



Title	99mTc-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
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. 1995, 55(14), p. 972-979
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19923
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

^{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

篠原 広行 新尾 泰男 長谷部 伸 松岡 伸 大淵 真男 東 澄典
山田 盛久 高木 努 滝沢 謙治 鈴木 真 國安 芳夫

昭和大学藤が丘病院放射線科

A Study of Acquisition Time using Compartment Analysis with ^{99m}Tc-GSA Liver Scintigraphy

Hiroyuki Shinohara, Yasuo Niio, Shin Hasebe,
Shin Matuoka, Masao Oobuchi, Timothy Suminori
Higashi, Morihisa Yamada, Tutomu Takagi,
Kenji Takizawa, Shin Suzuki 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 13 patients with liver disease. Dynamic data were obtained by gamma camera during 40 min after the intravenous injection of 3 mg (185 MBq) of ^{99m}Tc-GSA. Heart and liver time activity curves with acquisition times of 40, 30 and 20 min were created, and two different compartment analyses were examined. One was a nonlinear five-compartment model adopting the Michaelis-Menten type for the transfer of ^{99m}Tc-GSA from hepatic blood to receptor, and the other was a linear five-compartment model assuming a linear rate constant (P(2)*) for the transfer of ^{99m}Tc-GSA. The maximum removal rate obtained by the nonlinear model, P(2), was found to be independent of the change in acquisition time, while the maximum removal rate obtained by the linear model, P(2)*·Km, which was given by the product of P(2)* and the Michaelis constant Km, increased with shortening acquisition times from 40 to 20 min. For both models, the liver blood flow rate decreased with shortening acquisition time. The maximum removal rate and liver blood flow rate obtained by the linear model were significantly correlated with those obtained by the nonlinear model. It was concluded that linear model with an acquisition time of 20 min was applicable to liver scintigraphy with ^{99m}Tc-GSA.

Research Code No. : 208.2

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

Received Jul. 4, 1994 ; revision accepted Sep. 20, 1994

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。しかし、この方法は連立微分方程式を数値積分で解き、さらに最小2乗法によるパラメータの決定を繰り返すため計算が煩雑で多くの演算時間を必要とする。著者らはそれを高速に実行するプログラムを核医学データ処理装置で開発し、約2分30秒でパラメータを得て現在臨床応用を行っている⁴⁾⁻⁶⁾が、検査のルーチン化にはより演算時間の短縮が望まれる。

一方、データ収集時間は検査の能率化にとって重要な要素である。Kawaraらは、TcGSA投与量1mg、収集時間60分のコンパートメント解析による健常者の平均最大除去率が、投与量を3段階に変えたLineweaver-Burkプロットによる測定値に近似した結果であることから、その解析の妥当性を裏付けている。ところで、TcGSAの投与量は現在3mgであり、著者らの施設では約40分で胆嚢が描出される例を認めている。そのため、胆嚢の影響を除き肝実質細胞の機能を評価するには40分未満のデータ収集になることから、最大除去率および肝血流量の収集時間依存性の検討が必要である。

本研究では、従来のMichaelis-Menten型の非線形5コンパートメントモデルと、それとは別に肝内血液から受容体へのTcGSAの移行を線形とした線形5コンパートメントモデルの2つについて、収集時間と最大除去率、肝血流量の関係を検討した。

対象と方法

1. 対象

正常1例、急性肝炎4例、慢性肝炎2例、肝硬変4例、

劇症肝炎2例の計13例(男性5例, 女性8例, 平均年齢46±17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40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, 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。全身像のスキャンスピードは30cm/分として, 同時に前面および後面像の2つが得られるが, 肝摂取率の測定には前面像を用いた。

3. 非線形5コンパートメントモデル

Fig.1のNon-Linear modelはKawaらによるMichaelis-Menten型の非線形モデルを示す。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(1)~(4)式の連立微分方程式で表せる。尿中のTcGSA量 $D5(t)$ と速度定数 $P(7)$ は連立微分方程式に含めず別の方法で求めるが, これと時間薬物量曲線 $D1(t) \sim D4(t)$ の作成およびパラメータの決定については後述する。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。

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

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

$$\frac{dD3(t)}{dt} = -P(3)D3(t) + \frac{P(2)D2(t)}{K_m + D2(t)} \quad (3)$$

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

ここで, K_m は肝内血液量で補正したMichaelis定数を表す。²⁾ 非線形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。

4. 線形5コンパートメントモデル

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。 $K_m \gg D2(t)$ を仮定し K_m に対し $D2(t)$ を無視すれば,

$$P(2)^* = \frac{P(2)}{K_m} \quad (5)$$

として, (2), (3)式は線形な(6), (7)式になる($D1(t)$, $D4$

(t)については非線形モデルの(1), (4)式と同一なため略す)。

$$\frac{dD2(t)}{dt} = -(P(2)^* + P(4))D2(t) + P(1)D1(t) + P(3)D3(t) \quad (6)$$

$$\frac{dD3(t)}{dt} = -P(3)D3(t) + P(2)^*D2(t) \quad (7)$$

$P(2)^*$ と K_m から(5)式の $P(2)$ を得た。これは線形モデルによる最大除去率であり, $P(2)$ -Linearと表すことにする。

5. 時間薬物量曲線の作成²⁾

心と肝に設定した関心領域(ROI)から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。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,

$$HD(t) = D1(t) + D2(t), \quad (0 \leq t \leq 40) \quad (8)$$

の関係をj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,

$$HD(t) = D2(t) + D3(t), \quad (0 \leq t \leq 40) \quad (9)$$

を得る。ここで, (9)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(8), (9)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/全身像の計数値の比と投与量より, 40分後の尿中排泄量 $UD(40)$ をmg単位で求めれば, $P(7)$, $D5(t)$ は以下のごとく表せる。

$$P(7) = UD(40) / \int_0^{40} D1(t) dt \quad (10)$$

$$D5(t) = P(7) \int_0^t D1(t) dt \quad (11)$$

$D4(t)$ 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。

$$D4(t) = D0 - (D1(t) + D2(t) + D3(t) + D5(t)) \quad (12)$$

肝外血液量 V_e 、肝内血液量 V_h は、仮定3)を $t=0$ に適用し以下のごとく表せる。

$$V_h = \text{TBV} \times (LD(0)/HD(0)) \quad (13)$$

$$V_e = \text{TBV} - V_h \quad (14)$$

ここで、TBVは全身循環血液量であり、身長と体重に基づいて算出した²⁾。

収集時間30分および20分の肝摂取率(それぞれ、 $LV(30)/WB(30)$ 、 $LV(20)/WB(20)$ と略す)は、Table 1に示す収集時間40分における肝摂取率 $LV(40)/WB(40)$ をもとに(15)、(16)式より推定した。

$$\frac{LV(30)}{WB(30)} = \frac{LV(40)}{WB(40)} \times \frac{LR(30)}{LR(40)} \quad (15)$$

$$\frac{LV(20)}{WB(20)} = \frac{LV(40)}{WB(40)} \times \frac{LR(20)}{LR(40)} \quad (16)$$

ここで、 $LV(40)$ 、 $WB(40)$ は全身スキャンから測定した収集時間40分の肝および全身カウントである。 $LR(40)$ 、 $LR(30)$ 、 $LR(20)$ は肝時間放射能曲線を2指数関数で近似したときの回帰曲線 $LR(t)$ の40、30、20分値である。収集時間30分、20分の時間薬物量曲線は、それぞれの時間における肝摂取率をもとに前述の方法で作成した。

6. パラメータの決定

非線形モデルのパラメータ $P(1)$ 、 $P(2) \sim P(6)$ 、あるいは線形モデルの $P(1)$ 、 $P(2)^* \sim P(6)$ は以下のように決定した。

1) 目的関数の初期条件(17)～(20)式をもとに、パラメータの初期値を与え、Runge-Kutta-Gill法で連立微分方程式を解き、時間薬物量曲線の計算値を求める。

2) 最小2乗法により、それら計算値と5で作成した $HD(t)$ 、 $LD(t)$ との2乗平均誤差を最小にするよう初期パラメータを修正し、1)、2)を繰り返す。目的関数の初期条件は、

$$D1(0) = HD(0) - LD(0) \quad (17)$$

$$D2(0) = LD(0) \quad (18)$$

$$D3(0) = 0 \quad (19)$$

$$D4(0) = 0 \quad (20)$$

である。肝血流量 $Q(1)$ は

$$Q(1) = P(1) \times V_e \quad (21)$$

として得られる。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⁷⁾を用い作成した。

結 果

Fig.2は1分ごとの時間薬物量(●)とそのフィッティング曲線の1例(Table 1のPatient No.2)を示し、Aは非線形、Bは線形モデルである。Table 2(A)～(C)は各収集時間における13例について、5の心時間薬物量曲線 $HD(t)$ とモデルパラメータから計算した $D1(t) + D2(t)$ の重相関係数、肝時間薬物量曲線 $LD(t)$ と $D2(t) + D3(t)$ の重相関係数を示す。非線形モデルでは40分の心および肝時間薬物量曲線の重相関係数の平均値は、それぞれ 0.968 ± 0.022 、 0.966 ± 0.026 、30分は 0.973 ± 0.018 、 0.943 ± 0.078 、20分は 0.986 ± 0.006 、 0.977 ± 0.014 であった。線形モデルでは、40分の心および肝時間薬物量曲線の重相関係数は、それぞれ 0.976 ± 0.015 、 0.974 ± 0.037 、30分は 0.973 ± 0.019 、 0.954 ± 0.062 、20分は 0.982 ± 0.014 、 0.989 ± 0.013 であった。曲線の適合度の

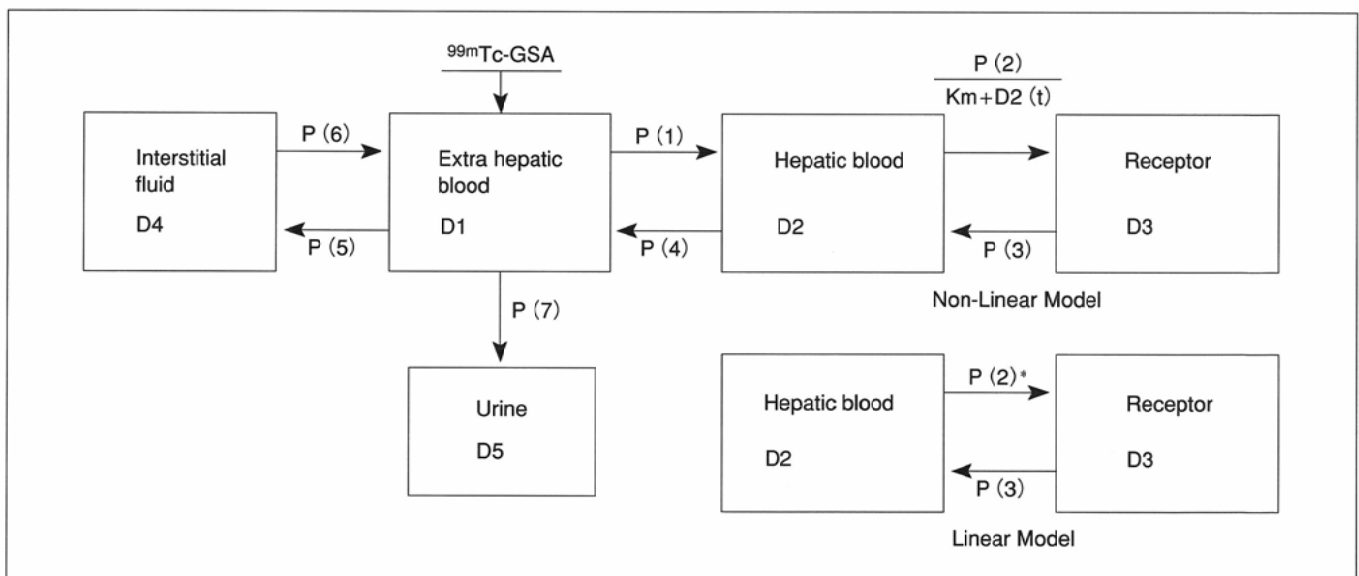


Fig.1 ^{99m}Tc -GSA compartment model proposed by Kawa et al^{2), 3)}. It is composed of five compartments that are 1) extrahepatic blood, 2) hepatic blood, 3) receptor, 4) interstitial fluid, and 5) urine. Km is the Michaelis constant. The amount of ligand ($D1 \sim D5$) in each compartment is expressed 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 ^{99m}Tc -GSA uptake ratio of the liver to whole-body for acquisition time of 40 min

Patient No.	Age/Sex	Diagnosis ¹⁾	LV/WB ²⁾	Km ³⁾ (mg/min)	TBV ⁴⁾ (ml)	Ve ⁵⁾ (ml)
1	41/F	LC	0.475	0.98	6376	5585
2	68/F	CH	0.61	0.963	4820	4043
3	67/M	LC	0.404	0.554	4559	4112
4	60/M	LC+HCC	0.272	0.381	3783	3475
5	41/M	AH	0.527	0.819	4833	4173
6	60/M	CH	0.662	1.035	4501	3665
7	40/F	AH	0.602	1.375	5537	4427
8	55/F	N	0.665	1.104	4132	3241
9	45/F	LC	0.668	1.216	5150	4169
10	15/F	FH	0.113	0.403	4820	4495
11	18/M	AH	0.60	1.126	4611	3702
12	30/F	AH	0.605	1.105	4832	3940
13	50/M	FH	0.088	0.25	4249	4047

- 1) LC: liver cirrhosis, CH: chronic hepatitis, AH: acute hepatitis, N: normal, LC+HCC: liver cirrhosis+hepatocellular carcinoma, FH: fulminant hepatitis
 2) ^{99m}Tc -GSA uptake ratio of the liver (ratio of liver counts to whole-body counts) at 40 min after injection of ^{99m}Tc -GSA. This is denoted as LV (40)/WB (40) in the text.
 3) Hepatic volume-corrected Michaelis constant.
 4) Total blood volume estimated by the height and weight.
 5) Extrahepatic blood volume.

差は両モデル間に、収集時間40分の心時間薬物量曲線と20分の肝時間薬物量曲線とに認められ、やや線形モデルの方が良好であった。収集時間40分あるいは30分では、肝機能重症例(Patient No.10, 13)についての肝フィッティング曲線の適合はよくなかった。投与後早期のフィッティング曲線は実測データよりも値が低く、後期では逆にそれよりも値が高くなり、全体を十分な精度でフィッティングするのが困難であった。そのため、これらの症例では最大除去率を過小評価する傾向にあった。一方、収集時間20分では、2症例の重相関係数は0.95程度にまで改善した。

Fig.3(A)は非線形モデルの最大除去率 $P(2)$ ($P(2)$ -Michaelis)の収集時間による変化を示す。各収集時間における $P(2)$ -Michaelisの平均値は、40, 30, 20分の順に 0.438 ± 0.271 , 0.446 ± 0.285 , 0.454 ± 0.296 であり、収集時間を短縮しても最大除去率の変化はわずかであった。Fig.3(B)は線形モデルの移行速度定数($P(2)$ -Linear)の時間変化を示す。収集時間を短縮すると $P(2)$ -Linearは大きくなった。Fig.3(C)は $P(2)$ -LinearにKmを掛けて得た線形モデルによる最大除去率($P(2)$ -Linear)の時間変化を示し、その平均値は、 0.282 ± 0.175 (40分), 0.311 ± 0.191 (30分), 0.347 ± 0.212 (20分)であった。収集時間を短縮すると、線形モデルの最大除去率は増加する傾向が見られた。

Fig.4(A)は非線形モデルの肝血流量 $Q(1)$ の時間変化を示す。各収集時間における肝血流量の平均値は、 1499 ± 562 (40分), 1444 ± 542 (30分), 1339 ± 642 (20分)であった。Fig.4(B)の線形モデルでは、その平均値は 1642 ± 647 (40分), 1584 ± 583 (30分), 1416 ± 662 (20分)であった。収集時間を短縮すると、両モデルとも肝血流量は40分のそれに比較し減少する傾向を認めた。

Fig.5は収集時間40分の $P(2)$ -Michaelisをx軸、y軸に3種類の収集時間の $P(2)$ -Linearをとってプロットしたものであ

Table 2 (A) Correlation coefficients (r) for nonlinear and linear models with the acquisition time of 40 min

Patient No.	Age/Sex	Diagnosis ¹⁾	Nonlinear (r)		Linear (r)	
			Heart HD (t)	Liver LD (t)	Heart HD (t)	Liver LD (t)
1	41/F	LC	0.978	0.986	0.979	0.992
2	68/F	CH	0.979	0.990	0.979	0.985
3	67/M	LC	0.963	0.992	0.972	0.995
4	60/M	LC+HCC	0.989	0.983	0.989	0.990
5	41/M	AH	0.962	0.973	0.964	0.901
6	60/M	CH	0.980	0.938	0.982	0.968
7	40/F	AH	0.972	0.975	0.978	0.989
8	55/F	N	0.980	0.942	0.982	0.971
9	45/F	LC	0.979	0.958	0.982	0.978
10	15/F	FH	0.929	0.899	0.928	0.859
11	18/M	AH	0.974	0.976	0.978	0.997
12	30/F	AH	0.989	0.965	0.997	0.975
13	50/M	FH	0.915	0.981	0.939	0.799

1) See the note in Table 1.

Table 2 (B) Correlation coefficients (r) for nonlinear and linear models with the acquisition time of 30 min

Patient No.	Age/Sex	Diagnosis ¹⁾	Nonlinear (r)		Linear (r)	
			Heart HD (t)	Liver LD (t)	Heart HD (t)	Liver LD (t)
1	41/F	LC	0.986	0.978	0.987	0.987
2	68/F	CH	0.989	0.978	0.988	0.999
3	67/M	LC	0.974	0.986	0.978	0.994
4	60/M	LC+HCC	0.983	0.987	0.982	0.993
5	41/M	AH	0.964	0.983	0.961	0.990
6	60/M	CH	0.976	0.961	0.978	0.990
7	40/F	AH	0.977	0.976	0.982	0.990
8	55/F	N	0.983	0.951	0.983	0.980
9	45/F	LC	0.979	0.980	0.987	0.982
10	15/F	FH	0.931	0.765	0.951	0.910
11	18/M	AH	0.972	0.974	0.974	0.992
12	30/F	AH	0.995	0.969	0.996	0.983
13	50/M	FH	0.943	0.770	0.946	0.876

1) See the note in Table 1.

Table 2 (C) Correlation coefficients (r) for nonlinear and linear models with the acquisition time of 20 min

Patient No.	Age/Sex	Diagnosis ¹⁾	Nonlinear (r)		Linear (r)	
			Heart HD (t)	Liver LD (t)	Heart HD (t)	Liver LD (t)
1	41/F	LC	0.986	0.993	0.988	0.988
2	68/F	CH	0.988	0.985	0.993	0.994
3	67/M	LC	0.984	0.988	0.985	0.993
4	60/M	LC+HCC	0.984	0.970	0.984	0.972
5	41/M	AH	0.984	0.974	0.981	0.999
6	60/M	CH	0.983	0.964	0.981	0.999
7	40/F	AH	0.980	0.990	0.984	0.996
8	55/F	N	0.984	0.953	0.983	0.983
9	45/F	LC	0.994	0.994	0.999	0.988
10	15/F	FH	0.994	0.952	0.940	0.954
11	18/M	AH	0.978	0.979	0.979	0.994
12	30/F	AH	0.998	0.976	0.994	0.996
13	50/M	FH	0.980	0.987	0.979	0.991

1) See the note in Table 1.

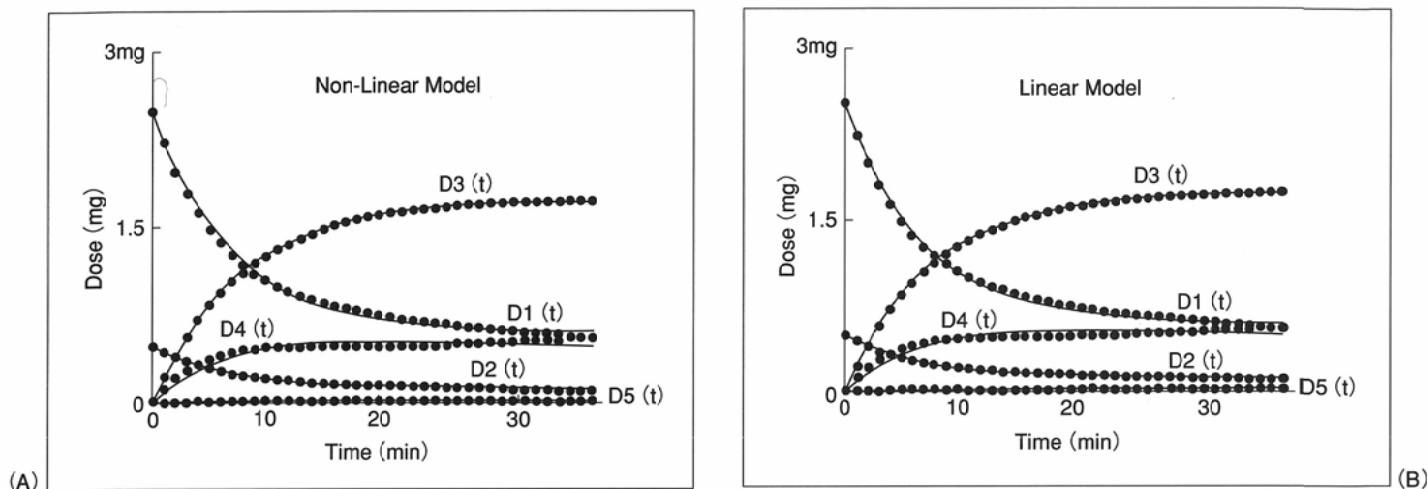


Fig.2(A) An example of the compartmental dose curve ($D1(t)$ - $D5(t)$) derived from nonlinear compartment model 40 min after injection (Patient No.2 in Table 1). The data (●) are expressed as mg of ^{99m}Tc -GSA every 1 min and the solid lines represent fitted curves.
 Fig.2(B) An example of the compartmental dose curve ($D1(t)$ - $D5(t)$) for the same patient in Fig.2(A) derived from linear compartment model.

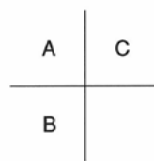
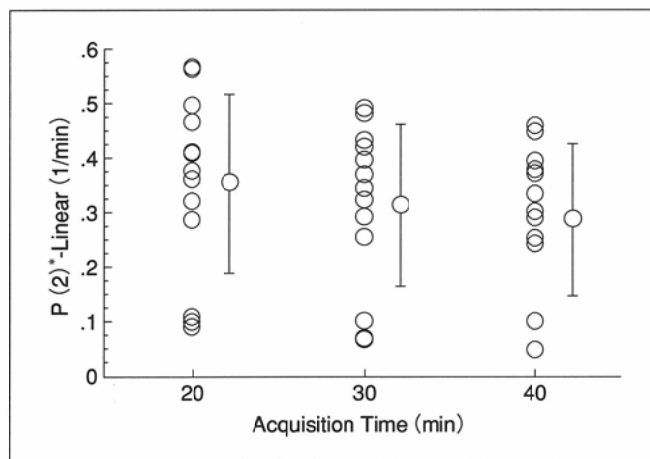
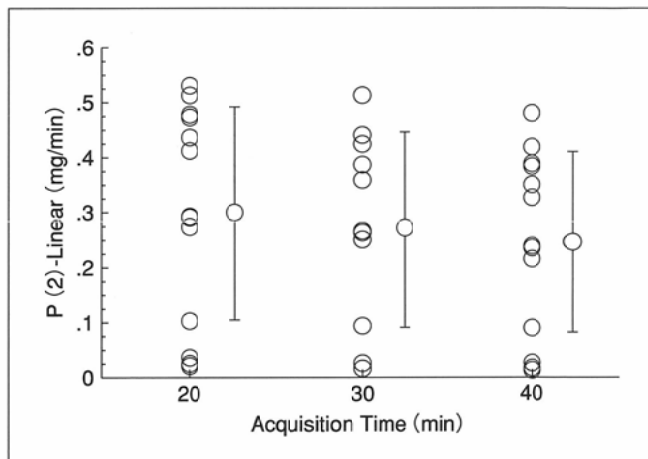
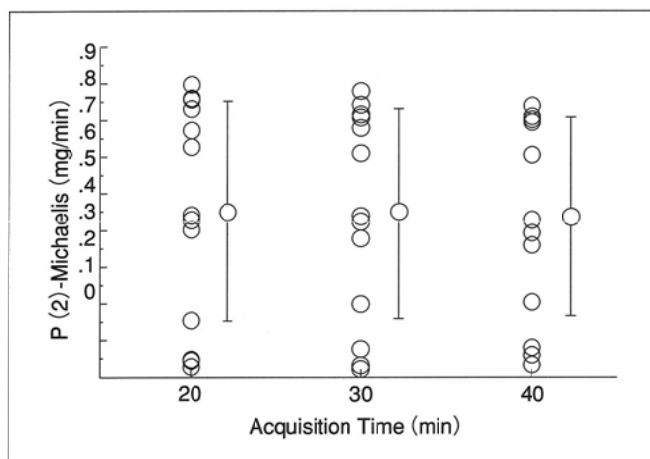


Fig.3(A) Dependence of maximum removal rate by nonlinear compartment model ($P(2)$ -Michaelis) on the change of acquisition times. Individual and mean values of 13 patients are shown.
 Fig.3(B) Dependence of the transfer rate constant by linear compartment model ($P(2)^*$ -Linear) on the change of acquisition times.
 Fig.3(C) Dependence of the maximum removal rate by linear compartment model ($P(2)$ -Linear) on the change of acquisition times.

る。直線相関の傾きの大きさは40分, 30分, 20分のとき 0.64, 0.695, 0.773と収集時間の短縮に伴い増加した。

Fig.6(A)は3種類の収集時間のデータ13例(計39データ)を合わせて, 線形モデルの移行速度定数を非線形モデルの最大除去率と比較したもので相関係数 r^2 は0.854であった。直線から外れている移行速度定数がいくつか認められる

が, それに K_m を掛けて最大除去率に直すとFig.6(B)のように $r^2 = 0.939$ と非線形モデルとの相関は著しく向上した。

Fig.7は両モデルの肝血流量の関係を示し r^2 は0.925であった。

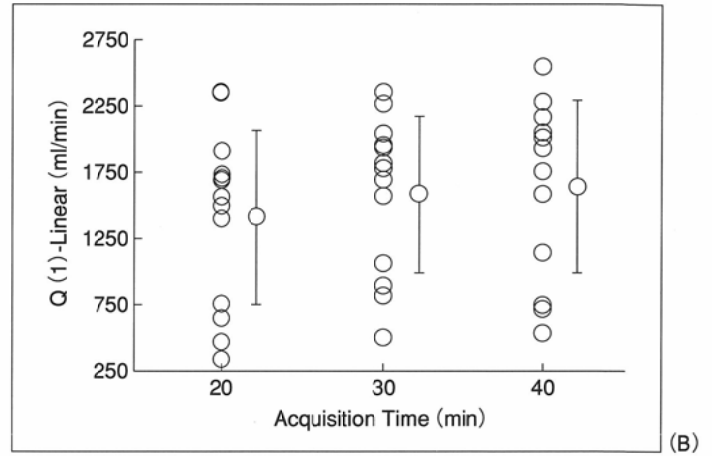
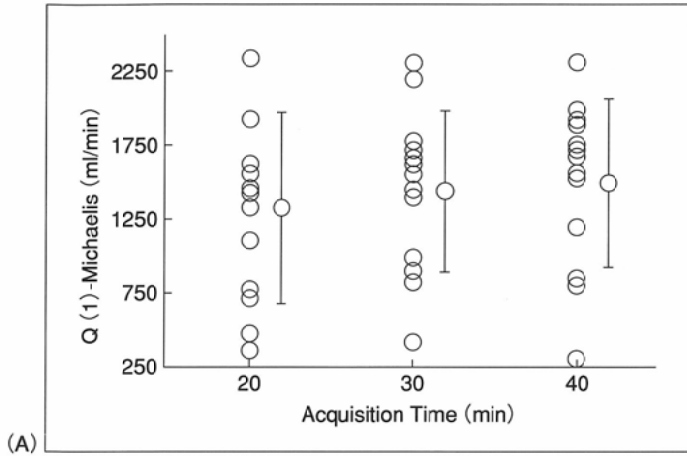


Fig.4(A) Dependence of the liver blood flow rate by nonlinear compartment model(Q(1)-Michaelis) on the change of acquisition times.
Fig.4(B) Dependence of the liver blood flow rate by linear compartment model(Q(1)-Linear) on the change of acquisition times.

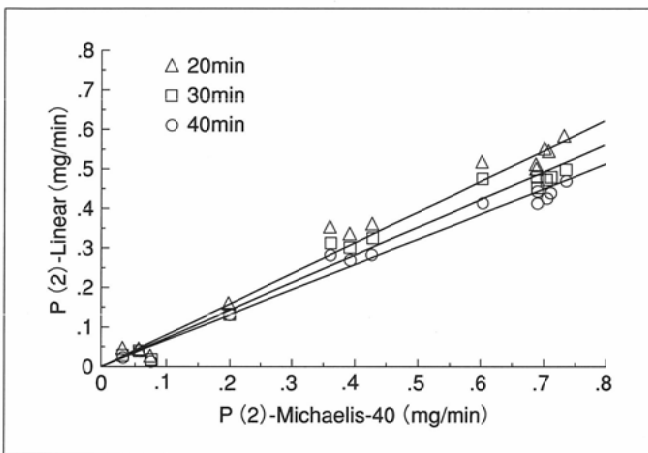


Fig.5 Correlation of the maximum removal rate by linear compartment model (P(2)-Linear)calculated for different acquisition times and that of nonlinear compartment model with the acquisition time of 40 min (denoted as P(2)-Michaelis-40).

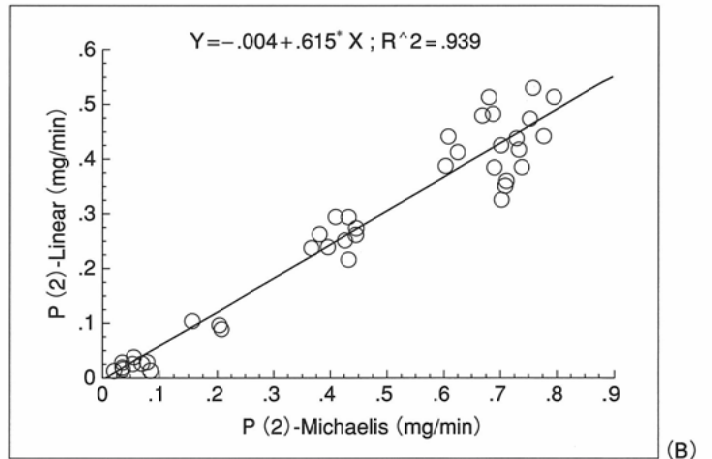
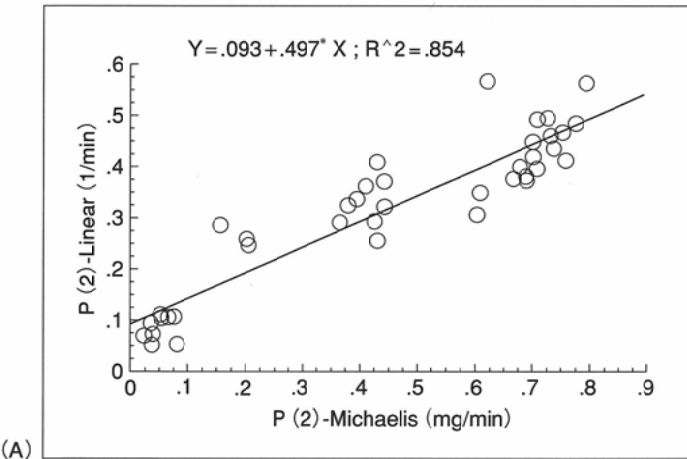


Fig.6(A) Correlation of the transfer rate constant by linear compartment model(P(2)-Linear) and the maximum removal rate by nonlinear model(P(2)-Michaelis) for 13 patients with three different acquisition times(n = 39).
Fig.6(B) Correlation of the maximum removal rate by linear compartment model(P(2)-Linear) and the one by nonlinear model(P(2)-Michaelis) for 13 patients with three different acquisition times (n = 39).

考 察

Kawaらは収集時間60分の時間放射能曲線からコンパートメント解析を行っているが、著者らの施設では、約40分で胆嚢が描出される例を認めるため本稿の収集時間の検討は40分を上限とした。収集時間の短縮は検査の能率化にもつ

ながり好ましいことであるが、実測値へのフィッティング曲線の適合の低下を招いたり最大除去率を算出するのにデータ不足であってはならない。そこで、40分の時間放射能曲線から得られる最大除去率、肝血流量が収集時間を短縮することによりどう変化するかを調べた。

最大除去率の大きな症例ほど、投与後早期における受容

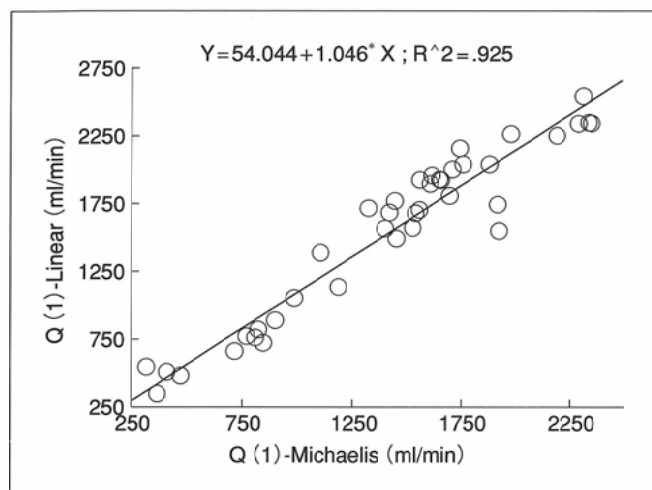


Fig.7 Correlation of the liver blood flow rate by linear compartment model(Q(1)-Linear) and the one by nonlinear model(Q(1)-Michaelis) for 13 patients with three different acquisition times (n = 39).

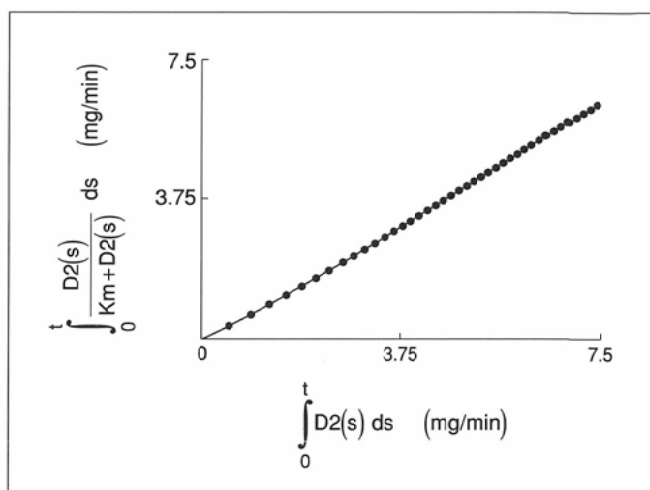


Fig.8 Correlation of the integral dose of ^{99m}Tc -GSA in the hepatic blood D2 by linear compartment model and the one by nonlinear model. The integral dose with the patient No.2 in Fig.2 is shown, as an example.

体の時間薬物量曲線の立ち上がりは急であり、最大値に達する時間は短くそれに到達後の曲線は平坦であった。それに対し、最大除去率の小さな症例では、その立ち上がりは緩やかであり、その後も曲線は緩やかに上昇した。収集時間を変えた受容体の時間薬物量曲線のパターンの観察より、肝重症度を特徴づける最大除去率の情報の多くは投与後早期の曲線の立ち上がりの部分にあると類推された。すると、収集時間を胆嚢が描出され始める40分より短縮しても、とくに必要なデータが失われる可能性は低い。実際、13例の肝内血液中の薬物量D2とKmの比は時間0で0.3~0.5の範囲にあり、この比は経過時間とともに減少する。そのため、Michaelis-Menten型では(2)、(3)式から明らかなように、非線形性は投与直後が一番強く経過時間とともに弱くなる。最大除去率に影響するのは早期に肝内血液中に存在するD2であり、それ以降のD2の影響は少なくなっている。Fig.3(A)で非線形モデルによる最大除去率が収集時間を40分から20分と1/2に短縮してもわずかな変化であったことは以上の理由と考える。

KawaらはTcGSA投与量1mg、収集時間60分のデータをもとにしたコンパートメント解析の健常者の平均最大除去率0.547mg/minが⁸、TcGSA投与量を1, 5, 10mgの3段階に変えたLineweaver-Burkプロットによる測定値0.623mg/minに近いことを報告している²⁾。Lineweaver-Burkプロットは、x軸に1/TcGSA初期濃度、y軸に1/TcGSA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を測定する方法である。収集時間の検討は、各時間のコンパートメント解析とLineweaver-Burkプロットの最大除去率を比較するのが直接的であるが、臨床治験が終了した現在、TcGSAを3mg以上投与することは不可能である。そこで、TcGSA投与量3mg、収集時間40分の条件による健常者1名の最大除去率0.71mg/minが⁸、KawaらのLineweaver-Burkプロットによる健常者の値0.623mg/minにおよそ近い値を示すことから、本

稿ではその時間の最大除去率を真値と仮定した。そして、これが収集時間を変えたとき、どのように変化するかを20分までについて明らかにした。それらの結果から、収集時間をさらに短縮した場合、最大除去率は40分のそれより徐々に増大し絶対値の差が大きくなると予想される。

線形モデルではまず $K_m \gg D_2(t)$ を仮定し平均の移行速度定数 $P(2)^*$ を求めてから最大除去率 $P(2)$ -Linearを得るため、それは $P(2)^*$ の影響を受ける。Fig.3(B)のように、 $P(2)^*$ は収集時間40分のときの方が30分あるいは20分のときより小さな値を示した。これは $P(2)^*$ が投与後早期の移行速度の大きな部分とその後の緩やかな部分の両方を含み、40分では後者の部分が長く、平均化によりその影響を多く受けるためである。 $P(2)$ -Linearは、したがって、 $P(2)$ -Michaelisよりも収集時間の影響を受ける。Fig.5のように収集時間が長くなるほど非線形モデルの最大除去率の増分に対する線形モデルのその増分が小さく、後者の最大除去率の差を識別する感度が低下する。この点に関し、線形モデルでは収集時間はむしろ短い方が非線形モデルとの対応がよくなる。

次に線形モデルの仮定となる $K_m \gg D_2(t)$ について考察する。(3)、(7)式を積分し線形モデルによる最大除去率を $P(2)_L (= P(2)^* \times K_m)$ 、また $P(3)$ を $P(3)_L$ とすれば、

$$D_3(t) = \int_0^t \frac{P(2)D_2(t)}{K_m + D_2(t)} dt - \int_0^t P(3)D_3(t) dt \quad (22)$$

$$D_3(t) = P(2)^* \int_0^t D_2(t) dt - \int_0^t P(3)_L D_3(t) dt \quad (23)$$

ここで、両モデルの $D_3(t)$ はFig.2のように同程度に近似されるので等しく置くと、 $P(2)_L$ 、 $P(2)$ の関係は、

$$P(2)_L = K_m \frac{\int_0^t \frac{P(2)D2(t)}{K_m + D2(t)} dt - (P(3) - P(3)_L) \int_0^t D3(t) dt}{\int_0^t D2(t) dt} \quad (24)$$

$P(3)$ と $P(3)_L$ の収集時間40分でのそれぞれの平均値は 0.0374 ± 0.0113 , 0.0255 ± 0.0095 , 30分では 0.037 ± 0.014 , 0.0307 ± 0.0079 , 20分では 0.0536 ± 0.0162 , 0.0414 ± 0.0168 であった. 両者の差は $0.006 \sim 0.013$ の範囲にあり, これと $D3(t)$ の積分の積は小さいとして分子の第2項を無視すれば(25)式が得られる.

$$P(2)_L = K_m \times P(2) \frac{\int_0^t \frac{D2(t)}{K_m + D2(t)} dt}{\int_0^t D2(t) dt} \quad (25)$$

(25)式の分母, 分子の積分をそれぞれ x , y とし両者をプロットすると, Fig.8のような直線傾向を示し $P(2)_L$ は $P(2)$ に比例する. そして, この直線の傾きが $1/K_m$ に近いほど, 線形モデルの最大除去率は非線形モデルのそれをよく近似することが明らかである. このように, (25)式のグラフプロットは線形モデルの仮定を定量的に判断する指標である. (25)式は正確には曲線なので, 線形モデルの最大除去率の近似の程度はFig.5のように収集時間に依存すると考えられる.

非線形モデルの最大除去率は, 収集時間による変化がわずかであるが肝血流量はFig.4(A)のように変化する. そのため, 施設間で症例を比較検討するには収集時間を一定に行うべきである.

Fig.6(B), Fig.7のように, 両モデルの最大除去率および肝血流量は高い相関を示すことからTcGSAの解析に線形モデルの適用が可能である. 非線形モデルでは, 微分方程式の数値積分による解法と最小2乗法の繰り返し部分に多くの演算時間を必要とし, 前者の部分のアセンブラ言語で実

行し高速化を図っているがそれでも全体の演算時間に2分30秒かかっている. 数値積分の演算時間は約0.2secであり, パラメータ $P(1) \sim P(6)$ を決定するのにそれらの初期値を42通り与え上記のことを繰り返す. 初期値が推定パラメータに近い場合, 最小2乗法に用いたdamping Gauss Newton法のダンピングは3回程度, それが離れている場合は15回程度のダンピングとなる. 微分方程式を解析的に解ける線形モデルでは, 少ないダンピング回数で30秒, 多い場合で1分程度演算時間が短縮すると予想される. しかし, 本稿では両モデルの連立微分方程式を数値積分で解いており, それは推定にとどまっている. 線形モデルで実際にどの程度演算時間が短縮するかは, 今後の検討課題である.

結 語

1. アシアロ糖蛋白受容体に特異的に結合する標識薬剤 ^{99m}Tc -GSAによる肝シンチグラフィを, 肝障害を疑われた13例に施行した. 静注直後から40分間の動態データをガンマカメラにて収集し, それをもとに収集時間40, 30, 20分の心肝時間放射能曲線を各被験者ごとに作成した.

2. 2つのコンパートメントモデル解析を行い, 収集時間がモデルパラメータに与える影響を検討した. 1つは肝内血液から受容体への ^{99m}Tc -GSAの移行にMichaelis-Menten型を仮定する非線形5コンパートメントモデルであり, 他はその移行に線形を仮定する線形5コンパートメントモデルである.

3. 非線形モデルの受容体による ^{99m}Tc -GSAの最大除去率は収集時間を40分から20分に短縮しても変化が僅かであるのに対し, 線形モデルのそれは増加傾向にあった.

4. 肝血流量は両モデルとも収集時間の短縮に伴い減少傾向にあった.

5. 20分のデータから求めた線形モデルの最大除去率および肝血流量は, 非線形モデルによるそれらと絶対値は異なるものの高い相関を示し, 20分は妥当な収集時間と考えられた.

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, 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, 小島通真, 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) 篠原広行, 長谷部伸, 國安芳夫, 他: ^{99m}Tc -GSAの肝機能指標LU3, LU15の検討. Radioisotopes 43: 346-349, 1994
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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