

〔症例〕

出生前に診断し得た全前脳胞症の1例

清水久美子* 稲葉憲之* 赤倉早苗**
内藤正文** 河田 誠** 板橋光司郎**
深沢一雄* 高見澤裕吉*

(平成3年2月1日受付, 平成3年7月10日受理)

要 旨

全前脳胞症 (Holoprosencephaly) は胎生3~6週に前脳胞が前脳と間脳に分化発達せず, 左右大脳半球分離不全などを生じ, 特徴的な顔面奇形をしばしば合併したものである。今回我々は超音波断層法などを用い出生前に単眼症 (DeMyer の分類による Holoprosencephaly I型) と診断し得た症例を経験した。児は33週4日にて生産したが, 40分後に死亡した。剖検にて体幹部に多発大奇形を認め, 臍帯血染色体分析では13トリソミーであった。顔面の特殊な異常, 特異な顔貌は染色体異常や先天奇形発見の糸口となり, 脳奇形の重症度にある程度の予測がたつ。全前脳胞症では高率に染色体異常を認め, 特に体幹部に大奇形や多発奇形を認める時は13トリソミーなどの染色体異常を考慮せねばならない。

Key words: 全前脳胞症, 超音波断層法, 13トリソミー

略語一覧: CT: Computed tomography, MRI: Magnetic resonance imaging, BPD: Biparietal diameter, IUGR: Intrauterine growth retardation, HI: Hemagglutination inhibition, CF: Complement fixation

I. はじめに

全前脳胞症は中枢神経系先天異常のうちでも稀で, 重篤な疾患である。本症は胎生期3~6週という初期において, 中枢神経系の障害により前脳胞が分化発達せず, 左右大脳半球分離不全, 嗅球・嗅索の欠損等を呈し, しばしば頭蓋顔面正中部の奇形を合併するような先天性奇形の総称である。

現在では超音波断層法の進歩により, さまざまな胎児奇形, 胎児腫瘍の診断が出生前に可能となっている。さらに胎児の形態的情報だけでなく, 胎児行動や胎児機能発達情報なども把握できる。

今回われわれは, 出生前に全前脳胞症の診断が可能であり, 合わせて染色体異常を認めた症例を経験したので

報告する。

II. 症 例

M. S., 28歳, 1回経妊・0回経産 (人工妊娠中絶1回)。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 最終月経は1988年11月13日より4日間, 月経周期は28日型で正順である。1989年1月5日, 近医にて妊娠と診断された。妊娠9週時の胎児頭臀長が18mm (妊娠8週相当) と妥当なことより, 分娩予定日は1989年8月20日と推定された。しかし児頭大横径 (BPD) が, 5月20日 (妊娠26週時) に53mm (妊娠21週相当) と小さく, その後の検診でも6月8日 (妊娠29週時) に

* 千葉大学医学部産婦人科学講座, ** 川崎製鉄千葉病院産婦人科

Kumiko SHIMIZU*, Noriyuki INABA*, Sanae AKAKURA**, Masahumi NAITO**, Makoto KAWATA**, Koshiro ITAHASHI**, Ichio FUKAZAWA* and Hiroyoshi TAKAMIZAWA*: A Case of Holoprosencephaly Diagnosed Prenatally.

*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Chiba, University Chiba 280.

**Division of Obstetrics and Gynecology, Chiba Hospital of Kawasaki Steel Industry. Chiba 280.

Received February 1, 1991. Accepted July 10, 1991.

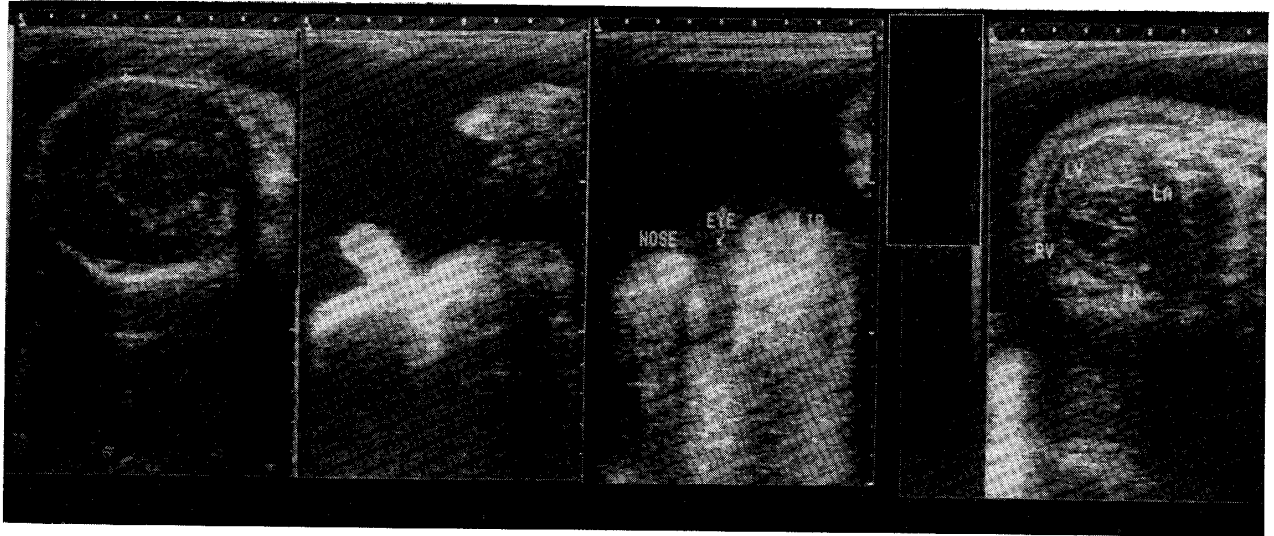


図 1. 超音波画像

a) 頭部, b) 顔部側面像, c) 顔面, d) 心臓四腔断面像

55mm (妊娠21週相当), 6月19日 (妊娠31週時) に62mm (妊娠24週相当) と過小であった。7月3日 (妊娠33週時) の BPD は62mm (妊娠24週相当) であり, 小頭症, または子宮内胎児発育遅延 (IUGR) が疑われた。7月4日, 川崎製鉄千葉病院産婦人科を紹介され受診し, 精査目的で即日入院した。妊娠中の放射線曝露やアルコール摂取, 薬剤投与の既往はない。

入院後経過: 妊娠初期血液検査所見 (1989年1月5日) において異常は認められず, 入院時 (7月4日) の血液・生化学検査でも異常を認めなかった。血清 α -feto-protein は163ng/ml と高値は示さなかった。入院時 (7月4日, 妊娠33週2日) 超音波断層法において児頭大横径 (BPD) 66mm と妊娠26週相当であった (図1a)。頭蓋冠より脊椎への描写では異常所見はなかった。上腕骨長55mm (32週相当), 大腿骨長58mm (30週相当), 尺骨長49mm (31週相当) 脛骨長51mm (30週相当) であった。四肢の骨長と比較して BPD は明らかに小さく, 小頭症を疑った。頭蓋内では midline echo が欠如し単脳室が推察された (図1a)。脳室拡大は明らかではない。顔面では本来鼻のある位置に眼裂と思われる陥凹と, その頭側に象鼻様突起が認められた (図1b)。口唇口蓋裂は認めなかった (図1c)。心臓の四腔断面では, 左心系の内腔が狭小で左心低形成を疑った (図1d)。泌尿器系の異常は明らかでなかった。超音波断層法上では消化器系の異常は明らかではないが, 著明な羊水過多症を認めた。以上の超音波断層法所見より, 単眼症と診断した。また7月4日, 外表奇形精査目的で胎児胎表造影を施行した (図2)。顔面正中の眼裂とその上方の象鼻様突起物, 左右第4趾の重積を認めた。他の外表奇形は明らかでなかった。腸管の拡張や閉塞はなかった。7



図 2. 胎児胎表造影像 (造影24時間後)

月6日 (妊娠33週4日) 陣痛発来し, 同日1482gの女児を第I複臀位で娩出した。Apgar score は1分後, 5分後ともに1点で, 児は40分後に死亡した。羊水量は2000ml と過多であった。胎盤に異常なく, 臍帯は2動脈1静脈で異常はなかった。母体血ウイルス抗体価もトキソプラズマ8倍未満, 風疹 (HI) 64倍, サイトメガロ (CF) 8倍, 単純ヘルペス (CF) 16倍, 水痘帯状ヘルペス (CF) 8倍, コクサッキーB3 (CF) 4倍未満, コクサッキーB4 (CF) 4倍と異常高値を示すものはなかった。

児の外表所見 (図3a, b): 身長42cm, 体重1482g, 頭囲24.5cm, 胸囲23cm, 大横径6.6cm, 皮下脂肪良好である。単眼症と左右第4趾の重積を認める。



図 3. 児の外表所見
a) 全体像, b) 足趾

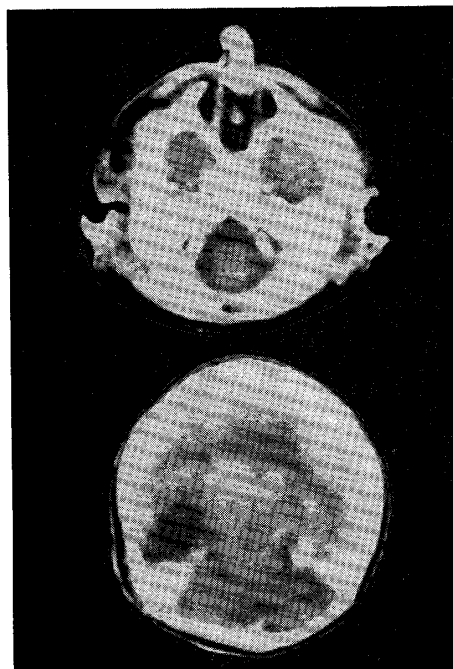


図 5. 児頭部 CT 所見

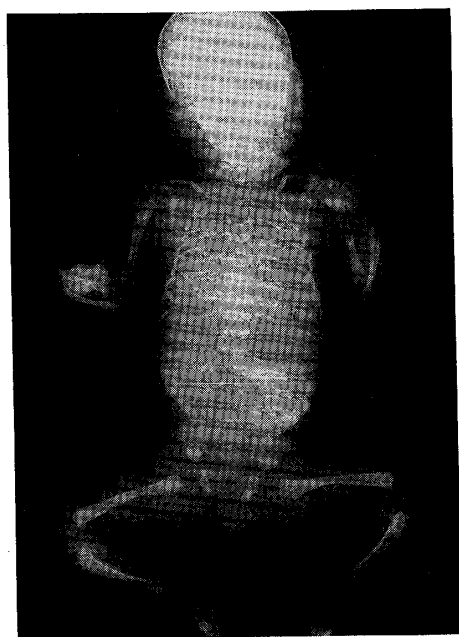


図 4. 児全身X線像

児全身X線検査所見(7月4日)(図4): 胎児胎表造影の嚥下造影剤が描写され, 小腸陰影は右側に, 結腸陰影は左側に偏在して腸回転異常が疑われた。

児頭部 CT 所見(7月7日)(図5): 側脳室分離不全により単脳室を呈す。左右大脳半球や視床も分離不全を呈し, 大脳鎌は存在しない。第4脳室は存在するが第3脳室は明確でない。眼窩は一つのみで眼球の有無は不明確である。

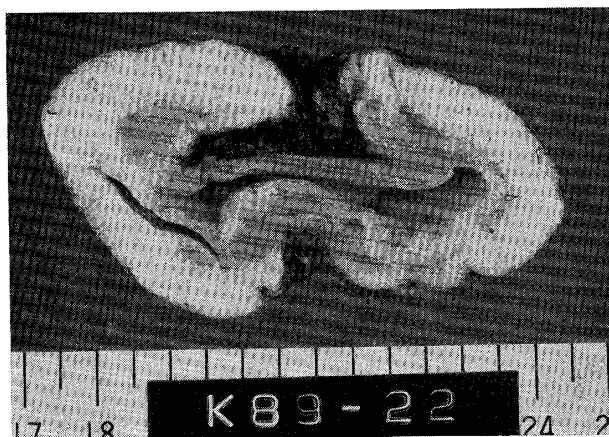


図 6. 病理標本脳室部前額断(単脳室)

剖検所見: 頭部においては脳葉無形成型全前脳胞症(図6), 単眼症, 小脳低形成を呈していた。単一眼窩内に小眼球が2ヶ存在したが, 頭蓋内において視交叉は不明であった。体幹では左心低形成, 冠静脈洞内への総肺静脈還流異常, 大肺動脈窓, 膜様部心室中隔欠損を合併した高度の心奇形, 不完全分葉を伴う右2葉左1葉の肺分葉異常, 腸回転異常症を認めた。臍帯血染色体分析の結果は13トリソミーであった(図7)。

III. 考 察

全前脳胞症(holoprosencephaly)の頻度は生産児の16000人に1人との報告^{1,2)}があるが, 自然流産をおこしているものも多いと考えられ³⁾, 実際の頻度はもう少し高いと思われる。

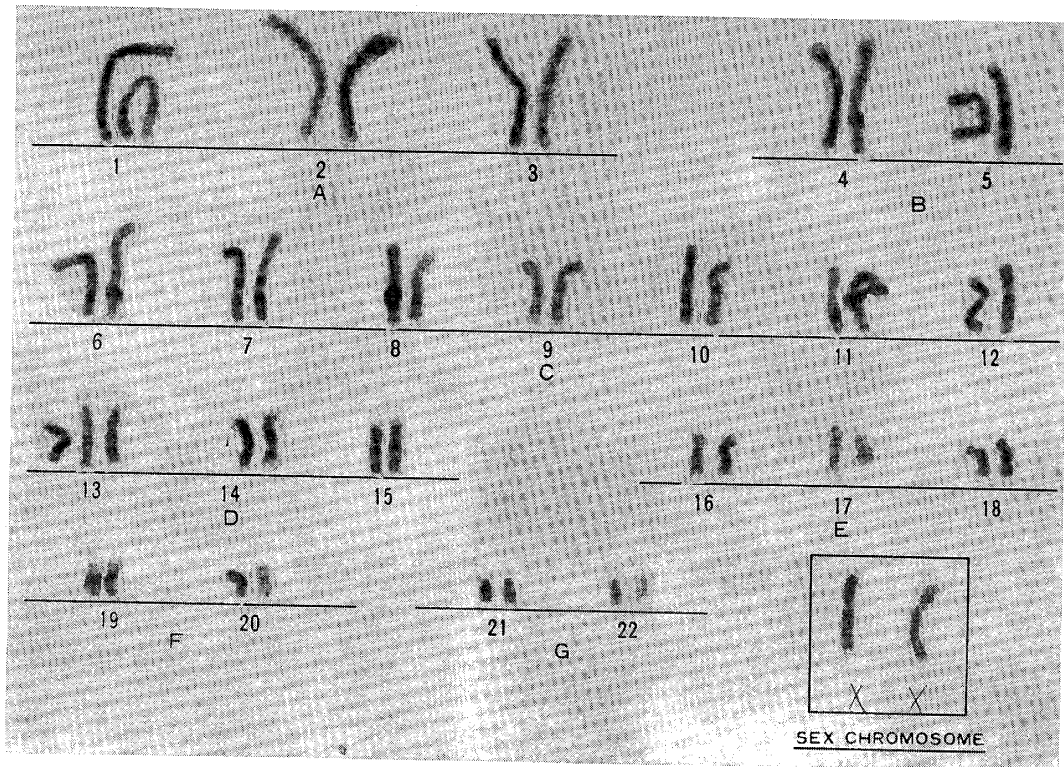


図 7. 臍帯血染色体分析結果 (13トリソミー)

中枢神経系の初期誘導過程においては、まず胎生2週に中胚葉が外胚葉を誘導して神経板形成が生じる。神経板は神経管へと分化し、胎生4週では前脳胞、中脳胞、菱脳胞が形成される。胎生5週では前脳胞より終脳と間脳が形成され、続いて終脳は側方へ拡大し大脳半球を形成する。顔面は胎生4週から7週に中胚葉より形成される。この中胚葉と外胚葉の相互作用が障害されると、終脳と間脳が正常に形成されず、脳奇形として全前脳胞症、顔面奇形として単眼症、篩頭症、猿頭症、口唇口蓋裂を発生する⁴⁾。

特徴的な頭蓋顔面奇形と大脳の形成不全を伴う全前脳胞症に関する報告は1882年、Kundart⁵⁾が嗅脳胞 (rhinencephalon) の異常に主眼を置き、“*arhinencephaly*”と命名したことに始まる。その後1963年に DeMyer と Zeman⁶⁾が前脳胞から終脳と間脳への分化発達に問題があることを重視して“*holoprosencephaly*”と命名し、以後一般に用いられている。病理学的には脳葉の形成状態に基づいて *alobar type* (脳葉無形成型)、*semilobar type* (中間型)、*lobar type* (脳葉形成型) の3型に分類される⁷⁾。しかもこの分類は顔面の形成異常や、本症の臨床上の重症度とも平行している⁸⁾。*alobar type* (脳葉無形成型) は大脳半球が全く分葉していないものを指し、本奇形の最重症型で、単眼症などの特徴的な顔面奇形の合併を高頻度に伴う。*lobar type* (脳葉形成型) は大脳半球の分葉がほぼ完成し半球間裂も存在する軽症型

であり、顔面は正常なことが多い。*semilobar type* (中間型) は両者の中間的存在であり、脳葉形成は未熟である。全く正常顔貌を呈するものから頭蓋顔面奇形を有するものまで種々存在する⁹⁾。また、DeMyer は1964年に顔面奇形の程度から *holoprosencephaly* をI~V型に分類した¹⁰⁾。すなわちI型：単眼症 (*cyclopia*)、II型：篩頭症 (*ethmocephaly*)、III型：猿頭症 (*cebocephaly*)、IV型：正中口唇裂を伴うもの (*with median cleft lip*)、V型：上口唇裂正中中部縦溝一骨原基を伴うもの (*with median philtrum premaxilla anlage*) である。熊谷¹¹⁾はこれに顔面正常なVI型を加えて報告している。

このような脳、頭蓋顔面の奇形形成の原因は明らかではないが、文献上では母体の糖尿病、梅毒、トキソプラズマ症⁸⁾、風疹、放射線曝露¹²⁾、母体の避妊薬¹³⁾、抗生剤とアミドピリン¹⁴⁾、黄体ホルモン¹⁵⁾、サリチル酸¹⁶⁾の使用の報告が認められる。遺伝性については不明であるが、家族内集積の報告もある⁶⁾。患者素因としては13トリソミー¹⁷⁻¹⁹⁾、第13番染色体長腕欠失¹⁸⁾、第18番染色体短腕欠失²⁰⁾、第5番染色体短腕過剰¹⁸⁾、18トリソミー²¹⁾、3倍体²²⁾などの染色体異常があげられ、約半数と高率の合併が報告されている^{18, 23)}。

現在ではかなり多くの胎児奇形は超音波断層法で出生前診断が可能である。“顔は脳を予言する”と DeMyer¹⁰⁾が述べているように前脳胞の憩室形成と顔面発育は発生学的に密接な関係がある。従って顔面の特殊な異

常, 特異な顔貌は, 染色体異常や先天奇形発見の糸口となりうる。胎児顔面奇形は理論的には second trimester 初期に発見可能である²⁴⁾。midline echo は妊娠9週後半より認められるようになり, 妊娠11週ではほぼ全例で確認できる²⁵⁾。以上より大きな中枢神経系奇形の胎児診断に適した時期は妊娠18~20週前後と考えられる。

今回の症例は妊娠7か月頃より胎児大横径発育異常が認められている。大横径単独ではなく頭蓋周囲長や頭蓋周囲長/上腹部周囲長の計測を併用し, 顔面や頭蓋内の検索を施行すればさらに早期に正確な評価が可能であったと考えられる。

全前脳胞症では超音波断層法上, ①hypotelorism (两眼近接) ②脳内 midline echo の欠如の2つが診断上の指標となる^{23, 26, 27)}。さらに, hypotelorism の有無を検索することによって水無脳症等の midline echo を欠如する疾患と鑑別しうる¹⁸⁾。また, 例外が存在するため完全な対応が認められるわけではないが, 全前脳胞症では顔面奇形を検索すればその程度によって脳奇形の重症度にある程度の予測がたち, 予後の判定が可能である。脳の変化が特に軽いものを除けば一般に身体的にも精神的にも発育は遅れ, 脳葉無形成型では平均生存期間3か月半である⁹⁾。このように予後の悪い奇形である以上, 両親へのカウンセリングや不必要な産科的処置の回避は不可欠と考えられ, 早期発見, 確定診断は重要である。超音波断層法上, 著明な顔面奇形があるにもかかわらず頭蓋内に全前脳胞症と確定診断するだけの所見が得られない時, 胎児頭部に限局した MRI (Magnetic Resonance Imaging) の施行は有用であるかもしれない。MRI に用いられる RF 波のエネルギーは X線エネルギーの 10^{10} 分の1で, 人体にはほとんど影響がないと考えられる²⁸⁾。胎位胎向に左右されず, 骨によるアーチファクトもなく, 胎児顔面骨や軟部組織の明白な情報を得ることもできる。さらに, 非常に細かい胎児の奇形の診断は撮影条件さえよければ羊水胎児造影がすぐれている。これらの検査は症例を選択すれば有用な補助的診断方法となる。

一般的に全前脳胞症において体幹部に大奇形や多発奇形を認める時は13トリソミーなどの染色体異常を考慮せねばならない¹³⁾。出生前に前記の検査方法によって全身的な検索を行うことも必須であるが, 診断が確定した症例では分娩前から分娩後のいずれかの時期に染色体検査を施行することが必要である。全前脳胞症自体, 大部分は散发性であるが, 特に家族歴に精神発達異常や顔面異常, 染色体異常を認めたり, 母体が原因不明の自然流産を反復しているような症例では, 両親の片方が均衡型転

座保因者である可能性があり注意を要する。

以上, 出生前に単眼症と診断可能であり13トリソミーであった症例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告した。

SUMMARY

Holoprosencephaly, as described by DeMyer, is a cerebral malformation in which the embryonic prosencephalon fails to divide into cerebral hemispheres. According to the degree of division in the prosencephalon, he classified holoprosencephaly into three types: alobar, semilobar and lobar type. Cyclopia is the most severe form of teratologic malformations marked by midline deficiency. This disorder has been associated with a variety of chromosomal abnormalities. A variety of extracranial malformations are often found in association with a chromosomal abnormality. Identification of concurrent facial and extracranial malformations can help predict chromosomal anomalies and subsequent fetal outcome. This report describes a case of cyclops, alobar holoprosencephaly, diagnosed prenatally with ultrasound. Gross examination confirmed the presence of a proboscis and a single central eye. There were multiple gross anomalies at autopsy. Chromosomal analysis disclosed a 13 trisomy karyotype. The outcome of alobar holoprosencephaly is uniformly catastrophic. Therefore, a specific prenatal diagnosis may be very influential in the clinical management of pregnancy. The disorder was diagnosed prenatally by ultrasound according to two criteria, ①absence of the midline echo ②hypotelorism. Careful attention to the details of the fetal head and face will allow us identify the fetus with these anomalies.

文 献

- 1) Roach E, DeMyer W, Conneally M, Palmer K and Merritt A: Holoprosencephaly; birth data, genetic and demographic analysis of 30 families. *Birth Defects* 11: 294-313, 1975.
- 2) Saunders ES, Shortland D and Dunn PM: What is the incidence of holoprosencephaly? *J Med Gynecol* 21: 21-26, 1984.
- 3) Matsunaga E and Shiota K: Holoprosencephaly in human embryos; epidemiologic studies of 150 cases. *Teratology* 16: 261-272, 1977.
- 4) J. Langman: 人体発生学: 正常と異常, 沢野十蔵, 第4版, 医歯薬出版株式会社, 1982.
- 5) Kundrat H: Arhinencephalie als typische Art von Mißbildung. *Wien Med B* 1 5:

- 1395.
- 6) DeMyer, W, Zeman W and Palmer CG : Familial alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate, report of patient with 46 chromosomes. *Neurology* **13** : 913-918, 1963.
 - 7) DeMyer W and Zeman W : Alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate; Clinical and electroencephalographic and nosologic considerations. *Confín Neurol (Basal)* **23** : 1-36, 1963.
 - 8) 中川俊男, 高松秀彦, 末松克美, 土田博美, 望月洋一, 後藤幹雄 : 嗅神経を伴わない Holoprosencephaly 一症例報告と文献の考察一. *脳神経* **32** : 675-681, 1980.
 - 9) 坪井雅弘, 難波真平, 石光 宏 : Holoprosencephaly と思われた1症例. *臨床神経学* **18** : 23-29, 1978.
 - 10) DeMyer W, Zeman W and Palmer CG : The face predicts brain; Diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly (arhinencephaly). *Pediatrics* **34** : 256-263, 1964.
 - 11) 熊谷公明 : Holoprosencephaly の臨床的重要性. *脳と発達* **3** : 460-474, 1971.
 - 12) Halbrecht I, Kletzky O, Komlos L, Lotker M and Gersht N : Trisomy-D in cyclops; A case report. *Obstet Gynecol* **37** : 391-393, 1971.
 - 13) Batts JA, Punnett HH, Valdes-Dapena M, Coles JW and Green WR : A case of cyclopia. *Am J Obstet Gynecol* **112** : 657-661, 1972.
 - 14) Mollica F, Pavone L, Nuciforo G and Sorge G : A case of cyclopia. Role of environmental factors. *Clinical Genetics* **16** : 69-71, 1979.
 - 15) 熊谷公明, 関 泰志, 後藤 昇 : Holoprosencephaly の3例. その臨床と病理. *神経進歩* **16** : 293-301, 1972.
 - 16) Banawra R, Mangurten HH and Duffell DR : Cyclopia and other anomalies following maternal ingestion of salicylates. *J Pediatr* **96** : 1069-1071, 1980.
 - 17) Agbata IA, Kovi J, Parshad R and Kovi E : Holoprosencephaly and trisomy 13 in a cyclops. *JAMA* **241** : 1109-1109, 1979.
 - 18) Nyberg DA, Mack LA, Bronstein A, Hirsch J and Pagon RA : Holoprosencephaly; prenatal sonographic diagnosis. *AJR* **149** : 1051-1058, 1987.
 - 19) Warkany J, Passarge E and Smith LB : Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes. *Am J Dis Child* **112** : 502-517, 1966.
 - 20) Nitowsky HM, Sindhvananda N, Konigsberg UR and Weinberg T : Partial 18 monosomy in the cyclops malformation. *Pediatrics* **37** : 260-269, 1966.
 - 21) Lang AP, Schlager FM and Gardner HA : Trisomy 18 and cyclopia. *Teratology* **14** : 195-204, 1976.
 - 22) Emberger JM, Marty-Double C, Pincemin D and Caderas de Kerleau J : Holoprosencephalie par triploidie 69, XXX chez un fœtus de 5 mois. *Ann Genet* **19** : 191-193, 1976.
 - 23) Chervenak FA, Isaacson G, Hobbins JC, Chitkara U, Tortora M. and Berkowitz RL : Diagnosis and management of fetal holoprosencephaly. *Obstet Gynecol* **66** : 322-326, 1985.
 - 24) Benacerraf BR, Frigoletto FD and Bieber FR : The fetal face; ultrasound examination. *Radiology* **153** : 495-497, 1984.
 - 25) 井上 充, 原 賢治, 小柳孝司 : 超音波断層法による胎児発育の出生前診断; 妊娠初期. *周産期医学* **16** : 212-213, 1986.
 - 26) Jeanty P, Dramaix-Wilmet M, Van Gansbeke D Van Regemorter N and Rodesch F : Fetal ocular biometry by ultrasound. *Radiology* **143** : 513-516, 1982.
 - 27) Greene MF, Benacerraf BR and Frigoletto FD : Reliable criteria for the prenatal sonographic diagnosis of alobar holoprosencephaly. *Am J Obstet Gynecol* **156** : 687-689, 1987.
 - 28) 有水 昇, 高島 力 : 標準放射線医学, 第3版, 医学書院, 1988.