原 著

因果性モデルに基づいた 1 点静脈採血法に用いる因子に関する評価

松友紀和^{1, 2)}・小原耕一²⁾・佐々木二梅恵²⁾・渡辺治夫²⁾
長木昭男²⁾・三村浩朗³⁾・大西英雄¹⁾

論文受付
2009年 4 月30日

論文受理
2009年 8 月 6 日

Code No. 332

1) 県立広島大学大学院総合学術研究科保健福祉学専攻

2) 倉敷中央病院放射線センター

3) 川崎医科大学附属病院核医学診療部

緒 言

N-isopropyl-p- ^{123}I -iodoamphetamine (^{123}I -IMP)を用いた局所脳血流量(regional cerebral blood flow: rCBF)測定法として、Microsphere model (MS) 法¹⁾や、Autoradiography (ARG) 法²⁾が一般に使用されているが、これらは動脈穿刺を必要とするため侵襲的であることや、スタッフの不足によって施行困難な施設も多い。しかし、臨床における定量的な脳血流量は治療効果判定や経過観察に有用であり、より簡便で低侵襲な手技の確立が望まれる。このような問題

に対し、Matsudaらによるearly imageとdelay imageのwashoutを利用した静脈採血法³⁾や、森脇らによる前腕加温静脈採血(WATER BATH) 法⁴⁾が報告されているが、精度や検査手技の面から、広く普及するには至っていない。

Mimuraらは、動脈血中放射能濃度、静脈血中放射能濃度および脳内放射能濃度の関係を重回帰分析により関数化することで、静脈採血値からrCBF値を算出する新しい方法(one-point venous blood sampling法: VB法)の開発を行い、MS法と同

Evaluation of Factor for One-point Venous Blood Sampling Method Based on the Causality Model

Norikazu Matsutomo,^{1, 2)} Kouichi Kobara,²⁾ Fumie Sasaki,²⁾ Haruo Watanabe,²⁾ Akio Nagaki,²⁾ Hiroaki Mimura,³⁾ and Hideo Onishi¹⁾

1) Program in Health and Welfare, Graduate School of Comprehensive Scientific Research, Prefectural University of Hiroshima

2) Department of Radiology, Kurashiki Central Hospital

3) Department of Nuclear Medicine, Kawasaki Medical School

Received April 30, 2009; Revision accepted August 6, 2009; Code No. 332

Summary

Purpose: One-point venous blood sampling method (Mimura, et al.) can evaluate the rCBF value with a high degree of accuracy. However, the method is accompanied by complexity of technique because it requires a venous blood Octanol value, and its accuracy is affected by factors of input function. Therefore, we evaluated the factors that are used for input function to determine the accuracy input function and simplify the technique. **Methods:** The input function which uses the time-dependent brain count of 5 minutes, 15 minutes, and 25 minutes from administration, and the input function in which an objective variable is used as the artery octanol value to exclude the venous blood octanol value are created. Therefore, a correlation between these functions and rCBF value by the MS method is evaluated. **Results:** Creation of a high-accuracy input function and simplification of technique are possible. The rCBF value obtained by the input function, the factor of which is a time-dependent brain count of 5 minutes from administration, and the objective variable is artery octanol value, had a high correlation with the MS method ($y=0.899x+4.653$, $r=0.842$).

Key words: N-isopropyl-p- ^{123}I -iodoamphetamine, one-point venous blood sampling, cerebral blood flow, regression analysis, single photon emission computed tomography (SPECT)

別刷資料請求先: 〒700-8602

岡山県倉敷市美和1-1-1

倉敷中央病院放射線センター 松友紀和 宛

等の精度($y=0.889x+3.198$, $r=0.912$)でrCBF値を求めることが可能であると報告⁵⁾している。VB法は、個人から得られた多くの検査情報(因子)を用いて入力関数を作成している点に大きな特徴を有している。VB法の入力関数は、血液因子に静脈血中放射能濃度、静脈オクタノール放射能濃度および静脈血のオクタノール抽出率を使用し、脳組織因子に¹²³I-IMP投与後5分、17分、28分および5分から28分後までの23分間の脳内放射能濃度を使用している。しかし、その入力関数の推定精度は使用する因子によって変化する⁵⁾ことから、推定精度に影響する因子の解明を行い、入力関数を作成する必要があると考える。また、VB法は静脈血のオクタノール抽出操作を必要とするため、検査手技が煩雑であり、より簡略化した検査手技が望まれる。

そこで今回われわれは、より正確な入力関数の作成と検査手技の簡略化を目的とし、脳組織因子に断片的な脳内放射能濃度を使用しているVB法に対し、Dynamic SPECTデータ収集による経時的な脳内放射能濃度を脳組織因子に加えた方法(Modified VB法: MVB法)を行い、入力関数に使用する因子について評価を行った。

1. 対象および方法

1-1 対象

対象は、アルツハイマー型認知症疑い67例、レビー小体型認知症疑い21例、脊髄小脳変性症疑い4例、脳血管障害3例の計95例(男性45例、女性50例)で、平均年齢はそれぞれ 72.4 ± 13.2 歳、 73.6 ± 15.1 歳である。なお、本評価では当院倫理委員会で定めた規定に従って臨床データを使用した。

1-2 データ収集および画像処理

データ収集には、¹²³Iに対応した低エネルギー用高分解能ファンビーム型コリメータを装着した東芝メディカル社製3検出器型ガンマカメラ9300 A/DIを使用した。¹²³I-IMP静注と同時にツルース万能注入器を用いて、静注した対側から5分55秒の持続動脈採血を行い、静脈採血は¹²³I-IMP投与27分後に¹²³I-IMPを静注したラインから約5mlの採血を行った(Fig. 1)。なお、このラインは採血時間まで生理食塩水を持続流入し、残留¹²³I-IMPの影響を除外した。

採取した動脈血と静脈血は、0.5mlの分注操作とオクタノール抽出操作を行い、アロカ社製ウエル型シンチレーションカウンタARC-300で測定し、動脈血中放射能濃度(Ca, counts/min/ml)、静脈血中放射能濃度(Cv, counts/min/ml)、動脈オクタノール放射能濃度(Caoct, counts/min/ml)、静脈オクタノール放射能濃

Fig. 1 Time schedule of SPECT and blood sampling after the injection of ¹²³I-IMP.

度(Cvoct, counts/min/ml)を得た。さらに、全血に対するオクタノール分画の割合を動脈血および静脈血で算出し、オクタノール抽出率(Na, Nv)とした。

撮像方法は、マトリクスサイズが128×128でピクセルサイズ3.2mm、1回転あたり1分の収集時間で、連続50回転のDynamic SPECTデータ収集を行い、それを2回転ごとに加算し、25フレームの投影データを作成した(Fig. 1)。

画像再構成条件は、再構成方法にFilter back projection法、再構成関数にramp関数、前処理フィルタに遮断周波数0.57cycles/cm、次数8のButterworth filterを使用した。減弱補正はChang法で、事前にファントム実験により算出した線減弱係数 $\mu=0.07/\text{cm}$ を使用した。

1-3 入力関数に用いる脳組織因子の評価

MVB法では、Dynamic SPECTデータ収集による経時的な脳内放射能濃度を脳組織因子に使用することができる。そこで、入力関数に用いる最適な脳組織因子の算出を目的に、Dynamic SPECTデータから全脳の時間放射能曲線を求め、脳組織因子に¹²³I-IMP投与直後から5分間、15分間および25分間の経時的な脳内放射能濃度を使用した入力関数の作成を行い、その予測値と実測値の相関性について評価を行った。重回帰分析の解となる目的変数はVB法に準じてCaoct/Cvoctとし、血液因子はCv, Cvoct, Nvを使用した。ここで、脳内放射能濃度を直接使用した場合、入力関数は装置や収集条件に依存する可能性が考えられたので、¹²³I-IMP投与30分時の脳内放射能濃度で正規化を行い脳組織因子として使用した。次いで、作成した入力関数の推定精度を評価するため、MS法によるrCBF値と得られた入力関数を用いたrCBF値の相関性について評価を行った。rCBF値の算出は、95例より無作為に抽出した45例とし、左右の前頭葉、側頭葉、後頭葉、頭頂葉、小脳および血流低

Fig. 2 Location of the ROI is shown in the SPECT images.

Fig. 3 Relationship between Caoct/Cvoct rate estimated using regression analysis and Caoct/Cvoct rate measured by blood sampling.

(a) 5 min, (b) 15 min, (c) 25 min

a | b | c

下部位に10×10mmの関心領域(ROI)を設定して評価を行った(Fig. 2).

なお, rCBF値の算出には以下の式を使用した.

$$rCBF = \frac{R \times \left(\frac{Cb5}{Cbm} \right) \times CCF \times CbSPECT}{Na \times Ca \times A} \quad (\text{ml}/100\text{g}/\text{min})$$

R: 持続採血速度(1.17ml/min)

Cbm: SPECT中心時間の脳内放射能濃度(counts)

CbSPECT: 30分間の脳内放射能濃度(counts)

A: 採血容量(ml)

CCF: クロスキャリブレーションファクタ

1-4 オクタノール抽出操作の省略

VB法では, 静脈血のオクタノール抽出操作を必要とするため, 検査手技が煩雑である. ここで, VB法の目的変数であるCaoct/CvoctをCaoctにした場合, Cvoctは不要となるため静脈血のオクタノール抽出操作を省略したことになる. そこで, 検査手技の簡略化を目的に, 脳組織因子の検討から得られた最適な脳組織因子を用いて, 目的変数をCaoctとした入力関

数の作成を行い, その予測値と実測値の相関性, およびrCBF値の推定精度について評価を行った. なお, 血液因子はCvのみを使用した.

2. 結果

2-1 入力関数に用いる脳組織因子の評価

脳組織因子に¹²³I-IMP投与直後から5分間, 15分間および25分間の経時的な脳内放射能濃度を使用した入力関数による実測値と予測値の関係について, 相関係数は, それぞれ0.889, 0.913, 0.920とすべてにおいて高い相関関係を認めた(Fig. 3).

また, 予測値は, それぞれ 7.17 ± 2.16 , 7.17 ± 2.21 , 7.17 ± 2.23 を示し, 実測値に対して有意な差を認めなかった(Table 1).

次いで, 各入力関数によるrCBF値とMS法によるrCBF値の関係について, 相関係数は, それぞれ0.838, 0.813, 0.798と高い相関関係を認めた(Fig. 4). また, rCBF値は, それぞれ 36.45 ± 12.07 , 37.26 ± 12.81 , $38.19 \pm 13.56 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ を示し, MS法によるrCBF値に対して有意な差を認めなかったが, その誤差率は因子数を増加させることにより高値を示す傾向に

Table 1 Comparison of Caoct/Cvoct, rCBF values, error rate and adjusted r-squared using regression analysis

Case	Caoct/Cvoct	rCBF (ml/100g/min)	error rate (%) *	adjusted r-squared
control	7.17±2.42	36.45±11.17	—	—
5 min	7.16±2.16	36.45±12.07	15.37	0.780
15 min	7.17±2.21	37.26±12.81	16.75	0.768
25 min	7.17±2.23	38.19±13.56	19.31	0.750

*vs control.

Fig. 4 Relationship between rCBF values estimated using regression analysis and rCBF values using arterial blood sampling.

(a) 5 min, (b) 15 min, (c) 25 min

a | b | c

あった(Table 1)。

2-2 オクタノール抽出操作の省略

脳組織因子に ^{123}I -IMP投与直後から5分間の経時的な脳内放射能濃度を使用し、目的変数をCaoctとした入力関数による予測値と実測値の関係について、相関係数は、0.666と相関関係を認め(Fig. 5)、その予測値は、 $17384.21 \pm 2517.19 \text{ counts/min/ml}$ と実測値に対して有意な差を認めなかった(Table 2)。

また、この入力関数によるrCBF値について、相関係数は、0.842とMS法によるrCBF値に対して高い相関関係を認め(Fig. 6)、その値は $35.60 \pm 11.68 \text{ ml/100g/min}$ を示し、MS法によるrCBF値に対して有意な差は認められず、その誤差率は14.58%を示していた(Table 2)。

3. 考 察

^{123}I -IMPを用いた脳血流シンチグラフィにおいて、定性的な画像診断に加えてrCBF値を用いた定量的な画像診断を付加する意義は大きく、定性的な評価だけでは治療適応の判断、脳全体の血流が変化する病態の診断および治療前後の血流変化を詳細に捉える

ことは困難である。

これまでに、静脈採血による定量法として、Matsudaらはearly imageとdelay imageのwashoutを利用した静脈採血法³⁾を報告しているが、early imageとdelay imageのROI設定や脳や肺からの洗い出しによる静脈血中放射能濃度のクリアランス⁶⁾など、やや問題が残る。このほかに、森脇らによるWATER BATH法⁴⁾や米倉らによる非侵襲的マイクロスフェア(NIMS)法⁷⁾が報告されているが、いずれの方法においても検査手技の煩雑さを伴い、また、測定精度の面からも十分であるとはいえない。このようなことから、静脈定量法が広く臨床に使用されていないのが現状である。しかし、静脈定量法が期待される定量法の一つであることに疑いの余地はなく、簡便で高い測定精度を有する静脈定量法が望まれている。

Mimuraらにより開発されたVB法は、通常の撮像で得られる脳内放射能濃度と静脈血中放射能濃度を使用することで、MS法に対して大差なくrCBF値を求めることが可能である。しかし、その精度は入力関数に使用する因子によって変化し、また、静脈血のオクタノール抽出操作を必要とするため検査手技の煩雑さ

Table 2 Comparison of Caoct, rCBF values, and error rate using regression analysis

Case	Caoct	rCBF (ml/100g/min)	error rate (%) *
control	17384.22±3782.37	36.45±11.17	—
Caoct	17384.21±2517.19	35.60±11.68	14.58

* vs control.

Fig. 5 Relationship between Caoct estimated using regression analysis and Caoct rate measured by blood sampling.

Fig. 6 Relationship between rCBF values estimated using regression analysis and rCBF values rate measured by blood sampling.

を伴う。そこで今回われわれは、より正確な入力関数の作成と検査手技の簡略化を目的に、Dynamic SPECTデータ収集による経時的な脳内放射能濃度を脳組織因子に加えたMVB法を行い、入力関数に使用する因子の評価を行った。

入力関数に使用する脳組織因子について、 ^{123}I -IMP投与直後から5分間、15分間および25分間の経時的な脳内放射能濃度を使用し入力関数を作成した評価では、すべての入力関数において予測値と実測値の間に高い相関関係が認められ(Fig. 3)、平均値と標準偏差に有意な差を認めなかった(Table 1)。また、これらを比較すると、因子数が最も多くなる25分間の経時的な脳内放射能濃度を使用した場合に最も良好な相関関係が得られ、回帰式の傾きと切片が $y=x$ に近似していた。この結果から、より多くの脳組織因子を使用することで推定精度の高い入力関数の作成が可能になると考えられた。これは、因子数が10, 7, 5個と減少することで、相関係数も0.978, 0.856, 0.849と低

下を認めたMimuraらの報告⁵⁾とも一致する。しかし、推定精度の評価では、すべての入力関数においてMS法によるrCBF値と高い相関関係が認められたが(Fig. 4)、因子数の増加に従ってMS法によるrCBF値との誤差率は増大する傾向にあり(Table 1)、臨床レベルでは考えにくい100ml/100g/minに近いrCBF値を示した症例が認められた。この原因は、重回帰分析における相関係数は因子数を増加させることで高値になる性質を持っており、すべての因子が目的変数の推測に必要なとはかぎらないことに起因すると考えられる。ここで、重回帰分析の整合性を判定する自由度修正済み決定係数⁸⁾をみると、この決定係数は因子数の増加に従って低値を示す傾向にあった(Table 1)。自由度修正済み決定係数は、回帰分析に不要な因子が増加することで低値を示す性質を持っていることから、 ^{123}I -IMP投与直後から15分間、25分間と脳組織因子数を増加させることで、実測値に最も適合した入力関数の作成が可能であったが、推測に不要

な因子も増加してしまい、結果的に誤差率が増大し、推定精度の低下が認められたと考えられた。また、 ^{123}I -IMP投与直後から 5 分間の経時的な脳内放射能濃度は、MSモデルにおける流入速度定数 K_1 を反映した早期の脳内放射能分布を示す⁹⁾ことから、MS法によるrCBF値との誤差率が最も低値を示し、良好な推定精度が得られた可能性も考えられた。これらの結果から、MVB法によるrCBF値算出には、早期の脳内放射能分布が重要であり、入力関数に使用する脳組織因子は、MS法によるrCBF値との誤差率が最も低値を示し、早期の脳内放射能分布を反映した ^{123}I -IMP投与直後から 5 分間の経時的な脳内放射能濃度が妥当ではないかと考える。

検査手技の簡略化について、 ^{123}I -IMP投与直後から 5 分間の経時的な脳内放射能濃度を脳組織因子として使用し、目的変数をCaoctとした入力関数を作成した評価では、予測値と実測値の間に相関関係が認められ(Fig. 5)、平均値と標準偏差に有意な差を認めなかった(Table 2)。また、この入力関数を使用したMVB法によるrCBF値は、MS法によるrCBF値と高い相関関係が認められ(Fig. 6)、平均値と標準偏差に有意な差を認めなかった(Table 2)。さらに、目的変数をCaoct/Cv oct、およびCaoctとした場合の推定精度について、MS法によるrCBF値との誤差率を比較すると、目的変数をCaoctとすることで、その誤差率は15.37%から14.58%と低値を示す傾向にあったことから、MVB法に使用する入力関数の目的変数をCaoctに変更することで、推定精度を維持したまま静脈血のオクタノール抽出操作を除外できる可能性が示唆された。しかし、オクタノール抽出操作は脳内に流入する血中内のトレーサ量を把握する操作であり、rCBF値算出における重要なファクタである¹⁰⁾ことから、今後、症例を積み重ね、さらに評価を行っていく必要があると思われる。いずれにしても今回の評価から、脳組織因子にDynamic SPECTデータ収集による ^{123}I -IMP投与直後から 5 分間の経時的な脳内放射能濃度を使用し、目的変数をCaoctとすることで、VB法

と同等の推定精度を有する入力関数の作成と検査手技の簡略化が可能であり、VB法をより簡便で効率に優れた手法とすることができると考える。

今回の評価では、脳内放射能濃度を ^{123}I -IMP投与 30分時の脳内放射能濃度で正規化を行い、入力関数に使用した。これは、脳内放射能濃度を直接使用した場合、入力関数は装置や収集条件に依存する可能性が考えられたためであり、脳内放射能濃度を正規化することで、装置や収集条件の違いを最小限にし、MVB法の標準化が可能ではないかと考えている。今後は、MVB法の標準化に向けて、多施設による評価を行っていく必要があると考える。また、血液因子に静脈血中放射能濃度を使用しているが、静脈血中放射能濃度について詳細な評価を行っていない。静脈血中放射能濃度は、採血部位や採血方法によって変動することが報告されており^{11, 12)}、今後はこれらの変動要因がMVB法の入力関数や推定精度に及ぼす影響についてもさらに評価が必要であると考ええる。

4. 結 語

Mimuraらにより開発されたVB法に対して、Dynamic SPECTデータ収集による経時的な脳内放射能濃度を脳組織因子に加えたMVB法を行い、より正確な入力関数の作成と検査手技の簡略化を目的に、入力関数に使用する因子について評価を行った。入力関数の脳組織因子に ^{123}I -IMP投与直後から 5 分間の経時的な脳内放射能濃度を使用し、目的変数からCv octを除外することで、VB法と同等の推定精度を有する入力関数の作成と推定精度を維持したまま検査手技の簡略化が可能であった。

謝 辞

本評価に際し多大なご協力をいただいた倉敷中央病院神経内科 山尾房枝先生ならびに、RI検査室スタッフに厚くお礼申し上げます。

参考文献

- 1) 松田博史, 関 宏恭, 石田博子, 他. N-isopropyl-p- ^{123}I -iodoamphetamineとガンマカメラ回転型ECTによる局所脳血流測定. 核医 1985; 22: 9-18.
- 2) 飯田秀博, 中澤真弓, 上村和夫. ^{123}I -IMPを用いたSPECT 1回スキャンと1回採血による局所脳血流の測定—統計的誤差要因の解析と最適なSPECTスキャン中心時刻に関する検討. 核医 1995; 32(3): 263-270.
- 3) Matsuda H, Higashi S, Tsuji S, et al. A new noninvasive quantitative assessment of cerebral blood flow using N-isopropyl-(iodine 123) p-iodoamphetamine. Am J Physiol Imaging 1987; 2(2): 45-55.
- 4) 森脇 博, 松本昌泰, 橋川一雄, 他. ^{123}I -IMP SPECTによる定量的脳血流量測定—前腕加温静脈採血法(WATER BATH法)による非侵襲的計測. 核医 1993; 30: 481-488.
- 5) Mimura H, Sone T, Takahashi Y, et al. Measurement of regional cerebral blood flow with ^{123}I -IMP using one-point venous blood sampling and causality analysis: evaluation by comparison with conventional continuous arterial blood sampling. Ann Nucl Med 2006; 20(9): 589-595.
- 6) 三村浩朗, 小野志磨人, 福永仁夫, 他. N-isopropyl-p- ^{123}I -iodoamphetamineを用いたSingle Photon Emission Computed Tomographyにおける静脈採血法による局所脳血流量の定量的検討: 動脈採血法との比較. 核医 1989; 26: 1327-1334.
- 7) 米倉義晴, 杉原秀樹, 谷口義光, 他. 非侵襲的マイクロスフェア法によるIMP脳血流SPECTの定量化—動態イメージングによる入力関数積分値の推定. 核医 1997; 34(10): 901-908.
- 8) 金 明哲. フリーソフトによるデータ解析・マイニング Rと重回帰分析. ESTRELA 2004; 126: 78-83.
- 9) Kuhl DE, Barrio JR, Huang S-C, et al. Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p- ^{123}I -iodoamphetamine (IMP) tomography. J Nucl Med 1982; 23(3): 196-203.
- 10) 池長弘幸, 柳元真一, 小野志磨人, 他. N-isopropyl-p- ^{123}I -iodoamphetamineを用いたマイクロスフェア・モデルによる局所脳血流量算出のためのパラメータの検討. 核医 1991; 28(10): 1187-1191.
- 11) 伊藤 浩, 赤井沢隆, 後藤了以, 他. ^{123}I -IMP SPECTを用いた簡便な局所脳血流量測定法(Table look up法およびAutoradiography (ARG)法)における一回動脈採血の静脈採血代替についての検討. 核医 1994; 31: 1071-1076.
- 12) 吉田宣博, 岡本利秋, 高橋秀圭, 他. ARG法による一点静脈採血での局所脳血流量測定法の検討. 日放技学誌 1997; 53(12): 1785-1788.

図表の説明

Fig. 1 画像収集時期と採血時期のタイムスケジュール

Fig. 2 ROIの設定

Fig. 3 脳組織因子を変化させた場合の予測値と実測値の関係

Fig. 4 脳組織因子を変化させた場合のrCBF値とMS法によるrCBF値の関係

Fig. 5 目的変数を動脈オクタノール放射能濃度(Ca_{oct})とした場合の予測値と実測値の関係

Fig. 6 目的変数を動脈オクタノール放射能濃度(Ca_{oct})とした場合のrCBF値とMS法によるrCBF値の関係

Table 1 各入力関数による予測値と局所脳血流量, 誤差率および自由度修正済み決定係数の比較

Table 2 目的変数を動脈オクタノール放射能濃度(Ca_{oct})とした場合の予測値と局所脳血流量および誤差率の比較