

# <sup>11</sup>C-doxepin と PET によるヒスタミン H1 受容体密度分布の 非侵襲的抽出法の研究

鈴木敦郎<sup>1)</sup>、丸山隆司<sup>1)</sup>、石井慶造<sup>1)</sup>、山崎浩道<sup>1)</sup>、松山成男<sup>1)</sup>、菊池洋平<sup>1)</sup>  
伊藤正敏<sup>2)</sup>、田代 学<sup>2)</sup>、谷内一彦<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>東北大学大学院工学研究科量子エネルギー工学専攻  
980-8579 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6

<sup>2)</sup>東北大学 CYRIC  
980-8579 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3

<sup>3)</sup>東北大学大学院医学系研究科  
980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1

## 1 はじめに

PET(Positron Emission Tomography)は核医学診断で用いられる断層撮影法の一つである。陽電子放出核種で標識した薬剤を体内に投与し、陽電子消滅と同時に放出される消滅 $\gamma$ 線を測定して、細胞の生理学的機能情報を画像として得る方法である。例えば、<sup>11</sup>C-doxepin はヒスタミン H1 受容体に特異的に結合するトレーサーであり、このトレーサーと PET を用いた測定によってヒスタミン受容体密度分布を画像化することができる。このヒスタミン受容体の画像化によって、アルツハイマー病患者やてんかんの患者におけるヒスタミン受容体密度分布が健常者における密度分布と異なることが明らかになっている。PET によって測定された放射能分布は組織の生理機能に依存しており、これらの関係を結びつけるのが数学的解析モデルである。そのモデル内に含まれる生理学的パラメータを求めることによって、生理機能の定量的な評価が可能となる。受容体密度分布の抽出にはコンパートメントモデルと呼ばれる数学的解析モデルが用いられる。受容体イメージングにおいては、トレーサーと受容体との間の結合能を表す生理学的パラメータ  $k_3/k_4$  (Binding Potential (BP))を求める。トレーサーの動態を表すモデルとしていくつかの数学的解析モデルが存在する。数学的解析モデルに基づいて生理学的パラメータを求める際にはいくつかの仮定を設ける必要があり、トレーサーによっては成立しないモデルもある。そのため、新しいトレーサーが開発されるたびにどの数学的解析モデルが最適なのかを評価しなければならない。これまでの受容体分布を定量評価するために、採血によって血液中の放射能濃度を測定する方法が行われていたが、ここでは採血しないで間接的に求める方法を検討する。<sup>11</sup>C-doxepin とヒスタミン受容体からの PET データに対して、従来の様々な数学的解析モデルに基づいてどの結合能を表すパラメータを抽出し、異なる方法でそれら进行评估し最も真に近い受容体分布を与える数学的解析モデルを決定する。

## 2 数学的モデル

これまで、幾つかの数学的モデルが提案されている：Three-compartment model (3CM)[1]、Three-compartment model with fixed  $K_1/k_2$  (3CM')、Two-compartment model (2CM)[2]、Simplified reference tissue model (SRTM)[3]、Logan graphical analysis (LGA)[4]、Logan graphical analysis with reference tissue input (LGAR)[5]。

これらのモデルに加えて、本研究では、LGA を修正した Logan graphical analysis with standard input function (LGAS)を提案する。LGAS は本研究で提案する新しい無採血法である。この方法は、LGA に何人かの採血データの平均値（標準入力関数）を入力関数として用いる方法である。LGAS では、次のような仮定を用いる必要がある。

$$\int_0^T C_p(t)dt = \alpha \times \int_0^T C_{sif}(t)dt \quad (1)$$

ここで、 $C_p(t)$ は血漿中の放射能濃度、 $C_{sif}(t)$ は何人かの血液中の放射能濃度の平均値であり標準入力関数(Standard Input Function)と呼ばれる。 $\alpha$ は時間によらない定数である。つまり、LGAS では  $C_p(t)$ の時間積分と  $C_{sif}(t)$ の時間積分の比が一定である必要がある。この仮定を用いると、関心領域と参照領域における LGA の式は次のようになる。

$$\frac{\int_0^t C_t(\tau)d\tau}{C_t(t)} = \alpha \times DV_t^{ROI} \frac{\int_0^t C_{sif}(\tau)d\tau}{C_t(t)} + \text{int} \quad (2)$$

$$\frac{\int_0^t C_r(\tau)d\tau}{C_r(t)} = \alpha \times DV_t^{REF} \frac{\int_0^t C_{sif}(\tau)d\tau}{C_r(t)} + \text{int}'$$

このとき、関心領域における BP は次のように表される。

$$DVR = \frac{\alpha \times DV_t^{ROI}}{\alpha \times DV_t^{REF}} \quad (3)$$

$$BP = DVR - 1$$

つまり、式 (3) で表される仮定が成り立ってさえいれば、BP は  $\alpha$  の大きさに依存せずに求めることができる。

## 3 $^{11}\text{C}$ -doxepin とヒスタミン受容体に関するデータ

5 人の健常者 (21~27 歳) が本研究の実験に参加し、東京都老人総合研究所にある PET (HEADTOME-V) 装置を用いて 2 次元のダイナミック収集を行った。ダイナミック収集における各スキャン時間とフレーム数は、10 秒×16 フレーム、30 秒×3 フレーム、60 秒×5 フレーム、2.5 分×5 フレーム、5 分×14 フレームであり、総スキャン時間は 90 分であった。投与された  $^{11}\text{C}$ -doxepin の放射線量は  $493 \pm 109\text{MBq}$  であった。動脈採血は投与後の 150 秒間は 10 秒ごとに採血し、その後 3、5、7、10、15、20、30、40、50、60、75、90 分後に採血した。脳組織における平均化された tissue time activity curve(tTAC)を抽出するために、前頭皮質、側頭皮質、後頭皮質、頭頂皮質、帯状皮質、視床、尾状核、被核、中脳、小脳に Region of interest(ROI)を設定した。PET データから得られた tTAC から、数学的解析モデル (3CM、3CM'、2CM、

SRTM、LGA、LGAR、LGAS) に基づいて BP の推定を行った。

#### 4 解析と考察

それぞれの数学的解析モデル (3CM、3CM'、2CM、SRTM、LGA、LGAR、LGAS) によって得られた BP を評価するために 1)failure rate、2)physiological validity、3)accuracy on measuring time、4)noise analysis の評価方法を用いた。

##### Failure rate :

パラメータ推定の失敗は、以下の場合において定義した。

- 1) 非線形最小二乗法が収束しない
- 2) 推定したパラメータが負の値をとる
- 3) 推定したパラメータの標準誤差が 30%をこえる

今回の解析においては、5 人の被験者が参加し、1 人当たり 17 の ROI を設定したので、総数 85 の ROI が設定された。したがって、それぞれの解析方法の failure rate は (パラメータ推定を失敗した数) / 85 × 100% で表された。それぞれの数学的モデルの failure rate は、3CM、3CM'、2CM、SRTM、LGA、LGAR、LGAS においてそれぞれ、100、100、0、68.2、2.4、1.2、2.4% であった。

##### Physiological validity :

Physiological validity は推定した BP とヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体密度との相関を調べることによって評価した。それぞれの数学的解析モデルによって求められた BP とヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体密度との相関を調べたところ、3CM'、2CM、SRTM、LGA、LGAR、LGAS において相関係数はそれぞれ 0.88、0.93、0.89、0.91、0.92、0.91 であった。

##### Accuracy on measuring time :

BP の測定時間に対する安定性を評価した。90 分間測定したときに求められた BP を基準の値とし、短いデータセットによって求められた BP と基準値との相対値(%)を求めた。データセットを 80 分、70 分、60 分と 10 分間ずつ短くしていった。データセットを短くしていったときに、バイアスの平均値が 10% 以下、標準偏差が 15% 以下になるときの測定時間  $t_0$  を求めた。測定時間  $t_0$  は 3CM'、2CM、LGA、LGAR、LGAS においてそれぞれ  $89.3 \pm 3$ 、 $73 \pm 11$ 、 $77 \pm 11$ 、 $78 \pm 10$ 、 $77 \pm 11$  分であった。

##### Noise analysis :

それぞれの数学的モデルに基づいたパラメータ推定のノイズへの感度を評価するためにノイズシミュレーションを行った。この評価はヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体が多い側頭葉とヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体が少ない後頭葉における BP の推定に対して行われた。2CM ではノイズレベルが大きくなるとそれともなって標準偏差も大きくなっていくが、バイアスはほぼ 0 に近い値を示した。この 2CM に基づいた解析方法はすべての方法の中で一番ノイズに強い方法であった。3CM' ではバイアスはそれほど大きくはないものの標準偏差がやや大きい ( $K=30$  で 5% のバイアス、27% の標準偏差)。SRTM では、ノイズレベルが大きくなるにしたがってバイアスが負の方向に向かって大きくなっていることが分かった。LGA、LGAS、LGAR においてもノイズレベルが大きくなるにしたがってバイアスが負の方向に向かって大きくなっていくが、そのバイアスは小さいことがわかった。

##### LGAS の評価

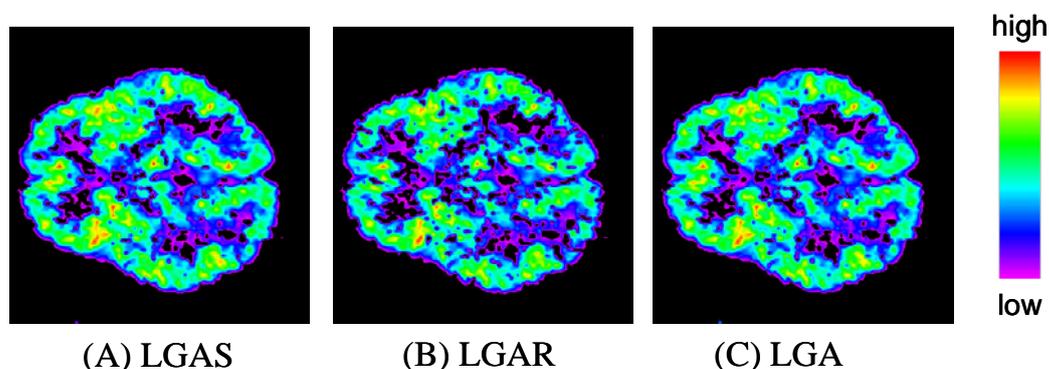
新しい無採血法として、LGA に何人かの採血データの平均値 (標準入力関数) を入力関数として用い

る方法 LGAS の適用性を調べた。LGAS では、 $C_p(t)$  の時間積分と  $C_{\text{tiss}}(t)$  の時間積分の比が一定であるという仮定が成り立つ必要があったが、推定に用いるデータセットにおいては仮定が成り立っていることが示された。

LGAS によって求めた BP の値と 2CM によって求めた BP の値は非常に強い相関を示した。また、LGAS における BP の平均のバイアス、標準偏差は他の無採血法 (SRTM、LGAR) よりも小さい値を示した。これらの比較した結果から、LGAS は、無採血法の中では 2CM によって計算された BP に最も近い値を与える方法であることがわかった。

パラメータ  $k_2$  の大きさが数学的解析モデルに及ぼす影響を調べるためにシミュレーションを行った。無採血法である SRTM、LGAR、LGAS の中で、LGAS が最も  $k_2$  に対する依存性が小さいことがわかった。とくに SRTM は  $k_2$  が 0.02 よりも小さい場合にバイアスが非常に大きく、Failure rate も高い値を示した ( $k_2$  が 0.01、0.02 において failure rate がそれぞれ 86.6%、39.6% であった)。

LGAS、LGA、LGAR を用いて pixel ごとに BP を求め、比較を行った。これらの方法で計算した BP 画像を図に示す。



無採血法である LGAS と採血法である LGA によって計算された BP 画像を比較するとほとんど類似した画像であることがわかる。一方、無採血法である LGAR によって計算された BP 画像の画質は悪い。LGAS と LGAR における画質の違いは、Noise Analysis によっても示されたようにノイズによる影響が LGAR よりも LGAS の方が少ないためである。

## 5 まとめ

4つの方法によって評価を行った結果、 $^{11}\text{C}$ -doxepin の動態は 3CM ではなく 2CM によって表されることがわかった。 $^{11}\text{C}$ -doxepin の動態解析によるヒスタミン受容体濃度分布抽出法としては、2CM に基づいたパラメータ推定が最も適していると考えられる。また、 $^{11}\text{C}$ -doxepin の動態解析によるヒスタミン受容体濃度分布抽出法として、採血を必要としない標準入力関数を用いた方法(LGAS)の有効性が示された。  
謝辞

本研究で解析させていただきましたデータは、東京都老人総合研究所の木村裕一先生、石渡喜一先生、石井賢二先生から頂いたものであり、また国立精神・神経センターの望月秀紀先生、大阪循環器病センターの渡部浩司先生には、議論に参加して下さりこころから感謝致します。

文献

- 1 Mintun MA, et al. A quantitative model for the in vivo assessment of drug binding sites with positron emission tomography. *Ann Neurol.* 1984 Mar;15(3):217-27.
- 2 Koeppe RA, et al. Compartmental analysis of [<sup>11</sup>C]flumazenil kinetics for the estimation of ligand transport rate and receptor distribution using positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1991 Sep;11(5):735-44.
- 3 Lammertsma AA, et al. Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage.* 1996 Dec;4(3 Pt 1):153-8.
- 4 Logan J, et al. Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [N-<sup>11</sup>C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1990 Sep;10(5):740-7.
- 5 Logan J, et al. Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996 Sep;16(5):834-40.