

201510016A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

乳児特発性僧帽弁腱索断裂の病態解明と
治療法の確立に関する総合的研究

平成27年度 総括研究報告書

研究代表者 白石 公

国立循環器病研究センター小児循環器部

平成28（2016）年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

乳児特発性僧帽弁腱索断裂の病態解明と
治療法の確立に関する総合的研究

平成27年度 総括研究報告書

研究代表者 白石 公

国立循環器病研究センター小児循環器部

平成28（2016）年3月

目 次

I. 総括研究報告

乳児特発性僧帽弁腱索断裂の病態解明と治療法の確立に関する総合的研究

白石 公

----- 1

(資料) Circulation 2014 : 130:1053-1061

----- 12

(資料) 小児内科 2015.2 特集号「小児循環器診療のいま」

V.トピックス 4. 気づかないと致死的な乳児特発性僧帽弁腱索断裂

----- 13

(資料) 指定難病の検討資料

----- 17

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「乳児特発性僧帽弁腱索断裂の病態解明と治療法の確立に関する総合的研究」

総括報告書

研究代表者 白石 公

国立循環器病研究センター 小児循環器部

[背景] 乳児特発性僧帽弁腱索断裂は、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、ウイルス心内膜炎などが示唆されるが、腱索断裂の詳細は不明である。

[対象と方法] 乳児特発性僧帽弁腱索断裂と診断され弁置換を行った症例において、弁組織の凍結保存やホルマリン固定病理組織標本の免疫組織科学的検討を行い、腱索断裂のメカニズムを解明研究する。尿、便、咽頭拭い液が得られた症例では、それらのゲノム解析も実施する。

[結果]平成27年度に国立循環器病研究センターにおいて、腱索断裂の範囲が広範囲に及ぶために僧帽弁置換術を余儀なくされた1症例において、弁組織、尿、便、咽頭拭い液のメタゲノム解析を実施した。現時点では得られた弁組織からは原因と考えられるような既知のウイルスDNAは検出されなかった。今後さらに検索を進める予定である。

[結論]今後も DNA 網羅的解析による病因解析、同じく組織からの RNA トランスクリプトーム解析による病態解明を行い、本疾患の診断および治療法の確立に向けて研究を進展させる予定である。

研究者一覧

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

分担研究者

武田 充人 北海道大学医学部・小児科
中西 敏雄 東京女子医科大学・循環器小児科
賀藤 均 国立成育医療研究センター・器官病態系内科・循環器科
山岸 敬幸 慶応義塾大学医学部・小児科
安河内 聡 長野県立こども病院・循環器科
今中 恭子 三重大学医学部・修復再生病理学
市川 肇 国立循環器病研究センター・小児心臓外科
森崎 隆幸 国立循環器病研究センター・研究所・分子生物学部
宮本 恵宏 国立循環器病研究センター・予防健診部
黒寄 健一 国立循環器病研究センター・小児循環器集中治療室
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 国立循環器病研究センター・小児循環器部
池田 善彦 国立循環器病研究センター・臨床検査部病理
檜垣 高史 愛媛大学大学院医学系研究科・地域小児・周産期学講座
佐川 浩一 福岡市立こども病院・循環器科

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るもしくは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。

B. 研究方法

1. 新たに発症する症例において、前向きに血液サンプル、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研究を展開する。具体的には、発症時の患者血液を用いて、炎症性サイトカイン、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分離とウイルス抗体価などを調べ、基礎疾患を明らかにするとともに、腱索組織の破壊に至る病理組織学的、免疫組織学的メカニズムを明らかにする。得られる新鮮な腱索組織を用いて、血管新生因子である VEGF、弁や腱索組織に含まれ膠原線維や弾性線維の remodeling に関する matrix metalloproteinases、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。免疫組織学的研究の一部は、文部省科学研究費基盤 (C)「乳児特発性僧帽弁腱索断裂の病因に関する基礎的研究」(主任：白石 公)により現在実施中である。

2. 新たな研究計画を国立循環器病研究センター倫理委員会に提出し承諾された (M25-097-2)。その結果、患者代諾者から同意書を得た上で、DNA, RNA を劣化させない固定液 PaxGene で固定し、そこから DNA, RNA を回収して、大阪大学附属微生物病研究所感染症メタゲノム解析研究分野教室において、ウイルスゲノムの検索および RNA トランスクリプトーム解析を行っている。現在既に 1 例の新たな症例においてサンプルを解析中である。また同様に過去に僧帽弁置換を行った 3 例においてもホル

マリン固定パラフィン切片 (FFPE) から RNA, DNAを回収して、ウイルスゲノムの検索およびRNAトランスクリプトーム解析を行う予定である。

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。また女児では成人期に達した際、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。

典型的な症例を 1 例示す。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。2 日間の発熱の後、顔面蒼白のショック症状を呈した。二次救急病院での初期診断は肺炎であったが、心雑音に気づかれて心エコーを行ったところ、重度の僧帽弁逸脱および僧帽弁腱索断裂に気付かれ、三次救急病院に搬送された。強心利尿薬による内科的治療で循環不全が改善できなかったため、速やかに外科手術が執り行われた。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、現在外来で内服治療もなく良好に経過している。

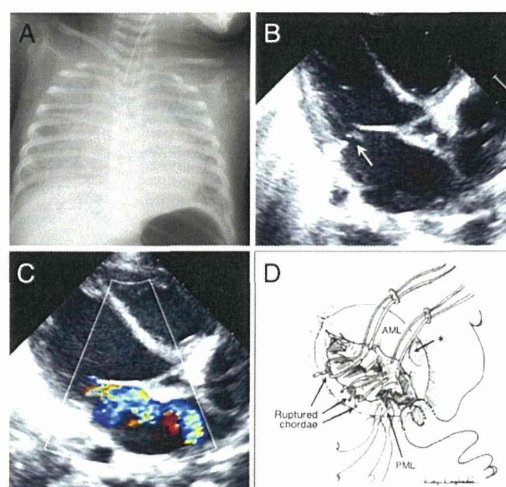


図 1：生後 4 ヶ月の乳児に発症した僧帽弁腱索断裂 (A:胸部 Xp 所見、B:断層心エコー所見、C:ドプラー断層所見、D:手術所見)

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)。

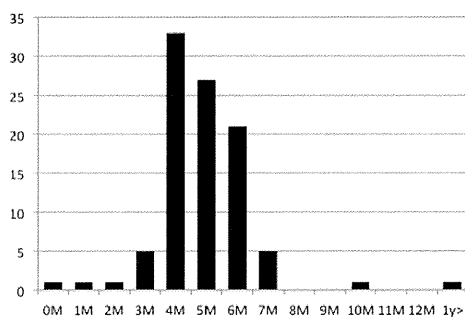


図 2：発症月例の分布

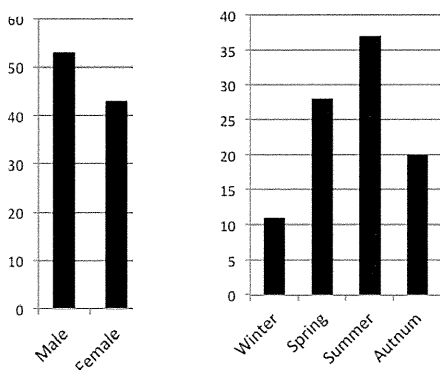


図 3：男女分布 図 4：発症の季節分布

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の症例では正常範囲で (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)。一部の僧帽弁閉鎖不全の経過が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、急性左心不全による左胸部誘導で T 波の平定化や陰転が見られることがある。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。左室長軸断面および心尖部四腔断面像において、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。僧帽弁閉鎖不全の程度は、全国調査では高度 70 例 (73%)、中等度 22 例 (23%)、軽度 4 例 (4%) であった。しかしながら、急性心不全のために左室腔の拡大は明らかでなく (左室拡張末期径 z value 中央値 1.47)、左室短縮率は高度な僧帽弁閉鎖不全のため軽度亢進する (中央値 0.41)。全国調査では、断層心エコーで特徴的な所見として乳頭筋頂部の腱索附着部位にエコー輝度の亢進が 8 例 (8.4%) に認められた。粘液変性と考えられる僧帽弁尖の有意な肥厚は 9 例 (9.5%) に認められた。全国調査では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ので注意が必要である。

Table 2. Laboratory Findings of the 95 Patients

Examinations	On Admission	At Discharge	P Value
WBC (u/L)	15 440 (11 990-21 650)	9160 (7330-11 100)	<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 (IU/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つき次第、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、診断がつ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、これらの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)。

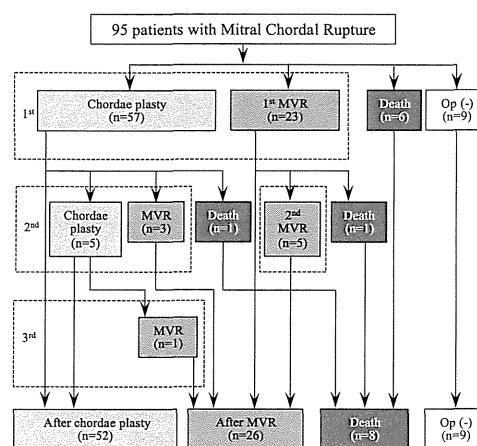
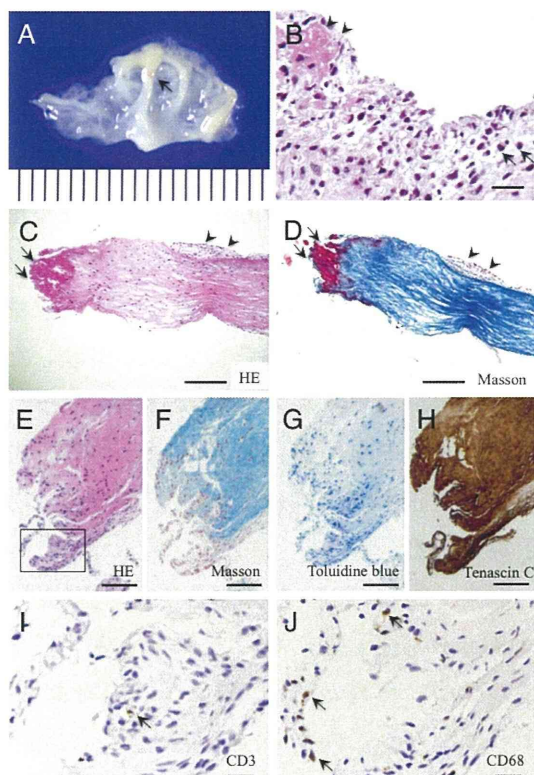


図5：95例の外科的治療内容

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。

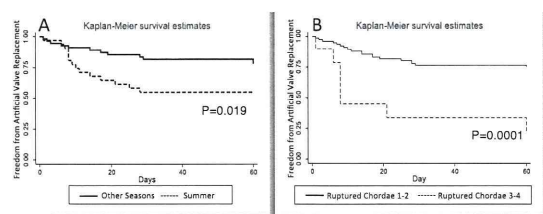


図 7 : A: 発症季節から見た機械弁置換術回避の Kaplan -Meier survival、夏に発症した患者の回避率が他の季節に比べて有意に低い。

B: 断裂した検索数から見た機械弁置換か

ら回避の Kaplan -Meier survival。断裂部位が 3-4 箇所患者は、1-2 箇所患者に比べて人工弁回避率が低い。

平成27年度に新たに発症した 1 症例における弁組織、尿、便、咽頭拭い液のメタゲノム解析を、大阪大学微生物病研究所遺伝情報実験センター中村昇太先生、元岡大祐先生に依頼して行った。それぞれの検体について、約500万配列ずつ解読致した。これらの配列について相同性検索(BLAST検索)を行った。全データの95%以上がヒト由来であった。咽頭と糞便からは多くの最近が見つかったが、ウイルスに関しては、尿、便、咽頭、弁腱索組織のいずれからも意味のあるものは検出されなかった。

Type	#reads	Human	Bacteria	Viruses	Fungi	Protozoan Parasites	Archaea	Other	Missed
negative control	4,889,549	4,834,386	388	127	333	429	0	36,187	17,699
僧帽弁	4,782,392	4,719,591	647	141	341	689	1	40,394	20,588
Throat swab	5,432,816	5,239,724	40,570	129	438	599	6	57,665	93,685
urine	6,909,679	6,782,589	1,340	194	523	776	2	94,512	29,743
stool	4,232,813	4,150,268	2,861	109	345	425	0	60,832	17,973

病原	バクテリア (細菌)		真菌		ウイルス		その他	
	種名	検出数	種名	検出数	種名	検出数	種名	検出数
僧帽弁	<i>Staphylococcus aureus</i>	1,383	<i>Candida albicans</i>	1,314	<i>Streptococcus</i>	2,384	その他	170
尿	<i>Escherichia coli</i>	391						

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。

川崎病が 10 症例において病歴があり、川崎病による心内膜炎が僧帽弁尖や腱索組織に波及して、細胞浸潤から線維化、癒痕化をきたして腱索断裂に導いた可能性がある。今後川崎病は、僧帽弁腱索断裂の一因とし

て認識しておく必要がある。

母親由来の抗 SSA 抗体は、症例数は 2 例であるとはいえ見逃すことのできない原因であると考えられる。抗 SSA 抗体は、胎盤を通過して、胎児の心筋細胞、とくに刺激伝導系細胞に結合してアポトーシスから炎症細胞の浸潤をきたし、抗 SSA 抗体陽性の母親の約 1% に完全房室ブロックを起こす。詳細は明らかではないが、同様な機序で心内膜細胞にも結合して胎児期に炎症を引き起こし、腱索部分が癒痕化して、出生後のある特定の時期に断裂することが想定される。しかしこの機序に関するエビデンスはないので、今後 SSA 抗体と胎児心内膜組織、弁組織、腱索組織を用いた *in vitro* の実験が必要になる。一部の症例で僧帽弁乳頭筋頂部の腱索への移行部にエコー輝度の高い所見が認められた。非特異的所見であり、echogenic intracardiac focus (EIF) と区別されなければならないが、今後症例を重ねて、これらの所見を抗 SSA 抗体陽性の母親から生まれた児に対する腱索断裂の早期診断につなげてゆく必要がある。

弁および腱索組織の粘液様変成も比較的高率 (39%) に求められた。元々弁および腱索に脆弱性のある児に何らかの炎症もしくは物理的要因が加わり発症した可能性が示唆される。

直接的なエビデンスは現時点でないが、CRP が上昇しないこと、腱索組織から単核球を主体とする炎症細胞浸潤が高率 (69%) に見られたこと、感冒様の症状が高率 (88 例) に認められたこと、母親からの IgG 抗体が低下する生後 4 ヶ月を筆頭に、生後 4 月を 7 ヶ月に高率に発症する、季節的に春から夏に多発する、これは心筋炎を引き起こ

すエンテロ系ウイルスの好発時期に一致するが、これらの所見から、何らかのウイルス感染が腱索に炎症を引き起こし断裂に導いた可能性が高く示唆された。今後患者の血液、尿、心臓のサンプル (弁置換を行った症例) からウイルス分離やウイルスゲノムの検索を行う必要がある。残念ながら本年度は血液のウイルス分離を 2 例で行ったが、いずれも陰性であった。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ウイルス DNA の検索、トランスクリプトーム検索による RNA の解析を行い、病院解明に向けて研究を進展させる予定である。

近年、DNA, RNA を劣化させない固定液 PaxGene が発売され、様々な保存組織から損傷の少ない良質の DNA, RNA が抽出できるようになり、このような保存組織から次世代シーケンサーを用いた DNA, RNA の網羅的解析を行うことが可能となった。本疾患の病因を明らかにするためには、臨床経過や臨床検査所見から、既知の原因の中から考えられる病因を特定してゆくアプローチのみならず、遺伝子や転写産物の網羅的解析のデータから、これまで知られていなかった未知の病因に迫るアプローチも不可欠である。

そこで、本疾患の直接的な病因研究に取り組むことを目的として、DNA, RNA の網羅的解析を含む新たな研究計画を国立循環器病研究センター倫理委員会に提出し、承諾された (M25-097-2)。本疾患で僧帽弁置換術を余儀なくされた症例において、患者代諾者から同意書を得た上で、得られた組織を PaxGene で固定し、そこから DNA, RNA

を回収して、大阪大学附属微生物病研究所感染症メタゲノム解析研究分野教室において、ウイルスゲノムの検索およびRNAトランスクリプトーム解析を行っている。平成27年度は、新たに発症した1例において、PaxGene固定のサンプルを解析中である。結果の最後にpreliminaryなデータを示したが、現在のところ、病院と考えられるウイルスゲノムは検出されていない。また同様に過去に僧帽弁置換術を行った3例においても両親から同意書による承諾を得て、ホルマリン固定パラフィン切片 (FFPE) からRNA, DNAを回収して、ウイルスゲノムの検索およびRNAトランスクリプトーム解析を行う予定である。本疾患にウイルス感染が関与しているのか、病理組織学的には多くの症例で軽度のリンパ球浸潤を主体とする非特異的炎症所見が見られるが、まずウイルスDNA, RNA解析により、本疾患のような弁や腱索を主体とする心内膜炎を引き起こすことがこれまで考えてこられなかったウイルスが、新たに見つかる可能性がある。そうすれば、本疾患予防のための抗体やワクチンの作成にもつながる。また、RNAトランスクリプトーム解析を用いてどのような炎症シグナルカスケードが亢進しているかを明らかにできれば、本疾患における腱索断裂にいたる分子細胞生物学的なメカニズムを明らかにすることができ、本疾患の治療薬の開発につなげる可能性が出てくる。

E. 結論

弁形成もしくは弁置換により外科手術が成功すれば、左室の収縮機能は比較的短期間に改善する。また症例によっては、腱索形成術後に別の腱索が新たに断裂することが

あり、術後も断層心エコーおよびドプラー断層により僧帽弁閉鎖不全の増悪に十分留意する必要がある。ショック状態で搬送された症例では、低血圧もしくは低酸素による中枢神経系障害を合併することがあるので、術直後より頭部エコー検査や頭部CT検査を実施して、脳浮腫や頭蓋内出血などの中枢神経系障害の出現に留意する。

死亡例が8名(8.4%)、人工弁置換症例が26例(27.3%)、呼吸循環不全に伴い発症した中枢神経系後遺症が10例(10.5%)に認められ、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。病因を明らかにし適切な治療法を確立することが急務である。

平成27年度に新たに行った患者検体からメタゲノム解析からは、病院となるウイルスを検出することはできなかった。今後更に症例を重ねることで原因となるウイルスを見つける作業を継続するとともに、過去のホルマリン切片組織からもメタゲノム解析を試みて、原因究明の可能性を探る予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) ○[Shiraishi I](#), Nishimura K, Sakaguchi H, Abe T, Kitano M, Kurosaki K, Kato H, Nakanishi T, Yamagishi H, Sagawa K, Ikeda Y, Morisaki T, Hoashi T, Kagisaki K, Ichikawa H. 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) Tadokoro N, Hoashi T, Kagisaki K, Shimada M, Kurosaki K, Shiraishi I, Ichikawa H. Clinical features and treatment for coronary sinus orifice atresia. *J Cardiothorac Surg.* 2015 Dec 16;10 Suppl 1:A264.
 - 3) Kusajima K, Hoashi T, Kagisaki K, Ohuchi H, Shiraishi I, Ichikawa H. Reoperative double ventricular outflow tract reconstruction in grown-up congenital heart disease patients with conotruncal anomalies. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63:595-600.
 - 4) Tadokoro N, Hoashi T, Kagisaki K, Shimada M, Kurosaki K, Shiraishi I, Ichikawa H. Clinical Features and Surgical Outcomes of Coronary Sinus Orifice Atresia. *Pediatr Cardiol.* 2015 Oct 26. [Epub ahead of print]
 - 5) Yoshida A, Morisaki H, Nakaji M, Kitano M, Kim KS, Sagawa K, Ishikawa S, Satokata I, Mitani Y, Kato H, Hamaoka K, Echigo S, Shiraishi I, Morisaki T. Genetic mutation analysis in Japanese patients with non-syndromic congenital heart disease. *J Hum Genet.* 2015 Oct 22. doi: 10.1038/jhg.2015.126.
 - 6) Morimoto K, Hoashi T, Kagisaki K, Yoshimatsu J, Shiraishi I, Ichikawa H, Kobayashi J, Nakatani T, Yagihara T, Kitamura S, Fujita T. Impact of Ross Operation on Outcome in Young Female Adult Patients Wanting to Have Children. *Circ J.* 2015 Aug 25;79(9):1976-83.
 - 7) Sugiyama H, Tsuda E, Ohuchi H, Yamada O, Shiraishi I. Chronological changes in stenosis of translocated coronary arteries on angiography after the arterial switch operation in children with transposition of the great arteries: comparison of myocardial scintigraphy and angiographic findings. *Cardiol Young.* 2015 May 21:1-6.
 - 8) Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukouchi S, Kawataki M, Horigome H, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Kato H, Hagiwara A, Omoto A, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Nishimura K, Nakai M, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T. Fetal bradyarrhythmia associated with congenital heart defects - nationwide survey in Japan. *Circ J.* 2015;79(4):854-61.
 - 9) Hoashi T, Shiraishi I, Ichikawa H. Surgical experience for prolapse of both atrioventricular valves in a patient with filamin A mutation. *Cardiol Young.* 2015;25:365-367.
 - 10) Moon J, Hoashi T, Kagisaki K, Shiraishi I, Ichikawa H. Clinical Outcomes of Mitral Valve Replacement With the 16-mm ATS Advanced Performance Valve in Neonates and Infants. *Ann Thorac Surg.* 2014 Dec 20.
- 日本語総説
- 1) 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;47:283-5. *東京医学*.
 - 2) 白石 公. 心臓発生の総論-刺激伝導系の発生を中心に. *日本心電学会誌 心電図* 2015;35:53-60.
 - 3) 白石 公, 黒寄健一, 神崎 歩, 市川 肇.

心臓レプリカの医療への応用. 循環器病
研究の進歩 2015;36:57-64.

- 4) ○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.

2.学会発表

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし

Acute Rupture of Chordae Tendineae of the Mitral Valve in Infants

A Nationwide Survey in Japan Exploring a New Syndrome

Isao Shiraishi, MD, PhD; Kunihiro Nishimura, MD, PhD; Heima Sakaguchi, MD, PhD;
Tadaaki Abe, MD, PhD; Masataka Kitano, MD; Kenichi Kurosaki, MD;
Hitoshi Kato, MD, PhD; Toshio Nakanishi, MD, PhD; Hiroyuki Yamagishi, MD, PhD;
Koichi Sagawa, MD; Yoshihiko Ikeda, MD; Takayuki Morisaki, MD, PhD;
Takaya Hoashi, MD, PhD; Koji Kagisaki, MD; Hajime Ichikawa, MD, PhD

Background—Recently, infant cases of acute heart failure attributable to rupture of the mitral chordae tendineae have been reported. However, little is known about the pathogenesis and clinical course of this condition.

Methods and Results—Ninety-five children with rupture of mitral chordae tendineae were identified in nationwide surveys of Japan diagnosed from 1995 to 2013. The clinical manifestations, management strategies, and prognosis were investigated. Eighty-one (85%) patients were between 4 and 6 months (median, 5 months) of age. In 63 (66%) patients, rupture occurred during the spring or summer. The underlying conditions before rupture included Kawasaki disease (10 cases), maternally derived anti-SSA antibodies (2 cases), and infective endocarditis (1 case). 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 of the mitral valves and chordae (n=28) revealed inflammatory reactions with predominant mononuclear cell infiltration in 18 cases (64%) and increased fibrous and myxoid tissue in 11 cases (39%), suggesting that nonbacterial infectious or autoimmune endocarditis and myxoid changes are involved in the pathogenesis. Eight patients (8.4%) died before (n=6) and shortly after (n=2) the operation, and significant neurological complications persisted in 10 cases (11%).

Conclusions—Acute heart failure attributable to rupture of the mitral chordae tendineae in infants is a unique disease resulting from diverse causes. This condition should be recognized as a significant cardiovascular disorder that may cause sudden onset of cardiogenic shock and death in infants. (*Circulation*. 2014;130:1053-1061.)

Key Words: heart failure ■ mitral regurgitation ■ pathology, surgical ■ pediatrics

Acute massive mitral regurgitation attributable to rupture of the chordae tendineae is a serious condition in which the patient experiences the sudden onset of circulatory and respiratory failure.¹⁻³ This disease generally occurs in older children, adolescents, and adults, and the underlying conditions are diverse^{2,3}; for example, myxomatous change of the mitral valve,³ systemic connective tissue disorders such as Marfan syndrome or Ehlers-Danlos syndrome,^{2,4,5} infectious endocarditis,^{2,6,7} rheumatic fever,^{2,3,8,9} hypertension,^{10,11} labor and delivery,¹² blunt chest trauma,^{2,13} and abnormalities of mitral apparatus such as single papillary muscle or double orifice mitral valve.^{14,15}

Clinical Perspective on p 1061

Until recently, rupture of the mitral chordae tendineae was thought to be rare in young children. However, several child cases without congenital malformations of mitral valve apparatus have been reported in Japan, with the majority of cases, interestingly, being in infants.¹⁶⁻²² According to the literature, the prognosis of affected patients is, in general, unsatisfactory, as a number of patients were treated with mechanical valve replacement and several patients died of cardiogenic shock.^{19,20} To make matters worse, the clinical entities and criteria of the disease have not been described in any textbook

Received January 3, 2014; accepted July 17, 2014.

From the Department of Pediatric Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan (I.S., H.S., T.A., M.K., K. Kurosaki); the Department of Preventive Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan (K.N.); the Department of Cardiology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan (H.K.); the Department of Pediatric Cardiology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan (T.N.); the Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan (H.Y.); the Department of Cardiology, Fukuoka Children's Hospital, Fukuoka, Japan (K.S.); the Department of Clinical Pathology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan (Y.I.); the Department of Bioscience and Genetics, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan (T.M.); and the Department of Pediatric Cardiac Surgery, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan (T.H., K. Kagisaki, H.I.).

Correspondence to Isao Shiraishi, MD, PhD, Department of Pediatric Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1, Fujishirodai, Suita, Osaka, Japan 565-8565. E-mail shiraishi.isao.hp@ncvc.go.jp
© 2014 American Heart Association, Inc.

Circulation is available at <http://circ.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008592

Downloaded from <http://circ.ahajournals.org/> at National Cardiovascular Center on March 1, 2015

小児内科 2015.2

特集号「小児循環器診療のいま」

V.トピックス

4. 気づかないと致死的な乳児特発性僧帽弁腱索断裂

国立循環器病研究センター 小児循環器部

白石 公

(シライシ イサオ)

565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

e-mail: shiraishi.isao.hp@ncvc.go.jp

はじめに

詳細な病態が知られていない乳児の急性疾患の1つに、乳幼児特発性僧帽弁腱索断裂がある。生来健康な乳児に数日の感冒様症状に引き続いて僧帽弁の腱索が断裂し、急速に呼吸循環不全に陥る疾患である。現時点では詳細な原因は不明で、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持つ¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾。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。

I. 病態と病因

1. 基本病態：

多くの症例で数日の感冒様前駆症状に引き続いて突然に僧帽弁の腱索が断裂し、大量の僧帽弁閉鎖不全による急性左心不全が発症する¹⁾²⁾⁵⁾。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、急性左心不全および肺うっ血により短期間に死亡することがある。また緊急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たり、神経学的後遺症を残したりすることがあり、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¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾。

2. 考えられる病因：

突然に僧帽弁腱索が断裂する原因として、僧帽弁および腱索組織の非細菌性炎症¹⁾²⁾⁶⁾、

母体から移行した自己抗体（抗 SSA 抗体）による腱索および乳頭筋の心内膜組織の傷害 3)4)6)、川崎病回復期 6)、僧帽弁の粘液変成 6)、など何らかの感染症や免疫異常が引き金となる可能性が示唆されている。しかしながら腱索断裂のメカニズムの詳細は不明である。

II. 臨床症状と検査所見

1. 臨床症状の特徴

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。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。

2. 検査所見の特徴 6)

ショックにより白血球数は中等度の増加がみられるが、一般に CRP は軽度の上昇に留まる（全国調査の中央値 1.60mg/dL）。トランスアミナーゼ値は多くは正常範囲で、心筋逸脱酵素の上昇は見られない。BNP 値は高度に上昇する（中央値 1,450pg/mL）。胸部 X 線所見では、急性心不全のため代償機転が働かず心拡大は軽度（CTR 中央値 56%）にとどまるが、多くの症例（75%）で肺うっ血像が認められる。心拡大が目立たないため、本疾患の肺うっ血像を肺炎と初期診断してしまう可能性があるので注意を要する。心電図では、急性心不全による左胸部誘導で T 波の平定化や陰転が見られる。断層心エコー検査で診断可能で、左室長軸断面および心尖部四腔断面像において、僧帽弁尖の逸脱、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。その他の特徴的な所見として、乳頭筋頂部にエコー輝度の亢進が認められることがある。

病理組織所見では、僧帽弁弁尖および腱索の心内膜組織にマクロファージや T リンパ球なその単核球の浸潤が認められる。その程度は軽度で、細菌性心内膜炎を疑わせる多核白血球を主体とした高度な炎症性細胞は認められない。

III. 診断と治療、予後

1. 診断

生来健康で心雑音の指摘がない生後 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、四肢冷感、乏尿、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、可及的に新生児乳児の開心術が行える小児循環器専門施設に紹介する。

2. 必要な治療

入院後、まず呼吸循環動態の改善に努める。ショック状態で呼吸困難が強い場合、鎮静下に気管内挿管による人工呼吸管理を行い、動脈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。これらの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(1)(2)(6)。

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を併用する。ただし複数の腱索が断裂し広範囲にわたる症例で、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。好発年齢である乳児では、通常 16mm の機械弁を挿入する。

3. 術後の注意点

外科手術が成功すれば、左心機能は比較的短期間に改善する。また症例によっては、術後に新たな断裂が発症することがあり、術後も断層心エコーおよびドプラー断層により僧帽弁閉鎖不全の増悪に十分留意する必要がある。ショック状態で搬送された症例では、低血圧や低酸素による中枢神経系障害を合併することがあるので、術直後より頭部エコー検査や頭部 CT 検査を実施して、脳浮腫や頭蓋内出血などの中枢神経系障害の出現に留意する。

IV. 予後

全国調査では 95 例の臨床データが集計され、死亡例が 8 名 (8.4%)、人工弁置換症例が 26 例 (27.3%)、呼吸循環不全に伴い発症した中枢神経系後遺症が 10 例 (10.5%) に認められた (6)。生来健康な乳児に発症する急性循環器疾患として見逃すことのできない疾患である。病因を明らかにし適切な治療法を確立することが急務である。

文献

- 1) Torigoe T, Sakaguchi H, Kitano M, et al. Clinical characteristics of acute mitral regurgitation due to ruptured chordae tendineae in infancy. *Eur J Pediatr*. 2012;171:259-65.
- 2) Asakai H, Kaneko Y, Kaneko M, et al. Acute progressive mitral regurgitation resulting from chordal rupture in infants. Complete atrioventricular block as a complication of varicella in children. *Pediatr Cardiol*. 2011;32:634-8.
- 3) Hamaoka A, Shiraishi I, Yamagishi M, et al. A neonate with the rupture of mitral chordae tendinae associated with maternal-derived anti-SSA antibody. *Eur J Pediatr*. 2009;168:741-3.
- 4) Cuneo BF, Fruitman D, Benson DW, et al. Spontaneous rupture of atrioventricular valve tensor apparatus as late manifestation of anti-Ro/SSA antibody-mediated cardiac disease. *Am J Cardiol*. 2011;107:761-6.
- 5) 白石 公. 最近注目されるようになった疾患-乳児特発性僧帽弁腱索断裂. *小児内科*. 2013;45:1117-1119.
- 6) 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.

表 1

Key Points : 乳児特発性僧帽弁腱索断裂の特徴

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。
2. 急性心不全のために胸部X線像で心拡大は目立たず、肺うっ血を肺炎像と見間違ふことがある。
3. 断層心エコーで診断が可能であり、診断が付き次第、小児心臓外科手術が可能な専門施設へ紹介する。
4. 死亡する症例や中枢神経系後遺症をきたす症例が存在し、生来健康な乳児に発症する急性循環器疾患として看過できないものである。

文献5)より改変引用

図2：乳児特発性僧帽弁腱索断裂（生後1ヶ月）の胸部X線像、断層心エコー所見ならびに手術所見（文献3）5）より引用

指定難病の検討資料

(研究病名) 乳児特発性僧帽弁腱索断裂

一、指定された疾病の病名等に関する資料

①当該疾病は行政的に1つの疾病として取り扱うことが適当である(注1)

はい

(不要な選択肢を消去して下さい)

②別名がある場合は全て記載して下さい

_____、_____

③表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい(注2)

乳児特発性僧帽弁腱索断裂

④主として関係する学会(注3)

日本小児循環器学会

⑤その他関係する学会(注4)

日本小児科学会、日本循環器学会