

# AMCoR

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

北海道放射線技術雑誌 (1999.07) 59号:81～85.

これから始めるモデル解析 トレーサ動態記述モデルを理解するために  
臨床に役立つモデル解析

佐藤順一, 久保直樹, 小倉利幸, 上杉正人, 武田浩光, 本  
間仁, 関戸雄一, 村上茂樹

《核医学専門委員会報告》「第26回秋季学術大会フレッシューズセミナー」より  
— これから始めるモデル解析—トレーサ動態記述モデルを理解するために—

### 3. 臨床に役立つモデル解析

佐藤 順一<sup>1</sup>      久保 直樹<sup>2</sup>      小倉 利幸<sup>3</sup>  
上杉 正人<sup>4</sup>      武田 浩光<sup>5</sup>      本間 仁<sup>6</sup>  
関戸 雄一<sup>7</sup>      村上 茂樹<sup>8</sup>

#### 1. はじめに

核医学の進歩は、新しい放射性医薬品の開発・応用、それらの薬剤分布や動態の画像化に大きく依存している。体内に投与された放射性医薬品（トレーサ）は、生体の自然な営み（生理学的プロセス）によって、目標部位・臓器に集積する。従って、核医学検査は本来的に生体の生理学的プロセスを定量的に表すという性質をもっている。すなわち画素ごとの、あるいは関心領域内のカウントは、その領域や臓器の何らかのプロセスを反映している。しかし、生の数値のままでは、カウントがどのような生理学的プロセスとどのように関係しているのかはわからない。これらの関係を理論的に説明しようとするものがモデルである。

このようなトレーサ動態モデルの方法（tracer kinetic modeling techniques）を加えて用いることにより、核医学検査において生物学的なデータから得られる情報の種類や質の、実質的な価値を高める可能性がある。とくに利点として、興味となる生理学的なパラメータを客観的な数値として表現できることがあげられる。たとえば血流、代謝、レセプタ量などである（Fig. 1）。これらのパラメータは、病態

により変化するため、従来から行われている画像の視覚的評価や、単純な摂取率といった定量評価に加え、新たな付加的情報をもたらす可能性がある。モデルを用いた解析の目的は、トレーサの集積や代謝に影響を及ぼす、生理学的プロセスを反映するパラメータと、測定可能なデータとの間の関係を決定することである（Fig. 2）。

この章では、核医学検査に应用されている数学的



Fig. 1 客観的な数値としての表現

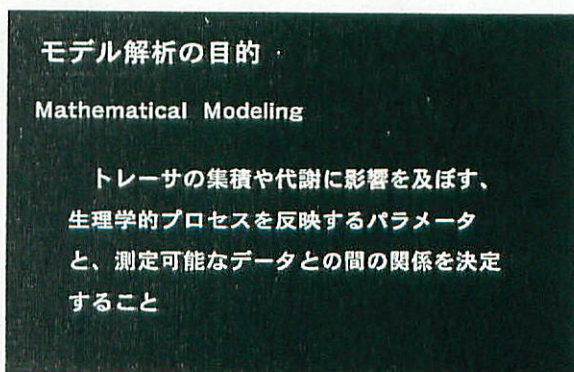


Fig. 2 モデル解析の目的

核医学専門委員会

<sup>1</sup>旭川医科大学附属病院放射線部

<sup>2</sup>北海道大学医療技術短期大学部診療放射線技術学科

<sup>3</sup>札幌麻生脳神経外科病院放射線科

<sup>4</sup>株式会社ジェイマックスシステム

<sup>5</sup>札幌医科大学附属病院放射線管理室

<sup>6</sup>北海道大野病院放射線科

<sup>7</sup>中村記念病院放射線部

<sup>8</sup>北海道社会保険中央病院放射線部

モデリングの概念を簡単に紹介する。次に、主に用いられているコンパートメントモデルについて、実際に応用を試みた例を紹介する。

## II. 核医学における Modeling

適切なトレーサ動態モデルは、組織への放射能集積、代謝・排泄といった現象の、生物学的要因を説明することができる。また、逆に現象を予測したり、病態に応じたシミュレーションが可能となる。しかし、100%正確なモデルは非常に困難であり、複雑さから非現実的と言わざるを得ない。しかし、目的とする特定の部分に注目し、対象とする生理学的パラメータを絞り込むことにより、現実的かつ有用な情報を与える道具となる。すなわちモデルとは、ある対象となる現象を説明する一つの代用品であり、実物そっくりである必要はなく、注目する性質についての実物と似ている数学的な記述といえる。また、トレーサの動態がいったん数式で記述されると、臨床応用を想定して、必要な精度を保ちながら方法を簡略化していくことが可能となる。これは実際の臨床においては大きなメリットとなる。

核医学においては従来より、組織放射能の測定から意味のある生理学的なデータを求めるアプローチとして、幾つかの方法が用いられている。一つには stochastic model または noncompartmental model と呼ばれるもので、明確なコンパートメントの記述なしに説明するものである。また、distributed model と呼ばれるものには、濃度勾配の概念を含んでいる。もっとも一般的なものとして、コンパートメントモデル (compartment model) が知られている。

## III. コンパートメントモデル

コンパートメントモデルは、薬の血中濃度や尿中排泄のデータをいかに合理的に、あるいはもっともらしく数式表現をするかという方法として、もともと薬学の分野で用いられていたものである。その出発点は速度式にある。すなわち、生体内あるいは任意のある組織における物質の量が変化する速度は、

$$[\text{物質量が変化する速度}] =$$

$[\text{物質が入ってくる速度}] - [\text{物質が出ていく速度}] \cdots \cdots (1)$   
で与えられる。ここで、「物質が入ってくる速度」とは、吸収速度や組織中に薬が血液により運ばれてくる速度などであり、「物質が出ていく速度」とは代謝

速度、排泄速度あるいは組織から血液により運び出される速度などである。このように速度式が基礎となるゆえに、薬の体内での動きを考える方法は、薬学の分野では薬物速度論 (pharmacokinetics) と呼ばれている。

ここでコンパートメントとは、薬物の分布を考える上での、分布特性の異なる血液、組織間腔などの独立した分布分画をあらわす。いいかえるならば、物質の分布が速やかで濃度平衡が常に存在していると考えられる組織あるいは部分の集まりである。コンパートメントモデルとは、これらコンパートメント間におけるトレーサ量の変化 (速度) より薬の体内動態を記述したものである。

例として、一つのコンパートメントとして体内を考え、急速に薬物が血管内に分布した場合を想定する。ここで、全薬物量を  $X$  とすれば、(1)式において物質量が変化する速度  $= dX/dt$

物質が入ってくる速度 = 急速に分布するので、速度は無視できる

物質が出ていく速度 = 消失速度は体内量に比例するので、比例定数  $k$  とすると、 $kX$

従って、(1)式は

$$dX/dt = -kX \cdots \cdots (2)$$

となる。  $k$  は速度定数とよび、ディメンションは (1/時間) である。いま、血中薬物濃度を  $C$ 、血中濃度から体内量を求めるための換算計数として分布容積  $V$  を考え、

$$X = VC \cdots \cdots (3)$$

とすると(2)式は、

$$dC/dt = -kC \cdots \cdots (4)$$

となる。これは、腎動態トレーサでのクリアランス算出の際に用いられる 1 コンパートメントモデルに他ならない。

実際に複数のコンパートメントでモデルを考える場合も、同様である。一般的には、各コンパートメントを四角形で表現し、矢印と速度定数でコンパートメント間の関係を表す場合が多い。

なお、ここでたてられた微分方程式はほとんどの場合、文献などに解が書かれているため、苦労して解く必要はほとんどない。得られた解と測定データより、速度定数といったパラメータを最小二乗法などで推定するのが一般的である。これらの算出されたパラメータは、与えられたモデルにおける種々の

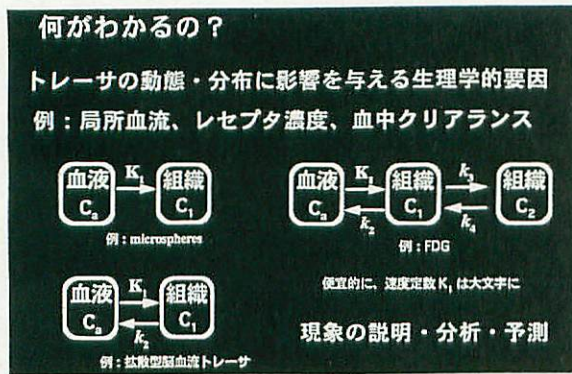


Fig. 3 コンパートメントモデルの例

生理学的なプロセスを反映している。今日ではパソコン等の性能も向上し、計算も比較的容易となった。

#### IV. 核医学におけるコンパートメントモデル

核医学においても、様々な分野でコンパートメントモデルが使われている。しかし薬学においては、体内全体における薬物動態の解析が主であるのに対し、核医学では主に特定の臓器・組織のみを対象にする。これは、入力応答モデルとよばれ、局所のみを注目し、それ以外の部分の薬物動態を考慮しない。薬学で通常用いられる体内モデル（血液中の薬物濃度を考える場合など：whole-body compartmental models）においては、血液は一つのコンパートメントとして数えられる。しかし、核医学における局所動態を対象とした入力応答モデルでは、血液を「入力 (input function)」として既知のものとし、血液をコンパートメントに数えない場合が多い。Fig. 3 に、入力応答モデルとして、核医学でよく用いられているコンパートメントモデル（1-コンパートメントモデルと2-コンパートメントモデル）の例を示す。この場合、血液から最初のコンパートメントへのトレーサの動きを表す速度定数は、大文字で  $K_1$  と表し、その他は小文字の  $k_2, k_3, \dots$  と記述する。実際の臨床では、正確で複雑なモデルよりも、ある程度の精度で簡便かつ実用的なものが要求される (Fig. 4)。現実には、実際に用いられるモデルのコンパートメントは2~3個であり、それ以上では統計誤差などのため計算には困難が多い。

Fig. 5 にモデル解析の長所と短所を示す。



Fig. 4 実用的なものが求められるコンパートメントモデル

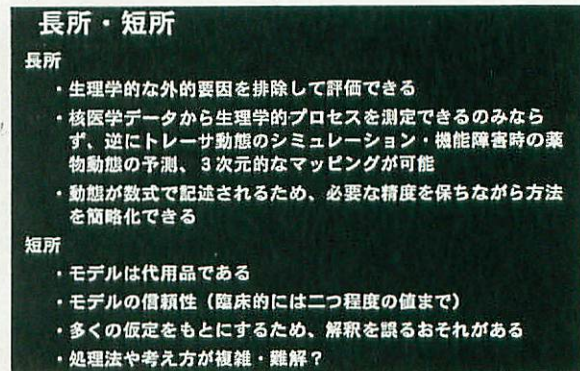


Fig. 5 モデル解析の長所と短所

#### V. モデル解析の応用例

##### V-1 腎クリアランス

核医学における腎機能解析は、最も早くから薬学におけるコンパートメントモデルの手法が利用された分野である。腎臓のある機能にそって腎臓から排泄される物質を血液中に投与した場合、その物質の血液中からの消失速度（血漿クリアランス）より、目的とする腎機能が求められる。しかし、そのためには時間ごとの血液中濃度や尿中排泄された物質の濃度などの情報が必要であり、現実的ではない。そこで、薬学の立場から2-コンパートメントモデルが応用され、数点の採血データから血漿クリアランス、すなわち腎機能の測定が可能となった。これは、Fig. 6のごとく血液を含む中心コンパートメント (central compartment) と、他の分布組織を代表する末梢コンパートメント (peripheral compartment) による腎臓からのみ排泄されるモデルを用いると、実際の腎機能検査薬剤の動態がよく説明されたことによる。しかしその後、計算の簡便さからモデルを簡略化した1-コンパートメントモデルによる方法も用いられ (Fig. 7, 8)、多少の誤差はあるも

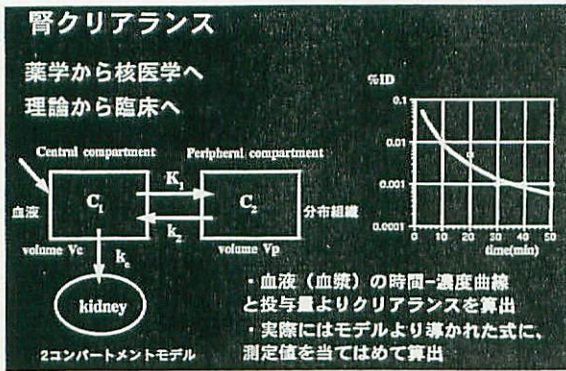


Fig. 6 腎のコンパートメントモデル

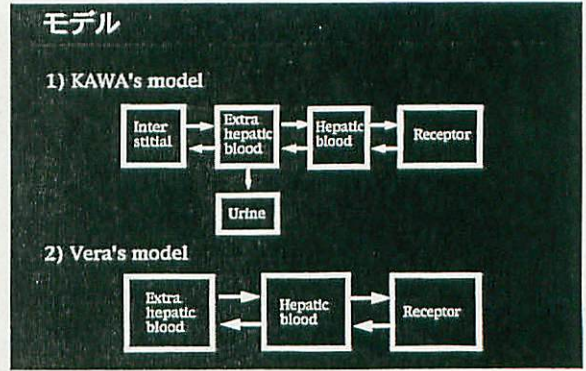


Fig. 10 肝のコンパートメントモデル

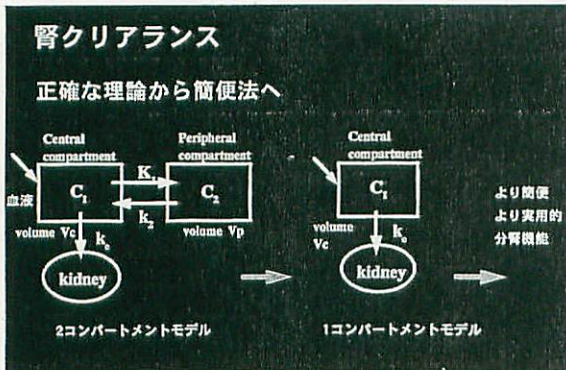


Fig. 7 簡略化されたコンパートメントモデル



Fig. 8 腎のコンパートメントモデルの式

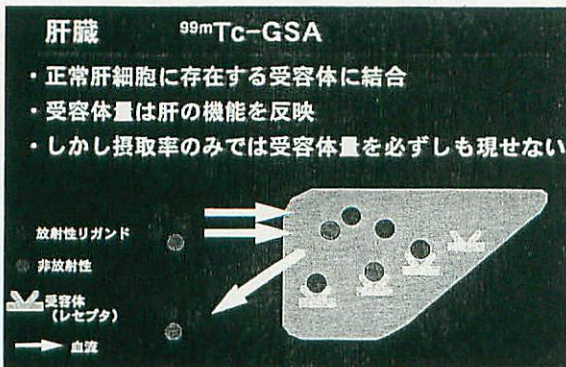


Fig. 9 肝におけるGSAの集積

の、簡便さからしばしば採血法として臨床の場で利用されている。

これらは薬学における体内動態モデルが、核医学へ応用された歴史的過程を示している。なお、現在では採血を必要としないガンマカメラを用いた摂取率法が、一般的に腎機能の定量において用いられているが、そのスタンダードとして採血法は未だ重要である。

#### V-2 肝臓 <sup>99m</sup>Tc-GSA

次に、モデル解析を局所に応用した例として、<sup>99m</sup>Tc-GSAによる受容体イメージングを取り上げる。GSAの肝臓における受容体量は、肝の機能を反映すると考えられるが、単なるトレーサの肝摂取率のみでは受容体量を必ずしも現すことができない (Fig. 9)。そのため、投与後の一定時間後における肝摂取率や、血液プールとのカウント比などが指標として用いられている。しかし、より詳細な肝機能の指標を求めるために、いくつかのコンパートメントモデルが提唱されている。たとえば河らによる5-コンパートメントモデル、Veraらによる3-コンパートメントモデルなどが知られている (Fig. 10)。これらはGSAの生体内でのふるまいを良く説明する。しかし、これらは求めるパラメータが多いため、計算が複雑であり実際にパラメータを算出するのは非常に困難である。秀毛らは、モデルを簡略化し、初期肝クリアランスというパラメータの概念を持ち込むことにより、簡便に受容体量を推定できることを示した (Fig. 11, 12)。これは求めるパラメータが一つのため、計算が容易であり、またDynamic SPECTを用いることにより、機能画像の作成が可能となる。受容体量を反映した機能画像を得ることにより、肝局所の機能評価や、術前における切除術後肝機能の推定、といった応用が期待されている

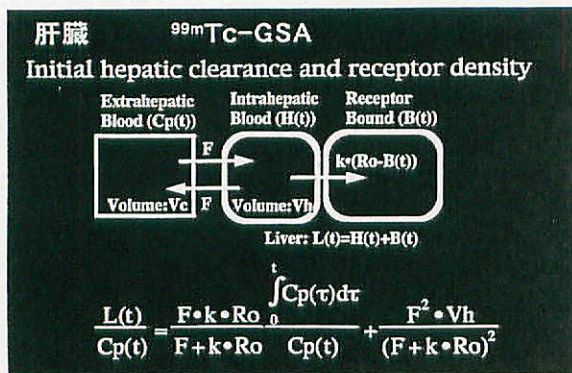


Fig. 11 簡便化された肝のコンパートメントモデル

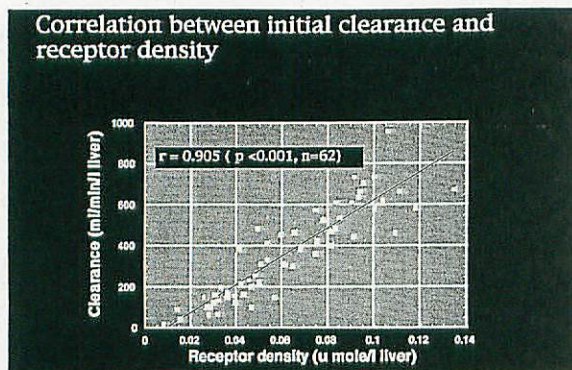


Fig. 12 初期肝クリアランスと受容体量の関係

(Fig. 13).

これは入力-応答モデルとして、局所へコンパートメントモデルを応用した例であり、より簡便で臨床にそくした利用といった今後の方向性を示していると思われる。

VI. まとめ

以上、簡単に核医学検査におけるモデル解析の概要と、その応用例を私見を交えて述べた。トレーサに対して絶対的なモデルはないが、妥当なモデルを利用することの利点は非常に大きい。特に近年、装置やコンピュータの性能向上やソフトウェアの充実により、比較的簡単に数値解析や機能画像の作成が可能となってきた。今後、レセプタのイメージングなど、モデル解析利用の可能性も増えていくと考えられ、モデル解析が一般化してくる可能性は否め

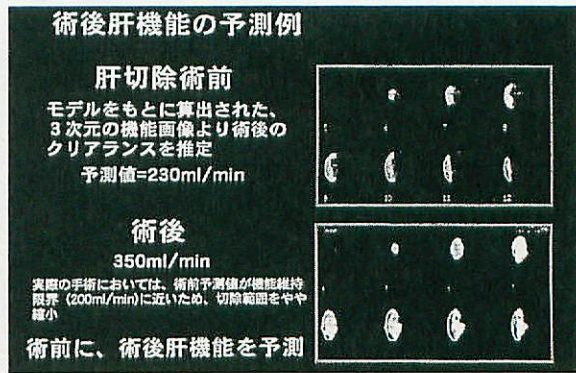


Fig. 13 術前における切除術後肝機能の推定

ない。これを機に、モデル解析に興味をもっていただき、またその際に本稿が何かの参考になれば幸いである。

文 献

- 1) 大西良浩: 誰でもわかるモデル解析の考え方. 日本放射線技術学会第25回秋季学術大会核医学分科会誌, 35, 10-13, (1997)
- 2) 玉木長良監修, 伊藤和夫・油野民雄編集: 臨床腎臓核医学, メディカルレビュー社, 東京(1997)
- 3) 秀毛範至, 油野民雄 他, 肝予備能評価における<sup>99m</sup>Tc-GSA肝シンチグラフィ定量解析法の有用性—<sup>99m</sup>Tc-PMT, <sup>99m</sup>Tc-Sncolloidとの比較—. 核医学 29(5), (1992)
- 4) Vera DR, Krohn KA, et al: Identifiability analysis of an in vivo receptor-binding radiopharmacokinetic system. IEEE Trans Biomed Eng BME 32, 312-322, (1985)
- 5) 河相吉, 小島通真 他, <sup>99m</sup>Tc-DTPA-galactosyl-human serum albuminのコンパートメント解析. 核医学, 29(2), (1992)
- 6) John c. Harbert, William C. Eckelman, et al: Nuclear Medicine. Thieme Medical Pub. New York, (1996)
- 7) Milo Gibaldi, Donald Perrier: Pharmacokinetics. Marcel Dekker, Inc. New York, (1982)