

《原 著》

血液透析患者の骨動態シンチグラフィの定量的検査方法 —因子分析による検討—

小泉 義子* 岡村 光英* 福田 照男* 井上 佑一*
 大村 昌弘* 池田 穂積* 波多 信* 小田 淳郎*
 越智 宏暢* 小野山靖人* 細羽 実** 和迩 秀信**

要旨 二次性副甲状腺機能亢進症を呈する腎不全患者の骨変化の定量的検査法として、骨シンチ early phase に因子分析を応用した。方法は Tc-99m-MDP 14.8 MBq/kg を肘静脈より急速注入し、20 分間頭部について情報を収集した(1 フレーム 30 秒, 64 × 64 マトリックス)。解析は 9 ポイントスマージングを行った後、頭部に関心領域を設定し、因子分析を施行した。その結果、骨成分と血流成分が明瞭に抽出された。この結果を定量化するために次のような 2 つの指標を設定した。つまり頭部の全 RN カウントと因子分析により得られた寄与率との積(骨集積計数: Bu)と、機能成分を表す曲線から得られた 2 分値と 20 分値との比(Br)である。これらの指標は、正常者と腎不全患者とでは、明らかに異なり、後者の Bu は高値を、Br は低値を示した。骨変化の定量的検査法として、骨シンチ因子分析の有用性が示唆された。

I. はじめに

近年、人工透析技術の進歩により慢性腎不全患者の長期延命が可能となってきた。一方それに伴って腎性骨異常症 (Renal osteodystrophy, 以下 ROD と略す) の合併も増加している。

ROD は、二次性副甲状腺機能亢進症(以下 2° HPT と略す)、骨軟化症、異所性石灰化などが複雑に関与した病態で、その骨病変を的確に診断し、その主体となっている病態を把握することは、骨病変に対する治療法の選択に不可欠である。また ROD の骨変化を定量的に観察することは、骨病変に対する治療の効果判定のために重要であり、外科的治療(副甲状腺亜全摘術)のみならず、内科的治療(ビタミン D 製剤やカルシトニン製剤などの投与)によって起こる軽微な骨変化を鋭敏にと

らえる骨定量法の確立が望まれている。

骨変化の定量的観察法としては、すでに多くの検査方法(Table 1)が報告されている。骨シンチグラフィは、単純 X 線写真に比し、より多くの情報をとらえる方法といわれている。われわれは、全身骨シンチのパターンにより、ROD の骨病態を分類してきた。とくに 2° HPT では、頭蓋骨、上下顎骨などに強い集積を認めることに注目して、頭蓋骨の骨変化の定量的観察を試みてきた。すなわち、X 線 CT による前頭骨 EMI 値測定や、骨シンチ SPECT による前頭骨／脳内 RN カウント比測定の有用性について報告してきた^{1~4)}。しかし骨シンチ SPECT による方法は、人為的に関心領域を設定するために再現性に欠けるという欠点を持っている。

因子分析は多変量解析の手段を用いて核医学画像が持つ時間、形態の変化を抽出しようとする試みであり、重なりあった異種の動態機能を分離抽出することができ、心機能などの評価に応用されている^{5~7)}。今回われわれは、骨シンチ施行の際の early phase に注目し、Tc-99m-MDP を前肘静

* 大阪市立大学医学部附属病院放射線科

** 翠島津製作所医用機器研究所

受付：元年 2 月 2 日

最終稿受付：元年 4 月 25 日

別刷請求先：大阪市阿倍野区旭町 1-5-7 (番 545)

大阪市立大学医学部放射線医学教室
小泉 義子

Table 1

- 1 Microdensitometry (Metacarpal bone)
- 2 Single photon absorptiometry (Radius)
- 3 Dual photon absorptiometry (Lumbar spine, Whole body)
- 4 EMI number using X-ray CT (Frontal bone)
- 5 Skull/brain RN activity counts ratio using bone scintigraphy SPECT (Frontal bone)
- 6 Factor analysis of bone scintigraphy (Head)

脈より急速注入後 20 分間のデータを収集した後、因子分析を適用し、頭蓋骨の骨変化を定量化する新しい方法を考案したので報告する。

II. 対 象

対象は、コントロール群 17 例(男性 4 例、女性 13 例、平均年齢 50.1 歳)と腎不全患者 21 例(男性 13 例、女性 8 例、平均年齢 44.2 歳、平均透析期間 101.4 か月)である。腎不全患者例の平均血清 ALP 値は 41.6 KAU、平均血清 Ca 値は 4.8 mEq/dl、平均血清 P 値は 7.1 mEq/dl、平均 c-PTH 値は 37.2 ng/dl であり、骨シンチ所見にて全身骨に著明な RN 集積を認めたため、副甲状腺機能亢進症と診断された。なお、コントロール群は骨シンチで異常なく、代謝性骨疾患のないものを選んだ。

III. 方 法

1. データ収集

患者の頭部前面に、低エネルギー高分解能コリメータを装着したガンマカメラ(テクニケアΣ410S)をおき、前肘静脈より、Tc-99m-MDP 14.8 MBq/kg body weight を急速注入しマトリックスサイズ 64×64, 30 sec/フレームにて 20 分間データ収集(シンチパック 2400)を行った。なお、全例 RN 静注 3 時間後に通常の骨シンチグラフィを行っている。

2. 因子分析

64×64 マトリックスで収集された画像データを 8×8 画素ずつ加算しマトリックスサイズを圧縮し、統計雑音の影響を避けた。次に圧縮された

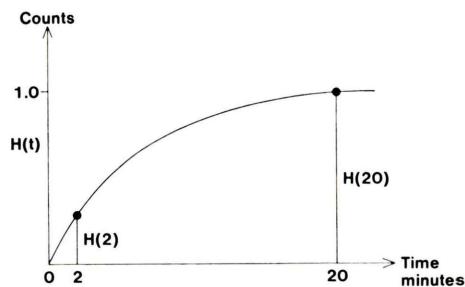


Fig. 1 TAC (physiological component) derived from Factor Analysis of bone scintigraphy. Bone radionuclide uptake ratio (Br)=H(2)/H(20)×100.

Time Activity Curve(時間放射能曲線、以下 TAC と略す)をそれぞれ時間方向に計数を加算し、全計数値が大きいものから順番に指定された個数分の TAC を選択する。これにより対象領域データのみ解析した。

骨シンチ early phase から得られた画像を $I_{ij}(t)$ とする。ここで ij は画素の番号であり t は時間である。今 $I_{ij}(t)$ を 2 つの特徴成分に分離できたとすると、(1)式のごとく展開することができる。

$$I_{ij}(t) = b_{ij} \cdot B(t) + q_{ij} \cdot Q(t) \quad (1)$$

ここで $B(t)$, $Q(t)$ は特徴的な変動をする 2 つの成分(機能成分: Physiological Component)を表す。 $B(t)$ は骨に集積する RN の時間変化を表す成分、 $Q(t)$ は血液中の RN の時間変化を表す成分である。

主成分分析によても(1)式のような分離を行うことが可能であるが、各成分が互いに相関を持たない条件となるため負の値を持ち、物理的に解釈しがたい成分となる。そこで Barber らによる直接反復計算法(Direct iterative calculation)により斜交展開をする⁶⁾。

(1)式は、64×64 マトリックスにおいても 8×8 の圧縮されたマトリックスにおいても成り立つ。したがって、圧縮されたマトリックスにより $B(t)$, $Q(t)$ を求め、次に I_{ij} に元のマトリックスの画像を入力し、解析することにより $b_{ij} \cdot q_{ij}$ を元のマトリックスで求めることができる。このようにして得られた画像を因子画像と呼ぶ。

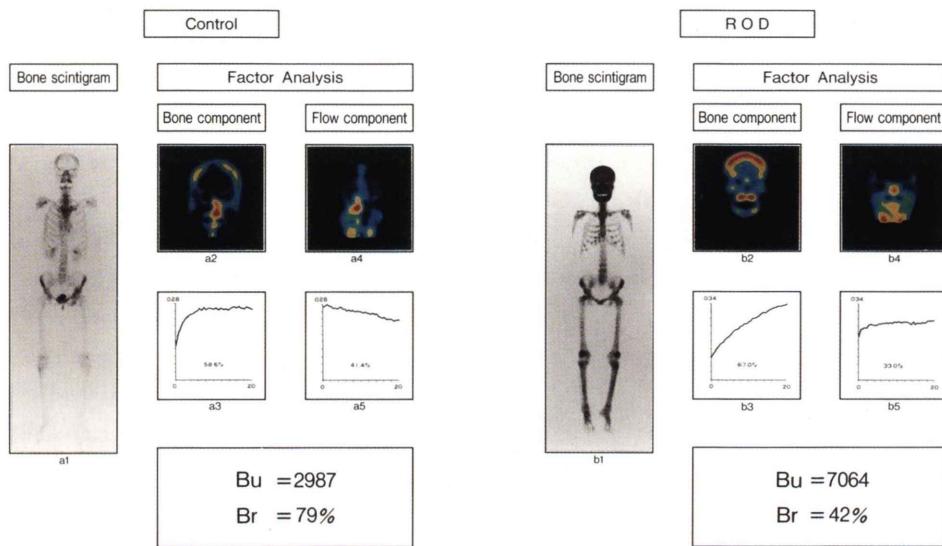


Fig. 2 Results of Factor Analysis. L: control, R: case 1 (secondary hyperparathyroidism).
 Bu: Bone radionuclide uptake counts
 Br: Bone radionuclide uptake ratio
 Bu of case 1 is high compared to that of control. Br of case 1 is low compared to that of control.
 The percentage of contribution ratio are written down on a3, a5, b3, b5.

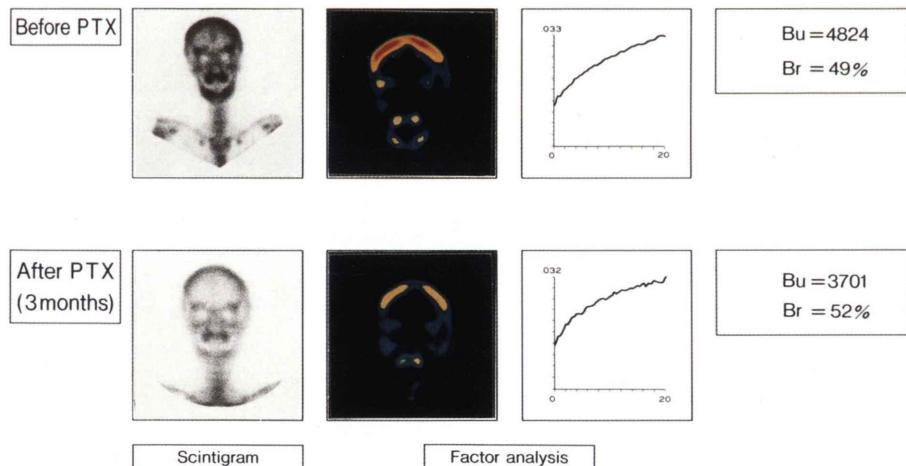


Fig. 3 Results of Factor Analysis (case 2).
 Bu of preoperative state decreases compared to that of post PTX, which means improvement of bone metabolism.

(詳細は APPENDIX 参照)

$$I = b + q \quad (2)$$

ここで、 I は連続的に収集された全画像の計数値であり、 b , q はそれぞれの機能成分、すなわち骨の成分および血液プールの成分を表す。そこで各成分の寄与率(%)を以下のように定義する。

$$Bc = \frac{b}{I} \times 100 \quad (3)$$

$$Qc = \frac{q}{I} \times 100 \quad (4)$$

ただし Bc は骨成分の寄与率、 Qc は血液プール成分の寄与率とする。

3. 骨成分の定量法

得られた骨の成分 b を用いて、骨への集積計数(Bu: Bone radionuclide uptake count)を求める。

$$Bu = \frac{b}{R} \quad (5)$$

R はあらかじめ設定された、解析対象領域の面積である。解析対象外の領域は画像の値を 0 として因子分析を行う。骨成分の機能曲線より、2 分後の値(H2)と20分後の値(H20)の比(Br: Bone radionuclide uptake ratio)を算出する(Fig. 1)。

$$Br = \frac{(H2)}{(H20)} \times 100 \quad (6)$$

IV. 結 果

コントロール群の Bu は、 $2,842.4 \pm 510.8$ (mean \pm SD), Br は、 64.9 ± 17.1 (mean \pm SD) であった。腎不全患者群の Bu は、 $4,933.2 \pm 1,308.5$, Br は 45.0 ± 8.5 であった。腎不全患者ではコントロールに比し Bu は高値を示し、Br は低値を示した。Bu および Br は各群間に有意差を認めた($p < 0.01$)。

代表例として、コントロール 1 例(46歳女性)と、腎不全患者 2 例(症例 1, 症例 2)についてその結果を示す。症例 1 は年齢 36 歳女性、透析歴 48 か月である。症例 2 は、年齢 52 歳男性、透析

歴 142 か月で、副甲状腺亜全摘術をうけており、術前および術後 3 か月に検査を行った。Fig. 2 は骨シンチ因子分析の結果である。Fig. 2 a1~a5 はコントロール例、b1~b5 は症例 1 である。a1, b1 は全身骨シンチ像であり、b1 においては頭蓋骨に著明に強い集積が認められる。a3, a5, b3, b5 は因子分析の適用により分離された機能成分の TAC, a2, a4, b2, b4 は各機能成分に対応する因子画像である。これらの成分は、それぞれ骨成分(a2, a3, b2, b3)と血液プール成分(a4, a5, b4, b5)と考えられる。コントロール例では骨への集積が比較的早い時期に完了し、平衡状態になるのに対して、腎不全患者では骨成分は b2, b3 のパターンとなることが多く、増加し続ける TAC と、絶対的な集積の大きさが特徴的である。血液プール成分の TAC は、コントロール例では全例経時に低下したが、腎不全患者では平坦なパターンや経時に漸増するパターンもみられた。血液プール成分は、因子画像をみると大血管系と唾液腺に一致していた。Fig. 2 の a3, a5, b3, b5 における数字は寄与率を表している。コントロール例における骨への集積計数(Bu)は 2,987, Br は 79% であった。症例 1 では、Bu は 7,064, Br は 42% であった。コントロールと比べて症例 1 の Bu は高値を、Br は低値を示した。Fig. 3 は、副甲状腺亜全摘術前後の経過観察例(症例 2)の骨シンチ因子分析の結果である。Bu は術前値 4,824 であったのが、術後値 3,701 まで低下し、Br も術前値 49% が術後値 52% に上昇し、いずれも骨病変の改善を示した。なお、症例 2 の術前の前頭骨 EMI 値(X-CT)は、441.4 で、術後 511.0 に改善していた。骨シンチ SPECT による RN カウント比も術前 17.4 が、術後 15.5 に低下改善していた。血清 ALP 値は、術前 24.9 KAU が、術後 11.1 KAU に改善していた。

V. 考 察

ROD の骨変化、とくに 2° HPT が主体となっている骨病変の観察には、種々の方法が用いられてきた。単純 X 線写真を用いた観察(頭蓋骨の

pepper and salt appearance, 手指骨の骨膜下吸收像, 腰椎の rugger jersey appearance など)では, 定量的観察は難しく, 十分満足できるものではなかった。骨定量法として一般に用いられているものと, われわれの施設で行っているものを, Table 1 に列記した。中手骨や橈骨を観察部位としたものでは, この部の骨変化が比較的少ないため軽微な骨変化を反映しがたいと思われる。HPT 患者の骨シンチで強い集積のみられる頭蓋骨を対象とした X 線 CT による前頭骨 EMI 値測定は, 骨変化の static state を反映する良い測定法と考えられる^{1,4)}。しかし, X 線に比べ RN を利用した方法は, 早期に, より軽微な骨変化をとらえることができ, また 1 回の骨シンチ検査時に全身骨の観察のみならず SPECT による前頭骨／脳内 RN カウント比の測定や, 今回著者らが新しく開発した early phase における因子分析を行えるという利点がある。骨シンチ SPECT による RN カウント比測定は 2° HPT 患者の外科的治療前後の骨変化だけでなく内科的治療による軽微な骨変化をも鋭敏に反映する良い方法と考えられる³⁾が, 再現性に問題があり, 骨シンチ撮像後に SPECT を施行するため検査時間が長くかかるという欠点がある。その点, 因子分析による方法は, RN 静注直後から 20 分までの早期の検査時間を利用することで, 患者の負担は軽減される。

対象となる臓器に関心領域を設定して TAC を得る方法は, 重なりあった軟部組織や血管系によるバックグラウンドの影響を受け, 再現性が問題である。一方, 因子分析は, モデルを仮定することなく, 純粹に統計的処理により骨に集積する成分を抽出することができ, 対象となる臓器を囲むことなく, 機能曲線を得ることができ, すべて自動的に処理するので, 客觀性, 再現性の良い方法である。しかし, 抽出された因子の生理学的意味づけが難しいことがあり, われわれが血液プール成分と呼んだ因子は, 循環中のいわゆる血流成分だけではなく他の因子が加味されていると考える。血液プール成分の因子画像 (Fig. 2 の a4, b4) から推定すると他の因子として唾液腺などの軟部組織

が考えられる。腎不全患者では投与された RN は腎から排泄されないため, 血液プール成分が経時的に低下しない例があつても矛盾しないと思われる。中島ら⁸⁾は股関節領域の因子分析を行い骨成分, 血管系成分, 軟部組織成分の 3 因子に分離できたと報告している。われわれも因子数を 3, 4 にして分析したが, 意味があると判断できたのは 2 因子だけであった。われわれが対象とした頭部には軟部組織が少ないとと思われる。

コントロール例と腎不全患者では異なるパターンの骨成分を抽出でき, その量化も可能である。その結果, 各群間に有意差を認め, 骨変化を反映していた。今後, 骨シンチ SPECT による RN カウント比にかわる方法として因子分析は, 骨変化の定量的測定法としてきわめて有用であると思われる。

VI. まとめ

骨シンチ early phase に因子分析を適用し, その結果を量化し頭蓋骨の骨変化を反映する新しい骨定量法を考案した。長期透析患者の骨病態の診断および治療効果判定に有用と思われる。

APPENDIX

(1) 式を ij, および t について加算すると,

$$\sum_{ij} \sum_t I_{ij}(t) = \sum_{ij} b_{ij} \cdot \sum_t B(t) + \sum_{ij} q_{ij} \cdot \sum_t Q(t) \quad (A1)$$

ここで B(t), Q(t) は, 1 となるように正規化されているため (A1) 式は (A2) 式のごとくになる。

$$\sum_{ij} \sum_t I_{ij}(t) = \sum_{ij} b_{ij} + \sum_{ij} q_{ij} \quad (A2)$$

$$I = \sum_{ij} \sum_t I_{ij}(t), b = \sum_{ij} b_{ij}, q = \sum_{ij} q_{ij} \quad (A3)$$

とおくと,

$$I = b + q \quad (A4)$$

となる。

文 献

- 1) 福田照男：代謝性腎疾患——とくに老人性骨そしょ症、慢性腎不全患者における骨変化の定量的検討——. 阪市医誌 **33**: 255-270, 1984
- 2) 井上哲朗, 串田一博, 山下源太郎：手部X線像による方法. 骨代謝 **14**: 91-104, 1981
- 3) 岡村光英, 福田照男, 井上佑一, 他：腎性骨異常症の診断および治療効果判定における画像診断の有用性——骨シンチ SPECT, X線 CT および他検査との比較——. 核医学 **24**: 933-946, 1987
- 4) 越智宏暢, 福田照男, 井上佑一, 他：代謝性骨疾患、とくに腎性骨異常症、骨粗鬆症における骨変化の定量的検討——XCT 及び RCT での検討——. 骨

- 代謝 **14**: 128-134, 1981
- 5) Di Paola R, Bazin JP, Aubry F, et al: Handling of dynamic sequences in nuclear medicine. IEEE Trans Nucl Sci NS-9: 1310-1321, 1982
- 6) Barber DC: The use of principal components in the quantitative analysis of gamma-camera dynamic studies. Phys Med Biol **25**: 283-292, 1980
- 7) Cavailloles F, Bazin JP, Di Paola R: Factor analysis in gated cardiac studies. J Nucl Med **25**: 1067-1079, 1984
- 8) 中島光太郎, 外山比南子, 石川演美, 他 : Bone Dynamic Study——股関節領域における Factor 解析法の検討——. 核医学 **26**: 221-229, 1989

Summary

Factor Analysis of Bone Mineral Dynamics in Patients with Renal Osteodystrophy

Yoshiko KOIZUMI*, Terue OKAMURA*, Teruo FUKUDA*, Yuichi INOUE*,
 Masahiro OOMURA*, Hozumi IKEDA*, Makoto HATA*, Junrou ODA*,
 Hironobu OCHI*, Yasuto ONOYAMA*, Minoru HOSOBA**,
 and Hidenobu WANI**

*Department of Radiology, Osaka City University, Medical School, Osaka

**Medical Technology Research Laboratory, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan

Remarkably high accumulation of Tc-99m-MDP is seen in the skull on bone scintigraphy of patients with renal osteodystrophy (ROD), especially with secondary hyperparathyroidism.

For the quantitative evaluation, the Factor Analysis (FA) was used for the early phase of bone scan. Tc-99m-MDP (14.8 MBq/body weight kg) was injected as a bolus through the medial antecubital vein. Dynamic acquisition of 40×30 sec frames were performed in a 64×64 matrix. For pre-processing, nine points smoothing was carried out, and then the region of interest was set on the frontal image of the head for the FA. The FA was performed with an 8×8 sampling corresponding to 64 dixels from 4,096 dixels.

Bone factor was clearly extracted by the FA. Then, two original parameters were calculated. One is the bone radionuclide uptake counts (Bu) which is the product of the total radionuclide counts of skull and the contribution ratio, the other is the uptake ratio (Br) derived by the time activity curve (physiological component) of the FA. These parameters of ROD were significantly different compared to those of controls.

The FA seems to be useful in quantitative evaluation of bone mineral dynamics.

Key words: Factor analysis, Renal osteodystrophy, Bone scintigraphy, Secondary hyperparathyroidism.