



中國醫藥大學
臨床醫學研究所
碩士學位論文

肝癌導管肝動脈栓塞手術血管攝影流速分析

Peri-therapeutic quantitative flow analysis of liver cancer with
transcatheter arterial chemoembolization on angiography

指導教授：黃宗祺 博士

共同指導教授：何永仁 主任

研究生：張慕白

中華民國一百零一年三月

中國醫藥大學 臨床醫學研究所

碩士班 學位考試

論文題目

中文：肝癌導管肝動脈栓塞手術血管攝影流速分析

英文：Peri-therapeutic quantitative flow analysis of liver cancer with transcatheter arterial chemoembolization on angiography

本論文係 張慕白 於中國醫藥大學臨床醫學研究所完成之碩士論文，經考試委員審查及口試合格，特此證明。

考試委員

黃宗獲

吳宗偉

林育德

施子卿

胡俊如

所長：

藍光文

中華民國一〇一年三月廿六日

摘要

肝細胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) 為世界上最常見的肝臟腫瘤，導管肝動脈栓塞手術 (Transarterial Chemoembolization, TACE) 為不能開刀切除肝腫瘤病例最常使用的緩和治療方法，專業放射醫師透過專業經驗觀察血管攝影影像內像素濃度變化流動情形，以進行報告製作與手術評估，在客觀科學上缺乏標準。本實驗目的為利用光流法 (Optical Flow Method, OFM) 從顯影劑對時間的變化率求得血管內流速和血流量，建立血管攝影血液定量流速計算方法，並利用都普勒超音波進行驗證。本實驗收集 40 例肝動脈栓塞手術病患，統計分析肝硬化程度 (Child-Pugh Score) 與肝門靜脈流速的相關性及手術前後肝門靜脈血流速變化。在光流法與都普勒超音波流速相關性分析結果中，R-square 為 0.69，相關係數為 0.83；栓塞手術前後流速分析中，明顯看到術後流速呈現下降趨勢，且 $p\text{-value} < 0.01$ ；Child-Pugh Score 與肝門脈流速相關性分析中，發現隨著肝硬化嚴重程度增加，肝門脈流速呈現下降的趨勢，且 $p\text{-value} < 0.01$ ；在 ROC 分析中，AUC 為 0.9688。本實驗使用光流法於血管攝影流速估測，結合血液動力學於傳統血管攝影影像，提供血液流速和血流量變化資訊，於臨床醫師的診斷有很大的助益。

關鍵字：肝癌導管肝動脈栓塞手術，光流法，流速估測

Abstract

Digital subtraction angiography (DSA) is the most commonly used technique in diagnosis, image guidance in the interventional treatment of vascular lesions. We applied optical flow method (OFM) to quantify relative velocities of blood flow using angiography in the vascular analysis of hepatocellular carcinoma (HCC) patients who underwent transarterial chemoembolization (TACE) treatment. The calculated velocity was compared with the Doppler measurement. The velocity in the portal vein was compared between before and after TACE. The relationship between the Child-Pugh score and the flow velocity in the liver portal vein was also analyzed. A total of 40 HCC patients treated by TACE were analyzed in this study. DSA imaging with a 12-inch field of view, 1024×1024 pixels and 4 frames/second was acquired. OFM developed for motion estimation is applied for blood flow estimation. The relationship between the OFM and Doppler measurements was found linear with $R^2=0.69$. Quantitative blood flow distribution images of the portal vein region were presented. After TACE, the minimum, maximum and mean velocities in the portal vein all decreased ($p<0.05$). Additionally, the velocity in the portal vein is significantly lower with a higher Child-Pugh score ($p<0.01$). The present technique provides add-on quantitative information of flows to DSA. The presented study is the first report of hemodynamic analysis in relative quantifications of blood flow in portal vein of hepatocellular carcinoma patients using DSA.

Key words : TACE, optical flow method, flow estimation

誌 謝

時光飛逝，轉眼間我也即將從中國醫藥大學研究所畢業；算起來進入研究室以來一共四年的時間，從最初懵懵懂懂的小專題生，到現在已能獨立完成一份碩士論文；首先要非常感謝一路上非常照顧我的黃宗祺老師，感謝您帶我走入了研究這條路，讓我的人生變得很不一樣，也學到了很多東西，感謝您總是不厭其煩地教導我，除了在學術研究方面給予我指導和意見，也提供了許多資源，讓我能夠非常順利的完成兩年的學業，您真是我人生中的大貴人。此外要特別感謝何永仁主任，感謝您提供寶貴的臨床資料讓這份實驗能夠順利完成。再來要感謝口試委員吳東信老師、林育德老師、施子卿老師及姚俊旭老師，感謝您們對於我的論文提供了許多寶貴的意見與指導，使這份論文更加充實完整。

感謝每天晚上都會在實驗室一起努力奮戰的同學和學弟妹，小花、仰賢、智凱、雅安、葦佩，在和你們討論的當下我也學到了很多東西；研究生生活雖然辛苦，但是在研究所這兩年遇到了最親愛的你們，源鍾、蛋捲、琬婷、玉芳、文傑、魚鬆及小軒，感謝你們帶给了我許多歡笑和回憶，讓我的研究所生活繽紛燦爛，我會永遠記得那些我們一起寫下的章節！也要感謝大學同學不離不棄的陪伴身邊玩耍，花花、小胖子、永遠的好室友裘兒。還有在畢業前夕，陪伴著我

的道明。

在即將完成論文的此時，要特別感謝我的家人，媽媽和姊姊，因為有你們的支持和鼓勵才讓我能走到現在完成研究所的學業，謝謝妳們，我愛妳們！

最後，感謝曾經幫助過我的人，僅以此篇論文與您們分享。

張慕白 謹於

中國醫藥大學 臨床醫學研究所

中華民國 壹佰零壹 年 參 月



目 錄

誌謝.....	I
中文摘要.....	III
英文摘要.....	VI
目 錄.....	V
圖索引.....	VIII
表索引.....	X
第一章 前言.....	1
1.1 研究背景.....	1
1.1.1 文獻回顧與探討.....	1
1.1.2 研究動機.....	7
1.2 研究目的.....	9
第二章 研究方法.....	12
2.1 理論基礎.....	12
2.1.1 肝動脈栓塞手術.....	12
2.1.2 血管攝影.....	15
2.1.3 彩色都普勒超音波.....	16

2.2	實驗架構與流程.....	19
2.3	臨床資料收集.....	21
2.3.1	肝功能資料收集.....	22
2.3.2	血管攝影影像收集.....	23
2.3.3	都普勒超音波影像收集.....	25
2.4	流速分析運算.....	27
2.4.1	血管影像對位.....	27
2.4.2	血液流速估測.....	29
2.5	流速準確度評估.....	33
2.6	影像處理和統計分析.....	36
第三章	研究結果	39
3.1	流速準確度評估.....	39
3.2	統計分析結果.....	42
3.2.1	栓塞手術前後流速統計.....	42
3.2.2	Child-pugh score 統計分析.....	47
3.3	血流速分布影像輸出.....	54
第四章	討論	56
4.1	結果討論.....	56

4.2 研究限制.....	57
第五章 結論與建議.....	60
參考文獻.....	61
附錄.....	66



圖目錄

圖 1.1	肝癌的臨床影像學檢查	3
圖 1.2	<Web of science>引用文獻索引圖	9
圖 1.3	肝臟血管攝影影像	10
圖 2.1	肝動脈栓塞手術血管攝影影像	14
圖 2.2	TACE 血管造影取像實例。	14
圖 2.3	都普勒超音波量測血管流速原理。	17
圖 2.4	彩色都普勒超音波掃瞄影像。	18
圖 2.5	本實驗方法流程圖	20
圖 2.6	血管攝影機器(PHILIPS MultiDiagnost Eleva)	25
圖 2.7	彩色都普勒超音波儀器。	26
圖 2.8	血管影像對位流程圖。	28
圖 2.9	使用光流法估測血流速之實例	32
圖 2.10	肝門靜脈血液流速分析	34
圖 2.11	門脈系統 Color coding 流速圖	37
圖 3.1	臨床病患之光流法和都普勒超音波流速的線性迴歸分析 ...	40
圖 3.2	臨床病患之光流法與都普勒超音波流速的 Bland-Altman 分析	41
圖 3.3	光流法之栓塞手術前後門脈系統平均流速直條圖	46

圖 3.4	光流法之栓塞手術前後門脈系統流速增益圖	46
圖 3.5	光流法之栓塞手術前後門脈系統平均流速盒形圖	47
圖 3.6	Child-pugh score 與門脈平均流速之盒形圖.....	52
圖 3.7	Child-pugh score 與門脈平均流速之 ROC 曲線圖	53
圖 3.8	手術前後門脈系統 color coding 分布圖	55



表目錄

表 2.1	肝動脈栓塞手術病人資料	21
表 2.2	Child-pugh score 之肝硬化程度評量表.....	23
表 3.1	光流法栓塞手術前後門脈系統平均流速值和增益百分比	44
表 3.2	Child-pugh score 與門脈系統平均流速.....	50
表 3.3	Child-pugh score 統計表.....	52
表 3.4	Child-pugh score 與門脈平均流速之靈敏性和特異性分析表	53



第一章 前言

1.1 研究背景

1.1.1 文獻回顧與探討

肝細胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) 為世界上最常見的肝臟腫瘤，其發生率為所有惡性腫瘤的第五位 [1]，98 年衛生署統計顯示，肝細胞癌為我國男性癌症死因之第一位，女性的第二位，約佔所有癌症死亡人數的 19 %。其中，約有 70 % 的人為 B 型肝炎帶原者，而 20 % 為慢性 C 型肝炎感染者，慢性肝炎造成肝硬化易形成肝腫瘤。目前治療肝癌的方法中，主要以外科手術切除腫瘤或肝臟移植為主 [2]，有些病人因為肝功能不好或肝癌面積過大，使得開刀切除手術的可能性受到限制，因此必須進行術前的檢查評估：肝功能檢查與影像學檢查。肝功能檢查主要是評估肝細胞受損程度、肝臟製造與代謝能力等，包括肝臟生化檢查和肝硬化程度評估，Child-Pugh Score 是臨床上常用來評估肝硬化的評分系統 [3]，其根據肝昏迷指數 (Encephalopathy)、腹水 (Ascites) 之形成、總膽紅素值 (Total Bilirubin)、血中白蛋白 (Albumin) 和凝血酶原時間 (Prothrombin Time) 五個指標做成綜合量表，將肝硬化病人依嚴重程度分成 A-C

三等級，其中 Child C 為最嚴重之等級，診斷為嚴重肝硬化；影像學檢查可評估肝腫瘤的大小與數目、位置和肝臟內血管位置的關係 (圖 1.1)，在臨床上，通常會先進行超音波檢查作為肝癌的初步診斷，若病患肝內腫瘤懷疑為肝癌，進一步影像學檢查包括腹部電腦斷層攝影、磁振造影、肝臟血管攝影等，若診斷仍有困難時，才會考慮採取腫瘤組織切片檢查。進行完術前的評估後，針對肝機能不良、嚴重肝硬化或肝臟腫瘤位置不適合手術切除的肝癌病人，具侵入性之導管肝動脈栓塞手術 (Transarterial Chemoembolization, TACE) 為最常使用的緩和治療方式 [4]，另外，對於多發性肝癌患者，肝動脈栓塞更是局部治療中唯一的選擇，可減少化學栓塞術對全身造成的毒性 [5]。

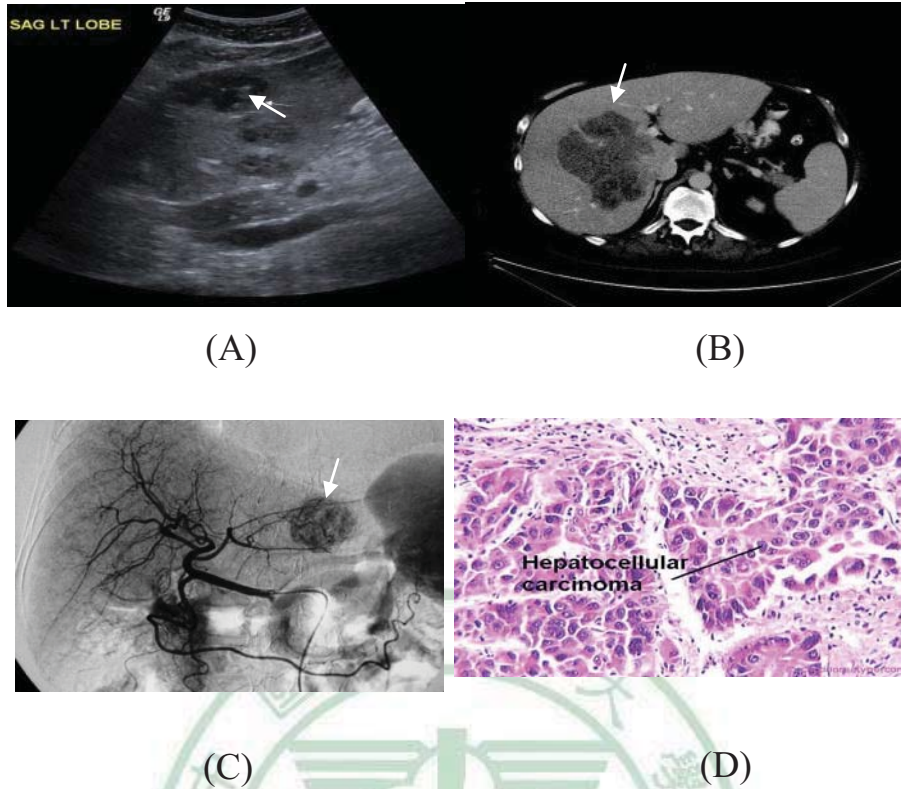


圖 1.1 肝癌的臨床影像學檢查。(a) 肝臟超音波檢查 [6]，白色箭頭為肝癌部分。(b) 肝臟電腦斷層攝影檢查 [7]，白色箭頭為肝腫瘤。(c) 肝動脈血管攝影檢查，白色箭頭為肝腫瘤顯影。(d) 肝癌組織切片檢查 [8]。

肝動脈栓塞手術的治療原理主要是栓塞肝動脈，減少供應肝臟惡性腫瘤之血流量，導致癌細胞缺氧壞死，而正常肝細胞由肝門靜脈 (Hepatic Portal Vein) 提供養分，以維持肝臟的正常機能 [9-11]。肝機能過於不良或有出血傾向之病人為栓塞的禁忌症，若門靜脈主幹堵塞之狀況不宜施行肝動脈栓塞，以免造成肝衰竭。

臨床上，栓塞所採用的化療藥物包含 Gelfoam、Lipiodol 及 Cytotoxic Agents [12]，肝動脈栓塞治療會使肝臟、膽囊缺血及腹膜受到刺激造成疼痛；栓塞後腫瘤組織缺血壞死釋放毒素會引起栓塞後症候群（Postembolization Syndrome, PES），包含發燒、腹痛、食慾不振、噁心、嘔吐等症狀。由生理代謝觀點發現，TACE 所產生副作用與肝腫瘤、鄰近肝實質兩者之動脈血流動力差異具有關聯性；相較於腫瘤周圍正常組織，肝腫瘤之血流灌注量約為正常組織三到七倍 [13]。研究指出，TACE 栓塞於動脈藥量影響到組織缺血情形與 PES 發生的機會 [14]。

近年來醫療儀器和技術發展突飛猛進，關於血管中血液流速與流量資訊，臨床醫師擁有多樣化的選擇，除了傳統的血管攝影（Angiography）之外，還有都普勒超音波（Doppler Ultrasound）、磁振血管攝影（Magnetic Resonance Angiography, MRA）和電腦斷層血管攝影（Computed Tomographic Angiography, CTA）[15]。就都普勒超音波而言，它雖然可以得到血液流速的資訊，但只是其中一點的速率，並不能看到大範圍全面性的資訊，且超音波的操作非常依賴個人的操作技巧及判斷；磁振血管攝影常用於臨床評估血液流速的技術為像位對比（Phase Contrast, PC）和飛行時間法（Time of Flight,

TOF)，上列技術對於血管病灶的篩檢非常有用，且有高解析度、無侵犯性、無輻射線等優點，但對於血流方向性的問題仍無法提供解決對策 [16]；電腦斷層血管攝影可以提供多平面影像和 3D 立體影像，呈現病灶與附近血管的相對關係，但無法提供任何關於血液動力學相關的資訊。

現今數位 X 光血管攝影仍是診斷、影像導引或是介入性治療血管性疾病的標準，然而它所能提供的定量資訊卻十分有限。因此，在過去有許多文獻探討血管攝影的血液流速量測方法 [17-20]，並分類說明各種量測方法的特點、原理及優缺點等 [21]。在血液流速量測中，血管形狀、動脈搏動、血流不均勻性及多方向性皆會影響血流測量的複雜性。一般來說，血流流量和速度量測的方法可分為兩大類：追蹤法 (Tracking Methods) 和計算法 (Computational Methods) [21]，追蹤法主要是追蹤在血管中流動的顯影物質，推估出流速值；計算法則是利用質量守恆定律 (Law of conservation of mass) 去計算局部流速或整體流量。追蹤法分類包括 Bolus Transport Time Algorithms、Continuous Velocity Determination from Two Dimensional (time-distance) Parametric Images、Contrast Traversal Distance Algorithms 及 Droplet Tracking Algorithms，Bolus Transport Time 的運

算原理為圈選兩個固定距離的 ROI，分析 ROI 內隨著時間變化的灰階度曲線 (Time-Density Curve)，並求得出流速值 [22]；Contrast Traversal Distance Algorithms 運算原理為偵測固定時間內顯影物質流動的距離，並求得流速值 [23]；Droplet Tracking Algorithms 主要是用於油性顯影劑的流速運算，缺點是此顯影劑可能會造成血管阻塞之問題，因此不適用於人體的血管攝影 [24]。計算法分類則包括 Indicator-dilution、First-pass Distribution Analysis、Inverted Continuity Equation Algorithms、Inverse Mass Transport Problem Approach、Optical Flow-type Algorithms 及 Fluid Continuity Method，Indicator-dilution 為最早且普遍應用於人類血流量測的方法 [25]；First-pass Distribution Analysis 依據質量守恆定律運算，適用於血流灌注之血管 [26]；Optical Flow-type Algorithm 簡稱光流法，以影像梯度導向作為理論基礎，偵測不同造影時間影像的灰階明亮變化，並推估出流速值，相較於其他流速量測方法，光流法可產生二維的流速值，另外，有研究文獻指出使用光流法運算出的流速值與實際的流速是最相近的 [27]。

綜合上述所言，本實驗將使用光流法 (Optical Flow Methods, OFM) 進行流速運算分析，結合肝動脈栓塞手術之血管攝影影像，利用光流法估測出血液流速，得到傳統血管攝影無法提供的定量資

訊，並將所有數據進行統計分析，製作出肝臟疾病與血液動力學標準模型，提供臨床有別於傳統的動態血液資訊。

1.1.2 研究動機

肝癌治療的術前評估包括肝功能檢查與影像學檢查，其中，血管攝影是目前偵測腫瘤及推測外科切除可行性之最可靠工具，因此肝癌病人在治療前皆會進行肝臟血管攝影。肝臟血管攝影檢查的重要血管分枝包括腹腔動脈及上腸繫膜動脈，臨床醫師以自動注射器在這些分枝注入顯影劑同步進行血管攝影，從影像中評估門脈暢通度、肝動脈位置、腫瘤大小、數量與分佈情形。

肝動脈栓塞手術為不能開刀切除腫瘤病例最常使用的緩和治療方法，肝癌細胞的血液氧份供應主要來自肝動脈 [28]，進行完肝動脈栓塞手術後，正常肝細胞的養份則由門脈供應，由此可知，門脈系統的暢通度將會影響栓塞手術的預後，因此，執行栓塞手術前必需針對肝臟血管攝影的動靜脈相進行評估。肝臟的動脈循環則顯著影響栓塞療法的技術面，若肝動脈分佈非常複雜，容易影響到導管延伸的位置，導致非目標血管栓塞造成併發症的產生。

慢性肝炎造成肝硬化易形成肝癌，肝硬化發展到一定階段會造成肝細胞壞死，肝臟內纖維化將形成肝細胞的再生結節，會使門靜脈和肝靜脈的小血管阻塞扭曲造成門靜脈的回流減慢，最後形成門脈高壓 (Portal Hypertension)。在台灣肝硬化合併門脈高壓是很常見的疾病，患有門脈高壓的病患進行肝動脈栓塞手術，其門靜脈回流情形不佳，將會導致肝臟衰竭。在臨床上，門脈高壓的評估可直接測量門脈的壓力，但檢查較麻煩因此少用，另外，也可以透過門靜脈的血液動力學資訊幫助診斷門脈高壓。

綜合上述所言，結合血液動力學於傳統血管攝影影像，將能提供醫師動靜脈血流速度和流量變化資訊，於栓塞手術病患更具有診斷的意義。

<Web of science> (簡稱 WOS) 是美國 Thomson Reuters 在 1997 年建置的網路版引用文獻索引資料庫，他提供了理、工、農、人文和社會科學等各領域的文獻書目、作者摘要和引用文獻等資料 (圖 1.2)。在圖 1.2 左方可以看到從 1993 年開始，在放射相關領域中，以血流分析為主題的文章發表數才開始增加；圖 1.2 右方表示每年血流相關文章被引用的次數也在逐年的增加當中，這也代表大家對血流的定量

分析日趨重視 [29]。

Citation Report Topic=(blood flow,liver)
Refined by: Subject Areas=(RADIOLOGY NUCLEAR MEDICINE MEDICAL IMAGING OR ONCOLOGY)
Timespan=All Years.

This report reflects citations to source items indexed within All Databases.

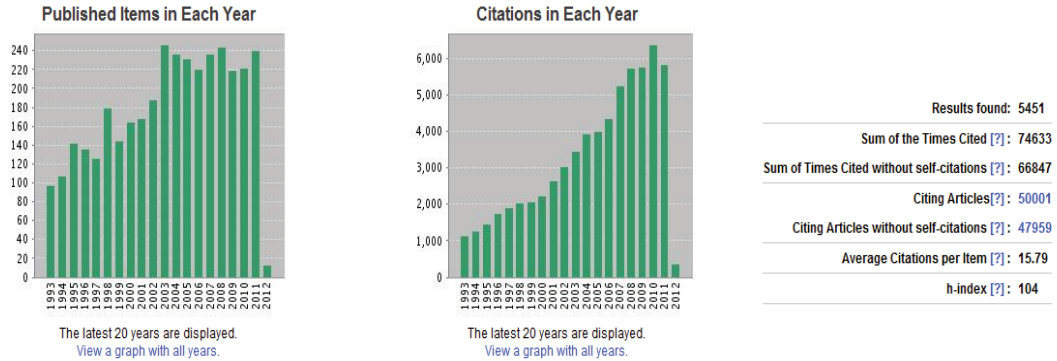


圖 1.2 <Web of science>引用文獻索引圖

1.2 研究目的

傳統血管攝影將顯影劑注入欲觀察之血管，同時以血管攝影儀器快速擷像，獲取血液分布影像，圖 1.3 為肝臟血管攝影影像，(a)-(d) 為不同時間點之血管攝影影像，臨床上藉此觀察血液流動方向與分布，該病患可在肝右葉 (Right Lobe, RL) 觀察到不正常顯影劑累積 (紅色箭頭處)，其為惡性腫瘤所造成現象。由圖 1.3 中可發現，傳統血管攝影的影像僅能提供透光度變化之二維型態學定性影像，且只擁有靜態血液流動分布情形，缺乏動態功能性資訊，如血液流速、流量等資訊。在臨床上，肝腫瘤栓塞的診斷與治療策略，需手術當下參考血管攝影血流分布影像，臨床醫師依據多年的經驗以及和多位醫師的

討論，以肉眼觀察並判斷治療的策略。因此，本實驗結合血液動力學於傳統血管攝影影像，將能夠提供醫師動靜脈血流速與血流量變化等資訊。

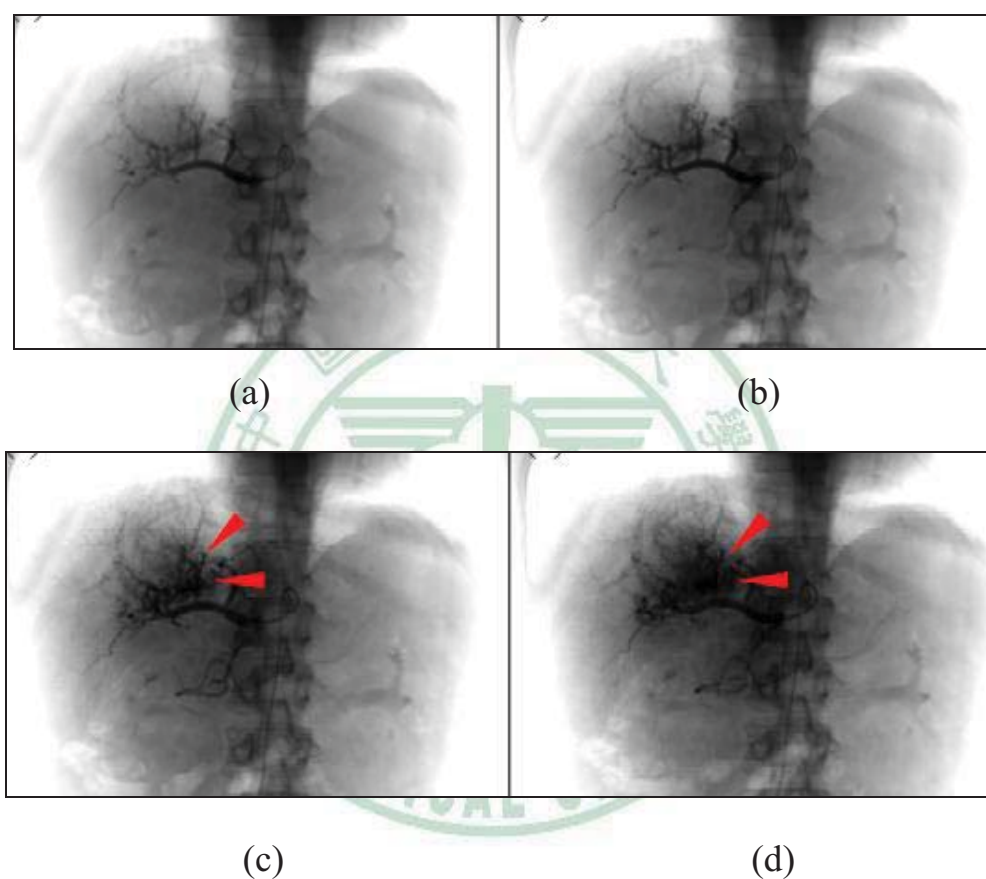


圖 1.3 肝臟血管攝影影像

正常肝細胞的養分來源約 75% 是由門靜脈供應，25% 由肝動脈供應，因此，肝臟肝動脈栓塞手術前必須評估門靜脈循環是否正常，確保栓塞手術後正常肝細胞仍可藉由門靜脈獲取養分，雖有部分正常細胞會受到影響，整體上仍維持正常肝臟機能。由此可知，門靜脈在

肝臟中扮演著重要角色，具有分析之價值。

綜合上述所言，本實驗將收集 40 例肝動脈栓塞治療手術的血管攝影影像：1. 建立血管攝影影像血流速定量方法，並利用都普勒超音波進行流速驗證。2. 使用光流法估測肝臟門脈系統血液流速，以 color coding 的方式輸出得到血流速影像，以建立即時血流速分布影像輸出系統。3. 統計分析栓塞前後門脈系統流速變化。4. 分析門脈流速與肝硬化程度的關聯性，輔助醫生評估肝動脈栓塞手術。



第二章 研究方法

2.1 理論基礎

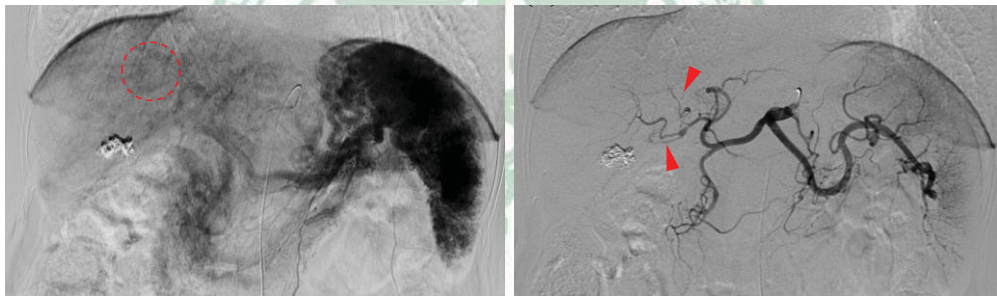
2.1.1 肝動脈栓塞手術

進行肝動脈栓塞手術前，臨床醫師於病人穿刺部位三消處理，使用穿刺針（Puncture Needle）穿刺股動脈置入導管，施打生理食鹽水（Normal saline）與抗凝血劑（Heparin）1 c.c.混合液防止導管（Catheter）內血液凝固。導管在主動脈弓成形後，於上腸繫膜動脈（Superior Mesenteric Artery, SMA）施打顯影劑確認肝臟血液循環，注射 Alprostadil（Prostaglandin E1, PGE1）使血管擴張，讓顯影劑可快速流通，隨後接上自動注射器打藥照相，觀察肝臟門脈系統的暢通度，之後再於腹腔動脈（Celiac Axis）施打顯影劑確認肝腫瘤的位置，隨後接上自動注射器打藥照相，進行栓塞治療的評估。圖 2.1 為肝動脈栓塞手術血管攝影影像，臨床醫師將導管勾住 Celiac Axis 打入顯影劑進行血管攝影，紅色圈選處為腫瘤，由圖中可看到腫瘤產生顯影劑不正常積聚之情形，反映顯影劑隨血流進入腫瘤之高血流灌注量。

肝臟血管攝影檢查時需要找到上腸繫膜動脈與腹腔動脈兩條重要血管分支。其中，上腸繫膜動脈可觀察門靜脈循環是否正常，因為正常肝細胞的養分來源約 75% 是由門靜脈供應，另外 25% 由肝動脈供應，將肝動脈栓塞後，正常肝細胞可藉由門靜脈獲取養分，雖有部分正常細胞會受到影響，整體上仍維持正常肝臟機能。肝臟惡性腫瘤的養分來源約 90~100% 由肝動脈供應，肝動脈血液由腹腔動脈注入，當顯影劑注入腹腔動脈，可觀察確認腫瘤位置，當肝腫瘤位置確定之後會使用具有包覆腫瘤特性之油性顯影劑 (Lipidol)、化療藥物 Adrimycine 20 mg 與 Cefa 1 c.c. 混合栓塞腫瘤，並將粉末狀 Gelfoam、Cefa 1 c.c. 與顯影劑混合，栓塞在腫瘤最遠端的血管處，使血液無法供應養分給腫瘤，致其死亡達到治療效果，TACE 血管造影取像實例如圖 2.2，圖 2.2 (a) 為腹腔動脈打入顯影劑確認肝腫瘤位置之影像，圖 2.2 (b) 為栓塞前影像，紅色箭頭可見腫瘤血管顯影，圖 2.2 (c) 為肝動脈栓塞後影像，可發現栓塞後供應腫瘤血管不再顯影。

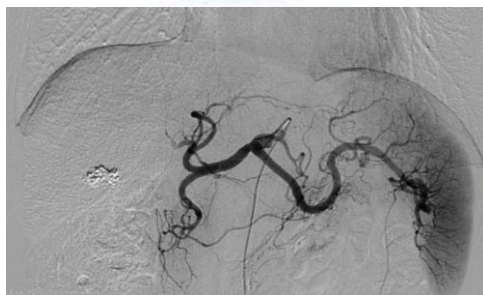


圖 2.1 肝動脈栓塞手術血管攝影影像



(a)

(b)



(c)

圖 2.2 TACE 血管造影取像實例

2.1.2 血管攝影

血管攝影 (Angiography) 的原理主要是將顯影劑注入血管之中，利用 X 光進行透視造影，觀察血管的大小、形狀、位置等，以作為診斷與治療的評估。血管攝影可分為傳統血管攝影和數位影像減贅血管造影術 (Digital Subtraction Angiography, DSA)，傳統的血管攝影主要以軟片進行造影，數位影像減贅血管造影術是將注射對比劑前後之血管攝影影像進行數位影像處理，突顯出影像中的血管影像，避免脊椎、肋骨等其他器官影像判讀，重疊影響灰階的判讀，而物體移動造成的假影可以用 Pixel Shift 技術加以處理。由於從影像增感器的弧形輸入面至平坦輸出面時，增感器內部電子加速與聚焦所導致之輸出面上所顯示之影像扭曲變形，稱為 Pincushion Distortion。接近圓心電子群相較於外圍電子群更能夠準確聚焦，外圍電子在聚焦時有輕微向外散發狀趨勢而非直線行進，由於這種不相對稱放大的結果，使得校準格柵周圍原本正方形金屬格線呈現出菱形、平行四邊形，並且影像的周圍格線面積較大。目前解決的方式是使用假體旁有迴紋針的外參考點取像時在技術上應盡量使有刻度尺的導線與所檢查的血管 (病灶處) 在同一攝影平面 (外參考點與管線二者距離影像增感器及 X 光管球焦點均相等)，使獲得的影像放大倍率相同。

2.1.3 彩色都普勒超音波

彩色都普勒影像是一種在醫學界被廣泛使用的超音波成像模式，普遍應用於血流速和心搏的測量，可及時（Real-time）地呈現人體內流速的二維影像。彩色都普勒的成像原理是依據都普勒效應，藉由音波的頻率變化，來推算血流的速度。圖 2.3 為都普勒超音波量測血管流速的原理，用超音波探頭（Transducer）發射超音波於體內血管時，其反射回來的回音頻率會隨著流動的血球速度和方向變異而改變，其中 θ 為血流方向和音束的夾角，藉由頻移可推估出紅血球運動速度。

根據都普勒公式（式(1)），可藉由血液流動產生的都普勒頻移（Doppler Frequency Shift, F_d ）推估出血液流速（Blood Flow Velocity, V ）。

$$F_d = \frac{2f_0}{c} V \cos \theta \quad (1)$$

其中， V 為血液流速（m/sec）， f_0 為探頭髮射頻率， C 為音波在組織中傳導的速度（1540 m/s）， F_d 為都普勒頻移。

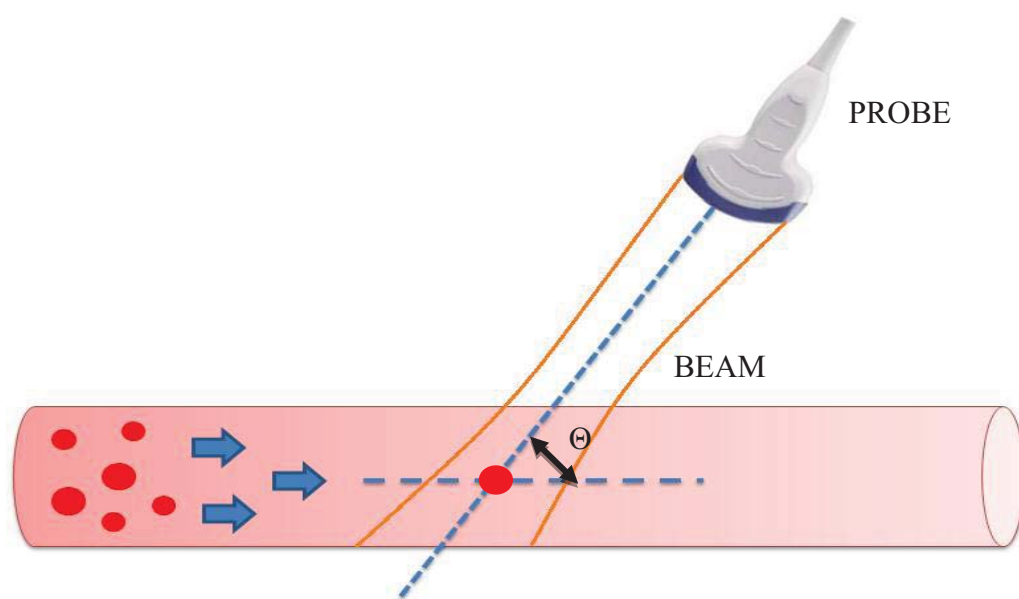


圖 2.3 都普勒超音波量測血管流速原理

在彩色都普勒超音波中，當血流朝向超音波探頭流動時，其反射回來的回音波長縮短而頻率增加，在影像中以紅色表示；當血流遠離探頭時，其反射回來的回音波長增加而頻率減少，在影像中以藍色表示；當血流速度愈快或血流方向與超音波音束所形成的角度愈小時，顏色愈淡；當血流速度愈慢或血流方向與超音波音束所形成的角度愈大時，顏色愈深，可將不同顏色的血流，重疊在超音波影像上，因此可讓醫生清楚地分辨組織內的血流分布情況，達到更精確且有效率的診斷 [30]。圖 2.4 為彩色都普勒超音波腎臟血管掃描影像，其中，紅色為靠近超音波探頭之血流，藍色為遠離超音波探頭之血流。

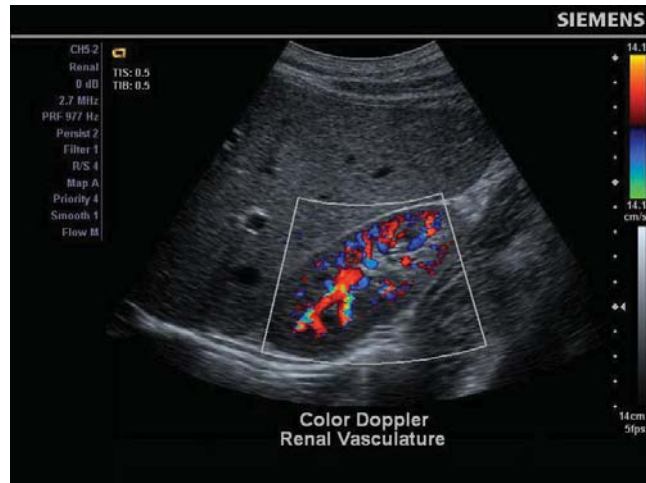


圖 2.4 彩色都普勒超音波掃瞄影像



2.2 實驗架構與流程

本實驗的目的主要是建立血管攝影影像血流速定量方法，針對肝動脈栓塞手術血管攝影影像之門脈系統進行流速分析，並探討栓塞手術前後門脈系統流速的變化量及流速與肝硬化程度（Child-pugh Score）的關聯性，其實驗架構流程圖如圖 2.5 所示。

本實驗預計收集 40 例臨床肝動脈栓塞手術血管攝影影像、肝硬化程度資料和 27 例都普勒超音波流速影像，使用最大交互訊息法（Mutual Information, MI）進行血管影像對位，選取 27 組影像進行光流法流速估測與都普勒超音波流速量測並進行統計分析，最後將流速結果視覺化輸出，以 Color Coding 來呈現流速分布的差異。

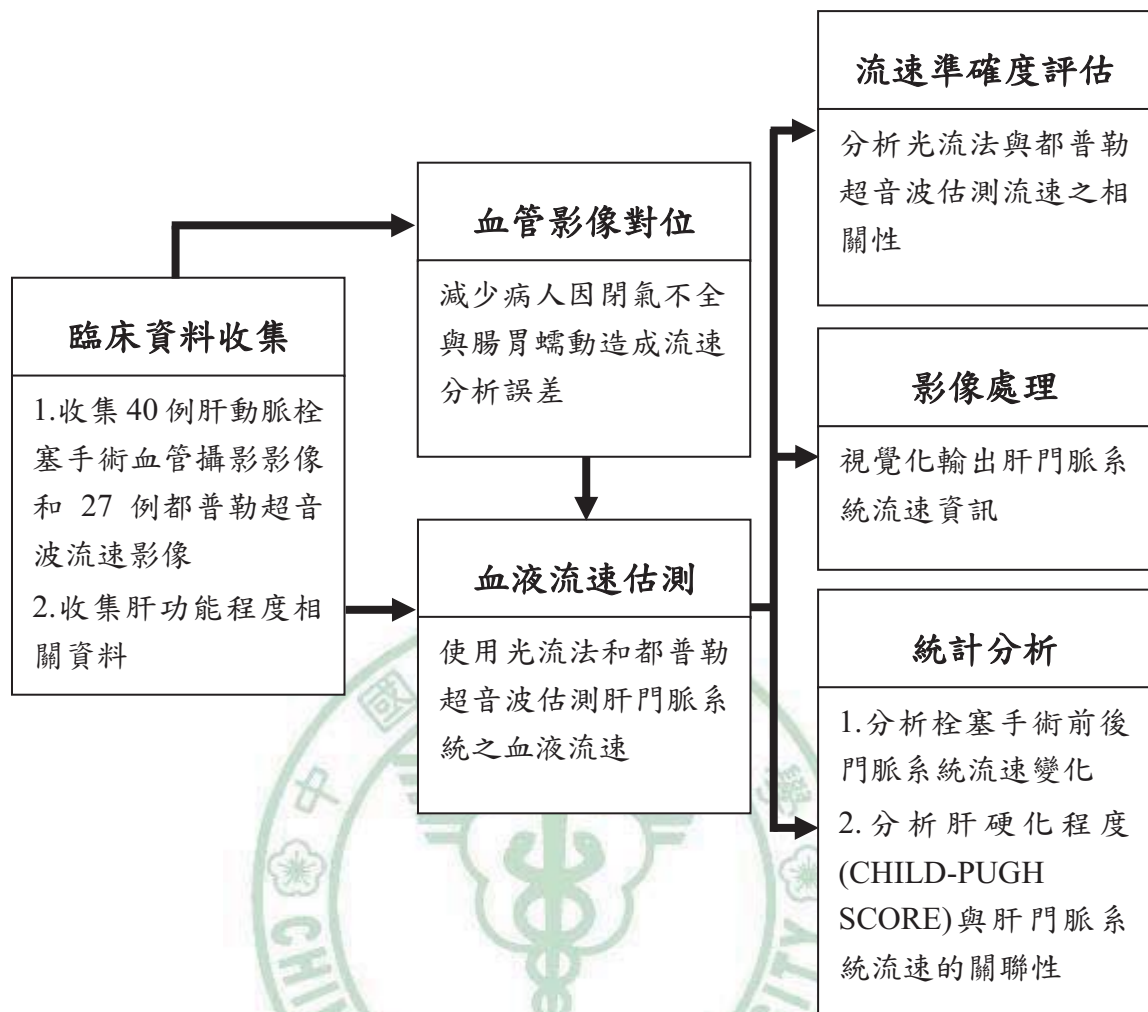


圖 2.5 本實驗方法流程圖

2.3 臨床資料收集

本研究收集 40 例中國醫藥大學附設醫院放射科肝動脈栓塞手術之血管攝影影像、病人之肝功能程度等相關病理資料及 27 例都普勒超音波流速影像。表 2.1 為本研究收集之肝動脈栓塞手術病人資料，表中列出病人的年齡、性別及 Child-pugh Score 分級。為了研究執行順利，已向中國醫藥大學附設醫院遞交計畫申請書，試驗題目名稱：導管動脈手術血流分析，審核同意書如附錄。

表 2.1 肝動脈栓塞手術病人資料

年齡(Age)	60 歲以下	60~70 歲	70 歲以上
統計人數/總人數	4/40	19/40	17/40
Child-pugh score	A	B	C
統計人數/總人數	32/40	8/40	0
性別(Gender)	男生	女生	
統計人數/總人數	26/40	14/40	

2.3.1 肝功能資料收集

本實驗將統計病人之肝硬化程度，並探討門脈流速與肝功能的相關性。Child-pugh Score 是臨床上常用來評估肝硬化的評分系統，其根據肝硬化的幾項症狀和數值將硬化病人依嚴重程度分類成 A-C 三級 [31]，其中 C 代表嚴重的肝硬化程度 (表 2.2)。Child-pugh score 主要依據肝性腦病變 (Encephalopathy)、腹水 (Ascites)、總膽紅素 (T-Bilirubin)、血中白蛋白 (Albumin) 與凝血時間 (Prothrombin Time) 五項檢查項目結果作評分：肝性腦病變的病因為肝功能異常，病患無法成功地將蛋白質代謝後的廢物氨轉換成尿素 (Urea) 而造成氨堆積，引起神經精神障礙。腹水則是因為肝功能不好的病人血中白蛋白下降而導致血液滲透壓不足，大量擴散堆積在組織間而形成腹部積水，肝臟硬化後產生的門脈壓力上升也是原因之一。總膽紅素是肝臟的代謝產物，肝功能異常將導致無法代謝膽紅素或經由膽道正常地排除，膽紅素升高最常出現的徵狀為黃疸。血中白蛋白為肝臟製造的蛋白質，可用來評估病患營養狀況，血中白蛋白值下降表示肝臟功能有異常。凝血時間檢查是因為肝臟會製造凝血因子，若肝功能異常則會無法正常製造，導致較不容易凝血。

表 2.2 Child-pugh Score 之肝硬化程度評量表

	Score 1	Score 2	Score 3
Encephalopathy	Normal	Grade I , II	Grade III, IV
Ascites	Normal	Easily Control	Intractable
T-Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time (s)	<4	4-6	>6
Total Score	5-6	7-9	>=10
Grade	A	B	C

2.3.2 血管攝影影像收集

本研究收集 40 例肝動脈栓塞手術之血管攝影影像，並使用光流法進行肝門脈系統的流速估測。本實驗血管攝影影像包含兩種門脈系統顯影方式：1. 經上腸繫膜動脈 (Superior Mesenteric Artery, SMA) 注射顯影劑，觀察顯影劑流經上腸繫膜靜脈 (Superior Mesenteric Vein, SMV) 至門靜脈血流分布；2. 由腹腔動脈注射顯影劑，顯影劑流入腹腔動脈的三條分支肝總動脈 (Common Hepatic Artery)、左胃動脈 (Left Gastric Artery) 和脾動脈 (Splenic artery)，顯影劑經脾靜脈 (Spleen Vein) 和左胃靜脈 (Left Gastric Vein) 將回流至門脈，可

由顯影劑流入肝總動脈的路徑，觀察肝動脈及肝腫瘤位置，作為栓塞治療的評估，前者可觀察血液匯集於門脈系統之血液流速分布，後者為 TACE 藥物栓塞路徑，可評估手術前後門脈血液流速分布變化。

本實驗血管攝影儀器預計使用中國醫藥大學附設醫院血管攝影儀 (PHILIPS MultiDiagnost Eleva)，如圖 2.6。此機型為單頭數位血管攝影儀 (Single Plane DSA System)，裝配平板偵測系統 (Flat Detector System) 並具有 3D-RX 重建技術，用 12 英吋的視野進行取向，其解析度為 1024×1024 畫素。此機器 C-arm 機頭主要包含 X 光球管與偵檢器，X 光球管裝設在治療床下方 (Under-table)，訊號偵檢器在治療床上面 (over-couch) 的機型，X 光球管與訊號偵檢器設置在一直線減少訊號失真。採用可調控不同流速 (ml/s) 和不同注射體積的對比劑注射器 (Liebel-Flarsheim, LF)。在其他的攝影參數中，管電壓 (Tube Voltage, kV) 可調控範圍 40-150 kV 之間，管電流 (Tube current, mA) 可調控範圍 10-1000 mA 之間，但對於不同病人或是假體條件，在臨床的劑量限制與對比增強度之下，可以去調控出適合的參數此台機器可以配合醫生即時觀察不同角度在病人身上的病灶，做出二維 (Two Dimension) 影像，並透過影像後處理 (Image Processing)，重建出三維 (Three Dimension) 影像，幫助醫生更精準

的判斷在病人體中病灶。



圖 2.6 血管攝影機器(PHILIPS MultiDiagnost Eleva)

2.3.3 都普勒超音波影像收集

本實驗收集 27 例都普勒超音波影像，並進行肝門脈系統的流速掃描，以作為光流流速定量方法的準確度評估。本實驗使用的彩色都普勒超音波儀器為中國醫藥大學附設醫院放射科的 SIEMENS ACUSON X150 (圖 2.7 (a))，此機型擁有先進的成像技術，可提供及時診斷影像，使用多波束形成技術 (MultiBeam Formation Technology)，以提高信號處理速度，此機器具有三維及時影像系統 (3-Scape™)，可提供三維影像的及時取像。在彩色都普勒超音波掃描中，使用自動彩色都普勒成像優化技術 (Auto Color)，依照不同部

位血管，自動分級彩色成像參數，根據不同的深度可選擇都普勒頻率，而得出最佳血流分辨率和敏感度。彩色都普勒超音波的掃瞄探頭型號為 CH5-2，掃瞄頻率為 2-5 MHz，此型號探頭通常是用於腹部、腎臟和胎兒超音波掃瞄 (圖 2.7 (b))。

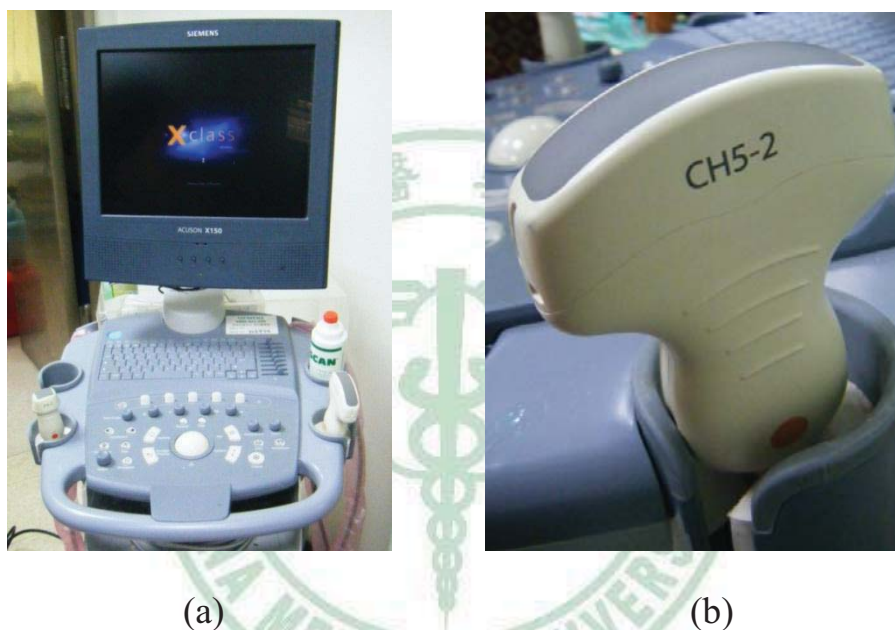


圖 2.7 彩色都普勒超音波儀器。(a) SIEMENS ACUSON X150。(b)

CH5-2 Probe。

2.4 流速分析運算

2.4.1 血管影像對位

為了減少病人心臟跳動、腸胃蠕動及呼吸起伏等生理因素造成影像位移，間接影響血流速度估測，本研究計畫採用交互訊息 (Mutual Information, MI) 演算法進行影像對位 [32]，由 Reference 與 Float 兩張影像找出最大的 MI 值，其值越大代表兩張影像之幾何形狀越為相似。在影像對位上是透過二維轉換進行影像形變，其中轉換因子 α 由四個參數組成，包含旋轉角度 θ_x 與 θ_y 以及轉變距離 t_x 與 t_y 。這四個幾何轉換參數皆依據式子(1)與(2)進行疊代解求得：

$$\alpha^{n+1} = \alpha^n \pm (w^* \times \Delta\alpha)$$
$$w^* = \begin{cases} \frac{1}{w}, & \text{if } I(R, F(\alpha^n)) \geq I(R, F(\alpha^{n-1})) \\ w, & \text{otherwise} \end{cases} \quad (1)$$

$$w = \frac{I(R, F(\alpha^{n-1}))}{I(R, F(\alpha^n))} \quad (2)$$

其中 n 為疊代次數； α 為 α^{n+1} 與 α^n 之間的向量誤差； w^* 為 MI 的權重函數，若 w 小於 1，表示此疊代已趨向一穩態。 $I(R, F(\alpha))$ 為 Reference 與 Float 兩張影像統計求得之 MI 值，當 $I(R, F(\alpha))$ 根據公式 (3)、(4) 求出最大值時，此時 Reference 與 Float 兩張影像之幾何形狀

最為相似，進而達到影像對位之目的。

$$I(R, F(\alpha^n)) = \sum_{f_r} h_{FR}(r, f) \log \frac{h_{FR}(r, f)}{h_F(r) \cdot h_R(f)} \quad (3)$$

$$\alpha^* = \text{avg} \max_{\alpha} I(R, F(\alpha)) \quad (4)$$

圖 2.8 為血管影像對位流程圖，此影像對位系統之幾何轉換參數 $(\theta_x, \theta_y, t_x, t_y)$ 由疊代運算求得之最大交互訊息找出參數初始值，再根據此轉換參數將 Reference 與 Floating 兩張影像進行對位。

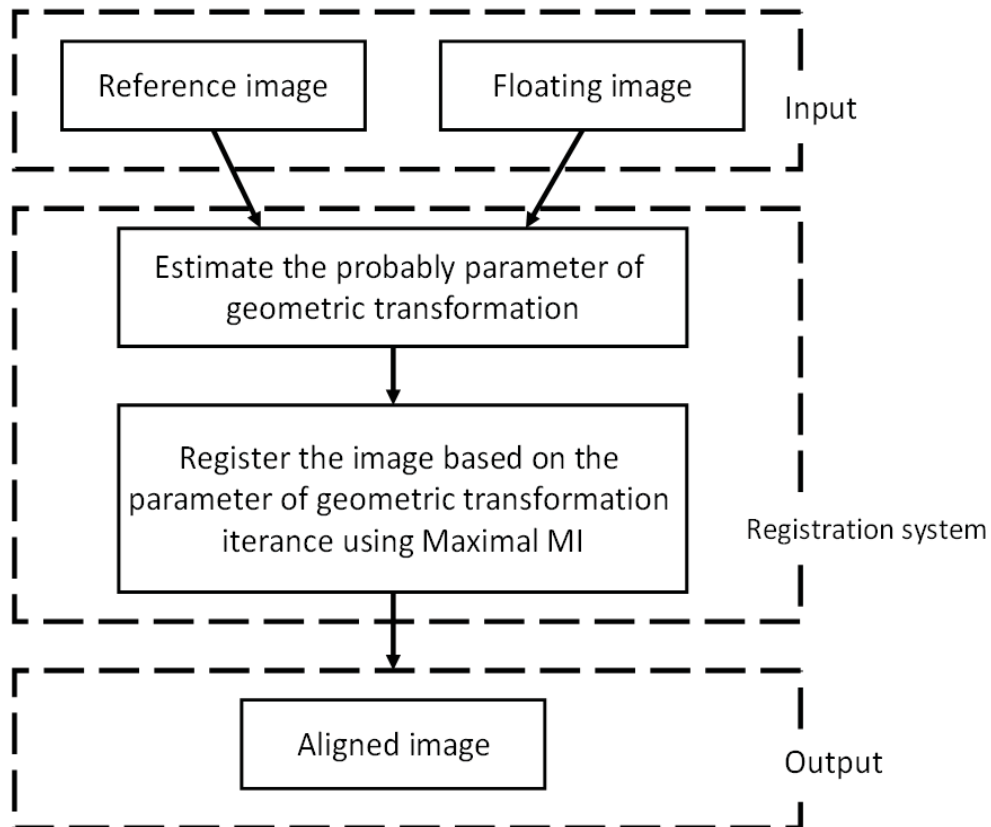


圖 2.8 血管影像對位流程圖

2.4.2 血液流速估測

將所得到的血管攝影影像以光流法 (Optical Flow Method, OFM) 估算血液的位移變化，並採用血管攝影的快速擷像技術以每秒 4 張進行取樣，由此可以推知時間變化，綜合所得時間軸與光流法求出的位移量推估血液流速。

光流法的理論基礎是根據 Horn and Schunck 於 1981 年所發表的論文並進一步延伸的推導 [33]，讓一個連續且可區分的影像定義為 $f(x,y,t)$ ， f 代表在時間 t 時，影像中所在位置 (x,y) 的灰階強度。經過時間 dt 之後，移動至相對應點 $(x+dx,y+dy)$ 和影像強度函數 $f(x+dx, y+dy, t+dt)$ 可表示為一 Taylor 序列級數，展開為：

$$f(x+dx, y+dy, t+dt) = f(x, y, t) + \frac{\partial f(x, y, t)}{\partial x} dx + \frac{\partial f(x, y, t)}{\partial y} dy + \frac{\partial f(x, y, t)}{\partial t} dt + \text{higher order terms} \quad (1)$$

本研究用於估測血液流速之演算法為光流法，是以影像梯度導向作為理論基礎，可用於不同影像上小幅位移量之追蹤，若將前期影像當做 (Source Image)，而將另一時期影像視為 (Target Image)，其基本原理則透過以下兩點假設：(I) 物體上每點的強度不隨時間改變，(II)

鄰近位置的 Pixel 為平滑運動，可找出兩張影像上相同特徵點的位移量，透過此位移量去量測微血管血流速。

$$f(x+dx, y+dy, t+dt) = f(x, y, t) \quad (2)$$

對小位移之 Band-limited 的影像，在式子(1)第二次和較高次序的關係可被忽視。結合式子(1)和(2)及忽略較高次序關係的產量即被稱為「光流方程式」。

$$\frac{\partial f(x, y, t)}{\partial x} v_x + \frac{\partial f(x, y, t)}{\partial y} v_y + \frac{\partial f(x, y, t)}{\partial t} = 0 \quad (3)$$

公式(3)有未知的 V_x 和 V_y ，為了解決此公式，需要一個附加限制。The Horn and Schunck 首先限制是最一般的用於光流計算，緩和最初的限制且允許強度隨著在變形期間之非零值關係變動至公式(3)的關係：

$$\frac{\partial f(x, y, t)}{\partial x} v_x + \frac{\partial f(x, y, t)}{\partial y} v_y + \frac{\partial f(x, y, t)}{\partial t} = \epsilon_{OF} [v(x, y, t)] \quad (4)$$

公式(4)說明光流會隨著函數的速度關係改變。The Horn and Schunck 平滑限制並且使速度關係的像素變化降至最小。此種變化，

表示為 $\varepsilon_s^2[v(x,y,t)]$ ，是用來識別構成速度向量之直角梯度的總和：

$$\varepsilon_s^2[v(x,y,t)] = \left(\frac{\partial v_x}{\partial x}\right)^2 + \left(\frac{\partial v_y}{\partial y}\right)^2 \quad (5)$$

Horn and Schunck 方法使所有影像 ε_{OF}^2 、 α^2 、 ε_s^2 加權的結合縮至最小：

$$\min \int [\varepsilon_{OF}^2(v) + \alpha^2 \varepsilon_s^2(v) dx dy] \quad (6)$$

其中 α^2 是一個加權因子 Horn and Schunck 方法的履行是由其次的遞迴方程式被用來計算速度：

$$v_x^{(n+1)} = v_x^{(n)} - \frac{\partial f \left(v_x^{(n)} \frac{\partial f}{\partial x} + v_y^{(n)} \frac{\partial f}{\partial y} + \frac{\partial f}{\partial t} \right)}{\alpha^2 + \left(\frac{\partial f^2}{\partial x} \right) + \left(\frac{\partial f^2}{\partial y} \right)} \quad (7)$$

$$v_y^{(n+1)} = v_y^{(n)} - \frac{\partial f \left(v_x^{(n)} \frac{\partial f}{\partial x} + v_y^{(n)} \frac{\partial f}{\partial y} + \frac{\partial f}{\partial t} \right)}{\alpha^2 + \left(\frac{\partial f^2}{\partial x} \right) + \left(\frac{\partial f^2}{\partial y} \right)}$$

其中，n 是疊代次數。

圖 2.9 使用光流法估測血流速之實例，圖 2.9 (a) 為原始血管攝影影像，經選取適當 ROI (Region of Interest)，視覺化血管之流場，可清

楚觀察到各區域之血液流動方向，圖 2.9 (b)-(d)為門脈區域於連續間隔 1.25 秒之流場向量。

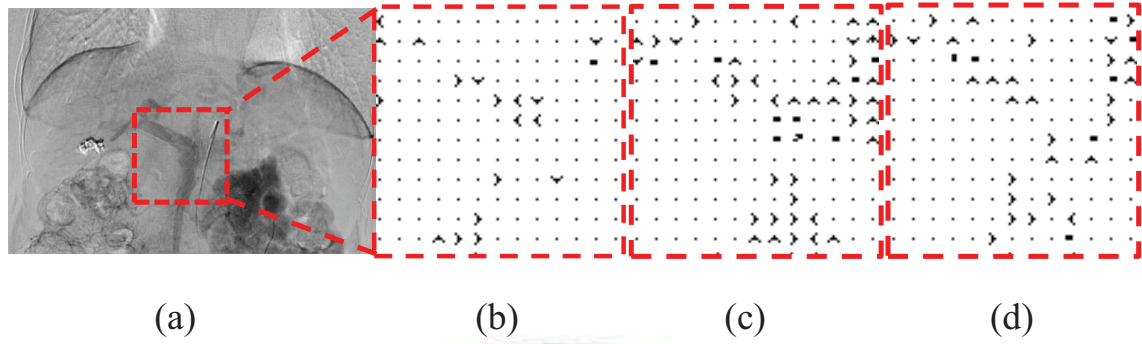


圖 2.9 使用光流法估測血流速之實例



2.5 流速準確度評估

為了評估光流法於血管攝影流速分析的可行性，將使用彩色都普勒超音波進行流速準確度評估 (Flow Accuracy Evaluation)。在流速準確度評估中，將使用都普勒超音波掃描門脈系統的平均流速，以做為標準流速值，並與光流流速進行分析比較。

本實驗選取 27 組肝動脈栓塞手術影像進行流速準確度評估，每組病人皆於肝動脈栓塞手術前後進行肝臟血管攝影且同步使用都普勒超音波進行流速掃描。本實驗預計測量門靜脈之血液流速，都普勒超音波掃描肝門靜脈前中後三段的平均流速值，為了避免人為的誤差，每組病人皆統一由同一位放射師進行掃描。血管攝影影像使用光流法進行流速分析運算，估測相對應超音波之門靜脈前中後三段位置之平均流速 (圖 2.10)，圖 2.10 為血管攝影與都普勒超音波門靜脈血流速度分析影像，圖 2.10 (a)為欲使用光流法分析流速之血管攝影影像，圖中紅色三點位置，分別為門靜脈前中後三段，圖 2.10 (b)至(d)則為相對應血管攝影門靜脈三段之都普勒超音波掃描影像，圖中黃色底線標出的數值為該段之平均流速。最後，將光流法流速估測結果與都普勒超音波掃描流速值進行分析比較，探討兩種流速量測方法之相

關性與一致性。



(A)



(B)

(C)

(D)

圖 2.10 肝門靜脈血液流速分析。(a)血管攝影門靜脈選取之流速分析點，分別為前段、中段、後段三點。(b)都普勒超音波門靜脈前段影像。(c)都普勒超音波門靜脈中段影像。(d)都普勒超音波門靜脈後段影像。

相關性分析使用線性迴歸分析，線性迴歸分析（Linear Regression Analysis）是一種統計學上對數據進行分析的方法，探討數據之間是

否有一種特定關係，了解變數間是否相關、相關方向與強度等，在此分析中，計算光流估測流速與都普勒超音波量測流速之相關性及相關強度，以評估光流估測流速的準確性及可行性。

一致性分析使用布蘭德-奧特曼差異圖 (Bland-Altman Difference Plot)，來比較測量連續性的變項的一致性 (Agreement)，在此分析中，將計算光流估測流速與都普勒超音波量測流速的差異，以評估兩種測量方式的一致性。



2.6 影像處理和統計分析

本實驗收集之血管攝影影像為 DICOM 檔格式，所有影像使用 Image J 轉換成 Raw 檔格式進行影像處理及運算。本實驗使用 Microsoft Visual C++ 來作為影像分析處理的平台，利用光流法求出血液流場，加上顯影劑灌輸時間與換算所佔像素長度來估算血管的大小進而得知血流量。以腹部血管攝影之前後投影 (Anterior-Posterior) 影像作為參考，合併上述統計分析資料，本實驗將分析其血管攝影血液流場尋找肝硬化與門脈系統血流速相對關係之模型與栓塞前後門脈血流速變化，統合出一個標準並以 Color Coding 呈現門脈系統流速差異 (圖 2.11)，圖 2.11 (a) 為 SMA 打藥顯影觀察門脈循環影像，可清楚顯現門脈曲張，圖 2.11 (b) 與 (c) 分別呈現栓塞前後於腹腔動脈打藥後，顯影劑從脾靜脈回流至門脈血流速分布。藉由 Color Coding 的分佈，可明顯觀察出血管流速變化及位置，使臨床可以有更進一步的血液動態參數，改善目前血管攝影診斷缺乏此一數據的不足。

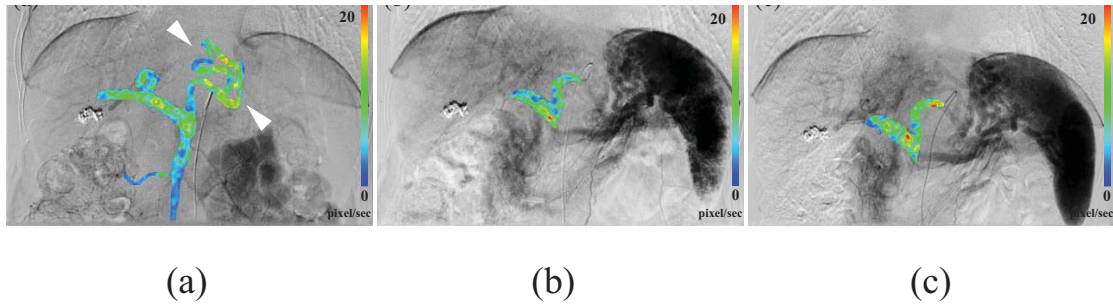


圖 2.11 門脈系統 Color coding 流速圖。(a)由 SMA 打入顯影劑時期之門靜脈血流分布影像。(b)栓塞手術前由腹腔動脈打入顯影劑之門靜脈血流分布影像。(c) 栓塞手術後由腹腔動脈打入顯影劑之門靜脈血流分布影像。

本實驗將求得出的門脈系統平均流速值將進行統計分析。在統計分析中，主要探討肝動脈栓塞手術前後門脈系統的流速變化和 Child-pugh Score 和門脈系統流速的相關性。在栓塞手術前後門靜脈流速結果中，將分析手術前後門靜脈流速的變化分佈趨勢，並運算手術前後門靜脈的流速增益值 (Gain)，流速增益的公式如下：

$$Gain(\%) = \frac{V_{術前} - V_{術後}}{V_{術前}} \times 100\% \quad (1)$$

另外，將手術前後的平均流繪製成盒型圖 (Box-plot)，盒型圖是一種用作顯示一組數據分散情況資料的統計圖，能顯示出一組數據的最大值、最小值、中位數、下四分位數及上四分位數，盒狀圖不像直方圖直接呈現實際的觀察值，而顯示分配的總計統計量 (Summary-statistics)，其可用以檢驗資料的極端量數及分配的型態，在此分析中，可觀察出手術前後的流速值分佈趨勢。

在 Child-pugh Score 與門靜脈流速的資料中，將分析 Child-pugh Score 和與門脈流速的關聯性，以直方圖呈現 Child-pugh Score 與門靜脈流速的結果，以盒狀圖呈現 Child-pugh Score 與門靜脈流速的分佈趨勢，並進行 ROC 曲線分析，探討門脈流速區分 Child-pugh Score 的能力。在 ROC 曲線分析中，定義 ROC 曲線下方之面積範圍 (Area Under the Curve) 為 AUC，AUC 可解釋在所有門脈平均流速下，區分 Child-pugh Score 的能力，當 AUC 為 1 時，表示門脈平均流速可完全區分 Child-pugh Score。

第三章 研究結果

3.1 流速準確度評估

本實驗選取 27 組肝動脈栓塞手術影像進行流速準確度評估，每組病人皆於肝動脈栓塞手術前後進行肝臟血管攝影且同步使用都普勒超音波掃描門靜脈之流速，血管攝影影像使用光流法進行流速分析運算，估測相對應超音波之門靜脈平均流速。最後，將光流法估測流速與都普勒超音波掃描流速進行線性迴歸分析與 Bland-Altman 分析，探討兩種流速量測方法之相關性及一致性。

圖 3.1 為光流法與都普勒超音波流速相關性的分析結果，其中，橫軸為光流法估測流速，縱軸為相對應之都普勒超音波流速，線性迴歸方程式為 $y = 24.66x - 2.33$ ，R-square 值為 0.69，相關係數為 0.83，整體曲線趨向於線性，代表使用光流法估測出的流速和都普勒超音波量測出的流速結果有不錯的正相關性。

圖 3.2 為光流法與都普勒超音波流速一致性的分析結果，其中，橫軸為光流流速與超音波流速的平均值，縱軸為光流流速與超音波流速的差異值，中間水平線為差異值的平均，上下兩條水平線為 95%

信賴區間(差異值平均 ± 1.96 *標準差)，可以看到所有的點都分佈在 95% 的信賴區間以內，代表光流流速與超音波流速的差皆在容許誤差範圍中，從此結果可看出光流法與都普勒超音波的流速量測結果有很高的一致性。

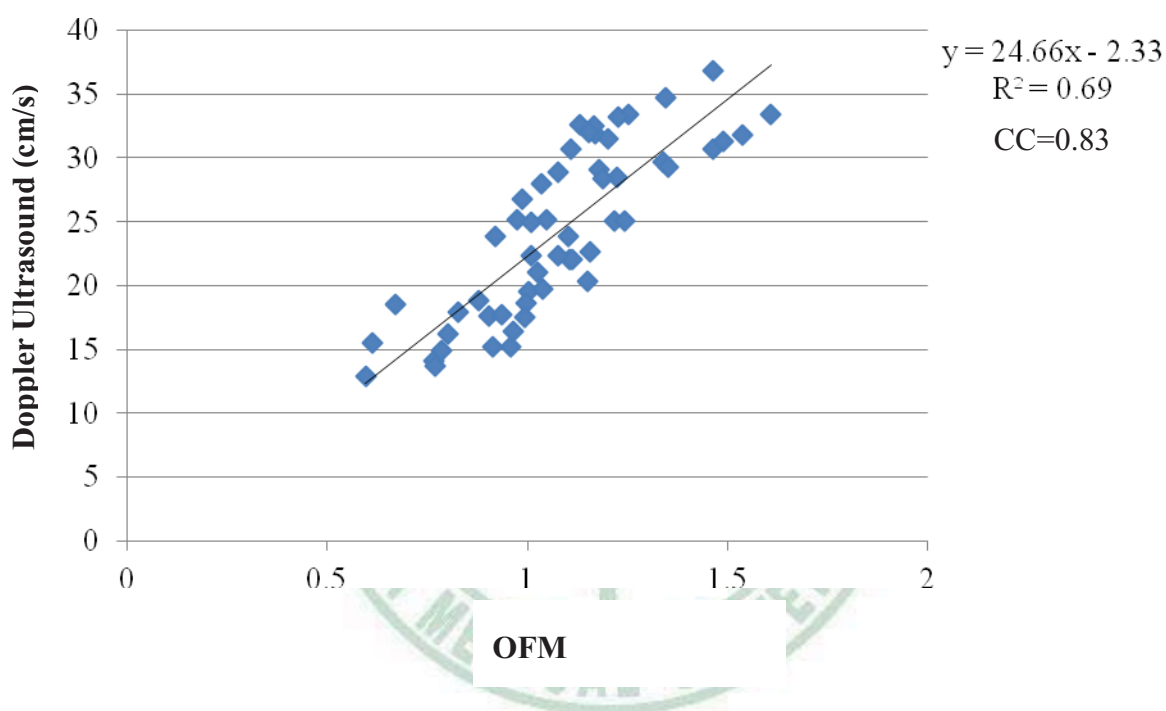


圖 3.1 臨床病患之光流法和都普勒超音波流速的線性迴歸分析

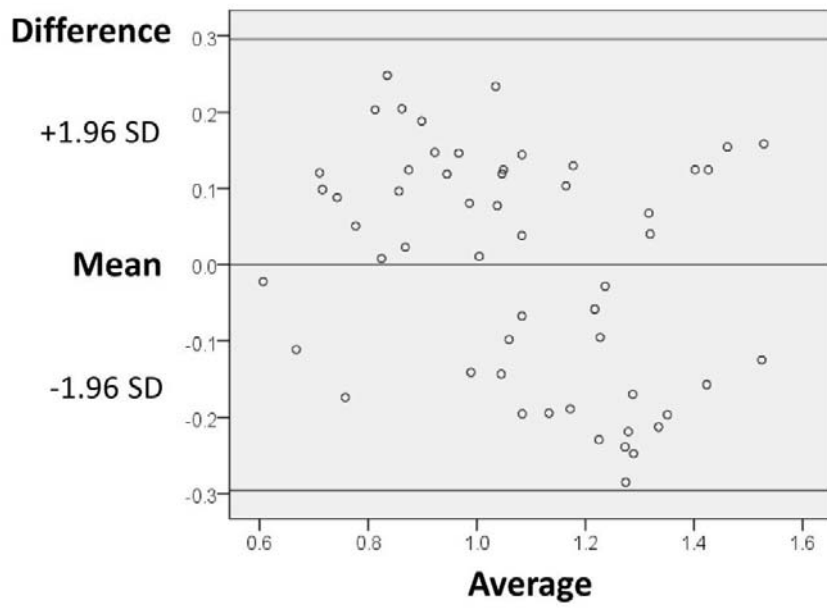


圖 3.2 臨床病患之光流法與都普勒超音波流速的 Bland-Altman 分析



3.2 統計分析結果

3.2.1 栓塞手術前後流速統計

本實驗收集肝動脈栓塞手術前 (Pre-treatment) 手術後 (Post-treatment) 血管攝影影像和都普勒超音波影像，都普勒超音波掃描肝門靜脈前段、中段及後段三個點的平均流速；血管攝影影像使用光流法進行流速分析運算，並求得出對應都普勒超音波門靜脈位置的平均流速值。最後，將分析比較都普勒超音波及光流法手術前後的流速值和流速增益，以探討栓塞手術前後門脈系統的流速變化趨勢。

表 3.1 為光流法運算栓塞手術前後血管攝影門脈系統之結果，表中列出每組病人的 Child-pugh Score、手術前後的平均流速值及流速增益百分比。從表中可得知，所有病人增益皆為正值，最大的增益可達 70.37 %，最低的增益則為 1.37 %；將表中的平均流速值畫成直方圖，如圖 3.3，橫軸為病人，縱軸為門脈平均流速，從圖中可明顯看到所有病人的術前流速皆會大於術後；將流速增益畫成直方圖，如圖 3.4，橫軸為病人，縱軸為百分流速增益，從圖中可發現所有病人的流速增益皆為正值，整體的增益平均為 17.58 %；另外，將術前及術後的平均流速繪製成盒狀圖，如圖 3.5，橫軸為手術時間，分為術前

和術後，縱軸為相對應之統計數值，從圖中可明顯看到手術後的流速呈現下降的趨勢，且 $p\text{-value} < 0.01$ 。



表 3.1 光流法-栓塞手術前後門脈系統平均流速值和增益百分比

No.	Pre-treatment Velocity(pixel/frame)	Post-treatment Velocity(pixel/frame)	Gain (%)
1	1.07	0.89	16.78
2	1.40	1.07	23.75
3	1.06	0.85	20.10
4	0.86	0.79	8.02
5	0.87	0.82	6.58
6	0.74	0.70	6.26
7	0.57	0.54	5.39
8	0.51	0.43	15.98
9	1.05	0.80	23.72
10	1.30	0.99	23.88
11	1.16	0.89	24.01
12	1.35	0.40	70.37
13	0.92	0.88	4.82
14	1.21	1.04	14.26
15	1.03	0.99	3.44
16	1.97	1.37	30.62
17	0.83	0.80	3.16
18	1.45	1.14	21.08
19	0.72	0.57	19.94
20	1.02	0.97	5.14

21	0.46	0.40	12.94
22	0.90	0.82	8.94
23	0.79	0.77	2.08
24	1.37	0.70	49.17
25	0.96	0.95	1.37
26	1.00	0.49	51.33
27	1.19	1.17	1.57



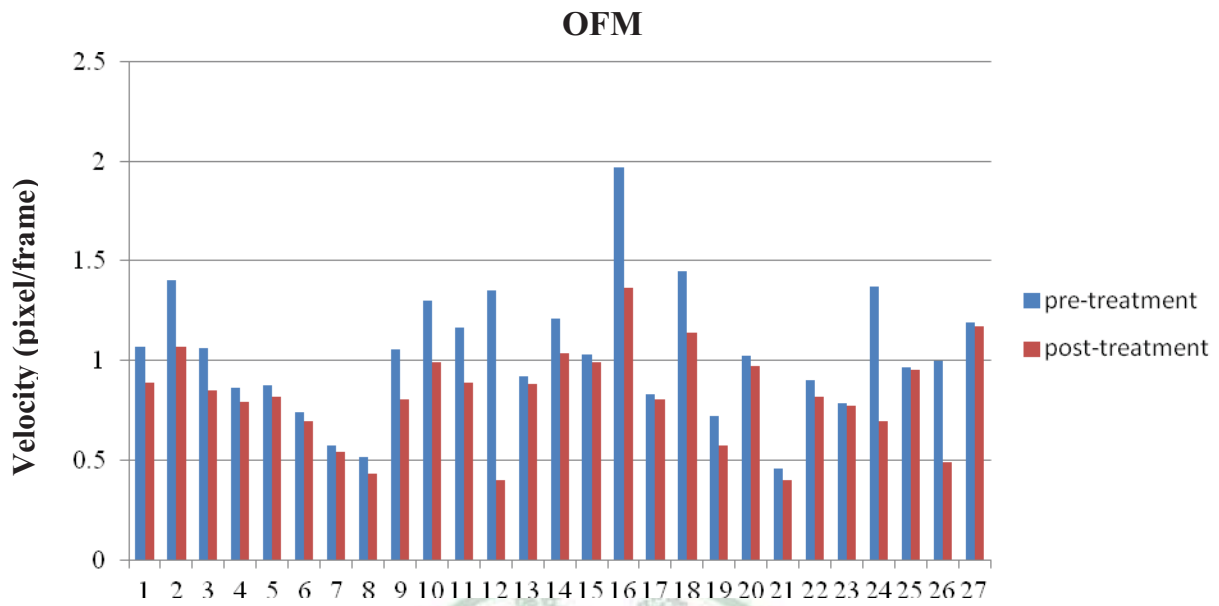


圖 3.3 光流法之栓塞手術前後門脈系統平均流速直條圖

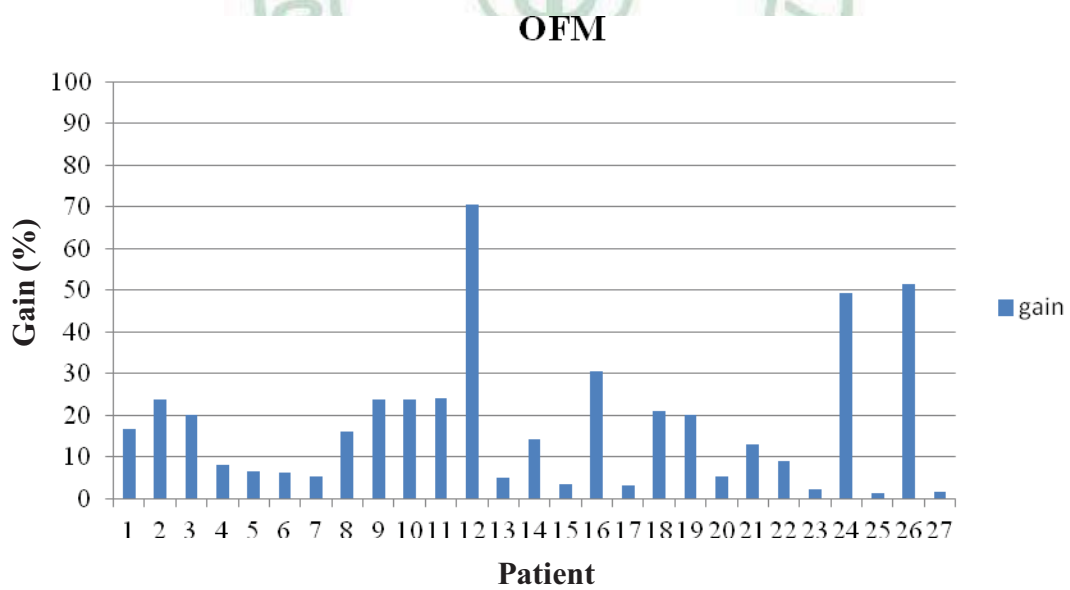


圖 3.4 光流法之栓塞手術前後門脈系統流速增益圖

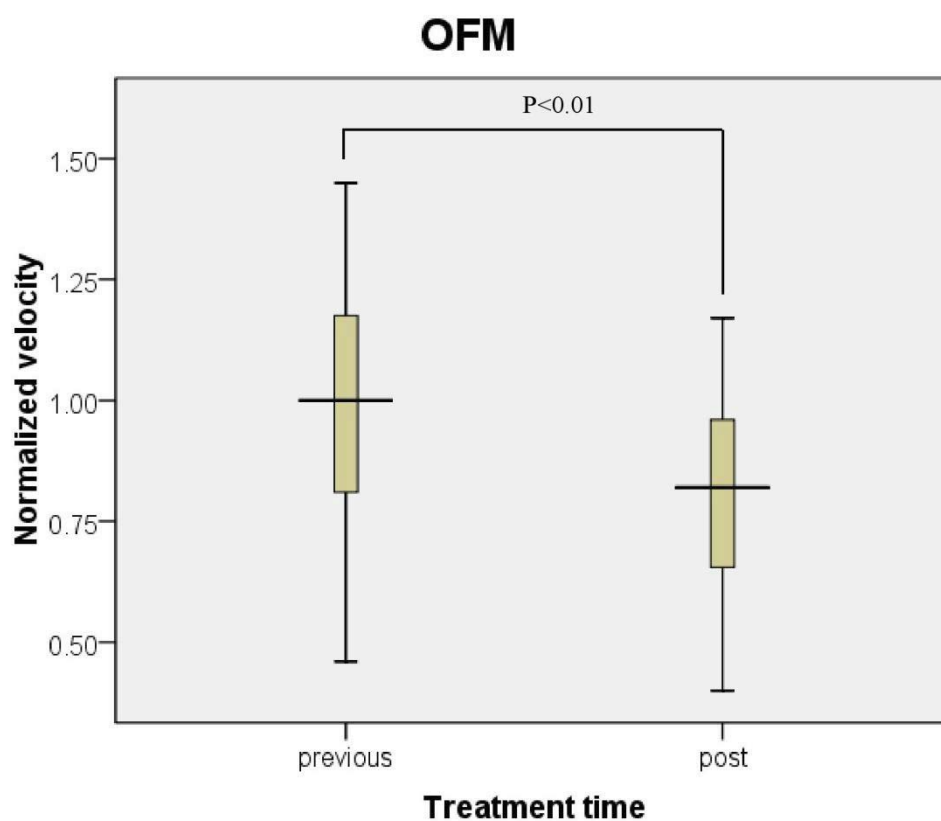


圖 3.5 光流法之栓塞手術前後門脈系統平均流速盒形圖

3.2.2 Child-pugh score 統計分析

Child-pugh Score 為臨床上評估肝硬化程度的評分量表，本實驗收集肝動脈栓塞手術病患的肝功能資料，以 Child-pugh Score 分級代表病患的肝功能程度。本實驗使用光流法進行流速分析運算，求得門脈系統的平均流速值，並與 Child-pugh Score 分級作分析比較，探討 Child-pugh Score 與門脈系統流速的相關性。

本實驗共收集 40 例 Child-pugh Score 資料，其中，Child-pugh Score 為 A 有 32 例，Child-pugh Score 為 B 有 8 例。表 3.2 列出每組病人的 Child-pugh Score 分級及門脈平均流速。表 3.3 為 Child-pugh Score 的統計資料表，由表中可知，Child-A 的整體門脈平均流速為 1.18 ± 0.20 (pixel/frame)，Child-B 的整體門脈平均流速為 0.74 ± 0.16 (pixel/frame)。

圖 3.6 為 Child-pugh Score 和門脈平均流速的盒形圖，橫軸為 Child-pugh Score，縱軸為門脈平均流速，從圖中可發現 Child-B 的門脈流速呈現較低的趨勢，且 $p\text{-value} < 0.01$ 。

圖 3.7 為 Child-pugh Score 和門脈平均流速的 ROC 曲線圖，橫軸為 1-特異性(Specificity)，特異性代表所有門脈平均流速中，正確被評分為 Child-A 的比率，縱軸為靈敏性(Sensitivity)，代表所有門脈平均流速中，正確被評分為 Child-B 的比率，由圖中可知，整體曲線趨向於(0, 1)，代表門脈平均流速可明確地區分 Child-pugh Score，AUC 為 0.9688，非常趨向 1，代表門脈平均流速區分 Child-pugh Score 的能力很好。表 3.5 為門脈平均流速與 Child-pugh Score 的靈敏性、特異性及正確率(Accuracy)，表中列出最佳的六個門脈平均流速，所有

數值的正確率皆高於 80%，最高的正確率達 92.5%，由此表結果可知，門脈平均流速與 Child-pugh Score 有很高的靈敏性與特異性，代表門脈平均流速區分 Child-pugh Score 的能力很好。



表 3.2 Child-pugh score 與門脈系統平均流速

NO.	Child-pugh score	$V_{\text{mean}} \pm \text{STD}$ (pixel/frame)
1	A	1.00
2	A	1.61
3	A	1.08
4	A	1.10
5	A	1.22
6	A	0.91
7	A	0.76
8	A	1.16
9	A	1.35
10	A	1.19
11	A	1.46
12	A	0.99
13	A	1.20
14	A	1.54
15	A	1.03
16	A	1.23
17	A	1.04
18	A	1.15
19	A	1.00
20	A	1.08
21	A	1.46

22	A	0.96
23	A	1.01
24	A	1.31
25	A	1.31
26	A	1.49
27	A	1.25
28	A	1.14
29	A	0.98
30	A	1.32
31	A	1.31
32	A	1.27
33	B	0.83
34	B	0.88
35	B	0.67
36	B	0.79
37	B	0.55
38	B	0.55
39	B	0.99
40	B	0.70



表 3.3 Child-pugh score 統計表

Child-Pugh score	Patients	$V_{\text{mean}} \pm \text{STD}$ (pixel/frame)
Child-Pugh A	32	1.18 \pm 0.20
Child-Pugh B	8	0.74 \pm 0.16

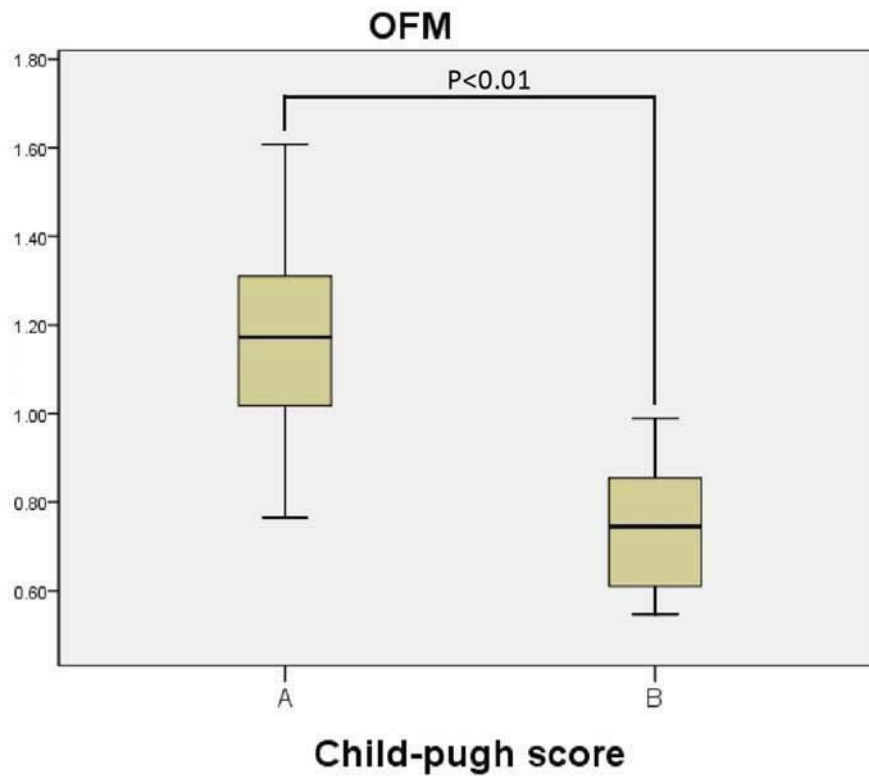


圖 3.6 Child-pugh score 與門脈平均流速之盒形圖

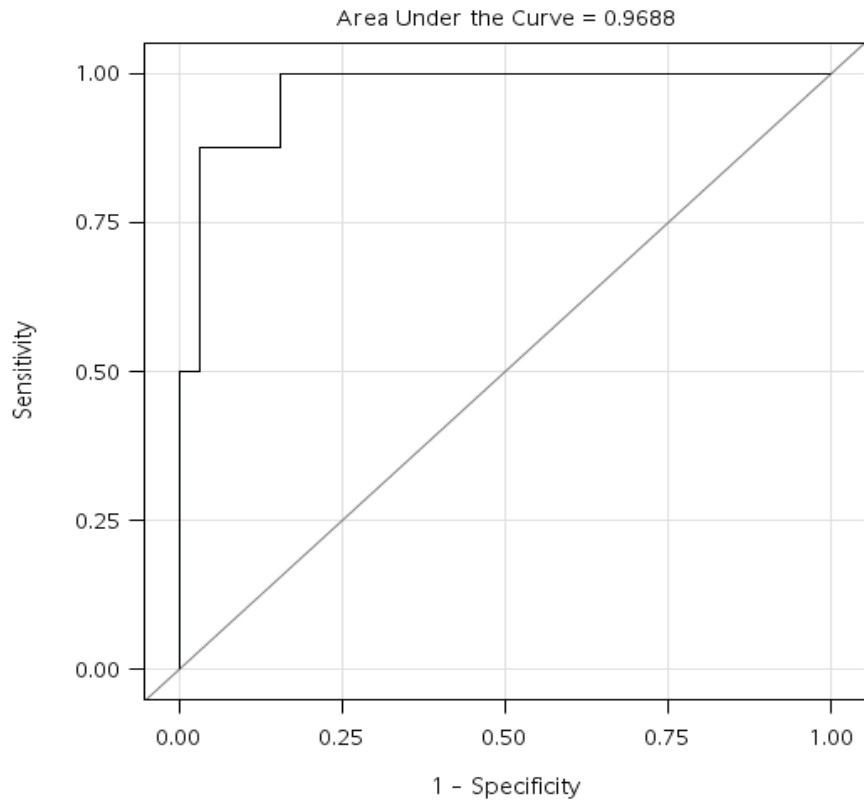


圖 3.7 Child-pugh score 與門脈平均流速之 ROC 曲線圖

表 3.4 Child-pugh score 與門脈平均流速之靈敏性和特異性分析表

V_{mean} (pixel/frame)	Sensitivity	Specificity	Accuracy
0.879829	88%	97%	92.5%
0.988918	100%	84%	87.5%
0.914252	88%	94%	92.5%
0.996215	100%	81%	85%
0.964224	88%	91%	87.5%
1.004337	100%	78%	82.5%

3.3 血流速分布影像輸出

本實驗將流速分析結果輸出，建立血流速分布影像。血流速分布影像使用 color coding 的方式即時呈現血流速變化和流量資訊，在影像中顏色代表血液流速的快慢，顏色越紅代表流速越快的位置。

圖 3.8 為手術前後門靜脈 Color Coding 流速影像，圖 3.8 (a)-(d)為手術前門脈系統流速分析影像，圖 3.8 (e)-(h)為手術後門脈系統流速分析影像，圖中的 Color Coding 皆正規化至相同數值做比較，最大值為 6.71(pixel/frame)，在圖中顯示為紅色，每張影像間隔秒數為 0.25 秒。從圖中的 Color Coding 分布可發現，手術前門靜脈的紅色區塊較多，代表術前流速大於術後流速，此結果與上述手術前後流速之數值分析相符合。

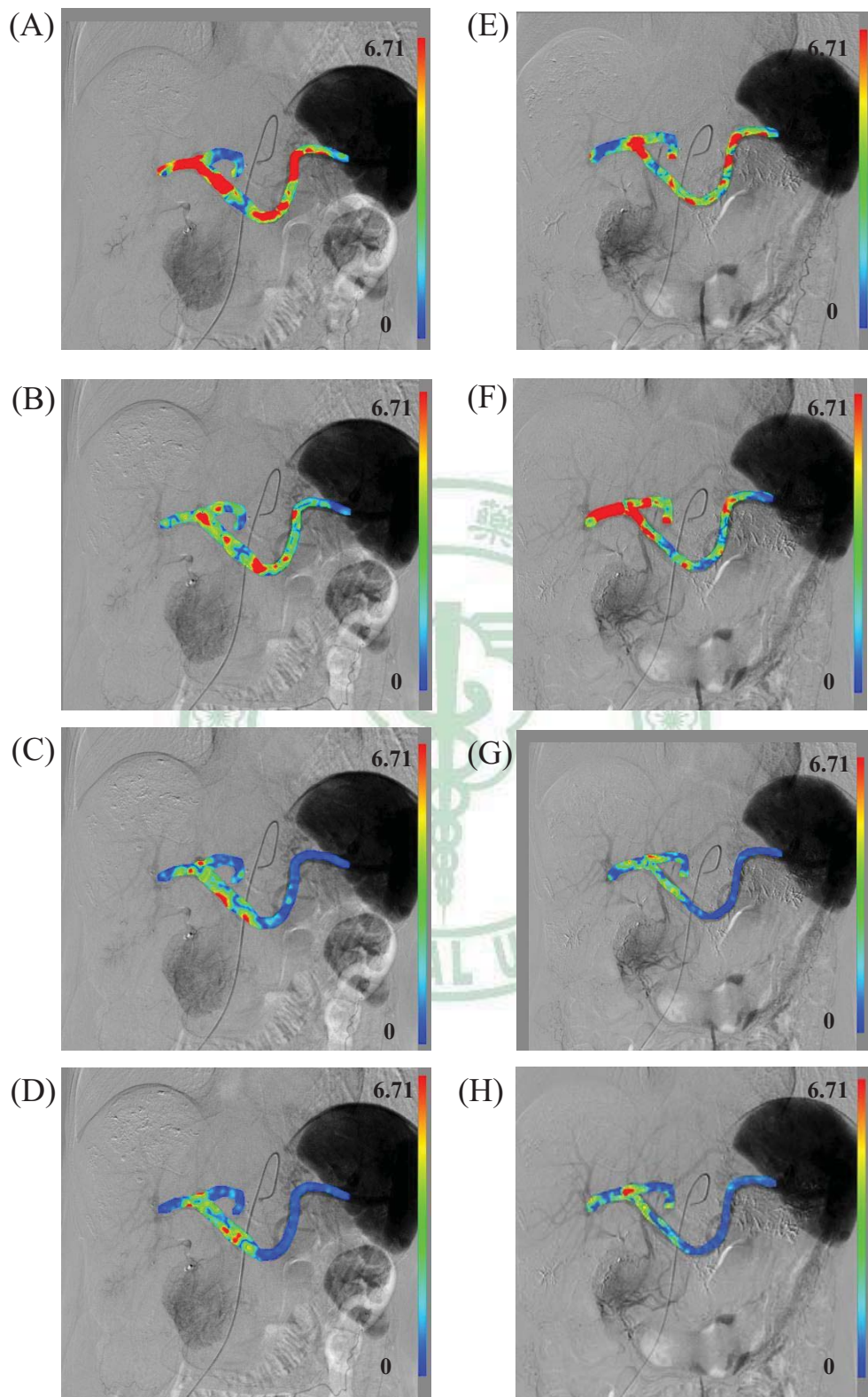


圖 3.8 手術前後門脈系統 color coding 分布圖

第四章 討論

4.1 結果討論

為了評估光流法於血管攝影流速分析的可行性，本實驗進行流速準確度評估，利用都普勒超音波測量平均流速，以做為標準流速值，並將都普勒超音波和光流法流速結果做統計分析。在臨床影像分析中，每組病人皆於肝動脈栓塞手術前後進行血管攝影和都普勒超音波，掃描肝門靜脈前中後三段的平均流速值，利用光流法估測血管攝影相對應都普勒超音波掃描之門靜脈平均流速，且將結果作線性迴歸分析，從分析結果可發現，都普勒超音波與光流流速有不錯的正相關性 ($R=0.69$)，但是仍有一些誤差部分，會造成此結果的原因可能為本實驗收集的病例量不足會造成統計上的誤差，另外一點則是因為光流法的理論主要是依據顯影劑灰階度的變化推估流速值，在肝動脈栓塞手術中，每組病患回流至門靜脈的顯影劑濃度皆不同，再將估測流速結果進行分析，可能會造成誤差。雖然如此，本實驗的線性迴歸分析結果還是落在高相關性 ($CC=0.83$)，這也代表光流法於血管攝影的流速分析是可行的。

將流速結果進行統計分析：（1）探討肝動脈栓塞手術前後門脈系統的流速變化，透過流速增益值的運算，可明顯看出手術前後門脈系統的流速變化，在此分析結果中，可發現手術後門靜脈的流速有降低的趨勢，探討原因可能為栓塞肝動脈後，造成肝動脈附近組織壞死，因此整體肝臟血流供應將會減少，造成門靜脈進入肝臟血流有減少的趨勢，所以肝門靜脈血流速才會降低。（2）在 Child-pugh Score 和門脈系統流速的結果中，肝功能與門靜脈流速的關聯性，發現隨著 Child-pugh Score 分數越高，門靜脈的平均流速呈現越低的趨勢，此結果與 Gianni Zironi 於 1991 年發表的文章 [34]，使用都普勒超音波量測肝門高壓患者門靜脈平均流速的結果是相符合的，此分佈結果主要是因為肝硬化所造成的併發症包括門靜脈高壓，所以當肝硬化程度越嚴重時，門靜脈高壓形成的機率相對提高，因此，門靜脈的流速才會呈現下降的趨勢。

4.2 研究限制

本實驗使用光流法估算血管攝影之顯影劑的位移變化，並採用血管攝影的快速擷像技術以每秒 4 張進行取樣，由此可以推知時間變化，綜合所得時間軸與光流法求出的位移量推估血液流速。在過去曾

有文獻利用光流法估測血管攝影之流速，B. Imbert 於 1995 年發表的論文使用光流法估測模擬血管攝影影像之流速 [35]，估測結果與實際流速相關性達 0.99，誤差也皆在 1.5% 內，證明光流法於流速估測有一定程度的準確性，雖然過去許多文獻使用光流法進行估測流速的研究，但這些文獻大多為模擬血管的假體實驗，因此，本實驗將光流法應用於臨床病患的血管攝影影像，進行血管流速的估測。

光流法以影像梯度導向作為理論基礎，偵測不同造影時間影像的灰階明亮變化，其原理則透過以下兩點假設：(1) 物體上每點的強度不隨時間改變，(2) 鄰近位置的 Pixel 為平滑運動，可找出兩張影像上相同特徵點的位移量，透過此位移量去量測血管流速。本實驗將顯影劑流過血管之影像利用光流法運算出顯影劑之位移量，並推估流速值，將光流法應用於實際血管攝影影像，須考慮幾點問題：(1) 光流法的原理假設鄰近位置的 Pixel 為平滑運動，因此估測的血管流動情形也必須符合此條件，(2) 光流法的估測原理是找出兩張影像上相同特徵點的位移量，透過此位移量去量測血管流速，因此其所估測出的流速為相對流速而非絕對流速。

考慮到上述兩個問題，本實驗選擇的估測血管為肝門靜脈，肝門

靜脈除了是肝臟很重要的血管外，理想而言，其血液流動較緩慢，情形符合光流法的假設，但是就實際而言，血流在血管中流動的情形依管徑大小、長短及流速快慢的不同，會影響到其血液流動情形，因此，在臨床病患的肝門靜脈流速分析中，無法確定門脈流動情形是否符合光流法的假設，有可能會造成光流估測流速的誤差，因此，這也可能是臨床資料分析中，造成光流估測流速與都普勒超音波流速相關性較假體實驗低的原因。另外，關於相對流速之問題，每組影像運算出的流速值要做統計分析前，皆進行正規化（Normalized）運算，再和都普勒超音波之流速進行分析比較，才有其統計意義。



第五章 結論與建議

本研究使用光流法估測肝動脈栓塞手術病人門靜脈流速，藉由流速準確度的評估，進行臨床影像分析，每組影像進行血管攝影及都普勒超音波流速掃描，由分析結果可知使用光流法於血管攝影流速分析是可行的。本實驗使用光流法於血管攝影流速估測，克服了現階段血管攝影無法取得血管定量資訊的限制，結合血液動力學於傳統血管攝影影像，提供血液流速和血流量變化資訊，於臨床醫師的診斷有很大的助益。另外，本實驗建立血流速分佈影像輸出系統，血管之 Color Coding 影像可即時呈現血流速變化即流量資訊，未來可實際應用於臨床，使臨床醫師執行血管攝影時，可立即得知血管流速和流量變化，輔助臨床醫師進行更精確的診斷和治療評估。

參考文獻

1. Bosch FX, Ribes J, Borrás J: **Epidemiology of primary liver cancer**. *Semin Liver Dis* 1999, **19**(3):271-285.
2. Mathurin P, Raynard B, Dharancy S, Kirzin S, Fallik D, Pruvot FR, Roumilhac D, Canva V, Paris JC, Chaput JC *et al*: **Meta-analysis: evaluation of adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma**. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, **17**(10):1247-1261.
3. Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N: **Changes of laboratory variables with time in cirrhosis: prognostic and therapeutic significance**. *Hepatology* 1985, **5**(5):843-853.
4. Geschwind JF, Ramsey DE, Cleffken B, van der Wal BC, Kobeiter H, Juluru K, Hartnell GG, Choti MA: **Transcatheter arterial chemoembolization of liver tumors: effects of embolization protocol on injectable volume of chemotherapy and subsequent arterial patency**. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003, **26**(2):111-117.
5. Xia J, Ren Z, Ye S, Sharma D, Lin Z, Gan Y, Chen Y, Ge N, Ma Z, Wu Z *et al*: **Study of severe and rare complications of transarterial chemoembolization (TACE) for liver cancer**. *Eur J Radiol* 2006, **59**(3):407-412.

6. **radRounds**
[\(<http://www.radrounds.com/photo/hepatocellular-carcinoma-1>\)](http://www.radrounds.com/photo/hepatocellular-carcinoma-1)
7. **RASD WIKI**
[\(\[http://www.radswiki.net/main/index.php?title=Hepatocellular_carcinoma\]\(http://www.radswiki.net/main/index.php?title=Hepatocellular_carcinoma\)\)](http://www.radswiki.net/main/index.php?title=Hepatocellular_carcinoma)
8. **Hepatocellular Carcinoma**
[\(<http://www.hepatocellularcarcinoma.net/>\)](http://www.hepatocellularcarcinoma.net/)
9. Roche A, Girish BV, de Baere T, Baudin E, Boige V, Elias D, Lasser P, Schlumberger M, Ducreux M: **Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumors.** *Eur Radiol* 2003, **13**(1):136-140.
10. Stuart K: **Chemoembolization in the management of liver tumors.** *Oncologist* 2003, **8**(5):425-437.
11. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS: **Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort.** *Hepatology* 2005, **41**(4):707-716.
12. T. K: **Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of lipiodol contrast medium.** *Cancer* 1990 **66**(9):1897-1903.
13. Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ, Cotton LA, Ensminger WD, Shapiro B: **Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up.** *J Nucl Med* 1994, **35**(10):1637-1644.
14. Sato K, Lewandowski RJ, Bui JT, Omary R, Hunter RD, Kulik L,

- Mulcahy M, Liu D, Chrisman H, Resnick S *et al*: **Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with yttrium-90 microspheres (TheraSphere): assessment of hepatic arterial embolization.** *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006, **29**(4):522-529.
15. 高志賢: **影像醫學在頭頸及腦部血管的應用.** *義大醫訊* 2007, **23**:37-40.
16. F. Langevin AD, S. Capellino: **Signal reduction at high velocities during one plug MR inflow.** *IRBM* 2009, **30**(5-6):273-280.
17. Holdsworth DW, Drangova M, Fenster A: **Quantitative angiographic blood-flow measurement using pulsed intra-arterial injection.** *Medical Physics* 1999, **26**(10):2168-2175.
18. Rhode KS, Lambrou T, Hawkes DJ, Seifalian AM: **Novel approaches to the measurement of arterial blood flow from dynamic digital X-ray images.** *IEEE Trans Med Imaging* 2005, **24**(4):500-513.
19. Shpilfoygel SD, Jahan R, Close RA, Duckwiler GR, Valentino DJ: **Comparison of methods for instantaneous angiographic blood flow measurement.** *Med Phys* 1999, **26**(6):862-871.
20. Bogunovic H, Loncaric S: **Blood flow and velocity estimation based on vessel transit time by combining 2D and 3D X-ray angiography.** *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2006, **9**(Pt 2):117-124.
21. Shpilfoygel SD, Close RA, Valentino DJ, Duckwiler GR: **X-ray videodensitometric methods for blood flow and velocity**

- measurement: a critical review of literature.** *Med Phys* 2000, **27(9):2008-2023.**
22. Yerushalmi S, Itzchak Y: **Angiographic methods for blood flow measurements.** *Med Prog Technol* 1976, **4(3):107-115.**
23. Molloi S, Bednarz G, Tang J, Zhou Y, Mathur T: **Absolute volumetric coronary blood flow measurement with digital subtraction angiography.** *Int J Card Imaging* 1998, **14(3):137-145.**
24. Rudin S, Wakhloo AK, Lieber BB, Granger W, Divani AA, Bednarek DR, Hopkins LN: **Microdroplet tracking using biplane digital subtraction angiography for cerebral arteriovenous malformation blood flow path and velocity determinations.** *Am J Neuroradiol* 1999, **20(6):1110-1114.**
25. Doriot PA DP, Dorsaz L, Rutishauser WJ: **Is the indicator dilution theory really the adequate base of many blood flow measurement techniques?** *Med Phys* 1997, **24(12):1889-1898.**
26. Marinus H, Buis B, van Benthem A: **Pulsatile coronary flow determination by digital angiography.** *Int J Card Imaging* 1990, **5(2-3):173-182.**
27. Fitzpatrick J: **A method for calculating velocity in time dependent images based on the continuity equation.** *IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition* 1985:78-81.
28. Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, Yoshikawa J, Takashima T, Nakanuma Y, Unoura M, Kobayashi K, Izumi R, Ida M *et al*:

- Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply.** *Radiology* 1991, **178**(2):493-497.
29. ISI Web of Science (<http://apps.isiknowledge.com/>)
30. SIEMENS (<http://www.siemens.com/answers/tw/zh/>)
31. Riley TR, 3rd, Bhatti AM: **Preventive strategies in chronic liver disease: part II. Cirrhosis.** *Am Fam Physician* 2001, **64**(10):1735-1740.
32. Pluim JPW, Maintz JBA, Viergever MA: **Mutual-information-based registration of medical images: A survey.** *Ieee T Med Imaging* 2003, **22**(8):986-1004.
33. Horn BKPS, Brian G: **Determining Optical Flow.** *Artificial Intelligence* 1981:185-203.
34. Zironi G, Gaiani S, Fenyves D, Rigamonti A, Bolondi L, Barbara L: **Value of measurement of mean portal flow velocity by Doppler flowmetry in the diagnosis of portal hypertension.** *J Hepatol* 1992, **16**(3):298-303.
35. B. Imbert JM, R. Mongrain, G. Hudon, M. Bertrand: **Optical flow assessment of parabolic velocity profile in cineangiography : A simulation study.** *Engineering in Medicine and Biology Society, IEEE 17th Annual Conference* 1995, **1** 419-420

附錄



中國醫藥大學附設醫院

CHINA MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

台灣省台中市北區育德路 2 號

No.2 Yuh Der Road Taichung Taiwan R.O.C.

TEL:(04)22052121

中國醫藥大學附設醫院人體試驗委員會

Tel: 886-4-22052121 ext: 1925 Fax: 886-4-2207-1478 台中市北區育德路 2 號

人體試驗計畫同意書

試驗名稱：導管動脈手術血流分析。

本院編號：DMR100-IRB-181。

本院試驗主持人：放射線部何永仁主治醫師。

通過日期：2011 年 09 月 14 日。

計畫有效日期：2012 年 09 月 13 日。

依照衛生署及 ICH-GCP 規範的規定，臨床試驗每屆滿一年，人體試驗委員會必須定期重新審查。請於有效期限到期二個月前檢送期中報告至本會進行審查。

該計畫任何部分若欲更改，需向人體試驗委員會重新提出申請。計畫主持人對受試者任何具有危險而且未能預期之問題，例如：對藥物、放射性元素或對醫療器材產生不良反應等，需立即向人體試驗委員會主任委員提出書面報告。



何永仁

中華民國一〇一年九月十六日

CMU-H