

## 〔症例〕 心臓の伝導異常を伴った Noonan 症候群の一例

齋藤 俊弘\* 坂口 明\* 村山 紘\*  
小川 道一\* 木下 安弘\* 稲垣 義明\*  
熊谷 朗\*

(昭和49年12月15日受付)

Keywords: Noonan 症候群, ヒス束心電図左脚前枝ヘミブロック

### まえがき

従来, male-Turner 症候群, Turner phenotype などと呼ばれていた疾患が Turner 症候群<sup>1)</sup>とは別の疾患であることが明らかになってきた。本症候群は Noonan 症候群<sup>2,3)</sup>とよばれ, 外見上の特徴として, 短軀, 翼状頸, 外反肘などがあり, 眼瞼下垂, 眼間開離, 小顎症, 歯牙異常, 耳介の低位変形などの特異な顔貌を有する一連の疾患で, さらに, 先天性心疾患を高率に合併する。また, 本症候群は Turner 症候群とことなり, 男女両性に発症し, 正常な染色体核型を示す家族性遺伝性疾患であるといわれる。われわれも本症候群に心の刺激伝導障害をともなった例を経験したので報告する。

### 症 例

患者: T. A. 男子 15才

主訴: めまい, 全身倦怠感

家族歴: 両親は血族結婚ではない。患者の出生時, 父52才, 母39才で, 同胞は患者のほかにも3人あり, 姉1人は食道奇形のため生後40日で死亡したが, 兄2人には先天性異常は認められない。両親には, 母親に第2~5指のPIP関節に過伸展を認める以外, とくに, 先天性異常は認められない。

現病歴: 生下時体重3375g, 身長50cm, 胸囲32cm, 頭囲33cmで軽度の仮死状態であったが, 母親の妊娠, 分娩に異常はなかった。小学校3年生頃より成長が停止し, 特異な顔貌から「ヒラメ」とニックネームをつけら

れた。昭和48年3月, 中学卒業後, ミシン作業に従事するも疲労が強く, 半日しか勤務できなかった。同年7月20日, 近医の紹介により, 内分泌代謝異常精査のため, 当科に入院した。学校の成績は小学校では5段階法で2~3, 中学校では1~2であったが, 体育はつねに1であった。しかし, 運動時にチアノーゼを示したことはなかった。

現症: 患者は身長150.2cm, 体重36.5kgである。顔貌は特異で, 鼻根部が幅広く, 鼻翼が大きく, 両眼開離, 眼球突出があり, 内眼角贅皮が認められた。耳介はとくに左側で低位であった。口腔は口蓋の高挙がある以外, 異常はなかった。頸部では短軀, 翼状頸をなし, 胸部は漏斗胸で胸郭の変形著しく, また, 四肢は外反肘を示し, いわゆる turner stigmata の多くを示していた。腋毛, 恥毛の発育は全くなく, 陰茎は比較的大きかったが, 辜丸は両側鼠径部に触知した(図1)。その他, 左に振幅の大きい注視方向性水平眼振が認められた。脈拍分時74整。血圧90/48mmHg。胸部は打振上異常なかった。心尖部および第2肋間胸骨左縁に, 縮期性雑音を聴取した。肝脾は触知せず, 下腿浮腫もなかった。口唇にチアノーゼなく, 頸静脈の怒張も認められず, “たいこばち指”もなかった。

検査成績: 血色素13.8g/dl, 赤血球数 $469 \times 10^4$ , ヘマトクリット値39.0%, 白血球数5900と異常はなかった。血清アルカリフォスファターゼは179mU/mlと上昇していたが, GOT, GPT, 血清電解質には異常なく, 空腹時血糖は66mg/dlであった。腎機能検査では, 異常なかったが, 静脈性腎盂撮影で両側腎盂に不完全重複

\* 千葉大学医学部第2内科学教室

TOSHIHIRO SAITOH, AKIRA SAKAGUCHI, HIROSHI MURAYAMA, DŌICHI OGAUA, YASUHIRO KINOSHITA, YOSHIKI INAGAKI, AKIRA KUMAGAI: Noonan's Syndrome with Cardiac Conduction Disturbance

The 2nd Department of Internal Medicine, Chiba University, Chiba

Received for publication, December 15, 1974.

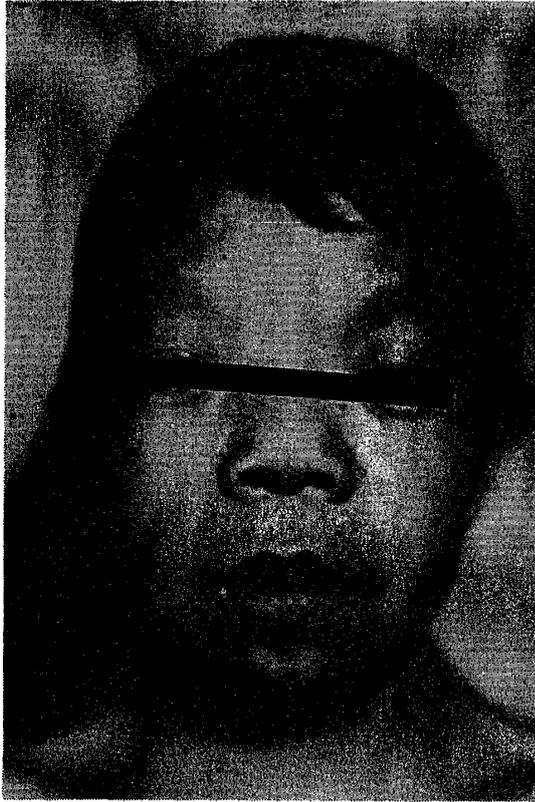


図1. 患者 T. A.: 身長 150.2 cm, 体重 36.5 kg  
鼻根部が幅広く, 両眼開離, 眼球突出があり,  
耳の変形を呈する。

が認められた。さらに, 心理学的検査では, IQ 98 で MPI, Rorschach test では, 平凡な反応多く, 紋切型, 抑制的, 防禦的, 情緒不安定で潜在的 aggressive な心情を, 知性でカバーしているという結果がでた。末梢血培養を施行し, 染色体分析を行なった結果, 染色体核型は XY で, モザイクは認められなかった (図2)。また,

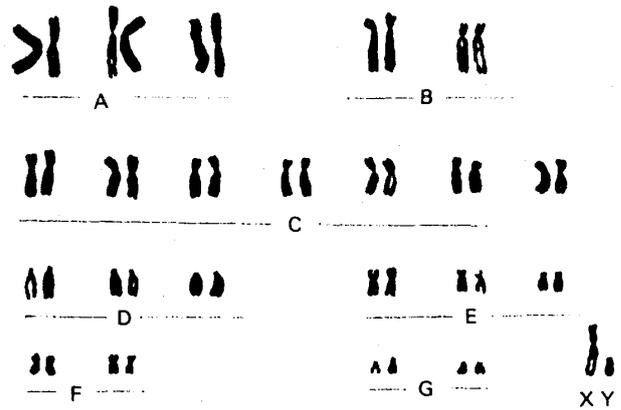


図2. 染色体分析。とくに異常は認められない。

内分泌学的検査では, BMR  $-14\%$ , 尿中 17-OHCS 3.2 g/day, 17 KS 1.3 mg/day で, 17 KS の分画は Androsterone 0.07 mg/day, Etiocholanolone 0.05 mg/day と低値を示し, ほかの分画には異常がなかった。24時間尿中下垂体性ゴナドトロピン 12 I. U./day, 血清 LH 14.0 m I. U./dl, FSH 11.0 m I. U./dl, テストステロン 593 ng/dl であった。さらに, 種々の負荷試験を行なったが, 下垂体の機能低下は認められなかった。また, 両側鼠径管内に停留睪丸が認められたので生検を行なったところ, 精細管上皮は萎縮性であったが間質細胞には異常がなかった。胸部 X線像では肺野に異常なく, 心は滴状心であるが, 心肺係数は  $43\%$  で, 形態の異常は認められなかった。心音図では, 肺動脈弁口聴診部に最強点を有する縮期性雑音を聴取した。innocent murmur と考えられた。さらに, II 音の分裂があったが固定性ではなかった。スカラー心電図では不完全右脚ブロック兼病的左軸偏位の所見を呈し, ベクトル心電図では, 左脚前

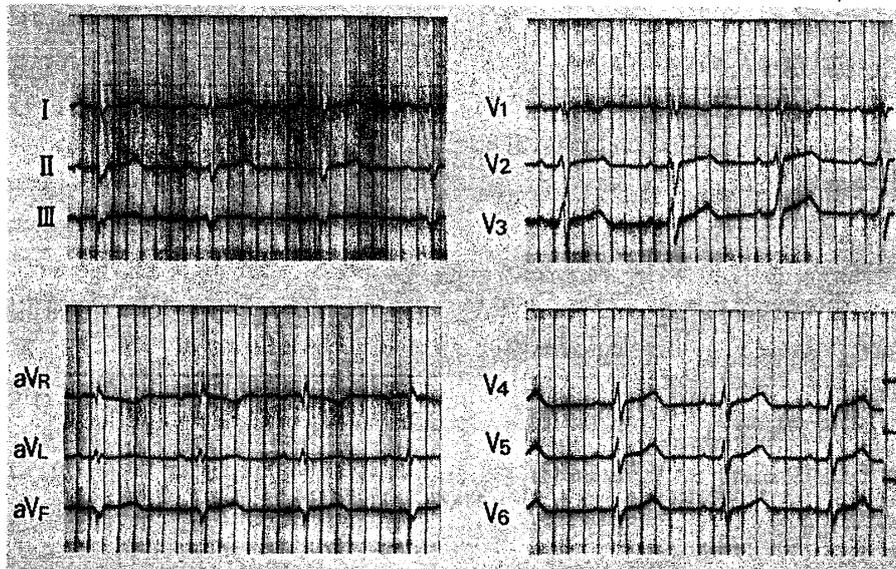


図3. 標準十二誘導心電図。不完全右脚ブロックおよび病的左軸偏位の所見を呈する。

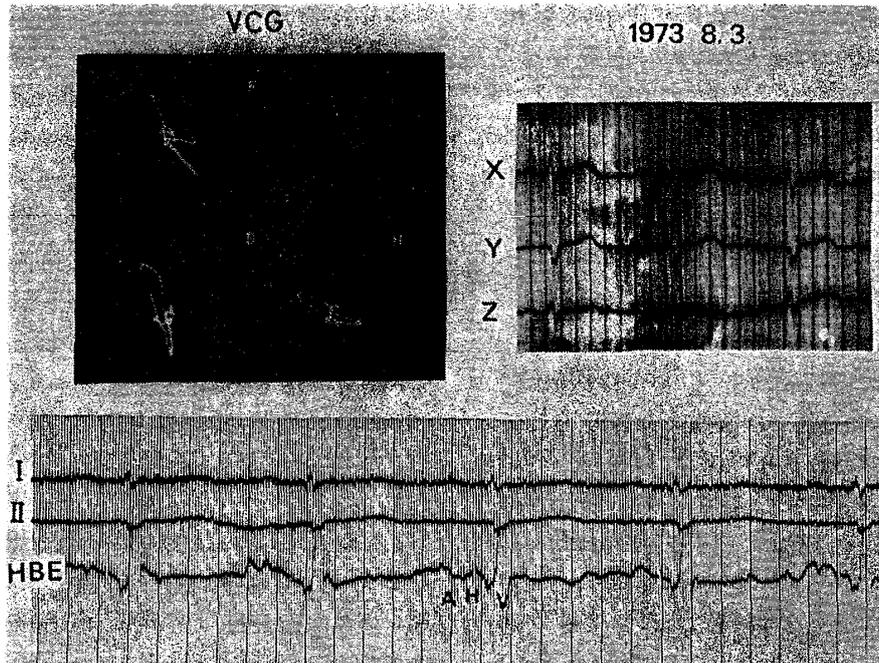


図4. 上段左はベクトル心電図 (Frank 誘導)。QRS 環は不規則で前額面の半面積ベクトルは  $-60^\circ$  の方向をむいている。さらに QRS 環終末部に輝点の密集がある。上段右は Frank 誘導ベクトル心電図のスカラー分析を示す。下段はヒス束心電図。A: 心房電位, H: ヒス束電位, V: 心室電位。PA 間隔 30 msec, AH 間隔 110 msec, H 間隔 20 msec, HV 間隔 45 msec である。

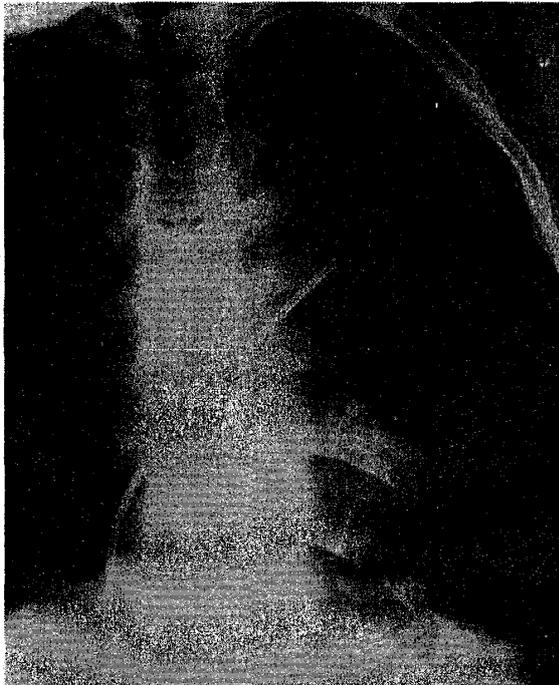


図5. 右心カテーテル中の胸部 X線写真 (正面像)。カテーテル先端は右房から左房にぬけている。

枝へミブロック兼終末部伝導遅延の所見を示した (図3, 4)。さらに、ヒス束心電図では、PA 間隔 30 msec, AH 間隔 110 msec, H 間隔 20 msec, HV 間隔 45 msec

であった (図4)。また、右心カテーテル検査では、内圧およびガス分析の結果には異常なかったが、右房にいられたカテーテルをすすめていくと左房にぬけた (図5)。すなわち、心房中隔は弁のようになって閉じていると思われた。

## 考 察

1938年, Turner<sup>1)</sup> が翼状頸, 外反肘, 短軀を示す7人の女性 (15才~23才) に Turner 症候群と名づけた。男子における報告は1883年, Kobylinski<sup>2)</sup> によってはじまり, Flavel<sup>3)</sup> が短軀, 外反肘, 頭髪下位付着, 脊椎側彎を示す21才の男子をもって “Turner’s syndrome in the male” と呼称した。1963年, Noonan と Ehmke<sup>4)</sup> は6人の男子と3人の女子に対し, 肺動脈狭窄, 短軀, 両眼開離, 眼瞼下垂, 骨格変形, 知能低下など一連の症状を記し, “male Turner syndrome”, “Turner Syndrome in a female with normal X chromosomes” のと定義づけた。1949年, 性染色体の発見で, Turner syndrome の名は一層強く確立され, これに伴ない1969年, Sumittら<sup>5)</sup> は正常な性染色質核型を示すものに対しては Noonan 症候群と名づけ, XO Turner syndrome と異ると論じた。なお, 本症候群の家族性が

重視されているが、本邦の報告例は少い<sup>7)</sup>。われわれの症例も家族性には認められなかった。

Noonan 症候群に合併する心奇形は50%の頻度であり、弁性肺動脈狭窄(PS)が最も多い<sup>8,9)</sup>。Noonan<sup>9)</sup>は肺動脈狭窄が19例中17例を占め、残り2例が動脈管開存であったと報告している。また、外科的治療をほどこした者の約1/4がPS+心房中隔欠損(ASD)で、そのうち1例が部分的肺静脈還流異常(PAPVR)を合併していたと報告、そのほか、心室中隔欠損<sup>3)</sup>、エプスタイン<sup>10)</sup>、心内膜床欠損症+肺動脈狭窄<sup>11)</sup>、Fallot 四徴症<sup>11)</sup>、Supravalvular aortic stenosis<sup>12)</sup>などの報告がある。これに対し、Turner 症候群の心奇形はLemiとSmith<sup>13)</sup>によれば、大動脈縮窄症を中心に心室中隔欠損症、PAPVR、右胸心などであるが、肺動脈狭窄は見出されなかったという。すなわち、Noonan 症候群とTurner 症候群との主な鑑別点は次のとおりである。すなわち、前者では、性染色体が正常で、46XY、46XXと男女両性に認められることと、合併する先天性心疾患が、とくに右心系の心奇形、なかでも肺動脈狭窄症が圧倒的に多いという特徴があるのに対し、Turner 症候群では、性染色体が45XOと異常であることと、合併する心奇形が左心系、とくに、大動脈縮窄症が多いことなどがあげられている<sup>9)</sup>。われわれの症例では、心カテーテルによって明らかな奇形は認められなかったが、卵円孔は弁のようになっていられる所見がえられた。また、Noonan<sup>9)</sup>は7例の中等度ないし重症肺動脈弁狭窄症を示す患者について詳細に心電図を分析し、QRS電気軸は+150°~225°(平均+193°)であり、極端な右軸偏位を示すこと、右室圧が高いにもかかわらずRV<sub>1</sub>の増高が認められないことなどを強調している。しかし、この症候群では、どうして著しい反時計方向回転をし、普通の弁性肺動脈狭窄よりもFallot 四徴症に似た右室肥大のパターンを示すかは明らかではない。一方、Kathrynら<sup>14)</sup>は家族性および散発性に発生したNoonan 症候群についての心血管異常を報告している。同一家族8人のNoonan 症候群患者のうち、母親と5人の子供に心血管系異常を認め、そのうち5人は心電図上、前額面QRS電気軸が-60°~±180°を示し、V<sub>1</sub>でrSまたはrSr'、V<sub>5</sub>でrS、qrS、qRSパターンを示した。さらに、散発性に発生した本症候群4例に、同様の左軸偏位を認め、異常な左室肥大、または、左脚前枝の解剖学的ないし伝導異常のあることを指摘している。われわれの症例も、Noonanの報告とは異なり、前額面QRS電気軸は病的左軸偏位を示し、ベクトル心電図で左脚前枝ヘミブロックの存在が示された。

本症候群の発生原因には、モザイク説、autosomal recessive inheritance, Ferguson-Smithの仮説<sup>16)</sup>、multifactorial inheritanceなどの諸説がある。multifactorial inheritanceは、Noonan<sup>9)</sup>、Wright<sup>10)</sup>、Smummit<sup>17)</sup>により支持されている。本症候群の症状が一定でなく、minor anomalyから典型的なものまで種々であること、また、家族内発生をみることなどから、polygenic factorが関与していると考えられ、multifactorial inheritanceが現在のところ最も有力であると考えられている<sup>9)</sup>。

本症候群の性腺機能もTurner 症候群との関連により検討されているが、Chaves-Carballによると本症候群では尿中ゴナドトロピン増加、尿中17KS、17-OHCSは正常かまたは低値を示すという。われわれの症例でも尿中17KSは低値を、17-OHCSは正常の下界を示した。また、Kaplan<sup>19)</sup>の報告では血清アルカリフォスファターゼの高値を指摘しているが、われわれの症例も高値であった。しかし、この原因については不明である。

以上、われわれは異常体型、顔貌を呈するNoonan 症候群に左脚前枝ヘミブロックを伴った例を報告し、いくつかの考察を行なった。

## 文 献

- 1) Turner, H. H.: A Syndrome of Infantilism, Congenital Webbed Neck and Cubitus Valgus, *Endocrinology*, 23, 566-574, 1938.
- 2) Noonan J. A. and Ehmke, D. A.: Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease, *J. Pediat.* 63, 468-470, 1963.
- 3) Noonan J. A.: Hypertelorism with Turner phenotype-a new syndrome with associated congenital heart disease. *Amer. J. Dis. Child.* 116, 373-380, 1968.
- 4) Kobylinsky, O.: Über eine flughautähnliche Ausbreitung am Halse, *Arch Anthropol.* 14, 342-348, 1883.
- 5) Flavell, G.: Webbing of the Neck with Turner's Syndrome in the Male, *Brit. J. Surg.* 31, 150-153, 1943.
- 6) Sumitt, R. L.: Turner's syndrome and Noonan's syndrome. *J. Pediat.* 74, 155-156, 1969.
- 7) 新川詔夫, 大宜見義夫, 児島宏典, 奥野晃正, 松田一郎, 古山正之, 早田 勇, 大滝一夫, 梶井 正:

- 家族性 Noonan 症候群, 臨床小児医学, 19, 26-32, 1971.
- 8) Koretzky, E. D., Moller J. H., Korn M. E., Schwartz C. J. and Edwards J. E.: Congenital pulmonary stenosis resulting dysplasia of the valve. *Circulation*, 40, 43-54, 1969.
  - 9) 大宜見義夫, 児島宏典, 石川信義, 奥野晃正, 松田一郎, 古山正之, 新川詔夫, 野呂 崇: Noonan 症候群, 小児科, 12, 664-670, 1971.
  - 10) Wright, N. L., Summitt R. L. and Ainger L. E.: Noonan's syndrome and Ebstein's malformation of the tricuspid valve. *Am. J. Dis. Child.* 116, 367-372, 1968.
  - 11) 工藤龍彦, 横山正義, 雨森秀文, 森 克彦, 高尾篤良: 肺動脈狭窄を伴った心内膜床欠損症, 心臓, 2, 914-924, 1970.
  - 12) 田中二仁, 安藤正彦, 太田玲子, 姥名勝仁, 高尾篤良: Supravalvular aortic stenosis syndrome, 心臓, 2, 367-381, 1970.
  - 13) Lemli, L., and Smith, D. W.: The XO syndrome, *J. Pediat.* 63, 577-588, 1963.
  - 14) Kathryn H. Ehlers, Mary A. E., Aaron, R. L. and William J. D.: Eccentric Ventricular Hypertrophy in Familial and Sporadic Instances of 46 XX, XY. Turner phenotype. *Circulation*, 45, 639-652, 1972.
  - 15) Migeon, B. R., and Whitehouse, D.: Familial occurrence of the somatic phenotype of Turner's syndrome. *Bull Hopkins Hosp.* 120, 78-80, 1967.
  - 16) Ferguson-Smith, M. A.: Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. *J. Med. Genet.* 2, 142-155, 1965.
  - 17) Summit, R. L.: The Noonan Syndrome. *Birth Defects, Original Article Series, Part 5*, 39, 1969.
  - 18) Chaves-Carballo, E. and Hayles, A. B.: Ullrich-Turner Syndrome in the male-review of the literature and report of a case with lymphocytic thyroiditis. *Mayo Clin. Proc.*, 41, 843-854, 1966.
  - 19) Kaplan, M. S, Opitz J. M., Gosset F. R.: Noonan Syndrome. *Am. J. Dis. Child.*, 116, 359-366, 1968.
-