

DNAを抽出した。L1CAM 遺伝子の各エクソンをPCR法により増幅し、変異解析を行い、変異を同定した。

### C. 研究結果

【症例】妊娠28週の胎児超音波で著明な水頭症を指摘され、37週3日で出生した男児・出生直後の頭部MRIで著明な先天性水頭症・脳梁形成不全・小脳低形成を認め、X連鎖型先天性水頭症を疑った。水頭症に対して、生後15日で脳室腹腔シャントを行った。遷延する便秘と腹部膨満に対して直腸筋層生検を行い、神経節細胞を認めなかったためHirschsprung病と確定診断した。

遺伝子変異解析で、L1CAM 遺伝子の Exon1 にナンセンス変異 (Q21X) を認め、X連鎖型先天性水頭症と確定診断した。

### D. 考 察

本症例はHirschsprung病を伴うX連鎖型先天性水頭症の最重症型である。単量体であるL1CAMのアミノ末端に極めて近い部位にナンセンス変異を有してい

ることから、本症例のL1CAM転写産物は、シグナル伝達に必要な部位を欠いていると考えられる。したがって、Hirschsprung病の発症は、L1CAMの機能獲得性変異 (lof-of-function mutation) というよりは機能喪失性変異であることが推測された。

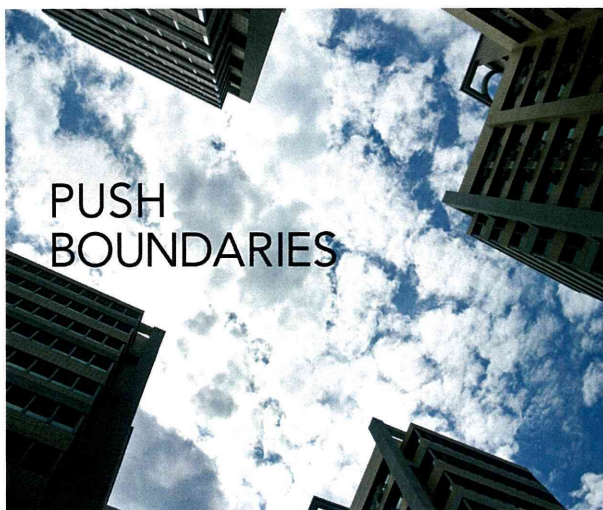
過去にもHirschsprung病を伴うX連鎖型先天性水頭症が報告されていることから、頻度は低いですが、Hirschsprung病を伴うX連鎖型先天性水頭症はL1CAM変異に特異的に認められる組み合わせであると判断された。L1CAM異常症を臨床診断の際の手がかりとなると考えられた。

L1CAMタンパクが、自律神経の発生、特に腸管神経節の発生に寄与していることが示された。

重要な発見であると認定され、当該症例の臨床写真が先天異常学分野を代表する英文誌であるAmerican Journal of Medical Genetics誌の表紙に掲載された。

### E. 結 論

X連鎖型先天性水頭症の診療に際しては特に腹部膨満を認める症例では、Hirschsprung病の合併の可能性を念頭に置く必要がある。



#### WILEY ONLINE LIBRARY

Access this journal and thousands of other essential resources.

Featuring a clean and easy-to-use interface, this online service delivers intuitive navigation, enhanced discoverability, expanded functionalities, and a range of personalization and alerting options.

Sign up for content alerts and RSS feeds, access full-text, learn more about the journal, find related content, export citations, and click through to references.



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

## SLC9A6 遺伝子変異の病態解析

研究分担者

齋藤 伸治

名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野

**研究要旨** 脳形成障害は脳形成過程における発生の異常である。マクロに明らかな重度の形成異常からシナプス形成障害まで連続した障害としてとらえることができる。今回私たちはシナプス形成障害が主要な病態と考えられている SLC9A6 遺伝子変異をアンジェルマン症候群が疑われた男性患者に同定した。この SLC9A6 変異が疾患を引き起こす病態について解析を行い、機能喪失型変異が疾患発症のメカニズムであることを明らかにした。

### A. 研究目的

脳形成において重要な役割を果たしているシナプス形成の分子機構の理解が進んでいる。しかし具体的な遺伝子変異による疾患発症の検討は端緒についたばかりである。昨年度の研究において、精神遅滞の原因としてのシナプス形成障害に注目して、関連遺伝子のひとつである SLC9A6 遺伝子の変異解析を X 連鎖精神遅滞患者を対象として検討した。その結果、アンジェルマン症候群 (AS) の表現型を示す男性患者において、SLC9A6 変異を同定した。本年度は、SLC9A6 変異の発症メカニズムについて、一連の実験を実施した。

### B. 研究方法

患者において同定された SLC9A6 c.441delG 変異の病的意義を明らかにするために、患者および両親由来の末梢血白血球から EB ウイルスを用いて不死化リンパ芽球を樹立し、ゲノム DNA, RNA, 蛋白を抽出して、一連の実験を行った。

遺伝子発現は定量 RT-PCR にて行った。ナンセンスメデイエイテッド mRNA ディケイ (NMD) の評価は、リンパ芽球を cycloheximide (CHX) で処理し、その後 RNA を抽出し、定量 RT-PCR にて評価した。

蛋白は株化リンパ芽球から通常の方法にて抽出し、

抗ヒト SLC9A6 (NHE6) 抗体（大阪大学金澤浩先生から提供）を用いて、ウエスタンブロッティングにて検出した。

（倫理面への配慮）

本研究は北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会の承認を受け、解析にあたっては、ご家族から書面による同意を得た。

### C. 研究結果

定量 RT-PCR の結果、患者において発現量が 20% 程に低下していた。

発現の低下は NMD による可能性を考え、NMD を阻害する CHX にて処理を行った後に、RNA を抽出し定量 RT-PCR を行ったところ、発現量はほぼ正常値に回復していた。

次に、蛋白レベルでの発現をウエスタンブロッティングにて評価を行ったところ、患者白血球では、蛋白発現はみられなかった。

### D. 考 察

SLC9A6 遺伝子は X 染色体長腕 26.3 上に存在し、Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 交換輸送体 NHE6 をコードしている。NHE6

は細胞内の pH や Na 濃度を調整する機能を有している。脳細胞においても高度に発現しており、樹状突起でのシナプス形成に関与していることが報告されている。

SLC9A6 変異は、精神遅滞、てんかんなどを特徴とするアンジェルマン症候群に似た表現型を呈することが知られている。しかし、SLC9A6 変異が脳障害を引き起こす病態についてはほとんど分かっていない。そこで、私たちは、c.441delG を有する患者からリンパ芽球株を樹立し、変異が RNA、蛋白へ与える影響について解析を行った。RNA レベルでは発現が 20% 程に低下していた。この低下は CHX 処理により回復したことから、RNA の発現低下は NMD により引き起こされていることが明らかになった。

蛋白レベルでの解析では、機能的蛋白は同定されなかった。c.441delG 変異はフレームシフトを生じて、アミノ酸 7 残基後に停止コドンとなる。したがって、20% に減少した RNA は蛋白を生成するが、その蛋白は異なる構造をとることになる。そのため、RNA レ

ベルでは存在しても、機能的な蛋白は全く存在しないことが実験的に確認された。患者においては、機能的 NHE6 蛋白が存在せず、NHE6 蛋白の欠損が脳障害の基本的な病態であることが示された。

最近アンジェルマン症候群の原因遺伝子 UBE3A は経験依存的シナプス可塑性に関連することが示された。SLC9A6 もシナプス形成との関連が報告されており、双方の遺伝子変異において良く似た表現型が示されることを考えると、UBE3A と SLC9A6 とが発達脳に置けるシナプス形成において共通した経路で働いている可能性が示唆される。

## E. 結 論

患者においては SLC9A6 発現が NMD により低下しており、また、機能的蛋白は欠損していた。したがって、SLC9A6 の機能喪失性変異が患者での病態であることが明らかになった。SLC9A6 (NHE6) 蛋白はシナプス形成に必須の役割を果たしていることが示唆された。

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

研究分担者

白根 礼造

宮城県立こども病院 副院長

**研究要旨** 胎児診断された脊髄髄膜瘤児の妊娠経過中、分娩および出生後の髄液管理に関する検討を行った。37週を目安に予定帝王切開を基本とし、出生翌日に脊髄髄膜瘤整復術とオンマヤリザーバー設置術を行った。髄液管理を行いながら必要に応じて整形外科管理、泌尿器科管理も同時に行った。体重2,500gを目処に脳室腹腔シャント術に切り替えた。術後にマザリングや尿路管理の指導を行った後に自宅退院となる。今回の検討では一部の重症例を除いては37週以降に計画的に帝王切開を行い引き続いて児の包括的管理を行い、早期に自宅退院に導くのが理想的と考えられた。

### A. 緒言

宮城県立こども病院には宮城県内における妊婦検診で中枢神経系異常を疑われたほぼ全ての妊婦が紹介される仕組みとなっており、この6年間で35例の脊髄髄膜瘤が胎児期に診断された。脊髄髄膜瘤は新生児期からの集中的管理及び関連各科の連携が重要であり、胎児期診断は長期的機能予後に重要と考えている。本研究では治療指針と予後について検討したので報告する。

### B. 方法

胎児期に脊髄髄膜瘤が疑われた場合は通常の産科的検査の後に胎児MRIを行った。検査結果の説明は母親一人に対して行うのではなく、夫や祖父母等の親族同伴で行う事を基本とした。説明に際しては脳神経外科医、産科医、更に予想される児の状態に応じて他科の医師も立ち会った。予想される機能予後に関しては胎児診断だけでは困難であり、詳細な説明は避けた。分娩方法は脳室拡大が認められる例では37週以降で予定帝王切開術を選択した。週に一度の外来経過観察を行い脳室拡大が進行する場合は帝王切開の時期を早

めた。出生後に合併症の有無を評価し、異常が無ければ出生翌日に脊髄髄膜瘤に対する整復術とオンマヤリザーバー設置術を行った。術後は尿道カテーテルを留置し排尿機能評価を行った後に抜去し、必要な場合は親に間欠導尿を指導した。下肢の変形が高度な場合は術後早期から整復を行っている。髄液管理は毎日頭囲測定を行い一日3mm以上の拡大が観察された場合や徐脈、無呼吸等が出現した場合に10ml/kgを目安に排液を行った。脳室腹腔シャントへの切り替えは体重2,500gを目安としているが、腰背部の創が治癒しない場合はその限りではない。

### C. 結果

経過観察中に脳室拡大が進行したのは高位脊髄髄膜瘤水頭症の3例で、予定日を繰り上げて帝王切開を行ったのは2例で、それぞれ35週と36週である。外科的処置が必要であった合併異常は4例に認められたが、胎児診断がなされたのは2例であった。脳室腹腔シャント術は圧固定式中圧バルブを用いる事を原則としたが、頭囲拡大が高度な3例では圧可変式バルブを用いた。シャント術を行う迄は新生児室で管理され術

後に一般病棟に移り，導尿指導等の後に自宅退院となった。自宅退院となるのは生後一ヶ月程度の例が多かった。

#### D. 結 論

脊髄髄膜瘤は胎児期診断が比較的容易であり計画的な治療を行い得る疾患である。しかし発生頻度が高いために社会の本疾患への関心も高く，家族が疾患に関

する情報を入手する事も容易であり，一方で正確ではない情報に翻弄される場合もあるため，出生前の説明には最大の配慮を要する。

正確な出生前診断に努める事で出生後の治療に関連する合併症を予防でき，良好な長期予後も期待できることが判っており，今後も本疾患の予後改善に向けて検討を重ねたい。

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

## 大頭症を呈する奇形症候群の診断と外科的治療の適応

研究分担者

西山 健一

新潟大学脳研究所 脳神経外科学分野 特任准教授

研究協力者

原田 敦子

新潟大学脳研究所 脳神経外科学分野 医員

### A. 研究目的

画像所見で脳室拡大を呈する乳児の中に、大頭症を来す奇形症候群で発達遅滞を伴い機能予後不良な症例がある。その診断や水頭症治療の適応と時期の判断は未だ明確ではなく、自験例の報告から考察する。

### B. 研究方法

進行性頭囲拡大、精神運動発達遅滞を認め、画像所見で脳室拡大もしくは硬膜下腔拡大を呈する乳児7例を対象とした。症候学的診断、遺伝子解析を行い、発達予後の予測、手術適応について検討した。

### C. 研究結果

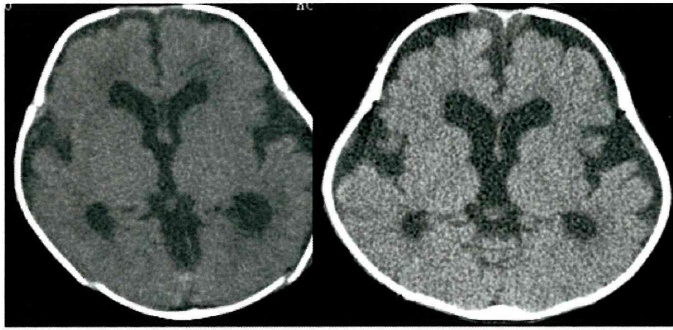
初診時年齢は平均 5.3 (0 - 16) ヶ月、経過観察期間は平均 34.6 (11 - 69) ヶ月であった。

症例の内訳を表1に示す。症例1(図1)は肝芽腫、脊椎奇形、腎奇形などの合併がみられ、Schinzel-Giedion 症候群、Sotos 症候群の遺伝子検査 (PCR) を行ったが、遺伝子異常はみられなかった。進行性頭囲拡大に対し17ヶ月時に脳室腹腔短絡術 (VP shunt) を行い、術後より頭定が得られた。症例2(図2)はSotos 症候群を疑い、遺伝子検査 (FISH, PCR) を行ったが、異常がみられなかった。進行性頭囲拡大に対し10ヶ月時にVP shuntを行ったが、明らかな発達の改

表1 症例の内訳

症例	臨床診断	合併奇形	遺伝子検査	初診時		手術時月齢	現在		DQ	観察期間(月)
				月齢	発達		月齢	発達		
1	Sotos, SG	肝芽腫, 脊椎奇形, 腎奇形, 停留睾丸	Sotos, SG 異常なし	16	頭定未	17	84	独歩有意語少	22	68
2	Sotos	大脳白質病変	Sotos 異常なし	8	独座	10	35	独歩有意語なし	44	27
3	SL, Sotos	魚鱗癬	SL: 異常なし Sotos: 検査中	0	頭定未	未施行	18	頭定未	Scale out	18
4	良性	なし	未施行	6	頭定未	8	75	特別支援	69	69
5	家族性	なし	Sotos 異常なし	9	独座	未施行	22	独歩有意語少	83	13
6	良性	なし	Sotos: 異常なし	3	頭定	未施行	14	伝い歩き	未施行	11
7	良性	なし	Sotos 異常なし	1	頭定未	未施行	31	独歩有意語あり	71	30

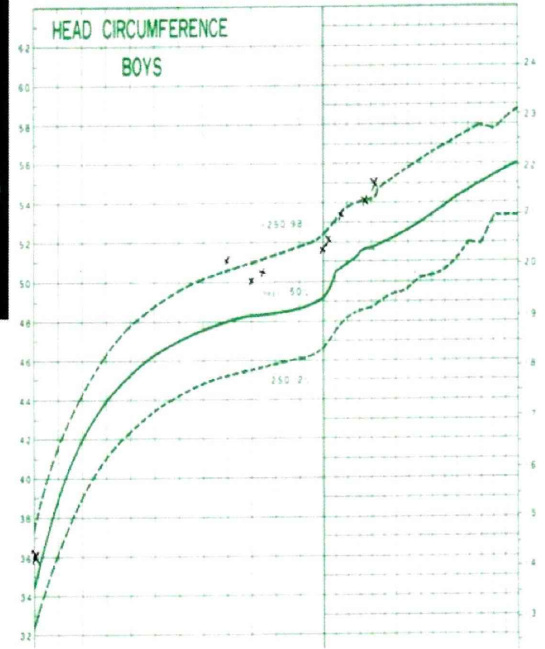
SG: Schinzel-Giedion syndrome SL: Sjögren-Larsson syndrome  
良性: 良性くも膜下腔拡大 家族性: 家族性大頭症



1ヶ月

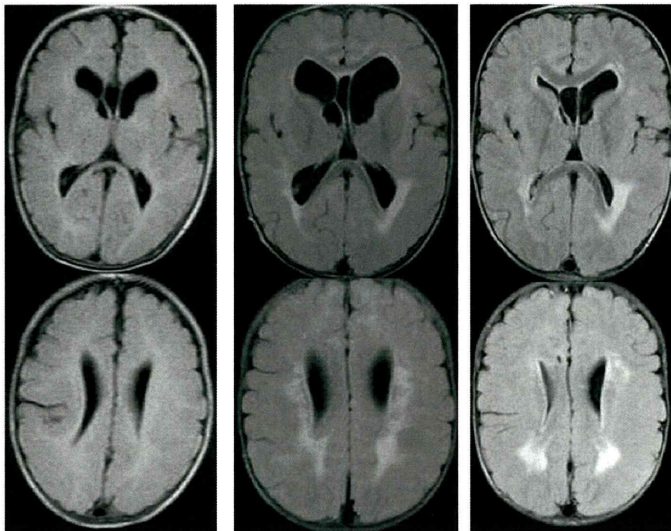
1才4ヶ月

合併奇形： 肝芽腫, 側彎,  
 停留辜丸, 腎奇形  
 1才5ヶ月 VP shunt  
 1才10ヶ月 頸定, 独座  
 2才9ヶ月 独歩  
 5才9ヶ月 簡単な発語 DQ 22



Sotos, Schinzel-Giedion syndrome 遺伝子検査異常なし.

図1 症例1

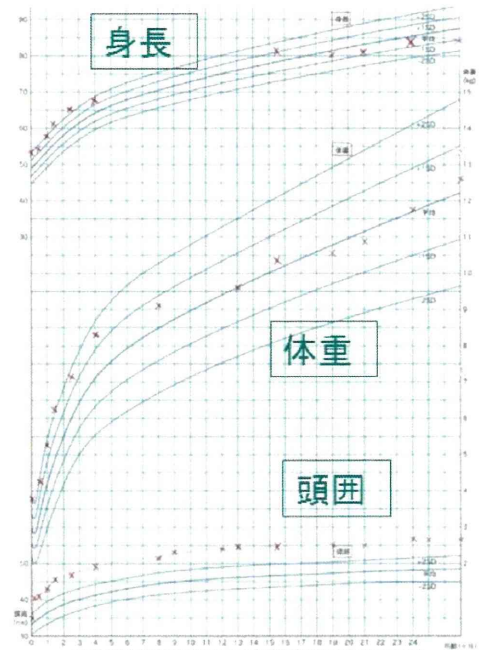


2ヶ月

10ヶ月

↑ 19ヶ月

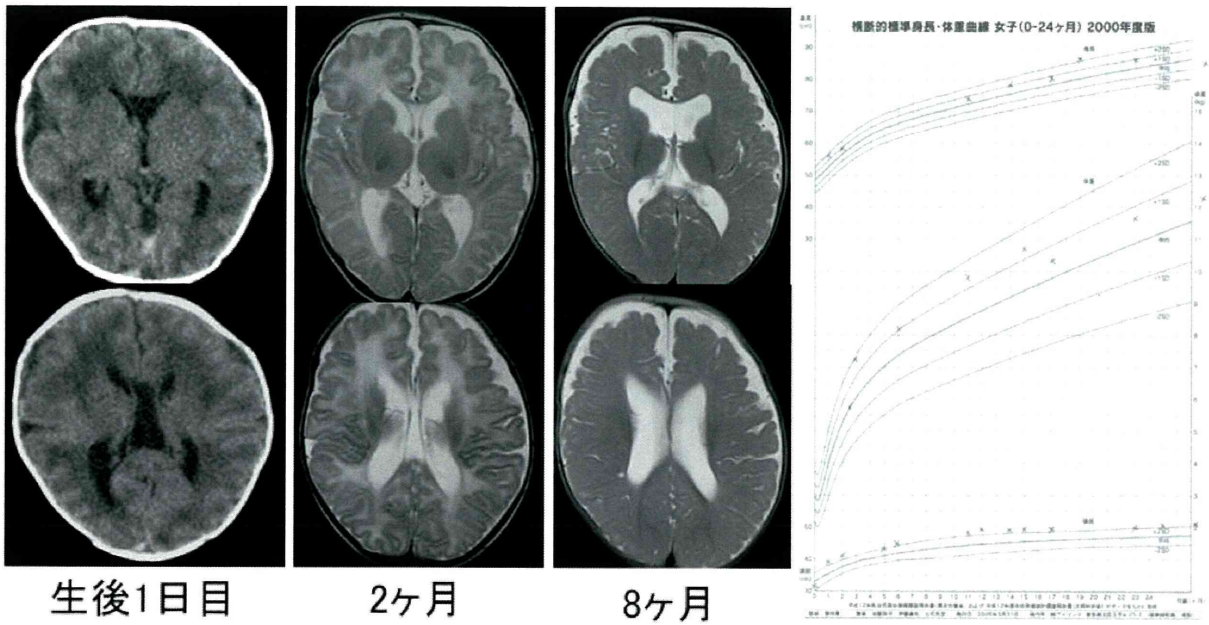
10ヶ月  
 VP shunt



12ヶ月 独座  
 3才 独歩可,  
 有意語なし  
 DQ 44

Sotos FISH, PCRとも異常なし

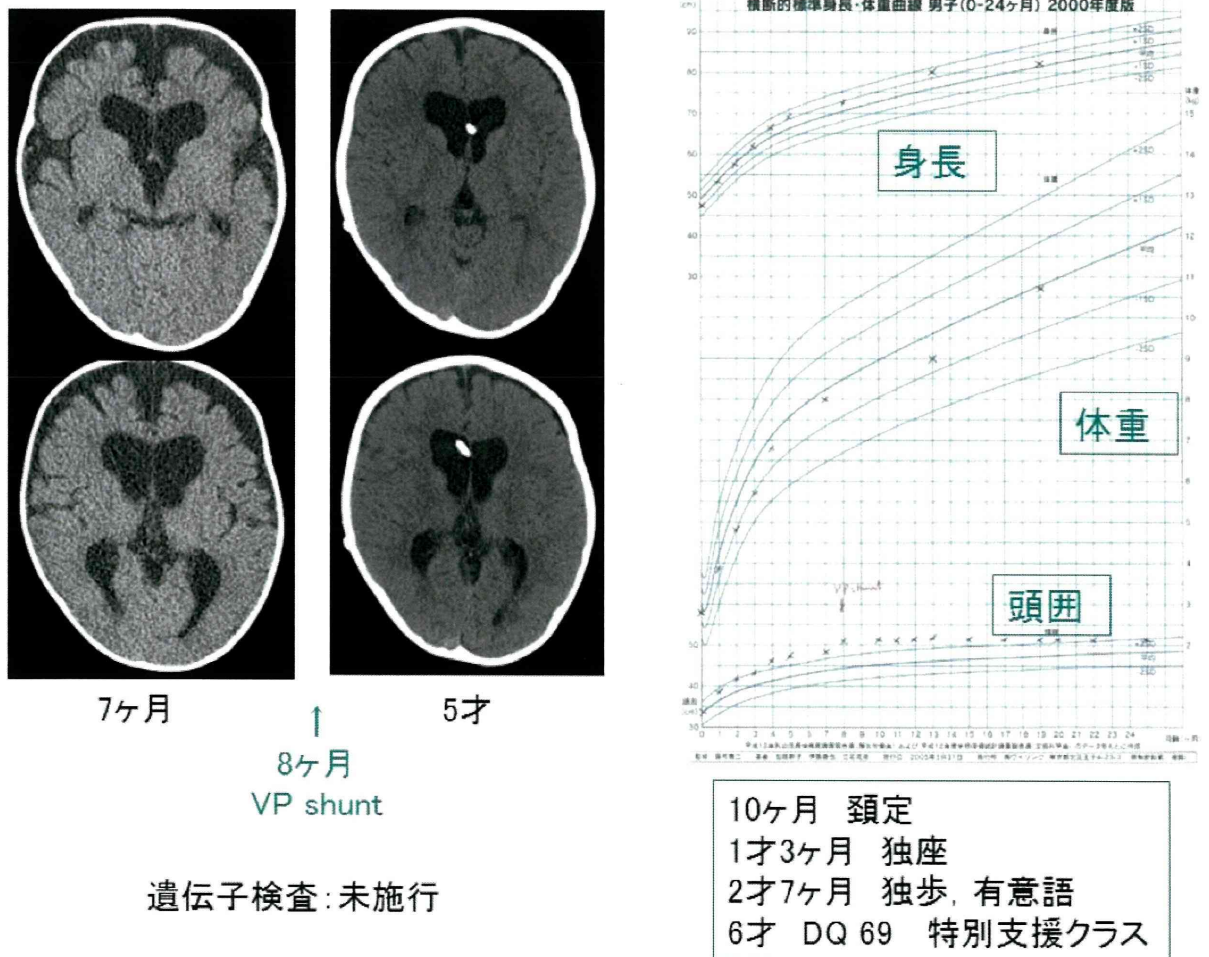
図2 症例2



Sjögren - Larsson 症候群遺伝子異常なし  
Sotos 症候群検査中

先天性魚鱗癬の合併  
1才半: 頸定未

図3 症例3



遺伝子検査: 未施行

10ヶ月 頸定  
1才3ヶ月 独座  
2才7ヶ月 独歩, 有意語  
6才 DQ 69 特別支援クラス

図4 症例4



善はみられなかった。症例3(図3)は先天性魚鱗癬の合併のため、Sjögren-Larsson 症候群が疑われたが、遺伝子検査(PCR)では異常はみられなかった。脳室拡大、頭囲拡大が軽度であること、予後不良の症候群であることから、手術せず経過観察中である。症例4(図4)はクモ膜下腔優位の拡大がみられ、進行性頭囲拡大に対し8ヶ月時にVP shuntを行った。術後頤定が得られ、現在6歳でDQ 69である。症例5-7はSotos 症候群を疑ったが、発達遅滞もしくは画像所見が軽度であることから手術適応なしと判断した。症例5ではFISH法で、症例6,7ではPCR法で遺伝子検査を行ったが、いずれも異常はみられなかった。

#### D. 考 察

遺伝子検索を行った6例全例で遺伝子異常はみられ

ず、現時点では遺伝子診断は補助診断の位置づけと考える。7例中3例で手術を行ったが、頤定前に手術を行った2例は術後に発達の改善がみられた。大頭症の児では頤定が得られることにより、発達が促された可能性がある。

#### E. 結 論

機能予後不良とされる大頭症を来す奇形症候群でも、水頭症手術で発達が促される症例がある。生命および機能予後を正確に知るために、診断法の確立が望まれる。

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

## Retroflexed alobar 型全前脳胞症の成因

研究分担者

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

萩原 英樹， 上甲 真宏

国立成育医療研究センター脳神経外科

**研究要旨** 全前脳胞症 (Holoprocencephaly: HPE) は脊索前中胚葉の機能障害により腹側誘導の異常により生じる。成因としては環境因子と分子遺伝学的要因の両者が関与していると考えられている。終脳・中脳の分離不全による左右大脳半球・視床・視床下部の癒合と単脳室が形態的によく知られているが、実際には極めて多彩な画像所見・臨床像を呈する。今回、終脳が retroflexion した alobar 型 HPE を経験した。Retroflexion 発生機序については従来混乱が認められていたが、今回の画像所見からは何らかの原因による dorsal cyst 壁の破綻により大脳半球上に髄液が貯留した場合に retroflexion が形成されると推測された。

### A. はじめに

典型的な全前脳胞症 (Holoprosencephaly: HPE) は大脳・間脳の癒合と単脳室という特異な形態によりよく知られている<sup>1)</sup>。顔面の形態異常と重症度は相関し”The face predict the brain”として知られている<sup>2)</sup>。最重症型では単眼症を呈し、その存在自体はギリシャ神話でも出現してくるが、医学的に検討されるようになったのは19世紀以降である<sup>3,4)</sup>。現在、HPEは神経発達過程における3脳胞期から5脳胞期かけての単なる分離障害でなく、前脳胞の脊索前中胚葉による腹側誘導の障害が原因と考えられている。すなわち、腹側誘導の主役を演じるShhとそのShh情報伝達系の障害がHPE発生につながる<sup>4,11)</sup>。臨床的にはHPEの重症度は幅が広いことが知られており、発生要因には多因子の関与が考えられ、HPE自体を一つの症候群として考える見方も存在する<sup>5,7,8,10)</sup>。

HPEの分類は形態的な左右大脳半球分離の程度に

基づくDeMyerの古典的分類がよく知られている<sup>1)</sup>。他には分子遺伝学的情報をもとに、HPE単独の非症候性と、他疾患 (Smith-Lemli-Opitz syndrome, Pallister-Hall syndrome, Rubenstein-Taybi syndrome など) に合併した症候群性とに分ける場合もある。DeMyerの分類ではalobar型が最も重症型であるが、alobar型HPEの亜型として終脳 (大脳) がretroflexionを示す場合がある<sup>1,3)</sup>。その成因に関しては終脳後縁が巻き込まれボール型になったものとされ、硬膜下血腫との関連を示唆されている。今回、retroflexionを呈したalobar型HPEを治療する機会があり、形態学的評価をMRI, CT脳槽造影 (CT cisternography: CTC) を通して行ったので報告する。

### B. 症 例

母親は22才、自然妊娠による初産。妊娠32週で胎児水頭症疑われ前産科紹介となった。画像所見より

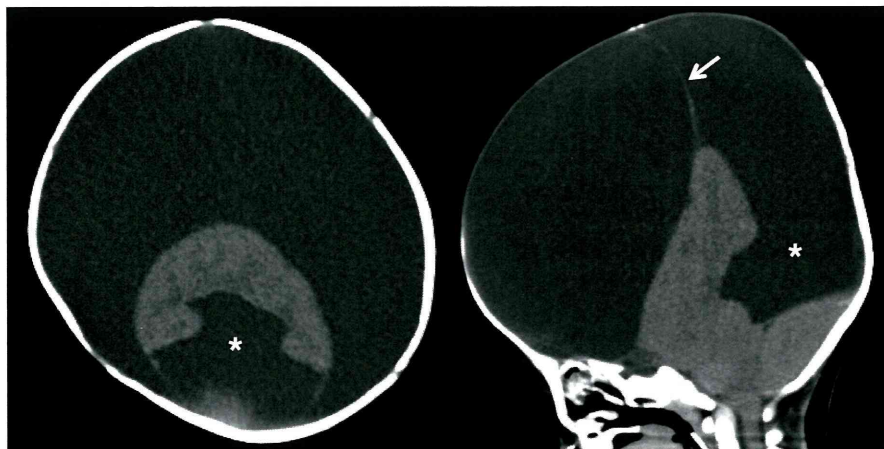


Fig. 1 Plain CT axial (left) and sagittal (right) views. arrow: septum, \* : dorsal sac



Fig. 2 MRI T1 weighted (upper) and T2 wighted (lower) are shown.

HPE, alobar 型と診断。妊娠 33 週の羊水染色体検査は正常であった。妊娠 41 週で正常分娩で出産。出産時体重 2775 g, Apgar score 8/9。出生後の循環呼吸状態は安定しており、けいれんに対しては PB が投与され生後 41 日で退院・自宅療養となった。しかし、生後 4 ヶ月過ぎより急速に頭囲増大傾向となったため、水頭症

治療目的に当科紹介入院となった。

入院後の CT (Fig. 1) では終脳は後方に屈曲し、終脳表面に著明な硬膜下液貯留を認めた。単脳室と連続する dorsal sac は縮小し、硬膜下液貯留との間に膜様組織が認められた。MRI 所見も CT と同様であり、dorsal sac 周囲は膜様組織によって硬膜下腔と隔絶さ

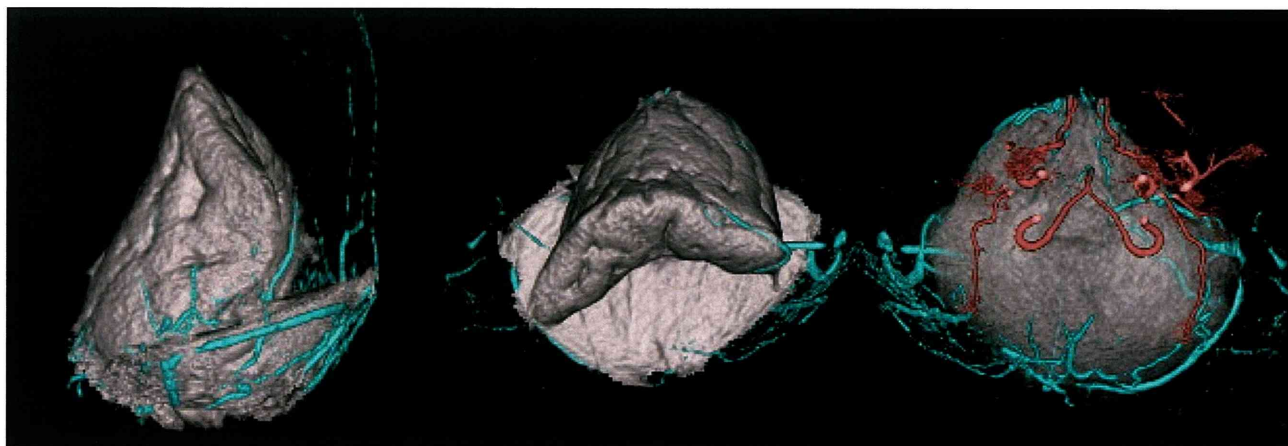


Fig. 3 Surface anatomic scan (SAS) with superimposed MRV and/or MRA.

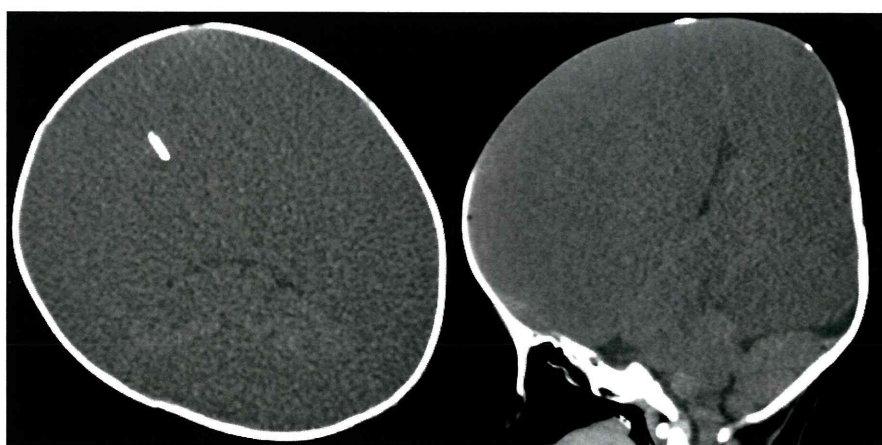


Fig. 4 Cystography through the CSF reservoir revealed communication between the subdural space and dorsal sac.

れていた (Fig. 2)。Surface anatomic scan (SAS) を行うと、終脳表面の脳溝・脳回が描出され隔壁の前方部分が硬膜下液貯留となり終脳の retroflexion を生じているものと考えられた (Fig. 3)。

入院後、頭蓋内圧亢進による徐脈認出現し、尿崩症・高 Na 血症・発熱伴ったため緊急で髄液リザーバー設置術を施行した。髄液細胞数は正常であったが蛋白は 816 mg/ml と高値であった。治療方針判断のため、硬膜下液貯留内に先端を留置したりザーバーから造影剤を注入したところ、予想に反して造影剤は硬膜下腔から脳室、dorsal sac 内にほぼ一様に拡散した (Fig. 4)。上記より、バルブの弁機構を破壊しゼロ圧としたシャントバルブを用いて右硬膜下-腹腔短絡 (SP シャント) 術を入院後 1 ヶ月時点で施行した。術後、1 週目頃より大泉門緊満が再発したが、シャント造影では硬膜下

端、腹腔端とも開存していた。この時点で髄液蛋白は相変わらず 736 mg/ml と高値であり、そのために腹腔内での髄液吸収不全が原因となったシャント不全と判断した。以上より、SP シャント後 10 日めに左硬膜下-帽状腱膜下短絡 (SS シャント) 術を追加施行した (Fig. 5)。以後は軽度の皮下液貯留で大泉門は陥凹した状態を維持し全経過 2 ヶ月で前医転院となった。

転院後の状態はてんかんを除いて安定していたが、その後肺炎を併発し 1 才の誕生日直前に亡くなられたとの連絡が患者会を通して伝えられた。

### C. 考 察

HPE は難治性脳形成障害を呈する疾患である。典型的な左右大脳半球の癒合と単脳室という形態的特徴は良く知られているが、実際の臨床像は形態的異常度も、臨床上的発達障害の程度も幅が広い。そのため、

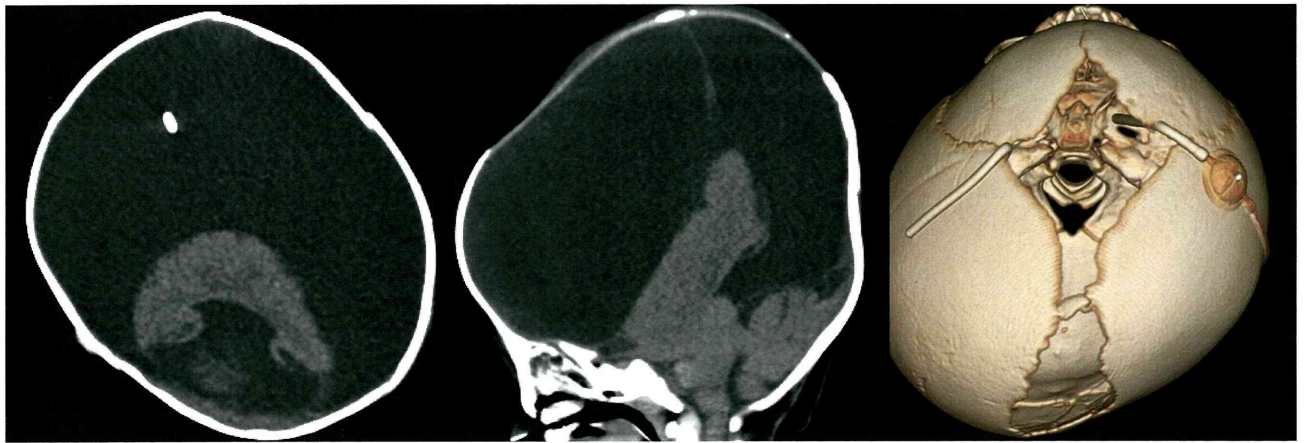


Fig. 5 Postop. imagings

発生には非均質的な多因子の関与を考え HPE を疾患としてより症候群と捉える見解も存在する<sup>5,7,8,10)</sup>。脳神経外科的には alobar 型の約 60% に合併する水頭症の治療が主体となるが、中枢神経系全体としては、神経細胞移動障害に基づく脳形成障害による発達障害と難治性てんかんが臨床的に一番の問題となる<sup>5)</sup>。

成因としては複数の環境および分子遺伝学的要因の関与が考えられている。染色体異常は 25 - 50% に認められ、13 trisomy および 18 trisomy の合併がよく知られている。遺伝子異常が原因となった HPE は全体の 20% と言われている。原因遺伝子の同定は現在も進行中であるが、中核をなすのは SHH, ZIC2, SIX3, TGIR の 4 種である。このような遺伝子異常に基づいた分子遺伝学的出生前診断も、今後は臨床面に応用されていくものと考えられる<sup>4,8,10)</sup>。

今回対象とした alobar 型 HPE の retroflexion の存在は Demyel & Zeman により記載されているが、その発生機序・治療について触れた論文は限られている<sup>1)</sup>。発生要因に関しては、HPE における上矢状静脈洞の形成不全、それに伴う橋静脈の欠損により dorsal sac が前方に移動すると retroflexion が形成されると Probst により記載されている<sup>9)</sup>。また、慢性硬膜下液貯留として画像診断され SP シヤントを施行された症例報告も認められる<sup>6)</sup>。自験例では、画像上 dorsal sac は形態的に retroflexion を生じた残存終脳背側に存在し、dorsal sac を取り囲む膜様組織の存在も MRI 上認められていた (Fig. 1, 2)。明らかな上矢状静脈洞は認められず無あるいは低形成と考えられる (Fig. 3) が、画像上の形態からは dorsal sac の前方移動が原因とする説明は困難と思われる。当初は、脳形成不全に

より閉塞性の硬膜下液貯留を終脳表面に生じたものと考えたが、髄液リザーバーからの造影所見は dorsal sac との交通を示していた (Fig. 4)。以上より、HPE における終脳の retroflexion は、何らかの原因による dorsal sac 壁の一部破綻により髄液が終脳表面に流出し硬膜下液貯留を生じた病態を反映した画像所見であると推測された。

HPE に合併した終脳 retroflexion は、最重症型の alobar HPE に発生することがあるものの基本的に稀な病態と考えられる。そのため、一般的な治療方針を確定することは難しい。自験例のように髄液蛋白が高値を示す場合は通常の SP あるいは VP シヤントを行ってもシヤント閉塞などの合併症を生じる可能性が高いと考えられる<sup>6,7)</sup>。全身状態が不安定な alobar 型 HPE では繰り返す手術自体が大きな侵襲となり得るので、水頭症の程度・進行状況によっては今回選択した SS シヤントは極めて有効な場合もあると思われる。

#### 参考文献

- 1) DeMyer W, Zeman W: Alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and plate. Clinical, nosologic and cerebroencephalographic consideration. *Confin Neurol* 23: 1-36, 1963
- 2) DeMyer W, Zeman W, Palmer C: The face predicts the brain: diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly (arhinencephaly). *Pediatrics* 34: 256-263, 1964
- 3) DeMyer W: Holoprosencephaly (cyclopia-arhinencephaly). In Myrianthopoulos NC (ed.): *Handbook of clinical neurology 6. Malformations*. Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1987, pp225-244

- 4) Dirks PB: Genetics of hydrocephalus. In Cinalli G, Sainte-Rose C, Maixner WJ (eds): Pediatric hydrocephalus. Springer-Verlag Italia, Milano, 2004. pp1-17
- 5) Hahn JS, Plawnen LL: Evaluation and management of children with holoprosencephaly. *Pediatr Neurol* 31: 79-88, 2004
- 6) 本田英一郎, 林 隆士, 正島和人, 正島高夫, 倉本進賢: Retroflexion を呈した holoprosencephaly の一例. *小児の脳神経* 11: 117-122, 1986
- 7) 牧 豊: 脳形成不全-全前脳胞症. 松本 悟, 大井静雄 (編集): *小児脳神経外科*. 医学書院, 東京, 1992, pp266-283
- 8) Mercier S, Dubourg C, Bellequic M, Pasquier L, Loget P, Lucas J, Bendavid C, Odent S: Genetic counseling and "molecular" prenatal diagnosis of holoprosencephaly (HPE). *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 154C: 191-196, 2010
- 9) Probst FP: *The Prosencephalies*. Springer-Verlag, New York, 1979, pp77-78
- 10) Rossler E, Muenke M: The molecular genetics of holoprosencephaly: a model of brain development for the next century. *Child's Nerve Syst* 15: 646-651, 1999
- 11) 宇都宮英綱: 中枢神経系—形成不全性疾患. *日獨医報* 42: 472-491, 1997

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### ■ 書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山崎麻美	水頭症		リハビリテーション ポケットマニュアル	診断と治療社	東京		14-16
山崎麻美	小児水頭症の病態と 治療 ビジュアル脳 神経外科 Anatomy & Surgical Approach4		脳室・松果体	メジカル・ ビュー社	東京	2011	154-161
山崎麻美(編集)	胎児期水頭症		診断と治療ガイド ライン2版	金芳堂	京都	2010	
山崎麻美(2人中1番目), 埜中正博	頭部外傷-事故か? 虐 待か? 小児内科			東京医学社	東京	2010	1786- 1791
山崎麻美	胎児診断された水頭症 の治療方針は?	宮本 享・ 新井 一・ 鈴木倫保・ 渋谷壮一郎・ 中瀬裕之	EBM 脳神経外 科疾患の治療 2011-2012	中外医学社	東京	2010	338-343
山崎麻美	先天性水頭症の長期予 後		周産期医学	東京医学社	東京	2010	1197- 1201
山崎麻美, 埜中正博	脳室腹腔シャント(V-P シャント術)	端 和夫(編集)	脳神経外科臨床マ ニュアルII 改訂 第4版	シュプリン ガー・ジャパ ン		2010	680-692
山崎麻美	出会いがくれた飛躍		小児科診療	診断と治療社	東京	2010	1426- 1427
山崎麻美	小児脳神経外科医から 小児科医へのメッセー ジ		大阪小児科医会会 報	(社)大阪小 児科医会	大阪	2010	11-17
山崎麻美	水頭症		脳・神経・脊髄イ ラストレイテッド	学研メディ カル秀潤社	東京	2010	148-150
山崎麻美	先天奇形の分類		脳・神経・脊髄イ ラストレイテッド	学研メディ カル秀潤社	東京	2010	131-133
山崎麻美	小児脳神経外科学	横田 晃(監修) 坂本博昭(編集)		金芳堂	京都	2009	
山崎麻美	二分頭蓋・脳瘤	横田 晃(監修) 山崎麻美・ 坂本博昭(編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	247-263
山崎麻美	大脳の先天性疾患	横田 晃(監修) 山崎麻美・ 坂本博昭(編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	342-360
山崎麻美	菱脳の先天性疾患 小脳の発生	横田 晃(監修) 山崎麻美・ 坂本博昭(編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	361
山崎麻美	6章 水頭症	横田 晃(監修) 山崎麻美・ 坂本博昭(編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	469-536
山崎麻美	先天性奇形の遺伝子検 索の意義 脳神経外科 周術期管理のすべて 改訂第3版	松谷雅生・ 田村 晃(編集)	脳神経外科 周術 期管理のすべて 改訂第3版			2009	410-417



著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山崎麻美	菱脳の先天性疾患 Dandy-Walker 症候群	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	373-377
山崎麻美	菱脳の先天性疾患 Joubert 症候群	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	377-378
山崎麻美	11 頭皮・頭蓋病変小 児脳神経外科学	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)		金芳堂	京都	2009	465-467
山崎麻美	神経皮膚症候群	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	457-464
武田洋幸, 田村宏治監訳 井関祥子分担訳	ウォルパート発生生物学 原著: Principles of Development Fourth Edition, Oxford University press 2011			メディカ ル・サイエ ンス・イン ターナショ ナル社			
宇都宮英網	第7章 脳奇形と周産 期疾患 1) 奇形 248:脳瘤 (cephalocele)	土屋一洋・ 前田正幸・ 藤川 章 (編集)	決定版 頭部画像 診断パーフェクト			2011	496-497
宇都宮英網	第7章 脳奇形と周 産期疾患 1) 奇形 249: Chiari II 型奇形 (Chiari malformation type II)	土屋一洋・ 前田正幸・ 藤川 章 (編集)	決定版 頭部画像 診断パーフェクト			2011	498-499
宇都宮英網	第7章 脳奇形と周 産期疾患 1) 奇形 250: 全前脳胞症 (holoprosencephaly)	土屋一洋・ 前田正幸・ 藤川 章 (編集)	決定版 頭部画像 診断パーフェクト			2011	500-501
宇都宮英網	第7章 脳奇形と周 産期疾患 1) 奇形 253: Dandy-Walker 奇形 (Dandy-Walker malformation)	土屋一洋・ 前田正幸・ 藤川 章 (編集)	決定版 頭部画像 診断パーフェクト			2011	506-507
宇都宮英網	第7章 脳奇形と周 産期疾患 1) 奇形 254: Joubert 症候群 (Joubert syndroma)	土屋一洋・ 前田正幸・ 藤川 章 (編集)	決定版 頭部画像 診断パーフェクト			2011	508-509
宇都宮英網	第7章 脳奇形と周 産期疾患 1) 奇形 258: 脳梁形成不 全 (dysgenesis of the corpus callosum)	土屋一洋・ 前田正幸・ 藤川 章 (編集)	決定版 頭部画像 診断パーフェクト			2011	516-517
宇都宮英網	頭部 MRI の各撮像法 の特徴と疑う疾患によ る撮像法の選択をおし えてください		小児内科 疑問解 決 小児の診かた 増刊号	43 増刊号		2011	793-795
宇都宮英網	中枢神経の発生 胎児期水頭症 診断と 治療ガイドライン	山崎麻美 (編集 代表)	改訂2版 胎児期 水頭症ガイドライ ン編集委員会編集	金芳堂	京都	2010	189-202
宇都宮英網	水頭症	大場 洋 (編集)	小児神経の画像診 断—脳脊髄から頭 頸部・骨軟部まで—	学研メディ カル秀潤社	東京	2010	272-281

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
宇都宮英綱	先天奇形：2 全前脳胞症とその類縁奇形	大場 洋 (編集)	小児神経の画像診断 —脳脊髄から頭頸部・骨軟部まで—	学研メディカル秀潤社	東京	2010	218-221
宇都宮英綱	先天奇形：1 脳梁形成不全	大場 洋 (編集)	小児神経の画像診断 —脳脊髄から頭頸部・骨軟部まで—	学研メディカル秀潤社	東京	2010	214-217
宇都宮英綱	脳神経の発生	大場 洋 (編集)	小児神経の画像診断 —脳脊髄から頭頸部・骨軟部まで—	学研メディカル秀潤社	東京	2010	14-29
宇都宮英綱	脳・神経の画像診断Ⅲ各論 後頭蓋窩嚢胞性病変		小児科診療	診断と治療社		2009	457-465
宇都宮英綱	2章 検査 Ⅲ神経放射線学的検査	横田 晃 (監修) 山崎麻美・坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	34-78
宇都宮英綱	変性・代謝性疾患, 脳奇形; これだけ覚える	戸村則昭 (編集)	脳画像診断 70	西村書店	東京	2009	100-127
宇都宮英綱	Chapter 8: 新生児・小児疾患	細矢貴亮・宮坂和男・佐々木真理・百島祐貴 (編集)	脳脊髄の MRI 第2版	メディカル・サイエンス・インターナショナル東京	東京	2009	459-499
岡本伸彦	精神疾患の臨床遺伝学		小児科診療特集 小児科医に役立つ臨床遺伝学 第72巻			2009	
岡本伸彦	遺伝学的検査アップデート		小児科増刊号 小児疾患における臨床遺伝学の進歩 第50巻			2009	
加藤光広	大脳皮質形成異常	大場 洋 (編集)	小児神経の画像診断 脳脊髄から頭頸部・骨軟部まで	学研メディカル秀潤社		2010	232-249
加藤光広	大田原症候群 小児疾患における臨床遺伝学の進歩 各論 I. 日本人が発見に関わった疾患遺伝子		小児科 Vol.50	金原出版		2010	894-898
斉藤伸治	14 番染色体父性片親性ダイソミー		小児科診療 2009 年増刊号小児の症候群			2009	16
斉藤伸治	Pallister-Hall 症候群		小児科診療 2009 年増刊号小児の症候群			2009	73
斉藤伸治	Treacher-Collins 症候群		小児科診療 2009 年増刊号小児の症候群			2009	93
斉藤伸治ら編	図解小児科	久保田健夫 (代表編集)		金芳堂		2009	
坂本博昭	係留脊髄症候群	井村裕夫・福井次矢・辻 省次 (編集)	症候群ハンドブック	中山書店	東京	2011	82-83

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
松阪康弘, 坂本博昭 (2人中2番目)	第4章小児・先天奇形 8. 新生児頭蓋内出血	田村 晃・ 松谷雅生・ 清水輝夫 (編集)	改訂第3版 EBMに基づく脳 神経疾患の基本治 療指針	メジカル ビュー社	東京	2010	250-254
坂本博昭 (2人中1番目), 松阪康弘	V. 小児 7. 頭蓋骨 縫合早期癒合症の手 術：骨延長法による頭 蓋骨形成の適応と限界 は？	宮本 享・ 新井 一・ 鈴木倫保・ 渋谷壯一郎・ 中瀬裕之 (編集)	EBM 脳神経外科 疾患の治療	中外医学社	東京	2010	375-382
坂本博昭 (2人中1番目), 松阪康弘	I 手術の基本「術中管 理」	寺本 明・ 新井 一・ 塩川芳昭・ 大畑建治 (編集)	NS NOW No.11 小児脳神経外科手 術	メジカル ビュー社	東京	2010	9-15
坂本博昭	Ⅲ二分脊椎 A二分脊 椎の病型と対応 5二 分脊椎に合併する水頭 症のケア	松本 悟・ 山内康雄 (編集)	水頭症・二分脊椎 ハンドブック	財団法人日 本二分脊 椎・水頭症 研究振興財 団	神戸	2010	156-162
坂本博昭 (2人中1番目), 松阪康弘	V. 小児の問題 36. Battered child (被 虐待児)	端 和夫 (編集)	改訂第4版脳神経 外科臨床マニュアル Ⅱ巻	シュプリン ガー・ジャ パン	東京	2010	587-593
坂本博昭 (2人中1番目), 松阪康弘	V. 小児の問題 34. 小児の診察・画像 の特徴	端 和夫 (編集)	改訂第4版脳神経 外科臨床マニュアル Ⅱ巻	シュプリン ガー・ジャ パン	東京	2010	563-578
坂本博昭	小児奇形・発生学	財団法人日本脳 神経外科財団 編	第27回脳神経外 科生涯教育研修会 テキスト			2010	4-1 ~ 4-20
坂本博昭	第4章小児・先天奇形 5. 脊髄空洞症, 延髄 空洞症	田村 晃・ 松谷雅生・ 清水輝夫 (編集)	改訂第3版 EBMに基づく脳 神経疾患の基本治 療指針	メジカル ビュー社	東京	2010	241-243
坂本博昭	第4章小児・先天奇形 6. 頭蓋底陥入症	田村 晃・ 松谷雅生・ 清水輝夫 (編集)	改訂第3版. EBMに基づく脳 神経疾患の基本治 療指針	メジカル ビュー社	東京	2010	244-245
坂本博昭 (2人中1番目), 松阪康弘	7章 腫瘍 14. 脊髄 腫瘍	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	671-678
坂本博昭	7章 腫瘍 7. 側脳 室腫瘍 2. 脈絡叢乳 頭腫 [Side Memo] コ ロイド嚢胞	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	618-620
坂本博昭	5章 先天性疾患 1. 神経管の発生とそ の障害	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	243-246
坂本博昭	5章 先天性疾患 3. 二分脊椎	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	264-341
坂本博昭	5章 先天性疾患 5. 菱脳の先天性疾患 2. キアリ奇形	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	364-372
坂本博昭	5章 先天性疾患 7. 頭蓋骨縫合早期癒 合症	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	405-431

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
坂本博昭 (2人中1番目), 松阪康弘	5章 先天性疾患 8. 脊髄空洞症	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	432-439
坂本博昭 (2人中1番目), 松阪康弘	5章 先天性疾患 9. 先天性脊椎疾患	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	440-456
坂本博昭	3章 患者・家族への 説明 1. インフォー ムド・コンセント：情 報提供を通じた患者支 援の観点から	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	135-147
坂本博昭		横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	194-215
白根礼造	水頭症		こどもケア 2011,6 号	日経研出版		2011	
白根礼造	脳脊髄液循環の生理, ビジュアル脳神経外科	富永梯二 (編集)	脳室・松果体	メジカル ビュー社		2011	12-19
白根礼造	血管障害	横田 晃 (監修) 山崎麻美・ 坂本博昭 (編集)	小児脳神経外科学	金芳堂	京都	2009	855-891
夫 律子	胎児期水痘症の診断	富永梯二 (編集)	ビジュアル脳神経 外科, 4, 脳室・松 果体	MEDICAL VIEW	東京	2011	146-153
Pooh RK (2人中1番目), Pooh KH	Fetal Central Nervous System	Asim Kurjak, Frank A Chervenak, Eds.	Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Third Edition	Jaypee Brothers Medical Publishers	New Delhi	2011	233-276
Pooh RK (3人中1番目), Kurjak A	Three-Dimensional Sonoembryology	Asim Kurjak, Frank A Chervenak, Eds.	Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Third Edition	Jaypee Brothers Medical Publishers	New Delhi	2011	540-558
Pooh RK (2人中1番目), Kurjak A	3D Ultrasound in Detection of Fetal Anomalies	Asim Kurjak, Frank A Chervenak, Eds.	Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Third Edition	Jaypee Brothers Medical Publishers	New Delhi	2011	621-639
夫 律子	胎児診断における3次 元超音波の意義	馬場一憲 (編集)	基礎から学ぶ産婦 人科超音波診断			2010	162-173
夫 律子	胎児中枢神経系の見方 と異常	馬場一憲 (編集)	基礎から学ぶ産婦 人科超音波診断			2010	88-100
夫 律子	胎児超音波診断	大場 洋	小児神経の画像診 断 —脳脊髄から頭頸 部・骨軟部まで—	秀潤社		2010	146-161
Pooh RK, Kurjak A	Neuroanatomy Visualized by 2D and 3D.		Fetal Neurology	Jaypee Brothers Medical Publishers	New Delhi	2009	15-38