

Hibino T, Ichikawa K, Yuan F, Itou S, Kawashima H, Bae K. T. Determination of contrast medium dose for hepatic CT enhancement with improved body size dependency using a non-linear analysis based on pharmacokinetic principles. *Clinical Radiology*.

(online first, DOI: 10.1016/j.crad.2019.09.140)

(和文解説)

薬物動態学的原理に基づく非線形回帰分析を用いた肝 dynamic CT 検査における
体格依存性改善のための造影剤量決定法について

日比野友也¹⁾²⁾, 市川勝弘³⁾, Yuan Fang⁴⁾, 伊藤伸一⁵⁾, 川嶋広貴³⁾, Kyongtae T. Bae⁶⁾

- 1) 社会医療法人大雄会 総合大雄会病院 技術放射線科
- 2) 金沢大学大学院医学系研究科保健学専攻
- 3) 金沢大学医薬保健研究域保健学系
- 4) MIMOSA Diagnostics
- 5) 社会医療法人大雄会 総合大雄会病院 放射線科
- 6) Department of Radiology, University of Pittsburgh School of Medicine

ABSTRACT

AIM: 本研究の目的は、肝 dynamic computed tomography (CT) 検査における体格依存性を改善するための、薬物動態学に基づく非線形回帰分析を用いた造影剤量決定法を提案することであり、臨床研究を通じてその方法を検証することである。

MATERIALS AND METHODS: 非線形回帰分析は、固定造影剤量で肝 dynamic CT 検査を施行した被検者 105 名の肝臓濃染データを用いて行われた。分析結果から、体格依存性を改善するための 4 種の体格指数 (体重: body weight [BW], 除脂肪体重: lean body weight [LBW], 血液量: blood volume [BV] 及び体表面積: body surface area [BSA]) のそれぞれの造影剤投与関数が決定され (提案法), 体格依存性は 105 名の肝臓濃染のデータを用いてシミュレートし, 検証した。また, BW における 2 群臨床研究によって, 従来法に対する提案法の体格依存性を検証した。体格依存性は, 体格指数と肝臓濃染の間の相関係数と P 値 ($P < 0.05$ を有意な依存性とした) 及び平均絶対誤差 (mean absolute error: MAE) を用いて評価した。

RESULTS: シミュレーションにより, 従来法では考慮できていなかった有意な体格依存性が, 提案法によって改善できることが示され, BW, LBW 及び BV の MAE も有意に減少することが認められた ($P < 0.05$)。BW を用いた臨床研究において, シミュレーション結果と

同様の改善が示され、MAE も有意に減少した($P < 0.001$).

CONCLUSION: 提案法は従来法に比較し、BW、LBW 及び BV の肝臓濃染における体格依存性の改善を認めた。2 群臨床研究を通じて、身長を必要としないで BW は、提案法を用いることで、簡便で体格依存性を改善する適切な体格指数であることが示唆された。

Introduction

肝 dynamic computed tomography (CT) 検査における造影剤量は、一般に被検者の体重 (body weight: BW) によって調整され[1]、被検者間の肝臓濃染の変動を低減し、造影剤の過剰投与を防ぐことが可能であると報告されている。

体格指数としての BW はシンプルで容易に使用可能であるが、BW に従って決定された造影剤量は、造影剤がほとんど分布しない脂肪組織の影響で、高体重な被検者において、肝臓濃染が過剰造影となり、低体重の被検者においては、過少造影となる可能性があると報告されている[3-13]。BW は造影剤量決定における唯一の体格指数ではなく、いくつかの先行研究において、除脂肪体重 (lean body weight: LBW)、ボディマス指数 (body mass index: BMI)、体表面積 (body surface area: BSA)、循環血液量 (blood volume: BV) が提案されており、それらは BW だけで決定する造影剤量に比較して、体格依存における肝臓濃染の影響を、潜在的に改善することが可能であったと報告されている[3-13]。

先行研究において、体格指数と肝臓濃染の 2 つのパラメータにおける関係は、負の線形関係として考えられており、このことは造影剤が固定投与量であるなら、体格が大きくなるにつれて、肝臓濃染は直線的に低下することを意味する。従って、線形近似における相関係数の大きさから、異なる体格指数の肝臓濃染に対する適合性について調査することが可能と考えられていた[4, 7, 8, 10-13]。

しかしながら、このアプローチの潜在的な問題の 1 つに体格指数と肝臓濃染の間関係は、線形関係ではないことである。薬物動態学原理によれば、体格指数と肝臓濃染の間には本質的に非線形の反比例関係があり、先行研究における線形関係である仮定は、非線形の反比例を推定するために簡便に近似した手法である。薬物 (ここでは造影剤) が投与され、血液および体液のコンパートメントに分布すると、薬物 (造影剤) はより大きなコンパートメント (身体全体) によって希釈され、それにより濃度は分布容積に反比例する[14]。CT 画像において、造影剤の濃度が低いほど濃染は弱く、そのために一定量の造影剤においては、体格に従って非線形の反比例関係に CT 濃染は変化する。

さらには、様々な臓器の濃染を分析するために使用される生理学ベースの薬物動態のコンピュータシミュレーション (マルチコンパートメントモデル) によると、反比例関係は大動脈と肝臓の両方に成り立つことが示され、早期の動脈相から平衡相まで維持されることが報告されている[15]。従って、コントラスト濃染の非線形性を考慮するために、線形仮

定を超えたアプローチを検討することは重要である。

先行研究においては、体格指数とコントラスト濃染の間に多重線形関係が提案され[4, 5], 特に Kondo らは BW と肝臓濃染の間の多重線形回帰分析を行い[4], 低 BW 群と高 BW 群において異なる傾きの線形関係 (低 BW 群は高 BW 群に比較し、傾きが大きい) を示した。また Bae らは、大動脈濃染と BW, BMI 及び BSA の関連性を調べるために、被検者を高 BMI 群と低 BMI 群に分け、それぞれに直線回帰分析を行ったところ、低 BMI 群と高 BMI 群の間に有意に異なる回帰直線の傾きを示した[5]。そして体格が大きくなるにつれて造影剤量は、低 BMI 群より、高 BMI 群のほうが減少することを示した。しかしながら、これらの先行研究の限界は、造影剤がほとんど移行されない脂肪組織の影響についてのみ考慮されており、薬物動態学的非線形関係についての言及がないことである。

本研究の目的は、肝 dynamic CT 検査における肝臓濃染の体格依存性を改善するための薬物動態学的非線形分析を用いた造影剤量決定法を提案することであり、さらには臨床における提案法の有用性について検証を行うことである。

Materials and Methods

Contrast medium dilution, enhancement, and body size

造影剤の分布容積 V に比例すると想定される体格指数 B と造影剤が固定投与量の場合の肝臓濃染 E との間の逆相関を Fig. 1 に示す。この逆相関は次の式に表される。

$$E = \frac{m}{kB}, \quad (1)$$

ここで m は造影剤量、 k は定数 (i.e. $V = kB$)、 E は肝臓濃染を示す。すなわち、 B に比例して造影剤を投与した場合、 B と E/m (肝臓濃染/ヨード量) においても同様に反比例となる。この反比例を伴う関係は、Fig. 1a に示すように負の非線形曲線となり、線形回帰分析による先行研究において報告された負の線形関係 (点線 Fig. 1a) とは異なる。また、この反比例の関係は、目標肝臓濃染 (E_T) における造影剤量決定の線形関数に対応する (Fig. 1b)。これは、式 (1) の m に $E_T kB$ を代入することで明らかである。

B と E の関係が $E = -aB + b$ のように、負の線形関係で示されると仮定した場合、均一な E の造影剤量は B に比例するのではなく、Fig. 1b の点線に示すように B に対して非線形でなければならない。つまり、 B と E (あるいは E/m) の間に負の線形関係があると仮定するならば、現状において広く使用されている B に対して造影剤を比例投与する方法 (e.g. BW: 0.6 g/kg, BSA: 18 g/m²) (従来法) と矛盾する。従って、 B と E (あるいは E/m) 間の非線形回帰分析は、その関連性を説明するためにより合理的であると考えられる。

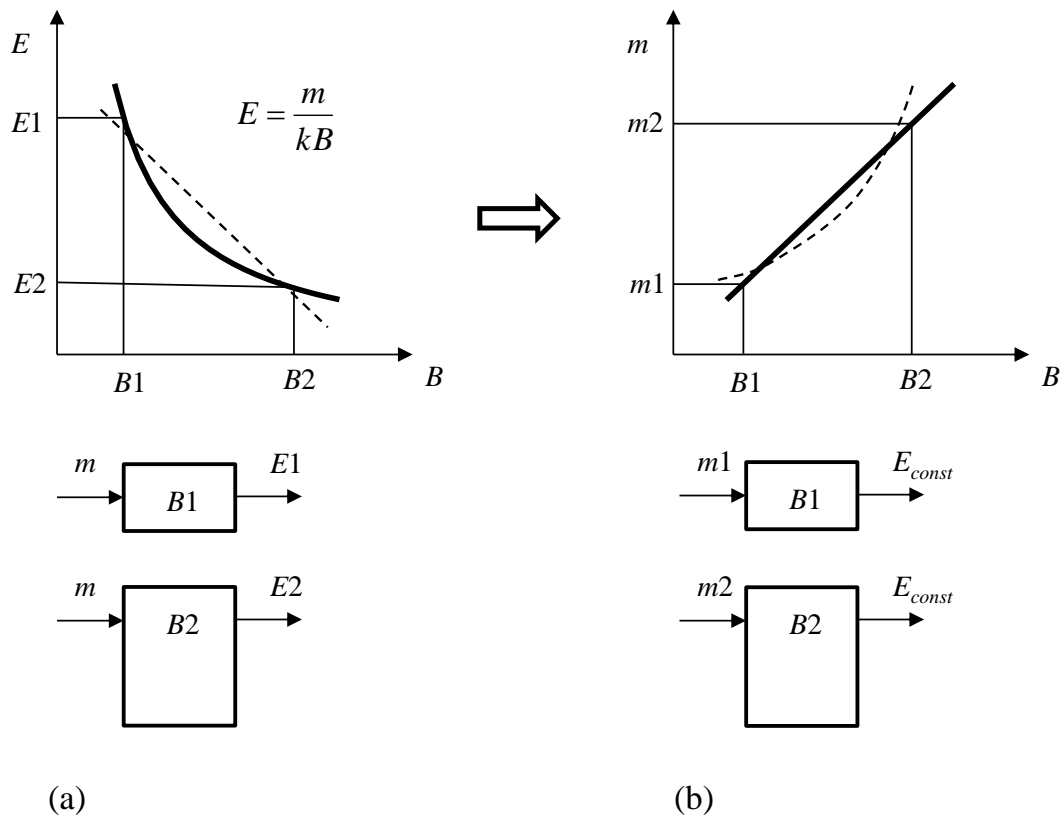


Figure 1. (a) Constant iodine mass with two different body size indices B , resulting in two different enhancements E in a non-linear (inverse proportional) relationship. Dotted line: linear approximation. m denotes contrast material dose and k is a constant.

(b) To obtain a constant enhancement E_{const} , the iodine mass should be adjusted such that it is proportional to B , which is consistent with the inverse proportionality in (a). Thus, linear approximation [dotted line in (a)] is inconsistent with the linear iodine mass adjustment and corresponds to a non linear adjustment [dotted line in (b)].

Non-linear regression analysis and simulation of body size dependency

Patients

非線形回帰分析は、我々の倫理審査委員会によって承認された臨床研究であり、すべての参加者からインフォームドコンセントを実施した。この研究グループは、消化器系の癌の既往歴があり、経過観察で2017年5月から12月までに造影CTを施行した105人の被検者（男性56人、女性49人、年齢28–93歳、平均 66.7 ± 13.5 歳）で構成されている。

消化器系の癌の種類は大腸癌 ($n = 56$)、胃癌 ($n = 41$)、食道癌 ($n = 3$)、膵臓癌 ($n = 3$)およ

び胆嚢癌 (n = 2)であった。なお慢性の基礎肝疾患 (肝硬変、脂肪肝) の既往歴のある患者は除外した。体重及び身長はそれぞれ 29–92 kg (平均 57.1 ± 10.7 kg), 135–178 cm (平均 159.8 ± 9.7 cm)であった。

CM administration

使用した造影剤はヨード濃度が 300 mg/ml の非イオン性造影剤であるイオパミドール製剤(Iopamiron 300; Bracco, Milan, Italy) であり, 右の肘正中皮静脈に 20 ゲージ留置針にて静脈確保し, 造影剤を自動注入器 (Dual Shot GX; Nemoto Kyorindo, Tokyo, Japan) にて注入した。全例に対して 100 ml の造影剤を, 3 ml/s の注入速度, 33 s の注入時間で注入し, 続けて生理食塩水 30 ml を 3 ml/s で後押しした。

CT imaging

全例に対し, 320 列 CT 装置 (Aquilion ONE, Canon medical systems, Tochigi, Japan) を使用し, 撮影条件は管電圧, 120 kVp; 管電流, volume EC (noise index 12); rotation time, 0.5 s; ビームピッチ, 0.844; 32 × 1.0 mm collimation で撮像し, スライス幅, 5 mm; フィルタ関数, FC13 により再構成した。単純 CT 撮影後, 造影 CT 撮影を行い, 撮影時相 (測定した時相) は造影剤注入後, 80 s の門脈相とした。

Measuring hepatic enhancement

3 つの異なる肝セグメント (right lobe, medial segment, left lobe; 肝門部の断面) にそれぞれ region of interest (ROIs; range: 10–20 mm; mean: 14.8 mm)を設定し, 測定者 T. H. (CT 操作経験 20 年) によって, 単純 CT 及び造影 CT を測定した。その際に肝臓の局所病変, 血管, 胆管, 石灰化及びアーチファクトが ROI 内に含まれないように注意深く外した。各 ROI の CT 値より, 造影 CT から同一部の単純 CT を減算した肝臓濃染値を算出し, 3 点の平均を測定値とした。

Body size indices

非線形回帰分析を行うにあたり, 体格指数として BW, LBW, BV および BSA を採用した。LBW, BV および BSA の計算に使用される患者の身長は患者のカルテから取得した。BW は CT 撮影の直前に測定した。

LBW (kg) は次の式[16, 17]を使用して計算した。

$$LBW(\text{male}) = 1.10W - 128(W^2 / (100H)^2),$$

$$LBW(\text{female}) = 1.07W - 148(W^2 / (100H)^2),$$

H = 身長 (m) , W = 体重 (kg)とした.

$BV(L)$ は次の式[18]を使用して計算した.

$$BV(\text{male}) = 0.168H^3 + 0.050W + 0.444,$$

$$BV(\text{female}) = 0.250H^3 + 0.063W - 0.662,$$

H = 身長 (m) , W = 体重 (kg)とした.

$BSA (m^2)$ は次の式[19]を使用して計算した.

$$BSA = W^{0.444} \times H^{0.663} \times 0.008883,$$

H = 身長 (m) , W = 体重 (kg)とした.

Method of non-linear analysis

測定した肝臓濃染値と各体格指数より得られた散布図に対し、前述した薬物動態の原理に基づく非線形回帰分析を式 (1)を修正した以下の式を用いて行った (b = 調整係数).

$$E = \frac{m}{kB + b}, \quad (2)$$

非線形回帰分析の近似は、最小二乗法に基づいて実行した。非線形回帰分析を行うにあたり、その柔軟性を改善するために、調整係数 b を導入したが、これは B が V に対して比例関係が成り立つのであれば、調整係数 b は必要なく、十分小さい値となるであろうという考えであった。得られた k および b は近似曲線上の推定 E と測定値の間の残差平方和を最小化するために最適化した。本研究においてはヨード濃度が 300 mg/ml の造影剤 100 ml 固定であるため、造影剤量 (ヨード量) m (g) は 30 g である。得られた k と b を使用して、次の計算により、 E_T の造影剤量を推定できる。

$$m = E_T(kB + b), \quad (3)$$

これは式 (2)の m に $E_T(kB + b)$ を代入することで $E=E_T$ となることから明らかである。従って、提案法の造影剤量は、従来法で行われている 0.6 g/kg などの比例定数による投与量だけでなく、勾配 (E_Tk) と切片 (E_Tb) の両方によって調整する必要がある。

Simulation of body size dependency

前述のように、造影剤量が単純に BW に比例する従来法においては、肝臓濃染の BW による依存性 (肥満患者の過剰造影と低体重患者の造影不良) が生じるため、我々の提案する非線形回帰分析に基づいた造影剤投与方法が、各体格指数における依存性を低減できるかどうか LBW, BV および BSA が体格依存性を低減することに有効かどうかの検証をシミュレーションによって評価した。

体内の造影剤の希釈における基本原理によれば[1, 2], 肝臓濃染は造影剤量に比例して濃染する。そのためシミュレーション肝臓濃染 (E_S) は固定ヨード量 30 g から得られた測定値 (E_M) によって計算される $E_M \times (m'/30)$ から推定した。ここで m' は式 (3) を使用して推定した各患者の想定造影剤量を示す。 E_T は先行研究[1]より、50 Hounsfield units (HU) と設定した。一方、従来法に対応する E_S の計算において、同一の E_T となる m' は、従来法の基礎となった Heiken ら[1]によって提案された adjusted hepatic enhancement (AHE) を使用して推定した。AHE は、BW 単位 (kg) あたり 1 g のヨードを投与した際の肝臓濃染であり、従って、 E_T の m' は AHE を使用して推定することが可能である。

他の体格指数 (LBW, BV および BSA) についても、AHE での BW の代わりに各体格指数を使用して m' を決定した。我々は、体格依存性を評価するための指標として、 B と E_S の間の関係から得られた E_T の相関係数、平均絶対誤差 (mean absolute error: MAE) , P 値を使用し、評価した。従って、より高い体格依存性 (患者間の肝臓濃染の均一性が悪い) は相関係数が高くかつ $P < 0.05$ となり、さらに MAE がより高値を示す。

提案法と従来法のシミュレーション結果における MAE に関する有意差は、表計算ソフト Excel 2010 (Microsoft, Redmond, Wash) を使用し、two-tailed Student's t-test を用いて評価した。(0.05 未満の P 値を有意差ありとした。)

Clinical study comparing proposed and conventional CM administration methods

非線形回帰分析を基にした提案法と従来法について、臨床研究における比較を実施した。これらの研究は、我々の倫理審査委員会によって承認された臨床研究であり、すべての参加者からインフォームドコンセントを実施した。この研究グループは、経過観察で 2017 年 7 月から 2018 年 6 月までに造影 CT を施行した 200 人の被検者 (男性 114 人, 女性 86 人, 年齢 30–94 歳, 平均 67.5 ± 11.6 歳) で構成されている。被検者を従来の造影剤投与群 (従来法群)

と造影剤投与量が式 (3) を使用して決定された造影剤投与群 (提案法群) のいずれかにランダムに割り当て, その結果 100 人の被検者が各群に登録された.

検討した体格指数は BW であり, 被検者の病歴, 除外基準, CT 撮影パラメータ及び肝臓濃染の測定法は前述の造影剤固定投与における研究と同様とした. また, 体格指数による依存性は前述のシミュレーションと同じ手法を用い評価した. 相関係数と MAE は従来法群と提案法群の間で比較した.

Results

Non-linear analysis

非線形回帰分析から得られた近似曲線を含む, 各体格指数における E と B の散布図を Fig.2 に示す. BW, LBW, BV および BSA の k および b (k/b) は, それぞれ 0.0089/0.194, 0.0109/0.201, 0.1264/0.196 および 0.539/-0.138 であった. 得られた k および b を式 (3) に代入し, E_T を 50 HU と設定した場合の造影剤投与関数を以下に示す.

$$\text{BW (kg):} \quad m = 0.447 \times \text{BW} + 9.7, \quad (4)$$

$$\text{LBW (kg):} \quad m = 0.547 \times \text{LBW} + 10.1, \quad (5)$$

$$\text{BV (L):} \quad m = 6.32 \times \text{BV} + 9.8, \quad (6)$$

$$\text{BSA (m}^2\text{):} \quad m = 27.0 \times \text{BSA} - 6.9. \quad (7)$$

これらの式は E_S の計算時に使用した.

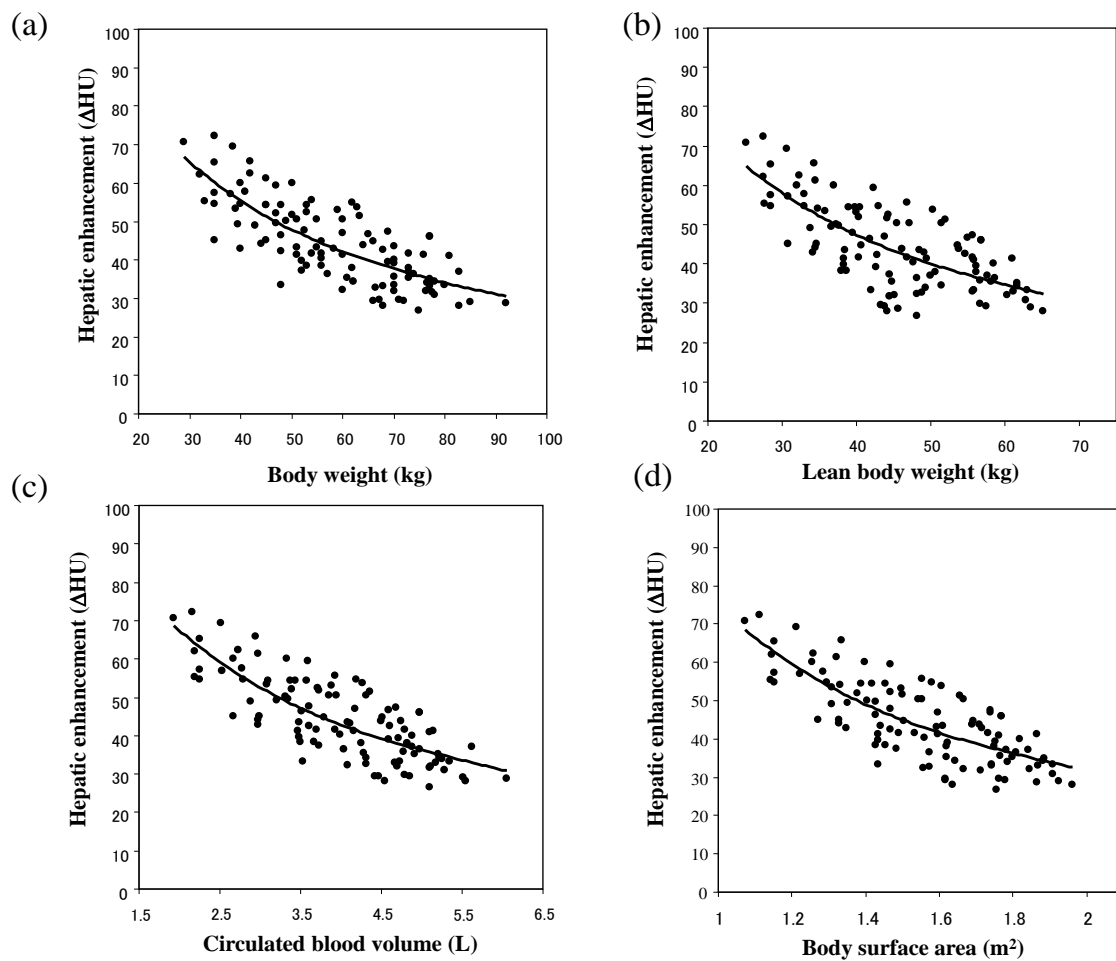


Figure 2. Scatter plots of each body size index versus hepatic enhancement, including resultant fitting curve of non-linear regression analysis (non-linear analysis). (a) Body weight (BW), (b) estimated lean body weight (LBW), (c) estimated circulated blood volume (BV), and (d) estimated body surface area (BSA). A fixed contrast medium (CM) dose of 30 g was administered to each patient; then the hepatic enhancement was measured at a portal phase.

Simulated body size dependency

提案法と従来法のそれぞれについて、 E_s と体格指数の散布図を Fig. 3 と 4 に示す。また、相関係数と MAE を Table 1 に示す。提案法において、体格指数の変化に伴う濃染の影響が少なく、いずれも平坦な回帰直線を示し、体格依存性が低く患者間の均一性が改善されたことが示された。また、LBW が最大の相関係数を示したものの、他の体格指数との顕著な違いは認められなかった。対照的に従来法は、全ての体格指数において、体格依存性が高く、患者間の均一性を有意に低下させたことを示した (BW, LBW および BV で $P < 0.001$,

BSA で $P = 0.025$). 先行研究で報告された, 従来法における高 BW 群において過剰造影となる結果は, 本研究におけるシミュレーションにおいても認められ, BW 以外に LBW, BV においても同様の傾向が認められた. 一方, BSA は負の体格依存性を示した. 相関係数は BW が 0.440 と最も大きく, LBW と BV もそれぞれ 0.385 と 0.390 の比較的大きな値を示した. 提案法における MAE は BSA を除き, 従来法より有意に小さいことを示し, そのことは提案法において BW, LBW, BV が体格依存性を改善することを示した.

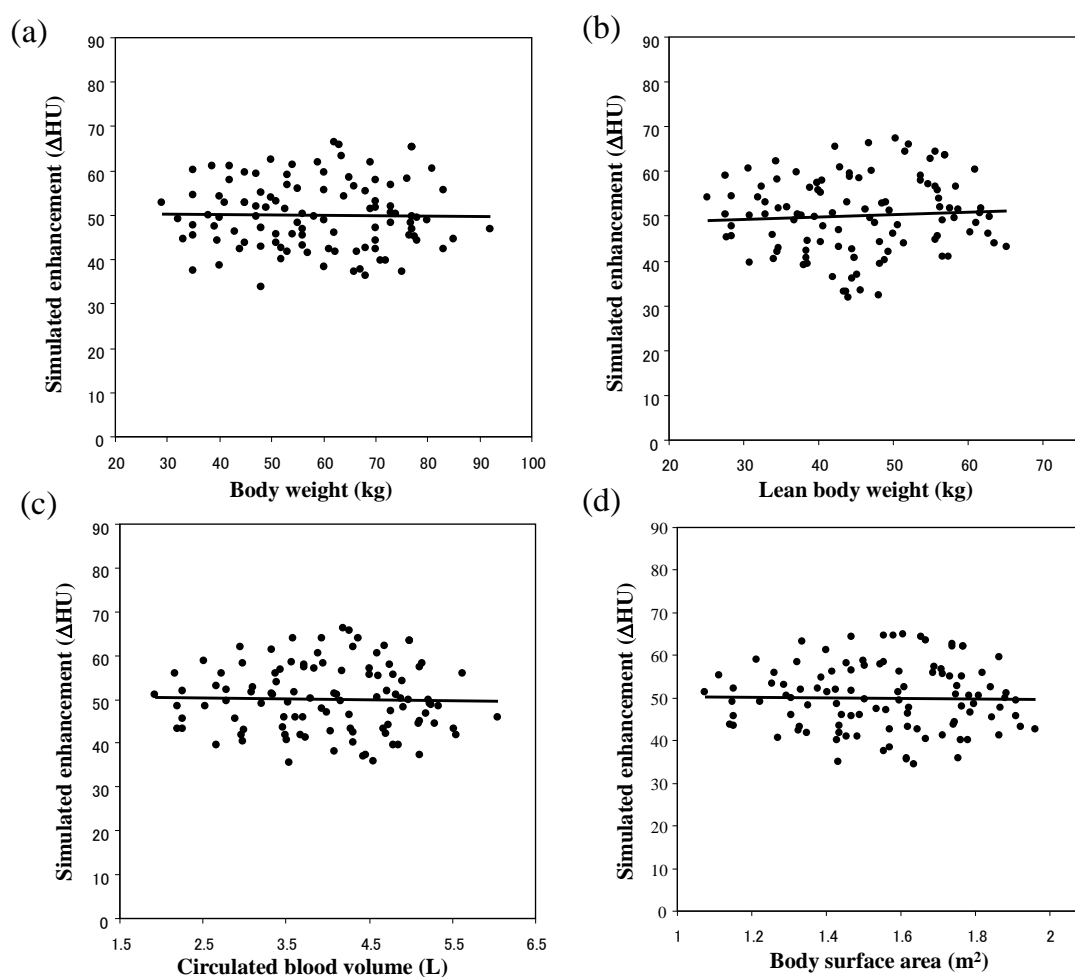


Figure 3. Scatter plots of simulated hepatic enhancement for evaluating body size dependency of proposed CM administration method based on the non-linear analysis. The target enhancement E_T was set to 50 HU. (a) BW, (b) LBW, (c) BV, and (d) BSA. The generally flat regression lines indicated improved body size dependencies detailed in Table 1.

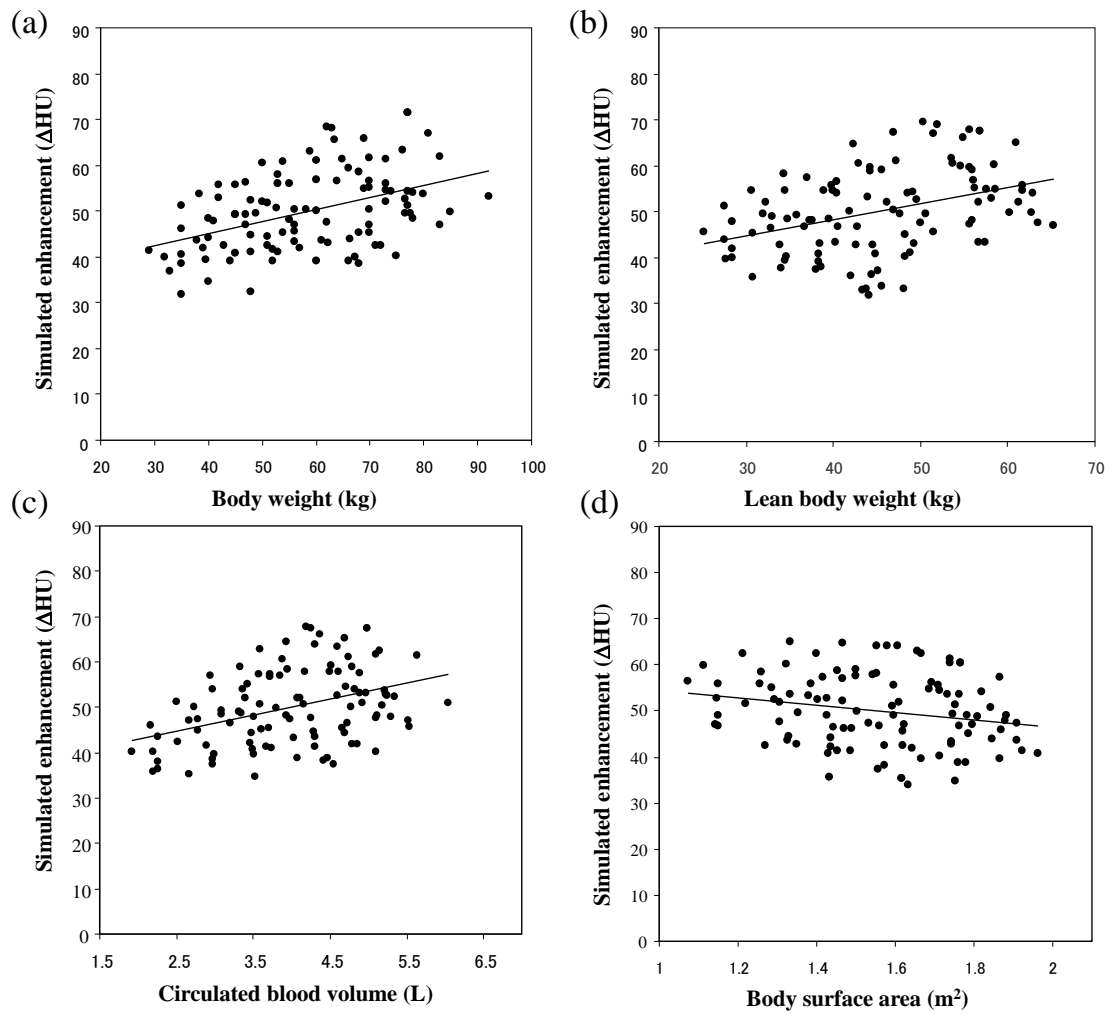


Figure 4. Scatter plots of simulated hepatic enhancement for evaluating body size dependency of conventional CM administration method (conventional method) based on adjusted hepatic enhancement (AHE) analysis. (a) BW, (b) LBW, (c) BV, and (d) BSA. The inclined regression lines of all body size indices and detailed results in Table 1 indicated significant body size dependencies.

Table 1. Correlation coefficients and mean absolute errors (MAEs) on the relationship between each body size index and simulated enhancement shown in Figures 3 and 4. The dependency was improved from the significant correlations of at least $P < 0.05$ in the conventional method to no significant correlations in the proposed method. MAE was significantly reduced by the proposed method, except for BSA.

		Proposed method	Conventional method	<i>P</i> -value
BW	Correlation coefficient (<i>P</i> -value)	-0.015 (0.876)	0.440 (< 0.001)	n/a
	MAE (HU)	6.313	7.030	< 0.05
LBW	Correlation coefficient (<i>P</i> -value)	0.070 (0.479)	0.385 (< 0.001)	n/a
	MAE (HU)	6.914	7.497	< 0.05
BV	Correlation coefficient (<i>P</i> -value)	-0.026 (0.796)	0.390 (< 0.001)	n/a
	MAE (HU)	6.318	6.979	< 0.05
BSA	Correlation coefficient (<i>P</i> -value)	-0.019 (0.841)	-0.219 (0.025)	n/a
	MAE (HU)	6.391	6.638	0.100

Note – n/a: not applicable, BW = body weight, LBW = lean body weight, BV = circulated blood volume, BSA = body surface area

Clinical study comparing proposed and conventional CM administration methods

臨床研究における被検者の年齢は、提案法において 31–93 歳 (平均 67.7 ± 12.4 歳) であり、従来法で 30–94 歳 (平均 67.4 ± 10.8 歳) であった。また、BW は提案法において 30.4–82.5 kg (平均 56.6 ± 12.4 kg) であり、従来法で 32.6–82.0 kg (平均 59.1 ± 11.9 kg) であった。

提案法における造影剤投与関数は E_T が 40 HU における BW の k と b から計算した $m = 0.355 \times BW + 7.7$ であり、この関数を用いて造影剤を投与した。提案法と従来法において BW と肝臓濃染との関係の散布図を Fig. 5 に示し、その詳細な結果を Table 2 に示す。前述のシミュレーション結果 (Fig. 3, 4) から予測されたように、提案法は、相関係数が -0.086 ($P = 0.347$) で肝臓濃染と BW の依存性がほとんど認められなかった一方で、従来法は相関係数 0.440 ($P < 0.05$) で、肝臓濃染と BW の依存性が有意に認められた。また、MAE は提案法によって有意な低減が認められた ($P < 0.001$)。

臨床研究において、40 HU を E_T として設定した理由は、シリンジ製剤における使用可能なヨード量に上限があり、最も重いと想定される BW 100 kg において最大の肝臓濃染が 40 HU であったためであった。また、BW を体格指数として選択した理由は Table 1 において MAE の相関係数が最も低い値を示したためであった。

また、シミュレーションの際に用いた AHE 計算に基づいて決定した 0.494 gI/kg を従来法

の造影剤投与における造影条件とした。40–99 kg の範囲の BW を 6 つに分類し、40 HU を E_T とした時の提案法及び従来法のヨード量を Table 3 に示した。

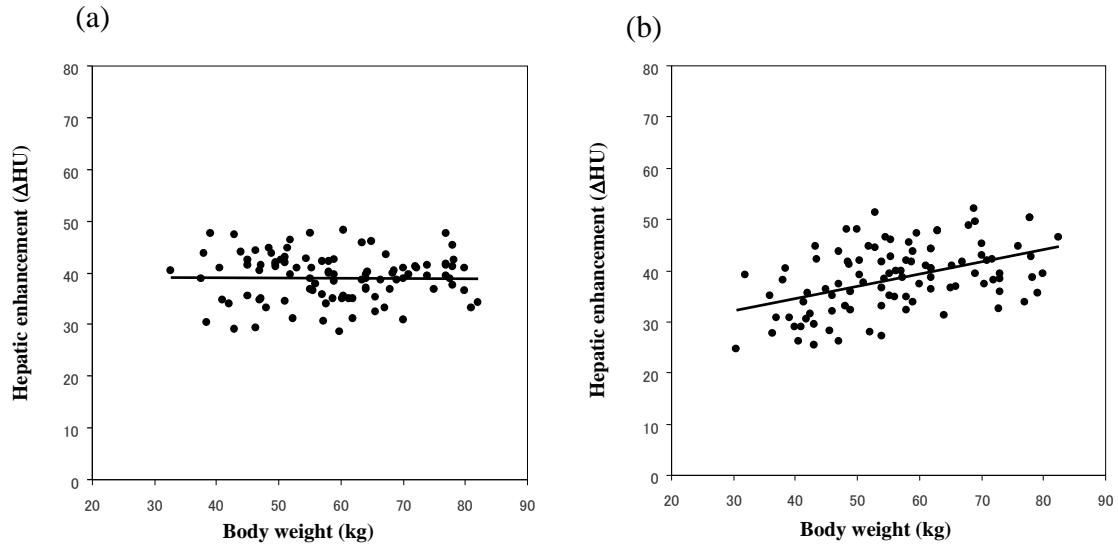


Figure 5. Scatter plots of BW versus hepatic enhancement obtained through a clinical study using (a) the proposed and (b) conventional CM administration methods for a target enhancement of 40 HU. The significant BW dependency (inclined regression line) of the conventional method was improved by the proposed method indicating a flat regression line.

Table 2. Detailed results of BW dependency for a clinical study using the proposed and conventional CM administration methods.

	Proposed method	Conventional method	<i>P</i> -value
Average enhancement (HU)	39.0 ± 4.4	38.4 ± 5.6	0.574
Correlation coefficient (<i>P</i> -value)	-0.086 (0.347)	0.440 (< 0.001)	n/a
MAE (HU)	4.354	6.630	< 0.001

n/a: not applicable

Table 3. CM doses for BWs from 40 to 99 kg divided into six ranges, used in the proposed and conventional methods for a target enhancement of 40 HU.

	40–49 kg	50–59 kg	60–69 kg	70–79 kg	80–89 kg	90–99 kg
Proposed method (gI)	21.9–25.1	25.5–28.6	29.0–32.2	32.6–35.7	36.1–39.3	39.7–42.8
Conventional method (gI)	19.8–24.2	24.7–29.1	29.6–34.1	34.6–39.0	39.5–44.0	44.5–48.9

Discussion

BWにおける従来法と提案法について比較した臨床研究では、BWのシミュレーションで予測したとおり、提案法で体格依存性について有意な改善が認められた。従って、臨床研究の結果と計算ベースの E_s との間の良い一致と、 E_s が確立された造影剤濃染の比例性に基づいていることから、 E_s は各体格指数の患者間均一性の優れた予測因子と見なされた。

シミュレーション結果から、従来法 (Fig. 4) はBWだけでなく、LBW、BV及びBSAにおいても有意に相関係数が高く ($P < 0.05$)、MAEも大きいため、体格依存性の改善に効果が認められなかった。この結果と過去の多くの結果 (LBWが良いとするなど) との矛盾は、過去の研究が負の線形近似の相関係数が高いことを優れた体格指数の指標としたことと関係すると考える[4, 7, 8, 10-13]。前述のように、BとEの負の線形関係は、Bに比例する投与量と矛盾する。従って、LBWなどが負の線形相関が良いことは、優れた体格指数の指標とはならない。従って、過去の研究の手法 (線形近似) の理論的整合性に議論の余地があるため、本研究でLBWなどが体格依存性を改善しなかったことは過去の研究とは相反しない。むしろ、本研究において初めてLBWなどの妥当性が示されたものとも考えられる。対照的に、提案法を使用したシミュレーション (Fig. 3) においては、従来法に比較し、BSAのみMAEの有意差が認められなかったものの、BW、LBW、BVは相関係数が有意に小さく (有意な体格依存性が認められない)、MAEも同様に小さかった (Table 1)。従って、LBW、BV及びBSAの体格依存性は、BWと同様に提案法によって改善することが認められた。

これらの3つの体格指数 (LBW、BV、BSA) は、提案法の下でのBWにおける造影投与に比較して、体格依存性の改善に必ずしも有利ではなく、BWは身長の情報や計算が必要ないため、他の体格指数よりも簡便に利用可能であることが示唆された。 E_s 分析及び臨床研究における散布図のバラつきは心拍出量や水分補給状態のような様々な身体的要因によって引き起こされ[3, 11]、今後の研究にて評価するべきであり、さらなる研究は、個々の血管の状態を検出できる、より洗練された技術による改善に焦点を当てるべきである。

非線形回帰分析はIntroductionで説明したように、Vにおける造影剤の希釈原理 (造影剤の分布容積) に対応する反比例関係に基づいている。従って、体格指数が正確にVに比例す

るのであれば、回帰分析はより正確になり、 b はゼロに近づくことになる。しかしながら、本研究の結果において、全ての b はゼロに近くなく、BW の代替として検討された LBW、BV 及び BSA は V に適切な比例関係にないことを示唆している。結果として、 b は $E_T \times b$ で計算されたバイアス量 (切片) を生成し、シミュレーション (Fig. 3) や BW での臨床研究 (Fig. 5a) のように、不十分な比例を補償することに貢献した。BW において、従来法を用いた場合、高 BW 被検者の過剰造影と低 BW 被検者の過少造影を補正するために、それぞれの造影剤投与における係数を調整する必要がある。バイアス量は、従来法に比較し、高 BW の被検者の傾き (過剰造影) を軽減し、同時に低 BW の被検者に必要な造影剤量を補償するといった両方のニーズに対応することが可能である。また、提案法における傾きとバイアス量は、経験的な推定からではなく、薬物動態学上の原理における非線形回帰分析から定量的に決定したことも申し述べる。

この研究には、いくつかの **limitation** が挙げられる。第一に、提案法における臨床研究は、BW に対してのみの検証であった。シミュレーション (E_S) による結果では、BW 以外の体格指数においても、BW と同様に体格依存性を改善可能であることを示したが、実際の臨床研究においても検証することが望ましい。第二に、本研究における非線形回帰分析は、105 名の被検者コホート群に基づいており、患者間のバラツキによっては近似の結果が異なる場合が生じる。従って、バイアス量のある造影剤投与関数の精度に影響を及ぼす可能性があり、サンプル数を増やすことで分析の精度の向上が見込まれる。非線形回帰分析は B と ' E/m ' の関係から実行でき、従来法や提案法のいずれのプロトコルから取得した E/m データにおいても分析可能であるため、継続的にデータを増加することが可能である。さらに、本研究で登録した被検者は日本のみであり、多様な人種の被検者のデータを得るために、世界中の他の地域で研究が行われる可能性があることが考えられ、特により高 BW の被検者に提案法を適用することは興味深い。最後に、本研究は造影剤注入後 80 s の固定タイミングのみでの評価であった。本研究のデータは身体的要因の違いに起因する個々の濃染タイミングの変動が含まれており、おそらく回帰分析に影響を与えていると考えられる。

結論として、 B および E の相関関係に対する非線形回帰分析結果 (k と b) を使用して、従来法で問題であった肝臓濃染における体格依存性 (患者間の不均一性) を改善する造影剤投与量決定法を導いた。

その結果、シミュレーションによる E_S と臨床研究において、非線形回帰分析に基づいて提案された造影剤投与量決定法は、バイアス量を伴った線形関数によって形成され、従来法に比較し、肝臓濃染の体格依存性を有意に改善することを示した。適切な他の体格指数を探するという先行研究において議論の対象とされていた BW は、提案された造影剤投与法によって、身長情報を必要とせず肝臓濃染の体格依存性を有意に改善する。

References

- [1] Heiken JP, Brink JA, McClennan BL, Sagel SS, Crowe TM, Gaines MV. Dynamic incremental CT: Effect of volume and concentration of contrast material and patient weight on hepatic enhancement. *Radiology* 1995;195:353-7.
- [2] Yamashita Y, Komohara Y, Mutsumasa T, et al. Abdominal helical CT: evaluation of optimal doses of intravenous contrast material-a prospective randomized study. *Radiology* 2000;216:718-23.
- [3] Ho LM, Nelson RC, DeLong DM. Determining contrast medium dose and rate on basis of lean body weight: does this strategy improve patient-to-patient uniformity of hepatic enhancement during multi-detector row CT? *Radiology* 2007;243:431-7.
- [4] Kondo H, Kanematsu M, Goshima S, et al. Abdominal multidetector CT in patients with varying body fat percentages: estimation of optimal contrast material dose. *Radiology* 2008;249:872-7.
- [5] Bae KT, Seeck BA, Hildebolt CF, et al. Contrast enhancement in cardiovascular MDCT: effect of body weight, height, body surface area, body mass index, and obesity. *AJR* 2008;190:777-84.
- [6] Yanaga Y, Awai K, Nakaura T, et al. Effect of contrast injection protocols with dose adjusted to the estimated lean patient body weight on aortic enhancement at CT angiography. *AJR* 2009;192:1071-8.
- [7] Kondo H, Kanematsu M, Goshima S, et al. Body size indexes for optimizing iodine dose for aortic and hepatic enhancement at multidetector CT: comparison of total body weight, lean body weight, and blood volume. *Radiology* 2010;254:163-9.
- [8] Kondo H, Kanematsu M, Goshima S, et al. Aortic and hepatic enhancement at multidetector CT: evaluation of optimal iodine dose determined by lean body weight. *Eur J Radiol* 2011;80:e273-7.
- [9] Onishi H, Murakami T, Kim T, et al. Abdominal multi-detector row CT: Effectiveness of determining contrast medium dose on basis of body surface area. *Eur J Radiol* 2011;80:643-7.
- [10] Svensson A, Nouhad J, Cederlund K, et al. Hepatic contrast medium enhancement at computed tomography and its correlation with various body size measures. *Acta Radiol* 2012;53:601-6.
- [11] Kidoh M, Nakaura T, Oda S, et al. Contrast enhancement during hepatic computed tomography:

effect of total body weight, height, body mass index, blood volume, lean body weight, and body surface area. *J Comput Assist Tomogr* 2013;37:159-64.

- [12] Kondo H, Kanematsu M, Goshima S, et al. Body size indices to determine iodine mass with contrast-enhanced multi-detector computed tomography of the upper abdomen: does body surface area outperform total body weight or lean body weight? *Eur Radiol* 2013;23:1855-61.
- [13] Awai K, Kanematsu M, Kim T, et al. The Optimal Body Size Index with Which to Determine Iodine Dose for Hepatic Dynamic CT: A Prospective Multicenter Study. *Radiology* 2016;278:773-81.
- [14] Mehvar R. The relationship among pharmacokinetic parameters: effects of altered kinetics on the drug plasma concentration-time profiles. *Am J Pharm Educ* 2004;68:36.
- [15] Bae KT. Intravenous contrast medium administration and scan timing at CT: considerations and approaches. *Radiology* 2010;256:32-61.
- [16] Hume R. Prediction of lean body mass from height and weight. *J Clin Pathol* 1966;19:389-91.
- [17] Hallynck TH, Soep HH, Thomis JA, Boelaert J, Daneels R, Dettli L. Should clearance be normalized to body surface or to lean body mass? *Br J Clin Pharmacol* 1981;11:523-6.
- [18] Ogawa R, Fujita T, Fukuda Y. Blood volume studies in healthy Japanese adults. *Respir Circ* 1970;18:833-8.
- [19] Kouno T, Katsumata N, Mukai H, Ando M, Watanabe T. Standardization of the body surface area (BSA) formula to calculate the dose of anticancer agents in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:309-13.

Appendix

薬物動態学的原理に基づく非線形回帰分析を用いた肝 dynamic CT 検査における体格依存性改善のための造影剤量決定法の手順について (Version 1.0, September 2019)

はじめに

装置の特性 (線質, 検出器等) によって, 撮影条件, ヨード濃度が同じ (i.e. 120 kV, 300 mgI/ml) であっても, 異なる CT 値 (HU) となることはしばしばであり, これはメーカーが同じであっても装置の種類, 同じ装置でも Version が異なれば発生する現象である. 従って, 本研究で示した造影剤投与関数は, 本研究で行った環境での投与関数であり, 汎用できない. もちろん, 従来法においてもそれらを考慮せず, 同一の条件で造影剤量を決定していることは事実であるが, より精度の高い造影剤量決定のために, 以下に施設ごとの造影剤投与関数の設定法の手順を示す. なお, 本手順書は体重 (BW) を体格指数とする.

1. 造影データの取得

造影剤投与量, 撮影時の体重が既知であり, 同一プロトコルで撮影した肝 dynamic CT 検査の被検者において, 同一時相 (本研究においては 80 s 固定) の画像データを収集する. 症例数は多いほど良いが, 偏りのない広い範囲の体重のデータ (i.e. 30–90 kg) があると望ましい.

2. 測定値の算出

集めた画像データの肝門部の断面より, 本研究と同様に 3 つの ROI を設定し, 単純 CT 及び造影 CT の各 ROI の CT 値より, 3 点の平均肝臓濃染値 (E) と, その際に投与したヨード量 (m) で除した E/m ($\Delta\text{HU/g}$) を算出し, 測定値とする.

本研究では全被検者が造影剤量 100 ml 固定; ヨード量 30 g 投与であったが, 現状は体重比例投与であるため, 以下に示すように若干の変更が必要であるが基本原理は変わらない.

3. 散布図の作成

得られた測定値群 E/m と $BW(B)$ の散布図を作成し (Fig. 1), 本研究で示した以下の薬物動態学的原理式 (1) を用い, 最小二乗法に基づいて非線形回帰分析を行い, k と b を求める.

$$E/m = \frac{1}{kB+b}, \quad (1)$$

論文においては, m が右辺にあり 30 で固定であったが, 体重比例投与では, m が可変であるため上式のようなになる.

最小自乗法は、エクセルのソルバーにて可能である。

ソルバーでは、変化させるセル (k と b) と目的のセルを設定し実行すると、目的のセルが最小となる k と b を瞬時に算出する。よって、例えば以下のように設定する。

k : A1, b : A2 (初期値 = 1 でよい)

B 列 : 体重

C 列 : 濃染 E

D 列 : 投与量 m

E 列 : E/m

F 列 : $1 / (k \times \text{体重} + b)$

G 列 : (E 列 - F 列) 2 (2 乗誤差)

F 列の合計 sum(G 列) (2 乗誤差の合計) を A3 に

そして、2 乗誤差が最小となれば、 k と b 値は最適化され、ソルバーでは、これを自動で行ってくれる。目的セルを A3 に指定し、変化させるセルを A1 と A2 に指定したら、実行する。すると瞬時に、A1 と A2 が、 k と b の最適化された値に変化する。

体重 20 から 100kg の $1 / (k \times BW + b)$ の値を Fig. 1 のピンク色のグラフのように表示するよう
にしておくと、正しく非線形回帰がされたかがわかり確実である。また患者に間違
った投与を行わないためにも、これは必須とも言える。

4. 投与量関数の決定

得られた k と b を以下の式 (2) に代入し、目標肝臓濃染 E_T を決定すれば、造影剤投与関数が決定する。

$$m = E_T(kB + b) \quad (2)$$

なお、本手法は、動脈相にも応用が可能であるため、動脈相の血管における E を用いて回帰分析を行うことで、CT angio での最適化も可能である。ただし、これは、論文では実証されていない。(問題なく解析できることは確認済である)

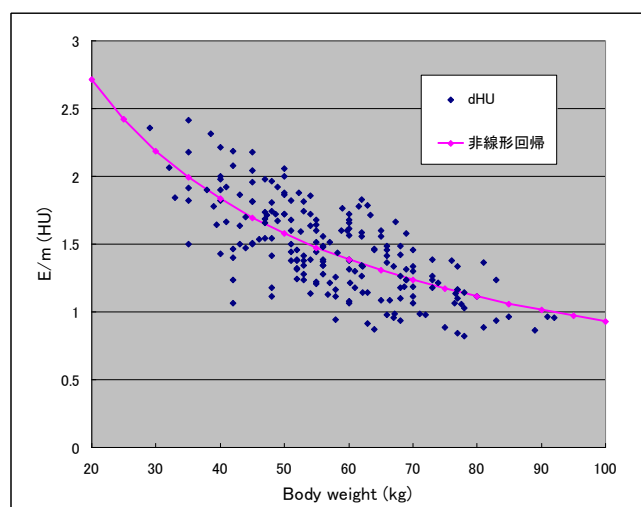


Fig. 1. BW と E/m の非線形 (反比例) 関係と非線形回帰によって得られた回帰曲線

以上