

新生児剖検例よりみた合併奇形 (分担研究：先天異常のモニタリングと対策に関する研究)

高嶋幸男⁽¹⁾、水戸 敬⁽¹⁾、宝道定孝⁽¹⁾、竹内 豊⁽²⁾、浅沼勝美⁽²⁾、大野 勉⁽³⁾、
宮川智幸⁽³⁾

要約：過去5年間に新生児期に剖検された奇形児73例の合併奇形について、モニタリングのために決められたマーカー奇形との関連を検討した。マーカー奇形は73例中36例にしばしば重複してみられ、これらの症例では種々の臓器に奇形を合併する傾向があり、中枢神経系でも奇形の頻度は高かった。染色体異常症では、ダウン症候群、trisomy 13はモニタリングされたと推測されるが、trisomy 18、その他の染色体異常症では約半数がマーカー奇形を持たなかった。染色体異常症、奇形症候群・多発奇形群では、他臓器に奇形を合併し、中枢神経系の奇形の頻度が高く、その頻度はマーカー奇形を有する群の方が高かった。外表奇形なしの群でのマーカー奇形は横隔膜ヘルニア、食道閉鎖であり、マーカー奇形の無い群では先天性心疾患が多かったが、両者とも神経系の奇形は少なかった。現在用いられているマーカー奇形の項目はモニタリングには適切なものと考えられるが、さらには剖検例のモニタリングも必要であろう。

見出し語：新生児、病理、奇形

研究目的：近年の周産期医療の進歩に伴い、頭蓋内出血、髄膜炎、核黄疸の頻度は低下し、新生児の死亡数は減少している。これらの後天的な原因による死亡が減少していることに伴い、奇形を伴う症例の死亡が新生児死亡総数に占める比率は増加傾向にあり、奇形発生の予防およびその予後は今後さらに大きな問題点になると考えられる。

本研究班では、マーカー奇形を用いて奇形の発生頻度のモニタリングがなされている。胎児・新生児の剖検例からみた先天異常の発生状況を知ることも重要である。今回、我々は新生児剖検例における外表奇形、内蔵奇形とマーカー奇形との関係を検討した。

研究方法：松戸市立病院および埼玉県立小児医

療センターにて、1987年から1991年までの5年間に剖検され、中枢神経系まで十分に検索された新生児死亡例 194例のうち、外表奇形あるいは内蔵奇形のあった73例について検討を行った。なお、各症例とも外表奇形は新生児科医によって、内蔵奇形は病理医によって観察された記録に基づいて調査し、さらに中枢神経系については詳細な神経病理学的検索を加えた。小奇形3コ以上あるいは外表の大奇形を有する場合を外表奇形有り、ない場合を外表奇形無しとして分け、有りの群はさらに染色体異常症と奇形症候群・多発奇形群に分類した。そして、マーカー奇形の有無を各群にて比較検討した。

結果：73例中、マーカー奇形を有した症例数（マーカー（+））は36例（49.3%）、合併しなかった症例数（マーカー（-））は37例（50.6%）であった。これらの群における奇形の発生部位を頭蓋内、胸部、腹部に分けた場合の分布、中枢神経系以外の臓器別分布、中枢神経系の奇形

(1) 国立精神・神経センター 神経研究所
(2) 松戸市立病院新生児科・病理
(3) 埼玉県立小児医療センター新生児科・病理

の結果を表1に示した。マーカー(+)群では頭蓋内、胸部、腹部それぞれに限局することは少なく、種々の臓器での奇形を合併する傾向が強かった。マーカー(-)群では胸部特に心臓奇形の頻度が高く、先天性心疾患による死亡児を反映していた。中枢神経系においても様々な部位の奇形がマーカー(+)群の方にみられた。

マーカー(+)36例のマーカー奇形の内訳を表2に示した。横隔膜ヘルニア、唇口蓋裂が各々8例にみられ、唇口蓋裂では5例に他のマーカー奇形の合併を認めた。その他、食道閉鎖、小眼球症、鎖肛にもマーカー奇形の合併がみられた。

染色体異常症は25例に認められ、全てに外表奇形が認められた。表3に表1と同様に部位別、臓器別、中枢神経系に於ける奇形の分布と染色体異常の内訳を示した。ダウン症候群は当然のことながら、trisomy 13も3例全例がマーカー奇形を有していたが、trisomy 18と他の染色体異常症では各々12例中6例、5例中3例がマーカー奇形を有していなかった。染色体異常症では多臓器に奇形を合併し中枢神経系の奇形の頻度が高い傾向がみられたが(臓器別、神経系ともマーカー(+);16例中11例(68.8%)、マーカー(-);9例中5例(55.6%))、マーカー(+)の方が合併奇形の頻度はやや高かった。臓器別ではマーカー(+)での心臓、腸管、脾臓、マーカー(-)での心臓奇形が目立った。中枢神経系ではオリブ核、アンモン核の形成異常、leptomenigeal glioneuronal heterotopiaの頻度が高かった。

奇形症候群、多発奇形群にても諸臓器での奇

形合併の頻度が高く、マーカー(+)で11例中9例(81.8%)、マーカー(-)で15例中8例(53.3%)にみられた。臓器別ではマーカー(+)群では心臓、腸管、尿路系、マーカー(-)群では心臓、肺、尿路系の奇形合併が多かった。中枢神経系では染色体異常症にみられたほどの高頻度部位はなかった(表4)。

外表奇形を認めなかった症例数は22例であった。その内、マーカー奇形を認めたのが9例(横隔膜ヘルニア7例、食道閉鎖2例)、マーカー奇形を合併しなかったのは13例で先天性心疾患の割合が多く、それぞれを反映した臓器分布であった。中枢神経系での奇形は少なかった。

考察：新生児剖検例は最も重篤な疾患の集まりであり、マーカー奇形を有する奇形児が全てこの時期に死亡するとは限らないことから、今回の結果がすぐに奇形児におけるマーカー奇形の頻度を示しているとはいえない。しかしながら、今回、新生児期に死亡する奇形児の約半数にはマーカー奇形を合併しない症例があった。このことから、先天異常モニタリングには剖検例のモニタリングも必要であると考えられる。

また、マーカー奇形を合併した症例は合併しない症例に比し、多臓器に奇形がみられ、中枢神経系にも奇形が多い傾向であった。このことは選ばれたマーカー奇形の項目がモニタリングに適切なものであることを意味していると考えられる一方、マーカー奇形をもつ症例はそれ以外の奇形を合併する頻度が高く、他の合併奇形の検索にも注意を払う必要がある。

Anomalies in the autopsied neonates

Takashima S, Mito T, Houdou S, Takeichi Y, Asanuma K, Ohno T, Miyagawa T

Division of Mental Retardation and Birth Defect Research, National Institute of Neuroscience, NCNP
 Departments of Neonatology and Pathology, Matsudo City Hospital
 Departments of Neonatology and Pathology, Saitama Children's Hospital

Pathological examination was done on anomalies in 73 autopsied neonates for last 5 years. Marker anomalies were found in 36 neonates and frequently associated with malformations of visceral organs and central nervous system. In chromosomal aberrations, the patients with Down syndrome or trisomy 13 had marker anomalies, but half of patients with trisomy 18 and others did not show marker anomalies. In neonates without external anomalies, all with marker anomalies had diaphragmatic hernia or esophageal atresia, and neonates without marker anomalies showed only congenital heart disease in some cases and few anomalies in the central nervous system.

表 1-1 マーカー奇形の有る症例と無い症例の奇形の分布 (全体)

	計	胸部	腹部	頭蓋内	胸・腹部	胸・頭蓋	腹・頭蓋	胸・腹・頭蓋
マーカー奇形 (+)	36	4	3	2	5	4	6	12
(-)	37	14	1	5	3	6	0	7

表 1-2 マーカー奇形の有る症例と無い症例の奇形の臓器別分布

	心	肺	食道	肋骨・脊柱	横隔膜	肝	腎	腸管	脾	膵	子宮	尿路系	その他
マーカー奇形 (+)	16	10	5	4	8	1	6	11	8	5	3	4	0
(-)	21	10	2	1	0	0	4	4	1	1	1	3	1

表 1-3 マーカー奇形の有る症例と無い症例における中枢神経系の奇形

	Dysplasia				LGH	Hetero- topia	Polymicro- gyria	Aplasia of olfactory N.	SEC	Others
	ION	Hip	Cere	LGB CC						
マーカー奇形 (+)	9	6	3	2 3	13	7	4	5	2	8
(-)	5	6	2	0 1	3	5	1	0	3	1

ION = inferior olivary nucleus; Hip = Hippocampus; Cere = cerebellum
 LGB = lateral geniculate body; CC = corpus callosum; SEC = subependymal cyst
 LGH = leptomeningeal glioneuronal heterotopia; Olfactory N = Olfactory nucleus

表 2 36例にみられたマーカー奇形の内訳

横隔膜ヘルニア	8	小眼球症	2	脳癩	1
ダウン症候群	5	+多指	1	単前脳胞	1
唇口蓋裂	3	+鎖肛	1	尿道下裂	1
+多指	3	鎖肛	1	小頭症	1
+食道閉鎖	1	+多指	1	合指	1
+小眼球症	1				
食道閉鎖	3				
+水頭症	1				

表 3-1 マーカー奇形の有る症例と無い症例の奇形の分布 (染色体異常症)

	計	胸部	腹部	頭蓋内	胸・腹部	胸・頭蓋	腹・頭蓋	全て
Trisomy 21(+)	5	2	1	2	0	0	0	0
Trisomy 18(+)	6	0	0	0	0	1	0	5
(-)	6	0	0	2	0	1	0	3
Trisomy 13(+)	3	0	0	0	0	0	0	3
Others (+)	2	0	0	0	0	0	1	1
(-)	3	2	0	0	0	0	0	1

マーカー (+)	16	2	1	2	0	1	1	9
(-)	9	2	0	2	0	1	0	4

表 3-2 マーカー奇形の有る症例と無い症例の臓器別分布

	心	肺	食道	肋骨・脊柱	横隔膜	肝	腎	腸管	脾	膵	子宮	尿路系	その他
Trisomy 21(+)	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
Trisomy 18(+)	5	0	3	2	0	0	2	3	1	1	1	0	0
(-)	4	2	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
Trisomy 13(+)	3	2	0	0	1	0	1	2	2	2	1	0	0
Others (+)	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0
(-)	3	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0

マーカー (+)	11	2	3	3	1	0	3	6	5	3	2	0	0
(-)	7	2	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0

表 3-3 マーカー奇形の有る症例と無い症例における中枢神経系の奇形

	形成異常					LGH	Hetero- topia	Polymicro- gyria	Aplasia of olfactory N.	SEC	Others
	ION	Hip	Cere	LGB	CC						
Trisomy 21(+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Trisomy 18(+)	5	5	2	2	1	2	0	0	0	0	0
(-)	4	5	2	0	0	3	2	0	0	0	0
Trisomy 13(+)	2	1	1	0	0	3	2	0	2	0	0
Others (+)	0	0	0	0	0	2	1	1	1	0	1
(-)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

マーカー (+)	7	6	3	2	1	7	3	1	3	0	3
(-)	5	5	2	0	0	3	2	0	0	0	0

Others: 46,XY,2q+,inv(7)(p11.2 p22) 46,XY,9p+ 13 ring

46,XY,inv(9)(p+ q-) 46,XY,2q-

ION = inferior olivary nucleus; Hip = Hippocampus; Cere = cerebellum

LGB = lateral geniculate body; CC = corpus callosum; SEC = subependymal cyst

LGH = leptomeningeal glioneuronal heterotopia; Olfactory N = Olfactory nucleus

表 4-1 マーカー奇形の有る症例と無い症例の奇形の分布 (奇形症候群・多発奇形)

	計	胸部	腹部	頭蓋内	胸・腹部	胸・頭蓋	腹・頭蓋	全て	なし
マーカー (+)	11	2	0	0	1	2	4	2	0
(-)	15	3	0	3	2	3	0	3	1

表 4-2 マーカー奇形の有る症例と無い症例の臓器別分布

	心	肺	食道	肋骨・脊柱	横隔膜	肝	腎	腸管	脾	膵	子宮	尿路系	その他
マーカー (+)	4	3	0	0	1	1	2	4	2	0	1	4	0
(-)	5	5	0	0	0	0	1	1	0	0	1	3	1

表 4-3 マーカー奇形の有る症例と無い症例における中枢神経系の奇形

	形成異常					LGH	Hetero- topia	Polymicro- gyria	Aplasia of olfactory N.	SEC	Others
	ION	Hip	Cere	LGB	CC						
マーカー (+)	2	0	0	0	2	4	4	3	2	1	2
(-)	0	1	0	0	1	0	3	1	0	2	1

ION = inferior olivary nucleus; Hip = Hippocampus; Cere = cerebellum
 LGB = lateral geniculate body; CC = corpus callosum; SEC = subependymal cyst
 LGH = leptomeningeal glioneuronal heterotopia; Olfactory N = Olfactory nucleus

表 5-1 マーカー奇形の有る症例と無い症例の奇形の分布 (外表奇形なし)

	計	胸部	腹部	頭蓋内	胸・腹部	胸・頭蓋	腹・頭蓋	全て
マーカー (+)	9	0	0	0	6	1	0	2
(-)	13	9	1	0	1	2	0	0

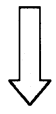
表 5-2 マーカー奇形の有る症例と無い症例の奇形の臓器別分布

	心	肺	食道	肋骨・脊柱	横隔膜	肝	腎	腸管	脾	膵	子宮	尿路系	その他
マーカー (+)	1	5	2	0	7	0	1	1	0	0	0	0	0
(-)	9	3	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0

表 5-3 マーカー奇形の有る症例と無い症例における中枢神経系の奇形

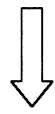
	形成異常					LGH	Hetero- topia	Polymicro- gyria	Aplasia of olfactory N.	SEC	Others
	ION	Hip	Cere	LGB	CC						
マーカー (+)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	3
(-)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

ION = inferior olivary nucleus; Hip = Hippocampus; Cere = cerebellum
 LGB = lateral geniculate body; CC = corpus callosum; SEC = subependymal cyst
 LGH = leptomeningeal glioneuronal heterotopia; Olfactory N = Olfactory nucleus



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:過去5年間に新生児期に剖検された奇形児73例の合併奇形について、モニタリングのために決められたマーカー奇形との関連を検討した。マーカー奇形は73例中36例にしばしば重複してみられ、これらの症例では種々の臓器に奇形を合併する傾向があり、中枢神経系でも奇形の頻度は高かった。染色体異常症では、ダウン症候群、trisomy13はモニタリングされたと推測されるが、trisomy18、その他の染色体異常症では約半数がマーカー奇形を持たなかった。染色体異常症、奇形症候群・多発奇形群では、他臓器に奇形を合併し、中枢神経系の奇形の頻度が高く、その頻度はマーカー奇形を有する群の方が高かった。外表奇形なしの群でのマーカー奇形は横隔膜ヘルニア、食道閉鎖であり、マーカー奇形の無い群では先天性心疾患が多かったが、両者とも神経系の奇形は少なかった。現在用いられているマーカー奇形の項目はモニタリングには適切なものと考えられるが、さらには剖検例のモニタリングも必要であろう。