

総説

第7回日本小児放射線学会教育セミナー「先天奇形と正常変異を見極める」より

中枢神経の先天奇形

小西淳也

神戸大学大学院 医学研究科内科系講座 放射線医学分野

Congenital malformations of central nervous system

Junya Konishi

Department of Radiology, Graduate School of Medicine, Kobe University

Abstract There are many congenital malformations in the central nervous system (CNS) which can be visualized clearly on brain MRI. However, it is not easy to understand their complex developmental processes. For approaching congenital malformations, it is vital to have some knowledge of the basic principles underlying CNS development. In this review, I describe the MRI findings of the major malformations with an outline of CNS development to make their processes more easily understood.

Keywords Congenital malformation, Brain MRI

はじめに

中枢神経の先天奇形と正常変異を理解するには発生学的知識が不可欠であり、小児を主としない画像診断医には敷居が高いように思われる。中枢神経にはたくさんの先天奇形があるが、基本的な発生学的知識を踏まえて、代表的な先天奇形の成り立ちをよく理解すれば、どのような先天奇形の画像に出会ったとしても読み解くことができるかもしれない。本稿は、中枢神経の代表的な先天奇形について、第7回日本小児放射線学会主催の教育セミナーにて行った教育講演を総説としてまとめたものである。

器官形成期

胎生第3週～8週を器官形成期といい、この時期に環境因子や遺伝因子により大部分の奇形が生じる。

第3週：原腸形成が起る。これは3胚葉つまり外

胚葉、中胚葉、内胚葉という体の基本構造ができる重要な過程である。この時期に脊索が形成され軸骨格の基礎となる他に、神経管の誘導にも関与する。

第4週：3胚葉のそれぞれが、特有な組織と器官系を形成していき、外胚葉から神経管が形成される時期である。

第5週以降：脳胞形成(分割)や神経細胞移動により脳が形成されていく。

神経管閉鎖障害

1. 神経管形成 (Fig.1)

神経管ができる過程。胎生第4週に完成する。脊索は、その上にある外胚葉に働きかけて神経板を誘導する。この神経板の正中部は陥凹して神経溝となり、その両側は隆起して神経ヒダとなる。神経溝の外側壁は中央で融合して神経管が形成され、残りの外胚葉は体表外胚葉となる。

2. 二分頭蓋・二分脊椎

神経管の両側に並ぶ中胚葉由来の分節的組織塊を体節といい、筋板(筋組織)、椎板(軟骨と骨)、皮板(真皮と皮下組織)を生じる。正常では発生第4週中に椎板の細胞が脊髄と脊索の両方を取り囲

み、脊柱が形成される(Fig.2)。

二分頭蓋・二分脊椎は、胎生期に神経孔の閉鎖が障害されることにより、中胚葉などの発達が障害され骨欠損を生じたものである。骨欠損部から内容物がいろいろな程度に逸脱する(Fig.3, 4)。

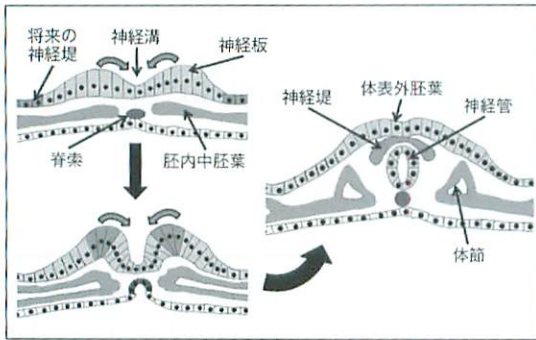


Fig.1 神経管形成の過程
(神戸大学大学院神経発生学分野 寺島俊雄先生のご厚意により“神経解剖学講義ノート 2006”を参考に作成)

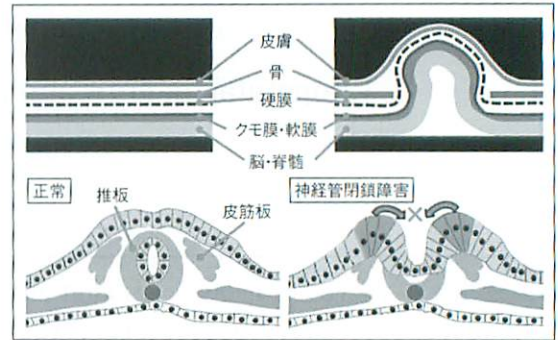
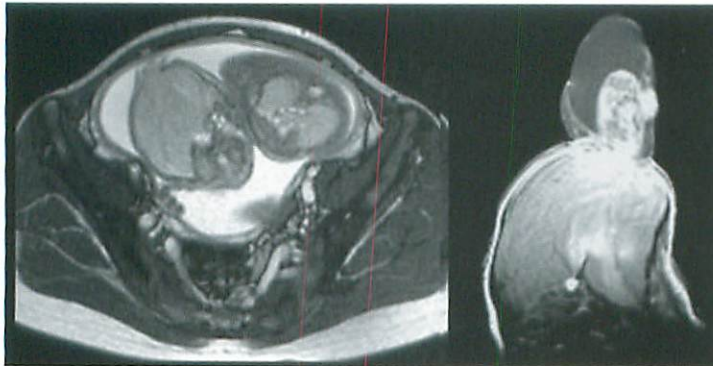


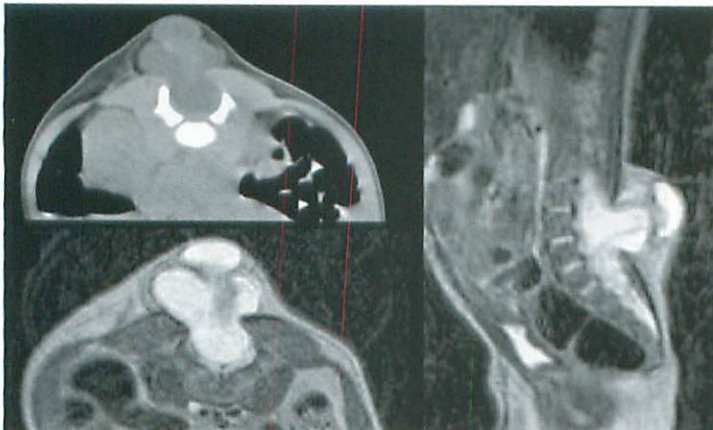
Fig.2 神経管閉鎖障害
(寺島俊雄“神経解剖学講義ノート 2006”を参考に作成)



a | b

Fig.3 嚢胞性二分頭蓋・髄膜脳瘤
a: 胎児MRI
b: 出生後MRI

後頭部の骨欠損部から、髄膜・髄液および脳組織が逸脱している。



a | b | c

Fig.4 嚢胞性二分脊椎・脊髄髄膜瘤
a: CT(腹臥位)
b: 軸位断T2強調像(腹臥位)
c: 矢状断T2強調像

CTで椎弓に骨欠損が認められ、同部から嚢胞様に組織が逸脱している。MRIでは、骨欠損部から髄膜および脊髄が逸脱しているのがよくわかる。(京都大学放射線医学講座 金柿光憲先生のご厚意による)

3. 先天性皮膚洞

神経管の末端が皮膚原基、つまり体表外胚葉から完全に分離できずに残ったもの²⁾。外観は、臀裂上縁よりも上方にある陥凹として認められる。皮膚洞は脊柱管内へ入り硬膜で終わるものや、さ



Fig.5 椎弓間軟骨結合の癒合不全



Fig.6 終糸脂肪沈着
a: 矢状断T1強調像
b: 軸位断T1強調像

らに硬膜管内に入り、終糸や脊髓円錐に終わるものがある。従って脊柱管内に感染を生じやすい。

皮膚陥凹いわゆるdimpleについては、臀裂内にあるのか、臀裂より上方にあるのかが重要になる。臀裂内にある場合は、通常尾骨先端レベルの陥凹であり、陥凹は浅く尾骨の背面で盲端となっており、底部も表皮で覆われている(sacroccygeal dimple, benign sacral pits)。従って脊柱管内構造との連続性はみられず、通常は治療の対象とならない。

4. 正常変異

椎弓間軟骨結合の癒合不全 (Fig.5)

正常変異の一つ。生下時には仙骨、尾骨はまだ完全な骨化が完成していない。第5腰椎、第1仙椎に高頻度にみられ、年齢とともにその頻度は減少する。

Terminal ventricle

正常変異の一つ。第5脳室ともいわれる。脊髓中心管の下端が拡大したもので、脊髓円錐や終糸の中の囊胞構造としてみられる³⁾。

終糸脂肪沈着 (Fig.6)

終糸の脂肪沈着ないし小さな脂肪腫は正常でもときに認められる。脊髓係留や神経症状を認めず、

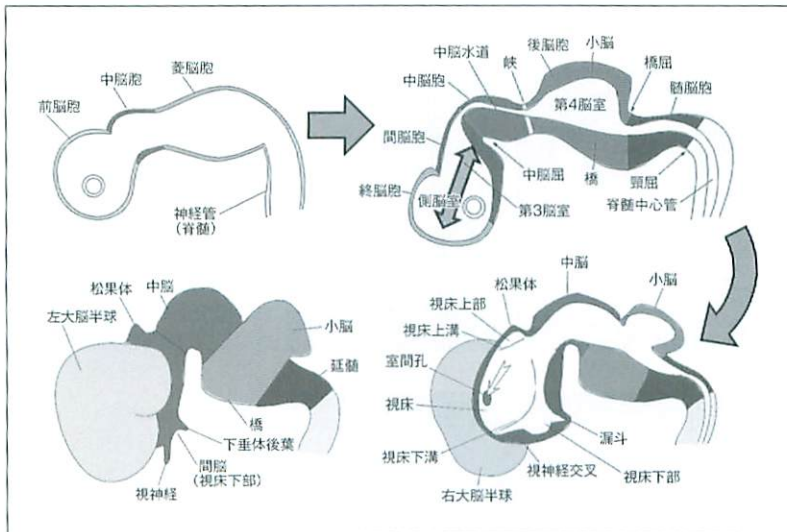


Fig.7 脳胞形成の過程
胎生第5週に、前脳胞は大きく変化する。前脳分割の誘導(腹側誘導)は、前脊索中胚葉の活性化による。
(寺島俊雄“神経解剖学講義ノート2006”を参考に作成)

MRIで脂肪沈着のサイズが2mm未満の場合は正常変異と考えてよい。

脳胞形成障害

1. 脳胞形成 (Fig.7)

神経管が閉鎖するころには、神経管の前端が急速に発達することにより脳屈が生じ、前脳胞、中脳胞、菱脳胞の3つの脳胞が形成される。胎生第5週頃には前脳胞から終脳胞と間脳胞が、菱脳胞から後脳胞と髄脳胞が生じ、5つの脳胞が形成される。胎生第5週頃に前脳胞は頭尾方向の分割により終脳と間脳に分かれる。この時期の終脳は、まだ半球の形をとらず、全球 (holosphere) と呼ばれるドーム状の形態を呈している。

全球の正中部は左右に分離しない終脳不対 impar で占められている。その後、傍正中部に左右2本の半球溝が出現し、半球分割が始まる。さらに分化が進むと、終脳半対 semipar に完全対 totopar と呼ばれる新しい組織 (皮質板) が形成される。完全対の発達により、終脳は左右2つの半球胞に分かれて発達する⁴⁾。

2. 全前脳胞症 Holoprosencephaly (Fig.8, 9)

胎生期に前脳が左右に分割しないか、その分割が不十分なために起る疾患群の総称。胎生期5～

6週にかけて、前脳胞が終脳胞・間脳胞に分化し、左右半球分割を来たす過程 (腹側誘導) での障害で生じる。終脳は左右に分離しない不対 impar の特徴を留めた全球の状態を示し、本来左右の“対”で発生する新皮質が左右に分離しない“不対”で発生した奇形である⁴⁾。

中枢神経系の腹側正中部の確立を制御する sonic hedgehog 遺伝子の突然変異や、コレステロール生合成異常などが原因とされている。

形態的には左右の大脳皮質がつながった状態を呈す。重症度により alobar, semilobar, lobar type に分類される。顔面形成にも障害を来し、口蓋口唇裂、両眼窩距離の縮小や重症例では単眼症を伴う。

Alobar type : 最重症型

大脳半球の正中非分離、半球間裂・大脳鎌の欠損 (共通の形態的特徴)。第3脳室は形成されず、単脳室とそれに連続する dorsal cyst が形成される。基底核と視床は癒合し、脳梁は欠損する。重度の顔面奇形、小頭症を伴う⁵⁾。

Semilobar type

前頭部にて正中非分離がみられる。大脳半球間裂・大脳鎌は後部が部分的に形成される。第3脳室は不完全ながら形成されている。基底核・視床の分離は不完全で、正中で部分的に癒合している。

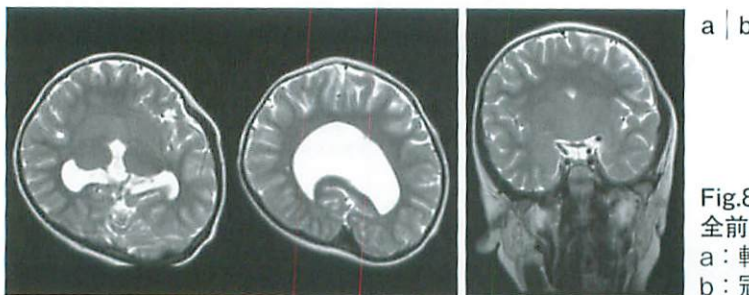


Fig.8
全前脳胞症 Semilobar type
a : 軸位断T2強調像
b : 冠状断T2強調像

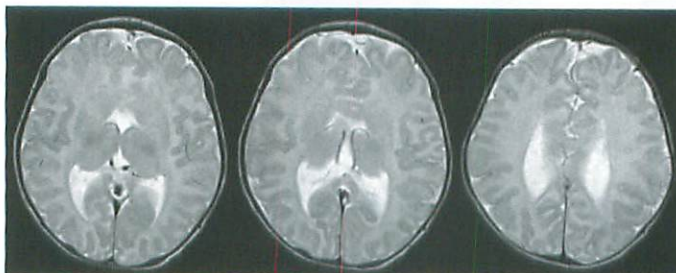


Fig.9
全前脳胞症 Lobar type
軸位断T2強調像
(京都大学放射線医学講座金柿光憲先生
のご厚意による)

脳梁膨大部の形成を認めるが、体部より前方が欠損する。

Lobar type : 最軽症型

前頭部の大脳半球間裂と大脳鎌の形成不全による前頭葉の部分的癒合。第3脳室は形成され、基底核・視床は分離している。脳梁は体部から膨大部にかけての形成が認められる。

3. Dandy-Walker 奇形

第4脳室と連続する後頭蓋窩嚢胞と、小脳虫部下部の完全または部分欠損を来す奇形をいう⁶⁾。さらに後頭蓋窩の拡大、静脈洞交会の挙上、小脳テントの高位が認められる。水頭症、脳梁形成不全の合併が多くみられる (Fig.10)。

胎生期の菱脳蓋板における前膜様部の発達障害によるとの説が現在有力である。胎生期の菱脳蓋板において前膜様部の退化が生じず、そのため同

部位が後方へ突出して第4脳室が嚢胞状に拡大する (Fig.11)。また、この嚢胞構造の存在が小脳虫部の形成を障害する。

小脳の形成を考えると、胎生第9週に発達中の小脳半球が正中線で融合することにより小脳虫部が発生する。融合は上方からはじまり、小脳半球の発達とともに虫部下部が形成されていく。従ってDandy-Walker 奇形では、小脳半球ではなく小脳虫部の形成不全を来し、特に虫部下部の形成不全が認められることが理解できる。

4. Dandy-Walker complex

Dandy-Walker complexは1989年に提唱された概念で⁷⁾、Dandy-Walker 奇形、Dandy-Walker variant、巨大大槽による後頭蓋窩嚢胞を明確に区別することは画像上困難であり、また他の先天異常を伴わない場合は区別することの臨床的意義は少ないの



a | b

Fig.10
Dandy-Walker 奇形
a: 矢状断T1強調像
b: 軸位断T1強調像

第4脳室と連続する後頭蓋窩嚢胞、小脳虫部下部の部分欠損がみられる。さらに後頭蓋窩の拡大、静脈洞交会の挙上、小脳テントの高位も認められる。

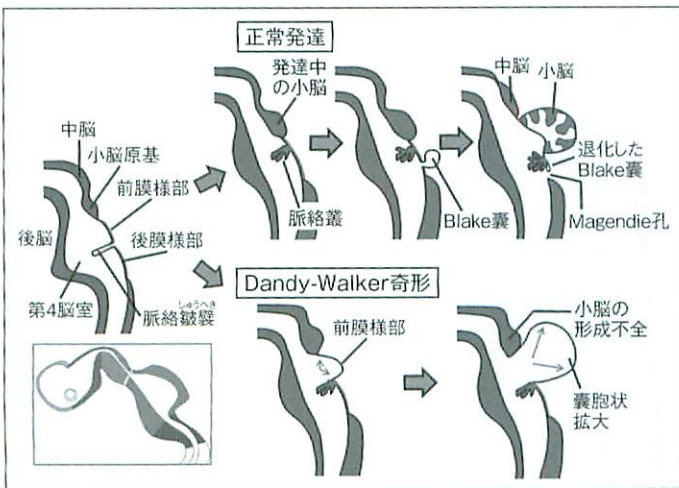


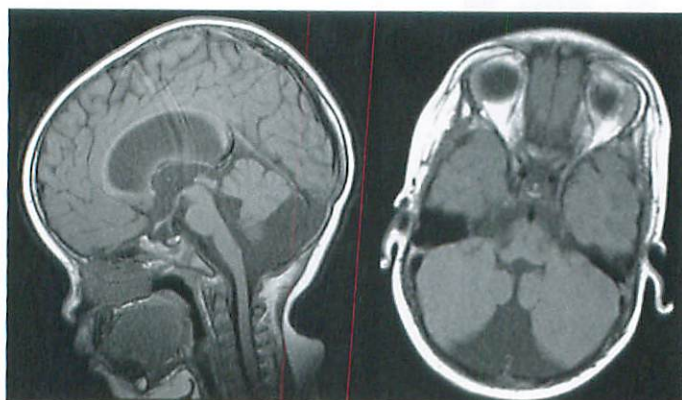
Fig.11
菱脳蓋板の発達

で、これらはまとめてDandy-Walker complexと呼ばれる。典型的な形態を呈すものは区別できるが、そうでないことも多く、特にDandy-Walker variantを区別するのがしばしば難しい。

Dandy-Walker variantとは、軽度の小脳虫部下部の低形成、第4脳室と連続する小さな憩室状の後頭蓋窩嚢胞を特徴とし、Dandy-Walker奇形でみられるような後頭蓋窩の拡張がないものをいう⁸⁾。Dandy-Walker奇形の軽度なものと解釈できるが、後頭蓋窩拡大や虫部低形成の程度に明確な指標がないため、しばしば診断が難しくなる。特に小脳虫部下部の低形成が明確でない場合は、後に述べる巨大大槽やBlake嚢嚢胞との区別は困難となる。

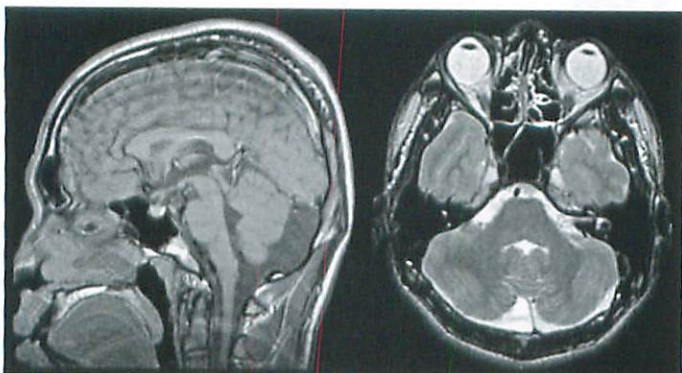
5. 後頭蓋窩に嚢胞を形成するもの Dandy-Walker variant (Fig.12)

軽度の小脳虫部下部の低形成がみられる。第4脳室と連続する小さな後頭蓋窩嚢胞(憩室状)を形成する。後頭蓋窩の拡大は認めない。



a | b

Fig.12
Dandy-Walker variant
a: 矢状断T1強調画像
b: 軸位断T1強調画像



a | b

Fig.13
巨大大槽
a: 矢状断T1強調画像
b: 軸位断T2強調画像

巨大大槽 (Fig.13)

第4脳室や小脳虫部の形態が全く正常で、かつ大槽が異常に大きい状態をいう。後膜様部の障害で、Magendie孔の開放が遅れることで生じるとされ、第4脳室や周囲のくも膜下腔と自由に交通している。後頭蓋窩の拡大を伴った大きな場合もある。

Blake嚢嚢胞

菱脳の発達過程で、一時的に出現したBlake嚢が退化せずに背側に膨隆した嚢胞をいう。小脳虫部は正常に認められる。嚢胞は第4脳室と交通しているが、周囲のくも膜下腔とは交通していない。後頭蓋窩くも膜嚢嚢胞

小脳半球後方に存在することが多く、小脳半球および虫部を圧排する。小脳虫部は正常に認められる。嚢胞は第4脳室と交通しない。

神経細胞移動障害

1. 神経細胞移動 (Fig.14)

はじめ神経管は神経上皮細胞の多列上皮からな

る。神経管が閉鎖すると、神経上皮細胞は盛んに分裂・増殖を繰り返す。次に神経上皮細胞は分裂して神経芽細胞(幼若なニューロン)を産生するようになる。神経芽細胞が神経上皮細胞層から抜け出し、脳表側へ放射状に遊走する。脳表に到達した神経芽細胞はニューロンに分化し、後述のインサイド・アウトの原則に従い6層の大脳皮質構造が形成される。

2. 大脳皮質の形成 (Fig.15)

初めの神経芽細胞は脳室壁から皮質表面に向かって移動し、皮質の表層で移動を停止してニューロンに分化する。これらの最初のニューロンによりプレプレート(原始網状層)がまず形成される。その後、脳室帯で生成され移動を開始した神経芽細胞がプレプレートに侵入し、ここに皮質板と呼ばれる密なニューロンの集団を形成する。皮質板は、将来の皮質第2層から第6層の上部を構成する。引き離されたプレプレートは将来の皮質第1層と

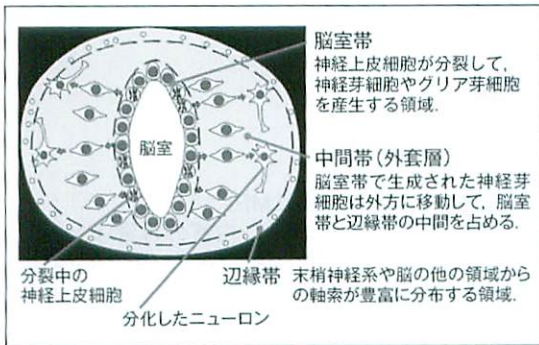


Fig.14 神経管からの神経細胞移動
(寺島俊雄“神経解剖学講義ノート 2006”
を参考に作成)

第6層下部となる。

遅れて皮質板に加わるニューロンほど皮質板の表層の位置を占め、皮質板のニューロンは、深層ほど早く発生したニューロンにより占められる(インサイド・アウトパターン)。

3. 神経細胞移動障害

胎生期8~25週(大半は16週まで)の神経芽細胞の移動障害により、脳皮質の構築異常を来した状態である。

神経細胞移動障害は遺伝子解析が進み、その分類や名称が変わってきている⁹⁾。滑脳症は、以前“type 1”と“type 2”に分類されていたが、現在はtype 1が古典型滑脳症(いわゆる滑脳症)と呼ばれ、type 2はcobblestone complexとして滑脳症とは別の病態として分類されている。いわゆる滑脳症は、脳表へ移動する神経細胞が途中で停止することで生じるとされている。一方、福山型先天性筋ジストロフィーなどのcobblestone complexは、神経細胞が本来越えることのない脳表の基底膜を越えて、過剰に移動することが原因で生じるとされている。

4. 古典型滑脳症 (Fig.16)

遊走する神経細胞の停止で生じる。大脳皮質は正常の6層ではなく、4層構造をとる。脳回形成の完全欠如である無脳回から、幅広で平坦な脳回を形成する厚脳回、さらに最軽症型の皮質下帯状灰白質まである。

無脳回、厚脳回、皮質下帯状異所性灰白質に共通の原因遺伝子が判明しており、同じ疾患の表現型(重症度)の違いと考えられている。

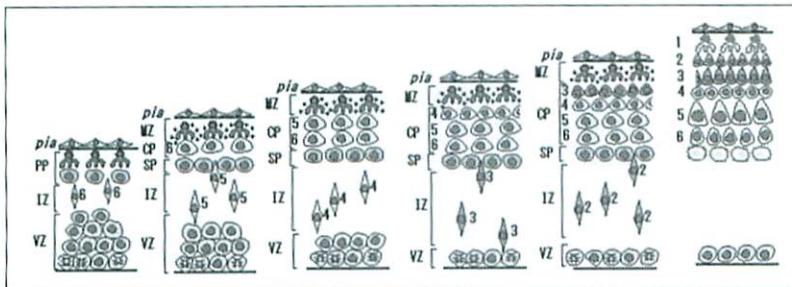


Fig.15 大脳皮質形成におけるインサイド・アウトパターン
(寺島俊雄“神経解剖学講義ノート 2006”を参考に作成)

5. 滑脳症における大脳皮質の特異な4層構造

第1層および2層は通常通りだが、第3層の部分が環境要因や遺伝的要因により障害され、後からくる神経細胞の移動がせき止められる。そのため、

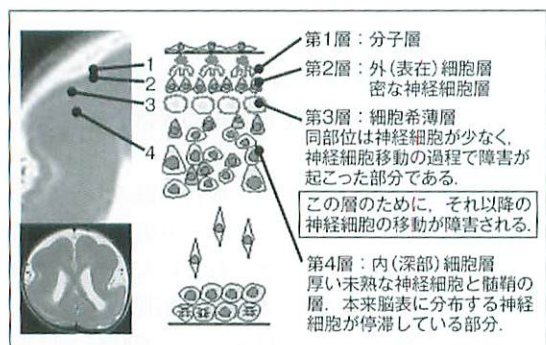


Fig.17 滑脳症における皮質の特異な4層構造 (寺島俊雄 “神経解剖学講義ノート 2006” を参考に作成)

第4層は不規則に神経細胞が配列する分厚い層となる (Fig.17).

6. 帯状異所性灰白質

滑脳症の最軽症型。左右対称性に、皮質下に帯状に異所性灰白質を認めるもの。表面の皮質と帯状灰白質との間に薄い白質層が存在し、二重皮質 double cortex と呼ばれる。

7. Cobblestone complex

Walker-Warburg 症候群に代表され、福山型先天性筋ジストロフィー、muscle-eye-brain disease、先天性筋ジストロフィー症候群が含まれる。日本では福山型先天性筋ジストロフィーが多くみられる。

いろいろな程度の多小脳回を呈し、脳表はcobblestone (敷石) 様に不整で、肥厚している。皮質と白質の境界は古典的滑脳症と異なり不整である¹⁰⁾。

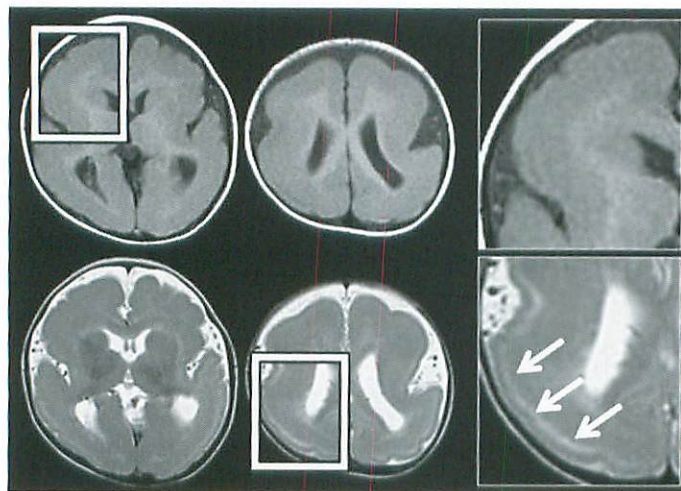


Fig.16 古典型滑脳症のMRI 皮質は非常に厚く、白質の容量は少ない。また薄い表層と厚い深層の間にT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を呈する帯状の構造があり(矢印)、神経細胞の移動をせき止めている層構造を反映していると考えられる。

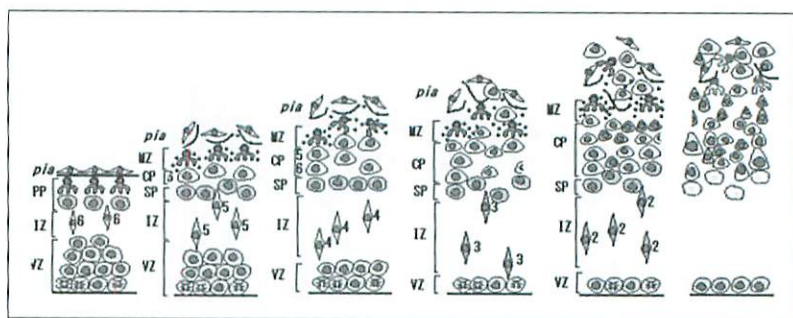
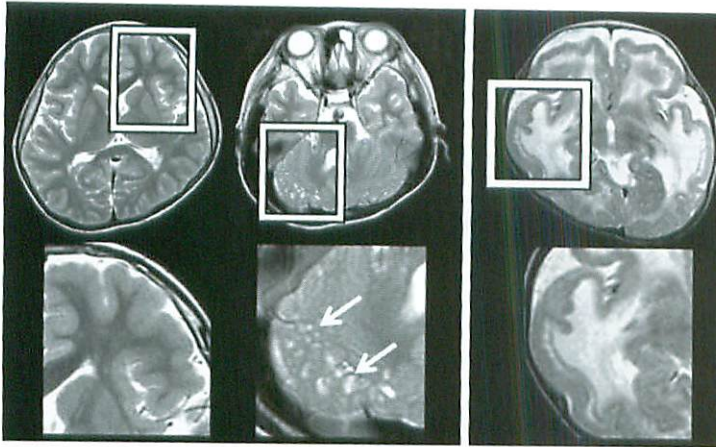


Fig.18 福山型先天性筋ジストロフィーの皮質構築 (寺島俊雄 “神経解剖学講義ノート 2006” を参考に作成)



a | b

Fig.19

福山型先天性筋ジストロフィーのMRI

a : 10歳男児. 前頭葉優位に多小脳回が認められる. 小脳辺縁部に小さな嚢胞様構造がみられ小脳脳回の配列の乱れを反映していると考えられている.

b : 4か月女児. 重症例ではcobblestone cortexと呼ばれる厚脳回様の多小脳回が側頭後頭部に認められる.

病理学的に皮質に明らかな層構造を認めず、不規則な多小脳回の癒合がある.

8. 福山型先天性筋ジストロフィー

神経細胞が本来越えることのない脳表の基底膜を越えて過剰に遊走することが原因で生じる. そのため大脳皮質の層構造は消失し、神経細胞は無秩序に配列する (Fig.18).

程度の差はあるが多小脳回はほぼ全例で見られる所見で、前頭葉優位に認められる. 皮質はやや厚く、表面に浅い溝が複数みられる. 同様の変化は小脳皮質でも認められ、小脳辺縁部に小さな嚢胞様構造がみられ特徴的な所見を呈す. これは小脳脳回の配列に乱れが生じ、くも膜下腔が多小脳回によって取り囲まれた状態を反映していると考えられている (Fig.19).

重症例ではcobblestone cortexと呼ばれる厚脳回様の多小脳回が側頭後頭部に認められ、皮質が厚く、平滑な脳表を呈す.

●文献

- 1) 寺島俊雄 : 神経解剖学講義ノート, 2006.
- 2) Schenk JP, Herweh C, Günther P, et al : Imaging of congenital anomalies and variations of the caudal spine and back in neonates and small infants. Eur J Radiol 2006 ; 58 : 3-14.
- 3) Coleman LT, Zimmerman RA, Rorke LB : Ventriculus terminalis of the conus medullaris : MR findings

in children. AJNR Am J Neuroradiol 1995 ; 16 : 1421-1426.

- 4) Utsunomiya H, Yamashita S, Takano K, et al : Midline cystic malformations of the brain : imaging diagnosis and classification based on embryologic analysis. Radiat Med 2006 ; 24 : 471-481.
- 5) Hahn JS, Barnes PD : Neuroimaging advances in holoprosencephaly : Refining the spectrum of the midline malformation. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2010 ; 154C : 120-132.
- 6) Kollias SS, Ball WS Jr, Prenger EC : Cystic malformations of the posterior fossa : differential diagnosis clarified through embryologic analysis. Radiographics 1993 ; 13 : 1211-1231.
- 7) Barkovich AJ, Kjos BO, Norman D, et al : Revised classification of posterior fossa cysts and cystlike malformations based on the results of multiplanar MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1989 ; 153 : 1289-1300.
- 8) Sasaki-Adams D, Elbabaa SK, Jewells V, et al : The Dandy-Walker variant: a case series of 24 pediatric patients and evaluation of associated anomalies, incidence of hydrocephalus, and developmental outcomes. J Neurosurg Pediatr 2008 ; 2 : 194-199.
- 9) Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, et al : A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. Neurology 2005 ; 65 : 1873-1887.
- 10) Barkovich AJ : Neuroimaging manifestations and classification of congenital muscular dystrophies. AJNR Am J Neuroradiol 1998 ; 19 : 1389-1396.