



Title	グラフプロットによる ^{99m}Tc -GSA胆シンチグラフィの定量解析
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(4), p. 208-214
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18329
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

グラフプロットによる ^{99m}Tc -GSA肝シンチグラフィの定量解析

篠原 広行 新尾 泰男 長谷部 伸 松岡 伸
大瀨 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

Quantitative Analysis of ^{99m}Tc -GSA Liver Scintigraphy with Graphical Plot Method

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

^{99m}Tc -galactosyl human serum albumin (^{99m}Tc -GSA) is a newly developed receptor-binding agent, specific for the asialoglycoprotein receptor, which resides exclusively on the plasma membrane of mammalian hepatocytes. Liver scintigraphy using ^{99m}Tc -GSA was performed on 65 patients with liver diseases. Dynamic data were obtained by gamma camera during 20 minutes after the intravenous injection of 3 mg (185 MBq) of ^{99m}Tc -GSA. The maximum removal rate of ^{99m}Tc -GSA (denoted as $P(2)$) was measured by two methods: nonlinear five-compartment model analysis adopting the Michaelis-Menten constant for the transfer of ^{99m}Tc -GSA from hepatic blood to receptor, and a graphical plot using compartmental dose curves. The graphical plot could estimate easily the maximum removal rate in terms of two data points of 0 and 1 minutes without nonlinear least squares and numerical integration. The results indicated that the maximum removal rate was decided immediately after the intravenous injection of ^{99m}Tc -GSA. Although ^{99m}Tc -GSA is recognized to accumulate nonlinearly on the liver, the rate constant $P(2)^*$ (1/min) of transfer from hepatic blood to the receptor was estimated by graphical plot, assuming a linear five-compartment model. $P(2)^* \cdot K_m$, which was given by the product of the rate constant $P(2)^*$ and the Michaelis constant K_m , was well correlated with $P(2)$. Next, for ^{99m}Tc -GSA liver scintigraphy, we applied a Patlak plot that was applicable to the linear system, and the rate constant K_u of transfer from extrahepatic blood to the liver was estimated. From the results of graphical plot, it was theoretically shown that K_u represented $P(2)$. This was confirmed by clinical data.

Research Code No. : 208.2

Key words : ^{99m}Tc -GSA, Liver scintigraphy, Graph plot analysis

Received Dec. 2, 1994 ; revision accepted Mar. 22, 1995

Department of Radiology, Showa University Fujigaoka Hospital

はじめに

^{99m}Tc -GSA (以下、TcGSAと略す)は肝細胞にのみ存在するアシアロ糖蛋白受容体に特異的に結合する薬剤である¹⁾. TcGSAの肝集積には非線形性が認められることから、Kawaraらはこれを考慮したMichaelis-Menten型の非線形5コンパートメントモデルを提案し、肝血流量、受容体数を反映するTcGSAの最大除去率を測定した^{2), 3)}. これらは肝の重症度とともに減少し、とくに最大除去率は重症度分類に有用なことを報告している.

一方、簡便なTcGSA肝シンチグラフィの定量解析として、Patlakプロットにより肝外血液から肝へのTcGSA移行速度定数が求められている^{4), 5)}. しかし、Patlakプロットはトレーサの輸送モデルに線形性を仮定した理論であり⁶⁾、非線形なTcGSA肝シンチグラフィに応用したときの速度定数の意味は明らかにされていない. 著者らはこれまでTcGSAの薬物動態を、線形および非線形のコンパートメント解析とグラフプロットから検討した⁷⁾⁻⁹⁾. そして、線形モデルによる最大除去率、肝血流量が非線形モデルのそれらに高い相関を示すことを報告した^{8), 9)}.

本研究では、コンパートメント解析の時間薬物量曲線にMichaelis-Menten型のグラフプロットを行い、これより最大除去率が求められることを示した. 次に、その時間薬物量曲線を用いた線形モデルのグラフプロットの結果から、Patlakプロットの移行速度定数が最大除去率に相関することを導き、それを臨床例で実証した.

対象と方法

1. 対 象

正常1例、急性肝炎4例、慢性肝炎、肝硬変群34例(そのうち肝癌合併例13例)、その他26例(肝外傷、転移性肝腫瘍術後、バッド・キアリ症候群、劇症肝炎など)計65例(男性45例、女性20例、平均年齢 54 ± 15 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. 低エネルギー用高

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⁹⁾。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、コンパートメント解析に必要なTcGSAの肝摂取率を測定した。ここで、肝摂取率は(肝内血液中のTcGSA+肝細胞中のTcGSA)/(全身スキャンで求めた投与TcGSA)と定義する⁵⁾。全身像のスキャンスピードは30cm/分とした。

3. 非線形5コンパートメント解析²⁾

本研究で提案するグラフプロットによる最大除去率の算出、およびPatlakプロットの移行速度定数についての考察は、Kawaらの非線形5コンパートメント解析における時間薬物量曲線をもとにしている。はじめにこのモデルの概略を述べる。Fig.1のNon-Linear modelはそのMichaelis-Menten型モデルを示す。これは投与後のTcGSAを1)肝外血液(D1)、2)肝内血液(D2)、3)肝細胞(受容体)(D3)、4)間質液(D4)、5)尿(D5)の5つのコンパートメントに分けるものである。各コンパートメント内の時間 t におけるTcGSAの質量(mg)を $D1(t) \sim D4(t)$ 、速度定数を $P(1) \sim P(6)$ とすれば、物質収支は以下の連立微分方程式で表せる。肝内血液D2から受容体D3へのTcGSAの移行速度は、その量に依存する非線形モデルである。

$$\frac{dD1(t)}{dt} = -(P(1)+P(5)+P(7))D1(t)+P(4)D2(t)+P(6)D4(t) \dots (1)$$

$$\frac{dD2(t)}{dt} = -\left(\frac{P(2)}{Km+D2(t)}+P(4)\right)D2(t)+P(1)D1(t)+P(3)D3(t) \dots (2)$$

$$\frac{dD3(t)}{dt} = -P(3)D3(t)+\left(\frac{P(2)}{Km+D2(t)}\right)D2(t) \dots (3)$$

$$\frac{dD4(t)}{dt} = -P(6)D4(t)+P(5)D1(t) \dots (4)$$

ここで、 Km は肝内血液量で補正したMichaelis定数を表す²⁾。このモデルによる最大除去率 $P(2)$ を、 $P(2)$ -Michaelisと表すことにする。Table 1に最大除去率等の略語とその内容をまとめて示す。

4. 時間薬物量曲線の作成²⁾

左心室部と肝全体に設定した関心領域(ROI)からRIの減衰補正をしそれぞれ心時間放射能曲線、肝時間放射能曲線を作成した。前者から右中肺野に設定したROIの時間放射能曲線を面積補正後減算し、改めて心時間放射能曲線としその2分以降のデータを2指数関数で近似した。心、肝、右中肺野のROIの大きさは、症例により異なるが、任意の1症例でそれぞれ500画素、150画素、20画素である。時間0の外挿値を100%として標準化した曲線は、実験的に血中の時間放射能曲線をよく近似することがKawaらにより確かめられて

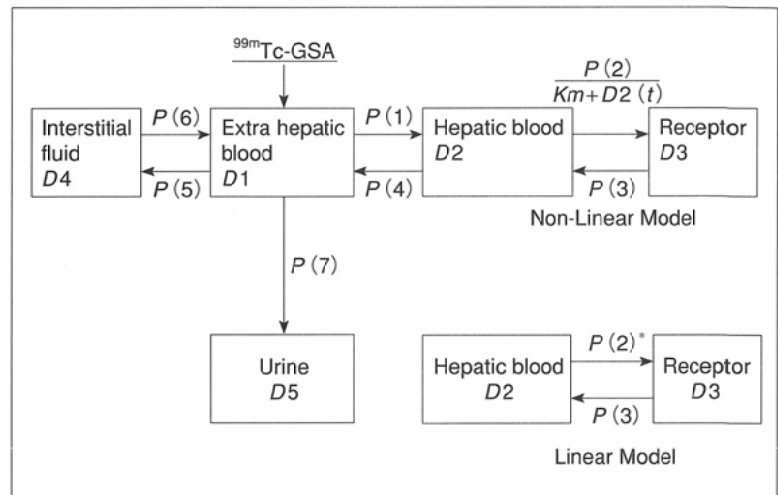


Fig.1 ^{99m}Tc-GSA compartment model proposed by Kawa et al^{2), 3)}. It is composed of five compartments that are 1) extrahepatic blood, 2) hepatic blood, 3) receptor, 4) interstitial fluid, and 5) urine. Km is the Michaelis constant. The amount of ligand ($D1-D5$) in each compartment is expressed as mg of ^{99m}Tc-GSA. This model is denoted as "Non-Linear Model", while "Linear Model" denotes the linear compartment model, where the rate of removal of the ligand per min from the hepatic vascular space to the receptors in the sinusoidal membrane of hepatocytes is assumed to be in proportion to the amount of the ligand.

Table 1 Symbols

記号	内容
$P(2)$ -Michaelis (mg/min)	非線形5コンパートメントモデルによる最大除去率 (3)式
$PT-M-P(2)$ (mg/min)	非線形モデルのグラフプロットによる最大除去率 (13)式
$PT-L-P(2)^*$ (1/min)	線形モデルのグラフプロットの移行速度定数 (17)式
$PT-L-P(2)$ (mg/min)	線形モデルのグラフプロットによる最大除去率 (14)式
Patlak-Ku [*] (1/min)	時間薬物量曲線 $D1(t) \sim D3(t)$ を用いたPatlakプロットの移行速度定数
Patlak-Ku (1/min)	時間放射能曲線 $H(t), L(t)$ を用いたPatlakプロットの移行速度定数 (18)式

いる。そこで、それに投与したTcGSA 3mgを掛けた曲線 $HD(t)$ は、全身循環血液(肝外血液+肝内血液)中の時間 t におけるTcGSAの質量を表す。こうして求めた $HD(t)$ と肝外および肝内血液コンパートメントの間には、

$$HD(t) = D1(t) + D2(t) \quad (0 \leq t \leq 20) \dots (5)$$

の関係を得る。同様に、肝時間放射能曲線についても投与後2分以降を2指数関数として近似後、肝摂取率を用い放射能からTcGSAの質量に変換し肝時間薬物量曲線 $LD(t)$ を得た。 $LD(t)$ は肝内血液コンパートメントと受容体コンパートメントの和とみなし、

$$LD(t) = D2(t) + D3(t) \quad (0 \leq t \leq 20) \dots (6)$$

を得る。ここで、(6)式が0-2分間を含むのは心と同様に

両コンパートメントの和が2分以前においても回帰式に従うとする外挿法による。

次に、以下の1)~3)を仮定し(5)、(6)式より $D1(t) \sim D3(t)$ を得る²⁾。1) $HD(t)$ について、時間0での値 $HD(0)$ はTcGSAの投与量 $D0(=3\text{mg})$ に等しい。2) $LD(t)$ について、時間0でTcGSAは肝内血液にのみ存在し受容体には存在しない。3)TcGSAの肝外血液中濃度と肝内血液中濃度は時間に無関係に等しい。一方、膀胱部と全身像の各計数値の比と投与量より、20分後の尿中排泄量 $UD(20)$ をmg単位で求めれば、 $P(7)$ 、 $D5(t)$ は以下のごとく表せる。

$$P(7) = \frac{UD(20)}{\int_0^{20} D1(s) ds} \quad \dots\dots\dots (7)$$

$$D5(t) = P(7) \int_0^t D1(s) ds \quad \dots\dots\dots (8)$$

$D4(t)$ は投与量 $D0$ と他のコンパートメントでの薬物量の差として以下のごとく表せる。

$$D4(t) = D0 - (D1(t) + D2(t) + D3(t) + D5(t)) \quad \dots\dots\dots (9)$$

肝外血流量 Ve 、肝内血流量 Vh は、仮定3)を $t=0$ に適用し以下のごとく表せる。

$$Vh = TBV \times \frac{LD(0)}{HD(0)} \quad \dots\dots\dots (10)$$

$$Ve = TBV - Vh \quad \dots\dots\dots (11)$$

ここで、 TBV は全身循環血流量であり身長と体重に基づいて算出した²⁾。

Fig.1の下側のLinear modelは、受容体へのTcGSAの移行速度が肝内血液中のその濃度に比例すると仮定した線形モデルを示す。 $D2$ 、 $D3$ 間の速度定数の扱いが非線形モデルと異なり、他はそれと同じなのでその部分のみを図示した。 $P(2)^*$ はLinear-modelにおける、肝内血液から肝細胞へのTcGSAの移行速度定数(1/min)である。

パラメータ $P(1) \sim P(6)$ の初期推定値を与え、Runge-Kutta-Gill法で連立微分方程式(1)~(4)式を解き $D1(t) \sim D4(t)$ の計算値を求めた。次にこれらと作成した $D1(t) \sim D4(t)$ の2乗平均誤差が最小となる $P(1) \sim P(6)$ をDamping Gauss-Newton法により決定し最大除去率 $P(2)$ (mg/min)を得た。線形5コンパートメント解析も同様に $P(1)$ 、 $P(2)^* \sim P(6)$ を求め、 $P(2)^*$ を(14)式に代入し最大除去率を得た。プログラムはアロカ核医学データ処理装置(Sophy NXT)により、FORTH言語¹⁰⁾を用い作成した。

5. グラフプロットによる最大除去率の算出

(3)式を積分すると、

$$D3(t) = \int_0^t \frac{P(2)D2(s)}{Km + D2(s)} ds - \int_0^t P(3)D3(s) ds \quad \dots\dots\dots (12)$$

(12)式の第1項はTcGSAの受容体への移行を、第2項は受容体に結合したTcGSAの解離を表す。TcGSA投与後早期で

は、受容体からその解離を無視できるとすれば以下のようになる。

$$D3(t) = \int_0^t \frac{P(2)D2(s)}{Km + D2(s)} ds \quad \dots\dots\dots (13)$$

$D3(t)$ を縦軸に右辺の積分を横軸にとりプロットすると、TcGSA投与後約5分まで両者は直線関係にあり、時間0分での微分値として0分と1分を結ぶ直線の傾きから $P(2)$ を得た。これは非線形モデルのグラフプロットによる最大除去率であり、 $PT-M-P(2)$ と表すことにする。

(13)式で $Km \gg D2(t)$ を仮定し Km に対し $D2(t)$ を無視すれば、

$$P(2)^* = \frac{P(2)}{Km} \quad \dots\dots\dots (14)$$

として、(2)、(3)式は以下のようになる。

$$\frac{dD2(t)}{dt} = -(P(2)^* + P(4))D2(t) + P(1)D1(t) + P(3)D3(t) \quad \dots\dots (15)$$

$$\frac{dD3(t)}{dt} = -P(3)D3(t) + P(2)^*D2(t) \quad \dots\dots\dots (16)$$

(15)、(16)式は線形モデルの式である。TcGSA投与後早期では、(16)式の第1項を無視できるとすれば、

$$D3(t) = P(2)^* \int_0^t D2(s) ds \quad \dots\dots\dots (17)$$

$D3(t)$ を縦軸に右辺の積分を横軸にとりプロットし、1分から5分までの直線部分の傾きから移行速度定数 $P(2)^*$ (1/min)を得た。 $P(2)^*$ を(14)式に代入し求めた $P(2)$ (mg/min)は線形モデルのグラフプロットによる最大除去率であり、 $PT-L-P(2)$ と表すことにする。なお、ここで1分から5分までの直線部分を用いたのは、Patlakプロットの移行速度定数がこの時間区分で計算されていることに対応させたものである。

6. Patlakプロットによる移行速度定数

Fig.2のように投与後早期のTcGSAの移行は肝外血液から肝への一方向のみと仮定すると、肝の時間放射能曲線 $L(t)$ を以下のPatlakプロットで表すことができる。

$$\frac{L(t)}{H(t)} = \frac{Ku \int_0^t H(s) ds}{H(t)} + Vn \quad \dots\dots\dots (18)$$

ここで $H(t)$ は肝外血液中のTcGSAの時間放射能曲線、 Ku は肝への移行速度定数(1/min)、 Vn は非特異的に肝内に存在し、血中のTcGSAと速い平衡にあるTcGSAの分布容積を表す。 $H(t)$ として心時間放射能曲線を用い(18)式をプロットすると、投与後1分から5分のデータについて直線部分が認められ、その傾きより Ku 、切片より Vn を得た。

TcGSAの肝集積は本来、非線形であるが、線形モデルによる最大除去率は非線形モデルのそれに高い相関を示す⁸⁾。

9). 以下、線形モデルのグラフプロットをもとに、最大除去

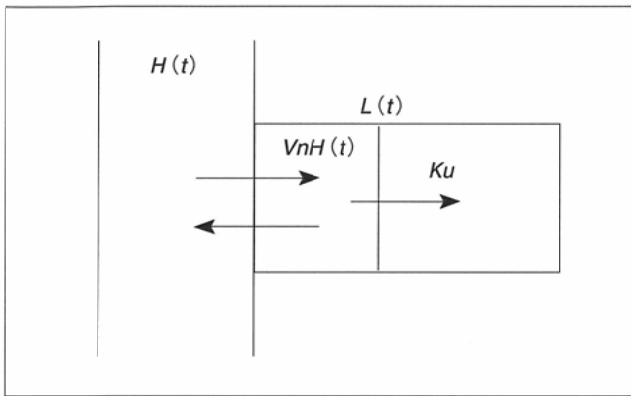


Fig.2 Schematic representation of Patlak plot for liver scintigraphy with ^{99m}Tc -GSA. $H(t)$ and $L(t)$ are the time activity curves of heart and liver, respectively. Ku is the transfer rate constant from the extrahepatic blood to the liver, where linearity is assumed. Vn is the nonspecific volume of distribution of ^{99m}Tc -GSA in the liver.

率とPatlakプロットの移行速度定数の関係式を導く。

(15), (16)式において投与後早期ではそれぞれ第3項, 第1項が小さいとして無視すれば,

$$\frac{dD2(t)}{dt} = -\left(P(2)^* + P(4)\right)D2(t) + P(1)D1(t) \quad \dots\dots\dots (19)$$

$$\frac{dD3(t)}{dt} = P(2)^* D2(t) \quad \dots\dots\dots (20)$$

(19)式より

$$D2(t) = P(1)e^{-\left(P(4)+P(2)^*\right)t} \int_0^t D1(s)e^{\left(P(4)+P(2)^*\right)s} ds \quad \dots\dots\dots (21)$$

(20)式より,

$$D3(t) = P(1)P(2)^* \int_0^t e^{-\left(P(4)+P(2)^*\right)s} ds \int_0^s D1(t)e^{\left(P(4)+P(2)^*\right)t} dt \quad \dots\dots\dots (22)$$

肝内のTcGSAは $D2(t)$ と $D3(t)$ の和として,

$$LD(t) = \left(\frac{P(1)P(2)^*}{P(4)+P(2)^*}\right) \int_0^t D1(s)ds - \left(\frac{P(1)P(2)^*}{P(4)+P(2)^*}\right) e^{-\left(P(4)+P(2)^*\right)t} \int_0^t D1(s)e^{\left(P(4)+P(2)^*\right)s} ds \quad \dots\dots\dots (23)$$

$$LD(t) = \left(\frac{P(1)P(2)^*}{P(4)+P(2)^*}\right) \int_0^t D1(s)ds + \left(\frac{P(4)}{P(4)+P(2)^*}\right) D2(t) \quad \dots\dots\dots (24)$$

ここで, 仮定3)から肝内および肝外血液中のTcGSAの比は一定であるから, 比例定数を k として両者は以下の関係にある。

$$D2(t) = k \cdot D1(t) \quad \dots\dots\dots (25)$$

これを(24)式に代入すると,

$$LD(t) = \left(\frac{P(1)P(2)^*}{P(4)+P(2)^*}\right) \int_0^t D1(s)ds + \left(\frac{P(4)}{P(4)+P(2)^*}\right) k D1(t) \quad \dots\dots\dots (26)$$

(26)式になり, これより,

$$\frac{LD(t)}{D1(t)} = \left(\frac{P(1)P(2)^*}{P(4)+P(2)^*}\right) \frac{\int_0^t D1(s)ds}{D1(t)} + \left(\frac{P(4)}{P(4)+P(2)^*}\right) k \quad \dots\dots\dots (27)$$

(27)式が得られる。 $P(4)$ に比較し $P(2)^*$ は約1/4程度なのでこれを無視し, $P(1)$, $P(4)$ はそれぞれ肝外血液量 V_e , 肝内血液量 V_h に逆比例の関係にあることを用いると(27)式は,

$$\frac{LD(t)}{D1(t)} \approx \frac{V_h \cdot P(2)^*}{V_e} \frac{\int_0^t D1(s)ds}{D1(t)} + k \quad \dots\dots\dots (28)$$

(28)式で近似される。

一方, 容積補正Michaelis定数 Km と V_h は以下の関係にある²⁾。

$$Km = 1.239 \times V_h \times 10^{-3} \quad \dots\dots\dots (29)$$

その結果, (28)式の傾きは $P(2)^*$ に Km を掛け最大除去率を算出する線形モデルのグラフプロットの(14)式と同じ形である。このことを検証するため, 40例に施行した線形5コンパートメント解析のパラメータから, (28)式の $P(2)^*/(P(4)+P(2)^*)$, $P(1)P(2)^*/(P(4)+P(2)^*)$ を計算し $P(2)$ -Michaelisと比較した。

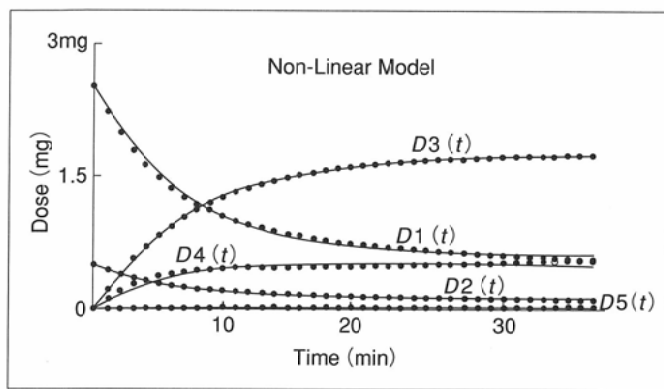
次に, コンパートメント解析の時間薬物量曲線をもとに(18)式のPatlakプロットを行い, その傾き(Patlak- Ku^* と略す)を $P(2)$ -Michaelisと比較した。ここで, Ku^* は時間放射能曲線を用いた通常のPatlakプロットの Ku (Patlak- Ku と略す)と区別するために用いた。

結 果

Fig.3(A)は非線形5コンパートメント解析の時間薬物量曲線とフィッティング曲線, Fig.3(B)はその $D2(t)$, $D3(t)$ を用いたMichaelis-Menten型のグラフプロットの1例を示す。これによる最大除去率($PT-M-P(2)$)はFig.4のように, 非線形5コンパートメント解析による最大除去率($P(2)$ -Michaelis)にはほぼ等しい値を示した($r^2 = 0.998$)。

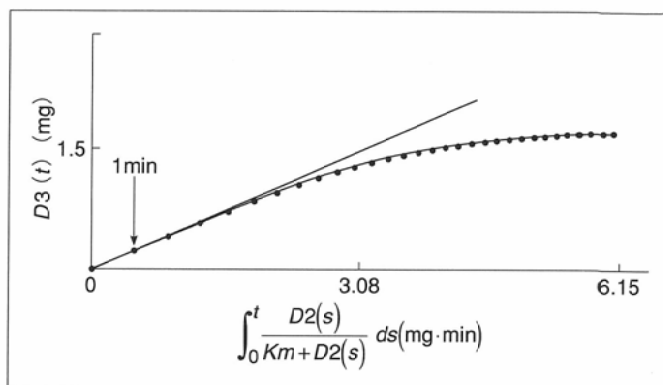
Fig.5(A)は線形モデルのグラフプロットの移行速度定数($PT-L-P(2)^*$)と, $P(2)$ -Michaelisの関係を示し $r^2 = 0.708$ であった。Fig.5(B)は前者による最大除去率($PT-L-P(2)$)と $P(2)$ -Michaelisの関係を示し $r^2 = 0.989$ であった。 $PT-L-P(2)^*$ と最大除去率の相関は高くないが, $PT-L-P(2)$ は高い相関を示した。

Fig.6(A)は $P(2)^*/(P(4)+P(2)^*)$ と $P(2)$ -Michaelisの関係, Fig.6(B)は $P(1)P(2)^*/(P(4)+P(2)^*)$ と後者の関係で



(A)

Fig.3(A) An example of the compartmental dose curve ($D1(t)$ - $D5(t)$) derived from nonlinear compartment model 40 min after injection. The data (●) are expressed as mg of ^{99m}Tc -GSA every 1 min and the solid lines represent fitted curves.



(B)

Fig.3(B) An example of graph plot with Michaelis-Menten model using dose curves of $D2(t)$ and $D3(t)$ in Fig.3(A). ● shows the plot of Eq. (13) with $D2(t)$ and $D3(t)$ every 1 min, while solid line is the plots with fitted curves. Vertical arrow shows the dose at 1 min after injection. Using the data of 0 and 1 min, the maximum removal rate (denoted as $PT-M-P(2)$) is estimated.

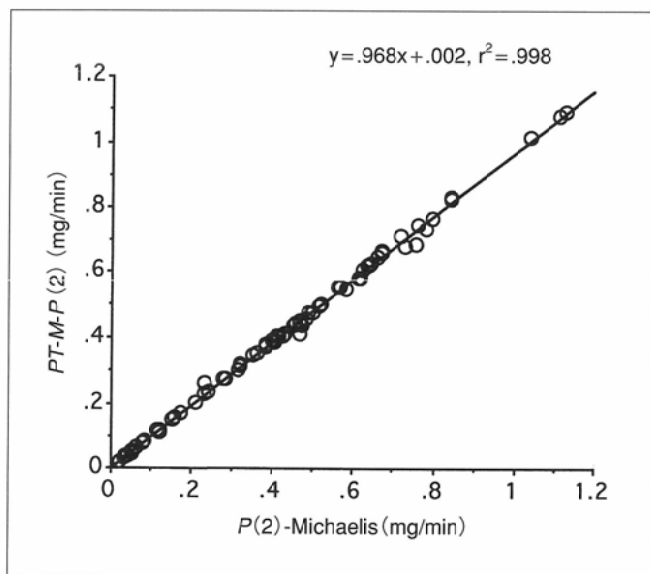
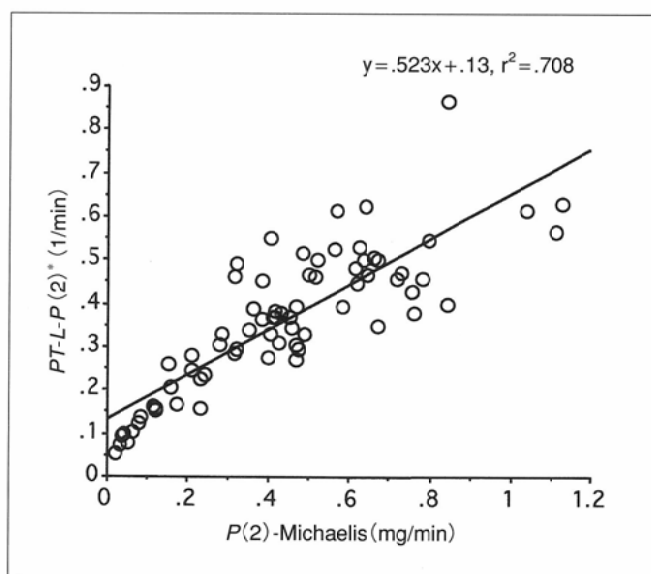
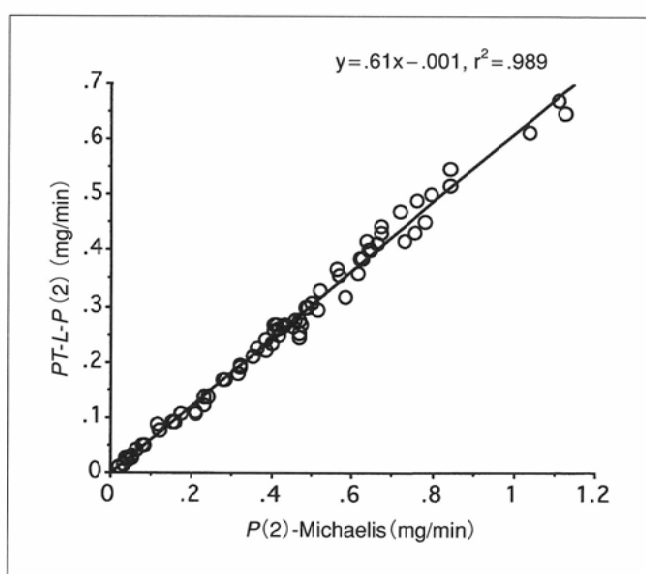


Fig.4 Correlation of the maximum removal rate by graph plot with Michaelis-Menten model ($PT-M-P(2)$) and that of nonlinear 5 compartment analysis ($P(2)$ -Michaelis).



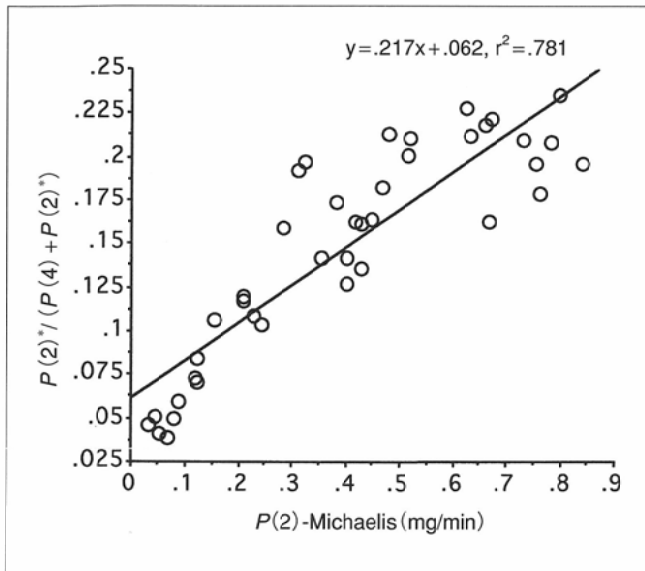
(A)

Fig.5(A) Correlation of the transfer rate constant by graph plot with linear model ($PT-L-P(2)^*$) and the maximum removal rate of 5 compartment analysis ($P(2)^*$ -Michaelis).



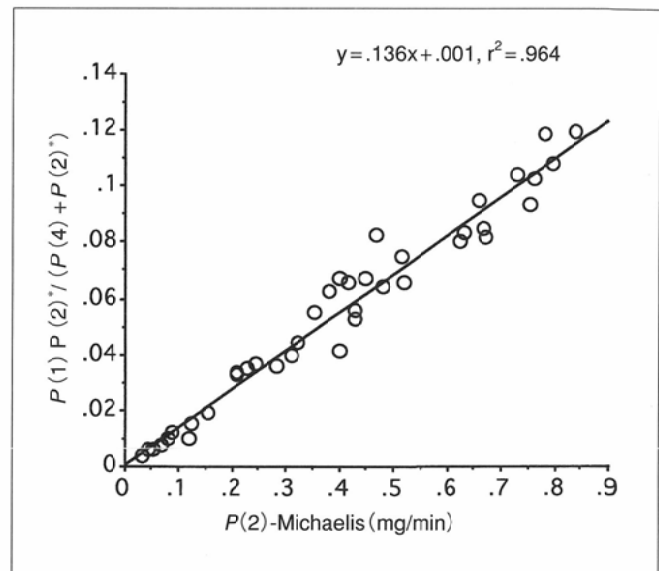
(B)

Fig.5(B) Correlation of the maximum removal rate by graph plot with linear model ($PT-L-P(2)$) and the maximum removal rate of 5 compartment analysis ($P(2)$ -Michaelis).



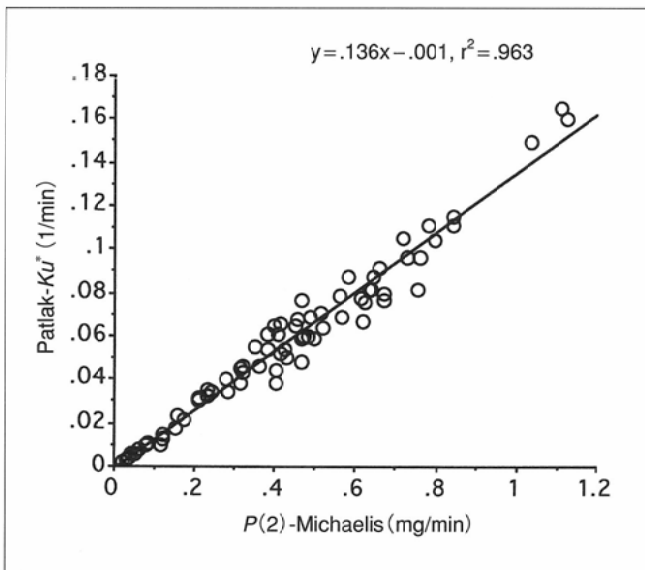
(A)

Fig.6(A) Correlation of $P(2)^*/(P(4)+P(2)^*)$ obtained in linear 5 compartment analysis and the maximum removal rate of 5 compartment analysis ($P(2)$ -Michaelis).



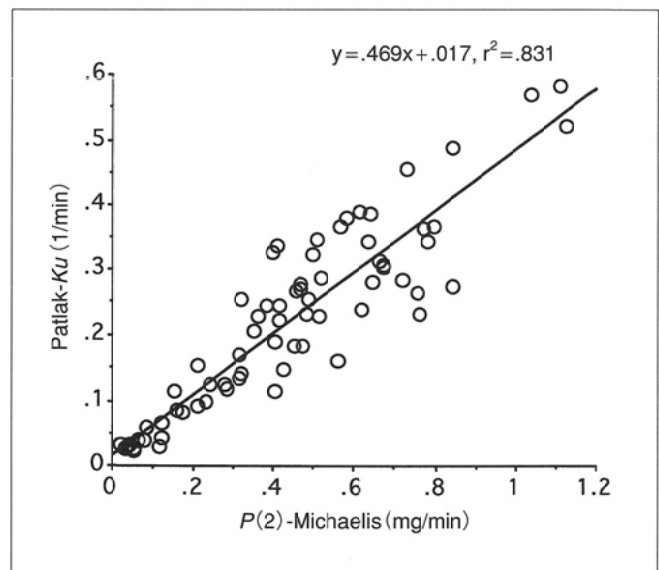
(B)

Fig.6(B) Correlation of $P(1)P(2)^*/(P(4)+P(2)^*)$ obtained in linear 5 compartment model and the maximum removal rate of 5 compartment analysis ($P(2)$ -Michaelis). The correlation improves significantly by multiplying $P(1)$ with $P(2)^*/(P(4)+P(2)^*)$, in comparison with Fig.6(A).



(A)

Fig.7(A) Correlation of the transfer rate constant Ku of Patlak plot using compartmental dose curves $D1(t)$ - $D3(t)$ (Patlak-Ku^*) and the maximum removal rate of 5 compartment analysis ($P(2)$ -Michaelis).



(B)

Fig.7(B) Correlation of the transfer rate constant Ku of Patlak plot using the time activity curves of heart $H(t)$ and liver $L(t)$ (Patlak-Ku) and the maximum removal rate of 5 compartment analysis ($P(2)$ -Michaelis).

ある。これらはFig.5と同様な傾向にあり、Fig.6(A)の相関が $P(1)$ を掛けることによりFig.6(B)で著しく向上した。

Fig.7(A)は Patlak-Ku^* と $P(2)$ -Michaelisの関係を示し($r^2 = 0.963$)、Fig.6(B)から予期されたようにPatlakプロットの移行速度定数は最大除去率を表すことが確認された。Fig.7(B)は Patlak-Ku と $P(2)$ -Michaelisとの関係である($r^2 = 0.831$)。Fig.7(A)より相関が劣るのは、検査の都合上、 Ku と $P(2)$ を別々のデータ処理装置で計算しているため、同一のROIが用いられず、この影響を若干受けていると推測される。

考 察

受容体による最大除去率は通常、リガンドの投与量を数段階に変えたLineweaver-Burkプロットから測定される¹¹⁾。これはx軸に $1/\text{リガンド初期濃度}$ 、y軸に $1/\text{リガンド初期除去率}$ をプロットして得られるy軸切片の逆数から最大除去率、x軸切片の逆数からMichaelis定数を測定する方法である。KawaらもはじめにTcGSAの投与量を1, 5, 10mgと変化したLineweaver-Burkプロットから、健常人についての

最大除去率およびMichaelis定数を決定した²⁾。非線形5コンパートメント解析は、TcGSA 1回の投与で最大除去率の測定を可能にした優れた方法である。実際の計算は初期推定パラメータに42通りの組合せを与え、連立微分方程式の数値解と最小2乗法を繰り返し、そのうち最も小さい2乗平均誤差を示すパラメータを収束値とする。その結果、この方式では必ず42回実行するため、症例による演算時間の差はわずかで、著者らの施設の核医学データ処理装置で約2分30秒の演算時間を必要としている。その点、グラフプロットはそれらの演算を行うことなく、時間薬物量曲線のみから最大除去率を計算できる。Michaelis-Menten型のグラフプロットの時間0での微分値として、65例について0分と1分の2つのデータから傾きを求めた結果、Fig.4のようにP(2)-Michaelisに極めて近い値を得た。1分間隔で微分を近似したのは、時間薬物量曲線がこの時間間隔のためである。TcGSAの除去率は未結合受容体が最も多く存在する投与直後に最大を示すはずで、これがグラフプロットにより最大除去率が求められる理由である。このことは、Lineweaver-Burkプロットでリガンドの無限大濃度における初期除去率の外挿値として最大除去率が得られることに対応する。

Patlakプロットは簡便で、かつ算出パラメータがコンパートメント解析のようにモデルに依存することがなく汎用性がある。しかし、TcGSAのような非線形モデルに応用した場合の移行速度定数の意味は明らかではない。本研究では、はじめにTcGSAの線形と非線形モデルのグラフプロットの関係性を明らかにすることにより、移行速度定数と最大除去率の関係を検討した。もし、受容体に対し3mgのTcGSAが負荷になっていなければ、PT-L-P(2)*は受容体数に比例すると考えられる。最大除去率はモデル上、受容体数を反映するので投与TcGSAに対し十分な受容体があれば、PT-L-P(2)*は最大除去率に比例して大きくなるはずである。Fig.5(A)にはこの傾向が認められるものの、移行速度定数と最大除去率の関係は必ずしも直線相関ではない。したがって、TcGSA肝シンチグラフィではその投与量がある

程度、受容体に対し負荷になっていると推測される。この場合、TcGSAの薬物動態解析には非線形モデルが適当であるが、Fig.5(B)のように線形モデルのグラフプロットより近似的に最大除去率を求めることが可能である。その結果、線形モデルを仮定するPatlakプロットの移行速度定数が最大除去率に相関すると考えられる。

コンパートメント解析の時間薬物量曲線を用いたグラフプロットは、心および肝時間放射能曲線を肝摂取率より時間薬物量曲線に変換する必要がある。一方、Patlakプロットの移行速度定数は最大除去率との相関がグラフプロットのPT-M-P(2)やPT-L-P(2)より劣るものの、時間放射能曲線のみから求められる。それ故、ダイナミックSPECTによる肝局所の最大除去率の算出に演算時間の点で有利である。

結 語

アシアロ糖蛋白受容体に特異的に認識結合される標識薬剤^{99m}Tc-GSA 3mgを、肝障害を疑われた65例に静注し肝シンチグラフィを施行した。静注直後より20分間の動態データをガンマカメラにて収集し、心肝時間放射能曲線を用いコンパートメント解析とグラフプロットを行い、以下の結果を得た。

1. 非線形5コンパートメント解析の時間薬物量曲線に、Michaelis-Menten型のグラフプロットを行い、受容体によるTcGSAの最大除去率を算出した。これはコンパートメント解析による最大除去率にほぼ一致した。

2. トレーサの輸送モデルとして、線形性を仮定するPatlakプロットを肝シンチグラフィに試みた。Patlakプロットの移行速度定数と最大除去率の関係式を導き、両者が相関することを線形5コンパートメント解析より求めたパラメータを用い示した。

3. 臨床例についても両者の相関が認められたことから、Patlakプロットの移行速度定数は最大除去率を表すと結論された。

文 献

- 1) 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
- 2) Kawa SHK and Tanaka Y: A Quantitative model of technetium-^{99m}-DTPA-galactosyl-HSA for the assesment of hepatic blood flow and hepatic binding receptor. J Nucl Med 32: 2233-2240, 1991
- 3) 河 相吉, 児島通真, 田中敬正: ^{99m}Tc-DTPA-galactosyl-human serum albuminのコンパートメントモデル解析. 核医学 29: 203-211, 1992
- 4) 秀毛範至, 油野民雄, 中島健一, 他: 肝予備能評価における^{99m}Tc-GSA肝シンチグラフィ定量解析の有用性; ^{99m}Tc-PMT, ^{99m}Tc-Sn colloidとの比較. 核医学 29: 573-584, 1992
- 5) 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
- 6) Patlak CS, Brasberg RG, and Fenstermacher JD: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple uptake data. J Cereb Blood Flow Metabol 3: 1-7, 1983
- 7) 篠原広行, 長谷部伸, 國安芳夫, 他: ^{99m}Tc-GSAの線形および非線形モデル解析. Radioisotopes 43: 350-353, 1994
- 8) 篠原広行, 長谷部伸, 國安芳夫, 他: ^{99m}Tc-GSA肝シンチグラフィの線形モデルによる解析. Med Imag Tech 13: 229-238, 1994
- 9) 篠原広行, 長谷部伸, 國安芳夫, 他: ^{99m}Tc-GSA肝シンチグラフィのコンパートメント解析における収集時間の検討. 日本医放会誌 55: 972-979, 1995
- 10) Winfield A, 寺島元章 訳: The Complete FORTH パソコンユーザのためのFORTH入門. 1-173, 1989, 近代科学社
- 11) Conn EE and Stumpf, 田宮信雄, 八木達彦 訳: 生化学. p.127-128, 東京化学同人, 1965