

表1

Dandy Walker (DW) 症候群 調査個人票
厚生省特定疾患対策研究事業「難治性水頭症」DW症候群調査研究班

該当する番号・文字に○を（重複する場合にはそのすべてに）、
（ ）には内容をご記入願います。不明は空欄にしておいてください。

施設名 ()	診療科名 ()
担当医 ()	記載日 年 () 月 () 日
患者：イニシャル姓 () 名 () 性(男・女)	生年月日 19 () 年 () 月 () 日
出生順位 1. 第1子 2. 第2子 3. 第 () 子	母：出産時 () 歳
DW診断時期	出生前 妊娠第 () 週 出生後 () 年 () 月 () 日
DW診断方法	1.超音波 2.CT 3.MRI 4.手術 5.部検 6.その他 () 7.不明
水頭症診断時期	出生前 妊娠第 () 週 出生後 () 年 () 月 () 日
水頭症診断方法	1.超音波 2.CT 3.MRI 4.手術 5.部検 6.その他 () 7.不明
DW診断時所見	脳室拡大の程度 1.正常範囲 2.軽度 3.中等度 4.高度 小脳虫部低形成 1.全欠損 2.50%以上 3.50%未満 静脈洞交会の拳上 1.あり 2.なし 3.不明 後頭蓋窩の拳上 1.あり 2.なし 3.不明
髄液循環障害部位	1.モンロー孔 2.中脳水道 3.第4脳室出口 4.クモ膜下腔 5.その他 ()
同上の確認検査	1.なし 2.CT脳槽撮影 3.RI脳槽撮影 4.MRI 5.その他 ()
臨床症状・徴候	1.頭囲拡大 2.けいれん 3.呼吸障害 4.視力障害 5.聴力障害 6.眼振 7.小脳失調 8.その他 ()
中枢神経系合併奇形	1.なし 2.二分脊椎(病型：) 3.二分脊椎(病型：) 4.全前脳胞症 5.脳梁低形成 6.Klippel-Feil症候群 6.その他 ()
全身性合併奇形	1.なし 2.先天性心疾患 3.腎・尿管 4.四肢、手指足跡 5.眼・鼻・口 6.その他 ()
奇形症候群	1.なし 2.あり ()
染色体異常	1.なし 2.あり () 3.検査せず 4.不明
家族内発生	1.なし 2.あり(患者との関係：)
初回手術	生後 () 年 () 月 () 日 1.なし 2.VPシャント 3.CPシャント 4.VP+CPシャント 5.第3脳室開窓術 6.その他 ()
追加手術	1.なし 2.術式 ()
追加手術日	生後 () 年 () 月 () 日
追加手術根拠	1.脳室の進行性拡大 2.DW嚢胞の拡大 3.その他 ()
シャント再建・再手術	1.なし 2.P側(回数：) 3.V側(回数：) 4.C側(回数：) 4.その他 ()
治療経過：脳室	1.縮小 2.不変 3.拡大
治療経過：DW嚢胞	1.縮小 2.不変 3.拡大
経過判定時期	術後 () 年 () 月 () 日
精神運動発達	2歳までのDQ ()：評価年齢 () 歳 () 月
最終発達評価	年齢 () 歳 () 月 DQ () 検査法 1.新版K式 2.その他 () 3.不明 IQ 全IQ () VIQ： () PIQ () 検査法 1.WISC-R その他 () 3.不明
就学状況	1.普通学級 2.特殊学級 3.養護学級 4.訪問教育 5.不明
小脳症状	1.なし 2.躯幹失調 3.半球症状 4.低緊張 5.その他 () 3.不明
移動機能	1.独歩可 2.補助器具・装具にて独歩可 3.車椅子 4.坐位不可 5.不明
最終日常生活動作	1.正常 2.軽度の障害あるも就学・就学可能 3.自力で日常生活可能 4.部分介助 5.全介助 6.幼若にて判定保留 7.不明
最終動作評価	年齢 () 歳 () 月
死亡の場合	死亡年月日 19 () 年 () 月 () 日 部検 1.あり 2.なし 3.不明 死因 1.シャント機能不全(内容：) 2.肺炎 3.その他 ()

例と自験例16例を加えた66例で検討した。回答をいただいた施設を表2に示す。

C. 研究結果

66例中男児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週で診断方法は出生前は超音波、MRI、出生後はCT、MRIであった。出生後診断は49例であった。中枢神経系先天異常の合併は22例にみられ、脳梁低形成20例、二分頭蓋12例、全前脳胞症6例、狭頭症2例、脊髄脂肪腫1例、Klippel-Feil症候群1例であった。全身性先天異常は25例に合併し、先天性心疾患14例、眼・鼻・口の異常15例、多指症5例、腎・尿管5例、臍帯ヘルニア1例、耳介低形成1例であった。手術は51例に施行され、初回手術がV-Pのみ25例、C-Pのみ13例でV-P,C-P両方5例、後頭下開頭による膜切除3例、内視鏡的第三脳室底開放2例、オンマイヤー設置1例であった。初回手術V-Pのみの25例中5例にC-P追加され、初回C-Pのみの13例中6例にV-Pが追加されていた。手術の行われなかったのは15例であった。死亡例は11例で呼吸不全1例、肺炎4例、心不全4例、腎不全1例、シャント機能不全1例であった。死亡例を除いた55例で予後を検討した。中枢神経系先天異常を合併した例では27%が精神運動発達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。(表3) 全身性先天異常合併例では20%、合併のない例では47%が正常または軽度の遅延を示した。(表4) 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。(表5) 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。(表6)

D. 考 察

Dandy-Walker症候群に対する外科的治療は嚢胞壁の切除からV-P、C-Pシャントに変化し、まとまった症例の治療後の予後も1973年のFischerより報告されるようになった。Fischerは27例中11例(41%)が死亡し、8例(30%)が正常もしくは正常に近い発達を得たとし、治療のもっとも重要なことは頭蓋内圧充進をうまく調節す

表2

回答いただいた施設

- ・愛知県心身障害者コロニー中央病院
- ・大阪市立総合医療センター
- ・神奈川リハビリテーション病院
- ・熊本市民病院
- ・国立大阪病院
- ・国立療養所香川小児病院
- ・埼玉県立小児医療センター
- ・産業医科大学
- ・千葉県こども病院
- ・東北大学医学部
- ・長野県立こども病院
- ・日本赤十字社医療センター
- ・兵庫県立こども病院
- ・聖マリア病院

表3

中枢神経系先天異常合併

1. なし	33例
精神運動発達正常	10 (30%)
軽度遅延	4 (12%)
中等度遅延	5 (15%)
重度遅延	8 (24%)
不明	6 (18%)
2. あり	22例
精神運動発達正常	4 (18%)
軽度遅延	1 (9%)
中等度遅延	4 (14%)
重度遅延	7 (31%)
不明	6 (27%)

表4

全身性先天異常合併

1. なし	30例
精神運動発達正常	11 (37%)
軽度遅延	3 (10%)
中等度遅延	2 (7%)
重度遅延	6 (20%)
不明	8 (27%)
2. あり	25例
精神運動発達正常	3 (12%)
軽度遅延	2 (8%)
中等度遅延	7 (28%)
重度遅延	9 (36%)
不明	4 (16%)

表5

先天異常の合併のないD-W症候群

症例	16例
精神運動発達正常	7 (44%)
軽度遅延	3 (19%)
中等度遅延	0 (0%)
重度遅延	3 (19%)
不明	3 (19%)

ることとしている。⁴⁾ 1977年のRaimondiらの37例ではC-PまたはC-P、V-Pシャントを主とし、合併先天異常は脳梁形成障害を40.5%、髄膜脳瘤を5.4%に伴い、正常な知的発達に2例(6%)に得られたのみであった。合併する脳の先天異常の影響を示唆している。⁵⁾ Carmelら

も18例中11例(61%)に知的発達遅延があり、脳梁欠損5例をはじめとする先天異常が11例にみられた。またシャントの合併症も多く、5例が死亡し、シャントの適切な管理が予後に影響するとした。⁶⁾ 合併する中枢神経系の先天異常が知的予後に影響するとした報告は多く、Sawayaらは合併先天異常50%、死亡率26%、正常発達例は29%とし、特に脳梁の欠損が相関しているとした。⁷⁾ Hirschらは40例中死亡率12.5%、正常発達59%、合併先天異常として、中枢神経系27.5%とともに全身の異常にも注目し顔面異常、先天性心疾患が多いとしている。⁸⁾ またGoldenらは中枢神経系や全身性の合併先天異常がない例では正常の知的発達が75%に得られたとしている。⁹⁾ Mariaらも6ヶ月以前に診断された合併先天異常のない例では88%に正常な知的発達が得られ、運動障害もないとし、反対に先天異常合併例では75%が重度の発達遅延を示し、6ヶ月以後に診断された例では83%が正常であり、従来の報告より予後が良いとした。¹⁰⁾ 一方Bindalらは50例を分析し、痙攣、聴力、視力障害、中枢神経系異常、全身性の先天異常の合併が知的発達に影響するとした。¹¹⁾ 小脳の容積と予後との相関についてGersztenらによると小脳容積と知的発達、小脳機能障害は相関はなかったとし、またシャントをC-Pのみ、V-Pのみ、V-P、C-Pとわけた型と小脳容積も相関しなかったとしている。¹²⁾ Dandy-Walker症候群の知的発達に影響する因子として中枢神経系の先天異常の合併、水頭症の適切な管理、痙攣、聴力、視力障害、全身的な先天異常が報告される一方、合併先天異常のない例での正常な発達が報告でも75%から88%で得られている。今回の報告では古い症例も多く、合併症のない群でも正常、軽度遅延は63%にとどまっているが、今後正確な診断のもとでの治療において合併症のない症例では良好な発達が期待できるといえる。

E. 結 論

Dandy-Walker症候群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。

本研究は平成13年度厚生労働省科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)『難治性水頭症』調査研究(H11-特疾-17)の助成を受けた。

表6 小脳虫部低形成の程度と予後

1. 精神運動発達	
全欠損	14例
正常	2 (14%)
軽度遅延	0 (0%)
中等度遅延	1 (7%)
重度遅延	4 (29%)
不明	7 (50%)
50%以上欠損	29例
正常	10 (34%)
軽度遅延	4 (14%)
中等度遅延	5 (17%)
重度遅延	8 (28%)
不明	2 (7%)
50%未満欠損	12例
正常	2 (17%)
軽度遅延	1 (8%)
中等度遅延	4 (33%)
重度遅延	2 (17%)
不明	3 (25%)
2. 移動機能	
全欠損	14例
独歩可	4 (29%)
車椅子	3 (21%)
坐位不可	2 (14%)
不明	5 (36%)
50%以上欠損	29例
独歩可	13 (45%)
補助器具で独歩可	2 (7%)
車椅子	4 (14%)
坐位不可	4 (14%)
不明	6 (21%)
50%未満欠損	12例
独歩可	7 (58%)
坐位不可	1 (8%)
不明	4 (33%)
3. 小脳症状	
全欠損	14例
なし	2 (14%)
体幹失調	4 (29%)
低緊張	2 (14%)
不明	6 (43%)
50%以上欠損	29例
なし	10 (34%)
体幹失調	6 (21%)
低緊張	3 (10%)
不明	10 (34%)
50%未満欠損	12例
なし	6 (50%)
不明	6 (50%)

文 献

- 1) Dandy WE and Blackfan KO; Internal hydrocephalus; An experimental, clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 8;406-482, 1914
- 2) Taggart JK and Walker AE; Congenital atresia of the foramina of Luschka and Magendie. *Arch Neurol & Psychiat* 48;583-612, 1942
- 3) Benda CE; The Dandy-Walker syndrome or the so-called atresia of the foramen Magendie. *J of Neuropathol and Experiment Neurol* 13;14-29, 1954
- 4) Fischer EG; Dandy-Walker syndrome; an evaluation of surgical treatment. *J Neurosurg* 39;615-621, 1973
- 5) Raimondi AJ et al; The Dandy-Walker syndrome. Basel, Karger, 1974, pp21-45
- 6) Carmel PW et al; Dandy-Walker syndrome; Clinico-pathological features and re-evaluation of modes of treatment. *Surg Neurol* 8;132-138, 1977
- 7) Sawaya R and McLawrin RL; Dandy-Walker syndrome; Clinical analysis of 23 cases. *J Neurosurg* 55;89-98, 1981
- 8) Hirsch JF et al; The Dandy-Walker malformation. A review of 40 cases. *J Neurosurg* 61;515-522, 1984
- 9) Golden JA et al; Dandy-Walker syndrome and associated anomalies. *Pediatr Neurosci* 13;38-44, 1987
- 10) Maria BL et al; Dandy-Walker syndrome revisited. *Pediatr Neurosci* 13;45-51, 1987
- 11) Bindal AK et al; Management of the Dandy-Walker syndrome. *Pediatr Neurosurg* 16;163-169, 1990-91
- 12) Gerszten PC and Albright AL; Relationship between cerebellar appearance and function In children with Dandy-Walker syndrome. *Pediatr Neurosurg* 23;86-92, 1995

二分頭蓋に関する臨床的検討

—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—

聖マリア病院 脳神経外科¹・新生児科²林 隆士¹ 下川 尚子¹ 福田 清一² 橋本 武夫²

研究要旨

聖マリア病院脳神経センターで過去20年間に経験した二分頭蓋51例と、全国17施設の過去10年間の症例169例を対象に二分頭蓋の臨床的検討を行なった。当院の症例51例中44例(86.3%)に脳腫根治術を、水頭症合併例の19例(37.3%)にシャント手術を加えて行なった。シャント手術は水頭症の完成時期を待って行なう方針であるがそれは生後1か月以内に施行されることが多かった。MRIで検討可能であった当院の35例について他の脳奇形の合併の有無を検討した結果、細胞移動障害(ヘテロトピア、多小脳回、裂脳症、厚脳症など)や脳梁形成不全などが約半数例に認められた。水頭症合併は当院で37.3%、全国調査で33.1%であった。また、水頭症症例には高率に脳奇形の合併が確認された。二分頭蓋の予後不良因子としては、水頭症、細胞移動障害、脳梁欠損、Dandy-Walker症候群が挙げられた。本稿では自験例51例を中心とした臨床分析について述べ、さらに今回行なったアンケート調査症例を加えた結果について報告する。

A. 研究目的

これまでに我々は、先天性水頭症の予後関連因子についての検討をおこなってきた。その結果、出生後に施行したMRI検査で脳梁の形態異常を検討することによって水頭症の発生時期を推定し、なおかつ水頭症の発生が胎生早期に起っている症例ほど予後不良であることを報告してきた¹⁾。この先天性水頭症の対象としては、中脳水道狭窄型、背側正中嚢胞を伴うもの、くも膜嚢胞を伴うもの、そして二分頭蓋を伴うものであった。

そこで今回は水頭症病態を伴う先天奇形の一つである二分頭蓋を対象にして2つの検討を行うことにした。それらは、検討-1:二分頭蓋の自験例を対象にした臨床像の解析を行ない、二分頭蓋の予後関連因子を可能な限り明確にすること、検討-2:全国調査では厚生省難治性水頭症調査研究班の班員を中心として調査協力を依頼

し全国の病院16施設にアンケートを送付し予後についての調査を実施し、検討-1と検討-2の結果を総合して二分頭蓋症例の予後関連因子についてすること、である。

【検討-1:自験例について】

B. 研究対象と方法

1980年から2001年11月までの約20年間に聖マリア病院脳神経センターで経験した二分頭蓋の51症例を対象とした。男/女比は25/26であった。これらの症例について二分頭蓋の臨床像を検討した。検討項目としては二分頭蓋の局在、二分頭蓋のサイズ、形態、診断時期、治療(特に水頭症手術の施行時期)、合併奇形、合併する脳奇形、水頭症の有無、長期的機能予後についてなどである。合併する脳奇形についてはMRI検査を施行して検討したが、特に脳梁の形態異常と細胞移動障害に着目して検討した。

当院での治療方針は、出生後に頭部単純撮影、CT検査、可能な症例ではMRI検査を施行し、二分頭蓋、併存する脊髄髄膜瘤に関しては根治術を施行し、進行性脳室拡大が認められる症例についてシャント術を施行した。

長期的機能予後については一定期間の追跡中にWAIS-Rもしくは田中ビネー法を用いてIQを、津守式ないしSM社会生活能力を用いてDQを検査し、IQまたはDQが75以上の症例は予後良好例とした。そして、(1)二分頭蓋の位置、(2)サイズ(3)脳梁の形態異常、(4)細胞移動障害の有無、(5)水頭症の有無の5つの臨床項目について長期的機能予後との関連を検討した。

C. 研究結果

1. 二分頭蓋の局在について：51症例のうち前頭部6例(11.8%)、前頭蓋底部4例(7.8%) (transsphenoidal 1例、transthemoidal 3例)、頭頂部11例(21.6%)、後頭部23例(45.1%)、後頭蓋窩7例(13.7%)であった。

2. 二分頭蓋のサイズについて：サイズは瘤の最大径について1cm毎に検討した。2cm以下は11例(40.7%)、3cm以下は5例(18.5%)、4cm以下は2例(7.4%)、5cm以下は4例(14.8%)、5cm以上は5例(18.5%)であった。二分頭蓋の形態分類でみるとPeduncular type 23例、sessile type 5例、atretic type 3例であった。

3. 診断時期：出生直後に診断された症例は44例(86.3%)で、出生前診断がされた症例は7例(13.7%)であった。出生前診断がされた症例はすべて妊婦検診時に行なわれた超音波検査で異常を指摘された症例であった。出生前診断の内訳としては脳瘤3例、水頭症3例、脊髄髄膜瘤1例であった。水頭症、脊髄髄膜瘤と診断された症例は水頭症や脊髄髄膜瘤の併発例で出生後に二分頭蓋

が判明していた。これらの症例で出生前診断がされた時期は妊娠24~32週で平均28週であった。

4. 治療経過：二分頭蓋に対する根治手術は51例中44例(86.3%)に施行された。非手術例7例の理由は、致死的合併症(気管食道瘻)を有した症例1例、それに小さな二分頭蓋でしかもskin coveredであったため家族が手術を希望されなかった6例(中1例は全前脳胞症)であった。二分頭蓋根治術を施行した時期は、手術時期が判明している35例について検討すると0生日から3歳であった。1週間以内に手術した症例は14例(30%)で、全症例の70%が生後40日以内までに手術を受けていた。また、水頭症症例は51例中19例(37.3%)であった。手術時期が判明している12例では生後1日~4か月まで平均24.7日であった。生後25日までに10例(83.3%)の症例が水頭症手術を受けていた。

5. 合併奇形：二分頭蓋と二分脊椎が併発した症例が5例で認められた。脂肪髄膜瘤が1例、脊髄髄膜瘤4例であった。二分頭蓋の局在としては前頭部3例、頭頂部1例、後頭蓋窩1例であった。その他の合併奇形としては全前脳胞症2例、鎖肛1例、斜視2例、口唇口蓋裂3例、食道気管瘻1例、amniotic band syndrome 1例、PDA 4例、手指奇形3例、虹彩欠損2例、脳回転状頭皮1例があった。

6. 合併する脳奇形：51例中25例でMRI検査を施行して合併する脳奇形を検討した。全前脳胞症が2例に認められた。小脳虫部形成不全が6例(24%)で認められ、6例全例で二分頭蓋は後頭部にあった。1例はDandy-Walker症候群であったが、他の5例は半球間が細隙様脳溝となり、髄液腔の拡大を伴わない形成不全であった。

細胞移動障害は11例(44%)で認められた。細胞移動障害の程度は症例によって様々であったが、全例でヘテ

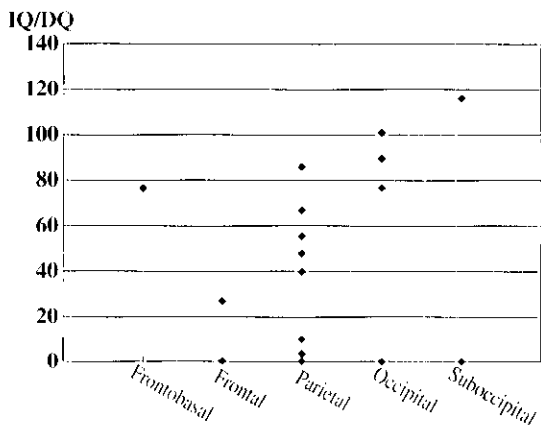


図1：二分頭蓋の発生部位と長期的機能予後(自験例)

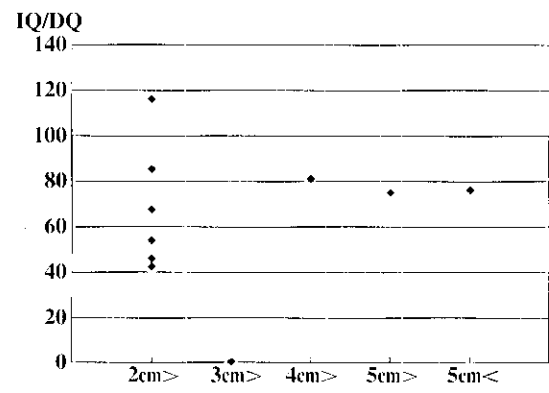


図2：二分頭蓋のサイズと長期的機能予後(自験例)

ロトピア、多小脳回、裂脳症、厚脳症などの所見を認めた。これらの症例の二分頭蓋の位置は頭頂部が最も多く5例であったが、細胞移動障害がみられた位置には一定の傾向は認めなかった。

つぎに脳梁の形態異常を検討した。その結果正常の脳梁13例で、異常は12例のうち脳梁欠損が5例、脳梁の形成不全が7例であった。二分頭蓋の位置は頭頂部が最も多く6例であった。

MRI検査を施行できた25例のなかで、二分頭蓋に水頭症を伴う症例は12例(48%)であった。12例中8例で中脳水道狭窄もしくはArnold-Chiari奇形が確認された。ただし、残る4例についてはそのいずれも確認されず水頭症の機序が複雑であることが推測された。これらの水頭症例についてMRI上の脳奇形の合併を検討した。水頭症12例のうち細胞移動障害が9例、脳梁形成不全が5例、脳梁欠損4例を認めた。一方、非水頭症例13例で検討すると細胞移動障害2例、脳梁形成不全2例、脳梁欠損1例であった。つまり、水頭症を伴う症例に高率に脳奇形の合併を認めることが明らかとなった。

7. 長期的機能予後に関する検討：死亡例は5例であった。死因は致死的な合併奇形(気管食道瘻)によるものが1例、開放性二分頭蓋で重症の髄膜炎を併発したものの2例、呼吸不全1例、シャント不全1例であった。

外来通院可能な症例のなかでIQ検査を行なうことができた症例が17例であった。それらにWAIS-Rもしくは田中ビネーを施行した。その結果IQ75以上の予後良好例は6例(35.3%)でIQ25~75は5例(29.4%)、IQ25以下は6例(35.3%)であった。この長期予後と予後に関連すると思われる因子についての検討を行った。

8. 長期予後と関連諸因子との検討：

(1) 二分頭蓋の位置と長期予後については、頭頂部でIQの不良例から良好例までが分布していたが一定の傾向を示すことはできなかった(図1)。

(2) 二分頭蓋のサイズと予後については、2cm以上のサイズの症例では症例数が少ないためはっきりとした傾向を示すことは不可能であるが、2cm以下の小さな症例についてみるとIQ0から120までに分布しており、必ずしも「小さい脳瘤であれば予後が良い」とは云えない結果が示された(図2)。

(3) 細胞移動障害と予後については、細胞移動障害例ではIQ80までにとどまり、細胞移動障害がない例に比べて予後不良の傾向が認められた(図3)。

(4) 脳梁の形態と予後については、正常例、脳梁欠損例、脳梁形成不全例に分類した。正常例では全例でIQ80以上であるのに比して脳梁の形態異常が存在する症例ではIQ80以下にとどまり予後不良であった(図4)。

(5) 水頭症の有無と予後については、水頭症症例では1例を除いてはIQ60以下で予後不良の傾向が認められた(図5)。

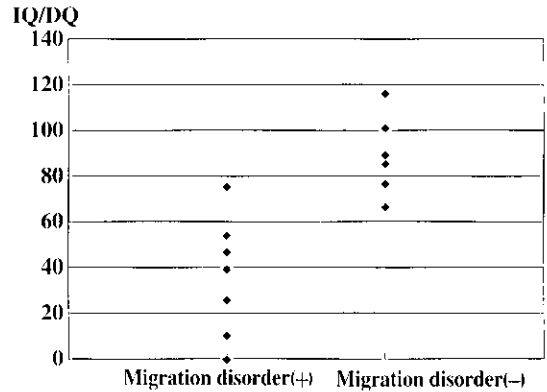


図3：細胞移動障害と長期的機能予後（自験例）

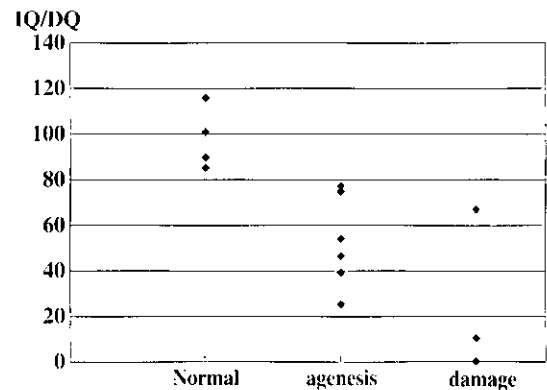


図4：脳梁形成不全と長期的機能予後（自験例）

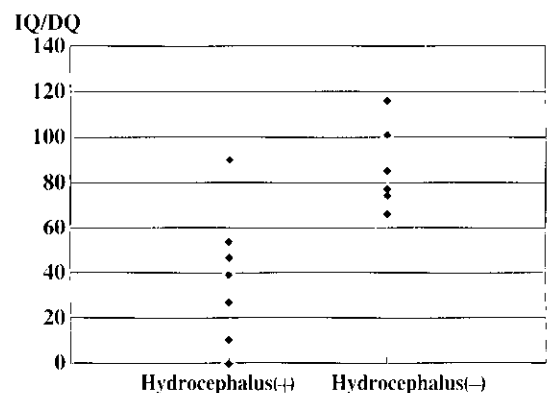


図5：水頭症と長期的機能予後（自験例）

【検討－2：全国調査】

B. 研究対象と方法

厚生省難治性水頭症調査研究班の班員を中心として全国の病院16施設にアンケートを送付し調査協力を依頼した。過去10年間の症例を検討し最終的には当施設を加えて17施設におけるデータの分析を行なった。

全国アンケート調査協力施設(アイウエオ順)

愛知県立身心障害者コロニー

大阪市立総合医療センター

大阪府立母子保健総合医療センター

大阪市立総合医療センター

関西医科大学

京都大学

国立大阪病院

国立香川小児病院

埼玉県立小児医療センター

静岡県立こども病院

東北大学

長崎大学

長野県立こども病院

日本赤十字社医療センター

兵庫県立こども病院

北海道立小児総合保健センター

山口大学

検討項目は男女比、二分頭蓋の局在、大きさ、合併奇形(脳奇形)の有無、水頭症の有無、水頭症の診断時期、水頭症手術の時期、長期的機能予後であった。

長期的機能予後については以下の基準で予後良好と予

後不良を分類した。

(1) IQDQが施行されていない場合

予後良好例：後遺症なく健康、軽度の障害はあるが仕事(学業)可能、自力で日常生活可能な症例

予後不良例：一部要介助、全面介助、植物状態、死亡

(2) IQDQが施行されている場合

予後良好例 IQもしくはDQが75以上の症例

予後不良例 IQもしくはDQが75以下の症例

各検討項目と長期的機能予後関連について検討した。

C. 研究結果

17施設における過去10年間の症例数は220例であった。以下の8項目について検討を加えた。

(1) 男女比は106/104であった。

(2) 二分頭蓋の局在は186例で明らかであった。前頭蓋底部8例(4.3%)、前頭部9例(4.8%)、頭頂部40例(21.5%)、後頭部107例(57.5%)、後頭蓋窩22例(11.8%)であった(図6)。

(3) 瘤のサイズについては、大きさが明らかとなった193例で検討した。2cm以下86例(44.6%)、3cm以下42例(21.8%)、4cm以下15例(7.8%)、5cm以下14例(7.3%)、5cm以上36例(18.7%)であった(図7)。

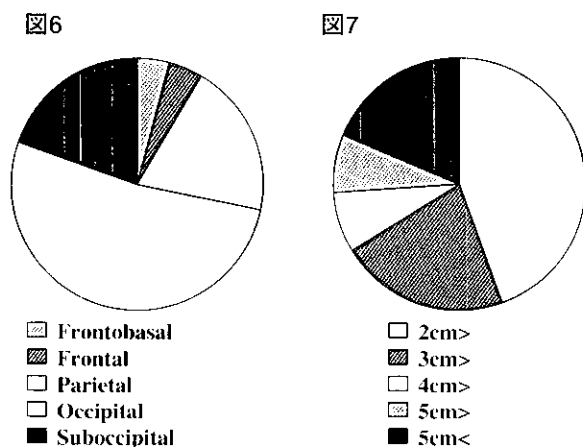


図6：二分頭蓋の発生部位（全国調査）

図7：二分頭蓋のサイズ（全国調査）

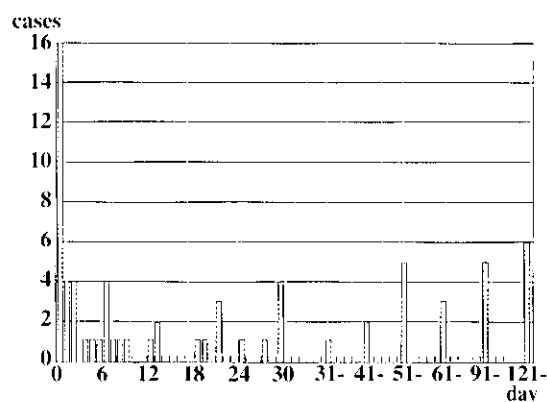


図8：水頭症手術時期（全国調査）

(4) 合併奇形(脳奇形)の有無については検討1で示した当院での症例を除き集計した。Dandy-Walker奇形14例、細胞移動障害22例、脳梁欠損30例、その他の奇形27例であった。その他の奇形の内訳としては全前脳胞症1例、Arnold-Chiari奇形2例、Klippel-Feil症候群1例、くも膜嚢胞5例、後頭蓋窩くも膜下腔拡大1例、心奇形3例、口蓋裂1例、頭蓋縫合早期癒合症2例、無眼球症1例、Walker-Warburg症候群2例、筋ジストロフィー1例、染

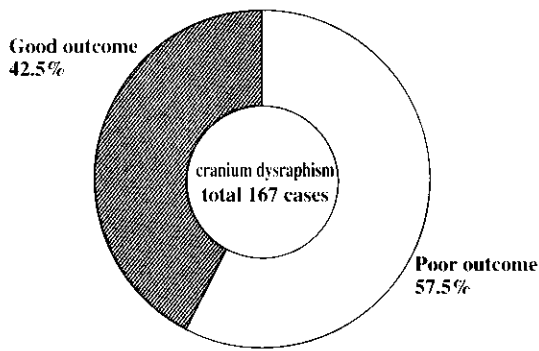


図9：二分頭蓋の長期的機能予後（全国調査）

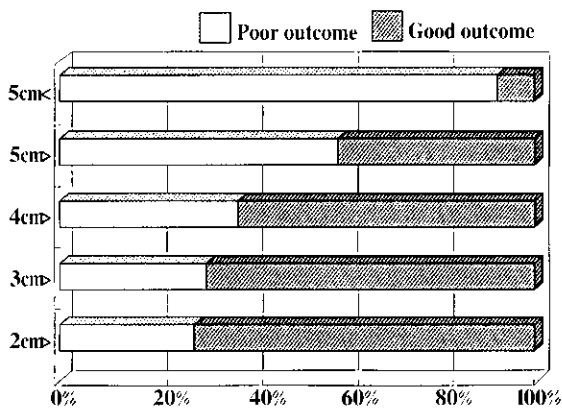


図10：二分頭蓋のサイズと長期的機能予後（全国調査）

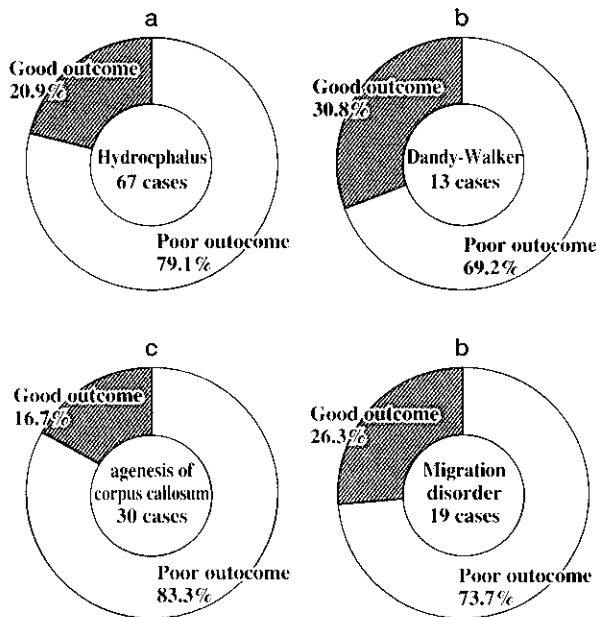


図11：長期的機能予後について（全国調査）それぞれの項目について予後不良例と予後良好例の割合を示した。a：水頭症例、b：Dandy-Walker症候群、c：細胞移動障害例、d：脳梁欠損例

色体異常4例、小脳テント形成不全1例であった。

(5) 水頭症例は73例(33.1%)であった。水頭症と診断された時期は妊娠24週から生後7ヶ月までで出生前診断がなされたのは当院の3例を含み9例(13.7%)であった。水頭症の手術施行時期は70例で明らかであった。生後0日から遅いものでは生後30か月までであったが、生後30日までに手術された症例は48例(68.6%)で、生後60日までに手術された症例は55例(78.6%)であった(図8)。水頭症をきたしてくる二分頭蓋症例の7割においては、生後1か月以内に発症し手術を必要とした。

(6) 長期的機能予後は167例で検討できた。予後良好例71例(42.5%)、予後不良96例(57.5%)であった(図9)。

二分頭蓋のサイズについてみると予後良好例は2cm以下57例(72.3%)、3cm以下25例(69.4%)、4cm以下8例(61.5%)、5cm以下4例(40%)、5cm以上2例(6.9%)であった(図10)。

予後が検討できた症例の中で水頭症例は67例(40.1%)であった。水頭症例のうち予後良好例は14例(20.9%)で、予後不良例は53例(79.1%)であった(図11a)。 χ^2 検定で $p=4.91 \times 10^{-15}$ と統計学的有意差を持って水頭症は予後不良因子であった。Dandy-Walker症候群は13例(7.8%)で認められたが、予後不良例は9例(69.2%)、予後良好例は4例(30.8%)であった(図11b) ($p=0.0425$)。細胞移動障害は19例(11.4%)で認められたが、予後不良は14例(73.7%)、予後良好例は5例(26.3%)であった(図11c) ($p=0.0035$)。脳梁欠損は30例(18.0%)で認められたが、予後不良例は25例(83.3%)、予後良好例は5例(16.7%)であった(図11d) ($p=5.94 \times 10^{-7}$)。つまり、統計学的有意差をもって水頭症、Dandy-Walker症候群、細胞移動障害、脳梁欠損のいずれも予後不良因子であった。

D. 考察

今回、当院で約20年間に経験した二分頭蓋例は51例で、全国調査では過去10年間の症例を対象としたが当院の症例も合わせると総数220例であった。男女比は当院、全国調査ともにほぼ同数で性差を認めなかった。

二分頭蓋の局在については最も多いのは後頭部で、次いで頭頂部、後頭蓋窩、前頭部、前頭蓋底の順であった。Davis & Alexander²⁾は前頭部頭蓋披裂をsincipitalとbasalとに分類しているが、ここではinter-frontal typeを前頭部二分頭蓋とし、報告の稀なbasal typeを前頭蓋底

frontobasalと分けて分類した。また、サイズの大きな二分頭蓋の症例については頭頂部から後頭部にまたがり存在する症例も認められたが、これらは後頭部に分類した。過去の報告では頭頂部の二分頭蓋は4%から17%であるが^{10,11)}、今回の症例ではややそれを上回る頻度であった。当院では前頭蓋底二分頭蓋が4例(7.8%)と全国調査に比べてやや多い傾向であった(2例については「小児の脳神経」に報告している¹²⁾)。

二分頭蓋のサイズについては全国調査をみると2 cm以下の症例が最も多く、3 cm以下、5 cm以上、4 cm以下、5 cm以下の順で、小さいものが多く順に少ない傾向であった。

出生前診断がされた二分頭蓋例は当院では7例(13.7%)であったが、その診断名は水頭症3例、脳瘤3例、脊髄髄膜瘤1例と必ずしも二分頭蓋が診断されるわけではなかった。以前、我々が行なった出生前診断についての検討では隆起性病変(二分頭蓋、脊髄髄膜瘤)でも水頭症で異常を指摘される症例が多かった。妊婦検診時に行なわれるエコーのみで水頭症を伴わない二分頭蓋を正確に診断するためには3Dエコーのような新しい診断手段を用いる必要があるのかもしれない。

二分頭蓋の当院における治療方針は、まずは瘤周囲の消毒と瘤のwet dressingを行ないつつ、家族と十分なコミュニケーションを持つようにしている。Charneyらの報告¹³⁾によると脊髄髄膜瘤の症例について1週間以内であれば感染の危険性は低いといわれており、我々は頭部の神経管閉鎖不全についても同様の管理ができておられ、現在までこの方法で支障なかった。二分頭蓋に水頭症を併発する症例でも、一次的に手術した症例は3例のみで、軽度の脳室拡大の症例ではまず二分頭蓋の根治術を施行し、術後に進行性に頭囲が拡大、脳室が拡大するのを確認してから二次的に水頭症手術を行なう方針をとっている。水頭症手術の時期については当院で12例中10例(83.3%)の症例で生後25日以内に施行されており、全国調査の結果でも水頭症手術は生後30日以内に約7割の症例で施行され我々の施設とはほぼ同様の結果であった。つまり、まず生後1週間以内に1/3の症例で二分頭蓋根治術を施行し、次いで水頭症をきたす症例については30日以内にV-P Shuntを追加する経過になることが多かった。ただし、生後1か月以降でも水頭症を伴ってくる症例もあり注意深い経過観察が必要である。

合併する全身奇形についての検討では、二分頭蓋と二

分脊椎の合併が当院では5例に認められた。このような症例は全国調査で認められず、過去の報告も少なく極めて稀な合併例と思われる。自験例の5例中3例については1993年に報告をしている¹⁴⁾。二分脊椎については葉酸の関与を初めとして発生機序についても解明が進みつつあるが、二分頭蓋についても類似の栄養素の欠乏が関与している可能性があると考えられる。今後の基礎的究明が待たれる。

長期的機能予後については、全体では6割の症例で予後不良であった。二分頭蓋のサイズは小さいものから大きくなるにつれ予後不良の傾向であった。ただし、当院の検討のみられるように2 cm以下の小さな二分頭蓋の症例でも予後不良の症例が多数認められた。Yokotaらの報告¹⁵⁾でもatretic typeの小さな二分頭蓋でも正常発育は50%にとどまり、Martinezらの報告⁶⁾でも予後は必ずしも良いとは言えない。小さな二分頭蓋例についても十分な経過観察が必要である。

合併する脳奇形については当院例では小脳虫部形成不全が24%で確認された。ただし、Dandy-Walker症候群のような大きな髄液腔の拡大を伴う奇形は1例でslit likeな欠損の症例が5例で、二分頭蓋に伴う小脳形成不全については、Dandy-Walker症候群とは異った発生機序である可能性が示唆された。また、当院例の細胞移動障害は44%で確認された。その程度は症例によって差があるもののヘテロトピア、多小脳回、裂脳症、厚脳症などが同一症例に認められた。発生学的には、神経管閉鎖がおこる時期は胎齢4週から6週、一方では神経細胞が移動をして脳室層と境界層が形成されるのは5週頃、この層の間に中間層が形成されるのが6週、脳の皮質と脳室上衣との間で神経細胞がエレベーター運動を行なうのは胎生3~5ヶ月まで続くといわれている。神経管閉鎖時期には神経細胞移動も行なわれており、この二つの発生過程に関わる何らかの異常が起り、二分頭蓋と細胞移動障害が共にもたらされたと考える。また、これらの脳奇形のうち細胞移動障害と脳梁欠損は二分頭蓋が頭頂部に存在する症例に高率に確認された。従来、頭頂部二分頭蓋例がその他に局在する症例に比べると予後が不良であるといわれているが、頭頂部例に脳奇形が高率に合併するためと考えた。

また、水頭症併発例は予後不良という結果であった。水頭症の予後に関係する因子は多岐にわたるが、予後不良は単に水頭症によってもたらされたものと言うより、

水頭症を呈している症例で高率に脳奇形の合併が認められたことが関係していると考えられる。すなわち、水頭症を伴った二分頭蓋例ではMRIで脳奇形の詳細を検討する必要がある、脳奇形の存在は症例の予後を規定因子とする因子として注目すべきであると考ええる。

E. 結論

1. 聖マリア病院脳神経センターの51症例を加え、全国220例の二分頭蓋症例について検討した。
2. 当院では44例(86.3%)で脳瘤根治術、19例(37.3%)でシャント手術を施行した。シャント手術は生後1か月以内に施行されることが多かった。
3. 当院の症例についてMRIで脳奇形を検討すると、細胞移動障害や脳梁欠損などの脳奇形を約半数で認めた。
4. 水頭症は当院で37.3%、全国調査で33.1%に認められた。水頭症症例には高率に脳奇形の合併が確認された。
5. 二分頭蓋の予後不良因子としては、水頭症、細胞移動障害、脳梁欠損、Dandy-Walker症候群が重要と考えた。

F. 文献

- 1) Aneqawa S, Hayashi T, Torigoe R, Hashimoto T, Meningomyelocle associated with craium bifidum: rare coexistence of two major malformations. Child's Nerv Syst 9:278-281, 1993.
- 2) Carney FB, Weller SC, Sutton LN, Bruce DA, Schut LB: Management of the newborn with myelomeningocele : Time for a decision- making process. Pediatrics 75:58-64,1985.
- 3) Davis CHJr, Alexander Ejr : Congenital nasafontal encephalomeningoceles and teratomas:review of seven cases. J Neurosurgery 16:365-377, 1959.
- 4) Diebler C, Dulac O: Cephaloceles: clinical and neuroradiological appearance. Associated cerebral malformations. Neuroradiology 25:199-216,1983.
- 5) 林 隆士、正島和人、門脇哲郎、橋本武夫、宇都宮英：前頭部頭蓋破裂。小児の脳神経外科 9(3):147-155, 1984.
- 6) Ingraham FD, Swan H: Spina bifida and cranium bifidum I. A survey of five hundred and forty-six cases. N Engl J Med 228:559-563,1943.

- 7) Martinez- Large JF, Sola J, Cases C, Poza M, Almagro MJ, Giona DG: Atretic cephalocele : The tip of the ice berg. J Neurosurg 77:230-235,1992.
- 8) Matson DD: Neurosurgery of infancy and childhood, ed2, Springfield, III : Charles C Thomas, 1969.
- 9) Mealey J Jr, Dzenitis AJ, Hockey AA: The prognosis of encephaloceles. J Neurosurg 32: 209-218,1970.
- 10) 下川尚子、林 隆士、古川義彦、福田清一、橋本武夫:推定発生時期からみた先天性水頭症患児の機能的予後。厚生省特定疾患、難治性水頭症調査研究班。平成12年研究報告書 60-66.
- 11) Simpson DA, David DJ, White J: Vephaloceles: treatment, outcome, and antenatal diagnosis. Neurosurgery 15:14-21,1984.
- 12) Yokota A, Kajiura H, Kohchi M, Fuwa I, Wada H: Parietal encephalocele: clinical importance of its atretic form and associated malformations. J Neurosurg 69: 545-551,1988.

全前脳胞症の臨床経過長期予後 —先天性水頭症全国疫学調査による検討—

国立療養所香川小児病院¹ 脳神経外科¹ 島根医科大学²

中川 義信¹ 夫 敬憲¹ 西山 逸子¹ 森竹 浩三²

研究要旨

平成12年度より平成13年度までの2年間、こども病院脳神経外科医会の協力により全前脳胞症に対するアンケート調査を行い、臨床的予後を含めて検討を行った。さらに先天性水頭症全国疫学調査により得られた水頭症患者に関するアンケート結果のうち、調査担当グループのご厚意により全前脳胞症に関するデータの分析を試み、得られた臨床経過をこども病院のグループより得られた結果と比較検討した。

結果：平成13年度までに7施設より協力が得られ、最終的に分析可能となり得た症例数は42症例であった。診断時期は出生前が13例、新生児時期が27例、乳児期以降が2例である。一方全国疫学調査で得られた症例数(先天性水頭症)は403例であり、このうち全前脳胞症の合併が認められた症例は9例、全体の2.3%であった。さらに水頭症を伴うことが知られている中枢神経系の奇形性疾患として、水無脳症7例、脳梁欠損症(二分脊椎、頭瘤の合併症例を除く)21例についても併せて比較検討した。

A. 研究方法

難治性水頭症の中でも全前脳胞症に伴った水頭症は難治例が多いことが知られている。そこで昨年引き続き日本こども病院脳神経外科医会(以下こども病院)の協力により全前脳胞症に関する手紙によるアンケート調査を実施し、以下の6施設より回答を得ることができた。長期予後に関しては一部の症例に対しては電話による再調査を行った。最終的に当施設を加え計7施設におけるデータの分析を行った。一方、全国調査は先天性水頭症全国疫学調査(以下全国調査)として行われた2次調査個人票より得られたデータを基に必要事項を抜粋した。

調査研究参加施設

大阪市立総合医療センター
国立大阪病院

国立療養所香川小児病院
埼玉県立小児医療センター
静岡県立こども病院
聖マリア病院
東北大学脳神経外科

平成13年度の調査項目

- 1) 全前脳胞症診断時期と方法
- 2) 出生時期と出生時体重
- 3) DeMyerらの分類に基づく全前脳胞症の分類
- 4) Dorsal sacの合併の有無
- 5) 水頭症の診断の時期と診断方法
- 6) 外科的治療と効果
- 7) 長期予後

B. 結果

平成13年度に7施設より得られ最終的に分析可能となり得た症例数は最終的に42症例であった。

一方先天性水頭症全国疫学調査により得られた症例数(先天性水頭症)は403例であり、このうち全前脳胞症と診断された患者さんは9例、全体の2.3%であった。症例数が少ないこともあり、さらに診断時期等を検討する上で水頭症を伴うことが知られている中枢神経系の奇形性疾患として、水無脳症7例、脳梁欠損症(二分脊椎、頭瘤等の合併症例を除く)21例についてもデータの集積を行い比較検討を行うこととした。

1) 全前脳胞症診断時期と方法：子ども病院における症例の検討では胎児期に全前脳胞症との診断が行われた症例は13例であり、新生児期が27例、乳児期以降が2例であった。一方、全国調査では出生前診断が9例中7例において行われていた。また、水無脳症例では7例中6例が胎児期に水無脳症との診断が行われ、脳梁欠損症例においても21例中15例で出生前診断が行われていた。診断時期を比較したところ水無脳症例で最も早く、妊娠14週令において水無脳症の存在が確認されている。一方、全前脳胞症例では20週令、脳梁欠損症例では21週令からそれぞれの病態に対する診断が行われていた。(表1) 診断方法に関しては、超音波検査による診断が9例、CTによるものが19例、MRIによるもの10例であり、詳細が不明の症例が4例であった。さらに診断時期との比較を行ったところ、子ども病院における症例の検討では胎児期に診断が行われた13症例のうち超音波検査によるものが9例であり、最近ではMRI(5例；1例は超音波併用)へと移行している。(表2) 一方、新生児期に

表1 全前脳胞症例、水無脳症、脳梁欠損症例における診断時期

	胎児期	新生児期	乳児期	その他
子供病院:全前脳胞症例(n=42)	13	27	2	
全国調査				
全前脳胞症例 (n=9)	7			2
水無脳症 (n=7)	6			1
脳梁欠損症例 (n=21)	15			6

表2 全前脳胞症例、水無脳症、脳梁欠損症例に対する診断方法

	超音波	CT	MRI	不明
子供病院:全前脳胞症例(n=42)	9	19	10	4
全国調査				
全前脳胞症例 (n=9)	8		1	
水無脳症 (n=7)	6		1	
脳梁欠損症例 (n=21)	12	4		5

おいてはCTによる診断が主体(19例)であり、ついでMRIによる診断が10症例において行われている。胎児診断同様、新生児期においてもMRIが行われる傾向が明らかとなった。一方、先天性水頭症全国疫学調査では出生前診断が行われていた症例が多いこともあり、全前脳胞症例9例中8例が超音波による診断であり、水無脳症でも7例中6例が、脳梁欠損症例でも12例が超音波検査により診断が行われていた。

2) 出生時期と出生時体重：出生時期は40週前後であるが、出生時体重はもっとも小さい児で1572g、もっとも大きな子では4262gであった。傾向としては(図1)全前脳胞症に比べて、水無脳症、脳梁欠損症において出生児体重が少ない傾向が認められた。

3) DeMyerらの分類に基づく全前脳胞症の分類：DeMyerらの分類に基づく全前脳胞症の分類は子ども病院の症例についてのみ行われており、全国調査例では記載されていなかった。その結果、葉型が16例、半葉型、無葉型がそれぞれ12、9例であった。その他分類ができていない症例が5症例であった。

4) Dorsal sacの合併の有無：Dorsal sacの合併の有無：Dorsal sacについても子ども病院の症例についてのみ行われていた。その結果、葉型16例中9例に、また半葉型12例中6例にdorsal sacが認められた。一方、無葉型で

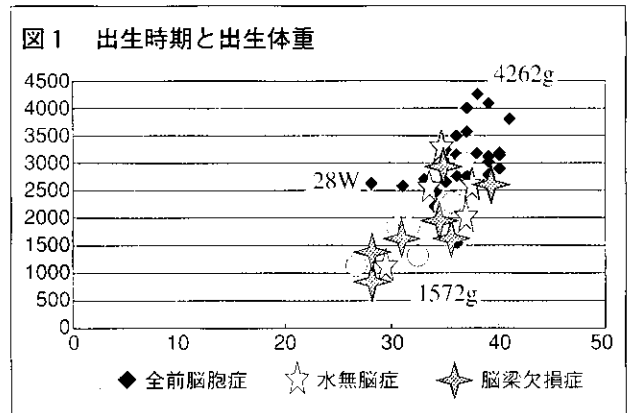


図2. MRI: a case with dorsal sac



MRI: a case with interhemispheric cyst

は9例中6症例にdorsal sacが認められた。(図2)

5) 水頭症の診断の時期と診断方法：水頭症の診断の時期と脳室拡大の有無：胎児期に水頭症が認められた23例のうち17例ではその後に脳室拡大がさらに著明になる傾向が認められた。一方、新生児期に水頭症が認められた8例のうち7例において水頭症の進行が確認されている。

6) 外科的治療と効果：外科的治療と効果：子ども病院の症例28例に対してV-P shuntが行われ、1症例に対してC-P shunt、他の1症例に対して脳室ドレナージが行われている(表3)。術後における脳室の縮小傾向、すなわち脳実質の回復は21症例(75%)において認められている。(表4)しかしながら、外科的治療後における脳室拡大の改善傾向に比較して臨床的な効果は15例(54%)に認められたに過ぎない。一方全国調査例ではV-P shuntの行われた4例中3例に脳室拡大の改善が認められた。水無脳症例では治療効果は認められておらず、V-P shuntの行われた脳梁欠損症14例のうち4例において脳室拡大が改善し、7例において軽度の脳室拡大を認めた。残り

の3例では治療効果が認められなかった。一方、著明な脳室拡大が存在していたにもかかわらずV-P shuntが行われなかった症例が3例存在しており、経過中も高度な脳室拡大が残っている。残念ながら術後の臨床的な治療効果に関する情報は得られていない。

7) 長期予後：臨床経過が明らかとなった症例において日常生活度を比較したところこども病院における症例では24例中16例が全介助あるいは半介助の状況にあり、自力で生活可能な患児はわずかに3例に過ぎなかった。また経過観察中における死亡が7症例で確認されているが16例では転医等のため予後が確認されなかった(表5)。

一方、全国調査例では全前脳胞症の9例中、4例が死亡、3例が重度の障害を残し、自力で生活が可能であった症例は3例のみであった。一方、7例の水無脳症例では自力での生活が可能ない症例はなく、4例が死亡、残りの症例では重度障害が認められている。また脳梁欠損症例では自力生活可能症例5例、障害児7例、死亡1例、不明9例であった。

表3 水頭症に対する外科的治療と臨床効果

	V-P shunt	C-P shunt	脳室ドレナージ	外科的治療なし
子供病院:全前脳胞症例(n=42)	28	1	1	12
全国調査				
全前脳胞症例 (n=9)	4			5
水無脳症 (n=7)	1			6
脳梁欠損症例 (n=21)	14			7

表4 水頭症に対するV-Pshunt後の治療効果について

	脳室拡大改善	脳室軽度拡大	脳室中等度-著明拡大	不明
子供病院:全前脳胞症例(n=28)	21	1	5	1
全国調査				
全前脳胞症例 (n=4)	3		1	
水無脳症 (n=1)			1	
脳梁欠損症例 (n=14)	4	7	3	

表5 長期予後について

	自力日常生活可	介助が必要	死亡	不明
子供病院:全前脳胞症例(n=42)	3	16	7	16
全国調査				
全前脳胞症例 (n=9)	3	2	4	
水無脳症 (n=7)	0	2	4	1
脳梁欠損症例 (n=22)	5	7	1	9

C. 考察

今回の研究の主たる目的は日本こども病院脳神経外科医会(以下こども病院)において集積された症例と先天性水頭症全国疫学調査(以下全国調査)で得られた症例に関する比較研究である。7施設のこども病院における症例は最終的に42例とかなり多くの症例を集めることができた。しかしながら、研究に参加、ご協力を頂いた先生方がすべて小児脳神経外科を専門としており、一定のバイアスがかかっていることは否定できない。その結果水頭症を呈さない症例、あるいは産科・新生児科における治療経過中に早期に死亡した症例が含まれていない可能性が前年度の研究で指摘された¹⁾。そこで今回は先天性水頭症全国疫学調査班のご協力を頂き、こども病院に

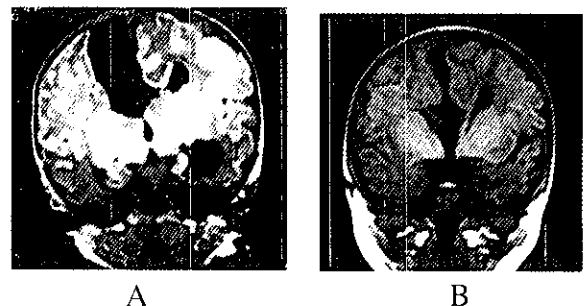


図3. A case of interhemispheric cyst with agenesis of corpus callosum, A: before operation, B: after operation

おけるデータとの比較研究を行った²⁾。全国調査で得られた症例数(先天性水頭症)は403例であり、このうち全前脳胞症と診断された患者さんは9例、全体の2.3%であった。当初の予想より症例数が少なかったこともあり、他の水頭症を伴うことが知られている中枢神経系の奇形性疾患として、水無脳症7例、脳梁欠損症(二分脊椎、頭瘤を合併症例を除く)21例も研究対象とし比較検討を行った。

二つのグループで最も異なっていたのは、全前脳胞症に対する診断時期であった。こども病院の症例が42例中わずか13例において胎児診断が行われていたのに比べ、全国調査例では9例中7例において胎児診断が行われている。これはこども病院にて行われた調査対象症例が昭和50年代から含まれており、当時の胎児診断に関する診断機器、産科における診断技術の問題が要因の一つとして考えられる³⁾。一方全国調査は年度が限られた後方視的な調査であり、しかもアンケートが送られてきた調査対象施設が脳神経外科ではなく産婦人科が多くを閉めていたことも一因と考えられた。また9例中4例が脳神経外科においてV-P shuntを受けており昨年度指摘されたデータの偏りが証明されるものであった。また診断方法に関しては胎児診断には超音波診断が主流であり、診断機器の進歩と共に診断時期も妊娠早期に移りつつある。またMRIの導入も図られている⁴⁾。一方では早期診断に対する問題も残されている。たとえば今回研究対象とした水無脳症、脳梁欠損症との妊娠早期における鑑別診断である。こういった症例が妊娠早期に超音波診断法により診断される際には脳室拡大あるいは水頭症の存在が重要な位置を占めている。当然水頭症の存在だけではこういった病態の鑑別は不可能であり、胎児期における脳の形態学的な詳細な証明と解明が診断のためには必要と思われる。

長期予後と比較した場合水無脳症例では7例中4例が死亡しており、予後良好例は認められないが、全前脳胞症例では約半数が比較的良好な経過をとっていた。また脳梁欠損症例でも半数以上が予後良好である。一方合併する水頭症に対しても全前脳胞症に対してV-Pshuntが有効と判断された症例が(脳室拡大改善率75%、臨床的改善率54%)半数以上において認められている。残念ながら著明な脳室拡大が認められているにもかかわらず、外科的な治療を受けていない症例が3例報告されていた。外科的な治療に関する手術適応に関しては未だ一定の方針

は定められていないが、仮に診断技術、あるいは診断方法が影響を有しているとすれば今後慎重に検討する必要がある⁵⁾。たとえば脳の構造に関しては超音波法に比べてMRIが明らかに優れている。しかしながら妊娠早期の診断となれば超音波法に頼らざるを得ない。一方水頭症病態を比較した場合、脳室拡大の有無、あるいは程度の判定は可能と思われるが、今回の検討した全前脳胞症、水無脳症、脳梁欠損症のみならず、水頭症を合併する可能性のある他の中枢神経系の病態、たとえば裂脳症、孔脳症などを正確に鑑別することが超音波法で果たして可能であろうか? 脳梁形成は胎生70-120日であるから、その前に前脳胞のdevertricationが完成し、間脳と上壁の前下方へのinfolding(大脳鎌形成)が終わっている。したがって、単純な脳梁欠損の場合には、間脳上壁は大脳半球間裂の深くにおさまり、大脳鎌も完成している。しかしいったん折れ込んだ間脳上壁が水頭症のために脳梁欠損部を通じて上方へ押しされ、半球間嚢胞(secondary interhemispheric cyst)を形成することがある。こういった病態を妊娠早期に正確な診断を行うことにより、様々な病態に対する治療法の選択肢が増えることとなる^{6,7)}。たとえば全前脳胞症に認められるdorsal sacとinterhemispheric cystの鑑別等が正確に行われる必要がある。interhemispheric cystに関しては神経内視鏡の利用により摘出されることも可能となっており(図3)、正確な病態の理解が重要である⁸⁾。

D. まとめ

早期診断に関しては診断方法のさらなる進歩が望まれる。特に超早期診断では超音波が主流であるが詳細な構造はMRIが有効と思われる。しかし精度上の問題、安全性等の検討が残されている。また鑑別診断はどこまで行うべきかといった問題点に関しては、合併する脳の先天奇形に関する形態学的な診断方法の進歩あるいは遺伝子診断により解決されることが期待されている。加えて発生因子のより詳細な分析ならびに広範囲な資料収集により今後の予防的処置が可能となると思われる。最後に治療に関しては遺伝子治療、外科的治療の適応、特に胎児治療の研究が進んでいる。今後水頭症のみならずさまざまな疾患に対する治療方法として期待が高まってきている。

謝辞

今回の調査研究に際し資料の提供始めご協力を頂いた、先天性水頭症全国疫学調査班の以下の研究者の先生方に深謝いたします

名古屋大学	中山登志子、玉腰暁子
京都大学	川村 孝
順天堂大学	稲葉 裕
高根医科大学	森竹浩三
国立大阪病院	山崎麻美

F. 文献

- 1) 全前脳胞症の臨床的経過長期予後－先天性水頭症全国疫学調査による検討－、中川義信、夫 敬憲、西山逸子：難治性水頭症調査研究班（平成2年度研究報告書 p79-82, March, 2001.
- 2) 先天性水頭症全国疫学調査、中山登志子、玉腰暁子、川村 孝、稲葉 裕、森竹浩三、山崎麻美、難治性水頭症調査研究班（平成2年度研究報告書 p83-94, March, 2001.
- 3) 胎児診断され早期娩出後に外科的治療を受けた水頭症病態患児の現況－画像診断からみた数値の評価と臨床的検討（原著論文）和田晃一（大阪府立母子保健総合医療センター）、森本一良、竹本理、吉峰俊樹脳と神経(0006-8969) 51巻3号 Page:215-220(1999.03).
- 4) 全前脳胞症6例の検討（会議録）平吹信弥（石川県立中央病院）、朝本明弘、上野康尚、堀田成紀、久保実日本新生児学会雑誌(0029-0386) 37巻2号 Page:249(2001.06).
- 5) 小児脳神経外科学と基礎神経科学－水頭症を伴う脳形成異常の分子病理（総説）水口雅（自治医科大学 小児科）小児の脳神経(0387-8023) 26巻3号 Page:102-109(2001.06)
- 6) 全前脳胞症の分子遺伝学的検討（原著論文）今泉清（神奈川県立こども医療センター）、升野光雄厚生省精神・神経疾患研究10年度研究報告書 脳形成異常の発生機序に関する臨床的・基礎的研究 Page:159-161(1999.03)
- 7) 脳の発生と奇形の分子生物学－脳形成異常の病理－ 荒井康裕(国立精神・神経センター武蔵病院)、高嶋幸男脳の科学(1343-4144) 21巻12号 Page:1325-1332(1999.12)
- 8) 全前脳胞症の形態学的特徴－全前脳胞症の形態学的研究（英語）（原著論文）YokotaAkira（産業医科大学 脳神経外科）、HamadaTetsuo、MiyayamaHaruhiko NEURO-PATHOLOGY(0919-6544) 18巻4号 Page:419-426(1998.12)

葉酸代謝酵素5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 遺伝子の1塩基置換 C677T と A1298Cの解析

大阪市立総合医療センター 小児脳神経外科、脳神経外科¹ 国立大阪病院 脳神経外科²
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³ 大阪府立母子保健総合医療センター 企画調査部⁴
兵庫医科大学 脳神経外科⁵

坂本 博昭¹ 山崎 麻美² 金村 米博³ 岡本 伸彦⁴ 森 鑑二⁵
北野 昌平¹ 西川 節¹

研究要旨

葉酸の予防的投与によって、地域や人種に関わらず神経管癒合不全症は有意に減少することが明らかとなったが、その機序は不明である。葉酸代謝の重要な酵素であるMTHFRの遺伝子のC677TやA1298CのSNPにおいて、塩基置換を来せば酵素活性が低下する。このようなSNPの塩基置換は疾患の発生に直接関与している可能性があるため、SNPの解析は重要である。平成12年度よりMTHFR遺伝子のSNP解析を開始し、初年度はC677TのSNPについて検討した。本年度は対象となる症例数を増やし、A1298CのSNPについても解析を行った。対象は、患者群として脊髄髄膜瘤患者42人、その母親32人、父親19人、対照群として健常成人52人とし、これら2つのSNPをPCR-direct sequencing法にて解析した。677TTの遺伝子型の頻度や677Tのアレル頻度は、対照群と比べいずれの群も有意な差は認めなかった。対照群に比べ、母親群では野性型のホモ接合体である1298AAの遺伝子型の割合が有意 ($P<0.05$) 高く、また1298Aのアレル頻度が有意に ($P<0.02$) 高かった。患者群、父親群では遺伝子型やアレル頻度には対照群と有意な差はなかった。2つのSNPの組み合わせによる9種類の遺伝子型の頻度を検討すると、患者群で野性型の677CCとヘテロ接合体の1298ACが組み合わさった遺伝子型 (677CC/1298AC) の頻度が、対照群と比較し有意に ($P<0.02$) 高かった。また、2つのSNPのアレルは独立しているのではなく、お互いに関連していることが示唆された。結論として、対照群と比べて患者群や母親群で有意な頻度の差を認めた遺伝子型では、酵素活性の低下はわずかか、もしくは低下しないため、これらの遺伝子型がこの疾患の危険因子であると短絡的には考えにくい。しかし、解析した2つのSNPのアレルがお互いに関連していることや、遺伝学的な地域性や人種差が存在することから、本邦においてMTHFR遺伝子を含めた葉酸代謝に関係する遺伝子の解析を、症例数を増やしてさらに検討する必要があると思われる。

A. 研究目的

神経管癒合不全症の発生は母体への葉酸の予防的投与により、その発生率が約70%減少することが明らかとなったが^{1,2,11)}、この機序は明らかにされていない。この葉酸の代謝酵素として重要な役割をもつ5,10-methy-

lenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) の遺伝子では、677番目の塩基がcytosineからthymineに置換すると、構造アミノ酸が変化してMTHFRの酵素活性が低下することが知られている²³⁾。MTHFR遺伝子のこのような塩基置換は健常人でも決してまれなものではなく、遺伝子多型の面からこの1塩基置換はsingle nucleotide

表 1 Genotype Frequency

Genotype frequency		Control group	Patient group		
			patients	mothers	fathers
1298	AA	60%	57%	82%*	52%
	AC	32%	43%	18%	48%
	CC	8%	0	0	0
677	CC	36%	43%	28%	37%
	CT	54%	43%	59%	53%
	TT	10%	14%	12%	10%

*P<0.05

表 2 Allele Frequency

Allele frequency		Control group	Patient group		
			patients	mothers	fathers
1298	A	76%	79%	91%*	76%
	C	24%	21%	9%	24%
677	C	63%	64%	58%	63%
	T	37%	36%	42%	37%

*P<0.02

表 3 Genotype frequency

Genotype frequency		Control group	Patient group		
1298	677		patients	mothers	fathers
AA	CC	17%	12%	19%	26%
AA	CT	33%	31%	50%	16%
AA	TT	10%	14%	13%	10%
AC	CC	11%	31%*	9%	10%
AC	CT	21%	12%	9%	37%
AC	TT	0	0	0	0
CC	CC	8%	0	8%	8%
CC	CT	0	0	0	0
CC	TT	0	0	0	0

*P<0.02

polymorphism (SNP) に分類される⁴⁾。オランダのvan der Putらは、神経管癒合不全症の例でMTHFR遺伝子677TTの遺伝子型の頻度が有意に高いことから、この塩基置換は神経管癒合不全症の発生の遺伝的な危険因子として初めて位置づけた²³⁾。その後、他の複数の地域からも同様の結果が報告され^{3,14,18,26)}、母親の塩基置換が危険因子とする報告もある^{8,9)}。しかし、一方で否定的な結果の報告も少なくない^{7,12,21)}。これは地域差や人種差によって遺伝的要因が異なるためと考えられる。

MTHFR遺伝子では、1298番目のadenine塩基がcystine塩基に変換するSNP (A1298C)も発見されている。

C677TTの場合と同じように、この塩基置換によっても構造アミノ酸が置換し、酵素活性の低下することが観察されている²⁴⁾。神経管癒合不全の発生にこのSNPも関与しているかどうかを検討され、この関連性には否定的な結果の報告が多かった^{19,20,25,27)}。最近、この2つのSNPの組み合わせの遺伝型で有意な関連性を示す報告が報告され¹⁶⁾、この2つのSNPを解析することに意義があると思われる。

本邦では、先天性水頭症の原因疾患の中で神経管癒合不全により発生する顕在性二分脊椎(脊髄髄膜瘤)に伴う例が約半数を占め¹⁰⁾、これらの疾患は欧米と比べ本邦の発生頻度は決して低いとは言えず、むしろ上昇している⁵⁾。この疾患の発生と遺伝子の塩基置換など遺伝子レベルでの関連性の検討は、ヨーロッパやアメリカなどでは盛んに行われているが、本邦では著者らの研究を除いては報告がないのが現状である¹⁷⁾。遺伝学的には地域や人種に差があるとされているため、本邦での遺伝子解析が是非とも必要である。本研究では、神経管癒合不全症の中でも頻度が高く、表現型が一定している脊髄髄膜瘤の症例、およびその母親、父親を対象とし、MTHFR遺伝子のC677TとA1298Cの2つのSNPを解析し、これらの塩基置換が神経管癒合不全の発生に関与しているかどうかを検討した。

B. 研究方法

先天性水頭症遺伝子バンクのプロトコールに従って、書面によりインフォームドコンセントを得た例を対象とした²⁸⁾。疾患群として、脊髄髄膜瘤患者42人(年齢は0歳から15歳)、その母親32人、父親19人とした。対照群として健常者52人を対象とした。各群のいずれの例でも血縁関係はない。

末梢血リンパ球よりgenomic DNAを抽出した。100ngのgenomic DNAをテンプレートにして、今までの報告に準じてpolymerase chain reaction (PCR)法を用いてMTHFR遺伝子677ならびに1298の領域を含む断片を増幅し、PCR-direct sequencing法で塩基配列の解析を行った^{17,20)}。シークエンスはゲルから回収されたPCR産物をテンプレートにして、キャピラリー型シークエンサー(ABI genetic analyzer 310)を用いて、ダイターミネーター法による蛍光シークエンス法にて行った。

得られた結果は患者-対照関連解析の手法を用いて分析し、統計学的な検定にはカイ2乗検定を用いた。

C. 研究結果

2つのSNPの遺伝型の頻度を表1に示した。677TTの遺伝子型の頻度は対照群10%、患者群14%、母親群12%、父親群10%で、対照群と比較して患者群、母親群、父親群ともに頻度に有意な差は認めなかった。1298AAの遺伝子型の頻度は対照群60%、患者群57%、母親群82%、父親群52%で、対照群と比較して母親群では1298AAの遺伝子型の頻度に有意 ($P<0.05$) な差が認められた。しかし、患者群と父親群では、対照群と比較して遺伝子型の頻度に有意差は認めなかった。それぞれの群での遺伝子型の頻度はHardy-Weinberg平衡を満たしていた。

2つのSNPのアレル頻度を表2に示した。677Tのアレル頻度は対照群37%で、患者群36%、母親群42%、父親群37%であった。対照群と他の3群の間に677Tのアレル頻度に有意差はなかった。1298Aのアレル頻度は対照群76%、患者群79%、母親群91%、父親群76%であった。対照群に比べ母親群では有意な ($p<0.02$) 差を認め、この有意差検定はBonferroniの補正を行っても有意であった。対照群と比べ他の2群に有意差はなかった。

C677TとA1298Cの組み合わせでできる9種類の遺伝子型の頻度を表3に示した。いずれの群でも、一方が変異型のホモ接合体をとれば(677TTもしくは1298CC)他方は必ず野性型のホモ接合体(1298AAもしくは677CC)をとった。また、3の塩基置換をもつ遺伝子型の組み合わせ(677TT/1298AC、677CT/1298CC)、もしくは4つの塩基置換をもつ遺伝子型の組み合わせ(677TT/1298CC)の例は認めなかった。このように、この2つのSNPのアレルは独立して存在しているのではなく、お互いのアレルの選択には関連があると思われた。C677TとA1298Cの組み合わせでできる9種類の遺伝子型について、対照群と比較して、患者群で677CC/1298ACの遺伝子型の組み合わせの頻度で有意な ($P<0.02$) 差を認めた。しかし、母親群、父親群ではいずれの遺伝子型の組み合わせの頻度でも対照群との有意な差はみられなかった。

D. 考 察

昨年度(平成12年度)は、脊髄髄膜瘤患者とその家系を対象にMTHFR遺伝子C677TのSNPを解析し、母親群で677Tのアレル頻度が対照群より有意に高いという結

果を報告した¹⁷⁾。しかし、症例数が増えた今回の検討では、C677TのSNPについて遺伝子型やアレルの頻度には、対照群と比べ患者群、母親群、父親群のいずれも有意な差は認められなかった。この結果から、MTHFR遺伝子の677TTの遺伝子型や677Tのアレルを取ることは脊髄髄膜瘤の発生に関与しているとは言えなかった。

本年度はMTHFRの酵素活性に影響を与えるMTHFR遺伝子A1298CのSNPについても検討した。母親群で1298AAの遺伝子型の頻度や1298Aのアレル頻度は、対照群と比較し有意に高い値であった。1298AAは野性型のホモ接合体で、この遺伝子型を持つ個体のMTHFRの酵素活性は他の遺伝子型に比べて高いことが報告されている²⁴⁾。そのため、母親の1298AAの遺伝子型や1298Aのアレルが、その子の脊髄髄膜瘤の発症と関連があるとは短絡的には考えにくい。

Richterらは、MTHFR遺伝子C677TとA1298Cの2つの遺伝子型の組み合わせの頻度を神経管癒合不全症(脊髄髄膜瘤)の例で検討し、677CT/1298ACの遺伝子型の頻度が対照群より有意に高かったとしている¹⁶⁾。この遺伝子型は2つのSNPのヘテロ接合体の組み合わせで、対照群より酵素活性は有意に低下するので、この遺伝子型はこの疾患の危険因子であるとしている。今回の検討では、患者群の677CC/1298ACの遺伝子型の頻度が対照群と比べ有意に高かった。この遺伝子型は野性型のホモ接合体である677CCとヘテロ接合体1298ACの遺伝子型との組み合わせなので、酵素活性の低下の程度はわずかである²⁴⁾。そのため、この遺伝子型の頻度が有意に高いからといってこの遺伝子型が危険因子であると結論することには慎重でなければならない。

MTHFR遺伝子C677TとA1298Cの2つのSNPによる9つの遺伝子型の組み合わせの頻度を検討すると、3つの塩基置換(677TT/1298AC、677CT/1298CC)もしくは4つの塩基置換(677TT/1298CC)の例は認めず、また、一方が変異型のホモ接合体の場合は他方は野性型のホモ接合体を呈した(677CC/1298CC、677TT/1298AA)。このような遺伝子型の頻度の特徴は他の報告と一致している^{16,24)}。この結果から、C677TとA1298Cのそれぞれのアレルは独立して存在しているのではなく、お互いに関連していることが示唆される。この推測をもとにして考えると、母親群では酵素活性が低下し難い1298Aのアレル頻度が極めて高い値であったことは、もう1つのSNPのC677Tでは酵素活性が低下し難いCのアレルではなく、

酵素活性が低下しやすいTのアレルを取りやすくなっているのではないと思われる。しかし、症例数が少ないためか、今回の遺伝子型の頻度の分析結果からは有意な差では認めなかった。

先に述べたように、MTHFR遺伝子C677TとA1298Cの2つのSNPで3つ以上の塩基置換が発生した例は通常は認められなかったが、このような遺伝子型の組み合わせを持った例が報告されている²⁷⁾。また、この2つのSNPの遺伝子型の頻度を胎児と新生児とで比べれば、胎児群には3つの塩基置換を示す例が認められる報告がある⁶⁾。これらの結果からすると、MTHFRの酵素活性が3つ以上の塩基置換が発生すると致死性であると思われる。今回の検討では生存した例のみを対象として解析しているため、遺伝子型の頻度は正確とは言えず、さらに症例数を増やして検討する必要がある。

母親のMTHFR遺伝子677TTの遺伝子型は胎盤機能低下に関与することが報告されている²⁸⁾。このように、MTHFR遺伝子の塩基置換が胎児に影響する可能性が示唆されているため、今後も脊髄髄膜瘤の児を出生した母親の遺伝子に有意な特徴がみられるかどうか検討して必要がある。

対照群の677TTの遺伝子型の頻度は10%で、677Tのアレル頻度は37%であった。これら値は本邦での他の報告に類似した値である^{19,29)}。これら値はオランダからの報告やドイツからの報告と比べやや高い傾向にあった^{16,20)}。対照群の1298AAの遺伝子型の頻度は60%であった。この値はオランダからの報告では44%で、その他の地域からの報告では54%から66%と開きがある^{15,25)}。このように、健常人における677TTや1298AAの遺伝子型の頻度が遺伝的な地域差や人種差が存在すると判断できるので、本邦でのこのようなSNPのデータを集める必要がある。

葉酸代謝の関わる酵素の遺伝子としてMTHFR遺伝子に加えmethionine synthase遺伝子が上げられ、これらの遺伝子と神経管癒合不全症との関連性も検討されている^{16,20)}。そのため、今後本邦において、症例数を増やし、葉酸代謝の関わる種々の酵素の遺伝子変化を検討していく必要がある。

E. 結論

葉酸代謝酵素 MTHFR遺伝子C677TとA1298Cの2つのSNPを検討し、対照群と比べて患者群や母親群で頻度

が有意に異なった遺伝子型があった。これらの遺伝子型ではMTHFRの酵素活性を大きく変化させないため、このような遺伝子型が脊髄髄膜瘤発生の遺伝的な危険因子と短絡的には考えにくい。脊髄髄膜瘤（神経管癒合不全症）の発生と葉酸代謝異常との関連について、本邦では遺伝的な基礎的データがないため、本邦でのMTHFR遺伝子のSNPの解析はこれを補うデータとして重要である。今後、症例数を増やし、葉酸代謝に関与する複数の遺伝子の塩基置換と神経管癒合不全症との関連性をさらに検討していく必要があると思われる。

文献

- 1) Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, Mulinare J, Zhao P, Wong L-YC, Gindler J, Hong S-X, Correa A: Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. *New Engl J Med* 341; 1485-1490, 1999.
- 2) Czeizel AE, Dudas I: Prevention of the first occurrence of neural-tube defect by periconceptional vitamin supplementation. *New Engl J Med* 327; 1832-1835, 1992.
- 3) de Franchis R, Buoninconti A, Mandato C, Pepe A, Sperandio MP, Del Gado R, Capra V, Salvaggio E, Andria G, Mastroiacovo P: The C677T mutation of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene is a moderate risk for spina bifida in Italy. *J Med Genet* 35; 1009-1013, 1998.
- 4) Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJH, den Heijer M, Kluijtmans LAJ, van den Heuvel LP, Rosen R: A candidate genetic risk-factor for vascular disease: a common mutation in methylene tetrahydrofolate reductase. *Nature Genet* 10; 111-113, 1995.
- 5) 平山宗宏:厚生省児童家庭局母子保健課. 先天異常の発生リスクの低減に関する検討会. 神経管閉鎖障害の発症リスクの低減に関する報告書, 2000.
- 6) Isotalo PA, Wells GA, Donnelly JG. Neonatal and fetal methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations. *Am J Hum Genet* 67: 986-990, 2000.
- 7) Lee BH, Cheong HI, Shin YS, Cho BK, Wang KC: The effect of C677T mutation of methylene tetrahydrofolate reductase gene and plasma folate level on hyperhomocysteinemia in patients with meningocele. *Child's Nerv Syst* 16; 559-563, 2000.