

カレントレビュー

3. 周産期

b. 脳室周囲白質軟化症

Periventricular Leukomalacia

茨 聡

Satoshi IBARA

はじめに

近年の周産期医療の進歩により、極低出生体重児の生命予後は著しく改善されてきており、その一因として、分娩管理および肺サーファクタント補充療法の進歩による脳室内出血の減少が考えられる。しかしながら、新生児経過中、脳室内出血も認めず、順調に経過していたにもかかわらず、生後6カ月ごろから、痙性麻痺を来し、脳性麻痺と診断される児が存在することが認識されていたが、その原因は、最近まで明らかではなかった。一方、近年の画像診断法の進歩、新生児集中治療室(NICU)ベッドサイドにおける超音波断層検査の普及やMRIの臨床応用により、極低出生体重児の新生児期における脳の画像診断が、以前に比べて容易に行えるようになり、脳白質の病変、とりわけ脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia 以下PVL)の存在が認識されるようになってき

た。それに伴い、皮質脊髄路に存在するPVLは、低出生体重児の脳性麻痺の原因として、にわかにクローズアップされてきており、その予防は、低出生体重児の障害なき生存(intact survival)にとって重要なstrategyである。そこで、本稿では、PVLの診断、その発症危険因子および予防の可能性について概説する。

PVLと脳性麻痺

脳室周囲白質部、特に三角部には頭頂葉に存在する運動中枢からの神経線維いわゆる皮質脊髄路が存在するため、PVLの存在する児では、その連絡が絶たれ、痙性麻痺となる。脳室に一番近いところを、下肢を支配する皮質脊髄路が通っているので、下肢の痙性麻痺を伴うことが多く、左側にPVLが存在すれば右側の痙性麻痺を、両側に存在すれば両側の痙性麻痺を伴う(図1)。PVLの範囲が、大きければ大きいほど、その障害の程度は大きくなり、上肢を支配する皮質脊髄路まで、その範囲が両側に広がれば四肢麻痺となり、視放線に達すれば、視野狭窄などの視力障害を来することになる。

一般に、PVLの範囲が小さく、片側の場合は、リハビリによる運動機能回復は十分に期待できるが、範囲が大きかったり、両側の場合は、そ

鹿児島市立病院周産期医療センター

〒892-8580 鹿児島市加治屋町20-17

Perinatal Medical Center, Kagoshima City Hospital,
Kagoshima**Key words:** Premature infant・

Periventricular leukomalacia・Cerebral palsy・

Fetal bradycardia

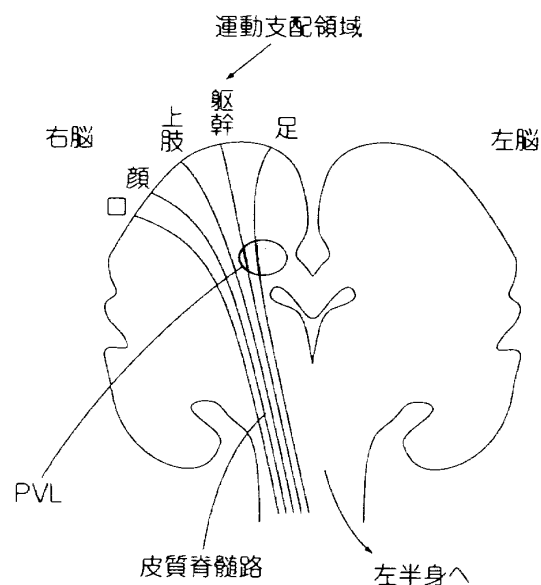


図1 PVLと脳性麻痺

の回復は難しくなることが多い。また、PVLの範囲が広範囲でなければ、知的活動を障害されることは少ないと考えられている。

PVLの診断

新生児の大脳白質における病変については、19世紀の後半より認識されていたが、PVLという病名は、1962年に、Banker and Larrocheにより初めて提唱されている¹⁾。その後、主として組織学的に行われていたPVLの診断が、近年の画像診断法の進歩、とりわけベッドサイドにおける超音波断層検査の普及やCTおよびMRIの臨床応用により、完全ではないが臨床的に行えるようになってきている。表1に厚生省研究班により提唱されたPVLの診断規準を示す²⁾。

PVLの診断は、新生児早期に、大泉門からの頭部超音波断層検査にて、脳室周囲高エコー域(periventricular echo densities : PVE)、直径3mm以上の嚢胞(cystic PVL)として診断される。生後6カ月以降では、比較的小さな嚢胞は消失してしまうので、CT又はMRIで、脳室周囲(特に三角部)の白質の減少、脳室(特に三角

部)の拡大および脳室壁の不整および脳室周囲の異常所見として診断される。また、皮質下白質軟化症(subcortical leukomalacia : SCL)や多嚢胞性脳軟化症(multicystic encephalomalacia : MCE)は、一般にPVLとは区別している。組織学的に診断されるPVLのすべてを、現在の画像診断の精度では、診断できないのが現状である。しかしながら、臨床的に問題となる脳性麻痺にまで進展するPVLは、これらの画像診断により診断できると考えられている。

PVLと発症素因(図2)

低出生体重児にPVLが発症しやすい素因として以下の理由が考えられている。

1) 解剖学的特徴(血管支配)(図3)

脳室周囲白質は、脳室側からのventriculofugal動脈と脳表からのventriculopedal動脈の灌流境界領域に一致し、特に低出生体重児では、ventriculofugal動脈の発達が悪く、虚血に陥りやすい³⁾⁴⁾と報告されている。

2) 脳血流自動調節能(autoregulation)の未熟性(図4)

低出生体重児の脳血流自動調節能の調節範囲は狭く、低血圧により容易に脳低灌流状態になりやすい⁵⁾。

3) 低出生体重児における大脳白質の脆弱性(vulnerability)

大脳白質は、神経細胞の軸索と髄鞘を形成するオリゴデンドログリア細胞などのグリア細胞と血管より構築されているが、オリゴデンドログリア細胞は急速に分化しており、その代謝は活発で、虚血により生じるブドウ糖供給の途絶やグルタミン酸放出⁶⁾に対し障害を受けやすい。

周産期におけるPVL発症危険因子

低出生体重児では、脳室周囲白質が虚血に陥りやすい解剖学的、生理学的特徴と脳白質自体

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。

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。

(註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。

(註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。

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。

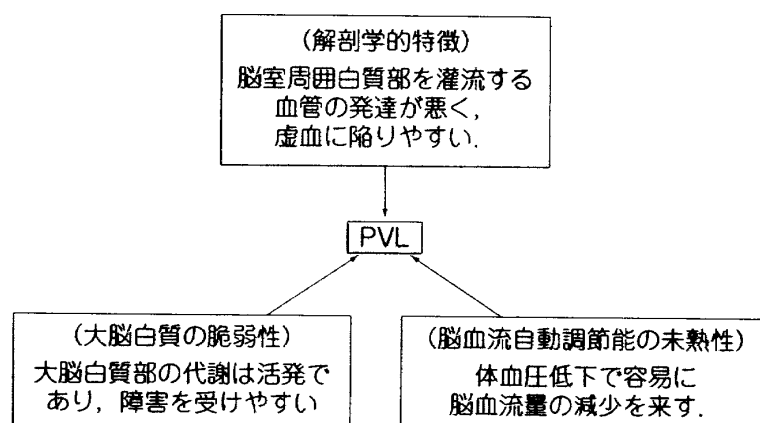


図2 PVL と発症素因

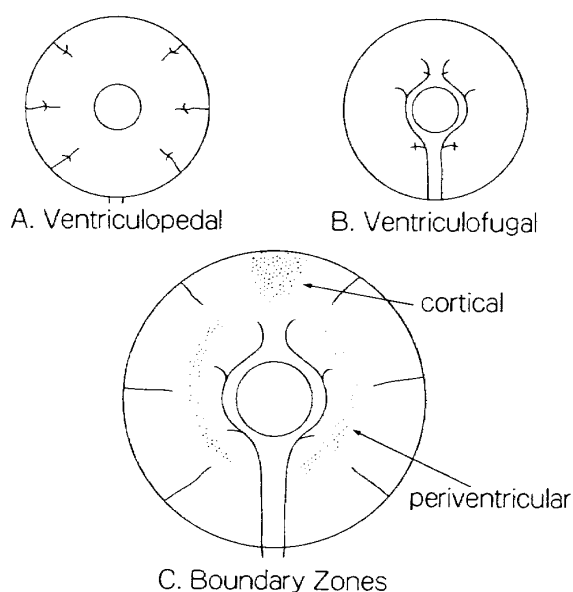


図3 発達期脳における動脈支配。文献(4)

の脆弱性を有するために PVL を発症しやすいと考えられるが、その外因は単一のものではなく、これまでに、生理学的側面からは脳血流を障害する因子と生化学的側面からは細胞障害性因子の関与が考えられている(図5)。また、その受傷時期としては、出生前と出生後の両方が報告されている。

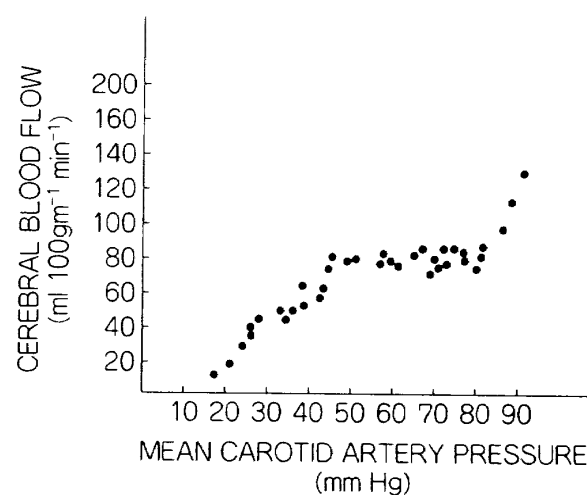


図4 脳血流自動調節能 (autoregulation) の未熟性(羊新生仔における平均頸動脈圧と脳血流量の関係)文献(5)

1) 脳血流を障害する因子(図6)

脳血流 = 脳灌流圧(体血圧) ÷ 脳血管抵抗であるので、脳血流を障害する因子として、脳灌流圧の低下(低血圧)を来す病態と脳血管抵抗が上昇する病態が考えられる。

a) 脳灌流圧の低下(低血圧)を来す病態
低血圧の原因としては、心拍出量の低下(循環

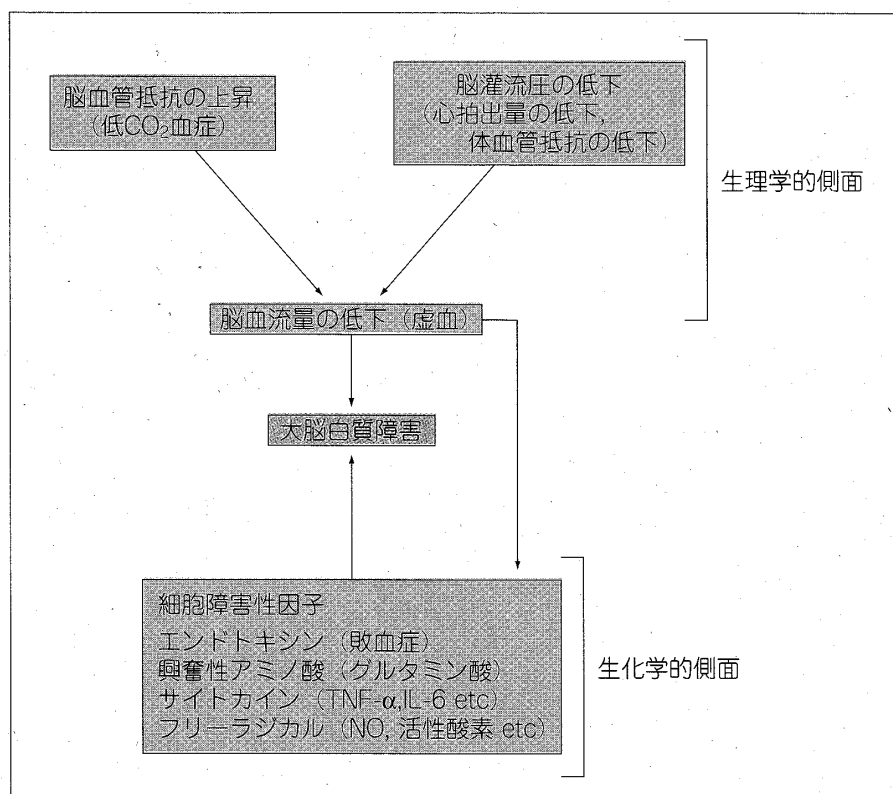


図5 PVL 発症に関与する因子

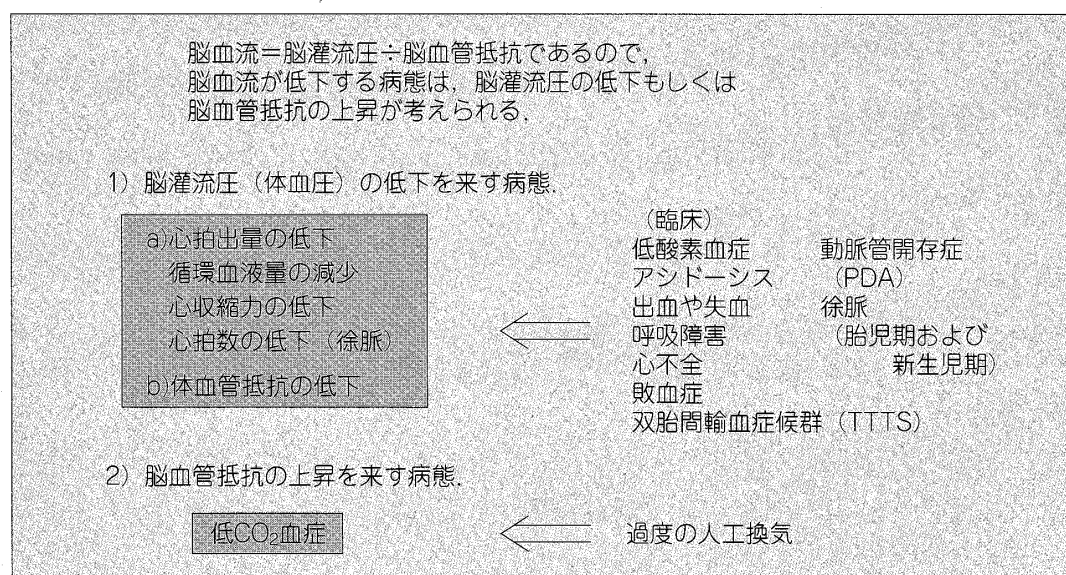


図6 脳血流を障害する因子

血液量の減少や心収縮力および心拍数の低下) もしくは、体血管抵抗の低下が考えられる。心拍出量の低下としては、まず出血などによる循環血液量の減少が考えられる。また胎児、新生児では、心拍出量は心拍数に正比例するため、

徐脈は心拍出量の著明な低下を来すと考えられる。また、心収縮力の低下も心拍出量の低下をもたらす。体血管抵抗の低下は、子宮内感染などによる敗血症性ショックや高度アシドーシスでの末梢血管の拡張や動脈管開存症(PDA)で

の拡張期における大動脈から肺動脈への左右短絡によるものが考えられる。また、双胎間輸血症候群は、一絨毛膜性双胎で高頻度に発症するが、一絨毛膜性双胎の胎盤内での血流交通により、双胎間において血流の不均衡が生じるために、一方あるいは両方の児の脳血流が障害されると考えられているが、その詳細な病態は現在のところ明らかではない。

臨床的には、低酸素血症、アシドーシス、重症の心不全、重症の呼吸障害、PDA⁷⁾、双胎間輸血症候群⁸⁾、前置胎盤での大量性器出血や常位胎盤早期剥離⁹⁾に伴う胎児の失血、敗血症¹⁰⁾、胎児期における徐脈¹¹⁾¹²⁾、徐脈を伴う無呼吸発作(新生児期)⁷⁾¹²⁾などが考えられる。

b) 脳血管抵抗が上昇する病態

CO₂は、脳血管を拡張する作用があり、低CO₂血症では、脳血管が収縮する。臨床的には、過度の人工換気による低CO₂血症¹²⁾が考えられる。

2) 細胞障害性因子

PVL 発症には、臨床的には、細菌感染症ならびに虚血、再還流障害を来す病態などが考えられている。それらの病態において、白質障害をもたらす細胞障害性因子として、まず、グラム陰性桿菌の細胞壁成分であるエンドトキシンが報告されている。エンドトキシンは、循環不全を来し、脳血流を障害する可能性とそれ自身の細胞障害作用やサイトカイン誘導作用が考えられている^{14)~16)}。

次に、虚血性神経細胞死に関与するとされている興奮性アミノ酸(グルタミン酸)⁶⁾が考えられている。虚血などにより神経細胞内のATPが不足すると、シナプス前神経細胞は脱分極しグルタミン酸を大量に放出する。グルタミン酸は、シナプス後神経細胞膜のNMDA(N-methyl-D-aspartate)レセプターを開くため、細胞内へ大量のCa²⁺が流入し、Ca²⁺依存性酵素であるプロテアーゼやフォスホリパーゼが活性

化され、細胞は自己消化を起こす(アポトーシス)と考えられている。

また、主にミクログリアから分泌されると考えられているTNF- α ^{16)~19)}、IL-6¹⁹⁾²⁰⁾、IL-1¹⁹⁾、IL-2¹⁹⁾などのサイトカインの関与も考えられている。サイトカイン(TNF- α or IL-6)の脳白質障害の機序として、低血圧、血管内凝固による血管閉塞、オリゴデンドロサイト、アストロサイト、髄鞘への直接的障害、その他のサイトカイン(PAF など)の誘導作用が報告されている¹⁶⁾。

また、虚血、再還流障害において重要な役割を演じているとされているフリーラジカル²¹⁾の関与も考えられており²¹⁾、フリーラジカルとしては、低酸素症においてATPから生成されたアデノシンがハイポキサンチンを経てキサンチンオキシダーゼによりキサンチン、尿酸へと代謝されるが、その時に生じるO₂⁻、H₂O₂などの活性酸素、顆粒球が放出する活性酸素が考えられている。更に、マクロファージ、ミクログリア、アストロサイトなどが有する誘導型一酸化窒素合成酵素(inducible nitric oxide synthase: iNOS)により合成されるNO(一酸化窒素)から生じるOH⁻、NO₂⁻がある。iNOSは、エンドトキシン²²⁾やサイトカイン(IL-1 β , TNF- α , IFN- γ)²³⁾²⁴⁾や興奮性アミノ酸(グルタミン酸)の大量放出にて神経細胞内に流入したCa²⁺²⁵⁾により誘導されることが報告されており、これらの種々の細胞障害因子は複雑に相互に関係していると考えられているが、PVLにおける詳細な病態はいまだ明らかではない。

PVL 発症予防および治療の可能性

1) 分娩管理

a) 徐脈の予防

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と比較検討しているが、高度変動一過性徐脈は、羊胎仔の脳白質に gliosis を生じる可能性がある」と報告している¹¹⁾。われわれも、cystic PVL 29例とコントロール群20例の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が、PVL 群に、分娩時の胎児心拍数モニタリング所見において、徐脈の出現が有意($p<0.05$)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($p<0.05$)に高く、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¹²⁾。更に、分娩中の胎児心拍数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, $1,424\pm 419$ g)を対象とし、胎児心拍数モニタリング所見を、徐脈なし(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)に分類して前方視的に検討した。その結果、209例中6例(2.9%)にPVLが認められ、高度変動一過性徐脈および持続性徐脈6/37例(16%)を呈した症例のみにPVLの発症を認めている(図8)²⁶⁾。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し、その結果、血圧が低下するために心拍数が上昇する。更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、変動性一過性徐脈においては、胎児の血圧は変動しており、前述のごとく、脳血流自動調節能の未熟な胎児においては、その脳血流も著しく変動しており、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、胎児および新生児では、心

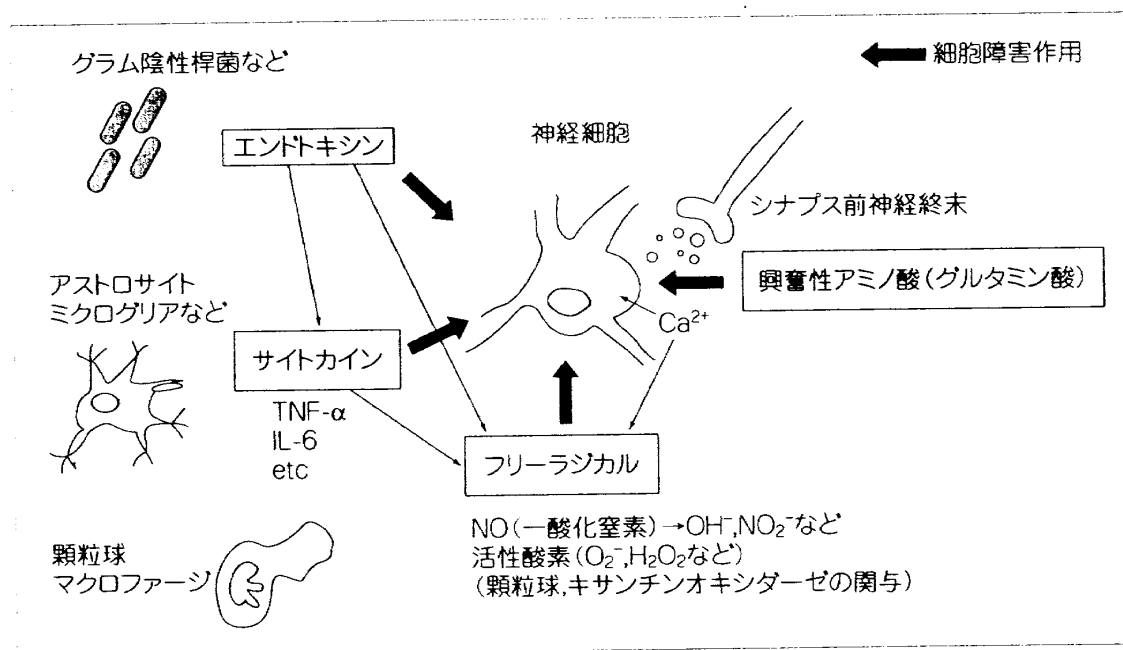


図7 PVL 発症に関与していると考えられる主な細胞障害因子

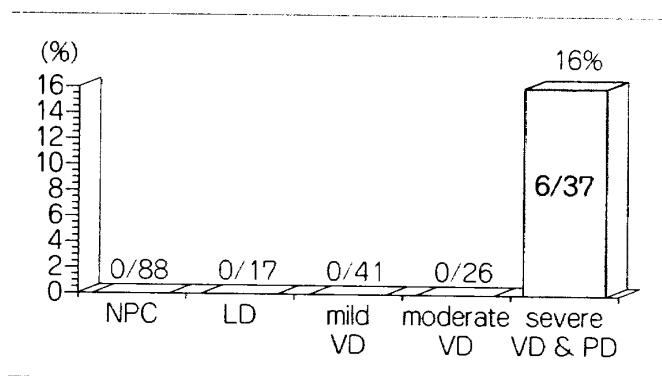


図8 cystic PVL 発症と胎児心拍数モニタリングの関係。文献(26)

拍出量は心拍数に正比例するため、持続性徐脈は、低心拍出量による低血圧となると考えられる。以上より、PVL 発症危険因子として、胎児心拍数モニタリング上の高度変動一過性徐脈および持続性徐脈の発生がクローズアップされる可能性がある。低出生体重児の PVL 発症を予防し、障害なき生存をめざすためには、胎児徐脈を発生させない分娩管理が必要かもしれないが、今後の更なる検討が待たれるところである。

b) 子宮内感染の管理

在胎36週未満で3生日以内に、cystic PVL を認めた症例の54%が、胎盤の細菌培養が陽性であったとする報告²⁷⁾や在胎24週から32週までの753例の9%に cystic PVL を認めたが、子宮内感染を認めた症例に限ると19%、子宮内感染と前期破水の両方を認めた症例に限ると22%で、細菌感染が PVL の重要な危険因子とする報告がある²⁸⁾。子宮内感染の管理の進歩により、PVL 発症を減少できる可能性がある。

2) 薬物療法

薬物療法として、前述の細胞障害性因子の作用を阻害する方法と障害された神経細胞の再生を促す方法が考えられている。細胞障害性因子の作用を阻害する方法として、キサンチンオキシダーゼの阻害剤であるアロプリノール²⁹⁾、活性酸素のスキャベンジャーである SOD (superoxide dismutase)³⁰⁾、NO 合成酵素阻害剤²⁴⁾や

NMDA レセプター阻害剤²⁴⁾、アポトーシスの阻害剤³¹⁾などが報告されている。また、臨床でも、アロプリノール³²⁾や興奮性アミノ酸(グルタミン酸)の大量放出による神経細胞内への Ca^{2+} 流入を阻害すると考えられている硫酸マグネシウムの効果³³⁾が検討されているが、いまだ定まった評価はないのが現状である。また、障害された神経細胞の再生を促す方法として、神経成長因子³⁴⁾などの投与の可能性が考えられている。

3) 呼吸管理

過度の人工換気による低 CO_2 血症により脳血管が収縮した場合にも、脳虚血が生じ、PVL が発症すると報告されており¹³⁾、低 CO_2 血症を予防する呼吸管理が、重要であると考えられている。そのために、人工呼吸器による強制的陽圧呼吸ではなく、児が自分で、換気量を調整でき、低 CO_2 血症になりにくい持続陽圧呼吸 (continuous positive airway pressure; CPAP) 特に、鼻腔カニューレを用いた nasal CPAP が注目されている。

おわりに

低出生体重児の脳性麻痺の原因として、PVL はにわかにクローズアップされてきており、その予防は、低出生体重児の障害なき生存にとって重要な strategy である。しかしながら、その病態解明はいまだ十分ではないのが現状である。今後、PVL の病因が明らかとなり、有効な予防法や治療法が確立され、不運な赤ちゃんがひとりでも減ることを望むものである。

文 献

1. Banker BQ, Larroche JC. Periventricular leukomalacia of infancy. Arch Neurol 1962; 7: 386-410
2. 戸川 創. 脳室周囲白質軟化症(PVL)の成因と治療に関する研究. 厚生省心身障害研究(新生児期の疾患とケアに関する研究)平成9年度

- 報告書 1998; 29—31
3. *Takashima S, Tanaka K.* Development of cerebrovascular architecture and its relationship to periventricular leukomalacia. *Arch Neurol* 1978; 35: 11—15
 4. *Wigglesworth JS, Pape KE.* An integrated model for haemorrhagic and ischaemic lesions in the newborn brain. *Early Hum Dev* 1978; 2: 179—199
 5. *Papille LA, Rudolph MA, Heymann MA.* Autoregulation of cerebral blood flow in the preterm fetal lamb. *Pediatr Res* 1985; 19: 159—161
 6. *Oka A, Belliveau MJ, Rosenberg PA, et al.* Vulnerability of oligodendroglia to glutamate: Pharmacology, mechanisms and prevention. *J Neurosci* 1993; 13: 1441—1453
 7. *Volpe JJ.* Pathophysiology of perinatal hypoxic/ischemic brain injury. *Can Med Assoc J* 1988; Suppl: 38—48
 8. *Bejar R, Viglicco G, et al.* Antenatal origin of neurotic damage in newborn infants. II. Multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1230—1236
 9. *Gibbs JM, Weindling AM.* Neonatal intracranial lesions following placental abruption. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 195—197
 10. *Levinton A, Gilles FH.* An epidemiologic study of perinatal telencephalic leukoencephalopathy in an autopsy population. *J Neurol Sci* 1973; 18: 53—66
 11. *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
 12. 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. 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. *日産婦誌* 1995; 47: 1243—1247
 13. *Fujimoto S, Togari H, et al.* Hypocarbica and cystic periventricular leukomalacia in premature infants. *Arch Dis Child* 1994; 71: 107—110
 14. *Ando M, Takashima S, Mito T.* Endotoxin, cerebral blood flow, amino acid and brain damage in young rabbits. *Brain Dev* 1988; 10: 365—370
 15. *Gilles FH, Levinton A, et al.* Endotoxin leukoencephalopathy in the telencephalon of the newborn kitten. *J Neurol* 1976; 27: 183—191
 16. *Levinton A.* Preterm birth and cerebral palsy: Is tumor necrosis factor the missing link? *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 549—558
 17. *Deguchi K, Mizoguchi M, Takashima S, et al.* Immunohistochemical expression of tumor necrosis factor α in neonatal leukomalacia. *Pediatr Neurol* 1996; 14: 13—16
 18. *Chao CC, Hu S, et al.* Tumor necrosis factor- α production by human fetal microglial cells: regulation by other cytokines. *Dev Neurosci* 1995; 17: 97—105
 19. *Balasingam V, Tejada-Berges T, et al.* Reactive astrogliosis in the neonatal mouse brain and its modulation by cytokines. *J Neurosci* 1994; 14: 846—856
 20. *Yoon BH, Romero R, et al.* Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1433—1440
 21. *Masaoka N, Murata Y, et al.* 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
 22. *Nomura Y, Kitamura Y.* Inducible nitric oxide synthase in glial cells. *Neurosci Res* 1993; 18: 103—107

23. Lee SC, Dickson DW, et al. Induction of nitric oxide synthase activity in human astrocytes by interleukin- 1β and interferon- γ . J Neuroimmunol 1993; 46: 19—24
24. Chao CC, Hu S, et al. Interleukin-1 and tumor necrosis factor- α synergistically mediate neurotoxicity: involvement of nitric oxide and of N-methyl-D-aspartate receptors. Brain Behav Immun 1995; 9: 355—365
25. Dawson VL, Dawson TM, et al. Mechanisms of nitric oxide-mediated neurotoxicity in primary brain cultures. J Neurosci 1993; 13: 2651—2661
26. 茨 聡, 池ノ上克, 他. 脳室周囲白質軟化症の成因. 新生児誌 1997; 33: 48—52
27. Bejar R, Wozniak P, et al. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. I. Preterm infants. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 357—363
28. Zupan V, Gonzalez P, et al. Periventricular leukomalacia: risk factors revisited. Dev Med Child Neurol 1996; 38: 1061—1067
29. Palmer C, Towfighi J, et al. Allopurinol administered after inducing hypoxia-ischemia reduces brain injury in 7-day-old rats. Pediatr Res 1993; 33: 405—411
30. Uyama O, Matsuyama T, et al. Protective effects of human recombinant superoxide dismutase on transient ischemic injury of CA1 neurons in gerbils. Stroke 1992; 23: 75—81
31. Zhong L, Kane DJ, et al. BCL-2 blocks glutamate toxicity in neural cell lines. Mol Brain Res 1993; 19: 353—355
32. Russel GAB, Cooke RWI. Randomized controlled trial of allopurinol prophylaxis in very preterm infants. Arch Dis Child 1995; 73: 27—31
33. FineSmith RB, Roche K, et al. Effect of magnesium sulfate on the development of cystic periventricular leukomalacia in preterm infants. Am J Perinatol 1997; 14: 303—307
34. Lindvall O, Ernfors P, et al. Differential regulation of mRNAs for nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and neurotrophin 3 in the adult rat brain following cerebral ischemia and hypoglycemic coma. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 648—652