

---

 話 題
 

---

## 中枢神経系奇形の胎生期診断

森 惟 明

脳神経外科の対象となる主な中枢神経系奇形は、脊椎破裂と水頭症である。その発生頻度は地域、人種などにより多少異なるが、脊椎破裂は出生1,000人に対して1人、水頭症は出生1,000人に対して0.5人前後で、かなり高い頻度である。これらの奇形に対する脳神経外科的治療の目的は、残された神経機能が失われぬようにすることで、すでに欠損している神経機能を回復することは不可能である。そこで、重篤な症例に対して“to treat or not to treat”ということが問題となる。単純水頭症の場合にはシャント手術が早期に行われれば治療成績は良好であるが、脳形成不全を伴った水頭症の場合にはその予後はきわめてわるい。

中枢神経系奇形の発生原因は不明のことが多い。しかし、これまでの経験で明らかになっていることは、第1に中枢神経系奇形児が生まれたことのある夫婦は、他の夫婦より中枢神経系奇形児を出産する危険率が高いということである。無脳症の発生頻度は脊椎破裂、水頭症と同様きわめて高い。しかし、その多くは死産を来すか、出生してもごく短時間しか生存しえず、脳神経外科的治療の対象とはならない。ところが、無脳症児が生まれた夫婦間には他の中枢神経系奇形児を出産するリスクが高くなるので Genetics の立場からは問題となる。第2に、35才を過ぎた高年婦は中枢神経系奇形児を出産しやすい。

中枢神経系奇形の発生原因が不明であれば、その発生を予防することは不可能である。発生予防の次善の策は、胎生期に診断し選択的人工流産を行うことである。最近、amniocentesis によりえた羊水を分析し中枢神経系奇形の胎生期診断が可能となった。そこで、胎生期診断につき展望してみたい。

amniocentesis は古くから行われており、母親と子供の間の Rh incompatibility を発見する手段として用いられていた。amniocentesis は比較的安全に行われ、皮下注射針を用いて腹壁から子宮を穿刺し少量の羊水を採取する。中枢神経系奇形の診断には妊娠第14~16週に行われ、羊水中のある種の蛋白の量を測定し、羊水中の fetal cells を培養して染色体異常と biochemical assay による酵素欠損の有無を検査する。これらの検査により、myelomeningocele などの中枢神経系奇形のほか、mongolism などの染色体異常疾患、Tay Sachs など酵素異常にもとずく代謝性疾患など60種類以上の疾患を胎生期に診断できるようになった。多くの性遺伝疾患は胎生期には診断できないが、胎児の性別を決定することによりその可能性を推定することはできる。sex-linked hydrocephalus は水頭症の0.3%以下と頻度は低いが、遺伝的に男性のみに発症することが知られている。したがって、ある夫婦間の第1子が男性で水頭症の場合には、第2子を妊娠したときに amniocentesis により胎児が男性であることが分れば人工流産が考慮されることがある。

1956年 Bergstrand and Czar が胎児血清中に新しい蛋白を発見した。それは  $\alpha_1$ -electrophoretic mobility を有することから  $\alpha$ -fetoprotein(AFP) と名づけられた。AFP の生物学的機能はまだはっきりとはしないが、脊椎破裂、無脳症、水頭症などの中枢神経系奇形児を妊娠したときの羊水中に著明に増加することが判明している。AFP は遺伝的に不適合な環境のもとで、胎児を保護するための免疫抑制剤としての作用をもっているのかもしれない。

羊水 AFP 検査も他の多くの診断法と同様、false positive と false negative が存在しない訳ではない。false positive の最大の原因は胎児の血液混入で、胎児血清中の AFP 濃度は羊水の約150倍である。したがって、血性羊水の場合には胎児赤血球が存在しないかどうかを調べる必要がある。血性羊水は母体血液の混入によることが多く、この場合には AFP 値には殆んど影響を与えない。羊水中の AFP 濃度の増加の機序は、恐らく髄液と羊水との交通によるものと考えられる。したがって、中枢神経系奇形でも closed type であれば AFP 高値を示さないこともある。これまでに occipital encephalocele, closed meningocele, uncomplicated hydrocephalus など AFP が高値を示さなかったという報告がなされている。中枢神経系奇形以外に羊水 AFP の高値を来す胎児異常としては congenital esophageal atresia, Fallot's tetralogy, Turner syndrome, congenital nephrosis などが知られている。いずれも重篤な異常であるから、たとえ中枢神経系奇形の診断のもとに人工流産が行われたとしても、その正当性はゆがめられはしない。以上のような診断の限界を考慮に入れても、羊水中の AFP assay による中枢神経系奇形の診断率は90%以上と報告されている。羊水中の AFP 以外に、Brock が報告している  $\alpha_2$ -macroglobulin, IgM,  $\beta$ -lipoprotein など中枢神経系奇形の場合に高濃度に認められることから、AFP に加え他の蛋白の検索により診断率は更に向上するものと考えられる。

現時点ではすべての妊婦に screening test として amniocentesis を行うことは不可能である。これまでの外国での調査結果によれば、中枢神経系奇形児を1人出産したことがある夫婦で、次に奇形児が生れるリスクは5%、奇形児をすでに2人出産している場合には10%、すでに3人出産している場合には21%と報告されている。両親のいずれかが中枢神経系奇形を有する場合のリスクは3%、両親と子供が奇形を有する場合、第2子に奇形の発生するリスクは13%と云われる。これらの報告からも分るように、中枢神経系奇形発生のリスクが予想される場合には genetic counselling が大切である。amniocentesis により奇形の診断がつき人工流産が行われれば、中枢神経系奇形児出産は著しく減少するものと予想される。近い将来胎生期に奇形が100%近く診断できるようになるものと思われる。しかし、奇形児出産を完全になくすためには、母体血清検査などの screening test の開発がなされなければならない。

現在のところ、中枢神経系奇形疾患が脳神経外科中で占める割合は決して小さくはない。今後 Human Genetics の発展と screening test の開発により、いつの日にか中枢神経系奇形が脳神経外科領域より姿を消すことになるのも夢ではなからう。