

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 June 14, 2016

of pediatrics or pediatric cardiology. Consequently, pediatricians, and even pediatric cardiologists, do not know much about the disease.

To elucidate the cause, clinical manifestations, appropriate medical and surgical treatment, and prognosis of the disease, we conducted a nationwide retrospective survey of acute rupture of the chordae tendineae of the mitral valve in children in Japan. Although the cases reported here are limited to Japanese infants, this disease does occur in other countries. Some patients may have gone unnoticed after dying or being misdiagnosed with other conditions such as sudden infant death syndrome. Therefore, acute rupture of the mitral chordae tendineae in infants is a new syndrome and should be recognized as a significant cardiovascular disorder that may cause sudden onset of cardiogenic shock and death.

Methods

Study Patients

This study is a retrospective cohort study of acute rupture of the mitral chordae tendineae in children occurring between July 1995 and August 2013. A primary questionnaire was sent to 532 clinical training hospitals approved by the Japanese Society of Pediatrics, requesting information on cases of children (under 15 years of age) with rupture of the mitral chordae between 1995 and 2013. Two hundred fifty-two hospitals (56.3%) responded to the first questionnaire, and 64 (12.0%) hospitals gave affirmative responses to such cases. The second questionnaire was forwarded to the 64 institutes, inquiring about clinical manifestations, medical and surgical treatments, and prognoses of patients. Ninety-five cases were investigated in the study. Seventeen cases previously reported^{17,19,20,22} were included in this nationwide survey. The diagnosis of Kawasaki disease was conducted by Board Certified Pediatricians of each hospital according to the diagnostic guidelines for Kawasaki disease.^{23,24} The institutional review committee of National Cerebral and Cardiovascular Center approved the study.

Pathological Diagnosis and Immunohistochemistry

A pathologist at the National Cerebral and Cardiovascular Center examined the actual specimens in 13 of 28 cases, whereas the study group relied on written documents and microphotographs of the specimens in the 15 remaining cases reported by board-certified pathologists at each institute. The immunohistochemistry procedures for tenascin C (mouse monoclonal, clone: 4F10TT, dilution 1:1000; Immuno-Biological Laboratories Inc), CD3 (rabbit polyclonal, dilution 1:10; Dako Japan Inc), and CD68 (mouse monoclonal, clone: KP-1, dilution 1:1,000; Dako Japan Co Ltd) were performed on formalin-fixed, paraffin-embedded chordal sections using an established method. All the immunohistochemical studies were performed in the department of pathology, National Cerebral and Cardiovascular Center.

Statistical Analysis

The data of the patients are presented as the median with interquartile range values for continuous demographic variables and laboratory findings. The Wilcoxon signed rank test was used to compare the laboratory data obtained at the onset of symptoms and discharge from the hospital because of the skewed nature of distribution. For the rate of pulmonary congestion, the McNemar test was conducted. Cumulative event-free survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method. Cox proportional hazards models were used to identify factors associated with the time to aortic valve replacement and time to death. Hazard ratios and 95% confidence intervals (CIs) were also estimated. *P* value of <0.05 was considered to be statistically significant.

Results

Clinical Features of the 95 Patients

A typical case of acute rupture of the mitral chordae tendineae is shown in Figure 1. A 4-month-old female infant without a history of significant illnesses exhibited the sudden onset of a cyanosis and dyspnea after 2 days of fever. The initial diagnosis was pneumonia (Figure 1A); however, severe mitral regurgitation and rupture of the chordae tendineae were diagnosed in secondary and tertiary hospitals, respectively (Figure 1B and 1C). Surgical repair using artificial chordae was performed in association with mitral annuloplasty (Figure 1D). The intraoperative findings demonstrated that 4 chordae tendineae on the posterior leaflet were lacerated. After surgery, severe regurgitation successfully reduced to a trivial level.

The clinical characteristics of 95 patients are shown in Table 1 and Figure 2. There were 52 males and 43 females (Figure 2A), and ages ranged from 21 days to 16 months after birth (median, 5 months). The majority of patients were infants: 81 patients (85%) were between 4 to 6 months of age (Figure 2C), with body weight of 6.83 kg. Patients were born at 39 gestational weeks (median), with a body weight of 2.97 kg. Apgar score at 1 minute after birth was 9 (interquartile range, 8–10), indicating that perinatal asphyxia with myocardial ischemia was not an underlying condition of rupture.

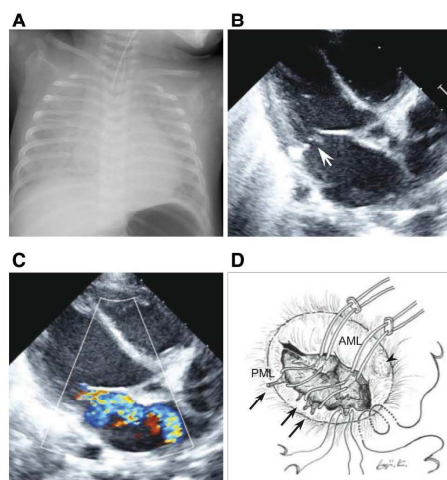


Figure 1. Case presentation of acute rupture of the mitral chordae tendineae in an infant (a 4-month-old female). **A**, A chest X-ray shows pulmonary congestion with mild cardiomegaly (cardiothoracic ratio=0.60). **B**, An echocardiogram of the left parasternal long axis view demonstrating the severely prolapsed posterior leaflet of the mitral valve (arrow). **C**, A 2-dimensional Doppler cardiogram showing severe mitral regurgitation and an enlarged left atrium. **D**, The operative record of the mitral valve and ruptured chordae tendineae. The arrows indicate ruptured chordae tendineae. The arrowhead indicates yellowish degeneration of the anterior mitral leaflet (AML). PML indicates posterior mitral leaflet.

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).

Diagnosis of Kawasaki disease was made in 10 patients (11%) before the onset of the rupture; acute and convalescent stage in 3 patients and beyond convalescent stage in 7 patients. The remaining 85 patients did not meet the clinical criteria for Kawasaki disease.^{23,24} In 1 patient (a 5-month-old female), *Staphylococcus epidermidis* endocarditis was diagnosed by positive blood culture tests and histopathologic examinations of the resected mitral valve.

Next, we analyzed seasonal epidemics of the disease (Figure 2B). The disease had a seasonal epidemic in spring and summer (65 patients, 68%). There were no sibling cases in this study. Most patients exhibited prodromal symptoms such as fever or cough 3.5 days before admission. Symptoms of cardiorespiratory shock developed 2.0 days after the onset of the prodroms. None of the 95 patients displayed any clinical symptoms of group A streptococcal

infection or clinical signs of rheumatic fever.²⁵ Clinical features of Marfan syndrome such as scoliosis, arachnodactyly, and pectus carinatum/excavatum were not found in patients. No evidence of blunt chest trauma was found in any of the patients.

Laboratory Findings

The results of the laboratory examinations are summarized in Table 2. On admission, white blood cell count increased (median, 15 440 / μ L) and serum C-reactive protein concentration had a slight increase (1.60 mg/dL). However, the procalcitonin level, which is a sensitive marker of bacterial infection, remained at a normal value (0.025 ng/mL, n=4). Although the disease provoked systemic inflammatory reactions, these data suggest that bacteremia was unlikely to be a major cause of the condition.

A marked increase in the brain natriuretic protein level (1450 pg/mL) and an elevated lactate level (4.43 mg/dL, n=36) on admission indicates that the majority of patients experienced acute cardiac and circulatory failure. Serum levels of creatine kinase–myocardial band and cardiac troponin T were not significantly elevated, suggesting that prominent myocardial cell damage was not related to the disease.

Maternally derived anti-SSA antibodies, which are a well-known cause of conduction tissue disturbances and myocardial cell damage during the fetal period,^{26–28} were detected in 2 of the 12 patients examined (21 days and 5 months after birth). In these cases, no signs of complete atrioventricular block or systolic dysfunction were detected. Only elongation of the PQ interval was found in the neonate. No other antinuclear antigens, such as anti-SSB, anti-ANF, or anti-DNA, were detected in the 10 patients examined.

Because most patients were in an emergent condition, isolation of viruses and paired serum examinations for virus antibody titers were not examined. Antibody against human immunodeficiency virus, which may cause nonbacterial thrombotic endocarditis, was not detected in the 80 operated cases.

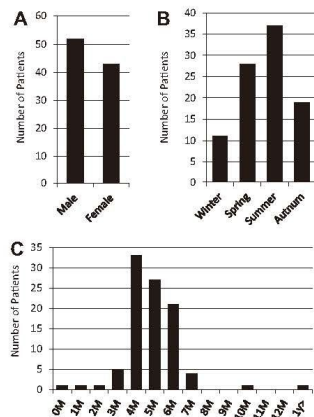


Figure 2. Clinical characteristics of acute rupture of the chordae tendineae of the mitral valve in infants. **A**, Sex differences. **B**, Seasonal differences. **C**, Age distribution of the patients.

Table 2. Laboratory Findings of the 95 Patients

Examinations	On Admission	At Discharge	P Value
WBC (/ μ 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 ($\times 10^3$ / μ L)	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.

Chest X-Ray, ECG, and Echocardiography Findings

Although bilateral pulmonary congestion was recorded in 71 patients (75%), cardiomegaly was not evident; the median cardio-thoracic ratio in chest X-ray was 56 (51–59)%. In the majority of patients, electrocardiograms revealed nonspecific ST-T changes in the precordial leads, which had normalized by the time of discharge. No abnormal Q waves were recorded in any of the patients.

The diagnosis of rupture of the mitral chordae was confirmed on echocardiography. Fractional shortening ([left ventricular end-diastolic diameter – left ventricular end-systolic diameter]/[left ventricular end-diastolic diameter]) of the left ventricle on admission was seemingly high (median, 0.41; range, 0.36–0.46). Doppler echocardiography on admission showed severe mitral regurgitation in 70 patients (73%), moderate in 22 (23%), and mild in 4 (4%). To exclude the possibility that preceding chronic mitral regurgitation induced the rupture, end-diastolic diameter (body surface area indexed) *z* score of the left ventricle was assessed. The median value of the *z* score was 1.47, indicating that the rupture is an acute event. A noteworthy echocardiographic finding was the presence of high echoic lesions at the top of the mitral papillary muscle adjacent to the chordae (8 patients, 8.4%). Abnormal thickening of the mitral valve leaflets was also detected in 9 patients (9.5%). No coronary artery aneurysms or abnormal origins of the left coronary arteries were detected. Dilatation of aortic root was not detected, either.

Surgical Treatment

A total of 95 surgical operations (Figure 3) were performed on 80 patients (84%). Plasty of the mitral apparatus included reinforcement of the ruptured chordae with autologous pericardium, suture of the lacerated mitral valve leaflet, and mitral valve annuloplasty (52 patients). Twenty-six mechanical valves (16–19 mm in diameter)

were implanted. In 9 patients, mitral regurgitation deteriorated after the surgical repair, primarily as a result of newly emerged rupture of the chordae tendineae. Although mitral regurgitation remained after the surgical repair, significant mitral stenosis was noted only in 1 patient (right ventricular/left ventricular pressure=0.86), who is a candidate for mechanical valve replacement.

In 83 patients, the details of the portions of the ruptured mitral chordae were recorded in the clinical charts. Rupture in 1, 2, 3, and 4 portions was noted in 38, 33, 9, and 3 patients, respectively. Rupture of the anterior leaflets alone, the posterior leaflet alone, and both leaflets was identified in 28, 33, and 22 patients, respectively. Thickened and myxoid mitral valve leaflets were identified in 13 patients at the time of surgery. No vegetation on the mitral valve apparatus was detected.

Rupture of the chordae tendineae of the tricuspid valve was detected in 6 patients; 5 patients survived after chordae repair, and 1 patient died before undergoing surgery. In 9 patients, surgical repair was not performed because the mitral regurgitation was limited in the small area and the patients became asymptomatic after medical treatment. These patients were carefully followed up with echocardiography and medical treatment, including diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Histopathologic Findings

Macroscopic (Figure 4A) and histopathologic examinations (Figure 4B–4L) of the mitral chordae or valves were performed in 28 patients. In the majority of patients, mononuclear cells had infiltrated the endocardium of the mitral valve leaflets and chordae tendineae (18 patients, 64%; Figure 4B and 4C). Polymorphonuclear leukocyte infiltration was also detected in the inflammatory lesions (Figure 4C); however, the number of polymorphonuclear leukocytes was far less than that of mononuclear cells. Ruptured portions were replaced by scar formation with fibrin deposition and fibrous tissue (Figure 4E and 4F). Myxoid change of the mitral valve leaflets and chordae tendineae was detected in 11 patients (39%). Thickening of the spongiosa accompanied by infiltration of the fibrous component was also identified (Figure 4G). Immunohistochemical examinations revealed that tenascin C, a characteristic component of the extracellular matrix during embryonic development, inflammatory reactions, and tissue repair, was expressed in all layers of chordal tissue (Figure 4J). Immunohistochemical study revealed that infiltrated mononuclear cells consisted of CD3-positive T-lymphocytes (Figure 4K) and CD68-positive macrophages (Figure 4L).

In a 5-month-old female with *Staphylococcus epidermidis*-positive blood culture tests, predominant polymorphonuclear leukocyte infiltration was identified and she was diagnosed with bacterial endocarditis. None of the specimens showed any histopathologic characteristics of rheumatic endocarditis.²⁵ Histopathologic examinations of the 2 autopsied cases revealed no obvious infiltration of inflammatory cells in the ventricular myocardium. No inflammatory reactions were detected in any other organs, such as the liver, kidneys, and gastrointestinal tract. Biopsy specimens were not obtained in the 2 patients with positive anti-SSA antibodies.

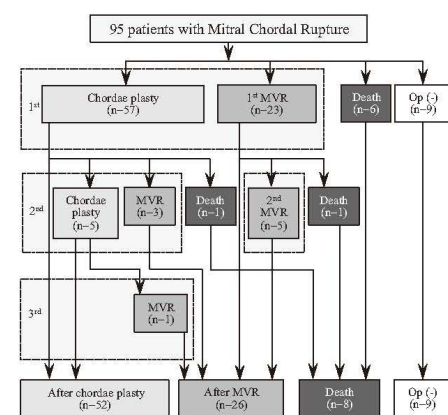


Figure 3. Surgical procedures and prognoses of the 95 patients. MVR indicates mitral valve replacement; and Op, operation.

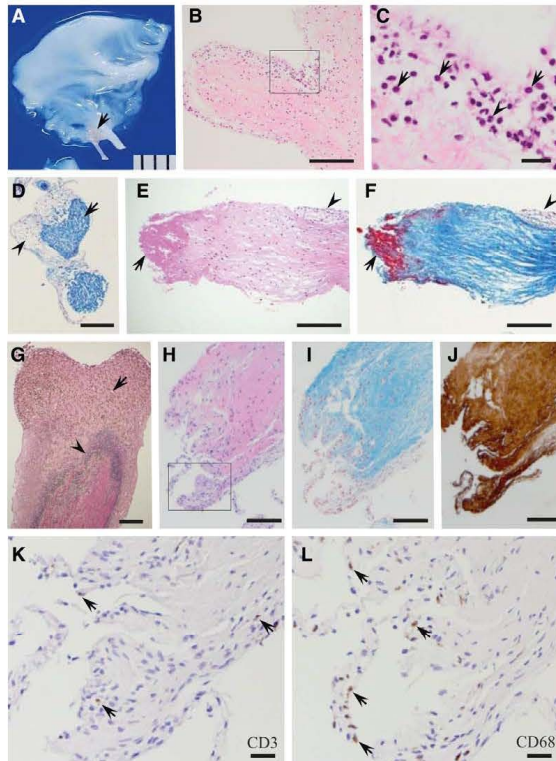


Figure 4. Gross and histopathologic findings of the mitral valves and ruptured chordae tendineae. **A**, Resected mitral leaflet of a patient (4-month-old male). **B** and **C**, Microphotographs of the valve and chordae tendineae of a 4-month-old female. The arrows indicate infiltrated mononuclear cells, and the arrowhead indicates a polymorphonuclear cell. **D–F**, Ruptured chordae tendineae of a 5-month-old female stained with Masson trichrome (**D** and **F**) and hematoxylin and eosin (**E**). **D**, The arrow indicates a central core of dense collagen bundles, and the arrowhead indicates fibrous thickening of the endocardial tissue. **E** and **F**, The arrows indicate fibrin deposition at the ruptured chordae tendineae, and the arrowheads indicate fibrous thickening with mononuclear cell infiltration at the endocardium. **G**, Marked increase of fibrous thickening (arrow) between the endocardium and fibrous core (arrowhead). **H–J**, Microphotographs of chordae tendineae stained with hematoxylin and eosin (**H**) and toluidine blue (**I**), as well as immunohistochemistry with tenascin C antibodies (**J**) of a 6-month-old female. **K** and **L**, Immunohistochemistry with CD3 (**K**) and CD68 (**L**) antibodies at the rectangular area in **H**. The arrows in **K** indicate CD3-positive T cells, and the arrows in **L** indicate CD68-positive macrophages. Scale in **A**, 1 mm. Scale bars in **B** and **D–G**, 200 μ m; **H–J**, 100 μ m; **C**, **K**, and **L**, 20 μ m.

Prognosis

Eight patients (8.4%) died of circulatory failure or multiple organ dysfunctions (2 male and 6 female; 6 before surgery and 2 after surgery). The median ages of the 8 patients was 4 months. All 6 patients who died before surgery exhibited serious cardiorespiratory failure at the initial stage of shock and were immediately transferred to a tertiary care hospital. After the surgical repair or medical treatment, the patients were discharged from the hospital with normal left ventricular FS values in echocardiography (0.36). During the 3 months to 18 years of follow-up (median, 5.4 years), mitral regurgitation persisted in 9 patients; 5 cases were slight and 4 cases were moderate. The left ventricular FS at present were almost within normal limits (median, 0.37; range, 0.24–0.57). Only 3 patients showed impaired echocardiographic FS <0.28 (0.24, 0.25, and 0.26).²⁹ The brain natriuretic protein levels at presentation were within normal range (median, 34.8 pg/mL).

Neurological complications, such as significant developmental delays or cerebral palsy, were detected in 10 patients (11%; 95% CI, 4.2%–14.1%). As a whole, significant complications remained in 32 patients (34%; mitral replacement in 26, neurological complications in 10, both in 4), indicating

a mortality and morbidity of the disease of 8.4% (95% CI, 2.73–14.1) and 42% (95% CI, 32.0%–52.2%), respectively.

Forty-eight (51%; 95% CI, 40.3%–60.8%) patients continue to take drugs (ie, angiotensin-converting enzyme inhibitors in 31 patients, diuretics in 22 patients, coumadin in 29 patients, antiplatelet drugs in 17 patients, and antiarrhythmia drugs in 3 patients). At present, arrhythmias persist in 8 patients (8.4%; 95% CI, 2.7%–14.1%), including atrial flutter in 3 patients, atrial tachycardia in 2 patients, and complete atrioventricular block with pacemaker implantation in 3 patients. All arrhythmias are well controlled with medication.

Factors Associated With Artificial Valve Replacement and Death

To detect predictors of artificial valve replacement and death in the patients, the cumulative probability of freedom from artificial valve replacement was analyzed according to the Kaplan–Meier method (Figure 5). The probability of artificial valve replacement–free survival was lower among the patients who developed chordal rupture in summer than among those who developed this complication in other seasons (Figure 5A). The artificial valve replacement–free survival was also lower in the patients who developed 3 to 4 chordae than in those who

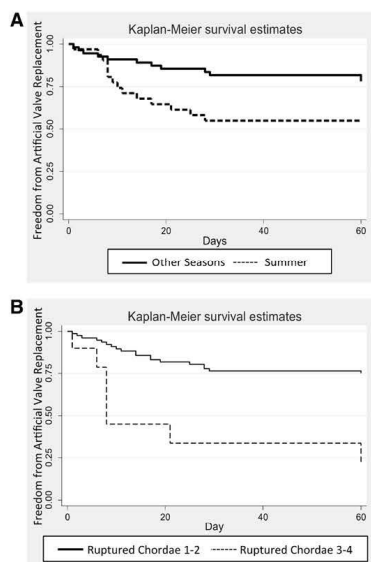


Figure 5. Kaplan–Meier survival estimates of time from diagnosis until artificial valve replacement. **A**, Artificial valve replacement–free survival in patients who developed chordal rupture in summer and those in other seasons. **B**, Artificial valve replacement–free survival in patients who developed 1 to 2 chordal rupture and those who developed 3 to 4.

developed 1 to 2 chordae (Figure 5B). Significant predictors of artificial valve replacement identified in the Cox proportional hazard models are shown in Table 3. Rupture in the summer and the number of ruptured chordae tendineae were significantly associated with the risk of artificial valve replacement. In contrast, no significant clinical or laboratory factors were associated with the risk of death in the univariable analyses.

Discussion

Rupture of the chordae tendineae of the mitral valve in infants is rare. The majority of affected patients present with the sudden onset of severe cardiorespiratory shock.^{19,20} Some patients die, whereas others require urgent surgical treatment, such as mitral chordae plasty or mechanical valve replacement.^{16–22} In infants treated surgically with prosthetic valves, reoperation to “up-size” the valves is likely to be necessary as the patients

Table 3. Univariable Analyses of Risk Factors for Mechanical Valve Replacement

	HR	z	P Value	95% CI	
Summer	2.44	2.26	0.024	1.12	5.28
Number of ruptured chordae	1.98	2.88	0.004	1.24	3.14
Number of ruptured chordae ≥ 3	4.86	3.53	<0.001	2.02	11.69

CI indicates confidence interval; and HR, hazard ratio.

grow, depending on the size of initial prosthesis. To improve the prognosis of these patients, providing an early diagnosis, appropriate medical treatment, and successful surgery are crucial. Because the disease is not currently recognized worldwide, some patients may have remained undiagnosed or been misdiagnosed. Some cases may have occurred in other countries as well. Therefore, acute rupture of the mitral chordae tendineae needs to be considered a significant cardiac disease that may cause sudden onset of acute cardiac failure in infants.

Causes of the Disease

In adolescents and adults, the underlying causes of the rupture of the chordae tendineae are diverse^{2–13}; mitral valve prolapse, myxomatous degeneration, and infectious endocarditis are the leading causes, particularly in the last 2 decades.² In infants, causes of the rupture appear to be different from those in adults; most pediatric cases of mitral rupture were diagnosed as idiopathic because a direct cause could not be demonstrated. In a small number of cases, Kawasaki disease, a child-specific cause, was the documented cause for this condition. Rupture of the mitral chordae or papillary muscles may occur in Kawasaki disease after myocardial ischemia or infarction of the ventricular inferior wall.³⁰ Mitral regurgitation without coronary arterial lesions may also occur during the acute or convalescent stage of Kawasaki disease, in which the histopathologic findings indicate the involvement of endocarditis and valvulitis.^{31–33} In our patients, no signs of myocardial ischemia or infarction were detected. Endocarditis or valvulitis in Kawasaki is a potential cause of the chordal rupture.

The actions of maternally derived anti-SSA/SSB antibodies appear to reflect another child specific pathogenesis particularly in neonates and early infancy. The transplacental passage of antibodies against SSA or SSB auto-antigens has been proven to be an cause of congenital complete atrioventricular block in neonates.^{26–28} Dilated cardiomyopathy or endocardial fibroelastosis may also develop as a late-onset cardiac complication.³⁴ Molecular studies have clarified that these antibodies initially bind to the L-type calcium channel on fetal cardiomyocytes, where they induce calcium dysregulation, apoptosis, inflammation, and subsequent conduction tissue disturbance.³⁵ Echocardiography has demonstrated high echogenic lesions at the top of the papillary muscles.¹⁷ Obviously, these findings have to be distinguished from echogenic intracardiac focus in the normal fetus.³⁶ Similar cellular mechanisms may be involved, where fibrous scar formation develops during the fetal period and subsequent rupture may occur early after birth.

Myxoid change of the mitral valve leaflets and chordae tendineae was detected in 39% of available specimens. Histological examinations revealed abnormal deposition and disorganization of collagen and elastin and accumulation of proteoglycans in the myxoid mitral valve with ruptured chordae tendineae,³⁷ suggesting that these histological changes are the predisposing cause of the rupture. Because changes in the structure of the mitral leaflets such as those seen in myxomatous degeneration take time to develop, further studies are necessary to elucidate the contribution of myxoid change to mitral chordal rupture in infants.

乳児特発性僧帽弁腱索断裂
Acute Rupture of Chordae Tendineae of the Mitral Valve in Infants

国立循環器病研究センター 小児循環器部
白石 公
565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

Acute Rupture of Chordae Tendineae of the Mitral Valve in Infants
Isao Shiraishi, MD, PhD.
Department of Pediatric Cardiology
National Cerebral and Cardiovascular Center

Key words: 乳児特発性僧帽弁腱索断裂,
急性心不全, 僧帽弁閉鎖不全, 川崎病, 抗 SSA 抗体, 僧帽弁形成術,
僧帽弁置換術, Acute Rupture, Chordae Tendineae, Mitral Valve

1. 基本病因、発生機序

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いて突然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)-6)。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 5)6)。発症早期に的確に診断されて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、また急性循環不全により血圧低下から神経学的後遺症を残したりなど、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、一般に胸部 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 5)6)。

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心内膜炎 5)、母体から移行した自己抗体(抗 SSA 抗体)による胎児期からの腱索および乳頭筋の傷害 3)4)、川崎病による腱索の炎症 5)6)、弁および腱索組織の粘液変成 5)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るが、病因の詳細は不明である。

2. 基本病態：

突然の僧帽弁腱索断裂により急激に大量の僧帽弁閉鎖不全が発症する(図 1)。急性心不全のために代償機転が働かず、低心拍出による抹消循環不全およびショック症状、急性肺うっ血による呼吸困難などが主要症状となる。

3. 病態生理からみた臨床症状(表 1)

本疾患は生後 4~6 ヶ月の乳児に好発する 1)2)5)。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 3)4)。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 1)5)。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いことが多く、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。

4. 病態生理からみた診断のための臨床検査

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がみられるが、一般に CRP は軽度の上昇に留まる。心不全の強い症例ではトランスアミナーゼ値が上昇するが、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¹⁾²⁾⁵⁾。急速に症状が進行する多くの症例では、胸部 X 線における心拡大は軽度（心胸郭比として 55% 程度）であり、両肺野にうっ血像が認められる（図 2）。一部の僧帽弁閉鎖不全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（図 2）。病理組織所見では、マクロファージやリンパ球を主体とした単核球の浸潤が認められるがその程度は軽度で、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認められない。

5. 治療目標とその手順、および症状・検査所見からみた効果判定指標

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。治療として、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、アンドーシスの補正、強心薬の持続静脈投与、利尿薬の静脈内投与による肺うっ血の改善を実施する。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、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¹⁾。

6. よくある合併症の病態生理とその診断・治療・予防

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。また過換気による低炭酸ガス血症は脳血流を低下させる可能性があるため注意が必要である。

7. 症状経過、検査所見からみた予後判定

平成 22 年度に行われた全国調査では、過去 16 年間に発症した 88 例の臨床データが集計され、死亡例が 6 名（6.8%）、人工弁置換症例が 25 例（28%）報告されており⁶⁾、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。

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 公ほか. 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.
- 6) 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.

表 1 : 乳児特発性僧帽弁腱索断裂の臨床的特徴

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. 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っていることがある。断層心エコーで診断が可能であり、診断が付きしだい、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。

文献 6)より改変引用

図 1 : 僧帽弁腱索断裂にみられる血行動態

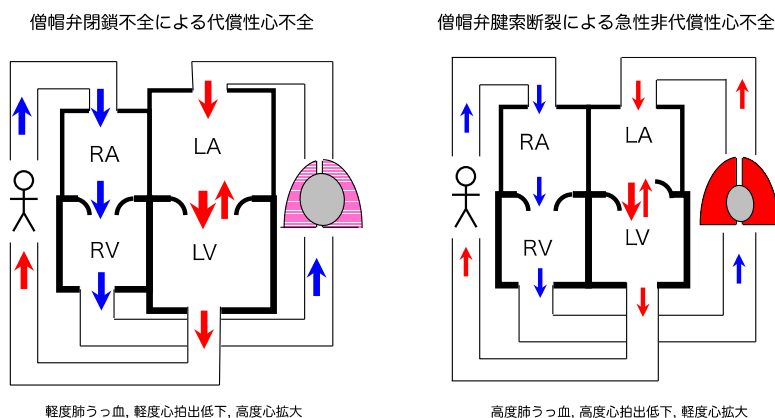


図 2 : 乳児特発性僧帽弁腱索断裂(生後 1 ヶ月)の胸部 X 線像、断層心エコー所見ならびに手術所見(文献 3) 6)より引用)

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）。トランスアミンア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

6. 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。
7. 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。
8. 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。
9. 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)

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のことをさします。

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ちます。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り、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あります。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、患者さん家族のみならず、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特徴です。また本疾患は急激に発症するために胸部レントゲン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像を肺炎像と見間違ふことも希ではありません。本疾患には数多くの臨床的特徴がみられます。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ます。

本日は、本疾患の特徴について簡潔にお話したいと思います。

病因と病態生理

突然に僧帽弁腱索が断裂する原因としては、ウイルス感染による弁および腱索の炎症、母体から移行した自己抗体特にシェーグレン症候群の母体に基因する SSA 抗体が関与すると考えられています。その他、川崎病の回復期などに発症することがあり、これら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ていますが、病因の詳細は不明です。

臨床所見

本疾患は生後 4～6 ヶ月の乳児に好発します。数日の発熱、咳嗽、嘔吐などの感冒様の前駆症状に引き続き、突然に僧帽弁腱索が断裂します。重度の僧帽弁閉鎖不全により心拍出量の低下と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、そしてショック状態に陥ります。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したり、救命し得ても重度な中枢神経系障害を残すことがあります。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ことがあります。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ことがあります。女児では成人期に妊娠や出産に際して大きな障害となります。

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ます。これまでに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ります。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す。

検査所見の特徴

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がみられますが、一般に CRP 値は軽度の上昇に留まることが多いです。心不全の強い症例ではトランスアミンナーゼ値が上昇しますが、一般に心筋逸脱酵素、とくに CPK-MB や心筋トロポニン T の上昇は見られません。

急速に症状が進行する多くの症例では、胸部 X 線写真における心拡大は比較的軽度です。心胸郭比として 55%～60%までと考えられます。そして、両肺野にうっ血像が認められます。心電図では特徴的な所見は少なく、左室への急速な容量負荷による左胸部誘導で T 波の平坦化や陰転が見られます。確定診断は断層心エコーで行います。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します。

病理検査所見

僧帽弁置換が行われた症例では、弁および腱索組織の病理所見が明らかになっています。肉眼所見では、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ます。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いとされています。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ますが、その程度は軽度です。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認められません。これらの所見からもウイルス感染が一因をなしていることが示唆されています。

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、聴診上で収縮期の逆流性心雑音が聴取された場合、本疾患を疑います。一般に心エコーにより比較的容易に診断がつかますので、診断がつか次第、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します。

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す。また上気道炎症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が必要です。

治療

診断がつけばまず呼吸循環動態の改善に努める必要があります。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います。これらの管理によっても循環動態が維持できない場合には、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、時期を逃さずに外科手術に踏み切ります。

手術は一般に人工腱索を用いた僧帽弁腱索形成術を行います。僧帽弁輪が拡大した症例では弁輪縫縮術も併用します。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が不可能と判断される場合は、人工弁置換術を行います。好発年齢である生後4～6ヶ月の乳児では、通常経16mmの機械弁を挿入します。

全国調査

平成22年に私たちが行った全国調査の結果では、過去16年間に88例の発症があり、死亡例が6例(6.8%)、人工弁置換症例が25例(28%)報告されており、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す。原因としては前述しましたように、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ていますが、詳細は不明です。早急な検討が必要と考えられます。私たちは平成25年度の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しています。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比較的予後良好ですが、人工弁置換例では生涯ワーファリンの内服や再弁置換、再々弁置換術が必要になり、長期的な経過観察と治療が必要となります。

まとめ

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す。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す。断層心エコーで診断が可能であり、診断がつか次第、乳児の心臓外科手術が可能な小児循環器専門施設に紹介する必要があります。適切な診断と外科治療が実施されると救命は可能ですが、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と考えられます。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す。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ります。



2014年2月26日放送

乳児特発性僧帽弁腱索断裂 知っておきたい急性心不全の原因疾患

国立循環器病研究センター 小児循環器部
部長 白石 公

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のことをさします。

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ちます。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り、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あります。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、患者さん家族のみならず、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特徴です。また本疾患は急激に発症するために胸部レントゲン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像を肺炎像と見間違ふことも希ではありません。本疾患には数多くの臨床的特徴がみられます。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ます。

本日は、本疾患の特徴について簡潔にお話したいと思います。

病因と病態生理

突然に僧帽弁腱索が断裂する原因としては、ウイルス感染による弁および腱索の炎症、母体から移行した自己抗体特にシェーグレン症候群の母体に基因する SSA 抗体が関与すると考えられています。その他、川崎病の回復期などに発症することがあり、これら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ていますが、病因の詳細は不明です。

臨床所見

本疾患は生後4~6ヶ月の乳児に好発します。数日の発熱、咳嗽、嘔吐などの感冒様の前駆症状に引き続き、突然に僧帽弁腱索が断裂します。重度の僧帽弁閉鎖不全により心拍出量の低下と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、そしてショック状態に陥ります。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したり、救命し得ても重度な中枢神経系障害を残すことがあります。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ことがあります。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ことがあります。女児では成人期に妊娠や出産に際して大きな障害となります。

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ます。これまでに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、同部分で明らか心雑音が聴取された場合には、本疾患を疑う必要があります。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す。

検査所見の特徴

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がみられますが、一般に CRP 値は軽度の上昇に留まることが多いです。心不全の強い症例ではトランスアミナーゼ値が上昇しますが、一般に心筋逸脱酵素、とくに CPK-MB や心筋トロポニン T の上昇は見られません。

急速に症状が進行する多くの症例では、胸部 X 線写真における心拡大は比較的軽度です。心胸郭比として 55% ~ 60% までと考えられます。そして、両肺野にうっ血像が認められます。心電図では特徴的な所見は少なく、左室への急速な容量負荷による左胸部誘導で T 波の平坦化や陰転が見られます。確定診断は断層心エコーで行います。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します。



病理検査所見

僧帽弁置換が行われた症例では、弁および腱索組織の病理所見が明らかになっています。肉眼所見では、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ます。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いとされています。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ますが、その程度は軽度です。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認められません。これらの所見からもウイルス感染が一因をなしていることが示唆されています。

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、聴診上で収縮期の逆流性心雑音が聴取された場合、本疾患を疑います。一般に心エコーにより比較的容易に診断がつかますので、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します。

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す。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ので注意が必要です。

治療

診断がつけばまず呼吸循環動態の改善に努める必要があります。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います。これらの管理によっても循環動態が維持できない場合には、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、時期を逃さずに外科手術に踏み切ります。

手術は一般に人工腱索を用いた僧帽弁腱索形成術を行います。僧帽弁輪が拡大した症例では弁輪縫縮術も併用します。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が不可能と判断される場合は、人工弁置換術を行います。好発年齢である生後4～6ヶ月の乳児では、通常経16mmの機械弁を挿入します。

全国調査

平成22年に私たちが行った全国調査の結果では、過去16年間に88例の発症があり、死亡例が6例(6.8%)、人工弁置換症例が25例(28%)報告されており、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す。原因としては前述しましたように、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ていますが、詳細は不明です。早急な検討が必要と考えられます。私たちは平成25年度の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しています。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比較的予後良好ですが、人工弁置換例では生涯ワーファリンの内服や再弁置換、再々弁置換術が必要になり、長期的な経過観察と治療が必要となります。

まとめ

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す。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す。断層心エコーで診断が可能であり、診断がつき次第、乳児の心臓外科手術が可能な小児循環器専門施設に紹介する必要があります。適切な診断と外科治療が実施されると救命は可能ですが、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と考えられます。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す。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と考えられます。

赤ちゃん 突然心不全

血液逆流 風邪似の症状から急速悪化

心臓弁難病 死亡率 8.4%

厚生省調査

心臓の弁に異常が起き、元気な赤ちゃんが急に心不全を起す、まれな難病「乳児特発性僧帽弁腱索断裂」の死亡率は8.4%であることが、厚生労働省研究班による初の全国調査で分かった。発熱など風邪のような症状から急速に悪化するのが特徴で、小児がかかる他の心臓病よりも死亡率は高いという。23日の米医学誌「ペディアトリクス」(電子版)に掲載される。

心臓の左心房と左心室の間には、扉状に開く「僧帽弁」があり、リズムよく開閉して血液の逆流を防ぐ。ところがこの病気で、僧帽弁を引っ張る数十本の糸状の「腱索」の一部が切れ、弁の動きが不安定になって血液が逆流。全身に血液を送る機能が低下する。原因は不明だが、感染症などが引き金になる可能性があるという。

研究班の調べでは、1995〜2013年の間に全国で95人の発症が確認された。大半は生後4〜6か月の乳児で、8人が死亡、10人に脳障害などの後遺症が残った。

早期の手術で腱索を修復

一歩のミミ収集車の運転手ら(8・0110)。

もあまり知られていないため、治療が遅れる恐れがあるという。

研究班長の白石公・国立循環器病研究センター小児循環器・周産期部門長は「元気があった赤ちゃんの呼吸が荒くなったり、顔面が真っ青になったりしたら」の病気を疑い、受診してほしい」と話す。

胃がん8割ピロリ菌原因

WHO 報告書

胃がんの発症につながる胃がんの約8割はピロリ菌(ピロリ菌)によって、世界保健機関(WHO)の専門組織である国際がん研究機関の作業部会は、全世界の胃がんの約8割はピロリ菌の慢性的な感染が原因とする報告書をまとめた。除菌で胃がん発生の危険性が30〜40%減る可能性があることから、各国がピロリ菌を考慮した胃がん対策をとるよう勧めている。

報告書では、ピロリ菌は全胃がんの78%、特に日本人に多い、嚙門部(胃と食道のつなぎ目の部分)以外の胃がんでは89%がピロリ菌が原因と推定されたとした。除菌の効果は、また十分なデータがないものの、これまでの研究結果の解析では胃がんの発生を30〜40%減少させる効果が出てい

るとした。

ピロリ菌対策として、日本では昨年からは内視鏡で慢性胃炎と診断された人に除菌治療を保険適用で行うなど、各国の取り組みを紹介。「各国が患者数や医療優先度、経済効果の分析をした上で、ピロリ菌の検査と治療戦略を構築することを勧める」と結論つけた。

胃がんは日本人が最も多くかかるが、死亡者数も肺がんに次ぎ2位。

夢二学芸



術館提供の出身地・岡山県にある夢二郷土美術館(岡山市)などは22日、「竹久夢二学芸」を設立すると発表した。中央面壇から離れ、大衆作家だった夢二に関する研究は少なく、研究者を増やすのが狙い。27日に東京で創立大会を開く。

生誕130年機に設立

出身地・岡山の美術館

火星探査機 周回軌道に

NASA 大気分析へ

【ニューヨーク＝中島達雄】米航空宇宙局(NASA)は21日、昨年11月に火星から打ち上げた無人火星探査機「メイブン」(全長11.5メートル)が、火星の周回軌道に入ったと発表した。今後、高度約1500キロ、6000キロの楕円軌道を周回しながら、約1年間の間に、火星の大気成分などを詳しく分析する。2030年代を目標とする火

Rupture of mitral chordae tendineae in infants more common than thought

Fri, 08/08/14 - 12:30

By David Douglas

NEW YORK (Reuters Health) - In young children, rupture of the mitral chordae tendineae is more common than previously thought, according to a survey by Japanese researchers.

"Acute rupture of the mitral chordae tendineae in infants is a new syndrome and should be recognized as a significant cardiovascular disorder that may cause sudden onset of cardiogenic shock and death," Dr. Isao Shiraishi of the National Cerebral and Cardiovascular Center in Osaka told Reuters Health by email.

In a paper online July 25 in *Circulation*, Dr. Shiraishi and colleagues note that there have been several recent reports of such rupture in children in Japan; most of them were in infants, and congenital malformations of the mitral valve apparatus were absent.

However, "pediatricians, and even pediatric cardiologists, do not know much about the disease," the team says.

To gain further information, they sent questionnaires to clinical training hospitals approved by the Japanese Society of Pediatrics requesting information on such cases in children under the age of 15 years.

Ultimately 95 cases diagnosed from 1995 to 2013 were identified; 81 of the children were between four and six months old. The underlying conditions before rupture included Kawasaki disease (in 10 cases), maternally derived anti-SSA antibodies (in two cases) and endocarditis (in one case).

Surgery was performed on 80 patients. This involved mitral chordae plasty in 52 cases and mechanical valve replacement in 26. Six patients died before being operated on and two did so shortly afterwards. In ten patients there were significant persistent neurological complications.

Histopathological examinations of 28 of the mitral valves and chordae revealed inflammatory reactions with predominant mononuclear cell infiltration in 18 cases and increased fibrous and myxoid tissue in 11 cases.

These findings suggest that "non-bacterial infectious or autoimmune endocarditis and myxoid changes are involved," the team writes.

Although the condition appears to be predominantly Japanese, they note, cases may have occurred in other countries as well. Because the disease is not currently recognized worldwide, some patients may have remained undiagnosed or been misdiagnosed.

The precise etiology is uncertain, but the researchers conclude that "acute rupture of the mitral chordae tendineae should be recognized as a significant cardiovascular disorder that may cause sudden onset of cardiogenic shock or death in infants all over the world."

SOURCE: <http://bit.ly/1AXNK5E>

Circulation 2014.

(c) Copyright Thomson Reuters 2014. Click For Restrictions - <http://about.reuters.com/fulllegal.asp>