

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591594

研究課題名(和文) 乳児特発性僧帽弁腱索断裂の病態解明に向けた基礎的研究

研究課題名(英文) Acute Rupture of Chordae Tendineae of the Mitral Valve in Infants -A Nationwide Survey in Japan Exploring a New Syndrome

研究代表者

白石 公 (Shiraishi, Isao)

独立行政法人国立循環器病研究センター・病院・部長

研究者番号：80295659

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々の研究(Circulation, 2014)では、過去16年間の95例の臨床データから、発症は生後4-6ヶ月に集中し(85%)、やや男児に多く、春から夏の頻度が高い(66%)。基礎疾患として、川崎病10例、抗SSA抗体陽性2例、細菌性心内膜炎1例が認められた。CRPの上昇は軽度で、外科治療は、弁形成が52例(55%)、人工弁置換が26例(27%)に行われた。死亡例は8例(8.4%)で、中枢神経系後遺症は10例(11%)認められた。腱索の病理組織(21例)では、単核球を主体とする心内膜下の炎症細胞浸潤が認められた。今後は弁組織ウイルスDNA検索を行い原因を究明する。

研究成果の概要(英文)：Ninety-five children with rupture of mitral chordae tendineae were identified in nationwide surveys of Japan diagnosed from 1995 to 2013. Eighty-one (85%) patients were between 4 and 6 months of age. The underlying conditions included Kawasaki disease (10 cases), and maternally derived anti-SSA antibodies (2 cases). Surgery was performed in 80 patients (94 operations), and the final operations included plasty of mitral chordae in 52 cases and mechanical valve replacement in 26 cases. The histopathologic examinations (n=28) revealed inflammatory reactions with predominant mononuclear cell infiltration in 18 cases (64%). Eight patients (8.4%) died and significant neurological complications persisted in 10 cases (11%).

Acute heart failure attributable to rupture of the mitral chordae tendineae in infants should be recognized as a significant cardiovascular disorder that may cause sudden onset of cardiogenic shock and death in infants.

研究分野：小児科学

キーワード：臨床医学 小児科 循環器 急性心不全 僧帽弁閉鎖不全

1. 研究開始当初の背景

乳児特発性僧帽弁腱索断裂とは、生来健全な乳児に突然の僧帽弁腱索断裂による急性呼吸循環不全が発症し、診断と早期の外科治療が遅れると死に至る疾患である。ほとんどが日本人で、生後 4-6 ヶ月に発症が集中するという特徴を持つ。基礎疾患として川崎病、抗 SSA 抗体、弁の粘液変成、ウイルス心内膜炎などが示唆されるが詳細は不明である。乳児特発性僧帽弁腱索断裂の病因および臨床経過および臨床検査所見を詳細に調査し、本疾患の早期診断および的確な内科的および外科的治療法を早急に確立する。

2. 研究の目的

生来健康である乳児に、数日の感冒様症状に引き続き突然に僧帽弁の腱索が断裂し、急速に呼吸循環不全に陥る疾患が存在する。本疾患は原因が不明で、過去の報告例のほとんどが日本人であるという特徴をもつ。発症早期に的確に診断され、専門施設で適切な外科治療がなされないと、急性左心不全により短期間に死に至る。また外科手術により救命し得た場合も人工弁置換術を余儀なくされたり神経学的後遺症を残すなど、子どもたちの生涯にわたる重篤な続発症をきたす。しかしながら本疾患は国内外の小児科の教科書に独立した疾患として記載されておらず、多くの小児科医は本疾患の存在を認識していない。またその急激な臨床経過の特徴から、過去の死亡例は「乳児突然死症候群」と統計処理された可能性があり、実際の発症はさらに多いと考えられる。

これまでの我々の調査の結果、僧帽弁腱索が断裂する原因として、ウイルス感染(心内膜心筋炎)、母体から移行した血中自己抗体(抗 SSA 抗体)、川崎病(回復期以降)、細菌性心内膜炎などが明らかになっており、これら何らかの感染症や免疫学的異常が僧

帽弁腱索断裂の引き金になると考えられているが、各々の病態の詳細は不明である。また最近数年間、国内での症例報告が増加しており、早期の実態調査、早期発見の啓蒙、診断治療方針の確立が急務である。

本疾患の全国実態調査をこれまでに行った調査を進展させて継続的に行うことで、発症頻度、発症状況、危険因子などを明らかにする。また、診断基準や治療に関するガイドラインを確立し、情報を広く全国の小児科医に伝達することにより、早期診断や早期治療が可能にして、死亡例や重篤な合併症を大きく減らすことができる。

3. 研究の方法

- a. 本疾患の継続的な全国実態調査を、本研究班班員のみならず日本小児循環器学会評議員会を利用して行い、患者の詳細な臨床情報を分析するとともに、国立循環器病研究センター予防健診部において、流行性、地域性、栄養や予防接種との関連などの疾患のリスクおよび予後因子などの疫学研究を実施する。
- b. 更に今後新たに発症する症例において、血液サンプル、弁置換を行った症例では弁組織の凍結保存や病理組織標本を収集し、ウイルスゲノムの解析、免疫組織学的検討、分子生物学的検索を加え、腱索断裂のメカニズムの解明を展開する。
- c. 今回の研究では血液や摘出組織の集約が可能と考えている。以降も同様に病因研究に寄与するサンプル収集を行う。

4. 研究成果

本疾患は生後 4~6 ヶ月の乳児に好発する。ただし母親由来の SSA 抗体陽性患者では生後 1~2 ヶ月以内に発症することがある。数日の発熱、咳嗽、嘔吐などの感冒様の前駆症状に続き、突然に僧帽弁腱索が断裂する。重度の僧帽弁閉鎖不全により心拍出量

の低下および著しい肺うっ血をきたし、短時間に多呼吸、陥没呼吸、呼吸困難、顔面蒼白、頻脈、ショック状態に陥る。少数で三尖弁の腱索断裂を合併することがある。複数の腱索が断裂すると人工弁置換術を余儀なくされることがある。術後に別の腱索次々と断裂し、数日後に人工弁置換が必要となる症例も散見される。乳児時期に人工弁置換を行った場合は、生涯にわたる抗凝固剤の内服が必要であるとともに、再弁置換もしくは再々弁置換術が必要となる。また女児では、抗凝固薬の内服は妊娠や出産において大きな障害となる。

通常、胸骨左縁第 III 肋間から心尖部にかけて収縮期逆流性心雑音が聴取される。心雑音の指摘のない乳児が急速に呼吸循環不全に陥り、新たな心雑音が聴取された場合には、本疾患を疑う。ただし急性左心不全による肺水腫のため、肺野に全体に湿性ラ音が聴取されて心雑音が聴き取りにくい場合があるので注意が必要である。また急速な経過のために心拡大が顕著でなく、心疾患として認識されず、肺炎と初期診断する可能性があるため注意を要する。

図 1 は生後 4 ヶ月の乳児に発症した僧帽弁腱索断裂である。搬送当初、ショック状態で人工呼吸を必要とし、速やかに外科手術が行われ、人工腱索による腱索修復と僧帽弁縫縮術が行われた。術後経過は順調で、軽度の僧帽弁閉鎖不全を遺残するのみで、外来で内服治療もなく良好に経過している。

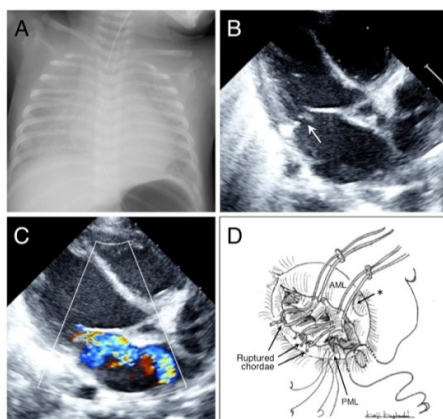


図 1：生後 4 ヶ月の乳児に発症した僧帽弁腱索断裂 (A:胸部 Xp 所見、B:断層心エコー所見、C:ドプラー断層所見、D:手術所見)

全国調査の結果、過去 16 年間に発症した 95 例の臨床データを得た。発症は生後 4～6 ヶ月に集中した(85%, 図 2)。性別では、やや男児に多かった(図 3)。季節別では、春から夏の頻度が高かった(66%, 図 4)。

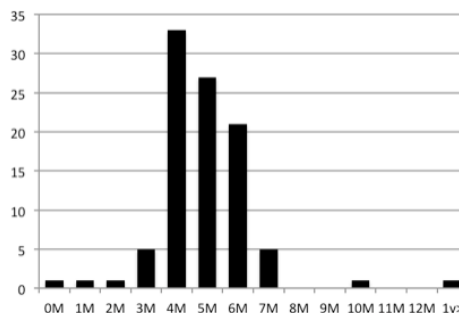


図 2：発症月例の分布

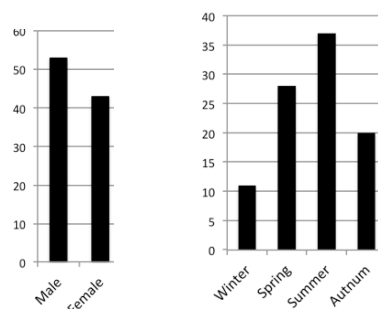


図 3：男女分布

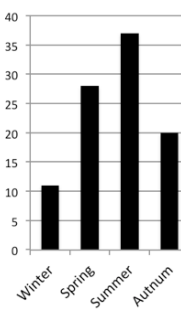


図 4：発症の季節分布

基礎疾患として、川崎病 10 例、抗 SSA 抗体陽性は調べた 12 例中 2 例に、細菌性心内膜炎 1 例が認められた (表 1)。

Table 1. Clinical Characteristics of the 95 Patients

| Clinical Findings | |
|--|---|
| Age at onset (months) | 5 (4–6)* |
| Body weight at onset (kg) | 6.83 (6.14–7.51)* |
| Gestational weeks | 39 (38–40)* |
| Body weight at birth (kg) | 2.97 (2.70–3.28)* |
| History of Kawasaki disease | 10 cases; Acute and convalescent stage (day ≤30), 3 cases Beyond convalescent stage (day>30), 7 cases |
| Anti-SSA antibody-positive (12 cases examined) | 2 cases; 0 and 5 mo |
| Prodromal symptoms | 88 cases; fever 37, cough 16, vomit 14, others 21 |
| Cardiogenic shock after initial prodromes | 2 (1–7)* |

*Data are presented as median (interquartile range).

表 1：95 例の臨床所見

血液生化学所見では、急性循環不全によるショックから白血球数は中等度の増加（全国調査での中央値 15,440/uL）がみられるが、一般に CRP は軽度の上昇に留まる（中央値 1.60mg/dL）。トランスアミナーゼ値は心不全の強い症例では上昇するが多くは正常範囲で（AST, ALT 中央値 44, 21(IU/L)）、心筋逸脱酵素、とくに CPK-MB や心筋トロポニン T の上昇は見られない。ほとんどの症例で BNP 値は高度に上昇する（中央値 1,450pg/mL）（表 2）。

胸部 X 線所見では、急速に心不全が進行するために心拡大は軽度（心胸郭比中央値 56%）にとどまるが、多くの症例（75%）において両肺野にうっ血像が認められる（図 1）。僧帽弁腱索断裂の診断は、断層心エコー検査で確定可能である。僧帽弁尖の逸脱および翻転、断裂により遊離した腱索、ドプラー断層で大量の僧帽弁逆流シグナルが確認できる。僧帽弁閉鎖不全は、高度 70 例（73%）、中等度 22 例（23%）、軽度 4 例（4%）であった。しかし、急性心不全のために左室腔の拡大は明らかでなく、左室短縮率は僧帽弁閉鎖不全のため亢進する（中央値 0.41）。僧帽弁前尖の断裂が 28 例、後尖の断裂が 33 例、両者の断裂が 22 例に認められた。まれに三尖弁の腱索断裂を伴う症例も存在し（6 例）、心不全が重篤になる。

Table 2. Laboratory Findings of the 95 Patients

| Examinations | On Admission | At Discharge | P Value |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------|---------|
| WBC (u/L) | 15 440 (11 990–21 650) | 9 160 (7 330–11 100) | <0.0001 |
| Hb (g/dL) | 10.2 (8.9–11.1) | 11.8 (10.9–13.0) | <0.0001 |
| PLT ($\times 10^3$ /uL) | 501 (338–600) | 368 (302–439) | 0.0003 |
| CRP (mg/dL) | 1.60 (1.97–3.15) | 0.11 (0.16–0.31) | <0.0001 |
| AST (IU/L) | 44 (30–105) | 36 (29–44) | 0.0003 |
| ALT (IU/L) | 21 (13–135) | 22 (16–36) | 0.0160 |
| LDH (IU/L) | 421(267–763) | 332 (264–484) | 0.0046 |
| CPK (IU/L) | 119 (77–247) | 76 (45–123) | 0.0002 |
| CPK-MB (U/L) | 27 (12–91) | 31 (20–42) | 0.0749 |
| BNP (pg/mL) | 1,450 (839–2545) | 72 (32–114) | 0.0007 |
| cTnT (n=22, ng/mL) | 0.027 (0–0.132) | — | — |

Data are presented as median (interquartile range). ALT indicates alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BNP, brain natriuretic protein; CPK, creatine phosphokinase; CRP, C reactive protein; cTnT, cardiac troponin T; Hb, hemoglobin; LDH, lactate dehydrogenase; MB, myocardial band; PLT, platelets; and WBC, white blood cells.

表 2 : 95 例の血液生化学所見

生来健康で心雑音が指摘されたことがない生後 4～6 ヶ月の乳児に、数日の感冒要症状に引き続き、突然の多呼吸、陥没呼吸、顔面蒼白、ショック症状がみられ、聴診で収縮期の逆流性心雑音が聴取された場合、本疾患を疑う。断層心エコーにより診断が付き次第、可及的に乳児の開心術が行える小児循環器専門施設に紹介する。必要な治療としては、診断が付き次第まず呼吸循環動態の改善に努める。全身蒼白のショック状態で呼吸困難が強い場合には、鎮静下に気管内挿管による人工呼吸管理を行い、動脈ラインおよび中心静脈ラインの確保による集中治療管理を開始し、アシドーシスの補正、強心薬の持続静脈投与、利尿薬の静脈内投与により、左心不全および肺うっ血の改善を試みる。診断がついた後も、内科的治療により経過観察している間に次々と新たな腱索が断裂する可能性があるため、集中治療によっても呼吸管理および循環動態が維持できない場合は、時期を逃さず外科手術に踏み切ることが重要である。

手術は一般に人工腱索を用いた僧帽弁腱索形成術を行う。僧帽弁輪が拡大した症例では弁輪縫縮術も併用する。ただし複数の腱索が断裂した症例や、断裂が前尖と後尖の広範囲にわたり、人工腱索だけでは修復不可能と判断される場合は、機械弁置換術を行う。好発年齢である生後 4～6 ヶ月の乳児では、通常 16mm の機械弁を挿入する。

今回の調査では、外科治療は、最終的に腱索形成もしくは弁輪縫縮が 52 例(55%)、機械弁置換が 26 例(27%)に行われた。死亡例は 8 例(8.4%)であった。中枢神経系後遺症は 10 例(11%)認められた。全体では 35 例(40%)が何らかの後遺症/続発症を残し、本疾患の罹病率は極めて高い。(図 5)。

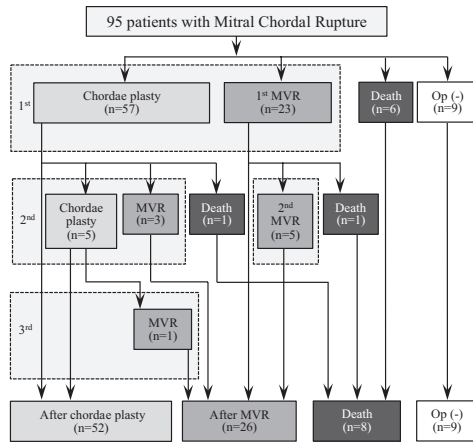
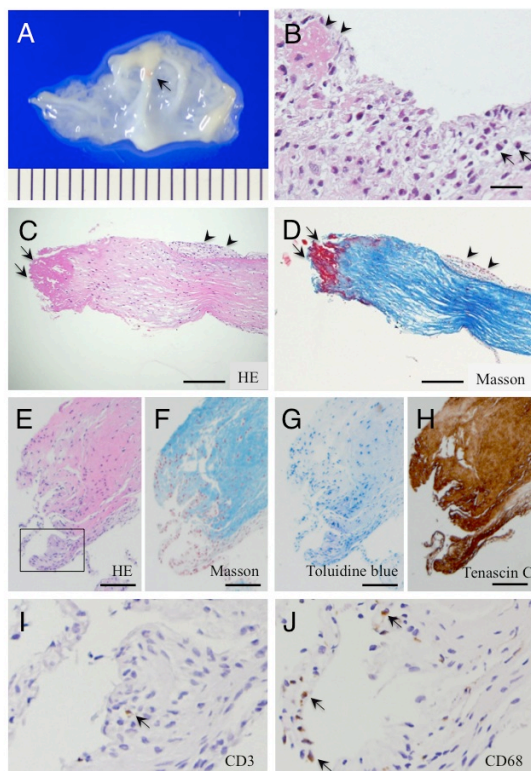
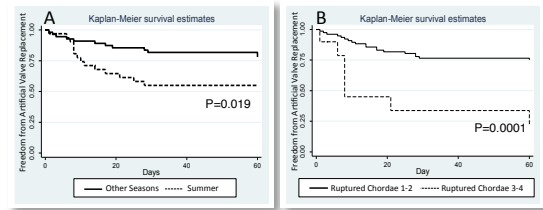


図 5 : 95 例の外科的治療内容

腱索の病理組織 (21 例) では、単核球を主体 (とする心内膜下の炎症細胞浸潤が 18 例 (64%) に認められた。多核白血球の浸潤はごく少数のみ認められた。断裂部位は線維性組織で置換され癒痕化していた。粘液様変成が 11 例 (39%) に認められた。急性炎症のマーカーであるテネイシン C は腱索全体にわたり陽性であった (図 6)。免疫組織科学では、浸潤した単核球は、CD3 陽性 T リンパ球および CD68 陽性マクロファージであった。剖検のえられた 2 症例では、他の内臓臓器に腱索と同様な炎症所見は認められなかった。



下図 6 : 摘出された僧帽弁及び腱索組織の所見。A: 弁尖の肉眼的所見。B: HE 染色。主に単核球の浸潤が見られる。一部に多核球も認められる。C, D: 断裂部分の組織所見。E-H: 腱索の組織所見 (E: HE、F: Masson 染色、G: Toluidine blue 染色、H: Tenascin 染色)。I, J: 免疫染色 (I: CD3, J: CD68)。



下図 7 : A: 発症季節、および B: 断裂した検索数から見た機械弁置換術回避の Kaplan -Meier survival.

考察

本疾患の原因は現時点では明らかではないが、今回の研究から、川崎病の回復期、母親由来の抗 SSA 抗体、僧帽弁および腱索組織の粘液変成、ウイルス感染などが引き金になって発症することが明らかになった。今後研究を継続して、早期発見および的確な治療法を早急に確立する予定である。とくに採取した弁組織からの免疫組織化学、ウイルス DNA の検索、トランスクリプトーム解析を行い、原因解明に向けて研究を進展させる予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

- 1) [Shiraishi I, Nishimura K, Sakaguchi H, et al. Acute rupture of chordae tendineae of the mitral valve in infants: a nationwide survey in Japan exploring a new syndrome. Circulation 2014;130:1053-61.](#)

- 2) 白石 公. 乳児特発性僧帽弁腱索断裂. 小児疾患診療のための病態生理 1. 改訂第 5 版, 小児内科 259-262.
- 3) 白石 公. 僧帽弁閉鎖不全. 小児科診療 2014 年増刊号 小児の治療指針. 353-354. 診断と治療社. 2014.
- 4) 白石 公. 気がつかないと致死的な乳児特発性僧帽弁腱索断裂. 小児内科 2015;47:283-285.

[学会発表] (計 4 件)

- 1) 白石公ほか. 乳児特発性僧帽弁腱索断裂の外科手術. 第 50 回日本小児循環器学会学術集会. シンポジウム, 僧帽弁の外科治療. 岡山. 2014.7.3.
- 2) Shiraishi I et al. Acute rupture of chordae tendineae of the mitral valve in infants: a nationwide survey in Japan exploring a new syndrome. Japanese Circulation Society 2013. Yokohama, 2013. 3.
- 3) Shiraishi I. Histopathologic findings of acute rupture of chordae tendineae of the mitral valve in infants. European Society of Cardiology 2012. Amsterdam 2012. 8.
- 4) Shiraishi I. Acute rupture of chordae tendineae of the mitral valve in infants. American Heart Association Scientific Sessions 2011. Chicago. 2011.11.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
該当なし
- 取得状況 (計 0 件)
該当なし

[その他]

新聞報道

- 1) 赤ちゃん突然心不全. 心臓弁膜症 死

亡率 8.4%. 読売新聞 2014.9.23.

ホームページ等

- 1) 白石 公. 乳児特発性僧帽弁腱索断裂 - 知っておきたい急性心不全の原因疾患. 小児科診療 Up-to-Date. 2014.2.26.
http://medical.radionikkei.jp/uptodate/uptodate_pdf/uptodate-140226.pdf
- 2) Rupture of mitral chordae tendineae in infants more common than thought. Reuter Health. Aug 8. 2014. (米国での報道)
- 3) Rupture of mitral chordae tendineae in infants more common than thought. Pediatric Consultant 360.
<http://www.pediatricsconsultant360.com/story/rupture-mitral-chordae-tendineae-infants-more-common-thought>. (米国での報道)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

白石 公 (SHIRAIISHI, Isao)
国立研究開発法人 国立循環器病研究センター周産期小児循環器部門・部門長
研究者番号: 8 0 2 9 5 6 5 9

(3) 連携研究者

池田善彦 (IKEDA, Yoshihiko)
国立研究開発法人 国立循環器病研究センター病理部・医長
研究者番号: 3 0 3 9 3 2 4 2