

《原 著》

健常者における大脳小脳間の機能的関連

羽生 春夫* 新井 久之* 羽田野展由* 阿部 晋衛*
勝沼 英宇*

要旨 健常成人 21 例の安静時における脳血流量の左右差を評価し、大脳小脳間の関連について検討した。脳血流測定には ^{123}I -IMP による SPECT を用い、左右差指数 $\text{AI} = \text{R} - \text{L} / \text{R} + \text{L} / 200(\%)$ を指標とした。AI による小脳半球と大脳半球局所における相関を求めると、後頭葉皮質を除いた各領域で負の相関係数が得られた。このうち前頭葉皮質（上部: $r = -0.58$, $p < 0.01$, 中部: $r = -0.55$, $p < 0.02$, 下部: $r = -0.49$, $p < 0.05$ ）では有意な負の相関が認められ、大脳半球平均 ($r = -0.52$, $p < 0.02$) においても有意であった。本成績から、健常者の生理的状態においても大脳小脳間には主に皮質橋小脳路を介した機能的関連の存在することが示唆され、特に前頭葉皮質の対側小脳半球に及ぼす影響が大きいと考えられた。

I. はじめに

機能的に連絡された豊富な神経回路網からなる中枢神経系では、限局した病巣においても経神経的な抑制機序を介して遠隔領域に機能低下が生じる。すなわち、diaschisis または remote effect と総称される現象である¹⁻⁴⁾。この中で、一側天幕上病変に際してみられる反対側小脳半球の血流や代謝の低下は、crossed cerebellar diaschisis (以下 CCD と略す) と呼ばれ、皮質橋小脳路を介して発現する抑制現象として理解されている⁵⁾。最近、PET (positron emission tomography) や SPECT (single photon emission CT) を用いた検討から、CCD の発現に及ぼす天幕上の病巣部位として、頭頂葉病変^{5,7)} や前頭葉病変^{8,9)}、あるいは複数の脳葉に及ぶ病変や内包を含む深部病変^{10,11)} との関連が報告されている。一方、一側小脳半球病変においても、小脳赤核視床路を介して反対側大脳半球皮質に血流低下の生じることが報告され¹²⁻¹⁴⁾、

大脳小脳間には密接な機能的関連のあることが推測される。

本研究では、このような病的状態で観察される大脳小脳間の機能的関連が健常者の生理的状態においても認められるか否かを明らかにする目的で、脳血流量の左右差を指標として検討したので報告する。

II. 対象と方法

対象は 25 歳から 83 歳 (平均年齢 58.9 歳) までのボランティアを含む健常成人 21 例 (男性 15 例、女性 6 例) である。全例右利きで、精神神経学的に異常は認められない。脳血管障害の既往や高血圧、糖尿病、心疾患などの risk factor を有する症例は含まれておらず、中枢神経系に影響を与えるような薬物を服用しているようなものは除外した。また全例に X 線 CT を施行し、異常を認めなかった。

脳血流量は N-isopropyl-p-[^{123}I] iodoamphetamine (以下 IMP と略す) を用いた SPECT から評価した。被検者は、暗い静かな検査室で IMP 静注に必要な血管を確保した後、約 10 分以上の安静臥床閉眼状態を得てから約 222MBq (6 mCi) の IMP を静注した。撮影は IMP 静注後 15 分よ

* 東京医科大学老年科

受付: 2 年 8 月 21 日

最終稿受付: 2 年 10 月 24 日

別刷請求先: 東京都新宿区西新宿 6-7-1 (☎ 160)

東京医科大学老年科

羽 生 春 夫

り開始し、撮影終了までには約 20 分を要した。この間被検者には耳栓を使用せず、検査室内の環境音による影響を出来る限り受けないよう十分な注意を払った。

SPECT 装置は低エネルギー高分解能コリメーターを装着した回転型ガンマカメラ (Siemens ZLC/75 ROTA camera) を用い、島津製シンチパック 2400 にてデータ処理した。1 方向 20 秒で 60 方向から 64×64 マトリックスでデータを採取し、画像再構成フィルターには Shepp & Logan と Butterworth を用いた。以上より、OM ラインに平行な各スライス厚 6 mm の横断断層像を得た。なお本装置の解像力は FWHM 約 15 mm 程度である¹⁵⁾。

Figure 1 に示すように、slice I (OM 24 mm), slice II (30 mm) の小脳半球 cerebellar hemisphere (CE) には 5×5 pixels ($30 \times 30 \text{ mm}^2$) の正方形 ROI (関心領域) を、slice III (54 mm) の下部前頭葉皮質 lower frontal cortex (LF), 側頭葉皮質 temporal

cortex (T), 後頭葉皮質 occipital cortex (O), slice IV (66 mm) の中部前頭葉皮質 middle frontal cortex (MF), 側頭頭頂葉皮質 temporoparietal cortex (TP), slice V (78 mm) の上部前頭葉皮質 upper frontal cortex (UF), 運動感覚皮質 motor sensory cortex (MS), 頭頂葉皮質 parietal cortex (P) には、隣接した 3×3 pixels ($18 \times 18 \text{ mm}^2$) の正方形 ROI をそれぞれ左右対称となるように設定した。なお ROI の設定は、対応した X 線 CT 像から Matsui, Hirano ら¹⁶⁾ の脳解剖アトラスを参考にして行った。ここで隣接した 2 か所の ROI における RI カウント数を測定、各領域について左右差指数 Asymmetry Index ($AI = R - L / R + L / 200 (\%)$) (R: right side, L: left side) を算出し、脳血流量の左右差の指標とした。そして大脳半球局所、大脳半球平均 mean cerebral hemisphere (HE) (大脳半球内の各領域、すなわち LF, MF, UF, T, TP, MS, P, O による平均) と小脳半球との関連について検討した。

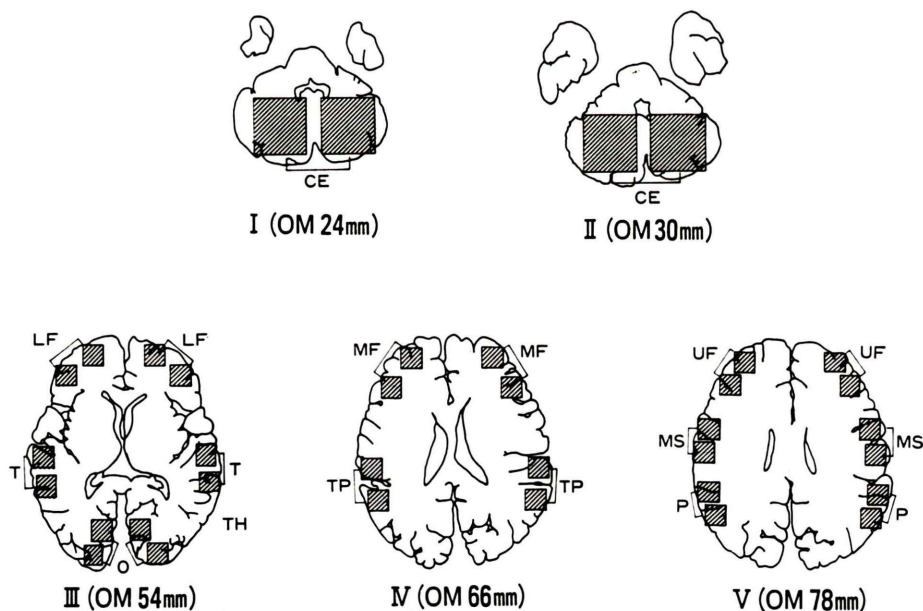


Fig. 1 Scheme for ROIs positioning in each brain slice. CE: cerebellar hemisphere, LF: lower frontal cortex, MF: middle frontal cortex, UF: upper frontal cortex, T: temporal cortex, TP: temporoparietal cortex, MS: motor sensory cortex, P: parietal cortex, O: occipital cortex.

III. 結 果

Table 1 に各領域の AI を示す。AI の平均は各領域について -1.26 から 2.07 (%) の範囲内にあり、やや右側優位の傾向がみられたが各領域ともほぼ左右対称であった。また各領域の AI と年齢との間に明らかな関連は認められなかった。Table 2 に AI による小脳半球と大脳半球局所、半球平均における相関係数を示す。後頭葉皮質を除いた各領域で負の相関係数が得られ、特に前頭葉皮質 (UF: $r = -0.58$, $p < 0.01$, MF: $r = -0.53$, $p < 0.02$, LF: $r = -0.49$, $p < 0.05$) において有意な負の相関が認められた。また、大脳半球平均 ($r = -0.52$, $p < 0.02$) においても有意であった。Fig. 2 に各領域の相関係数と AI の絶対値 ($|AI|$)、すなわち脳血流量の左右差の程度との関連を図示する。

Table 1 Asymmetry indices (AIs) for each region

Region	AI (%) ($M \pm SD$)
LF	0.40 ± 5.18
MF	-0.97 ± 4.29
UF	-1.26 ± 5.78
T	0.71 ± 4.37
TP	0.16 ± 5.86
MS	2.07 ± 3.40
P	1.85 ± 6.30
O	0.57 ± 4.19
HE	0.36 ± 2.61
CE	-0.07 ± 2.52

Table 2 Correlation coefficients (r values) between AIs in each of cerebral subregions and AI in cerebellar hemisphere

Region	r value
LF	-0.49^*
MF	-0.53^{**}
UF	-0.58^{***}
T	-0.10
TP	-0.23
MS	-0.29
P	-0.29
O	$+0.12$
HE	-0.52^{**}

* $p < 0.05$ ** $p < 0.02$ *** $p < 0.01$

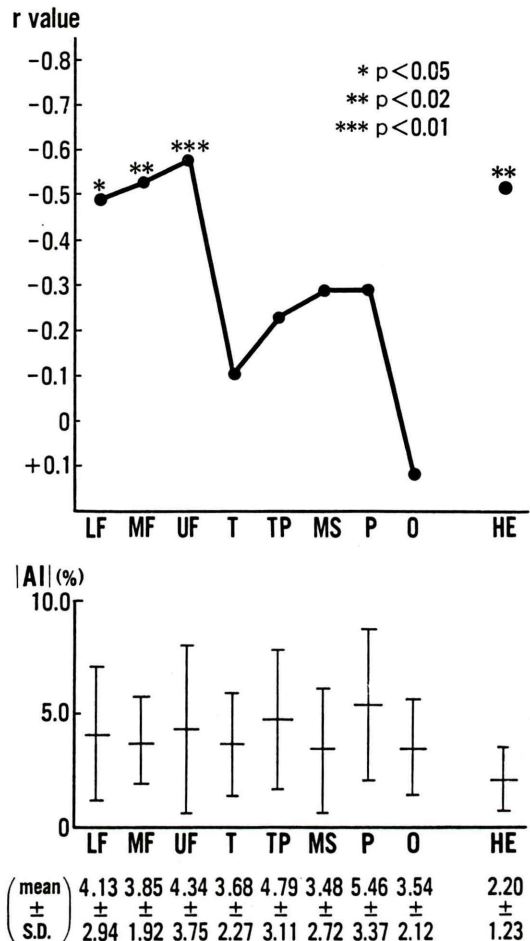


Fig. 2 Correlation coefficients (r values) and degrees of asymmetry in each of cerebral subregions. $|AI|$ means the degree of asymmetry.

各領域とも相関係数と脳血流量の左右差の程度との間に明らかな関連は認められなかった。Fig. 3 に小脳半球と大脳半球平均における相関関係 ($Y = 0.10 - 0.50X$, $r = -0.52$, $p < 0.02$) を図示する。

VI. 考 察

局所神経活動と局所脳血流との密接な関連については、Roy and Sherrington¹⁷⁾ による metabolic homeostasis hypothesis の提唱以来、一般に広く認められている。最近の Lou ら¹⁸⁾ の総説においても、神経活動と脳血流との関連には再考を要す

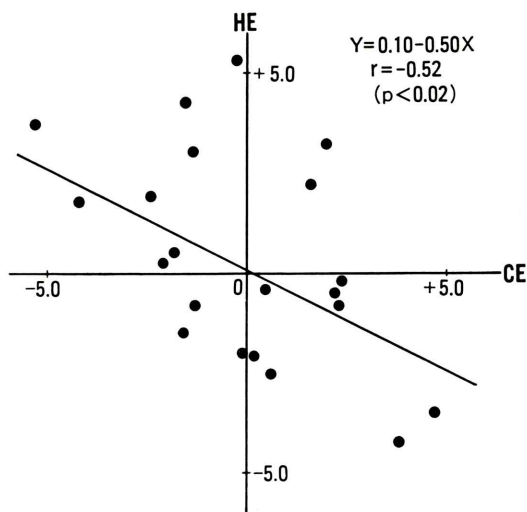


Fig. 3 Correlation between AI in cerebellar hemisphere (CE) and AI in mean cerebral hemisphere (HE)

る問題もあるが、少なくとも生理的条件下では、局所神経活動の変化が局所脳代謝量や局所脳血流量の変化とほぼ平行することは正しいものであらうと考えられている。したがって、脳血流量の変化から神経機能の活動性を推定することができ、ここでは脳血流量の左右差を指標として、健常者の生理的状態における大脳小脳間の機能的関連を検討した。

健常者の安静時における脳血流量や脳代謝諸量の左右差については、最近の三次元的局所脳循環代謝測定法を用いて多くの検討がなされている。これは健常脳における解剖学的、生化学的、あるいは機能的左右差などの観点からも興味を持たれるところである。しかしこれらの報告では、血流や代謝の左右差を認めないとするもの¹⁹⁻²¹⁾から、有意な左右差を認めたとするもの²²⁻²⁵⁾まで一定の結論は得られていない。さらに左右差を認めたとする報告の中でも、局所的には異なった結果が得られている。このような不一致は、測定方法や測定条件による相違、例えば ROI の設定方法や撮影装置の解像力などの問題が考慮される。本法では装置の解像力を考慮し、各領域に 18×18

mm² の隣接した ROI を 2 か所ずつ設定することにより、測定誤差や部分容積効果の影響が少なくなるように努めた。またこのような左右差は対象となった被検者の安静状態などにも影響を受けるものと考えられるため、臥床閉眼状態で十分な安静を保たせた後、可能な限りの静かな環境下で検査を施行した。

本検討で得られた各領域の AI は、平均値で -1.26 から 2.07 (%) の範囲内であり、やや右側優位の傾向が得られたが、ほぼ左右対称であった。これは IMP-SPECT を用いた松田ら²⁶⁾、百瀬ら²⁷⁾の成績とほぼ同様な結果と考えられる。一方、大脳半球の AI と小脳半球の AI との間には負の相関がみられ、特に前頭葉皮質で有意な負の相関係数が得られ、大脳半球平均においても有意であった。Junck ら²¹⁾も PET を用い、24 例の健常者についてグルコース代謝量の左右差を検討した結果、前頭葉皮質と小脳半球との間に有意な負の相関を認めており、健常者の生理的状態においても大脳小脳間には機能的関連の存在することが示唆される。

大脳小脳間における線維連絡の多くは交叉性であり、この中で小脳への求心性線維としては皮質橋小脳路が、小脳からの遠心性線維としては小脳赤核視床路が最大である。本検討で得られた大脳小脳間における脳血流の左右差による有意な負の相関は、これら交叉性の線維連絡を介した経神経的な機序によるものと考えられる。しかし解剖学的には、小脳からの遠心性線維の数は求心性線維の数に比し約 1/40 と少ない²⁸⁾ことから、上述した交叉性の線維連絡の中でも特に皮質橋小脳路の関与が大きいものと推察される。すなわち、大脳半球の血流が皮質橋小脳路を介して、二次的に反対側小脳半球の血流に影響を及ぼしていることが推測される。実際臨床的にも、一側大脳半球病変に伴う皮質橋小脳路を介した対側小脳半球の抑制 (CCD) は比較的高頻度に観察される^{3,4,6,7,9-11)}のに対し、一側小脳半球病変に伴う対側大脳半球皮質への影響については、一部小脳赤核視床路を介した抑制機序が推測されているものの¹²⁻¹⁴⁾、普

遍的な現象として一般に確認されるには至っていない。

皮質橋小脳路は、大脳皮質から同側橋核に線維結合する皮質橋路と、橋核から反対側橋腕を上行して小脳皮質へ投射する橋小脳路からなる。皮質橋路は、前頭葉、側頭葉、頭頂葉および後頭葉の広範な領域から生じるが²⁹⁾、その起始細胞は必ずしも大脳皮質内に均等に分布しているわけではない。サルを用いた形態学的研究から、中心前回 (area 4)、前運動野 (area 6)、前頭前野 (area 9, 10)、前頭葉眼運動野 (area 8) や中心後回 (area 3, 1, 2) に高密度に分布し、その他頭頂葉や側頭葉皮質、外側視覚領域からも同側橋核と少量の線維連絡のあることが示されている^{30,31)}。

われわれの成績から、大脳小脳間における脳血流量の左右差は前頭葉皮質において有意な負の相関係数が得られ、これは皮質橋小脳路の解剖学的分布、走行を考慮すればある程度理解しうる結果と考えられる。しかし前述したように、サルでは中心溝周囲の運動感覚皮質や頭頂葉皮質においても比較的高密度に皮質橋路が分布するが、これらの領域と小脳との間に脳血流量の左右差による有意な相関は得られなかった。この理由として、ヒトとサルによる皮質橋路の解剖学的な分布上の相違が考えられるが、さらに前頭葉皮質の対側小脳半球に及ぼす機能的優位性などについても考慮する必要があるかも知れない。Junck ら²¹⁾ も、同様の成績を示し前頭葉皮質の対側小脳半球に及ぼす機能的影響が大きいと結論している。

健常者における大脳小脳間の機能的関連については、最近 PET を用いた吉井ら³²⁾ の報告がある。彼らは verbal memory task を用いた脳機能賦活刺激により、大脳小脳間のグルコース代謝率の左右差を求め、運動野、前運動野、前頭前野、感覚野の順に対側小脳半球との高い相関を認めている。これは、本検討による成績や前述した Junck ら²¹⁾ の成績とは多少異なった結果と考えられる。またわれわれ³³⁾ が先に、アルツハイマー型老年痴呆を対象に脳血流量の左右差から大脳小脳間の関連を検討した結果とも異なる。すなわち、アルツハ

イマー型老年痴呆では、後頭葉皮質を除く広範な大脳皮質領域で有意な負の相関が得られ、これは大脳半球内の血流量の左右差の程度と概ね一致する傾向がみられた。このような成績から、健常者の生理的状态における大脳小脳間の機能的関連は、非生理的または病的状態でのそれとは異なる可能性も示唆される。

V. 結 語

健常者における安静時の脳血流量の左右差から、大脳小脳間の相互関係について検討した。前頭葉皮質と小脳半球との間に有意な負の相関係数が得られ、健常者の生理的状态においても大脳小脳間には主に皮質橋小脳路を介した機能的関連の存在することが示唆された。

文 献

- 1) Von Monakow C: Die Lokalisation im Grosshirn und der Abbau der Funktion durch kortikale Herde. JF Bergmann, Wiesbaden, Germany, 1914, pp. 26-34
- 2) Feeney DM, Baron JC: Diaschisis. *Stroke* **17**: 817-830, 1986
- 3) 羽生春夫, 山口克彦, 岩本俊彦, 他: 脳梗塞における diaschisis—¹²³I-IMP SPECT による検討—. *画像医学誌* **7**: 361-368, 1988
- 4) 羽生春夫, 新井久之, 小林康孝, 他: 脳梗塞における remote effects—¹²³I-IMP SPECT study—. *核医学* **27**: 629-638, 1990
- 5) Baron JC, Bousser MG, Comar D, et al: "Crossed cerebellar diaschisis" in human supratentorial brain infarction. *Trans Am Neurol Assoc* **105**: 459-461, 1980
- 6) Lenzi GL, Frackowiak RSJ, Jones T: Cerebral oxygen metabolism and blood flow in human cerebral ischemic infarction. *J Cereb Blood Flow Metab* **2**: 321-335, 1982
- 7) Kushner M, Alavi A, Reivich M, et al: Contralateral cerebellar hypometabolism following cerebral insult: A positron emission tomographic study. *Ann Neurol* **15**: 425-434, 1984
- 8) Martin WRW, Raichle ME: Cerebellar blood flow and metabolism in cerebral hemisphere infarction. *Ann Neurol* **14**: 168-176, 1983
- 9) Patronas NJ, Di Chiro G, Smith BH, et al: Depressed cerebellar glucose metabolism in supratentorial tumors. *Brain Res* **291**: 93-101, 1984

- 10) Pantano P, Baron JC, Samson Y, et al: Crossed cerebellar diaschisis: further studies. *Brain* **109**: 677-694, 1986
- 11) 羽生春夫, 山口克彦, 岩本俊彦, 他: Crossed cerebellar diaschisis の臨床的検討. *脳卒中* **11**: 32-39, 1989
- 12) Broich K, Hartmann A, Biersack HJ, et al: Crossed cerebello-cerebral diaschisis in a patient with cerebellar infarction. *Neuroscience Letters* **83**: 7-12, 1987
- 13) 木村繁男, 中村 宏, 松村憲太郎, 他: Crossed "Cerebral" Diaschisis? ——一側小脳の血管障害における対側大脳皮質の血流低下——. *核医学* **26**: 1259-1266, 1989
- 14) 羽生春夫, 新井久之, 小林康孝, 他: 小脳梗塞に伴う大脳皮質血流低下. *臨床画像* **6**: 126-129, 1990
- 15) 羽生春夫, 新井久之, 羽田野展由, 他: 大脳皮質病変による同側視床の血流低下. *CT 研究* **12**: 39-45, 1990
- 16) Matsui T, Hirano A: An atlas of the human brain for computerized tomography. Stuttgart-New York: Gustave Fisher Verlag, 1978
- 17) Roy CW, Sherrington CS: On the regulation of the blood supply of the brain. *J Physiol (London)* **11**: 85-108, 1980
- 18) Lou HC, Edvinsson L, MacKenzie ET: The concept of coupling blood flow to brain function: Revision required? *Ann Neurol* **22**: 289-297, 1987
- 19) Mazziotta JC, Phelps ME, Miller J, et al: Tomographic mapping of human cerebral metabolism: Normal unstimulated state. *Neurology* **31**: 503-516, 1981
- 20) Duara R, Margolin RA, Robertson-Tchabo A, et al: Cerebral glucose utilization, as measured with positron emission tomography in 21 resting healthy men between the ages of 21 and 83 years. *Brain* **106**: 761-775, 1983
- 21) Junck L, Gilman S, Rothley JR, et al: A relationship between metabolism in frontal lobes and cerebellum in normal subjects studied with PET. *J Cereb Blood Flow Metab* **8**: 774-782, 1988
- 22) Pantano P, Baron JC, Lebrun-Grandie P, et al: Regional cerebral blood flow and oxygen consumption in human aging. *Stroke* **15**: 635-641, 1984
- 23) Devous MD, Stokely EM, Chehabi HH, et al: Normal distribution of regional cerebral blood flow measured by dynamic single-photon emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **6**: 95-104, 1986
- 24) Perlmutter JS, Powers WJ, Herscovitch P, et al: Regional asymmetries of cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization and extraction in normal subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* **7**: 64-67, 1987
- 25) 今尾幸則, 荒木有三, 清水言行, 他: ^{133}Xe 吸入法 single photon emission CT による正常例の脳血流に関する検討. *脳神経* **40**: 1143-1150, 1988
- 26) 松田博史, 関 宏恭, 石田博子, 他: N-isopropyl-p-[^{123}I]iodoamphetamine による脳血流像 ——左右差の検出について——. *核医学* **21**: 1587-1596, 1984
- 27) 百瀬敏光, 西川潤一, 小坂 昇, 他: N-isopropyl p-[I-123]iodoamphetamine SPECT によるアルツハイマー病患者の脳血流に関する研究. *核医学* **26**: 1177-1192, 1989
- 28) Heidary H, Tomasch J: Neuron numbers and perikaryon areas in the human cerebellar nuclei. *Acta Anat* **74**: 290-296, 1969
- 29) Brodal A: Cerebrocerebellar pathways: Anatomical data and some functional implications. *Acta Neurol Scand (Suppl)* **51**: 153-195, 1972
- 30) Brodal P: The corticopontine projection in the rhesus monkey. *Brain* **101**: 251-283, 1978
- 31) Leichnetz GR, Smith DJ, Spencer RF: Cortical projections to the paramedian tegmental and basilar pons in the monkey. *J Comp Neurol* **228**: 388-408, 1984
- 32) 吉井文均, Duara R: 一側大脳半球と反対側小脳半球の機能的関連について ——脳機能賦活刺激による検討——. *脳卒中* **12**: 265-269, 1990
- 33) 新井久之, 羽生春夫, 小林康孝, 他: アルツハイマー型老年痴呆における局所脳循環の左右差について. *核医学* **27**: 1401-1410, 1990

Summary

Functional Relationship between the Cerebrum and Cerebellum in Normal Subjects

Haruo HANYU, Hisayuki ARAI, Nobuyoshi HATANO,
Shinei ABE and Hideyo KATSUNUMA

Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical College, Tokyo

To determine whether a functional relationship between the cerebrum and cerebellum exists in normal subjects, the correlation between asymmetry in cerebral blood flow and asymmetry in cerebellar blood flow was investigated. Twenty-one healthy right-handed subjects were studied using SPECT with N-isopropyl-p-(^{123}I)iodoamphetamine while in a resting state. The asymmetry index (AI) for both the cerebral and cerebellar hemisphere was calculated as follows. $\text{AI} = \text{R} - \text{L} / \text{R} + \text{L} / 200$ (%) (R: right side, L: left side).

A negative correlation was found between AI in the cerebellum and AI in cerebrum. Especially, AI in cerebellar hemisphere was significantly correlated with AIs in the upper frontal cortex ($r =$

-0.58 , $p < 0.01$), middle frontal cortex ($r = -0.55$, $p < 0.02$), lower frontal cortex ($r = -0.49$, $p < 0.05$), and mean cerebral hemisphere ($r = -0.52$, $p < 0.02$).

These results suggest the existence of a functional relationship between the cerebral hemisphere and the contralateral cerebellar hemisphere in the resting state of normal subjects. We strongly suspect that the frontal cortex exert an influence on the function in the contralateral cerebellum, probably due to a transneuronal mechanism, mainly through the corticopontocerebellar pathway.

Key words: Cerebrum, Cerebellum, Corticopontocerebellar tract, SPECT, IMP.