

僧帽弁逸脱小児例の転帰

中田 利正

青森県立中央病院小児科

Key words:

mitral valve prolapse, mitral valve regurgitation, outcome, children

Outcomes in Children with Mitral Valve Prolapse

Toshimasa Nakada

Department of Pediatrics, Aomori Prefectural Central Hospital, Aomori, Japan

Background: Although the outcome in children with idiopathic mitral valve prolapse (MVP) is generally excellent, some patients grow to adulthood with moderate to severe mitral valve regurgitation (MR) as imaged by two-dimensional Doppler echocardiogram (2DD).

Methods: A retrospective study was conducted regarding the changes in MR grade in 19 children whose MR grade was evaluated by 2DD both at first diagnosis of MVP and at follow-up evaluation. Furthermore, using the last 2DD, a comparative study was conducted between the children with moderate to severe MR (group A) and those without moderate to severe MR (group B).

Results: The median age at first diagnosis of MVP was 9 years and 3 months (range, 2 years and 1 month-18 years); the median follow-up period was 3 years and 9 months (range, 7 months-14 years and 2 months). Prevalence of moderate to severe MR on the last 2DD was 57% vs 8% ($p=0.038$) between 7 children with moderate to severe MR at first diagnosis of MVP and 12 patients without moderate to severe MR, respectively. The prevalence of moderate to severe MR at first diagnosis of MVP was 80% vs 21% ($p=0.038$) between the patients in groups A and B, respectively.

Conclusion: It is suggested that moderate to severe MR at first diagnosis of MVP could be a predictive factor for poor outcome in children.

要 旨

背景：特発性僧帽弁逸脱(以下、MVP)小児例の予後は一般的に良好とされているが、一部に断層カラードップラー心エコー図(以下、2DD)で中等症以上の僧帽弁閉鎖不全(以下、MR)を成人期まで合併する症例を経験する。

方法：MVP小児例のうち、初診時(MVP診断時)と経過観察時の両方で2DD所見によるMR重症度が判明していた19例についてMRの推移を後方視的に検討した。また、最終経過観察時の2DDで中等症以上のMR残存が認められた症例をA群、認めなかった症例をB群として両者を比較検討した。

結果：MVP診断時年齢は中央値9歳3カ月(2歳1カ月～18歳0カ月)、経過観察期間は中央値3年9カ月(7カ月～14年2カ月)であった。初診時に中等症以上のMRが認められた7例と認められなかった12例の最終経過観察時における中等症以上のMR合併率は57% vs 8% ($p=0.038$)であった。A群とB群の初診時の中等症以上のMR合併率は80% vs 21% ($p=0.038$)であった。

結論：MVP診断時の中等症以上のMRは予後決定因子である可能性が示唆された。

2010年8月30日受付 別刷請求先：〒030-8553 青森市東造道2-1-1

2011年10月11日受理

青森県立中央病院小児科 中田 利正

緒 言

特発性僧帽弁逸脱(以下, MVP)小児例の予後は、一般に良好とされているが^{1,2)}、一部に断層カラードップラー心エコー図(以下, 2DD)で中等症以上の僧帽弁閉鎖不全(以下, MR)を成人期まで合併する症例を経験することがある。このような MVP 小児例の臨床的特徴を知ることがを目的として自験例を検討した。

対象および方法

対象は 1988 年 10 月～2008 年 12 月に当科心臓外来で経験した明らかな基礎心疾患のない MVP 小児例のうち、初診時(MVP 診断時)と経過観察時の両方で 2DD 所見による MR 重症度が判明していた 19 例(男性 5 例, 女性 14 例)とした。対象とした MVP 症例は 2DD にて弁下組織(乳頭筋, 腱索), 弁尖(cleft / 低形成)に明らかな器質的異常を認めない症例とした。

MVP の診断は吉川らの基準³⁾を用いた。対象期間中に吉川らの基準で特発性 MVP と診断されたが、転院, ドロップアウトなどにより経過観察所見がなかった症例が 6 例あり、これらの症例は対象には含まなかった。

先天性心疾患合併例, 川崎病既往例, 術後心疾患例, 明らかな心内膜炎, 心筋炎, 心筋症合併例, Marfan 症候群, QT 延長症候群, Brugada 症候群は除外した。また、初診時に頻拍発作による心不全を来し, MR を合併していた MVP 症例も除外した。

対象となった 19 例の診療録, 検査所見を後方視的

に検討した。

基礎心疾患の評価は、理学所見, 胸部 X 線写真, 標準 12 誘導心電図, 心エコー図により行い、一部の症例には心臓カテーテル検査, 選択的冠動脈造影も施行した。

聴診所見において、第 4 肋間胸骨左縁～心尖部で聴取され、腋下に放散する MR によると考えられる収縮期心雑音を MR 雑音(MRm)とした。

2DD における MR 重症度の定義は四腔断面像において、MR シグナルの到達範囲が左房長軸の左室側 1/3 以内の場合を軽症, 1/3～2/3 を中等症, 2/3～3/3 を重症とした。

MR 重症度別に転帰に関する検討を行った。また、最終経過観察時の 2DD で中等症以上の MR 残存が認められた症例を A 群, 軽症 MR 合併例および MR 非合併例を B 群として両者の臨床所見を比較検討した。

統計学的検討は Fisher の直接確率計算法, Mann-Whitney 検定を適宜用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

19 例の内訳は男性 5 例, 女性 14 例であった。MVP 診断時年齢は中央値 9 歳 3 カ月(2 歳 1 カ月～18 歳 0 カ月), 経過観察期間は中央値 3 年 9 カ月(7 カ月～14 年 2 カ月), 最終経過観察時年齢は中央値 15 歳 2 カ月(7 歳 5 カ月～22 歳 9 カ月)であった。

診断契機の内訳は、学校心臓検診を含めたマスキリングが 12 例, マスキリング以外が 7 例であり, MRm は前者の 4 例/12 例(33%), 後者の 6

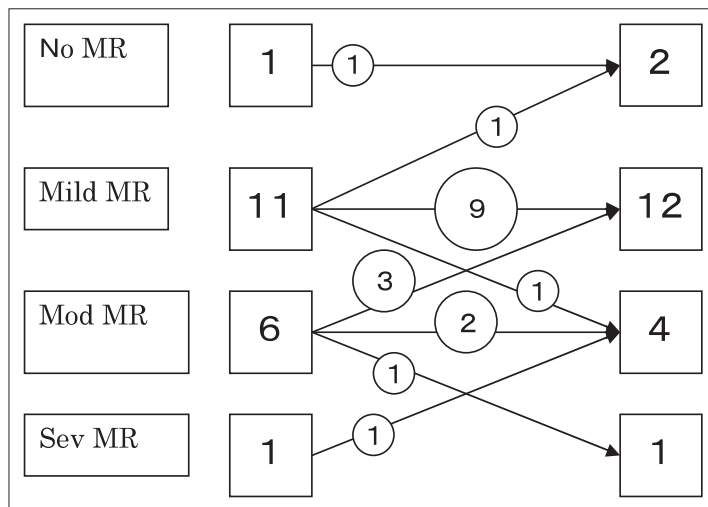


Fig. 1 Changes in MR grade
MR: mitral regurgitation, Mod: moderate, Sev: severe

例 7 例 (86%) に認められ、有所見率は前者で有意 ($p=0.040$) に低かった。前者のうち、8 例は学校心電図検診による心電図異常が診断契機であり、8 例のいずれにおいても MRm は認められなかった。8 例の心電図異常の内訳は、右脚ブロック 4 例、左胸部誘導における T 波異常 2 例、心室期外収縮 1 例、左室および左房肥大が 1 例であった。

心症状は 11 例 / 19 例 (58%) に認められた。内訳 (重複あり) は、胸痛 8 例、動悸 4 例、胸部不快感・苦悶感 2 例、失神 1 例であった。

聴診所見において MRm が聴取されたのは 10 例 (53%) で、2DD で中等症以上の MR が認められた症例の全例で MRm が聴取されていた。収縮中期～後期クリックは 3 例 (16%) に認められたのみであった。

胸部 X 線写真で心拡大が認められた症例はなかった。

心電図所見では、左室肥大が 5 例、左房肥大が 6 例に認められた。

2DD 所見による逸脱弁の内訳は、全例が前尖のみの逸脱であった。5 mm 以上の僧帽弁尖肥厚は 6 例 (32%) に認められた。

初診時 (MVP 診断時) および最終経過観察時 2DD 所見における MR 重症度を Fig. 1 に示した。MR 増悪例

は 2 例のみであった。初診時に MR がなかったかあるいは軽症であった 12 例と、中等症以上の MR が認められた 7 例について、最終経過観察時 2DD における中等症以上の MR 合併率を比較検討すると、1 例 / 12 例 = 8% vs 4 例 / 7 例 = 57% ($p=0.038$) で後者が有意に高率であった。

診断契機がマスキングであった症例とマスキング以外であった症例別に初診時の中等症以上の MR 合併頻度を比較すると、前者 vs 後者 = 3 例 / 12 例 (25%) vs 4 例 / 7 例 (57%), ($p=0.182$), であったが、最終経過観察時では 1 例 / 12 例 (8%) vs 4 例 / 7 例 (57%), で後者が有意 ($p=0.038$) に高率であった。

薬物治療は 3 例に施行されていた。薬剤の内訳としては、マレイン酸エナラプリル、ユビデカレノン、塩酸プロプラノロールがおのおの 1 例に使用されていた。外科治療を受けた症例はなかった。

A 群と B 群の臨床所見の比較検討結果を Table 1 に示した。統計学的に有意差が認められたのは、診断契機、MRm の有無、MVP 診断時の MR 重症度であった。すなわち、A 群ではマスキングを診断契機とする症例が少なく、MRm を有する症例、MVP 診断時の中等症以上の MR 合併例が多かった。A 群のうち、2 例は最終経過観察時年齢が 20 歳以上で、ともに

Table 1 Comparison of clinical findings between groups A and B. Group A includes patients with moderate to severe MR in the last 2DD and group B includes patients excluded from group A

	Group A (n=5)	vs	Group B (n=14)	
Sex (male / female)	1 / 4		4 / 10	n.s.
Age at diagnosis (months)	103 (44-145)*		116 (25-216)*	n.s.
Follow-up period (months)	116 (42-170)*		35.5 (7-165)*	n.s.
Age at last follow-up (month)	199 (149-273)*		179 (89-238)*	n.s.
Diagnostic chances (M/E)	1 / 4		11 / 3	$p=0.038$
Cardiac symptoms (+/-)	3 / 2		8 / 6	n.s.
MRm (+/-)	5 / 0		5 / 9	$p=0.022$
Cardiomegaly on CXF (+/-)	0 / 5		0 / 14	n.s.
LVH, LAH (+/-)	2 / 3		4 / 10	n.s.
2DD findings				
MR at first (\geq mod / \leq mild)	4 / 1		3 / 11	$p=0.038$
A / P, A+P	5 / 0		14 / 0	n.s.
TMV (+/-)	3 / 2		3 / 11	n.s.
Medication (+/-)	1 / 4		2 / 12	n.s.

* The numbers showed median (minimum value ~maximum value).

n.s.: not significant, MR: mitral regurgitation, 2DD: two dimensional color Doppler echocardiography, M: mass screening, E: except mass screening, MRm: mitral regurgitation murmur, CXF: chest X-ray film, LVH: left ventricular hypertrophy, LAH: left atrial hypertrophy, mod: moderate, A: prolapse of anterior leaflet, P: prolapse of posterior leaflet, TMV: thickness of mitral valve

MRm, 僧帽弁尖肥厚を認めた。

考 察

特発性 MVP 小児例では、一部に腱索断裂, MR 進行による心不全増悪, およびこれらによる僧帽弁の外科治療適応例が報告されているが, 予後は一般に良好とされている²⁾。今回の検討でも, MR 増悪例は 19 例中 2 例のみで, MR 増悪による心不全発現例, 僧帽弁に対する外科治療適応例はなく, 転帰は良好であった。

成人の MVP では, 弁病変が進行性の経過をとる症例と, 非進行性の症例があり, 前者の特徴は男性, 後尖逸脱例であること, 後者の特徴は女性, 前尖逸脱例であることが指摘されている⁴⁾。特発性 MVP 小児例の特徴として, 女性, 前尖逸脱例が多いことが指摘されており²⁾, これらの特徴は成人の弁病変非進行例の特徴と一致する。自験例全体でみた場合も女性, 前尖逸脱例, MR 非進行例が多かった。

成人における重症 MR の出現要因として, 加齢, 男性, 後尖逸脱, 僧帽弁肥厚および全収縮期雑音(MRm)の 5 つの因子が指摘されている⁴⁾。特に, 初診時の MR 重症度は成人期 MVP の重要な予後決定因子であり⁵⁾, 中等症以上の MR は心血管イベントによる死亡因子としても重要視されている⁶⁾。

小児期の MVP においてどのような症例が成人期のハイリスク例に移行していくかという点については現時点では明らかとなっていない。また, MVP 小児例における 2DD 所見の経過観察所見も明らかではない。最近の研究で, 小児の孤立性 MR の予後予測因子として初診時の中等症以上の MR が注目されている⁷⁾。今回の検討でも, 初診時に中等症以上の MR を認めた症例において, 最終経過観察時にも同程度の MR の持続傾向が認められた。また, 最終経過観察時に中等症以上の MR を合併していた症例(A 群)では, 初診時に有意に中等症以上の MR が高頻度で認められていた。A 群のうち, 成人期に達した 2 例では成人期 MVP のハイリスク因子である MRm, 僧帽弁尖肥厚が認められており, ともに初診時の MR が中等症以上であった。これらの所見から, 初診時に中等症以上の MR を認める MVP 小児例の一部は, 成人期ハイリスク MVP 例となる可能性が示唆された。

僧帽弁尖肥厚は MVP における重症 MR のリスクファクターとされており, 小児期においても MR 進行のリスクファクターとして注意が必要であることが指摘されている⁸⁾。今回の検討では僧帽弁肥厚は A, B 群間で有意差がなかったものの, A 群は B 群の約 3

倍の有所見率(60% vs 21%)であり, 症例数の増加, 経過観察期間の延長により有意の所見となる可能性があり, 注意すべき所見である。

A, B 群間の比較所見で A 群において診断契機がマスキングであった症例が有意に少なかった。マスキングを診断契機とした 12 例のうち, 7 例は中等症以上の MR と無関係の心電図異常が診断契機となっており, マスキングで発見された MVP 症例においては, 中等度以上の MR を合併した症例の占める比率が低かった。このことが A 群においてマスキングが診断契機であった症例が少なかった一因になったと考えられた。

本研究では 2DD のみによる MVP, MR 重症度診断が行われていることが限界の 1 つとなっている。また, 症例数が少なく, データのばらつきがあり, バイアスの影響を受けていることも限界となっている。経過観察所見のなかった 6 例が除外されていることから, 選択バイアスが入っている。統計学的に有意差がなかったものの, 経過観察期間と MVP 診断時年齢データのばらつきによる転帰への影響も考慮する必要がある。

A 群に最終経過観察時年齢が 20 歳以上であった 2 例が含まれていた。これら 2 例の経過観察期間は 9 年 8 カ月と 14 年 2 カ月であった。経過観察期間が 9 年 8 カ月以上であった他の症例は A 群に 1 例(12 年 11 カ月), B 群に 3 例(10 年 9 カ月, 12 年 10 カ月, 13 年 9 カ月)含まれており, 最終経過観察時年齢が 20 歳以上であった 2 例の経過観察期間に他例と著しい差があったとはいえなかった。

成人例の検討⁴⁾では, 生命予後に影響する腱索断裂の頻度が 30 歳未満の診断時年齢群よりも 40 歳以上の群の方が有意に高かった。15 歳までの小児例を年齢別に検討した報告¹⁾では, 年長例で症状, 不整脈発現頻度が高かったものの, 不整脈は全例が良性で死亡例の記載はなかった。三宅ら²⁾の研究では 0.2 ~ 18.8 歳の MVP 症例を対象として中期予後が検討されているが, 診断時年齢は予後規定因子として記載されていない。これらの点から 2 ~ 18 歳の症例を対象として検討したことは, 現時点では妥当と考えられる。

結 語

MVP 診断時における中等症以上の MR は, MVP 小児例の予後決定因子である可能性が示唆された。

本論文の要旨は第 11 回青森県小児心臓懇話会(2010 年 6

月 26 日, 青森市)および第 46 回日本小児循環器学会(2010 年 7 月 9 日, 浦安市)において発表した。

稿を終えるにあたり, 診療に携わった方々に感謝します。

【参考文献】

- 1) Ohara N, Mikajima T, Takagi J, et al: Mitral valve prolapse in childhood: the incidence and clinical presentations in different age groups. *Acta Paediatr Jpn* 1991; **33**: 467-475
- 2) 三宅俊治, 篠原 徹, 池岡 恵, ほか: 小児期僧帽弁逸脱症の臨床像および中期予後. *日小循誌* 2008; **24**: 26-30
- 3) Yoshikawa J, Kato H, Yanagihara K, et al: Criteria for the diagnosis of prolapsed mitral valve using phonocardiography and echocardiography. *J Cardiogr* 1982; **12**: 773-777
- 4) Fukuda N, Oki T, Iuchi A, et al: Predisposing factors for severe mitral regurgitation in idiopathic mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1995; **76**: 503-507
- 5) 全田直子, 羽田勝征: 僧帽弁逸脱症の考え方. *医学のあゆみ*(別冊, 循環器疾患) 2001; **2**: 678-680
- 6) Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ, et al: Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation* 2002; **106**: 1355-1361
- 7) 斎木宏文, 鄭 輝男, 城戸佐知子, ほか: 小児期孤立性僧帽弁閉鎖不全の臨床経過. *日児誌* 2009; **113**: 1671-1676
- 8) 堀米仁志: 特発性僧帽弁逸脱症の心エコー診断と心血管系 Risk Factor. *日小循誌* 2008; **24**: 31-34