

- 2) Goldstein I, Reece EA, Pilu G, et al. Cerebellar measurements with ultrasonography in the evaluation of fetal growth and development. *Am J Obstet Gynecol*, 156: 1065-1069, 1987.
- 3) McLeary RD, Kuhns LR, Barr M Jr. Ultrasonography of the fetal cerebellum. *Radiology*, 151: 439-442, 1984.
- 4) Pilu G, Romero R, Reece EA, et al. Subnormal cerebellum in fetuses with spina bifida. *Am J Obstet Gynecol*, 158: 1052-1056, 1988.
- 5) Hill LM, Marchese S, Peterson C, et al. The effect of trisomy 18 on transverse cerebellar diameter. *Am J Obstet Gynecol*, 165: 72-75, 1991.
- 6) Lee A, Kratochwil A, S Ingrid, et al. Fetal lung volume determination by three-dimensional ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol*, 175: 588-592, 1996.
- 7) Chang FM, Hsu KF, Ko HC, et al. Three-dimensional ultrasound assessment of fetal liver volume in normal pregnancy: a comparison of reproducibility with two-dimensional ultrasound and a search for a volume constant. *Ultrasound Med Biol*, 23: 381-389, 1997.
- 8) Landy J.A.M, Janssen M.M.M, Struyk P,C, et al. Fetal liver volume measurement by three-dimensional ultrasonography: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 12: 93-96, 1998.
- 9) Schild RL, Wallny T, Fimmer R, et al. Fetal lumbar spine volumetry by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 13: 335-339, 1999.
- 10) Chang CH, Chang FM, Yu CH, et al. Assessment of fetal cerebellar volume using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 26: 981-988, 2000.
- 11) Kuno A, Hayashi Y, Akiyama M, et al. Three-dimensional sonographic measurement of liver volume in the small-for-gestational-age fetus. *J Ultrasound Med*, 21: 361-366, 2002.
- 12) Hill LM, Guzick D, Rivello D, et al. The transverse cerebellar diameter cannot be used to assess gestational age in the small for gestational age fetus. *Obstet Gynecol*, 75: 329-333, 1990.
- 13) Hill LM, Guzick D, Fries J, et al. The transverse cerebellar diameter estimating gestational age in the large for gestational fetus. *Obstet Gynecol*, 75: 981-985, 1990.
- 14) Goldstein I, Reece EA. Cerebellar growth in normal and growth-restricted fetuses of multiple gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 173: 1343-1348, 1995.
- 15) Snijders RJM, DeCourcy-Wheeler RHB, Nicolaides KH. Intrauterine growth retardation and fetal transverse cerebellar diameter. *Prenat Diagn*, 14: 1101-1105, 1994.
- 16) Reece EA, Goldstein I, Pilu G, et al. Fetal cerebellar growth unaffected by intrauterine growth retardation: A new parameter for prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*, 157: 632-638, 1987.
- 17) Lee W, Barton S, Comstock CM, et al. Transverse cerebellar diameter: A useful predictor of gestational age for fetuses with asymmetric growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*, 165: 1044-1050, 1991.
- 18) Dibnen G, Toppare MF, Turhan NO et al. Transverse cerebellar diameter and transverse cerebellar diameter/abdominal circumference index for assessing fetal growth. *Fetal Diagn Ther*, 11: 50-56, 1996.
- 19) Meyer WJ, Gauthier DW, Goldenberg B et al. The fetal transverse cerebellar diameter/abdominal circumference ratio: a gestational age-independent method of assessing fetal size. *J Ultrasound med*, 12: 379-382, 1993.
- 20) Tongsong T, Wanapirak C, Thongpadungroj T. Sonographic diagnosis of intrauterine growth restriction (IUGR) by fetal transverse cerebellar diameter(TCD)/abdominal circumference(AC) ratio. *Int J Gynecol Obstet*, 66: 1-5, 1999.
- 21) Sato A, Akama M, Yamanobe H, et al. Intrauterine Growth of live-born Japanese infants between 28 and 42 weeks of gestation. *Acta Obst Gynaec Jpn*, 34: 1535-1538, 1982.
- 22) Rotmensch S, Goldstein I, Liberati M, et al. Fetal cerebellar diameter in Down syndrome. *Obstet Gynecol*, 89: 534-537, 1997.
- 23) Hill LM, Rivello D, Peterson C, et al. The transverse cerebellar diameter in the second trimester is unaffected by Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 164: 101-103, 1991.
- 24) Chang CH, Chang FM, Yu CH, et al. Three-dimensional ultrasound in the assessment of fetal cerebellar transverse and antero-posterior diameters. *J Ultrasound Med Biol*, 26: 175-182, 2000.

## 胎内診断の現状に関する検討 —胎児診断基準を作成するにあたっての問題提起—

医療法人財団大樹会総合病院回生病院周産期診療部

夫 律子

### 研究要旨

胎内診断の基準を作成する前段階として、胎内診断の現状を把握しなければならない。特に胎児中枢神経系の診断は一般産婦人科では難しく、誤った診断に基づいて予後や治療の説明がなされていることも多い現実がある。胎内診断基準についてアンケート調査を施行しても誤った診断に基づく回答では意義のない結果となる。そこで実際に胎内診断をされて二次三次レベルの胎内診断を目的として紹介されてくる例について検討を加え、胎内診断基準を作成するにあたっての問題を提起し、今後の診断基準作成における課題を提案した。

### A. 研究目的

胎内診断の基準を作成する前段階として、胎内診断の現状を把握しなければならない。特に胎児中枢神経系の診断は一般産婦人科では難しく、誤った診断に基づいて予後や治療の説明がなされていることも多いという現実がある。胎内診断基準についてアンケート調査を施行しても誤った診断に基づく回答では意義のない結果となる。そこで、本研究では胎児中枢神経系異常の紹介例において現状を把握することを目的とした。

### B. 研究方法

2000年1月より2002年11月までに胎児異常が疑われて紹介となった胎児中枢神経系異常23例について紹介理由、紹介病院の種類、出生前診断と出生後診断について検討を行い、その結果から胎内診断の現状における問題点と今後のスクリーニング基準の作成についての提案を行う。

### C. 研究結果

胎児中枢神経系異常紹介例23例の内訳は以下のとおりである。二分脊椎8例、二分脊椎＋全前脳胞症2例、全前脳胞症1例、先天性水頭症＋脳梁部分欠損1例、大脳間裂のう胞2例、片側水頭症1例、外脳症1例、脳室周囲白質軟化症＋透明中隔腔拡大1例、Rhombencephalosynapsis 1例、脳低形成＋脳梁低形成1例、18トリソミー小脳低形成1例、くも膜のう胞2例、非対称性水頭症＋脳梁低形成1例。これら23例中、紹介時にほぼ正確な評価であった例は8例のうち4例は大学病院、総合病院からの紹介であり、残り4例は開業医・個人病院からの紹介であった。半正確な診断による紹介例（例；脊髄髄膜瘤例が水頭症と診断されたもの、全前脳胞症が水頭症と診断されたもの、中頭蓋窩くも膜のう胞を片側脳の形態異常と診断されたものなど）は7例ですべて開業医・個人病院からの紹介であった。また、不正確な評価により紹介されたもの（例；巨大くも膜のう胞例や小脳低形成例をDandy-Walker奇形と診断された例、軽度脳

室拡大を伴うRhombencephalosynapsis例を脳半分が欠如していると診断された例など)は6例で、そのうち開業医・個人病院からは1例のみであり、5例が総合病院からの紹介例であったが中には大学病院にて胎児MRIを施行し、脳神経外科医、放射線科医などの評価を受けた上で紹介受診にいったが不正確な評価をされていた例も含まれていた。胎児中枢神経系異常がまったく疑われず、胎児発育遅延や母体高齢のために紹介されて中枢神経系異常が判明した例は2例であり、ともに開業医・個人病院からの紹介例であった。

大学病院・総合病院からの紹介例9例のうち、ほぼ正確な評価をされていた例は4例で、残り5例は不正確な評価がなされ、誤った診断に基づく疾患や予後の説明がなされていた。これに対し、開業医・個人病院からの紹介例14例中、ほぼ正確な評価がなされていたのは4例、半正確な評価がなされていたのは7例、不正確な評価1例、無評価2例であり、ほぼ正確・半正確を総合すると79%となり、紹介元の開業医・個人病院にもよるが診断レベルがかなり高いことがわかる。

#### D. 考察

- ・総合病院からの脳内異常の紹介例では、間違った診断によりその予後や治療の説明まで受けてくることがあり、患者の説明に苦慮することがある。
- ・その場合、前医である産科医のみの診断でなく、放射線科や時に脳外科の診断により間違った診断がさも確定診断のように説明されて母体が紹介されることもある。
- ・診断装置が改良されてきたためか、開業医レベルからも紹介例がふえつつある印象があり、かなり正確な評価とともに紹介される例も多い。
- ・開業医レベルからの紹介例では、「うたがいがい」診断で紹介されてくることが多い。
- ・診断基準を作成しても、実際にはそのとおり診断されているかどうかの判定まで高次機関で確認する必要があると思われる。

#### E. 結論

今回の検討によりスクリーニング基準について以下のような提案を行った。

1. スクリーニングレベルでは、脳内に低エコー域が存在するという「うたがいがい」のみでよいと思われ、診

断基準を押し付ける必要はないと考える。

2. 「うたがいがい」がある場合、確認のために気軽に高次機関に紹介することを促す。
3. 異常があっても「うたがいがい」をもてない段階の産科医のスクリーニングレベルを上げることを考える。
4. 脳内異常が疑われても、「水頭症で、障害が出る」などという安易な説明を行わないようにすることを啓蒙する。

さらに、胎児診断基準作成にあたって必要と思われる課題を列挙してみた。

1. 診断基準はできるだけ簡単にし、間違い診断の事実などからピットフォールなどを付記して、わかりやすく解説する。
2. 日産婦・日母・国立病院ネットワークなどのHP、MLより啓蒙活動を行う。
3. 全国にいくつかの胎児脳の画像コンサルテーション機関において、診断基準を画一化する。
4. 胎児画像の評価や適切な施設の紹介をするなど、出生前からの正確な診断・評価を行うシステム作りも、先天性水頭症調査研究班の重要な役割ではないかと考える。

## 先天性水頭症に伴う脳梁形成不全の検討

福岡大学放射線科<sup>1</sup> 聖マリア病院脳神経外科<sup>2</sup>

宇都宮 英綱<sup>1</sup> 林 隆士<sup>2</sup>

### 研究要旨

先天性水頭症と脳梁形成不全との発生学的および形態学的関連性を明らかにするため、シャント手術後に脳梁部分欠損が判明した11例のMRI所見を解析した。症例の初回MRI検査時の年齢は1歳から11歳(平均5.7歳)である。先天性水頭症の原因疾患はChiari II型奇形が7例、中脳水道狭窄が3例、視蓋小脳閉鎖不全(tectocerebellar dysraphia)が1例であった。正中矢状断にて脳梁の形状、欠損部位を評価した。また、冠状断、軸位断にて大脳鎌の形成と小脳上面の開大した髄液腔(supracerebellar CSF containing space: SC-CCS)についても併せて検討した。全例で脳梁幹から尾側の菲薄化(先細り)と膨大の欠損(posteriorly tapered corpus callosum)を認めた。また、脳梁吻の低形成もしくは欠損が10例に認められた。1例を除く10例に大脳鎌の低形成を認め、SC-CCSの開大は全例に認めた。これらの形態変化、すなわち特徴的脳梁形態異常(脳梁吻の形成不全と脳梁膨大の欠損)、大脳鎌の低形成、SC-CCSの開大は胎生期における間脳胞内圧の上昇に伴う、第3脳室天蓋(間脳蓋板)の挙上と終板の膨隆により二次的に生じた可能性が高いと考えられた。

### A. はじめに

水頭症と脳梁形成不全の合併については、これまで多くの報告がなされてきた<sup>1-7)</sup>。MRIの導入後は脳梁形態の評価が容易になり、最近では、脳梁背面の大脳鎌下縁による圧迫<sup>8,9)</sup>やシャント手術後に見られるscalloping deformity<sup>10)</sup>など、後天的に生じた水頭症病態が二次的に脳梁形態に与える影響を論じた報告も散見される。一方、Chiari II型奇形<sup>6,11,12)</sup>、Dandy-Walker奇形<sup>13)</sup>、脳瘤<sup>14-16)</sup>などの水頭症を伴う先天奇形にも脳梁完全欠損や部分欠損が併発することはよく知られている。これらの合併において、脳梁完全欠損については脳梁原基の形成障害により一次的に発生することで諸家の意見の一致をみる<sup>15,17-19)</sup>。しかし、部分欠損の合併に関しては、これが脳梁原基の一次的障害によって発生したものか、あるいは水頭症により二次的に脳梁形成が障害されたものか

未だ明らかにされてはいない<sup>6)</sup>。脳梁の形成は大脳新皮質の発達を反映しているため、この点を明確にすることは先天性水頭症が大脳の発達に与える影響を解析する上でも極めて重要なことと思われる<sup>19,20)</sup>。

本研究では、先天性水頭症に対する脳室-腹腔シャント手術後に脳梁部分欠損が認められた症例のMRI所見を解析し、脳梁形成不全と先天性水頭症の発生学的および解剖学的関連性について考察したので報告する。

### B. 対象と方法

過去8年間に経験した脳梁形成不全30例(完全欠損; 12例、部分欠損18例)のうち、先天性水頭症に対する脳室-腹腔(V-P)シャント術が施行された症例は14例であった。この内の11例は術後のMRIにて脳室部分欠損が確認された。残る3例は完全欠損であり、今回の検討からは除外した。対象とした脳梁部分欠損11例の年齢は

1.2歳～11歳（平均5.7歳）で、男性8例、女性3例であった。初回シャント術施行時の年齢は平均19.7日（0～120日）であった。1例を除く10例では出生時の頭囲拡大を認め、エコーもしくはCTで先天性水頭症が確認された。1例は頭頂部の破裂した髄膜脳瘤と小頭を認め、水頭症は脳瘤の整復術後に進行した（この症例では出生120日までV-P シャントは施行されなかった。）。MRIで診断された水頭症の原因奇形はChiari II型奇形が7例（この内の6例に脊髄髄膜瘤を併発）、中脳水道狭窄症が3例であった。残りの1例は後頭部髄膜脳瘤、小脳虫部欠損、脳幹の背側への偏位が混在する奇形シーケンスで視蓋小脳閉鎖不全(tectocerebellar dysraphia)と診断された。Chiari奇形の5例と視蓋小脳閉鎖不全には中脳水道狭窄を合併していた。髄膜脳瘤の合併は視蓋小脳閉鎖不全を含む5例に見られ（頭頂部；2例、前頭部；2例、後頭部；1例）、全例整復術が施行された。その他、3例に神経芽細胞移動障害の合併が認められた（表1）。

MRIは静磁場強度1.5 Tの装置を用い、T1強調画像[600/15/2 (TR/TE/excitation)]の矢状断、冠状断をスライス厚4-7mmで撮像した。また、T2強調画像(3000/15-90/1)の冠状断、軸位断をスライス厚5-7mmで撮像した。さらに、必要に応じT1強調画像(600/15/2)、

軸位断、スライス厚5mmを追加した。主として正中矢状断、冠状断の画像から脳梁の形態異常を吻・膝・幹・膨大の4つの部分に分けて検討した。また、その他の正中構造として大脳鎌の形成と小脳上面の髄液腔(SC-CCS)を評価した。

### C. 研究結果

MRI所見のまとめを表1に示した。

#### 1. 脳梁 (corpus callosum)

正中矢状断にて、11例全例に脳梁尾側部の菲薄化、先細りと膨大の欠損 (posteriorly tapered corpus callosum) が認められた (図1)。また、3例には脳梁幹の菲薄化に加えて背側面の波状の変形 (wavy deformity) を認めた (図2)。残りの8例では脳梁背面は平滑であり、この内4例には脳梁幹中央部から尾側にかけての著しい菲薄化が認められた (図3)。脳梁吻の欠損例はなかったが、3例に低形成が見られた。脳梁吻の形成不全は1例を除く10例にみられ、低形成が5例 (図1)、欠損が5例 (図2) であった。尚、脳梁吻の欠損は尾側に向けて翻転する嘴状の部分 (beaked portion) が存在しないものとし、低形成は嘴状の部分が小さく垂直位をとるものとした<sup>21)</sup>。脳梁の信号強度は全例正常であった。

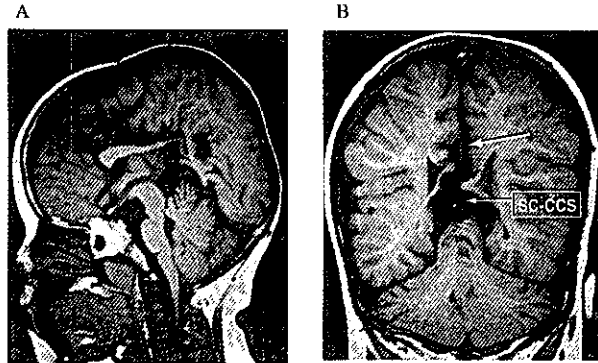
表1：MRI所見のまとめ

症例	年齢性/ シャント時の年齢	水頭症の原因奇形・合併奇形	脳梁形態異常	大脳鎌	小脳上部髄液液腔
1	1歳/女/16生日	Chiari II型奇形+脊髄髄膜瘤	幹尾側先細り(背面平滑)と膨大欠損 吻欠損・膝低形成	低形成	開大(脳弓交連上方偏位) 脳回交錯(+)
2	9歳/男/4生日	Chiari II型奇形+脊髄髄膜瘤 前頭部脳瘤 上衣下異所性灰白質 中脳水道狭窄	幹尾側先細り(背面平滑)と膨大欠損 吻欠損・膝低形成	低形成	開大(脳弓交連上方偏位) 脳回交錯(+)
3	11歳/男/1生日	Chiari II型奇形+脊髄髄膜瘤 中脳水道狭窄	幹尾側先細り(背面平滑)と膨大欠損 吻欠損・膝正常	低形成	開大 脳回交錯(+)
4	5歳/女/15生日	Chiari II型奇形+脊髄髄膜瘤 中脳水道狭窄	幹尾側先細り(背面不整)と膨大欠損 吻欠損・膝正常	低形成	開大(脳弓交連上方偏位) 脳回交錯(+)
5	4歳/男/43生日	Chiari II型奇形+脊髄髄膜瘤 中脳水道狭窄	幹尾側先細り(背面平滑)と膨大欠損 吻・膝正常	低形成	開大 脳回交錯(+)
6	7歳/男/12生日	視蓋小脳閉鎖不全 中脳水道狭窄	幹尾側先細り(背面不整)と膨大欠損 吻低形成・膝正常	低形成; 脳瘤部欠損	開大 脳回交錯(+)
7	3歳/男/120生日	中脳水道狭窄 頭頂部脳瘤 前頭葉皮質下異所性灰白質	幹尾側先細り(背面平滑)と膨大欠損 吻・膝低形成	低形成; 脳瘤部欠損	開大 脳回交錯(+)
8	6歳/女/12生日	中脳水道狭窄	幹尾側先細り(背面平滑)と膨大欠損 吻低形成・膝正常	形成	開大 脳回交錯(-)
9	5歳/男/21生日	中脳水道狭窄 頭頂部脳瘤 びまん性皮質形成不全 小脳後面くも膜嚢胞	幹尾側先細り(背面平滑)と膨大欠損 吻低形成・膝正常	低形成; 脳瘤部欠損	開大 脳回交錯(-)
10	7歳/男/6生日	Chiari II型奇形+脊髄髄膜瘤 中脳水道狭窄	幹尾側先細り(背面平滑)と膨大欠損 吻欠損・膝正常	低形成	開大(脳弓交連上方偏位) 脳回交錯(+)
11	4歳/男/0生日	Chiari II型奇形 中脳水道狭窄	幹尾側先細り(背面平滑)と膨大欠損 吻低形成・膝正常	低形成	開大 脳回交錯(-);右半球内 側部の正中を越えた左方 偏位

## 2. 大脳鎌 (falx cerebri)

冠状断および軸位断により10例に大脳鎌の低形成が認

図1) 症例8: 中脳水道狭窄



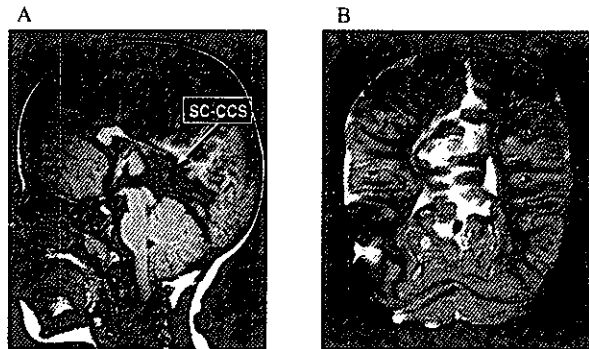
- A. T1強調画像正中矢状断: 脳梁幹後半の先細りと膨大の欠損を認める。脳梁吻は低形成を示す。中脳水道狭窄を認める。  
B. T1強調画像冠状断: 大脳鎌 (矢印) の形成は良好であるが、小脳上部髄液腔 (SC-CCS) は開大している。

図2) 症例4: Chiari II型奇形+脊髄髄膜瘤。中脳水道狭窄



T1強調画像正中矢状断: 脳梁吻と膨大の欠損を認める。低形成を示す膝から幹の背面は波状変形 (wavy deformity) を示す。半球間裂の開大 (矢印)、小脳上部髄液腔 (SC-CCS) の開大を認める。小脳虫部の下垂 (vermial peg)、延髄の下垂と屈曲 (medullary kink) および視蓋の嘴状変形 (tectal beak) を認め、Chiari II型奇形を示す。

図3) 症例5: Chiari II型奇形+脊髄髄膜瘤。中脳水道狭窄



- A. T1強調画像、正中矢状断: 脳梁幹中央より尾側の著明な非薄化、先細りを認め、膨大は欠損している。脳梁吻、膝は正常に形成されている。Chiari II型奇形を示す vermial peg と medullary kink (矢印) を認める。中脳水道の開存は認めない。小脳上部髄液腔 (SC-CCS) の開大が見られる。  
B. T2強調画像、冠状断: 脳回交錯 (gyral interdigitation) が明瞭である。大脳鎌は固定できず低形成を示す。

められた。10例中8例には低形成を示す大脳鎌の下の半球間裂に、左右大脳半球内側部の脳回が互いに交錯する gyral interdigitation が認められた (図3)。Gyral interdigitation を認めない2例中1例では右側の大脳半球が正中を超えて対側に偏位していた。他の1例は大脳鎌低形成の部位に一致して髄膜脳瘤を認めた。

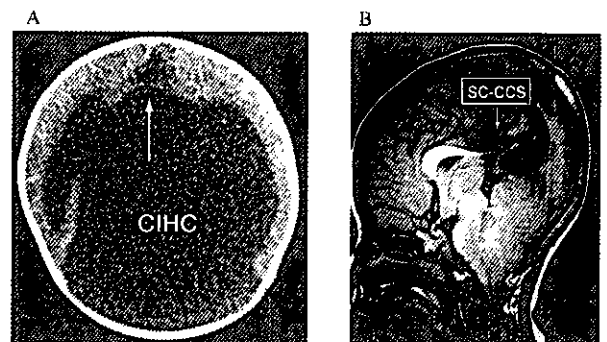
## 3. 小脳上面の髄液腔 (supracerebellar CSF containing space: SC-CCS)

四丘体槽、中間帆槽、迂回槽、後部半球間裂、および上小脳槽を含む小脳上面の髄液腔 (SC-CCS) 開大は10例に認められた。SC-CCSは隣接する後頭葉や頭頂葉の内側面により凹凸が形成されており、4例で脳弓交連の上方への偏位が見られた。また、10例中2例にはシャント術前後の追跡CTで小脳上部から後部半球間裂内に突出する嚢胞腔が認められ、拡張した第3脳室天蓋に思われた (図4)<sup>1,4)</sup>。これらの所見から、開大したSC-CCSはシャント術の効果により二次的に開大したくも膜下腔であり、おそらく水頭症病態により第3脳室天蓋が挙上されていたことを示すものと思われた<sup>12)</sup>。

## D. 考察

脳梁形成不全症には他の様々な奇形を合併することが多く、これらの間には何らかの共通する原因があると考えられている。Barkovichらは、Chiari奇形、Dandy-Walker奇形、脳瘤あるいは神経芽細胞移動障害の原因となる障害因子は同時に脳梁原基の形成をも障害すると

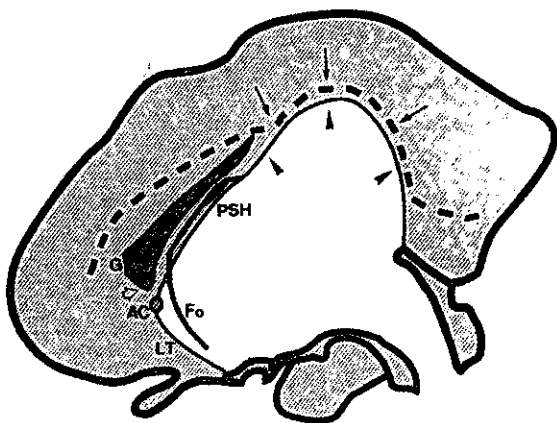
図4) 症例11: Chiari II型奇形。中脳水道狭窄



- A. 単純CT (0生日、シャント術前): 頭蓋内の正中部を示す交通性半球間裂嚢胞 (CIHC) を認める。CIHCにより側脳室は外方に圧排されている。CIHCの前壁は前部半球間裂に膨隆している (矢印)。  
B. T1強調画像、正中矢状断 (4歳、シャント術後): 脳梁幹より尾側の先細りと膨大の欠損を認める。脳梁吻は低形成を示す。小脳上部髄液腔 (SC-CCS) は開大している。後頭蓋窩は小さく、小脳虫部下部の下垂を認め、Chiari II型奇形を示すと思われる。また、中脳水道狭窄を認める。

仮定し、脳梁形成不全の状態を評価することにより合併する脳奇形が胎生のどの時期に発生したのかを推測できると述べている<sup>15)</sup>。しかし、本質的に後脳(非終脳)奇形であるChiari奇形やDandy-Walker奇形と終脳奇形である脳梁形成不全が同一の原因により生じたとする発生学的根拠は示されていない。また、これらの奇形に水頭症を伴う場合には、水頭症病態により二次的に脳梁の形成が障害された可能性も否定できない<sup>6,10)</sup>。Wolpertらは24例のChiari II型奇形のMR所見を分析し、この内8例(33%)に脳梁部分欠損を認めたと報告している。また、他の4例には脳梁尾側部の菲薄化と膨大の欠損が見られ、これらは水頭症により生じた二次的形態変化であろうと述べている<sup>12)</sup>。一方、Justらは脊髄髄膜瘤に伴った水頭症114例を分析した結果、脳梁形成不全は脳梁全体が均等に菲薄化するものと、脳梁尾側部(幹~膨大)が限局性に菲薄化する2型に分類しえると述べ、前者は長期間の水頭症病態により二次的に生じた脳梁の変形であり、後者は脳梁の一次的形成不全としている<sup>5)</sup>。さらに、Fletcherらは水頭症を伴う二分脊椎(23例)と中脳水道狭窄(9例)の脳梁形態を分析し、二分脊椎例の11例、中脳水道狭窄例の8例に脳梁形成不全を認め、その多くは脳梁吻と膨大の形成不全(欠損)の両者を伴うものであったと述べている<sup>6)</sup>。これらの報告から、先天性水頭症は、その原因奇形に関わらず何らかの機序で脳梁の形成に影響を与え、特に脳梁膨大と吻の形成を障害する傾向があるものと考えられる。自験例においても、これまでの報告と同様に全例に脳梁膨大の欠損を伴う尾

図5) 第3脳室の拡張と脳梁形成に与える影響のシェーマ



自験例から推測した脳梁形成不全と先天性水頭症との関係(正中矢状断): 脳梁尾側部は挙上した第3脳室天蓋(矢頭)と大脳鎌(破線)に挟まれ、形成が障害される。また、大脳鎌は低形成を来す(矢印)。終板(LT)の前方への膨隆により脳梁膝(G)の尾側への翻転が障害され、脳梁吻(空矢印)は低形成を来す。: AC; 前交連、Fo; 脳弓、PSH; 脳弓交連

側部の菲薄化と1例を除く10例に脳梁吻の形成不全が認められた。また、同時に大脳鎌の低形成(10例)と第3脳室天蓋の挙上により生じたと思われるSC-CCSの開大(全例)を認めた。このような正中構造の変化は水頭症を伴わない脳梁部分欠損症には認められない<sup>19,22)</sup>。従って、これらの特徴的正中構造の異常は水頭症病態によって二次的に形成された可能性が高いと考えられる。

Probstは水頭症病態を伴う脳梁欠損症の50例を気脳写にて解析し、40例に第3脳室の半球間裂内への膨隆を認め、この状態(背側に膨隆した第3脳室)を交通性半球間裂嚢胞(communicating interhemispheric cyst: CIHC)と呼称している<sup>1)</sup>。また、CIHCには大脳鎌の低形成や欠損を伴うとも述べている。大脳鎌は胎生期に存在する半球間裂内の原始髄膜(間葉組織)より形成されることが知られている<sup>23-25)</sup>。また、この原始髄膜は尾側では小脳テントの原基でもあるため、胎生期における第3脳室の背側への膨隆(CIHC)は、原始髄膜の発達を障害し、結果として大脳鎌や小脳テントの低形成や欠損を生じうると考えられる。一方、脳梁の発生は膝から始まり続いて幹、膨大が形成され最後に吻が形成されるため、胎生早期(20週以前)には第3脳室天蓋の後半部分は脳梁によって覆われてはいない<sup>15,19)</sup>。したがって、胎生早期の水頭症病態は容易に第3脳室天蓋を背側に膨隆させ、惹いては大脳鎌の低形成や欠損を来たしうると考えられる。また、挙上した第3脳室天蓋は、遅れて形成される未熟な脳梁尾側部を上方に圧排し、その発達を機械的に障害するものと思われる(図5)。

脳梁原基の一次的障害で見られる脳梁部分欠損においても欠損する部位は脳梁の尾側端であり、脳梁吻の欠損を指摘した報告は少ない<sup>22,26)</sup>。すなわち、前述したように脳梁吻の形成不全の大半は水頭症を併発した場合に生じうると考えられるが、その成因について言及した報告はない。Kierらは脳梁吻を尾側に屈曲する嘴状の部分(beaked portion)と前交連の直上で終板に繋がる膜状の吻板(lamina rostralis)の2つに分け、後者は脳梁が発達していく際のアンカーの役割を果たすと述べている<sup>21)</sup>。すなわち、このアンカーにより脳梁吻は尾側に翻転し、beaked portionが形成されると言う<sup>26)</sup>。この説に従えば、水頭症病態下による第3脳室の拡張は終板を前方へ膨隆させ、lamina rostralisを前上方に圧排すると考えられる。もしこのような状態が生じたならば、lamina rostralisはアンカーとしての機能を十分に果たすことができずに、

結果としてbeaked portionの形成が障害される可能性があると思われる。すなわち、先天性水頭症における胎生期の第3脳室（間脳胞）の拡張は脳梁の形成と発達に密接に関連しており、特に遅れて形成される部分である脳梁吻と脳梁膨大はその影響を受けやすいものと推測される（図5）。

#### E. 結論

先天性水頭症に伴う脳梁形成不全の発生機序について考察した。脳梁幹より尾側の先細りと膨大の欠損（posteriorly tapered corpus callosum）および脳梁吻の形成不全は、胎生期における第3脳室（間脳胞）内圧の上昇により二次的に形成された脳梁形態異常であると思われる。

#### F. 文献

- 1) Probst FP(1973) Congenital defect of the corpus callosum - morphology and encephalographic appearances. Acta Radiol[suppl] 331:1-52.
- 2) Brocklehurst G(1973) Diencephalic cysts. J Neurosurg 38: 47-51.
- 3) Swett HA, Nixon GW(1975) Agenesis of the corpus callosum with interhemispheric cyst. Radiology 114: 641-645.
- 4) Yokota A, Oota T, Matsukado Y (1984) Dorsal cyst malformations. Part I: Clinical study and critical review on the definition of holoprosencephaly. Child's Brain 11: 320-341.
- 5) Just M, Schwarz M, Ludwig B, et al (1990) Cerebral and spinal MR-findings in patients with postrepair myelomeningocele. Pediatr Radiol 20: 262-266.
- 6) Fletcher JM, Bohan TP, Brandt ME, et al (1992) Cerebral white matter and cognition in hydrocephalic children. Arch Neurol 49: 818-824.
- 7) Fletcher JM, McCaulery SR, Brandt ME, et al (1996) Regional brain tissue composition in children with hydrocephalus. Relationships with cognitive development. Arch Neurol 53: 549-557.
- 8) Jinkins JR (1991) Clinical manifestations of hydrocephalus caused by impingement of the corpus callosum on the falx: An MR study in 40 patients. AJNR Am J Neuroradiol 12: 331-340.
- 9) Xiong L, Rauch RA, Hagino N (1993) An cranial model of corpus callosum impingement as seen in patients with normal pressure hydrocephalus. Investigative Radiology 28: 46-50.
- 10) Numaguchi Y, Kristt DA, Joy C, et al (1993) Scalping deformity of the corpus callosum following ventricular shunting. AJNR Am J Neuroradiol 14: 355-362.
- 11) Gilbert JN, Jones KL, Porke LB, et al (1986) Central nervous system anomalies associated with meningocele, hydrocephalus, and the Arnold-Chiari malformation: Reappraisal of theories regarding the pathogenesis of posterior neural tube closure defects. Neurosurgery 18: 559-564.
- 12) Walpert SM, Anderson M, Scott RM, et al (1987) Chiari II malformation: MR imaging evaluation. AJNR Am J Neuroradiol 8: 783-792.
- 13) Hart MN, Malamud MCN, Ellis WG, et al (1972) The Dandy-Walker syndrome: A clinicopathological study based on 28 cases. Neurology 22: 771-780.
- 14) Kendall BE (1983) Dysgenesis of the corpus callosum. Neuroradiology 25: 239-256.
- 15) Barkovich AJ, Norman D (1988) Anomalies of the corpus callosum: Correlation with further anomalies of the brain. AJNR Am J Neuroradiol 9: 493-501.
- 16) Yokota A, Kajiwara H, Kohchi M, et al (1988) Parietal cephalocele: clinical importance of its atretic form and associated malformation. J Neurosurg 69: 545-551.
- 17) Loeser JD, Alvord EC Jr (1968) Agenesis of the corpus callosum. Brain 91: 553-570.
- 18) Rakic P, Yakovlev PI (1968) Development of the corpus callosum and cavum septi in man. J Comp Neurol 132: 45-72.
- 19) Utsunomiya H, Ogasawara T., Hayashi T, et al (1997) Dysgenesis of the corpus callosum and associated telencephalic anomalies: MRI. Neuroradiology 39: 302-310.
- 20) Pandya DN, Seltzer B (1986) The topography of commissural fibers. In Lepor, Pfito M, Jasper HH, eds. Two hemisphere- one brain: function of the corpus callosum. New York: Liss, pp 47-73.
- 21) Kier EL, Truwit CL (1997) The lamina rostralis:



modification of the concepts concerning the anatomy, embryology, and MR appearance of the rostrum of the corpus callosum. *AJNR Am J Neuroradiol* 18: 715-722.

- 22) Rubinstein D, Youngman V, Hise, JH, et al (1994) Partial development of the corpus callosum. *AJNR Am J Neuroradiol* 15: 869-875.
- 23) Yokota A, Oota T, Matsukado Y, et al (1984) Dorsal cyst malformations Part II: Galenic dysgenesis and its embryological considerations. *Childs Brain* 11: 403-417.
- 24) O'Rahilly R, Muller F (1986) The meninges in human development. *J Neuropathol Exp Neurol* 45: 588-608.
- 25) Barkovich AJ, Quint DJ (1993) Middle interhemispheric fusion: an unusual variant of holoprosencephaly. *AJNR Am J Neuroradiol* 14:431-440.
- 26) Kier EL, Truwit CL (1996) The normal and abnormal genus of the corpus callosum: An evolutionary, embryologic, anatomic, and MR analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 17: 1631-1641.

厚生労働科学研究費補助金「先天性水頭症」調査研究班  
分担研究報告書

## 臨床転帰からみた胎児水頭症の分娩・手術時期 —全国疫学調査結果から—

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>4</sup> 香川医科大学・母子科学講座 周産期学婦人科学<sup>5</sup>  
順天堂大学医学部・脳神経外科<sup>6</sup> 東京慈恵会医科大学・脳神経外科<sup>7</sup> 国立大阪病院・脳神経外科<sup>8</sup>

森竹 浩三<sup>1</sup> 上村 岳士<sup>1</sup> 宮崎 健史<sup>1</sup> 玉腰 暁子<sup>2</sup> 川村 孝<sup>3</sup>  
稲葉 裕<sup>4</sup> 秦 利之<sup>5</sup> 宮嶋 雅一<sup>6</sup> 大井 静雄<sup>7</sup> 山崎 麻美<sup>8</sup>

### 研究要旨

昨年度、第二次調査で個人票が返送された先天性水頭症例を対象に出生時期、手術材料が患児の臨床像や転機にどのように影響するかを検討しその結果を報告したが、今回はそれを踏まえて分娩時期と手術時期と転帰の関係について若干の考察を追加した。シャント合併症に関しては、術後経過期間が長いほど合併率が高まることから、術後3ヶ月以内のものに限って比較を行った。分娩時期に関しては1) 肺未熟群、2) 早期産群、そして3) 成熟産群の3群に、シャント実施時期により生後1週未満の超早期シャント群、1週-1ヶ月未満の早期シャント群、そして1ヶ月以上の晚期シャント群にそれぞれ分類し、臨床転帰を比較した。1) 肺未熟群では超早期シャント例はなく晚期シャント例が最も多く、死亡例、正常例ともなく、大部分が中等度-高度障害群に属した。2) 早期産群では超早期シャント群に正常例はなく6割以上が高度障害例に属し、早期、晚期の各シャント群の順に正常例が増加していた。3) 成熟産群では超早期シャント群で最も良好で、早期シャント群、晚期シャント群の順に不良となっていた。すなわち、肺未熟段階でのシャントの治療転帰は不良であり、未熟児では晚期手術ほど、成熟児では早期の手術ほど転帰良好なことを示唆した。以上の結果は、肺成熟以前の超早期出産による出生後手術は行うべきでなく、在胎期間を可及的に延長させ肺成熟段階に到ったシャント術が望ましいことを示唆している。シャントシステムに関しては、圧可変式システムの使用が新生児時期の水頭症病態、合併症などの観点より優れていると考えられた。

### A. 研究目的

先天性水頭症の多くは成因が不明であり、予後不良である。今後の診断や治療の指針とすべく、疫学調査を行っている。平成13年度、第二次調査で個人票が返送された422例を対象に出生時期、手術材料が患児の臨床像や転帰にどのように影響するかについて検討を行いその結果を報告した。今回はそれを踏まえて治療方法、シャントシステム、シャント合併症、そして分娩時期と手術時期と転帰の関係についてさらに考察を加えた。

### B. 研究方法

全国の小児科、脳神経外科、産婦人科6726施設から2440施設を抽出し、これらの施設を対象に平成11年1年間に受診（初診、再診含む）した出生前（胎生期）あるいは出生後1年以内に診断された先天性水頭症患者の診断時期を出生前と出生後に分けて調査した。昨年度は二次調査に回答のあった391例を対象に出生時期、手術材料が患児の臨床像や転機にどのように影響するかについて検討を行った。今回は胎児水頭症の治療管理指針を

検討するうえで特に重要と思われる治療方法、分娩時期、手術時期と転帰の関係について同じ症例を対象にさらに検討を加えた。

手術方法を比較検討し、シャント術に使用されたシャントバルブについても検討した。シャントバルブは圧可変式バルブ、低圧、中圧、高圧の各定圧式バルブの4種類に分類した。シャント術以外の水頭症に対する手術についても、その術式とシャント術の併用の有無について検討した。

出生時期と手術時期における転帰を比較するにあたって、出生時期に関しては出生時妊娠週数が32週未満のもの(肺未熟群)、32週から37週未満のもの(早期産群)、そして37週以上のもの(成熟産群)の3群に分けた。シャント実施時期に関しては1週以内の超早期シャント群、1週-1ヶ月までの早期シャント群、そして1ヶ月以上の晩期シャント群に分類し比較した。臨床転帰に関しては正常群、軽度障害群、中等度障害群、高度障害群、そして死亡群の5群にわけた。

シャント合併症に関しては、術後経過期間が長いほど合併率が高まることから、術後3ヶ月以内のものに限定しての比較を行った。

C. 研究結果

1. 治療方法

水頭症に対して外科的処置を行ったのは328例(83.9%)で、その内シャント術を行ったものは、321例(82.1%)であった。その内訳は不明の2例を除き脳室腹腔(VP)シャントが309例(96.3%)、そして嚢胞腹腔(CP)シャント、脳室心房(VP)シャントがそれぞれ5例(1.6%)ずつであった。VAシャントは全例VPシャント術後に合併症を生じたため再手術として行われたものである。

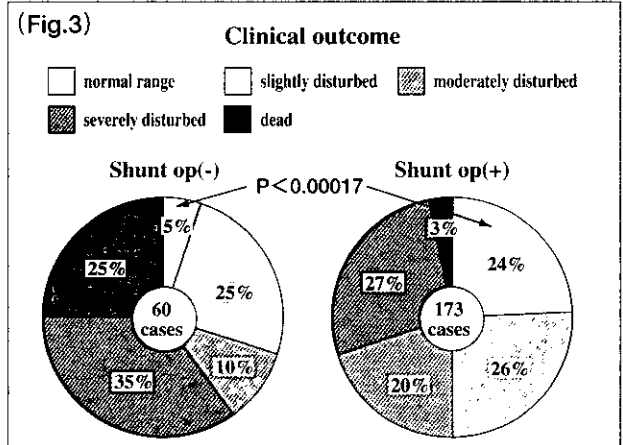
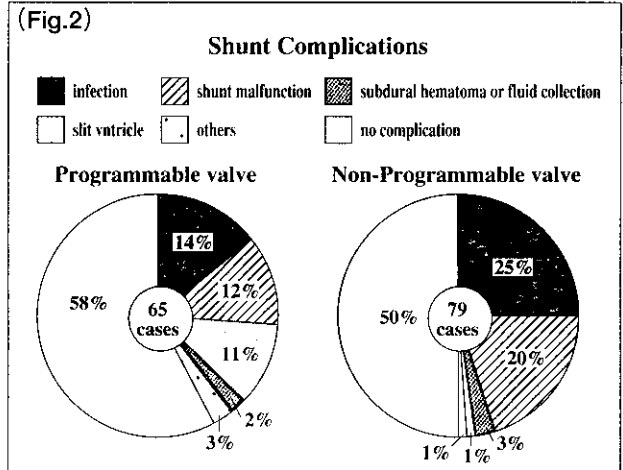
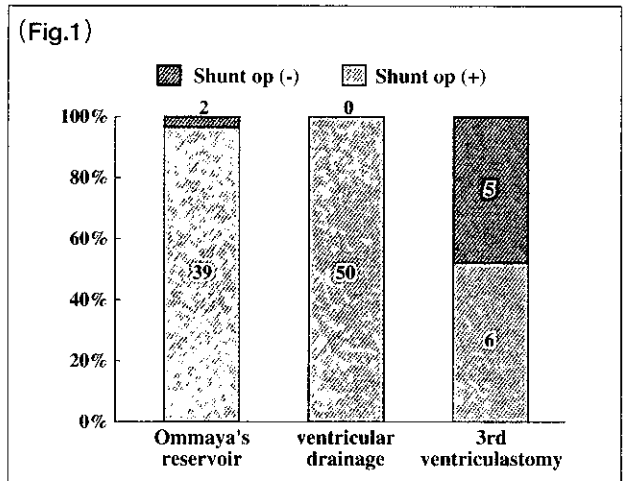
シャント術に使用されたバルブの種類については不明の52例を除き269例(68.8%)で検討した。圧可変式バルブは95例(35.3%)、低圧バルブは124例(46.1%)、中圧バルブは46例(17.1%)、高圧バルブは4例(1.5%)であった。

シャント術以外の手術については102例で行われていた。その内訳をFig.1に示す。Ommaya reservoirが41例(40.2%)、脳室ドレナージが50例(49.0%)、第三脳室開窓術が11例(10.8%)であった。そのうちシャント術へ移行した症例はOmmaya reservoir 39例(95.1%)、脳室ドレナージ50例(100%)、第三脳室開窓術6例(54.5%)

であった。Ommaya reservoir、脳室ドレナージはほぼ全例シャント術が必要であった。Ommaya reservoirのシャントを行っていない2例は予後良好であり脳室拡大も軽度であった。

2. シャントバルブの種類と合併症

対象とした症例は初診患者のみとした。シャントバルブは圧可変式バルブ群と定圧式バルブ群の2つに大別した。シャント手術の合併症としては感染、シャント機



能不全、硬膜下血(水)腫、slit ventricle、その他、の5つに分類した。Fig.2に圧可変式バルブ群と定圧式バルブ群それぞれの合併症の頻度を示した。

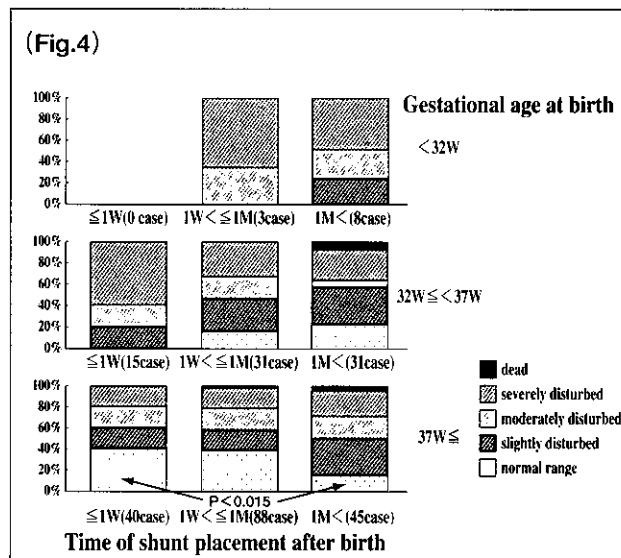
圧可変式バルブと定圧式バルブはそれぞれ65例、79例であった。シャント合併症を認めたのは圧可変式バルブでは27例(41.5%)、定圧式バルブでは40例(50.6%)であった。圧可変式バルブで合併症はそれぞれ感染 9例(13.8%)、シャント機能不全 8例(12.3%)、硬膜下血(水)腫 7例(10.8%)、slit ventricle 1例(1.5%)、その他 2例(3.1%)であった。定圧式バルブで合併症発生は感染20例(25.3%)、シャント機能不全16例(20.3%)、硬膜下血(水)腫 2例(2.5%)、slit ventricle 1例(1.3%)、その他 1例(1.3%)であった。圧可変式バルブは定圧式バルブと比較し明らかに合併症発生の割合が低かった。

### 3. シャント術の有無と転帰の比較 (Fig.3)

シャント術を行った群、行わなかった群に分けそれぞれの転帰を比較した。転帰について有用な回答があったのは391例中233例(59.6%)であった。シャント術を行ったものは321例で、そのうち有用な回答は173例(53.9%)であった。シャント術を行っていないものは63例で、そのうち有用な回答は60例(95.2%)であった。転帰はシャント術を行った方が明らかに良好であった。

### 4. 出生時期と手術時期における転帰の比較 (Fig.4)

シャント術を行った症例中、出生時期およびシャント時期について有用な回答があったのは284例(72.6%)であった。そのうち転帰について有用な回答があったのは261例(66.8%)であった。



出生時期に関しては出生時妊娠週数が肺未熟群は11例(4.1%)、早期産群は77例(29.4%)、そして成熟産群は173例(66.0%)で成熟産が最も多く、肺未熟産児は少数例であった。シャント実施時期に関しては超早期シャント群が55例(21.1%)、早期シャント群が122例(46.7%)、そして晚期シャント群が84例(32.2%)であった。

肺未熟群では超早期のシャントは行われておらず晚期シャント例が最も多かった。転帰に関しては死亡例はなかったが、正常例もなく殆どが中等度-高度障害群に属し、晚期シャント群の一部に軽度障害例が含まれていたに過ぎなかった。早期産群の転帰に関しては超早期シャント群では正常例はなく6割以上の例が高度障害例で、早期シャント群、晚期シャント群の順に正常例が増加し、正常例と軽度異常例の両者をあわせたものの割合もこの順に増加していた。死亡例は晚期群の約5%のみであった。最後に成熟産群では超早期シャント群で最も良好で正常が約40%、正常-軽度障害あわせたものが約60%であった。転帰は超早期シャント群、早期シャント群、晚期シャント群の順に不良な傾向が見られた。以上の結果は、妊娠32週未満の肺成熟を待たずに出生した水頭症に対して行われたシャント手術の治療転帰は不良であること、そして未熟児では晚期手術ほど、成熟児では早期の手術ほど転帰良好なことを示している。

## D. 考察

水頭症に対する治療としては通常の成人例同様、全体の80%の患者でシャントが選択されていた。そのほぼ全例でVPシャントが行われていた。シャント術以外の治療法としては脳室ドレナージの頻度が高かったが、これら全例でシャント術に移行しており、脳室ドレナージはシャント術を行うまでの一時的な治療として行われていると考えられた。第三脳室開窓術施行例も少数ながら認められたが約半数がシャント術に移行しており、これは成人例とほぼ同様な傾向を示した。

使用されたシャントバルブの種類については、低圧バルブ、圧可変式バルブが多くその中でも初回手術の第一選択は低圧バルブとする傾向にあった。使用されたシャントバルブとシャント合併症については、初診症例のみを検討対象とすると、圧可変式バルブ群の方が定圧式バルブ群に較べ明らかに合併症の割合は低かった。出生後、新生児では頭皮頭蓋のコンプライアンスが急速に低下し適正バルブ圧もそれに伴って高圧化すること、また圧可

変式バルブ装置が小型化されていること、そしてこの圧可変式バルブを使用した群では合併症も少ないこと、などを考慮すると初回手術で圧可変システムを選択されてしかるべきとも考えられる。シャント術の施行の有無での転帰の比較では、シャント術を施行した症例で良好な転帰を示した。

出生時期に関しては出生時妊娠週数が肺未熟群は11例、早期産群は77例、そして成熟産群は173例と大多数は成熟産で出生しており、肺未熟の段階で出生した例は少数に過ぎなかった。周産期管理の進歩やサーフェクタントの開発などにより極未熟児の出生が可能となっているが、水頭症を含め胎児期に奇形性病変を有する症例に対しては、やはりできるだけ在胎期間を延長し、出生後のシャントなどの治療に耐えうる時期まで成熟を計るべきであろう。

シャント実施時期に関しては生後1週以内の超早期シャント群が21.1%、1週－1ヶ月以内の早期シャント群が46.7%、そして1ヶ月以降の晚期シャント群が約32.2%と、前2者を合わせた早期シャント例が67.8%と大多数を占めていた。これを出生時期との関係で見ると、肺未熟群では超早期シャント例はなく晚期シャント例が最も多かった。転帰に関しては死亡例は無かったが、正常例もなく殆どが中等度－高度障害群に属し、晚期シャント群の一部に軽度障害例が含まれていたに過ぎなかった。早期産群の転帰に関しては超早期シャント群では正常例はなく6割以上の例が高度障害例で、早期シャント群、晚期シャント群の順に正常例が増加し、正常例と軽度異常例の両者をあわせたものの割合もこの順に増加していた。死亡例は晚期群の約5%のみであった。最後に成熟産群では超早期シャント群で最も良好で正常が約40%、正常－軽度障害あわせたものが約60%であった。転帰は超早期シャント群、早期シャント群、晚期シャント群の順に不良な傾向が見られた。

以上の結果は、妊娠32週未満の肺成熟を待たずに出生した症例に対して行われたシャント手術の治療転帰は不良であること、そして未熟児では晚期手術ほど、成熟児では早期の手術ほど転帰良好なことを示している。

しかし今回のアンケート調査では手術適応についての詳細な情報は得られていない。水頭症の程度が軽度で治療を要しなかった、また逆に、余りにも水頭症の程度が高度、重篤な他の中枢神経や中枢神経以外の奇形や疾患を伴っていたため治療予後が極めて不良と判断された

り、全身状態が不良で手術リスクが高いと考えられた例も当然含まれていると考えられる。手術適応や手術時期を検討する場合はこのような点も検討に含める必要がある。水頭症の診断時期と合わせて早期診断されている症例が37週以前に分娩された場合、必ずしも早期に手術が施行されていなかった。この時期に出生した症例は未熟児などの全身的な要因で早期の手術が不可能であったことが主な理由と推測される。また37週以前に分娩された場合、早期に手術することが良好な転帰を示すことはなかった。37週以降に出生した症例では、早期に手術を施行することで良好な転帰が得られていた。そのほか、早期に手術されていない理由として施設間の方針の違いや家族へのインフォームド・コンセントに時間を要したことなども関与していると考えられた。

しかし今回の結果からは肺成熟以前の超早期出産による出生後手術は行うべきでなく在胎期間を可及的に延長させて肺成熟を待ってのシャント術が望ましいと考えられた。高度の水頭症のため妊娠の維持が困難な例では超音波ガイドや神経内視鏡<sup>3)</sup>などの手術支援技術を駆使し安全性を高めた上での脳室穿刺などの胎内手術<sup>4)</sup>も今後検討されてよいと考える。未熟児水頭症では出生なるべく遅い時期の、できれば1ヶ月以上経過したのちの手術が薦められる。一方、成熟児では早期の、できれば出生後1週以内の手術が、それぞれ推奨される。

#### D. 結論

肺未熟段階でのシャントの治療転帰は不良であり、未熟児では晚期手術ほど、成熟児では早期の手術ほど転帰良好なことを示唆した。以上の結果は、肺成熟以前の超早期出産による出生後手術は行うべきでなく、在胎期間を可及的に延長させ肺成熟段階に達してからのシャント術が望ましいことを示唆している。シャントシステムに関しては、圧可変式バルブの使用が新生児時期の水頭症病態、合併症などの観点より優れていると考えられた。

#### F. 文献

- 1) 中山登志子、玉腰暁子、川村 孝、他：先天性水頭症全国疫学調査成績、厚生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班平成12年度研究報告書 83-86, 2001.
- 2) 上村岳士、森竹浩三、中山登志子、他：先天性水頭症全国疫学調査－出生時期と手術時期による臨床像の比

較一。厚生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班平成13年度研究報告書 38-43, 2002.

- 3) Cipri S. Gambardella G: Neuroendoscopic approach to complex hydrocephalus. Personal experience and preliminary report. J Neurosurg Sci 45 (2):92-96, 2001.
- 4) Sutton LN, Adzick NS, Bilaniuk LT, Johnson MP: Improvement in hindbrain herniation demonstrated by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for myelomeningocele. JAMA 282 (19):1826-1831, 1999.

厚生労働科学研究費補助金「先天性水頭症」調査研究班  
分担研究報告書

## 胎児水頭症疫学調査研究15年の軌跡

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>4</sup> 香川医科大学・母子科学講座 周産期学婦人科学<sup>5</sup>  
東京慈恵会医科大学・脳神経外科<sup>6</sup> 国立大阪病院・脳神経外科<sup>7</sup>

森竹 浩三<sup>1</sup> 上村 岳士<sup>1</sup> 宮寄 健史<sup>1</sup> 玉腰 暁子<sup>2</sup> 川村 孝<sup>3</sup>  
稲葉 裕<sup>4</sup> 秦 利之<sup>5</sup> 大井 静雄<sup>6</sup> 山崎 麻美<sup>7</sup>

### 研究要旨

本研究班（山崎班）では一般に受け入れられる先天性水頭症の診療指針の作成を最重要課題とし、その根拠となる情報や資料収集、そして様々な角度からの研究が進められている。その中核となるのが初年度（平成11年度）より開始された胎児水頭症を含む先天性水頭症の実態に関する全国レベルの疫学調査で、すでにその結果の一部は第一期の報告書にまとめられている。山崎班第二期の1年目を終えた段階で、これまで菊池、森、そして山崎の各難治性水頭症研究班を通して過去15年の間に行われたいくつかの疫学調査を振り返ると共に、これまでの疫学調査のデータを再度見直し、共通部分は経年的な推移の解析に、それ以外のはそれぞれの観点から改めて検討し直し、我が国の現状にあった、産科医をはじめ診療現場に少しでも受け入れてもらえる指針を完成させたい。今回、班構成員に出生前、周産期の診療は勿論、医の倫理、そして患者・家族支援を専門とされる研究者の参加を得ており、より広いコンセンサスが得られるものと期待される。今回はまずその第一歩として、過去約15年の間に本研究班で行ってきた胎児水頭症の疫学調査の足跡を辿ってみた。

### A. 研究目的

山崎班第二期の1年目を終えた段階で、これまで菊池、森、そして山崎の各難治性水頭症研究班を通して過去15年の間に行われたいくつかの疫学調査を振り返ると共に、これまでの疫学調査のデータを再度見直し、共通部分は経年的な推移の解析に、それ以外のはそれぞれの観点から改めて検討し直す。そして、その結果を基にすでに本研究班で提案した診療指針を我が国の現状にあった、そして産科医をはじめ診療現場に少しでも受け入れてもらえる指針を完成させたい。まずその第一歩として、過去約15年の間に本研究班で行ってきた胎児水頭症の疫学調査の足跡を辿ってみる。

### B. 研究方法

#### 1. 胎児水頭症診断基準

胎児水頭症の診断基準に関しては異論もあったが、様々な議論を経て最終的に次の様に設けられ、いずれの調査でも大筋はこの形のものが用いられた。

すなわち下記の必須項目を満たし、かつ除外項目に該当しない症例を胎児水頭症と診断する。

##### 1) 必須項目

胎児超音波検査で脳室の拡大を認める。脳室拡大の指標には側脳室幅／大脳半球幅(LVW/HW)比を用い、この値が正常域上限を超えるものを“脳室拡大あり”とする。

## 2) 除外項目

脳萎縮による脳室拡大

## 3) 補足項目

- (1) LVWは正中エコーの中心から正中線に平行して側脳室の外側壁までの最大距離。HWはLVWと同じ断面での正中エコーから頭蓋骨内板までの距離。LVW/HWの正常上限は胎生15週で0.7、20週で0.5、40週で0.35となる。
- (2) 妊娠後期における除外項目の判定にさいしては、水頭症例では児頭大横径（biparietal diameter：BPD）が正常域より低値のことは少ない点を参考とする。
- (3) 初期絨毛検査（染色体・DNA）、羊水検査（ $\alpha$ -fetoprotein測定、染色体分析絨毛細胞DNA分析）は日本産科婦人科学会実施基準に基づき、母親・家族のインフォームド・コンセントを得て行う。

## [解説]

i. 診断は患者（母親）を入院させ、画像所見を詳細に検討し、羊水の検査の結果、また既往歴、家族歴なども参考にして行う。

ii. 通常、胎児水頭症の診断は脳室の拡大所見から診断する。児頭大横径（BPD biparietal diameter）は胎児水頭症例でも拡大は見られないことが多く、正常下限を下回る例も見られることから診断基準としては採用せず妊娠後期例に限り参考とするに止める。

iii. 脳室拡大があつてBPDが正常平均値以下のものとしては脳低形成、脳萎縮などが考えられ、またBPDが正常平均値以上であっても脳室拡大が正常平均値以下のものとしては外水頭症、脳浮腫、脳腫瘍、巨大脳症などが挙げられるが、実際の診療において在胎20週前後およびそれ以前の段階でこれらを診断するのは多くの場合容易でない。従つて、これら水頭症以外の病態が明らかとなった場合のみ胎児水頭症の診断から除外する。

iv. 羊水検査は胎児異常が疑われた場合にのみ行う。Chiari奇形や神経管閉鎖不全の例では、羊水中の $\alpha$ -fetoprotein (AFP)が正常 (0-10.5  $\mu$ g/ml:平均3.1  $\mu$ g/ml)の10~20倍 (10-200  $\mu$ g/ml)と高値を示すが、このような高値となるのは妊娠25-35週で、この検査はそれ以降に実施する。DNA指紋法による絨毛細胞分析は、先天異常を起こす遺伝子があると、それに特徴的な遺伝子断片パターンを示すことを利用診断に応用される。ただし、

この検査を行うにあたっては倫理上の問題を含んでいるので、日本産科学会の定めた実施基準に沿って行う。すなわち、(i)夫婦いずれかが先天異常の因子を持つ、(ii)高年齢出産である、(iii)これまでに先天異常児を生んだ経験がある、の3つの場合に限って行う。さらに実施に当たっては家族のインフォームド・コンセントを得るのは勿論である。そして得られた結果は患児の診断のみならず、遺伝相談など、将来の家族計画をたてるさいの参考資料になるよう配慮する。

v. X線CTとMRIによる胎児水頭症診断の報告も多いが、これらの検査に関しては、いずれも発達過程にある未熟な胎児の脳や眼球への催奇形性や侵襲性が報告されていること、また実時間で画像の得られる超音波法に比べ撮像時間が長く体動によるアーチファクトが生じ易いことから診断基準には含めなかった。しかしながら、最近、短時間で撮像出来るMRI法が開発され、詳細な情報を得るためルーチンに実施される傾向にあることから、指針作成にあたっての診断基準にはMRI所見も採用する必要があると考えられる。

## 2. 疫学調査の基本方針

難病の疫学調査研究班と共同で実施した調査は一次調査（有病率調査）と2次調査（個人調査）の2段階に分け、いずれも郵送法でアンケート用紙（調査票）を用いて行った。

調査対象は原則として胎児期に診断された水頭症患者（調査により生後1年以内診断例含む）で、一年間あるいは複数年間に産科婦人科、周産期科、小児科および脳神経外科を受診した症例で新患、再来を含めた。患者の抽出に必要な胎児期水頭症の診断基準に関しては当初採用されたものとはほぼ同一の基準を使用した。一次調査は難病の疫学調査班で定められた様式に従い行われ、二次調査は一次調査で患者有りのところに対し二次（個人）調査票を発送した。二次調査票は、両研究班の双方のニーズ、また産科医を含む関連診療科の医師の十分な検討を経て作成した。日常業務で多忙な回答者の立場を考慮し、調査票は見開き1ページに収まるものとするなど、できるだけ簡潔なものとした。

## 3. 初回疫学調査にあたっての準備作業

最初に行った近畿地区疫学調査にあたっては、昭和63年の近畿産科婦人科学会周産期研究部会世話人会に疫学調



査協力を依頼して了承を得た。ついで、同研究部会委員全員に調査の趣旨説明書と第一次および第二次調査票試案を発送し意見を求め、そのアドバイス、コメント等を参考に調査方針、調査票の様式等を最終決定した。

本研究班の疫学部門（幹事：渡辺一功）の先天性水頭症全国疫学調査との混同を避けるため、調査票送付先には調査母体についての説明を行った。一次調査票の発送時期も全国調査とはずらした。調査票は近畿産婦人科学会会員の所属する病院施設およびその他の近畿地区の主要病院産科施設に発送した。

島根地区でも疫学調査をほぼ同様のプロセスをへて行った。

#### 4. 胎児水頭症全国疫学調査

全国疫学調査に関しては難病の疫学調査班が一次調査を行い、二次調査は難治性水頭症調査班の臨床系担当者が行った。全国調査は菊池班では200床以上の病院を対象として行ったが、森班、山崎班においては次の層化無作為抽出法で行った。調査対象施設を以下の4条件を満たすよう設定。(1) 全病院を対象、(2) 抽出率を全体で約20%、(3) 抽出は層化無作為抽出とした（層は大学附属病院、500床以上、400～499床、300～399床、200～299床、100～199床、99床以下の一般病院、とくに患者の集中すると考えられる特別な病院、の8つ。各層の抽出率は、100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%、100%）、4) 調査対象診療科は先天性水頭症患者の主な受療診療科である小児科、産婦人科、脳神経外科。

### C. 研究結果

これまでの胎児水頭症関連の疫学調査のデザインおよび一次調査（有病率調査）の概要を表1にまとめた。表にはそれぞれの調査の調査年、班長と調査代表者、調査対象期間、難病疫学班との共同の有無、調査対象範囲（診療科・地域）、調査票送付施設数、有効回答施設数、有効調査票回収率（%）などを示している。最下段には胎児水頭症の年間推定発生数と出生1000人当たりの推定発生率を各調査の結果ごとに示した。

### D. 考察

約15年前、当時、超音波診断法の進歩により胎児の中脳神経の先天奇形が出生前に診断されるようになったことから、臨床の現場ではその診療を巡って新たな問題が

生まれてきた。当時、厚生省特定疾患調査研究班として新たに組織された難治性水頭症調査研究班（班長：菊池晴彦）では、水頭症は中枢神経奇形のなかで代表的な疾患であること、そして胎児水頭症は難治性水頭症の中でも最も重要な位置を占めることから、その管理と治療の問題を検討課題の一つとして取り上げ、その指針作りを目指してきた。指針作りを開始するにあたっては、まず我が国の胎児水頭症診療の実態を捉え把握するとともに、関連診療科の知識や考え方の違いを把握することや倫理面からの検討も必要と考えた。そこでまず胎児水頭症の診療実態を探る目的で疫学調査を開始した。

以来、今日に至るまで本研究班単独で、あるいは厚生（労働）省特定疾患難病の疫学調査研究班の協力のもと、近畿地区、島根地区、そして全国レベルのアンケート形式による疫学調査を行った。この間、これらの調査結果を参考にしながら胎児水頭症の管理と治療に関する指針作りをすすめてきた。しかし、その後、これまでに報告してきた試案は必ずしも産科医を始め診療現場で十分受け入れられているとは言い難いことが明らかになった。この点はこれまでも指摘され、改善策が検討されたが、解決を見ぬまま今日に至っている。このことに関し当初より疫学調査に携わってきたものとして内心忸怩たるものがあつた。

そこで、これまでに得られた疫学調査を振り返り、これまでの成果を今一度洗い直し、場合によってはデータを再度分析し少しでも指針の作成に役立たせることを目標とした。今回、胎児水頭症の年間推定発生数と出生

〔表1〕

難治性水頭症調査研究における胎児水頭症関連疫学調査の概要

調査実施年	1988	1988	1990	1993	2000	
班長（調査代表者）	菊池晴彦 （森竹）	菊池晴彦 （玉腰・渡辺）	菊池晴彦 （森竹）	森 惟明 （玉腰・渡辺）	山崎麻美 （森竹）	
調査対象年	1985-1987 （3年間）	1987 （1年間）	1985-1989 （5年間）	1992.4-1993.3 （1992年度）	1999 （1年間）	
難病の疫学班と共同	単独	共同	単独	共同	共同	
対象範囲	診療科	産科のみ <small>（産科・小児科・脳神経外科）</small>	産科のみ	関連複数科 <small>（産科・小児科・脳神経外科）</small>	関連複数科 <small>（産科・小児科・脳神経外科）</small>	
	地域	近畿	全国	島根	全国	全国
	水頭症診断時期	胎児期	胎児期 （生後1年以内）	胎児期	胎児期 （生後1年以内）	
調査票送付施設数	179	3144 <small>（200床以上病院）</small>	15	2340	2440	
有効回答施設数	125	2163	12	1794	1861	
有効回収率（%）	69.8	68.8	80.0	76.7	76.3	
胎児水頭症	全国年間推定 受診患者数 （95%信頼区間）	—	1200	—	900（700-1100）	770（720-820）
	年間発生率 （出生1000あたり 患者数）	0.28	0.38	0.53	0.21	0.39

1000人当たりの推定発生率を追ってみた。調査間で調査方法のデザインを多少異にしていることから、必ずしもこの数字のまま比較することは妥当ではないかもしれないが、実際の胎児水頭症の診療におけるインフォームド・コンセント等に役立てて頂けるものと考える。

今回も班構成員に産科、小児科、脳神経外科など関連分野から新たな参加も得ており、これらの人々の積極的なアドバイスを受けながらデータ解析、そして指針づくりを進めて行きたい。疫学研究においても個人情報守秘義務、インフォームド・コンセントが厳しく求められる時代になっている点も考慮し、これまでの貴重なデータを最大限活用することに努め、目標とする現場で役立ち、胎児水頭症患者およびその家族のQOL向上に少しでも貢献できる診療指針を完成させたい。

#### D. 結論

15年間の胎児水頭症関連の疫学調査の概略を、調査の基本方針、調査の経緯についてまとめた。今回は一連の疫学調査を通じての胎児水頭症の発生頻度の経年的変化を示した。今後さらにこれらの調査結果の総括的な解析を行い、胎児水頭症の診断・治療・管理のための指針づくりを目指したい。

#### F. 文献

- 1) 森竹浩三, 菊池晴彦, 佐川典正, 他: 胎児性水頭症の管理と治療 第1報 自験例の分析。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 菊池晴彦)昭和62年度研究報告書 1988, 47-48.
- 2) 森竹浩三, 菊池晴彦, 山村邦夫, 他: 胎児水頭症の管理と治療 第2報 近畿地区産科医対象の第一次疫学調査。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 菊池晴彦)昭和63年度研究報告書 1989, 101-104.
- 3) 森竹浩三, 菊池晴彦, 山村邦夫, 他: 胎児水頭症の管理と治療 第3報 近畿地区産科医対象の疫学第二次調査。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 菊池晴彦)昭和63年度研究報告書 1989, 105-109.
- 4) 渡辺一功, 玉腰暁子, 佐々木隆一郎, 他: 先天性水頭症全国疫学調査。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 菊池晴彦)昭和63年度研究報告書 1989, 110-114.
- 5) 渡辺一功, 中島佐智恵, 根来民子, 他: 先天性水頭症全国疫学調査。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 菊池晴彦)平成元年度研究報告書 1990, 73-79.
- 6) 森竹浩三, 菊池晴彦, 山村邦夫, 他: 胎児水頭症の管理と治療 第4報 近畿地区疫学第三次調査ならびに総括。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 菊池晴彦)平成元年度研究報告書 1990, 91-98.
- 7) 渡辺一功, 早川文雄, 根来民子, 他: 新生児期水頭症の管理。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 菊池晴彦)平成元年度研究報告書 1990, 99-106.
- 8) 渡辺一功, 根来民子, 早川文雄, 他: 全国疫学調査における近年の水頭症の傾向、および早期産児出血後水頭症に関する臨床的研究。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 菊池晴彦)平成2年度研究報告書 1991, 53-60.
- 9) 森竹浩三, 菊池晴彦, 山村邦夫, 他: 胎児水頭症例のBPD・頭囲と転帰 近畿地区疫学調査より。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 菊池晴彦)平成2年度研究報告書 1990, 99-106.
- 10) Moritake K, Takaya M, Kikuchi H, et al.: Epidemiological survey of the management of fetal hydrocephalus in the Kansai District of Japan, in Matsumoto S, Tamaki N(eds): Hydrocephalus-Pathogenesis and Treatment, Tokyo: Springer-Verlag, 1991, pp526-532.
- 11) Tamakoshi A, Sasaki R, Hamajima K, et al.: A nationwide survey of congenital hydrocephalus in Japan. Estimated prevalence and incidence. Eur J Publ Health 1:86-89, 1991.
- 12) 渡辺一功, 根来民子, 中島佐智恵: 先天性水頭症全国疫学調査報告 診断基準に基づいた難治性水頭症の疫学臨床的検討。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 菊池晴彦)平成3年度研究報告書 1992, 79-84.
- 13) 森竹浩三, 高家幹夫, 加川隆登, 他: 胎児水頭症の管理と治療 第7報 鳥根地区疫学調査結果と最終総括。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 菊池晴彦)平成3年度研究報告書 1992, 93-97.
- 14) 大井静雄, 松本 悟: 胎児水頭症の治療指針に関する国際共同調査 (Part-2) 水頭症・中枢神経系奇形の各型における胎内出生前診断時期からみた治療法選択。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 菊池晴彦)平成3年度研究報告書 1992, 135-143.
- 15) 森竹浩三, 高家幹夫, 加川隆登, 他: 胎児期水頭症。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 森 惟明) 公開シンポジウムProceeding, 1993, 23-28.
- 16) 森竹浩三, 大井静雄, 中野仁雄, 他: 胎児水頭症の診

断基準作成に向けて。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 森 惟明)平成4年度研究報告書(補遺) 1993, 1-5.

- 17) 玉腰暁子, 大野良之, 川村 孝, 他: 1993年度実施の全国疫学調査について。厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成5年度研究業績集 1994, 21-23.
- 18) 森竹浩三, 高村睦代, 大井静雄, 他: 胎児期水頭症の全国疫学調査最終案。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 森 惟明)平成5年度研究報告書 1994, 125-130.
- 19) 玉腰暁子, 大野良之, 川村 孝, 他: 厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 森 惟明)平成5年度研究報告書 1994, 143-147.
- 20) 玉腰暁子, 大野良之, 川村 孝, 他: 胎児期水頭症の受療患者数の推計。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 森 惟明)シンポジウムProceeding, 1994, 7-9.
- 21) 高村睦代, 森竹浩三, 加川隆登, 他: 胎児期水頭症の全国疫学調査 第3報 二次調査 -産科的事項-。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 森 惟明)平成6年度研究報告書 1995, 14-17.
- 22) 高村睦代, 森竹浩三, 加川隆登, 他: 胎児期水頭症の全国疫学調査 第4報 二次調査 -治療方法-。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 森 惟明)平成6年度研究報告書 1995, 18-21.
- 23) 森竹浩三, 高村睦代, 永井秀政, 他: 胎児期水頭症の全国疫学調査 第5報 二次調査 -転帰ならびに総括-。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 森 惟明)平成6年度研究報告書 1995, 22-25.
- 24) 渡辺一功, 根来民子: 小児水頭症臨床疫学調査 -予後および難治要因-。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 森 惟明)平成6年度研究報告書 1995, 27-31.
- 25) 森竹浩三, 加川隆登, 高村睦代: 胎児期水頭症の全国疫学調査 第6報 -三次調査ならびに総括-。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 森 惟明)平成7年度研究報告書 1996, 86-91.
- 26) Moritake K, Kagawa T, Takamura M, et al.: A nationwide survey on postnatal outcome and prognosis of fetal hydrocephalus in Japan, Proc. of 11th International Congress of Neurological Surgery, Bologna: Monduzzi Editore, 1997, pp2215-2220.
- 27) 森竹浩三, 玉腰暁子, 秦 利之, 他: 先天性水頭症の全国疫学調査。厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班平成11年度研究報告書 2000, 77-81.
- 28) 中山登志子, 玉腰暁子, 川村 孝, 他: 先天性水頭症全国疫学調査成績。厚生科学研究特定疾患の疫学に関する研究班平成12年度研究業績集 2001, 83-86.
- 29) 上村岳士, 森竹浩三, 中山登志子, 他: 先天性水頭症全国疫学調査-出生時期と手術時期による臨床像の比較-。厚生科学研究特定疾患難治性水頭症調査研究班平成13年度研究報告書 2002, 38-43.

## Msiファミリー蛋白質の機能解析と先天性水頭症の 発症機序に関する研究

慶應義塾大学医学部生理学教室

岡野 栄之

### 研究要旨

Musashi (Msi) ファミリー蛋白質は、哺乳類の神経幹細胞に強い発現のみられるRNA結合蛋白質として同定されてきた。この*msi1*遺伝子を欠失したマウスを作成し解析を行ったところ、先天性水頭症を発症し、生後間もなく死亡することが明らかとなった。また、Msi1と類似した構造を持つMsi2の解析により、Msiファミリー蛋白質の協調的な働きが明らかとなり、*msi1*および*msi2*遺伝子の二重欠損マウスは、より高率に、またより早期から先天性水頭症の原因となるポリープ様構造物が出現することが明らかになった。本研究は、Msiファミリー蛋白質の*in vivo*における機能を解明することにより、先天性水頭症の発症機序を分子生物学的に明らかにし、有効な治療法の確立を目指している。

### A. 研究目的

Msiファミリー蛋白質の神経幹細胞における機能を分子生物学的に解析することによって、*msi1*遺伝子欠損マウスにおける先天性水頭症の発症メカニズムを明らかにし、水頭症の新しい治療法の開発に寄与することを目的としている。

### B. 研究方法

先天性水頭症を発症する*msi1*遺伝子欠損マウスの病態を詳細に解析するために、発症各段階での組織切片を作成して免疫組織化学法および電子顕微鏡法によって形態学的な異常を検索した。また、分子生物学的手法を用いた解析、培養系での解析によって機能的な側面からの分析も行った。またMsi1と類似した構造を持つMsi2の機能を解明するために、*msi2*遺伝子欠損マウスを作成し、同様の手法を用いて解析を行った。更に*msi1*および*msi2*遺伝子の二重欠損マウスを作成し、その表現型の解析を行っている。

### C. 研究結果

- (1) *msi1*遺伝子欠損マウスの詳細な組織学的解析により、生後数ヶ月で死亡する先天性水頭症は、中脳水道周囲に局在する神経幹細胞・前駆細胞の分化・増殖の制御異常によって引き起こされる閉塞性水頭症であることが明らかとなった。
- (2) RNA結合蛋白質であるMsi1は、その標的であるmNumbのmRNAの3'非翻訳領域に結合し、その発現を転写後レベルで調節していることが明らかになった。
- (3) 胎児期のマウス線条体から採取した神経幹細胞は、EGF・bFGF存在下で培養すると分裂をくり返して細胞塊(Neurosphere)を形成する。*msi1*遺伝子欠損マウスにおいてはこのNeuroshpere形成能に異常は認められないが、*msi1*遺伝子欠損マウスに対して*msi2*の発現を阻害するアンチセンスオリゴを導入したところ、Neurosphere形成能が低下した。(以上はProc Natl Acad Sci USA 2002 Nov 12;99(23):15194にて発表)
- (4) *msi2*遺伝子欠損マウスは、野生型と同程度の寿命を