

《短 報》

曲線回帰による肝 RI 動態曲線のコンピュータ解析

柏木 徹* 小泉 岳夫* 木村 和文**

要旨 シンチカメラとオンラインで直結されたデータ処理装置を用いて ^{99m}Tc -pyridoxyl-5-methyltryptophan (^{99m}Tc -PMT) ヘパトグラム, ^{99m}Tc -phytate 肝集積曲線および両者の心臓部消失曲線に対し, 曲線回帰法による各種パラメータ算出のプログラムを開発, 従来の作図法による解析と比較した。対象は肝機能検査正常者 5 例で, ^{99m}Tc -PMT 肝排泄率と ^{99m}Tc -phytate 肝集積率では作図法と曲線回帰法による結果がよく一致したが, ^{99m}Tc -PMT 肝摂取率では両者に有意の差が認められた ($p < 0.05$)。一方, 曲線回帰法により求められた理論曲線が計測曲線に対し優れた適合性を示したことから, 曲線回帰法の方がより精度の高い方法と考えられた。したがって, 曲線回帰法による肝 RI 動態曲線の解析は容易, 迅速かつ正確で, 臨床に上きわめて有用と考えられた。

I. はじめに

最近 RI データ処理装置の普及は目覚しく, 肝臓核医学の分野においてもその活用が期待されるが, 現時点では必ずしも十分なソフトウェアが開発されているとは言い難い。今回われわれは肝 RI データ処理法開発の対象として, まず ^{99m}Tc -pyridoxyl-5-methyl tryptophan (以下 ^{99m}Tc -PMT) ヘパトグラム, ^{99m}Tc -phytate 肝集積曲線ならびに両者の心臓部消失曲線に対し曲線回帰の手法を用いた各種パラメータ算出のソフトウェアを開発, 従来の作図法に比較し有用であるとの成績を得たので報告する。

II. 対象ならびに方法

1. 患者データの収集

肝機能検査正常の患者 5 例 (男性 4 例, 女性 1 例) を対象とした。RI データの収集は, まず患者を仰臥位とし, 心臓ならびに肝臓が十分有効視野内

に入るようシンチカメラを設定, ついで ^{99m}Tc -PMT (日本メジフィジクス社製) 5 mCi あるいは ^{99m}Tc -phytate 3 mCi を肘静脈より急速に注入, 注入直後より 20 秒毎のシンチカメラ画像をオンラインで接続したデータ処理装置に記録した。 ^{99m}Tc -PMT は 40 分後, ^{99m}Tc -phytate は 30 分後まで計測を行った。シンチカメラは Σ410 (Ohio-Nuclear 社製), データ処理装置は HARP (日立メディコ社製) を使用した。

2. 肝 RI 動態曲線の作成

データ処理装置に収録されたデータを再生し, ^{99m}Tc -PMT ヘパトグラムと ^{99m}Tc -phytate 肝集積曲線は肝右葉上部, ^{99m}Tc -PMT ならびに ^{99m}Tc -phytate 消失曲線は心臓部に ROI を設定して作成, その後 ^{99m}Tc の物理的減衰に対する補正を加えた。

3. 肝 RI 動態曲線の解析

1) 作図法による解析

各曲線の計数率を対数変換し, ヘパトグラムについて Lowenstein の報告¹⁾に従い, うしろの直線的に下降する排泄曲線の勾配より肝排泄率 (Ke) を求め, この排泄曲線の外挿したものとの曲線を差し引き, 得られた摂取曲線も対数変換後は一部直線となるため, 直線部分の勾配から肝摂取率 (Ku) を求めた (Fig. 1A)。

^{99m}Tc -phytate 肝集積曲線は上田らの報告²⁾に従

* 大阪厚生年金病院内科

** 大阪大学医学部附属病院中央放射線部

受付: 57年10月28日

最終稿受付: 58年1月13日

別刷請求先: 大阪市福島区福島 4-2-78 (番 553)

大阪厚生年金病院内科

柏木 徹

い, plateau に達した計数率から肝集積曲線を差し引くと, この曲線も指数曲線になることから, この曲線の対数変換後の直線部分の勾配より肝集積率 (K) を計算した (Fig. 1B).

心臓部消失曲線に関しては, いずれの場合も 2 個の指数関数の和からなると仮定して, 対数変換後の裾野の直線部分の勾配 (K₂) を求め, もとの曲線から裾野の曲線を差し引いて得られる曲線の勾配より消失率 (Kd) を求めた (Fig. 1C).

上記計算はすべてデータ処理装置を用い, 各曲線を Fig. 1 に示すとく color graphic display に表示させ, 勾配の計算は可及的に直線となっている部分を選択し, かつ最小自乗法により行った.

2) 曲線回帰による解析

^{99m}Tc-PMT の体内動態に関しては血中, 肝, 胆汁と 3 個の compartment が, ^{99m}Tc-phytate については血中と肝の 2 個の compartment が想定されるが, いずれも肝より血中あるいは胆汁より肝および血中への逆移行が存在しないものとして, 肝の動態曲線に対してそれぞれ one compartment model を適用し, 下記の理論式を導いた. また, 心臓部消失曲線については 2 個の流出路のある one compartment model を仮定し, 2 個の指数関数よりなる理論式を導いた.

^{99m}Tc-PMT ヘパトグラム

$$C_{(t)} = C_0 (e^{-k_{et}t} - e^{-k_{ut}t})$$

^{99m}Tc-phytate 肝集積曲線 $C_{(t)} = C_{\infty} (1 - e^{-k_{dt}t})$

心臓部消失曲線 $C_{(t)} = C_1 e^{-k_{dt}t} + C_2 e^{-k_{ut}t}$

Co: 0 時の C, C_∞: ∞ 時の C, C₁: Kd に対する 0 時の C, C₂: K₂ に対する 0 時の C, Ke: 肝排泄率, Ku: 肝摂取率, K: 肝集積率, Kd: 消失率, K₂: 第 2 相での消失率

上記理論式はパラメータ Ke, Ku, K, Kd, K₂ に関して非線型であるため通常の最小自乗法による解析は不可能で, 曲線回帰³⁾による解析を行った. 曲線回帰の一般的手法は補遺で述べた. 各パラメータの初期値は作図法により得たが, 近似値でよいため計算過程における直線区間の設定はすべて画一化し, コンピュータにより自動計算させた. またパラメータの最終値の決定は残差平方和の減

少が 0.01% 以下になった時とした.

III. 結 果

曲線回帰法により得られた各曲線は Fig. 1 (D, E, F) に示すとくいずれの計測曲線に対しても優れた適合性を有し, 各理論式の妥当性を実証した. 作図法と曲線回帰法により得られた各種パラメータ値を Table 1, 2 に示した. 作図法と曲線回帰法で得られた値は, ^{99m}Tc-PMT 肝排泄率でそれぞれ 0.040 ± 0.009 , 0.044 ± 0.010 , ^{99m}Tc-phytate 肝集積率では 0.277 ± 0.019 , 0.274 ± 0.022 とよく一致したが, ^{99m}Tc-PMT 肝摂取率では 0.395 ± 0.059 , 0.314 ± 0.051 と両者に有意の差が認められた ($p < 0.05$).

曲線回帰による解析に要する時間は, 消失率が最も長く 1 分, ^{99m}Tc-PMT ヘパトグラムで 30 秒, ^{99m}Tc-phytate 肝集積曲線では 10 秒程度であった.

IV. 考 案

肝 RI 動態曲線解析の歴史は長く, ヘパトグラムに関しては 1955 年 Taplin らが ¹³¹I-Rose Bengal を用いて初めてヘパトグラムを作成, 肝胆道疾患の診断に有用と報告したが定性的評価にとどまった⁴⁾. しかし翌年 Lowenstein が今回われわれが用いた作図による解析法を報告¹⁾, 1959 年には我国でも久田らにより作図法による解析が報告され⁵⁾, 以後この方法がヘパトグラムの一般的な解析法として用いられ現在に至っている. この解析法はコンピュータの普及していない時代には優れた方法であったが, 現在ではいくつかの問題点を有している. まず, 方法の煩雑性があげられ, 今回のわれわれのごとく作図法に対してコンピュータを用いても, 計算に供する直線区間の設定の仕方により結果が大きく左右されるため, 直線区間の設定には常に慎重な配慮が要求される. とくに最近開発された ^{99m}Tc-PMT⁶⁾ のごとき優れた肝胆道シンチグラフィー用薬剤では, 肝での摂取排泄が速やかなため, ヘパトグラムの上昇部分が短縮され, その結果として作図上肝摂取曲線の直線部分が短くなり, 肝摂取率の計算に支障をきたすこ

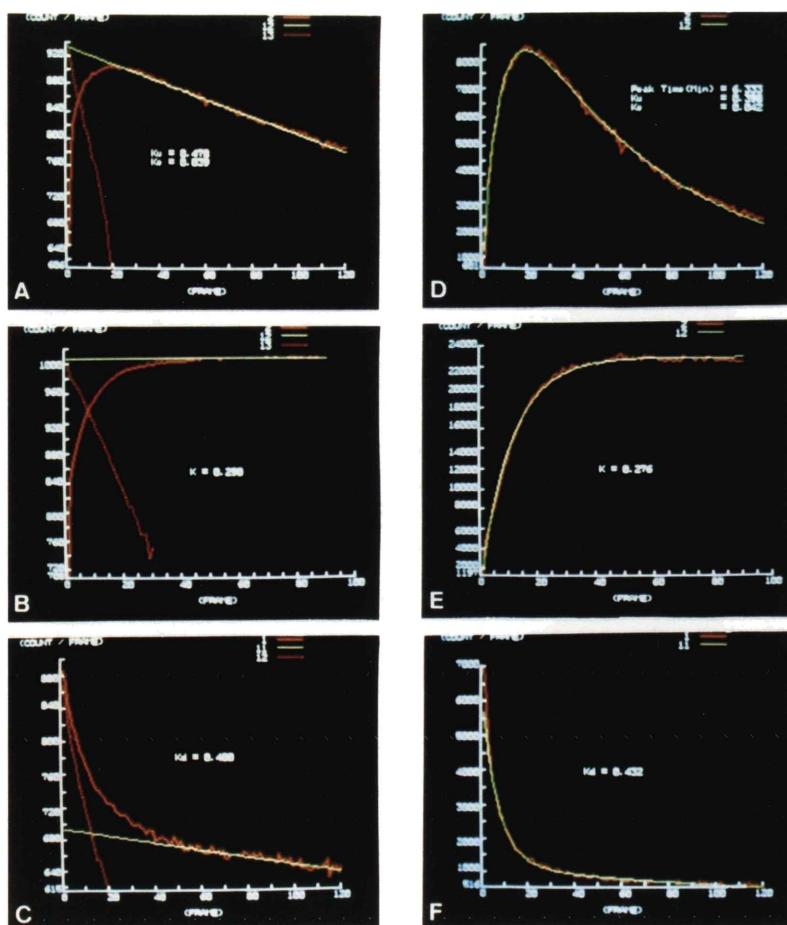


Fig. 1 Left (A, B and C) and right (D, E and F) figures represent the graphical analysis and the nonlinear regression analysis respectively for the time-activity curves in the same patient. In left figures, counts are transformed into logarithm. Upper (A and D), middle (B and E) and lower (C and F) figures show $^{99m}\text{Tc-PMT}$ hepatogram, $^{99m}\text{Tc-phytate}$ hepatic accumulation curve and $^{99m}\text{Tc-PMT}$ disappearance curve in the heart respectively. In all figures, red curves demonstrate the measured curves and yellow points show the superimposed region of red and green curves. A. Green and dotted red curves show the hepatic excretion and uptake curves respectively. B. A dotted red curve shows the curve subtracted from the plateau count in the measured curve. C. Green and dotted red curves represent the second and first component curves respectively. D, E and F. Green curves represent the calculated curves.

Table 1 Ku, Ke and Kd values estimated from graphical and nonlinear regression analyses in $^{99m}\text{Tc-PMT}$ hepatogram and disappearance curve in the heart

| Case | Ku | | Ke | | Kd | |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | GA* | NA** | GA | NA | GA | NA |
| U.Y. | 0.403 | 0.273 | 0.052 | 0.058 | 0.294 | 0.348 |
| T.T. | 0.339 | 0.278 | 0.031 | 0.033 | 0.274 | 0.365 |
| K.T. | 0.337 | 0.299 | 0.046 | 0.050 | 0.298 | 0.383 |
| K.R. | 0.478 | 0.398 | 0.039 | 0.042 | 0.400 | 0.432 |
| Y.H. | 0.417 | 0.320 | 0.034 | 0.038 | 0.300 | 0.331 |
| Mean | 0.395 | 0.314 | 0.040 | 0.044 | 0.313 | 0.372 |
| SD | 0.059 | 0.051 | 0.009 | 0.010 | 0.050 | 0.039 |

* Graphical analysis ** Nonlinear regression analysis

Table 2 K and Kd values estimated from graphical and nonlinear regression analyses in $^{99m}\text{Tc-phytate}$ hepatic accumulation curve and disappearance curve in the heart

| Case | K | | Kd | |
|------|-------|-------|-------|-------|
| | GA* | NA** | GA | NA |
| U.Y. | 0.261 | 0.259 | 0.341 | 0.316 |
| T.T. | 0.250 | 0.261 | 0.280 | 0.282 |
| K.T. | 0.279 | 0.270 | 0.328 | 0.314 |
| K.R. | 0.290 | 0.276 | 0.349 | 0.291 |
| Y.H. | 0.305 | 0.306 | 0.280 | 0.271 |
| Mean | 0.277 | 0.274 | 0.316 | 0.295 |
| SD | 0.019 | 0.022 | 0.020 | 0.033 |

* Graphical analysis

** Nonlinear regression analysis

となる。事実、今回のわれわれの検討でも肝摂取率に関しては作図法と曲線回帰法との間に有意の隔離が認められている。その点、曲線回帰法では計測された曲線のすべてのデータを用いて肝摂取および排泄率が求められるので、肝摂取率に対しても十分な精度が保てると考えられる。この方法の妥当性は計算後の理論曲線が計測曲線によく一致することでも裏付けられている。

RI コロイド肝集積曲線は肝血流量測定に使われ、1960年に上田らが ^{198}Au コロイドでの作図法による解析を報告²⁾、1961年にはすでにそのコンピュータ応用を発表している⁷⁾。この場合も作図法では直線区間の設定が必要なこと、さらに曲線が plateau に達していない場合、正確な集積率が計算できないという欠点を有している。一方、

曲線回帰法では前述したごとく理論式を計算データにあてはめるため、計測曲線が plateau に達していないとも既存のデータを使って plateau 値を予測し、肝集積率を計算することができる。したがって、RI の肝への集積に長時間を要する肝硬変例などに対する解析にはより一層有用と考えられる。

心臓部消失曲線については、2個の指數関数の和として扱われることが多い。今回われわれも2個の指數関数の和として扱ったが、作図法では最初に利用する裾野の直線近似の誤差により消失率が大きく左右される欠点を有する。これは、肝硬変など RI が血中に長く停滞する症例の解析にはとくに注意が必要となる。曲線回帰法では同時に4個のパラメータを変化させて計測データに最もよく合致するパラメータを選択するので、作図法より客観性のある結果が得られると考えられる。

以上、主として曲線回帰法の長所について述べたが、短所としては手計算による演算が不可能に近いことがあげられる。しかし、わが国におけるコンピュータの普及が著しいことから、本法がルーチンの解析法として汎用されることを期待したい。

V. 結 論

$^{99m}\text{Tc-PMT}$ ヘパトグラム、 $^{99m}\text{Tc-phytate}$ 肝集積曲線および両者の心臓部消失曲線に対し、コンピュータを用いて曲線回帰により各種パラメータを算出するプログラムを開発した。この方法は從

来の作図法に比し、容易、迅速かつ正確に結果を得ることができ、臨床上きわめて有用と考えられる。

VI. 補 遺

YとXとの関係が

$$Y_i = f(\alpha, \beta, \gamma, X_i) + \varepsilon_i \quad (i=1, 2, \dots, n) \quad (1)$$

の形をし、残差 ε_i が平均 0 で一定の分散をもてば、

$$\sum_{i=1}^n [Y_i - f(\alpha, \beta, \gamma, X_i)]^2$$

を最小にすることにより、パラメータ α, β, γ のよい推定値 a, b, c が求められる。これが最小自乗法であるが、条件式が α, β, γ に関して線型でない時には条件式をテーラー展開し、条件式を線型化する必要がある。今、 α, β, γ のよい初期値 a_1, b_1, c_1 が得られておれば、 f を a_1, b_1, c_1 でテーラー展開し、残差の 2 次以上の項を無視すると

$$f(\alpha, \beta, \gamma, X_i) \doteq f(a_1, b_1, c_1, X_i) + (\alpha - a_1)f_a + (\beta - b_1)f_b + (\gamma - c_1)f_c$$

とかける。ここで f_a, f_b, f_c は f の α, β, γ に関する偏導関数の a_1, b_1, c_1 における値である。

したがって (1) 式は近似的に

$$Y_i \doteq f + (\alpha - a_1)f_a + (\beta - b_1)f_b + (\gamma - c_1)f_c + \varepsilon_i \quad (2)$$

とかけるので

$$Y_{\text{res}} = Y - f$$

とすると (2) 式は

$$Y_{\text{res}} = (\alpha - a_1)f_a + (\beta - b_1)f_b + (\gamma - c_1)f_c + \varepsilon_i \quad (3)$$

となり、この式は $\alpha - a_1, \beta - b_1, \gamma - c_1$ に関して 1 次式であるので通常の最小自乗法により、 $\alpha - a_1, \beta - b_1, \gamma - c_1$ が計算できる。しかし、(3) 式は近似式であるため、得られた値は正確な最小自乗推定値 a, b, c ではなく、 a_1, b_1, c_1 より近似度の高い a_2, b_2, c_2 に過ぎないので、 a_2, b_2, c_2 を使って a_1, b_1, c_1 と同様の計算を行ってさらに近似度の高い a_3, b_3, c_3 を求めることになる。これを反復すると残差の平方和 $\sum Y_{\text{res}}^2$ は計算毎に減少し、減少量が無視しうる程度に小さくなつた時に α, β, γ の最小自乗推定値 a, b, c が得られる。

文 献

- 1) Lowenstein JM: Radioactive rose bengal test as a quantitative measure of liver function. Proc Soc Exper Biol Med 93: 377-378, 1956
- 2) 上田英雄、飯尾正宏：ラジオ・アイソトープによる肝循環研究法——内科的立場から。日本臨床19: 1284-1291, 1961
- 3) Snedecor GW, Cochran WG: Statistical Methods, Iowa state University Press, Iowa, 1967, p. 465-467
- 4) Taplin GV, Meredith OM, Kade H: The radioactive (^{131}I -tagged) rose bengal uptake-excretion test for liver function using external gamma-ray scintillation counting techniques. J Lab Clin Med 45: 665-678, 1955
- 5) 久田欣一、柿下正雄、川西 弘： ^{131}I 標識ローズ・ベンガル (^{131}I -RB) による肝機能検査法。臨床放射線 4: 618-621, 1959
- 6) Kato-Azuma M: Tc-99m(Sn)-N-pyridoxylamimates: a new series of hepatobiliary imaging agents. J Nucl Med 23: 517-524, 1982
- 7) Ueda H, Iio M, Kameda H, et al: Analysis of radioactive colloidal gold uptake rate in the liver by electronic digital computer-new analytical method for the determination of liver blood flow. Jap Heart J 2: 460-472, 1961

Summary

Computer Analysis of the Time-activity Curves Associated with the Liver Using Nonlinear Regression Analysis

Toru KASHIWAGI*, Takeo KOIZUMI* and Kazufumi KIMURA**

*Department of Medicine, Osaka Kosei-Nenkin Hospital

**Division of Nuclear Medicine, Osaka University Hospital

A new analytical method using nonlinear regression analysis was developed for the time-activity curves associated with the liver such as 99m Tc-pyridoxyl-5-methyltryptophan (99m Tc-PMT) hepatogram, 99m Tc-phytate hepatic accumulation curve and disappearance curve in the heart. The time-activity curves were obtained by sequential images of scintillation camera equipped with computer system. The curves from 5 patients without liver diseases were analyzed both by conventional graphical method and nonlinear regression method. The reliability of nonlinear regression analysis was

ensured by the good fit of the theoretical models to the every measured curves. In 99m Tc-PMT hepatogram, hepatic uptake rates were significantly different in graphical and nonlinear regression methods ($p < 0.05$). Therefore it is considered that nonlinear regression analysis is a easy, rapid and accurate method for estimating parameters in the time-activity curves associated with the liver.

Key words: nonlinear regression analysis, hepatogram, hepatic accumulation curve, 99m Tc-pyridoxyl-5-methyltryptophan, 99m Tc-phytate.