

200400816B

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

先天性水頭症に関する調査研究：

分子遺伝子学アプローチによる診断基準・

治療指針の策定と予防法・治療法の開発

平成14～16年度総合研究報告書

平成 17 年 3 月

主任研究者 山 崎 麻 美

## 先天性水頭症調査研究班 構成員名簿

区 分	氏 名	所 属 施 設	職 名
主 任 研 究 者	山 崎 麻 美	独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 先進医療部・脳神経外科	部 長
分 担 研 究 者	岡 野 栄 之	慶應義塾大学医学部生理学教室	教 授
	岡 本 伸 彦	大阪府立母子保健総合医療センター 企画調査部	参 事
	金 村 米 博	独立行政法人産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 組織・再生工学研究グループ	研 究 員
	上 口 裕 之	理化学研究所 脳科学総合研究センター 神経成長機構研究チーム	チームリーダー
	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
	佐 藤 博 美	静岡県立こども病院 脳神経外科	医 長
	白 根 礼 造	宮城県立こども病院 脳神経外科学	部 長
	鈴 森 薫	名古屋市立大学医学部医学研究科 生殖・発生医学講座	教 授
	中 川 義 信	独立行政法人 国立病院機構 香川小児病院 脳神経外科	院 長
	中 村 康 寛	聖マリア病院 病理部	部 長
	秦 利 之	香川大学医学部 母子科学講座周産期学婦人科学	教 授
	伏 木 信 次	京都府立医科大学大学院医学研究科 分子病態病理学	教 授
	本 山 昇	国立長寿医療センター研究所 老年病研究部	室 長
	森 竹 浩 三	島根大学医学部 脳神経外科	教 授
師 田 信 人	国立成育医療センター 脳神経外科	医 長	
吉 峰 俊 樹	大阪大学大学院医学系研究科 神経機能制御外科学	教 授	
研 究 協 力 者	稲 垣 隆 介	関西医科大学 脳神経外科	講 師
	宇都宮 英 綱	福岡大学医学部 放射線科	助 教 授
	佐 藤 孝 道	聖路加国際病院産婦人科・生殖医療センター	部 長
	高 橋 義 男	北海道立小児総合保健センター 脳神経外科	医 長
	伊 達 裕 昭	千葉県こども病院 脳神経外科	院 長
	富 和 清 隆	大阪市立総合医療センター 小児神経内科	部 長
	長 坂 昌 登	愛知県心身障害者コロニー中央病院 脳神経外科	臨床第八部長
	林 隆 士	聖マリア病院 脳神経外科	副 院 長
	原 嘉 信	神経発生研究所	研 究 所 長
	夫 律 子	独立行政法人 国立病院機構 香川小児病院 総合周産期母子医療センター 産婦人科	医 長
	中 西 範 幸	大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学(公衆衛生学)	助 教 授
松 井 潔	神奈川県立こども医療センター 周産期医療部新生児未熟児科	医 長	
事 務 局 経理事務連絡担当責任者	山 田 淳 二 奥 田 小百合	独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 脳神経外科 臨床研究部 〒540-0006 大阪市中央区法門坂2-1-14 TEL(06)6942-1331(3321) FAX(06)6943-3437	医 員

# 目 次

## I. 総括研究報告

平成14～16年度総括研究報告 .....	1
独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 先進医療部・脳神経外科 主任研究者 山崎 麻美	

## II. 分担研究報告

### 臨床部門

1. Dandy-Walker症候群；胎児期における診断、治療方針、予後 .....	7
静岡県立こども病院 脳神経外科 佐藤 博美、佐藤 倫子	
2. 先天性水頭症と合併疾患：脳の発達についての検討 .....	9
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、香川 尚己、吉峰 俊樹	
3. 出生前診断された脊髄髄膜瘤に伴う水頭症の治療指針 .....	12
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	
4. 胎児期脳腫瘍による水頭症 .....	15
宮城県立こども病院 脳神経外科 白根 礼造	
5. 出生前診断されたくも膜嚢胞の臨床分析 .....	17
千葉県こども病院 伊達 裕昭	
6. 全前脳胞症にともなう水頭症 .....	19
独立行政法人 国立病院機構 香川小児病院 夫 敬憲、中川 義信	
7. 頭蓋縫合早期癒合症に伴う水頭症 .....	21
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	

8. 胎児頭蓋内出血後水頭症の診断と治療指針……………	24
国立成育医療センター 脳神経外科 師田 信人	
9. 二分頭蓋に関する臨床的検討 現況に基づく治療指針作成のための調査研究……………	26
聖マリア病院脳神経センター 脳神経外科 林 隆士、下川 尚子	
10. 水無脳症 (Hydranencephaly) の実態調査から ……………	28
— 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	
11. 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に関する研究……………	30
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>	
12. 胎児頭部形態異常の出生前診断と周産期管理……………	32
名古屋市立大学大学院医学研究科 生殖発生医学分野 鈴木 薫、種村 光代	
13. 胎児の中樞神経系の超音波法による計測について……………	34
香川大学医学部 母子科学講座周産期学婦人科学 秦 利之	
14. 拡散テンソルMR tractographyによる脳梁の発達解析……………	37
福岡大学医学部 放射線科 宇都宮英綱	
15. 先天性水頭症ガイドライン作成に向けての全国疫学調査結果総括……………	39
島根大学医学部・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> 、 香川大学医学部 母子科学講座周産期学婦人科学 <sup>3</sup> 、 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 臨床研究部 <sup>4</sup> ・脳神経外科 <sup>5</sup> 森竹 浩三 <sup>1</sup> 、宮崎 健史 <sup>1</sup> 、永井 秀政 <sup>1</sup> 、長廻 紀子 <sup>1</sup> 、秦 利之 <sup>3</sup> 、 山崎 麻美 <sup>4,5</sup>	
16. 胎児中樞神経系エコーの系統的観察法の確立に関する研究……………	41
神奈川県立こども医療センター 周産期医療部新生児未熟児科 松井 潔	

## 基礎・病理・遺伝子解析部門

1. 哺乳類RNA結合蛋白質Musashiによる先天性水頭症発症の分子生物学的なメカニズムの解明 ……	47
慶應義塾大学医学部 生理学教室 芝田 晋介、岡野 栄之	

2. 神経接着分子L1とアンキリンによる神経突起成長・極性維持機構.....	50
理化学研究所 脳科学総合研究センター 神経成長機構研究チーム 上口 裕之	
3. NMHC-Bミオシン変異マウスの水頭症発症機序に関する研究.....	52
神経発生研究所 <sup>1</sup> 、杏林大学医学部病理学 <sup>2</sup> 原 嘉信 <sup>1</sup> 、原 由紀子 <sup>2</sup>	
4. ヒト発育脳における新しい組織マーカーに関する研究.....	54
聖マリア病院病理部 <sup>1</sup> 、久留米大学医学部化学 <sup>2</sup> 、国立成育医療センター研究所生殖医療 研究部生殖細胞機能研究室 <sup>3</sup> 、産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 <sup>4</sup> 、 熊本大学生命資源研究・支援センター 動物資源開発研究部門技術開発分野 <sup>5</sup> 、 独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 脳神経外科 <sup>6</sup> 、 慶應義塾大学医学部 生理学教室 <sup>7</sup> 中村 康寛 <sup>1</sup> 、山本 統彦 <sup>2</sup> 、宮戸 健二 <sup>3</sup> 、宮本 潔子 <sup>3</sup> 、金村 米博 <sup>4</sup> 小田えり子 <sup>2</sup> 、鈴木 操 <sup>5</sup> 、山田 源 <sup>5</sup> 、山崎 麻美 <sup>6</sup> 、岡野 栄之 <sup>7</sup>	
5. <i>LICAM</i> 遺伝子改変マウスにおける中枢神経系発達異常に関する研究.....	56
京都府立医科大学大学院医学研究科 分子病態病理学 伊東 恭子、伏木 信次	
6. X連鎖性遺伝性水頭症患者における <i>LICAM</i> 遺伝子解析と <i>LICAM</i> 遺伝子異常を有する ヒト神経幹細胞/前駆細胞の生物学的特性解析.....	60
産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 金村 米博	
7. 小脳形成異常症における責任遺伝子の検索およびX連鎖性水頭症と ヒルシュスプルング病合併例の遺伝子解析.....	62
大阪府立母子保健総合医療センター 企画調査部 岡本 伸彦	

# I. 総括研究報告

# 先天性水頭症に関する調査研究；分子遺伝子学的アプローチによる診断基準・治療指針の策定と予防法・治療法の開発 (課題番号：H14-難治-17)

主任研究者：独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター

山崎 麻美

## 分担研究者

慶應義塾大学医学部生理学教室	岡野 栄之	独立行政法人国立病院機構 香川小児病院	
大阪府立母子保健総合医療センター	企画調査部	脳神経外科	中川 義信
	岡本 伸彦	聖マリア病院 病理部	
独立行政法人産業技術総合研究所 セルエンジニアリング	金村 米博	香川大学医学部 母子科学講座周産期学婦人科学	中村 康寛
研究部門 組織・再生工学研究グループ			秦 利之
理化学研究所 脳科学総合研究センター		京都府立医科大学大学院医学研究科 分子病態病理学	伏木 信次
神経成長機構研究チーム	上口 裕之	島根大学医学部 脳神経外科	
大阪市立総合医療センター 小児脳神経外科	坂本 博昭		森竹 浩三
静岡こども病院 脳神経外科		国立成育医療センター 脳神経外科	
	佐藤 博美		師田 信人
宮城県立こども病院 脳神経外科		大阪大学大学院医学系研究科 神経機能制御外科学	
	白根 礼造		吉峰 俊樹
名古屋市立大学医学部医学研究科			
生殖・発生医学講座	鈴森 薫		

## A. 研究目的

先天性水頭症は、種々の原因による症候群というに相応しく、合併する病態により転帰は様々である。平成11年度からの水頭症研究班において、分子遺伝子学的アプローチを取り入れることによって水頭症研究に新たな展開をもたらしてきた。これらさらに整理して診断基準の作製と治療指針の策定と水頭症の画期的な治療法の開発することが目的である。

## B. 研究方法

(1) 『胎児期水頭症の診断基準と治療指針のガイドライ

ン』作製；小児脳神経外科医・新生児科医・産科医・臨床疫学・小児神経科医・疫学の専門家でプロジェクトチームを形成する。特定疾患の疫学に関する研究班と共同で実施した先天性水頭症第3次全国疫学調査の分析、これまでの多施設共同研究で実施した臨床データ（単純性水頭症、Dandy-Walker症候群、全前脳胞症、脊髄髄膜瘤、脳瘤・胎児期脳腫瘍、胎児期血管障害・水無脳症、頭蓋縫合早期癒合症、胎児頭蓋内出血）、あるいはこれまでの文献的のレビューを行う。

(2) 先天性水頭症の成因解明に関しての基礎的研究を行う。

- (3) 遺伝子バンクにおける遺伝子解析；水頭症原因遺伝子検索をおこなう。*LICAM*遺伝子解析は、病態分析から診断基準の作成、臨床の中での出生前診断の意義について提唱していく。脊髄髄膜瘤 (*MTHFR*, *ZIC2*, *PLLI1*) 全前脳胞症 (*ZIC2*, *SHH*) ダンディウーカー症候群および小脳形成不全を伴うもの (*ZIC1*, *Engrailed2*, *WNT1*) 頭蓋骨早期癒合症 (*FGFR*) などについても進めていく。
- (4) 水頭症の画期的な治療法の開発に向けた基礎研究；X連鎖性遺伝性水頭症の原因分子と同定されている神経接着因子*L1CAM*や遺伝子欠損マウスが水頭症を発症する*msi1*、Nonmuscle myosin heavy chain-B (NMHC-B)、DNA polymerase ( $\beta$ 2) の遺伝子欠損マウスの解析し、神経幹細胞を用いた難治性水頭症の遺伝子治療への方向を模索する。先天性水頭症の予防法の確立；神経管癒合不全症における葉酸の予防効果の検証、全前脳胞症における低コレステロール血症などの危険因子について検証し有効な予防法を確立のための検討を行う。

#### 倫理面への配慮

この研究には、多施設からの患者DNAを中心とした生体資料を集積するバンクを形成すること・遺伝子解析を行うことなどいくつかの倫理的配慮を要する点が含まれている。前回の倫理委員会承認後、平成13年3月29日の文部科学省・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】を遵守し、平成14年4月6日国立大阪病院医学倫理委員会に「先天性水頭症の分子生物学的メカニズム解明と治療法開発」研究における倫理審査を申請し、承認された。

### C. 研究結果及び考察

- ① 胎児期水頭症のガイドライン策定；胎内で診断される胎児期水頭症は10000出生あたり7.7と決して少ない疾患で、かつ最近では増加傾向にある。またその予後は正常発達から死亡まで様々である。それぞれの病態が個々に異なり、一線で胎児期水頭症を診断する産科医にとっては、限られた状況で、正しく診断し、よりよい治療方針にまで導くことは至難の業である一方、超音波検査などの診断機器はますます改良されより早期に脳室拡大が疑われるようになっている。こんな中で本研究班では臨床系を中心に産科・新生児科・放射線科・臨床遺伝・小児脳神経外

科・疫学の専門家でプロジェクトを作り、わが国で始めて胎児期水頭症の診断と治療のガイドラインを完成させた。

- ② 水頭症の基礎的研究においても目覚ましい進歩が見られている。上口裕之は神経接着分子*L1CAM*の1181番目のセリン残基のカゼインキナーゼによるリン酸化の機能役割について解明した。また岡野栄之らはRNA結合蛋白質Musashiの水頭症発症機序の解明を行い、*msi2*遺伝子欠損マウスは、成体まで成長するが、体重増加が不良や感覚神経障害、運動神経障害を伴い、背側神経節の発達不全のために脊髄との線維連絡が低下していることが明らかにした。*Msi2*の標的遺伝子の解析を行ったところプライオトロピン (Pleiotrophin; Ptn) が同定され、*ptn*のmRNAの3'非翻訳領域に特異的に結合し、その発現を転写後調節していることを明らかにした。原嘉信らは、Nonmuscle myosin heavy chain II-B (NMHC-B) の水頭症発症機序を解明する目的で、NMHC-Bのモーター活性を下げるために、ミオシン頭部のATPase活性部位でR702Cのアミノ酸変異を導入したマウスを作成した。このマウスは欠損マウスと同様に第3脳室と中脳水道の境界部位の閉塞による閉塞性水頭症を発症するが、欠損マウスと比較してより軽度の遅発性脳奇形を呈し生後15日まで生存する。またNMHC-Bの活性が低下すると、顔面神経核、橋核、小脳の形成不全が認められた。これは前駆細胞が細胞突起の伸展、方向変換、退縮や細胞核の移動などの高度な制御ができなくなり、これらのが最終部位まで正常に移動できず、発生部位や細胞移動経路の途上で異所性に集積したものと推定された。伊藤恭子・伏木信次らは、L1の6番目のIgドメインのみを欠如した改変マウスを作成し末梢神経の発達異常について解析した。C57BL/6を遺伝背景としたL1-6Dマウス (B6-L1-6D) では、高頻度 (>40%) に水頭症、皮質下白質の減少、皮質脊髄路の低形成、視床正中の交連線維の異常をきたすことが見出した。中村康寛らは、昨年度開発した小脳のプルキンエ細胞の発育マーカーとして有効であるHFB16抗体がKIAA0864proteinを認識している事が解かり現在、機能解析のためにそのトランスジェニックマウスを作製している。
- ③ 遺伝子バンクの進行状況 これまでに全国約40施



設より450検体を集積している。遺伝子解析をすすめ、新規の*LI*遺伝子異常を30家系以上で見だし、わが国での*LI*遺伝子異常の特徴、遺伝型と表現型の相関関係、放射線学的特徴について検討した。岡本伸彦らはX連鎖性遺伝性水頭症とヒルシュスプルング氏病を合併した3家系（スペイン人・カナダ人・日本人）4例に*LI*遺伝子異常を同定した。また約10家系の頭蓋骨早期癒合症において*FGFR2*遺伝子異常を同定した。

- ④ 水頭症の画期的な治療法の開発に向けた基礎研究；金村米博らはX連鎖性遺伝性水頭症の神経機能の修復・再生を目指すための基礎研究として、*LICAM* 遺伝子異常を有する症例の病理解剖標本より樹立されたヒト神経幹細胞／前駆細胞を用いて、その分子生物学的特徴を解析し、増殖能の異常を見出した。欧米では脊髄髄膜瘤など神経管癒合不全症の発症は、母親への葉酸の予防的投与によって70%減少すること・葉酸代謝酵素であるmethylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) の遺伝子の一塩基多型が、遺伝的危険因子とされている。本邦で初めてこれらのSNPについて検討し、平成12年11月『妊娠の初期に葉酸を投与する事によって神経管閉鎖障害の発症リスクが低減すること』について厚生省大臣官房厚生科学課、厚生省健康危機管理調整官宛に健康危険情報通知を行った

#### D. 評価

- (1) 達成度について①『胎児期水頭症の診断基準と治療指針のガイドライン』作製については、100%②水頭症の基礎的研究は80%、③遺伝子バンクは70%④水頭症の画期的な治療法の開発に向けた基礎研究は40%の達成度であった。
- (2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について；フランスやイギリスでは、胎児が重篤な異常の場合、妊娠のいかなる時期においても選択的妊娠中絶が許されている。しかしながら、胎児期水頭症の61%が選択的妊娠中絶されたシリーズにおいて、出生した先天性水頭症の予後が、わが国の疫学調査の結果よりも悪いという皮肉な結果になっている。このような状況から、諸外国では我々が参考にしようようなガイドラインはなく、正しい予後評価を導くデータベースすら存在しないという状況であ

り、我々のガイドラインは、世界的にも貴重なものといえる。また、X連鎖性遺伝性水頭症の遺伝子解析は諸外国からも依頼されており、その診断的意義は高い。

#### (3) 今後の展望について

胎児期水頭症において今後の問題は、ネットワークを利用した胎児期水頭症の画像診断システムの開発であり、胎児が水頭症の疑いがあると診断された妊産婦を支える支援のシステムの構築である。また水頭症の発症の基礎的研究から明らかになってきたことは、先天性水頭症の予防法・治療法の研究へと進展いく方向性が少しずつ明らかになってきた。

#### (4) 研究内容の効率性について

水頭症研究に臨床・基礎・疫学の専門家が一堂に会して、多くの班内共同研究を通じ、効率的に成果を上げることができた。

#### E. 結論

水頭症研究における分子遺伝子学的アプローチは、水頭症研究に新たな展開に必須であり、水頭症の発症機序の解明・病態把握・診断精度への貢献・発症リスクなど明らかにする方向で様々な成果を挙げてきた。さらに胎児期水頭症の診断基準と治療指針のガイドライン策定の成果は特に大きい。さらにこの手法を突き進めていけば、適切な治療でも予後の向上が望めない遺伝的難治性水頭症については、遺伝カウンセリングを含めた適切な情報提供を行えると共に、将来的には遺伝子診断・治療も可能にするものと考えられる。このような研究が進展することは重度水頭症児の家族・患者・治療者に大きな光明となる。

#### F. 研究発表

- (1) 国内  
そのうち主なもの
1. 論文発表
    - 1) 山崎麻美 先天性水頭症の診療—未解決の問題点 脳神経外科ジャーナル 13: 473-481, 2004
    - 2) 山崎麻美 小児神経外科疾患の基礎 小児脳神経外科疾患と遺伝子異常 CLINICAL NEUROSCIENCE 20: No3:263-266,2002
    - 3) 山崎麻美、金村米博、岡本伸彦 先天性水頭症の遺伝子診断 産婦人科の実際51； 365-372,2002

## 2. 学会発表

- 1) 山崎麻美、金村米博、岡本伸彦、塾中正博、北野昌平、坂本博昭：*L1CAM*遺伝子解析と水頭症発症要因としての検討-新規*L1CAM*遺伝子異常24家系の報告。第48回日本人類遺伝学会、長崎、2003年10月
- 2) 山崎麻美：水頭症の管理update。第62回日本脳神経外科学会総会、仙台、2003年10月

## (2) 海外

そのうち主なもの

## 1. 論文発表

- 1) Okamoto,N, Rolando Del Maestro,Rebeca Valero,Eugenia Monros,Pilar Poo,Kanemura,Y, Yamasaki,M, Hydrocephalus and Hirschsprung's disease with a mutation of *L1CAM*. *J Hum Genet.* 49:334-337,2004.

## 2. 学会発表

- 1) Yamasaki M,Kanemura Y,Okamoto H,Samamoto H,Kamiguchi H Neurological criteria of human *L1CAM* syndrome,-Report of 24 human *L1CAM* mutations (including 17 mobile mutations) and clinical evaluation 48th ANNUAL MEETING of SOCIETY FOR RESEARCH INTO HYDROCEPHALUS AND SPINA BIFIDA, JUNE 2004,IRELAND.
- 2) Mami Yamasaki, Y.Kanemura, N.Okamoto, H.Sakamoto, H.Kamiguchi Molecular Basis Of Congenital Hydrocephalus-Analysis Of Human *L1CAM* Syndrome International Symposium on Congenital Malformations 2004, September. 2004, KYOTO.

**G. 知的所有権の出願・取得状況**

特になし

## II. 分担研究報告（臨床部門）

## Dandy-Walker症候群；胎児期における診断、 治療方針、予後

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

Dandy-Walker症候群の診断と治療のガイドライン作成に向けて、論文と自験例17例、およびアンケートによる全国臨床調査より50例の計67例を分析した。特に胎児期の診断では診断時期、診断方法、胎児期における脳室拡大の頻度とその進行、予後との関連に重点をおいて検討した。超音波診断とともにMRIにより、小脳虫部の形成、中枢神経系のみならず、全身性の合併異常を十分に検索する必要がある。胎児期に診断された例でも正常発達の頻度は全体での分析と変わらず、やや重度障害の比率が多い傾向にあった。

### A. 研究目的

Dandy-Walker症候群の診断と治療ガイドラインを作成する。

### B. 研究方法

論文により歴史的な流れをふまえたうえで、全国臨床調査例50例と自験例17例を分析検討する。

### C. 研究結果

胎児期の診断は17.5週以降に確実になるが、脳室拡大の進行、中枢神経系、全身性の合併異常を検索するため超音波検査、MRIで経過を追う必要がある。予後には合併異常が関与する。

### D. 考察

胎児期診断でもっとも正確に診断されていないのがDandy-Walker症候群とされており、より正確な診断の知識をひろげるべきである。

### E. 結論

Dandy-Walker症候群の基本的な知識を広めるのにガイドラインは有効と思われる。

### F. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) Dandy-Walker症候群の臨床調査に関する研究。平成13年度総括・分担報告書 pp15-19,2002.
  - 2) 先天性水頭症の治療時期に関する検討。平成14年度総括・分担報告書 pp21-24,2003.
  - 3) Dandy-Walker症候群の診断と治療ガイドライン作成に向けて。平成15年度総括・分担報告書 pp61-69,2004.
2. 学会発表
  - 1) Dandy-Walker症候群の臨床調査による検討。第30回日本小児神経外科学会。2002,6.6
  - 2) 胎児水頭症の治療時期に関する検討。第7回日本水頭症治療シンポジウム。2003,4.18

- 3) Dandy-Walker症候群の診断と治療指針作成にむけて。第62回日本脳神経外科学会総会。2003,10.1.
- 4) 胎児期診断されたDandy-Walker症候群。第32回日本小児神経外科学会。2004,5.27.

**G. 知的所有権の取得状況**

なし

## 先天性水頭症と合併疾患：脳の発達についての検討

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 香川 尚己 吉峰 俊樹

### 研究要旨

先天性水頭症の原因もしくは病態については、様々な全身疾患、遺伝性疾患の存在が関係している場合があり、そのことが患児の治療・予後と深く関わっていることが多い。私達の施設で2000年から2004年までに経験した先天性水頭症（胎児性水頭症）20例について検討を加えた。脊髄髄膜瘤に伴う水頭症は、水頭症を制御すれば脳の発達に悪影響を及ぼすことはほとんどなかった。それに対して水頭症以外の脳奇形や遺伝子異常、先天性代謝異常を有する例では、水頭症治療後も脳の発達が障害され、何らかの発達遅延を呈していた。悪性腫瘍を合併する症例では生命予後が極めて不良であった。このことより、脳の発達は合併する疾患と密接に関係するため、合併する疾患の病態を解明しその治療法を探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ほとんどを占めるため、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

大阪大学医学部付属病院脳神経外科において2000年から2004年までに経験した先天性水頭症（胎児性水頭症）は20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のが（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

先天性水頭症20例の内訳は、単純性水頭症（X連鎖性2例を含む）5例、脊髄髄膜瘤（脊髄披裂）に伴う水頭症8例、脳奇形に伴った水頭症2例、Dandy-Walker症候群に伴う水頭症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例であった。

単純性水頭症（X連鎖性2例を含む）を来たした水頭症5例のうち、1例は遺伝子解析にてX連鎖性水頭症と診断し、新生児期に脳室腹腔短絡術を施行。水頭症はコントロールされているが、3歳2ヶ月の段階で、追視、予定は不安定だが支えて座位が可能な状態であり発達遅延を認めている。他の1例は、遺伝子学的解析は行っていないが、両拇指の内転をみとめ、MRI像では脳組織のいわゆるfoldingを認める。現在、生後7ヶ月だが未だ予定を認めない。1例は代謝性酵素欠損症（ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症を疑い遺伝子解析中）を来たして

表1 先天性水頭症 (2000-2004年)

水頭症の種類	症例数	発達遅延	死亡
単純性 (X-linked含む)	5	3	1
MMCに伴う	8	0	0
脳奇形に伴う	2	2	0
DWSに伴う	1	1	0
くも膜のう胞に伴う	1	0	0
胎児性脳腫瘍に伴う	2	1	1
その他 (脳内、硬膜下血腫)	1	0	0
合計	20	7	2

おり、乳酸アシドーシスが進行し生後7日目で死亡した。もう1例は、Noonan症候群に合併した水頭症であり、胎内超音波検査にてcystic hygroma、hydropsを認め、31週5日で出生後、耳介低位、停留睾丸、心奇形(DORV、HOCM、PS)、止血異常を認めたため、Noonan症候群と診断した。出生直後は軽度脳室拡大を認めたが、脳圧の亢進症状なく脳室拡大も進行を認めないため経過観察した。生後3ヶ月目に急激な頭囲拡大と脳室拡大を来たしたため、脳室腹腔短絡術施行し脳室拡大は改善した。頭部MRIにて脳梁欠損を認めた。12番染色体長腕に存在するPTPN11遺伝子のexon3にアミノ酸置換(GAT→AAT)が認めている。水頭症のコントロールは良好であるが、合併する心疾患により現在も入院が必要な状態である。最後の1例は先天性筋ジストロフィーに伴う水頭症(Walker-Werburg syndrome)で、生後2ヶ月時に短絡術を行った。生後5ヶ月時より、人工呼吸をおこなっており、現在、在宅管理中である。

脊髄髄膜瘤(脊髄披裂)に伴う水頭症8例のうち、7例は新生児期に脳室腹腔短絡術を施行した。水頭症治療後に認められる症状は、脊髄披裂による排尿排便障害と下肢運動障害が主であり、脳の発達遅延は殆ど認められていない。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見ていたが、頭囲拡大と脳皮質の非薄化、軽度の発達遅延が8ヶ月頃より目立ってきたため、1歳2ヶ月に脳室腹腔短絡術を施行した。また、脊髄髄膜瘤で修復術を出生直後に行った症例で水頭症を認めなかった患児を1例現在外来にて経過観察中である。

脳奇形に伴った水頭症は、現在まで2例経験し、1例は胎児期より著明な脳室拡大を呈し脳梁は欠損しており生後14日目に脳室腹腔短絡術を施行した。3歳半の時点で癲癇と両側聴力障害が存在し、ようやく伝い歩きが可能な状態で重度の発達遅延を認めている。もう1例は脳室系の著明な拡大と右の前頭葉から頭頂葉にかけて脳の

欠損を認めており、欠損部の脳表が灰白質で覆われ、裂脳症と診断した。頭蓋は著明な舟状頭蓋を来たしており、頭蓋の変形を待って生後21日目に脳室腹腔短絡術を施行した。2歳4ヶ月の時点でようやくハイハイが可能な状態で、難治性のおてんかんと重度の発達遅延が認められている。

Dandy-Walker症候群を伴った例は同時に全前脳胞症を伴っており、脳室腹腔短絡術と嚢胞開窓術により水頭症のコントロールは得られているが、2歳の段階でようやく頭定と追視が可能な状態で重度の発達遅延を認めている。

くも膜嚢胞に伴う例では、嚢胞開窓術により、3歳の現在で発育遅延もなく、軽度の頭囲拡大のみで順調に経過している。

出生直後に巨大な脳内・硬膜下血腫を形成した1例は、生後2日目に開頭血腫除去術を行った。血腫の原因ははっきりしないが経過順調であり、軽度の発育遅延が認められるものの発達は順調である。

胎児性脳腫瘍に伴う水頭症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anaplastic astrocytomaであり全摘出できたが、脳に障害が残り、発達遅延が認められている。

#### D. 考察

脳奇形や奇形症候群、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全身臓器の合併症の程度などにより、脳の発達が影響を受け何らかの発達遅延を伴うと考えられた。先天性代謝異常や悪性脳腫瘍を伴う例では、予後が極めて不良であった。脊髄髄膜瘤やくも膜嚢胞、頭蓋内出血に伴う例では、脳の発達が影響が及ぶことはほとんどなかった。

#### E. 結論

先天性水頭症(胎児期水頭症)は新生児期に適切な治療を行うことにより制御可能であり、脳の発達とは直接関係しない傾向があった。脳の発達や予後は、合併する脳奇形や全身合併症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、その治療法を探ることが重要であると考えられた。

#### F. 研究発表

- 1) 香川尚己、丸野元彦、和田見一、原 純一、吉峰俊樹  
頭蓋内胚細胞腫瘍の治療方針と治療成績 こども病院神  
経外科医会 2002年11月1日 熊本
- 2) Kubo S, Takimoto H, Takakura S, Iwaisako K, Yamanaka  
K, Hosoi K, Toyota S, Ueno M, Morisako T, Karasawa J,  
Yoshimine T. Peritoneal shunt migration into the  
pulmonary artery:Case report. Neurologia medico-  
chirurgica 42:572-574 2002.
- 3) 香川尚己、丸野元彦、藤本康倫、加藤天美、吉峰俊樹  
内視鏡下嚢胞開窓術後、開頭による再開窓術を要した  
Dandy-Walker嚢胞の1例 第21回日本こども病院神経  
外科医会 2003年11月22-23日 名古屋
- 4) 丸野元彦、吉峰俊樹 小児脳腫瘍の最近の動向-髄芽腫  
/PNETの治療 脳神経外科速報 13:1061-1066, 2003

#### G. 知的所有権の取得状況

なし



# 出生前診断された脊髄髄膜瘤に伴う水頭症の治療指針

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

## 研究要旨

出生前に診断された胎児期水頭症の診断と治療に関して、広く認められ使用されている治療指針はないため、平成14年から平成15年度まで治療指針の作成に向けて準備を行い、平成16年度には「胎児期水頭症の診断と治療のガイドライン」を作成した。担当分野は胎児期水頭症の治療の一般的な流れとその際に配慮すべき事項を述べ、脊髄髄膜瘤（脊髄披裂）に伴う水頭症についても診断、治療指針を作成した。

## A. 研究目的

先天性水頭症の診断と治療に関して、現在まで広く使用された治療指針はないため、出生前に診断された胎児期水頭症の治療指針の作成に向けて準備した。平成14年からの3年間は、胎児期水頭症を来す疾患のなかで最も頻度が高い脊髄髄膜瘤についての治療指針を作成するように自験例や文献から検討し、今回はその総括を行う。

## B. 研究方法、結果、考察

まず、脊髄髄膜瘤、脊髄披裂など二分脊椎の用語の使用に混乱があるため、本稿で用いる用語について述べる。尾側の神経管閉鎖不全によって脊髄披裂が発生する。この部分では脊髄が形成されずにneural placodeと呼ばれる脊髄の神経機能をほとんど持たない異常な神経組織が形成され、これが周囲の髄膜、脊椎、筋肉、皮膚組織に覆われずに外表上に露出するため開放性二分脊椎ともよばれる。臨床の場では、neural placodeとそれに続く皮膚組織などが瘤を形成して外表に露出することが多いため、この脊髄披裂の状態を総称して脊髄髄膜瘤と呼んでいる。この稿でも脊髄髄膜瘤をこれに準じて使用する。

平成14年度の「出生前診断された脊髄髄膜瘤症例の治療指針の作成に向けた自験例の検討」では、平成6年から平成12年の期間に当施設で治療を開始した38例の脊髄髄膜瘤のうち、出生前に診断され治療を行った脊髄髄膜瘤の11例を対象として検討した。母体の超音波画像検査で胎児の脳室拡大もしくは脊髄髄膜瘤が疑われた場合、胎児の母親の同意の上でMRIを行って診断の精度を向上させた。妊娠末期（妊娠30週から35週）にMRIを行い、全例で脊髄髄膜瘤と診断し、瘤が発生している脊椎レベルを評価できた。脊髄髄膜瘤やそれに水頭症を合併していると診断された場合、妊娠中の管理、分娩管理を産科医が主に行い、疾患や生後の治療、予後について脳神経外科医と産科医などが両親に説明し、その場には助産師もしくは看護師が立ち会った。進行性の脳室拡大を認めなければ、当施設では妊娠36週以後に陣痛発来までに帝王切開で出生した。全例で出生前に診断されていた疾患であり、出生前後で診断に大きな相違はなかった。出生前より胎児の疾患について説明を行っているため、出生後に全例で両親は患児を受け入れやすかった。10か月時に急死した1例を除いて、10例の発達指数は2歳から7歳（平均4歳）時で平均70であった。著明な水頭症や

症候性キアリ奇形を伴わない5例では、発達指数は75以上と全例でほぼ正常範囲であった。

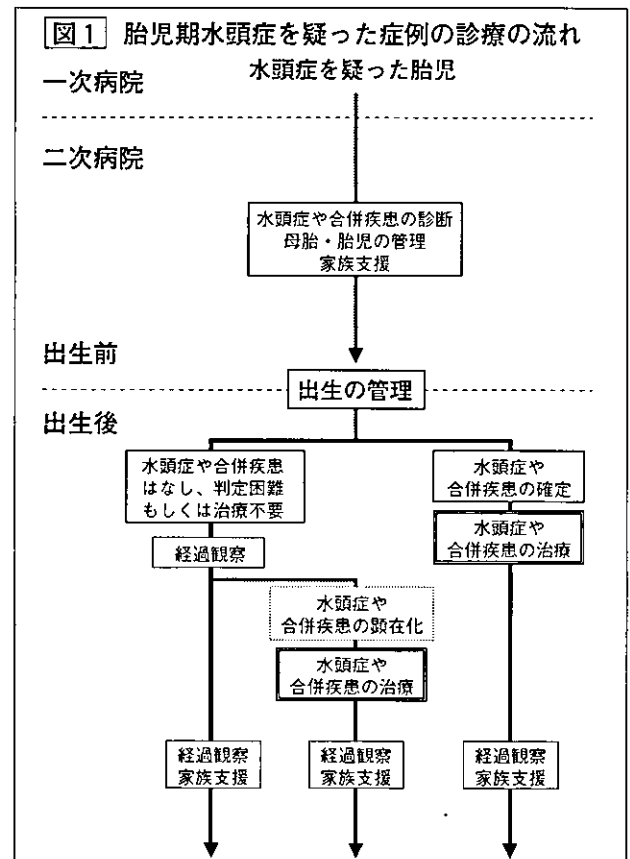
以上のことから、出生前より脳神経外科医が疾患を持った胎児の両親に接触を持ち、疾患に関する情報を提供することによって、両親が生まれてくる児の疾患を理解し、出生後には患児を受け入れやすくなると思われた。また、著明な脳室拡大により菲薄化した大脳皮質を呈する水頭症や症候性キアリ奇形は予後の悪化因子であると考えられた。

平成15年の報告「先天性水頭症の治療指針：出生前診断された脊髄髄膜瘤に伴う水頭症の治療指針作成に向けて」では、先天性水頭症の全国調査のアンケート結果と文献的な検索から、出生前に診断された脊髄髄膜瘤の出生前の診療、出生後の診療について検討した。先天性水頭症の全国調査アンケート結果から、生後2年以上の経過観察が可能であった58例を対象として予後を検討した。出生前診断の診断法、予後予想、両親への患者情報の提供方法、出生時期とその方法については文献的に検討した。出生前診断の方法について、MRIは妊娠初期には安全性の問題から胎児には使用できないが、検者による診断精度の差は少なく、骨で囲まれた後頭蓋窩の病変（特にキアリ奇形）の描出には優れているという文献が多かった。分娩方法は、陣痛発来前に帝王切開を行うと脊髄機能の障害が軽度にとどまるという報告があるが、経膈分娩でも帝王切開でも出生後の脊髄機能に差はなかったとする報告も多く、帝王切開が優れているという明かな結論にはならなかった。また、妊娠36週以後の正期産よりも早期に出生すれば予後が改善したという報告はほとんどなく、妊娠中に脳室拡大の進行を認めた場合でも正期産より早期に出生する報告はほとんどなかった。そのため、正期産よりも早期に出生し、早期に治療することが予後の改善につながるとは言えなかった。出生後の生命予後を悪化させる因子としては症候性キアリ奇形や水頭症に対するシャント合併症があり、脳機能については著明な脳室の拡大を持つ例では良くなかった。脊髄機能では脊髄髄膜瘤の発生部位が高位であるほど下肢機能が障害されたが、歩行できない例は約1/4にとどまった。半数以上の例ではほぼ自立している結果であったが、排尿障害はほとんどの例で認めた。

文献的な考察を行うには、症例数や検討方法がevidence based medicine (EBM) の点から明かな指針は導き出せなかった。疾患の情報を両親に提供する際には、

EBMに基づく確かな情報が用意できればよいが、この疾患では必ずしも信頼性の高い情報は得にくい。できるだけEBMに基づく情報の提供を行うと共に、両親の心理的な支援を目的にnarrative based medicine (NBM) の考えからカウンセリングの手法も取り入れる必要があると思われた。

平成16年度は胎児期水頭症の診断・治療のガイドラインの作成を行った。胎児期に診断された水頭症の一般的な治療の流れを図示した（図1）。出生前に診断された脊髄髄膜瘤、もしくは脊髄髄膜瘤に伴う水頭症の場合もこの図に準じた診療が行われるが、治療に加えて、出生前での両親への情報の提供の仕方が大きい要素である。出生前に脊髄髄膜瘤、もしくは脊髄髄膜瘤に伴う水頭症と診断されてから治療方法や予後因子を両親に説明し、予後がどのようになるかを両親に提供できるようにする。胎児期水頭症を来す疾患の中で、脊髄髄膜瘤では出生後の治療方針はほぼ確定しているため、出生前に診断されていればこれに沿った治療が望まれる。出生前に診



断された例では、出生前より両親に胎児の疾患についての説明を開始し、疾患に対する理解を深め、出生後の治療が適切かつ遅滞なく行われるように準備をすすめる必要がある。この際、NBMの手法に基づいて、両親が疾

患を持った児を愛情を持って受け入れられることを目指して病状の説明を行う。両親への説明には専門用語をわかりやすい言葉に言い換え、医学的にはしばしば用いる「奇形」や「異常」という言葉は両親に疾患の暗い印象を与えるためできるだけ「疾患」や「変化」などと言い換え、言葉を選んで説明するように記載した。

なし

## G. 知的所有権の取得状況

### C. 結論

胎児期水頭症の自験例、全国アンケート調査結果、文献から考察して胎児期水頭症の診断・治療指針の作成を試みた。症例数が少ないためEBMの観点からは十分に信頼性の高い結果は得られなかったが、疾患に関して現在得られる情報をできるだけ集め、NBAの観点からカウンセリングの手法を取り入れて情報の提供や患者、その両親を支援するよう努力すべきであることを指針に盛り込んだ。

### D. 研究発表

- 1) 坂本博昭、北野昌平、森川俊枝、石黒友也：出生前診断された脊髄髄膜瘤症例の臨床的特徴と発達指数。小児の脳神経 27 : 449-454, 2002
- 2) H Sakamoto, S Kitano, T Morikawa, M Nishikawa : Therapeutic strategy for syringomyelia with reference to its pathogenesis. Child's Nerv Syst : 539-540, 2002.
- 3) 坂本博昭、北野昌平、石黒友也、森川俊枝、松尾重樹、松本雅彦：脊髄髄膜瘤に対する出生前診療の意義。出生前診断 3 : 8-9, 2003.
- 4) 坂本博昭、北野昌平、森川俊枝、西川 節：脊髄髄膜瘤患児の発達指数に及ぼす因子・出生前診断された例の特徴，第30回日本小児神経外科学会，2002.6.6.
- 5) Kitano S, Sakamoto H, Morikawa T : Postnatal diagnosis and outcome of fetuses with congenital brain anomalies diagnosed by prenatal magnetic resonance imaging (MRI) , 30th Annual Meeting of The International Society for Pediatric Neurosurgery, 2002.10.31.
- 6) 坂本博昭：先天性水頭症児の診療で今わかっていること：標準的な治療法とその結果，第23回日本脳神経外科コンgres, 2003.5.16
- 7) 坂本博昭、北野昌平：二分脊椎の病態，脊椎脊髄ジャーナル 17 : 555- 560, 2004

## 胎児期脳腫瘍による水頭症

宮城県立こども病院 脳神経外科

白根 礼造

### 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、班内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を分析した。先天性脳腫瘍は巨大になる傾向がみられたが、基礎疾患の治療が適切に為されれば予後良好なものも認められた。しかし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、胎児期の超音波診断も困難で、原疾患自体の治療が困難な場合が多かった。脳腫瘍に合併した水頭症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。

脳腫瘍に合併する水頭症は急速に進行するため、胎内診断がなされた場合には専門施設にて可及的早期の腫瘍摘出と髄液循環動態の正常化を目指すべきと考えられた。

### 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の抽出した。

### 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. 研究方法

研究班内でMRI導入以降に経験した先天性脳腫瘍に合