

201128091A

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
Research Committee for Intractable Fetal Brain Malformation in Research  
of Intractable Disease Health and Labour Sciences Research Grants  
in 2011 by Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan

**胎児診断における  
難治性脳形成障害症の診断基準の作成**  
**Establishment for fetal diagnostic criteria  
of intractable brain malformation**

(H22-難治-一般-131)

**平成 23 年度総括・分担研究報告書**

平成 24 年 3 月  
March 2012

主任研究者 **山崎 麻美**  
Chairperson: Mami Yamasaki, M.D.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
Research Committee for Intractable Fetal Brain Malformation in Research  
of Intractable Disease Health and Labour Sciences Research Grants  
in 2011 by Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan

# 胎児診断における 難治性脳形成障害症の診断基準の作成

Establishment for fetal diagnostic criteria  
of intractable brain malformation

平成 23 年度総括・分担研究報告書

平成 24 年 3 月  
March 2012

主任研究者 **山崎 麻美**  
Chairperson: Mami Yamasaki, M.D.



## 胎児診断における難治性脳形成障害症の診断基準の作成研究班(平成23年度)

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	山崎 麻美	独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター	副院長 臨床研究センター先進 医療研究開発部長
研究分担者	井関 祥子	国立大学法人東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科	教 授
	伊東 恭子	京都府立医科大学 医学研究科	准 教 授
	宇都宮 英綱	国際医療福祉大学大学院 放射線診断科	教 授
	岡本 伸彦	地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科	遺伝診療科主任部長
	加藤 光広	山形大学医学部附属病院 小児科学講座	講 師
	上口 裕之	独立行政法人 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
	金村 米博	独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター	再生医療研究室長
	小崎 健次郎	慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター	教 授
	齋藤 伸治	名古屋市立大学大学院医学研究科 小児神経学	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
	白根 礼造	宮城県立こども病院	副 院 長
	西山 健一	新潟大学 医歯学総合病院 脳神経外科	特任准教授
	夫 律子	クリフム夫律子マタニティクリニック臨床胎児医学研究所	院 長
	師田 信人	国立成育医療研究センター 脳神経外科	医 長
	研究協力者	相田 典子	神奈川県立こども医療センター 放射線科
荒井 洋		森之宮病院 小児神経科	部 長
大橋 博文		埼玉県立小児医療センター 遺伝科	科 長
大場 洋		帝京大学医学部 放射線科	准 教 授
押田 奈都		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	医 員
香川 尚己		大阪大学医学部附属病院 脳神経外科	助 教
黒澤 健司		神奈川県立こども医療センター 遺伝科	科 長
下川 尚子		医療法人雪の聖母会 聖マリア病院 脳神経外科	医 長
正札 智子		独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター	室 長
竹本 理		大阪府立母子保健総合医療センター 脳神経外科	主任部長
寺元 千佳		独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 看護部	助 産 師
遠山 潤		国立病院機構西新潟中央病院 統括診療部神経部小児科	医 長
中後 聡		愛仁会 高槻病院 産婦人科	副 院 長 総合周産期母子 センター長
長坂 昌登		あいち小児保健医療総合センター	副センター長 脳神経外科部長
埜中 正博		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	医 員
原田 敦子		新潟大学脳研究所 脳神経外科	医 長
馬場 庸平		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	専 修 医
夫 敬憲		独立行政法人国立病院機構 香川小児病院 脳神経外科	医 長
伏木 信次		京都府立医科大学大学院医学研究科	教 授
藤井 裕士		広島大学病院 小児科	医 員
松阪 康弘		大阪市立総合医療センター 小児脳神経外科	副 部 長
丸山 幸一		愛知県心身障害者コロニー中央病院 小児神経科	医 長
宮嶋 雅一		順天堂大学医学部附属病院順天堂医院 脳神経外科	前任准教授
室月 淳		宮城県立こども病院 産科	部 長
森 壱		東京大学医学部附属病院 放射線科	講 師
山田 崇弘		北海道大学病院 産科	助 教
吉岡 進		大分県立病院 脳神経外科	部 長
事務局	埜中 正博	独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 〒540-0006 大阪市中央区法円坂2-1-14 TEL 06-6942-1331 FAX 06-6943-6467 e-mail mnonaka@onh.go.jp	医 員
経理事務担当者	西村 和彦	同上 e-mail knishi@onh.go.jp	業 務 班 長

# 目 次

## I. 総括研究報告

- 胎児期水頭症の診断と治療および長期予後……………9  
独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター  
山崎 麻美

## II. 分担研究報告

1. FOXC1 遺伝子と水頭症発症に関する研究…………… 19  
東京医科歯科大学大学院分子発生学分野  
井 関 祥 子
2. 胎児脳発達異常の出生前診断と病理に関する研究 …… 23  
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
3. 難治性脳形成障害症データバンクにおける遠隔画像診断に関する研究  
—脳回・脳溝形成不全のMRI診断について—…………… 29  
国際医療福祉大学大学院放射線・情報科学分野  
宇 都 宮 英 綱  
神奈川県立こども医療センター放射線科  
相 田 典 子  
帝京大学医学部放射線科学講座  
大 場 洋  
東京大学医学部附属病院放射線科  
森 壘
4. 頭蓋縫合早期癒合症の変異解析 …… 35  
大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科  
岡 本 伸 彦, 池 川 敦 子, 大 町 和 美, 三 島 祐 子, 山 本 悠 斗
5. 大脳皮質形成障害の原因遺伝子解析に関する研究 …… 39  
山形大学医学部附属病院 小児科  
加 藤 光 広

6. 神経軸索の再生技術開発に向けた基礎研究 .....	41
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	
7. 難治性脳形成障害症患者由来生体試料の収集とそのバンク化に関する研究 .....	43
国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター 再生医療研究室	
金 村 米 博, 高 田 愛	
国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター 幹細胞医療研究室	
正 札 智 子	
国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター 分子医療研究室	
吉 岡 絵 麻, 白 川 京 子	
8. LICAM 変異により発症した先天性水頭症と Hirschsprung 病の合併に関する研究 .....	47
慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター	
小 崎 健 次 郎	
9. SLC9A6 遺伝子変異の病態解析 .....	49
名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野	
齋 藤 伸 治	
10. 胎児診断された脊髄髄膜瘤児の分娩および髄液管理に関する研究 .....	51
宮城県立こども病院	
白 根 礼 造	
11. 大頭症を呈する奇形症候群の診断と外科的治療の適応 .....	53
新潟大学脳研究所 脳神経外科学分野	
西 山 健 一, 原 田 敦 子	
12. Retroflexed alobar 型全前脳胞症の成因 .....	57
国立成育医療研究センター脳神経外科	
師 田 信 人, 荻 原 英 樹, 上 甲 眞 宏	
<b>III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....</b>	<b>63</b>

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

## 胎児期水頭症の診断と治療および長期予後

研究代表者

山崎麻美

独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 副院長

院内研究協力者

埜中正博<sup>1</sup>，馬場庸平<sup>1</sup>，寺元千佳<sup>2</sup>，伴 千秋<sup>3</sup>

院外研究協力者

夫 律子<sup>4</sup>

<sup>1</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>2</sup>独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 看護部

<sup>3</sup>独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 産科

<sup>4</sup>クリフム夫律子マタニティクリニック

**研究要旨** 目的；胎児期水頭症の確実な出生前診断やカウンセリングのために必要なことを明らかにする。方法；1992年から2011年9月までに当科で治療を行った胎児期水頭症156例について長期予後进行分析した。結果；疾患の内訳は，広義の isolated ventriculomegaly；IVMは36%，他の先天性疾患に合併するもの50%，胎児期続発性水頭症13%であった。診断時期は13週から40週（平均27週）で，22週未満が24%，22週から28週未満が27%，28週以降は49%であった。2歳以降の予後は，死亡17%，重度の発達遅滞が21%，中等度発達遅滞13%，軽度発達遅滞が26%で，後遺症なく健康は23%であった。予後には基礎疾患が最も影響を与え，くも膜嚢胞，脳梁欠損，モンロー孔閉塞症，胎児期頭蓋内出血にともなう水頭症は予後良好群で，予後不良群は，全前脳胞症，脳瘤，各種症候群，胎内感染に伴う水頭症であった。診断の時期は予後に影響をあたえなかった。結論；胎児超音波エコー検査，胎児MRI検査などによる基礎疾患や合併症の検索に加え，感染症検査，染色体検査やときには遺伝子解析などをふくめた，胎児期水頭症のさらに綿密な診断と治療プロトコルの確立が望まれる。

### A. 緒言

胎児期に診断された水頭症，胎児期水頭症は，発生過程での何らかの問題により起こってきた原発性水頭症がほとんどであるが，胎児期に出血，感染などの何らかの続発的な要因によって水頭症になった続発性水頭症もかなり含まれている。先天性水頭症は，原発性水頭症と同義に使われているが，厳密には胎児期続発

性水頭症も含まれている<sup>1)</sup>。

最近では，胎児超音波エコー検査が一般化し，その性能も飛躍的に向上してきたので，先天性水頭症の多くは胎児期に診断されている。当院での経験を分析し，胎児期水頭症の診断と治療および長期予後について述べていく。

**B. 対象と方法**

当院で1992年から2011年まで診断・治療してきた胎児期水頭症は156例であった。そのうち幼若のため発達評価ができない32例、妊娠中絶を選択した17例、転院などでフォローアップができていない17例を除いた90例について長期予後を評価した。単一施設での後方視的研究である。予後評価については、浜本らの知能・身体障害度評価方法を一部改編した方法に準じて行った。すなわち身体障害・運動発達を5段階にわけ、知的発達・精神発達を5段階に分け、1から25まで25段階の点数をつけ、それに応じて正常、軽度発達遅滞、中等度発達遅滞、重度発達遅滞に分類した (Table 1)。また予後の評価は2歳以降とし、2歳未満の死亡例以外は幼少のため判別不能とし、予後評価からは省いた。

**C. 結果**

(ア) 胎児期水頭症として診断された疾患とその頻度

胎児期水頭症は、脳室拡大を主な症状とするものと、

脊髄髄膜瘤、ダンディーウォーカー症候群など他の中枢神経系疾患にともなう水頭症にわけられる。水頭症研究班では、脳室拡大を主な症状とするものを単純性水頭症 (simple hydrocephalus) と呼んできたが、最近の文献では isolated ventriculomegaly; IVM が一般的に使用されている<sup>2)</sup>。IVM のなかにも、X染色体連鎖性遺伝性水頭症のように遺伝子異常によるものや、6p deletion 症候群のように染色体異常に伴うもの、Walker-Warburg 症候群などのように症候群の一症状が水頭症であるものがあり、これを各種症候群に合併する水頭症として、単純な脳室拡大すなわち狭義のIVM と区別している。海外の文献でのIVMの使い方は、脳室拡大を主な所見とする水頭症全体をさす広義の意味と、狭義の意味の両方がある。

それぞれの疾患の頻度について Table 2 に示す<sup>3)</sup>。広義のIVM は57例 (37%) でそのうち狭義のIVM 39例 (25%)、各種症候群に合併するもの18例 (12%) であった。各種症候群に合併するものの内訳は、X-linked hydrocephalus 6例、他の遺伝性水頭症4例、染色体異常4例、ectrodactyly? ectodermal dysplasia-cleft (EEC) syndrome 1例であった。他の先天性疾患に合併するものは、78例 (50%) でその内訳は、脊髄髄膜瘤に合併するもの36例、ダンディーウォーカー症候群 (ジュベール症候群1例を含む) 4例、全前脳胞症6例、脳瘤9例、くも膜嚢胞12例、モンロー孔閉塞症3例、脳梁欠損症8例であった。胎児期続発性水頭症に分類されるものは、21例 (13%) で、その内訳は、トキソプラズマ脳症1例、サイトメガロウイルス感染症3例、胎児期頭蓋内出血に伴う水頭症9例、脳腫瘍に合併するもの8例であった。

(イ) 診断

胎児期水頭症の診断時期は、診断時期が不明な2例を除いた154例の診断時期は13週から40週 (平均27週) で、22週未満 (a) が37例 (24%)、22週から28週未満 (b) が42例 (27%)、28週以降 (c) は、75例 (49%) であった。診断方法としては、スクリーニングの方法はすべて胎児超音波検査で、135例で胎児MRI検査を実施し、染色体検査や遺伝子解析は38例に行った。

脊髄髄膜瘤だけに限ってみてみると、この研究期間に経験した脊髄髄膜瘤は全体で45例なので80%が胎児診断されたことになる<sup>4)</sup>。水頭症だけが診断されていて、出生後に脊髄髄膜瘤であることが分かったもの

Table 1 method of developmental evaluation

mental and psychological conditions	0:Over 85 normal	1:84-75 Slight delay	2:74-50 Education and rehabilitation possible	3:49-25 difficult to educate, but rehabilitation possible	4:Under 24 Total support needed
Physical and loco-motor activities					
0: No physical deficit	1	2	3	4	5
1: minor deficit but able to perform daily tasks and walk alone	6	7	8	9	10
2: mild deficit but able to perform useful tasks with some limitation and to walk with some handicap	11	12	13	14	15
3: moderate deficit with limited performance of useful tasks, for example, able to sit but unable to stand alone	16	17	18	19	20
4: severe deficit with an inability to perform activities of daily living, e.g., being bed ridden	21	22	23	24	25

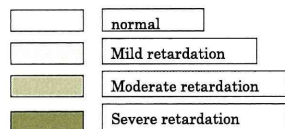




Table 2 classification of fetal hydrocephalus and occurrence rate

Classification of Fetal Hydrocephalus		n	%	
Primary Hydrocephalus	Isolated Ventriculomegaly :IVM	True IVM	39	25
		Syndromic Hydrocephalus	18	12
	Hydrocephalus associated with Myelomeningocele		36	23
	Dandy-Walker syndrome&Jobert syndrome		4	3
	Holoprosencephaly		6	4
	Cranial Bifida (Encephalocele)		9	6
	Hydrocephalus associated with Arachnoid Cyst		12	8
	Hydrocephalus associated with Atresia of Monro		3	2
	Corpus Callosum Agenesis		8	5
Fetal Secondary Hydrocephalus	Post Intracranial Hemorrhage		9	13
	Hydrocephalus associated with Brain Tumor		8	
	Post Infectious Hydrocephalus		4	

classification of fetal hydrocephalus		n	%	
primary hydrocephalus	isolated ventriculomegaly :IVM	true IVM	39	25
		syndromic hydrocephalus	18	12
	hydrocephalus associated with myelomeningocele		36	23
	Dandy-Walker syndrome&Jobert syndrome		4	3
	holoprosencephaly		6	4
	cranial bifida (encephalocele)		9	6
	hydrocephalus associated with arachnoid cyst		12	8
	hydrocephalus associated with atresia of Monro		3	2
	corpus callosum agenesis		8	5
fetal secondary hydrocephalus	post intracranial hemorrhage		9	13
	hydrocephalus associated with brain tumor		8	
	post infectious hydrocephalus		4	

が3例あったが、その他の33例はすべて脊髄髄膜瘤であることは診断されていた。脊髄髄膜瘤の診断時期は、13週から39週まで平均27週であった。22週未満41%、22週以降28週未満22%、28週以降37%と、診断の時期は早期化してきている。22週未満に診断されたうち妊娠中絶が7例で、4例は診断後も妊娠継続し出産に至った。2005年までの症例は全例28週以降の診断で、28週未満の診断例は、すべて2006年以降であった。

#### (ウ) 治療と管理

出産時期は、中絶及び出産時期が不明を除いた121例で、34週から43週（平均37週）であった。出産方法は選択的帝王切開が74例、自然経膣分娩が41例であった。選択的帝王切開を行ったものは34週から40週（平均37週）の間に実施している。出生後何らかの外科的手術を行ったものは全体で85例（63%）であった。その内訳の主なもの、脳室腹腔シャント

術64例（複数回行ったものも1例とする）、内視鏡的手術（第3脳室底開窓術、嚢胞壁開放術など）14例、脊髄髄膜瘤整復術27例、脳瘤整復術7例、大孔減圧術5例、腫瘍摘出術5例であった。

#### (エ) 予後

予後については、妊娠中絶された17例と2歳以下で幼若のため予後判定ができない32例、転院などで予後がフォローできていない17例を除いた90例について検討した。死亡15例（17%）、重度の発達遅滞が19例（21%）、中等度発達遅滞12例（13%）、軽度発達遅滞が23例（26%）で、後遺症なく健康は21例（23%）であった。

#### (オ) 予後に影響を与える要因

正常あるいは軽度発達遅滞を予後良好群、重度発達遅滞および死亡例を予後不良群とし、各疾患ごとに予後良好群が占める割合を検討した。予後良好群が100%であったものは、くも膜嚢胞に伴う水頭症、脳

Table 3 outcome variation between diseases

			c:good outcome				d:poor outcome			
			a	b	normal	mild	moderate	severe	dead	c/b (%)
Primary Hydrocephalus	Isolated Ventriculomegaly :IVM	True IVM	39	22	4	6	0	7	5	45
		Syndromic Hydrocephalus	18	6	0	0	0	5	1	0
	Hydrocephalus associated with Myelomeningocele		36	23	5	7	8	0	3	52
	Dandy-Walker syndrome		4	4	1	1	1	1	0	50
	Holoprosencephaly		6	3	0	0	0	0	3	0
	Cranial Bifida (Encephalocele)		9	4	0	0	1	2	1	0
	Hydrocephalus associated with Arachnoid C		12	9	5	4	0	0	0	100
	Hydrocephalus associated with Atresia of Monro		3	3	2	1	0	0	0	100
	Corpus Callosum Agenesis		8	3	2	1	0	0	0	100
fetal secondary hydrocephalus	Post Intracranial Hemorrhage		9	5	1	3	1	0	0	80
	Hydrocephalus associated with Brain Tumor		8	5	1	0	1	1	2	25
	Post Infectious Hydrocephalus		4	3	0	0	0	3	0	0
			156	90	21	23	12	19	15	

梁欠損に伴う水頭症, モンロー孔閉塞症で, 80%であったものは, 胎児期頭蓋内出血後水頭症に伴う水頭症であった。脊髄髄膜瘤に合併する水頭症は52%で, ダンディーウォーカー症候群に合併する水頭症は50%であった。反対に, 予後良好群が0%であったのは, 全前脳胞症, 脳瘤に合併する水頭症, 各種症候群に合併する水頭症, 胎内感染に伴う水頭症であった ( $p=0.00026$ ) (table 3)。すなわち, 予後を決定する要因は基礎疾患である。

診断時期が予後に与える影響をみてみると, 診断時期が不明な2例, 2歳以下で幼若のため判定不能, あるいはフォローできていないため予後が不明例および中絶例を除いた88例で, 診断時期と予後の関係を検討した。後遺症なく健康の割合は, 22週未満 (a: 23%), 22週から28週未満 (b: 24%), 28週以降 (c: 30%)であった。後遺症なく健康と軽度発達遅滞を合わせると, a: 31%, b: 52%, c: 66%であり, 22週未満診断例が必ずしも, 予後が悪いということではない (Figure 1)。

#### D. 考 察

##### (ア) 診断

胎児期水頭症は通常, 胎児超音波検査でスクリーニングされる。胎児期脳室拡大の基準は, 従来, 側脳室/大脳半球比などが用いられてきたが, 現在ではいずれの週数であっても側脳室三角部幅 (antrium width ; AW) が10mm以上をカットオフ値とするのが, 世界的に認められた基準である。

胎児期に水頭症 (脳室拡大) を指摘され脳神経外科医に相談されたら, ①診断の確定②両親へのカウンセリング③分娩方法と分娩時期の決定④水頭症や随伴する病態の治療方針の決定と説明という作業が必要になる。それらは, オーバーラップしながら進行していく。基礎疾患を同定には, 胎児超音波検査や胎児 MRI 検査で脳の形態評価や, 胎児超音波検査による全身合併症の検索, 染色体検査, TORCH (Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex) 検査などが必要である。Nicolaides KHらは, IVMの3%に, 各種症候群に合併する水頭症の36%に染色体異常を合併したと述べている<sup>5)</sup>。本邦では, いまだ出生前に染色体検査を行うことの抵抗は大きい, 軽度の脳室拡大例に染色体異常を合併することが多く, 正確な予後を把握し, 両親にICとカウンセリングを行うに当たっては, その疑いがある場合には必須である。脊髄髄膜瘤の胎児診断に関するハンガリーのデータでは, 1976年~2002年に306例が胎児診断され, 74%が24週以前の診断で, 本邦よりも明らかに診断が早期である。彼らは, 16週で母体の血清AFPを, 超音波スクリーニングを, 7~8週, 18~20週, 28~30週, 36~37週の4回としている<sup>6)</sup>。イタリアでは, 1997-2004年で, 16-34週 (平均21週) に66例を診断し, 57例は, ルーチンの超音波検査で, 6例は血清AFPで, 3例は羊水中のAFPでスクリーニングされたと述べている<sup>7)</sup>。Boydらは, ヨーロッパの18ヶ国中14ヶ国には, 出生前診断についての正式な screening policyがあり, その国では診断率は高いという調査結

果を報告している<sup>8)</sup>。我々の場合は、超音波検査スクリーニングで、水頭症にまず気付かれ、脊髄髄膜瘤に特徴的なバナナサインやレモンサインで、脊髄髄膜瘤の疑いを持ち、脊髄を精査し確定診断に至るとというのが通常のパターンである

#### (イ) 胎児期水頭症の出産時期と出産方法の決定

1980年代に、胎児期水頭症に対する胎内治療の試みが施行されたのは、早期治療によって予後の改善を期待したものである。しかしながらそれが悲惨な結果に終わって以降は、早期治療が予後の改善をもたらすという考えは、肺の成熟が許す限り早期に娩出して早期に治療するという方針に引き継がれていった。90年代ごろは、32週を過ぎれば早期娩出早期治療を積極的に行っていた施設もあったが、35週までは脳出血や呼吸不全などを併発する可能性が高いので、『胎児期水頭症診断と治療ガイドライン』では、原則的に妊娠37週0日以後の正期産を提唱した<sup>1)</sup>。37週以前に帝王切開を考慮しなければならない状況というのは、脳室の進行性拡大や、嚢胞の拡大、合併する腫瘍の増大などがあるときである。胎児期水頭症の中で脳室の進行性拡大を呈することは少なく、文献的にも

5%程度とされている。我々の場合でも、3例3%のみであった。また嚢胞の拡大があったものも1例あったが、この4例とも、治療は37週以降になったが、それが発達に影響を与えたということはない。

分娩方法に関しては、経膈自然分娩か選択的帝王切開かに関しては、2005年までは、ほとんどの場合選択的帝王切開を選んできた<sup>9)</sup>が、現在では、大きな脳瘤や開放性脊髄髄膜瘤がある場合、あるいは胎児期頭蓋内出血による水頭症の場合、頭囲拡大がある水頭症の場合に、選択的帝王切開を選んでいる。それ以外は産科的適応による帝王切開の選択である。

開放性脊髄髄膜瘤のときには、陣痛発来前に選択的帝王切開をすることによって下肢機能が優位に改善するという論文もある<sup>3)</sup>が、それに対する反論もありいまだに議論がある。我々は、現実には脊髄髄膜瘤の場合、瘤の修復術は出生後できるだけ早いことが望ましいので、手術室や麻酔科の待機の状態も考えて、37週ごろの選択的帝王切開術の方法をとっている。脊髄髄膜瘤以外の胎児期水頭症でも、水頭症のため児頭が大きく児頭骨盤不均衡があれば、産科的適応により帝王切開となるが、帝王切開が経膈分娩と比べて明らか

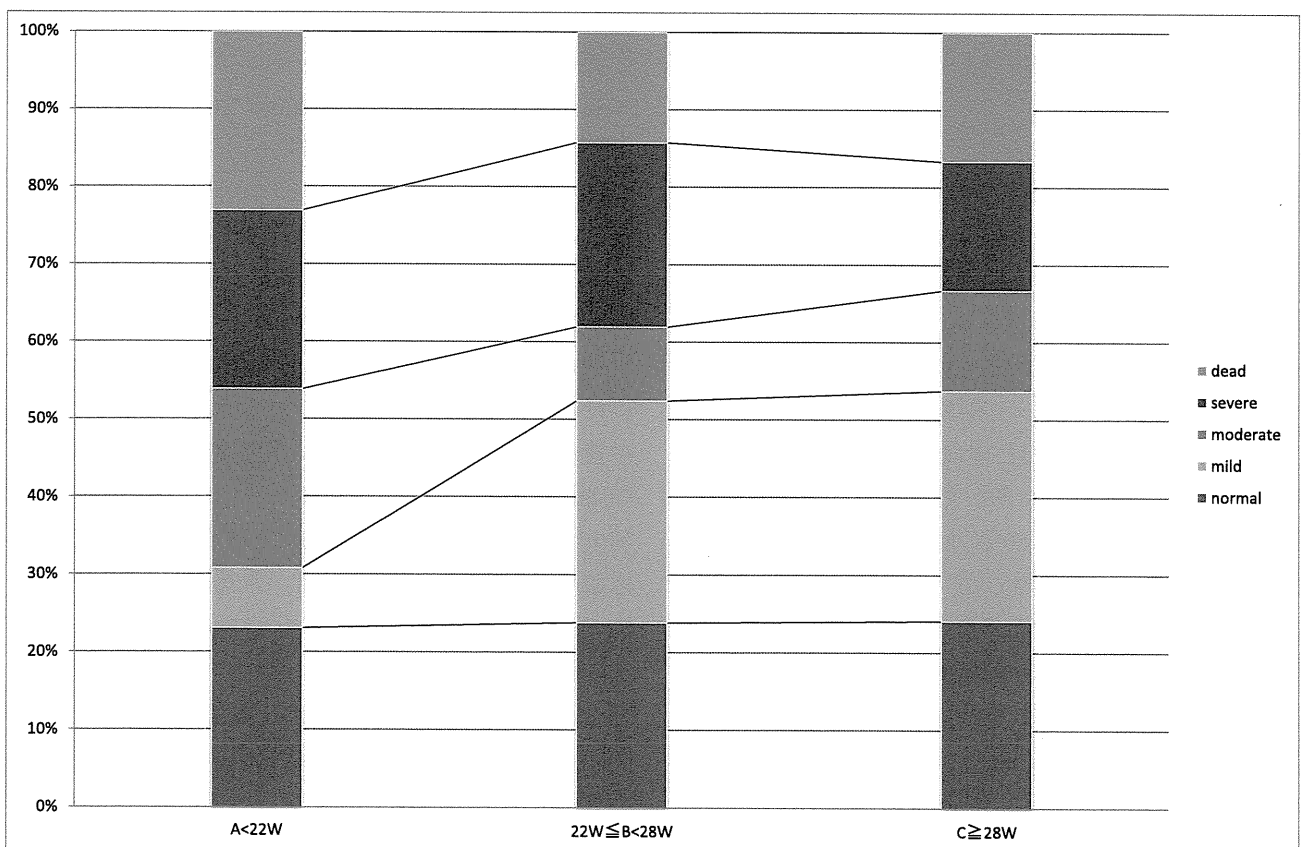


Figure 1 outcome and time of diagnosis

に胎児期水頭症の治療予後を改善するという報告はない<sup>4)</sup>。いずれもまだ検討が必要なところである。

#### (ウ) 治療と管理

水頭症に関しては脳室腹腔シャント術（以下VPシャント術）が第1選択である。また使用するバルブは、成長に従ってシャントの至適圧が変わるので圧可変式バルブが有効であるという報告が多い。我々は全例で、圧可変式でオーバードレナージを回避できるシステムを積極的に選んでいる。シャント手術時の体重は2000～2500g以上が望ましいが、体重や髄液の性状などから、一時的にリザーバー設置術を施行し、髄液穿刺排液を行うこともある。

胎児期水頭症の中で第3脳室底開窓術(Eendoscopic third ventriculostomy; ETV)あるいは内視鏡の開窓術の適応があるのは、原発性中脳水道狭窄症<sup>10)</sup>、Dandy Walker症候群、くも膜嚢胞などといわれている。また、1歳未満では原因によらず適応がないという主張も多い<sup>11,12)</sup>。

我々は、このシリーズの中ではくも膜嚢胞の治療、モンロー腔閉塞症の治療、脊髄髄膜瘤の幼児期以降の再建の際の一部にのみ内視鏡手術を行ってきた。いずれにしても、ETVの適応を判断するためには、短期的な評価だけでなく、長期的に脳室拡大や頭囲の変化に加え、精神運動発達が改善しているかどうかを評価することが必要である。

#### (エ) 長期予後

シャント治療をおこなった胎児期水頭症の長期予後について、Renierらは、1971年から1981年にHôpital des Enfants Maladesで出生前診断された先天性水頭症のうち、未熟児、脊髄髄膜瘤、X染色体連鎖性遺伝性水頭症、トキソプラズマ症をのぞいた108例についての10年間フォローアップ期間の後ろ向き調査をおこなった。その結果、死亡率は全体で38%、シャント関連死のみでは12%であった。75例で予後が評価でき、そのうちIQが80以上は28%、60-80が21%、60以下が51%であった。出生時の頭囲、脳室拡大の程度、手術の時期は予後とは関係なかった。反対にシャント感染や他の先天異常の合併がなく、中脳水道狭窄症や6ヶ月でDQが60を越えるときは予後が良かった。中脳水道狭窄症(n=22)ではIQ>80が45%であった。結論としては基礎疾患や合併症が予後に関与するとのべている<sup>13)</sup>。

全前脳胞症(Holoprosencephaly:HPE)<sup>14)</sup>では、

12ヶ月以上生存したHPE児61人で、移動能力(介助で歩ける)、手の機能(有用な動作)、言語(一語以上の言葉)を検討したところ、もっとも軽症といわれているlobar型でもいずれも50%で可能と、その予後は非常に悪い。alober型は生命予後も不良で、合併症の心疾患の悪化、気道形成不全、痙攣重積、電解質異常などで死亡することが多い。我々の症例はすべてaloberで、出生した2例は乳児期に合併する先天性心疾患と痙攣重積で死亡した。

また、ダンディウォーカー症候群<sup>15,16)</sup>は、中枢神経系の合併症(脳梁欠損、後頭部脳瘤、多脳回や異所性灰白質)や染色体異常など全身合併症(口蓋裂、心疾患など)があるときは予後が悪く、IQ>80と良好な予後を示すものが、全体の生存者の12%～65%で、合併症がない時の正常発達率は60から100%と報告されている。我々の事例では、3例とも合併病変はなかったが、正常、軽度、中等度と各1例出ずつであった。軽度、中等度の症例は出産後に頭蓋内出血があり、その影響が考えられる。ジュベール症候群の1例は重度であった。

脳梁欠損症(agenesis of corpus callosum;ACC)は、多くの先天性疾患に合併するが、117例の胎児診断例の予後を評価した論文では<sup>17)</sup>、70%は何らかの先天性疾患(形態異常42%、染色体異常28%)で、30%がisolated ACCであった。isolated ACCでは64%が正常発達であった。我々の事例でも、染色体異常や他の奇形症候群の一症状でなく、単一の脳梁欠損であり予後はいずれも良好であった。ダンディウォーカー症候群や脳梁欠損症では、染色体異常や全身合併症の有無が予後の評価にきわめて重要である。

一方、isolate mild ventriculomegaly (IVM)の予後にはばらつきが多い。広義のIVMでは、染色体異常や遺伝性水頭症が含まれる。X連鎖性遺伝性水頭症(X-linked hydrocephalus, XLH)<sup>18)</sup>は、原因遺伝子が同定され、その意義が臨床的にも確立した唯一の先天水頭症の疾患である。我々は、本邦におけるXLHのL1遺伝子解析を行い、これまでに61家系にL1遺伝子異常を同定し、(未発表データを含む)その予後評価を行ったが、全て重度の精神運動発達遅滞を後遺していた。Renierらも正常DQは皆無で、平均DQは17であったと述べている<sup>13)</sup>。この疾患はX連鎖性劣性遺伝様式をとるので、保因者である母親から生まれた男児の50%は水頭症を発症し、女児の50%は保因



者である可能性がある。しかし、L1 遺伝子は、非常に大きな遺伝子で、かつホットポイントがないので全長を調べる必要があり、出生前遺伝子診断は、技術的には保因者診断されている女性が妊娠したときのみ可能である。遺伝カウンセリングを行ない、絨毛検査、あるいは羊水検査で性別をチェックして、胎児が男児であるときのみ、出生前 L1 遺伝子解析を行い、これまでに我々は、7 家系 11 回の出生前 L1 遺伝子診断を行ってきた<sup>19)</sup>。家族歴がない新規例では、著明な脳室拡大を示す男児の場合、拇指の内転屈曲を検索することが診断のヒントになることが多い。

一方、狭義の IVM に関しては、予後にばらつきが多く、予後評価のメルクマールが求められている。AW と予後を検討し、IVM 101 例<sup>20)</sup>で IQ > 90 の率は、AW が 10 - 11.9 で 94%、12 - 15 で 85%であったこと、別の論文では、IMV 176 例で正常発達の率は、AW が 10-12mm で 93%、12.1 - 14.9 で 75%、AW > 15 で 62.5%<sup>21)</sup>と報告している。いずれのシリーズも染色体検査などで、合併病変がないことが除外されている結果である。

## E. 結 論

胎児期水頭症の早期診断は可能になってきたとはいえ、確定診断まで確実にできていたとは言い難い。胎児期水頭症と診断された胎児の家族へのサポートは重要であるが、その前提として確実な診断が望まれる。胎児超音波エコー検査、胎児 MRI 検査などによる基礎疾患や合併症の検索に加え、感染症検査、染色体検査やときには遺伝子解析が確実な情報提供には不可欠である。とくに、IVM における予後のばらつきを予測できる診断基準の確立が必要である。あいまいな診断のまま、いたずらに不安を掻き立て、不必要な妊娠中絶や、母子の愛着形成の障害にいたる例も少なくない。胎児期水頭症のさらに綿密な診断プロトコルの確立が望まれる。

## F. 文 献

- 1) 山崎麻美 水頭症 横田 晃, 坂本博昭, 山崎麻美 編集 小児脳神経外科, 京都: 金芳堂, 2009, 469-534
- 2) Falip C, Branc N, Maes E, Zaccaria I, Oury JF, Sebag GP, Garel C: Postnatal clinical and imaging follow-up of infants with prenatal isolated mild ventriculomegaly: a series of 101 cases. *Prenatal Radiol* 37: 981-989, 2007
- 3) 山崎麻美 先天性水頭症の長期予後 周産期医学 40: 1197-1201, 2010
- 4) 山崎麻美, 埜中正博, 寺元千佳, 伴 千秋, 夫 律子 二分脊椎の胎児診断 小児外科 41: 658-664, 2009 先天性水頭症 周産期医学 38: 1363-67, 2008 小児外科
- 5) Nicolaidis KH, Berry S, Snijders RJM, Thorpe-Beeston, Gosden C Fetal lateral cerebral ventriculomegaly: associated malformations and chromosomal defects *Fetal Dign Ther* 5: 5-14, 1990
- 6) Joo JG, Beke A, Papp C Toth-Pal E, Csaba A, Szigeli Z, Papp Z: Neural tube defects in the sample of genetic counseling. *Prenat Diagn* 27: 912-921, 2007
- 7) Ghi T, Pilu G, Falco P, Santini D, Savelli L, Formelli G, Casadio P, Costa S, Meriggiola MC, Pelusi G :Prenatal diagnosis of open and closed spina bifida *Ultrasound Obstet Gynecol* 28: 899-903, 2006
- 8) Boyd PA, Devigan C, Khoshnood B Loane M, Garne E, Dolk H; EUROCAT working groupe: 2008 Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact and on detection and termination rate for neural tube defects and Down's syndrome *BLOG115*: 689-696, 2008
- 9) Kuller JA, Katz VL, Wells SR Wright LN, McMahan MJ: Cesarean delivery for fetal malformations *Obstet Gynecol Surv*.51: 371-375, 1996
- 10) Sgourous S, Kulkaharani AV, Constantini S The international infant hydrocephalus study: concept and rational *Childs Nerv Syst* 22: 338-345, 2005
- 11) ReKate HL: Selecting patients for endoscopic third ventriculostomy *Neurosurg Clin N Am*15: 39-49, 2004
- 12) Nishiyama K, Mori H, Tanaka R Changes in cerebrospinal fluid hydrodynamics following endoscopic third ventriculostomy for shunt-dependent noncommunicating hydrocephalus *J Neurosurg* 98: 1027-1031, 2003
- 13) Renier D, Sainte-Rose C, Pierre-Kahn A, Hirsch JF Prenatal hydrocephalus :outcome and prognosis. *Child Nerv Syst*4: 213-222, 1988
- 14) Hahn JS, Plawner LL Evaluation and management of children with holoprosencephaly. *Pedar Neurol* 31: 79-88, 2004
- 15) Hirsch JF, Pierre-Kahn A, Renier D, Sainte-Rose C, Hoppe-Hirsch E The Dandy-Walker malformation. A review of 40 cases *J Neurosurg* 61: 515-522, 1984
- 16) 佐藤倫子 Dandy Walker 症候群 胎児期水頭症ガイドライン編集委員会編集 胎児期水頭症診断と治療ガイドライン改訂 2 版, 京都: 金芳堂, 2010, 120-7
- 17) Fratelli N Papageorghiou AT, Prefumo F Bakalis S, Homfray T, Thilaganathan B. Outcome of prenatally diagnosed agenesis of the corpus callosum *Prenat*

- diagn 2007; 27: 512-517
- 18) Kanemura Y, Okamoto N, Sakamoto H, Shofuda T, Kamiguchi H, Yamasaki M: Molecular mechanisms and neuroimaging criteria for severe L1 syndrome with X-linked hydrocephalus. *J Neurosurg* 105 (5 Suppl):403-412, 2006
  - 19) Yamasaki M, Nonaka M, Suzumori N, Nakamura H, Namba A, Kamei Y, Yamada T, Pooh RK, Tanemura M, Sudo N, Nagasaka M, Yoshioka E, Shofuda T, Kanemura, Y. Prenatal molecular diagnosis of a severe type of L1CAM syndrome (X-linked hydrocephalus) in submission
  - 20) Falip C, Blanc N, Maes E, et al, Postnatal clinical and imaging follow-up of infant with prenatal isolate mild ventriculomegaly. *Prenatal Radiol* 37: 981-989, 2007
  - 21) Gaglioti P, Danelson D, Bontempo S, Mombro M, Cardaropoli S, Todros T: Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 : 25: 372-377

## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

## FOXC1 遺伝子と水頭症発症に関する研究

研究分担者

井 関 祥 子

東京医科歯科大学大学院分子発生学分野

### A. 研究目的

FOXC1 は forkhead-box ドメインを持つ FOX 転写因子ファミリーのメンバーであり，ヒトでは 6p25 に位置する．FOXC1 遺伝子の機能欠失型変異が，水頭症や緑内障を主徴とする Axenfeld 症候群や Rieger 症候群を引き起こすことが報告されている．症候群性ではない緑内障を引き起こす原因遺伝子でもあり，その変異の報告は比較的多いが，症候群性でない水頭症との関係はほとんど知られていない．

マウス *Foxc1* 遺伝子は 13 番染色体に位置し，*Foxc1* 遺伝子欠失マウスは水頭症，眼の発生異常，骨格形成異常を示し，新生仔致死となる．*Foxc1* 遺伝子の DNA 結合領域である winged helix モチーフ中に，ストップコドンへと変化させる点突然変異を持つ自然発症マウスの系統 congenital hydrocephalus (*ch*，

*Foxc1<sup>ch/ch</sup>*) は，*Foxc1* 欠失マウスと同様の表現型を呈し，水頭症を発症している脳に出血を頻繁に認める．

平成 23 年度は，*Foxc1<sup>ch/ch</sup>* マウスを用いて *Foxc1* 遺伝子の脳領域形成における役割について組織学的に検討し，ヒト水頭症の発現メカニズムの理解の一助となる可能性を検討することを目的とした．

### B. 研究方法

#### (1) *Foxc1<sup>ch/ch</sup>* マウスの組織学的解析

マウスは C57BL/6 マウスをバックグラウンドとして交配し，通常の明暗サイクルにおいて飼育し，臍栓確認日の朝 9 時を胎齢 0 日とした．胎仔は目的とする胎齢において母獣より摘出後，適当な組織塊にトリミングし，ブアン固定液，もしくは 4% パラホルムアルデヒド / PBS 溶液で一晩固定した．ブアン固定

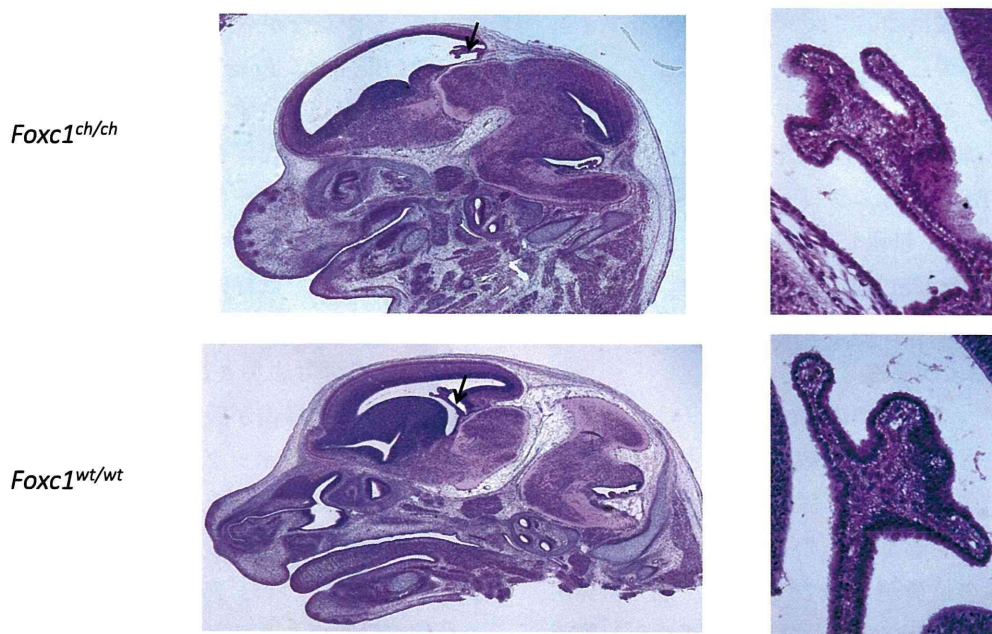


図 1 胎齢 14.5 日の発生中の脈絡叢



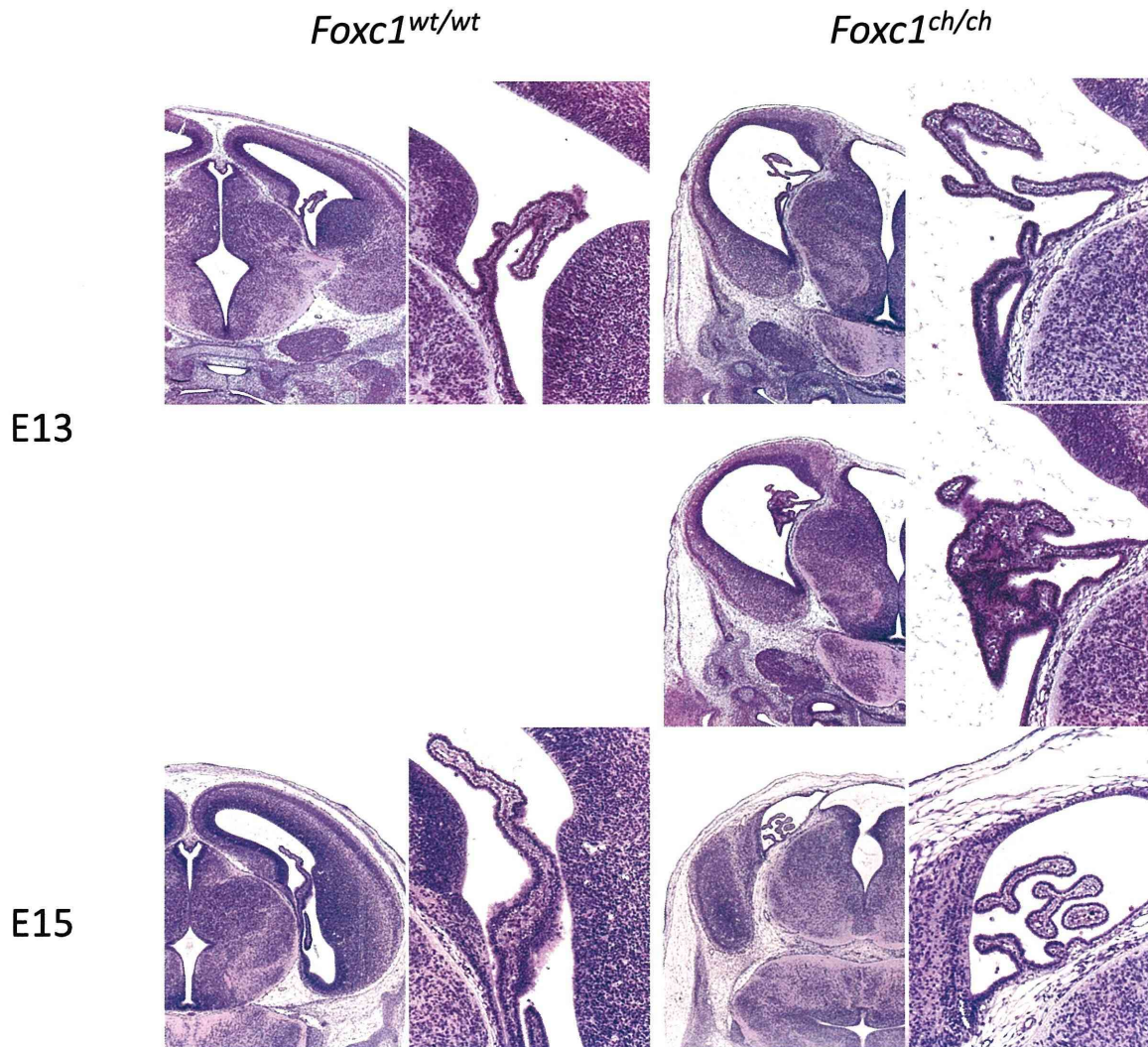


図2 胎齢13日と15日発生中の脈絡叢

液で固定された組織については、脱水後にパラフィン包埋して切片を作製し、ヘマトキシリンエオジン染色を施した。また、4%パラホルムアルデヒド/PBS溶液で固定された組織は、PBSで洗浄した後に12.5%スクロース/PBS、25%スクロース/PBSで置換し、OCTコンパウンドに包埋して凍結切片を作製し、免疫組織化学染色、in situ hybridizationを施した。

### C. 研究結果および考察

#### (1) *Foxc1<sup>ch/ch</sup>* マウスの組織学的解析

本年度は、まず脳脊髄液の産生場所である脈絡叢の観察を行った(図1, 図2)。脈絡叢の形成は胎齢12日頃に開始する。胎齢14.5日の矢状断切片において、側脳室の脈絡叢の位置が*Foxc1<sup>ch/ch</sup>*では、後方に発生することが観察された。ヘマトキシリンエオジン染色では脈絡叢の組織そのものに異常が認められなかった

(図1)。しかしながら、胎齢13日および15日の冠状断切片の観察は、*Foxc1<sup>ch/ch</sup>*では野生型に比較して脈絡叢の形態が複雑、すなわち過形成になっていることが予想されるような像が得られた(図2)。

続いて脈絡叢のマーカーであるアクアポリン1の発現を検討した。アクアポリン1の局在パターンは野生型と*Foxc1<sup>ch/ch</sup>*では特に違いは認められなかったが、ヘマトキシリンエオジン染色で観察されたように、*Foxc1<sup>ch/ch</sup>*では野生型と比較して脈絡叢がより分枝しているような組織像が観察された(図3)。

ソニックヘッジホッグ(*Shh*)のシグナルは、脳の背腹軸決定に関与し、その後終脳背側の正中形成および脈絡叢の形成に関与することが示唆されている。図2に示されるように、*Foxc1<sup>ch/ch</sup>*では終脳の背側正中の形態が異常であることから、*Shh*とその受容体である*Patched1*の発現を検討した(図4, 5)。*Shh*のin



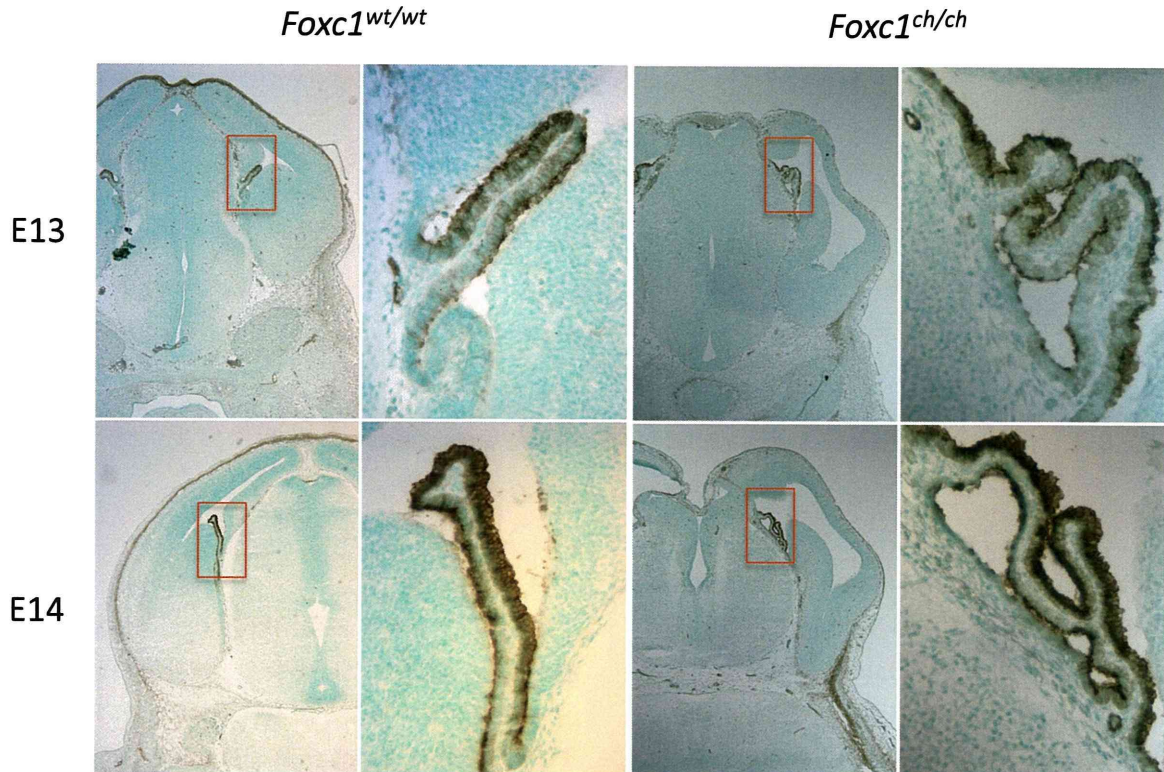


図3 アクアポリン1の発生過程にある脈絡叢での発現

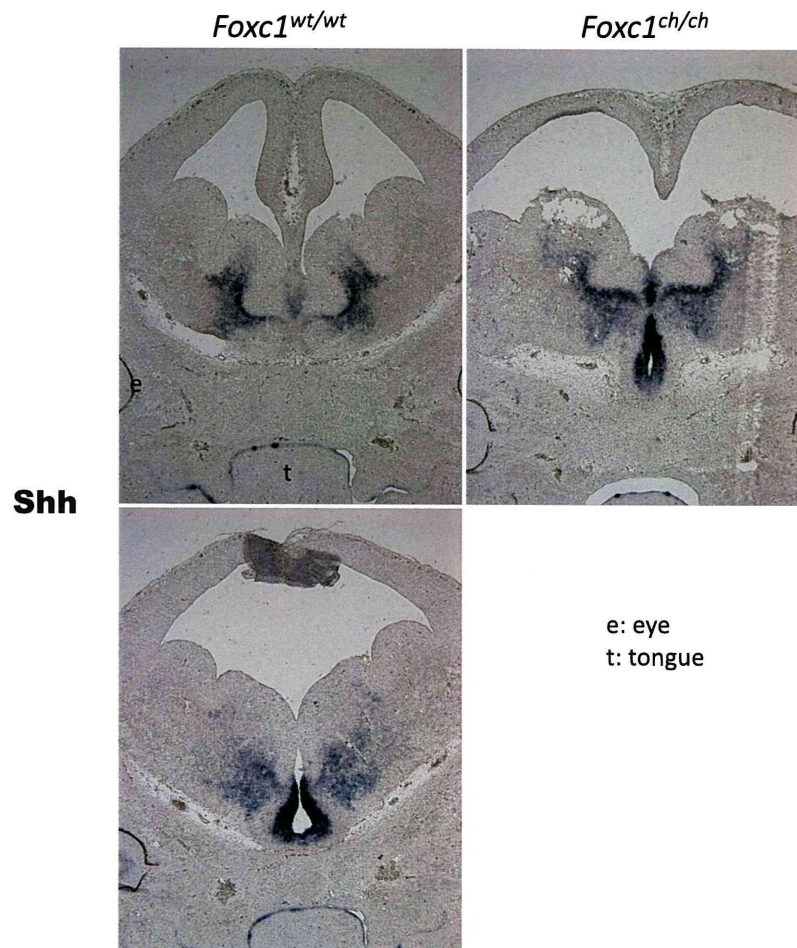


図4 胎齢13日 Shh の発現

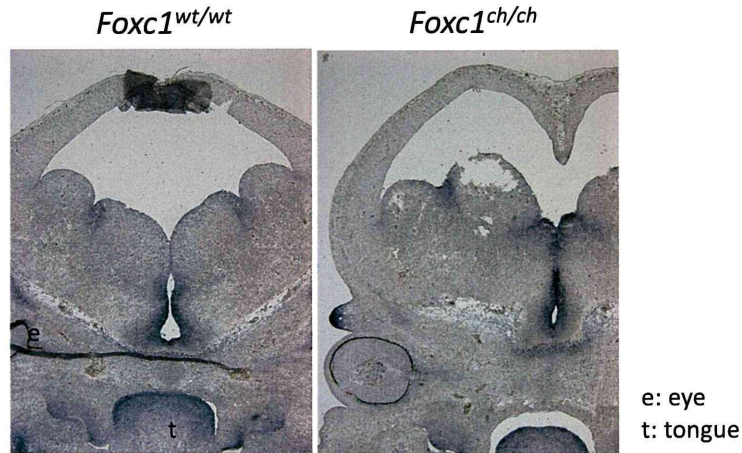


図5 胎齢13日 *Patched1* の発現

*situ* hybridization は、野生型では *Shh* が終脳腹側部の側脳室側ではなく、底部すなわち外側部に発現が認められるのに対し、*Foxc1<sup>ch/ch</sup>* では、側脳室に面する部位に *Shh* の発現が認められた (図4)。また、*Patched1* の発現は *Shh* の発現部位の近傍に認められ (図5)、*Foxc1<sup>ch/ch</sup>* では野生型では認められない側脳室に面した神経上皮に異所性の発現が認められた。また、図4と図5より、神経管の腹側に認められる内側基底核原基と外側基底核原基のさらに内側に *Foxc1<sup>ch/ch</sup>* では膨隆が認められ、過剰な基底核原基が形成されているかのような像が得られた。

#### D. 結 論

*Foxc1<sup>ch/ch</sup>* マウス表現型解析より、水頭症の原因が脈絡叢の形成異常だけでなく、神経管の形成不全とも深く関連していることが示唆された。ヒト水頭症での FOXC1 変異について、および変異と表現型の関連についてマウスを用いて検討を続ける意義が大きいと考えられた。また、*Foxc1<sup>ch/ch</sup>* マウスにおける表現型の発現メカニズムを明らかにすることは、ヒト脳形成障害症の診断の基準に基盤情報を与えると考えられた。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

# 胎児脳発達異常の出生前診断と病理に関する研究

研究分担者

伊東 恭子, 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

**研究要旨** 胎児期に脳形成異常と診断され、在胎 20 週前後で病理解剖となった胎児の脳発達異常について、病理学的解析ならびに遺伝子検索を行った。症例は全 15 例で、脳分離障害、神経細胞移動異常、神経細胞増殖異常、小脳形成異常を伴う水頭症などが含まれた。そのうち代表的症例に関して追加報告する。今後さらに症例を重ね、脳形成異常の出生前診断精度の向上、発生病理の研究、責任遺伝子の解明、治療法開発に寄与することをめざしたい。

## A. 研究目的

本研究は難治性脳形成障害症の病態解析を行い、臨床的には胎児診断における難治性脳形成障害症の診断基準の作成をめざすものである。その過程において、臨床病態、画像情報、遺伝子・染色体検索から難治性脳形成障害症と診断された胎児の病理学的解析を詳細に行い、脳発達異常の本態を明らかにすることは重要である。我々は画像により『胎児脳形成異常』と出生前診断され、在胎 20 週前後で病理解剖となった胎児の脳発達異常について神経病理学的解析を行ったので報告する。

## B. 研究方法

1. 患者の臨床データは、難治性脳形成異常症臨床登録票に従って記載し、画像データとともにデータ集積サーバに、登録番号に従って整理した。サーバは独立行政法人国立病院機構大阪医療センターに設置されている。

### 2. 病理学的解析

ご遺族に病理解剖の主旨及び意義を十分に説明し、病理解剖の承諾書をいただいた後、死体解剖保存法の規定に基づき病理医によって死体および死胎の病理解剖を行った。その組織は、京都府立医科大学病

理学教室分子病態病理学部門において、詳細な病理組織学的検索を行った。

（倫理面への配慮）

インフォームド・コンセントのための手続及び方法として、「研究にご協力いただける皆様への説明文書」を用いて共同研究機関の説明者が口頭で、本研究の意義・目的・方法に関する内容、試料および採取法に関する事項、予想される研究成果および危険、個人情報保護の方法、予測される不利益およびそれを防止する措置、研究成果の取り扱い、等の内容について十分説明し、研究協力の依頼を行った。本研究は、京都府立医科大学医学倫理審査委員会において承認を受けた（番号 C-638）。

## C. 研究結果

症例のプロフィールを表 1 に示す。各症例の性別、臨床診断時胎齢、臨床診断（MRI、エコーによる画像診断）、染色体核型（G-band 法）、胎児 DNA chip（array CGH）、出生時胎齢、病理学的診断を簡略に示した。脳分離障害である全前脳症：2 例、神経細胞移動異常：4 例、L1CAM 遺伝子異常に伴う水頭症：1 例、神経細胞増殖・分化異常：3 例、小脳形成異常を伴った水