

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総括研究報告書

研究課題：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
課題番号：H25 - 難治等（難治） - 一般 - 010

研究代表者：国立循環器病研究センター 白石 公
研究分担者：北海道大学医学部・小児科 武田充人
東京女子医科大学・循環器小児科 中西敏雄
国立成育医療研究センター・循環器科 賀藤 均
慶応義塾大学医学部・小児科 山岸敬幸
三重大学医学部・修復再生病理学 吉田恭子
国立循環器病研究センター・小児心臓外科 市川 肇
国立循環器病研究センター・研究所・分子生物学部 森崎隆幸
国立循環器病研究センター・予防健診部 宮本恵宏
国立循環器病研究センター・臨床検査部・病理 池田善彦
国立循環器病研究センター・小児循環器集中治療室 黒寄健一
国立循環器病研究センター・小児循環器部 北野正尚
国立循環器病研究センター・小児循環器部 坂口平馬
愛媛大学病院小児総合医療センター・小児循環器部門 檜垣高史
福岡市立こども病院・感染症センター・小児循環器 佐川浩一

乳幼児特発性僧帽弁腱索断裂とは、生来健康である乳児が数日の感冒様症状に引き続き、突然の重度の僧帽弁閉鎖不全により急速に呼吸循環不全に陥る疾患である（1）-7）。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乳児であるという特徴をもつ（6）。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こともある。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ことが多い。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、患者家族のみならず、多くの一般小児科医も本疾患の存在を認識していないのが現状である。また本疾患は急激に発症するため胸部X線写真で心拡大が明らかでないことが多く、急性左心不全による肺うっ血を肺炎像と見間違ふことも希ではない。本疾患には数多くの臨床的特徴がみられるので、その情報を広く全国の小児科医が認識することで、早期診断と早期治療が可能となり、死亡例や重篤な合併症を減らすことができると考えられる。

A. 研究目的

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。本疾患はこれまで原因が不明で、過去の報告例のほとんどが日本人の乳児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、機械弁置換術を余儀なくされることや、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ある。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、患者家族のみならず多くの小児科医も本疾患の存在を認識していないのが現状である。またその急激な臨床経過の特徴から、過去の死亡例の中には「乳児突然死症候群」と診断され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。

僧帽弁腱索が断裂する原因として、ウイルス感染、母体から移行した血中自己抗体（シェーグレンSSA抗体）、川崎病回復期などが報告されており、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、現時点では詳細は不明である。また最近数年間、日本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により、発症頻度、発症状況、危険因子などが明らかになり、診断基準や治療に関するガイドラインが確立させる。情報を広く全国および世界の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を目的とする。

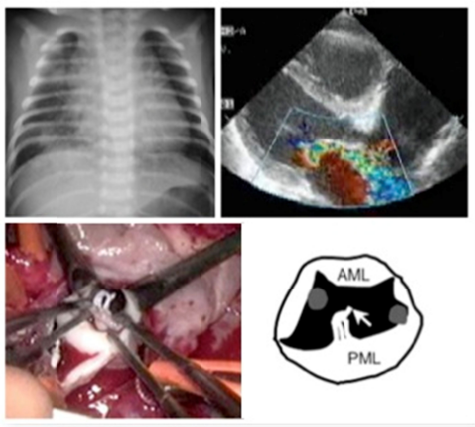


図 1：僧帽弁腱索断裂の症例提示

B. 研究方法

我々は平成 22 年度難治疾患克服研究事業「乳児特発性僧帽弁腱索断裂の病因と診断治療の確立に向けた研究」により、全国主要小児科施設にアンケート調査を行ってきたが、今回はそれを更に発展させ、過去 16 年間に発症した 95 症例の詳細な臨床経過をまとめた。この調査の結果、本疾患は、川崎病、ウイルス感染、弁粘液変成、母親由来の自己抗体など複数の要因により発症する可能性が示唆されており、短期間に診断治療指針を確立することが困難であり、現在も継続して原因調査を継続して行っているため、現時点でのガイドラインの発表に至っていない。

Patients and Methods:

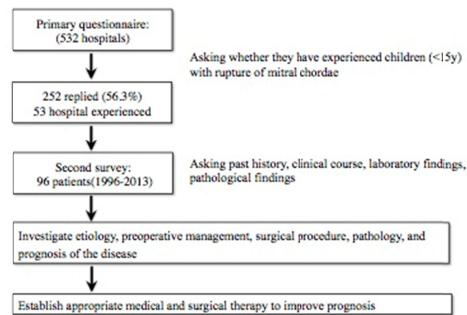


図 2：アンケート調査形式

今回および今後の研究では、調査研究をさらに発展させて詳細な疫学データを収集するとともに、今後新たな症例が発症した際に患者の詳細な臨床症状、患者からの新鮮血清および弁や腱索組織を凍結収集し、免疫組織学的診断、ウイルス分離、分子生化学的診断を実施することにより、病因と腱索断裂のメカニズムの解明に向けた研究を実施し、病因に基づいた新しい内科的治療法の導入および的確な外科的治療法の時期と方法に関する前向き研究を行う。

（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、対象患者もしくは代諾者の承諾が得られた場合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、検査所見などの臨床データ、血液や摘出組織などのサンプルは、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れないように細心の注意を払う。またこれらの病歴やサンプルは、国立循環器病研究センターにおいて施錠した状態で厳重に管理する。研究結果や成果を学会発表する際には、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。また共同研究機関に検体の解析を依頼する場合は、匿名化サンプル番号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絶された状態で管理する。

C. 研究結果

突然に僧帽弁腱索が断裂する原因として、ウイルス感染による弁および腱索の炎症、母体から移行した心筋心内膜に傷害をき

たしうる自己抗体（SSA 抗体）による胎児期からの腱索および乳頭筋の傷害、川崎病による弁および腱索の炎症などが考えられており、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、病因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、早期診断と診断治療方針の確立が急務である。



図 3：僧帽弁腱索断裂の病因

臨床所見：

本疾患は生後 4～6 ヶ月の乳児に好発(81例, 85%)する。ただし母親由来の SSA 抗体陽性患者(2例)では生後 1～2 ヶ月で発症する。春から夏にかけて多発する(63例, 66%)。数日の発熱、咳嗽、嘔吐などの感冒様の前駆症状(88例, 93%)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、顔面蒼白、頻脈、ショック状態に陥る。まれに三尖弁の腱索断裂を同時に合併することがある(6例, 6.3%)。早期発見と早期の外科治療がなされないと、急性心不全に基づく多臓器不全により死亡する症例(8例, 8.4%)や、救命し得ても重度の中枢神経系障害を残すことがある(10例, 11%)。また広範囲に複数の腱索が断裂すると、人工弁置換を余儀なくされる(26例, 27%)。また、僧帽弁形成術が成功した後も炎症が進展し、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と再弁置換もしくは再々弁置換術が必要となる。女児では成人期に妊娠や出産に際して大きな障害となる。

通常、胸骨左縁第 IV 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。これまで心雑音が指摘されてことのない乳児が急速に呼吸循環不全に陥り、同部分で明らかな心雑音が聴取された場合に

は、本疾患を疑う必要がある。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、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。

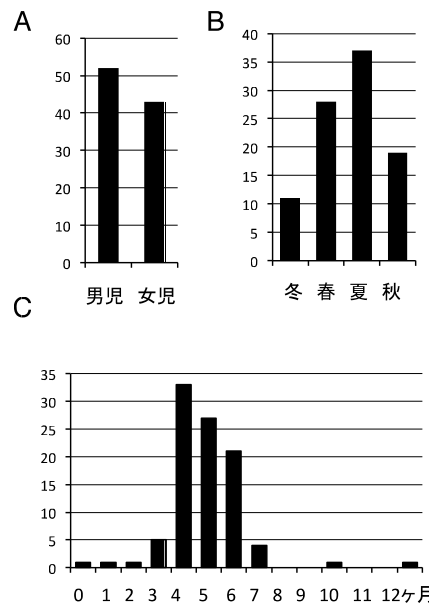


図 4：男女比、発症季節、月例分布

検査結果：

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(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: 1.60 mg/dL)。心不全の強い症例では AST, ALT 値が上昇するが、心筋逸脱酵素、CPK-MB(中央値: 27 U/L)や心筋トロポニン T(中央値: 0.027 ng/mL)の上昇は見られない。BNP は高度に上昇する(中央値: 56%)であり、両肺野にうっ血像が認められる(71例, 75%)。一部の経過の長い症例では、心拡大が明らかとなる。心電図では特徴的な所見は少なく、左胸部誘導で T 波の平定化や陰転が見られる。確定診断は断層心エコーで行う。左室長軸断面において、僧帽弁尖の高度な逸脱および翻転、腱索の断裂、ドプラー断層で大量の僧帽弁逆流シグナルを確認する。外科治療を行う施設では、僧帽弁短軸像では断裂した腱索部位および逆流の部位と範囲を手術前に同定し、外科医に正確に伝える必要がある。

IV. 病理検査所見

病理組織検査が 28 例で得られた。僧帽弁は一部でゼラチン様の粘液様変性により肥厚した部分が認められた(11例, 39%)。一方で断裂した腱索は白色で萎縮した所見が認められることが多かった。

組織所見では、マクロファージやTリンパ球を主体とした単核球の浸潤が認められる(18例, 64%)が、その程度は軽度である。細菌性心内膜炎を疑わせるような多核白血球を主体とした高度な炎症性細胞浸潤は1例のみ認められた。これらの所見からもウイルス感染もしくは免疫異常が一因をなしていることが示唆された。

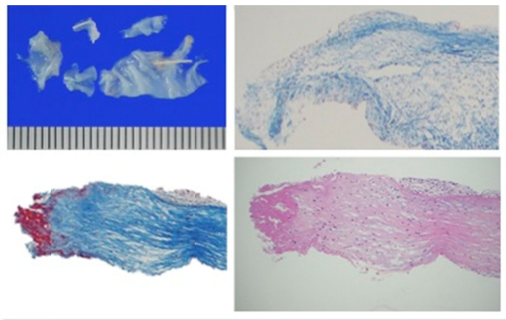


図5：弁および腱索の病理組織所見

V. 診断・鑑別診断：

基礎疾患のない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つき次第、可及的に乳児の僧帽弁形成または僧帽弁置換術が行える小児病院もしくは専門施設に紹介する。

急速な左心不全のために心拡大が顕著でないことが多く、心疾患として認識されないことがあり、また上気道炎症状のあとに左心不全による肺うっ血をきたすため、肺炎と初期診断する可能性があるため注意を要する。川崎病の回復期や退院後間もなく、心雑音を伴った急性呼吸循環不全が発症したら本疾患を疑う。まれにリウマチ、マルファン症候群、鈍的外傷でも同様な腱索断裂が報告されているが、これらでは一般に年長児に発症する。

VI. 治療：

診断がつけばまず呼吸循環動態の改善に努める。呼吸困難が強く血液ガス所見でアシドーシスや乳酸値の上昇が見られる場合は、挿管人工呼吸管理、アシドーシスの補正、強心薬の持続静脈投与、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行う。末梢血管拡張薬は理論的に有効であるが、血圧が維持できない症例では使用を控え、血圧が維持された軽～中等症例において動脈圧をモニターして注意深く投与する。これらの管理によっても循環動態が維持できない場合、もしくは入院時より大量の僧帽弁閉鎖不全により重度のショック状態および挿管人工呼吸管理にても対応が困難な呼吸不全で搬送された症例では、時期を逃さず外科手術に踏み切る。

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では修復不可能と判断される場合は、人工弁置換術を行う。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。

本疾患がウイルス感染を主体とした弁および腱索の炎症性疾患であると考えられること、また日本人に多く一部では川崎病やSSA抗体陽性例のように免疫学的機序による弁/腱索の変性が原因と考えられることから、免疫グロブリンや抗炎症薬などにより病像の進展予防や形成術後の再発予防に役立つ可能性が示唆されるが、現時点でのエビデンスはない。今後症例を蓄積することによりこれらの問題を解決する必要がある。

VII. 予後：

過去16年間に死亡例が8名(8.4%)、人工弁置換症例が26例(27%)あり、生来健康な乳児に発症する急性疾患として見逃すことのできない疾患である。原因として前述のように、ウイルス感染、川崎病、母体由来の抗SSA抗体などが考えられるが、詳細は不明であり、早急な検討が必要である。我々は今後も厚生労働科学研究により、病院と治療法に関する全国的な前向き研究を実施予定である。外科的治療として人工腱索による弁下組織の修復が功を奏すると心不全症状が軽快して比較的予後良好であるが、人工弁置換例ではワーファリンの内服や再弁置換など長期的な経過観察と治療が必要となる。

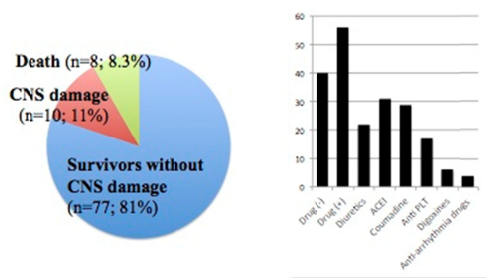


図6：患者の予後と服用薬剤

D. 考察

- 1) 生来健康な生後4～6ヶ月の乳児に、数日の熱、咳、嘔吐などの感冒様症状に引き続いて、突然の重篤な呼吸循環不全で発症する。心疾患の指摘の既往のない乳児が突然にショック状態に陥り、明らかな逆流性収縮期心雑音が聴取されたら本疾患を疑う。
- 2) 本疾患は日本人乳児に好発するが、これまで国内外の成書に独立した疾患として記載されておらず、患者家族のみならず一般小児科医もこの疾患の存在を認識していない。
- 3) 原因として、ウイルス感染、川崎病後、母親由来の抗SSA/SSB抗体、僧帽弁の粘液様変性などが示唆されるが、現在のところ詳細は不明である。
- 4) 胸部X線像では心拡大は目立たず、急性左心不全による肺うっ血を肺炎像と見間違ふことがある。断層心エコーで診断が可能であり、診断がつきしだい、新生児乳児の心臓外科手術が可能で小児循環器専門施設へ紹介する。
- 5) 適切な診断と外科治療が実施されると救命可能であるが、死亡例や人工弁置換例も多数存在し、生来健康な乳児に発症する急性心不全として看過できない疾患である。

5 評価

1) 達成度について

全国調査を更に進めてデータをまとめ、論文投稿に至った。病因が多岐にわたることが明らかになったために、結論的なガイドラインの作成には至っていない。現在新たな患者が発症した際に血液、弁組織などからウイルス分離やゲノム検索を前向きに行う予定である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本疾患は、基礎疾患を持たない健全な乳児に突然に生死に関わる重篤な循環不全が発症するという臨床的特徴を備えている。診断と治療が数時間遅れると、死亡する症例や重篤な後遺症を残す症例がみられるので、一般小児科医に本疾患の認識と診断法を広く啓蒙する必要がある。そこで今回の研究で病因および治療研究を進展させることにより、早期発見および的確な治療法を早急に確立する。また基礎研究と疫学調査を行い、病因解明に向けた努力を行う。生来健康な乳児に突然発症する本疾患を、重篤な合併症を残すことなく的確に診断治療することは、少子化が進む現在、国民全体の保健・医療・福祉の向上に大きくつながる。

また現時点では日本人乳児の発症が報告されているが、アジアや欧米での発症の可能性も十分考えられる。英文論文を現在投稿中であるので、世界的に今回の情報を伝達してゆく予定である。

3) 今後の展望について

本疾患は、生後4～6ヶ月の乳児に好発するが、自己抗体陽性例、先行感染の見られる症例、川崎病経過中の症例などが報告されていることから、腱索断裂を引き起こす病因は単一ではないと考えられる。しかしながら、腱索に元々何らかの異常があるのか(粘液様変性) また何らかの炎症が起こり脆弱化するののかに関して、細胞分子生物学的メカニズムを解明すれば、病初期にガンマグロブリン大量療法やステロイド剤の投与を行い、炎症もしくは免疫反応を抑制することにより腱索破壊の進行を妨げることのできる新しい内科的治療法の開発につながる可能性がある。また現在行われている腱索修復に関する外科治療法も一定ではなく、今回の前向き研究により、手術法に基づく術後成績の分析を行い、手術法の標準化をはかる予定である。

4) 研究内容の効率性について

本研究は、本来健康な乳児が突然に死亡したり、人工弁置換を余儀なくされたり、重篤な中枢神経合併症をきたすことのないようにするための、有効かつ不可

欠な臨床基礎研究である。

E. 結論

乳児特発性僧帽弁腱索断裂は、生来健康な生後4～6ヶ月の乳児に好発し、数日の感冒様症状に引き続いて突然の呼吸循環不全で発症する疾患である。本疾患の初期には心拡大は目立たず、肺うっ血像を肺炎像と見間違ふことがあるので注意が必要である。断層心エコーで診断が可能であり、診断が付き次第、乳児の心臓外科手術が可能で小児循環器専門施設に紹介する。適切な診断と外科治療が実施されると救命は可能だが、死亡例や人工弁置換例も多数存在し、生来健全な乳児に発症する急性疾患として看過できない疾患である。本疾患は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、多くの小児科医が本疾患の存在を認識していないのも問題である。臨床的特徴を広く全国の小児科医が認識することで、死亡例や重篤な合併症を起こさないよう努力する必要がある。

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表	2件
原著論文による発表	0件
それ以外(レビュー等)の発表	2件

論文発表

1. 白石 公, 坂口平馬, 北野正尚, 黒寄健一, 池田善彦, 帆足孝也, 鍵崎康治, 市川肇. 乳児特発性僧帽弁腱索断裂. 循環器病研究の進歩. 2013;34:52-57.

2. 白石 公. 乳児特発性僧帽弁腱索断裂. 小児内科. 2013;45:2013-16. 東京医学社.

学会発表

1. Shiraishi I et al., Acute Rupture of Chordae Tendineae of the Mitral Valve in Infants: A Nationwide Survey in Japan Exploring a New Disease Entity. 第77回日本循環器学会. 2013.3.15.横浜

2) 海外

口頭発表	1件
原著論文による発表	0件
それ以外(レビュー等)の発表	0件
そのうち主なもの	

論文発表

該当なし

学会発表

1. Clinical and histopathologic features of acute rupture of mitral chordae tendineae in infants: a Japanese nationwide survey. European Society of Cardiology 2012.

H. 知的所有権の出願・取得状況

- 1 特許取得
該当なし
- 2 実用新案登録
該当なし
- 3 その他
該当なし