周産期における脳室周囲白質軟化症（PVL）の発症危険因子の検討

（分担研究：脳室周囲白質軟化症（PVL）の成因と治療に関する研究）
研究協力者：茨　聡
共同研究者：浅野　仁、丸山英樹、前田貴嗣、河野哲志

要約：近年、低出生体重児の中枢神経障害の原因として、脳室周囲白質軟化症（PVL）が、クローズアップされてきている。そこで、PVL例の出生周辺の発症危険因子について検討を行なった。前方視的および後方視的研究から、出生前のPVL発症危険因子として、高度変動一過性徐脈および持続性徐脈がクローズアップされた。胎児の心拍出量は心拍数に依存しており、徐脈時には、胎児の脳は低潅流状態に陥っていると考えられ、胎児徐脈の悪影響が強調される可能性が示唆された。また、PVL群は、無呼吸発作の頻度が高いために酸素投与日数や人工換気日数が有意に長く、その呼吸循環系調節機構のinstabilityが明かとなった。胎児徐脈以外の新生児期PVL発症因子の有無を調査する目的で、胎児徐脈を認めたPVL群(6例）とnon－ PVL群(31例）の間で、その新生児経過を比較した。Apgar Score(１分値、５分値）、人工換気日数、新生児経過中の最低 pCO_2、入院直後の血圧、dopamin 使用日数、epinephrine使用日数に関して両群間に有意差を認めなかった。しかしながら、無呼吸発作に対するaminophyllineおよびdoxapramの使用日数は、PVL群が有意に長い結果が得られた。また、無呼吸発作に対する薬剤を使用しているにも関わらず、無呼吸発作が認められており、その頻度が高い程、神経学的予後が悪い結果が得られた。しかしながら、無呼吸発作は、cystの確認時期に多発していたことから、PVLの原因ではなく、その合併症である可能性が示唆された。

見出し語：脳室周囲白質軟化症（PVL)、低出生体重児、高度変動性徐脈、持続性徐脈、無呼吸発作

諸言：近年、低出生体重児の脳性麻痺の原因として、脳室周囲白質軟化症（periventricular leukomalacia　以下PVL）が、クローズアップされている。しかしながら、その病態解明は未だ十分とは言えないのが現状である。そこで、PVL例の出生周辺の発症危険因子について検討を行なった。

１）脳室周囲白質軟化症（PVL）と周産期因子の検討（後方視的研究）
研究方法：1991年6月までの、cystic PVL29例PVL群；平均在胎週数29.6週：26－33週、平均出生体重；1172g：466－1720g）を対象とした。同時期に入院し、脳室内出血およびPVLの発症が認められなかった極低出生体重児20例（平均在胎週数29.6週：28－32週、平均出生体重；1233g：1010－1405g）を無作為に抽出し、コントロール群とした。この2群について、PVL発症因子と考えられる周産期因子ならびに臨床経過を比較検討した。

研究成績：
１．出生前因子；出生場所、分娩様式、母体搬送の頻度、多胎の頻度、母体出血（前置胎盤、常位胎盤早期剥離）の頻度、分娩直前母体血圧には、両群間に有意差を認めなかった。しかしながら、胎児心拍数モニタリングが出生前に可能であった症例の検討では、PVL群は、periodic changeの出現が有意（$P<0.05$）に高く認められた（PVL群：13/14、コントロール群：6/13）。また、その内訳では、変動一過性徐脈の発生率（PVL群：11/14、コントロール群：4/13）が有意（$P<0.05$）に高かった。一方、遅発一過性徐脈の発生頻度には差は認められなかった。また、PVL群で変動一過性徐脈を認めた11例中2例が高度変動一過性徐脈を、残り9例は高度変動一過性徐脈とそれに引き続く持続性徐脈を呈していた。２．出生後の臨床経過；性差、臍帯動脈血ガス所見（pH, pCO_2, pO_2）、入院中最低 pCO_2（24時間以内、7日以内）、入院時血圧（収縮期、拡張期）には、両群間に有意差を認めなかった。しかしながら、PVL群は、コントロール群に較べ以下の項目に関して有意差を認めた。１）RDSの発症率が有意（$P<0.01$）に低い（PVL群：16/29、コントロール群：19/20）。２）低アプガースコアー値（1分値6点以下）の症例が有意（$P<0.01$）に多い（PVL群：19/29、コントロール群：7/20）。３）人工換気日数が有意（$P<0.01$）に長い（PVL群：21±22日、コントロール群：6±3日）。４）酸素使用日数が有意（$P<0.01$）に長い（PVL群：34±27日、コントロール群：13±11日）。５）無呼吸発作の出現日数が有意（$P<0.01$）に高い（PVL群：18±18日、コントロール群：7±11日）。

２）脳室周囲白質軟化症（PVL）と胎児心拍数（FHR）モニタリング所見（前方視的研究）
研究方法：1993年1月～1994年12月までに、当センターにて分娩中のFHRモニタリングが可能であった低出生体重児209例<31.1±3.2週、1424±419g>を対象とした。出生後はUSGにて、退院までPVEおよびPVLの検索を行った。PVEの診断は、脈絡叢よりエコー輝度が同程度以上のものとした。PVLの診断は、直径3mm以上のcystic PVLに限定した。FHRモニタリング所見は、no periodic change（NPC）、遅発一過性徐脈（LD）、軽度変動一過性徐脈（mild VD）、中等度変動一過性徐脈（moderate VD）、高度変動一過性徐脈および持続性徐脈（severeVD&PD）に分類して検討した。
研究成績：
１）PVLの発症頻度；209例中6例（2.9％）にPVLが認められた。２）PVE発症頻度；全体163/209例（78％）：NPC群65/88例（74％）、LD群12/17例（71％）、mild VD群29/42例（69％）、moderate VD群22/26例（85％）、severeVD&PB群36/37例（97％）で高率にPVEを認めた。３）PVL　発症頻度；PVE（－）からPVLを発症する症例は一例も認められなかった。またsevereVD&PB群6/37例（16％）のみにPVLの発症を認めた。

３）胎児徐脈を認め脳室周囲白質軟化症を発症した症例における新生児経過の検討
研究方法：１９９３年１月～１９９４年１２月までに、当センターにて分娩中のFHRモニタリングが可能であった低出生体重児２０９例<31.1±3.2週,1424±419g>について、cystic　PVLの発症を、FHRモニタリング所見別<no periodic change（NPC）、遅発一過性徐脈（LD）、軽度変動一過性徐脈（mild VD),中等度変動一過性徐脈(moderate VD)　高度変動一過性徐脈および持続性徐脈(severeVD&PD)>に分類して検討した結果、高度変動一過性徐脈および持続性徐脈を認めた３７例のみにcystic PVLを認めた。そこで高度変動一過性徐脈および持続性徐脈を認め、cystic PVL を認めた３７例を対象とした。cysticPVLを発症した６例（PVL群；30.7±2.5週、1342±564g）と発症しなかった３１例（non－PVL群；31.1±4.1週、1404±433g）に分け、その新生児経過を比較検討した。
尚、cystic PVLの診断は、直径3mm以上の嚢胞とした。無呼吸発作の定義は、Rigattoらの定義、すなわち20秒以上の呼吸停止もしくは、それ以下でも徐脈もしくはチアノーゼを伴うものとした。
研究成績：
１）Apgar Score(１分値）（PVL群；5.7±2.5、non－PVL群；6.8±2.3）、Apgar Score(５分値）（PVL群；9±0、non－PVL群；8.8±0.8）、人工換気日数（PVL群；14±15日、non－PVL群；13±2

鹿児島市立病院周産期医療センター
Perinatal Medical Center, Kagoshima City Hospital

3日）、新生児経過中の最低pCO2（PVL群；22.7±4.1mmHg、non−PVL群；25.4±6.5mmHg）、入院直後の血圧（収縮期）(PVL群；37.5±5mmHg、non−PVL群；37.7±9.7mmHg）、入院直後の血圧（拡張期）(PVL群；18.8±4.5mmHg、non−PVL群；22.6±6.4mmHg）、dopamin 使用日数（PVL群；3.5±2.3日、non−PVL群；3.6±7.2日）、epinephrine使用日数（PVL群；0.5±1.2日、non−PVL群；1.4±2.9日）に関して両群間に有意差を認めなかった。
２）無呼吸発作に対するaminophyllineおよびdoxapramの使用日数は、PVL群；27.3±18.7日、non−PVL群；11.6±12.7日であり、PVL群が有意に（p=0.02)長い結果が得られた。また、無呼吸発作は、生後２週間以降で、USGにてcystが確認された時期に多発していた。
３）PVL群6例の無呼吸発作の頻度と神経学的予後を検討した結果、無呼吸発作の総回数が２０回以下の３症例では、1例のみがspastic diplegiaで残りの２例では、リハビリを要したものの正常であった。しかしながら、残りの３例は、無呼吸発作の総回数が７０回以上であり、全例spastic diplegiaであった。

考察: 今回の前方視的および後方視的研究から、出生前のPVL発症危険因子として、高度変動一過性徐脈および持続性徐脈がクローズアップされた。胎児の心拍出量は心拍数に依存しており、徐脈時には、胎児は低血圧に陥っていると考えられる。未熟な胎児では、脳の血管抵抗を示すと考えられているresistance index が妊娠３６週までは高値を保ちそれ以降で低下すると報告されており、その脳血流は低血圧時には著しく障害されると推測される。また、脳室周囲は灌流境界領域に一致し、特に低出生体重児ではVentriculo−fugal動脈の発達が悪いため、脳血流低下時に容易に虚血に陥りやすいと報告されている。近年、Clappらは、羊胎仔の生理的妊娠モデルを用い、人工的に高度変動一過性徐脈を作成し、脳の組織学的変化について検討しているが、変動一過性徐脈は、脳白質にgliosisを生じる可能性があると報告しており、未熟な胎児の脳においては胎児徐脈の悪影響が強調される可能性が示唆された。またPVL群は、無呼吸発作の頻度が高いために酸素投与日数や人工換気日数が有意に長く、その呼吸循環系調節機構のinstabilityが目立った。今回の胎児徐脈を呈しcystic PVLを発症した症例の新生児経過の検討では、PVL群がnon−PVL群に比較して、無呼吸発作のためにaminophyllineおよびdoxapramの使用日数が有意に長く、その呼吸循環系調節機構のinstabilityが目立った。また、無呼吸発作に対する薬剤（aminophyllineおよびdoxapram）を使用しているにも関わらず、無呼吸発作が認められており、その頻度が高い程、神経学的予後が悪い結果が得られた。無呼吸発作も徐脈を伴うことが多く、胎児徐脈と同様に心拍出量の低下から脳虚血をきたす可能性があり、cystic PVLの原因の可能性がある。しかしながら、無呼吸発作は、cystの確認時期に多発していたことから、PVLの原因ではなく、その合併症である可能性が示唆された。

結論:
１．PVL発症危険因子として、胎児心拍数モニタリング上の変動性一過性徐脈および持続性徐脈の発生がクローズアップされ、妊娠、分娩時の胎児徐脈を起こさないような分娩管理が必要であることが示唆された。
２．PVLを発症した症例は、無呼吸発作のためにminophyllineおよびdoxapramの使用日数が有意に長く、その呼吸循環系調節機構のinstabilityが目立った。また、無呼吸発作は、cystの確認時期に多発していたことから、PVLの発症因子の可能性よりも、その合併症である可能性が示唆された。

参考文献:

１）茨聡、池ノ上克、鮫島浩、他：未熟児における脳室周囲白質軟化症（PVL)発症の周産期危険因子の検討．日本産婦人科学会雑誌、47:1197−1204,1995.
２）Kirkinen P, Muller R, Huch R, Huch A.: Blood flow velocity waveforms in human fetal intracranial arteries. Obstet Gynecol. 70:617−621, 1987.
３）Takashima S and Tanaka K : Development of cerebrovascular architecture and its relationship to periventricular leukomalacia. Arch.Neurol. 35:11−15, 1978.
４）Clapp,JF.,Peress,NS.,Wesley,M.,Mann,LI. : Brain damage after intermittent partial cord occulusion in the chronically instrumented fetal lamb. Am J Obstet Gynecol. 159: 504−509, 1988.
５）茨聡、池ノ上克、鮫島浩、他：脳室周囲白質軟化症(PVL)の周産期の要因．脳と発達.28:135−137,1996.
６）Rigatto H,Brady JP.Periodic breathing and apnea in preterm infants.II. Hypoxia as a primary event. Pediatrics 50:219−228, 1972.
７）茨聡、池ノ上克、浅野仁、他：脳室周囲白質軟化症の成因．日本新生児学会雑誌.33:48−52,1997.

検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

要約:近年、低出生体重児の中枢神経障害の原因として、脳室周囲白質軟化症(PVL)が、クローズアップされてきている。そこで、 PVL 例の出生周辺の発症危険因子について検討を行なった。前方視的および後方視的研究から、出生前の PVL 発症危険因子として、高度変動一過性徐脈および持続性徐脈がクローズアップされた。胎児の心拍出量は心拍数に依存しており、徐脈時には、胎児の脳は低潅流状態に陥っていると考えられ、胎児徐脈の悪影響が強調される可能性が示唆された。また、 PVL 群は、無呼吸発作の頻度が高いために酸素投与日数や人工換気日数が有意に長く、その呼吸循環系調節機構の instability が明かとなった。胎児徐脈以外の新生児期 PVL 発症因子の有無を調査する目的で、胎児徐脈を認めた PVL 群(6 例)と non- PVL 群(31 例)の間で、その新生児経過を比較した。Apgar Score(1 分値、5 分値)、人工換気日数、新生児経過中の最低 pCO2、入院直後の血圧、dopamin 使用日数、epinephrine 使用日数に関して両群間に有意差を認めなかった。しかしながら、無呼吸発作に対する aminophylline および doxapram の使用日数は、 PVL 群が有意に長い結果が得られた。また、無呼吸発作に対する薬剤を使用しているにも関わらず、無呼吸発作が認められており、その頻度が高い程、神経学的予後が悪い結果が得られた。しかしながら、無呼吸発作は、 cyst の確認時期に多発していたことから、PVL の原因ではなく、その合併症である可能性が示唆された。