

■シンポジウム 脳血管障害と脳変性疾患による巣症状

新しい方法による検討

中村重信* 亀井英一* 三森康世*

要旨：脳血管障害や脳変性疾患では種々の巣症状が認められる。巣症状と障害部位との関連性を追求する際、以前は症状と剖検脳の病変の関係が検討され、脳の部位の機能分担が明らかにされてきた。ただ、剖検脳は死亡時の終末状態を示すもので、症状のあった時の病変とは限らない。現在、X線CT, MRI, SPECT, PETによる脳の形態学的、機能的異常と症状発現の関係が検討されている。最近、functional imaging とくにMRIを用いた脳の deoxyhemoglobin 濃度の測定、聴性中間反応などの誘発脳波、脳磁図、受容体のリガンドによる mapping といった新しい非侵襲性診断技術が開発されてきている。これらの方法を用いた巣症状へのアプローチが望まれる。 **神経心理学 10:109~113**

Key Words：巣症状, 画像診断, 聴性中間反応, コリン作動性投射, 脳磁図
focal sign, neuroimaging, middle latency auditory evoked potential, cholinergic projection, magnetoencephalography

I はじめに

脳血管障害や脳変性疾患では失語、失認、失行など、種々の巣症状が認められる。巣症状が脳のどのような部位の障害と関連しているかを追求するため、症状と剖検脳の病変の関係を検討する研究が精力的に進められてきた。それにより、脳の部位と機能分担が明らかにされてきた。ただ、剖検脳の所見は死亡時の終末状態を示すもので、症状のあった時の病変と異なっている可能性がある。そこで現在、X線CT, MRI, SPECT, PETによる脳の形態学的、機能的異常と症状発現の関係が検討されている。しかし、これらにも限界があることも報告されている(松下, 1993)。そこで、新しい方法を用いた巣症状へのアプローチが望まれ、それらにより巣症状と脳の障害部位の同定、巣症状の発生機序、治療への糸口をつけることが模索されている。本稿ではこれらの新しい方法のうち

MRI, SPECT, PETなどの画像診断、脳磁図、聴性中間反応などの誘発脳波について紹介する。

II functional imaging

通常のMRIでは水のプロトン (^1H) 濃度が T_1 , T_2 , プロトン画像におけるシグナルとして描出されている。水は脳の中でも75Mといった高濃度に存在するため、強いシグナルを発する。しかし、乳酸のような生化学的に興味ある物質は濃度が $1/10^4$ 以下であるので、シグナルが弱く、解像力が低くなる。しかし、関心領域をある程度広く取ることによって、MRS (magnetic resonance spectroscopy) を用いて乳酸のような物質を定量することが出来る。この方法によって、正常と異常脳の同一部位での物質濃度を比較することが可能である。さらに、光刺激をする前後での後頭葉における物質濃度を比較することも検討されている。今後、

1994年4月6日受理

A New Aspect of Neuropsychiatry for the Study on Focal Signs in Cerebrovascular Disorders and in Degenerative Neurological Diseases

*広島大学医学部神経内科, Shigenobu Nakamura, Hidekazu Kamei, Yasuyo Mimori : Third Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine

表1 標識化合物による神経伝達物質および受容体のPETによる検索

1. ドーバミン系
(1)代謝回転 L-[¹¹ C] tyrosine, L-[¹³ N] tyrosine, L-[¹¹ C] DOPA (β位またはカルボキシル基), 6-[¹⁸ F] fluoro-DOPA, L-[¹³ N] DOPA
(2)取り込み部位 [¹¹ C] nomifensine (NMF), [¹¹ C] cocaine, [¹⁸ F] GBR12935
(3)D ₁ レセプター [¹¹ C] SCH23390, [¹¹ C] SCH39166
(4)D ₂ レセプター N-[¹¹ C] methylspiperone, [¹¹ C] raclopride, [¹¹ C] YM09151-2, [¹⁸ F] spiperone, [¹⁸ F] N-methylspiperone (NMSP), [⁷⁶ Br] bromospiperone
(5)D ₃ レセプター [¹¹ C] UH 232
(6)モノアミンオキシダーゼ (MAO) A : [¹¹ C] clorgyline, B : [¹¹ C] deprenyl
2. セロトニン系
(1)代謝回転 L-[¹¹ C] tryptophan, L-[¹³ N] tryptophan, L-[¹¹ C] 5-hydroxytryptophan, L-[¹³ N] 5-hydroxytryptophan
(2)5-HT ₂ レセプター [¹¹ C] ketanserin, N-[¹¹ C] methylspiperone (cortex), [¹⁸ F] setoperone, [¹⁸ F] ritanserin, N-[¹¹ C] methyl-2-bromo-LSD
(3)取り込み部位 [¹¹ C] cyanoimipramine
3. ヒスタミン系
H ₁ レセプター [¹¹ C] pyrilamine, [¹¹ C] doxepin
4. ノルアドレナリン系
(1)β ₁ レセプター [¹¹ C] CGP12177
(2)β ₂ レセプター [¹¹ C] carazolol
5. アセチルコリン系
(1)ニコチン性レセプター (-)-[¹¹ C] nicotine
(2)スムカリン性レセプター [¹¹ C] QNB, N-[¹¹ C] methyl-QNB, N-[¹¹ C] methyl-benzotropine, [¹¹ C] dexetimide, [¹⁸ F] fluorodexetimide, N-[¹¹ C] methyl-scopolamine, [¹¹ C] tropanil-benzilate (TRB), N-[¹¹ C] methyl-piperidyl-benzilate (NMPB)
(3)神経終末 [¹¹ C] 5-(N-methylamino) benzovesamicol (MABV), 4-[¹⁸ F] fluoromethylvesamicol (FMV)
6. オピオイド系
μおよびκレセプター [¹⁸ F] acetylcyclofoxy, [¹¹ C] cyclofoxy
μレセプター特異的 [¹¹ C] carfentanil
δレセプター [¹¹ C] ketamine
μ, κ, δ型レセプター [¹¹ C] diprenorphine, [¹¹ C] buprenorphine, N-[¹¹ C] methyl-pethidine
7. ベンゾジアゼピン-GABA系
レセプター [¹¹ C] flunitrazepam, [¹¹ C] Ro 15-1788 (flumazenil), [¹¹ C] Ro 15-4513
8. グルタミン酸系
NMDA受容体 [¹¹ C] NMDA, [¹⁸ F] methyl-MK 801
9. 情報伝達系
(1)アラキドン酸カスケード [¹¹ C] arachidonic acid, prostaglandin(PG)D ₂ -[¹¹ C] methyl ester, PGD ₂ -[¹¹ C] ethyl ester, PGE ₂ -[¹¹ C] esters
(2)C キナーゼ phorbol 13-[¹¹ C] butyrate, phorbol 12, 13-[¹¹ C] dibutyrate, 12-deoxy-phorbol 13-isobutyrate 20-[¹¹ C] butyrate, 1-palmitoyl 2-[¹¹ C] butyryl glycerol, 1-stearoyl 2-[¹¹ C] butyryl glycerol
(3)アデニル酸シクラーゼ [¹¹ C] forskolin

課題付加による乳酸、ATPといった物質の変化を種々の脳部位で測定することも可能であろう。

生理的条件下では神経活動は局所脳血流量と密接に関連していると考えられている (Yarowsky ら, 1981)。PET は $H_2^{15}O$ を外部より投与して、脳血流量を測定する。脳を刺激した場合、脳血流量は増加するが、酸素代謝はそれほど変化せず、酸素摂取率 (oxygen extraction-fraction ; OEF) は低下する (Fox ら, 1986)。

その結果、神経活動によって毛細血管や静脈中の deoxyhemoglobin 濃度が低下する。deoxyhemoglobin の鉄は不対電子 (unpaired electron) を有するため、paramagnetic agent として局所の磁場に歪を生じる (Turner ら, 1991)。deoxyhemoglobin の近傍の 1H はこの磁場の変化に敏感に反応し、 1H の T_2 緩和の性質に変化をきたす (Ogawa ら, 1990)。

T_2 の変化に感度が高い MRI pulse sequence 法が deoxyhemoglobin 濃度の微細な変化を測定するのに使用されている (Kim ら, 1993)。MRI pulse sequence 法は gradient echo 法とも呼ばれ、EPI (echo-planar imaging) あるいは FLASH (fast low-angle shot) と省略されることもある。この方法による撮像は非常に速やかで、1秒以下でスライス像が出来る。そのため、課題付加前後の像を比較することが可能である。例えば、指の運動による運動野の活性化を右利き、左利きの人で比較したような研究もある (Kim ら, 1993)。

また、MRS も functional imaging に使用できるようになっている。例えば、Merbdot ら (1992) は光刺激によって後頭葉のブドウ糖濃度は低下するが、乳酸濃度はさまざまに変化すると報告している。今後、乳酸、ブドウ糖以外の物質を測定したり、巣症状などの病変との対比もされるであろう。

さらに、PET による神経伝達物質受容体の描出も可能になってきている。脳の機能を考える際、諸神経伝達物質の複合神経回路網によって脳の諸部位が階層的、並列的に連絡している様相を解析することが大切である。このような

基本的な情報伝達経路や回路網がある機能を全うする時にどのように変化するかというのは PET の特性を生かす領域である。そのため、多数の標識化合物を合成して、神経伝達物質およびその受容体を PET を用いて検索する試みがなされている (表 1)。また、病的な状態についての検索は少ないが、将来、リガンドや方法の改良によって有効なアプローチができるものと期待される。

III 脳磁図

中枢神経から発生する磁気を測定し、脳磁図を作成することにより神経機能の活動の様式、局在、機能を解析することが可能である。この方法は非侵襲的ではあるが、機械の費用が非常に高価であることに問題がある。Stephan ら (1992) は脳磁図を用いると、発作間欠期でも focus を同定できることを示唆している。われわれは発作間欠期に脳波で現れなかった異常を脳磁図で認めた例を経験したので紹介する。

症例 29歳 男性

主訴：異常行動

現病歴：19歳頃、精神状態が良くないことを自覚した。自殺企図、うつ状態、手足のしびれ、耳鳴りなどの症状が1—2ヵ月続くが、その時期を過ぎると全く健常であった。MRI で右側頭葉下面に径 3×1 cm 程度の cystic lesion が認められ、arachnoid cyst と考えられた。発作期の脳波では右側頭部に棘波と徐波が認められたが、発作間欠期には epileptic discharge は認められなかった。本例は発作間欠期にも、脳磁図では右に laterality を持つ dipole が側頭葉下部に認められた。carbamazepine や haloperidol の投与によって患者は軽快した。

IV. 聴性中間反応

聴性中間反応 (middle latency auditory evoked potential ; MAEP) は脳幹網様賦活系の機能を反映しうる検査と考えられている (Buchwald ら, 1989) (図 1)。MAEP には種々のピークが見られる。そのうち、陰性電位 Na は内側膝状体、陽性電位 Pa は側頭葉上部

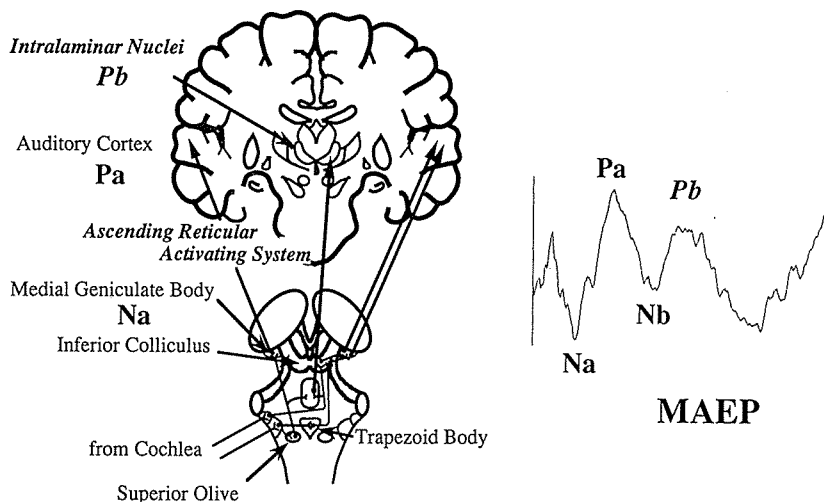


図1 Auditory Pathway and Middle Latency Auditory Evoked Potentials

の一次聴覚領と考えられている (Ibanezら, 1989)。Nb の起源は現在まだ一定の見解はないが、脳電図による解析では頭頂部から前頭部にかけて広く分布していると考えられる。陽性波 Pb は猫の実験で中脳網様体を破壊すると消失することから、中脳網様体に始まる上行性網様賦活系に関連した電位と推測されている。

この Pb 成分は trihexyphenidyl などの抗コリン薬を投与することによって振幅が減衰し、潜時が遅延した。一方、コリン作動薬を投与すると振幅が増高し、潜時が短縮した。すなわち、Pb は中脳網様体に発する上行性網様賦活系のうちコリン作動性ニューロンの機能を反映する電位と考えられる。

アルツハイマー病患者24例中10例では Pb が欠如していた。同年齢の対照群や多発梗塞性痴呆では Pb の欠如したものはそれぞれ43例中1例、24例中2例であった。また、アルツハイマー病群では Na-Pb 頂点間潜時は他の2群と比較して有意に延長していた。頂点間振幅に関しては Na-Pa 頂点間振幅が対照群に比し、また Pa-Nb 頂点間振幅は対照群および多発梗塞群に比しアルツハイマー病群では増大していた。この結果はアルツハイマー病で Nb 成分の潜時が遅延し、また Pa 成分の振幅が増大していることを示すものと考えられる。同様の変化は健常者でも加齢にともなって認められるもの

であるが、アルツハイマー病では老化現象を上回るものであった (亀井ら, 1991)。また、パーキンソン病に知的機能の障害を伴った症例でも Pb 成分の欠如は10例中6例で認められたが、痴呆を伴わないパーキンソン病患者では23例中2例にしか Pb 欠如は見られなかった。

アルツハイマー病やパーキンソン病の知的機能の変化に Pb 成分の欠如、著しい振幅低下すなわち網様賦活系コリン作動性ニューロンの障害が関係すると考えられる。記憶障害などの症状を検討する場合、その基礎となる網様賦活系の機能を MAEP によって検討することが可能と考えられる。

V ま と め

近年、中枢神経系の機能を測定する新しい方法が次々と開発されている。これらの新しい方法にはいくつかの問題点はあるものの、巢症状といった複雑な機能障害を分析するうえに有力な武器になることが期待される。これらの方法を用いて、巢症状の責任部位、発生機序を明らかにすると同時に巢症状の有効な治療への道を模索することが課題となるであろう。

文 献

- 1) Buchwald JS, Erwin RJ, Read S et al : Midlatency auditory evoked response : dif-

- ferential abnormality of P1 in Alzheimer's disease. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 74 ; 378-384, 1989
- 2) Fox PT, Raiche ME : Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci* 83 ; 1140-1144, 1986
 - 3) Ibanez V, Deiber MP, Fisher C : Middle latency auditory evoked potentials in cortical lesions. *Arch Neurol* 49 ; 1325-1332, 1989
 - 4) 亀井英一, 大澤美貴雄, 菊池美由起ら : アルツハイマー型痴呆 (DAT) における聴性中間反応 (MLR) の検討. *臨床脳波* 33 ; 609-613, 1991
 - 5) Kim S-G, Ashe J, Hendrich K et al : Functional imaging of human motor cortex at high magnetic field. *J Neurophysiol* 69 ; 297-302, 1993
 - 6) Kim S-G, Ashe J, Hendrich K et al : Functional magnetic resonance imaging of motor cortex : Hemispheric asymmetry and handedness. *Science* 261 ; 615-617, 1993
 - 7) 松下正明 : 脳血管障害と脳変性疾患による巣症状——指定発言. 第17回日本神経心理学学会総会, 1993
 - 8) Merboldt K-D, Bruhn H, Hanicke W et al : Decrease of glucose in the human visual cortex during photic stimulation. *Magn Reson Med* 25 ; 187-194, 1992
 - 9) Ogawa S, Lee T-M : Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields : In vivo and in vitro measurements and image stimulation. *Magn Reson Med* 16 ; 9-18, 1990
 - 10) Stefan H, Schneider S, Feistel H et al : Ictal and interictal activity in partial epilepsy recorded with multichannel magnetoencephalography/electroencephalography, magnetic resonance imaging, single photon emission tomography findings. *Epilepsia* 33 ; 874-887, 1992
 - 11) Turner R, LeBihan D, Moonen CT et al : Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magn Reson Med* 22 ; 159-266, 1991
 - 12) Yarowsky PJ, Ingvar DH : Neuronal activity and energy metabolism. *Fed Proc* 40 ; 2358-2361, 1981

A new aspect of neuropsychiatry for the study on focal signs in cerebrovascular disorders and in degenerative neurological diseases

Shigenobu Nakamura, Hidekazu Kamei, Yasuyo Mimori

Third Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine

To study the correlation between focal signs and responsible brain lesions, the lesion in the autopsied brain had been compared with symptoms manifested by the patient. Now, abnormalities in CT scan, MRI, SPECT or PET are correlated with various focal signs. Recently, new noninvasive methods have been introduced

to evaluate cortical functions, including deoxyhemoglobin measurement on MRI, neurotransmitter study on PET, middle latency auditory evoked potential or magnetoencephalography. These new aspects will reveal the pathophysiology of focal signs as well as the clue for the treatment.