

《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 2 報)

—臨床上の有用性について (170 例での検討)—

秀 毛 範 至*

要旨 170 例の肝胆道シンチグラムを対象に直接積分線形最小 2 乗法を用いてコンパートメントモデル解析を行い、得られたモデルパラメータ値の臨床的意義を、モデルパラメータ値とシンチグラムの定性的評価との対比、および、肝機能検査データとの対比により検討した。その結果、各モデルパラメータ値は、視覚的所見と良好な対応を示し、肝機能検査データとも有意な相関を示した。以上の検討より、この解析法の臨床上の有用性が確認されたので、この方法の簡便性を生かし、肝内局所の機能分布評価の目的でパラメータ画像を作製した。本法は局所肝機能の定量評価を可能にする有用な方法と考えられた。

I. はじめに

直接積分線形最小 2 乗法 (Direct integral linear least regression method, 以下 DILS 法) をヘパトグラム解析に応用するに当たっての基礎的検討に関しては第 1 報に報告したが¹⁾、この方法は従来の非線形最小 2 乗法 (Non-linear least square regression method, 以下 NLS 法) に比し、同等のパラメータ決定能力を有するとともに、より迅速な演算が可能であるため、日常のデータ処理にはきわめて有用である。今回は、シンチグラムの定性的評価と対比するとともに、従来の肝機能検査値との相関を検討することにより、当教室で施行された 170 例の肝胆道シンチグラムについて、DILS 法により計算されたモデルパラメータ値の臨床的意義を検討した。

II. 対象と方法

1) 患 者

対象とした患者は、何らかの肝機能検査異常を示し、肝機能障害が疑われた 40 例、超音波検査上、肝管系の拡張を認め、胆道系の閉塞が疑われた 16 例、慢性肝炎 15 例、急性肝炎 6 例、胆石症 14 例、肝硬変 27 例、肝癌合併肝硬変 19 例、内科的黄疸 5 例、その他 28 例の総計 170 例である。

2) データ収集

Tc-99m-diethyl-IDA, 185 MBq (5 mCi) 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、フレームタイム 1 分で、60 分間連続収集し、全心、全肝に関心領域を設定後、時間放射能曲線を得た。

3) 解析モデルと計算

用いたモデルは、第一報に示した 2 つのモデル、すなわち肝へのトレーサクリアランス (k_u)、肝からのトレーサ排泄率 (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、これに肝内に存在する非特異的分布容量 (V_n) をパラメータとして加えたモデル (モデル 2) の 2 種類であ

* 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 毛 範 至

る¹⁾。この2種類のモデルに、肝の時間放射能曲線を DILS 法であてはめ、各モデルパラメータ値を決定した。排泄率 (k_e) の単位は時間の逆数 (1/分) で、関心領域の大きさに影響されないが、肝クリアランス (k_u)、非特異的分布容量 (V_n) は、単位に関心領域の容量を持つため、関心領域の大きさの影響を受ける。モデル2においては、関心領域の大きさに影響されないパラメータを得るために、 V_n (単位は、心の関心領域の容量/肝の関心領域の容量) を k_u (単位は、心の関心領域の容量/分/肝の関心領域の容量) で除した V_n/k_u (肝内の非特異的分布容量中のトレーサが肝に摂取されるまでの平均存在時間を意味し、単位は時間であり関心領域の大きさを単位に持たない) を求め、この新たな指標についても検討した。

4) 定性的評価との対比

各シンチグラムの定性的評価の結果とモデルパラメータ値の対応を検討するため、3つの主要な視覚的所見である、肝細胞機能低下を反映するとされる肝のトレーサ摂取低下 (静注5分後の心プール像の有無で判定)、肝内胆汁鬱滞を反映するとされる肝実質内トレーサ残存 (胆管系への排泄遅延を認めるが、胆管閉塞は認めない)、肝外胆汁鬱滞を反映するとされる肝内胆管内トレーサ停滞 (閉塞部より近位部での鬱滞を認める)²⁾、の有無について、それぞれ症例を2群に分け、各モデル

パラメータの平均値を比較した。有意性検定は等分散の組み合わせに対しては、通常の t 検定を行い、異分散の組み合わせに対しては Satterswaite の方法を用いた³⁾。

5) 各種肝機能検査との相関

各種肝機能検査と各モデルパラメータとの相関を直線回帰に基づく相関係数で求め、 t 検定で有意性を検討した。なお対象は、シンチグラム施行日前後1週間に施行された例のみに限定した。

6) パラメータ画像の作製

画像データのマトリックスサイズを 32×32 に圧縮後、東芝社製核医学データ処理システムの汎用言語である GPL (General Purpose Language)⁴⁾ を用いて、パラメータ画像を作製するプログラムを作製した。計算方法は DILS 法に基づき、肝の関心領域内の各ピクセルの時間放射能曲線について、パラメータ値を計算し、その結果を各ピクセルに戻し、各パラメータについての画像を作製するものである。

III. 結 果

肝の時間放射能曲線を、DILS 法で各モデルにあてはめた解析結果の一例を示す (Fig. 1)。いずれのモデルにおいても DILS 法によりパラメータの算出が可能であった。各モデルパラメータ値と視覚的評価との対応について検討した結果を

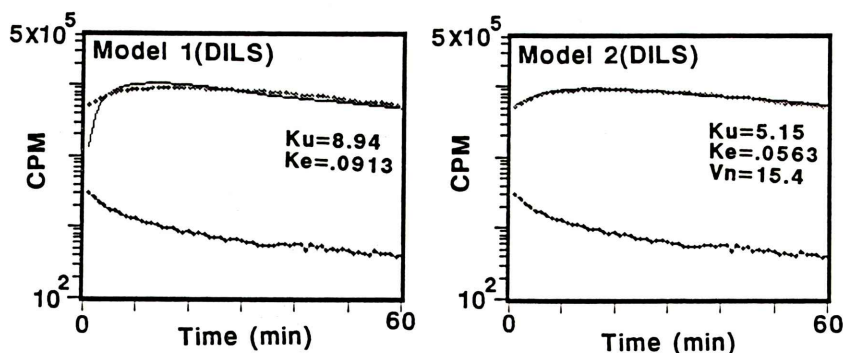


Fig. 1 Examples of curve fitting. Original liver time-activity curve (TAC) and calculated curves based on estimated parameters are shown with heart TAC which was used for input function. Dotted lines and solid lines represent observed data and fitted curve, respectively.

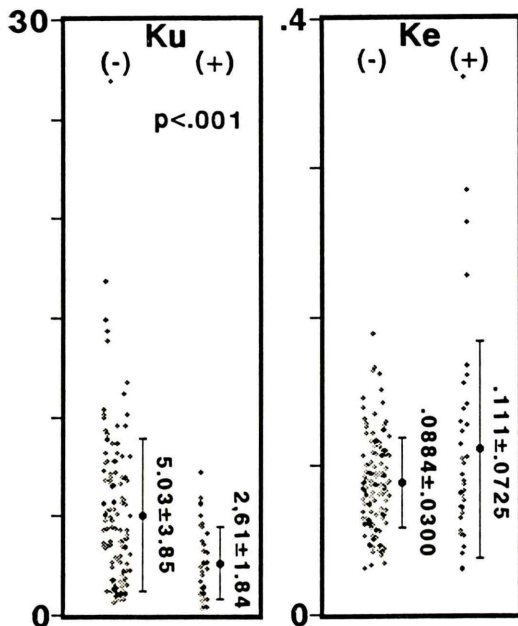


Fig. 2-1: Low uptake (Model 1). (+): Low uptake positive. (-): Low uptake negative.

Figs. 2, 3, 4 に示す。肝のトレーサ摂取低下所見の有無が最もよく反映されたのは、モデル1, 2とも肝クリアランス (k_u) であり、視覚的にトレーサ摂取低下が認められた群ではいずれのモデルでも、有意な k_u の低下を示した。モデル2では、非特異的分布容量 (V_n) を肝クリアランス (k_u) で除した V_n/k_u も有意な相関を示し、トレーサ摂取低下が認められた群では、 V_n/k_u は有意な増加を示した (Fig. 2-1, 2-2)。肝実質内トレーサ残存の認められた例では、モデル1のいずれのパラメータも有意な相関を示さなかったが、モデル2の V_n は肝実質内トレーサ残存所見を有意に反映する傾向 (有意水準10%で有意な増加を示す) を示し、 V_n を k_u で除した V_n/k_u は、有意水準1%で有意な増加を示した。今回検討したモデルパラメータの内では、モデル2の V_n , V_n/k_u が肝実質内トレーサ残存を有意に反映し得るパラメータであった (Fig. 3-1, 3-2)。肝内胆管内トレーサ停滞所見を呈した例では、モデル1, 2ともに k_e が有意な低下を示した (Fig. 4-1, 4-2) が、 k_u , V_n とは有意な相関は認めなかった。

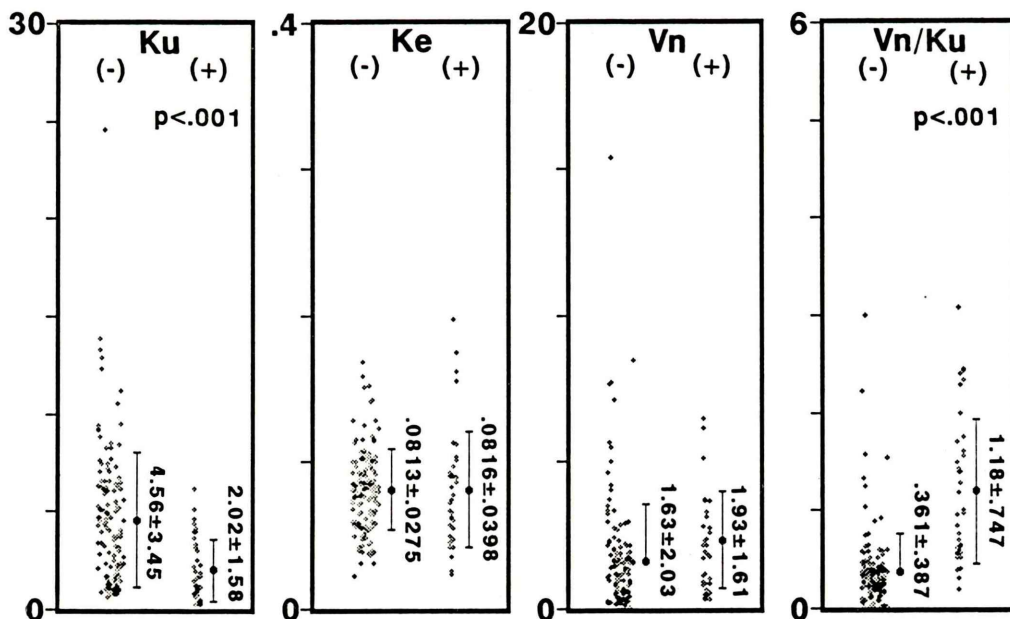


Fig. 2-2 Low uptake (Model 2). (+); Low uptake positive. (-); Low uptake negative.

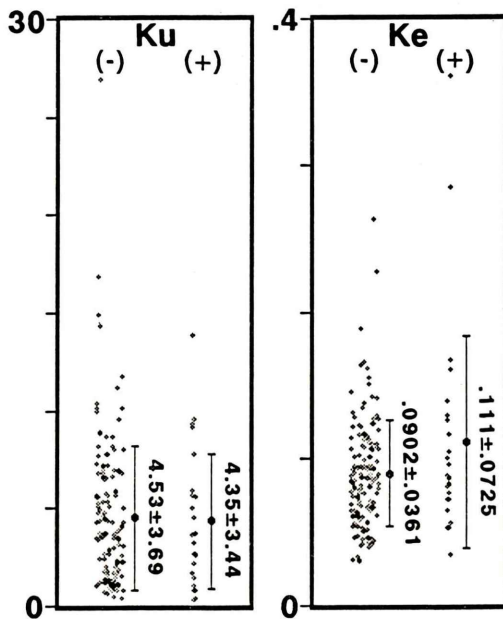


Fig. 3-1: Intrahepatic cholestasis (Model 1). (+): Intrahepatic cholestasis positive. (-): Intrahepatic cholestasis negative.

各肝機能検査成績と各モデルパラメータの直線相関に基づく相関係数を Table 1 に示す。各検査成績とモデルパラメータの相関のうち 5% 以下の有意水準で有意なものには★印を付した。各組合わせのうち最もよい相関を示したのは、モデル 2 の V_n/k_u と血中ビリルビン値で ($r=0.77$)、 k_u 、 V_n 単独のときよりも、より有意な相関を示した (Fig. 5)。

以上より、定性的所見との対比においては、肝実質内トレーサ残存と V_n/k_u との相関性や肝内胆管内トレーサ停滞と k_e との相関性を有する点で、モデル 2 の方がモデル 1 よりも有用と考えられた。また、既存の肝機能検査結果との相関においても、モデル 2 で得られたパラメータの方が、モデル 1 よりも良好な相関を示したので、モデル 2 の方が定量評価には有用であり、パラメータ画像を作製するにあたっては、モデル 2 を採用した。一例を Fig. 6 に示す。この症例は、右葉前上区の肝細胞癌で、同部のトレーサ摂取の低下が肝クリアランス (k_u) の低下部位として認められ、左葉外側区

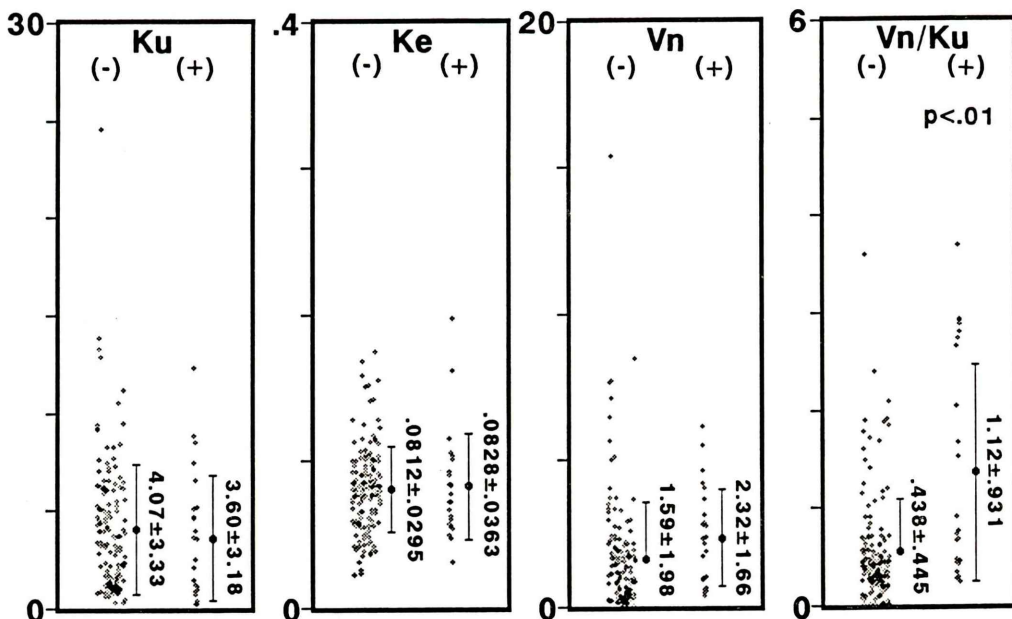


Fig. 3-2: Intrahepatic cholestasis (Model 2). (+): Intrahepatic cholestasis positive. (-): Intrahepatic cholestasis negative.

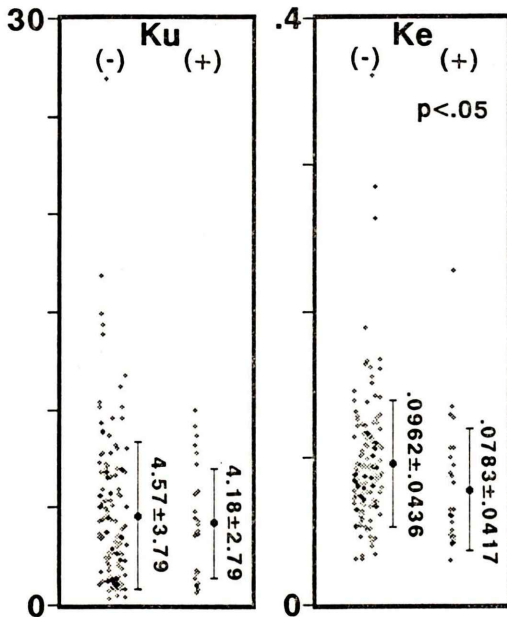


Fig. 4-1: Extrahepatic cholestasis (Model 1). (+): Extrahepatic cholestasis positive. (-): Extrahepatic cholestasis negative.

に認められる区域性の肝内胆管内胆汁停滞がトレーサ排泄率(k_e)の低下部位として明瞭に示されている。しかもこの胆汁停滞部位では、 V_n の分布はさほど変化を示さず、肝内胆管内胆汁鬱滞が k_e に反映されることをよく示している。またこのパラメータ画像に見るように、 k_u と V_n は逆の分布を示しており、肝細胞機能低下部位での特異的トレーサ摂取の低下と非特異的分布容量の増大が明瞭に示されている。 V_n/k_u の分布は、ほぼ V_n の分布に一致しており、 k_u と逆の分布を示している。機能低下部位では平均肝摂取時間が延長していることがわかる。

IV. 考 案

肝胆道シンチグラムの解析モデルとしては、今回用いたモデルのごとく、肝を1コンパートメントとみなして、肝から血中へのトレーサ逆流と、肝からのトレーサ排泄を区別せず、総排泄率としてとらえたモデル⁵⁾と、肝に肝実質と肝内胆汁の2つのコンパートメントを仮定し、肝実質コンパ

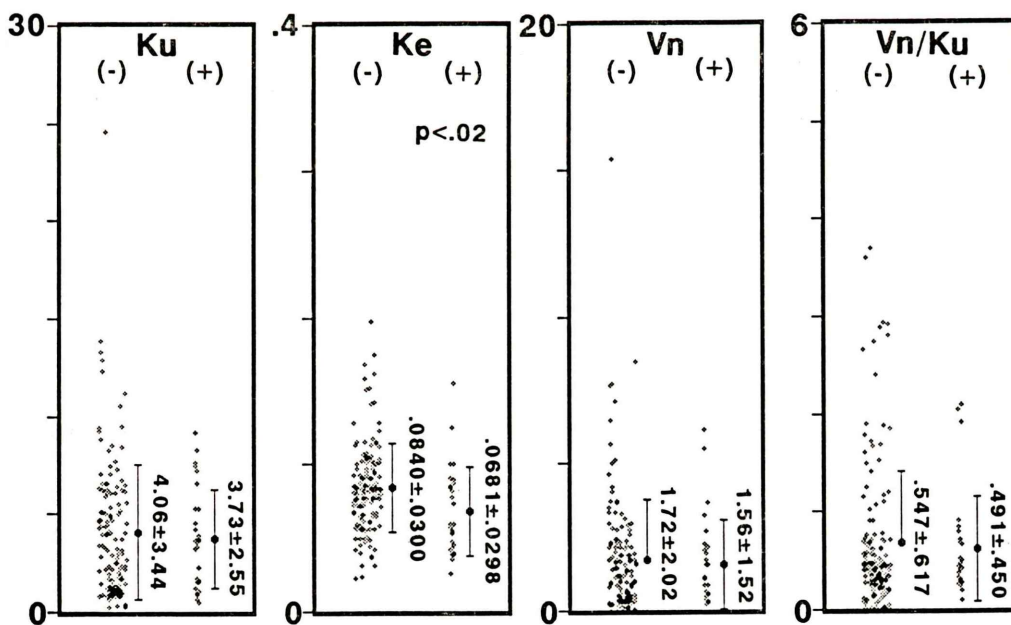
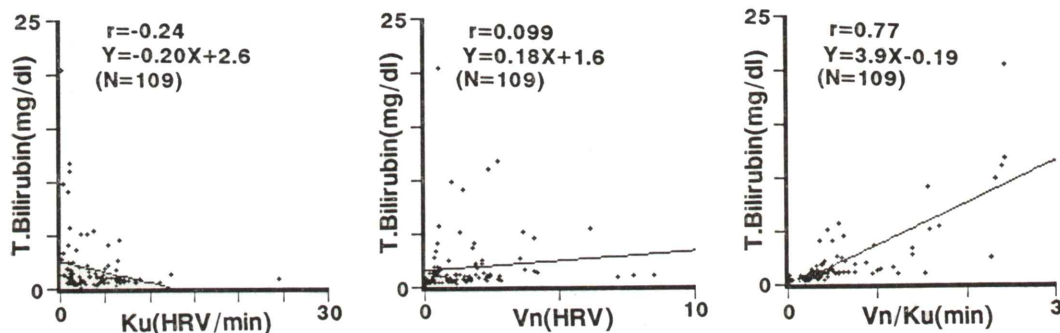


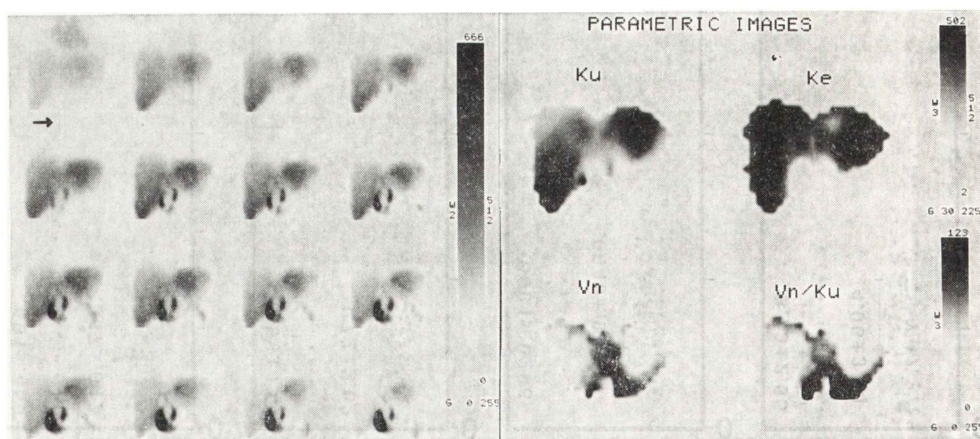
Fig. 4-2 Extrahepatic cholestasis (Model 2). (+): Extrahepatic cholestasis positive. (-): Extrahepatic cholestasis negative.

Table 1 Correlation coefficients between model parameters and hepatic function data

	Model 1		Model 2			
	Ku	Ke	Ku	Ke	Vn	Vn/Ku
T. Bil (N=109)	-.184	.498****	-.235**	.235**	.099	.775****
D. Bil (N=96)	-.201	.507****	-.248**	.261**	.063	.739****
I. Bil (N=96)	-.060	.395****	-.115	.260**	.171	.431****
GOT (N=97)	-.140	.048	-.140	.033	-.088	.104
GPT (N=108)	-.099	.038	-.097	.038	-.087	.012
LDH (N=106)	-.136	.115	-.148	.111	-.025	.154
ALP (N=106)	-.081	.094	-.095	.010	.029	.280***
γ -GTP (N=105)	-.073	.109	-.093	.073	.052	.109
ChE (N=94)	.048	-.008	.075	.112	-.175	-.363****
ZTT (N=102)	-.147	.073	-.147	.054	-.098	.204*
TTT (N=102)	-.164	.111	-.163	.105	-.130	.158
ICG15' (N=32)	.157	.247	.048	.238	.535***	.358*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.02$, *** $p < 0.01$, **** $p < 0.001$ **Fig. 5** Correlation between total bilirubin and Model 2 parameters (ku, Vn, Vn/ku).

HRV is a abbreviation of heart ROI volume.

**Fig. 6** An example of Parametric image. Three parametric images based on model 2 are shown with the original serial images.

ートメントから肝内胆汁のコンパートメントへの移入, 肝内胆汁のコンパートメントから肝外への排泄, 肝実質のコンパートメントから血中への逆流の3つの過程をそれぞれ区別するモデルが報告されている^{6,7)}。

実際のトレーサの動態を考慮すると, 後者のモデルの方が生理学的動態に忠実であり, より詳細な動態評価が可能と考えられる。しかし, 実際に観察データをこのモデルにあてはめてモデルパラメータを決定する場合, モデルパラメータ数の増加のため, 各パラメータを充分小さい推定誤差範囲で決定するのは難しく, パラメータのとりうる値に何らかの仮定を置いたり, 上限値, 下限値を設定するなどの工夫をしないと必ずしも一定の値に収束しない欠点を有する^{6,8)}。またパラメータ間に相関関係があるために, 2つのパラメータを分離して決定できない(一方のパラメータ値を大きく動かしても, 残差2乗和を大きくしないようなもう一方のパラメータ値が存在するため, 2つのパラメータを分離して決定できない)等の問題が生じることもある⁹⁾。このように肝の時間放射能曲線の変化を各パラメータ値の変化として捉えるのは必ずしも容易ではない。これは肝の放射能を, 肝実質と肝内胆管系との放射能に区別せず, これらを合わせた全肝の時間放射能曲線を観察データとして用いるため, 血中, 肝実質, 肝内胆管系間の各パラメータ値を決定するのに充分な情報量を観察データが持たないためと考えられる。このような問題を考慮すると, 肝を1コンパートメントとみなしてパラメータ数を減らし, 決定パラメータ値の推定誤差を小さくして収束性をよくした方が, 多数の臨床例を評価する上では, より実用的であり比較評価も簡単である。このような理由から1コンパートメントモデルを今回用いたが, 1コンパートメントでも, これに非特異的分布容量を加えることにより, 観察データとの適合性はよくなり, 定性的異常所見との対比でも肝トレーサ摂取の低下を検出できるだけでなく, トレーサの肝実質内残存と肝内胆管内停滞もある程度把握することが可能であった。すなわち今回の結果

では, 肝トレーサ摂取の低下は, k_a および V_n/k_a に, 肝実質内トレーサ残存は V_n/k_a に, 肝内胆管内トレーサ停滞は k_e に反映され, 各定性的異常所見はパラメータ値の有意な変化として現れた。肝実質内トレーサ残存と V_n/k_a とが, 肝内胆管内トレーサ停滞と k_e とが相関する結果を示した理由としては以下のようなことが考えられる。肝実質内トレーサ残存をイメージ上認めるような例では, 肝細胞の処理能力の低下により, 肝実質内に胆管系に排泄されず血中と交換可能なトレーサの分画(交換可能分画)が増加するために血中への逆流が増加していることが推測される。この肝実質と血中とのトレーサ交換の過程が速いとする, この過程に平衡状態が生じ⁹⁾, 交換可能分画に存在するトレーサ量と血中のトレーサ濃度の比は一定とみなすことが可能である。この比は代謝を受けずに非特異的に存在するトレーサの分布容量であり, モデル2の非特異的分布容量(V_n)に相当する。したがって, この交換可能分画の増加は V_n の増加として反映されることになる。また, このような例では肝細胞機能低下により肝のトレーサ摂取の低下も生じるであろうから, 肝クリアランス(k_a)の低下もおこり, 結果として, 肝実質内トレーサ残存は, 平均肝摂取時間(V_n/k_a)の上昇となって現れるものと考えられる。逆に肝外性閉塞で, 肝内胆管内トレーサ停滞を示すような例では, 病変は肝実質から胆管系への排泄遅延よりも胆管系の閉塞が主であるから, V_n の増加よりも, 肝外への(関心領域外への)排泄遅延が存在するために k_e の低下として現れるものと考えられる。このように今回用いたモデルでも, 各パラメータの算出は, それぞれ対応する病態がある程度反映し, 定性的評価を補う定量的評価法として充分利用可能である。

今回のモデル2のように肝内に非特異的分布容量(V_n)を仮定したモデルは従来より報告されているが¹⁰⁾, V_n の決定には肝からのトレーサ排泄を無視し得る最初の数点のデータのみが用いられている。データの統計誤差を考慮した場合, 今回のDILS法の如く多くのデータ点を使って V_n を

含む3つのパラメータを同時に決定した方が、計算に用いるデータ点を選択する必要もなく、主観的要素のはいらない、より客観的な評価法であると言える。しかも DILS 法を用いることにより、計算の簡略化が可能であり、各ピクセルごとにパラメータ値を計算し、パラメータ画像の作製を行うことも容易である。トレーサ分布の決定要因の1つである肝の血流は局所で異なり¹¹⁾、また病態によっては、局所的な胆汁排泄異常を呈する場合が存在する¹²⁾。このような場合でも、パラメータ画像による局所肝機能の定量評価は、肝全体像を捉えた解析ではわからない、病変の存在部位と重症度を明らかにできる点で有用な方法と考えられる。

各疾患でパラメータ値が差を示すかどうかを検討したが、有意な差を示したのは、肝硬変における V_n/k_u の上昇のみで、他の疾患ではいかなるパラメータも有意な差を示さず、疾患特異的なパターンも存在しなかった。これはおそらく、同一疾患でも、肝機能障害の程度や病態の進行の程度によりパラメータ値も変動するため平均値の比較では差を示しえないが、肝硬変の場合、高度の肝細胞機能障害を生じ易く、平均値の比較においても、他の疾患に比し有意な差を示したものと思われる。

V. 結 論

1) 2種類のモデル、すなわち、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)の各パラメータの臨床的意義を、視覚的所見との対比において検討した結果、肝のトレーサ摂取低下所見は、モデル1では k_u に、モデル2では k_u と V_n/k_u に反映された。肝実質内 RI 残存所見は、モデル1ではいずれのパラメータも有意な相関結果を示さなかったものの、モデル2の V_n/k_u のみが有意な相関結果を示した。肝内胆管内 RI 停滞所見は、モデル1, 2とも k_e が最も有意な相関を示した。以上より、肝実質内 RI 残存を検出できる点でモデル2の方が、モデル1よりも、解析モデルとして適当であると考えられた。

2) モデル2のパラメータである肝クリアランス (k_u) と非特異的分布容量 (V_n) は、単位に関心領域の容量を持つため、設定する関心領域の大きさに少なからず影響を受ける。これを除外する目的で V_n と k_u の比、平均肝摂取時間 (V_n/k_u) を求めたところ、 V_n/k_u は、肝実質内 RI 残存所見の有無、肝トレーサ摂取低下所見の有無とよく関連し、各々のパラメータ単独のときよりも有意な相関結果を示した。 V_n/k_u は関心領域の大きさに影響されない肝機能指標として有用であると考えられた。

3) モデル1, 2の各パラメータと各種肝機能検査成績との相関を検討した結果、最も高い相関を示したのは、血中ビリルビン値と V_n/k_u で良好な正の相関 ($r=0.77$) を示した。

4) 非線形最小2乗法 (NLS 法) では実際上不可能であるパラメータ画像の作製を、直接積分線形最小2乗法 (DILS 法) の簡便性を生かして、モデル2に基づいて作製した。局所肝機能を3つのパラメータに分離したうえ、視覚的に定量評価できる点で、きわめて有用な方法と考えられた。

以上、DILS 法によるコンパートメントモデル解析は、パラメータ画像の作製も容易に行えるきわめて有用な方法であると考えられた。ヘパトグラム解析用のモデルとして、モデル1と2を比較したが、モデル2の方が視覚所見との対応がよく、モデル2を用いた DILS 法によるヘパトグラム解析が、日常、簡便に行い得る客観的定量的評価法として最も有用であると結論された。

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(課題番号 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) 秀毛範至：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―. 核医学 **28**: qq-qqq, 1991
- 2) Lieberman DA, Krishnamurthy GT: Intrahepatic versus extrahepatic cholestasis; Discrimination with biliary scintigraphy combined with ultrasound, *Gastroenterology* **90**: 734-743, 1986
- 3) Rosner B: Fundamentals of biostatistics, PWS, The U.S.A., 1986, pp. 246-262
- 4) 東芝メディカル㈱：New GMS ソフトウェア V 4.0 画像処理用言語 (GPL) 取扱説明書, 1989
- 5) 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
- 6) Gambhir SS, Hawkins RA, Huang SC, et al: Tracer kinetic modeling approaches for the quantification of hepatic function with technetium-99m DISIA and Scintigraphy. *J Nucl Med* **30**: 1507-1518, 1989
- 7) Brown PH, Krishnamurthy GT, Bobba VVR, et al: Radiation dose calculation for Tc-99m HIDA in health and disease. *J Nucl Med* **22**: 177-183, 1981
- 8) Berman M, Shahn E, Weiss MF: The routine fitting of kinetic data to models: A Mathematical formalism for digital computers. *Biophys J* **2**: 275-287, 1962
- 9) 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
- 10) Tarolo GL, Picozzi R, Palagi B, et al: Comparative quantitative evaluation of hepatic clearance of diethyl-IDA and para-butyl-IDA in jaundiced and non-jaundiced patients. *Eur J Nucl Med* **6**: 539-543, 1981
- 11) Kashiwagi T, Kimura K, Suematsu T, et al: Heterogeneous intrahepatic distribution of blood flow in humans. *Eur J Nucl Med* **6**: 545-549, 1981
- 12) Krishnamurthy S, Krishnamurthy GT: Nuclear Hepatology: Where is it heading Now. *J Nucl Med* **29**: 1144-1149, 1988

Summary

Direct Integral Linear Least Square Regression Method for Kinetic Evaluation of Hepatobiliary Scintigraphy: Clinical Application and Evaluation of 170 Hepatograms

Noriyuki SHUKE

Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University School of Medicine

Kinetic evaluation of 170 hepatobiliary scintigrams was performed using direct integral linear least square regression method (DILS method). Liver time-activity curve (TAC) data were fitted to 2 types of 1 compartment model using heart TAC as input function. One model was 1 compartment model with 2 parameters (extraction rate (k_u) and excretion rate (k_e)), the other had another parameter for representing non-specific volume of distribution (V_n) in liver. Obtained parameter estimate was then examined to see how they correlate with three major visual findings of scintigram; low tracer uptake, intrahepatic cholestasis, extrahepatic cholestasis. In both models, k_u showed significant difference between low uptake positive and negative groups and k_e showed significant difference between extrahepatic cholestasis positive and negative groups. Only mean uptake time (V_n/k_u) by 3 parameter model showed sig-

nificant difference between intrahepatic cholestasis positive and negative groups, although the other 2 parameters (k_u , k_e) were insensitive to intrahepatic cholestasis in either model. Thus, the 3 parameter model was superior to the 2 parameter model because of its sensitivity to intrahepatic cholestasis and ability to differentiate extrahepatic and intrahepatic cholestasis as the difference of parameter values. Based on this 3 parameter model, parametric images were generated by calculating parameter value of each pixel using the DILS method. The DILS method could determine parameters by simple calculation, and hence was very powerful in processing parametric images, which processing otherwise required immense calculation.

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