Journal of Japanese Society of
Pediatric Radiology

JJSPR
VOL.24 NO.1
2008

Edited by
Editor in Chief : Kimio Kanegawa, M.D.
Editorial Board :
Hitoshi Yoda, M.D. Masataka Higuchi, M.D.
Osamu Miyazaki, M.D. Tadaharu Okazaki, M.D.
Takeshi Mouri, M.D. Tatsuo Kono, M.D.

CONTENTS

Special Articles

1. MRI for reading mind : An fMRI study of recognition of self and others ..... Yoshiya Moriguchi 3
2. Prenatal diagnosis using fetal MRI ..... Hirokazu Yorioka, et al. 11
3. Ultrasound diagnosis of the fetus ..... Haruhiko Sago 18
4. Up-to-date fetal neuroimaging ..... Ritsuko K. Pooh 24

General Remarks

Utility of coronary MR angiography and myocardial MR imaging for patients with Kawasaki disease ..... Atsuko Suzuki 34
Imaging diagnosis of acute encephalopathy in childhood ..... Masashi Mizuguchi 42
Practice of pediatric nuclear cardiology ..... Kensuke Karasawa 51

State of the Arts

Symmetrical central tegmental tract (CTT) lesion on MR imaging in children — preliminary study ..... Shoko Yoshida, et al. 60
Reduced regional cerebral blood flow in patients with Kawasaki disease detected with ^{99m}Tc-HMPAO brain SPECT ..... Toshiyuki Hikita, et al. 67

Case Report

The reversal sign on CT of hyper-acute diffuse traumatic brain swelling in an infant ..... Reiichi Ishikura, et al. 73

日本小児放射線学会雑誌

Journal of Japanese Society of
Pediatric Radiology

JJSPR
VOL.24 NO.1
2008

目　　次

特集　**第43回日本小児放射線学会シンポジウムより**
勃興しつつある新たな画像診断

1. 心をみるMRI：fMRIを用いた自己・他者理解の研究を通じて……守口善也　…3
2. 胎児MRIによる出生前診断 ……依岡寛和，他 …11
3. 周産期医療における超音波診断 ……左合治彦 …18
4. 胎児中枢神経系画像診断の最新情報 ……夫　律子 …24

総説　**第43回日本小児放射線学会：特別講演，教育講演より**

川崎病におけるMRIの有用性 ……鈴木淳子 …34
小児における脳症の画像診断 ……水口　雅 …42
小児心臓核医学検査の実際 ……唐澤賢祐 …51

原著論文

小児の頭部MRIにおける中心被蓋路（central tegmental tract；CTT）病変
－予備的検討 ……吉田昌子，他 …60
脳血流SPECT（^{99m}Tc-HMPAO）による川崎病の脳血流異常についての検討
……疋田敏之，他 …67

症例報告

超急性期外傷性び慢性脳浮腫におけるreversal sign on CT ……石藏礼一，他 …73

日本小児放射線学会　平成19年度第2回理事会議事録 ……78
日本小児放射線学会雑誌投稿規定 ……81

第43回日本小児放射線学会シンポジウムより
特集 勃興しつつある新たな画像診断

1. 心をみるMRI：fMRIを用いた自己・他者理解の研究を通じて

守口善也
国立精神・神経センター　精神保健研究所　心身医学研究部

MRI for reading mind : An fMRI study of recognition of self and others

Yoshiya Moriguchi

Department of Psychosomatic Medicine, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

Abstract

Alexithymia, proposed as a common personality trait in psychosomatic patients, is characterized by difficulty in identifying and describing the feeling of the self. On the other hand, alexithymia has also been found in a broad spectrum of psychiatric disorders featured by a dominant disability of recognition of others' mental states or intentions, suggesting common (neural) components of representing self and others. Using fMRI, we investigated the neuronal basis of 1) mentalizing, 2) empathy (observing and judging others' pain), and 3) the mirror neuron system in alexithymia. The results from the mentalizing study showed an attenuation of activity within the right medial prefrontal cortex (MPFC) in the group with high alexithymia. Across subjects, activity within the MPFC correlated positively with the mentalizing score and, most prominently, the 'perspective-taking' score. In the pain-perception study the alexithymia group showed attenuation of cerebral activity within the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), dorsal anterior cingulate cortex (dACC), dorsal pons and cerebellum in response to painful pictures. Furthermore, alexithymic participants scored lower on the pain ratings and on the scores related to mature empathy. The alexithymia group showed rather stronger activity in mirror neuron network, suggesting that individuals with alexithymia incline to a more basic level of understanding of others' intentions. Together these studies highlight a common neural component supporting the understanding of the self and others.

Keywords：**Alexithymia, fMRI, Mentalizing**

fMRIについて

現在，磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging：MRI)が，脳神経疾患の診断・治療に多く利用されている．生体は約70％が水分で，脂肪を含めると約90％であるが，MRIは人体を強い静磁場(通常1.5～3T)におき，それにRF(radiofrequency)パルスと呼ばれる電磁波を加え，水および脂肪を構成する水素原子核を共鳴させることで画像化するものである．

近年の画像技術の進歩により，このMRIを用いて，脳内の構造のみならず，神経活動を画像

化する手法が普及しつつある．特に機能的磁気共鳴画像法（fMRI）は，高い時間分解能と空間分解能をもち，比較的安全な検査法とされている．fMRIは，BOLD（Blood Oxygen Level Dependent）効果と呼ばれる原理を利用し，脳の賦活化された領域で血流が変化したことによる磁化率変化を捉えている．以前より，単光子放射型断層撮影（single photon emission computed tomography : SPECT）や陽電子放射断層撮影（positron emission tomography : PET）などが神経活動評価に用いられていたが，fMRIは，放射性物質や造影剤を使うことなく，一般的に普及しているMRI装置にて非侵襲的に検査可能であり，PET，SPECTに比して時間・空間分解能（解像度）が高く，また反復測定が容易であるというのが最大の特長である．

一方S/N比が小さく，静磁場強度が1.5Tの場合で2～3％程度のMRI信号値の変化により脳賦活を描出しなければならないことが短所としてあげられる．また，時間分解能は測定している対象が血流変化であるため秒単位であり，Magnetoencephalography（MEG）やEvent-Related Potential（ERP）といったミリ秒単位の分解能のものには及ばない．また，拍動や体動などによるアーチファクトや，副鼻腔の含気と接することによる磁化率アーチファクトのため，眼窩前頭野，前/下内側側頭葉などの部分は撮像が困難なことがある．また，PETが血流を直接測定しているのに対し，fMRIでは血流の変化をBOLD効果を用いて間接的に測定している点が挙げられる．

fMRIの原理

fMRIの原理であるBOLD（blood oxygen level dependent）効果は，1990年にOgawaらによって発見された[1)]．血液中には，酸素と結合したヘモグロビン（酸化型ヘモグロビン；Oxy-Hb）と，結合していないヘモグロビン（還元型ヘモグロビン；Deoxy-Hb）が存在する．Deoxy-Hbは常磁性体で，周囲の組織との間に磁場不均一性を生じ（T2*緩和を促進），MRIの信号を低下させる．安静時では，脳内の静脈血にあるDeoxy-Hbにより，賦活時に比べ相対的にMRの信号が低下している．ここで，被験者がなんらかの感覚的な刺激を受けるなどして，相応する神経細胞群が賦活され，課題を実行したりすると，局所の動脈血が増加する．その際，血流の増加に対して，酸素消費量の増加は少ないため，毛細血管～静脈では相対的にDeoxy-Hbが減少する．よって局所の信号強度が増加し，賦活脳部位が画像化できる．MRI撮像の方法としては，高速撮像法のひとつのEPI（echo planar imaging）法を用いることにより，全脳の3次元のT2*強調画像が数秒ごとという高い時間分解能で得られる．

医学領域でのfMRIを用いた測定の実際

先述の通り，fMRIは，ある刺激を受けた時や課題施行時の局所の脳賦活に伴う血流増加を間接的に測定するものである．その際に，患者群と健常者群のfMRIデータを統計的に比較することにより，疾患に関わる脳局在・脳機能異常に迫ることが可能である．多くは，①ある課題・刺激を処理する能力が低下しているため活動が過剰になる，あるいは低下する②正常とは違う系統によって処理している，ことなどを示し，脳機能の局在理論をもとに考察することが多い．

測定のデザインとして，瞬間的な施行ごとの脳活動の変化を測定する事象関連デザイン（event-related design），および，従来PETなどでも使用されてきたデザインとして，ある一定時間に事象を集合させたblockごとの脳活動の状態を測定するブロックデザイン（block design）がある．

また，どのような統計的な比較をするかについては，categorical design（subtraction），parametric design，factorial designの3種がある．categorical designは最も基本的な方法で，課題条件とコントロール条件間で信号値の差をみるものである．parametric designでは，認知的/運動的要因を施行において連続的に変化させ，そのパラメータとMR信号との相関を検討する．Factorial designは，例えば相互作用をみる2×2 ANOVA modelなど，あるひとつの要因が他の要因に対して及ぼす影響などの評価に用いられる．

fMRIのデータ解析については，現在もっとも多く使われているのがSPM（Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK）というフリーウェアである．SPMはMATLAB（Mathworks社）という行列計算ソフトのマクロとして開発されたも

ので，MATLABが動作可能な環境であればOSを問わず使用可能である．解析の流れは，各スキャンごとの位置ずれを補正し（Realignment），個々人で異なる脳の形状を，標準脳（Montreal neurological institute（MNI）template）に変換する（Normalization）．S/N比を改善するためにfilterによってなめらかな画像にし（Smoothing），数秒ごとのtime courseに沿った，全脳の，複数個のEPI画像のseriesを得る．Seriesは，各ボクセルvoxel（脳を数㎜ごとに空間的に小さく区切った単位）ごとに検定が行われ，課題・刺激に相応して活動すると仮定したデザイン（Design matrix）に沿って，統計的に有意にBOLD信号の変動がある部位が脳賦活部位として描出される．

fMRIを用いた研究例 ー自己の情動認知の障害における，他者理解について

研究の背景

自己・他者の心を理解することは，臨床的に非常に重要なことである．例えば，自己の心の理解は，内省や心理療法の基礎であり，情動の制御やストレスコーピングに不可欠である．さらに，他者の心の理解は，社会的・対人関係的なコミュニケーションを保つためになくてはならないものであり，メンタルヘルスの立場からも重要な認知的スキルである．そして，こうした能力の欠如は，精神科的・心身医学的な疾病の発症・維持・憎悪に関与していると推察される．

アレキシサイミア[2]は，心身症に関わる性格特性として臨床的に提唱された概念で，自己の感情の気づきや表象の困難という，自己の情動処理障害を特徴とするものである．このアレキシサイミアを伴った精神・心身疾患を有する患者は，心理療法に抵抗性のあることが知られている．アレキシサイミアは，健常群より患者群の方がその傾向が高く，情動処理の障害を通じて，心身の症状の発症・憎悪に関わっているとされる．アレキシサイミアは，自己表象に関わる概念であるが，他方，さまざまな精神疾患には他者表象の障害も認められる．特に，自閉症スペクトラム群では，「心の理論」のような他者の心的理解の障害が顕著に認められるとされ[3]，さらに統合失調症，境界例，サイコパスなどの疾患群においても，心の理論や共感などの他者理解のコンポーネントが障害されていることが報告されている[4]．

一方，自己・他者の理解の障害を統合的に考えると，自分を理解するということと他者を理解するということには，何らかの共通項があることが概念的に予想できる．また最近では，さまざまな他者表象が自己の相応するニューラルネットワークの一部を用いて行うということが報告され（特にミラーニューロン[5]やshared representation[6]），自他表象の共通の神経基盤があることがわかる．発達心理学・乳幼児精神医学などが現在到達している成果からは，自己・他者認識の形成は表裏一体と考えられる．以上より，アレキシサイミアの形成には他者理解・表象能力の障害の関与も推察される．そうした推察は，アレキシサイミアにおける表情認知の障害，他者理解の障害を特徴とする疾患群（ASD，統合失調症，境界例，サイコパスなど）における高アレキシサイミア傾向などからも支持される[4]．

アレキシサイミアの傾向を測定する質問紙（TAS-20）を用いた研究では，10歳代から30歳代まで，年齢が進むに従ってその得点が減少していくことが示され[7]，自己の感情の気づきや表象，そしてそれに関連したアレキシサイミアの形成は，発達的な要素を含むものであることが予想される．よって，発達における自己・他者の表象の形成過程を考えれば，アレキシサミアにおける他者理解の障害も考えられる．このことについて検討をすることは，ひいては自己と他者の理解の共通項がどのような要素によって成り立っているかを指し示すものとなると考えられる．

ここでは，アレキシサイミアにおけるさまざまな他者理解（心の理論，共感，ミラーニューロン）の神経学的基盤を探ることによって，自他の認識の共通の基盤がどのような要素によって成り立っているのかについて検討した．

方法

この研究の実施に際しては，国立精神・神経センターの倫理委員会の承認を得ており，さらに被験者に十分な説明のもと，インフォームドコンセントを得て行った．

被験者

まず，310人の健常大学生に，自記式質問紙Toronto Alexithymia Scale（TAS-20[8,9]）を施行した．その中で，アレキシサイミアに関してなるべく大きい分散を得るように，上位25％（得点＞60，n＝20），下位25％（得点＜39，n＝18）を選び，この38人に対してfMRI，各種自記式質問紙（下記），そして構造化面接［modified edition of the Beth Israel hospital psychosomatic questionnaire（SIBIQ[10]下記参照），the mini international neuropsychiatric interview（MINI[11]）］を施行した．すべての被験者はMINIにて心身の疾病を持たないことが確認され，さらにSIBIQにてアレキシサイミアの有無に関して面接にて確認し，SIBIQとTAS-20の得点の著しい乖離がある被験者群（高いTAS-20で低いSIBIQの4名，及び低いTAS-20で高いSIBIQの4名）を除外し，グループ間比較の検定においては，この2グループ［アレキシサイミア（n＝16 ALEX）とコントロール（n＝14 NALEX）］を用いた．

心理評価尺度

アレキシサイミアの評価尺度としては，自記式のものとして，TAS-20[8,9]（日本語版[7,12]）を選択した．これは20問からなり，5段階のLikart scaleで評価され，3つの下位尺度を有する．構造化面接としてはSIBIQを施行した．これはthe Beth Israel hospital psychosomatic questionnaire[13]を基にして，心身症の疾病を有する被験者にその症状への気持ちを訪ねてスコア化していくものである．原版のSIBIQは患者群を対象とするものであるので，本研究においては，健常群にも適応できるように，本人が体験したライフイベントでの気持ちをインタビューする形式に改変した．アレキシサイミアに精通した験者がインタビューした上で，自己の情動の認知・表出に関する能力に関する12項目において7段階の評価を行い，その合計得点（アレキシサイミア傾向）を求めた．

共感性の尺度としては，The interpersonal reactivity index（IRI[14]；日本語版[15]）を使用した．以下の4つの下位尺度よりなる．1）empathic concern（他者への共感的関心），2）perspective taking（他者の視点を取得する），3）fantasy（想像性），4）personal distress（個人的苦痛：他者の苦悩へのネガティブな反応）．1）と2）は，より理想的な対人関係に関連するとされる．

fMRI

アレキシサイミア（n＝16 ALEX）とコントロール（n＝14 NALEX）の被験者を対象にfMRIを用いて，他者理解に関わる3つの課題での脳賦活を測定した．MRIは1.5-T Siemens Magnetom Vision Plus Systemを用い，BOLDの原理を用いて，gradient echo-planar imaging（EPI）の時系列データを得た．同時に構造画像をmagnetization-prepared rapid gradient echo（MPRAGE）sequence（TE/TR, 4.4/11.4 ms；flip angle, 15 degree；acquisition matrix, 256 × 256；1 NEX；FOV, 31.5 ㎝；slice thickness, 1.23㎜）を用いて撮像し，被験者の脳画像データの解剖学的標準化に用いた．課題画像・アニメーション・動画の提示にはblocked designを用い，解析にはSPM2を使用した．

＜課題1＞他者理解（「心の理論」）課題（[16]参照）

他者の心の動きを類推したり，他者が自分とは違う信念を持っているということを理解したりする機能を，「心の理論（Theory of Mind）」「mentalizing」という[17]．大小2つの三角形がまるでヒトの様にお互いに交流を持ちながら動くという無声のアニメーションを提示し，被験者には，2つの三角形がお互いに何を考え，何をしているのかというように三角形の内面的な意図・考え・気持ちなどを推察しながら見てもらう[18]．fMRI施行後，撮像中にどんなことを考えたかインタビューし，三角形の意図のくみ取りの度合いをスコア化した．コントロール課題には，2つの三角形が相互交流なくランダムに動くアニメーションを用いた．

EPIの撮像パラメータは，TR 4000 ms；TE 60 ms；flip angle 90度；in-plane resolution 3.44×3.44㎜；FOV 22㎝；64×64 matrixで，4㎜のgaplessスライスで，120個の全脳のEPI画像を得た．

＜課題2＞古典的ミラーニューロン課題（[19,20]参照）

ミラーニューロンは，サルのF5（ブローカ・腹側の運動前野に相当）で当初見いだされ，自分が運動するときに活動するだけでなく，ヒトが行う同じ運動を見ているときにも共通して活動する神経で[5]，相手の運動制御の内的な状態を，自分の運動の表象を使ってリハーサルすることで推定して模倣し，他者の行動の意図の理解の基礎となっ

ている可能性が考えられている．課題としては，ペンやコップといった日用品に手を伸ばしてつかもうとする動画を受動的に注意深く見てもらうという課題である[20]．コントロール課題は，同じ画面上の配置に，課題と同じスピードで動くマジックハンドの動画を使用した．撮像パラメータは課題1と同様である．

＜課題3＞他者の痛みへの認知的共感課題([21]参照)

日常生活で起こりうる範囲で，登場人物（の手や足）が何らかの痛み（機械的・温度的・圧力的）を受けているカラー写真[22]を提示し，それがどの程度痛いかを4段階でスケーリングしてもらうというものである．コントロール課題には，手足と物体の位置関係は同じであるが，痛みを全く受けていない画像を用いた．撮像のパラメータはTR 4000 ms ; TE 40 ms ; flip angle 90度 ; in-plane resolution 3.44 × 3.44 ㎜ ; FOV 22 ㎝ ; 64 × 64 matrixで，3㎜（0.3㎜ gap）のスライスで，208個の全脳のEPI画像を得た．

結果

＜課題1＞

他者理解（心の理論）に関わるアニメーション課題においては，アニメーションの三角形の意図のくみ取りのスコアは，ALEX群の方が有意に低かった（「意図性」NALEX平均17.2（標準偏差1.9）＞ALEX 14.9（3.5），T＝2.31, p＝0.030：「適切性」NALEX 9.5（1.7）＞ALEX 7.9（1.9），T＝2.34, p＝0.026）．コントロール課題とfMRIで脳活動を比較すると，ALEX，NALEXの2群に共通して，内側前頭前野，側頭－頭頂結合，側頭極・扁桃体周囲に有意な活動が見られ，従来の報告と一致した（**Fig.1a**）．さらにグループ間で比較すると，ALEXにおいては，内側前頭前野の賦活低下がみられた（**Fig.1b**）．さらにこの部位の脳活動はIRIのperspective-takingと正の関係を認めた（**Fig.1c**）．

＜課題2＞

ミラーニューロン課題においては，コントロール課題と比較すると，前運動野，あるいは頭頂葉をはじめとするミラーニューロン関連領域の賦活が見られた（**Fig.2a, b**）．ALEXではこの領域はNALEXに比して，むしろより賦活しており（**Fig.2c**），その脳活動はIRIのperspective-takingとは負の相関を示していた（**Fig.2d**）．

＜課題3＞

他者の痛み画像に対する認知的評価の課題に関

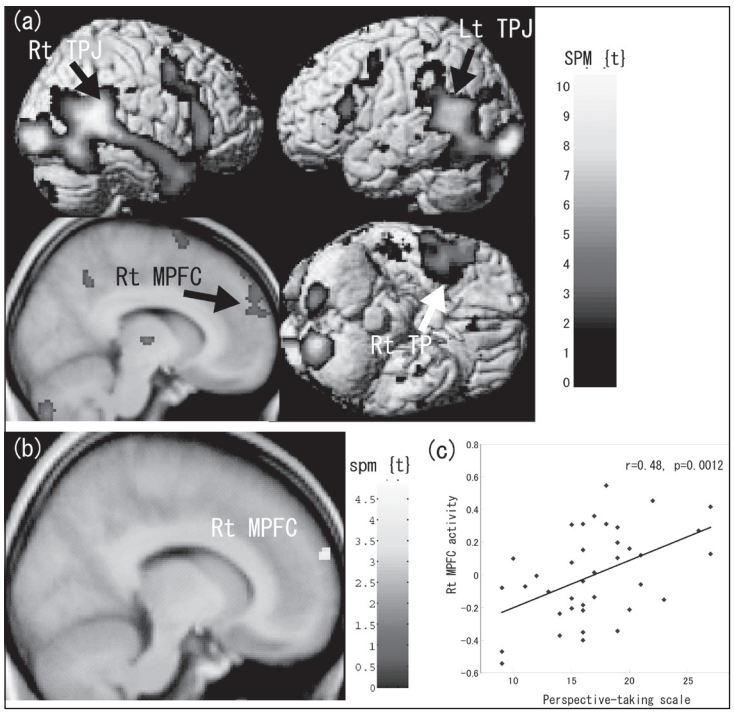


Fig.1
Brain activation in response to a mentalizing task and its attenuation in alexithymia (adapted from[16])

a : Brain activation in response to a mentalizing animation task.
MPFC : medial prefrontal cortex
TPJ : temporo-parietal junction
TP : temporal pole

b : Lower neural activation of MPFC in alexithymia group.

c : Positive correlation between neural activity in MPFC and perspective-taking scores.

しては，ALEXの方が，NALEXに比べて痛みを有意に低く評価していた．(NALEX 平均23.8 (標準偏差3.0)，ALEX 21.0 (4.3)，T＝2.08, p＜0.05)．fMRIを用いて，課題に対する脳活動を，コントロール課題に対するそれと比較すると，背側前帯状回，島前部，中/下外側前頭前野，中心溝後部(1次感覚野)，下頭頂葉（2次感覚野)，視床，脳幹（橋背部/中脳)，小脳など，実際に自己が痛みを受けているようなpain matrixにおいて脳賦活が認められた（**Fig.3a**)．そのpain matrixの中で，ALEXでは，NALEXに比して，前帯状回，背外側前頭前野などのより認知的で実行的な情動処理の領域における機能低下が認められた（**Fig.3b**)．島皮質/下前頭野など情動に関わりの強いところは，逆に脳活動はALEXでより亢進していた(**Fig.3c**)．

考察

ここでは，臨床的な知見から得られた概念のひとつで，自己の情動の認知・表出の障害であるアレキシサイミアを自己認知の障害の一つのモデルととらえ，アレキシサイミアを対象に様々な他者理解のコンポーネント（心の理論，共感，ミラーニューロン)の神経学的基盤を探ることによって，自他の認識の共通の要素について検討した．まず，心の理論課題においては，アレキシサイミアではスコアが有意に低く，mentalizingの機能低下があることがわかり，さらにその機能低下は右の内側前頭前野の脳活動の相対的低下によって表現され，さらに同部位は，perspective-takingの能力と最も関係があった．これは，自己・他者認知の共通のコンポーネントを表していると考えられる．従来の報告からも同部位が自他の認識・区別などに関わっている知見があり[17]，本研究でこの部位がperspective-taking得点と相関があったことは，きわめて妥当なことと考えられる．自己，及び他者の心を表象することは,「自分とは一端離れた視点perspectiveを持つ」点において共通しており，つまり，自己の認知の障害（アレキシサミア）は，自己の「客体化」および「メタ認知metarecognition」の障害に含まれるのではないか，と考えることもできよう．

他方，ミラーニューロン課題に関しては，より活動が低下していた．ミラーニューロンは，観察された他者の動作と，脳内の自己の動作に関するネットワークを重ね合わせることによる，模倣のメカニズムによる他者理解であり，自他の区別を

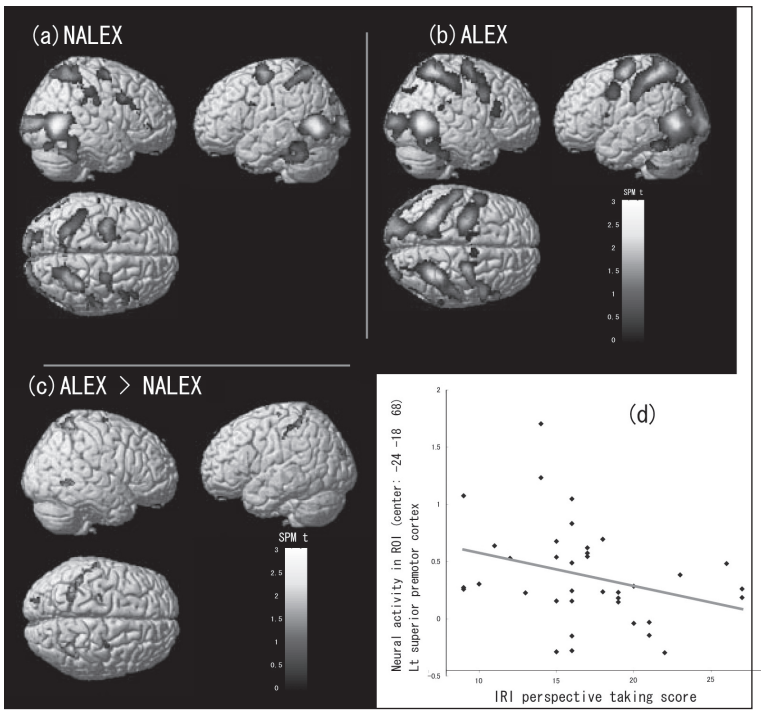


Fig.2
Brain activity regarding mirror neuron system in alexithymia (adapted from[19])

Neural activity during observation of movies of goal-directed hand movement in (a) control group and (b) alexithymia group (premotor and parietal cortex)
c : Increased neural activity in premotor and parietal cortices in alexithymia group.
d : Negative correlation between neural activity in the left premotor cortex and perspective-taking scores.

つけるという点は問題にせず，より原始的なものであると思われる．アレキシサイミアで，この古典的ミラーニューロンのような，自他をオーバーラップさせる，より原始的・生物学的な他者理解のメカニズムに頼りがちであるということは，前述のperspective-taking，あるいはメタ表象のような，より自他の区別をつける認知的能力とは異なるものと考えられる．さらに，この領域の脳活動がperspective-takingとは負の相関を持つことから考えても，この古典的ミラーニューロンが，発達段階において，前述のmentalizingの能力を獲得するための前駆体とは成り得るが，より原始的な他者理解のコンポーネントであることが推察される．

fMRIを用いた痛みに対する認知的な共感に関しては，大変興味深いことに，他者の痛みの画像を観察した場合，自分が痛みを受けていなくても(感覚野をも含む)自分が痛みを受けたときに活動するネットワーク(pain matrix)が作動することが認められた．これは自他の表象の共通項（shared representation）を表していると考えられる．アレキシサイミアのグループでは，登場人物が受けている痛みの評価点数が低く，痛みに関する共感機能の何らかの低下があることがわかる．さらにfMRIを用いたグループ比較では，アレキシサイミアにおいては，pain matrixの中でより認知的な領域においての脳活動の低下が認められた．アレキシサイミアは時に日本語で「失感情症」と訳されるが，決して無感情といったものではなく，感情の同定や表現などに関わるより認知的な障害であると考えられる．

結論

アレキシサイミアを対象に，他者理解に関わる課題を用いて脳機能画像研究を行った．自己，及び他者の心を表象することは，自分とは一端離れた視点perspectiveを持つ必要がある点において共通しており，アレキシサミアにおける自己の客体化およびmetacognitionの障害が示唆された．さらに，認知的な，とりわけ実行機能・感情の制御に関する領域の活動低下も認め，アレキシサミアには，神経学的にも種々の他者の認知障害の関与が示唆された．自己・他者の理解の障害は相互に密接に関係しており，その共通項はより心身症や精神障害に重要な意味を持っている，と考えられた．

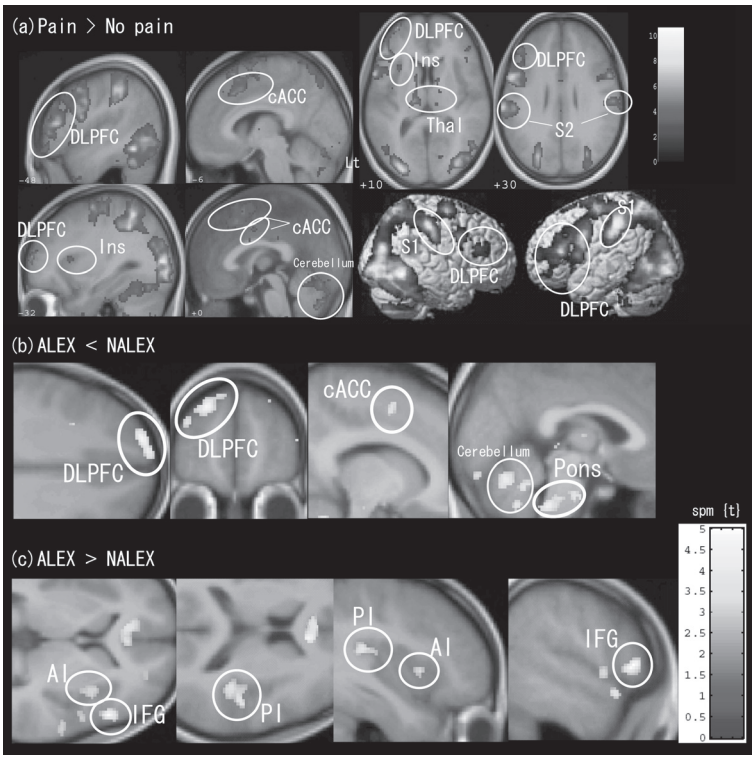


Fig.3
Brain activation during observing and judging of pictures depicting persons under painful conditions (adapted from[21])

a : Brain activation during observing and judging of pictures depicting persons under painful conditions
b : Brain regions showing decreased activation in alexithymia
c : Brain regions showing increased activation in alexithymia
DLPFC : dorsolateral prefrontal cortex
Ins : insula
AI : anterior insula
PI : posterior insula
IFG : inferior frontal gyrus
Thal : thalamus
cACC : caudal anterior cingulate cortex
S1: primary sensory cortex
S2 : secondary sensory cortex

脳機能画像解析は，認知心理学的・実験心理学的手法を用いて，ある課題に応じて変化する脳活動を解析することが可能であり，脳の局在論，従来の研究結果との異同などを解釈の根拠にする．小児にも場合によって適応可能であり，また行動や表現型にはない変化も捉えられることがある．臨床的応用も一部で行われているが（脳外科術前評価など），まだ発展途上で，今後の課題である．

●文献

1) Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al : Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci USA 1990 ; 87 : 9868-9872.
2) Sifneos P : Short-term psychotherapy and emotional crisis. Cambridge, MA : Harvard University Press ; 1972.
3) Frith U : Social communication and its disorder in autism and Asperger syndrome. J Psychopharmacol 1996 ; 10 : 48-53.
4) Decety J, Moriguchi Y : The empathic brain and its dysfunction in psychiatric populations : implications for intervention across different clinical conditions. Biopsychosoc Med 2007 ; 1 : 22.
5) Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, et al : Premotor cortex and the recognition of motor actions. Brain Res Cogn Brain Res 1996 ; 3 : 131-141.
6) Decety J, Sommerville JA : Shared representations between self and other : a social cognitive neuroscience view. Trends Cogn Sci 2003 ; 7 : 527-533.
7) Moriguchi Y, Maeda M, Igarashi T, et al : Age and gender effect on alexithymia in large, Japanese community and clinical samples : a cross-validation study of the Toronto Alexithymia Scale（TAS-20）. Biopsychosoc Med 2007 ; 1 : 7.
8) Bagby RM, Parker JD, Taylor GJ : The twenty-item Toronto Alexithymia Scale-I. Item selection and cross-validation of the factor structure. J Psychosom Res 1994 ; 38 : 23-32.
9) Bagby RM, Taylor GJ, Parker JD : The Twenty-item Toronto Alexithymia Scale-II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. J Psychosom Res 1994 ; 38 : 33-40.
10) 有村達之，小牧元，村上修二，他：アレキシサイミア評価のための日本語改訂版Beth Israel Hospital Psychosomatic Questionnaire構造化面接法（SIBIQ）開発の試み．心身医学 2002 ; 42 : 259-269.
11) Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al : The Mini-International Neuropsychiatric Interview（M.I.N.I.）: the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry 1998 ; 59 Suppl 20 : 22-33 ; quiz 4-57.
12) 小牧　元，前田基成，有村達之，他：日本語版The 20-item Toronto Alexithymia Scale（TAS-20）の信頼性，因子的妥当性の検討．心身医学 2003 ; 43 : 839-846.
13) Sriram TG, Pratap L, Shanmugham V : Towards enhancing the utility of Beth Israel Hospital Psychosomatic Questionnaire. Psychother Psychosom 1988 ; 49 : 205-211.
14) Davis MH : Measuring individual differences in empathy : Evidence for a multidimensional approach. Journal of Personality and Social Psychology 1983 ; 44: 113-126.
15) 明田芳久：共感の枠組みと測度－Davisの共感組織モデルと多次元共感性尺度（IRI-J）の予備的検討．上智大学心理学年報 1999 ; 23 : 19-31.
16) Moriguchi Y, Ohnishi T, Lane RD, et al : Impaired self-awareness and theory of mind : an fMRI study of mentalizing in alexithymia. Neuroimage 2006 ; 32 : 1472-1482.
17) Frith U, Frith CD : Development and neurophysiology of mentalizing. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2003 ; 358 : 459-473.
18) Castelli F, Frith C, Happe F, et al : Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. Brain 2002 ; 125 : 1839-1849.
19) Moriguchi Y, Maeda M, Komaki G : The neural network of mirror neuron system and mentalizing in alexithymia. In : 64th annual scientific meeting of American psychosomatic society ; 2006 March, 1-4 ; Denver, CO ; 2006.
20) Ohnishi T, Moriguchi Y, Matsuda H, et al : The neural network for the mirror system and mentalizing in normally developed children : an fMRI study. Neuroreport 2004 ; 15 : 1483-1487.
21) Moriguchi Y, Decety J, Ohnishi T, et al : Empathy and judging other's pain : an fMRI study of alexithymia. Cereb Cortex 2007 ; 17 : 2223- 2234.
22) Jackson PL, Meltzoff AN, Decety J : How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy. Neuroimage 2005 ; 24 : 771-779.

第43回日本小児放射線学会シンポジウムより
特集 勃興しつつある新たな画像診断

2. 胎児MRIによる出生前診断

依岡寛和，神崎秀陽
関西医科大学　産科婦人科学教室

Prenatal diagnosis using fetal MRI

Hirokazu Yorioka, Hideharu Kanzaki
Department of Obstetrics and Gyneclogy, Kansai Medical University

Abstract

Ultrasound is undoubtedly the first choice for screening of fetal anomalies. However some cases will remain undiagnosed without magnetic resonance imaging (MRI). Since the development of fast imaging techniques, MRI has been used to evaluate fetal anomalies. Due to its high soft-tissue contrast and its variety of view, MRI has become an important modality in their evaluation. No harmful effects of MRI on the fetus have been demonstrated, but current guidelines of the Society of Magnetic Resonance Imaging recommend that pregnant women undergo MRI only when essential. This article offers a pictorial overview of fetal anomalies that are detectable by MRI examination. Especially, MRI is a more effective modality than ultrasound for prenatal diagnosis in neural tube disease, congenital diaphragmatic hernia, congenital cystic adenomatoid malformation and urologic disease. Technological advances, improvement of images and advances in reading images based on anatomy are expected in the near future. Thus modalities such as MRI and Ultrasound will become more important. We hope this will be some help for the affected fetuses.

Keywords：**MRI, Fetal, Ultrasound, Prenatal diagnosis**

MRIの安全性

出生前診断におけるMRIの安全性に関して全てが解明されているわけではないが，1.5テスラ以下の磁場で行われているMRIにおいて胎児への有害な影響は少なくとも現在までのところないと考えられており[1]，第3三半期において1.5T-MRIをうけた44人の小児（35人：1～3歳，9人：8～9歳）の発達，聴覚，視覚を追跡評価した結果，MRIに起因する異常を認めなかったと報告されている[2]．

MRIの適応

MRIの適応としてSociety of Magnetic Resonance Imagingでは他の電磁波を用いない画像検査で，情報が充分に得られないときに行われるべきで[3]，胎児MRIは器官胎生期を過ぎた妊娠18週以降に限って施行している．胎児MRIでのみ診断を行うことは無いが，よりMRIが効果的であると考えられる代表的疾患としては中枢神経系の疾患，横隔膜ヘルニア，congenital cystic adenomatoid malformation（CCAM）などが挙げられ，他に補助診断として効果的な疾患として尿路系疾患がある．その他に胎児疾患の条件以外に母体の条件によっても胎児の診断精度が大きく関係する．すなわち強度の肥満や羊水過少症母体においては超音波検査では診断困難のことがあるが，MRIにおいては母体の条件に関わり無く診断可能である．

胎児MRIについて

頭部の異常，胸部の異常，腹部（泌尿器系を含む）の異常などについてそれぞれ症例を呈示しながらその有用性を述べ，さらに超音波検査画像と比較しながら，それぞれの特徴を示す．

頭部の異常

胎児の脳は頭蓋骨に囲まれているため，胎児の発育につれて超音波検査では脳の構造の診断が困難なことも珍しくない．その点MRI検査では頭蓋骨の影響を受けずに観察することが可能である．頭部の観察においてもMRI検査は精査目的で行うことが多いが，頭蓋骨の変形の有無や脳室の拡大があれば左右の対称性，ミッドラインの異常の有無，頭蓋内の腫瘍の有無などの観察が必要である．

A. 神経管開存症

顕在性二分脊椎と潜在性二分脊椎に分類され，顕在性二分脊椎の中で椎弓の形成不全により外に突出した嚢胞に髄膜と脳脊髄液が含まれるものを髄膜瘤といい，神経管も含まれるものを脊髄髄膜瘤といい，一方神経管の形成不全により皮膚の一部が閉じないで開いたままで神経管が体表に露出するものを脊髄被裂という．本症例は水頭症を合併した脊髄被裂と診断した（Fig.1）．

B. 全前脳胞症

全前脳胞症は，16,000人に1人の割合で出生し，自然流産200例に1例の割合で見られ，その原因は様々である．

臨床的特徴は，顔面正中部の形成障害である．具体的には，唇裂，口蓋裂，鼻中隔欠損，人中欠損，単眼などである．本症例では大脳半球は分裂しておらず，視床も癒合を認めており，Alobar typeと診断した（Fig.2）．

胸部疾患

胸部疾患や腹部疾患に関しては時に超音波検査では確認しにくい所見がMRIを行うと簡単に診断がつくことも日常よく経験する．

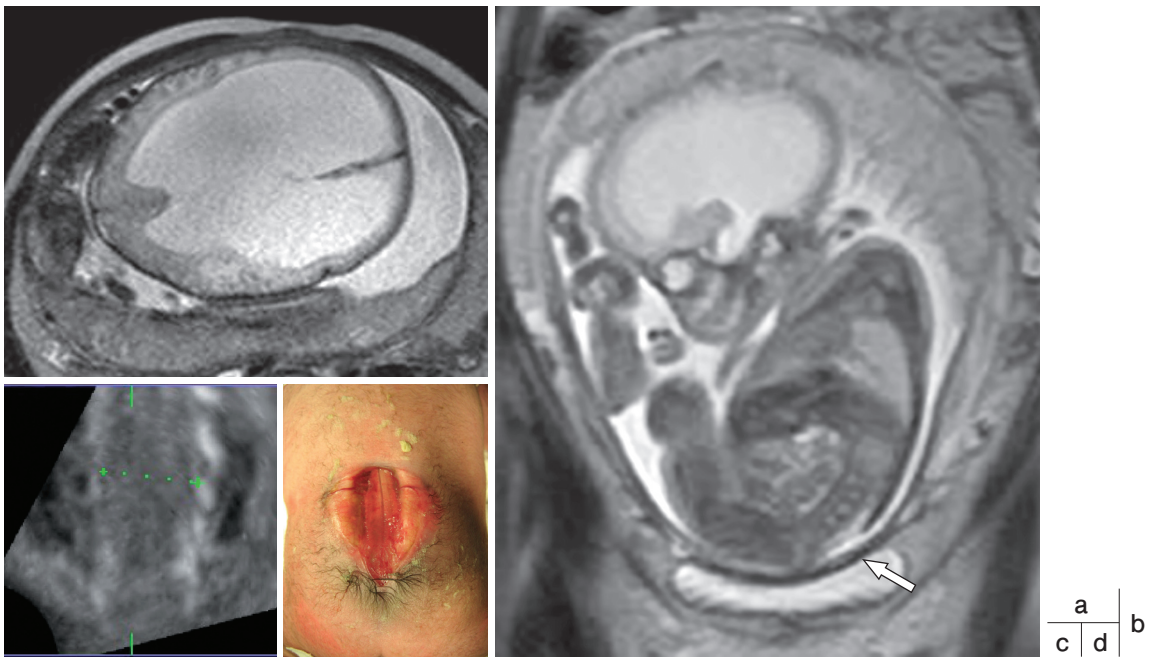


Fig.1　a : Axial T2-weighted image shows significant ventriculomegaly.
b : Sagittal T2-weighted image. White arrow indicates the skin defect.
c : Ultrasound images (coronal) showing the expanded space between vertebral arches.
d : Shows skin defect and exposed neural tube.

C. CCAM

本症は多嚢胞性肺腫瘤性病変である.

MRIを施行したところ左右の肺野での信号強度の違いがあり，患側の肺上葉では左右の信号強度が同等であり，下葉に限局したCCAMが考えられた.

この症例は妊娠33週ころより腫瘍の縮小を認め，分娩となった(Fig.3).

D. Bochdalekヘルニア

Bochdalekヘルニアの発生率は2,000～4,000人に1人と言われている．妊娠9～10週に胸腹孔の

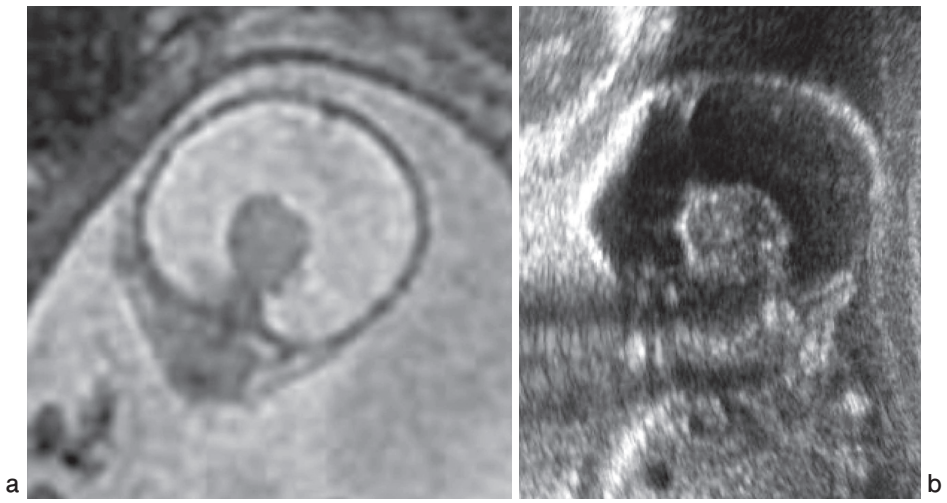


Fig.2　a : Axial T2-weighted image. A monoventricle cavity is shown. The thalamus is fused in the midline.
b : Ultrasound images (coronal).19 weeks of pregnancy.

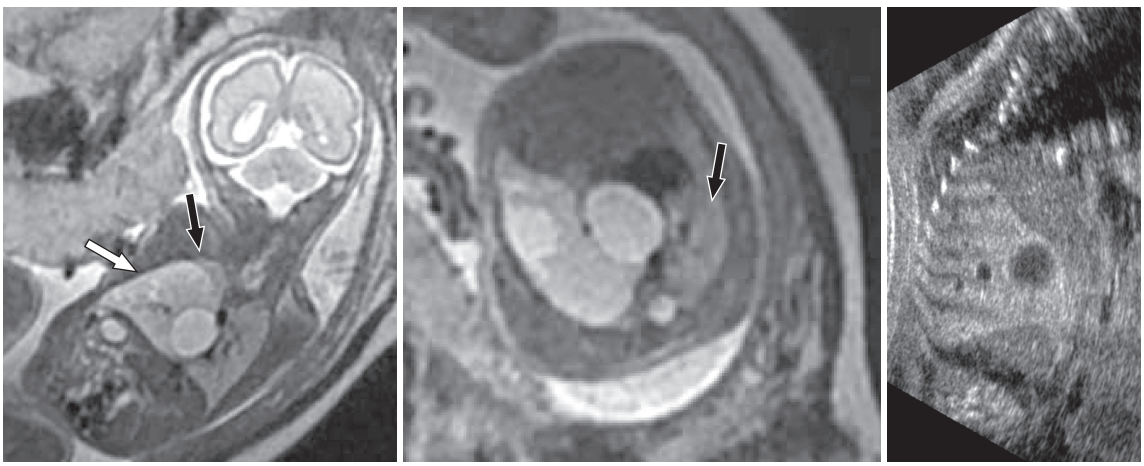


Fig.3　a : Coronal T2-weighted image. Slightly heterogeneous high-signal-intensity mass (white arrow) is shown originating from the left lower lobe. The normal lung (black arrow) is visible in the upper portion of the chest and is notably lower in signal intensity than the CCAM.
b : Axial T2-weighted image shows that the normal right lung (black arrow) is notably lower in signal intensity than the left lung, which includes a large cystic lesion.
c : Sagittal ultrasound scan demonstrating a comparatively hyperechoic lesion including a large hypoechoic part.

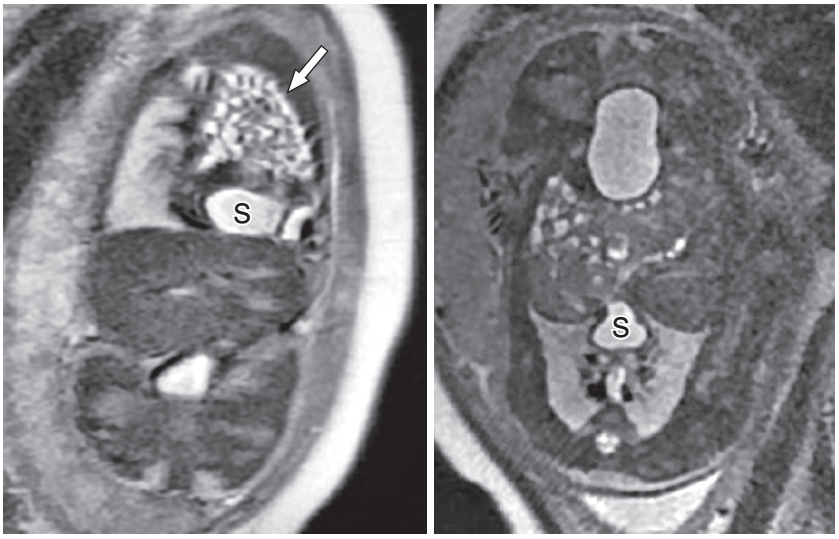


Fig.4　a : Coronal T2-weighted image shows the stomach (S) and multiple bowel loops (arrow) above left hemidiaphragm.
b : Coronal T2-weighted image shows the stomach (S) protruding through the esophageal hiatus.

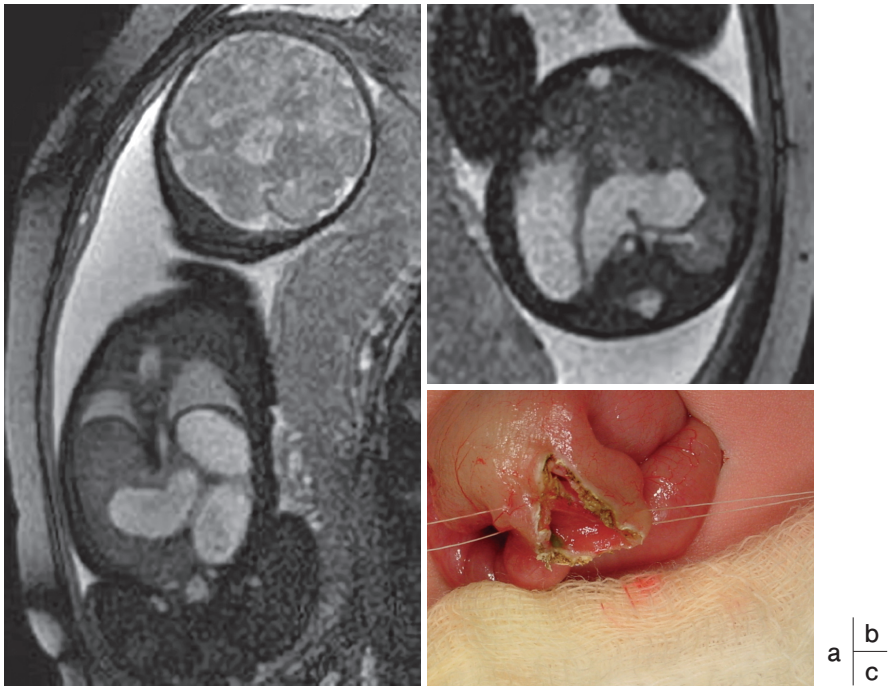


Fig.5　a, b : Coronal and axial T2-weighted image shows dilated intestinal loops.
c : Diaphragm occlusion type of the intestinal lumen.

閉鎖不全によって臍帯内に存在する中腸が腹腔内に戻る際に胸腔内に脱出することによって生じると考えられている．肝臓の胸腔への脱出の有無の確認は重要である．肝臓脱出を伴う症例で予後は不良と考えられるからである．横隔膜上へ挙上された胃泡の位置によって食道裂孔ヘルニアとは鑑別される(Fig.4)．

E. 空腸閉鎖

新生児の腸管閉塞の原因として最も多いものである．約3,000例に1人と言われている．多発性に拡張した腸管を認め，超音波検査では腸管の亢進する蠕動運動がみられる．羊水過多症を認めないこともある．本症例は手術施行し，膜様閉鎖を認めたため，縦切開を行い，膜切除後に横縫合手術を施行した(Fig.5)．

F. 臍帯ヘルニア

腹筋，筋膜，皮膚の欠如によって特徴づけられる腹壁欠損である．その欠損は腹膜と羊膜からなる膜で覆われる．合併異常としては染色体異常や心奇形などの合併が多い．鑑別すべき疾患として腹壁破裂などがあるが，羊水腔へ脱出した腸管を認めれば本症を疑う(Fig.6)．

尿路系疾患

G. 水腎症

腎盂径が10㎜を越えるものは本症を疑う．そ

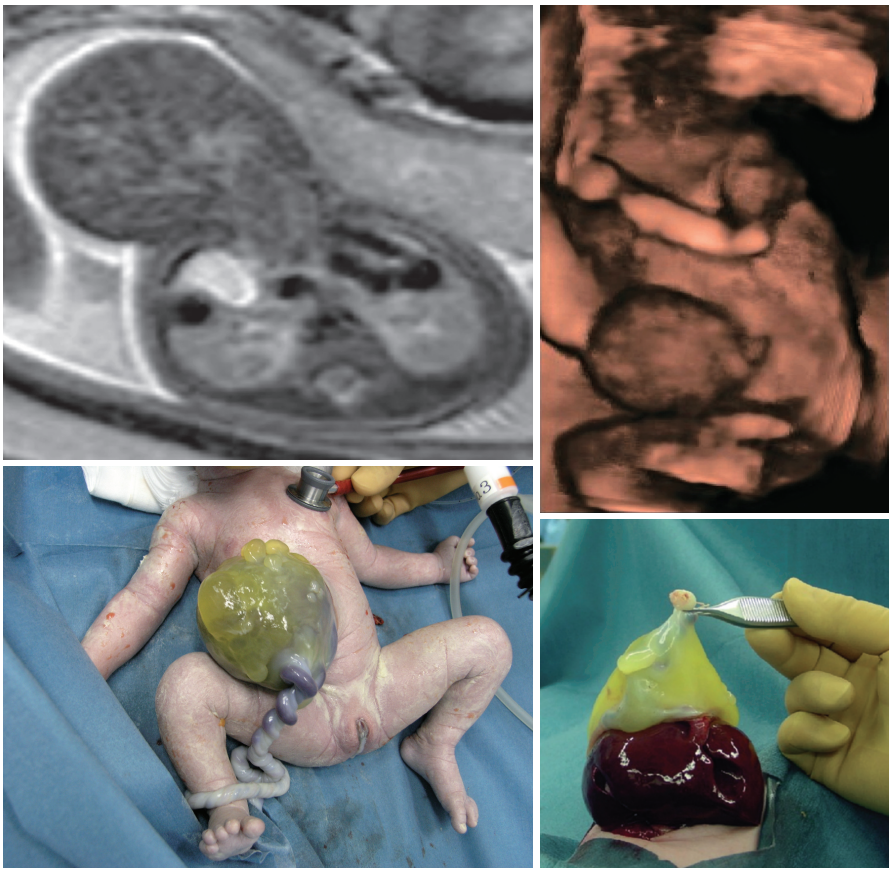


Fig.6　a : Axial T2-weighted image shows a large omphalocele that contains predominantly liver.
b : 3D image shows a bulging omphalocele.
c : Appearance of newborn baby.
d : Roundshaped liver covered by membranous sac.

の原因として腎盂尿管移行部狭窄がもっとも多く，その他に尿管膀胱移行部狭窄，尿道閉鎖などがある．新生児治療を要する症例はごく僅かだが，水腎症が両側性で羊水過少症を認める場合には胎児治療や妊娠中断の適応も考慮する(Fig.7)．

Fig.7　Coronal T2-weighted image shows the dilated renal pelvis and calices.

H. 多嚢胞性異形成腎

尿管閉塞を伴う異形成の極形で，ぶどうの房様の形態が特徴的である．頻度は約1,000～4,000人に1人である．新生児の側腹部腫瘤では2番目に多い(Fig.8)．

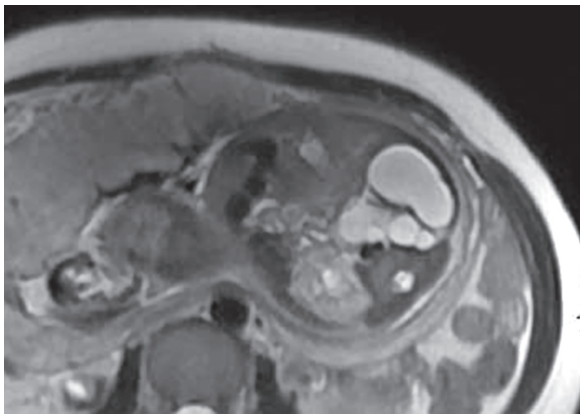
I. 多嚢胞腎

両側の腎臓がびまん性に障害される遺伝性疾患である．

幼児発症型は常染色体劣性遺伝であり，約1万人に1人の頻度である．予後は不良である(Fig.9)．

胎児MRIによる出生前診断について画像を供覧し，胸部の異常，腹部(泌尿器系を含む)の異常などについてそれぞれ症例を呈示しながらその有用性を述べた．胎児の出生前診断のツールとして第一選択とは決して言えないが，超音波検査でスクリーニングした結果，胎児の異常が疑われた場合にその疾患の同定や確認に用いることが多い．特に中枢神経系の疾患や横隔膜ヘルニア，CCAMにおいては非常に客観的な画像が得られることがあり，その他にも尿路疾患なども有用であろう．それに加えて羊水過少などの条件下や肥満の強い

a



b

Fig.8　a, b : Axial and coronal T2-weighted images show multicystic lesions (arrow).

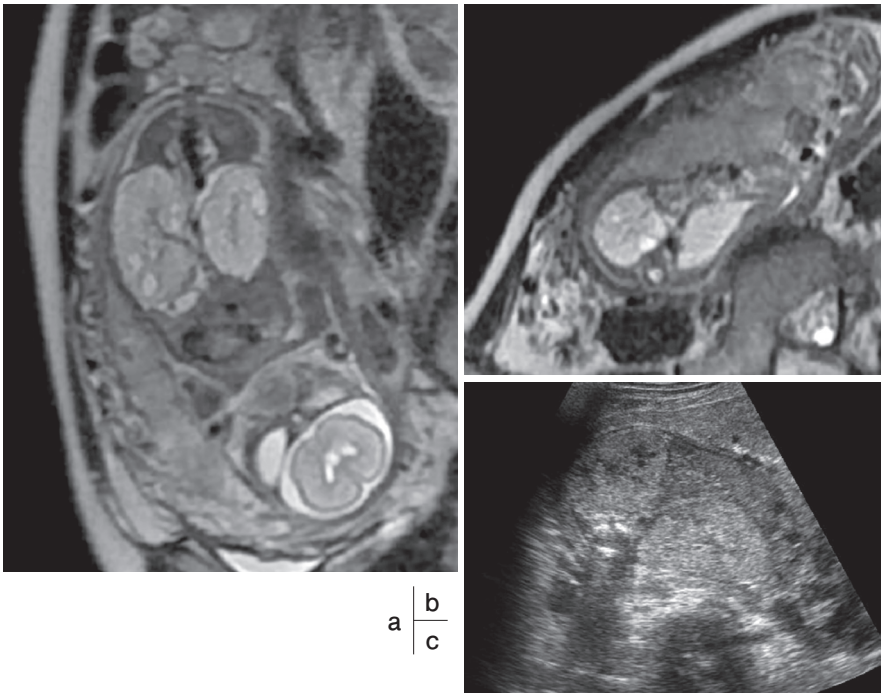


Fig.9　a, b : Coronal and axial T2-weighted images show bilaterally enlarged kidneys with multiple renal cysts of varying size replacing most of the renal parenchyma.
c : Axial Ultrasound image shows two slightly hyperechoic lesions, which are the kidneys.

患者の診察時においても非常に有用である．胎児異常の診断に携わる立場からは，胎児の病気や異常の治療成績の向上をめざすためには，より早期に正確な出生前診断を行うことが最も重要と考えており，超音波検査にMRI検査を併用してより適切な周産期管理をすることで，1人でも多くの患児の救命，予後の改善が図れればと願って止まない．

●文献

1) Hubbard AM, Harty P : Prenatal magnetic resonance imaging of fetal anomalies Semin Roentgenol 1999 ; 34 : 41-47.
2) Kok RD, de Vries MM, Heerschap A, et al : Absence of harmful effects of magnetic resonance exposure at 1.5 T in utero during the third trimester of pregnancy : a follow-up study. Magn Reson Imaging 2004 ; 22 : 851-854.
3) Shellock F, Kanal E : Policies guidelines and recommendation for MR imaging, safety, and patient management. J Magn Reson Imaging 1991 ; 1 : 97-100.

第43回日本小児放射線学会シンポジウムより
特集　勃興しつつある新たな画像診断

3. 周産期医療における超音波診断

左合治彦
国立成育医療センター　周産期診療部　胎児診療科

Ultrasound diagnosis of the fetus

Haruhiko Sago
Division of Fetal Medicine, Department of Perinatal Medicine and Maternal Care
National Center for Child Health and Development

Abstract

The advances in ultrasound technology have enabled us to evaluate a fetus in the womb. Ultrasound diagnosis has become essential for obstetric care. The present and future state of ultrasound diagnosis in perinatal medicine is discussed. Many fetal anomalies can be diagnosed prenatally by the usual 2D mode ultrasound. Nuchal translucency has been introduced to calculate the risk for a fetus with Down syndrome. Measurement of peak flow velocity of the middle cerebral artery is useful to detect fetal anemia. New technologies such as 3D/4D, STIC(Spacio-Temporal Image Correlation) and TUI(Tomographic Ultrasound Imaging) have been used in clinical practice. Ultrasound diagnosis is also essential for fetal therapy. Innovation and appropriate use of ultrasound can promote good perinatal care.

Keywords：**Ultrasound, Fetal imaging, Fetal diagnosis, Prenatal diagnosis, Fetal therapy**

はじめに

超音波診断技術の進歩により，昔はブラックボックスと思われていた子宮内の胎児の状態をリアルタイムで観察することができるようになってきた．超音波検査はいまや周産期医療において必要不可欠な検査である．また3D/4Dなどの新しい超音波技術の応用も盛んである．超音波診断は通常の産科管理にとどまらず，胎児画像診断，出生前診断（遺伝学的検査），胎児治療を行う上でその根幹をなす基本的技術である．周産期医療特に胎児診療における超音波診断の現状と今後の展望について述べる．

胎児超音波診断の現状

超音波診断技術を大まかに分類するとTable 1のようになる．通常の技術には，Bモード・2D断層画像法とドプラ法がある．近年，普及機でも高精度画像が得られるようになり，通常の2D断層画像により多くの胎児形態異常の診断が出生前に可能となってきた．

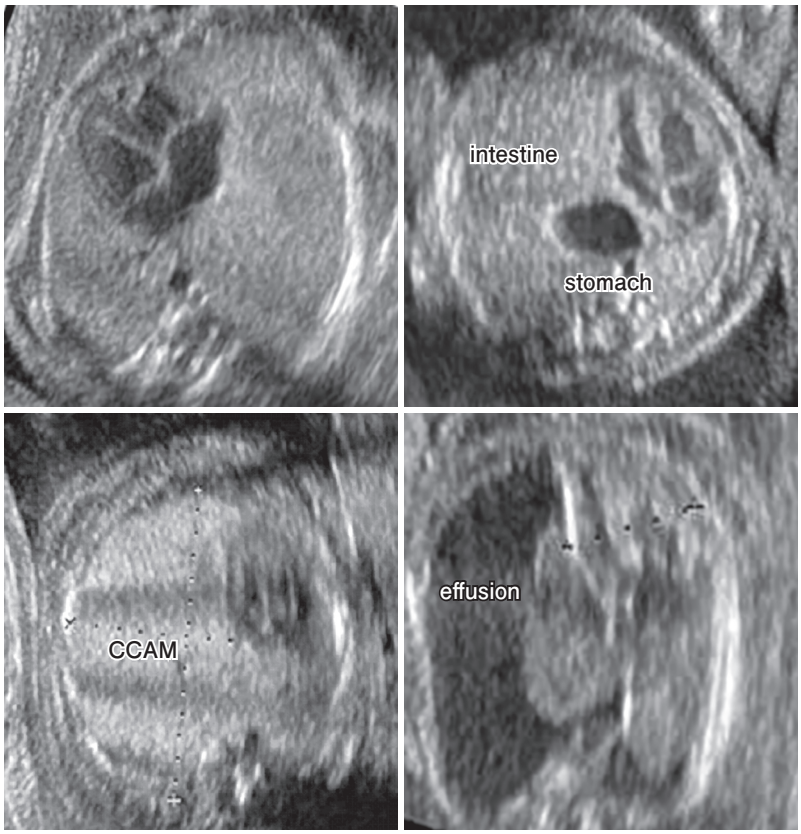
胎児胸部の正常画像と先天性横隔膜ヘルニア，CCAM（先天性嚢胞性腺腫様奇形），胸水症といっ

Table 1　Ultrasound Technologies

Standard	
	・B mode：2D
	・Doppler（color/pulse/power）：Flow
New/Advanced	
	・3D/4D：volume data
	・TUI（Tomographic Ultrasound Imaging）
	・STIC（Spatio-Temporal Image Correlation）

た代表的疾患の画像を**Fig.1**に示す．先天性横隔膜ヘルニアは横隔膜の一部が欠損しているために腹部臓器が胸腔内に脱出して肺低形成をきたす重篤な疾患で，四腔断面で胸腔内に胃と腸管が見られる．CCAMは肺の良性嚢胞性疾患で胸腔内に腫瘤像を認める．胎児胸水の原因はさまざまであるが，原発性で大量に貯留し胎児水腫をきたした場合は胎児治療対象となる．

胎児腹壁の正常像と腹壁破裂，臍帯ヘルニアの腹壁異常像を**Fig.2**に示す．腹壁破裂は腹壁全層の欠損で，腹腔外に腸管の脱出を認めるが，周囲に嚢は認めない．臍帯ヘルニアは，腹壁中央臍部の腹壁欠損であるが，腹膜，羊膜が保たれており，臍帯基部で嚢につつまれて臓器が脱出する．



a | b
c | d

Fig.1
Ultrasonograpy of fetal thoracic abnormalities

a : Normal four chamber view.
b : Diaphragmatic hernia.
c : Congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM).
d : Pleural effusion.

Fig.2　Ultrasonograpy of fetal ventral wall defects

a : Normal abdomen
b : Gastroschisis
c : Omphalocele

a | b | c

胎児超音波スクリーニング検査

胎児の形態異常が出生前に診断されるようになってきたので，系統的に胎児異常を見いだす方法が望まれている[1]．すなわち胎児超音波スクリーニング検査で，一般妊婦の中から精査すべき対象（異常を有するとおもわれる胎児）をひろいあげる検査である．この検査の目的は，疾患を有する胎児に対して，適切な出生前の管理・治療（胎児治療），出生後の管理・治療を提供するためである．しかし，一方では胎児異常が見いだされると人工妊娠中絶につながるとの懸念などから，議論は回避される傾向にあり，胎児超音波スクリーニング検査について一定の見解を得るには至っていない．当施設では妊娠20週と30週に，専門検査技師やトレーニングを受けた医師が，通常の妊婦健診とは別枠で一定の時間（約15～20分）をかけて行っている[2～3]．

遺伝学的検査としての超音波検査

胎児超音波検査は遺伝学的検査の側面をもっている．妊娠11～13週の超音波画像で，胎児後頚部にみられる皮下の液体貯留像をNuchal Translucency（NT）と呼び（**Fig.3**），増加していると胎児に染色体異常，心奇形，その他の先天奇形が高頻度でみられることがわかってきた．NicolaidesらはNTの厚さと母体年齢を組み合わせて胎児にダウン症がみられる確率を推定するアルゴリズムを開発し，偽陽性率5％で，検出率約75％と報告している[4]．そこで欧米ではNTを用いて，主にダウン症の検出を目的とした妊娠初期スクリーニングが盛んに行なわれるようになってきた．NTが増加するほど胎児に染色体異常がみられる頻度が高くなるが，正常であることも多く，母体血清マーカー検査と同じく胎児異常である見込みが高いかどうかを推定するものにすぎない[5]．また，NTは想定値が1～2㎜異なると推定されるリスクが全く異なるため，NTの測定方法は厳密に規定されている．しかし日本においては未だNTの正確な測定法やNTの意義が普及しておらず，NTがみえることイコール染色体異常という誤った判断や説明がされている場合もあるようである．不正確な計測で誤ってNT増加と診断され，また十分な説明や遺伝カウンセリングが行なわれず妊娠中絶を希望するという不幸な経緯をとった例もあるようである．

ドプラ検査の応用

パルスドプラ法による血流計測は，胎児にも応用されている．臍帯動脈，臍帯静脈，静脈管，下大静脈，下行大動脈などで血流計測されている．臍帯動脈血流が胎児では最初に検討され，子宮内胎児発育不全や胎盤機能不全との関連が示唆されている．臨床応用の観点から特筆すべきは，胎児の中大脳動脈の最大血流速度である．胎児に貧血があると中大脳動脈の最大血流速度が上昇することがわかり，最大血流速度が1.5MoM以上に上昇していると中～高度な貧血がみられる[6]．胎児貧

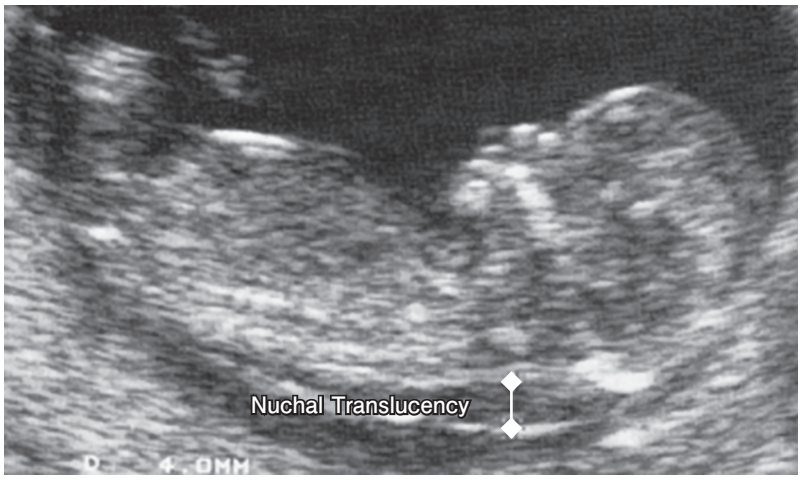


Fig.3
Sagittal section of the fetus at 12 weeks of gestation

血の主な原因には血液型不適合妊娠とパルボB19感染(リンゴ病)があり，これらの病態では胎児貧血の診断が重要となる[7]．胎児貧血の診断は臍帯穿刺による胎児採血によって行われるが，侵襲的検査であり，リスクが少なくない．以前は胎児採血したが貧血がないということも少なくなかった．胎児の貧血を超音波検査で非侵襲的に診断できるようになり，胎児輸血が必要となる症例にのみ臍帯穿刺を行うことが可能となった．**Fig.4**は妊娠23週のパルボB19感染による胎児水腫で，中大脳動脈の最大血流速度が0.70m/sと異常高値で胎児貧血を疑い，臍帯穿刺でHb2.6㎎/dℓと高度な貧血で，胎児輸血を行った症例である．

新しい超音波診断技術

新しい技術としてまず，3D/4Dエコーがある．これは2Dエコーの断面データとは異なり，空間データ(多数の断面データの集積)として取り込み，立体的，3次元的に表示するものである．胎児仙尾部奇形腫の表面レンダリングによる3Dエコーを**Fig.5**に示す．3次元的な表示により，立体的な観察が可能となる．4Dエコーとは空間データを瞬時に取得し，瞬時に3次元表示することにより，3Dエコー像が時間的に変化するのを描出するもの

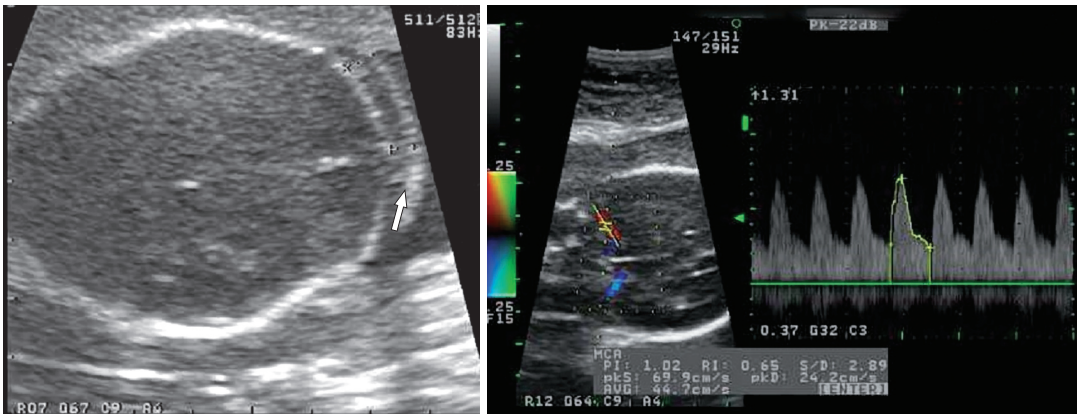


Fig.4　Ultrasonography of a case of parvovirus B19 infection　a | b
a : Head (arrow : skin edema).
b : Doppler assessment of middle cerebral artery.

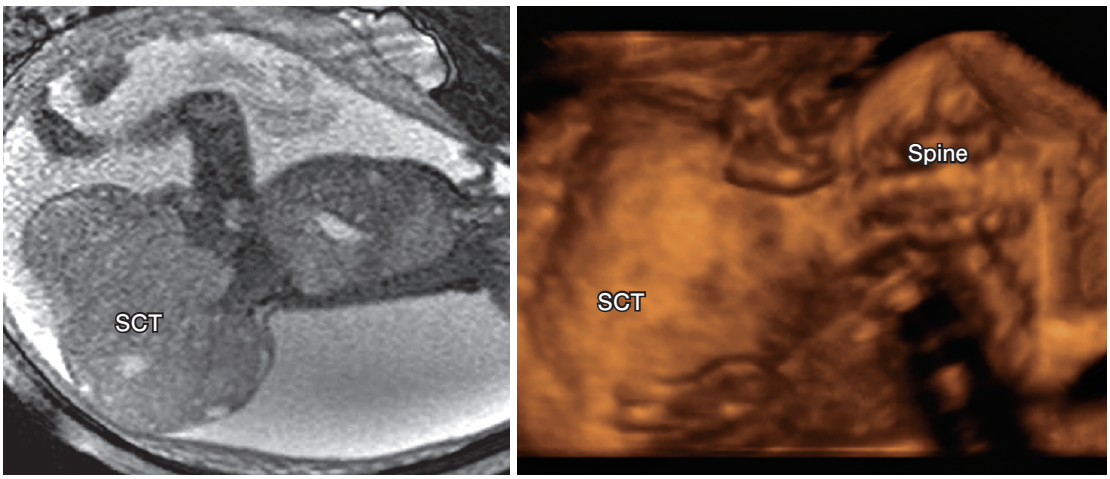


Fig.5　Images of a case of fetal sacrococcygeal teratoma　a | b
a : MRI
b : 3D ultrasound

である．またこれらの方法では空間データとして取り込むので，検査終了後でも任意断面での断層像の描出が可能となる．CT，MRIと同様に複数のスライス画像を表示する方法をTUI（Tomographic Ultrasound Imaging）という．胎児仙尾部奇形腫のTUI画像を**Fig.6**に示す．また，通常対象が動いていると空間データをうまく取り込むことができないが，STIC（Spacio-Temporal Image Correlation）法は心臓の周期的な動きを数学的に補正して心臓の3D画像を構築する[8]．STIC法を用いて，TUI表示した正常心臓を**Fig.7**に示す．1回のデータ取得で，四腔断面，左室流出路，three vessel view，右室流出路が描出されている．心臓の各断面をうまく描出する技術がなくても，心臓を空間データとして取得し，後に任意断面画像を描出して解析することができる[8]．これらは画像処理技術の革新により可能となり，胎児診断の精度向上に貢献している．

胎児治療

胎児治療法とは子宮内の胎児に対する治療行為で，母体を介して行われる．多くの胎児疾患は出生後の適切な内科的・外科的治療によって管理が可能であり，胎児治療対象となる疾患は限られている．臨床的に有用といえる治療法は少ないが，種々の胎児治療法が試みられている[9]．胎児治療

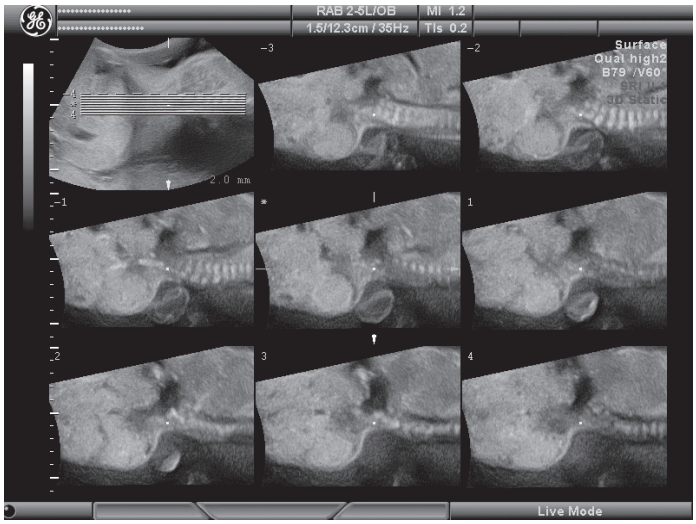


Fig.6
Tomographic ultrasound imaging of a case of fetal sacrococcygeal teratoma

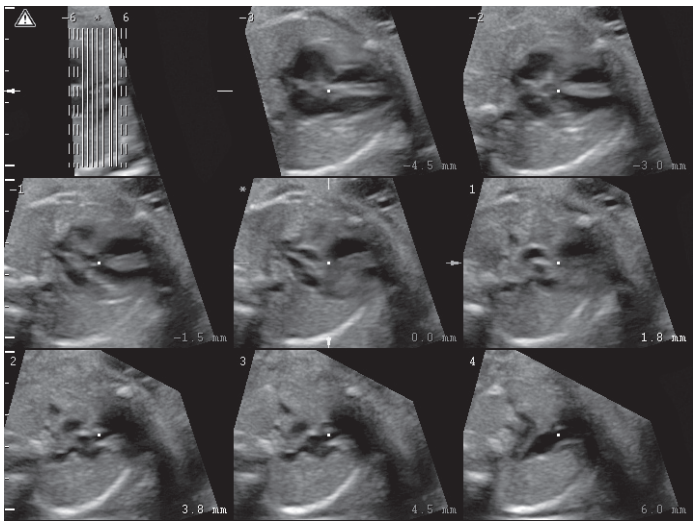


Fig.7
Tomographic ultrasound imaging of a normal heart using STIC method

Table 2　Methods of fetal therapy

invasiveness	Maternal Drug
Low	Ultrasoud Guided
	Shunt : Hydrothrax, CCAM (macro cyst)
	LUTO
	Coagulation : TRAP
	Catheter/dilation : AS/PS
	Fetoscopic Surgery
	Laser ablation : TTTS, LUTO
	Ballon : CDH
	Open Surgery
	Resection : CCAM, SCT
High	Repair : MMC

AS : aortic stenosis, CCAM : congenital cystic adenomatoid malformation, CDH : congenital diaphragmatic hernia, LUTO : lower urinary tract obstruction, MMC : myelomeningocele, PS : pulmonary stenosis, TRAP : twin reverse arterial perfusion, TTTS : twin-twin transfusion syndrome, SCT : sacrococcygeal teratoma

法には大きく4つの方法がある（Table 2）．経母体薬物治療，超音波ガイド下治療，胎児鏡下手術，直視下手術である[9]．超音波ガイド下治療には，穿刺術，胎児輸血，シャント術[10]，ラジオ波凝固術，カテーテル拡張術[11]があり，超音波で観察しながら穿刺針類を胎児に刺入して行うものである．胎児鏡下手術においても，トロッカーの挿入時や術中の観察に超音波検査は不可欠である．直視下手術においても，子宮切開時や術中の観察に超音波検査は不可欠である．したがって，胎児診断のみならず，胎児治療においても超音波検査はきわめて重要な検査でその根幹をなす基本的技術である．

問題点と今後の展望

以上述べたように周産期医療において，超音波診断は新しい技術を取り入れながら多方面に応用されていて，実地臨床の強力な検査手段となっている．一方，いろいろな問題を抱えていることも事実である．胎児疾患の多くは超音波診断可能であるが，胎児超音波スクリーニング検査，NT検査についての一定の見解や合意がなく，超音波診断の臨床の質には大きな幅がある．この幅を埋める努力が求められている．また，超音波工学の進歩は著しいが，それを用いる超音波診断技術や画像情報の解釈の普及は遅れている（ハードは進んでいるが，ソフトが遅れている）．超音波診断から得られる胎児情報はより高度で多彩になってきており，小児科医や放射線科医との連携がより一層重要となる．一方，超音波画像を空間データとして扱う新しい工学技術により，診断技術の個人差や地域差を補完できる可能性がある．胎児超音波診断は進歩し続ける魅力ある分野であり，技術革新と適切な運用により周産期予後の改善が期待できる．

謝辞

シンポジウムの機会をお与え頂いた会長の柳川幸重先生，ならびに座長の古井滋先生と与田仁志先生に深謝いたします．

●文献

1）左合治彦：周産期医療での超音波診断．新医療 2006 ; 33 : 81-84.
2）左合治彦：胎児超音波スクリーニング検査の実際　卒後研修プログラム5．日産婦誌　2004 ; 56 : N638-44.
3）左合治彦，林　聡，湊川靖之，他：胎児の超音波診断．Jpn J Med Ultrasonics 2007 ; 34 : 427-437.
4）Snijders RJ, Noble P, Sebire N, et al. : UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 week of gestation. Lancet 1998 ; 352 : 343-346.
5）左合治彦，林　聡，和知敏樹，他：高年妊娠と胎児異常．産婦人科の実際 2003 ; 52 : 1431-1438.
6）Mari G, Deter RI, Carpenter RL, et al : Non-invasive diagnosis by Doppler ultrasonograpy of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative group for Doppler assessment of the blood velocity in anemic fetuses. N Engl J Med 2000 ; 342 : 9-14.
7）左合治彦：胎児水腫．産科と婦人科 2005 ; 72 : 1486-1491.
8）DeVore GR, Falkensammer P, Sklansky MS, et al : Spatio-temporal image correlation (STIC) : new technology for evaluation of the fetal heart. Ultrasound Obstet Gynecol 2003 ; 22 : 380-387.
9）左合治彦：胎児治療．周産期医学 2006 ; 36 : 388-390.
10）Hayashi S, Sago H, Kitano Y, et al : Fetal pleuroamniotic shunting for bronchopulmonary sequestration with hydrops. Ultrasound Obstet Gynecol 2006 ; 28 : 963-967.
11）左合治彦：胎児心疾患に対するインターベンション．小児科診療 2007 ; 39 : 215-220.

第43回日本小児放射線学会シンポジウムより
特集　勃興しつつある新たな画像診断

4. 胎児中枢神経系画像診断の最新情報

夫　律子
クリフム夫律子マタニティクリニック臨床胎児医学研究所

Up-to-date fetal neuroimaging

Ritsuko K. Pooh
CRIFM Clinical Research Institute of Fetal Medicine PMC

Abstract

Imaging technologies have been markedly improved recently and contribute to the prenatal evaluation of the fetal central nervous system (CNS) development and assessment of CNS abnormalities in utero. Introduction of high-frequency transvaginal transducers has contributed to establishing "sonoembryology" and the recent general use of transvaginal sonography in early pregnancy has facilitated the early diagnoses of major fetal anomalies. Combination of transvaginal approach and three-dimensional (3D) ultrasound has established '3D sonoembryology', producing more objective and accurate information on early embryonal and the fetal development and the natural history of fetal abnormalities. In middle and late pregnancy, fetal CNS is generally evaluated through the maternal abdominal wall. The brain, however, is a three-dimensional structure, and should be assessed in basic three planes of sagittal, coronal and axial sections. Sonographic assessment of the fetal brain in the sagittal and coronal sections, requires an approach from the fetal parietal direction. Transvaginal sonography of the fetal brain has opened up a new field in medicine, "neurosonography". Transvaginal observation of the fetal brain offers sagittal and coronal views of the brain from the fetal parietal direction through the fontanelles and/or the sagittal suture as ultrasound windows. This method has contributed to the prenatal assessment of congenital CNS anomalies and acquired brain damage in utero.

Keywords：**Fetus, Central nervous system, Three-dimensional ultrasound**

妊娠初期胎児の中枢神経系画像

3D経腟超音波法により妊娠初期胎児の中枢神経系の発育は非常に明瞭に描出できるようになった．最新の超音波機器（Voluson® E8 with 12 MHz/256 element vaginal probe, GE Healthcare, Milwaukee, USA）により妊娠6週の5.5㎜の胎児の神経管の描出（**Fig.1**）までが可能となった．妊娠6～9週胎児の脊髄神経の発達（**Fig.2**）の描出はこれまでのSonoembryology[1, 2]を大きく進展させた．また，3D超音波による骨描出法は脊椎骨や頭蓋骨を明瞭に示している（**Fig.2, 3**）．また，内部構造の3D多断面解析により同断面の妊娠週数による変化が手に取るように描出可能である（**Fig.4**）．

胎児中枢神経系の経腟3D超音波

1990年代から経腟法によるNeurosonography[3, 4]が確立され，2000年には経腟3D超音波画像による3D Neurosonographyが展開され[5～8]，その後3D超音波法の技術進歩によりTomographic画像が追加され，胎児MRIに劣らない画像描出が可能となってきた（**Fig.5**）[9]．また最新の3Dパワードプラ

法では脳内動脈系や髄質静脈などの静脈系が造影剤などを使用しない無侵襲な方法で描出できるようになってきた(Fig.6)．経腟法では詳細な脳形態を観察することができる．胎児期に見られるくも膜下腔は水頭症例で圧排消失傾向をとるが，正常例では非常に大きく描出される(Fig.7)[10]．

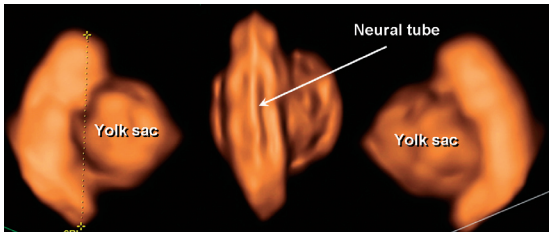


Fig.1　3D reconstructed image of the yolk sac and 5.5mm-CRL-embryo (6 weeks of gestation)
Normal 6-week-embryo (CRL 5.5㎜) and yolk sac. Occipital view shows the neural tube on the embryonal back.

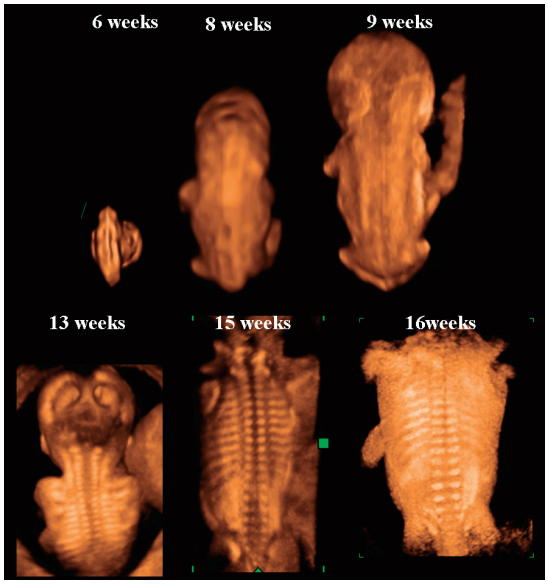


Fig.2　3D reconstructed image of developing vertebrae (6 to 16 weeks of gestation)
Embryonal sizes are 5.5㎜, 18.3㎜ and 26.3㎜. Premature spinal cord can be visible at 6 weeks of gestation. At 9 weeks of gestation, the spinal cord is demonstrated as a thin line, compared with that at 8 weeks of gestation. Vertebral structure is developing during the first half of gestation. Closure of the bilateral laminae from the cervical towards caudal region is seen at 16 weeks.

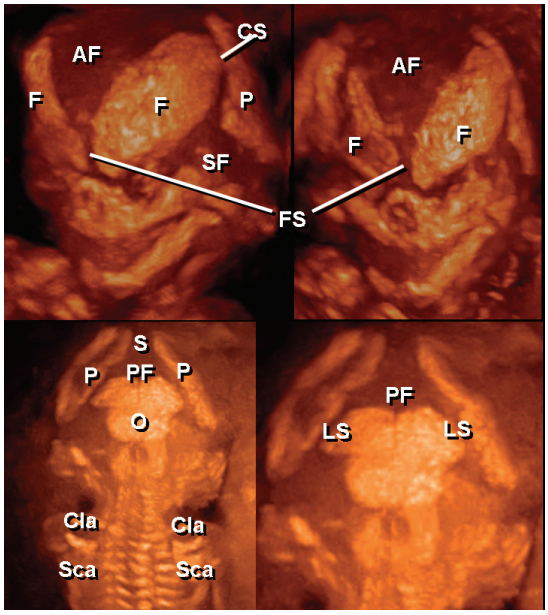


Fig.3　3D maximum mode image of normal cranial structure at 13-14 weeks of gestation
(left upper) Oblique view. (right upper) Frontal view. Anterior fontanelle (AF), sphenoidal fontanelle (SF), frontal suture (FS), coronal suture (CS) are gradually formed according to cranial bony development. (lower left) Occipital view. (lower right) Magnified view. Note the premature occipital bone appearance. Midline crack is demonstrated.
S ; Sagittal suture, P ; Parietal bone, PF ; Posterior fontanelle, O; Occipital bone, Cla ; Clavicula, Sca ; Scapula, LS ; Lambdoid suture.

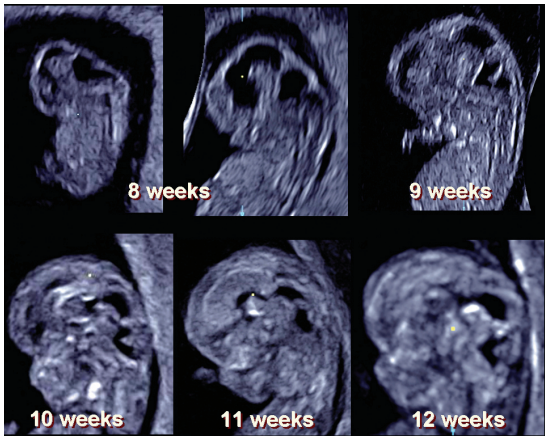


Fig.4　Normal brain development by mid-sagittal 3D US section between 8 and 12 weeks of gestation)

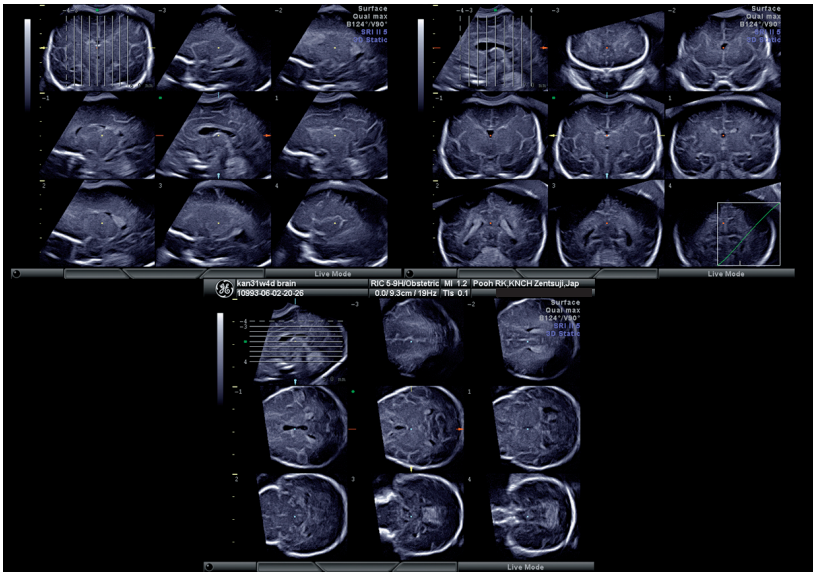


Fig.5　Normal brain at 31 weeks

Tomographic ultrasound imaging of sagittal (left upper), coronal (right upper) and axial (lower) sections. Formation of sulci and gyri is clearly observed from around 30 weeks of gestation. Sylvian fissure (arrows) is formed as lateral sulcus.

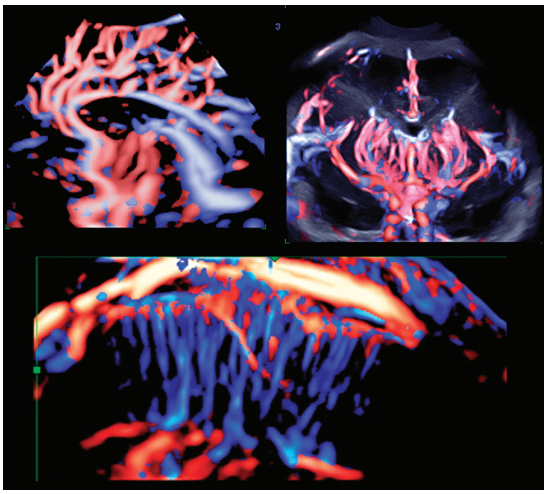


Fig.6

3D angiography of normal cerebral circulation at 31 weeks

(upper) 3D sonoangiogram of sagittal and coronal sections. (lower) Normal medullary veins.

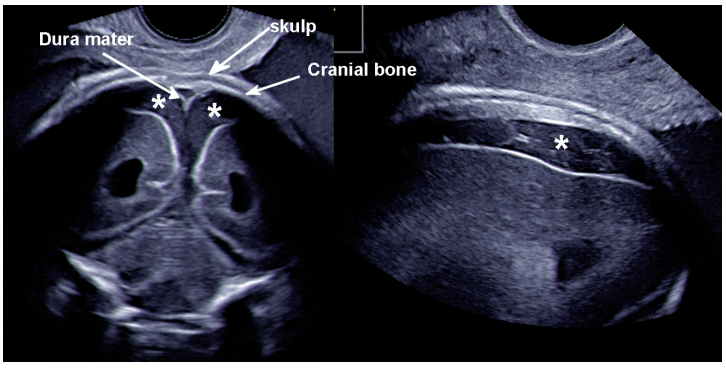


Fig.7

Subarachnoid space in normal 25-week-brain

(left) Posterior coronal image. Asterisks indicate subarachnoid space. (right) Parasagittal image.

胎児期に診断される疾患と画像診断

神経管閉鎖不全

神経管の閉鎖は妊娠初期におこるが，実際の胎児の頭蓋骨・脊椎は妊娠前半期にその目覚しい発育が観察される．胎児期にみつかるほとんどのものは顕在性神経管閉鎖不全である．胎児期によく見られるものとしては，無頭蓋症，腰仙部の脊髄髄膜瘤 (Fig.8)，髄膜脳瘤 (Fig.9) である．三次元超音波法での骨描出法により二分脊椎のレベル診断も可能となり[11]，二分頭蓋の頭蓋骨欠損部の診断も可能である．

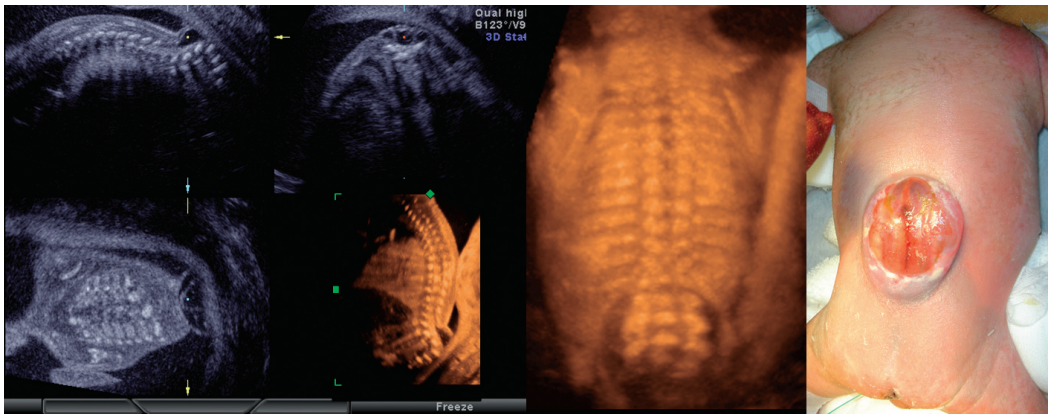


Fig.8　Myelomeningocele with severe kphosis detected at 20 weeks of gestation
(left) Black-white pictures show three orthogonal view of vertebral structures and myelomeningocele with severe kyphosis. 3D reconstruction bony structure in the sagittal section clearly demonstrated the vertebral bodies. (middle) 3D surface reconstruction image of fetal back shows a large myelomeningocele from T12. (right) Macroscopic picture of the same baby born at 37 weeks.

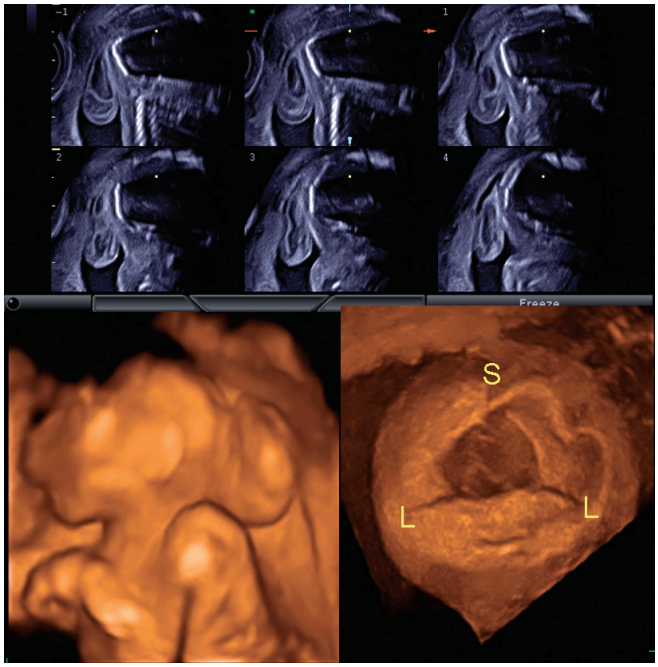


Fig.9
Encephalocele at 18 weeks of gestation
(upper) Tomographic sagittal imaging of encephalocele. (lower left) 3D reconstructed image. Microcephaly and occipital encephalocele are demonstrated. (lower right) 3D maximum mode of the occipital bone defect. Ectopic cerebrum extrudes from this defect.
S ; sagittal suture, L ; lambdoid suture.

脳室拡大・水頭症

「水頭症」や「脳室拡大」は疾患名ではなく脳内の状況を示している用語であり，重要なことはその状況になっている原因疾患が何かということである[10]．胎児頭部に液体貯留している場合に「胎児水頭症」という用語が総称して使用されている傾向があるが，脳形態異常の有無，中枢神経系以外の合併異常の有無により原因疾患が異なれば当然予後や転帰も異なってくる．したがって水頭症や脳室拡大を十把一絡げに論じて安易に神経学的予後などについてのカウンセリングをすることはできないのである．脳室拡大にくも膜下腔の消失と脈絡叢の圧縮所見を伴う場合には頭蓋内圧の上昇が考えられ，(非交通性) 水頭症つまり脳脊髄液の経路がどこかで閉塞したために脳室内に髄液が貯留した状態ということができる．また，進行性水頭症では脳室拡大に伴った硬膜静脈洞の圧迫により静脈洞血流の正常波動が消失する[12]．脳室が

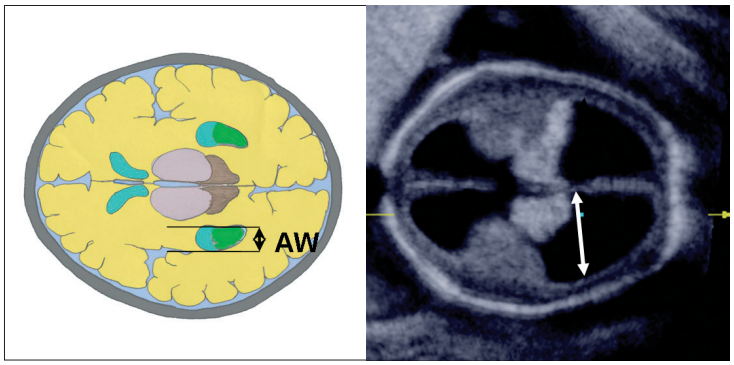


Fig.10
Atrial width measurement for ventriculomegaly screening

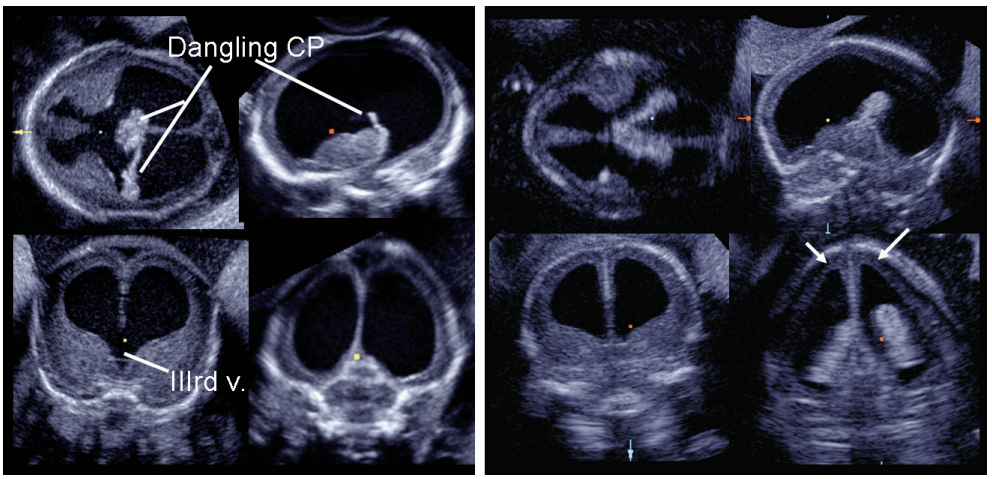


Fig.11　Ventricular structure of hydrocephalus due to aqueductal obstruction (left) and Chiari type II malformation (right)

(left 4 figures) Hydrocephalus due to aquedactal obstruction detected by transvaginal scan at 19 weeks of gestation. Upper left ; axial section, upper right ; parasagittal section, lower left ; anterior coronal section, lower right ; posterior coronal section. Bilateral ventriculomegaly with dilated foramen of Monro and IIIrd ventriculomegaly, with dangling choroid plexus. Note that ventricle is round.
(right 4 figures) Hydrocephalus due to myelomeningocele and Chiari type II malformation demonstrated by transvaginal scan at 17 weeks of gestation. Upper left ; axial section, upper right ; parasagittal section, lower left ; anterior coronal section, lower right ; posterior coronal section. Note the ventricular shape is trianglar compared with the ventricle in the left figures, and especially posterior coronal section, triangle shape of enlarged ventricles (arrows) is often seen in cases of Chiari II malformation in the second trimester.

拡大していてもくも膜下腔が正常に存在し，脈絡叢も圧縮されていない場合は上述した水頭症とは違って頭蓋内圧も上昇していない側脳室拡大であり，原因はさまざまであるが，脳梁欠損や大脳発育遅延，染色体異常，ウイルス感染などに伴うことが多い[10]．

胎児側脳室拡大の画像評価はむずかしい．特に妊娠前半期では，正常でも脳室の頭蓋内の占拠率は高い．胎児脳室拡大の一次スクリーニング検査としてはAtrial Width[13]の測定（Fig.10，一箇所の測定のみで簡単に測れるだけでなく，週数に左右されることなく10㎜が脳室拡大のカットオフ値として用いられており，超音波検査の追試報告[14]でも，また最近ではMRIにても10㎜のカットオフ値を用いることの意義が確認されており，簡便かつ合理的な脳室評価法）が挙げられる．Atrial Width 10～12㎜である場合には正常範囲内の側脳室拡大の可能性もある[15]．二次的な検査としては脳室拡大・水頭症の原因を特定するために行われる．経腹超音波法のほか経腟超音波法や胎児MRIなどの検査により，脳梁，脳室の左右対称性，脈絡叢の状態，後頭蓋窩における小脳・大槽の状態，頭蓋骨の形態などについて観察しなければならない．単純性水頭症は予後良好症例もあり，また脳梁欠損に基づく脳室拡大例などは無処置で経過良好である例が多い．したがって正確な脳内構造の診断は重要である．Fig.11は中脳水道狭窄による水頭症とキアリⅡ型奇形による水頭症を示している．また，中枢神経系以外の異常がないかどうかの確認も必須となる．上述したように顔面や手指足趾

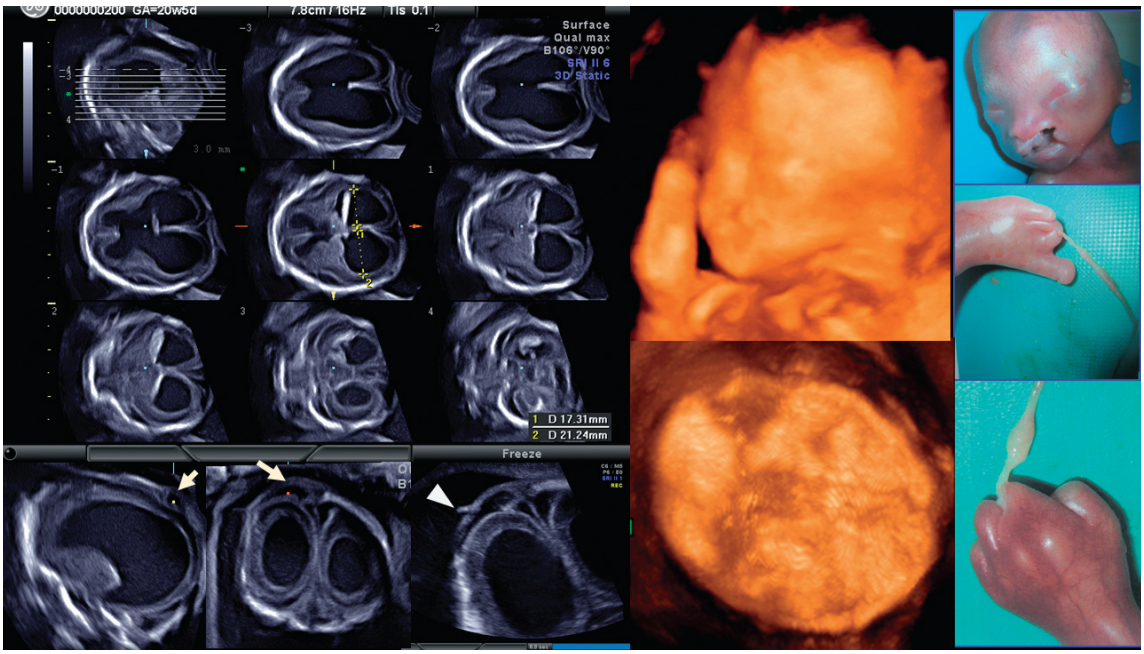


Fig.12　Hydrocephalus due to amniotic band syndrome (20 weeks)

(left upper) Tomographic ultrasound imaging in the axial section of fetal brain at referral. Bilateral atrial width was 17 and 21mm respectively. From the observation of enlarged ventricles, simple hydrocephalus due to Monro obstruction was suspected. However, the fetus was complicated with cleft lip and, amputation of fingers, and an amniotic band was detected by an extra CNS scan.
(lower) Small cephalocele (arrows) were seen with a remnant of the amniotic band (arrowhead) (middle upper) Fetal face by 3D surface mode. Cleft lip is apparent. (middle lower) Fetal cranial bone from parietal direction. Partial cranial bone defect with irregular sutural formation is visible. (right) Macroscopic view of the face and extremities after termination of pregnancy. In this case, cranial bone defect and cephalocele due to amniotic band may result in hydrocephalus. (Macroscopic pictures courtesy of Dr. Ozawa, Tohoku Kousai Hospital)

は中枢神経系異常との関連も深く，注意深い確認が必要となる．水頭症と紹介された例でもその原因が妊娠初期の羊膜破綻による羊膜索症候群であり，突出した部位の欠損や異常を伴うこともある（Fig.12）．脳室拡大例で中枢神経系以外の異常を合併する例においては染色体異常の確率も高い．

脳室拡大が実際に進行しているかどうかは判断が難しい．二次元超音波法では側脳室三角部の測定値の増大，脈絡叢の形態，くも膜下腔の存在，脳静脈血流の波動消失，BPDの拡大など，いろいろな状況証拠から脳室拡大が進行しているかどうかを判断しなければならない[10]．筆者は三次元超音波法で脳室体積や頭蓋内における脳室占拠率などを経時的に測定する方法を使用しているが，一般的な方法ではない．一過性に拡大が進行するように見受けられる場合でも，その後それほど進行しなくなる例もあり，一時的な進行のみで分娩までの増悪を予測しうるものではない．軽度脳室拡大といわれるAtrial width 10～15㎜の例では拡大が進行するものは14％で，自然軽快するものが29％であると報告されている[16]．

後頭蓋窩異常

脊髄髄膜瘤に伴うキアリⅡ型奇形，ダンディーウォーカー症候群，後頭蓋窩を占拠する嚢胞性病変などがある．

キアリⅡ型奇形では，小脳延髄の脊柱管へのヘルニアのために起こる中脳水道・第4脳室の延長狭窄により二次的な水頭症を呈する（Fig.13）．1986年にNicolaidesにより提唱された「レモンサイン」「バナナサイン」[17]（Fig.14）は妊娠第1，2三半期において容易にキアリⅡ型奇形を疑う画像根拠となる．

また，「ダンディーウォーカー」という名前があまりにも有名なためすぐ使用される傾向にあるが，実際に第4脳室が嚢胞状に拡大して大槽内を

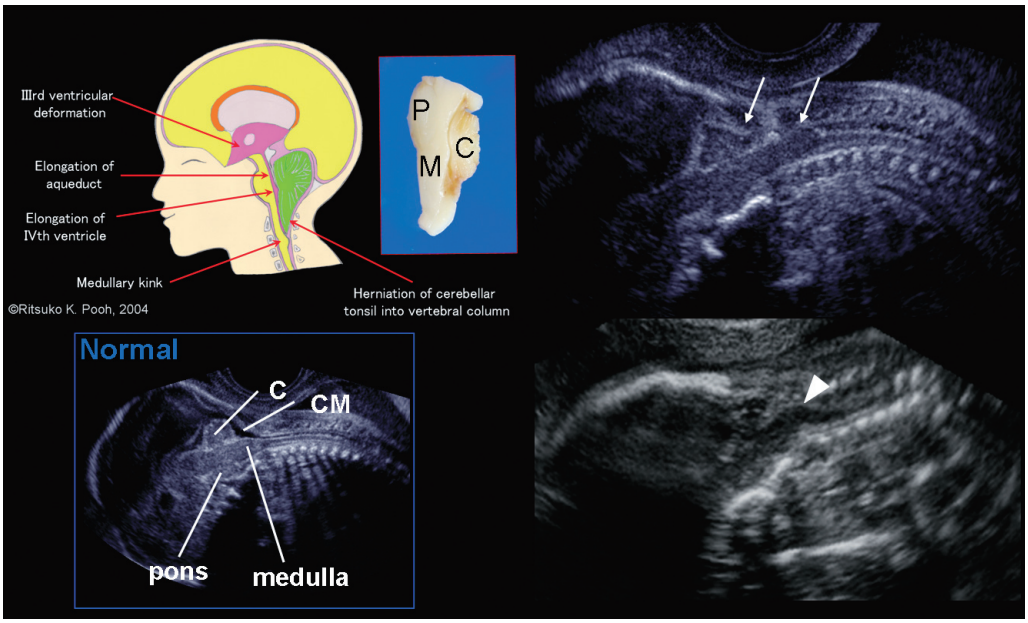


Fig.13　Chiari type II malformation. Schema, macroscopic picture and ultrasound

(upper left) Schema of Chiari type II malformation and macroscopic picture of specimen from aborted fetus at 21 weeks of gestation. P ; pons, M ; medulla oblongata, C ; cerebellum. (lower left) Normal cerebrospinal region demonstrated by ultrasound in the sagittal section at 19 weeks. C ; cerebellum, CM ; cisterna magnum.
(upper right) Sonographic picture in the sagittal section of Chiari type II malformation at 19 weeks of gestation. Herniation of the cerebellum and medulla oblongata (arrows) into the spinal canal is clearly demonstrated. (lower right) Sagittal ultrasound image of medullary kink at 19 weeks (arrowhead) occasionally seen in some cases of Chiari type II malformation.

占拠しているダンディーウォーカー奇形 (Fig.15) の症例は少なく，診断には慎重を要する．大槽が拡大しているだけで小脳形態や小脳発育が正常な例は正常バリアントで神経予後もまったく良好であり，また小脳虫部の低形成があるも第4脳室が拡大していないダンディーウォーカーバリアントも真のダンディーウォーカー症候群などとは区別して考えなければならない．

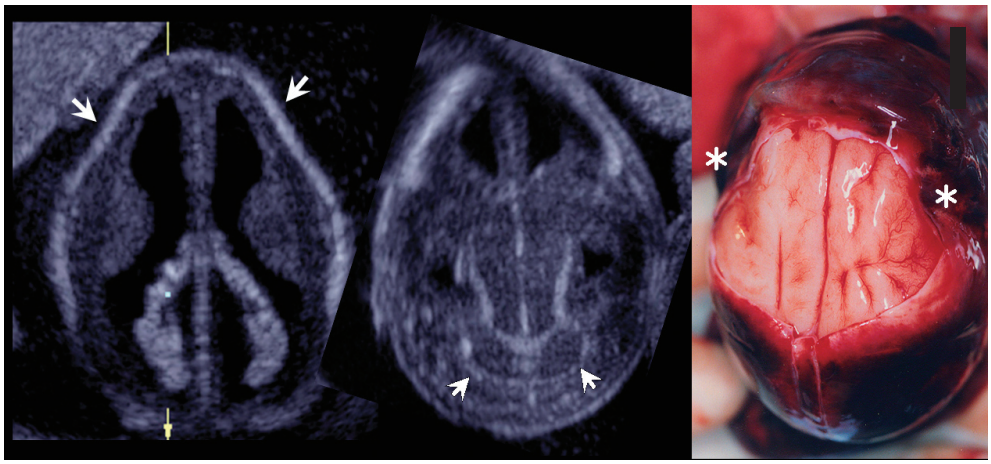


Fig.14　Lemon sign and banana sign of Chiari type II malformation at 16 weeks of gestation

(left) Typical lemon sign of cranial shape. Indentations of anterolateral parts (arrows) are conspicuous before 26 weeks of gestation. (middle) Typical banana sign. Disappearance of cisterna magna and cerebellar deformity (arrows) due to cerebellar tonsil herniation into the spinal canal form a banana sign. (right) Macroscopic picture of lemon sign from aborted fetus at 21 weeks of gestation. Asterisks indicate anterolateral indentations.

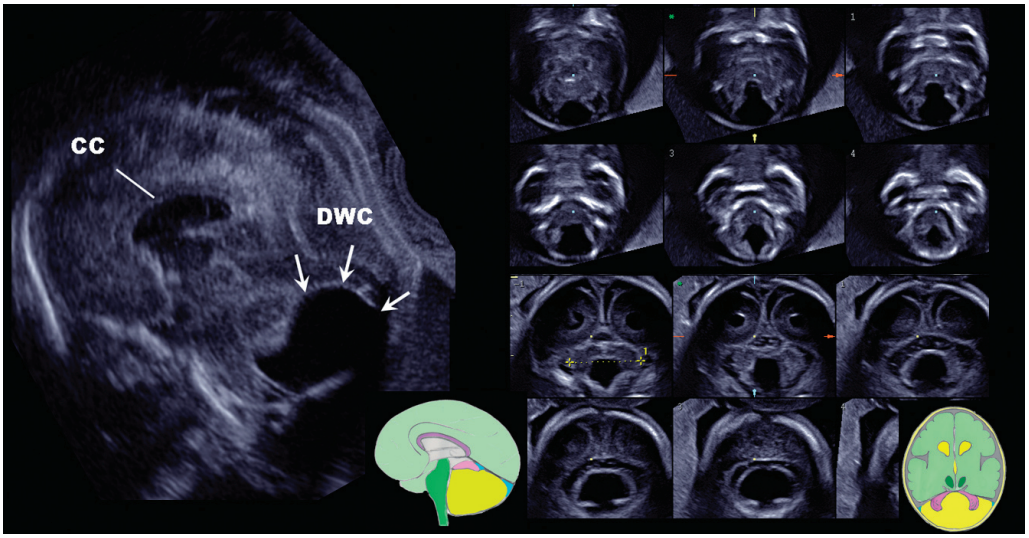


Fig.15　Dandy Walker malformation

Left figure shows the median section of the brain. Corpus callosum (CC) is normally demonstrated and Dandy Walker cyst (DWC, arrows) is seen in the posterior fossa. Right upper figure is a tomographic view of the axial section and right lower is the posterior coronal section. Hypoplastic vermis of the cerebellum is seen.

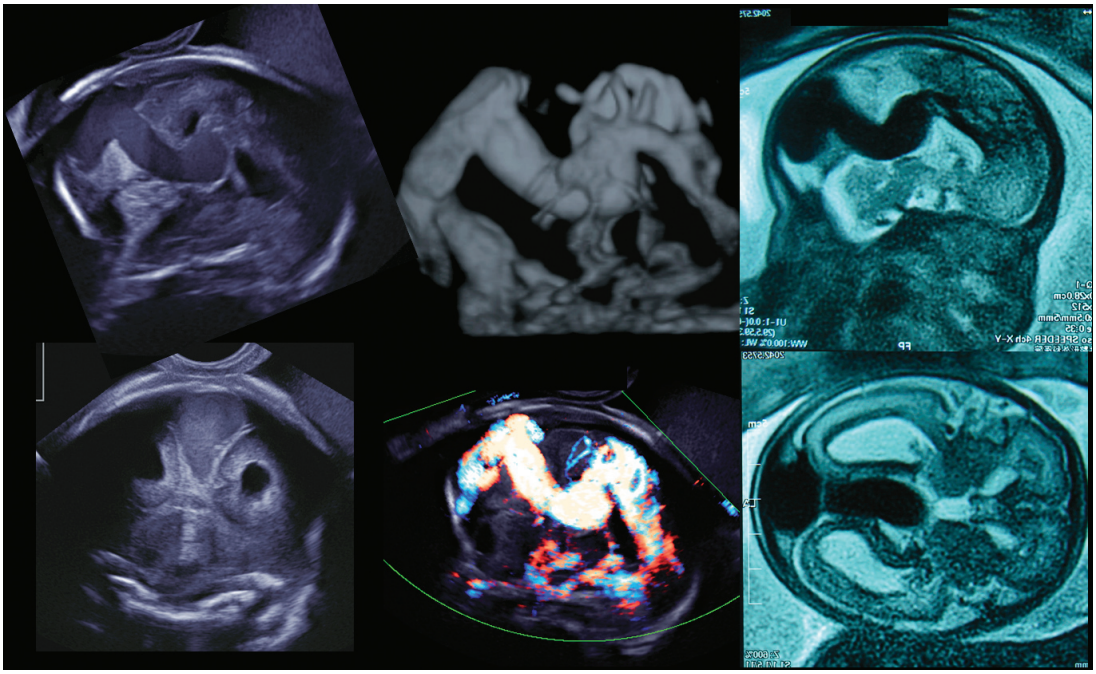


Fig.16　Vein of Galen aneurysmal malformation
(left upper) Sagittal 2D ultrasound image. (left lower) coronal 2D ultrasound image. (middle upper) 3D B-flow angiogram. Note the arterial-venous direct shunt. (middle lower) Power Doppler image. (right) Fetal MR images of sagittal and axial sections.

その他

その他の異常として，先天性血管病変，嚢胞性病変，腫瘍性病変，子宮内で脳の発育途中に起こった原因による脳障害などがある．ガレン静脈瘤では真のガレン大静脈が拡張したvein of Galen aneurysmal dilatation（VGAD）と胎生期早期に消退するmedian vein of prosencephalonが遺残拡張したvein of Galen aneurysmal malformation（VGAM）があるが頭蓋中心の血流表示法により，aneurysmal sacとつながる動脈などが表示される（Fig.16）．

終わりに

胎児脳の画像評価が非常に難しいとされる理由は，子宮内での胎児の脳の発育がめざましく，また胎児脳の立体構造を正確に把握することが難しいからであろう[10]．本稿で供覧したような脳内詳細診断はまだ一般産科領域で行われているものではないが，胎児診断が曖昧であった時期から比べると最新機器を導入した詳細診断とシリアルスキャンによる経時的観察により胎児期中枢神経系異常のベールが徐々に剥がされてきたように思われる．しかしながら，頭部異常を伴っている児の診断，両親のカウンセリングは慎重に行わなければならない．出生・対面までに事態を受容し児をしっかり抱擁できるまで出生前にカウンセリングを行い続ける必要があり，そのためには正確な診断を行うことが基本となることはいうまでもない．

●文献

1)　Timor-Tritsch IE, Peisner DB, Raju S : Sonoembryology : an organ-oriented approach using a high-frequency vaginal probe. J Clin Ultrasound 1990 ; 18 : 286-298.
2)　Benoit B, Hafner T, Kurjak A, et al : Three-dimensional sonoembryology. J Perinat Med 2002 ; 30 : 63-73.
3)　Timor-Tritsch IE, Monteagudo A : Transvaginal fetal neurosonography : standardization of the planes and sections by anatomic landmarks. Ultrasound Obstet Gynecol 1996 ; 8 : 42-47.
4)　Pooh RK, Maeda K, Pooh KH, et al : Sonographic assessment of the fetal brain morphology. Prenat

Neonat Med 1999 ; 4 : 18-38.
5) Pooh RK, Pooh KH, Nakagawa Y, et al : Clinical Application of Three-dimensional Ultrasound in Fetal Brain Assessment. Croat Med J 2000 ; 41 : 245-251.
6) Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Mayberry P : Three-dimensional ultrasound evaluation of the fetal brain : the three horn view. Ultrasound Obstet Gynecol 2000 ; 16 : 302-306.
7) Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Mayberry P : Three-dimensional transvaginal neurosonography of the fetal brain : 'navigating' in the volume scan. Ultrasound Obstet Gynecol 2000 ; 16 : 307-313.
8) Pooh RK : Three-dimensional ultrasound of the fetal brain. In Kurjak A ed, Clinical application of 3D ultrasonography. Carnforth, Parthenon Publishing, 2000, p176-180.
9) Pooh RK, Nagao Y, Pooh KH : Fetal neuroimaging by transvaginal 3D ultrasound and MRI. Ultrasound Rev Obstet Gynecol 2006 ; 6 : 123-134.
10) Pooh RK, Maeda K, Pooh KH : An Atlas of Fetal Central Nervous System Disease. Diagnosis and Management. London, New York, Parthenon CRC Press, 2003.
11) Pooh RK, Pooh KH : Fetal neuroimaging with new technology. Ultrasound Review Obstet Gynecol 2002 ; 2 : 178-181.
12) Pooh RK, Pooh KH, Nakagawa Y, et al : Transvaginal Doppler assessment of fetal intracranial venous flow. Obstet Gynecol 1999 ; 93 : 697-701.
13) Alagappan R, Browning PD, Laorr A, et al : Distal lateral ventricular atrium : reevaluation of normal range. Radiology 1994 ; 193 : 405-408.
14) Almog B, Gamzu R, Achiron R, et al : Fetal lateral ventricular width : what should be its upper limit? A prospective cohort study and reanalysis of the current and previous data. J Ultrasound Med 2003 ; 22 : 39-43.
15) Signorelli M, Tiberti A, Valseriati D, et al : Width of the fetal lateral ventricular atrium between 10 and 12 mm : a simple variation of the norm? Ultrasound Obstet Gynecol 2004 ; 23 : 14-18.
16) Kelly EN, Allen VM, Seaward G, et al : Mild ventriculomegaly in the fetus, natural history, associated findings and outcome of isolated mild ventriculomegaly : a literature review. Prenat Diagn 2001 ; 21 : 697-700.
17) Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG, et al : Ultrasound screening for spina bifida : cranial and cerebellar signs. Lancet 1986 ; 12(8498) : 72-74.

総　説　*第43回日本小児放射線学会：特別講演より*

川崎病におけるMRIの有用性

鈴木淳子
東京逓信病院　小児科

Utility of coronary MR angiography and myocardial MR imaging for patients with Kawasaki disease

Atsuko Suzuki
Department of Pediatrics, Tokyo Teishin Hospital

Abstract　Coronary arterial aneurysms caused by Kawasaki disease may often develop into obstructive arterial lesions. This may lead to myocardial ischemia or sudden death, which can occur from the early to the late phase. Patients have therefore been followed up throughout their lives by frequent X-ray coronary angiography. Although X-ray coronary angiography is considered to be the gold standard for the detection of coronary lesions, it is an invasive, hazardous, and expensive procedure. As a noninvasive examination, magnetic resonance coronary angiography (MRCA) has developed remarkably over the past few years. Up to now, we have performed non-contrast enhanced, free-breathing MRCA for 635 patients with Kawasaki disease. Their ages ranged from 4 months to 37 years. MRCA proved to be a useful method for evaluating all types of coronary arterial lesions and intimal thickening, for all states of the disease. MR myocardial imaging was also performed for 57 patients with obstructive lesions, and proved to be useful for detecting even small myocardial infarctions and thin subendocardial infarctions which were not detectable detected by radio-isotopic imaging. MR imaging can thus reduce the amount of diagnostic catheterization and radio-isotopic myocardial imaging.

Keywords　*MR coronary angiography, MR myocardial imaging, Coronary aneurysms, Intimal thickening, Recanalized vessels*

背　景

川崎病罹患者数は少子化にも関わらず年々上昇し続け，年間1万人以上の新罹患者が報告されている．急性期の心障害例は12.9％，後遺症の冠動脈瘤残存率は3.8％に減少しているものの，依然として巨大瘤を残す例は後を断たない[1]．冠動脈瘤は急性期以後速やかに縮小化し，完全に退縮してしまう例が多い一方で，血栓性閉塞や年余を経て進行する局所性狭窄例が少なからず存在する[2]．しかし諸検査で心筋虚血の検出率は低く，ルーチーンのX線心臓カテーテル検査（CAG）で初めて重篤な狭窄や閉塞に気付かれることが多い[3]．突然死例は少なくなっているものの，心筋梗塞や，重篤な心機能低下例が成人後もみられ，幼若時から生涯にわたり画像診断を伴った経過観察が必要なためCAGが頻回に施行されてきた．

さらに冠動脈瘤がCAG上完全に退縮し治癒として経過観察が中止されてきた中に，退縮後も年余を経て局所性狭窄が出現進展する例も見られ，退

縮例にも冠動脈の観察が必要になってきている[4]．また，急性期に瘤を形成しなかった例においても血管炎後の軽度内膜肥厚や内膜機能障害が動脈硬化性病変へと進展する可能性が問題となっており[5]，膨大な数の川崎病既往例にも，冠動脈病変の画像診断の必要性が問われている．

このような状況下に，手軽に外来で行える非侵襲的検査としてMR coronary angiography（MRCA）が出現し，自然呼吸下で造影剤も使用しない撮像方法が開発された[6]．我々は，呼吸を止める必要がないことで乳幼児にも睡眠下でMRCAが可能となったことに着目し[7]，2000年以来，635例の川崎病既往例（4ヵ月齢から37歳）にMRCAを行った．

また，川崎病はRI負荷心筋シンチの虚血検出率も充分ではないが[3]，MR心筋造影の有用性は成人虚血疾患において注目されてきており，著者らも2005年より57例にMRCAに引き続きMR心筋造影を行った．

MR冠動脈画像（MRCA）

使用装置は1.5T Gyroscan Intra Master R.9（Philips Medical System）で，使用シーケンスは，まず始めにSteady-state free precession（SSFP）[8]のwhole heart imaging[9]で3次元ボリュームデータを得，非造影で高信号に冠動脈血流を描出した．この検査所用時間は約20分である．得られたデータを3次元再構成装置（ザイオソフト社）によりMaximum Intensity Projection（MIP）（**Fig.1a**,

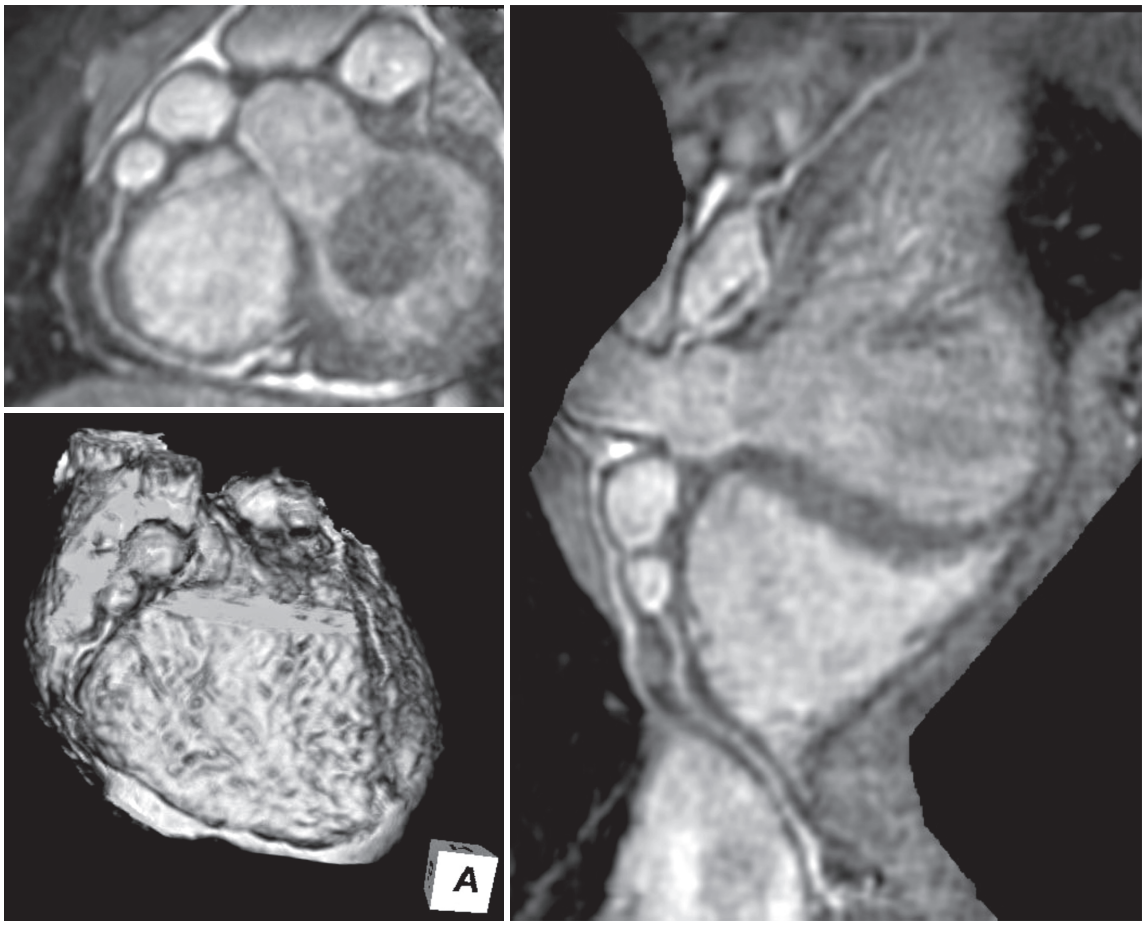


Fig.1　**Image processing：3-year-old boy**
a：Maximum Intensity Projection（MIP）
b：Curved Multi Planner Reformation（Curved MPR）
c：Volume Rendering（VR）

a | b
c

Fig.2b，Fig.3a），Curved Multi-planner Reformation（Fig.1b）やVolume Rendering法（Fig.1c）の3方法で再構成画像を作成した．さらに広く厚い領域を詳細に末梢分岐血管まで一平面上に描出するSoap bubble MIP法[10]（Philips社製）（Fig.3b）を用いて，閉塞瘤の内腔や外壁を幅広い範囲で蛇行して走行する細い再疎通血管の描出を試みた．

次に閉塞や内膜肥厚を検出するために，低信号で冠動脈画像を得るM2D Black blood-Turbo Spin Echo[11]（BB-TSE）（Fig.2c）を用い，画像構築

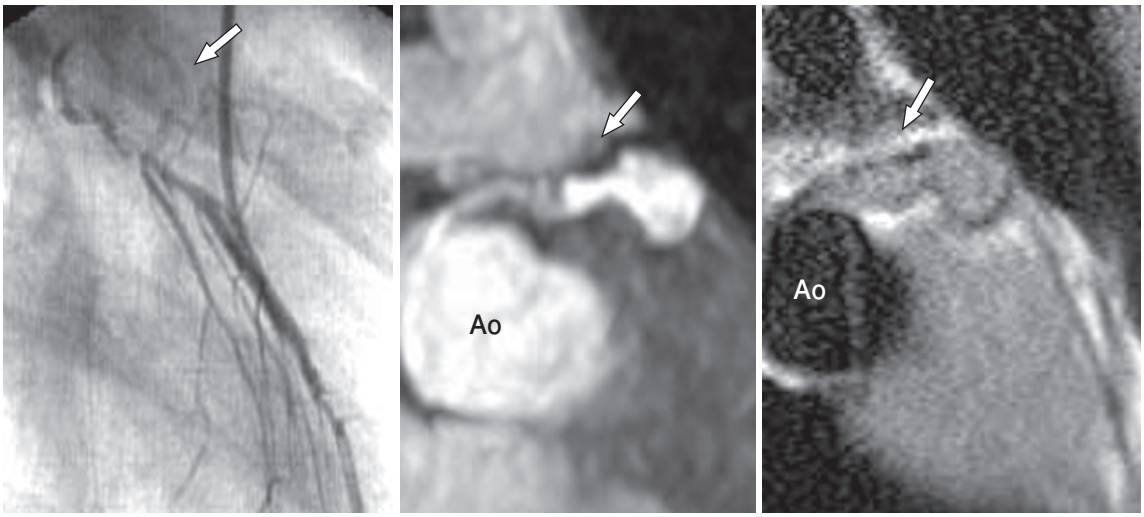


Fig.2　Occlusion : 8-year-old boy after aorto-coronary bypass surgery　a | b | c

a : X-ray coronary angiography : Occluded aneurysm of left anterior descending artery is invisible but calcification on aneurysm is detected (arrow).

b : SSFP : Occluded aneurysm with an extremely high signal. The arrow points to a black line of calcification.

c : BB : TSE : Occluded aneurysm with a signal higher than that of blood. The arrow points to a black line of calcification.

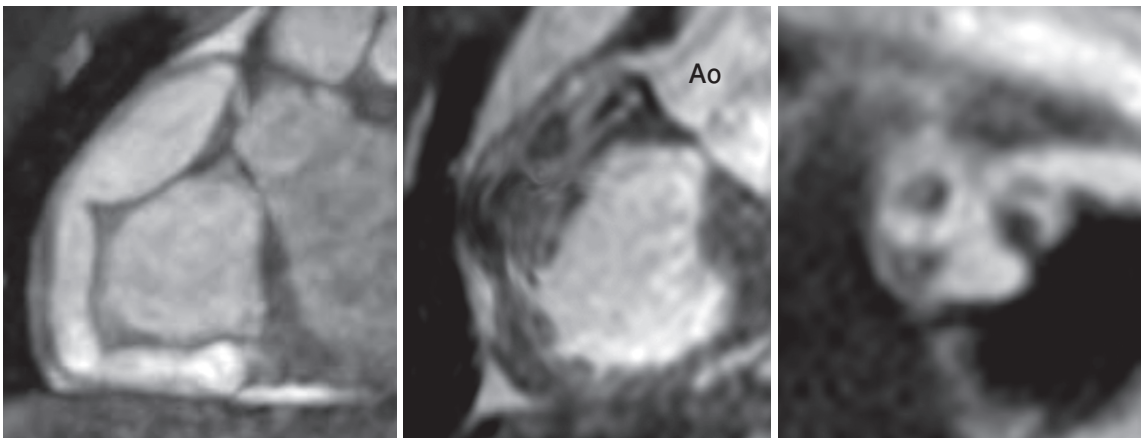


Fig.3　a : SSFP : Huge aneurysms of right coronary artery at 3 years of age.　a | b | c

b : Soap bubble MIP : Braid-like lesions at 4.5 years old. The tortuous vessels are recanalized through the thrombus in the aneurysm.

c : Spiral-BB : Braid-like lesions on cross-sectional imaging, which shows “artery in arteries” like a cross section of lotus.

は3 point plan scan法で，冠動脈の長軸断面を描出した．

第3の方法は2D Black blood- Spiral k-space order TFE[12]（Spiral BB）（Fig.3c）を3 point plan scan法で冠動脈の横断面を観察した．脂肪抑制併用画像であるため，冠動脈周囲の脂肪組織の信号が抑制され，血管壁と血管内腔を明瞭に分別した描出が可能である．これを狭窄部の内腔と内膜肥厚，瘤内血栓，閉塞，再疎通血管の血管内新生血管の観察にもちいた[13]．BB-TSEやSpiral BBの撮像時間は自然呼吸で1ヵ所につき1分30秒かかり，呼吸停止では約24秒である．

MR心筋造影

心室壁運動観察のためにシネMRI[14]は造影剤を用いず，1心拍（20-50 phase）でSSFPを用い，撮像断面は左室短軸，長軸，4チャンバーで観察する．

MR心筋造影による心筋虚血，梗塞，心機能の評価は[15]，まずPerfusion MRIで負荷時と安静時における左室短軸心筋の初回循環を観察することで心筋虚血評価を行う[15]．その後15分間待って遅延造影MRI[26]で心筋梗塞を心内膜下梗塞範囲の輪郭や深達程度まで描出する．

使用シーケンスはPerfusion MRIではSSFPに血液のT1値抑制を併用したシーケンスで，ガドリニウム造影剤（0.1㎖/kgを4㎖/秒で注入）を使用し，ATP（0.16㎖/kg/分×6分間）遅延造影MRIでは，gradient echo系T1強調画像に心筋のT1値抑制を併用したシーケンスで，撮像開始は造影剤投与15分後である．

川崎病の冠動脈障害

川崎病の好発年齢は4歳以下で1歳代が最も多い．呼吸停止の必要条件がなくなり，幼児でも睡眠下でMRCAが可能とはなったものの，小さい体格，細い冠動脈，頻脈，速い呼吸，なかなか眠らず，やっと寝ても寝相が悪い，大きな検査音で目覚め起き出してしまう，咳，鼻閉など風邪ぎみで呼吸が乱れる場合が多いなどの難点があり，鮮明な画像を得ることは困難であった．これに対し，武村は高感度に信号を得るための表面コイルを小さい体格に合せてFlex-M coilにし，呼吸同期法における呼気時相のデータ収集のgating windowを±3㎜と狭くして，横隔膜の振幅の浅い子供にあわせた[16]．さらに心電図同期においては，小児では高心拍のため心臓静止時相が比較的長い収縮期にデータ収集を行う等，撮像プログラムを小児用に調整する検討を重ねた．その結果4ヵ月齢から6歳までの35例の検討において，冠動脈の描出率は86～97％となり，ごく末梢を除きほぼ全域が描出可能となった[16]．

川崎病の冠動脈障害は冠動脈瘤，局所性狭窄，閉塞，血栓，内膜肥厚，再疎通血管，著しい石灰化など特異なものが多く，これらの病変のMRCA画像の特徴を知ることが読影に必須である．

冠動脈瘤

冠動脈瘤の閉塞性病変への進展の予後は形成初期のサイズにより推測され，治療や経過観察のstrategyが決められるため，できるだけ早期の形態確認が必要とされている．

非侵襲的検査であるMRCAは急性期に瘤が最大となった時点での形態確認が可能であり，過半数の症例で生じる急性期一過性拡大も描出可能である．

MRCAとCAGにおける瘤のサイズは良く相関しており[17,18]，著者らのSSFPとCAGの検討では相関計数は0.978，Bland-Altman plotsでmean differenceは0.0で，95％ confidence intervalは－1.4から＋1.5であった[19]．

局所性狭窄

遠隔期に内膜肥厚による局所性狭窄が出現し年余を経て進行する．血管形成術後も，術を受けた枝のみならず他枝の狭窄の出現進行の経過観察が必要である．

著者らの18例のCAG上の局所性狭窄において，SSFPの鋭敏度は94％，特異度は97％であった[19]．SSFPではCAGより狭窄程度がやや過大評価される傾向がみられ，BB-TSEでは狭窄程度は過小評価されがちであった[19]．最近では局所性狭窄の好発部位である瘤の流入口，流出口部はSpiral BBによる横断面からの血管内腔や内膜肥厚の観察も加えて狭窄を評価し，狭窄程度が75％以上の例にはMR心筋造影を続行している．

閉　塞

川崎病の閉塞は，発症後比較的早期に出現する瘤の血栓性閉塞と，遠隔期に出現，進行する局所性狭窄が閉塞へ進展したものが存在する．SSFPで閉塞は3タイプ存在する．1）異常高信号の白い瘤として描出される血栓性閉塞（Fig.2b）と，2）途絶した冠動脈と側副血行路によりその下流が描出されるもの，3）細分枝の閉塞で“描出されない細い枝”の3種である．3）はCAGと異なりMRCAの微細な描出能力の限界か，真の閉塞かを見定めることは困難である．SSFPとBB-TEFの両方法併用で鋭敏度は94.1％，特異度は99.7％であった[19]．

狭窄や閉塞病変部にしばしば著しく高度な石灰化を伴うのも川崎病の特徴の一つである．MRCAでは石灰化瘤は瘤周囲の低信号の黒い線として描出され（Fig.2b, c），CTのようにacoustic shadowを来さず内腔の観察が可能である[20]．

心筋梗塞所見はFujiwaraらは川崎病の陳旧性心筋梗塞所見として，心室壁が薄くなり遅延造影を認めるものと，そのどちらか片方ずつしか認めないものと，両方とも認めないものの4つのタイプがあり，若年者の川崎病と成人動脈硬化性の心筋梗塞の病理組織学的相違を示唆している[21]．

血栓と内膜肥厚

瘤内血栓形成は突然死に結びつく可能性が高いため，中等度以上の瘤が存在する限り頻回に瘤内血栓の有無を観察する必要がある．

血栓はCAGでは壁不整な陰影欠損や造影剤のにじみで推察される場合もあるが，血栓の全体像を見ることは不可能である．まして求心性の内膜肥厚の評価にいたっては，血管内エコーが唯一の方法であった．これをMRCAのBlack blood法[11, 12]では簡単かつ詳細に血管壁や内腔が描出可能である[22]．いまのところ，血栓と内膜肥厚のMRCA上の画像の差異は明らかではなく，新鮮血栓は高信号の辺縁不整な壁在塊とし，内膜肥厚は壁に沿った均等な厚さの中等度信号強度の層として扱っている[19]．

再疎通血管

再疎通血管はCAG分類においてセグメント狭窄と名づけられている[23]．

その形態は3つにタイプ分類され，タイプにより出現過程も予後も異なるため[23] MRCAにおいても判別されることが必要である．しかし，ちりちりと微細な血管が蛇行し，分散して走行しておりMRCAでは描出が困難な病変である．タイプ1は“冠動脈内を束になって走行する再疎通血管：braid-like lesion”で，瘤内血栓内の新生血管が発達し（Fig.3b）“動脈内動脈”として横断面は蓮の根様になっているのが観察される（Fig.3c）．タイプ2は“閉塞した瘤の壁に添って微細な血管が途絶した瘤の流入口と流出口を橋渡ししているbridging lesion”であり，冠動脈壁の栄養血管が肥厚した内膜下で発達しているのが見られる．タイプ3は閉塞より起始部の枝と末梢枝を繋ぐ同一冠動脈間の側副血行路で“Pericoronary communications”と名付けられ，MRCAでは閉塞として分類している．Braid-like lesionは虚血や心筋梗塞の出現が他の2つに比べ低く，虚血が回復する頻度も高い．Pericoronary communicationsが最も回復が期待されないタイプである[23]．

MRCAにおけるbraid-like lesionとbridging lesionの区別はSoap bubble MIP法やSpiral BB等を用いて可能となり，それぞれの支配領域の心筋障害はMR心筋造影で経過観察される[24]．

心筋障害の検討において，Braid-like lesionとBridging lesionで灌流欠損の出現頻度に差がなく，遅延造影では，RI心筋イメージングで描出されない右心室の広範な心内膜下梗塞や小梗塞巣が描出され，梗塞を有する頻度は90％と高く，梗塞巣の出現頻度にも差は認められなかった[15]．

ACバイパス術の適応決定と術前，術後の心筋評価

ACバイパス術前の手術適応の決定，術後評価と経過観察にMRCAとMR心筋造影が有用である．グラフトの開存の有無のみならず，吻合部狭窄の有無やバイパスからの血流を受ける末梢の冠動脈評価にも有用である．Wittlingerらは造影Fisp-3Dシーケンスで吻合末梢の描出は鋭敏度94％，特異度88％と報告しており[25]，著者らのシーケンスでは川崎病の25例28本のバイパスグラフト開存の鋭敏度は97％，特異度は67％であった[26]．

術後は胸骨ワイヤーや止血クリップなどの体内金属によるアーチファクトのためMRCAでの観察が困難な例も存在する．例えば強度の漏斗胸のSSFPでは，胸骨ワイヤーアーチファクトのために右冠動脈とそこに吻合されたグラフトが著しく歪曲し読影不能であった．また止血クリップのアーチファクトはグラフトをクリップ毎に途絶する点線状に描出する．しかしBB-TSEでは金属アーチファクトの影響が少なく[26]，今後，両方法を併用することで術後のMRCAの経過観察能力の向上が期待される．

一方，ACバイパス術の適応決定には冠動脈狭窄所見のみならず，心筋虚血所見とその心筋のバイアビリティーの証明が必要である．MR心筋造影において虚血は造影剤の灌流欠損で確認され，心筋バイアビリティーは遅延造影で描出される．心筋梗塞の深達度の程度が50％以上はバイアビリティー無し，それ未満の心内膜下梗塞ではバイアビリティーが存在し術後に心機能の回復が期待できると報告されている[15]．

著者らの経験では，術前に50％未満の深達度の梗塞部位では術後のPerfusion MR検査で灌流欠損部位が一瞬後にバイパスからの血流を受けて消失するのが見られたが，50％以上の深達度の部位では術後も灌流欠損の残存がみられた(Table 1)．WuらはMR心筋造影と^{18}F-FDG PET/201Tl SPECTを対比して，術前のMR心筋イメージングで術後の心機能の改善状態を予測しえると報告している[27]．

以上MR画像の有用性を述べたが，問題点として下記のようなものがあげられる．

MRCAの問題点

1) 閉塞病変において，側副血行路からの血流を受け閉塞下流の血管が描出される．血流方向は不明であり，SSPFのみでは閉塞の診断に苦慮する場合がある．
2) Spiral BBは冠動脈に垂直断面で横断しないと

Table 1

patient	AC Bypass	Perfusion MRI perfusion defect			Delayed enhancement (transmular extent %)		Cine (Ejection fraction %)	
		LV wall	Pre Op.	Post Op.	Pre Op.	Post Op.	Pre Op.	Post Op.
20y	LITA-#7	anteroseptal	＋	＋⇒－	25 ～ 49	25 ～ 49	46.5	52.6
	RITA-#2	none			0	0		
	LITA-#7	anteroseptal	＋	＋⇒－	25 ～ 49	25 ～ 49		
27y	RITA-#3	inferior	＋	＋⇒＋	75≦	75≦	52.0	57.0
	LITA-#13	posterior	＋	＋⇒－	0	0		
16y	RITA-#7	anteroseptal	＋	＋⇒－	0	0	54.7	55.2
	LITA-#6	anteroseptal		＋⇒－		0		
25y	RITA-#2	inferior		＋⇒－		0		62.6
12y	LITA-#6	anteroseptal		＋⇒＋		50 ～ 74		48.6
24y	LITA-#7	anterior		＋⇒－		≦24		58
		septum		＋⇒＋		50 ～ 74		
	RITA-#2	inferior		＋⇒＋		75≦		
21y	LITA-#6	anteroseptal		＋⇒－		0		48.5
	RITA-#3	inferior		＋⇒＋		50 ～ 74		
10y	LITA-#7	anteroseptal	＋	＋⇒－	≦24	≦24	61.5	58.3

LITA : left internal thoracic artery
RITA : right internal thoracic artery
＋ : perfusion defect
－ : no perfusion defect
Transmural extent more than 50% means no viability.

血管壁の厚さが不正確となる．
3) スライス厚が厚いとパーシャルボリューム効果で血管壁厚を過剰評価する．現在パーシャルボリューム効果の低減研究中である[28]．
4) 撮像時間がwhole heart imagingのみで約20分，他の撮像法を加えて1時間余かかる．
5) 長時間の静止が必要なため乳幼児，小児では睡眠剤が必要である．
6) 神経質で検査中に呼吸が不整となる例や鼻閉例では画像が不鮮明となる．
7) 撮像に習熟した技術が必要である．
8) 画像処理に時間と技術が必要とされる．

MR心筋造影の問題点

1) ガドリニウム造影剤を用いるため気管支喘息を有する例は禁忌である．
2) ATP負荷で胸内苦悶感を訴える例がある．ジピリダモールで胸痛や心筋梗塞が誘発されることがある．
3) MR機種固有のアーチファクトが存在する．
4) 数量的に心筋虚血病変の程度や範囲を表示し，客観的な評価基準の決定が望まれる．

これらの点において現在できるかぎりの対処が検討されている．

結　論

川崎病既往のあらゆる年齢，身体条件例にMRCA検査が可能である上に，非侵襲的に安全かつ簡便，比較的安価に膨大な情報が得られる事を明らかにした．今後さらに発達し普及していく分野であると期待している．

●文献

1) 川崎病全国調査担当グループ（自治医科大学公衆衛生学教室）：第19回川崎病全国調査成績 2005.9.1.
2) Suzuki A, Kamiya T, Arakaki Y,et al : Fate of coronary arterial aneurysms in Kawasaki disease. Am J Cardiol 1994 ; 74 : 822-824.
3) Suzuki A, Kamiya T, Tsuda E, et al : Natural history of coronary artery blesions in Kawasaki disease. Prog Pediatr Cardiol 1997 ; 6 : 211-218.
4) Suzuki A, Yamagishi M, Kimura K, et al : Functional behavior and morpholpgy of the coronary artery wall in patients with Kawasaki disease assessed by intravascular ultrasound. JACC 1996 ; 27 : 291-296.
5) Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S : Pathological study of postcoronary arteritis in adolescents and young adults : With reference to relationship between sequelae of Kawasaki disease and atherosclerosis. Pediatr Cardiol 2001 ; 22 : 138-142.
6) Wang Y, Rossman PJ, GrimmRC, et al : Navigator-echo-based real-time respiratory gating and triggering for reduction of respiration effects in three-dimensional coronary MR angiography. Radiology 1996 ; 198 : 55-60.
7) 稲葉利佳子，鈴木淳子，佐藤克彦，他：川崎病冠動脈障害の描出における3次元Magnetic Resonance Coronary Angiographyの有用性．日小児会誌 2002 ; 106 : 1636-1641.
8) Deshpande VS, Shea SM, Laub G, et al : 3D magnetization-prepared true-FISP : a new technique for imaging coronary arteries. Magn Reson Med 2001 ; 46 : 494-502.
9) Stuber M, Botnar RM, Danlos PG, et al : Double-oblique free-breathing high resolution three-dimensional coronary magnetic resonance angiography. J Am Coll Cardiol 1999 ; 34 : 524-553.
10) Alex E, Rene MB, Arianne MC, et al : “Soap-Bubble” visualization and quantitative analysis of 3D coronary magnetic resonance angiograms. Magn Reson Med 2002 ; 48 : 658-666.
11) Fayad ZA, Fuster V, Fallon JT, et al : Noninvasive in vivo human coronary artery lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging. Circulation 2000 ; 102 : 506-510.
12) Ahn CB, Kim JH, Cho ZH : High-speed spiral-scan echo planar NMR imaging. IEEE Trans Med Imaging 1986 ; MI-5 : 2-7.
13) 武村　濃，鈴木淳子，稲葉利佳子，他：川崎病冠動脈障害に対するMR coronary vessel wall imagingの検討．Prog Med 2005 ; 25 : 1833-1836.
14) Sakuma H : Magnetic resonance imaging for ischemic heart disease. Magn Reson Imaging 2007 ; 26 : 3-13.
15) Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al : The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. N Engl J Med 2000 ; 343 : 1445-1453.
16) Takemura A, Suzuki A, Inaba R, et al : Utility of Coronary MR Angiography in Children with Kawasaki Disease. AJR Am J Roentgenol 2007 ; 188 : W534-539.

17）Mavrogeni S, Papadopoulos G, Douskou M, et al : Magnetic resonance angiography is equivalent to X-ray coronary angiography for the evaluation of coronary arteries in Kawasaki disease. J Am Coll Cardiol 2004 ; 18 : 649-652.
18）Greil GF, Stuber M, Botnar RM, et al : Coronary magnetic resonance angiography in adolescents and young adults with Kawasaki disease. Circulation 2002 ; 26 : 908-911.
19）Suzuki A, Takemura A, Inaba R, et al : Magnetic resonance coronary angiography to evaluate coronary arterial lesions in patients with Kawasaki disease. Cardiol Young 2006 ; 16 : 563-571.
20）北爪　勉，鈴木淳子，武村　濃，他：川崎病冠動脈障害における石灰化のMR画像診断について．Prog Med 2006 ; 26 : 1572-1576.
21）Fujiwara M, Yamada TN, Ono Y, et al : Magnetic resonance imaging of old myocardial infarction in young patients with a history of Kawasaki disease. Clin Cardiol 2001 ; 24 : 247-252.
22）武村　濃，鈴木淳子，稲葉利佳子，他：川崎病冠動脈障害に対するMR coronary vessel wall imagingの検討．Prog Med 2005 ; 25 : 1833-1836.
23）Suzuki A, Kamiya T, Ono Y, et al : Clinical significance of morphologic classification of coronary arterial segment stenosis due to Kawasaki disease. Am J cardiol 1993 ; 71 : 1169-1173.
24）勝又庸行，鈴木淳子，武村　濃，他：MRCAにおける再疎通血管の描出と心筋障害の評価．Prog Med 2007 ; 27 : 1574-1578.
25）Wittlinger T, dzemali O, Martinovic I, et al : Assessment of coronary artery bypass grafts patency with different magnetic resonance technologies. Eur J Cardiothrac surg 2006 ; 30 : 436-442.
26）北爪　勉，鈴木淳子，武村　濃，他：川崎病後のACバイパス術後例のMRIによる経過観察の有用性について．日小児会誌 2007 ; 111 : 1282-1288.
27）Wu YW, Tadamura E, Yamamuro M, et al : Comparison of contrast enhanced MRI with (18) F-FDGPET, (201)Tl-SPECT in dysfunctional myocardium : relation to early functional outcome after surgical revascularization in chronic ischemic heart disease. J Nucl Med 2007 ; 48 : 1096-1103.
28）Botnar RM, Kim WY, Bornert P, et al : 3D coronary vessel wall imaging utilizing a local inversion technique with spiral image acquisition. Magn Reson Med 2001 ; 46 : 848-854.

総　説　*第43回日本小児放射線学会：教育講演より*

小児における脳症の画像診断

水口　雅
東京大学大学院医学系研究科 国際生物医科学講座発達医科学分野

Imaging diagnosis of acute encephalopathy in childhood

Masashi Mizuguchi
Department of Developemental Medical Scences, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo

Abstract　The pathological substrate of acute encephalopathy is diffuse or widespread, non-inflammatory brain edema. This article reviews the neuroradiologic findings in many syndromes of acute encephalopathy, by classifying them into four major categories according to their pathogenesis.

A. Encephalopathy due to metabolic error : Various metabolic disorders may present with acute encephalopathy. Many of them show diffuse brain atrophy, and some exhibit symmetric lesions of the deep gray matter. Reye syndrome shows diffuse brain edema.

B. Encephalopathy due to cytokine storm : Reye-like syndrome, hemorrhagic shock and encephalopathy (HSE) syndrome show early-onset, vascular edema affecting the whole brain or cerebral cortex. Acute necrotizing encephalopathy (ANE) is characterized by symmetric lesions affecting the thalamus, deep cerebral white matter, brainstem tegmentum and cerebellar medulla.

C. Encephalopathy due to excitotoxicity, such as acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes (AIEF) and hemiconvulsion-hemiplegia (HH) syndrome, is characterized by late-onset, cellular edema affecting localized areas of the cerebral cortex. These areas show edema and hyperperfusion from the 4th to 7th day of illness, and atrophy and hypoperfusion during the subsequent weeks.

D. Encephalopathy of unknown pathogenesis : Clinically mild encephalitis/ encephalopathy with a transient splenial lesion has recently been described.

Keywords　*Reye syndrome, Acute necrotizing encephalopathy, Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes*

はじめに

急性脳症とは，急激に生じた広範囲の脳障害にもとづく症候群で，乳幼児期に最も多く，感染症（多くの場合，ウイルス感染症）を誘因として生じることが多い．神経症状の中核は意識障害と頭蓋内圧亢進症状であり，しばしば痙攣も合併する．

急性脳症の病理は，炎症をともなわない脳浮腫である．脳浮腫の機序として，細胞性浮腫（cellular or cytotoxic edema）と血管性浮腫（vascular or vasogenic edema）の2とおりがある．細胞性浮腫とは神経・グリアの細胞膜にある水・電解質輸送チャネルの機能低下により，これらの細胞質に水が過剰に流入する病態である．いっぽう血管性浮腫とは，血液脳関門の破綻により血管内から脳実質へ水や血漿の諸成分が漏出する病態である[1)]．

急性脳症は，その契機となった感染症の病原ウイルスにより，インフルエンザ脳症，ヒトヘルペスウイルス6型脳症などに分類される．また，急性脳症の臨床症状，検査所見，画像(病理)所見の特徴にもとづいて，Reye症侯群，急性壊死性脳症などの亜型(症候群)に分類される．ウイルスと症候群の間に特異的な関係はなく，どのウイルスがどの症候群を生じることもありうる．しかし疫学的に見ると，ほとんどの症候群においてインフルエンザが契機となる頻度が最も高い[1)]．

本稿では急性脳症のさまざまな症候群を，主たる病態により3群に大別し，それぞれにおける臨床・病理・病態を，頭部画像所見にポイントを置いて解説する．

代謝異常による急性脳症

ここでは諸種の先天代謝異常症と古典的Reye症候群について概説する．

1. 先天代謝異常症

a. 臨床・病理・病態

遺伝性の酵素欠損にもとづく先天代謝異常症の多くは，基本的に慢性進行性の経過を辿る．しかし脂質代謝異常（カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ欠損症，中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症など)，有機酸代謝異常，糖代謝異常，尿素サイクル異常などの一部の疾患では，感染症や飢餓を誘因として急性増悪を生じ，意識障害，けいれんなど急性脳症に似た臨床像を呈することがよくある．これには摂食不良による糖質・脂質代謝の変化に加え，エネルギー不足や炎症性サイトカインの影響による蛋白異化の亢進が関与していることが多い．

日本のインフルエンザ脳症では，症例の約5％

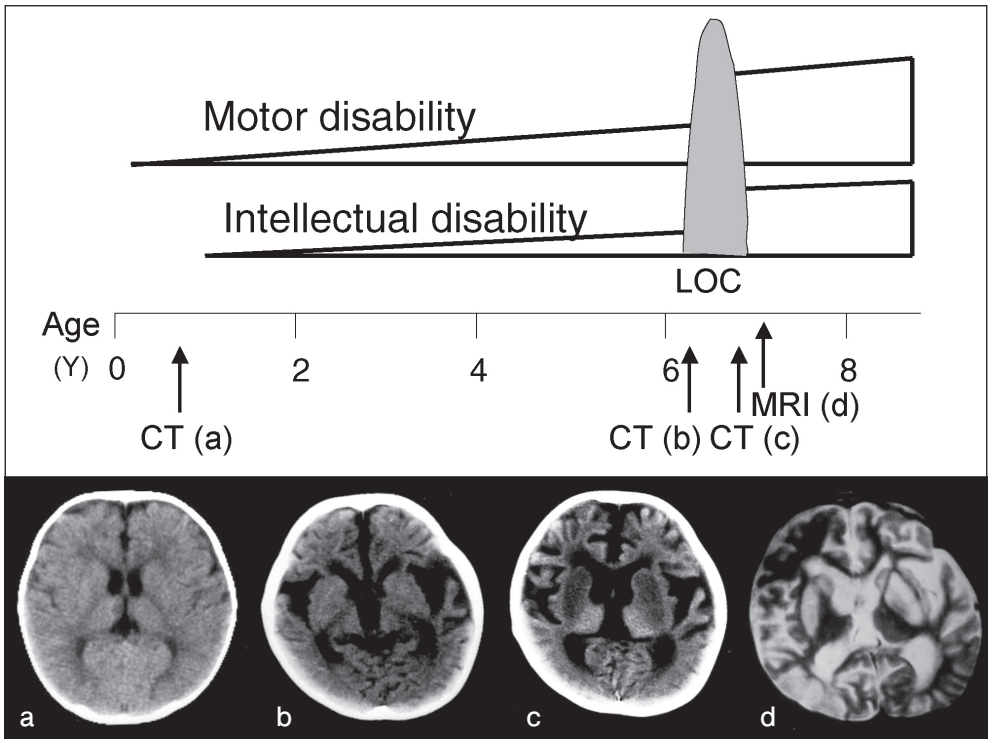


Fig.1　Clinical course and neuroradiologic findings in a case of a probable metabolic disorder, infantile bilateral striatal necrosis

During infancy and early childhood, motor and intellectual disabilities gradually worsened with progressive cerebral atrophy on CT (a and b). At the age of 6 years, acute encephalopathy occurred with loss of consciousness (LOC) and appearance of basal ganglia lesions on CT (c) and MRI (d, T2-weighted image).

がこれらの先天代謝異常症を有する[1]．家族性・再発性の脳症や低血糖，高アンモニア血症，高乳酸･ピルビン酸血症などの所見を呈する脳症では，これらの疾患が特に強く疑われる．

b. 頭部画像

先天代謝異常には，多種の疾患がある．それらの頭部画像所見は正常なこともあるし，さまざまな異常所見を呈することもある．びまん性，進行性の脳萎縮は，多くの疾患で見られる．大脳基底核など深部灰白質に両側対称性の局所性病変を呈する疾患（Leigh症候群などのミトコンドリア脳症，グルタール酸血症1型など）もあり，この場合の病変の辺縁は，神経核の境界線に沿うことが多い（ただし例外あり）．急性増悪期（急性脳症類似の経過を示す時期）には，多くの場合萎縮が急速に進行する．中にはびまん性脳浮腫を呈したり，大脳基底核などに新たな局在性病変（当初は浮腫性，後に萎縮性）を生ずることもある[2]（**Fig.1**）．

2. 古典的Reye症候群

a. 臨床・病理・病態

感染症を契機に肝ミトコンドリア代謝機能が全般的・一過性に低下する結果，脳症を発症する症候群である．Reye症候群の診断基準（米国CDC）のうち，高アンモニア血症，肝細胞の小脂肪滴沈着・ミトコンドリア変形など比較的疾患特異的な所見を有する群である．低血糖を伴うことも多い．日本より欧米で頻度が高く，年長児に好発し，インフルエンザや水痘の回復期に発症し，アスピリンとの関連が強い．現在のわが国では，ごく稀にしか見られない．

古典的Reye症候群では炎症性サイトカインや薬物・毒物の影響による肝ミトコンドリアの機能障害により，毒性のある代謝産物（短鎖脂肪酸，ジカルボン酸など）が蓄積し，二次的に脳障害をきたすと推測されている．本症候群では著明な肝機能障害（血清トランスアミナーゼ値の上昇）に加え，高アンモニア血症（尿素サイクル異常），低血糖（糖新生異常），脂肪肝・高遊離脂肪酸血症（脂肪酸酸化障害）など肝ミトコンドリア機能異常のさまざまな側面を反映した検査所見が見られる[2]．

b. 頭部画像

古典的Reye症候群は，頭部CT・MRI上，脳のびまん性浮腫を呈し，脳溝・脳室が狭小化する．ときに白質の低吸収（CT）ないしT2高信号（MRI）をともなう．

サイトカインの嵐による急性脳症

わが国のインフルエンザ脳症の重症例によく見られる病型である．脳症の他，肝臓・腎臓・心臓・筋などさまざまな臓器の障害，さらに播種性血管内凝固（DIC）や血球貪食症候群など血液学的異常を合併しやすい．これらはマクロファージ活性化ないし高サイトカイン血症に起因する病態である．実際，インフルエンザ脳症の症例で急性期の血液･脳脊髄液中のサイトカインを測定すると，tumor necrosis factor-α（TNF-α）やinterleukin-6（IL-6）など炎症性サイトカインの異常高値が多くの症例で認められる[4,5]．このような証拠の積み重ねにより，「サイトカインの嵐」がこれらの脳症の病態の主要部を占めると推測される．またジクロフェナクナトリウム，メフェナム酸などの非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）はこの病態を悪化し，死亡率を高める[1]．

予後は不良で，急性期死亡率が約30％と高く，生存者の多くに中等度～高度の神経学的後遺症が残る．剖検例の神経病理学的観察では，血管周囲への血漿の漏出と脳実質の粗鬆化が目立ち，びまん性の血管性浮腫の所見である．Reye様症候群やhemorrhagic shock and encephalopathy（HSE）症候群の脳では，神経細胞・グリア細胞の多くがアポトーシス（DNA断片化，caspase 3活性化）に陥り，ミクログリアやマクロファージの活性化をともなっている[6]．

1. Reye様症候群

a. 臨床・病理・病態

著明な肝機能障害を呈し，Reye症候群の診断基準を一応満たすが，古典的Reye症候群に特徴的な生化学的異常（高アンモニア血症）や組織学的異常（肝細胞の小脂肪滴沈着・ミトコンドリア変形）をともなわない群を，Reye様症候群と呼ぶ．これは古典的Reye症候群とは異なり，欧米より日本で頻度が高く，乳幼児に好発し，インフルエンザの有熱期に発症し，アスピリンとの関連はない症候群である．低血糖よりも，むしろ高血糖をきたしや

すい.「急性脳腫脹型急性脳症」とほぼ同義である.

b. 頭部画像

頭部CTでは早期（脳症の発症から48時間以内）に全脳または大脳皮質全域のびまん性浮腫をきたす（Fig.2a）．ただし発症（ないし入院）数時間後に撮像した初回CTでは，脳浮腫が未出現の例がかなりある.

2. Hemorrhagic shock and encephalopathy（HSE）症候群

a. 臨床・病理・病態

顕著な出血傾向（DIC）と循環不全（hypovolemic shock），多臓器障害を伴う症例はHSE症候群の診断基準[7]を満たす．本症候群に特徴的な臨床症状としてショック，出血，下痢，乏尿が，特徴的な検査所見として血液凝固異常，人気脳障害，電解質異常（高ナトリウム・高クロール血症）がある．これらの所見のうち多くを有する典型例は，Reye様症候群とは明らかに異なる．しかし非典型例の所見はReye様症候群とオーバーラップし，両者を明確に区別し難い.

b. 頭部画像

頭部CT所見は大脳皮質全域の浮腫を呈する例が多く（Fig.2b），頭蓋内出血の所見をともなう例もある．MRI拡散強調画像では大脳白質に高信号域が見られ，けいれん重積型の重症例との移行ないしオーバーラップがあると推測される.

3. 急性壊死性脳症

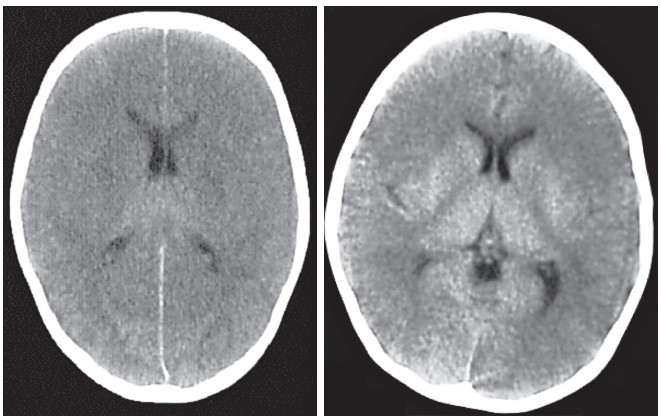
a. 臨床・病理・病態

急性壊死性脳症は，脳のびまん性浮腫に加え，視床を含む特定の脳領域（視床，被殻，大脳深部白質，脳幹被蓋，小脳深部白質）に両側対称性の病変（Fig.3）を形成する症候群である[8, 9]．臨床症状，検査所見はReye様症候群と大差ない．肝機能障害が入院時，80％の症例に見られ，その程度は軽度から最重度までさまざまである．脳脊髄液で蛋白がしばしば増加し，キサントクロミーを呈する例もある．重症例はショックやDIC，血球貪食症候群を合併しやすい．回復期に，軽症ないし中等症の例で，神経学的局所症状（失調，片麻痺，眼球運動障害など）の特有の組み合わせが見られやすい.

急性壊死性脳症では灰白質（視床，脳幹被蓋）や白質（大脳深部，小脳髄質）に多発性病変を生じやすい．白質病変ないし病変の周辺部（大脳白質など）では脳実質が粗鬆化し，髄鞘の染色性が低下している．動静脈周囲にはしばしば血漿が漏出しており，血管性浮腫の所見である．病変の境界線は不規則であり，神経核など正常構造の境界線とは無関係である．一方，灰白質病変ないし病変の中央部（視床など）では毛細血管周囲に赤血球が漏出しており（点状出血），神経細胞・グリア細胞の多くが壊死に陥っている．すなわち急性壊死性脳症の病変には同心円状の構造があり，中央部（出血，壊死）は周辺部（血漿漏出，浮腫）に比し血管透過性亢進と実質障害の程度がより強い[10].

b. 頭部画像

急性壊死性脳症を特徴づける視床病変は，発症直後の昏迷状態では未出現の場合がある．しかし昏睡に陥ると間もなく，発症から遅くとも48時間以内に出現し，びまん性脳浮腫をともなう．脳室，



a | b

Fig.2
Early-onset brain edema involving the whole brain (a, Reye-like syndrome) and entire cerebral cortex (b, hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome).

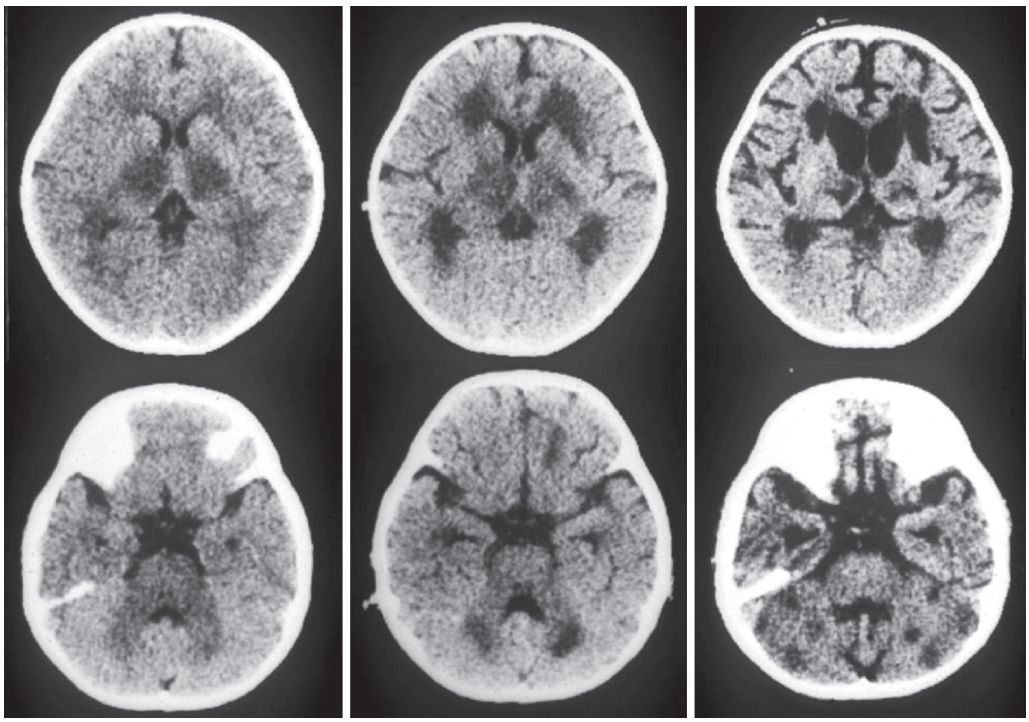
脳槽，脳溝は狭小化し，とくに第三脳室はつぶれている例が多い．視床病変は楕円形であり，CTでは低吸収，MRIではT1低信号，T2高信号である．しばしば内包後脚から被殻の一部にまで及ぶ．この他に円形の病変が両側の脳幹（中脳・橋）被蓋に生じやすい（61％）．さらに不整形の白質病変が大脳の側脳室周囲（56％）や脳梁，小脳の歯状核周囲（46％）に生じるが，初めは低吸収の程度が軽い（**Fig.3a**）．

第3～5病日のCTでは，これらの病変はますます低吸収となり，周囲とのコントラストがより明瞭となる．典型例（重症例）では視床病変の中央部に高吸収域が出現し，前述の出血性変化を示唆する（**Fig.3b**）．MRIでは視床病変の中央にT1高信号，T2低信号が生じ，同心円状構造が明らかである（**Fig.4**）．重症例では脳幹出血をともなう場合もある．びまん性脳浮腫は早くも退き始める．

第6病日以降はびまん性脳萎縮が進行する．ただし予後良好例では，数ヵ月後に萎縮が改善する場合もある．多発性の病変は縮小し，予後良好例ではしばしば消失する．予後不良例では多発性嚢胞として残存し（**Fig.3c**），視床病変にはヘモジデリン沈着を示唆する信号変化が残る．

興奮毒性による急性脳症（痙攣重積型急性脳症）

インフルエンザや突発性発疹などの有熱期に，痙攣重積とそれに続く意識障害をきたし，数時間～数日後，意識の回復した時点で大脳皮質の局所的機能低下（自発性低下，失語，失行，片麻痺など）を呈する症候群である．病初期の痙攣重積（第1病日）の数日後に，短い痙攣の群発（第3～7病日）が生じ[11]，痙攣後意識障害が二峰性の経過を辿る症例がしばしばある（**Fig.5**，**Fig.6**）．このため



a　　b　　c

Fig.3　Serial cranial CT findings in acute necrotizing encephalopathy

On the 2nd day of illness (a), there were symmetrical hypodense lesions in both thalami, deep cerebral white matter, cerebellar medulla and pontine tegmentum. On the 8th day (b), these lesions became more hypodense. Tiny hyperdense spots were noted in the center of the thalamic lesions. The brain became slightly atrophic. On the 41st day (c), the lesions became smaller and cystic, but the brain was severely atrophic.

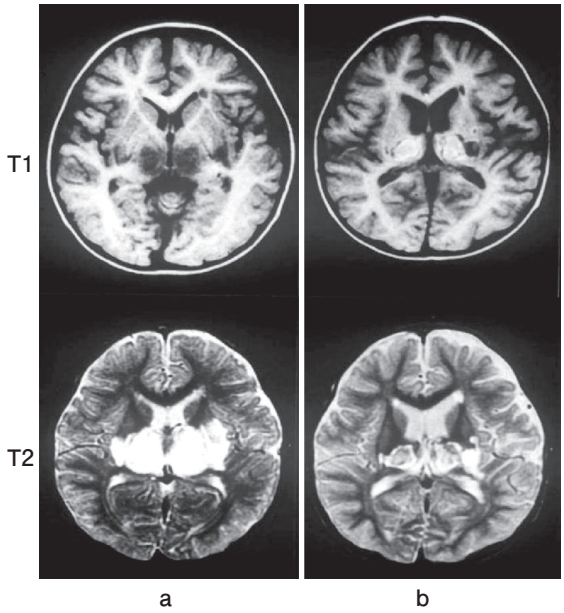


Fig.4
Serial cranial MRI findings in acute necrotizing encephalopathy

On the 4th day of illness (a), there were symmetric, T1-hypointense and T2-hyperintense lesions affecting the thalami, internal capsule and putamina. On the 23rd day (b), the center of the lesions showed T1- and T2-shortening, resulting in a concentric appearance.

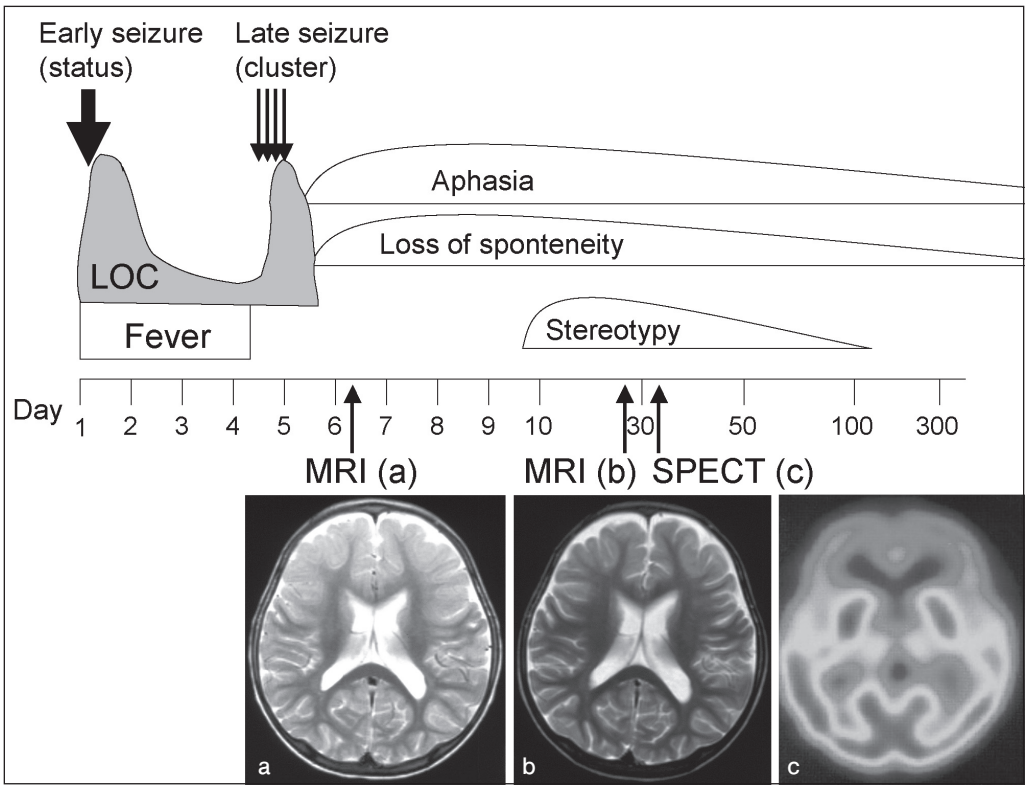


Fig.5 Clinical course and neuroradiologic findings in acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes

Seizures and postictal LOC showed a biphasic course. After the late seizure, there were clinical signs of cerebral cortical dysfunction, with bilateral edema of the frontal cortex (a, T2-weighted MRI). One month later, the frontal lobes showed atrophy (b, T2-weighted MRI) and hypoperfusion (c, SPECT).

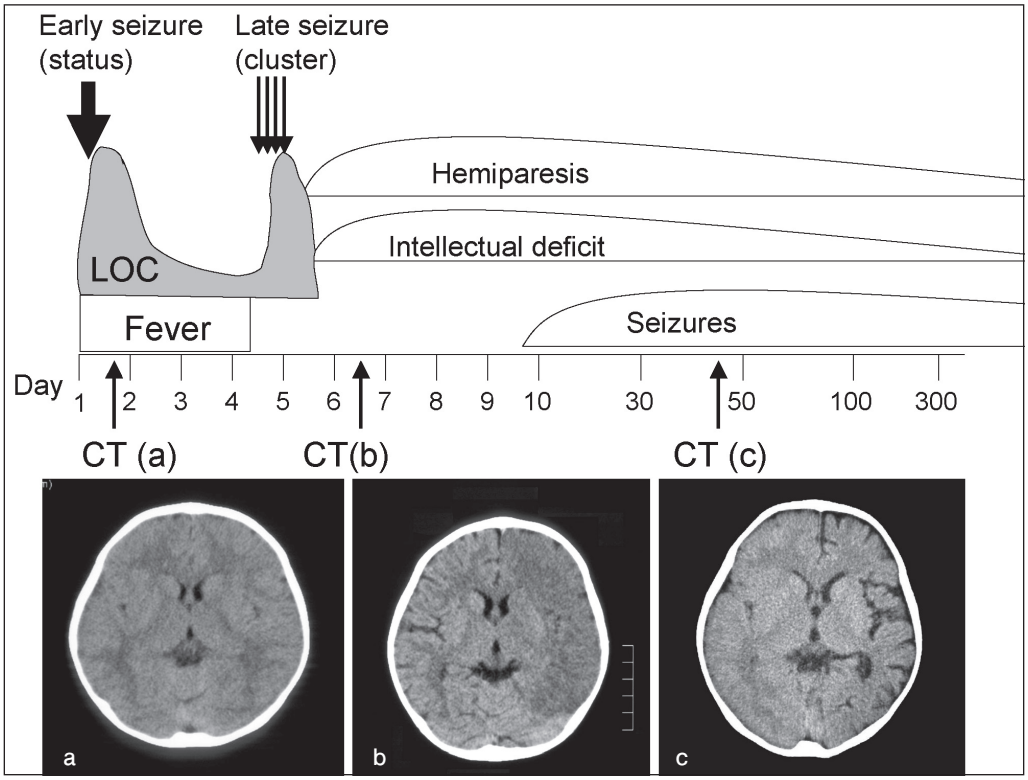


Fig.6　Clinical course and serial CT findings in a case of hemiconvulsion-hemiplegia syndrome

CT findings were normal after the early seizure (a). Immediately after the later seizure, the entire left cerebral hemisphere showed cortical edema (b). Two months later, the left cerebral hemisphere had become atrophic (c).

「二峰性臨床経過を呈する急性脳症」と呼ばれることもある[12]. 死亡率は低く, 軽症例は数週から数ヵ月の経過で回復する. しかし重症例には知能低下, てんかんなどの後遺症を遺す症例が多い.

頭部MRI検査では，遅発性（発症3～6日後）に大脳皮質の限局性浮腫が見られる．皮質下白質の浮腫を描出する上では，拡散強調画像がとくに鋭敏である.「遷延する熱性痙攣と遅発性拡散低下をともなう急性脳症」と称される所以である[13]. Apparent diffusion coefficient（ADC）は低値であり，細胞性浮腫を示唆する．1～数週後には同部位が萎縮に陥るが，機能予後の良好例では数ヵ月の経過で回復に向かう．病変分布は症例によりさまざまだが，大脳の脳葉の区分にほぼ一致した脳葉性浮腫（lobar edema）を呈することがしばしばある[11]．そのうち最もよく見られるのは両側前頭葉の障害と，一側大脳半球全体の障害である．ただし，脳葉性でない，不規則な分布を示す症例もある．どの場合でも中心前回・中心後回は病変を免れる傾向がある.

なお，痙攣重積型の重症例では病変分布が広範囲となり，大脳皮質全域ないし全脳に及ぶこともある．また浮腫がより早期に出現し，数週にわたり持続する傾向がある.

病態生理に関しては，痙攣重積の際，大脳皮質ニューロンの過剰発射により興奮性アミノ酸が大量に放出され，興奮毒性のため遅発性神経細胞死ないし選択的な神経細胞アポトーシスが生じ，数週間かけて進行するという仮説が考えられている[1]．これを支持する所見として，脳血流SPECTの経時的変化[14]（下記）や髄液中チトクロームCの増加[15]などが観察・報告されている.

ただし本型における神経損傷は通常の痙攣重積に比し強いこと，血液・髄液の炎症性サイトカインがしばしば軽度～中等度上昇していることなどから，サイトカインの影響も加味されている可能性が高い[1]．

なお気管支喘息治療薬であるテオフィリン製剤については，痙攣重積型急性脳症の危険因子となりうることが近年，指摘・警告されている[11]．テオフィリンは神経細胞と脳血管のアデノシン受容体を抑制し，神経細胞の興奮性と血管透過性を高めることにより，痙攣を遷延・難治化，脳浮腫を増悪すると推測される．

1. 両側前頭葉を障害する乳児急性脳症（acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes, AIEF）

a. 臨床・病理・病態

初めの痙攣重積は全身痙攣が多く，この段階では熱性痙攣重積（複合型熱性痙攣）との鑑別は難しい．その後に痙攣が群発したり，意識回復後に自発性低下，失語，常同運動などの症状が出現した時点で，初めて脳症と認識されることが多い（Fig.5）．トランスアミナーゼの上昇は軽度に止まることが多い．知能低下，感情平板化などの神経学的後遺症を残しやすい[16]．

b. 頭部画像

画像検査上は，両側前頭葉（皮質または皮質下白質）の浮腫をきたす．第4～7病日の頭部MRI拡散強調画像が最も鋭敏であり，痙攣重積型に特徴的とされる皮質下白質の高信号が描出される．重症例ではFLAIRやT2強調画像で病変部皮質の腫脹と高信号が認められる（Fig.5）．CTで浮腫が描出されるのは，少数の最重症例に限られる．脳血流SPECTによる経時的観察では，前頭葉の血流は発症後1週までは正常ないし増加，1週から1月まで減少し，以後数ヵ月の経過で回復に向かうことが多い[14]．予後不良例では血流低下が残存する．

2. Hemiconvulsion-hemiplegia症候群

a. 臨床・病理・病態

発熱にともなう痙攣重積（典型的には片側痙攣ないし半側優位痙攣）の後に，同側の片麻痺をきたす．血清トランスアミナーゼがしばしば軽度～中等度上昇する．神経学的後遺症として片麻痺の他に知能低下やてんかん発作を残しやすい（Fig.6）．てんかんをともなった場合，hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy症候群と称される[17]．

b. 頭部画像

第1～2病日の頭部CT/MRIは大多数の例で正常所見である．第3～7病日，一側大脳半球全体（痙攣と反対側）の皮質が浮腫をきたして腫脹する．AIEFと異なり，CTで明瞭な低吸収を呈する例が多い．第2病週以後，患側の大脳皮質は萎縮に陥る（Fig.6）．

その他（病態不明）の急性脳症

上記のいずれの症候群にも分類されず，病態も全く不明な急性脳症の症例は，現在でもかなりある．その中から近年，「可逆性の脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎脳症」が抽出され，新しい症候群であろうと見られている[18]．

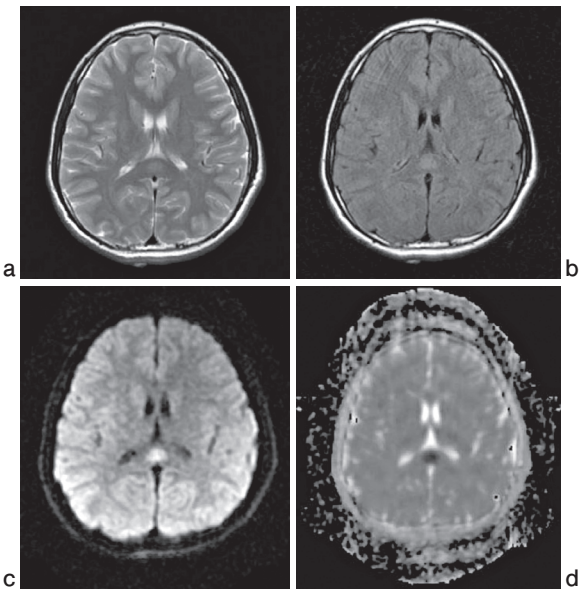


Fig.7　MRI findings in a case of clinically mild encephalitis/ encephalopathy with a reversible splenial lesion

In the splenium of the corpus callosum, there was an oval lesion, hyperintense on T2-weighted (a), FLAIR (b) and diffusion-weighted (c) images, and hypointense on an ADC map (d). The lesion completely disappeared one month later.

1. 可逆性の脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎脳症（Clinically mild encephalitis/encepnalopathy with a reversible splenial lesion）

a. 臨床・病理・病態

感染症の発熱にともなって意識障害または痙攣を生じるが，臨床的には軽症の経過を辿り，1ヵ月以内に後遺症無く治癒する．

b. 頭部画像

急性期（第1病週）の頭部MRIで脳梁膨大部に楕円形ないし細長い形のT2高信号病変が見られる（Fig.7）．ADCは低値である．病変は3日～2ヵ月以内に消失する[18]．機序としてミエリン内浮腫などが疑われているが，確証を欠く．

おわりに

急性脳症の臨床病理学的分類は近年，急速に進歩し，多くの新しい症候群が提唱，確立された．本稿ではそれらを整理・分類し，各々の症候群について臨床・病理・病態および頭部画像の特徴を記述した．

●文献

1) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, et al : Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. Acta Neurol Scand 2007 ; 115 : 45-56.
2) Mizuguchi M, Usuda I, Yoneyama A, et al : Infantile bilateral striatal necrosis : chronic and acute manifestations in a single case. Brain Dev 1994 ; 16 : 61-64.
3) Visentin M, Salmona M, Tacconi MT : Reye's and Reye's-like syndromes, drug-related diseases? (Causative agents, etiology, pathogenesis, and therapeutic approaches). Drug Metab Rev 1995 ; 27 : 517-539.
4) 富樫武弘，松薗嘉裕，板倉　治，他：インフルエンザ流行期にみられる小児期脳炎・脳症患者の脳脊髄液中IL-6，TNF-α．日児誌 1999 ; 103 : 16-19.
5) 伊藤嘉規，木村　宏，花田直樹，他：インフルエンザ関連脳炎・脳症の小児11例の検討．日児誌 1999 ; 103 : 1210-1214.
6) Nakai Y, Itoh M, Mizuguchi M, et al : Apoptosis and microglial activation in influenza encephalopathy. Acta Neuropathol 2003 ; 105 : 233-239.
7) Cheaves-Carballo E, Montes JE, Nelson WB, et al : Hemorrhagic shock and encephalopathy. Clinical definition of a catastrophic syndrome in infants. Am J Dis Child 1990 ; 144 : 1079-1082.
8) Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, et al : Acute necrotising encephalopathy of childhood : a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995 ; 58 : 555-561.
9) Mizuguchi M : Acute necrotizing encephalopathy of childhood : a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. Brain Dev 1997 ; 19 : 81-92.
10) Mizuguchi M, Hayashi M, Nakano I, et al : Concentric structure of thalamic lesions of acute necrotizing encephalopathy. Neuroradiology 2002 ; 44 : 489-493.
11) 塩見正司：テオフィリンは治療域濃度であってもけいれん重積型急性脳症の原因となる．小児科臨床 2006 ; 59 : 187-196.
12) Maegaki Y, Kondo A, Okamoto R, et al : Clinical characteristics of acute encephalopathy of obscure origin : a biphasic clinical course is a common feature. Neuropediatrics. 2006 ; 37 : 269-277.
13) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al : Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. Neurology. 2006 ; 66 : 1304-1309.
14) Yamanouchi H, Mizuguchi M : Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes (AIEF) : a novel clinical category and its tentative diagnostic criteria. Epilepsy Res. 2006 ; 70 : S263-268.
15) Hosoya M, Nunoi H, Aoyama M, et al : Cytochrome c and tumor necrosis factor-alpha values in serum and cerebrospinal fluid of patients with influenza-associated encephalopathy. Pediatr Infect Dis J. 2005 ; 24 : 467-470.
16) Yamanouchi H, Kawaguchi N, Mori M, et al : Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes. Pediatr Neurol. 2006 ; 34 : 93-100.
17) Gastaut H, Poirier F, Payan H, et al : H.H.E. syndrome ; hemiconvulsions, hemiplegia, epilepsy. Epilepsia Eksp Khirurg 1960 ; 1 : 418-447.
18) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al : Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. Neurology 2004 ; 63 : 1854-1858.

総　説　*第43回日本小児放射線学会：教育講演より*

小児心臓核医学検査の実際

唐澤賢祐
日本大学医学部 小児科学系小児科学分野

Practice of pediatric nuclear cardiology

Kensuke Karasawa
Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine

Abstract　In pediatric cardiology, nuclear medicine is useful in diagnostic imaging due to the use of various tracers, the development of diagnostic software and the progress of the equipment. However, the appropriate stress testing, the choice of the most useful tracer, the imaging condition and characteristic diagnosis of the child have not been established, due to the small number of cases at each facility. Quantitative gated single-photon emission computed tomography (QGS), which performs the kinetic analysis of cardiac function, ^{123}I Metaiodobenzylguanigine (MIBG), and ^{123}I betamethyl-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) imaging are used for clinical diagnosis in pediatric nuclear cardiology. Nuclear cardiology in children is a clinical diagnostic method using the appropriate tracer and imaging protocol in consideration of the image quality and irradiation exposure. Especially, for the severity and prognosis of coronary artery lesions in Kawasaki disease, it is a less invasive diagnostic method. As a precaution, the diagnostic imaging should take into account the characteristic artifacts of the child (such as body movement, small heart and the contiguity of accumulation in the liver). For the clinical diagnosis, the evaluation of the image data for single photon emission computed tomography (SPECT) reconstruction is always necessary.

Keywords　*Nuclear cardiology, Myocardial perfusion imaging, Kawasaki disease*

はじめに

核医学診断法は，種々の核種や解析ソフトの開発，機器の進歩によって小児期心疾患においても欠かせない画像診断法である．しかし，個々の施設における症例数が少ないことから，小児に適した検査手法，有用な核種の選択，機器設定，更には小児に特徴的な読影法などが確立された診断学に到達していない現状がある．小児心臓核医学検査は，心機能動態解析を合併させた心電図同期心筋血流SPECTと心交感神経機能および心筋脂肪酸代謝イメージングが臨床的に用いられている．症例に適した核医学的診断法を選択し適切な撮像方法を行うことによって，被ばくおよび画質の面を考慮しても十分臨床に役立つものである[1)]．特に川崎病冠動脈障害の病態および重症度評価においては非常に有用かつ侵襲の少ない診断法である．本稿では，小児期心疾患の画像を提示し，小児心臓核医学の臨床的有用性について小児循環器医の立場から解説する．

心筋血流イメージング

核医学検査の心筋血流イメージングは原画像であるPlanar像と画像処理を行ったSingle photon emission computed tomography（SPECT）があり，後者が主体になっている．川崎病後冠動脈狭窄性病変の診断法として負荷心筋血流SPECTは重要であり，運動負荷によるものと薬物負荷によるものが汎用される[2～4]．

1. テクネシウム製剤による心筋血流イメージング

使用核種はタリウム-201（^{201}Tl）とテクネシウム化合物（^{99m}Tc製剤）がある．^{99m}Tc製剤による心筋血流イメージングは^{201}Tlに代わる心筋血流イメージングとして開発されたものである．特徴としては，^{99m}Tc製剤は放射線物理的特性からガンマカメラの撮像に適し，高解像度のイメージが得られ，半減期も短いため被ばく量も軽減できる．Fig.1は，^{99m}Tc心筋血流製剤と^{201}Tl心筋SPECT像の比較を同一症例で示したものである．左室短軸像の描出では辺縁のスムーズさや内腔の描出からみても，テクネシウム製剤の方が優れている．また，一度取り込まれた^{99m}Tc製剤は長時間心筋に停滞し^{201}Tlのように明らかな再分布は認められない．^{201}Tlに比べ問題になる点としては，肝・胆嚢への集積および負荷時，安静時に2回の核種投与が必要なことであり，^{201}Tlと異なる時間的検査プロトコールが必要である．小児における撮像条件としては，短時間に鮮明な画像を得ることであり，そのためには1方向の収集時間の短縮と肝集積の軽減が重要である．肝集積の近接に関しては，^{99m}Tc製剤の投与後から撮像開始時間を開けることによって回避することができる．実際には30分から60分の間隔を開けて撮像するが，撮像開始時に肝集積の近接が明らかであれば，開始を遅らせることも必要である．小児における心筋虚血の診断は，Fig.2のプロトコールが有用である[5]．実際には，禁食で運動または薬物負荷を行い負荷時の^{99m}Tc製剤を静注後，核種を多く含んだ胆汁を排泄させるための高脂肪食を摂食させ負荷時の撮像を行う．その後，2回目の^{99m}Tc製剤の静注（負荷時の画像を打ち消して安静時の画像を得るために倍量以上の^{99m}Tc製剤を投与）を行い安静時の撮像を行う．

2. 薬物負荷について

運動負荷が適さない小児例では，薬物負荷としてジピリダモール，アデノシン，アデノシン三リン酸（ATP），ドブタミンの負荷が行われる．従来から，薬物負荷ではジピリダモールが用いられているが，Table 1の特徴を考慮すると薬物負荷ではATPまたはアデノシンが習熟すると使いやすい薬物である．ATPは小児科医が発作性上室性頻

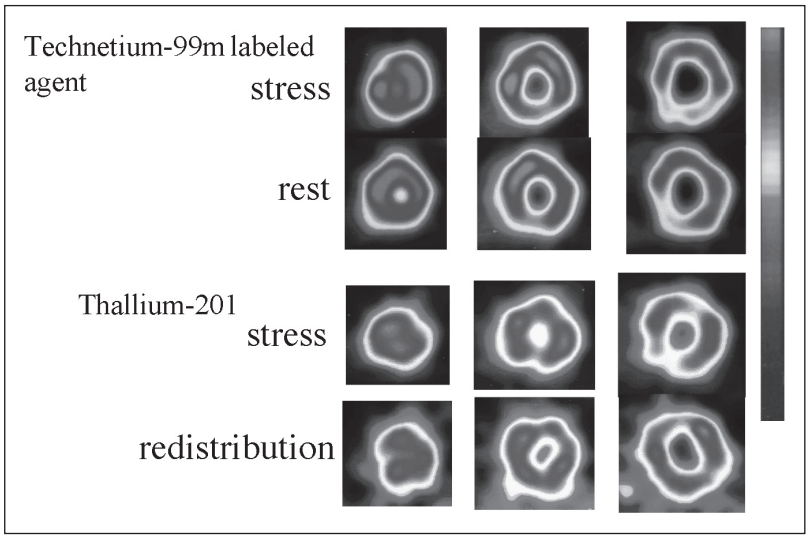


Fig.1
Comparison of the technetium-99m labeled and thallium-201 chloride myocardial perfusion imaging

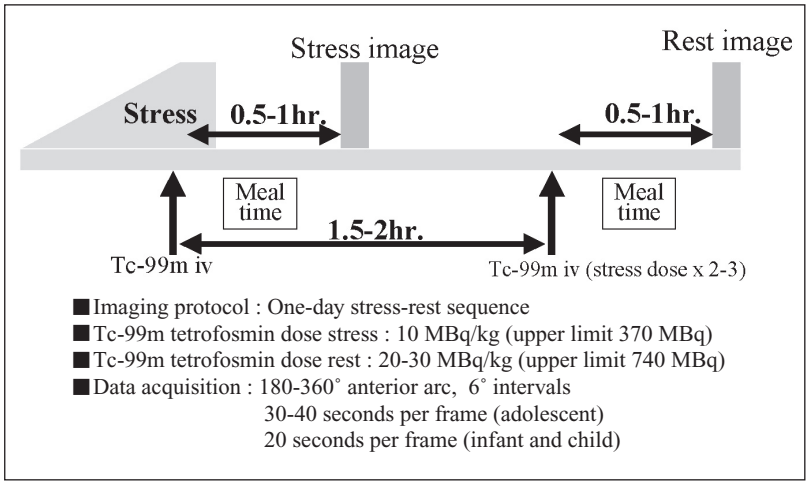


Fig.2
Optimum protocol for Technetium-99m (^{99m}Tc) labeled myocardial perfusion imaging in young patients

Table 1
Comparison of pharmacological stress methods

	Dobutamine	Adenosine*, Dipyridamole**
Mechanisms	Exercise simulating	Coronary vasodilatation
Coronary steal	−	＋
Perfusion defect	Ischemia in all cases	Maldistribution and ischemia
Biological half-life	2min.	Very short*, 24.6min.**
Adjustment of stress level	Possible	Possible*, Difficult**
Contraindications	Arrhythmogenic tendency, Hypertension	Bronchial asthma

拍の治療で使い慣れている薬である．最近，心臓疾患診断補助剤としてアデノシンの使用が認可されたため，今後はジピリダモール，ATPの代わりにアデノシン負荷が主体になる．小児における負荷の基本としては生理的負荷である運動負荷を優先すべきであるが，個々の施設の放射線使用管理区域で可能な負荷法を優先する．ジピリダモール，アデノシンまたはATP負荷は，気管支喘息例で喘息発作誘発の合併症があり，検査前の問診，聴診が重要である．また，テオフィリン，カフェイン含有飲料の服用時は負荷が十分にかからないため，他の負荷法が優先される．

3. 川崎病冠動脈障害の心筋血流イメージング

心筋虚血では，負荷時像で灌流の低下する部位があり安静時像でその部位の灌流が回復する所見（^{99m}Tc製剤ではfill-in，^{201}Tlでは再分布と表現）が認められる．この所見によって，異常部位を支配している冠動脈の有意狭窄が診断できる．**Fig.3**は川崎病で特徴的な右冠動脈における閉塞後再疎通の発達による心筋血流の変化を診断したものである．心筋血流SPECT所見としては，再疎通の発達によって梗塞性病変が虚血性病変に改善している．**Fig.4**は，川崎病冠動脈障害の心筋梗塞前後および冠動脈バイパス術後の心筋血流SPECTを示した．3歳時のドブタミン負荷心筋血流SPECTでは，短軸像(SA)，水平長軸像(VLA)および垂直長軸像(HLA)で灌流低下を認めなかった．5歳時の心筋梗塞後の^{99m}Tc製剤による安静時心筋血流SPECTでは左室前壁から心室中隔部の広範囲な灌流低下を認め，左前下行枝領域の心筋梗塞と診断した．7歳時の冠動脈バイパス術後に施行した運動負荷心筋血流SPECTでは梗塞部の灌流は改善し運動負荷によっても灌流低下を認めなかった．梗塞部は生存心筋（viabilityあり）と診断した．

4. 心筋血流SPECTの読影

心筋血流SPECTの読影における主な注意点について，以下に列記した．1）十分な負荷が掛けられているか？：二重積(心拍数×収縮期血圧)で25,000前後（小児の場合，運動中の血圧測定は不正確になりやすいので目標最高心拍数170回／分以上をめざす），2）アイソトープの液漏れは無い

か，3)撮像時の体位移動は無いか，4)負荷像，安静時像の総合評価ができるか：両者が近似した形状をしているかで体位移動を含めた適切な撮像の目安になる，5)得られた像のカウントが十分あるか，6)肥満，高度の肝集積近接はないか，7)膜様部，心尖部などの部分容積効果*を念頭におく，などである．

この中で最も重要な点は，アーチファクトの評価である．**Table 2**に当院小児科で行った15歳以下症例のアーチファクト要因をまとめたものを示す．体位移動 (**Fig.5**) と肝集積の近接 (**Fig.6**) が最も多くこの点を十分注意すべきであり，読影前にRaw imageで確認することが必須である．年長児では，成人と同様に肥満，乳房によるエネルギー減衰も考慮する必要がある．Small heartは，心

Table 2　Artifact factors of myocardial perfusion imaging

■ Body position movement in obtaining scans	11.3%
■ The contiguity of the liver accumulation	8%
■ Attenuation by breast or obesity	8%
■ The high accumulation of the gall bladder	9%
■ Small heart	1.9%
■ Inadequate stress test	1.4%

213 cases of 15 years old and under an examination in Nihon University (^{201}Tl and ^{99m}Tc tetrofosmin)

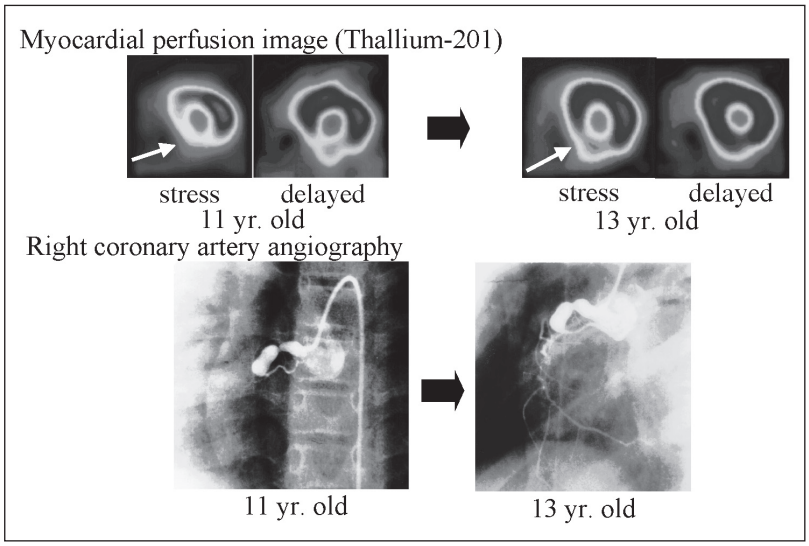


Fig.3
Alteration in myocardial perfusion image due to development of coronary occlusion with recanalization

The myocardial infarct image of the RCA territory (white arrow) shows improved myocardial perfusion with the development of recanalization in the ischemia image.

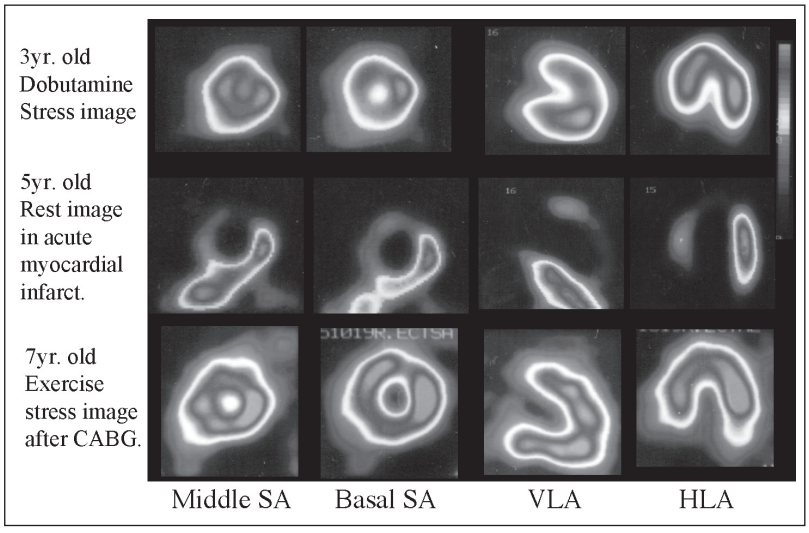


Fig.4
Alteration in the myocardial perfusion image (Thallium-201) in Kawasaki disease after coronary artery bypass grafting

AMI ; acute myocardial infarct, CABG ; coronary artery bypass grafting, SA ; short axis, VLA ; vertical long axis, HLA ; horizontal long axis

電図同期心筋SPECTの心機能評価で特に問題になり，小児では6歳以下の年少例を対象にした場合に注意が必要である．負荷不十分は協力が得られない小児例の偽陰性所見の要因になり，アーチファクトではないが十分注意が必要である．

＊部分容積効果：エネルギー比を画像診断として用いる場合には，単位容積あたりの取り込みが低下する病態以外に取り込みがあっても容積が少ない部分では取り込み低下と同じ画像になることを示している（Fig.7）．左室心筋

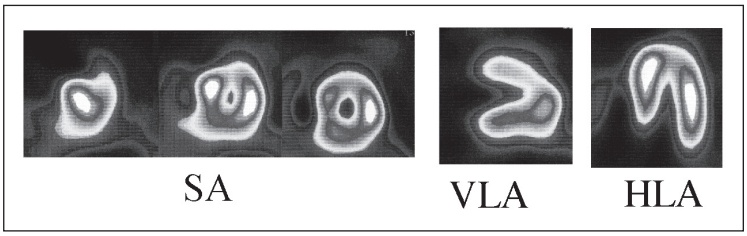


Fig.5
Artifact of body position movement while obtaining scans

7yr. old. RCA 99% stenosis with Kawasaki disease
SA ; short axis, VLA ; vertical long axis, HLA ; horizontal long axis

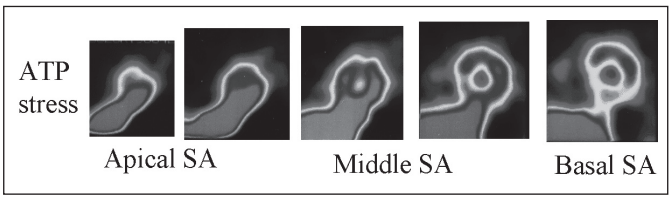


Fig.6
Increased liver accumulation in technetium-labeled myocardial perfusion image

5yr. old. Coronary aneurysms in Kawasaki disease
SA ; short axis

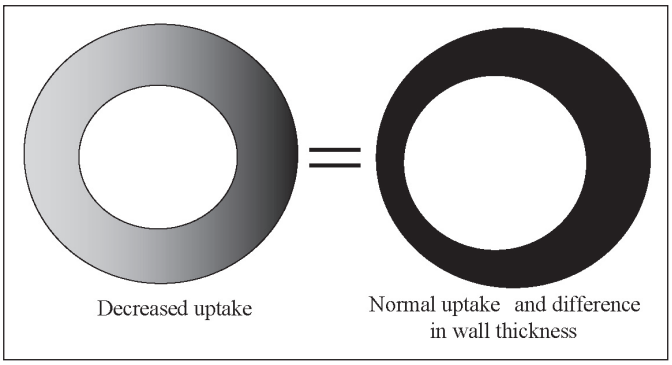


Fig.7
Scheme of partial volume effect

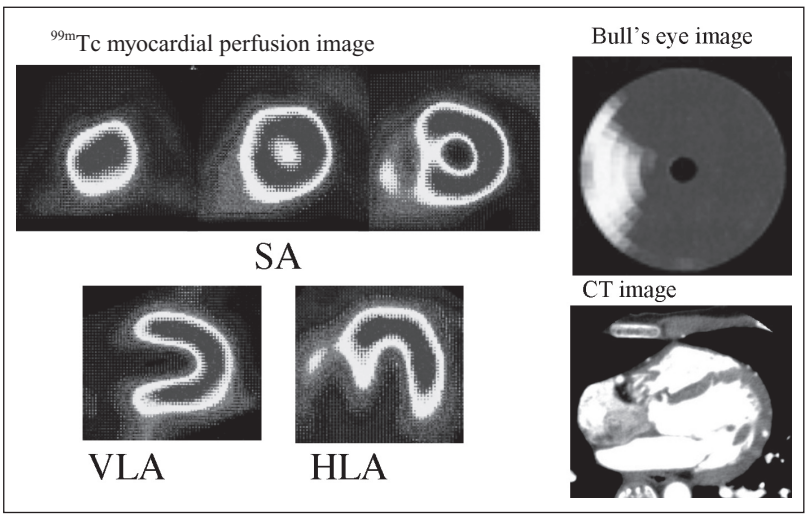


Fig.8
Extension of the membranous septum

3yr. old. Ventricular septal defect, coronary dilatation
SA ; short axis, VLA ; vertical long axis, HLA ; horizontal long axis

の壁厚が薄い部分または肥大部分の近傍，収縮性が低下した部分では他の部位より取り込み低下のように評価される．小児では膜様部中隔の伸展は，先天性心疾患や年少例で注意が必要である(Fig.8)．読影前の心室形態の把握および負荷，安静時像の両画像を比較することでアーチファクトの判定が可能である．

5. Quantitative gated single-photon emission computed tomography (QGS)

近年，心電図同期心筋血流SPECTの三次元自動解析法(QGS)が導入され，多方向からの三次元画像による壁運動評価および心内壁の描出による左室容積，駆出率の算出が可能になった[6]．川崎病などによる心筋梗塞例におけるQGSは虚血後心筋stunning[7]および梗塞心筋のviabilityに関する詳細な検討が可能になる[8]．小児のQGSに関する問題点として，QGSの解析精度が低年齢になるにしたがって劣化するため，6歳以下のsmall heart（拡張期容積で約50㎖以下）例では利用限界がある．Fig.9は後下壁の陳旧性心筋梗塞例のQGS所見である．通常のQGS画像で後下壁の壁運動異常を認め，負荷後像の方が安静時像に比べ顕著な異常(虚血後心筋stunning)を認めた．血流画像を加えたQGS＋画像では，血流イメージの梗塞像に一致して壁運動異常があることが明らかである．このように心筋血流SPECTは従来の静的な読影法からQGSによる動的な読影法が付加され，より精度の高い画像診断法になった．QGSは小児においてもルーチンに行うべき解析法である．

心交感神経機能イメージング

^{123}I標識のメタヨードベンジルグアニジン（^{123}I MIBG）は，ノルエピネフリンの生理的アナログであり，心交感神経機能に関する画像情報が得られる．重症心不全，心筋虚血および心筋梗塞後に心交感神経機能の障害が認められる．また，拡張型心筋症やアントラサイクリン系抗癌剤による心筋障害による心不全の重症度および予後評価にも用いられている．

方法は検査前3日間の内服用ルゴールの前投薬を行い，絶食安静時に^{123}I MIBGを投与し15分後，3時間後にplanar撮像を行う．また，当院小児科ではルーチンに行っていないが，局所病変の評価が必要な場合にはSPECT撮像も行う．実際にはplanar像における定量的評価として，心／上縦隔比（H/M），洗い出し率（% WR）を算出する．小児心不全の心事故発生の危険因子として，遅延像のH/M＜1.8または% WR≧48%が目安になる[9]．注意すべき点として，^{123}I MIBGは肺，肝への集積も多く，小児においては心部のROI設定には細心の注意が必要である．Fig.10は，突然死した拡張型心筋症，心室頻拍の10歳児の^{123}I MIBG所見を示した．^{123}I MIBG定量的評価では心筋／上縦隔比の低下と洗い出しの亢進があり，6ヵ月後の経過観察で^{123}I MIBG定量的評価が悪化する所見を認めた．

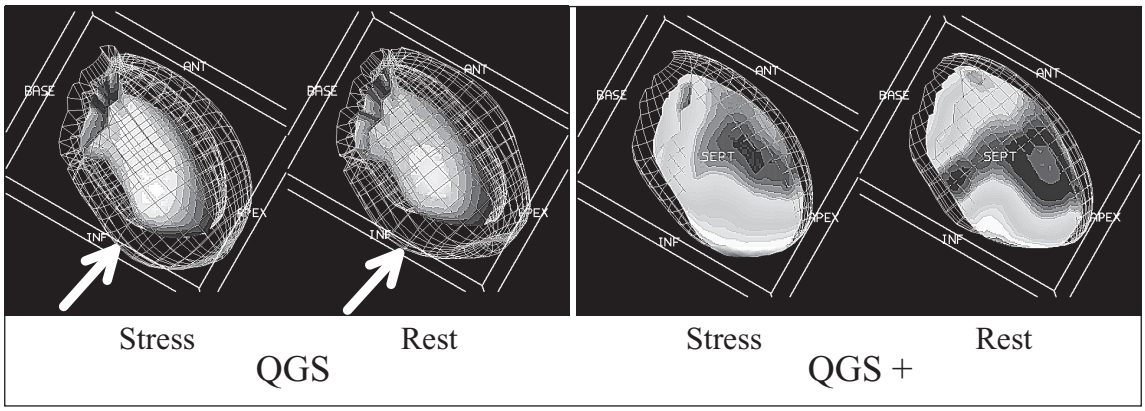


Fig.9　Quantitative gated single-photon emission computed tomography (QGS)
The white arrow shows the region of abnormal wall motion.

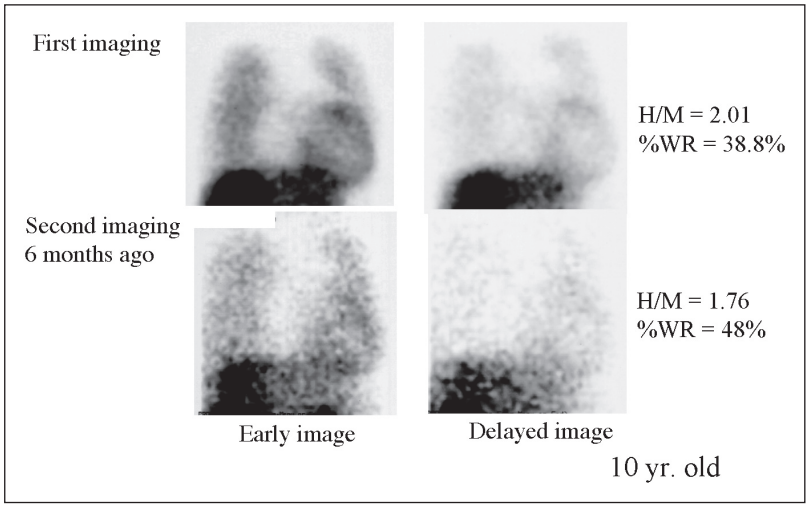


Fig.10
^{123}I MIBG image in a case of late cardiac death due to dilated cardiomyopathy with ventricular tachycardia

心筋脂肪酸代謝イメージング

^{123}I標識の側鎖脂肪酸であるβメチルヨードペンタデカン酸（^{123}I BMIPP）は，天然脂肪酸と同様に心筋エネルギー源の脂肪酸として心筋内に取り込まれる．^{123}I BMIPPは心筋に取り込まれてもβ酸化を受けにくく心筋内に停滞するため，心筋の脂肪酸代謝イメージングとして用いられる．^{123}I BMIPPは心筋集積率が5.4％と高く，良好な画像が得られる．^{201}Tlとの2核種同時撮像を行うことで，両者のミスマッチ領域では，心筋虚血（灌流低下）を認めるが心筋壊死を免れた脂肪酸代謝障害領域と考えられる．ミスマッチ領域の評価は，心筋Viabilityの評価，梗塞関連領域としてのArea at riskを同定しリスク心筋に対するサルベージされた心筋量を評価できる[10]．特に負荷ができない重症例や乳児例では負荷心筋血流SPECTの代用としても有用な画像診断法であると考える．また，心筋脂肪酸代謝異常を伴う肥大型心筋症の重症度評価にも用いている．

方法は検査前3日間の内服用ルゴールの前投薬を行い，絶食安静時に^{123}I BMIPPと^{201}Tlとの2核

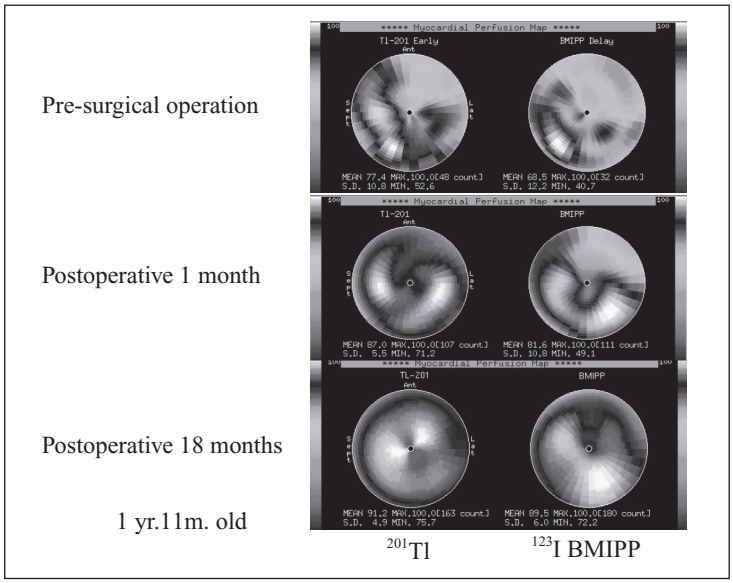


Fig.11
^{201}Tl and ^{123}I BMIPP dual myocardial images in a case of anomalous left coronary artery arising from the pulmonary artery

The mismatch of ^{201}Tl and ^{123}I BMIPP is understood to be due to the decreased uptake in the large area from the anterior to the lateral wall before the operation. Improvement is shown after reconstruction of the coronary circulation.

種を投与し15～20分後に心筋SPECTを行う．核種投与後に乳幼児で体位移動がある場合には，入眠剤を併用して体位移動の抑制が得られてから撮像することも考慮する．**Fig.11**は，左冠動脈肺動脈起始症（Bland-White-Garland症候群）の幼児例における冠動脈再建術前後の心筋脂肪酸代謝イメージングである．術前に認められた^{201}Tl像で前側壁の灌流低下と^{123}I BMIPP像で同部位の広範なミスマッチを認めた．この前側壁の灌流低下パターンは，左冠動脈肺動脈起始症の特徴的な所見

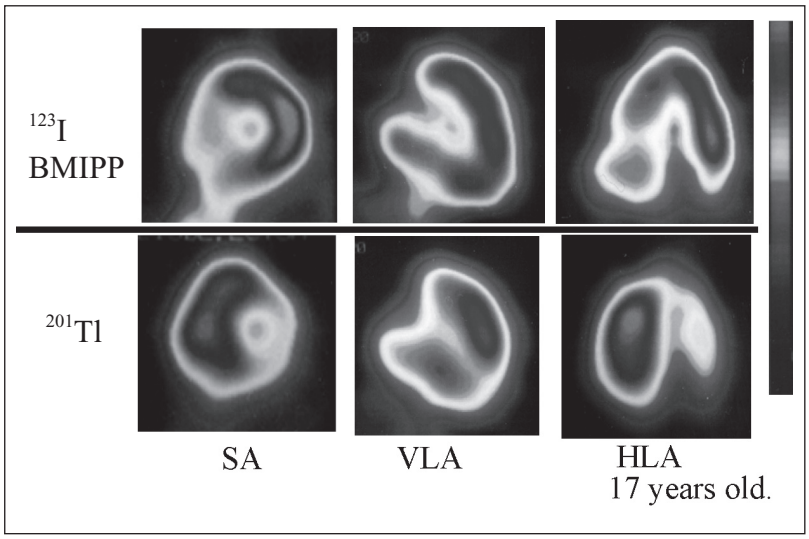


Fig.12
^{201}Tl and ^{123}I BMIPP dual myocardial images in a case of late cardiac death due to hypertrophic cardiomyopathy

Extensive mismatch of uptake is seen in hypertrophic regions.
SA ; short axis, VLA ; vertical long axis, HLA ; horizontal long axis

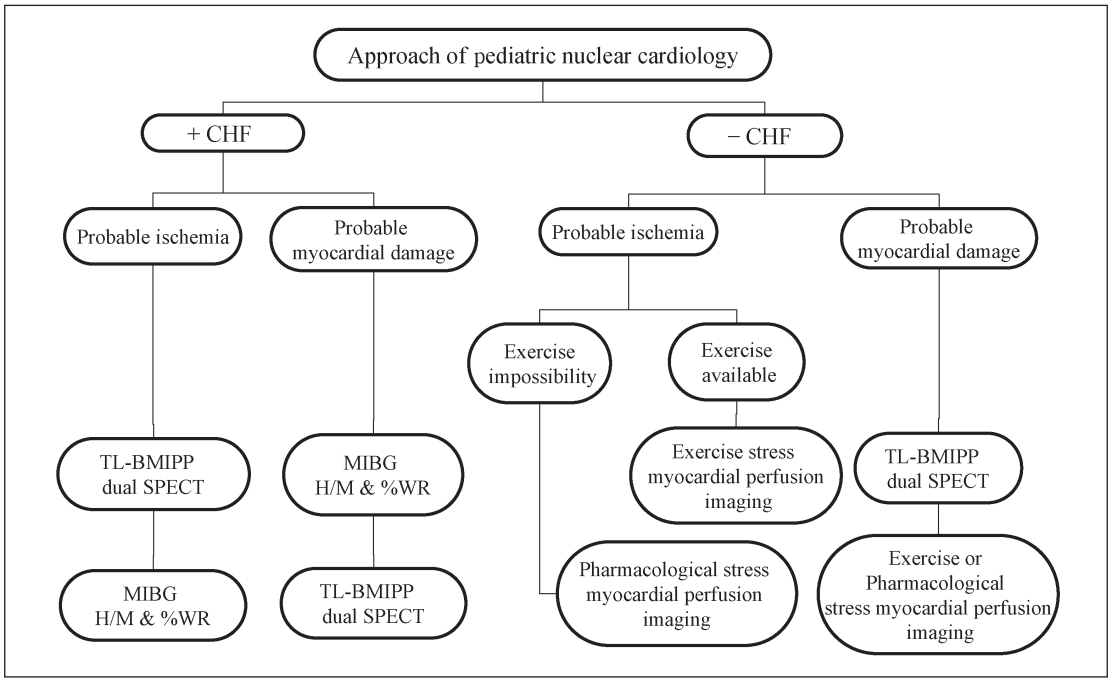


Fig.13　Approach of pediatric nuclear cardiology

CHF ; Congestive heart failure, TL ; ^{201}Tl, BMIPP ; ^{123}I betamethyl-iodophenyl-pentadecanoic acid, MIBG ; ^{123}I Metaiodobenzylguanidine

であり診断的意義がある．術後の経時的変化では，灌流低下は改善したが^{123}I BMIPP像のミスマッチは残存し遅れて回復する所見を認めた．Fig.12は，閉塞性肥大型心筋症で突然死した症例の心筋脂肪酸代謝イメージングである．^{123}I BMIPP像では，^{201}Tl像で認める肥大部に一致して高度の集積低下を認め，心筋脂肪酸代謝障害が示唆された．

まとめ：小児心臓核医学検査のアプローチ

Fig.13に病態による主な心臓核医学検査のアプローチを示した．心不全症状の有無から負荷試験が可能かどうかを判断する．心不全症状がある場合には，虚血性病変または心筋障害を疑うかで，心交感神経イメージングまたは心筋脂肪酸代謝イメージングの優先順位を決定する．また，心不全症状を認めない場合には虚血性病変または心筋障害を疑うかで，負荷心筋血流イメージングまたは心筋脂肪酸代謝イメージングの優先順位を決定する．小児期心疾患に関して，このようなアプローチで核医学検査を用いることで，侵襲を少なく，より病態に即した画像診断ができると考える．

稿を終えるにあたり，長年，ご指導頂いた日本大学医学部小児科原田研介先生，埼玉県立循環器・呼吸器病センター今井嘉門先生，ならびに多大なるご協力を頂いた日本大学板橋病院中央放射線部アイソトープ室技師の方々に深謝致します．

●文献

1) Kondo C : Myocardial perfusion imaging in pediatric cardiology. Ann Nucl Med 2004 ; 18 : 551-561.
2) Kondo C, Hiroe M, Nakanishi T, et al : Detection of coronary artery stenosis in children with Kawasaki disease. Usefulness of pharmacologic stress 201Tl myocardial tomography. Circulation 1989 ; 80 : 615-624.
3) Miyagawa M, Mochizuki T, Murase K, et al : Prognostic value of dipyridamole-thallium myocardial scintigraphy in patients with Kawasaki disease. Circulation 1998 ; 98 : 990-996.
4) Fukuda T, Akagi T, Ishibashi M, et al : Noninvasive evaluation of myocardial ischemia in Kawasaki disease : comparison between dipyridamole stress thallium imaging and exercise stress testing. Am Heart J 1998 ; 135 : 482-487.
5) Karasawa K, Ayusawa M, Noto N, et al : Optimum protocol of technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging for the detection of coronary stenosis lesions in Kawasaki disease. J Cardiol 1997 ; 30 : 331-339. (in Japanese with English abstract)
6) Germano G, Erel J, Lewin H, et al : Automatic quantitation of regional myocardial wall motion and thickening from gated technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. J Am Coll Cardiol ; 1997 ; 30 : 1360-1367.
7) Johnson LL, Verdesca SA, Aude WY, et al : Postischemic stunning can affect left ventricular ejection fraction and regional wall motion on post-stress gated sestamibi tomograms. J Am Coll Cardiol 1997 ; 30 : 1641-1648.
8) Karasawa K, Miyashita M, Taniguchi K, et al : Detection of myocardial contractile reserve by low-dose dobutamine quantitative gated single-photon emission computed tomography in patients with Kawasaki disease and severe coronary artery lesions. Am J Cardiol 2003 ; 92 : 865-868.
9) Karasawa K, Ayusawa M, Noto N, et al : Assessment of cardiac sympathetic nerve activity in children with chronic heart failure using quantitative iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging. J Cardiol 2000 ; 36 : 387-395. (in Japanese with English abstract)
10) Nakata T, Hashimoto A, Kobayashi H, et al : Outcome significance of thallium-201 and iodine-123-BMIPP perfusion-metabolism mismatch in preinfarction angina. J Nucl Med 1998 ; 39 : 1492-1499.

原著論文

小児の頭部MRIにおける中心被蓋路（central tegmental tract；CTT）病変－予備的検討

吉田昌子[1)]，早川克己[1)]，山本　憲[1)]，岡野創造[2)]，松下浩子[2)]
神田豊子[3)]，家森百合子[3)]，吉田菜穂子[3)]，廣田陽代[3)]
京都市立病院 放射線科[1)]，同 小児科[2)]，聖ヨゼフ整肢園 小児神経科[3)]

Symmetrical central tegmental tract (CTT) lesion on MR imaging in children − preliminary study

Shoko Yoshida[1)], Katsumi Hayakawa[1)], Akira Yamamoto[1)], Souzo Okano[2)]
Hiroko Matsushita[2)], Toyoko Kanda[3)], Yuriko Yamori[3)], Naoko Yoshida[3)], Haruyo Hirota[3)]
Department of Radiology[1)], Pediatrics[2)], Kyoto City Hospital
Department of Pediatric Neurology[3)], St.Joseph Hospital for Handicapped Children

Abstract　The central tegmental tract (CTT) is mainly the extrapyramidal tract connecting the red nucleus and inferior olivary nucleus. There are only a few case reports describing CTT abnormalities on magnetic resonance imaging (MRI) in congenital metabolic disorders. Our purpose was to evaluate the frequency of CTT lesions and characteristics on MRI, and to correlate MR imaging with the clinical aspect.

We reviewed the MR imaging of 347 children (172 boys and 175 girls) retrospectively at ages ranging from 38 post conceptional weeks to 15 years. To evaluate symmetrical CTT hyperintensity lesions, we defined the CTT lesion as bilateral symmetrical hyperintensity in the tegmentum pontis on both T2-weighted images and diffusion-weighted images in more than two slices. We measured the ADC (apparent diffusion coefficiency) values of symmetrical CTT hyperintensity, and compared this with normal CTT.

Among 347 children, CTT lesions were detected in 11 cases (3.2%). The mean ADC value of the 11 children with CTT lesions was significantly lower than that of normal CTT ($p<0.005$). On MR imaging, associated parenchymal lesions other than CTT lesions included : none (n=3), periventricular leukomalacia (n=3), thin corpus callosum (n=3), mild ventricular dilatation (n=1), and polymicrogyria (n=1). Clinically, cerebral palsy was the most frequent clinical diagnosis (n=6) among the 11 children. Metabolic disorder was not detected among the 11 children with CTT lesions.

In conclusion, CTT lesions were detected in 3.2% of all cases. The mean ADC value of CTT lesions was significantly lower than that of normal CTT. Cerebral palsy was the most frequent clinical diagnosis.

Keywords　*Central tegmental tract, MRI, Cerebral palsy*

原稿受付日：2007年9月21日，最終受付日：2007年11月8日
別刷請求先：〒604-8845 京都市中京区壬生東高田町1－2　京都市立病院　吉田昌子

背景と目的

中心被蓋路（central tegmental tract；以下CTT）は橋背側に位置し，赤核と下オリーブ核とを結ぶ主として錐体外路系の線維であり，一部は脳幹毛様体から視床に至る上行性線維も含む[1]．CTTは髄鞘化が最も早期より認められる部位であり，胎生9ヵ月から開始するといわれている[2]．それゆえ，小児の頭部MRIにおいてCTTは正常の場合，橋背側にて周囲と等信号を呈し明確に同定しがたい（Fig.1a,b）．T2強調像や拡散強調像において認められるCTTの対称性高信号病変についてはこれまで，小児の先天性代謝性疾患や低酸素性虚血性脳症などにおける所見として数例の症例報告がなされてきたが[3〜9]，その頻度や病態に関するまとまった報告はない．そこで我々は小児の頭部MRIにおけるCTT病変の頻度と所見，さらに臨床所見との関連性について予備的検討を行った．

対象と方法

2005年4月から2007年5月の間，当院にて撮影した小児（在胎38週〜15歳，男児172名，女児175名）の頭部MRI 347例を対象とし，retrospectiveに検討を行った．347例中，当院一般小児科からの依頼が273例，肢体不自由児訓練施設（Vojta法）からの依頼にて施行したものが74例である．使用装置は1.5T MRI（Siemens社，Symphony）である．撮像プロトコールは以下のとおりである．矢状断T1強調像（repetition time（TR）＝560，echo time（TE）＝15，スライス厚5㎜，スライス間隔1.5㎜），軸位断T1強調像（TR＝560，TE＝15，スライス厚5㎜，スライス間隔2.5㎜），軸位断T2強調像（TR＝4010，TE＝89，スライス厚5㎜，スライス間隔2㎜），冠状断T2強調像（TR＝5560，TE＝110，スライス厚5㎜，スライス間隔2.5㎜），軸位断拡散強調像（b＝0，500，1000，スライス厚5㎜），軸位断T2*強調像（スライス厚5㎜），いずれもマトリックスは256×256，field of view（FOV）＝200×200㎜〜250×250㎜である．CTT病変の基準として，「T2強調像および拡散強調像の両者にてみられる橋背側の対称性高信号であり，かつ，2スライス以上にわたって認められるもの」を有意な所見と設定した（Fig.2）．上記基準を満たす症例を抽出し，その頻度や特徴，合併するMRI所見，臨床診断との関連について検討を行った．さらに

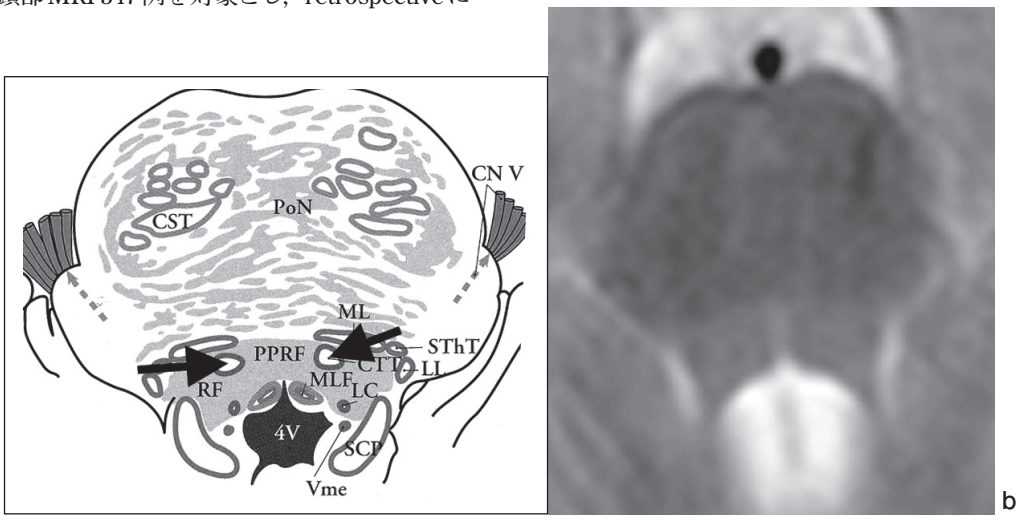


Fig.1

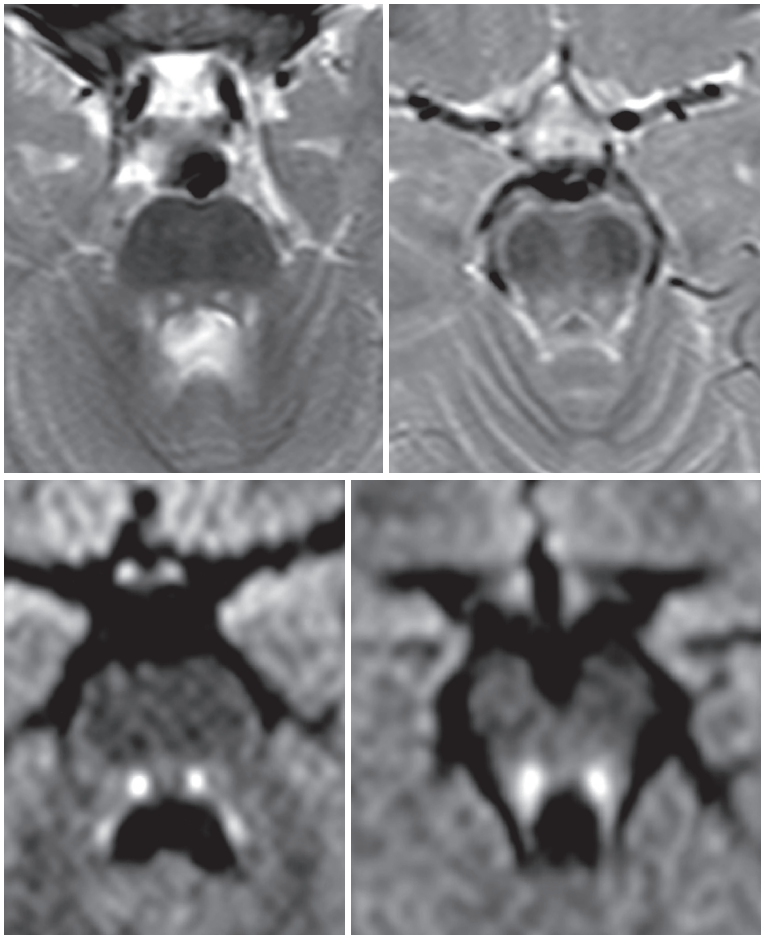
a : On this figure, both central tegmental tracts can be identified in the tegmentum pontis (arrows) (from reference (1)). CST : corticospinal tract, PoN : pontine nucleus, CN V : fifth cranial nerve, ML : medial lemniscus, PPRF : paramedian pontine reticular formation, SThT : spinothalamic tract, CTT : central tegmental tract, MLF : medial longitudinal fasciculus, LL : lateral lemniscus, RF : reticular formation, LC : locus ceruleus, 4V : fourth ventricle, SCP : superior cerebellar peduncle, Vme : mesencephalic nucleus of trigeminal nerve.

b : On T2-weighted MR imaging, normal CTT shows isointensity signal that cannot be identified.

CTT病変有意群についてCTTのapparent diffusion coefficiency（ADC）値を測定し，CTT正常群から抽出した20名（age matchingを行いランダムに抽出）と比較した．

結　果

347例中，CTT病変が認められたのは1歳1ヵ月から5歳10ヵ月までの11例(3.2%)であった(**Table**)．性差は認められなかった（男児5例，女児6例）．11例においてCTT病変に合併する他のMRI所見としては，他に病的所見がないものが3例(27%)(**Fig.3**)，脳室周囲白質軟化症が3例(27%)（**Fig.4**），脳室周囲白質軟化症を伴わない脳梁菲薄化が3例（27%）（**Fig.5**），軽度脳室拡大が1例（9%），多小脳回症1例(9%)（**Fig.6**）であった．また，CTT病変のADC値は(74.8±10.0)は，CTT正常群におけるCTTのADC値（83.1±9.1）に比べて有意に低かった（$p < 0.005$，two tailed Student's t-test）．いずれも，赤核および下オリーブ核の異常信号は認められなかった．臨床診断との関連については，脳性麻痺が6例(55%)，発達遅滞が2例(18%)，低緊張1例(9%)，熱性痙攣1例（9%），脳症1例（9%）であり，代謝性疾患は認められなかった．CTT病変11例中9例は肢体不自由児施設からの紹介症例，2例が当院一般小児科からの依頼症例であった．肢体不自由児施設症例におけるCTT病変の出現頻度（12.1%）は，当院小児科からの依頼症例におけるCTT病変の出現頻度（0.7%）に対して有意に高いとの結果が得られた（$p < 0.005$，Chi-square test）．なお，熱性痙攣および脳症の症例は臨床的に一過性の経過を辿り，その後の発達について少なくとも一年以上の臨床経過において明らかな神経学的異常を認めなかった．



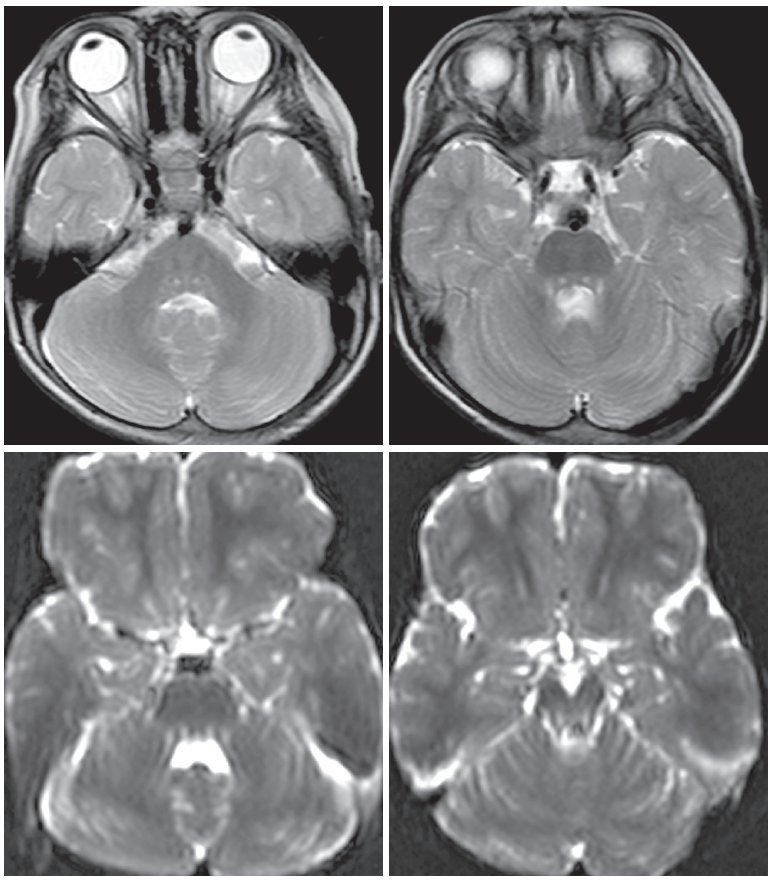
a | b
c | d

Fig.2
Symmetrical CTT lesions can be detected in a two-year-old boy by MR imaging

CTT is identified as bilateral hyperintensity on both T2-(a,b) and diffusion-(c,d) weighted imaging in more than two slices.

Table Symmetrical CTT lesions on MRI in 350 cases

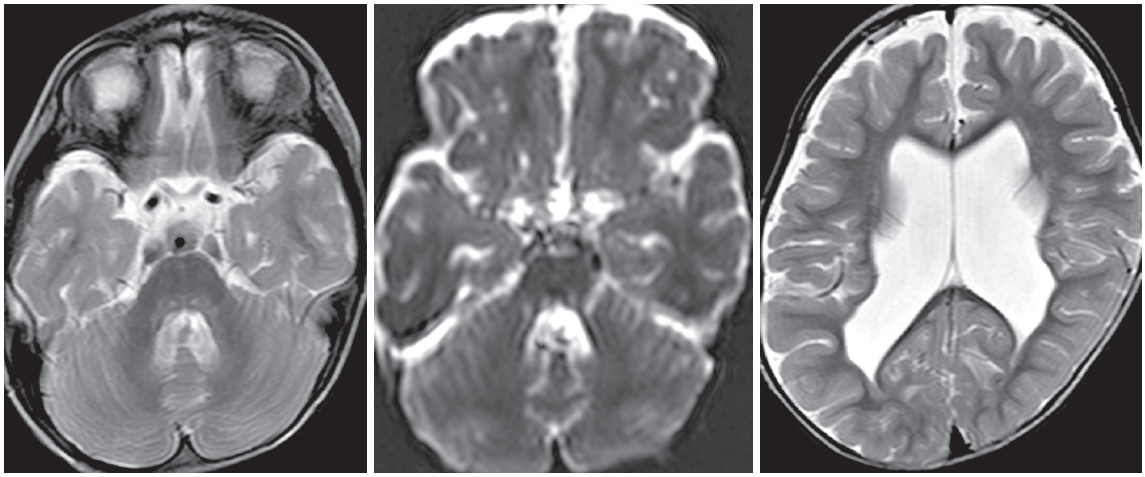
age	sex	T2WI	DWI	ADC (right/left)	Other MRI findings	Clinical diagnosis
1Y1M	F	high	high	78/75	thin corpus callosum	cerebral palsy mental retardation epilepsy
1Y2M	M	high	high	76/78	thin corpus callosum	hypotrophy
1Y7M	F	mild high	high	60/75	bil.polymicrogyria	cerebral palsy epilepsy
1Y10M	F	mild high	high	76/73	focal thin corpus callosum	developmental delay
2Y1M	F	high	high	88/77	None	seizure
2Y1M	M	mild high	mild high	94/98	periventricular leukomalacia	cerebral palsy
2Y3M	M	high	very high	62/75	periventricular leukomalacia	cerebral palcy epilepsy
2Y3M	M	mild high	very high	52/76	periventricular leukomalacia	cerebral palsy
2Y6M	M	very high	very high	72/68	None	cerebralpalsy
3Y5M	F	high	high	82/74	mild ventriculomegaly	encephalopathy
5Y1M	F	very high	very high	69/63	None	mild developmental delay, autism



a | b
c | d

Fig.3
Two-year-old boy clinically diagnosed as cerebral palsy, without any metabolic abnormality

CTT lesion is identified as bilateral hyperintensity on both T2-(a,b) and diffusion-(c,d) weighted imaging, without other abnormal findings.



a | b | c
d |

Fig.4　Two-year-old boy clinically diagnosed as cerebral palsy (spastic diplegia)

On MR imaging (a,b), CTT lesions are identified as bilateral hyperintensity on both T2-(a) and diffusion-(b) weighted imaging. The volume of myelinated white matter is diminished, associated with thin corpus callosum and ventriculomegaly with irregular margin (c,d).

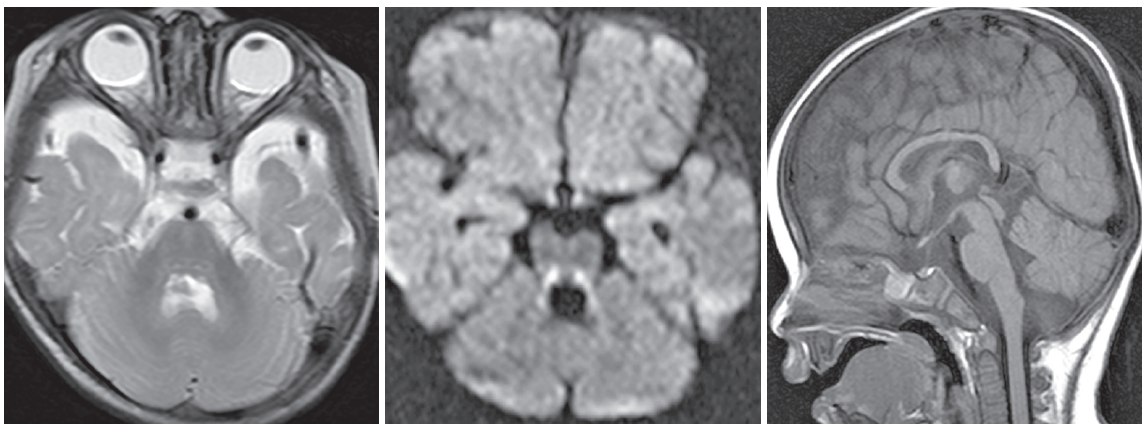


Fig.5　One-year-old girl clinically diagnosed as cerebral palsy associated with mental retardation and epilepsy

a | b | c

On MR imaging, CTT lesions are identified as bilateral hyperintensity on both T2-(a) and diffusion-(b) weighted imaging, associated with thin corpus callosum (c).

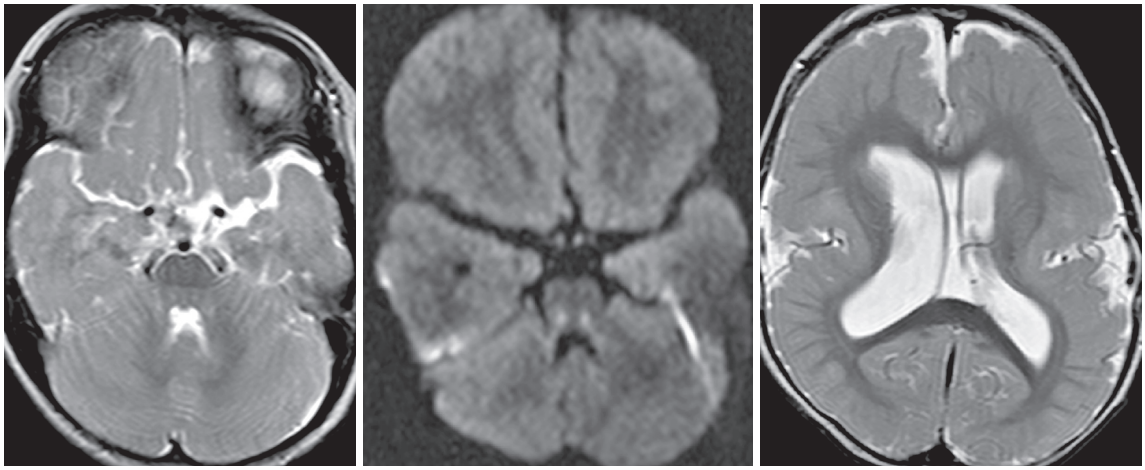


Fig.6　One-year-old girl clinically diagnosed as cerebral palsy associated with epilepsy　a | b | c

On MR imaging, CTT lesions are identified as bilateral mild T2- shortening (a) and hyperintensity on diffusion weighted imaging (b). T2-weighted imaging shows abnormal tiny gyri with thickened cortex around both sylvian fissures, diagnosed as both polymicrogyria.

考　察

我々の検討において，15歳以下の小児の頭部MRIにてCTT病変は3.1％の頻度で認められた．これまで，CTT病変に関する症例報告としては代謝性疾患が相対的に多く，CTT病変単独病変の報告としては先天性6-pyruvoyltetrahydroprerin synthetase（BH4）欠損症，シトリン欠損症（neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency；NICCD）があり[7]，CTT病変に他の頭蓋内病変を合併するものとしては上記疾患に加えさらに，methionine adenosyltransferase（MAT）I/Ⅲ 欠損症，新生児非ケトン性高血糖，メープルシロップ尿症，ミトコンドリア脳症，leukoencephalopathy with vanishing white matter，新生児低酸素性虚血性脳症が報告されている[3～9]．今回の検討にて，CTT単独病変3例の臨床診断は脳性麻痺1例，発達遅滞2例であり先天性代謝疾患は認められなかった．また，他の頭蓋内病変を合併するCTT病変（8例）の臨床診断にても先天性代謝疾患は認められなかった．臨床診断との関連については，肢体不自由児施設からの依頼群にてCTT病変が有意に高率に出現することが示され，CTT病変11例中，最多を占めたのは脳性麻痺（6例）であった．この6例の脳性麻痺児のMRI所見は脳室周囲白質軟化症が3例，脳梁菲薄化（脳室周囲白質軟化症を伴わない）が1例，多小脳回症が1例，他に異常所見のないものが1例である．低酸素性虚血性脳症とCTT病変との関連については，Sugamaらによる4例の報告があり[6]，その機序として白質損傷の二次変化である可能性が考察されている．脳性麻痺児，特にPVL児における脳幹病変については，橋（底部および被蓋部とも）の有意な萎縮[10～11]や橋背側の感覚線維の障害[12～13]が報告されており，脳性麻痺児におけるCTT病変も低酸素性虚血性脳症における大脳白質損傷の二次変化として捉えることは可能かもしれない．他方で，Takanashiらの報告にて6-pyruvoyltetrahydroprerin（BH4）synthetase欠損症にみられたCTT病変の病態には，髄鞘内浮腫の関与が示唆されている[7]．我々の検討においても，熱性痙攣や脳症など臨床像が短期間，一過性で後遺症を残さない正常発達症例については一過性髄鞘内浮腫が関与している可能性も考えられるが，画像でのフォローアップを行っていないためこれについてはあくまで推察の域を出ない．さらに，新生児非ケトン性高血糖やメープルシロップ尿症，leukoencephalopathy with vanishing white matter，ミトコンドリア脳症におけるCTT病変の病態としては髄鞘の空胞化，脱髄，グリオーシスなどが示唆されている[3～4]．こうした複数の

疾患において認められるCTT病変は，単一の機序ではなく，複数の病態により出現しうる所見と考えるのが妥当であり，CTT病変が認められる疾患や頻度，および臨床所見との関連について理解を深めることは日常臨床での画像診断に有用と考えられる．今回の予備的検討において，これまで報告されてきた疾患を含む複数の病態との関連性が示唆されたが，その病的意義や特異性については今後，さらに検討が必要である．

結　語

347例の予備的検討にて，小児の頭部MRIにおけるCTT病変は3.2％の頻度で認められた．臨床診断で最も多いのは脳性麻痺であることが示されたが，一過性の熱性痙攣や脳症など，後遺症なく臨床的に予後良好な正常発達児にも見られることがあった．CTT病変の機序として大脳白質病変の二次変化や髄鞘内浮腫などいくつかの病態が推測されるが，その病的意義や臨床診断との関連については今後さらに検討が必要である．

●文献

1) 高橋昭喜：脳MRI 1. 正常解剖 第2版．東京，秀潤社，2005.
2) Brody BA, Kinney HC, Kloman AS, et al : Sequence of central nervous system myelination in human infancy. I. An autopsy study of myelination. J Neuropathol Exp Neurol 1987 ; 46 : 283-301.
3) van der Knaap MS, Barth PG, Gabreels FJM, et al : A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. Neurology 1997 ; 48 : 845-855.
4) Khong PL, Lam BCC, Chung BHY, et al : Diffusion-weighted MR imaging in neonatal nonketonic hyperglycinemia. Am J Neuroradiol 2003 ; 24 : 1181-1183.
5) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al : Reversible white matter lesion in methionine adenosyltransferase Ⅰ / Ⅲ deficiency. Am J Neuroradiol 2004 ; 25 : 1843-1845.
6) Sugama S, Eto Y : Brainstem lesions in children with perinatal brain injury. Pediatric Neurol 2003 ; 28 ; 212-215.
7) Takanashi J, Manazawa M, Kohno Y : Central tegmental tract involvement in an infant with 6-pyr uvoyltetrahydroprerin synthetase deficiency. Am J Neuroradiol 2006 ; 27 : 584-585.
8) Sakai Y, Kira R, Torisu H, et al : Persistent diffusion abnormalities in the brain stem of three children with mitochondrial diseases. Am J Neuroradiol 2006 ; 27 : 1924-1926.
9) Van der Knaap MS, Valk J : Magnetic resonance of myelin, myelination and myelin disorders, 3rd ed. New York, Springer-Verlag, 2005, p481-495.
10) Argyropoulou MI, Xydis V, Drougia A, et al : MRI measurement of the pons and cerebellum in children born preterm ; associated with the severity of periventricular leukomalacia and perinatal risk factors. Neuroradiol 2003 ; 45 : 730-734.
11) Yoshida S, Hayakawa K, Yamamoto A, et al : Pontine hypoplasia in children with periventricular leukomalacia. Am J Neuroradiol in press.
12) Hoon AH, Lawrie WT, Melhem ER, et al : Diffusion tensor imaging of periventricular leukomalacia shows affected sensory cortex white matter pathways. Neurology 2002 ; 59 : 752-756.
13) Nagae LM, Hoon AH, Stashinko E, et al : Diffusion tensor imaging in children with periventricular leukomalacia : variability of injuries to white matter tracts. Am J Neuroradiol 2007 ; 28 : 1213-1222.

原著論文

脳血流SPECT（^{99m}Tc-HMPAO）による川崎病の脳血流異常についての検討

疋田敏之[1)]，脇田　傑[1)]，神長達郎[2)]，川越　信[1)]，荻田佳織[1)]，天方かおり[1)]
仲本なつ恵[1,3)]，藤井靖史[1)]，大場　洋[2)]，柳川幸重[1)]
帝京大学医学部 小児科[1)]，同 放射線科[2)]，目白大学 保健医療学部[3)]

Reduced regional cerebral blood flow in patients with Kawasaki disease detected with ^{99m}Tc-HMPAO brain SPECT

Toshiyuki Hikita[1)], Suguru Wakita[1)], Tatsuro Kaminaga[2)], Shin Kawagoe[1)]
Kaori Ogita[1)], Kaori Amakata[1)], Natsue Nakamoto[1,3)], Yasushi Fujii[1)], Hiroshi Oba[2)]
Yukishige Yanagawa[1)]
Department of Pediatrics[1)], Radiology[2)], Teikyo University School of Medicine
Department of Occupational Therapy[3)], Mejiro University Faculty of Health Sciences

Abstract　Kawasaki disease (KD) is an acute febrile disease. It is a mucocutaneous lymph node syndrome associated with systemic arteritis, which has been demonstrated histologically. Abnormalities of the cerebral arteries have also been noted as a complication of this disease in the central nervous system. There have been previous reports of brain single photon emission computed tomography (SPECT) demonstrating localized cerebral hypoperfusion without abnormal neurological findings or clinical symptoms. The aim of the present study was to observe cerebral blood flow in KD with and without neurological symptoms, using SPECT.

Fifty-four patients had acute KD on admission to our hospital between April 2004 and May 2007. Neurological symptoms were observed in three cases (one case reporting disturbed consciousness and two cases of convulsions). The mean ages of the patients with and without neurological symptoms were 7.7 and 28.4 months, respectively.

SPECT (^{99m}Tc-hexamethylprophylene amine oxime) was performed on 13 patients with KD from day 6 to day 30. Their parents gave informed consent for their participation in the study. SPECT showed reduced perfusion in the frontal lobe in three patients with neurological symptoms, and abnormal localized reduced perfusion in five patients without neurological symptoms.

SPECT is a useful tool for detection of brain perfusion abnormality in patients with KD.

Keywords　*Kawasaki disease, Cerebral blood flow, Single-photon emission computed tomography (SPECT), ^{99m}Tc hexamethylprophylene amine oxime (^{99m}Tc-HMPAO), Magnetic resonance imaging (MRI)*

原稿受付日：2007年6月29日，最終受付日：2007年8月10日
別刷請求先：〒173-8605 東京都板橋区加賀2－11－1　帝京大学医学部小児科　疋田敏之

はじめに

川崎病では神経系の合併症を伴うことが報告されている[1,2]．急性期にはけいれん[1～5]，意識障害[4～6]，無菌性髄膜炎[1,7～9]，脳症[10]が，回復期には顔面神経麻痺[2,3,11]，小脳症状[12]などの合併症が報告されている．これらの原因の一部は川崎病における血管炎によると考えられている[2,13]．脳血流SPECT（以下SPECTと略）は局所脳血流を知ることができ，小児の脳炎・熱性けいれんなどの病変検出感度が高いとされる[14,15]．また，川崎病では経過中に神経学的症状を伴わない症例でもSPECTで局所脳血流低下が認められるとの報告もある[16,17]．SPECTは川崎病における脳血管病変の検出に有用である可能性があると考えられた．今回我々は川崎病患者13例についてSPECTを施行し，その有用性を検討した．

対象と方法

対象は2004年4月から2007年5月の間に帝京大学病院小児科に入院した川崎病患者のうち，両親の同意を得られた13症例であった．

SPECTは，^{99m}Tc-HMPAO（^{99m}Technetium hexamethylprophylene amine oxime，日本medyphisics社，西宮）300～500MBq投与5分後より，GE社製MAXUSSないしはシーメンス社製e-comで撮像した．撮像条件は以下の通りである：コリメーターLEGP（Low energy general purpose），フィルター：Batterworth, Ramp. matrix. 128×128. MRIおよびMRAは1.5T MR機（Signa, GE medical systems. Milwaukee. USA）を用い，T1強調画像（以下WIと略）（TR/TE＝540/8.7msec），およびT2WI（TR/TE＝4000/87.9msec），Fluid attenuated inversion recovery（FLAIR）（TR/TE ＝ 8000/135 msec，TI＝2000msec），拡散強調画像（b値＝1000 sec/㎟）が撮影された．画像検査時に自然睡眠が得られない場合はトリクロホスナトリウム（60㎎/kg）内服，塩酸ヒドロキシジン（1㎎/kg），ミダゾラム（0.2㎎/kg），プロポフォール（1㎎/kg）静注などが用いられた．撮像されたSPECT，MRIの画像は全て放射線専門医によって読影された．

すべての統計計算は2群間はWilcoxon検定，3群間はKruskal-Wallis検定で行った。p値が0.05未満の場合は有意差ありと判断した．統計解析ソフトウェアはJMP 6（SAS Institute，NC，USA）を使用した．

結　果

2004年4月から2007年5月の38ヵ月の間に当院に入院した川崎病患者は男児31例，女児23例の54例であった．このうち中枢神経症状を伴ったのは3例（5.6％）であった．中枢神経症状を伴わない51例の月齢は1ヵ月から121ヵ月で平均は28.4ヵ月であった．中枢神経症状を伴った3例の月齢は3ヵ月から14ヵ月で平均7.7ヵ月であった．中枢神経症状を伴った症例の月齢は伴わない症例に比べて有意に低かった．中枢神経症状を伴わない症例のCRPは1.16㎎/dℓから26.16㎎/dℓで平均は10.3㎎/dℓ，中枢神経症状を伴う症例のCRPは2.51㎎/dℓから21.01㎎/dℓで平均は14.0㎎/dℓであった．CRP値には有意差はなかった．

SPECTを施行したのは中枢神経症状を伴う3例を含む13例であった．**Table 1**に症例の情報をまとめた．中枢神経症状を伴った3例の症状はCase 1が1～2病日の意識障害，Case 2が1病日の77分間のけいれん重積（全身性強直間代けいれん），Case 3が5病日の数秒の全身性強直間代けいれんであった．Case 1, 2では髄液が採取され細胞数はそれぞれ4/3，5/3/μℓと正常であった．中枢神経症状を伴った3例全例に局所的脳血流低下が認められた（**Fig.1～3**）．中枢神経症状のない10例中の5例にも局所的脳血流低下が認められた（**Fig. 4, 5**）．中枢神経症状を伴った3例を神経症状＋血流低下群，神経症状は認められないが局所的脳血流低下が認められた5例を血流低下群，局所的脳血流低下が認められなかった5例を非血流低下群とした．

神経症状＋血流低下群の月齢は3ヵ月から14ヵ月で平均は7.7ヵ月，血流低下群の月齢は1ヵ月から31ヵ月で平均14.2ヵ月，非血流低下群の月齢は7ヵ月から33ヵ月で平均は21.8ヵ月で，各群間に有意差はなかった．このほかに神経症状＋血流低下群，血流低下群，非血流低下群間のCRP，atrial natriuretic peptide（ANP），brain natriuretic peptide（BNP），発症からSPECT撮影までの日数について検討したがいずれも各群間に有意差はな

かった.

治療として13例全例に免疫グロブリンを2 g/kg/dayで投与した．Case 3のみ免疫グロブリン投与直前にSPECTを施行し，残りの12例では投与後1日から26日，平均9.25日にSPECTを施行した.

Table 1　Clinical data and radiological findings
SPECT was performed on the day indicated in the table.

Case number	Age (months)	Sex	Symptoms	CRP (mg/dℓ)	ANP (pg/mℓ)	BNP (pg/mℓ)	SPECT	
							day	hypo perfusion
1	3	M	Disturbed consciousness	21.01		46.6	18	bilateral frontal lobes
2	6	M	Seizure	18.52	167	99.1	7	bilateral frontal lobes and left temporal lobe
3	14	F	Seizure	2.51	47.3	13.4	7	bilateral frontal lobes
4	1	M		14.72		351.2	30	bilateral frontal lobes and parieto-occipital areas
5	10	M		14.04	83.1	91	12	right internal carotid artery territory
6	14	M		9	153.8	75.4	10	multiple
7	15	M		8.33	37.7	52.2	12	right temporal lobe and left parieto-occipital area
8	31	M		9.1	81.5	26.4	6	right parieto-occipital area, right frontal and temporal lobes
9	7	M		8.23	135.2	258.3	12	no significant abnormality
10	18	M		13.31	74.6	39.2	20	no significant abnormality
11	25	F		11.24	86.4	46.1	18	no significant abnormality
12	26	M		6.09	107.5	60.5	11	no significant abnormality
13	33	F		13.64		30.4	18	no significant abnormality

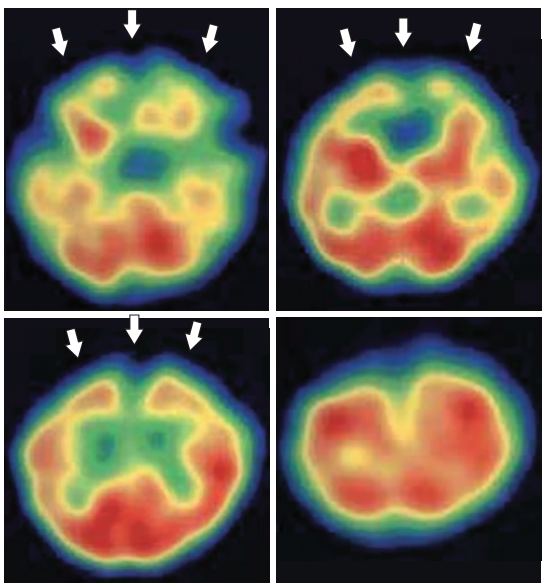


Fig.1　SPECT of Case 1 on day 18
The scan shows reduced perfusion in both frontal lobes (arrows).

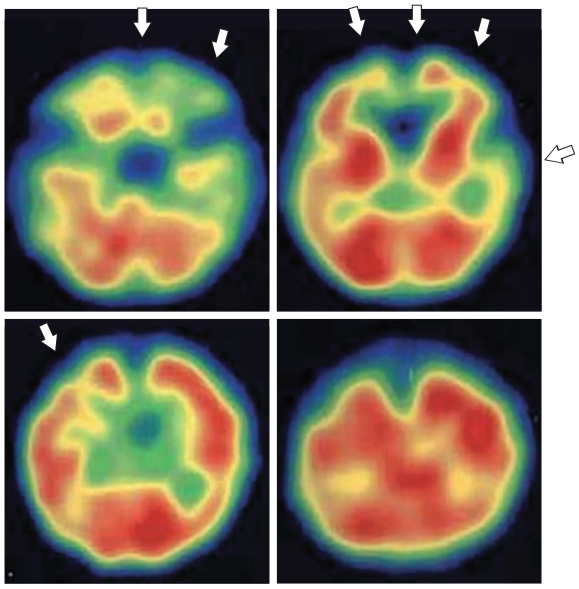


Fig.2　SPECT of Case 2 on day 7
The scan shows reduced perfusion in both frontal and left temporal lobes (arrows).

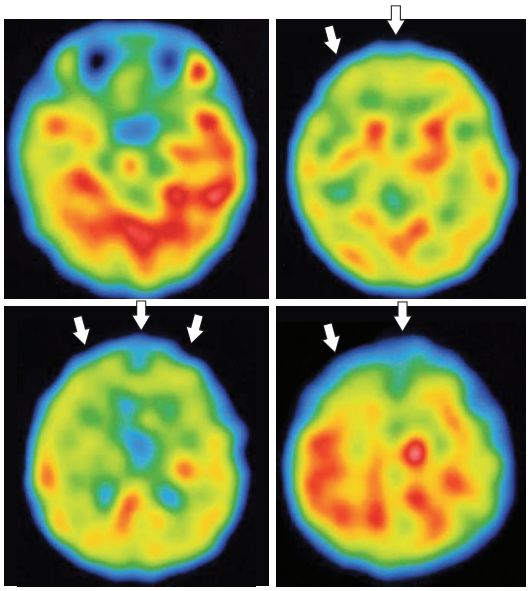


Fig.3　SPECT of Case 3 on day 7

The scan shows mildly reduced perfusion in both frontal lobes (arrows).

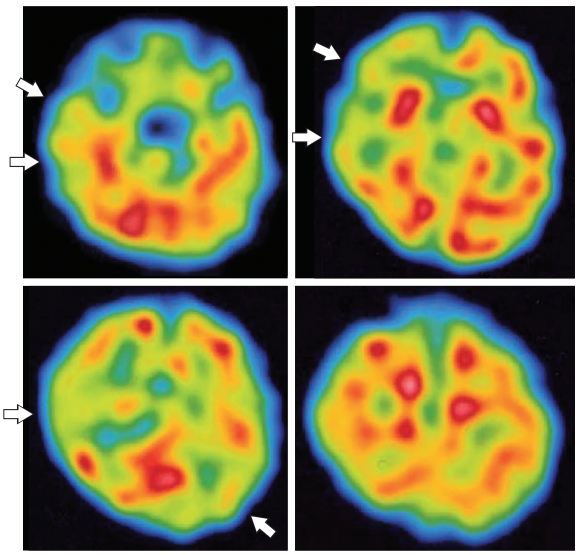


Fig.4　SPECT of Case 7 on day 12

The scan shows reduced perfusion in right temporal lobe and left parieto-occipital area (arrows).

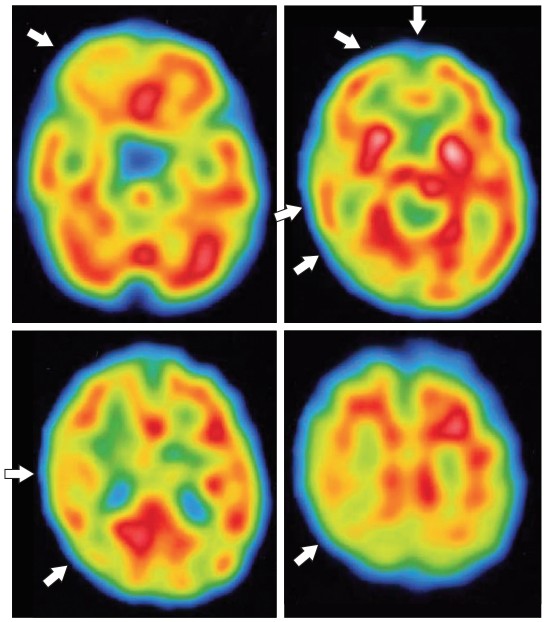


Fig.5　SPECT of Case 8 on day 6

The scan shows reduced perfusion of the right parieto-occipital area, and mildly reduced perfusion of right frontal, and temporal lobes. The arrows indicate the area of reduced perfusion.

神経症状＋血流低下群3例の血流低下部位は両側前頭葉が主であった（**Fig.1～3**）．血流低下群で前頭葉に両側前頭葉の血流低下が見られたのは1例で他は**Table 1**に示したとおり特に部位の特徴はみられなかった．神経症状＋血流低下群の2例および血流低下群の1例でSPECTを再試行したが，Case 1は発症24ヵ月（生後27ヵ月），Case 2は6ヵ月（生後12ヵ月），Case 4は11ヵ月（生後12ヵ月）でいずれも局所的脳血流低下が同様に認められた．

13例中で頭部MRIを施行したのは神経症状＋血流低下群を含む4例で，Case 1では42病日のMRIで両側大脳半球脳表に慢性硬膜下血腫が認められたがMRAは正常であった．24ヵ月のMRIでは左頭頂葉に古い梗塞巣が認められた．Case 2では17病日にMRIが施行され両側海馬の軽度萎縮が見られ．6ヵ月のMRIでは両側海馬の萎縮と左海馬はT2WI，FLAIRにて高信号で海馬硬化症と考えられた．Case 3は55病日にMRI，MRAが，Case 4は2ヵ月と11ヵ月にMRIを施行し異常はなかった．いずれもSPECTの血流低下部位には異常所見は認められなかった．

考　察

川崎病は全身の血管炎であり[13,18]，川崎病の脳の病理はAmanoらが報告している[19]．多くの症例では脳実質の血管周囲と神経周囲の浮腫性変化が見られ，一部では血管周囲の浮腫性壊死と局所の海綿状変化が生じ，動脈内膜の軽度の炎症細胞浸潤と血管周囲へのリンパ球と巨核球の浸潤が小血管の実質に見られたとしている．しかし，その病変は冠動脈，腸骨動脈，腸間膜動脈など他の組織に見られるほど広範囲でなく，脳の血管の不足，ないしは血管周囲の結合組織の欠損など構造的特徴が血管変化の弱い理由であると考察されている[19]．中枢神経症状を伴った3例は中枢神経症状の無い症例に比較して有意に低年齢であり脳組織，血管の未熟性が関与していた可能性があると考えられるが，生存例であり侵襲が大きいため生検による病理組織学的に血管変化を検討することは行っていない．今回SPECTで観察された血流低下も血管周囲の浮腫性変化ないしは血管炎によるものである可能性があると考えられる．市山らは中枢神経症状を伴わない川崎病患者の29％に局所脳血流低下が認められたと報告しており，当院でも中枢神経症状を伴わない10例の内，局所脳血流低下が5例で認められ中枢神経症状のない例でも脳血流低下が認められることが確認された．炎症反応の強い症例，心不全の強い症例，発症から撮像までの期間が短い症例にSPECTで異常が出ると予測しCRP，ANP，BNP，撮像時期を検討したが今回の研究では有意差は得られなかった．

小児脳血流は生後2歳まではdynamicに正常分布が変化するためCase 1～4の前頭葉の血流低下は生理的範疇である可能性がある．Case1, 2, 4ではSPECTを再度施行したところ同様に血流低下が認められ，血流低下が存在することが示唆された．

MRIではCase 1で慢性硬膜下血腫と脳梗塞が認められた．川崎病に合併する脳梗塞は川崎病の病変による梗塞と，免疫グロブリンによる梗塞の報告がある[20,21]．免疫グロブリン投与後(42病日)のMRIで梗塞の所見はなく，発症24ヵ月後に古い梗塞巣が認められたため川崎病による梗塞と考えている．Case 2では海馬萎縮，硬化症が認められた．川崎病による海馬硬化症の報告はなく，けいれん重積により海馬が障害されたと考えている[22]．

川崎病に意識障害[4～6]やけいれん[1～5]などの中枢神経症状が合併することは報告されているが，中枢神経症状のある川崎病のSPECT所見の報告はなく，本報告ではSPECTは川崎病において，中枢神経症状のあった3例の全例に異常所見が認められ病変検出に有効であると考えられた．

まとめ

川崎病で中枢神経症状のある症例では3例全例に両側前頭葉の血流低下が見られた．中枢神経症状の無かった症例にも10例中5例に局所的脳血流低下が認められた．MRIを撮影していた症例では，これらの血流低下部位には異常所見は認められなかった．SPECTは川崎病における中枢神経病変の描出に優れていると考えられた．

謝辞　英文較正をしていただいたInstitute for Systems BiologyのChristopher Carney氏に感謝いたします．

●文献

1) 川崎富作：指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜淋巴線症候群．アレルギー　1967；16：178-222.
2) 麻生誠二郎，渡辺治良：川崎病における神経合併症．小児科臨床　1984；37：541-548.
3) 牛島広治，関山雅夫，菅又久美子：多彩な神経症状を呈した川崎病の1症例．日児誌　1985；89：1825-1829.
4) 大滝晋介，芳賀恵一，板垣　勉：〔小児の救急医療〕意識障害と抗利尿ホルモン分泌異常症候群をきたした川崎病の1例．小児科臨床　1988；41：380-383.
5) 岩渕晴子，本間丈成，吉川秀人，他：けいれん，意識障害をきたした川崎病の1例．小児科臨床　2003；56：1756-1760.
6) 岡田　満，藤山忠清，山本　隆：意識障害と低ナトリウム血症をきたした川崎病の1例．小児科臨床　1989；42：1473-1476.
7) 高木一江，梅沢哲郎，佐地　勉：川崎病に伴う髄膜脳炎の臨床的検討．脳と発達　1990；22：429-435.
8) 志村稔美，有馬速水：MCLSにみられる無菌性髄膜炎についての臨床的検討．小児科臨床　1978；31：789-792.

9）渡辺治良，川崎富作，竹村民子：MCLSにおける髄液の細胞学的検索．日児誌 1980；84：1259-1263.
10）捻橋芳久，高田良子，岡崎富男，他：Reye症候群にて死亡した1剖検例．小児科診療 1980；43：960-962.
11）玉井和人，寺井　勝，杉本和夫：顔面神経麻痺を合併したMCLSの4例．小児科臨床 1984；37：549-552.
12）高木省治郎，宮城　淳，押味和夫，他：18歳で初発し，小脳症状を伴い冠動脈瘤を確認しえた成人型川崎病の1例．内科 1981；47：853-856.
13）濱島義博：川崎病．日病理誌 1977；66：59-92.
14）Hashimoto T, Chikatsu H, Nishiyama H, et al：小児中枢性疾患の急性発症に対する99mTc-ECD脳SPECTの有用性 CT及びMRIと比較して．日小放誌 2001；17：98-105.
15）疋田敏之，神長達郎，仲本なつ恵，他：中枢神経症状をきたした突発性発疹の臨床像と画像の検討．日小放誌 2007 投稿中.
16）市山高志：【川崎病】川崎病における急性期一過性脳血流低下について．小児科臨床 1997；50：2201-2204.
17）Ichiyama T, Nishikawa M, Hayashi T, et al：Cerebral hypoperfusion during acute Kawasaki disease. Stroke 1998；29：1320-1321.
18）Fujiwara H, Hamashima Y：Pathology of the heart in Kawasaki disease. Pediatrics 1978；61：100-107.
19）Amano S, Hazama F：Neutral involvement in kawasaki disease. Acta Pathol Jpn 1980；30：365-373.
20）Fujiwara S, Yamano T, Hattori M, et al：Asymptomatic cerebral infarction in Kawasaki disease. Pediatr Neurol 1992；8：235-236.
21）Wada Y, Kamei A, Fujii Y, et al：Cerebral infarction after high-dose intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki disease. J Pediatr 2006；148：399-400.
22）Parmar H, Lim SH, Tan NC, et al：Acute symptomatic seizures and hippocampus damage：DWI and MRS findings. Neurology 2006；66：1732-1735.

症例報告

超急性期外傷性び慢性脳浮腫における reversal sign on CT

石藏礼一，安藤久美子，小川理世，高田恵広，廣田省三
兵庫医科大学　放射線医学教室

The reversal sign on CT of hyper-acute diffuse traumatic brain swelling in an infant

Reiichi Ishikura, Kumiko Ando, Masayo Ogawa, Yoshihiro Takada, Shozo Hirota
Department of Radiology, Hyogo College of Medicine

Abstract　We present the case of a 6-month-old boy who underwent brain CT and MR imaging within 90 minutes after traumatic injury. CT image obtained within 1 hour of trauma showed the so-called reversal sign on CT, with reversal of the relatively greater density of the cerebellum compared to that of the cerebrum. The diffusion weighted images (DWI) of MRI obtained 90 minutes after onset showed pan-cerebral restricted diffusion, whereas T2-weighted and FLAIR image findings were normal. In our case, the image finding of the reversal sign on CT was equally diagnostic as DWI of MRI for diffuse traumatic brain swelling in the hyper-acute state.

Keywords　*Reversal sign on CT, Diffusion weighted image on MRI, Infant, Traumatic diffuse brain swelling*

Introduction

Diffuse brain swelling (DBS) due to closed traumatic brain injury is a kind of malignant brain damage observed mostly in infants and children under five years old[1,2]. Early and accurate diagnosis, where imaging plays a primary role, is important.

We present a case of 6-month-old male infant with head trauma who underwent both CT and MRI within 90 minutes after the traumatic event. The so-called reversal sign on CT was equally diagnostic as hyper-intensity on a diffusion-weighted image (DWI) of MRI in this case.

Case report

A 6-month-old male infant with an unremarkable birth and medical history was brought to the hospital after a car accident. He was on his mother's lap without a seatbelt in the front seat of the car, which was hit by another car from behind. The car was pushed forwards and hit the car in front, and the infant was caught between his mother's chest and the air bag.　He exhibited generalized

原稿受付日：2007年5月18日，最終受付日：2007年7月26日
別刷請求先：〒663-8501 西宮市武庫川町1－1　兵庫医科大学　放射線医学教室　石藏礼一

convulsions when the ambulance reached the hospital 15 minutes after the accident. He was intubated immediately and initial SaO_2 was 85%. During the transfer, there was no apnea attack or cardiac arrest.

He was presented to our hospital 30 minutes after the accident. At that time, SaO_2 was 100% but blood pressure was low (60/20mmHg) with a low heart rate of 70/min, and his Glasgow coma scale was 7 (E2V2M3). His anterior fontanelle exhibited swelling, suggesting elevated intracranial pressure.

CT scan was performed 1 hour after the accident. On CT images, a shallow subdural hematoma was observed in the left side. The entire cerebrum exhibited slightly lower attenuation than that of the cerebellum, which is the so-called reversal sign on CT[3] (Fig.1a, b). Cortical and white matter interface is slightly obscure.

MR scan was performed immediately after CT examination to confirm the area of brain damage. MR images (Philips, Intera, 1.5T unit) including T1-weighted images (not shown), fast spin-echo T2-weighted images, and FLAIR images reveal no signal changes in the cerebrum (Fig.2a, b). Fast spin-echo T2-weighted images showed motion artifacts (Fig.2a). On DWI (spin-echo echo-planner imaging with diffusion encoding in 6 axes, B=0, 1000s/㎟), the entire cerebrum, predominantly gray matter, exhibited marked hyper-intensity, except for the right insular cortex and both anterior medial temporal regions (Fig.2c). Thalamic regions were also spared (not shown). There was a faint hyper-intense area in the dorsal brainstem. The cerebellum exhibited normal signal intensity. The ADC map (not shown) exhibited restricted diffusion. MR angiography was also performed, but there were no remarkable findings (not shown).

Despite intensive care with low-temperature therapy and steroids, CT examination performed after 24 hours revealed pan-cerebral low attenuation with diffuse brain swelling (Fig.3).

His electro-encephalogram showed a flat pattern on the next day, and he died 12 days after the accident.

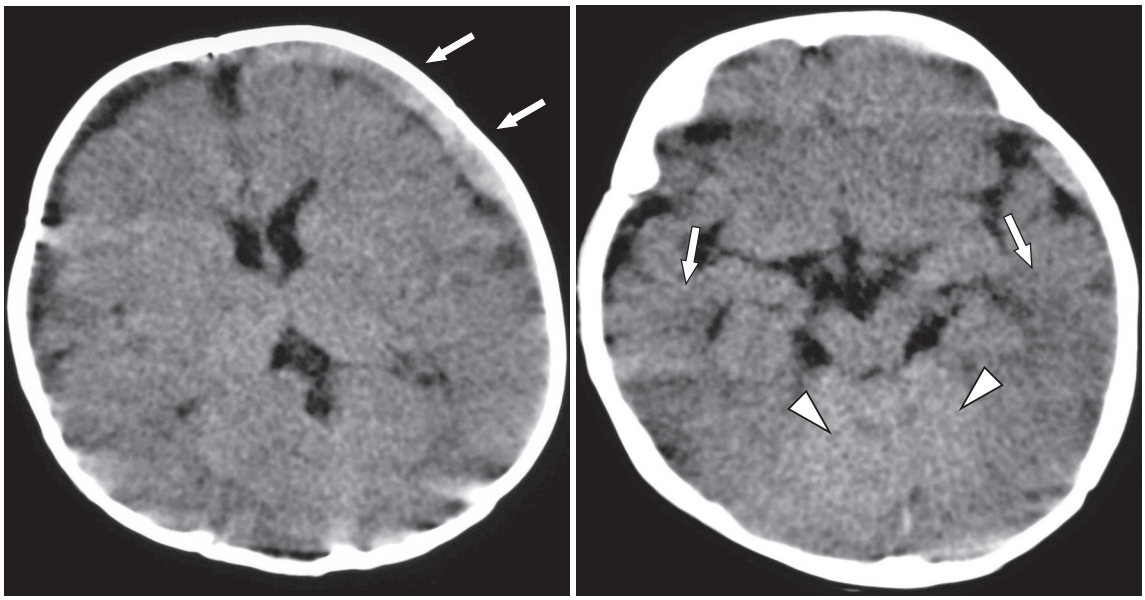
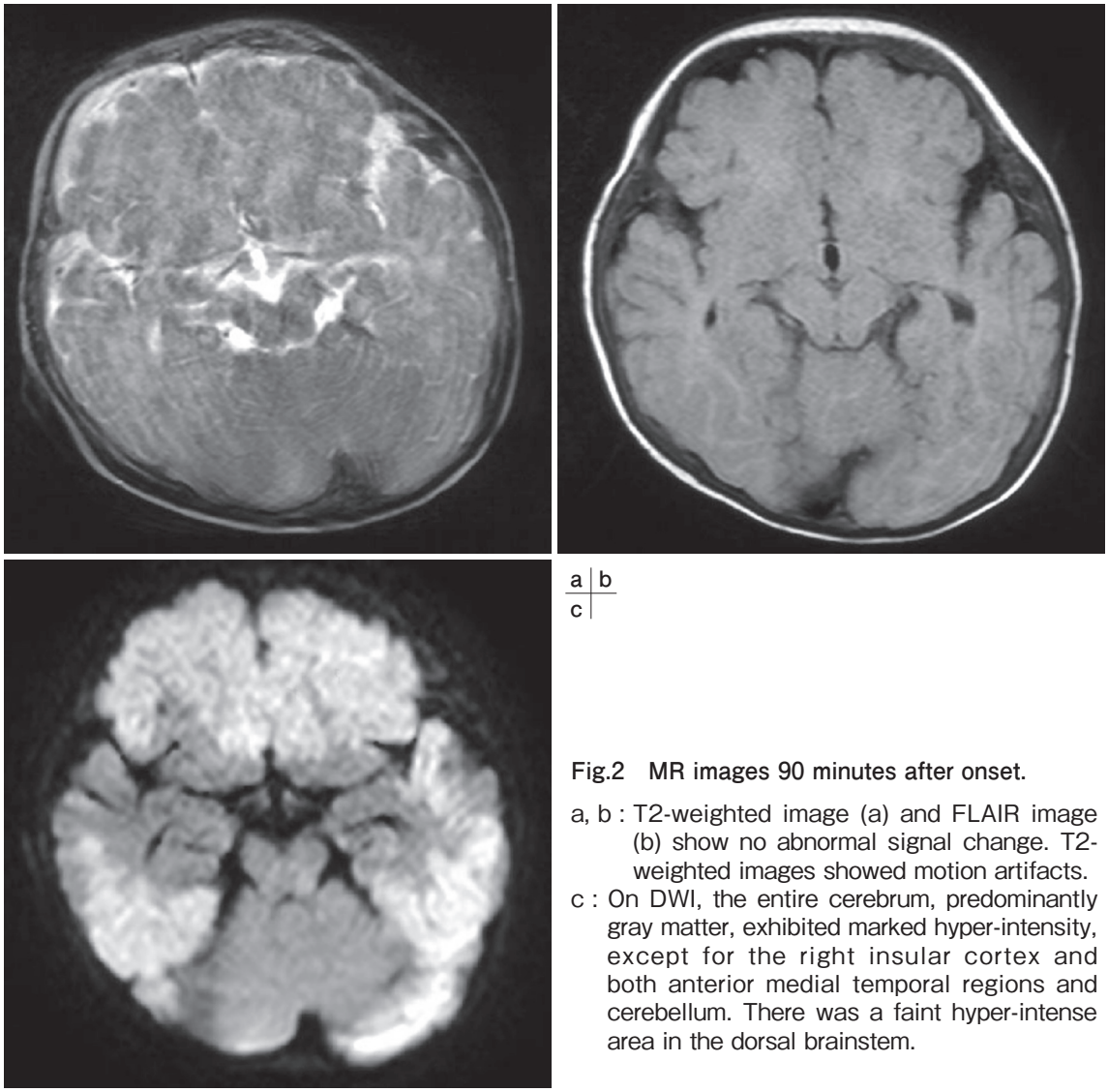


Fig.1　CT images 1 hour after onset
a : A shallow subdural hematoma was observed on the left side (arrows). Cortical and white matter interface is slightly obscure.
b : The entire cerebrum exhibited slightly lower attenuation (arrows) than that of the cerebellum (arrowheads), which is the so-called reversal sign on CT.



a | b
c

Fig.2 MR images 90 minutes after onset.

a, b : T2-weighted image (a) and FLAIR image (b) show no abnormal signal change. T2-weighted images showed motion artifacts.

c : On DWI, the entire cerebrum, predominantly gray matter, exhibited marked hyper-intensity, except for the right insular cortex and both anterior medial temporal regions and cerebellum. There was a faint hyper-intense area in the dorsal brainstem.

Discussion

DBS, generalized cerebral swelling, or traumatic cerebral edema is a malignant finding associated with traumatic brain damage or asphyxia which is often observed in infants and yound children under five years of age[1]. This generalized cerebral swelling probably results from a combination of extracellular and intracellular edema and decrease in vascular resistance, resulting in vasodilatation and increased cerebral blood volume[4]. Recent reports suggest, according to the DWI findings, the dominant contribution of intracellular edema in DBS[5,6]. In our case also, restricted diffusion suggested intracellular edema. DWI is well established as a sensitive MR technique in the detection of intracellular edema in acute brain ischemia.

The CT features of DBS are diffuse brain swelling and the so-called reversal sign on CT[1]. The reversal sign consists of a diffusely decreased density of cerebral cortical gray and white matter with a decreased or lost gray/white matter interface,

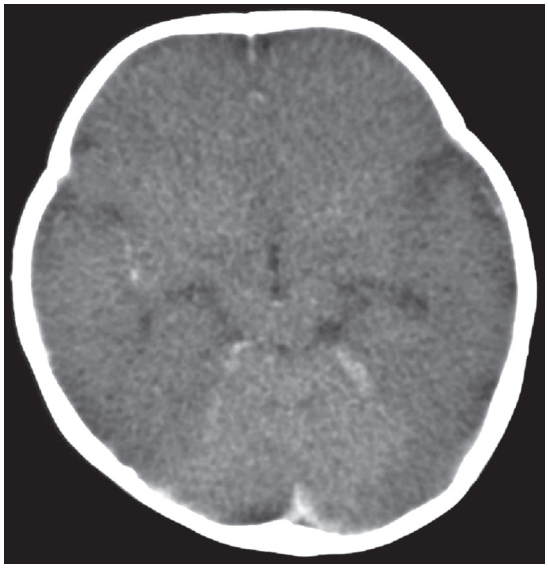


Fig.3 CT image obtained after 24 hours shows typical diffuse brain edema

or reversal of the gray/white matter densities and relatively greater density of the cerebellum, brainstem, and thalami. In other words, this finding is described as "white cerebellar sign" [1,3]. It probably represents a diffuse brain edema as a result of anoxic/ischemic cerebral injury[3,7,8].

It is noticeable that the reversal sign was observed on CT 1 hour after the injury in our case. To our knowledge, this is the first report of reversal sign on CT detected 1 hour after the traumatic event. In our case, the reversal sign on CT was observed only in the cerebellum, and thalami and brainstem were not white. On DWI, cerebral white matter and dorsal brainstem showed restricted diffusion, whereas deep white matter, thalami and cerebellum showed normal diffusion. From these findings, the reversal sign on CT in this case may reflect mainly the contrast between hypo-dense cerebral cortex with edema and normally dense cerebellar cortex. We suggest that this is why the reversal sign was not observed in thalami or brainstem in our case.

As shown in our case, the reversal sign on CT may be a subtle change in attenuation. We should therefore look carefully and may need to observe the images in narrow window width (under 60 H.U.).

Prognostic value of the reversal sign on CT in pediatric traumatic events has not been discussed fully. In anoxic/ischemic cerebral injury, Hans et al reported that patients with the reversal sign had a poorer prognosis than those without it[3]. On the other hand, Lang et al. evaluated the prognosis of DBS after head injury and reported a better outcome in children than in adults[11]. The reversal sign on CT in pediatric traumatic events may therefore suggest a poor prognosis, but not always.

Recent studies have suggested that MRI may be useful for blunt head trauma in the pediatric population. Sue et al reported that of 18 children with presumed non-accidental trauma who underwent MR imaging studies within 5 days of presentation, 16 (89%) demonstrated abnormalities on DWI/ADC[5]. Sigmund et al evaluated CT within 24 hours and MRI study 7 +/− 4 days after injury and concluded that CT is inconsistent in lesion detection and outcome prediction in pediatric traumatic brain injury[12]. However, they also suggested that CT has an advantage in that the information is quickly obtained and aids in the rapid treatment of neurosurgical emergencies. We suggest, too, that CT is the brain imaging modality of first choice evaluating pediatric trauma, but that if the finding is not clear or the patient's state is more severe than the imaging findings, MRI including diffusion-weighted images should be considered.

Conclusion

We present CT and MRI images of a case in the hyperacute stage of DBS. The reversal sign on CT was subtle but equally diagnostic of DWI as MRI in our case. We should not miss this sign on CT.

Acknowledgement

The authors would like to thank Ajaya R. Pande for his help in preparing the manuscript.

● References

1) Blazer SI : Traumatic cerebral edema. Diagnostic Imaging Brain, Ed by Osborn AG, Blaser SI, Salzman KL, et al. Salt Lake City, Amirsys pbl, 2004, I-2-p46-49.
2) Arabi B, Hesdorffer DC, Ahn ES, et al : Outcome following decompressive craniectomy for malignant swelling due to severe head injury. J Neurosurg 2006 ; 104 : 469-479.
3) Han BK, Towbin RB, De Courten-MyersG, et al : Reversal sign on CT : effect of anoxic/ischemic cerebral injury in children. AJNR Am J Neuroradiology 1989 ; 10 : 1191-1198.
4) Brazo P, Marmarou A, Fatouros P : Contribution of vasogenic and cellular edema to traumatic brain swelling measured by diffusion-weighted imaging. J Neurosurg 1997 ; 87 : 900-907.
5) Suh DY, Davis PC, Hopkins KL, et al : Nonaccidental pediatric head injury : diffusion-weighted imaging findings. Neurosurgery 2001 ; 49 : 309-318.
6) Marmarou A, Signoretti S, Fatouros PP : Traumatic brain edema in diffuse and focal injury : cellular or vasogenic? J Neurosurg 2006 ; 104 : 720-730.
7) Bird CR, Drayer BP, Gilles FH : Pathophysiology of "reverse" edema in global cerebral ischemia. AJNR Am J Neuroradiol 1989 ; 10 : 95-98.
8) Schulman H, Laufer L, Berginer J, et al : CT findings in neonatal hypothermia. Pediatr Radiol 1998 ; 28 : 414-417.
9) Ricci PE, Burdette JH, Elster AD, et al : A comparison of fast spin-echo, fluid-attenuated inversion-recovery, and diffusion-weighted MR imaging in the first 10 days after cerebral infarction. AJNR Am J Neuroradiol 1999 ; 20 : 1535-1542.
10) Urbach H, Flacke S, Keller E, et al : Detectability and detection rate of acute cerebral hemisphere infarcts on CT and diffusion-weighted MRI. Neuroradiology 2000 ; 42 : 722-727.
11) Lang DA, Teasdale GM, Macherson P, et al : Diffuse brain swelling after head injury : more often malignant in adults than children? J neurosurg 1994 ; 80 : 675-680.
12) Sigmund GA, Tong KA, Nickeson JP, et al : Multimodality Comparison of Neuroimaging in Pediactric Traumatic Brain Injury. Pediatr Neurol 2007 ; 36 : 217-226.