

厚生労働科学研究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解明と診断治療法の確立  
に向けた総合的研究**

平成25年度 総括・分担研究報告書

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)

## はじめに

生来健康である生後2ヶ月から6ヶ月の乳児に突然の僧帽弁の腱索断裂が発症し、重度な僧帽弁閉鎖不全により急速に呼吸循環不全に陥る疾患が存在する。発症早期に的確に診断され、早期に専門施設に搬送され外科治療がなされない、急性左心不全により短期間に死に至る。また救命し得た場合も、僧帽弁置換術を余儀なくされたり、慢性心不全に移行したり、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。本疾患は国内外で散発的な報告がみられるが、まとまった実態調査はなく、小児科の教科書にも独立した疾患として記載されていない。そのため多くの小児科医は本疾患の存在を認識していないのが現状である。また死亡例はこれまで乳児突然死症候群として診断統計されてきた可能性もある。僧帽弁腱索が断裂する原因として、先行感染、心内膜心筋炎、川崎病後、血中自己抗体などが報告され、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、詳細は不明である。また最近数年間に報告例が増加している点が注目される。そのため、できるだけ早く実態把握するとともに、診断基準や治療のガイドラインを作成し、早期診断と的確な治療の必要性を啓蒙する必要がある。

本研究では、

1. 全国の乳児僧帽弁腱索断裂患者の現状調査

発症年齢、基礎疾患の有無、病態生理、内科的治療、外科手術時期と方法、病理組織所見、予後などについての調査研究

2. 病因の確定

3. 予後の改善に向けた適切で新しい治療法の開発

4. ガイドライン等の標準化治療への提言

などについて行った。

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

## 目次

### 総括研究報告

国立循環器病センター・小児循環器部 白石 公

### 分担研究報告

#### 1. 乳児特発性僧帽弁腱索断裂の病因解明と早期診断治療法

国立成育医療研究センター器官病態系内科部 賀藤 均

#### 2. 乳児特発性僧帽弁腱索断裂組織におけるテネイシンC低分子量バリエーションの発現に関する研究

国立循環器病研究センター臨床病理科 池田善彦

### 刊行に関する一覧

#### 参考資料

1. 病態紹介パンフレット
2. 小児科診療 up-to-date
3. 乳児僧帽弁腱索断裂による急性心不全（循環器病研究の進歩）
4. 僧帽弁腱索断裂（小児内科）
5. 鳥越論文

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。

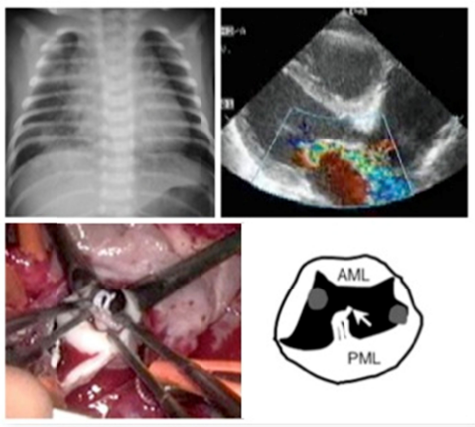


図 1：僧帽弁腱索断裂の症例提示

## 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:

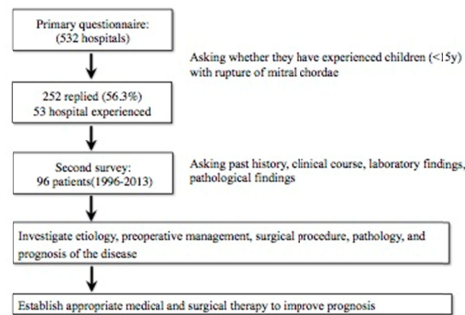


図 2：アンケート調査形式

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樞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。

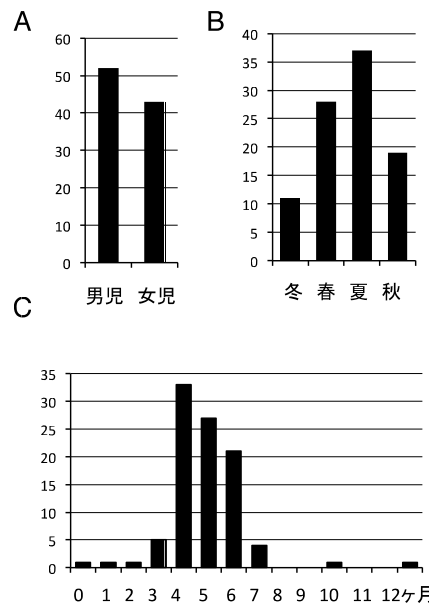


図 4：男女比、発症季節、月例分布

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。

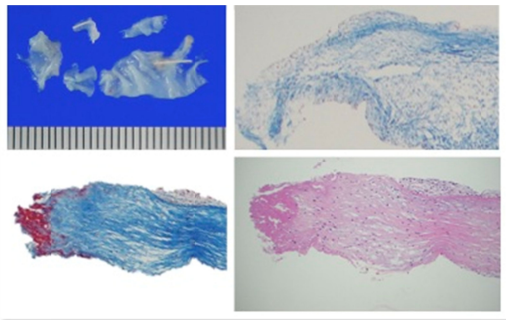


図5：弁および腱索の病理組織所見

#### 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。



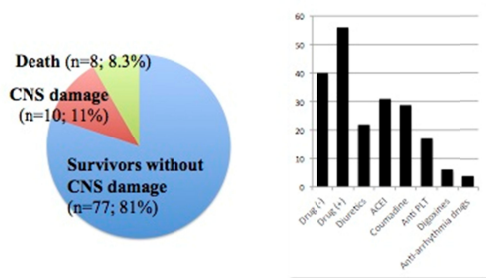


図 6：患者の予後と服用薬剤

#### 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、診断が付きしだい、新生児乳児の心臓外科手術が可能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、診断がつき次第、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

## 乳児特発性僧帽弁腱索断裂の病因解明と早期診断治療法

研究分担者 賀藤 均

国立成育医療研究センター器官病態系内科部長

**研究要旨** 2003年2013年の間に当センターで経験した乳児特発性僧帽弁断裂7例について検討した。発症時年齢は生後4ヶ月から6ヶ月であった。初発症状は呼吸器症状（多呼吸）が全例でみられていた。発熱も5例であり、重症肺炎として経過をみられていた例もあった。紹介元病院で僧帽弁閉鎖不全の診断がつかず、当センター前に気管内挿管されていたのは7例中2例で、この2例が死亡例であった。早期診断が最も予後を左右することは確実である。乳児期特発性僧帽弁腱索断裂の早期診断には、好発年齢の乳児で、肺炎像、局所性の肺炎像またはスリガラス状陰影があり、多呼吸を有する場合は、心エコーで僧帽弁閉鎖不全を早期に除外すること必要である。また、僧帽弁逆流による肺静脈うっ血は局所性のスリガラス状陰影でもありうることは留意すべきである。原因は未だ不明だが、摘出腱索のウイルス RT-PCR 法、病理検査の収集が必要であろう。

### A．研究目的

成人では心筋梗塞後の僧帽弁腱索断裂はよくみられ、重症僧帽弁閉鎖不全となり、死亡の原因ともなる。しかし、小児では僧帽弁腱索断裂は非常に稀である。そのため、小児科医、特に一般小児科医師はほとんど、それに名対する知見は皆無といっている。しかし、最近、当センターでは、急に僧帽弁腱索断裂の症例を経験することが多くなった。

本研究の目的は、当センターで経験した僧帽弁腱索断裂の症例から、その

臨床的特徴と死因を明らかにすることである。

### B．研究方法

2003年から2013年までの間に、当センターで僧帽弁腱索断裂と診断された症例を後方視的に検討した。その結果、僧帽弁腱索断裂と診断されたのは7人（男児：5人、女児：2人）であった。年齢の中央値は5.4ヶ月（生後4ヶ月～6ヶ月）であった。フォローアップ期間は1.5年～10年である。発症時年齢、手術前の臨床所見、心エコー所見、手術所見、術後の状態のデ

ータをカルテから収集した。

(倫理面への配慮)

データ集積上、氏名、生年月日、住所など個人を特定できる情報は、一切、取り扱っていない。

## C. 研究結果

我々の経験した7例の入院時所見、既往歴、検査所見のサマリーを表(後掲)にまとめた。

7例の内1例のみ(症例3)が川崎病の既往があった。他6例は特に問題になる既往はなかった。ただ、この川崎病の既往のある症例3では、その川崎病発症はこの僧帽弁腱索断裂がおこる3週間前であった。しかし、この川崎病急性期には心臓合併症(弁閉鎖不全、冠動脈合併を含む)はなかったという。

7例全例で、初発症状として多呼吸があり、5例で発熱があった。発熱のあった症例では、全例で多呼吸もあり、肺炎と診断され、経過観察されていた。

当センターに紹介され、収容された時点の状態をまとめる。当センターへの収容前に、紹介元病院で気管内挿管を施行され、人工呼吸状態になっていたのは、3例であった。死亡したのはこの人工呼吸管理下で搬送された3例の内2例である。症例4では、手術室に入る直前から心停止となり、心臓マッサージをしながら手術を開始

した。僧帽弁置換術後に人工心肺から離脱できる、そのままECMO装着してICU収容したが、離脱できず、多臓器不全となり死亡している。症例5ではやはり、僧帽弁置換術後、人工心肺から離脱できず、ECMOに装着してIUC収容となった。その後ECMOから離脱できたが、術後24日目に敗血症となり死亡した。

入院時の心エコー所見では全例で、重度の僧帽弁閉鎖不全がみられた。しかし、紹介元病院で僧帽弁閉鎖不全は判明していたのは3例であった。この3例の内、2例が死亡例である。

入院時の胸部X線でのCTR(心胸郭比)は48~62%であった。人工呼吸器化での検査でもあるが、心陰影で左室拡大を思わせる変化は、全例でなかった。肺うっ血所見は全例で認めている。

心エコー所見では、全例で左室駆出率は70%を超えていた。過収縮の状態であった。左室拡張末期径は26~30mmであり、拡大といえなかった。

手術所見では、全例で僧帽弁腱索断裂本数は複数であった。ただ、症例によっては術前のエコー所見より手術室での所見で僧帽弁逸脱の重症度が悪化していることが全例でみられており、短期間で悪化することが観察された。機械弁置換が4例、僧帽弁形成術が3例であった。

術中所見で断裂した腱索、その周辺に肉眼的異常（心筋梗塞を疑う所見など）はなかった。症例5のみで摘出した断裂腱索の病理検査で炎症性細胞浸潤が見られたが、グラム染色で細菌がみられなかった。

術後の予後では生存した5例で、特に神経学的異常は認めていない。症例7のみで術後4ヶ月後に心房粗動となり、カルディオバージョンを行っている。その後、ジソピラミド、ジゴキシン併用で発作再発は、現在のところない。

## D、考察

### 1、発症年齢について

生後4ヶ月から6ヶ月に7例全例が集中している。このことは非常に重要な所見といえる。1歳前に乳児で原因不明の呼吸不全をみたら、僧帽弁腱索断裂を疑うということを一般小児科医に徹底しなければならない。

### 2、初発症状

全例で多呼吸をみた。これは重度の僧帽弁逆流による呼吸不全である。発熱は7例中5例でみられた。発熱、多呼吸となると重症の急性肺炎をとして対応されて時間が経過し、次第に呼吸不全が悪化していた症例もあった。最初に、急性肺炎と診断して抗生剤治療を行っても、軽快傾向にない場合は、心原性の呼吸不全を疑うべきである。

発熱の原因は不明である。肺うっ血となり実際に呼吸器感染を起こしている可能性も否定はできない。

## 3、検査所見の特徴

### 1) 胸部 X 線

CTRは信頼できない。うっ血性心不全による肺静脈陰性の増強がみられるはずだが、一般小児科医には困難かもしれない。特に、重度の僧帽弁逆流は幅をもって左房にあたることはなく、狭い幅でのジェット流の逆流が片方の肺静脈、片方の上のみの肺静脈還を阻害して、限局性の肺うっ血、スリガラス状陰影を示す可能性がある。この限局性の肺の胸部 X 線上の変化は逆流の初期に見られるものであり、一般小児科医にとっては、この時点で心原性の肺うっ血を疑うことは非常の困難であろう。僧帽弁腱索断裂が悪化すれば、当然、両側性の肺変化となる。

心陰影の変化はみられない。これは僧帽弁逆流が短期間で悪化したため心臓自体の解剖学的変化に至るほどの時間は経過していないためである。

### 2) 心エコー所見

僧帽弁逸脱が見られることは当然である。後尖、前尖どちらでもありうる。弁尖全体が逸脱することは少なく、弁尖の一部が逸脱するため、長軸断面、4腔断面など複数の断面で僧帽弁を観察しなければならない。逸脱が重症

化すれば、逸脱する弁尖が筒状に左心房に突出するようになる。僧帽弁腱索断裂による僧帽弁逸脱は、特発性で、やせた患者にみられる僧帽弁逸脱の所見とは全くことなるが、この鑑別には経験が必要になる。

心エコー検査による左室拡張期末期径の拡大はない。これも短期間での悪化のためであろう。左室駆出率は70%以上となり過収縮になっていることが特徴である。

手術室で気管内挿管されたら可能な限り経食道心エコー検査を行い、断裂している腱索の評価を行うことは重要である。僧帽弁腱索は、1時間以内でも断裂本数が増えていく可能性があるためである。ただ、非常に危険な状態の乳児であるため、観察時間が短くしなければならない。

### 3) 他の検査

僧帽弁腱索断裂は急激な経過をたどるため、心電図はあまりあてにならない。

心不全マーカーであるBNPは増加することは予想されるが、心原性を疑わなければ検査しない。局所性心筋梗塞も証明できていないため、心筋逸脱酵素を検査しても無駄なことが多い。

### 4、原因

成人でみられる僧帽弁腱索断裂は、僧帽弁乳頭筋の虚血性変化の2次性変化によることが多い。他の原因とし

ては外傷(1)、高血圧(2)、リウマチ熱(3)、感染性心内膜炎(4)などがある。Spencerらは2~77歳で臨床的に有為な僧帽弁閉鎖不全となった患者の報告をしているが、乳児に腱索断裂についての記載はない(5)。またSS-A抗体の関与を示唆する文献もある(6)。乳児の僧帽弁閉鎖不全で最も注意しなくてはならない川崎病との関係である。しかし、川崎病と僧帽弁閉鎖不全についての報告は稀である(7)。川崎病で見られる僧帽弁閉鎖不全は軽度で症状を呈さないのがほとんどである。そして、時間の経過とともに軽快する。もし、僧帽弁閉鎖不全が軽快しなければ、冠動脈合併症が絡んだことにとる。我々の症例の中でも川崎病急性期から数週間後に発症した例があったが、僧帽弁腱索断裂との関係は不明のままである。

原因を考える上で、重要なことは、好発年齢が生後4ヶ月から6ヶ月の乳児期であることである。我々は、抗SSA抗体を検査していない。胎児期からのなんらかの変化があることは否定できない。他方、我々の症例の中で1例のみで摘出腱索で炎症性細胞の浸潤がみられた。やはり、局所性の心内膜の炎症がなんらか関与している可能性がある。細菌は染色されていない。よって、今後は、ウイルス、非感染性炎症の関与についての検討が必

要である。そのためには、摘出腱索のウイルスを含めた病理検査を積極的に行うことが必要であろう。

#### 5、診断時期と予後

術前に気管内挿管となった4例の内2例が死亡しており、その内の1例は手術室内で心肺停止となっている。もある。また、紹介元病院で僧帽弁閉鎖不全と診断されなかった3例の内2例で死亡していた。気管内挿管され、かつ紹介元病院で僧帽弁閉鎖不全の診断がなかった症例は2例のみであり、死亡した2例である。このことはいかに早く呼吸の異常の原因が心臓であること（僧帽弁閉鎖不全の可能性）に気づくかが、予後を決定するといえるかもしれない。

僧帽弁腱索断裂症例でも可能な限り RT-PCR 法でのウイルス検査を行うこと必要である。しかし我々の急性心筋炎の症例の経験では、入院時の血液での RT-PCR 法によるウイルス検出は、あまり有用でなさそうである。

#### E . 結果

1、原因の究明には、生後4ヶ月から6ヶ月という好発年齢の意味を証明できることが必要である。局所性感染の関与は否定できないため、手術での摘出腱索のウイルス RT-PCR 法と病理検査を全国的に行うことが必要である。また、抗 SSA 抗体の検査は必須項目としたほうがいいかもしれない。

い。

2、乳児の僧帽弁腱索断裂は、いかに早く、呼吸不全が僧帽弁閉鎖不全によるものであることは診断し、手術の可能な病院に搬送できるかにかかっている。少なくとも、紹介元病院で僧帽弁閉鎖不全の診断ができず、気管内挿管となった症例の救命率は小さい。

#### F . 研究発表

なし、

#### H . 知的財産に出願・登録状況

なし。

#### 参考文献

- 1、 Grinberg AR, Finkielman JD. Rupture of mitral chordae tendinae following blunt chest traum. Clin Cardiol. 1998;21:300-201
- 2、 Juang JJ, Ke SR. Rupture of mitral chordae tendinae:adding to the list of hypertension. Heart. 2009;95:976-979
- 3、 de Moor MM, Lachman PI, Human DG. Rupture of tendinous chords during acute rheumatic carditis in young children. Int J Cardiol. 1986;12:353-357
- 4、 Barid CW, Constantinous C. Mitral valve chordal rupture masquerades as endocarditis. Pediatr Cardiol. 2007;28:297-299

- 5、 Spencer FC, Colvin SB, Culliford Ar et al. Experiencies with the Carpentier techniques of mitral valve reconstruction in 103 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 1985;90:341-350
- 6、 Hamaoka A, Shiraishi I. A neonate with the rupture of mitral chordae tendinae associated with maternal-derived anti SSA antibody. Eur J Pediatr 2009;168:741-743
- 7、 Mishima A, Asano M, Saito T et al. Mitral regurgitation caused by ruptured chordae tendinae in Kawasaki disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996;111:895-896



表

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6	症例7
年齢(月)	4	5	6	4	5	5	5
性別	男	男	女	男	女	男	男
体重(kg)	6	7.2	6.5	7	6.3	7.2	6.8
既往歴	無し	無し	川崎病	無し	無し	無し	無し
初発症状	発熱 多呼吸	発熱 多呼吸	発熱 多呼吸	発熱 多呼吸	多呼吸	発熱 多呼吸	傾眠傾 向 多呼吸
紹介元病院 MR 診 断	あり	なし	あり	なし 挿管あ り	なし 挿管あ り	あり 挿管な し	なし 挿管なし
入院時挿管の有無	挿管あり	挿管あり	挿管なし	挿管あり	挿管あり	挿管なし	挿管なし
僧帽弁閉鎖不全	重度	重度	重度	重度	重度	重度	重度
LVDd	26	27	26	30	26	28	30
EF(%)	80	84	79	74	70	68	73
CTR(%)	48	62	58	57	48	57	54
手術	機械弁	形成術	形成術	機械弁	機械弁	形成術	機械弁
断裂腱索数	複数	複数	複数	複数	複数	複数	複数
予後	生存	生存	生存	死亡	死亡	生存	生存

MR:僧帽弁閉鎖不全、LVDd:左室拡張末期径 EF:左室区出率、CTR:心胸郭比

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

乳児特発性僧帽弁腱索断裂組織におけるテネイシンC低分子量バリエーションの発現に関する研究

研究分担者 池田 善彦 国立循環器病研究センター 臨床病理科

研究要旨

外科的切除が施行された乳児特発性僧帽弁腱索断裂8例を用いて病理組織学的検討を行った。病理組織学的診断の内訳は、粘液腫様変性3例、炎症細胞浸潤3例、急性弁膜炎1例、急性心内膜炎1例であった。また、断裂部には新鮮血栓の付着とともに、リンパ球を主体とし、好中球が混在する細胞浸潤を伴っていた。全例細菌集塊は認められなかったが、炎症細胞浸潤が認められた症例ではテネイシンC低分子量バリエーションの発現が認められた。

A. 研究目的

乳児特発性僧帽弁腱索断裂は生来健康である生後2ヵ月から6ヵ月の乳児に突然の僧帽弁の腱索断裂が発症し、重度な僧帽弁閉鎖不全により急速に呼吸循環不全に陥る疾患が存在する病態である。今回、外科的切除された8例の形態学的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

乳児特発性僧帽弁腱索断裂と診断された8例について、それらの心筋組織を10%中性緩衝ホルマリンにて固定後、パラフィン切片標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色に加え、マッソントリクローム染色、エラスチカ・ワンギーソン染色、トルイジンブルー染色の特殊染色と細胞外マトリックス糖蛋白質質の一種であるテネイシンC(4F10)に対する免疫組織染色を施行し評価した。

（倫理面への配慮）

本研究は病理組織学的解析であり、遺伝子解析は施行していない。

C. 研究結果

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

テネイシンCに対する免疫組織染色では炎症像が認められた5例において陽性像を示した。

D. 考察

乳児特発性僧帽弁腱索断裂と診断された8例について病理組織学的検討を行った。粘液腫様変性のみでの症例に加え、8例中5例においてリンパ球主体の細胞浸潤が認められたことから、腱索の断裂が何らかの炎症機転と関連する可能性が示唆された。組織リモデリングのマーカーとして知られ、炎症巣においても強い発現が認められるテネイシンCは、検討例中炎症像を伴っていた5例で陽性像を示した。しかしながら、選択的スプライシングを受けた低分子量バリエーションは正常組織にも恒常的に存在し、これに対する抗体を用いた今回の検討では疾患特異性について言及できないと考えられた。今後は、病変組織で特異的に発現するとされる高分子量バリエーションの発現について検討を要すると考えられた。

結論

乳児特発性僧帽弁腱索断裂症例の組織中にはリンパ球主体の細胞浸潤が認められる症例が多く存在し、テネイシンC低分子量バリエーションの発現が認められた。

研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

乳児特発性僧帽弁腱索断裂組織におけるテネイシンC低分子量バリエーションの発現に関する研究

研究分担者 池田 善彦 国立循環器病研究センター 臨床病理科

研究要旨

外科的切除が施行された乳児特発性僧帽弁腱索断裂8例を用いて病理組織学的検討を行った。病理組織学的診断の内訳は、粘液腫様変性3例、炎症細胞浸潤3例、急性弁膜炎1例、急性心内膜炎1例であった。また、断裂部には新鮮血栓の付着とともに、リンパ球を主体とし、好中球が混在する細胞浸潤を伴っていた。全例細菌集塊は認められなかったが、炎症細胞浸潤が認められた症例ではテネイシンC低分子量バリエーションの発現が認められた。

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
白石 公	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	小児科診療 up-to-date	<a href="http://medical.radionilkkei.jp/uptodate/">http://medical.radionilkkei.jp/uptodate/</a>		2014
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による急性心不全	循環器病研究の進歩	34	52-57	2013
白石 公	乳児特発性僧帽弁腱索断裂	小児内科	45	2013-16	2013

## 「乳児特発性僧帽弁腱索断裂」の診断の手引き (2014.1.15)

### 臨床的特徴:

- 1) 生後4 - 6ヶ月の乳児に好発する。
- 2) 春から夏にかけて多発する。
- 3) 数日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。
- 4) 大量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、短時間に呼吸困難、顔面蒼白、ショック状態に陥る。
- 5) 早期発見と早期外科治療がなされないと、死亡することや、救命し得ても重度の多臓器障害を残すことがある。また広範囲の腱索断裂により人工弁置換を余儀なくされ、生涯にわたる抗凝固剤の内服と再弁置換術を必要とすることがある。

### 考えられる原因:

川崎病に続発した症例、自己免疫(母親から移行した自己抗体 SSA/SSB)が原因と考えられる症例、弁の粘液変性が原因と考えられる症例、ウイルス感染(心内膜炎)が原因と考えられる症例などが認められるが、多くの症例では原因が不明である。

### 確定診断:

- 1) 心尖部を最強とする収縮期逆流性雑音(肺雑音のため聴取しにくい場合もある)
- 2) 断層心エコーにより、高度の僧帽弁閉鎖不全、僧帽弁逸脱、僧帽弁腱索断裂を証明。

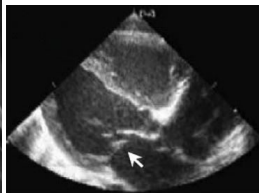
### 補助診断:

- 1) 重度な呼吸循環不全症状
- 2) 胸部X線写真での肺うっ血像  
(心拡大を伴わないことが多く、肺炎と診断されることがあり注意を要する)
- 3) 白血球は増多するがCRPは軽度の上昇に留まる。
- 4) 心筋逸脱酵素は上昇しないことが多い。

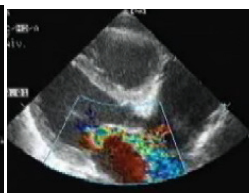
### 胸部レントゲン、心エコー、手術所見:



肺うっ血像



高度の僧帽弁逸脱と重度の僧帽弁閉鎖不全



断裂した腱索

### 治療:

病気の認知 早期診断 小児心臓外科手術が可能な施設へ可及的に搬送  
僧帽弁形成術(もしくは人工弁置換術)

ラジオNIKKEI ■放送 毎週水曜日 21:00~21:15

## 小児科診療 UP-to-DATE

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に、数日の感冒様症状に引き続いて突然重度の僧帽弁閉鎖不全を発症し、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、一部の症例を除いて原因が不明であり、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す。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そ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。これまでの症例をまとめると、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、乳幼児特発性僧帽弁腱索断裂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基礎疾患としては、細菌もしくはウイルス感染による弁および腱索の炎症、川崎病の回復期、母体から移行した自己抗体とくにSSA抗体、先天性の弁および腱索組織の粘液変性、などでは発症すると考えられています。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、頰脈、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したりすることがあります。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場合があります。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値が上昇しますが、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波の平定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。断裂した腱索の組織所見では、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。

#### 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、診断がつかず次第、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、もしくは入院時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がみられる症例では、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。

#### 今後の対策

原因としては、ウイルス感染、細菌感染、川崎病、母体由来の抗SSA抗体、弁組織の粘液変性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。私たちは厚生労働科学研究難治疾患克服研究事業ならびに日本小児循環器学会研究委員会活動として、病因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。発症例があり速やかにご連絡をいただければ、必要な検査や治療法などのご相談に応じます。

#### 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お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。

「小児科診療 UP-to-DATE」  
<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>



乳児特発性僧帽弁腱索断裂による急性心不全

国立循環器病研究センター小児循環器部

白石 公、坂口平馬、北野正尚、黒寄健一、池田善彦、

帆足孝哉、鍵崎康治、市川肇

Acute Heart Failure in Infants due to Rupture of Chordae Tendineae  
of the Mitral Valve

Isao Shiraishi<sup>1</sup>), Heima Sakaguchi<sup>1</sup>), Masataka Kitano<sup>1</sup>), Ken-ichi Kurosaki<sup>1</sup>),  
Yoshihiko Ikeda<sup>2</sup>), Takaya Hoashi<sup>3</sup>), Koji Kagisaki<sup>3</sup>), Hajime Ichikawa<sup>3</sup>)

Department of Pediatric Cardiology<sup>1</sup>)

Department of Pathology<sup>2</sup>)

Department of Pediatric Cardiac Surgery<sup>3</sup>)

National Cerebral and Cardiovascular Center

Key words: mitral regurgitation, anti-SSA/SSB antibody, Kawasaki disease,  
myxoid degeneration, mitral valve replacement

( 循環器研究の進歩 2013;53:52-57.より )



はじめに

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 1)2)6)。

#### I. 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、ウイルス感染による弁および腱索の炎症 6)、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 3)4)、川崎病による弁炎および腱索の炎症 5)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。著者らは、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業に基づき、本疾患の全国実態調査と治療方針の提言に向けた作業を実施している 6)。

## II. 臨床所見 : (表)

本疾患は生後 4~6 ヶ月の乳児に好発する 6)。ただし母親由来の SSA 抗体陽性患者では生後 1~2 ヶ月で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 1)2)5)。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。まれに三尖弁の腱索断裂を同時に合併することがある。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、救命し得ても重度の中樞神経系障害を残すことがある。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。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 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と再弁置換もしくは再々弁置換術が必要となるとともに、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。

### III. 検査所見：

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<sup>1)2)5)</sup>。将来の病因検索のためには、血清ウイルス抗体価の測定や血液や尿や便からのウイルス分離とともに、弁置換症例では弁腱索組織のホルマリン固定とともに組織の凍結保存によるウイルスゲノムの検出が望まれる。

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 1）。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、左室への急速な容量負荷により左胸部誘導で 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）。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<sup>1)2)5)</sup>。

### IV. 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る<sup>6)</sup>。肉眼所見では、僧帽弁は一部で黄色に変性し、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る。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。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強い高度な炎症性細胞浸潤は認められない。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る 6)。

#### 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付き次第、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ので注意を要する。

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。まれにリウマチ熱 8)、マルファン症候群 9)、鈍的外傷 10)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<sup>11)</sup>。

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：

平成22年に行われた88例の全国調査では、過去16年間に死亡例が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。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（図 3）、早急な検討が必要である。我々は平成 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。

おわりに

乳児特発性僧帽弁腱索断裂は、生来健康な生後 4～6 ヶ月の乳児に発症し、数日の感冒様前駆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る。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。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。



## 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。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な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 7)より改変引用

## 文献

- 1) Torigoe T, Sakaguchi H, Kitano M, Kurosaki K, Shiraishi I, Kagizaki K, Ichikawa H, Yagihara T. 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, Misaki Y, Achiwa I, Hirata Y, Kato H. 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, Hamaoka K. 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, Ngan BY, Liske MR, Wahren-Herlineus M, Ho SY, Jaeggi E. 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) Mishima A, Asano M, Saito T, Yamamoto S, Ukai T, Yoshitomi H, Mastumoto K, Manabe T. Mitral regurgitation caused by ruptured chordae tendineae in Kawasaki disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111:895-6.
- 6) 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.

- 7) 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.
- 8) Anderson Y, Wilson N, Nicholson R, Finucane K. Fulminant mitral regurgitation due to ruptured chordae tendinae in acute rheumatic fever. *J Paediatr Child Health* 2008;44:134–137.
- 9) Weidenbach M, Brenner R, Rantamäki T, Redel DA. Acute mitral regurgitation due to chordal rupture in a patient with neonatal Marfan syndrome caused by a deletion in exon 29 of the FBN1 gene. *Pediatr Cardiol* 1999;20:382–385
- 10) Hazan E, Guzeloglu M, Sariosmanoglu N, Ugurlu B, Keskin V, Unal N. Repair of isolated mitral papillary muscle rupture consequent to blunt trauma in a small child. *Tex Heart Inst J*. 2009;36:252-4.
- 11) Murashita T, Hoashi T, Kagisaki K, Kurosaki K, Shiraishi I, Yagihara T, Ichikawa H. Long-term results of mitral valve repair for severe mitral regurgitation in infants: fate of artificial chordae. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:581-6.



図の説明

図 1 : 乳児特発性僧帽弁腱索断裂 (生後 1 ヶ月) の入院時胸部 X 線像  
心拡大は軽度 (心胸郭比 55%) であるが、右肺野を中心に肺うっ血像 (矢印)  
が認められる。(文献 7) より引用)

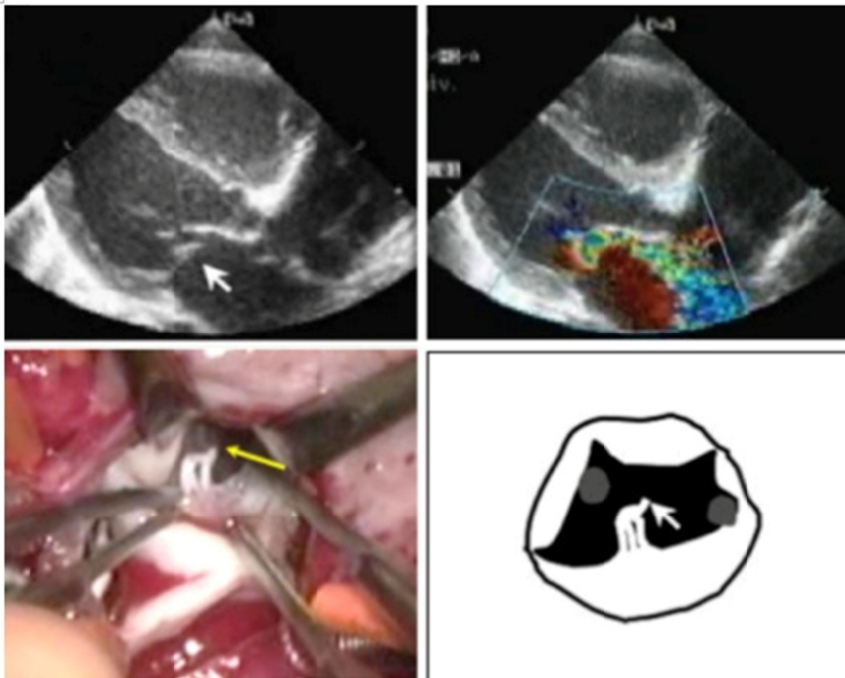


図2：乳児特発性僧帽弁腱索断裂（生後1ヶ月）の断層心エコー所見ならびに手術所見

僧帽弁後尖の逸脱/翻転の長軸断層像（上段左）、二次元ドップラ断層像（上段左）と断裂した腱索の術中所見（下段）とその模式図（文献6,7）より改変引用）



図3：乳児特発性僧帽弁腱索断裂の考えられる原因

LA：左房、LV：左室

乳児特発性僧帽弁腱索断裂による急性心不全

国立循環器病研究センター小児循環器部

白石 公、坂口平馬、北野正尚、黒寄健一、池田善彦、

帆足孝哉、鍵崎康治、市川肇

(小児内科投稿原稿より抜粋)

Acute Heart Failure in Infants due to Rupture of Chordae Tendineae  
of the Mitral Valve

Isao Shiraishi<sup>1)</sup>, Heima Sakaguchi<sup>1)</sup>, Masataka Kitano<sup>1)</sup>, Ken-ichi Kurosaki<sup>1)</sup>,

Yoshihiko Ikeda<sup>2)</sup>, Takaya Hoashi<sup>3)</sup>, Koji Kagisaki<sup>3)</sup>, Hajime Ichikawa<sup>3)</sup>

Department of Pediatric Cardiology<sup>1)</sup>

Department of Pathology<sup>2)</sup>

Department of Pediatric Cardiac Surgery<sup>3)</sup>

National Cerebral and Cardiovascular Center

Key words: mitral regurgitation, anti-SSA/SSB antibody, Kawasaki disease,

myxoid degeneration, mitral valve replacement

はじめに

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 1)2)6)。

#### I. 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、ウイルス感染による弁および腱索の炎症 6)、母体から移行した心筋心内膜に障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障害 3)4)、川崎病による弁炎および腱索の炎症 5)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。著者らは、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業に基づき、本疾患の全国実態調査と治療方針の提言に向けた作業を実施している 6)。

## II. 臨床所見：

本疾患は生後 4～6 ヶ月の乳児に好発する 6)。ただし母親由来の SSA 抗体陽性患者では生後 1～2 ヶ月で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 1)2)5)。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。まれに三尖弁の腱索断裂を同時に合併することがある。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、救命し得ても重度の中枢神経系障害を残すことがある。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。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報告されている 5)。このように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され、女兒では成人した際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。

### III. 検査所見：

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)。将来の病因検索のためには、血清ウイルス抗体価の測定や血液や尿や便からのウイルス分離とともに、弁置換症例では弁腱索組織のホルマリン固定とともに組織の凍結保存によるウイルスゲノムの検出が望まれる。

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 1）。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い。確定診断は断層心エコーで行う。左室長軸断面において、僧帽弁尖の高度の逸脱および翻転、腱索の断裂、ドッ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）。外科治療を行う施設では、僧帽弁短軸像で逆流の部位と範囲を手術前に同定し、外科医に伝える必要がある 1)2)5)。

### IV. 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る 6)。肉眼所見では、僧帽弁は一部黄色に変性し粘液様変性により肥厚した部分が認められ、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。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細胞浸潤が認

められるが、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球を主体とした強い細胞浸潤は認められない。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る 6)。

#### 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付き次第、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ので注意を要する。

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。まれにリウマチ熱 8)、マルファン症候群 9)、鈍的外傷 10)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策形成術を行う。僧帽弁輪が拡大した症例では弁輪縫縮術も併用する。ただし複数の献策が断裂した場合や、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 11)。

本疾患がウイルス感染を主体とした弁および腱策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/腱策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る炎症抑止が病像の進行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：

平成 22 年に行われた全国調査では、過去 16 年間に死亡例が 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。人工腱索による弁下組織の修復が功を奏すると僧帽弁閉鎖不全では、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ともに再治療が必要となる。

おわりに

乳児特発性僧帽弁腱索断裂は、生来健康な生後4～6ヶ月の乳児に発症し、数日の感冒様前駆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る。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。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。

## 文献

- 1) Torigoe T, Sakaguchi H, Kitano M, Kurosaki K, Shiraishi I, Kagizaki K, Ichikawa H, Yagihara T. 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, Misaki Y, Achiwa I, Hirata Y, Kato H. 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, Hamaoka K. 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, Ngan BY, Liske MR, Wahren-Herlineus M, Ho SY, Jaeggi E. 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) Mishima A, Asano M, Saito T, Yamamoto S, Ukai T, Yoshitomi H, Mastumoto K, Manabe T. Mitral regurgitation caused by ruptured chordae tendineae in Kawasaki disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:895-6.
- 6) 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.

- 7) 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.
- 8) Anderson Y, Wilson N, Nicholson R, Finucane K. Fulminant mitral regurgitation due to ruptured chordae tendinae in acute rheumatic fever. *J Paediatr Child Health* 2008;44:134–137.
- 9) Weidenbach M, Brenner R, Rantamäki T, Redel DA. Acute mitral regurgitation due to chordal rupture in a patient with neonatal Marfan syndrome caused by a deletion in exon 29 of the FBN1 gene. *Pediatr Cardiol* 1999;20:382–385
- 10) Hazan E, Guzeloglu M, Sariosmanoglu N, Ugurlu B, Keskin V, Unal N. Repair of isolated mitral papillary muscle rupture consequent to blunt trauma in a small child. *Tex Heart Inst J.* 2009;36:252-4.
- 11) Murashita T, Hoashi T, Kagisaki K, Kurosaki K, Shiraishi I, Yagihara T, Ichikawa H. Long-term results of mitral valve repair for severe mitral regurgitation in infants: fate of artificial chordae. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:581-6.

## 図の説明

図 1 : 乳児特発性僧帽弁腱索断裂 ( 生後 1 ヶ月 ) の入院時胸部 X 線像

心拡大は軽度 ( 心胸郭比 55% ) であるが、右肺野を中心に肺うっ血像が認められる。( 文献 7 ) より引用)

図 2 : 乳児特発性僧帽弁腱索断裂 ( 生後 1 ヶ月 ) の断層心エコー所見ならびに手術所見

僧帽弁後尖の逸脱/翻転の長軸断層像 ( 上段左 )、二次元ドップラ断層像 ( 上段左 ) と断裂した腱索の術中所見 ( 下段 ) とその模式図 ( 文献 6 ) より改変引用)

図 3 : 乳児特発性僧帽弁腱索断裂の考えられる原因

## Clinical characteristics of acute mitral regurgitation due to ruptured chordae tendineae in infancy—experience at a single institution

Tsukasa Torigoe · Heima Sakaguchi ·  
Masataka Kitano · Ken-ichi Kurosaki · Isao Shiraishi ·  
Kouji Kagizaki · Hajime Ichikawa · Toshikatsu Yagihara

Received: 10 April 2011 / Accepted: 27 June 2011 / Published online: 8 July 2011  
© Springer-Verlag 2011

**Abstract** In infants, acute mitral regurgitation resulting from ruptured chordae tendineae is very rare, but often fatal. There are a few case reports, but the characteristics and etiology of chordae tendineae rupture have not been elucidated. Our aim was to determine the clinical characteristics of idiopathic acute mitral regurgitation due to chordal rupture in infancy. A retrospective analysis was performed on ten consecutive patients, with a mean onset age of  $4.6 \pm 1.3$  months. Despite nonspecific initial symptoms, all patients developed respiratory distress and four required resuscitation within a few days (mean,  $1.8 \pm 1.8$  days). Chest radiographs showed pulmonary congestion with a normal or mildly increased cardiothoracic ratio in all ten patients. Laboratory data and electrocardiograms showed nonspecific findings. Echocardiography revealed ruptured chordae in all patients; locations were anterior (50%), posterior (20%), and both (30%). Surgical intervention was performed within 24 h of admission in eight patients (mean,  $3.6 \pm 5.1$  h). Pathological findings included inflammatory cells in six specimens and myxomatous degeneration in two. No bacteria were isolated from preoperative blood cultures, pathological tissues, or excised tissue cultures. Autoantibody levels were insignificant. Three preoperatively

resuscitated patients developed neurological sequelae and arrhythmias occurred in four after mitral valve replacement. Acute onset and rapid deterioration in patients with ruptured chordae tendineae necessitates early surgical intervention to improve outcomes. Though the etiology remains unknown, onset is in infants approximately 4 months of age, suggesting a definite disease entity.

**Keywords** Acute mitral regurgitation · Ruptured chordae tendineae · Infant · Mitral valve replacement · Complication

### Introduction

Acute mitral regurgitation (MR) is characterized by acute onset, rapid deterioration, and failure of the left heart, frequently requiring surgical intervention [11]. MR results from various abnormalities, including leaflet, annulus, chordae tendineae, papillary muscle, and left ventricular (LV) wall lesions. In adults, acute MR often occurs in ischemic heart disease due to papillary muscle ischemia. However, in pediatric patients, acute MR is rare.

Rupture of the chordae tendineae of the mitral valve was first described by Corvisart in 1806 [5]. Thereafter, many cases were reported [14]. Reported etiologies include ischemia [1, 13, 14], infectious endocarditis [10], rheumatic heart disease [14] and, less frequently, Kawasaki disease [12], blunt chest trauma [7], acute rheumatic fever [2, 6], connective tissue disease [17, 22], and LV volume overload causing chorda stretching [14]. Although some reports have indicated that myxomatous valve disease is also a cause of primary chordal rupture [10, 16], this etiology remains speculative. It is unclear whether myxomatous degeneration is a primary cause or the result of mitral valve insufficiency.

T. Torigoe (✉) · H. Sakaguchi · M. Kitano · K.-i. Kurosaki ·  
I. Shiraishi  
Department of Pediatric Cardiology,  
National Cerebral and Cardiovascular Center,  
5-7-1 Fujishiro-dai,  
Suita, Osaka 565-8655, Japan  
e-mail: tsukasa@zd5.so-net.ne.jp

K. Kagizaki · H. Ichikawa · T. Yagihara  
Division of Pediatric Cardiac Surgery,  
Department of Cardiovascular Surgery,  
National Cerebral and Cardiovascular Center,  
Suita, Osaka, Japan



Recent case reports on acute MR caused by chordal rupture in neonates describe an association with transplacental passage of the anti-SSA antibody [8, 21]. However, our cases were normally developed 4-month-old infants with acute MR caused by ruptured chordae tendineae showing no association with anti-SSA antibody. There are few case reports on ruptured chordae tendineae during childhood, and no infant series has been reported. We reviewed the clinical characteristics of ruptured chordae tendineae cases.

## Methods

We reviewed the medical records of all patients diagnosed with acute MR due to ruptured chordae tendineae at the National Cerebral and Cardiovascular Center between December 2001 and June 2009. Diagnoses were MR and ruptured chordae tendineae, detected by transthoracic echocardiography (TTE) and later confirmed by intraoperative findings. Patients with congenital cardiac anomalies and Kawasaki disease were excluded.

We analyzed age at onset, sex distribution, symptoms at the first visit and upon admission to our institute, period of exacerbation, chest radiography, electrocardiograms (ECG), laboratory data, bacterial tests (preoperative blood culture, pharyngeal culture, and excised tissue culture), TTE findings (grade of MR, location of affected chordae, LV size and function, pulmonary hypertension, and vegetations), pathological findings, surgical procedures, and complications.

Hypertrophy of the atria and ventricles was defined using ECG; left atrial hypertrophy exhibited a broad (more than 0.10 s) bimodal P wave in leads I, II, and aVL, and a biphasic P wave with a negative prolonged latter portion in lead V1. LV hypertrophy exhibited a strain pattern of ST–T in leads V5 and V6, a high R wave (more than 2.5 or 3.5 mV in lead V6 or V5, respectively), and high total amplitude (more than 4.0 or 5.0 mV) of the S wave in lead V1 and the R wave in lead V6, or the S wave in lead V1 and the R wave in lead V5.

MR grading by TTE was classified based on extension of regurgitation on color Doppler imaging. Severe MR was defined as extension to pulmonary veins.

## Statistical analysis

Continuous data are expressed as means±SD. Statistical analyses were performed using StatView for Windows version 5.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA). Comparisons between groups were conducted using the Fisher exact test. Differences were considered to be statistically significant at *p* values less than 0.05.

## Results

### Patient characteristics

Our study included ten consecutive patients (five boys and five girls) with acute MR due to ruptured chordae tendineae. Two patients with chordal rupture due to Bland-White-Garland syndrome and Kawasaki disease, respectively, were excluded. Mean age at onset was  $4.6 \pm 1.3$  months. Most patients had no significant medical history, the exceptions being two patients with low birth weights and breath-holding spells (Table 1). There were no physical signs of connective tissue diseases (e.g., Marfan or Ehlers–Danlos syndrome). All patients showed normal development and had no heart murmurs during routine medical examination in infancy or at an outpatient clinic. All had an uneventful familial history. All patients had been transferred to our institute for further intensive treatment due to congestive heart failure with severe MR, as detected by TTE.

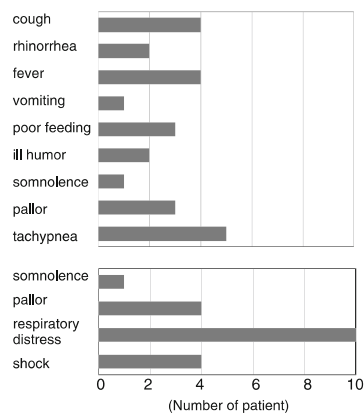
### Symptoms at the first visit and on admission to our institute

During the first visit to previous hospitals, most patients showed nonspecific symptoms, including common cold-like symptoms, such as cough, fever, rhinorrhea, and poor feeding (Fig. 1). Only three exhibited pallor during the initial visit. These three patients were immediately administered inotropic agents and mechanical ventilation within 24 h of the first visit.

The mean duration between the first visit and admission to our hospital was  $6.2 \pm 5.4$  days. When transferred to our hospital, all patients had respiratory distress (Fig. 1), six were on mechanical ventilation, and five had received inotropic agents for circulatory insufficiency. Cardiopulmonary resuscitation (CPR) was provided for three patients before transfer. One patient required resuscitation upon arrival at our hospital. Despite these aggressive medical interventions, all patients developed respiratory distress within a few days of onset (mean,  $1.8 \pm 1.8$  days), which then progressed to circulatory insufficiency.

**Table 1** Patients diagnosed as having acute mitral regurgitation due to chordal rupture

Age (month)	Mean, $4.6 \pm 1.3$ (range, 2.0–6.6)
Sex (boy/girl)	5:5
Weight (g)	Mean, $6,439.2 \pm 1,349.6$ (range, 3,944–8,320)
History	None, 8 Low birth weight, 2 Breath-holding spells, 1



**Fig. 1** Symptoms of acute mitral regurgitation due to chordal rupture at the first visit (*upper figure*) and on admission to our institute (*lower figure*). Note that six patients were already mechanically ventilated under sedation at the time of admission

**Chest radiography findings**

Chest radiographs showed pulmonary congestion in all ten patients. The cardiothoracic ratio was normal or mildly increased. Seven patients had cardiothoracic ratios under 60% (Table 2).

**ECG findings**

One patient had tall P waves in leads II, III, and aVF, but not in lead VI. None of the other patients had findings of atrial or ventricular hypertrophy, prolonged PR interval, arrhythmias, or ST–T changes (Table 2).

**Laboratory data**

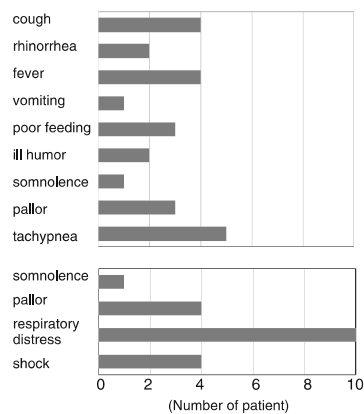
Table 3 shows the laboratory data of all ten patients. Five had leukocytosis (>15,000/ $\mu$ L), while the others had white blood cell counts within normal range. C-reactive protein was within normal range (<0.5 mg/dL) in four patients and elevated in six. Creatine phosphokinase was slightly elevated in three patients. However, two of these patients had been administered with CPR before blood tests, and none of the three had evidence of ischemia on ECG or TTE. Human atrial natriuretic peptide (hANP) and brain natriuretic peptide (BNP) were markedly elevated in all patients. Three patients tested negative for anti-streptolysin O. Pharyngeal cultures were negative for group A *Streptococcus* in all patients.

Autoantibodies, including antinuclear, anti-ds DNA, anti-ss DNA, anti-RNP, anti-sm, anti-SS-A, and anti-SS-B antibodies, were measured. Only one patient had slightly

**Table 2** Chest radiography, echocardiography, operative procedures, resuscitation, and complications

Patient	Sex	Onset (month)	CTR (%)	Pulmonary congestion	ECG	MR grade	Location of chorda	LVDd (mm, %)	LVEF	Operative procedure	CPR	Complications
1	F	2.0	65	+	I	Severe	Bilateral	22.3 (114.0)	0.79	Repair	+	CNS
2	M	6.6	47	+	Tall P	Severe	Anterior	30.0 (115.6)	0.94	Repair	+	CNS
3	F	5.3	67	+	I	Severe	Bilateral	28.5 (121.0)	0.83	Repair	-	-
4	M	4.9	59	+	I	Severe	Anterior→bilateral	27.0 (114.0)	0.87	Replace	-	-
5	M	3.7	60	+	I	Severe	Bilateral	28.1 (114.0)	0.86	Replace	-	AT
6	F	3.7	57	+	I	Severe	Anterior	21.4 (96.0)	0.81	Replace	+	AT, CNS
7	M	5.5	68	+	I	Severe	Posterior	27.2 (112.0)	0.76	Repair	-	-
8	F	6.2	60	+	I	Severe	Anterior	29.1 (131.0)	0.82	Repair→replace	-	SSS
9	F	4.2	53	+	I	Severe	Posterior	27.6 (116.0)	0.76	Repair	+	-
10	M	4.7	57	+	I	Severe	Anterior	30.2 (122.0)	0.74	Replace	-	AFL

LVDd left ventricular diastolic dimension; LVEF left ventricular ejection fraction; CPR cardiopulmonary resuscitation before surgery; Tall P tall P wave in leads II, III, aVF; Repair mitral valve repair; Replacement mitral valve replacement; CNS central nervous system damage; AT atrial tachycardia; SSS sick sinus syndrome; AFL atrial flutter



**Fig. 1** Symptoms of acute mitral regurgitation due to chordal rupture at the first visit (*upper figure*) and on admission to our institute (*lower figure*). Note that six patients were already mechanically ventilated under sedation at the time of admission

**Chest radiography findings**

Chest radiographs showed pulmonary congestion in all ten patients. The cardiothoracic ratio was normal or mildly increased. Seven patients had cardiothoracic ratios under 60% (Table 2).

**ECG findings**

One patient had tall P waves in leads II, III, and aVF, but not in lead VI. None of the other patients had findings of atrial or ventricular hypertrophy, prolonged PR interval, arrhythmias, or ST–T changes (Table 2).

**Laboratory data**

Table 3 shows the laboratory data of all ten patients. Five had leukocytosis (>15,000/ $\mu$ L), while the others had white blood cell counts within normal range. C-reactive protein was within normal range (<0.5 mg/dL) in four patients and elevated in six. Creatine phosphokinase was slightly elevated in three patients. However, two of these patients had been administered with CPR before blood tests, and none of the three had evidence of ischemia on ECG or TTE. Human atrial natriuretic peptide (hANP) and brain natriuretic peptide (BNP) were markedly elevated in all patients. Three patients tested negative for anti-streptolysin O. Pharyngeal cultures were negative for group A *Streptococcus* in all patients.

Autoantibodies, including antinuclear, anti-ds DNA, anti-ss DNA, anti-RNP, anti-sm, anti-SS-A, and anti-SS-B antibodies, were measured. Only one patient had slightly

**Table 2** Chest radiography, echocardiography, operative procedures, resuscitation, and complications

Patient	Sex	Onset (month)	CTR (%)	Pulmonary congestion	ECG	MR grade	Location of chorda	LVDd (mm, %)	LVEF	Operative procedure	CPR	Complications
1	F	2.0	65	+	I	Severe	Bilateral	22.3 (114.0)	0.79	Repair	+	CNS
2	M	6.6	47	+	Tall P	Severe	Anterior	30.0 (115.6)	0.94	Repair	+	CNS
3	F	5.3	67	+	I	Severe	Bilateral	28.5 (121.0)	0.83	Repair	-	-
4	M	4.9	59	+	I	Severe	Anterior→bilateral	27.0 (114.0)	0.87	Replace	-	-
5	M	3.7	60	+	I	Severe	Bilateral	28.1 (114.0)	0.86	Replace	-	AT
6	F	3.7	57	+	I	Severe	Anterior	21.4 (96.0)	0.81	Replace	+	AT, CNS
7	M	5.5	68	+	I	Severe	Posterior	27.2 (112.0)	0.76	Repair	-	-
8	F	6.2	60	+	I	Severe	Anterior	29.1 (131.0)	0.82	Repair→replace	-	SSS
9	F	4.2	53	+	I	Severe	Posterior	27.6 (116.0)	0.76	Repair	+	-
10	M	4.7	57	+	I	Severe	Anterior	30.2 (122.0)	0.74	Replace	-	AFL

LVDd left ventricular diastolic dimension; LVEF left ventricular ejection fraction; CPR cardiopulmonary resuscitation before surgery; Tall P tall P wave in leads II, III, aVF; Repair mitral valve repair; Replacement mitral valve replacement; CNS central nervous system damage; AT atrial tachycardia; SSS sick sinus syndrome; AFL atrial flutter

**Table 3** Average laboratory values on admission

WBC (per $\mu$ L)	18,530 $\pm$ 8,620 (range, 7,600–33,000)
Hb (g/dL)	8.7 $\pm$ 2.2 (range, 6.5–14.4)
Ht (%)	25.8 $\pm$ 6.1 (range, 19.5–41.9)
Plt (per $\mu$ L)	46.1 $\pm$ 17.1 (range, 25.7–70.1)
CRP (mg/dL)	2.0 $\pm$ 2.5 (range, 0.1–7.8)
AST (IU/L)	274 $\pm$ 634 (range, 22–2,067)
ALT (IU/L)	153 $\pm$ 224 (range, 7–693)
LDH (IU/L)	1,026 $\pm$ 1,373 (range, 181–4,584)
BUN (mg/dL)	11.2 $\pm$ 5.7 (range, 5–20)
Cre (mg/dL)	0.35 $\pm$ 0.17 (range, 0.1–0.7)
CK (IU/L)	1,045 $\pm$ 2,714 (range, 27–8,755)
ANP (pg/mL)	2,377 $\pm$ 2,819 (range, 376–7,290)
BNP (pg/mL)	2,322 $\pm$ 2,158 (range, 341–6,026)

WBC white blood cell, Hb hemoglobin, Ht hematocrit, Plt platelet, CRP C-reactive protein, AST aspartate aminotransferase, ALT alanine aminotransferase, LDH lactate dehydrogenase, BUN blood urea nitrogen, Cre creatinine, CK creatine phosphokinase, ANP atrial natriuretic peptide, BNP brain natriuretic peptide

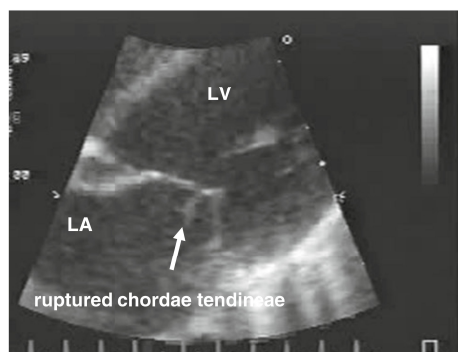
elevated anti-ds DNA and anti-ss DNA antibodies; in all other patients, these autoantibodies were undetectable.

#### Bacterial culture

Preoperative blood cultures were obtained in eight patients, half of these before antibiotic administration. All specimens were negative. Pharyngeal cultures showed normal flora.

#### Echocardiography

TTE showed severe MR with ruptured chorda in all patients (Table 2; Fig. 2). Affected mitral valve leaflets fluttered



**Fig. 2** Preoperative transthoracic echocardiogram from patient 9. This patient had respiratory distress and perfusion failure at the first visit and had been intubated at the previous hospital; the patient was transferred to our institution the same day. Posterior ruptured chorda was detected (arrow)

widely and protruded into the left atrium during systole. These features differed from those of mitral valve prolapse cases. The location of affected chordae tendineae was anterior in five patients, posterior in two, and both in three. Interestingly, one patient with anterior chordal rupture showed sudden deterioration of respiratory distress on the second day of hospitalization. TTE showed progression of MR due to further rupture of the posterior chordae tendineae.

In all patients, the LV diastolic dimension (LVDd) was normal or mildly enlarged. The mean LVDd was 27.1 $\pm$ 2.9 mm, i.e., 115.6 $\pm$ 8.8% of normal values as calculated from body surface area. LV ejection fractions were normal (>0.65), and no ventricular asynergy was detected. Five patients had mild pulmonary hypertension, as estimated by tricuspid valve regurgitation flow velocity.

#### Operation

All patients required surgical intervention for mitral valve repair. Eight of the ten (80%) underwent emergency surgery within 24 h of admission, and the mean period from admission to the operation was 3.6 $\pm$ 5.1 h (range, 0.6–16.0 h). Two patients underwent surgery the day after admission. One patient with further posterior chordal rupture on the second day of hospitalization required emergency surgery. Another patient experienced brain hemorrhage, a contraindication for open-heart surgery. He underwent mitral valve repair after stabilization following the acute phase of hemorrhage.

Mitral valve repair, including Kay annuloplasty, edge-to-edge repair, and artificial chorda, was conducted in six patients. One subsequently required mitral valve replacement due to further chordal rupture postoperatively. Five patients underwent mitral valve replacement using 16-mm ATS AP series mechanical valves (ATS Medical Inc., MN, USA) translocated to the supraannular position (Table 2).

Intraoperative findings revealed that all patients had experienced chordal rupture and four had yellow or yellowish-white degeneration at the ruptured chordae; in three of these four, this degeneration extended to the mitral leaflet edge. There were no other abnormalities, such as vegetations, ischemia, infection, and commissural fusion.

In all patients, surgical treatment improved cardiopulmonary insufficiency. Inotropic agents and mechanical ventilation were discontinued. Postoperative echocardiography showed amelioration of MR to mild or moderate in the mitral valve repair group and no cases with mitral valve replacement experienced leakage. The hANP and BNP levels decreased markedly to 164 $\pm$ 27.4 and 90 $\pm$ 66.7 pg/mL, respectively.

### Pathological findings

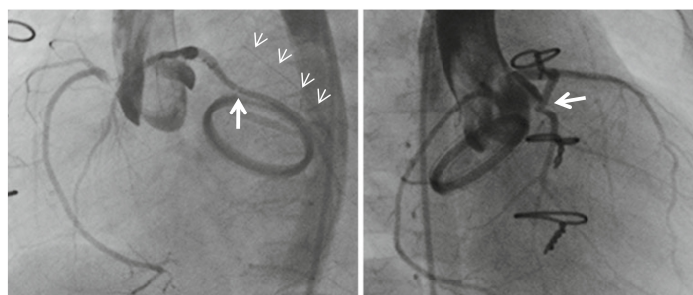
Pathological examination of excised tissues revealed six specimens to have infiltration of inflammatory cells, including mild lymphocyte or neutrophil and macrophage infiltration, while four showed fibrin adhesion. Myxomatous degeneration was noted in two specimens, fibrosis in one. There was no evidence of bacterial infection in any of the specimens. We stained for acid-fast bacteria to investigate the possible relationship to *Bacillus Calmette–Guérin* vaccination in two specimens, but the results were negative.

### Complications

Three of the four patients who required CPR exhibited complex central nervous system damage. The first patient had a convulsion after the operation and was successfully managed using anticonvulsants. As of the latest follow-up, this patient exhibits no developmental delays. The second patient had brain hemorrhage, brain atrophy, and developmental retardation. The third patient had hypoxic encephalopathy, subdural hematoma, and developmental retardation.

Four patients developed atrial arrhythmias after mitral valve replacement. The mitral valve replacement group had a much higher rate of atrial arrhythmias (80%) than the mitral valve repair group (0%;  $p < 0.05$ ). Atrial tachyarrhythmias occurring in three patients were all well controlled using anti-arrhythmic agents. One patient required pacemaker implantation due to sinus node dysfunction. In this patient, postoperative ECG showed elevated ST segments in leads V5, V6, II, III, and aVF. TTE showed hypokinesis at the LV inferior wall. We suspected that the prosthetic valve compressed the left circumflex artery (LCX), causing hypoperfusion of the sinus node artery arising from the LCX. Aortography performed after surgery confirmed that the sinus node artery arose from the LCX (Fig. 3).

**Fig. 3** Aortography after mitral valve replacement in patient 9. Sick sinus syndrome and ischemic change on electrocardiography and echocardiography were recognized after surgery. The prosthetic valve compressed the left circumflex artery from which the sinus node artery (small arrows) originated (arrow)



### Discussion

In the present study, we reviewed the clinical characteristics of idiopathic acute MR due to ruptured chordae tendineae in infancy. Symptom onsets were mostly in early infancy, at approximately 4 months of age, with no significant difference in sex distribution. Initial symptoms were nonspecific, resembling those of a common cold. However, all patients developed respiratory distress within a few days and most progressed to circulatory failure despite aggressive medical intervention. Chest radiographs revealed pulmonary congestion, even though the cardiothoracic ratio was normal or only mildly increased. ECGs revealed no atrial hypertrophy, ventricular hypertrophy, or ST–T changes. In some patients, laboratory data indicated inflammation, but this was usually not significant. These nonspecific findings could easily be misinterpreted as representing lung disease. Indeed, some cases in our series were initially misdiagnosed and treated for pneumonia or acute respiratory distress syndrome. Therefore, we advocate performing echocardiography when an infant presents with a vague set of symptoms, i.e., “not doing well,” and shows pulmonary congestion on chest radiography.

The major causes of acute MR due to chordal rupture in adult series are reportedly ischemia [13, 14], infectious endocarditis [10], and rheumatic heart disease [11, 14]. However, these etiologies are rare in childhood. Previous reports on acute MR during childhood are limited and include causes such as Kawasaki disease [12], acute rheumatic fever [2, 6], autoimmune disorders [8, 21], connective tissue diseases [22], and chest trauma [3]. However, these cases had known causative factors. We carefully ruled out all known causes of acute MR in our series. Therefore, the cases presented herein appear to be idiopathic.

There are few reports on the pathological findings of ruptured chordae tendineae during childhood. In our series, some patients showed inflammatory cell infiltration, including lymphocyte or neutrophil and macrophage

infiltration, or myxomatous degeneration, on pathological specimens. Inflammatory cell infiltration is generally caused by infection, autoimmunity, or other immunological mechanisms, including mechanical inflammation. However, there was no evidence of bacterial infection based on either cultures or pathology results. Moreover, levels of infant serum autoantibodies that could damage chordae tendineae, such as maternal-derived anti-SSA antibody [8], were low or undetectable. A few case reports on chordal rupture associated with anti-SSA antibody described fibrotic scarring and calcification as characteristic intraoperative findings, but histological studies were not conducted. The literature on chordal rupture in adult cases describes myxomatous degeneration as one of the causes of primary chordal rupture [10, 16]. The mechanical strength of the mitral leaflet and chordae tendineae was shown to be decreased because of the matrix remodeling, due in part to both dysregulation of matrix components and abnormal mechanical stress, but the primary stimulus for this degeneration was unclear [9, 15]. Degeneration is primarily idiopathic and may result from age-related changes or excessive hemodynamic loads for prolonged periods. Therefore, it is not reasonable to assume that these effects cause chordal rupture in early infancy. In our series, myxomatous degeneration was a nonspecific finding.

Detailed examinations revealed no evidence of bacterial infection, autoimmune disease, acute rheumatic fever, Kawasaki disease, connective tissue disease, congenital heart disease, or chest trauma in any of the ten cases. Moreover, the onsets were in early infancy, generally at approximately 4 months of age, and the majority of patients initially had symptoms similar to those of the common cold. Hence, we suspect that age-dependent factors, including specific anatomical weaknesses of mitral valve structure and immunological responses associated with viral infections, may have contributed to the onset. Based on our present findings, acute MR due to chordal rupture in infancy is a definite disease entity that differs from chordal rupture in adults. This study was retrospective and did not reveal the origin of chordal rupture. Further prospective studies focusing on immunological mechanisms, such as infant responses to maternal-derived autoantibody and exogenous antigens including those associated with viral infections, are needed to clarify the etiology of this pediatric disease entity.

The anatomical mechanism underlying mitral chordal rupture is also largely unknown. However, a few studies have provided possible insights. Oliveira et al. reported that the major area of the anterior leaflet is tangential to systolic flow, as opposed to the posterior leaflet, which is perpendicular to flow [14]. Sedransk et al. described the marginal and posterior leaflet chordae as being thinner and requiring less strain and load to fail than the basal and

anterior leaflet chordae, respectively [18]. Other studies involving adults have also noted that in patients with primary and secondary rupture, posterior rupture is most common [10, 14]. Our results regarding the locations of affected chordae tendineae are not consistent with these studies. This difference might be attributable to specific etiological factors, such as anatomical weaknesses, in infancy that differ from those in adults.

Although successful management with medical interventions only has been reported, most studies found surgery to be required in cases of acute MR during childhood [1, 3, 6, 8, 11, 21]. Early surgical intervention before the development of organ damage is important, particularly for preventing neurological sequelae. In this study, most cases underwent surgery within 16 h after emergency admission. Mitral valve repair is desirable to avoid the complications of prosthetic valve replacement. However, with leaflet edge involvement, the mitral valve is so fragile that repair may not be possible due to leaflet vulnerability. Mitral valve replacement in pediatric patients carries high risks of damaging the conduction system, compressing the LCX, obstructing the LV outflow tract, bleeding, thromboembolism, and general structural or non-structural prosthetic valve complications [4, 19, 20]. Moreover, particularly in infants, prosthetic valves must be placed in the supra-annular position in many cases because of the mismatch between prosthetic valve size and infant annulus size. Supra-annular placement is accompanied by a risk of pulmonary hypertension resulting from reduced left atrial volume and LV failure due to paradoxical motion of the atrium below the prosthetic valve [4, 19]. Fortunately, in our series, these complications had not occurred as of the most recent follow-up.

#### Study limitations

This was a retrospective study. A prospective study investigating etiologies, including immunological mechanisms and the causes of ruptured chordae tendineae in infants, is required.

#### Conclusions

Acute MR due to ruptured chordae tendineae in infancy is characterized by acute onset, rapid development of respiratory distress, and left heart failure, despite intensive medical treatment. Pulmonary congestion is a specific finding on chest radiographs even without significant cardiomegaly. Therefore, for early diagnosis, TTE is necessary when an infant appearing unwell shows pulmonary congestion. Early surgical intervention is recommended for good prognosis. Our data indicate no evidence of bacterial

infection or infant autoantibodies. The onsets were in healthy and well-developed infants, approximately 4 months of age. Thus, these factors suggest a definite disease entity, which should be recognized by not just pediatric cardiologists but also pediatric emergency physicians.

**Conflicts of interest** The authors have no financial interests in any of the treatments or devices described in this article. None of the authors has any conflicts of interest to declare.

## References

- Anagnostopoulos PV, Alphonso N, Nölke L, Hornberger LK, Raff GW, Azakie A, Karl TR (2007) Neonatal mitral and tricuspid valve repair for in utero papillary muscle rupture. *Ann Thorac Surg* 83(4):1458–1462
- Anderson Y, Wilson N, Nicholson R, Finucane K (2008) Fulminant mitral regurgitation due to ruptured chordae tendinae in acute rheumatic fever. *J Paediatr Child Health* 44(3):134–137
- Baird CW, Constantinos C, Lansford E, Pigula FA (2007) Mitral valve chordal rupture masquerades as endocarditis. *Pediatr Cardiol* 28(4):297–299
- Barker CL, Daubeney PE, Shinebourne EA (2005) Complications of supra-annular mitral valve placement in infants. *Heart* 91(6):e48
- Corvisart JN (1806) *Essai sur les maladies et les lesions organiques du coeur et des gros vaisseaux*. Migneret, Paris
- de Moor MM, Lachman PI, Human DG (1986) Rupture of tendinous chords during acute rheumatic carditis in young children. *Int J Cardiol* 12(3):353–357
- Grinberg AR, Finkielman JD, Piñeiro D, Festa H, Cazenave C (1998) Rupture of mitral chorda tendinea following blunt chest trauma. *Clin Cardiol* 21(4):300–301
- Hamaoka A, Shiraishi I, Yamagishi M, Hamaoka K (2009) A neonate with the rupture of mitral chordae tendinae associated with maternal-derived anti-SSA antibody. *Eur J Pediatr* 168(6):741–743
- Hayek E, Gring CN, Griffin BP (2005) Mitral valve prolapse. *Lancet* 365(9458):507–518
- Hickey AJ, Wilcken DE, Wright JS, Warren BA (1985) Primary (spontaneous) chordal rupture: relation to myxomatous valve disease and mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 5:1341–1346
- Luther RR, Meyers SN (1974) Acute mitral insufficiency secondary to ruptured chordae tendinae. *Arch Intern Med* 134(3):568–578
- Mishima A, Asano M, Saito T, Yamamoto S, Ukai T, Yoshitomi H, Mastumoto K, Manabe T (1996) Mitral regurgitation caused by ruptured chordae tendinae in Kawasaki disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111(4):895–896
- Moursi MH, Bhatnagar SK, Vilacosta I, San Roman JA, Espinal MA, Nanda NC (1996) Transesophageal echocardiographic assessment of papillary muscle rupture. *Circulation* 94(5):1003–1009
- Oliveira DB, Dawkins KD, Kay PH, Paneth M (1983) Chordal rupture. I: aetiology and natural history. *Br Heart J* 50(4):312–317
- Rabkin E, Aikawa M, Stone JR, Fukumoto Y, Libby P, Schoen FJ (2001) Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. *Circulation* 104(21):2525–2532
- Robert M, Jeresaty RM, Edwards JE, Chawla SK (1985) Mitral valve prolapse and ruptured chordae tendinae. *Am J Cardiol* 55(1):138–142
- Sanders CA, Austen WG, Harthorne JW, Dinsmore RE, Scannell JG (1967) Diagnosis and surgical treatment of mitral regurgitation secondary to ruptured chordae tendinae. *N Engl J Med* 276(17):943–949
- Sedransk KL, Grande-Allen KJ, Vesely I (2002) Failure mechanics of mitral valve chordae tendinae. *J Heart Valve Dis* 11(5):644–650
- van Doorn C, Yates R, Tsang V, deLeval M, Elliott M (2000) Mitral valve replacement in children: mortality, morbidity, and haemodynamic status up to medium term follow up. *Heart* 84(6):636–642
- Wada N, Takahashi Y, Ando M, Park IS, Kikuchi T (2005) Mitral valve replacement in children under 3 years of age. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 53(10):545–550
- Weber HS, Myers JL (1994) Maternal collagen vascular disease associated with fetal heart block and degenerative changes of the atrioventricular valves. *Pediatr Cardiol* 15(4):204–206
- Weidenbach M, Brenner R, Rantamäki T, Redel DA (1999) Acute mitral regurgitation due to chordal rupture in a patient with neonatal Marfan syndrome caused by a deletion in exon 29 of the FBN1 gene. *Pediatr Cardiol* 20(5):382–385