

## Review

〈スペシャリストシリーズ：7. 先天性心疾患を合併する先天異常症候群〉

## 18 トリソミー：肺生検組織所見を中心に

田原 昌博

広島中央通りこどもクリニック

## Trisomy 18: Pulmonary Histopathological Findings from Lung Biopsy

Masahiro Tahara

Hiroshima Central Street Children's Clinic, Hiroshima, Japan

Trisomy 18 is a chromosomal abnormality syndrome and is associated with congenital heart disease in approximately 90% of cases. The most common form of cardiac disease in patients with trisomy 18 is pulmonary arterial hypertension which often causes death from heart failure or pulmonary arterial hypertension-related episodes. Some investigators have recently reported that intensive medical management can extend the lifespan of patients with trisomy 18. Histopathological findings in patients with trisomy 18 often show mild medial hypertrophy of the small pulmonary arteries caused by pulmonary arterial hypertension regardless of severity, with relatively common findings of medial defects and hypoplasia of the small pulmonary arteries. Pulmonary disease-associated upper airway stenosis and alveolar hypoxia are speculated to be associated with complications from pulmonary arterial hypertension. Hence, research on pulmonary circulation, including pulmonary arterial compliance, is being conducted, and discussions on the pros and cons of intracardiac repair for congenital heart disease are being held to improve the long-term prognosis of patients with trisomy 18. We hope that further accumulation of evidence from multiple perspectives will help in the decision-making regarding the treatment process and improve the quality of life of patients with trisomy 18 and their families.

**Keywords:** trisomy 18, congenital heart disease, lung biopsy, pulmonary artery hypertension, prognosis

18 トリソミーは頻度の高い染色体異常症候群であり、約 90% に先天性心疾患を合併する。心疾患の多くは肺血流増加型心疾患であり、心不全や肺高血圧関連のエピソードで亡くなることも多いが、積極的治療により生命予後が改善するという報告が増えている。18 トリソミーの肺組織は、肺高血圧に対する肺小動脈の中膜肥厚が軽度という特徴があり、肺小動脈中膜形成不全、肺小動脈低形成などの所見を認めることが比較的多い。これらに加え、上気道狭窄や肺疾患に伴う肺泡低酸素なども肺高血圧合併と関連していることが推察されている。また、肺動脈コンプライアンスを含めた肺循環に関する検討も行われており、長期的予後改善のために先天性心疾患に対する心内修復術の是非も議論されている。今後も多角的に蓄積されていくエビデンスが、治療方針決定の一助となり、患者・家族の quality of life (QOL) の改善に繋がることに期待したい。

## はじめに

高肺血流性心疾患を伴う 18 トリソミーは、早期から肺高血圧症を合併し、予後不良とされてきた。近年、18 トリソミーに対する心臓手術が短期的予後の改善に

寄与することが報告されるようになり<sup>1-16)</sup>、重篤な消化器合併症である食道閉鎖、気管食道瘻に対する修復手術も行われ、早期死亡の減少に寄与している<sup>17,18)</sup>。さらに、より長期的な予後改善のために心内修復術の是非も議論されるようになってきている<sup>6,19-24)</sup>。

予後に大きく影響するとされる先天性心疾患の18トリソミーに与える影響について、肺生検組織所見を中心に報告する。

## 18トリソミーの概要

### 18トリソミー

18トリソミーは1960年にEdwardsらによって初めて報告された、18番染色体全長あるいは一部の重複に基づく先天異常症候群である<sup>25)</sup>。様々な地域、年代における疫学研究の結果から出生頻度は3,500～8,500人に1人とされてきたが、現在は出生前診断や選択的人工妊娠中絶などの影響から8,000人に1人の頻度と見積もられている<sup>26-28)</sup>。男女比は2:3で女兒が多く、男児のほうが子宮内死亡のリスクが高い<sup>29)</sup>。フルトリソミーが大半(93.8%)を占めるが、モザイク型(4.5%)、不均衡型相互転座による部分トリソミー(1.7%)も認められる<sup>26)</sup>。

フルトリソミーでは、胎児期からの重度成長障害を呈し、身体的特徴(手指の重なり、揺り椅子状の足など)を認め、先天性心疾患、呼吸器系合併症(横隔膜弛緩症、上気道狭窄など)、消化器系合併症(食道閉鎖、鎖肛、臍帯ヘルニアなど)、泌尿器系合併症(馬蹄腎、水腎症など)、骨格系疾患(関節拘縮など)、中枢神経疾患(重度の精神運動発達遅滞、中枢性無呼吸、痙攣など)、悪性腫瘍(肝芽腫など)、難聴など多彩な合併症を呈する<sup>22, 26, 30, 31)</sup>。

### 先天性心疾患

18トリソミーの約90%に合併する先天性心疾患は、心室中隔欠損(ventricular septal defect: VSD)や心房中隔欠損(atrial septal defect: ASD)、動脈管開存(patent ductus arteriosus: PDA)など左右短絡を有する肺血流増加型心疾患が多く、うち52～60%が肺高血圧を呈するとされている<sup>5, 31, 32)</sup>。18トリソミーの主な死亡原因は、本邦からの病理解剖の報告では心不全と先天性心疾患に起因する肺出血とされており<sup>33)</sup>、Koshoらは先天性心疾患・心不全(96%)、肺高血圧(78%)を背景に、突発的な呼吸心停止(26%)または肺高血圧関連エピソード(26%)で死亡する児が多いと報告している<sup>34)</sup>。一方、Ceredaらは心疾患に伴う心不全や肺出血のほか、中枢性無呼吸、呼吸不全、誤嚥、閉塞性無呼吸なども挙げている<sup>28)</sup>。

### 生命予後

18トリソミーの生存期間は中央値10～14.5日、

1年生存率は5～10%と報告され<sup>28, 35, 36)</sup>、厳しい生命予後と生存児における重度の発達遅滞のため、積極的治療介入が控えられてきた。近年、生後早期の人工呼吸管理をはじめとする集学的治療が早期死亡を減少させることが報告されるようになり<sup>34)</sup>、最近では両親の意思を尊重し、在宅医療への移行を目的として積極的治療を行う傾向がみられるようになり、18トリソミーの短期的生命予後は明らかに改善してきている。近年の代表的な報告をTable 1に示す<sup>2, 4-13, 15, 19, 20, 23, 24, 37-43)</sup>。

## 18トリソミーの特徴的肺生検組織所見

肺高血圧は、先天性心疾患における左右短絡、肺血管病変のほか、上気道狭窄や肺疾患に関連した肺胞低酸素に伴う低酸素性肺血管収縮や肺血管と肺胞の發育不全などの様々な要因によって引き起こされる<sup>44-46)</sup>。

肺血管病変の重症度は、Heath-Edwards (HE) 分類(肺血管病変分類)(1度:中膜肥厚のみ, 2度:内膜細胞性増殖出現, 3度:内膜線維性増殖出現, 4度:肺小動脈限局性拡張, 内膜叢状構造出現, 5度:血管腫様病変, 薄壁動脈出現, 6度:壊死性血管炎(1～2度:可逆的, 3～6度:不可逆的))<sup>47)</sup>やIPVD(index of pulmonary vascular disease)(肺血管病変に1～4点のスコアを付けて相加平均を求めたもの:IPVD=[(1×n<sub>1</sub>)+(2×n<sub>2</sub>)+(3×n<sub>3</sub>)+(4×n<sub>4</sub>)]/(n<sub>1</sub>+n<sub>2</sub>+n<sub>3</sub>+n<sub>4</sub>), 1点:内膜肥厚なし, 2点:内膜細胞性肥厚あり, 3点:内膜線維性肥厚あり, 4点:中膜破壊あり(IPVD2.2以上は手術不可能))<sup>48, 49)</sup>で分類される(Fig. 1a, b)。

Yamakiらは、高肺血流性心疾患では肺血流増加に伴う肺動脈圧の上昇に対し、肺小動脈中膜が肥厚することで内膜増殖性病変の進行を阻止するが、高度の肺高血圧の存在下では中膜肥厚に加えて内膜増殖性病変が生じてくることを提唱している<sup>50-52)</sup>。さらにYamakiらは、生後6か月以上の乳幼児でVSDを伴う21トリソミーと非21トリソミーの肺小動脈を比較し、21トリソミーでは肺高血圧に対する肺小動脈の中膜肥厚が軽度であり、圧負荷の影響を受けやすく、内膜増殖性病変が出現しやすい、と報告している<sup>53)</sup>。

一方、18トリソミーにおいても、Van Praaghらによる剖検例の報告<sup>54)</sup>やMuseweらによる心エコー所見による報告<sup>55)</sup>において、18トリソミーでは染色体正常児よりも閉塞性肺血管病変が早期に進行しやすい可能性が推測されてきた。

我々は、高肺血流性心疾患に伴う18トリソミーへ

Table 1 Summary of included studies analyzing outcomes of cardiac surgery in patients with trisomy 18

author and year	number of subjects	age at the first surgery median (range)	palliative surgery#	corrective surgery	discharge home	hospital mortality	survival median (range) or mean or survival rate
Graham EM, et al (2004) <sup>37)</sup>	24	145 d (6–2479 d)	n/a	n/a	21 (86%)	4 (14%)	n/a
Suzuki E, et al (2008) <sup>38)</sup>	3	1 m (26–86 d)	1	two-stage ICR 2	1 (33%)	1 (33%)	>1 y 67% alive in hospital 33%
Kaneko Y, et al (2009) <sup>39)</sup>	17	66 d (7–258 d)	10	two-stage ICR 4 primary ICR 3	14 (82%)	3 (18%)	>1 y 47% 324 d (12–1384 d)
Kobayashi J, et al (2010) <sup>2)</sup>	5	14.5 d (7–194 d) (palliative) 349 d (258–402 d) (corrective)	0	two-stage ICR 4 primary ICR 1	4 (80%)	1 (20%)	>1 y 100% 815±389 d
Muneuchi J, et al (2011) <sup>4)</sup>	9	50 d (14–295 d)	6	primary ICR 3	5 (56%)	2 (22%)	>1 y 25% 22.4 m (3.3–241 m) alive in hospital 33%
Maeda J, et al (2011) <sup>5)</sup>	32	1.8 m (1 d–18.6 m)	23	two-stage ICR 2 primary ICR 3 unknown 4	n/a	n/a	alive at survey 56% (61% in palliation and 40% in ICR at survey)
Costello JP, et al (2015) <sup>6)</sup>	7	105±94 d	2	primary ICR 5	5 (71%)	2 (29%)	>1 y 29% 106 d (13–1778 d)
Ehara E, et al (2015) <sup>19)</sup>	16	25 d (2–167 d) 2 m 7 m	14	two-stage ICR 1 primary ICR 1	10 (71%) 1 (100%)	4 (29%) 0 (0%)	>1 y 29% >1 y 100% >1 y 100%
Tahara M, et al (2015) <sup>7)</sup>	19	36 d (20–69 d) (palliative)	15	two-stage ICR 4	17 (89%)	1 (5%)	>1 y 74% alive in hospital 5% alive at survey 88%
Bruns DA, et al (2016) <sup>8)</sup>	24	4 m (2 w–41 m)	4	two-stage ICR 1 primary ICR 17 unknown 2	n/a	n/a	
Nakai Y, et al (2016) <sup>9)</sup>	10	47 d (6–123 d)	10	0	9 (90%)	1 (10%)	>1 y 30% 495.4±512.6 d
Nelson KE, et al (2016) <sup>40)</sup>	6	0.7 y (0–2.6 y)	n/a	n/a	n/a	n/a	>1 y 12.9% 7.4 y (0.1–15.0 y)
Kosiv KA, et al (2017) <sup>10)</sup>	63	n/a	14	two-stage or primary ICR 64	53 (84%)	10 (16%)	278 d (63–1029 d)
Peterson JK, et al (2017) <sup>20)</sup>	65	6.2 m (1.4–16.7 m)	19	two-stage ICR or primary ICR 44 Glenn/Fontan 2	60 (87%)	9 (13%)	16.2 y (12–20.4 y)
Tahara M, et al (2018) <sup>11)</sup>	30	37.9±13.7 d (palliative)	25	two-stage ICR 5	26 (87%)	4 (13%)	>6 m 87% >1 y 84%
Davisson NA, et al (2018) <sup>12)</sup>	9	4.3 m (0.2–23.4 m)	1	two-stage or primary ICR 8	6 (67%)	3 (33%)	50 m (5–91 m)
Ma MH, et al (2019) <sup>41)</sup>	58	n/a	n/a	n/a	51 (88%)	7 (12%)	n/a
Domingo L, et al (2019) <sup>13)</sup>	140	19.4 w (7.79, 42.93 w)	10	two-stage ICR or primary ICR 101	85 (61%)	31 (22%)	n/a
Cooper DS, et al (2019) <sup>42)</sup>	270	3.7 m (1.5–9.4 m)	55	two-stage or primary ICR 172 other 45	228 (84%)	42 (16%)	n/a
Tsuge S, et al (2019) <sup>43)</sup>	5	37 d (14–126 d)	5	0	4 (80%)	1 (20%)	427 d (196–1311 d) at survey
Iida C, et al (2020) <sup>15)</sup>	28*	n/a	14	primary ICR 4	14 (50%)	14 (50%)	>6 m 65% >1 y 50% >5 y 11%
Nakai R, et al (2021) <sup>23)</sup>	46 18 3	19.5 d (6–194 d) (palliative) 18.2 m (7.6–50.7 m) (corrective) 126 d (53–258 d) (primary ICR)	0	two-stage ICR 18 primary ICR 3	18 (100%) 17 (94%) 1 (33%)	0 (0%) 1 (6%) 2 (67%)	17.2 m (1.3–119.1 m) 46.3 m (14.3–186.4 m) >1 y after ICR 88.5% >5 y after ICR 77.5% 174 d (54–437 d)
Tamaki S, et al (2022) <sup>24)</sup>	10** 18***	45 d (3–163 d) 28 d (7–98 d)	9 17	two-stage ICR 1 two-stage ICR 1	8 (27.6%) 22 (81.5%)	n/a n/a	>1 y 34.5%, >2 y 24.1% >3 y 13.8% >1 y 59.3%, >2 y 48.2% >3 y 44.4%

Only patients with cardiac surgery included unless otherwise noted. Palliative and corrective surgeries are not mutually exclusive. For patients who underwent palliative and then corrective surgery (two-stage ICR), only the age at initial surgery were taken into account. Results reported as n (%), mean±standard deviation, median with interquartile range (Q1, Q3), or median with range (minimum-maximum), as reported in each study. #, palliative surgery without ICR; \*, the patients who underwent digestive or cardiac surgery; \*\*, the patients group based on the birth year of 2008–2012; \*\*\*, the patients group based on the birth year of 2013–2017. n/a, not available; d, days; m, months; y, years; w, weeks; ICR, intracardiac repair.

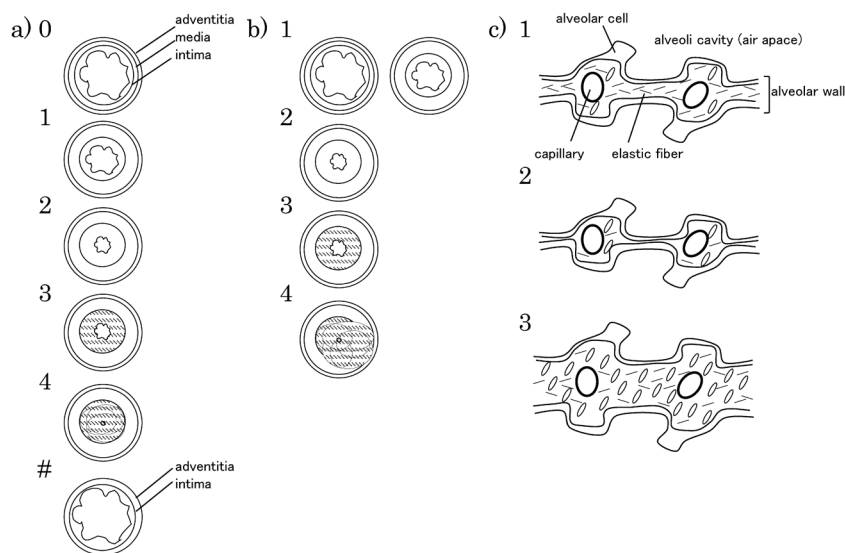


Fig. 1 The schema of pulmonary vascular and alveolar changes

a) the small pulmonary arterial changes (Heath-Edwards classification). 0: no intimal change in the small pulmonary artery (Grade 0), 1: medial hypertrophy (Grade 1), 2: intimal cellular proliferation (Grade 2), 3: intimal fibrous proliferation (Grade 3), 4: generalized vascular dilatation and vascular occlusions due to intimal fibrosis and plexiform lesions (Grade 4), #: medial defect in the small pulmonary artery; b) the basis of findings of the index of pulmonary vascular disease (IPVD). 1: no intimal lesion, 2: cellular proliferation of the intima, 3: fibrous thickening of the intima, 4: destruction of the media; c) alveolar changes. 1: normal alveolar wall, 2: alveolar structural insufficiency due to decrease of elastic fibers (alveolar hypoplasia), 3: cellular thickening of interstitium in alveolar wall (alveolar wall thickening). (Referenced from Heath et al.,<sup>47)</sup> Yamaki et al.,<sup>48, 49)</sup> Tahara et al.<sup>57)</sup>)

の心臓手術の際に採取した肺生検組織を用いて、病理組織学的検討を行った。18トリソミーの特徴的な組織所見を以下に記述する (Table 2a)。

### HE分類とIPVD

Yamakiは18, 13トリソミー以外のVSDもしくはASDもしくはPDA患者164人の平均月齢23か月時の肺生検による肺血管病変の重症度を報告しており、HE分類1度78人、2度48人、3度36人、4度2人であり、IPVDは平均1.2 (1.0-3.0)であった<sup>56)</sup>。我々は18トリソミー28人に平均日齢37 (9-69日)に肺生検を施行し、HE分類0度1人、1度8人、2度12人、3度5人 (2人は中膜形成不全のため評価不能)であり、IPVDは中央値1.1 (1.0-2.0)と報告している<sup>57)</sup>。肺血管病変は加齢とともに進行することを考慮した場合、18トリソミーではより早期に内膜病変が出現している可能性がある<sup>57)</sup>。

### 軽度の中膜肥厚

我々は既報の組織学的方法<sup>51, 52, 58)</sup>を用いて日齢26-69の高肺血流性心疾患を合併した18トリソミーにおける肺小動脈中膜の厚さを測定し、18トリソミーでは肺高血圧に対する肺小動脈の中膜肥厚が軽度であ

ることを報告した<sup>59)</sup>。Yamakiらの21トリソミーでの報告<sup>53)</sup>とは月齢が異なっているが、18トリソミーも圧負荷の影響を受けやすく、内膜増殖性病変が出現しやすいことが推察される。

### 肺小動脈中膜形成不全 (Fig. 2a)

肺小動脈中膜の平滑筋細胞が欠如している肺小動脈中膜形成不全は、非常に稀な所見である<sup>56, 60)</sup>。Yamakiは先天性心疾患を合併した18, 13トリソミー以外の患者164人 (内21トリソミー94人)の中で、わずか1人 (0.6%) だけに中膜形成不全を認めたとしている (21トリソミー94人中0人)<sup>56)</sup>。これに対し我々の報告では、18トリソミー28人中4人 (14.3%) に中膜形成不全を認め、有意に多かった ( $p < 0.01$ )<sup>57)</sup>。肺高血圧に対する中膜肥厚が軽度であることも考慮すると、18トリソミーでは肺小動脈中膜の平滑筋の発達が先天的に未熟である可能性が考えられる<sup>57)</sup>。

### 肺小動脈低形成 (Fig. 2b)

肺小動脈径は正常では並走する気管支とほぼ同等の径を有している。Maedaらは、肺小動脈の径が並走する気管支径の80%未満の場合を肺小動脈低形成



Table 2 Histopathological findings of small pulmonary arteries and alveoli in patients with trisomy 18

(a) Summary of histopathological findings of small pulmonary arteries and alveoli in patients with trisomy 18

Trisomy 18	Diagnosis	Age at lung biopsy	HE	IPVD	MD	HS	AH	AT	AOC	ETM
Full 27	VSD: 9	37 days*	HE0: 1	1.1**	4	13	15	21	AOC: 1	1
Mosaic 1	VSD, PDA: 9	(9–69 days)	HE1: 8	n.c.: 2	(14.3%)	(46.4%)	(53.6%)	(75.0%)	IAOC: 4	(3.6%)
	VSD, ASD, PDA: 5		HE2: 12	(1.0–2.0)						
	VSD, ASD: 3		HE3: 5							
	CoA, VSD, ASD: 2		n.c.: 2							

(b) Patients who underwent open lung biopsy twice

Patient	Age at lung biopsy	SB	Pp/Ps at PAB		HE	IPVD	MD	HS	AH	AT	AOC	ETM	Age at CC	CC after PAB				Survival
			Before	After										Qp/Qs	Pp/Ps	Rpi	Cp	
1	49d	Rll	1.10	0.30	0	1.0	–	–	+	–	–	–	13m	1.07	0.47	11.97	3.88	ICR at 15m
	14m	Lll			0	1.0	–	–	+	+	–	–						Death by epilepsy at 26m
2	62d	Rll	1.00	0.50	n.c.	n.c.	90%	+	–	–	–	–	19m	0.58	0.58	23.70	2.92	Death by PAH at 27m
	21m	Lll			3	1.7	30%	+	–	–	–	–						(No indication for ICR)
3	44d	Lul	1.00	0.70	3	1.6	–	–	+	+	IAOC	–	12m	0.71	0.20	5.53	4.41	ICR at 14m
	13m	Rll			0	1.0	–	–	+	+	–	–						Perioperative death at 14m
4	30d	Rml	0.92	0.67	3	1.4	–	–	+	+	IAOC	–	7m	0.50	0.21	4.75	4.68	ICR at 9m
	8m	Lul			2	1.5	–	–	–	+	–	–						Alive for more than 128m

AH, alveolar hypoplasia; AOC, absolute operative contraindication; ASD, atrial septal defect; AT, alveolar wall thickening; CC, cardiac catheterization; CoA, coarctation of aorta; Cp, pulmonary arterial compliance (mL/mmHg/m<sup>2</sup>); ETM, extremely thickened media of small pulmonary artery; HE, Heath-Edwards classification; n.c., not classifiable; HS, hypoplasia of small pulmonary artery; IAOC, impending absolute operative contraindication; ICR, intracardiac repair; IPVD, index of pulmonary vascular disease; MD, medial defect of small pulmonary artery; PAB, pulmonary artery banding; PAH, pulmonary arterial hypertension; PDA, patent ductus arteriosus; Pp/Ps, ratio of pulmonary to systemic pressure; Qp/Qs, ratio of pulmonary to systemic flow; Rpi, pulmonary arterial resistance index (Wood unit/m<sup>2</sup>); SB, the site of pulmonary biopsy; VSD, ventricular septal defect; ll, lower lobe; ml, mid lobe; ul, upper lobe. d, days; m, months; R, right; L, left.

\*, mean; \*\*, median. (Modified from Tahara et al.<sup>57)</sup>)

と定義しており<sup>61,62)</sup>, Yamaki の報告では, 先天性心疾患を合併した 18, 13 トリソミー以外の患者 164 人中 3 人 (1.8%) に認め, この 3 人は 21 トリソミーであったとしている (21 トリソミー 94 人中 3 人: 3.2%)<sup>56)</sup>. 一方我々の報告では, 18 トリソミー 28 人中 13 人 (46.4%) に認めており有意に多かった ( $p < 0.01$ )<sup>57)</sup>. 肺小動脈低形成は, 肺血管床の減少から, 肺血管抵抗の増加, 肺動脈圧の上昇に影響することが考えられる<sup>57)</sup>. Maeda らは肺静脈閉塞を伴う総肺静脈還流異常症や狭小な心房間交通を伴う左心低形成症候群が予後不良であることに, 肺小動脈低形成に関連する術後の肺血流量減少が関与している可能性について報告しており<sup>61,62)</sup>, 18 トリソミーにおいても, 肺小動脈低形成は心内修復術後の予後に関与する可能性がある.

### AOC/IAOC (Fig. 3a–c), ETM (Fig. 3d)

肺小動脈内膜の線維性もしくは細胞性肥厚に伴う完全動脈閉塞により, その末梢側の肺小動脈中膜肥厚が萎縮する所見を認める場合は absolute/impending absolute operative contraindication (AOC/IAOC) とされ, 心内修復術不適応と判断される<sup>49,51)</sup>. また,

肺小動脈の内腔の径以上に肥厚した中膜をもつ肺小動脈を extremely thickened media of small pulmonary artery (ETM) と呼び, 全肺小動脈の 10% 以上に認めた場合も心内修復術不適応と判断される<sup>51,52)</sup>. 我々の検討では 28 人中, 日齢 62 の 1 人が AOC を呈し, 日齢 30–44 の 4 人が IAOC を呈しており, 一方で ETM はモザイク型の 1 人の全肺小動脈 55 本中 1 本のみに ETM を認めるのみであった<sup>57)</sup>. Yamaki らは剖検を含めた先天性心疾患を合併した乳児 120 人の肺の組織学的検討で, AOC は完全型房室中隔欠損症を合併した 21 トリソミー 6 人に認め, 平均 8.5 か月 (3–11 か月) で認めていたとしており<sup>51)</sup>, 18 トリソミーではより早期に高度の内膜病変が出現している可能性がある. 一方, ETM が少なかったことから, 高度の肺高血圧にもかかわらず中膜肥厚が軽度であることが考えられ, 18 トリソミーでは肺小動脈中膜の発達が不十分であることが推察された<sup>57)</sup>.

### 肺泡低形成 (Fig. 1c, 2c)

肺胞壁の弾性線維の低形成を肺泡低形成と呼び<sup>63)</sup>, Yamaki らは先天性心疾患を合併した 21 トリソミー 28 人中 24 人 (85.7%), 21 トリソミー以外の患者

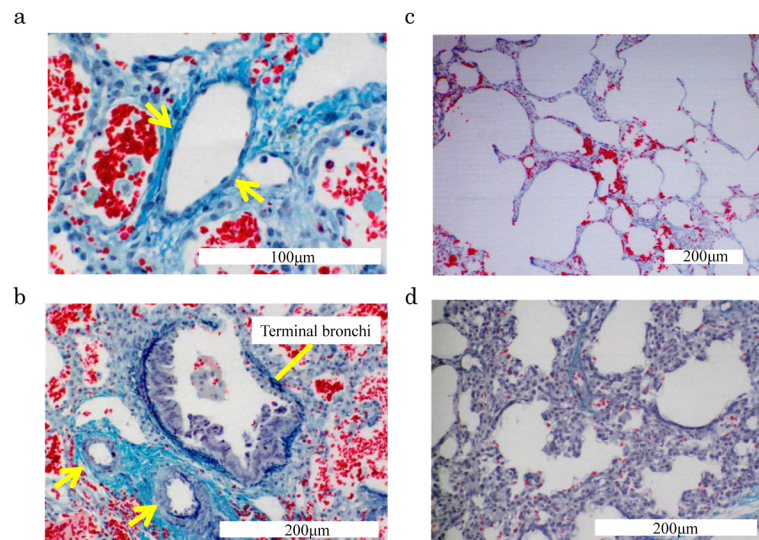


Fig. 2 Histopathological findings of small pulmonary arteries and alveoli visualized by Elastica-Masson staining

a) medial defect in a small pulmonary artery (arrow); b) hypoplasia of small pulmonary arteries (arrow); c) alveolar hypoplasia; and d) alveolar wall thickening (cellular thickening of interstitium) with alveolar hypoplasia. (Modified from Tahara et al.<sup>57)</sup>)

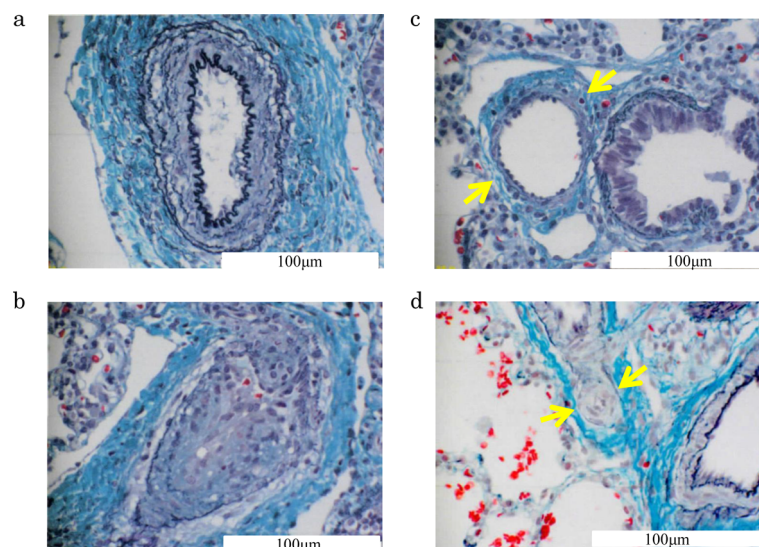


Fig. 3 Histopathological findings of small pulmonary arteries visualized by Elastica-Masson staining

Impending absolute operative contraindications in serial sections of small pulmonary arteries: a) small pulmonary artery about 120 $\mu$ m in diameter show severe medial thickening; b) more peripherally located small pulmonary artery about 80 $\mu$ m in diameter show obstruction of the vascular lumen due to intimal cellular proliferation; and c) more peripherally located small pulmonary arteries about 50 $\mu$ m in diameter show secondary atrophy of the peripheral media (arrow). d) Extremely thickened media of small pulmonary arteries (arrow). The prevalence of extremely thickened media of small pulmonary arteries might be less frequent regardless of pulmonary artery hypertension severity in trisomy 18. (Originated from Tahara et al.<sup>57)</sup>)

24人中4人(16.7%)に認め、21トリソミーに有意に多かったとしている<sup>63)</sup>。我々の検討では、肺胞低形成は18トリソミー28人中15人(53.6%)に認めており、染色体異常児に多い所見と言えるかもしれない<sup>57)</sup>。

また、肺胞低形成と術後挿管期間との間に高い正の相関を認めており、肺胞壁中の弾性線維は呼吸における肺の弾性収縮に関わっていることから、18トリソミーでは術後の呼吸不全や肺気腫などのリスクが高い

ことも考えられる<sup>7)</sup>.

### 肺胞壁肥厚 (Fig. 1c, 2d)

Ogawa らは肺血流増加型心疾患を伴う乳児において、肺胞中隔の細胞性肥厚を認め、肺高血圧を伴う先天性心疾患児の予後に関与していると報告している<sup>64)</sup>. この、肺胞壁間質の細胞性肥厚について、Yamaki らは、先天性心疾患を合併した 21 トリソミーでは 28 人中 17 人 (60.7%), 21 トリソミー以外の患者では 24 人中 12 人 (50.0%) に認めたと報告している<sup>63)</sup>. 我々の報告では、18 トリソミー 28 人中 21 人 (75.0%) に認めており、これらは有意差を認めておらず、肺胞壁肥厚は、先天性心疾患に関連した所見である可能性が考えられる<sup>57)</sup>. 左心性心疾患に伴う肺高血圧では、肺毛細血管圧の上昇が肺胞液の吸収を低下させ、間質および肺胞浮腫の発症に関与しているとされており、肺血管内皮機能障害に関連する肺毛細血管損傷とその修復の過程は、筋線維芽細胞の増殖を特徴とする肺胞壁リモデリングと動脈壁肥厚を伴う肺血管リモデリングをもたらすとされている<sup>65)</sup>. Aggarwal らは子羊モデルを用いた研究で、肺血流増加を伴う心疾患では、肺血管系における酸化還元環境の早期変化が血管内皮機能障害の発症に寄与し、血管リモデリングに先行していると報告しており<sup>66)</sup>, 先天性心疾患に伴う肺高血圧においても同様の機序によって肺血管内皮機能障害が生じ、その修復過程で筋線維芽細胞増殖を伴う肺胞壁リモデリングと動脈壁肥厚を伴う肺血管リモデリングを生じ、肺胞壁肥厚などを呈している可能性は考えられる.

### 姑息術後の肺生検組織所見の変化

我々は、肺生検を行った 28 人中 4 人に心内修復術の適応判定目的で 2 回目の肺生検を行っている (Table 2b). 肺生検部位の違いもあり、一概に論じることができないが、IAOC を呈していた 2 人が、姑息術により肺小動脈内膜の細胞性肥厚が軽減し、手術適応となっていた. すなわち、18 トリソミーでは肺高血圧に対する中膜肥厚が軽度であるために内膜増殖性病変が進行しやすいが、適切な時期に肺動脈絞扼術を行うことで肺血管病変の進行を抑制することができ、内膜の細胞性肥厚などは改善する可能性があることを示唆している.

一方、90%の肺小動脈に中膜形成不全を認めた症例では、その割合が 30%に減少し、残りの 70%の肺小動脈には軽度の中膜肥厚とともに、多くは細胞性内膜肥厚に伴う血管閉塞所見を認めていた. 肺動脈絞扼

術後に残存していた肺高血圧のために、中膜が軽度に変化するとともに、内膜病変の高度の進行に至ったものと推察している. 我々が経験した肺小動脈中膜形成不全を呈した 4 人は、全例死亡しており、内 2 人は心臓関連死 (死亡月齢: 22, 27 か月) であり、1 人は 4 か月時に痙攣重積、1 人は 87 か月時に原因不明で死亡している. 我々は、肺小動脈中膜形成不全は長期生存が期待できない所見と考えている.

## 18 トリソミーの肺循環

肺循環の評価には、肺血管抵抗 ( $R_p$ ) と肺動脈コンプライアンス ( $C_p$ ) の両方を評価することが重要である<sup>67)</sup>. 肺血管抵抗は細動脈などの径に関連しており、 $C_p$  は血管の弾力性と伸展性を表す. 近年の報告では、左心性心疾患に伴う肺高血圧症や特発性もしくは遺伝性の肺動脈性肺高血圧症、成人先天性心疾患に伴う肺高血圧症といった原因が異なる肺高血圧患者において、 $C_p$  低値は予後予測因子として有用であるとされている<sup>68-70)</sup>. Muneuchi らは、先天性心疾患を合併する乳児において、術前の  $C_p$  低値が心内修復術後の肺動脈圧上昇と関係しており、術前  $C_p$  が  $2.21 \text{ mL/mmHg/m}^2$  未満であれば術後の肺動脈収縮期血圧は  $40 \text{ mmHg}$  以上になることが予測できると報告しており<sup>71)</sup>, さらに、術前の  $C_p 1.22 \text{ mL/mmHg/m}^2$  未満が肺血管病変の合併と関連しており、肺生検が必要な患者を選択するための有用なパラメーターになりうるとしている<sup>72)</sup>.

先天性心疾患を伴う 21 トリソミーでは、肺高血圧に対する肺小動脈の中膜肥厚が軽度であり、中膜の単位面積当たりの shear stress が高くなり、代償的に内膜肥厚を生じるとされている<sup>53,73)</sup>. 近年 Masaki らは、21 トリソミーにおいて、肺血管病変が早期から出現するということを組織学的には証明できなかったと報告している<sup>74)</sup>. 21 トリソミーと染色体異常の無い群では、不可逆的内膜病変の頻度に有意差を認めず、年齢と肺動脈圧のみが肺血管病変進行の危険因子として挙げられ、肺血管病変以外の肺高血圧の機序として、巨舌や喉頭軟化症に伴う上気道狭窄や無呼吸などに伴う肺胞低換気、低酸素、高二酸化炭素血症が肺高血圧を促進している可能性があることを報告している<sup>74)</sup>. 一方、21 トリソミーではプロスタサイクリンとトロンボキサン A2 の生成比率が変化しており、血小板凝集や細胞増殖、血管収縮を促進し<sup>75)</sup>, さらに、ヒトの 21 番染色体には、エンドスタチンや  $\beta$  アミロイド蛋白などの肺の抗血管新生因子がコードされてお



り、これらの抗血管新生因子の過剰発現により、肺血管と肺胞の成長障害が生じ、肺高血圧の発生に影響しているとされている<sup>76)</sup>。このような特徴的な所見によって、21トリソミーの術前Cpは染色体異常のない群と比較して有意に低いと報告されている<sup>77)</sup>。

18トリソミーも肺高血圧に対する肺小動脈の中膜肥厚が軽度であり、21トリソミーと同様の肺循環を呈していることが予想されたが、Hataiらの肺循環のパラメーターについての報告では、VSDと肺高血圧を合併した18トリソミー、21トリソミー、染色体異常の無い正常対象群での比較検討で、18トリソミーの肺体血流比(Qp/Qs)、Rp、Cpは正常対象群と同等であり、Qp/Qs、Cpは21トリソミーより有意に高かったとしている<sup>78)</sup>。我々の組織学的検討では、18トリソミーでは肺小動脈中膜形成不全や肺小動脈低形成といった特異的所見をそれぞれ14.3%、46.4%に認め、肺高血圧との関連を指摘しているが<sup>57)</sup>、Hataiらは、むしろ過半数は染色体異常のない患者と同等な臨床経過をたどることが予想できるかもしれないとしている<sup>78)</sup>。さらに、18トリソミーの酸素飽和度は21トリソミーと比較して有意に低値であり<sup>78)</sup>、肺胞壁肥厚は18トリソミーのほうが21トリソミーよりも多く認められていることから<sup>57,63)</sup>、18トリソミーの肺高血圧は、肺胞低酸素などによっても引き起こされている可能性もある<sup>78)</sup>。一方、18トリソミーの肺高血圧合併に関する遺伝的・分子的機序に関する報告はない。TGFβのシグナル伝達や血管平滑筋細胞のリモデリングの制御を担っているSMAD4は18番染色体にコードされており<sup>79)</sup>、SMAD4の変異は肺高血圧を引き起こすことから<sup>80)</sup>、18トリソミーでは、肺動脈の増殖性及び閉塞性変化を生じる潜在的なリスクを有している可能性が考えられている<sup>78)</sup>。

### 心臓血管手術

2005～2007年度における本邦の多施設共同研究では、先天性心疾患を合併した18トリソミー127人中34人(27%)に手術が行われ、手術の内訳は姑息術23人、開心術6人、不明5人であった<sup>5,32)</sup>。以後も、両親の意思を尊重し、在宅医療への移行を目的として行った積極的治療の報告が増えており、18トリソミーの短期的生命予後は明らかに改善してきている<sup>2,4-13,15,19,20,23,24,37-43)</sup>(Table 1)。また、18トリソミーにおいて姑息術施行日齢と心臓関連死の間には正の相関が認められ<sup>7)</sup>、より早期に姑息術を行うことが生存率向上に関連している<sup>24)</sup>。さらに、児と家族におけるquality of life (QOL)の改善のために、姑

息術のみでなく心内修復術も有効であることが示され<sup>38)</sup>、VSD閉鎖術が生存期間の延長に繋がる妥当な治療であったことも報告された<sup>2)</sup>。近年では、より長期的な予後改善のために心内修復術の是非も議論されるようになってきている<sup>6,19-24)</sup>。

Nakaiらは、2005～2019年に施行したVSDを合併した18トリソミーへの手術について報告しており、肺動脈絞扼術を経て二期的に心内修復術まで行った18人の5年生存率は77.5%であり、心不全死は認めなかったとしている。また、肺動脈絞扼術のみ行った46人との比較で、生存率は78%:43%と有意に高く( $p=0.024$ )、生存期間中央値も46.3か月(14.3-186.4か月):17.2か月(1.3-119.1か月)であり( $p<0.001$ )、二期的心内修復術の方がより長期に生存できると報告している<sup>23)</sup>。手術例は心疾患および心外合併症が比較的軽度で元来予後良好な例が多く集積されている可能性も考えられるが、症例によっては心内修復術を選択することで、より長期の生存に繋がることが示されている。一方で、肺小動脈中膜形成不全といった長期生存が期待できない肺組織所見を持つ症例も存在しており<sup>57,60)</sup>、そのような症例では肺動脈絞扼術などの姑息術が、実質的には最終的な心臓手術になるかもしれない。

また、姑息術により呼吸・循環が安定し、退院して家族と自宅で過ごすことができている場合、人工心肺を用いた侵襲度の高い心内修復術を選択するか否かは、家族にとっても医療者にとっても非常に難しい判断となる<sup>14,22,30)</sup>。個々の症例において、医療者が家族とともに児の最善の利益を追求する姿勢で治療方針を選択するうえで、今後、二期的心内修復術に関するエビデンスをさらに蓄積することが望まれる。

### まとめ

高肺血流性心疾患を合併した18トリソミーの特徴的肺組織所見と、肺循環について提示した。一律に予後不良とされてきた18トリソミーへの積極的治療により、短期的予後が改善されていることは間違いないが、長期的予後の改善については依然不明である。肺組織所見では、肺小動脈中膜が薄く、肺小動脈中膜形成不全や肺小動脈低形成などの予後に影響を与えることが予想される所見をもつ症例も一定数存在しており、さらに18トリソミーという生命予後不良な疾患の受け入れに直面している家族の思いも様々である。18トリソミーに対する心臓手術を含めた積極的治療の選択は画一的なものでなく、個々の症例に応じた対



応が必要である。

先天性心疾患に対する心内修復術の是非を含め、今後多角的にエビデンスを蓄積していくことが望まれる。そのエビデンスが、治療方針決定の一助となり、患者・家族のQOLの改善に繋がることに期待したい。

## 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ありません。

## 引用文献

- 1) Kaneko Y, Kobayashi J, Yamamoto Y, et al: Intensive cardiac management in patients with trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2008; **146A**: 1372–1380
- 2) Kobayashi J, Kaneko Y, Yamamoto Y, et al: Radical surgery for a ventricular septal defect associated with trisomy 18. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010; **58**: 223–227
- 3) Yamagishi H: Cardiovascular surgery for congenital heart disease associated with trisomy 18. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010; **58**: 217–219
- 4) Muneuchi J, Yamamoto J, Takahashi Y, et al: Outcomes of cardiac surgery in trisomy 18 patients. *Cardiol Young* 2011; **21**: 209–215
- 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) Costello JP, Weiderhold A, Louis C, et al: A contemporary, single-institutional experience of surgical versus expectant management of congenital heart disease in trisomy 13 and 18 patients. *Pediatr Cardiol* 2015; **36**: 987–992
- 7) 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
- 8) Bruns DA, Martinez A: An analysis of cardiac defects and surgical interventions in 84 cases with full trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2016; **170A**: 337–343
- 9) Nakai Y, Asano M, Nomura N, et al: Effectiveness of cardiac surgery in patients with trisomy 18: A single institutional experience. *Cardiol Young* 2016; **26**: 1391–1396
- 10) Kosiv KA, Gossett JM, Bai S, et al: Congenital heart surgery on in-hospital mortality in trisomy 13 and 18. *Pediatrics* 2017; **140**: e20170772
- 11) 田原昌博, 福原里恵, 西村 裕, ほか: 先天性心疾患を合併した 18 トリソミーへの積極的治療と予後—広島市周産期医療圏での検討—. *日新生児成育会誌* 2018; **30**: 39–47
- 12) Davisson NA, Clark JB, Chin TK, et al: Trisomy 18 and congenital heart disease: Single center review of outcomes and parental perspectives. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2018; **9**: 550–556
- 13) Domingo L, Carey JC, Eckhauser A, et al: Mortality and resource use following cardiac interventions in children with trisomy 13 and trisomy 18 and congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2019; **40**: 349–356
- 14) Carvajal HG, Callahan CP, Miller JR, et al: Cardiac surgery in trisomy 13 and 18: A guide to clinical decision-making. *Pediatr Cardiol* 2020; **41**: 1319–1333
- 15) Iida C, Muneuchi J, Yamamoto J, et al: Kitakyushu Neonatal Research Group: Impacts of surgical interventions on the long-term outcomes in individuals with trisomy 18. *J Pediatr Surg* 2020; **55**: 2466–2470
- 16) Hafezi N, Jensen AR, Saenz ZM, et al: Surgical history and outcomes in trisomy 13 and 18: A thirty-year review. *J Pediatr Surg* 2023; **58**: 1512–1519
- 17) Kosho T, Kuniba H, Tanikawa Y, et al: Natural history and parental experience of children with trisomy 18 based on a questionnaire given to a Japanese trisomy 18 parental support group. *Am J Med Genet A* 2013; **161A**: 1531–1542
- 18) Nishi E, Takamizawa S, Iio K, et al: Surgical intervention for esophageal atresia in patients with trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2014; **164A**: 324–330
- 19) 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
- 20) Peterson JK, Kochilas LK, Catton KG, et al: Long-term outcomes of children with trisomy 13 and 18 after congenital heart disease interventions. *Ann Thorac Surg* 2017; **103**: 1941–1949
- 21) Peterson R, Calamur N, Fiore A, et al: Factors influencing outcomes after cardiac intervention in infants with trisomy 13 and 18. *Pediatr Cardiol* 2018; **39**: 140–147
- 22) 片岡功一: 18 トリソミーおよび 13 トリソミー児の心臓血管手術. *日小児循環器会誌* 2020; **36**: 3–15
- 23) Nakai R, Fujioka T, Okamura K, et al: Survival outcomes of two-stage intracardiac repair in large ventricular septal defect and trisomy 18. *Pediatr Cardiol* 2021; **42**: 821–831
- 24) Tamaki S, Iwatani S, Izumi A, et al: Improving survival in patients with trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2022; **188**: 1048–1055
- 25) Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, et al: A new trisomic syndrome. *Lancet* 1960; **1**: 787–789
- 26) Carey JC: Trisomy 18 and trisomy 13 syndromes, in Carey JC, Cassidy SB, Battaglia A, et al (eds): *Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes*, 4th edition. Hoboken, Wiley-Blackwell, 2021, pp937–956
- 27) Goel N, Morris JK, Tucker D, et al: Trisomy 13 and 18—Prevalence and mortality: A multi-registry population based analysis. *Am J Med Genet A* 2019; **179**: 2382–2392
- 28) Cereda A, Carey JC: The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2012; **7**: 81
- 29) Crider KS, Olney RS, Cragan JD: Trisomies 13 and 18: population prevalences, characteristics, and prenatal diagnosis, metropolitan Atlanta, 1994–2003. *Am J Med Genet A* 2008; **146A**: 820–826
- 30) 玉置祥子, 岩谷壮太, 芳本誠司: 18 トリソミーを取り巻く医療の動向と今後の展望. *日小児会誌* 2023; **127**: 411–420
- 31) Jones KI, Jones MC, Campo M: Trisomy 18 syndrome, in Jones KI, Jones MC, Del Campo M (eds): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 7th edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2013, pp14–19
- 32) 前田 潤, 山岸敬幸, 新垣義夫, ほか: 平成 17～19 年度研究課題報告 18 および 13 トリソミーの心表現型・遺伝子型と予後. *日小児循環器会誌* 2009; **25**: 216–220
- 33) Kinoshita M, Nakamura Y, Nakano R, et al: Thirty-one autopsy cases of trisomy 18: Clinical features and pathological findings. *Pediatr Pathol* 1989; **9**: 445–457
- 34) Kosho T, Nakamura T, Kawame H, et al: Neonatal man-

- agement of trisomy 18: Clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. *Am J Med Genet* 2006; **140A**: 937-944
- 35) Embleton ND, Wyllie JP, Wright MJ, et al: Natural history of trisomy 18. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; **75**: F38-F41
  - 36) Rasmussen SA, Wong LY, Yang Q, et al: Population-based analysis of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics* 2003; **111**: 777-784
  - 37) Graham EM, Bradley SM, Shirali GS, et al: Pediatric Cardiac Care Consortium: Effectiveness of cardiac surgery in trisomies 13 and 18 (from the Pediatric Cardiac Care Consortium). *Am J Cardiol* 2004; **93**: 801-803
  - 38) 鈴木恵美子, 大嶋義博, 土肥善郎, ほか: 13トリソミーまたは18トリソミーに対する開心術の経験. *日小児循環器会誌* 2008; **24**: 546-554
  - 39) Kaneko Y, Kobayashi J, Achiwa I, et al: Cardiac surgery in patients with trisomy 18. *Pediatr Cardiol* 2009; **30**: 729-734
  - 40) Nelson KE, Rosella LC, Mahant S, et al: Survival and surgical interventions for children with trisomy 13 and 18. *JAMA* 2016; **316**: 420-428
  - 41) Ma MH, He W, Benavidez OJ: Congenital heart surgical admissions in patients with trisomy 13 and 18: Frequency, morbidity, and mortality. *Pediatr Cardiol* 2019; **40**: 595-601
  - 42) Cooper DS, Riggs KW, Zafar F, et al: Cardiac surgery in patients with trisomy 13 and 18: An analysis of the society of thoracic surgeons congenital heart surgery database. *J Am Heart Assoc* 2019; **8**: e012349
  - 43) 柘植智史, 面家健太郎, 寺澤厚志, ほか: 先天性心疾患を有する18トリソミー児に対する姑息術が在宅移行へ与える効果. *日小児循環器会誌* 2019; **35**: 271-276
  - 44) Schwarz MA, Caldwell L, Cafasso D, et al: Emerging pulmonary vasculature lacks fate specification. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; **296**: L71-L81
  - 45) Saji T: Clinical characteristics of pulmonary arterial hypertension associated with Down syndrome. *Pediatr Int* 2014; **56**: 297-303
  - 46) Lee JS, Cha SG, Kim GB, et al: Reversibility of pulmonary hypertension following surgical atrial septal defect closure in children with Down syndrome. *J Cardiovasc Imaging* 2019; **27**: 247-253
  - 47) Heath D, Edwards JE: The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease: A description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation* 1958; **18**: 533-547
  - 48) Yamaki S, Tezuka F: Quantitative analysis of pulmonary vascular disease in complete transposition of great arteries. *Circulation* 1976; **54**: 805-809
  - 49) Yamaki S, Mohri H, Haneda K, et al: Indication for surgery based on lung biopsy in cases of ventricular septal defect and/or patent ductus arteriosus with severe pulmonary hypertension. *Chest* 1989; **96**: 31-39
  - 50) Yamaki S, Wagenvoort CA: Plexogenic pulmonary arteriopathy: Significance of medial thickness with respect to advanced pulmonary vascular lesions. *Am J Pathol* 1981; **105**: 70-75
  - 51) Yamaki S, Abe A, Tabayashi K, et al: Inoperable pulmonary vascular disease in infants with congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 1998; **66**: 1565-1570
  - 52) Yamaki S, Abe A, Endo M, et al: Surgical indication for congenital heart disease with extremely thickened media of small pulmonary arteries. *Ann Thorac Surg* 1998; **66**: 1560-1564
  - 53) Yamaki S, Horiuchi T, Sekino Y: Quantitative analysis of pulmonary vascular disease in simple cardiac anomalies with the Down syndrome. *Am J Cardiol* 1983; **51**: 1502-1506
  - 54) Van Praagh S, Truman T, Firpo A, et al: Cardiac malformations in trisomy-18: A study of 41 postmortem cases. *J Am Coll Cardiol* 1989; **13**: 1586-1597
  - 55) Musewe NN, Alexander DJ, Teshima I, et al: Echocardiographic evaluation of the spectrum of cardiac anomalies associated with trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatr Cardiol* 1990; **15**: 673-677
  - 56) Yamaki S: Pulmonary vascular disease associated with pulmonary hypertension in 445 patients: Diagnosis from lung biopsy and autopsy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013; **61**: 24-31
  - 57) Tahara M, Sanada K, Morita R, et al: Insufficient development of vessels and alveoli in lungs of infants with trisomy 18: Features of pulmonary histopathological findings from lung biopsy. *Am J Med Genet A* 2021; **185A**: 1059-1066
  - 58) Nagumo K, Yamaki S, Takahashi T: Extremely thickened media of small pulmonary arteries in fatal pulmonary hypertension with congenital heart disease: A morphometric and clinicopathological study. *Jpn Circ J* 2000; **64**: 909-914
  - 59) 田原昌博, 本田 茜, 下蘭彩子, ほか: 高肺血流性心疾患を伴う18トリソミーの肺生検組織所見. *日小児会誌* 2013; **117**: 1260-1266
  - 60) Tahara M, Shimozono S, Nitta T, et al: Medial defects of the small pulmonary arteries in fatal pulmonary hypertension in infants with trisomy 13 and trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2014; **164A**: 319-323
  - 61) Maeda K, Yamaki S, Yokota M, et al: Hypoplastic of the small pulmonary arteries in total anomalous pulmonary venous connection with obstructed pulmonary venous drainage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; **127**: 448-456
  - 62) Maeda K, Yamaki S, Kado H, et al: Hypoplastic of the small pulmonary arteries in hypoplastic left heart syndrome with restrictive atrial septal defect. *Circulation* 2004; **110** Suppl 1: II-139-II-146
  - 63) 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
  - 64) Ogawa K, Ito H, Toriyama A, et al: Lung pathology in infants with severe pulmonary hypertension and cardiac disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; **77**: 728-732
  - 65) Dayeh NR, Ledoux J, Dupuis J: Lung capillary stress failure and arteriolar remodeling in pulmonary hypertension associated with left heart disease (Group 2PH). *Prog Cardiovasc Dis* 2016; **59**: 11-21
  - 66) Aggarwal S, Gross C, Fineman JR, et al: Oxidative stress and the development of endothelial dysfunction in congenital heart disease with increased pulmonary blood flow: Lessons from the neonatal lamb. *Trends Cardiovasc Med* 2010; **20**: 238-246
  - 67) Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, et al: Quantification of right ventricular afterload in patients with and with-

- out pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; **291**: H1731–H1737
- 68) Pellegrini P, Rossi A, Pasotti M, et al: Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance in patients with chronic heart failure. *Chest* 2014; **145**: 1064–1070
  - 69) Takatsuki S, Nakayama T, Ikehara S, et al: Pulmonary arterial capacitance index is a strong predictor for adverse outcome in children with idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr* 2017; **180**: 75–79
  - 70) Cheng XL, Liu ZH, Gu Q, et al: Prognostic value of pulmonary artery compliance in patients with pulmonary arterial hypertension associated with adult congenital heart disease. *Int Heart J* 2017; **58**: 731–738
  - 71) Muneuchi J, Nagamoto Y, Watanabe M, et al: Relationship between pulmonary arterial resistance and compliance among patients with pulmonary arterial hypertension and congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; **152**: 507–513
  - 72) Muneuchi J, Ochiai Y, Masaki N, et al: Pulmonary arterial compliance is a useful predictor of pulmonary vascular disease in congenital heart disease. *Heart Vessels* 2019; **34**: 470–476
  - 73) Suzuki K, Yamaki S, Mimori S, et al: Pulmonary vascular disease in Down's syndrome with complete atrioventricular septal defect. *Am J Cardiol* 2000; **86**: 434–437
  - 74) Masaki N, Saiki Y, Endo M, et al: Is trisomy 21 a risk factor for rapid progression of pulmonary arteriopathy? Revisiting histopathological characteristics using 282 lung biopsy specimens. *Circ J* 2018; **82**: 1682–1687
  - 75) Fukushima H, Kosaki K, Sato R, et al: Mechanisms underlying early development of pulmonary vascular obstructive disease in Down syndrome: An imbalance in biosynthesis of thromboxane A2 and prostacyclin. *Am J Med Genet A* 2010; **152A**: 1919–1924
  - 76) Galambos C, Minic AD, Bush D, et al: Increased lung expression of anti-angiogenic factors in Down syndrome: Potential role in abnormal lung vascular growth and the risk for pulmonary hypertension. *PLoS One* 2016; **11**: e0159005
  - 77) Iwaya Y, Muneuchi J, Inoue Y, et al: Relationship between pulmonary arterial resistance and compliance in patients with Down syndrome. *Pediatr Cardiol* 2019; **40**: 841–847
  - 78) Hatai E, Muneuchi J, Sugitani Y, et al: Pulmonary vascular resistance and compliance in individuals with trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2022; **188A**: 534–539
  - 79) Furukawa T, Sunamura M, Horii A: Molecular mechanisms of pancreatic carcinogenesis. *Cancer Sci* 2006; **97**: 1–7
  - 80) Ma L, Chung WK: The genetic basis of pulmonary arterial hypertension. *Hum Genet* 2014; **133**: 471–479