

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: 全体研究のひとつとして、当研究班で脳室周囲白質軟化症(PVL)の診断規準を作成した。また、やはり全体研究として脳室周囲白質軟化症(PVL)のMRI所見と神経学的予後の関連を検討し、側脳室白質容量の減少のgradeとCPの重症度は相関を認めた。grade 2では軽度両麻痺から四肢麻痺までであり、grade 3では中等度両麻痺から四肢麻痺までであった。grade 4ではすべて四肢麻痺であった。また、白質容量の減少のgradeと知的障害(MR)の程度は相関を認めた。側脳室白質容量の減少のgradeが最も神経学的予後との関連があることが明らかになった。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、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、病理学的に広いPVLは超音波診断でき、限局性のPVLでは神経学的後障害は少いこと、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こと、また、無呼吸発作は、PVLの原因ではなく、その合併症である可能性のあること、出生後の因子の検討から、7日以内に一回でも低CO₂血症(最小PaCO₂値≤25mmHg)があった症例がPVL群に多いこと、両側頸動脈閉塞(BCAO)後Doxapram(DOX)50mg/kgを腹腔内投与したラットでは白質粗鬆化の程度強く、発達脳の白質病変形成に脳環流が関与している可能性、等が示唆された。

見出し語: 脳室周囲白質軟化症、PVL、脳性麻痺、脳虚血

緒言: 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て研究を遂行してきた。前年度、前々年度の全体研究として、脳室周囲白質軟化症(PVL)関連用語の整理と定義に関する検討ならびに、実態把握のための全国調査を施行してきたが、今年度は、診断基準の確定に加え、成因として考えられる機序の解明に向けて脳室周囲白質軟化症(PVL)のMRI所見と神経学的予後の関連について多施設共同研究を行った。また、今年度も種々の角度からの各個研究を施行し、成因として考えられる機序の解明の一助とした。その結果、リサーチクエストとして与えられた課題である、1) 脳室周囲白質軟化症(PVL)の診断基準と治療方針は何か、2) 脳室周囲白質軟化症(PVL)の発症頻度と成因として考えられる機序は何か、についてある程度解答が得られたものと思われるので、茲に報告する。

研究方法:

(1) 脳室周囲白質軟化症(PVL)の診断基準の確定(全体研究)

脳室周囲白質軟化症(PVL)の診断には多少の混乱が認められる。これは、PVLの診断が、超音波学的、放射線学的、さらに病理学的の3方向からなされることに起因する。そこで、当研究班では種々の角度からあらゆる議論を経て、今年度の全体研究成果のひとつとして「脳室周囲白質軟化症(PVL)の診断規準」の作成を行った。

(2) MRI所見と神経学的予後の関連について多施設共同研究(全体研究)

藤本伸治、戸苺 創が中心となり、本研究班の研究協力者の施設の協力の元に、1歳以上でMRIを撮像されPVLと診断された71例を対象としてMRI所見と神経学的予後の関連を検討した。在胎週数は24週から39週、出生体重は520から2652gであった。全例1歳以上フォローしているが、そのうち60例(84.5%)で2歳以上で神経学的評価を行っている。MRI所見は、以下の通りに分類した。A. 脳室拡大と壁不整(0=なし、1=軽度(壁は整)、2=中等度(壁不整)、3=重度(壁不整))。B. 白質容量の減少(0=なし、1=三角部周囲に軽度、2=三角部周囲に中等度以上、3=三角部から体部まで、4=三角部から前角周囲まで)。C. Periventricular hyperintensity(PVH)(0=なし、1=薄い、2=部分的に厚みをもっている、3=広範あるいは皮質下まで)。Cerebral Palsy(CP)は以下の通りにgrade分類した。1) Diplegia mild(=MID)2歳までに歩行可、2) Diplegia moderate(=MOD)4歳までに歩行可、3) Diplegia severe(=SD)4歳で歩行不可、4) Quadriplegia(=QP)、5) Hemiplegia(=HP)、6) CPなし(=NO)。Mental Retardation(MR)は以下の通りに分類した。1) Severe IQ 29以下程度(テスト不能を含む)、2) Moderate IQ 30-49程度、3) Mild IQ 50-79程度、4) none IQ 80以上程度。CP-MRともに評価年齢が十分に達していない例では、臨床的印象で分類した。上記のMRI所見の分類とCP-MRの分類の相関関係を検討した。

(3) 脳室周囲白質軟化症(PVL)の発症頻度(全体研究)

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。

(4) 病理からみた危険因子および画像と臨床所見についての検討
高嶋幸男、橋本和広、出口貴美子、岡 明は、頭部超音波検査と病理を対比した。また、1993年1月から1994年12月までに松戸市立病院新生児科に入院した在胎36週未満の早産児のうち、頭部超音波検査・頭部MRI検査および1歳時の臨床所見によりPVL(以下、P群)と診断された63例と同時期に入院したP群と在胎週数・出生体重をマッチさせ、同様の基準によりnon PVL(以下、N群)と診断された46例を対象とし検討した。

(5) 出生前発症危険因子の検討

茨 聡、浅野 仁、丸山英嗣、河野哲志は、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。

(6) 出生後発症危険因子の検討

船戸正久、玉井 普、藤波桂、八木明子、三宅和佳子、梶原三佳、高橋幸仁、山倉慎二は、過去11年間に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: PaCO₂値25mmHg以下の低CO₂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CO₂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CO₂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。

(7) 新生仔ラット脳低灌流モデルからみた危険因子の検討

吉岡 博、上原久和、澤田 淳は、1) DOX投与効果について: DOX50mg/kgを腹腔内投与し、投与前、30、60、120、180分後(各n=5)、断頭による混合血を採取しPCO₂値を測定した。2) モデルの作製: 日齢5のWistar系ラット(体重10~15g)をベントバルビタール麻酔後、頸部正中切開を行い、電気凝固による両側頸動脈永久閉塞(BCAO)のみを行ったB群、及びBCAO後DOX50mg/kgを腹腔内投与したB+D群を作製し、日齢7に灌流固定し、パラフィン包埋後6μmの冠状断切片を作製した。このうち脳梁正中部、内包、背側海馬が同時に観察できる切片を用いて以下の検討を行った。3) 組織学的検討: ヘマトキシリン-エオジン(H&E)染色標本において、白質(脳梁、内包)の粗鬆化を-: なし、+: 軽度の線維構造変化あり、2+: 明らかな線維構造変化あり、の3段階で、皮質、海馬、視床での神経細胞死についても-: なし、+: 散在してみられる、2+: 広範にみられる、の3段階で評価した。GFAP免疫組織化学染色標本において、脳梁、内包、皮質、視床の各部位の0.06mm²あたりの陽性細胞数を算定しコントロール(C)群(n=4)と各群間でのグリア活性化について比較検討した。なお統計学的検討にはχ²検定、およびMann-Whitney U検定を用いた。

研究成績:

(1) 脳室周囲白質軟化症(PVL)の診断基準の確定(全体研究)

種々の角度からの検討を行い、当研究班にて診断規準を作成した(表1)。作成された診断規準では、1.超音波学的診断、2.放射線学的診断、3.病理学的診断に大別されており、1.超音波学的診断は、さらに1)脳室周囲高エコー域(periventricular echo densities:PVE)、2)cystic PVL(cPVL)に細分化されている。また、超音波学的診断で単にPVLという場合はcPVLを指すことがあるとし、(1)径3mm未満の裏胞を示すもの、(2)PVE3度でcPVLに移行しないもの、(3)持続性PVE2度でcPVLに移行しないものを合わせて、PVL疑診例と呼ぶことを特徴としている。放射線学的診断は、MRI検査で以下の所見を呈するもの(修正1歳以降)、CT検査で以下の所見を呈するものに分類した。病理学的診断では、PVLを病理学的所見として用いるとき、臨床診断との混乱を避けるために、脳室周囲白質軟化(症を除く)と呼ぶこととしたことが特徴である。

(2) MRI所見と神経学的予後の関連について多施設共同研究(全体研究)

MRI所見の脳室拡大と壁不整、白質容量の減少、PVHのgrade分類とCP-MRの分類の相関を表1から6に示した。まず、白質容量の減少のgradeとCPの重症度は相関を認めた。grade2ではMIDからQPまでであり、grade3ではMODからQPまでであった。grade4ではすべてQPであった。また、白質容量の減少のgradeとMRの程度は相関を認めた。grade2では、2/3の症例でMRを認めないのに対して、grade3では80%弱でMRをみとめ、2と3の間に有意差を認めた($p=0.036$)。また、grade4ではほとんどの症例でsevere MRであった。

脳室拡大のgradeは白質容量の減少より、CP,MRともに相関は弱い傾向が認められた。また、PVHのgradeはCP,MRともに明らかな相関を認めなかった。

(3) 脳室周囲白質軟化症(PVL)の発症頻度(全体研究)

1993と1994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で診断されていた。エコー診断で1990と1991年出生例で4.8%から1993と1994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。

(4) 病理からみた危険因子および画像と臨床所見についての検討
病理学的に広いPVLは超音波診断でき、限局性のPVLでは神経学的後障害は少ないと考えられた。画像診断と臨床所見との検討から、仮死、呼吸窮迫症候群(RDS)、動脈管開存(PDA)、繰り返す無呼吸発作および多胎例がPVL群に有意に多かった。血液ガス所見では低PaO₂およびPaCO₂の累積時間がPVL群で有意に長かった。最高収縮期血圧・拡張期血圧はPVL群で有意に高く、最低収縮期血圧・拡張期血圧はPVL群で有意に低かった。さらに、陣痛抑制に μ オピオイド製剤を併用した例が対照群に有意に多かった。

(5) 出生前発症危険因子の検討

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。

(6) 出生後発症危険因子の検討

生後7日以内に低CO₂血症が一回でも認められたものは63例中50例(79%)、2回以上の低CO₂血症は生後3日以内31例(49%)、7日以内37例(64%)、また低CO₂血症の時間的経過を積算したCO₂ Indexが200以上となったのは61例中26例(43%)と低CO₂血症が高率に認められた。低CO₂血症の合併と関係する因子の検討では、CO₂ 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、1306g、30.8日、23%、11%と、CO₂ 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。

(7) 新生仔ラット脳低灌流モデルからみた危険因子の検討

DOX投与後のPCO₂値は前値(49.3±3.0mmHg:mean±SD)と比較して30分後(41.7±5.6)、60分後(37.7±3.5)まで有意に($p<0.05$)低下していた。日齢7までの生存率はB群12/15例(80%)、B+D群11/41例(27%)とB群の方が有意に高値であった。B群に比

べB+D群の方が有意に白質の粗鬆化の程度が強かった($p<0.05$)。

考察:全体研究の成果のひとつとして、「脳室周囲白質軟化症(PVL)の診断規準」が作成された。これにより、今後は、全国的にも統一した基準の元に診断されることで、本疾患の病態像の把握が容易になるものと期待される。また、本診断規準の普及は、同時に多くの臨床家、基礎医学研究者の注意を喚起するところとなり、本症の解明に向けての研究人口の増加、ひいては予防法の確立への大きな一歩となるものと思われる。

全体研究としての、脳室周囲白質軟化症(PVL)のMRI所見と神経学的予後の関連の検討で、側脳室白質容量の減少のgradeとCPの重症度が良好な相関を認めたことは、MRI所見のみでその児の予後予測がある程度可能なることを示している。ことに、grade2では軽度両麻痺から四肢麻痺までであり、grade3では中等度両麻痺から四肢麻痺までであった。grade4ではすべて四肢麻痺であったことより、麻痺の部位予測も可能なることを示している。また、白質容量の減少のgradeと知的障害(MR)の程度が相関を認めたことも、MRへ発展するか否かの予後予測が可能なることを示している。このように、急性期に予後予測が得られることは、臨床家のみならず病理学者にとってもきわめて重要なことで、今後の本症の実態に迫る貴重な情報に成り得るものと思われる。

全体研究としてのアンケート調査結果からは、1993と1994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1990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1990と1991年出生例で4.8%から1993と1994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、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つたため、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。現時点で最新の医療技術をもってしても、33週未満の低出生体重児の約1割はPVLそしてCPへ発展しているという現実を目前にして、我々は何らかの有効な対策をとる義務を負っている。

結論:以下の如く結論された。

- (1) 脳室周囲白質軟化症(PVL)の診断規準を作成した。
- (2) (PVL)のMRI所見と神経学的予後の関連を検討した。側脳室白質容量の減少のgradeとCPの重症度は相関を認め、ある程度予後予測が可能なることが判明した。
- (3) 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。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。1990と1991年出生例で4.8%から1993と1994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。
- (4) 病理学的に広いPVLは超音波診断でき、限局性のPVLでは神経学的後障害は少ないと考えられた。
- (5) 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。また、無呼吸発作はその合併症である可能性が示唆された。
- (6) 出生後のPVL発症危険因子として、生後7日以内の低CO₂血症がクローズアップされた。
- (7) 両側頸動脈閉塞(BCAO)後Doxapram(DOX)50mg/kgを腹腔内投与したラットでは白質粗鬆化の程度強く、発達中の白質病変形成に脳循環が関与している可能性が示唆された。

今後の研究方針:今後、以下のような検討が必要である。

- (1) 今年度までの研究で得られた「脳室周囲白質軟化症(PVL)の診断基準」を元に、今後、全国の新生児医療施設の協力を得て多施設共同研究が実施されることで、本疾患の予防、ひいては低出生体重児に好発する脳性麻痺の予防が可能となる。
- (2) 今後、詳細に病理学的検討と臨床像との整合性を追及し、細胞、組織レベルでの研究が急務である。
- (3) 出生前因子の中でも、ことに高度変動一過性徐脈および持続性徐脈を呈した場合には、ハイリスクベビーとして周産期より十分な管理、追跡を行うことで、本疾患の発症を軽減出来るか否かの検討が急務である。
- (4) 出生後因子の中でも、ことに低CO₂血症の予防によって本疾患の発症を軽減出来るか否かの検討が急務である。

参考文献:

1) Yokochi K, et al. Magnetic resonance imaging in children with spastic diplegia: correlation with the severity of their motor and mental abnormality. *Dev Med Child Neurol* 33:18-25,1991.

2) Leviton A, et al. Ventriculomegaly, delayed myelination, white matter hypoplasia, and periventricular leukomalacia: How are they related? *Pediatr Neurol* 15:127-136,1996.

3) Takashima S, Iida K, Deguchi K: Periventricular leukomalacia, glial development and myelination. *Early Human Development*, 43:177-184, 1995.

4) Arai Y, Deguchi K, Mizuguchi M, Takashima S: Expression of β -amyloid precursor protein in axons of periventricular leukomalacia brains. *Pediatr Neurol*, 13:161-163, 1995.

5) Miyawaki T, Sohma O, Mizuguchi M, Takashima S: Development of endothelial nitric synthase in endothelial cells in the human cerebrum. *Developmental Brain Res*, 89:161-166, 1995.

6) Iida K, Takashima S, Ueda K: Immunohistochemical study of myelination and oligodendrocyte in infants with periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol*, 13:296-304, 1995.

7) Deguchi K, Mizuguchi M, Takashima S: Immunohistochemical expression of tumor necrosis factor α in neonatal leukomalacia. *Pediatr Neurol*, 14:13-16, 1996

8) 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. 日本未熟児新生児学会雑誌 18:21-25, 1996.

9) 高嶋幸男, 出口貴美子, 荒井康裕, 喜田善和, 橋本和広, 浅沼勝美: 脳室周囲 白質軟化の病理. 日本新生児学会雑誌 33:45-47, 1997.

10) Deguchi k, Oguchi k, Takashima S: Characteristic neuropathology of leukomalacia in extremely low birth weight infants. *Pediatr Neurol* 16:296-300, 1997.

11) Meng S.Z, Arai Y, Deguchi K, Takashima S: Early detection of axonal and neuronal lesions in prenatal-onset periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 19:480-484, 1997

12) Iai M, Yamamura T, Takashima S: Early expression of proteolipid protein in human fetal and infantile cerebri. *Pediatr Neurol* 17:235-239, 1997.

13) 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.

14) Kirkinen P, Muller R, Huch R, Huch A.: Blood flow velocity waveforms in human fetal intracranial arteries. *Obstet Gynecol*. 70:617-621, 1987.

15) Takashima S and Tanaka K: Development of cerebrovascular architecture and its relationship to periventricular leukomalacia. *Arch.Neurol*. 35:11-15, 1978.

16) Clapp JF., Peress, NS., Wesley, M., Mann, LI.: Brain damage after intermittent partial cord occlusion in the chronically instrumented fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol*. 159: 504-509, 1988.

17) 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.

18) Rigatto H, Brady JP. Periodic breathing and apnea in preterm infants. II. Hypoxia as a primary event. *Pediatrics* 50:219-228,1972.

19) 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.

20) J S Wyatt et al :Response of Cerebral Blood Volume to Changes in Arterial Carbon Dioxide Tension in Preterm and Term Infants. *Pediatr Res*, 29:553-557,1991.

21) M I Levene et al : Carbon Dioxide Reactivity of the Cerebral Circulation in Extremely Premature Infants: Effects of Postnatal Age and Indomethacin. *Pediatr Res*, 24:175-179,1988.

22) K Haaland et al : Postnatal development of the cerebral blood flow velocity response to changes in CO2 and mean arterial blood pressure in the piglet. *Acta Paediatr*, 84:1414-1420,1995.

23) O Pryds et al : Control of cerebral circulation in the high-risk neonate. *Ann Neurol*, 30:321-329,1991.

24) Yoshioka H, Goma H, Nioka S, et al: Bilateral carotid artery occlusion causes periventricular leukomalacia in neonatal dogs. *Dev Brain Res*, 78:273-278, 1994.

25) Wakita H, Tomimoto H, Akiguchi I, et al: Glial activation and white matter changes in the rat brain induced by chronic cerebral hypoperfusion: An immunohistochemical study. *Acta Neuropathol*, 87:484-492, 1994.

26) 藤本伸治, 加藤稲子, 岡嶋一樹, 他: 脳室周囲性白質軟化症 32 例の臨床的検討. 新生児誌, 26(3):818-823, 1990.

27) 穴田紀夫, 楠田聡, 郡山健, 他: 低CO₂血症による脳血流減少に対する予防法の検討. 近畿新生児研究会会誌, 6:24-27, 1997.

表 1

脳室周囲白質軟化症 (PVL) の診断規準
平成9年度厚生省研究班 (平成10年2月)

脳室周囲白質軟化症 (PVL) の診断には多少の混乱が認められる。これは、PVLの診断が、超音波学的、放射線学的、さらに病理学的の3方向からなされることに起因する。厚生省研究班で検討を重ね、おおよそ以下のように大別して診断基準を作成した。

1. 超音波学的診断

1) 脳室周囲高エコー域 (periventricular echo densities : PVE)
 PVE 1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。
 PVE 2度: 側脳室三角部白質に限局して脈絡叢と同等のエコー輝度を認めるもの。
 また、PVE 2度が2週間以上、持続して認められるものを持続性 (prolonged) PVE 2度と呼ぶ。
 PVE 3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持つもの。
 PVE 3度では、のちにcystic PVLに発展することが多いが、発展しない場合でも病理学的にPVLである場合がある。また、持続性PVE 2度も病理学的あるいは放射線学的にPVLであることがあり、これらのPVEではPVLに準ずるという意識でfollowする必要がある。ただし、PVEの診断は客観性を欠くことから、臨床集計上では主観の入りにくいcystic PVLでまとめることが多い。

2) cystic PVL (cPVL)

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。cPVL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ごとくとする。
 側脳室三角部周囲白質 (O)、側脳室体部周囲白質 (P)、側脳室前角周囲白質 (A) の3部位と、両側性PVL: 両側に嚢胞が認められる例、片側PVL: 片側に嚢胞が認められる例。このほか対称性PVLか非対称性PVLかの区別についても記載することは、臨床像との相互関係がより明確になると考えられる。

注) 超音波学的診断で単にPVLという場合はcPVLを指すことがある。また、(1) 径3mm未満の嚢胞を示すもの、(2) PVE 3度でcPVLに移行しないもの、(3) 持続性PVE 2度でcPVLに移行しないものを合わせて、PVL疑診例と呼ぶ。

2. 放射線学的診断

MRI検査で以下の所見を呈するもの (修正1歳以降):

- (1) 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もの。
- (2) 三角部優位の脳室拡大と側脳室外側壁の不整な輪郭。
- (3) 脳室周囲、とくに三角部周囲の白質量の明らかな減少。

CT検査で以下の所見を呈するもの:

- (1) 三角部優位の脳室拡大と側脳室外側壁の不整な輪郭。
- (2) 脳室周囲、とくに三角部周囲の白質量の明らかな減少。

除外疾患としては以下のものがあげられる。

- (1) 皮質下白質軟化 (SCL): 嚢胞などの軟化の主体が皮質下の白質にあるもの。
- (2) 多嚢胞性脳軟化 (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などの軟化を認めるもの。
 (注1) 乳児期にCTもしくはMRIで脳室周囲に嚢胞などの病変を認める場合がある。
 (注2) MRI検査では、T1, T2強調像以外にFLAIR法、Proton法も参考となる。

3. 病理学的診断

PVLを病理学的所見として用いるとき、臨床診断との混乱を避けるために、脳室周囲白質軟化 (症を除く) と呼ぶ。病理学的には、脳室周囲の白質部に軟化巣を認めるものであるが、多発性の嚢胞を認めるものから嚢胞を認めず限局性のグリア増生巣を認めるものまで種々の程度のものである。限局性のPVLの場合には、程度と部位によって何ら臨床症状等を示さないものも含まれることになると思われる。また、その脳病変の広がり方から、F (focal) 群、W (wide - spread) 群、D (diffuse) 群の3群に分けることは臨床像との整合性を図る意味で重要である。



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



要約： 全体研究のひとつとして、当研究班で脳室周囲白質軟化症(PVL)の診断規準を作成した。また、やはり全体研究として脳室周囲白質軟化症(PVL)の MRI 所見と神経学的予後の関連を検討し、側脳室白質容量の減少の grade と CP の重症度は相関を認めた。grade2 では軽度両麻痺から四肢麻痺までであり、grade3 では中等度両麻痺から四肢麻痺までであった。grade4 ではすべて四肢麻痺であった。また、白質容量の減少の grade と知的障害(MR)の程度は相関を認めた。側脳室白質容量の減少の grade が最も神経学的予後との関連があることが明らかになった。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、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 3/1 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、病理学的に広い PVL は超音波診断でき、限局性の PVL では神経学的後障害は少いこと、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こと、また、無呼吸発作は、PVL の原因ではなく、その合併症である可能性のあること、出生後の因子の検討から、7 日以内に一回でも低 CO₂ 血症(最小 PaCO₂ 値 25mmHg)があった症例が PVL 群に多いこと、両側頸動脈閉塞(BCAO)後 Doxapram(DOX)5mg/kg を腹腔内投与したラットでは白質粗鬆化の程度強く、発達脳の白質病変形成に脳環流が関与している可能性、等が示唆された。