

3. CTによる脳血流測定法の有用性とその問題点

香川雅昭・安江 博・川端一弘
(財) 大阪脳神経外科病院

1. はじめに

1945年Kety, Schmidt¹ がヒトでの脳血流量測定法を報告して以来, この原理を基礎にして数多くの方法が試みられてきた. 中でもradio isotopeを用いた方法^{2,3}が開発され, 現在最も普及した脳血流算出法であるが, 空間分解能が低く表面の限られた情報しか得られなかった.

その後single photon emission CT⁴, positron emission CT⁵ など三次元レベルでの測定方法がコンピュータの進歩により応用されるようになったが, これらの機器は高価であること, 十分な分解能が得られないなどの欠点がある. 一方, stable Xenon (Xe) 吸入法によるX線CTを用いた局所脳血流量(local cerebral blood flow: LCBF)測定法は空間分解能の優れた血流分布画像が得られること, 新たな機器の開発や導入の必要がないこと等から広く研究され臨床応用されている⁶⁻⁹. しかし, SN比を高め良好な画像を得るためには麻酔作用があるXeを高濃度・長時間吸入せねばならず体動を防ぐために全身麻酔を要することなどが普及を妨げる要因となっていたが, 近年吸入時間・濃度・算出法およびその周辺装置の研究開発が進んでいる.

そこでこの検査法がより多くの施設で広く利用されることを期待し, 当院での経験をもとにまとめてみた.

2. Xe-CTの基礎

Xeは希ガスの一つであり原子番号54で, 造影剤として広く用いられているIodineの53と近似しているが, Xeガス吸入により脳組織血中濃度はそれほど高いものではなく, その濃度・吸入時間によっても変化するがH.U.値の増加は5~8(H.U.)程度である.

また脳血流測定用トレーサの条件である, (1)血液によく溶け一定の容積の中で瞬時に均一化すること, (2)測定中脳血流を変化させないこと, (3)脳組織で産出も代謝もされないこと, (4)脳外から精度高く測定できることなどを満たし拡散性で血液脳関門を自由に通過脳組織に分布し, X線CTを用いXeの吸入および排出過程を測定することで脳組織中のXe濃度の時間経過曲線を得ることができる. これらにより脳局所の血流量の算出が可能となった.

3. 脳血流測定におけるパラメータ

f : 局所脳血流量(L-CBF)

単位は[(ml/min)/cm³]であるが通常 f の100倍[(ml/min)/100cm³]で表す.

λ : 血液-脳分配係数(blood-brain partition coefficient)

平衡状態における組織と血液の間の濃度比を表す. 単位はなく脂肪の豊富な白質は灰白質より

高値を示す.

K : 立ち上がり率(build up rate constant)

組織中のXe濃度が動脈血中Xe濃度の変化に追従するかを示す, 組織時定数の逆数.

$f \cdot \lambda \cdot K$ の関係は $K=f/\lambda$ で二つのパラメータが決まれば残りも決定される.

4. Xe-CTの測定法

局所脳血流量の測定はFickの原理に基づいたKety-Schmidtの式¹⁰により

$$Ci(t) = \lambda i Ki \int_0^t Ca(\mu) e^{-K(t-\mu)} d\mu \quad \dots\dots\dots (1)$$

脳血流量 $fi = Ki \cdot \lambda i \cdot 100$ [(ml/min)/cm³]

λi : blood-brain partition coefficient

Ki : build up rate constant (brain)

$Ca(\mu)$: Xenon concentration (artery)

$Ci(t)$: Xenon concentration (brain)

ここで Ca がXe吸入開始直後より時間 t に関して一次指数的上昇を示すとすれば

$$Ca(t) = Aa(1 - e^{-Kat}) \quad \dots\dots\dots (2)$$

ただし Aa : build up range (artery)

Ka : build up rate constant (artery)

となるので, (2)式を(1)式に代入し, その積分式より

$$Ci(t) = Ai \left\{ 1 - e^{-Kit} - \frac{Ki}{Ka - Ki} (e^{-Kit} - e^{-Kat}) \right\}$$

$Ai = \lambda i \cdot Aa$ Ai : build up range (brain)

となり, Ci は時間 t に関して二次の指数的上昇を示す(Fig.1, Model.1).

Xe吸入時間が短時間になると(pulse inhalation), 飽和過程だけでは, CTによる十分なデータが確保できないため, 飽和・脱飽和の両過程を表現する Ca , Ci の式が必要で, Ca が一次の指数的上昇/下降を示し, 両過程において Ka が同一とするならば

$$Ca(t) = Aa(e^{-Ka(t-\tau)} - e^{-Kat}) \quad \dots\dots\dots (3)$$

ただし $\tau=t$ ($0 \leq t \leq T$), $T(T < t)$ となる.

T はXe吸入時間. さらに Ki が両過程において同一とするならば, (3)式を(1)式に代入した積分式より

$$Ci(t) = Ai \{ g(t-\tau) - g(t) \} \quad \dots\dots\dots (4)$$

$$\text{ただし } g(t) = e^{-Kit} + \frac{Ki}{Ka - Ki} (e^{-Kit} - e^{-Kat})$$

$Ai = \lambda i \cdot Aa$ となり, Ci は時間 t に関して二次の指数的

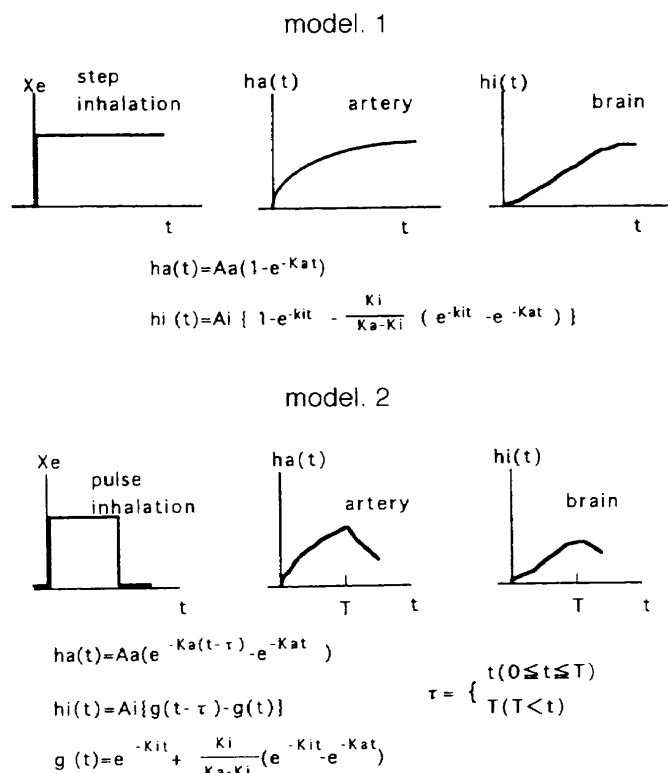


Fig.1 Mathematical model for the measurement of λ_i and K_i and LCBF values by xenon-enhanced CT. In step inhalation of xenon (Model 1), Hounsfield units of artery and those of brain show mono- and biexponential increase, respectively. In pulse inhalation of xenon (Model 2), Hounsfield units of artery and those of brain show mono- and biexponential increase and decrease, respectively. Xe: Xenon, $ha(t)$: Hounsfield units of artery at time, $hi(t)$: Hounsfield units of brain at time, Aa : build up range of Xe for artery, Ai : build up range of Xe for brain, Ka : growth rate constant for brain.

上昇下降を示すことになる (Fig.1, Model.2).

次に λ_i および K_i を求めるための curve fitting method を示す. 短時間Xe吸入法では, CTによる飽和・脱飽和過程の連続時系列データに対し, (3)式と(4)式で示される関数を最小二乗法により curve fitting させ λ_i と K_i を算出する. つまり, n 個の実測値 $Ca(tm)$, $Ci(tm)$ [$m=1 \sim n$] に対し

$$E1 = \sum_{m=1}^n \left[Ca(Tm) - Aa(e^{-K_a(Tm-\tau)} - e^{-K_a Tm}) \right]^2$$

$$E2 = \sum_{m=1}^n \left[Ci(Tm) - Ai \{ g(Tm-\tau) - g(Tm) \} \right]^2$$

が最小となるような $\lambda_i (=Ai/Aa)$ と K_i を算出する.

得られたこれらの値より局所脳血流量 fi は,

$$fi = 100 \lambda_i \cdot K_i \text{ [(ml/min)/100cm}^3\text{]}$$

として計算される¹¹⁾.

5. 動脈血中Xe濃度Ca(t)の測定法

$Ca(t)$ の測定法には, 大別して直接法と間接法とが

あり, CT値(H.U.)を単位として測定される.

直接法としては,

- 経時的動脈採血法(採血法)
- 頸動脈スキャン法(シャトル法)
- 動静脈スキャン法(シャント法)
- 呼気チューブスキャン法
- 質量分析計による測定

間接法として

- 終末呼気測定法(end tidal法)

現在多くの施設で使用されているend tidal法では, 被検者の終末呼気は, 肺胞中のガスと同一であること, 肺胞中のガスと動脈血とは, Xe濃度に関し平衡状態で有ること, この2点を仮定と用いることで動脈血中 $Ca(t)$ を $Cair(t)$ から下記の式より指定することができる¹²⁾.

$$Ca(t)[H.U.] = (0.10 + 0.0011Hi[\%])Cair(t)[H.U.]$$

$$Cair(t)[H.U.] = 1.29 * Cair\%(t)[\%]$$

換算係数1.29は, $Ci(t)$ の測定に用いるCT装置の検出器特性等により変動するため, 使用条件にあわせ測定しておく必要がある.

Xe gas 100%の室温1気圧での密度=5.15mg/cc, GE YMS社製CT Quantex RXの管電圧120kVのX線における, 水とXeの質量吸収係数の比=0.040 これらより5.15/0.040/100=1.29となり当施設では1.29を換算係数として用いている.

6. 当院Xe-CT検査

現在Fig.2に示すようにXe短時間・低濃度吸入によるcurve fitting法¹³⁾により検査を行っている. 検査前, 被検者に十分な説明(Xe吸入中体全体のしびれ感や聴覚過敏が起こることなど)を行い協力が得られることを確認し, また意識障害がありairwayの確保上挿管が必要な場合には, 挿管前に気管内を局所麻酔し, 咳反射を抑える処置を行い検査台に仰臥位にて入念に頭部固定およびフェイスマスクよりのairもれを確認する. 次に被検者の関心領域である任意の2axial断面像を決定後, 脱窒素抜きでroom air吸入後, 30%Xe・70%O₂混合ガスを240秒吸入させ1断面につきその飽和過程に5回, 約300秒の脱飽和過程に4回のXe吸入前と合わせて10回のserial scanを行い, 動脈血中Xe濃度はthermoconductivity法¹⁴⁾によって終末呼気中Xe濃度を連続記録し, その時系列データと, X線CTより得られた画像をノイズ低減のため13×13ピクセル単純加重平均のスムージング処理を行った連続時系列データを用い, 全例において終末呼気中Xe濃度をもとに求めた動脈A値・K値を補正式¹⁵⁾を用い補正後curve fitting法にて脳血流量を算出している. 使用装置は, X線CT装置はQuantex RX(GE YMS社製)でスライス厚10mm, 512×512マトリクス, exposure factorは120kVp・100mA, Xe供給装置はAZ-723(安西

総業社製)である(Fig.3).

7. Xe-CTの問題点

7-1 Xe吸入法(step法・pulse法)

1980年代に入りXe-CTの研究が始まった当時は長時間・高濃度・step吸入が主体でありstep吸入の場合、動脈血中濃度は約10分で飽和状態^{8,9}となるが、脳組織の濃度は灰白質では15分、白質では30分以後も飽和状態に達しない^{20,21}。したがって、少なくともstep吸入による脳血流算出には20分以上必要となる^{12,17}。またXe-CTの特徴である脳組織の λ 値の算出についてもsaturation法により求めるため、脳組織での飽和に時間がかかることから20分以上の吸入がなければ λ 値を正確に求めることができない^{12,17}。

これらstep法では長時間のXe吸入によりXeガス固有の麻酔作用および長い検査時間から被検者のmortion artifactが生じやすく、舌根沈下等による呼吸障害を生ずる欠点があり、この欠点を解決する必要から低濃度短時間吸入法が研究されたが、短時間吸入法では λ 値の精度に問題があり λ 値をあらかじめ決めて血流量を計算する方法²²やXe吸入中の飽和過程と吸入中止後の脱飽和過程も続けてスキャンし情報量を増加させノイズを低減させるpulse吸入法が開発され、現在最も行われる方法となっている^{23,24}。この方法の特徴は、 λ 値をあらかじめ決定することなく λ 値を算出できかつ検査時間・Xe吸入濃度の低下によりmortion artifactが最大限に抑えられることであるが欠点として、有意なエンハンス効果が得られない初期のCT値を利用すること、飽和・脱飽和曲線のrate constantを同一と仮定している点があげられる。

7-2 Xe血中濃度Caの測定

Xe-CT開発初期は、Caを測定する方法が確立されておらず下記の直接法が主流であった。

(採血法)²⁵……検査中、主に橈骨動脈に挿入留置したエラストー針より定期的に動脈採血をプラスチックシリンジにて行い、検査終了後ファントム中で改めてスキャンし、Xe濃度を求める方法であるが、侵襲度が高く・手技が煩雑・シリンジからのXeガスの拡散などにより誤差が生じやすいが、測定値が肺機能に左右されないという利点がある。

(Shuttle法)²⁶……頭蓋内と頸部の総頸動脈間を交互にスキャンし、総頸動脈のCT値を測定する非観血的方法であるが、体動が起こりやすい部位での測定であり精密な測定には熟練を要する。

(動脈血連続モニタ法)……動脈内にカテーテルを留置し、カテーテル先のテフロン被膜を介し連続的にマススペクトロメータで濃度を測定する方法で精度は高いが、特に侵襲性が高く時間応答性が悪い。

これらの方法に対し、動脈血中Xe濃度Ca(T)の測定法の項で述べたように間接法としての終末呼気測定法(end tidal法)は、非侵襲的で簡便であるが、フェイスマスクからのairもれがないことおよび安定した呼吸が

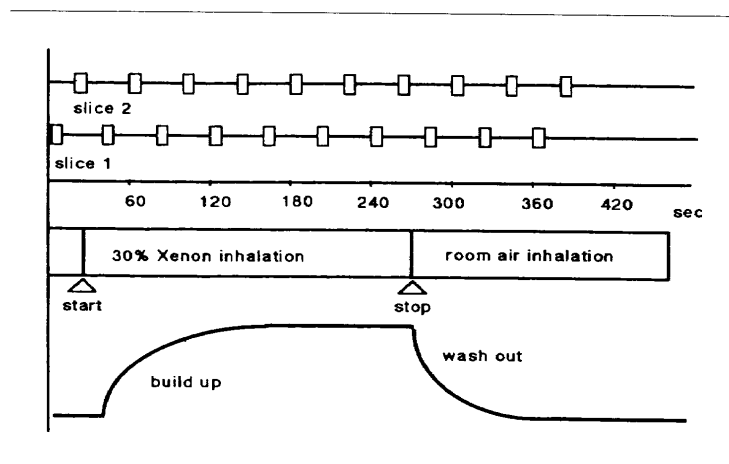


Fig. 2 Serial CT scanning for examination of xenon-CT CBF.

精度を左右することはもちろんのこと最大の問題点は、肺機能障害を有する被検者、高齢者においてであり、これらについて採血法との相関係数を用いて補正する方法¹⁵などが考案されているが、換気能不全症例については、採血法も同時に施行する必要がある。

7-3 その他

(mortion artifact)……被検者の体動は、ごく少ない動きであっても脳内各部分の経時変化を表すものなくなるため、頭部の固定および被検者の協力は不可欠なことである。

(CT装置の画質)……standard deviation(S.D.)は、CTの重要な性能で有り、各施設においてXe-CTに最適な

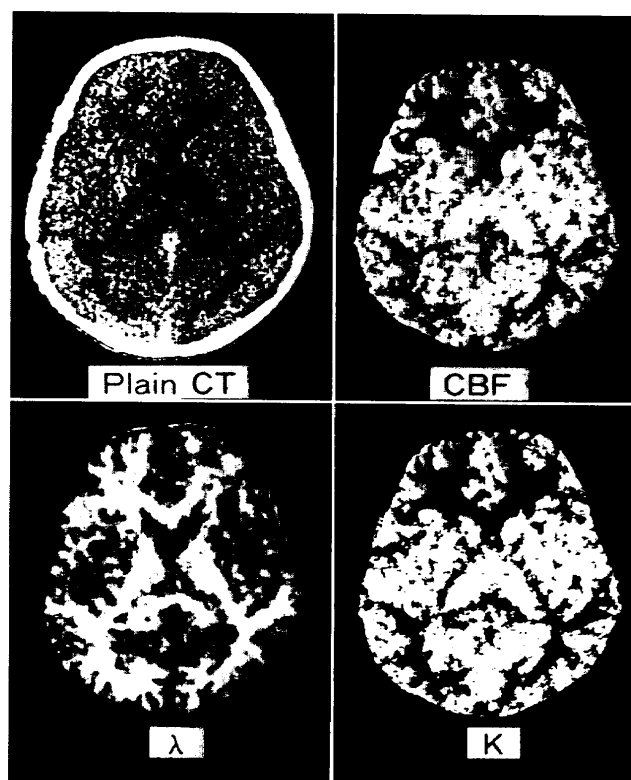


Fig. 3 A33-year old, male, normal subject: plain CT (upper left) and mapping image of LCBF (upper right), λ (lower left), K (lower right) with 4 minutes inhalation of 30% xenon.

S.D.を得るよう(1)装置の日常の管理・性能の把握(2)撮影条件(3)スキンスライス幅等工夫することが重要である。

またCT画像のノイズの影響を減少させるためsmoothing 処理法が用いられるが、ピクセル数が増加すると局所脳血流量が変化しこれらがXe-CT標準化の妨げの一つとなっている。

上記以外にも周辺機器の測定誤差、パーシャルボリューム・ビームハードニングの問題など種々あるが各施設で各々の問題点に対して検証し、1回1回の検査を丁寧に行い、方法論の信用度を増すことが大切である。

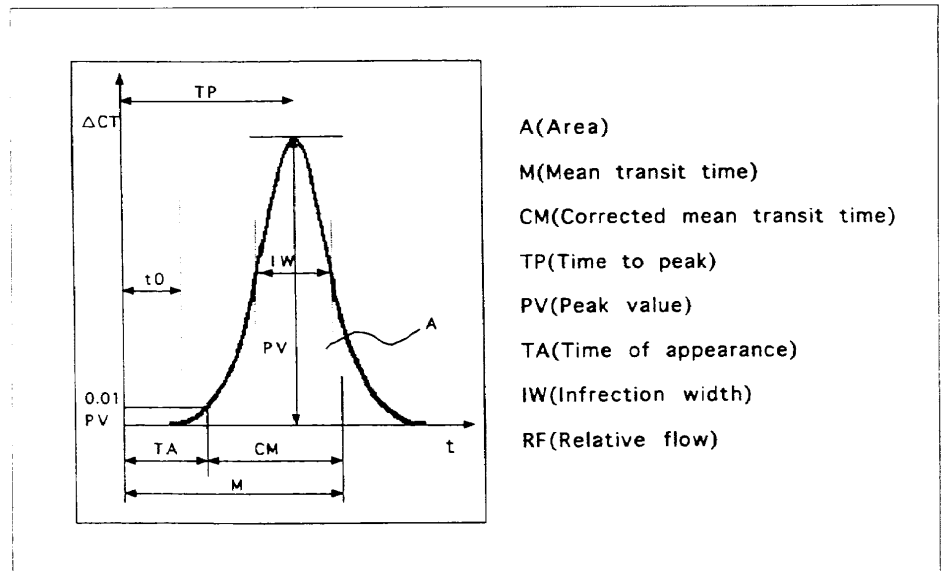


Fig. 4 The illustration of the gamma variate fitting curve and parameters derived.

8. Dynamic CT

8-1 Dynamic CTの原理

ヨード造影剤を急速静脈内投与すると、造影剤は肺循環・大循環から脳組織を灌流する、この状態をrapid sequence CTを利用し撮像することで頭部断層面内のボクセルごとに、時間濃度曲線(time density curve)が得られ、この曲線をガンマ関数に近似することで局所脳組織における造影剤の平均通過時間(mean transit time)やその他のパラメータをmapping imageとして表示することができるが肺循環を通過することで各パラメータは合成関数となり絶対値とはならず相対値として評価され定量性はない²⁷⁻²⁸ (Fig.4)。

8-2 当院Dynamic CT検査法

あらかじめ撮影したplain CT像より循環動態をみたいスライスを一断面選び、1回のscan 4秒、間隔2秒で6回のscanを撮像条件120kVp・100mA・スライス厚10mmで造影剤total 32mlを秒8mlにて自動注入器を用い、左肘静脈に挿入した16~18Gエラスト針より注入開始1秒後よりscan開始する。撮影後得られた6画像各々を1分割240°で60°ごと位相の異なる3画像を再構成し、合計18画像を作成しFig.4に示す八つのパラメータのfunctional imageを得る (Fig.5)。

8-3 Dynamic CTの技術的問題点

- ① dynamic scanはslice面が1断面しかとれないためslice決定に際し注意を要する。
- ② slice面にはコントロールとして正常組織を含むことが必要で、両側性疾患の被検者においては、小脳をコントロールとして用いることも必要である。

- ③ 相対値であるため多発性病変の場合現在のCT装置の性能から考えて小さい、もしくは軽度な病変は検出が不能である場合も多い。
- ④ 確実に時間濃度曲線のピークを捉えるためdynamic scanのプロトコル作成には注意を要し、被検者の心肺機能(不整脈を含め)により臨機応変に変更する必要がある。
- ⑤ scan回数が少なく、基本的データ量不足のため精度はおのずと一定の制約がある。

9. まとめ

Xe-CTは設備投資が少なく、λ値の実測が可能で定量性も高く、反覆検査が行えるなど多くの利点を持つが、反面算出過程での誤差要因も数多く持ち、全てが解決されているわけではなく、検査法・算出法の組み合わせは種々あり施設および目的に適した方法を選択することで利点を大きくすることができる。

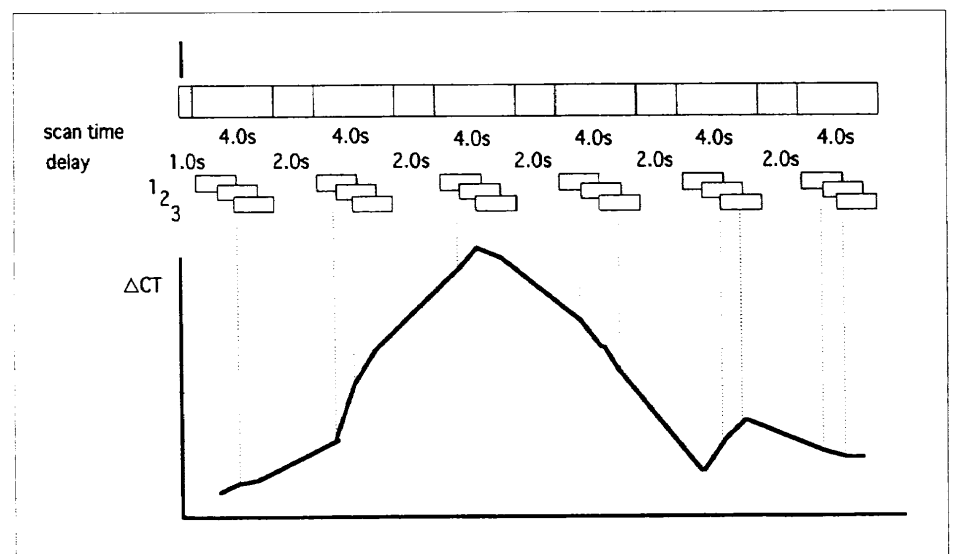


Fig. 5 Scanning program and CT number-time curve in the present study.

今後、世界に広まっていく検査法であることから装置や施設間の差異を少なくする意味で標準化を進めることが重要であると考えられる。一方dynamic CTは、直接脳血流を表すのではなく血管内のperfusionを表す手段であり、相対値としての評価しかしないが、簡便で侵襲も少なく、急性期脳血管障害の検査として有用であると考えその診断には本法の限界を知った

上で使用する必要がある。

謝 辞

本報告に際し、発表の機会を与えて下さいました大会長ならびに座長の柳原圭雄先生に深く感謝いたします。

参考文献

- 1) Kety SS, Schmidt CF: The determination of cerebral blood flow in man by use of nitrous oxide in low concentration. *Am. J. Physiol.*, **143**, 53-66, (1945).
- 2) Ingvar DH, Lassen NA: Cerebral complication following measurements of regional cerebral blood flow (rCBF) with the intra-arterial ^{133}Xe injection method. *Stroke*, **4**(4), 658-665, (1973).
- 3) Obrist WD, Thompson HK, Wang HS, et al.: Regional cerebral blood flow estimated by ^{133}Xe inhalation. *Stroke*, **6**(3), 245-256, (1975).
- 4) 遠藤英雄, 金谷春之: Single photon emission CT—その臨床的有用性と問題点—. *Neurosurgeons*, **4**, 173-182, (1985).
- 5) 館野之男, 穴戸文男: ポジトロンCT—装置とその利用—. *脳神経*, **34**(9), 827-843, (1982).
- 6) Drayer BP, Gur D, Wolfson SK Jr, et al.: Experimental xenon enhancement with CT imaging: cerebral applications. *AJR*, **134**, 39-44, (1980).
- 7) Gur D, Wolfson SK Jr, Tonas H, et al.: Progress in cerebrovascular disease: local cerebral blood flow by xenon enhanced CT. *Stroke*, **13**(6), 750-758, (1982).
- 8) Kelsz F, Hilal SK, Heatwell P, et al.: Computed tomographic measurement of the xenon brain blood partition coefficient blood flow: a preliminary report. *Radiology*, **127**, 385-392, (1978).
- 9) Meyer JS, Hayman LA, Yamamoto M, et al.: Local cerebral blood flow measured by CT scan after stable xenon inhalation. *Am. J. Neuroradiol*, **1**, 213-225, (1980).
- 10) Kety SS: The theory and applications of the exchange of inert gas at the lung and tissue. *Pharmacol Rev*, **3**, 1-41, (1951).
- 11) 中川原譲二, 唐沢 淳, 田沢俊明, 他: 低濃度, 短時間 Stable Xenon吸入によるCT-CBF測定とその分布画像表示. *CT研究*, **8**(4), 405-412, (1986).
- 12) Kelcz F, Hilal S, Harwell P, et al.: Computed tomographic measurement of xenon brain-blood coefficient and implication for regional cerebral blood flow: A preliminary report. *Radiology*, **127**, 385-392, (1978).
- 13) Touho H, Karasawa J, Nakagawara J, et al.: Mapping of local cerebral blood flow by computerized tomography with inhalation of stable xenon and the curve fitting method of analysis. *Radiology*, **168**, 207-212, (1988).
- 14) Ctur D, Herron JM, Molter BS, et al.: Simultaneous mass spectrometry and thermoconductivity measurements of and-tidal xenon concentration: A comparison. *Med. phys.*, **11**, 208-212, (1984).
- 15) 東保 肇, 唐沢 淳, 穴戸 尚, 他: 終末呼気中キセノン (XeS) 濃度測定による XeS CT-CBF study 動脈採血法による補正式の考察. *脳と神経*, **41**(6), 603-609, (1989).
- 16) 後藤文男, 海老原進一郎, 坂井文彦, 他: ウィリス動脈輪閉塞症の脳循環代謝(第3報). 厚生省特定疾患ウィルス動脈輪閉塞賞調査研究班 昭和54年研究報告書. pp.65-71, 厚生省, 東京, (1980).
- 17) Segawa H, Wakai S, Tamura A, et al.: Computed tomographic measurement of local cerebral blood flow by xenon enhancement. *Stroke*, **14**(3), 356-362, (1983).
- 18) Bhaman V, Goldiner P, Rau C Jr, et al.: Mass spectrometric measurement of end-tidal xenon concentration for clinical Xenon/CT cerebral blood flow studies. *Biomed Mass Spectrom*, **9**, 241-245, (1982).
- 19) Rottenberg DA, Lu HC, Kearfott: The in vivo autoradiographic measurement of regional cerebral blood flow using stable Xenon computerized tomography: The effect of tissue heterogeneity and computerized tomography noise. *J Cerebral Blood Flow Metabol*, **2**, 173-178, (1982).
- 20) Kishore PRS, Rao GO, Fernandes RE, et al.: Regional cerebral blood flow measurement using stable xenon enhanced computed tomography: A theoretical and experimental evaluation. *J Comput. Assist. Tomogr.*, **8**, 619-630, (1984).
- 21) Meyer JS, Hayman LA, Amano T, et al.: Mapping local blood flow of human brain by CT scanning during stable xenon inhalation. *Stroke*, **12**(4), 426-436, (1981).
- 22) 鈴木龍太, 平塚秀雄, 大野喜久郎, 他: Xenon-enhanced CTによる脳血流分布図の作成—実用法としてのsimplified methodの紹介. *脳と神経*, **37**(1), 73-80, (1985).
- 23) Kalender W, Polacin A, Eidloth H, et al.: Brain perfusion studies by xenon-enhanced CT using washin/washout study protocols. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **15**, 816-822, (1991).
- 24) Drayer BP, Wolfson SK, Reinmuth OM, et al.: Xenon enhanced CT for analysis of cerebral integrity, perfusion, and blood flow. *Stroke*, **9**(2), 123-130, (1978).
- 25) 唐沢 淳, 栗山良紅, 菊池晴彦, 他: Xenon, CTスキャナーを使用した同時多層脳血流測定—Shuttle方式の開発—. *CT研究*, **5**(1), 37-44, (1983).
- 26) Axel L: Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: A theoretical. *Radiology*, **137**, 679-686, (1980).
- 27) Berninger WH, Axel L, Norman D, et al.: Functional imaging of brain using computed tomography. *Radiology*, **138**, 711-716, (1981).
- 28) Norman D, Axel L, Berninger WH, et al.: Dynamic computed tomography of the brain: Techniques, data analysis, and applications. *AJR*, **136**, 759-770, (1981).