

【3】

氏 名	いま たか じょう じ 治 今 高 城 治
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第663号
学位授与の日付	平成28年3月9日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (小児科学)
学位論文題目	Clinical features and survival in individuals with trisomy 18 : A retrospective one-center study of 44 patients who received intensive care treatments (集中管理歴を有した18トリソミー症候群44例に関する後方視的単一 施設研究)
論文審査委員	(主査) 教授 朝 戸 裕 貴 (副査) 教授 古 市 照 人 教授 宮 本 雅 之

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

18トリソミー症候群は本来2本の18番染色体が3本存在することに起因する先天異常である。外表や内臓に様々な奇形を伴い、重度の知的障害と運動機能障害を認める。発生頻度は概ね出生6000人あたり1人である。1980年代以降、18トリソミー症候群の生命予後に関する調査が各国で行われている。結果、本症候群は生後1週間で約50%が死亡する一方、5%前後に1年以上生存する例があり、稀に10年以上生存した報告がある。しかし、たとえ長期生存しても最重度の知的障害のため言語の理解はなく、運動発達の障害のため歩行の獲得はない。その日常生活は生涯、終日臥床のままとなる。

こうした背景から欧米では本症候群は新生児死亡率の高い致死性染色体異常症と分類され、胎内で出生前診断された際の人工妊娠中絶の選択、また出生後に本症候群と診断された際に蘇生処置のみならず外科処置や集中治療を行わないとする傾向がある。

国内でも本症候群を含む新生児致死性疾患に対し、東京女子医大・仁志田らを中心に「保温、栄養、愛情に徹し、現在行っている以上の治療は行わない」(1987)とするガイドラインが提唱された。一方で、近年の医療環境の進歩と共に、長期生存が難しい重度の障害児という画一的な理由を「致死性」と呼び、蘇生処置を含めた医療を行わないとする治療方針に対し、医療倫理的な面から問題視する視点の議論が高まり、現場では主治医と家族が各々の施設の環境や方針に基づき悩みながら対応している実情があった。さらに「染色体異常の親の会」の患者家族からは、「治療方針を診断名で決定

するのではなく、個々の症例の重症度に応じて医療内容を検討してほしい」と要望が出されていた。

こうした議論の背景には日本国内における18トリソミー症候群の生命予後に関する多施設研究がなかったこと、および集中治療管理を施した際に生命予後が改善しうるか否かに関する調査報告が世界的に成されていない現実があった。そこで我々は先行研究として、2007年に国内8施設、179例の18トリソミー症候群の調査を行いその成果を国際誌に発表した (Imataka G *et al.* Genetic Counseling 18: 303-308, 2007)。その結果、日本国内で18トリソミーの9.09%が生後1年以上生存していることを確認した。この結果は1980年以降に他国で発表された本症の生命予後に関するデータを上回るものであった。

【目 的】

1. 18トリソミーの生命予後が、集中治療室管理により改善するかを明らかにする。
2. 新生児医療の進歩が18トリソミーの生命予後に寄与しているかを明らかにする。

【対象と方法】

目的1を明らかにするため、対象は当院新生児集中治療室 (NICU) で入院管理歴を有した18トリソミー症候群の新生児とした。また目的2の新生児医療環境の影響を明らかにするため、目的1で抽出した対象を新旧調査期間別に2群化 (A群およびB群) した。

調査は当院NICUの診療録をもとにデータベースを作成し後方視的に行った。調査期間は1992年から2012年までの21年間とし、1992~2002年をA群、2003~2012年をB群とした。対象となった全新生児は6183例で、内訳はA群2928例、B群3255例であった。全期間の染色体異常は21トリソミー96例 (1.55%)、18トリソミーが44例 (0.71%)、13トリソミーが17例 (0.27%) であった。本研究では18トリソミー44例 (A群20例、B群24例) を対象とした。調査1) 全体および両群について18トリソミーの染色体核型、性別、在胎週数、分娩場所、帝王切開の有無、アプガースコア、出生体重 (全体、体重別) 等の項目を調べ、Fisher'sの正確確率検定、独立 t 検定、Mann-Whitney U 検定を用い、両群の新生児期の状態が均一であるか否か比較検討した。調査2) 次に全体および両群について全身の主な合併症、人工呼吸器加療の有無、外科治療の有無、NICUにおける予後、生存期間について検討した。調査3) 生存期間はKaplan-Meier法による生存曲線を作成し、A・B両群の生命予後曲線をGeneralized Wilcoxon testを用いて比較した。調査4) さらに生存期間180日、365日の時点におけるA B両群の生存期間を、カイ二乗値を検定統計量としてlog-rank検定にて統計解析を施行した。各統計解析は、p値0.05未満を有意差ありと判定した。

【結 果】

調査1) 染色体核型は42例が完全型トリソミー、1例がモザイク型、一例が同腕染色体であった。性別は男16例、女28例、平均在胎週数は 36.7 ± 3.2 週で中央値は37.0週であった。分娩場所は36例が院内、8例が院外出生で、19例が帝王切開で出生していた。Apgar scoreは1分値 3.4 ± 2.1 点、5分値 6.0 ± 2.0 点であった。平均出生体重は 1585.5 ± 493.6 gで中央値は1536.0g、内訳は1000g以下4例、1000g~1500gが17例、1501~2000gが13例、2001~2500gが9例で、2500g以上は1例であった。A B両群において各項目を統計学的に比較検討したところ、帝王切開の有無以外の全ての項目に有意差が認めら

れなかった。従って本研究の母集団となる44例の18トリソミーにおいて、出生時期の異なるA群20例、B群24例における出生時の全身状態に有意差が無いことが証明された。

調査2) 先天性心疾患の合併を42/44例(95%)に認めた。内訳はVSD37例、動脈管開存17例、ASD14例であった。TOFの1例のみ心臓手術が施された。先天性食道閉鎖を16例に認め、胃瘻造設術が8例に行われた。その他、脳奇形を3例に認めた。手術および蘇生処置を含めた人工呼吸管理はA群11例、B群18例の29例に行われ年々多用化される傾向を認めた。NICUにおける予後は35例が院内死亡、4例が転院、5例がNICUを退院した。生存期間の最長例は6歳4カ月の女児であった。

調査3) 全体およびA・B群のKaplan-Meier曲線を作成し、両群全体についてGeneralized Wilcoxon testを用い生命予後を解析した結果、A群に比較しB群の予後が改善していた。

調査4) しかしながらA・B両群について180日、365日、全調査期間の3つの時点におけるカイ二乗値を元にlog-rank検定で比較した結果、生後180日の時点ではA群に比較しB群の予後に有意差を認めたが、365日、全調査期間では有意差を認めなかった。

【考 察】

1992年～2013年の21年間にNICU管理歴を有した44例の生命予後は過去の論文報告と比較し改善していた。さらに調査期間の異なる統計学的に均一な2つの母集団のNICU管理歴を有する18トリソミーの予後は、1992年からの11年間に比較し2003年以降10年間で有意に改善していた。しかしながら本研究で確認された18トリソミーの生存予後の改善は、生後1歳以降における予後とは関連しないことが明らかとなった。

【結 論】

NICU管理歴を有した18トリソミーの生命予後は過去の報告と比較し改善していた。治療期間の異なる新旧2群において、生後6か月における生命予後は改善していた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

18トリソミー症候群の生命予後は、先天的な内臓や外表奇形のために生後1週間で約50%が亡くなり、1年生存率は5～10%と報告されている。1980年代以降、欧米では本症の新生児死亡率が高いために致死性の染色体異常症と分類され、たとえ長期に生存したとしても最重度の精神運動発達遅滞を伴うために、出生後の蘇生処置や外科治療を行わない傾向にあった。一方、本邦では致死性の障害児であるという理由のみで治療をひかえる方針について生命倫理面から問題視されてきた。しかし長期生存が難しく致死性とされている18トリソミーの児に対する新生児期・乳児期の集中治療の有効性について、つまり新生児期の集中治療管理により生命予後が改善するか否かに関する医療統計学的なエビデンスは過去に国内外に存在しないため、本議論に対する終点を見いだせなかった。申請者はこうした医療倫理的な論点に着目して疑問を持ち、18トリソミーの児の生命予後が新生児期および乳児期の集中治療管理歴により改善しうるか否かを明らかにすることを目的として本研究を立案し遂行している。

申請論文では、導入として1992年から2012年の21年間に獨協医科大学病院新生児集中治療室で集中管理を有した全6,183例の新生児を母集団として、1992年～2002年をA群（2,928例）、2003年～2012年をB群（3,255例）と2群化したデータベースを作成している。次にデータベースより抽出された全44例（A群20例・B群24例）の18トリソミー児を対象に診療録を基に後方視的に臨床情報を分析している。両群は統計学的な比較に先立ち、染色体核型、性別、妊娠分娩歴、出生体重等の詳細についてFischerの正確確率検定、独立t検定、Mann-Whitney U検定の手法の異なる3種の統計解析を用い均一な集団であると確認されている。次に全体および両群について臓器合併症、人工呼吸管理歴、外科的介入の有無等について比較検討されている。最後に生命予後について全体、A群、B群別に作成されたKaplan-Meier曲線を基に、Generalized Wilcoxon検定および χ^2 二乗値を統計量としたlog-rank検定による統計解析が施されている。その結果、生後180日の時点における18トリソミーの生命予後をA群とB群の2群間で比較すると、A群に比較しB群の予後に有意差を認めしたが、365日および全調査期間では有意差が認められなかったと結論している。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、まず単一施設における過去21年間、6,000例以上もの膨大な診療録のデータベースを作成し、後方視的に該当する18トリソミー児44例を抽出している。さらに各症例について詳細に臨床データを集積した後に、Kaplan-Meier法による生存率曲線を用いて生命予後の解析をしている。考察では過去に世界各国から報告（過去に申請者が日本国内で多施設統計を集計した論文を含む）されている18トリソミーの臨床統計論文を引用し、今回の申請者らのデータと比較検討して論じている。また全症例において出生時から死亡日齢まで脱落する症例はなく調査が遂行されている。こうした本研究の解析の方法と評価は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

申請論文では、致死性とされ治療をひかえる傾向のあった18トリソミーに対し、出生直後の蘇生処置および内科、外科治療を施行することで出生後180日の時点における生命予後が有意に改善することを明らかにしている。本論文の客観的データは、18トリソミーの継続的な単一施設研究としては世界で初めての知見であり、本研究は新奇性および独創性に富んだものと評価できる。

【結論の妥当性】

本論文では、当該領域を専門とする医師により長年にわたり蓄積された多数例から抽出された同一施設における信頼性の高いデータを用いて、診療録を後方視的手法により解析している。その結果から得られた臨床データに基づき導き出された結論は客観的かつ妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

本論文は、単一施設において集中治療を受けた18トリソミー児の生命予後について、過去20年余りの臨床経過を分析した上で、生後180日の時点の予後が改善していた事実を示した世界で初めての臨床統計論文である。本研究の結果は、国内外における18トリソミー児に対する治療方針の論争に一石を投じるものであり、さらに、遺伝カウンセリングをはじめとするこれまでの臨床遺伝学の考え方にも影響すると考えられる。よって当該分野への貢献は非常に大きいものと評価される。

【申請者の研究能力】

申請者は神経病理学分野の基礎研究を行い本学乙号による博士（医学）ならびに小児科学・臨床遺伝学・小児神経学の専門医・指導医を取得し、長期生存した18トリソミー2例の臨床経験を契機に本症候群の生命予後に疑問を抱き、この度の研究計画を立案している。その後、本研究は共同研究者と共に適切に遂行され、研究の成果は当該領域の国際誌への掲載が受理されている。こうした経緯より申請者の研究能力は博士に十分値するものと判定される。

【学位授与の可否】

本論文は、独創的で新奇性の高い内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。試験結果の要旨にも示された博士（医学）の学位論文に相応しいと判断される。

（主論文公表誌）

Molecular Medicine Reports

13 : 2457-2466, 2016