

## Review

【ホットトピックス】

## 18トリソミーおよび13トリソミー児の心臓血管手術

片岡 功一

自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児手術・集中治療部  
(現 広島市立広島市民病院 小児科/循環器小児科)

## Cardiovascular Surgery for Trisomy 18 and Trisomy 13

Koichi Kataoka

Pediatric Operating Suite and Intensive Care Unit, Jichi Children's Medical Center Tochigi, Tochigi, Japan  
(Current affiliation: Department of Pediatrics/Pediatric Cardiology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital,  
Hiroshima, Japan)

Trisomy 18 (T18) and trisomy 13 (T13) are among the most prevalent autosomal aneuploidies causing severe delay of psychomotor development, congenital heart defects, and other multiple congenital anomalies. Aggressive therapies for patients with either trisomies are not recommended because these diseases are associated with a very high risk of mortality. Recently, some investigators have reported that intensive medical management can extend the life-span of patients with T18 or T13, and some population-based studies have demonstrated a longer survival rate by 5 to 10 years. The characteristics of congenital heart defects in patients with T18 or T13, such as pulmonary vascular obstructive disease, which progresses rapidly in some individuals, are gradually being recognized. However, there are many problems associated with cardiovascular surgery that should first be considered, such as appropriate timing and procedures as well as associated anomalies of other organs. To date, it is not yet clear whether cardiovascular surgery can improve the long-term prognosis of patients with these trisomies. Therefore, cardiovascular surgeries are performed at some institutions but are not even considered at the others. The aim of surgery is not only to prolong the life-span of patients but also to improve the quality of life of the patients and their families. When deciding on medical management strategies, it is essential to provide evidence-based and precise information to families of patients and to consider the best interest of the child and wishes of their families.

**Keywords:** trisomy 18, trisomy 13, congenital heart disease, cardiovascular surgery, prognosis

18トリソミーおよび13トリソミーは頻度の高い常染色体異常症候群であり、重度の精神運動発達遅滞、先天性心疾患など多彩な合併症を呈する。生命予後不良として、従来は積極的な治療が行われてこなかった。近年、積極的な治療により生命予後が改善するとの報告が増加し、5年、10年の長期生存率を報告する population-based study もみられるようになった。合併する心疾患では、肺血管閉塞性病変が早期に進行する症例があるなどの特徴が徐々に解明されている。心臓血管手術では適切な手術時期や手術法、他臓器合併症など検討すべき課題が多く、長期的な生命予後を改善するかは未だ不明で、施設間で対応の相違がみられる。手術の目的として生存期間の延長のみならず、患児と家族の quality of life (QOL) 向上も重要である。蓄積されてきたエビデンスに基づき患者家族に正確な情報を提供し、十分な話し合いを通じて「児の最善の利益」と家族の意思を尊重しつつ、症例ごとに最もよい治療を模索する必要がある。

## はじめに

医学・医療の進歩や社会の変化に伴い、種々の疾患に対する治療方針は変化していく。18 および 13 トリソミー（以下、18/13 トリソミー）の児は生命予後が不良であるとされ、合併する先天性心疾患に対して、従来は積極的な治療が行われてこなかった。近年、周産期・新生児集中治療（NICU ケア）、特に人工呼吸管理や各種モニタリング技術は目覚ましい発展を遂げた。また、周術期管理の進歩に伴い心臓血管手術の安全性は高まっている。さらに、胎児心エコー検査をはじめとする出生前診断技術の進歩も著しい。18/13 トリソミーの年長児症例や成人症例の報告が散見されるようになり<sup>1-3)</sup>、出生後人工呼吸管理や外科手術などを含めて積極的に治療することで、生存率が向上したとする報告が増加している<sup>4-8)</sup>。

医療環境のみならず、患者と家族をとりまく社会環境も大きく変化している。情報技術の発達により、患者家族がインターネットなどを通じて疾患の情報を得ること<sup>9,10)</sup>や、患者家族の会のホームページなどへのアクセスが容易になった反面、科学的根拠の乏しい偏った情報に影響を受けるリスクも増大している。専門職である医療者には、患者家族に対し最新の知見に基づく詳細かつ正確な情報を提供することが、今まで以上に強く求められている。本邦をはじめとする先進諸国では、晩婚化、少子化といった社会情勢の変化も周産期・小児医療領域に影響を与えている。

このように、18/13 トリソミーをめぐる医療・社会の環境は大きく変化しており、蓄積されつつあるエビデンスに基づき治療方針も変換の時期にさしかかっているといえる。現在本邦では、施設によって治療のスタンスが異なっている。積極的な治療を行った 18/13 トリソミー児の長期的な生存率などについてはまだ不明の点も多いが、予後に大きく影響するとされる先天性心疾患について、現在の医療状況を俯瞰し、課題を整理しておくことは重要であると考えため報告する。

## 18/13 トリソミー疾患概論

18/13 トリソミーは 21 トリソミーに次いで多い常染色体異数性の染色体異常症で、それぞれ 18 番染色体、13 番染色体の全長あるいは一部の重複に基づく先天異常症候群である<sup>11-13)</sup>。大多数は卵子形成期の減数分裂時における染色体不分離現象により生じるフルトリソミーで、突然変異である。染色体不分離現象の発生頻度は母体年齢と強く関連

し、高齢妊婦ほど疾患発生率が高い<sup>11-17)</sup>。正常染色体を有する細胞が混在するモザイク型や、転座型トリソミーもみられるが少数である。18/13 トリソミーは、いずれも身体的な特徴と多臓器にわたる合併疾患を有し、重度の精神運動発達遅滞を伴い、従来生命予後不良の代表的な先天異常症候群として知られてきた。モザイク型トリソミーでは、症状は全体として軽症となる傾向もみられるが、フルトリソミーに近い場合もあり様々である<sup>12,13)</sup>。フルトリソミーの場合、次子の再発率は低く、1~2%と推定されている<sup>11)</sup>。常染色体異常症候群全体の中でも 21 トリソミー、22q11.2 欠失症候群に次いで発生頻度が高いことや、高率に心疾患を合併することから小児循環器医が遭遇する可能性は高い。両症候群は併せて論じられることも多いが、本稿ではまず個別に特徴を述べ、外科手術などの治療については併せて述べることにする。

### 1. 18 トリソミー

1960 年に Edwards らによって初めて報告され<sup>18)</sup>、Edwards 症候群とも呼ばれる。様々な年代、地域での多くの研究から出生児 3,600~8,500 人に 1 人の頻度とされてきた<sup>2,12,19-21)</sup>が、出生前診断や選択的人工妊娠中絶などの影響から、現在は 8,000 人に 1 人の頻度と見積もられる<sup>11)</sup>。男：女=1:3 と女兒に多い<sup>12)</sup>。フルトリソミーが大多数（93.8%）を占め、モザイク型（4.5%）、不均衡型相互転座から生じる部分トリソミー（1.7%）もみられる<sup>11)</sup>。

フルトリソミーでは、胎児期からの成長障害、身体的特徴（後頭部突出、耳介異常、小顎、口唇口蓋裂、小顎、手指の重なり、短い胸骨、揺り椅子状の足など）がみられ、先天性心疾患（90%）、呼吸器系疾患（横隔膜弛緩、喉頭・気管軟化など）、消化器系疾患（食道閉鎖、臍帯ヘルニア、鎖肛、胃食道逆流など）、中枢神経疾患（重度の精神運動発達遅滞、中枢性無呼吸、痙攣、脊髄髄膜瘤、Dandy-Walker 症候群など）、泌尿器系疾患（馬蹄腎、水腎症、鼠径ヘルニアなど）、骨格系疾患（関節拘縮、狭骨盤、脊椎側彎など）、難聴、悪性腫瘍（Wilms 腫瘍、肝芽腫）などを合併する。

### 2. 13 トリソミー

1960 年に Patau らによって初めて報告され<sup>22)</sup>、Patau 症候群とも呼ばれる。1980 年代の研究から出生児 5,000~12,000 人に 1 人の頻度とされてきたが、18 トリソミーと同様に出生前診断や選択的人工妊娠中絶などの影響から、現在は 10,000~20,000 人に 1 人の

頻度と見積もられる<sup>11)</sup>。多くはフルトリソミーであるが、約20%が転座型トリソミーで13番および14番染色体の不均衡型Robertson転座が有名である。モザイク型はわずかである。

胎児期の成長障害は18トリソミーのように著明ではない。身体的特徴(小頭、頭皮部分欠損、耳介異常、眼球形成不全、口唇口蓋裂、軸後性多指趾、手指の重なり、踵の突出など)がみられ、先天性心疾患(80%)や肺高血圧、呼吸器系疾患(喉頭・気管軟化など)、消化器系疾患(臍帯ヘルニア、総胆管拡張、胃食道逆流など)、中枢神経疾患(全前脳胞症、重度の精神運動発達遅滞、中枢性無呼吸、痙攣など)、泌尿器系疾患(多嚢胞腎、水腎症、鼠径ヘルニアなど)、骨格系疾患(関節拘縮、低形成骨盤など)、難聴、血液学的異常(胎児ヘモグロビンの遷延)などを合併する。

## 18/13トリソミーの生命予後と マネジメントの変遷

### 1. Population-based studyに基づく生命予後

18/13トリソミーの生命予後については、海外のpopulation-based studyが引用されることが多い。Population-based studyでは対象症例数が多く全体的な傾向を把握できるが、合併症や治療内容が検討されている報告は少ない。現在最も広く引用されている、米国の2つの大規模なデータベースをもとに調査したRasmussenの報告では、18トリソミーの1年生存率は5.6~8.4%、生存期間の中央値は10~14.5日、13トリソミーの1年生存率は5.6~8.6%、生存期間の中央値は7~10日である<sup>2)</sup>。2つの代表的なpopulation-based studyでは心疾患の合併は生命予後に影響しないとしている<sup>2,20)</sup>が、これらは積極的な治療が行われず、心不全や肺高血圧の増悪以前に無呼吸などで死亡する症例を多く含んだ報告と考えられる。本邦からの病理解剖の詳細な報告では、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とされている<sup>23)</sup>。新生児集中治療が提供された報告では、心疾患が主たる死亡原因とされており<sup>4,5)</sup>、心臓血管手術も含めた集中治療による生命予後の改善の報告が増加してきている<sup>4-6,8,24-28)</sup>。これらの報告では、18/13トリソミー児の多くは心臓血管手術を乗り越えることができ、術前人工呼吸管理期間が短かった児が術後長期の人工呼吸管理を要する可能性は低いことが示されている<sup>24)</sup>。

最近では両親の意思を尊重し積極的な治療を行う傾向がみられ、より長期の生存率についても報告

されている。米国のpopulation-based studyでは、18トリソミー児の1年生存率は13.4%、5年生存率は12.3%、生存期間の中央値は8日であり、13トリソミー児の1年生存率は11.5%、5年生存率は9.7%、生存期間の中央値は5日であった<sup>29)</sup>。カナダのpopulation-based studyでは、18トリソミー児の1年生存率は12.6%、10年生存率は9.8%、生存期間の中央値は9日であり、13トリソミー児の1年生存率は19.8%、10年生存率は12.9%、生存期間の中央値は12.5日であった<sup>30)</sup>。この報告では6か月まで生存した児における10年生存率は、18トリソミーで60.0%、13トリソミーで50.5%とされている<sup>30)</sup>。これらの研究では、心疾患への手術介入が長期生命予後を改善させるかどうか直接の検討はなされておらず、対象にはモザイク型や転座型症例も含まれると推察されている。しかし、1年以上生存する18/13トリソミーの児が一定の割合で存在し、それらの児は比較的高率に5年、10年の長期にわたり生存しうることが示されている。米国のpopulation-based studyで、心臓血管手術またはカテーテル治療を受けた群は受けなかった群よりも院内死亡率が低く、生存退院した児の生存期間の中央値は18トリソミーでは16.2年、13トリソミーでは14.8年であったとする報告がある<sup>31)</sup>。手術介入を含めた短期的な生命予後の改善が、長期的生命予後の改善につながる可能性も示唆され、今後の検討課題といえる。

### 2. モザイク型および転座型トリソミー症例

一般にモザイク型症例は、フルトリソミー症例に比べより長期に生存しうると考えられている<sup>2,12,13)</sup>。多くのpopulation-based studyでは、対象とする18/13トリソミー症例についてフルトリソミーであるか、モザイク型または転座型であるかを区別せず調査している。モザイク型であることは18トリソミーの長期生命予後の改善に関係しなかったとする報告もある<sup>15,32)</sup>が、最近のpopulation-based studyでも、18/13トリソミー児においてモザイク型または転座型であることが長期生存と関連していたとされている<sup>29-31,33)</sup>。これらのpopulation-based studyでは、18トリソミー児においては女児であることや出生体重が高いことも長期生存に関連していたと報告されている<sup>29,30,33,34)</sup>。

### 3. 海外におけるマネジメントの変遷

18/13トリソミーは、厳しい生命予後と重度の精神運動発達遅滞のため、従来欧米では「診断がつけば延命のためのあらゆる医療行為の制限が推奨される」



(Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation 第4版<sup>35)</sup>まで)疾患と位置づけられてきた。新生児集中治療や外科手術を含む積極的治療を受けた児の予後に関するエビデンスの蓄積に基づき、Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation 第5版から記載が大きく変更され、現在は「診断がつけば延命のための特別な治療 (extraordinary medical means) の制限を真剣に考慮すべきである。しかし両親の心情や患児それぞれの病状を考慮しなければならない」<sup>12, 13)</sup>とされている。米国心臓協会 (American Heart Association: AHA) による心肺蘇生法に関するガイドラインでは、蘇生を開始しない疾患の中に、2000年までは「確定診断されている18トリソミー、13トリソミー」も含まれていた<sup>36)</sup>。2005年のガイドライン以降、「13トリソミーなどの生存不可能な染色体異常症」に変更され、18トリソミーは蘇生を開始しない疾患群から除外されたが、2010年のガイドラインでも13トリソミーは除外されていなかった<sup>37)</sup>。2015年の最新のガイドラインでは大きな転換がみられ、蘇生を開始しない状況には13トリソミーを含む疾患名の記載がなくなったが、その理由として予後を予測するエビデンスが不十分であることや、児の治療方針決定において両親の希望をより重視することが挙げられている<sup>38)</sup>。

提供される医療は国や地域によって異なり、社会・経済的、文化的、宗教的な因子、法律や人権・生命倫理観も影響している<sup>39)</sup>。台湾からの報告では、国民健康保険プログラムの導入がより高度な医療サービスの提供につながり、18/13トリソミー生存率が向上したとされている<sup>40, 41)</sup>。ブラジルからの報告では、羊水染色体検査が施行できる施設が稀であり、出生前診断率が低いことが指摘されている<sup>17)</sup>。9つの州を対象にした米国の population-based study では、州によって生命予後に差があることが指摘されており、州の異なる施設では治療方針も異なっていることが推察されている<sup>29)</sup>。

#### 4. 本邦におけるマネジメントの変遷

本邦では医療保険制度および医療費助成制度や、長年にわたり構築された新生児医療体制から、重症新生児に対し最高水準の集中治療が提供されてきた<sup>42)</sup>。1987年に東京女子医科大学病院 NICU から報告された Medical decision のクラス分け (いわゆる「仁志田の基準」) で、18/13トリソミーは「Class C: 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」カテゴリーに付帯する例と

して記載された<sup>43)</sup>が、新生児医療の現場で「仁志田の基準」がマニュアルのように利用されると、18/13トリソミーは Class C の代名詞であるかのように誤用されるようになった。このように疾患名が独り歩きし医療現場の思考停止を招く可能性や、主治医パターンリズムにより治療方針が決定されてきた反省<sup>44, 45)</sup>から、2004年に「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」が作成され<sup>46)</sup>、治療方針の決定の際には「子どもの最善の利益」を最優先しつつ、家族 (父母) の意思をより尊重するように促された。このガイドラインに基づき、疾患名で一律に治療方針を決定するのではなく、症例ごとに医療スタッフが家族とともに悩みながら治療方針を決定していくというプロセスが、新生児医療の現場にも浸透しつつある<sup>42)</sup>。

このような流れの中で、18/13トリソミーの児に対しても標準的な新生児集中治療を行う施設が増加してきた。2006年に Kosho らが、新生児集中治療を受けた18/13トリソミー児の予後が改善することを初めて報告した<sup>4)</sup>が、その後本邦の複数の施設から、心臓血管手術を含めた積極的治療介入が生命予後を改善させるとの報告が相次いだ<sup>3, 5, 7, 25, 26, 32, 47-49)</sup>。ただし、これらの報告の多くでも指摘されているとおり、心臓血管手術を受けた症例は心疾患および他臓器合併疾患が比較的軽度である場合がほとんどで、もともと予後のよい群を対象としている可能性がある。また調査期間は比較的短期にとどまっており、長期予後は不明である。侵襲性の高い心臓血管手術を行うか否かについては、未だコンセンサスが得られているとはいえず、各施設がそれぞれの方針で手術適応を判断している状況である。

#### 5. 出生前診断の影響

出生前診断技術の進歩により、重症疾患が出生前に診断される機会も増加している。2013年から本邦でも日本産科婦人科学会の主導のもと、「母体血中 cell-free DNA を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する臨床研究」が開始された。母体血中の胎児染色体を高速 DNA 分析装置で調べる非確定的検査であるが、母体の採血だけで行うことができるため「無侵襲的出生前遺伝学的検査 (non-invasive prenatal genetic testing: NIPT)」と呼ばれている。精度は高いものの非確定的検査であるため、診断の確定には羊水検査や絨毛検査などの侵襲的な検査を行う必要がある。18/13トリソミーは、21トリソミーとともに NIPT の対象疾患となっている。18/13トリソミーの出生前診断を

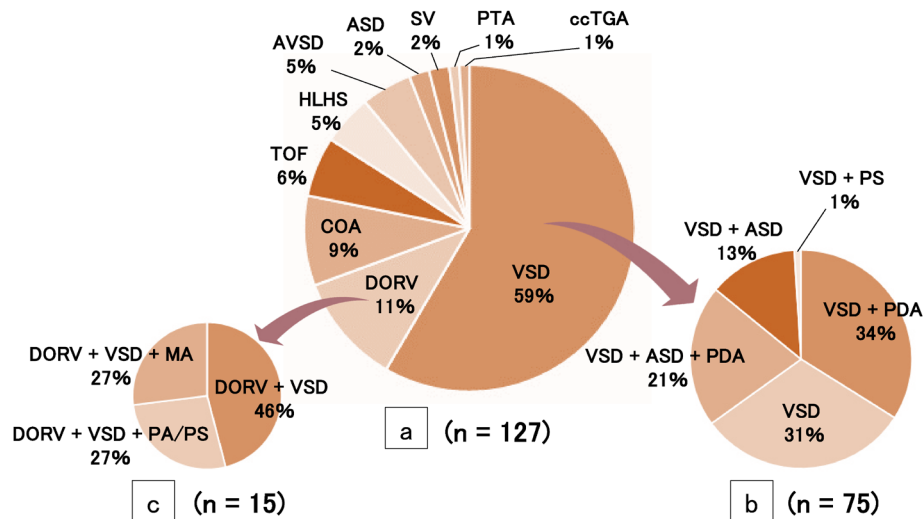


Fig. 1 Details of congenital heart defects in 127 patients with trisomy 18

(a) Details of congenital heart defects in 127 patients with trisomy 18. (b) Details of ventricular septal defect. (c) Details of double outlet right ventricle. VSD is the most common congenital heart defect and frequently accompanied with other left to right shunt lesions in trisomy 18. VSD: ventricular septal defect, DORV: double outlet right ventricle, CoA: coarctation of the aorta, TOF: tetralogy of Fallot, HLHS: hypoplastic left heart syndrome, AVSD: atrioventricular septal defect, ASD: atrial septal defect, SV: single ventricle, PTA: persistent truncus arteriosus, ccTGA: congenitally corrected transposition of the great arteries, PDA: patent ductus arteriosus, PS: pulmonary stenosis, MA: mitral atresia, PS/PA: pulmonary stenosis/pulmonary atresia. (Modified from Maeda et al.<sup>6)</sup>)

受けた妊婦が必ずしも人工妊娠中絶を選択するわけではないとする報告もある<sup>50)</sup>が、胎児診断を受けた18/13トリソミー児の多くが人工妊娠中絶されているという報告は諸外国からも多数みられ<sup>16, 29, 34, 51-56)</sup>、疫学的な影響も考えられている<sup>29, 57)</sup>。本邦においても、妊娠22週未満で18/13トリソミーと診断された胎児の多くで妊娠が中絶されており<sup>58)</sup>、将来疫学的な影響が生じることが予想される。NIPTの実施は、妊婦の妊娠継続に関する選択の権利や胎児の生きる権利など大きな倫理的問題を孕んでおり、18/13トリソミー児の予後について、家族へのいっそう正確な情報の提供が求められている<sup>29)</sup>。

## 18/13トリソミーにおける心疾患

### 1. 心疾患の特徴

18/13トリソミーの先天性心疾患合併率は、それぞれ約90%、80%とされている<sup>11-13)</sup>。両トリソミーとも、心室中隔欠損(VSD)や心房中隔欠損(ASD)、動脈管開存(PDA)など左右短絡を有する肺血流増加型心疾患の合併が多い<sup>6, 8, 12, 13)</sup>。2005~2008年に本学会の遺伝子疫学委員会が中心となって行った調査結果から、それぞれの症候群に合併する先天性心疾患の内訳を図で示す<sup>6)</sup>(Figs. 1, 2)。18トリソミー

では、単独ないし他の心疾患を伴ったVSDの合併率が極めて高く、90%以上に達するとされる<sup>11)</sup>。複合先天性心疾患は約10%にみられ、両大血管右室起始(DORV)や房室中隔欠損(AVSD)、左心系閉塞疾患が多い<sup>11)</sup>。Fallot四徴(TOF)ではしばしば異形成弁が認められる。大血管転位(TGA)や内臓および心臓の錯位がみられなかったことを特徴とする報告<sup>59)</sup>や、右冠動脈の高位起始を高率に認めたとする報告がある<sup>60)</sup>。心疾患発現には、遺伝子の18q21領域が関係していると報告されている<sup>61)</sup>。13トリソミーに合併する先天性心疾患ではASDやVSDが多い<sup>11)</sup>。

18/13トリソミーでは、房室弁および半月弁の弁尖が厚く余剰な形態異常を示す“congenital polyvalvular disease”(CPVD)が高率に合併することが知られている<sup>23, 26, 59, 60, 62, 63)</sup>(Fig. 3)。18トリソミーではCPVDの合併率が68~100%とされる<sup>23, 59, 60, 62, 63)</sup>が、13トリソミーでの合併率は18トリソミーほど高くない<sup>11)</sup>。18/13トリソミーに合併するCPVDの多くは比較的軽度の血行動態異常にとどまり、狭窄や逆流は少ない<sup>11, 63)</sup>。CPVDは単一の弁から複数の弁にみられるが、三尖弁が最も多く次いで肺動脈弁が多い<sup>59, 63)</sup>。三尖弁の異常は、右房切開でのVSD閉鎖術時に手術操作が煩雑になるなど<sup>26)</sup>、心臓手術の際には考慮すべき危険因子である。18トリソミーのCPVDについて

早産低出生体重児の弁組織との類似を指摘し、胎児期後期にみられる弁組織の分化障害を成因とする報告がある<sup>60)</sup>。CPVDは18/13トリソミーの胎児心エコー検査でも高率にみられ<sup>64)</sup>、本疾患を疑わせる特徴的な所見といえる<sup>59,62,64)</sup>。18トリソミーでは、胎児エコー検査で単一臍帯動脈の合併も多い。

動脈管依存性心疾患における動脈管の動態は臨床経

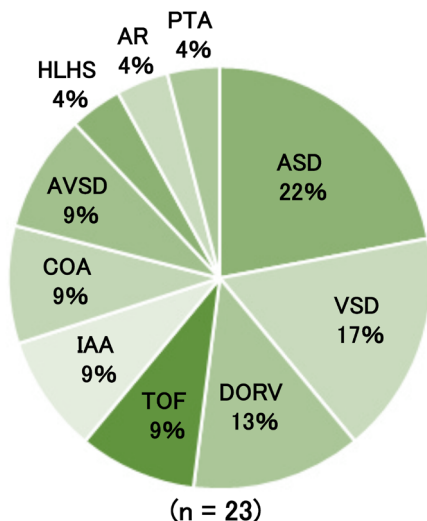


Fig. 2 Details of congenital heart defects in 23 patients with trisomy 13

ASD is the most common congenital heart defect and frequently accompanied with other left to right shunt lesions in trisomy 13. ASD: atrial septal defect, VSD: ventricular septal defect, DORV: double outlet right ventricle, TOF: tetralogy of Fallot, IAA: interruption of the aortic arch, CoA: coarctation of the aorta, AVSD: atrioventricular septal defect, HLHS: hypoplastic left heart syndrome, AR: aortic regurgitation, PTA: persistent truncus arteriosus. (Modified from Maeda et al.<sup>6)</sup>)

過に大きく影響するが、18/13トリソミーでは、動脈管の閉鎖傾向がなく prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) 投与を必要としない症例や、投与していたPGE<sub>1</sub>を中止できた症例も報告されている<sup>5,47,49)</sup>。PGE<sub>1</sub>投与は肺血管抵抗の低下も促進するため、特に体循環を動脈管に依存する先天性心疾患では高肺血流から心不全が増強したり、肺血管病変の進行が早まったりする可能性がある。PGE<sub>1</sub>投与が必要かどうか、あるいは既に投与を開始したPGE<sub>1</sub>を中止できないかどうかの検討は重要である。

房室ブロックなど伝導障害の合併も報告されており<sup>26,31)</sup>、手術の際には注意が必要である。機序は不明ながら、術前にみられた完全房室ブロックが心内修復術後に消失した18トリソミーの報告もあり、将来の不整脈死予防の観点からも心内修復術の有効性が示唆される<sup>26)</sup>。

## 2. 肺高血圧

18/13トリソミーでは肺高血圧の合併が多いことが知られ、前述した本邦での報告でも52～60%が肺高血圧を伴っていた<sup>6,8)</sup>。手術の際には、心臓カテテル検査による肺高血圧の評価も考慮すべきであろう<sup>31)</sup>。18トリソミーにおいては、解剖組織の所見や心エコー検査所見から肺血管閉塞性病変の進行が早いことが推測されてきたが<sup>59,63)</sup>、最近田原らが、肺動脈絞扼術 (pulmonary artery banding: PAB) の際に採取した18/13トリソミー患者の肺生検組織を用いて、詳細な病理組織学的検討を報告した<sup>48,65)</sup>。同報告によると、18/13トリソミーでは中膜の欠損などの肺小動脈形成不全や肺小動脈低形成が通常より高い頻度でみられ、肺血流増加に伴う肺動脈圧の上昇に対し中膜が十分に肥厚することができず、内膜の線維増殖

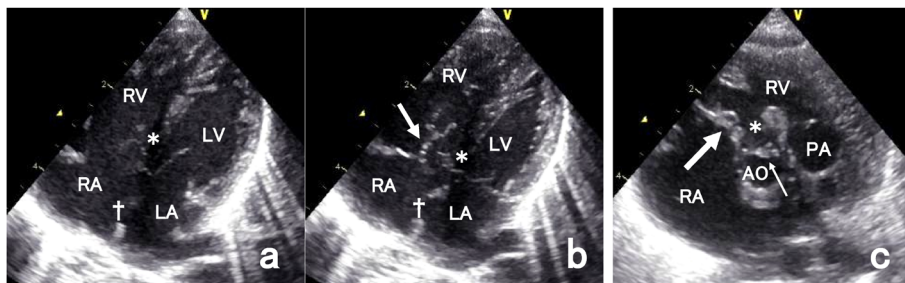


Fig. 3 Echocardiogram shows thick and redundant valves in patients with trisomy 18

(a) Four chamber view in diastole shows a perimembranous inlet defect of the ventricular septum (\*) and a defect of the atrial septum (†). (b) Four chamber view in systole shows a redundant tricuspid valve (arrow). (c) Another patient with tetralogy of Fallot. Parasternal short axis view shows thick and redundant tricuspid valve (large arrow) and aortic valve (small arrow). There is a large defect of the ventricular septum (\*). RA: right atrium, LA: left atrium, RV: right ventricle, LV: left ventricle, AO: aorta, PA: pulmonary artery





Fig. 4 A newborn patient with trisomy 18

(a) Whole body. Small physique, deformed thorax, scoliosis, contracture of extremities, radial aplasia of right arm, low set ears, deformed auricles. (b) The right atrium and great arteries are obscured by the overhanging right ventricle. AO: aorta, PA: pulmonary artery, RA: right atrium, RV: right ventricle

による血管閉塞性病変が早期に進行しやすい。その結果肺高血圧の早期増悪をきたし、肺出血や肺水腫に陥る可能性が指摘されている。手術を受けた症例という偏りがあり症例数も限られているが、生検肺組織の研究である点で多くの示唆に富んでいる。

心内修復術施行後も持続する肺高血圧を高率に認め、酸素吸入療法や肺血管拡張薬を使用した報告がある<sup>66)</sup>。

### 18/13 トリソミーの心臓血管手術に関して 考慮すべき事項

#### 1. 体格などの特徴

18/13 トリソミーでは、小さな体格や胸郭変形のため術野の確保が容易でなく、側彎や四肢拘縮のため仰臥位が困難であることも多い<sup>26)</sup>。股関節拘縮のためカテーテルによるバルーン心房中隔裂開術の施行が困難であったとの報告もある<sup>47)</sup>。心臓の拡大と回転のため、人工心肺装着や手術操作がより複雑になることも多い (Fig. 4)。胸郭は前後径が大きい楕円様で、肺動脈主幹部は背側に回転して深い位置にある<sup>26)</sup>。肥大した右室が視野を妨げるため、PABなどの手術操作は通常より複雑になり時間を要することになる。

#### 2. 麻酔に関する事項

18/13 トリソミーの児に対する麻酔法を検討した報告はわずかしがなく、麻酔薬をはじめとする薬剤への反応性や体内動態については不明な点が多い。7歳の18トリソミー児で膀胱尿管逆流症に対する腹腔鏡下手術の麻酔導入に通常よりも長い時間を要し、合併したPDA、肺高血圧を伴った肺動脈狭窄のため換気血流比が変化したとする症例報告がある<sup>67)</sup>。同報告では、知的障害児は両親と引き離されることのストレスが強いため、抗不安薬の前投薬が重要であることも

指摘されている。また、疼痛評価の困難さを述べ、術後管理は鎮痛と抗不安の両方に基づくべきだとしている。3歳の18トリソミー児で停留精巣に対する手術の麻酔の際、筋硬直が増強し気管挿管が困難になった症例の報告がある<sup>68)</sup>。同報告では術中に高熱と赤褐色尿がみられ、クレアチンキナーゼの著明な上昇を認めた。この報告を悪性高熱と考え、1報告のみで18トリソミーとの関係は不明ではあるとしながらも、18トリソミー児の麻酔において悪性高熱の潜在的な危険性を指摘する報告がある<sup>67,69)</sup>。18トリソミー児では腎疾患の合併頻度が高く、腎排泄型の薬剤使用には注意を要する<sup>70)</sup>。これら麻酔に伴う潜在的な危険性の報告の一方で、症例ごとの注意深い評価を重要としつつも麻酔薬に対する反応性に特殊性はなかったとする報告もみられる<sup>71)</sup>。しかし小顎や咽喉頭の形態異常のためマスク換気や通常の気管挿管が困難であることは多くの報告で指摘され<sup>67,69-71)</sup>、気管ファイバーを用いた挿管を必要とする場合もあり注意を要する。他に血管ルート確保の困難さも指摘されている<sup>67)</sup>。

18トリソミーでは手術の危険性が高いとされ<sup>3,25)</sup>、米国麻酔学会 (American Society of Anesthesiologists: ASA) の全身状態分類では「IV: 生命を脅かすような重度の全身疾患をもつ患者」と高リスクに分類される症例が多い。18/13 トリソミーの周術期死亡率は高く<sup>8)</sup>、人工心肺使用により危機的な全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) が惹起される可能性を指摘し、心内修復術より姑息手術を選択する根拠としている報告がある<sup>5,72)</sup>。18トリソミーでは、肺胞低形成が63.2%と高率に認められ、術後の呼吸不全や肺気腫などのリスクを高めると考えられるが、肺胞低形成と術後挿管期間との間には、高い正の相関が認められる<sup>48)</sup>。

### 3. 他臓器合併疾患

18/13 トリソミーでは、心臓以外にも消化器や中枢神経などに外科的治療を要する疾患を合併することも多い。心臓血管手術にあたっては、合併する他臓器疾患を含めて治療を計画する必要がある。食道閉鎖や臍帯ヘルニア、髄膜瘤などは、心臓血管手術に先立ち出生後速やかに外科的治療を要する疾患である。Koshoらは、根治術可能な食道閉鎖は、必ずしも絶対的生命予後不良因子ではないとしており<sup>4)</sup>、田原らは食道閉鎖根治術後早期にPABを施行するよう努めることで、短期的予後の改善が期待できるとしている<sup>48)</sup>。肺低形成を伴う重症の横隔膜弛緩などは予後不良であり、合併する疾患によっては治療の侵襲やリスクを総合的に考え、心臓血管手術の適応を判断すべきである。疾患の説明にあたっては、18/13 トリソミーについて総合的な説明や遺伝カウンセリングを行う遺伝学の専門医が中心になり、各疾患の専門医がそれぞれの分野の疾患説明を行うことになる。18/13 トリソミーという疾患を総合的にとらえ、各科が連携して治療に臨む必要がある<sup>73)</sup>。

出生前に多臓器に及ぶ合併疾患が診断されていれば、出生後の治療をあらかじめ計画することができる。家族にも疾患を理解する時間的な余裕ができ、より深く考えたうえで治療を選択することも可能である。一方で、出生前に診断された児の出生後に予想される経過や治療計画の説明によって、家族が児の誕生を迎える喜びの過程が損なわれたり、医療者から「治療の選択を強いられている」とプレッシャーを感じたりする可能性もある。医療者は、家族の思いも十分に配慮した説明を心がける必要がある。

### 4. 心臓血管手術の目的

18/13 トリソミーに対する心臓血管手術は、包括的医療のうちの一部である。手術が成功し心不全などの症状が改善しても、家族は他の合併疾患、殊に持続する重度の精神運動発達遅滞に向き合い続けることになる。心臓血管手術は侵襲性の高い治療であるため、治療の目的とその後予測される経過について、家族に十分理解してもらうことが重要である。何度も話し合いの場を持ち家族の疾患に対する理解を深め、医療者との信頼関係を構築し、時間とともに変化しうる家族の思いを汲んで、その都度治療方針を確認し直すというプロセスが極めて重要である<sup>46,49)</sup>。18/13 トリソミーに対する治療の目的は、患児と家族にとっての時間的・空間的な quality of life (QOL) を向上させることである<sup>47)</sup> が、QOL の向上には生存期間の延長や生存

率の上昇など客観的に評価しうるものと、家族の心情など客観的には評価しがたいものが含まれている。たとえ生存期間が短くとも、家族が熟慮の結果心臓血管手術を希望する場合もあり、そういった家族の思いにも配慮する必要がある<sup>9,74)</sup>。18/13 トリソミーの患児は重度の精神運動発達遅滞を呈するものの、生存する限り少しずつ発達を遂げることを示す報告がある<sup>9,75)</sup>。

心臓血管手術が長期予後の改善につながるか否かは、まだ不明である。しかし、短期から中期の生命予後を改善させ、人工呼吸器からの離脱や在宅医療への移行に寄与する、すなわち QOL を向上させうることは多くの報告から示唆されており、先天性心疾患関連死の予防においても有用であると報告されている<sup>25)</sup>。

外科手術という特性から、1人の医療者、1診療科だけで治療方針を決定することはできない。手術に関連した部署の医療者はもちろん、18/13 トリソミー児の診療に関わる多くの医療者が情報を共有し、施設として管理・治療のコンセンサスを得ておく必要がある<sup>73)</sup>。診断から治療まで多科・多職種の連携が不可欠であり、日頃から施設内で医療者が十分に話し合う機会を有することが、患児と家族の期待に応える質の高い医療につながる。治療のスタンスやとり組みは施設によって様々であり、同一施設内でも時代に伴う変遷がある。個々の医療者の疾患の理解と治療に対する考えは様々で<sup>44,76)</sup>、疾患に対する正確な知識の不足を指摘する報告もある<sup>77-79)</sup>。

18/13 トリソミーに対する心臓血管外科手術について、2000年代以降の代表的な報告を表に示す<sup>5, 8, 9, 24-26, 31, 32, 47-49, 66, 72, 73, 80)</sup> (Table 1)。同一施設からの報告には症例の重複もあるが、本邦からの報告は多い。各論文における生存退院率や1年生存率(1歳に到達した生存例の百分率で、1歳未満の生存例は含まない)について、わかる範囲で記した。

### 5. 手術説明に際して考慮すべき事項

手術の説明に限らず、18/13 トリソミーの診断後、患者家族への説明の際には使用する言葉にも注意が必要である。患者家族には「わが子を18/13 トリソミーという疾患名で括らないで欲しい」といった思いもある<sup>9,50,81)</sup>。正確な医療情報を提供することは重要であるが、特に最初に家族に説明する際には「致命的 (lethal)」、「植物状態 (vegetative)」、「希望のない (hopeless)」などの否定的な言葉を避ける配慮の重要性が指摘されている<sup>11,81)</sup>。患者家族の思いは様々であるが、心臓血管手術が長期的な生命予後を改善するか否かは不明であること、術後も重度の精神運動発



Table 1 Publications related to cardiac surgery for T18/13, listed according to year of publication

Study	Country and year	Number of subjects	Trisomy studied	Cardiac anomalies	Procedures	Age at surgery median (range)	Survival
Graham et al. <sup>24)</sup>	Pediatric Cardiac Care Consortium (PCCC) (International) 2004	24	T18	VSD (14), CoA* (2), TOF (5), PDA (2), AVSD (1)	PAB (5), BTS (4), PDA ligation (1), PAB then ICR (4), ICR (21)	145d (6-2479d)	Discharge alive 88% <sup>†</sup>
		11	T13	VSD (6), CoA* (2), TOF (1), PDA (1), AVSD (1)		77d (4-2375d)	Discharge alive 100% <sup>†</sup>
Kaneko et al. <sup>51)</sup>	Japan 2008	4	T18/13	VSD (1), VSD + CoA (1), VSD + PDA (1), VSD + ASD + PDA (1)	PAB (2), CoA repair + PAB then ICR (1), PAB then ICR (1)	41d (7-79d)	>1y 75%
Suzuki et al. <sup>47)</sup>	Japan 2008	3	T18	MA + CoA (1), VSD + AS (1), VSD + ASD + PDA (1)	BiP PAB then ASD enlarge (1), PAB then ICR (2)	1m (26-86d)	Discharge alive 33% Alive in hospital 33% >1y 67%
		1	T13	VSD + PDA (1)	ICR (1)	3m	Discharge alive 100% >1y 100%
Kaneko et al. <sup>25)</sup>	Japan 2009	17	T18	VSD (3), VSD + CoA + PDA (4), VSD + PDA (8), VSD + PDA + PAPVC (1), AVSD + CoA (1)	PAB (8), CoA repair + PAB (2), PAB then ICR (2), CoA repair + PAB then ICR (2), ICR (3)	66d (7-258d)	Discharge alive 82% >1y 47%
Kobayashi et al. <sup>26)</sup>	Japan 2010	5	T18	VSD + PDA (1), VSD + CoA (1), VSD + CoA + ASD (1), VSD + ASD + PDA (2)	PAB then ICR (4), ICR (1)	18d (7-258d)	Discharge alive 80% >1y 100%
Muneuchi et al. <sup>32)</sup>	Japan 2011	9	T18	VSD (1), PDA (1), VSD + CoA (1), VSD + ASD (3), VSD + ASD + PDA (2), DORV + VSD + PDA (1)	PAB (4), PDA ligation (1), CoA repair + PAB (1), ICR (3)	50d (14-295d)	Discharge alive 56% Alive in hospital 33% >1y 25%
Maeda et al. <sup>8)</sup>	Japan 2011	32	T18	VSD (13), VSD + PDA (8), VSD + ASD + PDA (2), VSD + PAPVC (2), VSD + CoA (4), DORV + VSD + PS (1), DORV + VSD + MA + CoA + AS (1), TOF (1)	PAB (11), PAB + PDA ligation (7), PAB + CoA repair (3), CS (1), BTS (1), ICR (5), UK (2)	1.8m (1d-18.6m)	Alive at survey 50% (2pts died in perioperative period.)
		6	T13	VSD + ASD + PDA (1), ASD + PDA (1), AVSD + PDA (1), VSD + CoA + PDA (1), IAA + APW + VSD (1), TOF (1)	PAB + PDA ligation (2), BTS (1), ICR (2), UK (1)	(4d-9.5y)	Alive at survey 50%
Janvier et al. <sup>9)</sup>	Survey of parents in social networks <sup>‡</sup> (International) 2012	25	T18/13	VSD (19), UK (6)	ICR (19), UK (6)	more than 3m	Discharge alive 100% >1y 84%
Costello et al. <sup>73)</sup>	USA 2015	7	T18	VSD + PDA (3), VSD + ASD + PDA (2), TOF (1), DORV + unbalanced AVC + hypoplastic LV + PDA (1)	PAB + PDA ligation (1), BTS (1), ICR (5)	mean 105 ± 94d	Discharge alive 71% >1y 29%
		1	T13	TOF (1)	ICR (1)	43d	Discharge alive 100% >1y 100%
Ehara et al. <sup>49)</sup>	Japan 2015	14	T18	VSD + IAA (1), VSD + CoA (2), VSD + AS (1), PA/IVS (1), AVSD (1), VSD (1), VSD + PDA (7)	IAA repair + PAB (1), BiP PAB (3), PAB (9), BTS (1)	25d (2-167d)	Discharge alive 71% >1y 29%
		2		VSD (1), VSD + PS (1)	PAB then ICR (1), ICR (1)	2m, 7m	Discharge alive 100% >1y 100%
Bruns et al. <sup>40)</sup>	Tracking Rare Incidence Syndromes (TRIS) survey (International) 2015	24	T18	VSD (2), VSD + PDA (1), VSD + ASD + PDA (8), VSD + ASD + PDA + PAPVC (1), VSD + ASD (1), VSD + PS (2), VSD + ASD + PS (1), VSD + ASD + PDA + PS (1), DORV + VSD + ASD + PDA (1), TOF (5), UK (1)	PDA repair (1), Angioplasty (1), BTS (1), PV plasty (2 times) then UC (1), PAB then ICR (1), ICR (17), UK (2)	4m (2w-41m)	Alive at survey 88%
Tahara et al. <sup>48)</sup>	Japan 2015	19	T18	VSD (3), VSD + PDA (8), VSD + ASD (2), VSD + ASD + PDA (4), VSD + CoA + ASD + PDA (2)	PAB (15), PAB then ICR (4)	36d (20-69d)	Discharge alive 89% Alive in hospital 5% >1y 74%
Nakai et al. <sup>72)</sup>	Japan 2016	10	T18	VSD + CoA (1), VSD + ASD + PDA (3), VSD + ASD (1), VSD + PDA (5)	CoA repair + PAB (1), PAB (9)	47d (6-123d)	Discharge alive 90% >1y 30%
Peterson et al. <sup>41)</sup>	PCCC (International) 2017 <sup>§</sup>	T18	69	VSD/DORV-VSD (32), TOF/DORV-TOF (12), CoA/IAA (7), AVSD (6), Pulmonary atresia (3), Single ventricle (2), PDA (6), ASD (1)	(Surgical procedures) PAB (7), Aortopulmonary shunt (6), PDA ligation (5), CoA/IAA repair (7), Bidirectional Glenn or Fontan (2), PV plasty (1), VSD closure (27), ASD closure (1), AVSD repair (2), TOF repair (6), DORV repair (1)	6.2m	Hospital survivor 87%
					(Catheterization procedures) Diagnostic (40), PDA closure (2), CoA angioplasty (2), Pulmonary artery angioplasty (7), PA/RVOT stent (2), Angioplasty Fontan circuit (1)	13.1m	
		T13	29	VSD/DORV-VSD (7), TOF/DORV-TOF (8), CoA/IAA (8), AVSD (1), Pulmonary atresia (1), PDA (1), DORV-TGA type (1), ASD (2)	(Surgical procedures) PAB (2), Aortopulmonary shunt (4), PDA ligation (2), CoA/IAA repair (8), VSD closure (6), ASD closure (2), TOF repair (6)	3.2m	Hospital survivor 72%
Peterson et al. <sup>46)</sup>	USA 2018	16	T18/13	VSD + CoA + ASD + PDA (2), VSD + ASD + PDA <sup>¶</sup> (1), DORV + CoA + Sub AS (1), VSD + PS (1), VSD + PDA + AS (1), TOF (1)	(Palliated intervention) PAB + PDA ligation (1), CoA repair + PDA ligation (2), Hybrid palliation (1), BTS (1), PAB (1), AV plasty + PAB + PDA ligation (1)	1.7m	Discharge alive 57%
				VSD + ASD + PDA (2), VSD + ASD + PS (1), DORV + PS (1), PDA (1), VSD + ASD <sup>¶</sup> (1), Multiple ASD (1), VSD + ASD + AS + PS (1), VSD + AI <sup>  </sup> (1), AI <sup>  </sup> (1), VSD + PS (1)	(Complete intervention) ICR (8), PDA ligation (1), Device closure of ASD (2 devices) (1), AVR (1)	9.2m	Discharge alive 100%

VSD: ventricular septal defect, CoA: coarctation of the aorta, TOF: tetralogy of Fallot, PDA: patent ductus arteriosus, ASD: atrial septal defect, AVSD: atrioventricular septal defect, PAB: pulmonary artery banding, BTS: Blalock–Taussig shunt, ICR: intracardiac repair, MA: mitral atresia, AS: aortic stenosis, PAPVC: partial anomalous pulmonary venous connection, DORV: double outlet right ventricle, IAA: interruption of the aortic arch, APW: aortopulmonary window, CS: central shunt, UK: unknown, PA/IVS: pulmonary atresia with intact ventricular septum, LV: left ventricle, AVC: atrioventricular canal, PV: pulmonary valve, UC: unspecified cardiac surgery, Sub AS: subvalvular aortic stenosis, AV: aortic valve, TGA: transposition of the great arteries, PA/RVOT: pulmonary artery and or right ventricular outflow tract, AI: aortic insufficiency, AVR: aortic valve replacement >1y: one-year survival rate \*. CoA with or without VSD. †: including discharge to referring institutions. ‡: English-language internet-based parental support groups dedicated to T13/18. §: Eighty seven patients underwent 95 surgical procedures and 50 patients underwent 71 catheterization procedures. ¶: same patient. ||: same patient

達遅滞と向き合い続けねばならないこと、周術期の危険性などを十分に理解したうえで手術を希望する家族にとって、児を否定的にとらえられることに対する不快感は強い<sup>9,81)</sup>。患者家族との信頼関係構築のうえでも、説明の態度、言葉の選択は重要である<sup>81)</sup>。「わが子であればどうするか？」との医療者の自らへの問いかけは、素朴ではあるが大切な視点である。医療者には、常に両親の感情や思考に対して敬意を持ち、共感的な姿勢で臨むことが求められている<sup>10,11,24,32)</sup>。

現在では出生前に18/13トリソミーが診断されたり、疑われたりする症例の割合も増加しているが、特に出生後初めて18/13トリソミーと診断された児の家族においては、児の疾患を受容するのに時間を要することが多い。合併する心疾患の多くは、出生後直ちに手術を要するわけではない。心臓血管手術を施行した報告はほとんどが比較的軽症の児を対象にしており、極めて重篤な心疾患を合併した児や全身状態が不良な児では、手術適応がないと判断されたり、家族が積極的な治療を希望しなかったりしたことが推察される。臨床の現場では、出生前には積極的な治療を望まなかった両親が、出生後の児と対面することで意思を変え、治療を希望する事例をしばしば経験する。内科治療のみを希望し心臓血管手術を望まなかった両親が、児と数か月経過するうちに手術を希望するようになることもある。このような時間経過とともに変化しうな家族の思いを、継続的な話し合いの中で汲み取っていく努力が重要である<sup>11,46,49)</sup>。

## 心臓血管手術の時期と術式選択

### 1. 心臓血管手術の時期

18/13トリソミーでは、総動脈幹、TGA、TOE、AVSD、大動脈弁狭窄、左心低形成症候群、大動脈縮窄といった複合心疾患の合併は生命予後を悪化させる危険因子である<sup>29)</sup>が、VSDなど心疾患の大多数は新生児期の死亡原因とはならないとされる<sup>11,63)</sup>。報告の中には、姑息手術、心内修復術に関わらず、手術時期が染色体異常のない児と比較してかなり遅い症例もみられ<sup>25,26,49)</sup>、小さな体格の問題や、患児の臨床経過を踏まえた家族の治療希望の変化などを反映していると考えられる。田原は、肺血管閉塞性病変の進行を抑える観点から、家族が手術を希望するのであれば可及的速やかに肺血流を制御する心臓血管手術を行うことを推奨している<sup>48)</sup>。最近のpopulation-based studyでは、出生後1か月間生存した症例は高率に1年以上生存するとされている<sup>30)</sup>。18/13トリソミーでは、出生

後直ちに手術を要する危急的心疾患の合併は少なく、標準的な新生児集中治療を行ったとしても相当な割合の児は出生後数日から数週間で死亡する。そのため、出生前診断のもと両親が積極的な治療を希望する場合はもちろん、出生後に初めて診断される場合でも、まずは蘇生など標準的な新生児集中治療を行って患児の呼吸循環不全を改善させ、家族と十分に話し合う時間を設けるべきである<sup>78)</sup>。その後ある程度生存の見込みが立った段階で、具体的に心臓血管手術を考慮することが現実的な対応だと考えられる。生後3か月、体重3kgを手術施行の目安にしている報告がある<sup>66)</sup>。

### 2. 心内修復術か姑息手術か？

18トリソミー症例に対する心臓血管手術によって生存率は向上したが、生存退院率は向上しなかったとする報告<sup>32)</sup>や、18/13トリソミー症例に対する姑息手術は長期予後向上につながらなかったとする報告<sup>66)</sup>がある。しかし、姑息手術を中心に行った施設で短期の生命予後が改善し、生存退院率の向上に寄与したとする報告も多い<sup>25,49,71,72)</sup>。前述のように人工心肺を使用する心内修復術は、より侵襲性が高いと考えられる。対象症例数は限られるが、姑息手術後のほうが一期的心内修復術後よりも生存期間が長かったとする報告もある<sup>25)</sup>。周術期管理の進歩を含めた心臓血管手術成績の向上を背景に、18/13トリソミー症例においても一期的心内修復術が選択されることもある<sup>24,32,47)</sup>。一方で、原則の方針として姑息手術をはさんで二期的に心内修復術を行う施設<sup>25,26)</sup>や、PABなど姑息手術を中心に行う施設もみられ<sup>49)</sup>、手術効果と侵襲の評価の違いにより施設によって対応は様々である<sup>47,76)</sup>。

18/13トリソミー児は成長がゆるやかで急激な体格の変化をきたしにくく、姑息手術の効果が長期間にわたり持続すると考えられる<sup>5)</sup>。18/13トリソミー症例に対する積極的な治療の目的は、患者および家族の時間的・空間的なQOL向上をはかることで、心臓血管手術の目的も同様である。循環動態が安定しておれば他臓器疾患への侵襲的治療もより安全に行えるであろうし、PGE<sub>1</sub>などの薬剤投与が中止できれば、リハビリテーションや家族に患児を抱いてもらうなどのスキップが容易になり、在宅医療への移行を促進させうる。各施設での18/13トリソミー症例に対する手術症例数は未だ限られている。手術の侵襲・危険性と期待される効果、合併する他臓器疾患、家族背景なども考慮して、心内修復術と姑息手術のどちらがより適切か、治療に関わる多科・多職種連携のもと症例ごとに検討して決定していくことが重要である<sup>31,73)</sup>。

単純な心疾患の心内修復術は適応があると考えられる小児循環器医は多いが、単心室循環の段階的手術には否定的な意見が多く<sup>47, 82, 83)</sup>、Fontan手術に到達した18/13トリソミーの複合心疾患症例の報告はほとんどみられない。Fontan手術の施行年齢まで生存する症例に限られること、段階的手術が前提になるため適応がないと判断されていることなどが理由と推察される。最近のpopulation-based studyの中で、詳細と転帰は不明ながらhemi-Fontan手術が施行された13トリソミー症例<sup>29, 30)</sup>、bidirectional GlennまたはFontan手術が施行された18トリソミー2症例<sup>31)</sup>が報告されている。18/13トリソミーでは肺小動脈形成不全や低形成、肺動脈低形成の合併が多く<sup>48)</sup>、もともとGlenn/Fontan循環が成立しがたい可能性がある。

左右短絡疾患に対するPAB施行日齢と心臓関連死の間には正の相関が認められるため、より早期にPABを施行することで閉塞性肺血管病変の進行が予防でき、心臓関連死のリスクを減少させ短期的予後の改善が期待できる<sup>48)</sup>。その一方で肺小動脈形成不全、肺小動脈低形成の存在のため長期的な生命予後の改善が得られない症例も比較的多いと指摘されている<sup>48)</sup>。そのような症例ではPABなどの姑息手術が、実質的には最終的な心臓血管手術となる。18/13トリソミーで、どのような症例が長期生存しうるのかについては未だ不明な点が多い。今後は、家族が熟慮のうえで心臓血管手術を希望すれば、体格を考慮して早期にまずPABを行い、その後の経過をみて二期的に心内修復術を施行するという治療戦略が確立されていくかもしれない。姑息手術を施行する際に正中切開か側方開胸<sup>47)</sup>かは、体格も考慮して術者の判断に委ねられる。

## まとめ

18/13トリソミーの児に対する心臓血管手術の現状と課題について述べた。AHAガイドラインの変遷にみられるように、今後も医療の進歩、社会の変化によって疾患の捉えられ方や治療方針は変わっていくと考えられる。かつては21トリソミーの児に対して心臓血管手術を行わない方針の施設もあった<sup>53)</sup>。心臓血管手術は侵襲性の高い治療であり、手術適応を決定するためには、治療の効果と予後の見込みや起こりうる合併症などについて、まず医療者が最新のデータに基づく精確な知識を有し、家族に十分な情報提供をはかることが前提となる。

18/13トリソミーの児に対する治療には、倫理的な問題も関連し、医療者が家族の意思をいかに汲み

取っていくかが極めて重要である。施設により治療方針が異なる中、治療方針のマニュアルを求める意見もある。しかし、本邦では過去に、仁志田の分類が誤った形で広まり医療者の思考停止を招いた教訓がある<sup>44)</sup>。積極的治療を受けた18/13トリソミー児の長期的な経過については、現在もエビデンスが蓄積されつつある途上で未だ不明な点が多いこと、患児に対する家族の思いも様々であることなどから、治療方針自体をマニュアル化することはむしろ適切ではないとも考えられる。個々の患児における「児の最善の利益」を、医療者が家族とともに考え悩みながら治療方針を決定していくというスタンスが、もっとも現実的かつ良い治療方針の決定法といえよう。このような治療方針決定のスタンスは、多発奇形を有し、なんらかの染色体異常が推測されるが診断がつかない多くの症例に対しても、あてはめることができるであろう。

## 利益相反

日本小児循環器学会の定める、利益相反に関する開示項目はありません。

## 引用文献

- 1) Van Dyke DC, Allen M: Clinical management considerations in long-term survivors with trisomy 18. *Pediatrics* 1990; **85**: 753-759
- 2) Rasmussen SA, Wong LC, Yang Q, et al: Population-based analysis of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics* 2003; **111**: 777-784
- 3) Yamagishi H: Cardiovascular surgery for congenital heart disease associated with trisomy 18. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010; **58**: 217-219
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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化. *日未熟児・新生児会誌* 2011; **23**: 95-100
- 8) Maeda J, Yamagishi H, Furutani Y, et al: The impact of cardiac surgery in patients with trisomy 18 and trisomy 13 in Japan. *Am J Med Genet A* 2011; **155A**: 2641-2646
- 9) Janvier A, Farlow B, Wilfond BS: The experience of families with children with trisomy 13 and 18 in social networks. *Pediatrics* 2012; **130**: 293-298
- 10) Lorenz JM, Hardart GE: Evolving medical and surgical management of infants with trisomy 18. *Curr Opin Pediatr*



- atr 2014; **26**: 169–176
- 11) Carey JC: Trisomy 18 and trisomy 13 syndromes, in Cassidy SB, Allanson JE (eds): *Management of Genetic Syndromes*, 3rd edition. New Jersey, Wiley-Blackwell, 2010, pp807–823
  - 12) Jones KL, Jones MC, Del Campo M: Trisomy 18 syndrome, in Jones KL, Jones MC, Del Campo M (eds): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 7th edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2013, pp14–19
  - 13) Jones KL, Jones MC, Del Campo M: Trisomy 13 syndrome, in Jones KL, Jones MC, Del Campo M (eds): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 7th edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2013, pp20–23
  - 14) Hook EB, Cross PK, Regal RR: The frequency of 47,+21,47,+18, and 47,+13 at the uppermost extremes of maternal ages: Results on 56,094 fetuses studied prenatally and comparisons with data on livebirths. *Hum Genet* 1984; **68**: 211–220
  - 15) 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
  - 16) Savva GM, Walker K, Morris JK: The maternal age-specific live birth prevalence of trisomies 13 and 18 compared to trisomy 21 (Down syndrome). *Prenat Diagn* 2010; **30**: 57–64
  - 17) Rosa RF, Rosa RC, Lorenzen MB, et al: Trisomy 18: Experience of a reference hospital from the south of Brazil. *Am J Med Genet A* 2011; **155A**: 1529–1535
  - 18) Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, et al: A new trisomic syndrome. *Lancet* 1960; **1**: 787–789
  - 19) Root S, Carey JC: Survival in trisomy 18. *Am J Med Genet* 1994; **49**: 170–174
  - 20) Embleton ND, Wyllie JP, Wright MJ, et al: Natural history of trisomy 18. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; **75**: F38–F41
  - 21) Parker SE, Mai CT, Canfield MA, et al: National Birth Defects Prevention Network: Updated national prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. *Birth Defects Res A* 2010; **88**: 1008–1016
  - 22) Patau K, Smith DW, Therman E, et al: Multiple congenital anomalies caused by an extra autosome. *Lancet* 1960; **1**: 790–793
  - 23) 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
  - 24) 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
  - 25) Kaneko Y, Kobayashi J, Achiwa I, et al: Cardiac surgery in patients with trisomy 18. *Pediatr Cardiol* 2009; **30**: 729–734
  - 26) Kobayashi J, Kaneko Y, Yamamoto Y, et al: Radical surgery for a ventricular septal defect associated with trisomy 18. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010; **58**: 223–227
  - 27) Tsukada K, Imataka G, Suzumura H, et al: Better prognosis in newborns with trisomy 13 who received intensive treatments: A retrospective study of 16 patients. *Cell Biochem Biophys* 2012; **63**: 191–198
  - 28) Nelson KE, Hexem KR, Feudtner C: Inpatient hospital care of children with trisomy 13 and trisomy 18 in the United States. *Pediatrics* 2012; **129**: 869–876
  - 29) Meyer RE, Liu G, Gilboa SM, et al: National Birth Defects Prevention Network: Survival of children with trisomy 13 and trisomy 18: A multi-state population-based study. *Am J Med Genet A* 2016; **170A**: 825–837
  - 30) Nelson KE, Rosella LC, Mahant S, et al: Survival and surgical interventions for children with trisomy 13 and 18. *JAMA* 2016; **316**: 420–428
  - 31) Peterson JK, Kochilas LK, Catton KG, et al: Long-Term Outcomes of Children With Trisomy 13 and 18 After Congenital Heart Disease Interventions. *Ann Thorac Surg* 2017; **103**: 1941–1949
  - 32) Muneuchi J, Yamamoto J, Takahashi Y, et al: Outcomes of cardiac surgery in trisomy 18 patients. *Cardiol Young* 2011; **21**: 209–215
  - 33) Wu J, Springett A, Morris JK: Survival of trisomy 18 (Edwards syndrome) and trisomy 13 (Patau syndrome) in England and Wales, 2004–2011. *Am J Med Genet* 2013 Part A 2011; **161A**: 2512–2518
  - 34) Niedrist D, Riegel M, Achermann J, et al: Survival with trisomy 18: Data from Switzerland. *Am J Med Genet A* 2006; **140A**: 952–959
  - 35) Jones KL: Trisomy 18 syndrome, in Jones KL (ed): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 4th edition, Philadelphia, WB Saunders, 1988, pp16–19
  - 36) American Heart Association: Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 11: Neonatal Resuscitation. *Circulation* 2000; **102** Suppl 1: I343–I357
  - 37) Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, et al: Part 15: Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; **122** Suppl 3: S909–S919
  - 38) Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, et al: Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015; **132** Suppl 2: S543–S560
  - 39) Imataka G, Suzumura H, Arisaka O: Clinical features and survival in individuals with trisomy 18: A retrospective one-center study of 44 patients who received intensive care treatments. *Mol Med Rep* 2016; **13**: 2457–2466
  - 40) 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 A* 2006; **140A**: 945–951
  - 41) Lin HY, Lin SP, Chen YJ, et al: Clinical characteristics and survival of trisomy 13 in a medical center in Taiwan, 1985–2004. *Pediatr Int* 2007; **49**: 380–386
  - 42) 古庄知己：18トリソミーに関するエビデンスの蓄積。日小児循環器会誌 2015; **31**: 265–267
  - 43) 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
  - 44) 櫻井浩子：障害新生児の治療をめぐる「クラス分け」ガイドライン—その変遷と課題—。Core Ethics 2008; **4**: 105–117
  - 45) 櫻井浩子：重症新生児の治療をめぐる「話し合い」のガイドライン。Core Ethics 2009; **5**: 181–189
  - 46) 田村正徳, 仁志田博司, 船戸正久, ほか：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

- 47) 鈴木恵美子, 大嶋義博, 土肥善郎, ほか: 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
- 48) 田原昌博, 真田和哉, 新田哲也, ほか: 肺生検組織所見, 臨床経過から考える18トリソミーの管理. 日小児循環器会誌 2015; **31**: 126–132
- 49) 江原英治, 村上洋介, 中村香絵, 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**: 254–264
- 50) Guon J, Wilfond BS, Farlow B, et al: Our children are not a diagnosis: The experience of parents who continue their pregnancy after a prenatal diagnosis of trisomy 13 or 18. *Am J Med Genet A* 2014; **164A**: 308–318
- 51) 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
- 52) Hsiao CC, Tsao LY, Chen HN, et al: Changing clinical presentations and survival pattern in trisomy 18. *Pediatr Neonatol* 2009; **50**: 147–151
- 53) Irving C, Richmond S, Wren C, et al: Changes in fetal prevalence and outcomes for trisomies 13 and 18: A population-based study over 23 years. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; **24**: 137–141
- 54) Lakovschek IC, Streubel B, Ulm B: Natural outcome of trisomy 13, trisomy 18, and triploidy after prenatal diagnosis. *Am J Med Genet A* 2011; **155A**: 2626–2633
- 55) Burke AL, Field K, Morrison JJ: Natural history of fetal trisomy 18 after prenatal diagnosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; **98**: F152–F154
- 56) Tonks AM, Gornall AS, Larkins SA, et al: Trisomies 18 and 13: Trends in prevalence and prenatal diagnosis—Population based study. *Prenat Diagn* 2013; **33**: 742–750
- 57) Springett A, Wellesley D, Greenlees R, et al: Congenital anomalies associated with trisomy 18 or trisomy 13: A registry-based study in 16 European countries, 2000–2011. *Am J Med Genet A* 2015; **167A**: 3062–3069
- 58) Samura O, Sekizawa A, Suzumori N, et al: Current status of non-invasive prenatal testing in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; **43**: 1245–1255
- 59) 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
- 60) Matsuoka R, Misugi K, Goto A, et al: Congenital heart anomalies in the trisomy 18 syndrome, with reference to congenital polyvalvular disease. *Am J Med Genet* 1983; **14**: 657–668
- 61) Matsuoka R, Matsuyama S, Yamamoto Y, et al: Trisomy 18q: A case report and review of karyotype-phenotype correlations. *Hum Genet* 1981; **57**: 78–82
- 62) Balderston SM, Shaffer EM, Washington RL, et al: Congenital polyvalvular disease in trisomy 18: Echocardiographic diagnosis. *Pediatr Cardiol* 1990; **11**: 138–142
- 63) Musewe NN, Alexander DJ, Teshima I, et al: Echocardiographic evaluation of the spectrum of cardiac anomalies associated with trisomy 13 and 18. *J Am Coll Cardiol* 1990; **15**: 673–677
- 64) Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH: Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997; **69**: 207–216
- 65) Tahara M, Shimozone S, Nitta T, et al: Medial defects of the small pulmonary arteries in fatal pulmonary hypertension in infants with trisomy 13 and trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2014; **164A**: 319–323
- 66) Peterson R, Calamur N, Fiore A, et al: Factors influencing outcomes after cardiac intervention in infants with trisomy 13 and 18. *Pediatr Cardiol* 2018; **39**: 140–147
- 67) Courreges P, Nieuviarts R, Lecoutre D: Anaesthetic management for Edward's syndrome. *Paediatr Anaesth* 2003; **13**: 267–269
- 68) 松田英郎, 紺野繁雄, 後藤康之, ほか: SCC投与により筋硬直をきたしたエドワード症候群の1症例. 麻酔 1983; **32**: 125–128
- 69) Ochiai N, Okutani R, Yoshimura Y: Anesthetic management of a patient with partial trisomy 18. *J Anesth* 1995; **9**: 78–80
- 70) Jones AE, Pelton DA: An index of syndromes and their anaesthetic implications. *Can Anaesth Soc J* 1976; **23**: 207–226
- 71) Maeda C, Okutani R, Nakada K, et al: Congenital heart disease surgery in infants with trisomy 18: Anesthetic management and postoperative clinical course. *Clin Pediatr Anesth* 2015; **21**: 177–181
- 72) Nakai Y, Asano M, Nomura N, et al: Effectiveness of cardiac surgery in patients with trisomy 18: A single-institutional experience. *Cardiol Young* 2016; **26**: 1391–1396
- 73) Costello JP, Weiderhold A, Louis C, et al: A contemporary, single-institutional experience of surgical versus expectant management of congenital heart disease in trisomy 13 and 18 patients. *Pediatr Cardiol* 2015; **36**: 987–992
- 74) Janvier A, Farlow B, Barrington KJ: Parental hopes, interventions, and survival of neonates with trisomy 13 and trisomy 18. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2016; **172**: 279–287
- 75) 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
- 76) McCaffrey F: Around PediHeart: Trisomy 18, an ethical dilemma. *Pediatr Cardiol* 2002; **23**: 181
- 77) McGraw MP, Pearlman JM: Attitudes of neonatologists toward delivery room management of confirmed trisomy 18: Potential factors influencing a changing dynamic. *Pediatrics* 2008; **121**: 1106–1110
- 78) Carey JC: Attitudes of neonatologists toward delivery room management of confirmed trisomy 18: Potential factors influencing a changing dynamic. *Pediatrics* 2009; **123**: e547–e548, author reply, e549
- 79) Janvier A, Couture E, Deschenes M, et al: Health care professionals' attitudes about pregnancy termination for different fetal anomalies. *Paediatr Child Health* 2012; **17**: e86–e88
- 80) Bruns DA, Martinez A: An analysis of cardiac defects and surgical interventions in 84 cases with full trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2016; **170A**: 337–343
- 81) Janvier A, Watkins A: Medical interventions for children with trisomy 13 and trisomy 18: What is the value of a short disabled life? *Acta Paediatr* 2013; **102**: 1112–1117
- 82) 寺口正之, 野木俊二, 池本裕美子, 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 1988; **102**: 592–596
- 83) Yates AR, Hoffman TM, Shepherd E, et al: Pediatric sub-specialist controversies in the treatment of congenital heart disease in trisomy 13 or 18. *J Genet Couns* 2011; **20**: 495–509