

症例報告

心室中隔欠損を合併し急速に心不全が進行した Marfan 症候群の乳児例

伊藤 裕貴¹⁾, 鈴木 博¹⁾, 渡辺 健一¹⁾, 羽二生 尚訓¹⁾,
星名 哲¹⁾, 白石 修一²⁾, 高橋 昌²⁾, 齋藤 昭彦¹⁾

¹⁾新潟大学医歯学総合病院小児科

²⁾新潟大学医歯学総合病院心臓血管外科

An Infant with Marfan Syndrome and Ventricular Septal Defect and Progressive Heart Failure

Hiroataka Ito¹⁾, Hiroshi Suzuki¹⁾, Kenichi Watanabe¹⁾, Hisanori Haniu¹⁾, Satoshi Hoshina¹⁾,
Shuichi Shiraishi²⁾, Masashi Takahashi²⁾, and Akihiko Saitoh¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Niigata University Medical and Dental Hospital, Niigata, Japan

²⁾Department of Cardiovascular Surgery, Niigata University Medical and Dental Hospital, Niigata, Japan

We describe the case of an infant with Marfan syndrome (MFS) complicated by ventricular septal defect (VSD), who developed rapidly progressive heart failure and reduced cardiac function after surgery. The patient was a 2-month-old girl who was diagnosed with heart failure caused by excessive pulmonary blood flow due to VSD and referred to our hospital. MFS was suspected based on family history and physical findings. Since excessive pulmonary blood flow was accompanied by a decrease in cardiac function, a staged repair was performed. Although the cardiac function decreased immediately after pulmonary artery banding and intracardiac repair, it gradually recovered. At the age of 3 years, lens luxation was found. Since the patient's father had MFS, she met the revised Ghent criteria. MFS may induce cardiac dysfunction. If a patient with congenital heart disease requires therapeutic intervention, attention should be paid to the progression of preoperative heart failure and postoperative management, and follow-up and treatment strategies should be carefully considered.

Keywords: Marfan syndrome, ventricular septal defect, dilated cardiomyopathy, acute heart failure

Marfan 症候群 (MFS) に心室中隔欠損 (VSD) を合併し、急速に心不全が進行し、手術前後で心機能が低下した乳児例を経験した。症例は2か月の女児で、VSD による高肺血流性心不全と診断され、当院を紹介となった。家族歴、身体所見から MFS が疑われた。高肺血流に心機能低下も伴うため、段階的に修復術を施行された。肺動脈絞扼術直後と心内修復術直後にそれぞれ心機能は低下したが、徐々に回復した。3歳時に水晶体脱臼を認め、父が MFS であることから改訂 Ghent 基準を満たした。MFS は潜在的な心機能障害を有する可能性があり、治療介入が必要な先天性心疾患を合併する例では、術前の心不全の進行や術後管理に注意し、慎重な経過観察や治療戦略を考慮すべきである。

緒 言

Marfan 症候群 (MFS) では心合併症が生命予後に

大きく関わる。大動脈弁閉鎖不全 (AR)、僧帽弁閉鎖不全 (MR) などの弁逆流とそれに伴う心不全が広く知られているが、さらに一次的な心筋障害を示唆する

2019年6月20日受付, 2019年11月20日受理

著者連絡先: 〒564-8565 大阪府吹田市岸辺新町6番1号 国立循環器病研究センター 小児循環器内科 伊藤裕貴

doi: 10.9794/jspccs.36.159



Fig. 1 Chest X-ray on 1st admission

報告もある。新生児・乳児期では弁の変性に伴う弁逆流で重症心不全となる新生児 MFS (neonatal Marfan syndrome: nMFS) が予後不良であり問題となる。しかし先天性心疾患を合併し、乳児期に心不全が進行した MFS 報告はみあたらない。

今回、心室中隔欠損 (VSD) を合併し高肺血流の進行と心機能低下を認めたので、段階的に修復術を施行された。それぞれの手術後にも心機能が低下したが、治療により回復した。MFS 乳児例では心不全と周術期の管理に注意が必要と思われたので報告する。

症 例

症例：2 か月 女児

主訴：哺乳不良

家族歴：父が大動脈基部拡大および水晶体偏位を認め、MFS と診断されている。

現病歴：在胎 40 週 0 日、体重 3,242 g、正常経膈分娩で出生した。日齢 3 に心雑音を聴取し、心エコーで VSD と診断された。AR, MR はなかった。生後 1 か月より高肺血流による容量負荷のため利尿剤の内服を開始したが、徐々に哺乳不良、体重増加不良を認めた。生後 2 か月の心エコーで左室拡大に加え収縮力低下も認めたため、当科を紹介され入院した。

入院時現症：身長 59.5 cm (1.3SD)、体重 4,376 g (-1.4SD)、血圧 82/50 mmHg、脈拍 140 回/分、呼吸数 60 回/分、経皮酸素飽和度 97%。

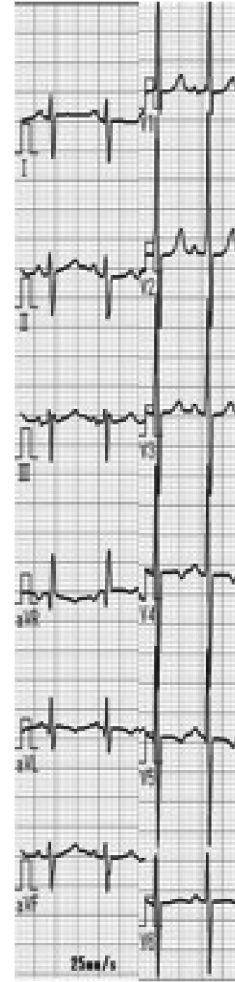


Fig. 2 Electrocardiogram on 1st admission

陥没呼吸を認めた。胸骨左縁第四肋間に Levine 3/6 の収縮期雑音および III 音を聴取した。右季肋部に肝を 2 cm 触知した。軽度の末梢冷感を認めた。眼球陥入、漏斗胸、細長い四肢、指趾を認めた。耳介の変形や関節拘縮はなかった。

検査所見

血液検査：BNP 1569.8 pg/mL

胸部レントゲン：心胸郭比 63%，肺血管陰影の増強を認めた (Fig. 1)。

心電図：左房負荷、両室肥大を認めた (Fig. 2)。

心エコー：左心系の拡大 (左室拡張末期径 29.8 mm (145% of normal)) と収縮能の低下 (左室駆出率 (LVEF) 46%) を認めた。VSD は膜様部欠損で 8.1 × 10.2 mm と大きく、カラードップラーで左右短絡を認め、流速は 0.9 m/s と高度の肺高血圧が示唆された。径 2.8 mm の心房中隔欠損 (ASD) あり、カラードップラーで左右短絡を認めた。軽度の三尖弁逆流を認め

た。AR, MR はなかった。大動脈弁輪の拡大はなかった。

経過

入院6日目に心臓カテーテル検査を施行した (Table 1)。肺動脈圧 67/31 (44) mmHg, 肺体血流比 (Qp/Qs) 3.3, 肺血管抵抗 $3.8 \text{ u}\cdot\text{m}^2$, 左室拡張容積 (LVEDV) 34.4 mL (286% of normal), LVEF 34%, 右室拡張容積 (RVEDV) 29.3 mL (258% of normal), 右室駆出率 (RVEF) 48%と高肺血流による肺高血圧, 左室容量負荷, 左室収縮能低下を認め

Table 1 1st and 2nd cardiac catheter data

	1st	2nd
RA (mmHg)	3	4
mPA (mmHg)	67/31 (44)	23/15 (18)
LA (mmHg)	6	5
aAo (mmHg)	88/47 (61)	86/42 (57)
CI (L/min/m ²)	3.1	3.2
Qp/Qs	3.3	1.8
Rp (units·m ²)	3.8	2.3
LVEDV (% of normal)	286	254
LVEF (%)	34	53
RVEDV (% of normal)	258	228
RVEF (%)	48	57

RA: right atrium, mPA: main pulmonary artery, LA: left atrium, aAo: ascending aorta, CI: cardiac index, Qp/Qs: the ratio of pulmonary to systemic blood flow, Rp: pulmonary vascular resistance, LVEDV: end-diastolic left ventricular volume, LVEF: left ventricular ejection fraction, RVEDV: end-diastolic right ventricular volume, RVEF: right ventricular ejection fraction

た。冠動脈起始異常はなかった。

心室中隔欠損が血行動態悪化の主因と考えられ, 早期の心内修復術を予定した。Fig. 3 に周術期の経過を示す。カテーテル検査後より哺乳量低下, 不機嫌などの心不全症状が悪化し, ドブタミン投与を開始した。入院14日目に哺乳不良, 多呼吸がさらに増悪し, 心エコーで心収縮能が低下し (LVEF 23%), 心不全の悪化と判断した。心内修復術は困難と判断し, 入院15日目に肺動脈絞扼術 (周径: 体重+20mm) を施行した (手術時間: 2時間39分)。術後は高度の左心不全, 低心拍出量症候群を呈した。術後4日に人工呼吸器を離脱, 術後6日に集中治療室を退室した。LVEF 40%前後と心収縮能の低下が続いたため, 慢性心不全の治療として術後17日よりエナラプリルの内服を 0.025 mg/kg/day より開始し, 0.1 mg/kg/day まで漸増した。LVEF は著変なかったが, 心不全症状は徐々に改善した。

生後3か月半, 術後41日に心臓カテーテル検査 (Table 1) を施行した。肺動脈圧 23/15 (18) mmHg, LVEDV 32.1 mL (254% of normal), LVEF 53%, RVEDV 27.2 mL (228% of normal), RVEF 57%, Qp/Qs 1.8 であり, 心内修復術の方針とした。生後5か月時に VSD および ASD 閉鎖を施行した (手術時間: 6時間23分, 体外循環時間: 2時間20分, 心停止時間: 56分)。初回手術と同様に術後は高度の左心不全, 低心拍出量症候群を認めた (Fig. 3)。術後4日に人工呼吸器離脱, 術後12日に集中治療室を退室した。また, 手術と同時に施行した心筋生検では, 心筋細胞の肥大, 心筋細胞間の軽度の線維の増生およ

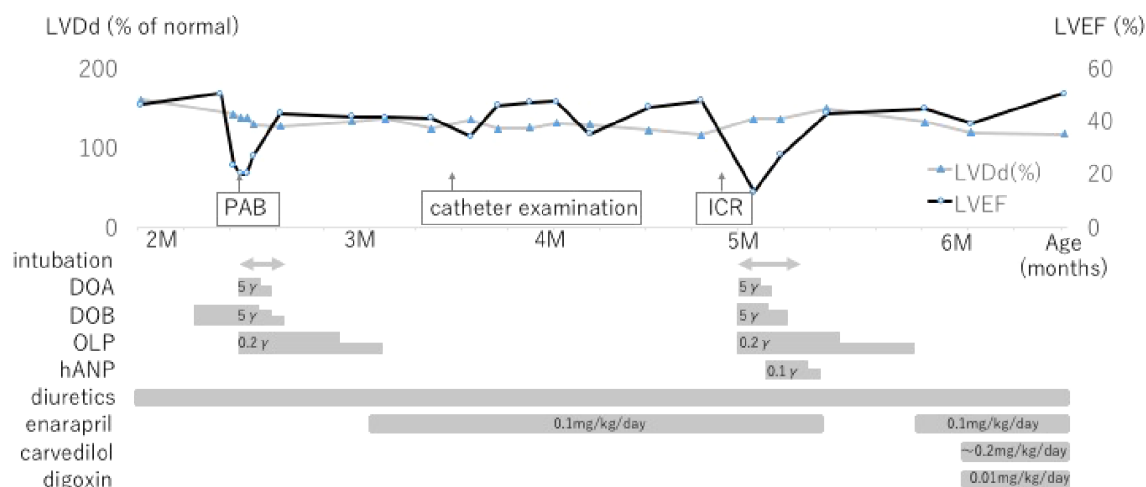


Fig. 3 Clinical course during the acute phase

LVDd: left ventricular end-diastolic diameter, EF: ejection fraction, PAB: pulmonary artery banding, ICR: intracardiac repair, DOA: dopamine, DOB: dobutamine, OLP: olprinone, hANP: human atrial natriuretic peptide

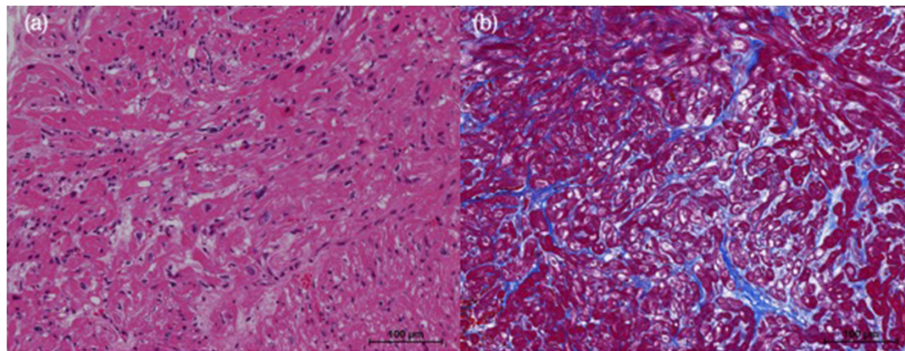


Fig. 4 Microscopic findings

(a) There are anisokaryosis of cardiomyocytes, mild hypertrophy, and disarray (hematoxylin and eosin stain). (b) There is fibrosis of interstitial between cardiomyocytes (Azan stain).

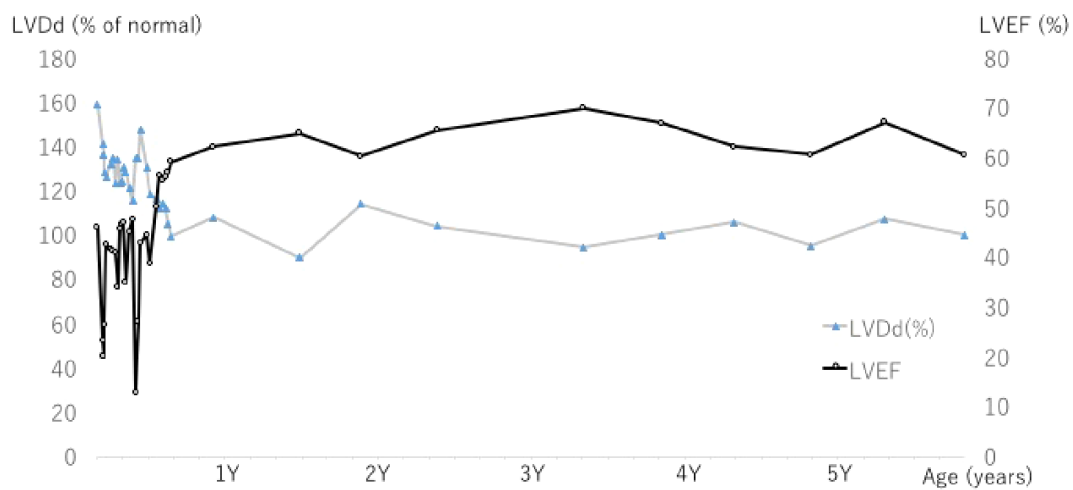


Fig. 5 The range of LVDD and LVEF

LVDD: left ventricular end-diastolic diameter, LVEF: left ventricular ejection fraction

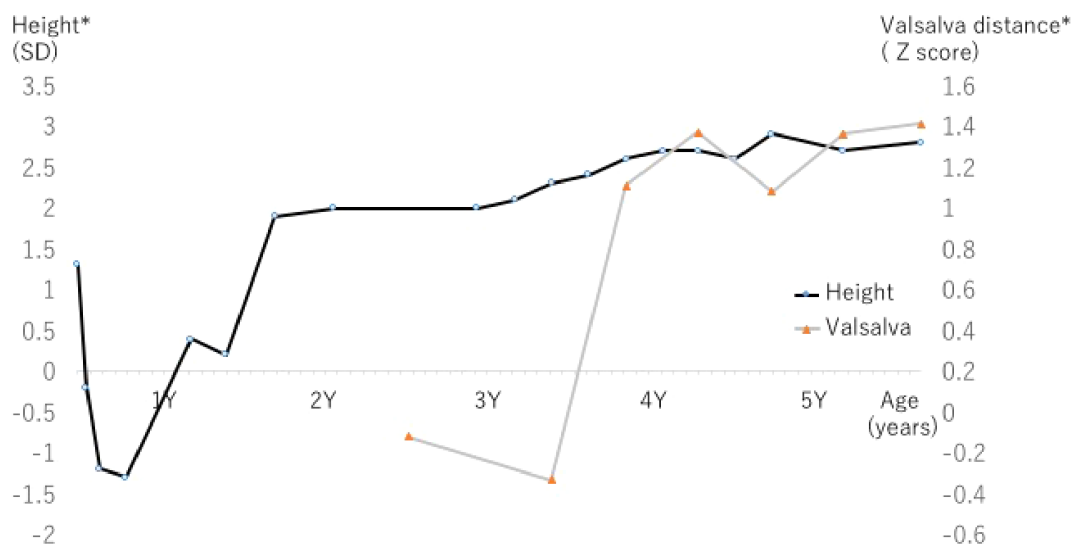


Fig. 6 The change of height and Valsalva distance

* Height was expressed as standard deviation, and Valsalva distance was expressed as Z score.

び配列の乱れを認めたが特異的な所見ではなかった (Fig. 4). 心不全が続くため、術後 27 日よりカルベジロール (0.1 mg/kg/day) とジゴキシン (0.01 mg/kg/day) の投与を開始した。カルベジロールは 0.2 mg/kg/day まで漸増した。LVEF は徐々に改善した。生後 7 か月 (術後 85 日) に退院した。

以降は外来で経過観察されており、経過を Fig. 5 に示す。心機能は術後 2 か月にはほぼ正常化し、以降は 6 歳になった現在まで増悪はない。現在はカルベジロール (0.2 mg/kg/day)、ロサルタン (1 mg/kg/day) の内服を継続している。

身長推移、大動脈 Valsalva 径の推移を Fig. 6 に示す。徐々に高身長が目立つようになり、また 3 歳半ころより徐々に Valsalva の拡大を認めるようになった。心外合併症としては、入院時に眼球陥入、漏斗胸、細長い四肢・指趾が認められたのに加え、3 歳時に水晶体脱臼、側弯を指摘された。水晶体脱臼および MFS の家族歴から改訂 Ghent の診断基準を満たした。家族の同意を得られず、遺伝子検査は施行していない。

考 察

Marfan 症候群 (MFS) は、全身の結合組織に存在する fibrillin-1 をコードする遺伝子 *FBNI* の異常を原因とした常染色体優性の遺伝子疾患である。骨格、目、心臓、大動脈、肺などの多くの臓器に対して様々な程度の障害を起こす症候群である。本症例では遺伝子検査は施行していないが、MFS の家族歴と水晶体脱臼から改訂 Ghent 基準¹⁾ を満たしたので MFS と診断した。

本症例の鑑別診断には先天性拘縮性クモ指症 (CCA) や新生児 MFS (nMFS) が上がる。CCA は、高身長やクモ状指趾など MFS と類似した身体的特徴を持つ。幼少期発症の lethal CCA では VSD, ASD, 大動脈離断症 (IAA) などの先天性心疾患を合併することがある²⁾。しかし、CCA では MFS と異なり出生時より折れ曲がった耳と関節拘縮を認めることが多い一方、水晶体偏位、高度近視、進行性の大動脈基部の拡張を合併することは少ない³⁾。CCA は *FBNI* 遺伝子異常に起因し、遺伝子検査で鑑別する場合もあるが、本症例では臨床所見より否定的と判断した。nMFS は、一般的な MFS (classical Marfan syndrome: cMFS) と同様に *FBNI* 遺伝子の異常による fibrillin-1 の障害によって、弾性線維の形成に障害をきたすと考えられている^{4,5)}。cMFS の遺伝子変異が *FBNI* 遺伝子のほぼ全体に分布しているのとは対

照的に、nMFS の遺伝子変異の報告では *FBNI* 遺伝子の exon24-32 の間の変異が多く、これが cMFS と nMFS との臨床像の違いとなっていると推測されている^{5,6)}。cMFS で同領域に変異を持つこともあり、その場合は重篤な心血管系の合併症の頻度が高いとされている^{4,6,7)}。変異の種類としてミスセンス変異、ナンセンス変異、フレームシフト変異、スプライス異常などが報告されており、ミスセンス変異が最も多いが⁶⁾、変異の種類と臨床症状との関連の報告はない。nMFS に明確な診断基準はないが⁸⁻¹⁰⁾、一般的に nMFS は重篤な房室弁の逆流、肺気腫が特徴的であり、新生児から乳児期より重篤な心肺機能不全を呈し、極めて予後不良であることが多く¹¹⁾、MFS の身体的特徴を持った新生児の症例とは区別すべきとされている^{3,12)}。本症例では VSD を合併して重度の心不全となったが、出生時に有意な弁逆流を認めず、また肺病変も認めていない。現在は水晶体脱臼や大動脈弁輪拡大などの MFS に伴う症状を認めるが、心機能は正常化しており nMFS ではないと判断した。

MFS では僧帽弁の粘液腫様変性や弁輪の拡大による MR や AR が生じやすく、弁逆流の増悪による心不全が広く知られているが、MFS の心筋そのものについても潜在的な障害を示唆した様々な報告がある。収縮障害を示唆する報告としては、3D エコー¹³⁾、MRI¹⁴⁻¹⁶⁾ で評価したものがあつた。その中で MFS 群は対照群と比し LVEF の有意な低下を認めたが、53~57%¹³⁻¹⁶⁾ といずれも軽度であつた。また心エコーの組織ドップラーでの拡張障害を示唆する報告^{13,14,17,18)} もあつた。右心機能について MRI で検討した報告では、左心機能と同様に右心機能の低下を認めたがいずれも軽度^{15,16)} であり、頻度も低かつた¹⁶⁾。さらに N 末端プロ BNP (NT-pro BNP) を 217 人の MFS 患者と正常群で比較した検討¹⁷⁾ では、軽度の上昇 (70.6 ± 74.8 pg/mL vs 58.4 ± 101.1 pg/mL) を認めた。心移植を受けた心不全を有する MFS の患者を検討し、弁逆流とは別に MFS 自体による心筋障害が心不全へ関与したと推察する報告¹⁹⁾ もあつた。外科的治療後の MFS 421 例の心機能を検討した報告²⁰⁾ では 11% に心機能障害があり、3% は術前から、8% は術後より低下が認められた。MFS では術中の心筋虚血に弱い可能性も指摘されている。

fibrillin-1 はトランスフォーミング増殖因子 (TGF- β) の発現に影響を与えるほか、細胞外マトリックスの不可欠な構成成分として存在する。MFS の症状は主に TGF- β のシグナル異常によるとされているが、細胞外マトリックスの構造異常も心機能障害の要因

と考えられている^{17, 21, 22)}。心筋の病理所見の報告は少ないが、重度の心不全を呈し心移植を受けたMFS患者の報告²³⁾では、心筋病理では特異的な所見はなく、本症例と同様の所見であった。

本症例ではVSDによる高肺血流、左心容量負荷の所見があったが、有意な弁逆流はなかった。心筋生検で特異的な所見は得られず、血行動態が正常化した現在では明らかな心機能低下はない。しかし、術前に血行動態のみでは説明が困難な高度の収縮障害を認めたこと、二度の手術後に高度の収縮障害を認めたことから、MFSでは心機能障害が潜在する場合があります、VSDの合併など心負荷がかかった際や周術期において、心機能障害の増悪因子となる可能性が考えられる。

MFSに先天性心疾患を合併することは稀であるが、VSD²⁴⁻²⁸⁾、大動脈縮窄²⁹⁾、肺動脈弁欠損³⁰⁾、右胸心³¹⁾などの合併の報告がある。生後4か月で心不全症状が顕在化したVSDに対し心内修復術が施行されたMFS症例²⁵⁾では、高肺血流性心不全および高度の肺高血圧であったが、術前、術後ともに心機能低下はなく、本症例の経過とは異なった。この症例の詳細な血行動態評価は不明だが、本症例との違いは、VSDによる心負荷の程度やMFSに起因する心筋障害の程度の違いによるものかもしれない。

結 論

MFSにVSDを合併し高度の心機能障害が生じたが、段階的に外科治療を行い合併症なく改善した例を経験した。

MFSは心機能障害を潜在的に有する例がある。先天性心疾患の合併など心負荷がかかった際は、心不全が進行しやすく、また外科侵襲に影響を受けやすいことを念頭に置き、慎重な経過観察や治療戦略を考慮すべきである。

謝 辞

本稿を作成するにあたり、本症例の病理所見について御指導を頂いた新潟大学医学部臨床病理学分野、高村佳緒里先生に深謝いたします。

利益相反

日本小児循環器学会が定める利益相反(COI)はありません。

著者の貢献度

伊藤裕貴(実施, データ収集, 論文原稿作成), 鈴木博(実施,

研究結果発表決定), 渡辺健一(実施), 羽二生尚訓(実施), 星名哲(実施), 白石修一(実施), 高橋昌(実施), 齋藤昭彦(研究結果発表決定)

引用文献

- 1) Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; **47**: 476-485
- 2) Wang M, Clericuzio CL, Godfrey M: Familial occurrence of typical and severe lethal congenital contractural arachnodactyly caused by missplicing of exon 34 of fibrillin-2. *Am J Hum Genet* 1996; **59**: 1027-1034
- 3) Booms P, Cislér J, Mathews KR, et al: Novel exon skipping mutation in the fibrillin-1 gene: Two 'hot spots' for the neonatal Marfan syndrome. *Clin Genet* 1999; **55**: 110-117
- 4) Tiecke F, Katzke S, Booms P, et al: Classic, atypically severe and neonatal Marfan syndrome: Twelve mutations and genotype-phenotype correlations in FBN1 exons 24-40. *Eur J Hum Genet* 2001; **9**: 13-21
- 5) Gavilan C, Herraiz I, Granados MA, et al: Prenatal diagnosis of neonatal Marfan syndrome. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 610-613
- 6) 森崎裕子, 森崎隆幸: Marfan 症候群—遺伝子変異・治療法についての最近の知見. *日小児循環器会誌* 2009; **25**: 594-599
- 7) Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, et al: Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007; **81**: 454-466
- 8) Morse RP, Rockenmacher S, Pyeritz RE, et al: Diagnosis and management of infantile marfan syndrome. *Pediatrics* 1990; **86**: 888-895
- 9) Edwards RH: Congenital Marfan syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975; **11**: 329-331
- 10) Gross DM, Robinson LK, Smith LT, et al: Severe perinatal Marfan syndrome. *Pediatrics* 1989; **84**: 83-89
- 11) 岩朝 徹: Neonatal Marfan syndrome と infantile severe Marfan Syndrome. *日小児循環器会誌* 2014; **30**: 78-79
- 12) Hennekam RC: Severe infantile Marfan syndrome versus neonatal Marfan syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; **139**: 1
- 13) Abd El Rahman M, Haase D, Rentzsch A, et al: Left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic Marfan syndrome patients is related to the severity of gene mutation: Insights from the novel three dimensional speckle tracking echocardiography. *PLoS One* 2015; **10**: e0124112
- 14) De Backer JE, Devos D, Segers P, et al: Primary impairment of left ventricular function in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2006; **112**: 353-358
- 15) de Witte P, Aalberts JJ, Radonic T, et al: Intrinsic biventricular dysfunction in Marfan syndrome. *Heart* 2011; **24**: 2063-2068
- 16) Alpendurada F, Wong J, Kiotsekoglou A, et al: Evidence for Marfan cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010; **12**: 1085-1091
- 17) Gehle P, Robinson PN, Heinzel F, et al: NT-proBNP and diastolic left ventricular function in patients with Marfan syndrome. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2016; **12**: 15-20

- 18) Savolainen A, Nisula L, Keto P, et al: Left ventricular function in children with the Marfan syndrome. *Eur Heart J* 1994; **15**: 625–630
- 19) Knosalla C, Weng YG, Hammerschmidt R, et al: Othotopic heart transplantation in patients with Marfan syndrome. *Ann Thorac Surg* 2007; **83**: 1691–1695
- 20) Hetzer R, Siegel G, Delmo Walter EM: Cardiomyopathy in Marfan syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; **49**: 561–567, discussion, 567–568
- 21) Cook JR, Carta L, Benard L, et al: Consortium: Abnormal muscle mechanosignaling triggers cardiomyopathy in mice with Marfan syndrome. *J Clin Invest* 2014; **124**: 1329–1339
- 22) Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, et al: Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003; **33**: 407–411
- 23) 伊藤愛剛, 柴 信行, 小丸達也: 心臓移植を施行した Marfan 症候群の 1 例. *心臓* 2006; **38**: 958–963
- 24) Roberts WC, Honig HS: The spectrum of cardiovascular disease in the Marfan syndrome: A clinico-morphologic study of 18 necropsy patients and comparison to 151 previously reported necropsy patients. *Am Heart J* 1982; **104**: 115–135
- 25) Rozendaal L, Blom NA, Hilhorst-Hofstee Y, et al: Dilation of the great arteries in an infant with Marfan syndrome and ventricular septal defect. *Case Rep Med* 2011; **4**: 172109
- 26) Nathan D, Kraus J, Deutsch V, et al: Dilatation of the aorta and pulmonary artery with aortic and pulmonary insufficiency in the presence of a ventricular septal defect and infundibular pulmonic stenosis: Report of a case of forme fruste of the Marfan syndrome. *Dis Chest* 1966; **50**: 199–205
- 27) Yajnik VH, Kshatriya PK, Vaidya MH, et al: Marfan's syndrome, ventricular septal defect and basilar impression in one patient. *J Indian Med Assoc* 1975; **64**: 242–244
- 28) Bilgrami NL, Tewari SG, Aslam M, et al: Marfan syndrome with microcornea, aphakia and ventricular septal defect: Case report. *Indian Heart J* 1981; **33**: 78–80
- 29) Headley RN, Carpenter HM, Sawyer CG: Unusual features of Marfan's syndrome including two postmortem studies. *Am J Cardiol* 1963; **11**: 259–266
- 30) Childers RW, Mccrea PC: Absence of the pulmonary valve: A case occurring in the Marfan syndrome. *Circulation* 1964; **29**: 598–603
- 31) Metelka R, Dusek J, Vomacka J: Dextrocardia and Marfan's syndrome. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 1992; **133**: 43–45