

Arterial spin labeling イメージングにおける 局所脳血流量の定量化簡便法 —Pulsed ASL 法におけるシミュレーションと cold xenon-CT CBF との相関—

木村徳典¹, 高橋清彦², 岩井丈幸⁴, 荻戸 剛²,
佐藤高章², 内藤 功³, 高玉 真³

¹ 関東芝医用機器・システム開発センター

² 財老年病研究所附属病院画像診断部 ³ 同脳神経外科

⁴ 諏訪中央病院脳神経外科

はじめに

Arterial spin labeling (ASL) イメージングは、造影剤を用いない非侵襲の MRI による血流イメージング法として開発され^{1)~5)}, 近年脳血流 (CBF) を中心に臨床応用も進んできており, 血流量の定量化も可能になりつつあるが, 複数のラベリングディレイタイム: TI を変えた画像や組織ごとのプロトン密度や T₁ 値が必要なことなど, 少なくとも一般臨床で行うにはまだまだ問題が多い. 理論的なモデルも当初は, ASL でのトレーサーである水を完全な拡散性トレーサーとみなした single-compartment model を用いて検討されてきた^{2),5),6)}が, 最近ではより複雑なモデルでも検討が進んでいる^{7)~9)}段階で, それと同時に定量化に必要なパラメータも増加し, 解析がますます複雑になってきている. 一方で実験的には ASL の信号強度 (ASL signal) と血流量はほぼ線形の相関があることは動物実験などでは報告されている¹⁰⁾. 今回, 臨床応用可能な簡便かつ定量的

ASL イメージングの実現を目的として, ASL での水をトレーサーとしたモデルに比較的近いとされる two-compartment model⁸⁾ を用いて, パルス法による ASL (PASL) イメージの信号強度と血流量や他のパラメータとの関係, cold xenon-CT (Xe-CT)¹¹⁾ や positron emission CT (PET) など他のモダリティにおけるモデルとも比較しながらシミュレーションによる理論的検討を行い, さらに実験的にも頭部ボランティアで Xe-CT イメージと PASL イメージとの相関をとることにより, 簡便に臨床応用可能な方法として単一の TI で測定した ASL signal と CBF との関係から単純にスケールリングする方法の妥当性について検討した.

方 法

1. モデル

用いた two-compartment model を Fig. 1 に, パラメータの定義は以下に示す.

Q_i/Q_e : 血管内/血管外, 各コンパートメント

キーワード perfusion, ASL, two-compartment model, CBF, linear scaling method

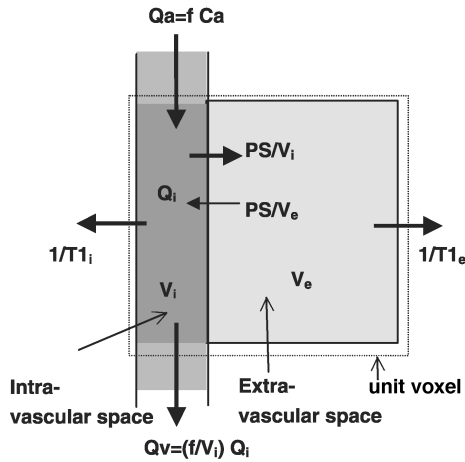


Fig. 1. Two-compartment model for arterial spin labeling
 Conservation of the tracer in the intravascular space is governed by differential equation 1 below, while conservation in the extravascular space is governed by differential equation 2 below.

$$\begin{aligned}
 dQ_i/dt &= f C_a - (f/V_i) Q_i + (PS/(\lambda V_e)) Q_e \\
 &\quad - (PS/V_i) Q_i - (1/T_{1i}) Q_i \dots\dots\dots (1) \\
 dQ_e/dt &= (\lambda PS/V_i) Q_i - (PS/V_e) Q_e \\
 &\quad - (1/T_{1e}) Q_e \dots\dots\dots (2)
 \end{aligned}$$

Here, Q_i : Quantity of tracer in the intravascular compartment, Q_e : Quantity of tracer in the extravascular compartment, Q_t : Quantity of tracer in a unit voxel ($Q_t = Q_i + Q_e$), V_i : Volume of the intravascular compartment, V_e : Volume of the extravascular compartment ($V_i + V_e = 1$), C_a : Tracer concentration in arterial blood, f : Blood flow in the unit voxel, PS : Permeability-surface area product of water, T_{1i} : Relaxation time in the intravascular compartment, T_{1e} : Relaxation time in the extravascular compartment, λ : brain: blood partition coefficient of tracer, and t : Time after labeling.

内のトレーサー量, Q_t : 単位ボクセル内トレーサー総量 ($Q_t = Q_i + Q_e$), V_i/V_e : 血管内/外, 各コンパートメントの体積 ($V_i + V_e = 1$ とす

る.), C_a : 動脈血中トレーサー濃度 (モデルへの入力関数), f : 単位体積当たりの血流量, PS : permeability surface area product of water (トレーサーが単位ボクセル内で単位時間に血管の内側から外側へ漏れる量で [ml/100 cc/min] で表される¹²⁾.), T_{1i}/T_{1e} : 血管内/血管外各コンパートメントでの T1 緩和時間, λ : トレーサーの血液組織分配係数 (M_0 : 血管内の水の定常状態での縦磁化密度, M_0 : 血管外の水の定常状態での縦磁化密度, とすると $\lambda = M_0/M_0$), t : ラベリング後の時間 (=TI), として, 各コンパートメントにおいて微小時間 dt 間で残存するトレーサー量 dQ_i および dQ_e はトレーサーが微小時間 dt 間でコンパートメントへ入った分と出た分との差となるという Fick の原理に基づき記述すると, コンパートメント各々についてのトレーサー量の時間的変化は,

$$\begin{aligned}
 dQ_i/dt &= f C_a - (f/V_i) Q_i + (PS/(\lambda V_e)) Q_e \\
 &\quad - (PS/V_i) Q_i - (1/T_{1i}) Q_i \dots\dots\dots (1) \\
 dQ_e/dt &= (\lambda PS/V_i) Q_i - (PS/V_e) Q_e \\
 &\quad - (1/T_{1e}) Q_e \dots\dots\dots (2)
 \end{aligned}$$

と表せ, これを Q_i, Q_e について解くと, $Q_t = Q_i + Q_e$ がトレーサー信号強度に比例する単位ボクセル内の総トレーサー量となる. ASL イメージングではトレーサーとして水を用いているが, 水は拡散性トレーサーとはいえ血管から組織へ移行する割合を表す PS が有限であり, そのため単位ボクセル内で血管内・血管外の二つのコンパートメントに分ける. ASL は PET における水トレーサー, $H_2^{15}O$ を用いた場合と類似しているが, PET の水トレーサーでは緩和時間が 2 分程度と長く, 二つのコンパートメント内で一様とみなせるのに対して, ASL イメージングではトレーサーの緩和時間が秒単位と短く, かつ血管内外で異なることが

2001年11月22日受理 2002年5月1日改訂
 別刷請求先 〒324-8550 栃木県大田原市下石上 1385 株式会社東芝医用システム社医用機器・システム開発センター MRI・検体装置開発部 木村徳典

PET に比べモデルを複雑にしている．またここでは single compartment model で解析されている Xe-CT において用いられるトレーサーの cold xenon は数分の測定時間のオーダーでは拡散性トレーサーとみなしてよいとされ，さらに緩和もない．入力関数 $C_a(t)$ は Xe-CT や PET では呼気からの吸入や経静脈的にトレーサーを入れるため，組織での応答関数には肺の影響が入るのに対して，ASL での動脈の入力関数 $C_a(t)$ は RF 波により脳内の動脈へ直接与えることができる．Xe-CT, PET, および ASL における血流からみた組織モデルはいずれの場合も，Fig. 1 に示した two compartment model におけるパラメータのうち λ の差を無視すれば， T_{1a} , T_{1i} , T_{1e} および PS の違いとして表現できる．

2. 条件

対象は脳組織の血流量として，灰白質 (GM) と白質 (WM) の代表的なパラメータを設定した．ただし，いずれもトレーサーが関心組織へ到達する遅れ時間は無視 ($\tau_d=0$) し， $C_a(t)$ は $T_{1i}=T_{1e}=\infty$, $PS=\infty$ における平衡状態でのトレーサー濃度との相対濃度で与え，PET や Xe-CT での $C_a(t)$ は，実際とは大きく異なるが組織での応答関数 $Q_t(t)$ を ASL と比較するために，動脈にトレーサーを直接ステップ関数状に入力したものとし，また ASL イメージの単位ボクセル内の信号強度 ASL signal はトレーサー濃度，すなわち単位ボクセル内のトレーサー量に比例するものとした．具体的には， $V_i=0.03$ (CBV = 3%)， $f=80$ [ml/100 cc/min] (GM)， 20 [ml/100 cc/min] (WM) は共通，入力関数は一般化して， A ：ラベリング効率を表す係数， T_{1a} ：ラベル部の動脈血の T_1 緩和時間， τ_d ：動脈入力関数計測部分から関心組織に到達するまでの遅れ時間 (transit delay time)， T_{1ec} ：ラベリング時間幅として，

$$C_a(t) = A \times \exp[-t/T_{1a}] : \tau_d < t < T_{1ec} + \tau_d, \\ = 0 : \text{otherwise} \dots\dots\dots (3)$$

と仮定し，各方法で以下のように与えた．

- a) Xe-CT : $A=1$, $T_{1a}=T_{1i}=T_{1e}=\infty$, $PS=\infty$, $\lambda=1$, $\tau_d=0$, $T_{1ec}=\infty$;

なおこの場合 1), 2) から

$$dQ_t/dt = f(C_a - C_v) = f(C_a - C_t/\lambda),$$

ただし

$$C_v = Q_i/V_i \dots\dots\dots (4)$$

と簡略化される．

- b) 水 ($H_2^{15}O$) の PET : $A=1$, $T_{1a}=T_{1i}=T_{1e}=120$ s, $PS=130$ [ml/100 cc/min]¹³⁾, $\lambda=1$, $\tau_d=0$, $T_{1ec}=\infty$;

- c) PASL : $A=1$, $T_{1a}=T_{1i}=1.2$ s, $T_{1e}=0.7/0.9$ (WM/GM)s, $PS=130$ [ml/100 cc/min], $\tau_d=0$, $\lambda=0.82/0.98$ (WM/GM)¹⁶⁾, $\tau_d=0$, $T_{1ec}=\infty$

3. シミュレーション内容

1), 2) の微分方程式の解法にはツールとして Mathematica™ (Wolfram Research Inc.) を使用し，下記の検討を行った．

- 1) 各モダリティにおけるトレーサーの時間的変化：PASL/水トレーサーの PET/Xe-CT の 3 種類の方法における血管内外のコンパートメントおよび全体のトレーサー量についての時間的変化を調べた．

- 2) ASL signal と血流量 f との関係：血流量 f 以外のパラメータを一定とした場合，ASL signal は真の f とどの程度相関するか，を血管透過性を表す PS をパラメータとして single-compartment model ($PS=\infty$ に相当) と two-compartment model の各々について比較した．

- 3) パラメータの変動による ASL signal の変化：脳組織で測定ごとに計測しないモデルパラメータを一定とすることによる誤差はどの程度かを調べた．GM の条件を基準に PS をパラメータとして，ASL signal と血管外での T_1 緩和時間 T_{1e} ，血液量を表す V_i ，およびトレーサーの血液組織分配係数 λ との関係について，さらに Fig. 2 に示すように，血管信号を低減するために用いられる tag 印加から T_{1ec} 後

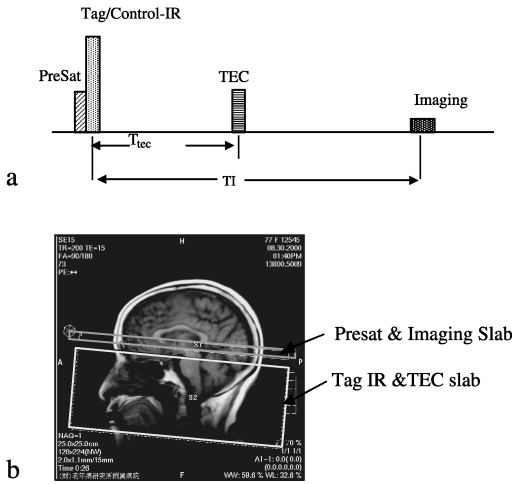


Fig. 2. ASTAR pulse sequence
 a) Timing diagram of the ASTAR pulse sequence.
 b) Example of positioning of the imaging slab and tag slab. The control slab is not shown.

に tag 部に加えらるる pre sat¹⁴⁾ (tag end cut (TEC) と称す)の有無による τ_d およびパラメータ T_{tec} と, ASL signal との関係についても調べた.

4) Linear scaling method による CBF 定量化: two-compartment model に基づき, GM, WM のパラメータを与えて求めた ASL signal (Q_t) を理論値として, 理論値と同一の ASL signal を与える CBF を, single-compartment model および linear scaling method について算出した. Linear scaling method では WM, および GM の理論値の 2 点を直線近似して(5)式の k を求め, CBF は(6)式により算出した.

$$\text{ASL signal} = k \times \text{CBF} \quad \dots\dots\dots (5)$$

$$\text{CBF} = K \times (\text{ASL signal}),$$

$$\text{ただし } K = 1/k \quad \dots\dots\dots (6)$$

4. PASL および Xe-CT の実測データを用いた linear scaling method による CBF 定量化

1) 対象: Xe-CT および PASL とも同一スライスで同一日にイメージングした正常ボラティ

ア 9 名.

2) ASL imaging: TOSHIBA 1.5T MRI Visart / Hyper, PASL の方法としては, EPICSTAR¹⁾の変形法で, control 部と tag 部を空間的に非対称に配置することにより, MT 効果をキャンセルしつつかつ頭頂側から流入する不要な静脈内の血管信号を低減することが可能な ASTAR 法⁴⁾を使用し, イメージングは頭部用送受信 QD コイルで受信ゲインを固定して, 2D fast gradient echo (FFE) 法 (TR/TE/FA = 9 ms/3.6 ms/15 deg, TI = 1400 ms, FOV = 25.6 cm, slice 厚 = 10 mm, single slice), tag 厚 = 10 cm, slice-tag gap = 1 cm, $T_{tec} = 800$ ms で行った. シーケンス図および各 slab 撮影位置を Fig. 2 に示す. 得られる ASL イメージの ASL signal を tag と control の信号の差の絶対値, すなわち流入血流の信号強度とした.

3) Xe-CT: CT は日立製 W400, ガス吸入器は安西製 AZ-7210, 解析装置は安西製 AZ-7000 をそれぞれ使用し, 短時間吸入法 (wash-in/wash-out プロトコル)¹⁵⁾を用いて, 30% xenon ガスを 3 分間吸入, 1 分ごとに 8 分間, 計 9 スキャン測定した画像を使用した.

4) 解析: 前頭葉皮質, 前頭葉白質, 視床, 後頭葉皮質, 後頭葉白質, および半球の左右対称に ROI を同一位置および大きさで設定し (Fig. 8), 平均値を測定した.

Xe-CT CBF と ASL signal の相関から, シミュレーションと同様に (0, 0) を通る直線近似(5)式を計算し比例定数 k を求めた後, $K = 1/k$ として ASL signal を(6)式によりスケールリングし, CBF 値に換算した. なお, 相関係数算出には前頭葉白質, 後頭葉皮質, 視床を用いた (被検者数 $N=9$, ROI 数 $n=54(9 \times 3 \times 2)$). さらに各組織単位での Xe-CT CBF および ASL CBF の平均値, SD を計算し, 各々で比較し, また Xe-CT CBF 画像と ASL CBF 画像による同一スケールリングでの表示を行った. なお, Xe-CT 画像は, ASL CBF 画像と同じ解像度で表示されるようにスムージングフィルタを

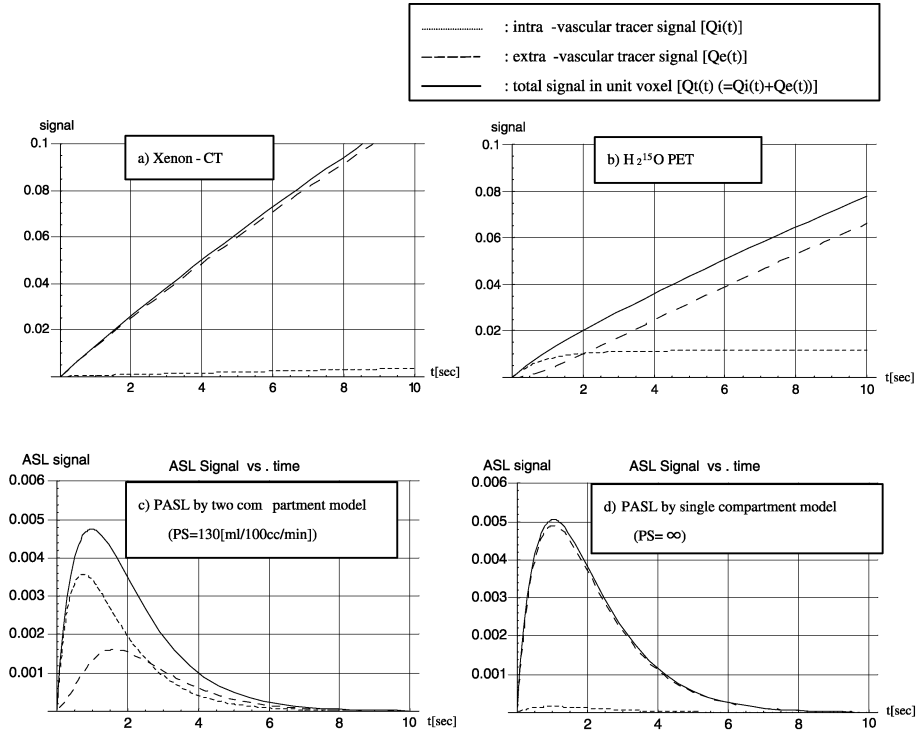


Fig. 3. Theoretical tracer signal in the intravascular space, extravascular space, and total voxels as a function of the time after labeling for a) : Xe-CT ($T_{1i} = T_{1e} = \infty$, $PS \gg f$), b) : $H_2^{15}O$ PET ($T_{1i} = T_{1e} = 2$ min, $PS = 130$ [ml/100 cc/min]), c) : PASL using the two-compartment model ($T_{1i} = 1.2$ s, $T_{1e} = 0.9$ s, $PS = 130$ [ml/100 cc/min]), and d) : PASL using the single-compartment model ($T_{1i} = 1.2$ s, $T_{1e} = 0.9$ s, $PS \gg f$).

Here, the arterial input function $C_a(t)$ is assumed to be a ramp function whose initial height is 1. The transit delay from artery to tissue is ignored. The parameters used are representative of gray matter ($f = 80$ [ml/100 cc/min], $T_{1e} = 0.9$ s, $\lambda = 0.98$), and the other parameters are $T_{1a} = T_{1i} = 1.2$ s, $PS = 130$ [ml/100/cc/min], and $V_i = 0.03$

使用した。

結 果

1. 各モダリティでのトレーサー信号強度の時間的変化 (Fig. 3a~c)

a) Xe-CT : トレーサーが拡散性で緩和がない場合 ($PS \gg f$, $T_{1i} = T_{1e} = \infty$) (Fig. 3a)

トレーサー信号強度は時間の経過に従い指数関数的に増加し、3分程度で平衡に達するが、時間が短い範囲 (10 s 以下) ではほぼ時間と線形関係にあるとみなせる。血管内外のトレー

サー量の比は常に血管内外の体積比と同じである ($Q_i/Q_e = V_i/V_e$)。

b) 水 ($H_2^{15}O$) の PET : トレーサーが水で緩和が小さい場合 ($PS \approx f$, $T_{1i} = T_{1e} \gg t$) (Fig. 3b)

トレーサー注入直後は血管内トレーサー量は血管外に比べて小さいが、時間経過とともに増加して 2 s 程度で同一になり、平衡時には血管内外でのトレーサー濃度が同じになる結果、血管内外の体積比に近づく ($Q_i/Q_e \rightarrow V_i/V_e$)。PET の測定時間のオーダー (min) では血管内外は平衡に達しているとみなせる。

c) PASL : トレーサーが水で緩和が大きい場合 ($PS \approx f, T_{1i} = 1.2 \text{ s}, T_{1e} = 0.9 \text{ s}$) (Fig. 3c)

MRI の ASL では PET の水に比べ緩和が一段以上大きい場合、さらに PASL ではトレーサー信号強度は $t = 1 \text{ s}$ 付近にピークを有する特性を示すため、測定時間は 2 s 以下にせざるを得ないが、トレーサー濃度はその時刻で平衡に達しておらず、トレーサー量の割合は血管内に比べ血管外が小さい ($Q_i/Q_e > V_i/V_e$) .

d) PASL で $PS = \infty$, 他 c) と同一とした場合 (Fig. 3d)

$PS = \infty$, すなわちトレーサーがボクセル内に均一に拡散するとした single-compartment model に相当するが、短時間でも血管外成分がほとんどを占めることになる . トータルの ASL signal は実際に近い PS を用いた場合に比べ多少大きくなる .

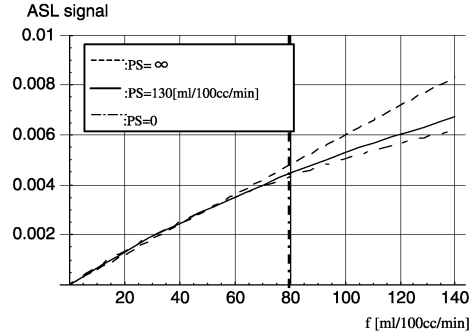
2. トレーサー信号強度 ASL signal と血流量 f の関係 (Fig. 4)

血流量 f に対する ASL signal の変化について、Fig. 4a), b) に GM/WM 各々で $t = 1.4 \text{ s}$ での PS をパラメータとしたものを示す . $PS \gg f$ では single-compartment に近似できるため、ラベル後の測定時間 t を固定 (PASL での例で $t = 1 \sim 2 \text{ s}$) した場合、ASL signal はフロー f と比例するが、two-compartment model でみた PASL では、ASL signal は PS が小さいほど高いフローで小さくなる結果、上に凸の特性になるが、ASL signal とフロー f は脳血流の範囲である $0 \sim 100 [\text{ml}/100 \text{ cc}/\text{min}]$ ではほぼ比例関係にあるとみなせる . f 以外、GM のパラメータでは PS の変化に大きく影響されないが、WM のパラメータでは GM より血液の T_{1e} と λ との差が大きいため PS の変化に対し低い流量における変化が大きい .

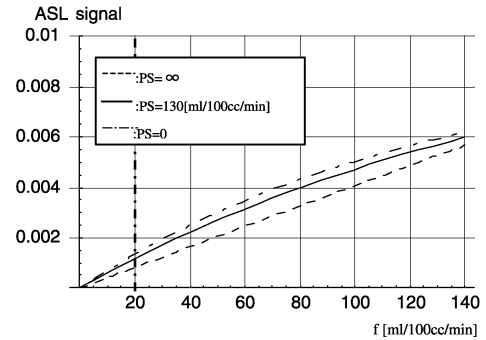
3. ASL におけるトレーサー信号強度 ASL signal と他のパラメータ関係

(1) トレーサー信号強度 ASL signal と血管外 T_{1i} 緩和時間 T_{1e} の関係 (Fig. 5a)

PS が大きい、すなわち血管外への透過率が



(a)



(b)

Fig. 4. Theoretical ASL signal as a function of flow [ml/100 cc/min] based on the single-compartment model (dotted line : $PS = \infty$) and two-compartment model (solid line : $PS = 130 [\text{ml}/100 \text{ cc}/\text{min}]$). a) is obtained using parameters representative of gray matter ($T_{1e} = 0.9 \text{ s}, \lambda = 0.98$), b) is obtained using parameters representative of white matter ($T_{1e} = 0.7 \text{ s}, \lambda = 0.82$). The other parameters are $T_{1a} = T_{1i} = 1.2 \text{ s}, t = 1.4 \text{ s}$, and $V_i = 0.03$.

大きいほど、血管内のトレーサー成分 $Q_i(t)$ より血管外のトレーサー成分 $Q_e(t)$ の割合が増加するために T_{1e} の変動に対する ASL signal の変化率は大きくなるが、脳組織 ($PS = 130 [\text{ml}/100 \text{ cc}/\text{min}]$) では、例えば $t = 1.4 \text{ s}$ の場合 GM の T_{1e} を WM の T_{1e} と同一と仮定したとしても ASL signal は約 5% 低下するだけであるが、 $PS = \infty$ とした single-compartment model では 17% も変化してしまう .

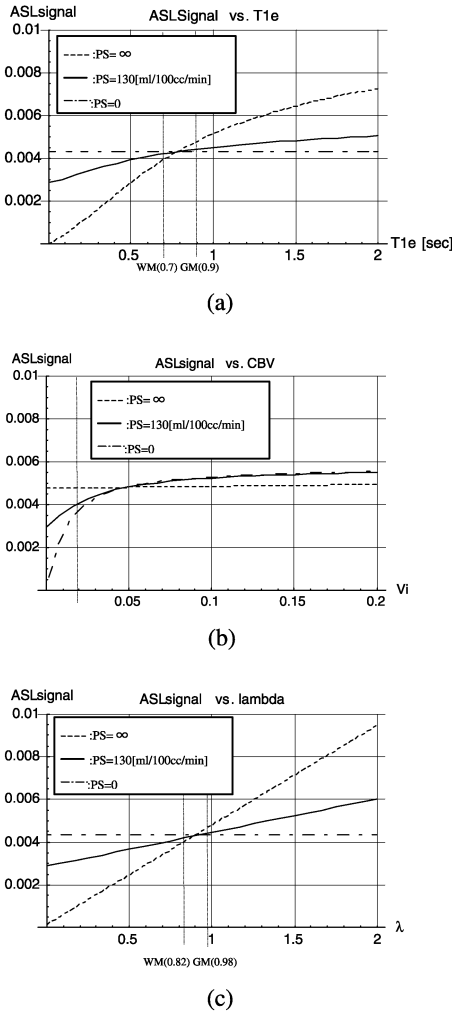


Fig. 5. Relationships between the ASL signal and $T1e$, V_i , and λ , respectively, for various values of the permeability-surface area product of water (PS) after labeling. Parameters used are representative of gray matter based on the two-compartment model same as those in Fig. 4.

- a) ASL signal versus relaxation time in the extravascular compartment ($T1e$)
- b) ASL signal versus intravascular blood volume (V_i)
- c) ASL signal versus brain: blood partition coefficient of tracer (λ)

(2) トレーサー信号強度 ASL signal の血管床体積 V_i との関係 (Fig. 5b)

ASL の $PS = 130 \text{ [ml/100 cc/min]}$ ではトレーサーの信号強度は V_i の変動に対し $V_i < 0.02$ では多少小さくなるものの, $V_i > 0.03$ ではあまり変化しない. 人体脳でとり得るとされる $V_i = 0.02 \sim 0.05^{17)}$ の範囲では ASL signal は 20% 程度の変化である. 一般に, $PS \gg f$ の場合血管内外での緩和が同一なら全体の信号に占める V_i の寄与は単純に V_i 分占めるだけで時間的にも一定 ($Q_i(t)/Q_t(t) = V_i/V_t$) であり, 単位体積当たりの全体の総和では V_i が変化しても一定であるが, 水 PET や ASL のように PS が f と同程度だと時間的に変化し定常状態では体積比に近づく ($Q_i(t)/Q_t(t) \rightarrow V_i/V_t; t \rightarrow \infty$). トレーサー注入後の時間が短いほど, かつ PS が f に比べ小さいほどトレーサーが血管内に残存する割合は大きく, よって全体に占める血管容積である V_i 内の信号の寄与が大きくなる. Fig. 3c に示すように ASL での測定時刻 1~2 s では $V_i = 0.03$ 程度でも全体のうち半分以上が V_i 内からの信号である.

(3) トレーサー信号強度 ASL signal とトレーサーの血液組織分配係数 λ との関係 (Fig. 5c)

λ の変動による ASL signal の変動は PS が大きいほど血管外の信号成分 Q_e が相対的に大きくなる結果, 大きくなる. $\lambda = 1$ とした場合の ASL signal は正しい λ での ASL signal の $(Q_i + Q_e)/(Q_i + \lambda Q_e)$ 倍になる. 水の λ は GM で 0.98, WM で 0.82¹⁶⁾ とすると, $\lambda = 1$ とした場合, GM ではほとんど問題とならず, WM では $t = 1.4 \text{ s}$ で ASL signal の誤差は 6% 過大評価され, CBF 換算で 1.2 [ml/100 cc/min] 程度である.

(4) Tag end cut (TEC) のパラメータと ASL signal の関係 (Fig. 6)

Tag end cut (TEC) を用いた場合と用いない場合での ASL signal の GM における時間的な変化を Fig. 6a に, $t = 1.4 \text{ s}$ における GM と WM 双方での transit delay time との関係を

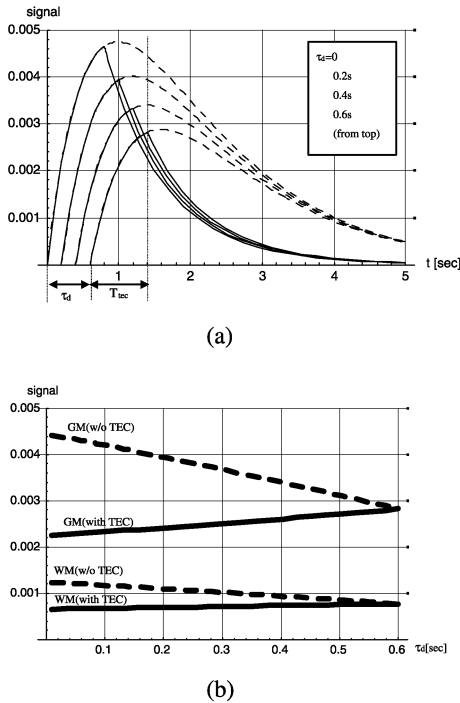


Fig. 6. Theoretical effects of the tag end cut (TEC) technique on the ASL signal based on the two-compartment model.

a) ASL signal versus time after labeling (with TEC: solid line, without TEC: dotted line) for various values of the transit delay time in gray matter.

b) ASL signal versus transit delay time (τ_d) (with TEC: solid line, without TEC: dotted line) in gray matter and white matter.

Parameters: $T_{tec} = 0.8$ s and the others are same as those in Fig. 4.

Signal variations caused by the transit delay time become smaller when TEC is used.

Fig. 6b に示す。測定時刻を $t > T_{tec} + \tau_d$ に設定すれば、TEC を用いた場合は用いない場合に比べ、ASL signal は低下するが transit delay time の変動による影響は軽減される。緩和は transit delay time の影響は受けず、ラベル直後 ($t=0$) から始まるために緩和による信号減衰の方が勝るためである。TEC の時間パラメータについて、 $t > T_{tec} + \tau_d$ を満たすように

T_{tec} は V_i を満たすだけの動脈血をラベルするに十分な時間幅でかつ、 τ_d がその測定系で最大の時間に対して t を設定すればいいことになる。

TEC を用いない場合の $t = 2.5$ s 前後にも TEC を用いた場合と ASL signal がほぼ同一になる条件があるが、TEC の長所として TEC を用いない場合に比べ測定時刻を短縮できることと、transit delay time が無視できない場合、 $t < \tau_d$ では、組織部分では無信号であるが、実際は TEC を用いないとその間ラベルされた血液が動脈内を通過し続けており、それが高信号となり血管アーチファクトとなることを TEC により抑制する効果大きい。

(5) Linear scaling method と各モデルでの CBF 比較 (Fig. 7, Table 1)

CBF と各方法における ASL signal との関係を図. 7 に、WM, GM の各々で two-compartment model に基づいて算出した ASL signal を理論値として各方法で理論値と同一の ASL signal を与える CBF 値の算出結果を Table 1 に示す。Single-compartment model では CBF は PS 以外の正しいパラメータを与えても WM では 44% 大きく、GM では 6% 小さくなり、特に WM での誤差が大きい。これは $PS = \infty$ としたことによる血管外成分の過大評価による影響である。Linear scaling method の場合、比例係数は $k = 5.543 \times 10^{-5}$ 、 $K = 1/k = 18041$ となり、算出された CBF 値は理論値に比べ WM で 6% 大きく、GM で 0.4% 小さい程度の誤差である。

4. 実測データによる linear scaling method の評価 (Figs. 9~11, Table 2)

ASL signal と Xe-CT CBF は良好に相関した (ASL signal = $2.43 \times (\text{Xe-CT CBF}) + 42.39$, 相関係数 $r = 0.803$ ($P < 0.001$), $n = 54$) (Fig. 9)。また (0, 0) を通る近似直線では ASL signal = $3.33 \times (\text{Xe-CT CBF})$, $r = 0.768$ ($P < 0.001$) と算出された。したがって $K = 1/k = 0.3$ と算出され、この係数をかけて ASL signal から換算した ASL CBF と Xe-CT CBF の

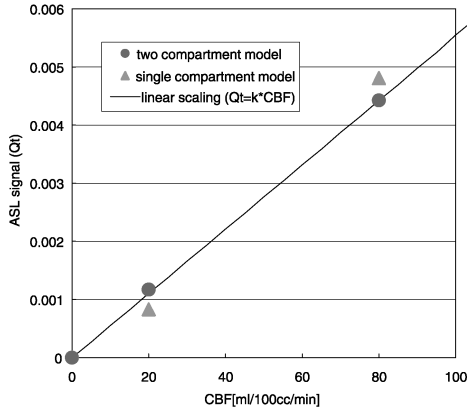


Fig. 7. ASL signal as a function of the CBF value obtained using the two-compartment model (theoretical), single-compartment model, and linear scaling method. In the linear scaling method, the scaling factor k was calculated to be 5.543×10^{-5} by the least-squares method using the theoretical data for WM and GM, which were calculated based on the two-compartment model with the specified parameters.

Table 1. CBF values [ml/100 cc/min] calculated using the two-compartment model, single-compartment model, and linear scaling method. The ratio relative to the corresponding theoretical CBF value (i.e., the value calculated using the two-compartment model) is given in parentheses.

The same ASL signal as in the two-compartment model was used in the other two methods.

method tissue	two-compartment model (theoretical)	single-compart- ment model	Linear Scaling ($CBF = K * Q_f$)
WM	20(1)	28.7(1.435)	21.3(1.067)
GM	80(1)	74.8(0.935)	79.7(0.996)

関係のグラフは Fig. 10 に、対応する CBF 値を Table 2 に、また Xe-CT CBF と ASL CBF 各画像の例を Fig. 11 に示す. 各組織では双方とも特に視床での標準偏差が大きくなったが、SD/MEAN の比では各組織とも 20% 程度のばらつきであった. また、Fig. 12 に TEC の tag 時間幅 T_{tec} をパラメータとした PASL 画像を示すが、 T_{tec} の短縮に伴い下から流入する血液信号が中大脳動脈、小脳および視床で顕著に低減しているのがみられる.

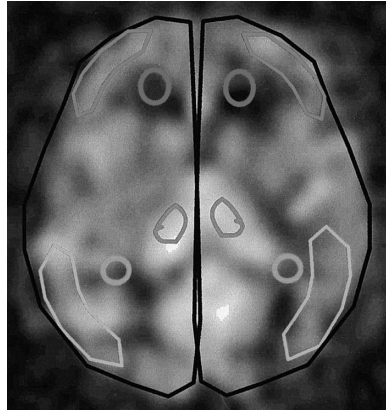


Fig. 8. Locations of the regions of interest (ROIs) on the ASL image used for the correlation study. The mean and SD were measured for almost the same ROIs in the ASL and Xe-CT images.

Table 2. Statistical results for the quantification study. The mean and SD for Xe-CT CBF and ASL CBF are given for six types of brain tissue in normal human subjects. (Unit: [ml/100 cc/min]; N=12 for each tissue)

tissue	Frontal W.M.	Parietal W.M.	Frontal Cortex	Parietal Cortex	Thalamus	Hemisphere
Xe-CT CBF	18.7 ± 5.1	19.1 ± 4.8	39.7 ± 9.0	36.4 ± 8.7	58.4 ± 12.2	38.5 ± 4.8
ASL CBF	21.3 ± 5.9	26.7 ± 4.3	36.8 ± 10.9	42.7 ± 9.3	56.9 ± 9.5	43.0 ± 7.8

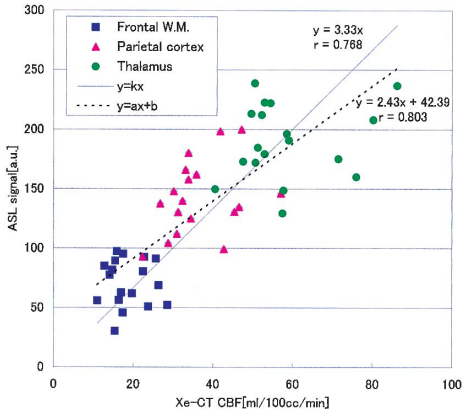


Fig. 9. Correlation between the ASL signal [arbitrary units] and Xe-CT CBF [ml/100 cc/min]. Three kinds of tissue in each hemisphere were examined in nine normal volunteers ($N=9 \times 3 \times 2=54$) and correlations were calculated for the functions $y=ax+b$ and $y=kx$, where a , b , and k are correlation coefficients. The a and b values were calculated to be 2.43 and 42.39 respectively, and r was 0.803 ($P<0.001$). The k value was 3.33 and r was 0.768 ($P<0.001$). These results indicate a significant degree of correlation.

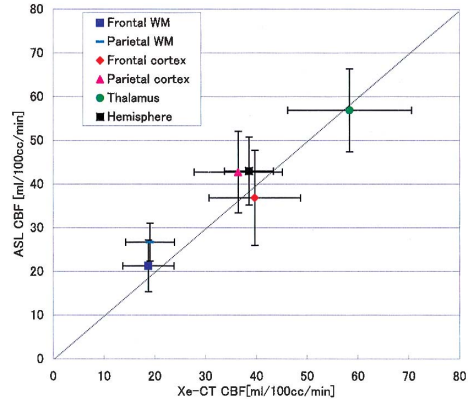


Fig. 10. Relationship between the CBF values obtained by Xe-CT and PASL for six types of brain tissue in normal human subjects. The mean and \pm SD are also plotted. ASL CBF was calculated by scaling the ASL signal using $K=1/k=0.3$ in each type of tissue. The dotted line is the identity line.

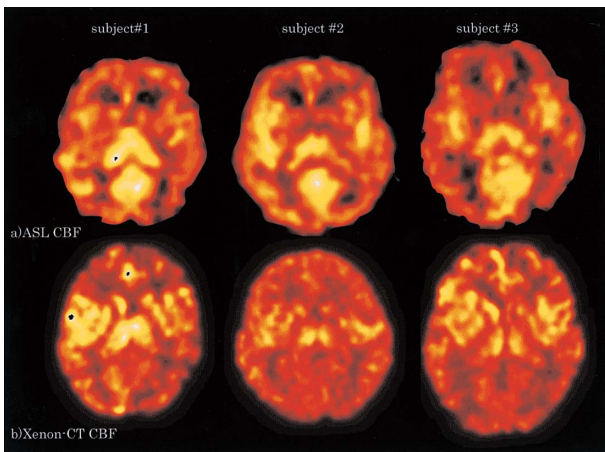


Fig. 11. Examples of ASL images converted to CBF values obtained using the linear scaling method and Xe-CT CBF images for three different subjects. All images were displayed with the same color window. Xe-CT images were processed using a smoothing filter to make their spatial resolution the same as that of the ASL images.

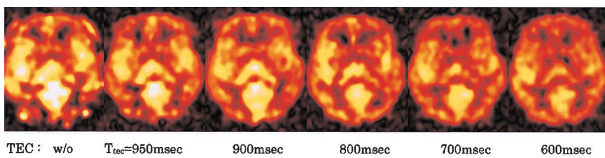


Fig. 12. Example of the variation of single-slice ASL images with the TEC time (T_{tec}). TI was fixed to 1400 ms. The blood vessel signals decreased as the TEC time was reduced. $T_{tec}=800$ ms was used for the correlation study. Blood signals decreased as T_{tec} was reduced.

考 察

1. Single-compartment model と two-compartment model の違い

Single-compartment model はトレーサー到達後ボクセル内が瞬時に平衡する，すなわち two-compartment model で血管透過性を表す PS が ∞ で，かつ緩和も一定とした場合に相当する．ところで，two-compartment model に基づく実際の装置で得られるトレーサー信号強度 ASL signal は， f が大きくない範囲では， G ：送受信系のゲインなど測定装置系に依存した比例係数とし，既出のパラメータを用いて (5) 式の k は一般的に，

$$k = \text{GAM}_{0i} \times \text{function}(T_{1i}, T_{1e}, \lambda, V_i, \text{PS}, t, \tau_d) \dots\dots\dots (7)$$

と表せ，近似的に single-compartment model では，

$$k = 0 : t < \tau_d, = \text{GAM}_{0i} / \lambda (t - \tau_d) \exp[-t/T_{1e}] : \tau_d < t < \tau_d + T_{1e}, = \text{GAM}_{0i} / \lambda T_{1e} \exp[-t/T_{1e}] : \tau_d + T_{1e} < t \dots\dots\dots (8)$$

と表せる^{2),3),6)}．ここで $\text{GAM}_{0i} / \lambda = 1$ とするとシミュレーションと同一スケールになる．我々のシミュレーションにおける Fig. 4 の PS をパラメータとした ASL signal vs. f の特性では，Lawrence らの PS を考慮したモデルでの検討⁹⁾と同様に，PASL での人体脳における条件では，PS の変化に対する血管内外総量のトレーサー信号強度の変化は，WM では多少大きくなるものの GM ではさほど大きく影響されず $\text{PS} \gg f$ の single-compartment model と仮定しても大きな誤差は生まないことになる．しかし我々の two-compartment model を想定しての検討で明らかになったことは，Fig. 5 に示したように PASL での人体脳におけるパラメータの条件では single-compartment model を用いても計測する必要があるとされている

T_{1e} や λ の違いの影響は血管外成分の寄与が小さいために比較的小さく，また two-compartment model で影響される血管床容積 CBV の寄与も 3% 以上では小さいことでそれらのパラメータを一定値としても組織に依存して大きな誤差は生まず測定の必要性は小さく，逆に計測して single-compartment model に基づいて補正したとしても過大な補正になり測定の意味はないということである．またラベリングに連続 RF 波を使用する ASL (CASL)⁵⁾ では入力関数である (3) 式の $C_a(t)$ で t を τ_d に置き換えたものに相当し，別途実施したシミュレーションでは血管内成分の比 Q_i/Q_e は定常状態で 60% 程度になり， T_{1e} , V_i ，および λ のパラメータの変動による ASL signal の変化も PASL の場合と同程度であった．PASL および CASL とも ASL signal 以外のパラメータを測定しても single-compartment model では過大な補正になることは同じであり，測定するならば two-compartment model を用いるべきである．なお，いずれのモデルにおいても各コンパートメント内がトレーサー到達後瞬時に一様に均一になるという仮定があり，PASL 法でのラベリング後 2 s 程度の時間ではその影響は別途検討を要するが，ASL signal は血管内外比を決める PS にロバストであることや通常のボクセルサイズでは各 compartment 内部の濃度勾配の影響は小さいと考えられる．

2. ASL signal から血流量 f への比例換算の可能性

Two-compartment model に基づいたシミュレーションにより，測定時刻 t を固定した ASL signal は血流量 f とほぼ比例関係とみなすことが可能かつ， T_{1e} , V_i , λ ，および PS など異なり得るパラメータの影響は人体脳においてとり得る範囲ではロバストであることが明らかになり，実測データにおいてもシミュレーションでみたように PASL 法の ASL signal と定量測定法として定着している Xe-CT CBF データとの間に良好な相関を認めほぼ比例関係

にあることが確認され何らかの方法によりいったん ASL signal から CBF 値に換算するための比例係数“ K ”が求められれば CBF 値に換算可能であることがわかった。 k を表わす(7)式の係数 G は測定系依存のパラメータで装置および撮影条件を変えない限り有効であるので頻回に測定する必要はなく、送受信系の感度などは変化しても現状の装置系の条件での脳組織又は静止ファントムでの信号強度を測定しておけば補正可能であると考えられる。今回用いた被検者の control 画像の全体の平均値の変動(SD/MEAN)は6%程度であり、同一スライスレベルを用いたこともあり送受信系のゲインの影響 G はほぼ無視できていると考えられたが、コイル感度が異なる場合などでも G の影響を低減させる方法として、測定対象の血液でもよいが一般に測定困難なので、血液のプロトン密度とほぼ同一とみなせる正常白質がほぼ定常状態になっているとみなせる程度に十分長くとした TI による control 画像で縦磁化密度 M_{0i} に比例した信号強度 $S_0(=G \times M_{0i})$ を測定し、その比の相対信号強度 ASLsignal/ S_0 を用いれば送受信系のゲイン G や M_{0i} がキャンセルされ、より普遍的な係数になるはずである。また必要ならば ASL signal から f に換算するのに単純なスケールリングでなくても、血流量 f と ASL signal との関係性をテーブル化しておき ASL signal から f をサーチすれば、たとえ非線形であっても定量化可能である。Transit delay に関しては、ラベルされた血液の経路となる血管内信号を無視できる場合、transit delay time τ_d の延長に伴ない TEC を用いない場合は ASL signal の低下、TEC を用いた場合でも ASL signal のわずかな増大をもたらすが、もしスライス面内で一定なら同一のスケールリング値で換算できる。 τ_d は正常例で白質は灰白質に比べ 0.5 s 程度延長することは報告されている¹⁸⁾が、 τ_d による誤差は PASL 法なら TEC により $TI - T_{tec} > \tau_d$ に設定すれば軽減されることが考えられる。なお、実験では transit delay

time τ_d を極力短縮するために、単一スライスかつ tag と imaging slab の gap を 1 cm と狭くしており、 $TI - T_{tec} = 1.4 - 0.8 = 0.6$ s と GM と WM の τ_d の差はほぼ無視できていると考えられる。

次に静脈信号の影響であるが、組織における血液の mean transit time を MTT とすると、 $t > MTT$ ではラベルされた水が静脈に到達する割合が増大する結果、ボクセル内の静脈信号の寄与も生じ得るが、人体脳では $MTT = 2 \sim 5$ s とされ、さらに血液信号も $\exp[-t/T_{1a}]$ 倍に小さくなるため、 $t < 2$ s という PASL の条件では問題にならないと考えられる。直接 imaging slab 内に入り込む血管信号の影響は、頭部では頭側からの血流はほぼ静脈成分とみなせるので EPICSTAR¹⁾ や FAIR^{2),3)} を用いずに足側からの血流のみをラベルする本報告で用いた ASTAR⁴⁾ などを用いるか、加えてラベリング後の遅延時間を与える TEC を用いて、かつパラメータを適切に設定することなどで軽減される。

3. PASL および Xe-CT 各方法による CBF 値の誤差の検討

PASL および Xe-CT 双方法とも視床での CBF 値のサンプル内標準偏差が大きくなった。これは、PASL と Xe-CT で ROI 位置、大きさや観測断面などが必ずしも同一でないなど方法論的な問題も一因として挙げられるが、用いた PASL 法では血管信号抑制の手法である TEC は用いてはいる (Fig. 11) が、後大脳動脈支配である小脳や視床では特に tag 部からの血流遅延が大きいので、血管信号の抑制が用いた条件では個体間で一定でないための影響と考える。TEC の時間 T_{tec} が一定でも TI を延長すれば血管信号の抑制が大きくなることは確認しているが、SNR の劣化を招くためこの条件で相関を求めた。シーケンス条件やハードウェアの改良によりさらに SNR を増加できれば現実的な測定時間内での TI の延長は可能である。また入力関数 $C_a(t)$ に関して、ASL では

脳直下の流入動脈をラベリングできるので多少のボケはあっても固体間ではほぼ同一とみなせるが、比較対象とした Xe-CT では、原理的に transit delay の影響は無視できるが入力関数として終末呼気カーブを動脈カーブとして代用するため、健常者であっても麻酔効果による体動や呼吸状態による個人差や再現性が無視できない等、双方に異なった問題点の影響が考えられた。また要求される定量化の精度は、測定時間や測定精度などとの関係で議論されなければならない。今回の実験における同一組織の ASL signal の個体間でのばらつきは約 20% である (Table 2) が、もしそのうち ASL signal 以外の組織パラメータの変動による CBF の変動範囲が測定系の誤差範囲以下ならば、linear scaling method は十分適用可能であるといえる。

4. 臨床応用

脳機能イメージングや薬物による負荷試験などでは経時的な変化を追跡する必要があり、本法では単一の ASL 画像から定量化可能なため非侵襲のみならず簡便な CBF 検査法として期待される。また急性期脳梗塞においては病院搬送後一刻も早く診断並びに適切な治療を実施することが切望されており、ASL の簡便な定量化が可能になれば diffusion イメージングとの組み合わせにより、MRI “one stop shop” でかつ完全非侵襲で血行再開通により回復可能とされる ischemic penumbra の領域の把握や、治療後の頻回の経過観察も可能になり得る。本実験では transit delay time の比較的小さな正常者においてある程度の妥当性は確認されたが、最終的には急性期脳梗塞への応用に最も期待される所であり、複雑な血行動態を有する疾患への応用は今後の課題である。

結 論

Two compartment model に基づいた理論検討および Xe-CT との相関実験により、ASL imaging においてトレーサー信号強度は真の血

流量に対して「脳血流量のオーダーではほぼ比例関係にあるとみなせる」ことが確認できた。また two-compartment model を用いて信号強度に関与している各パラメータとの関係が把握でき、人体脳の実際に近いパラメータの変動の範囲でのトレーサー信号強度の変動のオーダーは、従来の single-compartment model に基づく方法に比べ小さく、実用上無視できる範囲であることが確認できた。さらに単一の TI で測定した血流信号を表す ASL 信号強度がトレーサー濃度に比例するならば、かつその比例係数が測定系で管理又は相殺できれば、組織に共通の比例換算により簡便にかつ two-compartment model で正しいパラメータを与えたのにはほぼ匹敵する精度で、血流量の定量化が可能であることが示された。なお本検討では入力関数は一定と仮定しており、その他本モデルには考慮されていないパラメータもあり得ることや、また臨床例ではさらに検討を要するが、今回用いたパルス法の ASL イメージングを用いた正常のボランティア例においては本法の妥当性の確認ができた。

なお、本論文の趣旨は第 29 回日本磁気共鳴医学会大会 (2001 年、筑波) において報告した。

文 献

- 1) Edelman RR, Siewert B, Darby DG, et al.: Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency. *Radiology* 1994; 192: 513-520
- 2) Kwong KK, Chesler DA, Koff RM, et al.: MR perfusion studies with T1-weighted echo planar imaging. *Magn Reson Med* 1995; 34: 878-887
- 3) Kim SG: Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional mapping. *Magn Reson Med* 1995; 34: 293-301

- 4) 木村徳典 : Modified STAR using asymmetric inversion slabs (ASTAR) 法による非侵襲血流イメージング. 日磁医誌 2001 ; 20(8) : 374-385
- 5) Alsop DC, Detre JA : Reduced transit-time sensitivity in non-invasive magnetic resonance imaging of human cerebral blood flow. J Cereb Blood Flow Metab 1996 ; 16 : 1223-1249
- 6) Buxton RB, Frank LR, Wong EC, et al. : A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. Magn Reson Med 1998 ; 40 : 383-396
- 7) Lawrence KS, Lee TY : Tracer kinetic modeling analysis for the arterial spin tagging technique. Proc Intl Soc Magn Reson Med 1997 ; 5 : 1750
- 8) Jinyuan Z, David AW, Peter CM : Two-compartment model for perfusion quantification using arterial spin labeling. Proc Intl Soc Magn Reson Med 2000 ; 8 : 166
- 9) Lawrence KS, Frank JA, Weinberger DR, et al. : The effect of restricted water exchange on cerebral blood flow values measured using arterial spin tagging : a theoretical investigation. Magn Reson Med 2000 ; 44 : 440-449
- 10) Pell GS, Proctor E, Thomas DL, et al. : Validation of FAIR technique of perfusion quantification with hydrogen clearance. Proc Intl Soc Magn Reson Med 1999 ; 7 : 599
- 11) 鈴木龍太, 瀬川 弘. キセノン CT による clinical CBF measurement. 東京 : にゅーろん社, 1993
- 12) Schwarzbauer C, Morrissey SP, Deichmann R, et al. : Quantitative magnetic resonance imaging of capillary water permeability and regional blood volume with an intravascular MR contrast agent. Magn Reson Med 1997 ; 37 : 769-777
- 13) Lawrence KS, Lee TY : An adiabatic approximation to the tissue homogeneity model for water exchange in the brain. J Cereb Blood Flow Metab 1998 ; 18 : 1378-1385
- 14) Wong EC, Buxton RB, Frank LR : Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS and QUIPSS II). Magn Reson Med 1998 ; 39 : 702-708
- 15) 木村徳典, 井上順二, 富沢 勇, 鈴木龍太, 平塚秀雄, 稲葉 穰 : 非放射性 Xenon 短時間吸入法による局所脳血流量測定. Med Imag Technol 1984 ; 2(2) : 106-113
- 16) Hellscofitch P, Raichle ME. : What is the correct value for the brain blood partition coefficient for water. J Cereb Blood Flow Metab 1985 ; 5 : 65-69
- 17) Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, et al. : Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. Brain 1990 ; 113(Pt 1) : 27-47
- 18) Ye FQ, Mattay VS, Frank JA, et al. : Comparison of white matter arterial transit times in spin tagging experiments. Proc Intl Soc Magn Reson Med 1999 ; 7 : 1847

Practical Method of Quantifying Cerebral Blood Flow Using Arterial Spin Labeling : Numerical Simulation and Correlation of Pulsed ASL and Cold Xenon-CT CBF

Tokunori KIMURA¹, Kiyohiko TAKAHASHI², Tomoyuki IWAI⁴,
Takeshi NOZOKIDO², Takaaki SATO², Isao NAITO³,
Shin TAKATAMA³

¹*Medical Systems R & D Center, Toshiba Corporation
1385 Shimoishigami, Otawara-shi, Tochigi 324-8550*

²*Department of Radiology, ³Department of Neurology, Geriatrics Research Institute and Hospital*

⁴*Suwa Central Hospital*

Currently arterial spin labeling (ASL) is not used in clinical practice even though various studies have been carried out on quantifying cerebral blood flow (CBF) by magnetic resonance (MR) perfusion imaging using ASL. In the following study, we evaluated the relationship between ASL signals and cerebral blood flow both numerically and experimentally. When evaluating the relationship numerically we used simulation based on the two-compartment model. We evaluated experimentally by using the correlation of pulsed ASL (PASL) signals with the CBF measured by cold xenon-CT (Xe-CT) in the human brain. Based on the results, we propose a practical linear scaling method for quantifying CBF values using a single TI pulsed ASL image.

Numerical simulation using the two-compartment model, which was considered to model reality more closely than the conventional single-compartment model, showed that the ASL signal was correlated almost linearly in the CBF range (< 100 [ml/100 cc/min]). The ASL signal was also stronger in variations of model parameters, such as the relaxation time in extravascular space (T_{1e}), intravascular volume (CBV), and the brain-blood partition coefficient, than when the conventional single-compartment model was used. A linear correlation between the ASL signal and the absolute CBF value was also found in the PASL and Xe-CT experiments. This indicates that it may be possible to quantify CBF values using only a single TI pulsed ASL image.

The proposed method requires reference CBF data (Xe-CT, SPECT, PET data or flow phantom data) or both a control image and conversion table obtained by simulation calculations. Although the ASL signals depend on the MRI hardware and imaging conditions, once the scaling coefficient K is calculated, the ASL signals can be converted to corresponding CBF values.

Further studies are required in patients with ischemic conditions because the arterial transit delay time cannot be ignored in these patients. The proposed method can become clinically useful if its applicability is extended to such patients.