

図1. 症例1における脳循環代謝画像の経時変化: CBF (脳血流量) と $CMRO_2$ (脳酸素消費量) は、左前頭葉から左側頭葉では経過を通して殆んど変化しなかったが、右前頭葉や右側頭葉では慢性期に徐々に増加した。97ヶ月後と109ヶ月後には、徐脈や鬱血性心不全を併発し脳循環代謝量は慢性に低下したが、ペースメーカー植え込み後は心機能も改善し、123ヶ月後の画像では、脳循環代謝所見も改善した。

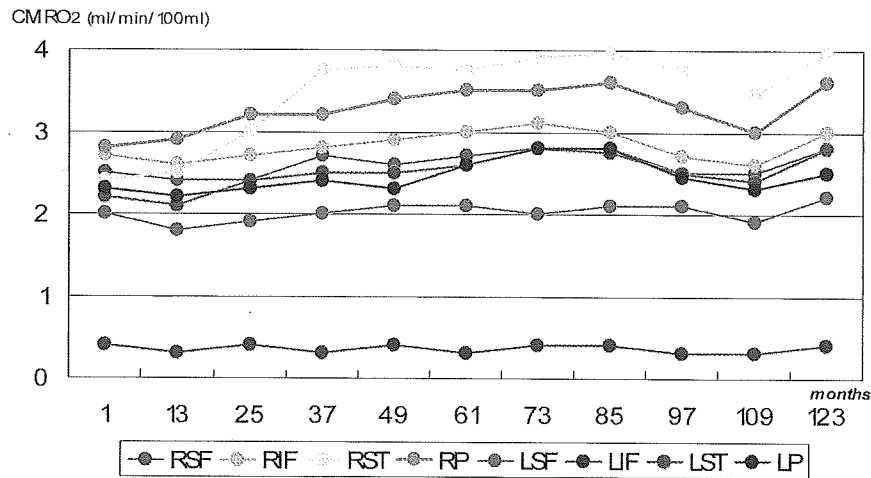


図2. 症例1における局所 $CMRO_2$ の経時変化: 右上側頭回や右頭頂葉では発症から2年経過した時点から緩やかに増加し、左上側頭回や左頭頂葉でも僅かながら増加する傾向が観察された。LSF: 左上側頭回、LIF: 左下側頭回、LST: 左上側頭回、LP: 左頭頂葉、RSF: 右上側頭回、RIF: 右下側頭回、RST: 右上側頭回、RP: 右頭頂葉

理解することも可能となった。また簡単なメモ書きも可能となり、ひとりで買い物に出掛けるまでに回復した。自発語を除いて主婦として通常の日常生活を過ごせるようになった。PETによる脳循環代謝測定は、発症1ヶ月後、2ヶ月後、13ヶ月後、それ以降は12ヶ月ごとに123ヶ月後まで11回にわたり、安静閉眼状態で、神経心理学的負荷を加えない状態で、脳血流量 (CBF) と脳酸素消費量 ($CMRO_2$) の定量的測定がおこなわれた。CBF と $CMRO_2$ の画像の経時変化を図1に示す。発症1ヶ月後の初回の測定から、X線CT上の梗塞巣に対応して、ブローカ領域を含む左前頭葉後部から左側頭葉にかけ

て脳循環代謝量の著しい低下が認められた。また、左半球の梗塞巣の周辺領域や後頭葉においても脳循環代謝量の低下が観察された。さらに非病巣半球である右半球の皮質領域でも正常値と比較して脳循環代謝量の有意の低下が認められ、遠隔効果と見做された。左半球の梗塞巣においては、10年間の経過を通して脳循環代謝量の分布に有意の変化は認められなかった。右前頭葉や右側頭葉では CBF、 $CMRO_2$ ともに発症25ヶ月の時点から徐々に増加する傾向が観察され、左側頭葉や左頭頂葉ではやや遅れて発症37ヶ月の測定から CBF と $CMRO_2$ が増加する傾向を認めた。発症から8年を経過して、徐脈

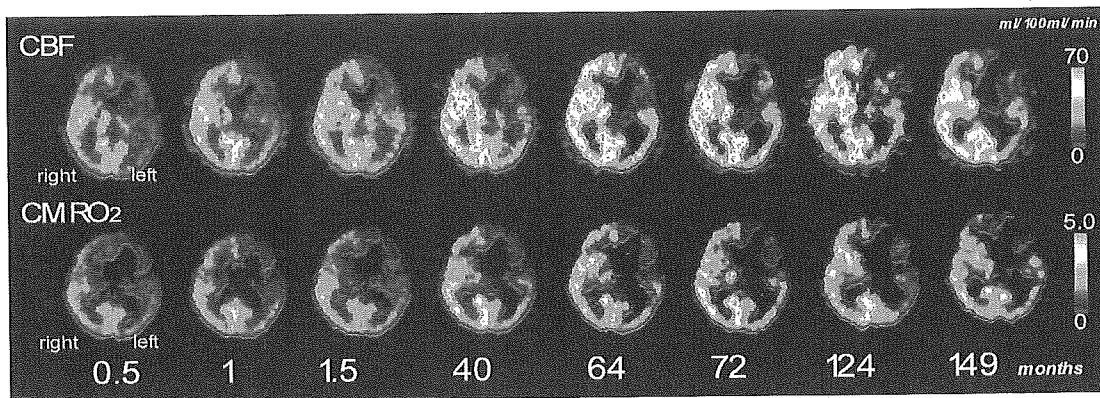


図3. 症例2における脳循環代謝画像の経時的変化：左前頭葉を中心とする梗塞巣では、CBF（脳血流量）とCMRO₂（脳酸素消費量）の著しい低下には経過を通して殆んど変化はなかったが、右側頭葉や右前頭葉では慢性期に移行してから徐々に増加した。

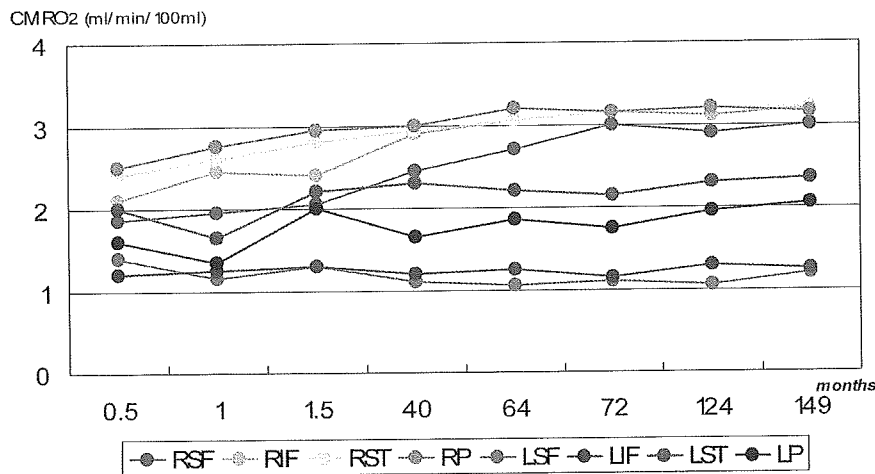


図4. 症例2における局所CMRO₂の経時的変化：左上前頭回と左下前頭回では経過を通して著しい低値を示したが、左上側頭回と左頭頂葉では慢性期に僅かながら増加し、右頭頂葉、右上側頭回、右下前頭回、右上前頭回は緩やかに増加した。LSF：左上前頭回、LIF：左下前頭回、LST：左上側頭回、LP：左頭頂葉、RSF：右上前頭回、RIF：右下前頭回、RST：右上側頭回、RP：右頭頂葉

や鬱血性心不全による症状が現れ、軽い失神発作を繰り返すようになり、活動性も低下した。97ヶ月後と109ヶ月後の脳循環代謝測定では、CBFとCMRO₂は全体的に低下したが、ペースメーカ植え込みなどの処置を受けて心機能も改善し、日常生活における活動性も著しく改善した。123ヶ月後の画像では、CBFとCMRO₂の分布も85ヶ月当時の所見に戻った。左上前頭回（LSF）、左下前頭回（LIF）、左上側頭回（LST）、左頭頂葉（LP）、右上前頭回（RSF）、右下前頭回（RIF）、右上側頭回（RST）、および右頭頂葉（RP）に関心領域を設定して、局所のCMRO₂の平均値を求め経時的変化をみると、左下前頭回のCMRO₂は経過を通して低値であり、経過を

通して殆ど変化していなかった（図2）。これに対して、右上側頭回や右頭頂葉では発症から2年経過した時点から緩やかに増加し、左上側頭回や左頭頂葉でも徐々に増加する傾向が観察された。

症例2は、77歳、右利き男性で、仕事に急に言語障害と右片麻痺を呈して入院した。入院時、意識は清明、自発語は全くなく、聴覚的言語理解も重度に障害され、復唱も全く困難であった。右同名性半盲、右完全片麻痺を呈していた。左中大脳動脈灌流域に広範な梗塞巣を認め、脳血管撮影では、左内頸動脈起始部の完全閉塞と左鎖骨下動脈の高度狭窄が確認された。急性期を過ぎて聴覚的言語理解は徐々に回復し、口頭指示に応じることは

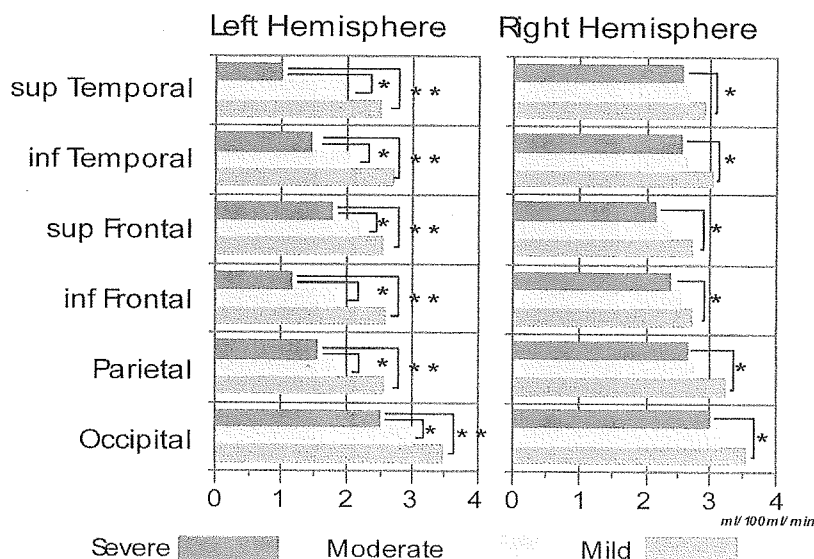


図5. 左半球損傷に基づく失語症例41例の局所脳酸素消費量と失語症の重症度の比較。* $P < 0.05$ 、** $p < 0.001$

可能となったが、自発語は極めて少なく、単音レベルの復唱も不十分であった。右片麻痺は残存し、装具を着用して杖歩行が可能となった。右上肢は廃用手となり、利き手変換により左手を使ってひとりで食事をする事が可能となり、さらに左手書字も徐々に可能となった。言語機能はその後も徐々に回復して、口頭言語の理解のみならず、新聞や雑誌の書字言語の理解や自発書字も可能となり、簡単な手紙を書くことも可能となった。状況判断はきわめて良好で、日常生活では入浴などの一部の動作を除いて日常生活動作は自立となった。脳循環代謝測定は、発症2週間後、1ヶ月後、1.5ヶ月後、40ヶ月後、64ヶ月後、72ヶ月後、124ヶ月後、149ヶ月後まで合計7回おこなわれた。CBFと $CMRO_2$ の画像の経時的変化を図3に示す。左下前頭回を中心とする梗塞巣では、脳循環代謝量の著しい低下には経過を通して殆んど変化は見られなかった。これに対して、右側頭葉や右前頭葉のCBFと $CMRO_2$ は慢性期に移行してから徐々に増加した。8箇所に関心領域から得られた局所の $CMRO_2$ の経時的変化を見ると、左上前頭回と左下前頭回では経過を通して著しい低値を示したが、左上側頭回と左頭頂葉では慢性期に僅かながら増加する傾向を示した(図4)。右半球では、右頭頂葉、右上側頭回は急性期を過ぎて増加し始め、やや遅れて右下前頭回、右上前頭回の $CMRO_2$ が緩やかに増加した。

症例1、2ともに、発症から1年以上経過した慢性期に

において、口頭言語理解や書字・読字に明らかな改善が認められた。同じく、慢性期において、右上側頭回や右頭頂葉の脳循環代謝量が緩やかに増加したことから、言語機能の回復に右半球が代償的な役割を演じる可能性が示唆された。慢性期における非病巣半球の循環代謝量の増加は、側副循環の改善などに加えて、遠隔効果による抑制からの開放も想定される。また、同じく慢性期に、左上側頭回や左頭頂葉の脳循環代謝量も僅かながら増加(改善)する傾向を示しており、左半球の言語領域周辺の機能も失語症の回復に関与していることも、併せて示唆された。失語症の回復は、発症から1年以上経過する頭打ちになると考えられ、それ以降の回復には余り関心が寄せられない。しかしながら、ここで示したように脳循環代謝病態は年余に渡って緩やかに改善する病態が存在する。

II. 失語症の回復と脳循環代謝量の相関

左中大脳動脈領域の脳梗塞に基づく失語症例41例を対象に、PETで測定した安静状態の局所脳酸素消費量と病初期の失語症状の重症度と比較すると、左半球の局所の $CMRO_2$ は、軽症群(7例)、中等症群(19例)、重症群(15例)の順に高く、各群間に有意差があり、右半球の局所の $CMRO_2$ についても、軽症群と重症群の間に有意差が認められた(図5)。さらに、左中大脳動脈領域の脳梗塞に基づく失語症例41例の発症3ヶ月後の失語症

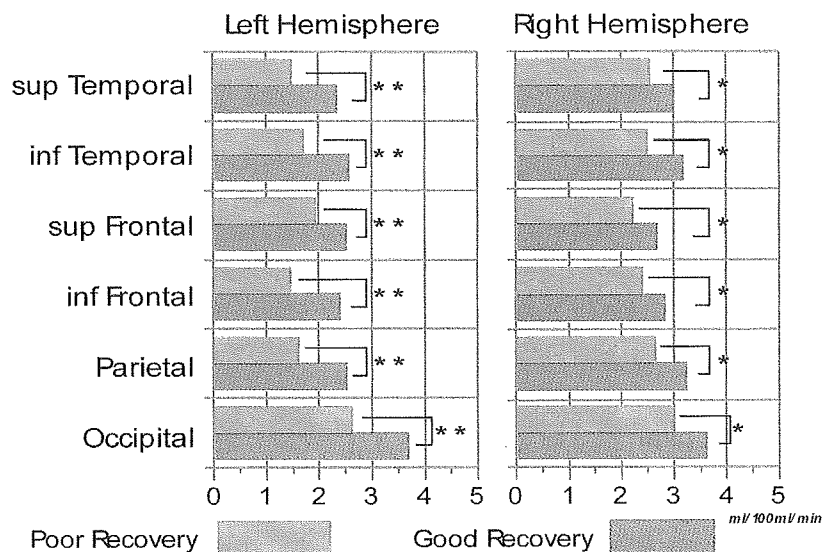


図 6. 左半球損傷に基づく失語症例 41 例の局所脳酸素消費量と失語症の回復度の比較。* $P < 0.05$ 、** $p < 0.001$

の回復度と局所脳酸素消費量を比較すると、左半球の $CMRO_2$ は、回復良好群 (11 例) では回復不良群 (31 例) と比較して有意に高値で、さらに右半球の $CMRO_2$ についても同様の傾向が観察された (図 6)。非病巣側である、右半球の脳循環代謝量の変化は、病前の脳循環代謝病態や動脈硬化の程度に加えて、遠隔効果による影響が係わっていると考えられるが、以上の結果は、優位半球の脳循環代謝病態のみならず、非優位半球の機能も失語症の回復に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

SPECT を用いた研究では、発症 1 ヶ月後の左半球の低灌流の程度は、3 ヶ月後の失語症状の回復度と相関し [9]、左半球大脳皮質の脳血流の改善は、言語機能の回復と相関することも示されている [10]。PET を用いた研究 [11] では、脳卒中急性期には、左半球のみならず右半球においても脳ブドウ糖消費量の有意の低下が観察され、2 ヶ月後に失語症状 (聴覚的言語理解) に改善が見られた時期に行った 2 回目の測定では、右半球のブドウ糖代謝の低下は縮小していた。この現象は、脳梁を介したダイアスキシス (遠隔効果) からの開放という観点から解釈されている。

左半球損傷により失語症を呈した右利き脳梗塞 20 例を対象に、発症 3.2 ヶ月後と 9.2 ヶ月後に ^{99m}TC -HM PAO SPECT を用いた脳循環測定を行って SLTA の成績と比較した検討 [12] では、初回評価時点の失語症の重症度 (聴覚的言語理解、文の復唱など) は、発症 3.2 ヶ月

後に測定した脳血流量に中でも左半球平均値と有意の相関を示したが、右半球の平均値とは相関しなかった。いずれの半球の平均脳血流量も、失語症状の回復とは相関しなかった。回復良好群では、9.2 ヶ月後の SPECT で左半球の脳血流量が増加し、SLTA の改善と相関したが、回復不良群では有意な変化はなく、SLTA の変化とも相関しなかったことから、比較的早期の失語症の回復にはもっぱら左半球の機能が関与する可能性を強調している。

左半球損傷による右利き失語症 16 例において発症 36 から 166 ヶ月後の SPECT と SLTA の成績を比較した検討 [12] では、回復良好群では、有意の血流低下は左半球に限局し、右半球皮質の血流量は健常対照群と有意の差はなかったが、回復不良群では両側性に血流低下が認められた。関心領域の解析では、回復良好群では、回復不良群と比較して、右前頭葉、右視床、左前頭葉の血流量が有意に高かったことから、発症 7 年後の長期の回復には、左前頭葉の血流のみならず、右前頭葉や右視床の関与を強調している。

左半球損傷により失語症を呈した右利き脳梗塞患者 64 例 (平均年齢 62 歳) を対象に、標準失語症検査 (SLTA) の成績の推移と、PET で測定した局所の脳循環代謝量との相関を検討した [13]。PET は、安静閉眼状態で測定し、左右大脳半球の合計 55 個の関心領域を設定して局所の値を算出した。初回の SLTA および PET

は平均 85 病日、最終の SLTA 評価は平均 318 病日で、最終 SLTA の評価から、平均点以上の転帰良好群（平均点 80.7 点：32 例）と平均点以下の転帰不良群（平均点 28.8 点：32 例）の 2 群に分類した。転帰良好群では、両半球皮質の CBF と SLTA の成績が相関したが、転帰不良群では有意の相関は殆んど見られなかった。さらに、SLTA の成績を最終評価と初回評価の差から、回復良好群（平均 26.1 点；30 例）と回復不良群（平均 4.5 点；34 例）に分類すると、両群ともに左半球皮質の CBF と

相関したが、回復不良群のほうがより強い相関が認められた。最終的な転帰には両半球の機能が関連し、回復度には左半球の機能がより強く関与する可能性が示唆された。

64 例中 25 症例に対しては、2 回の PET を施行した。初回は平均 18 病日、2 回目は平均 201 病日であった。2 回の SLTA 平均値の差分を、失語症状の改善度と定義して、初回測定 CBF との相関関係を見ると、全例の比較では、左大脳半球の値とは相関がなく、右前脳基底部、右帯状回後部で正の相関が得られた ($p < 0.05$)。回復良好群 12 例では、左帯状回前部、右前頭前野、右中心後回、右海馬傍回で有意の正の相関が得られた ($p < 0.05$)。一方、回復不良群（13 例）では、左補足運動野、左視覚前野、右帯状回後部で有意の正の相関が認められた ($p < 0.05$)。2 回目測定 CBF との相関は、全例では、左前頭前野、左上前頭回、左上側頭回、左縁上回、右横側頭回、右海馬傍回で有意の正の相関があり、回復良好群では、左中心後回、左視覚前野、右側頭葉極部、右縁上回で有意の相関が得られたが、回復不良群ではいずれの領域でも有意の相関は得られなかった ($p < 0.05$)。また、SLTA の 2 回の検査成績の差分と、CBF の 2 回の測定の差分との

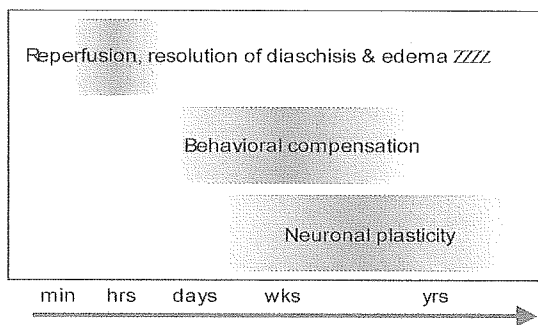


図 7. 失語症の回復に関わる脳内機構：時間的な係わりは、早期の血行再開、遠隔効果からの開放、脳浮腫の消滅などに基づく損傷された脳組織の修復・回復、行動学的な機能代償、さらに脳の可塑性が挙げられる。

Possible sites responsible for recovery from aphasia

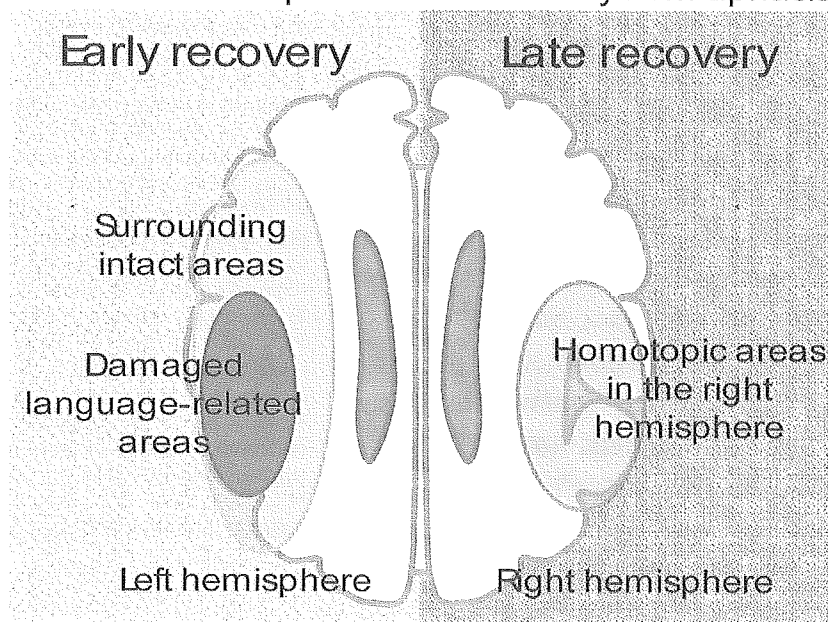


図 8. 失語症の回復に関わる脳内機構：部位的な係わりは、損傷された言語領域の修復・回復、左半球の言語領域周辺の機能回復・機能代償、さらに右半球の機能代償の三つの可能性が挙げられる。急性期にみられる言語表出面の改善などは、左半球の言語領域および周辺領域の機能に依存する可能性が大きく、以降に見られる緩やかな回復は、右半球の代償機能の影響を受ける可能性が高い。

相関をみると、回復良好群で、左前脳基底部、左視覚前野、右前脳基底部で有意の正の相関が得られたが、回復不良群では有意の相関は得られなかった ($p < 0.05$)。

以上の結果を考察すると、全体としては、失語症状の改善度は、回復良好群では、左右大脳半球の皮質血流量と有意の相関を有したが、回復不良群では有意の相関は少なく、失語症の回復過程においては、左右大脳半球の神経活動ネットワークが効率的に機能した例で、よりよい改善が得られると解釈することができる。慢性期の脳循環代謝測定との比較で、左上側頭回や左縁上回など言語機能に関わる脳領域 CBF が、失語症の改善と密な相関を示したことは、脳賦活研究などで示されているように、左半球後部の言語領域が保たれることが、良好な回復につながるという仮説を強く支持するものであった。

III. 回復に関わる脳内メカニズム

失語症の回復に関わる脳内機構には、以下の病態が想定される。最も早期に出現する可能性の高い回復帰転は、早期の血行再開、遠隔効果からの開放、脳浮腫の消褪などに基づく損傷された脳組織の修復・回復である。次に出現すると考えられる回復帰転は行動学的な機能代償、さらに時間経過とともに明らかになる可能性の高いのは、残存領域における機能の再構成や右半球による代償機能、すなわち脳の可塑性が挙げられる (図7)。部位的な係わりをみると、損傷された言語領域の修復・回復、左半球の言語領域周辺の機能回復・機能代償、さらに右半球の機能代償の三つの可能性が挙げられる (図8)。この三つの機構のうちいずれが回復過程の主役を演じているかと画一的に解釈するよりは、全ての脳内機構が働く可能性があり、それぞれの病態や損傷の程度に応じて、最も有効なメカニズムが作動するシステムをわれわれが有していると解釈する方が妥当と思われる。

急性期にみられる言語表出面の改善は、左半球の言語領域の損傷の程度や、損傷部位周辺の機能に依存する可能性が大きい。ウエルニッケ領域など重要な言語領域がよく保たれる場合には、失語症からの完全回復も期待することができる。それ以降に見られる緩やかなそして不十分なく聴覚的言語理解回復などは、左半球の損傷

部位の大きさや局在などの要因に加えて、右半球の代償機能の影響を受けることが示唆される。回復の長期の経過に、右半球の機能が関与することは多くの臨床報告から間違いない事実として受け容れられており、意味解読や語彙・意味機能など、右半球に不十分ながら本来備わっている機能が賦活され、損なわれた言語機能を代償する方向に働き始めると考えられている (図8)。

文献

- 1) Kertesz A, McCabe P. (1977) Recovery patterns and prognosis in aphasia. *Brain* 100: 1-18
- 2) Kertesz A, Harlock W, Coates R. (1979) Computer tomographic localization, lesion size, and prognosis in aphasia and nonverbal impairment. *Brain Lang* 8: 34-50
- 3) Kertesz A. (1988) What do we learn from recovery from aphasia? *Adv Neurol*. 47: 277-292
- 4) Lomas J, Kertesz A. (1978) Patterns of spontaneous recovery in aphasic groups: a study of adult stroke patients. *Brain Lang* 5: 388-401
- 5) Sarno MT, Levita E. (1979) Natural course of recovery in severe aphasia. *Arch Phys Med Rehab* 52: 175-178
- 6) Demeurisse G, Demol O, Derouck M, de Beuckelaer R, Coekaerts MJ, Capon A. (1980) Quantitative study of the rate of recovery from aphasia due to ischemic stroke. *Stroke* 11 (5): 455-458
- 7) Nagata K, Kawahata N, Yokoyama E, Satoh Y, Watahiki Y, Yuya H, Hirata Y, Maeda T, Hatazawa J, Kanno I, Shishido F. (1994) Evolution of cortical metabolism and blood flow during recovery from aphasia. In *New Horizon in Neuropsychology*, ed by Sugishita M, Elsevier Science BV, Amsterdam 1994, pp 55-70
- 8) 長田 乾, 横山絵里子. (2003) 失語症回復の脳内メカニズム. *神経研究進歩*, 47: 781-795
- 9) Bushnell DL, Gupta S, Milcoch AG, Branes WE. (1989) Prediction of language and neurologic recovery after cerebral infarction with SPECT imaging using N-isopropyl-(I-123) Iodoamphetamine. *Arch Neurol*, 46: 665-669
- 10) Vallar G, Perani D, Cappa SF, Messa C, Lenzi GL, Fazio F. (1988) Recovery from aphasia and neglect after subcortical stroke: neuropsychological and cerebral perfusion study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 51: 1269-76
- 11) Cappa SF, Perani D, Grassi F, Bressi S, Alberoni M, Franceschi M, Bettinardi V, Todde S, Fazio F. (1997) PET follow-up study of recovery after stroke in acute aphasics. *Brain Lang*. 56: 55-67
- 12) Mimura M, Kato M, Kato M, Sano Y, Kojima T, Naeser M, Kashima H. (1998) Prospective and retrospective studies of recovery in aphasia: Changes in cerebral blood flow and language functions. *Brain* 121: 2083-2094
- 13) 横山絵里子, 長田 乾, 上村和夫. (1977) 脳梗塞による失語症の言語機能と局所脳血流量の相関. *神経研究進歩*, 41: 325-342

Possible intrinsic mechanisms underlying recovery from aphasia due to stroke

Ken Nagata, M.D.

Department of Neurology, Research Institute for Brain and Blood Vessels
6-10 Senshu-Kubota-Machi Akita, 010-0874

Abstract

The roles of the right non-dominant hemisphere and the residual areas of the damaged dominant left hemisphere have been discussed as to the recovery from aphasia. In this article, the results from our clinical investigations with positron emission tomography (PET) were reviewed in relation to the recovery from aphasia. In the long-term follow-up study with PET in patients with aphasia due to the left-hemisphere lesion who showed a gradual recovery, there was an increase in cerebral blood flow (CBF) and cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂) in the temporal and parietal cortices on the right hemisphere more than one year after the onset. The late increase in CBF and CMRO₂ in the right temporal and parietal cortices may indicate a possible compensatory role of the right hemisphere during the recovery from aphasia. In 41 patients with aphasia due to the left-hemisphere lesions, not only the mean CMRO₂ values from the left dominant hemisphere but also those from the right non-dominant hemisphere were significantly smaller in 30 patients with poor recovery than in 11 patients with a good recovery. Accordingly, a bilaterally re-organized language network may function effectively during the recovery from aphasia due to the left hemisphere lesion.

Key words : aphasia, recovery, CBF, CMRO₂, PET, right hemisphere

半側空間無視の回復前後における脳循環代謝病態の推移

加藤 陽久¹⁾²⁾、長田 乾¹⁾、斉藤 博彦¹⁾²⁾、佐藤 美佳¹⁾、
佐藤 雄一¹⁾、赫 寛雄²⁾、内海 裕也²⁾

Key words: 半側空間無視、PET、右半球、帯状回、前頭葉背外側

【要約】 脳梗塞急性期に半側空間無視 (USN) を呈し、その後に回復した 4 例に対して、USN が認められている時点で初回 PET を、USN が回復した後に第 2 回 PET を施行し、対全脳比脳酸素消費量 (%CMRO₂) を検討した。USN の回復前後で各脳葉での %CMRO₂ の推移は、右前頭葉以外では一定した傾向はなく、また USN の出現と関連がある各領域では、右視床や右下頭頂小葉、右上側頭回では一定した傾向はないものの、右前頭葉背外側や右帯状回では USN の回復後に %CMRO₂ が上昇した。本症例群では、右前頭葉背外側を含んだ右前頭葉や右帯状回が USN を回復させるような脳循環代謝の改善する部位に関連がある可能性が示唆された。

はじめに

半側空間無視 (unilateral spatial neglect: USN) とは、損傷された脳と対側の視空間に存在する意味のある刺激を認知できない、あるいは反応できない・適応できないことをさし、これらの症状が感覚障害や運動障害に依らないものとされる¹⁾。USN は、脳梗塞や脳出血などの脳血管障害患者においてよく観察される臨床症候であり、Alzheimer 病などの変性疾患においても観察される²⁾³⁾。USN は頭頂葉下部、前頭葉背外側、上側頭回、帯状回、視床、基底核などの損傷でみられることがあり、とくに側頭・頭頂葉の病巣とのかかわりが深いと考えられている。

USN の脳循環代謝病態についてこれまで多くの検討がなされてきたが、繰り返して positron emission tomography (PET) をおこない、USN の回復に伴った脳循環代謝病態の推移をみた報告はない。今回、我々は、脳梗塞急性期に USN を呈し、その後 USN が回復した症例に対して、PET を用いて繰り返して脳循環代謝を測定し、USN の回復前後における脳循環代謝病態の推移を検討した。

I. 方法

対象は、右利きの男性 4 例で、症例 1 と症例 2 は右基底核域に主病巣を有する脳梗塞、症例 3 と症例 4 は右中

大脳動脈・後大脳動脈境界域の脳梗塞患者である。患者背景を表 1 に示す。USN の有無は、線分二等分試験・線分抹消試験・図形模写・時計模写といった神経心理学的検査のほか、患者の日常生活態度の観察などから判定した。また、回復についても同様の手順で評価した。各々の症例に対して、USN が認められている時期に初回 PET を施行し、USN からの回復が確認できた時期に第 2 回 PET を施行した。初回 PET は発症 2 日目から 21 日目に施行し、第 2 回 PET は発症 23 日目から 71 日目に施行した。USN 以外の臨床症候として、各症例とも一過性あるいは永続性の左不全片麻痺を伴っていた。また、症例 1 では初回 PET を施行したときには病態失認が認められたが、第 2 回 PET を施行したときには消失していた。さらに、症例 3 では初回および第 2 回 PET を施行したときに着衣失行と左同名半盲を、症例 4 では初回および第 2 回 PET を施行したときに左同名半盲を認めた。

PET 装置は、全身用ポジトロン CT 装置 HEAD-TOME V (島津製作所製) を用いた。この装置は 3.125 mm のスライス間隔で、同時に 47 スライスの測定が可能であり、有効視野は断層面内方向 512 mm、体軸方向 150 mm であった。H₂¹⁵O ボーラス静注法により脳血流量 (cerebral blood flow: CBF) を測定した。¹⁵O₂ 単回吸入法により、定常呼吸状態で脳酸素摂取率 (oxygen extraction fraction: OEF) を測定し、動脈血中酸素含量と局所 CBF の結果を加えて脳酸素消費量 (cerebral metabolic

¹⁾ 秋田県立脳血管研究センター神経内科

²⁾ 東京医科大学第三内科

表 1 各症例の背景

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
age (y.o.)	59	50	60	71
sex	M	M	M	M
handedness	R	R	R	R
chief lesion	R BG	R BG	R MCA・PCA watershed territory	R MCA・PCA watershed territory
type of cerebral infarction	thrombosis	thrombosis	cardiac embolism, thrombosis	thrombosis
date of initial PET	D2	D21	D14	D20
date of 2nd PET	D23	D36	D52	D71
administrations at initial PET	sodium ozagrel	aspirin, ticlopidine, warfarin	sodium ozagrel	sodium ozagrel, heparin
administrations at 2nd PET	aspirin, ticlopidine	aspirin, ticlopidine, warfarin	aspirin, ticlopidine, warfarin	aspirin, ticlopidine, warfarin
additional symptoms that persisted through initial to 2nd PET			dressing apraxia L homonymous hemianopia L hemiplegia	L homonymous hemianopia L hemiplegia
additional symptoms that presented at initial PET and disappeared at 2nd PET	anosognosia L hemiplegia	L hemiplegia		

BG=basal ganglia, L=left, M=male, MCA=middle cerebral artery, PCA=posterior cerebral artery, R=right

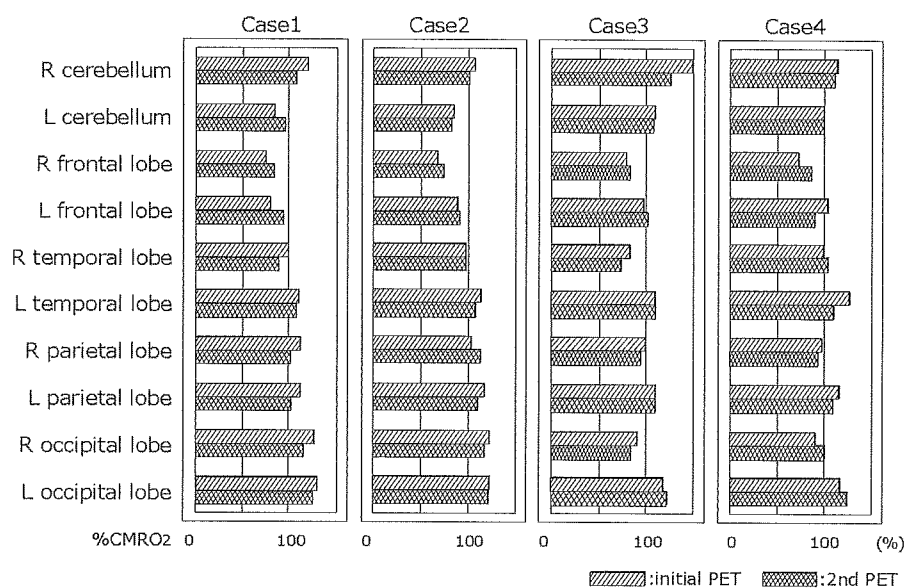


図 1. USN の回復前後における各脳葉での %CMRO₂ の推移。
各脳葉での %CMRO₂ の推移では、右前頭葉では上昇したが、それ以外の各脳葉では一定した傾向は見
出せなかった。L=left, R=right

rate for oxygen : CMRO₂) を算出した。さらに、C¹⁵O 吸入法により脳血液量 (cerebral blood volume: CBV) を測定し、OEF の補正を行った⁴⁾。測定は安静臥床状態にて行い、積極的な感覚遮断は行わず、測定の合間に頻回に呼び掛けて被験者の覚醒レベルを維持した。脳循環代謝測定に際して、事前に患者本人あるいは家族から文書

で同意を得た。PET と同日に撮影した MRI 画像を目安に関心領域を設定し、局所の値を算出し解析に供した。関心領域は 4×4 mm とし、複数の断層面に設定した関心領域の平均値をその領域の代表値とした。

各症例とも、各々の PET が施行されたときには、脳梗塞の治療のために薬剤が投与されていた。投与薬剤によ

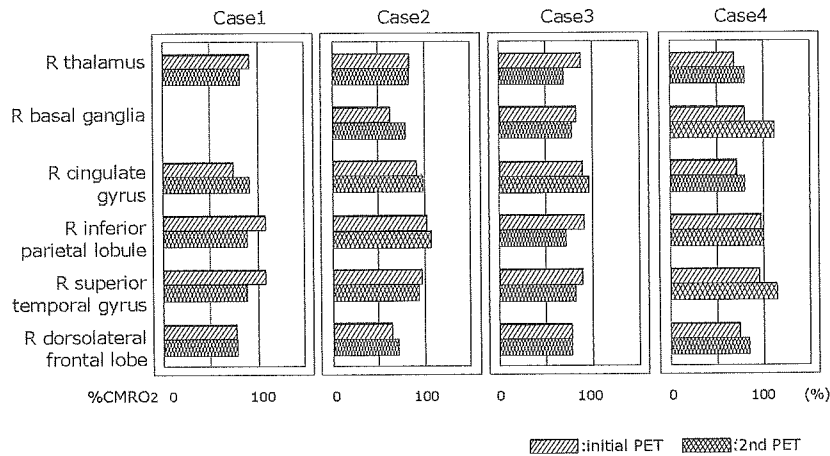


図2. USNの回復前後における右視床・右基底核・右帯状回・右下頭頂小葉・右上側頭回・右前頭葉背外側での%CMRO₂の推移。
右前頭葉背外側や右帯状回で%CMRO₂が上昇する傾向がみられたが、右視床・右下頭頂小葉・右上側頭回においては%CMRO₂の傾向は一定せず、却って低下した症例も散見された。R=right

る脳循環代謝の測定結果への影響を除外する必要性を考慮して、対全脳比脳酸素消費量 (%CMRO₂=局所CMRO₂/全脳平均CMRO₂×100)を算出し、これを検討に供した。また局所CBFが10 ml/100 ml tissue/min以下、あるいは局所CMRO₂が1.2 ml/100 ml tissue/min以下のときは、同部位が梗塞に陥っていると考えられるため、その値を除外した。

II. 結果

各症例のUSNの回復前後における各脳葉での%CMRO₂の推移を図1に示す。各症例においてUSNの回復前後で各脳葉での%CMRO₂の推移には、右前頭葉を除いて一定した傾向は見出せなかった。とくにUSNの出現に関連が深い右側頭葉や右頭頂葉の脳循環代謝量の推移は、症状の回復との間に有意な関連性が見出せなかった。しかしながら右前頭葉では、各症例でUSNの回復後に%CMRO₂が上昇した。

USNの出現に関連があると考えられている右視床・右基底核・右帯状回・右下頭頂小葉・右上側頭回・右前頭葉背外側での%CMRO₂の推移を図2に示す。症例1の右基底核は完全に梗塞に陥っていたため検討から除外した。右視床や右下頭頂小葉、右上側頭回では%CMRO₂の変化は一定した傾向は見出せなかったが、右帯状回や右前頭葉背外側ではUSNの回復後に%CMRO₂が上昇する傾向がみられた。

III. 考察と結論

脳血管障害患者において、急性期にはUSNが認められるものの、その後に回復する症例をしばしば経験する。今回、我々は、急性期にUSNが認められ、その後に回復した脳梗塞の症例に対して繰り返してPETを行い、脳循環代謝病態の推移を検討した。

これまで報告されてきたUSNの原因となる病巣をまとめると、頭頂葉下部、前頭葉背外側、上側頭回、帯状回、新線条体(歯状核・被殻)、視床および中脳網様体、内包後脚である¹⁵⁾。とくに、病巣が側頭・頭頂葉に存在するとき、USNがもっとも高頻度に出現し¹⁶⁾、これら広範な皮質と皮質下のネットワークの損傷が、USNの出現に関与していると考えられている¹⁷⁾。

左右半球でUSNの出現率を比較すると、臨床的には左半球・右半球どちらの損傷でもUSNを観察し得るとされている。発症3日以内の脳血管障害患者において、右半球損傷の82%、左半球損傷の65%にvisual neglectがみられたという報告がある⁹⁾。ところが、脳血管障害患者におけるUSNからの回復は、左半球損傷の場合のほうがはるかに迅速であり、従って一般的に急性期以降で臨床的に問題となりうるのは右半球損傷の場合である。脳血管障害患者では、右半球損傷であってもUSNは他の神経脱落症状のように自然に回復する傾向があるのは周知の事実であり、発症後10日までに回復する症例が多いという検討結果がある⁹⁾。このようにUSNは経過とともに回復してゆく臨床症候のうちのひとつである。

USNの脳循環代謝はPETやSPECTなどを用いて観察されてきた。頭頂葉後部に関心領域を設定したPET研究では、局所CBFが25~35 ml/100 ml tissue/min、あるいは局所CMRO₂が1.8~2.2 ml/100 ml tissue/minがUSNを呈するか否かの境界領域であり、さらにCMRO₂が2.0 ml/100 ml tissue/min以下となると出現する頻度が高まる¹⁰⁾。また、重症度別にUSNを分類したPET研究において、重症のUSN患者では右半球に広範な低灌流領域があり、さらに対側の左半球にまで低灌流領域が存在することが明らかになっている¹¹⁾。

今回の検討では、用いた脳循環代謝病態の指数を%CMRO₂とした。脳梗塞急性期には贅沢灌流症候群(luxury perfusion syndrome)¹²⁾と呼ばれる脳血流の需要と供給の不均衡が生じ、CBFと神経活動とに乖離が生ずることがある。また、脳梗塞の治療のために、本症例群では急性期にはオザグレル・ナトリウムなどが投与され、慢性期には抗血小板薬や抗凝固薬が投与された。オザグレル・ナトリウムにCBFを上昇させる作用があることは知られており¹³⁾¹⁴⁾、薬剤の血管拡張作用などがCBFの分布に何らかの影響を及ぼした可能性を否認しない点がある。このようにCBFは贅沢灌流症候群や投与薬剤によって影響をうける可能性があるため、今回の検討で用いる脳循環代謝病態の指数としてはCBFよりもCMRO₂のほうが、より適しているものと考えた。また、脳梗塞の治療のために投与した薬剤によるCMRO₂へ影響は指摘されてはいないが、それらがCMRO₂への影響をもつ可能性は否定できないため、絶対値である局所CMRO₂による検討ではなく%CMRO₂により検討した。

今回我々は、各脳葉および、USNの出現に関連があると考えられている領域のうち関心領域を設定することのできる右視床・右基底核・右帯状回・右下頭頂小葉・右上側頭回・右前頭葉背外側に注目して、脳循環代謝を比較検討した。今回の結果では、USNが回復したのちの各脳葉での%CMRO₂の推移としては、右前頭葉では各症例で%CMRO₂が上昇し、USNの回復にともない脳循環代謝が改善する傾向がみられたが、それ以外の各脳葉では一定した傾向は見出せなかった。USNの出現に関連が深い右側頭葉や右頭頂葉では、USNの回復とこれらの領域での%CMRO₂の推移には相関がなく、「右側頭葉や右頭頂葉において、USNの回復に同部位の脳循環

代謝の改善を伴う」とは言えなかった。またUSNの出現に関連があると考えられている各領域の検討では、右前頭葉背外側や右帯状回で%CMRO₂が上昇する傾向がみられたが、右下頭頂小葉においては%CMRO₂の傾向は一定せず、却って低下した症例が4例中2例認められた。

注意と覚醒に重要な経路として、中脳網様体、視床、側頭・頭頂葉、前頭葉、辺縁系が互いに関連しており、無視はこの一連の経路の損傷によって引き起こされると考えられている¹⁾。USNが回復する症例では、損傷された部位の機能が回復するか、もしくは損傷された部位以外の脳部位あるいは神経回路が代償機転として活性化することによって空間認知に係わる機能が回復する可能性が考えられるが、注意と覚醒に係わる経路の一部が回復することによるものか、あるいは対側半球も含めたより広範な領域の機能が回復するためなのかは、個々の症例の病態によって異なり、現在のところ確定されていない。しかしながら、今回の結果において、USNの回復に伴って右前頭葉背外側を含んだ右前頭葉や右帯状回での%CMRO₂が上昇する傾向が認められたことにより、これらの領域がUSNを回復させるような脳循環代謝の改善する部位と直接的あるいは間接的な関連がある可能性が示唆された。

また、本症例群では、右側頭葉や右頭頂葉、あるいは右下頭頂小葉においてUSNの回復後に%CMRO₂が低下した症例が散見された。仮に%CMRO₂を測定することによって投与薬剤の影響などが排除されていたとするならば、USNが回復したにも拘らず右側頭葉や右頭頂葉あるいは右下頭頂小葉において脳循環代謝が改善していないことを示し、これらの領域がUSNの回復には必ずしも重要な役割を果たさない可能性が示唆される。

劣位半球症状は多岐にわたり、また個々の症状においても、日常生活で明らかに支障を来たような強い症状から、詳細な神経心理学的診察を行って始めて明らかになる症状まで非常に多彩である。劣位半球が損傷されたばあい、さまざまな劣位半球症状が、さまざまな程度に複合して出現する。劣位半球症状を定量化するいくつかの試みがなされているが、今回の検討ではUSNの有無という定性的な視点から検討を行った。今回検討した症例では、回復過程の時間的経過やその内容も症例に

よってさまざまではあったが、経過とともに USN が徐々に消失したと云う事実は共通である。今回の検討は 4 例という少数例の検討であり、また投与薬剤などによる %CMRO₂ への影響を完全には除外できない可能性が含まれる条件下での検討であったことが、本研究の限界である。今後、さまざまな機能画像などを用いて、さらに USN の回復過程に関する検討を積み重ねることが必要であると思われる。

結論として、今回我々は、PET を用いて USN の回復前後における脳循環代謝病態を検討した。右前頭葉なかでも右前頭葉背外側や、右帯状回では、USN の回復に伴い %CMRO₂ が上昇する傾向がみられた。また、USN の出現に関連が深い右側頭葉や右頭頂葉での脳循環代謝は一定の傾向を示さなかった。今回の症例群では、右前頭葉背外側を含んだ右前頭葉や右帯状回が USN を回復させるような脳循環代謝の改善する部位と直接的あるいは間接的な関連がある可能性が示唆された。

文献

- 1) Heilman KM, Valenstein E. editors. (2003) *Clinical Neuropsychology*. 4th ed. Oxford University Press: Oxford: 296-346.
- 2) Venneri A, Pentore R, Cotticelli B, Della Sala S. (1998) Unilateral spatial neglect in the late stage of Alzheimer's disease. *Cortex* 34, 743-752.
- 3) Ishiai S, Koyama Y, Seki K, Orimo S, Sodeyama N, Ozawa E, Lee EY, Takahashi M, Watabiki S, Okiyama R, et al. (2000) Unilateral spatial neglect in AD: significance of line bisection performance. *Neurology* 55, 364-370.
- 4) 千田道雄, 外山比南子. (1997) 測定法. In: 鳥塚莞爾・監. (1997) *臨床 PET*. 初版. 先端医療技術研究所: 東京: 35-51.
- 5) Karnath HO, Ferber S, Himmelbach M. (2001) Spatial awareness is a function of the temporal not the posterior parietal lobe. *Nature* 411, 950-953.
- 6) Vallar G, Rusconi ML, Bignamini L, Geminiani G, Perani D. (1994) Anatomical correlates of visual and tactile extinction in humans: a clinical CT scan study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57, 464-470.
- 7) Vallar G. (2001) Extrapersonal visual unilateral spatial neglect and its neuroanatomy. *Neuroimage* 14, S52-S58.
- 8) Stone SP, Halligan PW, Greenwood RJ. (1993) The incidence of neglect phenomena and related disorders in patients with an acute right or left hemisphere stroke. *Age Ageing* 22, 46-52.
- 9) Stone SP, Patel P, Greenwood RJ, Halligan PW. (1992) Measuring visual neglect in acute stroke and predicting its recovery: the visual neglect recovery index. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55, 431-436.
- 10) 田川皓一, 長田 乾, 矢野文男, 上村和夫. (1986) PET による脳循環代謝量からみた左半側空間失認. *臨床神経* 26, 300-308.
- 11) 長田 乾. (1996) 脳循環代謝からみた左半側空間無視の病態. *リハビリテーション医学* 33, 532-534.
- 12) Lassen NA. (1966) The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localised within the brain. *Lancet* II, 1113-1115.
- 13) Nihei C, Metoki H, Shimanaka Y, Kawahara R, Komatsu O, Oike Y, Kanazawa T, Izawa M, Kaneko H, Hoshi Y, et al. (1987) Clinical study on effect of thromboxane A₂ synthetase inhibitor (OKY-046) to clarify the regulation of cerebral blood flow in cerebral thrombosis. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 17B, 953-957.
- 14) Oishi M, Mochizuki Y, Hara M, Yoshihashi H, Takasu T. (1996) Effects of sodium ozagrel on hemostatic markers and cerebral blood flow in lacunar infarction. *Clin Neuropharmacol* 19, 526-531.

Short communication

Serotonergic hyperinnervation into the dopaminergic denervated striatum compensates for dopamine conversion from exogenously administered L-DOPA

Tetsuya Maeda^{a,*}, Ken Nagata^a, Yasuji Yoshida^a, Kazuya Kannari^{b,1}

^aDepartment of Neurology, Research Institute for Brain and Blood Vessels, 6-10 Senshu-Kubota-Machi, Akita 010-0874, Japan

^bThird Department of Medicine, Hirosaki University School of Medicine, 5 Zaifu-cho, Hirosaki 036-8216, Japan

Accepted 1 April 2005

Available online 13 May 2005

Abstract

The aim of this study was to determine whether raphe-striatal serotonergic neurons of adult rats with extensive nigro-striatal dopaminergic denervation are induced by injection of exogenous L-DOPA to contain dopamine. Double-labeling immunofluorescence study was conducted. In the lesioned striatum of rats that received L-DOPA, serotonergic hyperinnervation was observed, and dopamine was detected in serotonergic varicose fibers. These findings suggest that striatal serotonergic hyperinnervation can compensate for the lost function of dopaminergic neurons.

© 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.

Theme: Development and regeneration

Topic: Process outgrowth, growth cones, and sprouting

Keywords: Serotonergic hyperinnervation; Dopaminergic denervation; Immunohistochemistry; Serotonin; Dopamine; Striatum

We recently showed that serotonergic hyperinnervation was rapidly induced into the rat striatum with extensive nigro-striatal dopaminergic denervation [12]. In our previous studies on microdialysis *in vivo*, endogenous dopamine (DA) released in the dopaminergic denervated striatum was less than 95% of basal release; however, exogenously injected L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) increased the DA release despite the extensive dopaminergic denervation [8,9,11,16]. From these observations, we hypothesize that serotonergic hyperinnervation into the dopaminergic denervated striatum can compensate for the lost function of dopaminergic terminals. In this study, a double-labeling immunofluorescence method for DA and serotonin (5-HT) was used to determine whether raphe-

striatal serotonergic neurons of rats with extensive nigro-striatal dopaminergic denervation are induced by the injection of exogenous L-DOPA to contain DA.

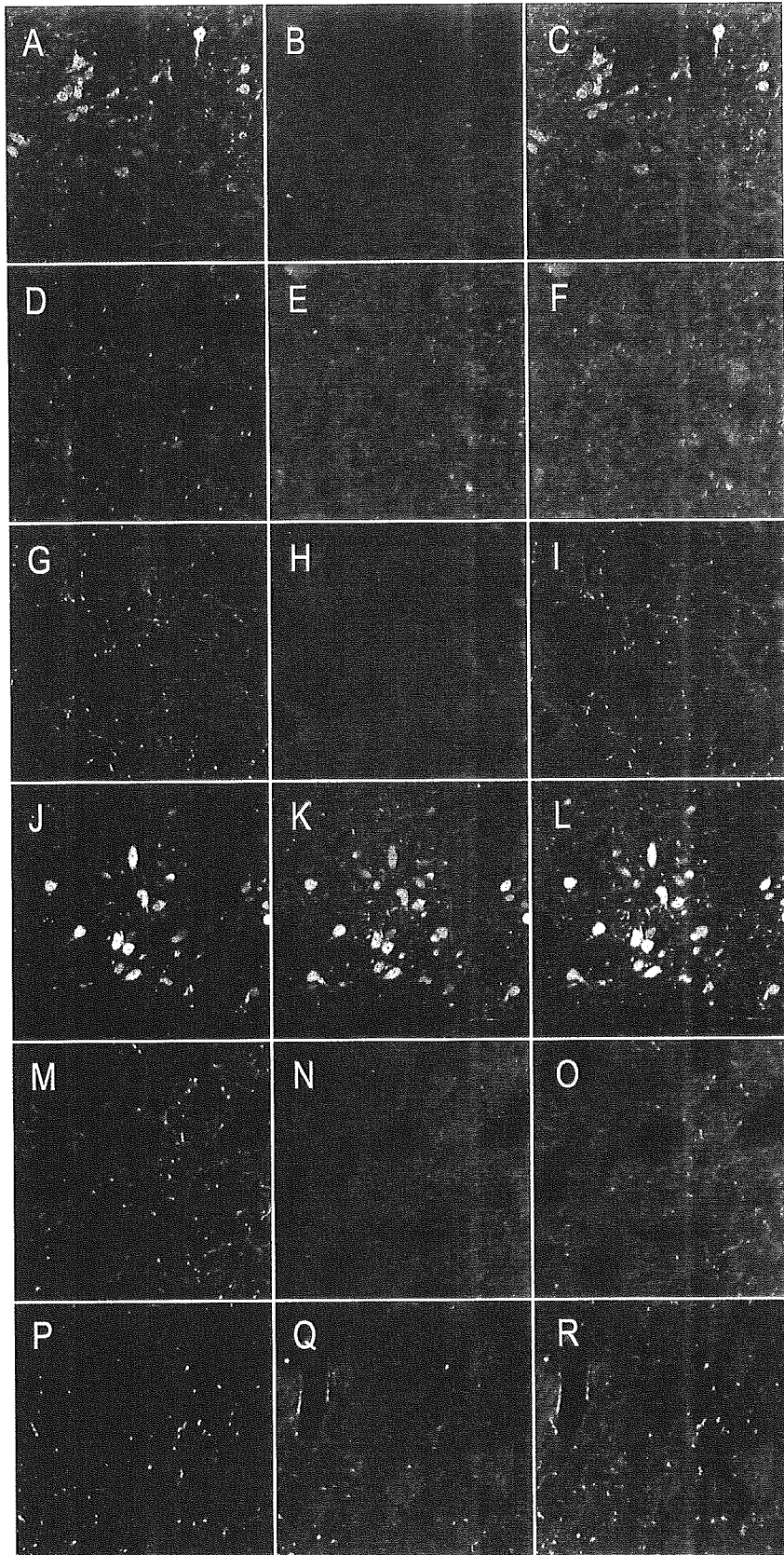
The procedure for dopaminergic denervation with 6-hydroxydopamine (6-OHDA) is described elsewhere [16]. In brief, 6-OHDA was injected into the right medial forebrain bundle of adult male Sprague–Dawley rats (260–280 g), and the rats with intensive contralateral rotation, induced by apomorphine (0.05 mg/kg, *s.c.*), were used in the present study. Rats were divided into two groups, namely, with or without L-DOPA. In rats with L-DOPA ($n = 6$), 30 mg of benserazide, a peripheral decarboxylase inhibitor, and 200 mg of L-DOPA were injected intraperitoneally (*i.p.*). Benserazide was injected 30 min prior to L-DOPA. In rats without L-DOPA ($n = 6$), the same volume of saline was used as vehicle. After a 30-min survival period, all rats were anesthetized with pentobarbital (60 mg/kg, *i.p.*), and were perfused with 50 ml of 0.1 M phosphate-buffered saline (PBS) followed by 300 ml of 5%

* Corresponding author. Fax: +81 18 833 2104.

E-mail address: maeda@akita-noken.go.jp (T. Maeda).

URL: <http://www.akita-noken.go.jp> (T. Maeda).

¹ Fax: +81 172 39 5143.



glutaraldehyde in 0.1 M cacodylate buffer (pH 7.0) through the ascending aorta. The brain was removed and placed in the same fixative for 1 h. Using a vibratome, 40- μ m thick sections were taken in a frontal plane between +0.2 anterior and -0.4 posterior to the Bregma [14]; the sections were then collected in PBS. A double-labeling immunofluorescence method was used to detect 5-HT and DA immunoreactivity in the same sections. As primary antibodies, a rabbit antibody against 5-HT (Chemicon, AB-125, 1:400) and a mouse antibody against DA (Abcam, ab8892, 1:1000) were used. The secondary antibodies used were fluorescein-conjugated donkey anti-rabbit immunoglobulin G (Chemicon, AP182F, 1:200) for 5-HT and rhodamine-conjugated donkey anti-mouse immunoglobulin G (Chemicon, AP192R, 1:200) for DA. The sections were observed using a confocal laser scanning microscope (Nikon, DIGITAL ECLIPSE C-1). When control sections were processed as described above without the primary antibody, no immunostaining was found. The 5-HT immunopositive area was analyzed according to the previously described method [12] and was expressed as % area against a constant region of interest.

In all the rats recruited in this study, extensive dopaminergic denervation was observed in the lesioned substantia nigra pars compacta. The 5-HT immunopositive area was significantly increased in the lesioned striatum ($P < 0.01$) as we already reported [12]; this was $1.4\% \pm 0.2\%$ of constant area in the lesioned side in comparison with $0.6\% \pm 0.1\%$ of the constant area on the intact side.

In the raphe nuclei, DA immunoreactivity was observed in the 5-HT immunoreactive cell bodies of rats with L-DOPA (Figs. 1J–K), but not in rats without L-DOPA (Figs. 1A–B). In the intact striatum, DA and 5-HT immunoreactive varicose fibers were stained separately in rats without L-DOPA (Figs. 1D–F), whereas DA was colocalized with 5-HT immunopositive varicose fibers in rats with L-DOPA (Figs. 1M–O). In the lesioned striatum, DA immunoreactivity was observed in 5-HT immunoreactive varicose fibers of rats with L-DOPA (Figs. 1P–R), but not in rats without L-DOPA (Figs. 1G–I).

In the present study, we demonstrated that striatal serotonergic varicose fibers as well as cell bodies of the raphe nuclei could be induced by L-DOPA injection to contain DA in not only normal adult rats [1] but also in rats with extensive nigro-striatal dopaminergic denervation.

This result indicates that raphe-striatal serotonergic neurons have a potential to produce DA from exogenously administered L-DOPA by catalysis with intrinsic AADC [2] and to innervate into the striatum during the early stage of

nigro-striatal dopaminergic denervation. The latter function may be under an inhibitory control of nigro-striatal dopaminergic neurons in the normal striatum. Azmitia and Zhou reported that nigro-striatal dopaminergic denervation can be a switch of striatal serotonergic heterotypic sprouting [3], and Liu et al. reported the increasing expression of brain-derived neurotrophic factor in cortical regions where 5-HT density is increased [10]. Once nigro-striatal dopaminergic neurons are decreased and the inhibitory control is reduced at a certain level, serotonergic hyperinnervation into the lesioned striatum can be rapidly developed; this is observed in adult rats [4,6,10,12,19] and mice [15,18] with nigro-striatal dopaminergic denervation, and DA conversion from exogenously administered L-DOPA can be consequently exerted. Previous reports have shown that a part of such an exogenous DA is stored in the extravesicular cytosolic space, possibly to be released in a carrier-mediated fashion, whereas most of the exogenous DA is stored in the synaptic vesicles of serotonergic nerve terminals to be released by exocytosis [8,17]. Ng et al. [13] reported such a DA release, instead of 5-HT, as “false transmitter” and Gershanik et al. [5] and Hollister et al. [7] reported the role of serotonergic neurons in the therapeutic action of L-DOPA in parkinsonism. Clarification of the mechanism of serotonergic hyperinnervation can provide unique information regarding the treatment of parkinsonism from a point of view that differs from conventional therapy. Considered together with our previous biochemical and behavioral observation [8,9,11,16], we suggest that striatal serotonergic fibers play a major role in dopaminergic neurotransmission in the absence of dopaminergic neurons.

References

- [1] R. Arai, N. Karasawa, M. Geffard, I. Nagatsu, L-DOPA is converted to dopamine in serotonergic fibers of the striatum of the rat: a double-labeling immunofluorescence study, *Neurosci. Lett.* 195 (1995) 195–198.
- [2] R. Arai, N. Karasawa, I. Nagatsu, Aromatic L-amino acid decarboxylase is present in serotonergic fibers of the striatum of the rat. A double-labeling immunofluorescence study, *Brain Res.* 706 (1996) 177–179.
- [3] E.C. Azmitia, F.C. Zhou, Induced homotypic collateral sprouting of hippocampal serotonergic fibers, in: G.M. Gilad, A. Gorio, G.W. Kreutzberg (Eds.), *Processes of Recovery from Neuronal Trauma*, Exp. Brain Res., Suppl., 13, Elsevier, Netherlands, 1986, pp. 129–141.
- [4] A. Balcioglu, K. Zhang, F.I. Tarazi, Dopamine depletion abolishes apomorphine- and amphetamine-induced increases in extracellular

Fig. 1. Immunostaining for serotonin (5-HT) and dopamine (DA) in rat brain. 5-HT immunoreactive cell bodies of the raphe nuclei are not stained for DA in rats without L-DOPA (A–C), whereas they are stained in rats with L-DOPA (J–L). In the intact striatum, 5-HT and DA immunoreactive varicose fibers are stained separately in rats without L-DOPA (D–F), whereas in rats with L-DOPA, 5-HT immunopositive varicose fibers are also stained for DA (M–O). In the lesioned striatum, 5-HT immunoreactive varicose fibers are not stained for DA in rats with L-DOPA (G–I), whereas they are stained in rats with L-DOPA (P–R). (A–C) and (J–L) The dorsal raphe nucleus. (D–F) and (M–O) The intact striatum. (G–I) and (P–R) The lesioned striatum. (A, D, G, J, M, and P) Serotonin staining. (B, E, H, K, N, and Q) Dopamine staining. (C, F, I, L, O, and R) Merged images of panels (A) and (B), (D) and (E), (G) and (H), (J) and (K), (M) and (N), and (P) and (Q), respectively.

- serotonin levels in the striatum of conscious rats: a microdialysis study, *Neuroscience* 119 (2003) 1045–1053.
- [5] O.S. Gershanik, R.E. Heikkilä, R.C. Duvoisin, The role of serotonin neurons in the action of L-DOPA in an animal model of parkinsonism, *Neurology* 29 (1979) 553.
- [6] M.J. Guerra, I. Liste, J.L. Labandeira-Garcia, Effects of lesions of the nigrostriatal pathway and of nigral grafts on striatal serotonergic innervation in adult rats, *NeuroReport* 8 (1997) 3485–3488.
- [7] A.S. Hollister, G.R. Breeze, R.A. Mueller, Role of monoamine neural systems in L-dihydroxyphenylalanine-stimulated activity, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 208 (1979) 37–43.
- [8] K. Kannari, H. Tanaka, T. Maeda, M. Tomiyama, T. Suda, M. Matsunaga, Reserpine pretreatment prevents increases in extracellular striatal dopamine following L-DOPA administration in rats with nigrostriatal denervation, *J. Neurochem.* 74 (2000) 263–269.
- [9] K. Kannari, H. Yamato, H. Shen, M. Tomiyama, T. Suda, M. Matsunaga, Activation of 5-HT_{1A} but not 5-HT_{1B} receptors attenuates an increase in extracellular dopamine derived from exogenously administered L-DOPA in the striatum with nigrostriatal denervation, *J. Neurochem.* 76 (2001) 1346–1353.
- [10] Y. Liu, Y. Ishida, K. Shinoda, S. Furukawa, S. Nakamura, Opposite morphological responses of partially denervated cortical serotonergic and noradrenergic axons to repeated stress in adult rats, *Brain Res. Bull.* 64 (2004) 67–74.
- [11] T. Maeda, K. Kannari, T. Suda, M. Matsunaga, Loss of regulation by presynaptic dopamine D₂ receptors of exogenous L-DOPA-derived dopamine release in the dopaminergic denervated striatum, *Brain Res.* 817 (1999) 185–191.
- [12] T. Maeda, K. Kannari, H. Shen, A. Arai, M. Tomiyama, M. Matsunaga, T. Suda, Rapid induction of serotonergic hyperinnervation in the adult rat striatum with extensive dopaminergic denervation, *Neurosci. Lett.* 343 (2003) 17–20.
- [13] L.K.Y. Ng, T.N. Chase, R.W. Colburn, I.J. Kopin, L-DOPA in parkinsonism. A possible mechanism of action, *Neurology* 22 (1972) 688–696.
- [14] G. Paxinos, C. Watson (Eds.), *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, Academic Press, London, 1998.
- [15] G. Rozas, I. Liste, M.J. Guerra, J.L. Labandeira-Garcia, Sprouting of the serotonergic afferents into striatum after selective lesion of the dopaminergic system by MPTP in adult mice, *Neurosci. Lett.* 245 (1998) 151–154.
- [16] Y. Tanaka, K. Kannari, T. Maeda, M. Tomiyama, T. Suda, M. Matsunaga, Role of serotonergic neurons in L-DOPA-derived extracellular dopamine in the striatum of 6-OHDA-lesioned rats, *NeuroReport* 10 (1999) 631–634.
- [17] P.T. Wong, W.L. Teo, T. Lee, A microdialysis study on striatal dopamine, 5-HT and metabolites in conscious rats after various treatments: evidence for extravesicular release of dopamine, *NeuroReport* 5 (1993) 53–56.
- [18] I. Yamazoe, Y. Takeuchi, H. Matsushita, H. Kawano, T. Sawada, Serotonergic heterotypic sprouting in the unilaterally dopamine-depleted mouse neostriatum, *Dev. Neurosci.* 23 (2001) 78–83.
- [19] F.C. Zhou, S. Bledsoe, J. Murphy, Serotonergic sprouting is induced by dopamine-lesion in substantia nigra of adult rat brain, *Brain Res.* 556 (1991) 108–116.

Microbleeds の有無による初回症候性脳出血患者の臨床的特徴

佐藤 美佳 長田 乾 鈴木 明文 師井 淳太
佐々木正弘 中瀬 泰然 大楽 英明

要旨：初回症候性脳出血患者の Microbleeds (MB) の有無で、臨床所見や画像所見の相違について検討した。174 例中、MB 陽性例は 65.5% で、皮質・皮質下 (39.6%) に最も多く認められた。MB 陽性/陰性群の比較検討では、年齢、性差、高血圧、糖尿病、高脂血症、入院時血圧、入院時および退院時の Japan Stroke Scale、血腫量には有意差がなかった。MB 陽性群では、抗血栓薬の内服、ラクナ梗塞数、Leuko-araiosis (LA) の重症度が有意に高値であった。ロジスティック解析では、LA 重症度がオッズ比 2.20 で MB に対する独立した因子であった。今回の結果より MB はラクナ梗塞、特に LA と関連が深いと考えられた。また、MB 陽性群で抗血栓薬の内服が高率だったことから、抗血栓薬投与前に MB や LA を評価することで、抗血栓薬内服中の出血のリスクを軽減できる可能性が示唆された。

Key words : microbleeds, intracerebral hemorrhage, lacunar infarction, Leuko-araiosis, anti-thrombotics

(脳卒中 27 : 299—303, 2005)

目 的

MRI の gradient-echo T2*強調画像 (T2*WI) では、撮像領域の磁場の均一性にきわめて敏感で、均一性に影響を与える脳内のヘモジデリンは、低信号病変として鋭敏に描出される。点状低信号病変 (microbleeds, MB) は、50~70 歳台の高血圧の既往のない神経学的に正常な症例では、約 5% に認められるのみであるが、高血圧症を有する多発性ラクナ梗塞例では 68% に、高血圧症を有する症候性脳出血例では 66% に検出される¹⁾。また、病理学的には動脈硬化をともなった小血管周囲へのヘモジデリン沈着が主体である²⁾ことから動脈硬化に伴う微小出血と考えられている。これまで MB 陽性例と頭蓋内出血の関連³⁾や初回頭蓋内出血の高い MB 陽性率 (17%~80%) が報告されている^{1)3)~8)}。

しかし、本邦において、症候性脳出血患者における MB 陽性例の臨床的特徴や画像所見の特徴を検討した文献は少ない。今回我々は、初回脳出血患者で T2*WI

を施行し、MB の有無にて臨床症状や危険因子、画像所見の特徴について検討を行った。

方 法

対象：2001 年 1 月から 2004 年 1 月までに当院に入院した初回症候性脳出血 (primary intracerebral hemorrhage : PICH) 患者で入院期間中に T2*WI を施行した連続例 174 例を対象とした。初回脳出血のみを対象とし、症候性脳出血の再発例は除いた。MRI 画像所見や臨床所見より 2 次性 (血管奇形、もやもや病、凝固異常、出血性梗塞が疑われるもの) の頭蓋内出血と診断された症例は除外した。また、無症候性でも T2*WI で大きな出血が認められ、amyloid angiopathy による皮質下出血の再発が考えられる症例は除外した。全例入院時に収縮期および拡張期血圧を測定した。直ちに頭部 CT (東芝 Xvigor scanner) を施行し、脳出血量、出血部位を判定した。また、入院時と退院時に Japan Stroke Scale にて重症度を主治医が判定した。

抗血栓薬は、抗血小板薬 (アスピリン、塩酸チクロピジン、シロスタゾール、塩酸サルボグレラート) あるいはワルファリンを一剤以上内服している場合を『あり』と判断した。

秋田県立脳血管研究センター脳卒中診療部
(2005 年 1 月 19 日受付, 2005 年 3 月 7 日受理)

Table 1 初回症候性脳出血部位

	全体 N = 174	MB 陽性群 N = 114	MB 陰性群 N = 60
被殻	48.3%	50%	45%
視床	25.3%	28.9%	20%
皮質 / 皮質下	25.3%	10.5%	21.7%
橋	8%	7.9%	8.3%
小脳	2.9%	2.6%	3.3%
脳室内	0.6%	0%	1.7%

Table 2 MB 陽性群と陰性群の臨床および画像所見

	MB 陽性群 N = 114	MB 陰性群 N = 60	p
平均年齢, mean ± SD (y)	63.8 ± 10.9	60.9 ± 11.3	N.S.
男性 (%)	57%	56.7%	N.S.
高血圧 (%)	88.6%	81.7%	N.S.
糖尿病 (%)	14.9%	11.7%	N.S.
高脂血症 (%)	13.2%	20%	N.S.
収縮期血圧 (mmHg)	180.0 ± 29.5	174.8 ± 26.4	N.S.
拡張期血圧 (mmHg)	101.8 ± 20.9	99.7 ± 21.6	N.S.
抗血栓薬 (%)	15.8%	3.3%	.015
入院時 JSS	9.69 ± 7.5	8.32 ± 6.6	N.S.
退院時 JSS	5.75 ± 7.8	4.24 ± 8.1	N.S.
血腫量 (ml)	19.8 ± 25.1	22.9 ± 29.7	N.S.
ラクナ梗塞数	8.8 ± 8.9	5.0 ± 6.7	.0006
LA 重症度	Grade 0 : 34 Grade 1 : 39 Grade 2 : 17 Grade 3 : 24	Grade 0 : 31 Grade 1 : 23 Grade 2 : 6 Grade 3 : 0	< .0001

平均値 ± 標準偏差で表示し, Mann-Whitney 検定, χ^2 検定を行った.
JSS : Japan Stroke Scale LA : leukoaraiosis

危険因子：高血圧は、1)高血圧の既往があり、すでに降圧剤を内服している患者 2)健康診断などで高血圧を指摘されるも放置していた患者や内服を自己中断/内服が不規則で血圧コントロールが不良だった患者 3)繰り返し行った血圧測定で140/90が2度以上認められた場合とした。糖尿病は空腹時血糖126mg/dl以上かつHbA1cが6.5%以上、または血糖降下剤の内服とした。高脂血症は総コレステロール240mg/dl以上またはLow density lipoprotein 160mg/dl以上またはすでに抗高脂血症薬の内服とした。

MRI:MRIは、1.5-Tesla MRI (Siemens, GE)を用いて、echo-planar法によるgradient echo T2*強調画像(TE/excitations 25/1, flip angle 90)を撮影した。

同時に、fast spin-echo T2-weighted imaging (repetition time (TR)/echo time (TE), 3,600/96), 3D-time of flight法によるMR-angiographyを撮影した。撮影は入院当日から1カ月以内に施行された。

T2*WIで認められる小さな浮腫を伴わない低信号をMBと診断し、T2WIも参照にして、pial blood vesselのflow voidや石灰化などを除外した。

ラクナ梗塞数についてはT2WIの画像にて1.5cm以下の高信号で判断した。leukoaraiosis(LA)は、T2WIの画像でFazekasら⁹⁾の文献に基づき0~3の4段階に分類し評価した。すなわちgrade 0:白質病変のないもの、grade 1:periventricular hyperintensities (PVH)が両側前角、後角または白質にpatchyに認め

Table 3 MBに対する多重ロジスティック回帰分析

	Odds 比	95% 信頼区間	危険率
年齢	0.99	1.03 ~ 1.05	0.59
高血圧	0.38	1.04 ~ 7.43	0.07
Leuko-saraiosis	2.20	1.06 ~ 3.81	0.005 *
ラクナ梗塞数	1.01	1.05 ~ 1.07	0.71
抗血栓薬内服	0.19	0.93 ~ 26.2	0.04
糖尿病	0.88	2.47 ~ 3.20	0.81
高脂血症	1.36	1.92 ~ 3.53	0.53

られる, grade 2: 白質に拡大した patchy と早期 confluent stage, grade 3: 側脳室を囲むような拡大した PVH の 4 段階である。

結果は, MB の有無で MB 陽性群 (114 例) と陰性群 (60 例) の 2 群に分け, 検討を行った. SPSS 12.0 (SPSS Inc) を用い, Mann-Whitney 検定, χ^2 検定を用いて MB 陽性群と陰性群を比較した. MB の有無に対する各因子の関連の程度は, Multivariate logistic regression を用いて, Odds 比および 95% 信頼区間 (95%CI) を評価し, CI が 1.0 以上を有意とみなした。

結 果

全症例中 MB 陽性群は 114 例 (65.5%) で, 1 症例当たりの MB の lesions 数は 0~61 個であった. MB は総数 787 lesions で, 部位は皮質・皮質下が 312 lesions (39.6%), 基底核 208 lesions (26.4%), 視床 141 lesions (17.9%), 小脳 71 lesions (9%), 脳幹 55 lesions (7%) であった. 患者の年齢は 49 歳から 92 歳 (平均 60.9 ± 11.3 歳) であった。

入院の契機となった PICH の部位を検討した (Table 1). 被殻 (48.3%), 視床 (25.3%) が多く, MB 陽性群と陰性群の間に症候性脳出血部位による差は認められなかった。

MB 陽性/陰性群の臨床, 画像所見の特徴を Table 2 に示した. MB 陽性群 114 例と MB 陰性群 60 例では, 平均年齢, 性差, 高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 入院時の収縮期, 拡張期血圧では有意差を認めなかった. 高血圧と判定した患者のうち, MB 陽性群の 47.5%, MB 陰性群の 65.3% は内服中断や内服不規則, 医療機関を受診しないなどの血圧コントロール不良症例と考えられた。

抗血栓薬 (抗血小板薬, 抗凝固薬) の内服は MB 陽性群で 15.8%, 陰性群では 3.3% と, 統計学的に有意

であった ($p < 0.015$).

入院時と退院時の Japan Stroke Scale は, 両群で差は認められなかった. また血腫量も, MB 陽性群で 19.8 ml, 陰性群で 22.9 ml と差は認められなかった. T2 WI で認められるラクナ梗塞数, LA の程度は両群の間に有意差を認め, MB 陽性群でラクナ梗塞が多く, より重度な LA を認めた ($p = 0.0006$, $p < 0.0001$).

MB の有無に対する各因子の関連の強さを明らかにするために Multivariate logistic regression を用いて検討した (Table 3). その結果 LA の重症度がオッズ比 2.20 (1.06~3.81, $P = 0.005$) と有意に高値であり, MB に対する独立した関連因子であった. その他の因子はいずれも MB に対して有意な関連を示さなかった。

考 察

脳出血後のヘモジデリンはマクロファージに貯蔵され, T2*強調画像 (T2*WI) で局所磁場の均一性を乱し, 低信号病変として鋭敏に描出される. Fazekas ら²⁾は脳出血で死亡した 11 例のホルマリン固定後の剖検脳を MRI 撮影し, 7 例で主病変以外に MB を認めた. 組織学的検討では, MB はヘモジデリンを含むマクロファージであり, アミロイド沈着が著明に認められることより, いわゆるアミロイドアンギオパチーによる微小出血と報告している。

Tanaka ら¹⁰⁾の脳出血の 3 剖検例でもヘモジデリン沈着と小梗塞巣が合併していること, 高血圧患者で T2*WI の低信号病変の頻度が多いことを指摘している. これらより MB は, 主として微小脳血管障害による micro-bleeding および吸収過程のヘモジデリンに由来すると考えられる。

MB は木下らの報告¹⁾によると正常健康人ではわずか 5% にみられるのみだが, 高血圧性症候性脳出血の 66%, 多発性ラクナ梗塞の 68% に認められる. また,

MB は、レンズ核、大脳皮質および皮質下、視床、脳幹部、小脳、尾状核に多く認められ、この分布は高血圧性脳血管障害の分布と類似する。

症候性脳出血部位と MB について

MB 陽性例と頭蓋内出血の関連³⁾や初回頭蓋内出血の高い MB 陽性率 (17%~80%) が、これまで報告されている^{1)3)~8)}。今回の我々の検討でも MB 陽性率 65.5% で、大きな相違はないと考えられた。

PICH を対象とした報告⁹⁾では、MB の分布は、皮質・皮質下に最も多く (39%)、基底核/視床が 38% に分布していた。我々の結果も皮質・皮質下が 39.6%、基底核 26.4%、視床 17.9%、小脳、脳幹の順で従来の報告とほぼ一致する。

虚血性病変と MB の関連

これまでの報告では MB とラクナ梗塞、LA の障害との関連が報告されている。Kato ら³⁾は、脳室周囲白質病変が高度な症例に MB が高頻度にみられることを報告した。PICH を対象とした MB 陽性/陰性群での検討では⁹⁾、高血圧、LA の重症度、ラクナ梗塞数を有意としているが、MB 陽性率と関連が深い年齢を検討していない。Jeong らは¹⁰⁾、年齢、potential trigger event、previous stroke、ラクナ梗塞数、LA の重症度、抗血小板薬/抗凝固薬の内服が有意と報告している。

今回の検討では、抗血小板薬/抗凝固薬、ラクナ梗塞数、LA の重症度が統計学的に有意となった。我々の結果では、高血圧が有意とならなかったが、今回の高血圧合併率が MB 陽性/陰性群とも 80% で、Roob⁹⁾ら、Jeong ら¹⁰⁾の報告の 20~40% と比べ高率であった。また、高血圧を合併した症例のうち MB 陽性群の 47.5%、MB 陰性群の 65.3% は降圧剤の内服中断や内服不規則、高血圧を指摘されても医療機関を未受診などの血圧コントロール不良症例と考えられた。コントロール不良の患者が検討に多くふくまれたことにより、高血圧が 2 群間で有意とならなかった可能性がある。

抗血栓療法と OMB について

近年 MB と抗血栓療法施行中の脳出血の関連についての報告が散見される。

MB 陽性例では血栓溶解療法後の症候性脳出血の合併頻度が高いという報告¹³⁾や、アスピリン内服中の脳出血例では、非内服症例より MB が高頻度であったなど¹⁴⁾抗血栓療法中の副作用である脳出血と MB との関連が報告されている。Nighoghossian ら¹²⁾は、急性期脳梗塞患者の T2*WI の低信号病変を調べ、発症以前に

抗凝固療法を受けていた場合、有意に低信号頻度が高いことを示した。また、治療後に 100 例中 26 例で出血性梗塞を認め、その発症には年齢、高血圧、糖尿病、ラクナ梗塞、MB が関与した、と報告している。

今回、独立した MB の危険因子ではないものの、初回脳出血の MB 陽性群で抗血栓療法が有意に高頻度だったことは、注目される。Jeong ら¹⁰⁾も、抗血小板薬/抗凝固薬の内服が MB 陽性群で有意に高率と報告している。

一方で抗凝固療法中に脳出血をきたしやすいリスクとして、抗凝固療法の INR に加え、LA の存在、65 歳以上の高齢が知られている¹⁵⁾¹⁶⁾。今回の結果は、後ろ向きの検討だが、従来の small artery disease の進行度の評価としての LA やラクナ梗塞の評価に MB の評価を加味することで、副作用としての脳出血のリスクの軽減や、より慎重な抗血栓療法の適応が検討できる可能性があり、今後の大規模検討が望まれる。

結 論

初回症候性脳出血患者で MB の有無により検討すると、抗血栓薬の内服、ラクナ梗塞数、LA の重症度と関連があり、LA 重症度が MB に対する独立した関連因子であった。T2*WI は感度が高く、撮像時間も短いことより患者への負担も少ない。MB を含めた small artery disease の評価を行うことは、急性期の虚血性脳血管障害における血栓溶解療法の適応のみならず、慢性期の抗血小板療法、抗凝固療法の適応を検討する上でも重要な情報が得られると考えられた。

参考文献

- 1) Kinoshita T, Okudera T, Tamura H, et al: Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo-planar gradient-echo T2*-weighted MRI. *Stroke* 31: 1646-1650, 2000
- 2) Fazekas F, Kleinert R, Roob G, et al: Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR* 20: 637-642, 1999
- 3) Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, et al: Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI. Correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke* 33: 1536-1540, 2002
- 4) Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, et al: MR of cerebral abnormalities concomitant with primary intracerebral hematomas. *AJNR* 17: 573-578, 1996
- 5) Greenberg SM, Finklestein SP, Schaefer PW: