18トリソミー症候群の2例

Two Cases of 18 Trisomy

岩 崎 仁* 馬 場 善 朗*
HITOSHI IWASAKI, M.D. & YOSHIRO BABA, M.D.

18トリソミー症候群は、Edwards ら¹⁾が17トリソミーとして、また Smith ら²⁾が18トリソミーとして1960年に報告した。

その後、内外で多数の報告があり、わが国では1963年中込³⁾が最初に報告した。Nishi ら⁴⁾の集計によると1963—1973年の11年間にわが国で94例の報告がある。著者らも最近2例の18トリソミー症候群を経験したので報告する。

症 例

症例1. 御〇ベビー、生後4時間、男児

主訴：無呼吸および多発奇形。

家族歴：父27才、母27才の第1子で、母は妊娠中腹部の膨満感をたびたび訴えていた。

現病歴：在胎38週、骨盤位で、児頭骨盤不適合として某産婦人科医院で帝王切開で出生した。出生時体重1850g、身長40cmのSmall for dates baby (S.F.D.)で、羊水過多を認めた。Apgar Scoreは3であった。また顔貌が特異であったので、染色体異常を疑われ、当科へ入院した。

入院時現症：体重1750g、身長41.5cm、体格小、栄養不良で、活気なく、無呼吸が頻回に見られ、口唇、爪床に軽度のチアノーゼが常在していた。また上下肢末端には浮腫があり、粟粒大の出血斑が散在していた。脈拍、1分間152回、呼吸数1分間44回、体温、34.7°Cであった。顔貌は特異で丸顔、顔の下半分が小さく、口が小さく、

耳は下位に付着しており、耳介の変形が見られた。後頭部は突出していた。両手指は屈曲し、第2指が第3指に、第5指が第4指に重なっていた。両足の踵は突出し rocker-bottom-feet が見られた(図1)。胸骨右縁、第5肋間に Levine 3度の収縮期雑音を聴取し、腹部では肋骨弓下に肝を3cm触知した。胸部レ線像では、右胸心を思わせる中央陰影の偏位が見られ、心電図では -160° の軸偏位が見られた。

入院3日目、無呼吸発作が頻発し死亡した。前日に行なった染色体検査で18トリソミーの所見を得た(図2)。

剖検所見：心は右胸心(心尖部右方偏位)、直径3mmの心室中隔欠損および動脈管開存を認

図1. 症例1, 御〇ベビー

両手の奇形、踵の突出、ノッペリした丸い顔が見られる。

* 順天堂大学医学部助手(小児科学)

Department of Pediatrics, Juntendo University,
School of Medicine,
(Jul., 20, 1976 受付)

図2. 症例1の染色体, 47. X Y. +18, 矢印は余分な染色体を示す.

め, 軽度の心筋の萎縮を認めた.

腎は典型的な馬蹄腎(図3)で, 胎児性分葉の外観を呈し, 全般に糸球体は未熟であった. 両側の停留睾丸を認めた.

回腸は末端より 30cm 口側にメッケル憩室を認めた.

肝は右葉の前面に過剰分葉があり, 著明な髄外造血が見られた.

脾では, 2個の副脾が見られた.

図3. 症例1, 剖検所見
馬蹄腎, 胎児性分葉が見られる. 輸尿管は左右1本づつで異常はない.

脳重量は 310 g, 大腦には異常が見られず, 組織学的にも異常は見られなかった. 小脳は重さ 10 g で, 小脳回転が平坦で, 未熟であった. 組織学的には顆粒層の細胞密度が疎であった.

症例2. 安〇ベビー, 生後1日, 女児.

主訴: 徐脈およびチアノーゼ.

家族歴: 父33才, 母33才の第3子で, 他の同胞は健康である. 妊娠歴には特記すべきことはない.

現病歴: 在胎38週, 早期破水と児頭骨盤不適合のため帝王切開で出生した. 出生時体重 1950 g の S.F.D. で, 約5分間仮死があった. その後の経過は良好であったが生後16時間ころより, 1分間40~50の徐脈となり, チアノーゼが出現したので当科へ入院した.

入院時現症: 体重1820 g, 体格小, 栄養不良であったがモロー反射は見られた. 活気なく, 口唇, 爪床にチアノーゼがあり, 四肢に軽度の浮腫があった. 胸腹部の皮膚に点状出血斑が散在していた.

顔貌には特に異常な感じはないが, 下顎が小さく, 耳介の下位付着が見られた(図4).

図4. 症例2, 安〇ベビー

手指のにぎり方, 顔貌など症例1とよく似ている.

胸部では, 心音は清で, 心拍数1分間40~50回と徐脈で, 不整であった. 腹部では肝を1横指触知したが, 脾は触知しなかった.

両手指は, 第1, 2指が他指に対向するように着いており, 屈指も伴っていた. 両足には特に異常は認められなかった.

入院後経過：入院直後の心電図で、Pは1分間150回で規則的に見られるが、QRSはPに伴わず1分間48回見られた。またQRSとは別におそらく上室性と思われる収縮波が1分間10回の頻度で見られた(図5)。

図5. 症例2, 安○ペビー ♀ 生後1日

入院時心電図(第2誘導)

独立したP波とQRS波が見られる。また、上室性と思われる期外収縮が見られる。

胸部レ線像では、CTR77.3%と心拡大を認めた。これらのことから、完全房室ブロックと診断し、心拍数、心拍出量を保つため、イソプロテノールの点滴静注を1分間1 μ で開始した。QRSは1分間64回となり顔面のチアノーゼも軽減し、上室性期外収縮も消失し、体動に活気が見られた。しかし、イソプロテノール使用後4時間

図6. 症例2の染色体, 47, XX, +18.

矢印は余分な染色体を示す。

で再び徐脈となり、使用量を1分間1.66 μ としたが徐脈改善せず死亡した。染色体検査の結果、18トリソミーが確認された。なお剖検は行ないえなかった(図6)。

考 按

18トリソミー症候群は Edwards らにより最初に報告された¹⁾が、これを17トリソミーとして報告した。同年 Smith らは18トリソミーとして報告した²⁾。その後染色体の形態により、Eトリソミー症候群、16-18トリソミー症候群、あるいは報告者の名をとって Edwards 症候群とよばれていたが、1964年 Yunis ら³⁾、El-Alfi ら⁴⁾がAutoradiographyにより18番目のトリソミーと確認し、その後18トリソミー症候群と呼ばれる事が多くなった。

臨床症状は非常に多彩で、症状の数は130にもわたるといわれるが¹⁰⁾、顔と四肢の外表奇形と心奇形が主である。Taylor ら⁸⁾のまとめた27例の奇形の主なものは、後頭部突出、低位の奇形のある耳、小顎症、手指の重なり合い、踵の突出が80%の症例に見られ、心奇形は85%に見られた。後藤ら¹¹⁾も8例報告しているが、それによると小顎症、奇形のある低位の耳、手指の重なり合いがそれぞれ100%に見られたという。また Nishi ら⁴⁾は本邦の文献例を94例まとめているが、81例で臨床症状が確認されており、それによれば手指の重なり合い、小顎症、耳介の変形、低在耳介、屈指が60%以上に見られた、心雑音は35.5%に指摘されているのみで、彼らの症例でも3例中1例のみであったという。著者らの2例では、後頭部突出、奇形のある低在耳介、小顎症、手指の重なり合いは2例ともに、踵の突出は第1例では著明であったが、第2例では見られなかった。心雑音は第1例ではきかれたが第2例ではなかった。しかし心陰影の拡大が見られ、完全房室ブロックを伴っており、何らかの心奇形があると思われた。

病理所見：心奇形は最も多く、Warkany¹²⁾によれば84例の剖検例中、心疾患のないものは1例のみであった。心疾患の中で最も多いものは心室

中隔欠損で、以下動脈管開存、卵円孔開存の順であるという。また83例中68例で2つ以上の心の合併奇形が見られたという。Nishiら⁴⁾の本邦集計でも、52例中で心奇形のないものは1例のみであった。他は何らかの心奇形が見られ、その奇形の順は Warkany のものと同様である。また46例で奇形が重複していた。後藤ら¹¹⁾の報告でも7例全例に心奇形が確認されている。

消化管の異常は非常に多彩で Warkany ら¹²⁾は76%に何らかの異常があるとしており、多いものは、メッケル憩室30%、腸回転異常20%、などである。本邦例でも同様であった⁴⁾。

泌尿器系の異常では馬蹄腎が約20%に見られ、神経系では小脳異常、大脳回の異常、髄膜瘤が見られるという。

核型と症状: 18トリソミーには単純トリソミーと部分的トリソミー（短腕あるいは長腕）、転座型トリソミー、モザイク型がある。モザイク型では症状が最も軽く、精神発達遅延、半身の萎縮などが見られ、長期生存例が多い^{13,14)}。

部分的トリソミーは転座の結果生ずるが、長腕の部分的トリソミーと短腕の部分的トリソミーとがある。後藤ら¹¹⁾が詳しく検討しているが、トリソミーの部分により症状に軽重がある。長腕の部分的トリソミーの症例は彼らの3例では単純型トリソミーと大差なく、いずれも早期に死亡している。しかし Steele ら¹⁵⁾は自験例2例に文献例5例を加えて検討し、それらによれば臨床症状は比較的軽く、生命に対する予後も比較的良く、7例中5例が1年以上生存している。Steele らの例は同胞でありながら、1例が早期に死亡し、他の例は2年近く生存している。またその持っている奇形にも違いがあるので、トリソミーの部分の大きさのみでは症状の軽重が決定されるものではないようである。

短腕の部分的トリソミーでは後藤らの文献的考察によれば、症状は軽く、外見上もほとんど正常で長期に生存するという。Condrón ら¹⁶⁾は18番染色体の短腕 tetrasomy である +18pi 症候群を報告しているが、それによれば、いずれも長期間

生存し、心疾患なく、中等度の精神発達遅延 (IQ 60) と顔貌、頭蓋の形の異常、身体発育遅延があったとしている。これらのことから後藤らも指摘しているように、18トリソミー症候群の症状の大部分は、長腕のトリソミーにより発現するものと考えてよさそうである。

転座型トリソミーについても後藤らは詳細に述べているが、E/D 転座、E/G 転座、E/E 転座の順に多いという。彼らの症例は2例が E/C 転座であったという。転座型トリソミーは部分的トリソミーを持つわけであるが、大切なことは18トリソミーが遺伝するという事である。そのため直ちに両親、同胞の染色体検査を行ない、子孫への伝達を阻止しなければならない。

疫学: 発生頻度は報告者により異なるが、柳沢⁷⁾は4,500~5,000の出産に1回とし、Taylor⁸⁾は999回の出産に2回から、9688回の出産に1回まで、平均すると6766回に1回としている。また英国における Bauld ら⁹⁾の1年間に153例の流産児および新生児死亡例の染色体の検索では、11例に染色体異常を認め、そのうち5例が18トリソミーであったという。18トリソミーは胎内で死亡するものが多いと思われる。

在胎期間は平均40週である^{4,7)}。出生時体重は男女差なく、2,000~2,500gのものがほとんどで⁷⁾、いわゆるSFDがほとんどである。胎盤の異常も指摘されており、胎盤発育不良、臍帯動脈の奇形、羊水過多などが見られる。著者らの第1例でも羊水過多があった。

性差は柳沢の集計では男児35例に対して女児98例となっており、Nishiら⁴⁾の本邦81例の集計では男児1に対し女児1.8の割合であった。

両親の年齢は、父親の年齢には関係ないが、母親の年齢が平均31.9~30.8才と高いことが指摘されている^{4,7)}。

生存期間は男女により異り、男児は平均28.3日、女児は51.6日である⁴⁾。その他の報告もほぼ同様である⁷⁾。中には長期間生存する例もある¹⁷⁾。

死因はほとんど呼吸器その他の感染症であるといわれている。全般的な活気に乏しく死因のほと

きりしないものもある。長期生存例のほとんどは家庭で大切に育てられており、心疾患の軽度のものである¹⁶⁾。著者らの2例は全般的に活気がなかったが、直接の死因は高度の心奇形のためであろうと思われた。本症ではまだ死因につながるような酵素学的な欠損は見出されていない。

む す び

18トリソミー症候群の2例、(うち1例は剖検例)を報告し、本症候群の頻度、核型と症状などについて文献的考察を行なった。

最後に、病理学的に御教示いただきました本学病理学教室、井上照信博士、および高橋章学士に深謝します。なお、ご校閲をされた加藤教授に感謝します。

文 献

- 1) Edwards, J. H., Harnden, D. H., Cameron, A. H., Mary Cresse, V., & Walff, O. H.: A new trisomic syndrome., *Lancet*, **1**, 787, 1960.
- 2) Smith, D. W., Patau, K., Therman, E., & Inhorn, S. L.: A new autosomal trisomy syndrome; Multiple congenital anomalies caused by an extra chromosome., *J. Pediatr.*, **57**, 338, 1960.
- 3) 中込弥男, 小宮和彦, 諏訪城三, 五十嵐良雄, 有馬正高: 18トリソミー症候群の1例, *小児科診療*, **26**, 234, 1963.
- 4) Nishi, Y., Tanabe, K., Kaneda, M., Fujii, Y., Sawano, K., Kobayashi, Y., & Usui, T.: 18 trisomy syndrome report of three cases and a review of Japanese literature., *Ann. Ped. Jap.*, **21**, 82, 1975.
- 5) Yunis, J. J., Hook, E. B., & Mayer, M.: Deoxyribose-Nucleic-Acid replication pattern of trisomy 18., *Lancet* **2**, 286, 1964.
- 6) El-Alfi, O. S., Bieseke, J. J., & Smith, P. M.: Trisomy 18 in a hydrocephalic fetus., *J. Pediatr.*, **65**, 67, 1964.
- 7) 柳沢慧: 18およびD₁トリソミー症候群, *小児医学*, **6**, 65, 1973.
- 8) Taylor, A. I.: Autosomal trisomy syndromes; a detailed study of 27 cases of Edwards' syndrome and 27 cases of Patau's syndrome., *J. Med. Genet.*, **5**, 227, 1968.
- 9) Bauld, R., Sutherland, G. R., & Bain, A. D.: Chromosome studies in investigation of still births and neonatal deaths., *Arch. Dis. Childh.*, **49**, 782, 1974.
- 10) Smith, D. W.: Recognizable patterns of human malformation., Saunders Co., 1970.
- 11) 後藤彰子, 小宮弘毅, 松井一郎: 18 Trisomy 症候群. *小児科診療*, **36**, 935, 1973.
- 12) Warkany, J., Passarge, E., & Smith, L. B.: Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes., *Amer. J. Dis. Child.*, **112**, 502, 1966.
- 13) Hook, E. B., & Yunis, J. J.: Congenital asymmetry associated with trisomy 18 mosaicism., *Amer. J. Dis. Child.*, **110**, 551, 1965.
- 14) 藤田正文, 常松喜久子, 中村憲子, 新川詔夫, 横田利治: 半身萎縮を伴った 18-Trisomy 症候群の1例, *医療*, **27**, 85, 1973.
- 15) Steele, M. W., Pan, S., Mickell, J., & Senders, V.: Trisomy for the distal half of the long arm of chromosome No. 18., *J. Pediatr.*, **85**, 827, 1974.
- 16) Condron, C. J., Cantwell, R. J., Kaufman, R. L., Brown, S. B., & Warren, R. J.: The supernumerary isochromosome 18 syndrome (+18 pi), *Birth Defects*, **10**, 36, 1974.
- 17) Surana, R. B., Bain, H. W., & Conen, P. E.: 18 trisomy in a 15-year-old girl., *Amer. J. Dis. Child.*, **123**, 75, 1972.

Summary

Two cases of 18 trisomy

The first case was a 4-hour-old male infant who had multiple anomalies in his face, hands and feet. He died of apnea attack 3 days after admission. Autopsy revealed dextrocardia, ventricular septal defect, patent ductus arteriosus, horseshoe kidney, Meckel's diverticulum and cerebellar atrophy.

The second case was a 1-day-old female infant who was admitted because of multiple anomalies of her face and hands, and bradycardia. Since electrocardiogram revealed complete A-V block, isoproterenol drip infusion was performed but 4 hour after that she died. Autopsy was not permitted.

Chromosome analysis of the patients disclosed the karyotypes as 47, XY, +18, 47, XX, +18 respectively.

Hitoshi IWASAKI, M.D.* & Yoshiro BABA, M.D.*

**Department of Pediatrics, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan.*