

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

鹿児島市立病院周産期医療センター

*宮崎医科大学産婦人科

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

The Perinatal Risk Factors of Periventricular Leukomalacia (PVL) in Premature Infants

Satoshi IBARA, Tsuyomu IKENOUE*, Hiroshi SAMESHIMA, Yoshio MATSUDA,
Kazue KURAYA, Yuko MARUYAMA, Takahiro HIRANO,
Hitoshi ASANO, Hideki MARUYAMA
and Masayuki HATAE

Perinatal Medical Center, Kagoshima City Hospital, Kagoshima

**Department of Obstetrics and Gynecology, Miyazaki Medical College, Miyazaki*

概要 近年、低出生体重児の中枢神経障害の原因として、脳室周囲白質軟化症 (periventricular leukomalacia, 以下 PVL) が、クローズアップされてきている。そこで、PVL 例の出生周辺の発症危険因子について検討を行った。1986年1月から1991年6月までに、頭部超音波断層検査にて、PVL と診断された29例 (PVL 群) と、同時期に入院し、脳室内出血および PVL の発症がいずれも認められなかった極低出生体重児20例 (コントロール群) において、種々の周産期因子について検討した。その結果、PVL 群は、コントロール群に比べ、1) 胎児心拍数モニタリングにおいて変動一過性徐脈の発生率 (PVL 群: 14例中11例, コントロール群: 13例中4例) 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。2) 呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome, 以下 RDS) の発症率が有意 ($p < 0.01$) に低い。3) 低アプガースコア値 (1分値 ≤ 6) の症例が有意 ($p < 0.01$) に多い。4) 人工換気日数, 酸素使用日数が有意 ($p < 0.01$) に長い。5) 新生児経過中の無呼吸発作の出現日数が有意 ($p < 0.01$) に高い。という結果が得られた。以上の結果より、PVL 発症危険因子として、変動一過性徐脈の発生がクローズアップされ、成熟児とは異なった観点からの低出生体重児の分娩管理の必要性が痛感された。また、PVL 発症例では、RDS 等の呼吸障害の合併頻度は低いにもかかわらず、無呼吸発作の頻度が高く、その呼吸循環系調節機構の instability の関与が示唆された。

Synopsis Periventricular leukomalacia (PVL) has recently been recognized as an important risk factor in neurological impairment of the premature infant.

We studied 29 PVL cases concerning perinatal risk factors retrospectively comparing them with a non-PVL matched control group.

Variable decelerations were more frequently observed with statistical significance in the PVL group in the intrapartum period. There was no significant difference between the two groups in the appearance of late deceleration.

A lower incidence of RDS, a higher incidence of low Apgar score, a longer period of ventilation and oxygen inhalation and a more persistent presence of apneic spells were documented in the PVL group with statistical significance.

Our study suggests the significance of variable deceleration as a risk factor in the occurrence of

PVL in premature infants as well as other previously documented risk factors.

Key words: Periventricular leukomalacia (PVL) • Perinatal risk factors • Fetal heart rate monitoring • Variable deceleration • Apneic spells

緒 言

近年、低出生体重児の神経学的後遺症、特に脳性麻痺の原因として、虚血性病変と考えられている脳室周囲白質軟化症 (periventricular leukomalacia, 以下 PVL) が、クローズアップされている。しかしながら、その病態解明はいまだ十分とはいえないのが現状である。そこで、今回、PVL の発症の病態を解明し、その予防に役立つ目的で、PVL 例の臨床経過ならびに周産期、特に出生周辺の発症危険因子について検討を行ったので報告する。

研究方法

1986年1月から1991年6月までに、当新生児センターに入院し、頭部超音波断層検査にて、PVL と診断された29例 (PVL 群; 平均在胎週数29.6週: 26~33週, 平均出生体重; 1,172g: 466~1,720g) を対象とした。PVL の診断は、脳室周囲の嚢胞形成が認められるものとした。頭部超音波断層検査には、ALOKA SSD870を用い、5MHz 探触子を使用した。また、同時期に入院し、脳室内出血および PVL の発症が認められず、在胎週数および出生体重をマッチングさせた極低出生体重児20例 (平均在胎週数29.9週: 28~32週, 平均出生体重; 1,233g: 1,010~1,405g) 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 発症危険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。

呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome, 以下 RDS) の診断は、出生後呼吸障害を呈したもので、X線所見 (reticular granular pattern, airbronchogram) をはじめとする臨床所見と stable microbubble test¹⁾ から総合的に診断した。また、無呼吸発作の診断は、20秒以上の呼吸停止、もしくは、20秒以内の呼吸停止でも100bpm 以下の徐脈およびチアノーゼを伴うものとした²⁾。

なお、統計学的有意差検定には、unpaired

student's t test, Mann-Whitney's U test および χ^2 test を用いて行い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

研究成績

1. PVL 発症に関する出生前因子 (表1)

出生場所 (院内, 院外), 分娩様式 (帝王切開, 経腔分娩), 母体搬送の頻度, 多胎の頻度, 母体出血 (前置胎盤, 常位胎盤早期剝離) の頻度, 分娩直前母体血圧 (収縮期, 拡張期) 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, コントロール群に比べ, 胎児心拍数モニタリングにおける異常 (periodic change) の出現が有意 ($p < 0.05$) に高く認められた (PVL 群: 14例中13例, コントロール群: 13例中6例)。また, その内訳では, 変動一過性徐脈の発生率 (PVL 群: 14例中11例, コントロール群: 13例中4例) 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 (PVL 群: 14例中5例, コントロール群: 13例中4例) (図1)。また, PVL 群で変動一過性徐脈を認めた11例中2例が重症変動一過性徐脈を, 残り9例は重症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。

2. PVL 発症に関する出生後の臨床経過 (表2)

性差, 出生時臍帯動脈血 (pH, pCO₂, pO₂), 入院中最低 pCO₂ (24時間以内, 7日以内), 入院時血圧 (収縮期, 拡張期) には, 両群間に有意差を認めなかった。しかしながら, PVL 群は, コントロール群に比べ以下の項目に関して有意差を認めた。

1) RDS の発症率が有意 ($p < 0.01$) に低い (PVL 群: 29例中16例, コントロール群: 20例中19例)。

2) 低アプガースコア値 (1分値 ≤ 6) の症例が有意 ($p < 0.01$) に多い (PVL 群: 29例中19例, コントロール群: 20例中7例)。

表1 PVL 発症に関する出生前因子

	PVL 群	コントロール群		
症例数	29	20	NS	
在胎週数(週)	29.6±2.6*	29.9±1.1*	NS	
出生体重(g)	1,172±333*	1,233±127*	NS	
出生場所	院内	20	15	NS
	院外	9	5	NS
分娩様式	帝王切開	14	11	NS
	経膈分娩	6	4	NS
母体搬送	9/20	6/15	NS	
多胎	5	0	NS	
母体出血	2/29 前置胎盤 2 例	4/20 常位胎盤早期剝離 2 例 前置胎盤 2 例	NS	
分娩直前母体血圧 (mmHg)	収縮期	119.7±14.5*	131.8±25.7*	NS
	拡張期	63.6±12.7*	82.2±32.8*	NS
胎児心拍数モニタリング上の異常	13/14	6/13	p<0.05	

* ; mean±SD

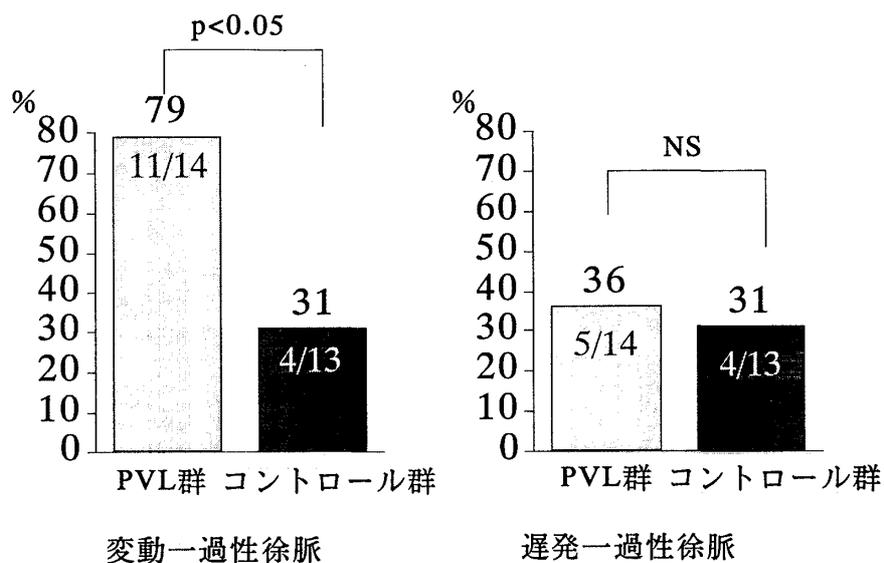


図1 胎児心拍数モニタリング上の異常

3) 人工換気日数が有意(p<0.01)に長い(PVL群: 21±22日, コントロール群: 6±3日).

4) 酸素使用日数が有意(p<0.01)に長い(PVL群: 34±27日, コントロール群: 13±11日).

5) 新生児経過中の無呼吸発作の出現日数が有意(p<0.01)に高い(PVL群: 18±18日, コントロール群: 7±11日).

考 案

今回の検討から, 出生前の PVL 発症危険因子

として, 胎児心拍数モニタリング上の変動一過性徐脈の発生がクローズアップされた. 一般に, 遅発一過性徐脈は胎児低酸素血症の存在を示すが, 変動一過性徐脈は, 重症化し胎児のアシドーシスが進行しない限り児の予後には影響しないと考えられてきた. 変動一過性徐脈は, 臍帯圧迫などの臍帯因子により発生すると考えられている. 臍帯圧迫の初めは, 弾性の低い臍帯静脈のみが閉塞され胎盤からの静脈還流が障害され心拍出量が低下

表2 PVL 発症に関する出生後の臨床経過

		PVL 群	コントロール群	
症例数		29	20	
RDS の有無		16/29(55%)	19/20(95%)	p<0.05
性比(♂/♀)		16/13	9/11	NS
アプガースコア	1分値≤6	19/29(66%)	7/20(35%)	p<0.05
	pH	7.30±0.1*(n=21)	7.30±0.1*(n=15)	NS
出生時臍帯動脈血	pCO ₂ (mmHg)	52.9±11.2*(n=21)	45.0±14.4*(n=15)	NS
	pO ₂ (mmHg)	16.5±5.4*(n=21)	18.4±7.7*(n=15)	NS
入院中最低 pCO ₂ (mmHg)	24時間以内	25.8±6.4*	22.9±4.9*	NS
	7日以内	22.1±3.0*	21.6±3.5*	NS
入院時血圧 (mmHg)	収縮期	50±8*	49±9*	NS
	拡張期	28±4*	26±5*	NS
人工換気日数	(日)	21±22*	6±3*	p<0.05#
酸素使用日数	(日)	34±27*	13±11*	p<0.05#
徐脈発作持続日数	(日)	18±18*	7±11*	p<0.05#

* ; mean±SD # ; Mann-Whitney's U test

し、その結果、血圧が低下するために心拍数が上昇する。さらに臍帯圧迫が進むと臍帯動脈が狭小化し、胎盤へ流れる血流の血管抵抗が上昇し血圧は上昇する。その結果、迷走神経を介した圧受容体反射が起こり、ここで心拍数は急激に低下し血圧も再度低下することになる。このように、変動一過性徐脈においては、胎児の血圧は変動しており、脳血流の自動調節能 (autoregulation) の未熟な胎児においては、その脳血流も著しく変動していると推測される。また、Kirkinen et al. は、胎児の前大脳動脈および中大脳動脈の血流をパルスドプラー法を用いて検討し、子宮内発育遅延などの認められない正常な胎児では、脳の血管抵抗を示すと考えられている resistance index (RI) が妊娠36週までは高値を保ちそれ以降で低下すると報告している³⁾。今回検討した PVL 29例の平均在胎週数は29.6週 (26~33週) であり、また藤本らが報告した PVL 32例の平均在胎週数も32.1週である⁴⁾ことを考え合わせると、妊娠36週未満の低出生体重児では、脳の血管抵抗が成熟児に較べ高いために、心拍出量および血圧の低下により、脳は容易に虚血に陥りやすいと推測される。また脳室周囲は、Ventriculo-fugal 動脈 (Heubner 動脈、

線条体動脈、前脈絡叢動脈) と Ventriculo-pedal 動脈の灌流境界領域に一致し、特に低出生体重児では Ventriculo-fugal 動脈の発達が悪いため、脳血流低下時に容易に虚血に陥りやすいと報告されている⁵⁾。

近年、Clapp et al. は、羊胎仔の生理的妊娠モデルを用い、その臍帯を血行遮断することにより人工的に重症変動一過性徐脈を作成し、その後に屠殺し、脳の組織学的変化についてコントロール群と比較検討しているが、変動一過性徐脈は、羊胎仔の脳白質に gliosis を生じる可能性があるとして報告している⁶⁾。また Masaoka et al. も、羊胎仔の生理的妊娠モデルを用い重症変動一過性徐脈を繰り返し作成し、大脳皮質内に留置した microdialyser にて得られた脳組織液中の過酸化脂質が変動一過性徐脈により増加することを報告している。この脳組織液中の過酸化脂質の増加は、重症変動一過性徐脈時にみられる脳虚血とその後の急激な脳血流回復により活性酸素 (オキシラジカル) を生じる結果、細胞膜の脂質過酸化反応を惹起し、ひいては細胞膜機能の破綻を導くという胎児脳組織における再還流障害を生じるのではないかと推測している⁷⁾。これらの報告と今回の結果を考え

合わせると、未熟な胎児の脳においてはその未熟性からこの重症変動一過性徐脈の悪影響が強調される可能性がある。しかしながら、今回の検討では、PVL群で変動一過性徐脈を認めた11例中2例が重症変動一過性徐脈を、残り9例は重症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る。胎児の心拍出量は心拍数に依存しており、持続性徐脈時も変動一過性徐脈時と同様に、胎児の脳は虚血状態に陥りやすいと予想されるため、持続性徐脈もPVL発症に関連している可能性があると考えられる。また、変動一過性徐脈の持続時間とPVL発症の関連については、今回観察された変動一過性徐脈はすべて重症変動一過性徐脈であり、その持続時間は1分以上であった。出生までに変動一過性徐脈がどれほどの時間発生していたかについては、PVL群で変動一過性徐脈を認めた11例中7例が緊急帝王切開となっており、帝王切開を決定してから出生までの時間の胎児心拍数モニタリングができておらず、今回は検討できなかった。変動一過性徐脈や持続性徐脈が、胎児の脳に虚血状態を容易にもたらすと仮定するならば、その持続時間が長く、またその回数が多いほど胎児脳障害の発生の危険は増すものと予想される。PVL発症危険因子として、今回、胎児心拍数モニタリング上の変動一過性徐脈の発生がクローズアップされたことは、超低出生体重児の障害なき生存をめざすためには、成熟児とは異なる観点からの低出生体重児分娩管理の必要性を示すものである。また、出生後の発症危険因子としては、これまでに報告されている低血圧⁸⁾、低CO₂血症⁹⁾に関しては両群間に有意差を認めなかった。しかしながら、PVL群は、コントロール群に比べ新生児仮死の頻度が高く、RDS等の呼吸障害の合併頻度は有意に低いにもかかわらず、無呼吸発作の頻度が高いために酸素使用日数や人工換気日数が有意に長かった。Banker and LarrocheもPVLの発症危険因子として、仮死および持続する無呼吸発作を報告している¹⁰⁾が、その呼吸循環系調節機構のinstabilityが目立った。このことが原因か結果は不明であるが、新生児期の無呼吸発作に伴う低酸素血症および徐脈も児の脳血流を大きく変化

させる可能性があり、その嚴重な管理の必要性が痛感された。

なお、本論文の要旨は、第44回日本産科婦人科学会(1992年4月、千葉)において発表した。また、本論文は平成5年度厚生省精神、神経疾患研究委託費(3指-1)によって行われた。

文 献

1. Pattle RE, Kratzing CC, Parkinson CE, Graves L, Robertson RD, Robards GJ, Currie JO, Parsons JH, Sutherland PD. Maturity of fetal lung tested by production of stable microbubbles in amniotic fluid. *Br J Obstet Gynecol* 1979; 86: 615-622
2. Rigatto H, Brady JP. Periodic breathing and apnea in preterm infants. II. Hypoxia as a primary event. *Pediatrics* 1972; 50: 219-228
3. Kirkinen P, Muller R, Huch R, Huch A. Blood flow velocity waveforms in human fetal intracranial arteries. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 617-621
4. 藤本伸治, 加藤稲子, 岡嶋一樹, 佐野 正, 鈴木敏弘, 側島久典, 鈴木重澄, 戸刈 創, 和田義郎. 脳室周囲性白質軟化症32例の臨床的検討. *新生児誌* 1991; 26: 818-823
5. Takashima S, Tanaka K. Development of cerebrovascular architecture and its relationship to periventricular leukomalacia. *Arch Neurol* 1978; 35: 11-15
6. 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* 1988; 159: 504-509
7. Masaoka N, Murata Y, Wakatuki A, Ninomiya Y, O'Neill EJ. Changes in purine metabolism and production of oxygen free radicals (OFR) by intermittent partial umbilical cord occlusion in chronically instrumented fetal lambs. *Scientific Program and Abstracts of 39th Annual Meeting, Society for Gynecological Investigation*, 1992; 164
8. Shinha SK, Davis JM, Sins DG. Relation between periventricular haemorrhage and ischaemic brain lesions diagnosed by ultrasound in very preterm infants. *Lancet* 1985; 2: 1154-1155
9. Calvert SA, Hoskins EM, Fong KW. Etiologic factors associated with the development of periventricular leukomalacia. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 254-257
10. Banker BQ, Larroche JC. Periventricular leukomalacia of infancy. A form of neonatal anoxic encephalopathy. *Arch Neurol* 1962; 7: 386-392

(No. 7660 平7・7・10受付)