

《原 著》

4コンパートメントモデルによるL-Rシャントの定量解析

西村 克之* 宮前 達也* 土肥 豊** 中沢 圭治***
石井 勝己***

要旨 人体中の血液循環が、右心系、左心系、肺、周辺臓器に対応する4つのコンパートメントからなるモデルで表わされると仮定して、肺、左心、無名静脈にROIを設定して観測した時間放射能曲線と、このモデルから計算で得られる時間放射能曲線とを比較することにより、肺循環血流量 Q_p と体循環血流量 Q_s の比、 Q_p/Q_s を決定した。この方法は入力ボーラスの形が多少悪くとも適用可能である。また各臓器のRI滞在時間、各臓器間をRIが通過することによる遅延時間などのパラメータを用いているので、臓器の大きさや血流量の大小などによる変動要因に左右されにくい。このモデルを用いて、コンピュータにより自動的にシャント率を決定するプログラムを開発した。4コンパートメントモデルによって得た Q_p/Q_s は酸素濃度法によるものと良い相関を示した。

I. 緒 言

心房中隔欠損症(ASD)、心室中隔欠損症(ASD)などによる左右(L-R)シャントの定量は、小児、成人を問わず全ての年齢層について正確な結果が与えられることが望ましい。心内L-Rシャントを定量する方法の中で、静注法を用いる放射性核種稀釈法は、非侵襲的であり、スクリーニング検査という観点からは最良のものである。

現在、MalzとTreves¹⁾によって提案されたガンマ変量(gamma variate)フィット法が多く使われている。この方法は注入ボーラスの形が急峻で、しかも右心系、肺で大幅な稀釈曲線の広がりを受けない場合には有用であり、信頼性のある結果を与えるが、そうでない場合は、信頼性の低い結果を与えるか、あるいは適用が全く不可能となることもある。ボーラスの形が良くない場合には再検

査を行わなければならないし、成人の場合や、シャント量の大きい場合によくあるように、第1回目の循環カーブと、シャント循環のカーブの分離がうまくゆかないときには大きな誤差の原因となる。MalzとTrevesの方法を部分的に変形した方が提案されているが、適用範囲を大きく広げるまでは至っていない²⁾。

われわれは、ガンマ変量フィット法が適用可能でない症例を多く経験したので、こうした症例にまで定量解析を進めるために、4コンパートメントモデル³⁾を採用し、検討した。

II. 対象ならびに方法

1. 対 象

対象は三群に分け、第一群は16歳～63歳、平均年齢34.8歳の成人心内シャント疾患群、15例、第二群は14歳～52歳、平均年齢34.2歳の成人非シャント群、11例、第三群は2歳～11歳、平均年齢4.5歳の小児内シャント疾患群である。第一群、第二群については、埼玉医科大学附属病院、第三群については、北里大学病院で収録したものである。

2. 集収の方法

$^{99m}\text{TcO}_4^-$ を10～15mCi右肘静脈より三方活栓を用いたフラッシング法にてボーラス注入した。

* 埼玉医科大学放射線医学教室

** 埼玉医科大学内科

*** 北里大学医学部放射線科

受付：56年8月5日

最終稿受付：56年10月21日

別刷請求先：埼玉県入間郡毛呂山町大字毛呂本郷38

(番350-04)

埼玉医科大学放射線医学教室

西 村 克 之

注入直後より、フレームモード、またはリストモードで27秒～36秒収録し、1フレーム0.3秒で90～120フレームの画像を得た。ROIを無名静脈または鎖骨下静脈、右肺、右心に設定し、三つの時間放射能曲線を得た。

3. 解析モデル

Fig. 1に示すように、単純化した4つの臓器に対応する4つのコンパートメントを考える。RIは考えている時間内ではこの系から流失することはないとする。Fickの法則を各コンパートメントに適用して、次の連立微分方程式を得る。

$$\begin{aligned}\tau_L \frac{d}{dt} C_L(t) &= -C_L(t) + C_{HR}(t-t_{HL}) \\ \tau_{HL} \frac{d}{dt} C_{HL}(t) &= -C_{HL}(t) + C_L(t-t_{LH})\end{aligned}$$

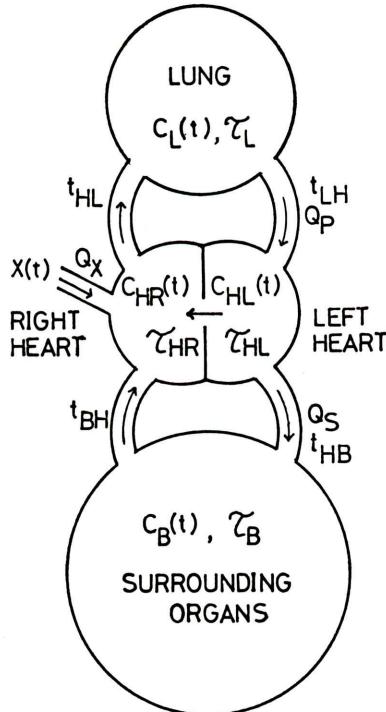


Fig. 1 Four compartments corresponding to the lungs, left and right heart, and surrounding organs. C's represent RI concentrations, τ 's represent staying times which are ratios of organ volume to blood flow. The shunt flow is the difference between pulmonary flow Q_P and systemic flow Q_S .

$$\tau_B \frac{d}{dt} C_B(t) = -C_B(t) + C_{HL}(t-t_{HB}) \quad (1)$$

$$\begin{aligned}\tau_{HR} \frac{d}{dt} C_{HR}(t) &= -C_{HR}(t) + \frac{Q_S}{Q_P} C_B(t-t_{BH}) \\ &+ \left(1 - \frac{Q_S}{Q_P}\right) C_{HL}(t) + \frac{Q_X}{Q_P} C_X(t)\end{aligned}$$

ここで添字 L, HL, B, HR, X は、それぞれ、肺左心系、周辺臓器、右心系、入力ボーラス測定部を意味し、 $C_L, C_{HL}, C_B, C_{HR}, C_X$ はそれぞれの部位の RI 濃度である。パラメータ $\tau_L, \tau_{HL}, \tau_B, \tau_{HR}$ は RI の滞在時間であり、それぞれ

$$\begin{aligned}\tau_L &= \frac{V_L}{Q_P}, \quad \tau_{HL} = \frac{V_{HL}}{Q_P}, \quad \tau_B = \frac{V_B}{Q_S} \\ \tau_{HR} &= \frac{V_{HR}}{Q_P}\end{aligned} \quad (2)$$

と表わされる。V は各臓器の内容積、 Q_P は肺循環血流量、 Q_S は体循環血流量である。 Q_X は入力ボーラス測定部位の血流量である。また、ここにいう滞在時間とは、もし RI をデルタ関数的に臓器に注入できたとする時の RI の濃度が $1/e$ ($e=2.718\cdots$) に減少するまでの経過時間のことである。

(1)式中の $t_{HL}, t_{LH}, t_{BH}, t_{HB}$ は遅延時間であり、Fig. 1 に示すように RI がある臓器から別の臓器に移動するのに要する時間である。

各臓器の RI 濃度の初期値を零とし、9つのパラメータ、 $\tau_L, \tau_{HR}, \tau_B, \tau_{HL}, t_{HL}, t_{BH}, t_{HB}$ の値と、入力ボーラス関数 $C_X(t)$ を与えると、(1)式を解くことができて、各臓器の RI 濃度の時間変化、すなわち、稀釈曲線が求まる。

ここで得られた計算曲線と、観測により得られた時間放射能曲線とを比較する。パラメータの種々の組について、計算曲線が、観測曲線に適合するかどうかを検討し、最適のパラメータを採用する。パラメータが適当なものかどうかを判定するのに用いる曲線として、肺の時間放射能曲線だけでなく、右心系の時間放射能曲線も用いた。

入力ボーラスが各臓器を通過すると、各臓器の情報が付け加わってボーラスの形が変形してゆく。まず最初にボーラス曲線が、右心系の性質を反映して広げられる。次に肺の性質を反映して、さらに広げられ、左心に入って、左心の情報が付加さ

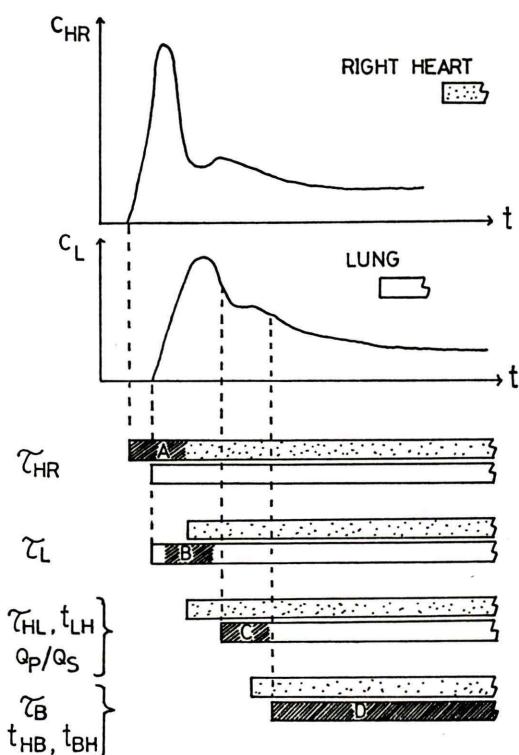


Fig. 2 The time regions in which the parameters are effective on the time activity curves generated over the ROI's of the right heart and the right lung. The hatched time region's A-D are used to evaluate the function D in eq (2) in order to determine the corresponding parameters.

れる。もし、L-R シャントがあると、中隔欠損の情報がこの段階で付け加わる。血行力学的パラメータが、曲線にいつ影響を及ぼすかに従って、Fig. 2 に示すように、いくつかの時間領域に分ける。

肺稀釈曲線の出現時間は、右心系のものに比べて遅くなる。領域 A では、パラメータのうちで、 τ_{HR} だけが曲線の形を決定している。領域 B では τ_L 、 t_{HL} 、領域 C では、 Q_p/Q_s 、 τ_{HL} 、 t_{LH} 、領域 D では τ_B 、 t_{HB} 、 t_{BH} がこれに逐次加わって曲線の形を決めているので、おののの領域で、順番にパラメータを決定してゆくと、最適パラメータを検索するための手間が著しく減少する。

各領域で観測された曲線、 $C_{ob}(t_i)$ と計算曲線 $C(t_i)$ とをつぎの評価関数を用いて比較した。

$$D = \frac{1}{k_2 - k_1 + 1} \sqrt{\sum_{i=k_1}^{k_2} \{C(t_i) - C_{ob}(t_i)\}^2} \quad (3)$$

ここで、区間 $[t_{k_1}, t_{k_2}]$ はパラメータを決定するための時間領域である。あらかじめ、 $C(t_i)$ と $C_{ob}(t_i)$ とはピーク値で規格化してある。したがって、D はピーク値にたいして、各点が平均的にどの程度の誤差をもっているかを示す指標となる。

まず最初に右心系の滞在時間 τ_{HR} に注目し、領域 A 域で右心系の観測曲線と計算曲線の比較を行う。 τ_{HR} 以外のパラメータはこの領域の曲線の形に影響しないので、任意に選んでおき、 τ_{HR} を 0.5 秒から、4.85 秒まで 0.15 秒おきに変化させて、その中で評価関数 D の最小となるものを、 τ_{HR} の最適値として固定する。領域 B では τ_L の値を Table 1 に示した範囲で変化させ、D が最小になる値を最適値とする。 t_{HL} は肺と右心の稀釈曲線のピーク時間の差から τ_L を差引いた値で近似して用いた。C, D の領域でも A, B と同様に Table 1 に示した範囲で値を変化させて全てのパラメータを決定する。

III. 結 果

入力曲線、右心系の稀釈曲線、肺の稀釈曲線を、観測された一連のイメージから作り、計算機に入力すると、最適パラメータの組と、肺の観測曲線、計算曲線、評価関数 D の値とが、カラー CRT 上にディスプレイされる。

Fig. 3 にディスプレイされた結果を示す。3 つの曲線を入力してから計算、処理が終ってディス

Table 1 The ranges of the parameters set in the automated computer program

	minimum	maximum
τ_{HR}	0.5	4.85
τ_L	0.5	4.5
τ_{HL}	0.5	2.0
τ_B	5.0	35.0
t_{LH}	0.3	1.5
t_{HB}	3.0	9.0
t_{BH}	3.0	9.0
Q_p/Q_s	1.0	3.0

(unit: sec)

プレイされるまで、3~5分必要である。Fig. 4 は種々な形の肺稀釈曲線について計算曲線(赤)と観測された曲線(白)が良くフィットしていることを示している。

自動化した4コンパートメントモデル解析から得られた Q_p/Q_s と、酸素濃度法から得られた Q_p/Q_s との相関を Fig. 5 に示す。直線回帰解析から相関係数は、成人群について 0.98、は小児群については 0.95 であった。

同時に得られる τ_{HR} と τ_L の出現頻度分布を Fig. 6, 7 に示す。

IV. 考 察

注入ボーラスの形は注入速度、注入部位、血管の状態、年齢などに依存する。三方活栓によるボーラス注入が広く用いられているが、栓の開閉による遅れのために、ボーラスの形が悪くなることがある。ガンマ変量フィッティング法は、第一循環と、シャント循環とともにガンマ変量 $A t^\alpha e^{-Bt}$ (t : 時間 A , α , B : 定数) で表わされるということを仮定しているので、この方法をボーラスの形の悪い場合に使用すると大きな誤差を生じる。また、入

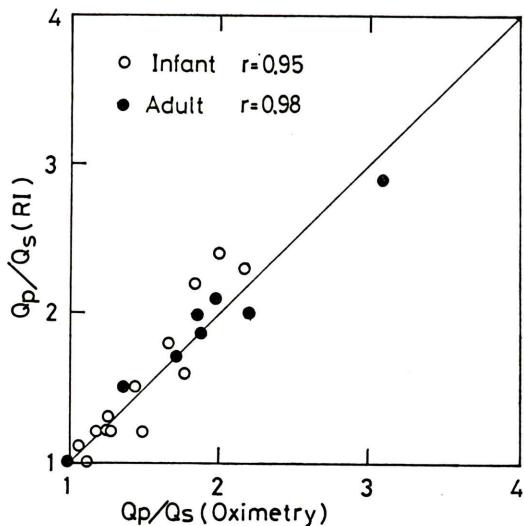


Fig. 5 Correlations between pulmonary to systemic flow ratios obtained from four-compartment model and oximetry. Correlation coefficients are 0.95 for infants and 0.98 for adults.

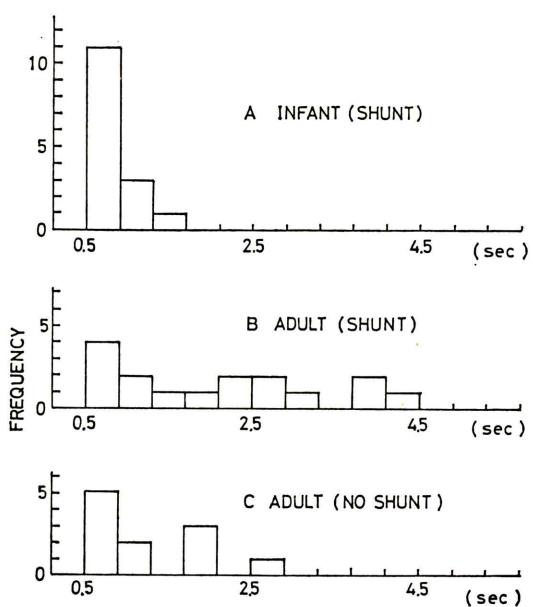


Fig. 6 Distributions of staying time at the right heart for infants with shunt (A), adults with shunt (B) and adults without shunt (C). The staying times at heart for adults with shunt shows remarkable scattering.

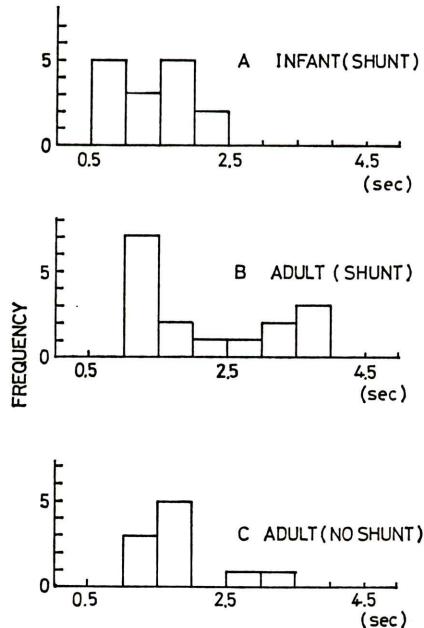


Fig. 7 Distributions of staying time at the lung for infants with shunt (A), adults with shunt (B) and without shunt (C).

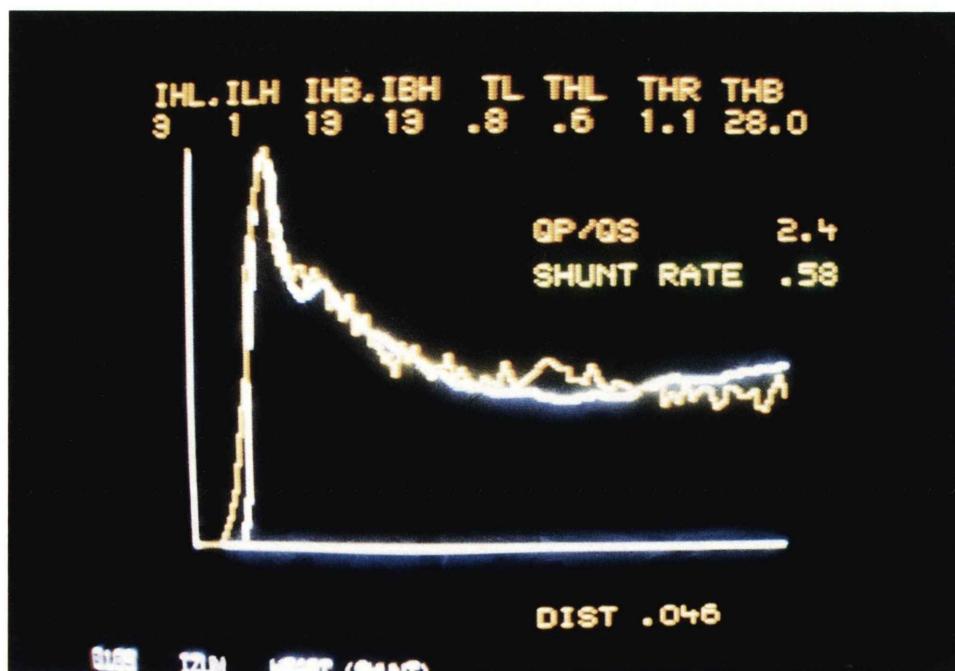


Fig. 3 The observed and fitted curves for the lung displayed on the color monitor. The optimum value of the parameters are also displayed.

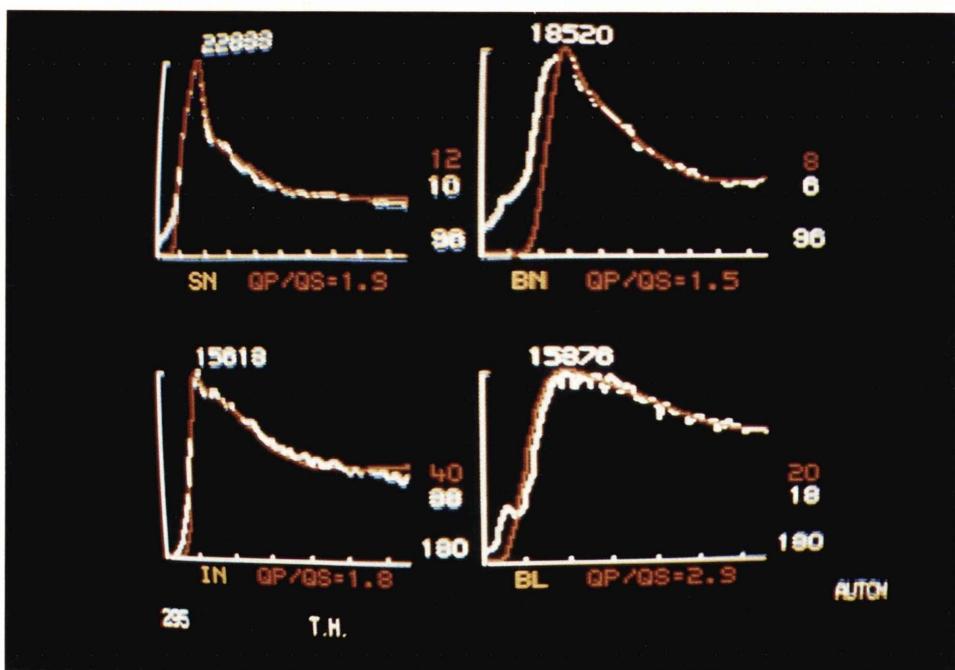


Fig. 4 Various types of observed curves (red) can be fitted by the calculated curves (white) using the four-compartment model.

力ボーラス曲線にピークが二つある場合には、肺の稀釈曲線をガンマ変量で近似するのは不可能であり、この方法は適用できない。良いボーラスが得られた場合にも、もし、 τ_L や τ_{HR} が大きいと肺の稀釈曲線が広がって、重なりが大きくなり、シャント成分だけを取出すことが困難になってくる。成人と小児を比較すると、Fig. 6, 7 に示すように成人の方が小児より τ_{HR} の値が大きい方に分布しており、ガンマ変量フィット法の適用できない症例が多くなる傾向がある。

これにたいして、コンパートメントモデルは、ボーラスの形と τ_L , τ_{HR} の値が考慮に入っているので、ボーラスの形状や個人差による誤差は入りにくい。4 コンパートメントモデルによる Q_P/Q_S と酸素濃度法による Q_P/Q_S とは相関係数が成人、小児の場合ともに良い値を示しており、成人、小児ともに適用可能である。

レノグラムの解析に用いられていたデコンボリューションの方法⁴⁾を、L-R シャント解析に用いた報告^{5~6)}があり、ガンマ変量フィット法の欠点を改善するのに役立っているが一方で、デコンボリューション法は雑音などの混入に敏感で、収束性が悪くなる症例も多く、全ての症例に適用するには困難を伴う。デコンボリューションを L-R シャント解析に用いる方法として、鎖骨下静脈などの右心系より手前の静脈における稀釈曲線を入力関数とする方法と、肺動脈幹における稀釈曲線をガンマ変量でフィットして入力関数とする方法が報告されている。前者は入力ボーラスの影響は改善されるが、右心による稀釈曲線の広がりは改善できない。後者は右心の広がりによる影響は改善できるが、入力ボーラスが不規則な形になった場合には適用できないという問題がある。

4 コンパートメントモデルの解析で、計算曲線と実測曲線とを比較するための臓器としては、いろいろな組合せが考えられる。理想的には全ての臓器の曲線について比較することが望ましいが、煩雑になると、計算時間が延長することのために、必要最小限にとどめるべきである。肺の稀釈曲線だけを用いると、 τ_{HR} と τ_L の組合せが、一意

的に決まらず、任意性がでてくる場合がある。右心系の稀釈曲線を用いて比較する場合、全ての時間領域を採用すると、左心系の成分が入ってきて、右心と左心の寄与の割合を表すパラメータを一つ追加しなければならず、好ましくない。周辺臓器では稀釈曲線が広がりすぎて、正確な情報の抽出が難かしくなる。したがって本研究では、無名静脈または鎖骨下静脈での稀釈曲線を入力関数とし、右心系の初期部分と肺の全領域をパラメータ判別のための曲線とした。

自動化したプログラムが適当なパラメータを見出しえない場合、すなわち、(3)式で定義した評価関数の値が大きくて、計算曲線 D と観測曲線が良くフィットできない場合には、マニュアル操作が必要である。実際のパラメータの値が、設定した範囲を超えている場合にはこのようなことが起る。また、計算時間の都合で、 Q_P/Q_S は有効数字二桁で決定するようになっているので、さらに精度が必要な場合は、やはりマニュアル操作に切り換えることになる。

シャントをもたない症例で $Q_P/Q_S=1.1$ という結果を与える場合があるので、検出できるシャント率の限界は 15% 程度である。

V. 結 論

1. 4 コンパートメントモデルを用い、入力ボーラス、右心、肺の稀釈曲線を用いて、 Q_P/Q_S を含む、血行力学的パラメータを決定する方法を確立した。

2. 4 コンパートメントモデルによる L-R シャントの定量法は、適用範囲が広い。

3. 4 コンパートメントモデルによって算出した Q_P/Q_S は成人、小児の両群について、酸素濃度法によるものと良い相関を示した。

文 献

- 1) Maltz DL, Treves S: Quantitative Radionuclide Angiocardiography Determination of $Q_P: Q_S$ in Children. Circulation 47: 1049-1056, 1973
- 2) Alderson PO, Joset RG, Strauss AW, et al: Radio-nuclide Angiocardiography: Improved Diagnosis

- and Quantitation of left-to-right Shunt using Area Ratio Technique in Children. *Circulation* **51**: 1136-1143, 1975
- 3) Kuwahara M, Hirakawa A, Kinoshita M, et al: Analysis of radiocardiogram by Analog Computer Simulation. *Int J Biomed Eng* **1**: 13, 1972
- 4) Fleming JS, Goddard BA: A technique for the deconvolution of the renogram. *Phys. Med Biol* **19**: 546-549, 1974
- 5) Alderson PO, Douglass KH, Mendenhall KG, et al: Deconvolution Analysis in Radionuclide Quantitation of Left to Right Cardiac Shunts. *J Nucl Med* **20**: 502-506, 1979
- 6) 前田寿登, 竹田 寛, 松田 彰, 他: Deconvolution analysis およびその臨床への応用について. *映像情報 (M)* **11**: 1058-1062, 1979

Summary

Quantitative Left-to-Right Shunt Evaluation by Four-compartment Model Analysis

Katsuyuki NISHIMURA*, Tatsuya MIYAMAE*, Yutaka DOHI**,
Keiji NAKAZAWA*** and Katsumi ISHII***

*Department of Radiology, Saitama Medical School

**Department of Internal Medicine, Saitama Medical School

***Department of Radiology, Kitasato University

Assuming that the blood circulation in human body is expressed by four compartments corresponding to the right heart, lungs, left heart and surrounding organs, the pulmonary to systemic blood flow ratio Q_p/Q_s is determined by comparing observed time activity curves generated over the regions of interest (ROI's) of the lung, the right heart and the innominate vein with those calculated from the four-compartment model. The method takes into account the information of input bolus curves so that a bad bolus does not affect so much the applicability of this method. Since the method

uses the parameters such as staying times of radionuclide in organs or delay times between organs, varieties of organ sizes and blood flows from patient to patient do not lead to errors. We developed a computer program which finds out automatically the shunt rate. The ratio Q_p/Q_s obtained with this method have a good correlation with that obtained by oximetry.

Key words: Left-to-right shunt, Four-compartment model, Pulmonary to systemic blood flow ratio.