群馬県立小児医療センターにて経験した Down 症候群に伴う先天性心疾患について

小林 敏 宏, 曾 根 克 彦, 小林 富 男
小須田 貴 史, 田 端 裕 之*, 田 代 雅 彦*
小 野 真 康*, 鈴 木 隆*

群馬県立小児医療センター内科 (院長: 神邊譲博士)

*群馬大学医学部小児科学教室 (主任: 黒梅恭芳教授)

(平成元年11月10日 受付)

はじめに

Down症候群に先天性心疾患が合併することはよく知られている。そして、その先天性心疾患の予後が、Down 症候群の児の予後を左右するといっても過言ではない。今回われわれは、群馬県立小児医療センター内科における Down 症候群の児に合併した先天性心疾患について検討したので報告する。

対象と方法

対象は、1982年4月から1989年7月までに群馬県立小児医療センター内科を受診し、染色体検査の結果 Down 症候群と診断した66例で、その児について先天性心疾患の有無、種類、心臓カテーテル検査の結果などについて検討した。

結 果

Down 症候群の症例数66例、性別では男39例、女27例であった。そのうち先天性心疾患を合併した児は、男33例、女25例、計58例で、全 Down 症候群児の88%を占めていた (表1)。

年齢は0~19歳で、10歳未満が42例で過半数を占めていた (表2)。

次に合併する先天性心疾患の種類であるが、Down 症候群に合併する先天性心疾患の種類は、表3に示したが心室中隔欠損症が最も多く、次いで心内膜床欠損症であった。他には、心房中隔欠損症、動脈管開存症、ファロー四徴症などが比較的多く認

表1 当院にて経験した Down 症候群症例

	male	female	total
全 Down 症候群	39	27	66
CHD を持つ Down 症候群	33	25	58 (88%)

CHD: 先天性心疾患

単位: 人

表2 全 Down 症候群児の年齢分布

年 齢	人数(人)
0~1 歳未満	7
1~5	15
5~10	20
10~15	3
15~20	6
死 亡	15

66

められた。表4は、当院での先天性心疾患の詳細であるが、心室中隔欠損症15人(25.9%)、心内膜床欠損症14人(24.1%)、心房中隔欠損症10人(17.2%)、動脈管開存症4人(6.9%)、ファロー四徴症3人(5.2%)、心室中隔欠損症兼動脈管開存症4人(6.9%)、心房中隔欠損症兼動脈管開存症2人(3.4%)、心内膜床欠損症兼動脈管開存症2人(3.4%)、心室中隔欠損症兼心房中隔欠損症2人(3.4%)、心室中隔欠損症兼心房中隔欠損症兼動脈管開存症1人(1.7%)、僧帽弁閉鎖不全症1人(1.7%)であった。

表3 Down 症候群に合併した CHD の種類とその頻度 (報告例)

疾患	単位: %				
	Rowe & Uchida ³⁾	Park ⁴⁾ et al.	Greenwood ⁵⁾ & Nadas	永沼 ⁶⁾	自 験 例
VSD	33	32	29	48	38
ECD	36	43	49	31	28
ASD	9	10	3	4	21
PDA	10	4	7	5	7
TOF	1	6	8	12	5
その他	11	5	4	0	1

表4 Down 症候群に合併した CHD の種類およびその頻度

	単位: 人, () 内は%		
	male	female	total (%)
VSD	9	6	15(25.9)
ECD	8	6	14(24.1)
ASD	5	5	10(17.2)
PDA	2	2	4(6.9)
TOF	3	0	3(5.2)
VSD+PDA	2	2	4(6.9)
ASD+PDA	1	1	2(3.4)
ECD+PDA	1	1	2(3.4)
VSD+ASD	0	2	2(3.4)
VSD+ASD+PDA	1	0	1(1.7)
MR	1	0	1(1.7)
	33	25	58

表5 心臓カテーテル検査施行症例

単位: 人, 平均施行年齢は2.8歳	
左右短絡疾患	30(そのうち23人にPHを確認)
チアノーゼ性心疾患	3
肺性心	1
	34

これらのうち心臓カテーテル検査は34人に施行した。左右短絡疾患30人, チアノーゼ性心疾患3人, 肺性心1人で, 左右短絡疾患30人中23人に中等度から重度の肺高血圧症を認めた(表5)。なお, 心臓カテーテル検査施行年齢は平均2.8歳であった。

心臓カテーテル検査の結果手術を行なった児は13人で, 現在までのところ全例経過は良好である。手術の内容は, 表6のごとく根治手術9例, 左右短絡

疾患に対する肺動脈絞扼術4例で, 根治手術を施行した疾患は, 心室中隔欠損症4例, 動脈管開存症2例, ファロー四徴症2例, 心室中隔欠損症兼動脈管開存症1例で, 心内膜床欠損症は3例とも肺動脈絞扼術のみで, 根治手術は1例もなかった。

表6 手術施行症例

単位: 人			
根治手術	9	肺動脈絞扼術	4
VSD	4	ECD	3
PDA	2	VSD+PDA	1
TOF	2		
VSD+PDA	1		

当院では心臓カテーテル検査の時に, Torazoline, Dopamin, Isoproterenol などの血管拡張剤による薬物負荷を施行し, 肺血管の反応性をみて手術適応の有無を決定する際の一つの目安にしている。図1は, Torazoline 1 mg/kg 主肺動脈内投与時の肺血管抵抗値を示したものである。投与前に肺血管抵抗値が15単位・m²前後あった症例は, 投与後は3例とも著明に低下している。特に白丸の症例は, 3歳9ヵ月の心室中隔欠損症の児であるが, 肺動脈の反応性は良好に保たれていて, 根治手術にふみきったが, 術後経過は良好である。図2は Dopamin 負荷の結果である。われわれは, Dopamin を先天性心疾患における心不全治療薬として一般に5μg/kg/min程度で用いているが, 今回は肺血管抵抗に対する効果を20μg/kg/minまで漸次増量して検討した。その結果, 10μg/kg/minまではすべての症例でほぼ一律に肺血管抵抗値が低下したが, 15, 20μg/kg/minとなると白丸の症例は肺血管抵抗が上昇した。しかも,

図1 Torazoline 1 mg/kg 投与時の肺血管抵抗値の変化

20 μ g/kg/min になると、投与前値よりも高い値となった。また、投与前値が5単位・m²前後の2例は、あまり変化しなかった。図3は Isoproterenol 負荷試験の結果である。Isoproterenol も、0.01 μ g/kg/min より0.05 μ g/kg/min まで漸増して検討した。そ

の結果 Dopamin と同様に肺血管抵抗は低下する傾向にあったが、この場合も Dopamin 負荷と同じく、投与前より肺血管抵抗のそれほど高くない白三角の症例では Isoproterenol 投与後もあまり変化せず、また白丸の症例は他の2例とやや異なり、量によっては肺血管抵抗の上昇もみられた。しかし、投与前値より上昇することはなかった。

死亡した児は15人で、死亡時年齢は、2ヵ月～2歳10ヵ月、平均1歳であった。疾患は、やはり心内膜床欠損症が最も多く6人、心室中隔欠損症1人、心房中隔欠損症1人、動脈管開存症1人、ファロー四徴症1人、心房中隔欠損症兼動脈管開存症1人、

表7 死亡児の CHD の種類および年齢
人数(人) 年齢(月)

ECD	6	3～34
VSD	1	30
ASD	1	7
PDA	1	5
TOF	1	2
ASD+PDA	1	7
VSD+ASD	2	3, 24
VSD+ASD+PDA	1	20
PH	1	11
total	15	2～34(平均12ヵ月)

図2 Dopamin 漸増投与時の肺血管抵抗値の変化

図3 Isoproterenol 漸増投与時の肺血管抵抗値の変化

心室中隔欠損症兼心房中隔欠損症2人, 心室中隔欠損症兼心房中隔欠損症兼動脈管開存症1人, 肺高血圧症1人であった(表7)。死亡原因には高度の心不全のほかに, 敗血症, 髄膜炎, 肺炎などの感染症の合併があった。

考 察

Down症候群は, 1866年に Down¹⁾によって最初に報告され, さらに1894年に Carrod²⁾が Down 症候群と先天性心疾患の合併例を報告した。染色体異常の中では最も頻度の高い症候群である。Down 症候群に伴う先天性心疾患の頻度は, 報告者によって違いがあるが, 一般的には40~50%と言われている。当院での統計で88%と高頻度であったのは, Down 症候群のなかで心疾患合併を疑われた患者だけが受診するといった当院の特殊性によると思われる。

Down症候群に合併する心疾患の種類では, 表3に示すように, 欧米では心内膜床欠損症, 我が国では心室中隔欠損症が最も多いと報告されている。当院の統計でも表4に示すように心室中隔欠損症が最も多かった。また, 当院では心房中隔欠損症が17.2%と比較的高頻度だったのが特徴である。その他には心房中隔欠損症, 動脈管開存症, ファロー四徴症などが多いようである。

Down症候群に合併する心疾患は大部分が左右短絡疾患であるが, その問題点が早期に出現する肺高血圧症や肺血管閉塞性病変である。当院での心臓カテーテル検査施行症例34人のうち30人が左右短絡疾患であり, そのうち23人(76.7%)に肺高血圧症を認めた。すなわち Down 症候群に合併する左右短絡疾患では, かなり高頻度に肺高血圧症を合併することになる。最近では, Down 症候群において早期に肺高血圧症や肺血管閉塞性病変が進行する原因は, Down 症候群では肺動脈中膜の反応性肥厚が遅延し, 圧負荷に対して内膜肥厚が起りやすいためである⁷⁾と言われている。そこで, 肺血管の単なる収縮による肺高血圧症と, 肺血管閉塞性病変を区別することが Down 症候群に対する手術適応を決定するうえで非常に重要になるわけである。肺血管の収縮程度の評価には, 血管拡張剤に対する肺血管の反応性をみるのが一般的である。われわれの施設では, 一般に使用されている Torazoline だけでなく, Dopamin, Isoproterenol を使った肺血管の反応性の評価を行なっている。図1は Torazoline 1 mg/kg を主肺動脈内に注入した時の肺血管抵抗値の変化であるが, 注入前に15単位・m²あった3症例は, いずれも7~8単位・m²に低下している。ちなみに白丸の症例は, 3歳9ヵ月の心室中隔欠損症の

児であった。一般には2歳以上の肺高血圧症をとまなう先天性心疾患例においては肺血管抵抗が8～13単位・ m^2 あってTorazolineにより7単位・ m^2 以下に低下しない例は手術後も肺高血圧が持続し、右心不全で死亡する危険もあり、手術の適応外であるといわれている⁸⁾。図2、3はそれぞれDopamin, Isoproterenolを末梢静脈より点滴静注し、その用量を漸増していったときの肺血管抵抗値の変化をしめたものである。Torazolineと同様に投与前に15単位・ m^2 前後あった症例は、すべて10単位・ m^2 以下に低下している。しかし、3歳9ヵ月の心室中隔欠損症の児だけが、とくに、Dopaminが $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の時にほぼ投与前値に戻っている。この意義については不明だが、Dopaminは大量に用いると血管収縮作用があるとされているので、そのためとも考えられるが、この症例については、肺動脈のたんなる収縮だけでなく、肺動脈の閉塞性病変が進んでいて、このような他の症例と異なった反応を呈したとも考えられる。そうであるとすれば、肺血管閉塞性病変の進行をみるためには、Torazolineによる肺血管抵抗の反応をみるだけでなく、さらにDopamin, Isoproterenolによる反応をみる価値があると思われる。今後症例を増やしてさらに検討したい。

結 語

- 1) 当院内科に受診した66例のDown症候群の児について心疾患の合併について検討した。その結果、そのうち58例、88%が先天性心疾患を有していた。
- 2) Down症候群に合併する先天性心疾患は、欧米では心内膜床欠損症が最も多いとされているが、国内の報告では心室中隔欠損症が最も多いとするものが多く、当院でも同様であった。
- 3) 重症度では心内膜床欠損症が最も死亡率が高く、今までの諸家の報告と一致していた。
- 4) Down症候群に合併する先天性心疾患を早期に診断し、その重症度を知り、長期の治療方針をたてることは非常に重要である。そのなかでも特に、肺高血圧症の評価は重要で、われわれは、Torazoline, Dopamin, Isoproterenol投与による肺血管抵抗値の変化を調べ、その結果を肺高血圧症の評価の一手段として用いて有用と思われた。

謝 辞

最後に御校閲を賜りました群馬大学小児科、黒梅恭芳教授に深謝いたします。また、手術をしていただきました群馬大学第2外科、安斎徹男助教授をはじめ第2外科諸先生に深謝いたします。なお本論文の要旨は第36回北関東医学会総会において報告した。

文 献

- 1) Down, J.L.H.: Observations on ethnic classification of idiots. Rep Obs London Hosp. 3: 259-262, 1866.
- 2) Carrod, A.E.: On the association of cardiac malformations with other congenital defects. St Bath Hosp Res (Lond.) 30: 33, 1894.
- 3) Rowe, R.D. & Uchida, L.A.: Cardiac malformation in mongolism. A prospective study of 184 mongoloid children. Am J Med 31: 726-735, 1961.
- 4) Park, S.C., Mathews, R.A., Zuberbuhler, J.R., Rowe, R.D., Neches, W.H. & Lenox, C.C.: Down syndrome with congenital heart malformation. Am J Dis Child, 131: 29, 1977.
- 5) Greenwood, R.G. & Nadas, A.S.: The clinical course of cardiac disease in Down's syndrome. Pediatrics 58: 893-897, 1976.
- 6) 永沼万寿喜: 染色体異常と心奇形, 医学のあゆみ121: 666-676, 1981.
- 7) Yamaki, S., Horiuchi, T. and Sekine, Y.: Quantitative analysis of pulmonary vascular disease in simple cardiac anomalies with the Down's syndrome Am J Cardiol, 51: 1502, 1983.
- 8) 門間和夫: 先天性心疾患の肺高血圧症 呼吸と循環 30: 554-562, 1982.

**CONGENITAL HEART DISEASE WITH DOWN'S SYNDROME AT
GUNMA CHILDREN'S MEDICAL CENTER**

**TOSHIHIRO KOBAYASHI, KATSUHIKO SONE, TOMIO KOBAYASHI
TAKASHI KOSUDA, HIROSHI TABATA*, MASAHICO TASHIRO*
SANAYASU ONO* TAKASHI SUZUKI***

Department of Pediatrics, Gunma Children's Medical
Center, 377 Gunma, Japan
(Director : Dr. Yuzuru Kanbe)

*Department of Pediatrics, Gunma University School
of Medicine, Maebashi, Japan
(Chief : Professor Takayoshi Kuroume)

The congenital heart diseases associated with Down's syndrome children attending the department of pediatrics at Gunma Children's Medical Center were studied. Of 66 Down's syndrome children consulting us for cardiac examination, 58 were associated with congenital heart disease. We diagnosed congenital heart disease associated with Down's syndrome as early as possible in infancy, understood the severity of the disease, and decided to undertake long-term management. In long-term management, checking of pulmonary hypertension is important due to its effect on the long-term prognosis of these children. We studied changes in pulmonary vascular resistance during torazoline, dopamine or isoproterenol infusion. Consequently, we consider that this may be a useful indicator in the management of pulmonary hypertension. In association with Down's syndrome, endocardial cushion defect is most common in America and Europe, but in Japan it is being replaced by ventricular septal defect. In our hospital, a similar trend was observed.

Key words : Down's syndrome, congenital heart disease, pulmonary hypertension