

心外膜炎罹患後に高度大動脈弁逆流をきたした 先天性大動脈二尖弁の1例 長期のエナラプリル使用経験

(平成12年10月27日)

(平成13年8月22日)

関西医科大学小児科¹⁾, 同 心臓血管外科²⁾

寺口 正之¹⁾ 浦岡美奈子¹⁾ 池本裕実子¹⁾ 野木 俊二¹⁾
角田 智彦²⁾ 藤井 弘史²⁾ 今村 洋二²⁾ 小林陽之助¹⁾

key words: 先天性大動脈二尖弁, 大動脈弁逆流, 高血圧, 大動脈弁置換術, エナラプリル

要 旨

1歳時の心外膜炎罹患後に大動脈弁逆流 (AR) が高度となり, 9歳6カ月時に St. Jude Medical 弁 23 mm による大動脈弁置換術を行った症例を経験した. 大動脈弁は大きな右冠尖と左冠尖の二尖弁が side to side の並列関係にあり, 右冠尖の弁尖自由縁は肥厚・短縮した先天性大動脈二尖弁であった. 病理組織では, 弁尖には硝子化がみられたが炎症細胞の浸潤はなかった. 心外膜炎罹患時の大動脈弁への炎症の波及と大動脈壁自体の異常 (恐らくは cystic medial necrosis) に起因する大動脈弁輪拡大により弁逆流が進行したと考えた. 8年6カ月間の経過観察中に, 高血圧, 頭痛及び嘔吐がみられたが, エナラプリル投与により症状の改善が得られた. 小児期では先天性大動脈二尖弁による高度な大動脈弁逆流で手術を必要とした症例はまれと考えられたので報告した.

はじめに

先天性大動脈二尖弁は小児期では無症状であり, 通常40歳以上になり大動脈弁狭窄・逆流による症状を認める¹⁾²⁾. 若年者では合併症として感染性心内膜炎が重要で, 死亡原因となりうる³⁾. 今回, 1歳時の心外膜炎罹患後に高度の大動脈弁逆流 (AR) をきたし, 内科的治療を8年6カ月の間続け, 最終的に9歳6カ月時に大動脈弁置換術を行った先天性大動脈二尖弁の症例を経験したので報告する.

症 例

症例は9歳6カ月の男児.
家族歴: 父が高血圧であった.
現病歴: 1歳0カ月時発熱を主訴に入院した. 発熱の前に咳嗽と鼻汁とを認めた. 発熱3日目に心膜摩擦音が聴取され, 心エコーで中等度の心嚢液貯留 (図1A),

大動脈弁の輝度上昇, 軽度の AR (図1B) が認められた. 左室駆出率は正常であったが, 心電図では胸部誘導 (V₁-V₅) で陰性 T 波を認めた. 抗生物質の静注開始後24時間以内に解熱した (有熱期間3日間). 血液検査では, 白血球 12,300/mm³, CRP 20.1 mg/dl, 赤沈1時間値 68 mm と炎症反応を強く認めたが, 血液細菌培養は陰性でウイルス抗体価の有意の上昇もなかった. また発熱1週後のマイコプラズマ抗体 (間接赤血球凝集素価) が320倍であり, 先行する上気道炎の症状からマイコプラズマによる心外膜炎⁴⁾の可能性も考えたが, ペア血清では抗体価の有意の上昇はなかった. 心嚢液貯留は2週間の経過で消失したが, ARは進行し拡張早期雑音を聴取するようになった. 2カ月後にはカラードプラー心エコー図上高度となり, 強心薬と利尿薬とを開始した.

1歳8カ月時, 第1回目心カテーテル検査を施行した. Sellers 分類3度の AR を認めた. 左室圧は122/拡張末期圧7 mmHg, 大動脈圧は102/29/平均70 mmHg で大動脈弁狭窄は有意ではなかった. 内科的治療で経

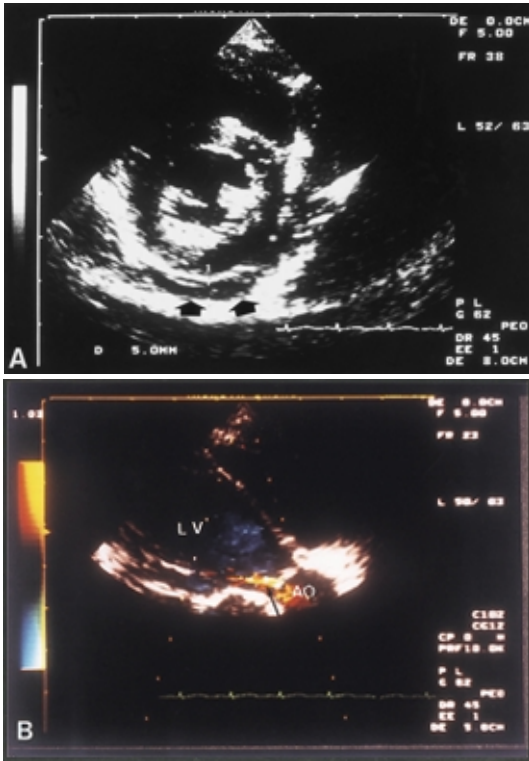


図1 A 左室短軸断面心エコー図：中等度の心嚢液貯留（矢印）を認める。B カラードップラー心エコー図：矢印は軽度の大動脈弁逆流を示す。大動脈弁尖の輝度の上昇もみられた。



図2 大動脈造影正面像：Sellers 3度の大動脈弁逆流を示す。

過観察の方針とした。

4歳2カ月時、高血圧 170/0 mmHg、起床時頭痛と嘔吐とがみられるようになり、エナラプリル 0.2 mg/kg

表1 心カテーテル・アンギオ検査データの経過

	1回目(1y8m)	2回目(6y0m)	3回目(9y3m)
LVEDV(ml) (% of normal)	61 ml (224%)	205 ml (395%)	265 ml (345%)
LVESV(ml)	23	83	141
SV(ml)	38	122	124
LVEF(%)	63%	60%	47%
大動脈圧 (mmHg)	102/29(70)	120/40(86)	110/49(83)
左室圧 (mmHg)	122/EDP 7	136/EDP 8	124/EDP 9
大動脈弁輪径 正距(mm)	21 mm	22 mm	29 mm

LVEDV：左室拡張末期容積，LVESV：左室収縮末期容積，SV：1回拍出量，LVEF：左室駆出率，EDP：拡張末期圧

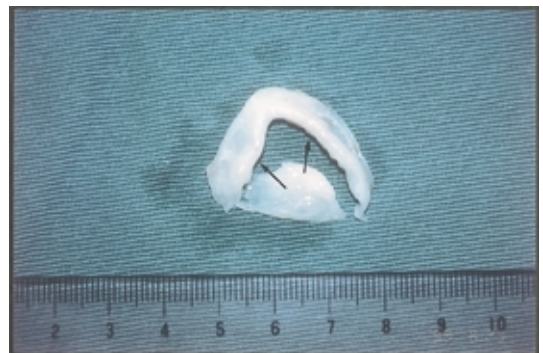


図3 大動脈弁切除標本：大きな右冠尖と左冠尖が並列関係にあった。右冠尖の自由縁は高度に肥厚・短縮していた。左冠尖は比較的正常に近い弁であった。矢印は右冠尖自由縁の著明な肥厚・短縮を示す。

／日、分2の投与を開始した。

6歳0カ月時、第2回目心カテーテル検査を施行した。Sellers分類3度のARを認めた。左室拡張末期容積が正常の395%と著明に拡大していたが、左室駆出率は保たれていた。

6歳1か月時、5～6分間の胸痛、呼吸困難、全身倦怠感が著明となり入院した。安静加療にて症状は消失した。入院時血圧は160/0 mmHgだったが、エナラプリル投与2時間後で130/0 mmHgまで低下し、エナラプリルの血圧に対する効果を確認した。Holter 24時間心電図で、心拍数上昇時にST低下を認めた。エナラプリルを中止しての採血で、血漿レニン 251 pg/mL(正常

2.4~21.9 pg/ml), 血漿アルドステロン 788.0 pg/mk (正常 29.4~161.5 pg/ml) と両者とも著明な高値を示した。この時点で大動脈弁置換術を考慮したが, 大動脈弁輪径が小さいため発育を待つ方針とした。強い運動を禁止して経過観察した。

運動能の低下や労作時呼吸困難もみられるようになったため, 9歳3カ月時, 第3回目の心カテーテル検査を施行した。左室駆出率が47%に低下していた。ARはSellers分類3度であった(図2)。表1に3回の心カテーテル・アンギオ検査のデータを示した。大動脈弁輪径の発育があり, 9歳6カ月時に大動脈弁置換術目的で入院した。

入院時現症: 身長 135.5 cm (+0.4 SD)。体重 32 kg (+0.3 SD)。血圧 114/0 mmHg。呼吸数 20/分。心拍数 96/分。bounding water-hammer pulse を触知。心音はII音は0.03秒で正常分裂を示した。胸骨右縁第2肋間でLevine III/VIの収縮期雑音と胸骨左縁第3~4肋間でLevine III/VIの拡張早期雑音及び心尖部にLevine II/VIのAustin-Flint雑音を聴取した。肝脾腫はなかった。

入院時検査所見: 末梢血, 電解質, 肝機能・腎機能に異常を認めなかった。胸部エックス線写真では, 心拡大(CTR=55%)を認め左第4弓が突出していたが肺血流は正常範囲であった。心電図は左室肥大パターンを示した。心エコー図では, 左室は著明に拡大し, 左室拡張末期径 63 mm, 左室収縮末期径 38 mm, 左室駆出率 68%であった。大動脈弁尖は肥厚し, 弁尖接合が不良で5 mmの間隙を認め, カラードップラー心エコー図で高度のARを示した。

手術所見・病理所見: 大動脈弁は二尖弁で, 右冠尖と左冠尖が並列関係にあり大きな右冠尖に接合線はなく先天性⁵⁾と考えられた。右冠尖の自由縁は高度に肥厚・退縮していた。左冠尖は比較的正常に近い弁であった(図3)。St. Jude Medical 弁 23 mm による大動脈弁置換術を行った。上行大動脈が拡大していることを確認した。手術は問題なく終了した。病理組織所見では右冠尖自由縁には著明な硝子化がみられ, 左冠尖も右冠尖との付着部で硝子様の肥厚を認めた。特異的な炎症所見はなかった。

術後経過: 術直後から高血圧 168/100 mmHg がみられ薬剤投与により術後5日で正常血圧となった。ニカルジピンは術後24時間, ニトログリセリンは術後48時間使用した。また術後4日からエナラプリル 2.5 mg 朝1回(0.1 mg/kg/日)を開始した。ワルファリン

の投与は術後2日から開始しトロンボテストを25~30%にコントロールした。術後22日で退院した。退院時の心エコーでは, 左室拡張末期径 45 mm, 左室収縮末期径 32 mm, 左室駆出率 66%で, 心機能は良好と考えられた。外来での経過観察中, 起床時頭痛と収縮期高血圧 130~154 mmHg と再び高血圧がみられたため, エナラプリルを継続投与した。術後10カ月で血圧は正常化し頭痛も消失したためエナラプリルを中止した。現在10歳7カ月(術後1年1カ月経過)で, 特に症状はなく運動能も良好である。

考 案

高度ARを示す先天性大動脈二尖弁に対し9歳6カ月時に大動脈弁置換術を行った例を経験した。先天性大動脈二尖弁の頻度は剖検例の1~2%であり, 頻度の高い疾患である⁵⁾。先天性大動脈二尖弁の1/3は合併症として, 大動脈弁狭窄及び逆流, 感染性心内膜炎, 大動脈解離をおこすと報告されている⁶⁾。しかし小児期の大動脈弁は柔らかく, 狭窄・逆流で症状が出るのは40歳ころとされており¹²⁾, 大動脈二尖弁単独で1歳時に高度ARをきたすとは考え難い。先天性大動脈二尖弁の10~30%は感染性心内膜炎をおこし, 感染性心内膜炎罹患例の25%は大動脈二尖弁と報告されている⁶⁾。また大動脈二尖弁の高度弁逆流例の43~60%は感染性心内膜炎が原因となり手術例や剖検例で大動脈弁穿孔の所見が認められる^{7,8)}。

今回我々の報告した例では, ARが高度となったのは1歳時の心外膜炎罹患時に大動脈弁に炎症が波及したことで, 大動脈弁輪拡大による2つの原因が考えられる。心外膜炎罹患時の心エコーで大動脈弁の輝度上昇とARの急激な進行から大動脈弁の炎症は存在したと考えられる。細菌や真菌による感染性心内膜炎でみられる疣贅はなく, いわゆる感染性心内膜炎ではなかった。大動脈弁の病理所見では疣贅や特異炎症所見はみられず, 右冠尖自由縁は著明に肥厚・短縮していた。この所見は感染性心内膜炎の既往のないARでの手術例⁹⁾とは明確には区別ができないと考えられる。8年6カ月にわたる弁逆流の機械的刺激による変化で, 過去の炎症所見の有無は切除された病理組織でも判断できなかった。もう1つの原因として大動脈弁輪の拡大が重要であると思われる。Marfan症候群でみられる大動脈壁自体の異常としてcystic medial necrosisが大動脈二尖弁の上行大動脈でも生じるといわれている¹⁰⁾。手術時に上行大動脈の組織を調べなかったが上行大動脈の拡大は明らかに認められた。cystic medial

necrosis に起因した上行大動脈拡大が生じ、大動脈弁輪の拡大により AR が増強したと考えられた。今までに本例のように心外膜炎を契機に高度 AR を呈した先天性大動脈二尖弁の報告はないが、大動脈二尖弁を経過観察する上で心外膜炎後に AR が増強する例のあることを認識しておくべきと考えた。

高度 AR に対する大動脈弁置換術の時期は非可逆的な左室拡大をきたす前であるが、実際には手術時期を明確にする方法はなく、以下の基準を用いることが多い¹¹⁾:(1) 狭心痛や運動時の呼吸困難の症状のある時;(2) 無症状であっても著明な心拡大(胸部エックス線での心胸郭比が 55% 以上)や左室駆出率 40% 以下または各種負荷テストで症状が誘発される場合である。この基準を用いると、本症例は 6 歳 1 カ月の時点で手術適応となるが、若年者の人工弁置換術には、弁サイズの不一致と再手術が問題となる。St. Jude Medical 弁の場合最小サイズは 21 mm が基準となっており¹²⁾、今回我々の経験した例では内科的治療で経過をみた。しかし心機能の面から考えるとより早期の手術も考慮された。術式としては肺動脈オートグラフトの成長が認められる点と抗凝固療法が不必要である点から Ross 手術¹³⁾や Ross-Konno 手術¹⁴⁾が考えられる。心エコーでは肺動脈弁には狭窄・逆流はみられなかったが、肺動脈弁への炎症の波及の可能性があった点と日本では肺動脈ホモグラフトの入手が困難である点から人工弁置換術を選択した。しかし肺動脈欠損部を有茎自己心膜などを用いて再建する術式なら、本症例にも Ross 手術が施行可能であったかもしれない。また年少児例における肺動脈ホモグラフト使用には、拒絶、変性の問題があり¹⁵⁾Ross 手術の長期予後が明らかになれば、AR の手術年齢はより早期に可能になると思われる。

本症例では、高血圧、頭痛及び嘔吐の症状が 4 歳 2 か月からみられ、エナラプリルを使用した。AR では通常、収縮期血圧は高値であり、高血圧の原因は左室から大動脈への容量負荷のための後負荷ミスマッチと考えられている¹⁶⁾。つまり AR の例では 1 回拍出量が増大しており、急激な高拍出により大血管のコンプライアンスが対応できなくなり、異常に増加した体血管抵抗を示すために高血圧が生じると考えられる。また小児期における無症状の大動脈弁逆流に対し、ACE 阻害剤としてカプトプリルの 1 年間投与により大動脈弁逆流を減少させ、左室容量負荷が軽減すること¹⁷⁾が報告されている。また Reske ら¹⁸⁾は AR の 10 例において、

カプトプリル投与前後でアンギオテンシン I は 240% (120~630%) 有意に増加し、アンギオテンシン II は 5.7~42.6% 有意に低下したと報告しており、AR 例においてレニン・アンギオテンシン系の賦活が推定される。成人の慢性心不全での検討でエナラプリルは、組織レニン・アンギオテンシン系に対する効果として、心筋組織のリモデリングの抑制(心筋保護作用)により予後を改善させる¹⁹⁾と考えられている。以上からエナラプリルは AR 例に対し、よい適応となると考えられた。本症例では 6 歳 1 カ月に測定したレニン、アルドステロンは著明な高値であり、血圧は投与後明らかに低下した。エナラプリル使用により高血圧、運動能の低下及び労作時呼吸困難の心不全に効果があったのは、後負荷を減少させることにより弁逆流が減少し左室容量負荷の減少がみられたためと考えられる。エナラプリル以外で考慮できる薬剤では、血管拡張薬のヒドララジンがある。長期投与で左室容量負荷を減少させることができ有用であるとされている²⁰⁾。また Marfan 症候群では β ブロッカー投与により、上行大動脈の拡大の進行を遅らせることができると報告されている²¹⁾。今回の我々の例でも大動脈壁自体の異常として cystic medial necrosis による上行大動脈の拡大が AR を増強させた要因の 1 つと考えられ、AR 出現早期から β ブロッカーの投与を考慮してもよかったかもしれない。しかし高度 AR に対する内科的治療には限界があり最終的には手術の時期を失わないことが必要であると考えた。

術後経過では高血圧がみられた。本例の術後の高血圧の原因として、AR のみからの高血圧とは考えにくく、また腎疾患や内分泌疾患からの 2 次性高血圧は否定された。父親が高血圧である家族歴を有していることから、独立した高血圧の存在、つまり本態性高血圧を考慮しておく必要があると思われる。今後も定期的な血圧測定が重要であると考えている。

先天性大動脈二尖弁は軽微な心疾患であり、小児期では無症状で通常手術適応とはならないが、心外膜炎を契機に高度大動脈弁逆流をきたすことがあり十分注意して経過観察する必要がある。また小児期に外科的手術も考慮される疾患であることを認識する必要があると考えられた。

本論文の要旨は、第 103 回日本小児科学会学術集会(2000 年、和歌山市)で報告した。

文 献

- 1) Mills D, Ieech G, Davies M, Leatham A: The

- natural history of a non-stenotic bicuspid aortic valve. *Br Heart J* 1978 ; 40 : 951 957
- 2) Bepp S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K : Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 1993 ; 71 : 322 327
 - 3) Hansen D, Schmiegelow K, Jacobsen JR : Bacterial endocarditis in children : Trends in its diagnosis, course, and prognosis. *Pediatr Cardiol* 1992 ; 13 : 198 203
 - 4) Sands MJ Jr, Satz JE, Turner WE Jr, Soloff LA : Pericarditis and perimyocarditis with active mycoplasma pneumoniae infection. *Ann Intern Med* 1977 ; 86 : 544 548
 - 5) Roberts WC : The congenital bicuspid aortic valve : A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1970 ; 26 : 72 83
 - 6) Ward C : Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000 ; 83 : 81 85
 - 7) Roberts WC, Buchbinder NA : Healed left-sided infective endocarditis : Clinicopathologic study of 59 patients. *Am J Cardiol* 1977 ; 40 : 876 888
 - 8) 山口崇之, 金子 博, 今関隆雄, 中原秀樹, 横山基幹, 大島永久, 田辺貞雄, 入江嘉仁 : 先天性大動脈二尖弁の臨床 : とくに Raphe の臨床的意義について . *胸部外科* 1990 ; 43 : 258 264
 - 9) Roberts WC, Morrow AG, McIntosh CL, Jones M, Epstein SE : Congenital bicuspid aortic valve causing severe, pure aortic regurgitation without superimposed infective endocarditis : Analysis of 13 patients requiring aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 1981 ; 47 : 206 209
 - 10) Nistri S, Marin SM, Palisi M, Scognamiglio R, Thiene G : Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valve. *Heart* 1999 ; 82 : 19 22
 - 11) Park MK : *Pediatric Cardiology for Practitioners*, ed 3. St. Louis, Mosby, 1996 ; pp 315 317
 - 12) 阿部正一, 酒井 章, 華山直二, 林 宗博, 大澤幹夫 : St. Jude Medical 弁による若年者の弁置換術と中期遠隔成績 . *日心外会誌* 1996 ; 25 : 36 41
 - 13) Gerosa G, McKay R, Ross DN : Replacement of the aortic valve or root with pulmonary homograft in children. *Ann Thorac Surg* 1991 ; 325 : 424 429
 - 14) Reddy VM, Rajasinghe HA, Teitel DF, Haas GS, Hanley FL : Aortoventriculoplasty with the pulmonary autograft : " The Ross-Konno " procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 ; 111 : 158 167
 - 15) 森田紀代造, 黒澤博身, 坂本吉正, 小柳勝司, 宇野吉雅, 石井信一, 清水昭吾, 多々良彰, 杉山恵子, 井上典宏 : Pulmonary autograft による aortic root replacement(Ross 手術)の中期遠隔成績 . *胸部外科* 2000 ; 53 : 269 274
 - 16) Goforth D, James FW, Kaplan S, Donner R, Mays W : Maximal exercise in children with aortic regurgitation : An adjunct to noninvasive assessment of disease severity. *Am Heart J* 1984 ; 108 : 1306 1311
 - 17) Alehan D, Ozkutlu S : Beneficial effects of 1-year captopril therapy in children with chronic aortic regurgitation who have no symptoms. *Am Heart J* 1998 ; 135 : 598 603
 - 18) Reske SN, Heck I, Kropp J, Mattern H, Ledda R, Knopp R, Winkler C : Captopril mediated decrease of aortic regurgitation. *Br Heart J* 1985 ; 54 : 415 419
 - 19) The SOLVD Investigators : Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 293 302
 - 20) Greenberg B, Massie B, Bristow D, Cheitlin M, Siemenczuk D, Topic N, Wilson RA, Szlachcic J, Thomas D : Long-term vasodilator therapy of chronic aortic insufficiency : A randomized double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Circulation* 1988 ; 78 : 92 103
 - 21) Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE : Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term β -adrenergic blockade in Marfan 's syndrome. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1335 1341

Severe aortic regurgitation after pericarditis in a case with congenital bicuspid aortic valve :
Treatment with long-term enalapril

Masayuki Teraguchi¹⁾, Minako Uraoka¹⁾, Yumiko Ikemoto¹⁾, Shunji Nogi¹⁾, Tomohiko Sumida²⁾,
Hirofumi Fujii²⁾, Hiroji Imamura²⁾ and Yohnosuke Kobayashi¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Kansai Medical University, Osaka, Japan

²⁾Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kansai Medical University, Osaka, Japan

A 9-year-old boy with congenital bicuspid aortic valve required replacement of a 23 mm St. Jude's mechanical valve because of severe aortic regurgitation. An excised aortic valve disclosed congenital bicuspid aortic valve consisting of right-left cusps. The right redundant cusp was markedly thickened and shortened. The causes of progressive aortic regurgitation were thought to be due to inflammation of the aortic valve associated with pericarditis at the age of 1 year and the dilatation of the aortic annulus. There was no inflammatory sign detected in the aortic valve by the microscopic observation. He had severe headache and vomiting due to hypertension at the age of 4 years and was treated with enalapril. His aortic annulus developed to appropriate size for the valve replacement under this medical treatment. It is necessary to know that severe aortic regurgitation would occur after pericarditis in a patient with congenital bicuspid aortic valve.
