

脳性マヒの神経病理

—MRI による最近の研究の概観—

Neuropathology of cerebral palsy

国分 充¹⁾ 細 湊 富 夫²⁾
Mitsuru Kokubun Tomio Hosobuchi

はじめに

脳性マヒは、脳の器質的障害に起因する運動機能障害である。その神経病理に関する知見は、死後剖見によって蓄積されてきた。しかし、近年、超音波検査、CT、MRI等の画像診断技術の進歩により、生前それを調べることが一定程度可能となり、特に、近年盛んに用いられるようになってきたMRIでは、他に比して、より病理を反映した画像が得られるとされる。本稿では、MRIによって脳性マヒの脳障害を検討している最近の研究を概観し、いくつかの論点につきその知見の整理を試みる。

1 脳性マヒの脳障害に関する基礎知識

脳性マヒの脳病変は、広い範囲に及び、すなわち、大脳皮質、白質、基底核、視床、脳幹、小脳の病変が挙げられ、皮質及び白質については、先天異常としての無脳回、厚脳回、小多脳回等、侵襲的過程による嚢胞脳、癍痕脳、髄質硬化等、基底核及び視床病変としては髄鞘の過剰発生と異常配列による大理石紋様状態、また、それらの病変に伴う萎縮等のアンモン核の異常等、視床と小脳に関しては、系統発生的に新しい部位（前者については特殊核、後者については新小脳）が障害を受けやすいこと等が知られている（森松ら、1979）。

このような脳病変の発生原因については、仮死、黄疸、未熟出生（早期産と低出生体重）が3大原因として従来より重視されてきた。近年で

は、よく指摘される黄疸対策の進歩及び異常分娩の十分な管理による仮死の減少傾向等により、低体重などの未熟出生と関連する原因によるものが増加していると言われている（村井ら、1980）。また、出生前、出生時（周産期）、出生後のいずれの時期に原因が存したかという点については、もともと出生後は少ないとされており、上に述べたような黄疸、仮死によるものが周産期医療の進歩により減少した結果、出生前の原因によるものの比重が増しつつあると言われる（北住、1983）

これらの3大原因と神経病理及び臨床症状との関連を考える時には、仮死、黄疸と未熟出生とはその意義が異なることに注意する必要がある。すなわち、仮死、黄疸は直接に神経細胞を破壊する侵襲的過程である。仮死は、低酸素性一虚血性脳障害を引き起こし、神経病理及び臨床症状との関連については、Myersらのサルスの仮死実験に基づいたモデルが有名である（表1、北住（1983）より）。黄疸については、早く成熟する神経細胞ほど代謝が活発で、そのため、皮質などより早く完成する基底核が選択的に黄染され（核黄疸）、その結果、アテトーゼをきたすと言われる。一方、未熟出生は、脳性マヒをきたした場合にはかなり特徴的な痙性両マヒを示し、それは「未熟出生の痙性両マヒ（spastic diplegia of/with preterm birth）」というひとつの臨床型をなすと言われるほどに臨床症状との結びつきの強いものなのではあるが、それ自体侵襲的なものではない。神経病理的な原因は、外的な侵襲的過程にあると見るべきで、重要視されているのは仮死等の周産期の間

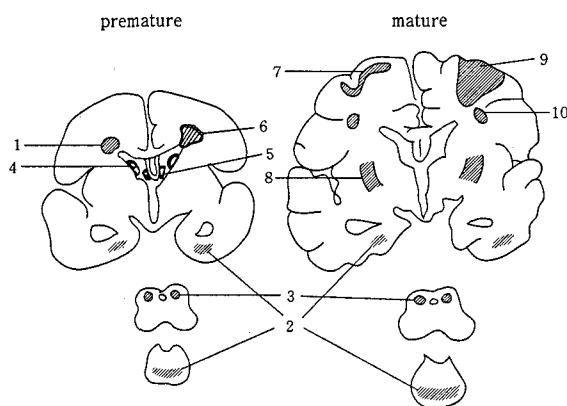
1) 金沢大学教育学部 2) 長野大学産業社会学部

表 1 動物実験モデルでの周産期呼吸障害による脳傷害の発生病理 (Myers 1977)* [北住 (1983) による]

O ₂ deprivation 〈実験方法〉	血液中的の変化・病態	傷 害 部 位	発達障害の状態
A. 無酸素症 (total asphyxia) 〈サル・臍帯血流遮断し、同時に仔の鼻と口をふさぎ窒息状態とする〉	→P _{O₂} の急激な低下 P _{CO₂} 上昇とアシドーシスが徐々に進行	→脳幹部傷害*	→体性感覚の障害 上下肢運動の clumsiness
B. アシドーシスを伴う低酸素症 (partial asphyxia) 〈妊娠母ザルでの低血圧誘発、子宮の過収縮誘発、CO 投与、長期ストレス負荷などにより胎盤を介してのガス交換を抑制〉	→アシドーシス性低酸素血症、高乳酸血症	→脳浮腫酸→大脳皮質優位の傷害、半球皮質全体の壊死や、旁中心領域 (とくに中間部 1/3) や頭頂後部に限局した傷害	→発達遅延 上肢より下肢に強い運動障害・奇妙な移動運動、小頭症、痙直型四肢麻痺、視覚聴覚認知障害
C. アシドーシスを伴わない低酸素症 〈羊、妊娠末期 1/3 に母を低酸素環境におく〉	→未熟胎仔に、高 CO ₂ 血症伴わず、ごく軽度のアシドーシスしか伴わない低酸素症	→大脳白質の両側対称性傷害	
D. 低酸素症 + 無酸素症 (partial asphyxia) (total asphyxia) 〈B の状態に、短時間の A の状態が交差連続して起こった場合に生ずる〉		→大脳基底核の傷害 (大理石斑紋様病変) が主体、これに皮質傷害や脳幹部傷害が B と A の優位性に応じて種々の程度に伴う	

* 傷害されやすい順に並べると、①下丘、②上オリブ核、③三叉神経の下行核、④前庭神経外側核、⑤楔状核・薄束核、⑥視床の posterior and lateral ventral nuclei. ほかに第 III, IV, VI, VII 神経核、V の運動神経核がおかされることもあり、小脳 Purkinje 細胞、脳幹網様体核の傷害も多い。この傷害されやすさの順序は各部位の血流量の程度に相応している。

+ Meyers, R. E. (1977) Experimental models of perinatal brain damage. In; Intrauterine asphyxia and the developing fetal brain (ed. by Gluck, L.), p. 37, Year Book Medical Pub., Chicago.



1. 脳室周囲白質軟化 2. 橋鉤状回壊死 3. 脳幹壊死 4. 脳室上衣下出血 5. 脳室内出血
6. 脳室周囲白質出血 7. 皮質層状壊死 8. 基底核壊死 9. 大脳梗塞 10. 皮質下白質軟化

図 1 未熟児および成熟児における好発病変の分布 [高嶋(1992)による]

表2 新生児低酸素性・虚血性脳障害の神経病理・神経症状
(Volpe 1976, 77をまとめたもの)* [北住(1983)による]

神経病理	発生病理	病変部位	新生児期の神経学的特徴	神経学的後遺症
選択的神経細胞壊死	一次的な病態発生因子は低酸素血症, アンドロースや低血圧も関与している可能性はある	大脳皮質・小脳皮質 視床 脳幹神経核	昏迷, 昏睡 筋緊張低下 眼球運動障害 吸啜・嚥下・舌運動障害	知能発達遅滞 てんかん 痙直型四肢麻痺・片麻痺 失調
status marmoratus (大理石斑紋様病変)	一次的には低酸素血症による。おもに満期産児に生ずる	尾状核, 被殻, 淡蒼球, 視床	不明	ヒョレオアテトーゼ
旁矢状部脳壊死 (分水嶺梗塞)	満期産児に生ずる。 全身性低血圧による前・中・後大脳動脈のあいだの動脈境界域の虚血によって発生	旁矢状部(境界領域)の大脳皮質や, 皮質下白質	腰と肩の weakness	運動障害? (四肢麻痺, 片麻痺) 知的障害? (読字障害, その他)
脳室周囲性白質軟化	一次的には虚血による。未熟児に多い。未熟脳の血管構築上の特性により, 脳室周囲の動脈の境界域あるいは末端域への血流の灌流が障害されて生ずる	脳室周囲の白質	下肢の weakness	痙直型両麻痺
脳室上衣下-脳室内出血	小さな未熟児に生ずる。Galen 静脈系の構造的な特性と未熟脳の脳室上衣下胚基質層の血管の脆弱性を基礎に, 低酸素症, うっ血などが原因となって生ずる	脳室上衣下出血 →脳実質内出血 ↘脳室内出血	昏睡, 除脳姿勢, 全身性強直性痙攣, 呼吸停止, 瞳孔固定・眼球固定, 弛緩性四肢麻痺	脳脊髄液流通障害 (中脳水道閉塞や後頭蓋窩髄膜癒着)による水頭症

* Volpe, J. J. (1976) Perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatr. Clin. North Am*, 23, p. 383.

Volpe, J. J. (1977) Observing the infant in the early hours after asphyxia. In; *Intrauterine asphyxia and the developing fetal brain* (ed. by Gluck, L.), p. 263, Year Book Medical Pub., Chicago.

題である。周産期の問題によって生じる脳障害の好発部位は、未熟脳（早期産）と成熟脳（満期産）では異なり、これには、脳の成熟度、就中脳血管構築の未熟性や胎児期半ばまでは脳の増大とともに増加し、その後減少し、通常の出生時には消失している特異的組織である脳室上衣下胚層の残存等が関連するとされる（図1、高嶋（1992）による）。表2は、低酸素性・虚血性脳障害について北住（1983）が、Volpe の整理したものをまとめているものであるが、この表の中の脳室周囲白質軟化が、「未熟出生の痙直性両マヒ」の器質

的原因ではないかと見られている。

2 MRI の基礎知識

MRI (magnetic resonance imaging) の原理、得られる画像について簡単に説明する（伊達、1983；小泉、1986；岸川、1993、94；谷口、1993等による）。磁気双極子になっている原子核は、静磁場を印加された状態ではその磁場の強さと原子核に応じた周波数の波に共鳴し、信号を発生する（核磁気共鳴現象）。その信号を利用した画像化を行い、内部の構造・組織並びにその変化を映し出

そうとする検査技法が MRI である。通常の場合、印加する静磁場は、0.5~1.5T 程度 (T (テスラ) は磁束密度の単位、 $1\text{T}=10^4\text{G}$)、共鳴周波数は波長にして 10^8cm 、エネルギーにして 10^{-7}eV 付近にあり (ラジオ波周辺)、X線等に比してエネルギーが低く、この程度の電磁波は人体を構成する分子の化学結合を切る心配がなく安全とされる。水素の原子核 (プロトン) を対象とし、共鳴信号の強弱、すなわち原子核の密度を表したものがプロトン密度強調画像である。共鳴を起こす波をとりさった後の共鳴状態からの復帰に関して、縦緩和時間 (T1) と横緩和時間 (T2) というパラメータを取り出し、前者の違いを強調して画像化したものが T1 強調画像、後者の違いを強調して画像化したものが T2 強調画像である。T1、T2 は、原子核がどのような環境に置かれているかを示すパラメータで、例えば、体内に含まれている水分は一般に T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号となるが、それらが自然水中に存在するのか、結合水中に存在するのかをも T1、T2 の長短は反映するという。いずれの画像でも高信号の部分は白く、低信号の部分は黒く表示する約束となっており、印加する静磁場が強いほど、解像度の高い画像を得ることができるとされる。

MRI が CT や超音波画像と比較した時のもつ長所には、何と言っても骨、空気によるアーチファクトがなく軟部組織のコントラスト分解能が高いこと、任意の断面の撮像が可能であることがある。さらに、CT との比較では用いる電磁波のエネルギーが低いため放射能被曝のないことが、超音波画像との比較では泉門閉鎖後の使用が可能であることが挙げられよう。小児を対象とする場合に、軟部組織のコントラスト分解能が高いために髄鞘化の評価を行いえるということは MRI の特徴としてよく強調される点である。MRI で髄鞘化を捉え得るのは、髄鞘が脂質に富んだ疎水性の強いもので、水分含量が約 40% と比較的小さいことによる。脳全体の水分含量は、年齢によって異なり、新生児では水分に富み、約 90% とされるが、その後減少し、生後 1 年では 80~83% 程度、成人になると、灰白質が 80%、白質で 70% 程度とされる (奥寺ら、1993)。それでも髄鞘の水分含

量に比しかなり大きい。したがって髄鞘化は脳内の水分減少を意味し、MRI の T1 強調画像では高信号 (白)、T2 強調画像では低信号 (黒) として映る。

このような長所の一方で、スキャン時間が長い、石灰化を捉え得ないという短所や、撮像条件を変えるとまったく異なる画像が得られるという注意すべき点がある。例えば、先に挙げた T1 強調画像、T2 強調画像は、原子核が共鳴を起こす波を与えた時から共鳴によって生じる信号を記録し終わるまでの時間たるシーケンス繰り返し時間 (TR) と、原子核が共鳴を起こす波を与えた時から共鳴によって生じる信号を記録し始める時間たるエコー時間 (TE) のいずれも短くとると前者が、長くとると後者が得られるが、統一されたものがあるわけではない。また、印加する静磁場についても決まっていない。すなわち、同じく T1 強調画像、T2 強調画像とされているものでもその撮像条件は今のところ様々であり、条件により異なる画像が得られているのである。このことはデータの互換を困難にし、知見の蓄積を妨げる危険性を伴っており、MRI に関する資料を検討していく際に十分留意すべきことである。

3 MRI により脳性マヒの脳障害を検討している研究の概観

さて、以下に MRI により脳性マヒの脳障害を検討している研究を見ていくが、文献の検索は、Medline : CD-ROM により cerebral palsy と magnetic resonance を検索語として行った。その結果、脳の画像について調べているものは、1983 年より現れ (1 件)、1985~89 年までに 10 件、1990~94 年までに 51 件、計 62 件の文献が得られた。1985~89 年までの 5 年間の文献数に比し、1990~94 年の 5 年間の文献数は 5 倍となっており、これを見ても MRI が最近盛んに用いられるようになってきていることがわかる。まず、こうした文献の要約を検討し、1) 臨床型と MRI 所見との関連、2) MRI による診断が臨床上有用な時期に関する問題、3) 髄鞘化の評価に関する問題の 3 点が論点となり得ると考えた。では、それぞれの点につき、主たる研究を見ていくことにする。

1) 臨床型と MRI 所見との関連

(1) 「未熟出生の痙性両マヒ」の脳障害について

「未熟出生の痙性両マヒ」は、運動障害は両マヒであるから当然下肢の障害が重く、正常知、正常言語にしてけれん発作の見られることは少ない一方視知覚に問題を有する場合が多いという特徴を示し、先にも記したように1つの臨床型をなすとされる。このような「未熟出生の痙性両マヒ」児のMRIを検討している主な研究を紹介する。

井合ら(1990)は、低出生体重児で痙性両マヒを示した34名の1～4歳時に撮像したMRIについて、T2強調画像での側脳室後角を中心とする脳室周囲高信号域、脳室拡大、髄鞘化の異常が認められる一方、灰白質、基底核、視床、小脳には異常は認められなかったとしている。さらに、脳室周囲高信号域については、前後方向への広がりから3段階に分類し、髄鞘化については、後頭から前頭への髄鞘の広がりや脳室周囲白質の欠落の程度から4群に分類して、これらと運動障害、知的障害の程度との関係を調べた結果はよく相関したと報告している。彼らは、脳室周囲高信号域は脳室周囲白質軟化の表れであり、従来より指摘されている「未熟出生の痙性両マヒ」の神経病理学的所見と矛盾なく符合するものであるとしている。

Yokochi et al. (1991a)は、34名の痙性両マヒ児のMRIを3～10歳時にとっている。彼らの被験児は、在胎37週未満の早期産児及び出生体重2500g未満の低出生体重児がいずれも31名と圧倒的であり、彼らの知見は「未熟出生の痙性両マヒ」児に関するものと言い得るものである。MRIでは、側脳室三角部拡大、脳室周囲白質の萎縮や、T2強調画像での側脳室三角部及び体部付近の白質高信号等が多くのもので見られたとし、さらに、脳室周囲白質の減少の程度、脳室の拡大の程度、脳室周囲高信号域の範囲を調べ、運動障害及び知的障害の程度との関連を見ている。その結果、知的障害の程度とはいずれの指標とも関連が見られなかったが(そもそも彼らの被験児の知的障害の程度は軽く、障害があっても軽度程度である)、運動障害の程度とは脳室周囲白質の減少の程度のみがよく相関した。脳室周囲白質の減少の程度とは、①正常、②一側側脳室三角部周囲白質

減少、③両側側脳室三角部周囲白質減少、④両側側脳室三角部及び体部周囲白質減少の4つである。彼らは、脳室周囲白質軟化を、T2強調画像での高信号域だけでなく、脳室周囲白質の減少もそれとして見ており、したがって脳室周囲白質軟化と痙性両マヒとが結びついていると考えている。

ところで、痙性両マヒ自体は、未熟出生の場合でだけ見られるものではない。痙性両マヒを示す者を対象とし、その中で、未熟出生であった者とそうでない者との比較を行っている研究を紹介しよう。

Koeda et al. (1990)は、痙性両マヒを示す満期産児と早期産児のMRIの比較を行っている。早期産児は在胎36週以下の11名、満期産児は在胎37週以上の7名で、MRIは2～10歳時に行っている。その結果、早期産児すべてで脳室周囲白質に両側性で放射冠に及ぶ損傷(T2強調画像で高強度、T1強調画像で低強度)が見られ、脳萎縮、脳室拡大はあまり見られなかった。満期産児では奇形が見られたのが2名、4名はMRI上では異常なく、残り1名は在胎28週から30週に母体の重症の喘息による無酸素があったことが推測される例で、この例では早期産児と同様の脳室周囲白質の損傷が見られた。こうした結果は、脳室周囲白質損傷が「未熟出生の痙性両マヒ」と関連しており、それは脳室周囲白質軟化、髄鞘化の遅れ、病的なグリオーシス等と結びついているものであろうとするこれまでの報告と一致するものである。そして、脳室周囲には皮質脊髄路があり、皮質運動野の脚部に近いため痙性両マヒが生じ、障害が後頭に及ぶと視知覚に問題が生じるのであろうと述べている。また、満期産で無酸素の既往が疑われた例で早期産児と同様の所見が得られたことは、脳室周囲白質軟化が胎児期の無酸素によっても生じることを示すものだとしている。異常所見が見られなかった満期産の4例については皮質、皮質下の白質レベルでの錐体路の損傷を考えている。そして、痙性両マヒといってもそれは不均質なもので、その中で「未熟出生の痙性両マヒ」は臨床的にも、病理的にも1つの疾患単位と言えるだろうと述べている。

Krageloh-Mann et al. (1992)は、5歳以上

の38名の痙性両マヒ児のMRIの結果から、早期産児、満期産児ともに脳室周囲白質軟化を示す例が多いが、早期産児では満期産児よりもきわめて多いことを示している（早期産児21名中20名、満期産児15名中9名）。また、Truwit et al. (1992)は、痙性マヒの他、低緊張、運動発達遅滞などを示す者も含む40例（1か月から41歳まで）のMRIを、早期産児と満期産児に分けて整理し、早期産児では低酸素一虚血性と考えられる脳室周囲白質損傷が見られるのに対し、満期産児では半数以上に胎児期に原因のある回奇形等の脳障害が見られたとしている。

これらの研究の他、低出生体重児では後に脳性マヒとされなくとも脳室周囲に問題を有することを指摘するものがある。低出生体重児40名を前方視的に1年間追跡した Skranes et al. (1993)は、生存例31名は、1年後神経学検査によって、正常群、リスク群、脳性マヒ群の3群に分かれたが、これらの者にMRIを行ったところ、リスク群、脳性マヒ群ではもちろん、正常群でも髄鞘化異常（19名中14名）、中心後頭白質の障害（19名中14名）、側脳室後角の形状不整（19名中5名）が見られたと報告している。このことについて、彼らは、脳室周囲白質軟化よりも障害が軽いとされる“prolonged flare”との関係を考えている。そして、側脳室後角の拡大の程度と運動障害及び知的障害の程度とに関連があるとしている。

このように見てくると、「未熟出生の痙性両マヒ」では、脳室周囲にMRIで検出される異常があり、それは脳室周囲白質軟化の表れと考えられていることがわかる。脳室周囲白質軟化は、前に記したように「未熟出生の痙性両マヒ」に特徴的な脳病変と推測されており、脳血流の低下により側脳室周囲に動脈性の梗塞をきたして生じる。原因としては仮死等の周産期の問題が考えられており、上で紹介した研究の中でも、対象児の周産期の問題について詳述している井合ら(1990)、Koeda et al. (1990)のものをみると、前者では周産期に問題のなかったのは対象児34名中3名のみとされており、後者では11名すべてに仮死、無呼吸発作、呼吸窮迫症候群等の問題があったとされている。側脳室周囲（特に、側脳室後角外側）に梗塞が生じやすいのは、これも先に記したよう

に未熟脳（早期産）の血管構築等と関係しており、脳実質よりの ventriculo-fugal 動脈と脳表面よりの ventriculo-petal 動脈の動脈灌流境界領域であるためとされる。なお、成熟脳（満期産）では、同様の脳血流の低下が生じた場合、成熟脳の動脈境界領域にあたる深い溝の下（特に、前頭部）に梗塞が生じやすく、皮質下白質軟化（分水嶺梗塞）と呼ばれる（図1、表2参照）。白質軟化の経過は、凝固壊死に始まり、嚢胞形成と消失、グリオシスの発生と進むとされ、脳室周囲白質軟化の超音波検査所見は、(1)初期の脳室周囲の高エコー域（日齢0～7）、(2)高エコー域の消失、(3)嚢胞形成（日齢14～60）、(4)嚢胞消失及び脳室拡大（月齢4～7）と経過すると言われている（溝部ら、1991）。脳室周囲白質軟化の好発部位である側脳室周囲は、錐体路や視放射にあたるため、上で紹介した Koeda et al. (1990)の考察にもあるように、それらの障害により痙性両マヒが生じ、場合によっては視覚にも問題を有するという特徴的な臨床型を形づくると考えられる。また、脳室周囲白質軟化は、脳室周囲に存在する髄鞘形成細胞である稀突起膠細胞またはその前駆体を損傷することで髄鞘化の遅れも招来するとされる（乃万ら、1991）。このような神経病理学的知見とMRIに関する報告は合致し、また一致していると思われるが、しかし、何を脳室周囲白質軟化の表れと見るかということ及び異常所見の細かな点、また、MRI所見の何が運動障害及び知的障害の程度と関連しているかという点については、報告間に相違がある。前者の点については、例えば、井合ら(1990)は脳室周囲高信号域を脳室周囲白質軟化のあらわれと見るのに対し、Yokochi et al. (1991a)は脳室周囲白質の減少をそう見ており、井合ら(1990)や Yokochi et al. (1991a)は脳室拡大を指摘するのに対し、Koeda et al. (1990)は脳室拡大の見られた者は少なかったとしている。後者の点については、井合ら(1990)は、脳室周囲高信号域の広がり髄鞘化が運動障害及び知的障害の程度とよく相関したとするのに対し（なお、上では紹介していないが、井合ら(1990)と同様に脳室周囲高信号域の広がり（程度）と障害の程度との関連をいう研究は他にもある（Konishi et al., 1990; Feldman et

al., 1990)。Konishi et al. (1990) は、井合ら (1990) と同様運動障害及び知的障害とに連関があるとしているが、Feldman et al. (1990) は運動障害の程度とに連関があるとしている)、Yokochi et al. (1991a) は脳室周囲白質の減少のみが運動障害の程度とだけ関係していたとしている。また、Skranes et al. (1993) は側脳室後角の拡大の程度と運動障害及び知的障害の程度とに連関があるとしている。これらの点はもちろん個体差によるところが大きいとは思われるが、対象児の撮像年齢との関係、すなわち病変の進展の様相及び脳発達との連関も考えなければならぬ。井合ら (1990) の研究と Yokochi et al. (1991a) の研究では、前者が1～4歳児、後者が3～10歳児を対象としており、年齢の範囲がほとんど重ならない。その他、MRI の撮像条件も関係していることが考えられる。ここで紹介した研究の撮像条件は様々で、TR や TE の他、静磁場も、0.5T の場合と1.5T の場合とがあり、Yokochi et al. (1991a) のように、対象児が両方にまたがっている場合も見られている。互換あるデータの蓄積が必要と考えられる。そして、こうしたことと連関して、痙性両マヒを示している例でも MRI 上異常の見られない場合のあること (Koeda et al., 1990) や、逆に神経学的に正常とされる例でも MRI 上異常の存する場合のあること (Skranes et al., 1993) が報告されていることには、MRI による診断を考える時には注意しておく必要がある。

(2) アテトーゼの脳障害について

不随意運動を特徴とするアテトーゼは大脳基底核の病変によるものと見られ、その病変には、先に記した核黄疸の他、低酸素性一虚血性脳障害による大理石紋様状態があることが知られている。ここでは、アテトーゼの者の MRI について検討している研究を見ていく。

Yokochi et al. (1991b) は、アテトーゼの者22名3～12歳を対象とする MRI を行った。被験児には、低出生体重児は含まれているようだが、早期産児は含まれていない。また、彼らは痙性の見られる者、知的障害の重い者は被験児から除外しており、したがって、被験児は pure athetosis であるという意味のことを述べている。MRI の

所見は、6名で視床と被殻の両方に対称性の高信号域が認められ (T2強調画像)、5名では視床のみに、1名には被殻にのみ高信号域が見られた。対称性の脳室周囲高信号域が認められたのは6名であった (視床、被殻に高信号を認めた者との重複あり)。7名では異常所見は見られなかったが、これらの者の運動障害の程度は様々で軽い者ばかりではない。病因との連関では、仮死のあった者では、基底核、視床、白質に異常が認められ (16名中14名)、白質にのみ異常のあった者の運動障害は軽く、視床と被殻に異常の見られた者の運動障害は重かった。黄疸後遺症と見られる者は2名いたが、いずれも異常所見が認められなかった7名の中に含まれていた。彼らは、視床、被殻に認められた高信号域は、低酸素性一虚血性脳障害による大理石紋様状態として知られている組織の変化の表れと見ており、特に視床、それも腹外側核のそうした障害がアテトーゼの障害の中核と考えている。なお、白質に見られた異常については、これも低酸素性一虚血性脳障害によるものと考えているが、アテトーゼという障害にとっては重要な役割を果すものではないとしている。同様の報告としては、Menkes et al. (1994)、Rutherford et al. (1992) の研究があり、前者では、満期産で仮死を経験した6名の錐体外路性脳性マヒの MRI が調べられており、被殻 (後部) と視床 (前部及び後部) に高信号域を認めたことが報告されている。後者では、低酸素性一虚血性脳障害によるアテトーゼ3例の MRI で、被殻 (後部) に嚢胞を認めたことが報告されている。

アテトーゼの責任病巣が存すると理解されている大脳基底核は、尾状核、被殻、淡蒼球等のいくつかの核からなり、障害される部位により、アテトーゼやヒオレア、ヘミバリスムといった運動の過剰状態たる不随意運動が生じる場合 (被殻、淡蒼球、ルイ体等の障害) と、パーキンソン病のような運動の寡少状態たる無動が生じる場合 (黒質の障害) とがあり、運動の量から見た時に両極端の病像が出現する。こうしたことから「身体の安定装置のような働き (伊藤、1980)」をしていると見られている。アテトーゼの出現機序を考える時に森松ら (1979) の述べていることはきわめて重要と思われる。すなわち彼らは、大脳基底核や

視床が障害を受けても、大脳外套に重大な障害がある場合には、アテトーゼのような不随意運動は前景にでない。逆にいうとアテトーゼ発現のためには大脳皮質や白質の機能がある程度以上に保たれている必要があると言う。そして、脳病変と神経・精神症状の解明には、単なる全体論とか局在論ではない力動的解析が必要としている。このようなアテトーゼの見方は、彼らの知的障害がほかの脳性マヒ児と比較した時に軽いと言われていることにも符合するものであり、また、上で見たMRIに関する結果もそれを裏づけるものと見られる。ただし、Yokochi et al. (1991b)の研究において、黄疸後遺症と見られる者について、MRIでは異常所見が認められなかったとされている点には注意しておく必要がある。

以上、臨床型とMRI所見との関連に関する研究を見てきたが、まとめる意味で脳性マヒのMRIを包括的に検討している山田ら(1993)の研究を最後に紹介しておく。

山田ら(1993)は仮死、黄疸の周産期異常による脳障害を受け、重度の脳性マヒ及び精神遅滞をきたした者38名(1~46歳)のMRI(T2強調画像)を調べている。そして、その所見により、次のような5群を区別している。①脳室が嚢胞状となり、脳室周囲高信号域が広範囲に認められる者、②脳室周囲高信号域の他、基底核、視床にも高信号域の認められる者、③脳室周囲高信号域のみ認められる者、④視床と被殻に高信号域の認められる者、⑤基底核、特に淡蒼球に高信号域の認められる者。そして、周産期異常との関連では、①から④までは仮死、⑤は重症黄疸で、仮死では脳室周囲高信号域や視床、被殻に陽性所見が見られ、黄疸では淡蒼球に陽性所見が見られるとしている。臨床所見との関連では、①は最重度の強直・痙性四肢マヒ、②は強直・痙性四肢マヒあるいは強直・痙性両マヒ、③は痙性両マヒ、④、⑤はアテトーゼで、脳室周囲高信号域では痙性マヒが、基底核に陽性所見の見られる例では、強直マヒあるいはアテトーゼが見られたとしている。これらの所見は、嚢胞脳、大脳白質病変、基底核病変(特に、大理石紋様状態)、視床・被殻型アテトーゼ、淡蒼球・ルイ体型アテトーゼ等、従来の神経病理的所見と一致するものであると述べてい

る。彼らは、脳室周囲高信号域の広がりや臨床的重症度と一致とする見解には否定的で、脳室周囲高信号域が限局していても大脳萎縮や海馬病変が著明であった例では言語理解が非常に悪かったという例を引き、見かけ上そうなることはあっても大脳萎縮の程度や海馬に病変が及んでいるか否かが重要と考えている。また、アテトーゼで黄疸に起因すると考えられる例でMRI上異常所見を認めえなかった研究(上で紹介したYokochi et al. (1991b)の研究もそうである)との相違に注目し、それがMRIの撮像条件の差によるのか、黄疸の程度や臨床上的重症度の差によるのかは今後の検討課題であるとしている。

2) MRIによる診断が臨床上有用な時期に関する問題

ここでは、脳性マヒのリスクの高い児を対象として、継続的なMRIを行い、乳児期のいつから関連する異常の検出に有用となるかについて言及している研究を主に見ていく。

Byrne et al. (1990)は、CT及び超音波検査で低酸素性一虚血性脳障害が見られた満期産児15名について生後2週以内、4か月及び8か月の3回MRIを実施し、脳室の大きさ、髄鞘化、構造異常、脳萎縮について調べている。脳性マヒとなった9名中四肢マヒとなった6名は、1度目のMRIから異常を示していたが、残りの3名は8か月時点のMRIではじめて髄鞘化の遅れ、脳萎縮等の異常を発見しえた。すなわち、髄鞘化を評価できることはMRIの特徴とされるが、新生児期にはその異常を捉え得ず、後に重度脳性マヒとなった例でも4か月時点のMRIでは検出できなかった。また、CTや超音波検査で出血が認められた例でもそれを検出することはできなかったと述べ、早期MRIは髄鞘化の遅れを伴わない孤立的な脳構造の異常の検出には有用であるとしつつも、新生児期MRIの限界を指摘している。MRIによる診断の限界については、Cioni et al. (1992)も指摘している。彼らは、超音波検査により嚢胞性脳室周囲白質軟化や2週以上にわたっての“prolonged flare”が認められた例95名(ほとんどが早期産児、95名中86名)を追跡し、そのうち33名にMRIを行っている(撮像年齢12か月頃)。MRI所見では、嚢胞、輪郭不正の脳室拡大、髄鞘化の

遅れ、白質の高信号域、萎縮などが見られ、それらはおおむね超音波検査の所見と一致したが、そうした MRI 所見と運動障害の程度、さらには運動障害の非対称性さえも一致しない場合もあったと述べ、MRI のみでの診断に疑問を投げかけている。そして、子どもの泉門閉鎖後は MRI が、髄鞘化の評価及び白質異常に対する感受性の高さで、超音波検査にかわって first choice となるものの、超音波検査や脳波検査などともに行う包括的アプローチが必要としている。

一方、Steilin et al. (1991) は、重度周産期仮死児30名(満期産児23名、早期産児7名)を対象に、2日から6歳までに1~4回 MRI を行い、それを早期(4日まで)、中期(2~4週)、後期(1か月以降)と分けて整理した。その結果、早期での境界が不明瞭な白質の高信号(T2強調画像)、中期での皮質の高信号(T1強調画像)、後期では壊死というパターンをとる者に重度の脳性マヒとなった者が多く見られたことに注目し、少なくとも3か月での MRI は予後診断上十分な価値をもち、1週でも重度の脳障害は検出することができ、10日から2週では確認も可能であると述べ、相当に早期からの MRI 診断が可能としている。

以上、乳児期早期の MRI による脳性マヒの診断について、Byrne et al. (1990) 及び Cioni et al. (1992) は否定的な見解をとっており、Byrne et al. (1990) は、ヘルスケアに要する費用の高騰が問題となっている時にこの高価な neuroimaging modality が広く使用されようとしている傾向には警戒したいとまで述べている。一方、Steilin et al. (1991) は肯定的である。

乳児期中期の MRI については、門井(1992)の肯定的な見解が述べられている研究がある。彼は、低出生体重及び早期産児で、超音波検査で嚢胞が認められ、嚢胞性脳室周囲白質軟化と診断されていた14例と、超音波検査では嚢胞が認められなかったにもかかわらず、後に痙性マヒを来した14例の、月齢6か月までの所見と月齢18か月以降の所見を示し、後に痙性マヒを来した例についても、月齢6か月までの MRI で、脳室拡大と壁の不整、髄鞘形成の遅延という所見が得られ、月齢18か月以降の MRI では、超音波検査で嚢胞が初

期より認められていた例と同様の、脳室周囲高信号域(T2強調画像)、白質容量の減少、脳梁の非薄化、脳室拡大と壁の不整という脳室周囲白質軟化を示す所見が得られたとしている。彼の示している知見は、嚢胞を形成しない脳室周囲の白質病変に対し、MRI が超音波検査よりも鋭敏であり、6か月では脳性マヒと関連する異常を検出できることを示唆している。また、門井(1992)よりさらに後の時期になるが、de Vries et al. (1993) は、超音波検査により追跡を続けてきた脳性マヒ児を対象に、11か月から32か月の間に MRI を行い、乳児期後期の MRI は白質軟化の有無や程度についての情報も与えてくれるものであると肯定的に述べている。

こうして見ると、乳児期中期以降は MRI が脳性マヒの診断上有用と言えるかに思えるが(Byrne et al. (1990) らも8か月の MRI では異常を検出し得ている)、しかし、乳児期後期に関して超音波検査で十分な情報が得られるとし、特にルーティンとして MRI を行う必要はないとする van de Bor et al. (1992) の報告(彼らは44週で MRI を行っている)もある。脳性マヒに係る脳の異常の検出に MRI が有用となる時期に関する問題については、脳の成熟と病変の種類及び進展像、そしてそれらの関連の他、これまでも指摘してきた MRI の精度、撮像条件も関係すると思われる。例えば、早期 MRI に肯定的見解を述べている Steilin et al. (1991) はかなり強い静磁場(2.35T)を与えている。この問題もまた、撮像条件をどう互換のあるものにしていくかということとともに論じられるべきことであろう。

3) 髄鞘化の評価に関する問題

髄鞘化の評価を行い得ることは、初めに述べたように MRI の特徴としてよく強調されるが、厳密な意味でのそれを行うことには難しい点もあることを指摘しておきたい。すなわち、人間の脳の正常発達に関するアトラス(たとえば、骨年齢に関するようなもの)がいまだないことである(Mazawa et al., 1993)。これは、倫理上の問題から正常児に MRI を行うことはできないということと、繰り返し述べてきたが、用いる装置が異なり、パラメータも不統一であることによる。こうした状況にあって、脳性マヒに関する研究の中で

髓鞘化の評価を、客観的に行うための基準の作成を試みている研究を2つ紹介する。

ひとつは、Maezawa et al. (1993)の研究で、側脳室前角部の灰白質/白質信号強度比を指標としているものである。被験児は、中枢神経系に問題を有していたか、ないしはそれが疑われた者で、1年5か月以上の追跡が可能であったのべ87名である。予後が正常であった者について、年齢と灰白質/白質信号強度比の相関を求めると、T1強調画像で-.654、T2強調画像で-.747であった。具体的な年齢との関係は、T1強調画像について、1か月以下では1以上（灰白質のほうが白質より信号強度が高い）、1~11か月では月齢とともに比は減少し、4か月で1以下、1~13歳では0.9以下となる。T2強調画像については、11か月までは1以下であり（白質のほうが灰白質より信号強度が高い）、もっとも数値の高かったのは水頭症の者であった。1歳を越えると1以上となり、18か月までで1以下であったのは脳性マヒの者だけであった。4歳を越えると大体1.2以上となり、それ以下であったのは、水頭症や認知や発達に遅れを示した者のみであった。彼らは、決まったパラメータでMRIを行うことが、発達しつつある脳の正常範囲を研究する上で何よりも重要としながら、灰白質と白質の分化がすなわち髓鞘化というわけではないが、灰白質/白質信号強度比は脳発達を評価するスクリーニング方法としては有用であろうとしている。

もうひとつは、Staudt et al. (1994)の研究で、彼らは生後3日から14歳までの777名について、脳の10か所（①小脳、②橋、③中脳、④内包（前肢）、⑤内包（後肢）、⑥皮質（後頭）、⑦皮質（前頭）、⑧皮質（頭頂）、⑨皮質（側頭）、⑩脳梁）について髓鞘化を調べ、場所ごとに3~5の発達段階を提出し、そのモデル図も提出している。彼らが対象とした被験児はすべてMRIを行う何らかの理由、すなわち脳の何らかの疾患が疑われた者たちで、こうした者を発達の標準を求めるデータとする正当性については、今のところ何が髓鞘化の障害と関連しているのかわかっていないのだから問題はないと述べている。そのため、例えば、脳の一侧が損傷のため髓鞘化の評価を行えないならば、対側で行うということもしてい

る。しかし、ウェスト症候群、脳性マヒ、発達遅滞、先天奇形、頭部外傷の者は年齢標準を算出する上では除外したとしている。それ以外の者で年齢標準を算出し（631名のデータに基づく）、除外した者たちにそれを適応したところ、頭部外傷を除いて髓鞘化の遅れが明らかであったと述べている。ただし、彼ら自身も対象とした被験児が広い意味で神経学的な問題をもつ者であったために、軽度の髓鞘化の遅れは、彼らの標準では見逃される可能性もあることは認めている。

これらの研究では、健常児のまとまった資料を得ることができないために、何らかのリスクのある児に基準データを求めている点は共通であるが、Maesawa et al. (1993)は、より定量的なものを求めており、Staudt et al. (1994)は定性的なものを指向している。この点に関して2つの研究は対照的である。

まとめ

以上、臨床型とMRI所見との関連、MRIによる診断が臨床上有用な時期、髓鞘化の評価の3点につき見てきたが、それらをまとめると以下のようである。

「未熟出生の痙性両マヒ」及びアテトーゼという臨床型とMRI所見との関連については、おおむねこれまでの神経病理学的知見と合致する知見が得られている。すなわち、前者に関しては、異常の見られる部位の細かい点及び臨床症状と関連する所見等にはちがいもあるものの、脳質周囲白質軟化と見られる異常が検出されており、アテトーゼについては、視床、基底核の異常が検出されている。しかし、一方で、痙性両マヒを示している例でも異常の検出されない場合や、黄疸後遺症によるアテトーゼで異常所見が見られない場合などが報告されている。

MRIによる診断が臨床上有用となる時期については、議論があり、乳児期初期のきわめて早い時期ですでに神経学的異常を検出できるとするものもあれば、その限界を指摘し、MRIが広く用いられるようになることについて警戒しているものもある。

MRIの他の画像診断法にない特徴としてよく指摘される髓鞘化の評価については、まとまった

正常児のデータを得ることができないという状況の中で、何らかのリスクのあった児を対象とした定量的、定性的評価法が検討されている。

こうしてまとめてきた事柄すべてに係わるMRIの問題として、撮像条件が様々であることがあり、それはデータの比較を困難にしている。今後、規格化等を検討する必要があると思われる。

(1995. 3. 30 受理)

引用文献

- Byrne, P. et al. (1990) Serial magnetic imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Pediatrics*, 117(5), pp. 694-700.
- Cioni, G. et al. (1992) Neuroimaging and functional outcome of neonatal leukomalacia. *Behavioral Brain Research*, 49(1), pp. 7-19.
- 伊達宗行 (1983) 「磁気とは」『医用電子と生体工学』21(6), pp. 433-438.
- de Vries, L. S. et al. (1993) Correlation between the degree of periventricular leukomalacia diagnosed using cranial ultrasound and MRI later in infancy in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics*, 24(5), pp. 263-268.
- Feldman, H. M. et al. (1990) Neurodevelopmental outcome of children with evidence of periventricular leukomalacia on late MRI. *Pediatric Neurology*, 6(5), pp. 296-302.
- 井合端江ら (1990) 「磁直型脳性麻痺における頭部磁気共鳴画像 (MRI)」『日本小児科学会雑誌』94(9), pp. 1984-1989.
- 伊藤正男 (1980) 『脳の設計図』中央公論社。
- 門井伸暁 (1992) 「画像動態」『脳と発達』24, pp. 152-158.
- 岸川高 (1993) 「MRIで脳を診る (第1回)」『養護学校の教育と展望』90, pp. 40-44.
- 岸川高 (1994) 「MRIで脳を診る (第2回)」『養護学校の教育と展望』92, pp. 45-50.
- 北住映二 (1983) 「2. 発生原因、頻度、病態生理」小林登ら責任編集『新小児医学大系第13巻D《小児神経学Ⅳ》』中山書店, pp. 11-41.
- Koeda, T. et al. (1990) MR imaging of spastic diplegia. *Neuroradiology*, 32(3), pp. 187-190.
- 小泉英明 (1986) 「MRIの基礎」『臨床放射線』31, pp. 1487-1495.
- Konishi, Y. et al. (1990) Periventricular hyperintensity detected by magnetic resonance imaging in infancy. *Pediatric Neurology*, 6(4), pp. 229-232.
- Krageloh-Mann I. et al. (1992) Bilateral spastic cerebral palsy. *Neuropediatrics*, 23(1), pp. 46-48.
- Maezawa, M. et al. (1993) Magnetic resonance signal intensity ratio of gray/white matter in children. *Brain Development*, 15(3), pp. 198-204.
- Menkes, J. H. et al. (1994) Clinical and MR correlates in children with extrapyramidal cerebral palsy. *American Journal of Neuroradiology*, 15(3), pp. 451-457.
- 溝部直樹ら (1991) 「脳室周囲白質軟化」『脳と発達』23, pp. 153-158.
- 森松義郎ら (1979) 「脳の病変とその障害」津山直一監修, 鈴木良平ら編集『脳性麻痺研究[Ⅰ]』協同医書出版社, pp. 83-107.
- 村井憲男ら (1980) 「脳障害児の周生期異常」津山直一監修, 鈴木良平ら編集『脳性麻痺研究[Ⅲ]』協同医書出版社, pp. 52-63.
- 乃万和子ら (1991) 「極小未熟児の髓鞘形成」『脳と発達』23, pp. 336-341.
- 奥寺利男ら (1993) 「MRIとmyelination」竹下研三編『小児の頭部画像診断』南江堂, pp. 132-144.
- Rutherford, M. A. et al. (1992) Athetoid cerebral palsy with cysts in the putamen after hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Archives of Diseased Children*, 67(7), pp. 846-850.
- Skranes, J. S. et al. (1993) Cerebral magnetic resonance imaging (MRI) and mental and motor function of very low birth weight infants at one year of corrected age. *Neuropediatrics*, 24(5), pp. 256-263.
- Staudt, M. et al. (1994) MRI assessment of myelination. *Pediatric Radiology*, 24(2), pp. 122-127.
- Steinlin, M. et al. (1991) MRI following severe perinatal asphyxia. *Pediatric Neurology*, 7(3), pp. 164-170.
- 高嶋幸男 (1992) 「発達障害と脳病変」有馬正高ら編『発達障害医学の進歩4』診断と治療社, pp. 60-67.
- Truwit, C. L. et al. (1992) Cerebral palsy. *American Journal of Neuroradiology*, 13(1), pp. 67-78.
- van de Bor, M. et al. (1992) Value of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in predicting neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Pediatrics*, pp. 196-199.
- 谷口清 (1993) 「脳の成熟・発達と発達神経心理学」松野豊編著『発達障害学の探究』文理閣, pp. 292-305.

山田和孝ら (1993) 「重症脳性麻痺の頭部 MRI 所見『脳と発達』25, pp. 435-441.

Yokochi, K. et al. (1991a) Magnetic resonance imaging in children with spastic diplegia. *Developmental Medicine and Child Neurology*.

33(1), pp. 18-25.

Yokochi, K. et al. (1991b) Magnetic resonance imaging in athetotic cerebral palsied children. *Acta Paediatrica Scandinavia*, 80, pp. 818-823.