

小児科診療 UP-to-DATE

2018年1月24日放送

18トリソミーに関するエビデンスの蓄積

信州大学医学部附属病院 遺伝子医療研究センター
准教授 古庄 知己

18トリソミーを持つ子どもの自然歴や治療に関するエビデンスを紹介し、新たな時代における診療のあり方をお示ししたいと思います。

18トリソミーは、出生児3,500~8,500人に1人に見られる頻度の高い常染色体異常症候群です。主な症状は、胎児期からの成長障害、重度精神運動発達遅滞、手指の重なり・揺り椅子状の足などの身体的特徴、心室中隔欠損（VSD）・心房中隔欠損（ASD）・動脈管開存（PDA）などの先天性心疾患、肺高血圧症、横隔膜弛緩症・上気道閉塞・無呼吸発作などの呼吸器関連合併症、食道閉鎖・臍帯ヘルニア・鎖肛・胃食道逆流など消化器系合併症、馬蹄腎・水腎症・そけいヘルニアなどの泌尿器系合併症、関節拘縮・側弯症などの骨格系合併症、難聴、肝芽腫・Wilms腫瘍などの悪性腫瘍などです。

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ると言われ、米国の大規模調査結果に基づく「1年生存率 5~10%、生存期間の中央値 1~2週」という数値が最もよく用いられてきました。

そのため、1980-90年代までは、世界的にも日本においても、延命のための侵襲的介入は

18/13トリソミーとは ~2003

	18トリソミー	13トリソミー
第1例の報告	Lancet, 1960	Lancet, 1960
有病率	1/3,500-8,500	1/5,000-12,000
成長障害	胎児期より重度	胎児期より有
合併症	多彩(先天性心疾患、食道閉鎖...)	多彩(先天性心疾患、全前脳胞症...)
1年生存率	5.6-9%	5.6-9%
生存期間中央値	10-14.5日	7-10日
死亡原因	中枢性無呼吸	中枢性無呼吸
発達遅滞	重度	重度

行わないなどの制限的治療また看取りの医療が主流でした。

しかし、2017年現在においては、積極的治療により18トリソミーを持つ子どもの生命予後、QOLはともに改善すること、子どもは生きている限り発達し続けること、ご家族は子どもの生を前向きにとらえていること、子どももそれに応えること、といったエビデンスが日本を中心に蓄積され、世界に発信されています。

先陣を切ったのは、長野県立こども病院からの、標準的 newborn 集中治療の有用性に関する報告です。1994～2003年に入院したフルトリソミー24人の臨床データを詳細に分析し、2006年に American Journal of Medical Genetics 誌（以下、AJMG 誌と略します）に報告しました。帝王切開が67%に、気管内挿管による蘇生が63%に、外科手術が42%に行われ、1年生存率は25%、生存期間中央値は152.5日でした。先天性心疾患、心不全および肺高血圧を背景に、突発的な呼吸心停止または肺高血圧に関連したエピソードで亡くなる子どもが多く見られました。これは、日本においては標準的 newborn 集中治療と位置付けられる、いわゆる積極的治療を受けた18トリソミーの子どもがどのような経過をたどるかを世界で初めて示したものです。

心臓手術の有用性に関する初めてのまとまった報告は、欧米の小児心臓ケアコンソーシアムのデータに基づくもので、2004年に発表されました。13トリソミーの子ども11人および18トリソミーの子ども24人に対して心臓手術が行われ、根治術のみが21人、姑息術に続く根治術が4人、姑息術のみが10人でした。18トリソミーの子どもでは、手術日齢の中央値は145日、在院日数の中央値は9日で、86%が生存退院できました。術前の人工呼吸管理が2日以内であった26人のうち、2人は亡くなりましたが、24人は抜管し、生存退院できました。なお、13トリソミーの子どもでは、手術日齢の中央値は77日、在院日数の中央値は11日で、全員が生存退院できました。以上の結果は、13トリソミーおよび18トリソミーの子どもは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すものでした。

予後に関するエビデンス ～2017

- **18トリソミー児は積極的治療**(呼吸管理・循環管理・栄養管理・感染管理などの標準的 newborn 集中治療、心疾患に対する外科手術、消化管疾患に対する外科手術、痙攣の治療、療育的支援など)**により、生命予後、QOL(安全な形での退院など)ともに改善する**
- **生きている限り発達し続ける**
- **ご家族は児の生を前向きにとらえる**
- **児もそれに応える**

主要なエビデンス

- 【長野県立こども病院】標準的 newborn 集中治療は、18トリソミー児の生存期間をのばす(1年生存率25%、生存期間の中央値152.5日)
- Koshiro et al., Am J Med Genet 140A: 937-944, 2006
- 【欧米・小児心臓ケアコンソーシアム】13トリソミー児、18トリソミー児の多くは心臓手術を乗り越え、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要する可能性は低い
- Graham et al., Am J Cardiol 93: 801-803, 2004
- 【日本赤十字社医療センター】13トリソミー児、18トリソミー児において、PDAIに対する薬物療法も手術(根治、姑息)も考慮する場合、薬物療法のみ、いずれも考慮されない場合に比べて有意に生存率が高い
- Kaneko et al., Am J Med Genet A 146A: 1372-1380, 2008
- 【日本小児循環器病学会】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。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る
- Maeda et al., Am J Med Genet A, 155A: 2641-2646, 2011

2008年、日本赤十字社医療センターから、AJMG誌に、13トリソミーおよび18トリソミーの子どもに対する心臓手術を含めた積極的治療の有用性が報告されました。13トリソミーの子ども9人と18トリソミーの子ども22人に対して、PDAに対する薬物治療も手術も行われなかった時期（A群）、薬物治療のみ選択肢に入れられた時期（B群）、薬物的治療も手術も選択肢に入れられた時期（C群）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0%、11%、44%でした。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ことが示されました。

日本小児循環器学会・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トリソミーまたは18トリソミーを持つ子どもの心臓合併症に関する全国調査を行い、その成果は2011年にAJMG誌に発表されました。18トリソミーの子ども134人中126人に先天性心疾患が認められ、最も頻度が高かったのはVSDで59%に見られ、このうち68%がASD、PDAなどの左右短絡病変を、52%が肺高血圧を合併していました。25%の32人に対し手術が行われ、手術時月齢の中央値は1.8か月、14人は術後に亡くなり、うち2人は術後1か月以内に亡くなりました。姑息術を受けた23人中14人、心内修復術を受けた5人中2人が生存し、術前に肺高血圧を伴っていた30人のうち、17人で軽快していました。手術を受けた子どもは、受けなかった子どもに比べて明らかに生存期間が長くなっていました。手術を受けた子どものなかには、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、本当に心臓手術が長期的な生命予後を改善するかは不明ですが、複雑心奇形ではなく、心外合併症が比較的軽度で全身状態が良好な子どもでは心臓手術が考慮されうるとしています。

18トリソミーにおける食道閉鎖は、頻度が高く、救命には出生直後からの外科的対応が必須となることから、診療上きわめて重要な問題です。食道閉鎖に対する積極的な外科的介入を行ってきた長野県立こども病院と愛知県心身障害者コロニー中央病院との共同研究成果が2013年のAJMG誌に発表されました。24人に対して外科的介入が行われ、これを胃瘻など姑息術のみを受けた6人（グループ1）、胃瘻と食道気管瘻分離を受けた3人（グループ2）、一期的根治術（食道端々吻合および食道気管瘻分離）を受けた10人（グループ3）、二期的根治術（胃瘻造設し、全身状態が安定した後に根治術）を受けた5人（グループ4）に分けて比較しました。手術中の死亡や麻酔の合併症はありませんでした。17人が経腸栄養を始めることができ、うち3人が経口摂取でき、3人が退院できました。1年生存率は、姑息術のみの児（グループ1、2）では0%、根治術を受けた児（グループ3、

主要なエビデンス

- 【長野県立こども病院・愛知県コロニー中央病院】18トリソミーにおける絶対的予後不良因子とされた食道閉鎖は、根治術ができれば決して予後不良とはいえない（1年生存率27%、退院率20%）
— Nishi et al., Am J Med Genet A 164A: 324-330, 2014
- 【滋賀県立小児保健医療センター】1歳以上の18トリソミー児のうち、64%が0～4歳でてんかんを発症、4/7で抗てんかん薬奏功、3/7でWest症候群化、てんかん性無呼吸の存在
— Kumada et al., Am J Med Genet A 161A: 696-701, 2013
- 【18トリソミーの会】18トリソミー児は生きている限り発達し続け（独歩2人、言語を理解）、家族は児の生を前向きにとらえ、児もそれに応える
— Koshi et al., Am J Med Genet A 161A: 1531-1542, 2013

4) では27%、全体で17%でした。ほとんどの子どもにおいて死亡原因は心臓合併症でした。以上から、食道閉鎖は、根治術と心臓合併症に対する手厚い治療が行われるならば、絶対的予後不良因子にはならないことが示されました。

18 トリソミーの子どもにおけるてんかん発作に関して、2013年、滋賀県立小児保健医療センターより世界初の報告が行われました。京都小児神経多施設共同研究会との共同研究で、1歳以上生存児11人のうち、64%の7人がてんかんを発症、残る4人のうち2人は脳波異常あり抗てんかん薬を内服しました。てんかんの発症時期は0~4歳、7人中4人が抗てんかん薬で発作が抑制され、3人がWest症候群を発症しました。てんかん性無呼吸を生じたケースでは、これまで新生児無呼吸との診断でテオフィリンなどが投与され、かえって状態が悪化していた可能性があります。

我々は、2003年に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」と共同で、会員さんを対象とした実態調査を行いました。このなかで独歩した子どもを2人、言葉を理解する子どもも2人見出すなど18トリソミーの子どもの新たな自然歴を示すとともに、親の思いを抽出し、AJMG誌に発表しました。「1番のチャームポイント」は目、笑顔、口・歯であり、子どもが「1番うれしそう」時は遊んでいる時、抱きしめられている時であり、親が「うれしい、(子どもが)生まれてきてくれてよかったと思う」時は「いつも」、「子どもが何かした時」、「親として何かできた時」でした。全体として親たちは、18トリソミーの子どもを育てることに対して前向きであり、子どもも生存する限り親や同胞と何らかの交流をし続けている様子が浮かび上がってくる結果でした。他方、「大変だなあと思う」ことは子どもの病状およびそれに関連した医療ケアの負担、家族生活への負担でしたが、15%は「大変とは思わない」と答えました。本調査は、かけがえのない1人1人の子どもの「生」と我が子を大切に思う親の「心」を描き出す画期的なものでした。

以上をふまえて、2017年時点での日本における標準的医療をまとめます。

妊娠後期の出生前診断は慎重に行うこと。
分娩様式は十分な情報を提供された家族が決めるべきであり、確定診断されていなければ、児の状況に応じた産科対応が行われるのが妥当と考えられます。

出生した子どもには、呼吸管理・循環管理・栄養管理・感染管理・ファミリーケアなどの内科的管理、すなわち、標準的な新生児集中治療を行うことが妥当と考えられます。医療者が、

18/13トリソミー児への標準的な医療 2017年の日本、通常の重症児のように

- 妊娠後期の出生前診断は慎重に
 - 分娩様式は十分な情報を提供された家族が決める
 - 確定診断されていなければ、児の状況に応じた産科適応
- 標準的新生児集中治療(内科的管理:呼吸管理、循環管理、栄養管理、感染対策、ファミリーケア)を行う
 - 医療者が出生前~出生時に、一方的に緩和的・制限的医療のみを提示することはもう許容されないのではないか?
- 外科的治療は、児の健康状態から有用性が高い(生命予後、QOLを改善させる見込みがあれば)と判断されれば前向きに検討
- 体調が許せば、療育的支援
- 適切な福祉的支援

出生前または出生時に、一方的に緩和的・制限的医療のみを提示することは許容されにくいのではないかと考えられます。

外科的治療は、子どもの健康状態から有用性が高い、すなわち、生命予後や QOL を改善させる可能性が高いと判断されれば、前向きに検討されるべきでしょう。

そして、体調が許せば療育的支援を行い、さらに、適切な福祉的支援を提供していくという形です。すなわち、多くの周産期施設で慣れている「通常の重症児として扱う」ことが何より重要ではないかと考えられます。

皆様の日々の診療に役立てば幸いです。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>