

原 著

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

江原 英治¹⁾, 村上 洋介¹⁾, 中村 香絵¹⁾, 佐々木 昶¹⁾, 藤野 光洋¹⁾,
川崎 有希¹⁾, 吉田 修一朗²⁾, 吉田 葉子²⁾, 鈴木 嗣敏²⁾, 渡邊 卓次³⁾,
荒木 幹太³⁾, 石丸 和彦³⁾, 西垣 恭一³⁾, 市場 博幸⁴⁾

¹⁾ 大阪市立総合医療センター 小児医療センター 小児循環器内科

²⁾ 大阪市立総合医療センター 小児医療センター 小児不整脈科

³⁾ 大阪市立総合医療センター 小児医療センター 小児心臓血管外科

⁴⁾ 大阪市立総合医療センター 小児医療センター 新生児科

Clinical Course of 16 Patients with Trisomy 18 Who Underwent Cardiac Surgery

Eiji Ehara¹⁾, Yosuke Murakami¹⁾, Kae Nakamura¹⁾, Takeshi Sasaki¹⁾, Mitsuhiro Fujino¹⁾,
Yuki Kawasaki¹⁾, Shuichirou Yoshida²⁾, Yoko Yoshida²⁾, Tsugutoshi Suzuki²⁾, Takuji Watanabe³⁾,
Kanta Araki³⁾, Kazuhiko Ishimaru³⁾, Kyoichi Nishigaki³⁾, and Hiroyuki Ichiba⁴⁾

¹⁾ Department of Pediatric Cardiology, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

²⁾ Department of Pediatric Electrophysiology, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

³⁾ Department of Pediatric Cardiac Surgery, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

⁴⁾ Department of Neonatology, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

Background: Although congenital heart defects are common complications in patients with trisomy 18 (T18), cardiac surgery has rarely been considered because of the short lifespan and severe developmental delay in survivors. In our institute, surgical intervention was not considered until 2004, but it has been a treatment option since 2005 for patients with a prediction of home discharge after surgical improvement of congestive heart failure (CHF).

Objective: This study was planned to clarify the outcome of cardiac surgery in patients with T18, focusing on the improvement of CHF, discharge, and survival.

Methods: We collected detailed clinical information from the medical records of 46 patients with T18, from 1994 to 2012. Cardiac surgery was performed on 16 patients, of whom 14 underwent palliative surgery (Group A) and two underwent primary intracardiac repair (ICR; Group B). The remaining 30 patients received no surgical intervention (Group C).

Results: All patients in Group A survived the perioperative period, and their CHF was relieved. Ten patients in Group A could be discharged to home, with the establishment of enteral nutrition and without the requirement of ventilator support. Three of the 10 patients were alive at the time of this study, whereas the others died of respiratory tract infection after discharge. The rate of discharge was 71% for patients in Group A compared with 23% for those in Group C. The survival rate of patients in Group A was 100% at the age of 1 month, 86% at 3 months, 71% at 6 months, and 29% at 1 year, whereas in patients in Group C, the corresponding rate was 47%, 37%, 13%, and 3%, respectively. The median survival time was 234 days in patients in Group A and 24 days in those in Group C. Among two patients in Group B, one with ventricular septal defect (VSD) and pulmonary stenosis underwent ICR at the age of 7 months, and the other with only VSD underwent ICR at 5 months, both of whom displayed significant relief of CHF and no signs of pulmonary hypertension.

2015年2月16日受付, 2015年8月14日受理

別刷り請求先: 〒534-0021 大阪府大阪市都島区都島本通 2-13-22 大阪市立総合医療センター 小児循環器内科 江原英治
doi: 10.9794/jspccs.31.254

Conclusion: These results suggest that palliative surgery for cardiac defects with CHF in patients with T18 could increase the hospital discharge rate and improve survival. ICR may also relieve CHF and lead to much longer survival. Management of congenital heart defects in patients with T18 should be discussed on an individual basis, and cardiac surgery is considered to be a reasonable treatment option in those with CHF and no other serious complications.

背景: 18トリソミーでは先天性心疾患を高率に合併するが、その生命予後から従来は積極的な治療は行われてこなかった。

目的: 先天性心疾患に対して手術介入を行った18トリソミーにおいて、心不全症状の改善や在宅移行への効果および予後を検証すること。

対象と方法: 対象は1994年から2012年までに当院で治療した18トリソミー46例。このうち、先天性心疾患に対して手術介入を行ったのは16例で、14例はNICU入院中に在宅移行を目的に姑息術を行い(A群)、2例は手術介入なしで退院後、心内修復術を行った(B群)。手術介入を行わなかったのは30例(C群)。A群、B群の心疾患の内訳、手術術式や成績、在宅移行率、退院後の予後を検討した。また在宅移行率、生命予後については、C群と比較検討を行った。

結果: A群14例で、周術期死亡はなかった。全例で術後心不全症状の改善が得られ、10例(71%)は在宅移行した。退院時、経腸栄養は全例で確立されており、在宅人工呼吸管理を要した例はなかった。在宅移行できた10例中3例は現在生存中であるが、残り7例は、退院後呼吸器感染等を契機に死亡した。A群の在宅移行率は71%、C群は23%であった。経時的生存率はA群では生後1, 3, 6, 12ヶ月で100, 86, 71, 29%, C群では47, 37, 13, 3%であった。生存期間の中央値は、非手術例(C群)で24日に対し手術例(A群)で234日であった。B群2例(心室中隔欠損+肺動脈弁狭窄、心室中隔欠損)は生後7.5ヶ月に心内修復術を行い経過良好で、明らかな肺高血圧の所見もない。

結論: 心疾患以外の重大な合併疾患のない18トリソミーでは、心疾患の姑息術により在宅移行率の向上が見られた。心内修復術を行った例では、心不全症状の改善が得られ、比較的長期生存の可能性も示唆された。18トリソミーの心疾患に対する手術介入は、症例によっては治療の選択肢となりうる。家族との十分な話し合いのうえ、手術介入を含め、個々の症例の状況に応じた対応を行うことが重要である。

Keywords: trisomy 18, congenital heart defect, cardiac surgery, hospital discharge, prognosis

背 景

18トリソミーは、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、3,500~8,500人に1人の頻度で見られる頻度の高い常染色体異常症候群である。特徴的な身体所見(手指の重なり、揺り椅子状の足など)、重度成長発達遅滞を呈し、先天性心疾患、呼吸器系合併症(横隔膜弛緩症、上気道閉塞など)、消化器系合併症(食道閉鎖、臍帯ヘルニアなど)、泌尿器系合併症(馬蹄腎、水腎症など)、骨格系合併症など多彩な合併症を有する。生命予後不良の代表的疾患であり、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。先天性心疾患を高率に合併するが、生命予後が不良なことから従来は先天性心疾患に対する積極的な治療は行われてこなかった¹⁻⁴⁾。しかし近年は18トリソミーという病名での画一的な対応ではなく、個々の症例に応じた対応が求

められつつある⁵⁻¹³⁾。18トリソミーの心疾患に対する手術介入の報告が散見されるようになり、心不全症状の改善や在宅移行率の向上が報告されている¹⁴⁻²⁰⁾。

大阪市立総合医療センターでも2004年までは、積極的な新生児集中治療は行わず、輸液や酸素投与などに限定した保存的治療のみを行う方針とし、心疾患に対しても手術介入は行っていなかった。2004年までの保存的治療のみの期間において、NICUを退院できず院内で死亡した18トリソミー症例14例の、死亡日齢をFigure 1に示す。生後1ヶ月までは新生児仮死、無呼吸、呼吸不全など児の未熟性によるものがほとんどであるが、それ以降は心不全の占める割合が多くなっている。症例によっては、この時期に心疾患への手術介入を行えば、心不全症状の改善が得られ、ひいては在宅移行が可能な例があると推測された。以上のような経過を踏まえ、当院でも2005年以降は、手術介入により在宅移行が可能と考えられる症例におい

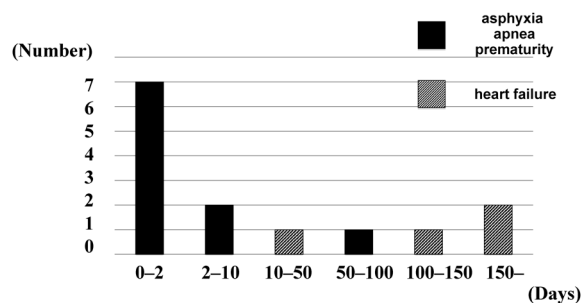


Fig. 1 Causes of hospital death in patients with trisomy 18 (n=14) (1994–2004)

ては、患児の状態を考慮し、かつ家族の希望がある場合には、心不全症状の改善や在宅移行を目的に人工呼吸管理や心臓血管外科手術を含む医療介入を行っている。

目 的

先天性心疾患に対して手術介入を行った 18 トリソミー症例を検討し、心不全症状の改善や在宅移行への効果および予後を検証すること。

対象と方法

対象は 1994 年から 2012 年までに当院で治療した 18 トリソミー 46 例である。2005 年以降は一部の症例において、先天性心疾患に対して心不全症状の改善や在宅移行を目的に姑息術を中心とした手術介入を行った。先天性心疾患に対して手術介入を行ったのは 16 例で A 群、B 群に分けた。A 群は、NICU 入院中に在宅移行を目的に姑息術を行った例で 14 例である。なおこのうち 6 例は他院 NICU より手術目的で転院して来た例である。心疾患に対する手術介入については、心疾患による心不全症状が強く、放置すると呼吸状態の悪化や経腸栄養が進まず、在宅移行が望めないと判断されたときに検討した。当院の新生児科を中心に、小児循環器内科、小児心臓血管外科で個々の症例を検討した。家族に手術介入を提案する条件として、姑息術により心不全症状の改善や在宅移行の可能性が得られること、自発呼吸が確立されている（または手術により確立されると予想される）こと、経腸栄養が可能なこととした。最終的には家族との話し合いの中で、患者の心不全症状の改善や在宅移行を目的にした手術であることを説明し、処置を希望されたときに手術介入を行った。一方 B 群は 2 例で、手術介入なしでいったん他院を退院後、心不全が増強し当

院に紹介され心内修復術を行った例である。また心疾患に対し手術介入を行わなかった残り 30 例を C 群とした。ここには 2004 年までの保存的治療のみの期間の症例 17 例（うち 14 例は Figure 1 で示した死亡例）を含む。46 例の臨床像を診療録より後方視的に検討した。A 群、B 群の心疾患の内訳、手術術式や成績、在宅移行率、退院後の予後を検討した。また在宅移行率、生命予後については、心疾患に対し手術介入を行わなかった C 群と比較検討を行った。

結 果

1. 患者の背景と心疾患の内訳

手術介入を行った 16 例（A 群、B 群）の臨床像を Table 1 に示す。16 例の在胎週数は 35～41 週（平均 38 週）、出生体重は 1,065～2,820 g（平均 1,864 g）であった。在宅移行を目的に姑息術を行った A 群 14 例中、8 例は院内出生、残り 6 例は院外出生で他院 NICU より手術目的で転院して来た例である。B 群は手術介入なしでいったん他院を退院後、心不全が増強し当院に紹介され心内修復術を行った例でいずれも院外出生であった。16 例中 8 例は出生前に羊水染色体検査で 18 トリソミーと診断されていた。心疾患の手術直前で人工呼吸管理を要していたのは 16 例中 10 例（63%）であった。心疾患以外の主な合併奇形は小脳低形成 6 例、食道閉鎖 2 例、横隔膜弛緩症 2 例、臍帯ヘルニア 2 例、横隔膜ヘルニア、小顎、鎖肛、髄膜瘤各 1 例（重複含む）であった。16 例の心疾患の内訳は、心室中隔欠損+動脈管開存が 7 例と最も多く、心室中隔欠損単独 2 例を合わせると全体の 56% を占めた。また左心系狭窄病変が大動脈縮窄+心室中隔欠損 2 例、大動脈離断+心室中隔欠損 1 例、重症大動脈弁狭窄+心室中隔欠損 1 例あった。その他心内膜床欠損、心室中隔欠損+肺動脈弁狭窄、純型肺動脈閉鎖が各 1 例であった（Figure 2）。

手術介入を行わなかった残り 30 例（C 群）の臨床像を Table 2 に示す。30 例の在胎週数は 28～42 週（平均 36 週）、出生体重は 493～2,460 g（平均 1,484 g）であった。30 例中 29 例（97%）に、先天性心疾患を合併していた。心疾患および主な合併奇形の内訳は Table 2 に示すとおりである。

2. A 群の手術時日齢、術式、成績

A 群 14 例の手術時日齢は 2～167 日（平均 32 日、中央値 25 日）、手術時体重は 1,050～3,300 g（平均 1,805 g）であった。心疾患の手術直前で人工呼吸管

Table 1 Characteristics, cardiac surgery, and outcomes of patients in groups A and B

Case	GW (weeks)	BW (g)	Inborn/outborn	CHD	Cardiac surgery	Days at surgery	Mechanical ventilation before surgery	Extubation after surgery (days)	Extracardiac anomaly	Hospital discharge	HOT at discharge	Final status
Group A												
1	40	2240	O	IAA(B)+VSD	IAA repair+PAB	2d	(+)	7	Eventration of the right diaphragm Umbilical hernia, Cerebellular hypoplasia	139d	(+)	Death (203d)
*2	37	2597	I	VSD+PDA	PDA ligation (→PAB)	14d (6m)	(-)	2	Cerebellular hypoplasia	77d	(-)	Alive (8y)
3	39	1521	I	VSD+PDA	PAB+PDA ligation	13d	(+)	5	Cerebellular hypoplasia	142d	(-)	Death (248d)
4	35	1462	I	VSD+PDA	PAB+PDA ligation	9d	(+)	(-)	Eventration of the left diaphragm, Hypoplasia of the lungs	(-)	(-)	Death (219d)
5	40	2288	I	VSD+PDA	PAB+PDA ligation	6d	(-)	4	Umbilical hernia, Cerebellular hypoplasia	107d	(-)	Death (1y6m)
6	35	1527	I	COA+VSD	bil-PAB	42d	(+)	(-)	Esophageal atresia, Atresia ani	(-)	(-)	Death (60d)
7	36	1225	O	VSD+PDA	PAB+PDA ligation	6d	(-)	11	(-)	178d	(-)	Death (182d)
8	41	2180	O	VSD+PDA	PAB+PDA ligation	22d	(-)	1	(-)	75d	(-)	Death (352d)
9	41	2150	O	VSD+PDA	PAB+PDA ligation	28d	(-)	2	(-)	69d	(+)	Alive (2y)
10	36	1550	I	COA+VSD	bil-PAB	36d	(+)	(-)	Micrognathia, Contracture	(-)	(-)	Death (57d)
11	37	1490	I	severe AS+VSD	bil-PAB	30d	(+)	6	Meningocele	121d	(+)	Alive (2y)
12	35	1065	I	AVSD	PAB	40d	(+)	(-)	Esophageal atresia, Diaphragmatic hernia	(-)	(-)	Death (167d)
13	39	2086	O	VSD	PAB	29d	(+)	19	Cerebellular hypoplasia	94d	(+)	Death (99d)
14	36	1580	O	PA/IVS	rt-m-BT+PDA ligation	167d	(+)	25	(-)	223d	(+)	Death (283d)
Group B												
15	41	2820	O	VSD+PS	ICR	7m	(+)	3	Cerebellular hypoplasia	8m	(+)	Alive (4y)
*16	40	2046	O	VSD	PAB→ICR	2m/5m	(-)	1/3	Polydactyly	3m/6m	(-)	Alive (3y)

GW: Gestational week, BW: Birth weight, CHD: Congenital heart defects, HOT: Home oxygen therapy, VSD: Ventricular septal defect, PDA: Patent ductus arteriosus, CoA: Coarctation of the aorta, IAA: Interruption of the aortic arch, AS: Aortic stenosis, AVSD: Atrioventricular septal defect, PS: Pulmonary stenosis, PA/IVS: Pulmonary atresia with intact ventricular septum, PAB: Pulmonary artery banding, bil-PAB: Bilateral pulmonary artery banding, rt-m-BT: right modified Blalock-Taussig shunt, ICR: intracardiac repair, →: Staged operation, d: days, m: months, y: years, *: Mosaicism

理を要していたのは14例中9例(64%)であった。(Table 1) 手術術式の内訳をFigure 3に示す。全例姑息手術である。肺動脈絞扼術+動脈管結紮術6例、肺動脈絞扼術2例、動脈管結紮術が1例でこれらを合

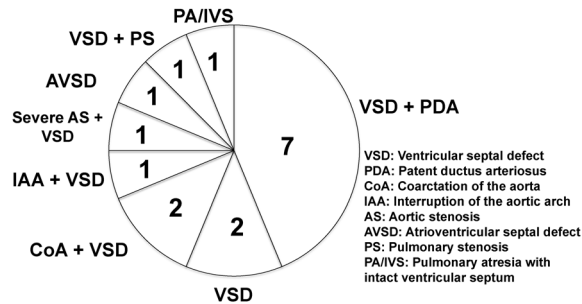


Fig. 2 Details of congenital heart defects in groups A and B (n=16)

計すると全体の64%を占める。次いで両側肺動脈絞扼術が3例、大動脈弓再建+肺動脈絞扼術1例、修正Blalock-Taussig短絡術1例であった。なお体循環が動脈管に依存する左心系狭窄病変において両側肺動脈絞扼術を行う際には、動脈管がprostaglandin製剤を使用しない状態でも安定して開存していることを確認のうえ、手術を行った。3例とも術後も動脈管の閉鎖傾向はなく、prostaglandin製剤の投与を必要としなかった。A群14例で周術期死亡はなかった。

3. A群の術後経過および予後

14例全例で術後心不全症状の改善が得られた。このうち10例(71%)は、術後1~25日(平均8.2日)で人工呼吸を離脱、体重増加が得られ、生後69~223(平均122日)で退院、在宅移行した。退院時、経腸

Table 2 Characteristics and outcomes of patients in group C

Case	GW (weeks)	BW (g)	CHD	Extracardiac anomaly	Hospital discharge	Final status
17	37	1488	VSD	Agenesis of corpus callosum, Horseshoe kidney, Cerebellular hypoplasia	(-)	Death (2d)
18	35	1103	VSD+AS	Spina bifida, Horseshoe kidney	(-)	Death (1d)
19	42	1688	VSD	Cerebellular hypoplasia	121d	Death (5m)
20	40	1697	(-)	Cerebellular hypoplasia	112d	Alive (10y)
21	40	1718	VSD+PDA	Myelomeningocele	unknown	Unknown
22	28	493	VSD+PDA	Esophageal atresia, Horseshoe kidney, Cerebellular hypoplasia	(-)	Death (1d)
23	29	821	DORV+AVSD	Cerebellular hypoplasia	(-)	Death (0d)
24	34	1614	VSD	Diaphragmatic hernia	(-)	Death (0d)
25	35	1286	VSD+PDA	Malrotation of intestine, Cerebellular hypoplasia	(-)	Death (0d)
26	37	1635	VSD+PDA	Cerebellular hypoplasia	(-)	Death (5d)
27	40	2460	VSD+PDA	Polycystic kidney	(-)	Death (136d)
28	40	2016	DORV+PS	(-)	(-)	Death (159d)
29	37	2086	VSD+PDA	Myelomeningocele, Umbilical hernia	(-)	Death (0d)
30	41	2458	VSD	Cleft palate	(-)	Death (24d)
31	30	647	VSD	Umbilical hernia	(-)	Death (58d)
32	35	1467	VSD	Umbilical hernia, Micrognathia, Cerebellular hypoplasia	(-)	Death (10d)
33	38	1609	VSD+PDA	Gastroschisis, Cerebellular hypoplasia	(-)	Death (176d)
34	28	635	VSD+PDA	(-)	(-)	Death (12d)
35	35	1417	VSD+PDA	Cerebellular hypoplasia	39d	Death (5m)
36	34	1130	VSD+PDA	Esophageal atresia	(-)	Death (2d)
37	37	1584	VSD+PDA	Hydronephrosis	69d	Death (6m)
38	36	1538	VSD+PDA	Polydactyly	61d	Death (5m)
39	38	1940	VSD+PDA	(-)	(-)	Death (17d)
40	35	1042	VSD	Myelomeningocele	(-)	Death (30d)
41	41	2072	VSD+PDA	(-)	61d	Death (9m)
42	37	1140	CoA+VSD	(-)	(-)	Death (142d)
43	35	1692	CoA+AVSD	(-)	(-)	Death (3d)
44	38	2165	DORV+PDA	Umbilical hernia, Atresia ani	(-)	Death (30d)
45	36	1194	VSD	Esophageal atresia	183d	Death (10m)
46	31	685	VSD	(-)	(-)	Death (1d)

GW: Gestational week, BW: Birth weight, CHD: Congenital heart disease, VSD: Ventricular septal defect, PDA: Patent ductus arteriosus, DORV: double outlet right ventricle, AVSD: Atrioventricular septal defect, CoA: Coarctation of the aorta, AS: Aortic stenosis, PS: Pulmonary stenosis d: days, m: months, y: years

栄養は全例で確立されており、気管切開や在宅人工呼吸管理を要した例はなかった。在宅酸素療法を要した例は10例中5例であった。在宅移行できた10例中3例は現在生存中（現在それぞれ2, 2, 8歳）であるが、残り7例は、退院後呼吸器感染等を契機に死亡している。1歳未満での死亡が6例、1歳以上での死亡が1例で、死亡例の在宅期間は4～550日（平均152日、中央値64日）であった（Table 1, Figure 4）。

一方、A群のうち4例（症例2～5）は、退院できず生後57～219日（平均126日）で死亡した。いずれも消化管や呼吸器の合併疾患を有していた。これら4例では心疾患の姑息術により、心不全症状の改善は得られたものの、最終的には呼吸不全、消化管穿孔や敗血症など心疾患以外の原因で死亡している。症例4は左横隔膜弛緩症＋肺低形成合併例、症例10は極端な小顎＋四肢拘縮合併例で、いずれも呼吸不全で死亡

した。症例6はA型食道閉鎖＋低位鎖肛合併例で消化管穿孔から敗血症で死亡した。症例12はC型食道閉鎖＋横隔膜ヘルニア合併例で、日齢1に気管食道瘻結紮術、胃瘻増設術、横隔膜ヘルニア修復術が実施されたが、消化管穿孔を合併し、最終的には呼吸不全で死亡した（Table 1）。

4. B群（心内修復術例）の経過

心内修復術を行ったB群の2例（症例15,16）は、いずれも手術介入なしで他院をいったん退院後、心不全が増強し当院に紹介され、心内修復術を行った例である。症例15は心室中隔欠損、肺動脈弁狭窄の症例で、生後7ヶ月、体重4.1kgで心内修復術（心室中隔欠損閉鎖、肺動脈弁交連切開術）が実施された。症例16は心室中隔欠損で18トリソミーモザイク症例である。生後2ヶ月時に当院で肺動脈絞扼術を実施したが、その後も心不全症状が強く生後5ヶ月時に心臓カテーテル検査を実施し、高度の肺高血圧はなく、体重3.7kgで心内修復術が施行された。2例とも術後経過は良好で、術前に比べ心不全症状の改善が得られ、経口栄養も確立し、自宅で安定した生活を送っている。現在それぞれ4歳と3歳に達し、心エコー上明らかな肺高血圧の所見もなく、比較的長期生存が得られている（Table 1）。

5. C群の経過

心疾患に対し手術介入を行わなかったC群30例中、22例はNICUを退院できず死亡している。1例

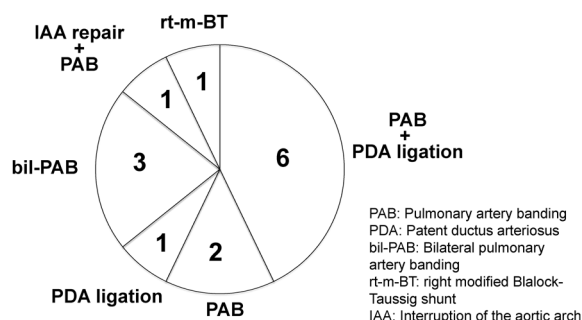


Fig. 3 Details of the operative procedures in Group A (n=14)

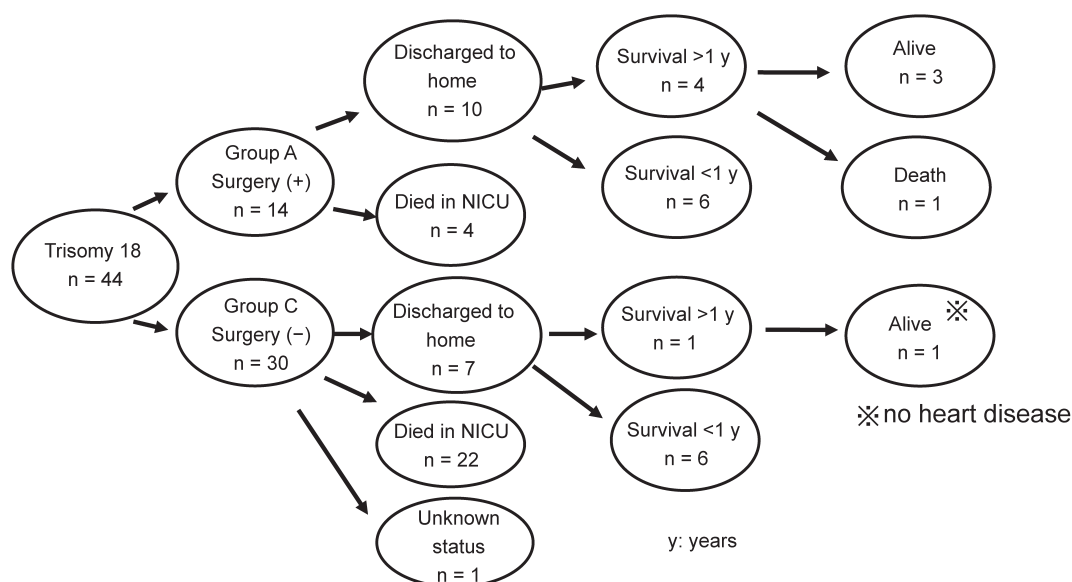


Fig. 4 Prognosis of patients with trisomy 18 admitted to the NICU (n=44)

は転院後、経過不明で、残り7例(23%)が在宅移行していた。退院後の7例の経過であるが、1例を除き全例1歳未満で死亡している。なおこの生存の1例(症例20)は心疾患を合併していなかった(Figure 4, Table 2)。

不明の1例を除くC群の生存期間の中央値は24日であった。なお人工呼吸管理を含めた集中治療を行わない方針であった2004年までに限ると生存期間の中央値は7.5日であった。

6. 心疾患に対する手術介入の有無による在宅移行率、生命予後の比較

調査期間中当院NICUに入院した44例のうち、心疾患への手術介入を行ったのが14例(A群)、行わなかったのが30例であった(C群)。手術介入の有無による在宅移行率、生命予後をFigure 4に示す。なおB群2例は手術介入なしで他院をいったん退院し、その後心不全が増強し当院で心内修復術を行った例で、当院のNICU退院、在宅医療への移行という過程を経ているのでこの検討には含まれていない。前述のように心疾患への手術介入を行ったA群14例中10例(71%)が在宅移行した。一方、手術を受けなかったC群でも30例中7例(23%)が在宅移行していたが、心疾患非合併の1例を除き全例1歳未満で死亡していた(Figure 4, Table 2)。

NICU入院例44例の経時的な生存率をFigure 5に示す。手術例(A群)では生後1, 3, 6, 12ヶ月での生存率は100, 86, 71, 29%であった。一方非手術例(C群)では生後1, 3, 6, 12ヶ月での生存率は47, 37, 13, 3%であった(Figure 5)。生存期間の中央値は非手術例(C群)で24日に対し、手術例(A群)で234日であった。

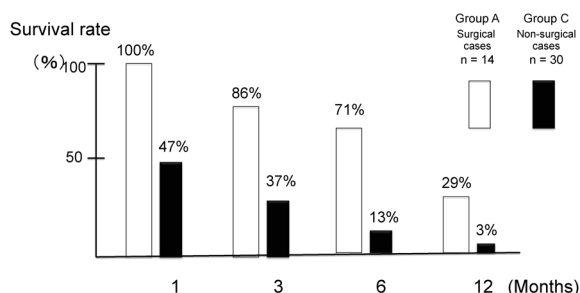


Fig. 5 Survival rates of patients with trisomy 18 admitted to the NICU (n=44)
—A comparison between surgical (Group A) and non-surgical cases (Group C)

7. 主要症例の提示 (Table 1)

1) 症例3: A群 在宅移行例

診断: 心室中隔欠損, 動脈管開存, 小脳低形成。

胎児エコーで小脳低形成を指摘され、羊水染色体検査で18トリソミーと診断された。在胎39週4日、1,521g アプガールスコア 1分6点 5分9点で出生した。出生時、自発呼吸は確立していたが、日齢2に心不全のため肺出血を起こし人工呼吸管理となった。動脈管閉鎖を目的にindometacin療法を2クール受けたが無効で、胸部レントゲン写真上も心拡大と肺血管陰影の増強が続き、経腸栄養が十分進まない状況であった。両親と相談のうえ、日齢13に肺動脈絞扼術(体重1,389g 絞扼周囲長18mm)と動脈管結紮術が実施された。日齢18に抜管後呼吸状態は安定し、経管栄養で体重増加も得られるようになり、日齢142に体重2,440gで退院した(Figure 6)。退院時酸素療法は不要であった。退院後は比較的安定していたが、生後8ヶ月時に肺炎で入院した。血液検査上は軽度の脱水所見のみで重症細菌感染を示唆する所見はなかった。輸液、酸素投与など対処療法が行われたが、入院2日目に呼吸不全が急速に進行し死亡した。なお家族との話し合いで人工呼吸管理は実施されなかった。

2) 症例2: A群 在宅移行, 長期生存例

診断: 心室中隔欠損, 動脈管開存, 小脳低形成, 18トリソミーモザイク。

在胎37週1日、2,597g アプガールスコア 1分4点 5分7点で出生した。新生児一過性多呼吸のため人工呼吸管理となったが、日齢7に離脱した。胸部レントゲン写真上、心拡大と肺血管陰影の増強が続き、動脈管閉鎖を目的にindometacin療法を2クール受けたが無効で、日齢14に動脈管結紮術が実施された。日齢16に抜管後呼吸状態は安定し、経口栄養が確立され、日齢77に体重2,663gで退院した。退院時酸素療法は不要であった。出生後の染色体検査で18トリソミーモザイクと判明した。その後在宅療養を行っていたが、生後3ヶ月頃より多呼吸の増悪、哺乳不良が出現し両親と相談のうえ、生後6ヶ月時に肺動脈絞扼術(体重3.2kg 絞扼周囲長23mm)が実施された。術後誤嚥性肺炎や麻痺性イレウスを合併し長期入院となったが、最終的には改善し、全量経口哺乳も可能となり1歳時に退院した。その後は他院にて経過観察中であるが、胃食道逆流、嚥下障害、高度の側弯があり6歳時に肺炎の重症化から気管切開のうえ在宅人工呼吸管理が開始された。発達状況は一時寝返りも可能であったが、現在は痙攣の影響もあり寝たきりである。8歳時の心エコーでは、心室中隔欠損は10.4mm 両方

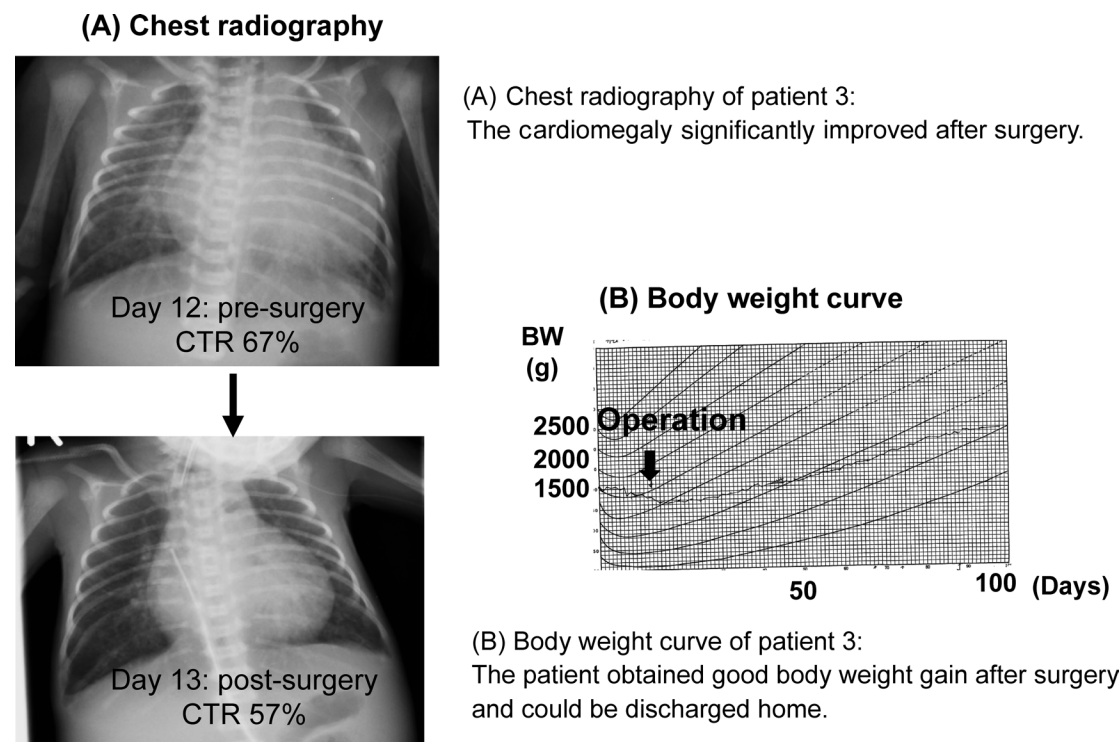


Fig. 6 Chest radiography (A) and body weight curve (B) of patient 3 in Group A

向短絡（左右有意）で、肺動脈絞扼部径は 4.4mm、ドプラによる推定圧較差は 86mmHg であった。両心室の収縮能は良好であった。

3) 症例 6：A 群 病院死亡例

診断：心室中隔欠損，大動脈縮窄，動脈管開存，A 型食道閉鎖，低位鎖肛。

胎児エコーで羊水過多，心奇形を指摘され，羊水染色体検査で 18 トリソミーと診断された。在胎 35 週 6 日，1,527g アプガールスコア 1 分 5 点 5 分 5 点で出生した。新生児呼吸窮迫症候群のため，人工呼吸管理およびサーファクタント投与を受けた。心疾患および消化器疾患については当初は外科的処置を行わない方針であった。しかしその後呼吸状態が安定したため，経腸栄養の確立のため，両親と相談のうえ，日齢 17 に胃瘻造設および肛門形成術が実施された。術後経過は良好で経腸栄養は確立されたが，心不全のためミルク増量に伴い呼吸状態の悪化を認めた。一方，動脈管については prostaglandin 製剤を使用しない状態でも安定して開存していた。両親と話し合いのうえ，日齢 42 に両側肺動脈絞扼術が実施された。その後も動脈管は安定して開存し，心不全症状は軽減し，ミルクの増量が可能となり在宅移行を目指していた。しかし，日齢 60 に消化管穿孔による敗血症性ショックで急変，死亡した。

4) 症例 15：B 群 心内修復術例

診断：心室中隔欠損，肺動脈弁狭窄，小脳低形成。

在胎 41 週 1 日，出生体重 2,820g で他院にて出生，特徴的な身体所見（手指の重なり，揺り椅子状の足）から，染色体検査が実施され 18 トリソミーと診断された。自発呼吸，経口栄養は確立され，生後 2 ヶ月で他院を退院したが，その後肺血流増加による心不全症状が進行し，生後 7 ヶ月時には呼吸器感染を契機に人工呼吸管理を要する状態となった。心エコー上ドプラによる肺動脈狭窄の圧較差は 75mmHg で高度の肺高血圧はないと判断し，両親と相談のうえ，生後 7 ヶ月，体重 4.1kg で心内修復術（心室中隔欠損閉鎖，肺動脈弁交連切開術）が実施された。術後 3 日で人工呼吸離脱するも，心嚢液貯留があり再ドレナージ術施行。その後の経過は順調で術後 50 日で退院した。退院後は術前に比べ心不全症状の改善が得られ，現在 4 歳に達し，経口栄養も確立し，自宅で安定した生活を送っている。心エコー上明らかな肺高血圧の所見もなく，無呼吸のため夜間のみ在宅酸素療法を受けている。現在の発達状況は寝返りが可能である。

5) 症例 16：B 群 心内修復術例

診断：心室中隔欠損，多指症，18 トリソミーモザイク。

在胎 41 週 0 日，出生体重 2,046g で他院にて出生。

呼吸状態や哺乳に問題なく、生後12日で他院を退院した。その後肺血流増加の心不全症状が進行し、当院に紹介され、生後2ヶ月時に当院で肺動脈絞扼術（体重2.4kg 絞扼周囲長20mm）を実施した。その際の染色体検査で18トリソミーモザイクと判明した。外来経過観察可能となったが、その後も心不全症状が強く、生後5ヶ月時に心臓カテーテル検査が施行された。肺体血流量比1.91、肺動脈圧45/27（35）mmHg、肺体収縮期血圧比0.64、肺血管抵抗4.3単位・m²であった。この結果を踏まえ、両親と相談のうえ、生後5ヶ月、体重3.7kgで心内修復術が施行された。術後経過は良好で、術後3日で抜管、術後13日で退院した。その後は術前に比べ心不全症状の改善が得られ、現在3歳に達し、経口栄養も確立し、自宅で安定した生活を送っている。心エコー上明らかな肺高血圧の所見もない。現在の発達状況は、伝い歩きが可能である。

考 察

18トリソミーでは生存期間の中央値は10～14.5日、1年生存率は5～10%とその生命予後は不良であり、従来は積極的な治療は行われてこなかった。また先天性心疾患を高率に合併するが、主たる死因は心疾患ではなく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されてきた¹⁻³⁾。本邦でもいわゆる仁志田らのクラス分け（新生児医療における倫理的観点からの意思決定）において、18トリソミーはクラスCに分類され、現在行っている以上の治療を行わず、一般養護に徹するとする考え方が主流であった⁴⁾。しかし18トリソミーの出生後の経過には個人差があり、稀ながら長期生存の報告もある⁵⁻⁸⁾。近年は18トリソミーという病名での画一的な対応ではなく、個々の症例に応じた対応が求められつつある。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」を提唱し、近年は看取りの医療から児の状況に合わせた最善の治療を提供すべく、両親と話し合って方針を決定する考え方が広がりつつある⁹⁾。AHAの新生児蘇生のガイドラインでも18トリソミーは蘇生を差し控える対象から除外されている¹⁰⁾。18トリソミーに対して生存率や在宅移行率の向上を念頭に、気管内挿管による蘇生を含めた集中治療を行った報告が散見される¹¹⁻¹³⁾。Koshoらは18トリソミー24例に対して帝王切開（67%）、気管内挿管による蘇生（63%）、心疾患を除く外科手術（42%）を含む集中治療を行い、1ヶ月の

生存率が83%に上昇し生存退院が21%であったと報告している。しかし、この報告では心疾患の手術は行われておらず、死亡に関連した因子は心疾患が96%であったとされている¹¹⁾。以上のような経過を踏まえ、18トリソミーの心疾患に対する手術介入の報告も散見されるようになり、心不全症状の改善や在宅移行率の向上が報告されている¹⁴⁻²⁰⁾。Grahamらは18トリソミー24例、13トリソミー11例に対し、心内修復術21例、姑息術後心内修復術4例、姑息術10例を行い、生存退院が91%であったと報告し、心内修復術を中心とした心疾患への手術介入の有効性を述べている。また術前の人工換気日数2日以下が退院時の人工換気不要と関連があったと報告している¹⁴⁾。Kanekoらは18トリソミー17例に対し、心内修復術3例、姑息術後心内修復術4例、姑息術10例を行い、手術死亡は1例のみで生存退院が82%であったと報告している。術後平均生存日数179日で心不全死は1例のみで、感染症が死因の最多（44%）となり、心疾患への手術介入は心不全死を予防するのに有効であると結論している。また、1歳以上生存はすべて初回が姑息術であったこと、退院後の死因は心不全が1例のみで、姑息術の効果を述べている¹⁷⁾。本邦の多施設共同研究では、先天性心疾患を合併した18トリソミー127例中34例（27%）に手術介入が行われている。手術の内訳は姑息術23例（68%）、開心術は6例（18%）のみで、不明が5例であった。手術後1ヶ月以内の死亡は2例のみであった。19例（56%）が生存し、手術群は非手術群に比べ明らかに生存率が高かったと報告している。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るとしている¹⁸⁾。Muneuchiらは心疾患への手術介入により、生存率の改善は得られたが、在宅移行は生存者の55%にとどまり、人工呼吸管理を要する児などの在宅移行支援の問題を述べている²⁰⁾。

今回、我々は当院で先天性心疾患に対して心不全症状の改善や在宅移行を目的に姑息術を中心とした手術介入を行った18トリソミー16例を検討したが、周術期死亡はなく、全例で術後心不全症状の改善が得られた。このうちA群14例はNICU入院中に在宅移行を目的に姑息術を行った例である。心疾患の手術直前で人工呼吸管理を要していたのは14例中9例（64%）であった。14例中10例（71%）は、生後平均122日で退院、在宅移行した。退院時、経腸栄養は全例で確

立されており、気管切開や在宅人工呼吸管理を要した例はなかった。在宅酸素療法を要した例は10例中5例であった。A群14例の生存率は生後1, 3, 6, 12ヶ月で100, 86, 71, 29%となっており、従来の18トリソミーの報告¹⁻³⁾に比べ明らかに高かった。在宅移行後もこの間比較的安定し、自宅で家族と貴重な時間を過ごせた。またNICU入院例の生存期間の中央値は、非手術例(C群)で24日に対し手術例(A群)で234日であった。手術介入を行った例には全身状態が比較的良好な例が多く含まれている可能性があり単純には比較できないが、心疾患に対する姑息術は、心不全症状の改善や在宅移行率の向上に寄与すると考える。一方、A群14例中4例は、退院できず死亡した。いずれも消化管や呼吸器の合併疾患を有していた。これら4例では心疾患の姑息術により、心不全症状の改善は得られたものの、最終的には呼吸不全、消化管穿孔や敗血症など心疾患以外の合併疾患が原因で死亡した。心疾患への手術介入については、心疾患以外の合併奇形の重症度や児の全身状態を考慮し決定する必要がある。

次に、姑息術を行い在宅移行できた10例中3例は現在生存中であるが、残り7例は、退院後呼吸器感染等を契機に死亡している。1歳未満での死亡が6例、1歳以上での死亡が1例で、死亡例の在宅期間は4～550日(平均152日、中央値64日)であった。12ヶ月時の生存率は29%と急速に低下し、従来の報告(5～10%)¹⁻³⁾より高いものの、必ずしも1歳を超えての中長期予後の改善にはつながっていない。

一方、B群2例は、手術介入なしでいったん他院を退院後、心不全が増強し当院に紹介され心内修復術を行った例である。術後経過は良好で、現在それぞれ4歳と3歳に達し、経口栄養も確立し、術前に比べ心不全症状の改善が得られ、自宅で安定した生活を送っている。この2例は心疾患以外の重大な合併奇形もなく、もともと全身状態も良好な症例で心内修復術を行ったが、心エコー上明らかな肺高血圧の所見もなく、比較的長期生存の可能性も考えられる。現在18トリソミーの心疾患に対する当院の方針としては、在宅移行を最大の目標とし姑息術を中心に介入を行っているが、姑息術による心不全症状の改善が限定的な例や、肺動脈絞扼術後長期となった例などで、全身状態が手術に耐えうると判断される患者については、心内修復術についても考慮すべきであると考えている。

以上より、心疾患の手術により心不全症状の改善が得られ、在宅移行が可能となる症例が存在することから、18トリソミーの心疾患に対する手術介入は、症

例によっては治療の選択肢の一つとなりうると思われる。一方、18トリソミーにおいては肺血管閉塞性病変が早期に出現し、手術後も改善しない例があると報告されており²¹⁻²³⁾、現時点では心疾患に対する手術介入により、長期的な生命予後の改善がもたらされるか否かは不明である。姑息術か心内修復術かの選択、手術時期の決定、心疾患以外の合併奇形を持つ症例に対する対応など、検討すべき課題は多く、今後の症例の蓄積が待たれる。18トリソミーの心疾患に対する治療方針については、今後このような情報を新生児科医や産婦人科医、患者家族にもフィードバックし、それを基に十分な話し合いを行い、個々の症例の状況に応じた対応を行うことが重要であると思われる。

結 語

1. 心疾患に対して手術介入を行った18トリソミー16例を報告した。周術期死亡はなく、全例で心不全症状の改善が得られた。
2. 心疾患以外の重大な合併疾患のない例では、心疾患の姑息術により在宅移行率の向上が見られた。
3. 心内修復術を行った例では、心不全症状の改善が得られ、比較的長期生存の可能性も示唆された。
4. 18トリソミーの心疾患に対する手術介入は、症例によっては治療の選択肢の一つとなりうる。家族との十分な話し合いのうえ、手術介入を含め、個々の症例の状況に応じた対応を行うことが重要である。

引用文献

- 1) Embleton ND, Wyllie JP, Wright MJ, et al: Natural history of trisomy 18. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1996; 75: F38-F41
- 2) Rasmussen SA, Wong LYC, Yang QY, et al: Population-based analysis of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. Pediatrics 2003; 111: 777-784
- 3) 古庄知己: 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. 日小児会誌 2010; 114: 637-645
- 4) 仁志田博司, 山田多佳子, 新井敏彦, ほか: 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: 337-341
- 5) 梶原真人, 手島千鳥, 宮崎貴史, ほか: 10歳を迎えた18トリソミーの1女兒例. 日小児会誌 2004; 108: 1230-1233
- 6) Van Dyke DC, Allen M: Clinical management considerations in long-term survivors with trisomy 18. Pediatrics 1990; 85: 753-759
- 7) 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
- 8) Kosho T, Kuniba H, Tanikawa Y, et al: Natural history and parental experience of children with trisomy 18 based on a questionnaire given to a Japanese trisomy 18 parental support group. *Am J Med Genet A* 2013; **161A**: 1531-1542
 - 9) 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**: 1095-1107
 - 10) American Heart Association, American Academy of Pediatrics: 2005 American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: Neonatal resuscitation guidelines. *Pediatrics* 2006; **117**: e1029-e1038
 - 11) 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 A* 2006; **140A**: 937-944
 - 12) 岩見裕子, 寺田明佳, 松村寿子, 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医療介入による治療と予後の変遷. *日未熟児新生児会誌* 2011; **23**: 95-100
 - 13) Nishi E, Takamizawa S, Iio K, et al: Surgical intervention for esophageal atresia in patients with trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2013; **164A**: 324-330
 - 14) Graham EM, Bradley SM, Shirali GS, et al: Pediatric cardiac care consortium: Effectiveness of cardiac surgery in trisomies 13 and 18 (from the pediatric cardiac care consortium). *Am J Cardiol* 2004; **93**: 801-803
 - 15) 寺口正之, 野木俊二, 池本裕実子, ほか：18 トリソミーに合併した心疾患の治療と予後. *日小児会誌* 1998; **102**: 592-596
 - 16) 鈴木恵美子, 大嶋義博, 土肥善郎：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. *日小児循環器会誌* 2008; **24**: 546-554
 - 17) Kaneko Y, Kobayashi J, Achiwa I, et al: Cardiac surgery in patients with trisomy 18. *Pediatr Cardiol* 2009; **30**: 729-734
 - 18) 前田 潤, 山岸敬幸, 新垣義夫, ほか. 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. *日小児循環器会誌* 2009; **25**: 216-220
 - 19) Yamagishi H: Cardiovascular surgery for congenital heart disease associated with trisomy 18. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010; **58**: 217-219
 - 20) Muneuchi J, Yamamoto J, Takahashi Y, et al: Outcomes of cardiac surgery in trisomy 18 patients. *Cardiol Young* 2011; **21**: 209-215
 - 21) 城尾邦隆：症候群と先天性心疾患：染色体異常から単一遺伝子病へ. *日小児循環器会誌* 2010; **26**: 4-18
 - 22) Van Praagh S, Truman T, Firpo A, et al: Cardiac malformations in trisomy-18: a study of 41 postmortem cases. *J Am Coll Cardiol* 1989; **13**: 1586-1597
 - 23) 田原昌博, 本田 茜, 下蘭彩子, ほか：高肺血流性心疾患を伴う 18 トリソミーの肺生検所見. *日小児会誌* 2013; **117**: 1260-1266