

研究報告

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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

主任研究者：白石 公

独立行政法人国立循環器病研究センター 小児循環器部

分担研究者：黒寄健一、北野正尚、坂口平馬（同小児循環器部）

市川 肇（同小児心臓外科）

研究要旨：「乳児特発性僧帽弁腱索断裂」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。最近発症が増加傾向にあるため、本研究において全国調査を実施した。全国の小児科専門医研修施設511施設にアンケート調査を実施し、過去10年間に87例の発症が確認された。1歳6ヶ月の1例を除く86例が1歳未満の発症であり、男女比は49:38、平均月齢は4.6ヶ月、平均体重は6.83kgであった。関連する基礎疾患として7例に川崎病症例、2例に母親由来SSA抗体陽性例が認められた。全例で不機嫌、哺乳不良などの前駆症状の数日後に、呼吸困難や顔面蒼白などのショック症状をきたしていた。75例に外科手術が実施され、うち24例が人工弁置換を余儀なくされた。経過中の死亡例は6例（6.9%）であり、生存例81例中8例（9.8%）に中等度以上の中枢性脳障害を合併している。本疾患は世界的にみても過去に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。未診断の死亡例も含めると実際の発症例は更に多いと考えられるため、早期に診断基準や治療のガイドラインを作成するとともに、病理組織標本を全国的に集計して基礎的な病因研究を行い、早期診断と的確な治療の必要性を啓蒙する必要がある。

A. 研究目的

乳児特発性僧帽弁腱索断裂は、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極めて重篤な疾患である。しかしこれまでに世界的にみても実態調査はなされておらず、教科書にも独立した疾患としての記載がないために、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。

C. 研究結果

全国の小児科専門医研修施設 511 施設に 1 次アンケート調査を実施した。これまでに 56 施設より症例を経験した旨の返答が得られた。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した。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基礎疾病の有無、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 (WBC, Hb, PLT, CRP, AST, ALT, LDH, CPK, CPK-MB, BNP, TnT, ANF など)、胸部レントゲン所見、血液ガス所見、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臨床経過、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、人工弁置換の有無、病理組織診断、術後の僧帽弁閉鎖不全、術後の左心機能、精神運動発達および発育状況、神経学的異常の有無、続発症の有無、などを含むものとした。

2 次調査の結果、重複した症例を除いて、過去 10 年間に 86 例の発症が確認された。1 歳 6 ヶ月の 1 例を除く 85 例が 1 歳未満の発症であった。出生時の在胎週数は 38.8 週 \pm 1.5 週、胎児期や出生後の経過に異常はなく、栄養や予防接種に特異的所見はなかった。男女比は 48:38、平均月齢は 4.4 ヶ月、平均体重は 6.83 \pm 1.19kg であった。関連する基礎疾患として 7 例に川崎病症例、2 例に母親由来 SSA 抗体陽性例が認められた。全例で不機嫌、哺乳不良などの前駆症状の数日後に、呼吸困難や顔面蒼白などのショック症状をきたしていた。発症年度では、平成 13 年 2 例、平成 14 年 8 例、平成 15 年 8 例、平成 16 年 4 例、平成 17 年 4 例、平成 18 年 10 例、平成

19 年 8 例、平成 20 年 16 例、平成 21 年 17 例、平成 22 年 8 例であり、平成 20 年と平成 21 年をピークとして近年発症が増加している。発症季節では、1-3 月が 17 例、4-6 月が 16 例、7-9 月が 47 例、10-12 月が 7 例であり、夏季の発症が多かった。このことはウイルス性心筋炎をきたす夏季流行性ウイルスコクサッキーやエコーウイルスとの関連が示唆された。

検査所見では、発症時の白血球数は 17,042 \pm 8,158 と高値を示すも、CRP 値は 2.49 \pm 2.82mg/dl と低値、CTR は 55.4 \pm 5.7% と顕著な心拡大は認められなかった。86 例中 75 例に外科手術が実施され、うち 24 例 (27.5%) が人工弁置換を余儀なくされた。使用された人工弁は SJM 弁 16mm が最も多かった。経過中の死亡例は 6 例 (6.9%) であり、生存例 81 例中 8 例 (9.8%) に中等度以上の中枢性脳障害を合併していた。人工弁置換が行われた 24 例全例において今後体格の成長に伴う再弁置換術が必要になると考えられる。

また今回の調査では、86 例中 21 例 (24%) に僧帽弁組織の病理組織学的診断が得られていた。多くは非特異的な好中球および単核球浸潤がみられ、弁組織に粘液様変性が見られる症例も存在した。一方、細菌性心内膜炎を示唆する明らかな尤贅が見られる症例はなかった。

D. 考察

乳児特発性僧帽弁腱索断裂に関するまとまった報告はこれまでに国内外にはなく、また過去の死亡例は「乳児突然死症候群」と誤って診断されていた可能性も

あるため、今回の調査結果を一日も早くまとめて、乳児特発性僧帽弁腱索断裂が健康な乳児に突然襲いかかる重度な疾病であること、一刻も早い診断と外科治療が必要であること、診断と治療が少しでも遅れると死にいたるかもしくは循環不全により重度な神経学的後遺症をきたす可能性のある難病であること、以上を国内のみならず海外の小児科施設に情報を発信する予定である。

また病因を少しでも明らかにして治療法に役立てることを目的とし、弁置換を行った症例では腱索や弁組織を収集し、国立循環器病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、

- 1) 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、ウイルス分離、薬剤投与がある場合はリンパ球幼弱化試験、などを実施する予定である。
- 2) 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VGEF、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、などを行う予定である。また腱索組織を用いて、エンテロウイルスを主体とした心筋炎をきたす代表的なウイ

ルスゲノムの検索も行う予定である。ウイルス性心筋心内膜炎が弁や乳頭筋や腱索組織に波及した可能性が示唆されるなら、僧帽弁閉鎖不全をきたした段階で（腱索組織が断裂する以前に） γ グロブリン療法や抗炎症剤の投与を行うことにより、腱索断裂を遅らせる可能性がある。また僧帽弁形成手術後に更に腱索断裂が進行し、術後1週間以内に弁置換を余儀なくされた症例も見られたが、同じように γ グロブリン療法や抗炎症剤を手術後に投与することで、炎症の再燃を防げるかもしれない。今後の研究結果により、様々な新しい治療法が期待される。

乳児特発性僧帽弁腱索断裂は生後5～6ヶ月の乳児に好発する。これには、

- 1) 発達段階に伴う僧帽弁尖および腱索組織の脆弱性による可能性
 - 2) ある特定のウイルス性心筋心内膜炎がこの年齢に好発する可能性
 - 3) 川崎病後に免疫学的機序(高サイトカイン血症)により発症する可能性
 - 4) 母体の抗SSA/SSB抗体が心内膜-乳頭筋-腱索に炎症を起こす可能性
 - 5) BCGなどの予防接種による免疫学的修飾を受けて発症する可能性
- などの複数の発症機序として考えられるが、現時点で病因は確定的でない。

今後の長期的な展望としては、病理組織学的検索のみならず、新たに発症する症例において血液サンプルや弁組織を経時的に採取し、炎症性マーカーの検索、血液からのウイルス分離、リンパ球の免疫学的検索、自己抗体の有無と推移などを行い、病因の本質にせまるとともに、 γ グロブリン療法、免疫抑制療法、抗炎症剤の投与などから最も適切なのか明らかにし、外科治療だけでなく、腱索断裂

を発症させないような病初期の内科的治療を確立する予定である。

該当なし

E. 結論

乳児特発性僧帽弁腱索断裂に関する世界で初めてとなる全国実態調査を行った。現在までに 87 症例の詳細な臨床経過が集計され、その病像が明らかになってきた。約 7%と死亡例が多いこと、救命し得ても人工弁置換を余儀なくされる症例や重篤な中枢神経後遺症を残す症例が多いこと、発症が近年増加傾向にあることなど、生来健康な乳児に突然発症するこの疾患の臨床像を 1 日も早く日本のみならず世界に情報は発信する必要があるとともに、今後は基礎研究を併用して病因を明らかにし、発症予防と的確な治療法の開発に向けての更なる研究を行う必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患克服研究事業)
分担報告書

乳児僧帽弁腱索断裂症例の臨床的特徴に関する研究

研究分担者 賀藤 均¹⁾

研究協力者 朝海 廣子²⁾

- 1) 国立成育医療研究センター病院循環器科医長
- 2) 国立成育医療研究センター病院循環器科フェロー

研究要旨

僧帽弁腱索断裂による僧帽弁閉鎖不全は、急性の経過をたどるのが特徴である。我々の経験した6例は、年齢が生後4ヶ月から6ヶ月の乳児のみであった。原因は不明だが、発症1-2ヶ月前の川崎病、腱索局所の細菌性心内膜炎は、なんらかの関係がありそうである。初発症状は発熱、多呼吸、嘔吐がほとんどである。断裂する腱索は時間とともに増加し、前尖、後尖に関係はない。手術時期の決断が重要であり、僧帽弁形成術が困難な場合が多い。手術前に心肺停止になった症例の救命は困難である。心肺停止にならなかった例の手術予後は良い。

A. 研究目的

僧帽弁腱索断断裂は、1806年に初めて記載された病態である(1)。原因は複数あり、その臨床経過は、急激で、重症の左心不全を呈し、時に死亡に至る。成人では心筋梗塞後など虚血性変化で起こる事が多く、それほど稀でないとされるが、小児では、非常に稀で、症例報告がほとんどであり、多数を集めての検討はほとんどない。加えて、

小児循環器病の教科書での記載もほとんどない。そのため、小児での僧帽弁腱索断裂の特徴についての検討もされていないのが現状である。本研究の目的は、小児での僧帽弁腱索断裂の臨床的特徴(症状、検査所見、手術)を明らかにすることである。

B. 研究方法

当院で、電子カルテシステム導入した2003年から2009年までのカルテ

から、僧帽弁腱索断裂と診断された患者を抽出して、臨床的特徴などを後方視的に検討した。カルテからの後方視的検討は、既に、倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

2003年から2009年までに、当院で僧帽弁腱索断裂と診断された患者は6名であった(表1)。男児4名、女児2名で、年齢は生後4ヶ月から6ヶ月の乳児のみであった。入院時体重は6.0~7.2kg(中央値:6.5kg)であった。<既往歴>当院への入院前の既往歴では、当院への入院3週間前に川崎病に罹患したものの、冠動脈合併症はなく寛解していた患者が1人いた。他は、特に記載すべき事項はなく、生来、健康であった。

<現病歴の検討>当院に入院して僧帽弁腱索断裂と診断された患者で、その初発症状を家族に問診した。6人の内5人で38.0度以上の発熱があった。前医では、6人全員に多呼吸を認めたとの記載がある。全員、多呼吸に気づかれてから、半日以内に当院へ呼吸不全として搬送されている。ただ、当院への搬送前に僧帽弁閉鎖不全と診断されていたのは、1例のみであった。しかし、僧帽弁腱索断裂とは診断されていなかったものの、呼吸不全が強く、搬送前に気管内挿管されている。別の1人では、軽度呼吸窮迫症状を呈して

数時間後に、非代償性ショックとなり、気管内挿管、循環作動薬を投与されつつ搬送されている。この例では、心雑音には気づかれていたものの、僧帽弁閉鎖不全の異常は指摘されていなかった。他の4例では、前医での初診は、心雑音には気づかれておらず、肺炎疑いと診断され抗生物質を投与されていた。これら4人の血液検査では、白血球数の軽度増加、CRP軽度上昇を示すのみで、胸部XPでも心拡大はなく、軽度肺うっ血の所見を呈しているのみであった。

6人の内、2人は、当院搬送前から気管内挿管されていたが、他の3人では当院搬送後、急激に呼吸状態が悪化し、24時間以内に気管内挿管された。残る1人は、前医で心雑音を指摘され、エコー検査で僧帽弁閉鎖不全の診断を受けて、当院へ搬送されたが、呼吸急迫は軽度で、気管内挿管することはなかった。

<入院後の検査と手術> 1、検査 6人全員で心尖部に収縮期雑音を認めため、心エコー検査を施行した。当院転院時の胸部X線写真ではCTR(60%以上)の増大を認めたのは、1人のみだった。左室駆出率は、全員で過剰な値(hyperdynamicで68%≤左室駆出率≤84%)であった(表1)。6人全員で、心エコー検査で著明な僧帽弁逸脱(図)と僧帽弁逆流を認めた。

当院での最初の心エコー検査では、僧帽弁逸脱の局在（前尖か後尖か）には一定の傾向はなかった。術前の経食道心エコー検査では、6人の内5人で、僧帽弁前尖と後尖の双方に逸脱を認めた。他の1人では僧帽弁前尖のみの逸脱であった。ただ、その逸脱と逆流の程度が、転院時の最初の径胸壁心エコー検査より進行していた印象が強く、短時間での僧帽弁断裂の悪化を思わせた。なお、心エコー検査上、左冠動脈肺動脈起始症など冠動脈奇形を含む心臓の構造的異常は認めていない。また、川崎病冠動脈合併症を疑わせる所見もなかった。

全員で緊急の手術を施行した（表2）。最初、全例で僧帽弁形成術を試みたが、その内3人では僧帽弁形成による僧帽弁逆流のコントロールが不可能で、3人に僧帽弁置換術3人（それぞれ、ATS、Carbomedics、SJM）を施行している。腱索の肉眼的所見では、疣贅や虚血性変化は認めなかった。弁置換を施行した3人で摘出腱索の一部の病理学的検査を行ったが、その内の2人で、細菌性心内膜炎の変化（炎症細胞浸潤とグラム陽性細菌）を認めたが、細菌そのものの同定はできなかった。

<手術後の予後>術後、2人が死亡した。この2人は、手術前に心停止となり、蘇生しながら手術室に入った患者

であった。この死亡した2人は術後に体外心肺補助循環(PCPS)を使用したのが救命できていない。他の救命できた4人では、気管内挿管されていた患者もいたが、蘇生が必要なほどの循環不全はなかった。手術から2～8年経過しているが、全員で軽度の僧帽弁閉鎖不全を認めるのみで、神経学的問題もなく、全身状態は良好であるが（表2）、4人全員でアンギオテンシン転換酵素阻害薬を服用している。

D. 考察

僧帽弁腱索断裂は、小児では非常に稀であり、報告のほとんどは成人例である。その原因には、リウマチ熱(2)、ウイルス性又は細菌性心内膜炎や心筋炎(3)、粘液種様変化(4)、鈍的外傷(5)、川崎病(6)、心筋梗塞(7)、マルファン症候群(8)である。Spencerらは2歳から77歳までの僧帽弁閉鎖不全症で、Carpentier手術を施行した103例を報告している(9)。その103例中52例が、腱索断裂が原因の僧帽弁閉鎖不全であったとしている。しかし、彼らの症例のほとんどが成人であり、今回の我々のような乳児例での検討は行っていない。国内では千田らが7例の乳児の僧帽弁腱索断裂を報告している(10)。彼らのシリーズでは、川崎病を、急性僧帽弁逆流発症の1ヶ月前に1例、2ヶ月前に1例にあった。他の5例は、特になく、特定できる腱

索断裂の原因はなかったとしている。また、病変部の病理学的検索の情報はない。小児の僧帽弁腱索断裂の原因として鈍的外傷も多いのではないかとする報告(5)がある。特に、これは小児虐待との関係もあり、今後、留意すべき情報である。他に、我々のシリーズでは、病理学的検索を施行した3例中2例で、細菌性心内膜炎様の変化があったことから、僧帽弁腱索断裂の成因の一つとして、僧帽弁腱索の局所の細菌感染は否定できないと思われる。また、川崎病が急性僧帽弁逆流症状発症の1-2ヶ月前にあったとする症例が、我々と千田らの症例を合わせた13例中3例に存在していたことも重要である。日本では、僧帽弁腱索断裂の成因の一つとして川崎病の可能性も考慮にいれなければならない。ただ、これら3例の川崎病の全てで、冠動脈合併症はないため、川崎病急性期の心筋炎症の影響など、今後の検討が必要である。そのためにも、僧帽弁腱索断裂の手術時に、病変部の病理学的検査施行を、必ず行い、データを集積する努力が必要である。新生児期に僧帽弁腱索断裂を発症した症例で母体由来の抗SS-A抗体が関与していたとする報告(11)もあり、病変部検査には、免疫学的検査を必要であろう。

小児の僧帽弁腱索断裂に起因する僧帽弁逆流は、肺うっ血をきたし、急

性呼吸不全となって急性経過をたどる。特に発熱を初発症状とすることが多い。我々と千田のシリーズの13例中11例で発熱に気づかれている。発熱の原因は感染か、それ以外の原因なのかどうかは不明であるが、重要なサインである。我々のシリーズでは全例に多呼吸があり、呼吸不全となっていたと想像される。

注目すべきは、病状の進行の早さである。我々の症例6例の内2例は症状発生から約半日で心肺停止となっている。また、重要なのは、僧帽弁逆流の進行が急激なため左房、左室の拡大が起こらず、僧帽弁輪径が小さいまま、手術に入らざるを得ないことである。このことは器械弁置換時に問題となる。術前の内科的管理では、我々は全例でミリルノンを使用した。他の施設でも同様であり(10)、この薬が基本となることは成人と同様である。急激な進行は、僧帽弁逆流の悪化によるが、心エコー検査での評価で、特徴的であったのは、僧帽弁の逸脱する程度の増悪で、短時間での断裂する腱索の本数の増加であった。転院時の検査では前尖のみであった逸脱が、手術室での心エコー検査では後尖にも及んでいた例もがいた。このように、僧帽弁腱索断裂による僧帽弁閉鎖不全の手術時期は、患者の状態によるが、診断が確定したら、早めの時期に行うこと

が適当と思われる。我々のシリーズでも、術前に心肺停止になった患者は死亡していた。この疾患は進行が早いということを念頭に入れて手術時期を決めなければならない。

術式には、僧帽弁形成術、人工弁置換術がある。我々の6例全てで、最初は僧帽弁形成術を施行したが、3例で逆流の改善なく人工弁置換術となった。急激に僧帽弁逆流が進行する本疾患では左房拡大の程度が小さいため術野がさらに狭くなり、また、腱索断裂だけでなく、弁尖や乳頭筋も脆弱になっている可能性が高く、乳児期の僧帽弁形成術は困難であろうとされ、人工腱索による形成術も重要なオプションになりうる(10)。本研究も最も興味深かったのは、我々と千田らのシリーズ13例では、生後4ヶ月から6ヶ月の乳児であったことである。林らの症例も生後5ヶ月であり(12)、14例が、ほぼ同年齢となる。乳児での僧帽弁腱索断裂では、この年齢の意味を今後検討しなければならない。

E. 結論

僧帽弁腱索断裂による僧帽弁閉鎖不全は、急性の経過をたどるのが特徴である。原因は不明だが、発症1〜2ヶ月前の川崎病、腱索局所の細菌性心内膜炎は、なんらかの関係がありそうである。初発症状は発熱、多呼吸、嘔吐がほとんどである。手術時期の決断

が重要であり、僧帽弁形成術が困難な場合が多い。手術前に心肺停止になった症例の救命は困難である。心肺停止にならなかった例の手術予後は良い。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表
なし、

H. 知的財産に出願・登録状況
なし。

I. 参考文献

- 1、Oliveira DBG, Dawkins KD, Paneth PPM. Chordal rupture. 1: Aetiology and natural history. *Br Heart J*. 1983;50:312-317
- 2、Anderson Y, Wilson N, Nicholson R, Finucane K. Fulminant mitral regurgitation due to ruptured chordae tendinae in acute rheumatic fever. *Pediatr Child Health*. 2008;44:134-137
- 3、Baird CW, Constantinos C, Lansford E, Pigula FA. Mitral valve chordal rupture masquerades as endocarditis. *Pediatr Cardiol*. 2007;28:297-299
- 4、Barber JP, Ratliff NB, Cosgrove DM 3rd, Griffin BP, Vesely I. Myxomatous mitral valve chordae.

- 1: mechanical properties. *J Heart Valve Dis.* 2001;10:320-324
- 5、Grinberg AR, Finkielman JD, Piñeiro D, Festa H, Gazenave C, Rupture of mitral chorda tendinea following blunt chest trauma. *Clin Cardiol* 1998;21:300-301
- 6、Mishima A, Asano M, Saito T, Yamamoto S, Ukai T, Yoshitomi H, Masyumoto K, Manabe T, Mitral regurgitation caused by ruptures chodae tendinae in Kawasaki disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:895-896
- 7、Moursi MH, Bhatnagar SK, Vilacosta I, San Roman, JA, Espinal MA, Nanda NC. Transesophageal echocardiographic assessment of papillary muscle rupture. *Circulation.* 1996;94:1003-1009
- 8、Weidenbach M, Brenner R, Rantamäki T, Redel DA. Acute mitral regurgitation due to chordal rupture in a patient with neonatal Marfan syndrome caused by a deletion in exon 29 of the FBN1 gene. *Pediatr Cardiol.* 1999;20:382-385
- 9、Spencer FC, Colvin SB, Culliford AT, Wayne Isom O. Experiences with the Carpentier techniques of mitral valve reconstruction in 103 patients(1980-1985). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;90:341-350
- 10、千田礼子、成田純任、石川司郎、石川友一、中村 真、牛ノ濱大也、佐川浩一、角 秀秋、乳児期に急性うっ血性心不全を呈する僧帽弁腱索断裂、心臓、2008;40:359-364
- 11、Hamanaka A, Shiraishi I, Yamagishi M, Hamanaka K. A neonate with the rupture of mitral chordae tendinae associated with maternal-derived anti-SSA antibody. *Eur J Pediatr,* 2009;168:741-743
- 12、林初香、梅原実、松本多絵、永渕弘之、林憲一、麻生俊英、川滝元良、片側性びまん性陰影をきたし、診断に苦慮した僧帽弁腱索断裂による急性僧帽弁閉鎖不全の1乳児例。日本小児呼吸器疾患学会雑誌、2007; 18(1): 20-24

表 1 僧帽弁検索断裂症例のまとめ

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6
年齢 (月)	4	5	6	4	5	5
性別	男	男	女	男	女	男
既往歴	NP	NP	川崎病	NP	NP	NP
初発症状	発熱 多呼吸	発熱 多呼吸	発熱 多呼吸	発熱 多呼吸	多呼吸	発熱 多呼吸
術前 心肺停止				あり	あり	
LVDd(mm)	26	27	26	30	26	28
EF(%)	80	84	79	74	70	68
CTR(%)	48	62	58	57	48	57

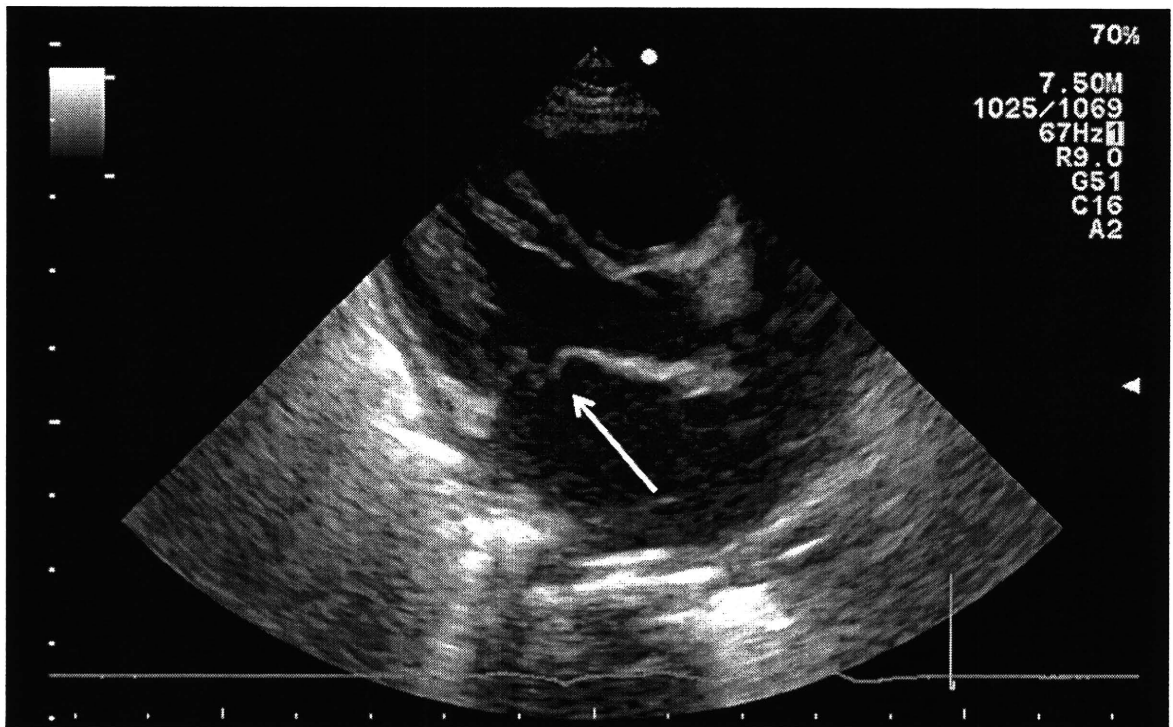
LVDd：左室拡張末期径、EF：左室駆出率、CTR：心胸郭比、NP：特に無し

表 2 6 症例の手術と予後

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6
手術	置換術	形成術	形成術	置換術	置換術	形成術
術中所見	IE				IE	
予後	良好	良好	良好	死亡	死亡	良好
遺残 MR	軽度	軽度	軽度			軽度

IE：細菌性心内膜炎

図 僧帽弁検索断裂による僧帽弁前尖逸脱。矢印は僧帽弁逸脱を示す。



乳児特発性僧帽弁腱索断裂 8 例の形態学的特徴に関する研究

研究分担者 池田 善彦 国立循環器病研究センター 臨床病理科

研究要旨

外科的切除が施行された乳児特発性僧帽弁腱索断裂 8 例を用いて病理組織学的検討を行った。病理組織学的診断の内訳は、粘液腫様変性 3 例、炎症細胞浸潤 3 例、急性弁膜炎 1 例、急性心内膜炎 1 例であった。また、断裂部には新鮮血栓の付着とともに、リンパ球を主体とし、好中球が混在する細胞浸潤を伴っていた。全例細菌集塊は認められなかったが、炎症細胞浸潤が認められた症例中 2 例は感染性心内膜炎との鑑別を要する所見であった。

A. 研究目的

乳児特発性僧帽弁腱索断裂は生来健康である生後2ヵ月から6ヵ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病態である。今回、外科的切除された8例の形態学的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

乳児特発性僧帽弁腱索断裂と診断された8例について、それらの心筋組織を10%中性緩衝ホルマリンにて固定後、パラフィン切片標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色に加え、マツソントリクローム染色、エラスチカ・ワンギーソン染色、トルイジンブルー染色の特殊染色を施行して評価した。

（倫理面への配慮）

本研究は病理組織学的解析であり、遺伝子解析は施行していない。

C. 研究結果

乳児特発性僧帽弁腱索断裂と診断された8例の病理組織学的診断の内訳は、粘液腫様変性3例、炎症細胞浸潤3例、急性弁膜炎1例、急性心内膜炎1例であった。また、断裂部には新鮮血栓の付着とともに、リンパ球を主体とし、好中球が混在する細胞浸潤を伴っていた。全例細菌集塊は認められなかったが、炎症細胞浸潤が認められた症例中2例は感染性心内膜炎との鑑別を要した。

D. 考察

乳児特発性僧帽弁腱索断裂と診断された8例について病理組織学的検討を行った。粘液

腫様変性のみ症例に加え、8例中5例においてリンパ球主体の細胞浸潤が認められたことから、腱索の断裂が何らかの炎症機転と関連する可能性が示唆され、今後、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的解析を行う必要性があると考えられた。

結論

乳児特発性僧帽弁腱索断裂症例の組織中にはリンパ球主体の細胞浸潤が認められる症例が多く存在した。

研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

參考資料

Acute Progressive Mitral Regurgitation Resulting From Chordal Rupture in Infants

Hiroko Asakai · Yukihiro Kaneko ·
Masahide Kaneko · Yasushi Misaki ·
Ikuya Achiwa · Yasutaka Hirata · Hitoshi Kato

Received: 9 November 2010 / Accepted: 9 February 2011
© Springer Science+Business Media, LLC 2011

Abstract This report describes six previously healthy infants with acute mitral valve chordal rupture. Although their initial symptoms were mild respiratory distress and fever, all the infants presented with acute progressive left heart failure and required urgent surgical repair. Mitral valve annuloplasty and mitral valve replacement were performed (for three patients each). Two patients died, both of whom had cardiac arrest and required resuscitation before surgery. Histologic examination of excised mitral valve leaflets showed infiltration of gram-positive bacteria in these two patients. All the patients were 4–6 months old, which may suggest underlying congenital factors. The authors believe early diagnosis and surgery are crucial as a life-saving measure for infants with acute mitral valve chordal rupture.

Keywords Acute mitral regurgitation · Infants · Mitral valve chordal rupture

In adults, postischemic papillary muscle rupture frequently results in acute mitral regurgitation and life-threatening cardiac failure. The literature contains very few reports describing pediatric cases of spontaneous mitral valve chordal rupture [1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 12, 13]. Therefore, the etiology and clinical course for infants are less well understood than for adults. Most frequently, the rapid progression of disease after the onset of initial symptoms results in severe acute congestive heart failure. We report

the cases of six infants who presented with acute mitral regurgitation associated with chordal rupture.

Patients and Methods

We retrospectively reviewed the medical records for all cases of acute mitral regurgitation due to chordal rupture in infants at our institution from 2003 to 2009. Six infants (four boys and two girls) were identified and included in this study. The median age of the infants was 5.3 months (range, 4–6 months), and their mean body weight was 6.7 kg (range, 6.0–7.2 kg). The follow-up period ranged from 10 months to 7 years (median, 12 months). Interestingly, four of the six infants had hospital stays during the years 2008 and 2009.

The collected data included age, clinical findings before surgery, echocardiographic data, operative findings, and the infant's condition at follow-up evaluation. The echocardiographic information included the severity of mitral regurgitation, the presence and localization of mitral valve prolapse, the left ventricular diastolic diameter, and the ejection fraction.

Results

The clinical manifestations and the examination results of the patients at admission are shown in Table 1. All the patients were previously healthy infants, and only one patient (case 3) had a history of Kawasaki disease, 3 weeks before the onset of mitral regurgitation. This patient did not exhibit cardiac complications, such as coronary artery lesions, during the acute phase of illness. Almost all the patients presented with fever and mild respiratory distress but were initially in good general condition.

H. Asakai · Y. Kaneko · M. Kaneko · Y. Misaki · I. Achiwa ·
Y. Hirata · H. Kato (✉)
Division of Cardiology and Pediatric Cardiovascular Surgery,
National Medical Center for Children and Mothers, 2-10-1
Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan
e-mail: kato-ht@ncchd.go.jp

Table 1 Clinical characteristics of the cases

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
Age	4	5	6	4	5	5
Sex	Male	Male	Female	Male	Female	Male
BW(kg)	6	7.2	6.5	7	6.3	7.2
Past history	None	None	Kawasaki	None	None	None
Initial symptoms	Fever Tachypnea	Fever Tachypnea	Fever Tachypnea	Fever Tachypnea	Tachypnea	Fever Tachypnea
MR	Severe	Severe	Severe	Severe	Severe	Severe
LVDd(mm)	26	27	26	30	26	28
EF (%)	80	84	79	74	70	68
CTR (%)	48	62	58	57	48	57

MR Mitral regurgitation, LVDd left ventricular diastolic diameter, EF ejection fraction, CTR cardio-thoracic ratio

Case 1

A previously healthy 4-month-old boy presented with fever and mild respiratory symptoms. Chest x-ray showed no cardiomegaly or pulmonary infiltration. However, a cardiac murmur was detected, and echocardiography showed moderate mitral regurgitation with normal ventricular contractility. The patient was referred to our hospital for further treatment.

Echocardiography at the boy's admission demonstrated prolapse of both the anterior and posterior mitral valves, resulting in severe mitral regurgitation. Left ventricular dilation was mild, suggesting rapid progression of the disease. Acute cardiac failure progressed within the next few hours, with the boy requiring mechanical ventilation and inotropic support.

The boy was taken to the operating room for mitral valve repair. The intraoperative findings consisted of flail mitral valve leaflets with multiple chordal rupture of both the anterior and posterior leaflets. No signs of trauma were detected. Mitral regurgitation was uncontrollable despite annuloplasty. Therefore, mitral valve replacement was performed. An ATS #16 AP mechanical valve (ATS medical, Minneapolis, Minnesota) was sutured in the annular position. Histologic examination of the excised mitral valve apparatus showed infiltration of inflammatory cells, which tested positive for gram-positive bacteria, but no specific organism was identified. The boy's postoperative course was uneventful, and he was discharged with no complications. Follow-up echocardiography up to 7 years showed mild mitral stenosis.

Case 2

A 4-month-old boy presented with fever and tachypnea. His initial diagnosis was pneumonia, and he received antibiotic therapy. However, respiratory failure progressed

rapidly over the ensuing 24 h, and he required mechanical ventilation support. The boy experienced multiple organ failure and was referred to our hospital the next day for further treatment.

At admission, the boy was in cardiogenic shock. Transthoracic echocardiography showed severe mitral valve prolapse and regurgitation, and urgent surgical repair was performed. Multiple chordae ruptures of both anterior and posterior mitral valves were detected. Annuloplasty was performed, but the boy experienced heart failure due to persistent mitral regurgitation and required additional surgical repair 54 days after the primary surgery. At this writing, the patient is clinically asymptomatic at the age of 2 years, with only mild mitral regurgitation as noted by echocardiography.

Case 3

A 6-month-old girl presented with fever. Chest x-rays showed no signs of cardiomegaly or pulmonary congestion, but blood tests exhibited mild leukocytosis and elevation of C-reactive protein (CRP) (CRP, 5.0). The girl was admitted to a nearby hospital with a diagnosis of pneumonia and treated with antibiotics. Cardiac murmur was detected on her second day of hospitalization, and echocardiography demonstrated moderate mitral regurgitation. The girl was referred to our hospital for further treatment.

At admission to our hospital, the girl demonstrated mild tachypnea and respiratory distress. Although her general condition was preserved, chest x-rays showed progressive pulmonary congestion, and echocardiography exhibited severe mitral regurgitation, suggesting rapid progression of disease (Figs. 1, 2).

Urgent surgical repair was performed. The girl's postoperative course was unremarkable, and she was discharged with no complications. Follow-up echocardiography after

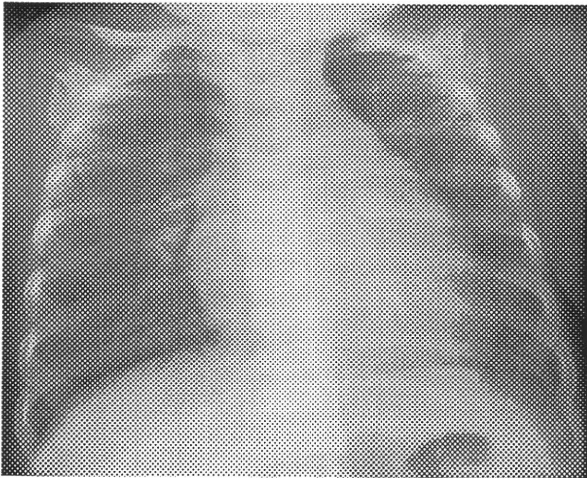


Fig. 1 Chest radiograph at admission shows mild cardiomegaly and marked pulmonary congestion (case 3)

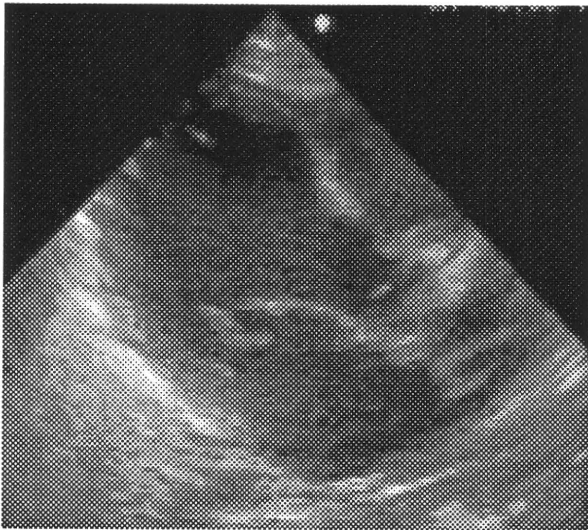


Fig. 2 Transthoracic echocardiogram shows severe prolapse of the anterior leaflet of the mitral valve (case 3)

2 years demonstrated a normal-appearing mitral valve apparatus with mild mitral regurgitation.

Case 4

A 4-month-old boy presented with fever. He was admitted to a nearby hospital due to CRP elevation (CRP, 11) and treated with antibiotics. Blood cultures before antibiotic treatment tested negative. On the second day of admission, he experienced tachypnea and rapidly progressed to respiratory failure during the next 24 h. He was intubated and referred to our hospital for further treatment.

Chest x-ray demonstrated pulmonary congestion with mild cardiomegaly (CT ratio, 57%). Echocardiography at

admission showed severe prolapse of both the anterior and posterior mitral valves, resulting in severe mitral regurgitation.

At admission, the boy was in a cardiogenic shock, and despite inotropic infusion, he experienced cardiopulmonary arrest and required resuscitation. He was taken to the operating room for urgent surgical repair. Multiple chordae rupture of both mitral valve leaflets was confirmed. Annuloplasty was attempted without success, and mitral valve replacement was performed using a Carbomedic 16-mm valve (Carbomedics, Austin, Texas). It was not possible to wean the boy off cardiopulmonary bypass. Therefore, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) was started. He experienced multiple organ failure and died on postoperative day 4.

Case 5

A 5-month-old girl presented with cardiogenic shock only 2 h after onset of mild respiratory symptoms. She was intubated and referred to our hospital after initial treatment with bolus fluids and inotropic infusion. Chest x-ray demonstrated pulmonary congestion with no cardiomegaly. Echocardiography showed severe mitral regurgitation due to prolapse of both anterior and posterior mitral valve leaflets, with preserved ventricular contractility. Cardiac arrest occurred within 1 h after admission. Stabilization after resuscitation was not possible. Therefore, the girl was taken immediately to surgery.

After mitral valve annuloplasty had been attempted with no significant success, mitral valve replacement was performed. An SJM 17HP mechanical valve (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota) was selected and sutured in the supra-annular position. Histologic examination of the excised mitral valves showed infiltration of inflammatory cells consistent with infective endocarditis, but Gram stains tested negative, and no specific organism was identified.

The patient could not be weaned off cardiopulmonary bypass and ECMO was started. She was weaned off ECMO on postoperative day 24 but died of sepsis on postoperative day 39.

Case 6

A 5-month-old boy presented with fever and mild respiratory symptoms. He was admitted to a nearby hospital due to mild leukocytosis (white blood cell counts of 10,900) and CRP elevation (CRP, 3.4). He was treated with antibiotics.

On the day of admission, the boy experienced respiratory failure and required mechanical ventilation. Echocardiography showed moderate mitral regurgitation, and he was treated with inotropic agents, then referred to our hospital the next day.

Echocardiography at the boy's admission demonstrated severe prolapse of both anterior and posterior mitral valve leaflets. His general status initially stabilized after palliative intensive treatment with inotropic agents and blood infusions, but congestive heart failure slowly progressed, and he was taken to the operating room 2 days after admission.

Annuloplasty was performed with no complications, and postoperative echocardiography demonstrated trivial mitral regurgitation. Echocardiography at 1 year of follow-up demonstrated mild mitral regurgitation.

Surgical Strategy and Intraoperative Findings

The intraoperative findings for all the patients consisted of flail mitral valve leaflets with no signs of trauma. Surgeons confirmed multiple chordae rupture of both anterior and posterior leaflets in most patients. There were no signs of vegetation or myocardial ischemia. The ruptures of the chordae were close to the papillary muscles, and although multiple ruptures were observed in all cases, the consistency of the valve leaflets was preserved. Because all the patients had multiple lesions, mitral valve annuloplasty was attempted in all cases. Other techniques using artificial chords or chord transfer were thought not only to be insufficient for repair of multiple lesions but also inadequate because they would prolong cardiac bypass time. Mitral valve replacement was performed only when mitral regurgitation was uncontrollable despite annuloplasty.

Discussion

In adults, acute mitral regurgitation often is associated with papillary muscle dysfunction secondary to ischemic papillary muscle rupture. Other known causes are trauma [4], hypertension [6], rheumatic disease [3], infective endocarditis [2], amyloidosis [10], Marfan syndrome, and aortic regurgitation [13]. Spencer et al. [11] reported on 52 patients (50.5%) with chordal rupture among 103 patients (ages, 2–77 years) with clinically significant mitral regurgitation. However, these authors did not focus on chordal rupture of the mitral valve in infants.

Among children, acute mitral regurgitation is rare but most commonly related to chordal rupture caused by blunt chest trauma [4]. A few reports also present cases of rupture occurring after Kawasaki disease, although the etiology remains unclear [9]. In Kawasaki disease, asymptomatic mild mitral regurgitation is sometimes detected by Doppler echocardiography during the acute phase of illness and most commonly improves rapidly. On the other hand, persisting mitral regurgitation may be caused by dysfunction of the mitral valve and papillary

muscles as a result of a coronary artery lesion or valvulitis secondary to Kawasaki disease.

Although the cases complicated with Kawasaki disease, including one of the current cases (case 3), did not have any mitral regurgitation during the acute phase of Kawasaki disease, acute mitral regurgitation appeared 1–2 months later [9]. Mishima et al. [9] reported a case of acute mitral regurgitation caused by mitral valve chordal rupture almost 1 month after the acute phase of Kawasaki disease. In two of the current patients, gram-positive bacteria were identified in the excised mitral valve leaflet. This finding suggests local bacterial infection rather than infectious endocarditis as the cause of chordal rupture.

The precise mechanism of chordal rupture remains unknown. Although previous reports have not identified an age predilection, all the patients in our series were 4–6 months of age, suggesting a possible underlying congenital defect or vulnerability of the mitral valve apparatus that may lead to chordal rupture from a preceding infection. Hamaoka and Shiraishi [5] reported a neonatal patient with chordal rupture associated with maternal-derived anti-SSA antibody. This may suggest an underlying autoimmune mechanism for the onset of disease, but further investigation is necessary to assess the relevance of this finding.

Acute mitral regurgitation presents with respiratory distress as a result of congestive heart failure and often is treated initially as respiratory failure. Medical therapy is palliative, with most cases requiring surgical repair of the ruptured chordae or mitral valve. The abrupt development of mitral valve insufficiency rapidly progresses to pulmonary edema and cardiovascular decompensation. Therefore, regardless of etiology, prompt surgical treatment is required in most cases.

Only one of the six patients in this study stabilized after initial medical treatment. The remaining five patients showed acute progression of cardiac failure. We therefore believe early decision making is crucial for improving the outcome of this condition.

Acknowledgment This study was supported by a grant provided by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (H22-Nanchi-Ippan-031).

References

1. Anagnostopoulos P, Alphonso N, Nolke L et al (2007) Neonatal mitral and tricuspid valve repair for in utero papillary muscle rupture. *Ann Thorac Surg* 83:1458–1462
2. Baird CW, Constantinos C (2007) Mitral valve chordal rupture masquerades as endocarditis. *Pediatr Cardiol* 28:297–299
3. de Moor MM, Lachman PI, Human DG (1986) Rupture of tendinous chords during acute rheumatic carditis in young children. *Int J Cardiol* 12:353–357

4. Grinberg AR, Finkielman JD (1998) Rupture of mitral chorda tendinae following blunt chest trauma. *Clin Cardiol* 21:300–301
5. Hamaoka A, Shiraishi I (2009) A neonate with the rupture of mitral chordae tendinae associated with maternal-derived anti-SSA antibody. *Eur J Pediatr* 168:741–743
6. Juang JJ, Ke SR (2009) Rupture of mitral chordae tendinae: adding to the list of hypertension. *Heart* 95:976–979
7. Lessana A, Romano M, Lutfalla G et al (1988) Treatment of ruptured or elongated anterior mitral valve chordae by partial transposition of the posterior leaflet: experience with 29 patients. *Ann Thorac Surg* 45:404–408
8. Minami K, Kado H, Sai S et al (2005) Midterm results of mitral valve repair with artificial chordae in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129:336–342
9. Mishima A, Asano M, Saito T et al (1996) Mitral regurgitation caused by ruptured chordae tendinae in Kawasaki disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:895–896
10. Nishi H, Mitsuno M (2008) Severe mitral regurgitation due to cardiac amyloidosis: a rare reason for ruptured chordae. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 7:1199–1200
11. Spencer FC, Colvin SB, Culliford AR et al (1985) Experiences with the carpentier techniques of mitral valve reconstruction in 103 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 90:341–350
12. Tamura K, Sugisaki Y, Ogawa S et al (2003) Tumorous deformity of mitral valve leaflet after chordal rupture in a child. *Pathol Int* 53:51–57
13. Weidenbach M, Brenner R, Rantamaki T et al (1999) Acute mitral regurgitation due to chordal rupture in a patient with neonatal Marfan syndrome caused by a deletion in exon 29 of the FBN1 gene. *Pediatr Cardiol* 20:382–385