ISSN: 0918-8487

Vol.20 No.1 2004

Journal of Japanese Society of Pediatric Radiology

日本小児放射線学会雑誌



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

症例報告





Journal of Japanese Society of

Pediatric Radiology

Edited by Hidekazu Masaki, M.D. Teruyoshi Amagai, M.D. Masato Hara, M.D. Hiroyuki Kobayashi, M.D.

Noriko Aida, M.D. Masato Takase, M.D. JJSPF

VOL.20 NO.1 2004

CONTENTS



Case Report

A Case of Thymic Langerhans Cell Histiocytosis ; Strongly Suggested by Chest CT					
	Kazuh	iiro Kaneyama, et al.	32		
A Case of Gaucher Disease Type II with Fragile Vascular Vessels		Yosuke Mori, et al.	36		



日本小児放射線学会雑誌

Journal of Japanese Society of

Pediatric Radiology





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

1.	fMRIの原理と臨床応用のための技術
2.	機能的MRIによる乳幼児脳発達指標
	10
3.	機能的MRIを用いた発達性読字障害へのアプローチ
4.	機能的MRIと光トポグラフィの同時計測
the bound	and momental informatio

症例報告

胸腺に発生したランゲルハンス細胞組織球症の1例:胸部CT所見の診断	への応	用
	」和裕,	他32
血管脆弱性を認めたⅡ型ゴーシェ病の1例		
森	庸祐,	他36

日本小児放射線学会平成15年度第2回理事会議事録41
日本小児放射線学会名誉会員および役員43
日本小児放射線学会規約
日本小児放射線学会細則
日本小児放射線学会雑誌投稿規定48

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

1. fMRIの原理と臨床応用のための技術

中井敏晴, エピファニオ バガリナオ, 松尾香弥子 産業技術総合研究所 ライフエレクトロニクス研究センター

The Principle of Functional Magnetic Resonance Imaging and Technologies and Its Clinical Application

Toshiharu Nakai, Epifanio Bagarinao, Kayako Matsuo

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Life-Electronics Research Center

Abstract

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is a technology to map brain activities noninvasively. The principle of the standard fMRI technique is the BOLD (blood oxygen level dependent) contrast, which is based on the change of deoxy-hemoglobin concentration. Using a pulse sequence sensitive to T2* relaxation such as gradient recalled echo EPI, signals induced by a susceptibility effect are detected. With a spin echo sequence, BOLD signals weighted on T2 relaxation are detected. The hemodynamic response curve detected is statistically evaluated to test the hypothesis, then a statistical parametric map to represent brain activities is generated. In order to expand the properties of the new findings in brain researches using fMRI into clinical applications, we developed a real-time analysis system using a parallel computing system. An incremental analysis algorithm for a general linear model was implemented with motion correction in real time. The real-time analysis system achieves not only on-site decision making during the study, but also monitoring the data quality and dynamic analysis of the time series. The dynamic fMRI with sliding window analysis provides temporal changes of the activation in each area. These features will be applied to pediatric fMRI.

Keywords : fMRI (functional magnetic resonance imaging), Real time analysis, BOLD contrast

はじめに

磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging, MRI) を応用した脳機能計測法である磁気共鳴機 能画像法 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) の基本原理がAT&T研究所の小川誠二によ り Magnetic Resonance in Medicine誌に発表され たのが1990年であり¹⁾, fMRIは1995年頃から研究 レベルで普及しはじめた.その後の研究人口の拡 大は著しかった.その理由は,特に認知心理学 (心理生理学)の分野での研究の蓄積による.認知 心理の分野では,脳波などの生体計測を行うこと もあるものの,ヒトの脳そのものへの直接的なア プローチよりも,ヒトの行動指標の評価に主眼が 置かれて来た.これは,脳機能を非侵襲的に評価 する実用的な測定技術が存在しなかったためであ る.しかし,認知心理学分野の蓄積により,fMRI が出現した時点ですでに多くの問題設定がなされ ており,対比すべき行動データも豊富に存在した. すでに,過去5年の間に数え切れない論文が発表

されており、fMRIが汎用的な脳機能測定法として、 いかに有用なものであるかを示している。しかし、 fMRIが研究の手法として急速に発展しているにも かかわらず,その臨床応用が進んでいる分野は限 られている²⁾,現段階で,fMRIが放射線科におけ る検査項目として十分普及しているとは言い難い。 その理由は2つある.まず,放射線科の業務で MRI装置を使っているとは言え、脳機能を抽出す るために必要な信号解析技術(情報抽出のための フィルタ処理や不確定変動の統計解析など)、被 験者が行う課題 (パラダイム)の作成技術、行動 データによる評価方法などや、ヒトの正常な認知 機能に関する体系的な知的基盤まで備えているわ けではない、もう一つの理由は、fMRIを臨床で実 用化するためにはデータ解析の即時性、データ品 質の検証方法、測定手法の標準化、脳機能マップ 作成精度の向上の4要素が不可欠であるが、いわ ゆる神経科学を中心とした従来の研究ではこのよ

うな実用化技術は重要視されなかった.これまで の一般的なfMRIの手法では、グループ解析により 個人間や個人内のデータ変動や測定誤差を吸収さ せ、ヒトの脳活動の平均値を求めている.しかし、 臨床では1回の検査で得られた個人の脳機能デー タから結論を出さなくてはならない.まだ、確固 たる個人データの評価法は確立していないが、ま ず臨床現場において実用的なデータ収集システム を構築し、その信頼性を評価する必要がある.本 稿ではfMRIの測定原理であるBOLD(blood oxygen level dependent) コントラストについて概説した上 で、fMRIの実用化開発の現状について紹介する.

BOLDコントラストの原理

現在fMRIの測定法として主に使われている信号 発生原理はBOLDコントラストに基づいている. 小川はラットに室内空気を吸わせた時と,100% 酸素を吸わせた時ではMRI画像に示される脳内血



Fig.1 The total amount of deoxyhemoglobin is reduced when rCBF increases in response to the neuronal activation. Then the signal intensity of the pixel increases, since T2* relaxation time increases.

管の信号強度が変化し,血管内にデオキシヘモグ ロビン (deoxy-Hb) が増加した時に血管の信号強 度が低下して暗い線として映ることを報告した¹⁾. これは、血液中のdeoxy-Hb量の変動がMRI画像 上の変化として計測可能であることを示すもので ある、その後、脳内の神経活動が、このBOLD現 象を介して間接的に計測できることが見いだされ た、被験者が課せられたパラダイム(課題)を実 行することにより発生する各ピクセルの信号強度 の変化を、脳の神経活動を反映するものとして探 し出すことがfMRIによる脳機能測定の基本的な 部分である、神経細胞が興奮すると、局所脳血流 量 (rCBF) と脳血管床容積 (rCBV) のいずれもが 増加する.rCBVの増加は、一次的には局所血液 量の増加によるdeoxy-Hbの増加の効果をもたら すが, rCBFの増加による洗い出し効果の影響の 方が大きいために、バランスとしてはdeoxy-Hb 量は減少する.rCBF増加による酸素供給の増加 量は血液中から脳組織への酸素抽出の増加を大き く上回る.結果としては局所のdeoxy-Hbの総量 は減少する. deoxy-Hbは常磁性体としての性質 を持つため、その減少に伴いT2*は相対的に長く なり、神経興奮の生じた部位のピクセルの信号強 度は強くなる (Fig.1). 課題実行を繰り返すこと によりこのような信号強度の変化が繰り返され, 血液動態反応 (hemodynamic response function; HRF)と呼ばれる応答が生じる、実際のHRFは、 rCBF, rCBV, 血管の物理的性質などにより修飾 された波形となる³⁾.

BOLD信号発生の微視的構造

前節では,BOLD信号の発生過程をマクロなモ デルで説明したが,信号の発生源についてもう少 し詳細に述べる.その微視的構造は,特に高分解 能(ミリ単位,あるいはそれ以上の空間分解能) でBOLD信号を観測する場合に考慮すべきことが らとなる.組織学的に見ると,信号の発生源は活 動中の神経細胞の存在する領域に対応する微小循 環レベル (capillaries)と,その微小循環から血液 が導出される静脈レベルのそれぞれでの血管内成 分,および血管外成分の4つに区分することがで きる^{4,5)}.また,静脈成分は神経活動の位置の近 傍と見なせる細静脈 (venules)と,実際の神経活 動の位置から離れている小静脈(相対的な大きさ から「large vein」あるいは「macrovessels」とも 呼ばれる)に分けられる.微小循環レベルで発生 する信号が最も神経活動に相関すると考えられる が⁶⁾,実際には微小循環以外のレベルで発生した 成分も入り交じった信号を観測している.

測定する静磁場の強さ,酸素飽和度,血液容量, 血管の直径がBOLD信号に与える影響については, 小川が1993年にモデルによるシミュレーションを 報告している²⁾.BOLD信号は,主として血管内 及び血管周囲のプロトンに由来する信号であり, 細胞内のプロトンに由来する要素はそれほど大き くない⁷⁾.これは,拡散強調を行ったパルスシー ケンスを用いた実験でも裏付けられており^{5,8)}, 1.5Tの静磁場強度においては,T2*に基づいて緩 和する静脈レベルの血管内由来の信号がその大半 を占めていることが示された.

測定に用いるパルスシーケンスと静磁場強度6,9) が、どの区分で発生した信号成分が最も強調され て観測されるかを決める一番大きな要素である. fMRIには通常T2*に鋭敏なGradient Echo (GRE) 系のパルスシーケンスを用いるが、主にT2を反映 するHahnのSpin Echo (SE) 系のパルスシーケン スでも%変化は小さいもののBOLD信号は観測さ れる、GRE法とSE法を比較すると、SE法の方が 微細血管由来のBOLD信号に対して感度が高いこ とは当初より報告されていた^{5,10)}. それぞれの方 法で収集されたマップで最も賦活の強かったピク セル群を比較すると、両者で共通している部分は 30%程度であり、SE法とGRE法では異なった効果 を見ていることが分かる¹¹⁾.BOLD効果は、実際 にはT2*だけでなくT2値そのものにも影響を与え ており⁶⁾, GRE法で計測するとT2の変化とT2*の 変化の両方が加味されるが、SE法で計測すると T2の変化のみを検出することになる。血管内効果 と血管外効果に分けて考えると、SEを用いると deoxy-Hb分画の変化によるT2変化の効果が反映 される血管内効果と、微小循環レベルの血管外効 果の信号が主に検出され、静脈レベルの血管外効 果は抑制される.静磁場強度が高くなると,静脈 血のT2値は組織のT2値よりも大きく減衰するの で,血管内成分由来の信号は弱まり,静脈レベル の血管内効果も抑制される. さらにTEを長く取

ると血管内成分全体が抑制され、微小循環レベル での組織由来のT2成分が強調されたBOLD信号が 得られるようになる、このように、超高磁場(4T 以上)でSE法によるBOLD信号の検出を行えば神 経活動の領域をより正確に検出することが期待で きるが、1.5T程度の静磁場ではSE法によるBOLD 信号のSNは不充分であり、かつ微小循環レベル 由来の信号の割合が減少するのでメリットがな い、1.5Tでは、よりSNのよいGE法を用いて神経 活動領域を近似的に検出している。

一方,流入動脈側でのrCBFの調整機構につい ては,走査型電子顕微鏡を用いたヒトの脳脊髄組 織の研究により興味ある知見が報告されている¹²⁾. 細動脈 (arteriola) レベルでは「plastic strips」と 呼ばれる血管を局所的に取り巻く筒状の構造が認 められ,平滑筋との構造の類似性が認められる. 毛細血管(capillary)レベルではpericyte(収縮性 を有する網膜毛細血管に見られる細胞)に類似す る細胞が血管周囲に巻きついている様子が確認さ れている.これらの細胞は血管床を介した化学的 伝達により制御されている可能性があり,BOLD 信号の発生メカニズムとの関係について今後の解 明が待たれる.

fMRIを医療技術として実用化するための技術

検出されたBOLD信号から脳機能マップを作成 する過程については総説を参照いただきたい^{13,14)}. 医療応用を目指したfMRIの実用化に必要な4つの 要素技術のうち,特に,データ解析の即時性,デー タ品質の検証,測定手法の標準化は相互に関連が 深い.データ品質の検証を行うためには,データ 解析の即時性は不可欠であり,測定手法の標準化



Fig.2 Schema of real time analysis system for fMRI. The system consists of three main components, MRI to generate functional data, PC cluster as an analysis server and data server for storage. These components are connected by high speed network and can be expanded using the GRID technologies.

を行うためには、共通の解析サーバーを利用した 解析と即時解析によるデータ品質の評価技術が有 用である、MRI装置のシステムに用いられる計算 機は、通常スキャンを行いながら、リアルタイム にデータ解析を行うだけの計算資源を持ち合わせ ておらず、MRI装置のシステムソフトウェアと進 歩の早いfMRIの解析システムをひとつのシステ ムの中に共存させることは、システムの安定性の 面でも、開発戦略としても得策ではない、従って、 MRI装置をひとつのデータ発生装置と位置づけ、 オンラインで結ばれた解析システムの中にMRI装 置を組み込むという発想で全体の設計を行う必要 がある、Fig.2は、我々が構築した解析システムの 概念図である。このシステムの主要素はMRスキャ ナ,計算サーバーであるPCクラスタ,データ保 存装置であり、パラダイム発生装置やデータの二 次的解析・可視化装置, 医療現場用の端末などが 加わってもよい、全ての装置はグリッド (Global Resources of Information Database : GRID)¹⁵⁾ によ り、その計算プロセスとセキュリティが一元的に 管理され、リアルタイム解析の実行や解析結果の 表示、データの保管などはあらかじめ決められた 手順で自動的に実施される (メディカル・グリッ ド). MRスキャナで収集されたデータは即時に計 算用サーバーに送られ解析されるが、グリッドの 高速ネットワークにより, 遠隔地にある解析サー バーであっても、機能データの収集間隔(通常3) 秒程度)の間に新たな機能マップを生成し、グリッ ド上の任意の計算機にその結果を表示することが できる. さらには、遠隔地にある複数のMRI装置 をデータ発生源としてグリッドに接続すれば、そ れらのMRI装置を用いて実施するfMRIの解析シ ステムのハードウェアとソフトウェアを共有化さ せ、一元的に管理することができる。

このシステムのコアになる部分は、並列計算機 によるリアルタイム解析システムである. 我々の 開発したリアルタイム解析システム¹⁶⁾の特徴は、 オフライン解析(検査修了後に専用の計算機で処 理を行う従来の方法)と同様の厳密さを持つ一般 線型モデル(GLM)推定法をリアルタイムで実現 したことである.GLM推定により、さまざまな デザインに基づいた柔軟性のある課題設計が可能 となる.さらには、逐次型統計推定アルゴリズム により、計算過程における使用メモリが最小化さ れ、評定値の更新に必要な計算量も一定化される ため、測定時間の長さに制限されず一定の速度で 機能マップの再描画が可能となり、真のリアルタ イム性が実現される¹⁷⁾. このリアルタイム解析シ ステムを用いると、得られた画像から計算された 被験者の体動と、活動領域の総ピクセル数の2つ のパラメータを監視することにより、被験者の体 動による影響をもリアルタイムで評価できる¹⁸⁾. 測定データの妥当性をその場で検証することは、 画像診断の実務において重要であり、今後は脳機 能データの品質を定量的に評価する指標の確立が 必要となろう.

fMRIにおける脳活動の時間情報

現在用いられているfMRIの解析手法は、通常5~ 6分の測定時間中に得られた全ての測定点を使っ て、測定時間全体の脳活動を反映する機能マップ を得ているが、その脳機能マップには測定時間内 の脳賦活に関する時間的な情報は含まれていな い. 逐次処理型の統計処理アルゴリズム17)を応 用することにより効率的に脳活動マップの時間的 変化を評価することができる. すなわち, 解析す る測定点の数 (window) を一定にし、1つの測定 点が得られるごとに解析の開始点と終了点を移動 させることにより (sliding window), window巾に 相当する時間の脳活動を反映する機能マップが、 ボリュームデータ生成間隔 (=TR) ごとに得られ る、Fig.3は、右指の繰り返し系列運動を行った 時の脳機能動態マップの例である。このような fMRIによる動態機能マップは、脳波や脳磁計の ように個々の測定点と脳活動が直接対応したもの ではないが、脳内各領域の活動の時間的な遷移の 相互関係の分析には有用と考えられる、長時間計 測のデータの動態解析により、課題施行の繰り返 しによる学習や方略の変化などをより明確に検出 することが期待できる.

展 望

MRIという装置とfMRIという測定解析技術(ノ ウハウ)は全く別物である。ちょうど、X線透視 装置と血管造影という技術の関係と似ていて、決 してfMRIの実施に必要な技術要素がMRI装置のオ



Dynamic Observation at Basal Ganglia Level during Sequential Finger Movement

Fig.3 Time series of dynamic fMRI. The slice is at the basal ganglia level, and the interval between each image is 6 seconds. The volunteer performed sequential finger tapping of the 2nd to the 5th fingers against the thumb at 1Hz. Activation of the bilateral ventral premotor area is observed constantly throughout the observation period. Activation of the basal ganglia and cerebellum gradually appears in the first row of the time series. Imaging parameters : GRE-EPI sequence, TR 3 sec, TE 30 ms, 64 x 64, FOV 220 mm and the observation window is 180 sec.

プションとしてついて来るものではない.fMRI を用いて脳機能を評価するために必要な技術分野 や知識は多岐に渡るが,放射線科医に求められる 役割は,個別の脳機能に関する診断知識だけでな く,fMRIによる脳機能解析の品質を向上させる ための総合的な技術力であろう.

●文献

- Ogawa S, Lee T, Nayak AS, et al : Oxygenationsensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. Magn Reson Med 1990; 14:68-78.
- 中井敏晴, 松尾香弥子, Epifanio Bagarinao: fMRI による臨床脳機能計測の実用化に向けて. 計測と 制御 2003;42:368-373.
- 3) 中井敏晴, 松尾香弥子: BOLD信号の形成過程. 映 像情報 Medical 2001; 33: 606-611.

- Ogawa S, Menon RS, Tank DW, et al : Functional brain mapping by blood oxygenation leveldependent contrast magnetic resonance imaging. Biophys J 1993 ; 64 : 803-812.
- Boxerman JL, Hamberg LM, Rosen BR, et al : MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. Magn Reson Med 1995; 34: 555-566.
- 6) Duong TQ, Yacoub E, Adriany G, et al : Microvascular BOLD contribution at 4 and 7T in the human brain : Gradient-echo and spin-echo fMRI with suppression of blood effects. Magn Reson Med 2003; 49: 1019-1027.
- Hoppel BE, Weisskoff RM, Thulborn KR, et al: Measurement of regional blood oxygenation and cerebral hemodynamics. Magn Reson Med 1993; 30:715-723.
- 8) Song AW, Wong EC, Tan SG, et al : Diffusion weighted fMRI at 1.5T. Magn Reson Med 1996;

35:155-158.

- 中井敏晴: 超高磁場装置によるfMRI. 日本磁気共 鳴医学会雑誌 2002;22:47-55.
- 10) Bandettini PA, Wong EC, Jesmanowicz A, et al: Spin-echo and gradient-echo EPI of human brain activation using BOLD contrast : a comparative study at 1.5T. NMR Biomed 1994; 7 : 12-20.
- Thulborn KR, Chang SY, Shen GX, et al : Highresolution echo-planar fMRI of human visual cortex at 3.0 tesla. NMR Biomed 1997; 10: 183-190.
- 12) Rodriguez-Baeza A, La Torre FR, Ortega-Sanchez M, et al : Perivascular structures in corrosion casts of the human central nervous system : a confocal laser and scanning electron microscope study. Anat Rec 1998 ; 252 : 176-184.
- Cohen MS: Rapid MRI and Functional applications. Brain Mapping - The methods, Ed by Toga AW and Mazziotta JC. New York, Academic Press,

1996, p223-258.

- 14) 中井敏晴, 松尾香弥子, 加藤知佳子, 他: 核磁気共 鳴法を用いた脳機能計測法(fMRI)の方法論入 門. 認知科学 1998;5:100-118.
- 15) The GRID-Blueprint for a new computing infrastructure, Ed by Foster I and Kesselman C. San Francisco, Morgan Kaufmann Publishers, 1999.
- 16) Bagarinao E, Matsuo K, Nakai T : PC-Clusterbased system for the analysis of functional magnetic resonance imaging data in real time. Concepts in Magnetic Resonance Imaging Part B -Magnetic Resonance Engineering 2003; 19: 14-25.
- 17) Bagarinao E, Matsuo K, Nakai T, et al : Estimation of general linear model coefficients for real-time application. Neuroimage 2003; 19: 422-429.
- Bagarinao E: Monitoring the reliability of brain function data using real-time fMRI analysis. 生体 医工学 2003;42 Sup:67.

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¹⁻²⁾. 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³⁻⁵⁾.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^{6~7)}.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^{5,8~9)}.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^{10~11}).

一次視覚領野の信号変化^{5,8)}

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⁹⁾,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¹³⁾, 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へ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⁹⁾.

視床外側膝状体の信号変化¹⁴⁾

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⁸⁾

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.

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

3. 機能的MRIを用いた発達性読字障害へのアプローチ

関あゆみ,小枝達也¹⁾,岡田知久²⁾,定藤規弘²⁾, 鳥取大学医学部 脳神経小児科、鳥取大学教育地域科学部 障害児病理学¹⁾、 岡崎国立共同研究機構 生理学研究所²⁾

The Approach to Developmental Dyslexia - the Use of Functional MRI Studies Avumi Seki, Tatsuya Koeda¹⁾, Tomohisa Okada²⁾, Norihiro Sadato²⁾

Division of Child Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Faculty of Education and Regional Sciences, Tottori University¹), National Institute for Physiological Sciences²

Abstract

Developmental dyslexia is defined as a specific and significant impairment in reading ability that cannot be accounted for by any deficit in general intelligence or sensory acuity. It has been known that dyslexic children exhibit deficits for phonological awareness tasks, which require the ability to manipulate abstract phonological representations. A lower prevalence of dyslexia in Japanese suggests that the Japanese language may be more easily learned and manipulated by people with dyslexia. There are two supposable approaches to studying the mechanism of dyslexia using the functional MRI (fMRI). One is the study in healthy Japanese to investigate advantageous properties of Japanese related to less prevalence of dyslexia and the other is the comparative study in children to investigate the different cortical activity of dyslexia and normal readers.

First, fMRI was used to investigate the neural substrates underlying phonological manipulation of the Japanese language. The posterior parts of the superior temporal sulcus (STS) were active during the auditory tasks, suggesting that phonological representations are manipulated in this area. In contrast, the intraparietal sulci (IPS), which have been implicated in visuospatial tasks, were active during the visual tasks, indicating that phonemic manipulation of "kana" letters is visuospatial. We suggest that because of the phonological and orthographical simplicities of the Japanese language, dyslexic children more easily learn the correspondence between letters and sounds.

Keywords : Functional MRI, Developmental dyslexia, Japanese

はじめに

発達性読字障害 (Developmental dyslexia)とは、 知的発達全般には遅れがなく、十分な教育を受け ているにも関わらず、読字能力にきわだった困難 を示すものであり、DSM-W¹⁾では学習障害 (Learning Disorder)の一型として「読みの正確 さと理解力についての個別検査による標準化検査 で測定された読みの到達度が,その人の生活年齢, 測定された知能,年齢相応の教育の程度に応じて 期待されるものよりも十分に低い」と定義されて いる、大脳における認知または情報処理の異常に 基づくと考えられており、小児における高次機能 障害のモデル的疾患である。

読字障害児の認知機能については、アルファベット言語圏では1970年代より盛んに研究されており、 phonological awareness (単語に含まれる音を音素 に分解し操作する能力)に障害があるとする報告 が多い. 語頭音の比較 ('sun-see-rag-sock' から 異なるものを探す)、 韻の比較 ('sun-gun-rub-fun' から異なるものを探す)、 音素の削除 ('bice' から "b" を除くと 'ice')、 音素の置換 ('John Lennon' の語当音を入れ替えて 'Lon Jennon') といった Phonological awareness課題の成績が読字障害児 では悪いこと、また、読みの習得前のこれらの課 題の成績はその後の読みの能力と相関すること、 が報告されている^{2.3)}.

読字障害児の認知機能障害と読みの学習困難と を説明するため、いくつかの理論が提唱されてい る. その一つであるPhonological theoryでは、音韻 の抽象的な表象 (Phonological representation)の 障害が読字障害の中核的な障害であると考える^{4,5)} すなわち、文字と音韻単位の対応関係を習得する ためには、まず、連続して変化する音系列である 音声言語の中から、それぞれの文字に対応する音 韻単位の表象を確立する能力が必要、ということ である. この能力の障害が、文字と音韻の対応関 係の学習を困難にし、読みの障害をもたらす. 一

方,この音韻表象能力の障害は、その基礎にある 早く変化する情報(音)に対する認知障害の結果で あり、同様の障害が視覚認知にも起こる(Temporal processing deficit theory / Magnocellular theoryで はこれを大細胞機能の障害として説明)とする考 え方もある⁶⁾.しかし、Ramusらは読字障害の症 例の中で、視覚・聴覚の大細胞系の認知課題に異 常を認める例よりも、音韻操作課題に異常を認め る例の方が多いことから、音韻表象能力そのもの の障害を根本病態⁷⁾、としている.

読み課題および音韻操作課題におけるPET・機 能的MRIでの研究では、読字障害児・者群では左 側頭葉後部、いわゆるWernicke野周囲の賦活が健 常者群に比べ弱いことが確認されている⁸⁾.この ことは、この部位の障害が読字障害児の音韻表象 能力の障害に関連している可能性を示唆している.

発達性読字障害の発生率は言語により差がある

ことが知られており、欧米では学齢児のおよそ5~ 10%9)に認められるが、日本では1%以下10)と 低い. 日本語における読字障害の病態については、 まだ十分に研究されていない、日本語の読字障害 には、仮名の習得から障害を認めるものと漢字の 習得が困難なものがあるが、表音文字である仮名 の学習に障害を認める症例では、アルファベット 言語と同じ病態が存在している可能性がある.ま た、同じ病態が存在しているとすれば、発生率の 低さには読字の習得に関わる日本語の特性が関与 していると考えられる、これまで、文字と対応す る音韻単位が音素よりも聴覚的に認知の容易な音 節(正確には「モーラ」)であること、文字と音韻 単位の対応規則が単純であること、などがその要 因と考えられている.発生率の違いに関わる日本 語の特性を検討することで, 逆に読字障害の病態 や有効な指導法が検討できるのではないかと考え ている。

これらのことを踏まえ、私達は機能的MRIを用 いた読字障害児へのアプローチとして、次の二つ の方向を考えている.一つは、読字の習得に関わ る日本語の特性を検討するために、健常成人を対 象として音韻表象の操作におけるアルファベット と仮名の違いを検討することである.もう一つは 小児を対象として、学習障害児群と健常児群の読 字課題および音韻操作課題における脳活動の違い を検討することである.今回は、健常成人を対象 として行った日本語の音韻操作課題における機能 的MRI研究を中心に述べる.

方 法

対象:右利きの健常成人19名(男性9名,女性 10名)

課題:日本語における音韻操作課題として母音 変換課題を作成した.これは,音節の母音部分の 入れ替えを行う課題である.国立国語研究所の 「教育基本語」より,通常平仮名で記載される3 音節単語を選んだ.また,非単語の発音における 困難さを最小にするために,選んだ第1音節の母 音を変えて非単語を作成した.

聴覚課題では, 非磁性のヘッドフォンを通して, 女性の声で単語または非単語が呈示され, 被験者 はその第2音節の母音を「え」に変えて, 口頭で 答える、例えば、さくら、の2番目の音節「く」、の 母音「う」を、「え」に換えて、「さけら」とし、口 頭で答える、非単語「しくら」についても同様に 行い、答えは「しけら」となる(Auditory、vowel exchange; AE課題)、AE課題の対照課題として、 聞こえた単語・非単語をそのまま繰り返す課題 (Auditory, repetition, AR課題)を行った、視覚 課題では、同じ単語・非単語を平仮名で呈示し、 聴覚課題と同じ母音変換を行った(Visual, vowel exchange, VE課題)、VE課題の対照課題は、呈 示した単語・非単語をそのまま音読するVisual, reading、VR課題とした、被験者の反応はデジタ ル録音し、課題の達成度、反応時間を解析した、

課題の種類は、各セッションの開始前に告知し、 被験者はセッションを通じて同じ課題を行った. セッションは9エポックから成り、各エポックは 32秒で、単語8個、安静、非単語8個、安静…の 順に呈示した(Fig.1-上段). 慣れの効果を除くた め、課題の順序は被験者間でカウンターバランス をとった.本実験開始前に,本実験とは別の単 語・非単語を用いて練習を行い,課題呈示から 2000ms以内に答えを言い終わることができるこ とを確認した.

撮像:機能的MRIの撮像はSimens, Allegra, 3.0Tにより, T2*-weighted, gradient echo, echo planar imaging法 (TR=4000ms, TE=30ms, flip angle=78°) で行った. 撮像ノイズの聴覚課題へ の影響を少なくし,発声による動きのアーチファ クトを最小にするため, Acquisition time 2000ms でClustered volume acquisitionを行い¹¹⁾, 撮像の インターバルの2000msで課題呈示と被験者から の回答を行った (Fig.1-下段).

解析:解析はSPM99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)を用いて行っ た.まず,被験者毎に各課題における脳活動部位 をcluster levelでcorrected p < 0.05を有意として求 めた.その後, Random effect modelにより,全被 験者でのグループ解析を行った。各課題における



Fig.1 Task design. The clustered volume acquisition was used to minimize the effect of fMRI scanning noise and the motion artifact related to articulation.

脳活動部位を求めた後,母音変換課題による賦活 をコントロール課題との差として求めた.(AE-AR, VE-VR). この時,コントロール課題での活 動低下部位を除くため,母音変換課題AE,VEで 有意な賦活を認めた部位の中でコントロール課題 との差を求めた (inclusive mask). ともにcluster levelでのcorrected p<0.05 (height threshold T= 3.61, degrees of freedom (1, 18))を有意とした.

結 果

個人解析の結果は省略する.

非単語におけるグループ解析の結果をFig.2に 示した.聴覚での母音変換課題AEの賦活部位か らコントロール課題ARを引いたものを緑で,視 覚での母音変換課題VEの賦活部位からコントロー ル課題VRを引いたものを赤で,標準脳の3D画像 (上段)およびy=-62での冠状断画像(下段)上に 表している.聴覚課題では両側の上側頭溝の後部, 視覚課題では両側の頭頂間溝と小脳虫部に音韻変 換による賦活を認めている.単語課題においても, ほぼ同様の部位に賦活を認めたが,より賦活が弱 い傾向があった(Table.1).

各部位における課題毎のMR信号の変化量(% signal change)をA~Eのグラフに示した.これは、 個人毎に各部位のピークの周囲に直径12mmのVOI (volume of interest)を設定して求めた% signal changeの平均(バーは標準誤差)である.両側上 側頭溝後部においては聴覚課題のみ,両側頭頂間 溝においては視覚課題のみで、母音変換課題とコ ントロール課題の間に有意差を認めた(p<0.001, paired-t test).一方、小脳虫部では聴覚課題,視 覚課題とも母音課題とコントロール課題の差は有 意であった(p<0.001, paired-t test).

考察

アルファベット言語における音韻操作課題で は、聴覚的に行った課題でも視覚的に行った場合 でも、左側頭葉後部、左頭頂葉下部、左下前頭回 (Broca野)など、共通する部位が賦活されること が報告されている。このことは、アルファベット 言語においては、視覚的に呈示された語に対応す る音韻の操作を行う場合、まず、抽象的な音韻表 象に置き換える必要があることを示している (Fig.3-1). これは, 英語を始めとするアルファ ベット言語では, 文字と音との対応関係が一定で ないため, 文字が直接には音韻情報と結びつかな いためである.

今回の私達の研究では、日本語における音韻操 作課題においては、課題呈示の方法により全く異 なった部位が賦活されることが示された.聴覚的 に呈示した母音変換課題では、左優位の後部上側 頭溝の賦活を認めた.一方、視覚的に呈示した母 音変換課題では、聴覚課題と全く異なり、両側頭 頂間溝および上頭頂小葉が賦活された.

聴覚課題で賦活を認めた左上側頭溝後部は、ア ルファベット言語での音韻操作課題でも賦活が報 告されており、読字障害児・者と健常児・者の差 が報告されている部位の近傍である。左側頭葉後 部は音声言語および文字等から想起された単語の 音韻系列の一時的な表象に関わると考えられてい る¹²⁾.このことから、抽象的な音韻表象の操作に この部位の活動が関わると考えられる(Fig.3-2). 視覚課題で認められた両側頭頂間溝および上頭頂 小葉の賦活は、イメージした表の中で位置移動す るといった視空間操作課題での賦活部位¹³⁾に類似 しており、仮名の音韻情報が何らかの視空間的操 作により処理されることを示唆している。平仮名 の音韻情報は母音と子音が規則的に配列された50 音表によって表すことができる。私達は、この50 音表における位置情報が、仮名の音韻操作におけ る手掛りになっているのではないかと考えている.

この点を検討するため、同じ課題を小学校3年 生から中学2年生の読字障害児6人、健常小児6 人で行ってみた.読字障害児の方が高学年におい ても正答率が低く、反応時間が長い傾向を認めた. また、方略としては、課題が可能であった読字障 害児の3例全例、健常児のうち3年生の2例で、 50音表を手がかりに母音変換を行っていた.この ことから、少なくとも年少児や読字障害児におい ては、50音表が音素の同定と操作を補助すること が示唆された.このように、音韻同定・操作に視 空間覚的情報が利用され得ることは、音韻の同 定・操作を容易にし、仮名における文字と音韻単 位との対応関係の学習を容易にしている可能性が あると考えている.

現在,小児での実験に向けて,課題作成と予備



Fig.2 The increased activity during vowel exchange tasks compared with control tasks (nonword) Areas exhibiting increased activity during the auditory vowel exchange task compared with repetition task (green, bilateral posterior part of STS) and the visual vowel exchange task compared with the reading task (red, bilateral IPS and cerebellar vermis), are superimposed on canonical 3D images (upper) and a coronal section at Talairach's coordinate of y=-62 (lower middle). The threshold was corrected *p*=<.05 at cluster level.

MR signal changes in 5 regions exhibiting increased activity were calculated for each subject using a spherical VOI with a diameter of 12 mm. VOI were centered on the local maximum. The graphs showed task-related MR signal changes (%) during each task at left STS (-46, 034, 0; A), right STS (50, -38, 0; B), left IPS (-38, -54, 54; C), right IPS (34, -56, 58; D), and cerebellar vermis (-2, -62, -34; E). Data points represent the mean SEM of 19 subjects. (** p<..001, paired t-test : L, left : R, right.)

Comparison	Regions	Side	x	У	z	Nonwords Cluster size	<i>t</i> -value	x	у	z	Words Cluster size	<i>t</i> -value
Auditory	STS	L	-46	-34	0	122	7.35					
		R	50	-38	0	84	5.26					
Visual	LPs/IPS	L	-38	-54	54	233	5.32	-40	-52	52	78	5.01
		R	34	-56	58	117	4.91					
	Cerebellar Vermis	-	2	-62	-34	144	5.19	-4	-76	-26	298	6.37

Table.1 Task-related activity revealed by vowel exchange task and control task comparisons

The local maxima with the threshold at $p \le .05$ with a correction for multiple comparisons.



Fig.3 Posturate cognitive processes for the phonological awareness tasks in alphabetic languages and the phonemic manipulation task in Japanese. (IFG, inferior frontal gyrus; Lpi, inferior parietal lobule; pSTS, posterior part of superior temporal sulcus; STG, superior temporal gyrus; IPS, intra parietal sulcus; Lt, left; Rt, right)

実験を行っている.**Table.2**に小児へのfMRI研究 を行う際の一般的な注意点をまとめた^{14~16)}.

小児でfMRIを行う場合に最も重要なことは、 どうやって課題への協力を得、体動を少なくする かである.解析段階での体動補正には限界があり、 年齢に見合った課題にする、撮像時間を長くしす ぎないなど、被験者となる小児が最後まで取り組 んでくれるような工夫が必要である.また、健常 児群と疾患群での比較を行う場合、グループ間で の課題の難易度が問題となる.課題の正答率が大 きく異なる場合、機能的MRIの結果の解釈には難 しく、課題成績をパラメータにする、などの工夫 が必要となる.

今回行った母音変換課題では読字障害児にとっ ては課題が難しすぎるため,健常児との正答率の 差が大きくなり過ぎ,また課題への集中も十分に 得られないことが問題となる.現在,読字障害児 でも集中して取り組むことの出来る音韻操作課題 を検討し,健常児における学年毎のデータを蓄積 中である.

文献

- American Psychiatric Association : Quick Reference of the Diagnostic Criteria from DSM-W. 1994.
- Liberman I : Segmentation of the spoken word and reading acquisition. Bull Orton Soc 1973 ; 23 : 65-77.
- Snowling MJ: Learning to Read and to Spell, in Dyslexia. Oxford, Blackwell Publisher Inc, 2000, p62-86.
- Ramus F : Dyslexia. talk of two theories. Nature 2001; 412: 393-395.
- Ramus F : Outstanding questions about phonological processing in dyslexia. Dyslexia 2001; 7: 197-216.
- Nicolson RI, Fawcett AJ, Dean P : Developmental dyslexia : the cerebellar deficit hypothesis. Trends Neurosci 2001 ; 24 : 508-511.
- Ramus F, et al : Theories of developmental dyslexia : insights from a multiple case study of dyslexic adults. Brain 2003; 126: 841-865.

Table.2 小児へのf-MRI応用の問題点
●課題への協力・体動の抑制 -課題設計:理解できる、おもしろい、長すぎない 一体動補正(TR間の動き、信号値の変動) 体動が大きい場合は解析から除く必要がある
 ●グループ間の比較における問題点 -課題の難易度(Schlaggar 2002 [15]) 課題成績が異なる2群の結果の解釈は難しい -発達に伴う変化を考慮(Shaywitz 2002 [16]) -標準化(小児の標準脳)(Burgund 2002 [17])

- Temple E : Brain mechanisms in normal and dyslexic readers. Curr Opin Neurobiol 2002 ; 12 : 178-183.
- Lindgren S, Renzi D, Richman L : Cross-national Comparisons of Developmental Dyslexia in Italy and the United States. Child Development 1985; 56: 1404-1417.
- Makita K : The rarity of reading disability in Japanese children. Am J Orthopsychiatry 1968; 38:599-614.
- 11) Fu CH, et al : A functional magnetic resonance imaging study of overt letter verbal fluency using a clustered acquisition sequence : greater anterior cingulate activation with increased task demand. Neuroimage 2002; 17: 871-879.
- Wise RJ, et al : Separate neural subsystems within 'Wernicke's area'. Brain 2001; 124: 83-95.
- 13) Hanakawa T, et al : The role of rostral Brodmann area 6 in mental-operation tasks : an integrative neuroimaging approach. Cereb Cortex 2002 ; 12 : 1157-1170.
- 14) Schlaggar BL, et al : Functional neuroanatomical differences between adults and school-age children in the processing of single words. Science 2002; 296: 1476-1479.
- 15) Shaywitz BA, et al : Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. Biol Psychiatry 2002; 52:101-110.
- 16) Burgund ED, et al : The feasibility of a common stereotactic space for children and adults in fMRI studies of development. Neuroimage 2002.

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

4. 機能的MRIと光トポグラフィの同時計測

柏倉健一

群馬県立医療短期大学 診療放射線学科

Simultaneous Measurement of Functional MRI and Optical Topography Kenichi Kashikura

Department of Radiological Technology, Gunma Prefectural College of Health Sciences

Abstract)

We have developed a simultaneous measurement system using functional magnetic resonance imaging (fMRI) and near-infrared spectroscopy (NIRS) technique. Twenty-two normal volunteers aged 21 to 43 were studied with a 3T MRI system (GEYMS Signa Horizon LX) and an optical imaging system (Hitachi ETG-100). Optical cable-bundle was extended to the MR head-coil to set up the simultaneous acquisition system. Various photic patterns and durations were used for the visual activations. Retinotopic and event-related studies showed that the localization and linearity of the responses with these two systems were nearly identical. The fMRI contrast (blood oxygenation level-dependent, BOLD) uses deoxyhemoglobin information, and NIRS uses both oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin dynamics (the sum of these are named total hemoglobin, related to cerebral blood volume). Simultaneous measurement system provides and integrates the spatial and temporal dynamics with respect to the brain physiological parameters (e.g., CBF, CBV, and CMRO₂).

Keywords: fMRI, NIRS, Simultaneous measurement

はじめに

大脳皮質の機能は部位により異なる.この機能 局在を最初に実証的に支持したのは、フランスの 神経学者ブローカである.彼は、1861年に脳の特 定の領域に運動性言語野を発見し、脳の機能局在 を明らかにした.1950年代に入り、カナダの脳外 科医ペンフィールドは大脳皮質の表面を電気刺激 することで運動、感覚機能や一部の高次脳機能の 局在を実験的に明らかにした.現在の脳機能測定 はこの機能局在論を前提にしている.

健常人に用いられる脳機能測定法には大きく分 けて2種類ある。一つは刺激に応じて起こる神経活 動そのものを電気的,磁気的変化として捉える方法 である、この中には脳波(electroencephalography, EEG), 脳磁図(magnetoencephalography, MEG) などが含まれる、二つ目の方法は神経活動に伴っ て二次的に起こる脳血流及び代謝の変化を捉え, 一次信号である神経活動の部位,時間変化を推定 しようとする方法である.この中には,陽電子放 射断層法(Positron Emission Tomography, PET), 機能的磁気共鳴画像法(Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI),近赤外計測法(Near-Infrared Spectroscopy, NIRS) などが含まれる.

後者の脳機能画像は次のような生理学的機序に 基づき獲得される.

特定の刺激を与えるとその刺激に関連する脳の神経細胞群が興奮する。

24

- 神経細胞群が興奮するとその周辺の脳血流が 増加する。
- 特定の課題を与えた時(刺激時)と与えない
 時(安静時)の画像を比較して脳血流が増加した場所があれば、そこは課題に応じて興奮
 (賦活)した神経細胞群であると考える。

特定の1要素のみ内容が異なる2種類の作業行 為を被検者に与え、その脳血流像を引き算するこ とにより、両者の違いのみに関係した領域を描出 する手技はサプトラクション法と呼ばれる。PET で始められた古典的な手法ではあるが、基本は現 在も変わらない、一方、神経活動が起こると脳血 流量が増加する機序、活動電位及びシナプス活動 と脳血流量との関係、脳血流量と脳代謝量との関 係など脳機能測定の根幹をなす生理学的メカニズ ムの詳細に関しては現在も不明な点が多い。

機能的MRIと光トポグラフィの原理について簡 単に説明をする.

fMRIは,MRI装置を用いて脳機能を画像化する 方法を指す.fMRIは1980年代後半から脳賦活測 定に使われていたPETと比べ,被曝がなく,非侵 襲的,簡便な検査であり,また時間及び空間分解 能が高いという特徴を持つ.高速撮像法の進歩を 受けて1990年代前半に臨床機へ応用され,以降急 速に普及した.Ogawaらが提唱したBOLD (blood oxygenation level-dependent) コントラストは代 表的な測定原理の一つである1)。本法は、刺激に 応じた血液酸素化レベルの相対的変化を磁化率効 果の変動として検出し、神経細胞群が活動した場 所及びその状態を推定する方法である。血液中に 存在する還元ヘモグロビン (deoxy-Hb) は、その 特性上周囲組織との間に磁場不均一性を生じ、 MRI信号を低下させる。被検者が課題を実行する と、その課題に必要とされる神経細胞群が活動す る、その領域の局所脳血流が30~50%増加し、酸 化ヘモグロビン (oxy-Hb) が増加する、一方、酸 素消費量は5%程度しか増加しないとされる2). この結果,単位ボクセル内のdeoxy-Hb量が相対 的に減少し、MRIの信号強度が上昇する。このよ うに、BOLDコントラストは脳血流量、脳酸素代 謝量,脳血液量の各生理学的指標の影響を受ける 複合的な信号といえる、被検者に提示した課題中 の刺激、安静のタイミングとこれに対応するMR 画像の信号値との相関を求めることで賦活領域が 統計値として表現される.

近赤外光(700~1000nm)は,可視光(450~700nm)よりやや波長の長い電磁波である。可視 光はメラニンなどの色素の影響を受け,また長い 波長の光は水の影響を受ける。このため両者とも 生体組織内で強く吸収される。一方,近赤外光は,



Fig.1

Schematic representation of Beer-Lambert Law. Equation shows that the NIR light absorption is linearly correlated with concentration of the absorbing compound. 皮膚,骨,筋肉などの組織に対する透過性が比較 的高い, 頭皮上から頭蓋内に向けて近赤外光を照 射すると光は組織内で吸収、散乱を繰り返し、一 部は頭皮上に戻って来る, 戻って来た光を検出, 処理し、二次元画像あるいはタイムコースとして 表示する手法が近赤外計測法(日立メディコでは 光トポグラフィと呼ぶ) である³⁾. 測定原理はBeer-Lambertの法則に依る(Fig.1), 光の吸収量は通過 する物質の濃度に比例し、その傾きはαdとなる. 実際には散乱光の要素を考慮したModified Beer-Lambertの法則が使われることが多い。近赤外光 は頭蓋内ではヘモグロビンの影響を強く受ける. このため、波長の違う2種類の近赤外光(780nm、 830nm)を用いることでoxy-Hb, deoxy-Hb, その 合計である総ヘモグロビン(total-Hb, 血液量に関 係)の各濃度変化を空間的、時間的に計測できる。

両モダリティにはそれぞれ特徴がある。fMRIは 高い空間分解能を持ち,全脳断面を数秒以内に取 得できる. このため脳深部を含めた三次元情報を 安定的に得ることが可能である.ただし、前述の ようにBOLDコントラストは脳血流量のみならず、 脳酸素代謝量,脳血液量の影響を受けるため信号 変化が示す生理学的意義は明確ではない、さらに、 信号の発生源が静磁場強度に依存し, 脳組織ある いは毛細管レベルの血流代謝情報を得ようとする と1.5T程度の臨床機では不十分である。一方.近 赤外計測はサンプリング時間が0.1秒程度ときわめ て短く、時間分解能が高い。また、deoxy-Hbのみ ならず, oxy-Hb, あるいはその合計であるtotal-Hbを求めることができる4).ただし、空間分解能 が2~3cm程度と低く、また、脳深部の情報を得 ることはできない、このため、測定部位の位置関 係が不明確であるという欠点がある。そこで今回 両モダリティの欠点を補い、かつ取得情報を相補 的に統合する目的で機能的MRIと光トポグラフィ の同時計測を行った5).

方 法

被験者は健常成人男女計22名である.光トポ グラフィ装置(日立メディゴ,ETG-100)に10m延 長ケーブルを接続し、3T MRI装置(GE横河メディ カル,Signa Horizon LX)内で視覚刺激による脳 賦活検査を行った.データ収集については、MRI

では3方向 (ax, sag, cor) のT2強調画像を用いて 解剖画像を撮像した後で、BOLD法によりT2*像の 撮像を行った、条件はTR=2s, TE=30ms, FA= 70deg., 23 slices, 5mm/1mm, FOV=24cmとした. 一方,光トポグラフィは16プローブ(4×4配列) 使用し、30秒のプレスキャンの後、20秒安静/20 秒刺激(実験3), 30秒安静/2, 4, 6, 8, 10秒刺激 (実験4)を行った. サンプリング時間はいずれも 0.1秒とした.実験3では矩形チェッカーボード刺 激を用い4種類の網膜地図を作成し位置局在の比 較を行った (n=12), 実験4では, 放射状チェッ カーボードを用い刺激時間を2~10秒と変化させ、 時間応答特性の比較を行った (n=5). また. fMRI の解析にはSPM99を用い、光トポグラフィの解析 には装置に内蔵されたアプリケーションを用いて 線形補間 (5s-10s-5s) を行った. 実験手順及び 実験3における刺激,撮像タイミングはFig.2.3 に示す、ちなみに、実験1では、刺激に用いるパ ターンの決定、実験2では再現性を検討した(結果 省略). 正確な位置の同定を行うため、光トポグ ラフィ装置の各プローブには直線マーカーを配置 した. タイミングの正確性を確保するためMRIと 刺激提示ソフト及び光トポグラフィ装置間でゲー ティングを行った.

結 果

Fig.4に解剖画像を示す.マーカー及びプローブ 先端の位置が描出されている.実験3の結果,各 脳賦活画像(BOLD信号及びoxy,deoxy-Hb)は空 間的に良好な相関を示した(Fig.5).また,実験4 の結果,時間応答特性にも相関が認められた.た だし,時間不変線形システムによる検討では特に BOLD信号及びdeoxy-Hbにおいて線形性からの乖 離が顕著であった(Fig.6).以上の結果は両モダ リティが同一の生理学的現象を観察していること を示唆する.

考察

本研究では近赤外計測情報とfMRI情報との統合 システムの構築を行った.以下に本システムの持 つ意義,問題点及び可能性を考察することにする.

機能的MRIを用いて脳血流量の測定を行う試み は1990年代前半から始まった^{6,7)}.1990年代末に

Experimental Procedure

- Experimental setup
 - visual or motor stimuli
 - marker
 - pain reduction
- Exp. 1 : Photic pattern (n=2)
- Exp. 2: Reproducibility (n=3)
- Exp. 3 : Retinotopic mapping (n=12)
- Exp. 4: temporal dynamics (n=5)

Fig.2

Representative experimental procedures. After the experimental set up, the following studies were performed : 1) decision of photic pattens (n=2), 2) reproducibility test (n=3), 3) retinotopic map testing for the localization of the activations (n=12), and 4) event-related test using various short photic durations checking for the linearity of time-invariant system (n=5).



Fig.3 Schematic representation for visual stimulation and data acquisition timing for fMRI and NIRS.



Fig.4 Representative anatomical T2-weighted images showing the markers attached on the probes (lower columns).



Fig.5 Retinotopic functional maps showing the BOLD activations and the corresponding hemoglobin dynamics. Color shows the localizations of the activations induced by full screen (left, upper), left-side (left, lower), right-side (right, upper), and small circle (right, lower) checkerboard stimulations.



Fig.6 Temporal dynamics induced by event-related visual stimulation for fMRI and NIRS. Both responses showed strong non-linearity according to the time-invariant systems, but the magnitude of the non-linearity between these two responses was approximately equal.

は機能的MRIを用いた脳酸素代謝量の測定も報告 された^{8,9)}.一方,機能的MRIのみを用いて脳血 液量を測定する手法は原理的にきわめて難しく, これまで報告はほとんどない.光トポグラフィは 酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの変化量を 別々に測定することができ,その総和はヘモグロ ビン総量となり脳血液量と強い相関を持つ.これ を利用することで脳賦活時の脳循環代謝指標(脳 血流量,脳酸素代謝量,脳血液量)を1回のパラ ダイムで得ることが可能になる.

信号発生源の同定

まず、機能的MRIと光トポグラフィという異な るモダリティのデータを精度良く統合できるかを 検討した.異なるモダリティのデータを同じ尺度 で評価するためには前もって同一測定部位での応 答特性を評価しておくことが必要である. 信号発 生部位の同定に関して, MRIは信号単位が立方体 (voxel)であり、取り扱いは比較的容易である。 ただし、高磁場MRIは高い信号雑音比の画像を得 ることができる一方、アーチファクトが顕著にな り画像が歪む欠点がある。機器の均一性の向上に より歪みの低減は可能であるが、完全に無くすこ とはできない、一方、光トポグラフィはかなり困 難を伴う、本装置では近赤外光の発光及び受光プ ローブを格子の交点上に交互に配置する仕組みで あり、頭表に固定された発光プローブより放射さ れた近赤外光は方向性を持たず散乱する. 仮に脳 内が均一な吸収体で構成されているとするならば、 近赤外光の減弱計数は光路長によって一義的に決 定され、測定部位の同定及び定量化は容易である。 現実には,頭蓋骨,硬膜,脳脊髄液で吸収,散乱 を受けた後で脳実質を透過し一部が脳表に戻って くると考えられている、また、脳実質内でも太い 血管によって吸収, 散乱を受ける. 以上の要因に より生体内での光路を明らかにすることはきわめ て難しい。すなわち被検者ごとに脳の解剖構造は 異なることから測定している脳表からの深さ、光 路が異なり、従って近赤外光の吸収及び散乱計数 が変化してしまう、単純な幾何学的フュージョンで は解決できない課題である.今回は,網膜地図を 作製し、マクロ的に応答の局在性を評価した、タ イムコースの作成に当たり便宜的に光路を発光・

受光プローブを結ぶバナナ状と仮定し,その中点 における応答特性を比較した.この上で,視覚刺 激時間を変化させ応答特性の線形性を比較するこ とにより,時間不変線形システムに則った信号特 性評価を行った.この結果,両信号はほぼ同一の 時間応答特性を示した.ただし,deoxy-Hbに関し ては両者とも強い非線形性を示した^{10,11)}.今後は モンテカルロ法を応用し,確率論的に光路及び減 弱計数の推定を行えるようなアルゴリズムを導入 し,評価の精度を上げていきたいと考えている.

脳血液量の測定

光トポグラフィを機能的MRIに組み合わせる理 由としてoxy-Hb, deoxy-Hb (及びtotal-Hb) を測 定できること、光ファイバーを延長することによ りMRIのガントリ内での同時測定が容易に可能に なることが挙げられる、還元ヘモグロビンを信号 源としていることは機能的MRIと同様であり、常 に両値を比較することで各モダリティにおいて適 切な測定が行われているかどうかを確認できる. 当面の課題として個々のデータをより安定的に取 得できるよう収集方法の改良を行う必要がある. 我々の経験では光トポグラフィの成人での実験成 功例が施行数の約半分程度とやや安定性に欠ける 面がある、男性での成功例が少ないにもかかわら ず、小児及び女性では問題なくデータ収集ができ る場合が多い、被検者の個人的要因に左右される ことが多く、この障害要因を明らかにし、取り除 く手法を考案する必要がある.これまでの実験か らレーザー光量の不足が原因の一つであることは 確認されており、(可能であれば)レーザー出力の 増加, 光ケーブルの伝導効率の向上, ゲインの調 整を十分に行う必要がある。次に、MRIのヘッド コイル内での視覚刺激負荷目的での使用に耐えう るプローブ及び固定具の改良が挙げられる。非磁 性体であることはもちろんのこと、仰臥位になり 後頭部にプローブを装着したままヘッドコイル内 に収めることができ、かつ1時間以上の検査時間 中に痛み, 苦痛を感じさせないような形状にする ことは実際の実験を行う上できわめて重要なポイ ントとなる.脳血液量の取得に関しては, total-Hb量を脳血液量に変換するモデルはすでに報告 されているが、この信頼性をさらに検証する必要 がある.少なくとも安静状態及び脳賦活状態での ヘマトクリットの変化を十分確認しておくことは 必須と考える.

脳酸素代謝量の測定

脳血流量及びBOLD信号を用いて脳酸素代謝量 を求める方法論に関して少し説明をする.本手法 を理解するためにはBOLD信号の特性を把握する 必要がある。BOLD信号は血液中の環元ヘモグロ ビン量を測定する方法であり、その信号値は脳血 流量, 脳酸素代謝量, 脳血液量の3指標の変化量 に依存する.具体的には脳血流量が増加すれば BOLD信号は上昇し、脳酸素代謝量及び脳血液量 が増加すればBOLD信号は低下する。通常の脳賦 活時には脳血流量が大きく増加するにもかかわら ず,脳酸素代謝量及び脳血液量は相対的に低い増 加率を示すことから、BOLD信号は上昇する、こ の原理に基づき脳賦活時の脳血流量及びBOLD信 号の変化を二酸化炭素負荷時の脳血流量の変化及 びBOLD信号の変化と比較することにより、酸素 代謝量の変化を求めようとするものが本手法の骨 子である. 脳賦活時には脳血流量と酸素代謝量の 両方が増加する.一方,二酸化炭素負荷時には脳 血流量は増加するにもかかわらず、基本的に酸素 代謝は変化しないものと考えられる、従って、例 えば双方の負荷時に脳血流量の増加を等しくする よう設定し、その時にBOLD信号の変化量に違い が検出できれば、それは脳賦活に伴う酸素代謝量 の変化と考えられる.

以上のように,BOLD信号は脳血流量,脳酸素 代謝量,脳血液量の3種類のパラメータに左右さ れる.従って,本システムにより脳血流量と脳血 液量の変化率を厳密に求めることができれば,結 果的に脳酸素代謝量の動態をより精度良く求める ことが可能になる.

同時収集システムの可能性

脳賦活時の脳循環代謝指標をパラダイム毎に定 量的数値として獲得できれば、長い間その機序が 不明であった脳循環代謝の局所調節の機序の解明 にきわめて有用と考える。高磁場MRI装置を使用 すれば高い信号雑音比 (Signal to Noise Ratio, SNR)を確保することができ、これを高い空間及

び時間分解能に振り分けることができる。静脈系 のアーチファクトを低減させた状態で各指標を動 的な変化として測定表示することが可能となり、 神経細胞群の活動後に予想される局所脳酸素代謝 量の上昇,続く脳血流量の上昇,さらに脳血液量 の上昇などを時間変化として捉えることが可能に なる. これによりFlow-Metabolic Couplingの機序 解明の手がかりを得ることも可能になるかもしれ ない. 賦活直後の応答は酸素代謝変化が先なのか. 脳血流変化が先なのか、また、相互の関係はどう なっているのか長い間議論が続けられているが、 最終的に結論が得られるものと期待する. さらに、 ヒト及び動物を用いて介在物質と推定される化学 物質で負荷揺動を行うことも可能になる。このよ うに神経活動と二次信号との関係解明にきわめて 有効な手段を提供できるシステムと考える.

●文献

- Ogawa S, Menon RS, Tank DW, et al : Functional brain mapping by blood oxygenation leveldependent contrast magnetic resonance imaging : A comparison of signal characteristics with a biophysical model. Biophys J 1993 ; 64 : 803-812.
- 2) Fox PT, Raichle ME: Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated by positron emission tomography. J Neurophysiol 1984; 51: 1109-1120.
- Maki A, Yamashita Y, Ito Y, et al : Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography. Med Phys 1995; 22 : 1997-2005.
- Jones M, Berwick J, Mayhew J: Changes in Blood Flow, Oxygenation, and Volume Following Extended Stimulation of Rodent Barrel Cortex. NeuroImage 2002; 15: 474-487.
- 5) M-Schipper J, van der Kallen BFW, Colier WNJM, et al : Simultaneous measurements of cerebral oxygenation changes during brain activation by near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging in healthy young and elderly subjects. Hum Brain Mapp 2002; 16:14-23.
- 6) 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 : 5675-9.

- 7) Kim SG, Tsekos NV: Perfusion imaging by a flowsensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional brain imaging. Magn Reson Med 1997; 37: 425-35.
- Hoge RD, Atkinson J, Gill B, et al : Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex. Proc Natl Acad Sci USA 1999 ; 96 : 9403-9408.
- 9) Hoge RD, Atkinson J, Gill B, et al : Investigation of BOLD signal dependence on cerebral blood flow and oxygen consumption : the deoxyhemoglobin

dilution model. Magn Reson Med 1999; 42:849-63.

- 10) Kashikura K, Kershaw J, Yamamoto S, et al : Temporal characteristics of event-related BOLD response and visual-evoked potentials from checkerboard stimulation of human V1 : a comparison between different control features. Magn Reson Med 2001; 45 : 212-216.
- Kershaw J, Kashikura K, Zhang X, et al : Bayesian technique for investigating linearity in eventrelated BOLD fMRI. Magn Reson Med 2001; 45: 1081-1194.

症例報告

胸腺に発生したランゲルハンス細胞組織球症の1例: 胸部CT所見の診断への応用

金山和裕, 矢内俊裕, 小林弘幸, 山高篤行, 斉藤正博¹⁾, 藤田宏夫¹⁾, 宮野 武 順天堂大学 小児外科, 小児科¹⁾

A Case of Thymic Langerhans Cell Histiocytosis ; Strongly Suggested by Chest CT

Kazuhiro Kaneyama, Toshihiro Yanai, Hiroyuki Kobayashi, Atsuyuki Yamataka, Masahiro Saito¹⁾, Hiroo Fujita¹⁾, Takeshi Miyano

Department of Pediatric Surgery and Pediatrics, Juntendo University School of Medicine

Abstract We report a rare case of thymic Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) that was suggested on CT findings.

The case was a 1-year-old girl. She was referred to our hospital because of radiological findings suggestive of malignancy. Enhancement was uneven and there were punctate calcifications within the lesions.

Her general condition was unexpectedly good despite persistent fever. Incidentally, no skin lesions were found. At first, we considered malignancies, but punctate calcifications are suggestive of LCH. So we chose to perform needle biopsy because it is minimally invasive and LCH has no surgical indication. The histological finding was distinctive for LCH.

Previously, radiological findings for thymic LCH such as punctate calcification on CT have been only rarely reported, and their ultimate diagnosis depended almost entirely on skin biopsy. Therefore it is significant that we could consider the diagnosis of LCH using radiological findings alone. In conclusion, we recommend that thymic punctate calcification be considered as LCH.

Keywords Langerhans Cell Histiocytosis, Thymus, Chest CT, Punctate calcification, Needle biopsy

はじめに

ランゲルハンス細胞組織球症(Langerhans Cell Histiocytosis,以下LCH)は、表皮のランゲルハン ス細胞と同様の形質を持った異常組織球が単クロー ン性に増殖する、未だ原因不明の疾患である¹⁾. 小児、特に0~2歳に多いとされているが、発症頻 度は年間約30例と稀であるため、本邦では1996年 に発足したJapan LCH Study Group (JLSG) が多施 設共同研究を行い、これに基づいた共通治療プロ トコールを提唱している²⁾、好発部位は骨、皮膚、 リンパ節などであるが、増殖性疾患としての性質 上、全身のどの部位にも発生し得る³⁾、今回胸腺 に発生した稀なLCHの1例を経験したので、その

原稿受付日:2003年9月16日,最終受付日:2003年11月10日 別刷請求先:〒113-842 東京都文京区本郷2-1-13 順天堂大学小児外科 金山和裕 画像診断についての考察を含めて報告する.

症 例

症例は1歳の女児で,持続する発熱を主訴に前 医を受診し,胸腺および後縦隔の腫瘍性病変を指 摘され,当院へ紹介入院となった.既往歴,家族 歴に特記すべきことはなかった.入院後も持続性 の発熱を認めたが,呼吸器症状はなく,全身状態 は比較的安定していた.尚,全身の皮膚に異常は みられなかった.血液検査では軽度の炎症反応が 認められた以外に異常所見はみられず,各腫瘍マー カーの有意な上昇も認められなかった.

胸部単純X線:胸腺の腫大と右上肺野に異常陰影 を認めた、またこの部位に一致して、右第4肋

骨の溶骨性変化を認めた(Fig.1A). 胸部CT: び漫性に腫大した胸腺の内部に点状の石 灰化を認めた、右後縦隔にも同様に、43×23× 20mm大の腫瘍性病変がみられ、隣接する肋骨の 溶骨像が認められた.これらの病変はともに不 均一な造影効果を呈した、尚、肺野条件にて肺 炎像はなかった (Fig.1B).

胸部MRIも施行したが、CT所見を上回る質的情 報は得られなかった.その他,頭部,腹部,全身 骨などの精査において,異常所見は認めなかった.

以上より,胸腺あるいは後縦隔に発生した腫瘍 として,neuroblastoma,teratoma,Ewing sarcoma などが疑われた.しかし,小児科医,放射線科医 と合同で行ったtumor boardにて,CTでみられた 点状石灰化の所見よりLCHの可能性も示唆された. 仮にLCHであればこれは外科治療の対象外である. 従って,確定診断のための生検も,一期的切除を 考慮した開胸または胸腔鏡補助下ではなく,より



Fig.1 A : PA chest radiograph

The thymus is diffusely enlarged and a lesion suggestive of a tumor is seen in the right mediastinum with disappearance of the right fourth rib.

B: Axial CT image

TPunctate calcifications are present within the thymus. Enhancement of the two masses is unequal.



低侵襲な針生検が選択された,病理組織検査にて LCHの診断が得られたため(Fig.2),JLSGプロト コールに基づいて化学療法を開始,強度の副作用 を認めず経過している,治療開始より6ヵ月後に 施行した胸部CTにて,胸腺腫大の軽度改善と後 縦隔病変の著明な縮小が認められ,化学療法に対 する反応は良好であるといえる(Fig.3).

考察

LCHにおいては、現在、腫瘍性疾患としてのコ ンセンサスが得られているが、その本態はあくま で組織球の生理的、反応的な域を越えた異常増殖 である^{1,4)}.病態,診断についての詳細は他稿に 譲るが,外科的治療が根本的な治癒に繋がること はなく,確定診断のための生検もより低侵襲な手 技が望まれる.但し,本症例のように理学所見 (皮膚病変,多発性骨病変など)に乏しく,画像 上何らかの悪性腫瘍を疑われた場合,LCHと診断 するのはかなり困難である.悪性腫瘍を疑い,術 中迅速病理組織診にて確定診断後,一期的切除術 を施行するというプランにて,最初から開胸もし くは胸腔鏡補助下の生検法が選択される可能性は 高い.加えて,直視下に行った方が,針生検に比 べ確実かつ十分に検体を採取することができると



Fig.2 Histopathology of the mediastinal mass On H-E staining, there is an increase in cells characteristic of LCH. Staining with s-100 and CD1a is positive. Therefore this case was diagnosed as LCH.



- Fig.3 Radiological findings after six months of chemotherapy
 - A: Chest radiograph shows that the right mediastinal lesion has vanished, and the thymus is smaller.
 - B: Chest CT findings. The posterior mediastinal mass is markedly reduced in size and the thymus is also smaller.

いう利点もある.しかし、LCHに限って言えば、 これは患児にとって余計な侵襲である.LCHを第 一に考慮しなくとも鑑別診断に挙げることさえで きれば、まずは低侵襲な針生検を選択すべきであ り、この手技が困難で満足な検体が得られない場 合にのみ、open biopsyを選択すべきと考える.

本症例でLCHを疑い。minimally invasiveな生検 法を選択できたのは、CTで病変内に点状石灰化 (punctate calcification)を認めたことによる. 胸 腺内の点状石灰化とLCHとの関連性については. 1991年にOdagiriらが最初に報告しており5). その 後3年間で計4例が報告されている^{6,7)}. Heller らはこれらに自験例4例を併せた8例についての 考察をしており⁸⁾,皮膚生検によって診断し得た のは8例中7例で、1例のみが胸腺に対する針生 検を施行されていた⁷⁾. すなわち過去の症例の殆 どは、まず皮膚病変からLCHが示唆され、皮膚生 検によって確定診断するという流れであり、multisite typeとして胸腺に発生した病変を、LCHの診 断に直接応用したケースは少ないと思われる。本 症例は皮膚病変を有しておらず,診断へとアプロー チする情報は単純X線、CT、MRIなどの画像所見 のみであった.われわれ外科医にとって,LCHは 決して馴染みのある疾患ではないため、外科単独 ではなく小児科医、放射線科医と合同で画像を検 討することにより、LCHを示唆することができた のは意義あることと考えている.

以上の経験より我々は、小児においてび漫性 に腫大した胸腺内に石灰化を認めれば、LCHを考 慮すべきと考える。但し、胸腺に発生したLCHで あっても石灰化を認めない報告もあること^{9,10)}、 neuroblastomaなどの腫瘍性疾患でも内部に石灰 化を認めることがあること¹⁰⁾を踏まえると、LCH の画像評価はあくまで補助的診断で、確定診断は やはり病理組織学的検査に委ねられるべきであり、 これは他の腫瘍性疾患と同様である。

結 語

皮膚病変を有さず,悪性腫瘍との鑑別が困難で あった胸腺発生のLCHの1例を経験した.CT上 内部に点状石灰化を認めたことからLCHが示唆さ れ,低侵襲な針生検を選択することができた.

小児において, 腫大した胸腺内に石灰化を有し ていれば, LCHも考慮に入れて治療を進める必要 がある.

●文献

- 恒松由記子:ランゲルハンス細胞性組織球症.日本臨床別冊・免疫症候群(下巻),諏訪庸夫編, 大阪,日本臨床社 2000, p590-594.
- 2) 生嶋 聡,衣川直子,日比成美,他:小児ラン ゲルハンス細胞性組織球症に対する多施設共同 治療研究.日小血会誌 2002:16:135-142.
- 今宿晋作: Langerhans cell histiocytosis (LCH) の治療と今後の問題点. 日小皮会誌 2001;20: 107-110.
- Willman CL : Detection of clonal histiocytes in Langerhans cell histiocytosis : Biology and clinical significance. Br J Cancer 1994 ; 70 : 29-33.
- Odagiri K, Nishihira K, Hatekeyama S, et al : Anterior mediastinal masses with calcifications on CT in children with histiocytosis-X. Pediatr Radiol 1991; 21: 550-551.
- Sumner TE, Auringer ST, Preston AA : Thymic calcifications in histiocytosis X. Pediatr Radiol 1993; 23 : 204-205.
- Al-Ali F, Gooding CA, Jacques CJ : Calcified mass in anterior part of mediastinum caused by Langerhans cell histiocytosis. Am J Roentgenol 1994; 162: 467-468.
- 8) Heller GD, Haller JO, Berdon WE, et al : Punctate thymic calcification in infants with untreated Langerhans cell histiocytosis : Report of four new cases. Pediatr Radiol 1999; 29: 813-815.
- Eftekhari F, Shirkyoda A, Cangir A : Cavitation of a mediastinal mass following chemotherapy for histiocytosis. J Comput Assist Tomogr 1986 ; 10 : 130-132.
- Abramson SJ, Berdon WE, Reilly BJ, et al : Cavitation of anterior mediastinal masses in children with histiocytosis-X. Pediatr Radiol 1987; 17: 10-14.
- Wyttenbach R, Vock P, Tschappeler H : Crosssectional imaging with CT and/or MRI of pediatric chest tumors. Eur Radiol 1998; 8: 1040-1046.

症例報告

血管脆弱性を認めた Ⅱ型ゴーシェ病の1例

森 庸祐^{1,2)},森(山崎)有子^{1,2)},仲本なつ恵¹⁾,脇田 傑¹⁾,児玉浩子¹⁾, 柳川幸重¹⁾,上井義之³⁾

帝京大学小児科¹⁾,国際医療福祉大学附属熱海病院小児科²⁾,帝京大学小児外科³⁾

A Case of Gaucher Disease Type II with Fragile Vascular Vessels

Yosuke Mori^{1, 2)}, Yuko (Yamazaki) Mori^{1, 2)}, Natsue Nakamoto¹⁾, Suguru Wakita¹⁾, Hiroko Kodama¹⁾, Yukishige Yanagawa¹⁾, Yoshiyuki Kamii³⁾

Department of Pediatrics, Teikyo University School of Medicine¹⁾ Department of Pediatrics, International University of Health and Welfare Atami Hospital²¹ Department of Pediatrics Surgery, Teikyo University School of Medicine³⁾

Abstract Gaucher disease is a genetic disorder characterized by glucocerebrosidase deficiency and the accumulation of glucocerebroside in various tissues.

The patient was diagnosed as having Gaucher disease type II at the age of 12 months on the basis of her clinical features and laboratory findings, and subsequently treated with intravenous infusions of glucocerebrosidase. Although her hepatosplenomegaly was improved by the treatment, neurological degeneration was not. The maintenance of an intravenous route was necessary for parenteral nutrition and the administration of drugs. However, obstructions often occurred in the vessels that were being used for the infusions. Venograms of the patient's legs and arms revealed the obstruction of several vessels and the formation of collateral vessels, indicating the fragility of the vascular vessels. This fragility may have been caused by the accumulation of glucocerebroside in the vessels and the surrounding tissues, although these findings have not been previously reported in connection with Gaucher disease.

Keywords Gaucher disease, Venogram, Enzyme replacement therapy, fragile vascular vessels

緒言

ゴーシェ病は、糖脂質グルコセレブロシドを分 解するグルコセレブロシダーゼの遺伝的欠損によ り、グルコセレブロシドが分解されず、肝臓、脾 臓、肺、骨髄など諸臓器に蓄積し、様々な症状を 呈する先天性脂質代謝異常症である¹⁾.早期に発 症し、中枢神経症状を主とするⅡ型は重症型であ り,神経症状に対して酵素補充療法は無効といわ れている²⁾.

我々は、様々な画像所見を認め、また血管脆弱 性を示唆する所見を呈した II 型ゴーシェ病女児例 を経験した。ゴーシェ病と血管脆弱性について記 載した文献は、我々が検索した限りでは見当たら ず、貴重な症例と考え報告する.

原稿受付日:2003年9月29日,最終受付日:2003年11月20日 別刷請求先:〒413-0012 静岡県熱海市東海岸町13−1 国際医療福祉大学附属熱海病院小児科 TEL:0557-81-9171 FAX:0557-83-6632 E-Mail:mori-y@iuhw.ac.jp

症 例

現在2歳6ヵ月の女児.生後4ヵ月頃より発達 遅滞を認め、他院でフォローされていた.1歳0ヵ 月時、呼吸停止を伴う痙攣を主訴に当院に搬入さ れた.入院時、肝臓は右肋弓下鎖骨中線上6㎝, 脾臓は左肋弓下前腋下線上5㎝触知と腫大し、肝 機能障害、アンギオテンシン変換酵素(ACE)及 び酸フォスファターゼ(ACP)高値から、ゴーシェ 病が疑われ精査を行った(Table.1).その結果、 骨髄にゴーシェ細胞の存在を認め、またグルコセ レブロシダーゼ活性が低下していたことから臨床 症状とあわせ、Ⅱ型ゴーシェ病と診断した.現在、 人工呼吸管理,経管栄養、難治性神経症状に対す る対症療法及び酵素補充療法(イミグルセラーゼ 毎週投与)を行い入院加療中である.

画像所見

①腹部CT (Fig.1):著明な肝臓及び脾臓の腫大 を認めた.痙攣による体動が激しく,肝脾容積の 測定は不可能であった.肝生検を行ったところ肝 組織は、グルコセレブロシドの沈着したゴーシェ 細胞が約30%に認められたが、基本構築は保たれ ており、線維化は認めなかった.

②頭部CT (Fig.2):大脳は萎縮し,3ヵ月後の CTでは進行傾向だった.大脳の萎縮は,原疾患 によるものか,繰り返す痙攣による低酸素血症の 影響かは不明である.

③長管骨単純レントゲン(Fig.3):入院経過中, 右大腿骨近位骨幹部,右大腿骨顆上部,左上腕骨 近位骨幹部と次々に骨折を生じ,ゴーシェ病の骨 症状と考えられた.

④静脈造影(Fig.4~6):本症例は、永続的に酵 素補充療法が必要であること、難治性の痙攣に対 し抗痙攣薬の持続投与が必要であることなどか ら、常に血管確保が必要な状態であった.しかし、 中心静脈に留置した血管は次々と容易に閉塞し た.Fig.4に左右上腕~鎖骨下静脈造影を示す. 上腕静脈は途中で閉塞し側副血管の増生が顕著で あった.右大腿静脈~下大静脈もカテーテル留置 により閉塞(Fig.5a)した.その後、右大腿静脈 の途中までを利用し留置カテーテルを挿入したと ころ数週間で、Fig.5bに示すように血管壁が粗雑

Table.1

[Cell	Blood Count]	[Bone Marrow]			
Hb	$12.5 \mathrm{g/dl}$	Gaucher cells $(+)$			
Plt	$12.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$				
		[Glucocerebrosidase activity]			
Bloc	od Chemistry]	10.5nmol/hr/mg protein/hr			
AST	184 IU	(12.8% of the control level)			
ALT	34 IU				
LDH	1586 IU	[Gene analysis]			
CK	1299 IU	L444P / ?			
ACE	86.3 IU/1/37°C				
ACP	105.0 IU				

な状態となった, Fig.6に経時的左大腿静脈造影 を示す.大腿静脈が閉塞し,側副血管が増生され ていく過程が良くわかる.

考察

Ⅱ型ゴーシェ病は無治療での寿命は2歳といわ れている重症型で,現在日本で生存し治療されて いる症例は,自験例³⁾を含む数例程度⁴⁾にすぎな い.また,同じⅡ型ゴーシェ病でも,症状の重症 度に差が見られ,症状の詳細についても不明の点 が多い.

骨症状は、骨髄にゴーシェ細胞が浸潤・蓄積す ることにより起こり⁵⁾、長管骨の病的骨折や大腿 骨頭の無腐性壊死、脊椎圧迫骨折などが見られる. 骨症状は一般にⅠ型、Ⅲ型に特徴的な症状と言わ れており^{1,6)}、酵素補充療法により臨床所見、画 像所見の改善が認められる⁷⁾.しかし、Ⅱ型は症 状が重篤で、骨症状を発症する前に死亡すること が多く、その結果、骨症状の報告が少ないと考え られる.本症例では認められており、病態からは Ⅱ型でも充分起こりえる合併症と推察された、本 症例は3度目の骨折後、イミグルセラーゼの増量 投与とビスホスホネート系骨代謝改善薬であるア レンドロン酸ナトリウム水和物の投与を開始し た、それ以後骨折は認めていない.

また、本症例で容易に血管が閉塞することから、 その理由について検討した. IVHカテーテルの太さ や材質に問題があるのではないかと考えたが、新 生児・未熟児によく利用される28GのPIカテーテル の留置でも、血管の閉塞をきたした. 投与薬剤と の関係も検討したが、イミグルセラーゼの投与時 期には関係なく血管の閉塞を認めた.また、浸透

38 日本小児放射線学会雑誌



Fig.1 Abdominal CT Abdominal CT shows severe hepatosplenomegaly.



Fig.2 Brain CT Brain CT shows progressive brain atrophy. a: 12 months old b: 15 months old





alu

Fig.3 Bone X-p Pathologic fractures of femur and humerus were accepted in the X-ray.

- a: Right femur
- b: Left humerus



Fig.4 Venogram (Branchial veins~Subclavian vein) 21months old Venograms of the arms reveals the obstruction of several vessels and the formation of collateral vessels.





b:24 months old

Venogram of the right femoral reveals the obstruction of several vessels and the formation of collateral vessels.



a:21 months old Fig.6 Venogram (Lift femoral vein)

b:23 months old

c:24 months old

Venogram of the left femoral reveals the obstruction of several vessels and the formation of collateral vessels.

1)

圧の高い抗痙攣剤の持続投与や、高カロリー輸液 が原因と考え、通常維持輸液のみにした時も同様 に血管の閉塞を認めた.これらのことから、投与 薬剤には関係なく、ゴーシェ病の血管自体に脆弱 性の問題があるのではないかと考えられた.我々 は、血管周囲組織にグルコセレブロシドが沈着し、 血管強度が低下するため脆弱になるのではないか と推察している.今後、本症例の血管確保を静脈 切開で行う際には、一部組織を採取し血管及び周 囲組織の病理を検討する必要があると考えられた.

本論文の要旨は第39回日本小児放射線学会 (2003年6月,東京)で発表した。

謝辞:遺伝子解析をはじめ多くの丁寧なアドバイ スを下さり、本症例に携わっていただきました東 京慈恵会医科大学小児科井田博幸先生に深謝申し 上げます。

●文献 Beutler E, Grabowski GA : Gaucher disease. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Desease(8ed) VolⅢ ED by Scriver CR Beaudet

- Metabolic and Molecular Bases of Inherited Desease(8ed), Vol III, ED by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. New York, McGraw Hill, 2001, p3635-3668.
- 2) 井田博幸:先天代謝異常症に対する酵素補充療法 の最近の進歩.日本小児科学会雑誌 2002;106: 337-349.
- 3) 山崎有子,森 庸祐,志賀勝秋,他:痙攣のコントロールに難渋するゴーシェ病Ⅱ型の女児例.日本先天代謝異常学会雑誌 2002;18:139.
- 4) 井田博幸, 伊東 建, 衛藤義勝: 神経型Gaucher 病の臨床症状, 遺伝子変異及び治療. 小児科 2000; 41: 57-64.
- 5) Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ, et al : Enzyme Replacement Therapy for Gaucher Desease : Skeletal Responses to Macrophagetargeted Glucocerebrosidase. Pediatrics 1995 ; 96 : 629-637
- 田原卓浩: Gaucher病. 小児内科 2003;35(増 刊):472-477.
- Hermann G, Pastores GM, Abdelwahab IF, et al: Gaucher disease : assessment of skeletal involvement and therapeutic responses to enzyme replacement. Skeletal Radiol 1997 ; 26 : 687-696.