

《原 著》

直接積分線形最小2乗法による簡便な ヘパトグラム解析法の開発(第1報)

——原理と基礎的検討、非線形最小2乗法との比較——

秀 範 至*

要旨 簡便迅速に施行できる肝胆道シンチグラムの客観的評価法として、直接積分線形最小2乗法を用いたコンパートメントモデルに基づく、ヘパトグラム解析法を考案した。この方法はモデルパラメータを決定する際、従来の非線形最小2乗法のような煩雑な操作、すなわち初期近似値の入力や計算の反復によるパラメータ値の最適化を必要とせず、簡便迅速にパラメータ値の決定が可能である。この直接積分線形最小2乗法を用いたヘパトグラム解析法の基本的性質、有用性をシミュレーションおよび170例の肝胆道シンチグラムを対象に評価した。その結果、解析処理に多大な時間を要した非線形最小2乗法と異なり、この方法は非線形最小2乗法と同等のモデルパラメータ決定能力を持ちながら処理時間の短縮が可能であることから、日常のデータ処理にきわめて有用であると考えられた。

I. はじめに

肝胆道シンチグラムの客観的定量的評価法として、従来よりデコンボリューションや、コンパートメントモデルを用いた肝の時間放射能曲線の解析が行われてきた^{1~4)}。これらのなかで、コンパートメントモデル解析においては観察データをあてはめるべきモデル式がモデルパラメータに関しての非線形式であるため、パラメータ値の決定には非線形最小2乗法(Non-linear least square regression method, 以下 NLS 法)が通常用いられている^{3~5)}。NLS 法は、モデル解析に於けるパラメータ値の決定法として非常に便利な方法であるが、計算を実行する際、決定するべきパラメータ値の初期近似値を必要とし、この近似値から出発して繰り返し計算により最適なパラメータ値を決定す

るため、その計算過程はかなり煩雑である⁶⁾。今回この NLS 法にかわる方法として初期近似値の入力や、計算の反復によるパラメータ値の最適化を必要とせず、観察値より直接にパラメータ値を計算可能な直接積分線形最小2乗法(Direct integral linear least square regression method, 以下 DILS 法)^{7~9)}を用いたヘパトグラム解析法を考案した。この方法は、観察値を時間に対して積分し、その積分値をもとにモデル式をパラメータに関する線形式に変換し、線形回帰により速度定数を決定するものであり、計算の簡略化、高速化が可能である。この方法の基本的性質、ヘパトグラム解析への応用に関して、シミュレーションならびに170例の臨床例を対象に基礎的な検討を行った。

II. 対象と方法

1. 解析モデルと計算

今回用いたモデルは、心の時間放射能曲線を入力関数($H(t)$)として肝($L(t)$)に1コンパートメントモデルを仮定し、肝へのクリアランス(k_u)、肝

* 金沢大学医学部核医学教室

受付：2年10月24日

最終稿受付：3年1月28日

別刷請求先：金沢市宝町13-1 (〒920)

金沢大学医学部核医学教室

秀 範 至

からのトレーサー排泄率(k_e)を未知のパラメータとしたモデル(モデル1)と、モデル1に肝内に入力関数と平行して変化する施射能のコンパートメントを加えたモデル、すなわち非特異的に肝内に存在し、血中の放射能と速い平衡にあるトレーサーの分布容量(V_n)をパラメータに加えたモデル(モデル2)の2種類である(Fig. 1)。各々のパラメータの単位であるが、 k_u は、時間あたり肝に摂取されるトレーサー量を、心の関心領域(ROI)内に存在するトレーサー量で除したクリアランスであり、心のROI容量/分を単位に持ち、 k_e は肝からの排泄率で時間の逆数を単位に持ち、ここでは1/分である。 V_n は心のROI容量を基準にした容量で、単位は心のROI容量である。この2種類のモデルに基づいて、DILS法と従来法であるNLS法で観察データの曲線近似を行い、パラメータ値を決定し比較した。以下にその計算方法を示す。

1) DILS法

(1) モデル1

肝の時間tに於ける放射能をL(t)とすると入力関数H(t)との間に以下の微分方程式が成り立つ。

$$\frac{dL(t)}{dt} = k_u \cdot H(t) - k_e \cdot L(t) \quad (1)$$

式1の両辺を時間0からtまで積分すると以下の関係式を得る(式2)。

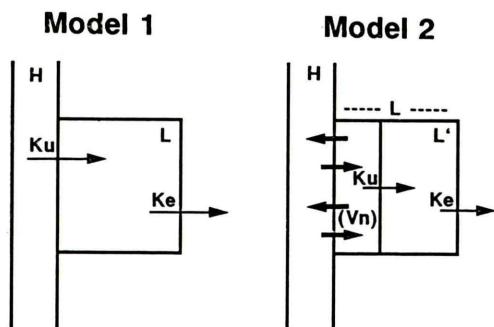


Fig. 1 A schematic representation of the models. Model 1 is a simple 1 compartment model, where 2 parameters (k_u , k_e) are set to be adjustable. In model 2, another adjustable parameter (V_n) representing non-specific volume of distribution is added.

$$L(t) = k_u \cdot \int_0^t H(\tau) d\tau - k_e \cdot \int_0^t L(\tau) d\tau \quad (2)$$

式2に示すように、微分方程式(式1)を直接積分することにより、 $L(t)$ は $\int_0^t H(\tau) d\tau$, $\int_0^t L(\tau) d\tau$ を2つの独立変数とする線形式として表すことができる。式2の関係は全ての時間tについて成り立つから、全ての測定点n個における式2の関係を、以下の行列式にまとめることができる(式3)。なお $\int_0^t H(\tau) d\tau$, $\int_0^t L(\tau) d\tau$ は $H(t)$, $L(t)$ の曲線下の各測定時間tまでの面積であり、台形法で数値的に求めることができる¹⁰⁾。

$$\begin{pmatrix} L(t_1) \\ L(t_2) \\ \vdots \\ L(t_n) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \int_0^{t_1} H(\tau) d\tau, \int_0^{t_1} L(\tau) d\tau \\ \int_0^{t_2} H(\tau) d\tau, \int_0^{t_2} L(\tau) d\tau \\ \vdots \\ \int_0^{t_n} H(\tau) d\tau, \int_0^{t_n} L(\tau) d\tau \end{pmatrix} \begin{pmatrix} K_u \\ -K_e \end{pmatrix} \quad (3)$$

ここでAを左辺の各測定時間tの肝の放射能 $L(t)$ を要素に持つn行1列行列とし、Dを右辺の各測定時間までの $\int_0^t H(\tau) d\tau$ を第1列に $\int_0^t L(\tau) d\tau$ を第2列の要素に持つn行2列行列とし、Pを k_u , $-k_e$ を要素に持つ2行1列行列とすると、行列式3は、

$$A = D \cdot P \quad (4)$$

で表される。ここで、各観察値と式2に基づく計算値の残差2乗和を目的関数とし、これを最小にするPの最小2乗解を求めるわけであるが、 $L(t)$ がパラメータ(k_u , k_e)に関して線形であるため、線形回帰により最小2乗解Pは以下の行列計算式(式5)で求められる¹¹⁾。

$$P = (D' \cdot D)^{-1} \cdot D' \cdot A \quad (5)$$

ここで D' はDの転置行列である。もし各データ点に重みを付けて回帰を行う場合¹²⁾、重み付け最小2乗解Pは、以下の式(式6)で表される¹¹⁾。ここでWは、対角成分に各データ点の重みを持つn行n列行列である。

$$\mathbf{P} = (\mathbf{D}' \cdot \mathbf{W} \cdot \mathbf{D})^{-1} \cdot \mathbf{D}' \cdot \mathbf{W} \cdot \mathbf{A} \quad (6)$$

(2) モデル2

モデル2における肝の放射能 $L(t)$ の微分方程式は、モデル1の $L(t)$ を $L'(t)$ とすると、以下の如くあらわせる。

$$dL(t)/dt = dL'(t)/dt + V_n \cdot dH(t)/dt \quad (7)$$

式7の両辺を時間0からtまで積分して、

$$L(t) = L'(t) + V_n \cdot H(t) \quad (8)$$

式8の $L'(t)$ (モデル1の $L(t)$ に相当) に式2の右辺を代入すると、

$$L(t) = k_u \cdot \int_0^t H(\tau) d\tau - k_e \cdot \int_0^t L'(\tau) d\tau + V_n \cdot H(t) \quad (9)$$

式8を $L'(t)$ について解き、式9に代入して整理すると以下の式を得る。

$$L(t) = (k_u + V_n \cdot k_e) \cdot \int_0^t H(\tau) d\tau - k_e \cdot \int_0^t L(t) d\tau + V_n \cdot H(t) \quad (10)$$

式10の関係はすべての測定時間で成り立つので、モデル1同様、行列式を用いてこの関係を表すと式4を得る。ただしこの場合、 A はモデル1同様、各 $L(t)$ を要素を持つn行1列行列であるが、以下(式11, 12)に示す如く D は n行3列行列で、 $\int_0^{t_1} H(\tau) d\tau, \int_0^{t_1} L(\tau) d\tau, H(t_1)$ を各列の要素にもち、 P は 3行1列行列で、 $k_u + V_n \cdot k_e, -k_e, V_n$ を要素を持つ。

$$D = \begin{pmatrix} \int_0^{t_1} H(\tau) d\tau, \int_0^{t_1} L(\tau) d\tau, H(t_1) \\ \int_0^{t_2} H(\tau) d\tau, \int_0^{t_2} L(\tau) d\tau, H(t_2) \\ \vdots \\ \int_0^{t_n} H(\tau) d\tau, \int_0^{t_n} L(\tau) d\tau, H(t_n) \end{pmatrix} \quad (11)$$

$$P = \begin{pmatrix} K_u + V_n \cdot K_e \\ -K_e \\ V_n \end{pmatrix} \quad (12)$$

ここで、観察値と式10に基づく計算値の残差2

乗和を最小にする P の最小2乗解は、モデル1と同様に式5で求められ、重み付け最小2乗解は式6より求められる。 k_e と V_n の値が行列 P の第2行、3行の値として与えられるので、これらと第1行の値、 $K_u + V_n \cdot K_e$ から k_u を求めることができる。

2) NLS 法

(1) モデル1

モデル1に基づく $L(t)$ の微分方程式(式1)を解析的に解いて、時間を独立変数とする $L(t)$ の陽関数(式13)を得る。

$$L(t) = k_u \cdot \int_0^t H(\tau) \cdot \exp(k_e \cdot (t - \tau)) d\tau \quad (13)$$

式13は、パラメータに関して非線形形式であるため、各測定点での式13に基づく計算値と観測値との残差2乗和を最小にする最小2乗解 k_u, k_e は、初期値より出発して繰り返し計算により最適パラメータ値を決定するNLS法によって求めねばならない。ここでは、アルゴリズムに Damping Gauss-Newton 法を用いた NLS 法プログラム¹³⁾によって求めた。なお、今回の計算では、各点の重み付けとして、各測定値はその値に比例する誤差を含むと仮定し(比例誤差一定の仮定)、各測定値の2乗の逆数を各点の重みとした。入力関数 $H(t)$ には、DILS 法と同条件にするため、心の時間放射能曲線を指数関数等で置き換えず、そのまま各測定点間で直線(piecewise-linear curve)と見なして用いた。

(2) モデル2

モデル2に基づく $L(t)$ の微分方程式(式7)を解いて、以下に示す $L(t)$ の陽関数を得(式14)、これに基づきモデル1同様に各点の観察値と計算値の残差2乗和を目的関数とし、これを最小にする k_u, k_e, V_n を NLS 法プログラムで求めた。

$$L(t) = k_u \cdot \int_0^t H(\tau) \cdot \exp(k_e(t - \tau)) d\tau + V_n \cdot H(t) \quad (14)$$

以上すべての計算は NEC 社製パーソナルコンピュータ、PC-9801RA (CPU はインテル社製 80386、これに80387数値演算プロセッサを装着し

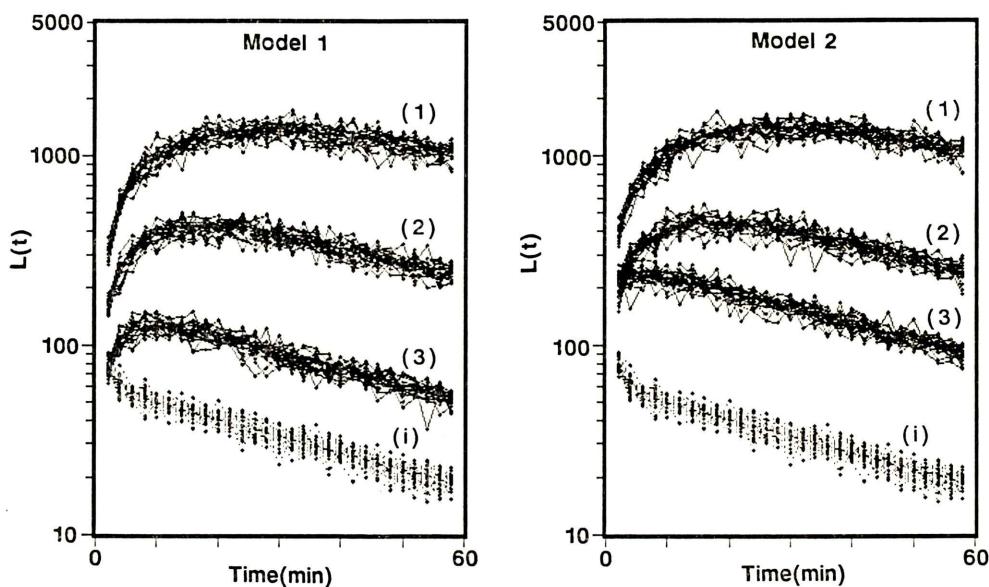


Fig. 2 Simulation curves. Generated tissue curves (1, 2, 3) and input blood curve(i) are shown. Each curve is generated adding random error (CV: 10%) to theoretical curve data calculated by the model equations.

たものでクロックは 20 MHz) を用い、単精度不動小数点演算で行った。

2. シュミレーションによる検討

DILS 法を用いた場合の決定パラメータ値に及ぼすデータ統計誤差の影響と、それを最小にする各データ点の重み付けに関して、モデル 1 と 2 に基づくシミュレーションデータを用いて検討した。

1) シミュレーションデータの作成

入力関数に 2 指数関数を仮定し、各定数には、実際の心の時間放射能曲線を曲線近似して得られた値を、時間 0 における値が 100 になるように標準化して用い、

$$H(t) = 40 \exp(-0.4t) + 60 \exp(-0.02t) \quad (15)$$

各モデルについて、3 つの異なるパラメータ値を設定した。

モデル 1: $(k_u, k_e) = (1, 0.1), (2, 0.05), (0.5, 0.2)$

モデル 2: $(k_u, k_e, V_n) = (1, 0.1, 0.5), (2, 0.05, 1), (0.5, 0.2, 2)$

これらのパラメータ値は、シミュレーションカーブが、実際例における肝の時間放射能曲線に類似するように設定した。これらのパラメータ値に基づき各モデルにつき各々 3 つの $L(t)$ 曲線を、式 13, 14 より作成した。それぞれの曲線上の値を 2 分毎、30 点の仮想観測点について、 $H(t)$, $L(t)$ の各点の計算値として得、これに Gauss 分布に基づく変動計数 10% のランダム誤差を加え¹⁴⁾、誤差を含んだシミュレーションデータを各モデルの 3 つの $L(t)$ 曲線について、各々 20 組作製した (Fig. 2)。この 20 組のシミュレーションデータより、DILS 法と NLS 法により逆に 20 組のパラメータ値を求め、初めに設定した真の値と比較した。DILS 法を用いた場合の各点の重み付けとしては、独立変数の 2 乗の逆数である、 $1/\left(\int_0^t L(\tau)d\tau\right)^2$ 、 $1/\left(\int_0^t H(\tau)d\tau\right)^2$ と、測定時間の逆数である、 $1/t$, $1/t^2$ を重みとした場合と、全く重み付けを行わない場合の 5 通りの計算を行い、NLS 法では測定値に、その値に比例する誤差を見込み、測定値の 2 乗の逆数である $1/L(t)^2$ を各点の重みとした。

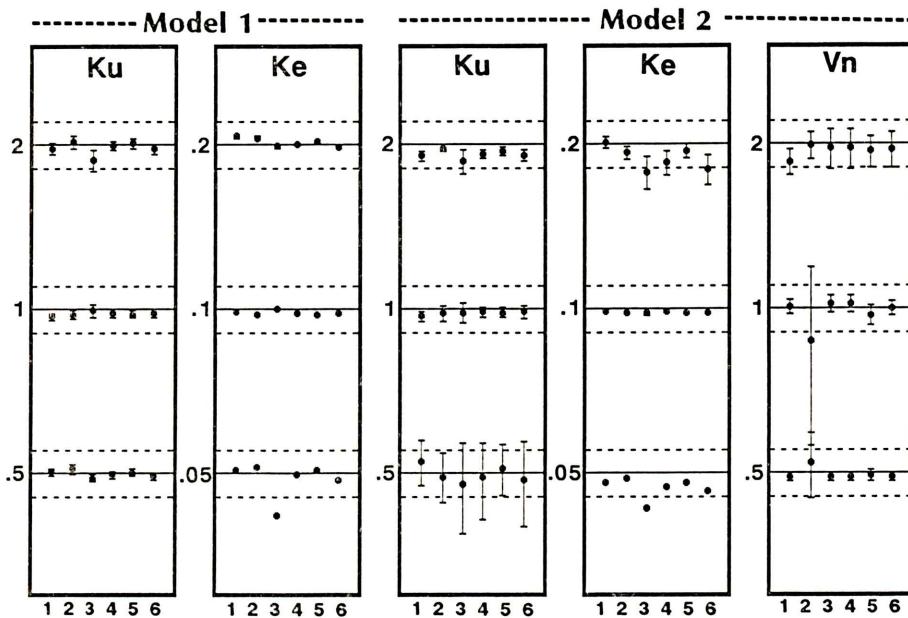


Fig. 3 Estimated parameters from simulation data. Mean and $2 \times SD$ of estimated parameters from various weighted regressions are shown in logarithmic scale. In each graph, dotted lines represent 1SD of prefixed parameter values. [1: NLS ($W_t = 1/L(t)^2$), 2: DILS (no W_t), 3: DILS ($W_t = 1/(\int_0^t L(\tau)d\tau)^2$), 4: DILS ($W_t = 1/\int_0^t H(\tau)d\tau$), 5: DILS ($W_t = 1/t$), 6: DILS ($W_t = 1/t^2$)].

3. ヘパトグラム解析への応用

実際の肝胆道シンチグラムでのパラメータ決定能力を検討すべく、当院で施行された170例の肝胆道シンチグラムを対象に、DILS法とNLS法の2つの方法で解析を行い結果を比較した。Tc-99m-diethyl-IDA, 185 MBq (5 mCi)を静注後、大視野デジタルガンマカメラシステム(東芝社製、GCA90B)で、低エネルギー汎用コリメータを使用し、 64×64 マトリックス、1フレーム1分の条件で60分間データ収集し、全肝と全心に閑心領域を設定後それぞれの時間放射能曲線を得た。全心の時間放射能曲線を $H(t)$ とし、全肝の時間放射能曲線を $L(t)$ として、DILS法とNLS法を用いて上記モデル1, 2にあてはめ、おのおののパラメータを決定した。

III. 結 果

1) シミュレーションによる検討

各モデルにおいて、3つの $L(t)$ 曲線に基づいて作製された誤差を含む各20回のシミュレーションデータを、NLS法と各種重み付けを用いたDILS法とでパラメータ値を決定した結果を Fig. 3 に示す。各20回の計算結果の平均値±標準偏差の2倍値 (mean $\pm 2SD$) と、既知のパラメータ値との比較を各モデルパラメータ毎にまとめたものである。モデル1では重み付けに $1/(\int_0^t L(\tau)d\tau)^2$ を用いた場合を除いて、推定パラメータ値の誤差は無視しうる程小さかったが、モデル2においては、重みとして $1/t$ を用いた場合が、いずれの場合においても、最も安定して誤差の小さい推定値を算出できることが示された。この $1/t$ を各データ点の重

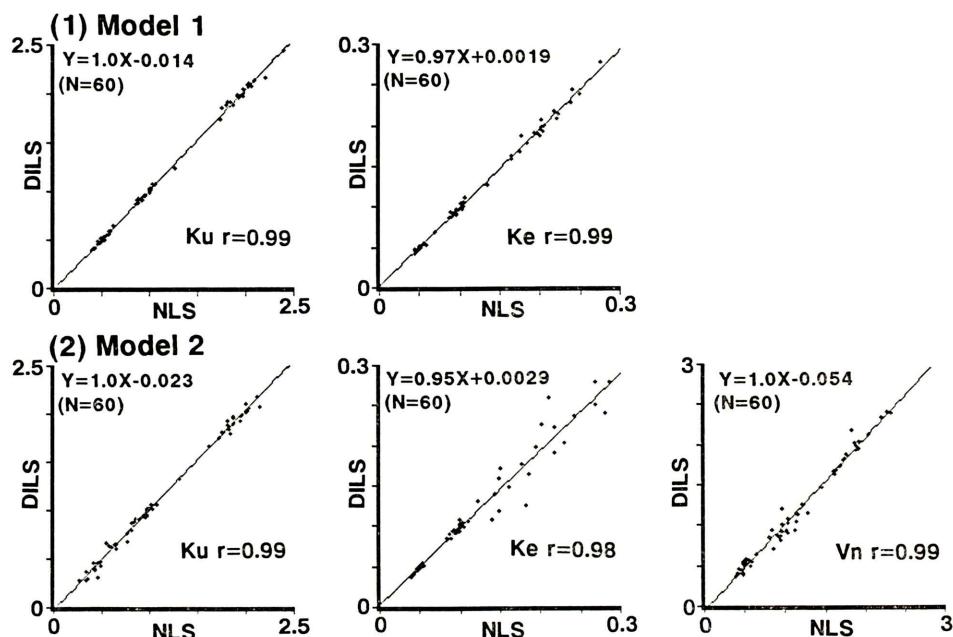


Fig. 4 Correlations of estimated parameter values between NLS method and DILS method on simulation studies. In every parameter, strong positive correlation was noted between NLS method and DILS method.

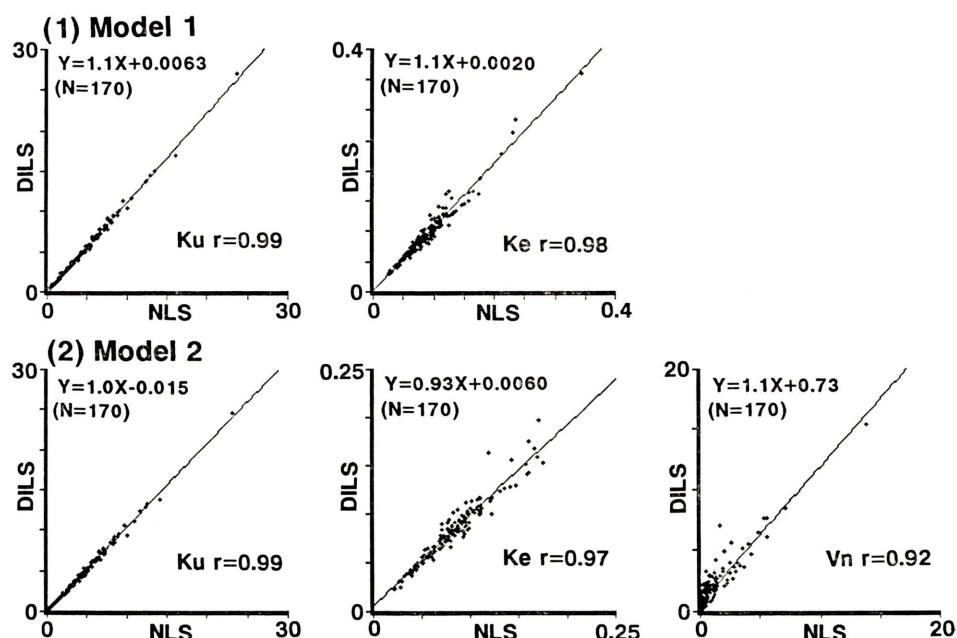


Fig. 5 Correlation of estimated parameter values between NLS method and DILS method on 170 hepatograms. The estimated parameter values from NLS method and DILS method also showed good correlation in actual hepatogram analysis.

みとした DILS 法により計算された各パラメータ値と、NLS 法により計算されたパラメータ値との相関を Fig. 4 に示したが、いずれのパラメータにおいても両者は良好な直線相関を示し ($r=0.98\sim0.99$)、ほぼ等しい推定値を与えることが示された。計算時間の比較を行った結果、NLS 法では、いったん NLS 法でパラメータ値を決定し、これを初期値として用いた最適条件でも約14秒必要であった。一方 DILS 法では約 2.5 秒であった。ただし、この NLS 法の計算時間には、初期値推定に要する時間は含まれておらず、初期値推定に要する時間を考慮すると、DILS 法は、初期値入力と反復計算を必要とする NLS 法に比して、少なくとも 5 倍以上の高速演算が可能であった。

2) ヘパトグラム解析への応用

シミュレーションによる検討の結果より、DILS 法を用いてパラメータを決定する場合、 $1/t$ を重みとした場合が最も安定して誤差が小さいことが示されたので、実際のヘパトグラム解析では、 $1/t$ を各データ点の重みとした DILS 法を用いた。170 例を対象に解析した結果、いずれの方法でも、全例において各モデルパラメータ値の決定が可能であった。各モデルパラメータ値の 2 方法間における相関を Fig. 5 に示す。いずれのモデルにおいても、各パラメータは 2 方法間で良好な正の相関を示し ($r=0.92\sim0.99$)、臨床例においても、DILS 法は NLS 法とほぼ等しい推定値を与えることが示された。

IV. 考 案

DILS 法を用いたモデル解析は、微小塞栓粒子モデルにおける血流量の決定¹⁵⁾、脳のトレーサ分布モデルでのトレーサ攝取、排泄速度定数の決定¹⁶⁾、同じく脳のトレーサ分布モデルで、直線回帰によるトレーサ攝取率の決定¹⁷⁾などに用いられている。以上、現在この方法により実用化されているモデルの未知のパラメータ数はいずれも 1 個か 2 個であるが、今回用いたモデル 2 のように未知のパラメータを 3 個持つような場合でも、原理上は DILS 法によりパラメータ値の推定が可能で

ある。そこで、DILS 法のヘパトグラム解析への応用として、従来より用いられている 2 パラメータモデル(モデル 1)に加え、3 パラメータのモデル 2 に関する検討した。その結果、いずれのモデルにおいても DILS 法は、NLS 法と同様のパラメータ決定能力を持ち、データの統計誤差に対しても、適当な重み付けを行うことにより、統計誤差の影響を回避して正しいパラメータ値を決定できることが示された。4 パラメータ以上のモデルに対しても、モデル式が線形化可能であり、各独立変数の値がデータとして得られるならば、データ誤差の影響等の検討は必要であるが、DILS 法によるパラメータ決定は可能であろう。DILS 法でパラメータを決定する際、正確な推定値を得るために、その原理上、各測定時間 t までの心、肝の時間放射能曲線 ($H(t)$, $L(t)$) の曲線下の面積 $\left(\int_0^t H(\tau) d\tau, \int_0^t L(\tau) d\tau\right)$ をできるだけ正確に求める必要がある。今回の検討では $H(t)$, $L(t)$ は、各区間ごとに直線であると仮定して台形法にて面積を求めたが、もし、測定時間間隔が十分に細かくとれない場合、台形法よりも、 $L(t)$, $H(t)$ を既知の関数で補間して面積を求めた方が、より正確な面積を求めることが可能であり¹⁸⁾、正確な推定値を得るために試みるべき方法と考えられる。

従来法である NLS 法に対する DILS 法の利点は、何よりもその計算の簡便性にあると言える。NLS 法では、常に決定するべき未知のパラメータの初期近似値を必要とし、これより繰り返し計算によりパラメータ値を推定するが、推定パラメータ値の収束性や計算時間は、この初期近似値と真の値とのずれに大きく依存している。しかも、初期近似値と、真の値とのずれが大きいと、必ずしも一定値に収束するとは限らない。このように、NLS 法では決定されるべきパラメータ値の初期近似値を適切に入力することは重要であり、通常は曲線のストリッピング等¹⁹⁾により推定するため、計算に移る前の前段階に時間がかかる。これに対し、DILS 法では、NLS 法では不可欠である初期近似値推定の作業を行う必要がなく、しかも簡単な行列計算でパラメータ値を直接決定できるので

計算時間の大幅な短縮が可能である。この利点は、各ピクセルごとに計算を行う必要があるパラメータ画像の作製においては、きわめて有用である。従来の NLS 法では、各計算に対して初期値の入力が必要であることを考えると、実際にパラメータ画像の作製は不可能であり、関心領域内における局所的なパラメータ値の分布を細かく評価することは難しい。これに対し、DILS 法では、データを与えてやれば初期値を入力しなくとも自動計算が可能であるために、パラメータ画像を容易に作成することが可能である。

DILS 法の欠点としては、独立変数として、時間ではなく曲線下面積などの誤差を含む変換データを用いるため、NLS 法のようには推定パラメータ値の推定誤差を正確に求めることができないことがあげられる⁷⁾。しかし、今回の 170 例の検討では、NLS 法で得られた各パラメータの推定誤差は十分に小さく、推定パラメータ値に対する誤差の割合はいずれにおいても 10% 以下であった。この NLS 法の結果と DILS 法の結果がきわめて良好な相関を示したことから、今回のモデルに基づく DILS 法によるパラメータ推定値も十分信頼に値しうると考えられた。

V. 結論

簡便迅速に施行できる肝胆道シンチグラムの客観的定量的評価法を確立する目的で、直接積分線形最小 2 乗法を用いたヘパトグラム解析法を考案した。シミュレーション並びに 170 例の臨床例において本法の有用性を評価した結果、以下の結論を得た。

1) 直接積分線形最小 2 乗法は、従来の非線形最小 2 乗法に比べて不可欠であるパラメータの初期近似値の入力、反復計算によるパラメータの最適化を必要とせず、観察データより簡単な行列計算で直接にモデルパラメータ値を計算できる点で、計算の簡略化、自動化が可能であった。

2) 2 種類のモデル、すなわち、従来よりよく用いられる、トレーサの肝クリアランス (k_u)、排泄率 (k_e) をパラメータとした 1 コンパートメン

トモデル (モデル 1) と、これに肝内のトレーサの非特異的分布容量 (V_n) を加えたモデル (モデル 2) に基づいてシミュレーションを行った。直接積分線形最小 2 乗法におけるデータの統計誤差が、推定パラメータ値に及ぼす影響や、この影響を最小にするための各データ点の重み付けに関して検討した結果、各データ点の時間の逆数を重みとした場合が、最もデータ誤差の影響を受けず、正確なパラメータ値を計算できることが判明した。

3) 上記シミュレーションにおいて、直接積分線形最小 2 乗法と非線形最小 2 乗法による推定パラメータ値を比較したところ、いずれのパラメータも 2 方法間で良好な相関を示し、($r=0.98 \sim 0.99$)、しかもほぼ同一の数値を示した。しかし、計算時間では、直接積分線形最小 2 乗法の方が 5 倍以上の高速演算が可能であり、この方法の正確性、迅速性が確認された。

4) 170 例のヘパトグラムを対象に、臨床例における直接積分線形最小 2 乗法の有用性を確認するため、この方法と非線形最小 2 乗法を用いて、2 種類のモデルに基づきパラメータ値の推定を行った結果、各推定パラメータ値は良好な相関を示した ($r=0.92 \sim 0.99$)。以上より臨床例においても、この方法が従来の非線形最小 2 乗法と同等のパラメータ決定能力を持つことが証明された。

謝辞：稿を終えるに臨み、ご指導、ご校閲を賜りました恩師久田欣一教授に深甚なる謝意を表します。また直接ご指導頂きました油野民雄講師、中嶋憲一助手、横山邦彦助手をはじめ、終始研究にご協力頂きました核医学教室の皆様に感謝致します。

なお、本研究の一部は厚生省がん助成金久田班(1-40)、および文部省がん特別研究(番号課題 02152042)を用いて行われたことを付記して謝意を表します。

文献

- 1) 権 重祿、中川 肇、前田寿登、他 : Tc-99m-PMT 肝胆道シンチグラフィの deconvolution analysis による検討。核医学 24: 1303-1311, 1987
- 2) Brown PH, Juni JE, Lieberman DA, et al: Hepatocyte versus biliary disease: A distinction by deconvolutional analysis of technetium-99m IDA time-activity curves. J Nucl Med 29: 623-630, 1988

- 3) 楢林 勇, 石堂伸夫, 杉村和朗, 他:びまん性肝疾患におけるTc-99m-pyridoxyl-5-methyltriptophan(Tc-99m PMT)による定量的肝胆道機能解析法。核医学 21: 41-44, 1984
- 4) Velchik MG, Schwartz W, London JW, et al: Quantitative analysis of liver function in percutaneous transhepatic biliary drainage patients. Clin Nucl Med 10: 80-85, 1985
- 5) Gambhir SS, Hawkins RA, Huang SC, et al: Tracer kinetic modeling approaches for the quantification of hepatic function with technetium-99m DISIDA and scintigraphy. J Nucl Med 30: 1507-1518, 1989
- 6) Gallant AR: Nonlinear regression. The American Statistician 29: 73-81, 1975
- 7) Himmelblau DM, Jones CR, Bischoff KB: Determination of rate constants for complex kinetics models. Ind Eng Chem Fund 6: 539-543, 1967
- 8) Foss SD: A method of exponential curve fitting by numerical integration. Biometrics 26: 815-821, 1970
- 9) Vajda S, Godfrey KR, Valko P: Numerical deconvolution using system identification methods. J Pharmacokin Biopharm 16: 85-107, 1988
- 10) Gerald CF, Wheatley PO: Applied numerical analysis, Addison-Wesley, the U.S.A., 1989, p. 278-322
- 11) Netter J, Wasserman W, Kutner MH: Applied liner statistical models, IRWIN, Illinois, 1985, p. 226-270
- 12) Elliot ML, DiStefano III JJ: Multiexponential, multicompartmental, and noncompartmental modeling. II. Data analysis and statistical considerations. Am J Physiol 246: R665-R677, 1984
- 13) 花野 学:ファーマコキネティクス。花野 学, 南山堂, 東京, 1987, p. 116-128
- 14) 大崎紘一, 菊池 進, 緒方正名:ベーシックプログラムによる統計手法。同文書院, 東京, 1982, p. 83-85
- 15) Blasberg RG, Patlak CS, Fenstermacher JD: Selection of experimental conditions for the accurate determination of blood-brain transfer constants from single-time experiments: A theoretical analysis. J Cereb Blood Flow Metabol 3: 215-225, 1983
- 16) Huang SC, Carson RE, Phelps ME: Measurement of local blood flow and distribution volume with short-lived isotopes: A general input technique. J Cereb Blood Flow Metabol 2: 99-108, 1982
- 17) 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: 1-7, 1983
- 18) Yeh KC, Kwan KC: A comparison of numerical integrating argorithms by trapezoidal, Lagrange, Spline approximation. J Pharmacokin Biopharm 6: 79-98, 1978
- 19) Gibaldi M, Perrier D: Phsrmacokinetics, Marcel Dekker, New York, p. 433-444, 1982

Summary

Direct Integral Linear Least Square Regression Method for Kinetic Evaluation of Hepatobiliary Scintigraphy: Theory, Basic Analysis and Comparison with Non-linear Least Square Regression Method

Noriyuki SHUKE

Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University School of Medicine

In hepatobiliary scintigraphy, kinetic model analysis, which provides kinetic parameters like hepatic extraction or excretion rate, have been done for quantitative evaluation of liver function. In this analysis, unknown model parameters are usually determined using nonlinear least square regression method (NLS method) where iterative calculation and initial estimate for unknown parameters are required. As a simple alternative to NLS method, direct integral linear least square regression method (DILS method), which can determine model parameters by a simple calculation without initial estimate, is proposed, and tested the applicability to analysis of hepatobiliary scintigraphy. In order to see whether DILS method could determine model parameters as good as NLS method, or to determine appropriate weight for DILS method, simulated theoretical data based on prefixed parameters were fitted to 1 compartment model using both DILS method with

various weightings and NLS method. The obtained parameter values were then compared with prefixed values which were used for data generation. The effect of various weights on the error of parameter estimate was examined, and inverse of time was found to be the best weight to make the error minimum. When used this weight, DILS method could give close parameter values to those obtained by NLS method and both parameter values were very close to prefixed values. With appropriate weighting, the DILS method could provide reliable parameter estimate which is relatively insensitive to the data noise. In conclusion, the DILS method could be used as a simple alternative to NLS method, providing reliable parameter estimate.

Key words: Hepatobiliary scintigraphy, Hepatogram analysis, Direct integral linear least square regression method.