

診 療

Agnathia-holoprosencephaly complex の 2 例

筑波大学臨床医学系産婦人科

奥野 鈴鹿 濱田 洋実 藤木 豊
山田 直樹 宗田 聡 久保 武士

Two Cases of Agnathia-holoprosencephaly Complex

Suzuka OKUNO, Hiromi HAMADA, Yutaka FUJIKI, Naoki YAMADA,
Satoshi SOHDA and Takeshi KUBO
*Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Medicine,
University of Tsukuba, Ibaraki*

Key words: Agnathia・Holoprosencephaly

緒 言

Agnathia-holoprosencephaly complex は、顔面の正中部位奇形と単脳室形態の終脳を呈する中枢神経系の一奇形で、マウスや兎などの実験動物では比較的良好に認められるものの、ヒトにおいては極めて稀な奇形症候群である。今回我々は、このAgnathia-holoprosencephaly complex の児を2例経験したので報告する。

症 例 1

症例1¹⁾は、血族結婚ではない33歳の母親と35歳の父親の第4子で、両親の家族歴・既往歴に特記すべきことはなかった。母親は、妊娠36週に羊水過多、胎児奇形を疑われて当科に紹介された。当科での超音波断層法およびMRIにて、胎児holoprosencephalyと診断された。児は、在胎37週2日に出生した。2,025gの女児で、生後40分で死亡した(写真1)。

病理解剖所見：頭部に、agnathia, astomia, synotia, そら豆大の proboscis, cyclopia, microglossia 等の多発奇形が認められた。体幹・四肢には外表奇形は認められなかった。頭蓋内は、前頭および側頭部に脳実質をわずかに認めるのみで、単脳室で半球間裂を欠くalobar holoprosencephalyと、下垂体の無形成が認められた。その他の内臓奇形として、径約10mmの心室中隔欠損、動

脈管開存、巨大S状結腸および副腎の無形成が同定された。

末梢血リンパ球の染色体核型は47, XX, +21を示した。なお、両親の染色体核型は正常であった。

症 例 2

症例2は、血族結婚ではない28歳の母親と28歳の父親の第1子で、両親の家族歴・既往歴に特記すべきことはなかった。母親は、妊娠24週に羊水過少および子宮内胎児発育遅延のため、当科に紹介された。当科での超音波断層法にて羊水を全く認めず、胎児Potter sequenceと診断された。児は、在胎25週3日に死産にて娩出された。512gの女児であった(写真2)。

病理解剖所見：顔面奇形としてmicrocephaly, low set ears, wide set eyes, flattened nose, astomia およびagnathiaが認められ、頭蓋内は、後部に一部半球間裂をもつsemilobar holoprosencephalyが認められた。その他の外表奇形として、右手第5指および両足第5趾の無形成と、左手第5指の低形成が存在した。内臓奇形としては、左腎無形成・右多嚢胞性異形成腎、心房中隔欠損、心室中隔欠損が認められた。児の末梢血リンパ球は増殖不良であったため、染色体分析はできなかったが、両親の染色体核型は正常であった。



写真1 症例1の剖検時の頭部・顔面。
microcephaly, agnathia, astomia, synotia, proboscis, cyclopia, microglossia 等の頭部・顔面正中中部奇形が認められた。



写真2 症例2の剖検時の頭部・顔面。
microcephaly, low set ears, wide set eyes, flattened nose, astomia および agnathia が認められた。

考 察

Agnathia-holoprosencephaly complex は、agnathia と単脳室形態の終脳 (holoprosencephaly: 全前脳胞症) を呈する奇形症候群である。マウスやモルモット、兎などの実験動物では比較的よく認められるが、ヒトでは稀で、報告例は100例に満たない²⁾。本症候群は、Agnathia malformation complex (AMC)³⁾、Astomia-agnathia-holoprosencephaly association 等の名称でも報告されており、奇形の程度や合併奇形についても、かなりのバリエーションが報告されている。

Holoprosencephaly は、終脳ならびに間脳の高度の形成不全を呈するが、その重症度によって、1) 単脳室で半球間裂を欠く alobar type, 2) 痕跡的に大脳半球を認め、後部で一部半球間裂が形

成されている semilobar type, 3) 大脳半球はよく形成されているが、正中で前頭葉が結合しており、脳室間の交通が遺残している lobar type の3群に分類されている。Alobar type の予後は非常に悪く、治療の対象に通常なり得ないが、lobar type の予後は、水頭症に対してシャント手術を行うこと等により、それほど悲観的ではない。また、holoprosencephaly は、しばしば proboscis, cyclopia 等の顔面正中中部の形成不全を合併することが知られている。今回報告した症例1, 2でも、これらの顔面正中中部奇形の合併が認められた。

一方、agnathia は上顎および下顎の欠損を呈する奇形で、holoprosencephaly 以外にも、内臓逆位等、多様な内臓奇形との合併が知られており、その予後は合併奇形の重症度に依存する。

これらの奇形が生じるメカニズムとして以下の

二つの発達異常が考えられている⁴⁾。ひとつは、脊索前板（将来この部位に下垂体が形成される）から神経管が誘導される段階の障害で、これにより holoprosencephaly（顔面正中部奇形および単脳室形態の終脳）が生じる。もうひとつは、神経堤細胞の遊走障害もしくは分裂障害から起る第一鰓弓腹側の欠如で、こちらが agnathia（上顎および下顎の欠損）の原因となる。Opitz⁵⁾は、この一見別々にみえる二つの発達障害が、同時期（胎生22～23日＝第3脳胞期から第5脳胞期）に起ることを指摘しており、このために holoprosencephaly と agnathia の complex が生じると考えられている。

通常、染色体核型は正常であるが、holoprosencephaly については、その一部で染色体異常との関連が報告されている。また、agnathia についても、一部では家族性に集積を示し、同胞における再現率が約25%であることから、常染色体劣性遺伝するのではないかと推測している文献⁶⁾もある。しかしながら、両者が合併した本症候群の遺伝性については、報告自体が少ないこともあり、いまだ不明な点が多い。なお、症例1では21トリソミーを認めたが、21トリソミーは出生児に認められる染色体異常の中で最も高頻度であるため、偶発合併した可能性は否定できず、必ずしもこれが認められた奇形の原因とは断定できないと考えられる⁷⁾。

その他、holoprosencephaly では、母体糖尿病との関連や、X線、ビンプラスチン、サイトメガロウイルスによる催奇形性が報告されており、

Agnathia-holoprosencephaly complex についても今後の症例の蓄積と検討が望まれる。今回報告した2例では、ともに母体糖尿病は認められず、また催奇形性を示す薬剤投与やウイルス感染も認められなかった。

本症候群は、ヒトにおいては極めて稀な先天異常であり、わが国での報告はほとんどみられないことから、今回報告した。

文 献

1. Hamada H, Arinami T, Koresawa M, Kubo T, Hamaguchi H, Iwasaki H. A case of trisomy 21 with holoprosencephaly: The fifth case. *Jpn J Hum Genet* 1991; 36: 159-163
2. Rolland M, Sarramon MF, Bloom MC. Astomia-agnathia-holoprosencephaly association: Prenatal diagnosis of a new case. *Prenat Diagn* 1991; 11: 199-203
3. Persutte WH, Yeasting RA, Kurczynski TW, Lenke RR, Robinson H. Agnathia malformation complex associated with a cystic distension of the oral cavity and hydranencephaly. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1990; 10: 391-397
4. Bixler D, Ward R, Gale DD. Agnathia-holoprosencephaly: A developmental field complex involving face and brain. Report of 3 cases. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1985; (Suppl 1): 241-249
5. Opitz JM. The developmental field concept in clinical genetics. *J Pediatr* 1982; 101: 805-809
6. Persutte WH, Lenke RR, DeRosa RT. Prenatal ultrasonographic appearance of the agnathia malformation complex. *J Ultrasound Med* 1990; 9: 725-728

(No. 7707 平7・11・17受付)