

Diffusion, Perfusion Imaging の基礎

中田 力

新潟大学脳研究所脳機能解析学

はじめに

磁気共鳴画像 magnetic resonance imaging (MRI) の世界ではなぜか拡散 diffusion と灌流 perfusion とが対になって語られることが多い。恐らくこれは「diffusion」と「perfusion」が rhyme することと、水分子の微細な「流れ」を対象とする方法論であるとの漠然とした前提から始まったものと考えられる。便利な点もないとは言えないが、多くの点で誤解を生ずる結果ともなっている。

「拡散」は物理用語であり確立した理論体系を背景に持つが、「灌流」は医学用語であり物理量として正確な定義を持たない。したがって、拡散の医学応用とは獲得できる物理特性の臨床上の意味付けを探るプロセスであり、灌流の医学とは医学的概念に適応する定量法を探るプロセスである。

I 拡散 diffusion

基礎概念¹

医学応用の実践にとって基礎概念の理解は必須ではない。それでもなお、拡散が確立した理論体系に基づく物理量であることを実感してもらい、基本的な物理数学に馴染んでもらうために、まず、基礎概念から出発する。

一次元自由歩行 one-dimensional random walk

直線上に等間隔に並ぶポイントを考える (図 1)。適当な原点を決めてそれぞれの点を $i=0, \pm 1, \pm 2, \pm 3 \dots$ と表すこととし、ある時点でそのポイントに存在する粒子の数を N_i で表すこととする。いま、それぞれの粒子がポイントの位置に依存せず、単位時間の中に頻度 Γ で隣のポイントに移動する場合を想定すると、単位時間の中にポイント i から $i+1$ に移動する粒子の数は $1/2 \Gamma N_i$ 、逆に、ポイント $i+1$ から i に移動する粒子の数は $1/2 \Gamma N_{i+1}$ で表されることとなる。その結果、ポイント i から $i+1$ に移動する粒子の正味の流量 net flux は、

$$J_{i \rightarrow} = \frac{1}{2} \Gamma (N_i - N_{i+1})$$

同様に、ポイント $i-1$ から i に移動する流量は、

$$J_{i \leftarrow} = \frac{1}{2} \Gamma (N_{i-1} - N_i)$$

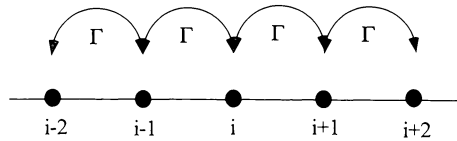


図 1. one-dimensional random walk

¹ 物理数学の詳細解説は文献の 1) と 4) を参照。

キーワード diffusion, perfusion, anisotropy, eigenvalue, eigenvector, ADC

で表されることになる。したがって、ポイント i に存在する粒子の変化率は、

$$\frac{dN_i}{dt} = \frac{1}{2} (N_{i+1} + N_{i-1} - 2N_i)$$

若しくは、

$$\frac{dN_i}{dt} = -(J_{i-} - J_{i+})$$

となることが分かる。

補間関数 interpolating function の Taylor 展開、

$$f(x_{i+1}) = f(x_i) \pm a \left. \frac{\partial f}{\partial x} \right|_{x_i} + \frac{1}{2} a^2 \left. \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} \right|_{x_i} + O(a^3)$$

を用いて、連続関数 continuous function に移行すれば、

$$\frac{dN(x, t)}{dt} = \frac{1}{2} \Gamma a^2 \frac{\partial^2 N(x, t)}{\partial x^2} + O(a^4)$$

と表すことができる。ここから、

$$J(x, t) = -\frac{1}{2} \Gamma a \frac{\partial N(x, t)}{\partial x}$$

が導き出される。ここで、粒子の平均密度を $n = N(x, t)/a$ 、係数を $D = 1/2 \Gamma a^2$ として、

$$J(x, t) = -D \frac{\partial n}{\partial x}$$

が与えられる。この三次元ベクトル表示は、

$$\mathbf{J} = -D \nabla n$$

であり、Fick の法則と呼ばれる。 D は拡散係数 diffusion coefficient である。 ∇ は勾配 gra-

dient と呼ばれる演算子で、

$$\nabla n = \frac{\partial n}{\partial x} \mathbf{i} + \frac{\partial n}{\partial y} \mathbf{j} + \frac{\partial n}{\partial z} \mathbf{k}$$

を表す。 $\mathbf{i}, \mathbf{j}, \mathbf{k}$ はそれぞれの軸方向の単位ベクトル unit vector である。

連続の式と拡散方程式

粒子が突然消えてしまったり現れたりはしないことを意味し、物理学に頻発する公式は、連続の式 equation of continuity と呼ばれ、

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{J} = 0$$

で与えられる。 $\nabla \cdot$ は発散 divergence と呼ばれる演算子で $\mathbf{J} = (J_x \ J_y \ J_z)$ として、

$$\nabla \cdot \mathbf{J} = \frac{\partial J_x}{\partial x} + \frac{\partial J_y}{\partial y} + \frac{\partial J_z}{\partial z}$$

を表す。

ここから拡散方程式 diffusion equation は、

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D \nabla^2 n$$

で与えられることとなる。 $\nabla^2 = \nabla \cdot \nabla$ は Laplacian と呼ばれる演算子で、

$$\nabla^2 n = \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 n}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 n}{\partial z^2}$$

である。

磁気共鳴による拡散解析

分子運動には、並進 translation、回転 rotation、振動 vibration が存在する。分子を剛体とみなせば並進と回転のみを考慮すればよい。磁気共鳴 magnetic resonance (MR)² は分子運動

² 核磁気共鳴の生体応用を慣習に習って、単に、磁気共鳴 magnetic resonance (MR) と呼ぶ。

を無侵襲で評価できる数少ない方法論の一つであり、一般的に、回転運動は緩和 relaxation を介して、並進運動は拡散 diffusion を介して取り扱う。

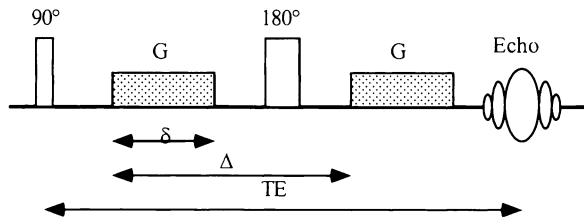
本来の拡散現象は粒子のブラウン運動による規則性を持たない運動 incoherent motion であるが、生体を対象にした方法論では厳密な意味での拡散現象ではなく、拡散現象の範疇で捕えることのできるすべての微視的並進運動 microscopic translational motion を含めた「みかけの拡散 apparent diffusion」として扱われる。

拡散強調画像 diffusion weighted imaging (DWI)

拡散係数の計測法は核磁気共鳴学において古くから確立した方法論である⁸⁾。そのMRI応用が拡散強調画像 diffusion weighted imaging (DWI) によるみかけの拡散係数 apparent diffusion coefficients (ADC) の評価である。

Spin echo を用いた DWI において (図2) それぞれのピクセルが示す信号強度は、ADC を D_{app} と表して、

A: Stejskal-Tanner sequence



B: Diffusion weighted imaging

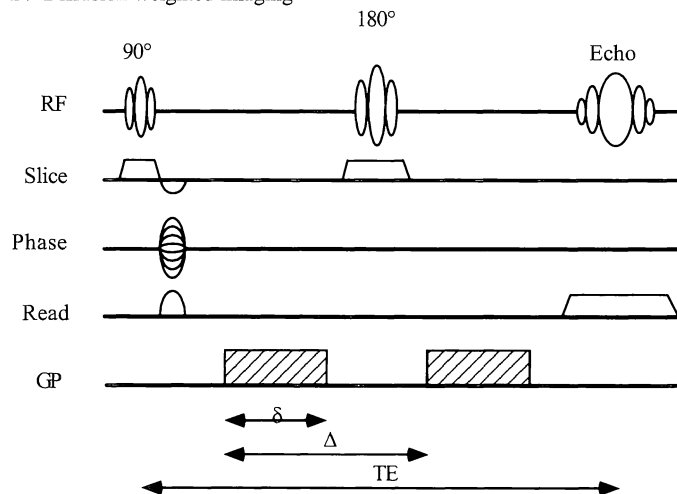


図2. Stejskal-Tanner のオリジナル sequence とその画像版
傾斜磁場 (G), 若しくは傾斜磁場パルス (GP) の間に位置を変えたスピンはエコーとして再結合できない。

$$S = S_0 \left(1 - 2 \exp \left[-\frac{(TR - TE/2)}{T_1} \right] + \exp \left[\frac{TR}{T_1} \right] \right) \exp \left[-\frac{TE}{T_2} \right] \times \exp \left[-\gamma^2 g^2 D_{app} \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \right]$$

で与えられる。ここで、 TR は繰り返し時間、 TE はエコー時間、 T_1 と T_2 はそれぞれ縦および横緩和時間、 g と δ はそれぞれ傾斜磁場パルスの強度と持続時間、 Δ は二つの傾斜磁場パルスの間隔時間、 γ は gyromagnetic ratio を表す。

最後の項が D_{app} に依存した項であり、 D_{app} 以外の部分をまとめて b で表し³、 $g=0$ で撮られた DWI における信号強度を S^* と表すことにより、この関係式は、

$$S = S^* \exp [-bD_{app}]$$

と簡潔化される。画像コントラストとしてはこのままで評価できる。

ADC を実際に計測する場合には、 TR 、 TE を一定にしたまま b -value を変化させて撮られた DWI の信号強度から対応する

$$\ln \frac{S}{S^*}$$

の値を求め、

$$y = -D_{app}x$$

$$\begin{cases} y = \ln \frac{S}{S^*} \\ x = b \end{cases}$$

で表される直線を x - y 平面上に引き、その勾配から ADC が決定できる。

不等方性拡散と拡散テンソル⁴

本来の拡散現象は規則性を持たない並進運動であり、方向性を持たないこと（等方性拡散 isotropic diffusion）が原則である。しかし、拡散以外の微視的運動が加味される生体における「みかけの拡散」は方向性を持つこと（不等方性拡散 anisotropic diffusion）が多い（図3）。

D_{app} の方向性を考慮したとき、傾斜磁場パルスの強度 g は方向性を持った量、ベクトル \mathbf{G} として、 D_{app} はみかけの拡散テンソル apparent diffusion tensor, \mathbf{D}_{app} ⁵、として扱わなければならない⁵。したがって、 $g^2 D_{app}$ に対応する項はベクトル、テンソル積となり、

$$g^2 D_{app} \Rightarrow \mathbf{G}^T \mathbf{D}_{app} \mathbf{G}$$

と置き換えられる。ここで \mathbf{G}^T は \mathbf{G} の転置ベクトルである。

拡散テンソル \mathbf{D}_{app} ⁵ は対称な二次のテンソルであり、一般に、

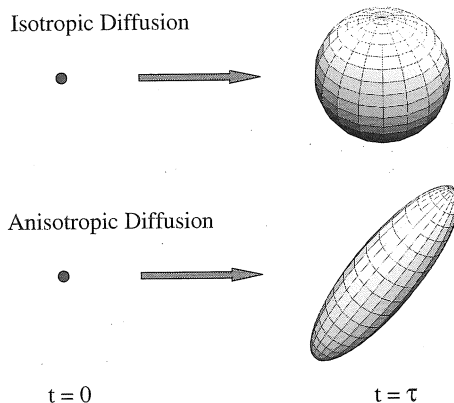


図3. 等方性拡散 isotropic diffusion と不等方性拡散 anisotropic diffusion の模式図

時間 $t=0$ のとき原点に集まっていた水分子が拡散を始め、時間 $t=\tau$ 経ったときの散らばり状況を模式化したもの。

³ 一般に b -value と呼ばれる。

⁴ 神経組織における不等方性拡散は軸索由来とされ、不等方性解析は軸索機能解析を可能とする画期的方法論として期待されている⁶⁾。

⁵ 以下、「みかけの拡散テンソル」を単に「拡散テンソル」と表現する。

$$\begin{pmatrix} Dx & Da & Db \\ Da & Dy & Dc \\ Db & Dc & Dz \end{pmatrix}$$

で表される。正の実数の対称行列は特性関数 characteristic function,

$$\begin{vmatrix} Dx-\lambda & Da & Db \\ Da & Dy-\lambda & Dc \\ Db & Dc & Dz-\lambda \end{vmatrix} = 0$$

の三つの根によって決定される三つの固有値 eigenvalue, $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ を持ち, 原点をそのままにしてその直交座標軸を回転することで固有値をその対角成分とする対角行列 (対角成分以外はすべて零の行列) に変換することができる (対角化 diagonalization).

対角化されたテンソルを持つ直交座標軸は主軸 principal axis と呼ばれそれぞれの固有値に

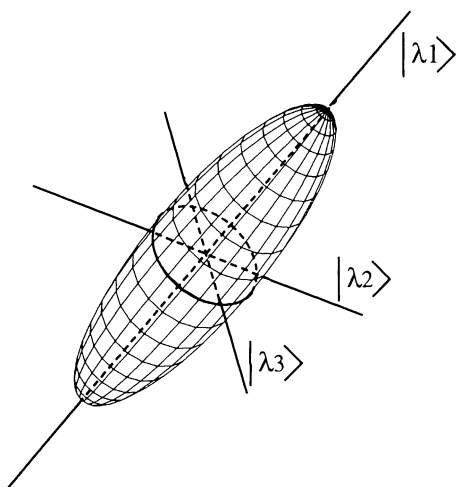


図4. 拡散テンソル楕円体
 拡散テンソルの固有ベクトル $|\lambda\rangle$ は主軸 principal axis の方向を, 固有値 λ はそれぞれのベクトル方向に対応した拡散係数 diffusion coefficient を現す。

対応する固有ベクトル eigenvector によって表される。拡散テンソルにおける固有値はそれぞれ主軸方向の拡散係数を表している。この関係をテンソル楕円体の表記法を借りて表すと図4のようになる。これは $t=0$ の瞬間に原点から拡散を始めた水分子群の $t=\tau$ における状態と理解すれば視覚的に理解できる。

MR による拡散テンソル解析

拡散テンソル D_{app}^S のどの成分が信号強度 S に影響を与えるかは傾斜磁場パルスのかけ方で決まる。それはスカラー項 $G^T D_{app}^S G$ を実際に演算してみることで明らかになる。

X 軸, Y 軸, Z 軸方向への傾斜磁場パルスの強度をそれぞれ, G_x, G_y, G_z とすれば, 傾斜磁場ベクトル G は列ベクトル,

$$G = \begin{pmatrix} G_x \\ G_y \\ G_z \end{pmatrix}$$

と表すことができる。したがって, スカラー積 $G^T D_{app}^S G$ は,

$$(G_x \ G_y \ G_z) \begin{pmatrix} Dx & Da & Db \\ Da & Dy & Dc \\ Db & Dc & Dz \end{pmatrix} \begin{pmatrix} G_x \\ G_y \\ G_z \end{pmatrix}$$

となる。ここで, それぞれの軸に掛ける傾斜磁場強度を一定とし g とすれば, 傾斜磁場パルスをかける方向によって拡散テンソルのそれぞれの成分が取り出されることが分かる。例えば, X 軸方向のみにかけた場合⁶のスカラー項, T_x , では,

$$T_x = g^2 (1 \ 0 \ 0) \begin{pmatrix} Dx & Da & Db \\ Da & Dy & Dc \\ Db & Dc & Dz \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = g^2 Dx$$

となる。

⁶ 正確な表現ではないが, 一般的に anisotropic DWI と呼ばれるものである。

ここから明らかなように、適切に選択された幾つかの傾斜磁場の組み合わせから得られたDWIを使って、拡散テンソルを決定することができる。

テンソルの不変量

テンソルの固有値がテンソルの固有関数の三つの根であることを思い出せば方程式の係数とその根の関係から、

$$I_1 = (D_x + D_y + D_z) \\ = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$$

$$I_2 = \begin{vmatrix} D_x & D_a \\ D_a & D_y \end{vmatrix} + \begin{vmatrix} D_y & D_c \\ D_c & D_z \end{vmatrix} + \begin{vmatrix} D_z & D_b \\ D_b & D_x \end{vmatrix} \\ = \lambda_1 \lambda_2 + \lambda_2 \lambda_3 + \lambda_3 \lambda_1$$

$$I_3 = \begin{vmatrix} D_x & D_a & D_b \\ D_a & D_y & D_c \\ D_b & D_c & D_z \end{vmatrix} \\ = \lambda_1 \lambda_2 \lambda_3$$

で表される三つのスカラー、 I_1, I_2, I_3 は座標軸に無関係に一定の値を取ることが分かる。これがテンソルの不変量 tensor invariant と呼ばれるものである⁷。ここで、 I_1 はトレース trace と呼ばれる不変量でテンソルの対角成分 diagonal element の総和であり、最も重要な不変量である。

II 灌流 perfusion

基本概念

灌流 perfusion とは医学用語であり、基礎物理論も明らかな定義も存在しない。一般に受け入れられている概念は「血流による毛細血管を介した酸素と栄養素の運搬」であり、心臓機能から血管構築まで様々な要素の複合作用の結果を意味する (図 5)。

計測の立場から見た灌流は「組織内の血流」

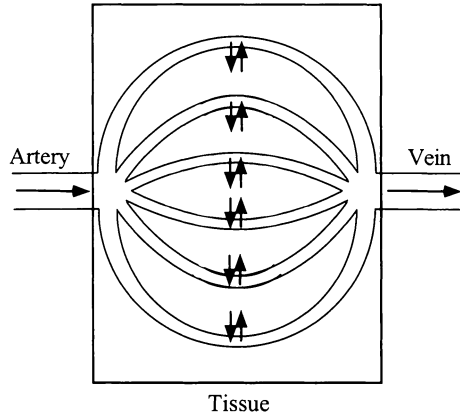


図 5. 灌流の概念

として捕えられており、基本的には血流量 blood flow と同義に扱われる。方法論としては ^{123}I lofetamine (IMP) single photon emission tomography (SPECT), Xe-computed tomography (Xe-CT) などに代表される組織移行性のトレーサー diffusible tracer を使う技法と、ヨード造影剤 iodine contrast media を用いた dynamic CT に代表される、組織非移行性のトレーサー non-diffusible tracer とを用いた技法に大別される。

移行性トレーサーによる計測

組織濃度関数 $C_{up-take}(t)$ 、単位体積当たりの血流量 f 、動脈濃度関数 $C_{artery}(t)$ 、静脈濃度関数 $C_{vein}(t)$ には、

$$\frac{dC_{up-take}(t)}{dt} = f[C_{artery}(t) - C_{vein}(t)]$$

の関係がある。静脈濃度関数と組織濃度関数とは分配係数 partition coefficient λ を介して

$$C_{up-take}(t) = \lambda C_{vein}(t)$$

の関係が存在するとの仮定から、

⁷ 実際にはこれらの三つの不変値の任意の組み合わせから新たな不変値を無制限に作り出すことができる。

$$\frac{dC_{up-take}(t)}{dt} = -\frac{f}{\lambda} [C_{up-take}(t) - \lambda C_{artery}(t)]$$

となる。この式から、分配係数の知られたトレーサーの動脈濃度関数と組織濃度関数の計測から単位体積当たりの血流量が算出できる。

非移行性トレーサーによる計測

血管内から組織に移行しないトレーサーを用いた場合の単位体積当たりの血流量 f は、

$$f = \frac{V}{t}$$

と与えられる。ここで、 V は単位体積当たりの血流量、 t は微小循環系を通過する平均時間 mean transient time である。

MR による灌流計測

内因性コントラストを用いる技法

移行性トレーサーを用いた計測に対応する MR の技法であるが、トレーサーを用いず、流入する血液の水分子に「印を付ける tagging」ことによって代用する方法論であり、様々な変法が提唱されている⁸。基本となる手法は頸動脈レベルでスピンを反転 invert もしくは飽和 saturate し、対象とする断面での輝度減少を捕える方法論である。以下に飽和の場合の例を取って説明を加える²⁾。

時間 t における単位体積あたりの巨視的磁化 macroscopic magnetization の Z 成分を $M(t)$ 、その完全緩和状態での大きさを M_0 とする。90° パルスによってすべての M_0 が x - y 平面状に倒された後の $M(t)$ の時間変化は、

$$\frac{dM(t)}{dt} = \frac{M_0 - M(t)}{T_1}$$

と与えられる。ここに単位体積あたり f の血流が通過し、動脈側の磁化の Z 成分が $M_{artery}(t)$ 、

静脈側の磁化の Z 成分が $M_{vein}(t)$ であったとすると、

$$\frac{dM(t)}{dt} = \frac{M_0 - M(t)}{T_1} + f[M_{artery}(t) - M_{vein}(t)]$$

となる。トレーサー法と同様に、

$$M(t) = \lambda M_{vein}(t)$$

と仮定し、流入する血液が常に完璧に飽和 saturate されているとすると、

$$M_{artery}(t) = 0$$

であるから、式は、

$$M(t) = \frac{M_0}{1 + \frac{fT_1}{\lambda}} \left\{ 1 + \frac{fT_1}{\lambda} \times \exp \left[-t \left(\frac{1}{T_1} + \frac{f}{\lambda} \right) \right] \right\}$$

と解ける。

ここで、みかけの T_1^* を

$$\frac{1}{T_1^*} = \frac{1}{T_1} + \frac{f}{\lambda}$$

と定義して、 $M(t)$ の steady state 値 M_{ss} を $t = \infty$ から

$$M_{ss} = \frac{M_0}{1 + \frac{fT_1}{\lambda}}$$

と得れば、血流 f は、

$$f = \frac{\lambda}{T_1^*} \left(1 - \frac{M_{ss}}{M_0} \right)$$

と与えられることになる。

ガドリニウム造影剤を用いた技法

ガドリニウム造影剤 gadolinium contrast me-

⁸ EPSTAR³⁾, FAIR⁵⁾などがその代表である。

dia (Gd-contrast) は正常組織⁹に移行しない。したがって、Gd-contrast を用いた方法は基本的にはヨード造影剤を用いた dynamic CT と同義の技法と言える。最も大きな違いは、Gd-contrast が緩和試剤 relaxation reagent であり「投与された薬剤そのものが画像に写し出される造影剤」ではない点である。

Gd-contrast は縦緩和時間 longitudinal relaxation time (T_1) と横緩和時間 transverse relaxation time (T_2) とを共に短縮させるが、Gd-contrast の量と最もよく相関するパラメータは磁化率効果 magnetic susceptibility による T_2^* の短縮であり、灌流計測には磁化率効果に敏感な撮像法¹⁰を用いた信号強度の時系列データを用いることが多い⁷⁾。

$$\Delta \left(\frac{1}{T_2^*} \right) \propto [Gd]$$

おわりに

MR は極端に守備範囲の広い技法であり、新技術の臨床実践が極めて容易な方法論である。未知数のまま残された可能性には底知れぬものがある。原理の理解は現場での正しい施行を支えるのみでなく、未来を切り開く原動力でもある。

文 献

- 1) Borisenko AI, Tarapov IE : *Vector and Tensor Analysis*. New York : Dover Publications, 1968
- 2) Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP : Perfusion imaging. *Magn Reson Med* 1992 ; 23 : 37-45
- 3) Edelman RR, Siewert B, Darby DG, Thangaraj V, Nobre AC, Mesulam M-M, Warach S : Quantitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal trageting with alternating radio frequency. *Radiology* 1994 ; 192 : 513-520
- 4) Kittel C, Kroemer H : *Thermal Physics*. New York : WH Freeman anc Company, 1980
- 5) Kim S-G : Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique : Application to functional mapping. *Magn Res Med* 1995 ; 34 : 293-301
- 6) Nakada T, Matsuzawa H : Three dimensional anisotropy contrast magnetic resonance imaging of the rat nervous system. *Neurosci Res* 1995 ; 22 : 389-398
- 7) Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ : Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med* 1990 ; 14 : 249-265
- 8) Stejskal EO : Use of spin echoes in a pulsed magnetic-field gradient to study anisotropic, restricted diffusion and flow. *J Chem Phys* 1963 ; 43 : 3597-3603

⁹ 厳密には異論を唱える研究者もある。特に、脳以外の組織を対象とした研究では一概に非移行性とは言い難い。しかし、正常な血液脳関門 blood-brain barrier (BBB) は通過しないとの合意がある。

¹⁰ gradient echo (GE) 法など。

Principles of Diffusion and Perfusion Imaging

Tsutomu NAKADA

*Department of Integrated Neuroscience, Brain Research Institute, University of Niigata
Niigata 951-8585*

In the MRI world, diffusion and perfusion are often treated together without any obvious reasons. While diffusion is a description of well-defined physical phenomenon, perfusion is a medical term describing a rather ill defined condition. Processes in biomedical applications are, therefore, inherently different, i. e., in search for biological meanings of a given measurement (diffusion) vs. in search for measurement techniques for a given biological phenomenon (perfusion). In this article, basic principles of diffusion and perfusion are concisely presented.