

1. レクチャーシリーズ—クリニカル update—

3) 脳室周囲白質軟化症 (PVL)

鹿児島市立病院
周産期医療センター科長
茨 聡

座長：大阪市立大学教授
荻田 幸雄

はじめに

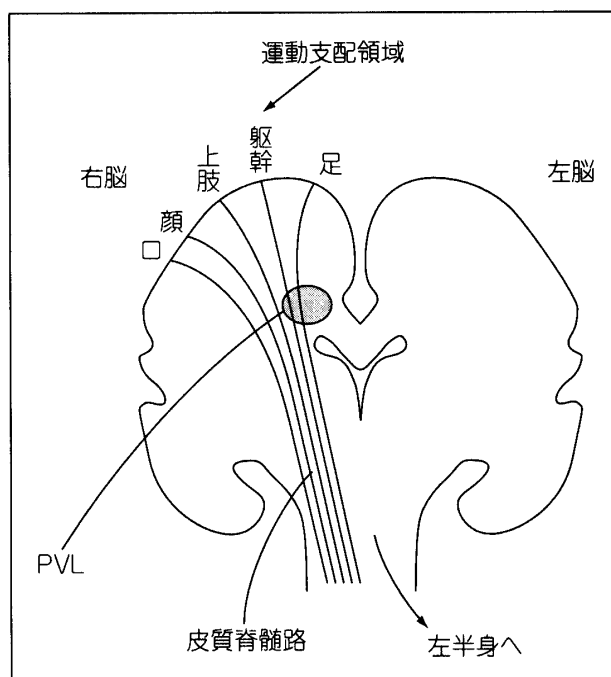
近年の画像診断法の進歩により、脳白質の病変、とりわけ脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia 以下 PVL)の存在が認識されるようになってきた。それに伴い、皮質脊髄路に存在する PVL は、低出生体重児の脳性麻痺の原因として、にわかにクローズアップされてきており、その予防は、低出生体重児の障害なき生存(intact survival)にとって重要な課題である。

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ため、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、大きければ大きいくほど、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きたすことになる。

PVL の診断

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 densi-



(図 1) PVL と脳性麻痺 (文献 1 より引用)

Periventricular leukomalacia (PVL)

Satoshi IBARA

Perinatal Medical Center, Kagoshima City Hospital, Kagoshima

Key words : Low birth weight infant · Periventricular leukomalacia · Cerebral palsy

ties : PVE), 直径3mm以上の嚢胞 (cystic PVL) として診断される。生後6ヵ月以降では, 比較的小さな嚢胞は消失してしまうので, CT または 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。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)

脳室周囲白質は, 脳室側からの動脈と脳表からの動脈の灌流境界領域に一致し, 特に低出生体重児では, 虚血に陥りやすい。

2) 脳血流自動調節機能 (autoregulation) の未熟性

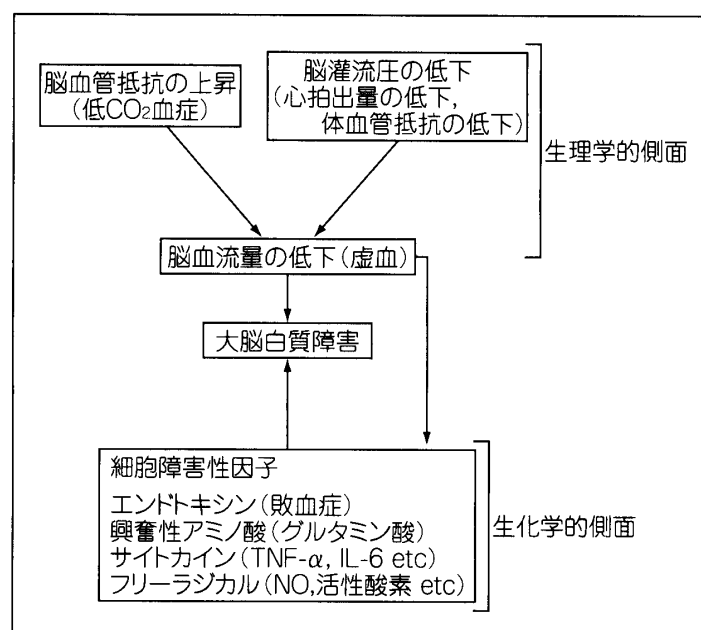
低出生体重児の脳血流自動調節機能の調節範囲は狭く, 低血圧により容易に脳低灌流状態になりやすい。

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, 脳室周囲白質が陥りやすい解剖学的, 生理学的特徴と脳白質自体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



(図2) PVL 発症に関する因子 (文献1より引用)

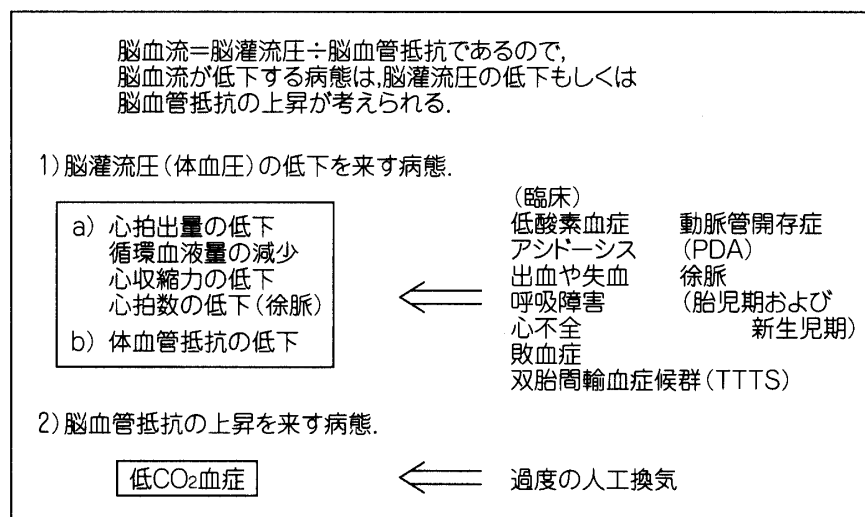
障害性因子の関与が考えられている（図2）。また、その受傷時期としては、出生前と出生後の両方が報告されている。

1) 脳血流を障害する因子（図3）

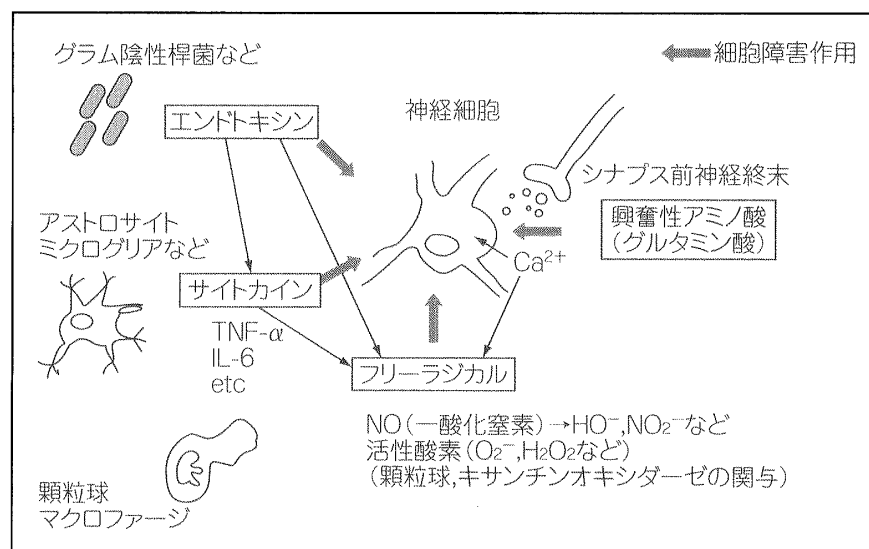
脳血流＝脳灌流圧（体血圧）／脳血管抵抗であるので、脳血流を障害する因子として、脳灌流圧の低下（低血圧）を来す病態と脳血管抵抗が上昇する病態が考えられる。

2) 細胞障害性因子（図4）

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、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）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 Ca^{2+} が



（図3）脳血流を障害する因子（文献1より引用）



（図4）PVL 発症に関与していると考えられる主な細胞障害因子

流入し、 Ca^{2+} 依存性酸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と考えられている。

そのほかに、主にミクログリアから分泌されると考えられている $\text{TNF}\alpha$, IL-6, IL-1, IL-2などのサイトカインや虚血、再環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の関与も考えられている。

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

胎児および新生児では、心拍出血は心拍数に正比例するため、高度変動一過性徐脈や持続性徐脈は、低心拍出血量による低血圧となると考えられるため、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報告されている²⁾。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

細菌感染がPVLの重要な危険因子とする報告があり、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、活性酸素のスカルベンジャーであるSOD (superoxide dismutase)、NO 合成酵素阻害剤やNMDA レセプター阻害剤、アポトーシスの阻害剤などが報告されている。また、臨床でも、アロプリノールや興奮性アミノ酸（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、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

PVL の予防は、低出生体重児の障害なき生存 (intact survival) にとって重要な課題である。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。

《参考文献》

- 1) 茨 聡. 脳室周囲白質軟化症. 日産婦誌 1998 ; 50 : 675—684
- 2) 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 : 1197—1204