Osaka University Knowledge Archive

Title	99mTc-GSA肝シンチグラフィの高速2コンパートメントモデル解析
Author(s)	篠原, 広行; 新尾, 泰男; 長谷部, 伸 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1996, 56(3), p. 125-131
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15528
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

^{99m}Tc-GSA肝シンチグラフィの高速2コンパートメントモデル解析

篠原　広行　　新尾　泰男　　長谷部　伸　　松岡　　伸
大渕　真男　　東　　澄典　　山田　盛久　　高木　　務
滝沢　謙治　　本田　　実　　國安　芳夫

昭和大学藤が丘病院放射線科

Fast Two-compartment Model Analysis with ^{99m}Tc-GSA Liver Scintigraphy

Hiroyuki Shinohara, Yasuo Niio,
Shin Hasebe, Shin Matsuoka,
Masao Obuchi, Timothy Suminori Higashi,
Morihisa Yamada, Tsutomu Takagi,
Kenji Takizawa, Minoru Honda
and Yoshio Kuniyasu

The use of a numerical integration method (N. INT) was evaluated in determining parameters by two-compartment model analysis from liver scintigraphy. Among the 15 subjects, 14 had liver cirrhosis or chronic hepatitis, and one was normal. When using N.INT, the sum of two exponential functions on heart regression curve following intravenous injection of ^{99m}Tc-galactosyl human serum albumin (^{99m}Tc-GSA) was promptly calculated. The parameters obtained from N.INT, including transfer rate of ^{99m}Tc-GSA from extrahepatic blood to liver (k1), dissociation rate from liver to extrahepatic blood (k2), and excretion rate from liver to gallblader (k3), were significantly correlated with those obtained by the nonlinear least square method (NLS). k1/k2 was related with the maximum removal rate of ^{99m}Tc-GSA obtained from nonlinear five compartment model analysis ($r^2 = 0.705$, $n = 15$) and also with the severity score of liver disease as classified by the First Department of Surgery, Mie University Medical School ($r^2 = 0.686$, $n = 13$). In terms of the time required to obtain these parameters, including the blood retention rate of ^{99m}Tc-GSA at 15 min after injection (%ID15), N.INT was faster than the traditional method (NLS).

Research Code No. *: 208.2*

Key words *: ^{99m}Tc-GSA, Liver scintigraphy, Compartment analysis*

Received Sep. 20, 1994 ; revision accepted Feb. 22, 1995
Department of Radiology, Showa University Fujigaoka Hospital

はじめに

放射性医薬品を用いたコンパートメントモデル解析では，心時間放射能曲線を指数関数で近似することが多く，そのパラメータの決定には通常，非線形最小2乗法が用いられる．この方法は正確さで優れるが，初期推定値から逐次近似による繰り返し計算を行うので演算時間が長い．そのため，実測データを非線形最小2乗法を用いないで指数関数近似する方法が研究されてきた[1)-3)]．Fossは数値積分を利用し，線形最小2乗法により，原子核の崩壊データを指数関数の和で近似した[3)]．最小2乗法では重みの選択が実測データの近似の良否に影響するが，そこでは時間ごとに多数回測定した崩壊データの分散の逆数を重みとした．これは実測データから重みを決定するので最も確かであるが，核医学検査に応用する場合，被験者に多数回，放射性医薬品を静注し時間放射能曲線を得ることは不可能である．

本研究では，Fossの数値積分法を心時間放射能曲線の指数関数近似に応用するため，計算機シミュレーションにより重みを決定することを試みた．そして，^{99m}Tc-GSA（以下，TcGSAと略す）肝シンチグラフィに2コンパートメントモデルを仮定し，心時間放射能曲線より数値積分法と非線形最小2乗法で移行速度定数$k1$，$k2$，$k3$を決定し前者の信頼性を検討した．次に，15分後のTcGSA血中停滞率（%ID15[4)]と略す）についても両計算法で比較し，数値積分法による$k1/k2$と%ID15のいずれもが，受容体数を表す肝機能指標の最大除去率[5)]，および肝機能検査値重症度分類[6)]に相関することを明らかにした．

対象と方法

1．対象

正常1例，慢性肝炎3例，亜急性肝炎1例，肝硬変10例の計15例（男性9例，女性6例，平均年齢59±11歳）である．

2．データ収集

空腹状態の被験者を仰臥位とし，^{99m}Tc-GSA 3mg/185MBqを一側の尺側皮静脈より急速静注した．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（GE製3000XR/T）

下，静注と同時に128×128マトリクスで20分間の心肝部前面像の連続データ収集を1フレーム15秒で行った．検査終了後，被験者を別のガンマカメラ(Sophyカメラ-DXT)に移し1024×512マトリクスで全身像を撮影し，TcGSAの肝摂取率を測定した[7]．これをもとに，Kawaらの非線形5コンパートメントモデル解析を行い，TcGSAの最大除去率(P(2)と略す)を求めた．次に，左心室部の関心領域(ROI)から作成した心時間放射能曲線を，NEC製パーソナルコンピュータ(PC-9801RA)にフロッピーディスクを介して移した．それを数値積分法と非線形最小2乗法により指数関数の和で近似し，2コンパートメントモデルの$k1$～$k3$と%ID15を求めた．プログラムにはBASIC言語を用いた．

3．数値積分による指数関数の近似[3]

心時間放射能曲線$y(t)$を例に，数値積分法を簡単に説明する．$y(t)$が(1)式の2つの指数関数の和で表されると仮定する．

$$y(t)=a_1e^{-b_1t}+a_2e^{-b_2t} \tag{1}$$

(1)式を時間tについて2回微分すると，

$$y(t)''=(b_1+b_2)y(t)'+b_1b_2y=0 \tag{2}$$

(1)，(2)式のそれぞれを満足する初期条件は，

$$y_0=a_1+a_2,\ y'_0=-a_1b_1-a_2b_2 \tag{3}$$

(2)式をtについて2回積分すると，

$$y=y_0+y'_0t+(b_1+b_2)y_0t-(b_1+b_2)\int_0^t y(s)ds$$

$$-b_1b_2\int\int_0^t y(s)dsdt \tag{4}$$

あるいは，

$$y(t)=a+bt-cF(t)-dG(t) \tag{5}$$

ここで

$$a=a_1+a_2,\ b=a_2b_1+a_1b_2,\ c=b_1+b_2,\ d=b_1b_2$$

$$F(t)=\int_0^t y(s)ds,\ G(t)=\int\int_0^t y(s)dsdt \tag{6}$$

(5)式はa～dに関し線形なので，これらは通常の線形最小2乗法の(7)式より求められる．

$$s=\sum_{i=1}^{n}w_i(Y_i-y_i)^2 \tag{7}$$

ここで，Y_i，y_iはそれぞれ実測データおよび計算値，w_iは重み係数を表す．(6)式の$F(t)$は各データ区間に指数関数を仮定し積分を行い，$G(t)$の2重積分は台形法により計算した．

4．計算機シミュレーション

4.1 サンプリング時間

15症例の肝機能をFig.5の最大除去率($P(2)$)から1)$P(2)>0.6(n=3)$，2)$0.3<P(2)<0.45(n=6)$，3)$P(2)<0.2(n=6)$の3群に分けると，それぞれの群の非線形最小2乗法による(a_1，b_1，a_2，b_2)の平均は，1群が(10193，0.271，11945，0.0239)，2群が(4456，0.249，12540，0.0167)，3群が(2345，0.327，13865，0.0121)であった．Fig.1はこれら心時間放射能曲線を示し，肝機能重症度により曲線の形が異なる．それぞれ3群の平均心時間放射能曲線を異なる時間間隔でサンプリング後，(7)式より逆に(a_1，b_1，a_2，b_2)を決定し，数値積分法におけるサンプリング時間の違いによるフィッティングの程度を調べた．

4.2 重みの決定

重みの決定には肝機能良好な1症例に近い(a_1，b_1，a_2，b_2)の組として，時間0での計数値が10000の(4000，0.353，6000，0.033)とそれを1/10に設定した1000の(400，0.353，600，0.033)を用いた．理由はそのb_1，b_2が15症例の中では大きく，心時間放射能曲線を2つの指数関数の和で近似したときそれぞれの寄与が適度にあり，耐雑音の検証によいと判断したからである．この際，雑音の影響を近似計算上の歪み(バイアス)と区別する必要があるが，Table 1と同様な計算をそれら係数の組に施行し，真値に対する比が(a_1，b_1，a_2，b_2)についてそれぞれ1.002，0.990，0.997，0.994(サンプリング時間15秒)であることを確かめている．したがって，Table 2の結果は，計算上の歪みと分離した雑音に対する重みの効果を反映するものである．重みの決定を機能良好例に近い心時間放射能曲線から行い，肝機能重症度が異なる2あるいは3群の時間放射能曲線についても検討をしなかったのは以下の理由による．Fig.1に見られるように，機能良好例の投与後の計数値変化は急であり，また20分後の計数値は重症例より小さい．そこで上記のb_1，b_2に$a_1+a_2=10000$あるいは1000と計数値を小さく設定すれば，曲線の急峻な部分と緩やかな部分を含み，3群のいずれよりも雑音の影響を大きく受けた心時間放射能曲線となるので，これより決定した重みは，他の症例の心時間放射能曲線にも適用できると仮定した．その心時間放射能曲線に，各時間における計数値を平均値とするポアソン雑音を加え，重み$w(t)$を1，$1/y(t)$，$1/y(t)^2$，$1/F(t)$，$1/G(t)$，$1/t$と変化させた．各重みについてそれぞれ20通りの雑音が付加した心時間放射能曲線を作成し，(7)式よりa_1～b_2を決定し真値と比較した．

4.3 肝の2コンパートメントモデル

Fig.2(A)の2コンパートメントモデルをTcGSA肝シンチグラフィに仮定すると，肝外血液中のTcGSAの時間放射能曲線は2指数関数の和となる．そのa_1～b_2を用い，移行速度定数$k1$，$k2$，$k3$は(8)～(10)式で表される．これはインドシアニングリーン(ICG)による肝検査の血中消失率，移行速度定数の測定に用いられているモデルである[8]．

$$\mathrm{k1}=\frac{a_1b_1+a_2b_2}{a_1+a_2} \tag{8}$$

$$\mathrm{k2}=(b_1+b_2)-(\mathrm{k1}+\mathrm{k3}) \tag{9}$$

$$\mathrm{k3}=\frac{b_1b_2}{\mathrm{k1}} \tag{10}$$

Table 1 (A)　Effect of sampling interval on the estimated parameters by numerical integration method for curve A in Fig.1

Sampling interval (sec)	Ratio (Estimated/True)			
	a_1	b_1	a_2	b_2
10	0.999	1.002	1.001	1.003
15	0.996	1.008	1.005	1.011
20	0.997	1.004	1.002	1.005
30	0.997	1.002	1.002	1.004
60	0.988	1.008	1.006	1.013

Curve A : $(a_1, b_1, a_2, b_2) = (10193, 0.271, 11945, 0.0239)$

Table 1 (B)　Effect of sampling interval on the estimated parameters by numerical integration method for curve B in Fig.1

Sampling interval (sec)	Ratio (Estimated/True)			
	a_1	b_1	a_2	b_2
10	1.006	0.989	0.997	0.991
15	0.999	1.00	1.00	1.00
20	1.009	0.979	0.995	0.984
30	0.992	1.011	1.003	1.009
60	0.984	1.018	1.005	1.014

Curve B : $(a_1, b_1, a_2, b_2) = (4456, 0.249, 12540, 0.0167)$

Table 1 (C)　Effect of sampling interval on the estimated parameters by numerical integration method for curve C in Fig.1

Sampling interval (sec)	Ratio (Estimated/True)			
	a_1	b_1	a_2	b_2
10	1.006	0.972	0.998	0.989
15	0.997	1.012	1.00	1.00
20	0.998	1.00	1.00	1.00
30	0.990	1.062	1.004	1.021
60	0.997	1.196	1.011	1.051

Curve C : $(a_1, b_1, a_2, b_2) = (2345, 0.327, 13865, 0.0121)$

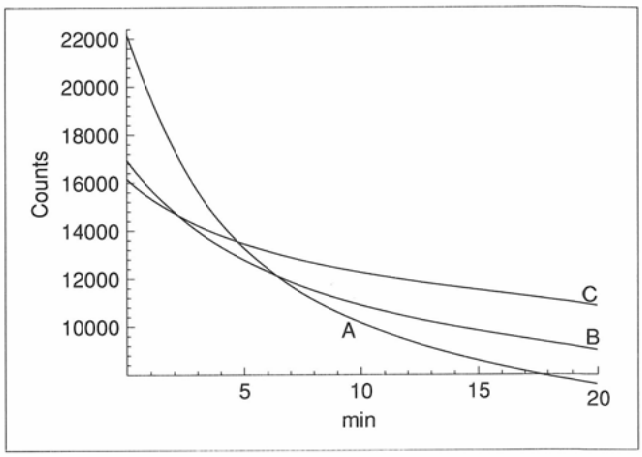


Fig.1　Representative biexponential regression time-activity curves of heart observed in the liver scintigraphy with ^{99m}Tc-GSA. Curve A is made from the mean parameter values of biexponential curve fitting for patients with maximum removal rate $P(2) > 0.6$ $(n = 3)$. B and C correspond to the patients with $0.3 < P(2) < 0.45$ $(n = 6)$, and $P(2) < 0.2$ $(n = 6)$, respectively.

Table 2 (A)　Effect of weights on the estimated parameters by numerical integration method $(a_1 + a_2 = 1000)$

Weights (W(t))	Ratio (Estimated/True)			
	a_1	b_1	a_2	b_2
1	0.98 (7.4)	0.98 (12.2)	1.0 (1.8)	1.0 (3.9)
1/y(t)	0.96 (8.2)	0.95 (13.8)	0.99 (2.1)	0.99 (4.4)
$1/y(t)^2$	0.92 (8.9)	0.90 (15.2)	0.99 (2.5)	0.99 (4.9)
1/F(t)	1.01 (7.2)	1.03 (13.2)	1.0 (2.6)	1.0 (4.1)
1/G(t)	1.04 (7.6)	1.12 (27.6)	1.0 (4.2)	1.01 (9.5)
1/t	1.01 (7.2)	1.05 (14.9)	1.0 (2.0)	1.0 (4.6)

$(a_1, b_1, a_2, b_2) = (400, 0.353, 600, 0.033)$
Values in parenthesis express the standard deviation (%) with 20 iterations.

Table 2 (B)　Effect of weights on the estimated parameters by numerical integration method $(a_1 + a_2 = 10000)$

Weights (W(t))	Ratio (Estimated/True)			
	a_1	b_1	a_2	b_2
1	1.0 (2.6)	1.0 (4.8)	1.0 (0.6)	1.0 (1.3)
1/y(t)	0.99 (2.6)	1.0 (5.9)	1.0 (0.7)	1.0 (1.5)
$1/y(t)^2$	0.99 (3.9)	0.99 (8.1)	1.0 (0.8)	1.0 (0.6)
1/F(t)	1.0 (2.2)	1.01 (3.3)	1.0 (0.5)	1.0 (1.2)
1/G(t)	1.01 (2.1)	1.04 (7.4)	1.0 (1.4)	1.01 (3.2)
1/t	1.0 (2.2)	1.02 (3.8)	1.0 (0.6)	1.0 (1.4)

$(a_1, b_1, a_2, b_2) = (4000, 0.353, 6000, 0.033)$
Values in parenthesis express the standard deviation (%) with 20 iterations.

k1は肝外血液から肝へのTcGSAの移行，k2は肝から肝外血液への解離，k3は肝から胆道系への排泄のそれぞれの速度定数を表し，単位は1/minである．はじめにモデルの薬物動態的意味と計算上の位置付けについて述べる．2コンパートメントモデルは，投与後のTcGSA薬物動態に，肝外血液と肝の2つのコンパートメントを仮定するものである．ICGは肝を1回通過するごとに100％近く肝より除去されるので，ICGの場合，同モデルの肝外血液から肝内血液への移行率$k1$は肝血流量を反映する．それに対しTcGSAは受容体に結合する薬剤であり，肝を1回通過する際の抽出率がICGや他の肝検査薬剤の^{99m}Tc-PMTや^{99m}Tc-Snコロイドなどより低いといわれている．その結果，$k1$は肝血流量と受容体数の両方を包含した指標となる．比較に用いた5コンパートメントモデルはその$k1$をTcGSAの肝血流量を示す肝外血液から肝内血液への移行速度定数$P(1)$ (min^{-1})と，受容体数を表す最大除去率$P(2)$ (mg/min)に分離評価するもので，最大除去率の算出には酵素反応論のMichaelis-Menten式を用いている．

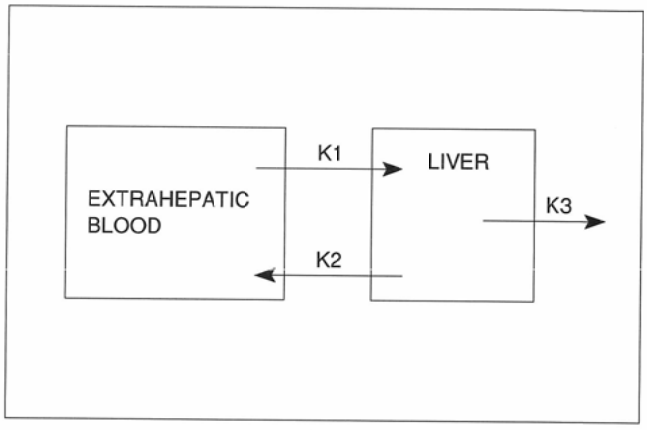
5コンパートメントモデルの最大除去率の算出には，数値積分による微分方程式の解法と非線形最小2乗法の繰り返し計算を行うので，著者らの施設の核医学データ処理装置で約2分30秒かかっている．そのため最大除去率を反映する簡便な指標が望まれ，本研究では微分方程式が解析的に解ける2コンパートメントモデルをTcGSAの薬物動態に仮定し，その移行速度定数$k1$～$k3$や％ID15と最大除去率との相関を調べることを目的とした．その解の血中TcGSA時間放射能曲線は2つの指数関数の和である．フィッティングには，通常，非線形最小2乗法が用いられるが，前述の数値積分法により高速化を図った．なお，TcGSAの血中時間放射能曲線は，ガンマカメラで測定した心時間放射能曲線により表せると仮定した．

(1)式の(a_1, b_1, a_2, b_2)に以下の7組(400, 0.4, 600, 0.02)，(4000, 0.4, 6000, 0.02)，(6000, 0.3, 4000, 0.05)，(5000, 0.6, 5000, 0.1)，(4000, 0.4, 6000, 0.04)，(4000, 0.5, 6000, 0.08)，(3000, 0.3, 7000, 0.01)を与え，異なる$k1$～$k3$をもつ心時間放射能曲線を作成した．それぞれ20通りの雑音が付加した心時間放射能曲線について，重みを1とした数値積分法により$k1$～$k3$を求め真値と比較した．

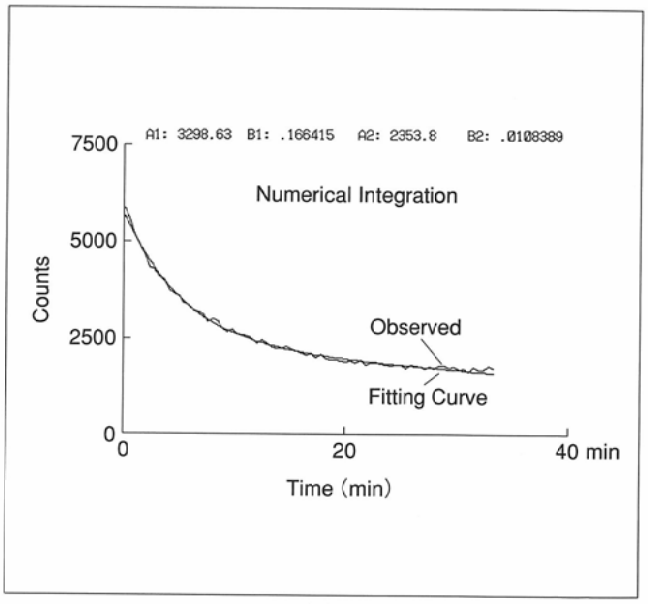
Table 3 Accuracy of the estimated rate constanst for two compartment model analysis by numerical integration method

Combination of Parameters	Ratio (Estimated/True)		
(a_1, b_1, a_2, b_2)	k1	k2	k3
(400, 0.4, 600, 0.02)	1.05 (16.0)	1.05 (16.1)	1.0 (6.5)
(4000, 0.4, 6000, 0.02)	1.02 (4.8)	1.02 (4.9)	1.0 (2.2)
(6000, 0.3, 4000, 0.05)	1.01 (2.9)	1.03 (6.3)	1.01 (3.3)
(5000, 0.6, 5000, 0.1)	1.01 (4.9)	1.04 (8.8)	1.01 (2.2)
(4000, 0.4, 6000, 0.04)	1.01 (4.7)	1.03 (6.5)	1.01 (2.2)
(4000, 0.5, 6000, 0.08)	1.02 (5.6)	1.04 (10.7)	1.01 (2.7)
(3000, 0.3, 7000, 0.01)	1.02 (6.3)	1.02 (6.4)	1.01 (3.6)

Values in parenthesis express the standard deviation (％) with 20 iterations.



(A)



(B)

Fig.2 (A) Two compartment model for ^{99m}Tc-GSA liver scintigraphy. k1 is the transfer rate of ^{99m}Tc-GSA from extrahepatic blood to liver, k2 is the dissociation rate from liver to extrahepatic blood, and k3 is the excretion rate from liver to gallbladder. The unit of these parameters is 1/min.
(B) An example of the fitting time-activity curve of heart by numerical integration method for ^{99m}Tc-GSA liver scintigraphy.

5. ^{99m}Tc-GSA肝シンチグラフィの2コンパートメントモデル解析

肝機能を疑われてTcGSA検査を施行した15症例について，数値積分法と非線形最小2乗法により，2コンパートメントモデルの$k1$～$k3$を求め比較した．非線形最小2乗法にはDamping Gauss-Newton法を用い，重みを$w(t) = 1/y(t)$

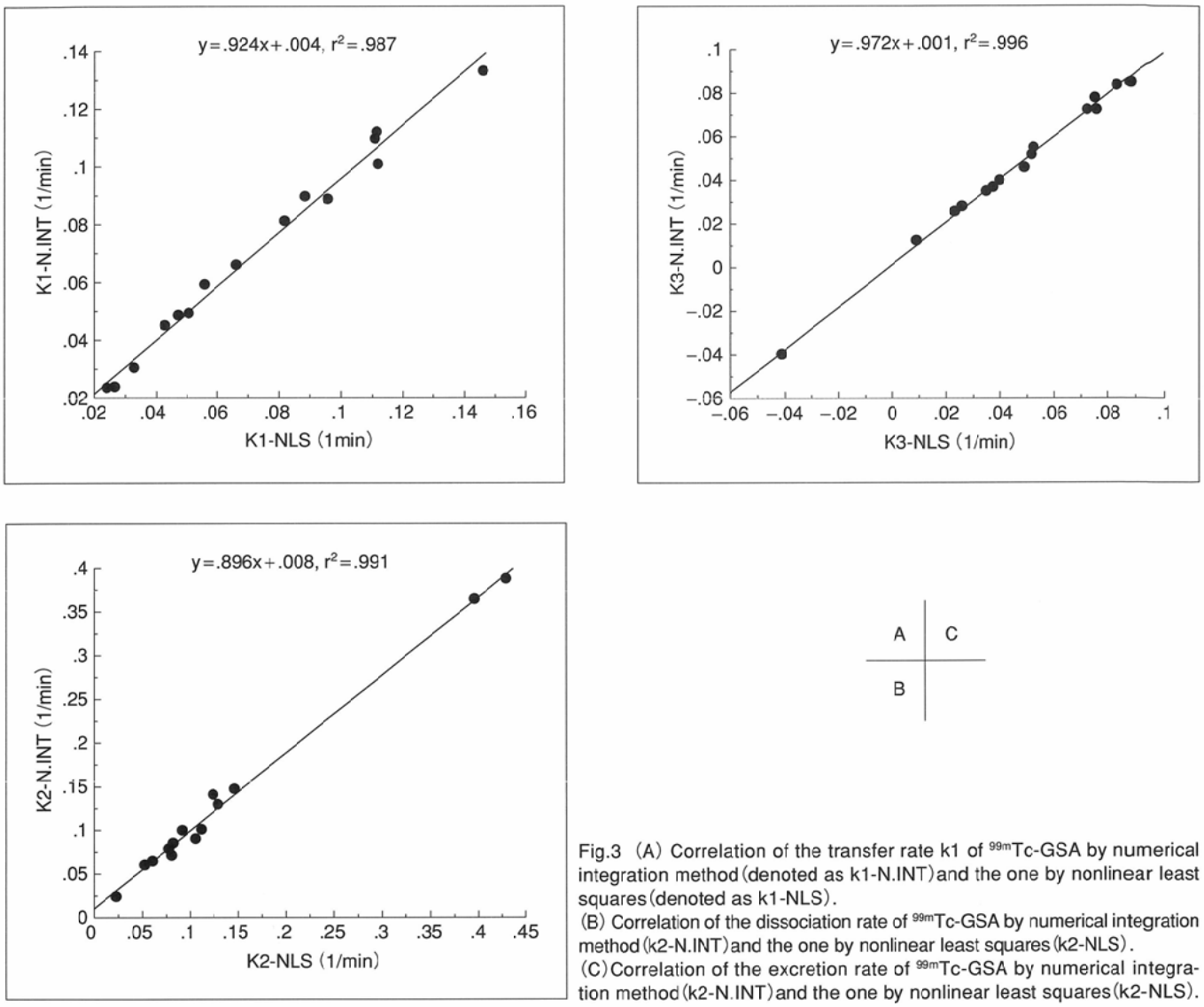


Fig.3 (A) Correlation of the transfer rate k1 of ^{99m}Tc-GSA by numerical integration method (denoted as k1-N.INT) and the one by nonlinear least squares (denoted as k1-NLS).
(B) Correlation of the dissociation rate of ^{99m}Tc-GSA by numerical integration method (k2-N.INT) and the one by nonlinear least squares (k2-NLS).
(C) Correlation of the excretion rate of ^{99m}Tc-GSA by numerical integration method (k2-N.INT) and the one by nonlinear least squares (k2-NLS).

とし，フィッティングの範囲は静注2分以降のデータとした[4), 5)]．15分後のTcGSA血中停滞率(TcGSAの心時間放射能の15分値／心時間放射能の0分値)は，フィッティング曲線より(1)式のtにそれぞれ0，15minを代入し，$\%ID15 = y(15)/(a_1+a_2)$で計算した．

結　　果

Table 1はサンプリング時間の影響を示し，機能良好例の1群と軽症の2群の例では，30秒までa_1～b_2が数値積分法により正しく求められた．しかし，重症例の3群では，a_2，b_2の誤差がそれぞれ6.2％の過大評価となった．1分ではそれらが19.6％の過大評価となった．

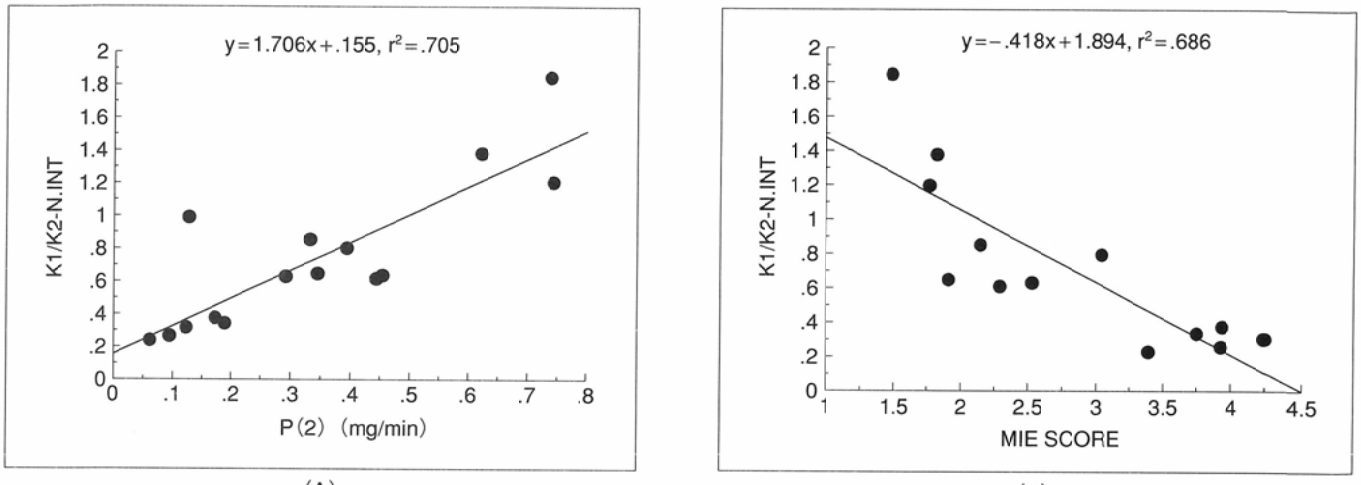
Table 2は重みの影響を示す．$a_1+a_2=1000$では，$w(t)=1$と$1/F(t)$のときa_1～b_1が真値に近く，かつ標準偏差も小さい．$w(t)=1/y(t)$のとき標準偏差は，$w(t)=1$あるいは$1/F(t)$と同程度であるが，a_1，b_1がやや過小評価の傾向にあった．$w(t)=1/y(t)^2$はa_1，a_2の誤差が大きくなった．$w(t)=1/G(t)$はa_1，b_1が過大評価であり，またb_1の標準偏差が大きかった．$w(t)=1/t$は$1/G(t)$と同じくb_1が過大評価でった．$a_1+a_2=10000$のように計数値を大きくすると，重みの違いによる影響は$a_1+a_2=1000$に比較し減少した．これより，重みは1あるいは$1/F(t)$が妥当と考えられたが簡便性を考慮し$w(t)=1$を採用した．

Table 3は心時間放射能のシミュレーション曲線に対し，重みを1とし数値積分法で求めた$k1$～$k3$を真値と比較した．$k1$，$k2$についての誤差は5％以内，$k3$の誤差は1％であった．

Fig.2(B)はTcGSA肝シンチグラフィの心時間放射能曲線を，数値積分法により近似した1例である．

Fig.3はTcGSA肝シンチグラフィ15症例について，数値積分法(N.INTと略す)と非線形最小2乗法(NLSと略す)による$k1$～$k3$を比較した．$k1$，$k2$，$k3$の両計算法の相関係数r^2はそれぞれ，0.987，0.991，0.996であった．

Fig.4(A)は$k1/k2$と最大除去率($P(2)$)の相関を示し$r^2=0.705$であった．最大除去率はTcGSAの肝集積が非線形であることから[9)]，Michaelis-Menten型飽和モデルを仮定し，考案された受容体数を表す指標である．その単位は，受容体が毎分当たり取り込むことができるTcGSAの最大質量(mg/



(A) (B)

Fig.4 (A) Correlation of the ratio k1/k2 by numerical integration method and the maximum removal rate P(2) of ^{99m}Tc-GSA from hepatic vascular space to the receptors in the sinusoidal membrane of hepatocytes by nonlinear five compartment model analysis.
(B) Correlation of the ratio k1/k2 by numerical integraton method and the severity score of liver disease by first department of surgery, Mie university medical school (denoted as MIE SCORE).

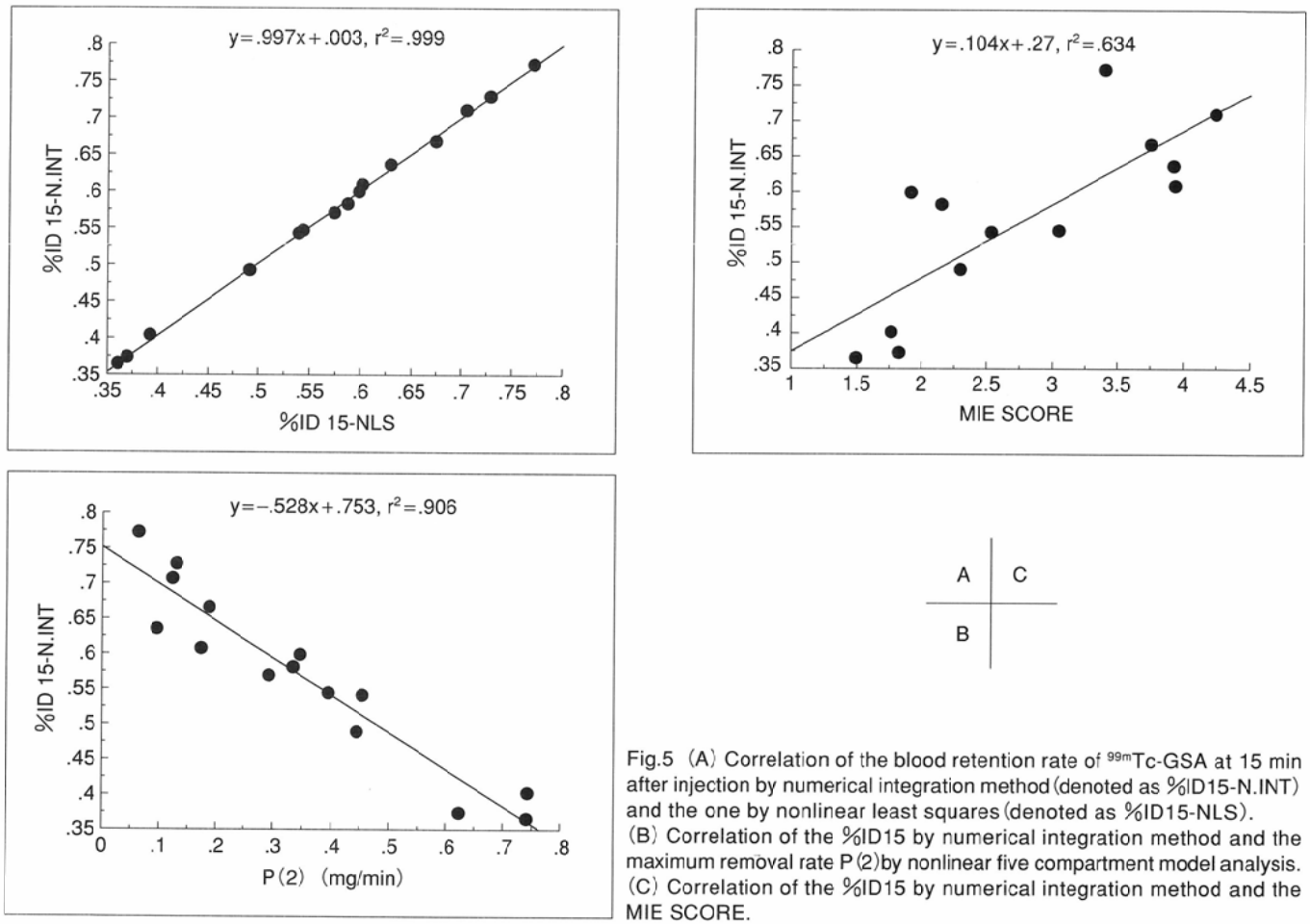


Fig.5 (A) Correlation of the blood retention rate of ^{99m}Tc-GSA at 15 min after injection by numerical integration method (denoted as %ID15-N.INT) and the one by nonlinear least squares (denoted as %ID15-NLS).
(B) Correlation of the %ID15 by numerical integration method and the maximum removal rate P(2) by nonlinear five compartment model analysis.
(C) Correlation of the %ID15 by numerical integration method and the MIE SCORE.

min)である．Fig.4(B)は$k1/k2$と三重大学第一外科による肝機能検査値重症度分類(MIE SCOREと略す)の相関を示し，$r^2 = 0.686$であった．この分類は生化学検査値に基づいて算出される指標で，15症例のうち検査値が得られている13症例を対象とした．

Fig.5(A)はTcGSAの15分後における血中停滞率%ID15の数値積分法と，非線形最小2乗法の相関を示し，$r^2 = 0.999$であった．Fig.5(B)，5(C)は数値積分法による%ID15と最大除去率，肝機能検査値重症度分類の相関を示し，それぞれ$r^2 = 0.906$，0.634であった．

考　察

2コンパートメントモデルの$k1/k2$は，見かけ上，平衡時

における受容体中のTcGSA量を表し，これと最大除去率との間にはFig.4(A)のような相関傾向が認められた．$k1$，$k2$，$k3$と最大除去率および肝機能検査値重症度分類の関係を調べたところ，それら単独ではいずれも有意な相関が認められず，唯一$k1/k2$のみが相関した．

Fig.3(C)で$k3$が1症例について負の値となったが，これは心時間放射能曲線の時間変化が緩やかで，数値積分法と非線形最小2乗法のいずれにおいてもb_2が負になったためである．この症例は肝機能重症例であり，最大除去率が健常例では0.5mg/min以上であるのに対し，0.127mg/minと小さい値を示した．最大除去率が同程度の他症例の$k1/k2$は約0.3であるが，この症例では$k1$，$k2$の値が小さく，また両者の値がほぼ等しいため$k1/k2$は1となった．その結果，$k1/k2$と最大除去率との相関では後者が0.1mg/minの近傍で，このデータの$k1/k2$は大きい偏りを示した．このことは，肝機能重症例に2コンパートメントモデルを仮定し，$k1/k2$を算出する場合の注意点を示唆し，今後，症例数を増やして$k1/k2$の意味を検討したい．

数値積分法は非線形最小2乗法のような誤差行列をもたないため，推定パラメータの標準偏差については明らかでない．そこで本稿では，計算機シミュレーションで決めたサンプリング間隔，および重み条件下の数値積分法により，心時間放射能曲線のパラメータを得，それを非線形最小2乗法と比較し，臨床応用可能かを検討した．Fig.3のように，数値積分法と非線形最小2乗法の関係は，$k1$～$k3$について絶対値が等しい45度の直線ではなく，若干の偏りが認められる．この理由として，数値積分法は$F(t)$，$G(t)$を求めるのに，各データ区間で積分を行うので個々のデータの影響を受けやすいことがあげられる．しかし，両者の相関は極めて高く，Fig.3の傾向があることを知って臨床に用いることは可能と判断した．今回は収集データをそのまま用いたが，低域通過フィルタにより雑音を軽減した心時間放射能曲線に，数値積分法を適用することも一つの方法である．

15分後のTcGSA血中停滞率が肝機能評価に有用なことは，すでに報告されているが，最大除去率との関係については検討されていない．従来の方法は非線形最小2乗法を用い%ID15を算出するので，臨床応用するには計算時間の点で必ずしも簡便ではない．Fig.5(A)のように数値積分法による%ID15は，非線形最小2乗法による%ID15と絶対値がほぼ等しく，計算時間は10秒であった．また，数値積分法による%ID15は最大除去率に高い相関を示すことがFig.5(B)で確認された．

新しい放射性医薬品の臨床治験では血中停滞率を測定することが行われるが，2コンパートメントモデルを仮定できる対象については，多くのデータを一括処理してそれを計算するのに本法は有用である．

結　　語

1．心時間放射能曲線を，2指数関数の和に高速に近似する方法を，計算機シミュレーションと臨床データで検討した．指数関数の1階および2階微分と初期条件から，数値積分により4つのパラメータを決定する方法を応用したものである．

2．最小2乗法の重みは，ポアソン雑音を加えたシミュレーション曲線の結果より，各時間で等しく1とした．15秒間隔，20分間収集した心時間放射能曲線の近似に要する時間は10秒で，非線形最小2乗法の約1/6であった．

3．本法による^{99m}Tc-GSAの2コンパートメントモデル解析の移行速度定数および血中停滞率の結果は，非線形最小2乗法のそれらと高い相関を示した．

4．$k1/k2$（肝外血液から肝への^{99m}Tc-GSAの移行速度定数/肝から肝外血液への^{99m}Tc-GSA移行速度定数）は，非線形5コンパートメントモデル解析の受容体による最大除去率，および肝機能検査値重症度分類に相関した．本法は簡便なため，^{99m}Tc-GSA肝シンチグラフィや，^{99m}Tc-MAG 3腎シンチグラフィの動態解析に応用可能と考えられた．

なお，本論文の要旨は第53回日本医学放射線学会総会にて発表した．

文　　献

1) Gardner DG, Gardner JC, Laush G, et al : Method for the analysis of multi-component exponential decay curves. J Chem Phys 31 : 978-986, 1959
2) Cornell RG : A method for fitting linear combination of exponentials. Biometrics 18 : 104-114, 1962
3) Foss SD : A method of exponential curve fitting by numerical integration. Biometrics 26 : 815-819, 1970
4) 河　相吉，小島通真，田中敬正，他：曲線回帰を用いた^{99m}Tc-DTPA-galactosyl-human serum albumin血中停滞率による肝機能評価．肝臓　32：905-911，1991
5) Kawa SHK, Tanaka Y : A Quantitative model of technetium-^{99m}Tc-DTPA-galactosyl-HSA for the assesment of hepatic blood flow and hepatic binding receptor. J Nucl Med 32 : 2233-2240, 1991
6) 水元龍二，野口　孝：肝臓癌治療のプロトコール；三重大学医学部第一外科．臨床外科　42：837-849，1987
7) 篠原広行，長谷部伸，國安芳夫，他：全身スキャンによる^{99m}Tc-GSA肝シンチグラフィの新しい解析法．Med Imag Tech 12：727-736，1994
8) 神坂和明：インドシアニングリーン(ICG)．内科　71：1167-1168，1993
9) 鳥塚莞爾，河　相吉，工藤正俊，他：新しい肝機能イメージング剤^{99m}Tc-GSAの第2相臨床試験．核医学　29：85-95，1992