

## 未熟児の脳室内・周囲出血の脳合併症

(分担研究： 新生児の頭蓋内出血に関する研究)

高 嶋 幸 男,\* 安 藤 幸 典\*\*

### 要 約

脳室内出血の予後は頭蓋内合併症の部位と程度によるため、二週間以上生存した未熟児の66剖検例について、脳合併症を出血の進行別に検討した。脳室内出血例には脳室周囲白質軟化、橋核鉤状回壊死およびオリブ核小脳障害が各々48, 34および20%にみられた。それらの合併症は脳室内出血と異なった発生機転で生じるが、脳低酸素症や脳低灌流などの共通の要因も考えられる。脳室内出血の生存例では剖検例ほどに高頻度ではないにしても、合併症は種々の程度に存在し、臨床的には大脳白質、脳幹あるいは小脳の機能障害を生じやすいであろうと考えられる。

見出し語： 未熟児，脳室内出血，脳室周囲白質軟化，神経細胞壊死

極小未熟児に多い脳室内・脳室周囲出血の予後は不良のことが多く、出血の程度や部位、あるいは他の頭蓋内合併症の有無によって異なる。脳病変の組織反応が十分生じてはん痕化が進む生後2週間以上、6カ月以内に剖検された早期産児について、脳室内・脳室周囲出血の合併脳病変の検討を行ってみた。

### 対象・方法

生後2週間以上生存し、6カ月以下に種々の原因で死亡した早期産児のうち、脳室上衣下嚢胞あるいは脳室周囲出血を有する66例を神経病理学的に検討し、出血の進行に従って、5群に分類した。すなわち、脳室上衣下嚢胞のみ16例、古い脳室上衣下出血のみ19例、古い脳室内出血12例、出血後水頭症を伴う脳室内出血8例および古い大脳白質出血を伴う脳室内出血11例である。脳室周囲出血を伴わない早期産児20例を対照として用いた。

剖検時年齢、在胎週数、および出生体重には各群とも有意差はないが、Apgar scoreは対照群より脳室周囲出血の各群で低かった(表1)。また、死因となりえる主要病理診断には、各群とも慢性肺疾患や腸管穿孔が多く、有意の差は認められなかった。

### 結 果

各群にみられる脳病変は、表2のように、脳実質出血、白質軟化および神経細胞障害であった。古い脳実質出血は脳室周囲出血の程度とともに増加した。しかし、白質軟化は各群に高頻度に見られた。また、神経細胞障害は対照群より脳室周囲出血の各群に多かった。

脳実質出血、白質軟化および神経細胞障害の出現部位を考慮して詳しくみると、表3のように、脳実質出血は大脳白質および小脳皮質に出血性梗塞あるいは多発性出血として認められた。

\* 国立精神神経センター神経研究所

\*\* 鳥取大学脳研神経小児科

脳室周囲出血の各群における白質軟化の頻度は高く、50～60%であり、とくに大脳白質出血を伴う群ではもっとも高頻度であった。これに対し、対照群では35%であったが、各群の間には有意差はなかった。そして、この白質軟化は主に脳室周囲性白質軟化であり、その頻度は出血群で42～50%、対照群では20%であった。

神経細胞障害は脳室周囲出血の各群では30～80%で、出血後水頭症あるいは白質出血を伴う群でとくに高頻度であったが、対照群では10%であった。神経細胞障害の主な部位は基底核、脳幹あるいは小脳であった。基底核神経細胞脱落の5例は脳梗塞または低酸素性虚血性脳障害を伴っていた。橋核および鉤状回に神経細胞核崩壊や脱落およびアストログリア増生を示す橋核鉤状回壊死は12例にみられた。また、オリブ核小脳障害は14例にみられた。橋核鉤状回壊死とオリブ小脳変性の合併は6例にみられた。一方、神経細胞障害の70%に脳室周囲性白質軟化がみられた。

### 考 案

最近の極小未熟児の長期生存に伴い、神経病理学的検索では脳室周囲・脳室内出血例では高い。Skullerudら(1986)<sup>1)</sup>およびArmstrongら<sup>2)</sup>(1987)はそれぞれ脳室周囲出血を伴う早期産児の35%および75%に脳室周囲白質軟化を認めたという。我々の検索でも白質軟化は74%、脳室周囲白質軟化にかぎると、48%である。脳室内出血の成因は特異的な脳室上衣下胚層の血管脆弱性と脳血液灌流の増加と考えられ、一方、脳室周囲白質軟化の成因は大脳白質の血管未熟性と低灌流であると考えられているために、両病変の合併機転は正確には不明である。しかし、脳低灌流は脳室上衣下胚層に虚血を促し、脳室上衣下出血の前駆病態となるとも考えられ、逆に、脳室内出血による2次的脳血流変化は白質低灌流を誘発するかもしれない<sup>3-6)</sup>。

橋核鉤状回壊死は低酸素症、高酸素血症あるいは肺出血に伴って生じるという報告がある<sup>7-10)</sup>。

脳室内出血にも橋核鉤状回壊死はしばしば合併する。Skullerudら<sup>1)</sup>は脳室内出血の有無による橋核鉤状回壊死の頻度を比較し、橋核鉤状回壊死はそれぞれ40%と35%と同頻度に合併していたが、橋核鉤状回壊死と脳室周囲白質軟化を同時に合併する頻度は31%と10%と、脳室内出血例に多かったという。我々の脳室周囲出血例でも、鉤状回壊死20%をともなう橋核壊死34%がみられ、対照群より著明に高頻度である。

また、オリブ核小脳障害は小脳病変に伴ってみられ、オリブ核小脳繊維を介する2次的なオリブ核の変性と考えられる<sup>11)</sup>。橋核鉤状回壊死は脳室周囲出血例の20%にみられ、とくに、大脳白質出血を伴う群に多い。

このように、本研究によって、脳室内出血には白質軟化や神経細胞障害の頻度が高く、出血の頻度と非出血性病変とは関係深い。脳室内出血とその合併症とは互いに異なった発生病理を有するが、その発生には共有の要因があると考えられる。脳室内出血の後遺症はこれらの合併症によって決定される。脳室内出血の生存例では、合併病変も剖検例ほどではないにしても、種々の程度に存在し、大脳白質、脳幹あるいは小脳の機能障害が生じやすいと考えられる。

### 文 献

- 1) Skullerud K, Westre B (1976) Frequency and prognostic significance of germinal matrix hemorrhage, periventricular leukomalacia, and pontosubicular necrosis in preterm neonates. *Acta Neuropath.* 70: 256-261.
- 2) Armstrong D.L., Sauls, C.D., Goddard-Finegold, J. (1987) Neuropathologic findings in short-term survivors of intraventricular hemorrhage. *Am. J. Dis. Child.* 141:617-621.
- 3) Takashima, S., Armstrong, D., Becker, L. E. (1979) Old subependymal necrosis

- and hemorrhage in the prematurely born infants. *Brain Dev.* **4**:299-304.
- 4) Volpe, J.J. (1987) *Neurology of the Newborn*. Philadelphia. WB Saunders Co. pp: 311-325.
  - 5) Takashima, S., Tanaka, K. (1978): Development of cerebrovascular architecture and its relationship to periventricular leukomalacia. *Arch Neurol.* **35**:11-16.
  - 6) Takashima, S., Ando, Y., Mito, T., Yokota, K., Kondo, I., Iwao, H. (1984) Ultrasonography and brain pathology of periventricular hemorrhage and subependymal cyst in the preterm neonate. *Brain Dev.* **6**:311-316.
  - 7) Friede RL (1972) Pontosubicular lesions in perinatal anoxia. *Arch Pathol Lab Med* **94**:343-354.
  - 8) Ahdab-Barmada M, Moossy J, Painter M (1980) Pontosubicular necrosis and hyperoxemia. *Pediatrics* **66**:840-847.
  - 9) McAdams, A. J. (1967) Pulmonary hemorrhage in the newborn. *Am. J. Dis. Child* **113**:255-262.
  - 10) Mito T, Takashima S, Ando Y, Takeshita K: Pathogenesis of pontosubicular necrosis in neonates. *Acta Neonat Jap (Japanese)* **21**:829-835, 1985.
  - 11) Takashima S (1982) Olivocerebellar lesions in infants born prematurely. *Brain Dev.* **4**:361-366.

表 1.

Prematurely Born Infants

	Control N = 20	Subepend. cyst 16	Subepend. hemorrh. 19	IVH 12	IVH + hydroceph. 8	IVH + WMH 11
Age (weeks)	9.5 ±5.1	7.0 ±4.2	8.0 ±6.0	6.3 ±3.7	5.3 ±4.6	4.3 ±3.8
Gestational weeks	28.9 ±3.1	28.8 ±3.1	30.0 ±3.1	27.7 ±2.8	28.4 ±3.2	28.2 ±2.6
Birth weight	1089.1 ±430.0	1071.8 ±310.3	1167.3 ±363.7	1047.2 ±285.7	1177.5 ±406.0	1055.0 ±378.1
Apgar score 1 min.	4.6 ±2.5	3.4 ±1.4 <sup>x</sup>	3.0 ±2.1 <sup>x</sup>	2.0 ±1.1 <sup>xx</sup>	2.9 ±1.9 <sup>x</sup>	2.9 ±1.8 <sup>x</sup>

x: p<0.05, xx: p<0.01

表 2.

## Periventricular Hemorrhages and Other Lesions in the Brains of Prematurely Born Infants

	Control N = 20	Subepend. cyst 16	Subepend. hemorrh. 19	IVH 12	IVH + hydroceph. 8	IVH + WMH 11
Old hemorrhage	3 (15.0)	1 (6.3)	3 (15.8)	3 (25.0)	4 (50.0)	11 <sup>xx</sup> (100)
Leukomalacia	7 (35.0)	9 (56.3)	13 (68.4)	8 (66.6)	5 (62.5)	11 (100)
Neuronal damage	2 (10.0)	7 (43.8)	6 (31.6)	5 (41.7)	5 <sup>x</sup> (62.5)	9 <sup>xx</sup> (81.8)
Encephalitis	3 (15.0)	1 (6.3)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
No lesions	9 (45.0)	3 (18.8)	1 <sup>x</sup> (5.3)	2 (16.7)	1 (12.5)	2 (11.1)

x: p&lt;0.05, xx: p&lt;0.01

IVH; Intraventricular hemorrhage  
WMH; Cerebral white matter hemorrhage

表 3.

## Localization of Brain Lesions in the Prematurely Born Infants with Periventricular Hemorrhage

	Control N = 20	Subepend. cyst 16	Subepend. hemorrh. 19	IVH 12	IVH + hydroceph. 8	IVH + WMH 11
Old hemorrhage	3 (15.0)	1 (6.3)	3 (15.8)	3 (25.0)	4 (50.0)	11 (100)
White matter	0	0	1	1	0	11
Basal ganglia	0	0	0	0	0	1
Cerebellum	3	1	2	3	4	3
Leukomalacia	7 (35.0)	9 (56.3)	13 (68.4)	8 (66.6)	5 (62.5)	11 (100)
Periventricular	4	7	8	7	4	5
Diffuse	1	1	3	1	1	6
Subcortical	2	1	2	0	0	0
Neuronal damage	2 (10.0)	7 (43.8)	6 (31.6)	5 (41.7)	5 (62.5)	9 (81.8)
Basal ganglia	2	1	2	1	0	3
Hippocampus	0	3	1	2	3	4
Pontine nuclei	0	2	5	2	5	5
Olivary nuclei	0	4	0	3	2	5
Purkinje cells	0	2	0	3	2	4



## 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

脳室内出血の予後は頭蓋内合併症の部位と程度によるため、二週間以上生存した未熟児の66 剖検例について、脳合併症を出血の進行別に検討した。脳室内出血例には脳室周囲白質軟化、橋核鉤状回壊死およびオリブ核小脳障害が各々48,34 および 20%にみられた。それらの合併症は脳室内出血と異なった発生機転で生じるが、脳低酸素症や脳低灌流などの共通の要因も考えられる。脳室内出血の生存例では剖検例ほどに高頻度ではないにしても、合併症は種々の程度に存在し、臨床的には大脳白質、脳幹あるいは小脳の機能障害を生じやすいであろうと考えられる。