



Title	Dynamic CTおよびDynamic MRIを用いた腫瘍および肝臓における血流動態の定量的評価法の開発
Author(s)	宮崎, 将平
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49904
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

		【 4 】			
氏 名	宮 崎 将 平	みや	ざき	しょう	へい
博士の専攻分野の名称	博 士（保健学）				
学 位 記 番 号	第 2 2 8 0 8 号				
学 位 授 与 年 月 日	平 成 21 年 3 月 24 日				
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当				
	医学系研究科保健学専攻				
学 位 論 文 名	Dynamic CT および Dynamic MRI を用いた腫瘍および肝臓における血流動態の定量的評価法の開発				
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 村瀬 研也				
	(副査) 教 授 藤原 英明 教 授 井上 修				

論 文 内 容 の 要 旨

様々な疾患において、病変組織における血流動態に変化が生じることが知られており、血流動態の変化を定量的に評価することは臨床上極めて重要である。また、ダイナミック造影CT（Dynamic contrast-enhanced computed tomography: DCE-CT）あるいはダイナミ

ック造影MRI (Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: DCE-MRI) は空間分解能や時間分解能が優れているため、組織の血流動態あるいは薬物動態の定量が期待されている。本論文は、DCE-CTデータあるいはDCE-MRIデータをもとに腫瘍および肝臓における血流量や血流動態パラメータの定量的解析法の提案および提案法を用いた定量的解析を行い、提案法の有用性について検討した結果をまとめたものである。

I. 腫瘍血流量および血流動態パラメータの定量

デコンボリューション解析および2コンパートメント解析を用いた腫瘍血流量および血流動態パラメータ (K_1 : 血管から血管外へ移行する速度定数、 k_2 : 血管外から血管へ移行する速度定数、 f : 血管容積の割合、 V_d : 分布容積、 PS : 血管の透過率と表面積の積) の定量に関して、悪性腫瘍13症例を対象とした臨床応用を行った。LLSQ (Linear least-squares: LLSQ) 法を用いた推定法をピクセル毎に適用することにより各種パラメータの定量的な機能画像を作成した。作成した機能画像から腫瘍におけるパラメータの不均質性が確認された。またそれらの機能画像を用いて、化学療法あるいは放射線療法における経時的な治療効果の観察を行った結果、治療効果の有無を視覚的かつ定量的に評価可能であった。得られた結果は、臨床における治療後の手術による最終治療効果判定の結果とよく一致した。また、x軸に V_d 、y軸に K_1 をプロットした2次元プロット、さらにz軸に PS をプロットした3次元プロットにおいても視覚的に治療効果の判定が可能であった。

II. 肝血流量の定量

2入力1コンパートメントモデルを用いたパラメータ (K_{1a} : 肝動脈あるいは大動脈から肝臓へ移行する速度定数、 K_{1p} : 門脈から肝臓へ移行する速度定数、 k_2 : 肝臓から肝静脈へ移行する速度定数、 V_0 : 血管容積の割合) の推定に関して、三段階の肝硬変の重篤度を仮定したコンピュータ・シミュレーションに基づく詳細な精度検証および臨床応用を行った。

コンピュータ・シミュレーションにおいて、パラメータの推定誤差を評価するために算出した平均二乗誤差の平方根の値は、 V_0 が最小であり、 K_{1a} 、 k_2 、 K_{1p} と増大した。パラメータの推定における感度を評価する感度分析を行った結果、 V_0 が最も高感度であり、次いで K_{1a} 、 K_{1p} 、 k_2 と低下した。また、感度分析における感度関数から算出した分散は、 V_0 が最小であり、次いで K_{1a} 、 K_{1p} 、 k_2 と増大した。また、パラメータ間の相互依存性を評価する同定可能性分析を行った結果、 K_{1p} と k_2 の間の同定可能性は他の組み合わせにおける同定可能性と比較して低いものであった。総じて、 V_0 の推定精度が最良であり、次の

で K_{1a} 、そして K_{1p} あるいは k_2 と推定精度の低下がみとめられた。パラメータの推定精度は V_0 、入力関数の形状あるいは疾患の重篤度にも依存して変化した。LLSQ法を用いた提案法は、従来のNLSQ (Nonlinear least-squares) 法を用いた推定法と比較して精度良くパラメータを推定しており、さらに約4倍の高速化を可能とした。

また、動脈と肝臓における造影剤の到着時間の差 (τ_a) はパラメータの推定に大きく影響を及ぼし、一方で門脈と肝臓における造影剤の到着時間の差 (τ_p) はほとんど影響しないことが明らかとなった。さらに、従来から血流量の推定に用いられている最大傾斜法による推定はパラメータを過小評価する傾向があったが、これと比較して提案法は精度良くパラメータを推定した。

臨床応用においては、DCE-CTデータに対して提案法をピクセル毎に適用することにより、 K_{1a} 、 K_{1p} および k_2 を分離した定量的な機能画像を作成可能であった。臨床データにおいてもパラメータの推定は τ_a の影響を受けており、より正確な τ_a の補正が必要であることが示された。また、コンピュータ・シミュレーションにおける結果と同様に、提案法は最大傾斜法と比較して高精度にパラメータを推定した。

より非侵襲的な定量法としてDCE-MRIデータへの応用を試みた。肝腫瘍の症例を対象とした検討において、正常部と疾患部の血流量の差を明瞭に描出して K_{1a} および K_{1p} の各機能画像を作成可能であった。また、小動物レベルでの肝灌流定量のための基礎検討においては、対象数が少なかったこともあり、急性肝炎における血液生化学検査あるいは病理組織学検査の結果を反映する K_{1a} あるいは K_{1p} の有意な変化は認められなかったものの、正常肝における各パラメータの推定値は文献値とよく一致した値であった。また、ラットを対象とした肝灌流定量のためのDCE-CTデータの取得には伏臥位より仰臥位が適していることが明らかとなった。これらは今後の検討のために有用な結果であり、対象数を増やし、また様々な病態モデルラットを対象とした検討を行うことで、提案法の有用性を示すことが可能であると期待できる。

本研究により開発した腫瘍および肝臓における血流動態の推定法は、非侵襲的且つ簡便に体外計測により血流量および血流動態パラメータの定量的評価を可能としたことから、疾患の早期発見あるいは効果的な治療のために有用であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

様々な組織や臓器における血流量および血流動態パラメータの定量評価は、疾患の早

期発見や効果的な治療のために極めて重要である。本研究は、ダイナミック造影コンピュータ断層撮影（Dynamic contrast-enhanced computed tomography: DCE-CT）あるいはダイナミック造影磁気共鳴撮影（Dynamic contrast-enhanced computed tomography: DCE-MRI）を用いた腫瘍および肝臓における血流動態の定量的評価法について検討したものである。

悪性腫瘍を対象とした検討においては、化学療法あるいは放射線療法継続中に定期的に得られたDCE-MRIデータを対象として、血流量および血流動態パラメータの定量的な機能画像、パラメータ値の2次元および3次元プロットを用いた治療効果の視覚的評価法を新たに提案した。これらの機能画像およびプロットの経時的変化は、臨床における診断結果をよく反映しており、視覚的評価法として有用であることを明らかにしている。

肝臓を対象とした検討においては、パラメータ推定の高速化と推定精度の改善を可能とする推定法を開発した。様々な条件を仮定したコンピュータ・シミュレーションに基づいた推定精度の詳細な検討を行うことにより、パラメータ毎の推定精度の違いを明らかにした。シミュレーションにおいては、疾患の重篤度によって造影剤の最適な注入速度が異なることも明らかにしており、提案法を用いた肝血流量定量のための有用な情報を示している。また、従来から血流量の定量に用いられている最大傾斜法と比較して、提案法は精度良く推定可能であることを明らかにした。さらに、提案法を臨床におけるDCE-CTデータおよびDCE-MRIデータに画素毎に適用することで、動脈血流量と門脈血流量を分離した定量的な機能画像を作成した。肝血流量の定量においては、両者を分離した定量は重要であると考えられており、臨床における提案法の有用性を示している。また、臨床応用例においては病変部と正常部の違いを明瞭に描出可能であることも明らかにしている。

以上のように、本研究は腫瘍および肝臓における血流動態の定量的評価法を開発し、推定精度の詳細な検討と臨床応用によって提案法が有用であることを見出した点で、博士（保健学）の学位授与に値するものである。