

生体解析のためのコンパートメントアナリシス

梶 谷 文 彦*

生体のもっとも大きな特徴は、生体があるに持っている物質あるいは外界から与えた物質に対してダイナミックなことであると言える。したがって、医学は生体の代謝、循環、転送、排泄といったダイナミックな事象に注目して生体の特性ひいては疾病の特性を探ろうとする科学であると定義することもできよう。

このような生体のダイナミクスを把握するためには、正しい観測が出発点になるが、同時に観測結果より帰納的な推論によって得られる命題である“モデル”が重要である。なぜなら、再現性のある観測も優れたモデルによって普遍性のある認識へと導かれ、またモデルより演繹することによって新たな実験への設計へと進むからである。

コンパートメントアナリシスは、生体にトレーサと呼ばれる色素やラジオアイソトープ (R I) を負荷した場合の応答曲線を計測し、その応答曲線に基づいてあらかじめ想定したモデルのパラメータを同定して生体ダイナミクスを定量的に評価しようとするものである。すなわち、コンパートメントアナリシスでは、解析に先だつてつぎのようなモデルを想定することから出発する。

- (i) 生体の中にいくつかの機能的な分布相 (コンパートメント) が存在する。
- (ii) 各コンパートメントの中でトレーサは瞬時に拡散する。
- (iii) 各コンパートメント間の物質の授受は、物質の濃度 (又は量) に比例して行われる。

コンパートメントアナリシスは、このようなモデルによってトレーサの応答曲線を解析する

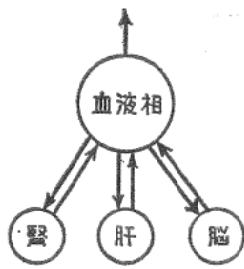
ものであり、本法の課題を要約すると、トレーサが関与するシステムにおいてコンパートメントの数はいくつあるか、コンパートメント間のトレーサの移行係数がいくらかといった問題を解くことになる。

実は、コンパートメントアナリシスの医学応用の歴史は古く、腎機能における Vanslyke のクリアランスの概念、色素や R I を用いる心拍出量や脳血流量の測定法などを広い意味で本法の適用例といえる。現在では、このほか R I を用いた各臓器の流し出しや取り込み曲線の解析、R I でラベルした薬剤の応答曲線から体内薬剤カイネティクスの解析などに広く用いられているが、医学以外の分野でもエコロジシステム解析に応用されることも多い。

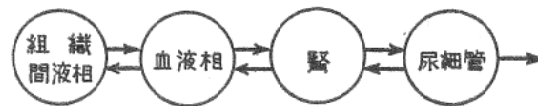
さて、コンパートメントシステムは、コンパートメント間の結合の有無により多くの組合せが考えられるが、医学的に頻用されるマミラリー、カテナリーシステム (図) では、応答曲線は指数関数の和で表現されかつ指数部は負の実数であることが保障されている。すなわち、指数関数の数がコンパートメント数になり、指数関数のパラメータが移行係数を求める手がかりを与えるので、多くの場合コンパートメントアナリシスでは指数関数の同定が解析の出発点となる。

コンパートメントアナリシスにおける指数関数の推定は、古くから行われていたピーリング法が簡便であることから現在でも使用されることが多い。ピーリング法は、指数関数の指数部が負であるので、その絶対値が大きいものは時間的に速く零に近づくことを利用するものである。すなわち、計測値を片対数グラフにプロットしたものを末尾から順次直線を外挿して指数

*梶谷文彦 (Fumihiko KAJIYA), 大阪大学工学部電子工学児玉研究室, 医学部第一内科, 助手, 医用電子生体工学, 循環器ME



マミラー システム



カテナリー システム

関数を抽出する。本法は外挿の出発点である曲線の末尾が特に誤差が多いので推定精度に問題があるとされるが、用手的に行いするので大略の見当をつけるのに適した手法である。

Computer oriented な方法としては、非線形最小二乗法、モーメント法、プロニー法、フーリエ変換法などが提案されているが、いずれも指数関数の数の推定に難点があった。

そこで筆者らは、指数関数の同定精度を向上するため、トレーサが医学的に頻用される RI である場合について、パラメータの推定に最尤法を用いた上で、指数関数の数の推定に赤池氏の AIC (An Information Theoretical Criterion) を適用する方法を開発し優れた推定精度を得ている。すなわち、RI データは計測値がポアソン分布にしたがうことが判っているので、得られた計測値に対する尤度が容易に定義できる。したがって、尤度を最大にするようなパラメータを計算すれば指数関数のパラメータを求めることができる。この際、非線形最適化問題を解く必要があるが、コンパートメントアナリシスの場合 Nelder-Mead のシンプレックス法が適していることを数値実験によって確かめている。また、指数関数の数については、

$$AIC = -2\ln(\text{最大尤度}) + 2(\text{パラメータ数})$$

で定義される AIC を、指数関数の数が 1, 2, 3... である場合について計算し、このうち AIC が最小となるものを指数関数の数とする。

このように指数関数の同定を行いうるが、逆に指数関数が与えられるとパラメータの分数を最も小さくする実験計画をたてることができる。すなわち、指数関数は計測値の期待値であるので、尤度関数から Fisher の情報行列が容易に求まる。そこで Fisher の情報行列の逆行列を計算すると、その対角成分はよく知られた

Cramér-Rao の不等式によりパラメータ (指数係数と指数部) 分散の有効不偏推定量となる。そこで数値実験および臨床実験によって、サンプリング条件を検討した結果、与えられたサンプル数に対して分散を最小にする最適サンプリング

間隔が存在すること、指数関数の数が増加すると最適値の谷は急峻になり実験条件の許容区間が少くなること、また臨床的には例えば脳の ^{133}Xe 洗い出し曲線の解析には15分以上の観測が必要であることなどを明らかにしている。

さて、いずれの同定方法を用いるにせよ、入出力応答から求められる伝達関数からコンパートメントシステムが実現できるか、また実現できる場合それは伝達関数の次数 (McMillan 次数) と等しい次数が実現できるかといった、実現可能条件や最小実現の問題に対して十分考慮する必要がある。現在のところこのような問題に対する一般的な解は得られていないが、さきに述べたカテナリー、マミラーシステムや3次以下のシステムでは、その性質が明らかになっている。すなわち、カテナリー、マミラーシステムでは、その伝達関数と正実 RC インピーダンス関数との対応づけることによって実現条件を示すことができる。3次以下のシステムでは、伝達関数より直接実現条件を計算することができる。また、これらのシステムでは、コンパートメントシステムとしての最小実現が McMillan 次数に一致することも証明しうる。筆者らはさらに入出力部位が等しい場合には、次数を一つ落して Fiedler, Paták の M マトリクスの実現可能問題を論じればよいことを明らかにしている。

一般的なコンパートメントシステムでは、その最小実現の次数が McMillan 次数よりも高くなることを数値例で証明しうるので、コンパートメントシステムの実現の際にはこの点を十分考慮する必要がある。

本法を具体的に生体解析に適用した結果、多くの分野で有効な生体情報を提供しうるので、今後さらに理論面、応用面の発達が望まれる。