

## 右利き交叉性失語を呈し MRI にて皮質層状壊死を認め不完全脳梗塞による 選択的神経細胞死が疑われた1例

<sup>1</sup>至誠会第二病院神経内科

<sup>2</sup>東京女子医科大学医学部神経内科学

<sup>3</sup>さいたま赤十字病院神経内科

<sup>4</sup>おかやまクリニック

ミヤザキ カズヒデ<sup>1</sup>・ウチヤマシンイチロウ<sup>2</sup>・イワタ マコト<sup>3</sup>・ヤマモト ケンジ<sup>3</sup>・オカヤマ ケンジ<sup>4</sup>  
宮崎 一秀<sup>1</sup>・内山真一郎<sup>2</sup>・岩田 誠<sup>3</sup>・山本 健詞<sup>3</sup>・岡山 健次<sup>4</sup>

(受理 平成26年3月3日)

### A Case of Crossed Aphasia with Cortical Laminar Necrosis Detected by Magnetic Resonance Imaging: Suspected Selective Neuronal Death due to Incomplete Cerebral Infarction

Kazuhide MIYAZAKI<sup>1</sup>, Shinichiro UCHIYAMA<sup>2</sup>, Makoto IWATA<sup>3</sup>,  
Kenji YAMAMOTO<sup>3</sup> and Kenji OKAYAMA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Shiseikai Daini Hospital

<sup>2</sup>Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

<sup>3</sup>Department of Neurology, Saitama Red Cross Hospital

<sup>4</sup>Okayama Clinic

A 73-year-old man was admitted to our hospital because of a sudden onset of left hemiparesis and crossed aphasia. He had a 14-year history of hypertension and dyslipidemia. Electrocardiography revealed atrial fibrillation. Magnetic resonance (MR) images on admission showed hyperintense changes on diffusion weighted images (DWI) involving the right anterior cerebral artery (ACA) area. A <sup>123</sup>I-IMP single-photon emission computed tomography scan on Day 7 revealed severely decreased uptake in the right ACA area and moderately decreased uptake in the frontal part of the middle cerebral artery (MCA) area. MR images one month later revealed wide laminar hyperintense changes on T1-weighted imaging (T1WI) in the ACA area. They also revealed narrow laminar hyperintense changes in the frontal part of the MCA area without cystic changes, suggesting cortical laminar necrosis. Cystic changes became apparent in the ACA area 10 months later, which suggested a typical cerebral infarction. We speculated that the right MCA was previously occluded, with the development of collateral circulation from the right ACA, and this mild to moderate hypoperfusion resulted in an incomplete cerebral infarction of the frontal part of the right MCA area. We thus present a rare case of ischemic stroke with cortical laminar necrosis that was suspected to be selective neuronal death caused by incomplete cerebral infarction.

**Key Words:** cortical laminar necrosis, selective neuronal death, incomplete cerebral infarction, crossed aphasia

### 緒 言

皮質層状壊死は蘇生後脳症などにおいて大脳皮質の神経細胞のみが数時間～数日後に細胞死を来す「選択的神経細胞死」であり<sup>1)</sup>、動物実験においては一過性全脳虚血後に観察することができる<sup>2)</sup>。脳梗塞においては神経細胞だけでなく、グリア、神経線維を

含め組織全体が損傷するため、通常は選択的神経細胞死を来さない<sup>1)</sup>。我々は潜在性の脳動脈粥状硬化に心原性脳塞栓を合併し側副血行路の灌流低下を来したことが原因と考えられる皮質層状壊死を観察し、不完全脳梗塞による選択的神経細胞死が疑われた。同様の報告は過去になくまれな症例と考えられた。

症 例

患者：73歳，男性。

主訴：左手足が動かない，言葉が話せない。

既往歴：59歳より高血圧，脂質異常症。

現病歴：200X年夕食後に突然左半身が動かなくなり，発語障害が出現したため，救急車を要請，同日さいたま赤十字病院神経内科へ搬送された。左片麻痺，失語を認め，頭部CTで脳出血は認めず脳梗塞の疑いで同院に入院となった。

現症：入院時のバイタルサインは血圧202/112mmHg，脈拍120bpm，不整であった。神経学的所見としては意識は清明，発語障害を認めるが理解は良好，復唱は不能であり，口舌顔面失行を認めた。脳神経系では中枢性の右顔面麻痺を認めた以外に異常を認めなかった。また，左上下肢の筋力低下は重度であり，左半身の全感覚鈍麻，左上下肢腱反射亢進，左Babinski徴候を認めた。協調運動は右は正常，左は評価不能であり，起立歩行は不能であった。標準失語症検査では口頭言語の表出障害が主体であり，浮動的な構音の誤りが多く，字性錯語を伴っており，

単語の復唱は保たれていたが，文章の復唱，叙述が障害され，書字および理解は保たれていた(Fig.1)。生来右利きであり，脳損傷の既往がなく，右半球に限局した病変であることより右利き交叉性失語と考えられた。

検査成績：血液検査では脂質異常症(TG 163mg/dl, HDL 39mg/dl, LDL 172mg/dl)，軽度の凝固能亢進(TAT 3.6ng/ml, D-D 0.61μg/ml)，血小板活性化(β-TG 117ng/ml, PF4 79ng/ml)を認めた。入院時心電図において認められた心房細動(心拍数120bpm)は，第2病日より洞調律(心拍数60bpm)となったことより発作性心房細動と考えられた。心エコーでは明らかな異常を認めなかった。頸部エコーでは両側総頸動脈に軽度のplaqueを認めた。MRIでは右前大脳動脈(ACA)領域に拡散強調画像(TR 5,999msec, TE 106msec, b値:750)，T2強調画像(TR 3,500msec, TE 96msec)，プロトン密度強調画像(TR 3,500msec, TE 12msec)で高信号域，T1強調画像(TR 480msec, TE 14msec)で低信号域を認めた(Fig.2A, B, C, D)。また，右中大脳動脈

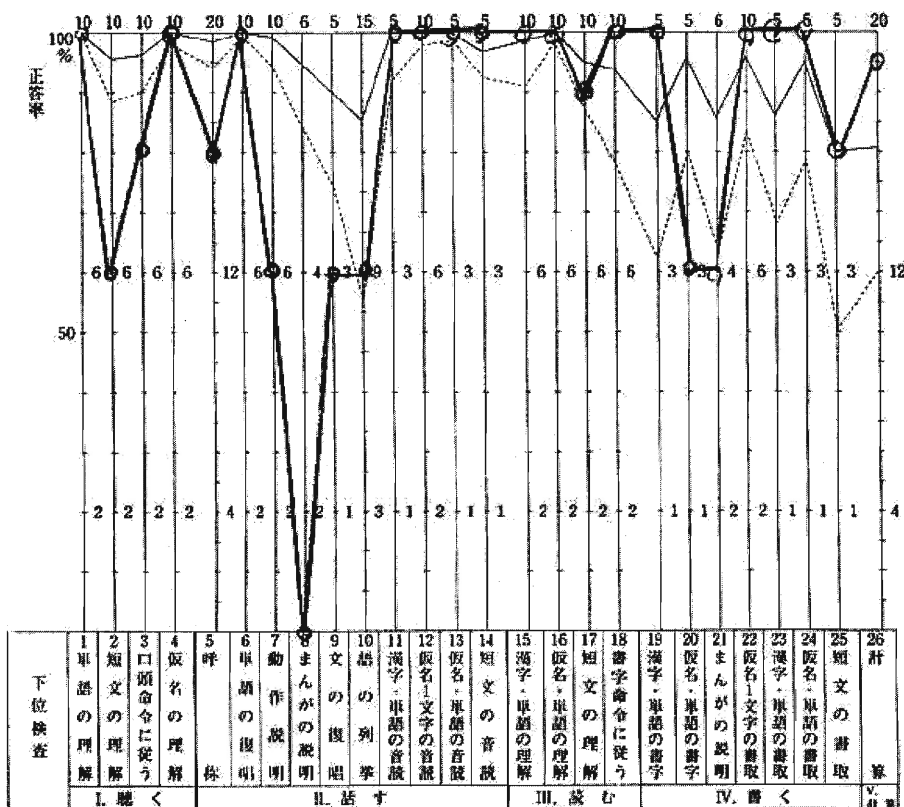
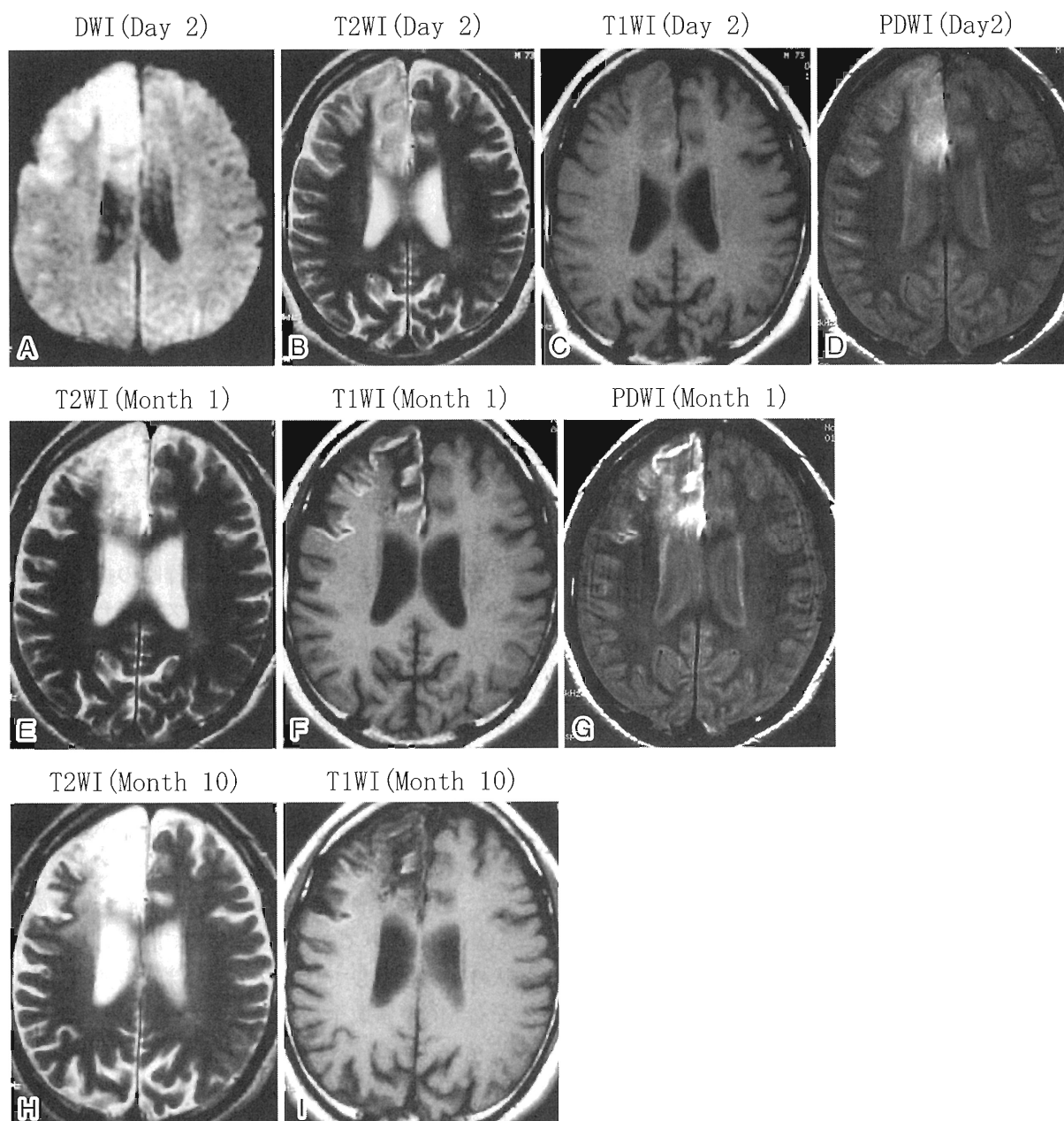


Fig. 1 Standard Language Test of Aphasia (SLTA) (Day 14)

The Standard Language Test of Aphasia (SLTA) revealed the expressive impairment accompanied by literal paraphasia. Although the patient could repeat words, he could not repeat sentences. His description was impaired, but his writing and comprehension were maintained.



**Fig. 2** Magnetic resonance (MR) images

Magnetic resonance (MR) images on admission showing hyperintense changes on diffusion weighted imaging (A), T2-weighted imaging (T2WI) (B), proton density weighted imaging (PDWI) (D), and hypointense changes on T1-weighted imaging (T1WI) (C) involving the right anterior cerebral artery (ACA) area. MR images acquired one month later reveal wide laminar hyperintense changes of the cortex on T1WI and hyperintense changes of the white matter on T2WI and PDWI in the right ACA area, indicating cystic changes (E) (G). Narrow laminar hyperintense changes on T1WI in the frontal part of the right middle cerebral artery (MCA) area, without subcortical hyperintense changes on T2WI, suggest cortical laminar necrosis (F). An MR image obtained 10 months later shows marked hyperintense changes of the white matter on T2WI in the right ACA area, indicating cystic changes, a slight hyperintense change of the white matter in the frontal part of the right MCA area (H), and diminished laminar hyperintense changes of the cortex on T1WI in the frontal part of the right MCA area (I).

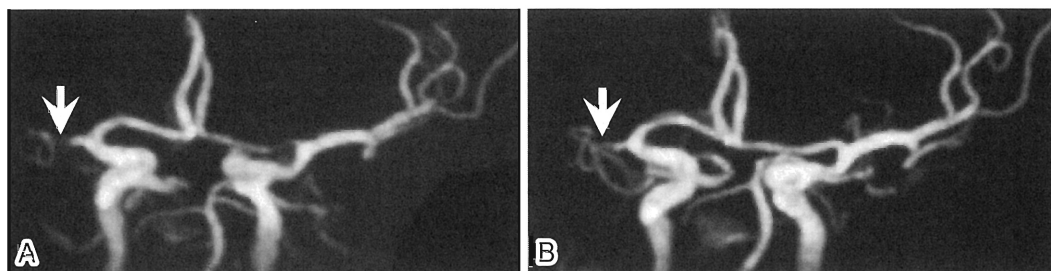


Fig. 3 Magnetic resonance (MR) angiograms

The right middle cerebral artery (MCA) is occluded from the proximal part (arrow →) (A).  
An MR angiogram 3 months later does not show recanalization (B).

(MCA)領域前半部は拡散強調画像, T2強調画像, プロトン密度強調画像で淡い高信号を呈したが, T1強調画像では明らかな変化は認めなかった (Fig. 2 A, B, C, D). MRA では右 MCA が起始部より先細り状に完全閉塞していた (Fig. 3A 矢印→). また頭部 CT では第2病日以降右 ACA 領域に低吸収域を認めたが出血は認めず, また石灰化も認めなかった. したがって, 急性期の時点では失語, 右片麻痺という脳梗塞の症状を呈しているにもかかわらず, 画像上は責任病巣と断定できる変化を認めなかった.

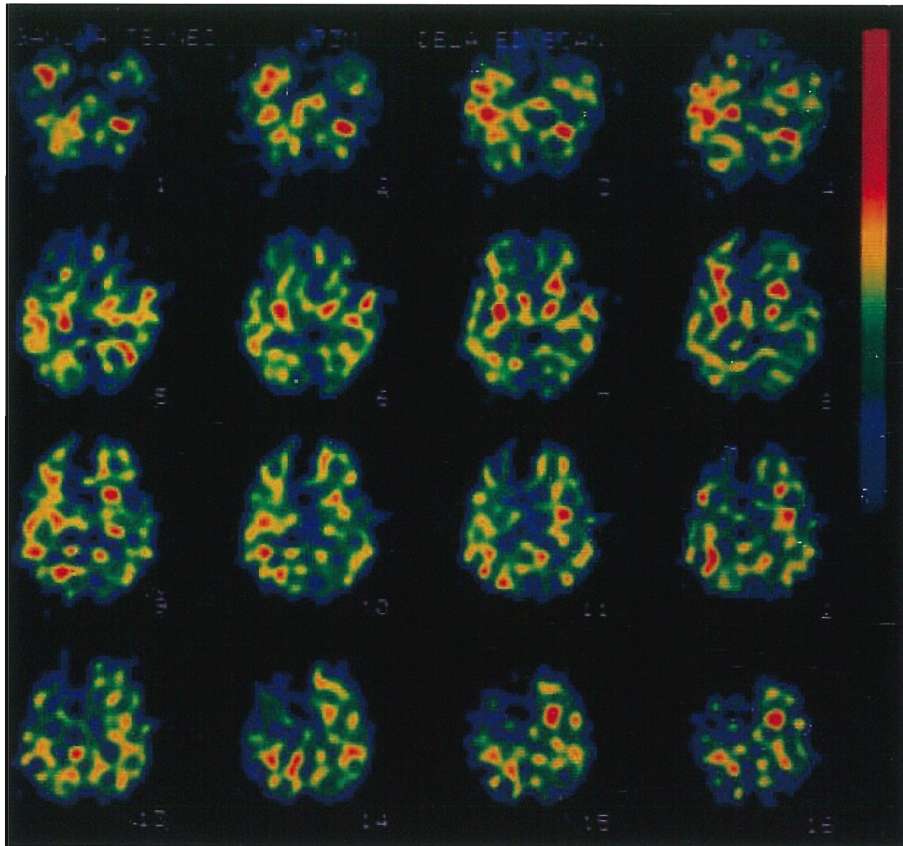
**治療経過:** 突然の発症であること, 発作性心房細動を認めたことより, 心原性脳塞栓症が疑われたため入院時より抗凝固薬ヘパリン, 脳保護薬 (フリーラジカル消去薬) エダラボンの投与を開始し, 再発予防のため抗凝固薬ワルファリンの投与を開始した<sup>3)</sup>.

高度の左片麻痺, 発語障害が残存したが, 経過を通して左半側無視は認めなかった. 7日後の<sup>123</sup>I-IMP SPECTでは右 ACA 領域に高度の血流低下, 右 MCA 領域前半部に軽度から中等度の血流低下を認めた (Fig. 4). 1ヵ月後の MRI では右 ACA 領域は T1 強調画像で皮質下の低信号域と皮質の幅広い線状の高信号域, T2 強調画像およびプロトン密度強調画像で皮質下の高信号を認め, 脳梗塞の所見と考えられた. 右 MCA 領域前半部には T1 強調画像で脳回に沿った幅の狭い線状の高信号域のみを呈し, 皮質層状壊死と考えられた (Fig. 2F). この右 MCA 領域前半部の皮質層状壊死が失語および右片麻痺の責任病巣と推測された. 3ヵ月後の MRA でも右 MCA は依然として閉塞したままであった (Fig. 3B 矢印→). 10ヵ月後の MRI の T2 強調画像では右 ACA 領域の皮質下は顕著に高信号化し, 右 MCA 領域前半部の白質に軽度の高信号を認めた (Fig. 2H).

理学療法, 言語療法を行い左片麻痺, 発語は徐々に改善, 歩行はほぼ自立まで改善したが, 左上肢は中等度の麻痺が残存した. 自発語は緩徐だが書字, 読字, 聴理解は良好であった. 左上肢麻痺の改善に伴い, 左上肢の姿勢時および動作時の振戦が著明となったため動作時ミオクローヌスが疑われ, 体性感覚誘発電位 (SEP), C-response を施行した結果, Giant SEP は認めなかったが, 安静時にも左刺激時の C-response が出現した.

#### 考 察

突然の発症であること, 発症時に心房細動を認めたことより, 本症例は心原性脳塞栓症が疑われた. MRA では右 MCA の閉塞を認めたが, 拡散強調画像における急性期脳梗塞病巣が同定されたのは右 ACA 領域のみであった. MRA で右 MCA は先細り状の閉塞を呈していたこと, 入院時の拡散強調画像で右 MCA 領域全体には高信号を認めなかったこと, および脂質異常症の既往より, 右 MCA は今回の脳梗塞発症の以前から粥状硬化による慢性的な狭窄が徐々に進行し閉塞に至った可能性が高い. MRI で右 MCA が閉塞しているにもかかわらず, SPECT では右 MCA 領域の血流はほぼ保たれており右 MCA 領域前半部のみが軽度から中等度の血流低下を来しているに過ぎないことより, 右 MCA 領域には今回の脳梗塞発症以前から側副血行が存在していたと推測できる. MCA 領域の側副血行の主な供給源として, 同側の ACA および後大脳動脈 (PCA) などが考えられるが, 本例では右 ACA 領域の脳梗塞を起こしたことより, 右 ACA からの側副血行のみが低下し右 PCA からの側副血行が保たれたために右 MCA 領域の前半部のみが軽度から中等度の血流低下を来した可能性が考えられる. また, 本症例の臨床症状は左片麻痺および失語であり, 右 ACA 領域の脳梗塞は責任病巣とは考えられない. 7日後の



**Fig. 4**  $^{123}\text{I}$ -IMP single-photon emission computed tomography (SPECT) (Day 7)  
 A  $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT on Day 7 reveals uptake loss in the right ACA area and mildly to moderately decreased uptake in the frontal part of the MCA area.

SPECT で右 MCA 領域前半部に軽度から中等度の血流低下を認め、1 ヶ月後の MRI で同部位に皮質層状壊死の所見を認めた。この病変には中心前回も含まれており、上肢優位の左片麻痺および右利き交叉性失語の責任病巣として矛盾しない<sup>4)</sup>。本症例の脳梗塞は潜在的な右 MCA 閉塞と側副血行路の存在を背景に、突然発症した右 ACA 閉塞により右 ACA から右 MCA 領域前半部への側副血行が低下し、同部位の軽度～中等度の虚血によって皮質層状壊死を来したと考えられる。

皮質層状壊死は蘇生後脳症、脳梗塞、てんかん重積、肝性脳症、モヤモヤ病、薬物中毒などで報告されている<sup>5)6)</sup>。短時間の虚血負荷後に生じる皮質層状壊死は一過性脳虚血発作、spectacular shrinking deficit 後にみられ、脳梗塞においては虚血病巣およびその周囲の皮質にみられる。高度の虚血においては神経細胞、グリア細胞、白質、血管を含め組織全体が壊死に陥る pan-necrosis (汎壊死) を呈するが、軽度～中等度の虚血あるいは一過性の全脳虚血後には、大脳皮質中層 (3, 5, 6 層)、海馬 CA1 領域、小脳

Purkinje 細胞など特定の部位にのみ組織損傷を呈することが知られている。これらの部位の神経細胞は虚血あるいは低酸素に対して脆弱であり、グリア細胞、血管、組織全体は保たれ、神経細胞のみが虚血から数時間～数日後に細胞死を来す「選択的神経細胞死」を呈する。虚血における組織損傷を決定するのは、虚血時間、虚血の程度、体温および血糖値であるため、短時間の全脳虚血や軽度～中等度の局所脳虚血は選択的神経細胞死を来しうる<sup>7)</sup>。脳梗塞に伴う皮質層状壊死は発症 2 週間以後に出現する T1 強調画像における高信号であり、亜急性期の浮腫性変化を反映して T2 強調画像およびプロトン密度強調画像では皮質下を含む高信号を伴う。慢性期に至って皮質下に生じる嚢胞性変化を反映して白質の T1 強調画像における低信号、T2 強調画像およびプロトン密度強調画像における高信号が明瞭化し周囲の萎縮性変化を伴って保たれた皮質が弧状に観察される<sup>7)~9)</sup>。一方、蘇生後脳症にみられる皮質層状壊死の MRI 所見は、皮質に限局した T1 強調画像における高信号であり、脳梗塞に伴うものと比べて幅が狭



く、急性期から慢性期を通じて T2 強調画像およびプロトン密度強調画像における顕著な高信号、すなわち周囲の浮腫や嚢胞性変化を伴わず、慢性期に T2 強調画像における白質の高信号を認める<sup>9)10)</sup>。本症例の MRI 所見は右 ACA 領域の梗塞巣に伴った皮質層状壊死、右 MCA 領域前半部の皮質層状壊死が認められるが、後者は亜急性期の浮腫性変化、慢性期の嚢胞性変化を伴わず、典型的な脳梗塞とは異なる組織変化を反映している可能性が考えられる。MRI の継時的変化、脳血流変化などより、本症例の右 MCA 領域前半部における皮質層状壊死は軽度～中等度の局所脳虚血による選択的神経細胞死が疑われた。これは Garcia らの報告した incomplete infarction (不完全脳梗塞) と一致する。Garcia らによれば脳血流量 15~18ml/100g/min の中等度虚血が数時間持続した場合に不完全脳梗塞を来しうる<sup>11)</sup>。似たような概念として「遅発性神経細胞死」が知られている<sup>12)</sup>が、これは一般に短時間の完全虚血のエピソードの数日後に起こる遅発性の神経変性を呼ぶのであって、慢性の部分的な不完全虚血に続く神経変性を呼ぶのではないとされている<sup>1)</sup>。

脳虚血後の虚血中心部における神経細胞死は古典的 necrosis であり、高度の虚血・低酸素状態による急激なエネルギー代謝障害により短時間で細胞死、組織損傷を来すのに対して、虚血周辺部のいわゆる penumbra においては古典的 necrosis ではない細胞死 (apoptosis や autophagy) が起こる。このような細胞死においてはエネルギー代謝は保たれているため急速な細胞死は起こらないが、虚血後の細胞内  $Ca^{2+}$  濃度上昇に伴うカルパインの活性化、カスパーゼ 3 活性化、apoptosis inducing factor (AIF) 発現増加、活性酸素の増加、ポリ ADP リボースポリメラーゼ (PARP) 活性化、Fas 受容体活性化などの細胞内外での様々な因子が関与して、数時間から数日にわたって緩徐に進行する細胞死を来す<sup>13)~15)</sup>。これは不完全脳梗塞による選択的神経細胞死、全脳虚血後の遅発性神経細胞死に共通するプロセスと考えられる。本症例の MCA 前半部に認めた皮質層状壊死の画像は、軽度から中等度の虚血に起因する緩徐に進行する細胞死を反映している可能性が考えられた。

皮質下梗塞症例における失語、半側無視などの皮質症状についても梗塞に陥らない中等度の皮質血流低下が症状発現に関与することが示されている<sup>16)</sup>。これは線条体内包領域梗塞 (striatecapsular infarction) などにおいて高頻度に観察される。

本例の発語障害は、口頭言語の表出障害が主体であり、浮動的な構音の誤りが多く、字性錯語を伴っており、単語の復唱は保たれていたが、文章の復唱、叙述が障害され、書字および理解は保たれていた。また口舌失行を伴っており、生来右利きで右半球に限局した病変であることより右利き交叉性失語と考えられた。構音の障害が主体であり責任病巣としては右前頭葉、中心前回下部が疑われ、1 ヶ月後の MRI に認められた皮質層状壊死の部位に一致する。左利きの 3 分の 1 では言語中枢が右半球優位であるが、右利きにおいても 2.5~4% では言語機能が右半球優位であるとされている。右半球損傷による失語では口頭言語と書字言語の著明な乖離を認めることがあり、左半球損傷と比較して軽症で、左半球のように病巣部位に対応しないこともあり、単なる優位半球の鏡像的逆転ではない。右利き交叉性失語では言語機能が両半球に解離して存在する可能性が示唆されている<sup>4)</sup>。本例では主に口頭言語の表出過程が右半球に存在した可能性が考えられる。

本例では回復過程で左上肢の動作性ミオクローヌスを認め、安静時の C-response を認めたことより右運動皮質の興奮性の亢進、脱抑制が示唆された。虚血後の動作性ミオクローヌスは皮質における GABA 作動性神経活動の低下による興奮性亢進によるものと考えられ<sup>17)</sup>、安静時の C-response はこの C reflex の促進に一致する所見と考えられた<sup>18)</sup>。

## 結 論

右利き交叉性失語を呈した右前頭葉梗塞の症例を報告した。潜在性の右 MCA 閉塞に加え右 ACA の塞栓を発症し、ACA を介した側副血行が低下したものと考えられた。原因病巣は皮質層状壊死を呈した右中心前回下部であった可能性が考えられた。本例は不完全脳梗塞による選択的神経細胞死が疑われた。同様の報告は過去になく、まれな症例と考えられた。

本報告において利益相反開示が必要な企業はありません。

## 文 献

- 1) Auer RN, Benveniste H: Hypoxia and related condition. *In* Greenfield's Neuropathology (Graham DL, Lantos PL eds), pp263-314, Oxford Univ Press, New York (1997)
- 2) 田村 晃: 局所脳虚血モデル。「脳虚血の病態学」(浅野孝雄編), pp102-118, 中外医学社, 東京(2003)
- 3) 内山真一郎: 心原性脳塞栓症。「神経症候群 1: その

- 他の神経疾患を含めて 別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ No.26」(高須俊明編), pp158-161, 日本臨牀社, 東京 (1999)
- 4) 毛束真知子: 交叉性失語と左利きの失語. *Clin Neurosci* **24**: 772-773, 2006
  - 5) Niwa T, Aida N, Shishikura A et al: Susceptibility-weighted imaging findings of cortical laminar necrosis in pediatric patients. *Am J Neuroradiol* **29**: 1795-1798, 2008
  - 6) Choi JM, Kim YH, Roh SY: Acute hepatic encephalopathy presenting as cortical laminar necrosis: case report. *Korean J Radiol* **14**: 324-328, 2013
  - 7) Komiyama M, Nishikawa M, Yasui T: Cortical laminar necrosis in brain infarcts: chronological changes on MRI. *Neuroradiology* **39**: 474-479, 1997
  - 8) 木下俊文: 脳梗塞における cortical necrosis と MRI 所見. *臨放* **44**: 1369-1373, 1999
  - 9) Siskas N, Lefkopoulos A, Ioannidis I et al: Cortical laminar necrosis in brain infarcts: serial MRI. *Neuroradiology* **45**: 283-288, 2003
  - 10) Takahashi S, Higano S, Ishii K et al: Hypoxic brain damage: cortical laminar necrosis and delayed change in white matter at sequential MR imaging. *Radiology* **189**: 449-456, 1993
  - 11) Garcia JH, Lassen NA, Weiller C et al: Ischemic Stroke and Incomplete Infarction. *Stroke* **27**: 761-765, 1996
  - 12) Kirino T: Delayed neuronal death. *Neuropathol* **20**: S95-S97, 2000
  - 13) Broughton BR, Reutens DC, Sobey CG: Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke* **40**: 331-339, 2009
  - 14) Uchiyama Y, Koike M, Shibata M: Autophagic neuron death in neonatal brain ischemia/hypoxia. *Autophagy* **4**: 404-408, 2008
  - 15) Guadagno JV, Jones PS, Aigbirhio FI et al: Selective neuronal loss in rescued penumbra relates to initial hypoperfusion. *Brain* **131**: 2666-2678, 2008
  - 16) Hillis AE, Wityk RJ, Barker PB et al: Subcortical aphasia and neglect in acute stroke: the role of cortical hypoperfusion. *Brain* **125**: 1094-1104, 2002
  - 17) Larner AJ, Heafield MT: Post anoxic action myoclonus. *J R Soc Med* **86**: 310, 1993
  - 18) 成田祥耕, 栗原愛一郎, 馬場正之: ミオクローヌステんかんの体性誘発電位と C response. *臨脳波* **26**: 348-349, 1984