

「 ^{123}I -IMP を用いた局所脳血流量計算モデル」に対する回答

大久保真樹*, 小田野行男**, 高橋 誠***, 野口 栄吉**,
大滝 広雄**, 笠原 敏文**, 羽田野政義**

* 新潟大学医療技術短期大学部診療放射線技術学科,

新潟大学医学部放射線科, * 新潟大学医学部精神科

われわれの論文¹⁾につきまして種々のご討議をいただき、今後の研究の参考にさせていただきます。しかし、論文の中で全く述べていないことを取り上げて論議されたり、また残念ながら論文内容を誤解しておられる点が多々見られます。以下に回答を述べるとともに、正しく理解して下さることを希望いたします。

1. TLU 法は NLLSF 法の特殊な状況であり、NLLSF 法と一致するのではない

TLU 法²⁾では数例の被検者の入力関数を平均化して得られた標準入力関数を用いていることから、“NLLSF 法の特殊な状況”とはいえません。各被検者の真の入力関数を各々用いた TLU 法であれば、NLLSF 法の特殊な状況となることが期待されますが、われわれの検討では既報の標準入力関数²⁾を用いていることから、NLLSF 法と不一致であるからといって“矛盾する”とはいえません。

われわれ以外にも標準入力関数に関わる誤差を指摘する報告^{3,4)}があり、また“標準入力関数は各施設毎に測定して用いるべきである”という指摘⁵⁾もあります。施設によっては既報の標準入力関数を適用できない可能性もあります。マルチセンター共同研究⁶⁾においても、TLU 法を考案した施設(秋田県立脳血管研究センター)では V_d が平均約 30 (ml/g) で過去の報告に近い妥当な値となったのに対し、他の 9 施設では 40~50 (ml/g) と高く算出されています。方法を考案した施設では標準入力関数の妥当性が認められても、それを他の施設に適用することは難しいと思われます。した

がって考案した施設では NLLSF 法とよく一致するという結果(例えば今回ご指摘の Fig. 1)であっても、他の施設では否定的な結果になることもあります。

ある施設で測定したデータに基づいて一つの定量法が提案され、その検証が同じ施設で行われた場合には、同一のシステムを用いていることから良好な結果になりやすいと予想されます。しかし、他の施設で検討した場合には不良な結果となることも考えられます。方法を考案した施設のみならず他の多くの施設で検証される必要があり、そのような問題提起として今回の論文¹⁾を記述しました。

2. functional IMP SPECT はマイクロスフェア法で得た rCBF を用いており、また TLU 法と同様な方法ではない

functional IMP SPECT⁷⁾では rCBF をマイクロスフェア法で得た値で代用していると解釈しておりますが、それは全くの誤りです。本法は、理論的に純粋な 2 コンパートメントモデルに基づいた方法です。マイクロスフェアモデルの考え方は全く加えておりません。論文⁷⁾の式(2)から式(4)および式(6)への変形をみれば明白であり、TLU 法とは全く異なった新しい式の展開です。early 画像と delayed 画像の比から k_2 を計算する部分は TLU 法に類似していますが(参考文献として TLU 法を明示)、それ以外の考え方は全く新しいアイデアであり TLU 法とは明らかに異なります。

functional IMP SPECT には関連しませんが、マ

イクロスフェアモデルに関するご指摘に対しても回答します。理論的にはマイクロスフェアモデルよりも2コンパートメントモデルが優れていることは明らかで、われわれも論文⁹⁾に明記しています。しかし、2コンパートメントモデルに基づいた簡便法(TLU法やfunctional IMP SPECT)を実現しようとする場合には何らかの標準化や平均化などの操作が不可欠となり、それに伴う誤差が生ずることから、モデルの優位性がそのまま定量法の優位性につながるとはいえないと考えます。すなわち、モデルが優れているからといって優れた定量法であるとはいえません。マイクロスフェアモデルに基づいた方法と、簡便化のための操作が加わった2コンパートメントモデルに基づいた方法のいずれの精度が高いかを比較、検討することが必要です⁹⁾。

TLU法では入力関数を標準化するのに対し、functional IMP SPECTではearly画像とdelayed画像の比と(k_2 に相当する)パラメータの関係を標準化するというご指摘はその通りですが、それらの精度の優劣については簡単には結論は出せず、今後の課題と考えます。ご指摘のごとく“その誤差についての検討を慎重に行うべき”だと思います。

3. 定量解析について

ご指摘では、われわれが“TLU法とNLLSF法の結果との不一致が、TLU法の解析モデルが不十分なことによると議論している”とありますが、これも誤りです。われわれの論文ではそのような記述は一切していません。われわれはTLU法の標準入力関数に関わる要因を問題にしているのであり、モデルや数学的な理論については言及していません。

定量解析にはいくつかの重要な前提条件があり慎重な検討を要します。しかし、ご指摘の散乱線補正、吸収補正、有限な空間分解能およびIMPの初回循環抽出率などについては、われわれの検討では問題になり難いと思います。なぜならば、われわれの検討では同一のデータを用いて算出し

た値を比較していることから、その相関をみる場合にはご指摘の要因は相殺されて影響は少ないものと思われます。NLLSF法と超早期のSPECT画像を利用したマイクロスフェア法との相関は非常によく、オフセットがほとんどみられなかったことからわかります⁹⁾。

4. その他

ご指摘では、われわれが“ V_d を過大評価するからしたがって K_1 を過小評価する”と述べているとありますが、これも誤りです。 V_d と K_1 の関連については言及していません。NLLSF法との比較で V_d が過大評価になり、また K_1 は過小評価になったという結果を述べているだけです。

“変形マイクロスフェア法は、入力関数の積分時間が実際のデータ収集時刻と一致していないためrCBFを過大評価する”というご指摘は、これまでの報告における解釈^{8,9)}と適合しません。“過大評価”の原因は、頭部全体の放射能カウント比を用いてSPECTデータを算出する影響であることがシミュレーション解析などにより明らかにされています^{8,9)}。Itoら⁸⁾も“SPECTデータの算出方法に原因がある”と明確に指摘していますので、このような表現を用いて“過大評価”の原因を記述した方が的確だと思います。

ご指摘では、われわれが“ARG法¹⁰⁾ではTLU法で求めた V_d 値を使うと K_1 値を過小評価する”と述べているとありますが、これも誤りです。“ARG法の推定精度が低下する”とは記述しましたが“過小評価”とは言っていない。ARG法では既報の標準入力関数に加え、設定する V_d 値および V_d 値を一定とする仮定などが誤差要因になりますから、TLU法で“過小評価”となったからといってARG法でも同様の傾向になるとは言えません。またARG法はTLU法の簡略法であることから、ARG法を検討する前にTLU法についての十分な検討が必要です。TLU法における標準入力関数や V_d 値の精度が十分保証された後に、ARG法への移行を検討すべきでしょう。

ま と め

現在のところ rCBF の定量測定法として一つの方法に限定することは困難であり、種々の方法を比較、検討することが必要と考えられます。特に方法を提案した施設以外での多くの施設における検証が必要であり、われわれの論文¹⁾がその契機になることを期待いたします。

文 献

- 1) 大久保真樹, 小田野行男, 高橋 誠, 野口栄吉, 大滝広雄, 笠原敏文, 他: N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (¹²³I-IMP) SPECT による局所脳血流の定量測定法の比較・検討. 核医学 **33**: 647-654, 1996
- 2) Iida H, Itoh H, Bloomfield PM, Munaka M, Higano S, Murakami M, et al: A method to quantitate cerebral blood flow using a rotating gamma camera and iodine-123 iodoamphetamine with one blood sampling. Eur J Nucl Med **21**: 1072-1084, 1994
- 3) 小倉利幸, 東 靖晃, 伊藤文生, 斉藤久寿: IMP-ARG 法の入力関数の影響について. 核医学 (抄) **32**: 757, 1995
- 4) Okuda T, Fujii H, Okae T, Tadokoro M, Ishigaki T: Improved quantification of regional cerebral blood flow of ¹²³I-IMP-autoradiographical method by the correction of lipophilic fraction in each subject. Eur J Nucl Med **23** (Suppl): 1085, 1996
- 5) 越 泰彦, 北村 伸, 小宮山佐, 酒寄 修, 駒場祐一, 大山雅史, 他: IMP-SPECT によるアルツハイマー型痴呆患者の局所脳血流量についての定量的検討——IMP ARG 法の臨床応用——. 核医学 **33**: 991-998, 1996
- 6) Iida H, Akutsu T, Endo K, Fukuda H, Inoue T, Itoh H, et al: A multi-center validation of regional cerebral blood flow quantitation using I-123 iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. J Cereb Blood Flow Metab **16**: 781-793, 1996
- 7) 大久保真樹, 小田野行男, 高橋 誠, 野口栄吉, 大滝広雄, 笠原敏文, 他: N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (¹²³I-IMP) SPECT による局所脳血流および分布容積の新しい定量測定法. 核医学 **33**: 241-249, 1996
- 8) Ito H, Ishii K, Atsumi H, Kinoshita T, Kawashima R, Ono S, et al: Error analysis of table look-up method for cerebral blood flow measurement by ¹²³I-IMP brain SPECT: Comparison with conventional microsphere model method. Ann Nucl Med **9**: 75-80, 1995
- 9) 大久保真樹, 小田野行男, 高橋直也, 高橋 誠, 大滝広雄, 野口栄吉, 他: ¹²³I-IMP SPECT を用いた microsphere model に基づく局所脳血流量測定法 (簡便法) の精度の検討. 核医学 **32**: 1323-1331, 1995
- 10) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, Hatazawa J, Nishimura H, Onishi Y, et al: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. J Nucl Med **35**: 2019-2030, 1994