



|              |                                                                                     |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 133Xe吸入法による局所脳血流測定に関する研究                                                            |
| Author(s)    | 松田, 博史                                                                              |
| Citation     | 日本医学放射線学会雑誌. 1983, 43(2), p. 328-348                                                |
| Version Type | VoR                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/17887">https://hdl.handle.net/11094/17887</a> |
| rights       |                                                                                     |
| Note         |                                                                                     |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## $^{133}\text{Xe}$ 吸入法による局所脳血流測定に関する研究

金沢大学医学部核医学教室 (指導: 久田欣一教授)

松 田 博 史

(昭和57年10月4日受付)

(昭和57年11月15日最終原稿受付, 特別掲載)

## A Study on Regional Cerebral Blood Flow Measurement by $^{133}\text{Xe}$ Inhalation Method

Hiroshi Matsuda

Department of Nucl. Med., School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa  
(Director: Prof. Kinichi Hisada)

---

Research Code No.: 721.9

---

Key Words: *Regional cerebral blood flow, Inhalation method, Fourier analysis, Obrist analysis*

---

Fundamental and clinical investigations were performed on reliability of Fourier analysis of head clearance curves in regional cerebral blood flow measurement by  $^{133}\text{Xe}$  inhalation methods as compared with conventional Obrist analysis. Fourier analysis revealed better reproducibilities determined by computer simulated curves and repetitive measurements in man than Obrist analysis. The excellent reproducibilities were obtained in Initial Slope Index (ISI: calculated from the initial slope of the wash-out curves corrected for recirculation) of Fourier analysis. The result was that coefficient of variation (C.V.%) in computer simulated curves was 1-4% and that C.V.% of the intermeasurement changes in serial measurements and in two measurements repeated at intervals of more than one month in man were 3.3% and 7.5% in hemispheric mean values, on average 5.0% and 8.7% in regional absolute values and on average 3.9% and 4.1% in regional hemispheric percent values, respectively. In the studies of the changes of regional cerebral blood flow from the resting conditions to the conditions of finger movement, listening to verbal material or music and reading aloud in right-handed normal subjects, both  $F_1$  (a flow of the the fast component of two compartmental model) and ISI of Fourier analysis were more sensitive to detect significant changes than Obrist analysis. On the basis of the fact mentioned above, it was concluded that ISI of Fourier analysis was the best index of regional cerebral blood flow. Age-matched normal values of ISI of Fourier analysis were calculated from 132 measurements in 105 normal right-handed subjects, aged 19 to 80 years old (mean 42 years). Mean brain ISI showed significant negative correlation with advancing age ( $r = -0.70$ ,  $p < 0.001$ ). The regression line and 95% confidence interval were  $Y = -0.32X + 69.6$  and  $\pm 11.2$ , respectively. In comparison with the measured values of the patients with cerebrovascular disorders, this age-matched normal values were proved to be sufficient for practical use. Regional ISI also showed significant negative correlations with advancing age in the entire brain ( $p < 0.001$ ). The regional reduction of ISI with advancing age was significantly greater in the regional distribution of the middle cerebral arteries bilaterally, compared with regions in the distributions of either the anterior cerebral, the posterior cerebral or vertebrobasilar arteries ( $p < 0.05$ ). Judgment and laterality images were automatically made with dividing the patient's values by 95% confidence limits of age-matched normal values and with indicating the laterality indices calculated as follows. Laterality index

$$=100 \left(1 - \frac{(\text{Right}) \text{ flow} - (\text{Left}) \text{ flow}}{(\text{Right}) \text{ flow} + (\text{Left}) \text{ flow}}\right)$$
. It became possible to visually evaluate significant regional decrease or increase and regional laterality without difficulty according to these images, which were clinically useful.

## 目次

## I. 緒言

## II. 方法

## i) 再現性の検討

- a. シミュレーション実験
- b. ヒトにおける検討

## ii) 刺激に対する反応性の検討

- a. 指運動刺激
- b. 聴覚刺激
- c. 音読刺激

## iii) 年齢対応正常値の算出

## iv) 局所脳血流の異常部位判定イメージと左右差イ

メージの作製

## III. 結果

## i) 再現性

- a. シミュレーション実験での再現性
- b. ヒトにおける検討結果

## ii) 刺激に対する反応性

- a. 指運動刺激における反応
- b. 聴覚刺激における反応
- c. 音読刺激における反応

## iii) 年齢対応正常値

## iv) 局所脳血流の異常部位判定イメージと左右差イ

メージの例

## IV. 考察

## i) 再現性に関する考察

## ii) 刺激に対する反応性に対する考察

## iii) 年齢対応正常値と局所脳血流の異常部位判定イ

メージおよび左右差イメージに関する考察

## V. 結論

## I. 緒 言

1945年, Kety と Schmidt によりヒトにおける脳血流測定が初めて報告された<sup>1)</sup>. その後, Ingvar と Lassen により<sup>133</sup>Xe 内頸動脈注入による局所脳血流 (regional cerebral blood flow, rCBF) 測定が開発され<sup>2)</sup>, 広く施行されている. しかし, 内頸動脈注入法は侵襲性が強く手技も煩雑であるため検査対象が限定される. さらに1回の検査では一側半球の内頸動脈領域の血流しか測定できないため, 左右半球の rCBF の総合的な評価は困難で

ある.

一方, <sup>133</sup>Xe 吸入法が Mallett と Veall により報告され<sup>3)~5)</sup>, Obrist や Risberg らにより改良されてきた<sup>6)~10)</sup>. 吸入法では, 外頸動脈成分や再循環, および気道内の<sup>133</sup>Xe による影響を補正する必要があるため計算式が複雑になる. また, 対側の脳半球からの放射能を検出してしまうという, いわゆる cross-talk<sup>9)11)~14)</sup>も存在するため得られる rCBF の信頼性が劣る. さらに, 投与した<sup>133</sup>Xe の数%以下しか脳循環に入らず<sup>9)</sup>, 投与量は被曝の点から限られるため頭部放射能は僅かである. これを統計学的変動を少なく測定するために大きな検出器が必要となるので空間分解能は劣化する. このような欠点を有するにもかかわらず, 非侵襲的に全脳領域の血流量を繰り返し測定できるため最近普及しつつある.

吸入法の計算に從來使用されているオブリスト法<sup>6)7)</sup>は初期の速い灰白質血流成分を無視するという欠点を有する. この解決策として, 1979年 Jablonski らは吸入開始直後からのすべてのデータを用いるフーリエ法を提案した<sup>15)</sup>. しかし, オブリスト法とフーリエ法を比較した詳細な報告は未だみられず, フーリエ法においては正常値すら発表されていない.

本研究の目的は, フーリエ法の信頼性を基礎的臨床的に検討し, 本法による rCBF の正常値を求め臨床検査としての有用性を確立することである.

## II. 方 法

## i) 再現性の検討

使用した装置は Meditronic-Novo Diagnostic Systems, Inhalation Cerebrograph (Denmark) である. 本装置には片面16本ずつ, 計32本の円筒型鉛コリメーター (20mm 長, 2.25cm 径) を有する検出器が装備されている. 右半球の検出器と対応する脳の各部位を Fig. 1 に示す. 左半球は16を加えた番号の検出器が対応する. 位置決めは, 16

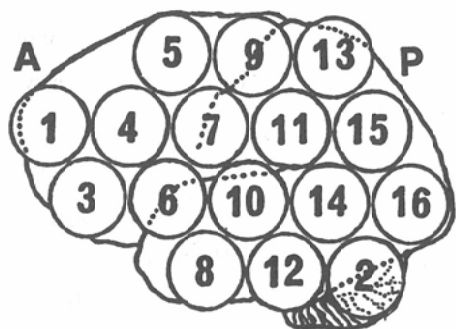


Fig. 1 Location of 16 detectors over the right hemisphere. Left hemisphere is identically covered by the detectors added 16 to the corresponding right detectors.

番と32番の検出器を外後頭隆起の左右に、8番と12番および24番と28番で両耳介上部をはさむようにした。なお、2番と18番は脳幹小脳領域に設置した。200mCiの $^{133}\text{Xe}$ ガスコンテナ（Amer-sham-International社製）で10～12回の測定を行った。約2 mCi/1の $^{133}\text{Xe}$ を含む空気を1分間吸入させ、吸入開始から吸入中止後10分までの呼吸中と頭部の時間放射能を測定した。

オブリスト法では頭部の時間放射能曲線  $N(t)$  を fast 成分と slow 成分の和とみなし<sup>6,7)</sup>、Fick の原理を用いて次式のごとく表わす<sup>16)</sup>。

$$N(t) = \sum_{i=1}^2 P_i \int_0^t C_a(u) e^{-k_i(t-u)} du \dots \dots \textcircled{1}$$

$$P_i = \alpha \cdot w_i \cdot f_i, k_i = f_i / \lambda_i$$

ただし  $C_a(t)$  は動脈血中の $^{133}\text{Xe}$ の放射能、 $\alpha$  は計数効率、 $w_i$ ,  $f_i$ ,  $\lambda_i$  はそれぞれ成分  $i$  (2 コンパートメントモデルで fast 成分が1, slow 成分が2) の相対重量、単位重量あたりの血流量、血液脳分配係数である。この  $N(t)$  に最適の  $k_i$ ,  $P_i$  を variable metric method<sup>17)</sup>により求め、再循環を補正した脳からの $^{133}\text{Xe}$ 洗い出し曲線 ( $\sum_{i=1}^2 P_i e^{-k_i t}$ ) を作成する。この際に、計算開始点は終末呼吸中の時間放射能曲線 ( $A_{\text{end}}(t)$ ) の最高計数率の10%の点とし、Risberg の報告している平均呼吸時間放射能曲線 ( $A_{\text{ave}}(t)$ ) を用いる方法<sup>9)</sup>で気道内の $^{133}\text{Xe}$ からの放射能を補正する。なお、正常の肺機能下では  $C_a(t)$  は  $A_{\text{end}}(t)$  にほぼ等しい

ことが確認されている<sup>5,6)</sup>。

フーリエ法では頭部の時間放射能曲線  $N(t)$  を次式のごとく表わし、吸入直後より計算を開始する。

$$N(t) = B(t) * A_{\text{end}}(t) + P_a \cdot A_{\text{ave}}(t) + N$$

ただし  $B(t)$  は脳からの $^{133}\text{Xe}$ 洗い出し曲線であり  $\sum_{i=1}^2 P_i e^{-k_i t}$  で表わされる。(  $P_i$ ,  $k_i$  はオブリスト法と同じ )  $*$  は重量積分を意味する。  $A_{\text{ave}}(t)$  に加重係数  $P_a$  を乗じたものを気道内の放射能成分とする。  $N$  はバックグラウンドである。  $N(t)$ ,  $A_{\text{end}}(t)$  および  $A_{\text{ave}}(t)$  をフーリエ変換して得られる0～4次までの各周波数スペクトルごとに  $N(t)$  を  $A_{\text{end}}(t)$  で割ることによりデコンボリューションを行なう。それから得られる5つの正規方程式をもとに最小二乗法により最適の  $P_i$ ,  $k_i$ ,  $P_a$  を求める<sup>15)</sup>。

脳血流の指標として  $F_1 (\lambda_1 \times k_1 \times 100 \text{ ml} / 100 \text{ g} / \text{min})$ <sup>9)</sup> および Initial Slope Index (ISI, 曲線  $\sum_{i=1}^2 P_i e^{-k_i t}$  の初期勾配より計算される血流指標)<sup>8)</sup> を求めた。ISI はオブリスト法では吸入開始より2～3分後<sup>8)</sup>、フーリエ法では30～90秒後<sup>15)</sup>の曲線の勾配より計算される。

連続測定を行なう場合は、 $^{133}\text{Xe}$ ガス再吸入直前の頭部残存放射能クリアランスを5分間測定し、外挿法により2回目の頭部の時間放射能曲線からバックグラウンドとして減ずる<sup>9)</sup>。

#### a. シミュレーション実験

① 式の  $C_a(t)$  のかわりに  $A_{\text{end}}(t)$  を用い、 $\lambda_1 = 0.82$ ,  $\lambda_2 = 1.53$ ,  $P_1 = 0.5$ ,  $P_2 = 0.2$  とし、 $k_i$  を変化させ、フーリエ法およびオブリスト法の  $F_1$  では41, 76, 110 (ml/100g/min), フーリエ法のISIでは33, 54, 73, オブリスト法のISIでは33, 54, 70の血流量を示す標準頭部曲線を作成する。 $A_{\text{end}}(t)$  は次式で示される。

$$A_{\text{end}}(t) = 106(1 - e^{Bt})$$

$$(0 \leq t \leq 1 \text{ min.}) \dots \dots \textcircled{2}$$

$$= 106(1 - e^{-4})e^{C(t-1)} (1 < t \leq 11 \text{ min}) \dots \dots \textcircled{3}$$

ただし、 $B$ ,  $C$  は定数でありそれぞれ-4, -1.5である。また1分間に16回呼吸するとして、②式には  $140(0.8)^{n-1}$  ( $1 \leq n \leq 16$ ,  $n$  は整数) の最大

振幅を持つ正の正弦関数を加え、③式には  $106(1 - e^{-4})(e^{-0.125})^{n-17}$  ( $17 \leq n \leq 176$ ,  $n$  は整数) の最大振幅を持つ負の正弦関数を加えることにより呼吸モデル曲線 ( $A_{raw}(t)$ ) とする。さらに  $A_{raw}(t)$  を平均することにより平均呼吸モデル曲線 ( $A_{ave}(t)$ ) を作成し、これらにランダム関数 ( $f(a \cdot b) = |a + b \sqrt{-2 \cdot \log(RND)} \cdot \cos(2\pi \cdot RND)|$ ,  $RND$  は  $0 \sim 1$  までの擬似乱数) により算出された ( $a=1$ ,  $b=0.5$ ) 係数 ( $P_a$ ) を乗ずることにより気道内の放射能成分モデルとして①式に加える。また空中および頭部のバックグラウンドをそれぞれ  $f(0.4, 0.1)$ ,  $f(3, 1.7)$  より求め、同様に①式に加える。

このように作成した気道内の放射能成分と雑音の加わった擬似頭部曲線の最高値を変化させ、最高値ごとにおおの9個の擬似頭部曲線を作成した。これらをフーリエ法とオブリスト法で解析し、最高値ごとの  $F_1$  および  $ISI$  の平均値と標準偏差を求め、標準頭部曲線を作成する際に用いた真の値と比較した。

連続測定のモデルとして、 $f(40, 6.3)e^{-f(0.02, 0.005)t}$  および  $f(20, 4.5)e^{-f(0.02, 0.005)t}$  で表わされる残存放射能曲線を加えフーリエ法とオブリスト法で解析し、標準頭部曲線の真の値と比較した。

#### b. ヒトにおける検討

心臓疾患を有さない健康人13, 脳血管障害12, 水頭症, 甲状腺機能亢進症各1の27例(男16, 女11, 23~73歳)に約10分の間隔をおいた連続測定と、健康人20例(男のみ, 20~48歳)に1ヵ月以上の間隔(30~111日, 平均66日)をおいた2度の測定を行ない、それぞれの場合での再現性を検討した。フーリエ法およびオブリスト法で算出した  $F_1$  と  $ISI$  で表わされる半球平均血流値 (Hemispheric Mean Value:  $HMV$ ), 局所絶対血流値 (regional absolute value:  $rAV$ ),  $rAV$  の  $HMV$  に対する百分率 (regional hemispheric percent value:  $rHPV$ ) の2回の測定における平均変化率と変動係数 ( $\Delta \pm C.V. \%$ ,  $\Delta = (2nd - 1st) / 1st \times 100\%$ ,  $C.V. = 2S.D. / (1st + 2nd) \times 100\%$ ) を求めた。

Novo  $CO_2$  analyzer, CDA-1で測定した終末呼

気の二酸化炭素濃度 ( $\%CO_2$ ) から終末呼気二酸化炭素分圧 ( $PECO_2$ )<sup>18)</sup> を次式より算出した。

$$PECO_2 = (\text{大気圧} - 47) \text{ mmHg} \times \%CO_2$$

平均血圧 (Mean arterial blood pressure:  $MABP$ ) は聴診法で測定した。騒音61db (A) (装置および送排風機より発生する機械雑音), 照度3ルクスのもとで仰臥位閉眼安静状態で測定した。

#### ii) 刺激に対する反応性の検討

刺激時と閉眼安静時での測定を順不同に行ない、フーリエ法とオブリスト法で求めた  $F_1$  と  $ISI$  の変化を比較した。刺激は測定1分前から測定終了まで続けた。安静時および刺激時の  $HMV$  と  $rHPV$  の変化を paired t-test により検定した。また、両測定時での  $PECO_2$  と  $MABP$  を測定し、 $PECO_2$  1mmHg の変化につき  $HMV$  は4%の補正を行なった<sup>19)</sup>。対象は19~47歳の右利きの健康人 (Edinburgh 利き手質問表<sup>20)21)</sup> により判定) とした。

#### a. 指運動刺激

閉眼状態で母指に各指を順々に連続的、かつ迅速に触れさせる運動を行なわせた。左指、右指についてそれぞれ12人で検討した。

#### b. 聴覚刺激

カセットレコーダー (National Rx-2700) と付属のヘッドホン (RD-9227, 遮蔽能力5~10db) を用い語音 (男の声) と音楽を閉眼状態で両耳より聞かせた。語音は  $105 \pm 5$  db(A), 音楽は  $100 \pm 10$  db (A) (B&K 社製 Audio Frequency Spectrometer Type 2113に6ccのカプラーを付け RMS fast のモードで測定した) のレベルとした。語音の内容は種々の単語の羅列である。その中に飲食物の単語が出てきた時に被験者は右第II指でベッドを軽くたたいて合図した。音楽は英語のポピュラー (village people, VCW-4518) である。語音は10人、音楽は9人で検討した。

#### c. 音読刺激

照度115ルクスのもとで仰臥位にて週刊朝日を音読させた。9人で検討した。

#### iii) 年齢対応正常値の算出

右利きの健康人105人 (男57, 女48, 19~80歳, 平均42歳) に閉眼安静時で132回測定した (Table

Table 1 Age distribution of normal right-handed subjects measured at rest.

| Age   | Number of subjects<br>(measurements) |
|-------|--------------------------------------|
| 19-30 | 38( 48)                              |
| 31-40 | 14( 19)                              |
| 41-50 | 16( 24)                              |
| 51-60 | 15( 18)                              |
| 61-70 | 16( 16)                              |
| 71-80 | 6( 7)                                |
| Total | 105(132)                             |

1). 各人とも心肺疾患はなく、神経学的異常や高血圧、糖尿病、高脂血症などの脳血管障害の危険因子<sup>22)</sup>はみられなかった。フーリエ法のISIの全脳平均値と年齢の関係を相関分析と回帰分析で検討し、年齢対応正常値を算出した。この正常値と、脳血管障害28例(被殻出血7例、中大脳動脈領域脳梗塞12例、くも膜下出血3例、一過性脳虚血発作6例)に計37回行なった測定値を比較した。また局所ごとのフーリエ法のISIと年齢の関係も同様に検討し、さらに左右の各前頭葉、頭頂葉、後頭葉および脳幹小脳領域のrHPVと年齢の関係を求めた。

フーリエ法で正常値を算出する際に、次のような測定値は除外し、検出器ごとの除外頻度を求めた。① 検出器が頭部輪郭よりはずれた場合 ② 周辺検出器で計数率が低く一相性の指数関数曲線として解析された場合 ③ 下部辺縁検出器で過大評価<sup>10)23)24)</sup>が生じた場合。検出器3番と6番が4番の値を、19番と22番が20番の値を、8番と12番が10番の値を、24番と28番が26番の値をそれぞれ10%以上越えた場合に過大評価と判定した。

iv) 局所脳血流の異常部位判定イメージと左右差イメージの作製

rCBFの異常部位の判定を容易にするために各検出器ごとの患者の測定値を同年齢の正常値の95%信頼限界で割り、「判定イメージ」と名付けたプログラムを開発した。また左右差を検討するために、次式により Laterality Index を求め、「左右差イメージ」と名付けたプログラムも開発した。

Laterality Index =

$$100 \left( 1 - \frac{(\text{Right})\text{flow} - (\text{Left})\text{flow}}{(\text{Right})\text{flow} + (\text{Left})\text{flow}} \right)$$

100以上は右半球、100以下は左半球の血流が多い事を意味する。

### III. 結 果

#### i) 再現性

##### a. シミュレーション実験での再現性

初期計数率が0 cps、約20 cpsおよび約40 cpsの残存放射能を加え最高計数率を100(200)~600 cpsまで変化させた擬似頭部曲線より算出したフーリエ法のF<sub>1</sub>の平均値は、残存放射能の各条件において真の値よりもそれぞれ1~12%、4~16%、3~30%高値を示した。標準偏差および変動係数(C.V.%は上記の各条件においてそれぞれ2~8(3~7%)、3~8(4~7%)、2~21(3~15%)であった(Fig. 2a)。

フーリエ法のISIの平均値は、各条件でそれぞれ真の値より0~5%、0~9%、0~17%高値を示した。また標準偏差および変動係数は各条件で差がなく1~2(1~4%)であった(Fig. 2b)。

オブリスト法のF<sub>1</sub>の平均値は各条件でそれぞれ真の値より1~10%、5~32%、2~60%高値を示した。標準偏差および変動係数はそれぞれ3~17(4~14%)、3~22(4~15%)、3~40(6~23%)であった(Fig. 2c)。

オブリスト法のISIの平均値は各条件でそれぞれ直の値より0~7%、1~23%、0~34%高値を示した。標準偏差および変動係数はそれぞれ1~7(3~11%)、1~11(3~13%)、1~14(3~15%)であった(Fig. 2d)。

フーリエ法のISIの平均値の真の値からの偏位は残存放射能が大きく、擬似頭部曲線の最高計数率が低いほど大であったが、他の指標よりも小であった。さらにその標準偏差は擬似頭部曲線の最高計数率、血流量および残存放射能の大小にかかわらずほぼ一定であり、他の指標よりも小さな値を示し最も再現性に優れていた。

#### b. ヒトにおける検討結果

連続測定においてPECO<sub>2</sub>およびMABPに有意の変化はみられなかった。また1回目の残存放

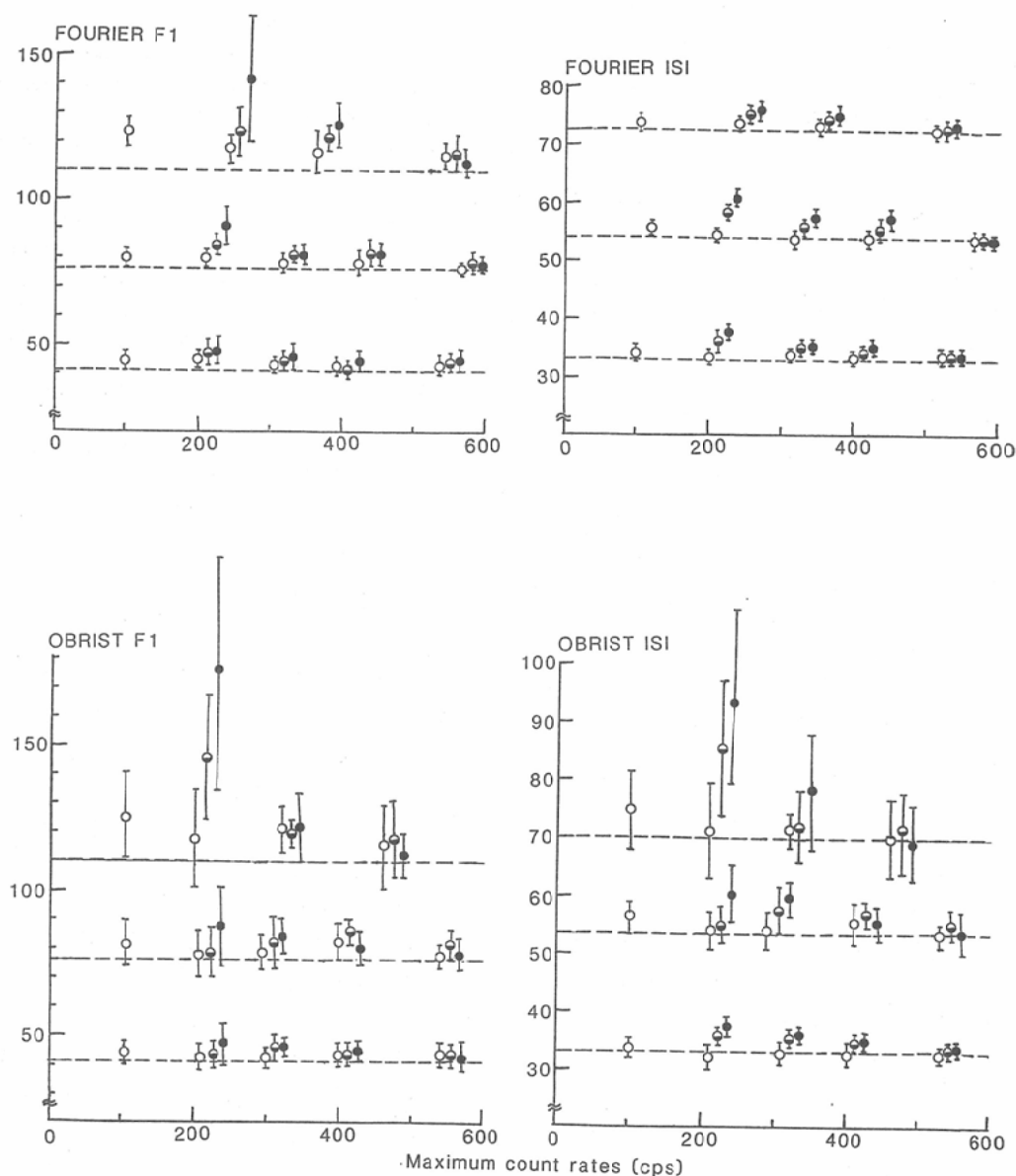


Fig. 2 Computer estimates of each  $F_1$  and ISI of Fourier and Obrist method at three different blood flow levels, and at peak counts ranged from 100 or 200 to 600 cps. Open, semiclosed and closed circles represent the mean for 9 computer-simulated head curves that differ in random noise and air passage artifacts without remaining activity, with random remaining activities of peak counts of about 20 cps and with random remaining activities of peak counts of about 40 cps, respectively. Vertical bars indicate the standard deviations for these head curves.

- Computer estimates of  $F_1$  of Fourier method. The known true values are indicated by the dashed lines, and correspond to low, normal and high values of 41, 76, 110ml/100g/min., respectively.
- Computer estimates of ISI of Fourier method. The known true values are 33, 54 and 73.
- Computer estimates of  $F_1$  of Obrist method. The known true values are 41, 76 and 110ml/100g/min.
- Computer estimates of ISI of Obrist method. The known true values are 33, 54 and 70.

Table 2 Reproducibilities of hemispheric mean values determined by serial measurements and two measurements repeated at intervals of more than one month in man ( $\Delta \pm \text{C.V.}\%$ ).

| HMV         | Serial           | At intervals of more than one month |
|-------------|------------------|-------------------------------------|
| Fourier F1  | -4.2** $\pm$ 5.1 | -4.6* $\pm$ 8.6                     |
| Fourier ISI | -2.4** $\pm$ 3.3 | -2.8 $\pm$ 7.5                      |
| Obrist F1   | -3.4** $\pm$ 6.4 | -3.4 $\pm$ 8.2                      |
| Obrist ISI  | -2.0** $\pm$ 3.4 | -1.9 $\pm$ 7.1                      |

$\Delta = (2\text{nd} - 1\text{st}) / 1\text{st} \times 100\%$

C.V. =  $2 \text{ S.D.} / (1\text{st} + 2\text{nd}) \times 100\%$

Significant difference between 1st and 2nd: \*0.01 < p < 0.05;

\*\*p < 0.001.

射能は2回目の頭部放射能の10%以下であった。1ヵ月後の再測定において  $\text{PECO}_2$  および MABP はそれぞれ平均 $-0.6$ ならびに $-4.2 \text{ mmHg}$  の変化を示したが、 $\text{PECO}_2$  の変化と各血流指標の変化には有意な相関を認めなかった ( $p > 0.1$ )。HMV の平均変化率および変動係数 ( $\Delta \pm \text{C.V.}\%$ ) (Table 2) は、フーリエ法の  $F_1$ , ISI, オブリスト法の  $F_1$ , ISI において連続測定ではそれぞれ $-4.2 \pm 5.1\%$ ,  $-2.4 \pm 3.3\%$ ,  $-3.4 \pm 6.4\%$ ,  $-2.0 \pm 3.4\%$ , 1ヵ月後の再測定ではそれぞれ $-4.6 \pm 8.6\%$ ,  $-2.8 \pm 7.5\%$ ,  $-3.4 \pm 8.2\%$ ,  $-1.9 \pm 7.1\%$  となった。連続測定において2回目の HMV は1回目よりも有意に減少した ( $p < 0.001$ )。また1ヵ月以後の再測定ではフーリエ法の  $F_1$  の HMV のみが1回目よりも有意な減少を示した ( $p < 0.05$ )。rAV の変動係数 (Table 3) は、フーリエ法の  $F_1$ , ISI, オブリスト法の  $F_1$ , ISI において、連続測定ではそれぞれ $6.5 \sim 14.0\%$  (平均 $9.1\%$ ),  $3.2 \sim 9.7\%$  ( $5.0\%$ ),  $9.0 \sim 20.9\%$  ( $13.0\%$ ),  $4.1 \sim 12.3\%$  ( $6.6\%$ ), 1ヵ月以後の再測定ではそれぞれ $8.5 \sim 15.5\%$  ( $11.0\%$ ),  $6.5 \sim 11.0\%$  ( $8.7\%$ ),  $9.6 \sim 19.2\%$  ( $13.2\%$ ),  $6.5 \sim 13.3\%$  ( $9.7\%$ ) であった。同様に rHPV の変動係数は、連続測定ではそれぞれ $5.3 \sim 13.1\%$  ( $7.9\%$ ),  $1.8 \sim 8.4\%$  ( $3.9\%$ ),  $8.6 \sim 21.6\%$  ( $12.2\%$ ),  $3.5 \sim 10.0\%$  ( $5.5\%$ ), 1ヵ月以後の再測定ではそれぞれ $3.7 \sim 11.1\%$  ( $6.6\%$ ),  $2.1 \sim 6.1\%$  ( $4.1\%$ ),  $6.2 \sim 16.6\%$  ( $10.6\%$ ),  $3.7 \sim 9.5\%$  ( $6.1\%$ ) となった。以上より、フーリエ法およびオブリスト法と

Table 3 Reproducibilities of regional absolute values (rAV) and regional hemispheric percent values (rHPV) determined by serial measurements and two measurements repeated between more than one month in man (C.V.%). Figures put in parenthesis is C.V. on average.

|             |      | Serial          | At intervals of more than one month |
|-------------|------|-----------------|-------------------------------------|
| Fourier F1  | rAV  | 6.5-14.0 (9.1)  | 8.5-15.5 (11.0)                     |
|             | rHPV | 5.3-13.1 (7.9)  | 3.7-11.1 (6.6)                      |
| Fourier ISI | rAV  | 3.2-9.7 (5.0)   | 6.5-11.0 (8.7)                      |
|             | rHPV | 1.8-8.4 (3.9)   | 2.1-6.1 (4.1)                       |
| Obrist F1   | rAV  | 9.0-20.9 (13.0) | 9.6-19.2 (13.2)                     |
|             | rHPV | 8.6-21.6 (12.2) | 6.2-16.6 (10.6)                     |
| Obrist ISI  | rAV  | 4.1-12.3 (6.6)  | 6.5-13.3 (9.7)                      |
|             | rHPV | 3.5-10.0 (5.5)  | 3.7-9.5 (6.1)                       |

もに ISI は  $F_1$  よりも良好な再現性を示した。また、最も優れた再現性はフーリエ法の ISI で得られた。

#### ii) 刺激に対する反応性

刺激時に  $\text{PECO}_2$  と MABP はそれぞれ平均して、左指運動において $-0.8$ ,  $-0.8$ , 右指運動において $-1.0$ ,  $-1.2$ , 語音を聞かせた場合 $0.7$ ,  $0.7$ , 音楽を聞かせた場合 $-0.8$ ,  $-1.8$ , 音読の場合 $0.4$ ,  $1.0$  (mmHg) 安静時から変化した。

#### a. 指運動刺激における反応

HMV は左および右指運動のいずれにおいても安静時と有意な変化を示さなかった ( $p > 0.05$ )。rHPV に関しては、フーリエ法の  $F_1$  および ISI は左指運動において両側ローランド氏感覚・運動野と両側頭頂葉に、右指運動において両側ローランド氏感覚・運動野と右前頭葉に有意の増加を示した ( $p < 0.05$ , Fig. 3a)。ローランド氏感覚・運動野の増加は右指運動では左右でほぼ等しく、左指運動では右側が目立ったが左側に比べて有意とは言えなかった ( $p > 0.05$ )。オブリスト法の  $F_1$  はほぼ同様の変化を示したが、ISI は変化に乏しかった (Fig. 3b)。

#### b. 聴覚刺激における反応

HMV は語音では安静時と有意な変化を示さず ( $p > 0.05$ )、音楽ではフーリエ法とオブリスト法の ISI において有意に減少した ( $p < 0.05$ )。rHPV に関しては、フーリエ法の  $F_1$  および ISI は語音に

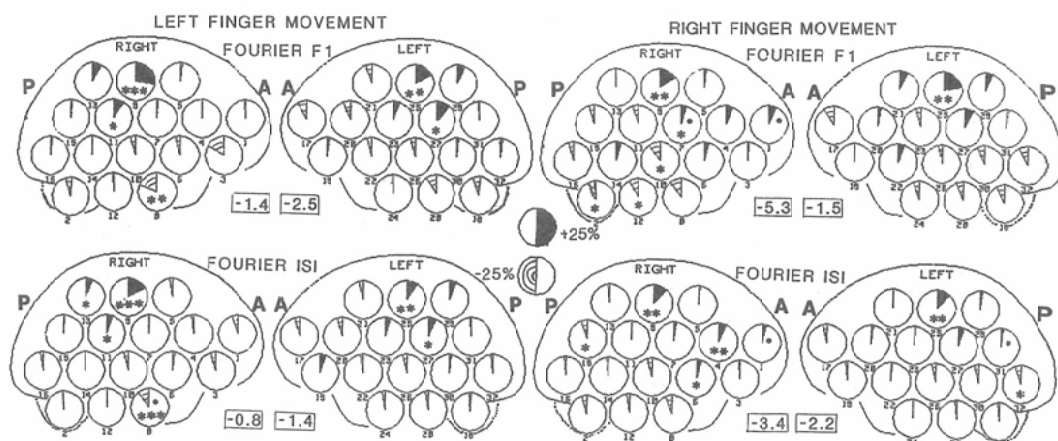
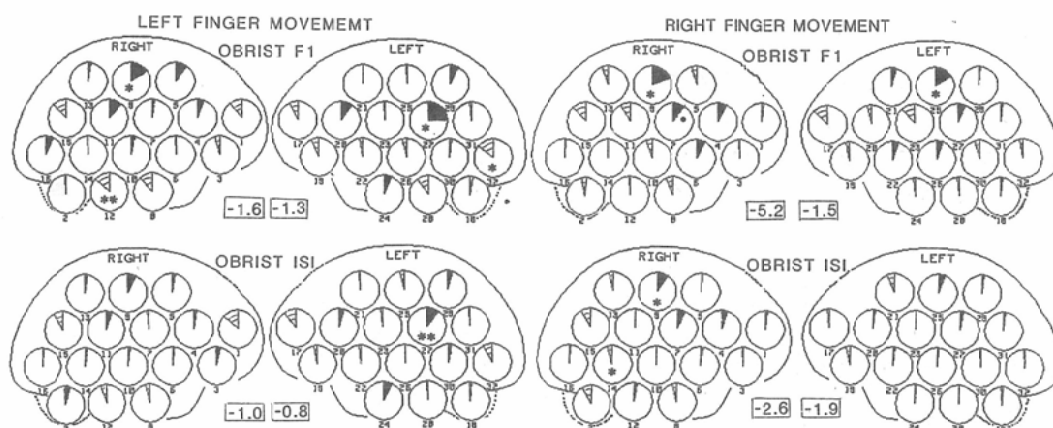
a. Changes for  $F_1$  and ISI of Fourier method.b. Changes for  $F_1$  and ISI of Obrist method.

Fig. 3 Pattern of rCBF changes at each region and hemispheric mean during the left and right finger movement test in 12 normal right-handed subjects.  $PECO_2$  and MABP showed changes of -0.8 and -0.8mmHg on average in left finger movement, and changes of -1.0 and -1.2mmHg on average in right finger movement from resting level, respectively. The changes of hemispheric mean values (HMV) from resting level are indicated in the boxes, and the changes of regional hemispheric percent values (rHPV) are shown as "clock" symbols in the circles. A black shadowing indicates the increases and a striped field the decreases of rHPV from the respective regional resting level ( $180^\circ=25\%$ ). Stars and dots in the circles indicate a significant increase or decrease of HMV and rHPV from resting level and a significantly larger change of rHPV in this region compared to the homologous region on the other side, respectively. The range of p values is denoted as follows: ( $\bullet$ )\*.  $0.01 < p < .05$ ; ( $\bullet\bullet$ )\*.  $0.001 < p < 0.01$ ; ( $\bullet\bullet\bullet$ )\*.  $p < 0.001$ .

において両側側頭葉後上部と両側前頭葉に、音楽において両側側頭葉後上部と右前頭葉に有意の増加を示した( $p < 0.05$ , Fig. 4a)。側頭葉後上部の増加は語音でより大であったが左右で有意差はみら

れなかった( $p > 0.05$ )。オブリスト法の  $F_1$  および ISI は語音および音楽のいずれにおいても側頭葉後上部の有意の増加を示さなかった ( $p > 0.05$ , Fig. 4b)。

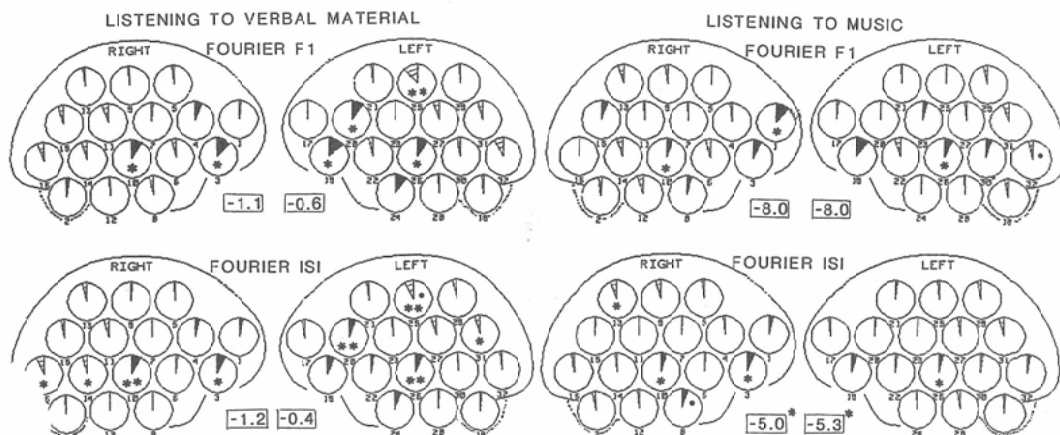
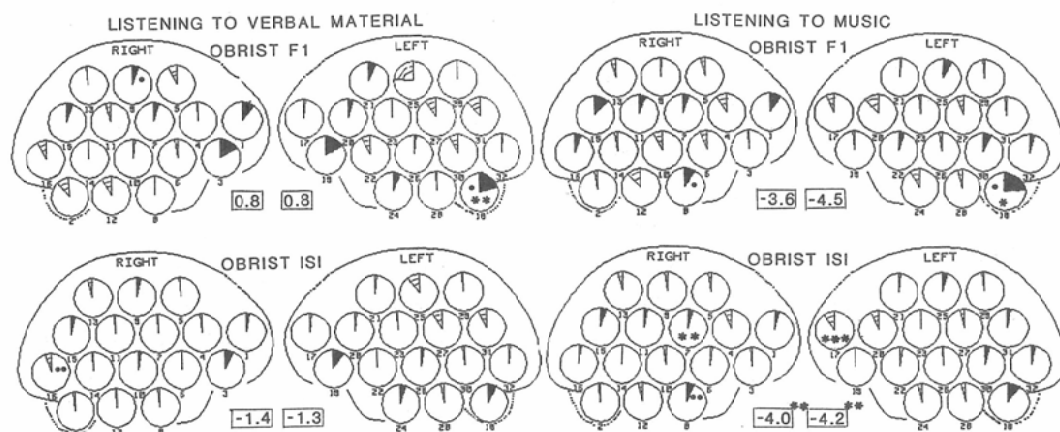
a. Changes for  $F_1$  and ISI of Fourier method.b. Changes for  $F_1$  and ISI of Obrist method.

Fig. 4 Pattern of rCBF changes during listening to verbal material and music in 10 and 9 normal right-handed subjects, respectively.  $PECO_2$  and MABP showed changes of 0.7 and 0.7mmHg on average in listening to verbal material, and changes of -0.8 and -1.8mmHg on average in listening to music from resting level, respectively.

### c. 音読刺激における反応

HMVは刺激時に有意の増加を示した ( $p < 0.05$ ). rHPVに関しては、フーリエ法の  $F_1$ は両側後頭葉と両側脳幹小脳領域ならびに左側頭葉後上部、ISIではそれらに加えて左側頭葉下部に有意の増加を示した ( $p < 0.05$ ). オブリスト法の  $F_1$ およびISIは同様の傾向を示したものの有意差は乏しかった (Fig. 5).

#### iii) 年齢対応正常値

健康人105人の  $PECO_2$ およびMABPはそれぞれ  $37.8 \pm 2.9$ ,  $83.7 \pm 12.0$ mmHg (平均  $\pm$  標準偏

差)となり年齢との有意な相関はみられなかった ( $p > 0.05$ ). 全脳平均のフーリエ法のISIと年齢の間には (Fig. 6) 有意な負の相関が得られ ( $r = -0.70$ ,  $p < 0.001$ ), 回帰直線は  $Y = -0.32X + 69.6$ , その95%信頼区間は  $\pm 11.2$ となった. 脳血管障害患者での測定値と比較したところ, 脳梗塞およびくも膜下出血例では殆どが95%信頼下限値以下, 被殻出血例では約半数が信頼下限値以下, 一過性脳虚血発作例では殆どが回帰直線から信頼下限値内に存在した.

局所ごとのフーリエ法のISIと年齢の関係を検

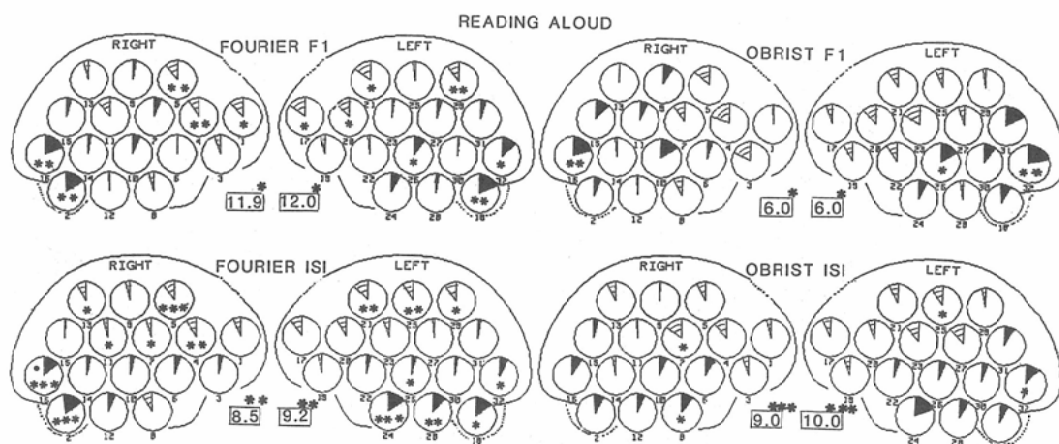


Fig. 5 Pattern of rCBF changes during reading aloud for each F<sub>1</sub> and ISI of Fourier and Obrist method in 9 normal right-handed subjects. PECO<sub>2</sub> and MABP showed changes of 0.4 and 1.0mmHg on average from resting level, respectively.

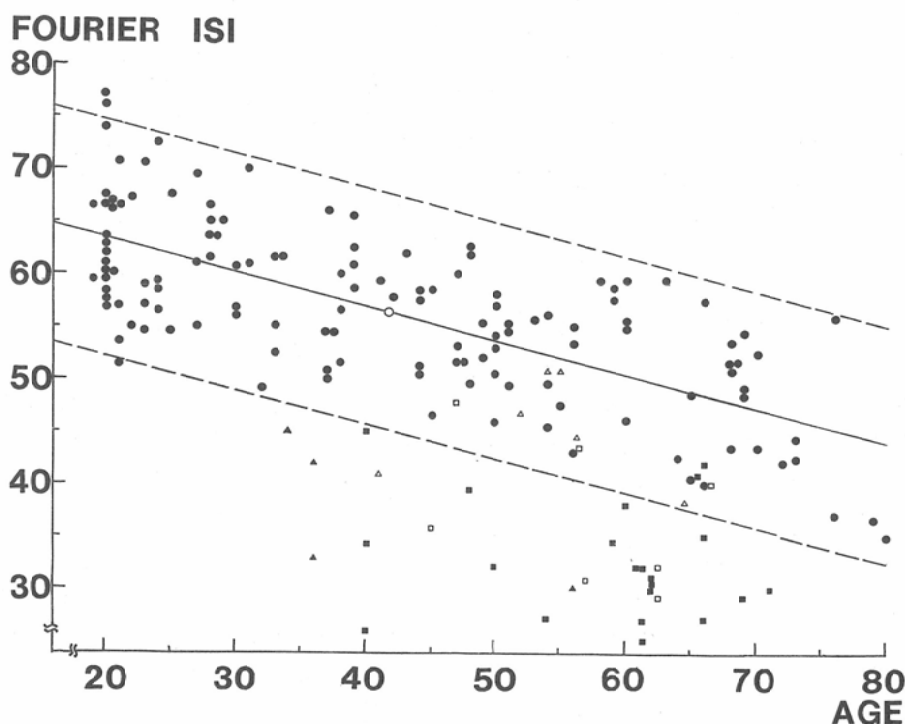


Fig. 6 Correlation of mean brain ISI (●) of Fourier method with age in 105 normal right-handed subjects (132 measurements) and 37 measured mean values of 28 patients with cerebrovascular disease including putaminal hemorrhage (□), middle cerebral artery infarction (■), subarachnoid hemorrhage (▲) and transient ischemic attack (△). ISI in normal subjects shows significant negative correlation with advancing age ( $r = -0.70$ ,  $p < 0.001$ ). The regression line and 95% confidence interval are  $Y = -0.32X + 69.6$  and  $\pm 11.2$ , respectively. Limits of confidence are given for regression line (—○—) and for 95% limits (.....) of ISI for a given age.

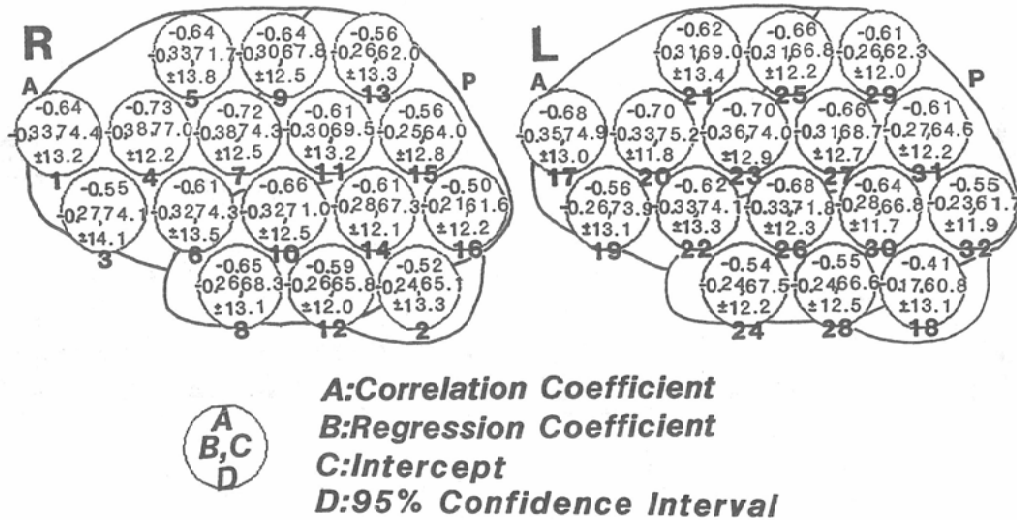


Fig. 7 Correlation of regional ISI of with age in normal subjects. Regional ISI shows significant negative correlation with advancing age in the entire brain ( $p < 0.001$ ). In the right hemisphere, region of detector 4 indicates significant greater correlation than regions of detectors 2, 3, 12, 13, 15, 16 and 7 greater than 2, 3, 13, 15, 16. In the left hemisphere, regions of detectors 17, 20~23, 25~27, 30 indicate significant greater correlation than region of detector 18 and 20, 23 greater than 24 ( $p < 0.05$ ). There are no significant differences in the correlation coefficients obtained from pararell regions between the right and left hemispheres. 95% confidence limits (Y) of ISI for a given age (X) can be calculated by the equation of  $Y = B \cdot X + C \pm D$ .

討したところ、すべての領域で年齢と有意な負の相関を示した ( $p < 0.001$ , Fig. 7). 各半球において中大脳動脈領域、特にその前頭葉領域は他の領域よりも良好な負の相関を示した ( $p < 0.05$ ). また、対応する左右の領域の相関係数に有意差は認められなかった ( $p > 0.05$ ).

フーリエ法の ISI の各年齢における左右各部位の rHPV は (Fig. 8), 若年者では局所の差が大きく前頭葉が最も大であり、以下側頭葉、頭頂葉、脳幹小脳領域または後頭葉の順となった。しかし、加齢とともに前頭葉および頭頂葉は相対的に減少し、逆に他の部位は相対的に増加するため局所の差が縮まる傾向を示した。

なお、不適切な検出器として除外したのは、頭部輪郭よりはずれた 1 (除外回数/測定回数 = 18/132) と 17 番 (18/132), 計数率が低いために一相性の指数関数曲線として解析された 2 (7/132), 5 (1/132), 13 (1/132), 15 (2/132), 16 (2/132),

18 (7/132), 21 (1/132), 29 (1/132), 31 (2/132), 32 番 (2/132), 過大評価と判定された 3 (37/132), 6 (7/132), 8 (23/132), 12 (10/132), 19 (37/132), 22 (7/132), 24 (23/132), 28 番 (10/132) の検出器である (Fig. 9).

IV) 局所脳血流の異常部位判定イメージと左右差イメージの例

X線 CT (Fig. 10) で左頭頂後頭領域に低吸収域を示す脳梗塞患者 (64歳, 男性) の測定値 (Fig. 11a) を 64歳の正常値の 95% 信頼下限 (Fig. 11b) で割ることにより判定イメージ (Fig. 11c) を得た。時計方向は正常域にあり、反時計方向は有意に ( $p < 0.05$ ) 正常以下であることを示す。患側の左半球は HMV は正常下限であり, 17, 18, 21, 25 番以外の広範な領域で正常下限から正常以下の値を示し, 健側の右半球はすべての領域が正常範囲内にあることを示している (Fig. 11c).

健康人において、フーリエ法の ISI の HMV に

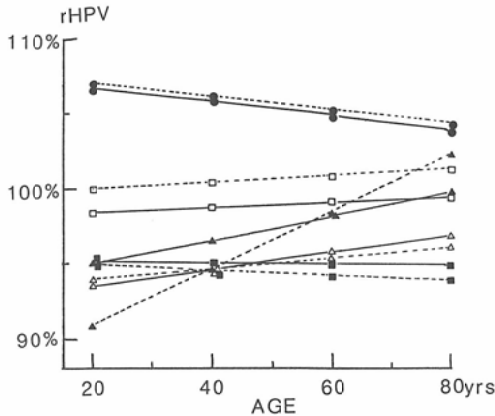


Fig. 8 Relation between regional hemispheric percent values and age in normal subjects. In each right (—) and left (---) hemisphere, regional hemispheric percent value of frontal lobe (●) is greater than that of either parietal (■), temporal (□), occipital (△) lobe or brain stem and cerebellar region (▲) in the entire age, and shows gradual reduction with advancing age only to have smaller differences with the hemispheric percent values of the other regions in old age.

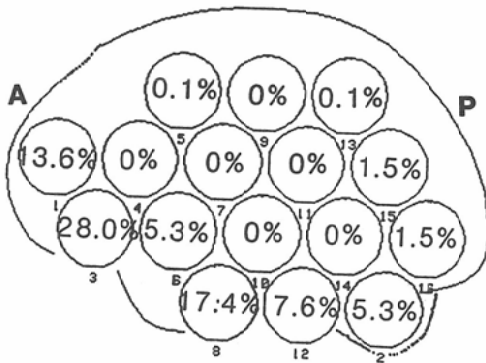


Fig. 9 Frequencies of excluding inappropriate detectors in ISI of Fourier method. They had no differences between the right and left hemispheres. Detectors 1 and 17 were excluded due to dislocation from the outline of head, 2, 5, 13, 15, 16, 18, 21, 29, 31, 32 due to monoexponential solution of the head clearance curves which had poor S/N ratio and 3, 6, 8, 12, 19, 22, 24, 28 due to overestimation of flow.

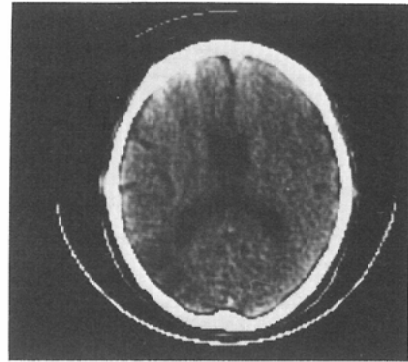


Fig. 10 X-ray CT of a 64-year-old patient with left middle cerebral artery infarction. Low density area is observed in left parieto-occipital region.

られ ( $p < 0.05$ ), 前者では右優位, 後者では左優位であった。健康人の Laterality Index を求めると (Fig. 12), HMV では  $100.3 \pm 1.2$  (平均  $\pm$  標準偏差) となり, 各領域での平均値は 7 と 23 番, 8 と 24 番, 10 と 26 番, 12 と 28 番, 13 と 29 番の間では 100 以下 (左優位), その他の検出器間では 100 以上 (右優位), 標準偏差は 3 未満となった。前述の脳梗塞例では (Fig. 13), Laterality Index は前頭葉と側頭葉の一部を除き正常より有意に高値を示した ( $p < 0.05$ )。即ち, 患側の左半球の大部分の領域の rCBF は, 健側の右半球の対応する領域の値よりも有意に低いことが明らかとなった。

#### IV. 考 察

##### i) 再現性に関する考察

オブリスト法による連続測定の実現性は, Meyer<sup>25)</sup>, Prohovnik<sup>26)</sup>, Shinohara<sup>27)</sup>, Hartmann<sup>28)</sup>らによって報告されている。彼らによれば  $F_1$ , ISI でそれぞれ HMV の平均変化率は  $-2.5 \sim -7.0\%$  および  $-0.5 \sim -4.0\%$ , HMV の変動係数は  $6.9 \sim 9.7\%$ , および  $3.8 \sim 12.1\%$ , rAV の変動係数は平均  $17.6\%$  および平均  $9.0\%$  である。また  $^{133}\text{Xe}$  内頸動脈注入法による連続測定での再現性は, HMV の変動係数が  $3.6 \sim 8.8\%$  と報告されといる<sup>29)~31)</sup>。今回のオブリスト法による結果はこれらの報告よりも良好な再現性を示した。これは気道内の放射能成分の補正が Risberg の方法により改善されているためと考えられる。一方, ヒトにおけるフーリエ法の再現性について

有意の左右差は認められなかったが ( $p > 0.05$ ), 対応する左右の領域では前頭葉上部 (5 と 21 番) と側頭葉後下部 (12 と 28 番) に有意の左右差がみ

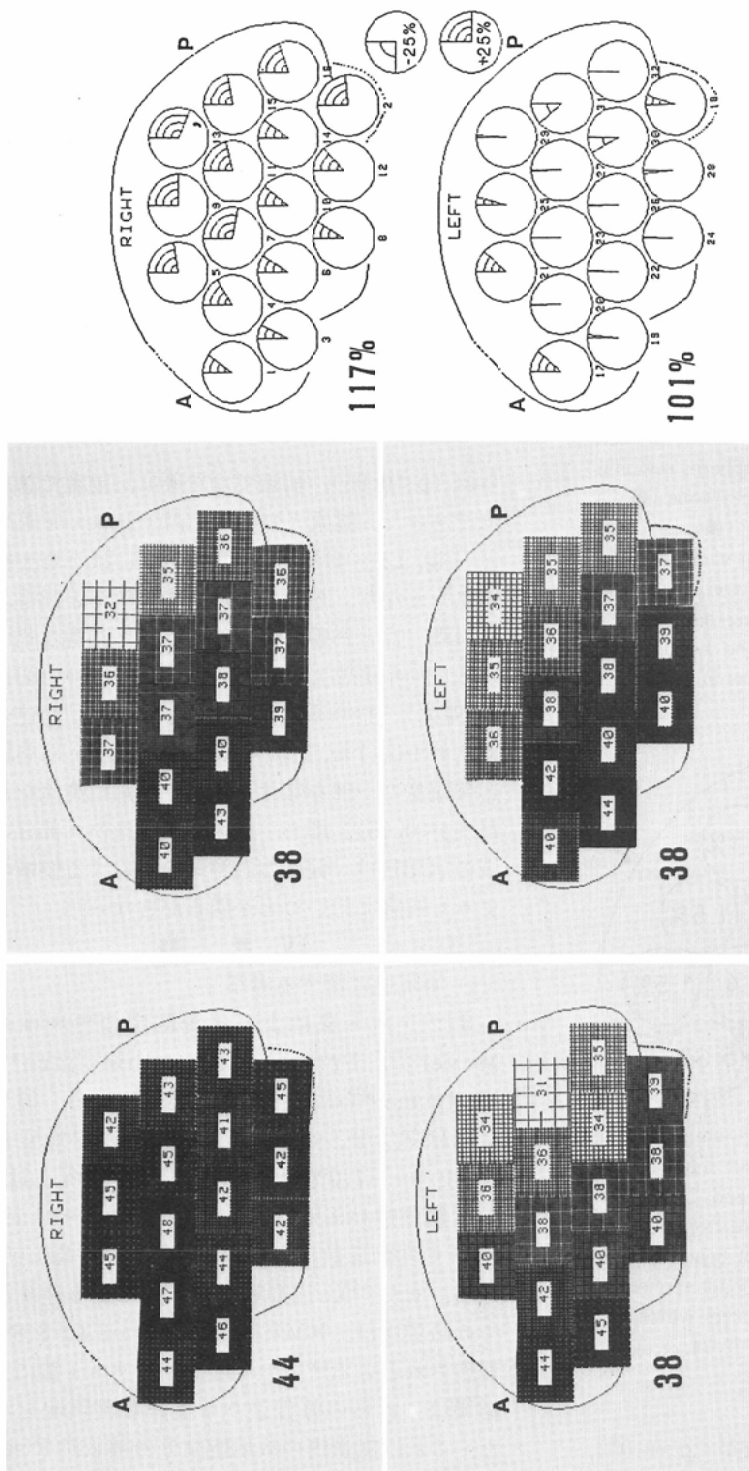


Fig. 11 Judgment image automatically made with dividing rCBF of the patient in Fig. 10 by the 95% confidence lowest limits of age-matched normal values. Right and left hemispheric mean values of the patient are 117% and 101% of the lowest limits, respectively. Judgment image is shown as regional percentages above or below the lowest limits using the clock symbols in the circles (90° = 25%). In the left hemisphere, all regions except part of frontal and parietal lobes and brain stem and cerebellum show the normal lowest limits or significant decreases ( $p < 0.05$ ).

- rCBF of the patient.
- The 95% confidence lowest limits of age-matched normal values.
- Judgment image.

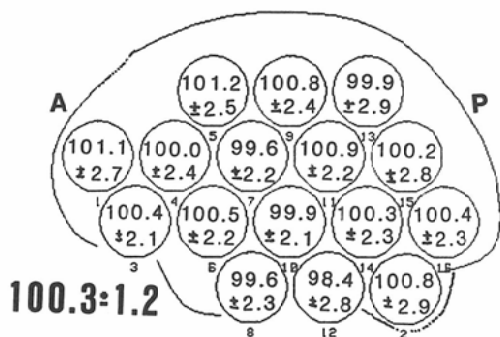


Fig. 12 Mean and S.D. of hemispheric mean and regional laterality indices in normal right-handed subjects. Laterality index is calculated as follows.

$$\text{Laterality index} = 100 \left( 1 - \frac{(\text{Right})\text{flow} - (\text{Left})\text{flow}}{(\text{Right})\text{flow} + (\text{Left})\text{flow}} \right)$$

The value of laterality index more than and less than 100 denote the dominancies of the right and left hemisphere, respectively.

の報告は他にみないが、今回の検討で本法の再現性はオブリスト法よりも優れていることが判明した。HMVは再測定で有意に減少したが、これは被験者が検査に慣れ不安が軽減するためと言われて<sup>13)25)26)</sup>。連続測定における変動は測定誤差やこの慣れによる精神状態の変化が原因と推定されている<sup>25)26)</sup>。フーリエ法は理論的に頭部の時間放射能曲線の早期から計算を開始するため灰白質の血流をより正確に評価しうると考えられ、オブリスト法よりも生理的变化を敏感に記録しやすい。それにもかかわらず変動係数がオブリスト法よりも低値を示したのは、フーリエ法では測定誤差がかなり改善されているためと考えられる。このことは今回のシミュレーション実験において証明された。Joblonskiらもシミュレーション実験においてフーリエ法では約30~50%の測定誤差の改善がみられたと報告している<sup>15)</sup>。フーリエ法においては、変換して得られた周波数スペクトルの中から必要とするスペクトルだけを容易に選択し信号対雑音比を高めることができるため、このように測定誤差を少なくすることが可能である<sup>32)</sup>。

動脈血二酸化炭素分圧 ( $\text{PaCO}_2$ ) は脳血流に影響を与える因子として重要である<sup>11)19)33)~37)</sup>。

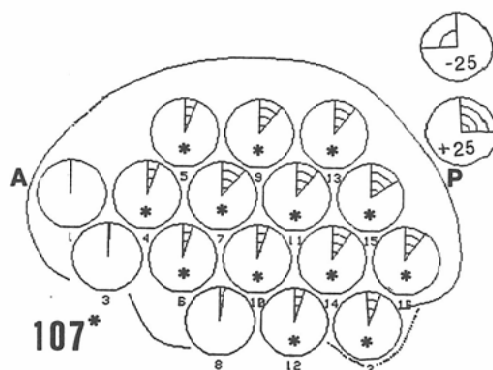


Fig. 13 Laterality image of the patient in Fig. 10.

The image is displayed as either clock symbols in the circles ( $90^\circ = 25$ , above) or shaded squares including the regional laterality indices (below). Stars in hemispheric mean and the circles denote the significance of the indices compared to normal values ( $p < 0.05$ ). Regional laterality indices show significantly greater values, that is the right hemisphere is dominant, in all regions except part of frontal and temporal lobes.

Olesenらは $\text{PaCO}_2$ が25~60mmHgの間で大きな変化が生じない場合には、1 mmHgにつき脳血流を4%補正すると報告している<sup>19)</sup>。今回は非侵襲性検査を目的としたため動脈採血は行なわず、 $\text{PaCO}_2$ のかわりに $\text{PECO}_2$ を測定した。脳血管障害などで自動調節機構が障害されるとMABPも脳血流を左右する重要な因子となりうる<sup>38)~40)</sup>。連続測定においては $\text{PECO}_2$ とMABPに有意の変化がみられなかったことより、再現性は測定誤差を除くと慣れによる精神状態の変化に

最も左右されると考えられる。

1 カ月以上の間隔をおいた再測定では連続測定よりも慣れの要素は少ないと考えられている<sup>41)</sup>。今回の結果においても2回目のHMVは20人を平均すると1回目の値より減少するもののフーリエ法の $F_1$ で軽度の有意性を認めるのみであった。健康人を対象としたのでMABPの変化の影響は考える必要がなく、 $PECO_2$ に変化はみられるもののその変化とHMVの変化に有意の相関は認められなかった。このことより1カ月以上の間隔をおいた再測定の再現性を最も左右するものは、慣れも一部含まれるがその他の精神状態の変化と考えられる。HMVとrAVの再現性は連続測定の場合よりも劣ったが、rHPVは良好な再現性を示し、連続測定と殆ど変わらない結果を示した。特にフーリエ法においてrHPVの変動係数は平均で50~60%程度rAVよりも良好な値を示したが、これは閉眼安静状態ではrCBFの絶対値は精神状態にかなり左右されるものの、その脳内における相対的分布はあまり変化しないことを示唆する。Blauensteinらも閉眼安静状態におけるrHPVの安定性を強調している<sup>13)</sup>。

動注法と異なり吸入法では $^{133}\text{Xe}$ が全身に分布するため連続測定においては少なくとも30分ぐらいの間隔が必要であると言われてきた<sup>25)42)</sup>。しかし、今回は約10分間隔で測定したところ残存放射能を2回目の頭部放射能の最高計数率の10%未満に抑えることができた。この状態では、シミュレーション実験においてフーリエ法のISIでは真の値からの偏位が9%以下であることを確認した。短時間に繰り返し測定するためには、残存放射能の割合をなるべく小さく抑えるために $^{133}\text{Xe}$ 投与量を段階的に増加させることが有用と思われる。Prohovnikらはこの方法により連続8回までの測定が可能であったと報告している<sup>26)</sup>。

シミュレーション実験において、残存放射能を加えない擬似頭部曲線より算出した $F_1$ とISIの標準偏差は最高計数率が100~600cpsの間で殆ど変化しなかった。しかし、臨床測定に際してRisbergらは各検出器で最低150cpsは必要と述べており<sup>10)</sup>、著者が以前に報告した検討<sup>43)</sup>でも180cps

を下回ると $F_1$ の再現性が劣化するため各検出器での最高計数率は150~180cps以上必要と考えられる。

#### ii) 刺激に対する反応性に関する考察

右利きの健康人の左指運動と右指運動におけるrCBFの変化に鏡像関係は認められなかった。フーリエ法の $F_1$ 、ISIともに左指運動では右指運動よりもローランド氏感覚・運動野の増加、特に対側部位での増加が大であり、左指運動でみられた両側頭頂葉の増加は右指運動ではみられなかった。Halseyらは右利きの健康人に今回と同じ指運動をさせオブリスト法で検討したところ、左指運動では対側のローランド氏感覚・運動野に有意の増加を認めるものの右指運動では認めなかったという<sup>44)45)</sup>。この左右指運動におけるrCBFの変化の非対称性は、右利きの人には左指運動がより難しく努力を必要とすることに起因するのではないかと推測されている<sup>44)45)</sup>。Rolandらは254の検出器を有する装置を用いて動注法で測定し、指運動では対側のローランド氏感覚・運動野と両側の補足運動野が増加したと報告している<sup>46)</sup>。今回の結果ではローランド氏感覚・運動野の両側に有意の増加がみられた。これは、今回使用した吸入法の装置では頭頂部の左右の検出器が接近しcross-talkの影響が大であること(cross-talkに関しては後述)、および検出器の空間分解能が悪いためローランド氏感覚・運動野と、それに隣接する補足運動野を同じ検出器で測定したことが考えられる。

語音を聞かせた場合のrCBFの変化はLarsen<sup>47)</sup>、Knopmann<sup>48)</sup>らによって報告されている。Larsenらは動注法で測定し右利きの健康人に擬声語を聞かせることにより側頭葉後上部、頭頂葉後部および前頭葉に有意の増加が生じたと報告している<sup>47)</sup>。Knopmannらは吸入法で測定し、著者と同様の刺激においてオブリスト法のISIで左側頭葉後上部の有意の増加を報告している<sup>48)</sup>。今回の刺激は騒音が61db(A)と高く、用いたヘッドホンでは5~10dbの遮蔽しかできないという悪条件のもとで行なったが、フーリエ法の $F_1$ 、ISIともに両側側頭葉後上部と両側前頭葉に有意の増

加を認めた。聴覚刺激を行なう場合、本装置は機械雑音をかなり発生するため、検出器とガス供給装置やコンピューターを離すなどの工夫が必要と思われる。音楽を聞かせた場合には、フーリエ法のISIでHMFは有意に減少したが側頭葉後上部のrHPVはわずかに増加した。しかし、左前頭葉の増加はみられず、語音の場合と明らかな違いを示したのは興味深い。

音読におけるrCBFの変化はIngvarらが動注法で報告している<sup>49)</sup>。彼らの報告によれば前運動野、ローランド氏感覚・運動野中および下部、側頭葉前および中部、ならびに後頭葉の有意の増加をみたという。今回の結果ではフーリエ法の $F_1$ 、ISIともに左側頭葉、両側後頭葉および両側脳幹小脳領域の有意の増加が認められた。特に脳幹小脳領域の増加は著明であったが、この理由としてはMeyerらのいう脳幹網様体の賦活化<sup>50)</sup>と関連があるのかもしれない。この領域は内頸動脈注入法では測定不可能なので吸入法でさらに検討する必要があると考えている。

吸入法は動注法に比べ、刺激におけるrCBFの変化を捕え難く局在性にも劣るといわれてきたが<sup>11)</sup>、今回のフーリエ法による検討では、 $F_1$ 、ISIともに従来のオブリスト法で報告されている領域以外にも有意の変化を捕えることが可能であり、動注法での報告に類似した結果が得られた。

種々の刺激に対するrCBFの変化の検討では一般に増加および減少の有意の左右差は得難かった。これは、吸入法では両側半球に $^{133}\text{Xe}$ が分布しcross-talkの影響が生じるために、左右差が過小評価されることが最大の原因と考えられる。Risbergらは最大20~25%のcross-talkが存在すると報告している<sup>12)</sup>。またWyperらは、cross-talkは左右対応する検出器の距離に最も左右され、数学的補正や検出器の配置を考慮すべきであると述べている<sup>14)</sup>。

以上のように、再現性および刺激に対する反応性においてフーリエ法はオブリスト法よりも優れている。特にフーリエ法のISIは最も優秀な再現性を示し、生理的变化にも十分に反応しうるということが証明され、吸入法では現在のところ最も有用な

脳血流指標と考えられる。しかしフーリエ法では、特に前頭葉下部と側頭葉前下部において高率に過大評価がみられる欠点があることに注意しなければならない<sup>10)23)24)</sup>。過大評価の原因は当該検出器の頭部放射能曲線に気道内の放射能成分のみならず動脈中の放射能成分も含まれているためと考えられており、これを終末呼吸曲線を利用して補正する方法が検討されている<sup>10)24)</sup>。

iii) 年齢対応正常値と局所脳血流の異常部位判定イメージおよび左右差イメージに関する考察

1945年のKetyとSchmidtの報告<sup>1)</sup>以来、加齢と脳血流の関係はしばしば論争の対象となってきた。Ketyらは臨床的に高血圧や動脈硬化がなくても加齢とともに進行性に脳血流は減少すると報告し<sup>51)~54)</sup>、一方Shenkinらは高血圧、動脈硬化、痴呆などが存在しない場合には脳血流の低下は生じないと述べている<sup>55)~57)</sup>。しかしこれらの報告では頸動脈穿刺を必要とする侵襲的な測定法が用いられているため被験者の対象およびその数が限られ、さらに安静状態での測定ともいい難い。<sup>133</sup>Xe吸入法は非侵襲的であり健康人にも手軽に施行可能なため、このような目的には理想的な方法と考えられる。

吸入法による脳血流測定の正常値は、オブリスト法に関して従来より多くの報告<sup>7)10)13)58)~61)</sup>がみられるが、フーリエ法に関しては未だみられない。吸入法で測定した健康人における全脳平均の血流値と年齢の関係はNaritomi<sup>58)</sup>、Melamed<sup>59)</sup>、Davis<sup>60)</sup>らによって報告されている。Naritomiらは46例、Davisらは53例でオブリスト法の $F_1$ で検討し、それぞれ-0.70、-0.69の有意な負の相関係数を示している。また、Melamedらは44例でオブリスト法のISIで検討し、-0.46の有意な値を得ている。今回は、105例でフーリエ法のISIで検討し、-0.70という有意な相関係数を得た。またすべての局所領域で年齢と有意な負の相関が得られ、中大脳動脈領域、特にその前頭葉領域は他の領域よりも強い負の相関を示した。これは、NaritomiらやMelamedらの報告にほぼ一致するものである。

加齢によるこのような脳血流の減少の要因とし

ては、第1に脳実質の変化とそれに伴う代謝の変化が考えられている。剖検脳での検討では、臨床的に痴呆や神経学的異常がみられなくても加齢により脳皮質の細胞数は減少しており、特に上側頭回や中心前回にこの現象が著しいといわれている<sup>62)</sup>。また、脳軟化巣、老人斑、およびアルツハイマーの神経原線維変化などが加齢とともに増加すると報告されている<sup>63)</sup>。X線CTによる検討でも、加齢により脳室の拡大がみられ、脳実質の減少が報告されている<sup>64)65)</sup>。このような脳実質の変化は脳代謝および脳血流の減少に対応すると報告されている<sup>66)</sup>。第2には脳動脈硬化が考えられている。加齢による脳動脈硬化は中大脳および脳底動脈に最も多く、他の動脈には少ないという<sup>67)68)</sup>。この動脈硬化が血管腔の狭小化および血管抵抗の増加をひきおこし脳血流減少の原因となると考えられる<sup>68)</sup>。

閉眼安静状態における脳血流分布状態は前頭葉優位であると報告されている<sup>26)29)59)69)70)</sup>。Ingvarらは、前頭葉は行動の統御部位であり、閉眼安静状態でも覚醒していれば次に起こることに對する行動を常に考えているという機能的活動状態にあるため脳代謝や脳血流は他の部位に比べ優位であると推論している<sup>69)</sup>。今回の結果でも全年齢にわたって前頭葉の優位性が認められたが、高齢者では前頭葉の血流の相対的減少がみられ他の部位との差が縮まった。

このように脳血流は加齢により減少し、その程度が部位により異なるため、患者の測定値は同年齢の局所ごとの正常値と比較する必要がある。今回作製した判定イメージは推計学上有意なrCBFの減少あるいは増加を視覚的に容易に評価しうるため有用である。

健康人におけるHMVおよびrAVの左右差に関しては諸説がある。HMVに関しては、左右差がみられないという報告<sup>7)69)</sup>や、右利きでは右半球、左利きでは左半球優位であるという報告<sup>71)</sup>などがみられる。rAVに関しては、右利きの健康人において、前頭葉下部で右優位であるという報告<sup>13)</sup>や、前頭葉上部から側頭葉後部では右優位、側頭葉下部では左優位であるというProhovnikらの報

告<sup>20)</sup>などがみられる。今回の検討では、HMVでLaterality Indexは100を越えるものの有意な左右差はみられず、rAVではProhovnikら<sup>20)</sup>に類似した結果が得られた。ここで用いたLaterality Indexは血流の高低の影響を受けにくい安定した指数であり、脳梗塞例では明らかな異常値を示し有用と考えられる。またそのイメージは局所の左右差を視覚的に容易に評価しうる利点を有する。

## V. 結 論

<sup>133</sup>Xe吸入法による局所脳血流測定において頭部の時間放射能曲線におけるフーリエ法の信頼性を基礎的、臨床的に検討し下記の知見を得た。

1) シミュレーション実験ならびにヒトにおける再現性の検討において、フーリエ法はオブリスト法よりも良好な成績を示した。最も優秀な再現性はフーリエ法のISIで得られ、その結果は、シミュレーション実験で変動係数が1~4%、ヒトにおける連続測定および1カ月以上の間隔をおいた再測定で変動係数がそれぞれHMVで3.3%ならびに7.5%、rAVで平均5.0%ならびに平均8.7%、rHPVで平均3.9%ならびに平均4.1%と良好であった。

2) 指運動、聴覚および音読刺激におけるrCBFの変化を検討したところ、フーリエ法のF<sub>1</sub>、ISIともにオブリスト法よりも敏感に有意の変化を検出することができた。

3) 再現性および刺激に対する反応性の検討結果から、吸入法では現在のところフーリエ法のISIが最も優れた脳血流指標と考えられた。

4) 右利きの健康人105人の測定より得られた全脳平均のフーリエ法のISIは年齢と有意な負の相関を示し( $r=-0.70$ ,  $p<0.001$ )、その回帰直線および95%信頼区間はそれぞれ $Y=-0.32X+69.6$ ,  $\pm 11.2$ となった。この正常値を脳血管障害例での測定値と比較したところ十分な実用性が確認された。局所ごとのフーリエ法のISIも全脳領域で年齢と有意な負の相関を示し( $p<0.001$ )、中大脳動脈領域、特にその前頭葉領域は他の領域よりも強い負の相関を示した。

5) 判定イメージおよび左右差イメージを作製したところ、正常値よりも有意に( $p<0.05$ )減少

または増加している異常部位および局所の左右差を視覚的に容易に評価することが可能であり有用であった。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜りました久田欣一教授に深甚の謝意を表します。また貴重な症例の御教示を頂きました金沢大学脳神経外科、山本信二郎教授ならびに諸先生、金沢大学神経内科、松原四郎先生、富山県立山町、山田典央先生、終始、御助言、御協力下さいました金沢大学衛生学、橋本和夫教授、金沢大学付属病院アイソトープ部、山田正人技師、金沢大学耳鼻咽喉科、鈴木重忠先生、金沢医科大学耳鼻咽喉科、松平登志正先生、金沢大学医療技術短期大学部、小島一彦助教授、石川県精神衛生センター、小山善子先生、金沢大学公衆衛生学、有泉誠先生、金沢大学核医学科、前田敏男先生ならびに教室員各位に深く感謝いたします。

#### 文 献

- 1) Kety, S.S. and Schmidt, C.F.: The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am. J. Physiol.*, 143: 53—66, 1945
- 2) Ingvar, D.H. and Lassen, N.A.: Quantitative determination of regional cerebral blood flow in man. *Lancet*, 2: 806—807, 1961
- 3) Mallett, B.L. and Veall, N.: Investigation of cerebral blood flow in hypertension using  $^{133}\text{Xe}$  Xenon inhalation and extracranial recording. *Lancet*, 1: 1081—1082, 1963
- 4) Mallett, B.L. and Veall, N.: The measurement of regional cerebral clearance rates in man using Xenon-133 inhalation and extracranial recording. *Clin. Sci.*, 29: 179—191, 1965
- 5) Veall, N. and Mallett, B.L.: Regional cerebral blood flow determination by  $^{133}\text{Xe}$  inhalation and extracranial recording: The effect of arterial circulation. *Clin. Sci.*, 30: 353—369, 1966
- 6) Obrist, W.D., Thompson, H.K. Jr., King, C.H. and Wang, H.S.: Determination of regional cerebral blood flow by inhalation of  $^{133}\text{Xe}$ . *Circ. Res.*, 20: 124—135, 1967
- 7) Obrist, W.D., Thompson, H.K. Jr., Wang, H.S. and Wilkinson, W.E.: Regional cerebral blood flow estimated by  $^{133}\text{Xe}$  inhalation. *Stroke*, 6: 245—256, 1975
- 8) Risberg, J., Ali, Z., Wilson, E.M., Wills, E.L. and Halsey, J.H. Jr.: Regional cerebral blood flow by  $^{133}\text{Xe}$  inhalation. *Stroke*, 6: 142—147, 1975
- 9) Risberg, J.: Regional cerebral blood flow measurements by  $^{133}\text{Xe}$  inhalation: Methodology and applications in neuropsychology and psychiatry. *Brain Lang.*, 9: 9—34, 1980
- 10) Risberg, J. and Prohovnik, I.: rCBF measurements by  $^{133}\text{Xe}$  inhalation: Recent methodological advances. (In) Juge, O. and Donath, A., ed.: *Prog. Nucl. Med.*, 7. pp. 70—81, 1981, Karger Basel and Univ. Park Press, Baltimore
- 11) Rozenfeld, D. and Wolfson, L.I.: The effect of activation procedures on regional cerebral blood flow in humans. *Semin. Nucl. Med.*, 11: 172—185, 1981.
- 12) Risberg, J., Halsey, J.H. Jr., Willis, E.L. and Wilson, E.M.: Hemispheric specialization in normal man studied by bilateral measurements of regional cerebral blood flow: A study with the  $^{133}\text{Xe}$  inhalation technique. *Brain*, 98: 511—524, 1975
- 13) Blauenstein, U.W., Halsey, J.H. Jr., Wilson, E.M., Wills, E.L. and Risberg, J.:  $^{133}\text{Xe}$  inhalation method: Analysis of reproducibility: Some of its physiological implications. *Stroke*, 8: 92—102, 1977
- 14) Wyper, D.J. and Cooke, M.B.D.: Compensating for hemisphere cross-talk when measuring CBF. *Acta Neurol. Scand.*, 56(Suppl. 64): 470—471, 1977
- 15) Jablonski, T., Prohovnik, I., Risberg, J., Ståhl, K.E., Maximilian, V.A. and von Sabsay, E.: Fourier analysis of  $^{133}\text{Xe}$  inhalation curves: Accuracy and sensitivity. *Acta Neurol. Scand.*, 60(Suppl. 72): 216—217, 1979
- 16) Kety, S.S.: The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol. Rev.*, 3: 1—41, 1951
- 17) Fletcher, R.: A new approach to variable metric algorithms. *Comput. J.*, 13: 317—322, 1970
- 18) Deshmukh, V.D. and Meyer, J.S.: The Baylor System. (In) Deshmukh, V.D. and Meyer, J.S., ed.: *Noninvasive Measurement of Regional Cerebral Blood Flow in Man*. p. 106, 1978, Spectrum Publications, New York/London
- 19) Olesen, J., Paulson, O.B. and Lassen, N.A.: Regional cerebral blood flow in man determined by the initial slope of the clearance of intra-arterially injected  $^{133}\text{Xe}$ . *Stroke*, 2: 519—540, 1971
- 20) Oldfield, R.C.: The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9: 97—113, 1971
- 21) Raczkowski, D. and Kalat, J.W.: Reliability and validity of some handedness questionnaire

- items. *Neuropsychologia*, 12: 43—47, 1974
- 22) Kannel, W.B., Blaisdell, F.W., Gifford, R., Hass, W., McDowell, F., Meyer, J.S., Millikan, C.H., Rentz, L.E. and Selster, R.: Risk factors in stroke due to cerebral infarction: A statement for physicians prepared by a subcommittee and approved by the executive committee of the council on cerebrovascular disease of the American Heart Association. *Stroke*, 2: 423—428, 1971
  - 23) Prohovnik, I.: Mapping brainwork: Theoretical and methodological considerations in applying the regional cerebral blood flow method to neuropsychology (Gleerup, Lund, 1980).
  - 24) Prohovnik, I., Risberg, J., Mubrin, Z., Bolmsjö, M. and Von Sabsay, E.: Further improvements of the  $^{133}\text{Xe}$  inhalation method. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.*, 1(Suppl. 1): S108—S109, 1981
  - 25) Meyer, J.S., Ishihara, N., Deshmukh, V.D., Naritomi, H., Sakai, F., Ming-Chang Hsu and Pollack, P.: Improved method for noninvasive measurement of regional cerebral blood flow by  $^{133}\text{Xe}$  inhalation. *Stroke*, 9: 195—205, 1978
  - 26) Prohovnik, I., Hakanisson, K. and Risberg, J.: Observations on the functional significance of regional cerebral blood flow in "Resting" normal subjects. *Neuropsychologia*, 18: 203—217, 1980
  - 27) Shinohara, Y., Takagi, S. and Kobatake, K.:  $^{133}\text{Xe}$  inhalation method: Determination of normal CBF distribution and comparison with intravenous injection method. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.*, 1(Suppl. 1): S106—S107, 1981
  - 28) Hartmann, A. and von Kummer, R.: Reliability tests in non-traumatic measurement of rCBF. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.*, 1(Suppl. 1): S114—S115, 1981
  - 29) Wilkinson, I.M.S., Bull, J.W.D., DuBoulay, G. H., Marshall, J., Russel, R.W.R. and Symon, L.: Regional blood flow in the normal cerebral hemisphere. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 32: 367—378, 1969
  - 30) McHenry, L.C. Jr., Jaffe, M.E. and Goldberg, H. I.: Regional cerebral blood flow measurement with small probes: I. Evaluation of the method. *Neurology*, 19: 1198—1206, 1969
  - 31) Ingvar, D.H., Cronqvist, S., Ekberg, R., Risberg, J. and Høedt-Rasmussen, K.: Normal values of regional cerebral blood flow and weight estimates of gray and white matter: In regional cerebral blood flow (rCBF). *Acta Neurol. Scand. Suppl.*, 14: 72—78, 1965
  - 32) Bracewell, R.: The Fourier transform and its applications. (In) Bracewell, R., ed.: *Electrical and electronic engineering series*. pp. 1—50, 1965, McGraw-Hill, New York/San Francisco/Tronto/London/Sydney
  - 33) Kety, S.S. and Schmidt, C.F.: The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen consumption of normal young man. *J. Clin. Invest.*, 27: 484—492, 1948
  - 34) Novack, P., Shenkin, H.A., Bortin, L., Goluboff, B. and Soffe, A.M. with the technical assistance of Mrs. Batson, P. and Miss Golden, D.: The effects of carbon dioxide inhalation upon the cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption in vascular disease. *J. Clin. Invest.*, 32: 696—702, 1953
  - 35) Reivich, M.: Arterial  $\text{PCO}_2$  and cerebral hemodynamics. *Am. J. Physiol.*, 206: 25—35, 1964
  - 36) Shapiro, W., Wasserman, A.J. and Patterson, J. L. Jr.: Mechanism and pattern of human cerebrovascular regulation after rapid changes in blood  $\text{CO}_2$  tension. *J. Clin. Invest.*, 45: 913—922, 1966
  - 37) Maximilian, V.A., Prohovnik, I. and Risberg, J.: Cerebral hemodynamic response to mental activation in normo- and hypercapnia. *Stroke*, 11: 342—346, 1980
  - 38) Paulson, O.B.: Regional cerebral blood flow in apoplexy due to occlusion of the middle cerebral artery. *Neurology*, 20: 63—77, 1970
  - 39) Fieschi, C., Agnoli, A., Battistini, N., Bozzao, L. and Principe, M.: Derangement of regional cerebral blood flow and of its regulatory mechanisms in acute cerebrovascular lesions. *Neurology*, 18: 1166—1179, 1968
  - 40) Paulson, O.B., Lassen, N.A. and Skinhøj, E.: Regional cerebral blood flow in apoplexy without arterial occlusion. *Neurology* 20: 125—138, 1970
  - 41) Nakai, K. and Halsey, J.H. Jr.: Estimating the physiologic state of the brain. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.*, (Suppl. 1): S110—S111, 1981
  - 42) 三浦佑子, 管野 巖, 三浦修一, 蜂谷武憲, 羽上 栄一, 上村和夫:  $^{133}\text{Xe}$ ガス吸入法による局所脳循環測定. シミュレーション法による実験的研究. *Radioisotopes*, 30: 92—98, 1981

- 43) 松田博史, 前田敏男, 羅 錫圭, 山田正人, 久田 欣一: 吸入法による局所脳循環測定の実現性の検討—連続測定におけるフーリエ法とオプティスト法の比較—. 核医学, 19: 951—957, 1982.
- 44) Halsey, J.H. Jr., Blauenstein, U.W., Wilson, E. M. and Wills, E.H.: Regional cerebral blood flow comparison of right and left hand movement. *Neurology*, 29: 21—28, 1979
- 45) Halsey, J.H. Jr., Blauenstein, U.W., Wilson, E. M. and Wills, E.L.: Brain activation in the presence of brain damage. *Brain Lang.*, 9: 47—60, 1980
- 46) Roland, P.E., Larsen, B., Lassen, N.A. and Skinhøj, E.: Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J. Neurophysiol.*, 43: 118—136, 1980
- 47) Larsen, B., Skinhøj, E., Soh, K., Endo, H. and Lassen, N.A.: The pattern of cortical activity provoked by listening and speech revealed by rCBF measurements. *Acta Neurol. Scand. Suppl.*, 64: 14.18—14.19, 1977
- 48) Knopman, D.S., Rubens, A.B., Klassen, A.C., Meyer, M.W. and Niccum, N.: Regional cerebral blood flow patterns during verbal and nonverbal auditory activation. *Brain Lang.*, 9: 93—112, 1980
- 49) Ingvar, D.H. and Schwartz, M.S.: Blood flow patterns in the dominant hemisphere by speech and reading. *Brain*, 97: 273—288, 1974
- 50) Meyer, J.S., Sakai, F., Naritomi, H. and Grant, P.: Normal and abnormal patterns of cerebrovascular reserve tested by  $^{133}\text{Xe}$  inhalation. *Arch. Neurol.*, 35: 350—359, 1978
- 51) Kety, S.S.: Human cerebral blood flow and oxygen consumption as related to aging. *J. Chronic. Dis.*, 3: 478—486, 1956
- 52) Sheinberg, P., Blackburn, I., Rich, M. and Saslaw, M.: Effects of aging on cerebral circulation and metabolism. *Arch. Neurol. Psychiatry.*, 70: 77—85, 1953
- 53) Fazekas, J.F., Kleh, J. and Finnerty, F.A.: Influence of age and vascular disease on cerebral hemodynamics and metabolism. *Am. J. Med.*, 18: 477—485, 1955
- 54) Dekoninck, W.J., Calay, R. and Hongne, J.C.: CBF in elderly with chronic cerebral involvement. (In) Ingvar, D.H. and Lassen, N.A., ed.: *Cerebral Function, Metabolism and Circulation*, *Acta Neurol. Scand.*, 56: (Suppl. 64): 412—413, 1977
- 55) Shenkin, H.A., Novak, P., Goluboff, B., Soffe, A.M., Bortin, L. with the technical assistance of Golden, D. and Mrs. Batson, P.: The effects of aging, arteriosclerosis, and hypertension upon the cerebral circulation. *J. Clin. Invest.*, 32: 459—465, 1953
- 56) Lassen, N.A., Feinberg, I. and Lane, M.H.: Bilateral studies of cerebral oxygen uptake in young and aged normal subjects and in patients with organic dementia. *J. Clin. Invest.*, 39: 491—500, 1960
- 57) Olesen, J.: Cerebral blood flow. Methods for measurement, regulation, effects of drugs and changes in disease. *Acta Neurol. Scand.*, 50(Suppl. 57): 1—134, 1974
- 58) Naritomi, H., Meyer, J.S., Sakai, F., Yamaguchi, F. and Shaw, T.: Effects of advancing age on regional cerebral blood flow. *Arch. Neurol.*, 36: 410—416, 1979
- 59) Melamed, E., Lavy, S., Bentin, S., Cooper, G. and Rinot, Y.: Reduction in regional cerebral blood flow during normal aging in man. *Stroke*, 11: 31—35, 1980
- 60) Davis, S.M., Ackerman, R.H., Correia, J.A., Alpert, N.M., Terrano, J., Buonanno, F., Chang, J.Y., Rosner, B. and Taveras, J.M.: Cerebral blood flow and reactivity in stroke-age normal controls. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.*, 1(Suppl. 1): S547—S548, 1981
- 61) McHenry, L.C. Jr., Merory, J.S., Bass, E., Stump, D.A., Williams, R., Witcofski, R., Howard, G. and Toole, J.F.: Xenon-133 inhalation method for regional cerebral blood flow measurements: Normal values and test-retest results. *Stroke*, 9: 396—399, 1978
- 62) Brody, H.: Organization of the cerebral cortex III, a study of aging in the human cerebral cortex. *J. Comp. Neurol.*, 102: 511—556, 1955
- 63) Thomlisen, B.E., Blessed, G. and Roth, M.: Observations on the brains of non-demented old people. *J. Neurol. Sci.*, 7: 331—356, 1968
- 64) Barron, S.A., Jacobs, L. and Kinkel, W.R.: Changes in size of normal lateral ventricles during aging determined by computerized tomography. *Neurology (Minneapolis)*, 26: 1011—1013, 1976
- 65) Roberts, M.A. and Caird, F.I.: Computerized tomography and intellectual impairment in the elderly. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*, 39: 986—989, 1976
- 66) Lassen, N.A.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol. Rev.*, 39: 183—238, 1959

- 67) Blumenthal, H.T., Handler, F.P. and Bache, J. O.: The histogenesis of arteriosclerosis of the large cerebral arteries: With an analysis of the importance of mechanical factors. *Am. J. Med.*, 17: 337—347, 1954
- 68) Robert, J.C. Jr., Moses, C. and Wilkins, R.H.: Autopsy studies in atherosclerosis: I. Distribution and severity of atherosclerosis in patients during without morphologic evidence of atherosclerotic catastrophe. *Circulation*, 20: 511—519, 1959
- 69) Ingvar, D.H.: "Hyperfrontal" distribution of the cerebral gray matter flow in resting wakefulness: On the functional anatomy of the conscious state. *Acta Neurol. Scand.*, 60: 12—35, 1979
- 70) 篠原幸人, 高木繁治, 小島敬太郎:  $^{133}\text{Xe}$ 吸入による脳血流測定法の検討—本邦正常人の脳血流値と脳内部位別差異について—, *脳卒中*, 2: 364—371, 1980.
- 71) Carmon, A., Harishanu, Y., Lowinger, E. and Lavy, S.A.: Asymmetries in hemispheric blood volume and cerebral dominance. *Behav. Biol.*, 7: 853—859, 1972
-