

総 説

神経病理からみた療育・リハビリテーションの発展

高 嶋 幸 男

I. はじめに

神経病理学では、ヒトの神経系の正常な発達を形態学的に見ることができるのみならず、分子生物学的基礎研究が進み、遺伝子からその蛋白の機能まで目で可視化できるようになり、ポストゲノムから機能、再生研究へと進歩している。また、画像診断技術も急速に進歩し、CT, MRI, MRS, SPECT, PET, 超音波、近赤外線分光法など、それぞれの領域で、脳の形態から機能の理解へと進んでいる。ヒト脳は神経細胞、グリア、血管から構成されるものの、神経機能は高度であり、脳の細胞形態と機能の発達を知ることは基本であるが、深淵である。

脳の発達期には障害の原因と時期によって特異な脳障害が起こるが、幼若な脳ほど、神経細胞の可塑性や再生が活発であり、年齢と共に、いろいろな症候の脳発達障害が発症してくる。ヒトの脳機能障害の発生、修復および再生・代償に関して、脳病理と脳機能画像の面から見ると共に、障害をもった児の脳の正常部の発達に注目して観察し、適切な療育とリハビリテーションが発展して、より良い発達が進むことを期待したい。

II. 神経病理から見た脳発達と可塑性

脊髄や脳幹では、神経細胞は胎児期にほぼ成熟し、髄鞘形成は胎児後期に進み、大脳では、シナプス形成や髄鞘形成は生後に急速に進むことは周知の通りであ

る。胎児期後半に皮質では神経細胞の樹状突起の分岐伸長によって、白質では軸索の伸長によって、急速に進む。正常の大脳白質では、皮質神経細胞の成熟と共に軸索の線維束が整然と伸展して連結してネットワークを構築する。一次感覚野から高次脳機能の皮質や皮質下核へ神経伝達の役目を果たしており、脳機能の発達に重要である(図1)。最近では、MRI テンソル法によって軸索線維束ネットワーク構築を tractography で観察できる¹⁾。

脳障害児では、病変部の細胞発達は停止するが、正常部では正常に発達するのが原則である。しかし、発

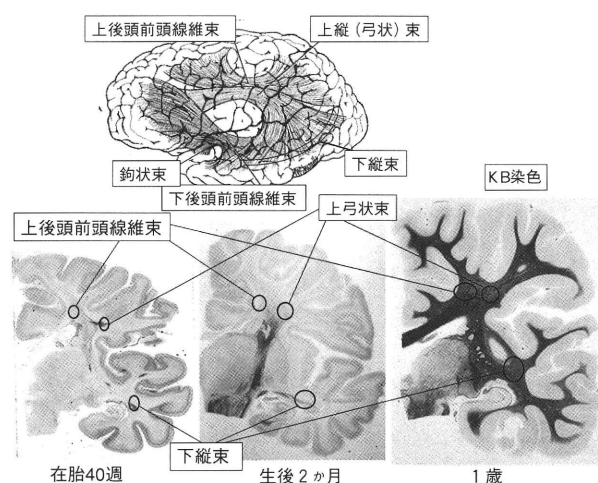


図1 大脳の髄鞘形成と連絡線維束

神経細胞の幹(軸索)には膜(髄鞘)ができ、情報伝達が100倍速くなる。白質内の各線維束の髄鞘形成の時期は異なる。未分化なオリゴデンドロサイトとアストロサイト前駆細胞が活性化して髄鞘化し、その発達層は白質深部から表層へ移動する。

Development of Medical Nursing and Rehabilitation for Developmental Disabilities Considering from Neuropathology
Sachio TAKASHIMA

柳川療育センター・国際医療福祉大学大学院

別刷請求先: 高嶋幸男 柳川療育センター 〒832-0058 福岡県柳川市上宮永町284-2

Tel: 0944-73-0039 Fax: 0944-73-0059

達期の脳に障害を受けると、障害の症状は病巣周囲の可塑性と健常部の代償的発達によって修飾されるという特異性もある。また、低酸素・虚血、外傷など、同じ環境要因でも、脳の成熟程度によって、障害の部位や病態が異なり、後症状が異なる。しかし、どの障害部位でも、可塑性と再生現象が年齢依存性に起こる。若いほど強く、再生医療やリハビリテーションの好期でもある。また、脳の後障害部位によっては、いろいろな型の脳性麻痺や知的障害の原因ともなり、神経ネットワーク異常の局在によっては、自閉症、多動性障害や学習障害も発症する。

このように、胎児・新生児の神経発達時期が素因となり、外因が加わって、特異的な脳発達障害が起こる。臨床的には、機能障害の発症は脳の局所の機能に依存しており、脳損傷の発生時期より遅れて現れる。従って、大脳の障害は機能が未熟なために新生児期や乳児初期にはとらえられないが、脳の機能が発達すると、損傷部の神経症状あるいは精神症状として発現してくる。

Ⅲ. 脳発達障害の継続的情報伝達が重要

病変が発達期に一過性にしか認められない所見も多く、注意が必要である。胎児期、新生児期あるいは乳幼児期でも、脳損傷の形成過程、修復過程の情報を把握し、病歴を継続して正確に伝達することは極めて重要である。また、急性期から慢性期までに撮られた頭部画像があれば、継続して観察し保存し、療育やリハビリテーションに活かすことも重要である。

胎児・新生児期に脳損傷が起こると、運動障害は通

常4, 5か月以降に判明し、知的障害を含む精神発達障害はさらに遅れて幼児期以降に明らかになる。乳児期に無症候性な場合、病因の追究や詳細な経過観察は遅れることになる。脳障害の危険性のある児（リスク児）の出生前情報および画像や検査成績を含む周産期情報などの医療情報を正確かつ継続的に保存し閲覧できるシステムを構築すれば、症状発現前から障害発生予測および病態形成機序を解明できる可能性がある（図2）。しかし、発達期における脳障害は、中途障害を除くと、一般的には出生前は産婦人科で、出生後は新生児科や小児科あるいは療育施設などで追跡され、経過中複数の専門病院で検査や治療を受けることも多い。ところが、患者情報は各施設には蓄積されるが、施設間の情報伝達は医療情報提供書などで交わされることはできるものの、十分とはいえない²⁾。発生要因がわかると、feed back して、障害予防へと繋がる。

神経病理を見る時、周産期から乳児期の画像の経過は重要であり、脳障害を来す病変の成り立ちがわかる（図3）。例えば、皮質下白質軟化（SCL）は新生児期から乳児初期に皮質下白質にみられる軟化巣であるが、新生児頭部超音波で皮質下優位に高輝度と嚢胞化がみられ、CTでは皮質のすぐ下に低吸収域として一過性に認められることがある。これは前頭葉優位に認められることが多い。予後を追跡すると、正常から言語発達遅滞、発達障害、四肢麻痺までみられる³⁾。SCLはMRIでも精神運動発達遅滞やてんかん例で認められている⁴⁾。また、白質軟化が強くて空洞を形成すると、多嚢胞性白質軟化となる。これらの白質軟

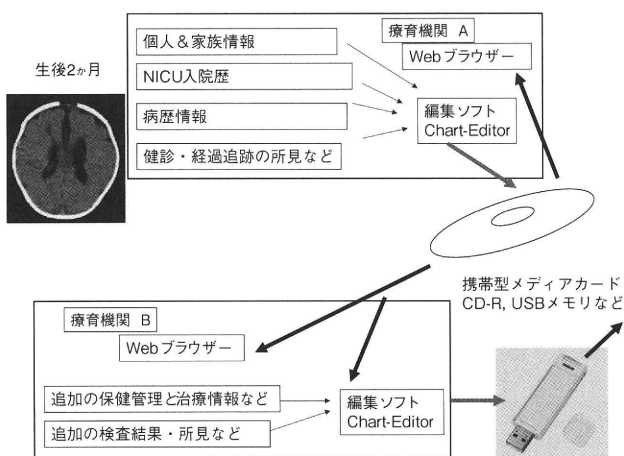


図2 医療情報を継続的に伝達するシステム（柴原ら）²⁾

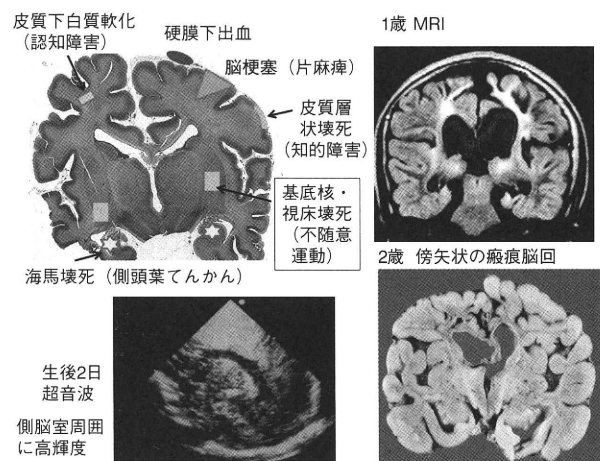


図3 大脳型：partial asphyxia, prolonged partial asphyxia
基底核壊死、皮質層状壊死、傍矢状脳梗塞、海馬壊死などの各病変は単独でも発生するが、重度では重複してもみられる。

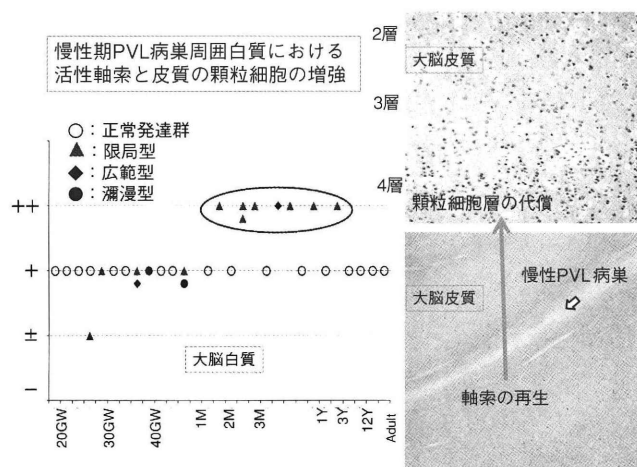


図4 慢性期PVL病巣周囲白質における活性軸索の増強(中林ら)⁵⁾

化が経時的に形成される過程は、超音波、CTやMRIでも追跡観察される。SCLは前頭葉の皮質下に多く、皮質の高次脳機能発達への影響も考えられる。

IV. 脳機能の可塑性と療育・リハビリテーション

発達期脳では、可塑性や再生も活発である。病巣をより小さくし、正常部を機能的に活かすことは極めて重要である。

脳室周囲白質軟化(PVL)では、大脳白質の脳室周囲に壊死(軟化)が起こり、痙攣性両麻痺が生じる。古いPVLの脳で、軸索を観察すると、軟化巣には軸索が一部欠損しているものの、病巣周囲には、活性化した軸索が多数増加して認められる(図4)。これも欠損した軸索を代償していることを示唆する。更に、PVL病巣の上の大脳皮質では、下方へ軸索を出す錐体細胞層では減少しているものの、活性化した介在ニューロンが顆粒細胞層で増加している⁵⁾。この介在ニューロンは大脳皮質の成熟、機能および可塑性に重要な役割をすることがわかっている⁶⁾。皮質にも白質にも可塑性があり、早期からのリハビリテーションが望まれる。

脳MRIのtractographyでは、脳梗塞の後に、代償機能の可視化は、ラット脳梗塞の実験でも証明されている⁷⁾。中大脳動脈の閉塞による脳梗塞後4週で同側内包の再構築がみられ、5週後に両側感覚運動皮質に活性化が証明されるという。対側皮質脊髄路の増大のみでなく、軽傷では半球間の連絡線維にも肥大がみられている(図5)。

小児でも成人でも、限局した脳損傷が生じると、脳では細胞レベルでも、組織レベルでも、修復再生の現

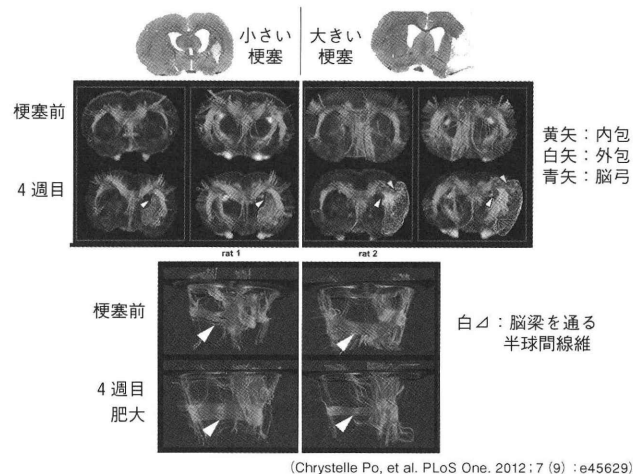


図5 脳梗塞後の神経線維束の変化

象が起こり、脳内ネットワークによる代償も行われているのである。このような脳の細胞や組織の修復・再生・代償の機構を臨床神経学およびリハビリテーション学的に、療育や保育の現場でも、より効果的に活用する方策が望まれる。

V. 良い脳機能を知って伸ばす

疾病の診断では、機能障害を診断するが、正常な残存機能を注視することも大切である。良い脳機能を客観的な情報としてとらえることは、療育でもリハビリテーションでも大いに役立つ(表)。

CT、MRIの脳画像で、脳損傷の病変部位と共に、傷害のないところに注視し、正常部位を観察することも大切である。脳機能の発達、向上の面から見る時、正常部位を継続して追跡することも大切である。よく使う部位は増大し、使わないと退縮する。

表 脳の発達評価と療育・リハビリテーション

1. 脳形態画像—病巣経過を見る、情報の継続的伝達が重要
 - ・良い部位は発達する
 - ・よく使うと、容積は大きくなる
 - ・使わないと退縮する
2. 脳機能画像—良い機能を見る

大脳白質障害では、大脳皮質は動き、活性化が可能
基底核障害でも、大脳皮質機能の活性化は可能
良い脳機能のモニター化
3. 分析発達テスト—よく発達するところを見る

微妙な臨床徴候は大切→脳機能の客観化
4. 早期リハビリテーションとその反応効果の評価は重要
5. 再生医療への発展に対応—脳再生リハビリテーション
脳分子リハビリテーション
6. 本質に迫る基礎的・臨床的基盤研究の発展にも期待

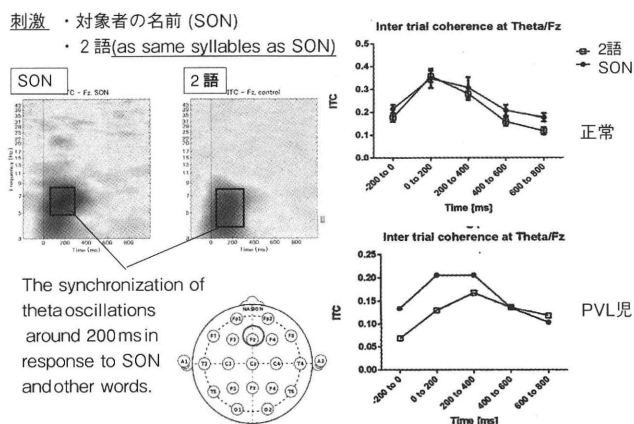


図6 脳波 Inter-trial coherence (ITC) 分析¹³⁾

対象者名前 (SON) と2語 (as same syllables as SON) を呼びかけて、前頭部の θ 波 (4-8 Hz) 振動 averaged inter-trial coherence (ITC) の時間経過を観察。右上は、正常者の反応、右下は重度痙性麻痺例の反応。

大脳白質障害では、大脳皮質は働き、活性化する。PVLでは、視放線が傷害され、視覚認知障害があると、聴覚機能が亢進し、聴覚が敏感になることが多いが、脳画像でも上側頭回が肥大するという⁸⁾。基底核障害で、不随意運動がある児でも、大脳皮質機能は良く、知的に良いことが多い。運動系の表現障害でも、皮質機能を活かす方策は早期から必要である。

脳脊髄内の神経細胞ネットワークは樹状突起と軸索で構成され、大脳皮質の神経細胞から軸索の束が大脳白質から同側の基底核、間脳、脳幹、脊髄へ結合する一方、脳梁を介して対側の大脳半球へ進むシステムを形成する。軸索の走行は、tractographyでも観察され、軸索の発達やその異常が診断される⁹⁾。大脳白質の線維束の評価によって、皮質機能を知ることができる。

脳機能画像でも良いところに注目したい。fMRI, SPECT, PETによる脳機能診断は行われるが、ベッドサイドでは、近赤外線分光測定トポグラフィー (NIRS) が用いられている。近赤外線分光測定は脳循環動態の観察によく利用される一方、Katoら¹⁰⁾が皮質機能に利用して以来、大脳皮質機能検査として認知症、てんかん、重症心身障害などでよく応用されている。

NIRSはリハビリ効果の評価にも用いられる。永田らは、成人慢性期片麻痺患者の30日間の前後における、麻痺側上肢機能の改善とそれに伴う機能的脳画像の変化について検討し、左右片麻痺群ともに、30日後は全体的に同側半球の関与が高まることを報告している¹¹⁾。

脳機能を電位活動としてとらえる脳電気生理検査は

古くからあるが、機器の進歩とコンピュータ解析の発展は急速である。脳波の周波数分析や誘発電位を利用して脳機能が可視化される。脳波は周波数から δ , θ , α , β , γ 波に分けられるが、それぞれが脳機能と関連し、脳機能の評価に利用できる¹²⁾。 θ 波は記憶や学習に関係するといわれているが、重症心身障害児の脳波の θ 波を分析すると、脳損傷部位によって、名前の呼称で健常と同じ反応を示す方がいることがわかる (図6)¹³⁾。また、 γ 波は大脳皮質の介在ニューロンによって作られるネットワークと関連し、脳の認知機能や可塑性に関係することがわかってきている¹⁴⁾。良い脳機能や可塑性のモニター化に期待したい。

VI. おわりに

療育やリハビリテーションの中にも、脳科学的考えは浸透しつつあるが、神経病理はその基盤である。神経病理、脳画像、脳機能生理はそれぞれ進歩しており、療育やリハビリテーションにおいても活用され、より良い脳機能の発達に期待する。

文 献

- 1) Zhang J1, Evans A, Hermoye L, et al. Evidence of slow maturation of the superior longitudinal fasciculus in early childhood by diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 2007; 38: 239-247.
- 2) 糸数直哉, 高嶋幸男, 柴原哲太郎, 他. 携帯式電子記録メディアを用いた療育システム. *日本小児科学会雑誌* 2009; 113: 1118-1122.
- 3) Houdou S, Takashima S, Takeshita K, et al. Infantile subcortical leukohypodensity demonstrated by computed tomography. *Pediatr Neurol* 1988; 4: 165-167.
- 4) Kato T, Hayakawa F, Tsuji T, et al. Early diffusion-weighted images in infants with subcortical leukomalacia. *Pediatr Neurol* 2010; 42: 375-379.
- 5) 中林紘二, 水野健太郎, 兒玉隆之, 他. 脳室周囲白質軟化症における脳の可塑性と神経再生に関する免疫組織化学的研究. *理学療法科学* 2009; 24: 733-736.
- 6) Lehmann K1, Steinecke A, Bolz J. GABA through the ages: regulation of cortical function and plasticity by inhibitory interneurons. *Neural Plast* 2012; 2012: 892784.

- 7) Po C, Kalthoff D, Kim YB, et al. White matter reorganization and functional response after focal cerebral ischemia in the rat. *PLoS One* 2012 ; 7 (9) : e45629.
- 8) Tzarouchi LC1, Astrakas LG, Zikou A, et al. Argyropoulou MI : Periventricular leukomalacia in pre-term children : assessment of grey and white matter and cerebrospinal fluid changes by MRI. *Pediatr Radiol* 2009 ; 39 : 1327-1332.
- 9) Yeatman JD, Dougherty RF, Myall NJ, et al. Tract profiles of white matter properties : automating fiber-tract quantification. *PLoS One* 2012 ; 7 (11) : e49790.
- 10) Kato T, Kamei A, Takashima S, et al. Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of NIRS. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993 ; 13 : 516-520.
- 11) 杉谷一輝, 永田誠一, 松野ひとみ, 他. 回復期片麻痺における上肢機能改善に伴う光トポグラフィの変化. ROI解析を用いて. 第43回日本作業療法学会. 郡山. 2009. 6. 19.
- 12) 溝上由紀子, 他. 重症児に対する音楽療法の実際—声を介した相互的関わり, 日本重症心身障害学会誌 2011 ; 36 : 175-180.
- 13) Tamura K, Karuke C, Mizuba T, et al. Phase-locked theta activity evoked in patients with Severe motor and intellectual disabilities upon hearing own names. *Brain Dev*, in press.
- 14) 高嶋美和, 甲斐 悟, 高橋精一郎, 他. ダウン症候群の発達遅滞と早発認知症における大脳の可塑性に関する脳病理学的研究. 理学療法科学 2011 ; 26 : 347-352.