

- Petechial hemorrhages accompanying lobar hemorrhage : detection by gradient-echo MRI. *Neurology* 46 : 1751—1754, 1996
- 6) Roob G, Lechner A, Schmidt R, et al : Frequency and location of microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 31 : 2665—2669, 2000
 - 7) Kim DE, Bae HJ, Lee SH, et al : Gradient echo magnetic resonance imaging in the prediction of hemorrhage vs ischemic stroke. *Arch Neurol* 59 : 425—429, 2002
 - 8) Tsushima Y, Aoki J, Endo K : Brain microhemorrhages detected on T2*-weighted gradient-echo MR images. *AJNR* 24 : 88—96, 2003
 - 9) Fazekas F, Niederkorn K, Schmidt R, et al : White matter signal abnormalities in normal individuals : correlation with carotid ultrasonography, cerebral blood flow measurements, and cerebrovascular risk factors. *Stroke* 19 : 1285—1288, 1988
 - 10) Tanaka A, Ueno Y, Nakayama Y, et al : Small chronic hemorrhages and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral hematomas. *Stroke* 30 : 1637—1642, 1999
 - 11) Jeong SW, Jung KH, Chu K, et al : Clinical and Radiologic differences between primary intracerebral hemorrhages with and without microbleeds on gradient-echo magnetic resonance images. *Arch Neurol* 61 : 905—909, 2004
 - 12) Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, et al : Old microbleeds are a potential risk factor for cerebral bleeding after ischemic stroke. A gradient-echo T2*-weighted brain MRI study. *Stroke* 33 : 735—742, 2002
 - 13) Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, et al : Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis. An emerging application. *Stroke* 33 : 95—98, 2002
 - 14) Wong KS, Chan YL, Liu JY, et al : Asymptomatic microbleeds as a risk factor for aspirin-associated intracerebral hemorrhages. *Neurology* 60 : 511—513, 2003
 - 15) Gorter JW, for the stroke prevention in reversible ischemia trial (SPIRIT) and European atrial fibrillation Trial (EAFT) study groups : Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia. Patterns and risk factors. *Neurology* 53 : 1319—1327, 1999
 - 16) Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, et al : Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology* 59 : 193—197, 2002

Abstract

Clinical differences between primary intracerebral hemorrhage with and without microbleeds

Mika Sato, M.D., Ken Nagata, M.D., Akifumi Suzuki, M.D., Junta Moroi, M.D., Masahiro Sasaki, M.D., Taizen Nakase, M.D. and Hideaki Dairaku, M.D.
Stroke Care Unit, Research Institute for Brain and Blood Vessels-AKITA

Purpose : Patients with primary intracerebral hemorrhage (PICH) frequently demonstrate microbleeds (MB) on gradient-echo T2*-weighted MR images (T2*WI). We assessed the clinical and radiologic differences between PICH with and without MB. Methods : We studied 174 consecutive patients with PICH who underwent both conventional MRI and T2*WI. Results : MB were observed in 65.5% of patients and ranged in number from 1 to 61. The locations of the MB lesions were most commonly in the cortex/subcortex (39.6%). Age, sex, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, blood pressure on admission, Japan stroke scale on admission and at discharge, and hematoma size of PICH were not significantly correlated with either the MB or non-MB groups. Medication with antithrombotics (antiplatelets and/or anticoagulants), lacunes, and advanced leukoaraiosis (LA) were common in patients with MB. On logistic regression analysis, advanced LA was an independent risk factor associated with the presence of MB in patients with PICH (odds ratio, 2.20 ; 95% confidence interval, 1.06—3.81). Discussion : MB with PICH were associated MR findings of small artery disease, especially the presence of LA. Patients with MB showed a higher incidence of taking antithrombotics. Lacunar infarction and LA have been suggested to indicate a higher risk of bleeding under antithrombotics. Screening of candidates with MRI findings such as MB, LA and lacunes may be useful when selecting antithrombotic medication for ischemic stroke patients. PICH patients with MB who were associated with small artery disease, in particular the presence of LA with MB, revealed a higher incidence of taking antithrombotics.

(*Jpn J Stroke* 27 : 299—303, 2005)

運動慣熟過程における機能分化の画像化

長田 乾、David K. Wright、Georgia A. Box

Key words : plasticity, motor learning, positron emission tomography : PET, brain activation, posterior cingulated gyrus, cuneus

【要旨】 不慣れた運動課題に取り組む状態と、複数回繰り返して慣熟した状態とでは、脳賦活部位が異なると云う作業仮説に基づいて、若年健常成人を対象に鏡像追跡課題を用いた脳賦活脳循環測定を行った。鏡像追跡課題は、テレビ画面上に提示された六角形の星型帯に沿って、左手でジョイスティックを操作してカーソルを反時計方向にできるだけ速く移動させると云う視覚運動課題で、同じ課題(正像追跡)を10回終了した時点で、突然ジョイスティックの動きが逆方向(鏡像追跡)に変わり、その状態でさらに15回課題を行った。動作面での評価としてカーソルの周回数、誤操作数などを定量的に測定して、脳血流画像と比較した。鏡像追跡に切り替わった直後には、被検者は状況の変化に当惑し、周回数はゼロに近づき、誤操作は数百回に上昇した。脳循環測定では、右前頭前野(BA 8)、右補足運動野(BA6)、両側の頭頂小葉(BA40)、右側頭葉(BA20, 21)、前部帯状回(BA32)、左小脳半球などの脳部位が賦活された。その後15回同じ課題を続けることによって、動作面では周回数は飛躍的に増加し、誤操作も著しく減少した。脳画像では、一次運動野(BA4)、舌状回(BA17, 18)、楔状部(BA17, 18)、前楔状部(BA7, 31)、および後部帯状回(BA23, 29, 31)を含む後頭葉、左小脳半球が賦活された。すなわち、運動の慣熟度に応じて動員される脳部位の切り替えが起こること、すなわち脳の可塑性を再確認するものであった。

はじめに

脳損傷からの機能回復には、損傷組織の修復や側副循環の発達、遺伝子表現の変化など生物学的機転を中心とした謂わばハードウェア的な修復と、機能の再構成や環境への順応など脳の可塑性に基づく謂わばソフトウェア的な機能回復過程が絡み合っていると考えられる。回復期あるいは慢性期におけるリハビリテーションの効果は、可動域の拡大や筋力の増強などの要因に加えて、脳の可塑性が大きく係わっていると考えられる。機能回復における脳の可塑性を画像として捉える研究の第1段階として、「新たに提示された不慣れた運動課題に取り組む状態と、複数回同じ課題を繰り返して慣熟した状態とでは、脳賦活部位が異なる」と云う作業仮説に基づいて、若年健常成人を対象に鏡像追跡課題を用いた脳賦活脳循環測定を行った。

I. 対象および方法

対象は、男性の若年健常ボランティア30名で、全員大学生。平均年齢は21歳で、全員右利きであった。事前に実験の趣旨をよく説明し、文書で同意を得た。

PETによる脳循環測定は、酸素15標識水のボラス静注法で、高解像度ポジトロンカメラ(HEADTOME V)を用いて、動脈採血を行わずに45秒間の脳血流量を測定した[Kanno et al., 1987; 1991]。動脈採血は行わなかった。鏡像追跡課題は、眼前1mの位置に設置されたテレビ画面上に提示された六角形の星型帯に沿って、左手でジョイスティックを操作してカーソルを反時計方向にできるだけ速く移動させると云う視覚運動課題を5分間隔で25回繰り返して行った(Fig. 1)。最初の10回は、正像追跡(regular tracing)で、左手で操作するジョイスティックの動きと画面上のカーソルの動きは連動していた。10回終了した時点で、被検者には告げずに突然ジョイスティックの動きが逆方向(鏡像追跡: mirror tracing)になり、左手で操作するジョイスティックの動きと画面上のカーソルの動きが反対方向になるように設定した[Frutiger et al., 1998]。鏡像課題に変わっても、そのまま六角形の星型帯に沿ってカーソルを反時計方向にできるだけ速く移動させる課題を続けるように指示し、そこからさらに15回課題を継続して行った(Fig. 2)。従って、正像追跡を10回、鏡像追跡を15回繰り返して行った。PETによる脳循環測定は、正像追跡の7回目(R7)と9回目(R9)、および最初の鏡像追跡

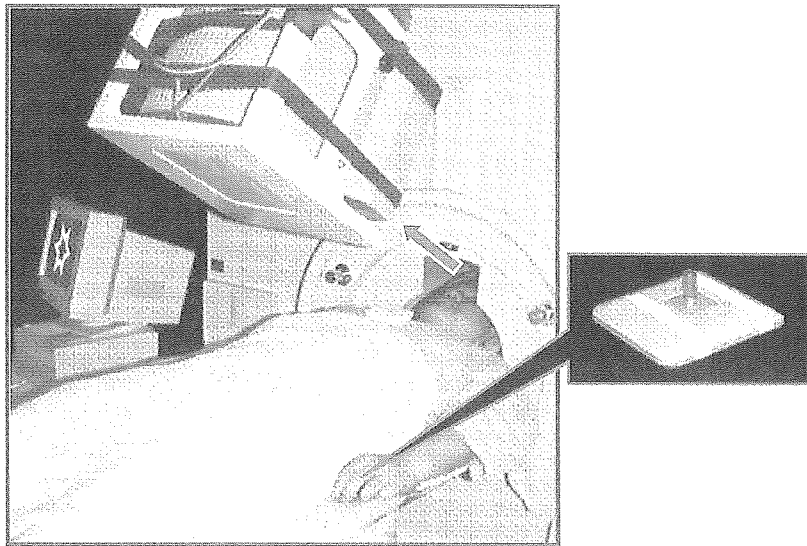


Fig. 1 PET を用いた脳賦活脳循環測定の設定：被検者は、眼前 1 m の位置に設置されたテレビ画面上に提示された六角形の星型帯に沿って、左手でジョイスティックを操作してカーソルを反時計方向にできるだけ速く移動させるよう指示された。

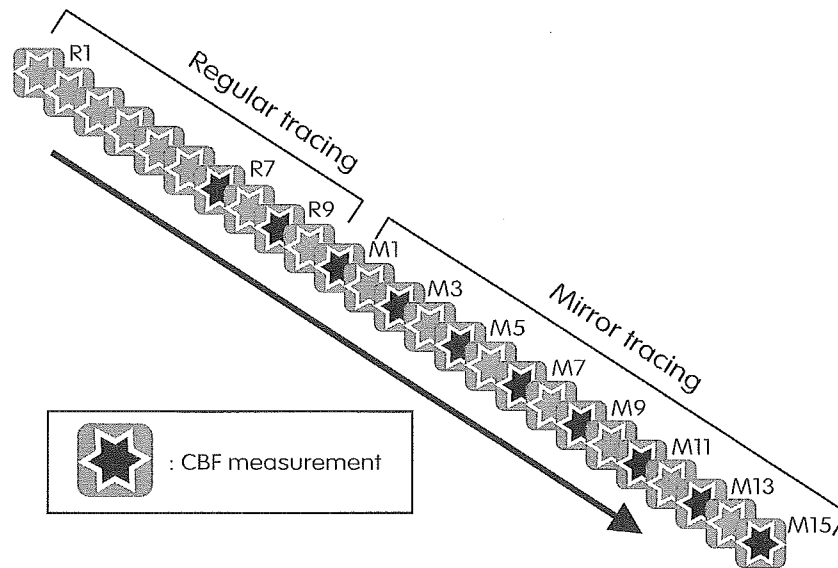


Fig. 2 運動慣熟課題のプログラム：最初の 10 回は、正像追跡 (regular tracing) で、左手で操作するジョイスティックの動きと画面上のカーソルの動きは連動していた。10 回終了した時点で、被検者には告げずに突然ジョイスティックの動きが逆方向 (鏡像追跡: mirror tracing) になり、左手で操作するジョイスティックの動きと画面上のカーソルの動きが反対方向になるように設定した。鏡像課題に変わっても、そのまま六角形の星型帯に沿ってカーソルを反時計方向にできるだけ速く移動させる課題を続けるように指示し、そこからさらに 15 回課題を継続した。

(M1)、3 回目 (M3)、5 回目 (M5)、7 回目 (M7)、9 回目 (M9)、11 回目 (M11)、13 回目 (M13)、15 回目 (M15) の計 10 回行った (Fig. 3)。こうした作業仮説に従って、Minoshima の方法を用いて三次元統計画像解析を行った [Minoshima et al. 1994a, 1994b]。行動学的には、最

初の鏡像追跡 (M1) を、被検者にとって最も不慣れで困難な状況、また、最後の正像追跡 (R9) と最後の鏡像追跡 (M15) を最も慣熟した状態と見做して比較検討を行った。最も不慣れで困難な状況と慣熟状態の比較には、M1 と R9 および M15 の引き算 (subtraction) を行い、

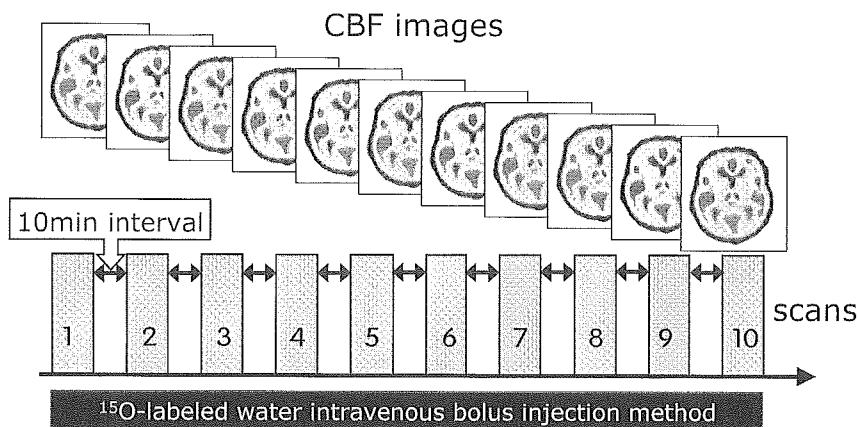


Fig. 3 PETによる脳循環測定：正像追跡の7回目(R7)と9回目(R9)、および最初の鏡像追跡1回目(M1)、3回目(M3)、5回目(M5)、7回目(M7)、9回目(M9)、11回目(M11)、13回目(M13)、15回目(M15)の計10回脳循環測定を行った。

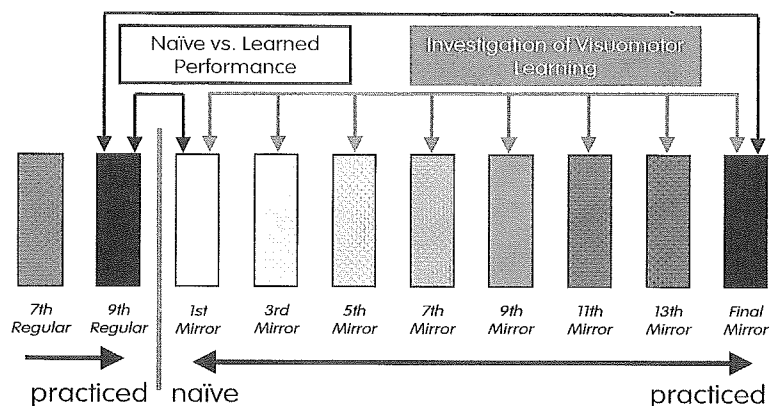


Fig. 4 最も不慣れで困難な状況と慣熟状態の比較には、M1とR9およびM15の引き算を行い、また運動学習過程の経時的変化を見るためにM3、M5、M7、M9、M11、M13、M15とM1の引き算などを行った。

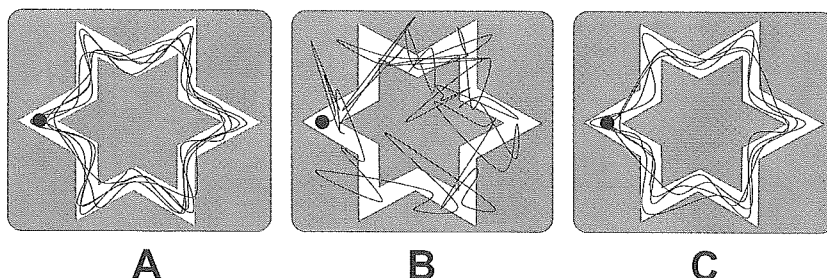


Fig. 5 正像追跡と鏡像追跡の軌跡：正像追跡課題の9回目の試行では、円滑にジョイスティックを操作して星型帯に沿ってカーソルを周回させることが出来た(A)。鏡像追跡の1回目の試行は、被検者は当惑し、思う方向にカーソルを移動させることが出来なくなった(B)。鏡像追跡最後の試行では再びジョイスティックを円滑に操作してカーソルを周回させることが出来るようになった(C)。

また運動学習過程の経時的変化を見るためにM3、M5、M7、M9、M11、M13、M15とM1の引き算を行った (Fig. 4)。動作面での評価として、検査時間内のカーソルの周回

数、白い帯から外れた回数(誤動作)、カーソルを反対方向に動かした回数などを定量的に測定して、脳循環測定結果と比較した。

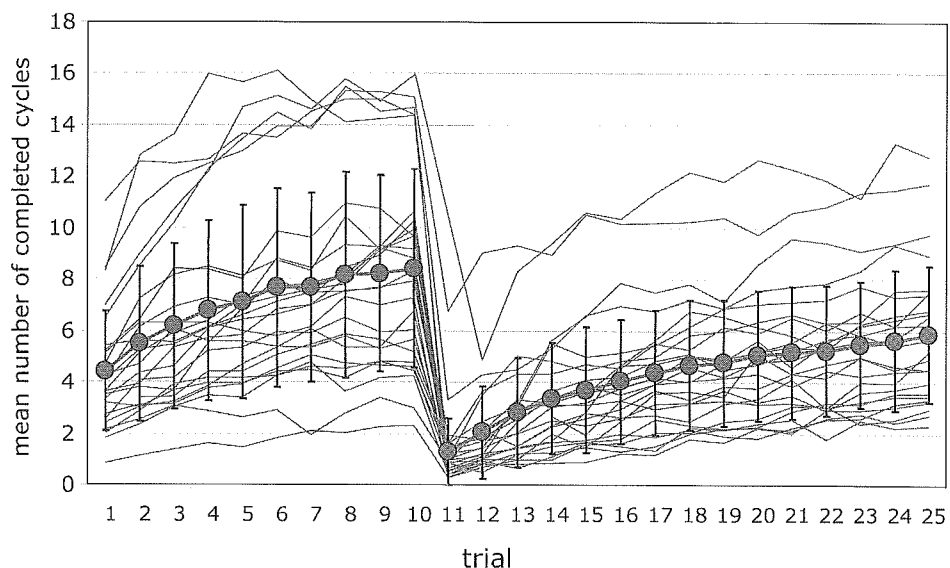


Fig. 6 カーソル周回数の比較：正像追跡開始時点では平均4回であったが、試行を重ねる毎に周回数は徐々に増加し、8回に達した。鏡像追跡に変更になった時点では、逆方向の動作が増加して周回数はゼロに近くまで落ち込んだ。ところが、その後15回同じ鏡像追跡課題を続けることによって、周回数は6回まで増加した。

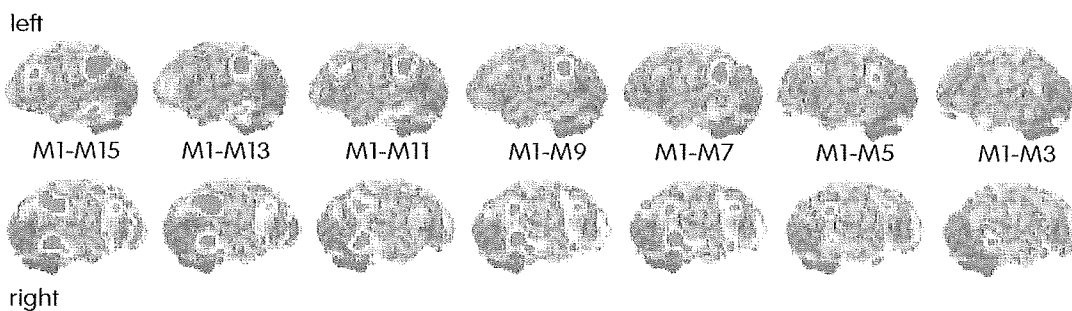


Fig. 7 三次元統計画像解析結果：最も不慣れな状況(M1)では、慣熟過程と比較して、比較右前頭前野(BA8)、右補足運動野(BA6)、両側の頭頂小葉(BA40)、右側頭葉(BA20, 21)、前部帯状回(BA32)、左小脳半球などの脳部位が賦活された。

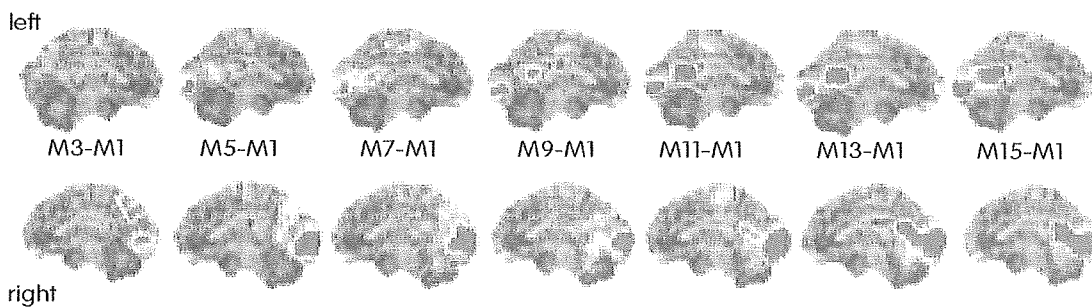


Fig. 8 三次元統計画像解析結果：運動慣熟過程においては、一次運動野(BA4)、舌状回(BA17, 18)、楔状部(BA17, 18)、前楔状部(BA7, 31)、および後部帯状回(BA23, 29, 31)を含む後頭葉、左小脳半球が賦活された。

II. 結果

正像追跡課題の9回目の試行(R9)では、円滑にジョイスティックを操作して星型帯に沿ってカーソルを周回させることが出来た(Fig. 5A)。鏡像追跡の1回目の試行(M1)は、突然にジョイスティックの方向が逆転したために被検者は当惑し、思う方向にカーソルを移動させることが出来なくなった(Fig. 5B)。鏡像追跡最後の試行(M15)では新しい条件に慣れてジョイスティックを円滑に操作してカーソルを周回させることが出来るようになった(Fig. 5C)。正像追跡では、試行を重ねる毎に時間内の周回数は増加し、誤動作は減少した。鏡像追跡に変更になった時点(M1)では、被検者は状況の変化に当惑して、逆方向の動作が増加し、誤動作は数百回に上昇し、周回数はゼロに近づき、動作面の成績は著しく落ち込んだ。ところが、その後15回同じ鏡像追跡課題を続けることによって、動作面では周回数は飛躍的に増加し、誤動作も著しく減少した(Fig. 6)。

被検者にとって最も不慣れで困難な状況であった1回目の鏡像追跡(M1)と、最も慣熟した状態の9回目の正像追跡(R9)、あるいは15回目の鏡像追跡(M15)を比較すると、右前頭前野(Brodman Area: BA 8)、右補足運動野(BA6)、両側の頭頂小葉(BA40)、右側頭葉(BA20, 21)、前部帯状回(BA32)、左小脳半球(lobe VI)などの部位に有意の血流増加が認められた。一方、慣熟状態と見做される9回目の正像追跡(R9)および15回目の鏡像追跡(M15)を、1回目の鏡像追跡(M1)と比較すると、一次運動野(BA4)、舌状回(BA17, 18)、楔状部(BA17, 18)、前楔状部(BA7, 31)、および後部帯状回(BA23, 29, 31)を含む後頭葉、左小脳半球(lobe V)において有意の血流増加が観察された。最も不慣れな状況では、先行研究の運動賦活課題で指摘されたような、感覚運動野、補足運動野、右頭頂葉、右小脳半球などの多数の脳部位が賦活された。鏡像追跡課題に慣れるに従って、前述の脳部位はもはや賦活されず、後部帯状回や楔状部など、視覚連合野を含む所謂脳梁膨大後方皮質(retrosplenial cortex)が賦活された。また、慣熟状態と見做される9回目の正像追跡(R9)と同様に慣熟状態と考えられる15回目の鏡像追跡(M15)を比較すると有意の差は認められず、正像追跡にせよ鏡像追跡にせよ慣熟状態では同様の脳部位が動員される可能性を示唆するものであった。

III. 考察

不慣れな運動と比較して、慣熟状態において右半球優位に一次運動野(BA4)の血流増加が見られたことは、一次運動野は運動出力のレベルと相関すると云うこれまでの先行研究の結果[Petersen et al., 1998; Van Mier et al., 1998; Shadmehr et al., 1997]と一致する。今回の実験でも一次運動野の賦活は最後の鏡像追跡課題で最も顕著であり、運動速度や運動量が最も増えた状態で認められた。一次運動野は、運動準備、潜在学習、運動学習早期の記憶固定などに関与することが知られているが、PETを用いた脳賦活研究では運動学習過程を分解して解析することが出来ないため、運動学習のどの過程に一次運動野が動員されているかを明らかにすることは困難である。

動物実験や健常人を対象とした脳賦活実験において、補足運動野と巧緻運動の関連性が指摘されている[Petersen et al., 1998; Van Mier et al., 1998; Hikosaka et al., 1996; Jenkins et al., 1994; Grafton., 1992a]。さらに補足運動野は内的に誘導された運動課題の遂行に関与することが示唆されている[Jenkins et al., 2000; Kurata et al., 2000; Deiber et al., 1997, 1999]。すなわち、後半の鏡像追跡課題遂行中に左補足運動野が賦活されたことは、こうしたこれまでの報告と一致する結果であった。11回目以降の鏡像追跡課題では、補足運動野の賦活が見られなかったことは、十分に学習を重ねた運動には補足運動野が関与しないと云う仮説を支持する結果になった[Aizawa et al., 1991; Roland et al., 1980]。

鏡像課題に切り替わって3回目までの試行で両側の頭頂葉下部の賦活が見られたことは、反転した視空間の位置関係と運動出力の調整に処理資源が動員される時期であり[Culham & Kanwisher, 2001]、空間処理と視運動機能の統合過程に係わったためと考えられた。また、頭頂葉下部の関与に関しては、視覚的注意や視空間認知を必要とする運動遂行に動員されることが知られており、今回の実験結果と矛盾しない[Van Mier et al. 1998; Deiber et al., 1997; Jueptner et al., 1997a; Petersen et al., 1998; Grafton et al., 1992a]。視空間認知や視覚的注意に係わる脳機能は専ら右頭頂葉下部に存在すると考えられているが[Mesulam, 1981]、運動学習過程においては両側の頭頂葉下部が関与すると云う報告もある[Van Mier et al., 1998; Jueptner et al., 1997a; Grafton et al.,

1992b]。

鏡像追跡課題の試行を重ねる運動慣熟過程において、右半球優位に、舌状回 (BA17, 18)、楔状部 (BA17, 18)、前楔状部 (BA7, 31)、および後部帯状回 (BA23, 29, 31) を含む後頭葉、すなわち本来は運動機能に関与しない脳部位の血流増加が認められた。すなわち、運動慣熟あるいは運動学習過程において、視覚情報の入力増加、間接的な視覚心像操作、鏡像提示の内的表象の統合などの視覚連合野の機能を動員したことにより、ジョイスティックの操作速度や正確さなどの運動出力が改善したと推測することが出来る。機能画像解析を用いた過去の研究からも、運動慣熟過程における一次視覚野の関与 [Sparing et al., 2002; Kosslyn et al., 1999; Decety et al., 1994] や、運動遂行のための視覚的誘導や心像の把持などへの楔状部や後部帯状回の関与 [Van Horn et al., 1998; Jueptner et al. 1997a; Doyon et al., 1996; Kawashima et al., 1995; Grafton et al., 1992b] が指摘されており、今回の結果を裏打ちするものである。また、楔前部は、自己の内的機能のモニタリングに動員されることが示唆されている [Raichle et al., 2001]。今回の実験でも、鏡像追跡課題の最初のうちは外的な指標に合わせる作業に注意が注がれていたが、鏡像追跡課題も後半になり作業に熟達すると内的な注意が増加し、外的刺激・指標に対する注意が減少したことを反映している可能性が考えられた。ここで引用した機能画像を用いた実験研究においては、運動慣熟過程の後半や熟達した作業で後頭葉の賦活が観察されている。すなわち、運動作業の内的心像を形成することが、視運動の慣熟の鍵になる可能性が示唆される。さらに、作業の自動化において後頭葉の果たす役割の重要性を示す結果と考えられた [Box, 2003]。

以上のように、運動作業の慣熟度に応じて動員される脳部位の切り替えが起こること、すなわち脳の可塑性を再確認するものであった。

謝辞

脳循環代謝測定に際して多大な協力を賜った三浦修一研究部長、下瀬川恵久診療科長をはじめ秋田県立脳血管研究センター放射線科の皆様にご心より感謝いたします。

文献

- 1) Aizawa H, Inase M, Mushiaki H, Shima K, Tanji J. (1991) Reorganisation of activity in the supplementary motor area associated with motor learning and functional recovery. *Exp Brain Res* 84(3) : 668-671.
- 2) Box GA. (2003) An investigation into the functional anatomy of motor learning and motor memory consolidation using positron emission tomography. Thesis, Swinburne University of Technology.
- 3) Culham JC, Kanwisher NG. (2001) Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Current Opinion in Neurobiology* 11 : 157-163.
- 4) Decety J, Perani D, Jeannerod M, Bettinardi V, Tadary B, Woods R, Mazziotta JC, Fazio F. (1994) Mapping motor representations with positron emission tomography. *Nature* 371(6498) : 600-602.
- 5) Deiber MP, Wise SP, Honda M, Catalan MJ, Grafman J, Hallett M. (1997) Frontal and parietal networks for conditional motor learning: A positron emission tomography study. *J Neurophysiol* 78 : 977-991.
- 6) Deiber MP, Honda M, Ibanez V, Sadato N, Hallett M. (1999) Mesial motor areas in self-initiated versus externally triggered movements examined with fMRI: Effect of movement type and rate. *J Neurophysiol* 81 : 3065-3077.
- 7) Doyon J, Owen AM, Petrides M, Sziklas V, Evans AC. (1996) Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. *Eur J Neurosci* 8(4) : 637-648.
- 8) Frutiger SA, Anderson JR, Daly DG, Sidtis JJ, Arnold JB, Strother SC, Savoy R, Rottenberg DA. (1998) PET studies of perceptuomotor learning in a mirror-reversal paradigm. *NeuroImage* 7(4) part 2 : S962.
- 9) Grafton ST, Mazziotta JC, Presty S, Friston KJ, Frackowiak RS, Phelps ME. (1992a) Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *J Neurosci* 12(7) : 2542-2548.
- 10) Grafton ST, Mazziotta JC, Woods RP, Phelps ME. (1992b) Human functional anatomy of visually guided finger movements. *Brain* 115 : 565-587.
- 11) Hikosaka O, Sakai K, Miyauchi S, Takino R, Sasaki Y, Putz B. (1996) Activation of human presupplementary motor area in learning of sequential procedures: A functional MRI study. *J Neurophys* 76(1) : 617-621.
- 12) Iida H, Miura S, Shoji Y, Ogawa T, Kado H, Narita Y, Hatazawa J, Eberl S, Kanno I, Uemura K. (1998) Noninvasive quantitation of cerebral blood flow using oxygen-15-water and a dual-PET system. *J Nucl Med*, 39 : 1789-1798.
- 13) Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RS, Passingham RE. (1994) Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J Neurosci* 14(6) : 3775-3790.
- 14) Jenkins IH, Jahanshahi M, Jueptner M, Passingham RE, Brooks DJ. (2000) Self-initiated versus externally triggered movements. II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow. *Brain* 123(Pt 6) : 1216-1228, 2000.
- 15) Jueptner M, Stephan KM, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RSJ, Passingham RE. (1997a) Anatomy of motor learning. I. Frontal cortex and attention to action. *J Neurophysiol* 77 : 1313-1324.
- 16) Kanno I, Iida H, Miura S, Murakami M, Takahashi K, Sasaki H, Inugami A, Shishido F, Uemura K. (1987) A

- system for cerebral blood flow measurement using an $H_2^{16}O$ autoradiographic method and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 7 : 143-153, 1987.
- 17) Kanno I, Iida H, Miura S, Murakami M. (1991) Optimal scan time of oxygen-15 labeled water injection method for measurement of cerebral blood flow. *J Nucl Med* 32(10) : 1931-1934.
 - 18) Kawashima R, Roland PE, O'Sullivan BT. (1995) Functional anatomy of reaching and visuomotor learning: a positron emission tomography study. *Cereb Cortex* 5(2) : 111-122.
 - 19) Kosslyn SM, Pascual-Leone A, Felician O, Camposano S, Keenan JP, Thompson WL, Ganis G, Sukel KE, Alpert NM. (1999) The role of area 17 in visual imagery: convergent evidence from PET and rTMS. *Science* 284 : 167-170.
 - 20) Kurata K, Tsuji T, Naraki S, Seino M, Abe Y. (2000) Activation of the dorsal premotor cortex and pre-supplementary motor area of humans during an auditory conditional motor task. *J Neurophysiol* 84 : 1667-1672.
 - 21) Mesulam MM. (1981) A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol* 10(4) : 309-25.
 - 21) Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, Kuhl DE. (1994a) Anatomical standardisation: linear scaling and non-linear warping of functional brain images. *J Nucl Med* 35(9) : 1528-1537.
 - 22) Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, Ishihara M, Kuhl DE. (1994b) Stereotactic PET atlas of the human brain: aid for visual interpretation of functional brain images. *J Nucl Med* 35 : 949-954.
 - 23) Petersen SE, Van Mier H, Fiez JA, Raichle ME. (1998) The effects of practice on the functional anatomy of task performance. *Proc. Natl. Acad. Sci* 95 : 853-860.
 - 24) Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. (2001) A default mode of brain function. *Proc Nat Acad Sci USA* 89 : 676-682.
 - 25) Roland PE, Larson B, Lassen NA, Skinhoj E. (1980) Supplementary motor area and other cortical areas in organisation of voluntary movements in man. *J Neurophysiol* 43(1) : 118-135.
 - 26) Shadmehr R, Holcomb HH. (1997) Neural correlates of motor memory consolidation. *Science*, 277 : 821-825.
 - 27) Shadmehr R, Brashers-Krug T. (1997) Functional stages in the formation of human long-term motor memory. *J Neurosci* 17(1) : 409-419.
 - 28) Sparing R, Mottaghy FM, Ganis G, Thompson WL, Topper R, Kosslyn SM, Pascual-Leone A. (2002) Visual cortex excitability increases during visual mental imagery; a TMS study in healthy human subjects. *Brain Res* 938(1-2) : 92-97.
 - 29) Van Horn JD, Gold JM, Esposito G, Ostrem JL, Mattay V, Weinberger DR, Berman KF. (1998) Changing patterns of brain activation during maze learning. *Brain Research* 793 : 29-38.
 - 30) Van Mier H, Tempel LW, Perlmutter JS, Raichle ME, Petersen SE. (1998) Changes in brain activity during motor learning measured with PET: Effects of hand of performance and practice. *J. Neurophysiol* 80 : 2177-2199.

Imaging of the functional anatomy of motor learning and motor memory consolidation using positron emission tomography

Ken Nagata, M.D., David K. Wright, B. Eng and Georgia A. Box, Ph.D.

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

Abstract

This study was designed to investigate the processes of motor learning and motor memory consolidation. 30 healthy right-handed male normal volunteers performed a motor learning task, which consisted of a series of tracing trials under mirrored visuomotor conditions, using their non-dominant left hand. A series of ten PET scans were conducted over the course of the learning process using ¹⁵O labelled water. Significant regions of activation during the early stages of learning were revealed in the right premotor cortex (BA 8), the right pre-supplementary motor cortex (BA 6), the right prefrontal cortex (BA 10), bilateral inferior parietal cortex (BA 40), the right temporal lobe (BA 20 and 21), the anterior cingulate (BA 32), and the left cerebellum (lobe VI). Significant regions of activation during the late stages of learning were observed in the primary motor cortex (BA 4), the supplementary motor cortex (BA 6), bilateral occipital cortex including the lingual gyrus (BA 17 and 18), cuneus (BA 17 and 18), precuneus (BA 7 and 31), and the posterior cingulate (BA 23, 29 and 31), and the left cerebellum (lobe V). These PET data support the hypothesis that brain regions involved in motor control change throughout the learning process.

Key words: plasticity, motor learning, positron emission tomography: PET, brain activation, posterior cingulate gyrus, cuneus

脳卒中による Pure motor monoparesis

佐藤 美佳 長田 乾 鈴木 明文

要旨：脳卒中により Pure motor monoparesis (PMM) を呈した症例について、急性期の頭部 MRI 拡散強調画像を用いて検討した。5年間の脳梗塞、脳出血連続症例 3,226 例中、PMM は 32 例(約 1%；上肢 26 例，下肢 6 例)で、31 例は脳梗塞，1 例のみ脳出血であった。上肢の PMM の責任病巣は、放線冠や半卵円中心や中心前回に、下肢の PMM は内包後脚—放線冠後部に多く認められた。9 例で 2 つ以上の多発性の病巣を認めた。発症機序による検討では、動脈原性塞栓 8 例 (25%)，心原性塞栓 7 例 (21.9%) と約半数が塞栓性機序であった。抗血小板，抗凝固療法を開始したが，約 2.9 年の観察期間において 7 例 (21.9%) が脳梗塞を再発した。PMM は，小梗塞でも塞栓性機序が稀ではなく，再発のリスクも考え，的確な診断と治療が必要である。

Key words : pure motor monoparesis, 脳卒中, 拡散強調画像, 塞栓性機序, 再発
(脳卒中 27: 396—401, 2005)

Pure motor monoparesis (PMM) は，片側性の上肢または下肢に限局した運動障害を特徴として知られているが，脳血管障害によるものは比較的まれとされている。Magnetic resonance imaging (MRI) を用いた画像診断の進歩により，頭部 Computed tomography (CT) では，これまで判断しにくかった PMM の責任病巣が診断できるようになった¹⁾。

我々は 2000 年 3 月から 2005 年 3 月まで 5 年間の急性期脳卒中症例のうち，PMM を呈した連続例 32 例について，MRI 拡散強調画像を用いて責任病巣を診断し，臨床的特徴や発症機序について検討した。

対象および方法

2000 年 4 月から 2005 年 3 月まで当院に入院した急性期脳卒中患者連続例のうち，片側性の上肢または下肢のみに限局した運動障害を呈した 32 例を対象とした。

全例とも初診時に単純頭部 CT を行い，脳梗塞と判断した症例は，直ちに頭部 MRI 拡散強調画像 (1.5 Tesla, echo planar TR 4,000 ms, TE 100 ms, b 値 1,000s/mm²)，T₂ 強調画像，頭蓋内 MR angiography

(MRA) を行った。

麻痺の判定については主治医が行い，手回内試験陽性や腕偏位試験陽性，第 5 指徴候陽性，安静時での下肢の外旋位，下肢バレー検査での僅かな左右差などの軽微な麻痺も麻痺ありと判断した。また，軽微でも構音障害や顔面神経麻痺を呈した症例は，対象外と判断した。脳梗塞が疑われてもペースメーカー装着など MRI が施行できない症例も除外した。一過性脳虚血発作症例は，拡散強調画像でも病巣が判断できない症例があったため，除外した。

入院時の頭部 CT，MRI に加えて頸部 MRA，頸部超音波検査，脳血管撮影，経胸壁心臓超音波検査，経食道心臓超音波検査，24 時間ホルター心電図を行った。対象となった 32 例中，頸部 MRA・頸部超音波検査の施行率は 83.9%，24 時間ホルター心電図が 67.7%，脳血管撮影が 25.8% で，これらの結果より主治医が，発症機序を心原性塞栓，細動脈性，動脈原性塞栓，原因不明の 4 型に分類した。

症状の責任病巣を頭部 CT，MRI にて判断し，過去の文献 (TOAST)²⁾ に沿って病型を分類した。退院時に Barthel index および NIH Stroke Scale にて症状を判定した。

秋田県立脳血管研究センター脳卒中診療部
(2005 年 8 月 1 日受付，2005 年 11 月 3 日受理)

Table 1 Lesion location

全症例，上肢の PMM，下肢の PMM の責任病巣について．上肢は放射冠や半卵円中心，下肢は内包が多い

	Total (n = 32)	Upper limb (n = 26)	Lower limbs (n = 6)
<i>Subcortical region</i>			
Corona radiata, Centrum semiovale	12 (37.5%)	11 (42.3%)	1 (16.7%)
Internal capsular	7 (21.9%)	3 (11.5%)	4 (66.7%)
Watershed	1 (3.1%)	1 (3.8%)	
<i>Cortical region</i>			
Cortical br. of MCA (multiple)	4 (12.5%)	3 (11.5%)	1 (16.7%)
Precentral sulcus	4 (12.5%)	4 (15.4%)	
Postcentral sulcus	2 (6.3%)	2 (7.7%)	
Pre & post central sulcus	1 (3.1%)	1 (3.1%)	
<i>Hemorrhage</i>	1 (3.1%)	1 (3.8%)	

Table 2 The mechanism of pure motor monoparesis (PMM)

PMM の発症機序について．

	this study	Paciaroni ³⁾	Castaldo ⁴⁾
PMM in stroke	1% (32/3,226)	2.5% (51/2,003)	0.7% (35/4,818)
Artery to artery	25% (8/32)	9.8% (5/51)	34.3% (12/35)
Cardiac embolism	21.9% (7/32)	15.7% (8/51)	45.7% (16/35)
Small artery	40.6% (13/32)	39.2% (20/51)	17.1% (6/35)
Unknown	9.4% (3/32)	17.6% (9/51)	2.9% (1/35)
Hemorrhage	3% (1/32)	23.5% (12/51)	*

結 果

2000年4月から2005年3月まで当院に入院した急性期脳卒中患者連続例3,226例(脳出血692例，脳梗塞2,534例)中，32例に上肢または下肢のPMMを認めた(0.99%，平均年齢69.8歳，男性65.6%)．31例が脳梗塞で，1例のみが脳出血であった．上肢が26例(81%)，下肢が6例(18.8%)で，左側が14例(43.8%)，右側が18例(56.3%)であった．合併症として高血圧は20例，糖尿病は8例，高脂血症は13例に認められた．虚血性心疾患の合併は2例であった．6例は今回の発症以前に脳梗塞の既往(後遺症を残さず完全回復)があり，抗血小板剤や抗凝固療法中の再発例であった．触，温，痛覚には左右差を認めないが，軽度の異常知覚が4例で認められ，発症より数日以内に消失した．平均在院日数は15.8日(7日から45日)で，退院時には3例をのぞき，Barthel index 90以上と短期間で症状は軽

快し，22例ではNIHSS0で退院した．

責任病巣の局在について比較した(Table 1)．脳梗塞31例中24例は，1.5cm以下の小梗塞であり，9例は拡散強調画像で2つ以上の多発性の新鮮梗塞を認めた．病巣部位としては，放射冠や半卵円中心など皮質下が12例(脳出血1例を含めた32例中37.5%)と最も多く，次いで中大脳動脈(MCA)皮質枝11例(34.4%)，内包や基底核が7例(21.9%)であった(Table 1)．

PMMを上肢と下肢に分けて，病巣の局在を評価すると，上肢では放射冠や半卵円中心など皮質下が11例(42.3%)，中心前回が4例(15.4%)に認められた．下肢のPMM6例中，4例が内包後脚—放射冠後部に病変が存在した．

発症機序による検討では，動脈原性塞栓8例(25%)，心原性塞栓7例(21.9%)，細動脈性13例(40.6%)，原因不明3例(9.4%)で，塞栓性機序が15例(46.9%)と約半数であった(Table 2)．

脳出血は 1 例のみで、頭頂—後頭葉に出血が認められた。

後療法として、塩酸チクロピジンとアスピリン 11 例、アスピリンのみ 8 例、ワルファリン 4 例、塩酸チクロピジン 3 例、ワルファリンとアスピリン 2 例、ワルファリンと塩酸チクロピジンとアスピリン 2 例、ワルファリンと塩酸チクロピジンと塩酸サルボグレラート 1 例が開始された。

退院から 2005 年 3 月 31 日まで、平均 1,048.7 日 (147 日から 1,853 日) の追跡しえた観察期間において 7 例 (21.9%) が脳梗塞を再発し、再度入院した。このうち 2 例は抗血小板、抗凝固療法を開始したにもかかわらず、観察期間中さらに 2 回の脳梗塞を繰り返した。

考 察

今回の我々の検討では、脳梗塞、脳出血の症例中約 1% に PMM が認められた (Table 2)。Paciaroni らの報告³⁾では 2.5% と報告されているが、これらの症例 (51/2,003 例) の中には、4 例の軽度のめまいと 9 例の構音障害が含まれていた。我々の症例では軽微でも構音障害を認める症例や触、温、痛覚で左右差を認める感覚障害の症例は除外しており、PMM として軽微な症状をどこまで含めるかにより、頻度が異なると思われた。Castaldo らの 4,818 例中 35 例 (0.7%) は、言語、顔面の麻痺などを全く認めない症例のみを対象としており、我々の結果と同程度であった⁴⁾。

我々の結果では、ほとんどの症例が 1.5cm 以下の小梗塞であり、拡散強調画像は診断に非常に有効であった。過去の報告でも、MRI 拡散強調画像の有効性については報告されており^{4,5)}、CT では判断しにくい病早期の診断に有用であった。

病巣の局在としては、MCA の深部穿通枝である放線冠や半卵円中心が最も高頻度であり、次いで中心前回であった。Paciaroni ら³⁾の報告でも同様の結果であった。上肢の PMM の病巣局在については、下頭頂葉角回—皮質下⁶⁾と中心前回の障害⁷⁾という報告がある。Takahashi らも、cortical motor hand area は、central sulcus の前壁の中央から下部に存在すると報告している⁸⁾。

fMRI の研究では、primary motor hand function は中心前回の把手状の領域、“precentral knob” “hand knob” といわれる領域に局在している⁷⁾。拡散強調画像を用いた過去の我々の報告⁹⁾でも、約半数で中心前回の把手状大脳皮質領域やその周囲に病巣が認められ

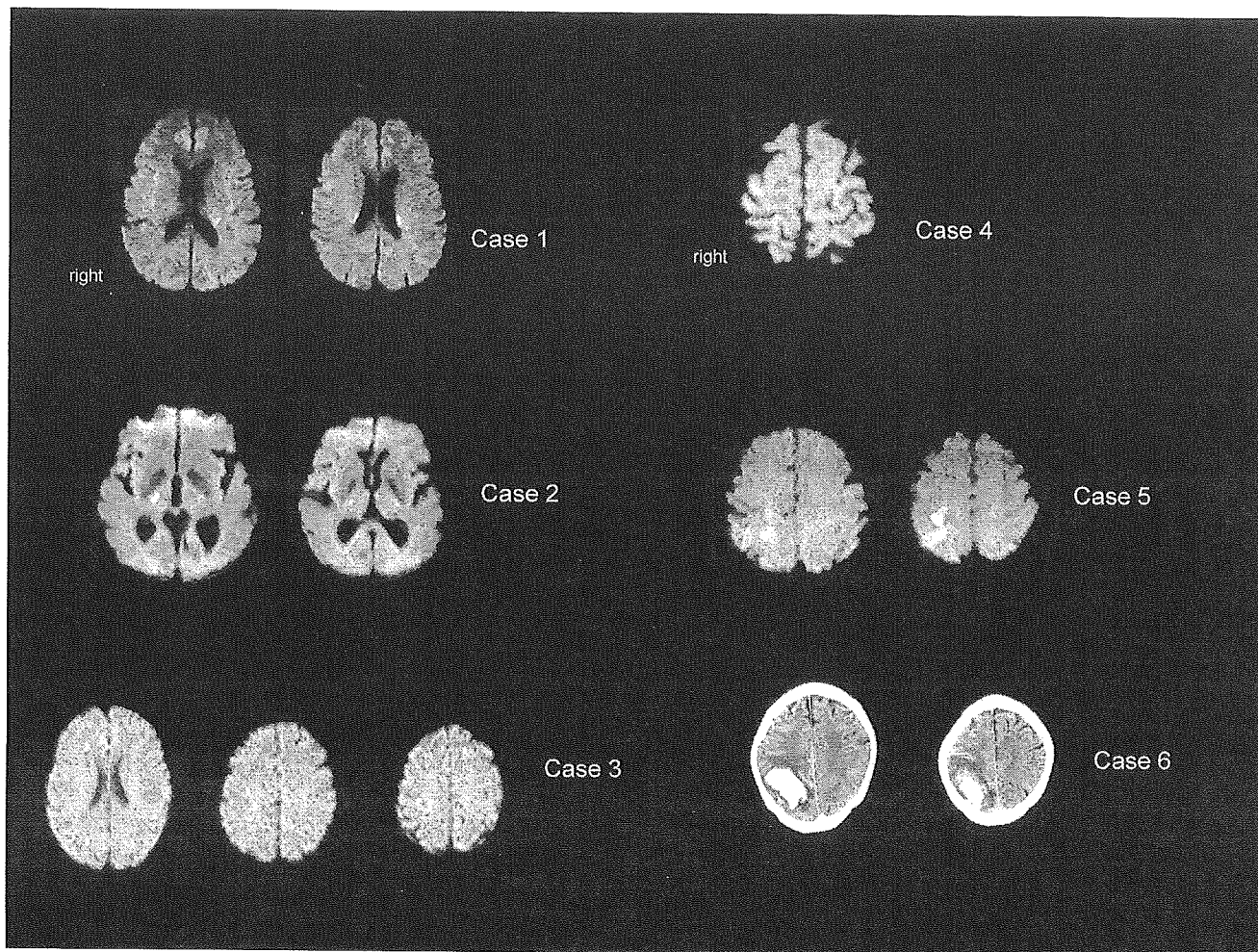
た。上肢のみの PMM14 例の報告⁵⁾では、全例が中心前回の把手状大脳皮質領域およびその周囲が、責任病巣としており、11 例が塞栓性機序と報告されている。また、中心前回の直下の白質は皮質脊髄路が走行しており^{10,11)}、小さな病巣でも PMM を生じると考えられる。

一方、下肢の PMM は、6 例と少なく、4 例は内包後脚—放線冠後部のラクナ梗塞が責任病巣であった。下肢の単麻痺は、これまで前大脳動脈 (ACA) 領域の梗塞が知られており、特に前中心回の内側後部、運動前野や補足運動野の侵襲で生じると言われている¹⁰⁾。

しかし、最近では皮質下、とくに内包の報告も散見される^{3,10,12)}。Paciaroni ら³⁾は内包、特に後方では上肢より下肢の PMM が多いと指摘している。Maeder-Ingvar ら¹²⁾の 195 症例の monoparesis の検討では、下肢の monoparesis 30 症例中、病巣は ACA 領域が 43%、MCA が 23%、皮質下が 27% と報告している。一般的には、内包後脚は pure motor stroke の原因となるが、内包の支配動脈として MCA、前脈絡叢動脈などの variation の存在が推察されており¹⁰⁾、variation により上肢や顔面には生じず、下肢のみの麻痺が生じる症例が存在すると考えられる。今回、我々の結果では、内包病変が多い結果となったが、下肢の PMM では、従来の ACA 領域に加え内包病変にも注意が必要である。

発症機序による検討では、動脈原性塞栓 8 例 (25%)、心原性塞栓 7 例 (21.9%) と約半数が塞栓性機序であった (Table 2)。動脈原性塞栓と診断した 8 症例中、頭蓋内 MRA、頸部 MRA/頸部超音波検査は全例で行われ、脳血管造影は 25.8%、24 時間ホルター心電図は 67.7% で施行された。これらの検査結果より、心原性塞栓が否定的であり、主要血管の高度狭窄例や拡散強調画像で多発性の新鮮梗塞が認められ頸部エコー上、ソフトプラークが疑われる症例を、各主治医が動脈原性塞栓と診断した。Castaldo ら⁴⁾は塞栓性機序が 80%、Paciaroni ら³⁾は心原性 15.7%、動脈硬化性 9.8% と報告しており、報告によって塞栓性機序の頻度には、ばらつきがみられた。頭蓋内、頸部 MRA、頸部超音波検査、24 時間ホルター心電図など検査の施行率により、発症機序の頻度は異なると思われた。

また、発症機序不明例が我々の症例では 9.4%、Paciaroni ら³⁾でも 17.6% に認められた。短期間の検索では、塞栓源を捉えきれない可能性があり、経過観察が重要である。



(Case1 から Case5 は MRI 拡散強調画像, Case6 は単純頭部 CT 画像)

Case 1 ; 70 歳男性, 右下肢の PMM で発症, 左放線冠後部および対側同部位にも淡い高信号を認める. 心房細動を有する心原性塞栓症例.

Case 2 ; 67 歳女性, 左下肢の PMM で発症, 右内包後脚に新鮮梗塞を認める. 右内頸動脈に soft plaque を認め, 動脈原性塞栓が疑われる.

Case 3 ; 64 歳男性, 左上肢の PMM で発症, 右中大脳動脈と前大脳動脈, 中大脳動脈と後大脳動脈, 中大脳動脈の皮質-髄質枝の境界領域に多発性の新鮮梗塞を認める. 右内頸動脈海綿静脈洞一床上部にかけ狭窄を認め, 動脈原性塞栓が疑われた. 塩酸チクロピジン, アスピリンを開始したが, 4 年後に同じ左中大脳動脈領域に多発性梗塞を再発した.

Case 4 ; 79 歳女性, 左上肢の PMM で発症, 右中大脳動脈皮質枝に梗塞を認めるが塞栓源の検索では異常所見なく, 発症機序は不明.

Case 5 ; 78 歳男性, 左上肢の PMM で発症, 右中心前回, 後回に多発性の梗塞を認める. 血管造影では全体の動脈硬化性病変が強く, 右内頸動脈に filling defect を認めたこと, ホルター心電図や経食道心臓超音波検査などで心原性塞栓源が認められなかったことより, 動脈原性塞栓が疑われた.

Case 6 ; 76 歳女性, 右上肢のみの PMM で発症, 高血圧を合併していた.

予後については, Castaldo ら⁹⁾の報告では, 34/35 例が良好な回復で, 日常生活では行動制限なく退院していた. 我々の結果でも退院時には, ほとんどの症例

が回復しており, 予後良好であった. しかし, 我々が追跡しえた約 2.9 年の観察期間において 7 例 (21.9%) が脳梗塞を再発した. 6 例がすでに脳梗塞の既

往があったことを考えると, 13 例で 2 回以上の脳卒中の既往となる. Castaldo ら⁴⁾の報告でも, 平均 1.7 年の追跡観察において脳卒中再発リスクが 14% と報告しており, 再発には注意が必要である.

一施設での後ろ向き研究であり, 限界があるが, PMM は, 脳血管障害では約 1% と稀であり, MRI 拡散強調画像を行うことで早期の病巣の診断が可能であった. 上肢の PMM は放線冠や半卵円中心や中大脳動脈 (MCA) 皮質枝に病変を多く認めた. また 2.9 年の観察期間中, 21.9% の再発を認めた. PMM は小梗塞でも塞栓性機序が稀ではなく, 再発のリスクも考え, 的確な診断と治療が必要である.

ご協力いただいた脳卒中診療部および放射線科の医師, 技師の皆様に深謝いたします.

文 献

- 1) Tei H : Monoparesis of the right hand following a localised infarct in the left "precentral knob". *Neuroradiology* 41 : 269—270, 1999
- 2) Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al : Classification of subtype of acute ischemic stroke : definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 24 : 35—41, 1993
- 3) Paciaroni M, Caso V, Milia P, et al : Isolated monoparesis following stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 : 805—807, 2005
- 4) Castaldo J, Rodgers J, Rae-Grant A, et al : Diagnosis and neuroimaging of acute stroke producing distal arm monoparesis. *J Stroke and Cerebrovasc Dis.* 12 (6) : 253—258, 2003
- 5) Gass A, Szabo K, Behrens S, et al : A diffusion-weighted MRI study of acute ischemic distal arm paresis. *Neurology* 57 : 1589—1594, 2001
- 6) Timsit S, Logak M, Manai R, et al : Evolving isolated hand palsy : a parietal lobe syndrome associated with carotid artery disease. *Brain* 120 : 2251—2257, 1997
- 7) Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, et al : Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain* 120 : 141—157, 1997
- 8) Takahashi N, Kawamura M, Araki S : Isolated hand palsy due to cortical infarction : Localization of the motor hand area. *Neurology* 58 : 1412—1414, 2002
- 9) 佐藤美佳, 長田 乾, 渡引康公ら : 上肢単麻痺を呈する脳梗塞の拡散強調画像による病巣診断. *脳卒中* 23 : 200—203, 2001
- 10) Schneider R, Gautier JC : Leg weakness due to stroke. Site of lesions, weakness patterns and causes. *Brain* 117 : 347—354, 1994
- 11) Kohno Y, Ohkoshi N, Shoji S : Pure motor monoparesis of a lower limb due to a small infarction in the contralateral motor cortex. *Clin Imaging* 23 : 149—151, 1999
- 12) Maeder-Ingvar M, Melle G, Bogousslavsky J : Pure monoparesis. A particular stroke subgroup? *Arch Neurol* 62 : 1221—1224, 2005

Abstract

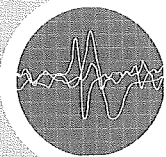
Pure motor monoparesis following stroke

Mika Sato, M.D., Ken Nagata, M.D. and Akifumi Suzuki, M.D.
Department of Stroke Care Unit,
Research Institute for Brain and Blood Vessels, Akita

Purpose : To study the localization, underlying cause, and prognosis of acute stroke with pure motor monoparesis (PMM). Methods : Patients with motor paresis of only one limb were included consecutively in the present study. We excluded mild dysarthria and vertigo. We determined the stroke location using brain CT and diffusion-weighted images obtained by magnetic resonance imaging. Results : 32 patients among 3,226 acute stroke patients (0.99%) had PMM, and only 1 case demonstrated intracerebral hemorrhage. Cardiac embolism was the cause of stroke in 21.9%, an artery-to-artery mechanism in 25%, and small artery disease in 40.6%. Most of the ischemic lesions were in the subcortical territory of the middle cerebral artery, the corona radiata, or the centrum semiovale (12/32). 11 of the 32 were in the cortical territories or the watershed region. Although the prognosis for recovery is good, the recurrent stroke risk was 21.9% over a 2.9-year mean follow-up period.

Conclusion : PMM is a rare symptom in stroke patients and half of the cause is an embolic mechanism.

(Jpn J Stroke 27 : 396—401, 2005)



障害からみた

臨床神経生理検査の組み立て方

連載目次	
1	認知機能障害(1)
2	認知機能障害(2)
3	感覚障害
4	運動麻痺(1)
5	運動麻痺(2)
6	運動麻痺(3)
7	運動麻痺(4)
8	運動麻痺(5)
9	不随意運動
10	痙縮・固縮
11	自律神経障害
12	平衡機能障害

認知機能障害(2)

脳機能画像(PET, SPECT)

長田 乾¹⁾

key words : PET, SPECT, 脳梗塞, アルツハイマー病

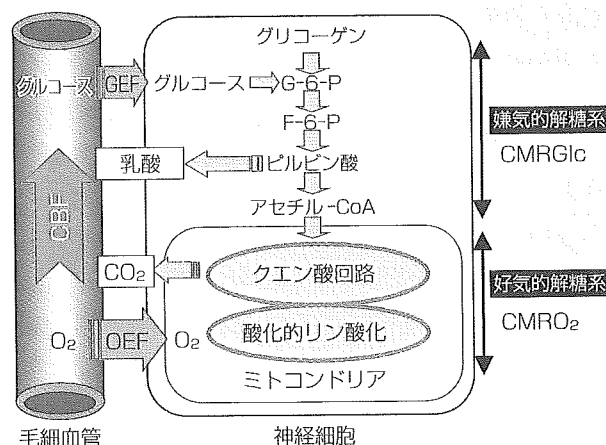
はじめに

X線CTやMRIによる画像診断が普及した今日では、たとえば優位半球前頭葉後部の病変により運動失語を生じるといった病態も日常診療において容易に把握できるようになり、こうした画像診断は、剖検所見に基づいて確認された高次脳機能の局在を再確認するものである。しかしながら、脳虚血などにおいて脳血流量が低下して失語症などの巣症状を呈する場合には、脳細胞に機能的障害が生じ神経症状を呈するものの脳組織ははまだ壊死には至っていない機能的な脳障害と、脳細胞の壊死すなわち非可逆的脳損傷を意味する器質的な障害が存在する。X線CTやMRIでとらえる病巣は、後者の脳組織にすでに非可逆的な器質的変化である。一方、Positron Emission Tomography (PET)やSingle Photon Emission Computed Tomography (SPECT)を用いて脳病態を解析する意義は、前者すなわち機能的な脳障害の分布をとらえるところにある。PETやSPECTにて脳循環代謝量の低下としてとらえられる機能的病巣はX線CTやMRIで観察される器質的病巣の範囲よりもはるかに広く存在する。本稿では、認知機能障害に関連したPETやSPECTによる画像診断について概説する。

脳循環・エネルギー代謝の特徴

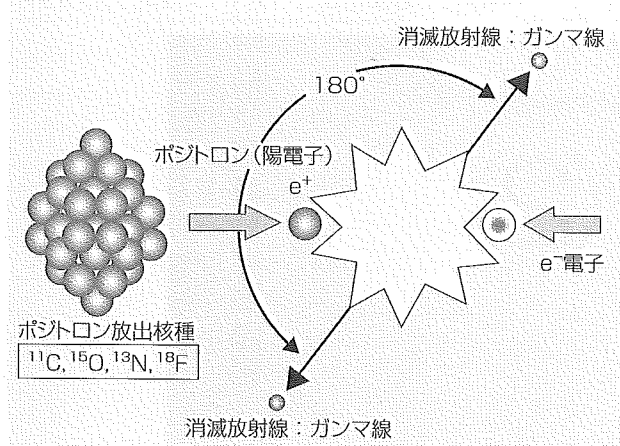
脳重量は体重のわずか2%程度にすぎないが、脳酸素代謝は全身の酸素消費の20%に達する。脳のエネルギー代謝は、グルコースのリン酸化からアセチルCoAまでの酸素を必要としない嫌氣的解糖系と、エネルギー効率に優れたクエン酸回路および電子伝達系と共役する酸化的リン酸化による好氣的解糖系から成り立っている(図1)。このように脳の活動エネルギーのほとんどはグルコースの酸化代謝により支えられているが、脳組織では酸化基質(グルコース)の貯蔵は極めて少ない。脳は血流からのグルコースと酸素の持続的な供給を常に必要としている。

■ 図1 脳エネルギー代謝と脳循環代謝諸量の相互関係



¹⁾ 秋田県立脳血管研究センター 神経内科

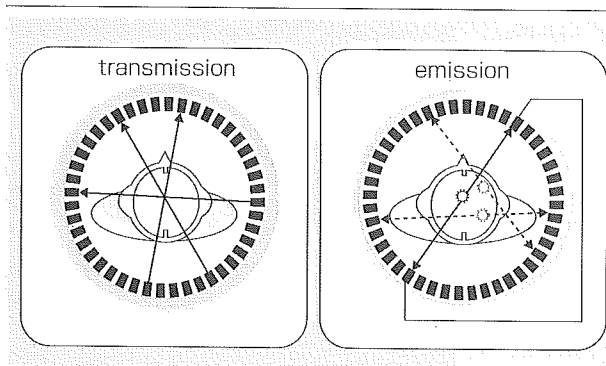
■ 図2 PETの原理



PETによる脳循環代謝測定

PETを用いた脳循環代謝諸量の測定には、 ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{18}F などのポジトロン(陽電子)放出核種で標識された化合物をトレーサとして用いる。陽電子放出核種は、きわめて短寿命で、 ^{15}O の半減期は約2分、 ^{11}C では約20分であることから、間隔の短い繰り返し測定に有用である。こうした陽電子放出核種は、生体を構成する元素であり、さまざまな代謝物質を標識することができる。核種から放出される陽電子は、生体内での飛程はわずか数ミリ程度で、放出されると直ちに近くにある電子と衝突して消滅する。この際に電子の質量に相当するエネルギーを有する消滅放射線(ガンマ線)を2本、互いに180度の方向に放出する(図2)。このガンマ線を、向かい合わせに置いた1対の検出器が同時に検出することによって、核種の正確な位置情報を得ることができる。このようにして測定した体内に存在するポジトロン放出核種アイソトープ濃度を、動脈血中のアイソトープ濃度と比較することによって、測定すべき化合物の生体内の濃度分布を定量的に得ることが可能となる。PETでは、外部線源を用いて各被験者ごとに放射線の透過比率をあらかじめ測定(transmission scan)して吸収補正を行ったうえで、放射線薬剤投与後に体内からのガンマ線をポジトロンカメラにより測定(emission scan)し、動脈血中の放射線濃度との比較によって、測定すべき化合物

■ 図3 PETにおけるTransmission ScanとEmission Scan, 同時計測回路



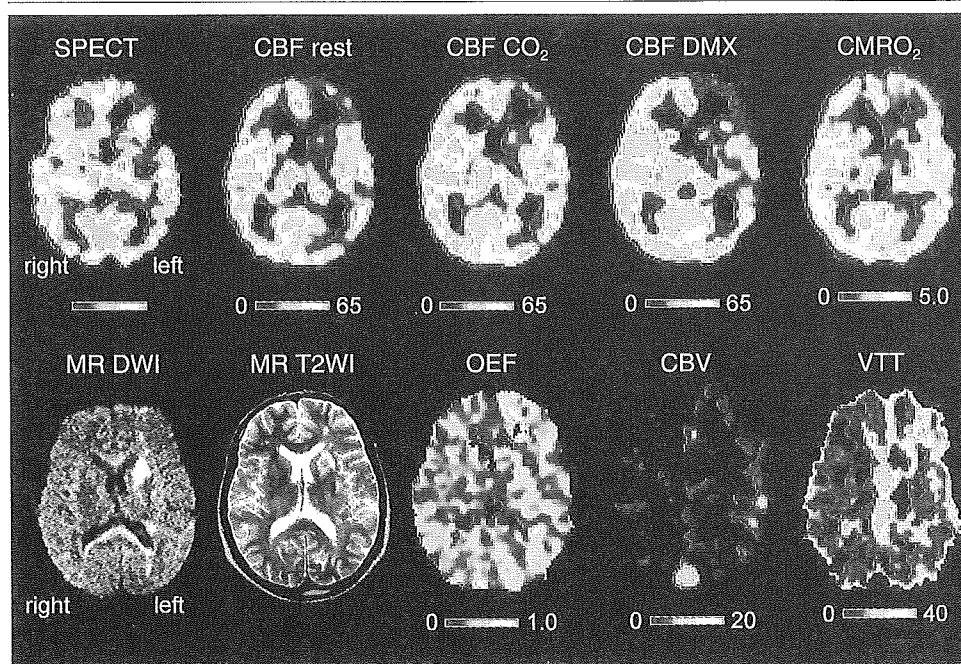
の生体内の濃度分布を定量的に解析する(図3)。ポジトロンCTに用いられる核種の投与量は、重量に換算するとごく微量であり、しかも半減期が極めて短いために、被験者に対する被曝量も少なくすむ。

脳血流量(Cerebral Blood Flow: CBF): 平衡映像法では、 ^{15}O で標識した微量の二酸化炭素(C^{15}O_2)を持続吸入すると、肺の炭酸脱水素酵素の働きで、水(H_2^{15}O)に変化して脳に達する。脳で水(H_2^{15}O)の供給と洗い出しが平衡状態となったところで、アイソトープ濃度を測定し脳血流量を求める。また、酸素標識水(H_2^{15}O)を直接静注する方法では、約90秒間でCBFを測定することが可能で、繰り返し測定に應用されている^{1,2)}。

脳酸素消費量(Cerebral Metabolic Rate of Oxygen: CMRO₂): ^{15}O で標識した酸素($^{15}\text{O}_2$)を吸入すると、肺でヘモグロビンと結合して脳に運ばれる。脳ではヘモグロビンから解離して脳組織に取り込まれ、ヘモグロビンに結合した残りの酸素($^{15}\text{O}_2$)はそのまま再循環する。こうした平衡状態で、脳に運ばれるヘモグロビンに結合した $^{15}\text{O}_2$ のうち脳組織に取り込まれるものの割合(酸素摂取率: Oxygen Extraction Fraction: OEF)を求め、さらに脳血流量(CBF)、脳血液量(Cerebral Blood Volume: CBV)、動脈中の酸素含量からCMRO₂を算出する。CMRO₂は、主に好氣的糖代謝、すなわちクエン酸回路を中核とするエネルギー代謝を反映する^{2,3)}。

脳グルコース消費量(Cerebral Metabolic Rate of Glucose: CMRGlc): グルコースは、脳組織

■ 図4 左中大脳動脈閉塞により失語症と右片麻痺を呈した脳梗塞例のMRI, SPECT, PET 所見



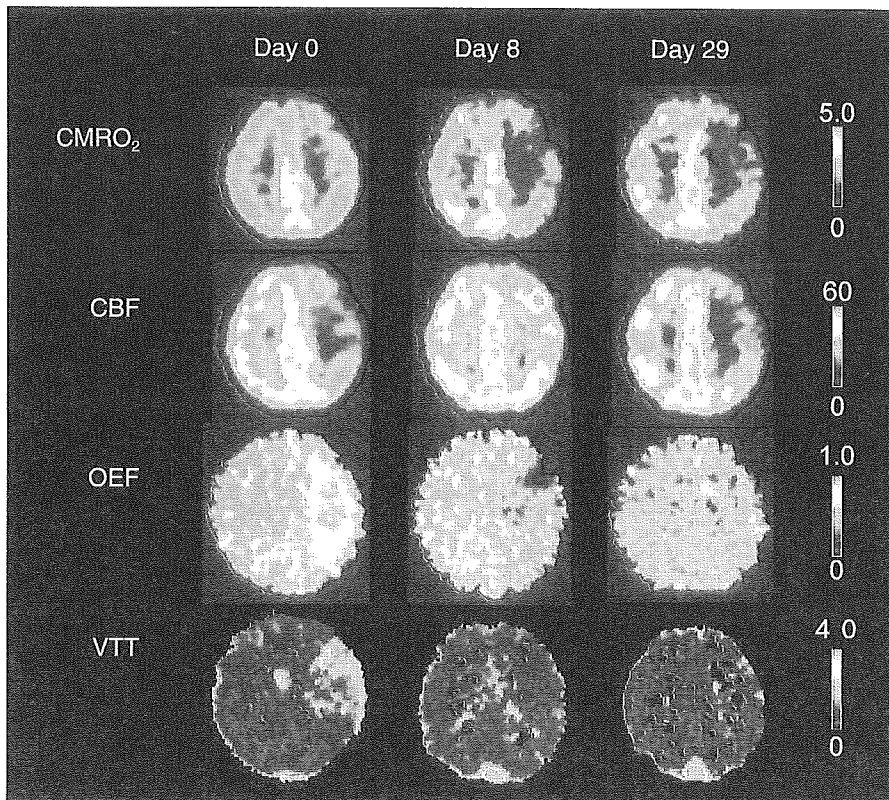
に取り込まれ、リン酸化され、解糖系、クエン酸回路により速やかに代謝される。これに対して、デオキシグルコースは、脳組織に取り込まれてリン酸化はするものの、それ以上は代謝されず、脳組織内にとどまるために、¹⁸Fで標識したデオキシグルコース (FDG) を投与して、その脳内のアイソトープ濃度を測定することにより、CMRGlCを求めることができる⁴⁾。CMRGlCは、主に嫌氣的解糖系エネルギー代謝を反映する。最近ではFDGが、糖代謝のさかんな組織に取り込まれることを利用して、PETの全身スキャンにより癌の診断がさかんに行われている

図4に、左中大脳動脈閉塞により失語症と右片麻痺を呈した脳梗塞例のMRI, SPECT, PET所見を示す。MRT2強調画像(T2WI)で淡い高信号、拡散強調画像(DWI)では明瞭な高信号の小病変が左尾状核頭部に認められる。SPECTでは左尾状核頭部から基底核、左前頭葉皮質・皮質下にかけての低灌流がみられる。PETによる安静時のCBF(CBF rest)およびCMRO₂は、左半球でび漫性に低下し、左基底核から左前頭葉皮質・皮質下で著しく低下している。炭酸ガス吸入時のCBF画像(CBF CO₂)は、右半球では明らかな血流増加が認められるが、左前頭葉では血流の増加はわず

かである。アセタゾラミド静注後のCBF(CBF DMX)は、右半球でCBFは著しく増加し、左前頭葉では逆に安静時よりも血流が減少する脳内盗血 (intracerebral steal) 現象が観察される^{5, 6)}。酸素摂取率(OEF)は左前頭葉を中心に増加、相対的な貧困灌流症候群とみなされる。脳血液量(CBV)は、左半球でび漫性に増加し、CBVをCBFで除して得られる血管通過時間(VTT)は、左基底核から左前頭葉で延長しており、脳血管拡張状態を反映している⁷⁾。

貧困灌流症候群と贅沢灌流症候群：健常者の安静状態ではCBFとCMRO₂はほぼ並行しているが、脳梗塞の病期によってはCBFとCMRO₂が必ずしも並行しない病態も存在する。図5に左中大脳動脈閉塞症例におけるPET所見の経時的変化を示す。脳梗塞超急性期には血管閉塞によりCBFは低下するが、OEFが亢進しCMRO₂の低下は軽度にとどまっている状態があり、misery perfusion syndrome (貧困灌流症候群)とよばれる⁸⁾。これに対して亜急性期にはCMRO₂は低下するが、CBFは局所の血管透過性亢進、血管新生、細胞浸潤などの要因で増加し、OEFが低下して相対的にCBFが過剰な状態が存在する。これはluxury perfusion syndrome (贅沢灌流症候群)とよ

■ 図5 左中大脳動脈閉塞症例における PET 所見の経時的変化：貧困灌流症候群と贅沢灌流症候群



■ 図6 左内頸動脈閉塞症例の PET 画像：ダイアスキシス



ばれ、この時期の CBF の増加は脳機能の回復を反映するわけではない⁹⁾。慢性期においては CBF と CMRO₂ は並行した状態に戻る。

ダイアスキシス：図6は、左内頸動脈閉塞例の CBF 画像で、主病変は左前頭葉に存在するが、脳梗塞の影響を直接うけていない右前頭葉，左視床，脳幹，右小脳半球などで有意に血流低下が観察される。脳梗塞症例などでは、対側の小脳半球など主病巣から離れた脳部位においても脳循環代謝量が有意に低下することが明らかにされ、ダイアスキシス (diaschisis)，遠隔効果 (remote effect) あるいは機能的抑制 (functional depression) など

とよばれている¹⁰⁾。ダイアスキシスは、基本的には連絡線維の障害に基づく神経細胞への興奮性のインパルスの減少が主な機序と考えられている(図7)。大脳病変の対側の小脳半球における脳循環代謝量の低下は、CCD (crossed cerebellar diaschisis) とよばれる¹¹⁾。

SPECT による脳循環測定

通常のシンチグラフィに用いられるガンマ線を放出する放射線同位元素で標識した物質を投与し、体内から放出される放射能(ガンマ線)を計測

し、多方向からの投影データをもとにX線CTの技術を応用して二次元断層画像を得る方法をSPECTという。通常のガンマ線放出核種は1回の崩壊で1個の光子(single photon)を放出することから、Single Photon Emission CTとよばれる。ここで放出されたガンマ線を被験者の周囲に配置した検出器でコリメータを通して計測するが、体内におけるガンマ線の吸収補正や散乱線の補正などが必要となる。外部線源による吸収補正や同時計測回路で特定のガンマ線のみを計測するPETに比べると、画像の分解能、定量性ともに劣るが、市販のガンマ線放出核種を利用することから検査ははるかに簡便で、しかもコストも低い(図8)。

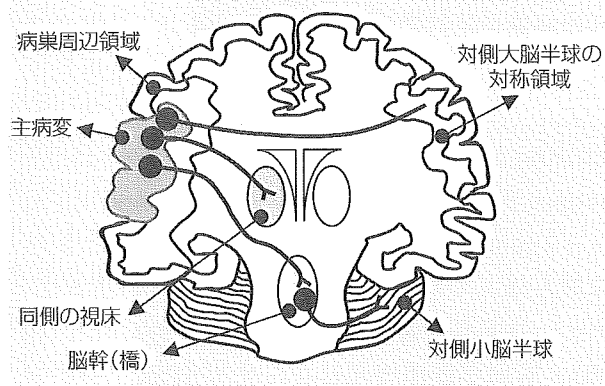
SPECTによる脳循環測定法に用いられる代表的なトレーサを表に示す。 ^{133}Xe クリアランス法は、画像の解像力は劣るがCBFの絶対値を得ることができる。 ^{133}Xe は拡散型トレーサとよばれ、

静注または吸入により投与し、血流によって脳に運ばれ脳組織に分配され、洗い出される。このときの洗い出(クリアランス)される速度から脳血流量を計算する。したがって、30秒程度の短時間に測定することが可能である。

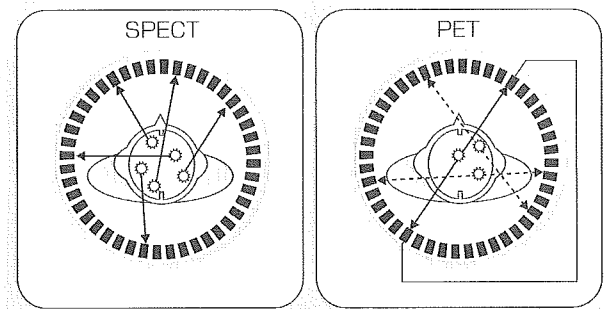
一方、解像力が良好で、基本的には脳血流量の相対値を測定する ^{123}I -IMPと $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM PAOを用いたSPECTは脳循環の画像診断法として普及している。 ^{123}I -IMP、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM PAO、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDは初回循環で組織に取り込まれ長期に滞留する性質があり、肺シンチグラフィなどで用いられる微小塞栓に類似していることから化学的微小塞栓(chemical microsphere)型のトレーサとよばれている。

静脈内に投与された ^{123}I -IMPは初回循環時に血流分布にしたがって脳組織に取り込まれ、組織内の濃度は投与後30分にはピークに達し、その

■ 図7 ダイアスキシスの病態



■ 図8 PETとSPECTの比較



■ 表 SPECTによる脳中循環測定に用いられる代表的トレーサ

標識薬剤	分類	測定項目	投与方法
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RBC	血管内トレーサ	血液量	静注
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HAS	血管内トレーサ		静注
^{133}Xe	拡散型トレーサ		吸入
^{123}I -IMP	蓄積型トレーサ	血流量	静注
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO	蓄積型トレーサ		静注
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD	蓄積型トレーサ		静注
^{123}I -IMZ	受容体リガンド	ベンゾジアゼピン受容体分布	静注
^{123}I - β -CIT	トランスポーター	節前性ドパミン取り込み	静注
^{123}I -SCH23982	受容体リガンド	ドパミン D1 受容体分布	静注
^{123}I -IBZM, ^{123}I -IBF	受容体リガンド	ドパミン D2 受容体分布	静注
^{123}I -IQNB	受容体リガンド	ムスカリン性アセチルコリン受容体分布	静注