

Case 12-2008: A Newborn Infant with Intermittent Apnea and Seizures
(New England Journal of Medicine 2008; 358:1713-23)

【本症例の特徴】

1. 特徴的な分娩時のイベント

妊娠 41 週 4 日で帝王切開にて娩出された生後 1 日の児。遷延分娩であり、娩出 17 時間前には人工破膜が施行されたが、母体の熱発、WBC 増加を認めた。

2. 臨床的所見を欠く頻回発作

24 時間 EEG にて、児に無呼吸が多発した時に相俟って、主に左側頭領域から 10 秒間を超えて連続する高電位鋭波が出現した。類似のイベントが次の 18 時間におよそ 5～10 分毎に出現した。しかし、この多くで発作活動の臨床所見との関連が見られなかった。抗痙攣療法にて EEG 上の発作所見は消失し、治療に対して反応性を示した。3 日後に follow-up として行われた EEG でも発作活動を認めなかった。

3. 左中大脳動脈分布域の急性動脈性脳梗塞

CT 上左側頭葉にかすかに低吸収領域を認めた。この部分に一致して MRI (T2 強調画像) 上でも皮髄境界が不明瞭化した楔状領域を認めた。また DWI 上拡散係数の減少 (高信号) を示し、脳浮腫の所見に一致する。

4. 開存する卵円孔を通じて塞栓子が脳血管を閉塞するリスク

心エコー上、三尖弁の中隔尖に瀰漫性の肥厚化を認め、その領域に関連してフィブリン塊あるいは血栓、疣贅と思われる構造物が存在した。卵円孔が開存しており、カラードップラー上、間欠的右-左シャントを認めた。新生児の右心系の圧はやや高いので、卵円孔を通じて塞栓子が脳血管を閉塞するリスクが存在する。

【鑑別診断】

1. 絨毛羊膜炎

遷延分娩、人工破膜から娩出までの長く時間がかかったこと、母体の発熱、母体血中の WBC 増加、新生児血中で全好中球に対する band form の割合が高いことから絨毛羊膜炎が示唆される。絨毛羊膜炎は産道からの上行感染による。臨床診断では偽陰性率、偽陽性率が共に高く、胎盤を用いた組織学的診断が待たれる。

2. 無呼吸発作

無呼吸発作は生後 6 ヶ月以内に起こる 15～20 秒間の呼吸停止であり、SaO₂ の低下、反射性徐脈を伴うことが多い。早期産児では一時的な低酸素血症や高炭酸ガス血症によって引き起こされる呼吸刺激が通常遅延し、特定の原因なく長期の無呼吸が惹起される。一方、この症例のような正期産児の無呼吸発作はたいてい他の異常との関連で認められる。中枢神経系 (CNS) 以外を起源とする無呼吸発作の原因には敗血症、遺伝性代謝性疾患、先天性心疾患、胃食道逆流、咽頭の協調運動の低下がある。CNS に起因するものとしては低換気症候群、実質性病変、発作 (seizure) が挙げられる。本症例では発作活動が EEG 上認められており、徐呼吸や無呼吸の原因と考えられる。

3. 新生児発作

新生児発作は短期的でかすかなものも多く、たいてい EEG による確定診断を要し、明確な原因がある。CNS 以外の原因には薬物の使用中止、電解質の不均衡、pyridoxine (Vitamin B6 の 1 つ) 欠乏症、先天性代謝性疾患がある。この症例では母体に薬物乱用の既往なく、薬物テストも陽性ではなかった。血清中 Na、Ca、グルコースレベルは正常であり、発作活動は pyridoxine なしの薬物療法に反応した。新生児発作に関連する先天性代謝性疾患の多くは hypotonia や不活発、昏睡によって特徴付けられ、本症例のように hypertonia

で、意識レベルが正常であることは非典型的である。更に発作が左側頭葉に局限し、先天性代謝性疾患のスクリーニング検査結果が正常であり、家族歴がないこと、CNS 外の症状が欠如していることから、CNS 外に新生児発作の起源を持つとは考えにくい。

CNS に起因する発作原因としては低酸素性・虚血性脳損傷、CNS の発達不良、脳血管病変がある。まず、Apgar score が正常であり、新生児脳症の所見を認められないので、低酸素性・虚血性脳損傷は除外される。血管病変のうち、静脈病変には静脈洞血栓症、出血性梗塞、静脈奇形があり、動脈病変には大小の動脈閉塞、広範囲の脳血流低灌流（これにより皮質動脈の境界部など遠位血管床の組織壊死を引き起こす分水嶺梗塞）がある。放射線医学検査では左中大脳動脈領域の病変が認められたが、これは周産期動脈性梗塞に一致する。

4. 周産期脳梗塞

本症例の特徴は「胎生 20 週から生後 28 日までに発生した動脈性、静脈性の血栓による局所的脳血流遮断で、神経画像検査や神経病理学的検査によって確定される」という周産期脳梗塞の基準に合致する。血管損傷、血管奇形、感染性血管炎によっても起こりうるが、周産期早期では極めてまれであり、血栓塞栓性疾患による可能性が高い。血栓塞栓症は左中大脳動脈に発生しやすいことは、卵円孔を経て左中大脳動脈に向かう経路がより直線的であることを反映している。Table 2 に挙げられた Risk factor のうち、本症例に関連すると考えられるものは胎児性血栓性素因、新生児感染症、胎盤の血栓性炎症性疾患である。

- 胎児の血栓性素因**：IgG 抗体は胎盤通過するので新生児脳梗塞に関連する母体の血栓性素因には抗リン脂質 IgG 抗体関連疾患がある。この症例で母体側に抗リン脂質抗体症候群や膠原病の既往はない。肺塞栓症の家族歴、PT time の一過性の上昇、三尖弁上に血栓の存在が認められるが、母体性ないし胎児性の血栓性素因は検査所見から否定的である。
- 新生児感染症**：胎児や新生児感染症は高レベルの炎症性サイトカイン、活性化血小板、補体成分と抗凝固タンパクの低下を介して血管内膜の活性化、血小板親和性、血栓の発達を促進する。心内膜炎も三尖弁上の血栓の原因になりうるが、その他の点で正常な新生児で極めて稀である。髄膜炎や血管炎、脳膿瘍といった局所的感染症も血栓形成を含む局所的炎症反応を惹起するが、この反応は一般的に細動脈に起こる。この児の血液培養は陰性であり、敗血症を疑わせる全身症状も欠如し、更に CXR でも異常を認めず、新生児感染症が梗塞の原因とは考えにくい。
- 重度の胎盤-胎児の血管性病変**：臍帯中の大血管、絨毛膜板、絨毛幹に波及する血栓性炎症性病変が長期的な神経障害をもつ児で報告されている。これらの病変は 3 つの方法で脳卒中を起こす。①広範囲の胎盤機能障害が低酸素症やアシドーシスを起こす、②胎児内の血栓形成を促進する炎症性メディエーターの放出、③胎盤血管の血栓が静脈管や卵円孔を通過して脳血管に塞栓。胎盤-胎児の血栓性炎症性病変には Table 3 の通り 4 つの病態が考えられる。この症例では羊水の混濁はなかったため胎便関連血管壊死は

Table 2. Risk Factors for Perinatal Ischemic Stroke.*

Maternal and fetal thrombotic and coagulation disorders
MTHFR, factor V G1691A, factor II G2021A mutations
Increased factor VIII, homocysteine levels
Lp(a) lipoprotein, antithrombin III, and protein C and S deficiencies
Other maternal and fetal factors and conditions
Preeclampsia
Chorioamnionitis
Birth asphyxia
Maternal autoimmune conditions and autoantibodies (PLA-1 antigen)
Maternal antiphospholipid syndrome
Placental disorders
Fetal and neonatal disorders and conditions
Vascular malformations
Inherited thrombophilias (as above, plus 5,10-MTHFR mutations, decreased antithrombin III, protein C antigen or activity, or protein S antigen)
Twin-twin transfusion syndrome
Fetal or neonatal polycythemia
Congenital heart disease
Indwelling catheters
Persistent fetal circulation and extracorporeal membrane oxygenation therapy
Fetal or neonatal infections and meningitis

除外される。閉塞性胎児血管障害を合併した慢性絨毛炎では今回のように限局した CNS 病変となることは少ない。胎児血栓性血管障害は胎児の血栓性素因がない、あるいは慢性臍帯閉塞がない状態では起こりにくい。この症例に最も合致するのが重度の胎児炎症反応を合併した急性絨毛羊膜炎である。絨毛羊膜炎の組織学的所見は正常産胎盤の 10~15% に認められるが、重度の胎児炎症反応が認められることは珍しいが、正常産児、早期産児のいずれにおいても神経障害の危険因子となる。担当医の経験ではそうした胎児反応は痙性片麻痺や周産期脳卒中の症例で胎盤病変としてみられる。

Table 3. Severe Fetal-Placental Thromboinflammatory Vascular Disorders.

Diagnosis	Characteristics
Meconium-associated fetal vascular necrosis	Necrosis of the muscular wall of umbilical and chorionic-plate vessels as a result of prolonged exposure to the toxic effects of meconium
Chronic villitis with obliterative fetal vasculopathy	Fetal vasculitis involving stem villous vessels, resulting from maternal T lymphocytes that have crossed the placental barrier; more commonly associated with diffuse rather than localized central nervous system abnormalities
Fetal thrombotic vasculopathy	Formation of thrombi in fetal vessels of the umbilical cord, chorionic plate, or stem villi, resulting in downstream areas of involutational villous necrosis; occurs in cases of chronic umbilical-cord obstruction or fetal thrombophilia
Chorioamnionitis with severe fetal vasculitis	Intense umbilical or chorionic vasculitis, with or without associated thrombi, resulting from severe fetal inflammatory response; frequently seen in cases of spastic hemiplegia, perinatal stroke, and cerebral palsy

【施行された手技とその結果】

胎盤の病理学的検査：

胎盤は 660g で極端な異常はなかった。臍帯は膜性血管を伴わず、胎盤の中に異常に挿し込まれていた。臍帯の長さや径は正常で、異常ならせん形成、結節形成は見られなかった。膜の退色は顕著には認められず、実質には mass は存在しなかった。組織学的には正常に発達した成熟胎盤であったが、中等度の急性絨毛羊膜炎、重度の絨毛膜板血管炎、軽度の臍帯静脈炎を認めた。

【臨床診断】胎児の重度炎症性反応を伴った急性絨毛羊膜炎による新生児脳梗塞。

【解剖学的診断】臍帯静脈炎と重度の絨毛膜板血管炎の合併した重症急性絨毛羊膜炎。

【その後の経過】児の母は児の生後、Vitamin K の投与を拒んでいたため、Vitamin K 依存凝固因子及び抗凝固因子は低レベルで推移していた。入院 2 日目に Vitamin K が投与され、PT time が正常化した。心エコー上三尖弁上に認められた血栓が卵円孔を通過し、脳血管に塞栓する危険があるため、入院 4 日目に低分子量ヘパリンを皮下投与した。入院 11 日目には心エコー上血栓は消失し、7 週目には三尖弁の肥厚化も解消された。但し卵円孔は依然開存していた。退院 3 ヶ月後、phenobarbital を中止して約 6 週間経つが発作活動を認めず、発達も良好。

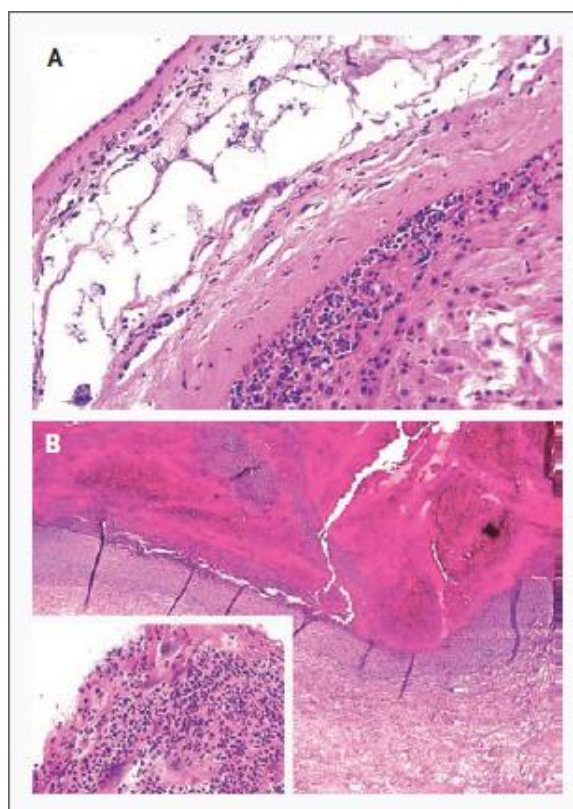


Figure 3. Sections of the Placenta (Hematoxylin and Eosin).

A section through rolled membranes (Panel A) shows the presence of maternal neutrophils in the amniotic and chorionic tissues. The chorionic plate (Panel B) contains a chorionic vessel with a marked fetal inflammatory infiltrate traversing the vessel wall toward the amniotic cavity. High magnification of the umbilical vein (Panel B, inset) shows fetal neutrophils within the venous smooth muscle.