

新生児の脳局所血流と行動発達

福井医科大学小児科助教授

小西行郎

1) 新生児の脳局所血流

新生児の脳は出生直後より急速に成長発達する。そしてその発達は脳の機能の発達と密接な関係にある。これらの関係を研究するためにChugani(1)らは positron emission tomography (PET)を用いて乳幼児のグルコース代謝を調べた。つまり最もグルコースを消費する部位が最も活発に活動しており、脳の局所血流も多いと考えたからである。そこで彼らは生後5日の新生児から15才までの29人にたいしてPETを施行した。その結果、新生児では感覚運動野で最も代謝が盛んに行われており、生後4週までに頭頂葉が、そして次第に側頭葉から前頭葉へと代謝の盛んな部位はかわっていく。大脳基底核や視床は大脳皮質よりも前に、そして小脳虫部も生後5日目には活発に代謝が行われている。グルコース代謝の変化はその後急速に増加し、2才までに成人レベルに達し、さらに増加を続けて4才に最高となる。この値は成人の1.8倍である。その状態が9才頃まで続き、それから徐々に低下し、10才頃には成人のそれと同じになる。グルコース代謝の量は血流と密接な関係にあるのでこの変化は脳局所血流の変化と考えられる。ではこうした変化は脳の成熟とどのような関係があるのだろうか。かれらによると、代謝の盛んな部位は行動学的にも活動が活発に行われている部位と考えられる。ニューロンやシナプスなどは過剰に形成され徐々に削られていくことが明らかになっており、そうした変化とこの脳代謝の変化は密接に関係しているだろうと彼らは考えている。しかし、この研究は安静時のものであり、外からの刺激を受けて活性化された状態の研究は新生児や乳児ではなかった。最近ではMRI撮像技術の進歩にともない、一般臨床に用いられているMRI装置でも超高速撮像法であるECHO Planar Imaging (以下EPIと略す)が可能となった。このEPI法を用いてfunctional MRI (以下fMRIと略す)を行うようになり、時間分解能や空間分解能が飛躍的に向上した。fMRIにおける信号強度変化はBOLDコントラスト、すなわち内因性物質である赤血球内のデオキシヘモグロビンの濃度変化によるT2値の変化によって起きるといわれている。生理学的には、酸素化した血液と脱酸素化した血液の間には一応のバランスが保たれている。

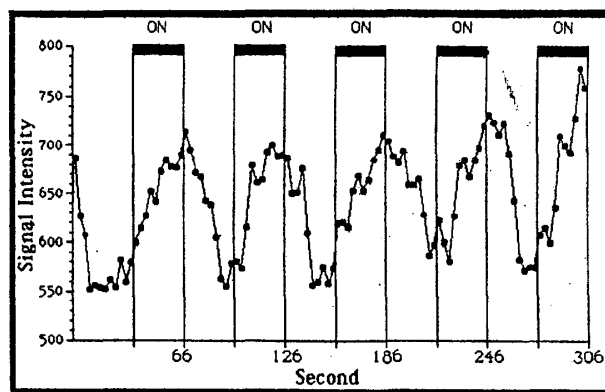


図1 視覚刺激による一次視覚野の信号変化曲線
光刺激のon, offに伴う信号の上昇、下行が10秒前後の遅れで認められる。
(on, offはそれぞれ30秒間隔、各データポイントは3秒間隔)

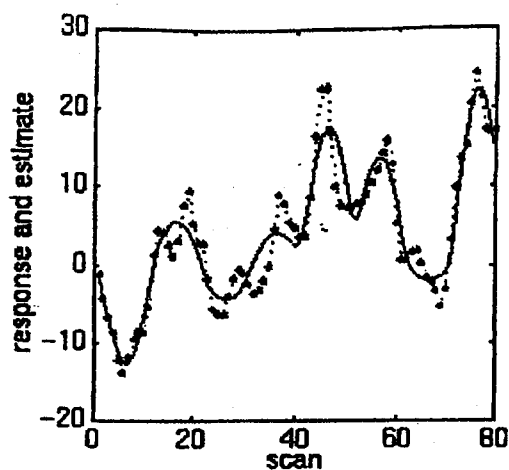
このバランスは酸素供給（血流速、血液量）の変化と組織での酸素消費量の変化に同調する。脳が活性化されると、組織の酸素消費量はわずかに上昇する（5%）、一方、血液量と血流速は（50%）まで上昇する。このために組織に供給される酸素は急速に上昇し、デオキシヘモグロビン濃度は減少し、信号の強度が増すことになる（図1）（2）。これがfMRI, Boldコントラスト法の原理であるが、実際fMRIは最近高次脳機能の研究に盛んに用いられるようになった。そこで我々も、fMRIを使って新生児・乳幼児に光刺激に対する視覚野の反応を調べた。その結果おもしろいことに新生児・乳児でも視覚野は光刺激に反応することが明らかになった（図2）。このことは新生児の視覚野が機能していることを示すものであり、新生児では第二視覚系で光情報进行处理しているという考えを否定するものであった。さらにおもしろいことに、生後2カ月以内は成人と同じように光刺激がONの時にデオキシヘモグロビン濃度が減少し、OFFのときに増加した（図3-A）。つまり刺激に応じて脳血流が増加し、刺激がなくなると減少すると思われた。しかし、生後2カ月から3才頃までは全く逆になったのである（図3-B）。つまり刺激をすると血流が減少したまま、酸素消費を代償するために血流が増加することがないような所見が見られたのである（3）。

図2 新生児の光刺激によるfMRI

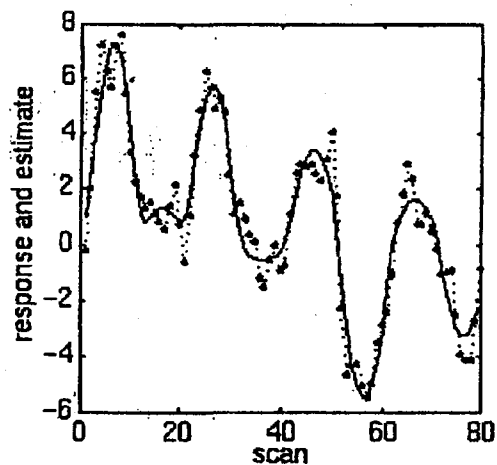


図3 光刺激による視覚野の信号強度変化

3-A 生後1カ月



3-B 生後4カ月



2カ月から3才までの変化はBornら（4）が最初に報告している結果と同じである。（もっともBornらは新生児では光刺激に対する反応がなかったと言っているが）。ではこうした変化が光に晒された期間と関係するのか、あるいは受精後日数と関係するのかを未熟児を対象に検討した。それによると受精

後週数48週から移行はすべて成人と反対の反応を示した。しかし、生後週数では成人パターンを示すものと反対のパターンをしめすものの明確な区別をする時期が明らかにならなかった。このことはこの変化が経験によって左右されるのではなく、受精後週数によって決められていることを示すものであるといえる。いままで視覚系の発達には経験が不可欠であるといわれてきたが、生後2カ月までの発達には経験は関係がないということが考えられた。ではこうした変化に最も関係があると考えられる解剖学的な変化はなんだろうか。この時期の脳では非常に重大なことが起こっている。それはHuttenlocher(5)が報告した視覚野のシナプスの過形成である。しかし、この現象とシナプスの過形成とが関係しているのかどうか。関係しているとすればどのような関係なのかはまだまったく不明である。

2) 新生児の感覚機能

新生児の視覚や味覚、聴覚や触覚などの感覚機能については多くの研究が行われ、新生児といえどもかなり進んだ機能をもっていることが判明している。しかし、その多くが行動学的観察によるもので、たとえば視覚についてはFantz(6)が新生児に異なったパターンの指標を見せて反応を記録し、種類によって反応が違うことを報告して以来、さまざまな方法により新生児が視覚的刺激を感知しているだけでなく、刺激の質まで識別していることが解ってきた。しかし、新生児期には大脳皮質の視覚野がまだ機能しておらず、皮質盲の状態にあり、視覚情報は第2視覚系を介して処理されているという意見もあり、まだ結論はでていない。今回の我々の研究では、前述したように、新生児の視覚野が成人と同じ部位にあり、光刺激に応じて活性化されるのがわかった(3)。また最近のfMRIの研究では、盲人が点字を判読するときには視覚野が活性化される(7)とか、読唇をするときに聴覚野が活性化される(8)という報告があいついでいる。こうした現象がどうして起こるのか。それを解く鍵が新生児の行動観察から得られるかもしれない。新生児には共感覚という現象がある。たとえば形の違うおしゃぶりを新生児に吸わせて、その後いくつかのおしゃぶりの中からさきに吸ったものを選ばせるときちゃんと判別できるという。つまり新生児は口の感触と視覚を関連づけていると考えられる(9)。これを共感覚という。新生児の脳では様々な感覚は強い関連をもち、触ったものを触覚だけでなく視覚でも感じている。それは聴覚などでも同じである。それが成長と共に関係が弱くなっていくのであろう。その過程で使われない回路が削られ、繰り返して使用される回路が強化されると思われる。したがって目から視覚野への経路が使われない盲人では、通常成長とともに消える手からの刺激が視覚野へ伝わる経路が残ったという可能性もある。しかし、こうした考え方は新生児の発達神経学の立場でないと思いつかないものかもしれない。ともかくも脳の可塑性を考えると一つの可能性として考えておかねばならない。

参考文献

1. Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC: Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 1987; 22:487-97.

2. 山田弘樹: Echo Planar法による脳 Functional MRI. 日本臨床 1997; 35:1684-7.
3. Yamada H, Sadato N, Konishi Y, et al: A rapid brain metabolic change in infants detected by fMRI. Neuroreport 1997;8:3775-8
4. Born P, Rostrup E, Leth H, et al: Change of visually induced cortical activation patterns during development (letter) Lancet 1996;347:543.
5. Huttenlocher PR, de Courten C, Garey LJ, et al: Synaptogenesis in human visual cortex-evidence for synapse elimination during normal development Neurosci Lett. 1982;33:247-52.
6. Fantz RL: Pattern vision on newborn infants. Science 1963;140:296-7.
7. Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, et al.: Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. Nature 1996;380:526-8.
8. Calvert GA, Bullmore ET, Brammer MJ, et al.: Activation of auditory cortex during silent lipreading. Science 1997;276:593-6.
9. Maurer D, Maurer C: The world of the Newborn. Basic Books. New York 1986.