

《総 説》

モ デ ル 解 析

外山比南子* 木村 裕一**

要旨 核医学画像診断法の大きな特徴は投与する薬剤、投与方法、対象臓器、データ収集法によって得られる情報が異なり、それによって解析法も異なることがある。したがって核医学画像から医学的に意味のある情報を算出するにはデータに適した解析を行うことが必要である。モデル解析は主に三つの要素から構成されている。一つは投与する薬剤の生体内での振舞い、薬力学、二つめは生体側の条件、機能や状態、三つめはモデルに則って解くための数学的手段、解法である。また結果の解釈に当たっては画像データの定量性、モデル構築時の仮定、計算時の仮定と精度、算出されたパラメータの意味を十分考慮しなくてはならない。

ここでは主に、モデル解析法の簡単な原理と計測法や数学的解法の影響について述べる。

(核医学 30: 1497-1501, 1993)

1. 緒 言

近年、X線CTやMRIの出現により、核医学検査は臓器機能をより定量的に測定することが要求されるようになり、モデル解析の重要性が高まっている。中でも脳血流量の計測では、¹³³Xeによる2コンパートメントモデル、¹²³Iパーキュザミン、H₂¹⁵Oなどにおけるオートラジオグラフ法などが古くから実用化され、臨床応用されている。また、PET検査では、そのほとんどの薬剤と臓器に対してモデル解析がなされ、機能の定量化が試みられている。SPECT検査でも、最近は、画像のみの質的診断ではなく量的診断が望まれる傾向にあり、種々の臓器と薬剤に対するモデル解析が試みられている。

第32回日本核医学会総会教育講演の内容を総説として編集委員会が投稿をお願いした。

* 東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究部門

** 日本大学生産工学部

受付: 5年11月15日

最終稿受付: 5年11月15日

別刷請求先: 東京都板橋区仲町1-1 (番 173)

東京都老人総合研究所

ポジトロン医学研究部門

外 山 比南子

2. モデル解析の基礎

核医学検査は放射線検出感度が高いことを利用したトレーサ検査法である。すなわち、投与する薬剤の量が微量なためトレーサは生体系に影響を与えない。また、モデル解析では、計測中モデル定数は一定で変化しないことが前提となっている。これらの仮定の基では、従来、薬力学や基礎医学で培われてきた解析法を応用することができる。

このようなモデル解析は三つの要素から成り立っている。一つは薬力学的要素で、投与する薬剤の性質である。抗原抗体反応、レセプタ結合などに代表される臓器機能特異性を有したり、酸素や糖、脂肪酸などの代謝回路で利用される薬剤もある。それぞれ薬剤の性質に応じて、血流量や、代謝率、結合能などを計測することがモデル解析の目的である。二つめは、その薬剤に対する生体側の反応で、安静時なのか、負荷時なのか、薬剤投与の有無、食事の影響、血液中の濃度など測定する機能と用いた薬剤に応じて考慮しなくてはならない。生体側の状態は解析結果の解釈に大きな影響を与える。三つめは計測データからモデル定数を算出する数学的解法である。この三つの要素に

に対する正しい理解があって初めて正しいモデル解析が行える。

核医学におけるモデル解析の最初の30年近くは、Fickの原理に基づいた血流量測定が主であった。たとえば、Ketyら¹⁾の稀ガスを用いた脳血流量測定を応用了²⁾ ^{133}Xe による脳血流測定²⁾やBSPによる肝血流量の測定があげられる。これらは後述する酸素代謝や糖代謝モデルと区別して生理学的モデルと呼ぶことができる。Fickの原理はFig. 1に示したように³⁾、組織中に拡散された稀ガスの量の変化率が、動脈血中の量と静脈血中の量の差に基づいている。ここで、Fig. 1の(4)式を時間0からTまで積分するとFig. 2(6)式になる。Fig. 2(a)に示したように最初の循環ですべてのトレーサが動脈血中から組織内に移行した場合には、(6)式の第2項は0となるため(7)式のようになる。このモデルは、 ^{133}Xe による脳血流量の測定に適用され、核医学における脳血流量測定のゴールデンスタンダードの一つとされている。ここでKはいわゆる消失係数と言われるもので組織の血流量に比例する。脳の白質と灰白質を区別して考える場合には、(7)式の右辺が2つの指數関数で表せることになる。測定した組織中の時間放射能曲線に最もあう曲線となるようなパラメータ $C_i(0)$ 、Kを最小自乗法により求める。脳血流量はこのK値を用いて(5)

式から算出する。一方、Fig. 2(b)に示したように、始め組織中に放射能はなく($C_i(0)=0$)徐々に組織に取り込まれていく場合には、(8)式で表せる。これがオートラジオグラフ法の原理で、 ^{123}I ペーヒューザミンや H_2^{15}O を用いた脳血流量の計測に用いられている。

3. コンパートメントモデル

各組織を一つのコンパートメントとみなして、その中は均一で測定中変化しないことを前提とする。最も簡単なモデルは血液と一つの組織からなる2コンパートメントモデルで、Fig. 3に示したように4個のパラメータで記述できる。組織中の放射能濃度の変化率(dC_i/dt)は、速度定数を k_1 、 k_2 とすると(9)式で表せる。この式を積分して、組織中濃度 C_i は(10)式のようになる。この式をFickの原理から導いた(3)、(5)、(8)式と比較すると k_1 が血流量、 k_1/k_2 が分配係数(λ)になることが解る。血液中のトレーサがすべて組織中にトラップされる場合には、 $k_2=0$ となり組織中の濃度はFig. 3(12)式のようになり、血流量は(13)式から算出できる。これをマイクロスフェアモデルという。したがって、マイクロスフェアモデルでは再循環がないことが仮定されている。

グルコース代謝率の算出に用いられているのが

Fick Principle

$$\frac{dQ_i}{dt} = F(C_a - C_v) \quad (1)$$

$$\frac{dC_i}{dt} = \frac{F}{W} (C_a - C_v) \quad (2)$$

$$C_v = \frac{C_i}{\lambda} \quad (3)$$

$$\frac{dC_i}{dt} = \frac{mF}{\lambda W} (\lambda C_a - C_i) \quad (4)$$

$$K = \frac{mF}{\lambda W} \quad (5)$$

Q_i: quantity of tracer in tissue i
 C_a: tracer concentration in the arterial blood
 C_i: tracer concentration in the venous blood
 F : blood flow
 λ : tissue/blood partition coefficient
 W : tissue mass
 K : clearance constant

Fig. 1 Fick principle.

integral 0→T

$$C_i(T) = C_i(0)e^{-KT} + \lambda K e^{-KT} \int_0^T C_a(t)e^{Kt} dt \quad (6)$$

clearance method

$$C_i(T) = C_i(0)e^{-KT} \quad (7)$$

autoradiographic method

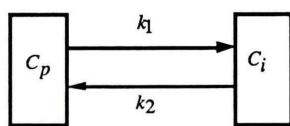
$$C_i(T) = \lambda K \int_0^T C_a(t)e^{K(t-T)} dt \quad (8)$$

Fig. 2 Clearance and autoradiographic methods.

2-compartment model

$$\frac{dC_i}{dt} = k_1 C_p - k_2 C_i \quad (9)$$

$$C_i = k_1 \int_0^t C_p(t) e^{-k_2(t-\tau)} d\tau \quad (10)$$



micro sphere model

$$k_2 = 0 \quad (11)$$

$$C_i = \frac{1}{T} \int_0^T C_p dt \quad (12)$$

$$flow = \frac{C_i}{T} = \frac{1}{T} \int_0^T C_p dt \quad (13)$$

Fig. 3 Two compartment model and microsphere model.

3-compartment model

$$\frac{dCe(t)}{dt} = k_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_e(t) + k_4 C_m(t) \quad (14)$$

$$\frac{dC_m(t)}{dt} = k_3 C_e(t) - k_4 C_m(t) \quad (15)$$

$$Ce(t) = \frac{k_1}{\alpha_2 - \alpha_1} [(k_4 - \alpha_1) e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - k_4) e^{-\alpha_2 t}] \otimes C_p(t) \quad (16)$$

$$C_m(t) = \frac{k_1 k_3}{\alpha_2 - \alpha_1} (e^{-\alpha_1 t} - e^{-\alpha_2 t}) \otimes C_p(t) \quad (17)$$

$$\alpha_1 = \left[k_2 + k_3 + k_4 - \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2 k_4} \right] / 2 \quad (18)$$

$$\alpha_2 = \left[k_2 + k_3 + k_4 + \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2 k_4} \right] / 2 \quad (19)$$

$$C_i(t) = Ce(t) + C_m(t) \quad (20)$$

$$\text{when } k_4 = 0 \text{ and } \frac{dCe(t)}{dt} = 0 \quad (t \rightarrow \infty)$$

$$C_i(t) = \frac{k_1 k_3}{k_2 + k_3} \int_0^t C_p(s) ds + \frac{k_2 k_3}{(k_2 + k_3)^2} C_p(t) \quad (21)$$

$$\frac{C_i(t)}{C_p(t)} = \frac{k_1 k_3}{k_2 + k_3} \int_0^t C_p(s) ds + \frac{k_2 k_3}{(k_2 + k_3)^2} \quad (22)$$

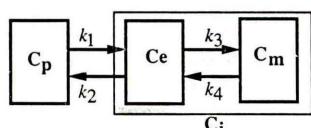


Fig. 4 Three compartment model.

3 コンパートメントモデルで、Fig. 4 に示したように 7 個のパラメータで記述できる。測定されるものは血液(プラズマ)データ($C_p(t)$)と組織データ($C_i(t)$)である。

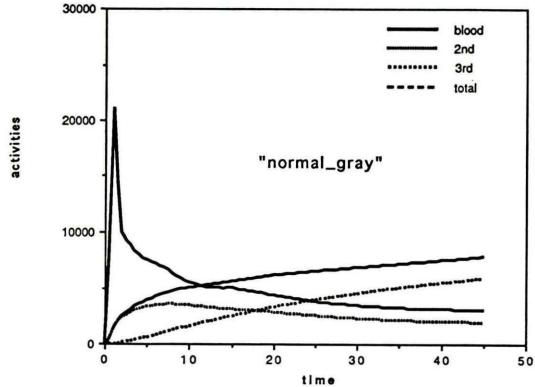


Fig. 5 Example of 3 compartment model for ^{18}F -FDG metabolism. The time activity curves for blood (measured) and two compartments of the normal gray matter (simulated).

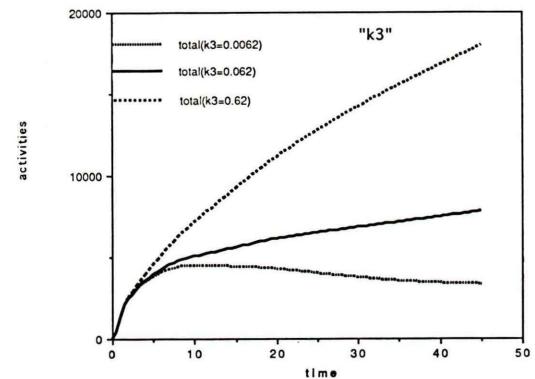


Fig. 6 The simulated time activity curves for the gray matter with $k_3 = 0.0062, 0.062, 0.62$, respectively.

タ ($C_i = C_e + C_m$) で、これらから最小自乗法を用いて 4 個の k を求める。 ^{18}F -FDG による脳およびプラズマ中の時間放射能曲線の例を Fig. 5 に示した。この例は正常者の灰白質における各コンパートメントの時間放射能曲線で、血液は実測値を用いた。 k 値には、 $k_1 = 0.103$, $k_2 = 0.130$, $k_3 = 0.062$, $k_4 = 0.0068$ を用いた。これに対して、 k_3 の値を 1 術増減した場合の時間放射能曲線を Fig. 6 に示した。この計算は日本アイソトープ協会核医学プログラムライブラリを用いて行った⁴⁾。

4. 数学的解法

モデルの数学的解法には、最小自乗法、テーブル参照法、グラフ法、重み付き積分法などが提案されている。最小自乗法は、Fig. 4 に示したようなモデルから算出される放射能の値と計測値との差が、もっとも小さくなるようにモデル定数を決める方法で、Gauss-Newton 法、Marquard 法、Simplex 法などが多く用いられている。テーブル参照法は ^{133}Xe や $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ などによる脳血流量の算出に用いられている方法で、計測した動脈血放射能濃度や標準曲線から血流量と PET 値 (Bq/ml) の関係を算出したテーブルを作成し、このテーブルを参照して各領域の放射能濃度から血流量を求める方法である。グラフ法は、Patlak ら⁵⁾によって提案された方法である。3 コンパートメントモデル (Fig. 4) において、 $k_4=0$ が仮定でき、また、 t が十分に長くトレーサが平衡に達していれば (14) 式が 0 になっているとみなせることから、(21) 式が導かれる。両辺を C_p で除して $\int C_p(s)ds/C_p(t)$ 、 $C_i(t)/C_p(t)$ を x、y 軸に取ってプロットすると、傾き $k_1 * (k_3/k_2 + k_3)$ からグルコース代謝率を算出できる。Logan ら⁶⁾は、 k_4 がゼロでない場合にもこの方法を拡張して、 C_p の代りに ROI における値を用いたグラフ法による解析法を発表した。グラフ法はトレーサの動態がはっきりしない場合や時間をかけない処理には便利な方法である。最小自乗法は多くの場合非線型となるため処理時間が長くなかなか臨床応用ができない。重み付き積分法は線形最小自乗法で解ける点が大きな利点である。

5. モデル解析の今後と問題点

モデル解析には現在多くの問題点を持っている。用いる薬剤は特異性が高く、単機能のものが望ましいが、生体自身が複雑でいろいろな機能が相關していることから、それらを含んだモデルを考えるしかない。そこで、より多くの情報を得るために血液中の代謝物の解析などを行ってモデルのなかで考慮することも必要である。また、同じ薬剤

でも標識位置を変えて検査比較することにより、より多くの情報が得られる。

モデル解析の定量性の向上には、空間的時間的分解能の向上が望まれる。例えば、空間分解能かそれ以下の領域では部分容積効果のため放射能濃度が過小評価される。また、高濃度領域から低濃度領域への洩れや、異なる組織の混在の影響も分解能の向上によって少なくなる。3 次元 PET では感度が向上することから定量性の向上が期待できる。一方、モデル解析の結果はあくまでも数学的に得られたものであるから、測定誤差、計算誤差を求める信頼性を明確にすべきである。結果の再現性を高めるには、データ収集法、解析法の確立が必要である。モデル解析に必要なデータは、対象臓器の画像と入力関数となる血液中放射能濃度である。中でも入力関数の計測法は、動脈血採血 (マニュアル、ドリップ方式、 β 検出器による連続方式)、静脈血採血、体外検出器 (全血のみ) あるいは画像中から求めるなどの方法がある。解析結果に求める精度に応じて、手技を選択したり、入力関数の補正 (分散、時間遅延、代謝産物) を行うことになる⁷⁾。

モデルの中のいろいろな仮定の中には、疾患や状態の違いによって定数が変化するものがある。最もよく知られているものは血流量と取り込み率の関係である。取り込み率を一定として血流量を求める高血流域で過小評価される⁸⁾。データ収集法 (ボーラス静注や緩速静注、定常状態検査など) や数学的解析法によっても絶対値や誤差が異なる⁹⁾。

モデル解析は今後、PET から SPECT への応用が広がりより定量的な解析へ進歩していく。また臨床応用の要求も多くなると、標準入力関数を用いた簡便な方法が必要となる。また、解析用プログラムの共通化も必要である。

6. 結 語

モデル解析で得られた結果の解釈にあたっては、薬剤 (純度、比放射能、代謝物)、モデル上の仮定、検査条件 (被験者の状態、収集法など)、数学的解

法などを十分考慮しなくてはならない。しかし、モデルに厳密さを要求して、複雑なモデルを作っていくことは、必ずしも良い解決法ではない。モデルも解析法もより単純なほど生体の理解に役立つものとなる。

文 献

- 1) Kety SS, Schmidt CF: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man. Theory, procedure and values. *J Clin Invest* **27**: 476-483, 1948
- 2) Lassen NA, Ingvar DH: Radioisotope assessment of regional cerebral blood flow. *Prog Nucl Med* Vol. 1, Karger, Basel, 1972, pp. 376-409
- 3) Sokoloff L: Cerebral Circulation, energy metabolism, and protein synthesis: general characteristics and principles of measurement. In *Positron Emission Tomography and Autoradiography*, Raven Press, New York, 1986, pp. 1-71
- 4) 木村裕一: Three Compartment Simulator. 日本ア
- 5) Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD: Graphical Evaluation of Blood-to-Brain Transfer Constants from Multiple-Time Uptake Data. *J Cerebral Blood Flow and Metab* **3**: 1-7, 1983
- 6) 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-11 C-methyl]-(-)-cocaine PET Studies in Human Subjects. *J Cerebral Blood Flow and Metab* **10** (5): 740-747, 1990
- 7) Dhawan V, Conti J, Mernyk M, et al: Accuracy of PET rCBF measurement: effect of time shift between blood and brain radioactivity curves. *Phys Med Biol* **31** (5): 507-514, 1986
- 8) Raichle ME, Martin RW, Herscovitch R, Mintun MA, Markham J: Brain blood flow measured with intravenous $H_2^{15}O$. *J Nucl Med* **24**: 790-798, 1983
- 9) Carson RE, Huang SC, Green MV: Weighted integration method for local cerebral blood flow measurements with positron emission tomography. *J Cerebral Blood Flow and Metab* **6**: 245-258, 1986

Summary

Tracer Kinetic Modeling in Nuclear Medicine

Hinako TOYAMA* and Yuichi KIMURA**

*Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo

**College of Industrial Technology, Nihon University, Chiba

For the quantitative measurement of the function of the organs, the data analysis with the modeling has been performed. The basic concepts and assumptions of the modeling in nuclear medicine are described. In the data analysis with tracer kinetic modeling, there are three important factors to be considered. They are the pharmacokinetics of the tracer in the tissue, the conditions of the study such as data acquisition method and study

protocol, and the mathematical methods. We mention many effects of these factors on the values and the interpretation of the results of the examination. For the clinical practice, more simplex methods of measurements and mathematical analysis are desired.

Key words: Modeling, Tracer study, Compartment analysis, Fick principle, Autoradiographic method.