

脳循環予備能評価における ARG モデル 1 点動脈血, 1 点静脈血補正法の検討

—無作為サンプルへの順応性の検証—

恒川 明和¹⁾ 奥村 恭己¹⁾ 川地 俊明¹⁾
 中村 学¹⁾ 古川 雅一¹⁾ 丹羽 文彦¹⁾
 西脇 弘純¹⁾ 曾根 康博²⁾ 雄山 博文³⁾
 鬼頭 晃³⁾

1) 大垣市民病院 診療検査科

2) 大垣市民病院 放射線科

3) 大垣市民病院 脳神経外科

Brain Blood Flow Quantity Method with Fixed Quantity-Vein Blood One Point Blood Collection by Time Series Medicine Movement Analysis in Brain

Akikazu TSUNEKAWA¹⁾, Yasuki OKUMURA¹⁾, Toshiaki KAWACHI¹⁾,
 Manabu NAKAMURA¹⁾, Masakazu FURUKAWA¹⁾, Fumihiko NIWA¹⁾,
 Hirozumi NISHIWAKI¹⁾, Yasuhiro SONE²⁾, Hirofumi OYAMA³⁾
 and Akira KITOU³⁾

1) Department of Radiological Technology, Ogaki Municipal Hospital

2) Department of Radiology, Ogaki Municipal Hospital

3) Department of Cranial Nerve Surgery, Ogaki Municipal Hospital

(article received : Oct 27, 2015)

Summary

Microsphere model with SPECT images has been appreciated as a convention cerebral blood flow calculation although it requires arterial blood sampling. In late years one point of artery drawing blood drawing Autoradiography is also utilized as simple method. In this study we report a novel, minimally invasive method of corrected venous blood sampling ARG and its precision assessment. Intravenous ¹²³I-labeled N-isopropyl-p-iodamphetamine (IMP) was administered and subsequently dynamic brain imaging has been captured for the next 18 minutes. Then, an arterial blood was drawn 10 minutes after IMP injection, followed by venous blood sampling 43 minutes after the injection. We estimated arterial blood count from amount of radioactivity and venous blood count using multiple liner regression analysis; 18 covariates of cerebral time series, and one covariate of venous blood count. Thirty four patients random cases of 139 cases presented with major cerebral artery occlusion disease. The actual artery blood sampling count was highly correlated to the estimated artery count with correlation coefficient of $r = 0.884$. In addition, we extracted 22 random cases and model an estimated precision was assessed with other 10 case, and good association of actual arterial blood count and estimated arterial blood count was observed ($r = 0.700$). In conclusion, corrected venous blood sampling ARG is valid and in the clinical use.

Key words : rCBF, IMP, A venous blood sampling, ARG

I はじめに

現在, 核医学を利用した脳血流測定 of 臨床的重要性は確立している。わが国では IMP を利用した持続動脈採血法¹⁾がスタンダードであるが, 一方, 1 点動脈採血補正による ARG 法²⁾も多く用いられ, スタンダード化されている。しかし, その手技は実施する病院施設など臨床現場において煩雑性が高く医療スタッフへの大きな負担となっている。また, 患者は検査にて動脈採血が必要でその侵襲性を伴う点も大きな欠点がある。そこで低侵襲的な非採血法の検討^{3,4)}, また静脈採血を持続動脈採血補正值とした検討^{5,6)}も報告されている。今回, ARG 法で実施されている 1 点動脈採血の代わりに 1 点静脈採血を実施し, 動脈血入力を作成した推定関数を用いて静脈血による推定入力へ代え, 侵襲性の軽減を目的とした本方法の可能性を検討した。

II 対象と方法

1 対象

当院受診患者 (倫理委員会) にて当該プロトコールが承認された 2010 年 10 月から 2012 年 4 月までの, 脳血管障害等で ¹²³I-IMP で脳血流定量検

査を施行しかつ, 同意を得た延べ 139 例である。解析モデル確認用として無作為抽出 59 例 (年齢, 性別, 重み付けなし) をグループ 1 とし, 別に検証用 34 症例 (術前・術後, Follow up 症例を含む), 男性 22 例 (71.68 ± 7.01 y.o.), 女性 10 例 (67.75 ± 8.53 y.o.) を抽出した。検証用 34 例から無作為に 22 例抽出しグループ 2, 残りから 10 例無作為抽出しグループ 3 とした。3 グループに分かれているが, すべてパソコンによる乱数割り当てを利用した無作為抽出である。

2 撮像と採血

IMP 222 MBq を患者に投与, 投与と同時に脳正面像を dynamic 収集 59 秒 / 1 フレーム, (18 フレーム) 計 18 分間施行。その後 (2 分 $\times$ 10 回転) 約 21 分間かけて SPECT 収集し, 43 分時点で静脈採血を実施した。

使用 SPECT 機器は東芝社製 GCA-9300A (3 検出器), コリメータは LEHS を使用。SPECT 撮像条件はステップアンドシュート 2 分 / ステップ角度 4 度 $\times$ 10 回転にて撮像, 再構成は FBP を使用した。Matrix サイズは 64×64 で dynamic および 128×128 で SPECT 検査を施行した。採血条件は IMP 投与後 10 分後に 1 点動脈採血 3 ml, 43 分後に静脈採血 3 ml を実施した。それぞれを 1

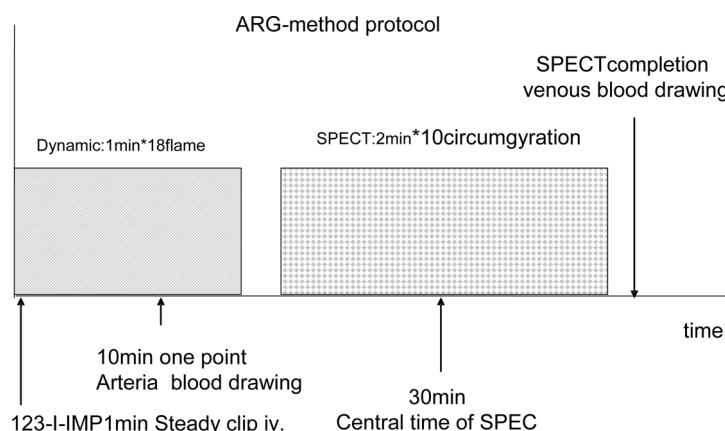


Fig. 1 Protocol of ¹²³I-IMP-ARG SPECT method. During 18-frame dynamic statistics by 1 min/1 frame and 10-frame dynamic SPECT by 2 min/1 spect with low-energy, high-sensitivity collimator (LEHS: spatial resolution = 21.3 mm FWHM), the artery collecting blood was executed at the time of ten of the minute after the IMP vein had been administered. After the SPECT inspection had ended: the vein collecting blood was executed at the time of 23 of the minute.

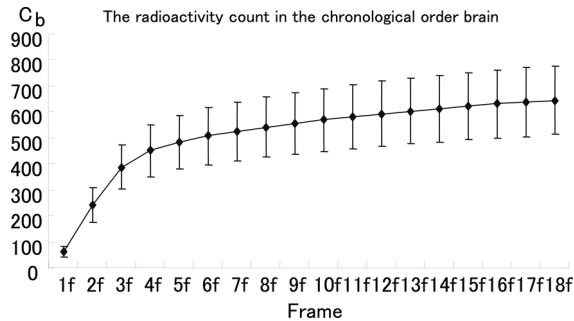


Fig. 2 The radioactivity chronological order change in the brain. The radioactivity chronological order amount of change in the brain is various in individuals.

ml シンチレーションカウンターにて測定した。また検証用グループ 2, 3 はそれぞれの採血時間に誤差を持つ。その誤差は ARG 法で使用する IMP の標準入力関数に、実測時間を代入し、10 分採血補正比を求め、10 分時採血カウントへ補正した。ARG 法の動脈血採血時間を入力し補正を行う逆変換である (Fig. 1)。各患者時系列脳内カウント変化と静脈血より動脈血カウント予測関数を重回帰分析で作成した (Fig. 2)。

3 回帰分析因子と解析

MIMURA⁶⁾ らより持続採血法での脳内因子と持続動脈採血カウントに因果性があることが報告されている。動脈採血カウント 5 分 (積分値) までの因子解析が、10 分後 (微分値) の 1 点採血を扱う ARG 法へも INOUE らは応用できると報告しており、我々は時系列すべての因子を解析対象とした。採血時間補正はしていない。

はじめに、無作為抽出された 59 例 (グループ 1) にて、重回帰分析をし、MIMURA, INOUE らの報告と検証した。モデルに対する因子評価には AIC (Akaike's Information Criterion)⁷⁾ を利用し、残渣分析には Bland-Altman 分析⁸⁾ を利用した。残りの 34 例から、無作為に 22 例 (グループ 2) を抽出し、動脈血推測関数を作成した。作成された予測関数へ上記対象患者以外 (最終的に抽出から残った) の 10 症例データ (グループ 3) を代入し、採血時間補正を掛け理論値 C_a を算出し、実測値と比較検証した。

Ⅲ 結 果

モデル確認として実施したグループ 1 での結果は、脳内変化量と静脈血から実測動脈血推定は非常に高い相関であった ($r=0.997$)。またすべての因子の正規性は条件を満たした。MIMURA らと INOUE らは重回帰分析に使用する独立因子数 (説明因子) に違いがある。因子をまびき利用した MIMURA ら、全因子を利用した INOUE らの報告精度の頑強確認ができた。因子自体の検討では、グループ 1 において AIC 最小値は 576.34 で、推測動脈血 $C_t = \beta X_{1ct} + \beta X_{2ct} + \beta X_{13ct} + \beta$ 静脈血 C_t で 4 因子使用が最適解であった。全因子を用いた推測動脈血 $C_t = \beta X_{1ct} + \beta X_{2ct} + \beta X_{3ct} + \beta X_{4ct} + \beta X_{5ct} + \beta X_{6ct} + \beta X_{7ct} + \beta X_{8ct} + \beta X_{9ct} + \beta X_{10ct} + \beta X_{11ct} + \beta X_{12ct} + \beta X_{13ct} + \beta X_{14ct} + \beta X_{15ct} + \beta X_{16ct} + \beta X_{17ct} + \beta X_{18ct} + \beta$ 静脈血 C_t の AIC 値は 584.19 であった。 β は係数、 $X_1 \sim 18$ は撮像時フレーム番号を示す。Bland-Altman プロットでは、59 例中 3 例が 95% ラインを超え、残差 Max 値は 26.48% で過大算出傾向であった (Fig. 3)。

次に残りの 34 例 (グループ 2 および 3) での結果は、全因子使用で $AIC = 340.87$, $r = 0.8873$, 動脈血 $C_t = X_{1ct} + X_{2ct} + X_{3ct} + X_{4ct} + X_{5ct} + X_{6ct} + X_{7ct} + X_{8ct} + X_{9ct} + X_{10ct} + X_{11ct} + X_{12ct} + X_{13ct} + X_{14ct} + X_{15ct} + X_{16ct} + X_{17ct} + X_{18ct} +$ 静脈血 C_t であった。一方 AIC 最小解は $AIC = 332.34$ で動脈血 $C_t = X_{15ct} +$ 静脈血 $C_t + X_{12ct}$ であった (Fig. 4)。グループ 1 とグループ

Confirmation Examination by 59 patients

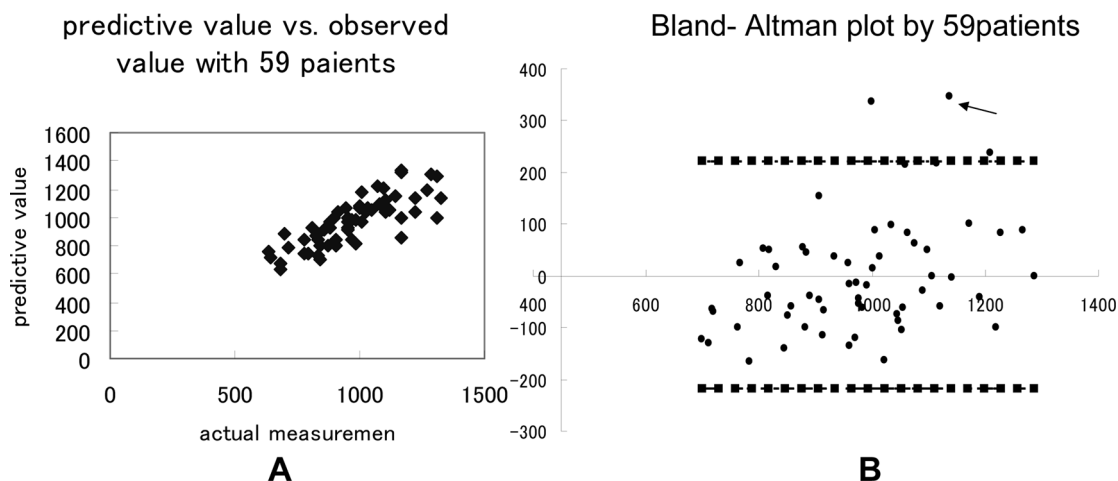


Fig. 3 We had A multiple regression analysis with group 1. A: Graph A is a correlation of actual value and guess level plot. The correlation of both is very high ($r=0.994$). B: We evaluated a residual error using a Bland-Altman plot and plot the differences between predicted value and actual value and average. a is an actual value. b is a predicted value. Two differences assume it d. The X-axis is a difference of two measurements. The Y-axis is average of two measurements. Lower coefficient limit; LCL: $(d \text{ (average)} - 1.96 \times SDd \text{ (average)}) \pm t \times SELOA$ upper coefficient limit; UCL: $(d \text{ (average)} + 1.96 \times SDd \text{ (average)}) \pm t \times SELOA$. SD: Standard deviation. SE: Standard error. t: t value. LOA: limits of average. The dotted line is 95% confidence interval. The arrow is residual error max. Residual error max is 26.48%.

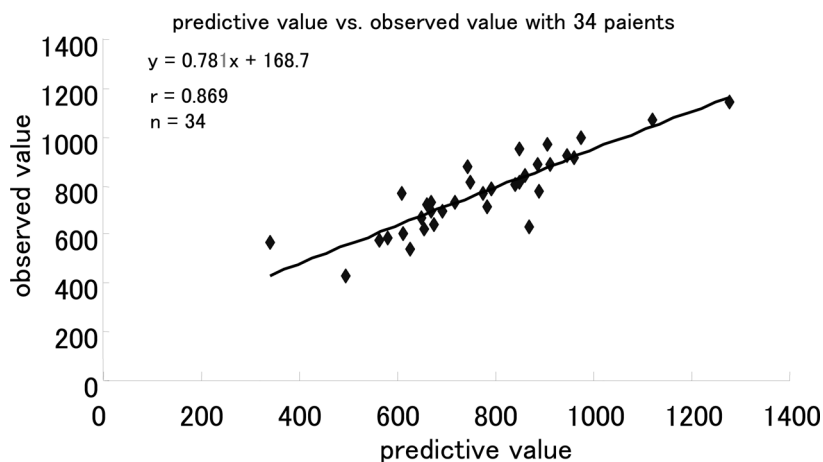


Fig. 4 Comparison of Ca values estimated by IMP planar dynamic and dynamic SPECT and measured by actual dimension arterial blood count. Multiple linear regression analysis dependent variable is arterial blood count of arter multiple correlation. $R=0.86945523$, $F=2.915352$, $R^2=0.75595240$, $df=17, 16$, total case 34, conditioned $R^2=0.49665183$, $p=0.018910$, estimate value standard error 128.42345537, intercept: -54.89682850 , standard error 181.2616, $t(16)=-0.3029$, $p=0.7659$, venous blood Ct $\beta=0.503$, 1ct $\beta=0.536$, 2ct $\beta=-1.7$, 3ct $\beta=1.57$, 4ct $\beta=-1.1$, 5ct $\beta=5.75$, 6ct $\beta=-0.32$, 7ct $\beta=2.82$, 8ct $\beta=-3.8$, 9ct $\beta=-2.6$, 10ct $\beta=-3.6$, 11ct $\beta=2.59$, 12ct $\beta=-3.3$, 13ct $\beta=-5.7$, 14ct $\beta=-3.4$, 15ct $\beta=6.53$, 16ct $\beta=5.87$.

2 で AIC 最小を算出する因子に違いがあった。
また先のグループ 1 の AIC 結果とも差が生じた。

最後に検証用グループ 2 での脳内変化量と静脈
血から実測動脈血推定も非常に高い相関であっ

た。全因子で $r=0.9716$, $AIC=265.6$ 。AIC 最小
解は $AIC=203.72$, 動脈血 $Ct = X1ct + X2ct +$
 $X6ct + X8ct + X9ct + X15ct + X16ct + X18ct +$ 静脈
血 Ct であった。

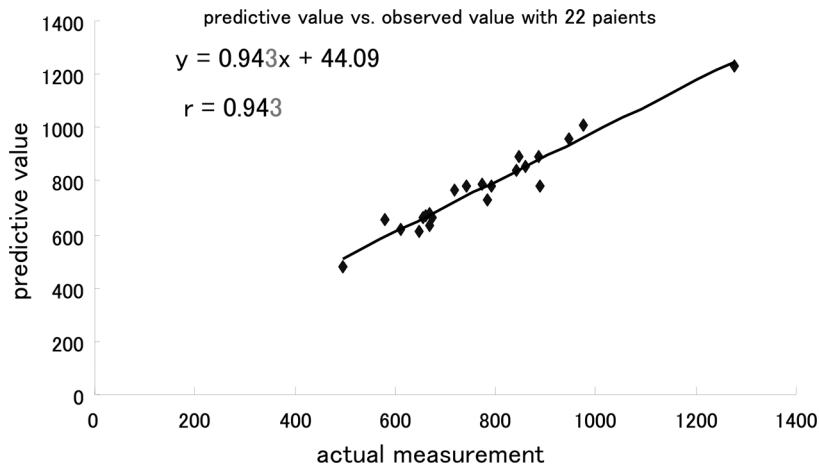


Fig. 5 Comparison of Ca values estimated by IMP planar dynamic and dynamic SPECT and measured by actual dimension arterial blood count. Multiple linear regression analysis, multiple correlation $R=0.9492$, total case 22, ntercept -93.5463 , Ct venous blood Ct 1.717351 , $1ct\beta=8.600237$, $2ct\beta=-3.35945$, $3ct\beta=-5.65675$, $4ct\beta=-2.9062$, $5ct\beta=25.32406$, $6ct\beta=30.81213$, $7ct\beta=-3.15361$, $8ct\beta=-31.5362$, $9ct\beta=-31.6528$, $10ct\beta=-2.37351$, $11ct\beta=15.20801$, $12ct\beta=-11.2381$, $13ct\beta=-11.2181$, $14ct\beta=-6.75053$, $15ct\beta=24.55495$, $16ct\beta=38.3444$, $17ct\beta=-10.9336$, $18ct\beta=-15.2012$.

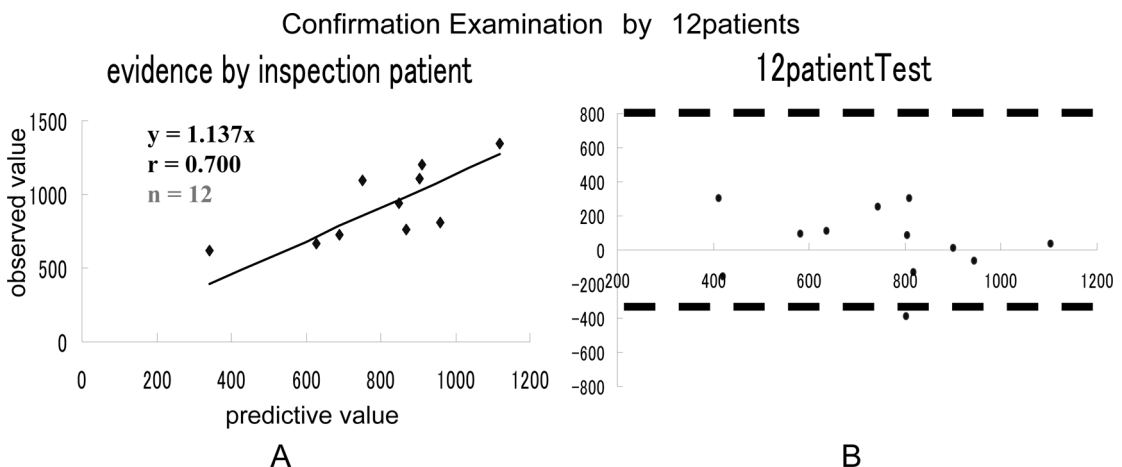


Fig. 6 Evidence by inspection patients. Patient data for a confirmation examination tests is the correlation that is high in an actual blood value and an assessed blood value when I use the simulation function. A: We substituted data of group 3 for a function calculated using group 2. The correlation of prediction and actual survey is high, and the inspection is a good result ($r=0.700$). B: We evaluated a residual error using a Bland-Altman plot and plot the differences between predicted value and actual value and average. The dotted line is 95% confidence interval.

全因子の係数は, 切片: -54.89682850 , 静脈血係数 $\beta = 0.503$, 脳内カウント係数は $1\text{ct } \beta = 0.536$, $2\text{ct } \beta = -1.7$, $3\text{ct } \beta = 1.57$, $4\text{ct } \beta = -1.1$, $5\text{ct } \beta = 5.75$, $6\text{ct } \beta = -0.32$, $7\text{ct } \beta = 2.82$, $8\text{ct } \beta = -3.8$, $9\text{ct } \beta = -2.6$, $10\text{ct } \beta =$

-3.6 , $11\text{ct } \beta = 2.59$, $12\text{ct } \beta = -3.3$, $13\text{ct } \beta = -5.7$, $14\text{ct } \beta = -3.4$, $15\text{ct } \beta = 6.53$ である (Fig. 5)。

グループ 2 で作成上記推定関数に検証用のグループ 3 を代入した結果は, 非常に高い一致であ

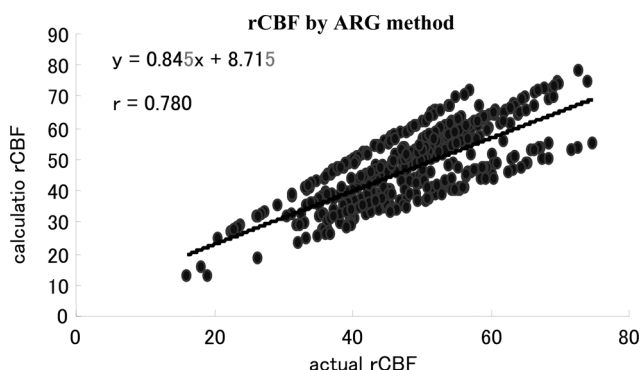


Fig. 7 The rCBF comparison between actual value and assessed value using the ARG method. Two groups rCBF by 12 patients with 3DSRT are very high correlation. Because, as for the reason why rCBF comes to have a big large when residual error be large, analytical method is the ARG method. The ARG method corrects high rCBF greatly, and the reason is because ARG uses quintic.

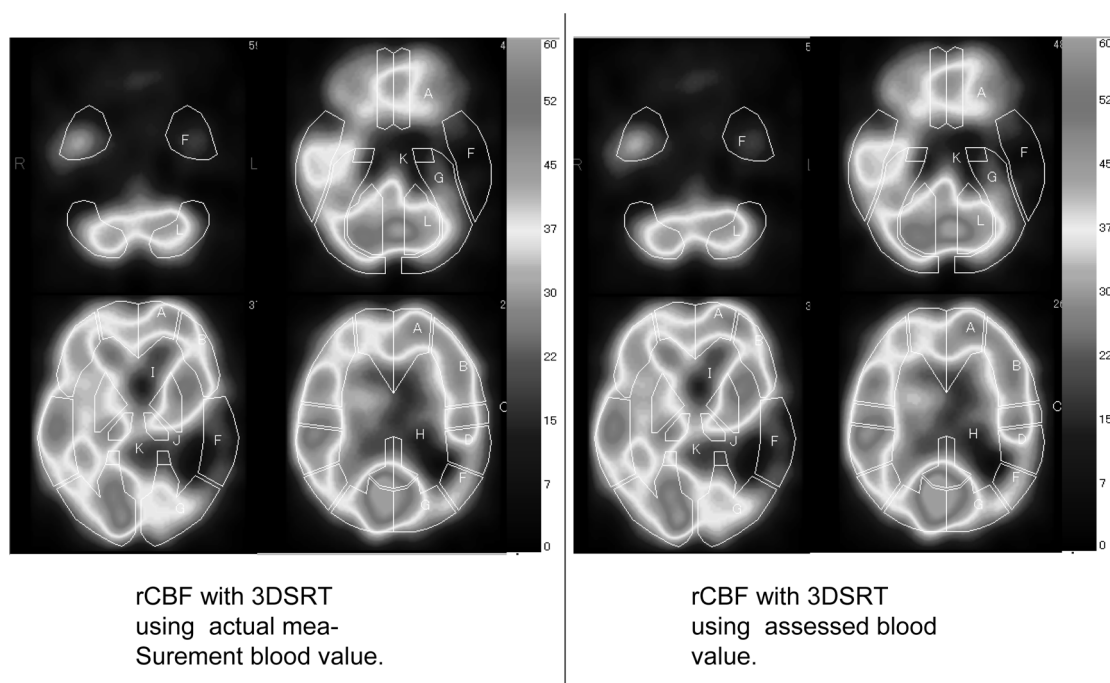


Fig. 8 Patient 74 years old man case. The rCBF level does not have the difference between 2 methods. The diagnosis is the same, too.

り、その予測関数に10例のグループ3を代入し算出された動脈推定値と実測動脈血を比較検証したBland-Altmanプロット結果は95%信頼区間と重なった過小評価傾向1例のみであり、その他すべてが95%信頼区間オンライン内であった。**Fig. 6**は局所脳血流値の比較のため、ARG法へ動脈血値を予測値と実測値をそれぞれ代入しrCBFを検証した。個人内的にも相関が高いが、群全体でも非常に高い相関を得た(**Fig. 7**)。

IV 症例提示 (応用例)

実測動脈血カウントと推測カウントrCBFを提示する(**Fig. 8**)。症例は74歳、男性で過去に左脳挫傷あり。2011/12/某日にトイレで転倒し、壁にもたれている状態で救急要請。到着時、会話がかみ合わないようであった。頭部CTでは左側頭葉脳表に特異的異常はなく出血等はない。しかし、左片麻痺が出現しMRIにて右散在性ラクナ梗塞、3DCTAにて右中大脳動脈高度狭窄を認めた。即座にヘパリン治療を施行し数日後には辛い左手足は4/5程度まで回復し、発言も独語ではあるが認められるようになった。その後、リハビリにて独歩可能となり、簡単な会話も可能となった。脳血流シンチにおいて脳血流は保たれており、翌年2月某日、自宅退院。所見は、静脈血補正推測法でも変わらない。

V 考 察

採血を伴う、脳血流量検査において低侵襲性は非常に重要である。ODANOらは、血中と細胞の薬剤動態モデルや、時系列の薬剤動態解析を詳細に検討している。そのなかでも速度論は $^{99m}\text{Tc-ECD}$ を利用しK1~K4でモデル化され、関係が検証され、あわせて動静脈の関係を導いている⁸⁾。MS法における5分持続動脈採血、全IMP放射性薬剤濃度の個人因子の脳血流との因果モデルはすでにMIMURAらにより報告されており、この理論は、脳は時系列データとして観察する場合、20分から21分まで収集した(その意味では微分画像だが)正面画像1分間像の放射能量(count/pixel/min)は20分間かけて脳に蓄積した積分値の意味を持つ。血液データは時系列ではそのまま微分値となる。両者は速度と移動距離の関

係と同じような関係になり、動脈血中時系列変化は標準入力関数で、加速度に当てはまる。これを因果性モデルとしている。MIMURAの報告はMS法ので、動脈持続採血法がリファレンスとなる。それは、動脈血中の薬剤濃度は速度論において、いわゆる平均速度となり、積分データと微分データを直接写像する理論に基づく今回の我々の理論とは異なる。

しかし、INOUE⁹⁾らは投与後10分時の動脈1点採血へも応用が可能であると報告した。我々の研究でも、INOUEの報告同様の結果が得られ、また、無作為に抽出した患者データから再度、重回帰式を作成しても精度が担保できた事、そのモデル式に無作為抽出患者データを当てはめた結果が非常に安定する事から考えると、微分値である静脈採血カウント(count/ml/min)がARG法での1点動脈採血カウント推定(標準入力関数で積分化)へ応用できる事を意味する。これは我々の本研究の前提と同じである。

脳内の放射能量(count/pixel/min)はその時点までの脳血流量にオクタノール抽出率が加味されたIMP濃度を乗じた積算量、すなわち積分値データであり、これを重回帰分析で多くの因子として採用したことが、静脈が個人全体の薬物動態量指標と推測でき、尚且つ変動中の1点動脈を推定可能にしたと考える。このことはODANOらの報告の薬物動態力学と同じである。ARG法を応用した推測動脈血でのrCBFも非常に相関があり、残差分析からもモデルが破綻しないことが分かる。重回帰分析を使用する本法は、一般統計ではAICが最小になるような因子組み合わせが最適解と扱うが、実測動脈血を推定する事が目標である事、使用する独立因子が患者間で、また時系列で独立している事と、少数で補正式を作成した場合、サンプルで最適因子解が変わることを合わせ考え、また、Bland-Altman分析の結果からも全因子を説明に使ったINOUEの報告は生物統計としては正論と考える。今回は、得られた全因子を使用する事を選択した。

VI 結 語

静脈と脳内変化量の重回帰分析で10分1点実測動脈カウントを推定し、ARG法でrCBFを算

出する本方法は, 臨床応用への可能性が示唆できる。

REFERENCES

- 1) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, Selin C, Ackermann RF, Lear JL, et al: Quantifying local cerebral blood flow by *N*-isopropyl-*p*-[¹²³I] iodoamphetamine (IMP) tomography. J Nucl Med, **23**: 196-203, 1982
- 2) Iida H, Itoh H, Uemura K, et al: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. J Nucl Med, **35**: 2019-2030, 1993
- 3) Fujioka H, Murase K, Inoue T, Ishimaru Y, Akamune A, Yamamoto Y, et al: A method for estimating the integral of the input function for the quantification of cerebral blood flow with ¹²³I-IMP using one-point arterial blood sampling. Nucl Med Commun, **19**: 561-566, 1998
- 4) Tomiguchi S, Tashiro K, Shiraishi S, Yoshida M, Kawanaka K, Takahashi Y, Soma T and Yamashita Y: Estimation of ¹²³I-IMP arterial blood activity from dynamic planar imaging of the chest using a graph plot method for the quantification of regional cerebral blood flow. Ann Nucl Med, **24**: 387-393, 2010
- 5) Mimura H, Ono S, Fukunaga M, Morita K, Nagai K, Otsuka N, et al: The quantitative analysis of regional cerebral blood flow by peripheral venous sampling in single photon emission computed tomography using *N*-isopropyl-*p*-[¹²³I] iodoamphetamine: comparison with peripheral arterial sampling. KAKU IGAKU (Jpn J Nucl Med), **26**: 1327-1334, 1989
- 6) Mimura H, Sone T, Takahashi Y, Yoshioka K, Murase K, Matuda H, Tomomitsu T and Fukunaga M: Measurement of regional cerebral blood flow with ¹²³I-IMP using one-point venous blood sampling and causality analysis: Evaluation by comparison with conventional continuous arterial blood sampling. Ann Nucl Med, **20**(9): 589-595, 2006
- 7) Akaike H: "Information theory and an extension of the maximum likelihood principle", Proceedings of the 2nd International Symposium on Information Theory. Petrov BN and Caski F (eds.), Akademiai Kiado, Budapest: 267-281, 1973
- 8) Bland M and Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet, 307-310, 1986
- 9) Odano I, Ohkubo M and Yokoi T: Noninvasive quantification of cerebral blood flow using ^{99m}Tc-ECD and SPECT. J Nucl Med, **40**: 1737-1744, 1999
- 10) Inoue T, Fujimura M, Shimizu H, Takahashi Y and Tominaga T: Quantitative assessment of cerebral hemodynamics using single photon emission computed tomography with venous blood sampling. Clin Neurol Neurosurg, **115**: 684-689, 2013