

《原 著》

最大エントロピー法による肝血流動態の評価

瀬尾 信也* 阿部 由直** 山田 健嗣** 吉岡 清郎**
松澤 大樹** 佐々木雄一郎*

要旨 肝シンチグラフィーから得られる時間放射能曲線を最大エントロピー法で周波数解析することにより、肝臓への入力である肝動脈成分と門脈成分の分離を試みた。

肝動脈成分を示すと考えられる早い周期を Fast Cycle (FC), 門脈成分を示すと考えられる遅い周期を Slow Cycle (SC) とした。

これらの値を用いて正常肝臓群と肝硬変群との間で評価を行った。この結果、肝臓の周期を腎臓の周期で割った値は、FC で正常群は 0.904 ± 0.14 、肝硬変群は 0.662 ± 0.16 ($p < 0.05$)、SC で正常群は 1.08 ± 0.11 、肝硬変群は 1.65 ± 0.35 ($p < 0.005$) となった。

このように正常群と肝硬変群の血流動態を周期の違いとして評価することができ、臨床的に有用であると考えられる。

I. はじめに

肝臓は肝動脈と門脈の二つの血管支配をうけている。正常肝臓では、肝動脈成分が約25%を占めるとされる。肝硬変では門脈圧亢進のために肝動脈成分優位となり、また肝癌においては癌の支配血管は肝動脈由来であるために肝臓全体で肝動脈成分が門脈成分に対し増加するとされている。したがって、肝臓の血流を肝動脈成分と門脈成分の二つに分離し測定することは、診断上に重要な意味をもつ。

肝シンチグラフィー施行時に得られる時間放射能曲線の解析によって、肝疾患の血流動態の変化を数値評価する試みが報告されている^{1~9)}。これらの方法は、肝動脈波の変曲点と門脈波の変曲点を基準にして、種々の数値評価を行っている。しかし、RI ポーラス注入後、肝動脈と門脈からの

二つの入力が重なった形で肝臓に入力するため、肝臓での時間放射能曲線から肝動脈と門脈の各成分の変曲点を求めるることは難しい。

そこでわれわれは、肝臓における ^{99m}Tc -phytate の時間放射能曲線を微分して肝臓への入力とし、これを最大エントロピー法 (MEM: Maximum Entropy Method) で周波数解析した。この方法を用いて、正常肝臓と肝硬変との間で肝動脈成分と門脈成分の周期を比較した。

その結果、正常肝臓群と肝硬変群の間に周期の明らかな差が見られ、臨床的に有用な方法と考えられた。

II. 対象および方法

正常群は男性 1 名、女性 4 名の合計 5 名 (平均年齢60歳)。臨床および核医学検査上肝硬変と診断された男性 4 名、女性 5 名の合計 9 名 (平均年齢57.3歳) を肝硬変群とした。

撮影体位は仰臥位で行った。高感度パラレルホールコリメータを装着したガンマーカメラ (LFOV-E 型: 島津社製) を上腹部に設定し、肘静脈より ^{99m}Tc -phytate 3~6 mCi (111~222 MBq) をポーラス注入した。データ採取は注入直後から

* 南町クリニック

** 東北大学抗酸菌病研究所放射線医学部門

受付: 59年11月9日

最終稿受付: 60年4月16日

別刷請求先: 仙台市星陵町4-1 (☎ 980)

東北大学抗酸菌病研究所放射線医学部門

阿部 由直

最初の1分間を1秒間隔で、その後の19分間を5秒間隔で合計20分間行った。核医学データ処理装置(シンチパック1200:島津社製)に 64×64 マトリックスのイメージデータとして入力した。

関心領域(ROI)の設定は次のように行った。ボーラス注入約15秒後から10秒間のイメージデータを加算しディスプレーに表示した。このイメージに、注入19分後から1分間のイメージデータを加算して得たイメージの最大カウントの50%にあたる輪郭線を表示し肝臓の位置を同定した。この画面上でカーソルによって 5×5 ピクセルのROIを肝臓の右葉と左腎臓に設定した。肝臓のROIにはできるだけ肺野と右腎臓が重ならないようにした(Fig. 1)。おのおのROIについて、ボーラス注入後から1分までの時間放射能曲線を得た。この時間放射能曲線から2点ずつ加算して2秒間隔としたデータを別に作成した。これらの曲線に対し1秒間隔の曲線には9点スムージングを、2秒間隔の曲線には5点スムージングを行った。肝臓のスムージング処理した曲線を微分して肝臓の入力波形とした。腎臓のスムージング処理した曲線は、そのまま入力波形として扱った。これらの入力波形の最大値を100、最小値を0に標準化し、区間を決めてMEMによる周波数解析を行った。

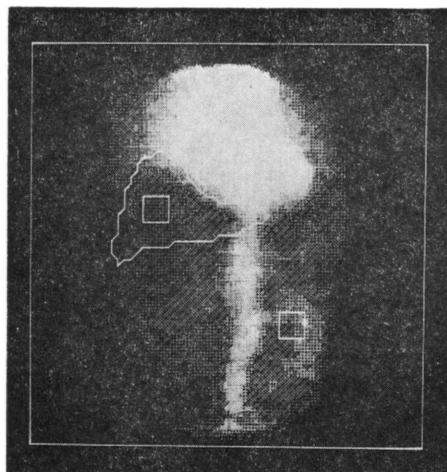


Fig. 1 Regions of interest on the right lobe of the liver and the left kidney.

この区間の決め方は次のように行った。1秒間隔のデータの場合、腎臓の入力波形の立ち上がりの約20%点からピーク点までの区間(Fig. 2, A-B), とし、2秒間隔のデータの場合は、立ち上がりの約20%点からピーク後の下がりの直線部分を外挿して0になる点までの区間(Fig. 2, A-C)とした。これらの区間を、肝臓の入力波形と腎臓の入力波形上に設定し、MEM処理によりそれぞれ肝臓と腎臓での周期を求めた。Fig. 2のA-B間の区間の結果を、FC(Fast Cycle), 同図A-C間の区間の結果を、SC(Slow Cycle)と定義した。

肝臓に設定したROIの位置が、FCとSCの値にあたえる影響について検討した。Fig. 1で示す肝臓の輪郭線内にROI(5×5 ピクセル)を任意に6か所設定しFCとSCを求めた。

基礎的検討として内径2mmのチューブにRIを注入し、チューブの出口をビーカに入れRIが蓄積するようにした(Fig. 3a)。これから入力点(K点: Fig. 3b)と蓄積点(L点: Fig. 3c)における二つの時間放射能曲線を得た。K点での入力曲線から臨床例の腎臓と同様に、またL点での入力曲線を微分して臨床例の肝臓と同様にFCとSCを求めた。これらの結果から、肝臓の時間放射能曲線を微分して入力波形とすることの正当性と、ROIの大きさ、サンプリング時間、MEM処理区間の変化の影響について検討を行った。

III. 結 果

肝臓から得られる蓄積型の曲線を微分して入力曲線とした¹⁰⁾。実験(Fig. 3a)のL点は蓄積型を示すので、L点の時間放射能曲線を微分した曲線と、入力であるK点の時間放射能曲線のFC, SCとの関係を見たのがFig. 4である。K点とL点におけるFCの相関係数は0.992, SCの相関係数は0.991と強い相関を示した。したがってK点を肝臓への入力、L点を肝臓とすると、肝臓の曲線を微分することで入力曲線を求めることができる。

基礎的実験から、MEM処理により得られる周期に対するサンプリング時間の影響を検討した

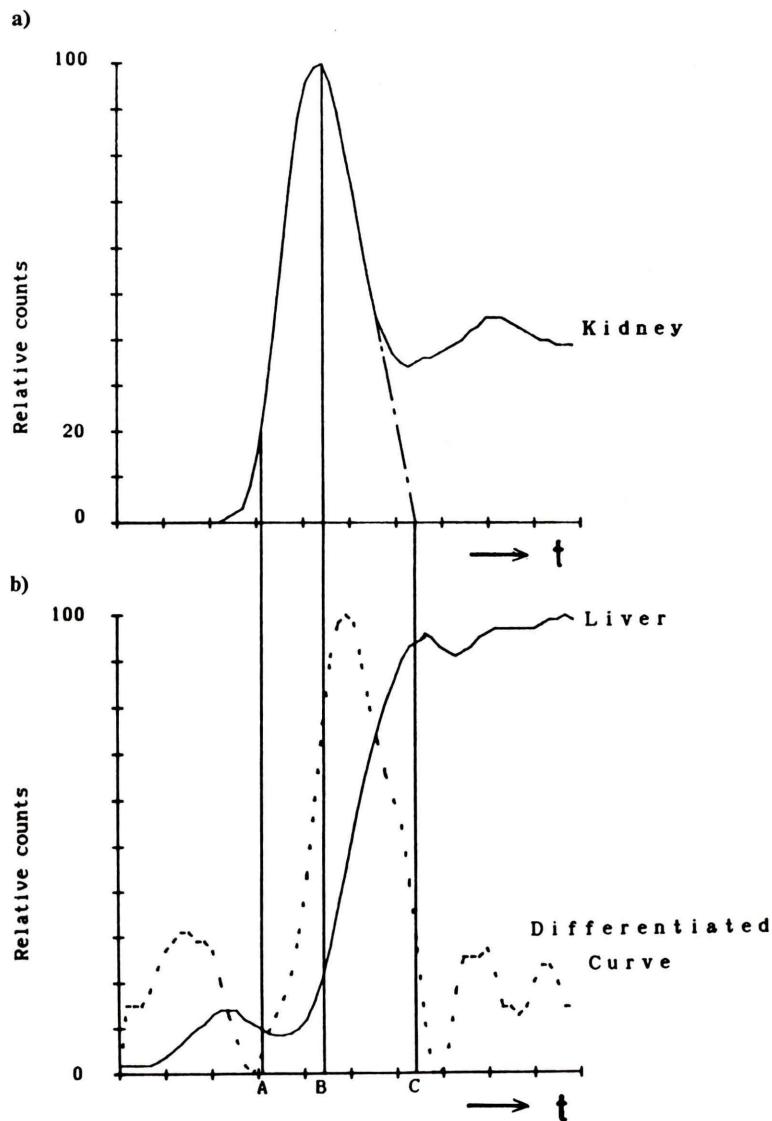


Fig. 2 Selection of the sections. A: at 20% of the peak of the kidney. B: at the peak of the kidney. C: at 0 count extrapolated from the initial slope of the kidney. A-B: short section. A-C: long section. Fast cycle and slow cycle were calculated by maximum entropy methods from the short and long section, respectively, of the time activity curve of the kidney (a) and the differentiated time activity curve of the liver (b).

(Fig. 5a). サンプリング時間 t を 0.1 秒から 0.5 秒まで 0.1 秒間隔で変化させた。K 点の周期は、サンプリング時間によって変化を示すが、L 点との比を取ると、ほぼ 1.0 と一定であった (Fig. 5b)。

ROI の大きさの影響について検討した (Fig. 5c)。ROI の大きさを 10 から 35 ピクセルまで変化させてみたが周期への影響はほとんどなかった。

MEM 处理区間の検討は実験データの K 点の

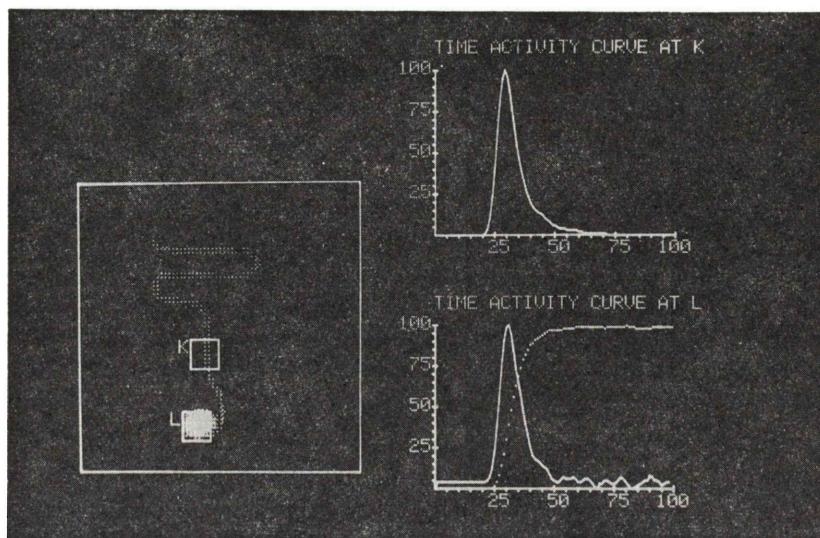


Fig. 3 The scheme of the experimental study. Bottle connected with tube to which $^{99m}\text{TcO}_4^-$ was administered. Regions of interest were set on the tube (K) and the bottle (L) (left). Time activity curve at K (right top) and time activity curve at L (dotted line) and differentiated curve (dashed line) (right bottom). Time activity curve at K and differentiated time activity curve at L were used for calculation.

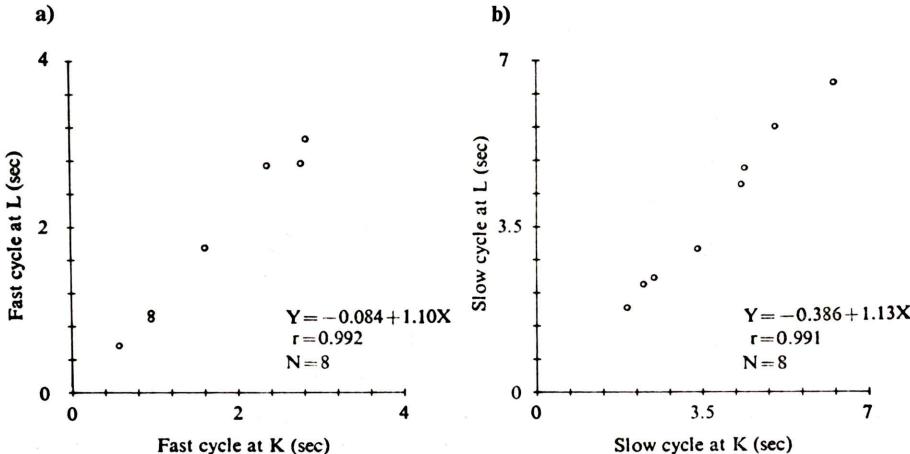


Fig. 4 The relationship between K and L for fast cycle (a) and slow cycle (b).

時間放射能曲線およびL点の微分曲線を用いて行った。K点を基準に立ち上がりの約20%点を固定し、ピーク時間から1フレームずつ処理区間を長くして、その時の周期の変化について検討を行った (Fig. 5d)。結果に示すように処理区間の長さによって周期は影響を受けるが、ある区間を決定す

ることによりこれらの影響を少なくできると考えた。

FC, SC は、肝臓における通過時間を示す指標と考えられる。そこで実験のK点の曲線を、微分して求められる平均通過時間 (MTT: Mean Transit Time) と、FC, SC の値の関係を見た (Fig. 6)。こ

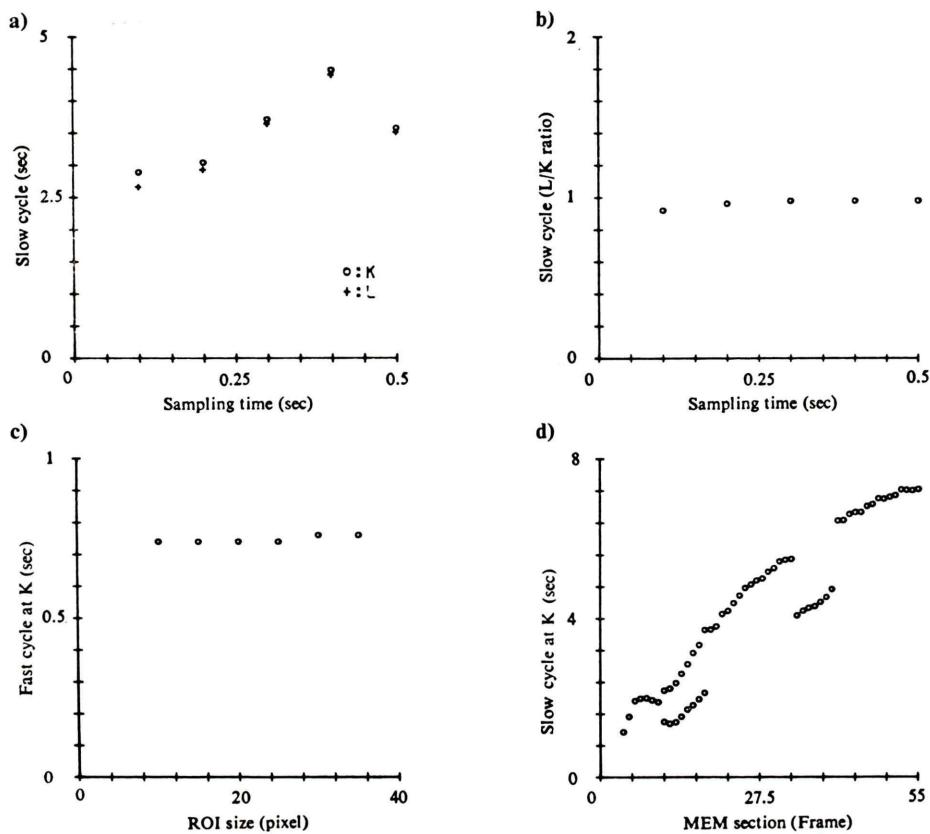


Fig. 5 The effect of sampling time on the value of the slow cycle at K and L (a) and the K to L ratio (b). The relationship between the size of the region of interest and the fast cycle (c). The effect of sections on the value of the slow cycle at K (d).

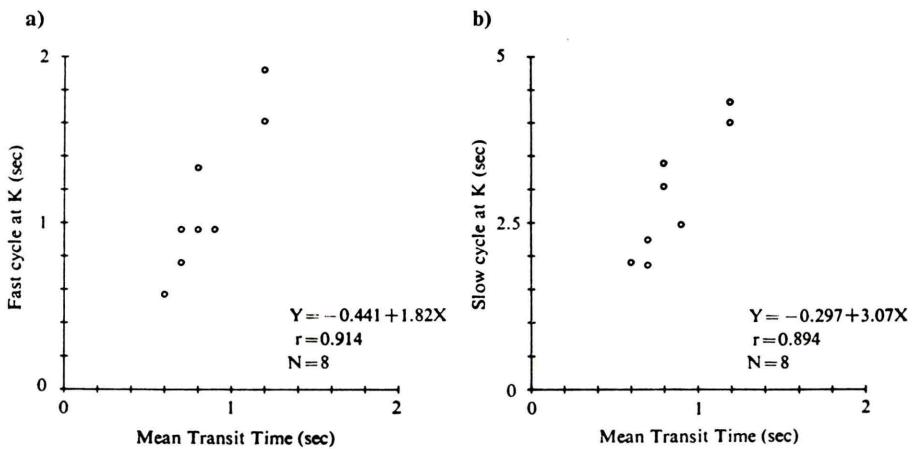


Fig. 6 The relationship between mean transit time and the fast cycle at K (a) and at L (b).

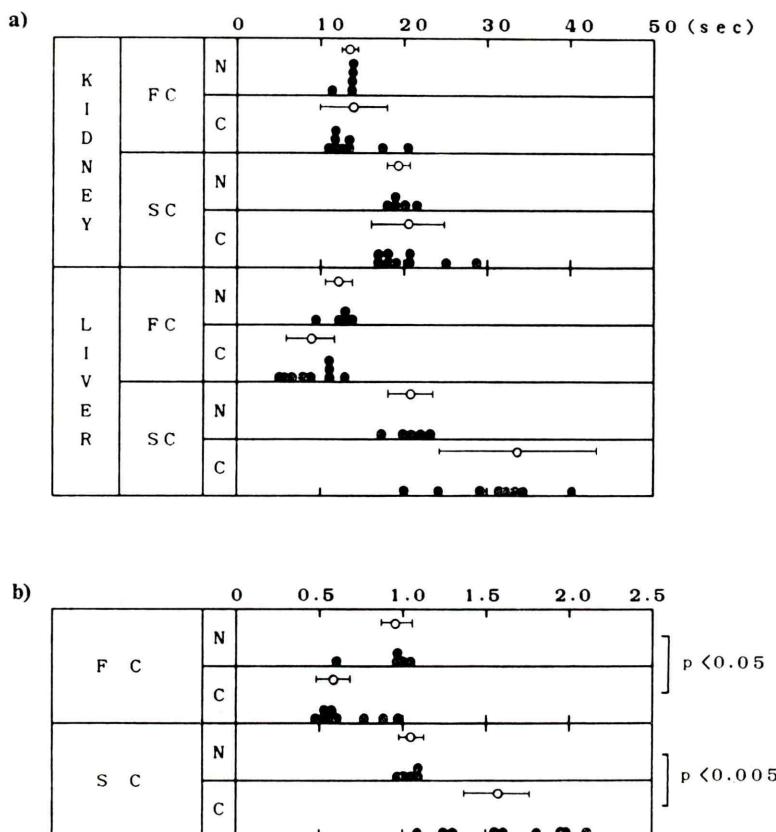


Fig. 7 Clinical data of the fast or slow cycle of the kidney and the liver in normal and cirrhosis. Raw data (a) and the liver to kidney ratio (b).

の相関係数は、MTT と FC で 0.914, MTT と SC で 0.894 と強い相関を示した。

肝臓を示す 50% の輪郭線内で ROI を 6 か所設定し, FC と SC を求めた. FC で 8.95 から 10.0 までの値で平均 9.39 ± 0.38 (S.D.), SC で 20.6 から 21.6 までの値で平均 21.0 ± 0.49 (S.D.) であった. FC および SC の変動係数は、それぞれ 0.040 と 0.023 であった.

臨床結果として、肝臓と腎臓の FC, SC を Fig. 7a に示す. また Fig. 7b は、肝臓の周期を腎臓の周期で割った結果を示した. 正常群の腎臓の FC 13.5 ± 1.0 (Mean \pm S.D.), SC 19.3 ± 1.3 , 肝硬変群の腎臓の FC 13.8 ± 3.3 , SC 20.5 ± 3.8 であった. 正常群の肝臓群の FC 12.2 ± 1.5 , SC 20.8 ± 1.9 , 肝硬変群の肝臓の FC 9.10 ± 2.7 , SC 33.7 ± 9.2 で

あった. 肝臓/腎臓比は、FC では、正常群で 0.904 ± 0.14 , 肝硬変群で 0.662 ± 0.16 , SC では、正常群 1.08 ± 0.11 , 肝硬変群では、 1.65 ± 0.35 であった. 肝臓/腎臓比で有意差検定を行った結果、正常群と肝硬変群では、FC に関して $p < 0.05$, SC $p < 0.005$ と有意差を示した.

IV. 考 察

肝臓内に入力した RI コロイドは一回循環時にかなりの量が取り込まれるため、入力後プロトームになる蓄積型の曲線を示す. そこで肝臓の時間放射能曲線に対して微分処理を行うことにより実験で示した (Fig. 3) ようにとの入力曲線を求めることが可能である. この微分曲線は、肝動脈からの入力と、門脈からの入力が重なり合っている.

しかし、流入経路が違うために、門脈と肝動脈は位相と周期のずれが予想される。したがって微分して得た入力曲線を周波数解析することにより、門脈と肝動脈成分が周期として分けられる。

FC, SC の区間は、腎臓の時間放射能曲線を基準にした。腎臓において FC の区間は肝動脈成分の時間を示し、SC の区間は一回循環時間を示す。腎臓で求められたこれらの区間を肝臓の微分曲線に設定して肝臓における FC, SC を求めた。肝臓における FC は、腎臓と同じように主として肝動脈成分を示すと考えられる。SC の区間は、肝動脈成分と門脈成分とから成る。これを周波数解析することにより複数の周期が得られる例と、単一の周期が得られる例があったため、SC の区間からのみ肝臓の二つの入力を評価することはできなかった。しかし複数の周期を示す例では、早い周期は FC にほぼ一致した。このことから、肝臓における FC は肝動脈成分の周期、SC は門脈成分を強く示す周期と考えられる。また FC と SC としてあらわされた周期は、それぞれ肝動脈成分と門脈成分の平均通過時間を示唆するものと考える。FC を求めたデータは 1 秒間隔、SC は 2 秒間隔とした。これは FC ではサンプリング点を多くし、SC では、ノイズを低くするためである。

実験 (Fig. 5d) に示すように処理区間の影響は大きい。しかし臨床データの結果から正常群と肝硬変群の、腎臓における FC と SC の平均値はほぼ等しい。すなわち区間による周期の変動は大きいが、ある区間を決めて評価することで肝臓への入力基準を得ることができ、方法論的正当性を示唆するものと考える。

肝臓内に設定する ROI の位置は、結果に示すように FC と SC の変動係数が小さいために、肝臓を示す 50% 輪郭線内に ROI を設定すれば、周波数解析にはほとんど影響ないと考える。

肝硬変では、正常に比べて FC は短く SC が長くなっている。つまり肝動脈の成分が早く、門脈の成分が遅くなっている。これは肝硬変の血流動態から説明できる。肝硬変では門脈圧亢進のため門脈の周期が長くなる、つまり平均通過時間が延

長するからである。また肝硬変群の FC と SC にばらつきが多くみられるのは、肝硬変のステージに関連していると考える。

Figure 7b で示したように腎臓と肝臓での比を取ることにより、この結果を標準化すると正常群と肝硬変群との差がさらにはっきりする。

今回、肝硬変群とした症例は、対象でのべたように臨床診断のみで確定診断はついていないので、今後これらの値が肝硬変のステージとどのような関係にあるか検討を試みたいと考えている。

周波数解析の方法として、初めフーリエ変換法を用いたがサンプリング数やノイズの関係で評価できる結果が得られなかった。そこで MEM を用いて解析を行った。フーリエ変換法では、有限のデータの繰り返しの展開により無限データを想定してスペクトルを推定する。MEM では、有限な測定データから無限に続く信号の自己相関関数を、情報エントロピーが最大となるようにすることによりスペクトルを推定する方法である。MEM の特徴としては、サンプリング数が少なくとも安定した分解能の高いスペクトルが得られノイズにも強いとされている^{11,12)}。

V. まとめ

- 1) 最大エントロピー法を用いて、^{99m}Tc-phytate による時間放射能曲線から Fast Cycle (FC) と Slow Cycle (SC) を求めた。
- 2) 肝臓における、Fast Cycle と Slow Cycle は、それぞれ肝動脈成分と門脈成分の循環時間を示すと指標と考えた。
- 3) 肝硬変群では、正常肝臓群に比べ Fast Cycle の短縮と Slow Cycle の延長が見られ、臨床的に有用であると考えられる。

文 献

- 1) 中野俊一、長谷川義尚：肝動脈・門脈血流比の測定。臨床 ME 8: 419-424, 1984
- 2) 上田英雄：肝循環。日本内科学会雑誌 48: 1359-1367, 1959
- 3) 上田英雄：肝疾患の循環異常。最新医学 16: 2316-2322, 1961
- 4) 浅原 朗：肝血流動態の核医学的研究。交通医学

- 29: 109-119, 1975
- 5) 油野民雄, 鈴木 豊, 久田欣一, 他: アンギオヘパトグラムのび漫性肝疾患への応用. *Radioisotopes* 24: 707-711, 1975
- 6) Boyd RO, Stadnik RC, Barnett CA, et al: Quantitative Hepatic Scintigraphy. *Clin Nucl Med* 3: 478-484, 1978
- 7) Sarper R, Fajman WA, Tarcan A, et al: Enhanced detection of metastatic liver disease by computerized flow scintigrams. *J Nucl Med* 22: 318-321, 1981
- 8) Sarper R, Fajman WA, Rypins EB, et al: A non-invasive method for measuring portal venous/total hepatic blood flow by hepatosplenic radionuclide angiography. *Radiology* 141: 179-184, 1981
- 9) Wright E, Barber RW, Riston A: Relative hepatic arterial and portal flow in liver scintigraphy. *Nucl Med Com* 3: 273-279, 1982
- 10) Lassen NA, Perl W: *Tracer Kinetic Medical Physiology*, Raven Press, NY, 1979
- 11) 日野幹雄: *スペクトル解析*. 朝倉書店, 東京, 1982
- 12) 笹木敬司, 河田 聰, 南 茂夫: 最大エントロピー法 (MEM). *インターフェース* 69: 276-285, 1973

Summary

Evaluation of Hepatic Blood Flow Using Maximum Entropy Methods

Shinya SEO*, Yoshinao ABE**, Kenji YAMADA**, Seiro YOSHIOKA**,
Taiju MATSUZAWA** and Yuichiro SASAKI*

*Minamimachi Clinic, Furukawa, Japan

**Department of Radiology and Nuclear Medicine, Research Institute
for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan

Using spectrum analysis (Maximum entropy methods; MEM), we separated the portal venous and the hepatic arterial components from the time activity curve (TAC) obtained by RI angiography of ^{99m}Tc -phytate. We set the region of interest on the right lobe of the liver and the left kidney, and set the short and the long section to the differentiated TAC of the liver and the TAC of the kidney. Sectioning was done as follows: 1) short section, from the point at 20% of the peak to the point at the peak of the kidney. 2) long section, from the point at 20% of the peak to the point at 0 which was extrapolated from the initial slope of the TAC of the kidney. We analysed these sections using MEM. The fast cycle (FC) obtained

from the short section was related to the mean transit time (MTT) of the hepatic artery. The slow cycle (SC) obtained from the long section was related to the MTT of the portal vein. FC and SC were calculated on the liver and the kidney.

Clinically, we compared the normal liver with liver cirrhosis. In normal, the liver to kidney ratio of FC and SC were 0.90 ± 0.14 and 1.08 ± 0.11 , respectively. In cirrhosis, the liver to kidney ratio of FC and SC were 0.66 ± 0.16 and 1.65 ± 0.35 , respectively. These results were reasonable for the hemodynamics of the diseased liver.

Key words: ^{99m}Tc -phytate, Liver scintigraphy, Spectrum analysis, Maximum entropy methods, Liver cirrhosis.