

18トリソミーへの積極的治療介入が 在宅移行，生命予後に及ぼす影響

森谷 菜央 川瀬 泰浩 齊藤 敬子
緒方 公平 豊田 理奈 日根幸太郎
玉置 一智 水書 教雄 荒井 博子
与田 仁志*

東邦大学医療センター大森病院新生児学講座

要約

目的：18トリソミー患者に対する積極的治療介入が，在宅移行や生命予後に影響するか検討した。

対象および方法：2000年1月から2018年12月に当院で経験した18トリソミー37例を対象とした。外科的治療介入も選択肢となった2010年を区切りに，2000年1月から2009年12月までの前期群17例，2010年1月から2018年12月までの後期群20例を，在宅移行や生命予後について診療録より後方視的に比較検討した。

結果：患者背景に有意差は認めなかった。積極的治療介入例は内科的，外科的治療共に後期群で有意に増加していた。生存退院や1か月以上の生存例も後期群で有意に増加した。1年以上の生存例では有意差は認めなかった。後期群では家族が積極的治療介入を希望した症例14例中11例が生存退院していた。

結論：18トリソミー患者に対する積極的治療介入は，児の生存期間の延長，及び生存退院率の向上につながっている。

東邦医会誌 67(2)：47-52, 2020

索引用語：18トリソミー，染色体異常，先天性心疾患，外科的治療

緒 言

18トリソミーは18番染色体の重複に基づく常染色体異常症候群であり，胎児期から重度の胎児発育不全を呈し，出生後の特徴的な身体所見や先天性心疾患をはじめとした消化管・呼吸器・泌尿器・骨格系など多臓器にわたる合併症を有する。生命予後不良の先天性疾患の代表的存在と言われ，1980年代までは積極的治療が画一的に制限されていた^{1,2)}。しかし近年は集学的治療による生命予後や在宅移行率の改善を示唆する報告が増えたことから，児の状態や両親の考えに配慮しながら個別に治療方針が検討されるよ

うになった。一方で，治療介入による中長期的生命予後の改善については未だ定かではないのが現状である。

当院では，2004年に発表された「重篤な疾患を持つ新生児の家族と医療スタッフの話し合いのガイドライン」を参考に³⁾，2010年頃から18トリソミー患者に対し，在宅移行などQOLの向上を目指し，外科的手術を含めた積極的治療介入も治療選択肢に加えて，治療方針を検討するようになった。今回我々は，18トリソミー患者への積極的治療介入の有無が在宅移行や生命予後などにどのような影響を与えているのか，治療介入前と比較し検討した。

〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

*Corresponding Author: tel: 03-3762-4151(内線6650)

e-mail: yoda@med.toho-u.ac.jp

DOI: 10.14994/tohoigaku.2019-033

受付：2019年4月17日，受理：2019年10月15日

東邦医学会雑誌 第67巻第2号，2020年6月1日

ISSN 0040-8670, CODEN: TOIZAG

表1 患者背景

	前期群 n=17	後期群 n=20	P value
母体年齢平均値 (歳)	35±4	38±5	0.113
在胎週数平均値 (週)	37.3±3.5	37.7±2.3	0.718
出生体重平均値 (g)	1,681±492	1,761±428	0.718
出生前診断例 (%)	5 (29)	12 (60)	0.099
院内出生 (%)	16 (94)	14 (70)	1.00
女児 (%)	8 (47)	14 (70)	0.101
帝王切開 (%)	9 (53)	10 (50)	1.00
Apgar スコア 1 分値<7 点 (%)	16 (94)	18 (90)	1.00
Apgar スコア 5 分値<7 点 (%)	12 (70)	14 (70)	1.00

表2 内科的治療介入

	前期群 (n=17)	後期群 (n=20)	P value
呼吸器			
酸素投与例 (%)	17 (100)	19 (95)	1.00
nasal CPAP 装着例 (%)	1 (5.9)	13 (65)	<0.001
人工換気療法施行例 (%)	7 (41.1)	12 (60)	0.33
循環器			
利尿剤投与例 (%)	4 (23.5)	14 (73.6)	0.018
インドメタシン投与例 (%)	0 (0)	9 (47.3)	0.003

CPAP: continuous positive airway pressure

対象と方法

2000年1月から2018年12月までの19年間に当院で分娩に至った18トリソミー、またはNICUに入院した18トリソミー42例のうち、死産5例を除外した計37例を対象とした。当院において蘇生を含む内科的治療や外科的治療も選択肢とするようになった2010年を区切りとして、2000年1月から2009年12月までの前期群17例と、2010年1月から2018年12月までの後期群20例として患者背景、治療内容と転帰、在宅移行例、積極的治療介入の希望の有無について診療録を用いて後方視的に検討した。本研究は東邦大学医療センター大森病院の倫理委員会の承認を得た上で実施した（承認番号：M18193）。

統計学的解析は統計解析ソフトSPSS statistics Ver.18を用いて行った。母体年齢、在胎期間、出生体重は全てShapiro-wilk検定で正規分布を示したため、独立した2群での比較は2標本t検定を行った。その他の項目の解析はX²検定を用いて行い、適切にFisherの直接法で検討した。有意確率は $p<0.05$ とした。

結 果

患者背景を表1に示す。患者全37例中、前期群は17例、後期群は20例、核型としては37例中36例がフルトリソミーであり、後期群の1例でモザイク型を認めた。母体年

齢や在胎週数、出生体重の平均値は両群で有意差を認めなかったが、出生前に羊水染色体検査で診断に至った症例や胎児超音波検査で疑った症例は後期群で増加していた。また後期群では、胎児超音波検査で出生前に12例(60%)が18トリソミーを疑われており、そのうちの6例が羊水染色体検査により確定診断に至っていた。院内出生例は有意差を認めなかったが、後期群で減少していた。性別・分娩方法についても有意差は認めなかったが、前期群・後期群いずれも帝王切開術での出生が半数を占めた。Apgarスコアは1分値・5分値それぞれ7点未満の患者を比較したが、有意差を認めなかった。

次に内科的治療介入について表2に示す。呼吸・循環補助療法は酸素投与、nasal continuous positive airway pressure (nasal CPAP)療法、気管挿管による人工換気療法について比較した。酸素投与や気管挿管は両群間に有意差は認めなかったが、nasal CPAP装着例は後期群で有意に増加していた。循環に対する補助療法は利尿剤投与例（内服、静注含む）と動脈管開存に対しインドメタシン投与施行例を比較したが、どちらも後期群で有意に増加していた。

続いて外科的治療介入とその後の転帰について、表3に示す。外科的治療介入施行例は前期群1例に対し、後期群13例と有意な増加を認めた。生存退院例も後期群で有意に増加した。後期群14例のうち、過半数に当たる8例が外科的治療介入を施行していた。また、1か月以上生存し

表3 外科的治療介入と転帰

	前期群 (n=17)	後期群 (n=20)	P value
外科的治療施行例 (%)	1 (5.9)	13 (65)	0.001
心臓手術例	0	11	—
消化管手術例	1	4	—
その他手術例	0	2	—
生存退院例 (%)	4 (23.5)	14 (70)	0.003
外科的治療施行例	0	8	—
1 か月生存例 (%)	8 (47.1)	17 (85)	0.032
1 年生存例 (%)	3 (17.5)	10 (50)	0.082

表4 外科手術施行 14 症例の概要

症例	前期/ 後期	在胎 週数 (週)	出生 体重 (g)	心疾患	手術内容	その他合併症	手術内容	退院時転帰→退院後 転帰 (転帰時年齢)
1 前期群	36	1,851	VSD + PDA	なし	食道閉鎖症	あり： 胃瘻造設術	死亡退院 (日齢 29)	
2 後期群	37	1,493	VSD + CAVB	PAB + ペース メーカー留置	食道閉鎖症	あり： 胃瘻造設術	死亡退院 (3 か月)	
3 後期群	35	1,258	VSD + ASD + PDA	PAB + PDA ligation	なし	なし	生存 (自宅) 退院→ 死亡 (11 か月)	
4 後期群	39	1,943	DORV	PAB	なし	なし	死亡退院 (6 か月)	
5 後期群	39	2,185	VSD	PAB	点頭てんかん	なし	生存 (自宅) 退院→ 死亡 (8 か月)	
6 後期群	38	1,661	VSD + PDA	PDA ligation	口唇裂, 横隔膜弛緩症	なし	生存 (自宅) 退院→ 死亡 (3 歳)	
7 後期群	38	1,821	VSD + PDA	PAB + PDA ligation	気管軟化症	なし	死亡退院 (10 か月)	
8 後期群	40	2,145	VSD + PDA	PAB + PDA ligation	十二指腸狭窄症	あり： 腸管切除術	生存 (自宅) 退院→ 生存 (2 歳)	
9 後期群	38	2,040	VSD + PDA	PAB + PDA ligation	なし	なし	生存 (自宅) 退院→ 生存 (1 歳)	
10 後期群	37	1,965	VSD + PDA	PAB + PDA ligation	口唇口蓋裂	なし	生存 (自宅) 退院→ 生存 (1 歳)	
11 後期群	31	862	VSD	PAB	食道閉鎖症	あり： 胃瘻造設術	生存 (自宅) 退院→ 生存 (1 歳)	
12 後期群	40	2,556	VSD	なし	Dandy-Walker 症候群	あり： V-P shunt 術	生存 (自宅) 退院→ 生存 (3 歳)	
13 後期群	41	1,972	PDA	PDA ligation	臍帯ヘルニア, 全前脳胞症	あり： 臍帯ヘルニア 修復術	生存 (自宅) 退院→ 死亡 (不明*)	
14 後期群	38	1,875	なし	なし	尿管管遺残症	あり： 根治術	生存 (自宅) 退院→ 死亡 (1 歳)	

ASD : atrial septal defect, CAVB : complete atrio-ventricular block, DORV : double-outlet right ventricle, VSD : ventricular septal defect, PDA : patent ductus arteriosus

PAB : pulmonary artery banding, V-P shunt : ventriculo-peritoneal shunt

*2 歳までの生存は確認されているが、それ以後の転機詳細は不明。

た症例も有意な増加を認めた。1 年以上生存した症例については、有意差は認めなかったが、前期群と比較し後期群で患者数は増加していた。

また、外科的治療を施行した 14 例の治療概要と転帰を表 4 に示す。外科的治療を施行した 14 例のうち 11 例は心疾患に対する心臓手術であり、全例が後期群だった。術式は肺動脈絞扼術または動脈管結紮術のいずれかであり、全

例が非開心術であり、動脈管開存症に対する動脈管結紮術の 1 例を除き、姑息的手術が施行されていた。11 例中 7 例は心臓手術のみの単独施行であったが、4 例は心臓以外の合併疾患に対する外科手術も施行していた。

心臓以外の手術を施行した症例は、前期群で 1 例、後期群で 6 例であった。手術内容は食道閉鎖症に対する胃瘻造設術が 3 例を占め、その他の症例は臍帯ヘルニア修復術、



図1 後期群 20 例の積極的治療介入の有無と転帰

後期群で積極的治療介入を希望した症例は 20 例中 14 例であり、そのうち 11 例 (78.6%) が生存退院した。11 例中 8 例は外科的加療を施行していた。

十二指腸狭窄症に対する腸管切除術、尿膜管遺残症に対する根治術、Dandy Walker 症候群に対するのう胞腹腔シャント留置術が各 1 例と、多岐に渡った。外科的治療介入 14 例の転帰は、生存退院が 10 例で、全例が 1 か月以上生存し自宅退院が得られた。さらにそのうちの 8 例が 1 年以上の生存期間が得られた。

最後に、後期群 20 例で積極的治療介入について家族の希望の有無と退院時転帰を検討した (図 1)。積極的治療介入を希望した 14 症例のうち、11 例 (85.7%) は生存退院していた。さらに、手術施行例がそのうち 8 例を占めており、7 例で心臓手術を施行していた。1 年以上の生存例は手術施行 8 例のうち 7 例を占めた。また、積極的治療を希望した 14 例のうち 11 例は、2010 年から 2018 年の後期の中で 2015 年以降の 4 年間に集積していた。

考 察

18 トリソミーに対する積極的治療介入の是非は、現在まで国内外で多くの議論がある。今回の検討では、18 トリソミー患者に対する積極的治療介入が、生存退院割合と短期的生命予後の改善につながる可能性が示唆された。

当院では児の QOL の向上及び自宅への生存退院を目標とし、児の全身状態を考慮しながら、両親及び家族にとって最適かつ最善な治療介入を提示するよう心がけている。また、当院の外科的治療介入の方針は 2 点ある。それは、心臓手術は非開心術かつ原則姑息術の施行であること、また気道病変に対する気管切開術は原則施行していないことであり、いずれも手術加療による児への侵襲を考慮している。当科では 2010 年以降、出生前に 18 トリソミーが疑わ

れる症例に対して、産婦人科を介して当科胎児超音波外来を受診していただき、両親に告知後、出生後に予測される治療やその効果、及び生命予後に関して情報提供を行い羊水検査による確定診断の施行や出生後の治療方針を話し合うようになった。告知は産婦人科・新生児科双方から行い、小児外科、看護師、臨床心理士など多職種で出生前から話し合いを重ね可能な限り出生前に治療方針の決定を行っている。家族にとって出生前後での児の治療方針の決定は非常に負担が大きく、医療者との信頼関係の構築は重要であり、それ故に胎児超音波外来を通し、胎児期から新生児科医、小児外科医、臨床心理士、助産師など多職種が面談を重ねる意義は大きいと考えられる。

今回の検討で、外科的治療介入例は後期群で有意に増加しており、生存退院例も後期群で有意に増加していた。外科的治療介入については、2006 年に古庄らが、心疾患以外の外科手術を含む新生児集中治療を行ったことにより、1 年生存率が 25%、生存退院率が 23% に上昇したと報告している⁴⁾。さらに 2009 年には、金子らが 18 トリソミーに対し、心内修復術を含む心臓手術を施行し、生存退院が 82% であったと報告した⁵⁾。古庄ら⁴⁾は心臓手術以外の外科手術施行例での検討であり、金子ら⁵⁾は当院で施行していない心内修復術も含む心臓手術の検討であるため、当院での生存退院割合は双方との単純な比較はできないが、心臓手術を含む積極的治療介入が生存退院率の向上に貢献する可能性が示唆された。

生命予後の検討では、1 か月以上の生存割合は後期群で有意に上昇していた。また、内科的治療介入は呼吸・循環共に後期群で有意な増加を認めていた。特に nasal CPAP

療法は、18トリソミー症例の死因として最も多いと報告されている中枢性無呼吸⁶⁾に有用な治療手段であり、1か月の生存割合の向上に寄与した可能性が示唆された。外科手術を含む積極的治療介入により、生存退院割合と、短期的生命予後の改善の可能性が示唆された。さらに今回の検討では、統計学的解析には至らなかったが、家族が積極的治療介入の希望をもち、手術加療をした症例の多くは生存退院につながっていることがわかった。2015年以降に積極的治療介入を希望する症例が増えたことや、後期群で手術加療目的の転院症例が増えていることから、18トリソミー児への積極的治療介入はここ数年で一般化が進んでいると言えるだろう。

一方で本検討の課題として以下が挙げられる。まず一つは単一施設での後方視的検討であり、手術を含めた積極的治療介入を行う施設であるため集積症例が限られていることである。もう一点は、中長期的生命予後の改善への影響には言及できなかったことが挙げられる。患者毎に疾患の重症度が異なるため、単純な両群の比較検討自体が適切ではない可能性があるが、症例経験を蓄積しさらに分析を重ねる必要がある。また、生存退院については、当院の症例と過去の報告と比較するためにはカプランマイヤー法での生存分析を重ねる必要がある。

今回の検討から、18トリソミーに対する積極的治療介入により、生存退院率の向上や短期的生命予後の改善につながる可能性が示唆された。さらなる症例経験の蓄積は必要だが、積極的治療介入により児のQOLの向上が得られ、家族と共に過ごせる時間が増えている現状が明らかになってきている。個々の患者の重症度が違えど、何らかの治療介入が患者および家族にとって有意義な治療手段となるためには、患者家族と適切な情報共有を重ね、家族と共に治療方針を決定していくことが重要であると考えられる。

結 語

当院の過去19年間における18トリソミー患者の積極的治療介入と生命予後及び在宅移行について検討した。外科手術を含む積極的治療介入は、生存期間の延長、及び生存退院率の向上につながる治療手段となり得る可能性が示唆された。児のQOL向上を目指し、症例毎に適切な治療介入を患者家族と決定していくことが肝要であると考えられた。

Conflicts of interest : 本稿作成に当たり、開示すべき conflict of interest (COI) は存在しない。

著者役割 :

森谷菜央 : データの収集・分析および論文の作成に関与した。

川瀬泰浩 : データの収集・分析および知的内容に関する校閲に貢献した。

斉藤敬子 : 論文作成の過程において論文の構想および知的内容に関わる校閲に関与した。

緒方公平, 豊田理奈, 日根幸太郎, 玉置一智, 水書教雄, 荒井博子 : 症例の診療指導ならびに知的内容に関する校閲に貢献した。

与田仁志 : 指導責任者として論文の校閲を行なった。

文 献

- 1) Jones KL. Trisomy 18 syndrome, In: Jones KL, Jones MC, Campo MD, editors. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988. p. 16-9.
- 2) 仁志田博司, 山田多佳子, 新井敏彦, 能勢幸一朗, 山口規容子, 坂元正一. 新生児医療における倫理的観点からの意志決定 (Medical Decision Making). 日新生児会誌 1987; 23: 337-41.
- 3) 田村正徳. 重篤な疾患を持つ新生児の家族と医療スタッフの話し合いのガイドライン. 日小児会誌 2004; 108: 1095-107.
- 4) Kosho T, Nakamura T, Kawame H, Baba A, Tamura M, Fukushima Y. Neonatal management of trisomy 18: clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. Am J Med Genet. 2006; 140A: 937-44.
- 5) Kaneko Y, Kobayashi J, Achiwa I, Yoda H, Tsuchiya K, Nakajima Y, et al. Cardiac surgery in patients with trisomy 18. Pediatr Cardiol. 2009; 30: 729-34.
- 6) Embleton ND, Wyllie JP, Wright MJ, Burn J, Hunter S. Natural history of trisomy 18. Arch Dis Child. 1996; 75: F38-41.
- 7) 寺口正之, 野木俊二, 池本裕実子, 荻野廣太郎, 木下 洋, 大西敏雄, ほか. 18トリソミーに合併した心疾患の治療と予後. 日児誌 1998; 102: 592-6.
- 8) Graham EM, Bradley SM, Shirali GS, Hills CB, Atz AM. Effectiveness of cardiac surgery in trisomies 13 and 18 (from the Pediatric Cardiac Care Consortium). Am J Cardiol. 2004; 93: 801-3.
- 9) 岩見裕子, 寺田明佳, 松村寿子, 原田明佳, 大西 聡, 田中裕子, ほか. 当センターにおける18トリソミー児に対する積極的治療介入による治療と予後の変化. 日未熟児新生児会誌 2011; 23: 95-100.
- 10) 江原英治, 村上洋介, 中村香絵, 佐々木越, 藤野光洋, 川崎有希, ほか. 先天性心疾患に対して手術介入を行った18トリソミーの検討. 日小児循環器会誌 2015; 31: 254-64.
- 11) 薄井佳子, 小野 滋, 馬場勝尚, 辻 由貴, 河原仁守, 福田篤久. 13・18トリソミー症例の小児外科疾患に対する積極的医療介入の妥当性. 日小外会誌 2015; 51: 868-72.
- 12) 長谷川智巳, 佐藤有美, 田中敏克. 18トリソミー患児に対する肺動脈絞扼術. 日児誌 2019; 123: 28-35.
- 13) 小森咲子, 宮澤陽美, 相楽昌志, 下澤弘憲, 鈴木由芽, 俣野美雪, ほか. 在宅移行8症例を含めた18トリソミー27症例の臨床経過と予後の検討. 日周産期・新生児会誌 2017; 53: 984-8.
- 14) 山崎 肇, 永山善久, 大石昌典, 佐藤 尚, 阿部忠朗, 田中岳. 過去10年間に当院で経験した18トリソミー合併新生児の臨床経過. 新潟市民病院医誌 2017; 38: 20-5.
- 15) 福富 久, 山本 裕, 河野芳功, 近藤 應, 神山寿成, 大塚博樹. 先天性心疾患に対する手術は18トリソミーの在宅移行にどのような影響を与えるのか? ~当院における18トリソミー入院症例の後方視的検討~. 日周産期・新生児会誌 2018; 54: 798-801.

Positive Medical and Surgical Interventions Improve Outcome of Patients with Trisomy 18

Nao Moritani Yasuhiro Kawase Keiko Saito
Kohei Ogata Rina Toyoda Kotaro Hine
Kazutomo Tamaki Norio Mizugaki Hiroko Arai
and Hitoshi Yoda

Department of Neonatology, Toho University Medical Center Omori Hospital

ABSTRACT

Objective: We aimed to assess the change in discharge rate and prognosis of patients with trisomy 18 after the introduction of positive medical and surgical interventions.

Materials and Methods: The clinical records of 37 patients with trisomy 18 who were admitted to our hospital between January 2000 and December 2018 were retrospectively analyzed. The patients were divided into two groups according to the following treatment period: from January 2000 to December 2009 (n = 17) and from January 2010 to December 2018, when surgical treatment was introduced (n = 20).

Results: No significant differences in the background characteristics were noted between the two groups. For cases requiring positive medical and surgical interventions, the frequency of both medical and surgical interventions increased significantly in the 2nd period. The survival at the time of hospital discharge and the survival rate at >1 month increased significantly in the 2nd period. No significant difference in the survival rate at >1 year old was noted between the two groups. In the 2nd period, 11 out of 14 patients whose families hoped for positive medical and surgical interventions could be discharged.

Conclusion: Positive medical and surgical interventions improve the survival and live-discharge rate in patients with trisomy 18.

J Med Soc Toho 67 (2): 47–52, 2020

KEYWORDS: trisomy 18, chromosome abnormality, congenital heart disease, surgical treatment