

## 胎児期水頭症ガイドライン作成にむけて（脳腫瘍）

東北大学大学院医学系研究科 神経外科学

白根 礼造 日下 康子

### 研究要旨

先天性水頭症の原因の一つとして脳腫瘍の存在が上げられている。しかし先天性脳腫瘍自体が稀な疾患であり、その実態は明らかではない。本研究班において先天性水頭症の診断と治療指針の作成を行うにあたり、共同調査を行って本邦での実態を把握し、文献検索を行い先天性脳腫瘍に合併する水頭症治療の問題点の抽出した。報告症例数は少ないもののglioblastomaなどの悪性腫瘍では胎生早期に腫瘍が著しく増大しており、原疾患自体の治療が困難な場合が多かった。また胎生期には超音波診断も困難であった。髄芽腫などの悪性腫瘍ではシャントが必要になる場合が多いが腫瘍細胞の中樞神経外への播種を招く可能性が懸念された。また脳腫瘍症例では髄液循環の管理が容易ではなくシャント感染やシャント閉塞、腹水の貯留を認める場合が多かった。文献検索の結果は研究班の協同調査結果と同様のものではなかった。

### A. 研究目的

先天性水頭症の原因の一つとして脳腫瘍の存在が上げられている。しかし先天性脳腫瘍自体が稀な疾患であり、その実態は明らかではない。本研究班において先天性水頭症の診断と治療指針の作成を行うにあたり、共同調査を行って本邦での実態を把握し更に広く文献検索を行い先天性脳腫瘍に合併する水頭症治療の問題点を抽出した。

### B. 研究結果

今回の調査で先天性水頭症の原因となった脳腫瘍症例は女児9例男児10例の計19例であった。発生部位は脳室に関連したものが6例、大脳4例、小脳2例、不明7例である。腫瘍の組織像はteratoma 4例、hamartoma 2例、angiosarcoma 1例、PNET 2例、medulloblastoma 1例、ependymoma 1例、astrocytoma 2例、cavernoma 1例

papilloma 2例 gangliocytoma 2例 glioblastoma 1例 pineoblastoma 1例で女児9例男児10例で悪性度の高いものは7例であった。水頭症の診断時期は29週から出生時までで、早期に発見された例はなかった。経過観察中の水頭症の進行は悪性、良性を問わず9例に認められた。出生は35週以降に多く、分娩様式は帝王切開が13例に施行されていた。児の体重も管理上、問題にならないものが多かった。手術治療は14例に行われ、シャント術などは11例に施行された。3回以上のシャントを行った例が5例あった。予後は良性腫瘍の6例では正常発育を遂げており、他は要介助5例、死亡7例、不明1例であった。

### C. 考察

報告症例数は少ないもののglioblastomaなどの悪性腫瘍では胎生早期に腫瘍が著しく増大しており、原疾患自体の治療が困難な場合が多かった。超音波では脳腫瘍の

診断は困難で腫瘍陰影、羊水過多、頭囲拡大、脳出血などが腫瘍を示唆する所見であった<sup>2,3,4)</sup>。髄芽腫などのように脳室内に発生し悪性度の高い腫瘍ではシャントが必要になる場合が多いが腫瘍細胞の中樞神経外への播種を招く可能性が懸念された。また後頭蓋窩腫瘍では髄液循環の管理が容易ではなくpseudomeningoceleの合併やシャント感染が問題であった。astrocytomaなどの良性腫瘍では基礎疾患の治療予後は比較的良好であったが髄液の蛋白濃度が高いことが起因して、シャント閉塞や腹水の貯留を認める場合が多かった<sup>1,5)</sup>。

#### D. 結論

妊娠後期に水頭症が疑われた場合は頻回の経過観察を行い、病変の進行が確認された場合には早期の娩出、そして腫瘍摘出と髄液循環障害の改善を目指すべきであろう。胎児期水頭症の診断時には、先天性脳腫瘍を念頭においておく必要があり、脳出血合併時、水頭症の急速進行時には、その可能性が高い。しかし、出生前超音波診断での質的診断は、脳出血などとの鑑別が困難で、確定診断は摘出組織によりなされる。質的診断が困難であることから、胎児性脳腫瘍の断定的な出生前・摘出前診断は避けるべきと考える。

脳腫瘍患児は重篤と考えられるものの、摘出な治療によって良好な予後が期待できる場合もある疾患である。

#### F. 文献

- 1) Culley DJ, Berger MS, Shaw D, Geyer R: An analysis of factors determining the need for ventriculoperitoneal shunts after posterior fossa tumor surgery in children. *Neurosurgery*, 40:2-7; discussion 40:7-8, 1994.
- 2) Leins AM, Kainer F, Weis S: Sonography and neuropathology of a congenital brain tumor: report of a rare incident. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 24:5-7, 2001.
- 3) Schlembach D, Bornemann A, Rupprecht T, Beinder E: Fetal intracranial tumors detected by ultrasound: a report of two cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 40:7-18, 1999.
- 4) Schindelmann S, Sandner G, Harbeck N, Debus G: Prenatal manifestation of a congenital glioblastoma - Case report. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 19-21, 2002.
- 5) Yettou H, Marchal JC, Vinikoff L, Moret C, Czorny A, Droule P, Chastagner P: Papilloma of the choroid plexus. Apropos of 11 cases. *Neurochirurgie*, 22:27-32, 1994.

## 本邦における頭蓋縫合早期癒合症に伴う水頭症の実態調査

愛知県心身障害者コロニー中央病院 脳神経外科

長坂 昌登

### 研究要旨

頭蓋縫合早期癒合症 (craniosynostosis、以下CS) に伴う水頭症の頻度は決して高いものではない。本邦の先天性水頭症全国疫学調査においても、CSに伴う水頭症は、一次性水頭症349例中2例(0.57%)が報告されているに過ぎない。しかし、CSによる水頭症または脳室拡大が胎児期に診断される可能性が無いとは言えない。そこで、「胎児期水頭症ガイドライン」を作成するにあたって、CSに伴う水頭症について、その診断時期と治療時期、水頭症を伴うCSの臨床像、治療方法、予後などを明らかにする目的で、アンケート調査を実施し、その結果を分析した。また、胎児期にCSに伴う水頭症を正確に診断できるかという点についても文献的に考察した。

### A. 研究目的

胎児期水頭症の基礎疾患のひとつとして頭蓋縫合早期癒合症 (craniosynostosis、以下CS) が存在する。しかし、出生後においてもCSに伴う水頭症の頻度は低いため、CSの家族歴のない妊婦において胎児期に水頭症とその基礎疾患であるCSが診断されることは少ないと考えられる。平成15年度は、「胎児期水頭症ガイドライン」を作成するにあたって、本邦におけるCSに伴う水頭症の実態を調査するために、CSに伴う水頭症についてアンケート調査を実施した。調査内容は、水頭症の診断時期と治療時期、水頭症を伴うCSの臨床像、治療方法、予後、水頭症とCS治療の前後関係などとした。

### B. 研究方法

厚生労働省「先天性水頭症」調査研究班(山崎班)の研究者と研究協力者を中心とした病院にアンケート調査を依頼し、7施設の協力を得ることができた(金沢医科大学、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、千葉県立こども病院、東北大学)。これら7施設からの19例と愛知県心身障害者コロニー中央病院<sup>8)</sup>の4例を合わせた23例を対象に、水頭症の診断時期と治療時期、水頭症を伴うCSの臨床像、治療方法、予後、水頭症とCS治療の前後関係などの検討をおこなった。

### C. 研究結果

集計した23例を表1に示した。アンケート調査であるため、記入のない調査項目があり不明と表記した。

#### 1. CSの分類

症候群性CSが15例、単純性CSが4例、奇形症候群に伴うCSが1例、染色体異常に伴うCSが1例、不明が2例であった。

症候群性CS15例の内訳は、cloverleaf skullが5例、Crouzon症候群4例、Apert症候群1例、Antley-Bixler症候群2例、Beare-Stevenson cutis gyrate症候群1例、短頭蓋2例、であった。短頭蓋2例はFGFR gene遺伝子異常を示した症例であった。

表 1. 頭蓋縫合早期癒合症に伴う水頭症

症例	性	分類	病態・頭蓋形態	水頭症の診断時期	早期癒合症の診断時期	水頭症の治療方法と手術時期	早期癒合症の術式と手術時期	合併症、転帰など	水頭症治療が先行
1	男	症候群	cloverleaf skull	在胎27週	在胎30週	VPシャント(1m)	前頭眼窩上縁前方移動	四肢奇形、呼吸障害	いいえ
2	女	症候群	Crouzon or Antley-Bixler	在胎28週	出生後	VPシャント(1m)	頭蓋形成術	口蓋裂、四肢奇形、呼吸障害、5歳時全面介助	はい
3	女	単純性	舟状頭蓋	在胎28週	日齢1	治療なし	開溝術	知能予後不良	水頭症治療なし
4	女	症候群	cloverleaf skull	在胎30週	日齢0	VPシャント(1m)	前頭眼窩上縁前方移動(3m)	上気道狭窄のため1歳死亡	はい
5	男	奇形症候群	不明	在胎33週	在胎33週	VPシャント(1m)	二分頭蓋修復、CPシャント	Meckel-Gruber 症候群、四肢奇形、呼吸障害	いいえ
6	男	症候群	cloverleaf skull	在胎36週	出生後	VPシャント(1m)	未治療	呼吸障害で気管切開、気道閉塞で心停止	はい
7	女	症候群	Crouzon	出生時	出生後	VPシャント(2m)	大孔部減圧術	呼吸障害	いいえ
8	男	症候群	cloverleaf skull	日齢1	日齢1	VPシャント(8m)	後頭蓋窩減圧+人字縫合開溝(12m)、前頭眼窩上縁前方移動(30m)	DQ=84(2歳)	はい
9	女	症候群	Antley-Bixler	生後3週	日齢1	VPシャント(3m)	人字縫合開溝術1m、前頭眼窩上縁前方移動(9m)	四肢異常	いいえ
10	女	症候群	Beare-Stevenson cutis gyrate	生後3ヶ月	日齢0	第3脳室底開窓(4m)、VPシャント(7m)	前頭眼窩上縁前方移動術(4m)	後鼻腔閉鎖、母斑、しわ、小脳扁桃下垂	いいえ
11	女	症候群	cloverleaf skull	生後4ヶ月	日齢1	VPシャント(4m)	広範囲頭蓋骨切除術(1m)、前頭眼窩上縁前方移動術(8m)	上気道狭窄で3歳死亡、気管切開あり、染色体正常	いいえ
12	男	症候群	Crouzon	生後4ヶ月	生後4ヶ月	VPシャント(5m)	前頭眼窩上縁前方移動術(17m)	四肢奇形	はい
13	女	単純性	不明	生後4ヶ月	出生後	LPシャント(6m)	頭蓋形成術	呼吸障害、6歳	いいえ
14	男	染色体異常	三角頭蓋	生後4ヶ月	出生後	VPシャント(7m)	CPシャント		同時
15	男	症候群	短頭蓋	生後5ヶ月	生後2ヶ月	VPシャント(6m)	前頭眼窩上縁前方移動術(3m)、骨延長法(10m)	真性人尾、関節拘縮	いいえ
16	男	単純性	不明	生後6ヶ月	出生後	VPシャント(19m)	頭蓋形成術		いいえ
17	男	症候群	Crouzon	生後6ヶ月	出生後	VPシャント(10m)	前頭眼窩上縁前方移動(4m)	呼吸障害、シャント後に改善	いいえ
18	男	単純	不明	生後8ヶ月	出生後	第3脳室底開窓(10m)	不明	合併症なし	不明
19	女	症候群	Crouzon	生後12ヶ月	10ヶ月	acetazolamide(17m)	前頭眼窩上縁前方移動(12m)		いいえ
20	女	症候群	Apert	生後14ヶ月	出生後	VPシャント(15m)	両側眼窩外側縁前方移動(4m)、冠状縫合開溝(12m)	合指趾、呼吸障害、嚥下障害、死亡	不明
21	男	症候群	短頭蓋	生後24ヶ月	日齢0	VPシャント(24m)	未治療	合指、口蓋裂	はい
22	男	不明	不明	不明	不明	VPシャント(9m)	頭蓋形成術	呼吸障害	不明
23	男	不明	不明	不明	出生後	VPシャント(7m)	頭蓋形成術	呼吸障害	同時

VPシャント：脳室腹腔短絡術、CPシャント：囊腔腹腔短絡術、LPシャント：腰椎くも膜下腔腹腔短絡術、AN：month

単純性CS 4例の内訳は、舟状頭蓋1例、不明3例であった。奇形症候群の1例はMeckel-Gruber症候群に合併したCSであった。染色体異常に伴うCSの頭蓋形態は三角頭蓋であった。

2. 水頭症の診断時期

6例(症例1~6)が胎児期に、17例(症例7~23)が出生後に水頭症を診断された。胎児期に診断された6例中4例は症候群性CS、1例はMeckel-Gruber症候群であった。出生後に診断された17例の診断時期は、出生時から新生児期が3例、1歳までが10例、1歳以後が2例、不明2例であった。

3. 水頭症の治療時期と治療法

胎児期に水頭症が診断された6例中5例は、生後2ヶ月までに脳室腹腔短絡術が実施されていた。出生後に舟状頭蓋と診断された例(症例3)は短絡術を必要としなかった。3例(症例2,4,6)は基礎疾患治療の前に短絡術が実施された。図1は症例6の日齢0の頭部単純写(1-1)、頭部CT(1-2)、日齢36の頭部CT(1-3)、日齢50の頭部MRI(1-4)を示す。症例6において、日齢0の脳室拡大は軽度で、その後に脳室の拡大と呼吸困難が起り、日齢38で脳室レザバー造設術と気管切開術が行われ、日齢52で脳室腹腔短絡術が行われた。

他の17例の水頭症治療法は、脳室腹腔短絡術が13例、



図1-1：日齢0の頭部X線単純写



図1-2：日齢0の頭部CT

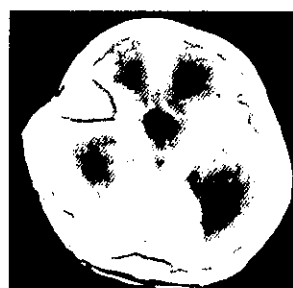


図1-3：日齢36の頭部CT

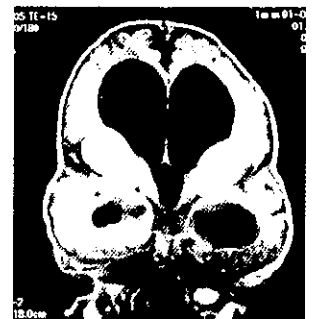


図1-4：日齢50の頭部MRI冠状断

内視鏡の第3脳室底開窓術が2例(1例は後日、短絡術となった)、腰椎くも膜下腔腹腔短絡術が1例、薬物治療(acetazolamide)が1例であった。治療時期は、13例が1歳未満で治療されていた。3例(症例8,12,21)は

基礎疾患治療の前に短絡術が実施された。

#### 4. CSの診断時期と治療法

基礎疾患としてのCSが胎児期に診断されたのは2例で、うち1例はMeckel-Gruber症候群に合併する脳瘤により診断され、症例1だけが胎児期にMRIでCSと診断されたが、画像所見が得られなかった。20例のCS診断は出生後で、1例は未記入であった。

CSの手術術式として、前頭眼窩上縁前方移動術などの頭蓋形成術が17例におこなわれていた。また、両側ラムダ縫合開溝術や大孔部減圧術など頭蓋後半部の手術が少なくとも4例におこなわれていた。舟状頭蓋の1例は開溝術で治療されていた(症例3)。4例はCSの外科治療がおこなわれず、うち2例は合併する頭蓋内嚢腫に対して嚢腫腹腔短絡術が実施されていた(症例5,14)。1例はCSの外科治療について回答がなかった。

6例(2例はCS未治療)は水頭症治療が先に行われていた。cloverleaf skull症候群3例、Crouzon症候群1例、Antley-Bixler症候群1例であった。このうち3例が胎児期に水頭症が診断された。

12例(1例は水頭症治療なし)は、CSを含む基礎疾患の外科治療が先行していた。同時治療が2例、不明3例、であった。

#### 5. 水頭症を伴うCSの特徴

23例中少なくとも15例は症候群性CSであった。17例が合指趾症などの四肢の奇形、呼吸障害などを合併していた。

胎児期に水頭症を診断されたCS6例中、3例はcloverleaf skull症候群で、1例はCrouzon症候群であった。また、6例中5例は、予後不良因子となる呼吸障害を示した。

### D. 考察

胎児期に診断された脳室拡大を取り扱う「胎児期水頭症ガイドライン」を作成するにあたっては、脳室拡大を伴う病態の正確な診断、その病態の自然経過、現在までの出生後の治療方針などの情報を整理する必要があると考える。胎児期の脳室拡大は様々な病態に伴うことが知られ、頭蓋縫合早期癒合症(craniosynostosis、以下CS)もその一つである。しかし、CSに伴う水頭症の頻度は低く、先天性水頭症全国疫学調査では<sup>12)</sup>、CSに伴う水頭症は2例が報告されたに過ぎない。これは一次性水頭症349例中の0.57%で、CSに伴う水頭症は極め

て少ない病態と言うことができる。

基礎疾患であるCS全体の水頭症合併頻度は4~20%程度とされる。パリ小児病院からの報告では<sup>2)</sup>、CS1727例中の82例が脳室拡大を示し、脳室拡大合併頻度は4.7%で、このうち単純性CS1447例中の4例(0.28%)、症候群性CS280例中の34例(12.1%)が進行性脳室拡大を示し短絡術を必要とした。症候群性CSの44例(15.7%)は脳室拡大を示しながらも、非進行性で短絡術を必要としなかった。このように、脳室拡大や水頭症は、Crouzon症候群やApert症候群などの症候群性CSに合併することが多い。今回の調査においても、水頭症を合併するCS23例中の少なくとも15例(65%)は症候群性CSであった。また、4例の単純性CSに合併した水頭症のうち、2例(症例13,16)はCSに対する頭蓋形成術後に出現した水頭症で、舟状頭蓋例(症例3)は短絡術を必要としなかった。つまり、単純性CSに伴う水頭症が胎児期に診断される可能性は低い、もしくは進行性の脳室拡大を示さないと考えられる。

水頭症がCSに合併した病態として、特殊な頭蓋形態を示すcloverleaf skull(三つ葉状変形拡大した頭蓋)が有名であるが、この頭蓋形態はCSに固有な形態ではなく、thanatophoric dysplasiaなどより重症な様々な病態においてもcloverleaf skullが見られることが知られている<sup>1,3,10,11)</sup>。したがって、胎児期にcloverleaf skullを診断した時には、注意深い全身の観察を行い、正確に病態を診断する必要がある<sup>7)</sup>。今回のアンケート23例中5例がcloverleaf skullと報告されたが、全身の高度の奇形は記載されておらず、CSに合併したcloverleaf skullと推測した。

胎児期のCS診断ではApert症候群の報告が散見される。Poohらは<sup>9)</sup>、超音波で観察したApert症候群の胎内自然経過を報告した。在胎14週で異常を認めず。在胎19週で認めた胎児頭蓋の外観異常(前頭部突出と鼻根部の陥凹)が進行することを報告した。脳室は軽度の拡大を示したが、進行しなかった。CSの胎児診断は、cloverleaf skullのように変形の著しい場合は可能だが、一つの縫合だけが癒合の場合は診断が難しいと考察している。Kaufmannらは<sup>5,6)</sup>、自験1例と文献5例の胎児期に診断されたApert症候群の共通の臨床像をまとめた。診断時期は、母がApert症候群の1例(16.5週)を除き、third trimester(26.5~31.8週)であった。5例中3例では、second trimester(12.9~16.0週)の超音波所見は正常

であった。Apert症候群に共通した超音波所見は、craniosynostosisとsyndactylyであった。特徴のあるApert症候群でも妊娠22週未満に診断する事は困難のようである。胎児CSの病態診断には検者の疾患理解と精度の高い検査法<sup>7)</sup>が必要である。

Jacobsonらは<sup>4)</sup>、Antley-Bixler Syndromeの家族歴の無い胎児期診断例を報告している。母は16歳で妊娠25週の超音波検査で異常なかったが、紹介病院の超音波検査で、四肢、頭蓋、顔面形態の異常を認められた。妊娠36週で帝王切開で出生したが、choanal atresiaと巨大舌による上気道閉塞があり、気道確保ができず死亡した。Antley-Bixler Syndromeの最大の問題は呼吸困難であると考察した。今回の調査でも、症候群性CS 15例のうち9例に呼吸障害を認め、呼吸障害は水頭症を合併するCSの子後不良因子であると考えられた。

#### E. 結論

アンケート調査で集まった23例のCSに伴う水頭症を分析した。6例が胎児期に水頭症を診断されたが、その基礎疾患までが診断されたのは2例であった。6例中4例が症候群性CSで、cloverleaf skull症候群が3例、CrouzonまたはAntley-Bixler症候群が1例であった。6例中5例は出生後2ヶ月以内に短絡術が実施されていた。また、6例中5例が呼吸障害を示した。胎児期に水頭症を示すCSは、水頭症の治療のみならずCSの治療も必要とし、さらには呼吸障害が治療を困難にしている。

#### F. 文献

- 1) Bracero LA, Clark D, Pieffer M, Fakhry J: Sonographic findings in a case of cloverleaf skull deformity and Prune Belly. *Am J Perinatol* 5: 239-241, 1988.
- 2) Cinalli G, Sainte-Rose C, Kollar EM, Zerah M, Brunelle F, Chumas P, Arnaud E, Marchac D, Pierre-Kahn A, Renier D: Hydrocephalus and craniosynostosis. *J Neurosurg* 88: 209-214, 1998.
- 3) Cohen MM Jr.: Chapter 22. Cloverleaf skull, Craniosynostosis, Diagnosis, Evaluation, and Management (2nd edition), Edited by Cohen MM Jr. and MacLean RE. Oxford University Press, New York, 2000, pp309-312.
- 4) Jacobson RL, Dignan PSJ, Miodovnik M, Siddiqi TA: Antley-Bixler Syndrome. *J Ultrasound Med* 11:161-164, 1992.

- 5) Kaufmann K, Baldinger S, Pratt L: Ultrasound detection of Apert syndrome: a case report and literature review. *Am J Perinatol*. 14: 427-430, 1997.
- 6) Kim H, Uppal V, Wallach R: Apert syndrome and fetal hydrocephaly. *Hum Genet* 73: 93-95, 1986.
- 7) Krakow D, Santulli T, Platt LD: Use of three-dimensional ultrasonography in differentiating craniosynostosis from severe fetal molding. *J Ultrasound Med* 20:427-431, 2001.
- 8) 長坂昌登: 頭蓋縫合早期癒合症にともなう水頭症に関する研究。厚生労働科学研究費補助金「先天性水頭症」調査研究班平成14年度総括・分担研究報告書 2003,54-56.
- 9) Pooh RK, Nakagawa Y, Pooh KH, Nakagawa Y, Nagamachi: Fetal craniofacial structure and intracranial morphology in a case of Apert syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13:274-280,1999.
- 10) Saal HM, Bulas DI, Allen JF, Vezina G, Walton D, Rosenbaum KN.: Patient with craniosynostosis and Marfanoid phenotype (Shprintzen-Goldberg syndrome) and Cloverleaf skull. *Am J Med Genet*. 57:573-578,1995.
- 11) 佐治蕃豊、操 厚、広瀬敏勝、船越 孝、山田 弘、国枝篤郎、坂田一記: Cloverleaf skull syndromeについて—症例報告と文献の考察—*脳と神経* 29:389-397,1977.
- 12) 上村岳士、森竹浩三、中山登志子、玉腰暁子、川村 孝、桶葉 裕、山崎麻美: 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—。厚生科学研究費補助金「難治性水頭症」調査研究班平成13年度総括・分担研究報告書 2002,38-43.

## 水無脳症 (Hydranencephaly) の実態調査から —診断指針の作成に向けて

関西医科大学 脳神経外科

稲垣 隆介 山内 康雄 河本 圭司

### 研究要旨

水無脳症に対する、診断指針（特に胎児診断）の作成につき、検討を加えた。一般的な概念としては、一旦形成された大脳が広範な範囲に渡って傷害されて、脳脊髄液に置き換わった病態と考えられている。臨床的には、根治的な治療はないが、頭囲拡大に対しては外科的治療の対象になる。一般に受け入れられていると考えられている概念と実際の診断・治療につき、文献的考察、アンケートを基に検討を加えた。胎児診断である程度予測は可能であるが、特に重症水頭症との鑑別が大切であると考えられ、現時点では胎児期に確実な診断をつけることは難しい可能性も示唆された。

### A. 研究目的

水無脳症は、一般的には胎生初期に何らかの原因で、大脳が広範に傷害されて、脳実質が液状成分（髄液）に置き換わってしまった状態と考えられている。現時点では、根治的治療はなく、頭囲拡大に対して脳室腹腔短絡術がなされることがある。しかし、水無脳症は絶対数が少なく、胎生の何週頃に実際に診断されているのか等の情報は無い。そこで、本邦での実態を調べるためにアンケート調査を行った。また、一般に広く受け入れられている当疾患に関する文献ならびにアンケートを基に本疾患の診断指針の作成に対し検討を行った。

### B. 研究方法

今回の研究では、まず、一般に広く受け入れられていると思われる本病態の概念に関して文献的な考察を加えた。アンケートは小児脳神経外科疾患を多く取り扱っていると思われる施設に依頼した。

1. 水無脳症の概念：脳の外套が白質も含めて傷害され

液状化してしまった状態で、孔脳症の状態のもっとも重症型であるとされ<sup>1)</sup>、大脳半球は薄い壁を持つ袋（内容物は髄液）によって置き換わっているとされる<sup>2,3)</sup>。この病態に見られる膜には皮質や白質の遺残物がみられることから、厳密にはcongenital anomalyでなくdestructive disorderである。原因は明らかでないが、最も疑わしいものは血管病変である。ただし、トキソプラズマ・サイトメガロウイルス感染などの疑われる症例もあるとされる<sup>4)</sup>。頭囲は、正常のことも、小さいことも、拡大していることもある<sup>5)</sup>。画像診断上は、脳がほぼ完全に髄液に置き換わっている。視床は保たれていることが多く、脳幹はやや萎縮気味で、小脳は正常の大きさであることが多い<sup>6)</sup>。

2. アンケートとその結果：アンケートについては、水無脳症の診断時期・頭囲の拡大の有無、拡大があればその時期・治療の有無などについて調べた。その結果、われわれの自験例を加えて13例が集積された。残念ながら、これらの症例ではいつ頃から、胎児超音波診断がされたか、また、どの程度の間隔を置いて検査がされていたか

までは明らかでなかった。脳室拡大が認められるようになった時期は、一番早い症例は胎生24週であったが、他の症例は28週以降であった。また、治療に関しては、頭囲拡大に対して約7割の症例で脳室・腹腔短絡術が施行されていた。しかし、返答をいただいたのはすべてが脳神経外科施設であり、結果に偏りのある可能性が否定できない。

### C. 考察

水無脳症との鑑別診断としては、重度の水頭症・比較的重症の裂脳症があげられる。前述のように、水無脳症は根本的な治療はないが、水頭症は早期の治療（短絡管設置術など）で症状を軽減できる可能性があり、これらの鑑別は重要である。本疾患の最終診断に、原因であれば、両側の内頸動脈の閉塞が必須であるとするならば、確定診断には、MRAもしくは超音波検査で血管走行について検討を加える必要がある。しかし現時点では、胎生何週に行えばMRAや超音波ドップラーから有意な所見が得られるとの結論は出ていないと思われる。従って、胎児診断時に水無脳症と重症水頭症との鑑別は、必ずしも容易ではないが、経過中にいずれの可能性が高いか分かった時点で、治療などの方針を決定する方法が現実的であるかもしれない。

診断指針のための概念のまとめ：水無脳症は孔脳症の究極の表現型であると考えられる。原因については明らかでないが、両側の内頸動脈の閉塞や感染、外傷などが胎生12週頃に生じたものと考えられる。出生直後には一見正常なこともある。治療としては、機能改善目的では外科的治療の対象にならないが、頭囲の進行性拡大などがある場合はシャントの適応となる。しかし、現時点では、胎生初期に、水無脳症と重症水頭症を鑑別することは困難である。

### D. 結論

脳神経外科施設へのアンケートを基に、水無脳症の診断指針作成に向け、検討を加えた。

### F. 文献

- 1) Probst FP. The prosencephalies: morphology, neuroradiological appearances and differential diagnosis. Berlin: Springer-Verlag, 1979: 46.
- 2) Friede RL. Developmental neuropathology, 2nd ed.

Berlin: Springer-Verlag, 1989.

- 3) Raybaud C. Destructive lesions of the brain. Neuro-radiology 1983; 25: 265-291.
- 4) Friede RL, Mikolasek J. Postencephalitic porencephaly, hydranencephaly or polymicrogyria. A review. Acta Neuropathol 1978; 43: 161-168.
- 5) Warkany J, Lemire RJ, Cohen MM. Mental retardation and congenital malformations of the central nervous system. Chicago: Yearbook, 1981:459.
- 6) BarkovichAJ, Destructive brain disorders of childhood. In: Barkovich AJ, ed. Pediatric neuroimaging, 2nd ed. New York: Raven Press 1995: 107-175.



## ガレン大静脈瘤および先天性硬膜動静脈瘻の出生前診断例 の治療指針に向けて

大阪市立総合医療センター 小児脳神経外科<sup>1</sup>、脳神経外科<sup>2</sup>

北野 昌平<sup>1</sup> 坂本 博昭<sup>1</sup> 森川 俊枝<sup>1,2</sup> 吉村 政樹<sup>1</sup> 小宮山雅樹<sup>2</sup>

### 研究要旨

【目的】先天性血管奇形であるガレン大静脈瘤および先天性硬膜動静脈瘻は水頭症を合併することがあり、先天性水頭症として出生前に診断される例がある。これらの疾患は発生頻度が稀であり、本邦では未だ治療指針はないため、その作成にむけて検討した。【方法】出生前に診断されたガレン大静脈瘤および先天性硬膜動静脈瘻に関する論文を検索し、治療方法と生命予後を中心に検討した。【結果】論文検索では発生頻度が稀であり、多施設共同研究報告はなく、臨床的な症例報告が認められた。生後まもない新生児期に発症し、脳動静脈短絡による薬剤抵抗性のうっ血性心不全を合併するため、1970年代には開頭術による脳動静脈短絡を遮断する方法が行われたが、生命に関する予後は著しく不良であった。1980年代以降は経動脈的もしくは経静脈的到達法により段階的に塞栓術を施行して、低侵襲に脳動静脈短絡血流を減少させ、心不全を改善するために血管内手術を勧める報告が増加し、治療成功例が増加している。これまでの報告では新生児科および小児循環器科による集中的な全身管理が重要であると強調され、出生前に診断された場合には、可能なかぎり36週まで妊娠を継続する方針が採用されていた。【まとめ】ガレン大静脈瘤および先天性硬膜動静脈瘻は、出生後、急速に進行するうっ血性心不全に対する速やかな対応が生命予後を決定すると思われた。そこで、出生前診断例は可能なかぎり36週まで待機し、血管内手術が可能な施設において計画的に出生させ、新生児科および小児循環器科などの協力を得て、段階的に脳動静脈短絡の塞栓術を行い、心不全を改善することが基本的な治療指針と思われた。

### A. はじめに

ガレン大静脈瘤Vein of Galen aneurysmal malformationは胎児期の血管であるmedian vein of prosencephalonが消失せずに遺残し、動静脈瘻を形成する先天性の脳血管奇形である。動静脈短絡血流により頭蓋内出血や心不全、頭皮静脈怒張、水頭症、発達遅滞、けいれんなどを起こす。先天性硬膜動静脈瘻congenital dural arteriovenous fistulaは稀な先天性脳血管奇形で、硬膜において直接の動静脈短絡をもち、硬膜静脈洞もしくは脳皮質静脈に血

液が還流し新生児期に重篤な心不全で発症する<sup>1)</sup>。前者は46.8%に水頭症を合併し<sup>25)</sup>、後者においても水頭症を合併することがある<sup>1)</sup>。両者はともに新生児期には心不全と頭蓋内雑音が主な症状である。動静脈短絡血流量が多い場合は静脈血還流量が増加して、右心負荷を生じ、内科的治療に抵抗する心不全を起こし死亡する非常に予後不良な疾患として知られる<sup>7)</sup>。発生頻度が稀な奇形であるため、本邦ではこの疾患に対する治療指針はない。そこで治療指針作成にむけて文献上の報告例をもとに検討した。

B. 研究結果

1) 病態生理 [表1]

脳の動静脈短絡が出生前に存在しても、心臓の負荷になることは少ない。胎児循環において、心臓からの血行は臍帯での血管抵抗が低いため、主に臍帯動脈に送られ、脳動静脈の短絡血流は多くない。脳動静脈短絡による右心系への負荷も動脈管を介して臍帯動脈に流れがあるため、うっ血性心不全になりにくい。これに対し、出生後には臍帯動脈が閉鎖し、全身の血管抵抗が増大するため、急激に脳動静脈短絡の血流が増加して体循環が不良になる。さらに短絡血流が右心系の負荷を増大し、肺動脈高血圧およびうっ血性の心不全を起こす。腎血流の不足から無尿状態が起こり、肝臓ではうっ血性心不全に伴い、うっ血肝を生ずる。心不全がさらに進行すると拡張期血圧が上昇し、心筋を栄養する冠状動脈の血行が不良になる。脳では動静脈短絡により循環血流が奪われ、静脈洞内圧が亢進して脳環流圧が低下する。全身の抹消血の酸素飽和度が低下し、チアノーゼが出現する。出生後に胎児循環から正常肺循環および体循環への急激な血液循環動態の生理的転換により、これらの病態が惹起されるので、生命に関わる急変が生後早期に起こり得る<sup>5)</sup>。出生前診断されたガレン大静脈瘤16例中4例が生後早期に急性心不全で死亡した報告がある<sup>24)</sup>。出生後に病態を把握し、治療のため転送しては間に合わない事態が想定されるので、基本的には出生前に治療が可能な施設に母体搬送することが重要と思われる。

2) 出生前診断

超音波画像診断において頭蓋内の異常な構造として描出され、流れが早い血行を持ち<sup>22)</sup>、胎児MRIでより詳細に診断される<sup>8)</sup>。ガレン大静脈瘤の場合には頭蓋正中部に球状の構造と拡張した静脈洞および周辺の静脈が拡張した特徴的な構造を呈する [図1]。また硬膜動静脈瘵では内腔が拡張した硬膜静脈洞が頭蓋骨内板に接する異常な多嚢胞状の占拠性病変として描出される。出生後には頭部CT、MRI、3次元CTによる血管撮影が有用である。脳血管撮影が確定診断であるが、最近は血管内手術を前提に脳血管撮影が行われる<sup>13,15)</sup>。

3) 出生前治療指針 [表2]

出生前に診断されたガレン大静脈瘤および先天性硬膜動静脈瘵の胎児は、小児循環器科の医師により心臓機能を評価され、安定していると診断されれば妊娠を継続す

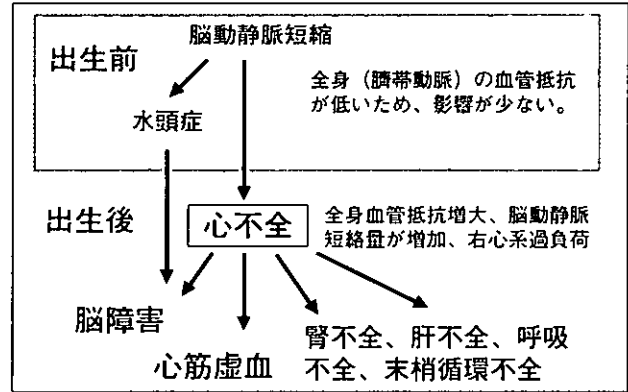


表1: ガレン大静脈瘤および硬膜動静脈瘵の病態生理  
出生前には動静脈短絡による影響は少ないが出生後早期から心不全が出現し、脳をふくむ全身状態が悪化する。

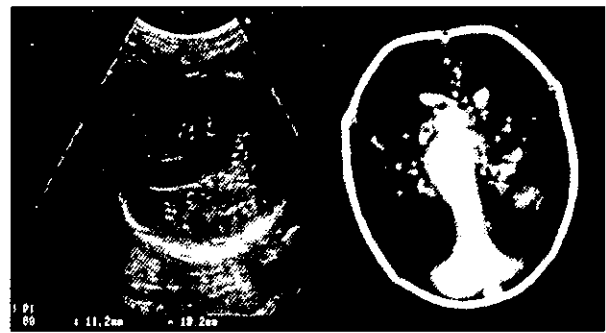


図1: ガレン大静脈瘤  
出生前のガレン大静脈瘤のエコー像(左)、出生後の頭部CT像拡大した病的なガレン大静脈瘤と脳室内出血をとまなう脳室拡大を認めた(右)。

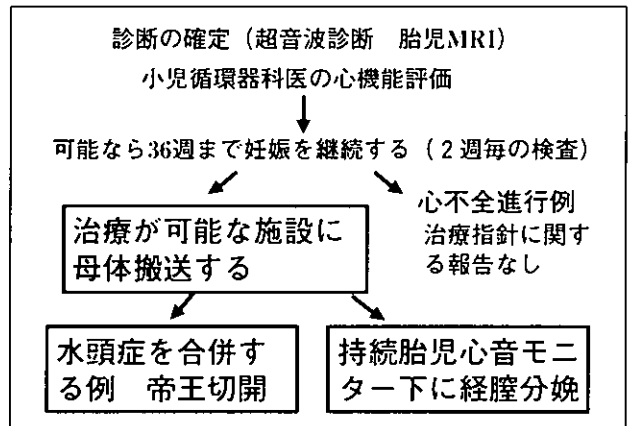


表2: 出生前診断された場合の治療指針  
出生前にガレン大静脈瘤および硬膜動静脈瘵が診断された場合には可能なかぎり36週まで妊娠を継続し、水頭症のある例には帝王切開をおこなう。妊娠中に心不全が進行した例には治療指針についての報告はない。

ることになる。超音波による画像診断を2週間ごとに定期的な経過観察を行う<sup>20)</sup>。この間に治療が可能な施設に紹介、もしくは母体搬送し出産に備える。出産の時期は、可能であれば肺の未熟性による呼吸管理を要しない

36週まで妊娠を継続する。出産方法は原則的には持続心音モニター下に経膈分娩をする<sup>24)</sup>。水頭症を合併している場合は帝王切開が適応になる例がある。36週までに心不全が進行した場合や、陣痛が発来した場合に関する症例報告は、どのような治療指針が適切であるのか文献的には不明であった。

#### 4) 出生後の治療方法

1980年代初期までは、ガレン大静脈瘤の治療は開頭による栄養血管のクリッピング術が主流を占めていた。しかし、1970年代における生命予後は著しく不良であった<sup>9,19)</sup>。1980年代からは経動脈的あるいは経静脈的に塞栓術を行う報告が増加し、1990年以降では生命予後に関しては外科治療群に比較して良好になっている<sup>1,3,6)</sup>。心不全を呈する新生児の治療として、血管内手術(塞栓術)が現在は第1選択の治療とされている<sup>7,11,13,14,16,19,20)</sup>。また新生児期の硬膜動静脈瘻はガレン大静脈瘤よりも報告例が少ないが、同じく血管内手術での成功例が報告されている<sup>11,18)</sup>。また段階的に血栓化を行う血管内手術により生命予後が改善し、頭蓋内出血や神経損傷の危険性が軽減されたとの報告が増加した<sup>2,14)</sup>。現在の治療の主流は血管内手術による塞栓術であるが、新生児集中治療室(NICU)における、新生児の呼吸循環管理に関する進歩による功績が大きいと思われる<sup>5)</sup>。

#### 5) neonatal evaluation scoreと血管内手術の適応

ガレン大静脈瘤および先天性硬膜動静脈瘻では、生後間もなく発症する心不全が重症で人工呼吸が必要な例では麻酔や血管内治療そのものが生命や脳機能にとって危険である<sup>2,10)</sup>。また短絡量が少ない場合には待機治療することが可能である。そこで、新生児の全身状態を評価した上で、治療方針を決定するneonatal evaluation scoreが血管内手術経験を有するLasjauniousらのグループが提唱し、各国で受け入れられている<sup>16)</sup>。[表3] 心臓機能、脳機能、肝機能、呼吸機能、腎臓機能をそれぞれ点数で評価する方法であり、13点以上は待機的に塞栓術を施行し、8から12点の場合は緊急塞栓術を施行する。7点以下の場合には血管内手術の適応外と判断する。また、脳萎縮を伴うものや、脳内に石灰化を伴う脳軟化症候群と呼ばれる重大な脳機能障害を呈する可能性が高い場合にも、血管内治療の適応外としている<sup>16)</sup>。このスコアはあくまで診断指針の参考であり、例外が存在する。最近のNICUの管理の進歩によりneonatal evaluation scoreが7点以下であっても、治療に成功した例の報告がある<sup>25)</sup>。

血管内治療以外の治療法は交換輸血と開頭術によるクリッピングを組み合わせる方法<sup>25)</sup>、内科的治療としてジギタリスと利尿剤による方法<sup>24)</sup>、血管拡張剤を使用する方法<sup>5)</sup>などが報告されている。周産期において脳実質に虚血性の変化が見られる例に対しては治療の適応がないとするLasjauniousら<sup>16)</sup>の適応基準は、我が国において広く受け入れられた統一見解とは言えない。小児循環器科や新生児科による治療の進歩により、今後は救命可能な症例が増加する可能性があり、血管内治療以外の治療方法についても治療指針の選択肢として選ばれる可能性があると思われる。

#### 6) 水頭症との関係

ガレン大静脈瘤は46.8%に水頭症を合併し、乳幼児期に診断された例に水頭症を合併することが多く、新生児では水頭症の合併頻度は少ないとされている<sup>16)</sup>。先天性硬膜動静脈瘻は新生児期に見られ、水頭症を合併することがある<sup>6)</sup>。両者の水頭症の原因は拡張した異常血管による中脳水道部の閉塞よりも、むしろ動静脈短絡により静脈洞内圧が上昇することによる髄液吸収障害とされている<sup>26)</sup>。脳室腹腔短絡術もしくは脳室ドレナージは静脈洞内圧が高いために拡張した脳室上衣下静脈を破綻させ致死的な出血を招く可能性がある。そこで、水頭症に対しては髄液短絡術よりも原因疾患である動静脈短絡の治療を優先すべきと思われる<sup>26)</sup>。

点数	心機能	脳機能	肝機能	呼吸機能	腎機能
5	正常	正常	—	正常	—
4	過不可	脳波異常	—	多呼吸	—
3	安定不良	神経症状	正常	ほ乳不良	正常
2	不安定	痙攣	肝臓腫大	FiO <sub>2</sub> <25%	間歇乏尿
1	呼吸管理	痙攣重積	肝障害	FiO <sub>2</sub> >25%	乏尿
0	治療抵抗	—	凝固異常	低酸素	無尿

13点以上は待機的塞栓術、8~12点は緊急塞栓術、7点以下は血管内手術の適応外

表3：血管内手術のための新生児の全身状態評価

<p>出生前に診断されたガレン大静脈瘤および先天性硬膜動静脈瘻の治療指針案</p> <p>可能であれば満期(在胎36週)まで妊娠を継続する。</p> <p>出生前に小児循環器科、脳神経外科に紹介し、分娩は治療が可能な施設で計画的に行う。</p> <p>出生後に全身状態の評価に基づき、緊急もしくは待機的に血管内手術(塞栓術)、その他の外科治療もしくは内科的治療を行う。</p>
--

表4：出生前に診断されたガレン大静脈瘤および先天性硬膜動静脈瘻の治療指針案

### C. まとめ

出生前に診断されたガレン大静脈瘤および先天性硬膜動静脈瘻の治療指針の案として次のようなものがあげられる。[表4]

- 1) 可能であれば満期(在胎36週)まで妊娠を継続する。
- 2) 妊娠中に心不全が進行する場合、妊娠を継続あるいは中絶すべきかは不明である。
- 3) 出生前に小児循環器科、脳神経外科に紹介し、分娩は治療が可能な施設で計画的に行う。
- 4) 出生後に全身状態の評価に基づき、緊急もしくは待機的に血管内手術(塞栓術)、その他の外科治療もしくは内科的治療を行う。

### D. 文献

- 1) Casasco A, Lylyk P, Hodes JE, Kohan G, Aymard A, Merland JJ: Percutaneous transvenous catheterization and embolization of vein of Galen aneurysms. *Neurosurgery* 28: 260-266, 1991.
- 2) Chevret L, Durand P, Alvarez H, Lambert V, Caeymax L, Rodesch G, Devictor D, Lasjaunias P. Severe cardiac failure in newborns with VGAM. Prognosis significance of hemodynamic parameters in neonates presenting with severe heart failure owing to vein of Galen arteriovenous malformation.
- 3) Ciriello SF, Edwards MSB, Schmidt KG, Hieshima GB, Silverman NH, Higashida RT, Halbach VV: Interventional neuroradiological management of vein of Galen malformations in the neonate. *Neurosurgery* 27: 22-28, 1990.
- 4) Ciriello SF, Schmidt KG, Silverman NH, Hieshima GB, Higashida RT, Halbach VV, Edwards MS. Serial ultrasonographic evaluation of neonatal vein of Galen malformations to assess the efficacy of interventional neuroradiological procedures. *Neurosurgery*. 27: 544-548, 1990.
- 5) Frawley GP, Dargaville PA, Mitchell PJ, Tress BM, Loughman P. Clinical course and medical management of neonates with severe cardiac failure related to vein of Galen malformation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 87: 144-149, 2002.
- 6) Halbach VV, Dowd CF, Higashida RT, Balousek PA, Ciriello SF, Edwards MSB: Endovascular treatment of mural-type vein of Galen malformations. *J Neurosurg* 88: 74-80, 1998.
- 7) Hamasaki T, Kai Y, Hamada J, Miura M, Kondo Y, Ushio Y. Successful treatment of a neonate with vein of Galen aneurysmal malformation. *Pediatr Neurosurg* 32: 200-204, 2000.
- 8) Has R, Gunay S, Ibrahimoglu L. Prenatal diagnosis of a vein of Galen aneurysm. *Fetal Diagn Ther.* 18: 36-40, 2003.
- 9) Hoffman HJ, Chuang S, Hendrick EB, Humphreys RP: Aneurysms of the vein of Galen, experience at the Hospital for Sick Children, Toronto. *J Neurosurg* 57: 316-322, 1982.
- 10) Jones BV, Ball WS, Tomsick TA, Millad J, Crone KR. Vein of Galen Neurovascular malformation: diagnosis and treatment of 13 children with extended clinical follow-up. *Am J Neuroradiol.* 23: 1717-1724, 2002.
- 11) Kincaid PK, Duckwiler GR, Gobin YP, Vinuela F: Dural arteriovenous fistula in children: endovascular treatment and outcomes in seven cases. *AJNR* 22:1217-1225, 2001.
- 12) 北野昌平、小宮山雅樹、西川 節、森川俊枝、坂本博昭：軽度の心不全を呈するガレン大静脈瘤幼児例の治療 小児の脳神経 27: 250-252, 2002.
- 13) Komiyama M, Nishikawa M, Yasui T, Kitano S, Sakamoto H, Inoue T: Vein of Galen aneurysmal malformation in a neonate treated by endovascular surgery: Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 36: 893-900, 1996.
- 14) Komiyama M, Nishikawa M, Kitano S, Sakamoto H, Miyagi N, Kusuda S, Sugimoto H: Transumbilical embolization of a congenital dural arteriovenous fistula at the torcular herophili in a neonate: case report. *J Neurosurg* 90: 964-969, 1999.
- 15) 小宮山雅樹、安井敏裕、北野昌平、坂本博昭：新生児・乳幼児期の脳血管奇形に対する血管内治療。脳神経外科速報 13: 732-738, 2003.
- 16) Lasjaunias P, Garcia-Monaco R, Rodesch G, Terbrugge K, Zerah M, Tardieu M, De Victor D: Vein of Galen malformation. Endovascular management of 43 cases. *Childs Nerv Syst* 7: 360-367, 1991.
- 17) Lasjaunias P: *Vascular Disease in Neonates, Infants and Children.* Springer-Verlag, Berlin, pp 67-202, 1997.
- 18) Liu H, Kuo M, Tu Y: Embolization of a giant torcular dural arteriovenous fistula in a neonate. *Pediatr Neurosurg* 30:258-262, 1999.

- 19) Lylyk P, Vinuela F, Dion JE, Duckwiler G, Guglielmi G, Peacock W, Martin N: Therapeutic alternatives for vein of Galen vascular malformations. *J Neurosurg* 78: 438-445, 1993.
- 20) Mitchell PJ, Rosenfeld JV, Dargaville P, Loughnan P, Ditchfield MR, Frawley G, Tress BM. Endovascular management of vein of Galen aneurysmal malformation presenting in neonatal period. *Am J Neuroradiol.* 22:1236-1237, 2001.
- 21) Morgan MK, Jhonston IH, Sundt TM. Normal perfusion pressure breakthrough complicating surgery for the vein of Galen malformation: Report of three cases. *Neurosurgery* 24: 406-410, 1989.
- 22) Paternoster DM, Mnganelli F, Moroder W, Nicolini U. Prenatal diagnosis of vein of Galen aneurysmal malformations. *Fetal Diagn Ther.* 18:408-411, 2003.
- 23) Payne BR, Presad D, Steiner M, Bunge H, Steiner L: Gamma surgery for vein of Galen malformations. *J Neurosurg* 93: 229-236, 2000.
- 24) Rodesch G, Hui F, Alvarez H, Tanaka A, Lasjaunias P. Prognosis of antenatally diagnosed vein of Galen aneurysmal malformations. *Childs Nerv Syst.* 10: 79-83, 1994.
- 25) 竹本 理、森本一良、若山 暁、和田晃一、飯谷秀美、稲村 界、西川正則：心不全で発症した新生児ガレン大静脈瘤に対する外科的治療—多期的直達手術の経験—。 *脳神経* 51: 339-344, 1999.
- 26) Zerah M, Garcia-Monaco R, Rodesch G, Terbrugge K, Tardieu M, De Victor D, Lasjaunias P: Hydrodynamics in vein of Galen malformations. *Childs Nerv Syst* 8: 111-117, 1992.

# 先天性水頭症「単純性水頭症」の診断・治療の ガイドライン作成に向けて

国立病院 大阪医療センター 脳神経外科

埜中 正博 山崎 麻美

## 研究要旨

先天性水頭症が胎児期に診断される機会が増えつつあるが、その治療方針については一定の見解がない。この報告では単純性水頭症について、過去2回に渡って行われた先天性水頭症のアンケート調査の結果を解析し、予後不良因子を解析した。その結果、胎児期の脳室拡大進行、最近の画像所見上の脳室拡大を認める例が予後不良群に有意に多く認められた。またX-linked hydrocephalusは予後不良群にのみ認められた。また分娩時期、方法、治療開始時期、シャントに先行した治療の有無、シャント合併症については今回の調査では予後良好群、予後不良群との間で有意な差を認めなかった。今回の調査を過去の報告と比較検討し、治療指針策定に向けて考察した。

## A. 研究目的

先天性水頭症は近年の画像診断技術の進歩や遺伝子診断の開発により胎児期早期の診断が可能になってきている。しかし、正確な予後の評価まで含めた診断と治療方針の決定には、直面した多くの医師が頭を抱えているのが現状である。そのため今回厚生労働省難治性疾患克服研究事業「先天性水頭症」調査研究班では先天性水頭症の診断基準と治療指針の作成に向けた作業のひとつとして、後方視的ケースシリーズの研究を行った。これまでの多くの報告が先天性水頭症を1つにまとめてその治療指針を論じているが、その多彩な病態を1つにまとめて検討するのは正確さに欠けてしまう可能性がある。そのため今回の研究では水頭症の病態を分けた上で各々の因子の検討を行った。ここでは原発性の水頭症で中枢神経系の合併奇形（脊髄髄膜瘤、ダンディーウォーカー症候群、二分頭蓋、キアリ奇形、全前脳胞症、くも膜嚢胞、

狭頭）や脳腫瘍、脳室内出血などの随伴ないものを単純性水頭症と定義した。その単純性水頭症を予後良好群と予後不良群とに分け、予後不良因子の解明を行うべく解析をおこなった。また治療指針策定に重要であると考えられる分娩時期、分娩様式、水頭症に対するシャント治療に先行する治療の有無、治療時期、治療合併症について、それらが予後に影響を及ぼすのかどうかについて検討を行った。なおアンケート調査は2回に分けて行ったが、2回目の調査では胎児期の水頭症の進行の有無についての項目を設け、予後にどのように影響しているのかを検討した。

## B. 研究方法

1回目の調査で、調査を行った項目は診断時期、診断方法、診断時の脳室拡大の程度、分娩時期、分娩方法、髄液循環閉塞部位、水頭症の家族歴、染色体異常、奇形の合併（中枢神経系以外）、妊娠中の母体感染、妊娠中

の薬剤使用、アルコール飲用、周生期要因、APGARスコア、妊娠転帰、シャント治療の有無、時期、回数、シャント治療合併症、シャント前の治療、調査時の最近の画像検査、最近の患児の状態である。2回目の調査では胎児期に診断された脳室拡大例を対象に、診断時の脳室拡大の程度とその後の進行、予後に与える影響を検討した。予後については質問項目のうち、独立した生活を営むことが可能である「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」との返答があった群を予後良好群とし、「一部要介助」、「全面介助」、「死亡」との返答があった群を予後不良とした。また幼弱のため判定が保留された群で、DQが記載されていた例ではDQが70以上の群を予後良好とした。(表1)単純性水頭症については全国の各施設より144例の回答があり、その内予後の記載があった86例の解析を行った。また2回目の調査では35例の回答があり、そのうち胎児診断が行われ、かつ予後の記載があった31例の解析を行った。統計処理はFischerの直接確率計算法を用い、有意水準5%での検定を行った。

表1

予後良好群	— 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 DQ $\geq$ 70
予後不良群	— 一部要介助 全面介助 死亡

### C. 研究結果

1回目の調査結果は表2、2回目の調査結果を表3にまとめた。両調査では性別、診断時の水頭症の程度、診断時期については予後良好群、不良群の間に有意差を認めなかった。2回目の調査では胎児診断された水頭症に限定して、1回目の調査項目に加え診断後の胎内での脳室拡大の進行について調べたが、予後不良群では診断後に脳室拡大が進行した例が有意に多かった。髄液循環閉塞部位については閉塞性、交通性の間と予後との間に明らかな相関を認めなかった。発生要因についてはX-linked hydrocephalusの家族歴、母指内転屈曲を認める例が予後不良群にのみ認められた。母体側の要因、分娩時期、分娩方法、周生期要因については、予後を分ける

有意な因子は認められなかった。治療に関しては、シャントに先行しての髄液排除の有無、シャント時期、合併症、回数のいずれも予後と有意に相関しなかった。最近の画像評価では、脳室拡大を認めている例が有意に予後不良群に多く認められた。

### D. 考察

胎児期に水頭症が診断され、中枢神経の合併奇形、脳

表2 1回目調査結果(1)

	予後良好群	予後不良群
性別		
男	25	20
女	24	18
調査時年齢	9.9歳(1-33)	11.8歳(1-46)
診断時の水頭症の程度		
ほぼ正常	2	0
軽度	3	2
中等度	19	8
高度	19	16
診断時期		
出生前	20	14
平均	32.2週(26-37)	28.4週(21-36)
出生後	29	15
平均	2.7月(0-36)	4.2月(0-12)
髄液循環閉塞		
閉塞性	16	7
中脳水道	13	5
モンロー孔	3	1
第4脳室出口	0	1
くも膜下腔	9	4

表2 1回目調査結果(2)

	予後良好群	予後不良群
発生要因		
家族内発症	2	2
染色体異常	1	1
奇形症候群	1	2
合併奇形	6	8
合指症	3	0
母指内転	0	3
母体側の発生要因		
妊娠中母体感染	3	1
妊娠中薬物服用	2	3
妊娠中のアルコール摂取	0	3
分娩時期	36.9歳(29-41)	36.6歳(21-42)
分娩方法		
帝王切開	20	17
経膈分娩	25	16
周生期要因		
なし	29	21
あり	12	10
APGAR(1分)	7.6(2.5-10)	6.2(0-10)
APGAR(5分)	8.9(8-10)	6.7(0-10)
水頭症治療		
シャント	42	31
内視鏡単独	1	0
なし	8	5

腫瘍、脳室内出血の合併がないものを単純性水頭症と定義し、その予後を中心にアンケート調査の検討を行った。

表2 1回目調査結果 (3)

	予後良好群	予後不良群
初回 シャント時期	4.0月(0-36)	3.8月(0-18)
シャント合併症		
合併症なし	11	7
合併症あり	29	18
機能不全	11	8
感染	10	8
硬膜下血腫	5	1
シャント回数		
1回	15	7
2回	8	10
3回以上	17	12
シャント以外の治療		
なし	25	22
髄液排除	11	7
オンマヤ	5	2
ドレナージ	4	4
その他	2	1
内視鏡手術	7	0

表2 1回目調査結果 (4)

	予後良好群	予後不良群
最近の画像検査		
脳室拡大		
なし	27	8
あり	19	22
高度	4	15
脳実質非薄化		
なし	35	11
あり	9	19
高度	1	11

表3 2回目調査結果 (1)

	予後良好群	予後不良群
性別		
男	5	15
女	4	6
調査時年齢	3.1歳(1-6)	3.3歳(1-16)
診断時の水頭症の程度		
軽度	0	1
中等度	5	3
高度	10	0
診断時期 平均	31.0週(22-38)	30.5週(21-40)
診断後の脳室拡大進行		
不変	4	2
進行	3	14
やや進行	3	10
著明に進行	0	4
発生要因		
家族内発症	0	6
合併奇形	1	9
母指内転	0	5
母体側要因	1	3

単純性水頭症はisolated fetal hydrocephalus, isolated fetal ventriculomegaly<sup>1,2)</sup> という用語を用い検討している報告があるが、その用語については統一されていないのが現状である。

単純性水頭症の原因はX-linked hydrocephalus<sup>3,4)</sup> や母体のサイトメガロウイルス感染による水頭症<sup>5)</sup> など、さまざまなものが含まれている。今回の調査ではX-linked hydrocephalusは1回目で2例、2回目で6例の報告があったが、いずれも予後は不良であった。またサイトメガロウイルス感染は2例あったが、内1例は予後不良群に分類された。その他については原因が明らかでなかった。

胎児診断が行われた診断時期は1回目の調査、2回目の調査とも30週前後であり、予後と診断時期との間には明らかな相関を認めなかった。以前の報告<sup>6,7)</sup> では早期診断された胎児水頭症は予後が悪いとされていたが、これはすべての胎児水頭症を含めて検討されていた。今回の調査では中枢神経合併奇形がない単純性水頭症に限定して行っているため、異なる結果が出た可能性がある。診断時の脳室拡大の程度は今回の調査では有意な差を認めなかったものの、予後不良群に多い傾向を認めていた。また脳室拡大の進行は予後不良群に有意に多かった。これまでの報告でも胎児診断された軽度の水頭症で、非進行性のものは予後が良いとされており、今回の結果はそ

表3 2回目調査結果 (2)

	予後良好群	予後不良群
分娩時期	37.7歳(36-41)	37.0歳(32-41)
分娩方法		
帝王切開	6	15
経膈分娩	3	7
周生期要因		
なし	8	15
あり	1	3
APGAR (1分)	8.3(8-9)	7.8(3-9)
APGAR (5分)	9.0(8-10)	8.9(7-10)
水頭症治療		
シャント	22	9
なし	0	0
水頭症治療 開始時期	34.8日(1-120)	28.0日(1-180)
シャントによる 脳室拡大改善		
あり	9	17
なし	0	4
シャント合併症		
合併症なし	3	8
合併症あり	6	12
機能不全	4	7
感染	2	4
硬膜下血腫	0	1



の報告と合致していた<sup>1,2,6)</sup>。

肺の成熟を待って帝王切開で娩出し、早期に治療を開始することが水頭症による神経障害を軽減させるとする報告が複数行われている<sup>10,11)</sup>。しかしながら今回の調査では帝王切開が予後良好群に多く認められることもなく、分娩時期も初回シャント時期も予後良好群の方が早かったとは言えなかった。またもっと早い時期に治療を開始すれば予後が良くなる可能性について検討するため、今回の調査で早期娩出、帝王切開、早期治療によって予後が変わったのかを調べた。(表4) 1回目の調査では予後良好群に2例早期分娩、早期治療が開始された例があるものの、予後不良群については1回目でも3例、2回目でも3例となっていた。今回の調査の結果では早期治療の予後改善の可能性は明らかにはならなかった。

シャントの回数、合併症が予後不良に結びつくかどうかについても検討を行ったが、両群間の差はなかった。また最近の画像検査では脳室の拡大、脳実質の菲薄化を認めるものが有意に予後不良群に多かった。この調査の結果全体からは、単純性水頭症の予後は胎生のかなりの初期から運命付けられており、出生後の治療が予後に影響する役割は思ったより小さいのではないかとということが示唆された。しかしながら今後、今回有意に予後不良群に多く認められた、胎児期に進行性に脳室拡大を認める例に対し胎児治療、もしくは早期娩出早期治療が予後を改善させる可能性についてはもっと検討する余地があるように考えられた。

**表 4**

34週以前に娩出され、治療が行われたた例。  
全例が帝王切開にて娩出。

**1 回目調査**

		分娩時期および治療	
予後良好群	2例	33週	オンマヤリザーバー設置
		30週	腰椎穿刺による髄液排除
予後不良群	3例	32週	オンマヤリザーバー設置
		34週	生後9日でVPシャント
		34週	生後20日でVPシャント

**2 回目調査**

		分娩時期および治療	
予後良好群	なし		
予後不良群		32週	生後1日目にオンマヤリザーバー設置
		34週	生後7日目にオンマヤリザーバー設置
		34週	生後2日目にオンマヤリザーバー設置

**E. 文献**

- 1) Kirkinen P, Serlo W, Jouppila P, Ryyanen M, Martikainen A. Long-term outcome of fetal hydrocephaly. J Child Neurol. 1996 May;11(3):189-92.
- 2) Gupta JK, Bryce FC, Lilford RJ. Management of apparently isolated fetal ventriculomegaly. Obstet Gynecol Surv. 1994 Oct;49(10):716-21.
- 3) Yamasaki M, Arita N, Hiraga S, Izumoto S, Morimoto K, Nakatani S, Fujitani K, Sato N, Hayakawa T. A clinical and neuroradiological study of X-linked hydrocephalus in Japan. J Neurosurg. 1995 Jul;83(1):50-55.
- 4) Yamasaki M, Thompson P, Lemmon V. CRASH syndrome: mutations in L1CAM correlate with severity of the disease. Neuropediatrics. 1997 Jun;28(3):175-178.
- 5) Stern H, Booth JC, Elek SD, Fleck DG. Microbial causes of mental retardation. The role of prenatal infections with cytomegalovirus, rubella virus, and toxoplasma. Lancet. 1969 Aug 30;2(7618):443-448.
- 6) Oi S, Matsumoto S, Katayama K, Mochizuki M. Pathophysiology and postnatal outcome of fetal hydrocephalus. Childs Nerv Syst. 1990 Sep;6(6):338-345.
- 7) Mori K, Shimada J, Kurisaka M, Sato K, Watanabe K. Classification of hydrocephalus and outcome of treatment. Brain Dev. 1995 Sep-Oct;17(5):338-348.
- 8) Futagi Y, Suzuki Y, Toribe Y, Morimoto K. Neurodevelopmental outcome in children with fetal hydrocephalus. Pediatr Neurol. 2002 Aug;27(2):111-116.
- 9) Drugan A, Krause B, Canady A, Zador IE, Sacks AJ, Evans MI. The natural history of prenatally diagnosed cerebral ventriculomegaly. JAMA. 1989 Mar 24-31;261(12):1785-1788.
- 10) Alvisi C, Cerisoli M, Giulioni M. The surgical treatment of congenital hydrocephalus. J Neurosurg Sci. 1986 Jul-Sep;30(3):107-113.
- 11) Morimoto K, Hayakawa T, Yoshimine T, Wakayama A, Kuroda R. Two-step procedure for early neonatal surgery of fetal hydrocephalus. Neurol Med Chir (Tokyo). 1993 Mar;33(3):158-165.

厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業  
『先天性水頭症』調査研究班  
平成15年度第1回班会議

## 1. 日 時

平成15年6月6日(金) 10:00~17:00

## 2. 場 所

国立大阪病院  
緊急災害医療棟2階 視聴覚室

基礎(10:00~11:00) 座長 伏木信次  
発表15分 討論5分

## 1. L1-6DKDマウス延髄神経におけるシュワン細胞-軸索間相互作用

京都府立医科大学  
伊東恭子、伏木信次

## 2. NMHC-Bミオシン変異マウスの水頭症発症機序

—神経系の細胞移動と組織形成における役割—  
東邦大学医学部 再生医学講座  
原 嘉信

## 3. L1の神経細胞内局在を制御する分子機構 (誌上発表)

理化学研究所脳科学総合研究センター  
上口 裕之 (誌上発表)

## 4. HFB-16、HFB-27抗体の認識する抗原について

聖マリア病院 病理部  
中村 康寛

出生前診断（11：00～12：00）座長 師田信人  
発表10分討論 5分

5. 先天性水頭症児の包括的支援 — アンケート調査  
大阪市立総合医療センター 小児神経内科  
渡辺道子、富和清隆
6. 出生前診断にあたって求められる情報の質に関する検討  
聖路加国際病院 産婦人科  
斉藤理恵、佐藤孝道
7. 胎児中枢系疾患の画像相談システムの構築に向けて  
国立療養所香川小児病院 産科、脳神経外科  
夫 律子、夫敬憲、中川義信
8. 先天性水頭症疫学研究15年の軌跡  
島根医科大学 脳神経外科  
森竹 浩三、宮崎健史

休憩・昼食（12：15～13：15）

ガイドライン作成に向けて（1）（13：15～14：30）座長森竹浩三

9. simple hydrocephalusについて  
国立大阪病院 脳神経外科  
埜中正博、山崎麻美
10. 出生前診断された脊髄髄膜瘤症例の治療指針の作製にむけて  
大阪市立総合医療センター 小児脳神経外科  
坂本博昭、北野昌平、石黒友也、森川俊枝
11. 全前脳胞症にともなう水頭症について  
国立療養所香川小児病院 脳神経外科  
夫敬憲、中川義信
12. Dandy-Walker症候群の診断と治療ガイドライン作成にむけて  
静岡県立こども病院 脳神経外科  
佐藤倫子・佐藤博美
13. 胎児性脳腫瘍にともなう水頭症について  
東北大学大学院 神経外科学  
白根礼造、日下康子

休憩（14：30～15：00）

ガイドライン作成にむけて（2）（15：00～15：45）座長佐藤博美

14. 頭蓋縫合早期癒合症に伴う水頭症（アンケート調査の分析 第1報）

愛知県心身障害者コロニー中央病院 脳神経外科

長坂昌登

15. 胎児性脳室内出血後水頭症について

国立成育医療センター 脳神経外科

師田信人

16. Hydroanencephalyに関する実態調査にむけて

関西医科大学 脳神経外科

稲垣隆介

ガイドライン作成にむけて（3）（15：45～17：00）座長白根礼造

・坂本博昭

・討論