

## 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：戸苺 創

要約：全体研究として、全国の主要なNICU施設（166施設）に対して脳室周囲白質軟化症(PVL)のアンケート調査を実施した。1993年と1994年出生例で見ると33週未満の低出生体重児におけるPVLの頻度はエコーで4.9%、MRIで7.7%であり、約2/3はエコーで診断され、残りの約1/3がMRIで診断されていた。エコー診断でみると、1990年と1991年出生例で4.8%から1993年と1994年で4.9%へ、同様にCT/MRI検査で7.9%から9.1%と不変もしくはやや増加傾向であった。個別研究成果として、側脳室最大径/大脳横径比(V/B ratio)の測定によりPVLの予後判定が可能なること、PVLにおけるWest症候群の発症に上部脳幹が関与していること、低CO<sub>2</sub>血症の関与、無呼吸発作がPVLの原因ではなく合併症である可能性の示唆、PVL局所におけるNMDA受容体、NOS活性の関与の示唆、等が挙げられる。

見出し語：脳室周囲白質軟化症、PVL、脳性麻痺、虚血障害

緒言：近年の周産期医療、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未満の極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6項目につき、全体研究および各個研究を行った。

### (1) PVLに関する全国アンケート調査(全体研究)

戸苺 創、藤本伸治は、新生児医療連絡会の会員の属する全国の165のNICU施設にアンケートを送付し、96施設(58.2%)から回答を得た。アンケートには厚生省研究班のPVLの定義を添付した。また、小児のリハビリテーションを行っている77施設にアンケートを送付し36施設(46.8%)から回答を得た。

### (2) 脳室周囲白質軟化症におけるMRI分類法についての検討

吉岡 博は、1988年以降に京都府立医科大学付属病院NICUに入院した在胎35週未満の早産児で、修正月齢12まで経過観察しえた287例のうちPVLと診断された20例を対象とした。PVLの診断基準は1)入院中の頭部超音波検査上脳室周囲にcystをみとめたもの、MRI上、2)脳室周囲にcystを認めたもの、3)脳室壁の不整像を伴う脳室拡大を認めたもの、4)T2強調像で脳室周囲に高信号域(PVH)を認めたもの、の上記1)~4)のいずれかを満たすものとした。このうち生後7か月以降の最も年長時に撮像されたMRIから脳室周囲の少なくとも一部で正常構造が保たれているI群(6例)、脳室周囲全般に病変がみられるが、皮質下には進展していないII群(9例)、少なくとも一部において皮質下への進展がみられるIII群(5例)の3群に分類し、修正2歳時での神経学的予後について検討した。また更に、脳室前角部、体部、後角部の3か所において長谷川ら<sup>2)</sup>の方法により、V/B ratioを計測し、この値の各群間での差、および予後との関連性について検討した。なおV/B ratioの正常値は出生体重1000g以上で正常発達を示した児の修正1歳時の値(n=58)<sup>2)</sup>を用いた。

### (3) 脳室周囲白質軟化症の病理と成因に関する検討

高嶋幸男、小沢 浩、橋本和広、出口貴美子は、修正5カ月~2歳までの1.PVLにWest症候群を合併した5例(West群)、2.PVLにWest症候群を伴わなかった11例(Non-West群)、3.対照6例(C群)を対象として、West症候群発症例とPVLとの関係を検討した。PVLは、側脳室周囲、特に後角周囲の白質のvolume低下、T2またはFLAIRで白質のintensityの増加、側脳室の壁が不整であるものとした。画像解析は、画像解析装置(オリンパスSP500)を用い、AxialのT1強調画像にて、10mmスライスでEvans比、後角比、Cella media index・第三脳室横径・中脳(下丘部)と橋上部および延髄下部の面積を測定し、3群を検討した。在胎週数、出生体重と年齢

を比較し有意差がないことを確認した。また、West群とNon-West群の髄鞘化の分布と程度も検討した。Evans比は、前角の最大径を大脳の横径で割ったもの、後角比は後角の最大径を大脳の横径で割ったもの、Cella media indexは、cella mediaの距離を同じ面の横径で割ったものとした。

### (4) 脳室周囲白質軟化症(PVL)と低CO<sub>2</sub>血症の検討

船戸正久、玉井 普、藤波桂、八木明子、三宅和佳子、梶原三佳、高橋章仁、山倉慎二は、過去11年間に関連6施設に入院した34週以下の早産児の内、MRIまたは頭部エコー検査で診断したPVL症例63例について後方視的に調査を行った。PVLと周産期危険因子(出生前：多胎、母体出血、胎児モニタの異常、出生後：PaCO<sub>2</sub>値25mmHg以下の低CO<sub>2</sub>血症、収縮期30mmHg以下の低血圧、治療を要した動脈管閉存症PDA、6.0mEq/l以上の高K血症など)の関係について、特に低CO<sub>2</sub>血症に注目し他の因子と比較してその頻度や経過などを検討した。又、どのような因子が低CO<sub>2</sub>血症と関係するのかも検討した。さらにこれらの危険因子の内、どれがPVLの誘因として最も重要であると主治医が考えたかも調査した。

### (5) 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、浅野 仁、丸山英樹、前田貴嗣、河野哲志は、1993年1月~1994年12月までに、鹿児島市立周産期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(severe VD&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。cystic PVL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。

なお、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、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。

### (6) NMDA負荷時の新生仔ラット線条体の興奮性アミノ酸および酸化窒素動態

田角 勝は、7および14日齢のSprague-Dawley系新生仔ラットを対象として、マイクロダイアリシスはハロタン麻酔下でプローブ挿入のためのガイドを固定し、プローブ(直管型、直径0.22mm、膜長2mm、Eicom社製)を線条体外側部に挿入・固定した。なお実験終了後に挿入部位が線条体であることを確認した。灌流はリンゲル液で2μl/minの灌流速度で行った。サンプル回収は約2時間の回復期をおいた後、自由行動状態で行った。また実験をヒーター上で行うことにより直腸温、脳温を37°C前後に保った。コントロール群は負荷を行わず約5時間の変化を検討した。NMDA負荷群としてNMDAの負荷は灌流液に1mmol入れ、pHを7.2~7.4にあわせ40分間行った。またNOS阻害剤であるNG-nitro-L-arginine-methyl ester(1-NAME)3mg/kgをNMDA負荷1時間前に投与し、同様のNMDA負荷を行った。透析サンプルは10分毎に酸化窒素測定分析システム(ENO-10, Eicom社製)

に注入しNO代謝産物であるNO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>を測定した。また興奮性アミノ酸はサンプルを回収した後、HPLC蛍光測定システムにより測定した。

研究成績：

(1) PVLに関する全国アンケート調査  
NICU施設に対するアンケート成績(対象は在胎33週未満の低出生体重児)では、現在ルチーンの頭部エコー検査は在胎33週未満の低出生体重児全例もしくはほぼ全例に行っている施設は、78/88(88.6%)であった。PVE(periventricular echogenicity)の診断について；Grade分類を行っている：30、有無のみ評価：55、行っていない：4であった。現在行っている予防法としては、低炭酸ガス血症の予防：37、血圧の維持：31、無呼吸発作のコントロール：8、minimal handling：3、PaO<sub>2</sub>の管理：3、娩出時期の検討：2、動脈管の早期閉鎖：2、フェノバル投与：2、その他：9であった。しかし、予防法は特にないと回答が多かった。治療法として行っていることに関しては、早期のハビリテーション：7ほとんどの施設で治療法なしとの回答であった。PVLの診断を告げる時期に関しては、入院中35、退院時19、MRI/CT診断時25、脳性麻痺が明らかになったとき8、ケースバイケース5であった。

次いで、PVLの診断のために在胎週数33週未満の低出生体重児で頭部エコー検査、頭部CTまたはMRIをほぼルチーンで行っている施設のみについて在胎週数別に疫学的調査を行った。われわれが検査を最終診断として不適切な時期に行っていると判断した施設は除外した。出生年別に93と94年に出生した児と90と91年に出生した児に分けて調査した。分母は新生児期死亡例を除いた入院例とした。93と94年出生例で見るとPVLの頻度はエコーで4.9%、MRIで7.7%であり、約2/3はエコーで診断され、残りの約1/3がMRIで診断されている。在胎週数別の頻度では24~29週でピークを認める。正確にPVLの頻度を比較するため90年からエコー検査、CT/MRIをルチーンで行っている施設での頻度をみると、エコー診断で90と91年出生例で4.8%から93と94年で4.9%、同様にCT/MRI検査で7.9%から9.1%と不変もしくはやや増加傾向であった。また、施設間の頻度の比較では、0%から50%までの大きな差が見られた。脳性麻痺(CP)症例のうちPVLの占める頻度は、90-91年出生例で62.6%、93-94年出生例で62.9%と、変化は見られていない。

リハビリ施設へのアンケートでは8施設が、通院および入所中のCP例での原因検索が可能であった。8施設での合計した出生年別のCP例中のPVLの頻度の推移を見ると年次ごとにほぼ着実に増加し、93年出生例では50%近くに達していた。

また、他のCP例と比較してPVL例での特徴についての質問には、痙性両麻痺が多い(5)、身体の障害に比して知能障害が軽い(4)、てんかんの合併が比較的少ない(3)などが挙げられた。

(2) 脳室周囲白質軟化症におけるMRI分類法についての検討  
修正2歳時までに神経学的に正常と診断されたものはI群4例、II群1例の計5例で、他の15例はいずれも痙性両麻痺、もしくは四肢麻痺と診断された。また修正2歳時につまみ立ちが可能であったものは、I群では6例全例(100%)、II群では4例(44%)、III群では1例(20%)であった。V/B ratio(%)は前角部で32±5、33.2±2.8、38.0±4.2、44±8.9(それぞれ正常値、I群、II群、III群を示す。)と、体部で28±6、32.8±1.6、38.0±5.4、46.2±5.8、後角部で49±5、46.8±6.7、55.0±2.8、60.8±5.9であった。正常値と比較して、I群とはいずれの部位においても有意差を認めなかったが、II群とは体部\*\*、後角部\*\*\*において、III群とは前角部\*、体部\*\*\*、後角部\*\*\*の全ての部位において有意差を認めた。また前角部のI,II群\*、I,III群\*間で、体部のI,III群\*\*、II,III群\*間で、後角部のI,II群\*\*、I,III群\*\*、II,III群\*間で有意差を認めた(\*:p<0.05、\*\*:p<0.01、\*\*\*:p<0.001)。V/B ratioと予後との関係について検討してみると、正常と診断された5例のほとんどは各部位で正常値の平均から+1SD以内であったが、脳性麻痺例の多くは、より高値を示す傾向がみられた。そこで各部位での正常平均値+1SD(前角部37、体部34、後角部54)を基準値としてみると、正常例5例のうち基準値未満のものは5例、4例、4例、脳性麻痺例15例のうち基準値以上のものは8例、13例、12例であった。つまり脳室拡大の定量的な基準にこの値を用いた場合、脳室拡大を認めるもののうち脳性麻痺例が占める割合(陽性予測値)、脳室拡大を認めないもののうち正常例が占める割合(陰性予測値)は前角部ではそれぞれ8/8例(100%)、5/12例(42%)、体部では13/14例(93%)、4/6例(67%)、後角部では12/13例(92%)、4/7例(57%)であった。

(3) 脳室周囲白質軟化症の病理と成因に関する検討  
West群の大脳のMRIでは、白質のvolumeが全体的に低下し、T2、FLAIR法で白質のintensityが増加し、側脳室の壁が不整になっていた。また、髄鞘化は前頭葉では年齢相当の部位には達しておらず、遅れていた。Non-West群の大脳のMRIでは、白質のvolumeが低下し、T

2、FLAIR法で白質のintensityが増加し、側脳室の壁が不整になっていたが、West群よりは側脳室の拡大は軽度であった。なお、髄鞘化の分布は年齢相当であった。West群の中脳、橋と延髄のMRIでは、中脳・橋は全体的に萎縮し、面積の計測でも有意に小さく認められた。Non-West群の中脳、橋と延髄のMRIでは、中脳と橋は正常で計測でも萎縮はみられなかった。大脳のEvans比、後角比およびCella media indexではWest群がもっとも大きく、Non-West群、Control群の順であり、第III脳室横径はWest群で拡大して認められた。中脳(下丘面)と橋上部および延髄下部の面積を3群で比較すると、中脳と橋は、West群で有意に小さく、Non-West群とC群では有意差はなかった。また、髄鞘化は、West群で全例に、Non-West群で11例中2例に遅れていた。

(4) 脳室周囲白質軟化症(PVL)と低CO<sub>2</sub>血症の検討  
対象の平均在胎週数は28.5±2.3週、平均出生体重は1267±432gであった。週数では、25週4例、26週11例、27週12例、28週5例、29週13例、30週3例、31週7例、32週4例、33週4例と26-29週が全体の65%を占めた。出生体重では750g未満4例、750-999g15例、1000g-1249g17例、1250-1499g10例、1500-1999g11例、2000-2499g6例と750-1249gが51%を占めた。背景因子としては、在胎28未満(43%)、超低出生体重児(30%)、男児(67%)、院外出生(19%)、アプガースコア3点以下(1分)(21%)、(5分)(1%)、RDS2度以上(57%)、人工換気7日以上(59%)、人工換気14日以上(52%)、出生前因子：母体出血(32%)、多胎(17%)、胎児モニター異常(17%)、出生後因子：高K血症(38%)、PDA(27%)、低血圧(25%)であった。低CO<sub>2</sub>血症の検討では、生後7日以内に一回でも認められたものは63例中50例(79%)、2回以上の低CO<sub>2</sub>血症は生後3日以内31例(49%)、7日以内37例(64%)、また低CO<sub>2</sub>血症の時間的経過を積分したCO<sub>2</sub> Indexが200以上となったのは61例中26例(43%)と低CO<sub>2</sub>血症が高率に認められた。低CO<sub>2</sub>血症の合併と関係する因子の検討では、CO<sub>2</sub> Indexが200以上(N=26)と200未満(N=35)の2群に分けて検討した。Index 200以上の群では、平均在胎週数28.4週、平均出生体重1188g、平均人工換気日数20.8日、母体出血42%、多胎27%、一方Index 200未満の群ではそれぞれ28.4週、130.6g、30.8日、23%、11%と、CO<sub>2</sub> Index 200以上群で出生時体重の小さい例および母体合併症に多い傾向にあったが有意の相関はなかった。(4)最後に主治医の印象を中心にPVLの主な誘因を調査すると、出生前因子が大きく作用したと考えられる症例は19例(30%) (多胎10例、母体出血例7例、胎児モニターの異常1例、胎児水腫1例)、出生後因子が作用したと考えられる例は26例(41%) (低CO<sub>2</sub>血症15例、無呼吸発作3例、PPHN3例、低血圧2例、動脈管閉存症1例、その他2例)、誘因が不明なもの18例(29%)との回答であった。このように主治医の判断でも、PVLの誘因として低CO<sub>2</sub>血症の占める率が出生後因子の58%と最も高く、次いで多胎(出生前因子の53%)、母体出血(出生前の37%)の順であった。

(5) 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

各発症危険因子についてのPVL群およびnon-PVL群の比較は以下の如くであった。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±23日)、新生児経過中の最低pCO<sub>2</sub>(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。

次いで、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。また、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。

(6) NMDA負荷時の新生仔ラット線条体の興奮性アミノ酸および一酸化窒素動態

7日齢(n=11)および14日齢ラット(n=5)のコントロール群のアスパラギン酸の基礎値は7日齢と14日齢で各々3.10±0.17(平均±標準誤差)pmol/30μl perfusate、4.79±0.40pmol/30μl perfusate、グルタミン酸は8.62±0.45pmol/30μl perfusate、17.24±1.12pmol/30μl perfusateと14日齢において高値を示した。これら細胞外液中興奮

性アミノ酸は5時間の経過中に大きな変化を認めなかった。コントロール群におけるNO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> (n=5)はNO<sub>2</sub>が0-5pmol/20μl perfusate, NO<sub>3</sub>は20-30pmol/20μl perfusateであった。経過中NO<sub>2</sub>はやや低下傾向、NO<sub>3</sub>は3-4時間後より増加傾向がみられ、その傾向は14日齢において強かった。NMDA負荷群の7日齢 (n=7) および14日齢 (n=7) の興奮性アミノ酸はNMDA投与により負荷前に比較し2倍程度の増加を示し、負荷終了後も増加傾向が残った。NMDA負荷群のNO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>は7日齢 (n=3)で負荷中に一過性に軽度増加し、NO<sub>3</sub>は負荷終了後に軽度ではあるが徐々に増加した。14日齢 (n=3)では負荷中に軽度増加し、負荷終了後また増加するという2相性の変化を示し5時間後には平均で120pmol/20μl perfusateとなった。1-NAME (3mg/kg)を負荷1時間前に投与するといずれの群 (7日齢:n=3, 14日齢:n=4)においてもNMDA負荷によるNO<sub>3</sub>の増加は抑制され、負荷前値も下まわった。

考察: 全体研究としてのアンケート調査結果からは、大多数の施設でPVL診断のためルチーンの頭部エコー検査を行い、PVEの評価も約1/3の施設では詳細に行っており、PVLへの関心の高さがうかがえる。予防法としては低炭酸ガス血症と低血圧の予防は一般的になってきたが、予防法はないとの回答が多く、いまだにPVL予防について決め手がない現状である。93と94年出生例で見るとPVLの頻度はエコーで4.9%、CT/MRIで7.7%であり、約2/3はエコーで診断され、残りの約1/3がCT/MRIで診断されている。正確にPVLの頻度を比較するため90年からエコー検査、CT/MRIをルチーンで行っている施設での頻度をみると、エコー診断で90と91年出生例で4.8%から93と94年で4.9%、同様にCT/MRI検査で7.9%から9.1%と不変もしくはやや増加傾向であった。これらの数字は以前我々が関連施設で行ったエコー診断の数値ともほぼ一致している1)。また施設間のPVL頻度のばらつきをみると0% (0/100; CP1例は他の原因) から50% (12/24; そのうちCPは10例)までみられた。このことはケアの仕方によってPVLの頻度が変動することを示しており、今後の課題である。一方、PVLの診断については各施設間にある程度の差がみられるものと思われ、実際の頻度はここに挙げた数字より若干高いと考えられる。しかし、PVLの頻度に関する調査はPVL診断の目的でルチーンのエコーまたはCT/MRI (大多数はMRI検査)を行っている施設に限って行ったため、データはかなり信頼性が高いと考えられ、今後の臨床研究の基礎データとして十分活用できるものと思われる。リハビリ施設へのアンケートで全CP例中のPVLの占める割合に推移を見ると、年次ごとにほぼ着実に増加し93年出生例では50%近くに達しており、脳障害の予防のためにはPVLに対する対策が非常に重要と考えられる。

後期MRIを3段階に分類することにより病変の進展度が大きいほど予後は不良である傾向が判明した。しかし本分類法の基準は客観性に乏しく、判定に苦慮する例も存在することから、今回、V/B ratioを用いて再評価を試みた。正常V/B ratio値と比較して、I群では有意差を認めなかったが、II, III群では明らかに高値を示し、特に体部、後角部では各群間でも差がみられたことから当初の分類法は脳室拡大の程度を概ね反映しているものと考えられた。またV/B ratioは、脳性麻痺例ほど高値を示す傾向がみられ、脳室拡大の基準値として正常平均値+1SDを用いれば大まかな予後判定が可能と考えられた。このうち特に体部においては陽性予測値93%、陰性予測値67%と共に高値で、予後判定に最も有用であると考えられた。

West症候群を合併している例では、画像上PVLの程度が重症であったが、それに加え、第三脳室の横径、中脳下丘面と橋上部の面積が小さいことが分かった。また、今回のPVLにWest症候群を合併している例でも中脳下丘面と橋上部の面積が小さかったことから上部脳幹の関与が考えられる。このWest症候群の合併がPVLの原因によるか、広範な白質軟化の程度によるかは不明であるが、白質軟化が広範なものに生じやすいことは確かであり、大脳皮質あるいは皮質下線維の障害が関与している可能性がある。

近年PVLと低CO<sub>2</sub>血症との関係が注目されており、前方視的な検討でもその重要性が報告されている。今回の調査でも低CO<sub>2</sub>血症は多くのPVL症例で認められており、その重要性を再認識することができた。また主治医の判断でも、PVLの誘因として低CO<sub>2</sub>血症、次いで多胎、母体出血が重要なPVLの三大因子として認識されていることが確認できた。しかし、どのような症例に低CO<sub>2</sub>血症が見られるかについてはさらなる検討の余地を残した。

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の原因の可能性もある。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。新生仔ラットにおけるマイクロダイアリシス法による実験で1mmolのNMDA投与により興奮性アミノ酸は増加したが、日齢による変化は少なかった。NMDAを直接脳内に投与した実験では7日齢がもつとも脳障害を起こしやすい時期と考えられているが、この障害と細胞外液中の細胞外液中興奮性アミノ酸の量とは必ずしも一致していなかった。またNMDA投与によりNO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>の細胞外液中濃度の増加が起こったが、この増加はNOS阻害剤である1-NAMEにより抑制されることによりNOS由来であると考えられた。そしてNO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>の変化は14日齢が大きく、14日齢において神経障害が少ない報告3)を考えれば、NMDAによる神経障害はNOの毒性によるものとは考えにくく、NOが神経障害に対して防衛的に働いていることを示す可能性が示唆された。

#### 結論:

- 1 PVLに関する全国アンケート調査を実施し、その実態が把握された。33週未満の低出生体重児におけるPVLの頻度はエコーで4.9%、MRIで7.7%であり、約2/3はエコーで診断され、残りの約1/3がMRIで診断されていた。
- 2 脳室拡大の定量的な評価法として、側脳室最大径/大脳横径比 (V/B ratio) が有用で、大まかな予後判定が可能なることが示された。
- 3 PVLにおけるWest症候群の発症に上部脳幹が関与していることが示された。
- 4 PVL発症の危険因子として、低CO<sub>2</sub>血症、多胎、母体出血が重要であることが示された。
- 5 無呼吸発作は、PVLの発症因子ではなく、その合併症である可能性が示唆された。
- 6 新生仔ラットを用いた検討から、PVLの局所で発生している病態にNMDA受容体やNOS活性等が関与していることが示された。

#### 参考文献:

- 1) 藤本伸治, 戸荻創, 他. 極小低出生体重児の脳障害に関する前方視的研究—出血性病変と虚血性病変の頻度について—, 日児誌, 96:1911-1917, 1992
- 2) 長谷川功, 角能尚子, 河瀬昌司, 他: 新生児頭部磁気共鳴画像の有用性に関する検討. 京府医大誌103(11):1225-36, 1994.
- 3) 高嶋幸男, 出口貴美子, 荒井康裕, 喜田善和, 橋本和広, 竹内豊, 浅沼勝美: 脳室周囲白質軟化 (PVL) の発症機序. 日本低出生体重児新生児学会雑誌 8:21-25, 1996.
- 4) Deguchi K, Mizuguchi M, Takashima S: Immunohistochemical expression of tumor necrosis factor  $\alpha$  in neonatal leukomalacia. *Pediatr Neurol* 14:13-16, 1996.
- 5) Deguchi K, Oguchi K, Takashima S: Characteristic neuropathology of periventricular leukomalacia in extremely low birth weight infants. *Pediatr Neurol*, in press.
- 6) S Fujimoto et al: Hypocarbica and cystic periventricular leucomalacia in premature infants. *Arch Dis Child*, 71:F107-110, 1994.
- 7) 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. 低出生体重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.
- 8) 茨 聡, 池ノ上克, 鮫島浩, 浅野 仁, 丸山英樹, 徳永修一, 前田隆嗣, 丸山有子, 中田高公, 松田義雄, 丸山有子, 波多江正紀, 蔵屋一枝, 中村俊昭: 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.
- 9) 長藤寿昭, 松居徹. NO産生増大による虚血性脳損傷. *実験医学*, 13:1011-1019, 1995.



## 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:全体研究として、全国の主要な NICU 施設(166 施設)に対して脳室周囲白質軟化症(PVL)のアンケート調査を実施した。1993 年と 1994 年出生例で見ると 33 週未満の低出生体重児における PVL の頻度はエコーで 4.9%、MRI で 7.7%であり、約 2/3 はエコーで診断され、残りの約 1/3 が MRI で診断されていた。エコー診断でみると、1990 年と 1991 年出生例で 4.8%から 1993 年と 1994 年で 4.9%へ、同様に CT/MRI 検査で 7.9%から 9.1%と不変もしくはやや増加傾向であった。個別研究成果として、側脳室最大径/大脳横径比(V/B ratio)の測定により PVL の予後判定が可能なること、PVL における West 症候群の発症に上部脳幹が関与していること、低 CO<sub>2</sub>血症の関与、無呼吸発作が PVL の原因ではなく合併症である可能性の示唆、PVL 局所における NMDA 受容体、NOS 活性の関与の示唆、等が挙げられる。