出生前診断された中枢神経系異常例の現状と長期追跡調査

埜中 正博¹⁾, 山崎 麻美²⁾, 浅井 昭雄¹⁾

1) 関西医科大学脳神経外科, 2) 高槻病院小児脳神経外科

Long Term Outcome of Prenatally Diagnosed Neurosurgical Diseases

Masahiro Nonaka, M.D.¹⁾, Mami Yamasaki, M.D.²⁾, and Akio Asai, M.D.¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Kansai Medical University, 2) Department of Pediatric Neurosurgery, Takatsuki General Hospital

Recent advances in imaging and molecular diagnostic technology have increased the rates of the prenatal diagnosis of neurosurgical central nervous system abnormalities. However, the prognosis of the patients who were diagnosed prenatally are not well known. We report our experience of 62 patients who were available for follow-up study, and 18 aborted cases. The mean diagnosis time of born cases was 29.8 weeks (18 weeks–39 weeks), and aborted cases was 18.2 weeks (13 weeks–24 weeks). The mean age of born cases was 7.3 years (0–25 years), and the born cases included 23 myelomeningocele, 9 isolated ventriculomegaly, and 8 fetal intraventricular hemorrhage. Among aborted cases, there was 7 myelomeningocele, and 6 genetic abnormalities such as hereditary hydrocephalus. 11 cases of the born cases died, and the surviving cases differed in prognosis depending on the disease. We assessed DQ/IQ of the surviving patients older than 2 years old (n=54). 26 surviving cases were normal (DQ, IQ>80), 8 cases were with mild disability (60–79), 3 cases with moderate disability (40–59), and 3 cases with severe disability (<39). Of prenatally diagnosed cases, the prognosis varied significantly depending on the disease, however nearly half of cases that were able to follow up had normal development. Improved accuracy of the diagnosis was thought to be necessary for prenatal diagnosis.

(Received May 17, 2017; accepted June 14, 2017)

Key words : fetal diagnosis, hydrocephalus, myelomeningocele**Jpn J Neurosurg (Tokyo) 26 : 581–586, 2017**

はじめに

出生前診断は主に産科医や小児科医が関わっているが、胎児の超音波画像検査では脳室の大きさなど頭部の病変が発見されることも比較的多いことから、脳神経外科医の意見が求められる機会がある。特に水頭症、脊髄髄膜瘤、脳腫瘍については脳神経外科医としての専門的な知識が求められる。

その際治療により良好な経過をたどる可能性がある症

例を、出生前に誤解に基づき予後不良と説明したため生後に両親がこどもの治療を拒否するなど悲劇的な結果を招いてしまう危険性があることを認識する必要がある。出生前診断の現状と限界を一般的な脳神経外科医にも理解してもらい、日常診療に役立つように自験例を交えて解説する。

連絡先：埜中正博，〒573-1010 枚方市新町 2-5-1 関西医科大学脳神経外科

Address reprint requests to : Masahiro Nonaka, M.D., Department of Neurosurgery, Kansai Medical University, 2-5-1 Shinmachi, Hirakata-shi, Osaka 573-1010, Japan

Table 1 Numbers of prenatally diagnosed cases by disease

	Myelo-meningocele	Hydrocephalus				Brain tumor	Arachnoid cyst	Encephalocele	Others	Total
		Post-intra-ventricular hemorrhage	Genetic or karyographic abnormality	Hydranencephaly	Isolated ventriculomegaly					
Born alive	23	8	2	3	9	4	5	3	5	62
Aborted	7	2	6	0	1	0	0	0	2	18
Total	30	10	8	3	10	4	5	3	7	80

Table 2 Numbers of prenatally diagnosed cases and timing of initial diagnosis

Gestational weeks at diagnosis	22 w >	22 w ≤ 31 w >	31 w ≤	Total
Born alive	9	23	30	62
Aborted	17	1	0	18
Total	26	24	30	80

Table 3 Prognosis of life and timing of initial diagnosis

Gestational weeks at diagnosis	22 w >	22 w ≤ 31 w >	31 w ≤	Total
Died before 1 y. o.	2	4	1	7
Died after 1 y. o.	1	1	2	4
Alive	6	18	27	51

Table 4 Developmental prognosis and timing of initial diagnosis

Gestational weeks at diagnosis	22 w >	22 w ≤ 31 w >	31 w ≤	Total
DQ/IQ 50 >	1	2	2	5
DQ/IQ 50 ≤ 70 >	0	6	5	11
DQ/IQ 70 ≤	3	9	20	32
Not examined	2	1	0	3
Average DQ/IQ	73.5	68.5	81.7	74.6

水頭症については、その原因別に、胎内で脳室内出血を引き起こしたことに起因する水頭症（出血後水頭症）、遺伝子変異や染色体異常に起因する水頭症（遺伝性水頭症）、大脳半球が形成されず、欠損部に髄液が貯留している水無脳症（水無脳症）、その他の原因による水頭症（単純性水頭症）と分類した（Table 1）。

結 果

出生前診断された時期：母体保護法により定められている妊娠 21 週 6 日まで（妊娠 22 週未満）に診断された症例は 26 例で、うち 17 例では妊娠の中絶が選択された。22～30 週にかけては 24 例で、この時期に中絶した 1 例は外国人で母国にて妊娠中絶を施行された。31 週以降に診断された症例は 30 例であった（Table 2）。死産となった症例はなかった。

出生した症例の予後：1 歳未満で死亡した症例が 7 例で、1 歳以降に死亡した症例は 4 例であった。1 歳未満で死亡した症例のうち、2 例は合併する心奇形による心不全のため死亡した。死亡した症例と、診断された時期の明らかな関連性は認められなかった（Table 3）。また生存例の DQ/IQ については、重度の発達障害に該当する 50 未満の例は 5 例、軽度の発達障害に相当する 50 以上 70 未満の症例が 11 例、70 以上で正常範囲内にあると考えられた症例は 32 例であった（Table 4）。平均 DQ/IQ については、出生前診断された時期との明らかな相関関係を認めなかった（Table 4）。疾患別にみると、脊髄髄膜瘤は 1 歳以下の死亡例は 0 例、1 歳以上の死亡例は 2 例で、いず

対象・方法

筆頭著者が関わった出生前診断された症例のうち、現在まで追跡が可能であった例、経過中に死亡した例、および妊娠中絶に至った例合計 80 例を対象とした。出生前診断された時期の平均は 27.5 週で、追跡可能例の平均診断時期は 29.8 週（18～39 週、22 週未満は 9 例）、妊娠中絶例は 18.2 週（13～24 週）であった。追跡可能例の平均年齢は 7.3 歳（0～25 歳）であった。生存している 62 例については、2 歳以上 6 歳以下の症例に対しては指数（developmental quotient：DQ、新版 K 式発達検査）を、7 歳以上の症例に対しては IQ（Wechsler Intelligence Scale for Children：WISC-III・IV）を計測した。対象となった症例の出生前診断は胎児超音波検査にて異常が疑われた胎児に対し、MRI 検査、羊水検査、絨毛検査による遺伝子検査を必要に応じて追加して実施した。出生前診断された症例の疾患の内訳は多い順に、水頭症、脊髄髄膜瘤、くも膜嚢胞、脳腫瘍、脳瘤、その他であった（Table 1）。

Table 5 Prognosis of prenatally diagnosed myelomeningocele and timing of initial diagnosis

Gestational weeks at diagnosis	22 w >	22 w ≤ 31 w >	31 w ≤	Total
Died before 1 y. o.	0	0	0	0
Died after 1 y. o.	0	0	2	2
DQ/IQ 50 >	0	2	0	2
DQ/IQ 50 ≤ 70 >	0	2	2	4
DQ/IQ 70 ≤	2	5	7	14
Not examined	1	0	0	1

れもキアリ 2 型奇形による呼吸不全が背景にある感染症が原因となっていた。生存例の DQ/IQ については、50 未満 2 例、50 以上 70 未満は 4 例で、70 以上の例は 14 例と 3 分の 2 近くを占めていた。診断の契機については、ほとんどの症例 (22 例) が脳室拡大の精査により診断されていた (Table 5)。

水頭症については 1 歳未満の死亡例は 5 例、1 歳以上の死亡例は 2 例であった。生存例の DQ/IQ については、50 未満 1 例、50 以上 70 未満は 5 例で、70 以上の例は 8 例と、かなりのばらつきを認めていた (Table 6)。水頭症を原因別にみていくと、胎内での脳室内出血による水頭症は全例生存しており DQ/IQ は 50 以上 70 未満は 2 例で、70 以上の例は 5 例と比較的予後は良好であった。一方既知の遺伝子異常や、原因や合併奇形を有さない単純性水頭症 (isolated ventriculomegaly) については、1 歳未満で死亡した例が 3 例、DQ/IQ が 50 未満であった症例が 1 例あった一方、DQ/IQ が 50 以上 70 未満は 2 例で、70 以上の例は 3 例と予後についてはかなりのばらつきを認めていた (Table 7)。水無脳症、遺伝子異常、もしくは染色体異常を合併する水頭症については、予後はいずれも不良であった。

くも膜嚢胞については、全例が生存しており、DQ/IQ が 50 以上 70 未満は 1 例で、70 以上の例は 4 例とかなり予後がよい傾向を認めていた。

脳腫瘍を含むその他の疾患については、原疾患により予後が左右される傾向がみられたものの、症例数が少なく予後についてもばらつきが大きかった。

出生前診断と出生後の診断が異なっていた例は 4 例で、いずれも脊髄髄膜瘤に関連した症例であった。髄膜瘤が検出されず、合併奇形のない水頭症と診断された症例は 3 例で、これらはいずれも超音波検査のみにて診断された症例であった。残りの 1 例は 20 週時に脊髄髄膜瘤と診断された症例で、出生後に皮膚欠損のない潜在性二分脊椎である脊髄脂肪髄膜瘤と診断されている。

Table 6 Prognosis of prenatally diagnosed hydrocephalus and timing of initial diagnosis

Gestational weeks at diagnosis	22 w >	22 w ≤ 31 w >	31 w ≤	Total
Died before 1 y. o.	3	2	0	5
Died after 1 y. o.	0	2	0	2
DQ/IQ 50 >	1	0	0	1
DQ/IQ 50 ≤ 70 >	0	3	2	5
DQ/IQ 70 ≤	1	1	6	8

Table 7 Prognosis of prenatally diagnosed isolated ventriculomegaly and timing of initial diagnosis

Gestational weeks at diagnosis	22 w >	22 w ≤ 31 w >	31 w ≤	Total
Died before 1 y. o.	2	1	0	3
Died after 1 y. o.	0	0	0	0
DQ/IQ 50 >	1	0	0	1
DQ/IQ 50 ≤ 70 >	0	1	1	2
DQ/IQ 70 ≤	1	0	2	3

考 察

生まれる前の胎児がどのような状態にあるのかについては長らくブラックボックスの状態にあり、胎児の状態を知る手掛かりは母体の腹囲や胎児心音など、間接的な診察による方法に限られていた。1950 年代以降は羊水中の細胞の染色体を調べることで、性別¹⁰⁾や染色体異常¹⁴⁾を出生前に診断することが可能となった。出生前診断に大きな進歩をもたらしたのは超音波診断装置の開発である。スコットランドの産科医師 Donald ら⁸⁾により開発された腹部用の超音波装置はその後胎児の診断に用いられるようになる。その後、超音波診断装置による胎児の頭部計測の手法が確立していった⁴⁾。中枢神経系の胎児診断は 1970 年代より徐々に普及するようになってきた。これは超音波画像診断装置の進歩によるもので、1972 年には水頭症の胎児診断が報告され¹³⁾、1975 年になると脊髄髄膜瘤の胎児診断が報告されるようになっていく⁵⁾。また生化学的な診断の進歩もこの時期にあり、1972 年には羊水中²⁾、1974 年には母体血清中³⁾の alpha-fetoprotein が無脳症と脊髄髄膜瘤の診断に有用であることが報告されている。さらに近年になると胎児診断に MRI を用いるようになり、超音波診断の弱点である術者間の診断技術の差がなくなり、診断が困難である水頭症や嚢胞性病変以外の病変の診断精度が向上した。

また 1980 年代になると胎児診断された水頭症を胎児

期に治療した報告がなされた⁷⁾。1984年にはChervenakら⁶⁾により胎児診断された脳室拡大例の予後調査では、妊娠中絶に至った症例が13例(26%)、周産期から新生児期の死亡例が21例(44%)で、生存していた症例は14例(28%)となっていた。生存している症例でも精神運動発達に問題がなかった症例は14例中2例に留まっていた。1988年のHudginsら⁹⁾の報告では、脳室拡大例47例中中絶例15例(31%)を除く32症例で、正常発達していた症例は13例で、出生例の40%近くに上っていた。今回の報告は当時の報告からおよそ30年近く経過しており、周産期の管理や水頭症治療の水準が向上した影響か、出生例62例のうち、32例(52%)で正常の発育を遂げていた。うち脳室の拡大のみを認めていた症例

Fig. 1 Sagittal heavily T2-weighted MR image of prenatally diagnosed myelomeningocele. Chiari malformation (asterisk) and meningocele (arrows) are visualized.

については21例中8例(38%)で正常であった。また脊髄髄膜瘤の症例についても、そのほとんど(22/23例)は脳室拡大による診断例であるが、22例中13例(60%)の発達は正常であった。脳室拡大例の予後については、近年はおおよそ半数が正常発達を遂げる可能性があると考えられる。

水頭症などの異常が妊娠のどの時期に発見されるかによって予後に影響するのかどうかについても、近年変わってきていると考えられる。1990年にOiら¹²⁾により脳室拡大がいつ診断されたのかが予後に影響すると報告された。より早期に異常が診断できれば予後が悪くなるという。しかし2012年のYamasakiらの報告¹⁵⁾、および今回の検討では、診断時期と予後の明らかな相関を認めていなかった。その原因としては、診断に用いている超音波検査機器や、MRI撮影法が20年以上前より大きく進歩し、より微細な病変も検出することが可能となってきたためではないかと推測される(**Fig. 1, 2**)。

出生前診断される疾患のうち、予後が比較的よいものはいくつも膜嚢胞、脊髄髄膜瘤、胎児脳室内出血後水頭症¹⁵⁾であり、遺伝性水頭症や水無脳症については悪い傾向がみられた。

診断の正確性については、予後良好の疾患を予後不良と診断してしまうことが問題となる。22週未満であればその診断結果に基づき両親が中絶を選択する可能性があるためである。特に問題となるのは脊髄髄膜瘤と脊髄脂肪髄膜瘤との鑑別である。脊髄脂肪髄膜瘤は脊髄髄膜瘤と異なり潜在性二分脊椎症に該当する疾患で、脊髄髄膜瘤と比較すると後頭蓋窩病変や水頭症の合併はまれであり¹¹⁾、下肢の運動障害や膀胱直腸障害も軽度である。今回解析した症例の中でも20週時に脊髄髄膜瘤と診断された脊髄脂肪髄膜瘤の症例については、両親が産むこと

Fig. 2 Coronal heavily T2-weighted MR image of prenatally diagnosed interhemispheric arachnoid cyst (A) and intrauterine intraventricular hemorrhage (B).

を決意していたため、幸いなことに出生後に当初の診断が誤りであることが判明した。近年は胎児MRIでの嚢胞壁の厚みや、嚢胞壁と皮下組織の連続性を検討することで脊髄脂肪髄膜瘤を鑑別できる可能性が指摘されている¹¹⁾。

また出生前診断された胎児に対する胎内治療の試みも古くから行われている。水頭症に対しては胎内での脳室穿刺や、脳室羊水シャントが行われたが¹¹⁾、この治療の有効性はのちに否定された。一方脊髄脂肪髄膜瘤の胎児治療については、出生後に治療した群と比較したランダム化比較試験において髄液シャントを要する症例の割合、およびキアリ奇形の割合が減少し、生後30カ月時点での運動機能、歩行機能の改善を認めたとし、早産のリスクがあるものの有用性が証明されている¹¹⁾。ただし本邦においてははまだ実施されていないのが現状である。

まとめ

出生前診断された症例は、半数近くが正常に育つが、原因となっている疾患や合併する疾患により予後が異なるため、より正確な診断を行う必要があると考えられた。また出生後と異なる診断が下される危険性があることを十分に認識する必要があると考えられた。

著者のうち埜中と浅井は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告の登録を完了しています。

山崎は本年5月に逝去したため本論文に関する2016年度COIのみ開示が不可能です。

日本脳神経外科コンgres COI委員会で論文内容が審査され、特定の企業や営利目的の団体とのCOIが影響する内容ではないと判断されました。

文 献

- 1) Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK,

- Johnson MP, Howell LJ, Farrell JA, Dabrowiak ME, Sutton LN, Gupta N, Tulipan NB, D'Alton ME, Farmer DL : MOMS Investigators : A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 364 : 993-1004, 2011.
- 2) Brock DJ, Sutcliffe RG : Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 2 : 197-199, 1972.
- 3) Brock DJ, Bolton AE, Scrimgeour JB : Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly through maternal plasma-alpha-fetoprotein measurement. *Lancet* 1 : 767-769, 1974.
- 4) Campbell S : An improved method of fetal cephalometry by ultrasound. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 75 : 568-576, 1968.
- 5) Campbell S, Pryse-Davies J, Coltart TM, Sellea MJ, Singer JD : Ultrasound in the diagnosis of spina bifida. *Lancet* 1 : 1065-1068, 1975.
- 6) Chervenak FA, Duncan C, Ment LR, Hobbins JC, McClure M, Scott D, Berkowitz RL : Outcome of fetal ventriculomegaly. *Lancet* 2 : 179-181, 1984.
- 7) Clewell WH, Johnson ML, Meier PR, Newkirk JB, Zide SL, Hendee RW, Bowes WA Jr, Hecht F, O'Keefe, Henry GP, Shikes RH : A surgical approach to the treatment of fetal hydrocephalus. *N Engl J Med* 306 : 1320-1325, 1982.
- 8) Donald I, Macvicar J, Brown TG : Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet* 1 : 1188-1195, 1958.
- 9) Hudgins RJ, Edwards MS, Goldstein R, Callen PW, Harrison MR, Filly RA, Golbus MS : Natural history of fetal ventriculomegaly. *Pediatrics* 82 : 692-697, 1988.
- 10) Makowski EL, Prem KA, Kaiser IH : Detection of sex of fetuses by the incidence of sex chromatin body in nuclei of cells in amniotic fluid. *Science* 123 : 542-543, 1956.
- 11) Nagaraj UD, Bierbrauser KS, Peiro JL, Kline-Fath BM : Differentiating closed versus open spinal dysraphisms on fetal MRI. *AJR Am J Roentgenol* 207 : 1316-1323, 2016.
- 12) Oi S, Matsumoto S, Katayama K, Mochizuki M : Pathophysiology and postnatal outcome of fetal hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 6 : 338-345, 1990.
- 13) Reed MF : Ultrasound in diagnosing hydrocephalus. *Br Med J* 3 : 762, 1972.
- 14) Steele MW, Breg WR Jr : Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet* 1 : 383-385, 1966.
- 15) Yamasaki M, Nonaka M, Bamba Y, Teramoto C, Ban C, Pooh RK : Diagnosis, treatment, and long-term outcomes of fetal hydrocephalus. *Semin Fetal Neonatal Med* 17 : 330-335, 2012.

要 旨

出生前診断された中枢神経系異常例の現状と長期追跡調査

埜中 正博 山崎 麻美 浅井 昭雄

出生前診断を行った自験 170 例のうち、現在追跡調査が可能である 62 例と、人工妊娠中絶に至った 18 例の合計 80 例について報告する。追跡可能例の平均年齢は 7.3 歳（0～25 歳）で、疾患内訳は脊髄髄膜瘤 23 例、単純性水頭症 9 例、胎児脳室内出血後水頭症 8 例、その他 22 例であった。追跡可能例の予後は、11 例で経過中に死亡していた。生存していた例は疾患により予後が異なっていたが、発達については、正常（DQ/IQ>70）32 例、中等度 11 例、重度 5 例であった。出生前診断された症例のうち、追跡調査可能であった症例の半数近くが正常に近い発達を遂げていた。一方では死亡例も少なくなく、疾患によって予後が大きく異なっていた。出生前診断にはできるだけ正確な診断が必要であると考えられた。

脳外誌 26 : 581-586, 2017