C_{la_obs}(t) - C_{la_cal}(t) > 0$ となるため大動脈灌流の当てはめ自体は行われた(Figure 8.5)。しかし、第一の当てはめで残った $C_{la_obs}(t) - C_{la_cal}(t)$ 成分は観測時間内に極大値が観測されなかったため、第二の当てはめで時間方向に長い曲線を当てはめた。このため大動脈灌流の平均通過時間が過大評価され、平均通過時間と血流量から従導的に求まる血液量の過大評価に起因した。

以上のように入出力波形の選定が大域的解析に与える影響は大きい。これについては、肺動脈との面積比を考慮した大動脈波形・左心房波形の選出手法、または信号強度—造影剤濃度の変換時に面積が等しくなるような校正手法(後述)を今後の課題とする。

8.3.3 局所的解析の再灌流定量値について

第 1 に、肺野領域に含まれる病変や動脈が影響した可能性がある。以下の検証を行った。7.3 項の局所的解析結果から、大動脈近傍、病変部、それ以外の肺野局部 3 点を選定し(Figure8.8)、 3×3 [pix]内の局所血流量 rBV の総和を比較した。Table8.4 に rBV の各解析結果を示す。

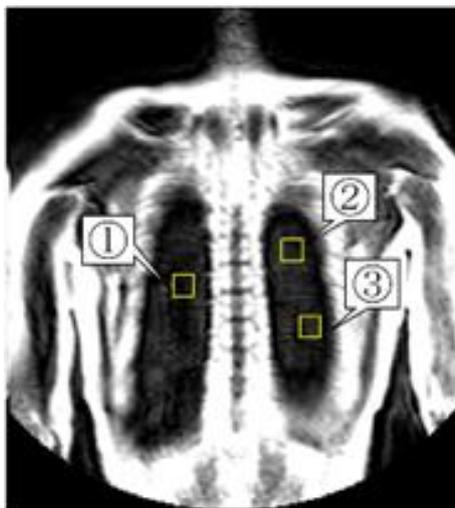


Figure 8.8 指定領域(被験者 A)

Table 8.4 rBV の定量解析結果(被験者 A)

[rBV[μ l]	①	②	③	大動脈近傍	病変
肺動脈	29.1	45.8	19.9	58.0	55.7
大動脈	2.1	1.6	1.8	14.1	32.6

Table8.4 より, 肺野局部については大動脈灌流の血液量が肺動脈灌流の約 3~9% となった. これに対し, 大動脈の近傍は約 25~80%, 病変部は約 55~170% となり, 大動脈灌流の血液量の絶対量は 10 倍以上大きい結果が得られた. このことから, 肺野内部については指定した肺野領域に含まれる大動脈や病変部が大動脈灌流の血液量の過大評価を引き起こしたと考えられる.

第 2 に, MR 像自体の雑音(心拍等)の影響が挙げられる. Figure8.9 に被験者と同時に撮像した生理食塩水(濃度 0% の指標)の信号強度の時間変化を示す. 本来信号強度が変化しない生理食塩水に, 時間方向に約 1 割の雑音に乗っていることが確認できる. また, Figure8.10 に肺野局部において大動脈灌流の血液量が過大評価された点の 2 入力モデル当てはめ結果を示す. Figure8.10 中に矢印で指した点での濃度上昇によって大動脈灌流の当てはめ曲線全体の高さが引き上げられているのが読み取れる. このことから, 低信号部は心拍動も含む雑音の影響を受けやすく, MR 像の不安定性が大動脈灌流の血液量の過大評価の要因となつたと示唆される. 今後は, 時間フィルタ等による測定精度を改善する方法, または, モダリティとして CT を用いることで上記過大評価の対策としたい.

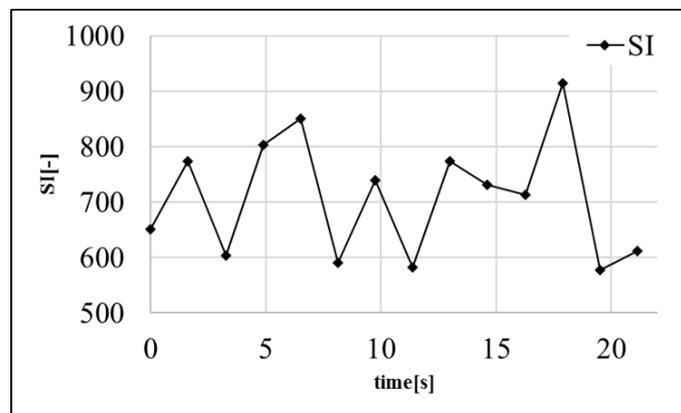


Figure 8.9 生理食塩水の信号強度 SI の時間変化

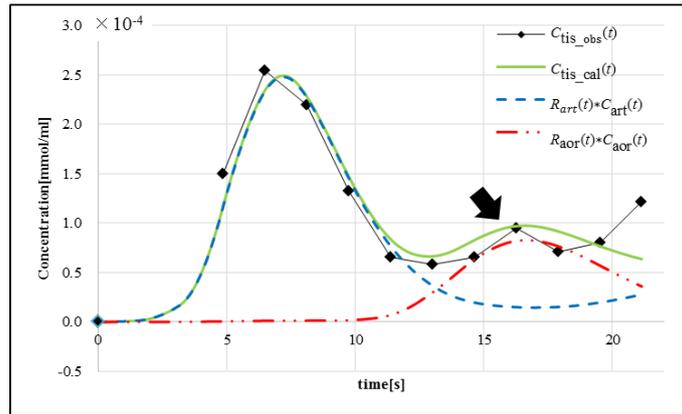


Figure 8.10 低濃度部に含まれる雑音の例(被験者 A)
(構成は Figure8.1 と同様).

8.4 その他解析に影響を与える要因

8.4.1 肺外病変への適用について

今回、構築したモデルから外れる例について報告する。Figure8.11 に孤立性線維腫患者に対する曲線当てはめ結果を示す。孤立性線維腫は肺外病変であり肺循環とは無縁のため、本来 100%大動脈由来の血流でなくてはならない。本研究で用いたモデルは肺循環の存在を前提としており、肺動脈灌流の無い部位で誤差が増大する傾向があった。この対応は今後の課題とするが、このような部分では、肺動脈灌流の関数のフィッティング誤差も増えることが分かっており、誤差を判別して血流モデルを変更する方法について検討されたい。

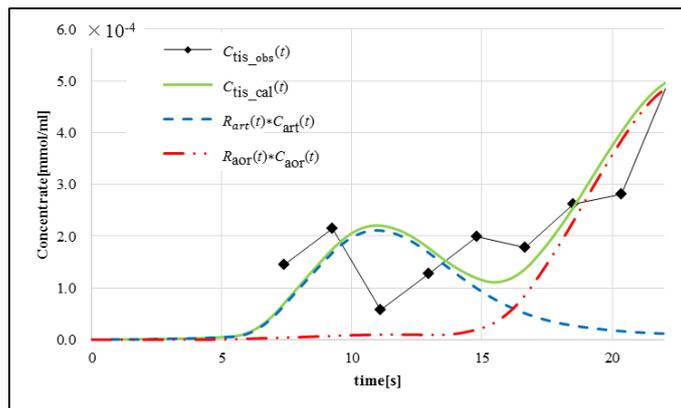


Figure 8.11 肺外病変への曲線当てはめ(被験者 A)
(構成は Figure8.1 と同様).

8.4.2 酸素の影響

大動脈灌流の血液量の過大評価の原因として、肺動脈血と大動脈血の見かけの造影剤濃度の違いを挙げる。Figure8.12 に造影剤飽和後の信号強度の波形を、また、Figure8.13 に造影剤入力から約 50[s]程度経ち、造影剤がほぼ飽和した状態の信号強度画像を示す。

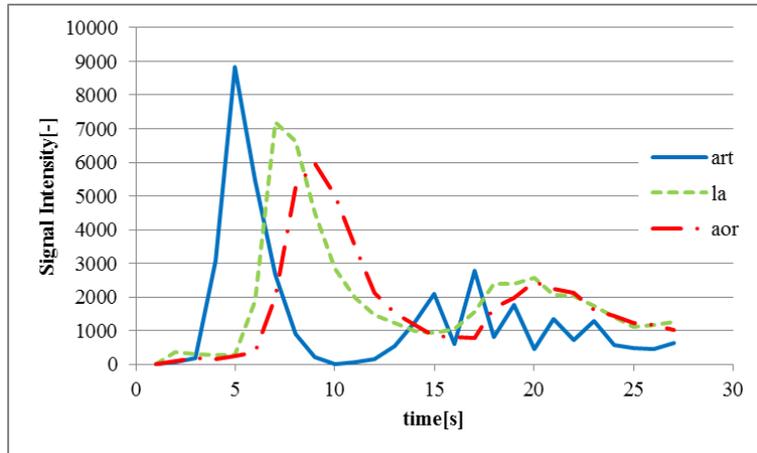


Figure 8.12 造影剤飽和後の信号強度波形

縦軸は信号強度[-]，横軸は時間[s]，青色実線：肺動脈，緑色破線：左心房，赤色一点鎖線：大動脈
約 24~40[s]付近に見られる波形の乱れは被験者の呼吸運動によるもの(被験者：C)。



Figure 8.13 造影剤飽和後の信号強度画像(被験者 C), $t=47[s]$

解析には被験者が息止めをしている間に観測したデータを用いたが、実際には約 1 分程度までその後も撮影は継続している。肺動脈から拡散した造影剤は約 25[s]程度で再び肺動脈に到達するため、その後は造影剤がほぼ均一に攪拌し Figure8.13 のように造影剤による信号強度変化は飽和状態となり、太い血管や心臓のように血液で満たされる器官の信号強度は一定となる可能性が高い。しかし、入力部における最終フレームの信号強度は左心房・

大動脈が 1000 程度ではほぼ同一の値を示しているのに対し、肺動脈は 700 程度となり、定常状態の信号強度値が一定とならなかった。また、(3.12) 式より Voxel 上流の肺動脈内のトレーサ濃度波形の面積は本来器官によらず一定となるべきところ、実際は 20%程度左心房・大動脈の方が大きくなった。

この要因の一つの仮説として、トレーサが肺野内を通過する前後で酸素飽和度が変化したことが挙げられる。静脈血中では酸素分圧 40mmHg、酸素飽和度 75%であるのに対し、肺循環によって 90mmHg 以上酸素飽和度約通常 98%程度に上昇することが知られている [33][34]。この影響で肺野通過後は緩和比 R_{Gd} が上昇し T_2^* 値が見かけ上増えてしまう。これにより T_1 や SI 値は何らかの影響を受けて変化した可能性がある。仮に酸素飽和度と MR 信号強度に比例関係が成り立てば、大動脈の信号強度の波形は造影剤濃度のみが寄与した時よりも高くなる。これに対しては、入力部の最終フレーム信号強度を使って補正する等の対策が必要となる。

第二の仮説として、信号強度と濃度の校正の問題が挙げられる。Figure8.14 に Figure8.12 の信号強度を造影剤濃度に校正した波形を示す。青色実線で示す肺動脈 $C_{art}(t)$ の面積は左心房・大動脈よりも小さくなった。これは、肺動脈の造影剤濃度のピークが陰性領域に到達し T_2^* 短縮効果の方が有利に達した可能性がある。Figure3.7 のように、ある信号強度が得られた時、それに対応する造影剤濃度は 2 値得られる可能性がある。また、Figure8.14 で、左心房や大動脈と面積が等しくなるよう最大濃度値を操作した波形を青色点線で示した。特に入力部のように最も高濃度の造影剤が通過する部位においては陰性領域に到達している可能性がある。このように入出力波形が陰性領域に到達している場合の校正については今後の課題とする。

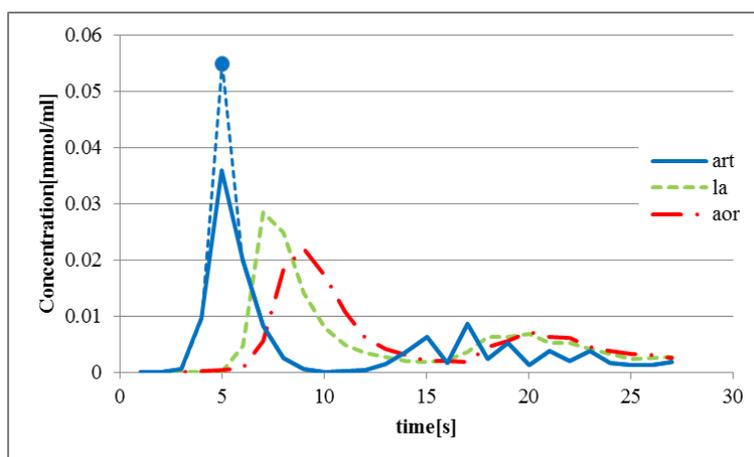


Figure 8.14 造影剤濃度波形

縦軸は造影剤濃度[mmol/ ml_{Blood}]、横軸は時間[s]、青色点線は波形の面積が等しくなるように最大濃度血を操作した波形。その他の構成は Figure8.12 と同一(被験者：C)。

大動脈灌流の過大評価についてその他にも、肺動脈が画像垂直に流れているのに対し大動脈が画像平面方向に流れていることによる MRI における流れの向きの影響や、肺動脈の径がスライス厚よりも小さくなったことによるパーシャルボリューム効果[35]、フィッティング曲線が肺動脈灌流に上手く合わなかったために大動脈灌流が大きくなった、等が挙げられるが何れも現時点では完全に把握できない。大動脈灌流の定量解析については過大評価となったものの、肺動脈灌流と大動脈灌流を分離したことにより、大動脈灌流の空間方向に対する血液量の比について取得可能となった。そこで、本稿では Fast GE cine MRI を用いて評価した心拍出量の解析結果と肺野全体の血流量の比が一致するように血流量解析結果の再校正を行い、定量値が心拍出量所見と一致する局所的解析結果の画像を擬似的に作ることを考える。Figure 8.15~8.20 にその結果を示す。心拍出量の値は Table 8.2 を用いた。

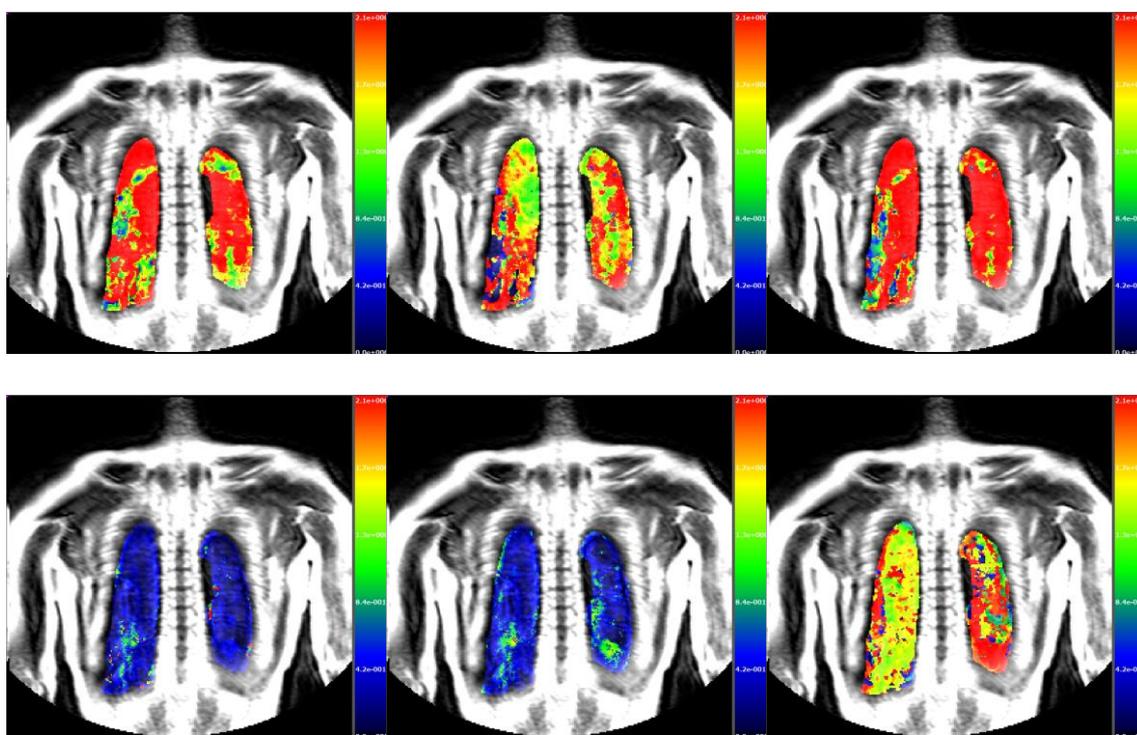


Figure 8.15 肺動脈灌流・大動脈灌流の局所的解析(被験者 A)

上段：肺動脈灌流の解析結果. 左から $rBF_{art}[\text{ml}_{\text{Blood}}/\text{ml}_{\text{Voxel}}/\text{s}]$, $rBV_{art}[\text{ml}_{\text{Blood}}/\text{ml}_{\text{Voxel}}]$, $rMTT_{art}[\text{s}]$,
 下段：大動脈灌流の解析結果. 左から $rBF_{aor}[\text{ml}_{\text{Blood}}/\text{ml}_{\text{Voxel}}/\text{s}]$, $rBV_{aor}[\text{ml}_{\text{Blood}}/\text{ml}_{\text{Voxel}}]$, $rMTT_{aor}[\text{s}]$.

各図内右端にはカラーマップの色に対応する数値を示した。

大動脈灌流の解析結果で病変が強調されるように調整を行った。

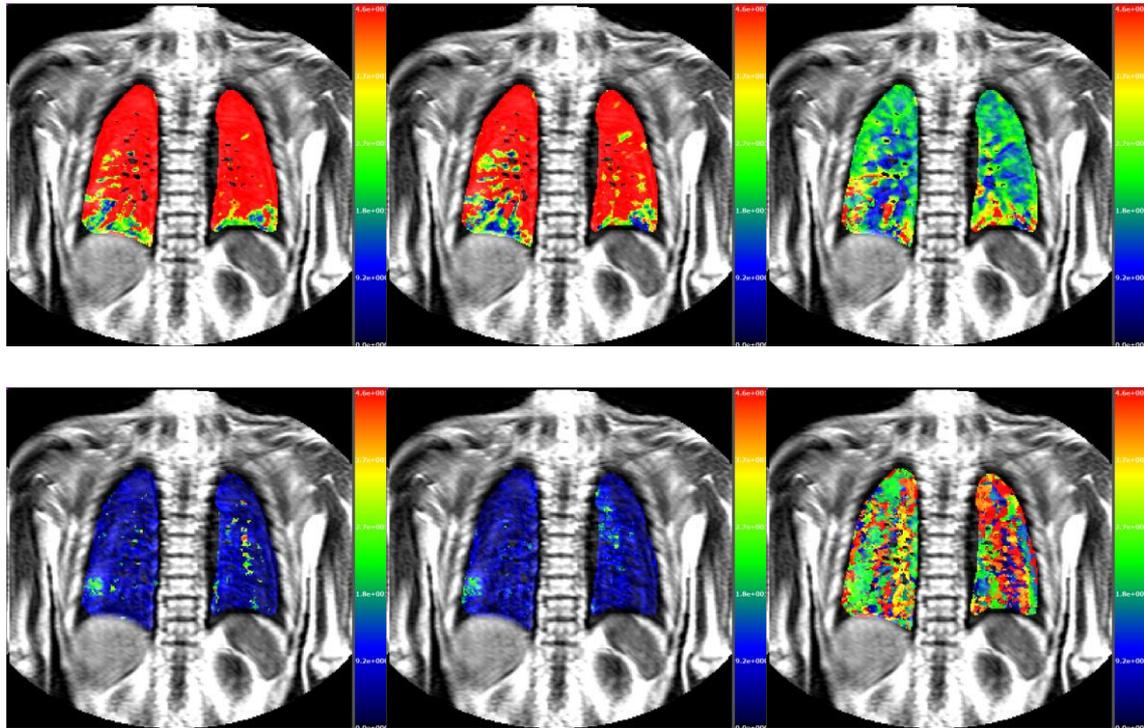


Figure 8.16 肺動脈灌流・大動脈灌流の局所的解析(被験者 B)

(構成は Figure8.15 同様).

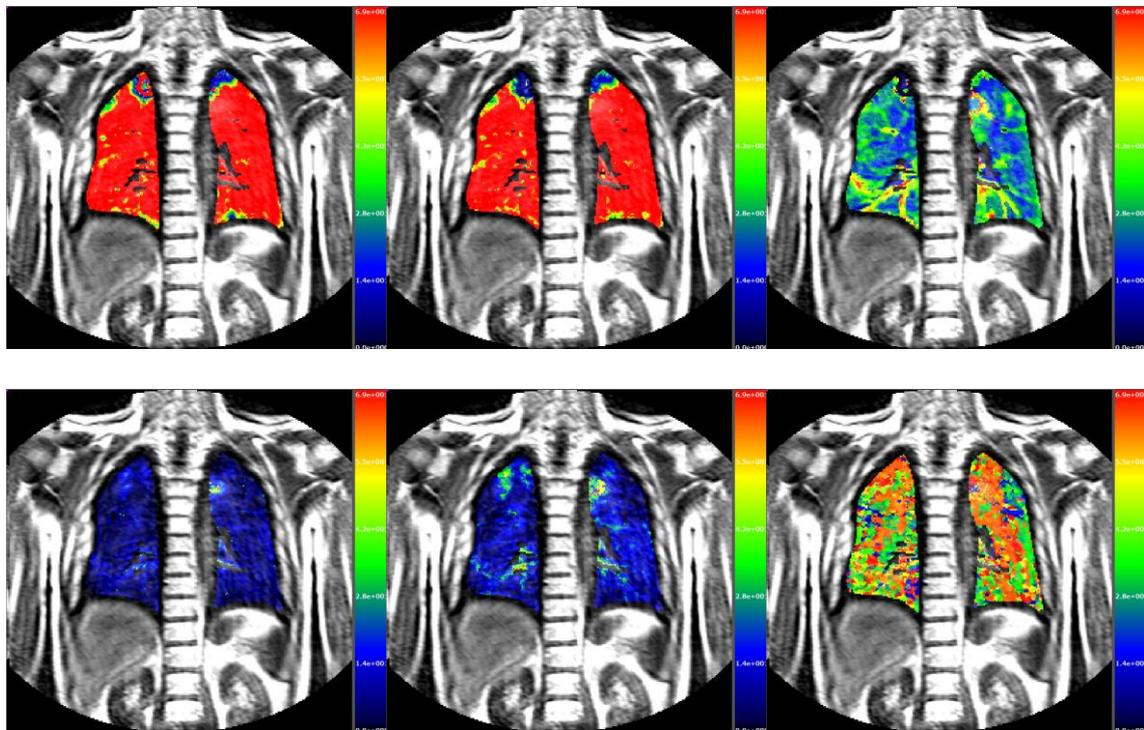


Figure 8.17 肺動脈灌流・大動脈灌流の局所的解析(被験者 C)

(構成は Figure8.15 と同様).

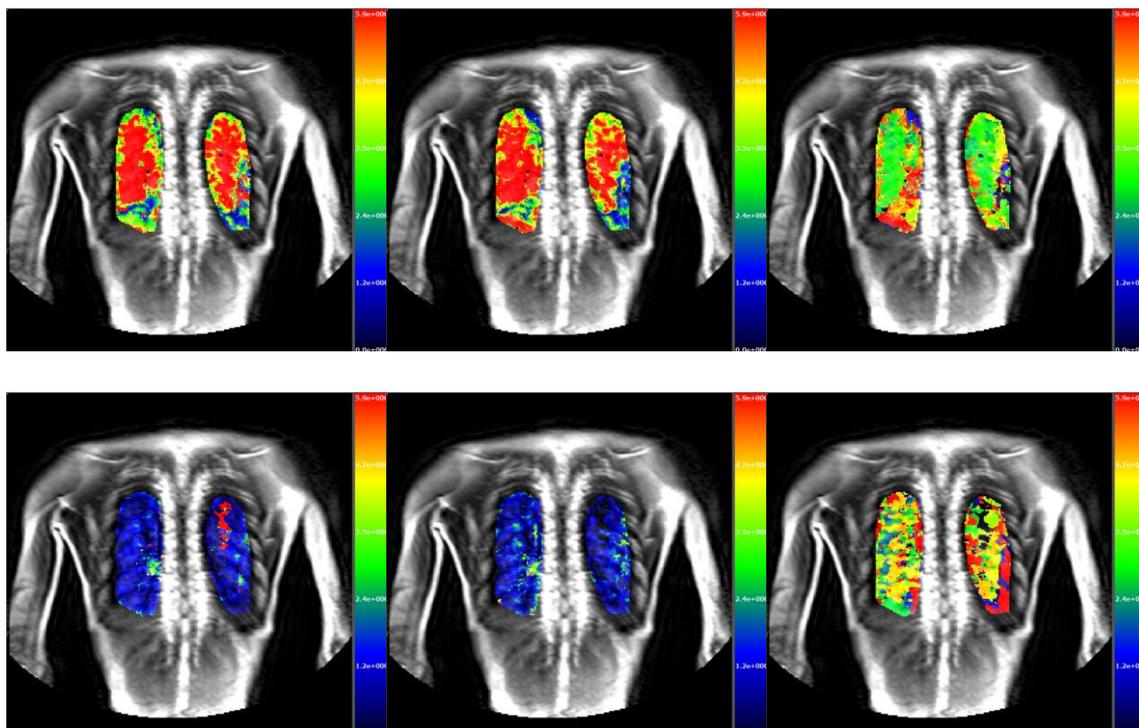


Figure 8.18 肺動脈灌流・大動脈灌流の局所的解析(被験者 D)

(構成は Figure8.15 と同様).

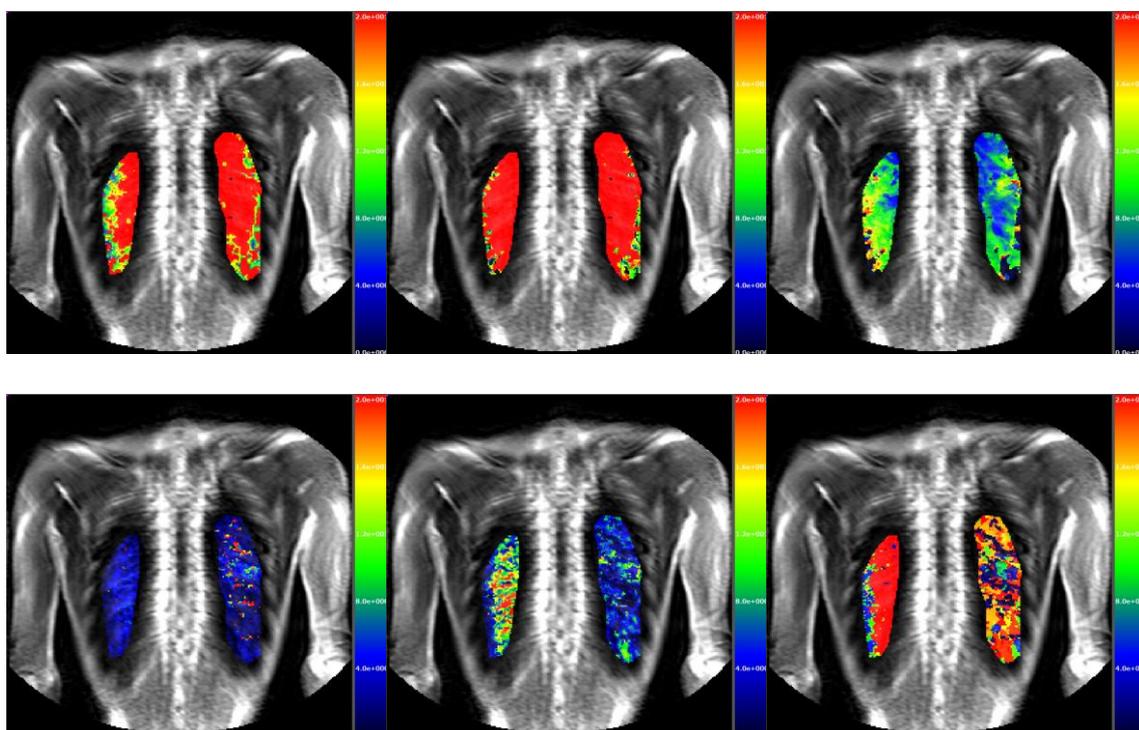


Figure 8.19 肺動脈灌流・大動脈灌流の局所的解析(被験者 E)

(構成は Figure8.15 と同様).

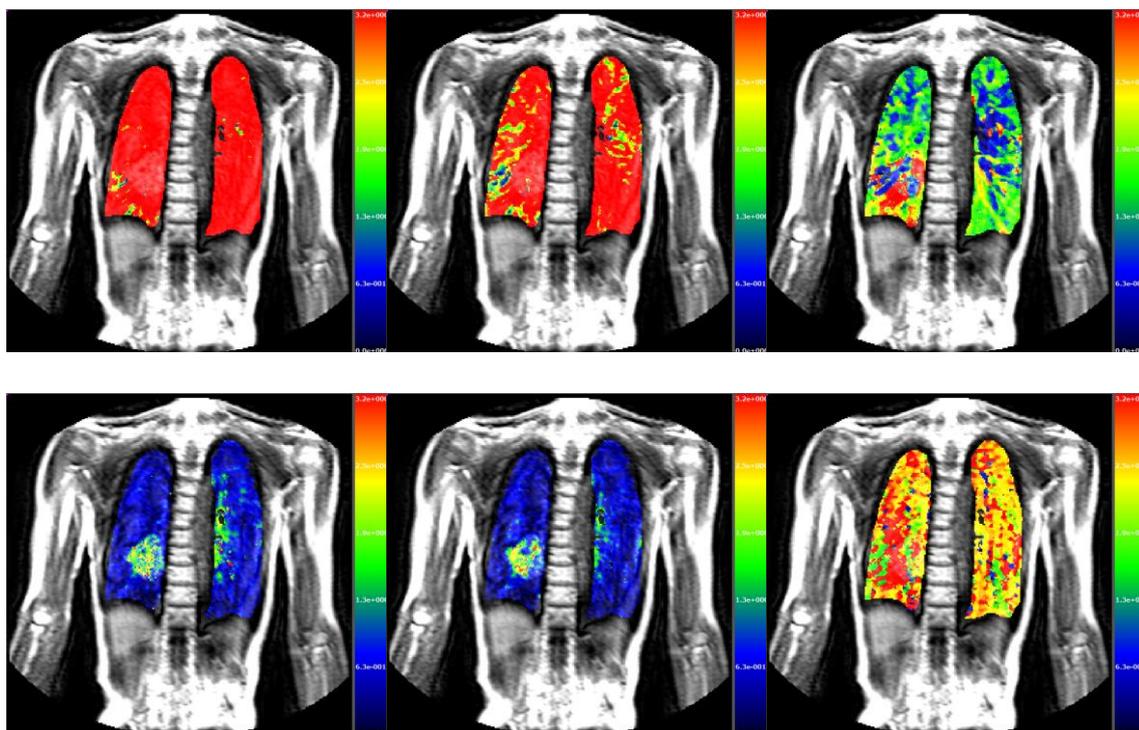


Figure 8.20 肺動脈灌流・大動脈灌流の局所的解析(被験者 F)
 (構成は Figure8.15 と同様).

8.5 ファントム無しの造影剤濃度校正

本研究では、造影剤濃度—信号強度の校正に造影剤ファントムを用いたが、作成して数日間経過したファントムと撮像当日に作成したファントムでは、生成された MR 画像の信号強度が異なった。数日間経過したファントムは、高濃度のものと低濃度のもので信号強度の差がほとんどつかないといった不安定性を示した。そのため、本実験ではすべての被験者について撮像直前にファントムの作成を行っており、医師の負担となっていた。本節では、このような負担を軽減するためファントムを用いない造影剤濃度の校正手法についての構想を示す。

本構想で示すファントム無し造影剤濃度校正手法では、3.3 節で示した肺野の血流循環系モデルを利用する。すなわち、式(3.12)で示すように $\int_0^{\infty} C(t)dt=(一定)$ となること(トレーサの濃度の面積については部位や大動脈灌流によらず一定となること)を利用する。以下に、その具体的な手法の構想を示す。

腕部に注入されたトレーサは大静脈から右心房に流入する際など血流の合流によって濃度は平均化されるが、分岐では濃度は変わらない。そこで、Figure8.21 のように従来入出力波形として使用している肺動脈、大動脈、左心房に加えて、下行大動脈のように複数の太い血管の位置を指定し、4.4 節で述べた手法を用いて最適な出力信号強度波形を取得する(Figure8.21 内④)。この際、取得する波形は肺動脈、大動脈、左心房と異なる波形(ピーク時間が異なるなど)を示すことが必須となる(Figure8.22)。取得した大血管位置における信号強度波形の面積 $\int_0^{\infty} SI(t)dt$ を取得し、肺動脈を 1 とした時の面積比を Table8.5 に示す。

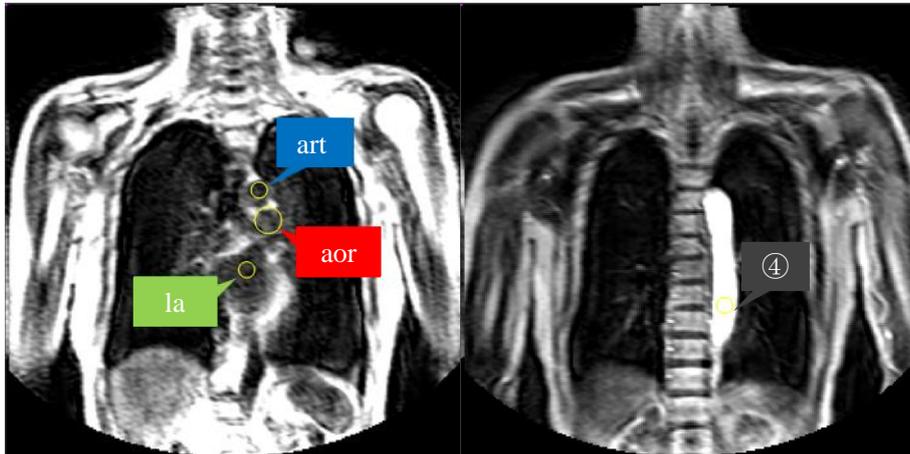


Figure 8.21 ファントム無し校正に用いる大血管位置(被験者 A)

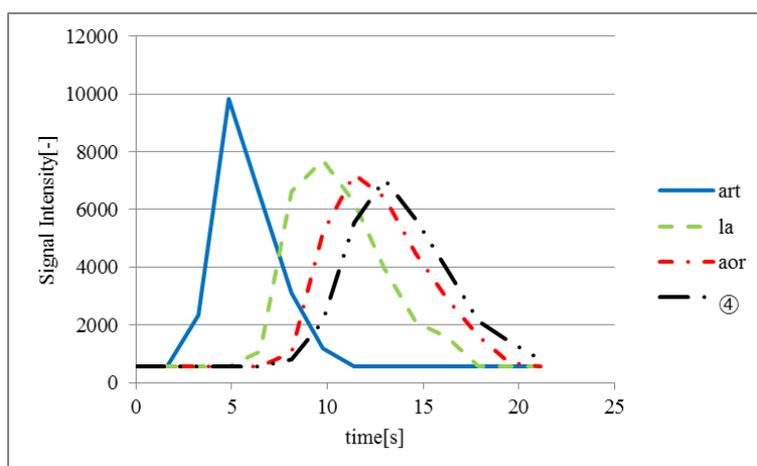


Figure 8.22 ファントム無し校正に用いる大血管における信号強度波形

縦軸は信号強度[-], 横軸は時間[s], 青色実線: 肺動脈, 緑色破線: 左心房, 赤色一点鎖線: 大動脈, 黒色二点鎖線: 下行大動脈(第4の大血管波形). ここでは, 検討の簡単のため体循環や立ち上がり前の雑音成分などは除外した.

Table 8.5 大血管における信号強度波形の面積比(対肺動脈)

SI	art	la	aor	④
*/art	1.00	1.28	1.30	1.29

Table 8.5 のように信号強度波形の面積比は等しくならない. そこで, $\int_0^\infty C(t)dt=(一定)$ となることを用いて濃度曲線の校正を行う. ここでは簡便のため校正曲線は $C(t)=\alpha \tan(SI(t)/\alpha)$ を用いて $\int_0^\infty C(t)dt=(一定)$ となるような α を選択した(Figure 8.23). また, 造影剤濃度の陰性領域到達による逆転効果の考慮は行っていない.

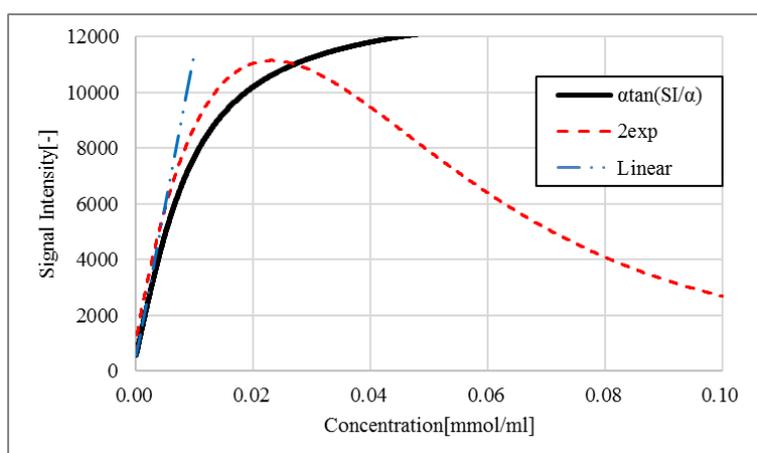


Figure 8.23 ファントム無し校正曲線

黒色実線は $\int_0^\infty C(t)dt=(一定)$ とする簡易曲線($\alpha=0.0085$), 赤色破線は7章で校正を行った 2exp モデル曲線, 青色二点鎖線は一次関数(参考). (横軸が対数目盛ではない点に留意).

Figure8.23 にファントム無し校正を簡易的に行って得られた校正曲線を示す。また、Figure8.24 にファントム無し校正で得られた大血管における造影剤濃度波形を、Table8.6 には肺動脈を 1 とした時造影剤濃度の面積比を示す。校正曲線のみで面積比を一定にすることは難しく、Table8.6 のように完全に $\int_0^{\infty} C(t)dt=(一定)$ とならないため、実際には la, aor, ④と art の誤差が最小となるような校正曲線を取得した。

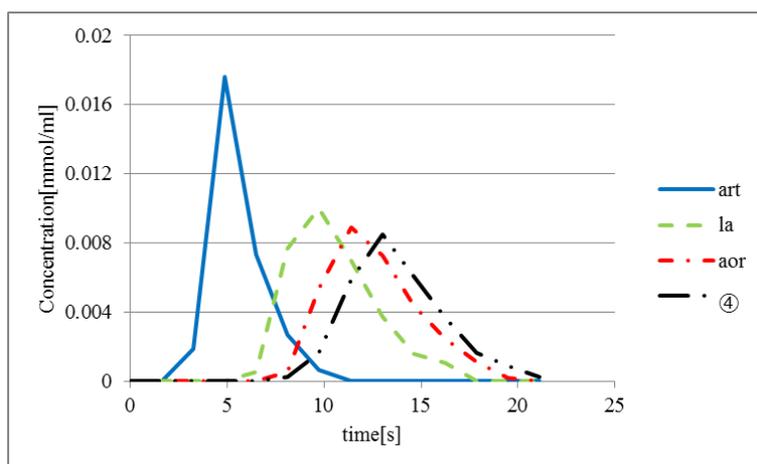


Figure 8.24 ファントム無し校正で得られた大血管における造影剤濃度波形
縦軸は造影剤濃度[mmol/ ml_{Blood}], 横軸は時間[s], それ以外の構成は Figure8.22 と同じ。

Table 8.6 大血管における造影剤濃度波形の面積比(対肺動脈)

Con	art	la	aor	④
*/art	1.00	1.05	1.00	0.95

Figure8.23 のように、ファントムを用いた 2exp モデルとは異なる波形が得られた。これについては、まず、1 変数の簡易モデルを採用した点、本簡易モデルでは陰性領域を考慮していない点などの構想側の要因が挙げられる。この点については今後、本構想を実装する際に改善してゆきたい。また、Figure8.9 のようにファントム自体に雑音成分が含まれる点、2exp モデルでは造影剤濃度の面積比を考慮していない点のように、実験で使用したモデルの要因が挙げられる。特に、造影剤濃度の面積比を考慮していない点については大域的解析に影響を与えるため、本構想を実装することで改善策としたい。

9章 まとめと今後の展望

9.1 まとめ

本論文では、時系列造影 MRI を用いた血流動態解析法について、トレーサとして用いる Gd 造影剤濃度と MR 信号強度の非線形な関係に対する校正手法についての検討、および肺野内に存在する肺動脈灌流と大動脈灌流の 2 つの入力系を持つ血流構造に対する血流解析法についての検討を行うとともに、医師へ提供するシステムを試作し評価を行った。

Gd 造影剤を高速撮像 MRI で撮像した場合、造影剤の濃度が高くなった領域では T_2^* 短縮効果が T_1 短縮効果より顕著となり造影効果が逆転するため、Gd 造影剤濃度と MR 信号強度の校正曲線が非線形になるという問題があった。これに対し、本研究では Gd 造影剤の濃度値と信号強度の関係式のモデル化を行った上で、造影剤ファントムから得られる信号強度を用いて校正を行う方法を提案した。また、濃度上昇による造影効果の逆転により信号強度が下がるケースについては、信号強度の推移から画像を分類することで検出する方法を提案した。

肺野領域には肺動脈経由で流入する肺動脈灌流に加えて、大動脈・気管支動脈を経由して大動脈灌流が流入するが、大動脈灌流は肺動脈灌流に対して 1 割程度と小さいため、従来法では、入力と出力血流信号の γ フィッティングにより大動脈灌流の影響を除外した後に解析する方法が取られてきた。しかし、入力波形は造影剤注入時の物理的な影響を受けることから、入力波形の関数形を仮定することには無理がある。そこで本研究では、この問題に対して、入力波形の関数形を仮定するのではなく、肺野内部を肺動脈と大動脈の 2 つの入力を持つ血管系としてとらえ、それらのインパルス応答を γ 関数でモデル化することによって、大動脈灌流の影響を分離して解析できる方法を提案した。

以上の処理を実装した試作システムを作成し、実際に造影 MR 像へ適用し有効性を確認した。提案手法は従来の 1 入力モデルと比較して、系全体の当てはめの安定性が向上した。大域的解析では一部の被験者において大動脈灌流を解析できないまたは過大評価をしてしまう等課題が残った。局所的解析の結果、肺野内を占める大動脈灌流の割合が 3 割程度となり、心拍出量所見より得られた結果(1 割未満)と乖離した。他方、肺野局部における大動脈・気管支動脈の局所血流量が約 3~9% という解析結果を得た。定量解析については課題が残るものの、局所的解析結果をカラーマップとして画像化したところ大動脈灌流の局所血流量や局所的血液量の画像では病変領域が強調され、従来手法では得ることができなかった空間方向に対する大動脈灌流の血流量比が確認された。

9.2 今後の展望

本研究では、大動脈灌流を考慮した肺血流解析法についての検討を行った。今後の展望として、まずは入出力波形の精度向上が挙げられる。大域的解析の際に出力波形の方が入力波形よりも小さく得られることがあり、左心房には肺動脈灌流に加えて大動脈灌流が流入するという血流循環系モデルに合わず、大動脈灌流の解析ができない問題が生じた。また、造影剤濃度が高すぎるために Gd 造影剤が陰性造影剤として振る舞い信号強度が逆転してしまう領域について本研究では解析対象から除外する方法をとったが、入出力のような信号強度の高い領域でこの逆転現象が発生している可能性がある。太い血管においては造影剤濃度波形の面積比が一定となることを利用することで、入出力における逆転効果も考慮した校正を行うことを検討されたい。また、この手法を用いる際は、ファントムを用いずに造影剤濃度波形の面積比が一定となる性質のみを利用した校正とされたい。

MRI については空間方向に加えて時間方向についても雑音が乗ってしまう可能性、酸素飽和度の影響を受けて信号強度が肺野通過前後で変化してしまう可能性がある。CT 画像を用いることがこれら両者への対策として挙げられる。本研究では試作システムとして MRI および Gd 造影剤を用いたが、大動脈灌流の解析モデル自体はモダリティを選ばない。CT への適用と症例数を増やし今後の精度向上を行われたい。

謝辞

まず、本研究の機会を与えて下さり、多岐に渡る方面において御教示賜りました後藤敏行教授に心より御礼申し上げます。2011年3月に修士過程を修了し一度研究から離れた小生の厚かましいお願いを快く受けていただき、御退職前の慌ただしいなか再び研究室に迎え入れていただいた御恩は忘れません。勝手なお願いではございますが、御退職された後も叱咤激励いただけると幸いです。2008年の研究室配属から数えて足掛け9年という長い間本当にありがとうございました。

また、研究に関連して多くのアドバイスと励ましをいただきました影井清一郎名誉教授に深く御礼申し上げます。小生の勤務の都合上夜分遅くのお打ち合わせとなり、その為だけに何度も御足労いただき、その度に熱心な御指導を賜りまして頭の上がない思いです。9年間ありがとうございました。

医学的見解を示して下さい、本研究で用いたMR造影像およびその情報を提供していただいた、神奈川県立循環器呼吸器センターの岩澤多恵先生の御協力により本研究を進めることができましたことを深く感謝致します。今後も解析システムの導入や機能の改良等であらせていただくことがあると存じますが、その際は御指導御鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。また、本研究を進めるにあたり御自身の画像の使用を御了承いただいた関係者の皆様に感謝申し上げます。

また、本論文の審査をしていただいた有光先生、竹林先生にもお礼申し上げます。予備審査会や公聴会・審査会では的確な御指導を賜り今後の研究者としての活動に向けて身が引き締まる思いです。ありがとうございました。

最後に、本研究を進めるにあたり、研究室メンバーの皆様に御協力を得られましたことを深く感謝致します。小生の勤務の都合、何度も事務手続きなどで御助力いただいた燕山様、修士了までは後輩ながら切磋琢磨していただき博士過程からは先に道を歩んだ先輩として指針を示して下さいました岩男様、学会発表用のポスターの印刷などで何度もお世話になったIshida様、後藤研究室の最後のメンバーとして少数の研究室を盛り上げていただいた本田様、本論文には挙げきれませんが学部・修士・博士の間にお世話になった全ての先輩方、同輩後輩諸君、皆様の支えのお陰で本論文執筆ができたと思います。心より感謝申し上げます。末筆ながら皆様の今後の御活躍と御健康・御健勝を心よりお祈り申し上げます。

参考文献

- [1] 宮地利明: DSC-MRI による脳血流動態の測定. 日本放射線技術学会雑誌 **58**: 58-66, 2002
- [2] 藤井忠重, 田中正雄, 矢崎善一 et al: 原発性肺癌における肺血流シンチグラフィ. 日本肺癌学会 **38**: 883-892, 1979
- [3] Ohno Y, Nishio M, Koyama H et al: Solitary pulmonary nodules: Comparison of dynamic first-pass contrast-enhanced perfusion area-detector CT, dynamic first-pass contrast-enhanced MR imaging, and FDG PET/CT. *Radiology* **274**: 563-575, 2014
- [4] Doriot P. A, Dorsaz P. A, Dorsaz L et al: Is the indicator dilution theory really the adequate base of many blood flow measurement techniques? *Medical Physics* **24**: 1889-1898, 1997
- [5] Sejrson P, Bülow J: Blood flow rate measurements with indicator techniques revisited. *Clinical Physiology Functional Imaging* **29**: 385-391, 2009
- [6] Meier P, Zierler K. L: On the theory of the indicator dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Applied Physiology* **6**: 731-744, 1954
- [7] 日本生体医工学会, 山越憲一, 戸川達男: 生体用センサと計測装置. コロナ社: 2000
- [8] Wirestam R, Andersson L, Østergaard L et al: Assessment of regional cerebral blood flow by dynamic susceptibility contrast MRI using different deconvolution techniques. *Magnetic Resonance Medicine* **43**: 691-700, 2000
- [9] 高橋長雄: からだの地図帳. 講談社: 2004.
- [10] Wiener N: Extrapolation, interpolation, and smoothing of stationary time series. Vol. 7. MIT Press, Cambridge MA: 1949
- [11] Thompson H. K, Starmer C. F, Whalen R. E et al: Indicator transit time considered as a gamma variate. *Circulation Research* **14**: 502-515, 1964
- [12] Mischi M, van den Bosch H. C. M, den Boer J. A et al: Intra-thoracic blood volume measurement by contrast magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Medicine* **61**: 344-353, 2009
- [13] Ohno Y, Hatabu H, Higashino T et al: Dynamic perfusion MRI versus perfusion scintigraphy: Prediction of postoperative lung function in patients with lung cancer. *American J Roentgenology* **182**: 73-78, 2004
- [14] Axel L: Methods using blood pool tracers. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging. Raven Press, New York: 205-211, 1995
- [15] McGrath D. M, Bradley D. P, Tessier J. L et al: Comparison of model-based arterial input functions for dynamic contrast enhanced MRI in tumor bearing rats. *Magnetic Resonance Medicine* **61**: 1173-1184, 2009
- [16] Mischi M, den Boer J. A, Korsten H. H. M: On the physical and stochastic representation of

- an indicator dilution curve as a gamma variate. *Physiological Measurement* **29**: 281-294, 2008
- [17] Benner T, Heiland S, Erb G et al: Accuracy of gamma-variate fits to concentration-time curves from dynamic susceptibility-contrast enhanced MRI: Influence of time resolution, maximal signal drop and signal-to-noise. *Magnetic Resonance Imaging* **15**: 307-317, 1997
- [18] 金谷健一: これなら分かる最適化数学—基礎原理から計算手法まで—. 共立出版: 2005
- [19] Atkinson K.E: An introduction to numerical analysis. Wiley: 58-65, 1978
- [20] Moré J. J: The Levenberg Marquardt algorithm: implementation and theory. *Numerical Analysis*. Springer, Berlin Heidelberg: 105-116, 1978
- [21] 荒木力: MRI の基本 パワーテキスト 第3版 基礎理論から最新撮像法まで. メディカル・サイエンス・インターナショナル: 2011.
- [22] アレン・D・エルスター, 荒木力 et al: MRI「超」講義. 医学書院エムワイダブリュー: 1996
- [23] 日本核磁気共鳴医学界 教育委員会: MRI レクチャー 基礎から学ぶ MRI. インナービジョン: 2001.
- [24] Shabazi-Gahrouei D, Williams M, Allen B. J: In vitro study of relationship between signal intensity and gadolinium-DTPA concentration at high magnetic field strength. *Australasian Radiology* **45**: 298-304, 2001
- [25] Li-Yueh H, Kellman P, Arai A.E: Nonlinear myocardial signal intensity correction improves quantification of contrast enhanced first-pass MR perfusion in humans. *Magnetic Resonance Imaging* **27**: 793-801, 2008
- [26] Stanisz G. J, Henkelman R. M: Gd -DTPA relaxivity depends on macromolecular content. *Magnetic Resonance Medicine* **44**: 665-667, 2000
- [27] DCE MRI Technical Committee: DCE MRI quantification profile, quantitative imaging biomarkers alliance: 10-15, 2012
- [28] Stadler A, Jakob P. M, Griswold M, Barth M, Bankier A. A: T1 mapping of the entire lung parenchyma: influence of the respiratory phase in healthy individuals. *Magnetic Resonance Imaging*, **21**: 759-764, 2005
- [29] 市川真基, 後藤敏行, 影井清一郎, 岩澤多恵: 血流モデルを用いた造影胸部MR像における腫瘍組織の解析. 映像メディア学会技術報告, **36**: 45-48, 2012
- [30] 市川真基, 後藤敏行, 影井清一郎, 岩澤多恵: 造影 MR における肺動脈と大動脈の寄与を考慮した肺血流解析. 映像情報メディア学会技術報告, **37**: 15-18, 2013
- [31] Saka T, Ichikawa M, Kagei S, Gotoh T, Iwasawa T, Tsuzuki M.D.S.G: Perfusion analysis for lung MR images considering non-monotonic response of Gd-contrast agent. *IFAC Proceedings* **47**: 3587-3592, 2014

- [32] Rominger M. B, Bachmann G. F, Pabst W et al: Right ventricular volumes and ejection fraction with fast cine MR imaging in breath-hold technique: applicability, normal values from 52 volunteers, and evaluation of 325 adult cardiac patients. *Magnetic Resonance Imaging* **10**: 908-918,1999
- [33] Silvennoinen M. J, Clingman C.S, Golay X et al: Comparison of the dependence of blood R_2 and R_2^* on oxygen saturation at 1.5 and 4.7 Tesla. *Magnetic Resonance Medicine* **49**: 47-60, 2003
- [34] 宮地利明: MRIによる脳血流動態評価の現状. *日本放射線技術学会雑誌*, **59**: 1494-1501, 2003
- [35] 日本医用画像工学会, 日本医用画像工学ハンドブック編集委員会: 医用画像工学ハンドブック. 国際文献印刷社: 2012

本論文を構成する論文

公表論文

学術誌

1. 坂知樹, 後藤敏行, 影井清一郎, 岩澤多恵: 大動脈経由の再灌流を考慮した造影 MR 血流解析法. *Medical Imaging Technology*, **34**: 245-258, 2016

国際会議論文(全文査読)

1. Tomoki Saka, Masaki Ichikawa, Seiichiro Kagei, Toshiyuki Gotoh, Tae Iwasawa, Marcos de Sales Guerra Tsuzuki: Perfusion Analysis for Lung MR Images Considering Non-Monotonic response of Gd-Contrast Agent. *IFAC Proceedings Volumes* **47**: 3587-3592, 2014

口頭発表

1. Tomoki Saka, Seiichiro Kagei, Toshiyuki Gotoh, Tae Iwasawa: Blood Flow Contribution Analysis for Pulmonary Artery and Aorta using Contrast Enhanced Images. 1st AOWPFI & 8th JSPFI, 2016-1
2. 坂知樹, 後藤敏行, 影井清一郎, 岩澤多恵: 大動脈経由の再灌流を考慮した造影 MR 血流解析法. 第 35 回日本医用画像工学会大会, 2016-7

受賞歴(参考)

1. 坂知樹, 後藤敏行, 影井清一郎, 岩澤多恵: Gd 造影特性の逆転効果を考慮した胸部時系列 MR 画像の血流解析法. 映像情報メディア学会メディア工学研究会, 優秀発表賞, 2011-2
2. 坂知樹, 後藤敏行, 影井清一郎, 岩澤多恵: 大動脈経由の再灌流を考慮した造影 MR 血流解析法. 第 35 回日本医用画像工学会大会, 大会奨励賞, 2016-7