

脳室周囲白質軟化症の病理と成因に関する検討：危険因子について

(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)

研究協力者：高嶋幸男

共同研究者：橋本和広、出口貴美子、岡 明

要約： PVL の早期診断のために、頭部超音波検査と病理を対比した。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。乳児期後半の MRI では、PVL の病巣は診断でき、軽度から重度まであり、成因は複雑であると考えられた。PVL に West 症候群を合併した重症例の MRI 画像形態計測学的解析では、第3脳室拡大と中脳と橋面積の減少が West 症候群で特異的に強く、PVL 群における West 群の発症に上部脳幹が関与し、特異な成因があると考えられた。さらに、臨床的 PVL を症候の程度で分類し、発生危険因子を検討し、有意に高い危険因子は出生前と後にあった。早産の予防を行い、妊娠中毒症をはじめとした合併妊娠の管理を十分に行うことが重要であると考えられた。また、陣痛抑制の際に母体へマグネシウム製剤を投与することは胎児の PVL 発症を予防しようと考えられた。

緒言： 周産期医療の進歩に伴い、超低出生体重児の神経学的後遺症が重要な問題であり、PVL は脳障害の原因として、現在もとても重視されている。初年度には、頭部超音波診断と脳病理を比較した。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高エコー域(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。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。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。頭部超音波検査で嚢胞状 PVL を認める例では白質軟化と共に多嚢胞性脳軟化を呈するものがあった。このように、頭部超音波検査では、病理学的に広い PVL が診断可能であった。しかし、出血の合併もあり、また、小さい PVL は超音波診断は困難であり、早期臨床診断の重要性と超音波診断の限界を報告した。2年目には、乳児期後半では、MRI 診断ができて、PVL には軽度から重度まであり、成因は複雑であることを述べた。PVL に West 症候群を合併した重症例について MRI 画像を形態計測学的に解析し、対照と比較検討した。West 症候群は側脳室拡大、白質減少の強い PVL 群に生じるが、第3脳室拡大と中脳と橋面積の減少が West 症候群で特異的に強く、PVL 群における West 群の発症に上部脳幹が関与しており、重度の PVL として広範な機能障害をきたす特異な成因があると考えられた。本年度には、病理学的に広範型である PVL が極小低出生体重児に多いことを報告し、この例が臨床的に神経学的後障害を残すと考えられた。さらに、臨床的 PVL の発生危険因子について検討した。

研究方法： 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例を対象とした。また、P群はさらに重症度により2群に分類した。すなわち、明らかな痙攣麻痺症状を呈する群(以下、P1群)22例と深部腱反射亢進や ROM の軽度制限を有する程度で明らかな麻痺症状を呈さない群(以下、P2群)41例である。

各群間の主要診断名、低 PaO₂および PaCO₂の累積時間、無呼吸発作の頻度、人工換気日数、血清 K 濃度、血圧および妊娠分娩歴について比較検討した。統計学的には、t-検定および χ^2 -検定を用いた。

研究成績：

- 1) 主要診断名と PVL：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胎児が N 群に比して P 群に有意に多かったが、P1群と P2群では有意差はなかった。
- 2) 臨床所見と PVL：血液ガス所見では低 PaO₂および PaCO₂の累積時間が N 群に比し P 群で有意に長かった。最高収縮期血圧・拡張期血圧は P 群で有意に高く、最低収縮期血圧・拡張期血圧は P 群で有意に低かった。また、血清 K 濃度および最高収縮期血圧が P2群に比して P1群に有意に高かった。
- 3) 妊娠分娩歴と PVL：帝王切開、胎盤異常、臍帯異常および妊娠中毒症合併例が N 群に比して P 群に多く、陣痛抑制にマグネシウム製剤を併用した例が N 群に有意に多かった。陣痛抑制時間に関しては両群で差はなかった。また、陣痛抑制を行った例が P1群に多く、陣痛抑制時間も P2群より P1群で有意に長かった。

考察：PVL は現在のところ治療法はなく、予防処置が重要と考えら

れており危険因子の検討が大切である。今回の検討では、産科的因子としては妊娠中毒症・胎盤異常(前置胎盤・胎盤早期剥離など)、臍帯異常(臍帯過小・臍帯が細い・臍帯の胎盤辺縁附着など)があり、合併妊娠による帝王切開例が多くなっていると考えられた。また、重症度別にみた産科的因子で陣痛抑制が重症群で多くみられ、さらに陣痛抑制時間が長かったという結果が得られ、一見、陣痛抑制が PVL を重症化させるようにみえるが、実際には長期にわたる陣痛抑制を要する妊娠早期に切迫早産となり出生した症例が予後が悪くなることを表していると考えられた。一方、陣痛抑制にマグネシウム製剤を使用した例が N 群に有意に多かったことは注目すべきことと思われた。したがって、産科的には早期から切迫早産にならないよう妊婦指導し、妊娠中毒症の管理を十分に行うことが重要である。また、陣痛抑制時には血中 Mg 濃度をモニタリングしながら、マグネシウム製剤を使用することが胎児の脳障害保護に役立つことが示唆された。また、P 群に多胎胎児が多いことも注目すべきことであり、体外受精を行う上で十分注意すべきことだと思われた。出生後には、低炭酸ガス血症・高酸素血症および大きな血圧変動が危険因子と考えられ、より嚴重な呼吸・循環動態の管理が必要であると考えられた。PVL の重症化に関わる因子としては明らかなものはないが、重症群で血清 K 濃度が高かったのは児の重症度が高いものであり、血清 K が高値であることが直接関与しているのではないと思われた。

参考文献：

- 1) Takashima S, Iida K, Deguchi K: Periventricular leukomalacia, glial development and myelination. *Early Human Development*, 43:177-184, 1995.
- 2) 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.
- 3) Miyawaki T, Sohma O, Mizuguchi M, Takashima S: Development of endothelial nitric synthase in endothelial cells in the human cerebrum. *Developmental Brain Res*, 89:161166, 1995.
- 4) Iida K, Takashima S, Ueda K: Immunohistochemical study of myelination and oligodendrocyte in infants with periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol*, 13:296-304, 1995.
- 5) Deguchi K, Mizuguchi M, Takashima S: Immunohistochemical expression of tumor necrosis factor α in neonatal leukomalacia. *Pediatr Neurol*, 14:13-16, 1996.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Deguchi k, Oguchi k, Takashima S: Characteristic neuropathology of leukomalacia in extremely low birth weight infants. *Pediatr Neurol* 16:296-300, 1997.
- 9) 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.
- 10) Iai M, Yamamura T, Takashima S: Early expression of proteolipid protein in human fetal and infantile cerebri. *Pediatr Neurol* 17:235-239, 1997.



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: PVL の早期診断のために、頭部超音波検査と病理を対比した。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。乳児期後半の MRI では、PVL の病巣は診断でき、軽度から重度まであり、成因は複雑であると考えられた。PVL に West 症候群を合併した重症例の MRI 画像形態計測学的解析では、第 3 脳室拡大と中脳と橋面積の減少が West 症候群で特異的に強く、PVL 群における West 群の発症に上部脳幹が関与し、特異な成因があると考えられた。さらに、臨床的 PVL を症候の程度で分類し、発生危険因子を検討し、有意に高い危険因子は出生前と後にあった。早産の予防を行い、妊娠中毒症をはじめとした合併妊娠の管理を十分に行うことが重要であると考えられた。また、陣痛抑制の際に母体へマグネシウム製剤を投与することは胎児の PVL 発症を予防しうると考えられた。