

Title	ダイナミック造影CTスキャンによる肺腫瘍の血行動態解析の基礎的検討
Author(s)	小口, 和浩; 曾根, 脩輔; 春日, 敏夫 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1996, 56(7), p. 496-501
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18776
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

ダイナミック造影CTスキャンによる肺腫瘍の 血行動態解析の基礎的検討

小口 和浩 曾根 脩輔 春日 敏夫 酒井 文和
丸山雄一郎 渡辺 智文 李 峰 安藤 隆 中台 有紀*

信州大学医学部放射線医学教室

* 旭化成情報システム株式会社サイエンスソフト事業部

Methodological Study of Hemodynamic Analysis of Lung Mass by Contrast Enhanced Dynamic CT

Kazuhiro Oguchi, Shusuke Sone, Toshio Kasuga,
Fumikazu Sakai, Yuichirou Maruyama,
Tomofumi Watanabe, Li Feng,
Takashi Andoh and Yuki Nakadai*

We investigated a method of analyzing the hemodynamics of the lung mass by contrast enhanced dynamic computed tomography (dynamic CT) to determine the difference in vascular supply between the pulmonary artery and bronchial artery using an experimental model. Our experimental model consisted of two injectors connected to two tubes, representing the pulmonary artery and bronchial artery, which were further connected to a chamber representing the lung mass. Following infusion of contrast medium into each tube with some delay time, dynamic CT scans were performed to obtain time density curves of the two tubes and the chamber. Using the time-density curve of contrast passage, flow rates from the two tubes into the chamber were calculated by the curve fitting method. Calculated values correlated well with the adopted flow rates of fluid from the injectors ($r = 0.893$) in the experiment. The results indicate our method of individually measuring flow rates of dual-input blood flow, i.e., from the pulmonary artery and bronchial artery, into the lung mass is applicable clinically to determine blood flow by the two arteries supplying the lung mass.

Research Code No. : 506.1

Key words : Dynamic CT, Tumor, Lung Hemodynamics

Received May 15, 1995 ; revision accepted Sep. 6, 1995
Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine
* Science software division, Asahi Kasei Joho System Co., Ltd.

はじめに

肺の腫瘍性病変の良悪性の鑑別に関して、その形態学的な検討はすでに十分行われ、その限界も感じられている。Littletonら¹⁾は、肺病変の血行動態をモデル図に表し、正常肺や、肺癌、肺の炎症巣における、肺動脈と気管支動脈からの血流量とそのクリアランスの違いを推定した。また、選択的気管支動脈造影や切除肺標本の microangiogram等より、肺腫瘍では、その種類や部位によって気管支動脈と肺動脈からの血流量が異なるとされている^{2), 3)}。CTを用いて、このような腫瘍への気管支動脈と肺動脈からの血流供給の違いを知ることができれば、肺腫瘍性病変の鑑別診断に有用と思われる。最近、造影CTで、水溶性ヨード造影剤をボラス注入した時の増強効果の最高値から腫瘍の良性悪性の鑑別を試みる報告や⁴⁾、造影剤のボラス注入による腫瘍のCT値の経時的変化の検討⁵⁾がされ、これらの新しい画像情報を利用した良悪性の鑑別法の開発が期待される。また、近年の高速CTスキャナの発達により、造影剤が病巣に流入して流出する経過をさらに詳しく観察可能になり、ダイナミックCTを用いて腫瘍の血流量を測定することも試みられている^{6), 7)}。しかし、気管支動脈と肺動脈の血管支配の違いを検討した報告はない。

われわれは肺腫瘍性病変への肺動脈と気管支動脈の血流支配の違いを定量的にとらえ、病変の良悪性の鑑別診断に利用することを考えた。すなわち、肺腫瘍の経時的造影剤濃度変化をダイナミックCTで測定し、得られる時間濃度曲線から腫瘍性病変の血流支配を解析するための実用的なモデルを考案した。そして本法の妥当性をみるための基礎的検討を行った。

方 法

(1) 原理

肺腫瘍の血流支配を解析するために、Fig.1に示すような2系統の入力のモデルを考案した。ここで、腫瘍における造影剤量の変化は腫瘍に流入する造影剤と腫瘍から流出する造影剤の量の差で表される。腫瘍に流入する造影剤の量

は、肺動脈と気管支動脈それぞれから流入する造影剤量の和であり、腫瘍から流出する造影剤の量は肺静脈、気管支静脈、リンパ管への流出量の和である。流出する造影剤量を測定することは不可能であるため、腫瘍からの造影剤の流出量は腫瘍の造影剤濃度に比例すると考え、この比例定数を消失定数 k とした。そして、腫瘍への肺動脈からの血流量を F_p 、気管支動脈からの血流量を F_b 、時間 t における肺動脈、気管支動脈、腫瘍のCT値をそれぞれ $C_p(t)$ 、 $C_b(t)$ 、 $CM(t)$ とすると、腫瘍中の造影剤濃度の時間変化率は次式で示される。

$$\frac{dCM(t)}{dt} = \{F_p \cdot C_p(t) + F_b \cdot C_b(t)\} - k \cdot CM(t) \dots\dots\dots (1)$$

これを造影剤注入開始から T 時間後までについて積分すると次式になる。

$$CM(T) = F_p \cdot \int_0^T C_p(t) \cdot e^{-k(T-t)} dt + F_b \cdot \int_0^T C_b(t) \cdot e^{-k(T-t)} dt \dots (2)$$

また、 r を次式のように定義し、この値が大きい程造影剤が腫瘍に停滞しやすいと考えた。

$$r = \frac{F_p + F_b}{k} \dots\dots\dots (3)$$

ここで、腫瘍を支配する肺動脈および気管支動脈の分枝内の造影剤濃度変化を知る必要があるが、これらに対しては、右心室あるいは肺動脈本幹と左心室あるいは下行大動脈の造影剤濃度変化を代用した。局所の造影剤濃度はCT画像上の増強効果すなわちCT値の上昇分と比例するので⁶⁾、それぞれのCT値の時間濃度曲線から造影前のCT値を減算して造影剤濃度変化曲線とした。 $C_p(t)$ 、 $C_b(t)$ および $CM(t)$ を造影剤静注後のダイナミックCTスキャンにより経時的に求め、これらの経時的濃度変化値を用いて、 F_p 、 F_b 、 k の推定を行った。この際、 $C_p(t)$ 、 $C_b(t)$ の実測値を用いて、推定

すべき F_p 、 F_b 、 k の値を種々に変化させながら式(2)から得られる $CM'(t)$ を算出し、実測値の曲線 $CM(t)$ と計算値の曲線 $CM'(t)$ が最も近似するよう F_p 、 F_b 、 k を最小自乗法で求めた (Fig.2)。解析に際して、常微分方程式にEuler法⁸⁾を、最小二乗法による近似にSimplex法⁹⁾を用いた。

(2)基礎的実験方法

今回、Fig.3に示すような実験系を作製した。すなわち、ここではインジェクタ1および2からそれぞれ肺動脈と気管支動脈に模したtube 1とtube 2に一定の速度で血液にみまてた基剤を注入し、この流量を F_p と F_b とした。2本のチューブから流出した基剤は模擬腫瘍としてのchamberに流入する。5ないし10倍に希釈した水溶性ヨード造影剤(イオパミドール 300mgI/ml)を2つのインジェクタの側管からボラス注入して、tube 1,2とchamberにおける造影剤濃度変化をダイナミックCTスキャンにより測定し、それぞれを $C_p(t)$ 、 $C_b(t)$ 、 $CM(t)$ とした。ここで、基剤は比重の重い造影剤がchamber内に沈殿せず混和が良好になるように、比重が比較的重いブドウ糖加酢酸リンゲル液を用いた。使用装置はGE

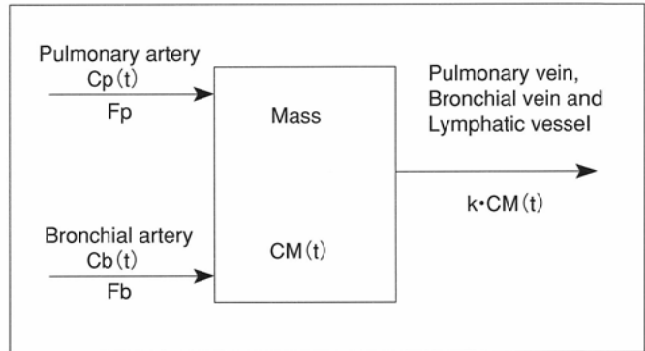


Fig.1 Schematic model for analysis of the dynamics of contrast medium in lung mass. $C_p(t)$: concentration of contrast medium of pulmonary artery, $C_b(t)$: concentration of contrast medium of bronchial artery, $CM(t)$: concentration of contrast medium of the mass lesion. F_p : blood flow rate into the mass from pulmonary artery, F_b : blood flow rate into the mass from bronchial artery. k : clearance constant.

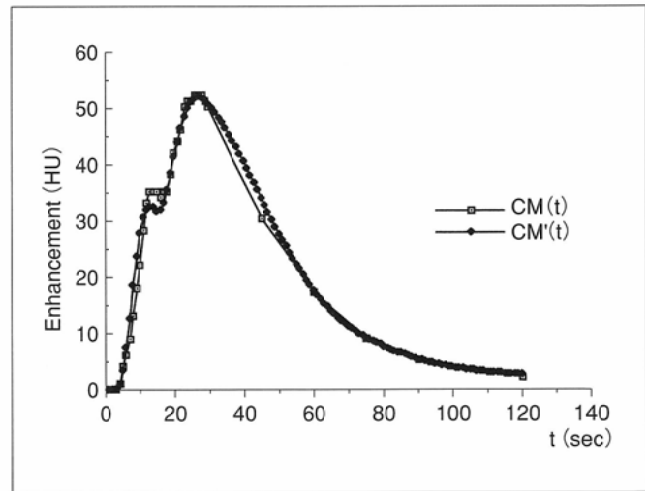
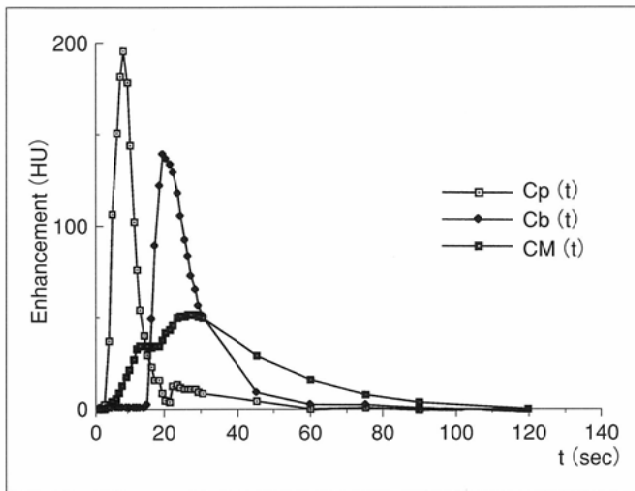


Fig.2 (A) Time density curves of the two tubes and one chamber. $C_p(t)$: first injection of contrast medium, $C_b(t)$: second injection of contrast medium, $CM(t)$: chamber alternated to the mass. (B) $CM(t)$: measured time density curve from dynamic CT images, $CM'(t)$: calculated curve from $C_p(t)$ and $C_b(t)$ using curve fitting method.

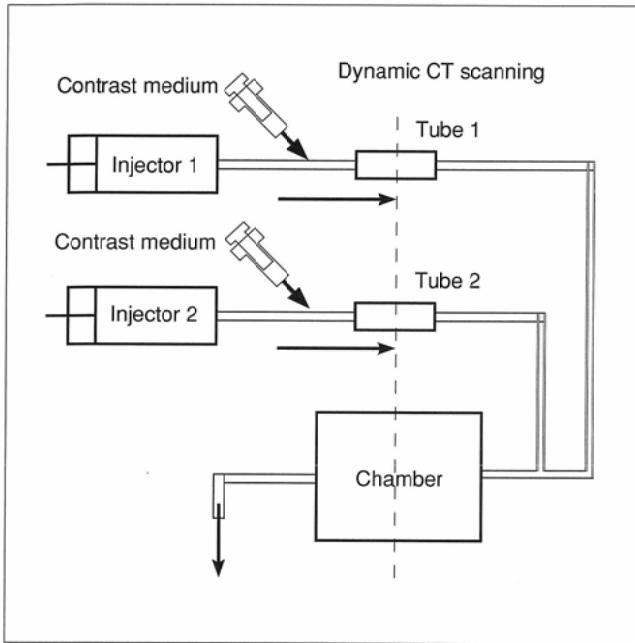


Fig.3 Schema of experimental model.

CT Hi Speed Advantageである。造影剤注入のタイミングはFpに相当のインジェクタ1とFb相当のインジェクタ2との間で、約10秒の間隔をもたせ、実際の肺動脈と下行大動脈(気管支動脈)における造影剤通過時間に相当するようにした。ダイナミックCTスキャンは最初の30秒間は毎秒1スキャン、以後15秒毎に4スキャン、30秒毎に2スキャンで2分30秒まで計36回行った。ここで得られたtube 1, 2およびchamberの経時的造影剤濃度変化のデータをワークステーション 旭メディカル Dr.View に送り、上述のモデル解析を行った。流量は模擬腫瘍としたchamberの単位重量に単位時間に流れる基剤の量とし、基剤の比重を1として単位をml/100g/minで表わした。2つのインジェクタで設定した流量(Fp, Fb)および2つの流量の比(Fb/Fp)について実験結果との相関を検討した。

(3)ダイナミックCTスキャン間隔の検討

ダイナミックCTスキャンの施行にあたって、至適なスキャン間隔を求めるために、最初の30秒間のデータを2~5秒毎に間引きして上記の解析を行い、それぞれ計算された値と毎秒のデータで計算した値とを比較し、スキャン間隔の違いによる計算値の変動をみた。

(4)臨床例への試行

原発性肺癌、腎癌の肺転移の2症例に本法を試行し、血流量等を解析した。ダイナミックCT撮影は、水溶性造影剤50mlを5ml/secで肘静脈より急速静注し、5秒後から1回の息止めで毎秒1スキャンを30秒間繰り返し行い、以後15秒間隔でさらにスキャンを繰り返し、静注後約2分まで収集したデータを解析に用いた。肺腫瘍が存在するレベルで見える右室あるいは肺動脈、および下行大動脈の濃度を測定してCp(t)およびCb(t)とした。この際、上述のモデル実験と同様に腫瘍の比重を1とし、腫瘍のCT値は造影剤濃度と比例すると仮定している。

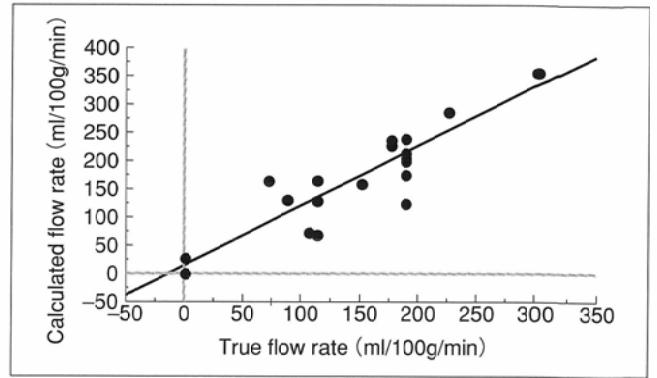


Fig.4 Correlation between true flow rate and calculated flow rate. (y = 1.061x + 13.351, R = 0.893)
True flow rate : flow rate set by injector.

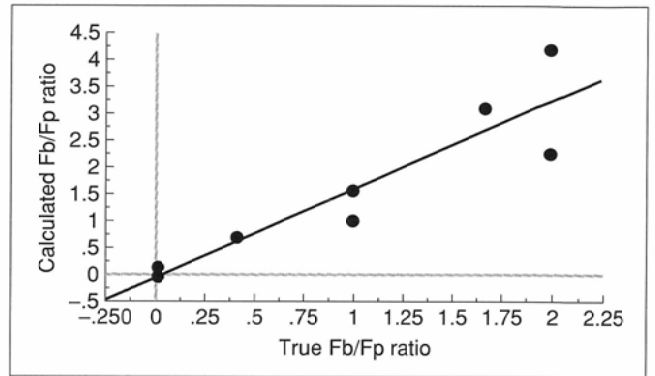


Fig.5 Correlation between the true flow rate ratio Fb/Fp and calculated Fb/Fp ratio. (y = 1.673x - 0.02, R = 0.918)
Fp: flow rate from the injector of first injection of contrast medium.
Fb: flow rate from the injector of second injection of contrast medium.

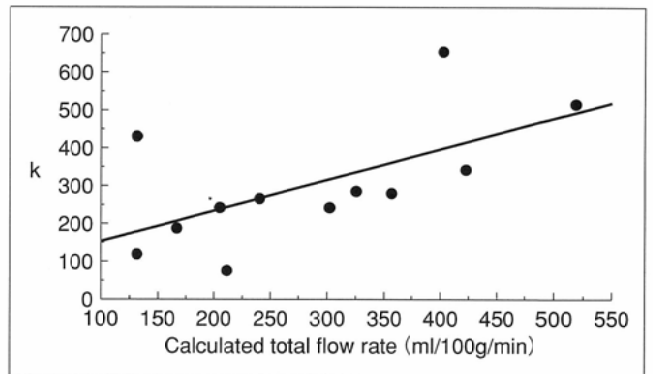


Fig.6 Correlation between calculated total flow rate (Fp + Fb) and calculated clearance constant k. y = 0.851x + 72.676, R = 0.619

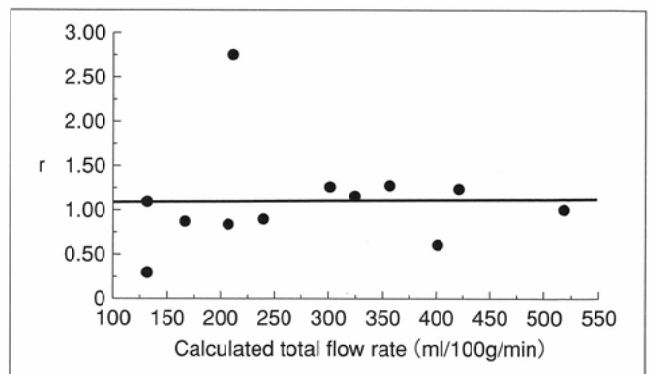


Fig.7 Calculated values of r.

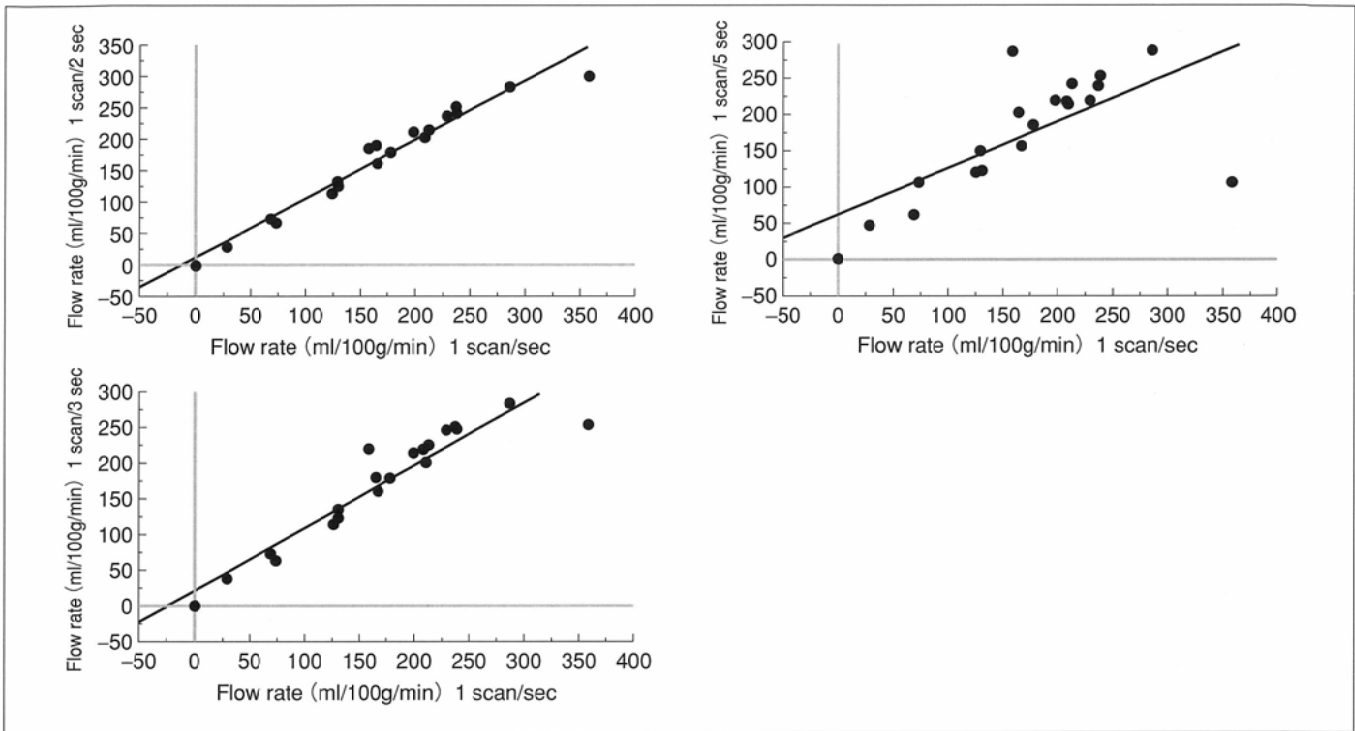


Fig.8 Calculated flow rates for the various intervals of CT scanning. This indicates that 5 second interval of scanning is not suitable to obtain a comparably correct value.

結 果

(1)基礎実験の結果

インジェクタで設定した流量(Fp, Fb)と、今回の方法による計算値との関係をFig.4に示す。両者の間に相関関係がみられた(回帰直線 $y = 1.061x + 13.351$, 相関係数 $R = 0.893$)。また、2つのインジェクタの設定流量の比Fb/Fpと計算値の比との間にも相関関係が得られたが(Fig.5, $y = 1.637x + 0.02$, $R = 0.918$), Fbがやや高く算出される傾向にあった。消失速度定数kは、ばらつきを示したが計算された総流量(Fp + Fb)と比例関係を示した(Fig.6, $y = 0.851x + 72.676$, $R = 0.619$)。rの値はchamberの均一な構造を反映して1に近い値を示した(Fig.7)。

(2)ダイナミックCTスキャン間隔の検討結果

ダイナミックCT撮影の間隔を2秒毎あるいは3秒毎に変更しても、計算値(Fp, Fb)の大きな変動はなかったが、5秒毎のデータで計算すると毎秒1スキャンの場合との差が大きくなった(Fig.8)。ただし、造影剤の濃度変化が早い肺動脈や下行大動脈の早期像においては、2秒毎のデータを用いた場合でも、造影剤濃度のピークポイントが測定されないことがあった。したがって、早期像に対しては毎秒1スキャンが適当であり、下行大動脈の濃度が安定する時期すなわち40から50秒後以降は15秒程度の間隔のスキャンで十分と判断された。

(3)臨床例での試行結果

腺癌の症例では、 $Fp = 39.7\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$, $Fb = 16.2\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$, $k = 147$, $r = 0.38$ という結果が算出され、肺動脈支配が優位であり、従来の報告と一致した(Fig.9)。CT画像をみて

も肺腫瘍が気管支動脈支配で高血流腫瘍と思われた腎癌肺転移の例では、 $Fp = 0.01\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$, $Fb = 846\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$, $k = 1440$, $r = 0.59$ と気管支動脈からの血流が著しく高く画像上の所見と一致した(Fig.10)。

考 察

肺腫瘍の造影CTにおいて、静注された水溶性ヨード造影剤は、肺動脈、気管支動脈から時間差をもって腫瘍血管床に入り、速やかに間質へと移行する⁽¹⁰⁾⁻¹²⁾。前者は腫瘍の血管支配とvascularityを反映しており、後者には毛細血管-間質組織の造影剤の移行速度や間質の大きさ等が関与すると思われる、これは造影剤の種類によっても異なるとされている^(13), 14)。腫瘍に入った造影剤は肺静脈、気管支静脈に加え、間質からリンパ管を経て腫瘍から流出する。また、血中の造影剤量は、造影剤の全身での間質への移行や腎からの排泄によって減少するし、血中造影剤濃度は被検者の体格や循環動態に応じて異なる⁽¹³⁾。実際の体内に静脈投与された造影剤は、これらの要素が絡み合っって複雑な動態をもって腫瘍に増強効果をもたらすと考えられる。

こういった肺腫瘍の造影剤動態において、CT画像によって、腫瘍の血管床と間質組織とを分離してみることや、静脈やリンパ管の流出系の造影剤を測定することは不可能である。そこで、われわれは、腫瘍の血行動態を、肺動脈と気管支動脈の2つの流入血管、腫瘍、および腫瘍からの流出路によって構成される簡略化したモデルを設定した。また、解析に用いる測定データは造影剤静注後約2分程度と短時間なために、腎排泄等による造影剤量の減少は無視し

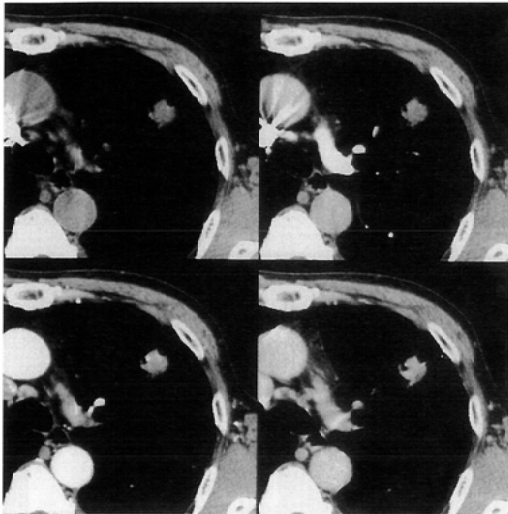


Fig.9 Example of flow analysis in a case with adenocarcinoma. (A) Dynamic CT images show a little enhancement of the nodule. (B) Time density curves of pulmonary artery [Cp(t)], descending aorta [Cb(t)] and nodule [CM(t)] respectively. (C) Measured and calculated time density curves of the nodule. CM(t): measured data, CM'(t): calculated data. Calculated values are; Fp = 39.7ml/100g/min, Fb = 16.2ml/100g/min, k = 147, r = 0.38.

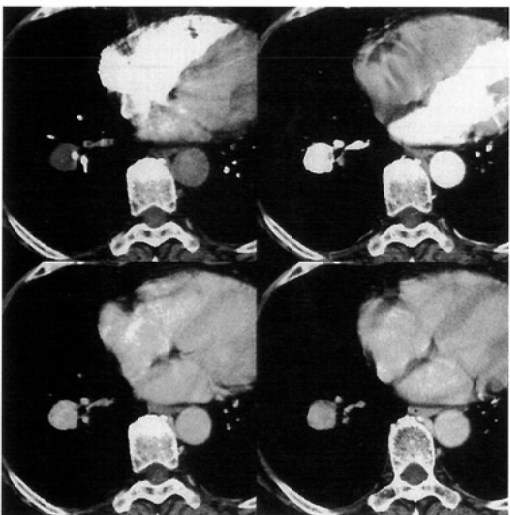
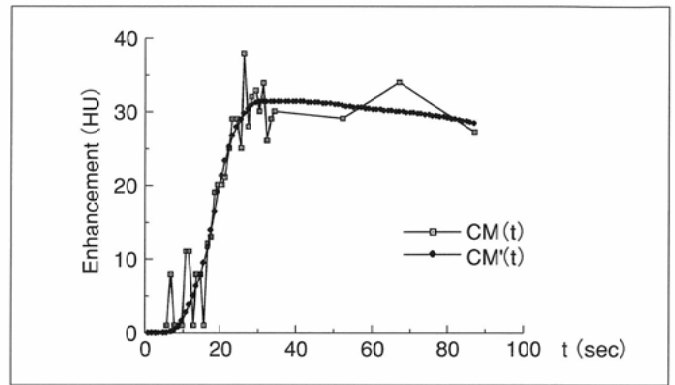
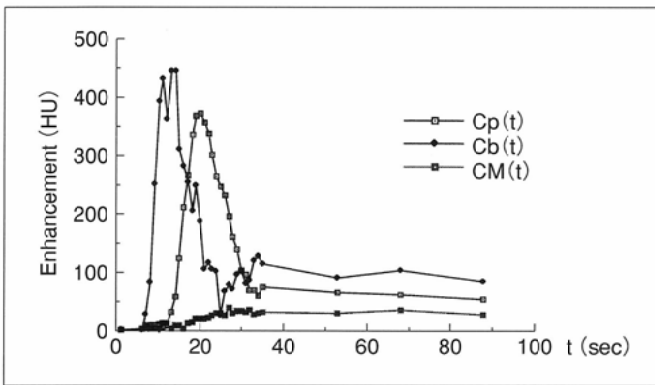
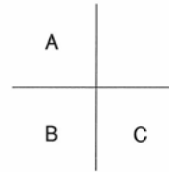
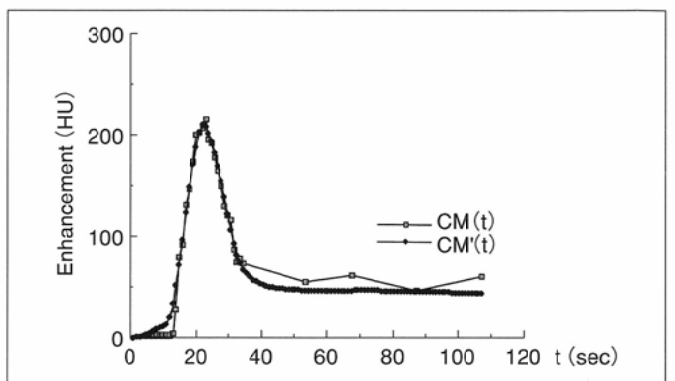
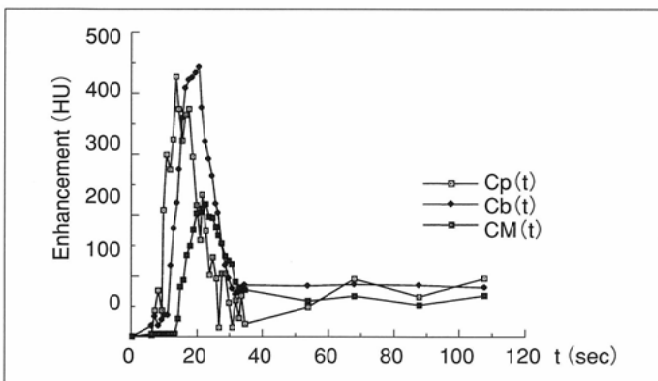
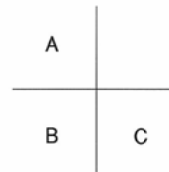


Fig.10 Example of flow analysis in a case with lung metastasis from renal cell carcinoma. (A) Dynamic CT images show a marked enhancement of the nodule in aortic phase (top right). (B) Time density curves of right ventricle [Cp(t)], aorta [Cb(t)] and nodule [CM(t)]. (C) Measured and calculated time density curves of the nodule. CM(t): measured data, CM'(t): calculated data. Calculated values are; Fp = 0.01ml/100g/min, Fb = 846ml/100g/min, k = 1440, r = 0.59



た。よって実際の造影剤動態を忠実にモデル化しているわけではなく、モデルの簡略化によって解析値にどの程度の違いを生じるかは未知である。また、本法では腫瘍に流入する肺動脈と気管支動脈の造影剤濃度を知る必要があり、これを右心室あるいは太い肺動脈と左心室あるいは下行大動脈のCT値で代用しているが、はたして末梢の細い血管とCT値を測定している大血管とが同じ時間濃度曲線をとるか否かは問題が残る。

今回のchamberを用いた基礎的実験結果にはばらつきがあったが、これは主にchamber内での造影剤の混和が不十分で、内部の濃度が均一にならないことに起因したと思われる。今回の実験系は、上述のような複雑な体内での造影剤の動態を必ずしも忠実に表現しているわけではないが、1つのchamberに2系統から時間差を持って流入する流量と流量比を(2)式で簡便に求め得ると考えられた。さらに臨床例への試行から、肺の腫瘍性病変への肺動脈や気管支動脈からの血液流入量や洗い出しの因子も推定できる可能性が示唆された。本研究では、腫瘍への造影剤の停滞能を表す指標として r という数値を設けた。これは腫瘍の造影剤の間質への拡散速度や間質の大きさ等に関与した値と推測されるが、実際の症例においてどのような意味を持つものかについては、症例を重ねて検討が必要と思われる。

従来、血管造影や標本のmicroangiogramでしか得られなかった腫瘍の血管支配をCT検査で推測できることの意味は大きく、このような情報は、腫瘍性病変の良悪性の鑑別や、治療効果の判定等に利用し得ると考えられる。上述のような誤差を踏まえた上で、本法による血行動態解析の臨床

例での有用性については、今後具体例を通して追加検討する予定である。

本法を施行する場合に、時間分解能を高くするとこれに比例して、患者のX線被曝が増加し、画像データ量も急増する。従って、必要かつ最小限のスキャンを行うことが重要である。今回の基礎検討では、用いるスキャンデータを2から3秒毎に1スキャン行う場合と、1秒毎に1スキャン行う場合ではほぼ同様の結果が得られた。しかしながら、本法では造影剤濃度変化が急峻な肺動脈や大動脈の時間濃度変化や、それに伴う早期の腫瘍の時間濃度変化を正確に測定することが重要であり、スキャン間隔をこれ以上長くすると、これらの造影剤静注早期の濃度変化を正確に測定できない可能性が高く、造影剤静注後早期では1~3秒毎のスキャンが必要と思われた。また、腫瘍の増強効果が、肺動脈、気管支動脈から流入する造影剤の差に大きく影響を受けるのは造影剤静注後早期であると考えられ、時間が経つにつれて、腎排泄等の要素も無視できなくなるため、解析に用いるデータは造影剤静注2分後程度までで十分と考えた。

結 語

肺の腫瘍性病変の鑑別診断に用いるために、肺腫瘍における造影剤動態解析の基礎的検討を行った。その結果、2系統の入力因子を定量的に求められる可能性が示され、本法により肺腫瘍の血行動態の推測が可能と思われた。

文 献

- Littleton JT, Durizch ML, Moeller G, et al: Pulmonary masses: Contrast Enhancement. *Radiology* 177: 861-871, 1990
- Milne ENC: Circulation of primary and metastatic pulmonary neoplasms. A postmortem microarteriographic study. *Am J Roentogen* 100: 603-619, 1967
- 鎗田 努, 小林延年, 岡本達也, 他: 肺癌における気管支動脈の形態学的所見 第II篇 組織型との関係. *肺癌* 15: 105-116, 1975
- Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, et al: Pulmonary nodules: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material. *Radiology* 194: 393-398, 1995
- Yamashita K, Matsunobe S, Tsuda T, et al: Solitary pulmonary nodules: Preliminary study of evaluation with incremental dynamic CT. *Radiology* 194: 399-405, 1995
- 宮川恵美子: Dynamic CTによる腫瘍血流因子の評価—PETとの比較—. *日本医放会誌* 53: 297-307, 1993
- 服部英行, 三好武美, 吉川京燦, 他: Dynamic CTによる腫瘍血流量測定. *日本医放会誌* 54: 253-257, 1994
- 奥村晴彦: C言語によるアルゴリズム事典, p.123, 1991, 技術評論社, 東京
- 山岡 清: マイコンによる薬物動態解析法, p.88-89, 1984, 南江堂, 東京
- Kormano M, Dean PB: Extravascular contrast material: The major component of contrast enhancement. *Radiology* 121: 379-382, 1976
- Young SW, Turner RJ, Castellino RA: A strategy for the contrast enhancement of malignant tumors using dynamic computed tomography and intravascular pharmacokinetics. *Radiology* 137: 137-147, 1980
- Newhouse JH, Murphy RX: Tissue distribution of soluble contrast: Effect of dose variation and changes with time. *Am J Roentogen* 136: 463-467, 1981
- Gardeur D, Lautrou J, Millard JC, et al: Pharmacokinetics of contrast media: Experimental results in dog and man with CT implications. *J Comput Assist Tomogr* 4: 178-185, 1980
- 佐古正雄, 杉本幸司, 廣田省三, 他: 非イオン性ダイマー型造影剤(Iotrolan)の血管透過性及び血行動態に関する実験的検討—dynamic CT及び血管造影におけるモノマー型との比較—. *日本医放会誌* 54: 32-39, 1994