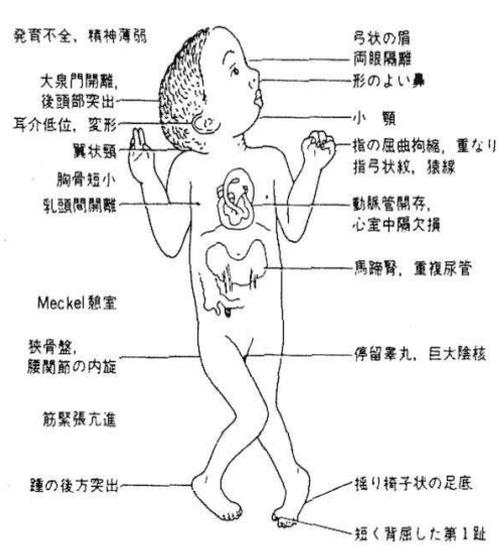


トリソミー18とトリソミー13



トリソミー18



トリソミー13

トリソミー18と13はどちらも新生児に多い染色体異常で、臨床症状が似ているために混同されやすく、手厚い医療を必要とするが予後が不良であるなど、共通点が多数あります。多発奇形に加えて食道閉鎖、心奇形、鎖肛、Dandy-Walker奇形などの外科的治療の可否を迫られる奇形が多く、迅速な染色体分析が要求されます。そのため18番、13番染色体の2種のFISHプローブを用いて検査することも多いのですが、検査に鑑別診断の役割を任せるとは賛成できません。表1の程度の知識があれば、鑑別は容易です。トリソミー18は出生時体重が低いのでNICUに收容されることが多く、トリソミー13は体重が普通に近いためNICUに收容されることが少ないのは、実際的な鑑別点です。妊娠後半に超音波所見の異常のために羊水分析すると15%~20%の割合で染色体異常が見つかりますが、その大部分はトリソミー18です。

1. 臨床所見 (表1)

トリソミー18による症候群をトリソミー18症候群 (trisomy 18 syndrome) または Edwards 症候群 (Edwards syndrome) と呼び、トリソミー13によ

る症候群をトリソミー13症候群 (trisomy 13 syndrome) または Patau 症候群 (Patau syndrome) と呼びます。その臨床所見の差異については表1をご参照ください。

2. 頻度

どちらのトリソミーも母年齢とともに増加するので、母年齢を理由に羊水診断すると多く見つかります (表2)。トリソミー18は60%が母の第二減数分裂、30%が母の第一減数分裂の不分離により生じ、トリソミー13は90%が母の第一減数分裂の不分離により生じます。

3. 超音波所見 (表3)

両者に共通の超音波所見としては項部透明像 (nuchal translucency; 妊娠10~14週) の拡大、IUGR、羊水過多、心奇形などがあります。脈絡叢嚢胞 (choroid plexus cyst; 妊娠11週以降) は一般に胎児のほぼ1%にみられますが、その他の奇形を伴わなければ染色体異常の可能性はありません。他の奇形を伴うときはトリソミー18の可能性が高く (トリソミー18の45%~50%に合併)、全前脳胞症、

小頭、唇裂・口蓋裂、小眼球症、単眼症、多指症、
のどれかを伴うときはトリソミー13の可能性が高
いと考えます。

表1. トリソミー18症候群とトリソミー13症候群

	トリソミー18	トリソミー13
出生時体重	低体重	正常域
頭部	正常域、後頭部の突出	小頭
無眼球症・虹彩欠損	-	+
唇裂・口蓋裂	-	- (+)
狭骨盤	+	-
短く、背屈した第1趾	+	-
ときにみる奇形	食道閉鎖、鎖肛、 6指以上弓状紋	全前脳症、脳梁欠損、 尺側多指症

表2. トリソミー18とトリソミー13の頻度

	トリソミー18	トリソミー13
頻度		
羊水診断 (妊娠16週)	1/180	1/1,000
出生時	1/6,000	1/12,000
流・死産率		
全妊娠期間	95%	99%
羊水診断で同定した胎児	68%	43%

表3. 超音波所見

トリソミー18	IUGR、羊水過多、心奇形 (PDA, VSD)、横隔膜ヘルニア、臍帯ヘルニア、内反足、指の重なり、脈絡叢嚢胞、小顎
トリソミー13	IUGR、全前脳胞症、唇裂・口蓋裂、小頭症、小眼球症、単眼症、心奇形 (VSD, ASD, PDA)、腎嚢胞、羊水過多、多指症、単一臍帯動脈、臍帯ヘルニア

4. トリソミー18・13の同定

出生前であれば、多くは羊水染色体分析によって同定されます。妊娠後半に超音波所見の異常を理由として羊水分析すると15%~20%の割合で染色体異常を検出しますが、染色体数の異常の大部分はトリソミー18です。トリソミー18では母体血清中のAFP、hCG、uE₃が低下するので母体血清マーカー検査で推定できますが、トリソミー18専用の計算式を用いる必要があります。トリソミー21用の計算式では代用できません。ちなみにトリソミー21ではAFP、uE₃が低下し、hCGが増加します。

新生児期に緊急検査で同定するには末梢血リンパ

球間期核のFISH検査（培養する時間的余裕があれば染色体FISH検査）を使います。トリソミー18・13を同時に検出するプローブはないので、臨床症状により鑑別して、どちらかを選んで検査すべきです。これと平行して、末梢血リンパ球の短期培養による染色体分析をします。間期核FISH法ではトリソミーの有無は分かれますが、モザイク、転座によるトリソミーは検出できません。モザイク・トリソミー18の頻度は5%、モザイク・トリソミー13は低頻度です。転座による部分トリソミー18は2%、転座トリソミー13は13%で、その大部分はt(13;14)転座に由来します。

5. トリソミー18、13の出生後の自然歴

トリソミー18は出生時体重が低く、種々の奇形・合併症を伴うので、NICUに収容されることが多いことは先に述べました。生存率はWeber (1967)によると生後2ヶ月で50%、2歳で5%です。他方、1979~1988年にUtahで出生した64例の分析では、生存期間の中央値 (median) は4日です。1週間で45%、1歳で5%が生存しています (Root and Carey, 1994)。どちらの報告でも女兒が男児よりも長く生存しています。近年の生存期間は以前より短くなったような印象を受けますが、以前は生後2ヶ月まではトリソミー18の診断はされず、この時期までに死亡した例は算入されなかったと推定されます。今はこのような例でも出生前・新生児期に診断されることが生存率に影響していると思われます。2ヶ月以上生存した例に限って分析すると、生存期間は以前より長くなっています。トリソミー13の生存率については、これに比較できるような良いデータがありません。

トリソミー18やトリソミー13などの予後不良な染色体異常でも、以前は全例について外科的治療、人工的呼吸管理を行っていました。最近是个々の例について、合併症の種類に応じて介入の是非を家族と話し合っただけの傾向にあります。トリソミー18の児24例に帝王切開、蘇生、挿管による呼吸補助、手術などの手段を講じ、平均生存期間が152.5日 (最高1,786日) だったとの報告があります (Kohsho et al., 2006)。トリソミー18の児はNICUに収容されることが多く、その治療には多額の費用を必要とするので、社会がそれを支えられるか否かは問題です。

6. モザイク・トリソミー18

モザイク型トリソミー18の表現型は非モザイク型のそれをすべて備えるものから正常に至るまで幅が広く、生存期間も生後間もなく死亡するものから成人に達するものまで幅があります (Tucker et al., 2007)。リンパ球のトリソミー細胞の頻度と表現型の重症度の間に関連はありません。リンパ球のモザイク頻度と皮膚繊維芽細胞のモザイク頻度の間にも関連は認められません。

筆者の経験では背部の皮膚の伊藤白斑 (色素形成異常) がモザイク・トリソミー18を疑う有力な手掛かりです [02e 伊藤白斑]。伊藤白斑は白人ではみつけにくいですが、日本人ではみつけ易いのだと思われます。自然光の下で背部の皮膚を観察するのがコツです。男女比は1:2で女性が多く、女性で成人に達するときは40%に思春期遅延、37.5%に早期閉経を伴います。

文献

- Root S, Carey JC: Survival in trisomy 18. *Am J Med Genet* 49:170-174, 1994
- Kohsho T, Nakamura T, Kawame H, Baba A, Tamura M, Fukushima Y: Neonatal management of trisomy 18: Clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. *Am J Med Genet A* 140A:937-944, 2006.
- Tucker ME, Garringer HJ, Weaver DD: Phenotypic spectrum on mosaic trisomy 18. *Am J Med Genet A* 143A:505-517, 2007.
- Weber W: Survival and sex ratio in trisomy 17-18. *Am J Hum Genet* 19:369-377, 1967.

梶井 [2007年4月10日:改訂]