

全前脳胞症の1例

今井寿郎 原敏博 小野寛

市営伊那中央総合病院小児科

A Case of Holoprosencephaly

Toshiro IMAI, Toshihiro HARA and Hiroshi ONO

Department of Pediatrics, Ina-Chuo General Hospital

We report a female case of holoprosencephaly (lobar type). This disease is a relatively rare congenital malformation of the central nervous system showing characteristic features of the face and head. The patient had microcephaly and characteristic facial figures such as hypotelorism, closely spaced eyebrows, exophthalmos, flat nose, median cleft lip, single nostril, and absence of nasal septum and philtrum. There were no other malformations. The chromosome analysis showed a normal 46XX. Her development was retarded and temperature fluctuated markedly. She had intractable tonic generalized seizures. The patient died at the age of 8 months due to acute heart failure following pneumonia. *Shinshu Med. J.*, 35: 339-344, 1987

(Received for publication September 11, 1986)

Key words: holoprosencephaly, arhinencephaly

全前脳胞症, 無嗅脳症

I はじめに

中枢神経系の奇形は、出生10,000に対し9.5-10とされ、その種類はきわめて多い¹⁾。全前脳胞症 (holoprosencephaly) はその中の第11位、全体の2.3%とされ、比較的まれな疾患である²⁾。本症は顔貌形態がきわめて特徴的な疾患で、顔面正中部の異常が著しく、染色体異常を合併するものもある。われわれは著明な体温調節不全と痙攣発作の頻発を伴った本症女児例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

3カ月女児

主訴：発育不良、低体温、痙攣。

家族歴：母親が唇裂口蓋裂で修正術を受けている。両親に血族結婚はない。

現病歴：父親34歳、母親30歳の第2回妊娠第1子。第1回妊娠は15週で自然流産であった。今回妊娠中薬物服用、感染の既往はなく経過も順調であった。妊娠中の超音波断層法検査では特に異常は指摘されなかった。在胎39週、生下時体重2,580g, Apgar score 9点で出生した。出生時、顔面および頭蓋に高度の奇形を認めた。出生直後から体温は非常に不安定であり、生後20日目以降強直性痙攣発作が観察された。当科外来で経過観察を続けていたが、発育不良、低体温、痙攣頻発のため入院となった。

入院時現症：体重2,545g身長52.0cm胸囲35.0cm頭囲32.0cm。栄養は不良でTurgorは減弱していた。体温は31.5°Cで経口哺乳はほとんど不能であった。強直性全身痙攣発作が頻発していた。頭部は前後に扁平な小頭で、顔貌は両眉毛の左右接近、眼窩間距離の短縮、眼球突出、鞍鼻、単一鼻孔、鼻中隔および人中

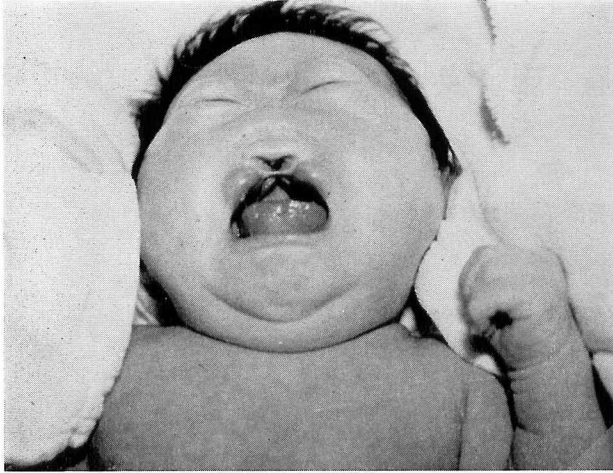


図1 顔写真

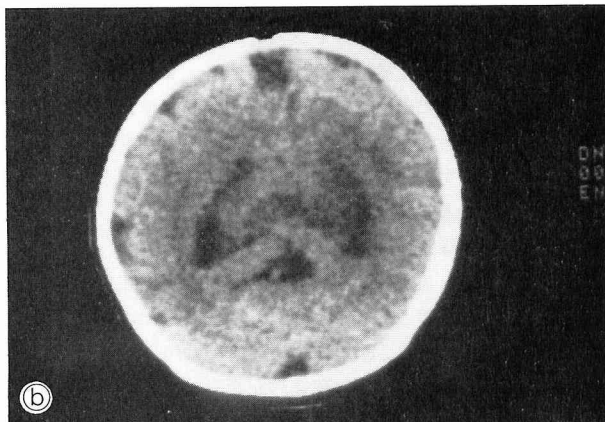
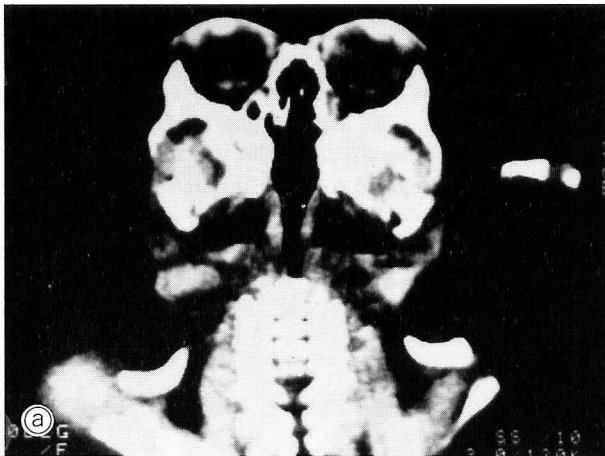


図2 頭部 CT : a. 鼻中隔の欠損, 眼窩間距離の短縮, 眼球突出, 眼窩の狭小化が認められた。b. 半球間裂は前部, 後部とも認められた。第3脳室, 側脳室前角は明瞭には区別できなかった。側脳室体部および三角部は分離して認められた。

全前脳胞症

の欠如，正中上唇裂を認めた（図1）。胸骨左縁第4肋間に Levine I度の収縮期雑音を聴取する以外に，腹部，四肢および外性器には異常を認めなかった。神経学的には自発運動がほとんど見られず頸を背屈して手を握っていることが多かった。首は座らず，引きおこしにも反応がみられなかった。筋トーンはやや亢進していた。固視追視は不能で，笑いもみられなかつ

た。眼科的には脈絡膜の欠損などの異常は認められなかった。

入院時検査所見（表1）末梢血所見には異常はみられなかったが，GOT，GPTは高値であり，血清電解質の軽度上昇，血漿浸透圧の上昇がみられ，脱水によるものと考えられた。甲状腺機能検査では T_4 が上昇していた。心電図は正常範囲内であった。染色体は46

表1 入院時検査成績

WBC	4,600 /cmm	血漿浸透圧	345 mOsm/kgH ₂ O
RBC	4.34×10^6 /cmm	IgG	500 mg/dl
Hgb	12.5 g/dl	IgA	56 mg/dl
Hct	37.4 %	IgM	192 mg/dl
Plt	120×10^3 /cmm	TSH	6.1 μ U/ml
TP	6.2 g/dl	T_3	1.78 ng/ml
T-chol	180 mg/dl	T_4	19.4 μ g/dl
GOT	251 K. U.	CRP	1 +
GPT	162 K. U.	Wa-R	-
LDH	273 U.	HBsAg	-
BUN	18.0 mg/dl	尿浸透圧	437 mOsm/kgH ₂ O
Cre	0.70 mg/dl	尿 prot	±
Na	145 mEq/l	glu	-
K	5.2 mEq/l	keton	-
Cl	114 mEq/l	O. B.	-

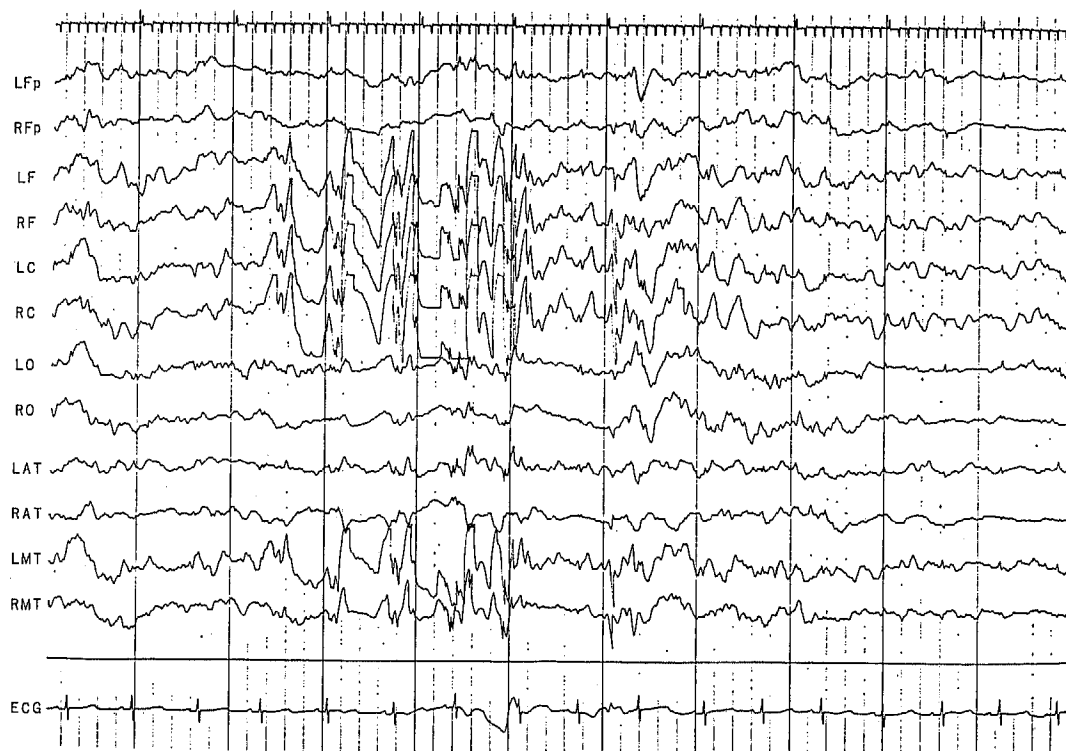


図3 脳液

表2 分類：無嗅脳症の顔面と脳との関係

	顔面の型	臨床像（顔付）	頭蓋と脳
I	単眼症 (cyclopia)	単眼球または単眼窩内に部分的に分れた眼球をもち、鼻は痕跡的で象鼻	小頭症 alobar holoprosencephaly
II	篩頭症 (ethmocephaly)	眼窩間距離が極端に短縮して、鼻は象鼻、頭蓋は小さく、顔面も小さい。顎間骨・鼻中隔・篩骨・鼻甲介欠損、上顎骨・口蓋骨正中癒合	小頭症 alobar holoprosencephaly
III	猿頭症 (cebocephaly)	眼窩間距離の短縮、正常位の扁平不完全な鼻、鼻根部扁平で鼻尖のみわずかに隆起し不完全人中をみる	小頭症 alobar holoprosencephaly
IV	正中に兎唇、狼咽を有する無嗅脳症	眼窩間距離の短縮、扁平鼻。最も頻度高。人中・顎間骨・鼻中隔欠損、篩骨水平板の異常、しばしば他種身体奇形を合併する。例：多指趾症、心室中隔欠損	小頭症、時に塔状頭 alobar holoprosencephaly
V	両側性、時に一側性兎唇と狼咽を有する無嗅脳症	眼窩間距離の短縮、扁平鼻	小頭症、時に塔状頭 semilobar or lobar holoprosencephaly
VI	正常	正常顔面、眼窩間距離の短縮	塔状頭が多い semilobar or lobar holoprosencephaly

XX の正常女性核型であった。

頭部 CT (図 2) では、鼻中隔の欠損、眼窩間距離の短縮、眼球突出、眼窩の狭小化が認められた。大脳鎌、大脳縦裂は不完全にしか認められず、第 3 脳室、側脳室前角は明瞭には区別できなかった。側脳室体部および三角部は分離して認められた。小脳、第 4 脳室はほぼ正常と考えられた。

脳波 (図 3) では、2-4c/s の spike and wave complex が頭頂から側頭を中心に多発していた。基礎波はほぼ正常だった。

以上から正常染色体核型を示す DeMyer-熊谷の分類 (表 2)³⁾ の IV 型で lobar type の全前脳胞症と診断した。

入院後経過 補液により脱水が改善されるのに伴っ

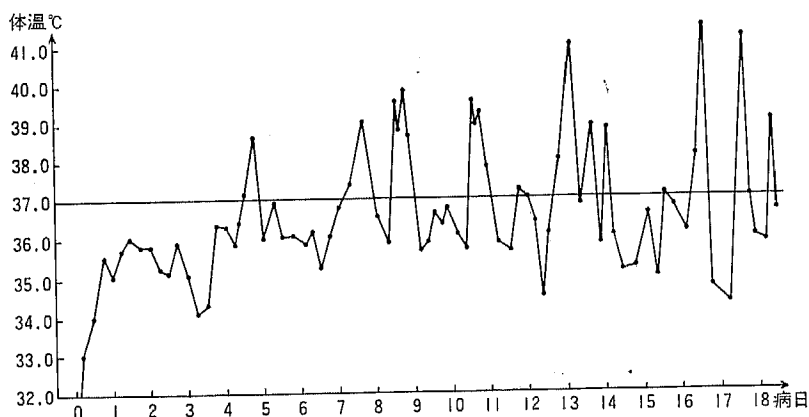


図 4 入院中の体温経過

て哺乳力も上昇し、栄養は経口哺乳により行えた。低体温は徐々に改善されたが、体温は35°C台から40°C以上まで著しく変動した(図4)。痙攣発作は Na-valproate および phenobarbital の投与で減少したが、完全には抑制できなかつた。退院後は軽度だが体重増加はみられ、痙攣発作回数も比較的少なかつた。しかし体温の不安定は相変わらず継続した。発汗など他の自律神経機能、睡眠、痛覚刺激に対する反応などには明らかな異常は認められなかつた。自発運動は少なく頸定、固視追視は不能で、腹臥位でも顔は挙げられず、おもちゃにもほとんど反応を示さないなど精神運動発達は著しく不良であった。生後8カ月時肺炎に起因した急性心不全で死亡した。剖検は行われなかつた。

III 考 察

全前脳胞症は、熊谷³⁾によれば①人中、顎間骨、鼻中隔の欠損、その他顔面正中部の異常をしめす、②嗅球、嗅索の欠如、③単脳室形態のままの終脳(単脳室前脳)、以上3条件を満足するものを代表的全前脳胞症とし、いかなる場合でも②は必ず満足するものと定義される。

本症は、1882年 Kundrat⁴⁾によって初めて Arhinencephalie (無嗅脳症)として記載された。その後1959年 Yakovlev⁵⁾は病理解剖学的研究により、本症では嗅脳のすべてを欠く症例はないことを指摘し、その名称は Holotelencephaly (全終脳症)がふさわしいと主張した。1964年 DeMyer ら⁶⁾は「顔は脳を予言する」の論文で、発生学的立場から前脳胞(prosencephalon)の発達に問題があることを指摘し Holoprosencephaly (全前脳胞症)と命名し、今日ではこれが一般に用いられている。

本症における脳と顔面の奇形は、胎生5~6週における3脳胞期から5脳胞期にいたる前脳胞の分裂過程の障害によっておこるとされている。前脳胞以下の構造、すなわち中脳以下は基本的に保たれている⁷⁾。

本症の原因は不明であるが、糖尿病⁸⁾トキソプラズマ感染症⁹⁾、梅毒⁵⁾、流行性耳下腺炎⁹⁾の母親から出生した症例が報告されている。また家族内に精神異常者や精神遅滞者がいたり、貧困な家庭からの¹⁰⁾、あるいは口蓋裂家系からの¹¹⁾出生児が多いことが報告されている。本例では母親が唇裂口蓋裂であった。

本症における染色体異常は D-trisomy (13-15) が多く知られているが、E-trisomy (16-18 or 17-18), 18 trisomy (18 short arm deletion) syndrome,

13q-syndrome も報告されている¹²⁾。脳と顔面以外に身体奇形を伴う場合、ほとんどが染色体異常であるとされている¹³⁾。本例では46XXの正常女性核型であった。

本症は前脳胞の分裂障害の程度により以下のような3型に分類されることが多い¹⁴⁾。

① Alobar type: 大脳半球の形成がなく、脳室系も、側脳室、第三脳室の区別なく、単脳室である。視床も癒合しており、大脳鎌の形成がない。

② Semilobar type: 大脳半球間裂、大脳鎌の形成を後部で認め、側脳室は下角、後角の形成がみられる。第三脳室が形成され、視床が両側に分離している。

③ Lobar type: 半球間裂は前後、後部とも形成されるが、側脳室前角が、癒合している。体部は互いに接近している。

この分類は頭部CTによりほとんどが診断可能であるが、種々の移行型が存在するとされている¹⁵⁾。本例は頭部CT所見からlobar type holoprosencephalyに属すると考えられた。

また前脳胞の分裂は顔面形成に大きく影響するため、本症では顔面正中部の奇形を伴うことが多い。DeMyer らは顔面奇形を加味した分類を発表しており、熊谷により一部改訂された分類が臨床的にはわかりやすい(表2)³⁾。本分類では最も重症な単眼症から顔貌正常で単に嗅球、嗅索のみを欠くVI型まで分類される。顔面の型からみると本例はIV型に属すると考えられた。

本症の身体奇形、合併症は表2にみられるように、顔貌および頭部の形態が特徴的である。その他の奇形としては、多指趾症、心奇形などが認められることもある。また精神発達遅延、体温調節不全、強直発作、ミオクロニー発作等の痙攣などがみられることがある。

本症の予後は不良で、ほとんどの例は生後1年以内に多くは感染症を原因として死亡するといわれている。例外的に熊谷の分類VI型に属するような症例では、まったくの正常者として天寿を全うするようである。

近年胎児超音波診断法が発達し、本症においてもalobar typeではmidline echoの欠損、hypotelism、単脳室形態などにより診断可能とされている¹⁶⁾。後の対策を考えるため本法のより一層の発展が期待される。

IV おわりに

全前脳胞症の女児例について報告した。本症は先天

性脳奇形の中でも比較的稀な疾患で、顔貌および頭部の形態が特徴的である。われわれの症例では顔貌および頭部以外には明らかな外表奇形は認められず、正常染色体核型であった。臨床的には著しい発育不良と低

体温、および強直性全身痙攣発作の頻発が認められた。

本稿の要旨は、昭和61年10月第70回日本小児科学会甲信地方会において発表した。

文 献

- 1) 正岡太郎, 齊藤 脩: 中枢神経系の奇形総論. 周産期医学, 15: 1880-1885, 1985
- 2) 熊谷公明: 脳奇形の臨床. 周産期医学, 15: 1892-1901, 1985
- 3) 熊谷公明: Holoprosencephaly の臨床的重要性. 脳と発達, 3: 460-474, 1971
- 4) Kundrat, H.: Arhinencephalie als typische Art von Missbildung. Wien Med Bl, 45: 1935-1937, 1882
- 5) Yakovlev, P. I.: Pathoarchitectonic studies of cerebral malformations III. Arrhinencephalies (Holotelencephalies). J Neuropathol Exp Neurol, 18: 22-55, 1959
- 6) DeMyer, W., Zeman, W. and Palmer, C. G.: The face predicts the brain: diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly (arhinencephaly). Pediatrics, 34: 256-263, 1964
- 7) Cohen, M. M., Jirasek, J. E., Guzman, R. T., Gorlin, R. J. and Peterson, M. Q.: Holoprosencephaly and facial dysmorphism: nosology, etiology and pathogenesis. Birth Defects, 7: 125-135, 1971
- 8) Barr, M. Jr., Hanson, J. W., Currey, K., Sharp, S., Toriello, H., Schmickel, R. D. and Wilson, G. N.: Holoprosencephaly in infants of diabetic mothers. J Pediatr, 102: 565-568, 1983
- 9) 安達健二, 宇佐美昭: 流行性耳下腺炎に罹患した母体より生れた猿頭症 (Cecocephalie) の1例. 産婦人科の世界, 8: 69-75, 1956
- 10) Roach, E., DeMyer, W., Conneally P. M., Palmer, C. and Merritt, A. D.: Holoprosencephaly: birth data, genetic and demographic analyses of 30 families. Birth Defects, 11: 294-313, 1975
- 11) Miller, J. Q., Picard, E. H., Alkan, M. K., Warner, S. and Gerald, P. S.: A specific congenital brain defect (arhinencephaly) in 13-15 trisomy. N Engl J Med, 268: 120-124, 1963
- 12) Fitz, C. R.: Holoprosencephaly and related entities. Neuroradiology, 25: 225-238, 1983
- 13) DeMyer, W.: A 46 chromosome cecocephaly, with remarks on the relation of 13-15 trisomy to Holoprosencephaly (Arhinencephaly). Ann Paediat, 203: 169-177, 1964
- 14) DeMyer, W. and Zeman, W.: Alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate: clinical, electroencephalographic, and nosologic considerations. Confin Neurol, 23: 1-36, 1963
- 15) Altman, N. R., Altman, D. H., Sheldon, J. J. and Leborgne, J.: Holoprosencephaly classified by computed tomography. AJNR, 5: 433-437, 1984
- 16) Chervenak, F. A., Isaacson, G., Hobbins, J. C., Chitkara, U., Tortora, M. and Berkowitz, R. L.: Diagnosis and management of fetal holoprosencephaly. Obstet Gynecol, 66: 322-326, 1985

(61. 9. 11 受稿)