

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861123

研究課題名(和文)薬物動態モデルの簡素化による安定かつ高精度な受容体濃度解析手法の開発

研究課題名(英文)Development of stable and high-precision receptor concentration analysis method based on simplified pharmacokinetic model

研究代表者

坂口 和也 (Sakaguchi, Kazuya)

北里大学・医療衛生学部・講師

研究者番号：40521175

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：PET薬物動態解析において、動脈採血を経ることなく、また、薬剤投与直後からの経時的撮像ではない投与一定時間後からの撮像を可能とするモデルを構築し、実装・評価を行った。
本手法はLogan plotで代表されるグラフ解析法の一つで、投与から一定時間経過後の時間放射能曲線を3本の指数関数の線形和で示される新しいモデルを構築した。また、ラゲール多項式近似で推定した速度定数から、総分布容積および受容体結合能を算出する手法についても考案した。
提案手法は無雑音の状況下では速度定数の推定が良くできているものの、雑音を含む系に対しては推定分散が著しく大きくなった。

研究成果の概要(英文)：A novel estimation method which allows PET acquisition after administration certain time without the arterial blood sampling was proposed in this study.
The proposed method is a kind of graphical analysis such as Logan plot, constructed a new model represented a tissue time-activity curve after a certain time from drug administration by a linear sum of three exponential function. Moreover, the rate constants were estimated by Laguerre polynomial approximation, and then calculated the total volume of distribution and receptor binding potential.
The proposed method was sensitive noise of image, and estimated variance was significantly greater compared with other estimation methods.

研究分野：核医学, 医用画像工学

キーワード：分子イメージング 薬物動態解析 脳・神経 核医学 放射線

1. 研究開始当初の背景

PET (positron emission tomography)を用いた神経受容体結合能推定では、薬物速度論に立脚し、投与した放射性薬剤の脳内分布の経時的变化から、受容体濃度を反映する指標である結合能を、最小二乗法などにより推定した速度定数の比によって算出する。

しかしながら、投与可能な薬剤量は、生体の挙動を乱さない程度の極めて少ない量である必要があり、そこから発する放射線量も薬剤の脳内分布を描出するために充分とは言いがたい量でしかなく、放射線計測の統計的揺らぎに起因する雑音が高くなる。一方で、撮像時間を、投与直後の急速かつ高放射能時には短く、その後は段階的に長くとる工夫がなされているが、不等間隔で取得された画像は、推定の段階において、問題を難しくする一因となっている。

このような状況下で、非線形最小二乗法を用いた場合、雑音により局所解に陥りやすくなり、一般的には事前に関心領域を設定し、その領域内の平均をとることで雑音の低減を図る。しかしながら、画像が持つ位置情報を放棄してしまう点や、平均化時に別組織との混合が起こる点で良策とは言いがたい。

この雑音問題の解決のため、多数の手法が考案されている。Logan plot で代表される、グラフ解析法は線形最小二乗法を使用することで、局所解の引き金になる初期値問題を有すること無く、高速処理が可能な手法として画像化の際などに良く用いられているが、やはり雑音の影響により、推定結果が過小評価される、あるいは、安定性が悪く推定分散が大きくなる問題を有する。一方で、モデルを簡素化することにより雑音の影響を受けにくくした simplified reference tissue model (SRTM) は、検査中の動脈採血を回避できる点も含めて実用的手法となっており、受容体結合能画像の作成も可能である。

動脈採血の回避は、被検者負担が減る利点に加え、動脈血漿中の遊離リガンドの測定が原因の雑音混入による推定精度の悪化を防ぐ役割を果たす。しかしながら、動脈採血の回避の代わりとして、参照領域と呼ばれる、目的の受容体が存在しないであろう箇所を予め決定しておく必要があり、その箇所自体が非常に小さく十分な雑音低減が果たせない、参照領域としての機能を果たしていないとの報告も出てきており、動脈採血や参照領域設定に代わる新たな入力関数の取得法の模索も始めている。

一方で、経験ベイズ法など、経験的なデータに基づくノンパラメトリックな手法も提案されており、非常に強力な雑音低減能力を持っているが、薬物動態解析の主流である、コンパートメントモデル解析(パラメトリックな手法)に比べ、推定結果の持つ根拠や説得力が弱く、実際、健常者では優れた推定結果を示すものの、症例によっては診断不能になるほどのバイアスが発生することもある。

2. 研究の目的

本研究では、薬物速度論に立脚した、コンパートメントモデルに主眼を置き、参照領域の設定や動脈採血なしに受容体結合能を推定するアルゴリズムの構築を目的とした。

3. 研究の方法

受容体結合能を評価する際に用いられるコンパートメントモデルは3ないし4の区画と、そこを行き来する薬剤の4~6個の速度定数でよく表現される(図1(A),(B1))。しかしながら、PET撮像の限界より、推定可能な速度定数は、せいぜい2,3個までと考えられた。これは、図1(C1)の2区画で表現されるSRTM法の前身で、3区画で表現されるRTM(reference tissue model)法が推定精度の悪さから顧みられなかったことから推察できた。

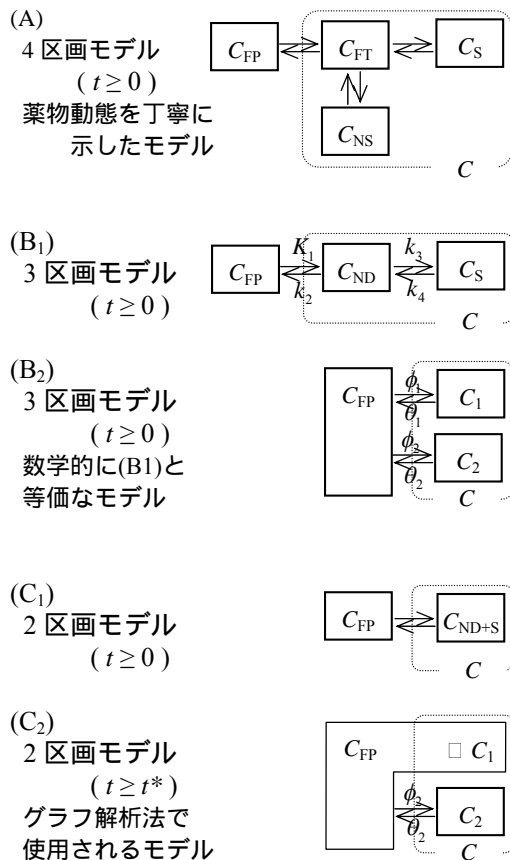


図1 受容体結合能推定に用いられるコンパートメントモデル：AからCに向けて推定すべき速度定数(矢印)の数が減少し、安定した推定値が得られる。(C1)はSRTM法で用いられるモデルで、(C2)はグラフ解析法を(B2)で示す数学的に等価なモデルで解釈した場合の図。下付きのFは遊離リガンド、Pは血漿中、Tは組織中、NSは非特異的結合、Sは特異的結合を、NDは置換が不可能な成分であることを示す。また、点線で囲ったCがPET撮像により描出される区画である。

そこで、コンパートメントモデルを数学的に等価な並列モデルへと解釈を変更する技法を採用し、現在、よく用いられているSRTM法およびグラフ解析法を比較したところ、前者は脳組織内の薬物移動がPETの撮像時間に比べ速やかに平衡状態に達するとみなして区画の数を減らした手法であり(図1(C1))、後者は、並列に置き換えた組織内の2つ以上ある区画のうち1つを除いて、ある一定時間以降では血漿中の遊離リガンド濃度と平衡状態になるとして区画の数を減らしたものであることが解った(図1(C2))。

SRTM法は3区画を前提としたRTM法が十分に機能しなかったために、従来と同様の考え方で区画を減らした手法で、改善の見込みが薄いのにに対し、グラフ解析法は一定時間の設定に使用者の意図が加わるものの、その分、改善の余地が残されていると考え、グラフ解析法を基礎に置き検討を進めた。

受容体結合能の推定に用いられるコンパートメントモデルは、動脈血漿中の遊離リガンドを示す時間放射能曲線(入力関数)と、固有の速度定数を持つ複数区画の流入を表す指数関数曲線群とのたたみ込み積分により表現される。ここで、入力関数のうち、薬剤投与直後の立ち上がりとその後の洗い出しを分離し、後者を速度定数の異なる3本の指数関数で近似すると、

$$C_p(t) = \begin{cases} \psi_0(t) & (0 \leq t < t_b) \\ \sum_{j=1}^3 \psi_j e^{-\beta_j t} & (t \geq t_b) \end{cases}$$

とできる。一方で、組織への流入は図1(B2)を基にすると、次式で表現される。

$$C(t) = \sum_{i=1}^2 \phi_i e^{-\theta_i t}$$

グラフ解析法が可能な、一定時間 t^* 後の組織の時間放射能曲線 $C(t)$ はたたみ込み積分を陽に解くことが可能となり、

$$\begin{aligned} C(t) &\approx C(t^*)e^{-\theta_2(t-t^*)} \\ &+ (1-\alpha)C_p(t^*)\frac{\phi_2}{\beta_2-\theta_2}\left(e^{-\theta_2(t-t^*)}-e^{-\beta_2(t-t^*)}\right) \\ &+ \alpha C_p(t^*)\frac{\phi_2}{\beta_3-\theta_2}\left(e^{-\theta_2(t-t^*)}-e^{-\beta_3(t-t^*)}\right) \end{aligned}$$

と、入力関数である血漿の時間放射能曲線のうち、比較的速度の緩やかな2成分、および、図1(C2)において速度定数 θ_2 を持つ指数関数1つの合計3つの指数関数の線形和で表現できると考え、上の算出結果を

$$C(t) = M_1 e^{-\lambda_1 t} + M_2 e^{-\lambda_2 t} + M_3 e^{-\lambda_3 t}$$

のように置き換えてこれを提案手法とした。

3本の指数関数の線形和からのそれぞれのパラメータ推定は、先にラゲル関数を基底とする実空間上での線形最小二乗法によるフィッティングを行い、得られた係数をラプラス変換後の周波数空間におけるラゲル関数の係数とし、自己回帰モデルによって推定することとした。

3本の指数関数の振幅、速度定数が算出できた後、重要な生理・薬理学的指標である受容体結合能 BP_{ND} はLogan plotの並列表記から式変形を行い、算出することとした。

Logan plotの並列表記を用いた定義式は、

$$\frac{\int_0^t C(u) du}{C(t)} = V_T \frac{\int_0^t C_p(u) du}{C(t)} - \frac{1}{\theta_2}$$

とできる。ここで、 V_T は総分布容積を示す。これを、 t^* 以前と以降に切り分け、 t^* 以降は3本の指数関数で表現できるとして式変形すると、

$$V_T \approx \frac{\int_0^{t^*} C(t) dt}{\int_0^{t^*} C_p(t) dt} + \frac{1}{\int_0^{\infty} C_p(t) dt} \left(-\frac{M_1}{\lambda_1} + \frac{M_2}{\lambda_2} + \frac{M_3}{\lambda_3} \right)$$

となった。ただし、 M およびの下付きの数字は速度定数の大きい順に並んでいる。

一方で受容体が存在しないであろう、参照領域は t^* 以降の変動は無視できるくらい小さいというグラフ解析法の背景を用いると、その分布容積は、

$$V_T^R = \frac{\int_0^{\infty} C^R(t) dt}{\int_0^{\infty} C_p(t) dt} \approx \frac{\int_0^{t^*} C^R(t) dt}{\int_0^{\infty} C_p(t) dt}$$

と表現でき、ここから受容体結合能は、

$$\begin{aligned} BP_{ND} &= 1 - \frac{V_T}{V_T^R} \\ &\approx \frac{\int_0^{t^*} C(t) dt}{\int_0^{t^*} C^R(t) dt} + \frac{1}{\int_0^{t^*} C^R(t) dt} \left(-\frac{M_1}{\lambda_1} + \frac{M_2}{\lambda_2} + \frac{M_3}{\lambda_3} \right) \end{aligned}$$

となる。この式において、参照領域もしくは、組織中の目的受容体への結合以外のいわゆる置換不可能な成分の t^* までの積分値は、実測にて得られる組織全体の時間放射能曲線の積分値、および、3指数関数近似から得られる t^* までの積分値の比から算出できると考えた。

4. 研究成果

ラゲール多項式近似については雑音が存在しない実験モデルにおいては特に良くフィッティングがなされており、雑音付加に関してもオーバーフィッティングが見られたものの、適切な方法であることが確認された。また、多項式近似や主成分分析等で問題となる次元の打ち切りについてであるが、不等時間隔で平均化された標本化されたラゲール基底を基に、ラプラス変換後の周波数特性である振幅成分はどの次数でも同じで、位相成分のみ変化する事実を利用し、実験的に、理論式と標本化後の振幅比から標本化による影響を周波数別に推定、比が1前後の一定基準以内に含まれる周波数成分を利用可能な周波数とし、そこから、位相遅延が $0 \sim \pi$ 以内に含まれる次元を見いだすことで決定した。ここには、実測データが含まれることはなく、良く議題に挙がる次元設定の根拠について明示できた意味で有用な結果であった。

しかしながら、上記の設定はフーリエ変換におけるナイキスト周波数の考えと同様、エイリアシングエラーを回避するための手法と見なすことができ、この次元設定で雑音低減を回避することは期待できない。そもそも雑音低減が目的ではなかったため、敢えて次元縮約は避けた。

そのご、周波数空間において指数関数のパラメータ推定を Prony 様の方法で試みたが、雑音の影響を大きく受けてしまい、推定が安定せず、推定分散も非常に大きいものとなった。そのため、 BP_{ND} の推定まで持ち込むことなく現時点に至っている。

今後は、置換不可能な区画は脳組織のいずれでも同一である、入力関数は脳組織のいずれにおいても同じであるという参照領域法、コンパートメントモデルの仮定を活用し、アンサンブル学習に相当するパラメータの統合・平均化を目指すこととしている。

一方で、この研究において、PET 薬物動態モデルの評価で用いられているノイズモデルについても検討を行った。これは、近年の PET 装置では伝統的なフィルタ補正逆投影法から逐次近似法に画像再構成手段が変わっていることを踏まえ、モデルや評価にフィルタ補正逆投影法を基にした雑音モデルを適用して良いものか否かが不明であったためである。

XCAT ファントムを用いて、散乱・減弱の影響は無視し、光子検出の投影的揺らぎと分解能劣化のみを反映させた投影データを作成、フィルタ補正逆投影法、および、OSEM (Ordered subset expectation maximization) 法、SIRT (simultaneous)法とそれに L2 ノルム正則化項をつけたもの、および、TV (L1) ノルム正則化法を用いて各 100 回、画像再構成を実施し、雑音の振る舞いについて確認を行った。その結果、逐次近似法は、図2のように、雑音の挙動がフィルタ補正逆投影法の

それとは大きく異なっていた。本研究で提案した手法は、ラゲール多項式を基底とした係数群を取り扱う手法であり、線形化が可能で画像再構成前の撮像データから直接パラメータ推定が可能であると考えられる。PET における撮像データの雑音モデルはポアソン分布に従ったものであり、より自然で確率した仮定である。よって、今後は撮像データからのパラメータ直接推定についても視野に入れ、検討を進めたい。

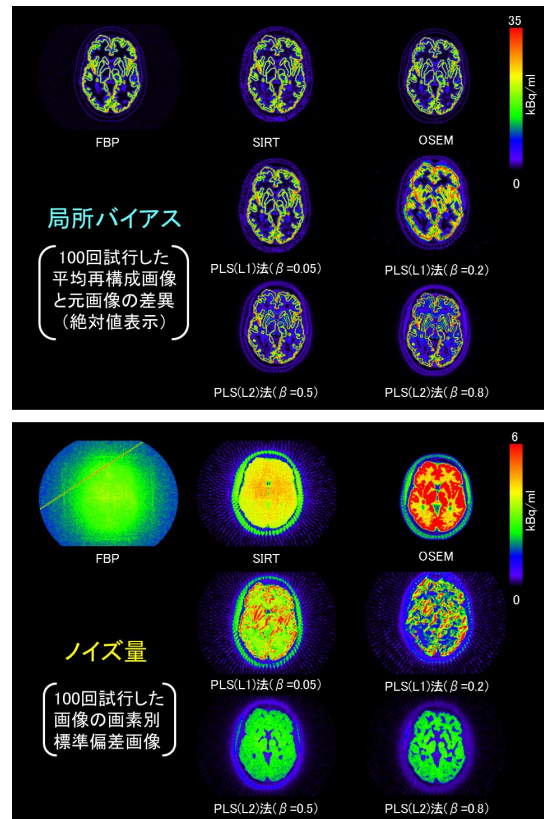


図2 画像再構成法による雑音の出現の差異。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計1件)

坂口和也, 専門講座 9 核医学 核医学検査における画像再構成アルゴリズムの修得, 第42回日本放射線技術学会秋季学術大会, 2014年10月9-11日, 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市).

6. 研究組織

(1)研究代表者

坂口 和也 (SAKAGUCHI, KAZUYA)

北里大学・医療衛生学部・講師

研究者番号: 40521175