

《原 著》

線形グラフプロット法による局所脳血流量の 定量解析法の開発： ^{123}I -IMP ダイナミック SPECT への応用

横井 孝司* 飯田 秀博** 伊藤 浩***,*** 菅野 嶽**

要旨 われわれは、局所脳血流量 (rCBF) の定量化のために、2 コンパートメントモデルに基づくグラフプロット法による新しい解析法を開発した。X 軸にスキャン時間を、Y 軸に入力関数積分値と脳組織放射能濃度の比をとれば直線関係が得られ、Y 軸切片が rCBF の逆数を表すことを導いた。5 例の正常人に対して ^{123}I -IMP ダイナミック SPECT 測定を行い、本法を応用して解析した。得られた rCBF の灰白質での平均値は、 $42.1 \pm 6.8 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ であった。また、本法を用いて rCBF 画像の作成を行った。本法は原理的にはダイナミック測定が必要ではなく、2 回の SPECT 測定で rCBF が求められる利点を持っている。結論として、本法は高速に rCBF を求める新しい方法として有用であった。

(核医学 30: 1451-1457, 1993)

I. はじめに

N -isopropyl-p-[^{123}I]iodoamphetamine(^{123}I -IMP) を用いた局所脳血流量 (rCBF) の定量解析には、さまざまな方法が提案されている。これらを動態モデルから分類すると、洗い出し (k_2) を無視したマイクロスフェアモデルによるものと^{1,2)}、 k_2 を考慮した 2 コンパートメントモデルによるもの^{3-10, 27-29)} とに大別される。マイクロスフェアモデルによる測定は、時間の経過とともに k_2 の影響が無視できず、rCBF を過小評価してしまう問題点がある^{4,5,8,10)}。一方、2 コンパートメントモデルを採用するとすれば、次の 2 つの課題がある。すなわち、2 コンパートメントモデルの妥当性と、rCBF および k_2 を高速に求めるための数

学的手法の確立である。前者はダイナミック SPECT を用いた研究より、代謝を表す k_3 の値は非常に小さく⁹⁾、投与後、約 60~90 分でも 2 コンパートメントモデルが成立することが報告されている^{8,9)}。また、数学的手法については、PET の研究者を中心にしてさまざまな方法が開発されており¹¹⁻¹⁷⁾、これらの IMP への応用も報告されている^{4,9)}。

一方、グラフプロットの手法を用いた解析法も様々な方法が開発されている。Gjedde¹⁸⁾ および Patlak らの方法¹⁹⁾は、グルコース代謝量の測定など臨床 PET において広く用いられており、SPECT への応用も報告されている^{23,24)}。Logan らの方法²⁰⁾は、レセプターの distribution volume の測定に用いられている。また、われわれは ^{123}I -IMP による rCBF 測定のためのプロット法を開発し報告した^{7,8)}。これらの方法は、適用する動態モデルによってプロットの形が異なるので、この性質を利用してモデルの推定や、その妥当性の評価もできる^{8,21)}。

本報告では、さらに簡便化した新しいグラフプロット法を提案する。本法を、正常人の IMP ダ

* 島津製作所医用技術部

** 秋田県立脳血管研究センター放射線医学研究部

*** 東北大学加齢医学研究所

受付：5年7月12日

最終稿受付：5年9月30日

別刷請求先：京都市中京区西ノ京桑原町1 (〒604)

島津製作所医用技術部 3G

横井 孝司

2-Compartment Model

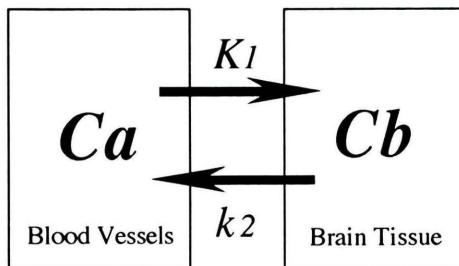


Fig. 1 Two-compartment kinetic model. This includes compartments for blood (C_a) and brain tissue (C_b). K_1 ($\text{ml}/\text{g}/\text{min}$) and k_2 (min^{-1}) represent influx and outflux rate constants.

イナミック SPECT データへ適用し rCBF を求め、すでにわれわれが報告しているグラフプロット法と比較して、その精度を確認した。最後に、方法論を中心にグラフプロット法の考察を行った。

II. 方 法

1. 数学的記述

$^{123}\text{I-IMP}$ の挙動を、Fig. 1 に示す 2 コンパートメントモデルに従うとすれば、次式が成立する。

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

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 (MBq/ml), 脳組織放射能濃度 (MBq/g), K_1 は血管から脳組織への移行を表す速度定数 ($\text{ml}/\text{g}/\text{min}$), k_2 は脳組織から血管への移行(洗い出し)を表す速度定数 (min^{-1})である。 K_1 は、rCBF と初回循環抽出率 E との積であるが、ここでは単純に $E=1$ と仮定し、 $K_1 = \text{rCBF}$ とする。脳血液分配定数は $\lambda = K_1/k_2$ (ml/g) と定義する。式(1)を時間積分して次式を得る。

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

[方法 1]

式(2)の両辺を $C_b(t)$ で割り整理すれば、次の直線式を得る (Appendix-1)。

$$Y(t) = \frac{1}{K_1} + \theta t \quad (3)$$

ただし、 θ は λ に逆比例する定数で、 t はスキャン時間 (min) である。 $Y(t)$ は次式で表される。

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

ここで、横軸にスキャン時間 t を、縦軸に $Y(t)$ を取りプロットすれば直線が得られ、 Y 軸切片が K_1 の逆数を表すことになる。原理的には 2 回の測定で直線が得られるので、 K_1 を求めることができる (Appendix-2)。

[方法 2]

一方、われわれはすでに次の方法を報告した^{7,8)}。式(2)の両辺を $\int_0^t C_a(s) ds$ で割れば次の直線式を得る。

$$Y(t) = K_1 - k_2 X(t) \quad (4)$$

ただし、

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

ここで、横軸に $X(t)$ を、縦軸に $Y(t)$ を取りプロットすれば直線関係が得られ、 Y 軸切片が K_1 を、傾きが洗い出し係数 $-k_2$ を表すことになる。よって、 X 軸切片は λ となる。

2. SPECT 測定

男性の健常志願者 5 例を対象とした。 $^{123}\text{I-IMP}$ を 222 MBq 静注後、リング型 SPECT 装置 HEADTOME-II²²⁾(島津製作所)を用いて 2 分測定 10 フレーム、4 分測定 10 フレーム、計 60 分 20 フレームのダイナミック測定を行った。動脈血中放射能濃度は、とう骨動脈から 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 25 点の採血を行い、ウェルカウンターで測定した。その後、オクタノールで脂溶性 IMP を抽出し、真の入力関数とした。キャリブレーションや画像再構成等の処理の詳細は、すでに報告した方法で行った⁸⁾。

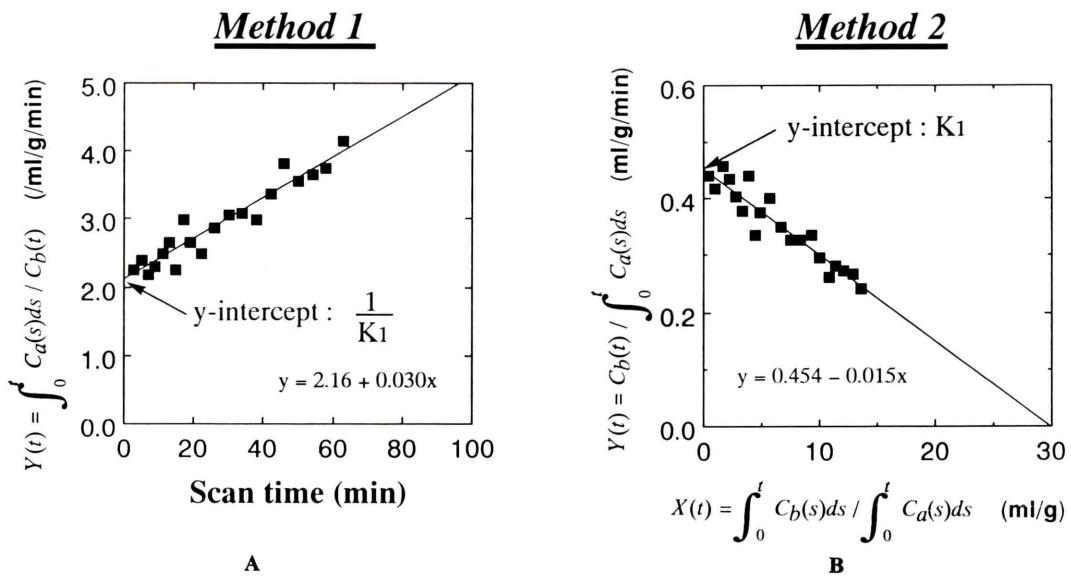


Fig. 2 Typical plots using the two graphical methods in the left cerebellum. In the method 1 (A), the y-intercept of the regression line represents the value of $1/K_1$. In the method 2 (B), the y-intercept of the regression line represents the value of K_1 . Two methods enable rapid estimation of K_1 using standard linear regression analysis.

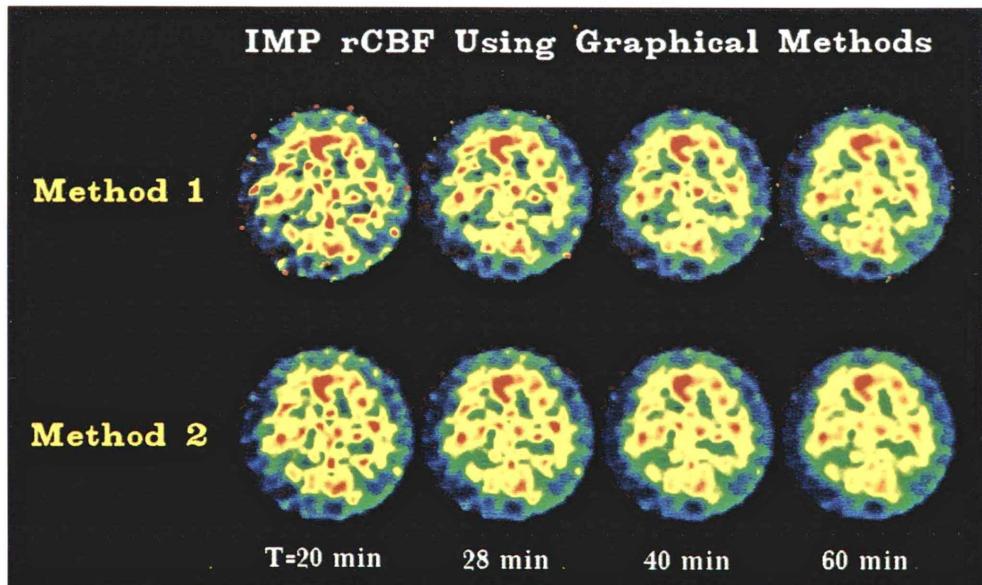


Fig. 3 The rCBF images (OM +42 mm) generated by the method 1 (upper) and 2 (lower) with various scan times. Maximum value of scale was 60 ml/100 g/min. The signal-to-noise ratio of rCBF images improved when the longer scan time was employed. The calculation time was about a few seconds in both methods.

3. TAC 解析

関心領域は小脳半球、前頭葉、側頭葉、頭頂葉の左右対称の位置に計8箇所を選んだ。ダイナミックイメージより脳組織の時間放射能曲線(TAC)を作成し、方法1,2に基づいてrCBFを計算した。この際、最初のフレームは計算に使用しなかった。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)を用いた。

4. rCBF 画像の作成

方法1および2をすべてのピクセルに拡張し、rCBF画像を作成した。rCBF画像に対する統計ノイズの影響を調べるために、計算に用いるフレーム数を10(T=20分)、12(T=28分)、15(T=40分)、20(T=60分)の4種類について計算した。計算にはUNIXワークステーション(TITAN-750V, クボタコンピュータ)を使用した。

III. 結 果

Figure 2に、2つの方法をTACデータに適用した左小脳半球の代表的なプロットを示す。局所脳血流量K₁は、方法1ではY軸切片の逆数から、方法2ではY軸切片から求められる。TAC解析から求めた5人の全関心領域(n=40)の平均値は、方法1,2でそれぞれK₁=42.1±6.8および41.3±6.7 ml/100 g/minであった。Fig. 3に2つの方法で得られたrCBF画像(64×64)を示す。rCBF画像のS/N比は、スキャン時間の増加とともによくなつたが、30分以上にしても著しい改善はみられなかつた。画像計算にかかった時間はどちらの方法でも、1スライスで約1~3秒であった。

IV. 考 察

精度の評価

われわれは、2コンパートメントモデルにおける2つのグラフプロット法を開発し、¹²³I-IMPのダイナミック測定に適用してrCBFを求めた。IMPにおいてはマイクロスフェアモデルによる解析も行われるが、スキャン時間の増加とともにrCBFを過小評価する点に注意しなければならぬ

い。われわれの以前の解析では、投与後10分で約13%の過小評価となつた⁸。Patlakプロットを応用してIMPのK₁を求める方法も報告されているが²⁴、k₂=0を仮定しているので同様な問題点があり、スキャン時間を長くはできない。本来、洗い出しが投与直後より始まるので、Patlakプロットでは時間t=0で接線を引いた時の傾きがK₁を表すことになる。そして、時間の経過とともにプロットはこの接線からはずれていく。一方、われわれの方法ではk₂を考慮しているので、2コンパートメントモデルが成立していれば、スキャン時間にかかわらずプロットは直線上にのる(Fig. 2)。IMPの場合、統計精度や画質の点から考えれば、収集時間20~30分以上のデータを使用するのが望ましい。このような理由からも、スキャン時間を長くできる本法は有利である。すでに報告したように、方法2の統計精度は非線形最小二乗法と同等であったことより⁸、方法1でも同じような統計精度を持っていると予想される。一方、計算速度は非線形最小二乗法に比べて数十倍高速である。この理由は、非線形最小二乗法が必要となる繰り返し計算が、本法では必要ないからである。以上より、本法は臨床測定において十分な精度を有していると確認できた。

グラフプロット法の方法論的考察

2コンパートメントモデルにおけるグラフプロット法としては、次の3種類の変形が考えられる。すなわち式(2)の両辺を、a) $\int_0^t C_a(s)ds$ で割る方法【方法2, 式(4)】、b) $\int_0^t C_b(s)ds$ で割る方法、c) C_b(t)で割る方法である。最後の方法は、Loganら²⁰がレセプターのdistribution volumeの測定に応用した方法である。これらの方法は統計ノイズがない理想的な場合は、どの方法で解析しても同じK₁を与えるが、実際の臨床データでは成立しない。Carson²⁵はこの3つの方法について、シミュレーションによる統計ノイズの影響を調べ、両辺を $\int_0^t C_a(s)ds$ で割る方法【式(4)】が一番よい結果を得たと報告している。これは、統計ノイズを含むC_b(t)および $\int_0^t C_b(s)ds$ が式の分母にあると、統計誤差を伝播、拡大してしまうためである。

と結論づけている。これらの方針は $\int_0^t C_b(s)ds$ を計算するために、ダイナミック測定を必要とする。

今回、新しく開発した方法1[式(3)]は、Loganらの方法を簡略化した方法である。すなわち、Loganらの式で必要になる $\int_0^t C_b(s)ds/C_b(t)$ を、スキャン時間に置き換えて K_1 が求められることを導出した(Appendix-1)。これは計算の簡略化のみに留まらず、ダイナミック測定が必ずしも必要でないという利点をもたらした。原理的には2回のスキャンでrCBFが求められるので、回転型ガンマカメラでの応用が可能となる(Appendix-2)。

動態モデルの推定

トレーサの動態モデルによってプロットの形が異なることを利用して、動態モデルの推定ができる。もし、マイクロスフェアモデルが成立するなら、どちらのプロットも水平線(方法1では $y=1/K_1$ 、方法2では $y=K_1$)になる。一方、 k_3 が存在するなら、時間がたつにしたがって直線からはずれ、方法1では $y=(k_2+k_3)/K_1k_3$ 、方法2では $y=K_1k_3/(k_2+k_3)$ で表される水平線に漸近していく。しかし、どのようなモデルであったとしても、y軸切片はそれぞれ $1/K_1$ および K_1 になる。これは、Patlakプロットで $t=0$ で接線を引いた時の傾きが、どのようなモデルであったとしても K_1 を表すことに対応している。PatlakプロットとLoganプロットの間にも類似の関係がある²⁶⁾。これらの関係の詳細は別に報告する。

将来の簡略化

本報告では、実際の動脈採血によって測定したものに入力関数を用いた。しかし、実際の臨床検査ではかなり煩雑である。最近、標準入力関数と一点の動脈採血で置き換える方法が検討されている^{27~29)}。方法1、2では入力関数 $C_a(t)$ の積分値のみを必要とするので、 $C_a(t)$ の形が個人で異なっていても、積分値が等しければ誤差を与えない利点がある。また、先にも述べたように方法1では2回のスキャンでrCBFが決定できることから、標準入力関数との組み合わせにより簡略化がはか

れる。この方法についての評価は今後の課題したい。

まとめると、われわれはグラフプロット法を開発し、¹²³I-IMPダイナミックSPECT測定に応用した。本法は、パラメータの定量化が高速にできるのみならず、動態モデルの推定にも有効な方法である。

謝辞：稿を終えるにあたり、秋田県立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

- Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, Selin C, Ackermann RF, Lear JL, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[¹²³I]p-iodoamphetamine (IMP) tomography. J Nucl Med 23: 196-203, 1982
- 犬上 篤、相沢康夫、三浦修一、菅野 嶽、村上松太郎、宍戸文男、他：脳血管障害の診断におけるN-Isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamineの有用性の評価——とくに脳血流量の定量的評価。医学のあゆみ 134: 53-57, 1985
- Matsuda H, Higashi S, Tsuji S, Seki H, Sumiya H, Fujii H, et al: A new noninvasive quantitative assessment of cerebral blood flow using N-isopropyl-(Iodine 123)p-iodoamphetamine. Am J Physiol Imaging 2: 49-55, 1987
- Murase K, Tanada S, Mogami H, Kawamura M, Mochizuki T, Miyagawa M, et al: Validity of microsphere model in cerebral blood flow using N-isopropyl-p-(I-123)iodoamphetamine. Med Phys 17: 79-83, 1990
- 日向野修一、宍戸文男、相沢康夫、三浦修一、村上松太郎、犬上 篤、他：¹²³I-IMP Brain SPECTのコンパートメントモデル解析。核医学 27: 51-54, 1990
- Greenberg JH, Kushner M, Rango M, Alavi A, Reivich M: Validation studies of iodine-123-iodoamphetamine as a cerebral blood flow tracer using emission tomography. J Nucl Med 31: 1364-1369, 1990
- 横井孝司、飯田秀博、菅野 嶽：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——。核医学 28: 791-796, 1991
- Yokoi T, Iida H, Itoh H, Kanno I: A new graphic plot analysis for cerebral blood flow and partition coefficient with iodine-123-iodoamphetamine and dynamic SPECT validation studies using oxygen-

- 15-water PET. *J Nucl Med* **34**: 498-505, 1993
- 9) 伊藤 浩, 飯田秀博, 村上松太郎, Bloomfield PM, 三浦修一, 奥寺利男, 他: N-isopropyl-p[¹²³I]-iodoamphetamine (¹²³I-IMP) およびダイナミック SPECT を用いた局所脳血流量画像および局所脳血液分配定数画像の高速計算法の開発. 核医学 **30**: 13-23, 1993
- 10) Yonekura Y, Nishizawa S, Mukai T, Iwasaki Y, Fukuyama H, Ishikawa M, et al: Functional mapping of flow and back-diffusion rate of N-isopropyl-p-iodoamphetamine in human brain. *J Nucl Med* **34**: 839-844, 1993
- 11) Huang SC, Carson RE, Phelps ME: Measurement of local blood flow and distribution volume with short-lived isotopes: A general input technique. *J Cereb Blood Flow Metab* **2**: 99-108, 1982
- 12) Alpert NM, Ericksson L, Chang JY, Bergstrom M, Litton JE, Correia JA, et al: Strategy for the measurement of regional cerebral blood flow using short-lived tracers and emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **4**: 28-34, 1984
- 13) Blomqvist G: On the construction of functional maps in positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **4**: 629-632, 1984
- 14) Koepp RA, Holden JE, Ip WR: Performance comparison of parameter estimation techniques for the quantitation of local cerebral blood flow by dynamic positron computed tomography. *J Cerebral Blood Flow Metab* **5**: 224-234, 1985
- 15) Carson RE, Huang SC, Green MV: Weighted integration method for local cerebral blood flow measurements with positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **6**: 245-258, 1986
- 16) Sasaki H, Kanno I, Murakami M, Shishido F, Uemura K: Tomographic mapping of kinetic rate constants in the fluorodeoxyglucose model using dynamic positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **6**: 447-454, 1986
- 17) Yokoi T, Kanno I, Iida H, Miura S, Uemura K: A new approach of weighted integration technique based on accumulated images using dynamic PET and H₂¹⁵O. *J Cereb Blood Flow Metab* **11**: 492-501, 1991
- 18) Gjedde A: High- and low-affinity transport of D-glucose from blood to brain. *J Neurochem* **36**: 1463-1471, 1981
- 19) Patlak C, Blasberg R, Fenstermacher J: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* **3**: 1-7, 1983
- 20) Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wolf AP, Dewey SL, Schlyer DJ, et al: Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [N-¹¹C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* **10**: 740-747, 1990
- 21) Yokoi T, Hatazawa J, Miura S, Itoh H, Iida H, Kanno I: Parametric imaging of amino acid transport in human brain using L-[2-¹⁸F]fluorophenylalanine and PET. *J Comput Assist Tomogr* (to be submitted)
- 22) Kanno I, Uemura K, Miura S, Miura Y: HEAD-TOME: a hybrid emission tomography for single photon and positron emission imaging of the brain. *J Comput Assist Tomogr* **5**: 216-226, 1981
- 23) Matsuda H, Tsuji S, Shuke N, Sumiya H, Tonami N, Hisada K: A quantitative approach to technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J Nucl Med* **19**: 195-200, 1992
- 24) Takeshita G, Maeda H, Nakane K, Toyama H, Sakakibara E, Komai S, et al: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow using N-isopropyl-(iodine-123)p-iodoamphetamine and single-photon emission computed tomography. *J Nucl Med* **33**: 1741-1749, 1992
- 25) Carson RE: PET parameter estimation using linear integration methods: Bias and variability considerations. *Ann Nucl Med* **7** (Suppl): S102-103, 1993
- 26) Wienhard K: Modelisation: Application to the D₂ receptors. In Baron JC, Comar D, Farde L, Martinot JL and Mazoyer B (eds), *Brain dopaminergic systems: Imaging with positron tomography*, Kluwer Academic Publishers, Netherlands, 1991, pp. 85-95
- 27) 撫中正博, 飯田秀博, 村上松太郎: N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (¹²³I-IMP) と回転型ガンマカメラによる局所脳血流定量法——一回動脈採血による簡便法——. 核医学 **29**: 263-267, 1992
- 28) Iida H, Itoh H, Munaka M, Higano S, Murakami M, Uemura K: A clinical method to quantitate CBF using a rotating gamma camera and I-123-amphetamine (IMP) with one blood sampling. *J Nucl Med* **33** (Suppl): p963, 1992
- 29) 伊藤 浩, 飯田秀博, 村上松太郎, Bloomfield PM, 三浦修一, 奥寺利男, 他: N-isopropyl-p[¹²³I]iodoamphetamine (¹²³I-IMP) および SPECTによる簡便な局所脳血流量測定法の開発. 核医学 **29**: 1193-1200, 1992

Appendix-1

式(3)は次のようにして導出される。式(2)の両辺を $C_b(t)$ で割って整理すれば次式を得る。

$$\frac{\int_0^t C_a(s)ds}{C_b(t)} = \frac{1}{K_1} + \frac{k_2}{K_1} \frac{\int_0^t C_b(s)ds}{C_b(t)} \quad (A1)$$

右辺第2項は、スキャン時間 t に比例するので次のように表すことができる。

$$\theta t = \frac{\int_0^t C_b(s)ds}{C_b(t)} \quad (A2)$$

θ は比例定数である。 (A2) を (A1) に代入して

$$\frac{\int_0^t C_a(s)ds}{C_b(t)} = \frac{1}{K_1} + \frac{k_2}{K_1} \theta t \quad (A3)$$

ここで、

$$\Theta = \frac{k_2}{K_1} \theta$$

とおけば、式(3)が導出される。

Appendix-2

時間 T_1 (min) および T_2 (min) で SPECT 測定を行ったとすれば、式(3)より次の関係式が成立する。

$$Y(T_1) = \frac{1}{K_1} + \Theta T_1 \quad (A4-a)$$

$$Y(T_2) = \frac{1}{K_1} + \Theta T_2 \quad (A4-b)$$

ここで、

$$Y(T_1) = \frac{\int_0^{T_1} C_a(s)ds}{C_b(T_1)}, \quad Y(T_2) = \frac{\int_0^{T_2} C_a(s)ds}{C_b(T_2)}$$

式 (A4-a), (A4-b) を解けば、 K_1 は次式で求められる。

$$K_1 = \frac{T_2 - T_1}{T_2 Y(T_1) - T_1 Y(T_2)} \quad (A5)$$

Summary

A New Method for Quantitative Measurement of rCBF Using Graphic Plot Analysis: Application to ^{123}I -IMP Dynamic Study

Takashi YOKOI*, Hidehiro IIDA**, Hiroshi ITOH**,*** and Iwao KANNO***

*Department of Research for Medical Systems, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan

**Department of Radiology and Nuclear Medicine, Research Institute for Brain and Blood Vessels, Akita, Japan

***Department of Radiology and Nuclear Medicine, Research Institute for Cancer and Tuberculosis, Tohoku University, Sendai, Japan

To estimate regional cerebral blood flow (rCBF) using the dynamic data, a new graphic plot analysis is proposed. By assuming a two-compartment model for the tracer kinetics, we derived the linear relationship as $Y(t) = 1/K_1 + \Theta t$, where $Y(t)$ is the ratio of time-integrated blood activity to brain tissue activity, t is the scan time, and Θ is a proportional constant. A plot of $Y(t)$ against the scan time t yields a straight line and the y-intercept of the line represents the value of inverse rCBF K_1 .

This method was applied to five normal subjects with N -isopropyl- $p(^{123}\text{I})$ iodoamphetamine. The mean value of K_1 in the gray matter was $42.1 \pm 6.8 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$. We also produced the rCBF images within a few seconds using the present method. The present graphical method gives a reliable and rapid estimation of rCBF.

Key words: ^{123}I -IMP, rCBF, SPECT, Graphical method.