

脳室周囲白質軟化症(PVL)の成因と治療に関する研究

(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)

分担研究者：戸蒔 創

要約：脳室周囲白質軟化症(PVL)が、生存し得た極あるいは超低出生体重児に発症する脳性麻痺(CP)の主病変であるとされている。そこで、まず、PVLの診断基準に関して、画像判読の統一基準、白質の定量的評価の可能性を示し、PVL関連用語の定義案について検討した。次いで、PVLにおける超音波診断と病理学的診断の一致性につき検討を行い、良好な相関を得た。周産期におけるPVLの出生周囲の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を、また出生後の臨床的検討で、臍帯血BE、GI療法施行、低CO₂血症をリスク因子として抽出した。さらに、PVLのMRI画像所見と病変の進展度に相関のあることを示すとともに、その成因解明に向けて新生仔ラットの虚血傷害モデルにおいて脳内NO₂/NO₃測定系を確立した。

見出し語：脳性麻痺、脳室周囲白質軟化症、低出生体重児

緒言：近年の先進諸国の疫学調査並びにわが国における疫学的検討では、周産期医療、新生児医療の発展にも拘わらず、脳性麻痺(CP)の増加傾向が示されている。さらに、その内訳をみると、成熟児の脳性麻痺(CP)は低下しているものの、出生体重2000g未満、在胎32週未満の低出生体重児における脳性麻痺(CP)の発症増加がその原因であることがわかる。また、わが国の脳性麻痺(CP)の半数は2500g未満の低出生体重児であり、1500g未満の超低出生体重児の脳性麻痺(CP)発症例の65%が脳室周囲白質軟化症(PVL)を中心とするいわゆる虚血性疾患であることが判明している。

このように、脳室周囲白質軟化症(PVL)が、生存し得た極あるいは超低出生体重児に発症する脳性麻痺(CP)の主病変であることから、本研究班では、その実態を明らかにするとともに、成因として考えられる機序について検討し、本症の治療、予防に向けての一助とすることを目的とした。

研究方法：今年度は、以下の7項目につき、全体研究および各個研究を行った。

1 脳室周囲白質軟化症(PVL)の診断基準に関する研究

本症の発症頻度を正確に把握するためには、各施設間で一定の統一した定義、診断基準を用いる必要がある。又、現時点で本症の最も確実な証拠画像であるMRIにおいても、その判読過程には撮影条件など種々の要因があることと、判読医の個人差が少なからず存在していることから、本年度は、MRI画像の判読基準を統一する作業を開始した。本研究班の研究協力者全員が一同に会し、複数の症例のMRI所見の読影を試みた。さらに、戸蒔 創、藤本伸治、伴野辰雄は、汎用の画像処理ソフトNIH Image(version 1.56ppc)を用いて、白質病変の定量的評価を試みた。これには、MRI-T1およびT2強調画像における各スライスを、フィルムデジタイザー(PXS350)を用いて140dpi前後の解像度にてデジタル化し、光磁気ディスクに保存した。スケールキャリブレーションの後、白質を選択し、全脳との比率算出を試みた。

2 脳室周囲白質軟化症(PVL)の定義に関する研究

藤本伸治、戸蒔 創は、過去に経験した神経学的予後の判明しているPVL症例約50例よりのエコー、CT、MRIなどの画像所見、さらに病理所見を利用して、PVLを分類し、各種PVLに関連する用語について定義案を検討した。

3 脳室周囲白質軟化における超音波診断の病理学的評価

高嶋幸男、出口貴美子、喜田善和、浅沼勝美は、頭部超音波検査が反復施行された50新生児剖検例を対象として、頭部超音波検査による脳室周囲エコー域(PVE)の程度と、病理所見における脳室周囲白質軟化(PVL)との関連について比較検討した。

4 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
茨 聡は、出生周囲の発症危険因子を後方視的および前方視的に検討した。後方視的研究では、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超低出生体重児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、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。前方視的研究では、1993年1月～1

994年12月までに、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(severe VD&PD)に分類して検討した。

5 脳室周囲白質軟化症(PVL)におけるMRI所見と、周産期要因、神経学的予後との相関について

吉岡 博は、1988年以降に京都府立医科大学附属病院NICUに入院した在胎35週未満の早産児のうち、PVLと診断され修正月齢12まで経過観察しえた20例について、最も年長時に撮像されたMRI所見から、脳病変の拡がりによって3段階に分類し検討を加えた。

6 脳室周囲白質軟化症(PVL)の成因に関する臨床的検討

船戸正久、玉井 普は、脳室周囲白質軟化症の成因を検討する目的で15例のPVLと診断された症例(PVL群)を、在胎週数、出生体重、入院時期をマッチさせたコントロール15例に対し、出生前後ならびに生後72時間以内の臨床的諸因子について比較検討した。

7 新生仔ラットにおける脳内NO₂/NO₃測定-マイクロダイアリシス法を用いて

田角 勝は、7日齢のSprague-Dawley系雄新生仔ラットを用い、マイクロダイアリシスのプローブ(Eicom社製)をガイドを用いて線条体に挿入、固定し、リングル液を用い2μl/minで灌流する回路を作成した。透析サンプルを10分毎に回収し、オートインジェクター(AS-10)により直接、酸化窒素測定分析システム(ENO-10)にて解析した。また、パイロットスタディとして、5%の低酸素負荷を30分間行い、その変化を測定した。

研究成績：各項目につき、以下の成績を得た。

1 脳室周囲白質軟化症(PVL)の診断基準に関する研究

同一症例におけるMRI画像を複数の研究協力者で判読するにあたり、必ずしも全員一致した所見とはならないことが判明した。さらに、画像所見よりの白質の損傷程度の分類にも個人差があり、可能な限りの数値化の必要性が指摘された。その観点から、NIH Imageを用いた白質容量の定量化の試みが、下記に述べるいくつかの問題点が解決されるなら、きわめて高い将来性が確認された。ことに、MRI画像を利用して、スライスを数分割することで、部位別の定量化が可能であることが示唆された。ただし、問題点の中には、全脳と白質の面積測定の際のROIの設定の困難さ、成人脳と異なり、新生児脳での白質と灰白質との判別の困難さ、頭皮の情報混入の問題、などが含まれた。今年度の結果を基に、次年度には、これらの諸問題の解決に向けての検討をするとともに、多施設からの実際例での数値化を試みる予定である。

2 脳室周囲白質軟化症(PVL)の定義に関する研究

超音波診断学、レントゲン学、病理学より、PVLを以下の4つに分類し、PVL関連用語の定義案を検討した。

まず、超音波診断(頭部エコー検査)より、以下の2つに分類した。

(1) 脳室周囲高エコー域(periventricular echodensities:PVE)

PVE1度：脳室周囲の高エコー域が脈絡叢よりも輝度の低いもの
PVE2度：側脳室三角部白質に局限して脈絡叢と同等のエコー輝度を認めるもの。

PVE3度：同部位に脈絡叢よりも強いエコー輝度を認めるか、脈絡叢と同等のエコー輝度であるが三角部白質を越えて広がりをもつもの。

(2) cystic PVL(c-PVL)

頭部エコー検査で、脳室周囲の白質を主体に、径3mm以上の嚢胞を示すもの。多くの例で多発性に嚢胞を認める。c-PVLの予後は、嚢胞の認められる部位により異なるため、部位別表記を以下の如くとした。側脳室三角部周囲白質PVL(O)、側脳室体部周囲白質PVL(P)、側脳室前角周囲白質PVL(A)の3部位と、両側性PVL：両側に嚢胞が認められる例。片側性PVL：片側に嚢胞が認められる例。この他、対称性PVLか非対称性PVLかの区別についても記載することで、臨床像との相互関係がより明確になるものと思われた。

放射線学的には以下の用語とした。

(3) radiological PVL(r-PVL)

MRI検査で以下の条件を満たすもの(1)脳室周囲、特に三角部周囲の白質量の明かな減少。(2)三角部優位の脳室拡大と側脳室外側壁の不正な輪郭。(3)T2強調画像で三角部側方から体部側方にかけて高信号域を認める。CT検査で以下の条件を満たすものはr-PVLとする。(1)脳室周囲、特に三角部周囲の白質量の明かな減少。(2)三角部優位の脳室拡大と側脳室外側壁の不正な輪郭。

正確な診断のためには1歳6カ月(暦年齢)以降のMRI所見を見る必要があると思われた。

尚、除外疾患として以下の2つがある。(1)皮質下白質軟化症(SCL)：嚢胞の主体が皮質下白質にあるもの。(2)多嚢胞性脳軟化症(MCE)：脳室周囲だけでなく皮質あるいは皮質下まで広範な嚢胞を認めるもの。

病理学的には以下の用語とした。

(4) pathological PVL(p-PVL)

病理学的にPVLと診断されるもの。

これらのPVL関連用語の統一を図ることで、多施設間での較差を無くした形で評価が可能となり、本症に対する全体像の把握がより容易となるものと思われる。次年度には、これらの定義案を用いて、実際に多施設での症例を分類し、さらに詳細に検討することで、本研究班としての定義の確定作業を行うものとする。

3 脳室周囲白質軟化における超音波診断の病理学的評価

頭部超音波検査による脳室周囲エコー域(PVE)の程度と、病理所見における脳室周囲白質軟化(PVL)との関連について比較検討した結果、PVLはPVEの強さと関連があり、PVE1度では27.8%に、PVE2度で41.7%に、PVE3度で87.5%に認められた。PVEの程度が強いほど白質軟化の程度も強く、組織海綿状化が強い傾向がみられた。又、PVE3度群では種々の型のPVLがみられ、白質出血も半数に合併していた。このことから、PVEの定義を基準化することで、病理学的所見の予測が可能になることが示され、次年度では、より詳細な検討が期待される。

4 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
出生周囲の発症危険因子を後方視的および前方視的に検討した結果、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。胎児の心拍出力は心拍数に依存しており、徐脈時には、胎児の脳は低灌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、病変ゆえに生じる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。

次年度は、これらの結果を、多施設での症例に当てはめて検討すると共に、発症危険因子の除去方法についての検討に入る。

5 脳室周囲白質軟化症(PVL)におけるMRI所見と、周産期要因、神経学的予後との関連について

PVLと診断された20例について、MRI所見から、脳病変の拡がりを、F(Focal)群、W(Widespread)群、D(Diffuse)群、の3群に分けて検討したところ、体部から三角部の脳室拡大を認めるがW群には分類されないFW群、一部で皮質下までの進展を認めるがD群には分類されないWD群など分類が困難なものが認められた。そこで、分類方法を変えた検討した所、表の如く、その特徴が顕著となった。

	I群(F+W)	II群(W)	III群(WD+D)
エコー診断	67%	33%	0%
かたまり(斑状)	100%	22%	0%
てんかん	0%	22%	40%

これらの所見より、MRI所見から病変の進展度が大いほど予後は不良であること、病変が広範であるほど神経学的後遺症は重篤であることが判明した。以上より、予後との関連で、各種の画像所見を分類す

るには、新しい概念が必要で、次年度には、この分類での他施設での症例の検討をもって検証する必要があると思われた。

6 脳室周囲白質軟化症(PVL)の成因に関する臨床的検討

出生前後ならびに生後72時間以内の臨床的諸因子について比較検討した結果、出生前後の諸因子の中で統計学的に有意な所見は(PVL群vsコントロール群)、臍帯血BE(-7.7±4.4vs.-1.6±3.3)(p<0.01)のみで、出生後72時間までの因子としては、最大血清K値(6.9±1.1vs.5.4±0.7)(p<0.01)、GI療法施行例(6/9vs.1/9)(p<0.01)に有意な差がみられた。一部で報告がある、最低CO₂(17.3±4.1vs.20.3±3.1)(p<0.1)に関しては有意な差を認めなかった。そこで、PaCO₂≤25mmHgの面積を積分して検討したところ、PVL群で低CO₂血症の傾向(p<0.01)がみられた。

これらの結果のうち、低CO₂血症に関しては、ある程度その予防が可能であるだけに注目された。次年度には、これらの結果を踏まえて、さらに詳細な危険因子の検討を行う必要がある。

7 新生仔ラットにおける脳内NO₂/NO₃測定—マイクロダイアリシス法を用いて

マイクロダイアリシス法による回路を作成し、酸化窒素測定分析システム(ENO-10)にて解析した結果、in vitroでのプローブからのNO₂の回収率は約33%で、in vivoで新生仔ラット線条体のNO₂/NO₃測定は同一個体では安定していると判明した。灌流液中のNO₂は10-20pmol/20μl perfusate, NO₃は15-40pmol/20μl perfusateで、本システムが本研究に有用なことが示された。さらに、5%低酸素負荷を30分間施行した所、負荷中、負荷後もNO₂/NO₃に僅かな増加を認めたのみであった。以上の結果から、本症における病態としての虚血モデル、さらには一酸化窒素の関与の検討が可能になることが示された。次年度においては、より病態に近づいた負荷モデルを作成し、検討する必要があると思われた。

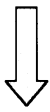
考察：今年度の研究で検討したMRI画像上での定量的解析法を基に、統一した基準で、まず、わが国における代表施設を中心として、脳室周囲白質軟化症(PVL)発症の正確な疫学的調査を施行し、その実態を把握する必要がある。さらに、将来、何らかの治療、予防としての対策を実施した場合の評価を可能にすべく、本症の診断基準を確定する必要がある。又、同時に、虚血性疾患としての脳室周囲白質軟化症(PVL)の成因に関する各個研究を進め、本症の本態に迫るべく検討を重ねる必要があると思われた。今後、上記の代表的施設において、提示された具体的な予防対策を検討の上実施し、上記の診断基準に基づいてその効果を評価する予定である。

結論：

1. PVLの診断基準に関して、画像判読の統一基準、白質の定量的評価の可能性を示し、PVL関連用語の定義案について検討した。
2. PVLにおける超音波診断と病理的診断の一致性につき検討を行い、良好な相関を得た。
3. 周産期におけるPVLの出生周囲の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を、また出生後の臨床的検討で、臍帯血BE、GI療法施行、低CO₂血症をリスク因子として抽出した。
4. PVLのMRI画像所見と病変の進展度に相関のあることを示した。
5. PVLの成因解明に向けて新生仔ラットの虚血傷害モデルにおいて脳内NO₂/NO₃測定系を確立した。
6. 今後、具体的な予防対策を検討の上実施し、その効果を評価する予定である。

参考文献

- 1) Fujimoto S, Togari H, et al: Cerebral palsy of cystic periventricular leukomalacia in low-birth-weight infants. Acta Paediatr 83:397-401,1994.
- 2) 橋本和広: 脳室周囲白質軟化の診断と病態。脳と発達, 27(Suppl):S92, 1995.
- 3) 茨 聡, 池ノ上 克, 鮫島 浩, 松田義雄, 蔵屋一枝, 丸山有子, 平野隆博, 浅野 仁, 丸山英樹, 波多江正紀: 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。日産婦誌, 47:1197-1204,1995.
- 4) Shintani F et al.: Measurement by in vivo brain microdialysis of nitric oxide release in the rat cerebellum, J Psychiatr Neurosci, 19: 217-221,1994.



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:脳室周囲白質軟化症(PVL)が、生存し得た極あるいは超低出生体重児に発症する脳性麻痺(CP)の主病変であるとされている。そこで、まず、PVL の診断基準に関して、画像判読の統一基準、白質の定量的評価の可能性を示し、PVL 関連用語の定義案について検討した。次いで、PVL における超音波診断と病理的診断の一致性につき検討を行い、良好な相関を得た。周産期における PVL の出生周辺の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を、また出生後の臨床的検討で、臍帯血 BE、GI 療法施行、低 CO₂ 血症をリスク因子として抽出した。さらに、PVL の MR 画像所見と病変の進展度に相関のあることを示すとともに、その成因解明に向けて新生仔ラットの虚血傷害モデルにおいて脳内 NO₂/NO₃ 測定系を確立した。