

乳幼児僧帽弁閉鎖不全—発症時期と重症度に関する検討—

宮田 大揮¹⁾, 柳 貞光¹⁾, 上田 秀明¹⁾, 林 憲一¹⁾,
 康井 制洋¹⁾, 小坂 由道²⁾, 梶原 敬義²⁾, 武田 裕子²⁾,
 麻生 俊英²⁾

key words:
 mitral regurgitation, infant, shock

神奈川県立こども医療センター循環器科¹⁾, 心臓血管外科²⁾

Mitral Regurgitation in Infants and Young Children —Investigation into Its Severity and Onset Time—

Daiki Miyata,¹⁾ Sadamitsu Yanagi,¹⁾ Hideaki Ueda,¹⁾ Kenichi Hayashi,¹⁾ Seiyo Yasui,¹⁾
 Yoshimichi Kosaka,²⁾ Takayoshi Kajihara,²⁾ Yuko Takeda²⁾ and Toshihide Aso²⁾
 Kanagawa Children Medical Center¹⁾ Cardiology and ²⁾Cardiovascular Surgery, Kanagawa, Japan

Background: Only a few reports have been published in infants with severe mitral regurgitation (SMR). The etiology of SMR has not been well identified so far. The objective of this study is to determine the clinical presentation and mid-term prognosis in infants with SMR.

Methods: Five young children and six infants with MR who were consecutively admitted to our hospital from 2004 to 2008 were reviewed retrospectively.

Results: Four patients were in shock at admission. Pharmacologically refractory shock was noted only in infants with MR for whom medical treatment was initiated early. Following the progression of disseminated intravascular coagulation (DIC) and circulatory failure, these infants were successfully managed by early surgical intervention. In young children with MR, there was no serious patient before the intervention and the time from onset of surgery ranged from four months to two years. The most common cause of infant MR was the rupture of the mitral chordae tendineae, while that of childhood MR was extended tendinous cords or insufficient valve closure. Two infants received mitral valve repairing with artificial chordae and annuloplasty. The other two infants were treated by mitral valve replacement. For the mid-term prognosis of infant MR, no cardiac enlargement was observed at the cardiothoracic ratio (CTR) of 51% (mean). The patients have a good prognosis without significant MR.

Conclusion: Early surgical intervention is required for SMR because it can rapidly progress to death. Once the acute phase is overcome, the mid-term prognosis is usually good in patients with SMR.

要 旨

背景：乳幼児の重症僧帽弁閉鎖不全症(severe mitral regurgitation(SMR))は報告が少なく、その病因論も確立していない。本研究の目的は、乳児期発症例の臨床像と中期予後を明らかにすることである。

方法：2004年から2008年までに経験した乳児期 mitral regurgitation(MR)6例と幼児期MR5例を発症時期および重症度、中期予後の観点から後方視的に検討した。

結果：来院時ショック状態であったSMRは4例。乳児期発症MR例にのみ認め、内科治療を先行させたが、DICおよび循環不全が進行し、早期外科的介入にて救命した。幼児期発症は、術前に重篤な症例はなく、発症から手術までは4カ月から2年であった。病変部位と術式については、乳児期発症の症例では、腱索断裂が多く、幼児期には腱索の延長や弁の合わさが不十分なものであった。SMRに対しては、2例が人工弁置換術、2例が人工腱索と弁輪縫縮を施行していた。SMRの中期予後は、cardio thoracic ratio(CTR)も平均51%と心拡大も認めていない。MRはtrace~mildで経過良好である。

結論：SMRは進行が速く致死的な疾患となりうるため迅速な外科的介入が必要である。SMRは、急性期を乗り越えることができれば中期予後は良好である。

平成20年11月11日受付 別刷請求先：〒232-8555 横浜市六ツ川2-138-4

平成22年3月24日受理

神奈川県立こども医療センター循環器科 宮田 大揮

はじめに

僧帽弁閉鎖不全症(MR)の孤発例は稀な疾患である。生後4から6カ月の症例で先行する感冒症状ののちに、冠動脈病変や心内奇形を認めない、重度のMRが出現することがある。乳児期に急性発症したMRでは、まず内科的コントロールを行い、心不全の改善を図り待機的に手術をすることが大半であるが、上原らも報告しているように急速な症状悪化を認め、早期に外科的介入を余儀なくされる症例が含まれている¹⁾。千田らの報告でも、乳児期発症のMRのなかに症状出現から数日のうちに全身状態が悪化し、緊急入院にて内科的治療を施したが心不全のコントロールは困難で、外科治療にて救命し得た症例が認められた²⁾。つまり、乳児期発症のMRのなかにも症状出現から短期間で増悪し、内科治療に抵抗性となる症例が存在し、外科治療なくして救命困難なケースがある。今回われわれは急速に循環不全を認め、内科治療に抵抗性である孤発性の僧帽弁閉鎖不全症を重症僧帽弁閉鎖不全症(SMR)と定義した。また、外科的介入の方法においても乳児期の弁置換を極力回避すべく人工腱索を用いた僧帽弁形成の報告がなされており、中期的な予後は良好と言われている²⁾。これまで本邦ならびに海外の報告でも重症僧帽弁閉鎖不全症の多数例の報告はない。本研究の目的は、乳児期発症SMRの臨床像と中期予後を明らかにすることである。

対象と方法

2004年から2008年までに経験した乳児期MR6例と幼児期MR5例を発症時期および重症度、中期予後の観点から後方視的に検討した。

対象症例は、乳児期発症症例は生後4~7カ月(中央値5.5カ月)、幼児期発症症例は、1歳11カ月~6歳3カ月(中央値4歳)で、その臨床像と予後について診療録より後方視的に検討した。

検討項目は、初発症状、初期診断、血液培養の結果、発症から手術までの期間、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(HANP)、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、超音波検査所見、CTR、肺高血圧・肺出血の有無、術前人工呼吸管理の有無、術前強心剤使用の有無、手術中に確認された病変部位、術式、術後補助循環の使用期間および人工呼吸器管理期間とした。また、中期予後としてHANP、BNP、遠隔期CTR、内服状況、超音波検査所見を発症時期別に評価検討を行った。

超音波検査におけるMRの評価は、フィリップスメ

ディカルシステムズ社製SONOS 7500を使用し、color dopplerを用いたMR jetによる半定量的評価(4段階; trace, mild, moderate, severe)にて行った³⁾。

結 果

1) 乳児期発症MR症例について

乳児期発症MRの初期診断は、1例を除きすべて上気道炎、肺炎と考えられ感染症の治療が先行されていた。MR診断時の心臓超音波検査では、全例でsevereMRを認めており、来院時人工呼吸管理、強心剤の使用を余儀なくされたショック状態であったのは6例中4例であった。ショックを認めた症例(#1, #2, #3, #5)は、内科治療を先行させたが治療による改善が得られず、むしろDICおよび循環不全が進行し、外科的介入にて救命し得た。ショックを認めかつ内科治療に抵抗性であった症例(SMR)と非SMRの乳児症例と比較すると、SMR群でBNPが高値になる傾向にはあったが、MRの程度・左室拡張末期径(LVd)・CTR・肺高血圧の有無・肺出血の有無に有意差は認められなかった。乳児期発症MRでは先行する感冒症状を全例認めていたが、血液培養は陰性であり、心筋浮腫、心嚢水貯留症例ejection fraction(EF)の低下はなく(#1, #3, #5では心筋トロポニンTの陰性)、敗血症や急性心筋炎を示唆する所見はなく、外傷歴も認められなかった。発症から手術までの期間は、3日から21日(中央値4.5日)と乳児期発症MRでは急速な経過をたどっていた(Table 1)。

2) 幼児期発症MR症例について

幼児期発症は、1例のみBWG症候群が疑われたが、MRと初期診断がなされており、MRの程度もmoderate~severeまでさまざまであった。術前にショックを呈する症例はなく、発症から手術までは最短で4カ月から最長で2年であった(Table 2)。

3) 僧帽弁の病変と術式について

僧帽弁の病変と術式については、乳児期発症では腱索断裂が4例、腱索の延長が2例であった。SMRでは複数の腱索断裂を認めており、術前状態の悪い症例では複数の腱索断裂を認める傾向にあった。乳児期は、2例が弁輪縫縮、2例が人工腱索と弁輪縫縮、2例が人工弁置換術を施行していた。術前ショック状態であった乳児症例(#1)で強心剤、利尿剤など内科治療を優先させ安定化を図ったが、治療による状態の改善は得られず、術後補助循環3日、人工呼吸12日を要

Table 1 Onset and severity of mitral regurgitation

Infant cases

Case	Symptom	Primary diagnosis	Blood culture	Onset-operation	HANP BNP	MR EF	LVDd CTR	Pulmonary hypertension pulmonary haemorrhage	Ventilator	Inotropic agents
#1 5m, M	Fever	Pneumonia	-	5d	1,400 pg/dl 1,840 pg/dl	Severe 75%	24 mm 53%	+ -	+	+
#2 6m, M	Not doing well	Upper airway infection	-	4d	520 pg/dl 1,940 pg/dl	Severe 86%	29 mm 57%	+ -	+	+
#3 4m, F	Cough	Pneumonia	nd	4d	nd	Severe 77%	25.4 mm 58%	+ -	+	+
#4 6m, M	Fever	Upper airway infection	-	20d	540 pg/dl 620 pg/dl	Severe 72%	25.2 mm 57%	- -	-	-
#5 5m, M	Not doing well	Pneumonia	-	3d	760 pg/dl 1,300 pg/dl	Severe 62%	25.2 mm 50%	+ -	+	+
#6 7m, M	Heart murmur	MR	nd	21d	640 pg/dl 421 pg/dl	Severe 68% 68%	27.2 mm 66%	- -	-	-

MR: mitral regurgitation, EF: ejection fraction, LVDd: left ventricular diastolic dimension, CTR: cardiothoracic ratio, nd: not described

Table 2 Onset and severity of mitral regurgitation

Child cases

Case	Symptom	Primary diagnosis	Blood culture	Onset-operation	HANP BNMR	MR EF	LVDd CTR	Pulmonary hypertension Pulmonary haemorrhage	Ventilator	Inotropic agents
#7 2y0m, M	Heart murmur	BWG syndrome	nd	1y	482 pg/dl 1,150 pg/dl	Severe 75%	51 mm 68%	+ -	-	-
#8 1y11m, M	Heart murmur	MR	nd	4m	310 pg/dl 198 pg/dl	Moderate 76%	37 mm 63%	- -	-	-
#9 6y1m, F	Heart murmur	MR	nd	9m	nd	Moderate 69%	37 mm 61%	- -	-	-
#10 6y3m, M	Heart murmur	MR	nd	2y	nd	Moderate 71%	37 mm 63%	- -	-	-
#11 1y11m, F	Heart murmur	MR	nd	6m	420 pg/dl 310 pg/dl	Moderate 75%	32 mm 59%	- -	-	-

MR: mitral regurgitation, EF: ejection fraction, LVDd: left ventricular diastolic dimension, CTR: cardiothoracic ratio, nd: not described

Table 3

	Case	Lesion	Operation	ECMO/ventilator
Infant cases	#1 5m, M	AML torn×1 PML torn×2, elongation×1	Artificial chordate [Gore-Tex suture (CV-6)] and annuloplasty (Kay's annuloplasty)	3 d/12d
	#2 6m, M	AML torn chordae multiple	Mitral valve replacement (ATS Medical, Inc. mechanical heart valve 16mm)	0 d/1d
	#3 4m, F	PML torn chordae×3	Artificial chordate [Gore-Tex suture (CV-5)] and annuloplasty (Kay's annuloplasty)	0 d/1d
	#4 6m, M	PML elongation×2	Annuloplasty (Kay's annuloplasty)	0 d/1d
	#5 5m, M	AML torn chordae×1 PML torn chordae×2	Mitral valve replacement (ATS Medical, Inc. mechanical heart valve 16mm)	0 d/4d
	#6 7m, M	AML elongation×1	Annuloplasty (mitral valvuloplasty using a flip-over method)	0 d/1d
Child cases	#7 2y0m, M	AML elongation×2	Mitral valvulo and annular plasty (artificial chordate, edge to edge repair)	0 d/1d
	#8 1y11m, M	AML elongation×1	Chordae shortening and annuloplasty	0 d/1d
	#9 6y1m, F	AML elongation×2	Chordae shortening and annuloplasty (Kay's annuloplasty)	0 d/1d
	#10 6y3m, M	Anterolateral commissure coaptation poor	Chordae shortening and annuloplasty (Kay's annuloplasty)	0 d/1d
	#11 1y11m, F	AML elongation×2	Annuloplasty (Kay's annuloplasty)	0 d/1d

AML: anterior mural leaflet, PML: posterior mural leaflet

し治療に難渋した。術後経過も良好であり術当日に人工呼吸管理から離脱している症例が4例、症例5のみ人工呼吸管理を4日間要するのみで補助循環使用例は認めなかった(Table 3)。

幼児期には腱索断裂はなく、腱索の延長や弁の合わさが不十分なものであり、人工弁置換術はなく、1例が弁輪縫縮のみで、1例が弁輪縫縮+人工腱索、3例が弁輪縫縮+腱索短縮であった。術前状態も、内科治療に奏効するかもしくは、循環不全を認めなかった

ため、術後経過も良好で、全例で術当日に人工呼吸管理から離脱していた。

4) MR の病理組織について

SMR における僧帽弁の病理組織では、2例(#2, #5)とも弁尖組織は浮腫状で、部分的に壊死し周囲に血管増生と細胞浸潤を認めた。一部はコラーゲンや線維組織に置換しており慢性的な変化を認めていた。また、急性心筋炎の弁組織への波及の可能性も考え、心内膜

Table 4 Pathology of mitral valve and endocardium

Case	Mitral valve or papillary muscle	Endocardium
#2	Valve was edematous with partial necrosis. There were vascular neogenesis and cellular infiltration.	The endocardium was relatively preserved, and no acute myocarditis was evident from the specimen.
#4	The specimen showed moderately thickened valvular tissue with increased collagen, partly increased cellularity, and myxoid feature in stroma positive for Alcian blue with PAS stain (mucoid degeneration). No overt inflammatory infiltrate, or calcification was observed.	Not described
#5	The specimen showed moderately edematous valvular and chordate tissue without overt necrosis. Some chordate were edematous and the collagen fibers were distorted, and infiltration of mononuclear cells was rather prominent in these chordate.	Few mononuclear cells and degenerative substances were observed beneath the endocardium.

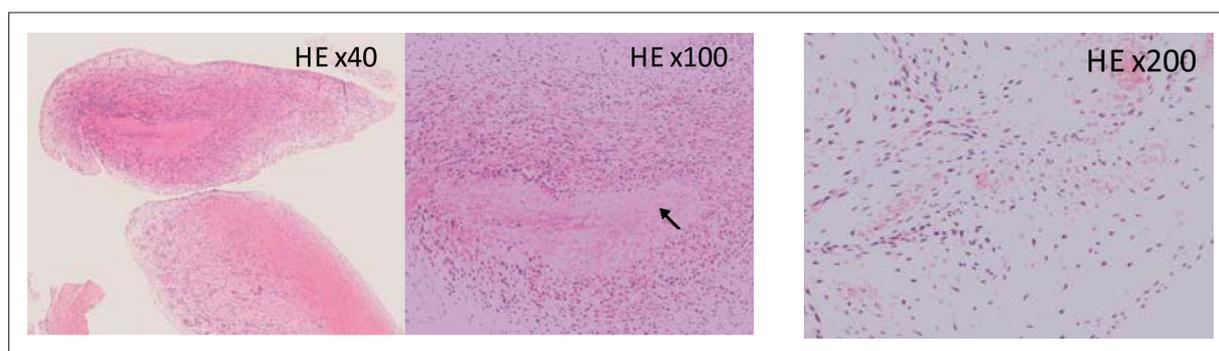


Fig. 1 Tissue of valve and endocardium (case #2). Valve was edematous with partial necrosis. There were vascular neogenesis and cellular infiltration. The endocardium was relatively preserved, and no acute myocarditis was evident from the specimen.
A: Tissue of valve.
B: Tissue of endocardium.

A | B

組織の確認を行ったが炎症細胞の浸潤はなく、Dallas criteria による急性心筋炎を示唆する所見は認められなかった⁴⁾。

非 SMR 症例(#4)の僧帽弁の病理組織では浮腫や壊死は強くなく、ムコイド変性を認めるのみであった (Table 4) (Fig. 1)。

5) 中期予後について

中期予後について、乳児例では観察期間が6カ月から3年2カ月(中央値2年)で HANP, BNP も低値で、

CTR も 47~53% (平均 51%) と心拡大も認めていない。全例で ACE 阻害薬は内服中であるが、利尿薬や抗不整脈薬の使用は認められない。超音波検査上も MR は trace~mild で、EF 70~78% (平均 75%) と経過良好であり、再手術症例は認められていない (Table 5)。

幼児症例についても観察期間が3カ月から3年4カ月(中央値1年2カ月)で、HANP, BNP の上昇はなく、CTR も 50~60% (平均 55%) であった。2例利尿剤と ACE 阻害剤の併用を行っているが、そのほか2例については ACE 阻害薬のみの管理となっている。

Table 5 Mid-term prognosis after MVP or MVR in infant cases (period 6m–3y2m median 2y)

Case	Period	HANP	BNP	CTR	Medication	MR	EF (%)
#1 5m, M	3y2m	45	48	52	ACEI	trace	77
#2 6m, M	2y8m	73	73	52	ACEI	mild	74
#3 4m, F	1y4m	nd	nd	53	ACEI	trace	68
#4 6m, M	0y6m	nd	nd	49	ACEI	mild	75
#5 5m, M	0y8m	nd	nd	47	ACEI	mild	70
#6 7m, M	1y6m	91.4	39.4	52	ACEI	mild	78

HANP (pg/dl): human atrial natriuretic peptide, BNP (pg/dl): brain natriuretic peptide, CTR: cardiothoracic ratio, ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitors, MR: mitral regurgitation, EF: ejection fraction, nd: not described

Table 6 Mid-term prognosis after MVP in children cases (period 3m–3y4m median 1y2m)

Case	Period	HANP	BNP	CTR	Medication	MR	LVDd	EF (%)
#7 2y0m	5m	58	55.9	55	diuretic+ACEI	mild	45.2	58
#8 1y11m	1y3m	nd	nd	55	ACEI	mild	33	72
#9 6y1m	3m	nd	nd	63	diuretic+ACEI	trace	34	63
#10 6y3m	2y6m	nd	nd	50	–	trace	37	68
#11 1y11m	3y4m	92	119	50	ACEI	trace	37	81

HANP (pg/dl): human atrial natriuretic peptide, BNP (pg/dl): brain natriuretic peptide, CTR: cardiothoracic ratio, ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitors, MR: mitral regurgitation, EF: ejection fraction, nd: not described

超音波検査上も MR は trace～mild であるが、症例 11 は moderate MR を認めており、2 歳時に再度弁形成を施行し弁逆流も改善している。EF は 58～81% (平均 68%) であり、1 例(#7)のみ EF 58% と心機能低下を認めていた。症例 7 は、術前診断にて BWG 症候群が疑われていたが、術中所見にて冠動脈走行異常はなく、severe MR に長期間曝されたため、左室拡大・左房負荷をきたし、術後に低心拍出状態となった。その症例を含む 2 例で現在も利尿薬を併用した抗心不全療法を必要としている (Table 6)。

考 察

乳児期発症の重症僧帽弁閉鎖不全症の報告は、本邦ならびに海外からの多数例の報告はなく、症例報告では散見されるものの臨床像などは言及されていない。千田らが報告している僧帽弁腱索断裂の 7 症例は、重篤な経過をたどり、かつ外科治療の有効性を示しているが、発症時期や乳児期発症 MR における重症度の違いには言及していない²⁾。

今回われわれは、計 11 例の僧帽弁閉鎖不全症を発症時期から検討することで、乳児発症の症例が重篤な経過をたどることを確認し、上原らの症例報告にもあ

るようにショック状態で内科治療に抵抗性である SMR には早期の外科的介入が必要であると考えられた¹⁾。われわれも乳児症例(#1)を経験し、ショック状態でかつ内科治療が奏効しない症例には、早期に外科的介入が必要な症例がいることを認識し、その後は早期に手術を選択する方針とし良好な成績をおさめている。

SMR では、術前に BNP が高値となるような強い循環不全を来し、全例で腱索断裂を認めていた。内科治療が奏効する非 SMR では腱索断裂はなく、延長を認めるのみであった。SMR と非 SMR の臨床像の比較では、CTR や MR の程度・LVDd などでは有意差なく、心臓超音波検査にて腱索断裂を認めることのみであった。病理組織学的には、SMR では腱索・僧帽弁組織の浮腫・壊死が強く、非 SMR ではムコイド変性を認めていた。

外科的介入についても、乳児症例で可能な限り人工弁置換術を回避する方針としたが、2/6 例が ATS メディカル社製 機械弁 16 mm を用いた弁置換を施行している。治療においては、断裂の強いものに関しては、弁置換術を余儀なくされていた。乳児期に僧帽弁形成もしくは置換術を施行した症例と幼児期に僧帽弁形成術を施行した症例の術後経過の比較検討では、乳児症

例の中期予後は同等である。このことから、われわれの施設でも乳児期発症のSMRに対し可能な範囲で人工腱索を含めた弁形成を行うことでMinamiらが小児例に報告しているような良好な経過を認めている⁵⁻⁷⁾。

病因論については、依然不明な点が多く、数少ない症例報告でも病因論については十分な検討がなされていない。本研究でも明らかな外傷機転はなく、血液検査上有意な結果は認められなかった。先行する感冒症状があるものの、心筋炎の僧帽弁への波及や心筋炎を示唆する所見などは心内膜面の病理も含めて認められなかった。僧帽弁の病理組織では、弁尖組織は浮腫状で、部分的に壊死し周囲に血管増生と細胞浸潤を認めた。一部はコラーゲンや線維組織に置換しており慢性変化を認めていることから、本疾患には急性変化のみでなく、先天的な因子も関与している可能性が示唆された。

結 語

SMRは進行が速く致死的な疾患となりうるため迅速な外科的介入が必要である。SMRは、急性期を乗り越えることができれば中期予後は良好である。病因論は不明ではあるが急性変化のみでなく、先天的な因

子も関与している可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) 上原 京勲, 山中 一郎, 岩倉 篤, ほか: 乳児期僧帽弁腱索断裂の1例. 胸部外 2007; **60**: 1185-1187
- 2) 千田礼子, 成田純任, 石川司郎, ほか: 乳児期に急性うっ血性心不全を呈する僧帽弁腱索断裂. 心臓 2008; **40**: 359-364
- 3) Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al: Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2003; **16**: 777-802
- 4) Aretz HT: Myocarditis: the Dallas criteria. Hum Pathol 1987; **18**: 619-624
- 5) Minami K, Kado H, Sai S, et al: Midterm result of mitral valve repair with artificial chordae in children. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; **129**: 336-342
- 6) 立石 実, 小出昌秋, 打田俊司, ほか: 乳児期の腱索断裂による僧帽弁閉鎖不全症に対する edge-to-edge 法. 日小循誌 2005; **21**: 28-31
- 7) Uva MS, Galletti L, Gayet FL, et al: Surgery for congenital mitral valve disease in the first year of life. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; **109**: 164-176