

## 《技術報告》

# 直接積分線形最小2乗法を用いた簡便な<sup>99m</sup>Tc-GSA動態解析法： 線形3コンパートメントモデルに基づく 肝血流、受容体量指標の算出

片田 竜司\* 秀毛 範至\* 斎藤 泰博\* 山本和香子\*  
油野 民雄\* 佐藤 順一\*\* 石川 幸雄\*\*

**要旨** <sup>99m</sup>Tc-DTPA-Galactosyl Human Serum Albumin (<sup>99m</sup>Tc-GSA) を用いた肝アシアロ糖蛋白受容体イメージングにおける肝血流、受容体量の定量的評価を目的として、直接積分線形最小2乗法を用いた簡便な動態解析法を考案した。この方法は、Blonqvist らが提案した直接積分線形最小2乗法を用いた線形3コンパートメントモデルの解析法を <sup>99m</sup>Tc-GSA 静注後早期の動態に応用したもので、モデルパラメータである肝血流と受容体量指標を簡便に求めるものである。本法におけるデータ誤差の推定パラメータ値への影響をシミュレーションし、さらに、35例の肝疾患患者を対象に本法と従来法である非線形最小2乗法を比較した。結果、データの統計変動に基づく誤差の影響は、実際上、無視しうると考えられ、また、得られた肝血流ならびに受容体量指標に両方法間で良好な相関が認められた( $r^2 > 0.96$ ,  $p < 0.0001$ )。本法は計算に際しパラメータの初期値や繰り返し計算を要せず簡便に肝血流、受容体量指標の決定が可能であり、臨床上有用な方法と考えられた。

(核医学 35: 85-91, 1998)

## I. はじめに

<sup>99m</sup>Tc-Galactosyl human serum albumin (<sup>99m</sup>Tc-GSA) は、肝細胞にのみ存在するアシアロ糖蛋白受容体に特異的に結合することにより肝に集積し、その集積程度は肝予備能とよく相関することが知られている<sup>1)</sup>。この <sup>99m</sup>Tc-GSA の客観的定量的評価法の1つにコンパートメントモデルを用いた解析法<sup>2,3)</sup>があり、従来モデルパラメータの決定に非線形最小2乗法が用いられている。非線形最

小2乗法は、有用な方法であるが、その計算課程はかなり煩雑で、解析に時間がかかるのが実状である。そこで、今回、より簡便な方法として、Blonqvist ら<sup>4)</sup>が提案した直接積分線形最小2乗法を用いた線形3コンパートメントモデルの解析法を <sup>99m</sup>Tc-GSA 静注後早期の動態に応用し、肝血流および受容体量指標を簡便に求める方法を考案した。本論文では、本法におけるデータ誤差の推定パラメータ値への影響のシミュレーションによる評価、さらに従来の非線形最小2乗法との比較について報告する。

## II. 対 象

対象は、慢性肝疾患患者 35 例 (年齢 27~75 歳、男性 20 例、女性 15 例、慢性肝炎 10 例、肝硬変 16 例、転移性肝癌 9 例) である。

\* 旭川医科大学放射線科

\*\* 同 放射線部核医学部門

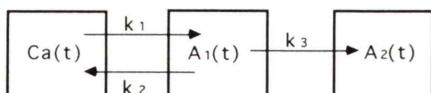
受付：9年9月8日

最終稿受付：10年1月13日

別刷請求先：旭川市西神楽4線5号 (☎ 078-8510)

旭川医科大学放射線医学講座

片田 竜司



$Ca(t)$  : GSA concentration in extrahepatic blood compartment (input function to liver).  
 $A_1(t)$  : GSA amount intrahepatic blood compartment  
 $A_2(t)$  : GSA amount bound with the receptor  
 $k_1$  : Hepatic blood flow (unit volume/min)  
 $k_2$  : Back flux rate from intrahepatic to extrahepatic blood compartment (1/min)  
 $k_3$  : Binding rate with the receptor (1/min)

**Fig. 1** Schematic representation of the model. The model consists of extrahepatic blood compartment ( $Ca(t)$ ), intrahepatic blood compartment ( $A_1(t)$ ) and receptor bound compartment ( $A_2(t)$ ). Three unknown parameters ( $k_1$ ,  $k_2$ , and  $k_3$ ) are set to be adjustable.

### III. 方 法

#### 1. データ収集

データ収集、処理には、低エネルギー高分解能コリメータを装着したデジタルガンマカメラシステム(日立社製 RC150DT)と専用データ処理装置(日立社製 RP200)を用いた。12時間以上の絶食後、患者を背臥位にして肝と心が視野にはいるようにガンマカメラを前面に配置し、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA(185 MBq/3 mg)を肘静脈より急速静注した。静注直後から1分まではフレームタイム2秒、1分から20分まで30秒の条件下で、20分間連続して $64 \times 64$ マトリックスのデータを収集した。得られた画像上で、肝および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。

#### 2. 解析モデル

肝内のGSAの分布に、肝内血液、受容体結合の2つのコンパートメントを仮定し(Fig. 1)、3つの未知の速度定数、 $k_1$ ：肝血流(unit volume/min)、 $k_2$ ：肝血流/肝内血液量(1/min)、 $k_3$ ：受容体結合速度(1/min)で $^{99m}\text{Tc}$ -GSAの動態を表す線形3コンパートメントモデルである。肝外血液のコンパートメントはモデル非依存性の入力関数として扱い、受容体結合コンパートメントからの $^{99m}\text{Tc}$ -GSAの排泄あるいは解離は無視できるものとした。このモデルにおいて  $k_1 k_3 / k_2$  (unit volume/

min) は、非線形モデルにおける2次の結合定数と受容体量の積に対応し、血流の因子を除外した受容体量指標と考えられる。実際の計算では入力関数として、心の時間放射能曲線を使用しているために、unit volumeは心の閑心領域の容量となる。

時間  $t$  における肝外血液コンパートメントのGSA濃度を  $Ca(t)$ 、肝内血液コンパートメントのGSA量を  $A_1(t)$ 、受容体結合コンパートメントのGSA量を  $A_2(t)$  とすると、このモデルにおけるトレーサ収支を表す微分方程式は以下の式で与えられ、

$$dA_1(t)/dt = k_1 Ca(t) - (k_2 + k_3) A_1(t) \quad (1)$$

$$dA_2(t)/dt = k_3 A_1(t) \quad (2)$$

肝に存在するGSAの総量( $A(t)$ )は、 $A_1(t)$ ,  $A_2(t)$ の和として表される。

#### 3. 計 算

##### (1) 直接積分線形最小2乗法

Blonqvistら<sup>4)</sup>が提案した直接積分線形最小2乗法を用いた線形3コンパートメントモデルの解析法により、肝全体の放射能( $A(t)$ )は、以下の式で表される。

$$A(t) = k_1 \int_0^t Ca(\tau) d\tau - (k_2 + k_3) \int_0^t A(\tau) d\tau + k_1 k_3 \int_0^t \int_0^\theta Ca(\tau) d\tau d\theta \quad (3)$$

ここで式(3)の第1項の  $\int_0^t Ca(\tau) d\tau$ 、第2項の  $\int_0^t A(\tau) d\tau$ 、第3項の  $\int_0^t \int_0^\theta Ca(\tau) d\tau d\theta$  は、それぞれ、心の時間放射能曲線の積分、肝の時間放射能曲線の積分、心の時間放射能曲線の2重積分であるので、台形法を用いて、それぞれの時間放射能曲線から数値的に求めることができる。よって、 $A(t)$  はパラメータ( $k_1$ ,  $k_2 + k_3$ ,  $k_1 k_3$ )に関する線形式とみることができるので、 $A(t)$  を従属変数、各積分項を独立変数とする線形回帰により  $k_1$ ,  $k_2 + k_3$ ,  $k_1 k_3$  を最小2乗解としてそれぞれ求め、 $k_1$  と  $k_1 k_3$  より  $k_3$  を、その  $k_3$  と  $k_2 + k_3$  より  $k_2$  を求め得る<sup>4)</sup>。

##### (2) 非線形最小2乗法

本モデルを表す微分方程式(式(1), (2))を解析的に解いて得られる肝のImpulse response function( $A_1(t)$ )は以下の式で表され(式(4))、

$$A_i(t) = \frac{k_3}{k_2 + k_3} + \frac{k_2}{k_2 + k_3} e^{-(k_2 + k_3)t} \quad (4)$$

$A(t)$ は、入力関数である  $Ca(t)$  と  $A_i(t)$  の Convolution で表される(式(5))。

$$A(t) = \int_0^t k_1 Ca(\tau) \left( \frac{k_2}{k_2 + k_3} e^{-(k_2 + k_3)(t-\tau)} + \frac{k_3}{k_2 + k_3} \right) d\tau \quad (5)$$

この式(5)はパラメータ( $k_1, k_2, k_3$ )に関して非線形式であるため、 $A(t)$ が肝の時間放射能曲線と適合するように非線形最小2乗法(damping Gauss Neuton法)<sup>5)</sup>を用いて $k_1, k_2, k_3$ を決定した。以上、すべての計算は倍精度浮動小数点演算で、パーソナルコンピュータ(NEC社製、PC9801, DA)上で行った。

#### 4. シミュレーションによる検討

直接積分線形最小2乗法を用いた場合のデータ統計誤差の推定パラメータ値への影響を検討した。軽度、中等度、高度肝機能低下例、各一例の非線形最小2乗法により得られた推定パラメータ値を用いて、モデルに基づいて肝の時間放射能曲線をシミュレーションした(Fig. 2)。得られた肝の時間放射能曲線および入力関数とした心の時間放射能曲線の双方にPoison分布に基づくランダム誤差を加え、それぞれの症例において誤差を含んだ20組のシミュレーションデータを作製した。このシミュレーションデータから直接積分線形最小2乗法、非線形最小2乗法を用いてパラメータ値を推定し、もとの設定パラメータ値と比較し、変動係数を求めた。

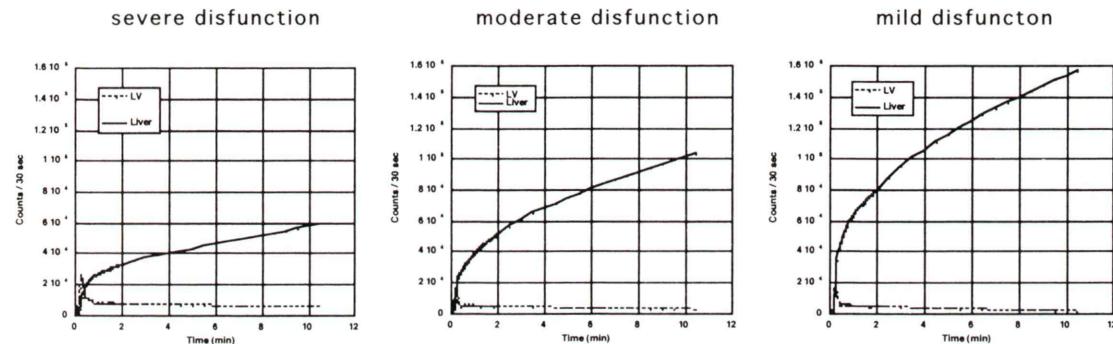


Fig. 2 Simulated liver time activity curves and cardiac blood pool time activity curves of mild, moderate and severe liver dysfunction.

**Table 1** Effect of the data error on the parameter estimate. Parameter values estimated from the simulated liver data set by NLS method or DILS method are listed by their mean and standard deviation (CV%: constant of variation)

Parameter	Parameter value	NLS		DILS	
		mean (SD)	CV%	mean (SD)	CV%
$k_1$	3.67	3.65 (0.04)	1.12	3.67 (0.05)	1.47
$k_2$	0.84	0.83 (0.02)	2.4	0.84 (0.02)	2.25
$k_3$	0.15	0.14 (0.01)	3.92	0.15 (0.002)	1.79
$k_1$	9.61	9.56 (0.11)	1.1	9.57 (0.10)	1.03
$k_2$	0.96	0.95 (0.03)	3.36	0.95 (0.02)	2.21
$k_3$	0.29	0.29 (0.01)	3.26	0.29 (0.004)	1.61
$k_1$	14.89	14.95 (0.18)	1.22	14.95 (0.31)	2.09
$k_2$	1.04	1.05 (0.03)	2.72	1.05 (0.05)	4.53
$k_3$	0.38	0.39 (0.01)	2.17	0.39 (0.01)	1.94

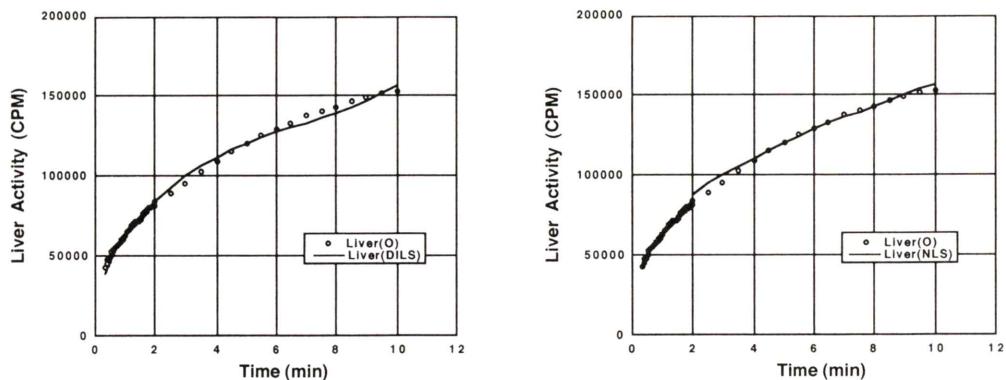


Fig. 3 Examples of curve fitting from one patient. Observed liver time activity curve was fitted equally well by either DILS method or NLS.

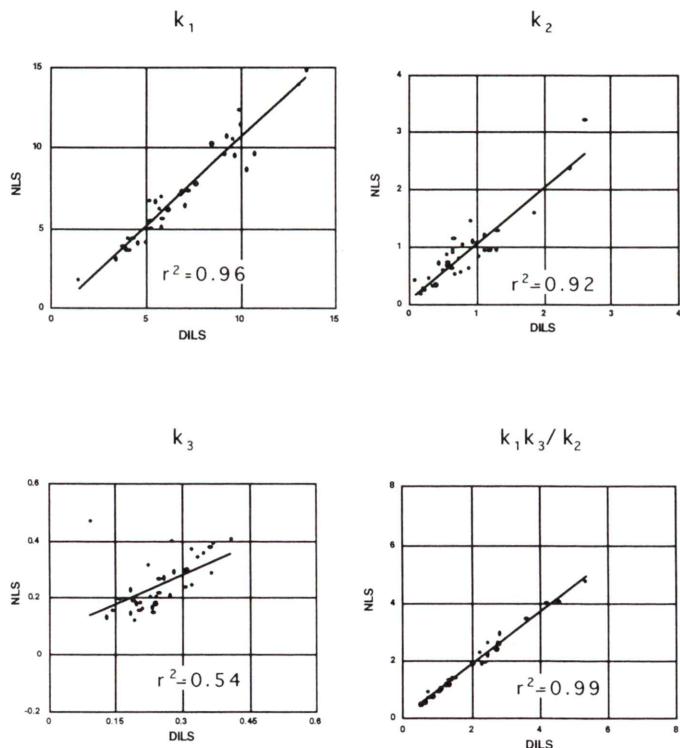


Fig. 4 Correlation of estimated parameters between DILS and NLS methods. Both hepatic blood flow ( $k_1$ ) and the product of receptor amount and forward binding rate constant ( $k_1 k_3 / k_2$ ) showed significant correlation between two methods ( $r^2 = 0.96$ ,  $p < 0.0001$ ;  $r^2 = 0.99$ ,  $p < 0.0001$ , respectively).

#### IV. 結 果

シミュレーションによる結果を Table 1 に示す。誤差を含んだ 20 組のシミュレーションデータから直接積分線形最小 2 乗法、非線形最小 2 乗法を用いて推定したパラメータ値の平均値および

標準偏差と、設定パラメータ値との比較を各パラメータ毎にまとめたものである。直接積分線形最小 2 乗法および非線形最小 2 乗法いずれの方法においても各推定パラメータに及ぼすデータの統計変動に基づく誤差の影響は、いずれも変動係数 5% 以下であった。

35例の肝の時間放射能曲線を、直接積分線形最小2乗法と非線形最小2乗法を用いて解析を行った結果、全例において良好な fitting が得られた(非線形最小2乗法:  $r > 0.96$ , 線形:  $r > 0.95$ , fitting 範囲: 20秒~10分). 一例を提示する(Fig. 3).

直接積分線形最小2乗法および非線形最小2乗法を用いて決定された各パラメータにおける相関係数( $r$ )は、 $k_1$  ( $r^2 = 0.96$   $p < 0.0001$ ),  $k_2$  ( $r^2 = 0.92$   $p < 0.0001$ ),  $k_1k_3/k_2$  ( $r^2 = 0.99$   $p < 0.0001$ )と良好な相関が認められた。 $k_3$ についてはあまり良い相関( $r^2 = 0.54$   $p < 0.05$ )が得られなかった(Fig. 4).

## V. 考 案

テクネシウム標識の Galactosyl serum albumin (<sup>99m</sup>Tc-GSA) は、肝細胞にのみ存在するアシクロ糖蛋白受容体に特異的に結合することにより肝に集積し、その集積は肝疾患患者の肝機能とよく相関することが知られている<sup>1)</sup>. この<sup>99m</sup>Tc-GSA の客観的定量的評価法の1つにコンパートメントモデルを用いた解析法<sup>2,3)</sup>があり、これは実際のトレーサ動態を比較的忠実に反映し、トレーサの肝摂取過程を肝血流、受容体量の2つの要因に分離して評価可能である. このモデル解析において、パラメータ値の決定に非線形最小2乗法が従来用いられているが、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、その計算過程は、かなり煩雑であり、また、必ずしも収束解が得られる保証はない. 一方、非線形最小2乗法を用いずに<sup>99m</sup>Tc-GSAの肝集積に線形性を仮定することで、より簡便に解析する方法も研究されている<sup>6)</sup>. 篠原らによると、線形モデルを用いて求めた肝の uptake constant が非線形モデルにより求めた受容体量指標および肝機能重症度に高い相関を示すことが確かめられている<sup>7)</sup>. 今回、われわれは、Blonqvist ら<sup>4)</sup>が提案した直接積分線形最小2乗法を用いた線形3コンパートメントモデルの解析法を<sup>99m</sup>Tc-GSA 静注後早期の動態に応用し、肝血流および受容体量指標を簡便に求める方法を考案した. 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<sup>8)</sup>、簡単な計算でパラメータ値を直接決定でき、また、3コンパートメントモデルを仮定したことで、従来非線形最小2乗法を用いて行っていた肝血流指標と受容体量指標の分離評価を簡便に行なうことが理論上可能となる. 従来法である非線形最小2乗法に対する直接積分線形最小2乗法の特徴は、その計算の簡便性にある. たとえば、パラメータ画像の作製においては各ピクセルごとに計算を行うことが必要であり、直接積分線形最小2乗法の簡便性はこのような場合に非常に有用であると考えられる.

推定パラメータに及ぼすデータの統計変動に基づく誤差の影響をシミュレーションにより検討した結果、直接積分線形最小2乗法および非線形最小2乗法いずれの方法においても変動係数は5%以下であり、実際に、無視しうると考えられた. 推定パラメータ値における直接積分線形最小2乗法と非線形最小2乗法の比較では、相関係数( $r$ )は、 $k_1$  ( $r^2 = 0.96$   $p < 0.0001$ ),  $k_2$  ( $r^2 = 0.92$   $p < 0.0001$ ),  $k_1k_3/k_2$  ( $r^2 = 0.99$   $p < 0.0001$ ),  $k_3$  ( $r^2 = 0.54$   $p < 0.05$ )であり、 $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_1k_3/k_2$  は高い相関が得られた. これらのパラメータのうち臨床上重要である肝血流指標( $k_1$ )およびレセプタ量指標( $k_1k_3/k_2$ )を直接積分線形最小2乗法を用いることにより簡便に求めることが可能であると考えられた.  $k_3$ については単独ではあまり良い相関が得られなかつたが、その理由として、心と肝におけるトレーサの体内動態的な時間差、いわゆる delay の問題や、dispersion の問題などが考えられるが、詳細については今後の検討課題といえる. また、各パラメータ値と肝機能重症度との相関等、臨床上の有用性については現在検討中である.

今回の計算では、入力関数として心の時間放射能曲線をそのまま使用しているために、unit volume は心の関心領域の容量となり、一般的な容量の単位( $ml$ )とならない点が問題点として挙げられるが、これは、肝、心の時間放射能曲線から、実際の肝、血液中の dose を推定する方法<sup>9)</sup>を組み合

わせていくことで、解決可能であると考えられる。

## VI. おわりに

$^{99m}\text{Tc}$ -GSA 静注後早期の動態に Blonqvist ら<sup>4)</sup>が提案した直接積分線形最小2乗法を用いた線形3コンパートメントモデルの解析法を応用し、パラメータを簡便に求める方法を考案した。直接積分線形最小2乗法は、従来法である非線形最小2乗法と同等の精度で、簡便迅速に肝血流指標、レセプタ量指標を分離して推定することが可能であると考えられた。

### 補 遺

〈Blonqvist らによる3コンパートメントモデルの解法〉

本分中式(1), (2)より  $A_1(t)$ ,  $A_2(t)$  の陽関数は以下の式で表される(式(1'), (2')).

$$A_1(t) = k_1 e^{-(k_2+k_3)t} \int_0^t \text{Ca}(\tau) e^{(k_2+k_3)\tau} d\tau \quad (1')$$

$$A_2(t) = k_3 \int_0^t A_1(\tau) d\tau \quad (2')$$

式(1')を式(2')に代入し、部分積分を行い、整理し式(3)を得る。

$$A_2(t) = \frac{k_1 k_3}{k_2 + k_3} \int_0^t \text{Ca}(\tau) d\tau - \frac{k_3}{k_2 + k_3} A_1(t) \quad (3)$$

ここで肝全体の放射能( $A(t)$ )は  $A(t) = A_1(t) + A_2(t)$  と表されるので、式(3)の両辺に  $A_1(t)$  を加え、整理して、式(4)を得る。

$$A_1(t) = \frac{k_2 + k_3}{k_2} A(t) - \frac{k_1 k_3}{k_2} \int_0^t \text{Ca}(\tau) d\tau \quad (4)$$

式(4)を式(2')に代入し式(5)を得る。

$$A_2(t) = \frac{k_3(k_2 + k_3)}{k_2} \int_0^t A(\tau) d\tau - \frac{k_3^2 k_1}{k_2} \int_0^t \int_0^\theta \text{Ca}(\tau) d\tau d\theta \quad (5)$$

式(4), (5)より  $A(t)$  は以下の式で表される(式(6)).

$$A(t) = k_1 \int_0^t \text{Ca}(\tau) d\tau - (k_2 + k_3) \int_0^t A(\tau) d\tau + k_1 k_3 \int_0^t \int_0^\theta \text{Ca}(\tau) d\tau d\theta \quad (6)$$

### 文 献

- 鳥塚莞爾、河 相吉、池窪勝治、他:新しい肝機能イメージング剤  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA の第2相臨床試験。核医学 29: 85-95, 1992
- Vera DR, Stadalnic RC, Trudeau WL, Scheibe PO, Krohn KA: Measurement of receptor concentration and forward-biding rate constant via radiopharmacokinetic modeling of technetium-99m-galactosyl-neoglycoalbumin. J Nucl Med 32: 1169-1176, 1991
- Ha KS, Tanaka Y: A quantitative model of technetium-99m-DTPA-galactosyl-HSA for the assessment of hepatic blood flow and hepatic binding receptor. J Nucl Med 32: 2233-2240, 1991
- Bronqvist G: On the construction of functional maps in positron emission tomography. J Cereb Blood Flow Metabol 4: 629-632, 1984
- 花野 学: ファーマコキネティクス, 花野 学編, 南山堂, 東京, 1987, pp. 116-128
- 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: 381-390, 1991
- 篠原広行、新尾泰男、長谷部伸、松岡 伸、大淵真男、東 澄典、他:  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 肝シンチグラフィのコンパートメントモデル解析における収集時間の検討。日本医放会誌 55: 972-979, 1995
- Foss SD: A method of exponential curve fitting by numerical integration. Biometrics 26: 815-821, 1970
- Ishikawa Y, Sato J, Shuke N, Takashio T, Yamamoto W, Aburano T, et al: Simple method for estimating fractional liver uptake and blood concentration in Tc-99m-DTPA-Galactosyl human serum albumin liver scintigraphy (Abst). J Nucl Med 38 (Suppl): 255, 1997

## Summary

### Simple Kinetic Analysis of $^{99m}$ Tc-GSA by Direct Integral Linear Least Square Regression Method: Calculation of Hepatic Blood Flow and Receptor Index Based on Three-Compartment Model

Ryuji KATADA\*, Noriyuki SHUKE\*, Yasuhiro SAITO\*, Wakako YAMAMOTO\*, Tamio ABURANO\*, Junichi SATO\*\* and Yukio ISHIKAWA\*\*

\*Department of Radiology, Asahikawa Medical College

\*\*Radiological Service, Asahikawa Medical College

To obtain both hepatic blood flow and an index of asialoglycoprotein receptor amount by simple calculation in the asialoglycoprotein receptor imaging with  $^{99m}$ Tc-DTPA-Galactosyl Human Serum Albumin ( $^{99m}$ Tc-GSA), we have tested the applicability of the direct integral linear least square regression (DILS) method based on a linear 3-compartment model (Bronqvist, 1984) to the kinetic analysis of  $^{99m}$ Tc-GSA scintigraphy. DILS method can provide hepatic blood flow ( $k_1$ ) and the product of receptor amount and forward binding rate constant ( $k_1k_3/k_2$ ) as a receptor index, without requiring iterative calculation and initial estimates of the parameters. To compare DILS method with nonlinear least square regression (NLS) method as a standard, data from 35 patients with liver dysfunc-

tion were analyzed by both methods. The effect of the data noise to parameter estimate were simulated, and both DILS and NLS method could provide reliable parameter estimate which is relatively insensitive to the data noise. In estimated model parameters, both hepatic blood flow ( $k_1$ ) and the receptor index ( $k_1k_3/k_2$ ) showed significant correlation between 2 methods ( $r^2 = 0.96$ ,  $p < 0.0001$ ;  $r^2 = 0.99$ ,  $p < 0.0001$ , respectively). We concluded that DILS method was comparable to NLS method in determination of the model parameters and could be useful in the asialoglycoprotein receptor imaging.

**Key words:**  $^{99m}$ Tc-GSA, Direct integral linear least square regression method, Compartment model analysis, Liver.