

《研究速報》

ダイナミック SPECT と N-isopropyl-p-[¹²³I] iodoamphetamine を用いた局所脳血流量および分配定数の新しい解析法： ——グラフプロット法による定量化の試み——

横井 孝司*,** 飯田 秀博* 菅野 巖*

要旨 ¹²³I-IMP による局所脳血流量および脳血液分配定数の定量化のために、脳内の ¹²³I-IMP の挙動が 2 コンパートメントモデルに従うと仮定した、ダイナミック SPECT とグラフプロット法による新しい解析方法を開発した。すなわち、まずその基本微分方程式を時間積分して線形化し、動脈血中 IMP 濃度積分値で割ることによって、ある時間での脳組織 IMP 濃度と動脈血中 IMP 濃度積分値の比 $[Y(t)=C_b(t)/\int_0^t C_a(s)ds]$ と、脳組織 IMP 濃度積分値と動脈血中 IMP 濃度積分値の比 $[X(t)=\int_0^t C_b(s)ds/\int_0^t C_a(s)ds]$ の間には直線関係を得、 $X(t)$, $Y(t)$ をグラフプロットすれば、その直線の Y 軸切片が局所脳血流量 (K_1)、傾きが洗い出し係数 (k_2)、X 軸切片が脳血液分配定数 (λ) を表すことを導きだした。本法を正常人 ($n=4$) のダイナミック SPECT 測定で得られたデータに適用して、局所脳血流量と分配定数を計算した。灰白質では $K_1=40.8\pm 6.5$ ml/100 g/min, $\lambda=28.8\pm 5.3$ ml/g, 白質では $K_1=29.1\pm 4.7$ ml/100 g/min, $\lambda=28.1\pm 7.1$ ml/g であった。

I. 目 的

N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine(¹²³I-IMP) による局所脳血流量および分配定数の定量化のために、グラフプロット法による新しい解析方法を開発した。脳からの洗い出しを無視した microsphere モデル¹⁾に基づいた方法は、スキャン時間が短かければ K_1 に対してそれほど誤差を与えないが、良い画質を得るためにスキャン時間を長くすれば、洗い出し影響を無視できず K_1 を過小評価する。また分配定数の測定はできない。2 コンパートメントモデルを仮定した非線形最小二乗法によるダイナミック解析は、 K_1 と k_2 が同時

に求められるが、解析方法が複雑であり計算時間がかかる。

われわれは、この問題を解決するために新しい解析方法を開発した。本法は、2 コンパートメントモデルを仮定し、その基本微分方程式を線形化することによって K_1 および k_2 を同時に高速に計算できる。本報告では、まず本法の数学的理論を記述し、次に正常人のダイナミック SPECT データへの適用とシミュレーションによる検討を行った。

II. 理 論

¹²³I-IMP の挙動を 2 コンパートメントモデルに従うと仮定し、次の式を得る。

$$\frac{dC_b(t)}{dt} = K_1 C_a(t) - k_2 C_b(t) \quad (1)$$

ここで、 $C_a(t)$, $C_b(t)$ はそれぞれ半減期補正された動脈血中放射能濃度、脳組織放射能濃度、 K_1 は局所脳血流量、 k_2 は脳から血液プールへの洗い出し係数を表し、これらの比 $\lambda=K_1/k_2$ は脳血液

* 秋田県立脳血管研究センター放射線医学研究部

** 島津製作所 医用第二技術部

受付：3年4月23日

最終稿受付：3年6月11日

別刷請求先：京都市中京区西ノ京桑原町1 (☎ 604)

㈱島津製作所 医用第二技術部

横井 孝 司

分配定数を表す。(1)式の微分方程式の微分項を消去するために初期条件 $C_b(0)=0$ で両辺を時間積分して次式を得る。

$$C_b(t) = K_1 \int_0^t C_a(s) ds - k_2 \int_0^t C_b(s) ds \quad (2)$$

ここで $\int_0^t C_a(s) ds$ および $\int_0^t C_b(s) ds$ はスキャン開始からある時間 t まで積分された動脈血中トレーサ濃度および脳組織トレーサ濃度である。(2)式両辺を $\int_0^t C_a(s) ds$ で割れば次式を得る。

$$Y(t) = K_2 - k_2 X(t) \quad (3)$$

ここで

$$X(t) = \frac{\int_0^t C_b(s) ds}{\int_0^t C_a(s) ds}, \quad Y(t) = \frac{C_b(t)}{\int_0^t C_a(s) ds}$$

ここで、 $X(t)$ を横軸に、 $Y(t)$ を縦軸に取りプロットすれば直線関係が得られ、 Y 軸切片が脳血流量 K_1 を、傾きが洗い出し係数 k_2 を表すことになる。また脳血液分配定数 λ は X 軸切片となる。この方法は、直線回帰分析で簡単に2つのパラメータを求めることができ非常に高速である。

III. 方 法

1. SPECT 測定

正常男性4例を対象とした。 ^{123}I -IMPを222MBq静注後、リング型SPECT装置HEADTOME-II²⁾を用いて2分測定9回、4分測定9回、そして3分測定1回、合計57分のダイナミック測定を行った。また、210分後にも6分間の測定と動脈採血を行った。動脈血中トレーサ濃度は橈骨動脈からIMP投与直後より15秒間隔で12回、以後数秒から数分間隔で採血し、オクタノール抽出をして時間放射能曲線とした。解析はダイナミックイメージ上に関心領域を選んで脳組織 ^{123}I -IMP濃度とし、(3)式から直線回帰分析より K_1 および λ を計算した。また本法の正当性を検証するために、プロットした直線の相関係数 r を求めた。

2. シミュレーション

異なった血流量を持つ2種類以上の組織を混合して測定した場合、SPECT装置の空間分解能の

不十分さから生じる組織混在効果によって、得られる血流量は系統的な誤差を含んでいる^{3,4,6)}。この組織混在効果による誤差は解析方法によってその程度が違うので、シミュレーションで評価する必要がある。この影響を調べるために、 K_1 が60 ml/100 g/minと20 ml/100 g/minの組織が同じ割合で混合している(平均 K_1 が40 ml/100 g/min)と仮定してシミュレーションを行った。すなわち、それぞれの K_1 で脳組織放射能カーブ $C_b(t)$ を4次のRunge-Kutta法で15秒間隔で作し、それらを同じ割合で加え(3)式に当てはめてプロットした。この時、分配定数は30 ml/gと仮定し、動脈血中濃度 $C_a(t)$ は実際に測定された代表的なデータを用いた。

IV. 結 果

Figure 1は実際に(3)式に従って $X(t)$ 、 $Y(t)$ をプロットした代表的な関心領域のグラフである。回帰直線は、57分間のダイナミック測定で得られたデータで求めた。直線の Y 軸切片が局所脳血流量 K_1 、傾きが洗い出し係数 k_2 そして X 軸切片が分配定数 λ を表す。また、210分でのデータも示してある。Table 1に本法で求めた各関心領域の K_1 および分配定数 λ の値を示す。4人の平均値は灰白質では $K_1=40.8 \pm 6.5$ ml/100 g/min, $\lambda=28.8 \pm 5.3$ ml/g、白質では $K_1=29.1 \pm 4.7$ ml/100 g/min, $\lambda=28.1 \pm 7.1$ ml/gであった。なお計算には、パーソナルコンピュータ(Macintosh SE/30, Apple)と汎用表計算ソフト(Excel, Microsoft社)を用い、一つのROIに対して数秒で計算が行えた。また、プロットした直線の平均相関係数 r は、測定時間57分において灰白質で -0.933 ± 0.050 ($n=32$)、白質で -0.835 ± 0.109 ($n=8$)であった。

Figure 2はシミュレーションによる組織混在効果の影響を示す。矢印は測定時間57分と210分に対応する点を示し、回帰直線は57分までのデータによって計算した。回帰直線からわかるように測定時間が57分では $X(t)$ と $Y(t)$ の間の直線性はほぼ保たれており($r=-0.999$)、平均 K_1 を40 ml/100 g/minに仮定したのに対して、求めら

れた K_1 は 39.8 ml/100 g/min とほぼ一致した。
一方、分配定数は $\lambda=30$ ml/g を仮定したのに対

して、求められた値は 25 ml/g で -16.7% の誤差を与えた。

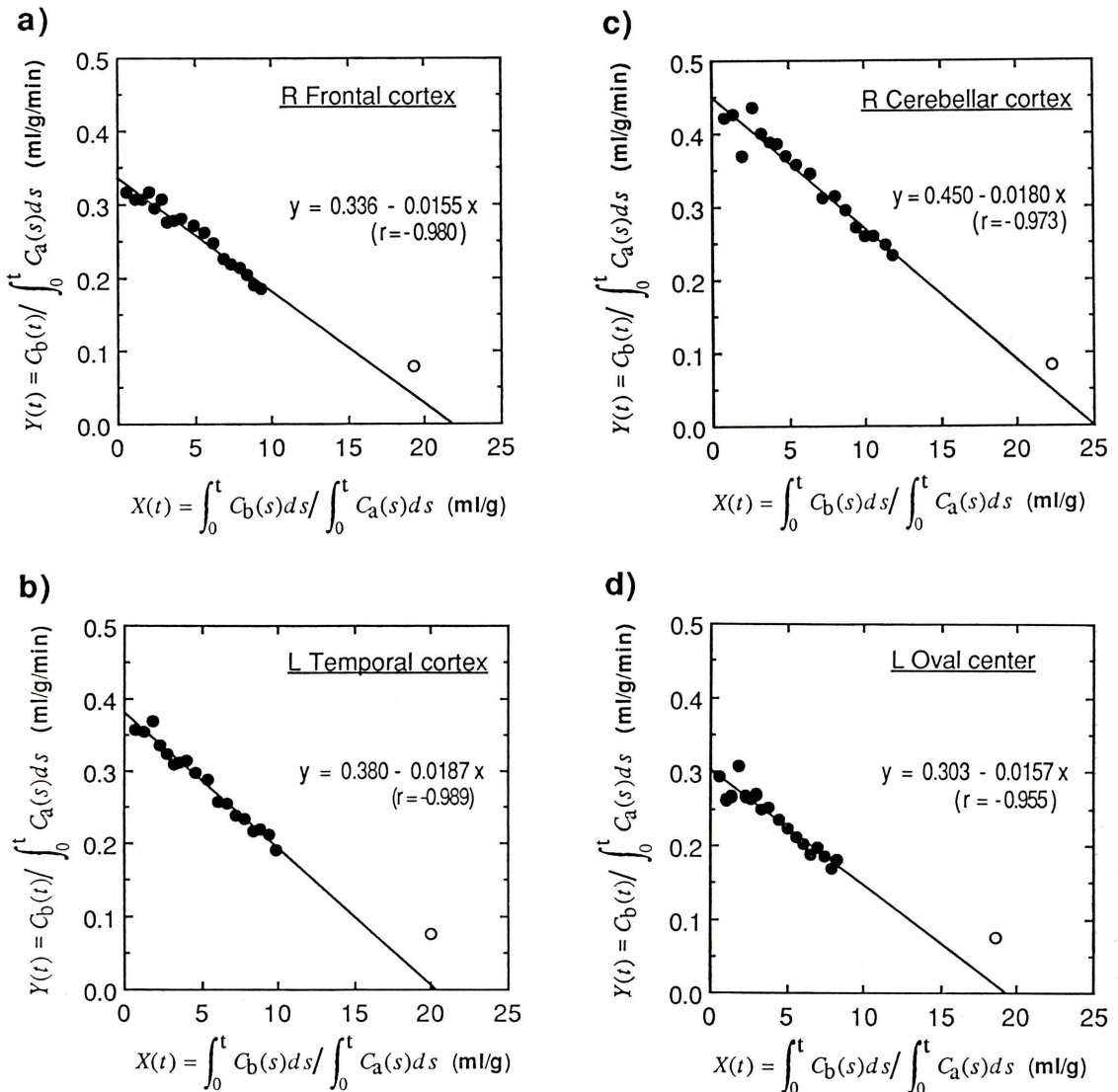


Fig. 1 Typical plots of the present graphical plot analysis in regions of a) the right frontal cortex, b) the left temporal cortex, c) the right cerebellar cortex, and d) the left oval center. The y-intercept and x-intercept of the line represent the cerebral blood flow K_1 and partition coefficient λ ($=K_1/k_2$), respectively. The slope of the line represents the k_2 . The linear regression analyses were performed using dynamic data obtained from 0 to 57 min (●). The data measured at 210 min (○) was also plotted.

Table 1 Regional cerebral blood flow and partition coefficients in four normal subjects using the present method

Subject no.		1			2			3			4		
Region		K ₁	λ	r	K ₁	λ	r	K ₁	λ	r	K ₁	λ	r
Frontal cortex	R	33.6	21.7	-0.980	32.8	31.0	-0.858	44.1	27.6	-0.930	40.9	33.2	-0.879
	L	37.6	21.0	-0.971	30.2	38.9	-0.859	39.9	29.1	-0.876	35.8	30.2	-0.756
Temporal cortex	R	37.1	21.8	-0.987	34.4	24.1	-0.974	42.5	30.5	-0.938	38.6	24.5	-0.934
	L	38.0	20.3	-0.989	36.0	27.5	-0.964	40.0	37.4	-0.846	39.3	29.0	-0.908
Parietal cortex	R	36.4	23.1	-0.974	31.1	23.3	-0.955	45.1	31.6	-0.931	44.6	23.3	-0.917
	L	40.6	24.4	-0.967	36.0	29.0	-0.921	53.7	36.5	-0.921	43.4	32.5	-0.932
Cerebellum	R	45.0	25.0	-0.973	35.8	33.5	-0.934	51.9	37.8	-0.955	52.5	29.6	-0.964
	L	44.9	24.1	-0.981	39.0	32.9	-0.952	54.2	33.5	-0.956	51.1	33.0	-0.981
Oval center	R	32.6	20.4	-0.985	21.2	40.8	-0.653	33.1	24.5	-0.860	31.5	30.6	-0.855
	L	30.3	19.3	-0.955	22.2	25.5	-0.761	30.0	31.3	-0.759	32.2	32.6	-0.853
Gray mean		40.8	28.8	-0.933									
S.D.		6.5	5.3	0.050									
White mean		29.1	28.1	-0.835									
S.D.		4.7	7.1	0.109									

K₁, cerebral blood flow (ml/100 g/min); λ, partition coefficient (ml/g); r, the coefficient of linear correlation between X (t) and Y (t) in the eq. (3).

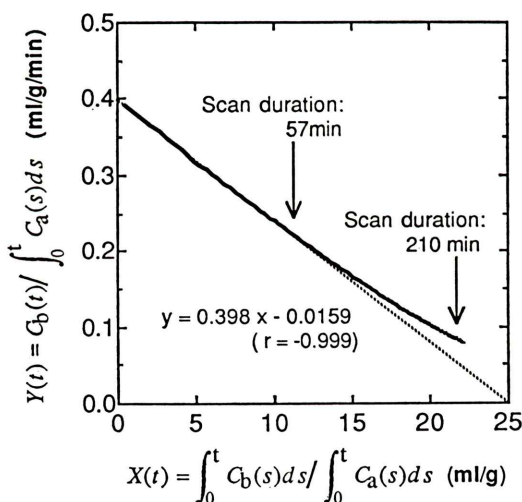


Fig. 2 Simulation of tissue heterogeneity in the present graphical plot method. The value of K₁ was assumed to be 60 ml/100 g/min and 20 ml/100 g/min in the gray matter and white matter, respectively. Tissue blood partition coefficient λ were assumed to be 30 ml/g in the both gray and white matter. The mixture of 50% gray and 50% white matter was assumed. The linear regression analysis was performed using the data obtained from 0 to 57 min.

V. 考 察

本法が成立するためには、2コンパートメントモデルの妥当性が吟味されなければならない。もし2コンパートメントモデルが成立するなら、本法によるプロットは(3)式からわかるように完全な直線となるはずである。4人の正常人のSPECT測定から得られたデータからプロットした直線の平均相関係数rは、測定時間57分において灰白質で -0.933 ± 0.050 (n=32)、白質で -0.835 ± 0.109 (n=8)で、この仮定がほぼ妥当であると思われる。これは従来の非線形最小二乗法を用いた解析の報告とも一致する⁵⁾。210分でのデータをプロットすると直線よりやや上に位置し、この点も含めて計算すると、K₁を過小評価する傾向があった。この原因の一つとして、シミュレーション(Fig. 2)で示したように組織混在効果による非線形形で説明できる。シミュレーションによって評価された組織混在効果による誤差は、測定時間57分では、K₁に対してほとんど影響を与えないことがわかった。一方、λに対しては過小評価を与えることがわかった。測定時間が長くなると

K_1 は誤差が大きくなり、逆に λ は誤差が少なくなった。この傾向は、他の解析方法でも同様な報告がなされている⁶⁾。分配定数 λ は、従来報告されている値 (34.6 ± 8.4)⁵⁾ よりやや低い、組織混在効果による過小評価であると考えられる。

本法の実用上の利点は、非線形最小二乗法のよ様な特別なプログラムを必要とせず、計算が非常にやき行えることである。よって、 K_1 および λ の同時画像化も実用的な時間で可能であると考えられる。本法のように微分方程式の階数を上げることによって線形化し、未知数を高速に計算する方法は、すでに Blomqvist⁷⁾ の 3 コンパートメントモデルに応用した報告がある。われわれが開発した方法は、線形化しただけではなく、動脈血中濃度の時間積分値で両辺を割ることによって直線関係を得、プロットした直線の Y 軸切片、X 軸切片、および傾きがそれぞれ K_1 、 λ 、 k_2 などの生理学パラメータを表すことが特徴である。方法論的にはブドウ糖代謝率を、プロットした直線の傾きから求める Patlak⁸⁾ らの方法と似ている。

今回われわれは、入力関数 $\text{Ca}(t)$ を動脈採血によって測定したが、Matsuda⁹⁾ らによって提案された標準入力関数と静脈採血による較正法を採用すればさらに簡略化できる。

V. 結 論

- 1) 脳内の ^{123}I -IMP の挙動を 2 コンパートメントモデルと仮定したグラフプロット法による新しい解析方法を開発し、臨床測定とシミュレーションにより本法の評価を行った。
- 2) プロットした直線の平均相関係数 r は、灰白質で -0.933 ± 0.050 、白質で -0.835 ± 0.109 で、2 コンパートメントモデルによる本法の解析が妥当であることがわかった。
- 3) 4 人の正常人に対して行ったダイナミック

SPECT 測定から、灰白質では $K_1 = 40.8 \pm 6.5 \text{ ml/100 g/min}$ 、 $\lambda = 28.8 \pm 5.3 \text{ ml/g}$ 、白質では $K_1 = 29.1 \pm 4.7 \text{ ml/100 g/min}$ 、 $\lambda = 28.1 \pm 7.1 \text{ ml/g}$ が得られた。

謝辞：稿を終えるにあたり、秋田脳血管研究センター放射線科の各位に感謝いたします。

文 献

- 1) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-(^{123}I)-iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* 23: 196-203, 1982
- 2) Kanno I, Uemura K, Miura S, et al: HEAD-TOME: a hybrid emission tomograph for single photon and positron emission imaging of the brain. *J Comput Assist Tomogr* 5: 216-226, 1981
- 3) Kanno I, Lammertsma AA, Heather JD, et al: Measurement of cerebral blood flow using bolus inhalation of C^{15}O_2 and positron emission tomography: Description of the method and its comparison with the C^{15}O_2 continuous inhalation method. *J Cereb Blood Flow Metab* 4: 224-234, 1984
- 4) Huang S-C, Mahoney DK, Phelps ME: Quantitation in positron emission tomography: 8. Effects of nonlinear parameter estimation on functional images. *J Comput Assist Tomogr* 11: 314-315, 1987
- 5) 日向野修一, 穴戸文男, 相沢康夫, 他: ^{123}I -IMP Brain SPECT のコンパートメントモデル解析. *核医学* 27: 51-54, 1990
- 6) Yokoi T, Kanno I, Iida H, et al: A new approach of weighted integration technique based on accumulated images using dynamic PET and H_2^{15}O . *J Cereb Blood Flow Metab* 11: 492-501, 1991
- 7) Blomqvist G: On the construction of functional maps in positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 4: 629-632, 1984
- 8) Patlak C, Blasberg R, Fenstermacher J: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metabol* 3: 1-7, 1983
- 9) Matsuda H, Higashi S, Tsuji S, et al: A new non-invasive quantitative assessment of cerebral blood flow using N-isopropyl-(Iodine 123)p-iodoamphetamine. *Am J Physiol Imaging* 2: 49-55, 1987

Summary

New Analysis Algorithm for Regional Cerebral Blood Flow and Partition Coefficient with Dynamic SPECT and N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine: —Graphical Plot Method—

Takashi YOKOI^{*,**}, Hidehiro IIDA^{*} and Iwao KANNO^{*}

^{*}*Department of Radiology and Nuclear Medicine, Research Institute for Brain and Blood Vessels-AKITA, Akita 010, Japan*

^{**}*Department of Research for Medical Systems, Shimadzu Corporation, Kyoto 604, Japan*

We developed a new analysis algorithm based on multiple-time graphical plot to estimate the regional cerebral blood flow and partition coefficient using dynamic SPECT and N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (¹²³I-IMP). By assuming the 2-compartment model of the kinetic for ¹²³I-IMP, we derived a linear relationship between the ratio of the tissue activity concentration at the times to the time-integral arterial concentration at the respective times $[Y(t)=C_b(t)/\int_0^t C_a(s)ds]$ and the ratio of the time-integral tissue concentration to the time-integral arterial concentration $[X(t)=\int_0^t C_b(s)ds/\int_0^t C_a(s)ds]$, and demonstrated that the Y-intercept and X-intercept of the plot line re-

present the regional cerebral blood flow (K_1) and partition coefficient (λ), respectively. The slope of the line represents a clearance constant k_2 . The present method was applied to data on four normal subjects measured by dynamic SPECT. Values of the K_1 and λ for the gray matter were obtained 40.8 ± 6.5 ml/100 g/min and 28.8 ± 5.3 ml/g, respectively, and the corresponding values for the white matter were 29.1 ± 4.7 ml/100 g/min and 28.1 ± 7.1 ml/g. The new method enabled a rapid estimation of both K_1 and λ .

Key words: ¹²³I-IMP, regional cerebral blood flow, partition coefficient, dynamic single photon emission computed tomography, 2-compartment model.