

厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業

先天性水頭症の分子生物学的メカニズム解明と  
治療法開発に関する研究

平成13年度総括・分担研究報告書

平成 14 年 3 月

主任研究者 山 崎 麻 美

## 難治性水頭症調査研究班 構成員名簿

区 分	氏 名	所 属 施 設	職 名
主 任 研 究 者	山 崎 麻 美	国立大阪病院 脳神経外科	医 長
分 担 研 究 者	有 田 憲 生	兵庫医科大学 脳神経外科	教 授
	岡 野 栄 之	慶應義塾大学 生理学	教 授
	岡 本 伸 彦	大阪府立母子保健総合医療センター 企画調査部	主 幹
	上 口 裕 之	理化学研究所 脳科学総合研究センター	上級研究員
	坂 本 博 昭	大阪市立総合医療センター 脳神経外科	部 長
	佐 藤 博 美	静岡県立こども病院 脳神経外科	医 長
	中 川 義 信	国立療養所香川小児病院 脳神経外科	副 院 長
	中 村 康 寛	聖マリア病院 病理部	部 長
	秦 利 之	香川医科大学 母子科学講座 周産期学婦人科学	教 授
	原 嘉 信	東京医科歯科大学 疾患遺伝子実験センター	助 教 授
	伏 木 信 次	京都府立医科大学付属脳・血管系老化研究センター	教 授
	本 山 昇	国立長寿医療研究センター 老年病研究部	室 長
	森 竹 浩 三	島根医科大学 脳神経外科	教 授
研 究 協 力 者	稲 垣 隆 介	関西医科大学 脳神経外科	講 師
	高 橋 義 男	北海道立小児総合保健センター 脳神経外科	医 長
	田 代 弦	京都大学医学部 脳神経外科	助 手
	林 隆 士	聖マリア病院 脳神経センター	副 院 長
	森 本 一 良	大阪府立母子保健総合医療センター 脳神経外科	部 長
	玉 腰 暁 子	名古屋大学医学部 予防医学教室	助 教 授
(事 務 局) 経理事務連絡担当責任者	奥 田 小百合	国立大阪病院 臨床研究部 〒540-0006 大阪市中央区法門坂2-1-14 TEL(06)6942-1331(3321) FAX(06)6943-6467	

# 目 次

## I. 総括研究報告

平成13年度総括研究報告	1
国立大阪病院 脳神経外科 主任研究者 山崎 麻美	
資料1 先天性（胎児性）水頭症の治療指針作成プロジェクト	4

## II. 分担研究報告

### 臨床・疫学部門

1. 高周波細径プローブを用いた胎芽脳計測	7
香川医科大学母子科学講座、周産期学婦人科学 田中 宏和、金西 賢治、秦 利之	
2. 生後9ヶ月未満の中脳水道狭窄症を伴う水頭症児の治療方針	9
ー前頭葉皮質の厚さ、大脳構築、脳室拡大とシャント術以外の治療選択ー 北海道立小児総合保健センター 小児脳神経外科 高橋 義男	
3. Dandy-Walker 症候群の臨床調査に関する研究	15
静岡県立こども病院脳神経外科 佐藤 博美、佐藤 倫子	
4. 二分頭蓋に関する臨床的検討	20
ー特に長期的機能予後関連因子について自験例ならびにアンケートによる全国調査を中心にー 聖マリア病院 脳神経外科 <sup>1</sup> 、新生児科 <sup>2</sup> 林 隆士 <sup>1</sup> 、下川 尚子 <sup>1</sup> 、福田 清一 <sup>2</sup> 、橋本 武夫 <sup>2</sup>	
5. 全前脳胞症の臨床経過長期予後	27
ー先天性水頭症全国易学調査による検討ー 国立療養所香川小児病院 脳神経外科 <sup>1</sup> 、鳥根医科大学 <sup>2</sup> 中川 義信 <sup>1</sup> 、夫 敬憲 <sup>1</sup> 、西山 逸子 <sup>1</sup> 、森竹 浩三 <sup>2</sup>	
6. 先天性（胎児性）水頭症の治療指針作製に向けて	32
ー脊髄髄膜瘤の予後決定因子の検討ー 大阪市立総合医療センター 小児脳神経外科、脳神経外科 坂本 博昭、北野 昌平、森川 俊枝、西川 節	

7. 先天性水頭症全国疫学調査…………… 38  
—出生時期と手術時期による臨床像の比較—

島根医科大学・脳神経外科<sup>1</sup>、名古屋大学大学院・医学研究科予防医学/医学推計・判断学<sup>2</sup>、  
京都大学・保健管理センター<sup>3</sup>、順天堂大学医学部・衛生学<sup>1</sup>、国立大阪病院・脳神経外科<sup>2</sup>  
上村 浩士<sup>1</sup>、森竹 浩三<sup>1</sup>、中山登志子<sup>2</sup>、玉腰 暁子<sup>2</sup>、川村 孝<sup>3</sup>  
稲葉 裕<sup>1</sup>、山崎 麻美<sup>2</sup>

**基礎・病理部門**

1. 先天性水頭症の分子生物学的メカニズム解明と治療法…………… 45

慶應義塾大学医学部 生理学  
岡野 栄之

2. L1細胞内領域遺伝子変異による神経軸索形成異常の分子機構…………… 47

理化学研究所 脳科学総合研究センター  
上口 裕之

3. NMHC-B ミオシン欠損マウスの水頭症発症機序…………… 53

—神経上皮細胞(神経幹細胞)の分裂・移動・分化の異常と細胞接着構造—

東京医科歯科大学 疾患遺伝子実験センター 分子神経変性研究部門<sup>1</sup>、  
東京都神経科学総合研究所 微生物研究部門<sup>2</sup>、  
国立精神神経センター 神経研究所 疾病研究第5部<sup>3</sup>  
原 由紀子<sup>1,2</sup>、原 嘉信<sup>1,3</sup>

4. DNA polymerase  $\lambda$  ( $\beta 2$ )ノックアウトマウスにおける水頭症発症メカニズムの解析と  
水頭症DNAバンクにおける遺伝子異常の解析…………… 58

国立長寿医療研究センター老年病研究部<sup>1</sup>、中外製薬<sup>2</sup>、北海道大学医学部分子細胞病理<sup>3</sup>、  
産業技術総合研究所ティッシュエンジニアリング<sup>4</sup>、国立大阪病院脳神経外科<sup>5</sup>  
小林 洋介<sup>1</sup>、渡部 美穂<sup>2</sup>、岡田 由紀<sup>3</sup>、澤 洋文<sup>4</sup>、鈴木 宏志<sup>5</sup>、  
金村 米博<sup>4</sup>、山崎 麻美<sup>5</sup>、長嶋 和郎<sup>3</sup>、池田 恭治<sup>3</sup>、本山 昇<sup>1</sup>

5. ヒト正常発育脳および水頭症脳における脳構築の変化…………… 63

聖マリア病院病理部<sup>1</sup>、久留米大学医学部化学<sup>2</sup>、  
産業技術総合研究所ティッシュエンジニアリング研究センター<sup>3</sup>、国立大阪病院脳神経外科<sup>4</sup>、  
慶應義塾大学医学部 生理学教室<sup>5</sup>  
中村 康寛<sup>1</sup>、山本 統彦<sup>2</sup>、熊丸えり子<sup>3</sup>、金村 米博<sup>3</sup>、山崎 麻美<sup>4</sup>  
岡野 栄之<sup>5</sup>

6. 水頭症におけるドーパミン系神経路の軸索輸送、および後シナプス受容体の障害に関する研究…………… 67

京都大学医学部脳神経外科  
田代 弦

## 遺伝子解析部門

1. 水頭症遺伝子バンクを利用した先天性水頭症原因遺伝子の検索……………	71
- 3年間の活動の報告 -	
国立大阪病院 臨床研究部 <sup>1</sup> 、国立大阪病院 脳神経外科 <sup>2</sup> 、 産業技術総合研究所ティッシュエンジニアリング研究センター <sup>3</sup> 金村 米博 <sup>1,3</sup> 、吉岡 絵麻 <sup>1,3</sup> 、秀石 剛夫 <sup>1</sup> 、西川伊津子 <sup>1</sup> 、山崎 麻美 <sup>1,2</sup>	
資料2 遺伝子バンク説明文……………	75
2. 水頭症バンク全前脳胞症患者5例における遺伝子異常の解析……………	81
京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター病態病理学部門 <sup>1</sup> 、 国立大阪病院脳神経外科 <sup>2</sup> 、国立大阪病院臨床研究部 <sup>3</sup> 伏木 信次 <sup>1</sup> 、矢追 毅 <sup>1</sup> 、金村 米博 <sup>3</sup> 、山崎 麻美 <sup>2</sup>	
3. 脊髄髄膜瘤症例とその家系における葉酸代謝酵素5,10methylenetetrahydrofolate reductase ( <i>MTHFR</i> )遺伝子の1塩基置換 C677T とA1298Cの解析……………	85
大阪市立総合医療センター 小児脳神経外科、脳神経外科 <sup>1</sup> 、国立大阪病院脳神経外科 <sup>2</sup> 、 産業技術総合研究所 ティッシュエンジニアリング研究センター <sup>3</sup> 、 大阪府立母子保健総合医療センター 企画調査部 <sup>4</sup> 、兵庫医科大学 脳神経外科 <sup>5</sup> 坂本 博昭 <sup>1</sup> 、山崎 麻美 <sup>2</sup> 、金村 米博 <sup>3</sup> 、岡本 伸彦 <sup>1</sup> 、森 鑑二 <sup>5</sup> 、 北野 昌平 <sup>1</sup> 、西川 節 <sup>3</sup>	
4. 小脳形成異常症における遺伝子異常の検索……………	90
- <i>WNT1</i> を主として -	
大阪府立母子保健総合医療センター 企画調査部 <sup>1</sup> 、国立大阪病院 脳神経外科 <sup>2</sup> 、 産業技術総合研究所ティッシュエンジニアリング研究センター <sup>3</sup> 岡本 伸彦 <sup>1</sup> 、金村 米博 <sup>3</sup> 、山崎 麻美 <sup>2</sup>	
5. 本邦におけるX-linked hydrocephalusおよびMASA症候群の <i>LICAM</i> 遺伝子……………	93
- 新規遺伝子異常17家系と遺伝型・臨床型の相関について -	
国立大阪病院脳神経外科 <sup>1</sup> 、産業技術総合研究所 ティッシュエンジニアリング研究センター <sup>2</sup> 、 大阪府立母子保健総合医療センター 企画調査部 <sup>3</sup> 、 大阪市立総合医療センター 小児脳神経外科 <sup>4</sup> 、北海道立小児総合保健センター脳神経外科 <sup>5</sup> 、 愛知県心身障害者コロニー中央病院脳神経外科 <sup>6</sup> 、国立療養所香川小児病院脳神経外科 <sup>7</sup> 、 大阪府立母子保健総合医療センター脳神経外科 <sup>8</sup> 、静岡こども病院脳神経外科 <sup>9</sup> 、 兵庫医科大学脳神経外科 <sup>10</sup> 山崎 麻美 <sup>1</sup> 、金村 米博 <sup>2</sup> 、岡本 伸彦 <sup>3</sup> 、坂本 博昭 <sup>4</sup> 、高橋 義男 <sup>5</sup> 、 長坂 昌登 <sup>6</sup> 、中川 義信 <sup>7</sup> 、森本 一良 <sup>8</sup> 、佐藤 博美 <sup>9</sup> 、森 鑑二 <sup>10</sup> 、 有田 憲生 <sup>10</sup>	
研究成果の刊行に関する一覧表……………	97

# 先天性水頭症の分子生物学的メカニズム解明と治療法開発

主任研究者 山崎 麻美

## 研究目的

この研究の目的は、水頭症研究の中に分子遺伝子学的手法を取り入れることによって、水頭症の臨床病態分析と結合させて、あるいは出生前診断の診断技術を高め、疫学調査・予後調査をもとにした適切な予後評価を行い、未だ混沌としている先天性水頭症症候群の診断基準を確立し治療指針を作成することである。また、分子遺伝子学的手法により水頭症の発症機序を明らかにし、発症リスクの同定・予防・診断の精度向上・さらに将来的には遺伝子治療・再生医療をも射程に入れている。超音波診断などによる画像診断の進歩により、先天性水頭症は現在胎生期に早期診断することが可能となり、適切な時期に治療を行えば、独立した社会生活が営めるまでに成長する予後良好な先天性水頭症がある反面、精神運動発達などで重篤な合併症を残す予後の極めて不良な水頭症も少なくない。胎児期に正確な予後評価までできないのが現状であり、両親へのインフォームドコンセント・治療方針の決定には臨床に携わる医師は常に頭を抱えている。胎児診断が行われるようになって20年になるが、正確な予後評価を含めたデータ（EBM）に基づく治療方針の作成は、急務でありそれを目指す。

## 研究方法

- ①疫学調査；特定疾患の疫学に関する研究班と共同で全国疫学調査を行う。
- ②水頭症遺伝子バンク設立と遺伝子解析；水頭症遺伝子バンク設立する。現在水頭症の原因遺伝子の候補に上げられる *LICAM*, *Msi1*, *ZIC1*, *ZIC2*, *P53*, *SHH*, *MTHFR* の遺伝子解析をすすめる。

③原因分子とノックアウトマウスの研究；X連鎖性遺伝性水頭症の原因分子と同定されている神経接着因子 *LICAM* や遺伝子欠損マウスが水頭症を発症する *msi1*、*Nonmuscle myosin heavy chain-B (NMHC-B)*、*DNA polymerase  $\lambda$  ( $\beta 2$ )* の遺伝子欠損マウスの解析し水頭症のメカニズムを研究する。

④病理学的免疫組織学的検索；水頭症胎児剖検脳を用いて、ヒトの疾患との関係の手がかりを得ていく。水頭症による脳障害の進行過程を示す重要な病理所見として、脳内神経伝達系の種々の変化を検討する。

⑤臨床データ集積及び分析；ダンディウォーカー症候群、全前脳胞症、脊髄髄膜瘤、脳瘤、の臨床解析を行う。

⑥水頭症発症の危険因子について分子生物学的に検索していく。

⑦出生前診断の開発；高周波細径プローブによる子宮内腔超音波法による妊娠超早期での中枢神経系異常の画期的な診断方法を開発する。

⑧以上を総合して先天性水頭症の診断基準、治療指針を確定していく。

（倫理面への配慮）

この研究には、多施設からの患者DNAを中心とした生体資料を集積するバンクを形成すること・遺伝子解析を行うこと・正常胎児脳（流産あるいは中絶胎児脳）を研究に用いることなどいくつかの倫理的配慮を要する点が含まれている。平成11年9月30日国立大阪病院医学倫理委員会に「先天性水頭症の分子生物学的メカニズム解明と治療法開発」研究における倫理審査を申請し、承認された。また研究班では、研究協力への説明文・同意書・広報・宣伝につとめ、研究協力におけるインフォ

ムドコンセントの徹底には、細心の注意を払っている。

### 研究結果及び考察

①疫学調査では特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者 稲葉裕）と協同で1999年1年間に受診した出生前（胎児期）または出生後1年以内に診断された先天性水頭症患者を対象とし調査を実施し、1999年1年間の全国受療患者数は診断が出生前770、出生後620と推計された。2次調査は403例を集計し、現在過去2回の調査・および予後調査を含めて臨床的分析を行った。②水頭症バンクの形成と遺伝子解析では、平成11年度水頭症バンクプロトコルを提案し、班会議の事務局である国立大阪病院の付属施設である臨床研究部に水頭症バンクを設立した。これまでに全国25施設より271検体を集積している。遺伝子解析をすすめ、新規のL1遺伝子異常を18家系で見だし、これまで分担研究者が同定していた3家系を加えた21家系は、わが国におけるL1遺伝子異常23家系の91%を占めている。また中脳水道狭窄症ではMSH1、小脳異常を伴う水頭症ではZIC1、全前脳胞遺残症例では、Sonic Hedgehog (SHH) gene、背髄髄膜瘤ではZIC2、MTHFR遺伝子、脳瘤ではP53遺伝子解析にも着手している。脊髄髄膜瘤など神経管癒合不全症の発生は、母親への葉酸の予防的投与によって70%減少することから、この疾患の発生には葉酸代謝が関わっていると思われる。葉酸代謝酵素である methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) の遺伝子ではC677TやA1298Cの一塩基多型 (SNP) によって構成アミノ酸は変化し酵素活性が低下する。外国では、この多型は遺伝的危険因子とされた。しかし、このSNPは人種によって頻度が異なるので、今回、本邦で初めて脊髄髄膜瘤の例とその両親を対象にこれらのSNPについて検討した。C677Tでは対照群よりも母親ではTのalleleが高い傾向にあったが、その差は有意ではなかった。A1298Cでは対照群に比べ母親でAのalleleが有意に (P<0.02) 高かった。この2つのSNPのalleleには関連性があると思われたが、単純にこの疾患の危険因子とは考えにくい。③機能解析およびノックアウトマウス解析：X連鎖性劣性遺伝性水頭症の原因遺伝子として同定された神経細胞接着因子L1の機能解析を行い、L1は軸索形成過程にある細胞体周囲膜様部でアンキリン Bと結合・集積し、軸索形成を促進することが明らかになった。中枢神経系未分化幹細胞に強く発現するm- Msi1の遺伝子欠損マウスは

中脳水道狭窄によると考えられる水頭症を高頻度で生後から発症し、重篤なものは生後2ヶ月以内に致死となること、明らかにされた。このマウスは胎児期に顕著な異常が認められないので、別の遺伝子産物が代償していると考え、msi2のクローニングを行った。現在double knock out mouseの作成し検討している。またNMHC-B欠損及び部分変異マウスが、脳室壁を構成する神経上皮細胞の接着・移動・分裂・分化に異常を示し、脳室壁破壊、中脳水道閉塞を伴う水頭症を発症し、死に至ることを、明らかにした。特に神経上皮細胞の形態変化につき電顕的検索を行った。④病理学的免疫組織学的検索：新しいRadial fiberのマーカーとして、Tubulin beta IIを認識しているモノクローナル抗体KNY-379、および Reelin receptorとして注目されているVLDL receptor (VLDLR) に対するモノクローナル抗体を作製し、正常胎児発育脳での免疫組織学的分布を検討した。⑤臨床データ集積及び分析；全前脳胞症の多施設共同研究による臨床経過長期予後を7施設42症例より集積し、Dandy-Walker症候群66例の多施設共同研究による臨床経過長期予後を検討し、全身性先天異常合併例では20%、合併しない例では47%。中枢神経系、全身性ともに先天異常を合併しない例では63%が正常もしくは軽度遅延を示し、合併症のない例では良好な発達が期待できる事を見いだした。脳瘤51例について分析した。細胞移動障害、脳梁形成不全そして水頭症が予後不良因子として挙げられた。胎児診断された水頭症の長期予後から娩出時期の検討・治療指針の検討を行っている。⑥出生前診断の開発高周波細径プローブによる子宮内腔超音波法による妊娠超早期(6週～9週)診断法・三次元超音波法・超音波ドブラ法を用いた胎児頭蓋内血流計測法など、胎児水頭症のより精度の高い診断方法を開発している。

### 評 価

#### (1) 達成度について

研究体制については、基礎の神経発生学・発生病理・臨床遺伝学・脳神経外科臨床医・疫学・産科（出生前診断）とバランスがとれ、かつ班内共同研究が盛んに行われている。遺伝子バンクの形成は軌道に乗り、遺伝子解析は順調に進んでいる。臨床病院も先天性水頭症を多く治療している病院の症例を検討することができた。胎児

水頭症の診断基準・治療指針の確立にむけた、基礎データを集積し、現在プロジェクトを組織し、討議を始めている。達成度70%

#### (2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

水頭症研究に分子遺伝学的アプローチを取り入れ、基礎・臨床・病理・臨床遺伝・疫学の研究者が、一堂に会して、nation-wideに集積されたDNAバンクを中心とした研究組織は、世界でも類を見ない画期的なものである。水頭症を惹起するこれらのノックアウトマウスは、いずれも当班会議の分担研究者のオリジナルなものであり、発生生物学的に水頭症発生のメカニズムに画期的な知見を提唱する、世界的にも先進的研究である。水頭症バンクは小児脳外科、小児神経科の臨床に携わる医師の間に定着し、多大な協力を得ている。LI遺伝子異常による水頭症の実態は明らかになり、実際に出生前診断に貢献している。平成12年8月に(財)日本二分脊椎・水頭症研究振興財団との共催で、国際二分脊椎・水頭症シンポジウム患者のための集いを開催し、320名の参加をえて、特に出生前診断・予防・遺伝について啓蒙を行った。当研究班は、平成12年11月6日『妊娠の初期に葉酸の投与する事によって神経管閉鎖障害の発症リスクが低減すること』について厚生省大臣官房厚生科学課、厚生省健康危機管理調整官宛に健康危険情報通知を行った。これは先天性水頭症のなかで大きな位置を占める神経管閉鎖障害による水頭症の予防に大きく貢献するものである。

#### (3) 今後の展望について

水頭症研究における分子遺伝学的アプローチは、水頭症研究に新たな展開に必須であり、水頭症の発症機序の解明・病態把握・診断精度への貢献・発症リスクなど明らかにする方向へと進展しつつある。さらにこの手法を突き進めていけば、適切な治療でも予後の向上が望めない遺伝的難治性水頭症については、遺伝カウンセリングを含めた適切な情報提供を行えると共に、将来的には遺伝子診断・治療をも可能にするものと考えられる。このような研究が進展することは重度水頭症児の家族・患者・治療者に大きな光明となる。

## 結 論

この3年間の班会議は、混沌とした水頭症研究を全く新しい観点から再構築し、新しい展開を切り開いたものといえる。今後さらなる発展が期待できる。



## 資料1.

## 先天性（胎児性）水頭症の治療指針作成プロジェクト

1、目的 平成11年より開始した本研究班の最終年度の目標として胎児性水頭症の治療指針作成プロジェクトを開始する。

2、構成 森竹浩三先生・佐藤博美先生・中川義信先生・高橋義男先生・林隆士先生・坂本博昭先生・山崎麻美・オブザーバー；富和清隆先生（大阪市立総合医療センター小児神経内科）・松本悟先生（日本二分脊椎・水頭症研究振興財団）

3、これまでの経過 前回の森惟明班長の平成6年度班会議報告書に、森竹先生がまとめられた胎児性水頭症の治療プロトコールが唯一これまでの班会議のなかで指針になるものである。この提案をたたき台として修正、発展させていくもの。

### 4、基本的考え方

- (ア) 通常の妊婦検診で胎児エコー検査は通常の検査になっている。その場合胎児に異常がないということを確認するために行なっているのであって、胎児に異常があり、それが水頭症の疑いがあるといわれたとき、母親にとっては、青天の霹靂である。これまで3度にわたり行なわれた疫学調査の結果、胎児性水頭症の30%近くの方は正常に育っている。これを多いとみるか少ないとみるかは別として、このような私達の間ではごく当たり前の事実すらその宣告をされた両親はもとより、産科医や小児水頭症にあまり接したことのない脳外科医にはほとんど知られていない事実ではないだろうか。過去20年間の胎児診断された水頭症児がどのように育ってきたか、正確な予後調査の結果をまとめて提出することが、今必要とされていると考える。
- (イ) これまで出生前診断といえば、必要以上に診断された子供を切捨ててしまうという手段としてのみ、すなわち否定的な側面のみ強調されてきたように思う。患者団体は自分達をこの世から抹殺する手段と反発し、またそのことを過度に警戒するあまりまともな議論がなされてこなかった。
- (ウ) 母体保護法で妊娠人工中絶が可能な時期に胎児水頭症と診断された場合、児の疾患のために妊娠中絶することは認められていない。しかし現実的には妊娠の継続を断念するのか、否かは、現在の状況では両親の決定にゆだねられている。誰が決定するのが正しいのかとか、倫理的な問題に踏み込むのではなくて、あくまでも客観的な産科医・小児科医・脳神経外科医に有効なインフォームドコンセントの資料となるような指標を作成する。こどもを受け入れる・育てる能力には両親のキャパシティ（経済的・思想的・人間的）によって大きな差がある。元気に生まれたこどもですら虐待して殺してしまう親だっている。大変な手のかかる子供を慈しみ大事に幸せに育てている親もいる。

### 5、基本的整理の方向（試案）

#### I 予後を規定する3要素

胎児性水頭症の予後決定因子は次の3つの要素に分けられる。一次的要素は水頭症の元になる疾患の種類や遺伝要因・染色体異常・多臓器の併発疾患などである。二次的要素は主に治療に関わる問題である。水頭症としての進行あるいは治療上の合併症などである。三次的な要素として、介護・教育・児や家族を取り巻く環境・支援体制・心理的問題などである。一次的な要素はいかんともしがたい部分であるが、まず正確な診断が必要とされる。二次的要素はいかにしてこの影響を減らしていくかが問われる部分でありいつどのような治療をしたらい

いのかという問題である。娩出時期・シャントやその他の治療の時期・娩出方法・治療方法などの問題がここに存在する。3つめの要素として教育・介護・家族や患児を取り巻く環境・経済的、社会的な問題・emotionalな問題などが挙げられる。支援体制・社会保障制度なども含まれる。そういう制度の充実や種々のカウンセリング体制の強化（遺伝カウンセリングや出生前診断されてから出産を迎えるまでのカウンセリング・児が成長してからのカウンセリング）などがこの克服すべき問題として考えられる。（図1-1, 1-2, 1-3）

## II 胎児性水頭症の予後決定因子

### 1 一次的要素

#### ① 病因

Simple hydrocephalus  
MMC  
Holoprosencephaly  
Dandy Walker syndrome  
Encephalocele  
Arachnoid cyst  
Fetal brain tumor

#### ② 遺伝的要因

X-linked  
染色体異常

#### ③ 他臓器の併発病変の合併

### 2 二次的要素

#### ① 水頭症の進行

Rapid  
Slow  
Arrest

#### ② その他の治療上の合併症

感染  
出血  
痙攣

### 3 三次的要素

- ① 教育・
- ② 介護・
- ③ 家族や患児を取り巻く環境・
- ④ 経済的、社会的な問題・
- ⑤ emotionalな問題

## III 3つの要素に分類するわけ

それぞれの疾患に3つの要素が存在するが、それぞれの要素が予後に与える影響は疾患毎にその比重が異なってくる。

たとえば基礎疾患が脊髄髄膜瘤でレベルはS1で水頭症を合併したとします。この場合は、その他の合併症がなく髄膜瘤や水頭症がきちんと治療されたなら、予後はかなり良くなります。治療されずに放置されたりして、感染を起こして水頭症も悪くなったら予後はかなり悪くなります。この疾患の場合、2番目の要素が予後に与える影響は大きいですが、反対に遺伝性水頭症の時は、適切な時期に治療を行ってもそれほど予後に与える因子

図1-1

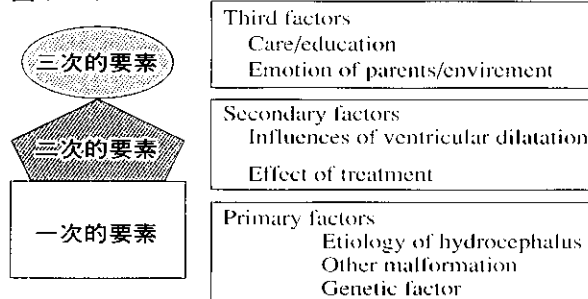


図1-2

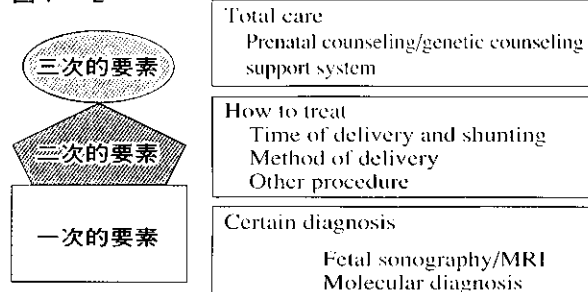
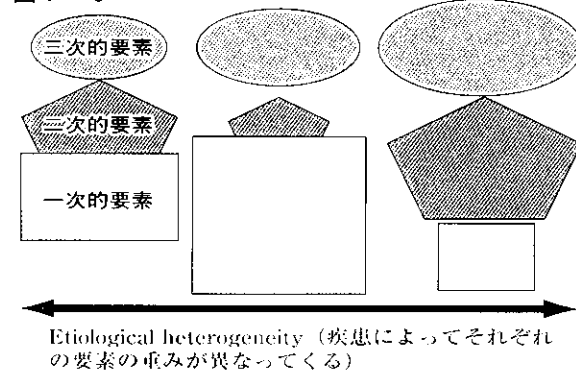


図1-3



は大きくありません。3番目の要素はすべてに共通してかかってくる因子ではありますが、疾患の大変さによって少しずつ違うかもしれません。このようにそれぞれの要素は別々に論じられるべきであると考えるのでこのような整理をしてみました。

## 高周波細径プローブを用いた胎芽脳計測

香川医科大学母子科学講座、周産期学婦人科学

田中 宏和 金西 賢治 秦 利之

### 研究要旨

生体内における1st trimesterの胎芽／胎児中枢神経系の形態観察を、高周波細径プローブによる子宮腔内超音波法により行った。脳室部分である脳胞と脳実質部分が明瞭に観察され、妊娠初期胎芽／胎児の脳実質は、in vivoで胎齢に比例した規則的な発育を認めることが明らかとなった。また、脳室部分とその交通路の詳細な観察は、水頭症の初期発症過程の解明につながる可能性を示唆するものと考えられた。

### A. 研究目的

生体内における中枢神経系の形態観察は、従来脳胞として描出され、脳室部分の発達についての報告が散見される。しかし、胎芽期における脳実質部分の発育についての報告は皆無であり、超音波法では困難と考えられた。今回、妊娠6週から妊娠11週の胎芽および胎児に対し、高周波細径プローブをもちいて中枢神経系の観察を行い、妊娠初期の中枢神経系実質部分の発生と発育に関する検討を行った。

### B. 研究方法

妊娠6～11週で治療的な中絶手術を予定した51名を対象として、十分にインフォームド・コンセントを行い同意を得た後に、手術に先立って子宮腔内超音波法を施行した。妊娠週数は、経膈超音波法によるCRL計測により確認した。体腔内用超音波診断装置に装着した細径プローブ（20MHz,6Fr）を、無菌的操作にて経膈的に子宮腔内に誘導し、観察されたそれぞれの2次脳胞（終脳・前脳・中脳・後脳）で実質部分の厚さを計測し、妊娠週数との関係を検討した。なお当該手技は、所属機関の倫理委員会承認されたものである。

### C. 研究結果

子宮腔内超音波法による脳実質の同定は、全例で可能であった。観察期間における胎齢と実質の厚さに関する検討では、各脳実質の計測値と妊娠週数との間に有意な相関が認められ（ $p < 0.005, R^2 = 0.478 \sim 0.622$ ）、妊娠週数に比例した脳実質の発育が確認された。なお子宮腔内超音波法の施行に際し、その手技中・手技後ともに出血・破水を含めて、問題となる副作用は認められなかった。

### D. 考察

超音波断層法による1st trimesterの胎芽／胎児における中枢神経系の観察は、現在まで1994年・1995年のBlaas et al.の経膈超音波法による報告がある。その後、我々は2000年に子宮腔内超音波法により、さらに精度の高い報告を行った。（1999年の「難治性水頭症」調査研究班で報告）しかしこれらの報告では胎芽／胎児の中枢神経系を脳胞として観察したものであり、脳室部分についての報告であった。今回の検討では、高精細細径プローブによる子宮腔内超音波法を使用し、実質部分の形態観察が可能であることを示した。それにより、妊娠初

期の胎芽／胎児の脳は、大きく発育・変化するが、実質部分は胎齢に比例した着実な発育を示すことが明らかとなった。

#### **E. 結論**

実質部分の観察により各脳室の交通経路に関しても、より詳細な検討が可能となり、脳脊髄液の交通障害による水頭症の発生時期を推測する手法として期待されるものとなる可能性を示唆するものである。

# 生後9ヶ月未満の中脳水道狭窄症を伴う水頭症児の治療方針、 前頭葉皮質の厚さ、大脳構築、 脳室拡大とシャント術以外の治療選択

北海道立小児総合保健センター 小児脳神経外科

高橋 義 男

## はじめに

診断機器の進歩のみならず医療システムの改善により、小児脳室拡大、小児水頭症の発見時期は、出生前の超音波のみならず<sup>1)</sup>、少しでも頭囲拡大、大泉門膨隆、ミルクの飲みが悪いなどがあれば直ちに超音波、CTがなされるため出生後早期となっている。

このような状況下で問題なのは脳室拡大が発見された時どう対処すべきか治療方針に悩むということである。その第1は、脳室拡大が将来の発達障害に結びつくか不明なことである。脳室拡大が著明な場合は別として中等度の脳室拡大であれば、1才以下特に生後6～9ヶ月未満での発達予測の判断は難しい。画像上は脳室拡大、水頭症であっても将来必ずしも発達遅延、知的障害をきたすとは限らないからである（Fig1）。第2は、水頭症に対する治療としてシャント術は極めて有効であるが、シャントトラブル、シャント依存の髄液の流れが生じ、患児にシャント術による種々の不利益が生じる<sup>2)</sup>ことである。このことから画像上発達障害が推測されるからといって安易にシャント術をすることは慎まなければならない。第3は、近年シャントを用いない神経内視鏡（Endo）による水頭症治療も行われるようになり新たな治療法が可能になった<sup>3)</sup>。しかし、発見率の高い1才以下では、その治療効果は疑問とされていることである<sup>4)</sup>。第4は、せっかく脳室拡大が早期に判断されたにもかかわらず経過観察されたために治療し得たハンディキャップを残すことはいかに水頭症の評価が難しいといっても許されないということである<sup>4)</sup>。

要するに小児水頭症においてシャント術が患児に何ら不利益をもたらさないものであれば脳室拡大で症状が出そうなものには疑いもなく、治療として最も有効なシャント術が出来るのである<sup>2)</sup>。現実にはシャント術による各種のトラブルが20～50%に存在し<sup>5)</sup>、かつシャントによる水頭症治療後は髄液の流れがシャント依存となるため一生シャントを設置しなければならないなどの問題がある<sup>2,5)</sup>ために臨床現場では1才未満脳室拡大児の治療判断に難渋することになる<sup>4)</sup>。

このようなことから約9年前に当センターに診断機器としてMRI、治療機器として神経内視鏡が同時導入されたのを契機としてその治療転帰から生後9ヶ月未満の小児水頭症におけるMRI所見と治療方針について検討した。

## A. 対象と研究方法

1993年MRI（東芝200FXⅢ 1.5テスラー）、神経内視

鏡（コッドマン社製、直径4mm、2.5mm及びターゲット社製、直径1mm）導入後の生後1ヶ月から9ヶ月までの脊髄々膜瘤に伴う水頭症を除いた中脳水道狭窄を認める小

児水頭症25例である。対象は、MRI所見よりGroup I：脳室は主として前頭角が拡大し、大脳皮質の形態が保たれているもの（Fig2上段）6例。Group II：脳室全体が大きく、大脳皮質の形態がやや不十分なもの（Fig2中段）13例。Group III：脳室全体が大きく、大脳皮質の形態は不十分で脳室周囲髄液漏出所見を伴うもの（Fig2下段）6例にわけられた。

全例評価後Group Iの保存的にみた2例を除いて、23例はまずEndoをうけた。全例、加療後少なくとも3、6、12ヶ月で評価を行い、発達遅延が明らかにつづくものではEndo後6～12ヶ月の間にシャント術を行った。また、1992年以前のCT上中脳水道狭窄症に伴う生後9ヶ月未満の水頭症児でシャント術を初回よりうけた16例の臨床経過とも対比させ、MRI、Endo導入後治療例の術後2～6年の臨床経過、治療転帰より、生後9ヶ月未満中

脳水道狭窄を伴う小児水頭症の治療の方向性を考察した。

B. 結果

1) Group I (Fig3)：6例中受診時に発達の遅れを認めたのは3例で、1例は保存的に、2例はEndoで治療された。保存的の1例（Fig4）は受診時DQ（発達指数、Developmental Quotient）50、2才時50と発達遅延を認めたが外科的治療の希望なく経過観察した。4才時にはDQ、IQ（知能指数、Intelligence Quotient）が82と改善、5才時には102となった。Endoの2例中1例は、受診時 DQ50、2才時75、4才時85、5才時90、もう1例は受診時DQ60であったが、2才時には95と2例ともほぼ正常発達となった。他の3

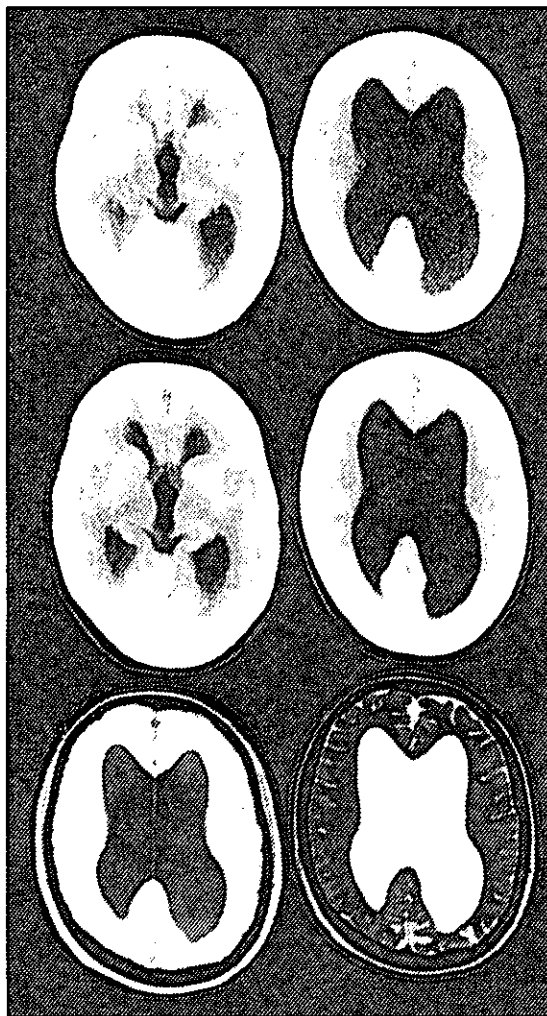


Fig 1：小児水頭症 保存的加療例の経過  
 a：2才時CT    b：4才時CT  
 c：7才時MRI、IQは120であり、全経過を通じて発達の遅れは認めない。

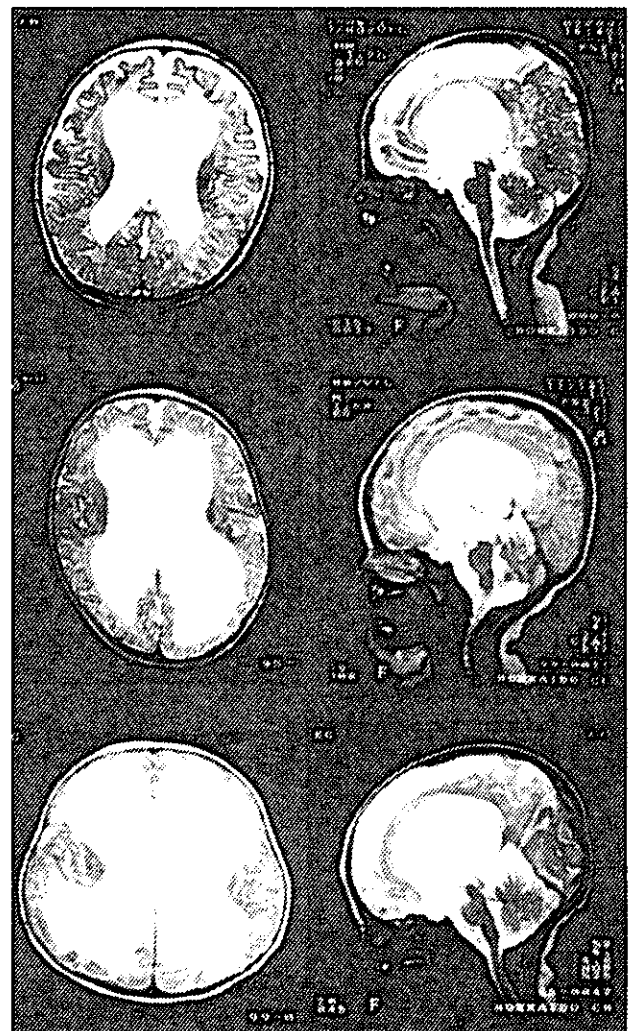


Fig 2：MRIからみた中脳水道狭窄症を伴う水頭症の重症度評価  
 a：Group I - 脳室は前角が主に大きく、大脳皮質の形態 (+)  
 b：Group II - 脳室は全体に大きく、大脳皮質の形態 (++)  
 c：Group III - 脳室は全体に大きく、大脳皮質の形態 (±)、髄液漏出所見 (+)

例 (Fig5) は受診時DQ80~100で保存的の1例を含めて経過中に発達の遅れは生じていない。

2) Group II (Fig6) : 13例中11例は受診時にDQ25~75の発達の遅れを認め、全例Endoを行った。術後6ヶ月でも3例がDQ50と発達遅延を認め、術前DQ25と重度であった1例と術後1年でもDQ50であった2例は、それぞれEndo術後6ヶ月、1年でVPSをうけ前者は2才時にDQ85まで改善、後者は4才時まで発達遅延を認め5才時90まで改善した。残りの1例はEndo術前DQ30、術後6ヶ月50、術後1年で80と発達勾配が上昇したためシャント術はせず経過観察し、4才時では100と正常域になった (Fig7)。

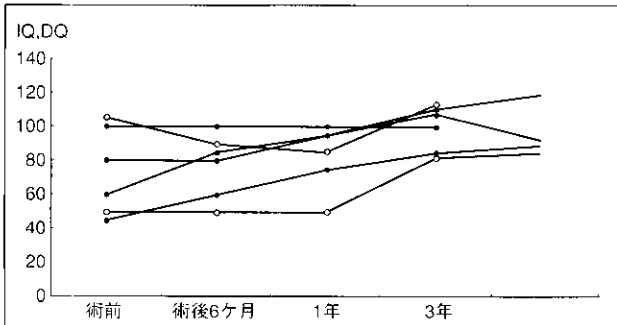


Fig 3 : Group I の発達経過

(○-○ : 保存的)  
(●-● : Endo加療)

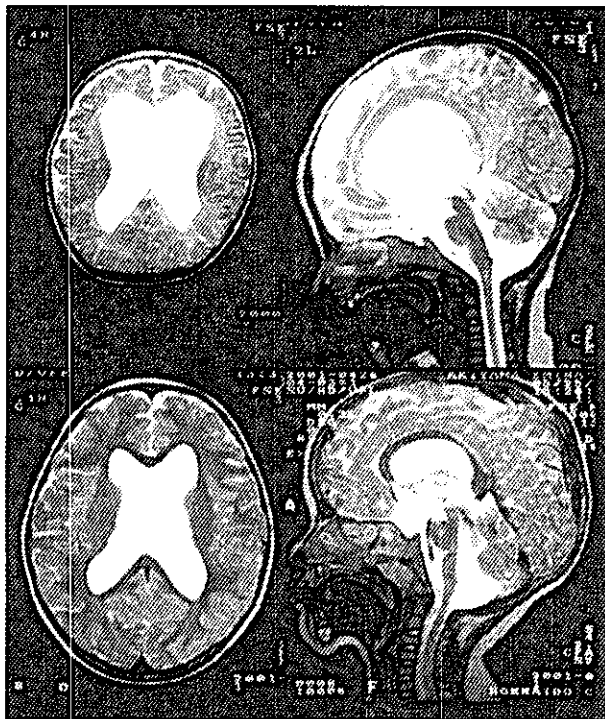


Fig 4 : Group I 保存的治療のMR I 所見

(a a : 生後6ヶ月受診時)  
(b b : 5才時)

3) Group III (Fig8) : 6例余例にDQ17~60の明らかな発達遅延を認めた。全例まずEndoを行ない、術後6ヶ月でDQ25~70のため3例にVPS、残り3例も術後1年でDQ30~38の発達遅延がつづくためシャント術を加えた (Fig9, Fig10)。シャント術後4例に発達勾配の改善を認めた。全例、発達遅延の明らかな改善は認めないにもかかわらず画像上は脳室周囲の髄液漏出所見、大脳の厚さの改善は認めていた (Fig11)。同一例でEndo後 (Fig9) とVPS後 (Fig10) の大脳形成改善を比較すると前頭葉の厚さの改善に差があると

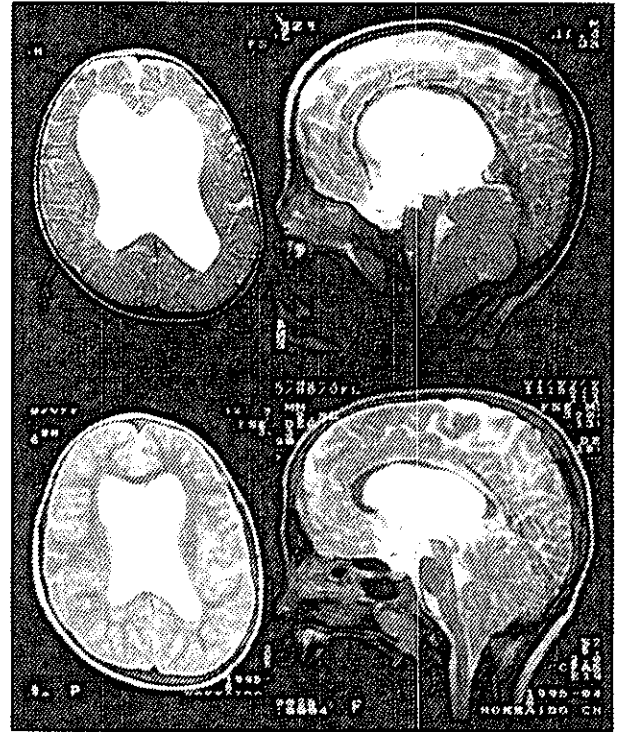


Fig 5 : Group I Endo加療のMR I 所見

(a a : 生後7ヶ月受診時)  
(b b : 4才時)

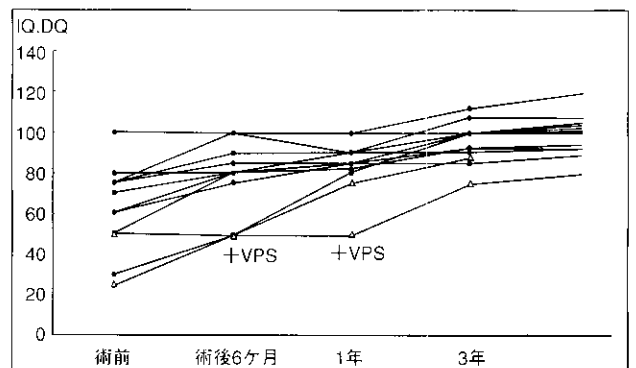


Fig 6 : Group II の発達経過

(●-● : Endo単独加療)  
(△-△ : Endo先行+シャント追加)



思われた。

4) 併発奇形と治療転帰 (Fig12)

アーノルドキアリ奇形をGroup I、IIに各1例 (Fig5)、トルコ鞍上クモ膜のう胞をGroup IIの2例、四丘体及び脳室内クモ膜のう胞をGroup IIIの2例 (Fig9)に認め、Endoのみで効果を認めたのはGroup I、IIでGroup IIIは発達の改善に乏しくVPSを加えた。Group IIIの発達改善は併発奇形の有無に関係なく悪く、このことから併発奇形と水頭症の転帰にははっきりした関係はないと思われた。

5) 内視鏡治療前、MRI導入前の生後9ヶ月未満中脳水

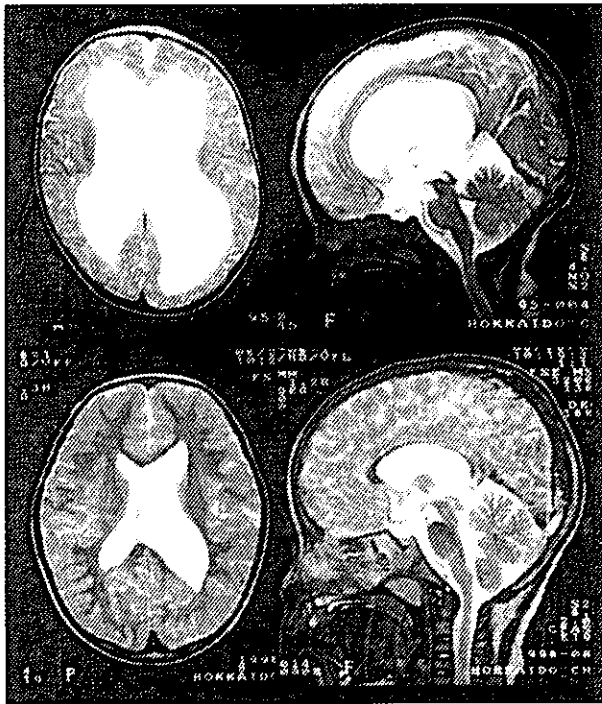


Fig 7: Group II Endo加療例のMRI所見

a: 生後4ヶ月受診時  
b: 5才時

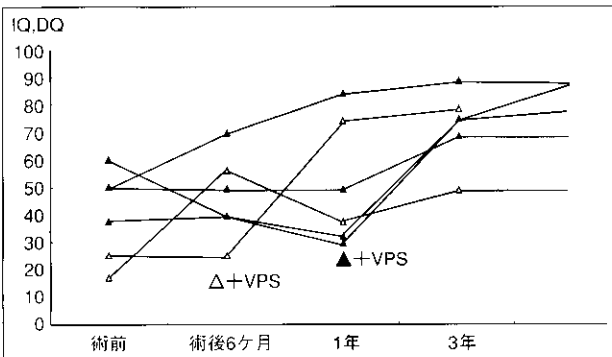


Fig 8: Group IIIの発達経過

△-△: Endo先行、術後6ヶ月VPS追加  
▲-▲: Endo先行、術後1年VPS追加

道狭窄症に伴った水頭症児の治療転帰

1984年から1993年までに私自身が治療を行った生後9ヶ月未満の中脳水道狭窄症による水頭症児は16例で、CT所見から今回のMRI評価にあわせたGroup分類ではGroup I 1例、Group II 8例、Group III 7例であった。全例受診後早期にVPSが行われ、6才時IQ

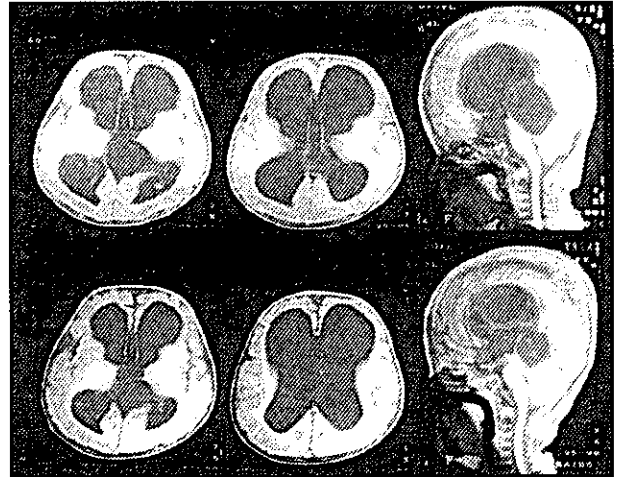


Fig 9: Group IIIのEndo後のMRI

a: 生後4ヶ月受診時MRI  
b: Endo後6ヶ月 (生後10ヶ月) MRI、クモ膜のう胞は縮小、脳溝がみえるが前頭葉の厚さは明らかな変化は認めない。

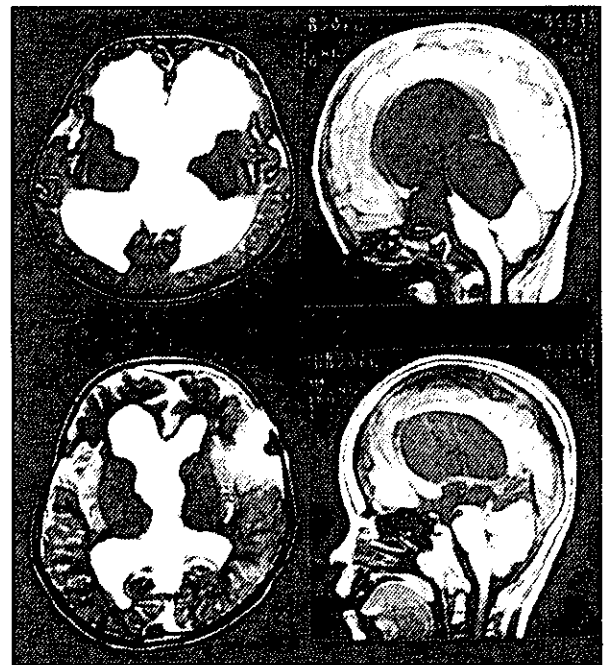


Fig10: Fig9例の受診時MRIとEndo後1年 (1才4ヶ月) シヤント術後のMRI所見

a: 生後4ヶ月受診時MRI  
b: Endo後のようにう胞は小さくなったが発達改善に乏しくシヤント術、大脳はEndo後 (Fig 9 b)に比し、明らかに厚くなっている。

はGroup I、IIはほぼ正常域で、Group IIIのみ53から100、平均85.3であった (Fig13)。今回の評価 (Endo先行1993年～) ではEndo先行でもGroup I、IIでは良好な治療転帰であるためGroup IIIの術後3年、4才時で対比すると今回のEndo先行群 (1993年～) は、DQ、IQは50から90、平均74.3に対し、シャント先行群 (1984年～1993年) (Fig13) では64から108、平均85.6とシャント先行群のDQ、IQは有意に高い。また、画像上もシャント先行群ではEndo先行群に比し大脳は加療後有意に厚くなり、むしろslit ventricle

となりoverdrainageの所見を示す (Fig14)。このことは、水頭症による白質内への髄液漏出など髄鞘形成に影響を与えている所見が明らかな場合は、シャント術でなければ神経の再構築については発達の促進を得ることが難しいことを推測させた。

C. 考察

近年、中枢神経の評価として超音波、CTが普及し、かつ、それらの診断機器は、新生児期のみならず出生前より使用が可能になったために、小児脳室拡大のほとん

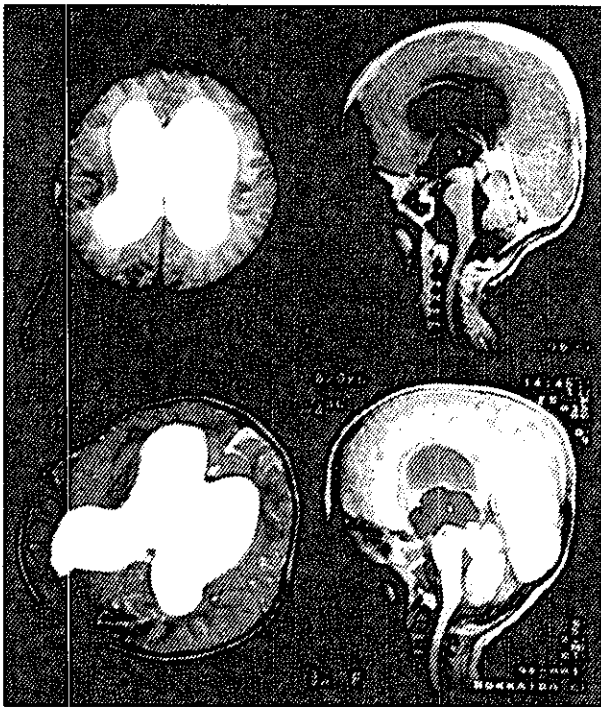


Fig11: Group IIIのEndo後MRI所見

( a: 生後3ヶ月受診時  
 b: 術後6ヶ月 )

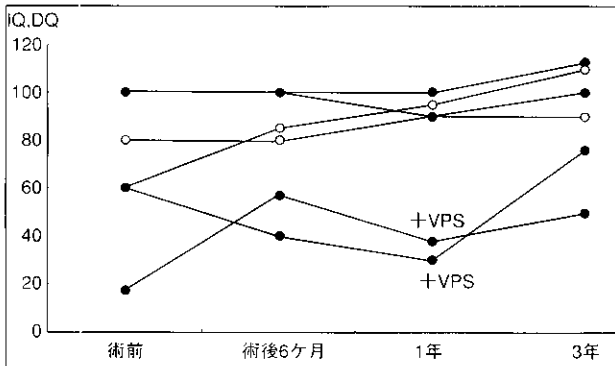


Fig12: 併発中枢神経奇形と発達経過

( ●-●: クモ膜のう胞  
 ○-○: アーノルドキアリ )

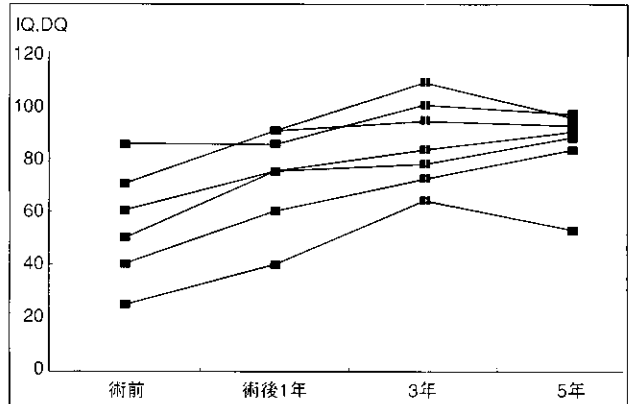


Fig13: 生後9ヶ月未満、中脳水道狭窄を伴う小児水頭症シャント先行加療例の発達経過

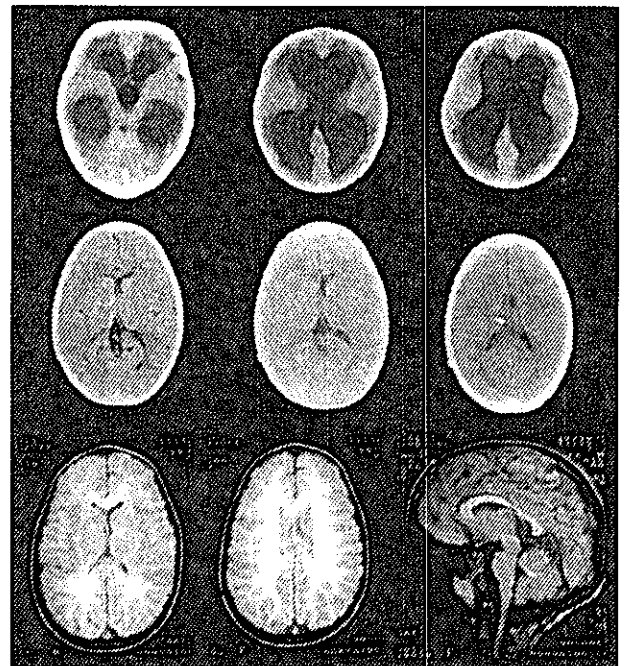


Fig14: 中脳水道狭窄症を伴う小児水頭症シャント先行治療例のCT, MRI

( a: 生後5ヶ月受診時CT所見 (Group III)  
 b: シャント後9ヶ月、1才時2ヶ月CT所見、Slit ventricleとなっている。  
 c: 6才時MRI所見 )

どは出生前のみならず1才未満に判断される<sup>1)</sup>。

このような状況のなか、脳室拡大への治療の要、不要の判断は主に発達状況からなされる<sup>1)</sup>。しかし、脳室拡大による発達への影響の評価は脳室拡大が極端な場合を除きむずかしく、患児の年齢が小さければ小さいほど将来の発達障害の予測は困難である<sup>1)</sup>。一方、せっかく脳室拡大という情報があるにもかかわらず症状がはっきりしないからといって時間を費やし、そのために水頭症による脳の二次的損傷、大脳の発達障害をすすめ患児にハンディキャップを残すことは許されない<sup>1)</sup>。このようななかより客観的な脳の状態を知り得るMRIが新生児にも可能となり水頭症の原疾患、大脳の発達程度、二次的脳損傷が判断出来るようになった。また、水頭症の治療法としてもシャント術のみならずEndoが進歩し、より不利益をもたらさない治療法も行えるようになってきた<sup>3)</sup>。

このようなことからMRIという他覚的所見と治療法の対比を行った。その結果、生後9ヶ月未満の中脳水道狭窄症を起因とする小児水頭症では大脳に脳室髄液漏出がない、低酸素脳症の所見がないなど大脳の構築が正常構築であれば、やや発達改善の期待はおそいがEndoでも十分な治療効果を得られると考えられた。Endo例では臨床経過上は発達が急速に改善、画像上大脳が急に厚くなるという感はシャント例に比し乏しいが自験例で明らかな如くEndo後3-4年でシャント例の発達に追いつく。一方、脳室拡大に伴い大脳自体に髄液の漏出など二次的な変化を認めるものでは術後3年という短期評価であるが、Endo先行群とシャント先行群に発達獲得の有意差を認めた。このようなことから大脳実質に既に損傷、病的所見のあるものではEndoを先行するのではなくシャント術を同時並行的ないしはシャント術を先行すべきものと思われた。

以上のことは1才未満水頭症の治療では2つの要素があることを示している。1つは頭蓋内圧のコントロールであり、もう1つは大脳の再構築を得ることである。自験例から知り得るように頭蓋内圧コントロールはEndoで充分可能であるが、大脳の再構築を得るにはEndo単独では必ずしも可能とは言えない<sup>3)</sup>。脳損傷ないしは大脳発達への影響が既に生じている場合、少しでもチャンスを得るには、シャント術で意図的に髄液を排除し強制的な大脳の発達促進、再構築を得ようとする必要があると考えられた。逆に、水頭症、脳室拡大があっても大脳に影響がない場合はシャント術を行うことにより

シャントトラブル、シャント依存症などが生じ得、<sup>2,5)</sup>このような場合はシャントをすべきではなく、Endo先行で治療すべきことが患児に利益を与えられと考えられた。

#### D. 結論

1. 生後9ヶ月未満の中脳水道狭窄を伴う水頭症で二次的脳損傷の所見がなく、大脳形成が正常構築のものは、シャント術に比し発達改善にやや時間を費やすがEndoで十分な治療効果、正常発達が得られる。
2. 大脳形成が悪いもの、二次的脳損傷があるもの、水頭症による大脳への影響を明らかに認めるものでは、Endo単独で発達改善は充分得られず、早期のシャント術がより有効と思われた。しかし、広範な脳損傷、大脳形成不全があるものはシャント術でEndoよりも効果を得るが、正常までの改善は難しい。
3. 併発奇形の有無は水頭症治療方針にEndoをするかシャント術かの選択基準とはならない。

#### F. 文献

- 1) 高橋義男：出生前診断された胎児脳室拡大（水頭症？）における現時的診断の意義。平成12年度厚生科学研究費補助金。「難治性水頭症」調査研究班分担研究報告書 72-78. 2001.
- 2) Takahashi Y.: Withdrawal of Shunt systems-clinical use of the programmable shunt system and its effect on hydrocephalus in children. *Child's Nerv Syst* 17. 472-477. 2001.
- 3) Teo C.: Endoscopy for the treatment of hydrocephalus. King W A., Frazee J G., De Sales A A F (ed). *Endoscopy of the central and peripheral nervous system*. Thieme, New York, Stuttgart. pp59-67. 1998.
- 4) Takahashi Y.: Significance of CSF-NSE in pediatric hydrocephalus. *Current Tr. Hyd (Tokyo)*8. 25-29. 1998.
- 5) Pudenz R. H., Folz E. L.: Hydrocephalus, overdrainage by ventricular shunts, A review and recommendations, *Surg Neurol* 35. 200-212. 1991.

## Dandy-Walker 症候群の臨床調査に関する研究

静岡県立こども病院脳神経外科門

佐藤 博美 佐藤 倫子

### 研究要旨

アンケート調査で回答が得られた50例と自験例16例を加えた66例で検討する。男児28例、女児36例、不明2例。診断時期は出生前に水頭症のみ診断された例が10例、D-Wも診断された例は7例。水頭症の診断は胎生20週から41週、平均28.7週、D-Wの診断は25週から41週、平均30.3週であった。中枢神経系先天異常の合併は22例に見られ、全身性先天異常は25例に合併していた。手術は51例に施行されていた。死亡例11例を除いた55例で予後と関連する因子を検討した。中枢神経系先天異常を合併した例では27%が正常または軽度遅延に対し合併のない例では42%であった。全身性先天異常合併例では20%、合併しない例では47%。中枢神経系、全身性ともに先天異常を合併しない例では63%が正常もしくは軽度遅延を示した。小脳虫部低形成の程度とでは全欠損で14%、50%以上欠損で48%、50%未満で25%で正常もしくは軽度遅延を示した。小脳症状の有無、移動機能は小脳虫部欠損の程度と相関した。D-Wにおいては中枢神経系、全身性の先天異常を合併する例が多く中枢神経系以外の先天異常合併例でも精神運動発達遅延をきたす例が多いが、合併しない例では良好な発達が期待できる。

### A. 研究目的

Dandy-Walker症候群は、1914年DandyとBlackfanにより13カ月の重度の水頭症で、第四脳室の嚢胞性拡大を伴っていた症例が初めて報告された。剖検により脳室の拡大、第四脳室の嚢胞性拡大に加え、小脳虫部の低形成、広く分離した小脳半球、Magendie孔とLuschka孔の閉鎖が確認された。<sup>1)</sup> 1942年にTaggartとWalkerがDandyらの症例と類似する3例の報告と他の5例の報告例を検討し、第四脳室の嚢胞性拡大と小脳虫部の低形成がMagendieおよびLuschka孔の先天的な形成障害から生じているとした。<sup>2)</sup> ついで1954年にBendaが同様の症例を6例報告しMagendie孔の開存例もあることから病因は第四脳室領域の発達異常と考え、結果として第四脳室の

嚢胞性拡大、小脳半球の分離、小脳虫部の低形成をきたしたとし、Dandy-Walker症候群と呼ぶことを提唱した。<sup>3)</sup> その後神経放射線学的診断が発達し、類似疾患との分類が進められているが、ここでは小脳虫部の完全ないし部分欠損、第四脳室の嚢胞性拡大、テントおよび、または静脈洞交会、横静脈洞の挙上の特徴を有した症例のみとした。近年この症候群の臨床的予後の再評価に注意が向けられ、正常知能例や小脳機能障害のごくわずか、またはない例の比率が増加している。今回アンケートにより調査し、他の先天異常の合併の有無、小脳虫部の低形成の程度と予後との関連について検討した。

### B. 研究方法

表1に示すアンケート調査により回答の得られた50