肥大型心筋症および染色体にFトリソミーを思わせる異常を合併したNoonan症候群の2症例（父子例）

信州大学医学部第二内科 土屋公明◇ 門野 聡 田村泰夫 佐々木康之 原 卓史
遠藤良平 小池清一 降旗康敬 古田精市
長野赤十字病院内科 吉岡二郎

概要 肥大型心筋症、常染色体異常を合併したNoonan症候群の2症例（父、子）を報告する。
症例1（子）は14才、男性。心雑音精査のため来院。心電図でII, III, aVFに異常Q波を認め、心エコー、心臓カテテル検査で肥大型心筋症と診断された。症例2（父）は48才。心悸亢進を訴えて来院。心電図では電気軸は+185°, I, II, aVL, V₄, V₅, V₆に異常Q波を認め心エコーではASHを示し肥大型心筋症と診断された。両者ともTurner症候群様の表現型を有し、染色体検査ではFトリソミーを思わせる47, XY, +?Fの異常を示したが、性表現型に一致する性染色体構成であり、Noonan症候群と診断された。心筋症を合併する本症候群はまれであり、常染色体異常合併例としては本邦では初めてである。〔日内会誌 75:1602~1609, 1986〕

緒 言

Noonan症候群は短軀、翼状頸、眼間分離、などのTurner症候群様の徴候を有し、染色体核型に異常を認めない症候群とされている¹⁾²⁾。また、その多くは先天性心疾患を合併するといわれ³⁾、合併心疾患としては、従来は右心系の異常が多いとされてきたが、1972年、Ehlersら⁴⁾が左心系の異常を報告して以来、左心系に異常を有するNoonan症候群の報告が増加している。我々は、父親はHCM、息子はHOCMをそれぞれ合併したNoonan症候群の2症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1. HA, 14才、男性、中学3年生。

主訴: 心雑音の精査。

現病歴: 父親34才、母親28才の時、妊娠37週

に、骨盤位のため帝王切開で出生。生下時身長49cm、体重2970g、心雑音などの特別な異常は認められなかった。生後の発育は順調で、来院時までの全経過を通じて、日常生活、スポーツなどは全く普通に行なっており、身長、体重も学童期では正常下限を維持していた。また、目まい、失神、動悸、呼吸困難、胸部圧迫感、チアノーゼなどの症状の出現もなかったが、学校健診にて心雑音を指摘されたため来院した。

既往歴: 特記すべきことはない。

家族歴: 父親がHCMを合併したNoonan症候群である（図1）。

入院時身体所見（図2）: 身長136cm、体重28kgと14才男児の標準身長、標準体重の-2SDを下まわっていた。血圧110/58mmHg、脈拍80/分整、チアノーゼや浮腫は認めなかった。顔面、頸部で

〔昭和60年9月2日受稿〕

Two cases (a father and his son) of Noonan syndrome with hypertrophic cardiomyopathy and suspected chromosomal trisomy in F group

Kimiaki TSUCHIYA, Satoshi MONNO, Yasuo TAMURA, Yasuyuki SASAKI, Takashi HARA, Ryohei ENDO, Seiichi KOIKE, Yasutaka FURIHATA and Seiichi FURUTA, The Second Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto

Jiro YOSHIOKA, Department of Internal Medicine, Nagano Red Cross Hospital

図1. 家系図。黒印が本症候群者（症例1および2），矢印が症例1。

図2. 症例1, 2の全身像。低身長，外反肘，翼状頸，耳介低位などを認める。

は、蒙古ひだ、眼間開離、鼻根部扁平、翼状頸、耳介低位付着、披髪部低位を認めたが、高口蓋、前歯咬合不整はなかった。胸部では、胸郭の変形はなかったが、心音はI音が亢進し、心尖部に最強点を有すLevine 4度の荒々しい収縮期駆出性雑音を聴取した。腹部には異常を認めなかった。両側睪丸は陰嚢内に存在したが、四肢では、両肘関節に15°の外反を認めた。

検査成績：尿，便，血液，化学，血清の各検査に異常はなく，LH-RH，TRH，HCG，糖負荷，

図3. 症例1 (A)，症例2 (B)の心電図。A：電気軸0°，左房負荷，左室肥大，II，III，aVFの異常Q波を認める。B：電気軸+185°，I，II，aVL，V₄，V₅，V₆に異常Q波を認める。胸部誘導でpoor R wave progressionを認める。

インスリン負荷などの各種ホルモン負荷試験でも異常はなかった。胸部レントゲン写真では、心胸比48%で、特別な異常を認めなかった。心電図(図3 A)では電気軸は0°で、左房負荷、左室肥大、II，III，aVFの異常Q波を認めた。心エコー図では断層図(図4 B)で中隔の肥厚と左室内腔の狭小化を認め、Mモード(図4 A)でIVSTd 24mm，LVPWTd 12mmとASHを認めM弁のSAMも認められた。心臓カテーテル検査(表1)では、左室流出路一大動脈間に32mmHgの圧較差を認め右室心尖部と流出路間に16mmHgの圧較差を認めた。左室造影(図5)では拡張期の左室流出路の狭小化(いわゆるinverted cone sign)と収縮期での肥大した乳頭筋によると思われる左室中部から心尖部の閉塞を認めた。また右室造影では肥大した中隔が右室中部にはりだし、また心尖部も狭小化していた。右室より得た心筋生検標本(図6)には心筋束の大小不同、核の偏在、間質の線維化

図4. 症例1の心エコー図. A(Mモード): IVSTd 24mm, LVPWTd 12mmとASHを呈し, 僧帽弁SAMも認める. B(断層): 左室内腔の狭小化を示す.

図5. 症例1の左室造影. A(収縮期): 左室中部から心尖部にかけての閉塞を認める. B(拡張期): 流出路の狭小化(いわゆるinverted cone sign)を認める.

表1. 心臓カテーテル検査所見

position	pressure max/min(mean) mmHg	oxygen saturation (%)
1 lt. PCWP	20/11 (16)	
2 lt. PA	28/14 (22)	80.1
3 m. PA	30/12 (20)	79.1
4 RVout	34/-6 (14)	79.4
5 RVapex	50/-20 (16)	
6 RVEDP	4	
7 RVin	23/-10	80.1
8 RA	7/-6 (0)	82.1
9 SVC	7/-2 (2)	82.1
10 IVC	2/-2 (0)	87.8
11 LV	152/-32 (64)	
12 LVEDP	8	
13 AO	120/72 (92)	96.3

図6. 症例1の心筋生検標本(×400). 心筋束の大小不同, 核の偏在, 間質の線維化を認める.

を認めた。染色体検査(図7)では47, XY, +?F, のFトリソミーを思わせる異常を認めた。知能検査では言語性93, 動作性109, 全検査102と正常であつた。

症例2. SA, 48才, 男性, 会社員(症例1の父親)。

主訴: 心悸亢進。

現病歴・既往歴: 生来健康であり, 特記すべき疾病に罹患したことはなかつた。14年前より心悸亢進を時々自覚するようになったため某病院を受診したが, 心配ないといわれ, そのまま放置していた。

身体所見(図2): 身長148cmと短軀であつた。体重45kg, 脈拍68/分整, 血圧116/70mmHg, 顔面, 頸部では, 蒙古ひだ, 眼間開離, 眼瞼下垂, 翼状頸, 耳介低位付着, 披髪部低位などを認め, 胸部では鳩胸, 脊柱側弯を呈していた。また心尖部に最強点を有すLevine 2度の収縮期駆出性雑音を聴取した。四肢では両肘関節に外反を認めた。

検査成績: 血液, 化学, 尿, 便などすべて正常であつた。胸部レントゲン写真では心胸比50%で, 特別な異常はなかつた。心電図(図3B)では電気軸は+185°, I, II, aVL, V₄, V₅, V₆に異常Q波を認めた。心エコーではIVSTd 21mm, LVPWTd 11mmとASHを認めた。染色体検査(図7)では症例1に認められたと同様47, XY, +?F, のFトリソミーを思わせる異常を認めた。

考 案

1943年, Flavell⁹⁾により短軀, 外反肘などのTurner症候群類似の徴候を示す21才の男性例が“Turner's syndrome in the male”として初めて報告された。1959年FordとJonesはTurner症候群の染色体構成が, 45, XO型であることを報告し, 1963年NoonanとEhmke⁶⁾は肺動脈狭窄症の6名の男性と3名の女性の計9名が短軀, 眼間開離, 眼瞼下垂などのTurner症候群の徴候を有している事を発表して“male Turner syndrome”, “Turner syndrome in a female with normal X chromosome”と定義づけた。1968年Noonan¹⁾は本症候群の染色体は正常であり, 病因分類学的に

Turner症候群と異なると論じ, 1969年Summit²⁾は正常な性染色体構成を示すものに対してNoonan症候群と名づけ, “XO Turner syndrome”とは異なると論じ, ここに遺伝学上でのNoonan症候群の呼称が確立したといわれる⁷⁾。Noonan症候群の診断(定義)に際して, その染色体構成に関しては, Summit²⁾, Noraら⁸⁾によれば性表現型に一致する性染色体構成を備えていれば良いとされる。この考えをとれば本例はいずれも染色体構成にFトリソミーが疑われるが, 性表現型に一致する正常な性染色体構成を示し, かつ特異的な身体徴候を有することよりNoonan症候群と診断される。ところで, 45, XO以外の種類の性染色体構成の異常を示す“Turner phenotype”は“Turner phenotype in the male”と題する類の報告の中に多く認められる。Chaves-Carballo⁹⁾は文献より集めた37例のTurner phenotypeについて調査し, 46, XYが27例, 45, Xが1例, 47, XXYが1例, 45, X/46, XYが1例, 45, X/46, XY/47, XYYが1例, 46, X, i(Xq)/46, X, mar Yが1例, さらに46, XY/possible autosomal translocationが1例であつたと報告した。その他Urmenyi, Heller, Schoen, Celermajer, 上田らの報告がある。

これらの報告のうち性表現型に一致する正常な性染色体構成を有し(Summitらの定義によればNoonan症候群といえる), かつ常染色体に異常を示すものとしてはHeller¹⁰⁾の1例(46, XY with deletion in 6-12 group)のみであり, ここに報告したわれわれの症例は本邦では第1例目の常染色体異常を合併したNoonan症候群である。今回, われわれの経験した症例は, 父子間における発症であつたが, 本症候群では家族内発症が多く, Noraら⁸⁾によれば81例の本症候群者中58例が家族内発症であつたという。Ehlers, Phornphutkul, ちも家族内発症を報告しているが, これらはすべて, 一度近親者および同胞間の発症であつたという。本邦にも家族内発症の報告がみられるが, 高橋ら¹¹⁾はその頻度は28%であつたと述べている。本邦におけるNoonan症候群, Turner phenotype症候群

図7. 症例1 (A) の染色体分析.

A, BともにFグループ (No. 20) にトリソミーを思わせる過剰染色体 (矢印) を認める47, XY, +20の核型と正常核型46, XYのモザイクを示した.

図 7. 症例 2 (B) の染色体分析.

の報告はすでに150例を越えるが¹²⁾、本邦での男女比は2:1程であり、男性に多いとされる¹²⁾。本症候群の発生頻度については1/1000~1/2500⁸⁾であるというが、もしこのとおりの頻度で発症しているとするれば、相当数の症例が、みのがされていることになる。これは本症の診断上の有力な根拠となる身体的徴候の発現の程度に個々の症例によつて差があり、軽症から重症まで様々である²⁾¹³⁾ことが一因であるかもしれない。Noonan症候群の成因については常染色体優性遺伝⁸⁾、多因子遺伝²⁾¹³⁾、X、Y染色体短腕部の相同座位のsubmicroscopic deletion¹⁴⁾などが考えられているが、このうち常染色体優性遺伝説を主張するものが比較的多い⁸⁾¹¹⁾。

本症候群の心奇型に関してはNoonanとEhmke⁶⁾の報告以来、右心系の異常が多いとされてきた。しかし1972年Ehlersら⁴⁾が心筋症の合併を報告して以来、左心系の異常一心筋症一が注目されるようになった。Noonan症候群における心奇型の合併頻度は欧米では50%⁹⁾、55%⁹⁾、本邦では68%¹⁵⁾、90%³⁾などと報告されている。これらの合併心奇型のうちで最も多いものは、PSなどの右心系の異常で²⁾³⁾⁸⁾¹⁴⁾、本例の様な心筋症を合併したとする報告は比較的少ない。Noonan症候群にHCM、ASHなどが合併する割合に関しては5%³⁾、8%³⁾、17%⁸⁾、20%¹⁶⁾などといわれている。本邦における肥大型心筋症およびASHの合併例の報告は26例を越えているが、診断技術の進歩とともに報告が増加していると思われる。肥大型心筋症のうち、閉塞型のものの中にはHirshら¹⁷⁾の報告のように、新生児期や乳児期から重篤な心不全症状を呈して死亡した例もあり、新生児期や乳児期から重篤な症状を呈するものは予後が悪いとされる。Ehlersら⁴⁾の報告によれば、本症候群における心筋症合併例の心電図上の特徴は、QRS平均電気軸の $-60^{\circ} \sim \pm 180^{\circ}$ という異常な軸偏位や、胸部誘導におけるQRS波形の異常でV₁でrS、rsr'、V₅でrS、qrS、qRSなどを示すものが多いという。本症例2においても電気軸 $+185^{\circ}$ 、V₄でQrS、V₅でQRs、V₆でQRのパターンを示した。Nora¹⁸⁾は本

症候群に合併するASHには心エコー図上SAMを認めなかつたとしているが、その後の報告ではSAMを伴つたとするものが多い¹⁶⁾¹⁹⁾。本例でもSAMが観察されている。心カテにおける左室造影上の特徴は、流出路付近の心室中隔、前壁上部、横隔膜面の求心性肥大が単独または合併して存在することであるとされる¹⁹⁾²⁰⁾。また冠状動脈に関して単一冠状動脈合併例が本邦で2例報告されているが¹⁹⁾、本例の冠状動脈造影では異常はなかつた。本症候群に伴うASHについてNoraら¹⁸⁾は進行性であるといい、またHirshら¹⁷⁾は突然死を起こした症例を報告しており、本例についても今後、注意深い経過観察が必要と考えられる。知能に関しては10~61%に精神薄弱を認める¹¹⁾というが、知能検査を施行した症例1では結果は正常であつた。

結 語

HCM、HOCM、をそれぞれ合併し、両者ともに染色体分析でFトリソミーを思わせる47,XY,+?Fの染色体異常を合併したNoonan症候群の父子例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Noonan JA: Hypertelorism with turner phenotype. *Amer J Dis Child* 116: 373, 1968.
- 2) Summit RL: Turner syndrome and Noonan's syndrome. *J Pediatr* 74: 155, 1969.
- 3) 小出司郎策, 他: 右室漏斗部狭窄を伴うNoonan症候群の1手術治験例. *呼と循* 24: 243, 1976.
- 4) Ehlers KH, et al: Eccentric Ventricular Hypertrophy in Familial and Sporadic Instances of 46XX,XY Turner Phenotype. *Circulation* 45: 639, 1972.
- 5) Flavell G: Webbing of the Neck with Turner's syndrome in the male. *Brit J Surg* 31: 150, 1943.
- 6) Noonan JA and Ehmke DA: Associated non-cardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr* 63: 468, 1963.
- 7) 伊藤佑士, 他: 肥大型心筋症を伴つたNoonan症候群の1例. *心臓* 6: 851, 1974.
- 8) Nora JJ, et al: The Ullrich-Noonan syndrome. (Turner phenotype). *Amer J Dis Child* 127: 48, 1974.

- 9) Chaves-Carballo E and Hayles AB: Ullrich Turner syndrome in the male: Review of the literature and a report of a case with lymphocytic (Hashimoto's) thyroiditis. Mayo Clin Proc 41: 843, 1966.
- 10) Heller RH: The Turner phenotype in the male. J Pediat 66: 48, 1965.
- 11) 高橋良当, 他: 糖尿病とうつ病を合併した Noonan症候群の 1 例, および本邦報告例の文献的考察. 糖尿病 24: 843, 1981.
- 12) 萩島恭子, 他: Turner phenotype症候群と Noonan症候群. 小児内科 13: 1369, 1981.
- 13) Kaplan MS, et al: Noonan's syndrome. A case with elevated serum alkaline phosphatase level and malignant schwannoma of the left forearm. Amer J Dis Child 116: 359, 1968.
- 14) Nora JM and Anil KS: Direct familial transmission of the Turner phenotype. Amer J Dis Child 116: 343, 1968.
- 15) Tanimura T, et al: Noonan syndrome with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Acta Pathol JPN 27: 225, 1977.
- 16) 工藤一彦, 他: 著名な流出路圧勾配を示す肥大型心筋症を合併した Noonan症候群の 1 例. 日内会誌 71: 811, 1982.
- 17) Hirsh HD, et al: Rapidly progressive obstructive cardiomyopathy in infant with Noonan's syndrome. report of two cases. Circulation 52: 1161, 1975.
- 18) Nora JJ, et al: Echocardiographic studies of left ventricular disease in Ullrich-Noonan syndrome. Amer J Dis Child 129: 1417, 1975.
- 19) 佐地 勉, 他: 単一冠状動脈, PS, ASD. 非対称性中隔肥大を呈した Noonan症候群の 1 例. 心臓 14: 75, 1982.
- 20) Baltaxe HA, et al: The appearance of the ventricle in Noonan's syndrome. Radiology 109: 155, 1973.