# 第39回日本小児放射線学会総会シンポジウムより 特集 Functional MRI - 基礎と臨床

# 2. 機能的MRIによる乳幼児脳発達指標

山田弘樹

国家公務員共済組合連合会 舞鶴共済病院 放射線科

# A Milestone for Development of the Infantile Brain Detected by Functional MR Imaging

## Hiroki Yamada

Department of Radiology, Federation of National Public Services Personnel Mutual Aid Associations Maizuru Kyosai Hospital

# Abstract

It is clinically important to assess the normal development of brain anatomy and function in order to detect abnormal brain development in the early infantile period. MRI has been widely used to evaluate normal and abnormal morphological changes during brain development. MR imaging and fMRI can detect the progression of white matter myelination and a rapid change in oxygen metabolism of the central nervous system. Brain fMRI using echoplanar imaging with photic stimulation revealed a rapid age-dependent reverse in signal response: infants older than 8 weeks of age showed a stimulus-induced signal decrease in the visual cortex, whereas infants younger than 7 weeks of age showed a signal increase. A rapid inversion of response revealed by fMRI with photic stimulation in infants suggests a change in oxygen consumption during neuronal activation, which is related to rapid synapse formation and accompanying increased metabolism. In the quantitative analysis of white matter myelination. We can detect dynamic metabolic changes during the progression of white matter myelination. We can detect dynamic metabolic changes during brain maturation with fMRI, which is a different developmental process from white matter myelination.

#### Keywords: fMRI, Brain activation, Infant

#### はじめに

人間の脳は発生初期において形態や機能のみな らず代謝の面でも急激な変化を示す.新生児から 乳児の期間に,正常な脳の解剖学的構造と機能の 発達を評価することは,異常脳発達を検索するた めに臨床的に重要である.MRIは脳の正常発達また は異常な形態的変化を評価するために広く使われ てきている.特に中枢神経系の正常な髄鞘形成パ ターンはルーチンのMRI検査にて脳成熟の指標と して小児放射線診断において用いられている<sup>1-2)</sup>. 一方で、何らかの刺激や負荷によって誘発され る局所脳賦活化領域を検出する非侵襲的イメージ ングの方法として脳の機能的磁気共鳴画像法 (functional MR imaging: fMRI)が小児放射線の 領域でも臨床用MRI装置を用いて行われるように なってきている<sup>3-5)</sup>. 脳のfMRIにおいては、刺激 に対する局所大脳皮質の酸素消費量の増加以上に 脳血流量が増加することでT2\*fMRI信号が上昇 するというBOLD (blood oxygenation level dependent) コントラスト法を用いている<sup>6~7)</sup>.す なわちfMRIにおけるBOLD信号変化は局所大脳皮 質の機能のみならず大脳皮質賦活化に伴う局所酸 素代謝を反映している.乳幼児にfMRIを行うこ とで,何らかの刺激に対する局所脳機能の発達評 価のみならず,脳発達過程における大脳皮質酸素 代謝の変化を測定することが可能である.我々は 新生児から乳幼児に対して光刺激によるfMRIを 行い,一次視覚領野の機能評価および発達評価を 行ってきた<sup>5,8~9)</sup>.本稿では,fMRIを用いた新し い乳幼児の大脳皮質発達指標について,従来のス ピンエコー法を用いた白質髄鞘化の評価と対比し ながら述べる.

#### 乳幼児のfMRI検査方法

fMRIに限らず、乳幼児においてMRI検査を行う 際の最大の問題点は患者の動きの抑制である.そ のために乳幼児のMRI 検査に際してはほとんどの 場合で鎮静が必要となる.一方,fMRIにおいては 形態画像を得る通常のMRI検査とは異なり、局所 脳機能を計測するために何らかの負荷のon、off が必要である.しかし、被検者は麻酔をかけられ た状態であるためにfMRIで用いることのできる負 荷は受動的な外的刺激に限られる.我々の施設で は、何らかの中枢神経障害が疑われる新生児から 乳幼児に対して、ルーチンのMRI検査に加えて、 乳幼児の視覚機能の発達を評価する目的で光刺激 によるfMRIを行ってきた.以下に、我々の施設 で行っている乳幼児fMRI検査の方法を概説する.

MRI検査時の鎮静には全例ペントバルビタール 3~5mg/kgの静注を用いた.fMRIの負荷として30 秒間隔の安静と光刺激を繰り返した.光刺激の光 源はMRI検査台の足元に設置したビデオプロジェ クターで、8 ヘルツ周期のフラッシュライトを頭部 コイルの鏡に反射させ眼球に投影した.麻酔下で の閉眼状態における光刺激であるから、光刺激は 眼瞼を介して眼球に到達することになる.検査中 は指尖脈派および呼吸モニターを装着し、担当医 がMRI検査室内で患者を注意深く観察した.MRI 装置は、Signa Horizon 1.5T MRIシステム (GE Medical Systems)で、標準の頭部コイルを用い た. fMRIの撮像にはグラディエント型のエコープ ラナー法 (TR/TE: 3000/50msec, フリップ角: 90度,マトリックス: 128×128, FOV: 22cm,厚 み:5mm,ギャップ:1mm)を用いた.fMRIの画像 解析はSPM99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)を用い,三次元位置ず れ補正およびスムージング後にdelayed box curve を参照として有意な活性化部位を同定した<sup>10~11</sup>).

# 一次視覚領野の信号変化<sup>5,8)</sup>

光刺激によって誘発された大脳皮質の賦活化領 域が全ての被検者で一次視覚領野鳥距満のやや吻 側部に観察された. 賦活化されたボクセルの解剖 学的な分布は全ての被検者で同様であったが, fMRIの信号変化は生後修正週数7週から8週を境 界として明確に異なるパターンを示した. すなわ ち,生後の修正週数0週から7週の症例では成人 と同様に光刺激に対するBOLD信号上昇が後頭葉 一次視覚領野に認められた(Fig.1a, Fig.2). 一方, 修正週数8週以降の症例においては後頭葉一次視 覚領野に光刺激に対するBOLD信号低下が認めら れた(Fig.1b, Fig.2).

脳のある部位が活動すると、局所大脳皮質の代 謝が亢進する.それに伴い酸素消費量が増加し一 日還元ヘモグロビンが増加するが、酸素需要の増 加は局所の血管容積および局所脳血流量の増加を きたし、増加した還元ヘモグロビンは直ちに洗い 流される. その結果. 相対的に還元ヘモグロビン の濃度は減少する. 還元ヘモグロビンによる局所 磁場の乱れが減少するため、活動時のBOLD信号 は安静時よりも増加する.このように、刺激に対 するfMRIの信号変化は通常は活動時に上昇する正 の信号変化を示す、しかし、生後8週あたりから およそ3 才頃の脳発達時期に限って、一次視覚野 では光刺激中に安静時よりもBOLD信号が減少す る。このようなBOLD信号の減少パターンを呈す る場合としては、①刺激に対して局所脳機能が抑 制され、局所脳血流量が減少する場合、②刺激に 対して局所脳血流量の代償機転以上の酸素消費が 生じる場合<sup>9)</sup>,③何らかの血管病変が存在するた めに賦活に対する局所脳血流量の代償機転が生じ ない場合,の3通りが考えられる.

人間の脳は発達の過程でニューロン、シナプス



- Fig.1 Functional MR images (a-b : right to left in the upper column) and conventional T1-weighted spin echo MR images (c-d : right to left in the lower column) of two subjects. For fMRI analysis, subjects' statistical parametric map was superimposed onto the individual's original echoplanar image parallel to the calcarine fissure.
  - a: Functional MR images of a 7-week-old infant. Red and yellow indicate areas with a significant positive correlation with visual stimulation in the occipital cortex.
  - b: Functional MR images of an 8-week-old infant. Green and blue indicate areas with a significant negative correlation with visual stimulation in the occipital cortex.
  - c-d: T1-weighted spin echo MR images (350/20) of 7-week-old and 8-week-old infants. The images show no apparent differences in signal intensity in the optic radiation in the occipital lobe.



**Fig.2** Averaged percent signal time intensity curves in the primary visual cortex of infants younger than 7 weeks of age and infants older than 8 weeks of age. Infants of younger than 7 weeks of corrected age showed a stimulusinduced signal increase in the primary visual cortex, while infants of older than 8 weeks of corrected age showed a stimulusinduced signal decrease.

と樹状突起の膨大な過剰生産を行う、ニューロン とシナプスの過剰産生は、脳の発達と可塑性の点 で有利である。Huttenlocherらは、人間の後頭葉 大脳皮質一次視覚野におけるシナプスの密度の経 年的な変化を測定した12).彼らの結果からは、生 後2ヵ月日から8ヵ月頃まで、一次視覚領野にお いて急激なシナプス密度の増加が認められた、シ ナプスの増加はその後3歳から5歳頃までに緩徐 に減少し、成人と同程度のレベルに安定した。 一 方,大脳皮質におけるエネルギー生産の主要な物 質はブドウ糖と酸素であるので、発達中の脳の局 所エネルギー需要はポジトロン断層撮影(PET)を 用いたブドウ糖の局所代謝率(rCMRGlu)を測定 することによっても間接的に評価可能である。新 生児期では一次感覚運動野以外の領域は比較的低 いrCMRGluを示すが、生後2ヵ月頃から鳥距溝と 側頭葉にてrCMRGluは増加し始め、生後3ヵ月頃 には顕著なrCMRGhuの増加が鳥距溝にて観察さ れる<sup>13)</sup>, rCMRGluは局所大脳皮質におけるシナプ ス活性を表すために、鳥距溝におけるrCMRGluの 増加は生後2ヵ月に始まるシナプスの急速な発現 とよく一致する.

生後2ヵ月頃から始まる視覚野のシナプスの急激な増加が、乳幼児における負のBOLD反応パター ンを生み出すものと考えられる.すなわち、シナ プス過形成期には、平常時の代謝レベルが高く、 酸素消費量も多くなっていることが予想される. その状況下で光刺激によって視覚野が賦活化され ると、さらに酸素消費量は増加するが、シナプス の急激な発現に比較して大脳皮質の血管形成が未 熟なために、酸素供給が追いつかない、結果とし て賦活領域での還元ヘモグロビンの割合が多くな りBOLD信号の減少につながるわけである<sup>9)</sup>.

### 視床外側膝状体の信号変化<sup>14)</sup>

シナプスの過形成が一時的に生じている領域で BOLD信号の逆転が起こったということは、逆に 生後シナプスの過形成が起こっていない領域では 正の反応が生じるはずである。網膜から一次視覚 領野への視覚経路の途中にあって、中継核の働き をしている視床外側膝状体にはシナプスは存在し ているが、その発現は胎児期に既に完了しており、 生後にはシナプスの過形成はみられない、そこで 光刺激を用いたfMRIにおいて一次視覚領野と同時 に刺激を受けている視床外側膝状体においてBOLD 信号変化のROI計測を行った.その結果,外側膝 状体では生後いずれの週数においても一貫して正 の反応が認められた(Fig.3, Fig.4).既にシナプ ス形成が終了している視床外側膝状体では成人と 同様の正のBOLD効果が得られたと考えられる. このことからも,一次視覚領野におけるシナプス の急増による酸素需給バランスの崩れが,光刺激 に対して負の信号変化をもたらすと考えられる.

## 視放線髄鞘化の半定量的評価<sup>8)</sup>

T1強調画像における信号強度の変化が希突起 膠細胞からミエリンの形成に伴うコレステロール と糖脂質の増加に相関することが知られている。 Barkovichらは、MRI像の信号変化から正常発達過 程における脳白質髄鞘形成の指標を示した1~2) 現在でもT1強調画像を用いた乳幼児の正常な白皙 髄鞘形成の定性的な評価が乳幼児MRI検査にて広 く行われている。網膜に到達した光刺激は視神経 から視床外側膝状体を中継して視放線から後頭葉 の一次視覚領野に達する。そのために、fMRIにて 検出される信号変化は視放線などの視覚経路にお ける神経伝達の効率, すなわち髄鞘化にも影響さ れる可能性がある。視放線における髄鞘化の過程 が光刺激におけるfMRIの信号変化に与える影響を 検討するために, fMRIを行った症例のスピンエ コー法T1強調横断面(TR/TE: 350/20. マトリク ス:256×192, FOV:22cm, 厚み:8 mm)から視 放線と被殻の信号強度比を計測し、視覚経路にお ける白質髄鞘形成の半定量的評価を行った. ROI は、側脳室外側近位の視放線、鳥距溝の近くの遠 位視放線と被殻に設定した。以下の公式を用いて 白質と灰白質の信号強度比を求めた.

Percent contrast =  $100 \times (Siw - Sig) / Sig$ 

ここで, SiwはT1強調画像における近位視放線 または遠位視放線の信号強度, Sigは被殻の信号強 度である. Fig.5に年齢に対する白質・灰白質信号 強度比の変化を示す. T1強調画像における視放線 白質の信号強度は従来の報告通り生後週数に従っ て徐々に増加した. 近位視放線における白質・灰 白質信号強度比は遠位視放線に比較して増加の時



Fig.3 Percent signal increase in the primary visual cortex and in the lateral geniculate nucleus as a function of age for 16 infants.



Fig.4 Averaged percent signal time intensity curves in the lateral geniculate nucleus of infants younger than 7 weeks of age and infants older than 8 weeks of age. Both groups showed a stimulus-induced signal increase in the lateral geniculate nucleus.



Fig.5 Percent contrast of white-to-gray matter, plotted against age, in the proximal optic radiation versus the putamen (PC-Por) and the distal optic radiation versus the putamen (PC-Dor). The general increase in percent contrast of white-to-gray matter with an increase in age in the optic radiation in T1-weighted images reflects progression of myelination with advancing age. The percent contrast of white-to-gray matter is higher for the proximal optic radiation than for the distal optic radiation in the occipital lobe.

期がやや早く, 髄鞘化がより早期に進行している ことがわかるが, 特定の時期における急激な髄鞘 化の進行は認められない.

正常な発達におけるfMRIの活性化域のBOLD信 号変化が主に白質髄鞘形成に伴う神経性伝達効率 の増加によるのであれば、T1強調画像の半定量分 析によって認められた髄鞘形成過程の変化と密接 でなければならない.しかし、T1強調SEイメー ジにおける白質・灰白質信号強度比的の緩徐な増 加に対して、fMRIのBOLD信号応答の急速な変化 が修正週数7週と8週の間で観察された.すなわ ち、BOLD信号の逆転現象は、髄鞘形成と異なる 脳成熟過程を示すと考えられる.

#### まとめ

胎生期から新生児期の発達期において脳組織は 神経,シナプスおよび樹状突起の過剰形成をきた す.これによって脳の可塑性が保たれると考えら れている.人間の一次視覚領野におけるシナプス 密度は,生後2ヵ月から急激な上昇が見られ,そ の後3 歳頃までに緩やかな減少が視察される.す なわち生後2ヵ月頃からの発達早期が視覚機能編 成におけるcritical periodである.この時期は,乳 幼児においてPET検査でブドウ糖代謝が増加する 時期とも一致している.すなわち生後7週から8 週の間に認められたfMRI信号変化の急激な逆転現 象はシナプスの急激な発現にともなう酸素代謝の 上昇のために局所脳血流量増加が代償しきれな かったことを反映していると考えられる.

ルーチンのMRI検査の中に光刺激を用いた乳幼 児にfMRI追加することで、従来のMRIにて行わ れてきた白質髄鞘化の発達評価とは異なる大脳皮 質におけるシナプス発現という新たな発達指標を 得ることが可能である、また、乳幼児期における 様々な疾患においてfMRIを行うことで,視覚機 能低下の早期検出だけでなく,生後2ヵ月におけ るシナプス発現の異常をきたす新たな先天性の疾 患や病態が検出される可能性も期待される.

# ●文献

- Barkovich AJ, Kjos BO, Jackson DEJ, et al: Normal maturation of the neonatal and infant brain : MR imaging at 1.5 T. Radiology 1988; 166: 173-180.
- Barkovich AJ, Maroldo TV : Magnetic resonance imaging of normal and abnormal brain development. Top Magn Reson Imaging 1993; 5: 96-122.
- Born P, Rostrup E, Leth H, et al : Change of visually induced cortical activation patterns during development [letter]. Lancet 1996; 347: 543.
- Loenneker T, Joeri P, Huisman TA, et al : Functional MRI of the visual cortex in sedated children. Proceedings of the international society for magnetic resonance in medicine 1996; 3: 1897.
- Yamada H, Sadato N, Konishi Y, et al : A rapid brain metabolic change in infants detected by fMRI. Neuroreport 1997; 8: 3775-3778.
- 6) Ogawa S, Tank DW, Menon R, et al : Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 5951-5955.
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al : Dynamic magnetic resonance imaging of human

brain activity during primary sensory stimulation. Proc Natl Acad Sci USA 1992 ; 89 : 5675-5679.

- Yamada H, Sadato N, Konishi Y, et al : A milestone for normal development of the infantile brain detected by functional MRI. Neurology 2000; 55: 218-223.
- 9) Muramoto S, Yamada H, Sadato N, et al : Agedependent change in metabolic response to photic stimulation of the primary visual cortex in infants: functional magnetic resonance imaging study. J Comput Assist Tomogr 2002; 6: 894-901.
- Friston KJ, Worsley KJ, Frackowiak RSJ, et al : Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. Hum Brain Map 1994;1: 210-220.
- Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, et al : Analysis of fMRI time-series revisited. Neuroimage 1995;2: 45-53.
- 12) Huttenlocher PR, de Courten C, Garey LJ, et al : Synaptogenesis in human visual cortex–evidence for synapse elimination during normal development. Neurosci Lett 1982 ; 33 : 247-252.
- Chugani HT, Phelps ME : Maturational changes in cerebral function in infants determined by 18FDG positron emission tomography. Science 1986; 231: 840-843.
- 14) Morita T, Kouchiyama T, Yamada H, et al : differece in the metabolic response to photic stimulation of the lateral geniculate nucleus and the primary visual cortex of infants : a fMRI study. Neurosci Res 2000 ; 1 : 63-70.