

核医学検査における コンパートメントモデル解析 について

北大保健科学研究院
北大病院核医学診療科

加藤千恵次

chtgkato.com

コンパートメントモデル解析
を解説した書籍や論文は、
公式が導出される過程が
省略されているため
いきなり意味不明な公式が
出てきて、理解したくても
理解できない。誤解が多い。

コンパートメントモデル解析の
公式が導出される過程を
詳細に記述した文献は少ない。

完全な理解は不要ですが
詳細に記述した式を
一度見ることに意義はあると
思います。

コンパートメントモデル解析の方法は、2種類ある。

1. ラプラス変換の公式を用いて微分方程式を真面目に解く。
2. 積分法を用いて微分方程式を漸化式に変換し、近似解を得る。

ラプラス変換

電気回路などの微分方程式を解く演算方法

$$f(t) \rightarrow F(s)$$

ラプラス変換

$$L(f(t)) = \int_0^{\infty} f(t) e^{-st} dt = F(s)$$

フーリエ変換と類似の演算

Fourier変換 ($t \rightarrow f$)

$$G(f) = \int_{-\infty}^{\infty} g(t) e^{-j(2\pi ft)} dt$$

ラプラス変換

$$f(t) \rightarrow F(s)$$

ラプラス変換

$$L(f(t)) = \int_0^{\infty} f(t) e^{-st} dt = F(s)$$

フーリエ変換と類似の公式を使える

$$L(f) \cdot L(g) = L(f \otimes g)$$

関数の積 \rightarrow 関数の畳み込み

微分のラプラス変換

微分を掛算と引算に変換できる

$$f' \rightarrow sL(f) - f(0)$$

微分のラプラス変換

$$L(f') = sL(f) - f(0)$$

$$\int_0^{\infty} f' \cdot e^{-st} dt = [f e^{-st}]_0^{\infty} - \int_0^{\infty} f (e^{-st})' dt$$

$$= f(\infty) e^{-\infty} - f(0) e^0 + s \int_0^{\infty} f e^{-st} dt$$

$$= sL(f) - f(0) \quad (f(\infty) < \infty)$$

指数関数のラプラス変換

$$\exp(at) \rightarrow 1 / (s-a)$$

指数関数のラプラス変換

$$L(e^{at}) = \frac{1}{s-a}$$

$$\int_0^{\infty} e^{at} e^{-st} dt = \int_0^{\infty} e^{(a-s)t} dt = \left[\frac{e^{(a-s)t}}{a-s} \right]_0^{\infty}$$

$$= \frac{e^{(a-s) \cdot \infty}}{a-s} - \frac{1}{a-s} = \frac{1}{s-a} \quad (a < s)$$

定数関数のラプラス変換

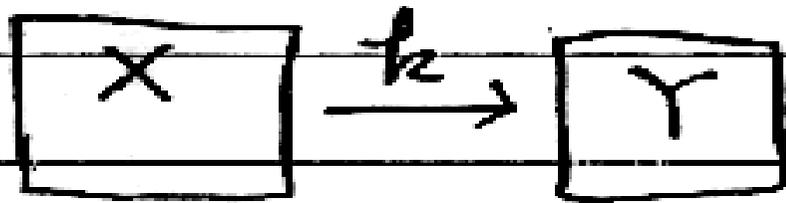
$$c \rightarrow c/s$$

定数関数のラプラス変換

$$\boxed{L(c) = \frac{c}{s}} \quad (c: \text{const})$$

$$\int_0^{\infty} c e^{-st} dt = c \left[\frac{e^{-st}}{-s} \right]_0^{\infty} = \frac{c}{s}$$

Single compartment model



$$X(0) = D$$
$$Y(0) = 0$$

$$\frac{d}{dt} X = -k_2 X$$

$$\frac{d}{dt} Y = k_2 X$$

$$L(X') = -k_2 L(X)$$

$$L(Y') = k_2 X$$

$$sL(X) - X(0) = -k_2 L(X)$$

$$sL(Y) - Y(0) = k_2 L(X)$$

$$sX - D = -k_2 X$$
$$(X = L(X))$$

$$sY - 0 = k_2 X$$
$$(Y = L(Y))$$

$$(s + k_2) X = D$$

$$X = \frac{D}{s + k_2}$$

$$Y = \frac{k_2}{s} X = \frac{k_2}{s} \cdot \frac{D}{s + k_2}$$

$$= D \left(\frac{1}{s} - \frac{1}{s + k_2} \right)$$

Single compartment model

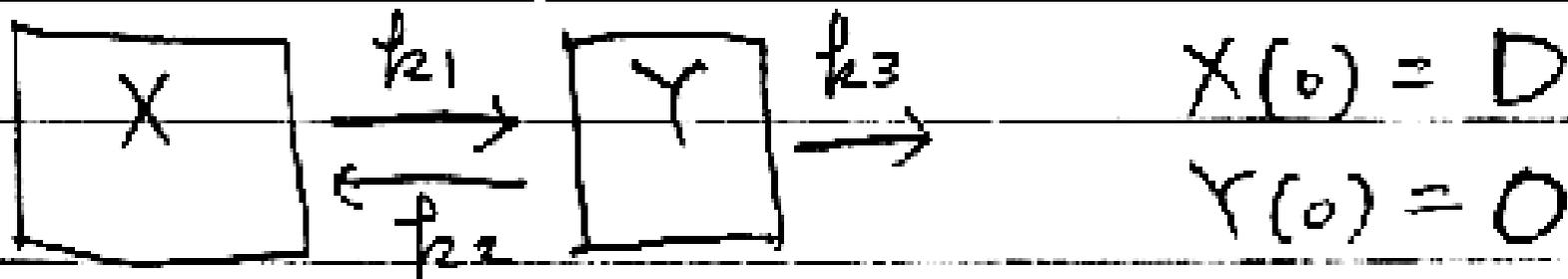
$$X = L^{-1}(x) = D \cdot L^{-1}\left(\frac{1}{s+k_2}\right)$$

$$X = D \cdot e^{-k_2 t}$$

$$Y = L^{-1}(y) = D \left(L^{-1}\left(\frac{1}{s}\right) - L^{-1}\left(\frac{1}{s+k_2}\right) \right)$$

$$Y = D (1 - e^{-k_2 t})$$

Two compartment model



$$\frac{d}{dt} X = -k_1 X + k_{22} Y, \quad \frac{d}{dt} Y = k_{21} X - (k_{22} + k_{23}) Y$$

$$L(X') = -k_1 L(X) + k_{22} L(Y), \quad L(Y') = k_{21} L(X) - (k_{22} + k_{23}) L(Y)$$

$$\begin{cases} sL(X) - X(0) = -k_1 L(X) + k_{22} L(Y) \\ sL(Y) - Y(0) = k_{21} L(X) - (k_{22} + k_{23}) L(Y) \end{cases}$$

$$\begin{cases} sX - D = -k_1 X + k_{22} Y & (X = L(X)) \\ sY - 0 = k_{21} X - (k_{22} + k_{23}) Y & (Y = L(Y)) \end{cases}$$

Two compartment model

$$\begin{cases} (s+k_1)x - k_2y = D \\ -k_1x + (s+k_2+k_3)y = 0 \end{cases}$$

$$\begin{cases} ax+by = e \\ cx+dy = f \end{cases}$$

$$x = \frac{D(s+k_2+k_3)}{(s+\alpha)(s+\beta)}$$

$$y = \frac{Dk_1}{(s+\alpha)(s+\beta)}$$

$$\begin{aligned} (s+\alpha)(s+\beta) &= (s+k_1)(s+k_2+k_3) - k_1k_2 \\ &= s^2 + (k_1+k_2+k_3)s + k_1k_3 \end{aligned}$$

$$\alpha + \beta = k_1 + k_2 + k_3$$

$$\alpha\beta = k_1k_3$$

$$\begin{aligned} acx+bcy &= ce \\ \rightarrow acx+ady &= af \\ (bc-ad)y &= ce-af \end{aligned}$$

$$y = (ce-af)/(bc-ad)$$

$$\begin{aligned} adx+bdy &= de \\ \rightarrow bcx+bdy &= bf \\ (ad-bc)x &= de-bf \end{aligned}$$

$$x = (de-bf)/(ad-bc)$$

Two compartment model

$$X = \frac{D(s + k_{22} + k_{23})}{(s + \alpha)(s + \beta)} = \frac{P}{s + \alpha} + \frac{Q}{s + \beta}$$

$$X(s + \alpha) = \frac{D(s + k_{22} + k_{23})}{(s + \beta)} = P + \frac{s + \alpha}{s + \beta} Q$$

$$s = -\alpha \rightarrow \frac{D(\alpha + k_{22} + k_{23})}{\beta - \alpha} = P$$

$$X(s + \beta) = \frac{D(s + k_{22} + k_{23})}{(s + \alpha)} = \frac{s + \beta}{s + \alpha} P + Q$$

$$s = -\beta \rightarrow \frac{D(-\beta + k_{22} + k_{23})}{\alpha - \beta} = Q$$

Two compartment model

$$X = L^{-1}(x) = P e^{-\alpha t} + Q e^{-\beta t}$$

$$X = \frac{D(\alpha + k_{22} + k_{23})}{\beta - \alpha} e^{-\alpha t} + \frac{D(\beta + k_{22} + k_{23})}{\alpha - \beta} e^{-\beta t}$$

$$X(0) = \frac{D}{\beta - \alpha} (\alpha + k_{22} + k_{23} + \beta - k_{22} - k_{23}) = D$$

Xの分布容積 V_x , V_x 中の濃度 C_x

$$C_x = X / V_x$$

Two compartment model

$$y = \frac{D t_{21}}{(s+\alpha)(s+\beta)} = \frac{P}{s+\alpha} + \frac{Q}{s+\beta}$$

$$x(s+\alpha) \rightarrow \frac{D t_{21}}{s+\beta} = P + \frac{s+\alpha}{s+\beta} Q$$

$$s = -\alpha \rightarrow \boxed{\frac{D t_{21}}{\beta - \alpha} = P}$$

$$x(s+\beta) \rightarrow \frac{D t_{21}}{s+\alpha} = \frac{s+\beta}{s+\alpha} P + Q$$

$$s = -\beta \rightarrow \boxed{\frac{D t_{21}}{\alpha - \beta} = Q}$$

Two compartment model

$$Y = L^{-1}(y) = P e^{-\alpha t} + Q e^{-\beta t}$$

$$Y = \frac{D \frac{1}{2} k_1}{\beta - \alpha} e^{-\alpha t} + \frac{D \frac{1}{2} k_1}{\alpha - \beta} e^{-\beta t}$$

$$Y(0) = 0$$

Y の分布容積 V_r , V_r 中の濃度 C_r

$$C_r = Y / V_r$$

Two compartment model

腎動態シンチグラフィ等に用いられる公式

計測値

$$C_x = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

A, B, α, β, D
既知

$$A = \frac{D(-\alpha + k_{22} + k_{23})}{V_x (\beta - \alpha)}$$

$$B = \frac{D(-\beta + k_{22} + k_{23})}{V_x (\alpha - \beta)}$$

$$A + B = D/V_x$$

$$V_x = \frac{D}{A + B}$$

$$B = (A + B) \cdot \frac{(-\beta + k_{22} + k_{23})}{\alpha - \beta}$$

$$\alpha + \beta = k_{11} + k_{22} + k_{23}$$
$$-\beta + k_{22} + k_{23} = \alpha - k_{11}$$

$$B = \frac{(A + B)(\alpha - k_{11})}{\alpha - \beta}$$

$$A + B = \frac{D}{V_x}$$

Two compartment model

腎動態シンチグラフィ等に用いられる公式

$$f_{k1} = \frac{A\alpha + B\beta}{A + B}$$

$$f_{k3} = \frac{\alpha\beta}{f_{k1}}$$

$$\alpha\beta = f_{k1} \cdot f_{k3}$$

$$k_{22} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{23}$$

XからYの流量: $V_x \cdot k_{12}$

Three compartment model



$$\begin{cases} X'_E = k_1 C_p - (k_2 + k_3) X_E + k_4 X_M \\ X'_M = k_3 X_E - k_4 X_M \end{cases}$$

$$L(f') = sL(f) - f(0) \quad X_E(0) = 0, \quad X_M(0) = 0$$

$$\begin{cases} sL(X_E) = k_1 L(C_p) - (k_2 + k_3) L(X_E) + k_4 L(X_M) & \text{--- ①} \\ sL(X_M) = k_3 L(X_E) - k_4 L(X_M) & \text{--- ②} \end{cases}$$

$$\text{②} \rightarrow L(X_M) = \frac{k_3}{s + k_4} L(X_E) \quad \text{--- ③}$$

$$\text{①, ③} \rightarrow \left(s + k_2 + k_3 - \frac{k_3 k_4}{s + k_4} \right) L(X_E) = k_1 \cdot L(C_p)$$

Three compartment model

$$L(xE) = \frac{S + K_4}{S^2 + (K_2 + K_3 + K_4)S + K_2 K_4} \cdot K_1 \cdot L(C_p)$$

$$= K_1 \cdot \frac{S + K_4}{(S + \alpha_1)(S + \alpha_2)} \cdot L(C_p) \quad \text{--- (4)}$$

$$S^2 + (K_2 + K_3 + K_4)S + (K_2 K_4) = (S + \alpha_1)(S + \alpha_2)$$

$$\alpha_1 = \frac{1}{2} \left\{ (K_2 + K_3 + K_4) - \sqrt{(K_2 + K_3 + K_4)^2 - 4K_2 K_4} \right\}$$

$$\alpha_2 = \frac{1}{2} \left\{ (K_2 + K_3 + K_4) + \sqrt{(K_2 + K_3 + K_4)^2 - 4K_2 K_4} \right\}$$

$$x^2 + ax + b = 0 = (x + \alpha_1)(x + \alpha_2), \quad x = -\alpha_1, -\alpha_2$$

$$x^2 + ax + \left(\frac{a}{2}\right)^2 = \left(\frac{a}{2}\right)^2 - b \quad x = -\frac{a}{2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{a^2 - 4b}$$

$$\left(x + \frac{a}{2}\right)^2 = \frac{1}{4} (a^2 - 4b) \quad \alpha_1, \alpha_2 = \frac{a}{2} \mp \frac{1}{2} \sqrt{a^2 - 4b}$$

Three compartment model

④ 式の変形

$$\frac{S + K_4}{(S + \alpha_1)(S + \alpha_2)} = \frac{P}{S + \alpha_1} + \frac{Q}{S + \alpha_2} \quad \text{--- ⑤}$$

⑤ $\times (S + \alpha_1)$ $\frac{S + K_4}{S + \alpha_2} = P + \frac{S + \alpha_1}{S + \alpha_2} Q$, $S = -\alpha_1$ \rightarrow $\frac{-\alpha_1 + K_4}{-\alpha_1 + \alpha_2} = P$ --- ⑥

⑤ $\times (S + \alpha_2)$ $\frac{S + K_4}{S + \alpha_1} = \frac{S + \alpha_2}{S + \alpha_1} P + Q$, $S = -\alpha_2$ \rightarrow $\frac{-\alpha_2 + K_4}{-\alpha_2 + \alpha_1} = Q$ --- ⑦

④, ⑤, ⑥, ⑦ $\rightarrow L(Y_E) = k_1 \cdot \left(\frac{P}{S + \alpha_1} + \frac{Q}{S + \alpha_2} \right) \cdot L(C_P)$

$L(e^{at}) = \frac{1}{s-a}$

$$= \frac{k_1}{\alpha_2 - \alpha_1} \cdot \left((K_4 - \alpha_1) \left(\frac{1}{S + \alpha_1} \right) + (\alpha_2 - K_4) \left(\frac{1}{S + \alpha_2} \right) \right) \cdot L(C_P)$$

$$= \frac{k_1}{\alpha_2 - \alpha_1} \cdot \left((K_4 - \alpha_1) L(e^{-\alpha_1 t}) + (\alpha_2 - K_4) L(e^{-\alpha_2 t}) \right) \cdot L(C_P)$$

Three compartment model

$$\therefore X_E = \frac{k_1}{\alpha_2 - \alpha_1} \left((k_4 - \alpha_1) e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - k_4) e^{-\alpha_2 t} \right) \otimes C_p(t)$$

$$L(f) \cdot L(g) = L(f \otimes g)$$

\otimes : convolution.

$$\textcircled{2} \rightarrow L(X_m) = \frac{k_3}{s + k_4} L(X_E)$$

$$\textcircled{4} \rightarrow = \frac{k_3}{s + k_4} \cdot k_1 \cdot \frac{s + k_4}{(s + \alpha_1)(s + \alpha_2)} \cdot L(C_p)$$

$$= k_1 \cdot k_3 \cdot \frac{1}{(s + \alpha_1)(s + \alpha_2)} \cdot L(C_p) \text{ --- } \textcircled{8}$$

$$\frac{1}{(s + \alpha_1)(s + \alpha_2)} = \frac{P}{s + \alpha_1} + \frac{Q}{s + \alpha_2} \text{ --- } \textcircled{9}$$

Three compartment model

$$\textcircled{9} \times (s + \alpha_2) \quad \frac{1}{s + \alpha_1} = \frac{s + \alpha_2}{s + \alpha_1} P + Q, \quad \textcircled{s = -\alpha_2} \rightarrow \boxed{\frac{1}{-\alpha_2 + \alpha_1} = Q} \quad \textcircled{10}$$

$$\textcircled{9} \times (s + \alpha_1) \quad \frac{1}{s + \alpha_2} = P + \frac{s + \alpha_1}{s + \alpha_2} Q, \quad \textcircled{s = -\alpha_1} \rightarrow \boxed{\frac{1}{-\alpha_1 + \alpha_2} = P} \quad \textcircled{11}$$

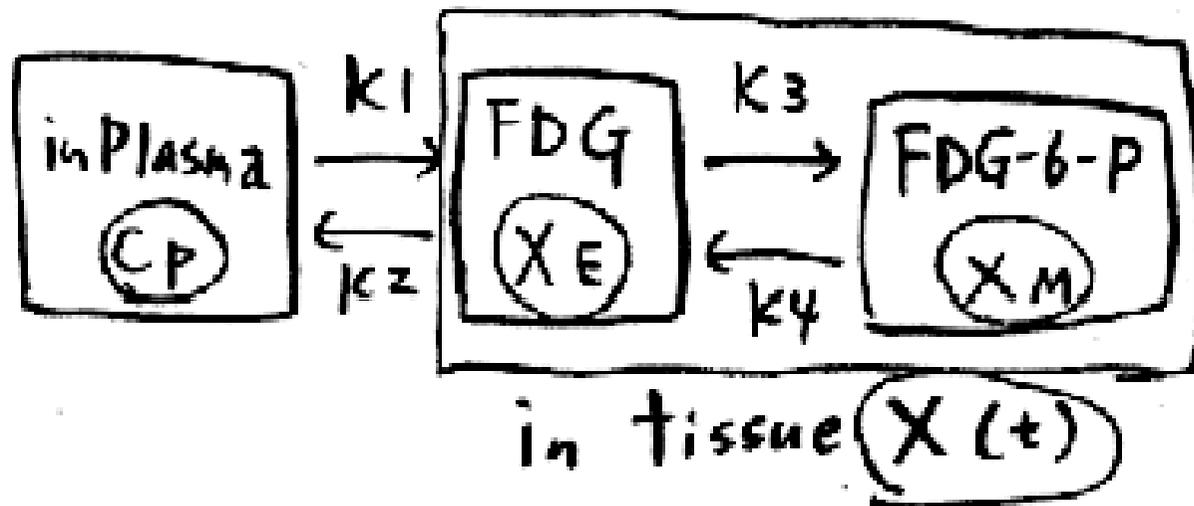
$$\textcircled{8}, \textcircled{9}, \textcircled{10}, \textcircled{11} \rightarrow L(X_M) = k_1 \cdot k_3 \cdot \frac{1}{\alpha_2 - \alpha_1} \cdot \left(\frac{1}{s + \alpha_1} - \frac{1}{s + \alpha_2} \right) \cdot L(C_P)$$
$$= \frac{k_1 \cdot k_3}{\alpha_2 - \alpha_1} \left(L(e^{-\alpha_1 t}) - L(e^{-\alpha_2 t}) \right) \cdot L(C_P)$$

$$\therefore X_M = \frac{k_1 \cdot k_3}{\alpha_2 - \alpha_1} \left(e^{-\alpha_1 t} - e^{-\alpha_2 t} \right) \otimes C_P(t)$$

$$\therefore L(e^{at}) = \frac{1}{s - a}$$

$$L(f) \cdot L(g) = L(f \otimes g)$$

Three compartment model



$$X(t) = X_E + X_M$$

$$= \frac{K_1}{\alpha_2 - \alpha_1} \left((K_3 + K_4 - \alpha_1) e^{-\alpha_1 t} + (-K_3 - K_4 + \alpha_2) e^{-\alpha_2 t} \right) \otimes C_p(t)$$

脳の応答関数 (インパルス応答) 動脈血カーブ

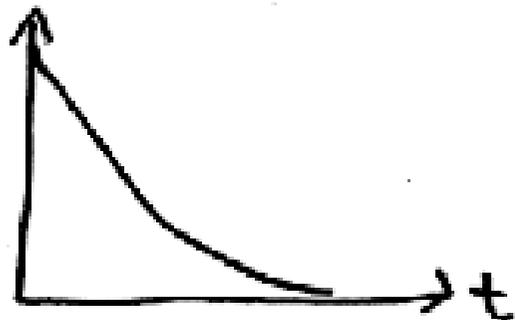
検出される放射能曲線 = 臓器の応答関数 \otimes 動脈血中放射能曲線

Three compartment model

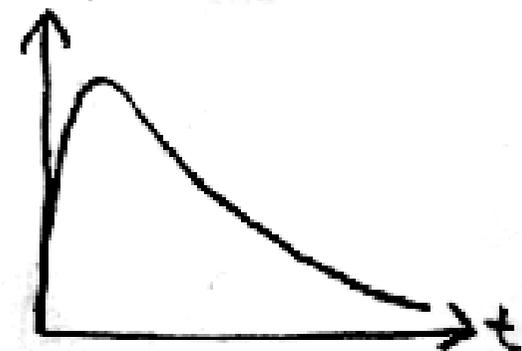
$C_p(t)$ 動脈血中カーブ



$h(t)$ 臓器応答関数



$X(t)$ 検出曲線

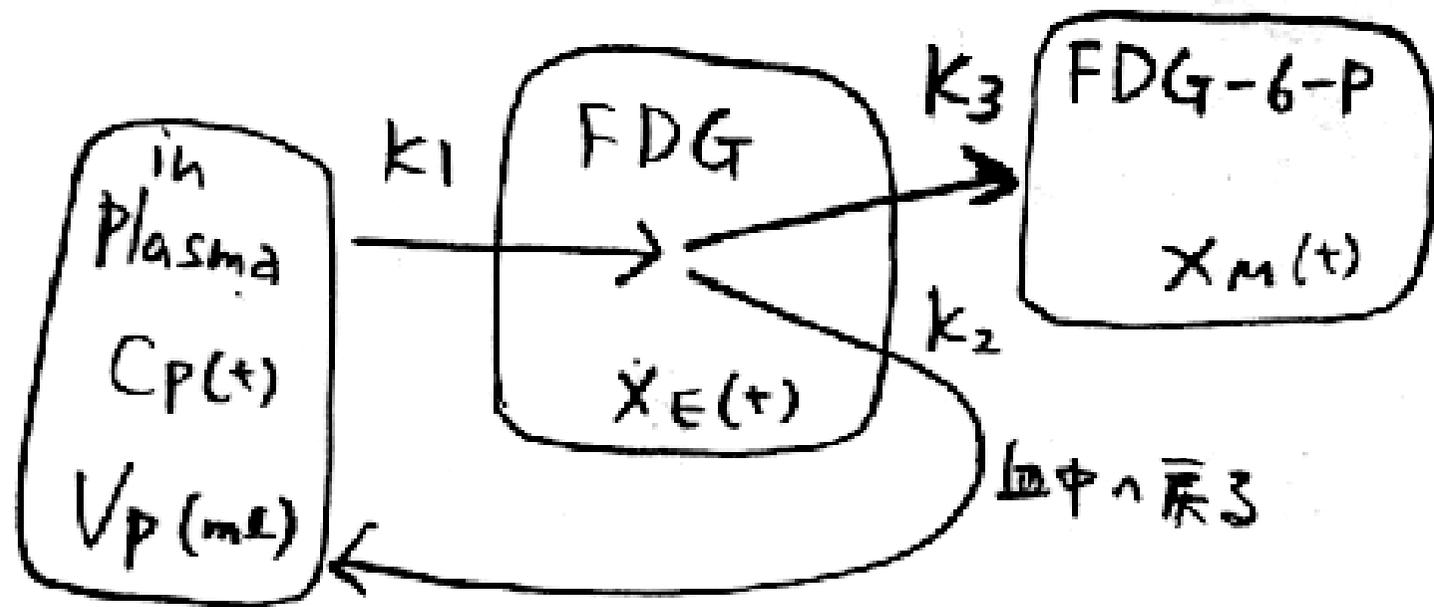


\otimes

=

$$X(t) = C_p \otimes h$$

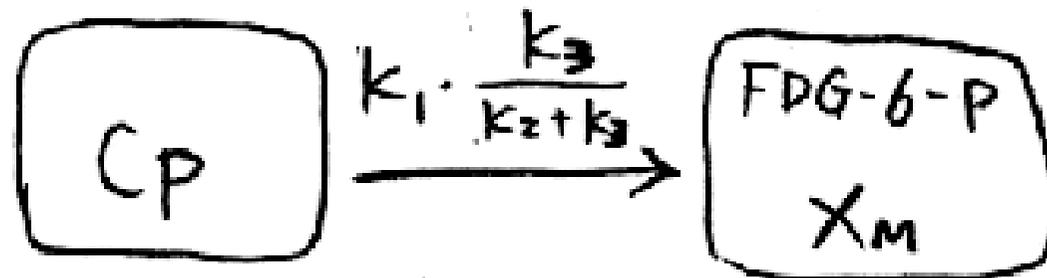
脳の FDG に対する $h(t)$ は, bi exponential function である。



Three compartment model

$$X_M \text{ に達する FDG の量} = V_p K_1 \cdot \frac{V_p K_3}{V_p K_2 + V_p K_3}$$

$$\therefore C_p \text{ から } X_M \text{ への 集積速度は } \frac{K_1 K_3}{K_2 + K_3}$$



MRGlc : the Utilization rate of Glucose in tissue

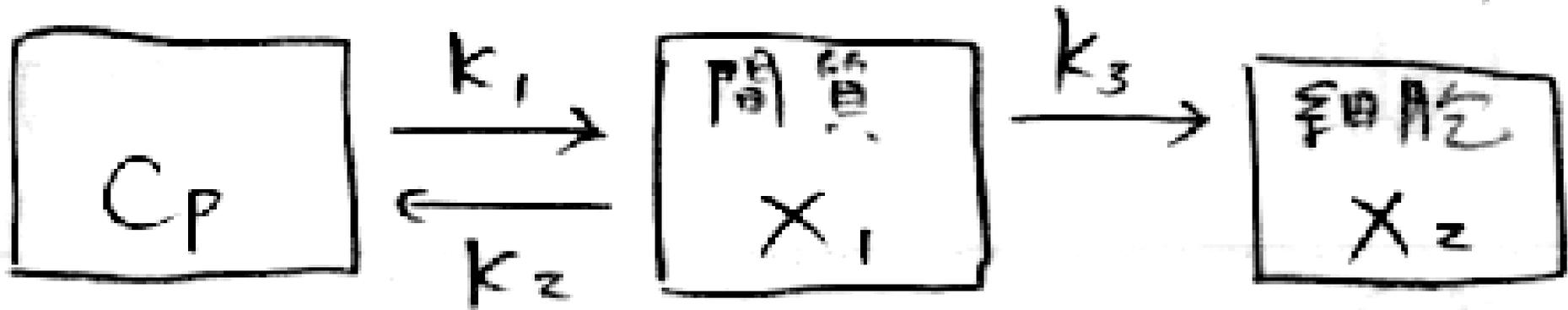
LC : lumped constant that calibrates the difference in transport and phosphorylation rates between FDG and Glucose.
LC = 0.418

Three compartment model

Patlak 解析

Patlak

$X(t)$



$$\begin{cases} \frac{dX_1}{dt} = k_1 C_p - (k_2 + k_3) X_1 & \text{--- ①} \\ \frac{dX_2}{dt} = k_3 X_1 & \text{--- ②} \end{cases}$$

Three compartment model Patlak 解析

$$\textcircled{1} \quad S L(X_1) = k_1 L(C_p) - (k_2 + k_3) L(X_1)$$

$$(S + (k_2 + k_3)) L(X_1) = k_1 L(C_p)$$

$$L(X_1) = k_1 \cdot \left(\frac{1}{S + (k_2 + k_3)} \right) \cdot L(C_p)$$

$$X_1 = k_1 \cdot C_p(t) \otimes e^{-(k_2 + k_3)t}$$

$$t \rightarrow \infty \Rightarrow C_p \approx \text{const}$$

$$\textcircled{4} \quad X_1 \approx k_1 C_p \int_0^{\infty} e^{-(k_2 + k_3)t} dt = \frac{k_1}{k_2 + k_3} C_p$$

Three compartment model

Patlak 解析

$$\textcircled{1} \rightarrow (k_2 + k_3) X_1 = k_1 C_p - \frac{dX_1}{dt}$$

$$\textcircled{2} \rightarrow \frac{dX_2}{dt} = \frac{k_3}{k_2 + k_3} \left(k_1 C_p - \frac{dX_1}{dt} \right)$$

$$= \frac{k_1 k_3}{k_2 + k_3} C_p - \frac{k_3}{k_2 + k_3} \frac{dX_1}{dt}$$

$$X_2 = \frac{k_1 k_3}{k_2 + k_3} \int_0^t C_p(\tau) d\tau - \frac{k_3}{k_2 + k_3} X_1(t)$$

Three compartment model

Patlak 解析

$$\textcircled{3} \quad X(t) = X_1(t) + X_2(t) = \left(1 - \frac{k_3}{k_2 + k_3}\right) X_1(t) + \frac{k_1 k_3}{k_2 + k_3} \int_0^t C_P(\tau) d\tau$$

$$\textcircled{3}, \textcircled{4} \rightarrow X(t) = \underbrace{\frac{k_1 k_2}{(k_2 + k_3)^2}}_{V_d} C_P(t) + \underbrace{\frac{k_1 k_3}{k_2 + k_3}}_{k_i} \int_0^t C_P(\tau) d\tau$$

$C_P \approx \text{const}$

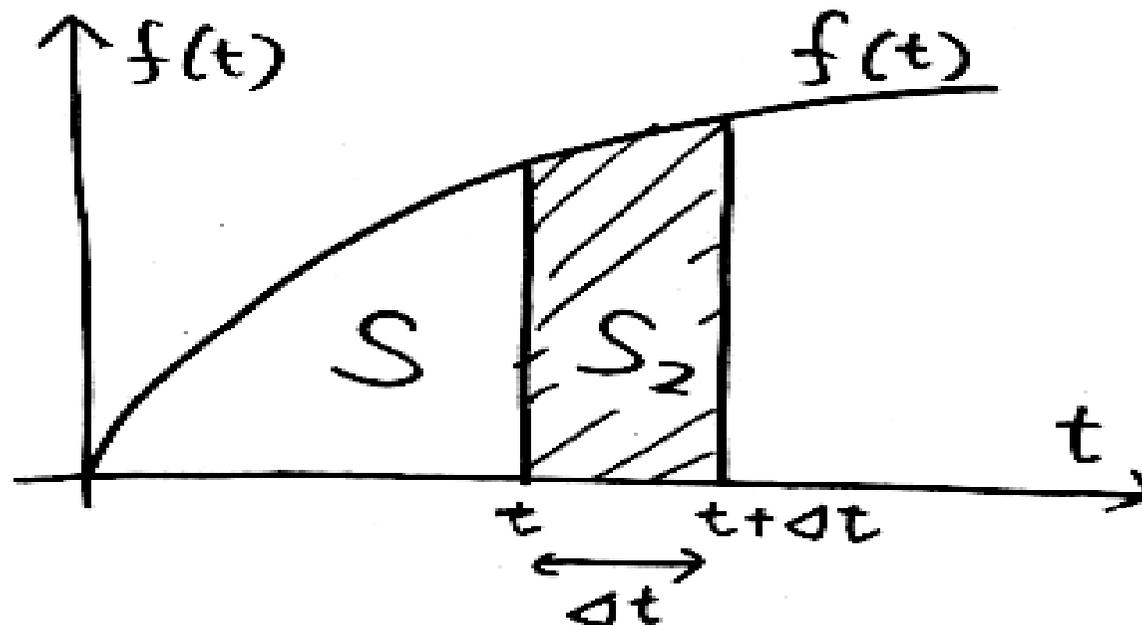
$$\frac{X(t)}{C_P} = V_d + \frac{k_i}{C_P} \int_0^t C_P(\tau) d\tau$$

積分法によるcompartment model解析

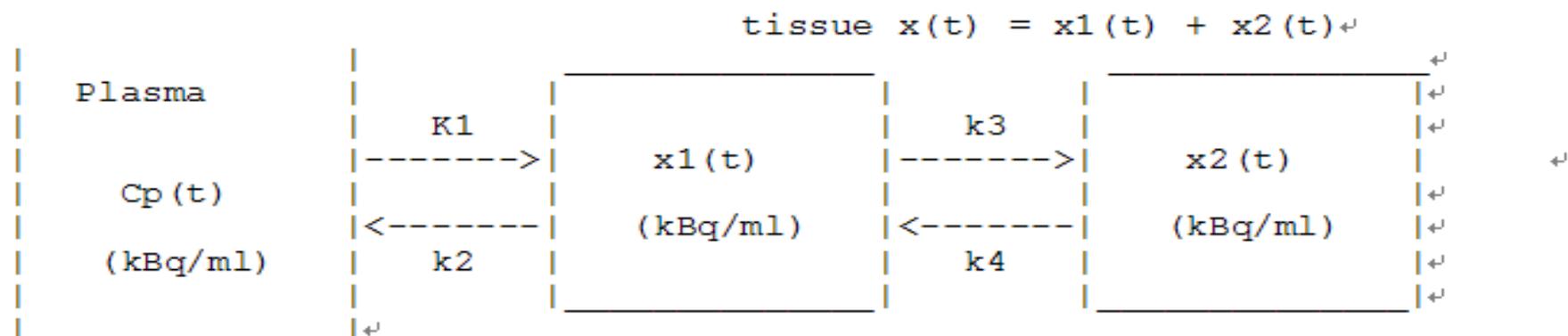
積分の台形公式を利用

$$\int_0^{t+\Delta t} f(t) dt = \int_0^t f(t) dt + S_2$$

$$S_2 = \frac{\Delta t}{2} (f(t) + f(t+\Delta t))$$



3 compartment model analysis



$$dC_p/dt = k_2 x_1(t) - K_1 C_p(t) \quad \text{--- (1)}$$

$$dx_1/dt = K_1 C_p(t) + k_4 x_2(t) - (k_2+k_3) x_1(t) \quad \text{--- (2)}$$

$$dx_2/dt = k_3 x_1(t) - k_4 x_2(t) \quad \text{--- (3)}$$

↵

$$(1) \text{--->} \quad C_p(i) = k_2 Sx_1(i) - K_1 SC_p(i) \quad \text{--- (4)}$$

$$(2) \text{--->} \quad x_1(i) = K_1 SC_p(i) + k_4 Sx_2(i) - (k_2+k_3) Sx_1(i) \quad \text{--- (5)}$$

$$(3) \text{--->} \quad x_2(i) = k_3 Sx_1(i) - k_4 Sx_2(i) \quad \text{--- (6)}$$

(i : interpolated sampling time)

↵

($SC_p(i), Sx_1(i), Sx_2(i)$: Integration of $C_p(i), x_1(i), x_2(i)$ from time 0 to i)

$$Sx_1(i) = Sx_1(i-1) + (x_1(i-1)+x_1(i)) * d \quad \text{--- (7)}$$

$$Sx_2(i) = Sx_2(i-1) + (x_2(i-1)+x_2(i)) * d \quad \text{--- (8)}$$

(d: interpolation interval / 2)

微分方程式を積分して台形公式を代入すると近似解を得られる漸化式になる。

$$(5) (6) \text{ ---} \rightarrow x_1(i) + x_2(i) = K_1 \text{ SCp}(i) - k_2 \text{ Sx}_1(i) \quad \text{--- (9)}$$

$$(7) (9) \text{ ---} \rightarrow x_1(i) + x_2(i) = K_1 \text{ SCp}(i) - k_2 \text{ Sx}_1(i-1) - k_2 d x_1(i-1) - k_2 d x_1(i)$$

$$x_2(i) = K_1 \text{ SCp}(i) - k_2 \text{ Sx}_1(i-1) - k_2 d x_1(i-1) - (1+k_2d) x_1(i) \quad \text{--- (10)}$$

$$(5) (7) (8) \text{ ---} \rightarrow$$

$$x_1(i) = K_1 \text{ SCp}(i) + k_4 \text{ Sx}_2(i-1) + k_4d x_2(i-1) + k_4d x_2(i) - (k_2+k_3) \text{ Sx}_1(i-1) - (k_2+k_3)d x_1(i-1) - (k_2+k_3)d x_1(i)$$

$$(1+(k_2+k_3)d) x_1(i) = K_1 \text{ SCp}(i) + k_4 \text{ Sx}_2(i-1) + k_4d x_2(i-1) + k_4d x_2(i) - (k_2+k_3) \text{ Sx}_1(i-1) - (k_2+k_3)d x_1(i-1) \quad \text{--- (11)}$$

$$(6) (7) (8) \text{ ---} \rightarrow$$

$$x_2(i) = k_3 \text{ Sx}_1(i-1) + k_3d x_1(i-1) + k_3d x_1(i) - k_4 \text{ Sx}_2(i-1) - k_4d x_2(i-1) - k_4d x_2(i) \quad \text{--- (12)}$$

$$(11) (12) \text{ ---} \rightarrow$$

$$(1+(k_2+k_3)d) x_1(i) = K_1 \text{ SCp}(i) + k_4 \text{ Sx}_2(i-1) + k_4d x_2(i-1) - (k_2+k_3) \text{ Sx}_1(i-1) - (k_2+k_3) x_1(i-1) + k_4d (k_3 \text{ Sx}_1(i-1) + k_3d x_1(i-1) + k_3d x_1(i) - k_4 \text{ Sx}_2(i-1) - k_4d x_2(i-1)) / (1+k_4d)$$

$$(1+(k_2+k_3)d) (1+k_4d) x_1(i) = K_1 (1+k_4d) \text{ SCp}(i) + k_4 (1+k_4d) \text{ Sx}_2(i-1) + k_4d (1+k_4d) x_2(i-1) - (1+k_4d) (k_2+k_3) \text{ Sx}_1(i-1) - (1+k_4d) (k_2+k_3) x_1(i-1) + k_3k_4d \text{ Sx}_1(i-1) + k_3k_4dd x_1(i-1) + k_3k_4dd x_1(i) - k_4k_4d \text{ Sx}_2(i-1) - k_4k_4dd x_2(i-1)$$

$$(1+(k_2+k_3+k_4)d+k_2k_4dd) x_1(i) = K_1 (1+k_4d) \text{ SCp}(i) - (k_2+k_3+k_2k_4d) (\text{Sx}_1(i-1)+dx_1(i-1)) + k_4 ((\text{Sx}_2(i-1)+dx_2(i-1)))$$

$$x_1(i) = \frac{K_1 (1+k_4d) \text{ SCp}(i) - (k_2+k_3+k_2k_4d) (\text{Sx}_1(i-1)+dx_1(i-1)) + k_4 ((\text{Sx}_2(i-1)+dx_2(i-1)))}{(1+(k_2+k_3+k_4)d+k_2k_4dd)} \quad \text{--- (13)}$$

(13) ---> $x_1(i)$ is derived from $\text{SCp}(i), \text{Sx}_1(i-1), x_1(i-1), \text{Sx}_2(i-1), x_2(i-1)$

(10) ---> $x_2(i)$ is derived from $\text{SCp}(i), \text{Sx}_1(i-1), x_1(i-1), x_1(i)$

measured tissue ROI data $x(i) = x_1(i) + x_2(i)$

k_1, k_2, k_3, k_4 are calculated by non-linear least method fitting $x(i)$ and $x_1(i) + x_2(i)$

積分法によるコンパートメントモデル解析の利点

数学的に解けない式でも解が得られる。

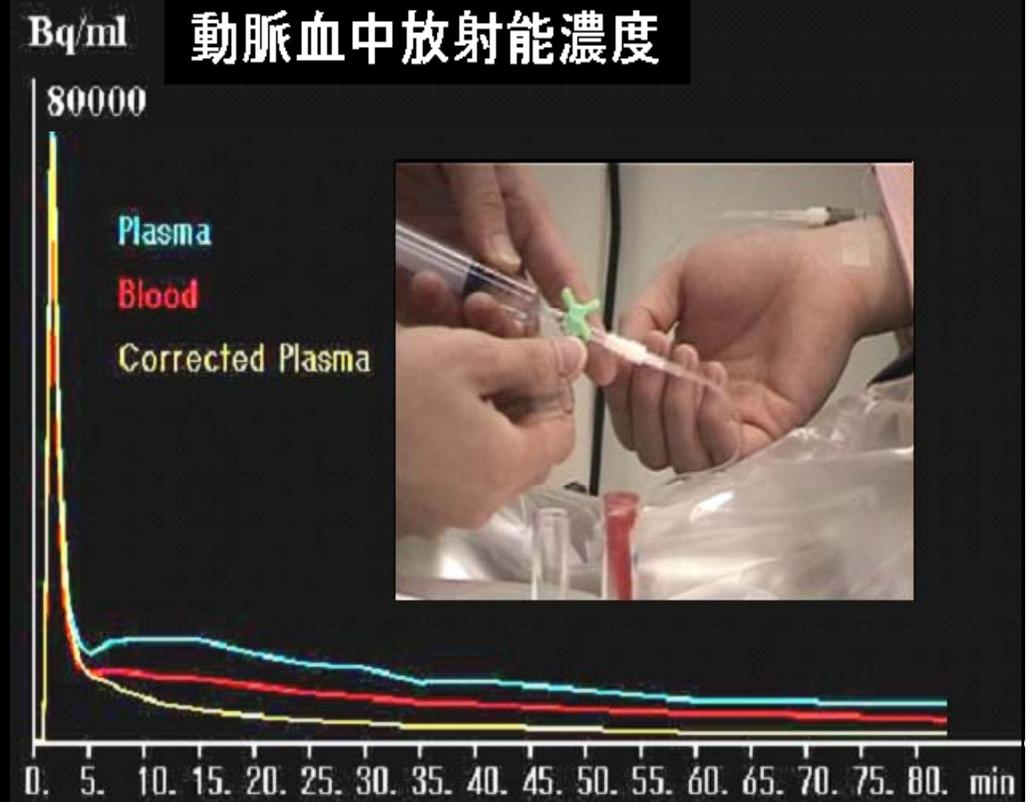
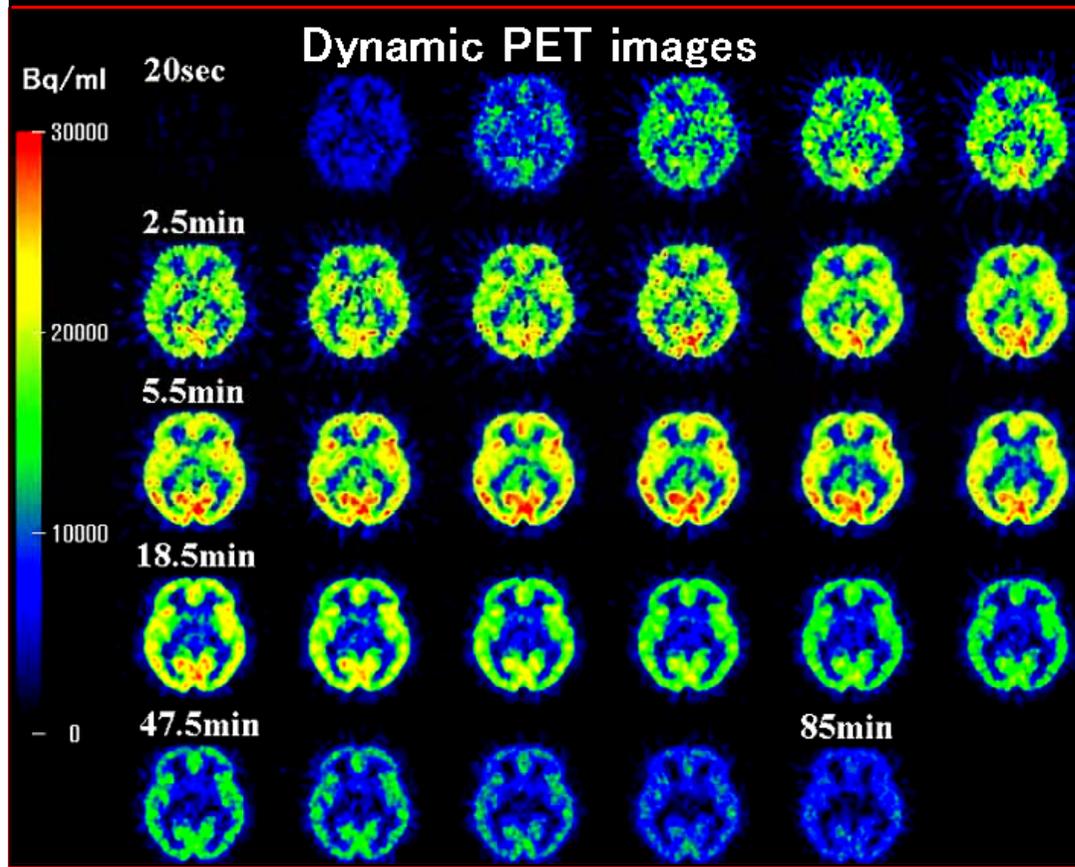
血液プール関心領域内に入力関数以外の成分が $a\%$ 含まれていると仮定した式、

組織の関心領域内に組織以外の放射能が $b\%$ 含まれていると仮定した式、

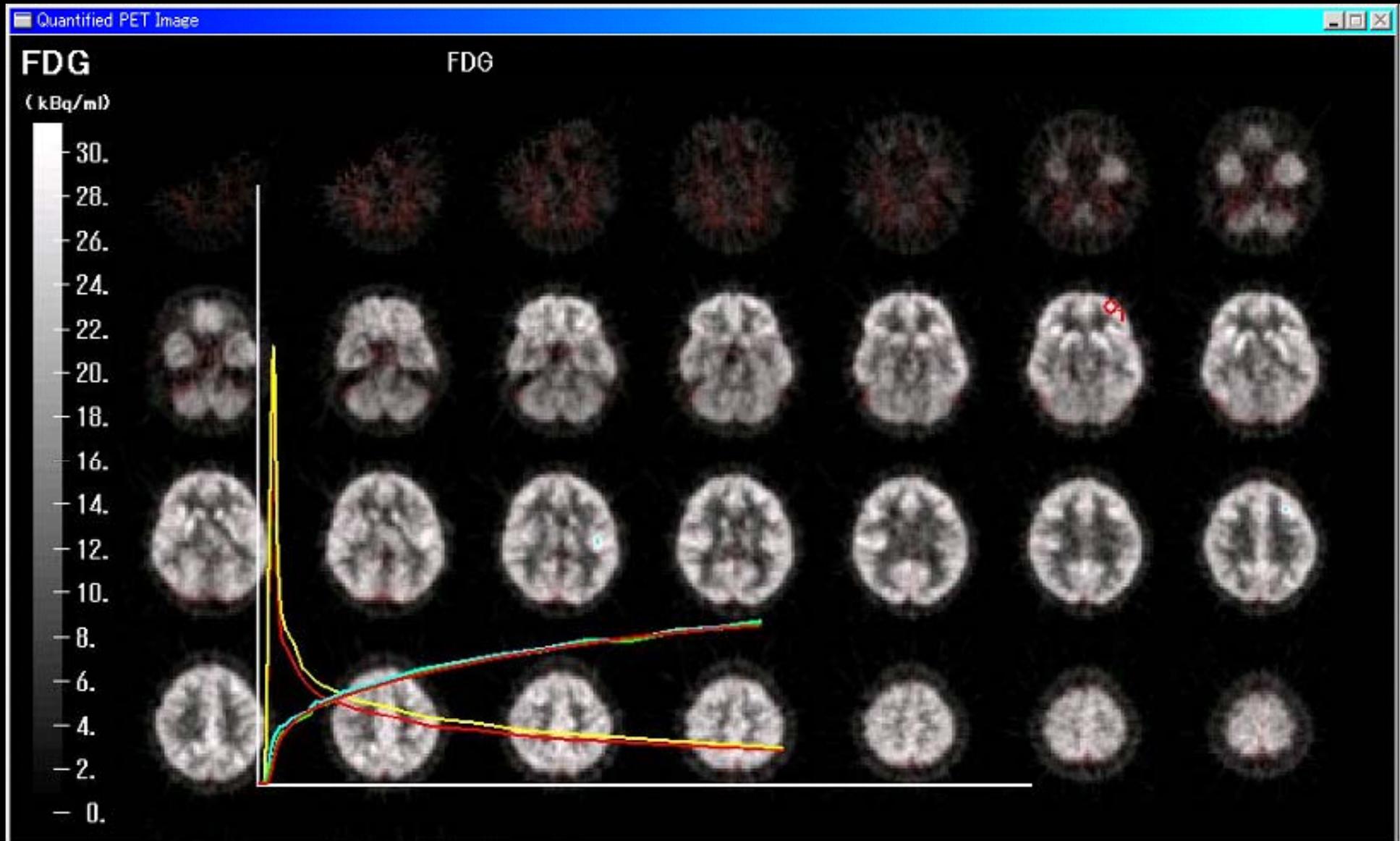
をコンパートメントモデル式に導入しても近似解を計算できる。

^{123}I -IMP Brain SPECT による脳血流 (CBF) 定量 (Cerebral Blood Flow)

理想的な脳血流定量検査は、放射性薬剤を投与直後から、
ダイナミックSPECT撮像と、連続的動脈採血を行う方法。
PET検査では、実際に、そのように実施されている。



検査中の動脈血中の放射性薬剤濃度（**入力関数**）と、
ダイナミック断層画像から得られる脳内の任意部位での放射能曲線を用いて、**コンパートメントモデル解析**で、
脳血流量画像やブドウ糖代謝量画像などの**定量画像**が計算できる。



PET による脳血流 (CBF) 定量画像

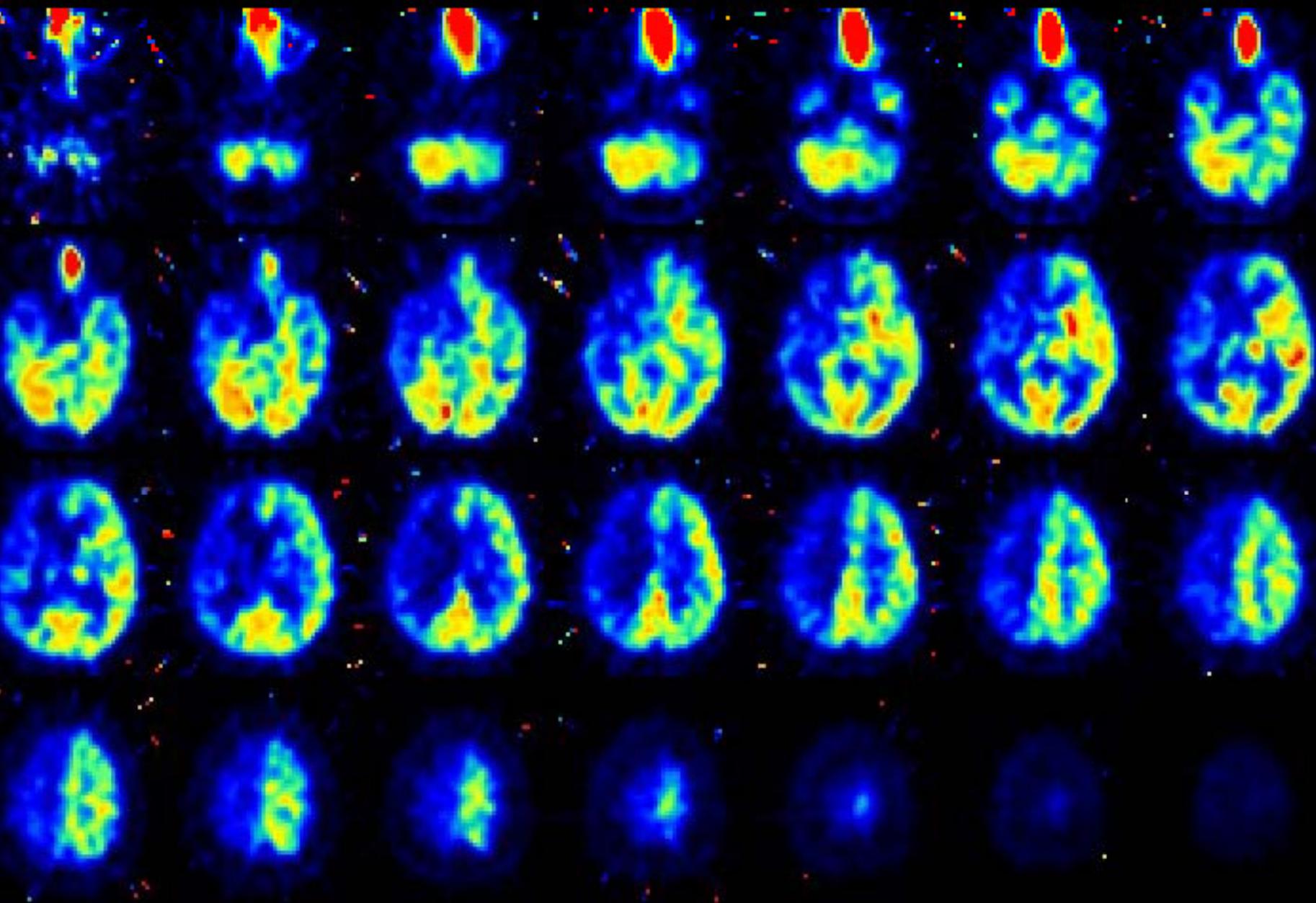
Quantified PET Image



CBF

150-CO₂, O₂, CO PET

(ml/min/100g)



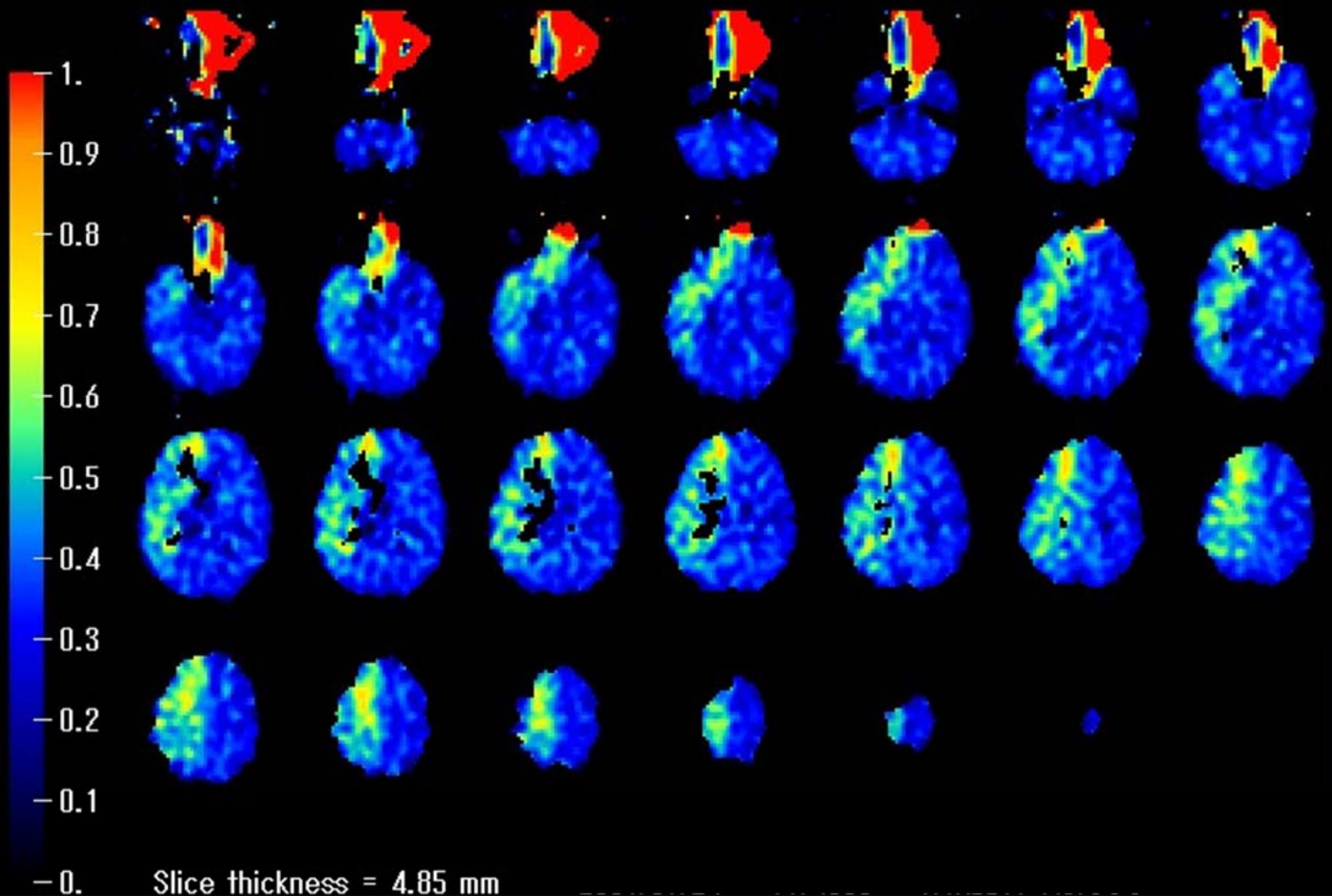
Slice thickness = 4.85 mm

PET による脳酸素摂取率 (OEF) 定量画像

Quantified PET Image

OEF

150-CO₂, O₂, CO PET



PETの利点

PET装置は、モータで駆動するカメラではない。

PET用の薬剤は半減期が短いので大量投与が可能。

装置の感度が高いので短時間収集でも画質が良い。

これらの理由で、PETではフレーム時間の短い（1フレーム10秒でも可能）、理想的なダイナミック撮像による定量検査ができる。

SPECT装置では、精度の良いダイナミック収集が困難、連続動脈採血は熟練した医師でなければ実施困難なので、簡便にPETと同様な解析ができる検査方法が考えられ、**オートラジオグラフィ法（ARG法；Auto Radiography）**が開発された。

ARG法の考え方

連続動脈採血を行って得られる**動脈血放射能曲線の形状**は、IMPを自動注入装置で正確に1分間かけて投与すれば、すべての人でほとんど同じと考える。

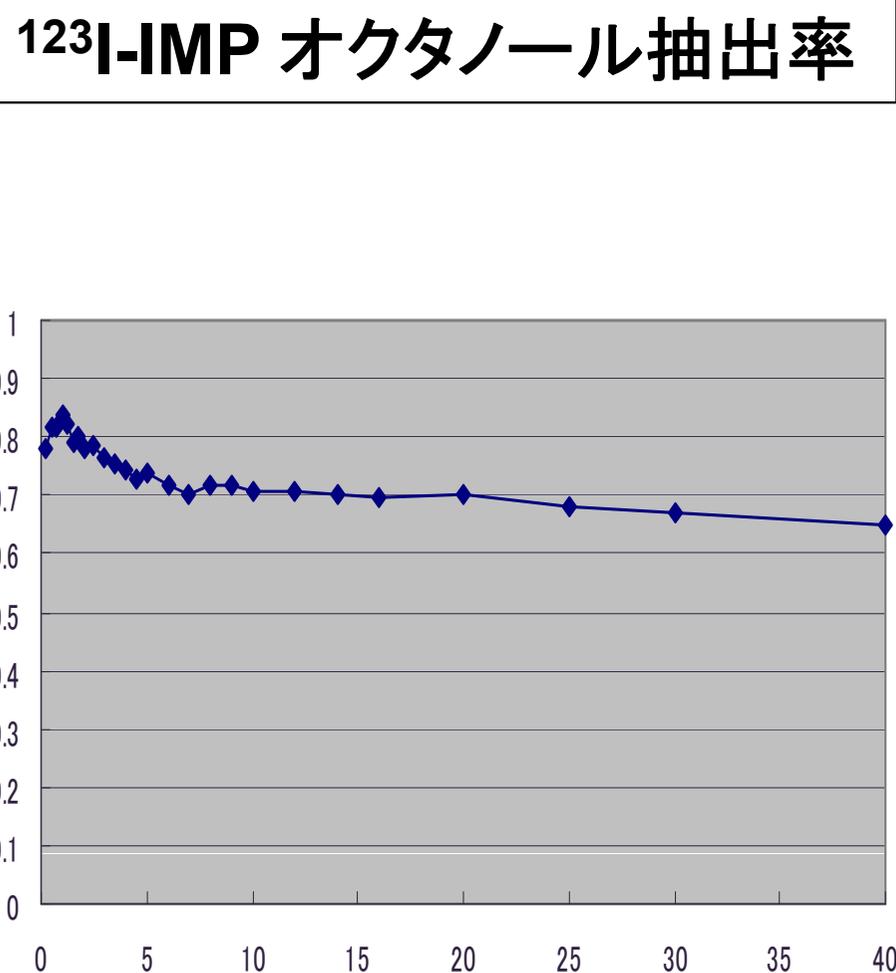
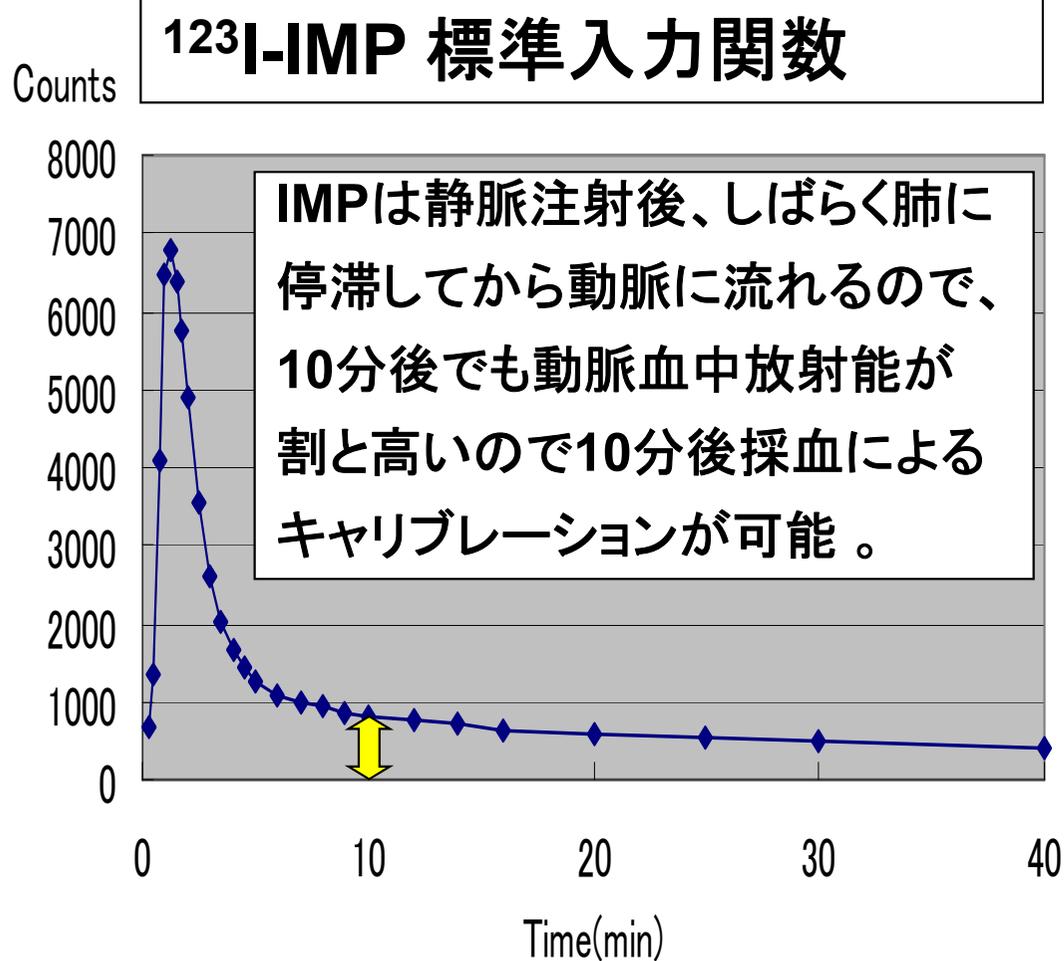
数十人のボランティアに検査中に連続動脈採血を行い、各採血時間の平均動脈血放射能を測定し、**標準動脈血放射能曲線**を作成した。

また、各採血時間の動脈血中の**脂溶性成分の放射能の割合**も測定した(**オクタノール抽出率**)。脳内には脂溶性の成分しか取り込まれないので、(水溶性成分は、不純物と脳から排泄されたIMP代謝物)水溶性成分に付いている放射エネルギーを差引く必要がある。

形状は同じでも、曲線の高さ(ピークカウント)は、人によって異なるので、**投与10分後に1点動脈採血**を橈骨動脈で行う。

10分後の1点動脈採血の放射能カウントと、標準入力関数を用いて、連続動脈採血を実施したら得られると推定できる

動脈血放射能曲線を算出し、さらにオクタノール抽出率補正を行い（実際には0.7倍するだけ）、それを入力関数とする。



脳組織に取り込まれる IMPの**放射能曲線の形状**は、IMPを自動注入装置で正確に1分間かけて投与すれば、すべての人でほとんど同じと考える。

数十人のボランティアに対して、1フレーム 2~5分程度のダイナミックSPECT撮像を行い、**全脳平均放射能曲線**を作成した。

形状は同じでも、曲線の高さ（ピークカウント）は、人によって異なるので、**投与 20 分後から 40 分後までの 20分間、SPECT撮像**を1回行い、Chang補正し、30分後の全脳放射能濃度を求める。

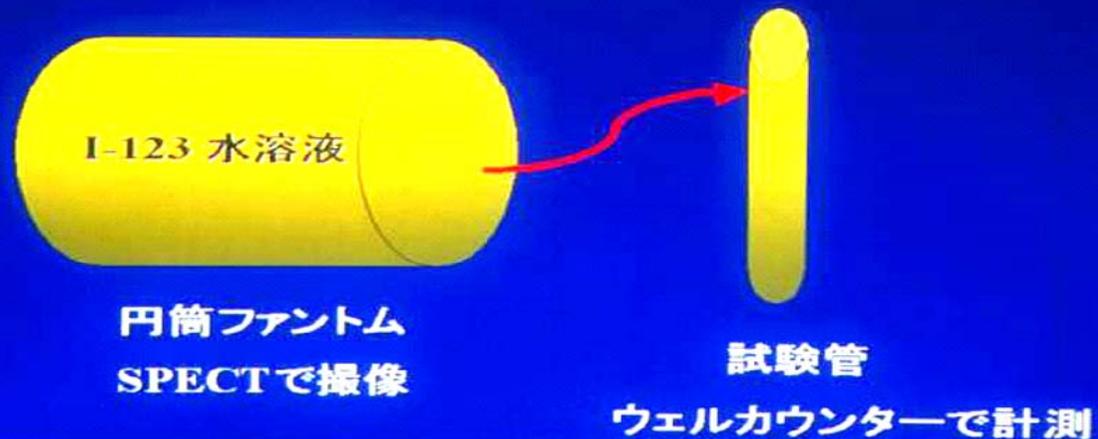
SPECT画像の画素値はカウントなので、放射能濃度が判っている¹²³I 水溶液を入れたファントムをSPECT装置で20分間撮像し、さらにSPECT画像を吸収補正し（Chang補正）、SPECTカウント値（count）と、放射能（Bq/ml）の関係を測定しておく（**クロスキャリブレーション**）。

以上の操作から、
 動脈血放射能曲線
 (入力関数 $C_p(t)$) と、
 脳内の各画素での
 組織放射能曲線 $X(t)$ が
 得られる。

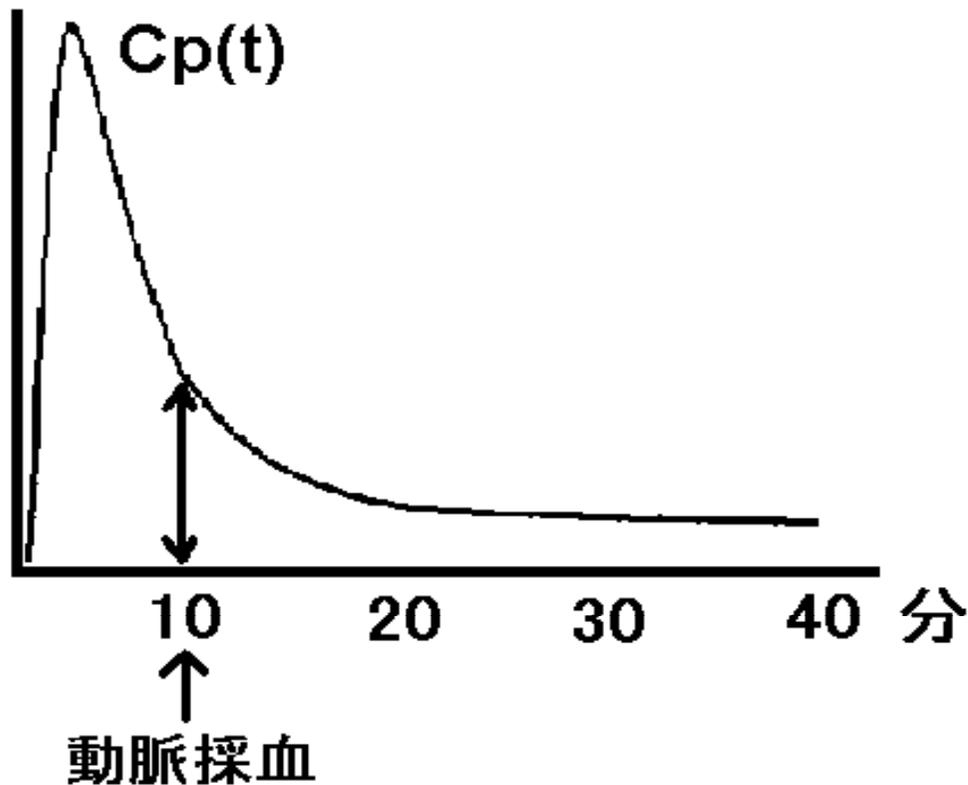
クロスキャリブレーションファクターとは？

ウェルカウンターとSPECTとの感度補正係数

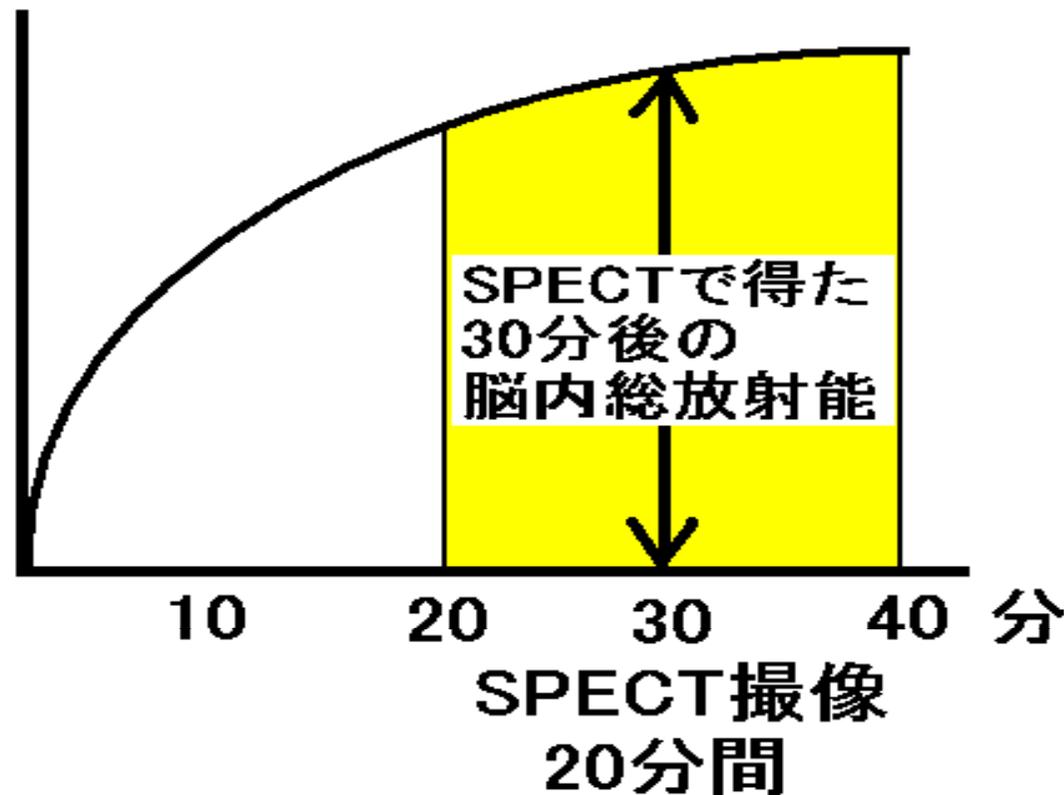
$$CCF = \text{SPECT 値} / \text{ウェルカウンター値}$$



動脈血放射能



脳内総放射能



入力関数と、**1回だけの断層撮像で定量画像**が算出できる。

動物実験で、放射性薬物を投与して一定時間経過したときに動物を殺して標本切片を作り、放射線感光フィルムにのせて薬物分布を画像化するオートラジオグラフィ法と似ていることから、この方法を **オートラジオグラフィ法 (ARG法)** という。

入力関数 $C_p(t)$ と、組織放射能曲線 $X(t)$ の関係式は、

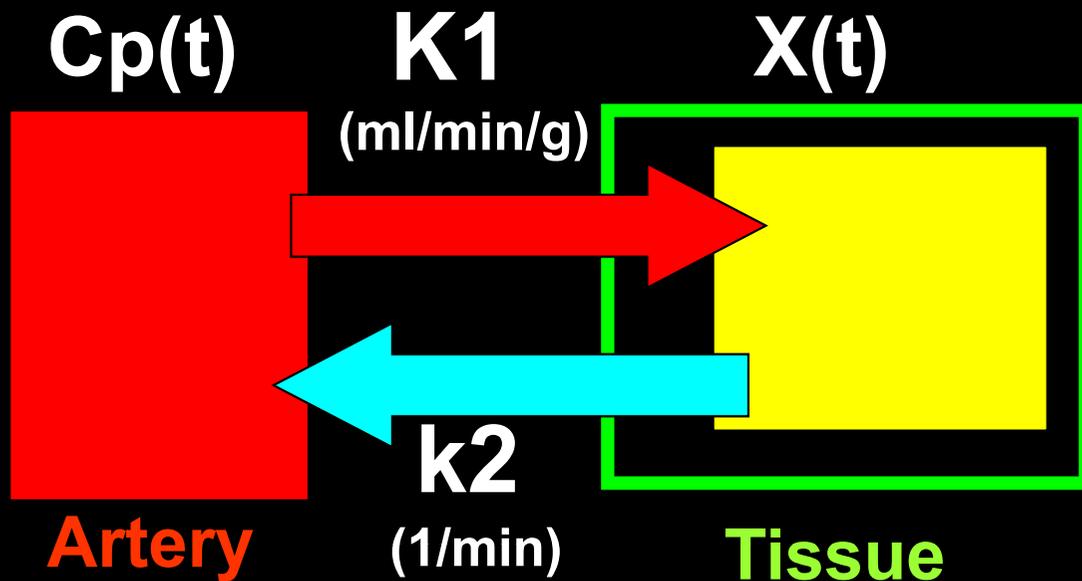
用いる薬剤によって異なるが、IMP は **2コンパートメントモデル**が解析に用いられる。

放射性薬剤が分布する部位(コンパートメント)を、動脈血液 (**C_p**)

(正確には動脈血漿(plasma)。血球は組織中には入らない)、

薬剤が通過する組織 (**X**)、に分けて、連立微分方程式を立てて解析する。

2 Compartment model analysis



$$\frac{d X(t)}{d t} = K1 C_p(t) - k2 X(t)$$

動脈血放射能曲線（入力関数 $C_p(t)$ ）と、
脳内の各画素での組織放射能曲線 $X(t)$ から
脳内の各画素での $K1$ （ \doteq CBF）が得られる。

^{18}F -FDG脳PETなどでは、精度の良いダイナミック断層画像が得られるので、この連立微分方程式をそのまま解いて定量画像を算出するが、

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDなどのSPECT薬剤では画像の精度が悪いので計算誤差を生じにくい簡便法 (**Patlak plot 法**)を用いる。

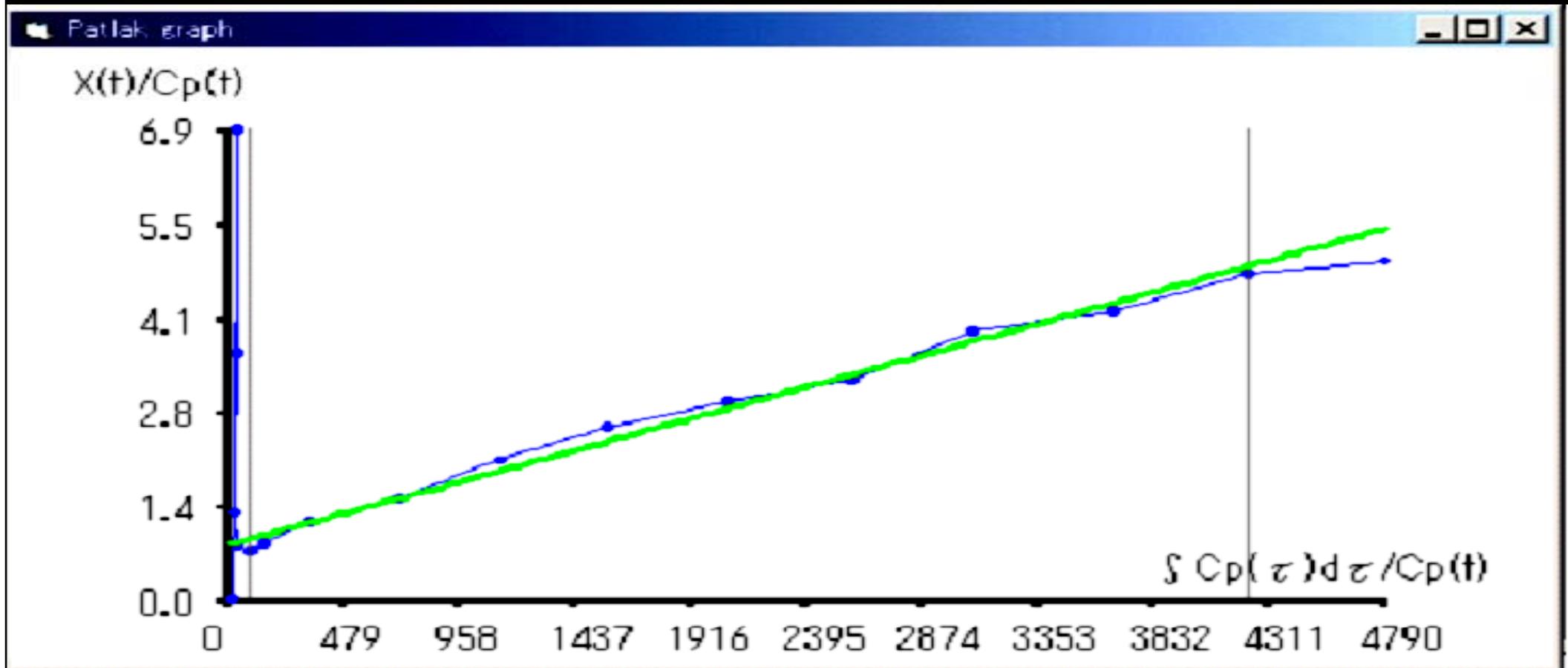
3 コンパートメントモデルの連立微分方程式と、

Ki (薬剤動態の速度定数 K_1 , k_2 , k_3 から求められる値で、**薬剤を能動的に取り込む組織への集積速度**。)、および

Vd (K_1 , k_2 , k_3 から求められる値で、薬剤の体内での**分布容積 Distribution Volume** を意味する。)を用いて式を変形すると、**Patlak plot の式** が得られる。

Patlak plot の式

$$\frac{X(t)}{C_p(t)} = \frac{\sum^t C_p}{C_p(t)} \cdot K_i + V_d$$



横軸を $\sum C_p / C_p(t)$ 、縦軸を $X(t) / C_p(t)$ の
グラフを描くと、直線近似ができて、
その傾きが K_i 、切片が V_d である。

X(t) に脳SPECT画像の各画素の数値を入れれば
 $^{99m}\text{Tc-ECD}$ の場合、Patlak plot で得た **Ki** が、
脳内の各画素での**脳血流量** (ml / min / 100g brain) 。

Patlak plot 法が使える薬剤の条件は、

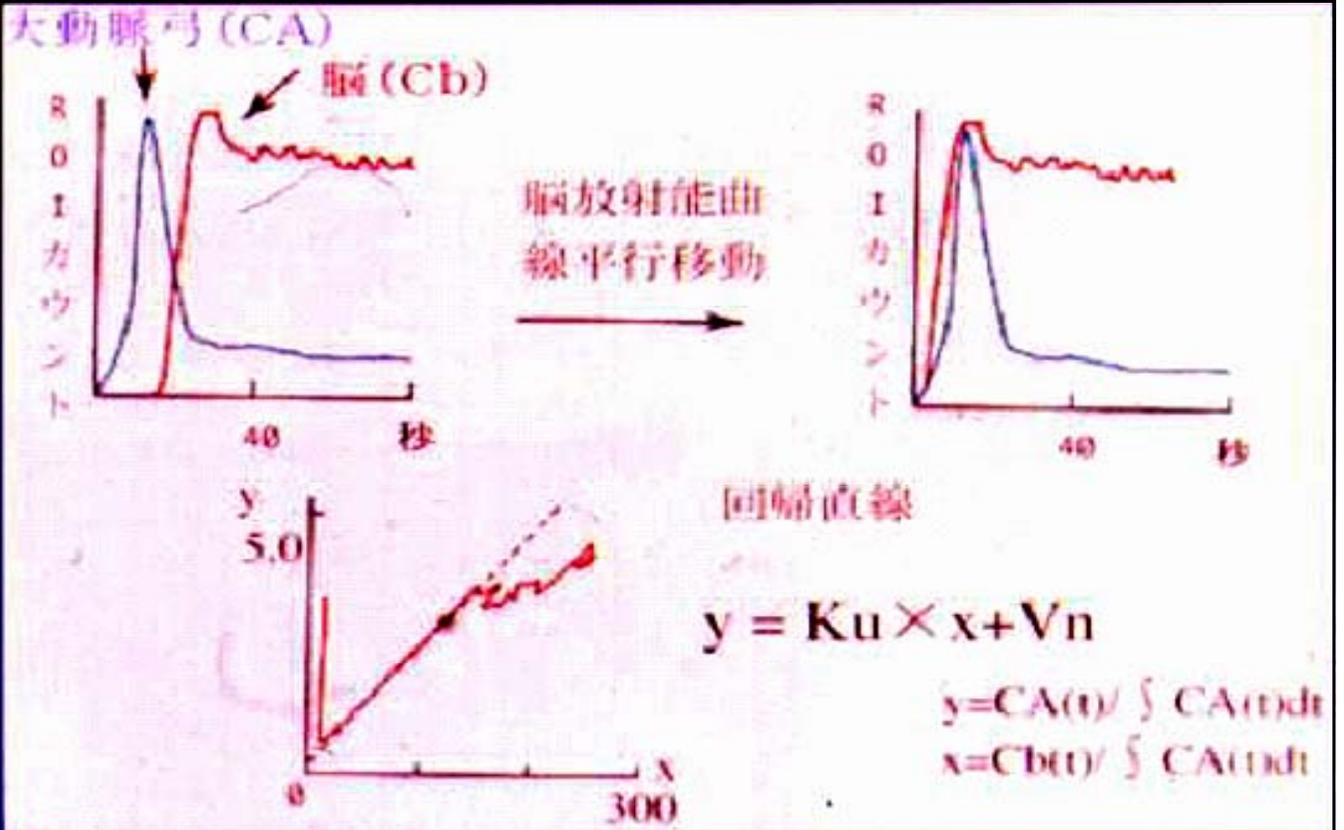
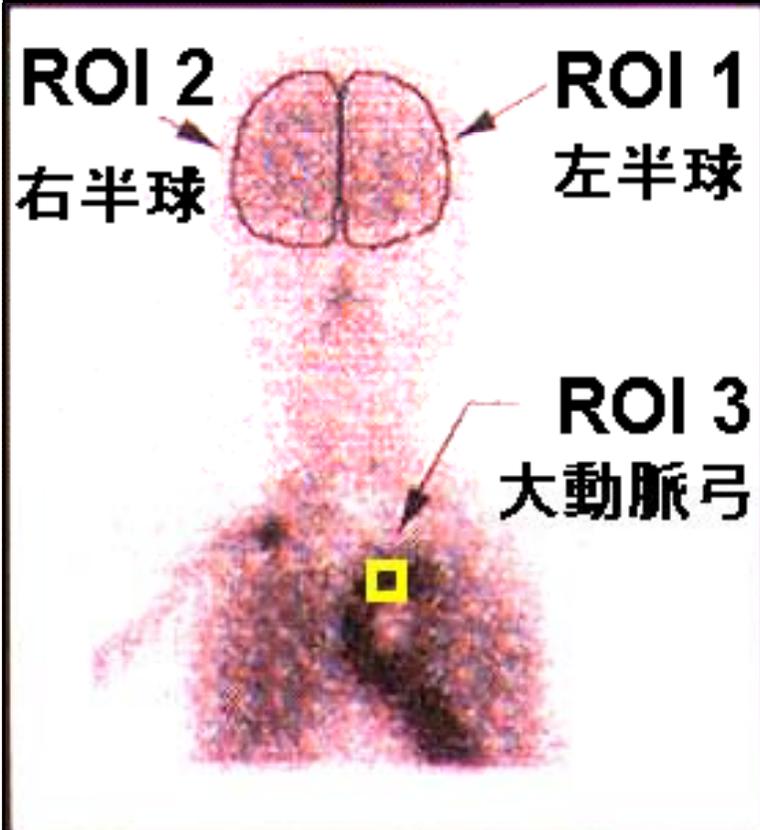
3 コンパートメントモデルに従う薬剤動態をする。

k4 = 0 (薬剤を能動的に取り込んだ組織から
薬剤または放射性の代謝物が出ない)

実際は ECD の k4 は、完全に 0 ではないので、
若干の誤差がでる。

$^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ 、 $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ともに、IMPとは異なり静注後、肺に停滞しない。投与放射能も多いので投与時にプレーン像で**ダイナミック画像が良好な画質で撮れる。**

ダイナミック画像から、**左右大脳半球と大動脈弓(動脈血の代用)**に関心領域(ROI)を設定して放射能曲線を求め、**Patlak plot法**で、左右大脳半球の**脳血流量が計算できる。**



脳の定量PET検査

15O-CO₂

脳血流量定量(CBF)。CO₂は肺でH₂Oになる。
H₂Oの流入速度は血流量。

15O-CO

脳血液量定量(CBV)。COは赤血球に集積する。

15O-O₂

脳酸素摂取率定量(OEF)。正常40%。
脳組織はViableだが血流が低下しているとOEF上昇。

18F-FDG

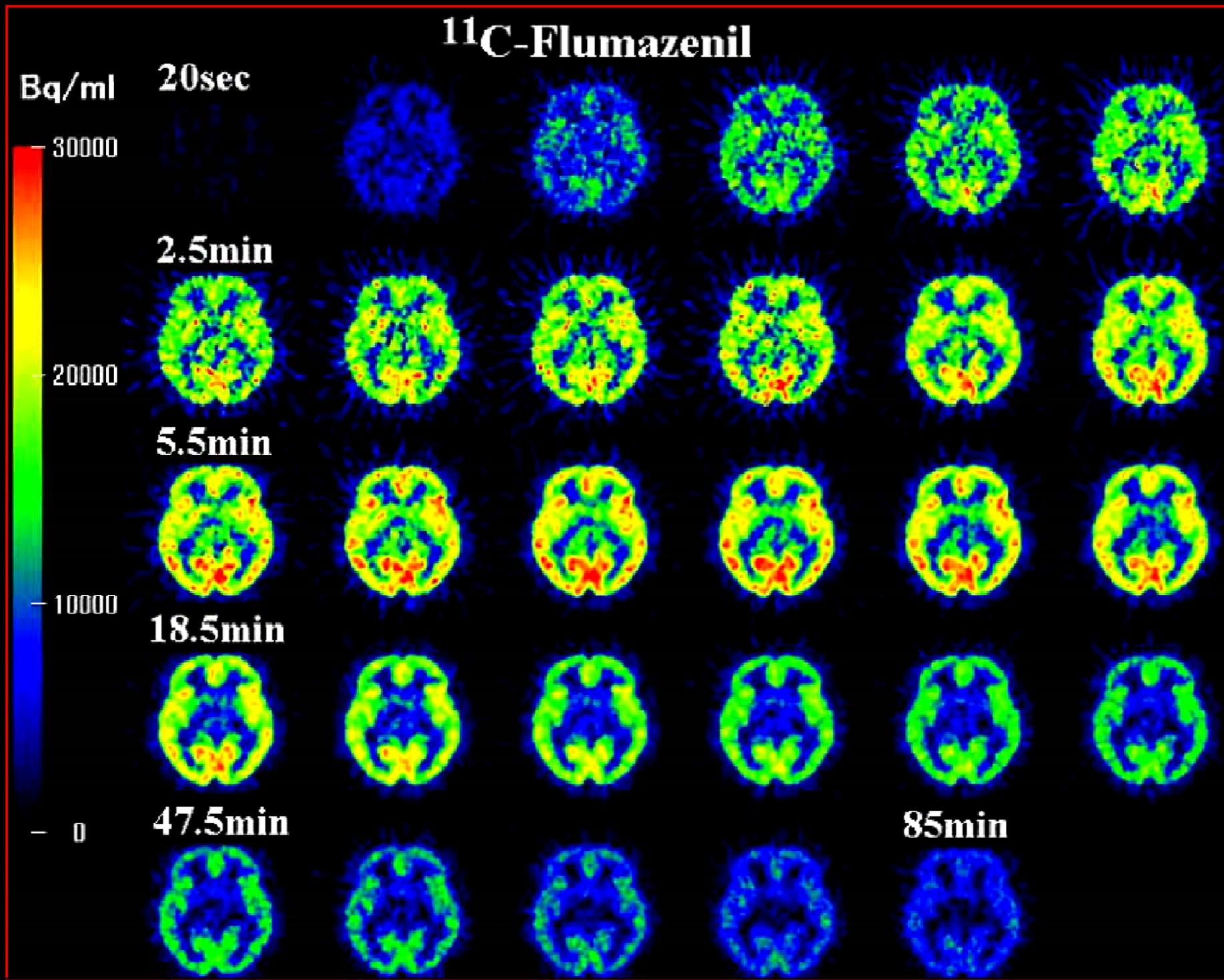
脳ブドウ糖代謝率定量(CMRGlc)。

11C-Flumazenil

ベンゾジアゼピン受容体量定量。(能神経細胞の定量)



定量検査では ダイナミックPET画像 を撮り、薬剤動態を解析



検査中に動脈採血を連続して行い、

Dynamic PET画像から全ての画素の時間放射能曲線を求め、

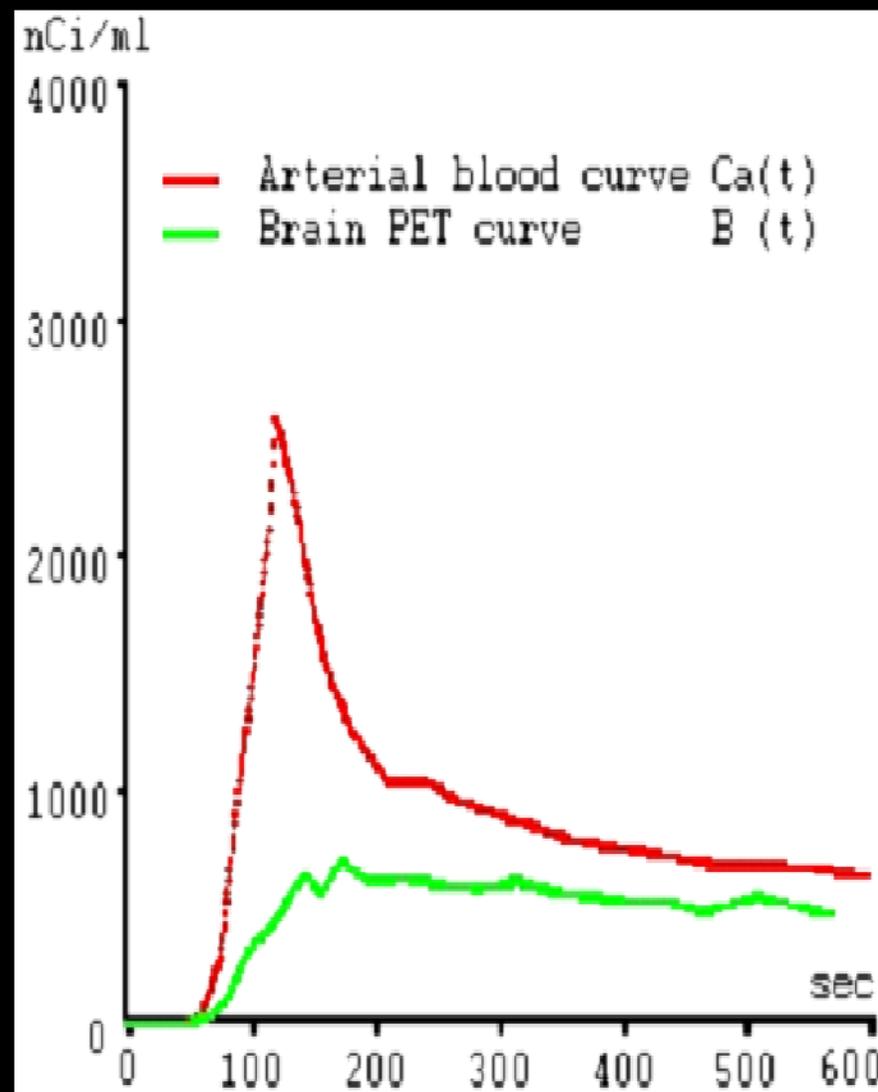
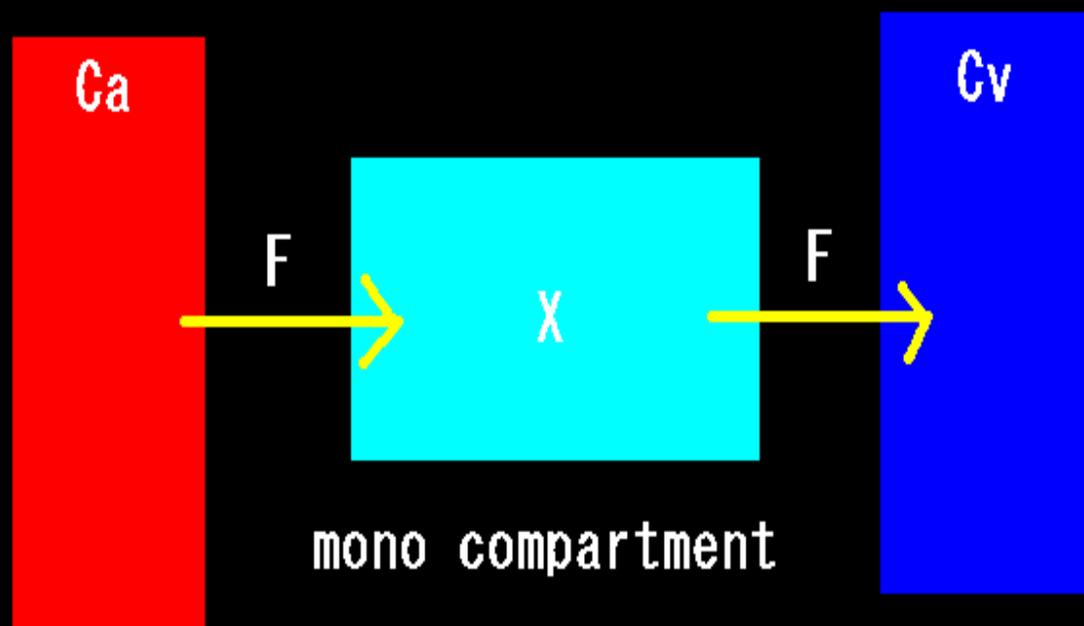
各画素に対して微分方程式を解いて脳血流画像を算出する。

コンパートメントモデル解析

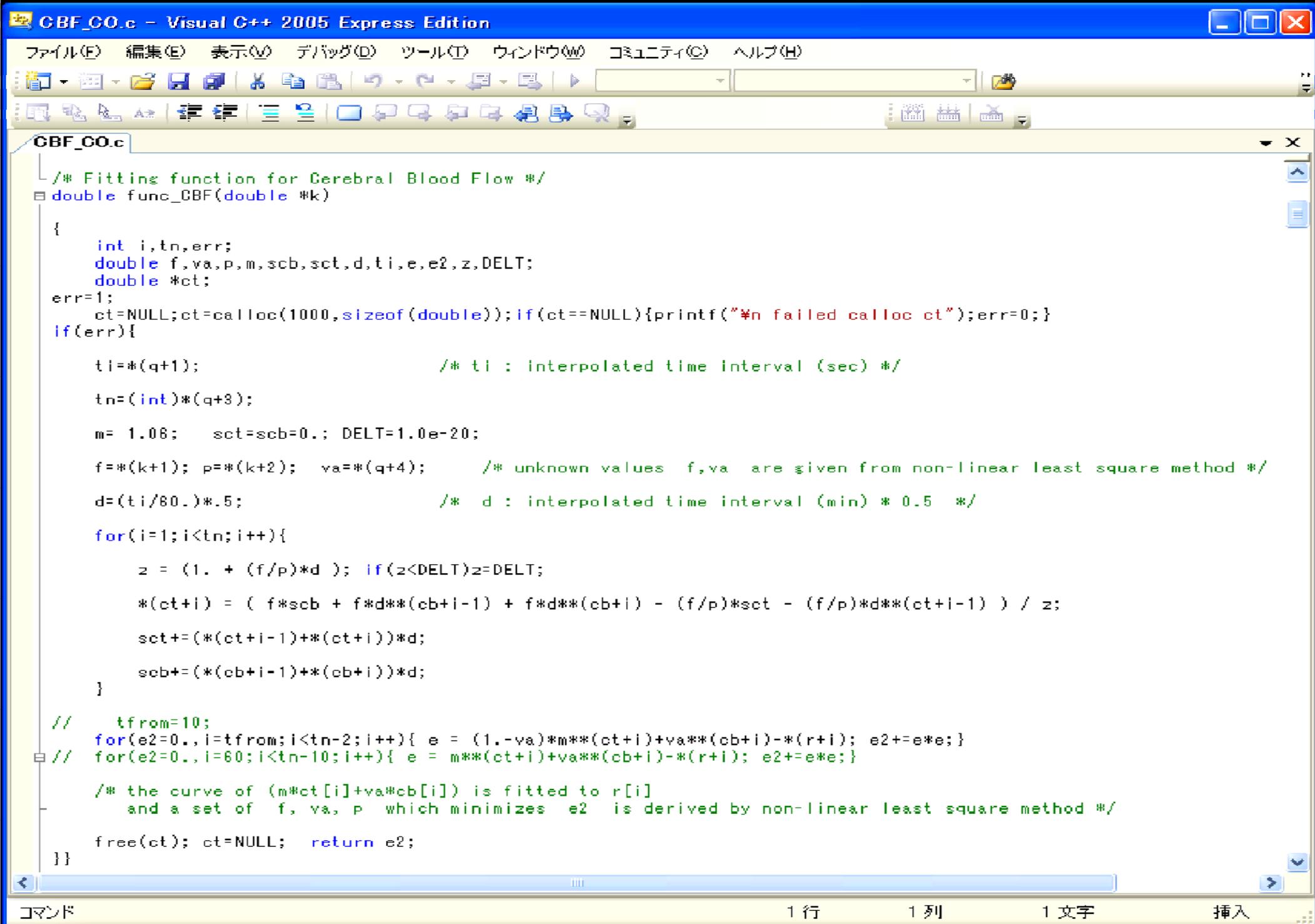
CO₂、H₂Oを用いた脳血流測定

Fickの法則

$$dX(t)/dt = F C_a(t) - F C_v(t)$$



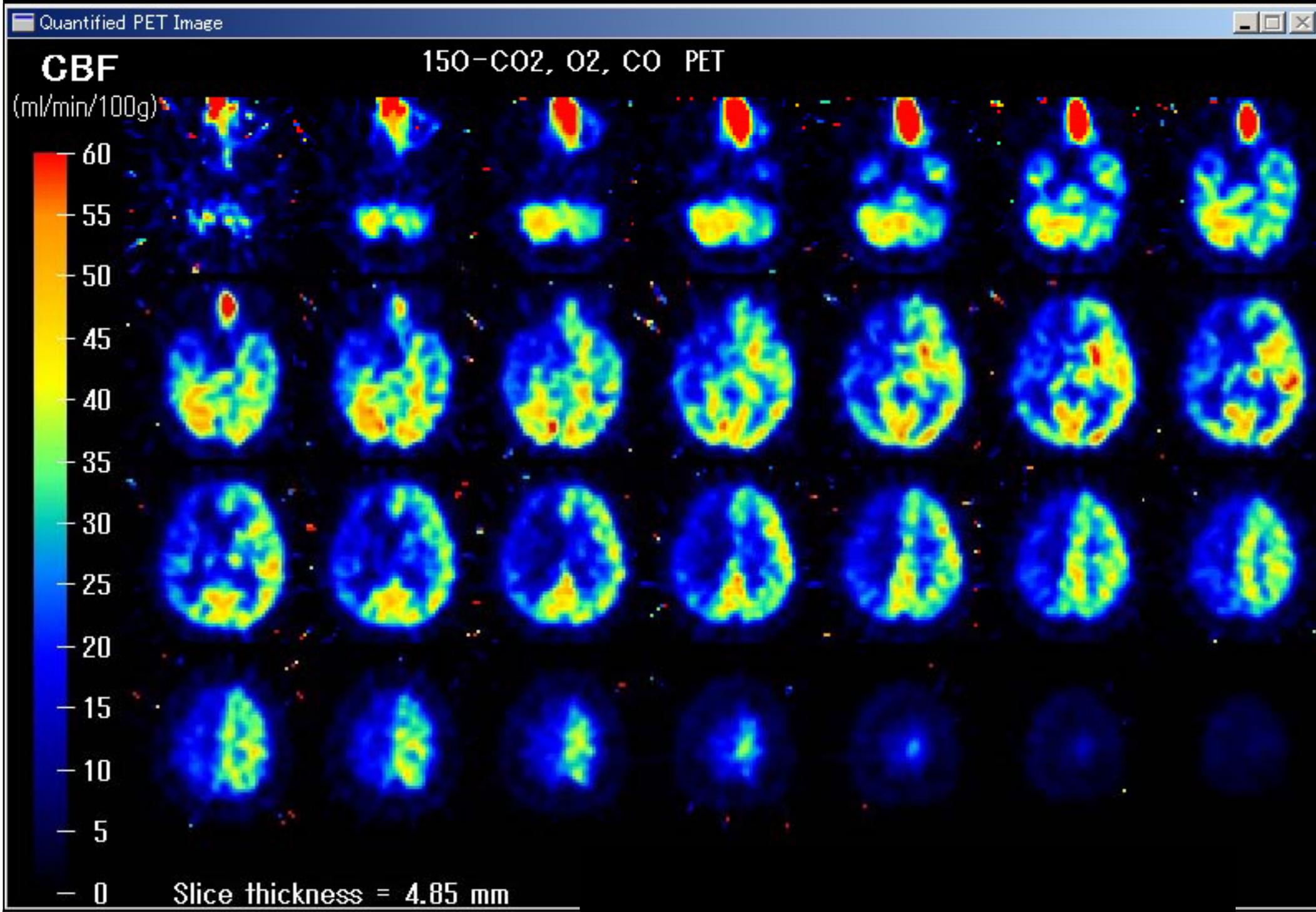
解析プログラムは、核医学診療科医師が作成



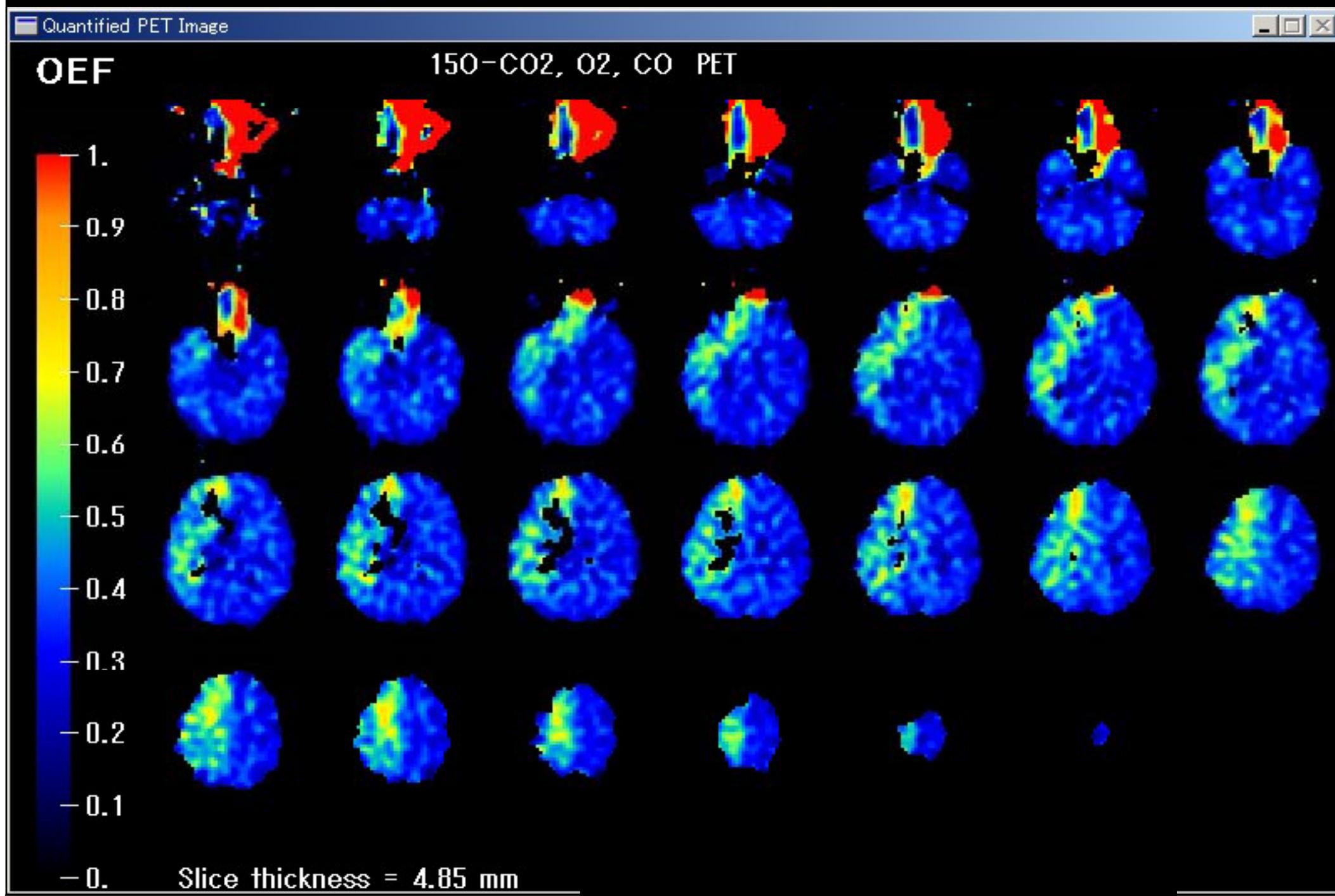
```
GBF_CO.c - Visual C++ 2005 Express Edition
ファイル(E) 編集(E) 表示(V) デバッグ(D) ツール(T) ウィンドウ(W) コミュニティ(C) ヘルプ(H)
GBF_CO.c
/* Fitting function for Cerebral Blood Flow */
double func_GBF(double *k)
{
    int i,tn,err;
    double f,va,p,m,scb,sct,d,ti,e,e2,z,DELT;
    double *ct;
    err=1;
    ct=NULL;ct=calloc(1000,sizeof(double));if(ct==NULL){printf("%n failed calloc ct");err=0;}
    if(err){
        ti=*(q+1);                /* ti : interpolated time interval (sec) */
        tn=(int)*(q+3);
        m= 1.08;    sct=scb=0.; DELT=1.0e-20;
        f=*(k+1); p=*(k+2); va=*(q+4);    /* unknown values f,va are given from non-linear least square method */
        d=(ti/80.)*.5;                /* d : interpolated time interval (min) * 0.5 */
        for(i=1;i<tn;i++){
            z = (1. + (f/p)*d ); if(z<DELT)z=DELT;
            *(ct+i) = ( f*scb + f*d***(cb+i-1) + f*d***(cb+i) - (f/p)*sct - (f/p)*d***(ct+i-1) ) / z;
            sct+=*(ct+i-1)+*(ct+i)*d;
            scb+=*(cb+i-1)+*(cb+i)*d;
        }
        // tfrom=10;
        // for(e2=0.,i=tfrom;i<tn-2;i++){ e = (1.-va)*m***(ct+i)+va***(cb+i)-*(r+i); e2+=e*e;}
        // for(e2=0.,i=60;i<tn-10;i++){ e = m***(ct+i)+va***(cb+i)-*(r+i); e2+=e*e;}
        /* the curve of (m*ct[i]+va*cb[i]) is fitted to r[i]
           and a set of f, va, p which minimizes e2 is derived by non-linear least square method */
        free(ct); ct=NULL; return e2;
    }
}
```

コマンド 1行 1列 1文字 挿入

$^{15}\text{O}\text{-CO}_2$ 脳PET 1画素ずつ方程式を解いて脳血流画像を計算



$^{15}\text{O}\text{-O}_2$ 脳PET 脳の酸素消費率を定量 血流低下部位で増加。
脳梗塞には陥っていないが危険な状態（貧困還流）。



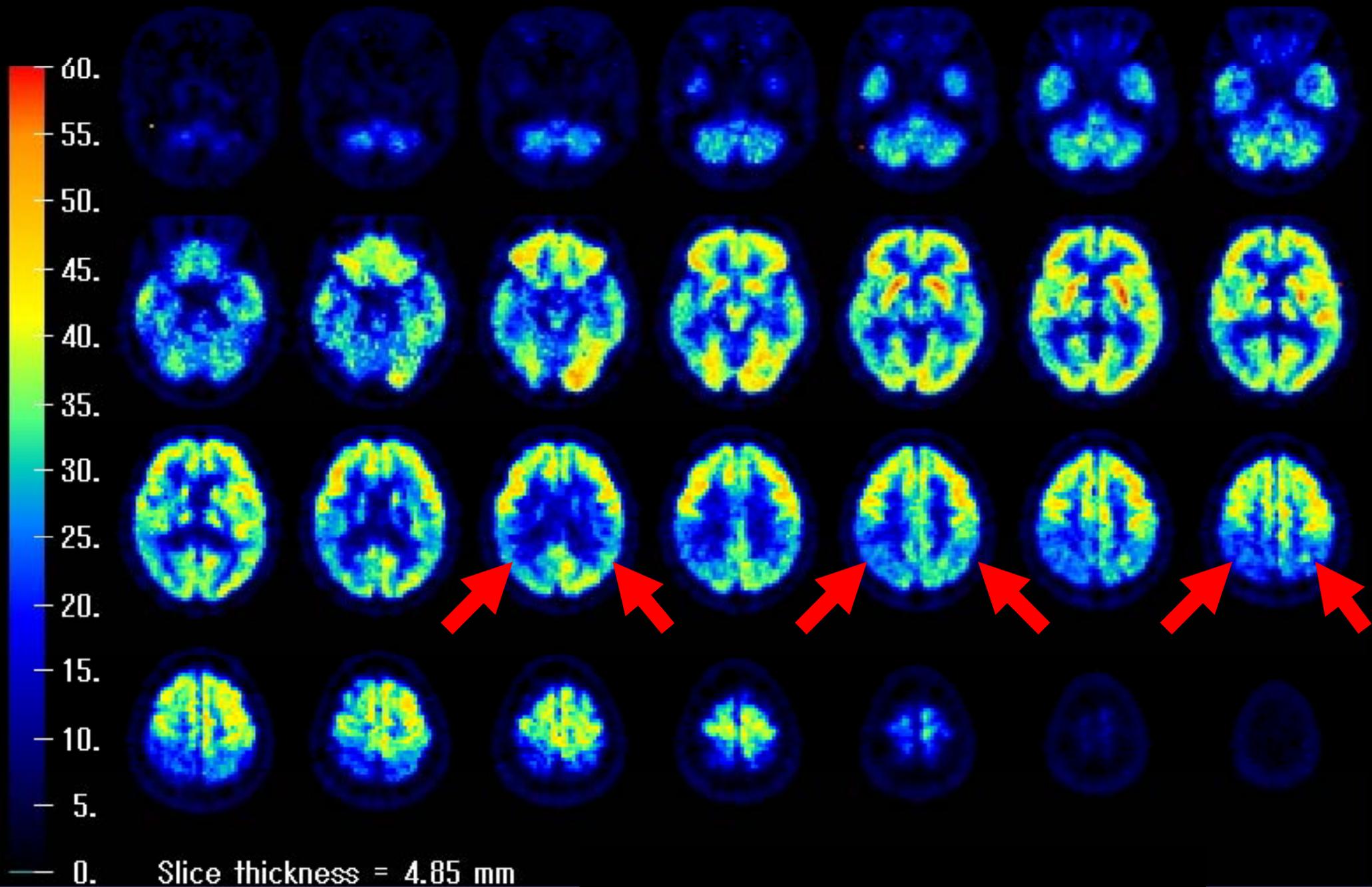
^{18}F -FDG 脳PET 脳のブドウ糖消費量を定量

若年性アルツハイマー病 左右頭頂葉の変性、糖代謝低下。

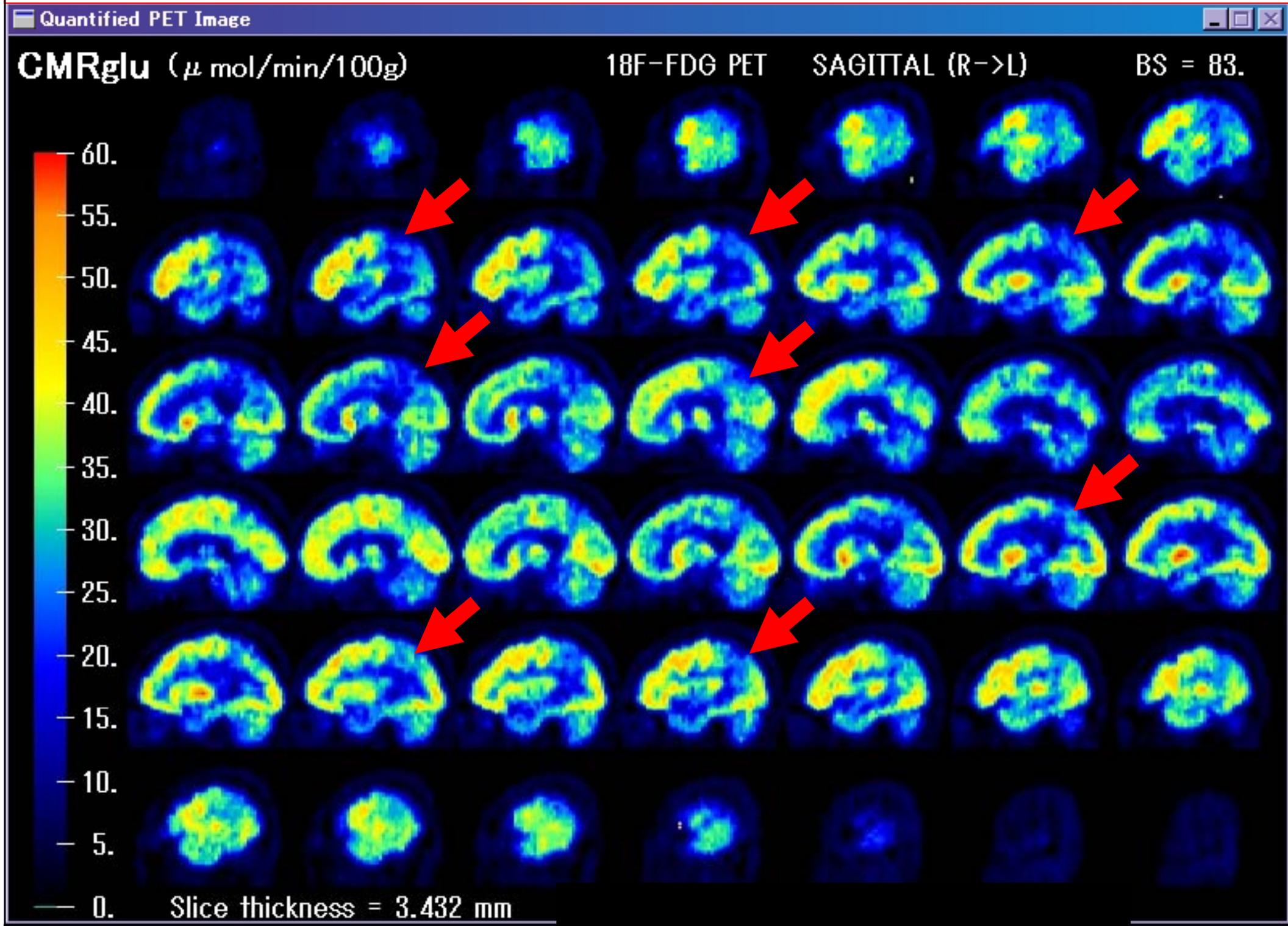
CMRglu ($\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$)

^{18}F -FDG PET

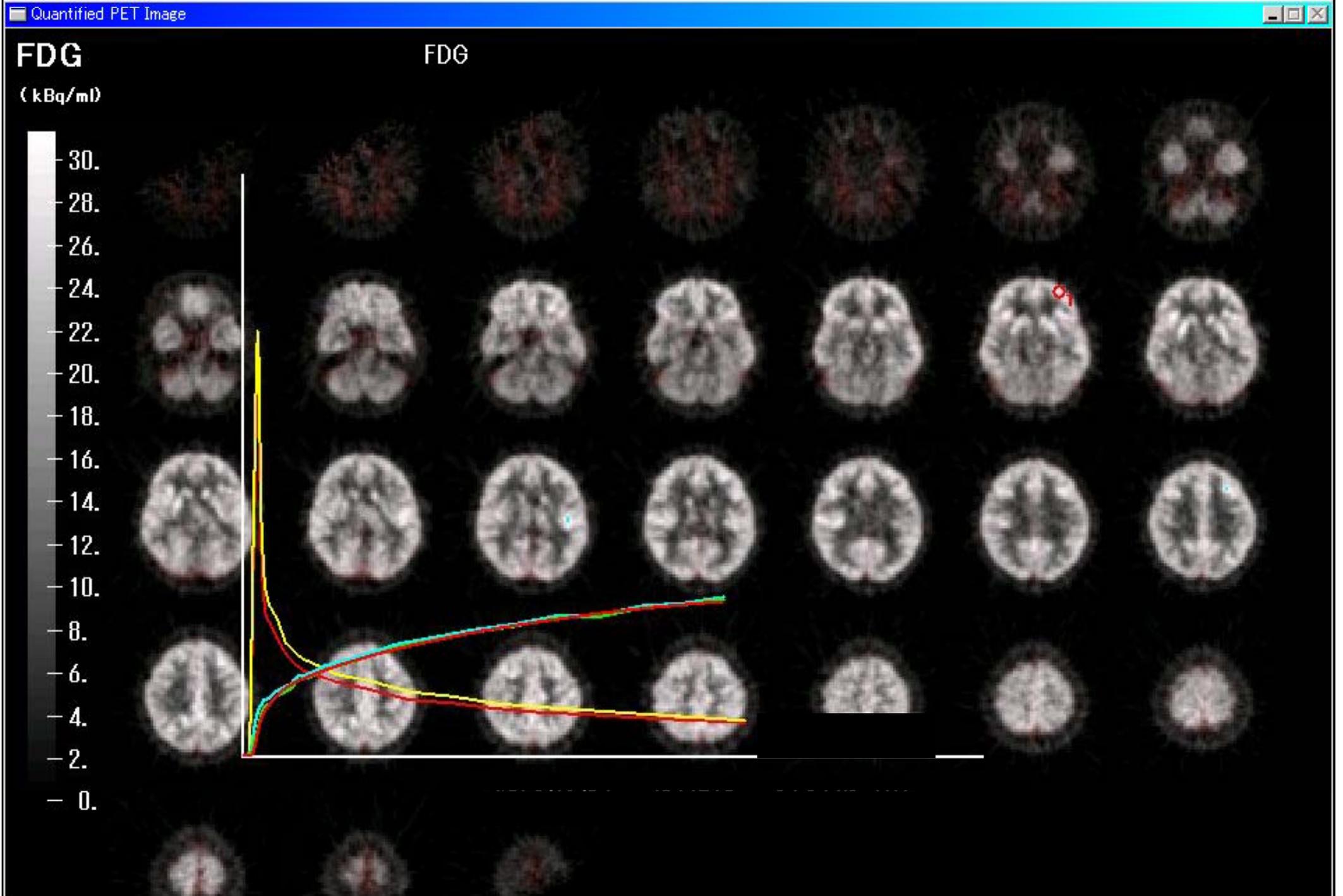
BS = 83.



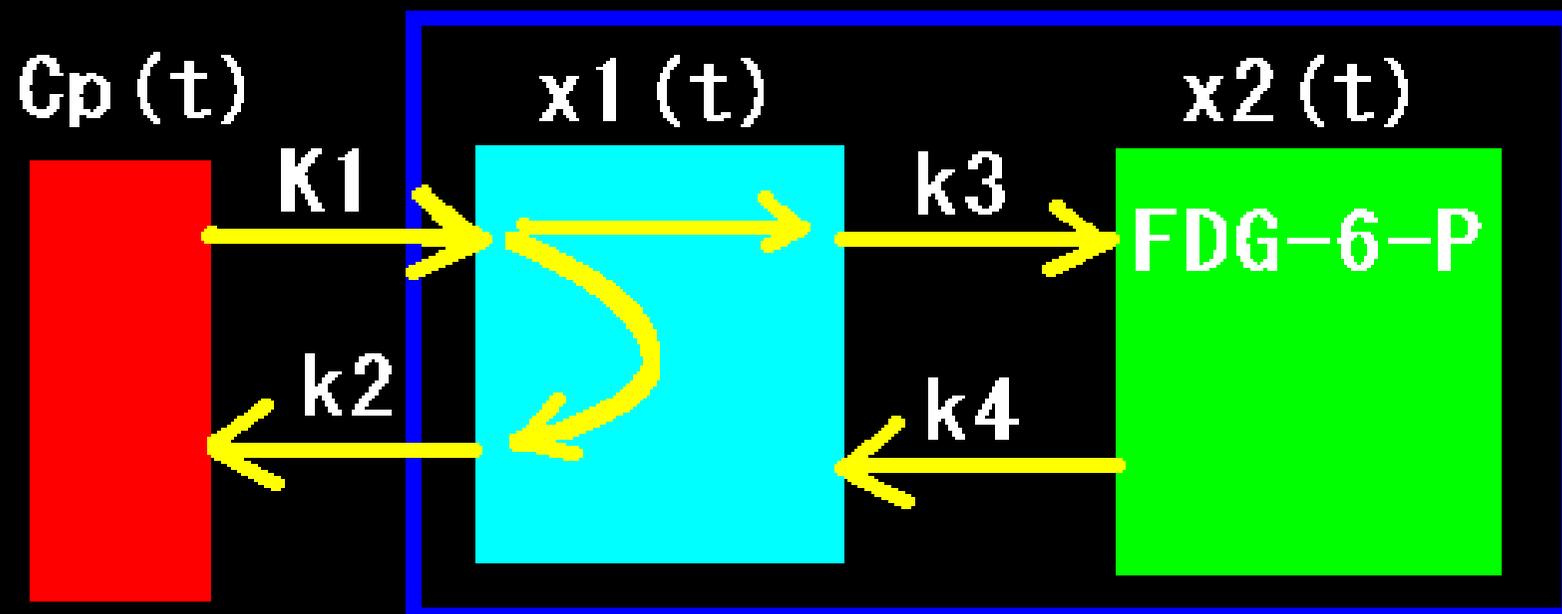
若年性アルツハイマー病 左右頭頂葉の変性、糖代謝低下。



ダイナミック脳PET 1画素ずつ方程式を解いて糖代謝画像を計算



FDG (フルオロデオキシグルコース) における 3コンパートメントモデル解析



$$\frac{dC_p}{dt} = k_2 x_1 - K_1 C_p$$

$$\frac{dx_1}{dt} = K_1 C_p + k_4 x_2 - (k_2 + k_3) x_1$$

$$\frac{dx_2}{dt} = k_3 x_1 - k_4 x_2$$

$$\text{ブドウ糖摂取量} = \frac{\text{血糖値} \times K_1 \times k_3 / (k_2 + k_3)}$$

0.42

左右頭頂葉のK1(血流量に相関する速度定数)は低下していない。
同部位の脳血管は正常と判断される。

K1 (ml/min/g)

18F-FDG PET

BS = 83.

(× 0.01)

12.

10.

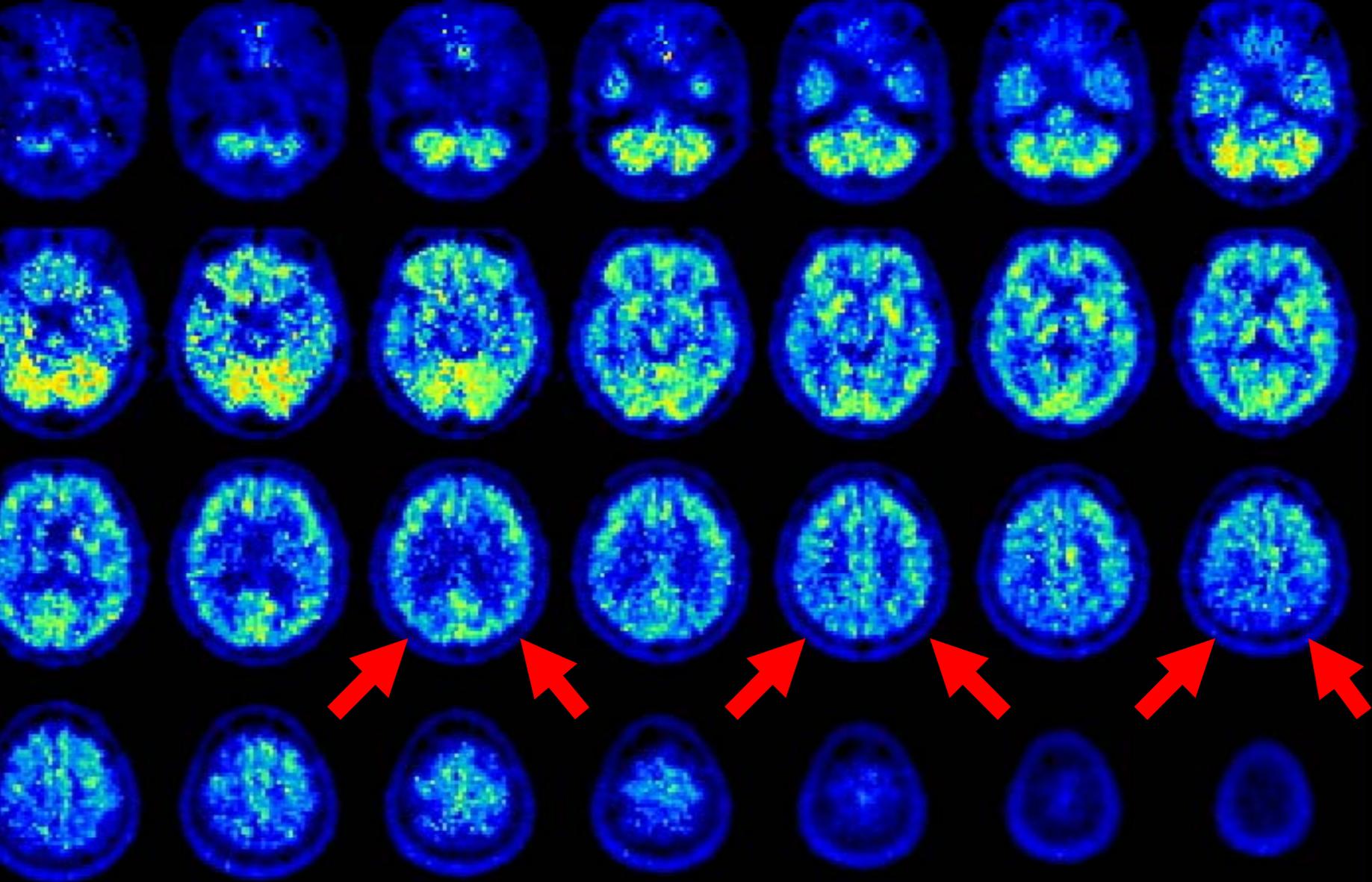
8.

6.

4.

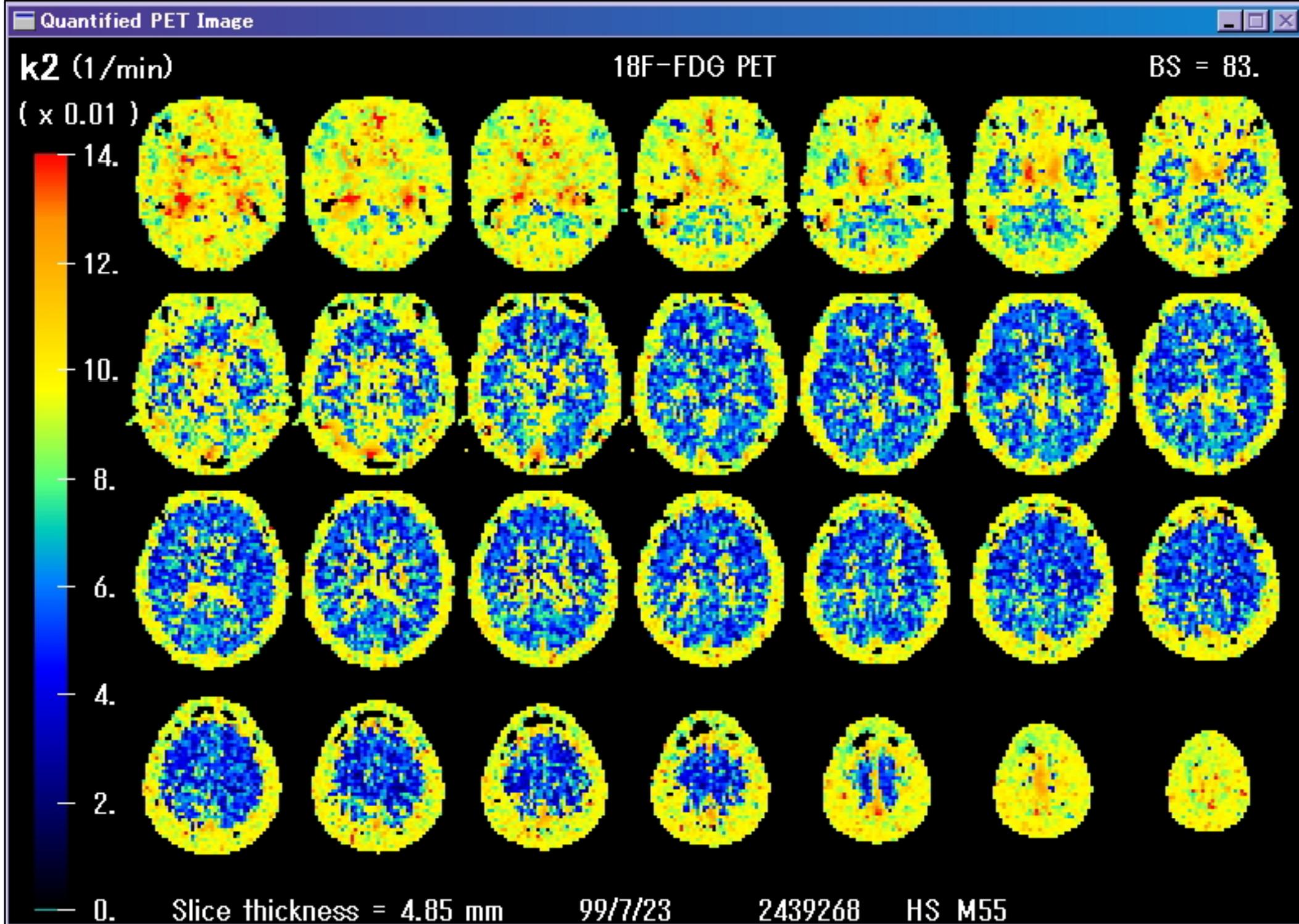
2.

0.



— Slice thickness = 4.85 mm

k2画像はブドウ糖を撮取しない組織分布画像になる。



左右頭頂葉の k_3 (脳組織が糖を吸い込む速度定数)が低下している。
同部位の脳血管は正常だが、脳組織が異常と判断される。

k_3 (1/min)

^{18}F -FDG PET

BS = 83.

($\times 0.01$)

10.

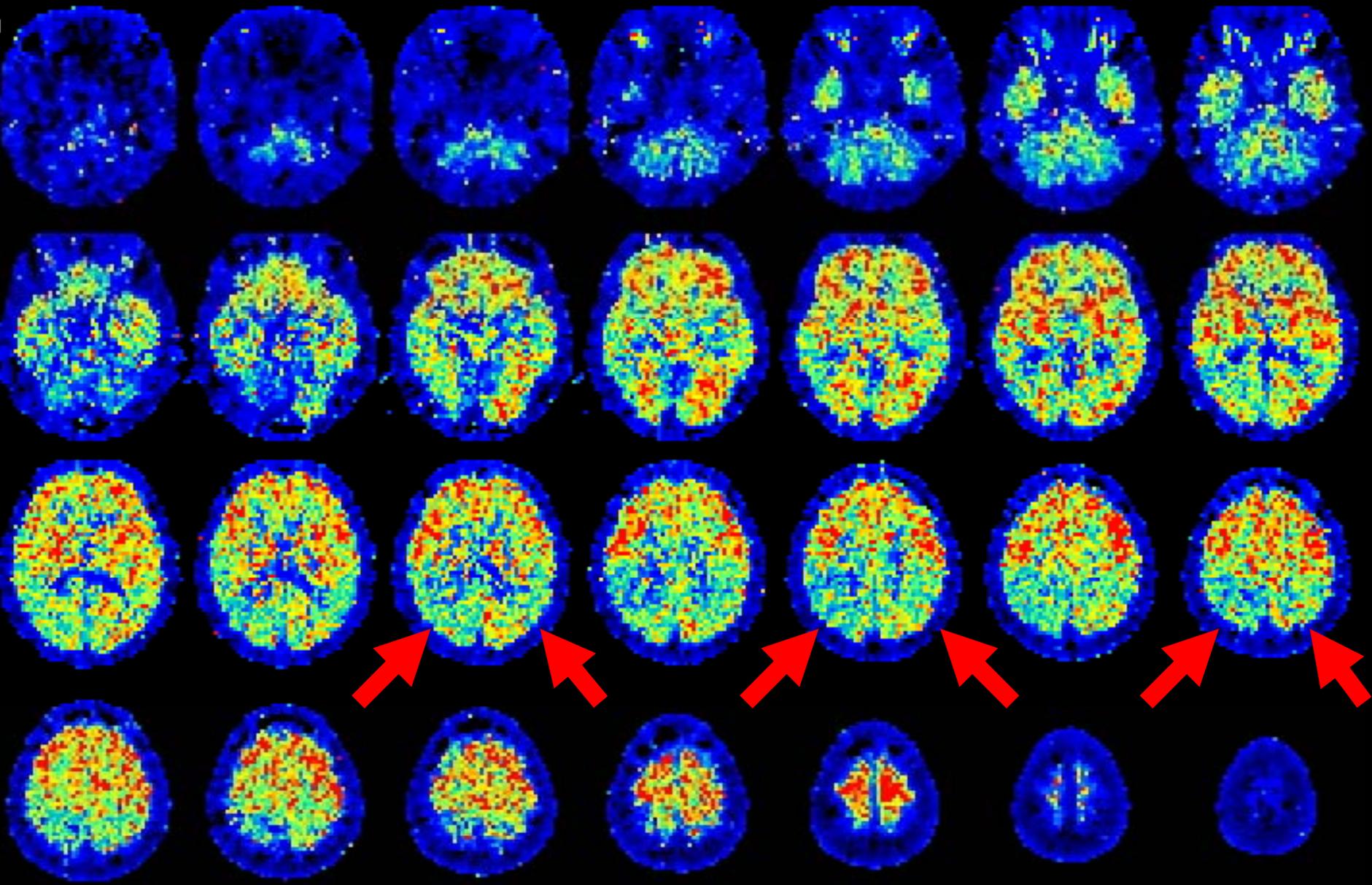
8.

6.

4.

2.

0.



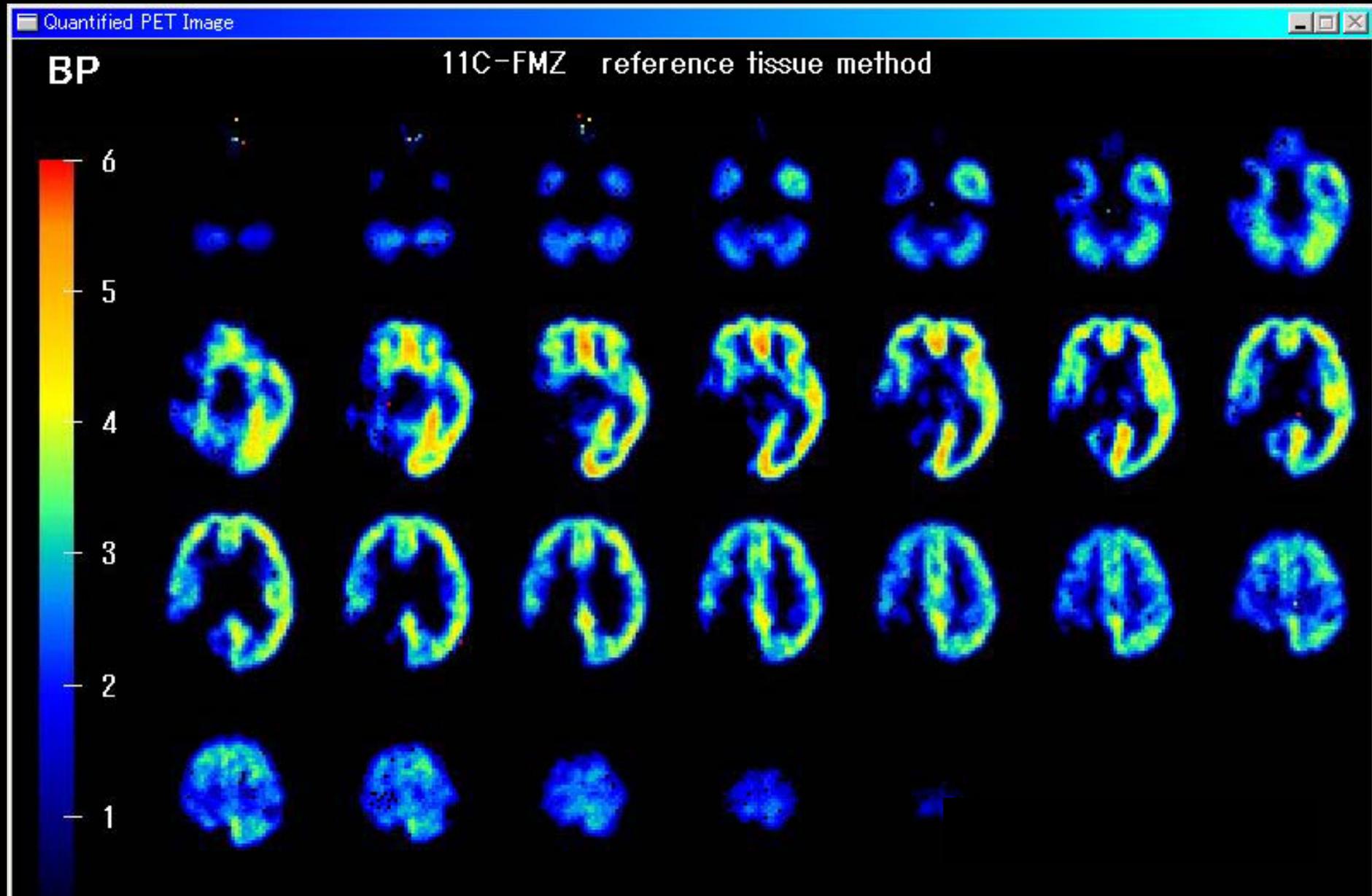
Slice thickness = 4.85 mm

11C-フルマゼニルPET

正常脳神経細胞の分布図

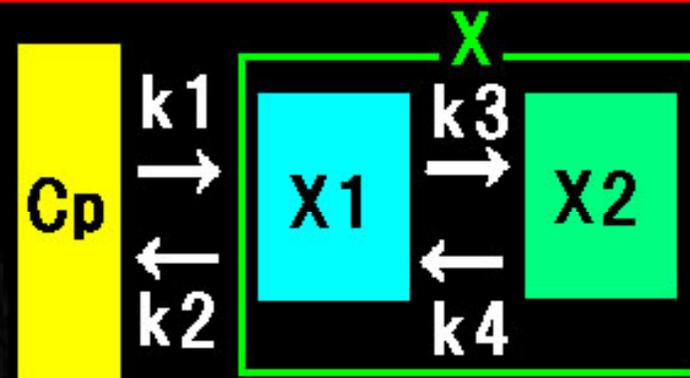
Binding Potential (BP) ($BP=K3/K4$) 受容体結合能の定量化

交通外傷後の高次機能障害の精査、てんかん焦点の検索に有用。



フルマゼニルは、脳神経細胞に特異的に結合する分子

3コンパートメントモデル解析

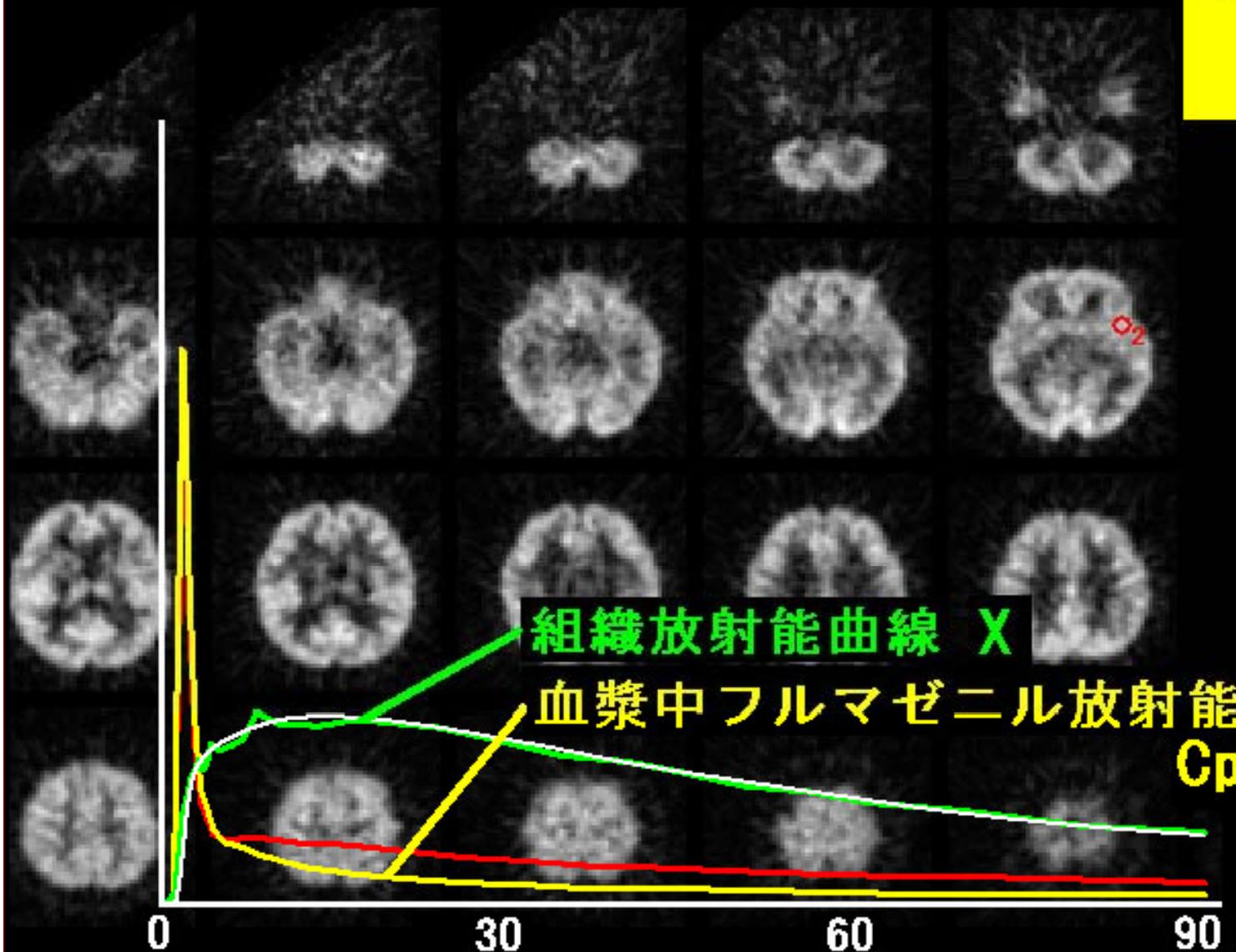


受容体結合能
(Binding Potential BP)

$$BP = \frac{k_3}{k_4}$$

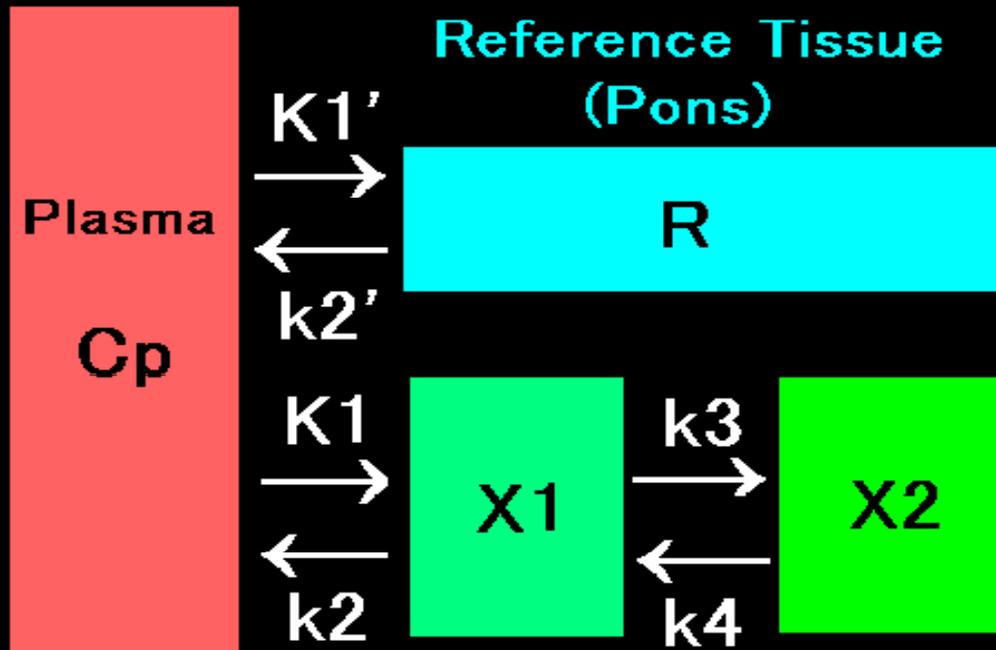
分布容積
(Distribution Volume DV)

$$DV = \frac{k_1}{k_2} (1 + BP)$$



採血データを使わない解析法

Reference Tissue model



薬剤の受容体が無い組織を
Reference tissue とする

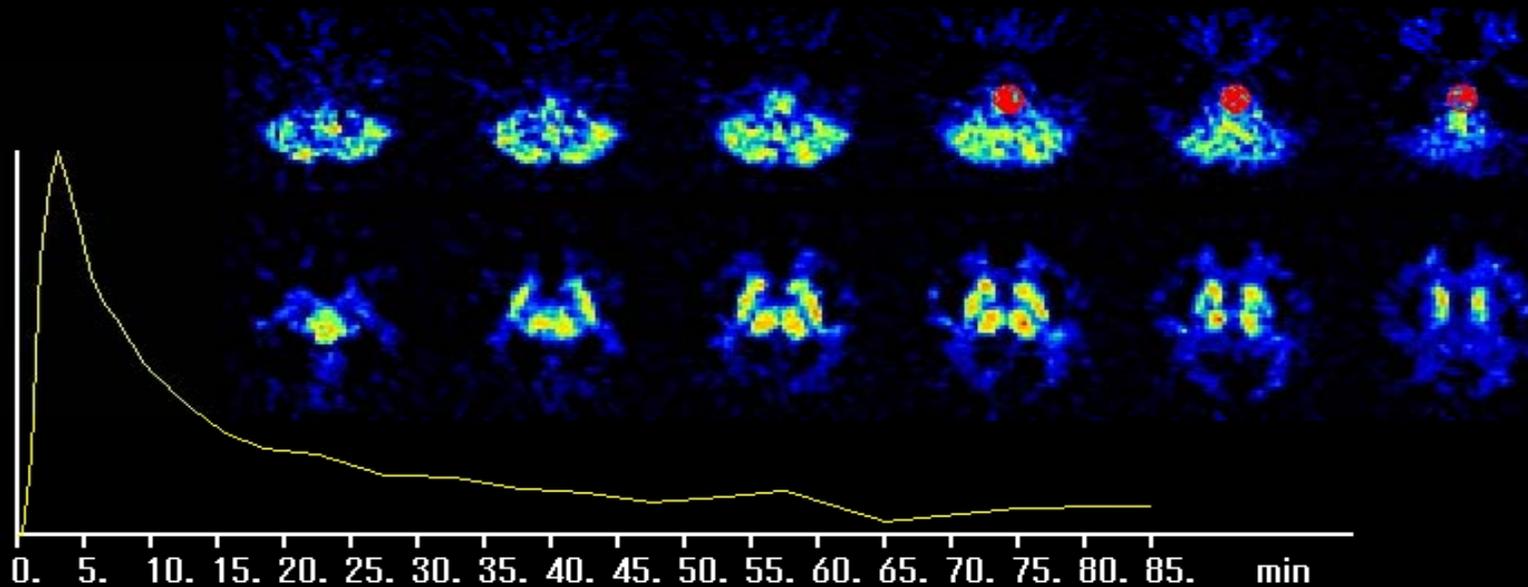
$$dR/dt = K1' Cp - k2'R$$

$$dX1/dt = K1 Cp - k2 X1 - k3 X1 + k4 X2$$

$$dX2/dt = k3 X1 - k4 X2$$

$$K1'/k2' = K1/k2$$

Cp を用いずに $k3/k4 (=BP)$ が
計算できる



心臓のPET検査

15O-H₂O

心筋血流量定量(MBF)。安静時、ATP負荷時MBFを測定し、冠血管血流予備能定量(Coronary Flow Reserve CFR)

15O-CO

心腔内血液分布像。

15O-O₂

心筋酸素摂取率定量(OEF)。

11C-Acetate

心筋酸素摂取率定量。

摂取された酢酸は酸素によってCO₂とH₂Oに代謝される。

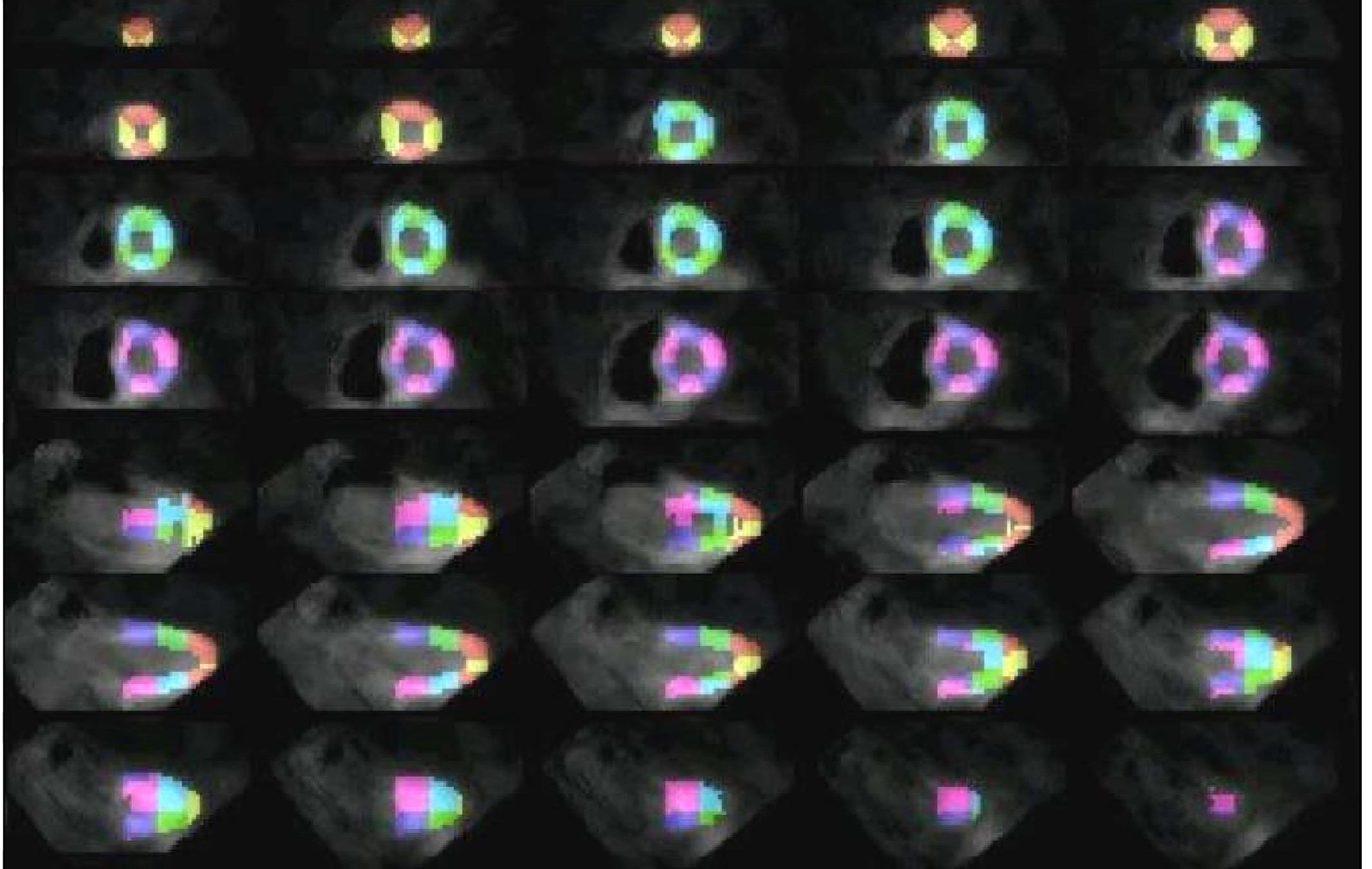
18F-FDG

心筋ブドウ糖代謝率定量(MGU)。

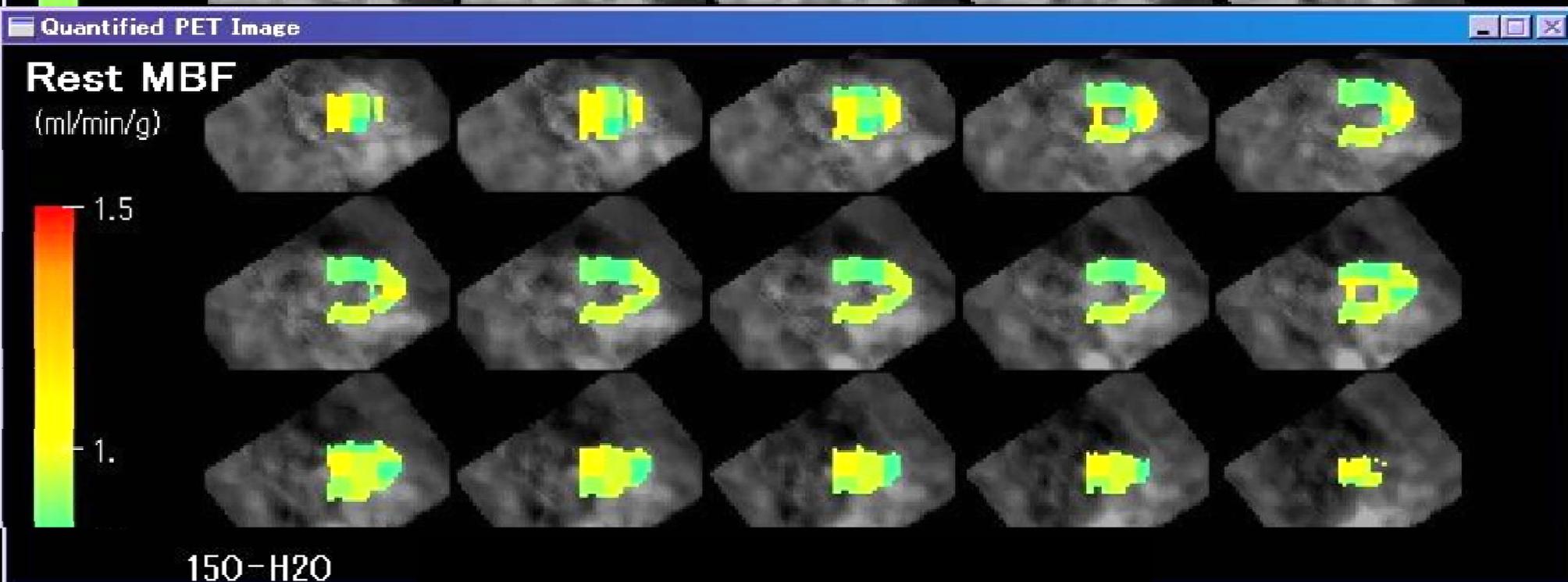
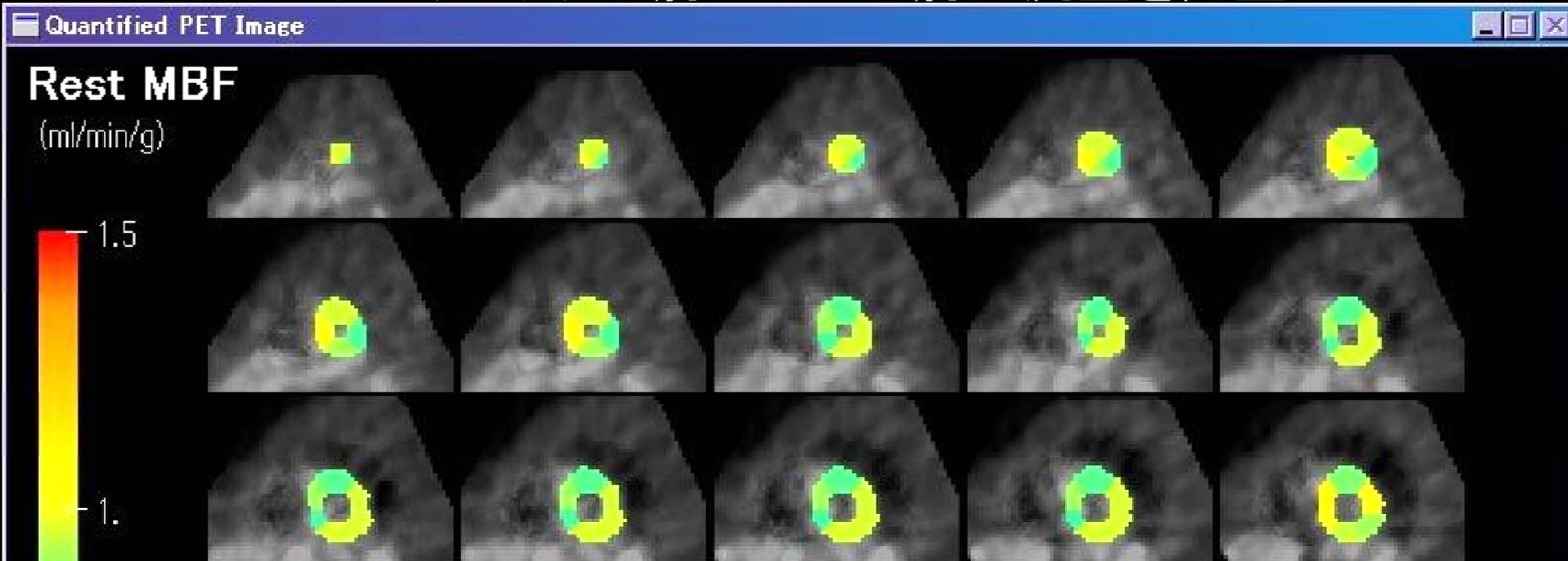


心筋を16区域に分割して、各区域の心筋血流量を
微分方程式を解いて算出する。

Slice thickness = 3.432

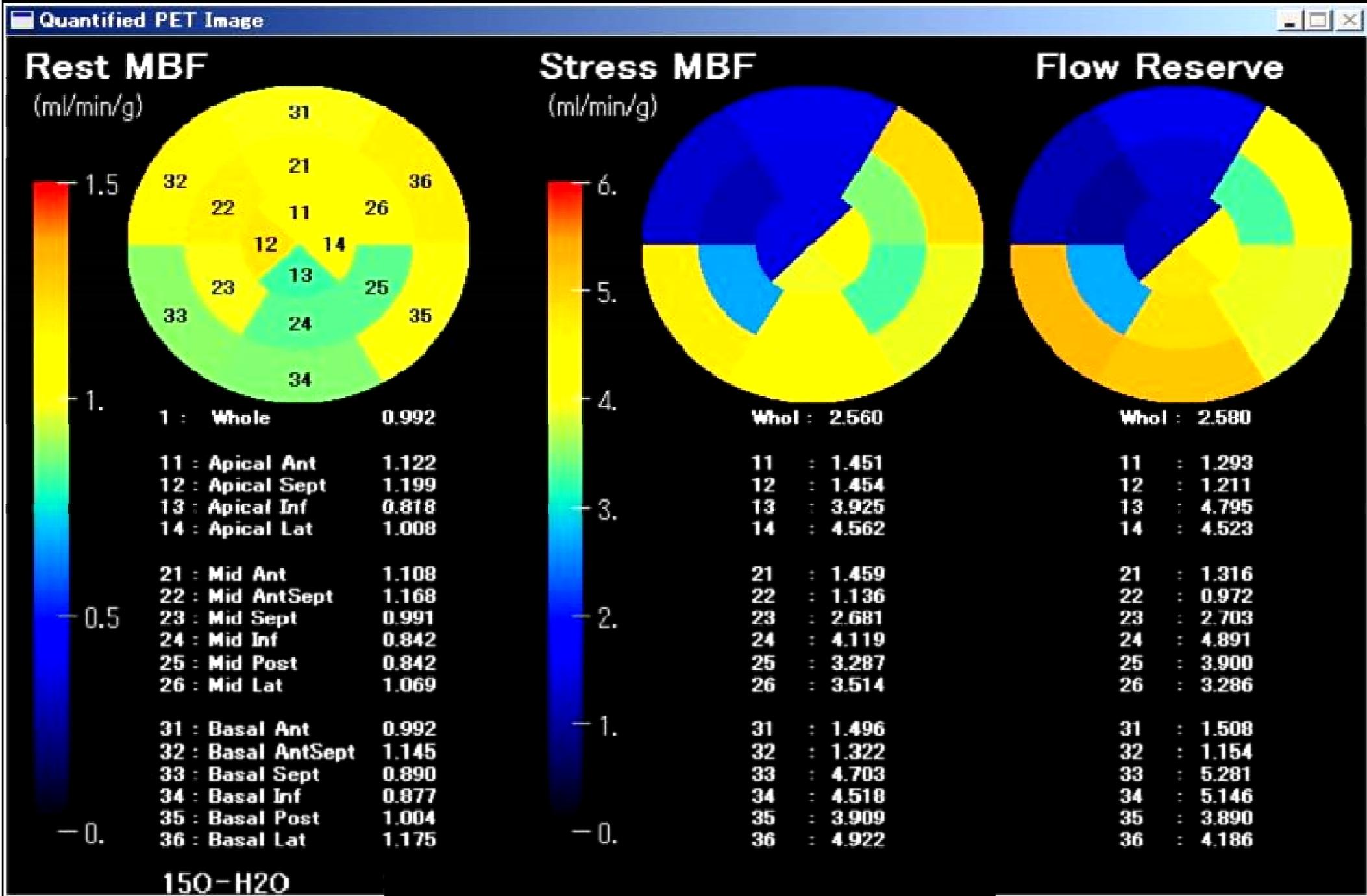


$^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ ダイナミック心筋PET 心筋血流量を定量



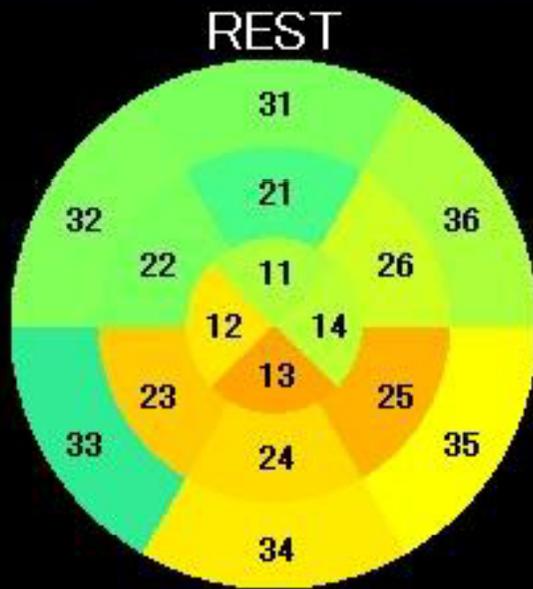
$^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ 心筋PET 安静状態では心筋血流が正常でも

薬剤負荷をかけると血流が低下する病気(狭心症など)を調べる。



PTF

(g/ml)



1 : Whole	0.665
11 : Apical Ant	0.623
12 : Apical Sept	0.736
13 : Apical Inf	0.874
14 : Apical Lat	0.637
21 : Mid Ant	0.556
22 : Mid AntSept	0.590
23 : Mid Sept	0.795
24 : Mid Inf	0.760
25 : Mid Post	0.847
26 : Mid Lat	0.649
31 : Basal Ant	0.592
32 : Basal AntSept	0.596
33 : Basal Sept	0.536
34 : Basal Inf	0.731
35 : Basal Post	0.688
36 : Basal Lat	0.622

150-H2O

PTF

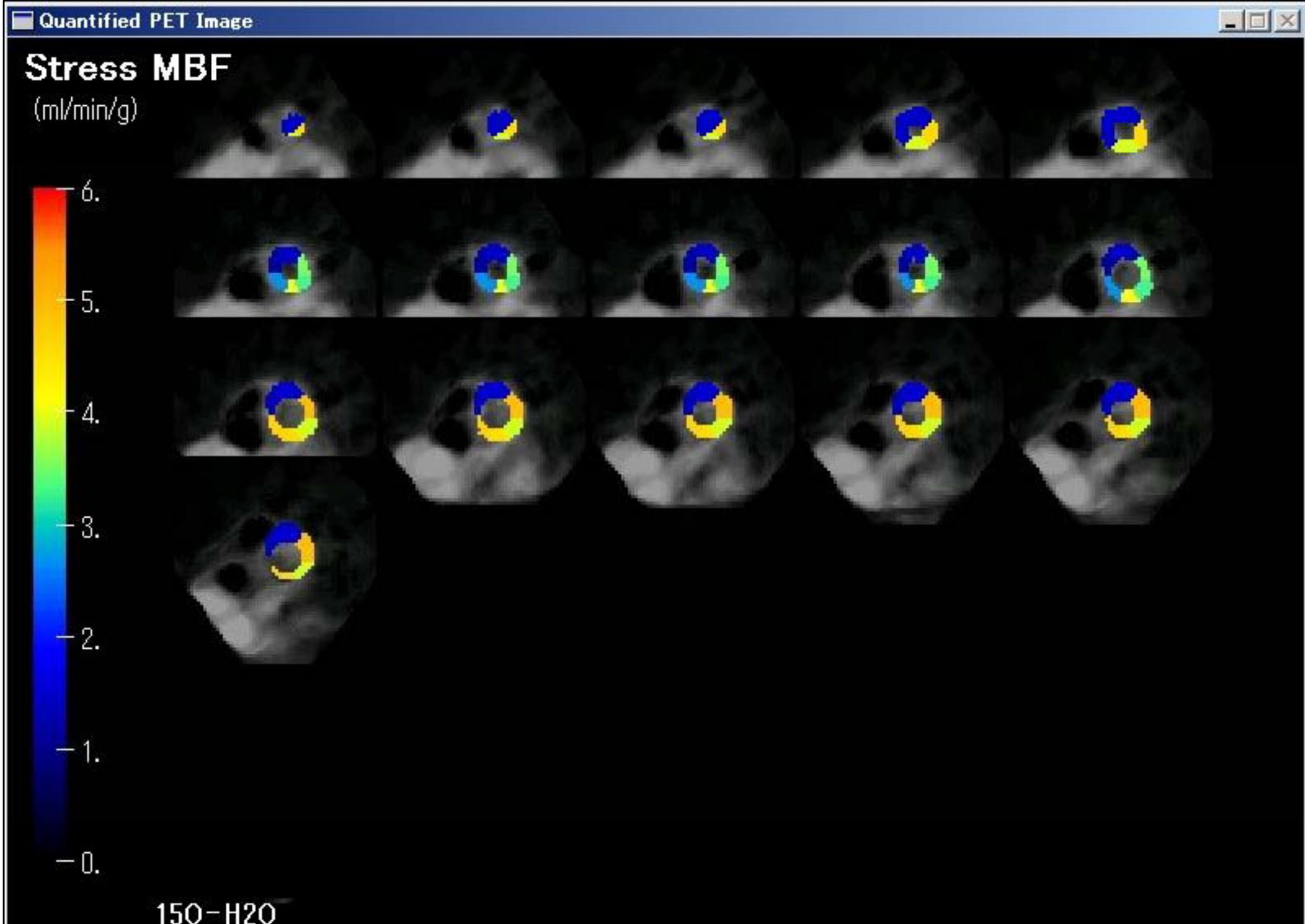
(Perfusable Tissue Fraction)

血液分布が可能な心筋組織量を定量している。

心筋障害の早期診断に有用

ATP負荷時 局所心筋血流定量画像

労作性狭心症



^{11}C -CGP を用いた心筋PET検査

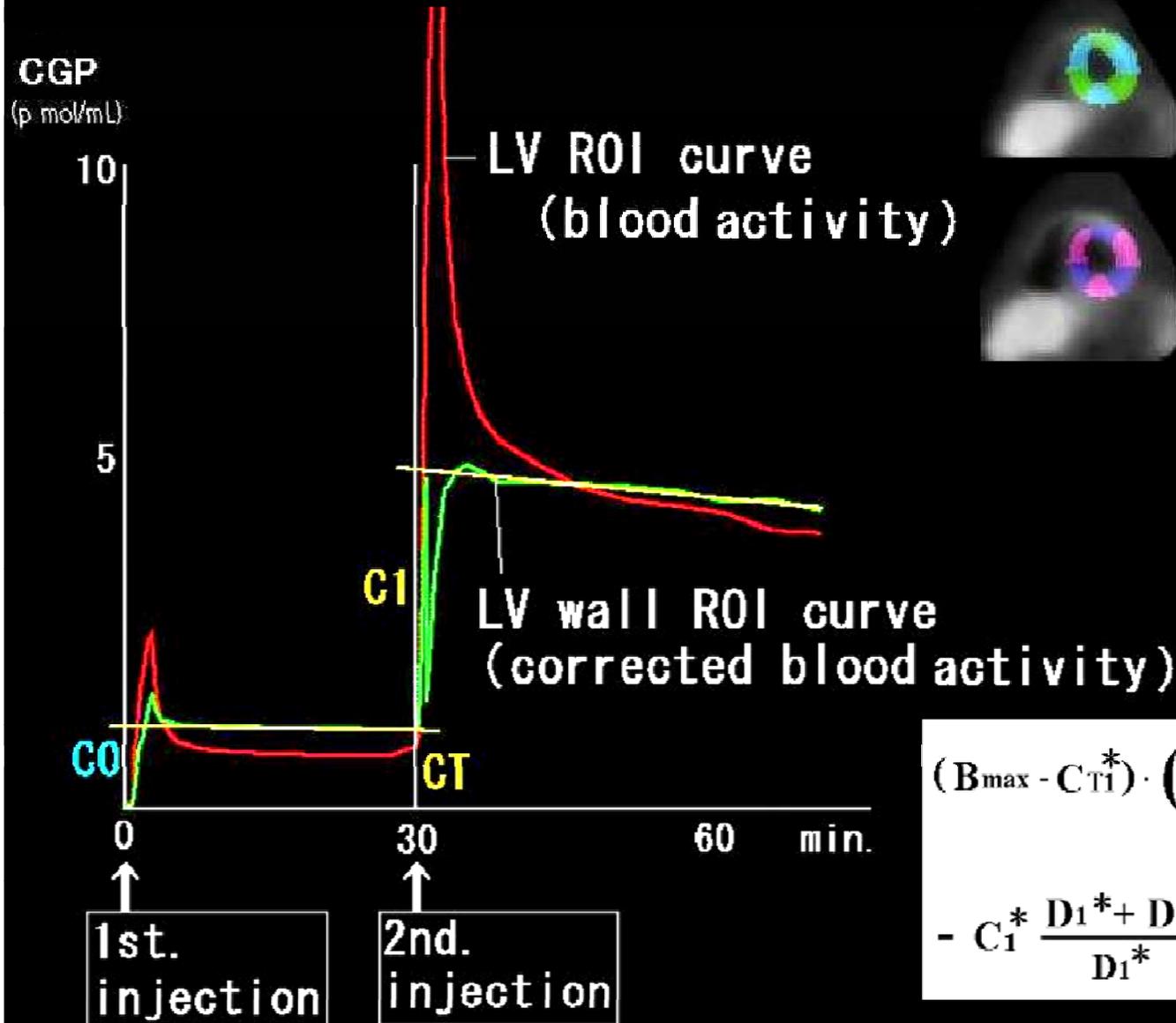
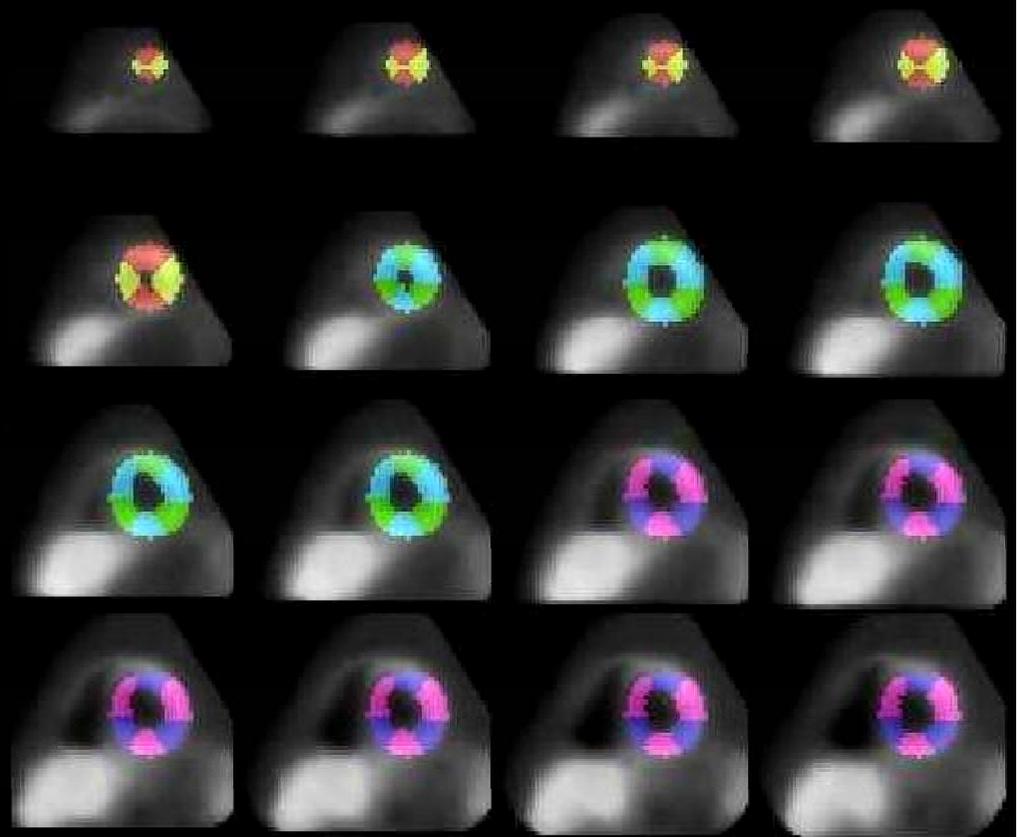
^{11}C -CGPは、心筋交感神経 β 受容体に高い親和性を示す。

局所心筋交感神経 β 受容体密度(B_{\max})の定量プログラム

心不全が重症化するほど心筋 β 受容体密度が減少する。

心不全の代償機構である交感神経機能亢進が
心筋 β 受容体のダウンレギュレーション(減少)を起こす
病態生理を定量的に測定できる。このPET検査は、
心不全症例に対する β 遮断薬療法の効果判定に有効。

心筋の局所関心領域を3次元的に自動設定し、局所の放射能曲線からβ受容体量 Bmax を算出。



$$(B_{\max} - C_{T1}^*) \cdot \left(1 - \exp \left(\left(\frac{D_1^* + D_1}{D_0^*} \right) \cdot \log \left(\frac{B_{\max} - C_0^*}{B_{\max}} \right) \right) \right)$$

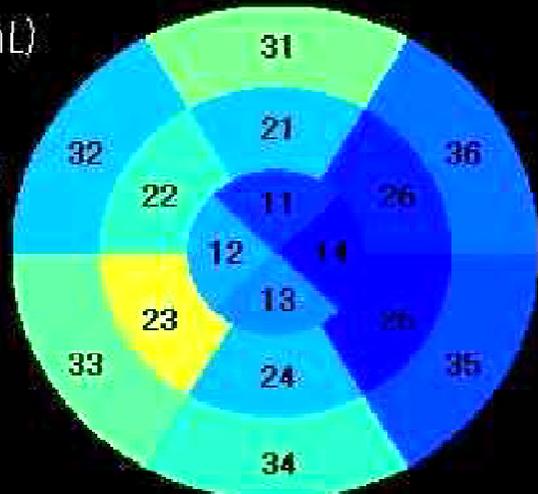
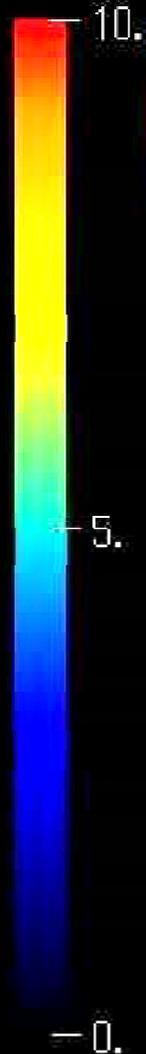
$$- C_1^* \frac{D_1^* + D_1}{D_1^*} = 0$$

心筋の局所交感神経β受容体密度を 極座標表示、短軸像との重ね合わせで表示

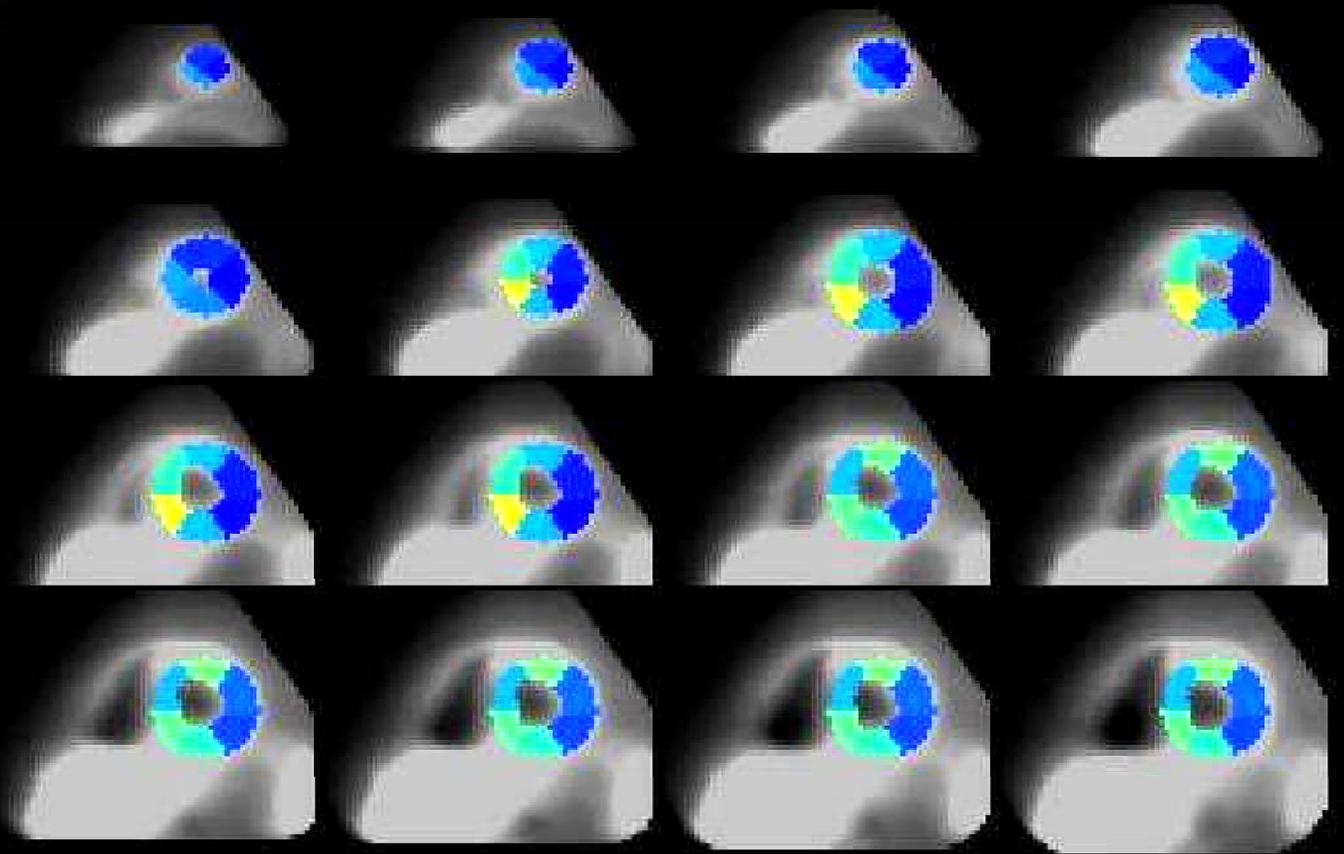
Quantified PET Image

CGP Bmax

(pmol/mL)



1 : Whole	4.277
11 : Apical Ant	3.494
12 : Apical Sept	4.439
13 : Apical Inf	4.187
14 : Apical Lat	3.099
21 : Mid Ant	4.613
22 : Mid AntSept	5.245
23 : Mid Sept	6.479
24 : Mid Inf	4.597
25 : Mid Post	3.050
26 : Mid Lat	3.342
31 : Basal Ant	5.726
32 : Basal AntSept	4.634
33 : Basal Sept	5.578
34 : Basal Inf	5.250
35 : Basal Post	3.673
36 : Basal Lat	3.969



算出された交感神経β受容体密度Bmaxは、

健常者 9.5±2.1 pmol/mLに対し、
心不全患者 5.3±1.7 pmol/mLで、
有意な低値が算出された (p<0.01).

心不全の臨床的重症度と有意な負相関を示した。

NYHA	class1	7.8 pmol/mL
	class2	5.0
	class3	4.8
	class4	4.0

臨床的に有用な指標と考えられる。

北海道大学で開発したPET検査用ソフトウェア

腫瘍診断用ソフトウェア

ブドウ糖集積画像 (FDGPET) 解析ツール

蛋白合成画像 (メチオニンPET) 解析ツール

放射線治療支援用PET画像解析ソフトウェア

脳機能解析ソフトウェア

脳血流、脳酸素代謝解析ソフトウェア

脳神経細胞密度解析ソフトウェア

脳ブドウ糖代謝解析ソフトウェア

心機能解析ソフトウェア

心筋血流解析ソフトウェア

心筋交感神経受容体解析ソフトウェア

心筋ブドウ糖代謝解析ソフトウェア