

《原 著》

正常骨シンチグラフィにおける頭蓋骨の
集積度の検討

末松 徹* 吉田 祥二* 元原 智文* 藤原 博文*
西井 博則* 辻山 豊藏* 柳瀬 正和* 水谷 正弘*

要旨 正常骨シンチグラフィ 282 例 (男性 116 例, 女性 166 例) について頭蓋冠の集積度を検討した。頭蓋冠の集積度は頭蓋冠と大腿骨骨幹部の contrast-to-noise ratio を基準に対比した。男女おののを 10 歳代から 80 歳代までの 8 群、計 16 群に分け、性および年齢による有意差を検討した。男女の有意差は 30 歳代で生じ始め ($p < 0.05$)、80 歳代まで女性の集積が有意に高かった。とくに 50 歳代と 60 歳代では男女差が顕著であった ($p < 0.001$)。

女性では 20 歳代に対して 30 歳代と 40 歳代では有意差はなかったが、50 歳代とでは危険率 5% 未満の有意差を認めた。また、40 歳代と 50 歳代、および 30 歳代と 50 歳代の間にも明らかな有意差がみられた ($p < 0.01$)。これに対し、男性では各年齢群の間に有意な変化は認めなかった。

以上の結果より、正常例における頭蓋冠の集積増加と閉経、すなわち卵巢機能低下あるいは停止との関連が示唆された。

(核医学 29: 599-605, 1992)

I. 緒 言

骨シンチグラフィにおける頭蓋冠へのびまん性の集積増加 (hot skull) は骨転移や種々の代謝性疾患においてしばしば認められる。正常でも女性に hot skull がみられることは周知のことである^{1,2)}。しかしながら、hot skull の発生年齢については見解は一致していない。検討方法をほぼ同じくしながらも、各年齢層間で有意差はないとする報告¹⁾や、高齢者にみられるとする報告²⁾がある。

そこでわれわれは、これまでに行われていた頭蓋冠と椎体との対比にかえて、頭蓋骨と大腿骨骨幹部の contrast-to-noise ratio の算出による頭蓋

冠の集積度の検討を試みた。この結果、頭蓋冠の集積度に、性および年齢による明確な有意差が認められたので報告する。

II. 対 象

対象は骨シンチグラムにて異常集積がないと診断された 282 例 (女性 166 例、男性 116 例) である。女性の年齢分布は 11 歳から 81 歳で、平均年齢は 50 歳であった。男性は 15 歳から 84 歳で、平均 53 歳であった (Table 1)。

女性 166 例のうち 88 例は乳癌の術後例であった。検査施行時、そのうちの 56 例に抗エストロジエン剤であるクエン酸タモキシフェンが投与されていた。56 例中 41 例が 40 歳以上の症例であった。

対象からはコルチコステロイド長期投与例、甲状腺や副甲状腺疾患などの代謝・内分泌疾患例を除外した。また、血液検査にてアルカリフィオスファターゼ、尿素窒素、クレアチニン、カルシウム、リンに異常値がみられた症例も除外した。

* 兵庫県立成人病センター放射線科

受付: 4 年 1 月 8 日

最終稿受付: 4 年 3 月 6 日

別刷請求先: 明石市北王子町 13-70 (番 673)

兵庫県立成人病センター放射線科

末 松 徹

Table 1 Contrast-to-noise ratio for the skull in the sixteen age and sex groups

Age group (yr)	Sex			
	Women		Men	
	CNR*	n**	CNR	n
10-19	5.31±1.68***	4	5.67±1.07	3
20-29	3.97±2.24	7	3.50±1.51	5
30-39	4.01±1.35	36	2.86±1.20	12
40-49	4.41±2.20	39	3.02±1.32	18
50-59	6.15±2.59	31	2.29±1.93	16
60-69	5.88±1.98	28	2.97±3.40	37
70-79	5.53±2.30	17	3.40±2.16	22
80-89	5.76±2.32	4	0.95±1.99	3

* Contrast-to-noise ratio for the skull

** Number of the patients

*** Mean±1SD

III. 方 法

使用した撮像装置は低エネルギー用高分解能コリメータを装着した東芝製 ガンマカメラ GCA-90A-2 である。核医学データ処理装置は東芝製 GMS-55A を用いた。頭蓋骨の集積度の検討に用いた骨シンチグラフィ全身像は ^{99m}Tc -HMDP 740 MBq (20 mCi) を静注後約 3 時間に、テープ

ル移動速度 20 cm/分で撮像した。なお、若年者では体重により投与量を適宜減量した。

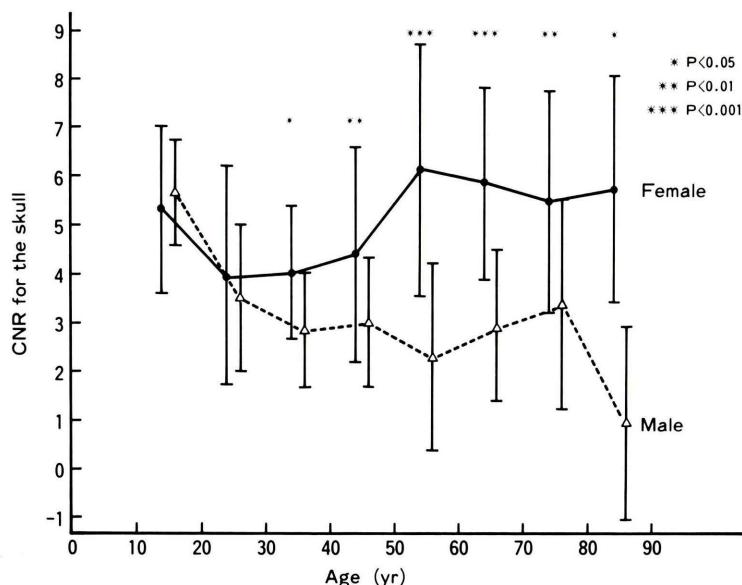
頭蓋骨の集積度の検討には骨シンチグラフィの全身像を用いた。まず、頭頂部に 4×10 ピクセル (15.2×39.1 mm), 右大腿骨骨幹部中央に 5×10 ピクセル (19.1×39.1 mm) の矩形の关心領域を設けてカウント数を測定し、おのおの 1 ピクセルあたりの平均値を算出した。頭蓋骨の集積度は頭蓋冠と大腿骨骨幹部とのカウント数の差、つまり両者のコントラストと、ノイズの比 (contrast-to-noise ratio, CNR) でもって表し、下記の式により求めた。

CNR for the skull

$$\text{CNR} = \frac{\text{counts SKULL} - \text{counts FEMUR}}{\sqrt{\text{counts SKULL} + \text{counts FEMUR}}}$$

counts SKULL および counts FEMUR はおのおの頭蓋冠と大腿骨の 1 ピクセルあたりの平均カウント数を示す。上の式の分子は頭蓋冠と大腿骨のコントラストを、分母はノイズを示す³⁾。

男性と女性おのおのについて 10 歳代から 80 歳代までの 8 群にわけた。各年齢群別に頭蓋冠の集積

**Fig. 1** Age and sex dependent changes in CNR for the skull. The results are the mean±1SD.

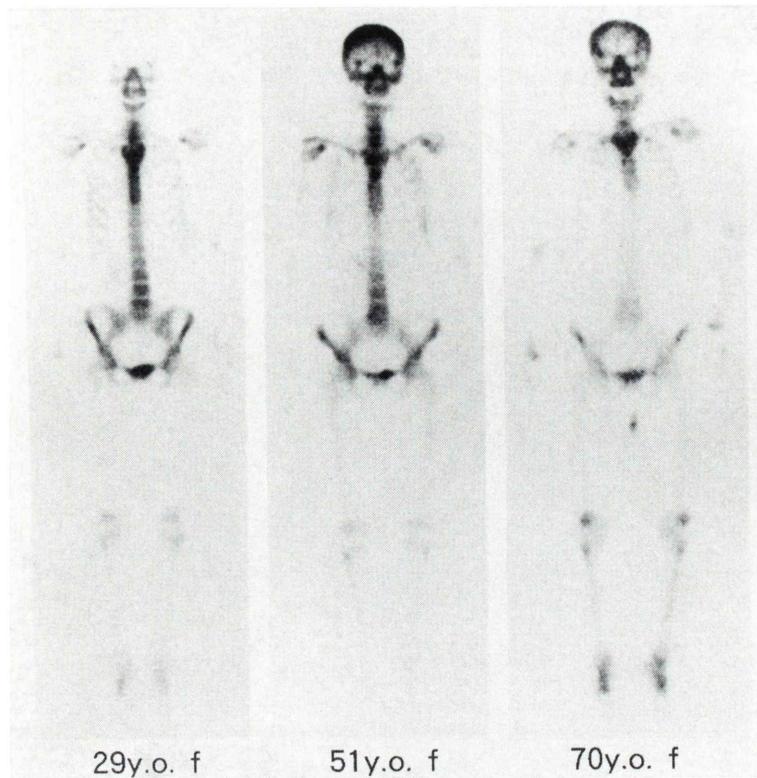


Fig. 2 Total bone scans in a 29, 51 and 70-yr-old woman. CNR values were 3.25, 12.40 and 7.63, respectively. The elderly women had significantly higher uptake in the skull than the 29-yr-old woman.

度の平均値と標準偏差を算出し、各年齢層における男女の有意差、および同性間の年齢による有意差を検討した。また、頭蓋冠の集積度へのクエン酸タモキシフェンの影響の有無を知るため、投与群と非投与群とを対比した。40歳以上の女性を対象とし、投与群は乳癌術後例の41例であり、非投与群は乳癌以外の症例で54例であった。

得られたデータは全て平均値±標準偏差で表示した。有意差検定には unpaired t-test を用いた。

IV. 結 果

性および年齢群別に算出した CNR 値は Table 1 のとおりである。Fig. 1 は CNR の加齢による変化と、各年齢群別に男女間の有意差を検定した結果を示したものである。20歳以下では男女の有

意差はなかった。有意差は30歳代で生じ始め ($p < 0.05$)、女性の集積度の増加によって50歳代と60歳代で男女間の有意差が顕著となった ($p < 0.001$)。70歳代では危険率1%未満、80歳代では5%未満で有意であった。

女性では20歳代に対して30歳代と40歳代には有意差はなかったが、50歳代とでは危険率5%未満の有意差を認めた ($p < 0.05$)。また、40歳代と50歳代、および30歳代と50歳代との間にも明らかな有意差を認めた ($p < 0.01$)。一方、男性では各年齢層の集積度に有意な変化はみられなかった。

このように頭蓋骨集積度の男女差は30歳代で生じ始め、50歳代で顕著になる。女性では40歳代までは有意な変化はみられないが、50歳代から明らかな増加が認められた (Fig. 2)。一方、男性では

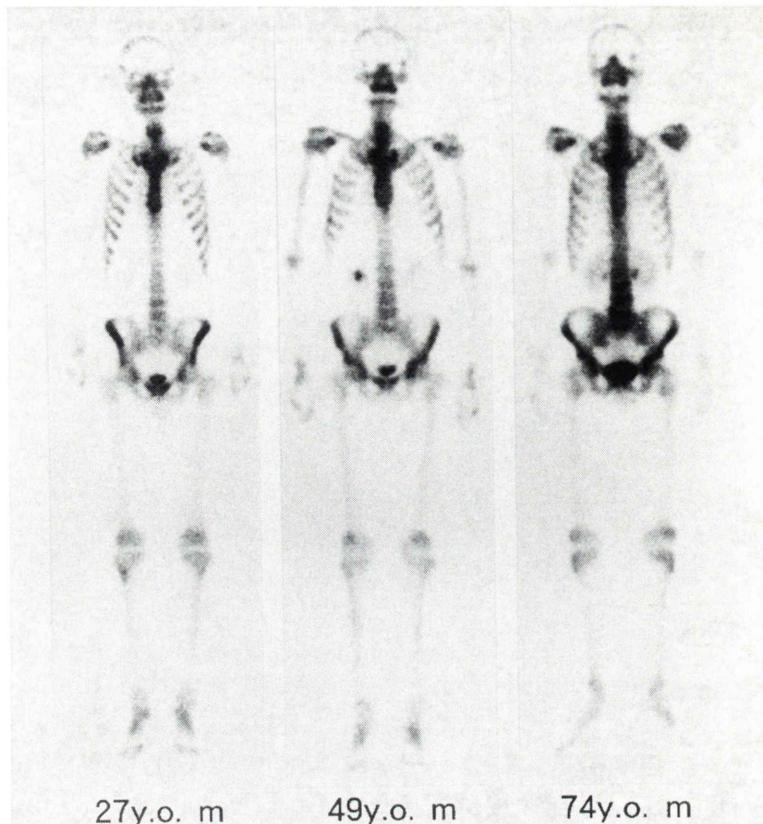


Fig. 3 Total bone scans in a 29, 49 and 74-yr-old man. CNR values were 2.68, 1.97 and 3.72, respectively. For men, the skull uptake was virtually unchanged with age.

各年齢群で頭蓋骨の集積度に明らかな変化は認めなかった (Fig. 3)。

クエン酸タモキシフェン投与群のCNR値は 4.95 ± 1.82 、非投与群は 5.72 ± 2.51 であり、両群のあいだに有意差はなかった。この結果から、頭蓋冠の集積度へのタモキシフェン投与の影響の可能性は除外された。

V. 考 察

正常例における頭蓋冠の集積増加は女性に認められることでは見解が一致している。しかし、その発生年齢については一致をみず、年齢による有意差はないとするもの¹⁾と50歳代および60歳代に集積増加を認めるとするもの²⁾がある。前者の発生年齢に差がないとする報告は頭蓋冠と頸椎の集

積を視覚的に対比し、低・中・高の3段階に分類して検討したものである。また後者は頭蓋冠の集積を頸椎および腰椎と対比し、やはり3段階に分けて、スコア化し、集積度を検討したものである。この報告では視覚による hot skull の陽性率はわれわれの結果と近似している。しかしながら、スコア化した場合には、50歳代および60歳代は70歳代とのあいだに危険率 0.05 未満の有意差を認めるものの、40歳代や30歳代とは有意差を認めていない。

われわれは集積度を比較するにあたり、頭蓋冠と大腿骨骨幹部の contrast-to-noise ratio を算出した。核医学イメージでは集積度の評価法として、病変部と正常部の比もしくは差、たとえば、

$$\text{counts SKULL/counts FEMUR} \quad (1)$$

あるいは

(counts SKULL—counts FEMUR)/counts

FEMUR (2)

などが用いられる。しかし、(1) あるいは (2) 式では、大腿部のバックグラウンドの放射能が大きいため、分母の counts FEMUR が集積度に少なからぬ影響を与えるものと推察される。そこで、われわれはバックグラウンドの影響を軽減するため CNR を用いた。CNR は MRI においてよく用いられる手法であるが、核医学イメージングでも低コントラスト病変の検出能の評価に有用な方法であるとされている³⁾。病変の低いコントラストを評価するのに用いる CNR は、頭蓋冠の集積度の評価にも優れた手法であると考えられる。

今回の検討から、正常例における頭蓋骨の集積増加は女性にみられ、50歳前後を境にして急激に増強することが判明した。男性では通常 hot skull は認められず、各年齢群の集積度に有意差はなかった。男女差は30歳代で生じ始め、50歳代以上で明確となった。30歳代は早いものでは35歳位から始まるとされる更年期の開始年齢に、50歳前後は平均の閉経年齢におおむね一致するものである⁴⁾。これらの結果により、hot skull と閉経期を境とした卵巣機能低下、つまりエストロジエン分泌低下あるいは停止との関連が強く示唆された。

閉経による骨の変化としてまず第一に想起されるのは骨粗鬆症であろう。頭蓋骨は骨粗鬆症の好発部位でもある⁵⁾。閉経後骨粗鬆症は閉経にともなうエストロジエンの分泌低下が骨代謝に影響を与える、とくに骨吸収の亢進がおもな発生要因となると考えられている⁶⁾。しかしながら、骨塩定量法による骨粗鬆症の報告において、骨量減少が閉経後の女性の頭蓋冠に好発しているとの報告は、われわれが調べた範囲内では認められなかった。また、骨粗鬆症においては通常、骨シンチグラフィで変化がないとされている⁷⁾。このことからも hot skull の成因を骨粗鬆症とするには無理があるようと思われる。

骨粗鬆症の骨量減少は高回転型と低回転型に分けられ、閉経後骨粗鬆症は高回転型骨量減少とさ

れている。高回転型では骨吸収が亢進するが、骨形成も正常よりも亢進する⁶⁾。われわれは高齢女性の頭蓋冠においても高回転型骨粗鬆症に類似した変化が生じているのではないかと推測している。つまり、エストロジエンの減少により頭蓋冠では他の骨よりも高度に骨吸収が亢進し、これに対する反応性の骨形成も亢進しているのではないかであろうか。そして、骨吸収と骨形成の程度がほぼ拮抗しているため、骨塩定量法では異常として検出されないのではないかと推測する。

それでは、クエン酸タモキシフェン投与例では抗エストロジエン作用により頭蓋骨の高集積が助長されないのであろうか。われわれの検討ではその影響は認めなかった。乳房痛を有する閉経前女性におけるタモキシフェンの3か月あるいは6か月間の投与後の二重光子吸収法による検討でも、骨代謝への影響はなかったと報告されている⁸⁾。また、乳癌手術直後から1年間、閉経前女性を対象にタモキシフェンあるいはプラセボを投与し、骨塩量の変化を調べた Gotfredsen ら⁹⁾の報告でも、両群ともに骨塩量の低下がみられるものの、両群間に有意差は認めていない。一方、タモキシフェン使用の有無について記されていないが、乳癌群は乳癌以外の悪性腫瘍群に比べ、hot skull の陽性率が有意に ($p < 0.01$) 高かったとの報告もある²⁾。タモキシフェンの骨への作用はまだ十分には解明されておらず、今後の検討が待たれる。

筋肉を使わないこと、荷重をかけないことにより骨の萎縮が起こる。それとは逆に、運動によって荷重をかけることにより骨塩含量は増加することが知られている¹⁰⁾。頭蓋冠は帽状腱膜とうすい頭蓋表筋におおわれており、これらは骨膜とはゆるく結合するにすぎない¹¹⁾。このため、頭蓋冠は四肢や軀幹の骨にくらべ受けける荷重が少ない。この点、頭蓋冠は他の骨に対し特異であるといえよう。われわれは頭蓋冠の特異性、つまり、免荷骨であることが骨シンチグラフィ上に hot skull を生み出す一つの要因となると考えている。免荷が頭蓋冠に、他の骨に比べ骨吸収をきたしやすい素地を生み出し、エストロジエンの分泌低下は骨吸

収発現の引き金となるのではないかと推察される。

頭蓋冠の集積度は30歳代から女性のほうが男性よりも高くなり、その差は50歳代以降に顕著となる。したがって、更年期以後の女性において hot skull がみられる場合にはその変化をただちに異常所見とみなす必要はないと考える。

VI. 結論

男性116例と女性166例を対象に、正常骨シンチグラムにおける頭蓋骨の集積増加について検討し、以下の結論を得た。

- 1) 男女の有意差は30歳代で生じ始め、50歳代以降で顕著になった。
- 2) 女性では50歳を境に頭蓋骨の集積度が有意に增加了。
- 3) 男性では各年齢群で有意差は認めなかった。
- 4) これらの結果により、hot skull と閉経期を境とした卵巣機能低下との関連が強く示唆された。

文献

- 1) Roos JC, van Isselt JW, van Buul MMC, Yoe Oei H, van Rijk PP: The hot skull: malignant or feminine? *Eur J Nucl Med* **13**: 207-209, 1987
- 2) Senda K, Itoh S: Evaluation of diffusely high uptake by the calvaria in bone scintigraphy. *Ann Nucl Med* **1**: 23-26, 1987
- 3) Beck RN: Radionuclide imaging principles. *Radiology: diagnosis-imaging-intervention*, Vol. 1, Taveras JM, Ferrucci JT, eds, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1986, Chap. 19, p. 7
- 4) 横木 勇、中島徳郎、余語郁夫、石黒達也、安田哲哉、田中正明、竹口武夫、島岡昌幸、堀越順彦、芦原孝三、木下道雄、北田光美、福永正平、西川正博:更年期、産婦人科学、第6版、横木 勇編、金芳堂(株)、京都、1990, p. 32
- 5) 奥山武雄:老人性骨粗鬆症. *画像診断* **8**: 45-54, 1988
- 6) 中塚喜義、森井浩世:閉経後骨粗鬆症と老人性骨粗鬆症. *総合臨牀* **39**: 2603-2609, 1990
- 7) 福永仁夫、大塚信昭:骨シンチグラフィ. *総合臨牀* **39**: 2591-2595, 1990
- 8) Fentiman IS, Caleffi M, Rodin A, Murby B, Fogelman I: Bone mineral content of women receiving tamoxifen for mastalgia. *Br J Cancer* **60**: 262-264, 1989
- 9) Gotfredsen A, Christiansen C, Palshof T: The effect of tamoxifen on bone mineral content in premenopausal women with breast cancer. *Cancer* **53**: 853-857, 1984
- 10) 白木正孝:運動と骨塩含量. 佐藤昭夫、林 泰史、白木正孝編、骨の加齢、埼玉、藤田企画出版、1987, pp. 43-44
- 11) Kahle W, Leonhardt H, Platzer W: 頭部の筋. *解剖学アトラス*, 第1版, 越智淳三訳, 文光堂(株), 東京, 1982, p. 158

Summary

Diffusely Increased Uptake in the Skull in Normal Bone Scans

Toru SUEMATSU, Shoji YOSHIDA, Tomofumi MOTOHARA,
 Hirofumi FUJIWARA, Hironori NISHII, Toyozo KOMIYAMA,
 Masakazu YANASE and Masahiro MIZUTANI

Department of Radiology, Hyogo Medical Center for Adults, Hyogo

Diffusely increased skull uptake (a hot skull) is often seen in patients with bone metastases and metabolic diseases. This finding is also, however, noticed in normal bone scans of aged women. To determine whether the hot skull could be considered a normal variant in elderly women and is associated to menopause, we studied 282 normal bone scans (166 women and 116 men without metabolic and hormonal disease; age range 11 to 84 yr). We divided the patients into eight age groups—ages 10–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79, and 80–89 yrs.

Measurements of skull uptake were obtained from anterior total body views using contrast-to-noise ratio (CNR). CNR for the skull was calculated using the following equation: (counts skull—counts femur) / $\sqrt{\text{counts skull} + \text{counts femur}}$, where the denominator signifies a measure of the noise and the numerator represents the contrast between the skull and the midfemur. Counts skull and femur are the number of average counts per

one pixel recorded over the skull and midfemur, respectively.

The sex dependent difference in skull uptake began to develop in the age group 30–39 yrs ($p < 0.05$). The skull showed greater activity in women than in men for age groups from 30–39 to 80–89 yrs. In the age groups 50–59 and 60–69, the difference was particularly large ($p < 0.001$).

For women, the 50–59 yr age group had a significantly higher CNR than the 40–49 yr ($p < 0.01$), 30–39 yr ($p < 0.05$), and 20–29 yr age group ($p < 0.05$). On the other hand, there was no significant difference between the 20–29 yr, 30–39 yr and 40–49 yr age groups. For men, the skull uptake was virtually unchanged with age.

Our data strongly suggested that the hot skull in normal bone scan is related to menopausal estrogen deficiency. One should not necessarily regard it abnormal that elderly women suffer hot skull.

Key words: Bone scintigraphy, Skull uptake, Hot skull, Osteoporosis, Menopause.