

ダウン症候群における大動脈弓形態の特徴

(平成13年1月24日受付)

(平成13年4月25日受理)

山梨医科大学小児科¹⁾, 東京都立清瀬小児病院循環器科²⁾

北野 正尚¹⁾ 杉山 央¹⁾ 矢内 淳¹⁾ 駒井 孝行¹⁾

内藤 敦²⁾ 角野 敏恵¹⁾ 佐藤 正昭²⁾ 中澤 眞平¹⁾

key words: ダウン症候群, 大動脈弓異常, 右鎖骨下動脈起始異常, 左椎骨動脈起始異常

要 旨

ダウン症候群における大動脈弓異常に関する報告は少なく, その頻度や心奇形との関連は明らかではない. 1989年3月から1998年12月迄の間に心血管造影を行った先天性心疾患を伴うダウン症候群76例と非ダウン症候群41例を対象に, 大動脈弓分岐形態, 大動脈弓の高さ, および大動脈弓異常と心内奇形の関連について検討した.

ダウン症候群の53%に大動脈弓異常が認められ, 右鎖骨下動脈起始異常は30%, 左椎骨動脈起始異常は18%, 右側大動脈弓は3.9%に認められた. 右鎖骨下動脈起始異常を伴う場合50%に異常に高い大動脈弓を合併していた. 大動脈弓分岐形態と心内奇形との関連は認められなかった. 22q11.2欠失症候群も特有な顔貌と大動脈弓異常(特に鎖骨下動脈起始異常と異常に高い大動脈弓の組み合わせ)を高率に伴うことから, 21トリソミーも大動脈弓の発生に影響を与えている可能性があると考えられる.

はじめに

ダウン症候群では房室中隔欠損(AVSD)をはじめ, 心室中隔欠損(VSD), 心房中隔欠損(ASD), 動脈管開存(PDA)等の心血管奇形が高率に認められる¹⁾. 大動脈弓の分岐異常に関しては, 右鎖骨下動脈起始異常の合併が多いという報告が散見されるが²⁾⁻⁶⁾, その頻度や心奇形との関連は明らかではない. 今回我々はダウン症候群における大動脈弓の分岐形態および大動脈弓の高さに関して検討した.

対象と方法

1989年3月から1998年12月迄の間に山梨医科大学附属病院または東京都立清瀬小児病院で心血管造影を行った先天性心疾患を伴うダウン症候群76例(D群)と染色体異常がなくかつ心疾患以外の疾患を伴わない非ダウン症候群41例(ND群)を対象に, 大動脈弓分岐形態とその頻度を検討した. また気管分岐部から大動脈弓上縁までの高さ(弓高)に関して, 弓高を身長で除して補正し(補正弓高), D群とND群間でt

検定を用いて比較した.

次に右側大動脈弓を伴わない73例のD群を1右鎖骨下動脈起始異常群(ARSA群), 2左椎骨動脈起始異常群(AOLVA群), 3正常左大動脈弓群(NLAA群)の3群に分類し, 補正弓高に関して分散分析およびボストホックテストとしてFisherのPLSD法を用いて比較した. さらに3群それぞれと心内奇形(AVSD, VSD, ASD, PDA)の合併頻度に関してカイ二乗検定を用いて比較した.

結 果

D群は男39例, 女37例, 診断はAVSD28例, VSD36例, ASD6例, PDA27例, ファロー四徴6例(重複あり)であった. ND群は男16例, 女25例, 診断はAVSD1例, VSD21例, ASD17例, PDA6例, 他2例(重複あり)であった(表1).

大動脈弓形態

D群では76例中40例(53%)に大動脈弓の形態異常を認め, そのうちARSAは23例(30%), AOLVAは14例(18%), ARSA+AOLVAは2例(2.6%), 右側大動脈弓は3例(3.9%)(重複あり)であった. 心内奇形と同様に大動脈弓離断や重複大動脈弓のような複

表1 先天性心疾患の内訳(重複あり)

診断	症例数	
	D群(76例)	ND群(41例)
AVSD	28	1
VSD	36	21
ASD	6	17
PDA	27	6
TOF	6	
その他		2

AVSD : atrioventricular septal defect, VSD : ventricular septal defect, ASD : atrial septal defect, PDA : patent ductus arteriosus, TOF : tetralogy of Fallot

表2 大動脈弓形態(重複あり)

	D群		ND群	
	例数	%	例数	%
ARSA	23	30		
AOLVA	14	18	1	2.4
RAA	3	3.9		
ARSA + AOLVA	2	2.6		
NLAA	34	45	40	97
その他				

ARSA : aberrant right subclavian artery, AOLVA : arch origin of left vertebral artery, RAA : right aortic arch, NLAA : normal left aortic arch

雑なものは認められなかった。これに対してND群41例ではAOLVAの1例を除いて大動脈弓の形態異常を認めなかった(表2)。

大動脈弓の高さ

図1で示すように補正弓高はND群に比べD群で有意に高値であった(p値<0.0001)。次に図2で示すようにD群のARSA群, AOLVA群, およびNLAA群の3群間では, 補正弓高は他の2群に比べARSA群で有意に高値を示した。ND群における補正弓高の+2SDをカットオフ値とし, それ以上を高い大動脈弓とすると, ARSA群の50%が高い大動脈弓を伴っていた。

大動脈弓形態と心内奇形

D群のARSA群, AOLVA群, およびNLAA群3群それぞれと心内奇形の合併頻度に関しては, AVSDとPDAはNLAA群に多く合併する傾向がみられたが, 有意差は認められなかった(表3)。また3群とも

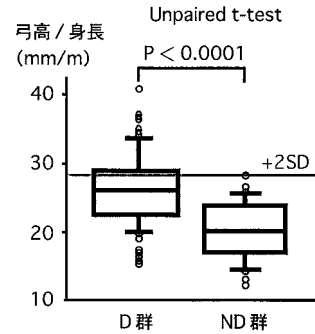


図1 D群ND群間における弓高の比較

D群: ダウン群, ND群: 非ダウン群, 弓高: 気管分岐部から大動脈弓上縁までの高さ

注: 箱図の横線は下から順に10%, 25%, 50%, 75%, 90%を表す。

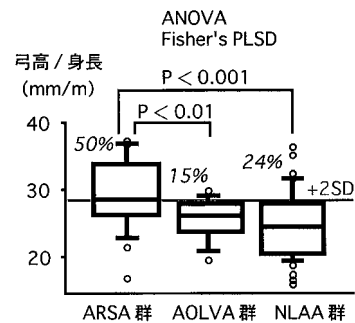


図2 D群のARSA群, AOLVA群, NLAA群3群間における弓高の比較

ARSA : aberrant right subclavian artery
AOLVA : arch origin of left vertebral artery
NLAA : normal left aortic arch

注: 斜体は各群における, ND群補正弓高の+2SD値以上の割合を表す。箱図の横線は下から順に10%, 25%, 50%, 75%, 90%を表す。

性差は認められなかった。

考 察

発生初期に背側に発生した神経提細胞は腹側に遊走し, 発生途上の大血管に分布しその中膜細胞となる。神経提細胞の分化・遊走異常により大動脈弓や肺動脈等に奇形が生じると考えられている⁷⁾。

右鎖骨下動脈起始異常は右側第4大動脈弓と第7節間動脈より頭側の右側背側大動脈が異常退縮する結果として生じ, 左鎖骨下動脈遠位部の下行大動脈から起始し食道後方を走行する。この異常は血管輪に分類さ

表3 大動脈弓形態と心内奇形の関係

		AVSD		VSD		ASD		PDA	
		+	-	+	-	+	-	+	-
ARSA	+	7	19	13	13	1	25	11	15
	-	28	29	24	23	7	50	20	37
AOLVA	+	9	7	6	10	2	14	6	10
	-	26	41	31	26	6	61	25	42
NLAA	+	19	22	18	13	5	36	14	27
	-	16	26	19	23	3	39	17	25

れ、大動脈弓奇形の中で最も頻度が高い(0.5%)⁹⁾。

左椎骨動脈起始異常は正常左大動脈弓の異型の1つで、左総頸動脈と左鎖骨下動脈の間の大動脈弓から第3番目の血管として起始する。正常左大動脈弓の10%にみられる⁹⁾。

先天性心疾患を伴うダウン症候群に右鎖骨下動脈起始異常の合併が多いという報告は散見され、その頻度は36%(18例/45例)⁷⁾、35.7%(10例/28例)⁸⁾、16.5%(18例/109例)⁹⁾と30%前後で、我々の結果30%(23例/76例)と一致している。さらに今回の検討から右鎖骨下動脈起始異常を伴うダウン症候群では高い大動脈弓を高率に合併することが明らかになった。これが第3大動脈弓遺残であるかは不明であるが、今までの報告にはなく、注目すべき点であると考えられる。

先天性心疾患を伴うダウン症候群の左椎骨動脈起始異常合併率に関しては、40%(16例/45例)と1報告だけであり²⁾、我々の結果18%のほうが頻度が低かった。

22q11.2欠失症候群は神経提細胞の分化・遊走異常から特有な顔貌と心血管奇形を生じると考えられている¹⁰⁾。主要大動脈肺動脈側副血行路を伴う極型ファロー四徴症に合併する心血管奇形等に関する東京女子医科大学の報告によると、非22q11.2欠失症候群に比べ22q11.2欠失症候群では右側大動脈弓(64%)、鎖骨下動脈起始異常(31%)、および異常に高い大動脈弓(ここでは背側第3肋間および鎖骨に達する大動脈弓)(51%)の合併率が有意に高く、右側大動脈弓と左鎖骨下動脈起始異常を伴った全例が異常に高い大動脈弓を合併し、左側大動脈弓と右鎖骨下動脈起始異常を伴った4例中3例が異常に高い大動脈弓を合併していた。そしてこれらの成因は22q11.2の欠失のためであると考察している¹¹⁾。

前述の22q11.2欠失症候群の報告と我々のダウン症候群の報告には2つの共通点が存在する。1つは両疾患とも鎖骨下動脈起始異常の合併率が約30%であること、1つは(我々の基準とは異なるため比較は難しいが)22q11.2欠失症候群もダウン症候群も鎖骨下動脈起始異常を伴う場合異常に高い大動脈弓を高率に合併することである。

前述のごとく22q11.2欠失症候群では高頻度で大動脈弓の異常がみられる。この領域では20個の遺伝子が同定されているが、単一遺伝子ではなく複数の遺伝子が関与していると推測されている。さらにどの症例も2~3Mbの欠失があるにも関わらず臨床症状が多様であるという事実も原因究明の複雑さを示している¹²⁾。本研究からダウン症候群でも同様に特有な顔貌と大動脈弓異常がみられ、かつ大動脈弓異常と心内奇形に関連が認められなかったことから、21番染色体上の遺伝子も神経提細胞の分化・遊走に関与していると推測される。今後神経提細胞の発生・分化の解明に21番染色体を含めた検討が必要であると考えられる。

まとめ

先天性心疾患を伴うダウン症候群では高率に大動脈弓の分岐異常を合併し、特に右鎖骨下動脈起始異常(30%)と左椎骨動脈起始異常が多かった。

右鎖骨下動脈起始異常を伴うダウン症候群では異常に高い大動脈弓を50%に合併していた。

大動脈弓分岐形態と心内奇形との関連は認められなかった。

21番染色体上の遺伝子も神経提細胞の分化・遊走に関与していると推測され、今後神経提細胞の発生・分化の解明に21番染色体を含めた検討が望まれる。

文 献

- 1) Khoury MJ, Erickson JD: Improved ascertainment of cardiovascular malformation in infants with Down 1's Syndrome, Atlanta, 1968 through 1989. Am J Epidemiol 1992; 136: 1457-1464
- 2) Rathore MH, Screenivasan VV: Vertebral and right subclavian artery abnormalities in the Down Syndrome. Am J Cardiol 1989; 63: 1528-1529
- 3) Goldstein WB: Aberrant right subclavian artery in Mongolism. Am J Roentgenol 1965; 95: 131-134
- 4) Lo RNS, Leung PM, Lau KC, Yeung CY: Congenital cardiovascular malformation in Chinese children with Down's syndrome. Chin Med J 1989; 102: 382-386
- 5) Zapata H, Edwards JE, Titus JL: Aberrant right

- subclavian artery with left aortic arch : Associated cardiac anomalies. *Pediatr Cardiol* 1993 ; 14 : 159 161
- 6) Bersu ET : Anatomical analysis of the developmental effects of aneuploidy in man : The Down syndrome. *Am J Med Genet* 1980 ; 5 : 399 420
- 7) Kirby ML : Neural crest and the morphogenesis of Down syndrome with special emphasis on cardiovascular development. *Prog Clin Biol Res* 1991 ; 373 : 215 225
- 8) Edwards JE : Malformations of the aortic arch system manifested as " vascular rings. " *Lab Invest* 1953 ; 2 : 56 75
- 9) Edwards JE : An atlas of acquired diseases of the heart and great vessels. Philadelphia : WB Saunders, 1961
- 10) 門間和夫 : 大動脈縮索の成因 . *日小循誌* 1998 ; 14 : 63 65
- 11) 小林博英 : CATCH 22 に合併した主要大動脈肺動脈側副動脈を伴う極型ファロー四徴症 . *日小循誌* 1995 ; 11 : 2 7
- 12) 山岸敬幸 : 22 q 11.2 欠失症候群の遺伝学 細胞遺伝学から分子遺伝学 , 発生生物学へ . *日小循誌* 2000 ; 16 : 610 616

Abnormalities of the Aortic Arch in the Down syndrome

Masataka Kitano, Hisashi Sugiyama, Jun Yanai, Takayuki Komai,
Atsushi Naitou, Toshie kadono, Masaaki Satou and Shinpei Nakazawa
Department of Pediatrics, Yamanashi Medical University, Yamanashi, Japan

We retrospectively studied arch anomaly in patients with Down syndrome who had cardiac malformation and underwent cineangiography from March, 1989 to December, 1998. Of the 76 patients with Down syndrome, 23 patients (30%) had aberrant right subclavian artery, 14 patients (18%) had separate origin of the left vertebral artery from the aortic arch between the left common carotid artery and the left subclavian artery, and 3 patients (3.9%) had right aortic arch. Of the 20 patients with Down syndrome who had aberrant right subclavian artery, 10 patients (50%) had abnormally high aortic arch. These arch abnormalities are not related to cardiac anomalies such as, atrioventricular septal defect, ventricular septal defect, atrial septal defect, and patent ductus arteriosus. Since 22 q 11.2 deletion syndrome is also associated with abnormal face and cardiovascular anomaly, particularly such arch anomaly as a combination of aberrant subclavian artery and abnormally high aortic arch, it is likely that trisomy 21 also influence the development of the aortic arch system.
