

## 左鎖骨下動脈孤立症を伴ったファロー四徴症，22q11.2欠失症候群の1男児例

丸箸 圭子<sup>1)</sup>，太田 邦雄<sup>1)</sup>，中村 奈美<sup>1)</sup>，斎藤 剛克<sup>1)</sup>  
 酒詰 忍<sup>1)</sup>，谷口 昌史<sup>1)</sup>，笠原 善仁<sup>1)</sup>，川筋 道雄<sup>2)</sup>  
 小泉 晶一<sup>1)</sup>

## Key words :

22q11.2欠失症候群，ファロー四徴症，  
 右側大動脈弓，左鎖骨下動脈孤立症，左背  
 側大動脈根残存

金沢大学大学院医学系研究科小児科<sup>1)</sup>，  
 熊本大学大学院医学薬学研究部心臓血管外科<sup>2)</sup>

### A Case of Chromosome 22q11.2 Deletion with Tetralogy of Fallot, Right Aortic Arch, and Isolation of Left Subclavian Artery

Keiko Maruhashi,<sup>1)</sup> Kunio Ohta,<sup>1)</sup> Nami Nakamura,<sup>1)</sup> Takekatsu Saito,<sup>1)</sup> Shinobu Sakazume,<sup>1)</sup>  
 Masashi Taniguchi,<sup>1)</sup> Yoshihito Kasahara,<sup>1)</sup> Michio Kawasuji,<sup>2)</sup> and Shoichi Koizumi<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatrics, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Ishikawa,

<sup>2)</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Kumamoto University Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto, Japan

We present the case of a 1-year-old boy with chromosome 22q11.2 deletion associated with tetralogy of Fallot, right aortic arch, and isolation of the left subclavian artery.

Aortic angiography demonstrated an abnormal artery arising from the thoracic aorta, ascending on the left side of the spine, forming a plexus, and flowing into the left subclavian artery and left ductus arteriosus. Furthermore, selective angiography of the right common carotid artery showed retrograde flow of contrast material via the circle of Willis and down the left vertebral artery. It later visualized the left subclavian artery and left ductus arteriosus (subclavian steal). From these findings, we speculated that regression of the fourth branchial arch resulted in interruption of the right aortic arch and stenosis of the right dorsal aortic root during early embryonic development, with the anastomosing arterial plexus formed subsequently.

The patient underwent a radical operation consisting of VSD patch closure, RVOT reconstruction, and ligation of the pulmonary side of the PDA at the age of 2 years 9 months. He has been well since the surgery, and blood flow through the left subclavian artery has improved significantly.

There have been increasing numbers of reports on patients with 22q11.2 chromosomal deletion complicated with various anomalies of the aortic arch. Detailed evaluation of the aortic arch and cranio-cervical arteries, and cautious surgical approaches are critical for the management of these patients. Selective angiography such as digital subtraction angiography (DSA) may serve as a useful preoperative diagnostic tool.

#### 要 旨

症例は22q11.2欠失症候群で右側大動脈弓，左鎖骨下動脈孤立症を合併したファロー四徴症の1歳男児．大動脈造影にて胸部大動脈の第5胸椎の高さより起始し脊柱の左側を上行する異常血管を認め，血管叢を形成した後，左鎖骨下動脈と動脈管を介して主肺動脈に連絡していた．右総頸動脈造影ではWillis動脈輪を介して左椎骨動脈を逆行性に下行し，左鎖骨下動脈および動脈管を描出する鎖骨下動脈盗血現象を呈していた．以上は，大動脈弓の発生過程における発生早期の左第4鰓弓動脈の退縮と左背側大動脈根の不完全な退縮による血管新生が原因と考え，2歳9カ月時に左鎖骨下動脈の血流温存を目的に動脈管を肺動脈接合部で結紮したうえで心内修復術を施行し，術後良好である．さまざまな大動脈弓異常の報告がある22q11.2欠失症候群は，大動脈弓や頭頸部の血管奇形を十分に把握したうえで心内修復術を検討すべきであり，その際はdigital subtraction angiography (DSA) が有用と思われた．

平成15年11月19日受付

別刷請求先：〒920-8641 金沢市宝町 13-1

平成16年2月2日受理

金沢大学大学院医学系研究科小児科

丸箸 圭子

## はじめに

左鎖骨下動脈孤立症は、右側大動脈弓に合併するまれな分枝異常である。今回われわれはファロー四徴症に右側大動脈弓、左鎖骨下動脈孤立症、左背側大動脈根の残存と思われるまれな血管奇形を合併した22q11.2欠失症候群の症例を経験した。術前の血管造影所見を踏まえ、鎖骨下動脈盗血症候群を惹起することなく一期的心内修復術を行い、良好な結果を得たので、若干の文献的考察を加え報告する。

## 症 例

## 1) 症例

1歳、男児(初回入院時)。

## 2) 主訴

心雑音、体重増加不良。

## 3) 家族歴

特記すべきことなし。顔貌異常なし。

## 4) 現病歴

在胎39週、出生体重3,280gで正常分娩。生下時より心雑音と哺乳不良を認め、前医にてファロー四徴症と診断された。生後10日目に無熱性の全身性間代性痙攣を認めた。低カルシウム血症、PTH活性低下、Tリンパ球減少等よりDiGeorge症候群を疑われ、活性化VitD製剤内服のみにて経過観察されていた。7カ月頃より反復する呼吸器感染症のほか多汗、体重増加不良などの症状が持続し両親の希望で11カ月時に当科を受診した。肺動脈への順行性血流と動脈管血流が多いための心不全症状と考え、血管拡張剤と利尿剤の投与を行い、1歳1カ月の時点で心臓カテーテル検査目的で入院となった。

## 5) 入院時現症

身長69.8cm(-1.7SD)、体重7.5kg(-1.7SD)、チアノーゼなし、内眼角開離、小鼻、垂れ耳、小顎症などの22q11.2欠失症候群に特徴的な顔貌を呈し、難聴、鼻声、両側鼠径ヘルニアも合併していた。第2~3肋間胸骨左縁に3/6度の駆出性収縮期雑音を聴取した。軽度の陥没呼吸を認め、肝は1cm触知した。血圧は右上肢90/50mmHg、左上肢70/50mmHg、手の甲は右手のほうが厚く、サーモグラフィでは2°C以上の左右差(右手>左手)を認めた。精神運動発達は7カ月程度に遅滞していた。

## 6) 血液検査

白血球14,100/mm<sup>3</sup>(リンパ球61%)、リンパ球サブセットCD3 44.1%(67.5±6.9)、CD4 36.2%(45.6±9.3)、CD8 8.7%(15.2±4.2)、CD16 22.6%(16.7±5.4)。リンパ球幼若化反応軽度低下。IgG 792mg/dl、IgA 30mg/dl、IgM 86mg/dl、IgE 38mg/dl、Ca 3.7mg/dl、P 5.4mg/dl、i-PTH

13.8pg/m(7.6~47.0)。

## 7) 染色体検査

22q11.2欠失(FISH法)を認めた。

## 8) 胸部X線

右側大動脈弓で、心胸郭比は53%、肺血管陰影は軽度増強していた。

## 9) 心電図

正常洞調律でQRS平均前額面軸は+80度、両室肥大を示した。

## 10) 心臓カテーテル検査

左室および右室圧は等圧で、右室-肺動脈間圧較差は漏斗部で約20mmHg、弁性狭窄で10mmHgであった。中等度の肺高血圧症を認めた。肺動脈断面積指数は500m<sup>2</sup>/BSAであった。膜様部心室中隔欠損、右側大動脈弓および大動脈の騎乗を認めた。大動脈造影にて胸部大動脈第5胸椎の高さより起始する異常動脈を認めた。また、左鎖骨下動脈の起始部は確認できず、左総頸動脈は上行大動脈より分岐していた(Fig. 1A)。大動脈造影後かなり遅れて動脈管と肺動脈主幹部が描出された(Fig. 1B)。また、食道造影より血管輪の存在は否定された。

以上より、高位右側大動脈弓、左鎖骨下動脈孤立症、左鎖骨下動脈-肺動脈交通を伴うファロー四徴症を合併した22q11.2欠失症候群と診断した。体重増加不良等の症状は、肺血流増加によるものと考え、利尿剤と血管拡張剤投与を継続し、外来経過観察とした。心エコー図上次第に右室流出路狭窄が進行し、それにつれて徐々に心不全症状は軽快した。また活性化VitD製剤および感染予防目的でのST合剤投与により、痙攣発作および易感染性は認められなくなった。

2歳9カ月時に第2回心臓カテーテル検査を施行した。また、頭頸部および大動脈弓の詳細はdigital subtraction angiography(以下DSA)を用いて検討した。

## 11) 第2回目心臓カテーテル検査

右室流出路の圧較差は30mmHgから70mmHgへと増強し、肺高血圧は改善していた。肺動脈断面積指数は400m<sup>2</sup>/BSAであった。

## 12) DSA検査

下行大動脈の第4胸椎と第5胸椎との間の高さより脊柱の左側を上行する異常血管に対しDSAを行った。右の第2~3胸椎の高さで血管叢を形成し、最終的に左肺動脈分岐部に合流する動脈管、肺動脈および左鎖骨下動脈が描出された(Fig. 2A~C)。この血管は左鎖骨下動脈に接続していることと、起始部が第4胸椎と第5胸椎との間の高さであること、第2, 3, 4肋間の肋間動脈を起始することより胎生期の左背側大動脈根が遺残

したものと推測された。続いて左椎骨動脈との関係を明確にするために右椎骨動脈造影を試みたが、起始部での閉塞が確認されたため、続いて右総頸動脈のDSAを施行した。造影剤はWillis動脈輪を經由し逆行性に左椎骨動脈を描出し、さらに先の血管叢と連絡し肺動脈への流入が確認された。右椎骨動脈は、異常短絡血管を介して左椎骨動脈から逆行性に中途の部分までが造影された (Fig. 2D~F)。

以上の検査結果より診断は、無症候性鎖骨下動脈盗血症候群、動脈管開症を伴ったファロー四徴症に右側大動脈弓、左鎖骨下動脈孤立症、左背側大動脈根遺残が合併したものと考えられた。心内修復術前に本例で問題となった点は、遺残した左背側大動脈根が左鎖骨下動脈との間に、おそらく1本の血管が何度も細かく蛇行することで形成した血管叢をいかに取り扱うかであった。そこには左椎骨動脈からの逆行性血流も合流し、左鎖骨下動脈を經由して左上肢へと向かう血流と、動脈管を經由してさらに肺動脈基幹部へと注ぐ血流とを供給していたので、血管叢自体を摘出した左背側大動脈根を塞栓術にて閉塞させることは、結果的に左上肢への血流を術前より低下させ症候性の左鎖骨下動脈盗血症候群を惹起すると考えられた。よって心内修復術は心室中隔欠損パッチ閉鎖術、右室流出路再建、動脈管の肺動脈側での結紮術を施行した。また、術中所

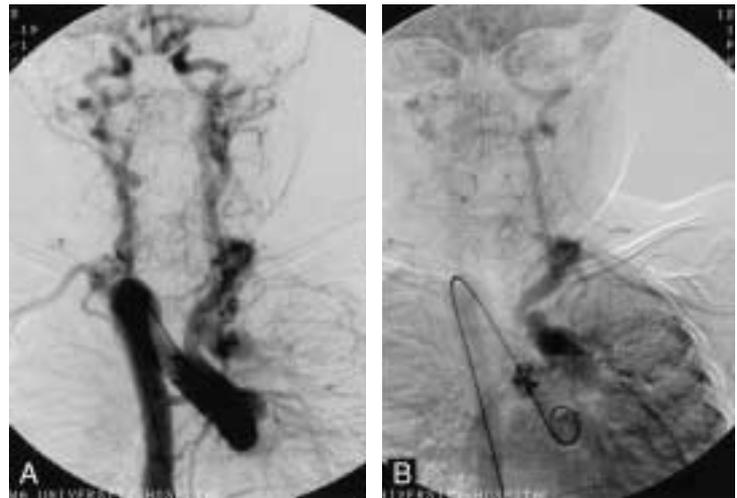


Fig. 1 Aortography.

- A Abnormal artery arising from the thoracic aorta and ascending on the left side of the spine.  
B The artery forms a plexus and flows into the left subclavian artery and to the left ductus arteriosus.

見にて痕跡的胸腺の存在を確認できた。

術後は、カルシウム値の補正が必要であったが予防的抗生剤投与のみで感染症の併発はみられず極めて良好な経過をたどった。

3歳6カ月時に術後カテーテル検査およびDSA検査を施行した。左背側大動脈根の形態的改善と左鎖骨下動脈の造影が確認された。また、右総頸動脈造影において術前のような鎖骨下動脈への盗血像は認めなかった (Fig. 3)。左右の血圧差もなく、サーモグラフィによる

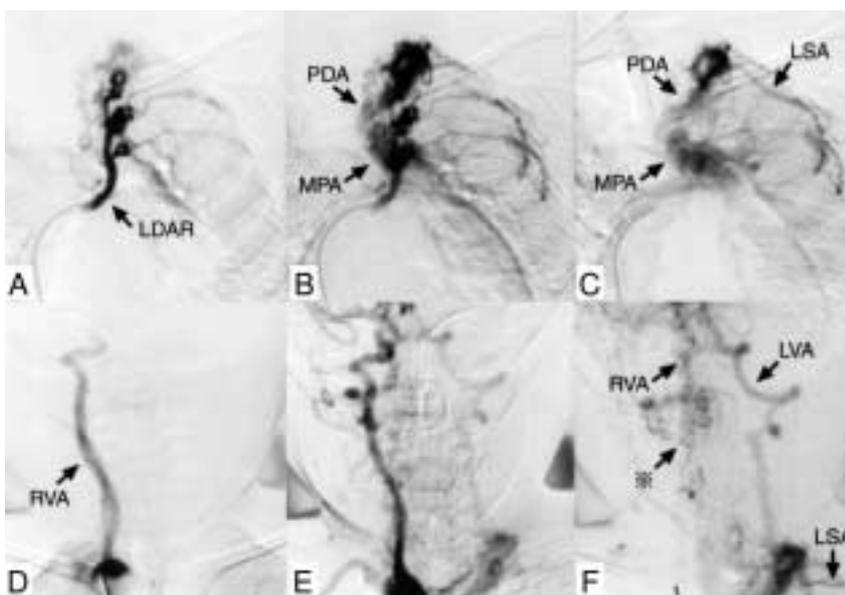


Fig. 2 DSA (before radical corrective operation).

- A-C Left dorsal aortic root angiography.  
D-F Right common carotid artery angiography.  
LDAR: left dorsal aortic root, MPA: main pulmonary artery, PDA: patent ductus arteriosus, LSA: left subclavian artery, RVA: right vertebral artery, LVA: left vertebral artery, : abnormal arterial plexus

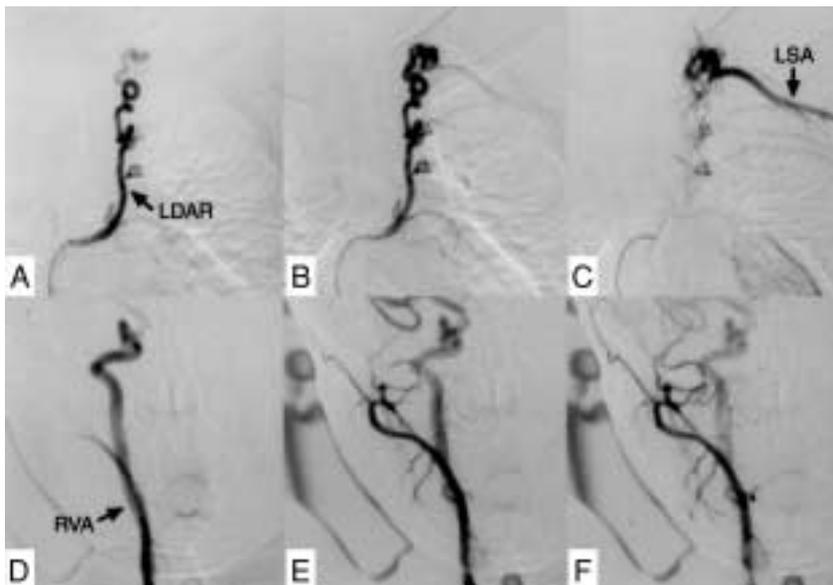


Fig. 3 DSA (post radical corrective operation).  
A-C Left dorsal aortic root angiography.  
D-F Right common carotid artery angiography.  
LDAR: left dorsal aortic root, LSA: left subclavian artery, RVA: right vertebral artery

手の表面温度の左右差は $1^{\circ}\text{C}$ 前後に改善していた。

10歳現在も、術後心機能は良好、無投薬で易感染、低カルシウム血症は認めていない。

#### 考 察

22q11.2欠失症候群は、心臓および頭頸部の発生異常を主徴とし、22番染色体長腕22q11.2の欠失に起因する<sup>1)</sup>。DiGeorge症候群、円錐部動脈幹奇形顔貌症候群およびvelo-cardio-facial syndromeの3奇形症候群の総称として近年報告されており、先天性心疾患、特徴的な顔貌異常、胸腺低形成に伴う免疫不全、口蓋裂、鼻咽腔閉鎖機能不全、低カルシウム血症、精神発達遅滞など多彩な症状を呈する<sup>2-3)</sup>。合併する心奇形としては<sup>4-7)</sup>、大動脈弓の奇形として<sup>8)</sup>右側大動脈弓、大動脈縮窄症、離断症<sup>9)</sup>および鎖骨下動脈起始異常症が、円錐部動脈幹奇形としてはファロー四徴症<sup>10)</sup>、心室中隔欠損症、総動脈幹症などが特徴的である。右側大動脈弓に伴う大動脈の分枝異常には<sup>11-15)</sup>、左鎖骨下動脈孤立症のほか左総頸動脈孤立症または左無名動脈孤立症の報告がある。

これらの大動脈弓異常の発生学的説明にはEdwardsらのfunctioning double aortic arch仮説モデルが用いられている<sup>16)</sup>。すなわち、大動脈弓のおもな構成要素である左右2つの大動脈弓、動脈管および背側大動脈根のいずれもが発生過程で消失しなかった場合にはFig. 4のような理論的模型図を得る。Edwardsらは模型図上の消失の部分によりTable 1のように分類している<sup>16)</sup>。本例は左総頸動脈と左鎖骨下動脈の間(第IV原始大動脈弓)と右動脈管の消失に加え、左背側大動脈根が遺残した例で

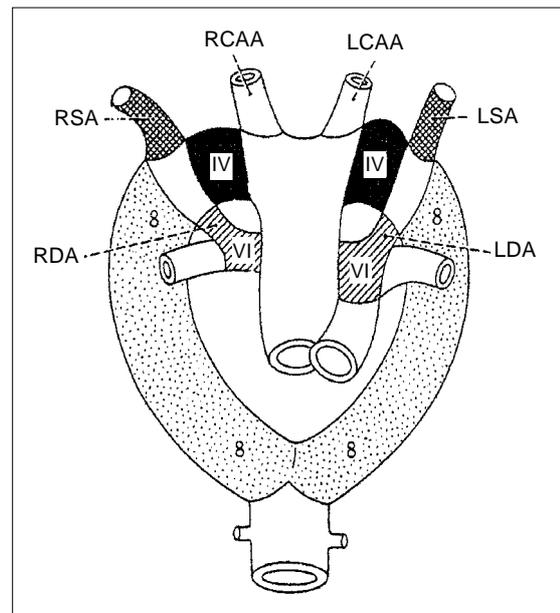


Fig. 4 Ventral view of Edwards' hypothetical double aortic arch and bilateral ductus arteriosi.  
RCCA: right common carotid artery, LCCA: left common carotid artery, RSA: right subclavian artery, LSA: left subclavian artery, RDA: right ductus arteriosus, LDA: left ductus arteriosus, IV: aortic arch IV, VI: aortic arch VI, 8: eighth segment of the right dorsal aortic root (Stewart, Kincaid, Edwards<sup>16)</sup>)

III C1 (Fig. 5)となろう。しかし、実際には左鎖骨下動脈孤立症に合併した左背側大動脈根遺残の報告はみられない<sup>17)</sup>。本例に類似した血管奇形としては、Martinらが下行大動脈から起始するleft supreme intercostal arteryが孤立した左鎖骨下動脈へ連絡した症例を報告し

Table 1 Classification of vascular rings and related malformations (Stewart, Kincaid, Edwards<sup>16)</sup>)

<p><b>Group I. Double aortic arch</b></p> <p>Subgroups</p> <p>A. Both arches patent</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Left ductus arteriosus</li> <li>2. Right ductus arteriosus</li> <li>3. Bilateral ductus arteriosi</li> </ol> <p>B. One arch atretic</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Left ductus arteriosus</li> <li>2. Right ductus arteriosus</li> <li>3. Bilateral ductus arteriosi</li> </ol> <p><b>Group II. Left aortic arch</b></p> <p>Subgroups</p> <p>A. Normal branching and its minor variations</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Left ductus arteriosus</li> <li>2. Right ductus arteriosus</li> <li>3. Bilateral ductus arteriosi</li> </ol> <p>B. Aberrant right subclavian artery</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Left ductus arteriosus</li> <li>2. Right ductus arteriosus</li> <li>3. Bilateral ductus arteriosi</li> </ol> <p>C. "Isolation" of the right subclavian artery from aorta</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Left ductus arteriosus</li> <li>2. Right ductus arteriosus</li> <li>3. Bilateral ductus arteriosi</li> </ol>	<p><b>Group III. Right aortic arch</b></p> <p>Subgroups</p> <p>A. Mirror image branching</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Left ductus arteriosus</li> <li>2. Right ductus arteriosus</li> <li>3. Bilateral ductus arteriosi</li> </ol> <p>B. Aberrant left subclavian artery</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Left ductus arteriosus</li> <li>2. Right ductus arteriosus</li> <li>3. Bilateral ductus arteriosi</li> </ol> <p>C. "Isolation" of the left subclavian artery from aorta</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Left ductus arteriosus</li> <li>2. Right ductus arteriosus</li> <li>3. Bilateral ductus arteriosi</li> </ol> <p><b>Group IV. Other and rare malformations of the aortic arch system</b></p>
--	---

ている<sup>18)</sup>。またNathらはthe arterial segment from the mid-descending aorta to the level of the ductus would be a systemic collateral to the isolated artery<sup>19)</sup>と報告している。Freedomらは左鎖骨下動脈孤立症の場合の血流ルートの一つとしてmediastinal thoracic anastomosis or vertebral pathwaysと記載している<sup>20)</sup>。本症においては血管の起始部が第4~5胸椎の高さであること、左動脈管と左鎖骨下動脈の両方と連絡のあることよりその由来を左背側大動脈根遺残と推定した。ただし造影上Kommerell's diverticulum様の陰影ははっきりしなかった<sup>21,22)</sup>。

本症例も他の症例報告と同じく、乳児期に左動脈管を介した肺血流増加に伴う心不全症状が出現した。しかし、ファロー化が進行したことにより肺血流量は調整され肺高血圧症は軽減し、かつ肺動脈指数は正常範囲内にとどまったために一期的根治手術が可能となった。左鎖骨下動脈孤立症に伴う症状は、小児の場合にははっきりしないことが多い。本例でも、血管造影上明らかな左鎖骨下動脈盗血現象を認め、手の温度の明らかな左右差を認めたが、脳虚血によると思われる症状は認めなかった。本例では左背側大動脈根、左椎骨動脈、左動脈管および左鎖骨下動脈が連絡を保ち血流を蓄え、主肺動脈と鎖骨下動脈へ(主肺動脈>鎖骨下動脈)血流を供給していた。心内修復術の際に、左背側大

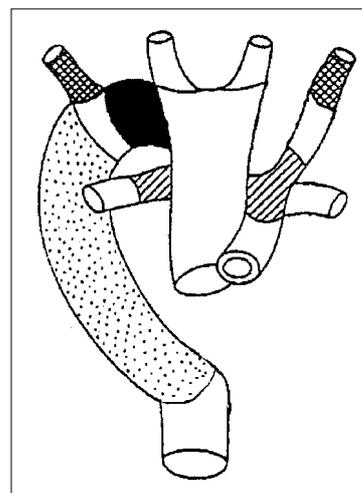


Fig. 5 Right aortic arch: Isolation of left subclavian artery from aorta and left ductus arteriosus [sub-group III C1 (Stewart, Kincaid, Edwards<sup>16)</sup>].

動脈根を結紮すると将来的には症候性になる可能性が高いと考え、左動脈管の肺動脈側を結紮することとした。術後は、主肺動脈への連絡が断たれたことより、左背側大動脈根からの血流は左鎖骨下動脈へと向かい、血管造影上、左鎖骨下動脈盗血現象は消失した。術後1年の時点で手の温度差は1°C以内に改善し、10歳

現在で血圧および外見上手の厚みに左右差を認めていないことから判断は妥当であったと考えている。

### 結 語

22q11.2欠失症候群に、左鎖骨下動脈孤立症、左背側大動脈根残存、左動脈管開存、右椎骨動脈閉塞、高位右大動脈弓、ファロー四徴症を合併した症例を経験した。術前の大動脈弓の血管奇形の詳細を調べるのにDSAが有用であり、術式の方針を熟考し、一期的に根治し得た。22q11.2欠失症候群においてはさまざまな大動脈弓の異常が報告されており、大動脈弓や頭頸部の血管奇形を十分に把握したうえで心内修復術を検討すべきであると考えられた。

### 謝 辞

最後に本症例にご助言いただいた東京女子医科大学名誉教授 高尾篤良先生ならびに東京女子医科大学附属日本心臓血管研究所循環器小児科名誉教授 門間和夫先生に深謝いたします。

### 【参考文献】

- 1 Goldberg R, Motzkin B, Marion R, et al: Velo-cardio-facial syndrome: A review of 120 patients. *Am J Med Genet* 1993; 45: 313-319
- 2 Burn J, Takao A, Wilson D, et al: Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. *J Med Genet* 1993; 30: 822-824
- 3 Wilson DI, Burn J, Scambler P, et al: DiGeorge syndrome: Part of CATCH 22. *J Med Genet* 1993; 30: 852-856
- 4 Young D, Shprintzen RJ, Goldberg RB: Cardiac malformations in the velocardiofacial syndrome. *Am J Cardiol* 1980; 46: 643-648
- 5 Van Mierop LH, Kutsche LM: Cardiovascular anomalies in DiGeorge syndrome and importance of neural crest as a possible pathogenetic factor. *Am J Cardiol* 1986; 58: 133-137
- 6 Momma K, Kondo C, Matsuoka R, et al: Cardiac anomalies associated with a chromosome 22q11 deletion in patients with conotruncal anomaly face syndrome. *Am J Cardiol* 1996; 78: 591-594
- 7 Borgmann S, Luhmer I, Arslan-Kirchner M, et al: A search for chromosome 22q11.2 deletions in a series of 176 consecutively catheterized patients with congenital heart disease: No evidence for deletions in non-syndromic patients. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 958-963
- 8 Momma K, Matsuoka R, Takao A: Aortic arch anomalies associated with chromosome 22q11 deletion (CATCH 22). *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 97-102
- 9 Takahashi K, Kuwahara T, Nagatsu M: Interruption of the aortic arch at the isthmus with DiGeorge syndrome and 22q11.2 deletion. *Cardiol Young* 1999; 9: 516-518
- 10 Momma K, Kondo C, Ando M, et al: Tetralogy of Fallot associated with chromosome 22q11 deletion. *Am J Cardiol* 1995; 76: 618-621
- 11 Knight L, Edwards JE: Right aortic arch. Types and associated cardiac anomalies. *Circulation* 1974; 50: 1047-1051
- 12 Fong LV, Venables AW: Isolation of the left common carotid or left innominate artery. *Br Heart J*; 1987; 57: 552-554
- 13 Garti IJ, Aygen MM: Right aortic arch and isolation of the left innominate artery from the aorta. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1982; 5: 235-237
- 14 Garti IJ, Aygen MM: Right aortic arch with aberrant left innominate artery. *Pediatr Radiol* 1979; 8: 48-50
- 15 McElhinney DB, Hoydu AK, Gaynor JW, et al: Patterns of right aortic arch and mirror-image branching of the brachiocephalic vessels without associated anomalies. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 285-291
- 16 Stewart JR, Kincaid OW, Edwards JE (eds): *An Atlas of Vascular Rings and Related Malformations of the Aortic Arch System*. Springfield, Charles C Thomas, 1964, pp8-13, 124-125
- 17 Nath PH, Castaneda-Zuniga W, Zollikofer C, et al: Isolation of a subclavian artery. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 137: 683-688
- 18 Martin EC, Mesko ZG, Griep RB, et al: Isolation of the left innominate artery, a right arch, and a left patent ductus arteriosus. *AJR Am J Roentgenol* 1979; 132: 833-835
- 19 Nath PH, Castaneda-Zuniga W, Zollikofer CL, et al: An unusual aberrant left subclavian artery. *Radiology* 1980; 134: 17-18
- 20 Freedom RM, Culham JAG: *Angiocardiography of Congenital Heart Disease*. New York, Macmillan, 1984, pp495
- 21 Garson R Jr, Bricker JT, Fisher DJ, et al: *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. 2nd ed, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1998, pp1370
- 22 Freedom RM, Mawson JB, Yoo SJ, et al: *Congenital Heart Disease: Textbook of Angiocardiography*. New York, Futura, 1997, pp969-972