

大脳基底核病変に伴う同側黒質の変化

中 根 一

①

## 大脳基底核病変に伴う 同側黒質の変化

中 根 一

## 研究の背景

脳虚血の研究において、従来は虚血部の急性期神経細胞傷害に焦点がおかれていた。しかし、動物実験でごく短時間の虚血に曝された神経細胞が、緩徐に壊死に陥る遅発性神経細胞壊死<sup>10)</sup>や、ラット中大脳動脈閉塞モデルにおいて、遠隔部である同側視床・黒質に二次的な神経細胞変性が生じることが報告され<sup>11), 12), 36), 37), 38), 39)</sup>、虚血後遅発性にみられる神経細胞傷害に、関心が向けられるようになってきた。

脳を局所的に破壊すると、その傷害部位と神経線維連絡を持った遠隔部が変性することは古くから知られており、この古典的手法を用いて、神経組織の線維連絡が解剖学的に解明されてきた。しかし、その臨床的な検討は少数の病理学的報告に認められるに過ぎない<sup>6), 10), 26), 27), 35)</sup>。

大脳皮質病変により同側視床が変性することは、大脳皮質の吸引除去実験により知られている<sup>14), 18), 19), 18), 32), 42), 43), 44)</sup>。臨床例ではPowellの剖検報告がある<sup>27)</sup>。最近、田村らは中大脳動脈領域の脳梗塞症例に対し、経時的にCTを施行し、同側視床が徐々に萎縮してゆくことを観察した<sup>40)</sup>。これは遅発性に生じる遠隔部の変性が非侵襲的に捉えられること示しており興味深い。

線条体と黒質の線維連絡もまた、上述の手法によって研究がなされた。線条体の吸引破壊やイボテン酸などの興奮毒性をもつ薬物の線条体への注入により、同側黒質の神経細胞が脱落・変性を引き起こし萎縮していくことが報告されている<sup>32), 14), 20), 28)</sup>。このように、線条体傷害が同側黒質に遅発性に変性をもたらしことが実験的に報告されているが、臨床例では、大脳基底核梗塞剖検例において同側黒質の変性・萎縮を認めた少数例の報告があるのみである<sup>30), 35)</sup>。しかも、これらは慢性期の剖検例であり、黒質変性の発現時期・経過に関する情報は得られない。

最近画像診断はますます発展し、MRI (magnetic resonance image) の進歩によりそのコントラスト分解能のシャープさ、画像断面の自由度の拡大によって、かなり小さな解剖学的構造の判別が可能となってきた。このMRIを使用し、線条体病変の後に遅発性に生じる黒質の変性を、臨床例で非侵襲的に捉えることを目標として本研究を実施した。



## 対 象 と 方 法

### 1. 使用MRIと撮像条件

使用MRI装置は、横河メディカル社製超電導0.5T RESONAで、T1強調画像(T1WI)はスピン・エコー法、繰り返し時間600msec、エコー時間30msec(SE600/30)、または、スピン・エコー法、繰り返し時間350msec、エコー時間15msec(SE350/15)、T2強調画像(T2WI)は、スピン・エコー法、繰り返し時間2000msec、エコー時間100msec(SE2000/100)、プロトン密度強調画像は、スピン・エコー法、繰り返し時間2000msec、エコー時間25msec(SE2000/25)で撮像した。また、2症例でGd-DTPA(0.1mg/kg I.V.)による造影を施行した。対象とした症例全例に、可能な限り頻回にMRIを施行した。そのうち発症17日目の線条体梗塞症例1例に、inversion recovery法、繰り返し時間1180msec、反転時間400msec、エコー時間60msec(IR1180/400/60)を施行し、さらにT1時間・T2時間、プロトン密度を測定した。

### 2. 対象

#### 1) 脳梗塞症例

対象は中大脳動脈領域の梗塞で入院加療した25例(平均67.4歳)であり、梗塞の範囲によって、次の3群に分類した。1)皮質・線条体梗塞群10例(男性7例、女性3例、平均69.6歳)：皮質・線条体を含む広範梗塞、2)線条体梗塞群9例(男性3例、女性6例、平均62.7歳)：皮質を含まない線条体梗塞、および対照として、3)皮質梗塞群6例(男性4例、女性2例、平均70.8歳)：線条体を含まない皮質梗塞である。

#### 2) 脳内出血症例

対象は高血圧性被殻出血で来院した症例のうち、MRIを経時的に施行し得た11例(男性6例、女性5例、平均65.8歳)である。そのうち、3例には血腫ドレナージを施行し、他の8例は保存的に治療した症例である。

### 3. MRIの観察

#### 1) 病巣の範囲；被殻、尾状核、淡蒼球がそれぞれ病変に巻き込まれているか？

被殻、尾状核、淡蒼球の同定は、プロトン密度強調画像で可能であり、これを基に傷害範囲を検索した。

#### 2) 黒質病変

黒質は、赤核に接して存在しその同定は容易である。この部位における変化を、信号強度の左右差として検索した。この黒質病変は、著者及び同僚の2名が独立に両側黒質を観察し、両者がともに信号強度の左右差を認めた最短の時期をもって、病変確認時とした。

## 結 果

#### 1) 脳梗塞症例

各群全例の梗塞の範囲を、図1a, b, cに示す。線条体に梗塞巣を認めた皮質・線条体梗塞群10例全例、および線条体梗塞群9例全例で、T2強調画像において同側黒質に高信号病変を認めた。この高信号病変は、黒質に局限しておりpars compactaに優位に認められた(図3, 4)。病変確認時は、最短で梗塞発症後7日であった(6例)。発症6日後にMRIを施行した症例は5例あったが、すべて黒質病変を確認できなかった(表1)。SE法を用いたT1強調画像では、この黒質病変は等信号か僅かに低信号を呈するのみで同定は困難であった(図3)。その後黒質病変は、時間経過とともに信号強度が低下し、その領域も縮小するため確認し難くなった。さらに、1ヵ月後以降、皮質脊髄路のWaller変性が大脳脚に認められるため、黒質病変の確認を一層困難にした。しかし、黒質病変が消失することはなかった(図5)。

症例8と症例15では、Gd-DTPAによる造影を施行した。梗塞巣は造影効果を認めたが、黒質病変に造影効果はなかった(図6)。症例19に対し、17日目にIR法を用いたT1強調画像を撮像し、同時に、T1・T2時間、プロトン密度を測定した。IR法を用いたT1強調画像では、黒質病変は低信号域として描出された(図7)。また、T1・T2時間、プ

ロトン密度はそれぞれ、健側586.8msec, 89.7msec, 360.4、患側626.3msec, 95.6msec, 360.6であり、T1・T2時間共に延長していた。

対照とした皮質梗塞群6例の経時的MRIを観察したが、いずれの時期にも黒質病変を認めなかった(表1, 図8)。

線条体梗塞を呈した症例は、全例被殻に病巣を有していたが、尾状核頭、淡蒼球は必ずしも梗塞に陥っていなかった。

## 2) 脳内出血症例

脳内出血急性期には、周囲脳実質に脳浮腫を伴うため、出血により傷害された領域の評価は困難であった。そのため発症7日目以降のMRIで、線条体病変の範囲を評価した(図2)。被殻に限局する出血6例では、黒質病変を認めなかったが、淡蒼球にも病変が及んでいる出血例5例では、黒質がT2強調画像で高信号に描出された(表2, 図9, 10)。

## 考 察

中枢神経系では、多数の神経細胞が相互にシナプス結合し、ネットワークを形成している。これらの神経細胞の軸索は集合し、さまざまな神経路を形成している。このため、局所の神経細胞の傷害や機能異常が、神経線維連絡を持つ遠隔部にも影響を及ぼす。このような、脳の局所的損傷に伴う遠隔部の変性・萎縮は、解剖学の領域において神経線維連絡を研究する古典的手法として用いられてきた。von Guddenは1870年に幼若ウサギで、大脳半球除去後に同側視床の神経細胞の壊死を報告している<sup>40)</sup>。また、黒質に関しては、1901年のHolmesの報告に認められる<sup>14)</sup>。Goltzは、1889年に左大脳半球、1890年に右大脳半球を切除した“brainless dog”を、18カ月以上生存させることに成功した。Holmesはこの“brainless dog”の組織学的所見で、左側の大脳基底核は切除されていたが、右側の尾状核はほぼ残存しており、黒質は左側の萎縮が著明であると報告し、その原因を左の線条体の広範な破壊のためであろうと考察している<sup>14)</sup>。

しかし、脳梗塞などの局所脳虚血の研究は、常に虚血部位に焦点がおかれ、虚血に



曝されない遠隔部の変化については、従来ほとんど考慮されなかった。しかしながら、近年、短時間の虚血に曝された神経細胞が、遅発性に壊死に陥る現象が報告されて以来<sup>16)</sup>、そうした遅発性の変化が神経細胞のネットワークを介して、遠隔部にも認められることが注目され始めた<sup>22), 23), 41)</sup>。たとえば、田村らはラット中大脳動脈閉塞モデルを用い、虚血遠隔部である同側視床および黒質の神経細胞が、緩徐な過程で壊死に陥り萎縮していくことを観察した<sup>17), 38)</sup>。

確かに、前述のごとく、大脳皮質を除去すると同側視床に萎縮が起こることは古くから知られている<sup>14), 39), 42), 44)</sup>。臨床的には、Powellが大脳半球切除術を受け24日後に死亡した患者の剖検報告をしており、同側視床の神経細胞の変性・脱落を認めている<sup>2)</sup>。この点について、田村らは、臨床例においてこのような視床の変化が、画像診断により萎縮として捉えられたと報告している<sup>40)</sup>。彼らは、発症後2日以内に入院し、(1)入院時のCT又はその後のCTで中大脳動脈領域に低吸収域が認められた単発性梗塞で、(2)発症2週間以内のCTで視床に異常所見が認められず、(3)1年以上CTで経過が観察され、経過観察中新たな脳卒中発作、又は無症候性であってもCT上新たな梗塞などが生じなかった症例を選択し、左右の視床面積比の変化を経時的に観察した。対象症例は33例で、松果体のレベルで内包後脚と脳室に囲まれた領域をCT上の視床とし、両側の視床面積をジギタイザーにて計測した。患側と健側の視床面積比を計算し、33例中15例で患側視床の萎縮を観察した。これら萎縮群では、1年後の患側視床面積は発症時の約70%となっており、この群の症例はすべて中大脳動脈領域の2脳回以上の大脳皮質を含む中・大梗塞、または視床に隣接する白質を含む中梗塞症例であった。これに対し、非萎縮群はすべて皮質下白質、または皮質の小梗塞症例であった。さらに最近では、中大脳動脈領域の梗塞例において、PET、SPECTによる検索が行われ、同側視床の血流低下や酸素代謝の低下、グルコース代謝の低下が報告されている<sup>15), 30), 31)</sup>。

PET、SPECTでは循環代謝の異常を知ることは可能であったが、田村らのCTによる臨床報告は、脳梗塞後に遅発性に起こる神経細胞脱落が従来のように剖検ではなく、画像診断により萎縮として、生存中に診断できることを示唆しており興味深い。

ところで、このような神経線維連絡を介した変化は、大脳皮質と視床の間において

のみ認められるものではない。たとえば、先に述べたように、線条体の破壊が同側黒質の神経細胞の変性・脱落を引き起こし黒質の萎縮をもたらす。組織学的検索も数多くみられる。Rosegayは、ネコの尾状核頭部および内包前脚を破壊し、12-14日後に組織学的検索を行い、同側黒質のpars reticulata、pars compactaにgliosis、retrograde chromatolysisなどの変化が認められることを報告している<sup>20)</sup>。Bedardらは、ネコまたはサル線条体を定位脳手術的に破壊して、9日-36週後に組織学的検索を施行し、同側黒質の神経細胞の脱落・変性を認めたという<sup>21)</sup>。Mettlerは、サルの線条体を破壊し同側黒質の組織学的変化を観察し、尾状核・被殻のみの破壊では同側黒質のpars reticulataの変性が生じ、淡蒼球の破壊では同側黒質のpars reticulata、pars compactaの両方に広範な変性が生じることを報告している<sup>22)</sup>。田村らはラット中大脳動脈閉塞モデルを用い、黒質の組織学的変化を経時的に観察し、閉塞2日後には黒質神経細胞に変化を認めないが、1週間後には同側黒質のpars reticulataの神経細胞に一部変性を認め、2週間後には同側黒質の神経細胞壊死、gliosis、細胞浸潤が認められ、徐々に萎縮していくと報告している<sup>23), 24)</sup>。

臨床例においても、僅かながらこのような線条体病変に伴う同側黒質の変性が報告されている。Forno<sup>10)</sup>は、大脳基底核部を含む大梗塞症例10例について、剖検脳の病理組織学的検索を行っている。これらの症例は、発症後6カ月から10年経過しており、全例で同側黒質のpars compactaの軽度ないし中等度の神経細胞脱落が認められている。また、そのうち1例では、残存した黒質神経細胞周囲にsproutingを観察している。彼女は、この黒質の細胞脱落について、主にretrograde degenerationによるものと解釈しているが、sproutingに関しては、求心路である線条体黒質路のpartial deafferentiationにより生じたと考察している。一方、大原ら<sup>25)</sup>は、中大脳動脈起始部の閉塞により支配域の皮質と基底核の大部分が梗塞に陥った発症後3年2カ月の症例と、穿通枝分岐後の閉塞で白質の広範な梗塞発症4年後の症例の剖検脳の組織学的検索を行った。基底核梗塞例では、同側黒質のpars reticulataとpars compactaに線維性グリオシスを伴った高度の神経細胞脱落を認め、pars compactaにはcentral chromatolysisを示す神経細胞も散見されたと報告している。さらに、基底核に病変のない白質



梗塞例では黒質の変性は認められなかったと述べている。彼らは、黒質の神経細胞に central chromatolysis を認めたことより、基底核梗塞に伴う同側黒質の変性・萎縮は、線条体およびそこに終止する黒質神経細胞軸索の損傷に続発した逆行性変性であると考察している。

われわれは、このような線条体傷害に続発する同側黒質の遅発性変化を、画像診断、特にMRIにより、臨床例で非侵襲的かつ経時的にとらえることができるのではないかと考え本研究を行った。MRIは近年ますます発達し、分解能も向上しており、撮像断面の自由度から、特に後頭蓋窩病変の診断に威力を発揮している。黒質は、解剖学的には、中脳被蓋と大脳脚の間にあり、緻密部 (pars compacta) と網様部 (pars reticulata) の二つの部分からなる。緻密部は被蓋にある赤核の腹側に接して位置する<sup>20)</sup>。正常MRIでは、プロトン密度画像で黒質背側よりの緻密部を中心とした領域が高信号域を呈す。また鉄の成分を反映するT2強調画像では、これよりも少し腹側の、網様部を中心とした領域が低信号域を示す。黒質背側の赤核も鉄の分布により、T2強調画像で類円形の低信号域として描出されるため、黒質の同定は容易である<sup>7), 21)</sup>。

本研究では、線条体に梗塞巣を有する皮質線条体梗塞群、および線条体梗塞群全例で、梗塞側黒質にT2強調画像で高信号を呈する病変を認めた。しかし、線条体に梗塞巣を有しない皮質梗塞群では、同側黒質に異常を認めなかった。このことから、同側黒質にT2強調画像で観察された高信号病変は、線条体の傷害により二次的にもたらされたものであると考えられる。

臨床例で虚血遠隔部に起こる異常を、代謝的側面よりPET、SPECTを使用して検索した報告は多数認められる。これらは、循環代謝の"diaschisis"として報告されており組織学的変化については言及されていない<sup>11), 22), 23), 24)</sup>。最近、中大脳動脈領域の脳梗塞症例で、虚血遠隔部である同側視床の萎縮が画像診断で認められたと報告された<sup>13), 40)</sup>。しかしながら、視床と異なり黒質は小さな領域であるためCTでは診断困難であり、PET、SPECTなどでも捉えることは難しい。本研究では、MRIの信号強度変化として、虚血遠隔部である同側黒質の二次性変化を捉えることができ、今後の虚血研究に新たな視点を与えることになった。また、梗塞後神経線維連絡を介して遅発性に生じる遠隔部の

変性を、臨床例で非侵襲的にMRIの信号強度変化として診断し得ることの発見は、虚血研究にとって非常に意義のあることと考えられる。

この信号強度変化は、T1時間、T2時間、プロトン密度を測定し得た線条体梗塞の1例で、患側黒質のT1・T2時間が健側と比較してともに延長していたことから、水分含量の増加を示していると考えられる。T2強調画像における高信号病変は、浮腫、梗塞巣、gliosis、脱髄など、さまざまな病態が考えられているが<sup>49)</sup>、本研究で観察された黒質病変が、どのような病態を反映しているかに関しては、画像のみから推察することは不可能である。ただ、この病変が非可逆的であることは、何らかの細胞傷害を伴っていることを示唆している。

ところで、黒質と線条体の線維連絡は、黒質線条体路と線条体黒質路が知られている。前者は、dopamine作働性の線維であり、黒質pars compactaから線条体へ投射している。また、後者は、主にGABA作働性の抑制性の線維であり、線条体からは黒質pars reticulataに投射している<sup>50)</sup>。このような両方向性の線維連絡が存在するために、線条体傷害後に生じる同側黒質の変性は、上記報告<sup>10), 20)</sup>のようにretrograde degenerationによる可能性もあるが、anterograde degeneration、神経伝達物質を介したtrans-synaptic degeneration、neurotrophic factorの関与など、様々な機序が考えられる。

黒質を巻き込む変性疾患に関しては、近年パーキンソン病およびパーキンソン症候群のMRI所見についていくつかの報告がある。これらの異常所見として黒質pars compactaの幅の狭小化と黒質の低信号化が報告されている<sup>30), 31)</sup>。変性疾患における黒質の信号強度変化は鉄成分の関与が推定されているが、われわれの観察した線条体傷害後の黒質の二次性変化とは画像上明らかに異なっている。

神経細胞、あるいは神経線維が傷害され、その末梢の神経線維が遅発性に変性に陥っていく現象は、Waller変性(anterograde degeneration)として知られている。そして、脳梗塞・脳内出血後に、しばしば患側大脳脚に萎縮を認めることは以前より報告されており<sup>32)</sup>、Kuhnらは、皮質脊髓路のWaller変性をMRIにより経時的に観察している。彼らによれば、変性は発症4週目までは検出できず、4-14週目にT2強調画像で低信



号、その後は高信号として描出される<sup>17)</sup>。今回観察された同側黒質の病変は、発症後1週頃から高信号として確認されており、病変出現の時期・病変の非連続性・限局性（黒質に限局）などから、通常のWaller変性によるものとは考えにくい。

また、黒質への血流は後大脳動脈・後脈絡叢動脈・後交通動脈に支配されており<sup>20)</sup>、線条体梗塞症例全例に同側の黒質のみに限局する梗塞が続発したと考えることは困難である。

ところで、一般的に、脳梗塞巣のMRI所見についての知見は十分に集積している。それによると、梗塞巣のMRI像は経時的に4つのステージに分類される<sup>20)</sup>。最終像は発症約1カ月後に壊死巣が嚢胞を形成し、T1強調画像で髄液とほぼ同等の低信号、T2強調画像で高信号に描出される。病理学的には梗塞巣内では神経細胞のみならず神経膠細胞も壊死に陥っている。しかし、先に述べたWaller変性では、神経線維が傷害されるのみでその領域の組織が壊死となるわけではない。そのためこの変性病巣に嚢胞形成はなく、SE法によるT1強調画像では等信号もしくは僅かに低信号を呈するのみである（図11）。本研究で観察した黒質病変も、経過中T1強調画像で等信号もしくは僅かに低信号を呈するのみで、陳旧性脳梗塞巣の所見とは異なっていた。このことは、黒質の変性が脳梗塞のようなその領域の全細胞の変性ではなく、一部細胞の変性であることを示唆しているものと考えられる。また、Gd-DTPAを使用した造影においても、梗塞部は増強されるにも関わらず、同側黒質の病巣は増強されなかった。この事実は、この黒質病変部では血液脳関門の傷害がないことを示している。

Sajiらは、ラットの尾状核にイボテン酸を注入して神経細胞を破壊し、15日後に黒質の神経細胞数を測定した。その結果、黒質中心部では50%以上の神経細胞数の減少が観察された。GABAに対する抗体を用いた免疫組織化学染色によっても、神経細胞壊死の分布と一致してGABAが著明に低下していた。GABA agonistであるmuscimolをosmotic pumpで脳室内持続微量注入をすると、前記の神経細胞壊死はほぼ完全に予防された<sup>21)</sup>。田村らも、ラットの中大脳動脈閉塞前日にosmotic pumpを植え込み、muscimolの14日間の持続注入を行い、黒質の組織学的検索を施行した結果、黒質の萎縮は抑制されたと報告している<sup>22)</sup>。このことより、神経伝達物質であるGABAが、黒質の変性に密接に関



与していると考えられる。

また、Yamadaらは、中大脳動脈閉塞モデルにおいて同側視床で神経成長因子様活性の亢進が見られること、塩基性線維芽細胞成長因子 (basic fibroblast growth factor; bFGF) の局所投与が視床の萎縮を防止することを報告し、視床の変性には神経成長因子が関与し、神経成長因子による治療の可能性が示唆された<sup>(45), (46)</sup>。最近、黒質のドーパミン作働性神経細胞の神経栄養因子としてBDNF (brain derived neurotrophic factor) が注目を集めている<sup>(47)</sup>が、線条体傷害後の黒質の変性に対して、BDNFがどのような効果を持つのかは未だ不明であり、この変性にも神経成長因子が関与している可能性もある。

本研究の黒質病変出現例24例 (梗塞19例、出血5例) において、最短で発症後7日に病変が確認されており (5例)、発症後6日にMRIを施行した5例は、確認されなかった。また、黒質病変の経過を観察すると、1カ月後以降、皮質脊髓路のWaller変性のため確認しにくくなったが、本研究の観察期間内 (最長2年半) には消失しなかった。以上より、この黒質病変は、線条体傷害後7日目頃より認められる非可逆的な変化であると考えられる。臨床例の剖検報告では発症後最短でも6カ月経過しており、黒質病変の生成の時期・経過に関しての情報は得られない。実験的には、Mettlerが、黒質変性は線条体破壊後2日までは認められないが、6日後には認められるようになることを報告している<sup>(20)</sup>。また、前述したように、田村らはラット中大脳動脈閉塞モデルで、閉塞2日後には黒質に異常を認めないが、1週間後には神経細胞に一部変性を認め、2週間後には神経細胞壊死、gliosis、細胞浸潤を認め萎縮したと報告している<sup>(30), (39)</sup>。動物モデルにおける線条体傷害後の黒質変性の時期は、本研究での黒質病変確認時とはほぼ一致し、類似の機序による現象を捉えているものと思われる。

今回観察された病変はpars compacta優位であった。剖検例においてもpars compactaの変性は必発であり<sup>(20), (26)</sup>、ヒトでは線条体傷害に伴いpars compactaが優位に侵される。これに反して、ラットのモデルでは、pars reticulataが優位に変性した。この理由は現時点でははっきりしないが、年齢・種・線条体の破壊病巣の範囲などが関与しているのかもしれない<sup>(10), (30)</sup>。Fornoは実験動物の多くは若齢であるのに対し、臨床例

では成人でしかも高齢が多いことより、黒質の変性に違いが生じるのであろうと述べている<sup>19)</sup>。

また、前述のMettlerは、尾状核・被殻の破壊ではpars reticulataの変性、淡蒼球の破壊ではpars reticulata、pars compactaの両方に変性が生じると報告しており<sup>20)</sup>、黒質の変性の範囲は、線条体の傷害部位に依存する可能性もある。今回対象とした梗塞症例では、黒質の信号強度変化をきたした症例全例で、被殻に梗塞巣を認めている。一般に線条体領域の支配血管は、中大脳動脈から分枝するレンズ核線条体動脈であり、淡蒼球内節は内頸動脈から分枝する前脈絡叢動脈が支配するとされている。しかし、これらの血管支配は個体差があり、被殻、尾状核、淡蒼球、線条体黒質路・黒質線条体路のfiberが様々にinvolveされており、どの部位、または経路が黒質の変性に重要な意味を持つかに関しては結論を下せない。

最後に、脳内出血症例について検討する。脳内出血急性期には、出血巣とその周囲に脳浮腫が認められるため、破壊病巣の範囲を診断するのは困難である。しかし、亜急性期から慢性期にかけては出血による破壊病巣が、脳浮腫の消失とともに明確に判別できるようになる。本研究では、基底核病巣が被殻に限局する場合は黒質病変が観察されず、淡蒼球にも病変が及んだ症例に黒質病変を認めた。この違いは、被殻に限局する出血が、被殻外側または外包よりの出血であり、被殻全体が侵されていないことに因るものか、あるいは、淡蒼球病変の有無に起因するものか結論は下せない。また、急性期における脳浮腫の影響を無視する訳にはいかず、詳細については今後の研究を待たねばならない。

## ま と め

線条体及び淡蒼球に、脳梗塞あるいは脳内出血などのような破壊性病変が生じると、そこと神経連絡を持つ黒質神経細胞が遅発性に変性していく。この経過がMRIという非侵襲的な画像診断によりとらえられた。このことは、脳血管障害亜急性期から慢性期の病態を解明する上で意義が大きいものと思われる。

## 謝辞

稿を終えるにあたり、終始御懇篤なる御指導、御高聞を頂きました東京大学医学部脳神経外科教授桐野高明先生、帝京大学医学部脳神経外科主任教授田村晃先生に深甚なる謝意を捧げます。本研究を進めるにあたり御指導、御協力を頂きました寺岡記念病院院長寺岡暉先生に深謝申し上げます。また画像読影にあたり御指導、御支援を賜りました京都大学核医学科安里令人先生に心より深謝申し上げます。



(表1) 皮質・線索体梗塞群、線索体梗塞群、皮質梗塞群のMRI所見

症例	氏名	年齢	性別	被殻	尾状核頭	淡蒼球	皮質	黒質病変	病変確認時	MRI施行病日(日)
皮質	1 E.N.	66	M	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	14days	0,1,4,6,14,24,42,76
・	2 S.S.	85	F	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	15days	0,15,21
線	3 Y.K.	57	M	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	18days	3,18,42
索	4 H.M.	57	F	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	13days	1,13
体	5 J.K.	64	M	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	14days	0,1,3,8,14,28,73,6m
梗	6 K.Y.	56	M	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	15days	1,3,6,15,43,6m
塞	7 K.W.	79	F	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	7days	2,7,18
群	8 K.M.	77	M	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	14days	0,1,6,14,31,6m
	9 T.S.	80	M	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	5m	1,5m
	10 T.M.	75	M	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	20days	0,1,7,20
	11 R.G.	66	M	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	27days	0,4,27,1y
線	12 T.K.	89	F	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	7days	0,7,21,23
索	13 E.S.	61	F	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	7days	7,13,28
体	14 H.S.	75	F	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	7days	2,7,14
梗	15 A.S.	45	F	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	10days	1,2,5,10,19,30,78,5m
塞	16 K.U.	78	M	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	11days	4,11
群	17 J.S.	83	M	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	17days	6,17
	18 S.N.	78	F	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	10days	1,2,6,10,20
	19 K.S.	67	F	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	17days	17
皮	20 H.T.	60	M	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	0,10,5m
質	21 A.E.	78	F	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	7,47
梗	22 T.M.	80	F	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	2,4,11,33
塞	23 T.S.	78	M	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	1,4,10,23
群	24 K.S.	75	M	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	12,32
	25 M.Y.	54	M	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	0,2,14

被殻、尾状核頭部、淡蒼球、皮質の梗塞病変の有無を(+)(-)で示す。黒質の病変の有無を(+)(-)で示す。

確認までの日数およびMRI施行日は発症日を0日とした。

(表2)被殻出血例のMRI所見

症例	氏名	年齢	性	被殻	尾状核頭	淡蒼球	皮質	黒質	病変	病変確認時	MRI施行病日(日)	手術
1	T.H.	62	F	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)		19days	2,3,19;2y5m	
2	K.K.	57	F	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)		9days	2,9,26	
3	K.Y.	73	F	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)		13days	3,13	(+)
4	T.N.	92	F	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)		9days	0,1,4,9,15,28,63	
5	Y.H.	78	M	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)		7days	0,7	(+)
6	H.O.	82	F	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)			0,1,5,11	
7	H.I.	68	M	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)			1,2,5,16,31	
8	Y.I.	51	M	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)			0,14	
9	S.S.	58	M	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)			0,7,20	(+)
10	S.I.	65	M	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)			4,8,20,39	
11	H.I.	38	M	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)			1,13,34	

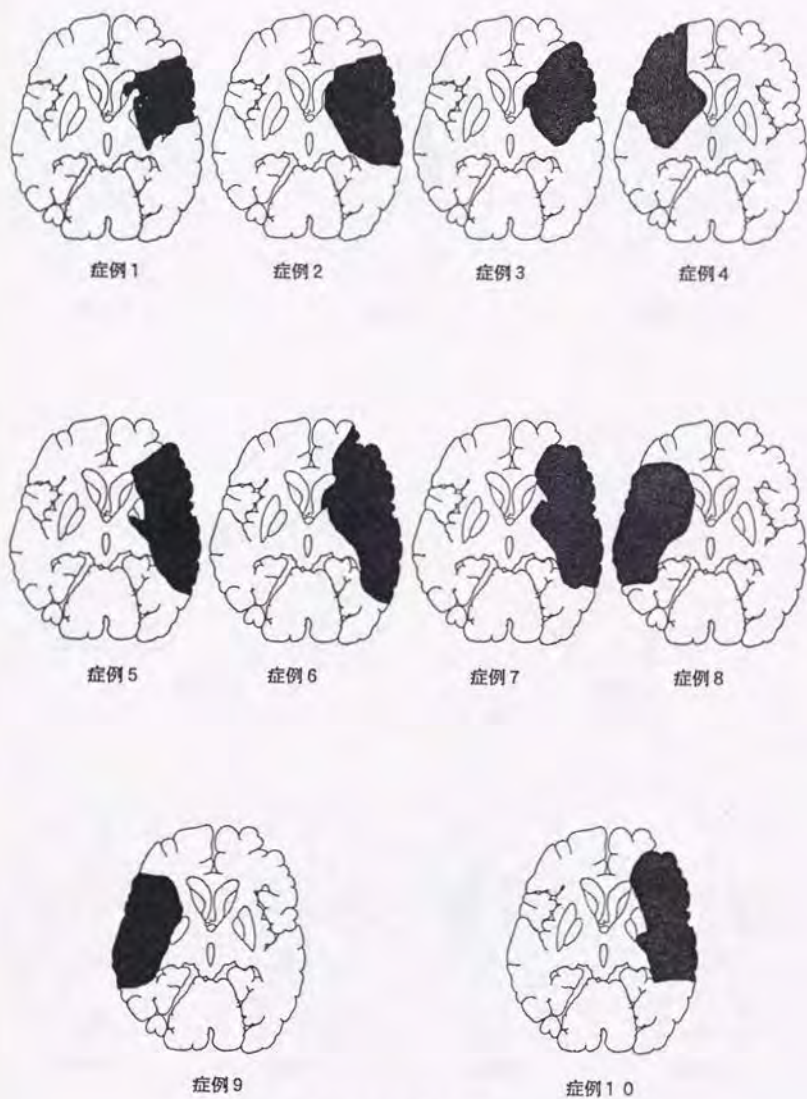
被殻、尾状核頭部、淡蒼球、皮質の梗塞病変の有無を(+)(-)で示す。

黒質の病変の発現の有無を(+)(-)で示す。

確認までの日数およびMRI施行日は発症日を0日とした。

血腫ドレナージ施行を(+)(-)で示す。

図 1



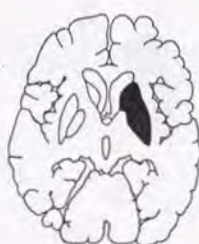
(図 1 a) 皮質・線条体梗塞群における病巣の範囲



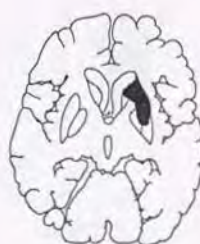
図 1



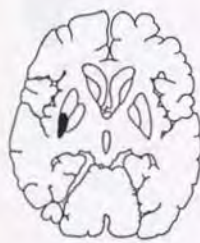
症例11



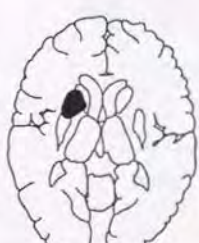
症例12



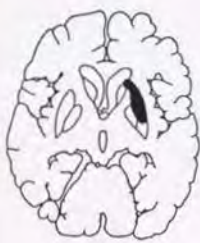
症例13



症例14



症例15



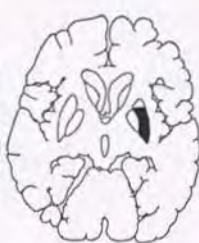
症例16



症例17



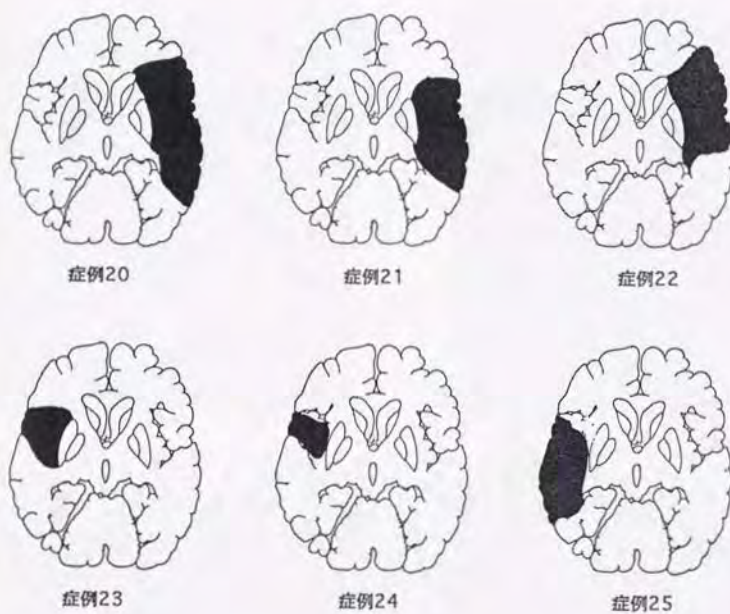
症例18



症例19

(図1 b) 線条体梗塞群における病巣の範囲

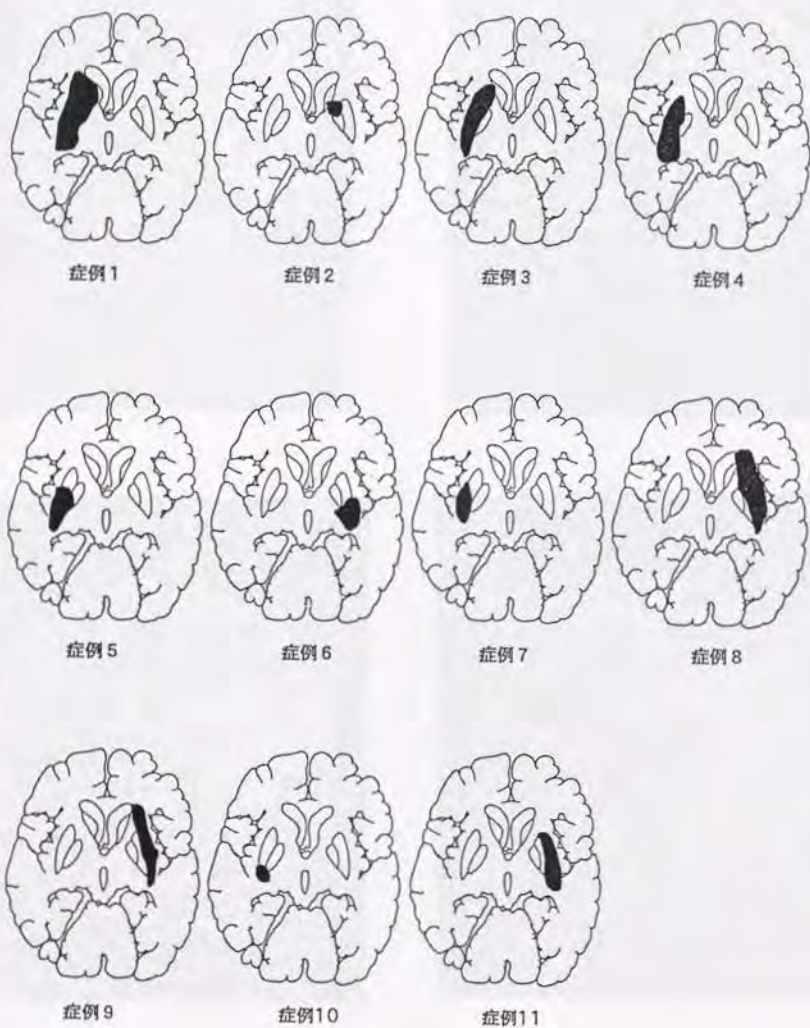
図 1



(図 1 c) 皮質梗塞群における病巣の範囲



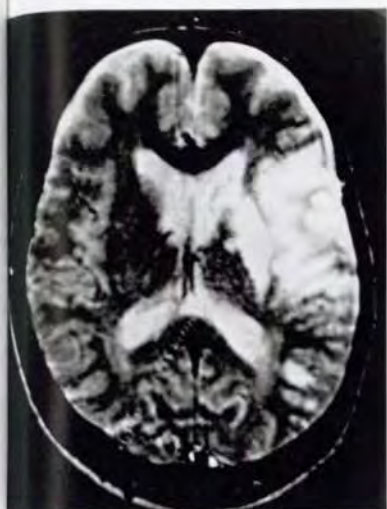
図 2



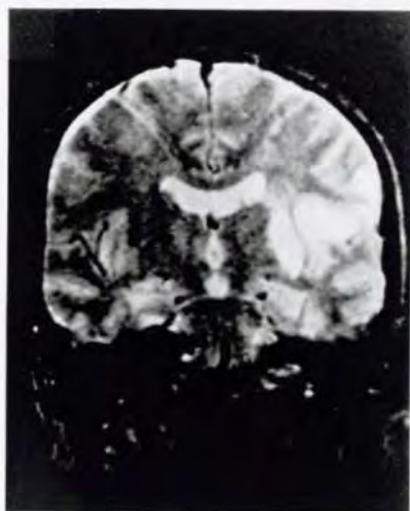
(図 2) 被殻出血症例における病巣の範囲



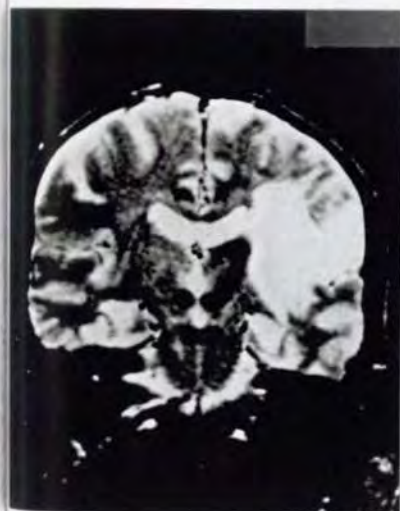
図 3



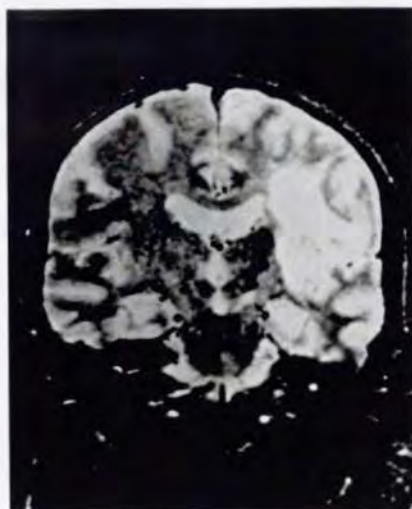
a



b



c



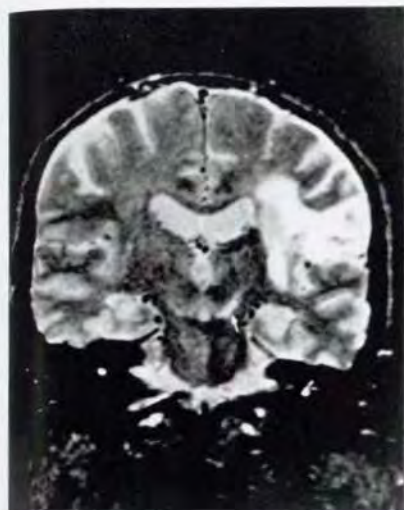
d

(図 3) 梗塞症例1：T2強調画像

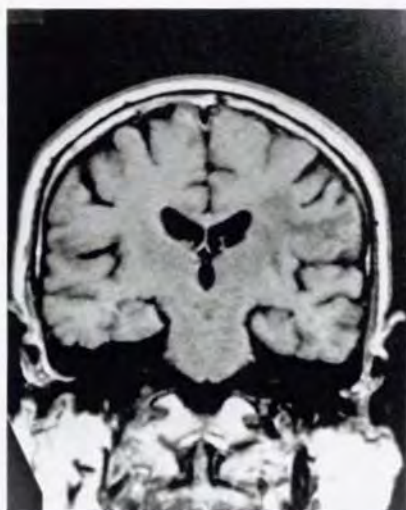
a, b: 発症 2 日, c: 発症 6 日, d: 発症 14 日

梗塞巣は、T2強調画像で高信号を呈し、その範囲は皮質・被殻・尾状核頭部・淡蒼球に及んでいる (a, b)。発症 6 日後では、黒質の信号強度に僅かな左右差を認めるが、発症 14 日後には患側黒質に明らかな高信号病巣を認める (d; 矢印)。

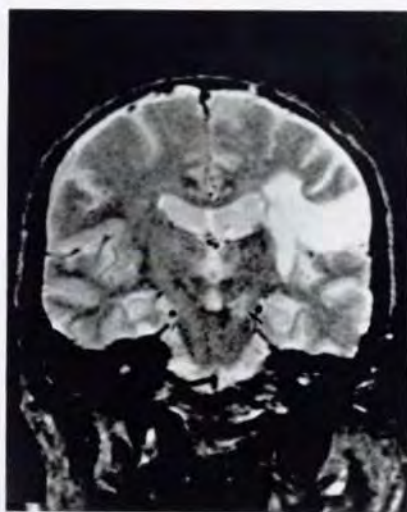
図 3



e



f



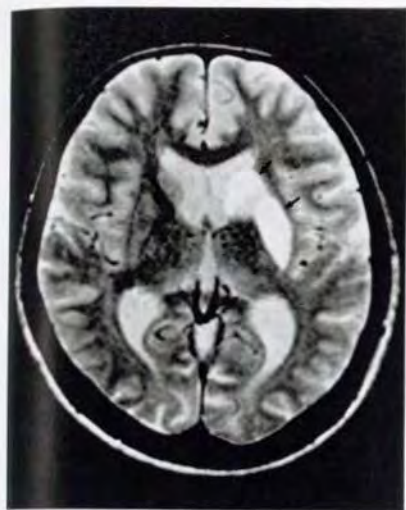
g

(図 3) 梗塞症例 1

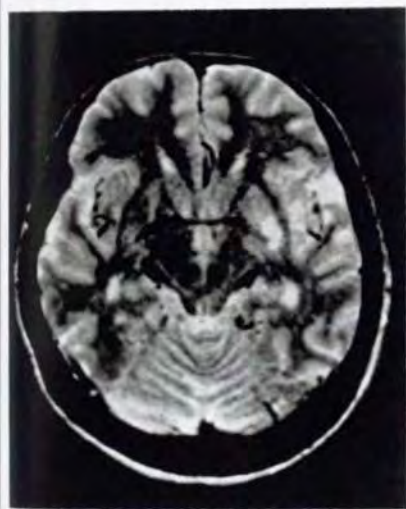
e, f: 発症 24 日, g: 発症 76 日, e, g: T2 強調画像, f: T1 強調画像

発症 14 日後に認められた黒質病変は、24 日後にも T2 強調画像で観察されるが (e; 矢印)、T1 強調画像では確認できない。発症 76 日後には、黒質外側に位置する皮質脊髄路のワラー変性が高信号に描出されるため (g; 矢印)、黒質病変の確認が困難になる。

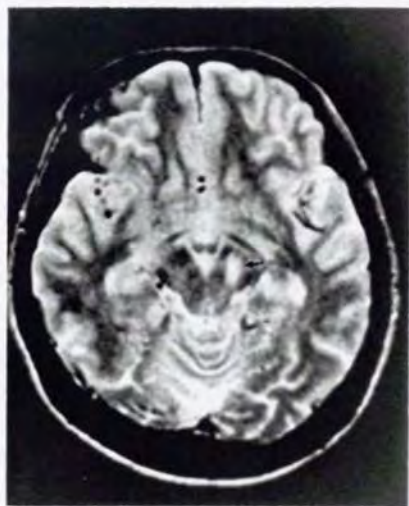
図 4



a



b



c

(図4) 梗塞症例15: T2強調画像

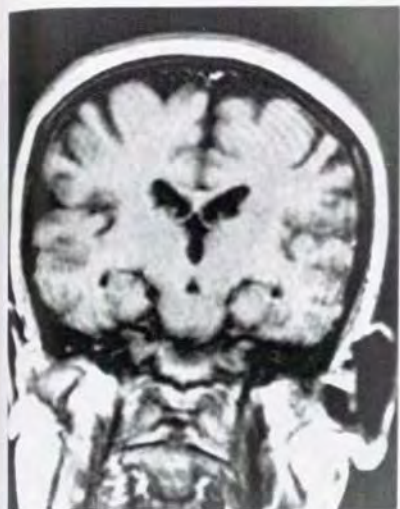
a: 発症2日: 梗塞巣は、被殻・尾状核頭部に局限している (矢印)。

b: 発症5日: 黒質の信号強度に左右差はない。

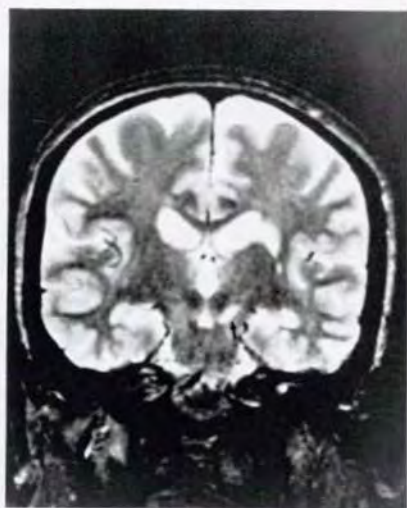
c: 発症10日: 患側黒質が高信号を呈する (矢印)。



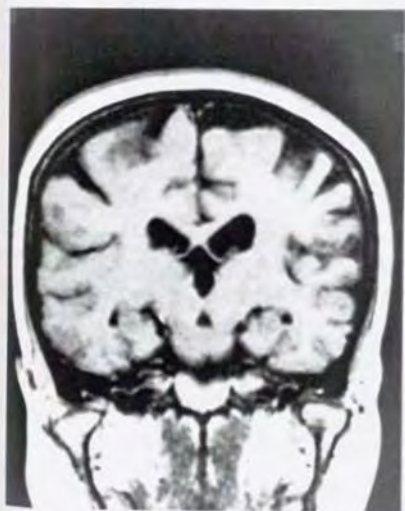
图 5



a



b

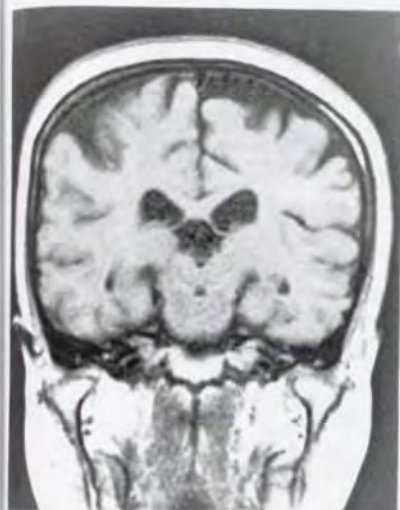


c

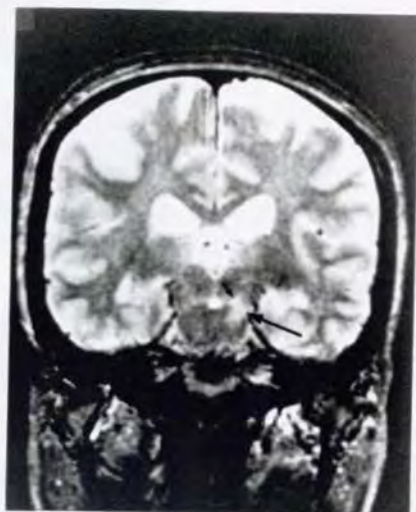


d

図 5



e



f

(図 5) 梗塞症例 15

a, b: 発症 10 日, c, d: 発症 78 日, e, f: 発症 5 カ月

a, c, e: T1 強調画像, b, d, f: T2 強調画像

T2 強調画像で、発症 10 日後に鮮明に認められる黒質の高信号域 (b; 矢印) は、発症 78 日後にはその信号強度が低下しその大きさも縮小する (d; 矢印)。発症 5 カ月になると黒質には線状の強い高信号を認め (f; 小矢印)、その外側に皮質脊髓路のワラー変性による高信号域を認める (f; 矢印)。T1 強調画像では、黒質の信号強度変化を認めない。

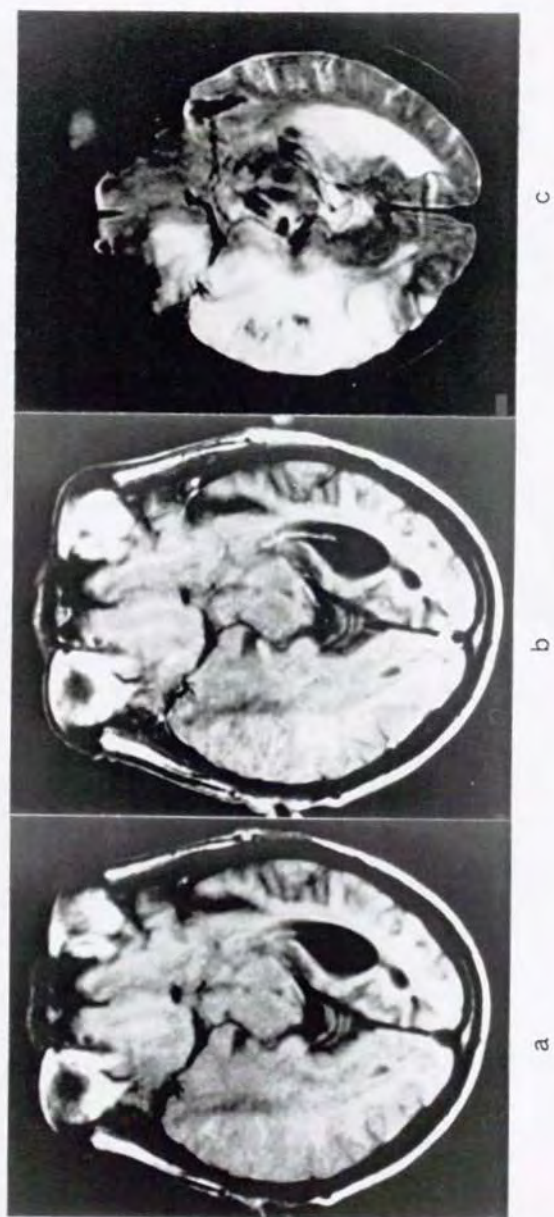
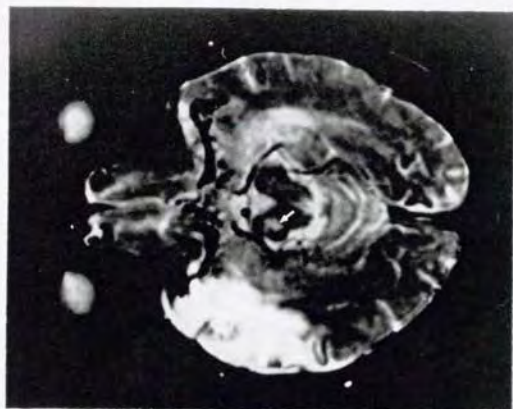
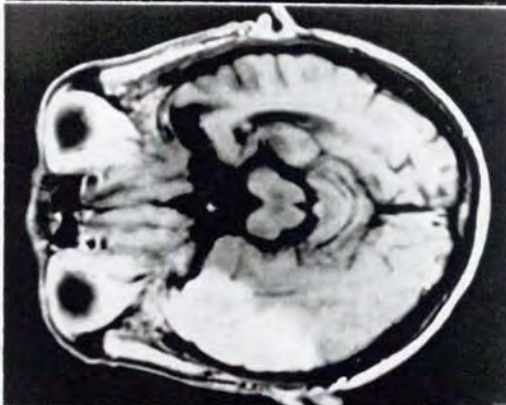


图 6

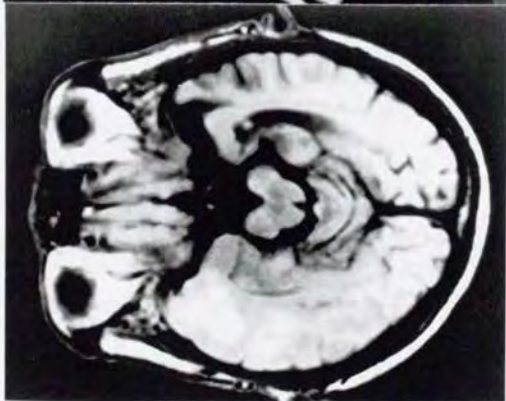




f

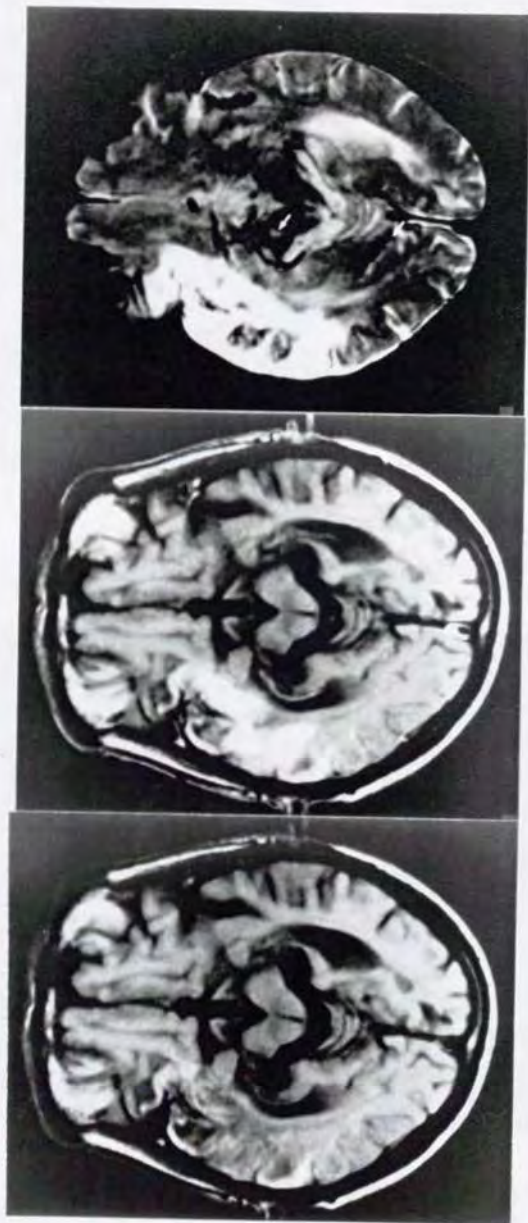


e



d

图 6



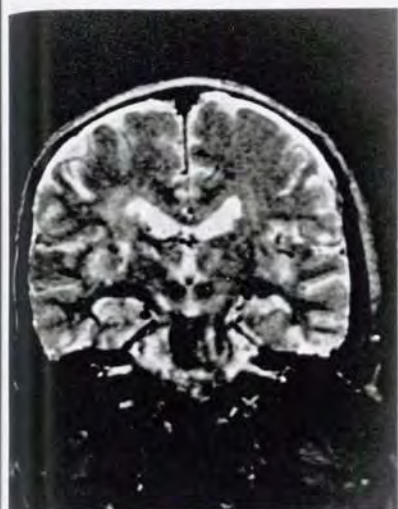
g h i  
(図 6) 梗塞症例 8

a, b, c: 発症 6 日, d, e, f: 発症 14 日, g, h, i: 発症 31 日

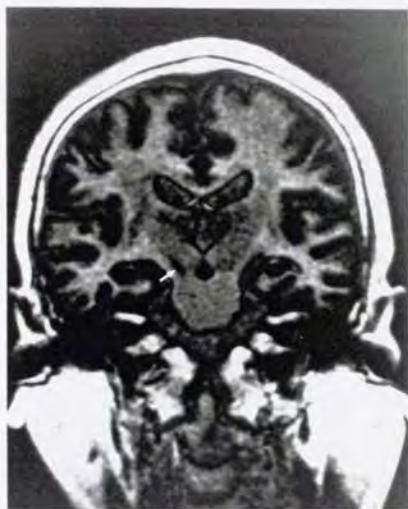
a, d, g: T1 強調画像, b, e, h: Gd-DTPA 造影 T1 強調画像, c, f, i: T2 強調画像

発症 6 日後は脳ヘルニアにより中脳が圧排されている。発症 14, 31 日後には T2 強調画像で患側黒質が高信号として描出されている (f, i: 矢印)。しかし、黒質病変は増強効果を認めない。

図 7



a



b

(図 7) 梗塞症例19：発症17日；a:T2強調画像，b:T1強調画像  
IR法によるT1強調画像では、黒質病変は低信号として描出される (b; 矢印)。

図 8



a

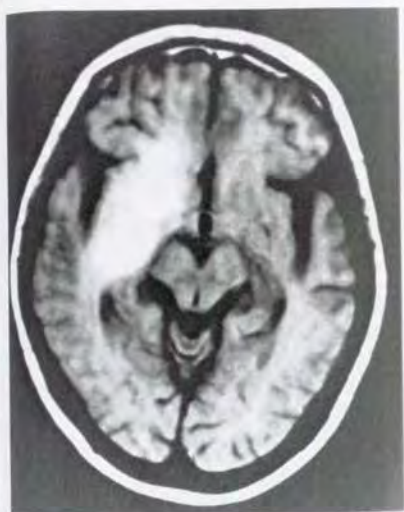


b

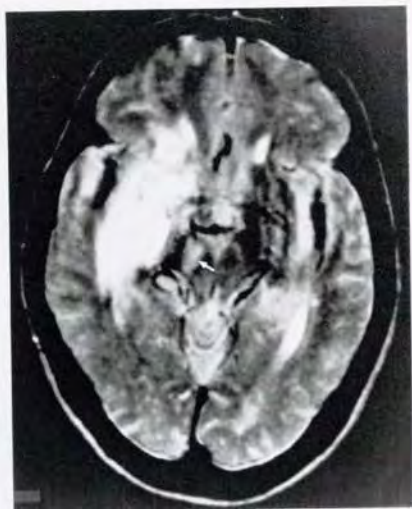
(図 8) 梗塞症例20：発症10日；T2強調画像  
a：梗塞巣は左中大脳動脈領域に認められるが、線条体には病巣が及んでいない。  
b：黒質を通る前額断であるが、黒質に信号強度の左右差を認めない。



図 9



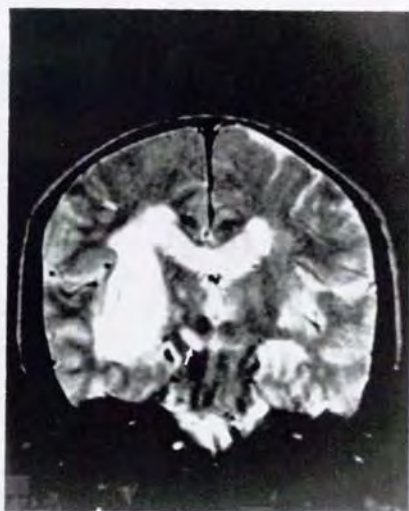
a



b



c



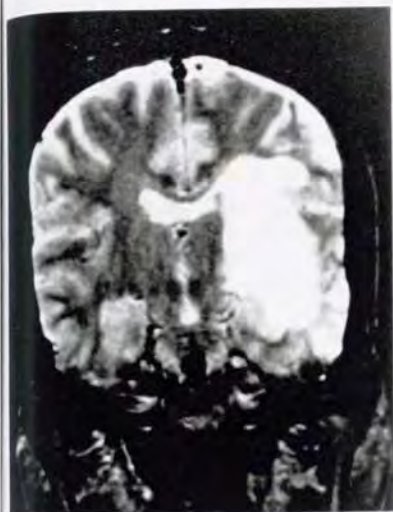
d

(図 9) 出血症例 1 : 発症 19 日

a, c: T1 強調画像, b, d: T2 強調画像

血腫はメトヘモグロビンの時期で、T1 強調画像・T2 強調画像ともに高信号域を呈する。T2 強調画像では患側黒質が高信号として描出されている (b, d; 矢印)。

図10



a



b

(図10) 出血症例11: T2強調画像; a: 発症13日, b: 発症34日  
被殻に限局する出血症例では、同側黒質の病変は認められない。

図11



a



b

(図11) 梗塞症例9: 発症6カ月; a: T1強調画像, b: T2強調画像  
梗塞巣はT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号域として描出されている。脳幹部に皮質  
脊髄路のワーラー変性がT2強調画像で高信号として認められる (b; 矢印)。黒質病変はワー  
ラー変性のため同定できない。



# 文献

- 1) Baron JC, Bousser MG, Comar D, Castaigne P: "Crossed cerebellar diaschisis" in human supratentorial infarction (abstract), *Ann Neurol* 8:128, 1980
- 2) Baron JC, Bousser MG, Comar D, Duquesnoy N, Sastre J, Castaigne P: "Crossed cerebellar diaschisis": a remote functional depression secondary to supratentorial infarction of man, *J Cereb Blood Flow Metab* 1:S500-S501, 1981
- 3) Bédard P, Larochelle L, Parent A, Poirier LJ: The nigrostriatal pathway: A correlation study on neuroanatomical and neurochemical criteria in the cat and the monkey, *Exp Neurol* 25:365-377, 1969
- 4) Braffman BH, Zimmerman RA, Trojanowski JQ, Gonatas NK, Hickey WF, Schlaepfer WW: Brain MR: pathologic correlation with gross and histopathology: 2. Hyperintense white-matter foci in the elderly. *AJNR* 9:629-636, 1988
- 5) Carpenter MB, Sutin J: Human Neuroanatomy. Baltimore, Md, Williams & Wilkins Co, 1983, pp444-453, 587-599
- 6) Chung HD: Retrograde crossed cerebellar atrophy, *Brain* 108:881-895, 1985
- 7) Drayer B, Burger P, Darwin R, Riederer S, Herfkens R, Johnson GA: Magnetic resonance imaging of brain iron. *AJNR* 7:373-380, 1986
- 8) Drayer BP, Olanow W, Burger P, Johnson GA, Herfkens R, Riederer S: Parkinsonism plus syndrome: Diagnosis using high field MR imaging of brain iron. *Radiology* 159:493-498, 1986
- 9) Duguid JR, De La Paz R, DeGroot J: Magnetic resonance imaging of the midbrain in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 20:744-747, 1986
- 10) Forno LS: Reaction of the substantia nigra to massive basal ganglia infarction, *Acta Neuropathol (Berl)* 62:96-102, 1983
- 11) 藤江和貴: ラット局所脳虚血後にみられた虚血側視床の変性・萎縮について, *帝京医誌* 11:371-380, 1988
- 12) Fujie W, Kirino T, Tomukai N, Iwasawa T, Tamura A: Progressive shrinkage of the thalamus following middle cerebral artery occlusion in rats, *Stroke* 21:1485-1488, 1990



- 13) 羽生春夫, 阿部晋衛, 新井久之, 岩本俊彦, 勝沼英宇: 大脳皮質病変の同側視床に及ぼす影響, 脳神経 43:255-261, 1991
- 14) Holmes GM: The nervous system of the dog without a forebrain, J Physiol (London) 27:1-25, 1901
- 15) Hyman C, Hofer M, Barde Y-A, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP, Lindsay RM: BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. Nature 350:230-232, 1991
- 16) Kirino T: Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. Brain Res 239:57, 1982
- 17) Kuhn MJ, Mikulis DJ, Ayoub DM, Kosofski BE, Davis KR, Taveras JM: Wallerian Degeneration after Cerebral Infarction: Evaluation with Sequential MR Imaging. Radiology 172:179-182, 1989
- 18) Matthews MA: Death of the central neuron: an electron microscopic study of thalamic retrograde degeneration following cortical ablation, J Neurocytol 2:265-288, 1973
- 19) Mettler FA: Extensive unilateral cerebral removals in the primate: physiologic effects and resultant degeneration, J Comp Neurol 79:185-245, 1943
- 20) Mettler FA: Nigrofugal connections in the primate brain, J Comp Neurol 138:291-320, 1970
- 21) Murphy SM: Cerebrovascular Disease. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1955
- 22) 長澤治夫, 小暮久也: 一過性局所脳虚血後に見られる病巣外神経細胞壊死について, 脳神経 42:137-143, 1990
- 23) Nagasawa H, Kogre K: Exo-focal postischemic neuronal death in the rat brain, Brain Res 524:196-202, 1990
- 24) 中根 一, 張 漢秀, 桑原正憲, 小野道夫, 佐々木司, 寺岡 暉: 脳梗塞経時的変化のMRI, CT研究 13:19-28, 1991
- 25) 新見嘉兵衛: 神経解剖学, 朝倉書店, 1976
- 26) 大原慎司, 近藤清彦, 菟島 充, 柳沢信夫: 大脳基底核の梗塞に伴った黒質の二次変性の病理学的検討, 臨床神経 29:1352-1356, 1989

- 27) Powell TPS: Residual neurons in the human thalamus following hemidecortication, *Brain* 75:571-584, 1952
- 28) Rosegay H: An experimental investigation of the connection between the corpus striatum and substantia nigra in the cat, *J Comp Neurol* 80:293-321, 1944
- 29) Saji M, Reis DJ: Delayed transneuronal death of substantia nigra neurons prevented by  $\gamma$ -aminobutyric acid agonist, *Science* 235:66-69, 1987
- 30) Sakashita Y, Matsuda H, Kakuda K, Takamori M: Hypoperfusion and vasoreactivity in the thalamus and cerebellum after stroke, *Stroke* 24:84-87, 1993
- 31) 左合 直: 正常脳のMRI解剖. 脳脊髄MRI診断, 医学書院, 1989
- 32) Shimoyama I, Dauth GW, Gilman S, Frey KA, Penny JBJr: Thalamic, brainstem and cerebellar glucose metabolism in the hemiplegic monkey, *Ann Neurol* 24:718-726, 1988
- 33) Shishido F, Uemura K, Inugami A, Ogawa T, Yamaguchi T, Kanno I, Murakami M, Tagawa K, Yasui N: Remote effects in MCA territory ischemic infarction: A study of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism using positron computed tomography and  $^{15}\text{O}$  labeled gases, *Radiation Medicine* 5:36-41, 1987
- 34) Stovring J, Fernando LT: Wallerian degeneration of the corticospinal tract region of the brain stem: demonstration by computed tomography, *Radiology* 149:717-720, 1983
- 35) Streifling AM, Ulrich H: Crossed cerebellar atrophy: An old problem revisited, *Acta Neuropathol* 57:197-202, 1982
- 36) 田村 晃, 桐野高明, 戸向則子, 岩崎智美, 高木 清, 中山比登志, 岡 秀宗, 佐野圭司: ラット中大脳動脈閉塞後の同側黒質の組織学的変化. *医学のあゆみ* 149:789-790, 1989
- 37) 田村 晃, 中山比登志, 桐野高明, 佐野圭司, 松谷雅生: 中大脳動脈閉塞後の同側黒質のdisinhibition hyperemiaと神経細胞傷害. *Brain Hypoxia* 3:43-47, 1989
- 38) Tamura A, Kirino T, Sano K, Takagi K, Oka H: Atrophy of the ipsilateral substantia nigra following middle cerebral artery occlusion in the rat, *Brain Res* 510:154-157, 1990

- 39) 田村晃, 佐野圭司: 大脳基底核梗塞に伴う同側黒質の変化, 神経進歩 34:968-975, 1990
- 40) Tamura A, Tahira Y, Nagashima H, Kirino T, Gotoh O, Hojo S, Sano K: Thalamic atrophy following cerebral infarction in the territory of the middle cerebral artery, Stroke 22:615-618, 1991
- 41) 田村晃, 桐野高明, 佐野圭司: 遅発性神経細胞傷害, 脳卒中 13:484-489, 1991
- 42) Villablanca JR, Burgess JW, Beneditti F: There is less thalamic degeneration in neonatal-lesioned than in adult-lesioned cats after cerebral hemispherectomy, Brain Res 368:211-225, 1986
- 43) Walker AE: The thalamus of the chimpanzee. 2. Its nuclear structure, normal and following hemidecortication, J Comp Neurol 69:487-507, 1938
- 44) White EL: Thalamocortical synaptic relation: A review with emphasis on the projections of specific thalamic nuclei to the primary sensory areas of the cortex, Brain Res Rev 1:275-311, 1979
- 45) 山田和雄, 早川徹, 木下章, 片岡和夫, 甲村英二: 脳虚血と神経成長因子, 神経進歩 34:660-672, 1990
- 46) Yamada K, Kinoshita A, Kohmura E, Sakaguchi T, Taguchi J, Kataoka K, Hayakawa T: Basic fibroblast growth factor prevent thalamic degeneration after cortical infarction, J Cereb Blood Flow Metab 11:472-478, 1991







