◆自由論題*研究論文◆

3テスラ MRI を用いた海馬回旋 の発達スペクトラムの形態評価

Morphological Evaluation of the Developmental Spectrum of Hippocampal Infolding Using Magnetic Resonance Imaging at 3 Tesla

> 吉野加容子 慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科後期博士課程 Kayoko Yoshino

Doctoral Program, Graduate School of Media and Governance, Keio University

加藤 俊徳

株式会社脳の学校 脳環境研究部門代表

Toshinori Kato

M.D., Ph.D., Director, Department of Brain Environmental Research, KATOBRAIN Co., Ltd.

海馬は海馬溝を巻き込みながら胎児期から生後に急速に発達する脳の器官である。この海馬回旋 のプロセスが完了せず、その形状が遺残した海馬回旋遅滞は、てんかんや広汎性発達障害との関連 が指摘されている。海馬構造を明瞭に描出できる高磁場3テスラ MRI を使用し、成人の海馬とそ の周辺の形態特徴を明らかにした。従来の海馬回旋角を含む11 指標で、海馬回旋が同側海馬周囲 の形態発達に影響していることが示された。小児だけでなく、成人にも認められた海馬回旋の発達 スペクトラムは、11 の定量指標で評価できることが示唆された。

The hippocampus is an organ that develops rapidly infolding hippocampal fissures in each hemisphere of the brain during the fetal and infant stages of human development. The shapes of hippocampal infolding retardation that had retained the incomplete infolding have been reported as a cause of epilepsy and pervasive developmental disorders. The shapes of the hippocampal formation were measured in adults using MRI at 3 Tesla with high resolution images. The 11 indices including the conventional angle index of hippocampal infolding indicated that the hippocampal infolding influenced the shapes of the periphery of the hippocampus in the same hemisphere. It was suggested that the developmental spectrum of the hippocampal infolding could be detected by these indices in not only children but also adults.

Keywords:海馬、海馬回旋遅滞、海馬傍回白質、3テスラ MRI、広汎性発達障害



1 はじめに

1.1 研究背景

1.1.1 海馬とは

海馬は、記憶障害 (Scoville et al., 1957; Corkin et

al., 1997) に関係する脳領域として知られる辺縁系 の主要器官である。前後に長い弓状構造をしており、 前部から頭部、体部、尾部の3部に分けられる。頭 部は扁桃体の後部に位置し、尾部の後端は脳梁上面 の灰白層と内側・外側縦条に連なる。一般的に「海 馬」とはアンモン角と菌状回の複合体を指し、これ に海馬采、海馬台を含めて「海馬体」と呼ばれる複 雑な構造をしている。アンモン角は CA1 から CA4 (CA: Cornu Ammonis)の4つに区分され、低酸素 症では CA1 が最もその影響を受けやすい。海馬は てんかん発作の焦点であることも多く、上述の記憶 障害を含め、障害を受けると様々な症状を呈すると 考えられている。

1.1.2 海馬の形態的発達

海馬の発達は、胎児期に形態的な発達変化が生じ る。胎児期10週頃の初期では、冠状断面上で、海 馬は垂直に立ったような形状をしており、海馬溝が 存在しない。その後、海馬が巻き込みと折れ返りを 開始し、それに伴って裂隙が生じる。この裂隙が海 馬溝となり、アンモン角と歯状回が組み合うよう に折れ重なって、在胎18~20週までには成人の 海馬形状に近くなる (Humphrey, 1967; Kier et al., 1997)。この形状の発達過程は一般的に「海馬回旋| と呼ばれ、垂直に立っていた海馬が、成人ではほぼ 水平の形状をしている (Bronen, 1991)。Okada et al. (2003) は、「海馬回旋角」を定義し、2~27歳(平 均12.1歳)のてんかん患者や境界域知能患者の海 馬回旋角をMRIを用いて計測した。その結果、10 歳までは年齢増加とともに海馬回旋が緩徐に進行す ることや、左海馬に比べて、右海馬と海馬尾部で回 旋が先行することを明らかにした。Righiniら(2006) は剖検例で確認されてきた胎児期の発達過程を、M RIで海馬回旋角の変化を計測して報告している。

1.1.3 海馬回旋遅滞の画像所見

海馬の発達過程における回旋の停止は、MRI に よる形態画像の観察によって報告された(Kier et al., 1997, Sato et al., 2001)。海馬長軸に対して垂 直面の MRI 冠状断像では、海馬の不完全な回旋 と立位の形態的な発達遅滞を明瞭に映し出すこと ができる。海馬回旋遅滞(Hippocampal infolding retardation: HIR)に関する画像所見は、回旋の不完 全性の他、側脳室下角の形態異常、側副溝の垂直化 などの、海馬周辺の形態異常を併発し、てんかんな どの症状を伴う場合があることを示してきた (Barsi et al., 2000; Bajic et al., 2008; 2009; Gamss et al., 2009; Raininko et al., 2010)。しかし、これらの所見はす べて画像診断による定性的な所見を基にしており、 海馬回旋遅滞や疾患との関連性を定量的に示してい なかった。

Kato ら(2003)は、200例の発達障害児の海馬回 旋角を Okada ら (2003) とは異なった方法で計測し、 75 名の片側性海馬回旋遅滞を報告した。その 80% が左に限局して起こり、また80%が男児であった と報告した。さらに、遺伝的素因は明確でなく、他 の病変を示す MRIの FLAIR 画像での高信号がない 両側性の海馬回旋遅滞の存在を指摘した。これより 海馬回旋遅滞は、広汎性発達障害(PDD)との関 連を示唆する「海馬回旋遅滞症」として説明されて いる(加藤、2004、2005、2006)。PDDは、発達障 害の1つで、自閉傾向と知的障害の重複、あるいは 知的障害のない高機能自閉症やアスペルガー症候群 といった自閉性障害を含めた疾患群である。自閉傾 向に起因するコミュニケーション障害と知的発達の 遅れや偏りを説明するモデルとして、海馬回旋遅滞 が、約4~5cmほどの細長い海馬の前後方向のど こに起きているのかによって、自閉傾向のみのタイ プ(高機能自閉症、アスペルガー症候群)、知的障 害のみのタイプ、自閉傾向と知的障害を併発するタ イプに区分するモデルを提案した。

また、MRI画像からの海馬回旋遅滞症の診断確 率に関して、PDDの診断を受けた小児87人中、知 的障害は海馬の所見から98.2%診断され、コミュニ ケーション障害は扁桃体の所見から96.6%の確率で 診断された(村越ら、2006)。この事実から、PDD の病態が、海馬回旋遅滞症の画像分類によって客観 的に説明されうることが報告されている。しかし現 状では、海馬回旋遅滞症は頭部CTで診断が困難で あるだけでなく、高頻度に認められる側副隆起幅の 拡大などの周辺の形態異常に対する定量的な診断基 準が明らかでなく、新しい疾患概念であるがゆえに 一般の画像診断医や小児科医にはあまり知られてい ない。海馬回旋遅滞を定義する定量的な海馬回旋角 の計測法は、Okada らと Kato らがそれぞれ異なった計測法で報告している。

1.1.4 海馬回旋遅滞の定量的診断における問題点

上記のように、次第に海馬回旋遅滞と疾患との関 連性や、定量診断の方法が報告されてきたが、海馬 回旋遅滞が側副溝や側脳室下角などの周辺の形態に も影響することが指摘されており、海馬周辺を含め た形態特徴は定量されていない。また、海馬回旋遅 滞の観察や評価は、これまで何らかの疾患を伴う人 や、発達過程にある小児を対象として行われること が多く、成人における海馬回旋の形態特徴は明らか になっていない。

また技術的な面においても、海馬の横断面の形状 は直径10~20mmほどの微細な構造であるために、 臨床用の0.5~1.5テスラのMRIで撮影した海馬 の画像(Barsi et al., 2000; Okada et al., 2003; Bajic et al., 2008; 2009)では、アンモン角などの海馬体の内 部構造や浅髄板を鮮明に描出できないという課題が ある。海馬回旋に関する形態発達を詳細に定量評価 するために、高磁場のMRIで複雑な構造を鮮明に 描出して評価する必要がある。

1.2 本研究の目的

本研究では、海馬構造が明瞭に映し出される3テ スラMRIを用いて、成人の海馬と海馬周辺の形態 特徴を定量評価した。これによって海馬回旋遅滞の 診断に比較的簡便に利用できる指標を検討した。加 えて、海馬回旋遅滞の目安となる数値を検討し、診 断に有効な尺度を得ることを目的とする。

2 方法

2.1 対象者

対象者は成人 31 名、年齢 20 ~ 31 歳、平均年齢 23.5 (±2.3)歳、男性 18 名、女性 13 名であった。 対象者はこれまで神経性疾患を診断された既往歴 がなくかつ、大学入学以上の教育歴を持つ者であっ た。MRI 撮影の別日に行ったウェクスラー式知能 検査を全対象者に実施した。総 IQ の平均は 120.4 ± 11.1、言語性 IQ は 122.5 ± 10.1、動作性 IQ は 112.8 ± 13.1 であった。対象者の研究参加に際して は、株式会社脳の学校研究倫理委員会で承認され た文書と手続きに従って、書面および口頭で研究 参加に対する同意と研究成果の報告に関する了承 を得た。

2.2 3 テスラ MRI の撮影

MRI 撮影は、3 テスラ MRI 装置(Philips 社製、 3.0T-MRI Achieva3.0 Quasar Dual)を用いて、水平 断 T1、T2 強調画像、矢状断 T1、T2 強調画像、冠 状断 T1、T2 強調画像を撮影した。海馬の回旋評価 は、右半球の海馬長軸方向に対して垂直な冠状断 T2 強調画像を使用した。皮髄境界が鮮明で、海馬 内部の構造を区別しやすい T2 強調画像を用いた。 T2 強調画像の撮影条件は、Spin-Echo 法、TE:81 ~ 110 ms、TR:3900 ~ 5800 ms であった。画像サ イズは 200 × 200pixel、スライス厚 4.0mm、スライ ス間ギャップ 0mm であった。

2.3 海馬の計測手法

2.3.1 計測スライスの同定

海馬回旋を評価するための計測スライスの同定 は、Okada ら (2003) を参考として、右半球の海馬 長軸(図1点線)に垂直な冠状断(図1実線)で、



図1 計測スライスを示す矢状断像

大脳脚部と上小脳脚部を通る2つの断面像を用い た。前後に長く、断面ごとに形状が異なる海馬体を、 複数の被験者で計測して比較するに際し、この2つ の断面像は、同定が容易で、計測の基準として共通 の海馬体断面画像を得ることができる。大脳脚部は 海馬体部の前方、上小脳脚部は海馬体部の後方と、 それぞれ同一の断面像に描出される。なお、大脳脚 部と上小脳脚部が2枚以上の断面に渡って描出され ている場合には、大脳脚部は前方、上小脳脚部は後 方の画像を用いて計測を行った。大脳脚部と上小脳 脚部の間は3~4スライスを隔てており、本研究の 対象者群では、16~20mmの間隔で海馬体部の形 態計測を行った。

2.3.2 計測方法

MRI 画像の計測は、AZE WIN version 1.00 を用い て行った。図2に海馬の計測に用いた大脳脚部と上 小脳脚部の冠状断像を示す。海馬の計測は、明瞭に 描出されるアンモン角、海馬台、海馬溝、海馬傍回、 浅髄板、側脳室下角、側副隆起、側副溝を基準とし た計測指標を設定した。 本研究では海馬回旋の形態特徴を示す指標を検討 するため、図3に示す11の計測指標を以下の(1) ~(11)に定義した。まず、長さの指標として、 MTH 幅、側副隆起幅、海馬縦厚、海馬横厚の4つ の計測指標を設けた(図3a)。

- (1) MTH 幅:正中線と側脳室下角を結ぶ水平ラインの幅を MTH 幅とした。
- (2) 側副隆起幅:加藤(2004)に従って側副隆起の 外縁と内縁の水平ラインの幅とした。
- (3) 海馬縦厚:海馬体の垂直方向の厚みを示す指標として、海馬の上縁と海馬台下縁の最大長を海馬縦厚とした。
- (4) 海馬横厚:海馬体の水平方向の厚みを示す指標は、海馬の側副隆起内縁と海馬台の最内側部の幅とした。

海馬回旋の角度指標として、海馬回旋角と海馬 溝角の2つを設定した。また側副溝角を定義した (図3b)。



図2 海馬の冠状断像

aは大脳脚部、bは上小脳脚部を示す。下段の海馬画像は、上段の画像に示す白枠部の拡大画像である。下段には、それぞれの画像におけるアンモン角、海馬台、海馬溝、海馬傍回、浅髄板、側脳室下角、側副隆起、側副溝の位置を矢印で示した。



図3 海馬の計測指標

本研究で用いた11指標を示す。便宜上、計測部位が見やすいように3枚の画像の右海馬と左海馬に分けて計測 指標を示した。実際の計測では1スライスごとに左右の海馬で、それぞれ11指標の計測を行った。白色点線は、正中 を示す垂線に対して90度の水平ラインを示す。

- (5) 海馬溝開閉角:海馬溝の開き具合を示す角度 を、アンモン角の頂点部(CA1)と、海馬溝の 入り口の上下をそれぞれ結ぶ侠角を海馬溝開 閉角とした。海馬溝入口の上部(歯状縁)と 下部(浅髄板)の最短距離となる点をとって 計測した。
- (6) 海馬回旋角:本研究では、アンモン角頂点部 (CA1)と海馬台の内側上縁を結ぶラインと、 水平ラインとが成す角を、海馬回旋角と定義 した。海馬回旋角は、これまでOkadaら(2003) は、アンモン角外縁部と海馬台の内側上縁を 結ぶラインと、正中線とが成す角を、海馬回 旋角として定義している。この海馬回旋角で は、正中線に対して垂直を示す90度を正常と みなし、海馬が下方傾斜して0度に近づくに つれて海馬回旋遅滞を示す。すなわち、回旋

遅滞の程度を示すには、90度から計測値を減 算しなければならない。一方、Katoら(2003) の海馬回旋角では、水平ラインを正常の0度 とし、下方へ傾き90度に近づくにつれて回旋 遅滞が大きいことを示す。この方法では、海 馬回旋の発達遅滞の程度を直接的に示すこと ができるため、本研究ではKato(2003)の方法 を用いた。また水平ラインより上方に傾いて いる場合には、便宜上、負の値を用いて計測 した。

(7) 側副溝角:先行研究で指摘された側副溝の角 度を、側副溝角として計測した。

海馬傍回の白質角度に関しては、4つの計測指標 を以下(8)~(11)のように設定した。なお、白 質はT2強調画像では黒色に描出される(図3c)。

- (8) 白質上端角:側副隆起内側縁を示す垂直の補助線と海馬傍回白質の交点と、白質の上端縁を結ぶラインと水平ラインが成す角とした。
- (9) 白質下端角:側副隆起内側縁を示す垂直の補助線と海馬傍回白質の交点と、白質の下端縁を結ぶラインと水平ラインが成す角とした。
- (10) 白質角:側副隆起外側縁から内側縁の間の上 縁と、白質先端の内側縁を結ぶラインと水平 ラインが成す角とした。
- (11) 白質枝角:側副隆起内縁を示す垂直の補助線 から、白質が折れ曲がるまでの角度を示す。 海馬回旋遅滞のない例では、海馬下端角とほ ぼ同様の角度になることが多いが、白質先端 が膨大して下部に突出している場合に白質下 端角では白質の角度を純粋に計測できない場 合があるために設定した指標である。

2.3.3 HIR 群と非 HIR 群の設定

本研究の解析にあたり、成人における HIR 群と 非 HIR 群の海馬形態の定性的な差異を11の定量 指標で検討するため、対象者の画像診断を行った。 画像診断は、専門診断医が氏名等の情報をマスク した状態で読影を行った。1名につき大脳脚部と上 小脳脚部の2枚の計測画像のぞれぞれの右海馬と 左海馬について、海馬回旋遅滞の特徴所見(加藤、 2004)である海馬体の下方傾斜と側副隆起幅の拡大 を伴った側脳室下角の拡大の所見を認めたものを海 馬回旋遅滞とした。読影は1名につき2回行った。 2回の画像所見において、海馬体の下方傾斜ないし 側副隆起幅拡大のいずれかが、2回とも認められた 人数を表1に示した。

表1に示すように、本研究の対象者のおよそ3分

右海馬

上小脳脚部

の1において、海馬回旋遅滞に該当すると考えられ る画像所見が認められた。大脳脚部では、右海馬で 回旋遅滞の所見が認められたのは2名であったが、 左海馬の所見は12名に認められた。一方、上小脳 脚部では、海馬体の下方傾斜は左右の海馬で4名と 少なかったが、側副隆起幅の拡大は15名と多かっ た。すなわち上小脳脚部では、海馬回旋遅滞の2つ の所見(海馬体の下方傾斜と側副隆起幅の拡大)に は重複が少なかった。しかし、大脳脚部では左海馬 の下方傾斜と側副隆起幅の拡大の重複が高頻度で認 められた(表1*)。そこで、本研究では、海馬回旋 遅滞の2つの画像所見との一致が最も多かった大脳 脚部左海馬に異常所見を認めた群をHIR 群(n=12) とし、それ以外を非 HIR 群(n=19)とした。

2.4 統計処理

海馬と海馬周辺の形態の左右差を調べるために、 指標ごとに各対象者の左右の計測から得られる値を ペアとする paired T 検定を行った。加えて、前後 に長い同側海馬体の形態差を調べるために、各対象 者の大脳脚部と上小脳脚部からの計測値をペアとす る paired T 検定を行った。また全対象者データに おいて、計44の計測データ(4部位×11指標)間 の相関係数を求めた。4部位は、大脳脚部と上小脳 脚部の2枚の計測画像のぞれぞれの右海馬と左海馬 である。HIR 群と非 HIR 群の差異は、計測指標ご とに独立2群 T 検定を行って求めた。すべての検 定において有意水準は5%とした。

3 結果

4

 3.1 全対象者における海馬とその周辺形態の部位 間の差異

> 4 (人)

側副隆起幅拡大 海馬体下方傾斜 のべ人数 大脳脚部 左海馬 12 *9 9 ト小脳脚部 左海馬 3 15 15 大脳脚部 右海馬 $\mathbf{2}$ 2 1

1

表1 海馬回旋遅滞の画像所見

対象者全員の大脳脚部および上小脳脚部におけ る左右の海馬体部を計測した結果を図4に示す。全 11の計測指標のうち、海馬縦厚、海馬縦厚、側副 隆起幅、白質角、白質上端角、白質下端角、白質枝 角、側副溝角、海馬回旋角の計9の計測指標におい て、左右ないし前後間の海馬とその周辺の形態に関 する有意差が認められた。MTH 幅と海馬溝開閉角 は、部位間の有意差は認められなかった。

3.1.1 距離で表される海馬の形態特徴

距離に関する4指標では、図4の最上段に示すように、MTH 幅以外の海馬縦厚、海馬横厚、側副隆



図4 海馬体部の形態比較

全対象者の海馬を計11指標で計測した結果を示す。上段は距離指標(海馬縦厚、海馬横厚、側副隆起幅、 MTH 幅)、中段は海馬体と側副溝の角度指標(海馬回旋角、海馬溝開閉角、側副溝角)、下段は海馬傍回の白質 の角度指標(白質角、白質上端角、白質下端角、白質枝角)の結果を示す。各部位の平均値を◆で示した。 起幅の3指標が海馬形態の部位間の違いを示すの に有効であった。この3指標の計測値では有意な 左右差が認められた(p<0.05)。海馬縦厚は、大脳 脚部(海馬体部の前部)で0.6±1.1mm、上小脳脚 部(海馬体部の後部)で0.3±0.6mmの差で、左 海馬が右海馬よりもわずかに大きかった。海馬横厚 は、大脳脚部では左右差がなく、上小脳脚部で0.9 ±2.3mmの差で、右海馬の方が大きかった。側副 隆起幅は、上小脳脚部で左右差がなく、大脳脚部で 1.4±1.6mmの差で左側で大きかった。

また、海馬の同側における前後間(大脳脚部と上 小脳脚部)では、海馬縦厚と側副隆起幅で有意差を 認めた(p<0.05)。海馬縦厚は右海馬で1.3±0.8mm、 左海馬で1.6±1.1mmの差で上小脳脚部よりも大 脳脚部で大きかった。これらの差異は、海馬体部の 後部で左右の海馬の形状が薄くなることを示した。 側副隆起幅は、右で1.8±2.0mm、左で1.2±1.9mm の差で大脳脚部よりも上小脳脚部で大きかった。こ れは側副隆起幅が左右とも海馬体部の後部で拡大し やすいことを示した。

3.1.2 海馬と側副溝の角度による形態特徴

海馬と側副溝の角度に関する3指標では、図4の 中段に示すように、海馬溝開閉角は部位間で有意差 がなく、海馬回旋角と側副溝角が部位間の形態的 差異を示した。左右差は、大脳脚部の海馬回旋角 と、上小脳脚部の側副溝角で認めた(p<0.05)。海 馬回旋角は、大脳脚部の右海馬より左海馬が4.6± 11.4°大きかった。側副溝角は、上小脳脚部の右側 より左側で9.4±13.6°大きかった。

海馬回旋角と側副溝角は、海馬の同側における前 後間(大脳脚部と上小脳脚部)で有意差を認めた (p<0.05)。海馬回旋角は、右海馬で13.0±10.9°の 差、左海馬で17.0±9.6°の差を示し、上小脳脚部 よりも大脳脚部で大きかった。側副溝角は、右海馬 で28.5±3.5°の差、左海馬で23.4±18.1°の差を示 し、上小脳脚部よりも大脳脚部で大きかった。上述 の海馬縦厚も後部で薄くなったことから、海馬体部 の後部に向かって、海馬体と側副溝を含めた周辺領 域が左右とも薄くつぶれていく形態特徴を認めた。

3.1.3 海馬傍回の白質の角度による形態特徴

図4の最下段に示すように、白質の角度に関する 4指標では、全ての指標で部位間の形態的差異を示 した(p<0.05)。大脳脚部における左右差が、白質 角で4.7±9.4°、白質下端角で15.3±15.4°、白質 枝角で17.5±20.3°、いずれも左海馬傍回の白質に 関する角度が右側よりも大きい値を示した。上小脳 脚部における左右差は、白質角で5.0±7.7°、白質 上端角で4.3±9.7°、白質下端角で10.2±12.3°、 白質枝角で9.3±16.2°、いずれも左海馬傍回の白 質に関する角度が右側よりも大きい値を示した。す なわち、海馬体部では左側の方が海馬傍回の白質で 計った回旋の角度が大きく、右側よりも左側で回旋 遅滞を示す傾向があることを示した。

海馬の同側における前後間(大脳脚部と上小脳脚部)では、白質の角度に関する全ての指標で有意差を認めた(p<0.05)。右側では、白質角で9.1±6.7°の差、白質上端角で10.5±12.0°の差、白質下端角で14.7±1.6°の差、白質枝角で7.7±9.8°の差を示し、上小脳脚部より大脳脚部の方が大きかった。左側では、白質角で8.7±7.3°の差、白質上端角で9.1±10.9°の差、白質下端角で19.8±10.2°の差、白 質枝角で16.0±12.2°の差を示し、上小脳脚部より大脳脚部の方が大きかった。上小脳脚部より大脳脚部の白質上端角で16.0±12.2°の差を示し、上小脳脚部より大脳脚部の方が大きかった。上小脳脚部の白質上端角は、左右ともに上向きになるために高頻度に負の値を示した。すなわち、海馬傍回の白質の傾きは、海馬体部の前部の方でより大きく、後ろへ向かって海馬が薄くなるにつれて傾きも左右ともに小さくなっていくことを示した。

3.2 海馬と海馬周辺の形態的な相関性

全対象者の計測データ間の相関係数を調べた結 果、図5に示す部位の指標間に相関関係を認めた (r=0.60 ~ 0.82)。

白質下端角と海馬横厚には、大脳脚部と上小脳脚 部のそれぞれ左海馬における負の相関を認めた(図 5a, 大脳脚部:-0.61, 上小脳脚部:-0.70)。一方、 右海馬の白質下端角と海馬横厚の相関係数は、大脳 脚部で-0.18、上小脳脚部で-0.58 であった。

上小脳脚部の左海馬では、側副隆起幅と海馬横厚



全対象者の計測結果の相関を示す。図凡例とともに相関係数を記載した。Lは左半球、Rは右半球を示す。

の負の相関を認めた(図 5b, r = -0.73)。上小脳脚 部の側副隆起幅の拡大は、表1から左右とも高頻度 に認められる所見であったが、海馬の形態との明瞭 な相関を示したのは左海馬のみであった。側副隆起 幅が拡大し、空隙が大きくなるほど、海馬横厚が短 縮することが示された。

側副隆起幅は、図 5(c, d) に示すように、白質 下端角や白質枝角と高い正の相関を示した。これ らの相関は、大脳脚部の右海馬(r = 0.75 ~ 0.80) と、上小脳脚部の左右の海馬(r = 0.60 ~ 0.82)に 認められた。大脳脚部の左海馬では相関が弱かっ た(r = 0.37)。すなわち、海馬回旋は、同側海馬 周囲の形態発達と相互に影響し合っていることが 示された。

3.3 HIR 群と非 HIR 群の海馬形態の特徴比較

成人の海馬回旋遅滞の左海馬の MRI 画像を図6 に示す。海馬回旋遅滞の所見がない図6aの海馬は、 海馬傍回の白質が太矢印のようにほぼ水平レベルに



図6 海馬回旋遅滞の MRI 画像 左海馬の MRI 画像の比較(上段 a:海馬回旋遅滞 の所見なし、下段 b:矢印のごとく海馬傍回の白質 がくの字に折れ曲がる海馬回旋遅滞)

達していた。その上部にある海馬体の傾き(細矢印) も水平であった。一方、図6bは海馬回旋遅滞が認 められ、海馬傍回の白質が傾き(太矢印)、上部の 海馬体も下向きで(細矢印)、回旋過程の形態が遺 残していた。また海馬溝が閉じているaの画像と比 べて、bでは海馬溝が開いているのが分かる。図3 でも確認できるように、本研究のHIR 群で高頻度 に認められた所見として、海馬傍回の白質の傾きが 一定でなく、途中で傾きが変わり、くの字型に折れ 曲がって内側縁で上向する形態が多く認められた。

実際に、従来から海馬回旋遅滞の診断に用いら れてきた海馬回旋角を計測した結果を表2に示す。 HIR 群の平均海馬回旋角は20.4 ± 14.3°、非 HIR 群 で15.9 ± 10.9°を示し、群間に有意差は無かった。

その他の指標について、HIR 群と非 HIR 群の海 馬とその周辺の形態の群間比較を行った結果、有意 な群間差が認められた 15 の項目を表 3 に示す。大 脳脚部の左海馬では、海馬縦厚、海馬横厚、側副隆 起幅、海馬溝開閉角、白質角、白質下端角、白質枝 角の 7 指標で有意な群間差を認めた。HIR 群の大脳 脚部の左海馬の形態は、非 HIR 群にくらべて、海 馬縦厚が 0.9 ± 0.4mm、側副隆起幅が 1.9 ± 0.5mm 大きく、海馬横厚が 1.8 ± 0.6mm 小さかった。ま た非 HIR 群にくらべて HIR 群は、海馬溝開閉角が 5.6 ± 2.5°、白質角が 8.4 ± 2.3°、白質下端角が 15.2 ± 4.0°、白質枝角が 20.4 ± 5.3°大きい特徴があった。

上小脳脚部の左海馬周辺の形態特徴では、海馬横 厚、側副隆起幅、白質下端角、白質枝角の4指標で 群間差を認めた。非 HIR 群より HIR 群で、側副隆 起幅が 1.3 ± 0.6 mm大きく、海馬横厚が 2.0 ± 0.9 mm 短かった。また角度指標では、HIR 群で白質下端角 が 14.0 ± 4.4°、白質枝角が 15.0 ± 4.4°大きかった。

表2 HIR 群と非 HIR 群の海馬回旋角

部位			平均值(標準偏差)				
		HIR群 n=12	非HIR群 n	=19			
大脳脚部	左海馬	20.4 (14.3)	15.9 (1	0.9) n.s.			
上小脳脚部	左海馬	-2.1 (6.4)	-1.5 (4.7) n.s.			
大脳脚部	右海馬	9.6 (6.2)	12.2 (7.0) n.s.			
上小脳脚部	右海馬	-1.1 (6.6)	-5.5 (7.4) n.s.			

n.s. : not significant

部位		計測指標	(単位)	平均值(標準偏差)				р <i>(</i> ‡
				HIR 群	n=12	非 HIR 群	n=19	ビ値
左海馬	大脳脚部	海馬縦厚	(mm)	8.6	(1.0)	7.8	(0.9)	*
		海馬横厚	(mm)	15.3	(1.7)	17.2	(1.6)	**
		側副隆起幅	(mm)	4.9	(1.3)	2.9	(1.3)	**
		海馬溝開閉角	(degree)	22.5	(6.1)	16.9	(7.9)	*
		白質角	(degree)	17.9	(6.0)	9.6	(6.6)	**
		白質下端角	(degree)	46.7	(9.0)	31.5	(13.3)	**
		白質枝角	(degree)	42.1	(12.9)	21.8	(16.3)	**
	上小脳脚部	海馬横厚	(mm)	15.1	(2.6)	17.1	(1.9)	*
		側副隆起幅	(mm)	7.0	(1.6)	3.6	(1.8)	**
		白質下端角	(degree)	26.1	(11.9)	12.1	(12.2)	**
		白質枝角	(degree)	22.9	(10.2)	7.9	(14.2)	**
右海馬	大脳脚部	側副隆起幅	(mm)	3.1	(1.9)	1.7	(1.1)	*
	上小脳脚部	側副隆起幅	(mm)	5.1	(3.1)	3.3	(1.3)	*
		白質角	(degree)	4.0	(8.2)	-4.1	(5.5)	**
		白質下端角	(degree)	12.9	(15.7)	-1.0	(9.3)	**

表3 HIR 群と非 HIR 群の海馬形態の群間比較

*p<0.05, **p<0.01

右海馬周辺の群間差は、大脳脚部で側副隆起幅 の1項目に、上小脳脚部で側副隆起幅、白質角、 白質枝角の3指標に有意差を認めた。右海馬の大 脳脚部では、非HIR 群より HIR 群では、側副隆起 幅が 1.3 ± 0.6 mm 大きかった。右海馬の上小脳脚 部では、非 HIR 群より HIR 群の側副隆起幅が1.8± 0.8mm、白質角で 8.1 ± 2.7 °、白質枝角で13.9± 5.0°大きかった。

このように、左海馬では 11 指標、右海馬では 4 指標において、非 HIR 群と HIR 群に有意差を認め たことから、右海馬よりも左海馬、特に大脳脚部に 回旋遅滞が起こりやすいことを示した。また、表 2 のように上小脳脚部の左右の海馬回旋角が正常であ るにもかかわらず、表 3 に示す白質下端角は、左右 海馬で非 HIR 群と HIR 群に有意差を認めた。すな わち、海馬回旋角よりも白質下端角は HIR 群の診 断に有効であった。

4 考察

本研究は、海馬構造が明瞭に映し出される3テス ラ MRI を用いて成人の左右の海馬体の形態特徴の 計測を行った。海馬とその周囲を11指標で定量す ることで、成人の海馬回旋の形態特徴が明らかに なった。この11指標のうち、海馬の部位間の形態 差を示した指標は9つ(海馬縦厚、海馬縦厚、側副 隆起幅、白質角、白質上端角、白質下端角、白質枝角、 側副溝角、海馬回旋角)であった。HIR 群と非 HIR 群を有意に区別したのは、7指標(海馬縦厚、海馬 横厚、側副隆起幅、海馬溝開閉角、白質角、白質下 端角、白質枝角)であった。これらの指標を用いる ことで、海馬回旋に伴う海馬と海馬周辺の立体的な 特徴や回旋遅滞の程度を定量できることを示した。

4.1 海馬の発達スペクトラムと海馬回旋スペクト ラム

海馬回旋を11指標で計測したことで、海馬回旋 遅滞が、定性的にも定量的にも健常成人で認められ ることが明らかになった。海馬回旋遅滞が、左海馬 の大脳脚部に起こりやすいことは、Okada ら (2003) の結果と一致していた。Okada らは、10歳までは 年齢増加とともに海馬回旋が緩徐に進行すると指摘 しているが、それ以降の年齢での海馬回旋の分布、 すなわち、海馬回旋スペクトラムは、明らかにされ ていなかった。しかし、今回、健常成人31人中12 人に海馬回旋遅滞の可能性を指摘できたことから、 10歳までに海馬回旋が完了しない群が多いのか、 あるいは、海馬の正常発達スペクトラムの中に、健 常な海馬回旋スペクトラム群が存在しているのかな ど、新しい問題が提起できる。これらの問題を解決 するためには、被験者の数を増やして検討する必要 がある。

これまでてんかんや PDD との関連が指摘されて きた海馬回旋遅滞は、今回、健康なボランティアの 中にも多数認められた。現在は PDD などの、自閉 症圏の発達障害から健常者までを連続的に捉える自 閉症スペクトラムという考え方が広まっているが、 Kato(2004)は、実際に海馬回旋遅滞の部位と強度 によって自閉症スペクトラムを説明している。実際 には、海馬回旋遅滞が引き起こす症状が全て分かっ ているわけでなく、海馬回旋遅滞を多様な症状を持 つ症候群と考えるか、正常のバリエーションと考え るかについては議論の余地がある。実際にてんかん 患者や発達障害児に高頻度で海馬回旋遅滞を認めた 報告もあり、この海馬回旋の発達スペクトラムの中 に、病的な群が存在する可能性は否定できない。今 回、健常成人で海馬回旋遅滞の所見が認められ、海 馬回旋の発達の程度がまさにスペクトラム様に分布 していることが示唆された。すなわち、海馬回旋遅 滞が即、日常行動の上での症状を示すのではなく、 脳の形態上の発達遅滞として何らかのサインを示し ていると考えた方がよいだろう。脳の発達と個人の 発達特徴が密接に関係していることは明らかである ので(吉野、2009)、今後、発達障害を診断された グループを含め、海馬回旋遅滞の機序と背景につい てさらに検討していくことが課題である。さらに、 発達障害群では海馬回旋遅滞が90%以上認められ たが、今回の健常成人群では約30%である事から、 海馬回旋遅滞が脳発達病態に関与していることが示 唆されたので、HIR スペクトラムの病態解析が必要 になる。

4.2 成人の海馬回旋遅滞の形態特徴

今回、海馬回旋遅滞12名のうち10名が左海馬の みの片側性海馬回旋遅滞であったが、上小脳脚部で は右海馬にも回旋遅滞のわずかな影響が認められ た。一方で、大脳脚部のHIR 群の右海馬は、側副 隆起幅を除いて、非 HIR 群の右海馬と有意差がな かった。海馬体部の前部において片側性の回旋遅滞 であっても、尾部に近いほど左右の海馬に影響があ り得るということは新しい知見であった。この点に ついて、さらに対象者の人数を増やして検討する予 定である。

成人の海馬回旋の形態特徴を定量した結果、以下 に①~⑤で示す海馬と海馬周辺の回旋遅滞による画 像所見をより評価しやすくなることが示唆された。

海馬回旋遅滞による海馬体の形態は、主に①海馬 横厚の短縮、②海馬縦厚の肥大、③海馬溝開閉角の 拡大の3つの所見が定量的に有意に認められた。海 馬横厚の短縮は、海馬回旋の程度に相関したため、 この短縮化が海馬縦厚の肥大を誘引し、その結果と して海馬溝が開きやすい傾向があると考えられる。 白質の回旋遅滞によって、白質下端角が下方傾斜す るほど、海馬台の横幅が狭くなり、海馬体の横厚が 短縮する形態的な特徴を示唆した。この特徴が右海 馬の大脳脚部で認められなかったことは、海馬回旋 遅滞の形態的首座が左海馬の海馬体前方部にあるこ とを示した。

また海馬横厚の短縮とともに④側副隆起幅の拡大 が認められたことは、従来から HIR を伴う PDD 児 に側副隆起幅拡大が高頻度で確認されていたことと 一致する知見であった。従来、海馬に関わる疾患群 においては、海馬の体積が小さいことが示されてき たが、海馬横厚の短縮や側副隆起幅の拡大などに よっても体積の変動が十分に考えられることから、 今後は海馬体の体積や断面積を含めた計測にも着目 する必要があるだろう。

海馬体の回旋遅滞の影響は、⑤海馬傍回の白質の 下方傾斜を引き起こすことを示した。今回、HIR 群 の白質の形状が上向きの"くの字"に折れ曲がって いたことから、白質の上端をとる白質上端角と下端 をとる白質下端角と、白質先端部を除いた白質枝角 を採用して丹念に計測したが、白質上端角を除いて、 白質の角度が有意に垂直に近い形状であることが明 らかとなった。一方、白質上端角の群間差が有意で なく、側副隆起からの白質の下降角度が有意に増大 していても、白質先端部への移行部で折れ曲がり、 上方へ向かって角度を変えることで、HIR 群の白質 上端角は非 HIR 群と有意差がない程度まで水平ラ インを保っていることが特徴的であった。この点に ついては、PDD 児や知的障害の小児では指摘が少 ない点であるので、成人特有の形態なのか、あるい は知的水準に影響する形態の特徴であるかについて は今後の研究が必要である。

海馬傍回の白質の角度は、大脳脚部よりも上小脳 脚部でより小さくなったことから、海馬尾部に近い 部位よりも、海馬体部で回旋遅滞が起きやすく、さ らに回旋遅滞は左海馬に多いことが示された。こ の結果は、胎児期から生後10歳までに海馬回旋が 尾部から前方へ向かって進行し、かつ右海馬の回 旋が左海馬の回旋に先行するというKatoら(2003) やOkadaら(2003)の指摘と矛盾しない。すなわち、 海馬回旋遅滞が、海馬の発達過程で回旋の停止に よって起こり、その形状が成人まで遭残することが 本研究からも示唆された。動物実験では左と右の海 馬の細胞が異なるという指摘もあり(Kawakami et al., 2003)、左右の海馬回旋の進み方については未だ 不可解なところが多い。

4.3 海馬回旋遅滞の診断に有効な指標と基準値の目安

今回、海馬の MRI 撮影は、計測に用いたスライ ス厚 4.0mm の T2 強調画像と、スライス厚 1.0mm の 3D 撮影(T2:水平断)を行ったが、スライス厚 によって生じる計測誤差よりも、画像の鮮明度を優 先して、スライス厚 4.0mm の T2 強調画像を計測 に用いた。海馬は構造が複雑であり、また海馬回旋 遅滞が海馬全体に一様に生じるわけではない。その ためスライス厚を薄く設定しても、必ずしも診断精 度が向上するわけではない。今後、海馬回旋の前後 の評価のために、連続的なスライスでの計測が必要 である。海馬回旋を計測した先行研究では 1.5 テス ラの MRI 装置で海馬が撮影されてきたが、今回3 テスラ MRI から得た海馬画像では、海馬溝開閉角 に用いた浅髄板やアンモン角が明瞭に映し出される 利点があり、海馬の形態指標を確立する上で有用で あった。これまで海馬回旋角(Okada et. al., 2003; Kato et. al., 2003)や側副隆起幅(Kato et. al., 2003) を用いて海馬回旋遅滞が定量されてきたが、本研究 で対象とした成人では、海馬回旋角では HIR 群と 非 HIR 群を有意に区別できず、他の指標との併用 が必要であることが明らかとなった。特に今回計測 した海馬溝開閉角は、部位間の有意差がなく一定し ており、かつ HIR 群と非 HIR 群の間に有意差があっ たので、海馬回旋遅滞を検出する新しい指標として 有効であった。

今回用いた計測指標は、健常成人を対象としてお り、いずれの指標も正常回旋域と回旋遅滞域に二分 化される傾向は乏しく、図4や図5で示したように 連続的に分布した。さらに対象者は PDD 等の診断 を受けておらず、知的障害もないため、海馬の回旋 遅滞の診断のための基準値をどのように決めるのか については議論が残る。さらに年齢層と例数を増や して検討する必要があるが、今回示した各群の平均 的な値は、成人の海馬回旋遅滞の診断のための予備 的な参照値になるであろう。海馬回旋角はこれまで 10°以上、側副隆起幅は5mm以上が基準値の目安 として提案されていたが、今回非 HIR 群の白質角 の平均値 9.6 ± 6.6°、HIR 群の側副隆起幅の平均 4.9 ± 1.3mm (ともに表 3) と一致した。これは海馬回 旋遅滞の診断には、わずかな差異を検出する画像読 影技術が必要とされることを示している。特に海馬 の構造は複雑かつ小さいために、従来行われる脳全 体のサイズの個人差を補正するような標準化は難し く、また近年行われている 3D での形状評価(Dager et al., 2007) を回旋遅滞の評価に適用することは臨 床場面には複雑で取り入れにくい。そのため診断の 目安として簡便に定量でき、海馬の傾きや側副隆起 幅に加えて、白質角や白質下端角などの角度指標が 役立つと考えられた。角度指標は海馬体サイズと相 関していたことも有用性の1つとなるだろう。

謝辞

本研究は、財団法人博報児童教育振興会「第2回 博報『ことばと文化・教育』研究助成」(2007年)、 「2009年度森泰吉郎記念研究振興基金」の助成を受 けて実施された。

参考文献

- 加藤 後徳「PDD における海馬回旋遅滞症」、『BRAIN MEDICAL』、16、2004 年、pp.307-17。
- 加藤 俊徳「小児医療最近の進歩、脳画像からみた PDD」、 『小児科』、46、2005 年、pp.363-73。
- 加藤 俊徳 「海馬回旋遅滞症」、『Annual Review 神経』、2006 年、 pp.340-348。
- 村越 晶子、加藤 俊徳「コミュニケーション障害・知的障 害と海馬回旋遅滞症の脳画像 MRI との高い相関性」、 第 44 回日本特殊教育学会、2006 年。
- 吉野 加容子「白質髄鞘形成及び皮質発達と心理・発達検 査との対応評価の試み」、第 112 回小児科学会学術集 会、2009 年。
- Barsi, P., Kenez, J., Solymosi, D., Kulin, A.Â., Halµsz, P., Rµsonyi, G., Janszky, J., Kalóczkai, A., Barcs, G., Neuwirth, M., Paraicz, E.Â., Siegler, Z., Morvai, M., Jerney, J., Kassay, M., Altmann, A., "Hippocampal malrotation with normal corpus callosum: a new entity?" *Neuroradiology*, 42, 2000, pp.339-345.
- Bajic, D., Wang, C., Kumlien, E., Mattsson, P., Lundberg, S., Eeg-Olofsson, O., Raininko, R., "Incomplete inversion of the hippocampus—a common developmental anomaly," *Eur. Radiol.*, 18, 2008, pp.138-142.
- Bajic, D., Kumlien, E., Mattsson, P., Lundberg, S., Wang, C., Raininko, R., "Incomplete hippocampal inversion is there a relation to epilepsy?" *Eur. Radiol.*, 19, 2009, pp.2544-2550.
- Bronen, A.R., Cheung, G., "MRI of the Normal hippocampus," *Magnetic Resonance Imaging*, 9, 1991, pp.497-500.
- Corkin, S., Amaral, D., González, R.G., Johnson, K., Hyman, B., "H. M.'s Medial Temporal Lobe Lesion: Findings from Magnetic Resonance Imaging," *The Journal of Neuroscience*, 17 (10), 1997, pp.3964-3979.
- Dager, S.R., Wang, L., Friedman, S.D., Shaw, D.W., Constantino, J.N., Artru, A.A., Dawson, G., Csernansky, J.G., "Shape Mapping of the Hippocampus in Young Children with Autism Spectrum Disorder," *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 28 (4), 2007, pp.672-677.
- Gamss, R.P., Slasky, S.E., Bello, J.A., Miller, T.S., Shinnar, S., "Prevalence of hippocampal malrotation in a population without seizures," *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 30 (8), 2009, pp.1571-1573.
- Humphrey, T., "The development of the human hippocampal fissure," J. Anat., 101 (4), 1967, pp.655-676.
- Kato, T., Ohkoshi, Y., Wada, K., Michiko, M., Yamada, K., Suzuki, Y., "Assessment of clinical characteristics with unilateral hippocampal infolding retardation using MR imaging," *Radiology (suppl.)*, 268, 523PD, 2003, Radiological Society of North America, 82th Scientific Assembly and Annual Meeting. Chicago, USA.

- Kato, T., Okoshi, Y., Makino, M., Wada, K., Yamada, K., Funahashi, M., Sakuragawa, N., Suzuki, Y., "The right hippocampus develops earlier than the left hippocampus?" 10th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Budapest, Hungary, 2004.
- Kato, T., "Morphological changes of hippocampal connections in PDD children using MR Imaging," International symposium on "Autism and related dvelopmental disorders-Gene-environment interactions in the brain," Tokyo, 2004.
- Kawakami, R., Shinohara, Y., Kato, Y., Sugiyama, H., Shigemoto, R., Ito, I., "Asymmetrical Allocation of NMDA Receptor ε 2 Subunits in Hippocampal Circuitry," *Science*, 300 (5621), 2003, pp.990-994.
- Kier, E.L., Kim, J.H., Fulbright, R.K., Bronen, R.A., "Embryology of the human fetal hippocampus: MR imaging, anatomy, and histology," *American Journal of Neuroradiology*, 18 (3), 1997, pp.525-532.
- Okada, Y., Kato, T., Iwai, K., Iwasaki, N., Ohto, T., Matsui, A., "Evaluation of hippocampal infolding using magnetic resonance imaging," *NeuroReport*, 14, 2003, pp.1405-1409.
- Raininko, R., Bajic, D., "Hippocampal Malrotation: No Real Malrotation and Not Rare," *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 31(E39), 2010.
- Righini, A., Zirpoli, S., Parazzini, C., Bianchini, E., Scifo, P., Sala, C., Triulzi, F., "Hippocampal infolding angle changes during brain development assessed by prenatal MR imaging," *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 10, 2006, pp.2093-2097.
- Sato, N., Hatakeyama, S., Shimizu, N., Hikima, A., Aoki, J., Endo, K., "MR Evaluation of the Hippocampus in Patients with Congenital Malformations of the Brain," *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 22, 2001, pp.389-393.
- Scoville, W.B., Milner, B., "Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions," J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 20, 1957, pp.11-21.

〔2011.7.28 受理〕 〔2011.12.6 採録〕