



Title	加齢に伴う脳血流の変化-99mTc-HMPAO SPECTによる検討-
Author(s)	楊, 德文; 陣之内, 正史; 長町, 茂樹 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1996, 56(12), p. 860-865
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18461
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

加齢に伴う脳血流の変化

—^{99m}Tc-HMPAO SPECTによる検討—

楊 德文 陣之内正史
二見 繁美 小玉 隆男

長町 茂樹 大西 隆
星 博昭* 渡邊 克司

宮崎医科大学放射線医学教室

*現 岐阜大学医学部放射線医学教室

Normal Distribution of CBF with Advancing Age Measured by HMPAO SPECT

Dewen Yang, Seishi Jinnouchi,
Shigeki Nagamachi, Takashi Ohnishi,
Shigemi Futami, Takao Kodama,
Hiroaki Hoshi and Katsushi Watanabe

SPECT with Tc-99m HMPAO was used to determine global and regional cerebral blood flow (CBF) in 52 healthy subjects ranging from 2 to 85 years old. These subjects were divided into six groups according to age. SPECT images were obtained using a three-headed gamma camera system equipped with low-energy ultra-high-resolution fan beam collimators (LEUHR-FAN). Absolute CBF values were estimated in 21 of 52 subjects using a Patlak plot technique. The SPECT images were obtained 5-10 minutes after the injection of 740MBq of Tc-99m HMPAO. A supercomputer system was used to reconstruct transverse section images at levels of 8, 32, 44 and 67mm above the orbitomeatal line (2.7mm thickness), and oblique transverse section images parallel to the temporal lobe (1.56mm thickness). Lassen's linearization correction was applied. The average counts of four or five ROIs in eight regions were calculated. The cerebral to cerebellar activity ratio (C/C ratio) was estimated by dividing counts in the cerebral regions by those in the cerebellum.

The interhemispheric differences in C/C ratios in the eight regions of all the groups were not significant. In elderly subjects there was a tendency for C/C ratios to decrease, except in the thalamus and basal ganglia. Mean global CBF in 21 of 52 subjects was 49.3 ± 10 ml/100g/min. A significant negative correlation was found between global CBF and advancing age ($p < 0.05$), particularly in males ($p < 0.01$).

Research Code No. : 721

Key words : SPECT, ^{99m}Tc HMPAO, Cerebral blood flow, Aging

Received Oct. 18, 1995; revision accepted Apr. 16, 1996

Department of Radiology, Miyazaki Medical College

*Present address: Department of Radiology, Gifu University School of Medicine

はじめに

局所脳血流は年齢により分布が変化するため、各年齢層の正常像を知っておくことは重要である。これまで、正常の脳血流分布についての報告がいくつかあるが、放射線医薬品や評価法によって異なる結果もみられる¹⁻³⁾. Tc-99m HMPAO (^{99m}Tc-hexamethyl propylene amine oxime)は脳血流SPECT(single photon emission computed tomography)製剤として広く用いられている。本製剤は、静注後初期の高血流域での逆拡散により、コントラストが低いと指摘されていた⁴⁾が、Lassen補正法⁵⁾によりコントラストの良い画像が得られるようになった。また、当初、困難といわれた定量化もPatlak plot法の応用により、非侵襲的脳血流定量化が可能となった⁶⁾。これまで、Tc-99m HMPAOを用いて、正常成人の脳血流についての報告は散見される^{3,7)}が、全年齢についての報告は認めなかった。

今回われわれは、Tc-99m HMPAOを用いて、正常例の脳血流分布およびPatlak plot法にて測定した全脳血流量の加齢に伴う変化について検討したので、報告する。

対象と方法

平成6年1月から12月までの1年間、宮崎医科大学附属病院放射線科において、Tc-99m HMPAOを用いて脳血流検査を行った52人を対象とした。性別は男33例、女19例、年齢2~85歳(平均年齢40.9歳)である。年齢によって6つのグループに分けた。各グループの年齢、性別の分布はTable 1に示す通りである。

全例、精神、神経学的に異常は認めず、EEG、CT、MRIなどにおいても異常を認めなかった。Tc-99m HMPAO検査を受けた理由としては、意識消失(n=15)、脳腫瘍以外の悪性腫瘍(n=9)、一過性脳虚血発作(n=8)、頭痛(n=8)、不随意運動(n=3)、その他(n=9)であった。いずれも脳血管障害の既往や高血圧、糖尿病、心疾患などではなく、頭痛の中には偏頭痛は含まれていない。また検査前および検査時に脳血流に影響を及ぼすような薬剤は服用していなかった。また不随意運動例にはパーキンソン症候群は入っていない。

Table 1 Age distribution in the 52 subjects

Age group(yr)	Male	Female	Total
2-9	4	3	7
10-19	4	1	5
20-29	6	3	9
30-49	11	4	15
50-69	5	5	10
70-85	3	3	6
Total	33	19	52

Average = 40.9 ± 22.8 (years old)

SPECTは、3検出器型SPECT装置 PRISM3000(Picker International Inc.)に低エネルギー超高分解能ファンビームコリメータ(LEUHR-FAN)をつけ、740MBqのTc-99m HMPAO静注後5~10分から開始した。データは360度40方向、1方向20秒、 128×128 マトリックスにて収集した。SPECT像再構成はramp filterを使用し、Chang法による吸収補正(係数 0.09cm^{-1})を行った。全例にLassen補正をした。再構成画像はOM line(orbitomeatal line)に平行な横断像と側頭葉に平行な断層像である。スライス厚は横断像で2.7mmで、側頭葉平行断層像で1.56mmである。また52人中の21人(年齢18~73歳、平均年齢45.8歳)にPatlak plot法を行い、平均全脳血流量(mCBF)を求めた。装置はPRISM2000で、 64×64 マトリックス、120秒(1sec/frame, 120frames)で、データ収集した。SPECTやPatlak plot法のデータ処理はODDYSSEY(KUBOTA)を使用した。

局所脳血流分布の半定量的評価として、以下のような方法で、大脳各所の対小脳比を求めた。OM line上方の8mm, 32mm, 44mm, 67mmのSPECT画像上にて、上前頭葉、下前頭葉、頭頂葉、後頭葉、側頭葉、視床、基底核、小脳に円形のROIs(約直径11mm)を設定し、4~5回測って、各領域ごとに平均カウントを求めた。同じ方法で、側頭葉に平

行な断面上で海馬と小脳の平均カウントを別々に求めた(Fig.1)。大脳各所の平均カウントを同じ側の小脳の平均カウントで除して、左側と右側のcerebral/cerebellar ratio(以下、C/C ratio)を求める。各年齢グループ間の差は分散分析(ANOVA)を用いた。Patlak plot法で得た21例の平均全脳血流量については、年齢との相関分析を行った。統計処理はStatView(Macintosh)を用いた。

結 果

1. C/C Ratio

(1) 左右差

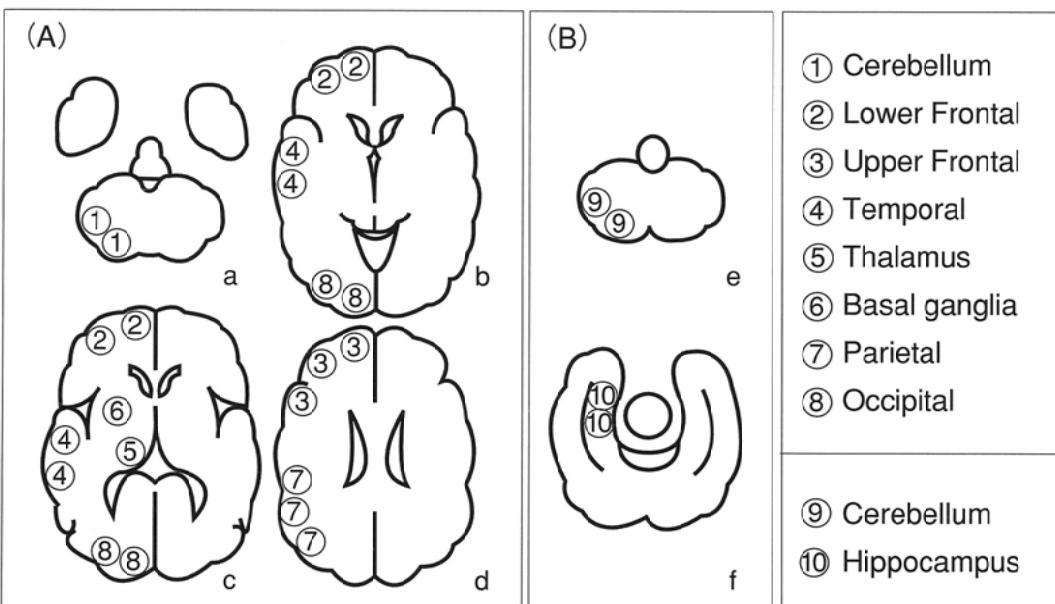
部位別(上前頭葉、下前頭葉、頭頂葉、後頭葉、側頭葉、視床、基底核および海馬)のC/C ratioの左右差については統計学的に有意な差を認めなかった(すべて $p > 0.79$)(Fig.2(A), (B))。

(2) 年齢による変化

年齢についてのC/C ratioの変化をFig.3(A), (B)に示す。前頭葉、頭頂葉、側頭葉のC/C ratioは2~9歳が最も高く、30~49歳まで加齢につれて低下する傾向が見られた。その後は大きな変化は見られていない。視床、基底核のC/C ratioは2~9歳で低く、10~19歳、20~29歳で高くなり、30~49歳、50~69歳で低く、70歳以降でまた高くなるといった上下する傾向を認めた。海馬のC/C ratioは、他の部位に比べて低く、加齢につれて、しだいに減少する傾向を示した。

2. Patlak Plot による平均全脳血流値

Patlak plot法で求めた結果をFig.4に示す。グラフ(A)は年齢と平均全脳血流量の散布図である。この散布図から回帰直線を求めた。直線のr値は0.521で、 $p < 0.05$ と弱い負の相関が見られた。グラフ(B)は男女別に求めたもので、男性のグループのr値は0.797で、 $p < 0.01$ 、高度の負の相関を示した。女性のグループでは絶対値は高齢になるに従い、減少



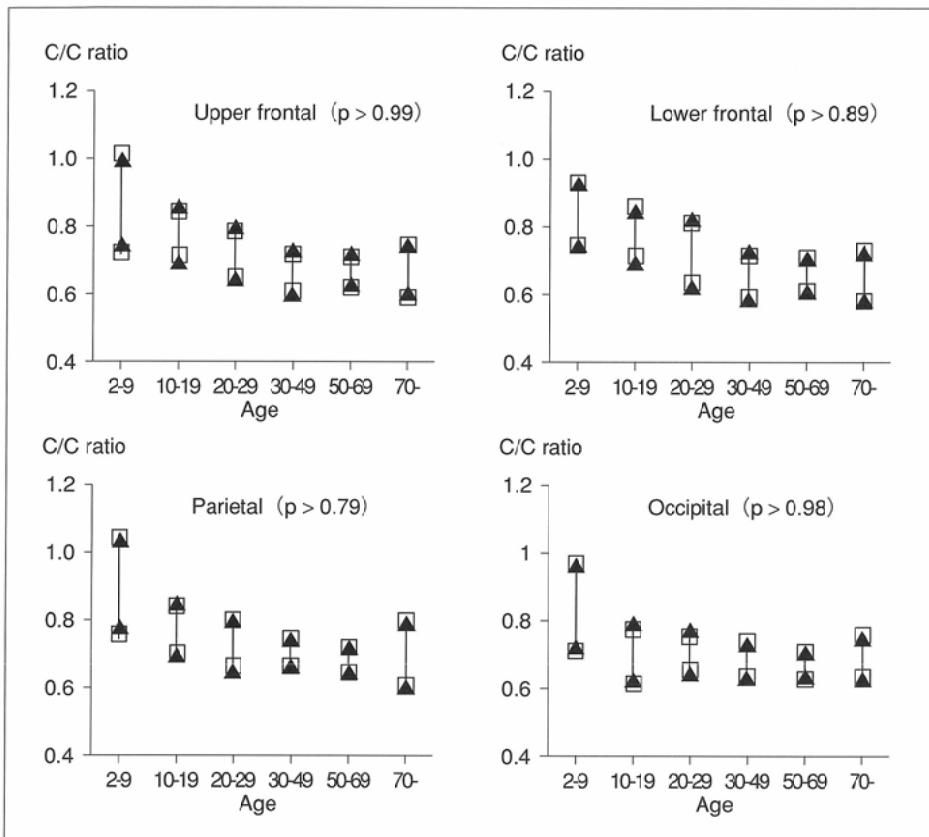


Fig.2(A) Interhemispheric differences in C/C ratios of the upper frontal, lower frontal, parietal, occipital regions in all the groups.

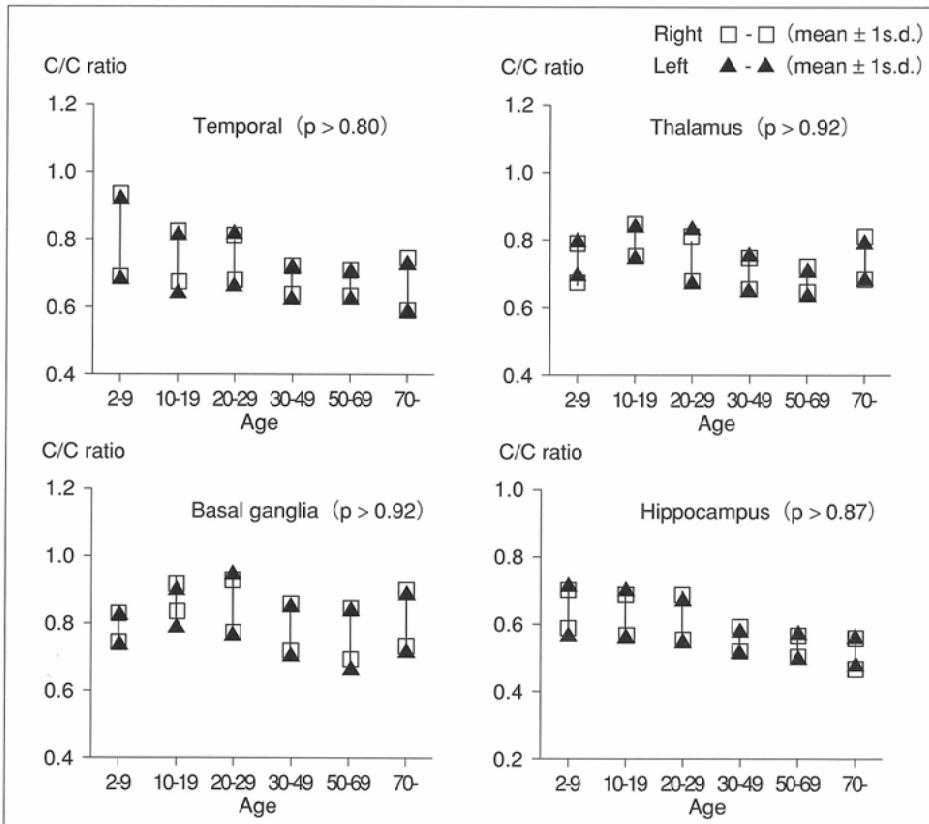


Fig.2(B) Interhemispheric differences in C/C ratios of the temporal, thalamus, basal ganglia, hippocampus regions in all the groups.

する傾向を示したが、 $r = 0.506$ ($p < 0.2$)で、有意な負の相関は見られなかった。回帰直線から見ると、男性より女性の平均全脳血流のほうが高かった。また、21人の平均全脳血流は $49.3 \pm 10 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ (mean \pm s.d.)であった。

考 察

脳血流SPECTは脳血流分布を断層像として画像化できる利点があり、今まで種々の神経領域の疾患に広く臨床応用されてきた⁸⁾⁻¹²⁾。片側性の脳血流の異常はSPECTの左右比較により、簡単に診断できるが、びまん性や両側性の血流低下を示す例では判定に困難な場合がある。また年齢によって、脳血流の分布が異なる¹³⁾⁻¹⁹⁾ため、読影の際、各年齢層の正常分布を知っておく必要がある。今回の検討では、脳血流分布の指標として、大脳各部位の放射能の対小脳比(C/C ratio)を用いた。これは、半定量的方法として報告されている²⁰⁾⁻²³⁾。

大脳半球の左右差について、Devousら²⁾は20~59歳までの97名の健常者の分析を行い、前頭葉および頭頂葉の血流に左右差がなく、他のすべての領域で右側は左側に比べて高値であることを示した。Waldemarら³⁾は、脳血流の左右差は年齢と共に増加するとし、Markusら²⁴⁾のHMPAO SPECTでの報告では、特に側頭葉皮質領域の左右差が大きくなる結果を認め、高齢者の脳血流を評価するときに注意する必要があると思われた。一方、Hanruら²⁵⁾の21人の健常者のレポートでは、前頭葉皮質に左右差を認めるが、他の領域のrCBFの左右差を認めなかった。Matsudaら⁷⁾のTc-99m HMPAOを用いた20~76歳の33例正常者の分析では、左右差はみられなかった。われわれの結果でも、すべての皮質領域および基底核、視床領域については有意な左右差を認めなかった。

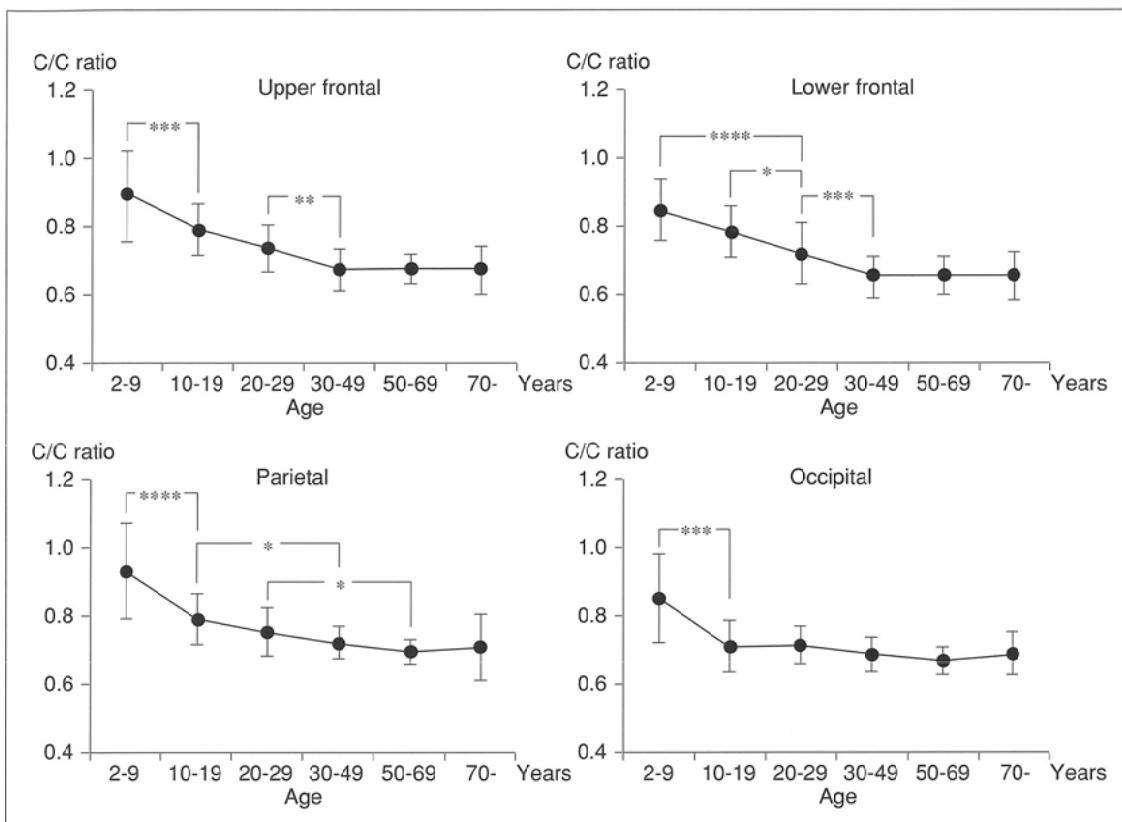


Fig.3(A) Changes of C/C ratios with aging in the upper frontal, lower frontal, parietal and occipital regions.
(* p < 0.05,
** p < 0.01,
*** p < 0.005,
**** p < 0.001)

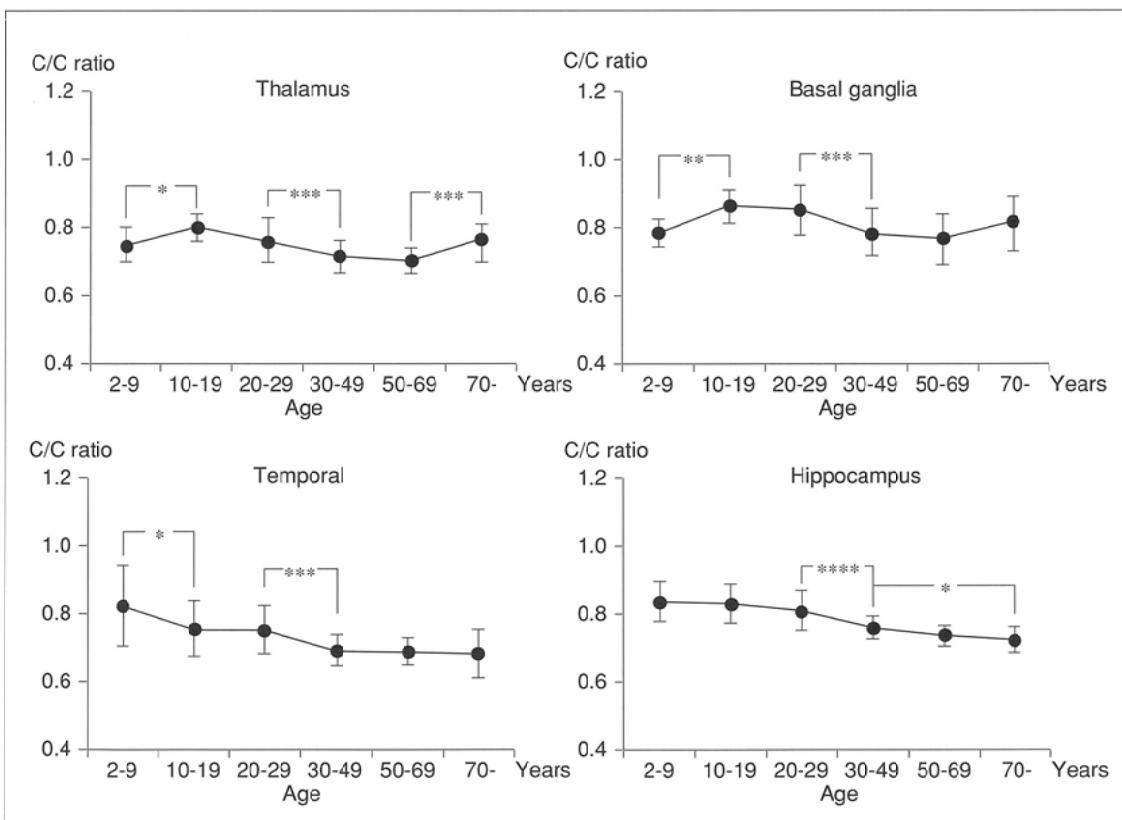


Fig.3(B) Changes of C/C ratios with aging in the thalamus, basal ganglia, temporal and hippocampus regions.
(* p < 0.05,
** p < 0.01,
*** p < 0.005,
**** p < 0.001)

Denaysら¹⁾によると、C/C ratioは、生後数カ月から前頭葉が増加はじめ、1歳ごろからすべての大脳皮質で増加する。若年まで前頭葉と側頭葉の増加は続き、1~15歳まで小脳に比べて各大脳皮質の新陳代謝率が盛んであることを報

告したが、15歳以上のC/C ratioについては有意な変化を認めなかった。成人例では、Leendersら¹⁶⁾と Naritomiら²⁶⁾の報告は加齢とともに、C/C ratioは有意な減少を認めた。今回の検討では、大脳皮質のC/C ratioは2~9歳のグループで他の

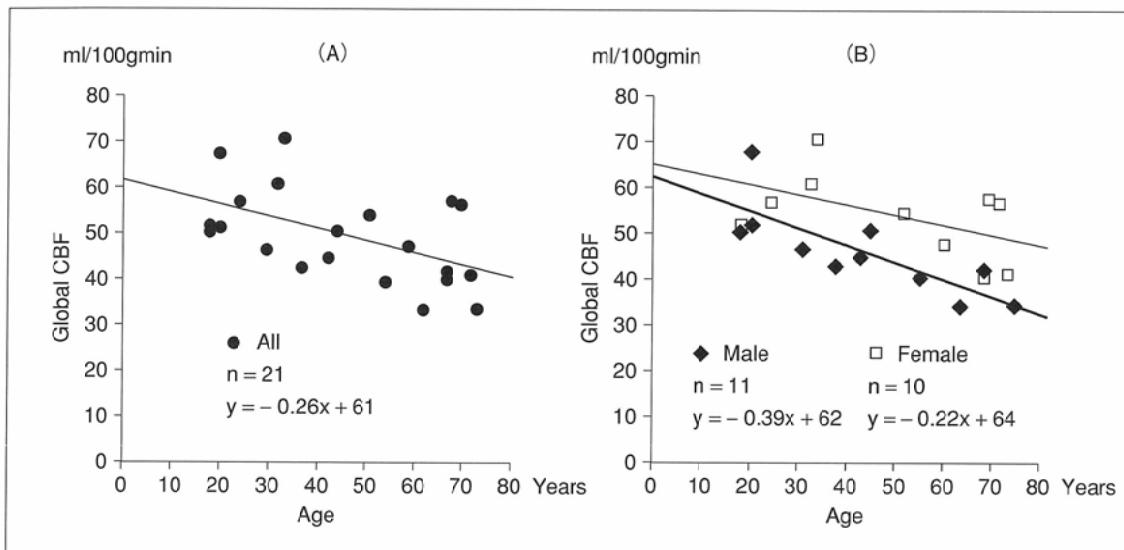


Fig.4 Changes in global CBF with aging.
(A) in all cases. Significant negative correlation was found ($r = 0.521, p < 0.05$).
(B) according to gender. Significant negative correlation was found in the male group ($r = 0.797, p < 0.01$) but not in the female group ($r = 0.506, p < 0.2$).

年齢に比べて有意な高値を示し、30～49歳までしだいに減少する傾向が見られ、それ以後は、低下していない。

視床、基底核領域のC/C ratioは2～9歳のグループで低値を示した。Chironら²⁷⁾の¹³³Xeを用いた検討では、この年齢相の視床の血流は小脳より高くなっている、われわれのHMPAOの結果と異なっている。明確な理由は不明であるが、Chironら²⁷⁾の結果を見ると、この小児期の小脳血流の偏差が大きく、測定誤差の可能性も考えられる。一方、高齢者(70～85歳)では視床、基底核領域のC/C ratioが高値を示した。年齢群が多少異なるが、Waldemarら³⁾のTc-99m HMPAOを用いた報告によると、61～80歳のグループの視床、基底核のC/C ratioが、それ以下のグループより高値を示しており、われわれと同様の結果であった。一方、Matsudaら⁷⁾のTc-99m HMPAOを用いて、脳内局所血流絶対値を測定した報告では、前頭、側頭、頭頂葉の血流は、加齢につれ減少し、視床と小脳の血流は加齢によらず一定としている。高齢者の群がMatsudaら⁷⁾は60～76歳であり、われわれは70～85歳と、より高齢者が多いために異なる結果となった可能性がある。われわれの結果では、大脳皮質のC/C ratioは50歳以降低下しておらず、視床、基底核が70歳以上で増加していることから、小脳血流も大脳皮質と同様、加齢とともに減少し、視床、基底核の血流は比較的保たれていると考えられる。

海馬のC/C ratioは、他の領域に比べ低く、高齢になるにしたがって、減少する傾向がみられた。Matsudaら⁷⁾の結果でも加齢について海馬のrCBFが有意な減少を認めている。Limら²⁸⁾は、MRIにより海馬容積の測定を行い、高齢者では、海馬の萎縮がみられると報告している。海馬血流の加齢による減少は、萎縮による部分容積効果の影響もあり、海馬の血流を評価するときに十分に注意する必要があると考えられた。

Patlak plot法で得られた21人の平均全脳血流値は 49.3 ± 10 ml/100g/minで、この結果は Tc-99m HMPAO SPECTを用い、Matsudaら⁷⁾の 46.8 ± 2.7 ml/100g/min、Isakaら²⁹⁾の45

± 5 ml/100g/minとほぼ一致した。また、年齢と平均全脳血流に負の相関を認め、過去の報告^{30)～32)}と同様、加齢につれ脳血流の低下が認められた。一方、性差についてDevousら²⁾は、脳血流は男性より女性の方が高く、両性とも年齢と共に低下すると報告している。今回の検討でも女性の方が脳血流が高く、加齢による低下も軽度であった。女性の脳血流が高い理由として、女性ホルモンのestrogenとの関連が考えられる。動物実験では、ラットにestrogenを投与することで脳内の血流が増加したとする報告がある³³⁾。また、臨床例においてもアルツハイマー型痴呆に対してestrogenを投与することで脳血流の増加が認められたと報告されている³⁴⁾。さらに、われわれは、妊娠中絶予定の妊婦10例を対象に、中絶前後で¹³³Xeガス吸入法を用いて局所脳血流量の変化を測定し、妊娠状態では非妊娠時に比べ、局所脳血流量が増加していることを報告し³⁵⁾、内因性のestrogenが関与していると考えられた。

結語

1. 52例の健常例のHMPAOの局所および全脳血流を検討した。大脳半球各領域の有意な左右差を認めなかった。
2. 大脳皮質のC/C ratioは若年で高く、加齢につれて減少する傾向を認めた。中年以降は変化が見られなかった。
3. 視床、基底核領域のC/C ratioは小児で低く、高齢者で高値を示した。
4. 海馬でのC/C ratioは、他領域に比べ低く、高齢になるにしたがって、さらに減少する傾向がみられた。
5. Patlak法による24例の平均脳血流は $49.3 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ で、高齢になるにしたがって有意な減少が見られた。

稿を終えるに当たり、ご協力、ご助言を頂いた放射線医学講座 Leo G.Flores II氏および中央放射線部 下原 茂、白石 実氏に御礼申し上げます。尚、本論文の要旨は第一回日中核医学会(1995年5月、北京)において発表した。

文 献

- 1) Denays R, Ham H, Tondeur M, et al: Detection of bilateral and symmetrical anomalies in Technetium-99m-HMPAO brain SPECT studies. *J Nucl Med* 33: 485-490, 1992
- 2) Devous MD, Stokely EM, Chehabi HH, et al: Normal distribution of regional cerebral blood flow measured by dynamic Single photon emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metabol* 6: 95-104, 1986
- 3) Waldemar G, Hasselbalch S, Andersen A, et al: ^{99m}Tc -d, l-HMPAO and SPECT of the brain in normal aging. *J Cereb Blood Flow Metabol* 11: 508-521, 1991
- 4) Heiss WD, Herholz K, Podreka I, et al: Comparison of ^{99m}Tc -HMPAO SPECT with ^{18}F -fluoromethane PET in cerebrovascular disease. *J Cereb Blood Flow Metabol* 10: 687-697, 1990
- 5) Lassen NA, Andersen AR, Friberg L, et al: The retention of $[^{99m}\text{Tc}]\text{-D, L-HMPAO}$ in the human brain after intracarotid bolus injection: a kinetic analysis. *J Cereb Blood Flow Metabol* 8 (suppl 1): S13-S22, 1988
- 6) Matsuda H, Tsuji S, Sumiya H, et al: A quantitative approach to technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J Nucl Med* 19: 195-200, 1992
- 7) Matsuda H, Tsuji S, Shuke N, et al: Noninvasive measurements of regional cerebral blood flow using technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J Nucl Med* 20: 391-401, 1993
- 8) Hellman RS, Tikofsky RS: An overview of the contribution of regional cerebral blood flow studies in cerebrovascular disease: is there a role for Single photon emission computed tomography? *Semin Nucl Med* 4: 303-324, 1990
- 9) Jibiki I, Yamaguchi N: Epilepsy and SPECT. *Neurosci Biobehav Rev* 18(2): 281-290, 1994
- 10) Bonte FJ, Hom J, Tintner R, et al: Single photon tomography in Alzheimer's disease and the dementias. *Semin Nucl Med* 4: 342-352, 1990
- 11) Biersack HJ, Grünwald F, Kropp J: Single photon emission computed tomography imaging of brain tumors. *Semin Nucl Med* 1: 2-10, 1991
- 12) Hoshi H, Ohnishi T, Jinnouchi S, et al: cerebral blood flow study in patients with moyamoya disease evaluated by IMP SPECT. *J Nucl Med* 35(1): 41-43, 1994
- 13) Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC: Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 22: 487-497, 1987
- 14) Rubinstein M, Denays R, Ham HR, et al: Functional imaging of brain maturation in humans using iodine-123 iodoamphetamine and SPECT. *J Nucl Med* 30: 1982-1985, 1989
- 15) Ogawa A, Sakurai Y, Kayama T, et al: Regional cerebral blood flow with age: changes in rCBF in childhood. *Neurol Res* 11: 173-176, 1989
- 16) Leenders KL, Perani D, Lammerstama AA, et al: Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain* 113: 27-47, 1990
- 17) Gur RE, Gur RC, Obrist WD, et al: The effect of normal aging on resting and activated regional cerebral blood flow [Abstract]. *Neurology* 35(suppl 1): 139, 1985
- 18) Alavi A, Dann R, Chawluk J, et al: Positron emission tomography imaging of regional cerebral glucose metabolism. *Semin Nucl Med* 16: 2-34, 1986
- 19) Kuhl DE, Metter EJ, Riege WH, et al: The effect of normal aging on patterns of local cerebral glucose utilization. *Ann Neurol* 15(suppl): 133-137, 1984
- 20) Perani D, Dipiero V, Vallar G, et al: Technetium-99m-HMPAO SPECT study of regional cerebral perfusion in early Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 29: 1507-1514, 1988
- 21) Pizzolato G, Dam M, Borsato N, et al: $[^{99m}\text{Tc}]$ -HMPAO SPECT in Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metabol* 8(suppl): 101-108, 1988
- 22) Cohen MB, Lake RR, Graham LS, et al: Quantitative iodine-123 IMP imaging of brain perfusion in schizophrenia. *J Nucl Med* 30: 1616-1620, 1989
- 23) Denays R, Tondeur M, Toppet V, et al: Cerebral palsy: initial experience with Tc-99m HMPAO SPECT of the brain. *Radiology* 175: 111-116, 1990
- 24) Markus HS, Ring H, Kouris K, et al: Alterations in regional cerebral blood flow, with increased temporal interhemispheric asymmetries, in the normal elderly: an HMPAO SPECT study. *Nucl Med Commun* 14(8): 628-633, 1993
- 25) Hanru H, Arai H, Abe S, et al: Cerebrocerebellar relationships in normal subjects and patients with dementia of the Alzheimer's type: a SPECT study. *Ann Nucl Med* 7: 45-50, 1993
- 26) Naritomi H, Stirling Meyer J, Fumihiko S, et al: Effects of advancing age on regional cerebral blood flow. Studies in normal subjects and subjects with risk factors for atherothrombotic stroke. *Arch Neurol* 36: 410-416, 1979
- 27) Chiron C, Raynaud C, Maziere B, et al: Changes in Regional Cerebral Blood Flow During Brain Maturation in Children and Adolescents. *J Nucl Med* 33: 696-703, 1992
- 28) Lim KO, Zipursky RB, Murphy GM Jr, et al: In vivo quantification of the limbic system using MRI: effects of normal aging. *Psychiatry Res* 35(1): 15-26, 1990
- 29) Isaka Y, Ltoi Y, Imaizumi M, et al: Quantitation of rCBF by ^{99m}Tc -hexamethylpropylene amine oxime single photon emission computed tomography combined with ^{133}Xe CBF. *J-Cereb-Blood-Flow-Metab* 14(2): 353-357, 1994
- 30) Frackowiak RSJ, Lenzi GL: Physiological measurement in the brain : from potential to practice. (In) P. J. Ell and B. L. Holman: *Computed Emission Tomography*. 188-210, 1982, Oxford University Press, Oxford
- 31) Lenzi GL, Gibbs JM, Frackowiak RSJ, et al: Measurement of cerebral blood flow and oxygen metabolism by positron emission tomography and the ^{15}O steady-state technique: aspects of methodology, reproducibility, and clinical application. (In) P. L. Magistretti. 291-304, 1983, Raven Press, New York
- 32) Pantano P, Baron J-C, Lebrun-Grandjean P, et al: Regional cerebral blood flow and oxygen consumption in human aging. *Stroke* 15: 635-641, 1984
- 33) Goldman H, Skelley EB, Sandman CA, et al: Pharmac Biochem Behav 5(suppl 1): 165-169, 1976
- 34) 大蔵健美, 矢追良正, 斎藤 幹, 他: 産婦人科の世界 42: 1087-1095, 1990
- 35) 長町茂樹, 星 博昭, 隣之内正史, 他: 妊娠中絶前後の局所脳血流量の変化. *Radioisotopes* 42: 691-696, 1993