

総説

第33回 日本小児放射線学会シンポジウムより

脳梁の発生と形成不全 — MRIによる検討 —

宇都宮英綱

福岡大学医学部 放射線科

Embryogenesis of the Corpus Callosum and its Dysgenesis: Evaluation with MRI

Hidetsuna Utsunomiya

Department of Radiology, Fukuoka University Hospital

Abstract MRI has facilitated the study of congenital or acquired callosal abnormalities and their accompanying morphological peculiarities in vivo. Since the corpus callosum is formed contemporaneously with many other telencephalic structures, callosal dysgenesis is commonly accompanied by other telencephalic anomalies, suggesting the possibility of a causal relationship. Thus, callosal dysgenesis may be considered a malformation of the corpus callosum originating in embryogenesis of the telencephalon. Moreover, associated telencephalic anomalies may be responsible for additional features of callosal dysgenesis, such as defects in other white matter tract or reduction in the size of Probst's bundles.

We analyzed MRI studies of callosal dysgenesis to assess the embryological and developmental implications of the callosal dysgenesis and associated telencephalic anomalies, and investigated the morphological significance of the identification of Probst's bundles and the anterior commissure as regards the embryogenesis of the callosal dysgenesis.

Key words Corpus callosum, Dysgenesis, Associated anomalies, MRI

はじめに

脳梁形成不全に関する形態学的、発生学的あるいは病理学的研究は精力的になされてきたが、MRIの導入により臨床例においても詳細な検討が可能となった^{1,2)}。脳梁は大脳新皮質の発達と密接に関連しながら形成される。したがって、正常な脳梁構築がなされなかった脳梁形成不全には、しばしばその他の終脳奇形を合

併する^{8,10)}。また、このような合併奇形は脳梁のみならず他の白質線維束や、脳梁欠損症に特異的に認められるProbst束の形成にも影響を与えると考えられる。本稿では、脳梁の発生について要約すると同時に合併する終脳奇形と脳梁形成不全との関連性について述べる。また、脳梁形成不全におけるProbst束と前交連の発達の形態学的意義について考察を加える。

1. 脳梁の発生

神経管が閉鎖する胎齡4週には、終腦の吻側部即ち、正中終腦(終腦胞無対部)に原始終板(primitive lamina terminalis)と呼ばれる薄い壁が存在する。胎齡6~8週頃、原始終板の壁がその最も背側部において肥厚しだす。この肥厚はHisの再結合板(lamina reuniens of His)と呼ばれる¹⁵⁾。胎齡8~9週頃、両側大脳半球の腹外側部から内側に向けて神経線維束が成長し、10週にはHisの再結合板内を通過する。こうして前交連(anterior commissure)が形成される。一方、胎齡8週にはHisの再結合板の背側部は正中に折りたたまれ、正中終腦正中溝(sulcus medianus telencephali medii; SMTM)と呼ばれる溝が形成される。初期にはSMTMの堤(bank)は原始髄膜(meninx primitiva)と呼ばれる一層の間葉組織により被われているのみであるが、9週に入るとHisの再結合板からSMTMに向って神経細胞の増殖、遊走がおこり細胞塊が形成される。こうしてSMTM上方部の堤は癒合し閉鎖される。この癒合した細胞塊が所謂massa commissuralisである¹⁶⁾。

Massa commissuralisは、その後およそ5~7週をかけSMTMに沿って尾側方向に成長する²⁾。続いて、両側大脳半球から成長してく

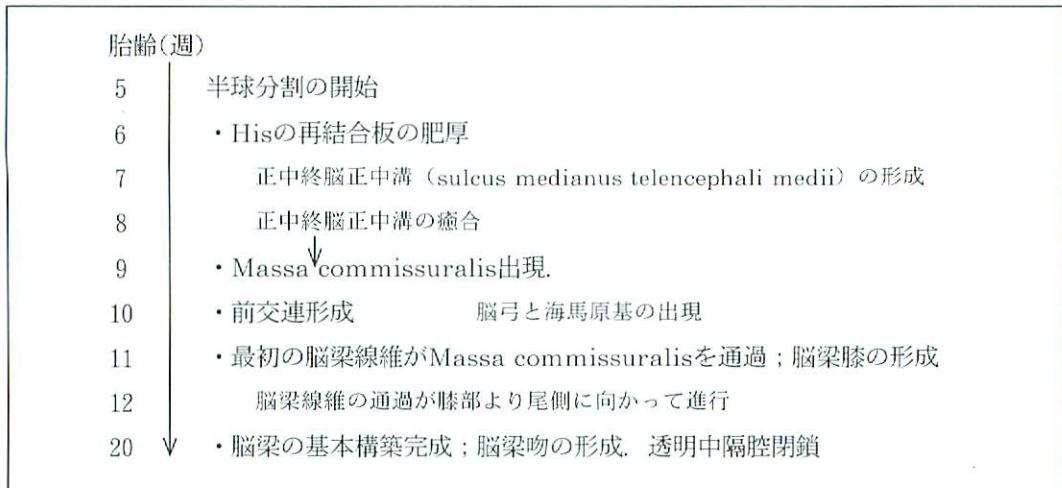
る神経線維がmassa commissuralisを通過し交連線維となる。この交連線維が脳梁である。したがって、SMTMおよびmassa commissuralisは脳梁となる交連線維の原基とすることができる。

胎齡11~12週頃、最初の交連線維がmassa commissuralisを通過しだす。12~13週で、将来脳梁膝部(genu of the corpus callosum)となる交連線維の集合体が形成される。これが脳梁形成の始まりである。脳梁はその後、5~7週の間到大脳新皮質の急速な成長に伴い頭側から尾側に発達する。即ち、脳梁の形成は膝部に始まり体部前方から後方そして膨大部が形成され、最後に吻部が形成されると考えられている(図1)。このように基本的脳梁形態は胎齡11週~20週の間形成される^{2,19)}。以上、脳梁の発生はその原基であるSMTMとmassa commissuralisの形成および将来交連線維(脳梁)となる神経線維の発達、成長という二つの発生機序により構築される。

2. 脳梁形成不全の発生機序

脳梁形成不全を発生学的立場から考えると第一には脳梁原基であるSMTMおよびmassa commissuralisの形成障害、第二には脳梁線維となる左右大脳半球の神経線維の発達、成長の障害と言う二つの障害過程を考慮する必要がある

図1. 正中終腦の分化と脳梁の形成



ある¹⁴⁾。前者の障害では将来神経線維が通過すべき組織が欠如しているために神経線維自体の成長に問題がなくとも正常な脳梁は形成されない。即ち、発生早期に何等かの障害が起こり脳梁原基が全く形成されなかった場合には脳梁

完全欠損(Total callosal defect)となり(図2), 障害がやや遅れ, 原基の吻側部分が形成されれば部分欠損(Partial callosal defect)となる(図3)。前述したごとく, 脳梁線維は膝部より誘導されるため, 部分欠損では膝部から

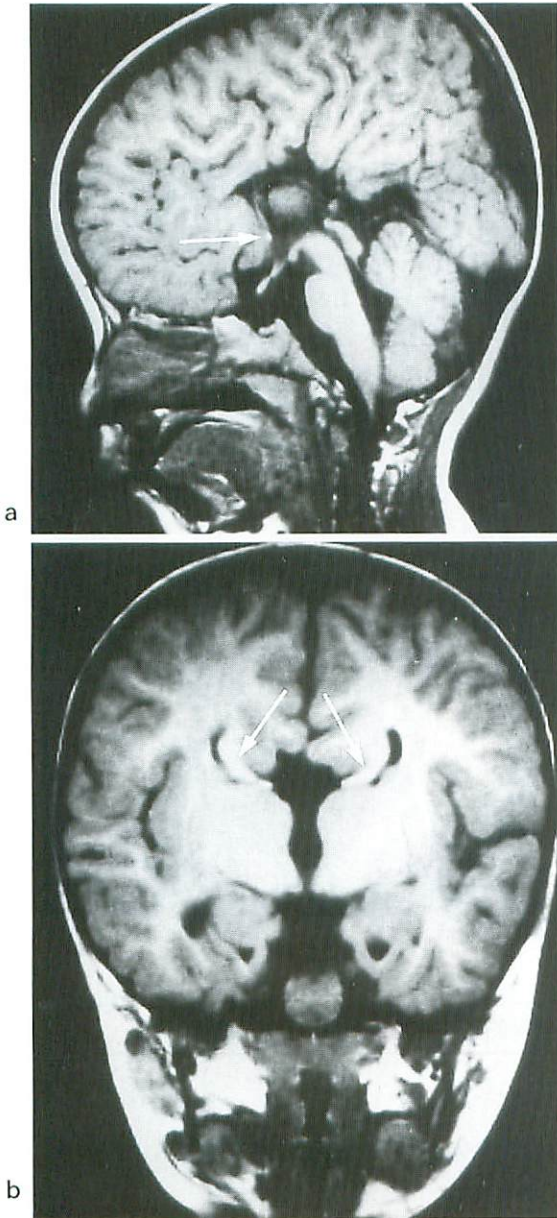


図2. 脳梁完全欠損; 2歳, 男児
 a : T1強調像, 正中矢状断: 脳梁は完全に欠損している。前交連(⇒)は低形成を示す。
 b : T1強調像, 冠状断: Probst束を示すコマ型の白質が側脳室内側壁を構成している。(⇒)

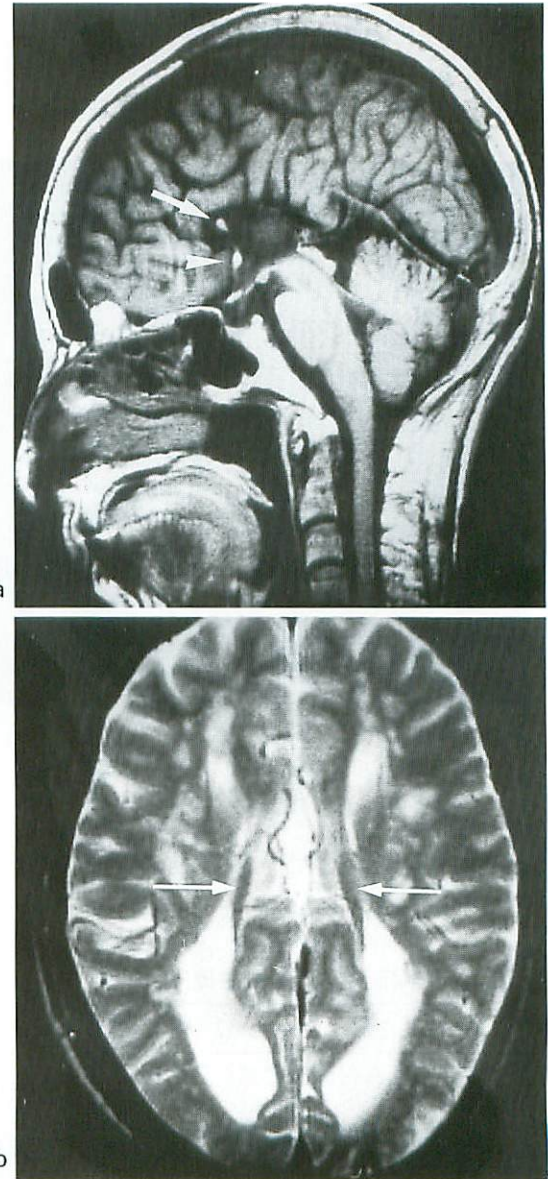


図3. 脳梁部分欠損; 66歳, 女性
 a : T1強調像, 正中矢状断: 膝部に痕跡的脳梁構築(⇒)を認める以外脳梁は欠損している。前交連(▷)は過形成を示す。
 b : T2強調像, 軸位断: Probst束が両側側脳室内側壁を縦走している(⇒)。

体部前方部分のみが形成される。一方、脳梁原基の形成が正常になされたとしても、神経線維の成長が何等かの原因で障害されるかもしくは神経線維の数が本来少ない場合には、脳梁の基本形態は保たれていても、volumeが小さい脳梁低形成が生じると考えられる(図4)。尚、脳梁のvolume減少は各種脱髄性疾患、代謝性疾患あるいは周産期の低酸素性、虚血性脳症などでも生じる。これらは、言わば神経線維の二

次的な破壊、変性による脳梁萎縮(callosal atrophy)と考えられる。即ち、脳梁萎縮は脳梁の基本構築が完成した胎齢20週以降に生じた障害の結果発生したものと考えられ、脳梁低形成とは区別する必要がある(表1)。

3. 脳梁形成不全と合併奇形

著者らは過去8年間にMRIで確認された脳梁形成不全23例の解析を行った。その内訳は脳

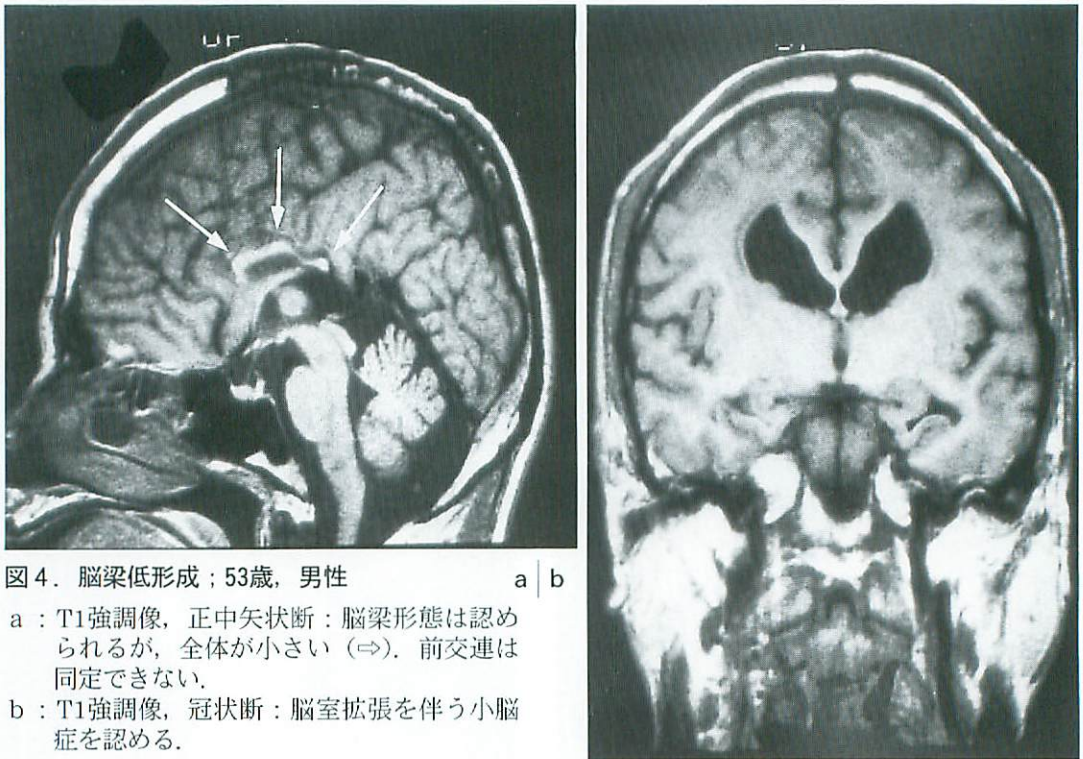


図4. 脳梁低形成；53歳，男性 a | b
 a : T1強調像，正中矢状断：脳梁形態は認められるが，全体が小さい(⇒)。前交連は同定できない。
 b : T1強調像，冠状断：脳室拡張を伴う小脳症を認める。

表1. 脳梁形成不全の発生機序

起源	胎齢(週)	解剖学的特徴	形態異常
Hisの再結合板の形成障害	6~8	全交連線維の欠損	脳梁完全欠損，前交連欠損，海馬交連欠損
全脳梁原基の形成障害	8~10	脳梁のみの完全欠損	脳梁完全欠損
脳梁原基の部分形成障害	10~15	脳梁尾側部の欠損	脳梁部分欠損
脳梁原基を通過する神経線維の形成障害	11~20	脳梁全体もしくは部分的菲薄化	脳梁低形成
脳梁内交連線維の障害	20~出生後	障害された半球に相応する脳梁菲薄化	脳梁萎縮

脳梁原基：正中終脳正中溝，Massa commissuralis

梁完全欠損9例, 部分欠損7例, 低形成7例である。合併奇形は15例に認められ, 神経芽細胞遊走障害8例, 小脳症5例, 脳梁脂肪腫2例であった(表2)。以下, 脳梁形成異常とこれらの合併奇形との関連性について述べる。

1) 神経芽細胞遊走障害

神経芽細胞は, 胎生期に脳室周囲に存在する胚芽細胞層から脳表に向けて遊走し大脳皮質を形成する。遊走時期は胎齢8週頃から始まり16週頃までに大半が遊走し, 25週ぐらいで完了す

ると言われている²³⁾。このような神経芽細胞の遊走が何等かの原因で障害された結果生じる奇形群を神経芽細胞遊走障害と総称し, 病理組織形態の差により, 裂脳症, 無脳回/厚脳回症(滑脳症), 異所性灰白質, 多小脳回に分類される¹⁵⁾。厚脳回症と多小脳回症はMRI所見上のみならず肉眼病理学的にも識別困難な場合があり, 皮質形成不全と呼ばれることもある³⁾。

前述したように神経芽細胞の遊走と脳梁原基の形成時期は良く一致している。また, 脳梁原

表2. 脳梁形成不全(23例)に伴う合併奇形

合併奇形	完全欠損(9例)	部分欠損(7例)	低形成(7例)
神経芽細胞遊走障害			
・異所性灰白質	2		
・皮質形成不全	2*	1	
・厚脳回症		1	1
・裂脳症			1
小脳症			5
脂肪腫		2	

★ 各1例に膠上衣嚢胞と孔脳症を併発

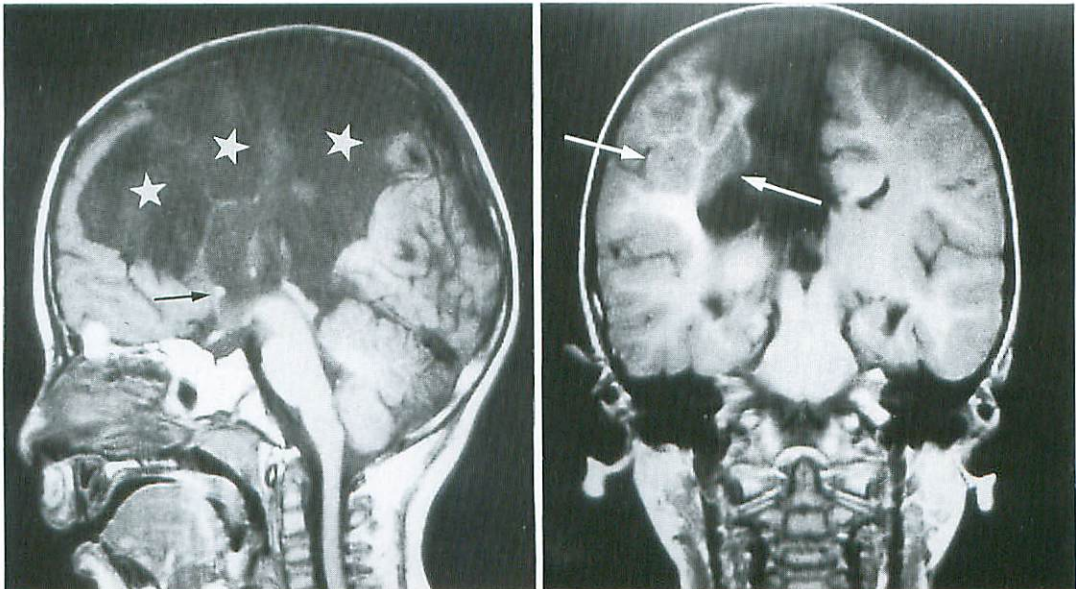


図5. 半球間裂嚢胞(膠上衣嚢胞)と皮質形成不全を伴う脳梁完全欠損; 3歳, 男児 a | b
 a: T1強調像, 正中矢状断: 脳梁は完全に欠損している。半球間裂内に嚢胞(☆)を認める。前交連は正常に形成されている(→)。
 b: T1強調像, 冠状断: 右側大脳半球に皮質形成不全が認められる(⇨)。また, 右側Probst束の形成は認められない。

基の形成には神経芽細胞の遊走が大きく関与しているため¹³、両者の障害には発生学的にも密接な関係があると考えられる。自験の脳梁完全欠損の1例には右側前頭葉の皮質形成不全に合併して前部半球間裂内の膠上衣嚢胞が認められた(図5)。上衣嚢胞は本来脈絡組織になるべき細胞がくも膜下腔あるいは脳実質内に迷入した結果生じると考えられている⁶。従って、これらの奇形の併発は胎生早期(胎齢8週頃)に原始終板近傍で細胞の増殖、遊走障害が生じたとすれば一元的に説明可能と思われる。また、比較的後期(胎齢13~14週頃)の障害で発生するとされる厚脳回症¹⁴は部分欠損の2例に認められた(図6)。胎齢14週では脳梁原基は尾側部が完成しておらず、両者の合併は同じ原因で生じたとしても矛盾はない。

Barkovich²は、神経芽細胞の遊走に障害を与えた原因が同時に脳梁原基の形成も障害すると仮定し、両奇形の相関について検討している。

その結果、脳梁形成不全(欠損)の状態は神経芽細胞遊走の障害時期を良く反映すると述べ、脳梁欠損を分析することで合併する奇形の形成時期が想定されると言及している。しかし、神経芽細胞遊走障害の中でも最も早期に発生するとされる裂脳症¹⁵には脳梁欠損の合併は少なく²、脳梁原基の完成する以前(胎齢12~13週)の障害で発生する無脳回¹⁶においても必ずしも脳梁欠損は生じない。また、自験の厚脳回症の1例にも脳梁欠損は認めなかった(図7)。従って両奇形の合併機序を障害の及ぶ時期や単一の原因のみで説明するのは困難である。これらの解釈には障害部位の多様性や程度などに複雑な要因を考慮する必要があると思われる。

2) 小脳症

脳梁低形成を定義する上で最も重要な合併奇形は小脳症である。小脳症の成因としては、将来神経(芽)細胞あるいは膠(芽)細胞となる脳細胞の分裂、増殖障害が想定されている¹⁰。

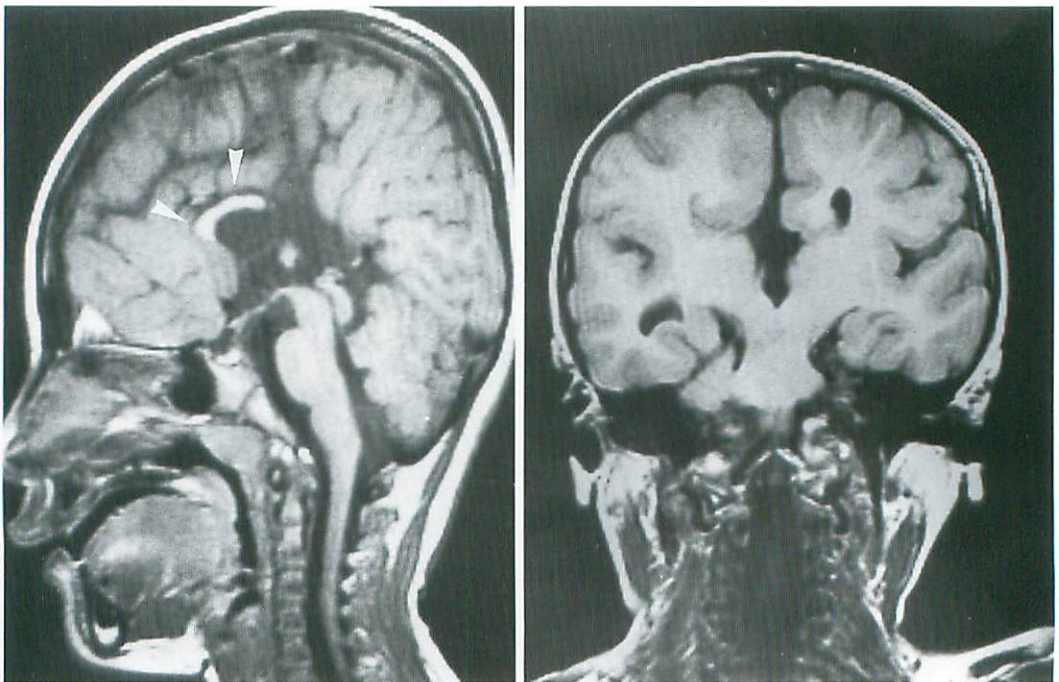


図6. 厚脳回症を伴う脳梁部分欠損；2歳，男児

- a : T1強調像，正中矢状断：脳梁の前半部分(▷)は形成されているが膨大部は欠損している。前交連は同定できない。
- b : T1強調像，冠状断：両側大脳半球内側面の皮質は厚く，厚脳回症を示す。Probst束の形成は認めない。

これらの細胞の増殖,分化は2期相に分かれ,胎齢8週から主に神経細胞の増殖(neuronal proliferation)が起こり20週頃にpeakを迎える. 続いて,20週から生後1年くらいまで主に膠細胞の増殖,分化(glia multiplication)

がなされる. 前者の障害により真性小脳症(micrencephaly vera)が生じると考えられている¹⁹⁾. 即ち小脳症とは細胞の正常な増殖が何等かの原因で障害されたため,本来存在すべき神経細胞の数が減少している状態と考えられ

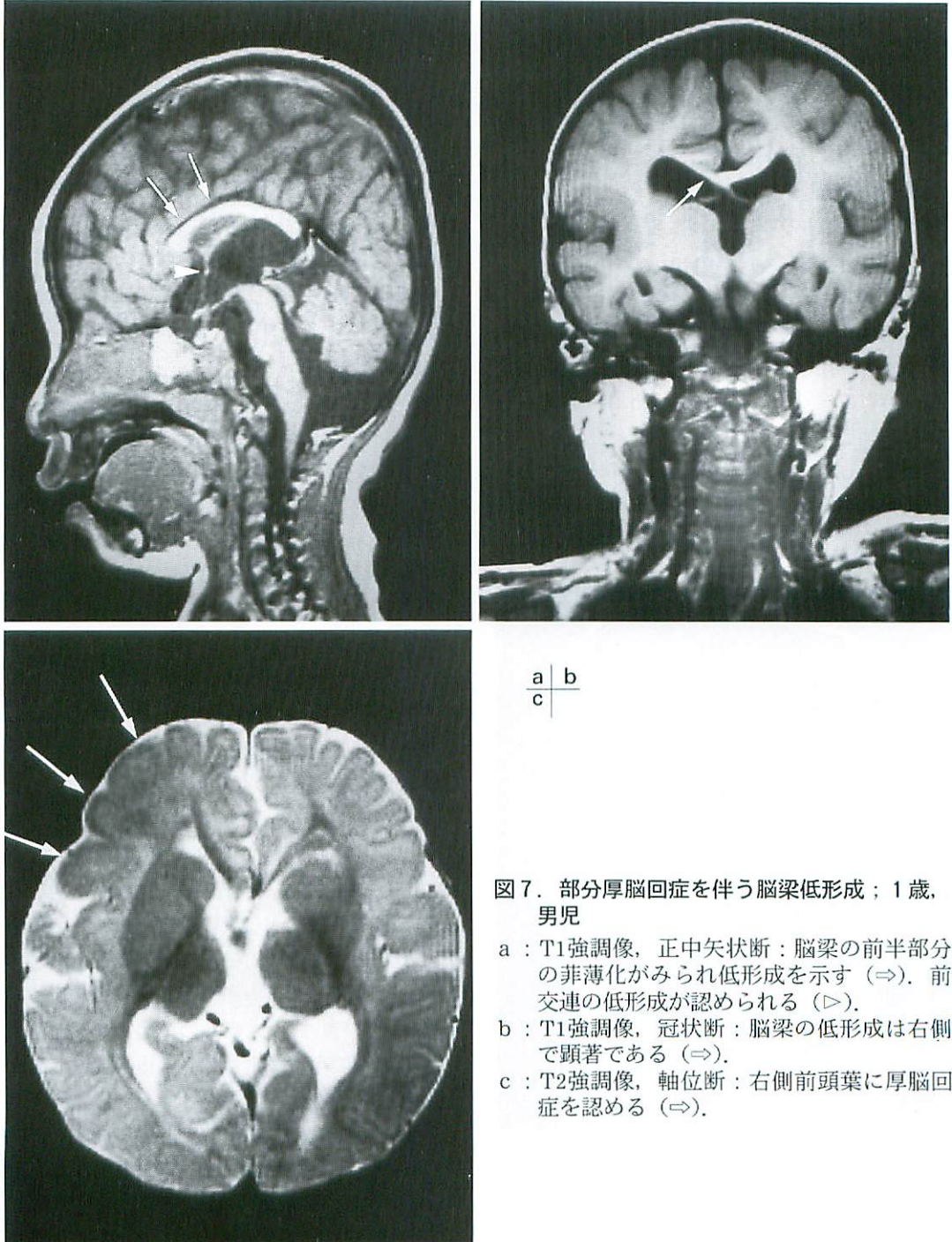


図7. 部分厚脳回症を伴う脳梁低形成; 1歳, 男児

- a : T1強調像, 正中矢状断: 脳梁の前半部分の菲薄化がみられ低形成を示す(⇒). 前交連の低形成が認められる(▷).
- b : T1強調像, 冠状断: 脳梁の低形成は右側で顕著である(⇒).
- c : T2強調像, 軸位断: 右側前頭葉に厚脳回症を認める(⇒).

る。神経細胞の数が少なければ当然神経軸索の量も少なくなり、脳梁原基を通過する神経線維の数が減少する結果脳梁低形成を来すものと考えられる(図4)。

自験の厚脳回症の1例(図7)にも脳梁低形成がみられたが、本例の厚脳回症は右側前頭葉に限局しており、同部位からの交連線維の通過部位に一致した低形成が観察された⁹⁾。この現象は、神経芽細胞遊走障害自体が神経線維の発達障害を伴うことを示唆していると思われる。

3) 脳梁脂肪腫

頭蓋内脂肪腫の成因に関しては諸説があるが、胎生期の原始髄膜(meninx primitiva)遺残からの間葉細胞の分化形成異常とする説が有力である⁹⁾。前述したごとく脳梁原基の発生活過程において、SMTMの上縁は原始髄膜により被われており、massa commissuralisはSMTMの背側部、即ち原始髄膜の腹側より形成される。従って、massa commissuralisが形成される胎齢9~15週頃何等かの原因で原始髄膜の分化異常がおこり脂肪腫が発生すれば、

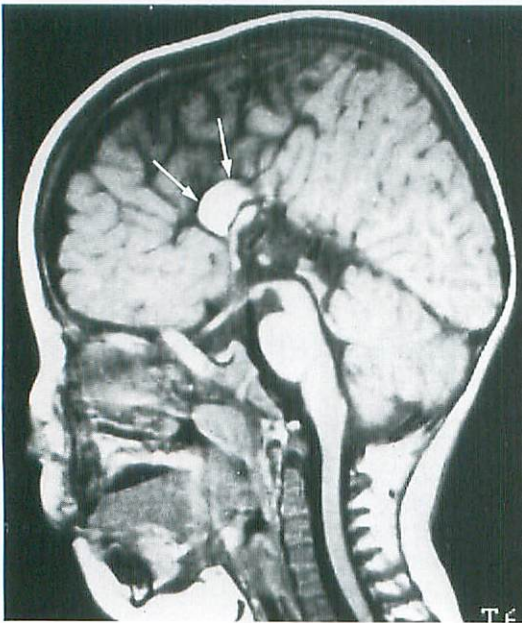


図8. 脂肪腫を伴う脳梁部分欠損; 1歳, 男児
脳梁の後半部分は欠損している。形成された脳梁の背側を取り囲むように脂肪腫を認める(⇒)。

機械的要因によりmassa commissuralisの背側への成長が障害され脳梁部分欠損を来すと考えられる。自験の2例では、いずれも形成された脳梁の背側を取り囲むように脂肪腫が観察された(図8)。この所見は脂肪腫が脳梁原基の形成を二次的に障害したことを示唆するものと思われる。

4. Probst束

脳梁完全あるいは部分欠損は脳梁原基を介する神経線維の対側半球への通過が障害された結果生じる。神経線維の発達、成長に障害がない場合には脳梁原基を通過できなかった神経線維は、同側大脳半球内側面を尾側に走行(成長)し白質線維束を形成する。これをProbst束と言う(図2,3)^{11,12)}。

従って、もし脳梁欠損に伴って神経線維の発達障害が存在すればProbst束の形成も障害されると推察される。著者らの症例では、脳梁欠損の16例中12例(完全欠損6例,部分欠損6例)にProbst束の形成が認められた。この内、合併奇形のない孤立性脳梁欠損症8例には全例に認められたのに対して合併奇形を認めた8例では4例のみに同定することができた。残りの4例中2例には両側のProbst束が同定できず、2例では1側が同定できなかった。これらの症例では欠損側と同側の大脳半球に重篤な神経芽細胞遊走障害の合併が認められた。尚、Probst束が同定できた、4例中3例の合併奇形は脂肪腫2例、上衣下異所性灰白質(subependymal heterotopia)であり、これらの症例には明らかな大脳皮質の形成不全は認めなかった。残りの1例に皮質形成不全を認めたが右側大脳半球の極めて限局した皮質形成不全であった(表3)。これらの結果は、神経芽細胞遊走障害の存在により神経線維の発達、成長が同時に障害されることを示していると思われる。即ちProbst束は脳梁欠損症における神経線維の発達状態を表す構造物とすることができ、Probst束の形態を観察することで、脳梁欠損症における大脳皮質もしくは白質の発達障

表3. 脳梁欠損症(16例)におけるProbst束の形成:合併奇形との関連

合併奇形	Probst束		
	両側欠損	一側欠損	両側形成
・両側終脳奇形	2		1*
・一側終脳奇形		2 (奇形合併側と同側の欠損)	1+
・脂肪腫			2
・合併奇形なし			8

* 皮質形成不全を伴わない上衣下異所性灰白質

+ 限局性皮質形成不全

表4. 脳梁形成不全(23例)における前交連の形成

前交連	脳梁形成不全		
	完全欠損(9例)	部分欠損(7例)	低形成(7例)
・欠損(7例)	3	2	2
・低形成(9例)	4	0	5
・正常(6例)	2	4	0
・過形成(1例)		1	0

害の程度を評価することが可能と思われる。

5. 前交連

前交連は主に側頭葉の吻側1/3の神経線維を集める構造としてHisの再結合板内に発生する。従って、胎生早期にHisの再結合板に何等かの障害が加われば脳梁欠損と同時に前交連の欠損もしくは低形成が生じると考えられている(表1)^{4,2)}。自験の症例では脳梁欠損16例中9例に前交連の欠損(5例)もしくは低形成(4例)が観察された。尚、6例では正常形態を示し、1例に過形成が認められた。一方、脳梁低形成の7例全例に前交連の欠損(2例)もしくは低形成(5例)が観察された(表4)。前述したごとく脳梁低形成においては、脳梁原基の形成は障害されていないため、前交連の形成不全は原基の形成のみならず、側頭葉の神経線維の発達障害によっても発症するものと思われる。また、前交

連の形成不全をきたした症例には海馬の形成不全を示唆する側頭角の鍵孔状の拡張(key-hole dilatation of the temporal horns)¹⁾が高頻度に認められた。即ち、前交連の形態を観察することは側頭葉皮質もしくは白質の発達状態を評価する上で重要であると考えられる。

まとめ

脳梁形成不全は脳梁欠損と脳梁低形成に大別され、前者は胎齢8~15週の間脳梁原基(SMTM, Massa commissuralis)の形成障害で発生し、後者は胎齢11~20週の脳梁線維の発達障害で発生すると考えられる。神経芽細胞の遊走は脳梁原基の形成のみならず脳梁線維の発達にも密接に関係していると思われ、脳梁形成不全と神経芽細胞遊走障害の合併はMR診断上留意しておく必要があると考えられる。また、Probst束および前交連の形態を観察すること

は脳梁形成不全症における大脳皮質あるいは神経線維の発達の程度を評価する上で重要と考えられる。

●文献

- 1) Atlas SW, Zimmerman RA, Bilaniuk LT, et al : Corpus callosum and limbic system : neuroanatomic MR evaluation of developmental anomalies. *Radiology* 160 : 355-362, 1986.
- 2) Barkovich AJ, Norman D : Anomalies of the corpus callosum : correlation with further anomalies of the brain. *AJNR* 9 : 493-501, 1988.
- 3) Barkovich AJ, Kjos BO : Nonlissencephalic cortical dysplasia : Correlation of imaging findings with clinical deficits. *AJNR* 13 : 95-103, 1992
- 4) Budka H : Intracranial lipomatous hamartomas (intracranial "lipoma") : a study of 13 cases including combinations with medulloblastoma, colloid and epidermoid cysts, angiomatosis and other malformation. *Acta Neuropathol* 28 : 205-222, 1974.
- 5) De Lacoste MC, Kirkpatrick JB, Ross ED : Topography of the human corpus callosum. *J Neuropathol Exp Neurol* 44 : 578-591, 1985.
- 6) Friede RL, Yasargil MG : Supratentorial intracerebral epithelial (ependymal) cysts : Review, case reports, and fine structure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40 : 127-137, 1977.
- 7) Jellinger K, Rett A : Agyria-pachygyria (lissencephaly syndrome). *Neuro-paediatrie* 7 : 66-91, 1976.
- 8) Kendall BE : Dysgenesis of the corpus callosum. *Neuroradiology* 25 : 239-256, 1983.
- 9) Numaguchi Y, Kristt DA, Joy C, et al : Scalping deformity of the corpus callosum following ventricular shunting. *AJNR* 13 : 355-362, 1993.
- 10) Parrish ML, Roessmann U, Levinsohn MW : Agenesis of the corpus callosum : a study of the frequency of associated malformations. *Ann Neurol* 6 : 349-354, 1979.
- 11) Probst F : Congenital defect of the corpus callosum. Morphology and encephalographic appearances. *Acta Radiol [Suppl.] (stockh)* 331 : 1-152, 1973.
- 12) Rakic P : Neuronal migration and contact guidance in the primate telencephalon. *Postgrad Med J [Suppl.]* 54 : 25-37, 1973.
- 13) Rakic P, Yakovlev PI : Development of the corpus callosum and cavum septi in man. *J Comp Neurol* 132 : 45-72, 1968.
- 14) Utsunomiya H, Ogasawara T, Hayashi T, et al : Dysgenesis of the corpus callosum and associated telencephalic anomalies: MRI. *Neuroradiology* 39 : 302-310, 1997.
- 15) Volpe JJ : Human brain development : Neuronal proliferation, migration, organization and myelination, Saunders WB (ed), *Neurology of the newborn*, pp 33-68, 1987.