左→右短絡性先天性心疾患を伴った Down 症児の 睡眠時肺動脈圧モニター

(昭和63年11月18日受付) (平成1年7月4日受理)

都立八王子小児病院小児科

片桐庸雄* 吉武克宏**

- *現 庄原赤十字病院小児科
- **現 国立病院医療センター国際医療協力部

Key words: 肺高血圧症, Down 症, 閉塞性睡眠時無呼吸, 肺性心

要 旨

Down 症に左→右短絡性先天性心疾患を合併した 6 例(検査時平均年齢: 3 歳 4 ヵ月)に対し、心臓カテーテル検査後、自然睡眠下で肺動脈圧をモニターし、経時的な動脈血液ガス分析を行なった。その結果、血液ガス所見の変動は少なかったが全例に深睡眠時に肺高圧の増強がみられた。呼吸運動モニターでも 5 例中 3 例に肺動脈圧の上昇に一致して閉塞型の無呼吸を認め、睡眠時の閉塞型の呼吸障害が肺高血圧を増強させる一つの因子であることが推測された。

左→右短絡性先天性心疾患を合併した Down 症27例(検査時平均年齢:2.23歳)と非 Down 症心室中隔欠損症53例(検査時平均年齢:2.93歳)に対して Pp/Ps の比較検討を行なった。 Down 症群では Pp/Ps の比較検討を行なった。 Down 症群では Pp/Ps は平均0.76, 非 Down 症群では平均0.40と Down 症群の方が有意に高値を示した(p<0.01)。そして,Rp/Rs が0.25以上の症例は Down 症群では27例中 9 例(33.3%),非 Down 症群では53例中 2 例(3.8%) のみで Down 症群の方が非 Down 症群に比べて多く(p<0.005), Down 症群の方が非 Down 症群に比較して肺高血圧症になりやすいことが推測された。

はじめに

Down 症の左→右短絡性先天性心疾患では非 Down 症の左→右短絡性先天性心疾患に比較して早期に肺高血圧症が発症しやすい. しかし, その成因に関しては不明な点が多く現在も組織学的, 生化学的な面からのアプローチが続けられている. 今回, 著者等は Down症が夜間睡眠時にいびきが多いことに着目し, 夜間睡眠時肺動脈圧をモニターした結果, 興味ある知見を得たので文献的考察を加えて報告する.

対象と方法

対象は Down 症で左→右短絡性先天性心疾患 6 例 (男: 2 例, 女: 4 例)で, 検査時年齢は平均3.33歳(0.5

別刷請求先: (〒727) 広島県庄原市本町881 庄原赤十字病院小児科 片桐 庸雄 歳~10.42歳)である。これら6例に対して心臓カテーテル検査後、主肺動脈にカテーテルを留置し、当日夜自然睡眠下で肺動脈圧をモニターした。同時に足背動脈カニュレーションにより経時的な血圧測定及び動脈血血液ガス分析も行ない、睡眠時と覚醒時に分けて比較検討した(表1)。更に症例5を除いた残り5例に対し、鼻孔部に装着したサーミスターにより air flow を経時的に記録し、同時にインピーダンス法により胸郭運動を記録し睡眠時の呼吸運動を観察した。これらのデータは、著者が前回報告いした Down 症でないアデノイドロ蓋扁桃肥大症例4例について同様に行なって得たデータと比較検討した。それらの症例は全例男児で、平均年齢は3.29歳である。症例3が Bronchopulmonany dysplasia を合併している他は、先天性心疾患等の基磯疾患をもちあわせていない。

表 1 症例一覧表

								肺	動脈	圧 モ	= 9	=			1	血液	ガニ	ζ.					
症 例		ાં	э э э	テ所り	e.		B	É	E	R		1	t i	Ē.		睡	眠	覚醒	Polygraph	心胸	心電図	扁桃	その他
症 例	心疾患	AO/F	PA圧	Qp/Qs	Pp/Ps		40% O ₂			air	,		air						Polygraph	郭比	10.48 (V)	肥大	- C 07 IE
		AUL	184	up) us	1 1/13	PA圧	AO圧	Pp/Ps	PA圧	AO圧	Pp/Ps	PA圧	AO圧	Pp/Ps		40% O:	air	air					
①															pН	7.31	7.27	7.38					生後5ヶ月で心カテ Pp/Ps=0.69
N.K 女	VSD	82/52 (m=63)	77/45 (m=58)	1.46	0.93	86/19 (m=41)	102/48 (m=71)	0.77	88/24 (m=45)	102/48 (m=66)	0.86	59/50 (m=53)	102/64 (m=77)	0.58	PCO ₂	37	45	33	obstructive type	57%	RVH 肺性P	川度	Qp/Qs=2.41 3才6ヶ月でアデノイド
2才8ヶ月		(111-00)	507				Jan. 342.								PO ₂	154	58	108					口蓋鑑摘出術
2															pH	7.30	7.29	7.36					All Branch
M.̈Y	ECD	76/34	43/17	3.17	0.56	49/17	80/46	0.61	63/11	90/48	0.70	52/15 (m=27)	91/50 (m=64)	0.57	PCO:	45	46	40	apnea なし	60%	IRBBB RVH	なし	2才9ヶ月でPDA ligation PA banding
5才6ヶ月	PDA	(m=49)	(m=26)			(m=27)	(m=60)		(m=28)	(m=62)		(m=2/)	(m=64)		PO ₂	114	71	63			肺性P		3 才で口蓋葛桃摘出術
200															pH	7.31	7.36	7.36					
3 H. A	VSD PDA	76/47	51/17	1.50	0.67	44/2	76/36	0.58	74/0	90/34	0.82	42/2	79/33	0.53	PCO ₂	36	39	37	obstructive	52%	сун	1/90	新生児期より 喧鳴
女 4ヶ月	ASD	(m=56)	(m=28)		0.00	(m=20)	(m=50)		(m=25)	(m=52)		(m=16)	(m=48)		PO:	156	68	71	type				オーヶ月でPDA division
						-						 	-		рH	7.37	7.33	7.38		-			
④ O. Y	VSD	65/41	60/13			73/10	100/40	0.73	86/19	85/36	1.01	75/16	105/42	0.71	PCO ₂	26	33	25	mixed	59%	СУН	I~II度	先天性十二指腸
女 9ヶ月	PDA	(m=49)	(m=29)	2.26	0.92	(m=31)	{m=57}	0.73	(m=41)	(m=52)	1.01	(m=36)	(m=62)	0.71	-	-	-	-	type	39%	CVH	1~11度	閉鎖の合併
37/3												-			PO ₂	183	118	119		-			
(5)		100/56	52/24			82/-6	128/46		102/13	126/43		20/-0	121/58		pН	7.17	7.21	7.40	-		RVH		先天性十二指騙閉鎖の合併 右鎖骨下動脈起始異常によ
N. K 男	PDA	(m=71)	(m=33)	1.0	0.58	(m=24)	(m=82)	0.64	(m=43)	(m=71)	0.81	(m=16)	(m=79)	0.51	PCO ₂	70	95	49	未施行	60%	肺性P	I度	る上気道の圧迫を認め今回 の検査後右鎖骨下動脈部分
6ヶ月															PO ₂	121	65	62					切除衛施行
6															pН	7.31	7.31	7.34			IRBBB		
N. Y	ECD	118/50 (m=73)	72/32 (m=45)	4.46	0.61	73/0 (m=24)	102/49 (m=63)	0.52	82/7 (m=32)	102/57 (m=72)	0.80	59/8 (m=25)	102/53 (m=69)	0.40	PCO ₂	50	47	43	obstructive type	57%	肺性P	I~II度	
10才5ヶ月		(m=73)	(m=45)			110-24)	WIII-031		(m = 32)	(m-172)			(iii :03)		PO ₂	174	73	69					

次に昭和58年 7 月より昭和62年 9 月まで当院で心臓カテーテル検査を行なった左→右短絡性先天性心疾患を合併した Down 症27例(検査時平均年齢:2.23歳)及び Down 症でない心室中隔欠損症(Ventricular Septal Defect:以下 VSD と略す)53例(検査時平均年齢:2.93歳)に対して肺体血圧比 (Pp/Ps) の比較検討を行なった。

結 果

- I) 睡眠時肺動脈圧モニター
- 1) 肺動脈圧所見(図1)

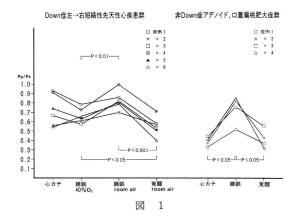
睡眠時、40%酸素投与を中止し room air に変更したところ、全例に Pp/Ps の有意上昇(p<0.01)を示した。そして、 覚醒時 room air 下では全例有意に Pp/Ps の低下 (p<0.001) を認めた。非 Down 症アデノイドロ蓋扁桃肥大症群も、睡眠時に比較して覚醒時、Pp/Ps が有意低下 (p<0.005) を示している。

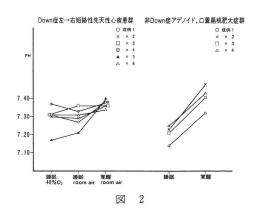
2) 血液ガス所見

症例1では room air 下で覚醒時に比較し, 睡眠時に動脈血酸素分圧の低下を認めた。症例5では睡眠により著明な動脈血二酸化炭素分圧の上昇を示し, 呼吸性アシドーシスの所見を認めたが覚醒によりそれは改善された。しかし, 残りの4例は血液ガス所見では睡眠時, 覚醒時を比較しても著明な変動は認めなかった。

次に、本例と非 Down アデノイドロ蓋扁桃肥大症の 比較では、PH、PaCO₂、PaO₂の変動が Down 症では 少ないことが窺えた(図 2 、3 、4)。

3) ポリグラフ



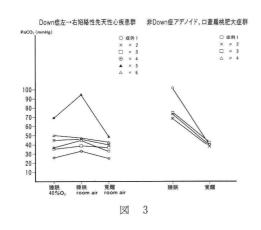


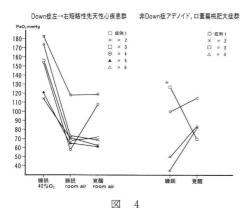
3例(症例 1 , 3 , 6)に obstructive type の無呼吸(図 5)、 1 例 (症例 4)に mixed type の無呼吸(図

6)を認めた。症例2は肺動脈圧モニターでは睡眠により有意上昇を示したが、ポリグラフでは扁桃摘出術を行なっているためか無呼吸は認めなかった。

4) 頚部レントゲン

睡眠時,透視下で上気道の観察を行なったところ, 症例1ではアデノイドロ蓋扁桃摘出術を行なったにも





※症例 3 は BPD を合併し, 睡眠時のみ, 酸素投与を 行なっている.

かかわらず吸気でアデノイドによる鼻咽頭の閉塞を示し、同時に、軟口蓋が咽頭気道を閉塞した。その後、呼気になるとアデノイド、軟口蓋の閉塞は解除され下顎も下降し咽頭気道が開存した(図7)。

II)Down 症左→右短絡性先天性心疾患と非 Down 症 VSD の比較

Down 症左→右短絡性先天性心疾患の症例は VSD 単独例およびその合併例が27例中13例(48%)と約半

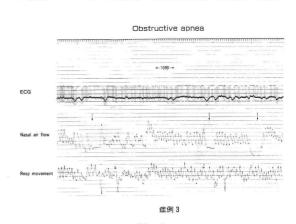


図 5

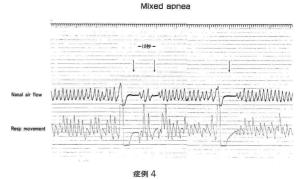


図 6

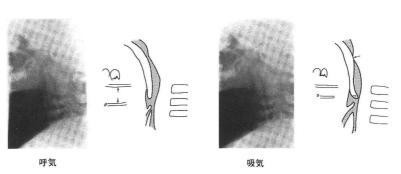


図7 上気道 X-P 症例1

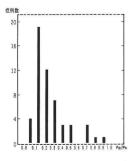
平成元年10月1日 229—(29)

表 2

Down 症 左→右短絡先天	:性心疾患				
VSD	4 例				
ASD	1 例				
PDA	5 例				
ECD, VSD, ASD	2 例				
PDA, VSD, ASD	4 例				
ECD, PDA	1 例				
VSD, PDA	3 例				
	計27例				

非Down症心室中隔欠損症群

Down症左→右短絡性先天性心疾患群



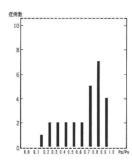


図 8

数を占めている(表 2)。検査時平均年齢は Down 症群, 2.23歳(± 3.83 SD),非 Down 症群, 2.93歳(± 2.38 SD)と Down 症群の方が非 Down 症群に比較して若干早期に心臓カテーテル検査が行なわれていたが,両者間に有意差はなかった。 Pp/Ps は Down 症群では平均0.76(± 0.23 SD),非 Down 症群では平均0.40(± 0.21 SD)と Down 症群の方が有意に高値を示した(p<0.01)(図 8)。 そして, Rp/Rs 0.25以上の症例は Down 症群では27例中 9 例(33.1%),非 Down 症群では53例中 2 例(3.8%)のみで Down 症群の方が非 Down 症群に比べて多く(p<0.005), Down 症群の方が非 Down 症群に比較して肺高血圧症になりやすいことが推測された。

考 案

Down 症では左→右短絡性先天性心疾患を伴う場合,早期に肺高血圧症が発症しやすいことが知られている¹¹¬゚в¹。 今回,我々の症例でも Down 症と非 Down 症の左→右短絡性先天性心疾患の比較検討を行なった結果,同様な結果を得た.

Down 症が肺高血圧症になりやすい原因をその肺胞の低形成とする説⁹⁾や,組織学的な検索の結果,両者間に差を認めなかったという報告¹⁰⁾¹¹⁾もみられ、その成

因に関しては不明な点が多い。組織学的アプローチと は別に Down 症では上気道閉塞が肺高血圧症の原因 となり得るということが報告12)~15)されてはいるが,実 際に睡眠時の肺動脈圧の上昇を確かめたのは著者の調 べる限りでは、1981年の Loughlin¹⁴⁾等の報告のみであ る. 1976年, Guilleminault 等によって sleep apnea の 概念24)が提唱されて以来,数多くの研究がなされてい る. 小児では, obstructive sleep apnea (OSA) の原 因の62%はアデノイドロ蓋扁桃肥大25)と言われてい る. アデノイドロ蓋扁桃肥大による睡眠時の呼吸障害 のため肺動脈圧が増強することは1984年に水谷等16)。 1986年に堀米等26)により、次いで1987年に著者17)が報 告した。今回 Down 症でアデノイドロ蓋扁桃肥大が著 明でないにもかかわらず, 睡眠時の肺動脈圧が上昇す ることがわかった。これは Down 症の解剖学的特徴に よるものと思われる.即ち,Down症では舌扁桃が大き く18)口蓋も狭く19)、通常でも下顎が前方へ偏位してお り、その位置が正常の位置に復するだけで咽頭気道は 狭くなる18)。そのうえ生来の筋緊張の低下とリンパ組 織の肥厚が更に咽頭気道を狭くしており、これに睡眠 による筋弛緩が加わり容易に上気道が閉塞するものと 思われる。

睡眠に起因して肺動脈圧の上昇がみられることが判 明したが、その直接の原因となり得る血液ガス所見の 変動は肺動脈圧の上昇を説明するほど十分なものでは なかった.その原因として1) 気道閉塞は機能的なもの で単時間に代償されている.2) 気道閉塞の時期と血液 ガス所見の変動にずれがある.3) 採血のタイミングが 微妙にずれているなどが考えられる。経皮モニター や²⁰⁾pulse oximeter^{21)~23)}で連続的に記録すると無呼 吸発作の際、酸素分圧の低下や動脈血酸素飽和度が低 下することがわかっている. 更に、酸素飽和度の低下 にもかかわらず経皮的酸素分圧は低下しない場合もあ る. 本研究では血液ガス分析を経時的に行なっている が、経皮モニターや pulse oximeter の連続測定を行 なっていないのでわずかな酸素分圧や酸素飽和度の変 化は記録できなかった可能性がある。即ち, Down 症で はわずかな酸素分圧の低下や酸素飽度の低下でも肺動 脈圧が上昇することが考えられ、それは Down 症の肺 血管床の感受性の強さを示すものと思われる。

本来肺高血圧症をきたさないような左→右短絡性先 天性心疾患でも Down 症の場合早期に肺高血圧症が 発症するのは, Down 症特有の肺組織²⁾⁵⁾⁸⁾⁹⁾²⁷⁾²⁸⁾に加え て, 夜間睡眠時に繰り返す上気道閉塞が大きな要因と なって肺高血圧症を形成するものと思われる.

結 語

- 1) Down 症の左→右短絡性先天性心疾患 6 例に睡眠時肺動脈圧モニターした結果,全例に深睡眠時に肺高血圧の増強がみられた.
- 2) 本症患児の夜間睡眠時の肺高血圧の増強は睡眠時に繰り返される上気道閉塞による低酸素血症, アシドーシスに起因するものと思われたが, データ上の裏づけは得られなかった.
- 3) 同じ年齢層で行なわれた心臓カテーテル検査では左→右短絡性先天性心疾患を伴う Down 症は非 Down 症に比較して肺高血圧症を示す症例が多かった。
- 4) 6 例中 3 例で行なわれた呼吸運動モニターで肺動脈圧の上昇に一致して閉塞型の無呼吸がみられた。

尚,本論文の要旨は第24回日本小児循環器学会(東京1988 年7月)にて発表した。

文 献

- Greenwood, R.D. and Nadas, A.S.: The clinical course of cardiac disease in Down's syndrome. Pediatrics, 58: 893—897, 1976.
- Scully, R.E., Mark, E.J. and Mgneely, B.U.: Case of the Massachusetts general hospital. New. Eng. J. Med., 312: 497—506, 1985.
- Chi, T.L. and Krovetz, L.J.: The pulmonary vascular bed in children with Down's syndrome.
 J. Pediatr., 86: 533—538, 1975.
- 4) 安西信行,入山 正,山田 学,石原茂樹,弓削一郎,藤井尚文:ダウン症候群に合併した心室中隔 欠損症。胸部外科,3:608-610,1978.
- 5) Yamasaki, S., Horiuchi, T. and Seino, Y.: Quantitative analysis of pulmonary vascular disease in simple cardiac anomalies with Down's syndrome. Am. J. Cardiol., 51:1502—1506, 1983.
- Friedman, W.F. and Heiferman, M.F.: Clinical problems of postoperative pulmonary vascular disease. Am. J. Cardiol., 50: 631—636, 1982
- Soudon, P., Stings, M., Tremouroux-Wattiez, M. and Vliers, A.: Precocity of pulmonary vascular obstruction in Down's syndrome. Eur. Heart J., 2: 473-479, 1975.
- 8) Haworth, S.G.: Insights into primary and secondary pulmonary hypertension in childhood. Wien. Klin. Wochenschr., 98: 732—734, 1986.
- Yamaki, S., Horiuchi, T. and Takahashi, T.: Pulmonary changes in congenital heart disease with Down's syndrome. Thorax, 40: 380—386, 1985.

- Wilson, S.K., Hutchins, G.M. and Neill, C.A.: Hypersensitive pulmonary vascular disease in Down's syndrome. J. Pediatr., 95: 722-726, 1979.
- Plett, J.A., Tandon, R., Moller, J.H. and Edwards, J.E.: Hypersensitive pulmonary vascular disease. Arch. Pathol., 97: 187—188, 1974.
- 12) Rowland, T.W., Nordstrom, L.G., Bean, M.S. and Burkhardt, H.: Chronic upper airway obstuction and pulmonary hypertension in Down's syndrome. Am. J. Dis. Child., 135: 1050 —1052, 1981.
- 13) Levine, O.R. and Simpser, M.: Alveolar hypoventilation and Cor pulmonale associated with chronic airway obstruction in infants with Down's syndrome. Clin. Pediatr., 21: 25—29, 1982.
- 14) Loughlin, G.M., Whnne, J.W. and Victorica, B. E.: Sleep apnea as a possible cause of pulmonary hypertension in Down's syndrome. J. Pediatr., 98: 435—437, 1981.
- 15) Clark, R.W., Schmidt, H.S. and Schuller, D.E.: Sleep induced ventilatory dysfunction in Down's syndrome. Arch. Intern. Med., 140: 45-50, 1980.
- 16) 水谷正興, 永沼万寿喜, 小池一行, 高野良裕, 吉武克宏: Chubby puffer 症候群の 1 幼児例. 小児科臨床, 37: 2929-2936, 1984.
- 17) 片桐庸雄, 石井照之, 吉武克宏, 水谷正興, 高野良裕, 松原 宏:上気道閉塞による肺性心の睡眠時 肺動脈圧モニター. 日小循誌, 2:278-285, 1987.
- 18) Ardran, G.M., Harker, P. and Kemp, F.H.: Tongue size in Down's syndrome. J. Ment. Defic. Res., 16: 160-166, 1972.
- 19) Shapiro, B.L., Gorlin, R.J., Redman, R.S. and Bruhl, H.H.: The palate and Down's syndrome. N. Engl. J. Med., 276: 1460—1463, 1967.
- 20) Rowe, L.D., Hansen, T.N. and Tooley, W.H.: Continuous measurements of skin surface oxygen and carbon dioxide tensions in obstructive sleep apnea. The Laryngoscope, 90: 1797—1803, 1980.
- 21) Garg, M., Kurzner, S.I., Bautista, D.B. and Keens, T.G.: Clinically unsuspected hypoxia during sleep and feeding in infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics, 81: 635 —642, 1988.
- 22) 安間文彦,岡田 保,都築雅人,藤城健一郎,野村 英雄,林 博史,外畑 巌:睡眠時無呼吸症候群の スクリーニング,呼と循、36:189-193,1988.
- 23) Sanocka, U.M., Donnelly, D.F. and Haddad, G. G.: Cardiovascular and neurophysiologic

- changes during graded duration of apnea in piglets. Pediatr. Res., 23: 402—407, 1988.
- 24) Guilleminault, C., Tilkian, A. and Dement, W. C.: The sleep apnea syndromes. Ann. Rev. Med., 27: 465—484, 1976.
- Brouillette, R.J.: Obstructive sleep apnea in infants and children. J. Pediatr., 100: 31-40, 1982
- 26) 堀米仁志,康井制洋,宮沢要一朗,宝田正志,博田

- 良: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の 6 例。日小児会誌, 90: 218-227, 1986.
- 27) Cooney, T.P. and Thurlbeck, W.T.: Pulmonary hypoplasia in Down's syndrome. New. Eng. J. Ned., 4: 1170—1173, 1982.
- 28) 八巻重雄, 堀内藤吾, 鈴木康之, 万沢栄次, 加畑 治, 関野美仁, 佐藤 尚, 新井 悟, 吉田芳郎: ダ ウン症を伴う単純心奇形の肺血管病変に関する組 織計測学的研究, 日胸外会誌, 30:44-50, 1982.

The Pulmonary Artery Pressure Monitoring of Congenital Heart Disease with Left to Right Shunts in Down Syndrome During Natural Sleep

Tsuneo Katagiri* and Katsuhiro Yoshitake**
*Department of Pediatrics, Shobara Red Cross Hospital

**Department of Internal Cooperation National Medical Center Tokyo Metropolitan Hachioji Children's Hospital

Six cases of Down syndrome associated with left to right shunt congenital heart disease (CHD) were studied. Averaged age at study was 3.5 years. Cardiac catheterization was performed in all cases, and then pulmonary arterial pressure was monitored during sleep, arterial blood gas values were analyzed. Although arterial blood gas values were not so remarkably changed, pulmonary arterial pressure during sleep was significantly elevated in all cases. Polysomnographic recordings also showed obstructive apnea in three of five cases. We speculated that upper air way obstruction during sleep in Down syndrome with CHD can play an important role in the development of pulmonary hypertension.

27 cases of Down syndrome who have CHD with left to right shunts and 53 cases of VSD without Down syndrome were studied. Averaged age at study was 2.23 years in Down group and 2.93 years in non Down group. Pp/Ps was averaged 0.76 in Down group and 0.40 in non Down group. Pp/Ps was significantly higher in Down group than in non Down group (p<0.01). The number of cases in which the resistance ratio (Rp/Rs) showed more than 0.25 were greater in Down group (33.1%) than that of non Down group (3.8%). These data have suggested that patients with Down syndrome who have CHD developed earlier pulmonary hypertension than patients without Down syndrome.