

総説

18トリソミーの自然歴およびマネジメントの確立をめざして

信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

古庄 知己

要旨

18トリソミーは、3,500~8,500人に1人の頻度で見られる頻度の高い染色体異常症候群であり、重度成長発達遅滞、先天性心疾患など多彩な合併症を呈する。13トリソミーとともに生命予後不良の先天性疾患の代表的存在であり、海外の大規模調査によれば1年生存率は5~10%、主な死亡原因は無呼吸発作とされている。日本の新生児医療現場では、愛護的ケアに重点を置く施設もあれば、積極的治療を考慮する施設もあり、こうした対応上の相違を生じる一因は医療的介入の有効性を含めた自然歴に関する情報の不足にあると考えられる。近年、積極的治療を進める日本の施設から医療的介入の有効性を含めた重要な知見が報告されており、呼吸・循環・栄養管理を含めた標準的な新生児集中治療により生命予後が改善されること（1年生存率で20~30%、主な死亡原因は先天性心疾患・肺高血圧を背景とした心不全・肺高血圧の増悪）、児によっては適切なタイミングの心臓手術により生命予後・QOLが改善されることが明らかになりつつある。こうした最新のエビデンスと個々の児の状態に基づき、両親と共に児の最善の利益を追求する新しい時代のマネジメントのあり方を世界に先駆けて確立し、発信していくことが求められている。

キーワード：18トリソミー、生命予後、マネジメント、新生児集中治療、心臓手術

18トリソミーの概要

18トリソミー（症候群）は、18番染色体全長あるいは一部の重複に基づく先天異常症候群であり、1960年、Lancet誌に初めて報告された¹⁾。筆頭著者のJohn Hilton Edwards(1928~2007)は小児科を専門とする英国の遺伝科医であり、この第1例は、外勤先のBirmingham Children's Hospitalで診た生後9週の女児であった。典型的な症状を呈し、生後5か月で死亡した。その剖検組織を解析し、E群（16~18番染色体を指す）に属する過剰染色体を同定した。当時の分染法では、17番か、18番かの判定ができず、“A new trisomic syndrome”とのタイトルがつけられたが、その後の検討で18番染色体であることが判明した²⁾³⁾。

出生児3,500~8,500人に1人の頻度で見られ（男児：女児=1：3）、ダウン症候群、22q11.2欠失症候群に次いで多い常染色体異常症候群である。核型は、

93.8%がフルトリソミー型、残りはモザイク型（4.5%）、転座型（1.7%）である。フルトリソミー型およびモザイク型は、配偶子形成過程の減数分裂時または受精卵形成後の細胞分裂時における染色体不分離現象により生じる。胎児期からの成長障害、生存児における重度の発達遅滞、身体的特徴（手指の重なり、揺り椅子状の足など）、先天性心疾患、肺高血圧症、呼吸器系合併症（横隔膜弛緩症、上気道閉塞、無呼吸発作など）、消化器系合併症（食道閉鎖、臍帯ヘルニア、鎖肛、胃食道逆流など）、泌尿器系合併症（馬蹄腎、水腎症、そけいヘルニアなど）、骨格系合併症（関節拘縮、側弯症など）、難聴、悪性腫瘍（Wilms腫瘍、肝芽腫）などの症状を呈する。13トリソミーとともに、生命予後不良の先天性疾患の代表的存在であり、1年生存率は5~10%、生存期間の中央値は14.5日とされている⁴⁾⁵⁾。

18トリソミーのマネジメントをめぐる問題

18トリソミーのマネジメントにおいては、予後不良であることから積極的治療を控える方針をとる施設も

あれば、児の病状や家族の気持ちを考慮し、積極的治療を行う施設もあるといった対応上の相違が指摘されている。これには、現場で利用できる詳細かつ具体的な自然歴に関する情報が乏しいことが影響しているのではないかと考えられる。「18トリソミー児がどのように誕生し、どのような健康上の問題点を持ち、そして亡くなっていくのか？ どういった医療的介入が有効か？ 生存児はどのような生活をしているのか？ 家族の思いはどのようなものか？」など明らかにされていない重要事項はあまりにも多い。こういった情報は、海外での大規模な調査では得られなかったものであり、全ての新生児に対して濃厚な医療が提供される環境にあり、詳細な臨床情報を入手しうる日本においてこそ分析され、そして、発信していくべきものと考えられる。こうした背景で、我々は、新生児集中治療を行ってきた長野県立こども病院の調査およびサポートグループである「18トリソミーの会」の調査に取り組んできた。本稿では、この調査結果を含め、18トリソミーの自然歴およびマネジメントをめぐる最近の研究成果について解説する。

18トリソミーの生命予後に関する調査

生命予後を論じた調査は、以下の4つの形態に分類される。臨床現場での使用においては、それぞれの調査方法の利点、問題点、限界に留意する必要がある⁶⁾。

1) 文献的検討

過去の文献から症例を抽出したものであり、Edwardsらの報告後、1960年代に行われた⁷⁾⁸⁾。1年生存率は8~11.9%、生存期間の中央値は62~70日と報告されている。引用文献を参照することにより、各症例の詳細な臨床情報を入手できる利点がある。他方、診断前に死亡していた重症例を見落としていた可能性があり、生命予後を過大評価していると推測される。

2) Population-based study

一定の人口における全症例を抽出する研究方法であり、1980年代以降世界各地で行われてきた^{9)~19)}。1年生存率は0~26%、生存期間の中央値は3~14.5日と報告されている。なかでも、Rasmussenらが米国の2つの大規模なデータベース (the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program, MACDP; the Multiple-Cause Mortality Files, MCMF) をもとに調査した報告が、現時点で最も広く引用されている¹⁸⁾。これによれば、1年生存率は5.57~8.4%、生存期間の中央値は10~14.5日であった。また、死亡原因については、Englandの一地域で行われたEmbletonらによる調査が広く引用されている¹³⁾。生存出生34人中、1年生存率は0%、生存期間の中央値は3日であり、死亡原因は、無

呼吸10人、治療中止による早期死亡9人、チアノーゼ発作4人、敗血症3人、抜管3人、先天性心疾患 (左心低形成)3人、不明2人であった。以上から、主な死亡原因は中枢性無呼吸であり、心臓手術は生命予後を改善しないであろうと結論付けている。こうした population-based study は、症例数が多く、全体的な傾向を把握できるという利点がある一方、合併症や治療の内容が検討されているものは少ないこと、児の予後が治療方針によって変わるものであった場合に多くの施設でとられている治療方針の影響を受けやすいこと、などの問題点・限界もある。

3) 1施設での調査

1990年代後半以降、いくつかの日本の施設を中心に行われてきた報告が論文として入手可能である^{20)~34)}。1年生存率は0~29%、生存期間の中央値は6~152.5日と報告されている。合併症、それに対する治療状況が詳細に述べられており、診療に直接役立つ情報といえる。また、複数の施設を比較することにより、医療的介入の有用性を考察することもできる。他方、症例数が少ないため重症度に偏りが生じる可能性がある。

4) サポートグループの調査

米国におけるサポートグループ「SOFT: Support Organization for Trisomy 18, 13, and Related Disorders (<http://www.trisomy.org>)」の調査を、Utah大学小児科のCareyらのグループがまとめた研究成果の全容が論文として入手可能である³⁵⁾。1年生存率は42%であった。また、我々が日本におけるサポートグループである「18トリソミーの会 (<http://18trisomy.com/>)」の協力を得て行ったアンケート調査では、1年生存率は31%であった (生存期間の中央値147日)⁶⁾。長期生存例を含めて症例数が多いので、自然歴に関する記載が豊富であり、診療や家族への説明において有用な情報を入手できるであろう。他方、医学的記載が不十分になる可能性、サポートグループに入会するという時点で対象が長期生存例に偏る可能性がある、といった留意点・限界もある。

長期生存例

フルトリソミー児のなかで、10歳以上の長期生存児は15人 (男1人、女14人; 10~21歳) 報告されている^{7)36)~52)}。しかしながら、このうち皮膚線維芽細胞を用いた染色体検査が行われたのは3人のみであり³⁹⁾⁴²⁾⁵¹⁾、末梢血を用いた染色体検査では正常核型の細胞を検出しえないモザイク例も含まれている可能性がある。事実、末梢血ではフルトリソミーであったが、皮膚線維芽細胞では正常核型の細胞が認められモザイクと判明した長期生存児が報告されている^{53)~55)}。なお、「SOFT」

の調査で5人³⁵⁾、「18トリソミーの会」の調査でも5人(10歳2人, 12歳2人, 26歳1人)⁶⁾の長期生存児が確認されている。長期生存の要因は明らかでないが, 潜在性のモザイクの他に, 女児であること, 先天性心疾患の経過(心室中隔欠損を有する児で肺動脈狭窄が進行し, 肺高血圧の進行を予防するなど)が影響している可能性がある⁴⁷⁾。長期生存児においては, 循環器系のみならず, Wilms腫瘍の発症, 後側彎の進行, 歯科的合併症などに留意する必要がある⁵⁰⁾⁵¹⁾。

出生前診断された胎児の予後

近年, 多くの18トリソミー児が出生前診断されるようになっており, 出生前診断された胎児の経過が明らかにされつつある。California州における胎児スクリーニングプログラム(the California Expanded AFP Screening Program)に基づくWonらの調査によれば, 羊水染色体検査によって診断された18トリソミー405人のうち, 106人において妊娠が継続され, このうち34人(32.1%)が子宮内死亡した。死亡時期は 32.1 ± 1.2 週(平均 \pm SE)であり, 特定の週数に集積することはなかった⁵⁶⁾。Yamanakaらによる神奈川県立こども医療センターの調査では, 出生前診断され22週以降に娩出された58人のうち, 16人(27.6%)が子宮内死亡した。死亡時期は, $28 \sim 41$ 週(34.6 ± 3.9 週, 平均 \pm SD)であった。10人(17.2%)が分娩中に死亡し(30~40週), 合計26人(44.8%)が出生前に死亡した⁵⁷⁾。英国の先天異常登録システム(the British Isles Network of Congenital Anomaly Registers, BINOCAR)に基づくMorrisとSavvaの調査によれば, 妊娠12週から満期までに72%(95%信頼区間61~81%)が, 妊娠18週から満期までに65%(57~79%)が, 妊娠24週から満期までに59%(49~77%)が自然流産または子宮内胎児死亡すると推定された。男児は, 女児よりも胎児死亡する可能性が高い傾向にあった⁵⁸⁾。

新生児集中治療の有用性

長野県立こども病院では, 児の状態に応じた呼吸管理, 経腸栄養の確立をめざして消化管奇形に対しては適宜外科的手術, また先天性心疾患に対する内科的治療からなる新生児集中治療が行われてきた。我々は, 1994~2003年に入院した24人のフルトリソミー児(9男児, 15女児)の臨床データを分析した。帝王切開, 気管内挿管による蘇生, 外科手術がそれぞれ67%, 63%, 42%になされ, 生存率は1週間88%, 1か月83%, 1年25%であった(生存期間中央値152.5日)。左横隔膜弛緩症・低形成および肺低形成を伴った2人

は, 最大限の呼吸サポートによっても換気できない重症型であった。先天性心疾患・心不全(96%), 肺高血圧(78%)を背景に, 突発的な呼吸心停止(26%)または肺高血圧に関連したエピソード(26%)で亡くなる児が多かった。人工呼吸を要した児(88%)のうち29%は離脱できた。また退院できた児は21%であった²⁷⁾。この報告は, 積極的治療を受けた18トリソミー児がどのような経過をたどるかを示した初めての報告と位置づけられている³⁹⁾。最近, 大分県立病院NICUの松本らは, 新生児集中治療の有用性に関する重要な報告をしている。20年間に入院した35例のうち, 初期の13人には, 臨床診断された場合人工換気は行われず, 対症療法のみが行われた。結果, 生後1週間の生存率は31%であり, 全例が死亡退院となった。中期の11人には, 家族へ病状や治療内容を伝えてはいたが医療者主導型の対応がなされた。結果, 生後1週間の生存率は45%で, 2人が生存退院した。後期の11人には, 染色体診断までは通常の新生児集中治療が行われ, 確定診断後, 生存退院を目標に治療について家族と十分に話し合い, 治療方針が決められた。結果, 1週間の生存率は73%で, 7人が生存退院した。生存退院9人のうち3人は生存中で, 在宅期間は2年1か月~13年4か月であった³³⁾。

心臓手術の有用性

90%の18トリソミー児が先天性心疾患を持つとされ, そのうち90%は, 二尖大動脈・肺動脈弁と結節といった弁の異常(polyvalvular disease)を伴った心室中隔欠損(VSD)を有する。残る10%程度が, 両大血管右室起始(DORV), 心内膜床欠損(ECD), ファロー四徴症(TOF), 左心低形成などの複雑心奇形を有する。心房中隔欠損(ASD), 動脈管開存(PDA)も50%以上の例に見られ, 大動脈縮窄(CoA)の合併例も少なくない⁴⁾⁵⁾。2つの代表的なpopulation-based studyでは, 先天性心疾患の存在は生命予後に影響しないとしている¹³⁾¹⁸⁾。しかしながら, これらは手厚い医療が提供されず, 心不全・肺高血圧の増悪以前に無呼吸など呼吸上の問題で死亡する児が多い集団を対象とした観察であるためであろうと推測される。Kinoshitaらによる久留米大学, 聖マリア病院における剖検例の詳細な調査では, 主な死亡原因は心不全と先天性心疾患に起因する肺出血であるとしている²⁰⁾。Van Praaghらによるボストン小児病院などからの剖検例の調査⁶⁰⁾, および, Museweraらによるトロント小児病院からの心エコー所見の調査においても⁶¹⁾, 18トリソミー児では, 肺血管閉塞性病変が早期に進行しやすく, この結果肺高血圧の早期増悪を来し死に至る可能性があるとし

ている。前述の長野県立こども病院での調査も、新生児集中治療が行われた児の死亡は、先天性心疾患・心不全、肺高血圧を背景にしていることが多いことを示している²⁷⁾。

1990年以降、18トリソミー児への心臓手術に関する1または少数例の報告が散見される。術後心不全が軽快した児もあれば(CoA解除術・PDA結紮術³⁵⁾、VSD閉鎖術・PDA結紮術⁶²⁾、VSD閉鎖術⁶³⁾、VSD閉鎖術2例²¹⁾、VSD/ASD閉鎖術・左PA固定術⁶⁴⁾、PA絞扼術⁶⁵⁾、ASD拡大・PA絞扼解除術⁶⁵⁾、PA絞扼術・PDA結紮術⁶⁵⁾、VSD/ASD閉鎖術⁶⁵⁾、PA絞扼術⁶⁵⁾、有意な症状の改善を認めなかった児(CoA解除術・PDA切離術⁶³⁾、PDA結紮術²¹⁾、CoA解除術・PDA結紮術・PA絞扼術²¹⁾、PDA結紮術・PA絞扼術²¹⁾、VSD閉鎖術・大動脈弁拡大・PA固定術⁶⁵⁾、また、増悪して死に至った児もある(PDA結紮術・PA絞扼術²⁵⁾、DORVの心内修復術³⁵⁾、VSD閉鎖術⁶²⁾。心臓手術の有用性に関する初めてのまとまった報告は、Grahamらによる欧米の小児心疾患登録システム(the Pediatric Cardiac Care Consortium)のデータに基づくものである。13トリソミー児11人および18トリソミー児24人に対して、心臓手術が行われた。根治術のみが21人(VSD12人、CoA3人、PDA3人、TOF2人、ECD1人)、姑息術(PA絞扼術)に続いて根治術が4人(VSD)、姑息術のみが10人(PA絞扼術5人、体肺動脈シャント術4人、PDA結紮術1人)であった。18トリソミー児では、手術日齢、在院日数の中央値はそれぞれ145日(6~2,479日)、9日(4~27日)で、86%(21人)が生存退院できた。死亡した3例の内訳は、日齢11(VSD根治術当日)、5歳(TOF根治術後46日)、6歳(TOFに対する体肺シャント術後9日)であった。術前3日以上人工呼吸管理を受けていた9人のうち、1人は死亡、3人は抜管でき、5人は人工呼吸管理のまま退院した。術前の人工呼吸管理が2日以内であった26人のうち、2人は死亡、24人は抜管し、生存退院できた。なお、13トリソミー児では、手術日齢、在院日数の中央値はそれぞれ77日(4~2,375日)、11日(3~48日)で、全員が生存退院できた。以上の結果は、13トリソミーおよび18トリソミー児の多くは心臓手術を乗り越えられること、また術前の人工呼吸管理期間が短かった児が術後長期間人工呼吸管理を必要とする可能性は低いことを示唆している⁶⁶⁾。

最近、Kanekoらは、日本赤十字社医療センターでの診療経験に基づき、13トリソミーおよび18トリソミー児に対する心臓手術を含めた積極的治療の有用性を報告している。まず、出生後6時間以内に同センターに入院した13トリソミー児9人と18トリソミー児22人を対象として、PDAに対する薬物治療(インドメ

タシンまたはメフェナム酸による動脈管閉鎖、PGE1による動脈管の開存)も手術(根治術、姑息術)も行われなかった時期(A群:13トリソミー3人、18トリソミー10人)、薬物治療のみ選択肢に入れられた時期(B群:13トリソミー4人、18トリソミー5人)、薬物的治療も手術も選択肢に入れられた時期(C群:13トリソミー2人、18トリソミー7人)に分けて、生命予後を検討したところ、生存期間の中央値はそれぞれ7日、24日、243日であり、1年生存率はそれぞれ0%、11%、44%であった。13トリソミー1人および18トリソミー3人に対して手術が行われた(13トリソミー、PA絞扼術1人;18トリソミー、PA絞扼術・CoA解除術およびVSD閉鎖術1人、PDA結紮術・PA絞扼術およびVSD閉鎖術・ペースメーカー留置術1人、PA絞扼術1人)。C群では他の群に比べて統計学的に有意に長い生存期間であり、薬物的治療と手術を組み合わせることで、生命予後の改善が期待できる可能性があることを示した。心臓手術を選択肢に入れることで、他の合併症への積極的な治療が促されたとも考えられ、医療関係者の治療意欲の増加、親の治療への積極性なども、予後の改善に関与した可能性があるとしている⁶⁷⁾。続いて、同センターで心臓手術が行われた18トリソミー児17人を対象として、心臓手術の有用性が検討された。1人がECDおよびCoAを有し、残りはVSDを有した(うち4人がCoAを、14人がPDAを合併)。14人が人工心肺を用いない姑息術(全員にPA絞扼術。11人がPDA結紮術、3人がCoA解除術を併用)を受け、うち4人が二期的に根治術を受けた。3人が一期的根治術を受けた。手術時期の中央値は66日(7~258日)であった。術後、14人(82%)において症状が改善し、退院できた。生存期間の中央値は324日(12~1,384日)であり、1年生存率は47%(8/17)であった。術後の生存期間の中央値は179日であり、姑息術後の方が一期的根治術後よりも、有意に長かった(姑息術後、中央値257日[0~1,239日];一期的根治術後、中央値48日[1~179日])。心不全による死亡は1人のみであり、心臓手術が先天性心疾患関連死の予防において有用であることが示唆された⁶⁸⁾。

小児循環器学会・心血管疾患の遺伝子疫学委員会では、平成17~19年度研究課題として、13トリソミーおよび18トリソミー児の心合併症の状況、手術治療の有無、予後に関する全国調査を行い、その報告書が先頃日本小児循環器学会雑誌に掲載された。18トリソミー児135人中生存例は24人(18%;男5人、女19人;モザイク3人[13%])で、生存期間中央値は2.4歳(最年長19.9歳)、死亡例は105人(78%;男40人、女65人;モザイク2人[1.9%])で、死亡月齢中央値は3.6か月であった。127人(94%)に先天性心疾患が認めら

れ、その内訳はVSD 75人(59%) (うち、68%がASD, PDAなどの左右短絡病変を合併), DORV 15人(11%)であり、肺動脈狭窄を伴わない左右短絡型が73%を占めた。また、60%(76/127)に肺高血圧が認められた。34人(27%)に対し手術が行われ、その内訳は姑息術23人(68%)(PA絞扼術18人, CoA解除術・PA絞扼術3人, 体肺シャント術2人), 心内修復術6人(18%)であった。手術時月齢の中央値は1.8か月(1日~18.6か月)であった。術前31人(91%)が肺高血圧を合併していたが、術後17人(55%)において改善した。手術例は、非手術例に比べて明らかに生存期間が長かった(手術例では観察期間約2年で生存率が50%になり、以後死亡なし。非手術例では観察期間1か月以内に生存率が50%を下回り、2年を越えての生存は10%に満たない)。手術例には、心疾患および心外合併症が比較的軽度で、元来予後良好な例が多く集積されている可能性が考えられ、心臓手術が長期的な生命予後を改善するかは不明であるが、心外合併症が比較的軽度で全身状態が良好な例では心臓手術が考慮されうとしている⁶⁹⁾。

食道閉鎖を有する18トリソミー児の予後～外科的対応の有用性～

18トリソミーにおける食道閉鎖は、頻度が高く、出生直後から外科的対応が必要となることから、診療上きわめて重要な問題である。前述の長野県立こども病院の調査²⁷⁾では、食道閉鎖は24人中8人に合併しており、早期死亡児(4人;生存日数1, 12, 32, 41)と長期生存児(4人;生存日数210, 518, 580, 1,786)に分類し、検討した。全員が胃ろう造設術を受け、全長期生存児に根治術(気管食道ろう結紮/切離+食道端々吻合)が施行された(日齢3, 6, 17, 93日)。根治術が施行された(日齢15)にもかかわらず、早期死亡したのはMRSA縦隔炎を併発した1人だけであった。残る3人の早期死亡児は、根治術を施行できる全身状態になかった。根治術を待たずに、胃ろうからの経腸栄養を開始した長期生存の1人では、エアリークを生じた。食道閉鎖の存在自体は、外科的介入が可能で全身状態(特に循環)であり、根治術を行うことができれば、必ずしも絶対的生命予後不良因子にはならないことが推測された。重症横隔膜弛緩症、肺低形成を伴う最重症例を除き、出生時点で生命予後不良かどうかの判定は困難である。長期生存例においては、反復性肺炎、無気肺などの呼吸器合併症、心不全、肺高血圧の進行など循環器合併症が致命的となっていた。長期的な生存のためには、出生後早期に胃ろう造設術を行い、循環を含めた全身状態が安定し、かつ感染症に罹患しないできる

だけ早期に根治術を施行すること、その後も呼吸器、循環器合併症への慎重な対応を継続することが重要と考えられる⁷⁰⁾。金沢医科大学小児外科の河野らは、食道閉鎖を有する4人の治療経験を報告している。日齢1に一期的根治術が行われた2人の生存期間は694日、211日であった⁷¹⁾。他方、生後早期の胃ろう造設術が行われたが長期生存にはつながらなかったとする報告もある²⁴⁾⁷²⁾。

神経学的予後

「SOFT」の調査によれば、13トリソミー児および18トリソミー児は、重度の発達遅滞を呈するが、生涯を通じて発達を続け、学習し続けるとしている。18トリソミーでは、データの得られた62人中、あやし笑い54人(平均達成月齢4.7)、定額33人(9.0)、寝返り32人(30.5)、独座12人(38.5)、歩行器で歩く5人(39.5)であり、40%が経口哺乳をしていた。発達指数(DQ)が得られた18トリソミー50人において、全年齢を通じた平均DQは18であった。日常生活や言語理解を得意とするが、運動やコミュニケーションは不得手である傾向にあった。年長児では、単語やフレーズを理解する、数語話せたりジェスチャーで示せたりする、簡単な指示に従う、他者を認識し交流する、一人で遊ぶといったことができる場合もあった⁷³⁾。なお、前述した10歳以上の長期生存児のうち、5人の独歩が確認されている⁶⁾⁴⁴⁾⁴⁹⁾。

18トリソミーのマネジメントの変遷

欧米において、その医療的対応は、従来「診断がついたら、延命のためのあらゆる治療の制限が勧められる」(“Smith’s Recognizable Patterns of Human Malformation”第4版⁷⁴⁾まで)とされていた。産科的には、帝王切開を避けるために、妊娠後期の確定診断が重要であるとされた⁷⁵⁾⁷⁶⁾。オランダErasmus大学小児外科のBosらは、予後の見込みがない存在であり侵襲的処置が行われるべきでないため、早期診断が重要であるとされた⁷⁷⁾。Boston大学神学部のParisらは、根拠のない希望や偽りの期待を支持することは児を苦痛にさらすことになるため、緩和的介入に導くことが重要であるとされた⁷⁸⁾。他方、Cornell大学産婦人科のChervenakとBaylor大学倫理学のMcCulloughは、妊娠後期に診断された先天異常児への対応の分析から、18トリソミーは積極的治療(帝王切開を含め児の予後を最善にするためのマネジメント)または非積極的治療(母体の健康を最優先するためのマネジメント)の「選択」が勧められる疾患に分類されるとした⁷⁹⁾。Louisville大学産

婦人科の Spinnato らは、18トリソミーを含めた重篤な疾患において、死産を避けたいとの妊婦の強い希望があった場合、胎児に対する利益がなかったとしても、妊婦の精神的な利益と自律性を尊重して分娩時に一定の積極的な対応を行うことは妥当であるとした⁸⁰。新生児集中治療の領域においても、「児の最善の利益 (best interest of the child)」に基づく両親の意志決定を重視するという流れのなかで、Carey は、臨床医が18トリソミーの生命予後と生存児の発達予後に関する最新の正確な情報、すなわち、「5~10%の児が特別な治療を要せずに1歳を迎えること」¹⁸⁾、また、「生存児は緩徐ながらも確実に発達をとげること」⁷³⁾を熟知していることが重要としている⁴⁾。そして、過度に単純化され、偏っている「致命的」「植物状態」「望みがない」といった言葉は、不正確であるばかりか、初めから盲目的なメッセージを与えることになると指摘している⁴⁾。前述の“Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation”においても、第5版からは、「診断がついたら延命のための侵襲的治療の制限を真剣に検討すべきである。しかし、患児の病状や両親の心情を考慮し、個別に対応しなければならない」となった⁸¹⁾。これは、18トリソミー児のマネジメントにおける歴史的な出来事であった。Carey は、18トリソミー児を持つ両親への対応において、出生直後から生命予後の厳しさや新生児期の現実的決定事項（蘇生、手術、生命維持に関して）に直面し、その後生存している場合には重度の発達遅滞に向き合わなければならないという負担（何が児にとって最善か混乱した ambivalent な感情を持つのは自然なことである）に配慮すること、方針の決定は児の状態の変化に伴って1日ごと、1週ごと、1月ごとに行われうること、常に両親の感情や思考に対して敬意を持って暖かみのある姿勢で挑むことの重要性を指摘している⁴⁾。また、医療的ケアをめぐる倫理的問題については、多くの専門家による包括的な話し合い (the orchestration of a multidisciplinary conference) を推奨している⁵⁹⁾。昨年の Pediatrics 誌に、18トリソミーと確定している児に対する分娩室での新生児科医の姿勢に関する論文が掲載された。New York Presbyterian 病院・Weill Cornell 医科大学新生児科の McGraw と Perlman が、New York 都市圏にある高度 NICU に勤務する新生児科医を対象として行った質問紙調査であり、「先天性心疾患を持つ18トリソミーと確定している児の分娩に呼ばれた際に、蘇生を行うかどうか、行うならば、その判断に影響する因子は何か」という内容である。回収率は76% (54/71)、回答者の44%が蘇生を開始すると答えた。その理由の第一は「母の希望」であり、分娩室での児の状態 (46%)、法的问题 (25%) が続いた。著者は、両親の自律性を重

んじることで、児の最善の利益に基づく標準的マネジメントがなくなりつつあるのではないかとし、この変化は NICU における倫理的決定に重要な問題をなげかけていると結論付けた⁸²⁾。これに対して Carey は、診断名のみによる判断で、家族と話し合うこともなく、56%の新生児科医が蘇生をしないと答えた点、著者が「蘇生を行うことは児の最善の利益を捨てていること」と決めつけている点に、問題があると指摘した。そして、こうした分娩立ち会い状況での児の最善の利益にかなう姿勢は、まず蘇生し、状態を安定させてから、両親との話し合いのテーブルにつき、自然歴に関する最新の詳細な情報に基づき、何が児の最善の利益かをとともに考えるということではないかと述べている⁸³⁾。

日本において、東京女子医科大学の仁志田は、1987年、指導的立場にある35人の新生児科医を対象に行った周産期・新生児医療における倫理的問題に関する質問紙調査の結果を発表した。そこには、重篤な疾患を持つ新生児が当時どのように対応されていたかが示されている。治療の差し控えが4.4%の新生児においてなされ、回答者の71%が治療の差し控えを経験していた一方で、46%が13トリソミーまたは18トリソミー児が仮死状態で出生したら積極的蘇生を行うだろうと回答していた⁸⁴⁾。仁志田らは同年、「新生児医療における倫理的観点からの意志決定 (Medical Decision Making)」と題する論文を発表した。このなかで、同施設における Medical decision のクラス分けが紹介され、13トリソミーおよび18トリソミーは無脳症、重症仮死で出生した500gまたは24週未満児、高度脳室内出血が明らかとなった超低出生体重児とともに、「現在行っている以上の治療は行わず一般的養護 (保温、栄養、清拭および愛情) に徹する疾患」(Class C) に分類された⁸⁵⁾。これは、1979年にYale大学小児科のDuffが発表した「重篤な疾患を持つ、または、死にゆく患者のケアを決めるガイドライン」に基づき作成された。このなかで、重篤な患児を、最大限の治療を行う (Class A)、選択的な治療の制限を行う (Class B)、および、生命維持治療を中止する (Class C) の3カテゴリーに分類し、ケアすることの重要性が示された⁸⁶⁾。仁志田らは、生命維持治療の中止が法的に許容されていない日本の状況を鑑み、先のカテゴリーを追加した⁸⁵⁾。仁志田らが紹介した Medical Decision Making のポリシーにおけるもう一つの特筆すべき点は、家族の精神的負担を考慮し、最終判断を行うのはNICU責任者であった点である⁸⁵⁾。日本の新生児医療現場においては、このクラス分けが一定の影響を持ちつつも、担当医がその施設の方針に基づき悩みながら対応してきたようである。前述の「18トリソミーの会」での調査によれば、治療方針に関する医師からの説明内容は、「積極的

治療を行わないなどの制限を設ける」が39%、「できる限りの治療を行う」が32%であった⁶⁾⁸⁷⁾。平成16年、仁志田らのクラス分けにおける問題点(疾患名が独り歩きし、現場の思考停止をまねく可能性)および反省点(主治医やNICU責任者のパターンリズムにより方針決定がなされてきたこと)をふまえて、埼玉医科大学総合医療センター小児科の田村らは、『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』を作成した。そこには、児の最善の利益にかなう医療をめざして、児の個別の状況を考慮して、医療スタッフと両親とが話し合うことの必要性が示されている⁸⁸⁾。

おわりに

我々は、18トリソミー児の身体的負担に一つ一つ丁寧に対応する「積極的治療」には、十分な臨床的意義があると主張してきた⁶⁾⁷¹⁾。その根拠は、(1)標準的的新生児集中治療(呼吸・循環・栄養管理)により多くの児は1か月以上生存する可能性があること。その間に、(2)児は、一時的にあるにしろ呼吸循環不全の苦痛から解放されるとともに、少しずつ発達をとげ、(3)家族は、児とのかけがえのない時間、同時に厳しい病状を現実的に受け止めるための時間を得ることができることである。「積極的治療」か「愛護的ケア」か、という二者択一ではなく、それらの「両立」は、全ての児に対して最高水準の集中治療を提供し、同時に児本人の尊厳と家族ケアを重視し進めてきた日本の小児医療こそ達成できる高質な医療ではないだろうか。少なくとも施設で積極的治療を行っている日本において、最新のエビデンスと個々の児の状態に基づき、両親と共に児の最善の利益を追求する新しい時代のマネジメントのあり方を世界に先駆けて確立し、発信していくことが求められている。

謝辞 このような発表の場を与えて下さいました日本小児遺伝学会会長・永井敏郎先生(獨協医科大学越谷病院小児科教授)に深謝いたします。

本研究は、文部科学省科学研究費若手研究B「18トリソミー症候群における自然歴及び健康管理指針の構築(16790607, 18790758)」により行われた。

文 献

- 1) Edwards JUH, Harnden DG, Cameron AH, et al. A new trisomic syndrome. *Lancet* 1960; 1: 787—789.
- 2) McKusick VA. John Hilton Edwards 1928-2007. *Nat Genet* 2007; 39: 1417.
- 3) Carey JC. In memoriam. John H Edwards, MD. *Am J Med Genet* 2008; 146A: 3115—3116.
- 4) Carey JC. Trisomy 18 and trisomy 13 syndromes. In: Cassidy SB, Allanson JE, eds. *Management of Genetic Syndromes 2nd ed.* Hoboken: Wiley-Liss, 2005: 555—568.
- 5) Jones KL. Trisomy 18 syndrome. In: Jones KL, ed. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation 6th ed.* Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006: 13—17.
- 6) 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誌* 2007; 19: 38—42.
- 7) Weber WW, Mamunes P, Day R, et al. Trisomy 17-18 (E): studies in long term survival with report of two autopsied cases. *Pediatr* 1964; 64: 601—604.
- 8) Weber WW. Survival and the sex ratio in trisomy 17-18. *Am J Hum Genet* 1967; 19: 369—373.
- 9) Carter PE, Pearn JH, Bell J, et al. Survival in trisomy 18. *Clin Genet* 1985; 27: 59—61.
- 10) Young ID, Cook JP, Mehta L. Changing demography of trisomy 18. *Arch Dis Child* 1986; 61: 1035—1036.
- 11) Goldstein H, Nielsen KG. Rates and survival of individuals with trisomy 18 and 13. *Clin Genet* 1988; 34: 366—372.
- 12) Root S, Carey JC. Survival in trisomy 18. *Am J Med Genet* 1994; 49: 170—174.
- 13) Embleton ND, Wyllie JP, Wright MJ, et al. Natural history of trisomy 18. *Arch Dis Child* 1996; 75: F38—41.
- 14) Naguib KK, Al-Awadi SA, Moussa MA, et al. Trisomy 18 in Kuwait. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 711—716.
- 15) Nembhard WN, Waller DK, Sever LE, et al. Patterns of first-year survival among infants with selected congenital anomalies in Texas, 1995-1997. *Teratology* 2001; 64: 267—275.
- 16) Brewer CM, Holloway SH, Stone DH, et al. Survival in trisomy 13 and trisomy 18 cases ascertained from population based registers. *J Med Genet* 2002; 39: e54.
- 17) Forrester M, Merz RD. First year mortality rates for selected birth defects, Hawaii, 1986-1999. *Am J Med Genet* 2003; 119A: 311—318.
- 18) Rasmussen SA, Wong LYC, Yang QY, et al. Population-based analysis of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatr* 2003; 111: 777—784.
- 19) Niedrist D, Riegel M, Achermann J, et al. Survival with trisomy 18—Data from Switzerland. *Am J Med Genet* 2006; 140A: 952—959.
- 20) Kinoshita M, Nakamura Y, Nakano R, et al. Thirty-one autopsy cases of trisomy 18: clinical features and pathological findings. *Pediatr Pathol* 1989; 9: 445—457.
- 21) 寺口正之, 野木俊二, 池本裕美子, 他. 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—596.
- 22) 藤生 徹, 丸山憲一, 小泉武宣. 当科に入院した18トリソミー25症例の臨床的検討. *日本新生児学会誌* 1999; 35: 533—538.

- 23) 山家宏宣, 樋口隆造, 南 孝臣, 他. NICUに入院した18トリソミー14例の治療と転帰について. *小児科臨床* 2000; 53: 1605—1608.
- 24) 木村順子, 今泉 清, 猪谷泰史, 他. 当院で経験した18トリソミー50例の臨床像～長期生存例を中心に～. *日本新生児学会誌* 2001; 37: 18—23.
- 25) 浅沼秀臣, 新飯田裕一. 北海道立小児総合保健センター NICUにおける致死性染色体異常症34例の臨床的検討. *日本新生児学会誌* 2002; 38: 520—525.
- 26) 国場英雄, 和田 浩, 玉井 晋, 他. 18トリソミー児の治療方針はどのように選択されたか. *日本小児科学会雑誌* 2003; 107: 1230—1235.
- 27) Kosho T, Nakamura T, Kawame H, et al. Neonatal management of trisomy 18: clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. *Am J Med Genet* 2006; 140A: 937—944.
- 28) Lin HY, Lin SP, Chen YJ, et al. Clinical characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988-2004. *Am J Med Genet* 2006; 140A: 945—951.
- 29) Goc B, Walencka Z, Wloch A, et al. Trisomy 18 in neonates: prenatal diagnosis, clinical features, therapeutic dilemmas and outcome. *J Appl Genet* 2006; 47: 165—170.
- 30) 大木 泉, 石井桂介, 菊池 朗, 他. 当院において経験した18トリソミー児の臨床的検討. *日産婦新潟地方会誌* 2006; 95: 9—13.
- 31) Imataka G, Nitta A, Suzumura H, et al. Survival of trisomy 18 cases in Japan. *Genet Couns* 2007; 18: 303—308.
- 32) 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—1042.
- 33) 松本直子, 古賀寛史, 高橋瑞穂, 他. 当院NICUに入院した trisomy18 児の治療の変遷. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2008; 44: 39—42.
- 34) Hsiao CC, Tsao LY, Chen HN, et al. Changing clinical presentations and survival pattern in trisomy 18. *Pediatr Neonatol* 2009; 50: 147—151.
- 35) Baty BJ, Blackburn BL, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: I. Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk. *Am J Med Genet* 1994; 49: 175—188.
- 36) Ozonoff MB, Steinbach HL, Manunes P. The trisomy 18 syndrome. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1964; 91: 618—628.
- 37) Hook EB, Lehrke R, Roesner A, et al. Trisomy-18 in a 15-year-old female. *Lancet* 1965; 2: 286—287.
- 38) Geiser CF, Schindler AM. Long survival in a male with 18-trisomy syndrome and Wilms' tumor. *Pediatr* 1969; 44: 111—116.
- 39) Surana RB, Bain HW, Conen PE. 18-trisomy in a 15-year-old girl. *Am J Dis Child* 1972; 123: 75—77.
- 40) Stoll C, Levy JM, Terrade E. Prolonged survival in trisomy 18. *Ann Pédiat* 1974; 21: 185—190.
- 41) Smith A, Silink M, Ruxton T. Trisomy 18 in an 11-year old child. *J Ment Defic Res* 1978; 22: 277—286.
- 42) Smith A, den Dulk GM. Follow-up of case of advanced survival and trisomy 18. *J Ment Defic Res* 1980; 24: 157—158.
- 43) Karayalcin G, Shanske A, Honigman R. Wilms' tumor in a 13-year-old girl with trisomy 18. *Am J Dis Child* 1981; 135: 665—667.
- 44) Ray S, Ries MD, Bowen JR. Arthrpkatadysia in trisomy 18. *J Pediatr Orthop* 1986; 6: 100—102.
- 45) Mehta L, Shannon RS, Duckett DP, et al. Trisomy 18 in a 13 year old girl. *J Med Genet* 1986; 23: 256—278.
- 46) Smith A, Field B, Learoyd BM. Trisomy 18 at age 21 years. *Am J Med Genet* 1989; 34: 338—339.
- 47) Kelly M, Robinson BW, Moore JW. Trisomy 18 in a 20-year-old woman. *Am J Med Genet* 2002; 112: 397—399.
- 48) Petek E, Pertl B, Tschernigg M, et al. Characterisation of a 19-year-old «long-term survivor» with Edwards syndrome. *Genet Couns* 2003; 14: 239—244.
- 49) 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. *日児誌* 2004; 108: 1230—1233.
- 50) Ribeiro RR, dos Santos BM, Stuaní AS, et al. Dental findings and dental care management in trisomy 18: case report of a 13-year-old “long-term survivor”. *Spec Care Dentist* 2006; 26: 247—251.
- 51) Shanske AL. Trisomy 18 in a second 20-year-old woman. *Am J Med Genet* 2006; 140A: 966—967.
- 52) Limongelli G, Pacileo G, Melis D, et al. Trisomy 18 and hypertrophy cardiomyopathy in an 18-year-old woman. *Am J Med Genet* 2008; 146A: 327—329.
- 53) Crippa L, Marcoz JP, Klein D, et al. Do all cases of trisomy 18 with long survival (beyond 10 years) show mosaicism in fibroblasts? *J Génét Hum* 1978; 26: 145—160.
- 54) Bass HN, Fox M, Wulfsberg E, et al. Trisomy 18 mosaicism: clues to the diagnosis. *Clin Genet* 1982; 22: 327—330.
- 55) Greve G, Waaler PE, Rosendahl K. Low frequency mosaicism of normal cells in a 16-year-old girl with trisomy 18. *Clin Genet* 1993; 43: 83—87.
- 56) Won RH, Currier RJ, Lorey F, et al. The timing of demise in fetuses with trisomy 21 and trisomy 18. *Prenat Diagn* 2005; 25: 608—611.
- 57) Yamanaka M, Setoyama T, Igarashi Y, et al. Pregnancy outcome of fetuses with trisomy 18 identified by prenatal sonography and chromosomal analysis in a perinatal center. *Am J Med Genet* 2006; 140A: 1177—1182.
- 58) Morris JK, Savva GM. The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet* 2008; 146A: 827—832.

- 59) Carey JC. Introductory comments special section : trisomy 18. *Am J Med Genet* 2006 ; 140A : 935—936.
- 60) Van Praagh S, Truman T, Firpo A, et al. Cardiac malformations in trisomy-18 : a study of 41 post-mortem cases. *J Am Coll Cardiol* 1989 ; 13 : 1586—1597.
- 61) Musewe NN, Alexander DJ, Teshima I, et al. Echocardiographic evaluation of the spectrum of cardiac anomalies associated with trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatr Cardiol* 1990 ; 15 : 673—677.
- 62) Van Dyke DC, Allen M. Clinical management considerations in long-term survivors with trisomy 18. *Pediatr* 1990 ; 85 : 753—759.
- 63) 木下義久, 森美喜夫, 谷本 猛, 他. 大動脈縮窄複合に対し新生児期に根治手術を施行した18トリソミー症候群の1例. *小児科臨床* 1990 ; 43 : 1853—1857.
- 64) Derbent M, Saygili A, Tokel K, et al. Pulmonary artery sling in a case of trisomy 18. *Am J Med Genet* 2001 ; 101 : 184—185.
- 65) 鈴木恵美子, 大嶋義博, 土肥義郎, 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 : 38—46.
- 66) Graham EM, Bradley SM, Shirali GS, et al. Effectiveness of cardiac surgeries in trisomies 13 and 18 (from the Pediatric Cardiac Care Consortium). *Am J Cardiol* 2004 ; 93 : 801—803.
- 67) Kaneko Y, Kobayashi J, Yamamoto Y, et al. Intensive cardiac management in patients with trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2008 ; 146A : 1372—1380.
- 68) Kaneko Y, Kobayashi J, Achiwa I, et al. Cardiac surgery in patients with trisomy 18. *Pediatr Cardiol* 2009 ; 30 : 729—734.
- 69) 前田 潤, 山岸敬幸, 新垣義夫, 他. 平成17~19年度研究課題報告 18および13トリソミーの心表現型・遺伝子型と予後. *日本小児循環器学会雑誌* 2009 ; 25 : 216—220.
- 70) 古庄知己. 13トリソミー, 18トリソミーの予後. *小児外科* 2008 ; 40 : 1126—1132.
- 71) 河野美幸, 北谷秀樹, 梶本輝穂, 他. 18トリソミーを合併した新生児外科疾患の治療方針. *小児外科* 1995 ; 27 : 1479—1482.
- 72) 高橋 翼, 矢内俊裕, 山高篤行, 他. 染色体異常を伴う極・超低出生体重児の外科治療と予後. *小児外科* 2006 ; 38 : 108—111.
- 73) Baty BJ, Jorde LB, Blackburn BL, et al. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13 : II. Psychomotor development. *Am J Med Genet* 1994 ; 49 : 189—194.
- 74) Jones KL. Trisomy 18 syndrome. In : Jones KL, ed. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation* 4th ed. Philadelphia : WB Saunders, 1988 : 16—19.
- 75) Schneider AS, Mennuti MT, Zackai EH. High cesarean section rate in trisomy 18 births : a potential indication for late prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1981 ; 140 : 367—370.
- 76) Rochelson BL, Trunca C, Monheit AG, et al. The use of a rapid in situ technique for third-trimester diagnosis of trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 1986 ; 155 : 835—836.
- 77) Bos AP, Broers CJM, Hazebroek FWJ, et al. Avoidance of emergency surgery in newborn infants with trisomy 18. *Lancet* 1992 ; 339 : 913—917.
- 78) Paris JJ, Weiss AH, Soifer S. Ethical issues in the use of life-prolonging interventions for an infant with trisomy 18. *J Perinatol* 1992 ; 12 : 366—368.
- 79) Chervenak FA, McCullough LB. An ethically justified, clinically comprehensive management strategy for third-trimester pregnancies complicated by fetal anomalies. *Obstet Gynecol* 1990 ; 75 : 311—316.
- 80) Spinnato JA, Cook VD, Cook CR, et al. Aggressive intrapartum management of lethal fetal anomalies : beyond fetal beneficence. *Obstet Gynecol* 1995 ; 85 : 89—92.
- 81) Jones KL. Trisomy 18 syndrome. In : Jones KL, ed. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation* 5th ed. Philadelphia : WB Saunders, 1997 : 14—17.
- 82) McGraw MP, Perlman JM. Attitudes of neonatologists toward delivery room management of confirmed trisomy 18 : potential factors influencing a changing dynamic. *Pediatr* 2008 ; 121 : 1106—1110.
- 83) Carey JC. To the editor. *Pediatr* 2009 ; 123 : e547—548.
- 84) Nishida H. Future ethical issues in neonatology : A Japanese perspective. *Semin Perinatol* 1987 ; 11 : 274—278.
- 85) 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志決定 (Medical Decision Making) の現状. *日本新生児学会雑誌* 1987 ; 23 : 337—341.
- 86) Duff RS. Guidelines for deciding care of critically ill or dying patients. *Pediatr* 1979 ; 64 : 17—23.
- 87) Kosho T. Invited comment : Care of children with trisomy 18 in Japan. *Am J Med Genet* 2008 ; 146A : 1369—1371.
- 88) 田村正徳, 玉井真理子編. 新生児医療現場の生命倫理「話し合いのガイドライン」をめぐって. 大阪 : メディカ出版, 2005.