

## 9. 先天奇形の発生に關与する要因に關して

高嶋 幸男\* 水戸 敬\* 佐藤 雅彦\*

**要 約**：胎生早期の種々の要因で発症する大脳の神経細胞移動異常38例の基礎疾患，合併中枢神経奇形について検討を行った。ヘテロトピアを呈したグループ内にはPotter症候群，多少脳回のグループには福山型筋ジストロフィー症，両者を持った症例のグループにはthanatophoric dysplasia, Zellweger症候群が含まれていた。しかし，染色体異常症，多発奇形症候群，全前脳胞症はどのグループにもみられた。このように，神経細胞移動異常の型から発生要因の作用時期が推測され，先天異常の発生要因検索の手がかりが得られる。

**見出し語**：脳奇形，神経細胞移動障害，ヘテロトピア，多少脳回

中枢神経系の奇形は脳の発生・発達のどの段階で催奇形性因子が働いたかによって様々な形を呈してくる。神経管閉鎖不全による無脳症，憩室形成不全による全前脳胞症，神経細胞移動障害による大脳白質ヘテロトピア，多少脳回，そして破壊性機序による孔脳症などが代表的なものである。そのなかで，大脳のmigration disorderは脳室上衣下胚芽層から脳表層への神経細胞の移動と定着の異常により生じる。今回我々は，神経病理学的検索によって神経細胞移動異常症例を分析し，発生に關与する要因について検討したので報告する。

### 研究 方 法

1988年から1992年の間に，当部にて神経病理学的検索を行った症例のうち大脳白質ヘテロトピア，多少脳回および皮質形成異常を認めた38

症例を対象とした。そして大脳白質ヘテロトピアを呈した群(グループ1)，多少脳回または皮質形成異常を呈した群(グループ2)さらにその両方を呈した群(グループ3)の3群に分類し基礎疾患，中枢神経系合併奇形との關係について検討した。

### 結 果

38例の年齢分布は胎齡28週胎児から34歳までで，その内30例は1歳以下であった。38例中，大脳白質ヘテロトピアのみを呈したグループ1が9例，多少脳回または皮質形成異常のみを呈したグループ2が9例，またその両方を呈したグループが20例であった。便宜上，滑脳症，全前脳胞症の大脳皮質の構築異常は多少脳回として処理した。

それぞれのグループをまとめたものを表1～

3に示した。多少脳回または皮質形成異常と処理したものについては、その出現部位を( )に入れた。Potter症候群3例はグループ1にのみみられた。福山型筋ジストロフィー症5例はグループ2に属し、多少脳回は大腦のみでなく小脳にも全例みられた。グループ3にはthanatophoric dysplasia 6例、Zellweger症候群2例が含まれた。染色体異常症、全前脳胞症、多発奇形症候群などは3群のいずれにもみられた。

大腦白質ヘテロトピア、多少脳回の出現部位については、thanatophoric dysplasiaが側頭・後頭葉に局限していた。また、福山型筋ジスト

ロフィー症では同じ多少脳回でも形態学的に種類があることがいわれているが<sup>1)</sup>、その中で最も層構造、柱状構造の乱れの強いものが側頭・後頭葉外側にみられた。しかし、他の基礎疾患、各グループに特異性を示すものはなかった。

Leptomeningeal glioneuronal heterotopia (LGH)が29例に認められ、どの疾患、グループにおいてもその頻度が高かった。脳梁欠損についてはグループ1の2例とグループ3の症例16の3例が部分欠損であった以外は全例完全欠損であった。脳梁欠損はどのグループにもみられたが、グループ2では皮質形成不全を示す全

表1 Group 1:ヘテロトピアを呈した症例

基礎疾患	H	L.G.H.	脳梁欠損	中枢神経合併
1 Potter症候群	T	-		
2 Potter症候群	Oc	+	+	無嗅脳症
3 Potter症候群	F	+		オリブ・外側膝状体形成不全
4 Trisomy 18 syndrome	F	+		小脳・オリブ核・海馬形成不全
5 Trisomy 13 syndrome	Oc	+		
6 Prune belly syndrome	F	+		SEC
7 多発奇形症候群	F, P, T, Oc	-	+	海馬形成不全
8 多発奇形症候群	Oc	+		
9 脳性麻痺, 精神遅滞	F, P	+		

H: Heterotopia L.G.H.: Leptomeningeal Glioneuronal Heterotopia  
 F: Frontal Lobe T: Temporal Lobe P: Parietal Lobe Oc: Occipital Lobe  
 SEC: Subependymal Cyst

表2 Group 2:多少脳回または皮質形成異常を呈した症例

基礎疾患	P	L.G.H.	脳梁欠損	中枢神経合併
1 FCMD	F, P, T, Oc	+		小脳多少脳回
2 FCMD	F, P, T, Oc	+		小脳多少脳回
3 FCMD	F, P, T, Oc	+		小脳多少脳回
4 FCMD	F, P, T, Oc	+		小脳多少脳回
5 FCMD	F, P, T, Oc	+		小脳多少脳回
6 全前脳胞症 alobar type	(F, P, T, Oc)	+	+	基底核・海馬無形成
7 全前脳胞症 lobar type	(F, P, T, Oc)	+	+	
8 胎児水腫	Oc	-		
9 多発奇形症候群	F, Oc	+		小頭症, 水頭症, SEC

P: Polymicrogyria L.G.H.: Leptomeningeal Glioneuronal Heterotopia  
 F: Frontal Lobe T: Temporal Lobe P: Parietal Lobe Oc: Occipital Lobe  
 FCMD: Fukuyama's Congenital Muscular Dystrophy SEC: Subependymal Cyst

表3 Group 3: ヘテロトピアと多少脳回または皮質形成異常を呈した症例

基礎疾患	H	P	L.G.H. 脳梁欠損		中枢神経合併
1 Lissencephaly	Oc	(F, P, T, Oc)	-		オリブ核・小脳虫部形成不全
2 Thanatophoric dysplasia	Oc	Oc	+		小脳形成不全
3 Thanatophoric dysplasia	T	T	+		
4 Thanatophoric dysplasia	Oc	T, Oc	+		無嗅脳症
5 Thanatophoric dysplasia	T, Oc	T, Oc	+		
6 Thanatophoric dysplasia	Oc	F, T	+		
7 Thanatophoric dysplasia	T	T, Oc	+		
8 Zellweger 症候群	F	F, T, Oc	-		オリブ核形成不全
9 Zellweger 症候群	F	F	-		オリブ核形成不全
10 Trisomy 18 syndrome	F, P, Oc	F	+		髄膜瘤
11 9p+ syndrome	T, Oc	T	+		全前脳胞症 (lobar type), 無嗅脳症
12 全前脳胞症 alobar type	Oc	(Oc)	-	+	Dorsal sac
13 全前脳胞症 lobar type	F	(T, Oc)	+	+	小脳形成不全
14 Arnold-Chiari 奇形	F, P, T, Oc	F, P, T, Oc	+		髄膜脳瘤
15 Aicardi 症候群	F	F	-	+	
16 多発奇形症候群	F	F, P, T, Oc	+	+	
17 多発奇形症候群	F, T	F, T	+		小脳形成不全
18 多発奇形症候群	F, P, Oc	F, P, Oc	+	+	髄膜脳瘤
19 精神遅滞	F, P, Oc	F, P, Oc	-		小脳多少脳回
20 小頭症	P, Oc	F, P	+	+	

H: Heterotopia P: Polymicrogyria L.G.H.: Leptomenigeal Glioneuronal Heterotopia  
 F: Frontal Lobe T: Temporal Lobe P: Parietal Lobe Oc: Occipital Lobe

前脳胞症以外には認めなかった。

他の中枢神経合併症では、福山型筋ジストロフィー症における小脳の多少脳回が特異的にみられたが、それ以外に疾患、各グループと関係づけられるものはなかった。

### 考 察

発生学的に、全前脳胞症の発生時期は胎齢4～5週、続いて脳梁形成異常の臨界期となり、胎齢8～16週が神経細胞移動異常の発生時期とされている。しかし、それ以降であっても破壊性機序によって多少脳回を形成することがある。今回、そのような破壊性機序により生じたと考えられた多少脳回症例は除外した。そして、ヘテロトピア、多少脳回という奇形を呈する症例が何等かの疾患、合併奇形との間に特異性を有

しないかと考え検討を行った。その結果、ヘテロトピアのみを呈した疾患としてPotter症候群、多少脳回を呈した症例として福山型筋ジストロフィー症、その両方を呈したものとしてthanatophoric dysplasiaとZellweger症候群の各々が含まれていた。これらの4疾患の中で、他のものは我々の部で検索した全例が今回の対象に含まれたのに対して、Potter症候群のみは神経細胞移動異常を伴わない症例が他に4例あった<sup>2)</sup>。Potter症候群における神経細胞移動異常はまだそれほど知られていないが、Grunnetらは腎無形成のPotter症候群7例の全てに神経細胞移動異常があったと報告しており<sup>3)</sup>、この合併は各合併奇形の発生時期や発生原因を考える時に重要である。

Thanatophoric dysplasiaと福山型筋ジスト

ロフィー症の合併異常は特異的であり，前者は骨形成不全を，後者は筋異常を伴っている。先天奇形の発生要因を検索する際に各種臓器とともに中枢神経系の検討は示唆にとむものがあり重要である。

## 文 献

- 1) Takada K, Nakamura H, Tanaka J.: Cortical dysplasia in congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement (Fukuyama type). *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **43**: 395-407, 1984.
- 2) 亀井 淳, 宝道定孝, 平野 悟, 長谷川元宏, 高嶋幸男, 大野 勉, 竹内 豊: Potter 症候群の中中枢神経系合併奇形. *新生児誌*, **27**: 709-13, 1991.
- 3) Grunnet ML and Bale J.F. Jr.: Brain abnormalities in infants with Potter syndrome (oligohydroamnios tetrad). *Neurology*, **31**: 1571-4, 1981.



## 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:胎生早期の種々の要因で発症する大脳の神経細胞移動異常 38 例の基礎疾患, 合併中枢神経奇形について検討を行った。ヘテロトピアを呈したグループ内には Potter 症候群, 多少脳回のグループには福山型筋ジストロフィー症, 両者を持った症例のグループには thanatophoric dysplasia, Zellweger 症候群が含まれていた。しかし, 染色体異常症, 多発奇形症候群, 全前脳胞症はどのグループにもみられた。このように, 神経細胞移動異常の型から発生要因の作用時期が推測され, 先天異常の発生要因検索の手がかりが得られる。