

Holoprosencephaly の神経病理学的研究

— 3 剖検例と文献的考察 —

川崎医科大学 眼科

広 川 英 一

同 人体病理

調 輝 男, 新 田 和 子

同 小児科

水 野 勝 紀, 田 中 勲

(昭和59年9月4日受付)

Neuropathologic Study of Holoprosencephaly : Three Autopsy Cases and Review of the Literature

Hidekazu Hirokawa*, Teruo Shirabe,
Kazuko Nitta, Katsunori Mizuno** and
Isao Tanaka**

Departments of Ophthalmology*, Human Pathology,
and Pediatrics**, Kawasaki Medical School

(Accepted on September 4, 1984)

全前脳胞症の3剖検例につき、その神経病理学的所見を報告し、合わせて本奇形に関する若干の文献的考察を加えた。3症例ともに女児であり、生後5カ月までには全例死亡している。2例については患児の染色体異常((46, XX, 3p+), (47, XX, +13))が確認され、本症の原因であったと考えられた。残る1例も多発奇形を伴っていることから染色体異常によることが推測された。

Neuropathologic findings of three autopsy cases of holoprosencephaly were described with a brief review (concerning) the literature of this malformation. The affected patients were all females and died within 5 months of birth. Two of them exhibited abnormal karyotypes [(46, XX, 3p+), (47, XX, +13)]. The abnormal chromosomes were regarded as the cause of their malformation. In the other case, although on pertinent causative findings were found, chromosomal abnormalities were suggested by the patient's multiple anomalies.

Key Words ① Holoprosencephaly ② Arhinencephaly
③ Chromosomal abnormality

I はじめに

前脳を中心とする脳の分化障害と顔面正中部の形成障害とを特徴とするいわゆる無嗅脳症 (arhinencephaly) は古くから存在が知られていたが種々の概念の変遷を経てきた。現在、前脳胞の裂溝形成、分節化および外重積過程における構造発生の制止により特徴づけられる一連の奇形として定義された DeMyer¹⁾ の“全前脳胞症 (holoprosencephaly)” という概念が、彼の分類とともに広く受け入れられている。最近、われわれは、本症の3剖検例を経験したので、その神経病理学的所見を若干の文献的考察とともに報告する。

II 症 例

症例 1: 4 カ月, 女児。

家族歴: 父親28歳, 母親26歳。同胞(第1子)は妊娠10カ月で死産(詳細不明)。他に特記することはない。

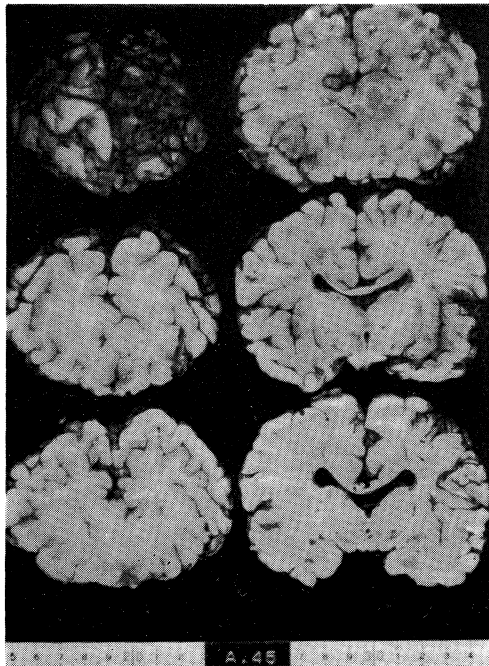


Fig.1. Case 1. Coronal Sections of the cerebral hemispheres. Lower half of the frontal lobes is not separated. Septum pellucidum is absent.

現病歴: 妊娠中, 合併症もなく, 10カ月で第2子として正常分娩。生下時体重3620g。生直後に正中口唇口蓋裂, 鼻骨・鼻中隔・鼻小柱欠損が認められ, EEGにて前頭部から高振幅徐波, 後頭部から低振幅徐波を指摘されていた。生後4カ月で上口唇裂の手術を受けた。生後5カ月で肺炎のため死亡。染色体型は不明。

脳外観: 固定後重量460g。終脳は前後径が短く小頭症である。前頭葉前端から下面にかけて大脳縦裂を欠き, 左右の皮質が癒合している。嗅球, 嗅索は欠如している。

脳剖面: 脳梁は低形成で, 透明中隔を欠き単脳室を形成している。基底核は前下方で左右の分離が不完全である (Fig. 1)。

脳組織所見: 中脳から延髄にかけて錐体路を中心とした下行経路の容積が小さい。他には大脳皮質から脊髄まで著変なく, 年齢相応の未熟性を認めるのみである。

合併奇形: 正中口唇顎口蓋裂, 鼻骨・鼻中隔・鼻軟骨の欠損, 両眼隔離症, 両側腎尿管の部分的形成異常。

症例 2: 2日, 女児。

家族歴: 母親32歳。初回妊娠。Wassermann反応陰性。

現病歴: 妊娠8週ころ悪阻が強く, 母親は制嘔剤(詳細不明)を服用していた。妊娠32週からGOT, GPTの上昇(最高でGOT 276 I.U./l, GPT 196 I.U./l)および重症妊娠中毒症を合併。妊娠38週に, 低在横定位のため頸部切開のうえ吸引分娩。羊水は緑染し, 胎盤重量は1040gと著増していた。生下時体重2984g。児は全身浮腫状でチアノーゼと陥没呼吸を示し, 人工呼吸を持続した。生下時, 両眼近接, 正中口唇口蓋裂, 鼻根隆起消失, 小耳介, 小舌, 短翼状頸, 右手の猿線, 肝肥大を認め, CTにて脳室系の分離異常を指摘されていた。生後2日で心停止。染色体検査にて, (46, XX, 3p+)すなわち3番染色体短腕に過剰の染色質が認められたがその起原は確定できなかった。両親の染色体は正常。

脳外観: 固定後重量300g。終脳は頭頂から

前頭部にかけて大脳縦裂がまったく認められず単球状であり、後頭部のみが不完全ながら左右の半球に分かれている。嗅球は欠如し、視交叉は小さい。両側の前および中大脳動脈は同定できない。

脳剖面: 間脳上部に大きい単脳室をもつ。この脳室は間脳上後方でクモ膜下腔と交通している。視床は下方で左右が癒合している。透明中隔・脳梁は欠如している。中脳・橋・延髄では大脳脚および錐体路を中心とする下行経路がほぼ完全に欠如している。下垂体、松果体は存在する。拡張した脳室をとりまく脳実質は薄く、その白質は多数の小さな嚢胞を含み、特に後頭部に強い (Fig. 2a)。



Fig. 2a. Case 2. Coronal Sections of the cerebral hemispheres. Posterior half of the lateral ventricle is separated, but anterior half of them forms a single enlarged cavity. Periventricular white matter exhibits cystic degeneration.

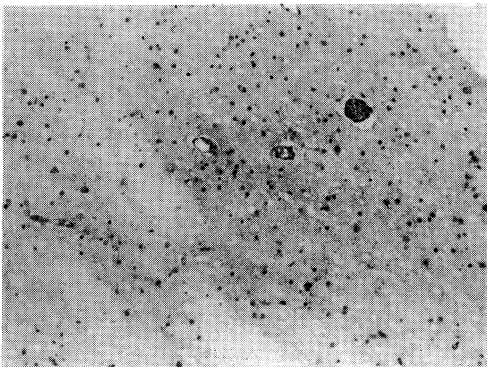


Fig. 2b. Case 2. Periventricular white matter showing diffuse proliferation of astrocytes and loss of axons and oligodendroglia. (H&E stain, $\times 73$)

脳組織所見: 大脳皮質の神経細胞はその層状構築をよく発達させている。しかし白質は粗で神経線維、オリゴデンドログリアはみられず、反応性的アストロサイトのびまん性増殖が認められる。この白質の所見は後頭から前頭まで広範囲にみられ、アストロサイトの増殖は皮質の第4層まで続いている。しかし、マクローフェージはほとんど認められない。中脳、延髄では錐体路を中心とする下行経路が欠如する他には著変を認めない。小脳歯状核に異所性の原始母細胞の集簇がみられる。下垂体、松果体には著変を認めない (Fig. 2b)。

合併奇形: 正中口唇口蓋裂、鼻中隔・鼻橋欠損、両眼近接、小舌症、小耳介、短翼状頸、心奇形 (僧帽弁後尖發育不全、左冠動脈低形成)、重複尿管。

症例 3: 2日、女児。

家族歴: 父親 43歳, 母親 39歳。同胞 2人 (10歳, 3歳) には異常はない。

現病歴: 妊娠中、合併症なく、妊娠 39週で正常分娩。生下時体重 2424 g。生下時、臍帯ヘルニア、横隔膜ヘルニア、右手多指症、口唇口蓋裂を認め直ちに前の 3者に対し同時に手術が行われた。CTにて左右脳室の交通が指摘されていた。生後 2日で呼吸不全のため死亡。染色体検査で (47, XX, +13) すなわち 13-trisomy が認められた。

脳外観: 終脳は前後径が短く小頭症。前頭葉前端から下面にかけて大脳縦裂を欠き、左右の皮質が癒合している。嗅球、松果体は欠如している。前大脳動脈は起始部が 1本で前頭葉上面に到ってはじめて分岐する (Fig. 3a)。

脳剖面: 帯状回が前方で、また前頭葉が下半分で左右癒合している。脳梁は存在するが透明中隔は欠如している。基底核、視床は下方が一部で左右癒合し、その上方で左右の側脳室の連絡がある。側脳室は後方では左右分離し、後角部は内腔が拡大している。中脳から脊髓では著変を認めない。

脳組織所見: 大脳皮質では 6層構造がよく発達し、白質ではアストロサイトとオリゴデンド

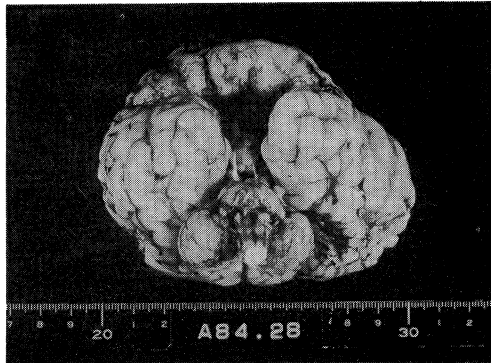


Fig.3b. Case 3. The deep layer of cerebellar tonsil showing massive heterotopia of cerebellar cortex cells. (H&E stain, $\times 73$).

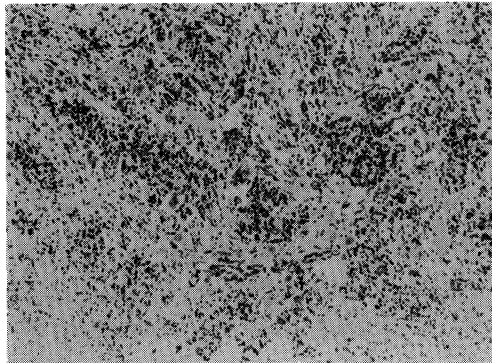


Fig.3a. Case 3. Basal view of the brain. The frontal lobes are very small with midline continuity at the limbs of the orbital and frontal polar regions.

ログリアへの分化もみられる。基底核、視床には著変を認めない。中脳から延髄にかけて錐体路を中心に下行経路の容積が小さい。小脳扁桃でその細胞構築が異常を示し、Purkinje細胞層、分子層、顆粒層、外顆粒層に相当する細胞塊が小葉深部に迷入し、同部の皮質の正常構造は失われている。小脳歯状核に原始母細胞の集簇が認められる。脳幹部を中心として軟膜が厚く、クモ膜下腔がまだ十分発達していない未熟状態を示している (Fig. 3b)。

合併奇形：心奇形（動脈幹遺残，単心室，一次口開存），肺發育不全，臍帯および横隔膜ヘルニア，腸間膜無回転，Meckel 憩室，内臓肥大症（舌，脾，膵，副腎，腎），掌紋異常，右手多指症，口唇口蓋裂，硝子体動脈遺残。

III 考 察

いわゆる無嗅脳症あるいは全前脳胞症は胎生第3週以後に前脳前端付近が何らかの障害を受け、引き続き誘導されてゆくべき前脳および顔面正中部に分化発達の障害が生じたものとされている。²⁾ 本症についての概念の歴史をみても、Kundrat³⁾ は本症を Arhinencephalie (無嗅脳症) と記載し、① 顔面正中部の奇形 (兔唇，口蓋裂)，② 嗅球・嗅索の欠如，③ 左右半球への分離の障害からなるものとした。特に嗅球・嗅索の欠損が基本的なものと考えた。これに対し、Yakovlev⁴⁾ は、むしろ本症に共通するのは終脳の外重積の障害であり細胞構築学的にみると梨状葉前皮質や海馬は常に存在すると批判し、holotelencephaly と改めることを主張した。これに対し、DeMyer と Zeman¹⁾ は、holotelencephaly という用語では本症にしばしばみられる間脳の奇形を反映しないと批判し、holoprosencephaly と改めるよう提唱した。そしてその定義として、前脳胞の裂溝形成，分節化，および外重積過程における構造発生の制止により特徴づけられる一連の奇形であるとした。彼等により提唱された分類を **Table** に示す。現時点ではこの概念が最も妥当なものとして、その分類とともに広く用いられている。また DeMyer⁵⁾ は顔面奇形の重症度と脳奇形との間に密な相関を認め、顔面奇形を5型に分類し、それぞれに対応する脳奇形について報告している。

形態発生および病因についてみても。発生学の教える所によれば、胎生の早期に神経管が完全に閉鎖した後、3脳胞期（前・中・後脳）を経て成人型の5脳胞（終脳・間脳・中脳・後脳・髄脳）に分化するのはヒトでは、胎生4～5週の数日間であるという。この3脳胞期での分化異常により holoprosencephaly が発生することが認められている。すなわち、村上⁶⁾ は妊娠8日のマウスに X線照射することにより種々の重症度の本症を、また DeMyer⁷⁾ は妊娠8日のラットに vinblastine を注射することにより本症を成立させた。Politzer⁸⁾ は妊娠

Table. Holoprosencephaly (DeMyer and Zeman¹⁰)

-
- I. Alobar holoprosencephaly: A small monoventricular cerebrum undivided into lobes or hemispheres, always absent of olfactory bulbs.
 - A. With median orbit and arhinia.
 - B. With extreme hypotelorism and arhinia.
 - C. With hypotelorism and a median nostril.
 - D. With hypotelorism and cleft of the upper lip.
 - II. Semilobar holoprosencephaly: Small lobes although rudimentary with an incomplete inter-hemispheric fissure posteriorly and with broad continuity of neocortex across the midline.
 - A. With flat nose and aplasia of olfactory bulbs and tracts.
 - B. With dorsal cyst and aplasia of olfactory bulbs and tracts.
 - C. With cleft lip & palate and aplasia of olfactory bulbs and tracts.
 - D. With dorsal cyst.
 - E. With cleft lip & palate, dorsal cyst and agenesis of the cerebellum.
 - III. Lobar holoprosencephaly: Well formed lobes.
 - A. With midline continuity of frontal neocortex.
 - (1) Interhemispheric fissure completely interrupted in anterior half.
 - (2) Interhemispheric fissure extends toward frontal pole but fails to completely separate frontal neocortex at the limbs of the hemispheres and of the orbital and frontal polar regions.
 - B. With complete separation of neocortex across the midline.
 - (1) Aplasia of olfactory bulbs and tracts and aplasia of corpus callosum.
 - (2) Aplasia of olfactory bulbs and tracts and hypoplasia of corpus callosum.
 - (3) Aplasia of olfactory bulbs and tracts and cleft lip & palate.
 - (4) Aplasia of olfactory bulbs and tracts.
 - (5) Dorsal cyst and hypoplasia of the corpus callosum.
-

30日前後のヒトの胚子ですでに明らかな本症の認められることを報告している。彼は、本症の形態発生は前腸の侵入の障害により前脳胞の吻側正中にある誘導物質が欠損してしまつたためとした。しかし、Cohenら⁹⁾は本症の形態発生で基本的なものは脊索、神経外胚葉および口原基(oral plate)の間の胚子期における相互作用の障害であるとした。すなわち、正常では眼原基(optic plate)直後に達すべき脊索が種々の原因で短いままに留まるとき、神経外胚葉と眼原基の外側への移動が抑制される。また正常では原始口腔の両側上外縁に位置すべき鼻原基が、神経外胚葉による誘導が欠如するため、より前額側に位置し、かつ2つの鼻原基は近接する。その結果、鼻原基により誘導されるべき上顎の構造物が欠陥を生ずると説明した。病因については、実験奇形学的にいくつかの環境因子があげられている(前述)。遺伝子に関連して、WrightとWagner¹⁰⁾によるモルモットの本症多発系統、King¹¹⁾によるマウスの脳梁欠損系

統の報告があり、またヒトにおいて13-trisomyをはじめとする多数の染色体異常合併例が報告されている。Cohenら⁹⁾は本症と遺伝因子との関係について、脊索の長さが多因子性の支配を受けているとする仮説を提出している。ヒトにおける環境因子については研究が進んでいない。

症例についてみると、症例1では、その形態学的分類はDeMyerらの分類に従えばTableの“III-A-(2)”に相当する。病因については、多発奇形を合併していることから染色体異常の可能性が考えられる。症例2では、Tableに従えば“III-A-(1)”に相当する形態を示していた。一方、拡大した脳室を取り囲んでいる菲薄な終脳の髄質は、広汎に本来の実質が消退し、反応性のアストロサイトの増殖がみられたが、これは一度形成された髄質が、少なくとも死亡1カ月以上前に何らかの原因で軟化したことを示唆している。未熟児でみられる特発性呼吸窮迫症候群のような重篤な低酸素症の後で脳室周囲白質の梗塞が生ずること、母体が妊娠末

期に重症妊娠中毒症を合併していたこと、胎盤重量が1040gと異常に増大していたこと(ただし, Wassermann 反応陰性), 妊娠中毒症で胎児の循環障害が生じ得ること, また患児には僧帽弁後尖の低形成と左冠動脈低形成が合併していたことを考慮するとき, 広汎な軟化性病巣の原因として, 重篤な低酸素症のエピソードがあったと推定するのが妥当と思われる。また, 患児の染色体型は(46, XX, 3p+)であったが, holoprosencephalyの原因としては, この3番染色体短腕の過剰染色質が最も考えやすい。症例3は形態学的にはTableの“III-A-(2)”に相当する。患児の染色体型は13-trisomyを示しており, これがholoprosencephalyの原因と考えられる。

IV ま と め

holoprosencephalyの3剖検例につき, 脳の肉眼的および組織学的所見を報告し, 合わせて

若干の文献的考察を加えた。

症例1: 4ヵ月, 女児。脳形態はDeMyerらの分類で“III-A-(2)”に相当した。口唇口蓋, 眼, 鼻および腎に合併奇形があった。原因は不明であったが染色体異常が疑われた。

症例2: 2日, 女児。脳形態はDeMyerらの分類で“III-A-(1)”に相当した, 口唇口蓋, 眼, 鼻, 舌, 耳介, 頸部, 心, 尿管に合併奇形があった。染色体型は(46, XX, 3p+)を示し, 奇形の原因としてこの過剰染色質が考えられた。また患児の心奇形と母体の妊娠中毒症に関連した重篤な低酸素症のエピソードがあったと推定された。

症例3: 2日, 女児, 脳形態はDeMyerらの分類で“III-A-(2)”に相当した。染色体型は13-trisomyを示し, 奇形の原因と考えられた。眼, 口唇口蓋, 舌, 肺, 腸管, 横隔膜, 脾, 腎, 副腎, 心, 手指, 手掌に合併奇形がみられた。

文 献

- 1) 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
- 2) 岩堀修明, 岡本道雄: 単眼症. *神経進歩* 16: 249—258, 1972
- 3) Kundrat, H.: Arhinencephalie als typische Art von Missbildung. *Besprochen von Breus, C.* *Wiener Medizinische Blätter* 45: 1395—1397, 1882
- 4) Yakovlev, P. I.: Pathoarchitectonic studies of cerebral malformations. III. Arrhinencephalies (holotelencephalies). *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 18: 22—55, 1959
- 5) 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
- 6) 村上氏廣: 先天性中枢神経系異常の比較発生病理学. *臨床神経* 7: 443—453, 1967
- 7) DeMyer, W.: Vinblastine-induced malformations of face and nervous system in two rat strains. *Neurology* 14: 806—812, 1964
- 8) Politzer, G.: Über frühembryonale Arhinencephalie beim Menschen nebst Bemerkungen über die Entstehung der Zyklopie. *Wien. Z. Nervenheilkd.* 5: 188—201, 1952
- 9) Cohen, M. M., Jirásek, 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
- 10) Wright, S. and Wagner, K.: Types of subnormal development of the head from inbred strains of guinea pigs and their bearing on the classification and interpretation of vertebrate monsters. *Am. J. Anat.* 54: 383—447, 1934
- 11) King, L. S.: Hereditary defects of the corpus callosum in the *Mus musculus*. *J. Comp. Neurol.* 64: 337—368, 1936