

## Trisomy 18の臨床像と合併奇形について

大阪府立母子保健総合医療センター病理

有澤正義 中山雅弘

大阪府立母子保健総合医療センター産科

末原則幸

### Clinical Spectrum and Congenital Anomalies in Trisomy 18

Masayoshi ARIZAWA and Masahiro NAKAYAMA

*Department of Pathology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka*

Noriyuki SUEHARA

*Department of Obstetrics, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka*

**概要** 18トリソミーは Edwards 症候群とも呼ばれ多発奇形を伴う染色体異常で知られている。出生前診断についてはその特徴的な外観 (intrauterine growth retardation, トリソミー様顔貌, 四肢の奇形など) と内臓奇形などで可能であると報告されている。しかし, 18トリソミーの中で特徴的な奇形だけではなく稀な奇形の合併のために, 出生前診断が困難であった症例の報告もある。そこで今回, われわれは, 18トリソミーの臨床像や合併奇形を明らかにすることが, より正確な出生前診断に有用であろうと考えたので検討した。対象として, 昭和56年10月から昭和63年10月までに経験した18トリソミー16例についてその臨床像を検討した。それらのうち, 14例については剖検する機会を得たのでさらに詳しい合併奇形について検討した。

結果は, 臨床像については母体年齢が高齢であることや, 切迫早産および胎児仮死の合併も高率であることが従来の報告と同様であった。ほとんどのものが特徴的な外観や内臓奇形で診断可能であった。しかし, holoprosencephaly の合併した1例については染色体検査の結果まで18トリソミーと診断はできなかった。Smith (1988) などには小脳低形成については10%以下と記載されているが, 今回の検討では50%に明らかな小脳の低形成の合併を認めた。さらに, 今回は冠血管の分岐や大血管の走行の異常, 胎盤静脈の石灰化および脳の小奇形についても検討した。

このような臨床的および病理的検討がより正確な出生前診断について有用であろうと考えられたので報告する。

**Synopsis** Ultrasound sonography has become a major diagnostic tool in the detection of fetal trisomy 18. And, because understanding fetal trisomy 18 is important for us, we examined the variegated presentations of trisomy 18.

Clinical observation of 16 cases and autopsy findings in 14 cases of 18 trisomy are presented. These patients were seen during the seven-year period 1981~1988.

All patients died in the first 3 months of life. The mean maternal age was 31.8 years and other clinical observation coincided well with those of other reports well recognized. In 15 cases, typical features of 18 trisomy (intrauterine growth retardation, trisomy face, hand and foot deformities) were seen. However, one case presented an atypical phenotype. Holoprosencephaly was superimposed, and this combination is believed to be unique. Another abnormality of the central nervous system was cerebellar hypoplasia in 50% of the cases and this incidence was much higher than in Smith's textbook (less than 10%). And in this paper we also reported a rare anomaly of the coronary artery and described first an abnormality of aortic arch and calcification of the placental vein in this paper.

Findings in the present study were compared to the literature.

**Key words:** Trisomy 18 • Intrauterine growth retardation • Holoprosencephaly • Cerebellar hypoplasia • Vascular abnormalities

## 緒 言

18トリソミーは Edwards et al. (1960年)<sup>12)</sup>, Patau et al. (1960年)<sup>16)</sup>, Smith et al. (1960年)<sup>19)</sup> により初めて報告された。以後 Edwards 症候群あるいは E トリソミーとも呼ばれ、わが国でも多発奇形を伴う染色体異常で知られている<sup>17)</sup>。出生前診断についてはその特徴的な外観と内臓奇形などで可能であると報告されている<sup>4)6)10)14)21)</sup>。Smith (1988)<sup>20)</sup>では、18トリソミーに10%以下であるが合併するものとして、冠血管の走行や大血管の分岐および脳の奇形についても報告されている。特徴的な奇形だけでなく稀な合併奇形についても出生前診断の役に立つのではないかと考え、18トリソミーの合併奇形について検討した。

## 対 象

われわれは、昭和56年10月の開院から昭和63年10月までに妊娠・分娩管理をした18トリソミー16例を経験した。18トリソミーの診断はすべて白血球培養により最低20個の染色体核板の算定を行い確認した。すべて単純な18トリソミーでモザイク、転座型は1例もなかつた。16例のなかで解剖をしたものは14例で頭部も含め解剖したものは12例であつた。内臓奇形については解剖のできたものについてのみに、脳については頭部を解剖した12例のみについて合併奇形を検討した。冠血管の

走行や大血管の分岐については最近の5症例について検討した。また、児の出生体重の標準偏差については仁志田らの日本人の胎児発育曲線<sup>8)</sup>を用いて計算し、胎盤については羊膜や臍帯を除いた重さを胎盤重量とした。

## 結 果

1. 18トリソミー児の両親の年齢と妊娠・分娩の特徴 (表1)

母の年齢の平均は31.8歳、父の年齢の平均は33.5歳であつた。また両親が20歳代のカップルは2組あつた。既往妊娠歴をみると習慣流産の既往のあるものはなく、初産婦の割合は31.3%であつた。分娩週数の平均は35週であつた。切迫早産の割合は43.8%、胎児仮死は全例に認められた。分娩様式については2例の前回帝王切開による選択帝切以外に6例の胎児仮死による緊急帝王切開があつた。分娩後1分の Apgar score は全例7点以下であつた。

2. 18トリソミー児の出産体重と胎児付属物の特徴 (表2)

出産体重の平均は1,406gであるが、体重の標準偏差で-2.0以下のものが93.8%を占めていた。児の男女比は1:2.5 (男:女) であつた。

次に胎児付属物では、胎盤重量の平均は353.9gであり、単一臍帯動脈の割合は2/16例 (12.5%)

表1 16例の18トリソミーの両親の年齢と妊娠、分娩の特徴

	母の年齢 (歳)	父の年齢 (歳)	経妊 経産	分娩週数 (週)	切迫 早産	胎児 仮死	分娩 様式	Apgar score	
								1分後	5分後
症例1	32	34	2/2	35	-	+	帝切	3	8
症例2	29	33	0/0	35	-	+	帝切	7	9
症例3	42	42	2/0	32	+	+	経腔	1	7
症例4	35	35	2/0	40	-	+	経腔	2	6
症例5	22	27	0/0	31	+	+	経腔	0	0
症例6	31	34	2/2	36	+	+	帝切	7	10
症例7	36	40	4/1	34	+	+	帝切	2	5
症例8	31	30	1/1	37	-	+	帝切	1	1
症例9	32	37	2/2	35	-	+	帝切	0	0
症例10	30	32	1/1	37	+	+	経腔	1	6
症例11	35	38	1/1	42	-	+	経腔	3	5
症例12	31	30	1/1	40	-	+	経腔	2	6
症例13	31	31	2/2	36	+	+	帝切	1	5
症例14	35	35	2/2	32	-	+	帝切	1	5
症例15	22	22	0/0	30	-	+	経腔	0	0
症例16	35	36	1/1	31	+	+	経腔	0	0

表2 16例の18トリソミーの出産体重と胎児付属物の特徴

	出産体重 (g)	体重の標準 偏差(SD)	児の 性別	胎盤重量 (g)	単一臍帯 動脈	羊 水 過多症	羊 水 過少症
症例1	1,270	-2.6	女	260	-	-	-
症例2	1,642	-3.7	女	500	-	-	+
症例3	924	-2.5	女	400	-	+	-
症例4	2,330	-2.1	女	390	+	-	-
症例5	872	-2.8	男	275	-	+	-
症例6	1,104	-3.4	女	206	-	-	-
症例7	1,498	-2.0	男	400	+	+	-
症例8	1,192	-4.2	男	270	-	+	-
症例9	1,198	-2.7	女	295	-	+	-
症例10	1,664	-2.9	女	870	-	-	-
症例11	1,984	-3.6	女	510	-	-	-
症例12	1,962	-3.5	女	315	-	-	-
症例13	1,490	-2.5	女	300	-	+	-
症例14	1,332	-1.3	女	280	-	+	-
症例15	932	-2.2	男	250	-	+	-
症例16	1,108	-2.0	男	140	-	-	-

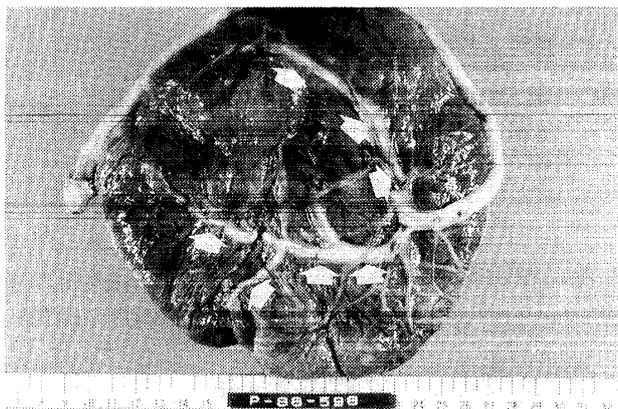


図1 胎盤静脈の石灰化(↑石灰化)

であつた。その他、胎盤の形態異常として胎盤静脈の石灰化が症例14に認められた(図1)。また、羊水過多症の割合は8/16例(50.0%)で羊水過少症の割合は1/16例(6.3%)であつた。

### 3. 18トリソミー児の合併奇形と生存期間(表3)

耳介低位、小顎症、後頭部突出などのトリソミー様顔貌を合併していたものは15/16例(93.8%)あつた。その他、顔面の異常としては2/16例(12.5%)に口唇口蓋裂が認められ、1例に顔面神経麻痺が認められた。

四肢の異常については、overlapping fingerが14/16例(87.5%)、揺り椅子状足底が14/16例

(87.5%)に認められた。

胸部の異常としては短縮胸骨は9/16例(56.3%)に合併していた。また、肺の分葉異常が解剖されたものの中に2/14例(14.3%)に認められた。心臓奇形については解剖したものには全例なんらかの奇形が合併していた。心臓奇形の中で一番多発したのは心室中隔欠損症(以下VSDと略す)が100%であつた。その他、動脈管開存症(以下PDAと略す)は9/14(64.3%)、両大血管右室起始症(以下DORVと略す)は4/14(28.6%)、心房中隔欠損症(以下ASDと略す)は2/14(14.3%)に合併していた。冠血管の走行や大血管の分岐については症例11から16について検討すると、冠血管は途中で心筋の中には入り込むものが3/5例(60.0%)に認められた(図2↑)。大血管の走行について18トリソミーでは右の腕頭動脈の分岐の後すぐに左の頸動脈の分岐の見られるものが4/5例(80.0%)に認められた(図2↓)。

消化管の異常として食道気管瘻は4/14(28.6%)に認められ、3例がGross C型で1例がGross A型であつた。また、その他、異所性脾臓が7/14例(50.0%)に認められた。

次に、中枢神経系の奇形としては明らかな小脳低形成(出生前の超音波断層法による診断を参考に剖検時、大脳に比べ著明に小さな小脳を認め、

表3 16例の18トリソミーの合併奇形と生存期間

	トリソミー 様顔貌	overlapping finger	揺り椅子 状足底	短縮 胸骨	心臓奇形	泌尿・生殖器奇形	食 道 気管瘻	中枢神経 系奇形	生存期間	解剖
症例1	+	+	+	-	DORV, VSD, PDA	馬蹄腎, 重複尿管	-	-	1ヵ月	+
症例2	+	+	+	-	不明	不明	-	不明	3ヵ月	-
症例3	+	+	+	+	VSD, PDA	腎嚢胞	+	小脳低形成	1日以内	+
症例4	+	+	-	+	VSD	-	-	小脳低形成	1ヵ月	+
症例5	+	+	+	-	VSD, PDA	腎嚢胞	+	-	0一死産	+
症例6	+	+	+	+	VSD, PDA	-	-	-	12日	+
症例7	+	+	+	+	VSD, PDA	馬蹄腎	+	小脳低形成	1日以内	+
症例8	+	+	+	+	DORV, VSD	腎嚢胞	+	-	2日	+
症例9	+	+	+	+	不明	不明	-	不明	0一死産	-
症例10	+	+	+	+	DORV, VSD, PDA	-	-	小脳低形成	5日	+
症例11	+	+	-	+	VSD, ASD	尿管異形成	-	-	6日	+
症例12	+	+	+	-	DORV, VSD	-	+	小脳低形成	1日	+
症例13	+	+	+	+	VSD, PDA	-	+	-	9日	+
症例14	+	-	+	-	VSD, PDA	-	-	-	1日以内	+
症例15	-	-	+	-	VSD, PDA	水腎症	-	前全脳胞症	0一死産	+
症例16	+	+	+	-	VSD, ASD	馬蹄腎	+	小脳低形成	0一死産	+

表4 18トリソミーにおける臨床像と合併奇形について当センター16例と Smith (1988), Bergsma (1979)の比較

	羊水 過多症	単一臍帯 動脈	IUGR	トリソミー 様顔貌	四肢の奇形		短縮 胸骨	心臓 奇形	泌尿・生殖器 奇形	食道 気管瘻	大血管 奇形	小脳 低形成
					手*	足**						
当センター16例	50.0	12.5	100	93.8	87.5	87.5	56.3	100	57.1	28.6	80.0	50.0
Smith(1988)	≥50	≥50	≥50	≥50	≥50	10~50	≥50	≥50	≥50	<10	<10	<10
Bergsma(1979)	/	>80	100	>80	>80	50~80	>80	>95	50~80	<10	/	/

(比較はすべて%による。IUGRについては-1.3SDもふくめた。\*は overlapping finger, \*\*は揺り椅子状足底)

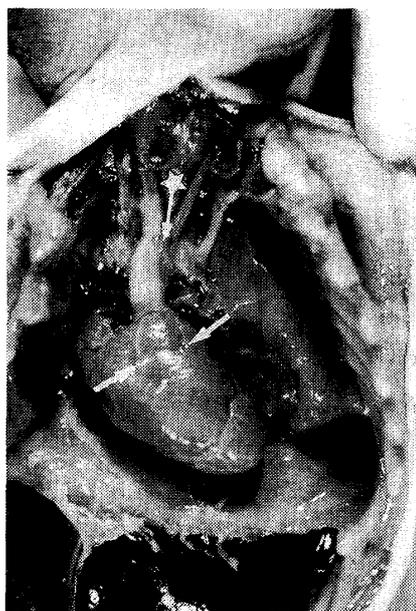


図2 冠血管の走行異常(↑)と大血管の分岐異常(★)

項目として病理診断に入れたもの)が6/12例(50.0%)認められた。その他 alober type の holoprosencephaly が1例あつた。生存期間は死産のものから最高3ヵ月のものまであつた。

### 考 察

18トリソミーの出産児における頻度は3,500~7,000に1回の割合で, 80%は単純な18トリソミーであるが, 10%はモザイク, 残りの10%は重複異数性あるいは転座型であり<sup>17)</sup>, 臨床像もそれぞれ異なると報告されている<sup>15)</sup>。今回われわれの検討した16例はすべて単純な18トリソミーであつた。

18トリソミーの出産は母体の年齢とともにその発生比率は増加すると報告されており<sup>18)</sup>, 今回の検討でも母体は高年齢であつた。また, 切迫早産や胎児仮死の合併が高率であるという臨床像につ

いても従来の報告と同様であつた。

18トリソミーの合併奇形について、われわれの症例と Smith(1988)<sup>20)</sup>や Bergsma(1979)<sup>9)</sup>の報告と比較検討した(表4)。高頻度に著明な IUGR, 特徴的な外表奇形, 小さな胎盤や羊水過多症を合併するという点については同様の結果が得られた。しかし, 今回の結果では単一臍帯動脈は高率には認められなかつた。今回はさらに冠血管の走行や大血管の分岐の異常, 胎盤の静脈の石灰化や小脳低形成や holoprosencephaly の合併も確認した。冠血管の走行異常については Smith(1988)<sup>20)</sup>にも10%以下の報告はあるが今回のように高率であるという報告はない。大血管の分岐の異常については Smith(1988)<sup>20)</sup>には aberrant subclavian artery として記載してある。しかし, 今回報告したような左の頸動脈の分岐が右の頸動脈分岐後すぐに大動脈弓から分岐するという意味のものではない。また, 胎盤の静脈の石灰化に関係するものとして Smith(1988)<sup>20)</sup>には arteries with medial calcification として記載はあるが今回報告したような胎盤にしかも静脈の石灰化については報告はない。次に脳の奇形については Bergsma(1979)<sup>9)</sup>は同じように IUGR と多発奇形を伴う13トリソミーと比べ18トリソミーは脳の奇形は少ないと報告している。しかし, 小脳低形成については橋本らは81.3%<sup>2)</sup>, 名越は100%<sup>7)</sup>と高率に認めたと報告している。今回の検討でも50%に小脳低形成が認められたということを見ると18トリソミーにおける小脳低形成の合併は高率であると考えられた。小脳低形成については, 出生前診断として超音波断層法による cisterna magna の拡大による小脳低形成に関する報告<sup>11)</sup>はある。しかし, 剖検時における診断については今回提示した以上の明確な基準がないので今後さらに検討が必要であると考えられた。さらに, IUGR と holoprosencephaly を伴った18トリソミーも経験したが, この症例については染色体検査の結果が明らかになるまで18トリソミーとは診断できなかった。18トリソミーと脳の奇形についてはその他の報告<sup>13)</sup><sup>13)</sup>もあるので脳の奇形についても症例の集積による検討が必要であると考えられた。

## 結 語

18トリソミーの合併奇形については, 著明な IUGR や特徴的な外表奇形の合併が高率であるということについては従来の報告と同様であつた。今回はさらに冠血管の走行や大血管の分岐の異常, 胎盤の静脈の石灰化および高率な小脳低形成やその他の脳の奇形の合併も確認した。このような検討がより正確な出生前診断について有用であろうと考えられたので報告する。

## 文 献

1. 房 正規, 三村 治, 益子和久, 片山和明, 望月真人: 心脱出を伴った胎児多発奇形の2症例. 産婦進歩, 37: 271, 1985.
2. 橋本武夫, 津末美和子, 福田清一, 中嶋博文, 丸山正人, 西嶋京子, 八尋恭子, 中村康寛, 細川義行: 18トリソミー症候群30例の検討. 未熟児新生児研究会誌, 101, 1983.
3. 細野幸多, 布施養慈, 林 明澄, 井村有希, 松岡松男, 蛇沢 晶, 斉木 茂: 超音波断層法にて出生前に診断しえた多発先天奇形の1例(18トリソミー症候群). 産婦の実際, 33: 135, 1984.
4. 今井史郎, 中山雅弘, 倉智敬一: IUGR の超音波画像診断と病理. 産と婦, 55: 233, 1988.
5. 木本 浩, 橋原幸二: D から F 群までの染色体異常. 医学のあゆみ, 121: 635, 1982.
6. 益弘和雄, 倉重 弘, 有澤正義, 池田智明, 小川晴幾, 宮西加寿也, 福家義雄, 清水郁也, 今井史郎, 末原則幸, 竹村 喬, 廣瀬 修, 中山雅弘: 当院で経験した12例の18トリソミー症候群の出生前超音波断層法による診断の検討. 産婦進歩, 40: 503, 1988.
7. 名越 兼: 18トリソミー症候群における小脳低形成の検討. 埼玉県医学会誌, 20: 958, 1986.
8. 仁志田博司, 坂上正道, 倉智敬一, 浅田昌弘, 久保惣平, 船川幡夫: 日本人の胎児発育曲線(出生児体格基準曲線). 日新生児誌, 34: 1535, 1982.
9. Bergsma, D.: Birth defects compendium, 2nd. ed., 201. Alan R. Liss, Inc., New York, 1979.
10. Bundy, A.L., Saltzman, D.H., Pober, B., Fine, C., Emerson, D. and Doubilet, P.M.: Antenatal sonographic findings in trisomy 18. J. Ultrasound. Med., 5: 361, 1986.
11. Comstock, C.H. and Boal, D.B.: England fetal cisternaa magna: Apperance and significance. Obstet. Gynecol., 25s, 1985.
12. Edwards, J.H., Harnden, D.G., Cameron, A.H., Crosse, V.M. and Wolff, O.H.: A new trisomic syndrome. Lancet, 1: 787, 1960.
13. Fitzsimmons, J., Wilson, D., Pascoe-Mason, J.,

- Shaw, M.C., Cyr, D.R. and Mack, L.A.* : Choroid plexus cysts in fetus with trisomy 18. *Obstet. Gynecol.*, 73 : 257, 1989.
14. *Jeanty, P., Romero, R., Alton, M., Venus, I. and Hobbins, J.C.* : In utero sonographic detection of hand and foot deformities. *J. Ultrasound Med.*, 4 : 595, 1985.
15. *Laurent, C., Biemont, M., Gilly, R. and Ladreyt, J.F.* : Translocation termino-terminales denova entre deux chromosome 18. *Ann. Genet.*, 21 : 78, 1978.
16. *Patau, K., Smith, D.W., Therman, E., Inhorn, S.L. and Wagner, H.P.* : Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome. *Lancet*, 1 : 790, 1960.
17. *Sasaki, M., Sonta, S., Hayata, I., Azumi, J., Fujimoto, S. and Niikawa, N.* : Notes on 8 cases of trisomy 18 syndrome. *Chromosome Information Service*, 13 : 35, 1972.
18. *Shreinemachers, D.M., Cross, P.K. and Hook, E. B.* : Rates of trisomies 21, 18, 13 and other chromosome abnormalities in about 20,000 perinatal studies compared with estimated rates in live births. *Hum. Genet.*, 61 : 318, 1982.
19. *Smith, D.W., Patau, K., Therman, E. and Inhorn, S.L.* : A new autosomal trisomy syndrome : Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome. *J. Pediatr.*, 57 : 338, 1960.
20. *Smith, D.W.* : Recognizable patterns of Human Malformation, 4th ed. 546. W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, 1988.
21. *Warner, R.W. and Roth, P.M.* : The role of ultrasound in detection of multiple fetal malformations associated with trisomy 18. *J.D. M.S.*, 2 : 219, 1986.

(No. 6612 平1・5・9受付)