The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Evaluation of the use of a standard input function for compartment analysis of[123I] iomazenil data : factors influencing the quantitative results
Author(s)	清家, 裕次郎
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47441
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【59】

氏　　名	清　家　裕次郎（せい　け　ゆうじろう）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２０７２０　号
学位授与年月日	平成 18 年 10 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学　位　論　文　名	Evaluation of the use of a standard input function for compartment analysis of [^{123}I] iomazenil data : factors influencing the quantitative results （[^{123}I] iomazenil のコンパートメント解析における標準入力関数使用の評価、定量的結果に影響を与える因子）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　堀　　正二 （副査） 教　授　畑澤　　順　　教　授　武田　雅俊

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

近年神経伝達物質受容体の SPECT 用リガンドが数多く開発されている。中枢性のベンゾヂアゼピン受容体に対して高い親和性を持つ SPECT 用リガンドである [^{123}I] Iomazenil（IMZ）でとらえられる分布は、皮質ニューロンのマーカーとして臨床的に用いることができる。この受容体の定量測定をすることが、脳梗塞やアルツハイマー病などの病態把握にとり重要である。In vitro の測定では、平衡状態に達した後に特異的に結合したリガンドと遊離のリガンドを測定して、いわゆる Scatchard 解析を行うのが一般的である。ところが SPECT による測定では前述の２つの状態のリガンドを区別できず、また短寿命の核種を用いるので平衡状態が得られにくいという欠点がある。そのため定量測定で受容体の結合能の指標である Binding potential（BP）を求めるためには動態解析法を用いることになり、頻回の動脈採血と各サンプルからの脂溶成分の抽出が必要である。特に、この侵襲的な頻回の動脈採血を避ける目的で、健常人の動脈血中濃度を平均化した標準入力関数（SIF）を用いて一点動脈採血により定量測定する方法が提案されている。しかし、SIF を用いた方法では、患者自身の入力関数を用いたときよりも大きな誤差を生じる場合があることが報告されている。

この研究の目的は、IMZ の動態解析で SIF を用いることによって生じる誤差要因を検討し、誤差を小さくする解析方法を開発することである。

【方法と結果】

脳神経疾患患者 34 名に対して IMZ-SPECT を行い、そのうち 26 名に対して動脈採血を実施した。IMZ 静注後、５、7.5、10、15、30、45、60、180 分で動脈血を採血した。このうち、10 名（脳血管障害者９名、アルツハイマー病１名、52－78 歳、全員　男性、肝腎疾患なし）では、IMZ 静注後、最初の１分間は 10 秒間隔で、その後 1.5、２分にも動脈採血し、IMZ 動脈血中濃度の時間放射能曲線（TAC）を得た。ダイナミック SPECT を、間欠的に 0-42 分、90-101 分、180-201 分の３回施行した。撮影された SPECT 画像上に左右の前頭葉、側頭葉、基底核、視床、頭頂葉、後頭葉、小脳に１辺 2 cm の正方形の関心領域が置かれ、組織 TAC（tTAC）を求めた。動態解析は、３コンパートメントモデルで施行し、動脈血 TAC（pTAC）と tTAC から BP を連続２次計画法で解いた。

次に６名の健常者から得たSIFを使って同様に計算したBP（BP_s）を各人の動脈血採血から得たBP（BP_o）と比較した。

９名の患者で、BP_s と BP_o の間に良好な相関を認めた。しかし、残りの１名（患者３）で BP_o が対応する BP_s より４倍以上大きかった。

また、真のTACとSIFのどのような差異がBPの計算値に大きな誤差になって現れるかを評価するために以下a)からd)で示すシミュレーションを行った。

a) pTACのピーク値の変化

pTACのピーク値を実際の値の0.3、0.8、1.5、２倍に変化させてBPを計算した（BP_m）。その結果 BP_m は、BP_o の0.37倍から2.12倍を示した。

b) pTACのピーク時間の変化

SIFのピーク時間は0.54分であった。ピーク時間を0.3、0.5、0.9、1.2分に変化させて BP_m を求めた。BP_m は、BP_o と良好な相関を示し、最大の差は、pTACのピーク時間が0.3分の時で11%であった。

c) pTACの減衰部の値の変化

TACはピーク以後減衰を示す。実測の値に0.4、0.7、1.1倍したものと、30分以降減衰なしのpTACから、BP_m の変化を求めた。倍率が0.7の時は、最大誤差は61%、1.1倍の時は、12%であった。pTACの後半で減衰なしとした時は、BP_o のほぼ半分であった。しかし、0.4倍の時は、BP_m は最大3.8BP_o となり、また BP_o との相関も不良であった。

d) tTACのピーク時間の変化

32名のtTACのピーク時間はIMZ静注後40分以内であった。tTACのピーク時間を５分から140分で変化させ、BP_m の変化を求めた。ピーク時間が大きくなると、BP_m と BP_o の比も次第に大きくなった。ピーク時間が140分の時は、1.5倍になった。

補正用動脈採血ポイントの追加による誤差を減少させる動態解析方法の開発

SIF法では、補正はIMZ静注後30分の一点採血を用いている。減衰部の値の誤差がBPに与える影響が大きいことが判明したため180分後の動脈採血も使い､30分以降を指数関数を用いてpTACの減衰曲線部位を補正した。一番誤差の大きかった患者３で、BP_s/BP_o は2.5から1.2と真の値に近づいた。患者３以外では、値に変化はなかった。

【総括】

SIF法の誤差の要因では、実測のpTACの後半の減衰が緩慢な時に BP_s 値が特に過大評価される。pTACのピーク時間やピーク値の変動は、BP値の計算に及ぼす影響が少ない。

１回の動脈血採血によるSIF法は、個体によっては計算誤差が著しく大きくなる可能性がある。後半に１回の動脈採血を付け加え、２点で補正することで、誤差の少ないSIF法の補正方法を開発した。この方法を使うことで、より正確な動態解析が可能である。

論文審査の結果の要旨

【目的】中枢性のベンゾヂアゼピン受容体に対して高い親和性を持つSPECTリガンドである[^{123}I] iomazenil（IMZ）でえられる分布は、皮質ニューロンのviabilityのマーカーとして臨床的に用いられ、この受容体の定量測定をすることが脳梗塞やアルツハイマー病などの病態把握にとり重要である。受容体の結合能の指標である Binding potential（BP）を求めるためには頻回の動脈採血が必要でこれを避けるため、健常人から得た動脈血中の時間放射能濃度曲線（TAC）を用い一点動脈採血により較正する方法（Standard Input Function、SIF法）が提案されている。SIF法では患者自身の入力関数を用いたときより大きな誤差を生じる場合がある。この研究の目的は、IMZ の動態解析で

SIF を用いることによって生じる誤差要因を検討し誤差を小さくする解析方法を開発することである。【方法と結果】10 名の脳血管障害とアルツハイマー病患者（平均 66.6 歳）に対して３回の dynamic IMZ-SPECT を行い動脈採血を実施した。SPECT 画像上に１辺 2 cm の正方形の関心領域を左右 14 カ所に置いた。動態解析は、３コンパートメントモデルで施行し血漿と脳組織 TAC から BP を得た。9 名の患者で真の BP 値と SIF 法で得た BP 値は良好な相関を認めたが、残りの１名では４倍以上の差を認めた。計算誤差の要因を調べるために a）血漿 TAC のピーク値　b）血漿 TAC のピーク時間　c）血漿 TAC の減衰　d）組織 TAC のピーク時間について変化させシミュレーションを行った。減衰部の変化が BP の計算に大きな影響を与えた。計算の誤差を少なくするため、減衰部に１点動脈採血を追加して２点採血で補正すると誤差が大きく改善された。【総括】SIF 法の要因では、血漿 TAC の減衰が緩慢な時に BP 値が過大評価され、血漿 TAC のピーク時間やピーク値の変動は、BP の計算値に及ぼす影響が少ない。１回の動脈血採血による SIF 法は、個体によっては計算誤差が著しく大きくなる可能性がある。BP の計算に重要な影響を与える減衰部に１回の動脈採血を付け加え、２点で補正することで、誤差を小さくできる SIF 法の補正方法（２点補正法）を開発した。２点補正法を使うことで、より正確な動態解析が可能である。

学位に値するものと認める。