

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

メディカルレビュー (1995.05) 19巻2号:13~22.

核医学におけるモデル解析の基礎

秀毛範至、高塩哲也、佐藤順一、石川幸雄、油野民雄

秀毛 範至¹・高塩 哲也¹・佐藤 順一²・
石川 幸雄²・油野 民雄¹

1 旭川医科大学放射線科

2 同 中央放射線部核医学部門

核医学におけるモデル解析の基礎

はじめに

核医学画像は、臓器血流あるいは臓器固有の機能に依存して臓器集積を示す各種トレーサの体内分布を、放射能の分布として画像化したものであり、その時間的・空間的な臓器分布の変化から各種病態の診断を行う。その異常の判定は主に視覚的評価によってなされるが、核医学画像にはある程度の定量性があり、トレーサの時間的・空間的な分布の変化を数値データとして表



Noriyuki Shuke, Tetsuya Takashio, Junichi Sato,
Yukio Ishikawa, Tamio Aburano
Department of Radiology, Asahikawa Medical College

Basis of Modeling Analysis Using Nuclear Medicine Imaging

ABSTRACT

In nuclear medicine imaging, an organ's blood flow or particular function is assessed by visualizing the in vivo distribution of radioactive tracers. Various pathological states lead to spatial or temporal changes in the distribution of these tracers. Since the presence and degree of such pathological changes are usually evaluated visually, image interpretation may be biased to some extent by the interpreter's subjective criteria. In order to make image interpretation more objective, a quantitative approach based on modeling of tracer kinetics has been applied to many nuclear medicine studies, utilizing numerical data derived from digital images. In this brief report, the basic concepts and procedures for kinetic modeling analysis are introduced. As an example of compartment model analysis, classical 2-compartment*model analysis using plasma data for two renal blood flow agents (Tc-99m-MAG³ and I-131-OIH) is performed to compare the distribution and elimination kinetics of these tracers. To better understand the tissue distribution of blood flow tracers, the basic concept of blood flow and tissue clearance is introduced based on a tissue blood flow model. In addition, graphical analysis and its application to Tc-99m-HMPAO are discussed as a simple method for determining tissue clearance. These kinetic analyses are quite simple, but the application of this method to various tracers could result in the identification of quantitative parameters that are clinically useful in the field of nuclear medicine.



秀毛 範至先生

現することが可能である。この特長を生かし、現在多くの *in vivo* 核医学検査において、画像の客観的評価の一助として、トレーサの分布変化を表現するなんらかの定量値の算出が行われている。これらの定量値の算出には、甲状腺における単純な摂取率から、脳血流検査における理論的なトレーサ動態モデルに基づく脳血流値に至るまで、種々の方法が用いられている。本稿ではこのなかで、核医学でよく用いられている動態モデル解析、特にトレーサの分布・排泄を全体的に評価するための基本的な手法である2コンパートメントモデル解析ならびに血流トレーサの組織集積を考えるうえで基本となる組織拡散型トレーサの血流モデルについて概説するとともに、その実際の方法について述べる。

1. コンパートメントモデル解析

静脈内に投与されたトレーサは、速やかに血液中に拡散し、血流に応じて各組織に分布する。血液から各組織へのトレーサの分布を考えるとき、血液中から比較的速やかに分布し、血液中のトレーサ濃度の変化と並行してトレーサ濃度が変化する組織と、血液からの分布が遅く、組織中のトレーサ濃度の変化が血液中のトレーサ濃度の変化と並行しない組織が存在する。コンパートメントモデル解析では、これらの組織をトレーサ濃度変化の点から、同じ時間変化を示すものをひとまとめにして、ひとつの架空のコンパートメントとし、それぞれのコンパートメント間のトレーサの移行速度からトレーサの動態を数量的に評価する。実際には、各組織の濃度変化を知ることは困難であるが、トレーサの分布を考えるうえ

でいくつのコンパートメントが必要であるかは、血液中のトレーサ濃度の時間変化から推定することができる。一般に、血液中の時間濃度曲線を指数関数近似したときに必要な指数項の数が、必要なコンパートメントの数に一致する¹⁾。

一例として、腎血流トレーサである Tc-99m-MAG₃ と I-131-OIH とを用いた2核種腎シンチグラフィを施行した患者の血液データを基にコンパートメント解析を行い、両トレーサの動態を比較してみる。急速同時静注後2, 4, 6, 10, 15, 20, 30, 44分に採血し、注射標準液とともに血漿中の放射能を測定して得た各時間の% injected dose/ml plasma をプロットしたものを図1aに示す。まず、これらのトレーサの動態を記述するのに必要なコンパートメントの数を決定する必要がある。片対数グラフにデータをプロットし、最小2乗法で1もしくは2指数関数で近似した結果を示す(図1b)。過去の報告では、腎血流トレーサの動態解析には1もしくは2コンパートメントモデルが用いられているが^{2,3)}、図1bよりOIH, MAG₃いずれのトレーサにおいても2指数関数近似のほうが観察データとよく合っており、必要なコンパートメントの数は少なくとも2つであることがわかる(当てはめ結果の良否の診断には通常、残差2乗和の比較、residual plotなどを行うが、ここでは省略する)。2コンパートメントモデルは、2つのコンパートメント(血液を含み、トレーサが投与される中心コンパートメント、遅い分布を示す組織を代表する末梢コンパートメント)のいずれからトレーサが排泄されるかによって、2とおりのモデルが考えられる

(図2)。腎血流トレーサの場合、腎血流に応じて腎に集積し、血液中から除去される点を考慮すると、中心コンパートメントから排泄されるモデルのほうが理論的な動態に合っており、以後の解析にはこのモデルを使用することとする。時間 t において中心コンパートメントに存在するトレーサ量を $C_1(t)$ 、末梢コンパートメントに存在するトレーサ量を $C_2(t)$ とし、 C_1 から C_2 、 C_2 から C_1 へのトレーサの移行を表す速度定数をそれぞれ k_1 (min^{-1})、 k_2 (min^{-1}) とし、 C_1 からのトレーサの除去率を k_e (min^{-1}) として、 C_1 、 C_2 のトレーサ量の変化を表す微分方程式を以下に示す(Eq.1, 2)。

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = k_2 C_2(t) - (k_1 + k_e) C_1(t) \quad \dots\dots\dots (\text{Eq.1})$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = k_1 C_1(t) - k_2 C_2(t) \quad \dots\dots (\text{Eq.2})$$

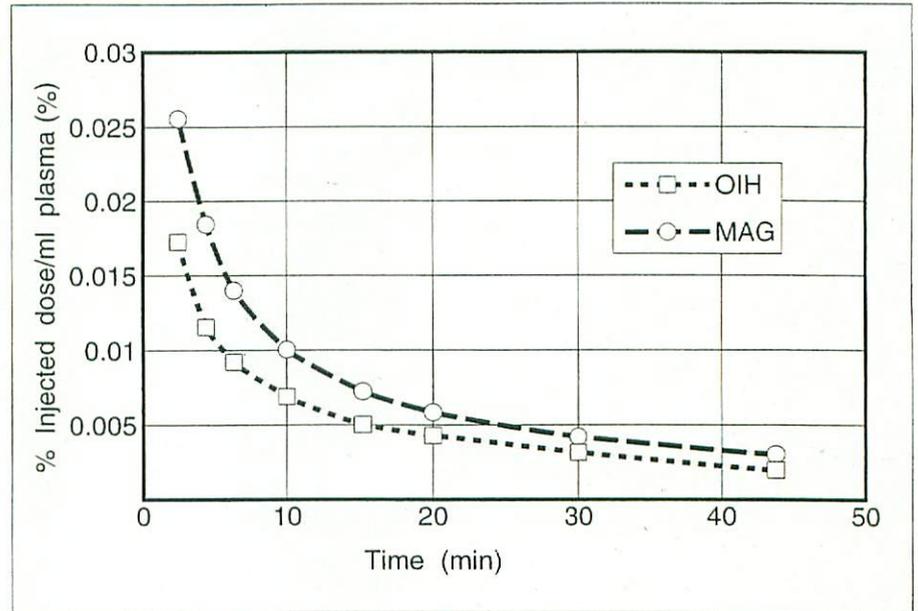
Eq.1, 2 を解いて、血液を含むコンパートメント $C_1(t)$ の陽関数を得、これを C_1 コンパートメントの容量 (V_c) で除してトレーサ濃度を表す式を得る(Eq.3)。

$$\frac{C_1(t)}{V_c} = \frac{C_1(0)(k_2 - \alpha)}{V_c(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} + \frac{C_1(0)(k_2 - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \quad \dots\dots\dots (\text{Eq.3})$$

(α , β は $s^2 + (k_1 + k_2 + k_e)S + k_1 k_2 = 0$ の2解)

血液中のトレーサ濃度は、 $C_1(t)/V_c$ で与えられる。 $C_1(0)/V_c$ は、時間0における初期濃度である。Eq.3は観察データを当てはめるべき理論式となるが、実際には速度定数をそのまま未

図1
 a. I-131-OIHとTc-99m-MAG₃の血漿中の時間濃度曲線。
 b. 図1aのデータの片対数プロット,ならびに1あるいは2指数関数近似.



知のパラメータとはせずに, 各定数項をA, B, α , β とする2指数関数(Eq.4)に近似することにより,

$$\frac{C_1(t)}{V_c} = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad \dots\dots\dots (\text{Eq.4})$$

定数A, B, α , β を決定し, これらの定数から, コンパートメントモデルパラメータであるコンパートメント間の速度定数(k_1, k_2, k_e)やコンパートメントの容量(V_c, V_p), またノンコンパートメントモデルパラメータであるクリアランス, 平均存在時間, 平衡時の分布容量などを算出するほうが簡便である^{1)4,5)}. 本例では, MAG₃, OIHの血液データを2指数関数に当てはめた結果, それぞれ以下に示す理論式を得た(Eq.5, 6).

$$\text{MAG}_3: 0.0264e^{-0.231t} + 0.0089e^{-0.0231t} \quad \dots\dots\dots (\text{Eq.5})$$

$$\text{OIH}: 0.0187e^{-0.312t} + 0.0071e^{-0.0253t} \quad \dots\dots\dots (\text{Eq.6})$$

2コンパートメントモデル解析から得られる主なパラメータの算出式と, 本例における結果(Eq.5, 6に示す各定数の値)から計算された結果を表1に示す. これらの結果から, MAG₃, OIHの体内動態の違いを定量的に評価でき, MAG₃のクリアランス・分布容量は,

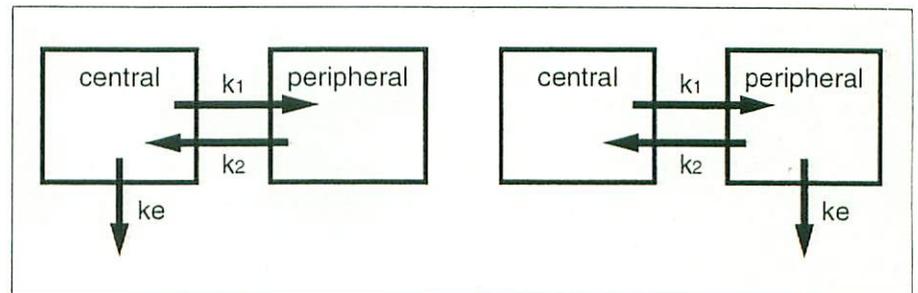
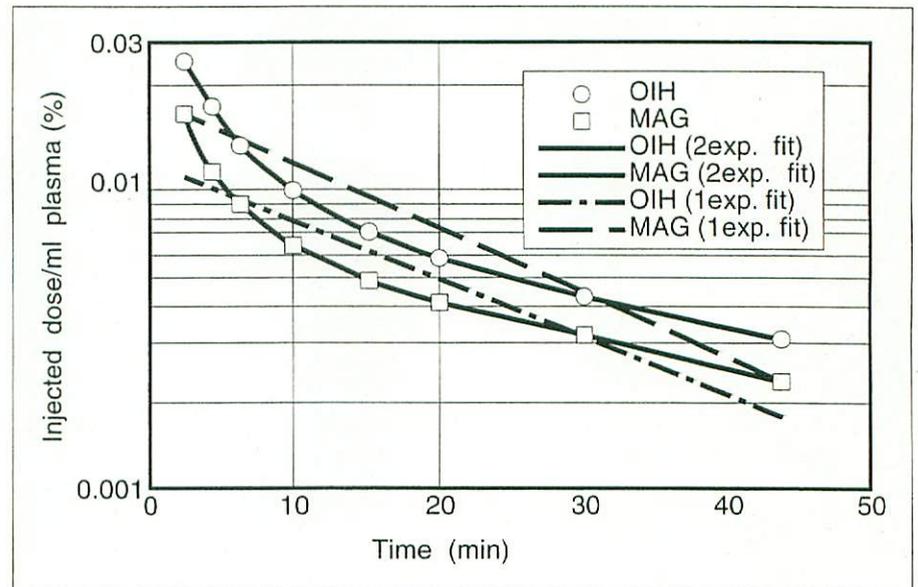


図2 2つの2コンパートメントモデルの模式図

OIH に比して小さいが、排泄率(k_e)やモデルシステム内平均存在時間(MRTs: システム全体, MRTc: 中心コンパートメント, MRTp: 抹消コンパートメント)には、あまり差がないことがわかる。

腎血流トレーサである MAG_3 と OIH を用いた 2 コンパートメントモデル解析を例に挙げて、コンパートメントモデル解析の実際の手順を概説したが、臨床核医学でこの解析法が使用されているのは、腎・肝などの単一臓器集積を示すトレーサが多いようである。しかしながら、体内での全体的な動態が病態に応じて変化するようなトレーサには、本法による定量評価が有用と思われる。コンパートメントの数は、それぞれのトレーサの動態に応じて増減すべきであるが、日常臨床での使用に耐えるのは、計算時間などを考慮すると 3 コンパートメント程度までであろう。

2. 組織血流モデル

現在、臨床核医学で一般に使用されている血流トレーサは、その臓器集積が血流に比例し、かつ集積後の分布変化が遅いものが多く、これらに対してはトレーサ捕捉型の血流モデルが広く用いられている。これらの血流トレーサの多くは血流により組織に運ばれた後、毛細血管レベルで濃度勾配・圧勾配、その他の機構に従って血管腔より組織間腔へ移動する。この過程には、実際には多くの因子が関与しているが、通常は血流トレーサを用いる動態解析では、濃度勾配による拡散のみを問題にし、他の因子は無視している場合が多い。この場合、組織内血液中から組織間腔への単位時間当たりのトレーサの

表1 2コンパートメントモデル解析の結果

コンパートメントモデルの パラメータ	予測パラメータ値	
	MAG_3	OIH
$k_2 \text{ (min}^{-1}\text{)} = \frac{A\beta + B\alpha}{A+B}$	0.075	0.104
$k_e \text{ (min}^{-1}\text{)} = \frac{\alpha\beta}{k_2}$	0.071	0.076
$k_1 \text{ (min}^{-1}\text{)} = \alpha + \beta - k_2 - k_e$	0.108	0.157
$V_c \text{ (ml)} = \frac{D_0}{(A+B)}$	2836	3874
$V_p \text{ (ml)} = \frac{k_1}{k_2} V_c$	4044	5851

非コンパートメントモデルの パラメータ	予測パラメータ値	
	MAG_3	OIH
$MRT_s \text{ (min)} = \left(\frac{A}{\alpha^2} + \frac{B}{\beta^2}\right) / \left(\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}\right)$	34	33
$MRT_c \text{ (min)} = \left(\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}\right) / (A+B)$	14	13
$MRT_p \text{ (min)} = MRT_s - MRT_c$	20	20
$Cl_s \text{ (ml/min)} = D_0 / \left(\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}\right)$	200	293
$V_{dss} \text{ (ml)} = Cl_s \cdot MRT_s$	6881	9725

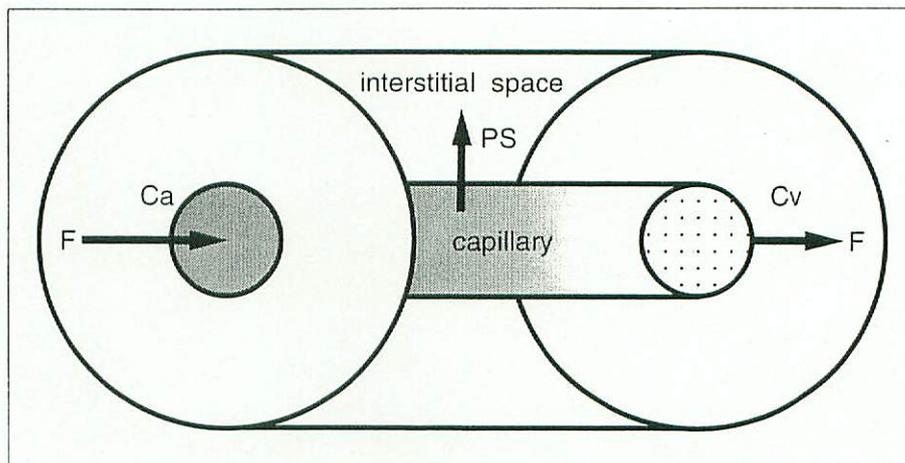
k_1, k_2, k_e : コンパートメントモデルパラメータ(図2参照), V_c : 中心コンパートメントの容量, V_p : 抹消コンパートメントの容量, MRT_s : システム内平均存在時間, MRT_c : 中心コンパートメント内平均存在時間, MRT_p : 抹消コンパートメント内平均存在時間, Cl_s : システムからの総クリアランス, V_{dss} : 平衡時におけるシステムの総分布容量。

移動量を決定する因子は、血液中と組織間腔のトレーサ濃度較差、組織に固有な定数であるトレーサの通過する毛細血管の孔の総面積 (surface area: cm^2)、孔の単位面積当たりの透過性 (permeability: cm/min) の3つである。これらの因子のうち、permeabil-

ity と surface area の2つの因子は、実際には区別して評価することは困難で、2つを掛け合わせた定数 (PS product: permeability surface area product, 単位: ml/min) として一括して取り扱われる⁶⁾。したがって、我々が画像上で実際に観察できる血流トレー

図3 キャピラリーモデルの模式図

単一のキャピラリーを中心に、その周囲を取り巻くように組織間腔が存在する。このキャピラリー中の血流速度を F 、流入部における動脈血中のトレーサ濃度を C_a 、流出部における静脈血中のトレーサ濃度を C_v とする。キャピラリー中のトレーサは、組織間腔との濃度較差に比例して組織間腔へ拡散する。このときの比例定数を PS とする。



サの組織集積は、血流モデル上で考えると、トレーサの局所毛細血管への移動を決定する血流値と局所におけるトレーサの血管外組織間腔への拡散を決定する PS 値との2つの因子で決定されていることになる。 PS 値が高値であれば、組織に運ばれるトレーサの大半が組織間腔に拡散するために、組織集積速度は主に血流値に依存し、逆に PS 値が低値であれば、大半のトレーサは組織間腔に拡散することなく組織から出て行くために、組織集積速度は血流値に依存しなくなることが予想される。この血流・透過性・組織集積速度の関係を単一のキャピラリーモデルを用いて明快に説明したものが Crone の血流モデル⁷⁾である(図3)。今、組織に向かう動脈血中のトレーサ濃度を C_a とし、組織から出て行く静脈血中のトレーサ濃度を C_v とし、この組織を灌流する血流を F とし、組織中のトレーサ量を A とする。単位時間当たりの組織中のトレーサ量の増分 (dA/dt) は、Fick の原理により以下の式で表すことができる (Eq.7)。

$$\frac{dA}{dt} = F \cdot (C_a - C_v) \dots\dots\dots(\text{Eq. 7})$$

単位時間当たり、この組織に流入してくるトレーサ量は $F \cdot C_a$ であるから、組織間腔へ移行して局所にとどまるトレーサの割合 (E : extraction fraction) は以下の式で表せる。

$$E = \frac{F \cdot (C_a - C_v)}{F \cdot C_a} = \frac{C_a - C_v}{C_a} \dots\dots\dots(\text{Eq. 8})$$

トレーサの組織集積速度の指標として、我々が観察データから直接推定できるトレーサの組織クリアランス K は、単位時間当たりの組織のトレーサ量の増分 (dA/dt) を、入力となる血液中のトレーサ濃度 (C_a) で除したものと定義され、Eq.7, 8 より、血流 (F) と extraction fraction (E) の積で表すことができる (Eq.9)。

$$k = \frac{dA}{dt} \cdot \frac{1}{C_a} = \frac{F \cdot (C_a - C_v)}{C_a} = F \cdot E \dots\dots\dots(\text{Eq. 9})$$

ここで、組織間腔から血管腔へのトレーサの逆方向への移動と、組織中のトレーサ濃度が無視できる初期循環にお

いて、血流 F 、血管透過性 PS 、組織クリアランス K の間には以下の関係式 (Eq.10) が成立する⁷⁾。

$$k = F \cdot E = F(1 - e^{-PS/F}) \dots\dots(\text{Eq. 10})$$

この関係式 (Eq.10) から、血流 (F) と透過性 (PS) がクリアランス (K) に及ぼす影響をみるために、 K を PS 、 F でそれぞれ微分し、 PS/F の値に対してプロットしたものを図4aに示す。このグラフから、 PS/F が大きい、すなわち血流に比し透過性が十分に大きいところでは、クリアランスは主に血流依存性に変化し (dk/dF が1に近づき、 dk/dPS が0に近づく)、 PS/F が小さいところでは、逆に血流の影響はほとんどなく、透過性の変化に主に影響を受けることがわかる (dk/dPS が1に近づき、 dk/dF が0に近づく)。また、このことから PS が一定であるとする、高血流域では PS/F が小さくなるとともに dk/dF も小さくなり、クリアランスと血流の直線性が失われるという、よく知られている血流トレーサの性質が理解できる。

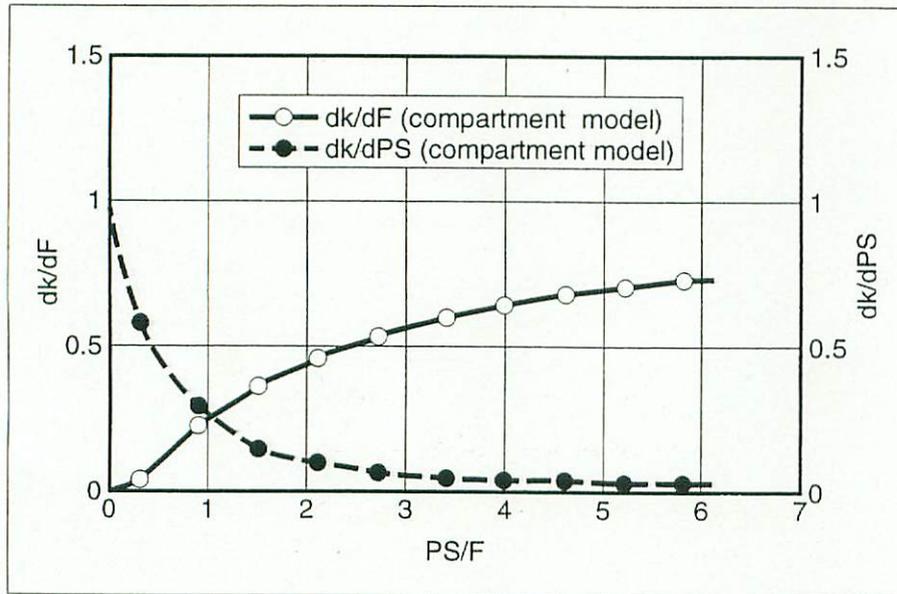
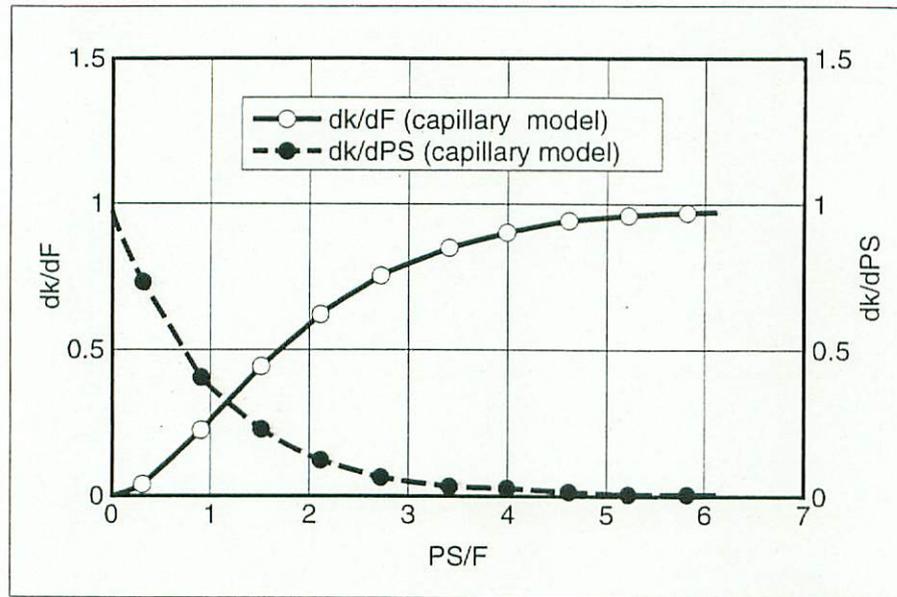


図4 透過性(PS)と血流速度(F)の比がクリアランス(k)の変化に及ぼす影響

キャピラリーモデル(図4 a)ではCroneの式(Eq.10)に基づき、コンパートメントモデル(図4 b)では、Eq.17に基づいてkをそれぞれPS、Fで微分し、PS/F比に対してプロットしたものである。PS/Fが高値になると、dk/dFは1に近づき、kはFに近づく。逆にPS/Fが低値になると、dk/dPSが1に近づき、kはPSに近づくことがわかる。

サ量の時間変化から決定されるのであるが、この関係はコンパートメントモデルを用いても表現することが可能である。組織に流入したすべてのトレーサが組織中に捕捉され、かつ観察時間中は組織からの洗い出しが無視できるとすると、ある時間*t*における血液1ml中のトレーサ濃度を*C(t)*とし、対象臓器中に存在するトレーサ量を*A(t)*とし、臓器血流を*F*(ml/min)とすると、*A(t)*、*C(t)*、*F*の間には以下の関係式が成立する(Eq.11)。

$$\frac{dA(t)}{dt} = F \cdot C(t) \dots\dots\dots (Eq.11)$$

Eq.11の両辺を積分することにより、

$$A(t) = F \int_0^t C(\tau) d\tau \dots\dots\dots (Eq.12)$$

$$F = \frac{A(t)}{\int_0^t C(\tau) d\tau} \dots\dots\dots (Eq.13)$$

Eq.13より、血流*F*を求めることができる。この関係をモデル図に表したものを図5aに示す。これは、extractionが100%の場合であり、クリアランスと血流は一致する。しかしながら実際には、extractionが100%の理想的なトレーサは少なく、組織に流入したトレーサのある分画のみが組織間腔に拡

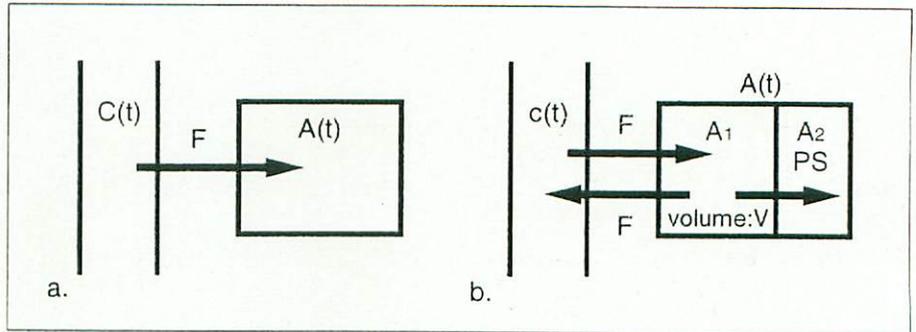
実際に核医学検査から得られるデータ(画像データから得られる心血液プールや臓器の時間放射能曲線)からクリアランスを推定する場合には、上記のキャピラリーモデルよりも、計算の簡便性からコンパートメントモデルのほうがよく用いられている。コンパートメントモデルは、トレーサの分布を

考えるうえでの理論的な解析モデルであり、分布特性の異なる血液・組織間腔などの場所をそれぞれ独立したコンパートメントと考え、コンパートメント間のトレーサの移動を速度定数を用いて表現する。一方、組織クリアランスは前記のごとく(Eq.9)、入力となる血液中のトレーサ濃度と組織のトレー

図5 コンパートメントによる組織血流モデル

a. 組織に流入したトレーサがすべて組織中に捕捉される場合、組織のコンパートメントはひとつで表現され、トレーサの組織集積速度は血流に一致する。

b. 組織に流入したトレーサの一部が組織に捕捉される場合、組織のコンパートメントは、組織中の血液と組織間腔の2つに分ける必要がある。トレーサの組織集積速度は、血流と extraction fraction の積で決定される (Eq. 17)。



散捕捉される場合が多い。これをモデルで表したものを図5bに示す。この場合、組織のコンパートメント(A)を血管腔(A₁)と組織間腔(A₂)の2つに区分する。血管腔から組織間腔への拡散を表す速度定数(PS: ml/min)・血流(F: ml/min)・血管腔の容量(V: ml)をパラメータとすると、組織間腔から血管腔へのトレーサの逆方向への移動と組織中のトレーサ濃度が無視できる初期には以下の式で各コンパートメントのトレーサ量の変化を表すことができる (Eq. 14, 15)。

$$\frac{dA_1(t)}{dt} = F \cdot C(t) - (F + PS) \cdot \frac{A_1(t)}{V} \quad \text{..... (Eq. 14)}$$

$$\frac{dA_2(t)}{dt} = PS \cdot \frac{A_1(t)}{V} \quad \text{..... (Eq. 15)}$$

このコンパートメントモデルでの extraction fraction (E), クリアランス (K) は、以下の式で表される (Eq. 16, 17)。Eq. 17 より、キャピラリーモデルと同様に、F, PS の変化が k に及ぼす影響を dk/df , dk/dPS として、PS/F 比に対してプロットしたものを図4bに示す。コンパートメントモデルの場合もキャピラリーモデルと同様の影響があることがわかる。

$$E = \frac{PS}{F + PS} \quad \text{..... (Eq. 16)}$$

$$k = F \cdot E = \frac{F \cdot PS}{F + PS} \quad \text{..... (Eq. 17)}$$

それぞれの速度定数を決定する方法として、Eq. 14, 15 の微分方程式を解き、得られた陽関数(A(t))に観察データを非線形最小2乗法を用いて当てはめる方法もあるが、実際に得られる観察データでは、A₁とA₂を区別しない組織中の総トレーサ量(A(t))と血液中のトレーサ濃度(C(t))のみであることが多く、すべての速度定数を高い精度で推定するのは、しばしば困難である。図5bのモデルで、一定の入力関数(C(t)=0.3e^{-0.1t}+0.7e^{-0.01t})のもとに、V, PS の値をそれぞれ、500ml, 100ml/minとして固定し、Fの値を10~3000ml/minの範囲で変化させたととき、V, Fの値をそれぞれ500ml, 100ml/minに固定し、PSの値を10~3000ml/minの範囲で変化させたとときの組織集積曲線(A(t))をsimulationしたものを図6に示す。このsimulationからもPS/Fが小さくなると、トレーサの組織集積曲線の変化は、主にPSに依存して変化し、PS/Fが大きくなると、主にFに依存して変化する

ことが示され、PS/Fの値によっては、組織集積曲線からPS, Fの両者の値を分離して正確に求めるのは必ずしも容易ではないことがわかる。

このような場合でも組織と血液の2つのデータからEq. 17に示すクリアランス(K)を決定する簡便な方法として、モデル式から線形式を導き、線形回帰により速度定数を決定する graphical analysis による方法がある⁸⁾。図5bのモデルの場合、まずEq. 14, 15に示す微分方程式を解き、以下のA₁(t), A₂(t)を得る (Eq. 18, 19)。

$$A_1(t) = Fe^{-\frac{F+PS}{V}t} \int_0^t C(\tau) \cdot e^{\frac{F+PS}{V}\tau} d\tau \quad \text{..... (Eq. 18)}$$

$$A_2(t) = \frac{F \cdot PS}{V} \int_0^t e^{-\frac{F+PS}{V}\tau} \int_0^\tau C(\theta) \cdot e^{\frac{F+PS}{V}\theta} d\theta d\tau \quad \text{..... (Eq. 19)}$$

Eq. 19を部分的に積分し、Eq. 18より、A₁(t)を代入して以下の式を得る (Eq. 20)。

$$A_2(t) = \frac{F \cdot PS}{F + PS} \int_0^t C(\tau) d\tau - \frac{PS}{F + PS} A_1(t) \quad \text{..... (Eq. 20)}$$

このモデルでは、組織に存在するトレーサの総量(A(t))は、A₁(t)とA₂(t)の和で表されるので、Eq. 20の両辺に

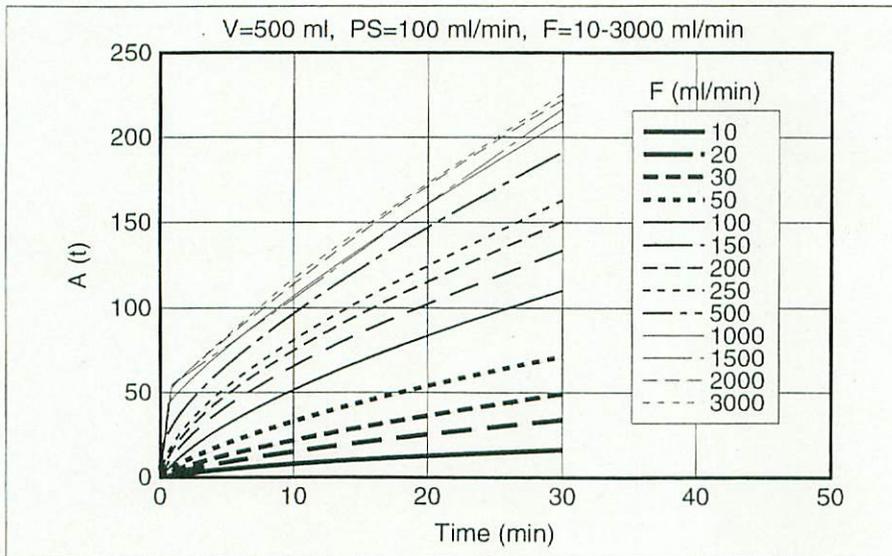


図6 図5bのモデルを用いた simulation
 V, PS を一定にして, F の値を変化させたとき(図6 a), ならびに V, F の値を一定にして, PS の値を変化させたときの組織集積曲線の変化(図6 b).

$A_1(t)$ を加えることにより, $A(t)$ は以下の式で表される(Eq.21).

$$A(t) = \frac{F \cdot PS}{F + PS} \int_0^t C(\tau) d\tau + \frac{F}{F + PS} A_1(t) \quad \dots \dots \dots (\text{Eq.21})$$

トレーサが reversible な分布を示す A_1 コンパートメントの分布容量は, 入力関数 $C(t)$ の最終の消失率が, A_1 コンパートメントからの流出速度定数である $(F + PS) / V$ よりも小さいとき, 時間の経過とともに一定となる。このときの分布容量は, A_1 コンパートメントの平衡時の分布容量である $F \cdot V / (F + PS)$ に近い値と考えられるため, $A_1(t)$ は以下の式で近似することができる。

$$A_1(t) = \frac{F \cdot V}{F + PS} C(t) \quad \dots \dots \dots (\text{Eq.22})$$

Eq.22 を Eq.21 に代入し, 両辺を $C(t)$ で除すると, 以下の線形式が導かれる(Eq.23)。

$$\frac{A(t)}{C(t)} = \frac{F \cdot PS}{F + PS} \frac{\int_0^t C(\tau) d\tau}{C(t)} + \frac{F}{(F + PS)} \cdot \frac{F \cdot V}{(F + PS)} \quad \dots \dots \dots (\text{Eq.23})$$

Eq.23 で $\int_0^t C(\tau) d\tau / C(t)$, $A(t) / C(t)$ は, 観察データから直接計算することが可能であり, それぞれを X, Y としてプロットして得られる傾きがクリアランスの値(Eq.17)となる。本法は血

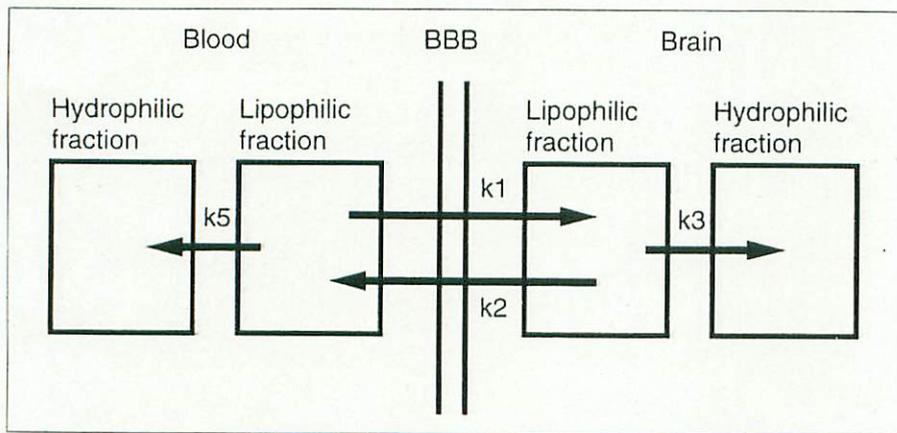
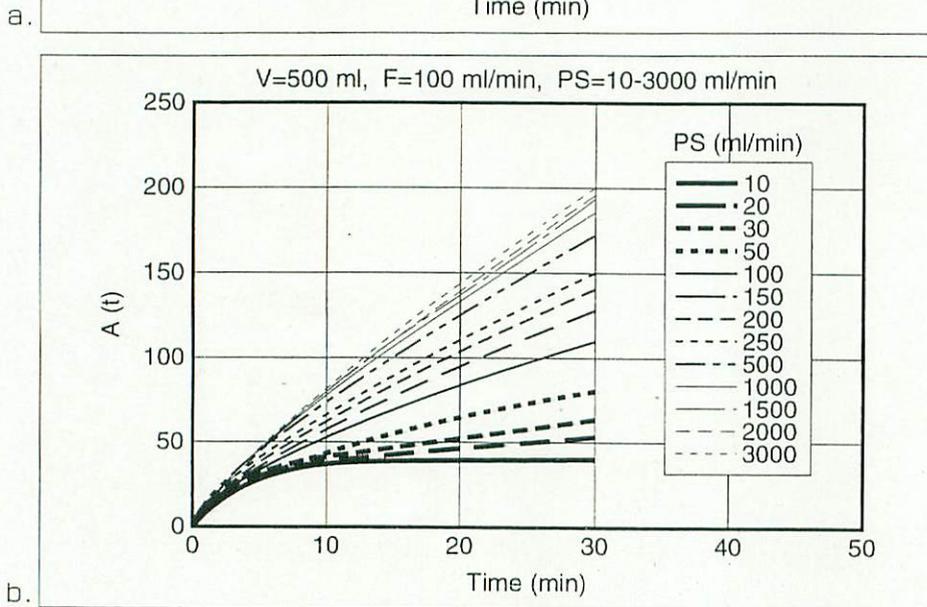
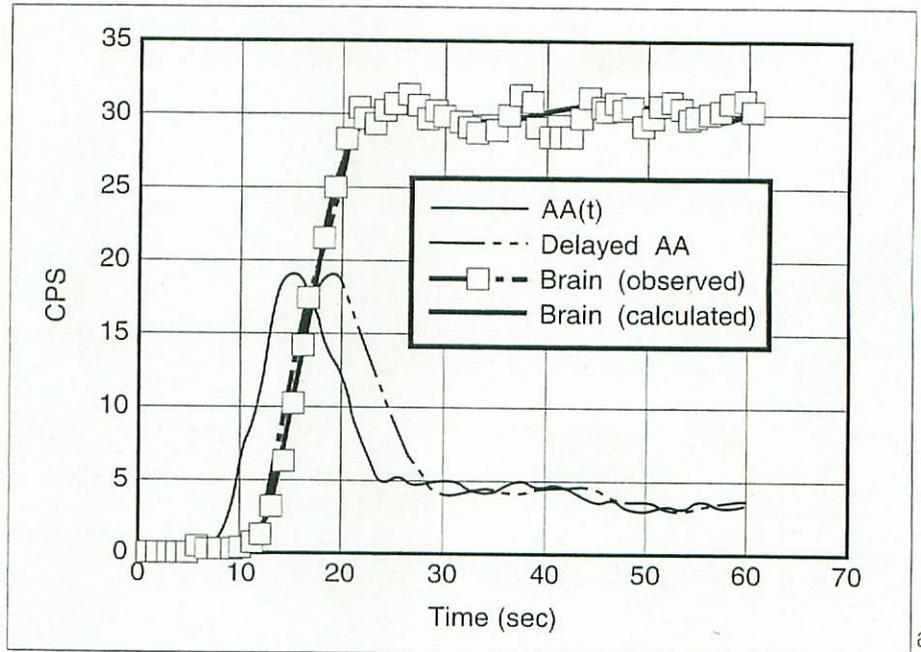
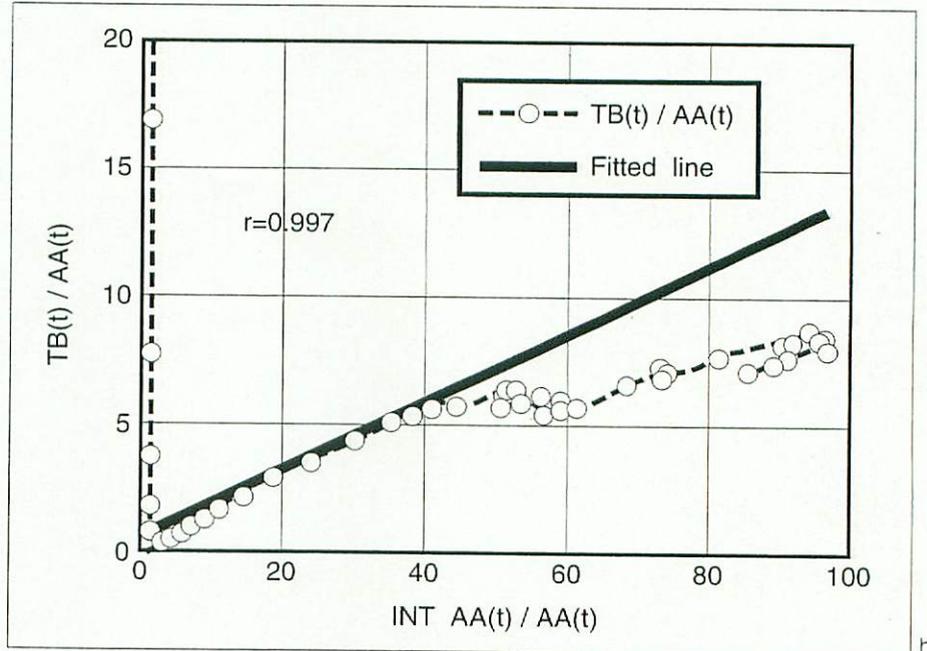


図7 Tc-99m-HMPAO の動態モデル(Reference 10)より引用, 一部改変)

管腔から組織への1方向のみの移動が仮定できるトレーサであれば適用可能であり、理論上は最終的にトレーサが捕捉されるコンパートメントがひとつ存在すれば、その他のコンパートメントはいくつ存在しても成立し、クリアランスを推定する方法として種々のトレーサに応用可能である。一例として、脳血流トレーサである Tc-99m-HMPAO への応用について述べる。Tc-99m-HMPAO はトレーサ捕捉型の脳血流トレーサである。脳血液関門通過後、一部は血管腔へ逆拡散することが知られているが、静注後早期の画像データ (RI angiography から得られる脳・大動脈の時間放射能曲線) を用いて graphical analysis を行い、クリアランスを推定することができる。この方法で得られたクリアランスと Xe-133 で測定した脳血流値との間には良好な相関が認められ、この相関式を用いてクリアランスから脳血流を推定する簡便な脳血流定量法が提唱されている⁹⁾。一方、脳内動態モデル(図7)を用いた Tc-99m-HMPAO の動態解析から、Tc-99m-HMPAO が blood brain barrier を超える速度定数 (k_1) が脳血流と相関することが報告されている¹⁰⁾。16例の患者の RI angiography のデータを基に、大動脈の時間放射能曲線を血液中総放射能のデータとし、これを入力として脳の時間放射能曲線をこのモデルに当てはめ、blood brain barrier を超える速度定数 (k_1) を求めると同時に、graphical analysis による brain perfusion index (BPI: 脳の Tc-99m-HMPAO クリアランスを ROI の大きさに補正し、標準化したもの) を求めた(図8)。BPI と k_1 の相関を図9に示す。両者間に有意な相関が認められ、



a.



b.

図8 実際例のデータを用いて、図7のモデルに当てはめた結果の一例

この際、大動脈と脳との時間放射能変化の間の遅延時間をパラメータに加えた、 $AA(t)$ は大動脈弓部に設定した血液プールの時間放射能曲線を表し、delayed $AA(t)$ は、fitting で求めた遅延時間ぶん遅らせて表示したものである(図8a)。脳の時間放射能曲線($TB(t)$)と、 $AA(t)$ とを用いて、本文中の Eq. 23 に基づいてプロットし、直線部分を直線回帰し、傾きと Y 切片よりトレーサ摂取率 (BPI) と初期分布容量を求めた(図8b)。

BPI が BBB を超える速度定数 (脳血流) を反映することが示された。この Tc-99m-HMPAO の例にみるように、

graphical analysis により、簡便に臨床上有用なパラメータを得ることが可能である。

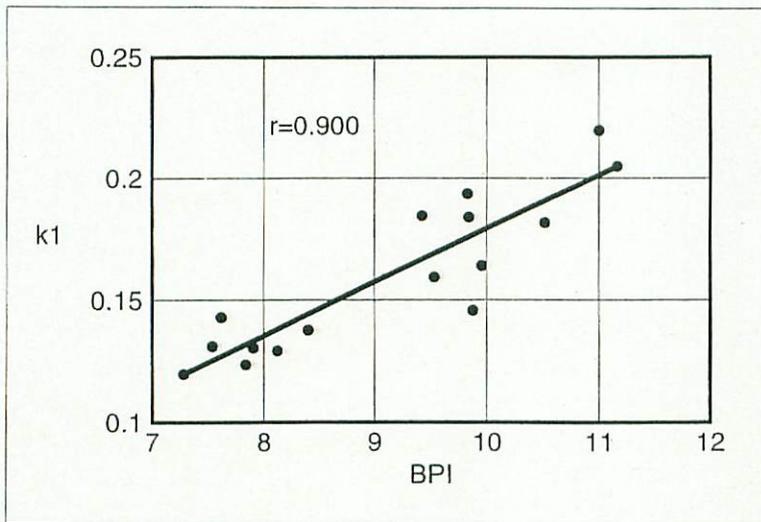


図9 graphical analysis で求めた BPI と curve fitting で求めた k_1 値の 16 例における相関
両者の間に有意な相関が認められた。

おわりに

核医学検査におけるモデル解析に基づく定量評価法について、基本となる 2 コンパートメント解析、血流トレーサの組織モデルについて概説した。日常臨床での核医学定量評価法には、値の信頼性と方法の簡便性の両者が要求されるが、この両者を満たすには、ある程度のモデルの簡略化が必要と考える。理論上は解析モデルを複雑にしてパラメータを増やせば、より詳細な動態評価が可能であるが、核医学画像から得られるデータの質と量を考慮すると、必ずしもすべてのパラメータを精度よく推定できるとはかぎらない。また複雑なモデルにおいても、臨床的に評価対象となるパラメータは、通常 1 つか 2 つである点を考慮すると、評価パラメータをしばり、できるだけモデ

ルの簡略化を行ったほうが結果のばらつきも小さく、正常と異常の分離も概して良好である。こういった点で、graphical analysis を用いる解析法は臨床上的有用性は高く、組織捕捉型のトレーサにはおおむね適用可能であり、その応用範囲は広い。しかしながら、plot の傾きとして得られる値は、トレーサの性質によってその意義が変わり、必ずしも血流を反映せず、拡散などの組織での捕捉機序を反映する場合もあることを認識しておく必要がある。今後、機器・撮像技術の発達による核医学画像の定量性の向上に伴い、トレーサの動態解析に基づく定量評価法は、さらにその適用範囲が広がることが予想されるが、実施にあたっては常に解析法の原理と限界を理解して、得られた結果の解釈を行うことが大切であると考え。

References

- 1) Gibaldi M, Perrier D: Multicompartment models, In Pharmacokinetics, Marcel Dekker, INC., New York, p.45-111, 1982.
- 2) Mathews CME: The theory of tracer experiments with ^{131}I labeled plasma proteins. Phys. Med. Biol. 2:36-53, 1957.
- 3) Blaurock MD, Merrill JP: Simplified hippuran clearance. Measurement of renal function in man with simplified hippuran clearance. Nephron 3:274, 1966.
- 4) Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T: Statistical moments in pharmacokinetics. J. Pharmacokin. Biopharm. 6: 547, 1978.
- 5) Veng-Pedersen P, Gillespie W: Mean residence time in peripheral tissue: A linear disposition parameter useful for evaluating a drug's tissue distribution. J. Pharmacokin. Biopharm. 12: 535, 1984.
- 6) Bresler EH, Groome LJ: On equations for combined convective and diffusive transport of neutral solute across porous membranes. Am. J. Physiol. 241: F469, 1981.
- 7) Crone C: The permeability of capillaries in various organs as determined by use of the 'Indicator Diffusion' method. Acta Physiol.Scand. 58: 292, 1963.
- 8) Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. J. Cereb. Blood Flow Metabol. 3:1, 1983.
- 9) Matsuda H, Tsuji S, Shuke N, et al: A quantitative approach to technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. Eur. J. Nucl. Med. 19: 195, 1992.
- 10) Murase K, Tanada S, Fujita H, et al: Kinetic behavior of technetium-99m-HMPAO in the human brain and quantification of cerebral blood flow using dynamic SPECT. J. Nucl. Med. 33: 135, 1992.