

原 著

先天性心疾患の手術非介入で経過している 18トリソミーの検討

今井 祐喜¹⁾, 加藤 太一²⁾, 加藤 有一¹⁾, 久保田 哲夫¹⁾, 服部 哲夫¹⁾

¹⁾愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院小児科

²⁾名古屋大学医学部附属病院小児科

The Clinical Course of Patients with Trisomy 18 Who Have Not Undergone Cardiac Surgery

Yuki Imai¹⁾, Taichi Kato²⁾, Yuichi Kato¹⁾, Tetsuo Kubota¹⁾, and Tetsuo Hattori¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Anjo Kosei Hospital, Aichi, Japan

²⁾Department of Pediatrics, Nagoya University Hospital, Aichi, Japan

Background: The number of patients with trisomy 18 undergoing cardiac surgery has recently been increasing. In our institute, the primary purpose of treatment in patients with trisomy 18 is to facilitate discharge and cardiac surgery has not yet been performed in such cases. In the present report, we reviewed patients treated at our institute to demonstrate the prognosis of patients with trisomy 18 without cardiac surgery.

Methods: We collected detailed clinical information from the medical records of 17 patients with trisomy 18 from April 2005 to December 2015. We retrospectively studied the neonatal condition, survival rate, and cause of death. We also reviewed patients with a high pulmonary flow, the large left-to-right shunt (LS) group, who were at a potential risk of heart failure.

Results: All patients had congenital heart disease (CHD). The 1-year survival rate was 64.7%, with 70.6% of patients discharged at a median age of 129 days (range, 16–285 days). The median survival time of patients who died during the present study was 104.5 days (range, 0–1,054 days). In the LS group, 62.5% of patients survived for one year with no evidence of heart failure. Two patients in the LS group died in hospital from heart failure.

Conclusions: Favorable survival was achieved through standard neonatal intensive treatment without cardiac surgery. Patients with trisomy 18 complicated by CHD with a high pulmonary flow should be maintained in a stable condition without cardiac surgery due to persistent pulmonary hypertension resulting from vascular abnormalities. Further studies are required to evaluate the long-term effectiveness of cardiac surgery for patients with trisomy 18.

Keywords: trisomy 18, congenital heart disease, cardiac surgery, survival rate

背景: 近年 18 トリソミーの先天性心疾患 (CHD) に対する手術の報告が増加している。当院は在宅移行を目標として治療を行っているが CHD 手術の経験はない。積極的な新生児治療下での CHD 手術非介入例の経過を検討する。

方法: 2005 年 4 月から 2015 年 12 月に出生した 18 トリソミー計 17 例を対象とし、出生状況、生存率、在宅移行率、死亡原因などについて診療録に基づき後方視的に検討した。さらに心不全が症候化しうると考えられた肺血流増加型疾患の CHD 例を Large Shunt (LS) 群として症状の有無を追加検討した。

結果: 全例に CHD を認めた。1 年生存率 64.7%、在宅移行率 70.6%、退院日齢は 16~285 日 (中央

2017 年 3 月 10 日受付, 2017 年 6 月 8 日受理

著者連絡先: 〒446-8602 愛知県安城市安城町東広畔 28 安城更生病院小児科 今井祐喜

doi: 10.9794/jspccs.33.312

値 129 日)であった。死亡例の生存期間は 0~1,054 日(中央値 104.5 日)であった。LS 群 8 例のうち 5 例(62.5%)が 1 年以上生存し、いずれも心不全は症候化しなかった。死亡 3 例のうち 2 例は心不全が原因と考えられた。

結論: 本検討では CHD 手術以外の標準的な新生児治療により、高い生存率・生存退院率が得られた。肺血流増加型の CHD を合併した 18 トリソミーは手術介入なく安定して経過する場合がある。肺血管閉塞性病変により生後の肺高血圧が持続することで、心不全が進行しなかったことが原因と考えられた。遠隔期の予後改善を目的とした CHD 手術が有効であるかは明らかではなく、治療の選択肢として提案するにあたり、情報の蓄積が望まれる。

背景

18 トリソミーは、生産児において 21 トリソミーに次いで頻度の高い常染色体異常であり、3,000~7,000 例に 1 例出生する。特徴的な身体所見と様々な合併症を伴い、先天性心疾患 (congenital heart disease; CHD) は必発する。過去の population-based study では 1 年生存率 5~10%、生存期間の中央値 14.5 日と報告されるように、一般的に予後不良の染色体異常と認識されている¹⁾。一方で、近年は積極的に治療する例が増加し、これまで消極的な傾向にあった CHD 手術の報告も散見されるが、その有効性・予後改善効果は確立していない。

当院は児の状態や両親の希望を鑑みて、積極的な新生児治療により在宅移行を目指しているが、CHD 手術を行った例は存在しない。この中で CHD 手術非介入でも在宅移行が可能となる例が少なからず存在した。

今後 CHD 手術は適応の拡大が予想される。一方で、児と家族が「最善の利益」を得るための治療選択を広げるため、CHD 手術非介入での予後を知ること重要と考える。そこで今回我々は、CHD を合併した 18 トリソミーについて手術非介入での経過について検討を行った。

対象と方法

対象は 2005 年 4 月から 2015 年 12 月に、当院新生児集中治療室へ入院した 18 トリソミー 17 例で、全例 CHD を合併していた。18 トリソミーの診断は胎児診断 4 例、出生後診断 13 例でいずれも G 分染法でフルトリソミー型であった。これらの例を出生状況、生存率、在宅移行率、死亡原因などについて診療録に基づき後方視的に検討した。また、診断不確定な例を除いた心室中隔欠損 (VSD) 径 5 mm 以上かつ肺動脈狭窄 (PS) のない例を Large Shunt (LS) 群として、該当 8 例について臨床経過、特に心不全の有無について検討を追加した。心不全は症状とレントゲン所見か

ら判断した。なお 17 例中、早期に BT シヤント手術などを検討すべき動脈管依存疾患、重度の肺血流減少型疾患は認めなかった。症例は 1 年未満に死亡した群と 1 年以上生存した群に分類し、出生週数及び出生体重についてはデータを範囲 (中央値) で示し、2 群の差の検定は Mann-Whitney の U 検定で行った。

当院における 18 トリソミーの対応について記す。胎児期に 18 トリソミーの診断が確定した場合、家族には必ずしも致死性染色体異常ではないことを伝えている。具体的な方針は終始家族との相談の中で決定し、可能であれば在宅移行を目指して通常の子と同様の標準的な新生児治療を行っている。ただし、新生児早期に呼吸の確立がみられなかった例は、気管内挿管を含めた治療を見合わせ家族での時間を優先する場合がある。出生時に診断が未確定の場合は治療の実施を原則としている。外科手術に関しては、在宅移行のために必要と判断された場合は児の耐術可否を含めて実施を検討している。

結果

患者は全体で男児 6 例、女児 11 例であった。1 年未満に死亡した例について患者詳細を Table 1 に、1 年以上生存した例については Table 2 にそれぞれ示した。在胎週数 32~42 週 (中央値 36.5 週) vs 28~42 週 (中央値 36 週)、出生体重 1,150~2,480 g (中央値 1,909 g) vs 815~2,230 g (中央値 1,718 g) で両群間に有意差はなかった。生後 7 日未満に死亡した 3 例は呼吸障害が原因であったが、うち 2 例 (case 1, 2) は家族と相談の上で気管内挿管を行わなかった。1 年以上生存した例について、出生時に自発呼吸が確立されていたため気管内挿管を行わなかった 8 例が含まれた。全例に CHD を認め、その内訳を Fig. 1 に示した。心室中隔欠損症が 17 例中 10 例と最も多かった。診療録から判断が不可能であった単心室 (SV) 1 例と診断不明 1 例を除いて、早期に BT シヤント手術などを検討すべき動脈管依存疾患、重度の肺血流減少型

Table 1 Characteristics and clinical course of cases who survived for <1 year

Case	Sex	GW (week)	BW (g)	CHD** (mm)	Extracardiac disease	Chromosomal test	Tracheal intubation at birth	Age of discharge (days)	Age of death (days)	Cause of death	Respiratory care/Nutrition at home
1	F	42	1,998	SV		Prenatal	(-)	NA	1	Respiratory failure	NA
2	F	36	2,480	Unknown	Esophageal atresia	Prenatal	(-)	NA	0	Respiratory failure	NA
3	M	32	1,234	VSD (4)	Esophageal atresia	Postnatal	(+)	NA	4	Respiratory failure	NA
*4	F	37	2,275	AVSD (10)		Postnatal	(+)	NA	39	Heart failure	NA
*5	M	37	1,820	DORV (10)		Postnatal	(+)	NA	42	Heart failure	NA
*6	F	32	1,150	VSD (6)		Postnatal	(+)	157	167	Respiratory failure	none/TF

GW: Gestational week, BW: Body weight, CHD: Congenital heart disease, SV: Single ventricle, VSD: Ventricular septal defect, AVSD: Atrioventricular septal defect, DORV: Double outlet right ventricle, TF: Tube feeding, NA: Not applicable, *: Large shunt (LS) group, **: Diameter of VSD.

Table 2 Characteristics and clinical course of cases surviving for >1 year

Case	Sex	GW (week)	BW (g)	CHD** (mm)	Extracardiac disease	Chromosomal test	Tracheal intubation at birth	Outcome	Age of discharge (days)	Age of death (days)	Cause of death	Respiratory care/Nutrition at home
7	M	35	1,668	VSD (4) PS	Cleft lip and palate	Postnatal	(-)	Alive	125	NA	NA	Tracheotomy/TF
8	M	41	2,096	VSD (1)	Lateral curvature	Postnatal	(+)	Alive	145	NA	NA	NPPV/TF
*9	F	39	1,718	VSD (10)	Cleft lip and palate	Prenatal	(-)	Alive	16	NA	NA	None/oral+TF
10	F	40	1,901	VSD (3, 2)		Postnatal	(-)	Alive	60	NA	NA	None/TF
11	F	35	1,543	VSD (4)		Postnatal	(-)	Alive	162	NA	NA	Tracheotomy/TF
*12	F	42	2,230	VSD (6)		Postnatal	(-)	Alive	76	NA	NA	None/oral
*13	M	36	1,554	VSD (18)		Prenatal	(-)	Alive	256	NA	NA	None/TF
14	F	34	1,060	VSD (9) PS	Lateral curvature	Postnatal	(+)	Dead	133	1,054	Gastrointestinal Hemorrhage	None/TF
*15	M	28	1,900	VSD (8)		Postnatal	(-)	Dead	75	935	Gastroenteritis	None/TF
*16	F	39	2,070	VSD (6)		Postnatal	(-)	Dead	89	786	Respiratory failure (Bronchiolitis)	NPPV/TF
17	F	28	815	TOF	Cleft lip and palate meningocele	Postnatal	(+)	Dead	285	528	Respiratory failure (Pneumonia)	HOT/TF

GW: Gestational week, BW: Body weight, CHD: Congenital heart disease, VSD: Ventricular septal defect, PS: Pulmonary stenosis, TOF: Tetralogy of Fallot, NPPV: Non-invasive positive pressure ventilation, HOT: Home oxygen therapy, TF: Tube feeding, NA: Not applicable, *: Large shunt (LS) group, **: Diameter of VSD.

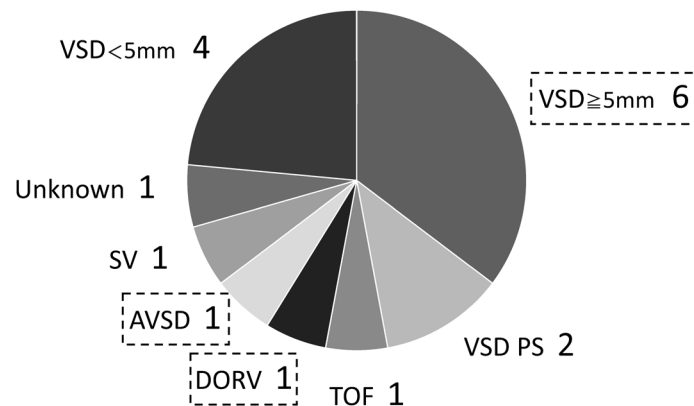


Fig. 1 Details of congenital heart disease in patients with trisomy 18 (n=17)

The large shunt group is shown by the dotted line. VSD: Ventricular septal defect, AVSD: Atrioventricular septal defect, DORV: Double outlet right ventricle, SV: Single ventricle, TOF: Tetralogy of Fallot, PS: Pulmonary stenosis

疾患は認めなかった。動脈管は生後7日未満に死亡した3例を除くと、4例で残存した。2例(case 4, 6)は少量の短絡(1mm以下)で治療を要さなかった。2例(case 5, 17)はインドメタシン投与を行った。LS群に該当するcase 5は治療効果なく3mm残存した。case 17は治療後、少量の短絡となった。心外合併症

は、食道閉鎖2例、口唇口蓋裂3例、髄膜瘤1例であった。食道閉鎖合併例はいずれも生後早期に死亡しており、手術の適否は検討されなかった。口唇口蓋裂はいずれも手術を実施しなかった。髄膜瘤は全身麻酔で閉鎖術を実施した。

全体の生存率は1週間14/17(82.4%)、1か月14/17

Table 3 Characteristics of patients in the Large Shunt group

Case	CHD* (mm)	Medication for CHD	**Pulmonary hypertension	Symptom of heart failure	Discharge alive	Survive >1 year
4	AVSD (10)	Furosemide Spironolactone Digoxin	(+)	(+) Effort ventilation Continuous NPPV	(-)	(-)
5	DORV (10)	Furosemide Spironolactone Tolvaptan	(+)	(+) Severe respiration disorder Mechanical ventilation Anasarca	(-)	(-)
6	VSD (6)	Furosemide Spironolactone Digoxin	(+)	(+) Effort ventilation	(+)	(-)
9	VSD (10)	Not performed	(+)	(-)	(+)	(+)
12	VSD (6)	Not performed	(-)	(-)	(+)	(+)
13	VSD (18)	Furosemide Spironolactone	(+)	(-)	(+)	(+)
15	VSD (8)	Not performed	(+)	(-)	(+)	(+)
16	VSD (6)	Furosemide Spironolactone	(+)	(-)	(+)	(+)

CHD: Congenital heart disease, AVSD: Atrioventricular septal defect, DORV: Double outlet right ventricle, VSD: Ventricular septal defect, *Diameter of VSD, **VSD velocity <2.0m/s.

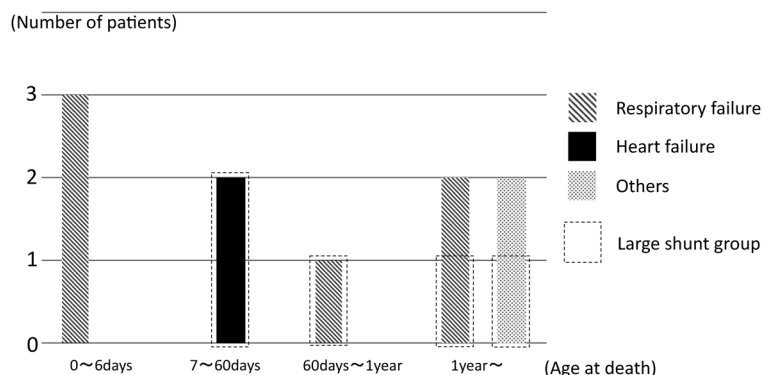


Fig. 2 Causes of death in patients with trisomy 18 (n=10)

In the 0–6 days group, respiratory failure was caused by prematurity and clinical instability during the early postnatal period. In the 1-year group, respiratory failure was caused due to infection.

(82.4%), 1年11/17 (64.7%)であった。2017年1月現在で生存している7例の月齢は15~67か月(中央値22か月)であった。在宅移行が可能であったのは全ての現存例を合わせ12/17例(70.6%)で、退院日齢は16~285日(中央値129日)であった。在宅移行例の呼吸サポートは2例で気管切開、2例で非侵襲的陽圧換気(NPPV)、1例で在宅酸素療法(HOT)を要し、残り7例は不要であった。経口摂取が可能であった1例を除き、全例で経管栄養を要した。自験例全体で死亡例の生存期間は0~1,054日(中央値104.5日)であった。なお、新生児早期に気管内挿管を差し控えた2例を除いた場合、1年生存率は11/15(73.3%)、死亡例の生存期間は中央値347.5日と上昇した。

LS群8例をTable 3に示した。VSD径は6~18mm(中央値9mm)であった。動脈管はcase 4が1mm、case 5が3mm残存した。1例(case 12)を除いて重度の肺高血圧(VSD流速2.0m/s未満)が遷延した。在宅移行は6/8例(75.0%)が可能であった。このうち1例(case 6)を除いて1年以上生存し、心不全を来さなかった。心不全のない2例(case 13, 16)で利尿剤を使用した目的は出生早期の浮腫改善であった。LS群全体で心不全を来したのは3例(case 4~6)で、case 4は日齢7、case 5は日齢8、case 6は日齢14からそれぞれ利尿剤を開始した。その後も呼吸障害が遷延し、胸部レントゲンで心拡大傾向であった。3例中1例(case 6)のみ在宅移行可能であったが、退院後10日に死亡した。

死亡原因と時期を Fig. 2 に記した。生後 7 日未満は、出生後早期の呼吸の未熟性、不安定性が原因であった (case 1~3)。7~60 日未満に心不全による死亡が確認され、LS 群に含まれる症例であった (case 4, 5)。60 日~1 歳未満で死亡した 1 例 (case 6) は LS 群に含まれ、嘔吐直後の急激な呼吸悪化が原因であった。生後 1 年以降の死亡例に心不全はなかった。このうち呼吸不全で死亡した 2 例 (case 16, 17) は気道感染が原因であった。

考 察

自験例は在宅移行率 70.6%、1 年生存率 64.7%と、過去の population-based study¹⁾ と比較して高い生存率・在宅移行率であり、呼吸管理を中心とした積極的な新生児治療の有効性が示唆された。一方当施設では CHD 手術には消極的な方針をとってきた。理由として生存のみならず QOL 向上への寄与が不確定であること、CHD により切迫した状況に至る例が少なかったことがあげられる。結果として、手術非介入で心不全を来さず在宅移行が可能となる例が少なからず存在した。

従来予後不良とされた 18 トリソミーだが、近年は生存率・在宅移行率改善の報告が散見される。背景として経年的な新生児医療の進歩に加えて、インフォームドコンセント・患者の自己決定権が重要視される医療を取り巻くパラダイムの変化がある²⁾。新生児は意思を表明することが困難であるため、第三者による意思の代弁を必要とするが、重篤な疾患を持つ新生児の家族と医療の話し合いのガイドラインには、「治療方針の決定はこどもの最善の利益に基づき医療者と父母の間で十分話し合うことが必要である」と記されている³⁾。Kosho らは CHD 手術を除く積極的な新生児治療を行った 24 例について 1 年生存率 25%、生存期間中央値 152.5 日であったと治療の有用性を報告している⁴⁾。ただし、手術非介入例の主な死亡原因として CHD に基づく心不全、肺高血圧をあげている点が自験例と異なっている。

本邦の 18 トリソミーの CHD 手術は、Maeda らが多施設共同の後方視的検討で CHD 合併 127 例中 34 例に手術を行い、介入群が非介入群と比較して生存率が高かったと報告している⁵⁾。ただしこの報告で在宅移行率の検討はなかった。単独施設では、Kaneko らが心不全徴候を来した 17 例に手術を行い、在宅移行 14 例 (82%)、1 年生存 8 例 (47%) であったと手術の有効性を報告している⁶⁾。Ebara らは心不全徴候を

来した 16 例に在宅移行を目標として手術を行い、在宅移行 10 例 (71%) で非介入群 30 例と比較して生存率、在宅移行率が有意に高かったと報告している⁷⁾。根本は心室中隔欠損と動脈管開存を合併した 11 例に対し在宅移行を目標とし肺動脈絞扼術と動脈管結紮術を行い、5 年生存率 80% と良好な成績を示している⁸⁾。以上の報告から、18 トリソミーは手術非介入の場合、主たる死亡原因に CHD が関連するとされ⁴⁾、手術は在宅移行を目標として、心不全が症候化した、或は可能性のある例に対して行われたと考えられた⁶⁻⁸⁾。一方で Muneuchi らは 34 例を手術介入群・非介入群に分類した検討で、介入群は非介入群に比較して生存率は有意に高かったものの、在宅移行率に有意差はなかったと報告している。さらに介入群は非介入群に比べて在院期間が長かったと加えている⁹⁾。

自験例では LS 群の 3 例で心不全を認め、うち 2 例は在宅移行できなかった。その他は手術介入なく在宅移行を実現した。LS 群の退院例は多くが 1 年以上生存していることから、長期的にも心不全は症候化しない可能性を考えた。それぞれ患者の病態・病状は異なる上に、治療方針が異なる施設間では治療成績を単純比較することは不可能であるが、自験例は CHD 手術を除く新生児治療の提供で良好な生存率、在宅移行率が得られたと考える。当院の治療に関しての検討事案として、胎児診断例では出生時の気管内挿管を積極的に行ってこなかったが、気管内挿管を行った例で在宅移行可能となった例が少なからず存在したこと、気管内挿管を見送った例を除いた検討で生存率及び生存期間の中央値が高くなったことから、出生早期の気管内挿管を含む積極的な呼吸管理を行うことで生存退院率はより高くなると考えられる。

LS 群でも心不全を来さない例が存在した理由は、肺血管閉塞性病変による肺高血圧の遷延または進行であると考えられる。本検討で LS 群は 1 例を除いて重度の肺高血圧が遷延した。Yamaki らは 21 トリソミーを伴う単純心奇形では非 21 トリソミーよりも肺小動脈中膜が薄く、そのために肺血管閉塞性病変が早期に進行することを報告している¹⁰⁾。Tahara らは 18 トリソミーも同様の肺小動脈形成不全を認めると加えており、早期に肺動脈絞扼術を実施することで心臓関連死のリスクを減少することが期待できるとしている¹¹⁾。一方で Muneuchi らは、左右短絡の CHD を合併した 18 トリソミーが数か月間生存した場合、肺血管閉塞性病変が進行し心不全症状が消失する可能性があること、肺血管閉塞性病変の進行が必ずしも死亡と関連するわけではないことを報告している⁹⁾。し

かし、心不全を来さない場合も、肺血管閉塞性病変の進行により生命予後の悪化が懸念される。本検討ではLS群で在宅移行後に3例が死亡し、このうち2例(case 6, 16)は呼吸障害が原因と考えられた。case 6は嘔吐直後の急激な呼吸悪化であり誤嚥も考えられた。また、case 16は気道感染が契機と考えられた。それぞれ肺血管閉塞性病変が進行したことによる呼吸予備力の低下が関連していることは否定できない。一方で、短期的には肺血管抵抗が低下しないため、左右短絡による心不全が顕在化しない可能性がある。これにより自験例は手術なく在宅移行を目指しえたと思える。

CHD手術は児の最善の利益を得るために検討されるべき選択の一つである。しかし、手術非介入でも在宅移行可能となる例が少なからず存在することを鑑みるに、その予後改善効果についてはさらなる症例の蓄積と検討が必要と言える。また、何をもち最善の利益とするかは児の状態や家族の希望・価値観によって変化するため、例えば手術例で在院期間が長くなった報告⁹⁾からは、手術非介入も選択の一つとして考慮されるべきである。手術非介入例の情報も併せて蓄積されることは、患者や家族にとっての選択の幅を広げ、最善の利益を得る一助となっていくと考える。

本検討の限界として、症例数が少ないことがあげられる。本検討では心疾患以外の外科治療の有効性は検討していない。外科治療全体の適応は拡大されており、Koshoらの報告には心外合併症の外科治療が含まれた⁴⁾。また、Nelsonらは18トリソミー254例の検討で、(CHD手術を含む)外科治療を行った場合の1年生存率が高かったとしている¹²⁾。自験例で心外合併症への外科的介入は髄膜瘤の1例のみであったが、児の状態や家族希望も鑑みて、食道閉鎖例の治療なども検討の余地はある。

結 論

18トリソミーは明らかな短期予後不良因子がなければ、標準的な新生児治療により過去の報告と比較して良好な生命予後を実現しうる。肺血流増加型のCHDを合併した場合でも、肺血管閉塞性病変により短期的に短絡血流量は増加せず、循環が安定する例が存在する。在宅移行可能となる例に対し、遠隔期の予後改善を目的としたCHD手術が有効であるか、明ら

かではない。治療の選択肢として提案するにあたり、さらに情報の蓄積が望まれる。

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事項はない。

付 記

本論文の要旨は第52回日本小児循環器学会総会・学術集会(2016年7月,東京)にて発表し、座長からの投稿推薦をうけた。

引用文献

- 1) Rasmussen SA, Wong LYC, Yang QY, et al: Population-based analysis of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics* 2003; **111**: 777-784
- 2) 渡辺とよ子: 染色体異常を持つ子どもと周産期生命倫理. 窪田昭男, 齋藤 滋, 和田和子(編): 周産期医療と生命倫理入門. 大阪, メディカ出版, 2014, pp191-205
- 3) 田村正徳: 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. 日本未熟児新生児学会雑誌 2006; **18**: 366-368
- 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) 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
- 6) Kaneko Y, Kobayashi J, Achiwa I, et al: Cardiac surgery in patients with trisomy 18. *Pediatr Cardiol* 2009; **30**: 729-734
- 7) 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
- 8) 根本慎太郎: 心疾患への対応—心室中隔欠損の合併に“退院”を目標とした段階的心臓手術は成り立つのか?—. 櫻井浩子, 橋本洋子, 古庄知己(編): 18トリソミー—子どもへのよりよい医療と家族支援をめざして—. 大阪, メディカ出版, 2014, pp87-91
- 9) Muneuchi J, Yamamoto J, Takahashi Y, et al: Outcomes of cardiac surgery in trisomy 18 patients. *Cardiol Young* 2011; **21**: 209-215
- 10) Yamaki S, Horiuchi T, Takahashi T: Pulmonary changes in congenital heart disease with Down's syndrome: Their significance as a cause of postoperative respiratory failure. *Thorax* 1985; **40**: 380-386
- 11) 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
- 12) Nelson KE, Rosella LC, Mahant S, et al: Survival and surgical intervention for children with trisomy 13 and 18. *JAMA* 2016; **316**: 420-428