

A Retrospective Review of Trisomy 18 Infants Hospitalized from 2000 to 2009 at Fukuoka University Hospital

Makoto TSUTSUMI¹⁾²⁾, Eiji OHTA¹⁾²⁾, Mariko MORII¹⁾²⁾,
Takashi SETOUE¹⁾²⁾, Chizuru HASHIGUCHI¹⁾²⁾, Shinkai INOUE¹⁾²⁾,
Ryutaro KINOSHITA¹⁾²⁾, Masatoshi NAKAMURA¹⁾²⁾, Toshiko MORI¹⁾²⁾
and Shinichi HIROSE¹⁾²⁾

¹⁾ *Division of Neonatology, Center for Maternal, Fetal and Neonatal Medicine, Fukuoka University Hospital*

²⁾ *Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University*

Abstract : Between 2000 and 2009, 14 cases of trisomy 18 were admitted to our division. Eight of these cases (57.4%) were diagnosed before birth, and 4 cases (28.6%) had received intubation during neonatal resuscitation. There were 14 cases (100% of the cases) of small-for-date infant and congenital heart disease, for which no surgical interventions were performed. There were 5 cases (35.7%) of gastrointestinal disease, only one of which was treated by radical surgery. In total, 10 cases (71.4%) died during NICU hospitalization. The duration of survival ranged from 0 to 504 days (Central value :156.6 days). A minority 35.7% of the cases survived the first year, and 3 cases (21.4%) were transitions to home medical care. These data suggest that home medical care therefore represents a viable option for the treatment of infants with trisomy 18. In the future, we will try transition all such patients to home medical care if at all possible, because such a situation improves the situation of the family.

Key words : Chromosome aberration, Edwards syndrome, Intrauterine growth restriction, Congenital heart disease

当院 NICU で経験した trisomy 18 に関する検討

堤 信¹⁾²⁾ 太田 栄治¹⁾²⁾ 森井真理子¹⁾²⁾
瀬戸上貴資¹⁾²⁾ 橋口 千鶴¹⁾²⁾ 井上 真改¹⁾²⁾
木下竜太郎¹⁾²⁾ 中村 公紀¹⁾²⁾ 森 聡子¹⁾²⁾
廣瀬 伸一¹⁾²⁾

¹⁾ 福岡大学病院総合母子医療センター新生児部門

²⁾ 福岡大学医学部小児科

要旨 : 2000年から2009年に当院 NICU で経験した trisomy 18 の14症例について後方視的に検討した。8例 (57.1%) が出生前診断されており、4例 (28.6%) が出生時の蘇生で気管挿管を要した。全例が不当軽量児で先天性心疾患を合併したが、心臓外科手術を施行された例はなかった。消化器外科疾患の合併は5例 (35.7%) であり、このうち1例のみで根治術が施行された。NICU 入院中に10例 (71.4%) が死亡しており、死亡日齢は0~504 (中央値:156.5) であった。1年以上の生存率は35.7%であり、3例 (21.4%) が在宅医療へ移行できた。今回の検討から、trisomy 18 であっても在宅医療の選択の余地があることが示唆された。今後、当院での trisomy 18 の管理方針として、児の病態と家族背景を熟慮し、可能な限り在宅医療を目指していく予定である。

キーワード : 染色体異常, Edwards 症候群, 子宮内発育遅滞, 先天性心疾患

はじめに

trisomy 18 (以下, 本症) の生命予後は極めて不良であることから, 以前はすべての延命のための治療を制限すべき疾患とみなされていた¹⁾. 近年では標準的な新生児集中治療を行うことで本症の1年生存率が著明に改善することが示されている²⁾. しかしながら, その治療方針についてはどこまで積極的に行うべきなのか未だ賛否がある.

当院では, これまで患者家族の意向を第一に尊重して本症に対する試行錯誤の医療介入を行ってきた. 今回, 過去10年間に当院で経験した14症例について報告する.

対象および方法

2000年1月から2009年12月の10年間に於いて当院NICUに入院した総患者数は1,832であった. このうち, 臨床所見あるいは染色体検査にて trisomy 18と診断された14例を対象とした. その家族歴や妊娠分娩歴, 胎児診断の有無, 分娩様式, 在胎週数, 出生体重, Apgar

score, 合併奇形, 治療法, 予後などについて診療録を用いた後方視的検討を行った.

結 果

表1に14症例の概要を示す. 全例が院内出生であり, 分娩様式は13例(92.9%)が帝王切開であった. 女児(57.1%)が多く, 全例が子宮内発育遅延(IUGR)に伴う不当軽量児で, 低出生体重児(LBWI)であった. 5分後のApgar scoreの平均値は5.0±1.7点であり, 8点以上の症例は2例(14.3%)のみであった.

表2に周産期背景を示す. 母体年齢は26歳から42歳(34.4±4.2歳)で, 初産が5名(35.7%)であった. ほとんどが自然妊娠であり, 補助生殖治療後の妊娠成立は1名のみであった. また, 8例(57.1%)では出生前診断が行われていた.

表3に先天性心疾患(CHD)と消化器外科疾患の合併の内訳を示す. 全例にCHDを合併しており, 肺血流増加型が大部分を占めた. また, CHDに対して心臓外科手術を施行された症例はなかった. 消化器外科疾患は5例(35.7%)でみられ, 食道閉鎖症と鎖肛, 腹壁破裂,

表1 14症例の概要

性別(男/女)	6/8
出生場所(院内/院外)	14/0
分娩方法(経膈/帝切)	1/13
在胎週数	29~38週 (35.7±2.4)
身長	33.2~43.3cm (38.9±2.8)
体重	882~2,360g (1,487±355)
頭囲	25.0~32.5cm (29.7±2.0)
Apgar score 1 分値	1~8点 (2.9±2.1)
Apgar score 5 分値	3~8点 (5.0±1.7)
出生時の蘇生での気管挿管	4例 (28.6%)

(平均値±標準偏差 or 平均)

表2 周産期背景

母親の年齢	26~42歳 (34.4±4.2)
出産歴(初産/経産)	5/9
生殖補助治療後妊娠	1名 (7.1%)
出生前診断	8例 (57.1%)

(平均値±標準偏差 or 平均)

表3 先天性心疾患と消化器外科疾患の合併の内訳

症例	在胎週数	出生体重 (g)	先天性心疾患	消化器外科疾患	死亡日齢
1 (2000)	25	1,385	ECD	鎖肛	2
2 (2001)	33	1,122	VSD	食道閉鎖症, 鎖肛	0
3 (2004)	37	1,297	CoA complex		76
4 (2005)	38	2,360	VSD, PDA		504
5 (2005)	38	1,832	DORV		在宅(死亡)
6 (2006)	36	1,622	VSD, PDA	肝芽腫	265
7 (2006)	31	1,305	ECD, PDA		241
8 (2007)	37	1,511	VSD		在宅(死亡)
9 (2007)	29	882	VSD, PDA		237
10 (2007)	36	1,337	ECD	食道閉鎖症	23
11 (2007)	37	1,234	DORV	腹壁破裂	在宅(生存)
12 (2008)	35	1,385	TGA		5
13 (2008)	37	1,687	VSD		入院中
14 (2008)	36	1,867	DORV		369

ECD: 心内膜床欠損症, VSD: 心室中隔欠損症, CoA: 大動脈縮窄症, PDA: 動脈管開存症, DORV: 両大血管右室起始症, TGA: 大血管転位症, IAA: 大動脈離断症

表4 入院後の治療および経過

人工呼吸管理		手術	
人工換気	10例	気管切開術	4例
Nasal CPAP	2例	胃瘻造設術	1例
		腹壁破裂根治術	1例
生存期間		生存率	
1週間未満	3例	1週間	78.6%
1か月未満	1例	1か月	71.4%
1年未満	5例	1年	35.7%
1年以上	5例		

表5 生存退院した児の在宅医療

症例	入院期間	在宅期間	転帰	在宅医療
5	3か月	4か月	死亡	経管栄養, モニター
8	8か月	6か月	死亡	HOT, 経管栄養, モニター
11	1年4か月	1歳7か月	生存	人工換気, 経管栄養, モニター

HOT: 在宅酸素療法

肝芽腫であった。14症例中10例(71.4%)がNICU入院中に死亡しており、死亡日齢は0~504(中央値:156.5)であった。1例が現在もNICUで入院加療中であるが、3例(21.4%)が在宅医療へ移行できた。

表4に入院後の治療及び経過を示す。出生時の蘇生で気管挿管を要した4例すべてが、引き続き人工換気を施行された。また、気管挿管を必要としなかった10例のうち後に6例で人工換気、2例でnasal CPAPを要した。外科手術は6例に施行され、気管切開術が4例、胃瘻造設術が1例、腹壁破裂根治術が1例であった。生存期間については、1週間未満が3例、1か月未満が1例、1年未満が5例、1年以上が5例であり、1週間生存率が78.6%、1か月生存率が71.4%、1年間生存率が35.7%であった。

表5に生存退院した3症例について示す。生存退院した症例の入院期間は8か月から1年4か月であった。在宅医療として2例に在宅酸素療法(HOT)、1例に在宅人工呼吸管理を要し、3例とも経管栄養が行われた。また、3例中2例が退院後6か月以内に死亡した。

考 察

trisomy 18は、特徴的な身体的所見(手指の重なり、短い胸骨、揺り椅子状の足など)を呈する疾患であり、1960年にEdwardsらにより初めて報告された³⁾。胎児期より発育遅延を伴うことが多く、CHDや呼吸器疾患(横隔膜弛緩症、上気道閉塞、無呼吸発作など)、消化器疾患(食道閉鎖、鎖肛、腹壁破裂など)、泌尿器疾患(馬蹄腎、水腎症など)などの様々な合併症を有する。その発生頻度は3,600~8,500人に1人であり、平均生存率が14.5日

間、1年生存率が5~10%とされ、その生命予後は極めて不良である¹⁾。このため、以前は本症に対する医療介入が積極的に行われることはなかった。わが国でも1987年に仁志田らによって提唱された「新生児医療における倫理的観点からの意志決定」⁴⁾において、本症はclass C、すなわち、現在行っている以上の治療は行わず一般養護(保温、栄養、清拭および愛情)に徹する群に分類された。この分類の影響もあり、本症の児ではすべての延命治療が制限される傾向にあった。しかしながら、本症の中にも長期生存例があること⁵⁾、CHDに対する心臓外科手術により生命予後の改善が期待できること⁶⁾が知られるようになってきた。近年、患児の状態や家族の意向などを考慮し、積極的な医療介入を行う施設が増えつつあるものの、本症の管理方針に関しては、社会的要因や施設の医療水準などの様々な問題のために施設間で大きく異なるのが現状であろう。

当院における本症の治療方針としては、患者家族の意向を第一に尊重してきた。しかし、実際のところ、2004年までは医学知識のない両親に対して極めて予後不良な疾患であることを前提とした説明を行っており、動揺しきった精神状態の両親に治療方針の決定を迫っていた状況であったのかもしれない。2004年に田村がまとめた「重篤な疾患を持つ新生児の医療をめぐる話し合いのガイドライン」⁷⁾に習って、当院でも2005年以降は可能であれば出生前訪問を行い、患者家族に十分な情報提供と説明を行い、何度も話し合いを繰り返しながら、両親の意思決定までに行える限りの時間を作る方針へ変更した。

今回の検討では、対象が山崎らの報告⁸⁾と比較して、在胎週数(35.7±2.4 VS 37.7±3.1)と出生体重(1,487

±355 VS 1,754±425) が小さく、重症例が多く含まれていたことが予想された。しかしながら、出生時の蘇生に気管挿管を要した割合は山崎らの報告と同程度であった(28.4% VS 30%)。また、分娩様式に関しては、当院で圧倒的に帝王切開が多かった(92.9% VS 43.3%)。

周産期背景に関しては、母親の年齢や出産歴、生殖補助治療後妊娠症例は山崎らの報告と大差はなかったものの、当院では出生前診断の確率が著しく高かった(53.8% VS 3.3%)。このため、新生児科医が出生前訪問を行い、家族との十分な話し合いを持つことが可能であった。出生前訪問を受けた両親の反応は、できる限りの積極的治療の希望が6例、気管挿管以上の延命処置の拒否が1例、全ての医療介入の拒絶が1例であった。出生前訪問により積極的な医療介入を希望する家族が多い結果となったことが、当院で帝王切開の割合が高い理由の一つになっているかもしれない。

合併症に関しては、山崎らの報告と同様に CHD が100%であったが、消化器外科疾患が比較的多い傾向にあった(35.7% VS 26.7%)。Kaneko ら⁹⁾ は、CHD の合併に対して薬物療法と手術を併用した群では、無治療群や薬物療法のみ行った群より有意差をもって予後の改善がみられたと報告した。当院では、小児の心臓外科手術を扱っていないこともあり、薬物療法は積極的に施行しているものの、姑息術や根治術を行った症例はなかった。さらに、市内にも本症に対して積極的に外科手術を行っている施設が存在しないため、たとえ両親の希望があったとしても、事実上は心臓外科手術を選択する余地はないと考える。さらに、Morris ら¹⁰⁾ は、食道閉鎖症などの消化器外科疾患の合併が必ずしも生命予後に関連している訳ではないことを報告した。今回の検討では、食道閉鎖症や鎖肛を合併した3例すべてが、根治術までに至らず、新生児期に死亡した。しかし、3例ともVLBWIであり、VLBWIと食道閉鎖症の合併自体が予後不良であることを考慮すると、たとえ染色体異常がなかったとしても結果は同じであった可能性が高い。さらに、今回の検討において日齢28までに死亡した4例のすべてがVLBWIであったことは、特筆すべきであろう。

古庄ら¹⁾ は本症に対する積極的医療介入を行った結果として、生存率が1週間88%、1か月83%、1年25%となり、生存期間の中央値が152.5日であったと報告しており、我々の検討でも同様であった。

当院では、生存退院可能であった症例が3例(21.4%)あり、松本ら¹¹⁾ の報告(25.7%)と同程度であった。症例5はHOTを必要とせず日齢87に退院でき、家族との有意義な時間を過ごした後に日齢208で死亡した。症例8は、出生時に気管挿管を要しなかったが、入院経過中に約6か月間のnasal CPAP管理を要した。自宅近隣の総合病院に転後、生後8か月でHOTを導入して自宅

退院となり、1歳2か月で死亡した。症例11は、出生時に挿管困難のため気管切開術後、腹壁破裂根治術を施行された。1歳4か月時に在宅人工呼吸器管理を導入して退院し、3歳現在も在宅療養中である。

本症の在宅医療への移行には、HOTや在宅人工呼吸器療法などの特殊な医療器具の準備、家族への医療行為の指導、自宅近隣の医療施設や保健所との連携が必須であり、最低でも数か月の準備期間が必要であった。つまり、本症の平均寿命の大半を在宅医療までの準備に費やすことになるのである。患児と家族にとってその生存期間は掛け替えのない時間であり、家族の希望があるならば1日でも長く家族といっしょに過ごすための援助を怠ってはならないと我々は考えている。今後の当院での本症の管理方針の一つとして、新生児期を生き抜き、1年以上の長期生存が見込める症例については、両親と十分に話し合った上で、より早期から在宅医療への移行を見据えた準備を開始していく予定である。

結 語

当院における過去10年間の trisomy 18 に関する検討を行った。児の状態によっては、在宅医療が可能であることが判明した。今後は症例の病態にあった適切な管理方針を個別に検討していくべきだろう。

文 献

- 1) Smith DW. Trisomy 18 syndrome. In: Jones KL, eds. Smith's recognizable patterns of human malformation. 3rd ed. P14-17, Saunders, Philadelphia, 1982.
- 2) 古庄知己. 日本における18トリソミーの予後. 日本未熟児新生児学会雑誌 2007; 19: 38-42.
- 3) Edwards JUH, Harnden DG, Cameron AH, et al. A new trisomic syndrome. Lancet ;1: 787-789, 1960.
- 4) 仁志田博司, 山田多佳子, 新井敏彦, 他. 新生児医療における倫理的観点からの意思決定 (Medical Decision Making). 日本新生児学会雑誌 1987; 23: 337-341.
- 5) 梶原真人, 手島千鳥, 宮脇貴史, 他. 10歳を迎えた18トリソミー症候群の1女兒例. 日本小児科学会雑誌 2004; 108: 1230-1233.
- 6) 鈴木恵美子, 大嶋義博, 土肥善郎, 他. 13トリソミーまたは18トリソミーに対する開心術の経験. 日本小児循環器学会雑誌 2008; 24: 546-554.
- 7) 田村正徳. 重篤な疾患をもつ新生児の医療をめぐる話し合いのガイドライン. 「重症障害新生児医療のガイドラインおよびハイリスク新生児の診断システムに関する共同研究」. 厚生労働省・成育医療研究委託事業: 2004.
- 8) 山崎 肇, 永山善久, 佐藤 尚. 当院で経験した18トリソミー合併新生児の臨床経過. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2007; 43: 1038-1041.

- 9) Kaneko Y, Kobayashi J, Yamamoto Y, et al : Intensive cardiac management in patients with trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet* 146A : 1372-1380, 2008.
- 10) Morris JK, Savva GM : The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet* 146A : 827-832, 2008.
- 11) 松本直子, 古賀寛史, 高橋瑞穂, 他. 当院 NICU に入院した trisomy 18児の治療の変遷. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2008 ; 44 : 39-42.
(平成22. 4.14受付, 22. 6.15受理)