

新生児の虚血性脳障害予防に関する研究 PVL発症頻度の年次推移に関するアンケート調査

分担研究者 戸苅 創 名古屋市立大学医学部小児科助教授

研究協力者 藤本伸治、山口信行、田中太平（名古屋市立大学医学部小児科）

研究要旨：わが国における新生児医療の発展は、新生児および乳児死亡率の低下という多大な貢献をもたらしたが、一方で、低出生体重児に発症する脳性麻痺および、その責任病巣としての脳室周囲白質軟化症（PVL:PeriventricularLeukomalacia）が注目されるようになった。今年度は、まずPVL発症頻度の年次推移を調査する目的で、一昨年に実施したPVL全国アンケート調査にて回答をいただいた施設のうち、93/94年にルチーンで頭部エコーあるいはMRI/CTを行っていた78施設を対象に、アンケート調査を実施した。69施設（88.5%）から解答が得られ、前回の報告に比してあまり変化はなく在胎24から29週でピークを認めた。エコー診断でのPVL頻度は4.9%と、90/91年の4.8%、93/94年の4.9%と比較して全く変動がなく、MRI/CT診断での頻度では6.9%で、90/91年の7.9%、93/94年の7.7%と比較して減少傾向にあるようにみえた。そこで、より正確な変動を把握するために、各時期を通じてエコー（26施設）およびMRI/CT検査（12施設）を行っている施設に限定したところ、90/91年、93/94年、96年で、エコー診断で各々4.3%、4.9%、5.6%、MRI/CT診断で各々8.6%、10.3%、10.8%と、エコー、MRI/CTともに増加傾向にあることが判明した。

A. 研究目的：

わが国における新生児医療の発展は、新生児および乳児死亡率の低下という多大な貢献をもたらしたが、一方で、低出生体重児に発症する脳性麻痺および、その責任病巣としての脳室周囲白質軟化症（PVL:PeriventricularLeukomalacia）が注目されるようになった。近年、多くのNICUの現場では、新生児領域に虚血性疾患としてPVLという疾患概念が導入されて以来、たとえ状態が安定している極低出生体重児であっても、NICU退院時にすらPVLを発症しているのではないかと、後に脳性麻痺（CP）を発症するのではないかとという危惧を捨てきれないでいる。退院するまでに最も頼りになる筈の頭部エコー検査ですら、その検出率が約65%である事実が判明している以上、きわめて残念ながら、2歳あるいは3歳になって完全に四肢の運動機能が正常であることが確認できるまで、まったく安心出来ないのが現状である。このような状況下で、一人でもCPをなくしたいという我々新生児科医の願望が、PVLの発症病態の解明、さらにはPVLの発症予防に向けての研究活動の原動力となっている。今年度は、まずPVL発症頻度の年次推移を調

査する目的で、一昨年に実施したPVL全国アンケート調査にて回答をいただいた施設のうち、93/94年にルチーンで頭部エコーあるいはMRI/CTを行っていた施設を対象に、アンケート調査を実施した。最大の目的はここ数年でPVLの発症頻度が減少傾向にあるか否かを明らかにすることと、実態を把握することで今後の予防に向けた方針を決定することである。

B. 研究方法：

一昨年、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%）から回答を得たが、その折り、ルチーンの頭部エコー検査は在胎32週以下の未熟児全例もしくはほぼ全例に行っている施設は、7888（88.6%）であった。そこで、これらルチーンで頭部エコーあるいはMRI/CTを行っていた施設を対象に、96年一年間を対象として一昨年同様のアンケート調査を実施した。

C. 研究結果：

69施設（88.5%）から解答が得られた。表1（エコー）および表2（MRI/CT）に、その在胎週数別PVLの発症頻度を示す。前回の報告

に比してあまり変化はなく在胎24から29週でピークを認めている。エコー診断でのPVL頻度は4.9%と、90/91年の4.8%、93/94年の4.9%と比較して全く変動がない。MRI/CT診断での頻度では6.9%で、90/91年の7.9%、93/94年の7.7%と比較して減少傾向にあるように見える。そこで、より正確な変動を把握するために、各時期を通じてエコー（26施設）あるいはMRI/CT検査（12施設）を行っている施設に限定したところ、90/91年、93/94年、96年で、エコー診断で各々4.3%、4.9%、5.6%、MRI/CT診断で各々8.6%、10.3%、10.8%と、エコー、MRI/CTともに増加傾向にあることが判明した。PVLの発症頻度の年次変動に関しては表3、4のデータの方が信頼度が高いことから、残念ながら、わが国の新生児医療をもってしても、PVLは減少どころか増えている可能性すらあることになる。また、CP例中のPVLの占める割合を検討した所、96年のCP例中のPVLは134/206（65.0%）で、90/91年の62.6%、93/94年の62.9%と比較してあまり変化はなかった。さらに、多胎児のPVL発症率は50/587（8.5%）で、全体の6.9%よりはやや高かった。

D. 考察：

近年の新生児医療にあって、虚血性疾患としての脳室周囲白質軟化症（PVL）の発症病態の解明、治療、予防は、今や避けて通れない最大の関心事と言えよう。また、このことは世界的に普遍的な現象とも捉えられている。産科学、小児神経学、療育まで含めれば恐らく我が国のPVL研究に携わる人口は世界で最も多く、いわゆるPVL研究に関する限り、先進国に位置するとも言われている。わが国の厚生省においても、PVLの予防が後のCP発症の予防に直結することに早くから気付き、平成7年よりCLD（慢性肺障害）と並んで一疾患単位としての研究班組織を結成して検討の場を提供してきた。平成9年度の構成員は、分担研究者：戸荻 創（名古屋市立大学小児科）、研究協力者：高嶋幸男（国立精神神経センター神経研究所疾病2部）、船戸正久（淀川キリスト教病院小児科）、吉岡 博（京都府立医科大学小児科）、茨 聡（鹿児島市立病院周産期センター新生児科）であり、その他多くの研究協力者の協力を得て、多方面に渡る研究が遂行され、今までにいくつかの成果が得られている。成果の一部を紹介すると、まず、研究班で脳室周囲白質軟化症（PVL）の診断規準を作成し、共通の診断基準を用いることで今後の研究がより正確なものになるものと期待されている。次に、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発症頻度を調査し、本年度の研究に対する基礎資料となっている。即ち、1993年と1994年出生例で見ると32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ことが判明した。平均在胎週数は27週であったが、これはフランスにおいて、32週未満のPVLの発症頻度が9.2%で、その平均週数も28週と、わが国の厚生省研究班のそれと酷似していることが判明している。即ち、PVLを発症した児の多くがCPに進展することを考えると、最新鋭の医療機器で最高の医療をもってしても極低出生体重児の約1割がCPになっている事実は、世界的に普遍的な現象と捉えることが出来る。さらに、今年度の経年的調査によって、これらの傾向が決して減っていないことも確認された。

また、昨年度までの研究で、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程度（grade分類）とCPの重症度に相関を認めている。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り、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)の程度にも相関を認めている。このように、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ているが、このことは病態解明の糸口ともなる所見である。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（高嶋ら）、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重要なこと（茨ら）、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（茨ら）、出生後の因子の検討から、7日以内に低CO2血症があった症例がPVL群に多いこと（船戸ら）、両側頸動脈閉塞後Doxapram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のあること（吉岡ら）、等が示唆された。発症病態に関するこれらの研究から徐々にその全容が明らかになりつつある。本症は、血管の発達に未熟性があった所へ何らかの原因で虚血が発症し、まず軸策に変化が招来し（Axonal disruption）、次いで梗塞用の変化である凝固壊死（Coagulation necrosis）が起こる

ものと理解されている。その結果、オリゴデンドログリアが死滅し (Oligodendroglial cell death)、しばらくしてその部位は嚢胞 (Cyst) を形成することとなる。この過程には、種々の因子が絡むものと思われ、その代表的な因子としては、虚血が生じる過程では、自動調節能 (Autoregulation) の未熟性や、脳血管の平滑筋の未発達や極度の低酸素血症や高炭酸ガス血症のために生じる圧依存性脳血流 (Pressure passive CBF) が挙げられる。また、虚血が生じた部位で発生する TNF、IL 6、一酸化窒素などのサイトカインやラジカル、さらにはエンドトキシンなどは、細胞障害に直接関与することが判明している。また、フリーラジカルは同時に、オリゴデンドログリアの発達が著明なこの時期には大量の鉄を必要とするため細胞内に高濃度に存在するが、この鉄と先のフリーラジカルがカップリングしてさらに毒性の高いヒドロキシラジカルを作ることも深く関与していると考えられている。

現時点で取りうる対策として、実際の臨床上でいくつか試みられているが、決して確立されたものはない。むしろ理論的なレベルで論じられているに過ぎないとも言える。例えば、脳血流を一定に保とうとする自動能の未熟性および圧依存性の脳血流に対しては、過度の脳血流の上下変化を避け、過度の低酸素血症、高炭酸ガス血症も避けるよう努力されている。同時に、過度の低炭酸ガス血症も脳血流を低下させる点で多くの施設でかなり意識的に避ける治療が行なわれている。各種のサイトカインを発生することが明らかな感染症は極力抑え、再還流で問題となるラジカルに対してはラジカル消去剤 (Radical scavenger) や膜の安定化を促すといわれるステロイド剤などが考慮される。また、現場で生じる細胞障害に対しては、カルシウムチャンネルブロッカーやマグネシウムが考えられているが、いずれも十分な検討は済んでいない。

今年度の経年的調査で、その発症頻度が決して低下していない現状が判明した以上、我々に課せられた責務は大きい。効果的な予防対策を企画し、それを検証することが急務である。そこで、次年度には、全国 NICU41 施設の協力を得て、多施設共同研究に発展出来ればと考えている。これは、現代では全く当たり前の治療法である人工換気療法において、胸腔内圧の上昇、ひいては脳血流への影響がある点に注目し、自発呼吸を利用した nDPAP (nasal Directional Positive Airway Pressure) を導入することで、PVL あるいは CLD の減少が期待出来ないかを検討する機会となるものである。約 2 年を要する正式な RCT の形式を踏襲し、仮に PVL の発症が少しでも予防出来ることが判明した場合には、多く

の NICU へ人工呼吸療法の見直しを迫るものとなる。

本性の発症に關与する複数の病因のうちの一部に対しての検討に過ぎないが、仮にほんの一部の CP のみが防がれるに過ぎなくとも、その一例一例の家庭にあっては、きわめて大きな貢献を与えるものと期待される。

E. 結論 :

以上より、今回の調査では、90/91年、93/94年、96年と経年的推移をみても、PVL の発症は減少しておらず、MRI/CT 検査を行っている施設に限定した場合にはむしろ増加傾向にあった。この実態は、現代の医療をもってしても改善がみられないことを意味しており、何らかの新しい試みを施さねばならないことを意味している。

F. 研究発表 :

1. 論文発表

- 1) Muramatsu K, Fukuda A, Togari H, Nishino H.: Topography of hypoxic injury proved by argyrophilia in postnatal rat brain. *Pediatr. Neurol.* 16:105-113, 1998
- 2) Muramatsu K, Fa, Togari H, Wada Y, Nishino H.: Vulnerability to cerebral hypoxic ischemic insult in neonatal but not in adult rats in parallel with disruption of the blood brain barrier. *Stroke* 28:2281-2289, 1998
- 3) Fujimoto S, KM, Uemura O, Iwasa M, Ando T, Katoh T, Nakamura C, Maki N, Togari H, Wada Y.: PCR on cerebrospinal fluid to show influenza associated acute encephalopathy or encephalitis. *Lancet* 352:873-875, 1998
- 4) Fujimoto S, Togari H, Takashima S, Funato M, Yoshioka H, Ibara S, Tatsuno M.: National survey of periventricular leukomalacia in Japan. *Acta Paediatr Jap* 40:239-243, 1998
- 5) 村松幹司, 山田恭聖, 戸苅 創 : 中枢神経系と一酸化窒素。日本周産期学会誌 16:25-29, 1998
- 6) 戸苅 創, 藤本伸治, 山口信行, 田中太平 : PVL の早期診断 - 発症機序解明とその対策に向けて。日本新生児学会雑誌 34:746-749, 1998

2. 学会発表

- 1) 戸苅 創 : 新生児薬物療法をめぐる諸問題 - 一酸化窒素。第 42 回日本未熟児新生児学会 (於沖縄) 平成 9 年 11 月
- 2) 戸苅 創 : 新生児中枢神経疾患の診断と治療。第一回日本未熟児新生児学会セミナー (於長野) 平成 9 年 8 月
- 3) 戸苅 創 : 新生児中枢神経疾患の診断と治療。第二回日本未熟児新生児学会セミナー (於長野) 平成 10 年 8 月

表1 エコー診断での在胎週数別 PVL頻度 (96年出生例) 69施設

在胎 人数	<24 34	24 102	25 146	26 167	27 220	28 266	29 299	30 388	31 434	32 566	計 2617
PVL 頻度%	1 2.9	5 4.9	13 8.9	9 5.4	16 7.3	21 7.9	16 5.4	19 4.9	19 4.4	8 1.4	127 4.9

表2 MRI (CT) 診断での在胎週数別 PVL頻度 (96年出生例) 69施設

在胎 人数	<24 40	24 98	25 142	26 167	27 217	28 263	29 288	30 368	31 418	32 543	計 2537
PVL 頻度%	2 5.0	5 5.1	14 9.9	14 8.4	18 8.3	29 11.0	32 11.1	25 6.8	23 5.5	13 2.4	175 6.9

表3 90 / 91年、93 / 94年と96年出生例の P V L 頻度の比較
(3時期ともデータ有効施設に限る)

出生年	施設数	90 / 91年	93 / 94年	96年
エコー	26	92 / 2151 (4.3%)	116 / 2390 (4.9%)	65 / 1161 (5.6%)
MRI(CT)	12	79 / 922 (8.6%)	114 / 1106 (10.3%)	56 / 518 (10.8%)

表4 93 / 94年と96年出生例の P V L 頻度の比較
(両時期ともデータ有効施設に限る)

出生年	施設数	93 / 94年	96年
エコー	40	156 / 3170 (4.9%)	96 / 1660 (5.8%)
MRI(CT)	27	162 / 2185 (7.4%)	90 / 1135 (7.9%)