

201024087A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

乳児特発性僧帽弁腱索断裂の
病因解明と診断治療法の確立に向けた
総合的研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 白石 公

(国立循環器病研究センター 小児循環器部)

平成23年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

乳児特発性僧帽弁腱索断裂の
病因解明と診断治療法の確立に向けた
総合的研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 白石 公

(国立循環器病研究センター 小児循環器部)

平成23年3月

目 次

総括研究報告

白石 公

1. 乳児特発性僧帽弁乳頭筋断裂の概要、疫学、原因、症状、合併症、治療法 ……1
2. 研究計画 ……5
3. 乳児特発性僧帽弁乳頭筋断裂の臨床的特徴 ……9
4. 症例調査票 ……11
5. 平成22年度第1～2回班会議議事録 ……17

研究報告

1. 主任研究者報告 ……19
白石 公
2. 乳児僧帽弁腱索断裂症例の臨床的特徴に関する研究 ……23
賀藤 均、朝海 廣子
3. 乳児僧帽弁腱索断裂8症例の形態学的特徴に関する研究 ……31
池田善彦

参考資料

……33

総括研究報告

乳児特発性僧帽弁腱索断裂

1. 概要

生来健康である生後2ヶ月から6ヶ月の乳児に突然の僧帽弁の腱索断裂が発症し、重度な僧帽弁閉鎖不全により急速に呼吸循環不全に陥る疾患が存在する。発症早期に的確に診断され、早期に専門施設に搬送され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。また救命し得た場合も、僧帽弁置換術を余儀なくされたり、慢性心不全に移行したり、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ことが多い。本疾患は国内外で散発的な報告がみられるが、まとまった実態調査はなく、小児科の教科書にも独立した疾患として記載されていない。そのため多くの小児科医は本疾患の存在を認識していないのが現状である。また死亡例はこれまで乳児突然死症候群として診断統計されてきた可能性もある。僧帽弁腱索が断裂する原因として、先行感染、心内膜心筋炎、川崎病後、血中自己抗体などが報告され、何らかの感染症や免疫異常が引き金となる可能性が考えられるが、詳細は不明である。また最近数年間に報告例が増加している点が注目される。

2. 疫学

国内外を含めて症例報告が散見されるだけで、まとまった疫学的な報告は無い。国立循環器病センターで、過去10年間に10例の乳児期特発性僧帽弁腱索断裂を経験した。発症は平均4.3ヶ月で、全例重度な呼吸循環不全が認められた。5例は僧帽弁形成術で修復可能であったが、5例は腱索の破壊が顕著あるいは形成術後も腱索破壊が進行したため、人工弁置換が行われた。弁組織の病理検査では、単核球を中心とした炎症性細胞浸潤が認められた。3例で中等度以上の中枢神経後遺症をきたした。同様な症例は過去5年間に全国の小児専門施設から報告されただけでも50例以上存在し、乳児突然死症候群と診断された症例や未診断の死亡例を含めると、実際の頻度はもっと多いと考えられる。

3. 原因

僧帽弁腱索が断裂する原因として、先行感染、心内膜心筋炎、川崎病後、血中自己抗体などが報告され、何らかの感染症や免疫異常が引き金となる可能性が考えられるが、詳細は不明である。成

人の断裂例では、臍索に特異的に発現する血管新生抑制物質テノモデュリンが断裂部位において欠失し、その部分で、血管新生やマトリックスメタロプロテイナーゼの活性化や炎症細胞浸潤が報告されている。

4. 症状

乳児特発性僧帽弁臍索断裂は、生来健康な乳児が突然ショック状態に陥り、早期診断と早期治療が行われないと生命の危険にさらされる重篤な疾患である。しかしこれまでに全国実態調査はなされておらず、教科書にも記載がないために、本疾患は一般小児科医に認知されていない。近年発症が増加傾向にあるので、できるだけ早く実態把握するとともに、診断基準や治療のガイドラインを作成し、早期診断と的確な治療の必要性を啓蒙する必要がある。

5. 合併症

専門施設に搬送され、的確な内科的および外科手術治療を受けたとしても、僧帽弁置換術を余儀なくされたり、急性循環不全や肺うっ血による低酸素血症により、高度な中枢神経障害をきたす症例が多い。当センターで経験した10例のうち3例で重度な中枢神経後遺症（発達障害）をきたした。

6. 治療法

早期発見、早期診断、早期の内科的心不全管理および外科手術治療が必要となる。外科手術治療としては、人工臍索を用いた僧帽弁形成術、僧帽弁置換術（機械弁）などがなされている。適切な治療を良好な経過をたどる症例もみられるが、全般的に死亡率および罹病率が高い。

7. 研究班

班員	
白石 公	国立循環器病センター・小児循環器部・部長
市川 肇	国立循環器病センター・心臓血管外科・医長
森崎隆幸	国立循環器病センター・研究所・分子生物学部・部長
池田喜彦	国立循環器病センター・臨床検査部臨床病理科・医師
黒寄健一	国立循環器病センター・小児循環器部・医長
北野正尚	国立循環器病センター・小児循環器部・医師
坂口平馬	国立循環器病センター・小児循環器部・医師
中西敏雄	東京女子医科大学・循環器小児科・教授
賀藤 均	国立成育医療研究センター・循環器科・科長
研究協力者	
植田初江	国立循環器病センター・臨床検査部臨床病理科・医長
松山高明	国立循環器病センター・臨床検査部臨床病理科・医師
朝海廣子	国立成育医療研究センター・循環器科・医師
山田 修	国立循環器病センター・小児循環器部・医長
大内秀雄	国立循環器病センター・小児循環器部・医長
津田悦子	国立循環器病センター・小児循環器部・医長
杉山 央	国立循環器病センター・小児循環器部・医長
矢崎 諭	国立循環器病センター・小児循環器部・医長
宮崎 文	国立循環器病センター・小児循環器部・医師

研究計画

研究の目的

生来健康である生後2ヶ月から6ヶ月の乳児に突然の僧帽弁の腱索断裂が発症し、重度な僧帽弁閉鎖不全により急速に呼吸循環不全に陥る疾患が存在する。発症早期に的確に診断され、早期に専門施設に搬送され外科治療がなされない、急性左心不全により短期間に死に至る。また救命し得た場合も、僧帽弁置換術を余儀なくされたり、慢性心不全に移行したり、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ことが多い。本疾患は国内外で散発的な報告がみられるが、まとまった実態調査はなく、小児科の教科書にも独立した疾患として記載されていない。そのため多くの小児科医は本疾患の存在を認識していないのが現状である。また死亡例はこれまで乳児突然死症候群として診断統計されてきた可能性もある。僧帽弁腱索が断裂する原因として、先行感染、心内膜心筋炎、川崎病後、血中自己抗体などが報告され、何らかの感染症や免疫異常が引き金となる可能性が考えられるが、詳細は不明である。また最近数年間に報告例が増加している点が注目される。

期待される成果

本疾患の実態調査により、発症頻度、発症状況、危険因子などが明らかになるとともに、診断基準や治療に関するガイドラインが確立できる。情報を広く小児科医に伝達することで、早期診断や早期治療が可能になり、死亡例や重篤な合併症を大きく減らすことができる。

研究計画・方法

平成22年度：全国の小児科および小児心臓血管外科にアンケートを郵送し、本疾患の実態調査を行う。さらに2次調査として、患者を経験した施設より詳細な臨床情報を収集する。得られた臨床情報をもとに、本疾患の診断基準を確立し、診断治療に必要なガイドラインを確立する。その情報は学会を通じてできるだけ早く全国の小児科医に伝達する。また新たな症例が発症した際には、血液および腱索や弁組織を収集し、国立循環器病研究センター・研究所を中心として、腱索断裂のメカニズムを病理組織学的、分子細胞生物学的に検討を行い、病因解明に向けた研究を開始する。

倫理面への配慮

本研究における患者情報や血液および組織の収集に関しては、各医療機関の倫理委員会の承認を得ることを原則とする。病名や病歴情報の収集は、対象患者の承諾が得られた場合にのみ行うこととする。研究では患者の人権に十分に配慮し、病歴等のデータは匿名化した上で国立循環器病センターにおいて厳重に管理するものとする。研究結果や成果を学会発表する際は、個人が特定できない配慮を行い、提供者のプライバシーを守る。守秘および盲検性を厳守するため、臨床データならびに組織保管者は検査実施者には匿名化番号で通知し、提供者のいかなる個人情報も漏出しないように細心の注意を払う。共同研究期間に遺伝子解析を依頼する場合も、すべて匿名化されたサンプル番号のみを用いて情報の提供を行う。情報をパソコンで管理する際には、ネットワークから隔離された状態で管理する。

研究計画

乳児僧帽弁腱索断裂の全国アンケート調査（一次調査）



症例の臨床データ収集（二次調査）

月齢, 性別, 家族歴, 母親の疾病の有無, 出生歴, 既往歴, 予防接種歴, 発症までの状況, 先行感染の有無, 血液生化学検査, 免疫学的検査, 自己抗体, ウイルス抗体, 心エコー所見, 発症から手術までの経過, 手術時の僧帽弁形態, 手術方法, 病理診断, 術後弁機能, 術後心機能, 発達発育, 神経学的予後, 続発症の有無など



診断基準/治療ガイドラインの確立

臨床症状, 血液検査所見, 画像診断, 外科治療法など、早期診断および早期治療に向けた診断治療指針を確立し、全国のみならず世界に情報を発信する。



病因解明に向けた基礎研究の開始

患者から同意を得て採集した血液および腱索や弁組織を、国立循環器病センター研究所を中心として、病理組織学的かつ分子細胞生物学的に検討し、乳児僧帽弁腱索断裂のメカニズムを明らかにするとともに、本疾患の病因解明に向けた研究を開始する。

平成22年度

1. 全国の小児科施設および心臓血管外科施設に往復はがきを郵送し、本疾患の過去10年間における発症数を問う簡単な1次実態調査を行い、返信はがきを回収集計する。
2. 次に2次調査として、本疾患患者の診断と治療を経験した施設に対して、患者の詳細な臨床情報の報告を依頼する。調査ファイルはエクセルで作成し、患者名および患者情報は匿名化する。調査内容として、発症時の月齢、性別、家族歴、家族状況、母親の自己免疫疾患などの疾病の有無、母胎内での異常の有無、出生歴、出生後の既往歴、予防接種歴、母乳栄養か人工乳による栄

養か、腱索断裂発症までの状況、鈍的外傷の有無、先行感染の有無、入院時の血液生化学検査、免疫学的検査、自己抗体、ウイルス抗体価、心エコー所見、発症から手術までの経過、手術時の僧帽弁および腱索や乳頭筋の形態と肉眼所見、手術方法、病理組織診断、術後の僧帽弁閉鎖不全、術後の左心機能、発達および発育状況、神経学的異常の有無、続発症の有無、などを含むものとする。班会議において速やかにそれらの資料をまとめ、疾患の全体像を把握して、今後の研究の基礎資料とする。データがまとまった時点で本疾患の全国調査に関する論文を発表する。

3. 1次および2次調査で得られた臨床情報を土台として、班会議で議論を重ね、本疾患の診断基準を確立するとともに、早期診断および早期治療に必要な診断治療指針（ガイドライン）を作成する。その情報は日本小児科学会、日本小児循環器学会、日本循環器学会、日本心臓血管外科学会などを通じて、できるだけ早く全国の小児科医のみならず循環器内科医や心臓血管外科医にも伝達する。
4. 各施設の倫理委員会の承諾のもと、全国より血液サンプルを収集し、さらには弁置換がなされた症例では腱索や弁組織を収集し、国立循環器病研究センター・研究所を中心として、本疾患における腱索断裂のメカニズムや病因解明に向けた分子細胞生物学的な研究を開始する。

具体的には、

- i) 発症時の患者血液を用いて、IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF α などの炎症性サイトカイン、ブドウ球菌や溶連菌由来のスーパー抗原、血液中のリンパ球分画、抗核抗体、抗DNA抗体、抗SSA抗体、抗SSB抗体、心筋心内膜炎を引き起こすウイルス抗体価、薬剤投与がある場合はリンパ球幼弱化試験、などを調べる。
- ii) 腱索組織が得られた際には、腱索に特異的に発現する血管新生抑制因子 tendomodulin、血管新生因子である VEGF、弁組織や腱索組織に含まれ膠原線維や弾性線維の remodeling に関与する matrix metalloproteinases (MMPs)、抗核抗体、抗DNA抗体、抗SSA抗体、抗SSB抗体、などの免疫組織化学を行う。

「乳児特発性僧帽弁腱索断裂」の臨床的特徴

発症：

- 1) 生後4-5ヶ月の乳児に好発する。
- 2) 数日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。
- 3) 大量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、短時間に呼吸困難、顔面蒼白、ショック状態に陥る。
- 4) 早期発見と早期外科治療がなされないと、死亡したり、救命し得ても重度の中樞神経系障害を残すことがある。複数の腱索断裂により人工弁置換を余儀なくされ、生涯にわたる抗凝固剤の内服と再弁置換術を必要とすることがある。

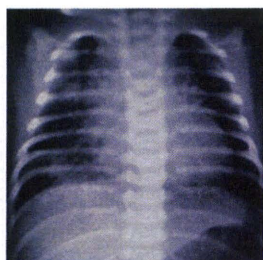
原因：

ウイルス感染（心筋心内膜炎）が原因と考えられる症例、川崎病に続発した症例、自己免疫（母親から移行した自己抗体 SSA/SSB）が原因と考えられる症例、リウマチ熱、胸部打撲などが原因と考えられる症例などが報告されている。

特徴：

- 1) 急激な左心不全のため、胸部レントゲンで心拡大が顕著でないことが多い。
- 2) 肺うっ血像を肺炎像と診断することが多い。
- 3) 肺うっ血のため呼吸音が粗く、心雑音が聴取されにくいことがある。

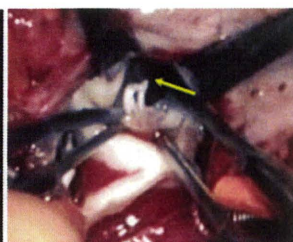
胸部レントゲン、心エコー、手術所見：



肺うっ血像



高度の僧帽弁逸脱と重度の僧帽弁閉鎖不全



断裂した腱索

治療：

早期診断→小児心臓外科手術が可能な施設へ可及的に搬送

→僧帽弁形成術（人工弁置換術）

厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業

「乳児特発性僧帽弁腱索断裂の病因解明と診断治療法の確立に向けた総合的研究」

(H22-難治-一般-031)

症例調査表

貴施設名: _____

ご記入者名: _____

主任研究者: 国立循環器病研究センター 小児循環器科 白石 公
565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1
Tel: 06-6833-5012 Fax: 06-6835-5256

症例番号： _____ (複数症例登録の際の番号)

性別： 1、男 2、女

発症時年齢： _____ 歳 _____ ヶ月

発症年月： 平成 _____ 年 _____ 月

(僧帽弁腱索断裂と診断された日を発症日としてください。)

母親の異常： 1、妊娠高血圧、 2、感染症(_____)、 3、自己抗体陽性(_____抗体)、
4、その他(_____)

胎児期の異常： 1、あり(_____) 2、なし

在胎週数： _____ 週 出生時体重： _____ g Apgar： _____ 点

栄養： 1、母乳 2、人工乳 3、混合

予防接種： 三種混合 _____ 期 _____ 回 BCG(未、済(生後 _____ ヶ月)) ポリオ(未、済)

その他(_____)

基礎疾患： 1、川崎病(急性期、回復期以降)、 2、Marfan症候群、 3、結合組織疾患
(_____)、 4、蓄積病(_____)、 5、その他(_____)

既往歴： _____

入院時体重、
身長： 体重 _____ kg、 身長 _____ cm

精神運動発達： 1、正常 2、異常あり(_____)

経過:

初発症状 1、発熱、 2、鼻汁、 3、咳、 4、嘔吐、 5、その他(_____)

呼吸困難 初発症状より(_____)日目 1、多呼吸、 2、呼吸困難、 3、挿管人工換気

ショック症状 初発症状より(_____)日目 1、全身蒼白、 2、血圧低下、 3、その他(_____)

心雑音聴取 初発症状より(_____)日目 Levine (_____/6)

腱索断裂診断 初発症状より(_____)日目

入院日 初発症状より(_____)日目 平成_____年 _____月

他院転院例: 初発症状より(_____)日目 転院先(_____病院)

他院に転院された症例では、ここまでの記載で結構です。

外科初回手術 初発症状より(_____)日目

1、弁形成 (a, 人工腱索、 b, 弁輪縫縮、 c, 両者)(a, 前尖、 b, 後尖、 c, 両者)

2、弁置換(弁の種類_____, サイズ_____)

外科再手術 初回手術より(_____)日目

1、弁形成 (a, 人工腱索、 b, 弁輪縫縮、 c, 両者)(a, 前尖、 b, 後尖、 c, 両者)

2、弁置換(弁の種類_____, サイズ_____)

退院日: 平成_____年 _____月 (術後_____日目)

転帰: 1、軽快 2、続発症あり(_____) 3、死亡

血液検査所見:

	診断時	外科手術前	退院時	現在(術後__年)
WBC				
Hb				
PLT				
CRP				
AST				
ALT				
LDH				
CPK				
CPKMB				
BNP				
TnT				
プロカルシトニン				
自己抗体(ANF, SSA)				
その他				

胸部レントゲン:	診断時	外科手術直前	退院時	現在(術後__年)
CTR	%	%	%	%
肺うっ血	1、あり 2、なし	1、あり 2、なし	1、あり 2、なし	1、あり 2、なし

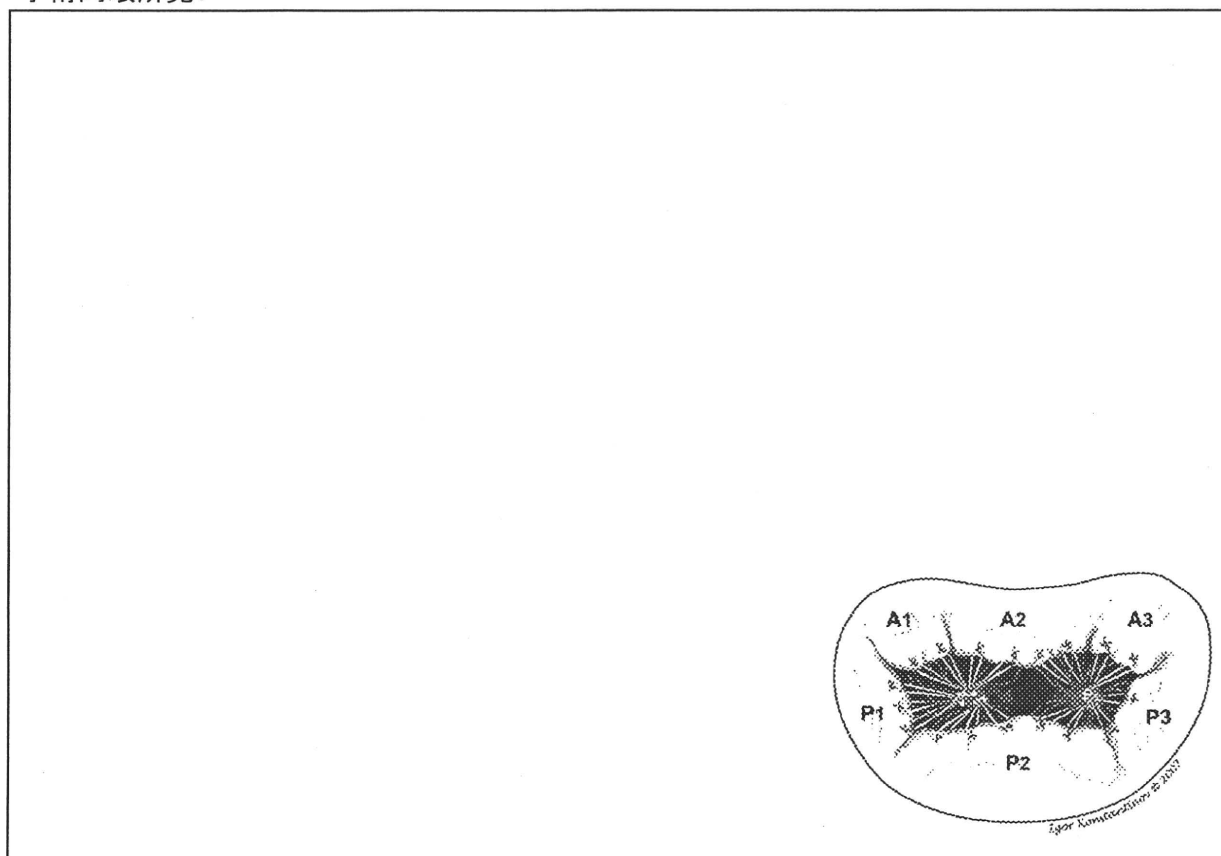
入院時血液ガス pH(____) pO2(____) pCO2(____) BE(____) Lactate(____)

心エコー所見:

	診断時	外科手術直前	外科手術後	退院時	現在(術後 年)
LVDd					
LVDs					
FS					
MR	(I, II, III, IV)	(I, II, III, IV)	(I, II, III, IV)	(I, II, III, IV)	(I, II, III, IV)
僧帽弁尖肥厚	1、あり 2、なし	1、あり 2、なし	1、あり 2、なし	1、あり 2、なし	1、あり 2、なし
僧帽弁腱索断裂	A1, A2, A3, P1, P2, P3				
乳頭筋輝度亢進	1、あり 2、なし	1、あり 2、なし	1、あり 2、なし	1、あり 2、なし	1、あり 2、なし

(検査が実施されていない場合は斜線をご記入ください)

手術肉眼所見:



病理肉眼所見:

弁尖の色調	1、白色	2、黄色	3、赤色	4、その他()
弁尖の状態	1、正常、	2、肥厚、	3、萎縮、	4、その他()
乳頭筋の色調	1、白色	2、黄色	3、赤色	4、その他()
乳頭筋の状態	1、正常、	2、肥厚、	3、萎縮、	4、その他()
腱索の色調	1、白色	2、黄色	3、赤色	4、その他()
腱索の状態	1、正常、	2、肥厚、	3、萎縮、	4、その他()

病理組織所見:

炎症細胞浸潤	1、あり(好中球、リンパ球、その他) 2、なし	
粘液腫様変化	1、あり	2、なし
細菌染色	1、陰性	2、陽性()
結合組織染色	1、正常	2、異常()
弾性線維染色	1、正常	2、異常()

病理医コメント:

現在の全身状態: 1、良好 2、不良(問題点)

中枢神経合併症 1、あり(病名) 2、なし

精神運動発達遅延 1、軽症 2、中等症 3、重症

CT、MR所見 _____

不整脈: 1、あり() 2、なし 3、ペースメーカー

現在の内服: 1、あり() 2、なし

その他の臓器の合併症、続発症 _____

以上です。ご記入ありがとうございました。

厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業

「乳児特発性僧帽弁腱索断裂の病因解明と診断治療法の確立に向けた総合的研究」
(H22-難治-一般-031)

平成22年度第1回班会議

平成22年7月31日 午後4時～午後6時
ホテル新大阪東口ステーションビル 会議室401

参加者（7名、敬称略）：賀藤 均、森崎隆幸、市川 肇、池田善彦、北野正尚、坂口平馬、白石 公（主任）

会議次第

1. 班員構成と役割分担（資料1）

2. 主任研究者：疾患の概説と申請の経緯（資料2）

1年目の目的：本疾患の実態調査を行うことにより、発症頻度、発症状況、危険因子などを明らかにするとともに、診断基準や治療ガイドライを確立する。情報を広く小児科医に伝達することで、早期診断や早期治療を可能とし、死亡例や重篤な合併症を大きく減らすことを目的とする。

3. 分担研究者：症例の提示、意見交換など

1) 国立成育医療研究センター

過去6例経験、昨年5月の連休中に2例続いた。生後6ヶ月に集中、2例弁形成、2例弁置換、2例死亡。

2) 国立循環器病研究センター小児循環器科：過去に13例経験、死亡例は0。発症は生後4-6ヶ月、性差なし、全例で選考感染あり。CRP 中等度以上陽性例は2-3例、10例は陰性。SSA抗体陽性1例。6例で弁置換を余儀なくされた。2例は低酸素血症による脳性麻痺をきたしている。

3) 国立循環器病研究センター病理科：病理所見9検体あり、2例で粘液腫様変化あり、3例で内膜肥厚をともなう心内膜炎所見あり（リンパ球、好中球の浸潤）。腱索が炎症を伴って断裂しているが、乳頭筋にも変化が見られる。弁尖にも炎症所見あり。

4. 研究計画の設定、アンケート調査用紙の決定（別紙3）

5. 今後のタイムスケジュールと次回班会議（12-1月頃）

厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業

「乳児特発性僧帽弁腱索断裂の病因解明と診断治療法の確立に向けた総合的研究」

(H22-難治-一般-031)

平成22年度第2回班会議議事録

平成23年2月26日 午後4時～午後6時

ホテル新大阪東口ステーションビル 会議室403

参加者（敬称略）：賀藤 均、森崎隆幸、市川 肇、池田善彦、黒寄健一、坂口平馬、白石 公（主任）

会議次第

1. 事務連絡
2. 主任研究者：アンケート調査結果
3. 分担研究者：症例の提示、意見交換など
4. 今後の研究計画の設定、投稿および情報開示の設定
5. 次回会議について