

脳室周囲白質軟化症の臨床

奈良県立医科大学附属病院周産期医療センター新生児集中治療部門

高橋 幸博, 川口 千晴, 塙 坂 八重, 井崎 和史

CLINICAL ASPECTS OF PERIVENTRICULAR LEUKOMALACIA

YUKIHIRO TAKAHASHI, CHIHARU KAWAGUCHI, YAE HANESAKA and KAZUSHI IZAKI

Division of Neonatal Intensive Care, Center of Perinatal Medicine, Nara Medical University Hospital.

Received December 17, 2003

抄録：脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia ; PVL)は、早産児の脳室周囲深部白質部に壊死や嚢胞形成などの特徴的な病変を形成し、痙性両麻痺や痙性四肢麻痺をきたす疾患である。発症頻度は在胎 32 週未満の低出生体重児の 5% から 15% である。早産児の脳血管構築や自動血圧調節機能の未熟性およびオリゴデンドログリアの分化過程の易障害性が基盤にあり、脳血流障害および細胞障害性因子が加わることで発症すると考えられている。また、新生児期の低 CO₂ 血症や高カリウム血症などが脳血流に影響し PVL 発症と関連する。胎児期発症 PVL では破水後の時間や、絨毛膜羊膜炎などに起因して炎症性サイトカインの関与が指摘されている。診断には頭部超音波診断、CT および MRI による画像診断が有用であるが、生後早期のローランド領域の特徴的な陽性鋭波が参考となる。痙性麻痺のほか、精神発達遅滞、視覚障害、てんかんを合併する。有効な治療法がなく、病因の解析と発症予防が重要である。また、学習や療育についても考慮する必要がある。

Key words : periventricular leukomalacia, premature infants, cerebral palsy, epilepsy, visual impairment

はじめに

周産期医療の進歩により、早産児の生命予後は飛躍的に改善した。しかし、「障害なき生存(intact survival)」には、依然多くの問題が残されている。ひとつに脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia ; PVL)がある。PVL は、早産児特有の中樞神経系の障害で、主に脳白質部の障害に起因して痙性両麻痺(spastic diplegia)や痙性四肢麻痺(spastic quadriplegia)をきたす疾患である。従来、脳性麻痺の主な原因とされてきた仮死や核黄疸(重度高ビリルビン血症)は明らかに減少した。現在、PVL が脳性麻痺の主たる原因となっている^{1,2)}。そこで、当院で経験した PVL 児の臨床経験をもとに、PVL の臨床について概説する。

1. PVL とは、

1843 年に、Little が、早産児で仮死および出生時に蘇生

処置を受けた児に痙性四肢麻痺がみられことを報告した³⁾。その病因として母体の健康状態や児の未熟性の関与を指摘した。痙性四肢麻痺は、必ずしも対称性でなく、上肢に比して下肢に強くみられ、精神発達遅滞や時にてんかんを伴うことがあることを指摘し、分娩過程の合併症として本症の存在について注意を喚起した⁴⁾。

一方、1867 年に、Virchow が天然痘あるいは梅毒に罹患した母体から出生した児の脳病理学的検討で、脳室周囲白質部に黄白色に染色されるものの存在を報告した⁵⁾。しかし、Virchow はこの病理所見が感染性児の脳にみられたことから、“Virchow’s congenital encephalomyelitis”と呼んだ。1868 年に、Hayem は出生から生後 1 ヶ月までに死亡した児の脳病理組織を検索し、重症度は様々であるが Virchow が指摘したと同様の病理所見がみられたことを示した。しかし、これらの児がさまざまな基礎疾患により死亡していたことから、病理像は炎症に起因

するよりは栄養障害によると考えた⁶⁾。その後、Parrot
 からも、詳細な病理像を示すとともに、その主たる臨床的
 特徴は過敏性や痙性麻痺、昏睡、けいれん、呼吸障害な
 どで、未熟性および虚弱性により増加することをあげた。
 さらに病理所見の特徴として脳室周囲白質に脂肪変成、
 梗塞、出血がみられることを指摘した。また、Virchow
 の炎症説を批評し、その病理組織のみられる細胞が発達
 過程の脳でみられる正常細胞であり炎症細胞でないこ
 とを指摘した。病巣も皮質および基底核には少なく、む
 しろ血液供給の乏しい未熟な白質にみられたことから、
 “広汎性間質性脂肪症；Diffuse interstitial steatosis”
 という用語を用い、発達途上の脳における栄養と血流障害
 に起因するとの考えを示した⁷⁾。

その後50年間以上が経過した後に、再び本疾患への関
 心がもたれ、Schwartzは分娩過程での子宮収縮による圧
 迫が頭蓋骨および脳に影響し、充血と鬱滞により生じると
 主張し⁸⁾、Rydbergは脳血流低下によると推定した⁹⁾。
 このような歴史的な流れの中で、1962年にBankerおよ
 びLarrocheが、51名の早産児の脳病理標本を詳細に検
 査し、脳室周囲深部白質部に壊死や嚢胞形成などの特徴
 的な病変を示すものに対してperiventricular
 leukomalacia (PVL) of infancy という疾患概念を提唱
 した¹⁰⁾。

PVLは元来病理学的名称であったが、その後、頭部超
 音波診断やCT/MRIなどの画像診断技術の進歩により
 脳室周囲白質病変を捕らえることが可能となり、また、
 早産児に特有な病変であることから病因論も含めて
 PVLの概念がより明確化された。

しかし、近年、病変が脳室周囲白質に限局せず、皮質
 下白質におよぶものも存在することから、PVLも含めた
 白質全体の病変との概念よりwhite matter disease (or
 damage)との名称も用いられてきている。

2. 発症頻度

PVLの発症頻度は在胎32週未満の低出生体重児の
 5%から15%と報告されている¹¹⁻¹³⁾。平成8年度厚生省
 心身障害研究での本邦の調査報告によれば、1993年から
 1994年に出生した33週未満の低出生体重児における
 PVLの発症頻度は9.1%で、1990年から1991年の間に
 行われたPVLの発症頻度7.9%と比較すると増加してい
 る^{14,15)}。われわれの施設では1992年から2003年までに
 入院した在胎35週以下の低出生体重児735例中PVLを
 発症したものは36例[4.9%；単胎28例，双胎6例(1絨
 毛膜6例，2絨毛膜2名)，胎胎2例]であった。在胎週
 数別では25週から32週に多く発症していた(図1)。

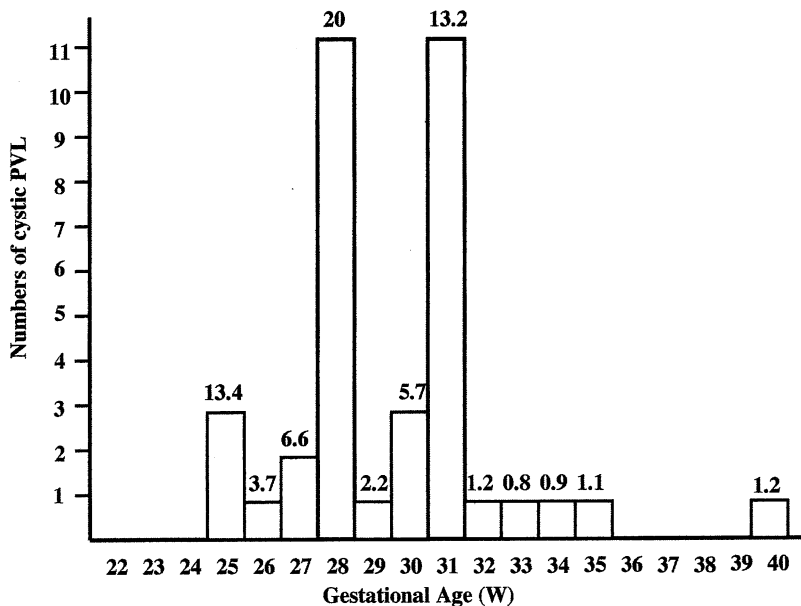


図1. われわれの施設での1992年から2003年までの脳室周囲白質軟化症(PVL)児の発症頻度. 縦軸はcystic PVL数, 横軸は在胎週数を示す. また各カラム上の数値は同じ週数の入院児に対する割合(%)を示す.

3. 病理

PVLの病理組織像は、Banker および Larroche¹⁰⁾、高嶋ら¹⁰⁾により詳細に報告されている。発症初期の数時間は深部白質を中心に凝固壊死が観察され、正常構造の崩壊像がみられる。さらに数日後には核残骸、アストロサイト、マクロファージが凝固壊死の周囲に充満し、3日から7日目には血管新生が起こる。その後、発症2週間から壊死巣の液化化が起こり、空洞化が出現する^{10, 16)}。

4. 早産児の脳白質部の血管系および神経系の特性

PVLの発症は早産児に多い。理由として早産児の脳白質部の血管系および神経系の三つの特性が考えられている。第一は早産児の脳白質部の血管構築である。白質部は脳表から脳室へ向かって伸びる長短2本のventriculopedal arteryと脳室から脳表に向かって伸びるventriculofugal arteryで栄養されている。早産児では血管分岐が乏しく、ventriculopedalとventriculofugalとの両動脈が交わる領域(watershed zoneあるいはboundary zone)では、容易に虚血軟化壊死を引き起こす¹⁶⁾(図2)。第二に、脳血管の自動血圧調節機能の未熟性である。自動血圧調節機能により脳血圧は体血圧の変動から守られている。低出生体重児は仮死や呼吸障害により、容易に調節機能が損なわれ、体血圧の変動が、直接

中枢神経系におよぶと考えられている^{17, 18)}。第三に、オリゴデンドログリアの分化時期にあたる。オリゴデンドログリアは神経細胞の軸索と髄鞘を構成する重要なグリア細胞で、分化過程のオリゴデンドログリアは障害を受けやすい。在胎30週以前の白質部はオリゴデンドログリア前駆細胞が9割を占める^{19, 20)}。出生時の低酸素や虚血が発達途上のグリア細胞に障害をもたらすと考えられている^{19, 21, 22)}。Volpeは主として血流障害による脳室周囲深部白質に局限したものをfocal PVLと呼び、発達途上のオリゴデンドログリアが主として障害されることで白質部に広範に障害がおよぶものをdiffuse PVLと呼んでいる²²⁾。

5. PVLの病因と病態

病因としては脳血流障害と細胞障害因子の関与が考えられている。脳血流障害としては、仮死などによる脳血管の自動調節能の障害や血圧・心拍数の低下を引き起こす病態が、細胞障害因子としては興奮性アミノ酸(グルタミン酸)^{19, 20, 22)}やフリーラジカル²²⁻²⁴⁾、サイトカイン²⁵⁾、エンドトキシン²⁶⁾、カスパーゼ、接着因子^{27, 28)}などが報告されている。特に、注目されているのはPVLと炎症性サイトカインとの関連である²⁵⁾。YoonらはPVLを発症した新生児臍帯血の炎症性サイトカイン(IL-6)の増加²⁹⁾に加え、PVL児の脳組織の免疫染色で、凝固壊死し

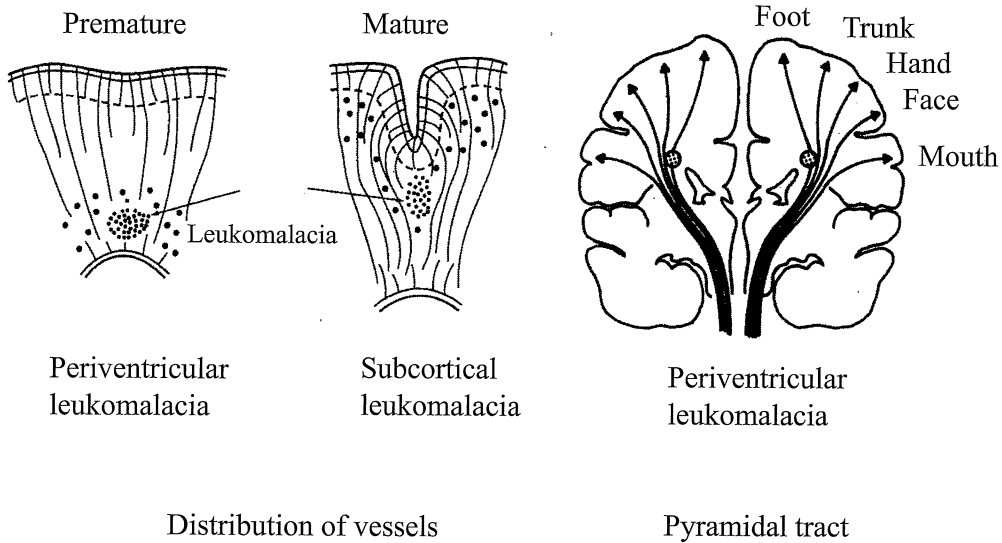


図2. 未熟児と成熟児の脳血管分布(左)と脳室周囲白質軟化症(PVL)児の障害部位(右)。未熟児ではPVLを生じるが、成熟児では皮質下白質軟化(subcortical leukomalacia)を生じる。また、PVLが脳室近傍に発生することから、上肢に比して下肢に障害がおよび易い。

た組織中や周囲に炎症性サイトカイン[tumor necrosis factor (TNF) α および IL-6]が有意に表出されていることを示した³⁰⁾。さらに、Kadhim らも 19 名の PVL 児の脳組織の免疫染色で、非 PVL 児の脳組織と比較して、オリゴデンドログリアのアポトーシスやミエリンの退化を誘導する TNF α が有意に表出されており、TNF α が主たる因子であると報告している³¹⁾。

PVL の発症時期

PVL の診断は頭部超音波検査で脳室周囲白質部に嚢胞形成が観察された時点で診断される。病理的に凝固壊死から嚢胞形成が観察されるには約 2 週間を必要とすることから、日齢 14 までに嚢胞形成が確認された場合、胎児期発症 PVL として取り扱われていることが多い。Murphy らの剖検例の報告³²⁾や船戸らの多施設アンケート調査³³⁾では、胎児期発症 PVL の頻度は全 PVL 児の約 30% と報告されている。われわれの施設では 1994 から 1998 年の 5 年間に NICU に入院した在胎 24 週から 32 週以下の早産児 137 例のうち、PVL 発症例は 15 例 (10.9%) で、日齢 14 までに嚢胞形成の確認された胎児期発症 PVL と考えられた症例は 9 例 (60.0%) であった³⁴⁾。

PVL をきたす病態

胎児期では胎児仮死、一絨毛膜性双胎における双胎間輸血症候群、長期の前期破水による子宮内感染や絨毛膜羊膜炎、前置胎盤や胎盤早期剥離などの母体出血などの

関与が、新生児期では低 CO₂ 血症、高カリウム血症、敗血症 (特に B 群溶連菌ショック ; GBS shock)、無呼吸発作、動脈管開存症 (PDA)、出血、低血圧、けいれんなどの関与があげられている。

産科的要因に関しては、茨ら^{35, 36)}は後方視的ならびに前方視的に胎児モニタリング (NST) と PVL 発症との関連を検索し、高度変動一過性徐脈および持続性徐脈が観察されたものに PVL の発症が有意に多いことを報告した。われわれの施設でも佐道らにより当院 NICU に入院した 24 週から 32 週以下の 9 例の胎児期発症 PVL 児を出産した母体と在胎週数・出生体重をマッチさせた 122 例の PVL のなかった児を出産した母体との産科的要因について比較検討を行い、胎児期発症 PVL 例の母体では破水後の経過時間および tocolysis の期間が有意に長く、抑制不可能な子宮収縮や胎盤病理で絨毛膜羊膜炎の存在が明らかとなった³⁴⁾ (表 1)。Zupen ら³⁷⁾も、PVL 発症例では破水期間や tocolysis の期間が長く、絨毛膜羊膜炎の関与を指摘している。

一方、PVL 児の臨床的検討では、低 CO₂ 血症や高カリウム血症、敗血症 (GBS shock) との関連が注目されている。低 CO₂ 血症は脳血管の収縮を招き、脳虚血から PVL を発症すると考えられている。Calvert ら³⁸⁾は、生後 72 時間まで 6 時間毎に区切って平均動脈血 CO₂ 分圧値を PVL 発症例と非 PVL 発症例との間で比較した場合、

表 1. PVL 発症に関する産科的要因

	Fetal-onset PVL (n=9)	Non-PVL (n=122)	P-value
Maternal hemorrhage (%)	22.2	5.6	N.S.
Minimum blood pressure (mmHg)*	120±2.1	116±1.7	N.S.
PROM (%)	33.3	36.8	N.S.
Time after PROM (hr)*	182.8±117.1	53.2±13.4	< 0.05
Length of tocolysis (hr)*	458.4±192.3	182.3±28.2	< 0.05
Severe uterine contraction (%)	88.9	43.6	< 0.05
Ritodrine therapy (%)	88.9	75.0	N.S.
Magnesium sulfate therapy (%)	44.4	57.5	N.S.
Chorioamnionitis (Blanc grade ≥ 2) (%)	66.6	17.2	< 0.05
Maternal infection (%)	44.4	46.7	N.S.
Antibiotic therapy (%)	66.7	58.3	N.S.
Fetal distress (%)	44.4	25.0	N.S.

N.S. : not significant

*: M±SD

(森川ら、産婦の世界 2000)

PVL 例では有意に生後の平均動脈血 CO₂ 分圧値が低いことを報告した。また、PVL 例では低 CO₂ 血症 (≦ 3.3kPa) になった症例数も多く、その期間が長いことを示した。同様に Ikonen ら³⁹⁾ も生後 72 時間までの低 PCO₂ 血症 (≦ 30mmHg) の持続時間が PVL 例と関連することを、本邦では玉井ら^{40, 41)} により低 CO₂ 血症 (≦ 25mmHg) の程度と期間を積分したものが PVL 例と関連したことを報告している。したがって、低 CO₂ 血症が PVL 発症あるいは臨床像に関与していることが推定される。また、高カリウム血症ではカリウムが細胞膜の脱分極と Ca チャネルを開くことにより血管平滑筋に作用し血管攣縮を招き、その結果、脳血流に影響するといわれている⁴²⁾。PVL 発症と敗血症との関連では、Faix ら⁴³⁾ は GBS 敗血症ショックをきたしたすべての症例で PVL を発症したと報告している。

6. 診断

PVL の診断は頭部超音波診断、CT および MRI の放射線診断、あるいは剖検例での病理学的診断からなされる。

1) 頭部超音波検査

PVL は脳室周囲白質部に嚢胞形成 (径 3mm 以上 ; cystic PVL ;) がみられる場合に診断される (図 3)。

また、生後早期に脳室周囲、特に側脳室三角部後部に

高輝度像 (periventricular echodensities, PVE) がみられる。PVE の程度を脳室三角部の脈絡叢の輝度と比較し、図 4 のように分類されている。1 度は正常の未熟児の場合にもみられるが、3 度の場合は同部位の虚血性病変の存在が疑われ、後に嚢胞形成をきたしてることがある。また、嚢胞形成がなくとも高輝度が長期にわたり持続した場合も PVL の存在が疑われ、その後の MRI 検査や長期の運動発達フォローが必要である。喜多善和らは超音波診断と脳病理との解析を行い、PVL は PVE の程度と関連し、PVE1 度では 16.7%、PVE2 度では 39.1%、PVE3 度では全例 (100%) にみられ、PVE2 度以上が 2 週以上持続するものは白質軟化の頻度が高率で、嚢胞形成のみられたものは全例白質軟化がみられたことを報告している⁴⁴⁾。

2) CT および MRI 検査

平成 8 年度厚生省心身障害研究による 1993 年から 1994 年に出生した 33 週未満の低出生体重児における PVL の発症頻度は 9.1% である。そのうち、頭部超音波検査で診断がなされたものが 4.9% で、残りの 4.2% は CT および MR 検査による¹⁹⁾。MRI 検査は修正 1 歳以降で所見がみられ、側脳室三角部から体部にかけて側方に T2 強調画像で高信号域を認める。また、三角部優位の脳室拡大や側脳室外壁の不整、脳室周囲の白質容量の低下がみられる。CT 検査では三角部優位の脳室拡大、側脳室

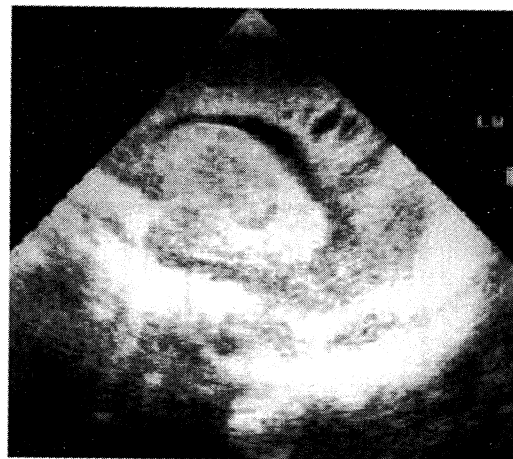
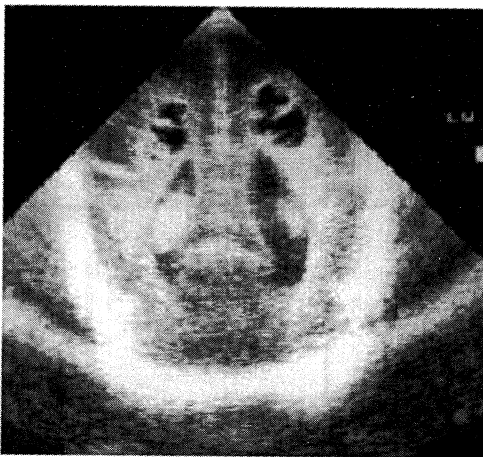


図 3. 頭部超音波による嚢胞性脳室周囲白質軟化像。

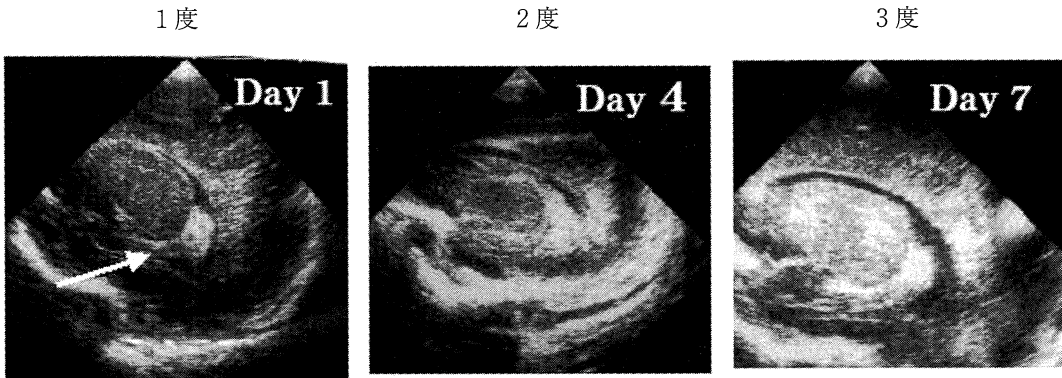


図4. 頭部超音波による高輝度エコー像による分類。

矢印の脈絡叢の輝度より輝度の低いもの(1度), 側脳室三角部に限局し, 脈絡叢と同等の輝度エコーを認めるもの(2度), 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もつもの(3度)

外壁の不整, 脳室周囲の白質容量の低下がみられる。

ただし, 病変が皮質下白質にあるもの(皮質下白質軟化, subcortical leukomalacia; SCL)や, 皮質・皮質下に広範な囊胞のみられるもの(多囊胞性軟化, multicystic encephalomalacia; MCE)はその発症要因が異なると考えられていることから, 別途に取り扱われている。近年, Diffusion-weight MRI は, 通常のMRIや頭部超音波検査よりも急性期のPVL診断に有用と言われている⁴⁵⁾。

3) 病理学的診断

PVLの病理診断は脳室周囲白質軟化と呼び, 軟化症とは呼ばない。PVLの超音波診断は囊胞がみられて診断されるが, 病理学的には白質部のグリアの増生から多発性の囊胞まで様々である。その広がりについては, F (focal) 群, W (widespread) 群, D (diffuse) 群の3群に分類される。

その他, 出生後早期のPVLに特異的な所見として, 脳波検査でローランド領域(C3, C4)に一過性の陽性鋭波(positive rolandic sharp wave; PRSW: ≤ 500 msec, $25\mu V$ 以上)が出現する。当初, PRSWは, 脳室内出血や脳室周囲出血との関連が言われたが⁵⁴⁾, その後, 脳室周囲白質部の発達と関連し⁴⁷⁻⁴⁹⁾, 神経発達に問題のある児の特異的なマーカーと考えられるようになった⁵⁰⁻⁵²⁾。Bandらは, PRSWを在胎週数33週未満の低出生体重児765名で検索し, PVLと診断されたものが83名(10.8%)

で, そのうち, cystic PVLを示したものが65名(8.5%), 55名(7.2%)にPRSWがみられ, 特異性は, 在胎28週未満で100%(感度32.4%), 28-32週で99.8%(感度87.8%)と高く, 超音波検査でcystic PVLが検出される以前から出現することから, PVLの早期特異マーカーとしている⁵¹⁾。

6. PVLの合併症

PVLの神経学的後遺症として主なものに運動発達の障害, 精神発達障害, 特に認知発達の遅れ, てんかんおよび視覚障害がある。

1) 運動発達障害

脳室周囲白質病変が皮質錐体路を通ることから, 痙性麻痺をきたす(図1)。特に下肢への皮質錐体路が近接していることから主に下肢への障害がみられる。障害部位により単麻痺, 痙性両麻痺(spastic diplegia), 痙性四肢麻痺(spastic quadriplegia)をきたす。多くは痙性両麻痺である。また, 両側PVLの場合でもその障害の程度により左右差がみられる。

2) 精神発達障害

精神発達障害を合併する⁵²⁻⁵⁶⁾。特に視覚認知に障害がみられる(表2)。学齢期では, 注意欠陥多動障害(ADHD)や学習障害が問題となる。Whitakerらは頭部超音波検査で脳実質内の異常あるいは脳室拡大を認めた出生体重2,000g未満の低出生体重児を対象に, 6歳児に知能なら

表 2. PVL 児の Kaufmann-ABC 法による心理発達の特徴

K.ABC 心理教育アセスメントバッテリー			
例 (Y. Y)		第 1 回目	第 2 回目
総合尺度	継次処理尺度	92 ± 9	96 ± 8
	同時処理尺度	58 ± 9	56 ± 9
	認知処理過程尺度	72 ± 8	73 ± 7
	習得度尺度	77 ± 7	72 ± 6
総合尺度間の比較			
継次処理 > 同時処理 (有意差: 1%), 同時処理 < 習得度 (有意差: 5%)			
継次処理 > 習得度 (有意差: 1%), 認知処理 = 習得度 (有意差: なし)			
特徴			
分析能力, 視覚的細部への注意, 視覚的体制化, 短期記憶(視覚), 空間能力等が弱い.			
短期記憶(聴覚), 数的能力, 言語理解(聴覚)等が強い.			
同時処理能力より継次処理能力が強い.			
訓練指導:			
順序性や聴覚的・言語的手がかりを重視したかわりと, 視覚訓練指導			

びに精神発達検査を行い, 5% に精神発達遅滞がみられ, 中等度の遅れが Odd 比で 65.8 (CI: 19.1 から 22.4), 境界域の遅れが Odd 比 3.7 (CI: 1.3 から 10.8) でみられ, 視覚認知にも有意に異常がみられることを示した⁵³⁾. また, DSM-III-R を用いた精神発達検査で, 19 の検査項目のうち 1 項目でも異常のみられたものが Odd 比で 4.4 (CI: 1.8 から 10.3), ADHD が Odd 比で 3.4 (CI: 1.3 から 8.7), Tic が Odd 比で 8.7 (CI: 1.3 から 57.7) であったことを報告している⁵⁴⁾.

3) てんかん

主として複雑部分発作がみられるが, その他, 全般性強直間代発作, 強直発作, 欠神発作などを合併し, 多くは難治性である. また, PVL と West 症候群との関連が報告されている⁵⁶⁻⁵⁸⁾. PVL に合併する West 症候群の MRI の特徴は皮質異常の合併や⁵¹⁾, 側脳室拡大, 第Ⅲ脳室拡大, 中脳および橋萎縮など上部脳幹部の異常の合併が指摘している⁵⁹⁾. Okumura らの West 症候群を合併した PVL 児の経時的な脳波の変化を報告し, 初期は後頭部を中心とした両側頂頂・後頭部の(多)棘徐波複合(bilateral parieto-occipital dominant irregular polyspike-and-wave bursts)がみられ, 後にヒプスアリスミアに移行することを示した⁶⁰⁾. われわれの症例でも同様の脳波像が観察された(図 5). さらに, West 症候群を合併した症例は頭部超音波検査でも病変が広範に及んでいた.

4) 視覚障害

視覚は 25 ~ 75% に異常があるとされ⁶¹⁾, 運動障害の程度との関連が言われているが, 報告の多くは測定年齢が若く, 定量性に欠け不確かである⁶²⁻⁶⁶⁾. Scher らは 12 ヶ月から 24 ヶ月のフォローアップで定量的な視力検査を行い, 10 名中 2 名に視力低下がみられたが, 他の児には異常がなかったとしている. 視野検査では 4 ヶ月から 9 ヶ月にかけて正常対象児と同様に拡大するが, 検討された 9 ヶ月から 18 ヶ月の間の測定された各々の月齢で 4 ヶ月程度の視野狭小を認めている⁶⁶⁾.

また, 20% から 40% に斜視を合併する^{61, 66, 67)}. 斜視は, 軽度の PVL がその背景にあり, 脳室周囲を通っている交叉線維あるいは同側性線維の比率が変わり, 視交叉で見られる異常と同じ結果になっていることが推察されている⁶⁸⁾.

その他, 水平眼振⁶⁹⁾や paroxysmal ocular downward deviation⁷⁰⁾なども PVL 児の特徴とされている.

3) 治療

脳室周囲白質障害に炎症性サイトカインなどの関与が明らかにされつつある. Dammann および Leviton らは, これらの反応阻止薬剤が将来の治療戦略となることを提唱している^{27, 28)}. しかし, 現時点では PVL に対する有効な薬物治療はない. 従って, 胎児評価法を綿密に行い, 発症誘因の検索とその予防に努める必要がある. また, 出生後には, 低 CO₂ 血症や高カリウム血症に対する注意や, 感染症, 無呼吸発作, PDA, 低血圧などに対する治療と退院後の発達フォローを行い, 障害の早期発見, 早

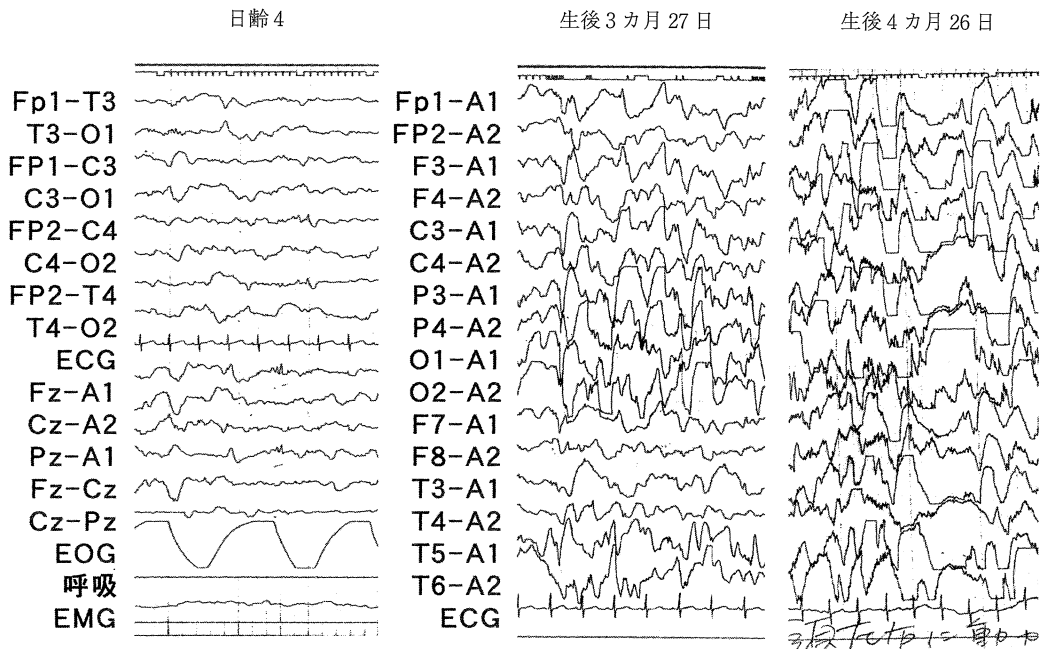


図5. West 症候群を合併した PVL 児の経時的な脳波像。
初期は後頭部を中心とした両側頭頂・後頭部の(多)棘徐波複合(bilateral parieto-occipital dominant irregular polyspike-and-wave bursts)が見られ、後にヒプスアリスミアに移行。

期療育に努める必要がある。特に、運動麻痺では、従来の Voita 法や Bobath 法などの理学療法に加えて上田法や金田法など積極的に痙直麻痺を緩和することが児の QOL の改善に繋がると考えられる。また、欧米ではこの痙直麻痺に対しボツリヌス毒素 Type A を用いた治療⁷⁾が行われその有効性が示されている。また、難治性てんかんに対して外科的治療も報告されている⁷²⁾。その他、精神発達障害や視覚認知障害、ADHD など療育、学習面でのフォローも重要である。

最後に、PVL は今や脳性麻痺の主たる原因となっている。PVL の発生をいかに減少させるか、産科・新生児科の努力がいっそう要求されてきている。PVL 児の発症原因の追求、早期発見、発達予後について詳細に検討し、また、PVL 児への教育的・社会的支援も行っていく必要がある。

文 献

1) Kuban, K. C. K., Leviton, A. Cerebral palsy. N. Engl. J. Med. **330** : 188-195, 1994.
2) 喜田善和 : 超低出生体重児と脳性麻痺。周産期医。

43 : 795-802, 2002.
3) Little, W. J. : Course of Lectures on the deformities of the human frame : Lecture VIII, Lancet. **1** : 318-322, 1843.
4) Little, W. J. : The influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum, on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities, Trans. Obstet. Soc. London. **3** : 293-344, 1861.
5) Virchow, R. : Zur pathologischen Anatomie des Gehirns : 1. Congenitale encephalitis und myelitis, Virchow. Arch. Path. Anat. **38** : 129-142, 1867.
6) Hayem, G. : Etudes sur les diverses formes d'encéphalitis (Anatomie et physiologie pathologiques), Thesis, doctorate in medicine, Paris, 1868.
7) Parrot, J. : Clinique de nouveau-nés, L'Arthrepsie, edited by G. Masson, pp 281-345, Paris, Masson & Cie, 1877.

- 8) **Schwartz, P.** : Birth injuries of the newborn : Morphology, pathogenesis, clinical pathology, and prevention of birth injuries of the newborn. *Arch. Pediatr.* **73** : 429-450, 1956.
- 9) **Rydberg, E.** : Cerebral injury in newborn children consequent on birth trauma : with an inquiry into the normal and pathological anatomy of the neuroglia. *Acta Path. Microbiol. Scand. Suppl.* **7-10** : 1-247, 1932.
- 10) **Banker, B. Q., Larroche, J. C.** : Periventricular leukomalacia of infancy. *Arch. Neurol.* **7** : 32-56, 1962.
- 11) **Paneth, N., Rudelli, R., Kazam, E., Monte, W.** : Brain damage in the preterm infant. 1st ed. London : Mac Keih Press; 1994.
- 12) **Volpe, J. J.** : Neurology of newborn. 3rd ed. Philadelphia : WB Saunders ; 1995.
- 13) **Rogers, B., Msall, M., Owens, T., Guernsey, K., Brody, A., Buck, G., Hudak, M.** Cystic periventricular leukomalacia an type of cerebral palsy in preterm infants. *J. Pediatr.* **125** : S1-S8. 1994.
- 14) **Fujimoto, S., Togari, H., Takashima, S., Funato, M., Yoshioka, H., Ibara, S., Tatsuno, M.** : National survey of periventricular leukomalacia in Japan. *Acta. Paediatr. Jpn.* **40** : 239-243, 1998.
- 15) **戸荻 創** : 脳室周囲白質軟化症(PVL)の成因と治療に関する研究. 平成8年度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」. p35-36, 1996.
- 16) **Takashima, S., Tanaka, K.** : Development of cerebrovascular architecture and its relationship to periventricular leukomalacia. *Arch. Neurol.* **35** : 11-16, 1978.
- 17) **Tweed, W. A., Cote, J., Pash, M., Lou, H.** : Arterial oxygenation determines autoregulation of cerebral blood flow in the fetal lamb. *Pediatr. Res.* **17** : 246-249, 1983.
- 18) **Pryds, O., Greisen, G.** : Effect of PaCO₂ and haemoglobin concentration on day to day variation of CBF in preterm neonates. *Acta. Paed. Scand. Suppl.* **360** : 33-36, 1989.
- 19) **Kinney, H. C., Back, S. A.** : Human oligodendroglial development: relationship to periventricular leukomalacia. *Semin. Pediatr. Neurol.* **5** : 180-189, 1998.
- 20) **Back, S. A., Luo, N. L., Borenstein, N. S., Levine, J. M., Volpe, J. J., Kinney, H. C.** : Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J. Neurosci.* **21** : 1302-1312, 2001.
- 21) **Gilles, F. H., Leviton, A., Dooling, E. C.** : The developing human brain : growth and epidemiologic neuropathology. Boston : John Wright, Inc. p244-315, 1983.
- 22) **Volpe, J. J.** : Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr. Res.* **50** : 553-562, 2001
- 23) **Inder, T., Mocatta, T., Darlow, B., Spencer, C., Senbilmoban, R., Winterbourn, C. C., Volpe, J. J.** : Markers of oxidative injury in the cerebrospinal fluid of a premature infant with meningitis and periventricular leukomalacia. *J. Pediatr.* **140** : 617-621, 2002.
- 24) **Yonezawa, M., Back, S.A., Gan, X., Rosenberg, P. A., Volpe, J. J.** : Cystine derivation induces oligodendroglial death : rescue by free radical scavengers and a diffuse glial factor. *J. Neurochem.* **67** : 566-573, 1996.
- 25) **Leviton, A.** : Preterm birth and cerebral palsy : is tumor necrosis factor the missing link?. *Dev. Med. Child. Neurol.* **35** : 553-558, 1993.
- 26) **Giles, F. H., Averill, D., Kerr, C. S.** : Neonatal endotoxin encephalopathy. *Ann. Neurol.* **2** : 49-56, 1977.
- 27) **Dammann O, Leviton A.** : Brain damage in preterm newborns: Might enhancement of developmentally regulated endogenous protection open a door for prevention?. *Pediatrics.* **104** : 541-550, 1999.
- 28) **Dammann O, Leviton A.** : Brain damage in preterm newborns : Biological response modification as a strategy to reduce disabilities. *J. Pediatr.* **136** : 433-437, 2000
- 29) **Yoon, B. H., Romero, R., Yang, S. H., Jun, JK, Kim I. O., Choi, J. H., Syn, H. C.** : Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions asso-

- ciated with periventricular leukomalacia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **174** : 1433-1440, 1996.
- 30) Yoon, B. H., Romero, R., Kim, I. O., Koo, J. N., Choi, J. H., Syn, H. C., Chi, J. G. : High expression of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **177** : 406-411, 1997.
- 31) Kadhim H, Tabarki B, Verellen G, De Prez C, Rona A-M, Sébire G. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of periventricular leukomalacia. *Neurology.* **56** : 1278-1284, 2001.
- 32) Murphy, D. J., Squir, M. V., Hope, P. L., Sellers, S., Johnson, A. : Clinical associations and time of onset of cerebral white matter damage in very preterm babies. *Arch. Dis. Child.* **75** : F27-F32, 1996.
- 33) 船戸正久, 玉井 善, 藤波 桂, 根岸宏邦, 李 容桂, 大橋玉基, 楠田 聡, 宮城伸浩, 穴田紀夫, 大笹幸伸, 市場博幸, 島田誠一, 田中敏克, 岩城利光. 脳室周囲白質軟化症(PVL)症例の臨床的検討. *周産期医* **28** : 1513-1518, 1998.
- 34) 森川 肇, 佐道俊幸. 脳室周囲白質軟化症の発症に関する周産期要因. *産婦の世界.* **52** : 93-99, 2000.
- 35) 茨 聡. 周産期における脳室周囲白質軟化症(PVL)の発症危険因子の検討. 平成8年度厚生省精神神経疾患研究. 新生児期の疾患とケアに関する研究. p43, 1994.
- 36) 茨 聡, 池ノ上克, 鮫島 浩, 浅野 仁, 丸山英樹, 徳永修一, 前田隆嗣, 丸山有子, 波多江正紀, 中村俊昭. 脳室周囲白質軟化症(PVL)の周産期の要因. 脳と発達. **28** : 135-137, 1997.
- 37) Zupan, V., Gonzalez, P., Lacaze-Masmonteil, T., Boithias, C., d'Allest, A. M., Dehan, M., Gabilan, J. C. : Periventricular leukomalacia : risk factors revisited. *Dev. Med. Child. Neurol.* **38** : 1061-1067, 1996.
- 38) Calvert, S. A., Hoskins, E. M., Fong, K. W., Forsyth, S. C. : Etiological factors associated with the development of perinatal leukomalacia. *Acta. Paediatr. Scand.* **76** : 254-259, 1987.
- 39) Ikonen, R. S., Janas, M. O., Koivikko, M. J., Laippala, P., Kuunsinen, E. J. : Hyperbilirubinemia, hypocarbia and periventricular leukomalacia in preterm infants: relationship to cerebral palsy. *Acta. Paediatr.* **81** : 802-807, 1992.
- 40) 玉井 善, 船戸正久. 脳室周囲白質軟化症の成因に関する臨床的検討. *日小児会誌.* **102** : 47-51, 1998.
- 41) 船戸正久 : 脳室周囲白質軟化症(PVL)と低CO₂血症の検討. 平成8年度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」報告書 p42, 1996.
- 42) Edvinson, L., Lou, H. C., Tvede, K. : On the pathogenesis of regional cerebral ischemia in intracranial hemorrhage : A causal influence of potassium? *Pediatr. Res.* **20** : 478-480, 1986.
- 43) Faix, R. G., Donn, S. M. : Association of septic shock caused by early-onset group G streptococcal sepsis and periventricular leukomalacia in the preterm. *Pediatrics.* **76** : 415-419, 1985.
- 44) 喜田善和, 橋本和広, 長谷川久弥, 竹内 豊, 浅沼勝美, 出口貴美子, 高嶋幸男 : 脳室周囲白質軟化における超音波診断と脳病理. *日新生児会誌.* **32**, 374-378, 1996.
- 45) Inder, T., Huppi, P. S., Zientara, G. P., Maier, S. E., Jolesz, F. A., di Salvo, D., Robertson, R., Barnes, P. D., Volpe, J. J. : Early detection of periventricular leukomalacia by diffusion-weighted magnetic resonance imaging techniques. *J. Pediatr.* **134** : 631-634, 1999
- 46) Cukier F, Andre M, Monod N. Dreyfus-Brisac C. : Apport de l'EEG au diagnostic des hémorragies intraventriculaires du prématuré. *Revue d'Electroencéphalographie et de Neurophysiologie clinique.* **2** : 318-322, 1972.
- 47) Marret, S., Paraian, D., Samson-Dollfus, D. : Positive rolandic sharp waves and periventricular leukomalacia in the newborn. *Neuropediatrics.* **17** : 199-202, 1986.
- 48) Novotny, E. J., Tharp, B. P., Coen, R. W., Bejar, R., Enzmann, D., Vaucher, Y. E. : Positive rolandic sharp waves in the EEG of the premature infant. *Neurology* **37** : 1481-1486, 1987.
- 49) Itakura, A., Kurauchi, O., Hayakawa, F., Matsuzawa, K., Mizutani, S., Tomoda, Y. : Timing of Periventricular leukomalacia using electroencephalography. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **55** : 111-115, 1996.
- 50) Marret, S., Paraian, D., Jeannot, E., Eurin, D., Fessard, C. : Positive rolandic sharp waves in the EEG of the premature newborn: a five year

- prospective study. *Arch. Dis. Child.* **67** : 948-951, 1992.
- 51) Band, O., Allest, A.M., Lacaze-Masmonteil, T., Zupan, V., Nedelcoux, H., Boibias, C., Delaveaucoupet, J., Deban, M. : The early diagnosis of periventricular leukomalacia in premature infants with positive rolandic sharp waves on serial electroencephalography. *J. Pediatr.* **132** : 813-817, 1998.
- 52) Vermeulen, R. J., Sie, L. T., Jonkman, E. J., Strijers, R. L., Lafeber, H. N., Uitdehaag, B. M., van der Knaap, M. S. : Predictive value of EEG in neonates with periventricular leukomalacia. *Dev. Med. Child. Neurol.* **45** : 586-590, 2003.
- 53) Whitaker, A. H., Feldman, J. F., Van Rossem, R., Schonfeld, I. S., Pinto-Martin, J. A., Torre, C., Blumental, S. R., Paneth, N. S. : Neonatal cranial ultrasound abnormalities in low birth weight infants: relation to cognitive outcomes at six years of age. *Pediatrics.* **98** : 719-729, 1996.
- 54) Whitaker, A. H., Van Rossem, R., Feldman, J. F., Schonfeld, I. S., Pinto-Martin, J. A., Torre, C., Schaffer, D., Paneth, N. S. : Psychiatric outcomes in low-birth-weight children at age 6 years : relation to neonatal cranial ultrasound abnormalities. *Arch. Gen. Psychiatry.* **54** : 847-856, 1997.
- 55) Roth, S. C., Baudin, J., McCormick, D. C., Edwards, A. D., Townsend, J., Stewart, A. L., Reynord, E. O. R. Relation between ultrasound appearance of the brain of very preterm infants and neurodevelopmental impairment at eight years. *Dev. Med. Child. Neurol.* **35** : 755-768, 1993.
- 56) De Vries, L.S., Connell, J. A., Dubowitz, L. M., Oozer, R. C., Dubowitz, V., Pennock, J. M. : Neurological, electrophysiological and MRI abnormalities in infants with extensive cystic leukomalacia. *Neuropediatrics.* **18** : 61-66, 1987.
- 57) Wyllie, E., Comair, Y., Ruggeri, P., Raja, S., Prayson, R., Elilepsy surgery in the setting of periventricular leukomalacia and focal cortical dysplasia. *Neurology.* **46** : 839-841, 1996.
- 58) Frisk, V., Whyte, H. : The long-term consequences of periventricular brain damage on language and verbal memory. *Dev. Neuropsychol.* **10** : 313-333, 1994
- 59) 高嶋幸男 : 脳室周囲白質軟化症の病理と成員に関する研究. West 症候群発症例のMRI. 平成8年度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」報告書p41, 1996.
- 60) Okumura, A., Hayakawa, F., Kuno, K., Watanabe, K. : Periventricular leukomalacia and West syndrome. *Dev. Med. Child. Neurol.* **38** : 13-18, 1996.
- 61) Jacobson, L., Lundin, S., Flodmark, O., Ellstrom, K. G. : Periventricular leukomalacia causes visual impairment in preterm children. A study on the aetiologies of visual impairment in a population-based group of preterm children born 1989-1995 in the country of Varmland, Sweden. *Acta. Ophthalmol. Scand.* **76** : 593-598, 1998.
- 62) DeVries, L. S., Regev, R., Pennock, J. M., Wigglesworth, J. S., Dubowitz, L. M. S. : Ultrasound evolution and later outcome of infants with periventricular densities. *Early. Hum. Dev.* **16** : 225-233, 1988.
- 63) Lambert, S. R., Hoyt, C. S., Jan, J. E., Barkovich, j., Flodmark, J. : Visual recovery from hypoxic cortical blindness during childhood. *Arch. Ophthalmol.* **105** : 1371-1377, 1987.
- 64) Vermeulen, R. J., Sie, L. T., Jonkman, E. J., Strijers, R. L., Lafeber, H. N., Uitdehaag, B. M., van der Knaap, M. S. : Predictive value of EEG in neonates with periventricular leukomalacia. *Dev. Med. Child. Neurol.* **45** : 586-590, 2003.
- 65) Calvert, S. A., Hoskins, E. M., Fong, K. W., Forsyth, S. C. : Periventricular leukomalacia : ultrasonic diagnosis and neurological outcome. *Acta. Paediatr. Scand.* **75** : 489-496, 1986.
- 66) Scher, M. S., Dobson, V., Carpenter, N. A., Guthrie, R. D. : Visual and neurological outcome of infants with periventricular leukomalacia. *Dev. Med. Child. Neurol.* **31** : 353-365, 1989.
- 67) Graham, M., Levene, M. I., Trounce, J. Q., Rutter, N. : Prediction of cerebral palsy in very low birthweight infants: prospective ultrasound study. *Lancet.* **2** : 593-596, 1987.
- 68) 松尾俊彦 : 斜視の原因. あたらしい眼科. **16** : 1641-1647, 1999.

- 69) **Jacobson, L., Ygge, J., Flodmark, O.** : Nystagmus in periventricular leucomalacia. *Br. J. Ophthalmol.* **82** : 1026-1032, 1998.
- 70) **Yokochi K.** : Paroxysmal ocular downward deviation in neurologically impaired infants. *Pediatr. Neurol.* **7** : 426-468, 1991.
- 71) **Koman, L. A., Brashear, A., Rosenfeld, S., Chambers, H., Russman, B., Rang, M., Root, L., Ferrari, E., Prous, J. G. Y., Smith, P. S., Turkel, C., Walcott, J. M., Molloy, P. T.** : Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of equine foot deformity in cerebral palsy : a multicenter, open-label clinical trial. *Pediatrics.* **108** : 1062-1071, 2001.
- 72) **Wyllie, E., Comair, Y., Ruggieri, P., Raja, S., Prayson, R.** : Epilepsy surgery in the setting of periventricular leukomalacia and focal cortical dysplasia. *Neurology.* **46** : 839-841, 1996.