

- Wilson DA, Sullivan RM (1994) Neurobiology of associative learning in the neonate: early olfactory learning. *Behav Neural Biol* 61:1–18.
- Yuan Q, Harley CW, McLean JH (2003) Mitral cell beta1 and 5-HT2A receptor colocalization and cAMP coregulation: a new model of norepinephrine-induced learning in the olfactory bulb. *Learn Mem* 10:5–15.
- Zigova T, Betarbet R, Soteres BJ, Brock S, Bakay RA, Luskin MB (1996) A comparison of the patterns of migration and the destinations of homotopically transplanted neonatal subventricular zone cells and heterotopically transplanted telencephalic ventricular zone cells. *Dev Biol* 173:459–474.

(Accepted 26 July 2007)
(Available online 30 August 2007)

特集 脳・神経系の画像診断

Ⅲ. 疾患各論

脳室周囲白質軟化症

渡辺 達也 宮城県立こども病院新生児科
松田 直 東北大学病院産産母子センター

Key Words

focal PVL
diffuse WMI
MRI
超音波画像診断

要旨

周産期医療の発展に伴い、極低出生体重児の生存率は改善しているが、その神経学的合併症は減少していない。周産期におけるおもな中枢神経系合併症は出血性病変から白質病変へと変化しており、focal PVLとdiffuse WMIに二分される。focal PVLは予定日前後ないし18カ月頃の頭部MRIでおおむね診断可能であり、後に脳性麻痺をきたす。一方、diffuse WMIには確実な画像診断法がないのが現状である。

はじめに

周産期医療の発展により、出生体重1,500g未満の極低出生体重児の生存率は著しく改善した。その一方で、生存児の神経学的後遺症は減少しておらず、10%以上が脳性麻痺、学習障害、知的障害などを呈す。かつては、脳室内出血ならびに出血後水頭症が早産低出生体重児における重要な神経合併症であったが、現在では低酸素性虚血性損傷に基づく白質損傷(white matter injury, 以下WMIと略す)が主要な病型である。WMIは巣状病変からびまん性病変(以下、diffuse WMIと略す)まで広範なスペクトラムをもち、脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia, 以下PVLと略す)はその一病型である。一般的にPVLは深部白質病変をさし、先に述べた局所的なWMIないしVolpeの定義するfocal PVLに相当するため、以下、単語をfocal

PVLで統一する。

病理学的特徴と神経学的後障害

元来、focal PVLは剖検脳の神経病理学的所見に基づいて診断されてきた。1962年BankerとLaroccheは、剖検脳において脳室周囲白質に肉眼的に“white spots”として認められる軟化巣を“periventricular leukomalacia”と名づけた¹⁾。軟化巣の組織反応を経時的に追うと、まず凝固壊死や軸索の腫大が数時間みられ、次にミクログリアの活性化がおこる。その後、反応性アストロサイトが数日～7日前後に出現し、新生血管が1～2週間で増生する。壊死巣の中心は融解し、空洞形成が10日～2週間に降に認められる。好発部位は側脳室前角周囲、半卵円中心、三角部周囲の深部白質である。乳幼児期には脳性麻痺がほぼ必発し、focal PVLでは皮質脊髄路の内側を走る下肢への神経伝達路が障害されるため

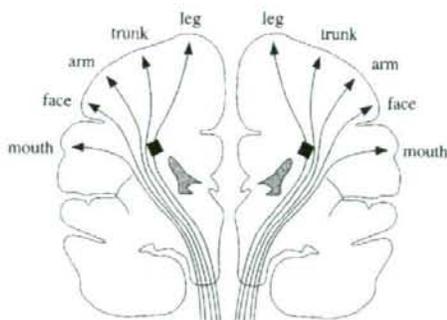


図1 PVLと皮質脊髄路 (文献2) より引用して作成)
■: focal PVL

(図1), 下肢に痙性対麻痺が発生する頻度が高い²⁾, 病変が大きい場合には, 体幹や上肢の運動障害も生じ, 痙性四肢麻痺をおこしうる。解剖学的に視放線が側脳室後角に近いので, 視覚障害をきたすこともある。

一方, diffuse WMIは神経病理学的研究により, 深部白質に多数の反応性アストロサイトと正常な髄鞘化の欠損を広範囲に認める病変として理解されている。合併する神経学的後遺症は運動障害ではなく, 認知行動異常である³⁾。最近focal PVLは減少傾向で, かわりにdiffuse WMIが増加している。

focal PVL/diffuse WMI発症の危険因子

focal PVLならびにdiffuse WMIは, 未熟性に起因する解剖学的生理学的素因 (表1) に対して, 低酸素性虚血性損傷が加わって発症するものと考えられている⁴⁾。

1. 脳血管構築の未熟性

脳白質には, 脳表からの長い穿通枝動脈と短い穿通枝動脈によって血液が供給されており (図2), 深部白質内にvascular end zoneを形成する。強く持続的な虚血により, 脳室周囲に血流を供給する長い穿通枝動脈の末端領域にfocal PVLが生じ, 一方, もう少し軽度で持続の短い

表1 PVL発症に影響する解剖学的生理学的素因
文献4) より引用

- 深部白質に存在する動脈灌流境界域
- 脳循環の圧受動性
- 急速な分化途上にある乏突起膠細胞の易損傷性

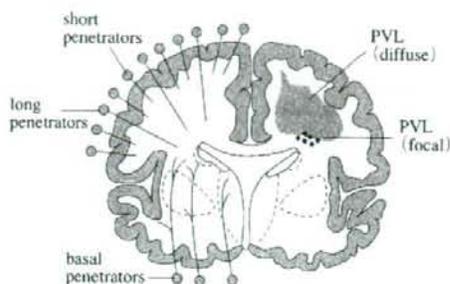


図2 脳室周囲白質への血流分布
文献4) より引用して作成

虚血により, 長い穿通枝動脈の境界領域および短い穿通枝動脈の末端領域にdiffuse WMI (diffuse PVL) がおこる。

2. 脳循環の圧受動性

早産低出生体重児では, 脳血流を一定に調節できる血圧の範囲は狭く, 脳血流量は血圧に依存して変動しやすい (pressure-passive cerebral circulation)。

3. 急速な分化途上にある oligodendroglia の易損傷性

WMIの好発時期である妊娠23~32週はまだ髄鞘化の前段階であるため, とくにdiffuse WMIにおいては, 低酸素, 神経毒性物質, 炎症性サイトカインなどに対してoligodendroglia系の前駆細胞ならびに未熟細胞が脆弱であることが病変形成に重要であると考えられている。

WMIと関連する臨床的病態

WMIの発症時期については, 出生前を含む周産期と出生後に分けられる。現在知られているfocal PVL発症と関連する臨床的病態を表2に示す⁵⁾。

表2 PVL発症と関連する臨床的病態
文献⁵⁾より引用

出生前因子	胎盤内血管吻合
	双胎
	分娩前の出血（前置胎盤，常位胎盤早期剝離） 臍帯/卵膜の炎症
出生後因子	頭蓋内出血
	動脈管開存症
	敗血症
	壊死性腸炎

このうち、出生前因子は周産期に発症するWMIと関連する。そのうちの胎盤内血管吻合と双胎は、一絨毛膜二羊膜双胎における出生前の急激な循環血液量のシフト（acute TTTS）に代表される。前置胎盤や常位胎盤早期剝離など分娩前の胎盤性出血も同様の病態であり、急激な失血により胎児脳白質に低酸素性虚血性損傷が生じると考えられる。臍帯や卵膜の炎症では脳白質損傷や脳性麻痺との関連がよく知られているが、子宮内炎症と低酸素性虚血性脳損傷についてのメカニズムは、現在のところ解明されていない。

一方、出生後発症WMIと関連する臨床的病態としては、脳実質病変である頭蓋内出血のほか、動脈管開存症、敗血症や壊死性腸炎などによる低酸素性虚血性脳損傷が知られている。

画像診断

乳幼児期におこる他の低酸素性虚血性脳症と比較して、WMIの臨床経過は重篤でないことが多いため、確実に診断するためには画像診断を積極的に行う必要がある。画像検査としては、超音波とMRIが代表的である。

1. 超音波

出生後の急性期にも、大泉門を入射窓としてベッドサイドで繰り返し実施することが可能で、病変の経時的変化を追うことができる。しかし、超音波の解像分解能からWMIの中でも嚢胞を形成するfocal PVLに限り診断可能である。

WMI診断のための頭部超音波検査は、最低でも生後3日間は連日、以降生後1カ月までは1週間に1回、それ以降は1カ月に1回程度行い、側脳室周囲エコー輝度の変化を観察することが望ましい。病理学的に、低酸素性虚血性損傷が生じてから嚢胞形成まで、およそ2週間程度要すると考えられているため、出生直後から嚢胞性のfocal PVLが診断できることはまれであり、一般的には、側脳室周囲の高エコー域（periventricular echodensities, 以下PVEと略す）として観察される。PVEは輝度の強さに応じて3段階に分類され、一般臨床ではPidcockの分類⁶⁾を簡略化して、以下の分類が広く用いられている。

①PVE1度：エコー輝度は脈絡叢よりも低く、周囲よりも高い。

②PVE2度：エコー輝度は脈絡叢と同程度。

③PVE3度：エコー輝度が脈絡叢よりも高い。

PVE3度は生後2週間を経て嚢胞性のfocal PVLに移行することが多い。嚢胞性focal PVLに移行しなくとも、PVE3度を呈した場合やPVE2度が2週間以上遷延する場合には、脳白質損傷の可能性を考えて出産予定日頃に頭部MRIを撮影するべきであろう。また、側脳室壁の不整や拡大がみられる場合にもWMIの可能性を考慮する。

2. MRI

超音波検査と比べると病変の描出能が高く、PVLの診断には欠かせない検査である。検査の実施時期は、出産予定日前後と生後18カ月頃に行うことが一般的である。出産予定日前後の頭部MRIでは、focal PVLにおける嚢胞形成の有無（cystic/non cystic）を鑑別できる。cystic PVLでは、嚢胞部分がT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号に撮影される。non cystic PVLでは、T1強調画像で高信号の点状ないし斑状病変として撮影される。生後18カ月頃の画像では、T2強調画像、FLAIR法やプロトン強調画像において、側脳室周囲白質に高信号域として撮影さ

れる。PVL病変の程度により、白質の容量減少の結果として側脳室の拡大や壁不整、もしくは脳梁の菲薄化などがみられる。

早産低出生体重児では、出産予定日前後に撮影された頭部MRIのT2強調画像において、白質にびまん性高信号 (diffuse excessive high signal intensity: DEHSI) がしばしば観察される。DEHSIを呈した児の拡散強調画像において apparent diffusion coefficient (ADC) を計算したところ、正常児より高値で、かつ明らかな白質病変を呈した児と同程度であった⁷⁾。DEHSIはdiffuse WMIと関連する特徴的なMRI所見である可能性が指摘されている。

WMIの予防法

現状では、いったん発症したWMIを治療することは困難であるため、その予防法を考える必

要がある。出生後因子については、先に述べた新生児合併症の予防ないし早期発見と早期介入により、WMIの軽症化や予防はある程度可能かもしれない。

一方で、出生前因子である胎児失血や炎症については、出生後と比べて評価介入がむずかしい。低酸素や虚血の程度と持続時間を直接的に評価することは困難であるため、現状では胎児心拍モニタリングや胎児超音波画像からこれを推定し、また、羊水や臍帯血の炎症性マーカー濃度に基づいて炎症の程度を推測することにより、適切な分娩のタイミングをはかっている。今後は、WMIの予防ならびに軽症化も視野に入れた、新たな周産期管理法の開発が望まれる。

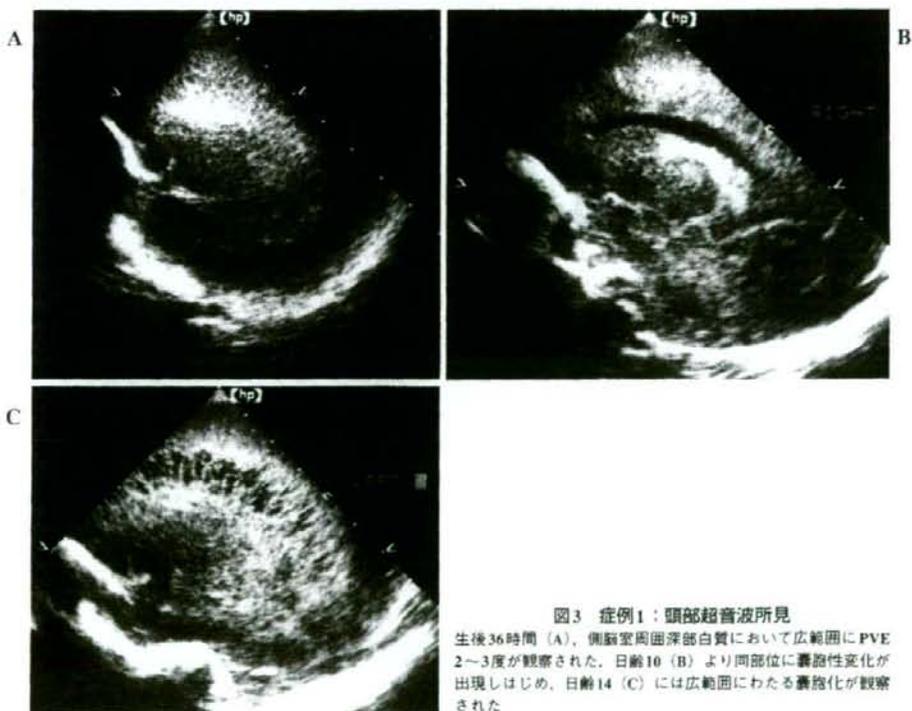


図3 症例1：頭部超音波所見
生後36時間 (A)、側脳室周囲深部白質において広範囲にPVE 2～3度が観察された。日齢10 (B)より同部位に嚢胞性変化が出現しはじめ、日齢14 (C)には広範囲にわたる嚢胞化が観察された

症例呈示

1. 症例1

母体は25歳の初産婦。妊婦検診にて、辺縁前置胎盤の診断のもと外来で経過観察されていたが、妊娠30週2日に自宅で性器出血した。ただちに産科に入院し出血後2時間に圧迫止血できたが、母体ヘモグロビン (Hb) 濃度は9.6 g/dL から6.8 g/dLへと低下した。子宮収縮に対して塩酸リトドリン200 μ g/分とMgSO₄ 2.0 g/時

投与され、胎児心拍変動パターンでは基線の軽度上昇 (160 bpm) 以外に明らかな異常はなかった。妊娠30週6日に前期破水したため、緊急帝王切開を施行された。

出生体重1,512 g, Apgar score 8 (1分), 8 (5分), 臍帯動脈血のpH 7.26, ヘマトクリット (Ht) 37%, 羊水マイクロバブルテストが0であったため出生直後に人工肺サーファクタントを投与され、動脈管閉存のため日齢1にインドメタシン (indometacin) を1回投与された。

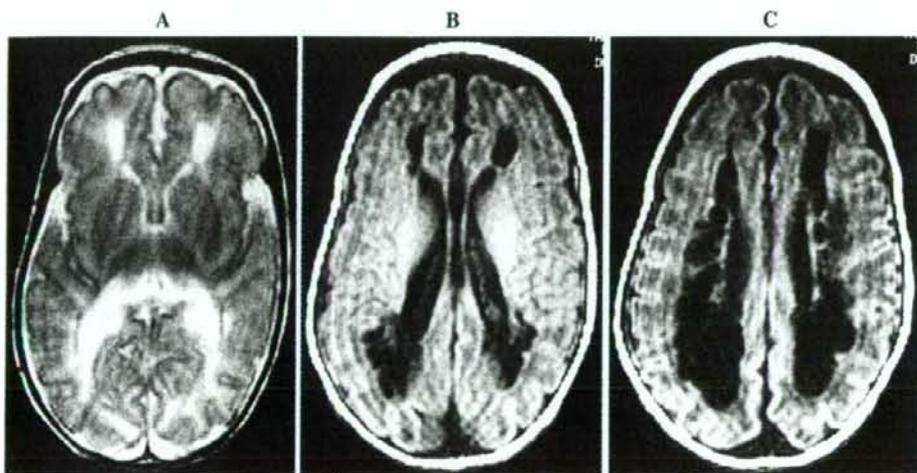


図4 症例1：頭部MRI (軸位像) (日齢40)

T2強調画像 (A) では側脳室周囲深部白質に高信号の多発性病変が観察された。また、T1強調画像 (B・C) では同部位に低信号の多発性変化が観察された。



図5 症例2：頭部MRI (日齢65)

T1強調画像冠状面 (A) では側脳室周囲深部白質に高信号の点状病変が観察された。T1強調画像軸位像 (B) では側脳室壁の不整が観察された。

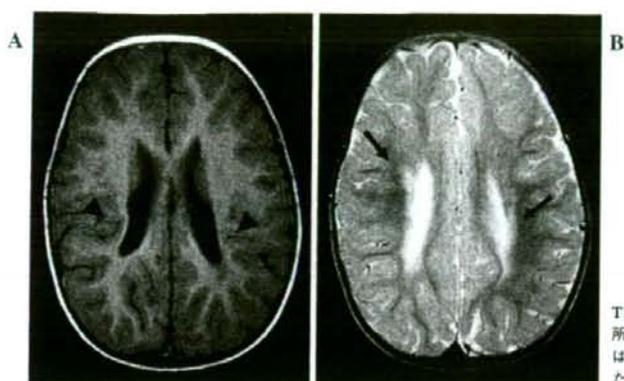


図6 症例2：頭部MRI（1歳半）
T1強調画像軸位像（A）では白質の容量減少の所見が観察された。T2強調画像軸位像（B）では側脳室周囲深部白質に高信号の領域が観察された。

生後6～48時間に高カリウム血症が遷延し（最高値8.1 mEq/L）、生後36時間には心室頻拍が数秒観察された。人工換気日数は3日間、酸素投与日数は5日間であった。生後36時間より、頭部超音波画像にて側脳室周囲深部白質にPVE 2～3度が出現し、日齢10より同部位に嚢胞性変化が確認された（図3）。日齢40の頭部MRI撮影では、側脳室前角から三角部にかけて深部白質に広がる多発性嚢胞性病変と脳梁の菲薄化が確認された（図4）。

患児は修正月齢5カ月時に定額なく下肢に痙性が認められ、痙性四肢麻痺の診断のもと外来通院中である。cystic PVLの出現時期から考えると、出生前にPVLが発生した可能性が高く、出生直後に認められた高カリウム血症はその結果生じた広範なWMIによるものと考えられた。

2. 症例2

母体は28歳1妊0産。妊娠28週2日に前期破水のため母体搬送された。羊水量は保たれており、母体の炎症性マーカーもWBC 8,100/ μ L、CRP 0.2 mg/dLと問題なかったため、塩酸リトドリン200 μ g/秒と抗生物質を投与して妊娠を継続した。しかし、翌日には子宮収縮が増強して羊水量が減少し、羊水中の炎症性サイトカイン濃度が前日のIL-6 597 pg/mL、IL-8 2,990 pg/mLに対して、IL-6 9,790 pg/mL、IL-8 68,820 pg/mL

と著しく上昇したため、子宮内炎症の増悪と診断し緊急帝王切開を実施した。

出生体重1,201 g、Apgar score 8（1分）、8（5分）、羊水マイクロバブルテストがvery weakであったため、出生直後に人工肺サーファクタントを投与した。臍帯動脈血ではpH 7.40、 PO_2 35 torr、乳酸濃度25 mg/dLであった。人工換気は1日間、酸素投与は7日間実施された。動脈管は日齢1に自然閉鎖した。頭部超音波画像でPVE 2度が認められたが、その後の経過は順調であった。日齢65の頭部MRI撮影で、側脳室周囲深部白質にT1強調画像で高信号の点状病変と側脳室壁の不整が観察された（図5）。

患児は修正月齢11カ月で坐位を獲得し、同時に足首に痙性が認められた。修正月齢18カ月の頭部MRI撮影では、脳質周囲深部白質にT2強調画像で高信号の領域、ならびに白質全体の容量低下が認められた（図6）。修正月齢1歳9カ月で短下肢装具を作成し、つかまり立ちが可能となった。知的発達の遅れはなく、現在、痙性両麻痺の診断のもと外来通院中である。子宮内炎症がnon cystic focal PVL発症に関与した症例と考えられたが、明らかな低酸素や虚血のエピソードは出生前後ともにみられなかった。

▶ 文 献 ◀

- 1) Banker BQ, Larroche JC: Periventricular leukomalacia of infancy. Arch Neurol 7:386-410, 1962
- 2) Volpe JJ: Periventricular leukomalacia. Hypoxic-ischemic encephalopathy. Neurology of the Newborn, 4th ed., Volpe JJ eds., WB Saunders, Philadelphia, 362-363, 2001
- 3) Volpe JJ: Cerebral white matter injury of the premature infant — more common than you think. Pediatr 112:176-180, 2003
- 4) Volpe JJ: The developing nervous system. A series of review articles. Pediatr Res 50:553-562, 2001
- 5) Kuban KCK, Leviton A: Cerebral palsy. New Eng J Med 330:188-195, 1994

- 6) Pidcock FS, Graziani LJ, Stanley C et al.: Neurosonographic features of periventricular echodensities associated with cerebral palsy in preterm infants. J Pediatr 116:417-422, 1990
- 7) Counsell SJ, Allsop JM, Harrison MC et al.: Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. Pediatr 112:1-7, 2003

著者連絡先

〒989-3126 宮城県仙台市青葉区落合4-3-17
宮城県立こども病院新生児科
渡辺達也



小児神経学

国立精神・神経センター病院名誉院長、東京都立東部療育センター院長 有馬正高 監修
国立精神・神経センター精神保健研究所所長 加我牧子
国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部部長 稲垣真澄 編集

● B5判・584頁・定価12,600円(本体12,000円)税5% ISBN978-4-7878-1655-9

● 小児神経科専門医の到達目標・研修項目に示された約600の疾患を網羅。小児神経疾患の病態から治療、最新知見までをわかりやすく、かつビジュアルに解説した教科書。



診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2 山王ランドビル4F
電話 03(3580)2770 FAX 03(3580)2778
http://www.shindan.co.jp/ E-mail: egyobu@shindan.co.jp

SIN-A335(08.07)