

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. 気づかないと致命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ため注意を要する。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付き次第、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、診断がつき次第、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

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)

別名がある場合は全て記載して下さい

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

主として関係する学会(注3)

日本小児循環器学会

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

二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料
悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

- a. 悪性腫瘍である b. 全く関係ない c.その他 d.定まった見解がない

精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

- a.精神疾患である b.精神疾患ではない c.その他 d.検討中、定まった見解がない

「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(e, f)

- a.外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する
b.ウイルス等の感染が原因(一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック)
c.何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病
d.生活習慣が原因とされている
e.原因不明または病態が未解明
f.検討中、定まった見解がない
(混在している場合は重複回答可)

関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答(e)

(関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの)

- a.遺伝子異常 b.薬剤 c.生活習慣 d.その他 e.特になし

「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(b)

(混在している場合は複数回答可)

- a.治療方法が全くない。
b.対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
c.一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。
d.治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する
e 定まった見解がない

注) 移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか 答(d)

(通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい)

- a.急性疾患
b.妊娠時など限られた期間のみ罹患
c.治療等により治癒する
d.発症後生涯継続または潜在する

- e.症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない
- f.定まった見解がない

「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のいずれに該当するか 答(a)

a.疫学調査等により患者数が推計できる

本邦における患者数の推計:約200人

根拠となった調査:厚生労働省全国調査(Circulation 2014;130:1053-1061),

日本小児循環器学会希少疾患調査委員会調査結果

b.本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は100人未満と予想される

根拠となった検索:(医中誌などで) 年～ 年の検索で合計 例の報告

c.疫学調査を行っておらず患者数が推計できない

d.複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

診断基準について以下のいずれに該当するか 答(b)

- a.学会で承認された診断基準あり (学会名: 学会)
- b.研究班で作成した診断基準あり (研究班名:「乳児特発性僧帽弁腱索断裂の病院
解明と治療法の確立に向けた総合的研究」研究班)
- c.広く一般的に用いられている診断基準あり (出典及び活用事例: 病診断ガイ
ドラインに掲載など具体的に記入)
- d.診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

あるとされる場合はいずれも客観的な指標を伴い文献的根拠のある日本語の診断基準とする。原著が英語論文である場合にはその訳も含めて、日本において広く受け入れられていることを示す必要があります(学会の専門医試験で活用されていたり、ガイドラインに掲載されるなど)。

重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答(d)

- a.学会で承認された重症度分類あり
- b.研究班で作成した重症度分類あり
- c.広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d.重症度分類がない

d.を選択した場合、利用できる可能性のある指標がありましたらお示し下さい。
答 (僧帽弁形成術で軽快する症例、僧帽弁置換術を必要とする症例など)

四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料
別紙様式に従って記入をお願いいたします。

乳児特発性僧帽弁腱索断裂

概要

1. 概要

乳児特発性僧帽弁腱索断裂とは、生来健康な乳児が、数日の感冒様症状に引き続いて突然の僧帽弁腱索断裂を発症し、重度の僧帽弁閉鎖不全により急性の呼吸循環不全をきたす疾患である。生後4-6ヶ月の乳児に多発し、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持つ。

2. 原因

僧帽弁および腱索組織の非細菌性炎症、川崎病の回復期、弁および腱索組織の先天性粘液変成、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傷害など、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にいたるメカニズムの詳細は不明である。

3. 症状

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、それよりも早く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。急性かつ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、多呼吸、陥没呼吸、頻脈、顔面蒼白、四肢冷感を呈し、進行するとショック状態に陥る。胸部 X 線検査では、両肺野に明らかなうっ血所見がみられるが、心拡大は目立たないことが多い。血液生化学検査では、白血球数は増加するがCRP 値の上昇は軽度で、心筋逸脱酵素の上昇も認めない。血漿 BNP は高値を呈する。

4. 治療法

全身蒼白のショック状態では、アシドーシスの補正、強心薬および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。呼吸不全が著しい症例では完全鎮静下に人工換気を行う。これらの集中治療によっても呼吸および循環動態が維持できない場合は、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。ただし腱索の断裂が広範囲にわたり、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。

5. 予後

全国調査では 95 例の臨床データが集計され、死亡例は 8 名 (8.4%)、人工弁置換症例は 26 例 (27.3%)、呼吸循環不全による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。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約200人
2. 発病の機構
不明(ウイルス感染や免疫異常が関連することが示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(強心薬などの内科的治療、断裂した腱索の形成術および僧帽弁機械弁置換術)
4. 長期の療養
必要(機械弁置換例では成長に伴い再弁置換術および生涯にわたる抗凝固薬の内服が必要である。ショックに陥った症例では中枢神経系障害を残すことがある。)
5. 診断基準
作成中(厚労省難治疾患研究班)
6. 重症度分類
乳児における心不全重症度分類は存在しない。
生来健康な乳児に、突然の多呼吸、陥没呼吸、頻脈、顔面蒼白、四肢冷感が見られる。

情報提供元

「乳児特発性僧帽弁腱索断裂の病因解明と治療法の確立に向けた総合的研究」
研究代表者 国立循環器病研究センター 小児循環器部長 白石 公

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

乳児特発性僧帽弁腱索断裂の診断基準

A 症状

1. 生来健康な乳児に突然出現する多呼吸、陥没呼吸、頻脈、顔面蒼白、四肢末梢冷感
2. 生来健康な乳児に新たに出現する心雑音(胸骨左縁での収縮期逆流性心雑音)

B 検査所見

確定所見

1. 断層心エコー:僧帽弁腱索の断裂像、僧帽弁弁尖の著しい逸脱、Doppler 断層で重度の僧帽弁閉鎖不全

参考所見

1. CRP 値の高度上昇を伴わない(5.0mg/dL)白血球増多(15,000/uL)、
2. 血漿 BNP 値の高度上昇(300pg/mL)
3. 心筋逸脱酵素(CPK-MB, Troponin T)は正常範囲内
4. 胸部 Xp:両肺うっ血像

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

急性心筋炎、川崎病冠動脈病変に伴う心筋梗塞、左冠動脈肺動脈起始(BWG 症候群)、心筋症の急性増悪

< 診断のカテゴリー >

Definite: Aの2項目 + Bの確定所見と参考所見2項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

< 重症度分類 >

特になし

(日常生活、社会生活に支障がある範囲を設定して下さい、委員会にて修正の可能性あり)