

# 未熟児脳室内出血の成因と進展に関する病理学的

## ・超音波（ドップラー）学的研究

鳥取大学脳研神経小児科

高嶋 幸男 安藤 幸典

### 研究目的

脳室上衣下出血（SEH）および脳室内出血（IVH）の成因はいまだ不明であるが、多数の要因があげられている。まず、素因として、脳室上衣下胚層が残存し、ここでは血管壁がうすく、血管周囲にグリア突起が少なく、細胞間の空隙が多く、基質が粗である。さらに、血管構築上も特異な部位にあり、脳室上衣下胚層は主要循環の外にある。また、動脈の末端で動脈境界領域にもなっている。終末静脈には脳室上衣下胚層の小さい静脈が直接還流しており、動静脈内血流増加やうっ滞で、胚層内血管内圧は上昇しやすく、血液は容易に胚層血管内へプールされると考えられる。現在、脳血流増加あるいは変動が注目されている。また、未熟児疾患の治療の進歩、とくにNICUでの積極的な治療によってもIVHの発生機転は複雑化している。

一方、頭部の computed tomography (CT) や超音波断層法 (US) で IVH や SEH が診断されるようになり、出血の進行や脳室拡大の経過が容易に追跡できる。

本報告では、IVH、SEH および脳室上衣下嚢胞 (SEC) の病態と関連性を明らかにするために、未熟児出生乳幼児剖検例を病理学的に検索した。さらに、生存中に超音波がとられた SEH と SEC の生存中 US と脳病理所見から脳室上衣下胚層病変の発生機転を検討した。

### 対象と方法

#### 1) 未熟児出生乳幼児の脳病理学的検討

在胎37週未満、出生体重 2500 g 未満で出生し、

生後2週間以上生存した未熟児出生乳幼児106例 (IVH20例, SEH20例, SEC20例, 脳室上衣下胚層病変なし46例) について、主に神経病理学的に脳室上衣下胚層と合併頭蓋内病変を検討した。

#### 2) 未熟児のUSと脳病理

在胎37週未満および出生体重 2500g 未満で生れた未熟児31例について、US と脳病理所見が対比された。IVH 20例, SEH 5例, SEC 6例である。

US は大泉門より冠状断面、矢状断面で観察され、ボラロイドカメラで記録し、生存中に繰返して検査された。脳病理学的検索は肉眼的観察のうち、H. E. 染色および luxol fast blue 染色を行い、組織学的に観察された。脳室上衣下に空洞を有するものは鉄染色され、鉄反応陰性のものは SEC とし、陽性のものは陳旧性 SEH (old SEH) とした。

### 結果

#### 1) 陳旧性 IVH, SEH および SEC の病理学的対比

陳旧性の IVH, SEH および SEC 例での生後日数は主に生後16週以内で、とくに生後4週以内が多く、対照ではほぼ同様の生存期間のもの他に、それより長く生存するものを含んでいた。在胎週数では在胎25週から32週の間に多く、対照では在胎32週以下のもの他に、在胎33週以上の例が含まれていた。また、重要病理診断では bronchopulmonary dysplasia, 動脈管開存を含む心疾患、あるいは壊死性腸炎を含む腸疾患が多く、対照でも乳児突然死以外は同様の傾向があった。

このような未熟児出生乳幼児剖検例を神経病理学的にみると、陳旧性 IVH では脳室内に古い血腫を認めるものから脳室壁にヘモジデリン沈着を認めるだけのものまであり、側脳室拡大は20例中9例にみられた。また、脳室上衣下胚層にはヘモジデリン沈着を認める陳旧性 SEH が20例中19例にみられた。陳旧性クモ膜下出血も14例にみられた(表1)。

陳旧性 SEH 例では脳室上衣下胚層に限局した古い出血であり、IVH 例と同様に分界条から尾状核頭部脳室上衣下胚層に鉄反応陽性のヘモジデリン喰食細胞がみられた。多数例で空洞を形成していた。SEH 例には脳室周囲性白質軟化が20例中12例に合併していた。かるい脳室拡大はあったが、水頭症は認められなかった(表1)。

SEC では SEH と同一部位に多房性の空洞形成があった。頭蓋内合併症は少く、20例中11例が SEC 以外に病変のない正常脳であった。IVH や SEH 例に比し、陳旧性出血は1例の小脳出血以外になく、低酸素症によると思われる神経細胞脱落や脳軟化は IVH や SEH 例と同頻度に見られた(表1)。

## 2) 未熟児の US と脳病理

生後早期に超音波検査が行われ、剖検時 SEH のみがみられた例の主要臨床および病理所見を表に示した。生後4日以内の新生児3例および生後2週間以上生存した2例の全例において、生後1~3日の US で SEH が認められている。5例中3例では US と脳病理所見は一致していたが、症例1, 2では false positive SEH の US 所見がみられた。また、全例に US で false positive IVH 所見がみられた(表2)。

一方、生存中 US が施行され、剖検で SEC であった6例はすべて生後2週以上の生存例であった。そのうち、4例では US は生後3日以内にとられ、2例では生後13日以後にとられていた。2例では経日的 US で SEH または IVH の診断がなされていたが、他の例では出血の所見は認められなく、脳にはヘモジデリン沈着のない SEC が認められた(表3)。

表 1 Subependymal pathology and other lesions in the brains

	Old IVH (n=20)	Old SEH (n=20)	SEC (n=20)	No subependymal pathology (n=46)
Old hemorrhage				
Subarachnoid	14	3	0	4
White matter	4	2	0	4
Ventricular	20	0	0	3
Cerebellar	3	1	1	4
Subependymal	19	20	0	0
Subependymal cyst	1	0	20	0
Leukomalacia				
Subcortical	0	0	1	7
Periventricular	8	12	6	11
Neuronal loss				
Hippocampus	3	1	4	4
Pontine nuclei	3	2	4	5
Olivary nuclei	5	3	4	3
Purkinje cells	2	0	1	1
Cortical atrophy	2	3	1	4
Hydrocephalus	9	0	0	0
Encephalitis	1	0	1	4
Normal	0	5	11	24

表 2 Ultrasonography and Neuropathology of the Cases with SEH

No	Gest. weeks	Birth weight	Appar score	Clinical diagnosis	Ultrasonography Day:	Neuropathology Day:
1.	27	700	1/5	RDS, Hyponatremia, Sclerema	1d SEH(R), IVH	1d SEH(L)
2.	27	675		RDS, IVH	2d SEH(L,R), IVH	2d SEH(R), Eosinophilia in basal ganglia
3.	24	600	3/6	RDS, IVH	3d SEH(R), IVH	4d SEH(R)
4.	30	1680	2/7	Seizure, NEC	1d 7SEH(L,R), 7IVH	19d Old SEH(L,R), Astroglfosis in WM & basal ganglia
5.	28	1000		RDS, BPD	3d SEH, IVH	4m Old SEH(L,R)

表 3

Ultrasonography and Neuropathology of the Cases with SEC

No	Gest. weeks	Birth weight	Appar score	Clinical diagnosis	Ultrasonography Day:	Neuropathology Day:
1.	30	970	3/6	RDS, CHD, Esophageal atresia	1d Normal 11d Normal	29d SEC, PL(cystic), Neuronal loss of hippon, pons & olive.
2.	31	960	2/1	Sepsis, PDA, Colloid in skin	3d IVH, Dilated ventr., 23d Dilated ventr.	37d SEC, Mild gliosis of pons.
3.	29	1010	5/5	RDS, IVH, Seizure, Cardiac arrest	6h Normal 1d SEH(L), IVH 33d +SEH(L), IVH 39d +SEH(L) 54d Normal	60d SEH(L), Astroglfosis in WM.
4.	28	700	4/7	NEC-operated	3d Normal	61d SEC(R).
5.	25	800	3/2	Sepsis, RDS, Apnea	30d Normal 20d Normal 42d Normal	3m SEC, PL(old).
6.	29	1220	5/8	RDS, BPD, Pneumothorax, PDA.	2m Periventr. cyst(L) 13d Dilated p. horn 21d Mild dilated ventr. 2m Normal	4m SEC

## 考察および結論

生後日数、在胎期間、主要病理所見が類似した IVH, SEH, SEC 例において、神経細胞脱落や脳室周囲性白質軟化などの低酸素性虚血性変化は同頻度に見られるにかかわらず、頭蓋内の出血は IVH 例でもっとも多く、SEH ではこれにつき、SEC ではなく、逆に、SEC では正常脳が多い。このことから、SEH では SEH のあとに出血が完全に吸収されたとも考えられるが、脳室上衣下胚層に虚血性壊死が強かったと考えられる。SEH では虚血に加えて、出血しやすい要因が働き IVH では出血は SEH より一次的あるいは二次的に広汎に生じると考えられる。

US では SEH 例に SEH の他に false positive IVH が全例にみられたが、これは脈絡叢のうっ血による腫大と考えられる。このうっ血は剖検例では大脳深部によく認められる所見であり、内大脳静脈系の血流増加ないしうっ滞を示唆している。false positive IVH も単に false positive として無視せず、血液うっ滞として SEH あるいは IVH の発生機転と関連づけて検討してみる必要がある。

また、SEC 例での経時的 US 検査から SEC の中には SEH が完全に吸収された例があることが証明されたが、一方、US で SEH の所見がなく、SEC を残す例があることもわかった。脳室上衣下胚層の壊死は急性期には光頭的に認めにくい。SEC の存在から脳室上衣下胚層に限局性虚血性梗塞が生後早期におこりえると考えられる。従って、SEC、SEH、IVH の存在から脳室上衣下胚層の壊死、出血、脳室内破綻という機

転が考えられ、局所的 hypoperfusion と hyperperfusion の面から検討を続けたい。超音波ドップラー血流計による脳循環動態の変動については正常および IVH 未熟児ですでに検討中である。

#### 要 約

未熟児出生乳幼児の SEC、SEH、IVH 例各 20 例では低酸素性虚血性病変は同頻度に見られるが、頭蓋内の古い出血は IVH ほど広汎であった。SEC には虚血の因子、IVH や SEH には出血の因子がより強く加わったと考えられる。経時的 US 検査から、SEC の中には SEH が完全に吸収された例があることが証明されたが、一方、US で SEH の所見がなく、SEC を残す例があることもわかった。以上のことから脳室上衣下胚層の壊死、出血、脳室内破綻という機転が考えられる。超音波ドップラー血流計による脳循環動態の変動についても検討中である。



## 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



### 研究目的

脳室上衣下出血(SEH)および脳室内出血(IVH)の成因はいまだ不明であるが、多数の要因があげられている。まず、素因として、脳室上衣下胚層が残存し、ここでは血管壁がうすく、血管周囲にダリア突起が少なく、細胞間の空隙が多く、基質が粗である。さらに、血管構築上も特異な部位にあり、脳室上衣下胚層は主要循環の外にある。また、動脈の末端で動脈境界領域にもなっている。終末静脈には脳室上衣下胚層の小さい静脈が直接還流しており、動静脈内血流増加やうっ滞で、胚層内血管内圧は上昇しやすく、血液は容易に胚層血管内へプールされると考えられる。現在、脳血流増加あるいは変動が注目されている。また、未熟児疾患の治療の進歩、とくにNICUでの積極的な治療によってもIVHの発生機転は複雑化している。

一方、頭部のcomputed tomography(CT)や超音波断層法(US)でIVHやSEHが診断されるようになり、出血の進行や脳室拡大の経過が容易に追跡できる。

本報告では、IVH、SEH および脳室上衣下嚢胞(SEC)の病態と関連性を明らかにするために、未熟児出生乳幼児剖検例を病理学的に検索した。さらに、生存中に超音波がとられたSEHとSECの生存中USと脳病理所見から脳室上衣下胚層病変の発生機転を検討した。