

「先天性水頭症」の遺伝子解析研究に関するお願い

厚生労働省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】調査研究班

主任研究者：山崎麻美（職名 医長）

連絡先：大阪市中央区法円坂2-1-14

国立大阪病院脳神経外科

電話 06-6942-1331 FAX 06-6943-6467

（この件に関する問い合わせ・苦情等に関してはこちらにお寄せ下さい）

院外共同研究者

金村 米博：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 研究員

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

有田 憲生：兵庫医科大学・脳神経外科学教室 教授

坂本 博昭：大阪市立総合医療センター・小児脳神経外科 部長

稲垣 隆介：関西医科大学・脳神経外科教室 講師

伏木 信次：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 教授

中村 康寛：医療法人雪ノ聖母会 聖マリア病院・病理部 部長

佐藤 博美：静岡県立こども病院 脳神経外科

本山 昇：国立長寿研究所・老年病センター 室長

元気で生まれてくると思っていた我が子が水頭症であると知らされた時の驚きとショックの中で、御両親は「何でうちの子がこんな病気になるのですか？」「治らないのでしょうか？」という言葉をなげかけてこられます。残念ながら今の医学の現状では、明快な答えは得られていません。しかし苦しんでおられるのは、あなた達だけではありません。周りには少ないかもしれませんが、全国には同じように悩み苦しんでおられる方が多くおられます。私達は水頭症の患者家族の苦しみを少しでも軽くすることができるように、先天性水頭症の原因を遺伝子レベルから解明し、その治療法を開発することを目標とした研究を行っています。この度、全国の小児科、小児脳神経外科、産科、病理、臨床遺伝学の先生方、脳科学の基礎の研究者たちと共同で厚生労働省特定疾患対策研究事業の一環として、「先天性水頭症」調査研究班を構成し調査研究を行っています。（この研究に関する資金は、厚生科学研究費の補助を受けております。）

水頭症とは？

「水頭症」とは「脳室」（脳の中の水がたまる部屋でそれぞれ側脳室・第3脳室・第4脳室などと名前の付いた部屋があります。）などに異常に大量の髄液（脳や脊髄の周りを循環している無色透明の水）が貯留し、脳室などが拡大した状態を言います。髄液はほとんどが脳室内の脈絡叢というところから産生され、両側のモンロー腔（側脳室と第3脳室の通路）をとおり、第3脳室・中脳水道（第3脳室と第4脳室の間の狭い通路）を経て第4脳室にいたり、そこに存在する出口（マジャンディ孔およびルシュカ孔という名前が付いています。）から頭や脊髄のくも膜下腔（くも膜という膜で覆われた髄液が循環する腔）を循環しながら、主にくも膜顆粒から上矢状洞という静脈の中へ吸収されます。成人では髄液の量は約150ml程度で、また1日に約450mlもの髄液が産生されており、1日に約3回新しい髄液に置き換わっている勘定になります。通常は髄液の生産量と吸収量との間でバランスがとられており、脳室内にたまっている髄液の量はほぼ一定しています。しかし何かの原因で①髄液が異常に多く産生されたり②髄液の循環のどこかで閉塞したり③髄液の吸収が障害されることによって髄液産生と吸収のバランスが崩れたとき、水頭症という病態が起こってきます。水頭症が進行すると頭蓋骨の内部の圧力が上昇し、頭痛、嘔吐、意識障害などの症状を呈するようになります。また慢性的に水頭症の状態が続くと精神運動発達遅滞、視力障害など重篤な後遺症を残します。

## 先天性水頭症とは？

水頭症は現在、その発生原因によっておもに2つに分類されています。先天性水頭症と続発性水頭症です。続発症は出血、髄膜炎、外傷後あるいは腫瘍などに合併して発生します。

先天性水頭症（胎児期に見つかったものを胎児性水頭症と呼ぶ場合もありますが、ここではそれも含めて先天性と呼びます。）は10000人の赤ちゃんのうち2～5人程度のお子さんがこの様な水頭症にかかりますが、この水頭症の発症の原因が良く分からず難病の一つと考えられています。私達が今回研究の対象としているのは、この先天性水頭症です。

## 「先天性水頭症の分子生物学的メカニズム解明と治療法の開発」の研究とは？

近年、特に遺伝子診断技術の進歩で原因不明であった先天性水頭症の一部メカニズムが少しずつ解明されてきました。その中でX連鎖性劣性遺伝性水頭症の研究はもっとも進んでいます。L1（エルワン）という細胞接着因子の一つの異常で発生することが解明されました。また、L1分子を先天的に破壊した特殊なマウス（ノックアウトマウス）でもやはり人間と同様に水頭症が発症してくる、という研究報告が行われています。また他の神経の発生する過程で重要な分子が欠損したマウスでも水頭症が発生することが分かっています。

このように私達は先天性水頭症の原因解明を、原因遺伝子の検索という方法で行いたいと考えています。しかしこのような研究を進める上での大きな問題点は先天性水頭症の患者さんの数が少ないことです。今回、全国に散らばった患者さんの情報を集積する必要があります。具体的には患者さんの遺伝子を検査させていただきたいと考えています。

## 分子生物学的メカニズム解明とは？

ヒトを含めてすべての生物の遺伝情報はDNA<ディー・エヌ・エイ>という物質に存在します。DNAは二本の鎖が螺旋構造を作っている物質で、生物を構成するのに必要なすべての情報を含む、まさに生物の設計図であります。DNAは体中のどの細胞にも共通に存在し、しかもすべて共通のものを持っています。脳組織でも血液や消化管でも一人のヒトは同じDNAを持っています。水頭症の患者さんは脳にその病気があり、神経組織の構築や機能に関係する遺伝子に異常があることが予測されますが、血液を採血して、その中の白血球に含まれるDNAを取り出して検査することができます。

遺伝子を調べるからといっても水頭症が必ず遺伝する病気というわけではありません。遺伝子という体を作り上げていく時の設計図がどこで間違ったのかを検索するということです。そこから水頭症の成り立ちを検索していこうという研究です。この考え方は、今では癌でも糖尿病でもいろんな病気の中で当たり前の研究方法になっています。水頭症などは生まれつきの病気であるにもかかわらずそういう研究が遅れているものの一つです。

具体的には次のような遺伝子について検索を行います。

|   | 疾患                                   | 検索する遺伝子                                     | 備考                              |
|---|--------------------------------------|---|---------------------------------|
| 1 | X染色体連鎖性遺伝性水頭症<br>(家族歴・臨床症状から考えられるもの) | <i>LICAM</i>                                | <i>LICAM</i> に異常を同定できなかったときは、2へ |
| 2 | 家族性水頭症<br>(X連鎖性以外)                   | <i>MSI1</i><br><i>DNA polymerase λ (β2)</i> |                                 |
| 3 | 先天性中脳水道狭窄症<br>(孤発例)                  |   |                                 |
| 4 | 脊髄髄膜瘤                                | <i>MTHFR, ZIC2, PLL1</i>                    |                                 |

|   |                            |                                 |  |
|---|----------------------------|---------------------------------|--|
| 5 | 全前脳胞症                      | <i>ZIC2,SHH</i>                 |  |
| 6 | ダンディウォーカー症候群および小脳形成不全を伴うもの | <i>ZIC1,Engrailed2<br/>WNT1</i> |  |
| 7 | 脳瘤                         | <i>P73</i>                      |  |
| 8 | 頭蓋骨早期癒合症                   | <i>FGFR</i>                     |  |

## 私達からのお約束

### 1. 検査への同意

研究に同意なさらなくても、不利益を被ることは一切ありませんので、どうか全くご自由なお気持ちでご判断下さいますようお願い致します。

また、もしいったん同意をして下さった後でもお気持ちが変わるようなことがありましたら、いつでも文書により撤回できます。この研究に協力いただけなくても治療・処置の方針の決定には全く影響しません。同意が撤回された場合は、当該撤回にかかわる試料および研究結果に関しては、連結不可能匿名化されている場合以外、それを廃棄します。

### 2. 採取の方法等

患者さんの遺伝子を少し採取させていただきたいのです。具体的には数mlの血液を採取させていただきます。その血液からDNAを採取させていただきます。また生後まもない小さな新生児の患者さんには出産の際、赤ちゃんと一緒に娩出される胎盤という出産後は必要がなくなる組織の一部かへその緒のなかに含まれる血液（臍帯血）をとらせて頂くことで十分です。他施設より国立大阪病院への移送あるいは、DNAの抽出に関しては、SRL（外部検査会社）に委託しています。この場合、必要最小限の情報以外は、匿名化しております。試料の提供は、無償であります。

### 3. プライバシーの保護

患者さんのカルテや病院記録などから得られるお名前、カルテ番号、電話番号、住所、医療情報などから個人を特定できる内容は、主治医以外の研究に携わるものでさえも、知り得ないようなコード番号を使い、プライバシーの保護には厳重に留意します。

解析結果は医師の守秘義務に基づき、患者さん自身または代理人（注ここでいう代理人とは患者さんが自分で意志決定ができないと判断されるとき、患者さんの利益を保護する人のことであり親権者が望ましい）あるいは患者さんが指定された人以外には決して知らせることはありません。そのことで社会から受ける不利益に対しては断固としてお守りします。

また、患者さんの遺伝子に異常があることが分かった場合、ご家族や親戚の方に対して遺伝子検査を勧めるようなことは私達からは行いません。もし患者さんやあるいは家族のかたがご希望されるのであれば検査を行います。

### 4. 採取したDNAサンプルの管理

採取したDNAサンプルは、私達の責任で厳重に保管管理させていただきます。また同意の撤回の申し出があったときは、速やかに破棄させていただきます。

今回の研究で残ったサンプルは医学上、極めて貴重なものではありますが、①この研究が終了した時点で、破棄する場合と②連結不可能匿名化した上でヒト細胞・遺伝子・組織バンクに提供する場合を想定し、提供者が両者のいずれかを選択していただき、同意を得た方法に応じておこないます。

ヒト細胞・遺伝子・組織バンクとは指針に定めるように『提供されたヒトの細胞、遺伝子、組織とうについて研究用資源として品質管理を実施して、不特定多数の研究者に分譲する非営利的事業』をいいます。

#### 5. 解析結果の扱い（遺伝情報の開示について）

- ①上に上げた遺伝子の中で現在までに、X染色体連鎖性遺伝性水頭症の原因遺伝子であるとされている*LICAM*以外は、研究段階で臨床的意義はよく分かっていません。そのため病気との関連で、解析結果についてご報告できるのは、*LICAM*遺伝子異常によるXLHの場合のみになります。すなわちそれ以外の方は遺伝子解析の結果は、次子の水頭症の可能性などの情報を提供するには不確実であり、信頼性に乏しいものです。そのため、*LICAM*遺伝子異常が同定された方以外は、遺伝情報はご本人には開示（解析結果の報告）はいたしません。このことをあらかじめご理解下さい。
- ②*LICAM*遺伝子異常によるXLHの場合、遺伝相談の情報を提供してくれる可能性があります。その時は今後の水頭症の発症を予測できる可能性があります。しかし、こういう内容を知りたいか知りたくないかは患者さん家族の自由意志です。遺伝カウンセリングを受けたい方は、その情報をお知らせします。
- ③残念ながら現段階では既に水頭症の患者さんにとっては、すぐに治療に結びつくような直接のメリットはありません。研究自体はまだ始まったばかりで、現時点では極めて基礎的な研究になりますが、将来の治療法の開発をめざすためには道のりは遠いですがやっつけていかなければいけない研究だと考えています。
- ④また解析結果は学問上の利用のため学会、論文等で発表されることはありますがその際、決して個人を特定できるような情報を他人に知らせることはいたしません。
- ⑤研究成果から、将来、特許取得などを行い知的所有権や経済的利益が発生する可能性があります。それらの権利と利益については、提供者が分配を受けることはありません。

私達の研究は第29回ユネスコ総会において採択された「ヒトゲノムと人権に関する世界宣言」（ヒト遺伝子に関する研究が人類全体の健康を改善することを認識しながらも、人間の尊厳、自由及び人権、ならびに遺伝的特徴に基づくあらゆる形態の差別の禁止を尊重すべきことを示した宣言）の精神に則りに平成13年3月29日にだされた『ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針』沿ったものであります。

この研究内容は倫理委員会で審査を受け、医学的、倫理的に適切であり、かつ患者さんの人権が守られていることを承認されたものです。

厚生労働省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』調査研究班（主任研究者 山崎麻美）の研究に対する研究協力の同意書

国立大阪病院病院長殿

平成 年 月 日

私は、『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』に関する研究について、その目的や方法について十分な説明を受け、研究の意義・必要性について理解しました。また、研究自体基礎的なもので確定的な結果が得られないことがあること、研究に同意しない場合であっても何ら不利益を受けないこと、患者本人及び家族のプライバシーの保護が十分になされること、同意に関しては全くの自由意志で行え、しかも一旦同意した後も撤回が随時できること、を説明され理解しました。

以上の理解にもとずいて、この研究に協力することに同意し、検体の採取を承諾します。また、提供した検体と、これにより得られた情報はすべて第29回ユネスコ総会において採択された「ヒトゲノムと人権に関する世界宣言」の精神に則り、平成13年3月29日文部科学省・厚生労働省・経済産業省より施行された【ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針】に従い、使用されるものとし、個人、家族の特定がなされない限りにおいて、学会、論文等で公表されることを認めます。なお、解析結果と研究終了後の研究試料の取り扱いは以下に示した通りとすることを希望します。

#### 解析結果の報告について

LICAM遺伝子異常以外の方は遺伝子解析の結果は、次子の水頭症の可能性などの情報を提供するには不確実であり、信頼性に乏しいものです。そのため、LICAM遺伝子異常が同定された方以外は、遺伝情報はご本人には開示（解析結果の報告）はいたしません。このことをあらかじめご理解下さい。またLICAM遺伝子検索を行うかどうかは、その必要性に応じてこちらで決めさせていただきます。

提供いただいたDNAは、

- ( ) LICAM遺伝子検索を行います。……………(1)  
 ( ) LICAM遺伝子検索を行いません。……………(2)  
 \*この箇所は主治医がチェックして下さい。

(1)の場合

LICAM遺伝子の解析結果について知らせてほしいですか？

- ( ) 知らせてほしい  
 ( ) 知らせてほしくない  
 ( ) その他 ( )

提供していただいたDNAの研究終了後の取り扱いについて

- ( ) この研究が終了した時点で、破棄する  
 ( ) 連結不可能匿名化した上でヒト細胞・遺伝子・組織バンクに提供する

本人（または代理人）署名 氏名

印

今回の研究に関しては私が説明し、同意が得られたことを確認します。

主治医または研究内容の説明者

氏名

印

所属

## 先天性水頭症の治療時期に関する検討

静岡県立こども病院 脳神経外科

佐藤 博美 佐藤 倫子

### 研究要旨

胎児期に診断しえた水頭症の治療時期に関しては、まだ、意見の一致を得ていない。胎児期での水頭症の進行状態、生後の頭囲、脳室拡大の程度、手術時期、合併症とくに呼吸管理の状況、予後につき検討した。胎児期および生後直後に水頭症と診断され、当科に搬送された66例。うち胎児期に診断され、経過が明らかな26例につき検討した。胎生33週までに診断された水頭症26例中16例に進行がみられ、32～37週に計画分娩した。生下時頭囲は進行例で大きい傾向にあり、35週以後の分娩例の半数で著明に大きく、脳室拡大も著明であった。進行例16例中生後および術後に呼吸管理を要したのは12例であり、6日から41日間であった。肺の未熟によるのは3例のみであり、RDSⅡ度2例、Ⅳ度1例であった。知能予後は非進行例に良好な傾向にあった。胎生期に診断された水頭症のうち急速に進行する例があり、非進行例より知能予後は悪い傾向にある。人工サーファクタント治療など未熟児管理の進歩した現在、水頭症の進行が確認されれば、頭蓋内出血や重篤な呼吸器合併症が回避できうる時期で可能なかぎり早期の分娩、手術による知能予後の改善に期待する。

### A. はじめに

近年、産科領域における超音波検査の普及により、胎児期の脳室拡大の診断は容易なものとなり、診断後の適切な治療計画・管理が重要となってきた。しかし、胎児期に水頭症の診断をしえた先天性水頭症の治療時期に関しては、まだ、意見の一致を得ていない。胎児期および生後直後に水頭症と診断され、当科に搬送された症例について、診断時期、胎児期での水頭症の進行状態、生後の頭囲、脳室拡大の程度、手術時期、合併症とくに呼吸管理の状況などにつき検討した。

### B. 対象症例

対象は胎児期および生後直後に水頭症と診断され当科に搬送された66例。うち胎児期に診断され、経過が明らかな例は26例であった。

### C. 研究結果

胎生33週以前に脳室拡大が診断された26例中16例が急速に脳室拡大、頭囲拡大が進行し、10例は進行がみられなかった。非進行例は37週から40週に分娩し、8例が顕在性二分脊椎、2例が二分頭蓋(髄膜瘤)に合併した水頭症であった。急速に進行した16例は32週から37週に1例をのぞき計画帝王切開を行った。症例1は胎生16週までは超音波診断で異常なく胎生28週で脳室拡大を指摘され、31週での胎児MRIで著明な側脳室後角優位の脳室拡大を認めた。(図1)同時に背部皮膚の断列を認め顕在性二分脊椎の合併が疑われた。超音波検査で脳室拡大が進行したため、36週3日で予定帝王切開にて分娩した。体重2680g、頭囲38cmであった。生後直後より換気障害があり、気管内挿管、呼吸管理を要した。生後直後のCTでは側脳室後角優位の著明な脳室拡大を認めた。(図

2) 腰椎3番以降の顕在性二分脊椎を合併し、二分脊椎修復術および脳室腹腔短絡術にて脳室は正常大となった。症例2は胎生28週より超音波検査で脳室拡大が進行

図1：症例1



図2：症例1

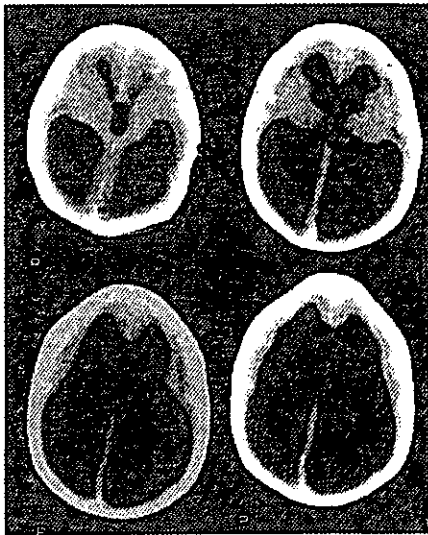
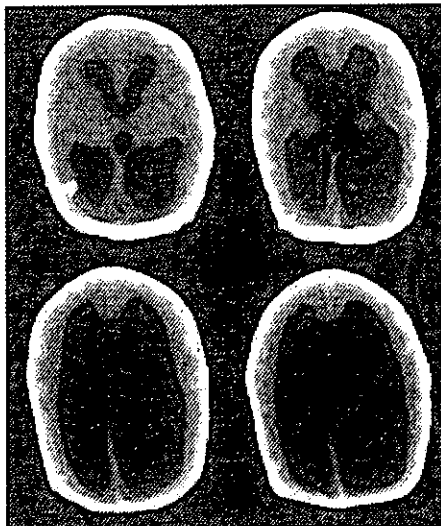


図3：症例1



するため32週1日で帝王切開分娩した。生下時体重1934g、頭囲33cmであった。Apgar Score 1分6、5分8であり、呼吸困難にて気管内挿管、RDSⅡ度の診断にて人工サーファクタントを使用した。生後直後のCTでは側脳室後角優位の著明な脳室拡大を認め(図3)、脊髄裂、水腫症を合併しているため生後48時間に二分脊椎修復術、脳室ドレナージを施行し、10日で抜管しえた。1歳時水腫症が進行したため、大孔減圧、水腫腔-くも膜下短絡術を施行したが3歳時のDQは36にとどまっている。胎児期に脳室拡大が進行した16例中顕在性二分脊椎が5例、単純性水頭症3例、X連鎖性劣性遺伝性水頭症2例、ダンディーウオーカー症候群1例、全前脳胞症2例、二分頭蓋1例、先天性脳腫瘍に伴う水頭症2例であった。分娩時の在胎週と頭囲を図4に示す。胎児期に脳室拡大が進行した群、非進行群、胎児期の経過が不明の群の3

図4 Duration of pregnancy and HC at Birth

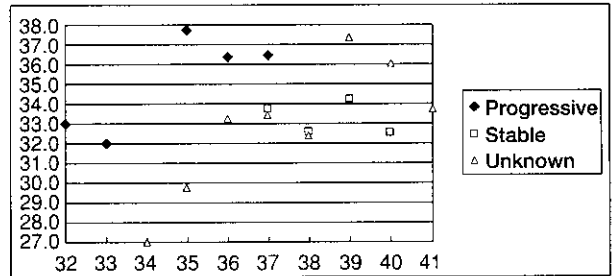


図5 Prenatal Progressive Ventriculomegaly

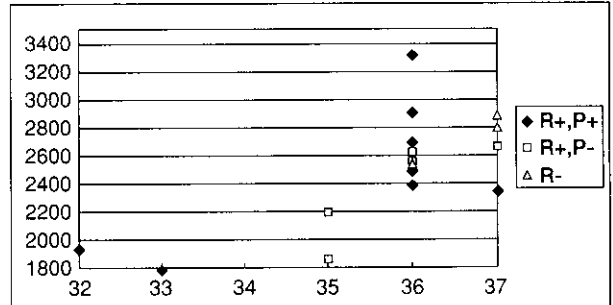
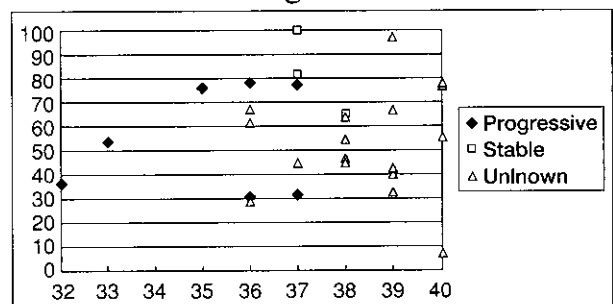


図6 Prognosis



群にわけ、それぞれの在胎週での平均頭囲をプロットした。胎児期脳室拡大が進行した群では頭囲は著明に大きい傾向にあり、35週以降で計画帝王切開しても頭囲は大きく、また脳室拡大も著明な例が過半数を占めた。胎児期進行性に脳室拡大を認めた16例での生下時体重と気管内挿管、呼吸管理の有無、肺病変の有無を図5に示した。気管内挿管し呼吸管理を要し、RDSなど肺病変のあった例をR+,P+,呼吸管理を要したが手術後や無呼吸によるため肺病変のない例をR+,P-,呼吸管理をまったく要さなかった例をR-で示した。16例中12例に6日から41日間の呼吸管理を要した。肺未熟による症例は32週で分娩したRDSⅡ、33週のRDSⅣ、36週のRDSⅡの3例のみであった。新生児一過性過呼吸、気胸、縦隔気腫などの肺病変がみられたがいずれも改善し、呼吸器より脱し得た。知能予後は図6に示す。在胎週令を横軸にDQまたはIQを縦軸にし、胎児期に脳室拡大の進行した例、非進行例、不明例に分けて示した。非進行例に知能予後良好な傾向があった。進行例でも35週から37週での分娩例で良好な傾向にあった。

#### D. 考察

胎児期の脳室拡大は胎児超音波検査で容易に見つかるようになったが、経過により、改善するもの、非進行性の脳室拡大、進行性の脳室拡大の3群に大別され、さらに脳室拡大単独なのか、他の先天異常を合併しているのかを詳細に検索する必要がある。<sup>1)</sup> 脳室の拡大は、先天性水頭症調査研究班の診断基準に沿って側脳室幅/大脳半球幅比が正常上限をこえていることにより診断した。また合併先天異常の検索には胎児MRIが有用の報告が多い。<sup>2,3,4)</sup> 今回の胎児期の経過を追った26例中単純性水頭症は3例にすぎず、合併先天異常の検索の重要性は明らかである。脳室拡大が軽減する例や非進行性例は良好な予後が報告されており、脳実質や脳脊髄液循環路の発達の違いによると推定されている。<sup>1,5)</sup>

それに反し進行性の脳室拡大は一般的に予後不良である。<sup>1)</sup> 胎児水頭症はさらに脳に修復不能な障害をおこす頭蓋内圧亢進が加わる。現時点では多因子の影響が加わるため、水頭症における病態生理機構はまだ十分理解されているとはいえないが、胎児水頭症に伴う脳障害は一次的には圧迫、伸展、屈曲、間質浮腫、脳血管関門の破壊などであり、これが二次的な障害を導く。二次的な障害として、神経細胞の構造的変化、脳の微細血管の縮小

や減少、軸索の変性、脱髄、シナプスの接合の障害、グリオシス、細胞代謝障害など多彩な変化がおりうる。実験的研究から水頭症が重篤な状態にいたらなければ二次的な障害は回避しうるとされ、ここに早期治療の適応がある。<sup>6)</sup> 早期治療の方向性として胎内治療があげられるが、現時点では良好な結果が得られておらず今後の課題となっている。計画的早期分娩後水頭症の治療をめざすこととなるが時期に関してはまだ意見の一致が得られていない。早期分娩においてもっとも懸念されるのは肺の未熟と未熟児頭蓋内出血である。未熟児集中管理の発達により頭蓋内出血が減少し、32週以前の分娩でも可能になりつつある。在胎20週時点ですでに高度の脳室拡大をきたしている例では対応困難である。胎児水頭症の予後に最も関与するのは合併する中枢神経系異常や染色体異常であるが、胎児水頭症の予後に関与する因子として胎児期の頭囲、BPDの進行性増大、生下時頭囲、在胎週、脳室腹腔短絡術、分娩方法、生下時体重、大脳皮質の厚さなどが有意差があり、逆に母親の年齢、妊娠数、診断時の週数、性別、二分脊椎の合併などは有意差がなかったとする報告もある。<sup>7)</sup>

結論として胎児期に診断された水頭症のうち急速に進行する例があり、非進行例より知能予後は悪い傾向にある。人工サーファクタント治療など未熟児集中管理の進歩した現在、より早期の分娩、手術による知能予後の改善に期待する。

#### F. 文献

- 1) Bannister CM, Russell SA, Arora SR; Pre-natal ventriculomegaly and hydrocephalus. *Neurol Res* 2000;22:37-42.
- 2) Garel C, Brisse H, Sebag G, Elmaleh M, Oury J, Hassan M; Magnetic resonance imaging of the fetus. *Pediatr Radiol* 1998;28:201-211.
- 3) Turgut F, Turgut M, Onur E, Baskaya VÅG; In utero MR imaging and management of foetal hydrocephalus and NTDs in the third trimester. *J Neurosurg Sci* 2001; 45:189-92.
- 4) Quinn T M, Hubbard A M, Adzick N S; Prenatal magnetic resonance imaging enhances fetal diagnosis. *J Pediatr Surg* 1998;33:553-558.
- 5) Arora A, Bannister C M, Russel S, Rimmer S; Outcome and clinical course of prenataly diagnosed cerebral ventriculomegaly. *Eur J Pediatr Surg* 1998; 8: 63-64.



- 6 ) McAllister JP and Chovan P; Neonatal hydrocephalus. Neurosurg Clin North America 1998; 9:73-93.
- 7 ) Jamjoom AB, Khalaf NF, Mohammed AA, Jamjoom ZAB, Kashoggi TY, Abdelbasit OB, Rahman NU; Factors affecting the outcome of foetal hydrocephaly. Acta Neurochir 1998; 140:1121-1125.

## 予測された重度障害児への医療の現状と方向性 —水頭症を併発した予測された重度障害児への医療的支援と継続性—

北海道立小児総合保健センター 小児脳神経外科<sup>1</sup> 日本二分脊椎水頭症研究振興財団<sup>2</sup>

高橋 義男<sup>1</sup> 松本 悟<sup>2</sup>

### 研究要旨

医学の進歩、特に診断学の進歩は実際の医療の方向性に大きな影響を与えている。出生前診断もその一つである。

出生前診断は治療方針が早期より決定され、治療予後良好が推測される場合は胎内治療、早期分娩—早期加療という転帰を改善させる長所をもたらした。一方、重度の障害が推測された場合はどうすべきかという問題を提起した。

本報告では重度障害が予測された胎児水頭症を中心に考察し、医療のもつ病状回復目的以外のもう一つの意味（生活の質を向上させる）を検討し、重症例における医療的支援の継続性を主とした第2の意義を強調する。

### A. はじめに

小児水頭症は他の中枢神経併発奇形、併発病態が少なく、頭蓋内圧コントロールを何らかの形で行うことにより社会生活可能な場合と重度な併発奇形、併発病態、染色体異常などにより頭蓋内圧コントロールを行っても社会融合が私達からみてほぼ不可能な場合がある。中間型として治療をしても種々の程度の知的障害、運動障害が残存し、教育、社会的支援を得て生活可能な場合の3者に分かれる。

社会が人権を守るとする一方で生産性ということの基本とするならば、後2者に対し社会としてどう支援し、生産性をあげていくのが問題となる<sup>1)</sup>。後2者においては端的にいうと水頭症に対する加療目的は根本的治療ではなく、患児の生活を少しでも改善ないしは健常児に近くするための援助である<sup>1)</sup>。

現在、加療の意味するところを一般的な治療意義と同一的に位置づけ、重症例において治療で患児が健常化な

いしは少しでも正常化出来なければ治療的意義を持たないとする意見がある（実証医療）。一方、現在の医療環境では発症時より将来の転帰予測は充分可能で、そのため重症ハンディキャップが予測された患児に対し上記の実証医療の意見があるため医療現場に混乱がみられ、結果として重症例への治療は中途半端となっている。例えば、重症例において今迄は状況が許せば対症的に状態を改善するためにまず加療を行ってきた。時間の経過とともに患児の改善程度と将来の周囲環境の不充足を考えて（支援環境の未整備）、途中で医療を中止するなど重症例への医療的援助はある意味で医療者、周囲の人の一時的、自慰的なものともいえる状況の中で行われてきた。

医療が患児の生活への支援の意義ももつのであるならば、たとえ患児のハンディキャップが明らかでもその状態を維持ないしは改善するための医療的支援の継続性が必要である。重症例においての医療行為が社会的支援だという位置づけをはっきりさせなかったことに、予測された重症障害児の援助に混乱が生じていた（学校におけ

表1： 出生前診断例の転帰と病態内訳（1990～2000年）

| A群 (27例)  | B群 (43例)   | C群 (12例)                             |
|---|--|--------------------------------------|
| ①死亡 7例 (26%)<br>(外科的治療 0例)                        | ①死亡 4例 (9%)<br>(外科的治療 0例)  | ①死亡 4例 (33%)<br>(外科的治療 3例)           |
| 多発奇形 3例、染色体異常 2例<br>羊膜破裂シーケンス 1例<br>全前脳胞症 1例      | 染色体異常 1例<br>ダンディーウォーカー奇形 1例<br>全前脳胞症 1例、水無脳症 1例                                      | 染色体異常 3例<br>多発中枢神経奇形 1例              |
| ②生存 20例<br>(外科的治療 18例)                            | ②生存 39例<br>(外科的治療 39例)   | ②生存 8例<br>(外科的治療 8例)                 |
| IQ85%以上：脊髄々膜瘤 7例<br>(10例 50%) 脳梁欠損 1例<br>水頭症単独 2例 | IQ85%以上：脊髄々膜瘤 24例<br>(30例 77%) 脳梁欠損 1例<br>脳瘤 1例<br>脳室内出血 1例<br>頭蓋内腫瘍 1例<br>クモ膜のう胞 2例 | IQ85%以上：脊髄々膜瘤 2例<br>(4例 50%) 脳梁欠損 2例 |
| ③総計中のIQ85以上 10/27 (37%)                           | ③総計中のIQ85以上 30/43 (70%)  | ③総計中のIQ85以上 4/12 (33%)               |

るケアの内容など)。医療的支援の意義その継続性をはっきりさせることは、その結果として患児の生きる権利、生活の質の向上、将来にプラスとなると思われる。

著者らは、重度のハンディキャップが予測される患児に対し医療は医療的支援と認識し、継続性を持たせる新たな発展的な方向性が必要と考えている。本報告では生下時のみならず出生前より明らかな重度の社会不適合？水頭症を認めた患児の現在の医療的支援の現状を患児の周囲の人々の面談調査、臨床経過などから把握するとともに今後の方向性を検討した。この報告は実証医療への方向という現体制の中で患児が少しでも改善、生きてよかったという社会的支援<sup>1)</sup>（多くの障害児への医療的立場である）の第一歩（医療的支援）をどう確立するか維持するかという、重度ハンディキャップ予測例に対し医療の立場、継続性ということを中心に述べたい。

**B. 研究方法**

**1. 脳室拡大胎児診断重症例の現実的な評価**

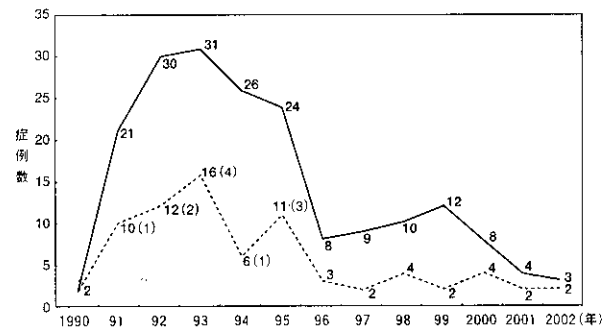
既に報告した<sup>2)</sup>ように、1991年からの出生前診断脳室拡大82例中12例（15%）は重度障害の予測判断のもと積極的な医療を受ける対象とはならず、両親の了解のもと出生前ないしは出生直後に死亡した。また3例（4%）は初回治療はうけたが、将来の病状判断などから継続的かつ積極的な治療、療育支援は中止され死亡した。計15例（18%）が積極的支援を受けられず死亡したことになる。積極的医療支援が受けられなかった患児の病態の内訳は染色体異常3例、多発奇形5例、全前脳胞症2例、ダンディーウォーカー1例、水無脳症1例であった（表1）。

このように現在の医療状況、社会状況からは出生前診断は重症例にとっては選択的治療（医療的支援の停止）の判断の1つになっている。表1の如く出生前診断の状況をA群：大学病院など複数科の総合判断で方針決定、

表2： 過去17年間に水頭症加療を受けた688例中、DQ25以下かつ重度の運動障害であった82例（12%）の内訳

|                        |           |               |
|------------------------|-----------|---------------|
| 脳回、脳梁欠損、大脳形成不全など大脳奇形併発 | 22例 (27%) | 先天性 49例 (60%) |
| DW奇形、全前脳胞症を含めた先天性水頭症   | 12例 (15%) |               |
| 先天性感染などで大脳形成不全を伴った水頭症  | 9例 (11%)  |               |
| 水無脳症                   | 5例 (6%)   |               |
| 脳腫瘍に伴った水頭症             | 1例 (1%)   |               |
| 脳室内出血、低酸素脳症を含む脳損傷併発    | 17例 (21%) | 22例 (27%)     |
| 後天性脳損傷に伴った水頭症          | 5例 (6%)   |               |
| 変性症、代謝異常               | 6例 (7%)   | 先天性 11例 (13%) |
| 難治性てんかんなど原因不明          | 3例 (4%)   |               |

図1：当センターで相談を受けた中枢神経疾患患児の出生前診断例数の推移（実線：頭蓋骨疾患なども含めた総数、破線：胎児脳室拡大例、( )内は選択的治療停止例。1900～2002年）



B群：産科と脳神経外科の2科の判断で方針決定、C群：産科単独の方針決定とすると、A、B群では複数科になればなるほど出生時より詳細な将来予測を行い選択的医療支援停止が多くなされること、C群では出生後に一時的加療がなされてもその後複数科の検討により継続的な加療がなくなることを示唆している。

当センターで相談を受けた中枢神経疾患患児の出生前診断例の推移からみると（図1）、相談数は出生前診断が普及した1993年をピークに増加したが1996年頃より激減している。先天性中枢神経奇形の発症率が減少していないとしたら、これらの減少は出生前診断の普及、評価の一般化による脳神経外科の関与を除いた選択的治療停止

例が増加していることを推測させる。また、先天性水頭症の出生後の入院数減少からも同様に選択的治療停止が示唆される。

## 2. 選択的治療停止をすべきなのか？

### 1) 重症例の臨床経過

選択的加療の決定は新生児、乳児では自己決定が出来ないが故に、一般的には主に医療関係者の経験をふまえ、両親（代諾権者）との相談のもとに行われる<sup>1)</sup>。当センターにおいて過去17年間に脳室拡大を主訴として入院し、将来の障害予測に関係なく無選択に行われた688例の水頭症加療例（シャント術ないしは内視鏡的第三脳室開窓術）で、坐位不可能、著しい移動機能の障害、かつ知的に発語なく、コミュニケーション能力が極めて不十分なDQ25以下は82例（12%）であった（表2）。先天性水頭症が49例（60%）と多数を占めた。特に先天性感染症、及び水無脳症など広範な大脳形成不全を伴うものは

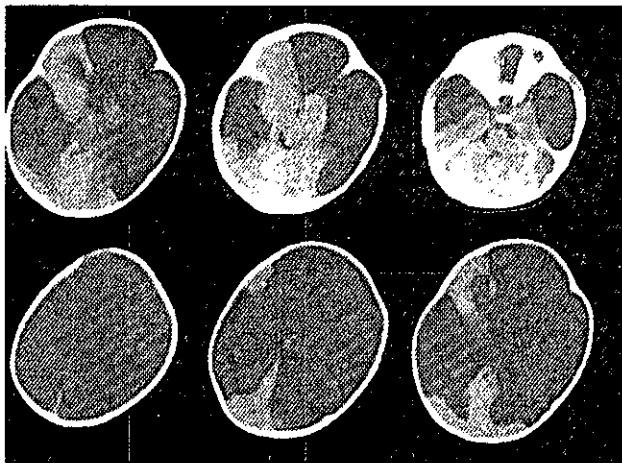


図2：症例1（6才時にはじめて加療をうけ成人まで達した水無脳症患児）

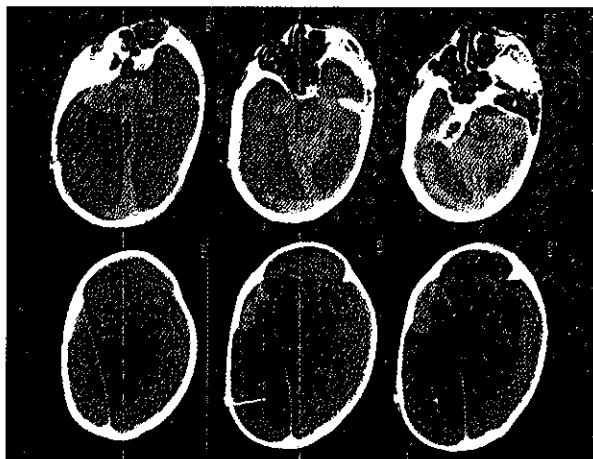


図3：症例1のシャント後CT

加療を行っても全例DQ20以下であった。つまり、広範な大脳形成不全を伴う水頭症では、如何なる加療を行ってもDQ25以下であり、社会適能力を得ることは極めて厳しい。しかし、DQ25以下の82例は社会へのコミュニケーション能力は現代的に難しいが家族内での意志疎通があるなど、約80%に何らかの反応を認め、医療的支援としての加療はそれなりの効果を認めた。

### 2) 最重症例（水無脳症）の臨床経過と家族の思い＝医療的支援の方向性

最重症例の治療方針を知る上で、患児自身からの情報を得ることが出来なかったために代諾権者（両親など）の直接面談などから家族側として無選択加療（医療的支援）に意味があるのか判断した。水無脳症例のうち加療をうけた5例中成人まで達した患児、加療をうけ途中死亡の患児、出生前診断され加療をうけた患児の3例を典型例として提示する。面談のポイントは治療をうけてよかったか？。治療、臨床経過中の大きな悩み。将来での問題点とした。

#### ①成人まで達した水無脳症児

23才、男性

在胎36週、3200gで出生、明らかな発達遅延あり、生後6ヶ月頭囲拡大で当センター小児科を受診、水無脳症と診断された（図2）。治療予後不良、生存期間は短いとされ、年3～4回外来で発達評価だけの経過観察。頭囲は進行性かつ著明に拡大した。四肢痙攣性麻痺、知的障害あるも呼吸などに問題なかった。6才頃より嘔吐、痙攣が出現し、両親はなかなか重篤な状態にならないのであればと、少しでも改善を望んでVPシャントをうけた。VPシャント後四肢の動き改善、反応改善あり、むしろ笑いもするようになった（図3）。

7才時から各科の総合支援となり、療育開始するとともに逆流性食道炎に対しても加療した。シャント後も脳実質の増大傾向はない。12才頃よりイレウスを繰り返す、その関係からシャント造影などを行いシャント離脱可能と考えシャント抜去を行った。シャント離脱後調子の変化はないが肺感染症を繰り返し、14才時気管切開、20才時には反応もなくなり、笑わず、四肢痙攣性麻痺、いわゆる植物状態に近くなった。

患児の家族は短命と聞かされていたため治療せずに様子を見ていた。重症といわれていた割に全身状態は安定しており、遅かったけれども水頭症に対し治療してきたことには満足している。出生後現在までに社会的支援体

制、治療に医療療育者の熱意は感じられない。患児が小さい時から現在まで、両親はどうすればよいのかあきらめとともにいわれるままに治療してきたが、今後どうなっていくのか全く先がみえない状態で不安である。どうせダメでももう少し理解ある環境や支援してくれる人がほしいとのことであった。

CTでは残存脳は生後6ヶ月時に比し明らかに減少している。シャント抜去後も頭蓋内圧亢進症状はみられていない(図4)。

②出生前診断され加療されたが中途半端となり、最終的には死亡した患児

2才、女児

在胎36週で某大産科で水無脳症と出生前診断され、在胎37週3600g、帝王切開で計画分娩された。出生後は何もしないという方針であったが、ミルクも飲む、泣くなど普通であった。生後1ヶ月頃より急速な頭圍拡大認

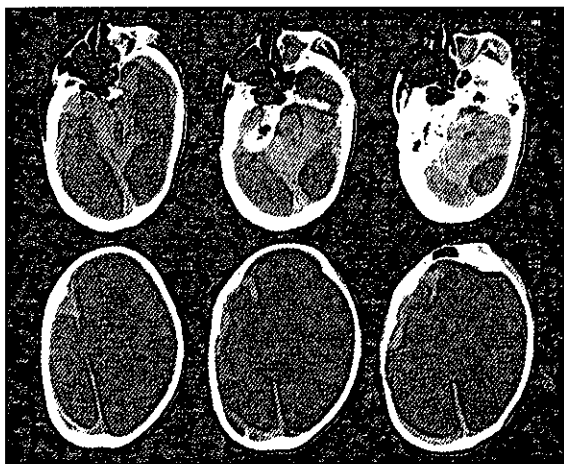


図4：症例1の20才時CT

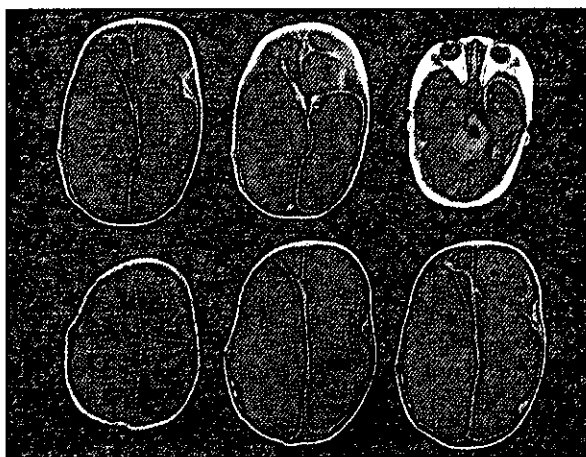


図5：症例2（出生前診断され加療されたが継続的治療をうけられず中途半端となり、最終的には死亡した水無脳症患者）

めそのまま様子を見ることは出来ず生後3ヶ月でシャント術を受けた。

1才時より再頭圍拡大あり、低体温、無呼吸認め、脳外受診。シャントトラブル疑われるもシャント再建の適

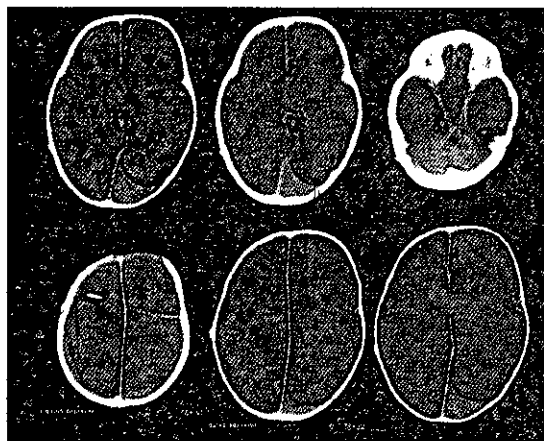


図6：症例2のシャント再建後CT



図7：症例3（出生前診断され、比較的に早期に加療をうけた水無脳症患者）



図8：症例3のシャント後、後頭蓋窩減圧後CT

応なしといわれ、経過観察（図5）。

1才8ヶ月、四肢の痙性麻痺強くなり、両親としては何とかしてあげたいという気持ちが強く、転院を考慮当センターに。シャント再建術をうけ、痙性軽減、無呼吸消失、反応も出て来た。しかし、肥満傾向あり、体動がほとんどなく2才6ヶ月時、肺感染症にて死亡した。

両親の想いとしては出生時診断時重症といわれ、出生後も治療出来ないといわれ、画像上は何となく理解はしたが、ミルクも飲むし泣くし、重症度はよく理解出来なかった。

生後3ヶ月で進行性頭囲拡大で手術するならば妊娠中より頭囲拡大があったのだから生直後よりしてほしかった、シャントを再建して呼吸がよくなるのであればすぐ再建してほしかったとのことであった。最終的には死亡してしまっただけで、本人のことを考えるとなるべく苦しまずに迅速に対応してほしかったと話された。患児に対し、両親はそれなりに対応したので満足はしているが重症児に対し社会は健常児同様の積極的対応をしてほしかったと述べた。また、肺炎で死亡したことは自然の経過として受入れられたと述べた。

CT上はシャント再建後も脳実質の増加は認めなかったが小脳の発達を認めた（図6）。

### ③出生前診断され、比較的早期に加療をうけた患児

1才6ヶ月、女児

在胎36週で、某大産科で水無脳症と診断された。産科、小児科の総合判断で分娩時に状態悪ければ無理をせず治療停止、そうでなければ再度方針を検討することに両親とともに判断した。

在胎38週と5日、2678gで経膈で出生、アプガールスコアは1分-2、5分-6、酸素投与をうけ改善。頭囲拡大あるも治療はしないとのことであった。生後1ヶ月頭囲拡大進行及び大泉門膨隆、痙攣あり、ミルクの飲みも悪くなった（図7）。全身状態の悪化はないため様子をみる事が出来ず当センターで加療することになった。VPシャント及び天幕下の骨変形に対して後頭蓋窩減圧術が施行された。術後ミルクの飲み良好、四肢も活発に動かす様になった。生後4ヶ月より抗痙攣剤投与、現在1才6ヶ月、坐位不能なるも四肢の動きはよく、痙性は強くない。

両親はあきらめていたが、活発な動きになったのでこれからも積極的に治療してほしい（言葉のはしはしに医療関係者から無理をしないようにとか短命とか言われ

る）。将来、社会生活出来ると思わないが、私達同様医療者も精一杯やってほしいとのことであった。

CT上はシャント後明らかな脳実質の増大を認め、小脳も実質の改善を認めた（図8）。

### ④水無脳症児に対する臨床経過とまとめ

自験水無脳症加療5例中生存は4例であり、その家族的背景は5例中1例が10才台未婚母、1例が高齢母であった。生存例の年齢は23才、6才、4才、1才6ヶ月である。4才以上の年長児は全て四肢痙性麻痺、重度知的障害のDQ20以下である。シャントではやや脳実質の増大と小脳実質の改善を認め、シャント後ミルクの飲み、活動性は改善した。

患児の代諾者は全例医療を含めた支援体制に不満もっていた。その大きなものははじめから方針が一貫していない、生まれたあとは全て両親まかせということであった。年齢がたてばたつほど将来への不安があり、4才児は施設入所をしている。両親は患児が健常児と同じになるとは考えていないが、健常児同様の治療は迅速に行ってほしい、呼吸、嚥下に関しても少しでもよくなる治療は早めにしてほしい、もう少しよい話もしてほしいとの想いであった。

## C. 考察

診断の進歩は種々の医療的問題を提起してきた。出生前診断もその1つである。出生前診断は患児にとってプラスかマイナスかは別として胎児期という早期から将来的予後が推測でき、治療方針が決定されるという方向性を生み出した<sup>2)</sup>。しかし、現実的な大きな問題点は本邦では出生前診断のほとんどが在胎23週以降で診断されるということである。ためにこの時点以降での重度障害予測胎児の方針は妊娠中絶という選択肢はなく、妊娠を継続しなければならないという条件下でのインフォームドコンセント(IC)となる<sup>1)</sup>。単純にいうと選択肢としては重症であるが法的には生かさざるを得ない、生きてもらうというものしかなくなる。このように重症が予測される場合、患児の将来に明るさがないが故に両親、医療者などに混乱が生じる。

実際自験例では出生前診断による早期加療で将来の転帰上有効と考えられたのは水頭症関連では唯一脊髄々膜瘤に併発した水頭症しか認められなかった<sup>2)</sup>。他の良好な経過をとったものとしてはクモ膜のう胞などがあるが、これらは出生前診断の有無は別としても転帰良好が

多いであろう<sup>2)</sup>。このように大脳形成がある程度よいものでは出生前診断により計画的治療がなされるため、非出生前診断よりも効果的治療がなされ転帰良好が期待される。しかし、今回提示した水無脳症の様な大脳形成不全が明らかなものでは早期診断による早期加療を行っても、再生医療がない現状ではその回復は期待出来ない。端的に言えば人間としてコミュニケーション能力をもち経済効率をあげれるまでに回復出来ない<sup>2)</sup>。

現在の医療の現実としては実証医療に向かいつつある。将来患児が何らかのコミュニケーション能力をもち、経済的効率があがらなければ治療として無意味という判断である。このような観点から考えるならば大脳形成不全が極めて著明なものは治療の対象とならない。実際本報告で述べたように水無脳症の全てにおいて早期治療は臨床現場では皆無であった。最短で生後1ヶ月、最長で6才まで頭蓋内圧コントロールの加療をうけていない。一方、水無脳症の患児は分娩というストレスにも耐え、急性期死亡はみられていない。その経過は自験例で知りえる様に徐々に頭囲拡大が進行し、哺乳力、呼吸の低下、痙攣などで動きが悪くなっていくという流れであり、それらの症状も一定程度の後その進行は途中で停止、ないしは極めて徐々に、管理がよければ成人まで成長し得るということである。

このようなことから我々医療者にとっては、将来の回復を考えた従来の医療と重症予測例において患児の生活能力（呼吸、嚥下、反応をよくする）を少しでも改善させるという2つの医療の方向性を確立するということが重要と思われる。後者は現実的には行われていても今迄は曖昧、中途半端であった。この医療の第2の意義を整理するには今後、重症患児に対する医療的支援という概念とその内容の方向性、意義が不可欠である。生きるという倫理的な面の整理は別として、重症予測患児例に対する継続性のある充実した支援体制下での転帰をまず検討しなければ重度のハンディキャップが予測される患児への医療の方針（医療的支援）をどうするかは出てこない。この医療的支援の方向性を明らかにすることなしには重度障害児における他の療育、教育、社会支援システムも出てこない。

さて当事者、特に代諾者の両親の現在の意見であるが、満足しているところ不満なところが種々ある。共通していることは患児に生後の生命力がないわけではないのでどうせ治療をするのであれば早期からの治療をしてほし

い、治療の継続をしてほしい、理解者をふやしてほしいということであった。確かに患児はいわゆる社会での経済効率をあげられないかもしれないが、両親は患児をとおり精神的な大きな糧を得ている。

以上の如く、重症例、将来重度のハンディキャップが予測される患児に対して、医療者は、治すのではなく医療を医療的支援と位置づけ、早期より健常児同様に加療すべきものと思われた。推測ばかりが先行し、重症児、重度のハンディキャップが予測される患児への治療方針は、その評価、支援すら社会的にいまだ認識、実践されていなかったことに気づくべきである。

本報告の後に2例の水無脳症患児が出生し、生後1週以内の早期加療を行った。両患児とも動きは活発でミルクの飲みも良く、一見他の健常児と現在ではかわらない。このようにその診断上将来の重度障害が推測されても重篤な併発症がないかぎり迅速に医療的支援として対応することが患児にとっても両親にとって、短期間かもしれないが良好な関係をつくり出す。医療によって患児が将来社会のためになる、ないしは治療させることだけではなく短時間でも社会的貢献度をもつ、もつ可能性をもたすという医療的支援ということが強調されることにより、患児のみならず、患児の家族が生まれないほうがよかったという自責の念から生まれてきてよかったという一般的な感覚に開放されるのではなからうか…。

#### D. まとめ

1. 否定的にしろ、肯定的にしろ出生前診断による早期方針決定は大きな意味をもつ。
2. 本邦の医療的処置には将来社会融合出来るまでに回復させるという一般的意味と少しでも能力を引き出して生活能力を向上させるという医療的支援の側面がある。このようなことから、重症児の問題解決するには重症児に対する医療の位置づけ、医療的支援の確立と継続性が必要である。
3. 出生前にしろ、出生後にしろ重症ないしはハンディキャップが大きいと判断された場合、医療者を含め周囲の人々が患児に対してどうすべきなのかという早期かつ、継続的な方針決定（医療的支援）が必要である。
4. 十分な医療的支援の継続による、予測された重症例の転帰の評価すら出来ていない現状であり、まずこのことを検討してから、本邦での重症ハンディキャップ予測児への医療の方向性を決定すべきである。

5. 重症が予測される患児の医療的支援のあり方が決定されれば、おのずと他の社会的支援も方向性が生まれ、整理充実すると思われた。

#### F. 文献

- 1) 高橋義男：インフォームドコンセント。Clinical Neuroscience. 20, 227-282. 2002.
- 2) 高橋義男：出生前診断された胎児脳室拡大（水頭症？）における現在の診断の意義。厚生科学研究費補助金「難治性水頭症」調査研究班平成12年度分担研究報告書。72-78. 2001.



# 先天性水頭症の原因と脳の発達：自験例15例の研究

大阪大学大学院医学系研究科 神経機能制御外科学

丸野 元彦 吉峰 俊樹

## 研究要旨

2000-2002年までの3年間に経験した先天性水頭症（胎児性水頭症）15例の水頭症治療後の経過、特に脳の発達について検討を加えた。脊髄髄膜瘤に伴う水頭症例は水頭症を制御すれば、脳の発達に悪影響を及ぼすことがほとんどなかった。これに対し、脳奇形や遺伝子異常に合併した水頭症は、水頭症治療後も合併する脳奇形や遺伝子異常などの程度により、脳の発達が影響受け、何らかの発達遅延を伴うものと考えられた。また、悪性腫瘍の場合は、腫瘍の発生部位や組織型にもよるが、予後は極めて不良であった。これより、脳の発達は合併する脳奇形の程度や遺伝子異常などと密接に関連するため先天性水頭症の合併する疾患の病態を明らかにし、その治療法を開発することが重要であると考えられた。

## A. 研究目的

先天性水頭症（胎児性水頭症）の原因としては様々な病態が含まれている。私どもの施設では、胎児期に脳室拡大を指摘され紹介された症例が殆どを占めるため、何らかの中樞神経系合併症を伴っている場合が多い。そこで、水頭症の合併疾患と水頭症治療後の脳の発達との関連を検討した。

## B. 研究方法

大阪大学脳神経外科で2000-2002年までの3年間に経験した先天性水頭症（胎児性水頭症）は15例である。この中には、種々の病態が含まれているが、当、先天性水頭症調査研究班の先天性水頭症診断基準・治療指針の策定に関するアンケートの分類に基づいて分類したが、表1である。これらの例の水頭症治療後の経過、特に脳の発達について検討を加えた。

## C. 研究結果

単純水頭症2例のうち1例はX連鎖性遺伝性水頭症で

あり、新生児期にVPシャントを施行したが、1歳2ヶ月の現在まで予定が遅延している。また、他の1例は（代謝性）酵素欠損症を合併しており、生後3週間で死亡した。脊髄髄膜瘤（脊髄破裂）に伴う水頭症6例中、5例は新生児期にVPシャントを施行した。水頭症治療後、認められる症状は、脊髄破裂による排尿排便障害と下肢運動障害が主であり、脳の発達の遅延も殆ど見られず順調に経過している。1例は、新生児期には水頭症が軽度であったためシャントを行わず経過をみていたが、頭囲拡大と脳皮質の非博化、軽度の発達の遅延が8ヶ月頃より目立ってきたため、1歳2ヶ月時にVPシャント

表1 先天性水頭症（2000-2003年）

|                  |     |
|------------------|-----|
| 単純水頭症(含X-linked) | 2例  |
| MMCに伴う水頭症        | 6例  |
| 脳奇形を伴う水頭症        | 2例  |
| DWに伴う水頭症         | 1例  |
| くも膜嚢胞に伴う水頭症      | 1例  |
| 胎児性脳腫瘍に伴う水頭症     | 2例  |
| その他（脳内、硬膜下血腫）    | 1例  |
| 合計               | 15例 |

を施行した。脳奇形に伴う水頭症2例はいずれも裂脳症、脳梁低形成、皮質形成異常などを伴っており、MRI上、脳の異常がみとめられ、頤定の遅延など発達遅滞が認められている。Dandy Walker奇形を伴った例は同時に脳の奇形（欠損、低形成）を伴っており、シャントや嚢胞開放術により水頭症はコントロールできたが、9ヶ月の現在、かろうじて頤定ができる程度である。くも膜嚢胞に伴う例では嚢胞開放術により、ほぼ、發育遅延もなく、軽度の頭圍拡大のみで2歳の現在、順調に経過している。胎児性脳腫瘍の2例では1例は腎臓のmalignant rhabdoid tumorに合併したPNETで生後1週間で死亡、他の1例は脳室内のanaplastic astrocytomaであり全摘出できたが、脳に障害がのこり、發育遅延が認められている。また、脳内・硬膜下血腫の1例は生後2日目に開頭術を行い、大きな血腫を除去した。血腫の原因はいまだはっきりしていないが経過順調であり、軽度の身体の發育遅延が認められるものの發育は順調である。

#### D. 考察

脊髄髄膜瘤に伴う水頭症例は水頭症を制御すれば、脳の發育に悪影響を及ぼすことがほとんどなかった。これに対し、脳奇形や遺伝子異常に合併した水頭症は、水頭症治療後も合併する脳奇形の程度や遺伝子異常などの程度により、脳の發育に影響うけ、何らかの發育遅延を伴うものと考えられた。また、悪性腫瘍の場合は、腫瘍の發生部位や組織型にもよるが、予後は極めて不良であった。

#### E. 結論

先天性水頭症（胎児性水頭症）は新生児期のシャント術や嚢胞開放術など適切な治療を行うことにより制御でき、脳の發育とは直接関係しないものと考えられた。脳の發育は合併する脳の奇形の程度や遺伝子異常などと密接に関連していた。以上より、先天性水頭症の合併する疾患の病態を明らかにし、その治療法を開発することが重要であると考えられた。

# 先天性水頭症の患者および家族への包括的支援に関する研究

大阪市立総合医療センター 小児神経内科

富和 清隆

## 研究要旨

先天性水頭症についての診断法や治療法についてはこれまでの班研究をはじめとして多くの研究成果が臨床サービスの中で利用されるようになってきている。診断に関しては妊娠早期の超音波診断が可能で一部の先天性水頭症ではDNA診断が可能となった。また、正確な診断、病態把握に基づく治療が可能となった。しかし、診断や治療技術が進み、多様化すればするほど、患者・家族が出生前や出生直後の診断、治療を自ら理解し選択することが難しくなる。理解や選択を困難にしている原因には、1) 医学的予後判定の基準が患者家族の選択基準と必ずしも一致しないこと、2) 医療以外の支援、特に療育や教育支援に関する技術や情報が乏しいこと、3) 医療情報や療育情報が適切な時期に適切な形で提供されていないこと等が考えられる。しかも、これら3つの課題は互いに深く関連しあっている。先天性水頭症の患者や家族に対する包括的な支援には、医学のみならず保健、医療、福祉、労働等の専門分野の研究と連携が必須であるが、上記の3つは医療が包括支援の一角を担う上でもっとも重要な課題である。

## A. 研究目的

先天性水頭症についての診断法、治療法の進歩の結果、患者家族がそれらを理解することが困難になっている。患者、家族が自らの意思で納得して診断や治療の選択ができるためには何が必要か、それらを阻害する因子は何であるかを明らかにする。

## B. 研究方法

先天性水頭症に関するこれまでの厚生労働省班研究、当事者団体の機関誌などを資料として、診断と治療法について、患者家族の理解と意思決定を困難にする要因を文献的に考察する。

## C. 研究結果と考察

医療を提供する側の問題として以下の3点が今後の医

療における課題と考えられた。

- 1) 医学的予後判定の基準が患者家族の選択基準と必ずしも一致しない
- 2) 医療以外の支援、特に療育や教育支援に関する技術や情報が乏しい
- 3) 医療情報や療育情報が適切な時期に適切な形で提供されていないこと

### 1 予後判定基準の見直し

医学的予後では生命予後やDQ/IQを判定基準とする研究結果が報告されている。しかし、患者家族が判断としたいのはより具体的な成果や実績である。同じDQの例であっても、学習や労働の場で全く異なった能力や困難を示すことはしばしば経験される。学習障害、多動性障害、自閉性障害などは従来の子後判定では十分検討されてこなかった。また、二分脊椎児におけるカクテク

パーティ症候群（表面上の高い言語機能の故に認知能力の低下がマスクされている状態）等は、水頭症を日常的にケアする医師には十分認識されてこなかった。また、症例によって遭遇する高次神経機能の異常はこれが原疾患によるのか、養育環境によるものか、は明らかでない。高次神経機能を含めた予後調査には、多くのテストバッテリーによる膨大な調査が必要であるが、さしあたり患者家族が必要としていることは、先天性水頭症児がそれぞれの年齢でどのような教育を受け、どのような生活を楽んでいるかという情報であろう。これは必ずしも機能障害や能力障害のリストアップをすることではなく、どのような教育や仕事、生活を享受しうるか、展望を提示することである。

表1

| 新たな予後診断基準  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 生命予後からQOL</li> <li>• 高次神経機能の評価</li> <li>• 問題リストから可能性の提示</li> <li>• 養育、療育の可能性</li> </ul> |

## 2 療育支援

先天性水頭症に特有の療育支援が必要であることは実際上ないと思われる。必要とされる支援は合併する障害の種類、程度によるものであり、それらは他の神経疾患に対するものと共通する。しかし、患者家族の多くは診断を契機に障害を理解し、療育は医学的治療に続いて行われるものであるから、先天性水頭症の医療やケアに携わるものは彼らが必要とする療育支援について熟知し、提示できねばならない。また、療育担当者との日常的な連携を保つことが必要である。療育は内容的、年齢的にリハビリテーションにかかわるものと学校教育に関わるものとに大別される。リハビリテーションは医療機関との連携も密接で、障害・病態に即したケアが行われるが運動療法や作業療法や言語療法など、身体的機能的訓練が中心となりがちである。一方、学校教育では多くは原疾患の治療が一段落終了し、医療との関連が希薄になり始めるときに開始されるために、医療情報はあまり生かされず知的教育が中心になりがちである。しかし、学童期以降ではそれまでと異なった医療需要が生ずる。重度の脳性麻痺児を例にとると、就学後はリハビリ機関や医療機関への通院が急速に減少するが、摂食機能障害、呼吸

機能障害、側ワン、脱臼、辱創などそれまでとは異なった医療需要が増加することが知られている。こうした日常的な医療需要は養育、教育活動とも密接に関連するため新たな医療支援の枠組みを必要としているが、原疾患の主治医（主として脳外科医）が適切に対応できるとは限らない。鍵となる医師は新たな医療需要とともに、障害医療を担当する小児科医や内科医に替わっていくことが望まれる。

表2

| 療育支援  |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• リハビリテーション</li> <li>• 学校療育</li> <li>• 変化する医療</li> </ul> |

## 3 適切な情報提供

出生前であれ出生直後であれ、診断がくだされ説明される時は十分な時間がとれないことが多い。患者家族は短い時間の間に重要な決定を下さなければならない。その際、診断、治療、予後について適切な情報が提供されなければならないことはいうまでもない、しかし、仮に説明文章を用意し十分な情報が提供されても、それらを理解し納得した決断を下すことは困難なことである。医師の一言は家族の心にインプリントされ修正しがたい外傷となることもある。診断は診断を行った産科医、脳外科医、あるいは新生児科医によってなされるが、どの医師がどのような状況で診断を告げるかは、その後の障害理解や養育に大きく影響すると考えられる。とりわけ出生前診断については熟練した遺伝カウンセラーが対応することが望まれる。

診断を告げ、治療の説明を行うのは主治医の役割であることは間違いないが、予後についてや療育、患者会などの社会支援についての情報をいつどのような形で提供するのがもっとも望まれるかについて組織的な研究が必要である。

表3

| 情報提供   |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 診断の説明</li> <li>• 予後の説明</li> <li>• 療育の説明</li> <li>• 遺伝カウンセリング</li> </ul> |